

# 發明專利說明書 200533666

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：93109096

※ 申請日期：93.4.1.

※IPC 分類：C07D<sup>413/14, 417/14</sup>

壹、發明名稱：(中文/英文)

化學化合物

CHEMICAL COMPOUNDS

C07F<sup>7/14, 9/547</sup>

A61K<sup>31/422, 31/4427</sup>

A61F<sup>31/04</sup>

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞典商阿斯特捷利康公司

ASTRAZENECA AB

代表人：(中文/英文)

凱文 比爾

BILL, KEVIN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞典賽得特來 SE-15185

SE-151 85 SODERTALJE, SWEDEN

國 籍：(中文/英文)

瑞典 SWEDEN

參、發明人：(共 5 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 丹尼爾 羅柏特 卡肯基  
CARCANAGUE, DANIEL ROBERT
2. 麥可 巴里 葛雷斯克  
GRAVESTOCK, MICHAEL BARRY
3. 席拉 愛林 豪克  
HAUCK, SHEILA IRENE
4. 湯瑪斯 彼德 威柏  
WEBER, THOMAS PETER
5. 尼爾 詹姆斯 海爾  
HALES, NEIL JAMES

住居所地址：(中文/英文)

- 1-4 均為 美國麻州瓦薩市蓋特豪斯路 35 號  
35 GATEHOUSE DRIVE, WALTHAM, MA 02451, U.S.A.
5. 英國夏開郡麥可菲爾德市愛得利園區  
ALDERLEY PARK, MACCLESFIELD, CHESHIRE SK10 4TG,  
ENGLAND

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.
2. 英國 UNITED KINGDOM
3. 美國 U.S.A.
4. 德國 GERMANY
5. 英國 UNITED KINGDOM

**肆、聲明事項：**

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項☐第一款但書或☐第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

☐ 本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：

- |           |            |                  |
|-----------|------------|------------------|
| 1. 英國     | 2002/11/28 | 0227702.8        |
| 2. 英國     | 2003/03/01 | 0304725.5        |
| 3. 英國     | 2003/08/08 | 0318608.7        |
| 4. 專利合作條約 | 2003/11/24 | PCT/GB2003/05087 |
| 5.        |            |                  |

☐ 主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

- 1.
- 2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

## 玖、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於抗生素化合物，且特別是含有經取代之嘧啶酮及／或異嘧啶啉環之抗生素化合物。本發明進一步關於其製備方法，可用於其製備之中間物，其作為治療劑之用途，及含有彼等之醫藥組合物。

### 【先前技術】

國際微生物學團體持續表達嚴重關切，抗生素抗藥性之發展可造成目前可取得抗細菌劑將無法用以抵抗之菌種。一般而言，細菌病原可被分類為無論是革蘭陽性或革蘭陰性病原。具有抵抗革蘭陽性與革蘭陰性病原兩者之有效活性之抗生素化合物，一般被認為具有廣效活性。本發明化合物被認為會有效抵抗革蘭陽性與某些革蘭陰性病原兩者。

革蘭陽性病原，例如葡萄球菌屬、腸球菌屬、鏈球菌屬及分枝桿菌屬，是特別重要的，因為抗藥性菌種之發展一旦經建立，即難以治療且亦難以自醫院環境根除。此種菌種之實例為二甲氧基苯青黴素抗藥性葡萄球菌屬(MRSA)、二甲氧基苯青黴素抗藥性凝聚酶陰性葡萄球菌屬(MRCNS)、青黴素抗藥性肺炎鏈球菌及多重抗藥性屎腸球菌。

治療此種抗藥性革蘭陽性病原之主要臨床上有效抗生素，係為萬古黴素。萬古黴素為糖肽，且係與各種毒性有關聯，包括毒腎性。再者，且最重要的是，亦正顯現對於萬古黴素及其他糖肽之抗細菌劑抗藥性。此抗藥性正以穩定速率增加，使得此等藥劑在治療革蘭陽性病原上越來越不有



效。目前亦有針對一些藥劑之漸增抗藥性顯現，譬如用於治療上呼吸道感染之 $\beta$ -內醯胺類、喹啉酮類及大環內酯類，亦因某些革蘭陰性菌種造成，包括流感嗜血菌與黏膜莫拉氏菌。

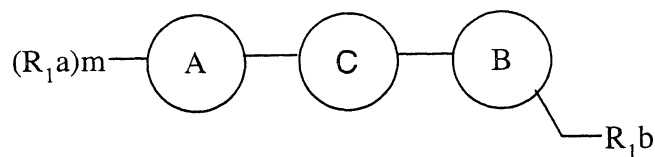
某些含有嘮唑啉酮環之抗細菌化合物已被描述於此項技藝中（例如 Walter A. Gregory 等人，在 J. Med. Chem. 1990, 33, 2569-2578 與 1989, 32 (8), 1673-81 中；Chung-Ho Park 等人，在 J. Med. Chem. 1992, 35, 1156-1165 中）。對已知抗細菌劑之細菌抗藥性可例如以下述方式發展，(i) 細菌中活性結合位置之開發，使得先前活性藥效基團較不有效或多餘，及 / 或 (ii) 以化學方式使特定藥效基團失活之方式之開發，及 / 或 (iii) 排出途徑之開發。因此，對於發現具有有利藥理學作用形態之新穎抗細菌劑，特別是含有新穎更有效藥效基團之化合物，仍存有現行之需要。

吾人已發現一種含有兩個經取代之嘮唑啉酮及 / 或異嘮唑啉環之雙芳基抗生素化合物，其具有有用之活性，抵抗革蘭陽性病原，包括 MRSA 與 MRCNS，且特別是抵抗對萬古黴素及 / 或林尼內酯 (linezolid) 顯示抗藥性之各種菌種，及抵抗對胺基糖苷類與臨床上使用之 $\beta$ -內醯胺兩者具抗藥性之屎腸球菌種，以及苛求性革蘭陰性菌種，譬如流感嗜血菌、黏膜莫拉氏菌、黴漿菌屬及衣原體屬菌種。本發明化合物含有兩個能夠充作藥效基團之基團。此兩個基團可獨立在藥效基團結合位置處結合，其中該位置可為類似或不同，其中類似或不同位置可在單一生物體內同時或非同時地被

佔據，或其中不同結合模式對類似或不同位置之相對重要性，可在不同種屬之兩種生物體之間改變。或者，此等基團之一可在藥效基團結合位置處結合，同時另一個基團實現作用機制中之不同角色。

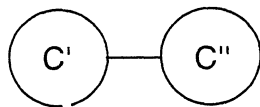
### 【發明內容】

因此，本發明係提供式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，

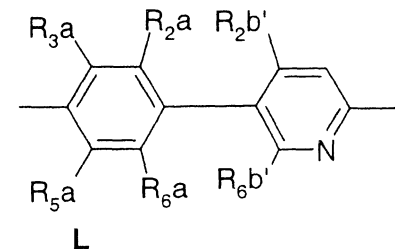
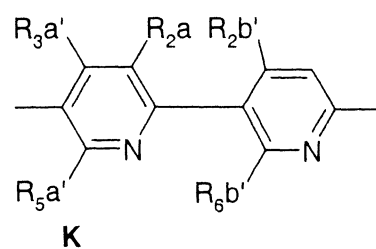
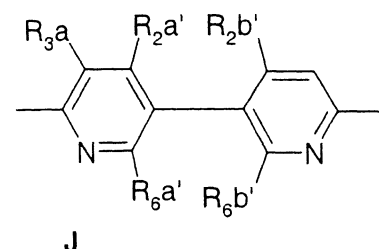
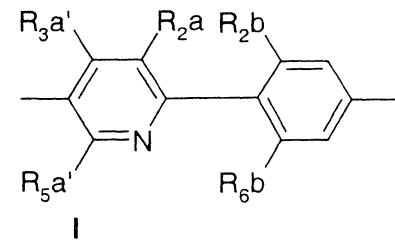
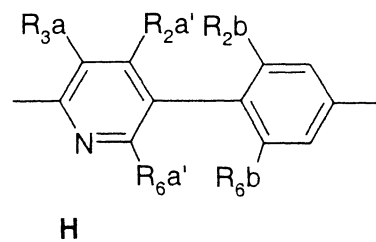
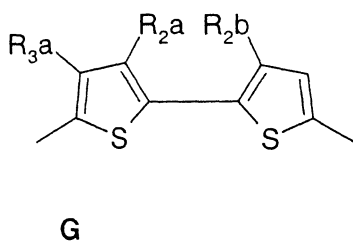
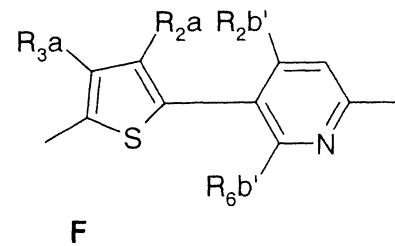
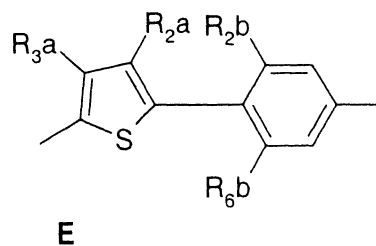
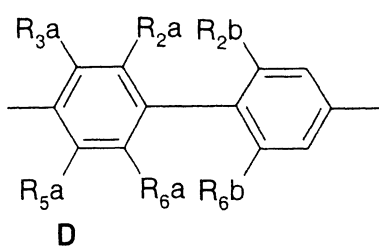


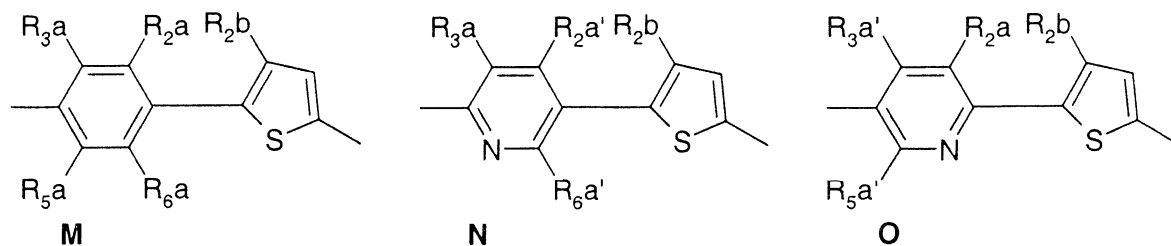
(I)

其中，在(I)中，C為聯芳基C'-C''



其中C'與C''係獨立為芳基或雜芳基環，以致基團C係以下文基團D至O中之任一個表示：

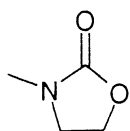




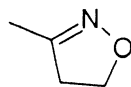
其中基團 D 至 O 係以所示之取向 [(A-C') 與 (C''-B)] 連接至環 A 與 B；

其中 A 與 B 係獨立選自

i)



ii)



與

其中 A 係如 (I) 中所示，經由 3- 位置連接至基團 C 之環 C'，且係如 (I) 中所示，在 4 與 5 位置處，獨立被一或多個取代基  $-(R_1a)_m$  取代；且其中 B 係如 (I) 中所示，經由 3- 位置連接至基團 C 之環 C''，且係如 (I) 中所示，在 5 位置處，獨立被取代基  $-CH_2-R_1b$  取代； $R_2b$  與  $R_6b$  係獨立選自 H、F、Cl、OMe、Me、Et 及  $CF_3$ ，以及另外為 SMe；

$R_2b'$  與  $R_6b'$  係獨立選自 H、OMe、Me、Et 及  $CF_3$ ；

$R_2a$  與  $R_6a$  係獨立選自 H、Br；F、Cl、OMe、SMe；Me、Et 及  $CF_3$ ；

$R_2a'$  與  $R_6a'$  係獨立選自 H、OMe、SMe；Me、Et 及  $CF_3$ ；

$R_3a$  與  $R_5a$  係獨立選自 H、(1-4C)烷基、Br、F、Cl、OH、(1-4C)烷氧基、 $-S(O)_n(1-4C)$ 烷基 (其中  $n=0$ 、1 或 2)、胺基、(1-4C)羰基胺基-、硝基、氰基、 $-CHO$ 、 $-CO(1-4C)$ 烷基、 $-CONH_2$  及  $-CONH(1-4C)$ 烷基；

$R_3a'$ 、 $R_5a'$  係獨立選自 H、(1-4C)烷基、OH、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷硫基、胺基、(1-4C)烷羰基胺基-、硝基、氰基、-CHO、-CO(1-4C)烷基、-CONH<sub>2</sub> 及 -CONH(1-4C)烷基；

其中  $R_3a$ 、 $R_5a$ 、 $R_3a'$ 、 $R_5a'$  之一，與環 A 位置 4 之取代基  $R_1a$  及環 A 與 C' 一起採用，可形成 5-7 員環；

其中任何 (1-4C)烷基可視情況被 F、OH、(1-4C)烷氧基、-S(O)<sub>n</sub>(1-4C)烷基 (其中  $n=0$ 、1 或 2) 或氰基取代；

其中當環 C' 為吡啶環時 (意即，當基團 C 為基團 H、I、J、K、N 或 O 時)，環氮可視情況被氧化成 N-氧化物；

$R_1a$  係獨立選自下文  $R_1a1$  至  $R_1a5$ ：

$R_1a1$ ：AR1, AR2, AR2a, AR2b, AR3, AR3a, AR3b, AR4, AR4a, CY1, CY2；

$R_1a2$ ：氰基、羧基、(1-4C)烷氧羰基、-C(=W)NR<sub>v</sub>R<sub>w</sub> [其中 W 為 O 或 S，R<sub>v</sub> 與 R<sub>w</sub> 係獨立為 H 或 (1-4C)烷基，且其中 R<sub>v</sub> 與 R<sub>w</sub> 和其所連接之鹽胺或硫鹽胺氮一起採用，可形成 5-7 員環，視情況被另一個選自 N、O、S(O)<sub>n</sub> 之雜原子替代經如此形成環之 1 個碳原子；其中當該環為六氫吡啶環時，該環可視情況在其他氮上被選自 (1-4C)烷基、(3-6C)環烷基、(1-4C)烷鹽基、-COO(1-4C)烷基、-S(O)<sub>n</sub>(1-4C)烷基 (其中  $n=1$  或 2)、-COOAR1、-CS(1-4C)烷基) 及 -C(=S)O(1-4C)烷基之基團取代；其中任何 (1-4C)烷基、(1-4C)烷鹽基及 (3-6C)環烷基取代基，本身可被氰基、羥基或鹵基取代，其條件是此種取代基不會在鄰近六氫吡啶環之氮原子之碳上]、乙烯基、2-(1-4C)烷基乙烯基、2-氰基乙烯基、2-氰基-2-((1-4C)烷基)乙烯基、2-硝基乙烯基、2-硝基-2-((1-4C)烷基)乙烯基、2-((1-4C)烷胺基羰基)乙烯基、2-((1-4C)

烷氧羰基)乙烯基、2-(AR1)乙烯基、2-(AR2)乙烯基、2-(AR2a)乙烯基；

R<sub>1</sub> a3 : (1-10C)烷基

{視情況被一或多個基團取代(包括孿二取代)，各獨立選自羥基、(1-10C)烷氧基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷氧基、磷鹽基[-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>及其單-與二-(1-4C)烷氧基衍生物]、亞磷鹽基[-O-P(OH)<sub>2</sub>及其單-與二-(1-4C)烷氧基衍生物]及胺基；及/或視情況被一個基團取代，取代基選自羧基、膦酸酯[膦酸基、-P(O)(OH)<sub>2</sub>及其單-與二-(1-4C)烷氧基衍生物]、次膦酸酯[-P(OH)<sub>2</sub>及其單-與二-(1-4C)烷氧基衍生物]、氰基、鹵基、三氟甲基、(1-4C)烷氧羰基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧羰基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧羰基、(1-4C)烷胺基、二((1-4C)烷基)胺基、(1-6C)烷鹽胺基-、(1-4C)烷氧羰基胺基-、N-(1-4C)烷基-N-(1-6C)烷鹽胺基-、-C(=W)NR<sub>v</sub>R<sub>w</sub>[其中W為O或S，R<sub>v</sub>與R<sub>w</sub>係獨立為H或(1-4C)烷基，且其中R<sub>v</sub>與R<sub>w</sub>和彼等所連接之鹽胺或硫鹽胺氮一起採用，可形成5-7員環，視情況被另一個選自N、O、S(O)<sub>n</sub>之雜原子替代經如此形成環之1個碳原子；其中當該環為六氫吡咩環時，該環可視情況在其他氮上被基團取代，取代基選自(1-4C)烷基、(3-6C)環烷基、(1-4C)烷鹽基、-COO(1-4C)烷基、-S(O)<sub>n</sub>(1-4C)烷基(其中n=1或2)、-COOAR<sub>1</sub>、-CS(1-4C)烷基及-C(=S)O(1-4C)烷基]、(=NOR<sub>v</sub>)，其中R<sub>v</sub>係如前文定義，(1-4C)烷基S(O)<sub>p</sub>NH-、(1-4C)烷基S(O)<sub>p</sub>-((1-4C)烷基)N-、氟基(1-4C)烷基S(O)<sub>p</sub>NH-、氟基(1-4C)烷基S(O)<sub>p</sub>-((1-4C)烷基)N-、

(1-4C)烷基 S(O)<sub>q</sub>-、CY1、CY2、AR1、AR2、AR3、AR1-O-、AR2-O-、AR3-O-、AR1-S(O)<sub>q</sub>-、AR2-S(O)<sub>q</sub>-、AR3-S(O)<sub>q</sub>-、AR1-NH-、AR2-NH-、AR3-NH- (p 為 1 或 2，且 q 為 0、1 或 2)，以及含 AR2 與 AR3 基團之 AR2a、AR2b、AR3a 及 AR3b 變型，及另外為 (1-6C)烷 醯 氧 基 (1-4C)烷 氧 基、羧 基 (1-4C)烷 氧 基、鹵 基 (1-4C)烷 氧 基、二 鹵 基 (1-4C)烷 氧 基、三 鹵 基 (1-4C)烷 氧 基、嗎 福 啉 基-乙 氧 基、(N'-甲 基)六 氫 吡 咩 基-乙 氧 基、2-, 3- 或 4-吡 啶 基 (1-6C)烷 氧 基、N-甲 基(咪 唑 -2 或 3-基)(1-4C)烷 氧 基、咪 唑 -1-基 (1-6C)烷 氧 基}；其 中 存 在 於 R<sub>1</sub> a3 上 之 任 何 取 代 基 中 之 任 何 (1-4C)烷 基、(1-4C)烷 醯 基 及 (3-6C)環 烷 基，本 身 可 被 一 或 兩 個 基 團 取 代，取 代 基 選 自 氫 基、羥 基、鹵 基、胺 基、(1-4C)烷 胺 基 及 二 (1-4C)烷 胺 基，其 條 件 是，此 種 取 代 基 若 存 在 時，不 在 鄰 近 雜 原 子 之 碳 上；

R<sub>1</sub>a4: R<sup>14</sup>C(O)O(1-6C)烷基 [其中 R<sup>14</sup> 為 AR1、AR2、AR2a、AR2b、(1-4C)烷胺基或(1-10C)烷基 {視情況如關於(R<sub>1</sub>a3)之定義經取代}，或者，R<sup>14</sup> 為苄氧基-(1-4C)烷基、萘基甲基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基、咪唑-1-基(1-6C)烷氧基-(1-4C)烷基、嗎福啉基-乙氧基(1-4C)烷基、(N'-甲基)六氫吡啶基-乙氧基(1-4C)烷基、2-, 3-或4-吡啶基(1-6C)烷氧基(1-4C)烷基、2-, 3-或4-吡啶基(1-6C)烷基(1-4C)烷基、2-, 3-或4-吡啶基(1-6C)烷基磺鹽基(1-4C)烷基或N-

甲基(咪唑-2或3-基)(1-4C)烷氧基(1-4C)烷基]；

$R_{1a5}$ ：F、Cl、羥基、巯基、(1-4C)烷基  $S(O)_p$ - ( $p=0$ 、1或2)、  
 $-OSO_2(1-4C)$ 烷基、 $-NR_{12}R_{13}$ 、 $-O(1-4C)$ 烷鹽基、 $-OR_{1a3}$ ；

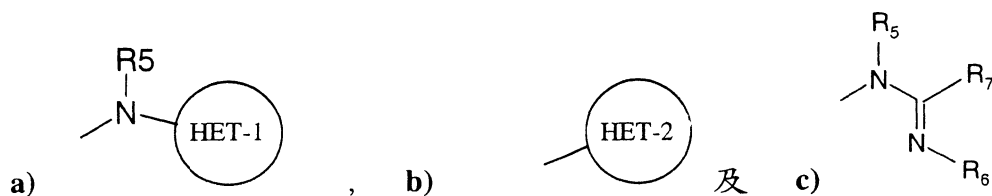
$m$  為 0、1 或 2；

其中均在環 A 之 4 或 5 位置處之兩個取代基  $R_{1a}$ ，一起採用可形成 5 至 7 員螺環；

其中在環 A 之 4 與 5 位置處之兩個取代基  $R_{1a}$ ，一起採用可形成 5 至 7 員稠合環；

其條件是，若  $(R_{1a})_m$  為環 A 之 5 位置處之單一取代基  $R_{1a}$ ，則  $R_{1a}$  不為  $-CH_2X$ ，其中 X 係選自  $R_{1b}$ ；

$R_{1b}$  係獨立選自羥基、 $-OSi$ (三-(1-6C)烷基)(其中 3 個 (1-6C) 烷基係獨立選自所有可能之 (1-6C) 烷基)、 $-NR_5C(=W)R_4$ 、 $-OC(=O)R_4$ ，



其中 W 為 O 或 S；

其條件是，若基團 C 為基團 H 或基團 I，且若取代基  $R_{2b}$  與  $R_{6b}$  之一為 H，而另一個為 F，及若所有取代基  $R_{2a}$ ,  $R_{6a}$ ,  $R_{2a'}$ ,  $R_{6a'}$ ,  $R_{3a}$ ,  $R_{5a}$ ,  $R_{3a'}$ ,  $R_{5a'}$  於各存在處均為 H，則  $R_{1b}$  不為  $-NHC(=O)Me$ ；

$R_4$  係選自氫、胺基、(1-8C)烷基、 $-NHR_{12}$ 、 $-N(R_{12})(R_{13})$ 、 $-OR_{12}$  或  $-SR_{12}$ 、(2-4C)烯基、(1-8C)烷基芳基、單-, 二-, 三- 及全- 鹵基 (1-8C) 烷基、 $-(CH_2)_p(3-6C)$ 環烷基及  $-(CH_2)_p(3-6C)$ 環烯基，其中  $p$  為 0、1 或 2，及另外為 (2-6C) 烷基 (被 1、2 或 3 個獨立選自甲基、氯基、溴基、氟基、甲氧基、甲硫基、疊氮基及氰基

之取代基取代)，及甲基(被1、2或3個獨立選自甲基、氯基、溴基、氟基、甲氧基、甲硫基、羥基、苄氧基、乙炔基、(1-4C)烷氧羰基、疊氮基及氰基之取代基取代)；

$R_5$ 係選自氫、(3-6C)環烷基、苯基氧基羰基、第三-丁氧羰基、苄基氧基羰基、苄氧羰基、(1-6C)烷基(視情況被氰基或(1-4C)烷氧羰基取代)、 $-\text{CO}_2 R_8$ 、 $-\text{C}(=\text{O})R_8$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}_8$ 、 $-\text{C}(=\text{S})R_8$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}_9)(\text{OR}_{10})$ 及 $-\text{SO}_2 R_{11}$ ，其中 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 及 $R_{11}$ 均如下文定義；

HET-1係選自BET-1A與HET-1B，其中：

HET-1A為C-連結之5-員雜芳基環，含有2至4個獨立選自N、O及S之雜原子；該環係視情況在C原子上被酮基或硫酮基取代；及/或該環係視情況在任何可採用之C原子上被一或兩個選自如後文定義之RT取代基及/或在可採用之氮原子上(其條件是該環不會因而被四級化)被(1-4C)烷基取代；

HET-1B為C-連結之6-員雜芳基環，含有2或3個氮雜原子，該環係視情況在C原子上被酮基或硫酮基取代；及/或該環係視情況在任何可採用之C原子上被一、二或三個選自如後文定義之RT取代基，及/或在可採用之氮原子上(其條件是該環不會因而被四級化)被(1-4C)烷基取代；

HET-2係選自HET-2A與HET-2B，其中

HET-2A為N-連結之5-員完全或部份不飽和雜環，含有無論是(i)1至3個另外之氮雜原子，或(ii)另一個選自O與S之雜原子，伴隨著選用之另一個氮雜原子；該環係視情況在C原子上，惟鄰近結合N原子之C原子除外，被酮基或硫酮基取代；



及 / 或該環係視情況在任何可採用之C原子上，惟鄰近結合N原子之C原子除外，被選自如後文定義之RT取代基，及 / 或在可採用之氮原子上，惟鄰近結合N原子之N原子除外 (其條件是該環不會因而被四級化) 被(1-4C)烷基取代；

HET-2B 為 N-連結之 6-員二-氮-雜芳基環，含有總計至高三個氮雜原子(包括結合雜原子)，該環係在適當C原子上，惟鄰近結合N原子之C原子除外，被酮基或硫酮基取代，及 / 或該環係視情況在任何可採用之C原子上，惟鄰近結合N原子之C原子除外，被一或兩個獨立選自如後文定義之RT取代基，及 / 或在可採用之氮原子上，惟鄰近結合N原子之N原子除外(其條件是該環不會因而被四級化)被(1-4C)烷基取代；RT係選自以下組群之取代基：

(RTa1) 氮、鹵素、(1-4C)烷氧基、(2-4C)烯氧基、(2-4C)烯基、(2-4C)炔基、(3-6C)環烷基、(3-6C)環烯基、(1-4C)烷硫基、胺基、疊氮基、氰基及硝基，以及另外為(1-4C)烷氧羰基；或

(RTa2) (1-4C)烷胺基、二-(1-4C)烷胺基及(2-4C)烯基胺基；

或RT係選自以下組群

(RTb1) (1-4C)烷基，其係視情況被一個選自羥基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷硫基、氰基及疊氮基之取代基取代；或

(RTb2) (1-4C)烷基，其係視情況被一個選自(2-4C)烯氧基、(3-6C)環烷基及(3-6C)環烯基之取代基取代；

或RT係選自以下組群

(RTc) 完全飽和 4-員單環狀環，含有 1 或 2 個獨立選自 O、N 及 S (視情況經氧化) 之雜原子，且經由環氮或碳原子連

結；

且其中，在 (RTa1) 或 (RTa2)、(RTb1) 或 (RTb2) 或 (RTc) 中含有烷基、烯基、炔基、環烷基或環烯基部份基團之 RT 取代基之每一存在處，各此種部份基團係視情況在可採用之碳原子上，被一、二、三或更多個獨立選自 F、Cl、Br、OH 及 CN 之取代基取代；

$R_6$  為 氰基、 $-\text{COR}_{12}$ 、 $-\text{COOR}_{12}$ 、 $-\text{CONHR}_{12}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}_{12})(\text{R}_{13})$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_{12}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHR}_{12}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{12})(\text{R}_{13})$  或  $\text{NO}_2$ ，其中  $\text{R}_{12}$  與  $\text{R}_{13}$  均如下文定義；

$R_7$  為 氫、胺基、(1-8C)烷基、 $-\text{NHR}_{12}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{12})(\text{R}_{13})$ 、 $-\text{OR}_{12}$  或  $-\text{SR}_{12}$ 、(2-4C)烯基、-(1-8C)烷基芳基、單-、二-、三-及全-鹵基(1-8C)烷基、 $-(\text{CH}_2)_p(3-6\text{C})$ 環烷基或  $-(\text{CH}_2)_p(3-6\text{C})$ 環烯基，其中  $p$  為 0、1 或 2；

$R_8$  為 氫、(3-6C)環烷基、苯基、苄基、(1-5C)烷醯基、(1-6C)烷基(視情況被取代基取代，取代基獨立選自(1-5C)烷氧羰基、羥基、氰基、至高3個鹵原子及  $-\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$ (其中  $\text{R}_{15}$  與  $\text{R}_{16}$  係獨立選自氫、苯基(視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、(1-4C)烷基及被一、二、三或更多個鹵原子取代之(1-4C)烷基)及(1-4C)烷基(視情況被一、二、三或更多個鹵原子取代)，或對於任何  $\text{N}(\text{R}_{15})(\text{R}_{16})$  基團， $\text{R}_{15}$  與  $\text{R}_{16}$  可另外和彼等所連接之氮原子一起採用，以形成四氫吡咯基、六氫吡啶基或嗎福啉基環)；

$R_9$  與  $\text{R}_{10}$  係獨立選自氫與(1-4C)烷基；

$\text{R}_{11}$  為(1-4C)烷基或苯基；

$R_{12}$  與  $R_{13}$  係獨立選自氫、苯基(情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、(1-4C)烷基及被一、二、三或更多個鹵原子取代之(1-4C)烷基)及(1-4C)烷基(視情況被一、二、三或更多個鹵原子取代)，或對於任何  $N(R_{12})(R_{13})$  基團， $R_{12}$  與  $R_{13}$  可另外和彼等所連接之氮原子一起採用，以形成四氫吡咯基、六氫吡啶基或嗎福啉基環，該環可視情況被選自(1-4C)烷基、(3-6C)環烷基、(1-4C)烷鹽基、 $-\text{COO}(1-4\text{C})$  烷基、 $\text{S}(\text{O})_n(1-4\text{C})$  烷基(其中  $n=1$  或  $2$ )、 $-\text{COOAR1}$ 、 $-\text{CS}(1-4\text{C})$  烷基及  $-\text{C}(=\text{S})\text{O}(1-4\text{C})$  烷基之基團取代；

**AR1** 為視情況經取代之苯基或視情況經取代之萘基；

**AR2** 為視情況經取代之 5- 或 6- 員完全不飽和(意即具有最高不飽和度)單環狀雜芳基環，含有至高四個獨立選自 O、N 及 S 之雜原子(但不含有任何 O-O、O-S 或 S-S 鍵結)，且經由環碳原子或環氮原子(若該環不會因而被四級化)連結；

**AR2a** 為 AR2 之部份氫化變型(意即 AR2 系統保有一些但非完全之不飽和度)，經由環碳原子連結，或若該環不會因而被四級化，則經由環氮原子連結；

**AR2b** 為 AR2 之完全氫化變型(意即 AR2 系統未具有不飽和度)，經由環碳原子連結或經由環氮原子連結；

**AR3** 為視情況經取代之 8-、9- 或 10- 員完全不飽和(意即具有最高不飽和度)雙環狀雜芳基環，含有至高四個獨立選自 O、N 及 S 之雜原子(但不含有任何 O-O、O-S 或 S-S 鍵結)，且經由包含雙環狀系統之任一個環中之環碳原子連結；

**AR3a** 為 AR3 之部份氫化變型(意即 AR3 系統保有一些但非完

全之不飽和度)，經由包含雙環狀系統之任一個環中之環碳原子連結，或若該環不會因而被四級化，則經環氮原子連結；

**AR3b** 為 AR3 之完全氫化變型（意即 AR3 系統未具有不飽和度），經由包含雙環狀系統之任一個環中之環碳原子連結或環氮原子連結；

**AR4** 為視情況經取代之 13- 或 14- 員完全不飽和（意即具有最高不飽和度）三環狀雜芳基環，含有至高四個獨立選自 O、N 及 S 之雜原子（但不含有任何 O-O、O-S 或 S-S 鍵結），且經由包含三環狀系統之任何環中之環碳原子連結；

**AR4a** 為 AR4 之部份氫化變型（意即 AR4 系統保有一些但非完全之不飽和度），經由包含三環狀系統之任何環中之環碳原子連結，或若該環不會因而被四級化，則經由環氮原子連結；

**CY1** 為視情況經取代之環丁基、環戊基或環己基環；

**CY2** 為視情況經取代之環戊烯基或環己烯基環；

其中；在 AR1, AR2, AR2a, AR2b, AR3, AR3a, AR3b, AR4, AR4a, CY1 及 CY2 上之選用取代基，係為（在可採用之碳原子上）至高三個取代基，獨立選自 (1-4C) 烷基 {視情況被取代基取代，取代基獨立選自羥基、三氟甲基、(1-4C) 烷基 S(O)<sub>q</sub> - (q 為 0、1 或 2)、(1-4C) 烷氧基、(1-4C) 烷氧羰基、氰基、硝基、(1-4C) 烷醯胺基、-CONR<sub>v</sub>R<sub>w</sub> 或 -NR<sub>v</sub>R<sub>w</sub>}、三氟甲基、羥基、鹵基、硝基、氰基、硫醇、(1-4C) 烷氧基、(1-4C) 烷醯氧基、二甲胺基亞甲基胺基羰基、二(N-(1-4C) 烷基)胺基甲基亞胺基、羧基、(1-4C) 烷氧

羰基、(1-4C)烷醯基、(1-4C)烷基  $\text{SO}_2$  胺基、(2-4C)烯基 {視情況被羧基或(1-4C)烷氧羰基取代}、(2-4C)炔基、(1-4C)烷醯胺基、酮基(=O)、硫酮基(=S)、(1-4C)烷醯胺基 {(1-4C)烷醯基係視情況被羥基取代}、(1-4C)烷基  $\text{S(O)}_q$ - (q 為 0、1 或 2) {(1-4C)烷基係視情況被一或多個獨立選自氰基、羥基及(1-4C)烷氧基之基團取代}、 $-\text{CONR}_v\text{R}_w$  或  $-\text{NR}_v\text{R}_w$  [其中  $\text{R}_v$  為氫或(1-4C)烷基； $\text{R}_w$  為氫或(1-4C)烷基]；

而在  $\text{AR}_1$ ,  $\text{AR}_2$ ,  $\text{AR}_{2a}$ ,  $\text{AR}_{2b}$ ,  $\text{AR}_3$ ,  $\text{AR}_{3a}$ ,  $\text{AR}_{3b}$ ,  $\text{AR}_4$ ,  $\text{AR}_{4a}$ ,  $\text{CY}_1$  及  $\text{CY}_2$  (在可採用之碳原子上)上，以及在烷基(除非另有指明)上之其他選用取代基，係為至高三個取代基，獨立選自三氟甲氧基、苯甲醯胺基、苯甲醯基、苯基 {視情況被至高三個取代基取代，取代基獨立選自鹵基、(1-4C)烷氧基或氰基}、呋喃、吡咯、吡啶、咪唑、三唑、噻啉、噻吩、吡啶、異噁唑、噁唑、異噻唑、噻唑、噻吩、羥亞胺基(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基亞胺基(1-4C)烷基、鹵基(1-4C)烷基、(1-4C)烷磺醯胺基、 $-\text{SO}_2\text{NR}_v\text{R}_w$  [其中  $\text{R}_v$  為氫或(1-4C)烷基； $\text{R}_w$  為氫或(1-4C)烷基]；及

在  $\text{AR}_2$ ,  $\text{AR}_{2a}$ ,  $\text{AR}_{2b}$ ,  $\text{AR}_3$ ,  $\text{AR}_{3a}$ ,  $\text{AR}_{3b}$ ,  $\text{AR}_4$  及  $\text{AR}_{4a}$  上之選用取代基，係為(在可採用之氮原子上，其中此種取代不會造成四級化作用)(1-4C)烷基、(1-4C)烷醯基 {其中(1-4C)烷基與(1-4C)烷醯基係視情況被(較佳為一個)取代基取代，取代基獨立選自氰基、羥基、硝基、三氟甲基、(1-4C)烷基  $\text{S(O)}_q$ - (q 為 0、1 或 2)、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷氧羰基、(1-4C)烷醯胺基、 $-\text{CONR}_v\text{R}_w$  或  $-\text{NR}_v\text{R}_w$  [其中  $\text{R}_v$  為氫或(1-4C)烷基； $\text{R}_w$  為氫或(1-4C)烷基]}

、(2-4C)烯基、(2-4C)炔基、(1-4C)烷氧羰基或酮基(以形成N-氧化物)。

在本專利說明書中，HET-1A與BET-1B為完全不飽和環系統。

在本專利說明書中，HET-2A可為完全或部份不飽和雜環，其條件是在環中有某種不飽和程度。

含有2至4個獨立選自N、O及S之雜原子(未具有O-O、O-S或S-S鍵結)之5-員雜芳基環實例，係為吡唑、咪唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、噁唑、異噁唑、噻唑、1,2,3-噁二唑、1,2,4-噁二唑、1,2,5-噁二唑、1,3,4-噁二唑、異噻唑、1,2,5-噻二唑、1,2,4-噻二唑及1,2,3-噻二唑。

含有至高三個氮雜原子之6-員雜芳基環系統，其實例為嘧啶、嗒吡、吡吡、1,2,3-三吡、1,2,4-三吡及1,3,5-三吡。

N-連結之5-員完全或部份不飽和雜環，含有無論是(i)1至3個另外之氮雜原子，或(ii)另一個選自O與S之雜原子，伴隨著選用之另一個氮雜原子，該環實例包括例如吡唑、咪唑、1,2,3-三唑(較佳為1,2,3-三唑-1-基)、1,2,4-三唑(較佳為1,2,4-三唑-1-基)、四唑(較佳為四唑-2-基)及呋咕。

含有總計至高三個氮雜原子(包括結合雜原子)之N-連結之6-員二-氮-雜芳基環之實例，包括嘧啶、嗒吡、吡吡、1,2,3-三吡、1,2,4-三吡、1,3,5-三吡及吡啶之二氮變型。

在HET-1與HET-2中之經鹵素取代烷基取代基之特定實例，係為單氟甲基、二氟甲基、氯甲基、二氯甲基及三氯甲基。

R<sub>8</sub>為鹵素取代之烷基之特定實例為三氯甲基。

在本專利說明書中，"烷基"一詞包括直鏈與分枝狀結構。

例如，(1-4C)烷基包括丙基與異丙基。但是，對個別烷基譬如"丙基"之指稱係僅專指直鏈變型，而對個別分枝鏈烷基之指稱譬如"異丙基"係僅專指分枝鏈變型。類似慣例係適用於其他基團，例如鹵基(1-4C)烷基，包括1-溴基乙基與2-溴基乙基。

在本專利說明書中，"烯基"與"環烯基"兩術語係包括所有位置與幾何異構物。

在本專利說明書中，"芳基"一詞為未經取代之碳環狀芳族基團，特定是苯基、1-與2-萘基。

在本專利說明書中，在述及環可經由 $sp^2$ 碳原子連結之情況下，應明瞭的是，該環係經由C=C雙鍵中之碳原子之一連結。

為避免疑惑，HET1或HET2中碳原子係被酮基或硫酮基取代之指稱，係意謂CH<sub>2</sub>個別被C=O或C=S置換。

在本專利說明書內，複合術語係用以描述包含超過一個官能基之基團，譬如(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷基。此種術語係根據熟諳此藝者所明瞭關於各成份部份之意義作解釋。例如，(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷基係包括甲氧基甲氧基甲基、乙氧基甲氧基丙基及丙氧基乙氧基甲基。

應明瞭的是，在基團被定義以致係視情況被一個以上之取代基取代之情況下，則取代係致使形成化學上安定之化合物。例如，三氟甲基可被允許，但三羥甲基則否。此慣例係適用於選用取代基被定義之任何情況下。

下文為在本專利說明書中所引用之某些取代基與基團之特

定與適當意義。此等意義可於適當情況下，與前文或後文所揭示之任何定義與具體實施例一起使用。為避免疑惑，每一個所敘述之物種係代表本發明之一個特定且獨立方面。

**(1-4C)烷基**與**(1-5C)烷基**之實例，包括甲基、乙基、丙基、異丙基及第三-丁基；**(1-6C)烷基**之實例，包括甲基、乙基、丙基、異丙基、第三-丁基、戊基及己基；**(1-10C)烷基**之實例，包括甲基、乙基、丙基、異丙基、戊基、己基、庚基、辛基及壬基；**(1-4C)烷醯胺基**-(**(1-4C)烷基**)之實例，包括甲醯胺基甲基、乙醯胺基甲基及乙醯胺基乙基；**羥基**-(**(1-4C)烷基**)與**羥基**-(**(1-6C)烷基**)之實例，包括羥甲基、1-羥乙基、2-羥乙基及3-羥丙基；**羥基**-(**(2-4C)烷基**)之實例，包括1-羥乙基、2-羥乙基、2-羥丙基、3-羥丙基、1-羥基異丙基及2-羥基異丙基；**二羥基**-(**(1-4C)烷基**)之實例，包括1,2-二羥基乙基、1,2-二羥基丙基、2,3-二羥基丙基及1,3-二羥基丙基；**三羥基**-(**(1-4C)烷基**)之實例，包括1,2,3-三羥丙基；**(1-4C)烷氧羰基**之實例，包括甲氧羰基、乙氧羰基及丙氧羰基；**(1-5C)烷氧羰基**之實例，包括甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基及戊氧羰基；**2-((1-4C)烷氧羰基)乙烯基**之實例，包括2-(甲氧羰基)乙烯基與2-(乙氧羰基)乙烯基；**2-氰基-2-((1-4C)烷基)乙烯基**之實例，包括2-氰基-2-甲基乙烯基與2-氰基-2-乙基乙烯基；**2-硝基-2-((1-4C)烷基)乙烯基**之實例，包括2-硝基-2-甲基乙烯基與2-硝基-2-乙基乙烯基；**2-((1-4C)烷胺基羰基)乙烯基**之實例，包括2-(甲胺基羰基)乙烯基與2-(乙胺基羰基)乙烯基；**(2-4C)烯基**之實例，包括烯丙基與乙烯基；**(2-4C)炔基**之實例，包括乙炔基與2-丙炔



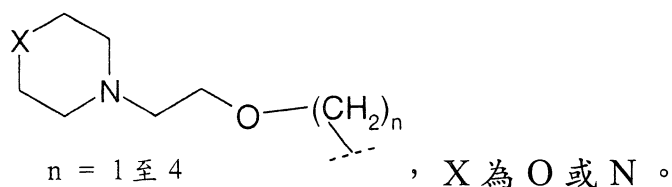
基；(1-4C)烷醯基之實例，包括甲醯基、乙醯基及丙醯基；(1-4C)烷氧基之實例，包括甲氧基、乙氧基及丙氧基；(1-6C)烷氧基與(1-10C)烷氧基之實例，包括甲氧基、乙氧基、丙氧基及戊氧基；(1-4C)烷硫基之實例，包括甲硫基與乙硫基；(1-4C)烷胺基之實例，包括甲胺基、乙胺基及丙胺基；二-((1-4C)烷基)胺基之實例，包括二甲胺基、N-乙基-N-甲胺基、二乙胺基、N-甲基-N-丙基胺基及二丙基胺基；鹵基之實例，包括氟基、氯基及溴基；(1-4C)烷基磺醯基之實例，包括甲磺醯基與乙基磺醯基；(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基與(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷氧基之實例，包括甲氧基甲氧基、2-甲氧基乙氧基、2-乙氧基乙氧基及3-甲氧基丙氧基；(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基之實例，包括2-(甲氧基甲氧基)乙氧基、2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基；3-(2-甲氧基乙氧基)丙氧基及2-(2-乙氧基乙氧基)乙氧基；(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基之實例，包括甲氧基乙氧基乙氧基乙氧基乙氧基；(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基之實例，包括甲氧基乙氧基乙氧基乙氧基；(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基之實例，包括甲氧基乙氧基乙氧基乙氧基；(1-4C)烷基S(O)<sub>2</sub>胺基之實例，包括甲磺醯基胺基與乙磺醯胺基；(1-4C)烷醯胺基與(1-6C)烷醯胺基之實例，包括甲醯胺基、乙醯胺基及丙醯基胺基；(1-4C)烷氧羰基胺基之實例，包括甲氧羰基胺基與乙氧羰基胺基；N-(1-4C)烷基-N-(1-6C)烷醯胺基之實例，包括N-甲基乙醯胺基、N-乙基乙醯胺基

及 N- 甲基丙磺胺基；(1-4C)烷基  $S(O)_pNH-$  之實例，其中 p 為 1 或 2，包括甲基亞磺胺基、甲磺基胺基、乙基亞磺基胺基及乙磺胺基；(1-4C)烷基  $S(O)_p((1-4C)烷基)N-$  之實例，其中 p 為 1 或 2，包括甲基亞磺基甲胺基、甲磺基甲胺基、2-(乙基亞磺基)乙胺基及 2-(乙基磺基)乙胺基；氟基 (1-4C) 烷基  $S(O)_pNH-$  之實例，其中 p 為 1 或 2，包括三氟甲基亞磺基胺基與三氟甲基磺基胺基；氟基 (1-4C) 烷基  $S(O)_p((1-4C)烷基)NH-$  之實例，其中 p 為 1 或 2，包括三氟甲基亞磺基甲胺基與三氟甲基磺基甲胺基；(1-4C)烷氧基(羥基)磷基之實例，包括甲氧基(羥基)磷基與乙氧基(羥基)磷基；二-(1-4C) 烷氧基磷基之實例，包括二-甲氧基磷基、二-乙氧基磷基及乙氧基(甲氧基)磷基；(1-4C)烷基  $S(O)_q-$  之實例，其中 q 為 0、1 或 2，包括甲硫基、乙硫基、甲基亞磺基、乙基亞磺基、甲磺基及乙基磺基；苯基  $S(O)_q$  與萘基  $S(O)_q-$  之實例，其中 q 為 0、1 或 2，係個別為苯硫基、苯亞磺基、苯磺基，與萘基硫基、萘基亞磺基及萘基磺基；苄氧基-(1-4C)烷基之實例，包括苄氧基甲基與苄氧基乙基；(3-4C)次烷基鏈之實例為三亞甲基或四亞甲基；羥基-(2-6C)烷氧基之實例，包括 2-羥乙氧基與 3-羥基丙氧基；(1-6C) 烷氧基-(1-6C)烷基與 (1-4C)烷氧基 (1-4C) 烷基之實例，包括甲氧基甲基、乙氧基甲基及丙氧基乙基；二 (1-4C) 烷氧基 (1-4C) 烷基之實例，包括二甲氧基甲基、二乙氧基甲基、1,2-二甲氧基乙基、1,2-二乙氧基乙基、2,3-二甲氧基丙基及 1,3-二甲氧基丙基；(1-4C)烷氧基-羥基 (1-4C) 烷基之實例，包括 3-甲氧基-

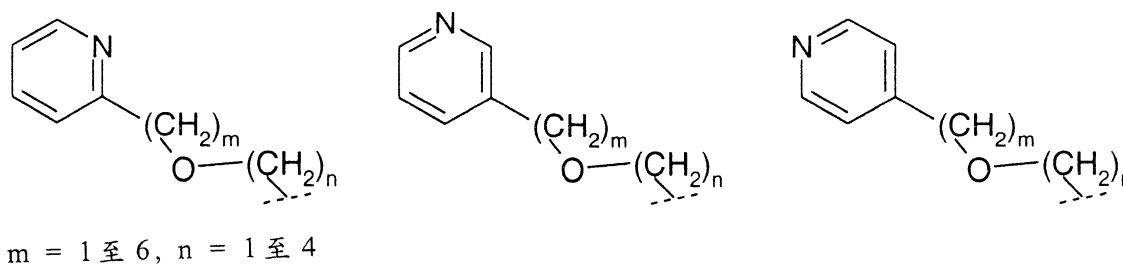
2-羥丙基、3-羥基-2-甲氧基丙基、3-乙氧基-2-羥丙基及2-甲氧基-2-羥乙基；鹵甲氧基(1-4C)烷基之實例，包括氯基甲氧基甲基、氯基甲氧基乙基、氯基甲氧基丙基、氯基甲氧基丁基、氟基甲氧基甲基、氟基甲氧基乙基、氟基甲氧基丙基及氟基甲氧基丁基；二氟甲氧基(1-4C)烷基之實例，包括二氟甲氧基甲基、二氟甲氧基乙基及二氟甲氧基丙基；二鹵甲氧基(1-4C)烷基之實例，包括二氟甲氧基(1-4C)烷基；三氟甲氧基(1-4C)烷基之實例，包括三氟甲氧基甲基、三氟甲氧基乙基及三氟甲氧基丙基；三鹵基甲氧基(1-4C)烷基之實例，包括三氟甲氧基(1-4C)烷基；鹵甲氧基之實例，包括氯基甲氧基、氯基甲氧基丙基及氟基甲氧基甲基；二鹵甲氧基之實例，包括二氟甲氧基；三鹵基甲氧基之實例，包括三氟甲氧基；(1-4C)烷胺基-(2-6C)烷氧基之實例，包括2-甲胺基乙氧基與2-乙胺基乙氧基；二-(1-4C)烷胺基-(2-6C)烷氧基之實例，包括2-二甲胺基乙氧基與2-二乙胺基乙氧基；-(1-8C)烷基芳基之實例，包括苄基與苯乙基；(1-4C)烷基胺甲鹽基之實例，包括甲基胺甲鹽基與乙基胺甲鹽基；二((1-4C)烷基)胺甲鹽基之實例，包括二(甲基)胺甲鹽基與二(乙基)胺甲鹽基；羥亞胺基(1-4C)烷基之實例，包括羥亞胺基甲基、2-(羥亞胺基)乙基及1-(羥亞胺基)乙基；(1-4C)烷氧基亞胺基-(1-4C)烷基之實例，包括甲氧基亞胺基甲基、乙氧基亞胺基甲基、1-(甲氧基亞胺基)乙基及2-(甲氧基亞胺基)乙基；鹵基之實例，包括氯基、氯基及溴基；鹵基(1-4C)烷基之實例，包括鹵甲基、1-鹵基乙基、2-鹵基乙基及3-鹵基丙基；二鹵基(1-4C)烷基之實

例，包括二氟甲基與二氯甲基；三鹵基(1-4C)烷基之實例，包括三氟甲基；硝基(1-4C)烷基之實例，包括硝基甲基、1-硝基乙基、2-硝基乙基及3-硝基丙基；胺基(1-4C)烷基之實例，包括胺基甲基、1-胺基乙基、2-胺基乙基及3-胺基丙基；氰基(1-4C)烷基之實例，包括氰基甲基、1-氰基乙基、2-氰基乙基及3-氰基丙基；(1-4C)烷磺醯胺基之實例，包括甲磺醯胺基與乙磺醯胺基；(1-4C)烷胺基磺醯基之實例，包括甲胺基磺醯基與乙胺基磺醯基；且二-(1-4C)烷胺基磺醯基之實例，包括二甲胺基磺醯基、二乙胺基磺醯基及N-甲基-N-乙胺基磺醯基；(1-4C)烷磺醯氧基之實例，包括甲磺醯基氧基、乙基磺醯氧基及丙基磺醯氧基；(1-4C)烷醯氧基之實例，包括乙醯氧基、丙醯基氧基；(1-6C)烷醯氧基之實例，包括乙醯氧基、丙醯基氧基及第三-丁醯氧基；(1-6C)烷醯氧基(1-4C)烷氧基之實例，包括乙醯氧基甲氧基、丙醯基氧基乙氧基及第三-丁基羰基氧基甲氧基；羧基(1-4C)烷氧基之實例，包括羧基甲氧基、羧基乙氧基及羧基丙氧基；(1-4C)烷胺基羰基之實例，包括甲胺基羰基與乙胺基羰基；二((1-4C)烷基)胺基羰基之實例，包括二甲胺基羰基與二乙胺基羰基；(3-8C)環烷基之實例，包括環丙基、環丁基、環戊基及環己基；(4-7C)環烷基之實例，包括環丁基、環戊基及環己基；(3-6C)環烯基之實例，包括環丙烯基、環丁烯基、環戊烯基及環己烯基；二(N-(1-4C)烷基)胺基甲基亞胺基之實例，包括二甲胺基甲基亞胺基與二乙胺基甲基亞胺基；(1-4C)烷基-S(O)<sub>q</sub>-羥基(1-4C)烷基之實例，其中q為0、1或2，包括3-(甲硫基)-2-羥丙基

、2-(甲硫基)-3-羥丙基、3-(甲基亞磺基)-2-羥丙基及3-(甲磺基)-2-羥丙基；**氰基-(羥基)(1-4C)烷基**之實例，包括2-氰基-3-羥丙基、3-氰基-2-羥丙基。**嗎福啉基-乙氧基(1-4C)烷基**與**(N'-甲基)六氫吡啶基-乙氧基(1-4C)烷基**之實例，係藉由以下所示：

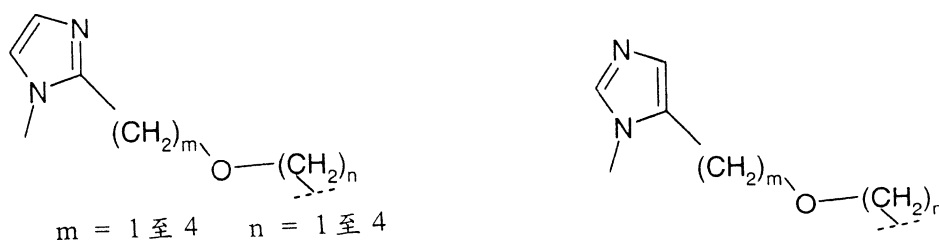


**2-,3-或4-吡啶基(1-6C)烷氧基(1-4C)烷基**之實例，係藉由以下所示

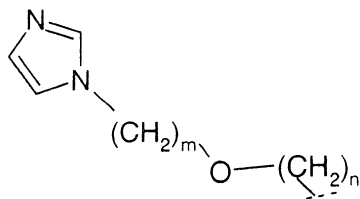


**2-,3-或4-吡啶基(1-4C)烷氧基(1-4C)烷基**之實例，均如上文關於2-,3-或4-吡啶基(1-6C)烷氧基(1-4C)烷基所示，但其中 $m=1$ 至4。**2-,3-或4-吡啶基(1-6C)烷胺基(1-4C)烷基**之實例，係類似上文烷氧基化合物，以NH替代O；同樣地，**2-,3-或4-吡啶基(1-6C)烷基磺基(1-4C)烷基**之實例，係如上文所示之化合物，以 $SO_2$ 替代O。

**N-甲基(咪唑-2或3-基)(1-4C)烷氧基(1-4C)烷基**之實例，係藉由以下所示



咪唑-1-基(1-6C)烷氧基(1-4C)烷基之實例係藉由以下所示



$m = 1$  至  $6$ ,  $n = 1$  至  $4$

5-與6-員環縮醛及其甲基與苯基衍生物之實例，係為3-二氧伍園-4-基、2-甲基-1,3-二氧伍園-4-基、2,2-二甲基-1,3-二氧伍園-4-基、2,2-二甲基-1,3-二氧陸園-4-基、2,2-二甲基-1,3-二氧陸園-5-基、1,3-二氧陸園-2-基、2-苯基-1,3-二氧伍園-4-基及2-(4-甲基苯基)-1,3-二氧伍園-4-基。

關於AR2之特定意義，包括例如，對於含有一個雜原子之AR2，為呋喃、吡咯、噻吩；對於含有一至四個N原子之AR2，為吡唑、咪唑、吡啶、嘧啶、吡嗪、嗒嗪、1,2,3-與1,2,4-三唑及四唑；對於含有一個N與一個O原子之AR2，為嘮唑、異嘮唑及嘮嗪；對於含有一個N與一個S原子之AR2，為噻唑與異噻唑；對於含有兩個N原子與一個S原子之AR2，為1,2,4-與1,3,4-噻二唑。

AR2a之特定實例，包括例如二氫吡咯(尤其是2,5-二氫吡咯-4-基)與四氫吡啶(尤其是1,2,5,6-四氫吡啶-4-基)。

AR2b之特定實例，包括例如四氫呋喃、四氫吡咯、嗎福啉(較佳為嗎福啉基)、硫代嗎福啉(較佳為硫代嗎福啉基)、六氫吡嗪(較佳為六氫吡嗪基)、二氫咪唑與六氫吡啶、1,3-二氧伍園-4-基、1,3-二氧陸園-4-基、1,3-二氧陸園-5-基及1,4-二氧陸園-2-基。進一步特定實例為如前文定義之5-與6-員環縮

醛。

關於 AR3 之特定意義，包括例如雙環狀苯并稠合系統，含有 5- 或 6- 員雜芳基環，含有一個氮原子及視情況選用之 1-3 個選自氧、硫及氮之其他雜原子。此種環系統之特殊實例，包括例如吡啶、苯并呋喃、苯并噻吩、苯并咪唑、苯并噻唑、苯并異噻唑、苯并喹唑、苯并異喹唑、喹啉、喹喹啉、喹唑啉、吡啶及噻啉。

AR3 之其他特定實例，包括 5/5-、5/6 及 6/6 雙環狀環系統，在兩個環中均含有雜原子。此種環系統之特殊實例，包括例如嘌呤與茶啉。

AR3 之進一步特定實例，包括雙環狀雜芳基環系統，具有至少一個橋頭氮，及選用之另外 1-3 個選自氧、硫及氮之雜原子。此種環系統之特殊實例，包括例如 3H-吡咯并 [1,2-a] 吡咯、吡咯并 [2,1-b] 噻唑、1H-咪唑并 [1,2-a] 吡咯、1H-咪唑并 [1,2-a] 咪唑、1H,3H-吡咯并 [1,2-c] 喹唑、1H-咪唑并 [1,5-a] 吡咯、吡咯并 [1,2-b] 異喹唑、咪唑并 [5,1-b] 噻唑、咪唑并 [2,1-b] 噻唑、吡啶并 [1,2-a] 吡啶、咪唑并 [1,5-a] 吡啶、吡啶并 [1,5-a] 吡啶、吡咯并 [1,2-b] 噻吩、吡咯并 [1,2-c] 噻吩、吡咯并 [1,2-a] 吡啶、吡咯并 [1,2-a] 噻吩、吡啶并 [2,1-c]-s-三唑、螺-三唑 [1,5-a] 吡啶、咪唑并 [1,2-c] 噻吩、咪唑并 [1,2-a] 吡啶、咪唑并 [1,2-a] 噻吩、咪唑并 [1,5-a] 吡啶、咪唑并 [1,5-a] 噻吩、咪唑并 [1,2-b]-噻吩螺-三唑并 [4,3-a] 噻吩、咪唑并 [5,1-b] 喹唑及咪唑并 [2,1-b] 喹唑。此種環系統之其他特殊實例，包括例如 [1H]-吡咯并 [2,1-c] 噻吩、[3H]-喹唑并 [3,4-a] 吡啶、[6H]-吡咯并 [2,1-c] 噻吩及吡啶并 [2,1-c][1,4] 喹

吡。5/5-雙環狀環系統之其他特殊實例，為咪唑并呋唑或咪唑并噻唑，特別是咪唑并[5,1-b]噻唑、咪唑并[2,1-b]噻唑、咪唑并[5,1-b]呋唑或咪唑并[2,1-b]呋唑。

AR3a 與 AR3b 之特定實例，包括例如二氫吲哚、1,3,4,6,9,9a-六氫吡啶并[2,1c][1,4]呋吡-8-基、1,2,3,5,8,8a-六氫咪唑并[1,5a]吡啶-7-基、1,5,8,8a-四氫呋唑并[3,4a]吡啶-7-基、1,5,6,7,8,8a-六氫呋唑并[3,4a]吡啶-7-基、(7aS)[3H,5H]-1,7a-二氫吡咯并[1,2c]呋唑-6-基、(7aS)[5H]-1,2,3,7a-四氫吡咯并[1,2c]咪唑-6-基、(7aR)[3H,5H]-1,7a-二氫吡咯并[1,2c]呋唑-6-基、[3H,5H]-吡咯并[1,2-c]呋唑-6-基、[5H]-2,3-二氫吡咯并[1,2-c]咪唑-6-基、[3H,5H]-吡咯并[1,2-c]噻唑-6-基、[3H,5H]-1,7a-二氫吡咯并[1,2-c]噻唑-6-基、[5H]-吡咯并[1,2-c]咪唑-6-基、[1H]-3,4,8,8a-四氫吡咯并[2,1-c]呋吡-7-基、[3H]-1,5,8,8a-四氫呋唑并-[3,4-a]吡啶-7-基、[3H]-5,8-二氫呋唑并[3,4-]吡啶-7-基及5,8-二氫咪唑并-[1,5-a]吡啶-7-基。

關於 AR4 之特定意義，包括例如吡咯并[a]喹啉、2,3-吡咯并異喹啉、吡咯并[a]異喹啉、1H-吡咯并[1,2-a]苯并咪唑、9H-咪唑并[1,2-a]吲哚、5H-咪唑并[2,1-a]異吲哚、1H-咪唑并[3,4-a]吲哚、咪唑并[1,2-a]喹啉、咪唑并[2,1-a]異喹啉、咪唑并[1,5-a]喹啉及咪唑并[5,1-]異喹啉。

所使用之命名法係為例如在"雜環族化合物"(具有橋頭氮之系統), W.L.Mosby (Interscience 出版公司, New York), 1961, 部份 1 與 2 中所發現者。

在選用取代基被列示之情況下，此種取代較佳係不為孿二取代，除非另有述及。若別處未述及，則關於特定基團之



適當選用取代基，係為如關於本文類似基團所述者。

在 Ar2b 譬如 1,3-二氧伍園 -4-基、1,3-二氧陸園 -4-基、1,3-二氧陸園 -5-基或 1,4-二氧陸園 -2-基上之較佳選用取代基，係被獨立選自 (1-4C)烷基 (包括孿二取代)、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷硫基、乙醯胺基、(1-4C)烷醯基、氰基、三氟甲基及苯基之取代基單-或二取代。

在 CY1 與 CY2 上之較佳選用取代基，係被獨立選自 (1-4C)烷基 (包括孿二取代)、羥基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷硫基、乙醯胺基、(1-4C)烷醯基、氰基及三氟甲基之取代基單-或二取代。

適當藥學上可接受之鹽包括酸加成鹽，譬如甲烷磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、鹽酸鹽、檸檬酸鹽、順丁烯二酸鹽、酒石酸鹽及 (非較佳) 氫溴酸鹽。亦合適者為與磷酸與硫酸所形成之鹽。於另一方面，適當鹽為鹼鹽，譬如鹼金屬鹽，例如鈉，鹼土金屬鹽，例如鈣或鎂，有機胺鹽，例如三乙胺、嗎福啉、N-甲基六氫吡啶、N-乙基六氫吡啶、普魯卡因、二苄胺、N,N-二苄基乙胺、參-(2-羥乙基)胺、N-甲基D-葡萄糖胺及胺基酸，譬如離胺酸。可以有一個以上之陽離子或陰離子，依帶電荷官能基之數目，及該陽離子或陰離子之價鍵而定。較佳藥學上可接受之鹽為鈉鹽。

但是，為幫助此鹽於製備期間之單離，故較不可溶於所選擇溶劑中之鹽可為較佳的，無論是否為藥學上可接受。

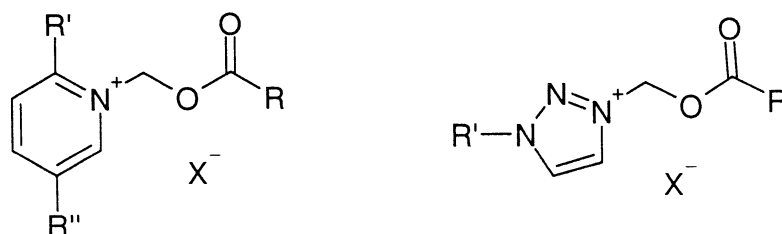
本發明化合物可以前體藥物形式投藥，其係在人類或動物身體中分解，而得本發明之化合物。前體藥物可用以改變

或改善母體化合物之物理及 / 或藥物動力學作用形態，且可在母體化合物含有可被衍化以形成前體藥物之適當基團或取代基時形成。前體藥物之實例，包括本發明化合物或其藥學上可接受鹽之活體內可水解酯類。

各種前體藥物形式係為此項技藝中已知的，關於實例，可參閱：

- a) 前體藥物之設計，由 H. Bundgaard 編著 (Elsevier, 1985)，及酶學方法，第 42 卷，第 309-396 頁，由 K. Widder 等人編著 (大學出版社，1985)；
- b) 藥物設計與發展之教科書，由 Krogsgaard-Larsen 與 H. Bundgaard 編著，第 5 章，"前體藥物之設計與應用"，由 H. Bundgaard 編著，第 113-191 頁 (1991)；
- c) H. Bundgaard, 已發展之藥物傳輸回顧, 8, 1-38 (1992)；
- d) H. Bundgaard 等人, 醫藥科學期刊, 77, 285 (1988)；及
- e) N. Kakeya 等人, Chem Pharm Bull, 32, 692 (1984)。

關於吡啶或三唑衍生物之適當前體藥物，包括鹽氧基甲基吡啶或三唑鹽，例如鹵化物；關於前體藥物之實例，譬如：



(參考：T. Yamazaki 等人，第 42 屆國際抗微生物劑與化學療法科學會議，San Diego, 2002；摘要 F820)。

羥基之適當前體藥物為式  $\text{RCOOC}(\text{R}, \text{R}')\text{OCO}-$  之縮醛-碳酸酯

類之鹽基酯類，其中R為(1-4C)烷基，且R'為(1-4C)烷基或H。進一步適當前體藥物為碳酸酯與胺基甲酸酯類RCOO-與RNHCOO-。

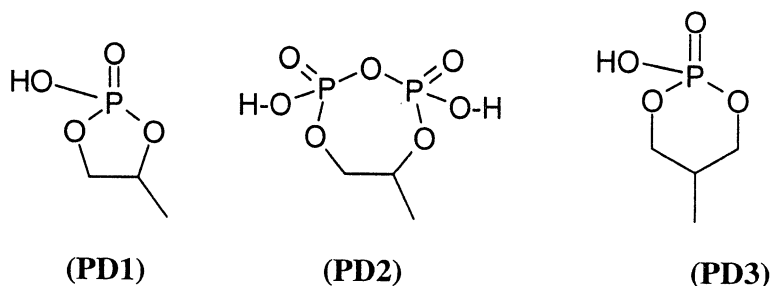
含有羧基或羥基之本發明化合物或其藥學上可接受鹽之活體內可水解酯，係為例如藥學上可接受之酯，其係在人類或動物身體中水解，以產生母體醇。

羧基之適當藥學上可接受之酯類，包括(1-6C)烷氧基甲基酯類，例如甲氧基甲基，(1-6C)烷鹽氧基甲基酯類，例如三甲基乙鹽基氧基甲基，酞基酯類，(3-8C)環烷氧基羰基氧基(1-6C)烷基酯類，例如1-環己羰基氧基乙基；1,3-二氧伍園-2-酮基甲基酯類，例如5-甲基-1,3-二氧伍園-2-基甲基；及(1-6C)烷氧羰基氧基乙基酯類，例如1-甲氧羰基氧基乙基，且可在本發明化合物中之任何羧基處形成。

含有一或多個羥基之本發明化合物或其藥學上可接受鹽之活體內可水解酯，包括無機酯類，譬如磷酸酯(包括胺基磷酸環狀酯類)與 $\alpha$ -鹽氧基烷基醚類，及由於酯分解以獲得母羥基之活體內水解作用所造成之相關化合物。 $\alpha$ -鹽氧基烷基醚類之實例，包括乙鹽氧基甲氧基與2,2-二甲基丙鹽氧基甲氧基。對羥基而言，可形成活體內可水解酯之基團，其選擇包括(1-10C)烷鹽基、苯甲鹽基、苯乙鹽基及經取代之苯甲鹽基與苯乙鹽基、(1-10C)烷氧羰基(以獲得烷基碳酸酯類)、二-(1-4C)烷基胺甲鹽基及N-(二-(1-4C)烷基胺基乙基)-N-(1-4C)烷基胺甲鹽基(以獲得胺基甲酸酯類)、二-(1-4C)烷基胺基乙鹽基、羧基(2-5C)烷羰基及羧基乙鹽基。在苯乙鹽基與苯甲鹽基

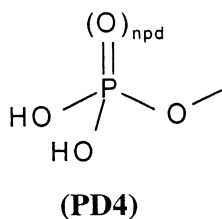
上之環取代基實例，包括氯基甲基或胺基甲基、(1-4C)烷基胺基甲基與二-((1-4C)烷基)胺基甲基及嗎福啉基或六氫吡咩基，其係從環氮原子經由亞甲基連結基團連結至苯甲醯基環之3-或4-位置。其他令人感興趣之活體內可水解酯，包括例如  $R^A C(O)O(1-6C)$  烷基-CO- (其中  $R^A$  為例如視情況經取代之苄氧基-(1-4C)烷基，或視情況經取代之苯基；在此種酯類中，於苯基上之適當取代基，包括例如4-(1-4C)六氫吡咩基-(1-4C)烷基、六氫吡咩基-(1-4C)烷基及嗎福啉基-(1-4C)烷基。

式(I)化合物之適當活體內可水解酯係如下述。例如，1,2-二醇可經環化，以形成式(PD1)環狀酯或式(PD2)焦磷酸酯，且1,3-二醇可經環化，以形成式(PD3)環狀酯：



式(I)化合物之酯類，其中在(PD1)、(PD2)及(PD3)中之HO-官能基係藉由(1-4C)烷基、苯基或苄基保護，其係為製備此種前體藥物之有用中間物。

其他活體內可水解酯類，包括胺基磷酸酯類，以及本發明之化合物，其中任何自由態羥基係獨立形成式(PD4)之磷醯基(npd為1)或亞磷醯基(npd為0)酯：

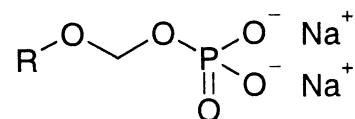


為避免疑惑，膦酸基為  $-P(O)(OH)_2$ ；(1-4C)烷氧基(羥基)-膦鹽基為  $-O-P(O)(OH)_2$  之單-(1-4C)烷氧基衍生物；且二-(1-4C)烷氧基膦鹽基為  $-O-P(O)(OH)_2$  之二-(1-4C)烷氧基衍生物。

製備此種酯類之有用中間物，包括含有一或多個式 (PD4) 之化合物，其中 (PD1) 中之任一個或兩個  $-OH$  基，係獨立藉由 (1-4C) 烷基 (此種化合物本身亦為令人感興趣之化合物)、苯基或苯基-(1-4C) 烷基 (此種苯基係視情況被 1 或 2 個獨立選自 (1-4C) 烷基、硝基、鹵基及 (1-4C) 烷氧基之基團取代) 保護。

因此，含有譬如 (PD1)、(PD2)、(PD3) 及 (PD4) 基團之前體藥物，可經由使含有適當羥基之本發明化合物與經適當保護之膦鹽化劑 (例如含有氯基或二烷胺基脫離基) 反應，接著氧化 (若必要) 及去除保護而製成。

其他適當前體藥物，包括膦酸基氧基甲基醚類及其鹽，例如  $R-OH$  之前體藥物，譬如：

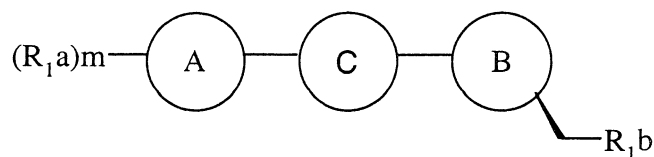


當本發明化合物含有多個自由態羥基時，未被轉化成前體藥物官能基之基團，可經保護 (例如使用第三-丁基-二甲基矽烷基)，且稍後被去除保護。酵素方法亦可用以選擇性地使醇官能基膦鹽基化或脫膦鹽基化。

在可形成活體內可水解酯之藥學上可接受鹽之情況中，其係藉由習用技術達成。因此，例如，含有式 (PD1)、(PD2)、(PD3) 及 / 或 (PD4) 基團之化合物可離子化 (部份或完全)，以形成具有適當數目抗衡離子之鹽。因此，舉例言之，若本發明

化合物之活體內可水解酯前體藥物含有兩個(PD4)基團，則有四個HO-P-官能基存在於整個分子中，其每一個可形成適當鹽(意即整個分子可形成例如單-、二-、三-或四-鈉鹽)。

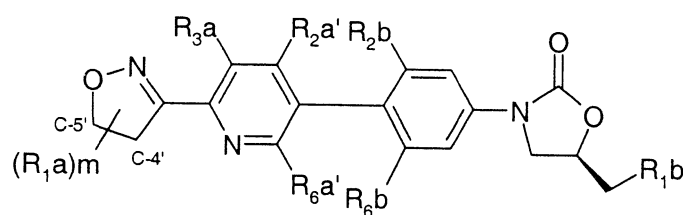
本發明化合物在嘔唑啉酮或異嘔唑啉環B之C-5位置處具有對掌中心。於 $m>0$ 之情況下，在環A之C-4及/或C-5位置處可以有另外之對掌中心。醫藥活性非對映異構物係具有式(Ia)：



(Ia)

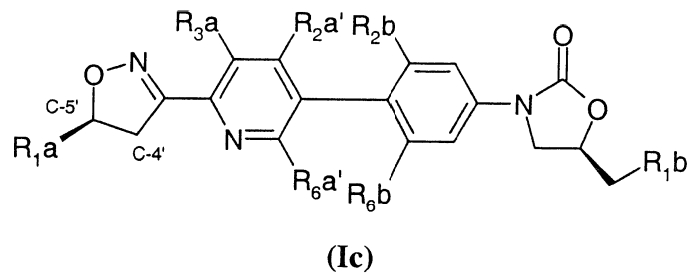
其中環B之對掌中心係以所示之取向固定(一般為(5R)組態，依 $R_{1b}$ 、C及B之性質而定)，且環B係充作藥效基團；且其中在環A處對掌中心之取代型式與取向可改變且可影響環A是否亦獨立結合至藥效基團結合位置。

例如，當環A為異嘔唑啉環，且環B為嘔唑啉酮時，本發明化合物在嘔唑啉酮環之C-5位置處，及異嘔唑啉環之C-4及/或C-5位置處具有對掌中心，依 $n$ 之值而定(且其條件是，若 $n$ 為2，則異嘔唑啉環不會被相同取代基成對地二取代)。於是，醫藥活性非對映異構物係具有式(Ib)(在基團C係以H表示之情況下表示)：



(Ib)

且較佳非對映異構物係具有式 (Ic)：



本發明包括上文所描繪之純非對映異構物 (Ic) 或非對映異構物之混合物，其中異噁唑啉環上之取代基 (在結構 (Ic) 中之 C-5') 係為差向立體異構物之混合物。

在  $R_1b$  為 N-連結之 -1,2,3-三唑之情況下，以 (Ic) 表示之純非對映異構物於噁唑啉酮環上具有 (5R) 組態。在  $R_1b$  為  $-NH(C=O)R_4$  之情況下，以 (Ic) 表示之純非對映異構物於噁唑啉酮環上具有 (5S) 組態。上文所描繪之非對映異構物 (Ic) 一般在異噁唑啉環上具有 (5'S) 組態，惟某些化合物 (依  $R_1a$  之性質而定) 於異噁唑啉環上具有 (5'R) 組態。

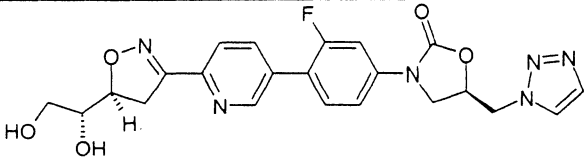
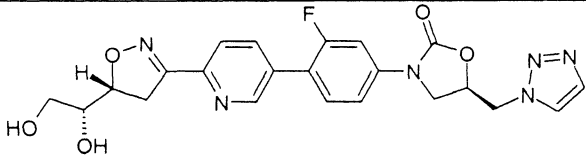
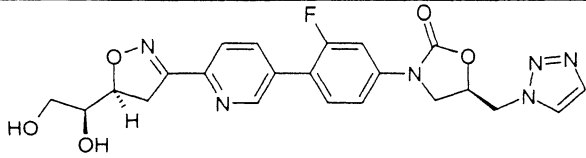
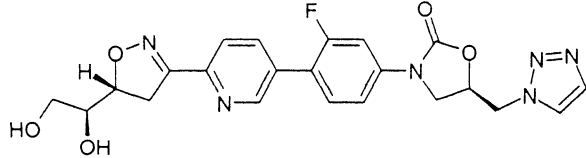
在  $R_1b$  為 N-連結之 -1,2,3-三唑之情況下，以 (Ic) 表示之非對映異構物混合物，係於本文中被描述為 (5R,5'S) 與 (5R,5'R) 非對映異構物之混合物。在  $R_1b$  為  $-NH(C=O)R_4$  之情況下，以 (Ic) 表示之非對映異構物混合物，係於本文中被描述為 (5S,5'S) 與 (5S,5'R) 非對映異構物之混合物。

若使用噁唑啉酮對掌中心上之差向立體異構物之混合物，則將需要較大量 (依非對映異構物之比例而定)，以達成與相同重量之醫藥活性對掌異構物之相同作用。

再者，本發明之一些化合物可具有其他對掌中心，例如在 C-4' 處。在異噁唑啉環上之取代基係於 C-4' 處之情況下，類

似慣例係適用於上文關於C-5'處之取代基所述者。例如，亦有取代基在C-4'與C-5'兩處之可能性，且此種取代基本身可含有對掌中心之可能性。應明瞭的是，本發明係涵蓋所有此種具有抗細菌活性之光學與非對映異構物及消旋混合物。此項技藝中習知如何製備光學活性形式(例如經由外消旋形式之解析，藉再結晶技術、藉由對掌性合成、藉酵素解析、藉生物轉化或藉層析分離)，及如何測定抗細菌活性，按後文所述。

本發明之一些化合物可比本發明之其他化合物具有較有利之MAO作用形態，其可由於異噁唑啉環上取代基之立體化學及/或立體整體性而發生。其係藉下述實例說明，其中MAO活性係依異噁唑啉環上取代基R<sub>4</sub>之立體化學組態而定。此等實例係說明其(5'S)差向立體異構物具有較高之K<sub>i</sub>值(較低功效)。

實例 編號	結構	MAO-A K <sub>i</sub> (μM)
51		60*
52		35*
53		60
54		8



\* = 近似值

本發明係關於本發明化合物之所有具有抗細菌活性之互變異構形式。

亦應明瞭的是，某些本發明化合物可以已溶劑化合以及未溶劑化合形式存在，例如水合形式。應明瞭的是，本發明係涵蓋所有此種具有抗細菌活性之溶劑化合形式。

亦應明瞭的是，某些本發明化合物可顯示多晶型現象，且本發明係涵蓋所有此種具有抗細菌活性之形式。

如前文所述，吾人已發現一範圍之化合物具有抵抗寬廣範圍革蘭陽性病原之良好活性，包括已知對最常用抗生素具抗藥性之生物體，伴隨著抵抗苛求性革蘭陰性病原之活性，譬如流感嗜血菌、黏膜莫拉氏菌、黴漿菌及衣原體屬菌種。下列化合物具有較佳藥學及 / 或物理及 / 或藥物動力學性質。

於本發明之一項具體實施例中，係提供式(I)化合物，於替代具體實施例中，係提供式(I)化合物之藥學上可接受鹽，於進一步替代具體實施例中，係提供式(I)化合物之活體內可水解酯，且於進一步替代具體實施例中，係提供式(I)化合物之活體內可水解酯之藥學上可接受鹽。

於一方面，式(I)化合物之活體內可水解酯為磷鹽基酯(如被式(PD4)所定義者，其中 npd 為 1)。

式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中 C 係選自基團 D 至 O 中之任一個，表示本發明之個別與獨立方面。

本發明之特佳化合物包括本發明之化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中取代基A, B, C, RT, R<sub>1a</sub>, R<sub>1b</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub>, R<sub>3a</sub>, R<sub>1b</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>5a'</sub>, R<sub>6a</sub>及R<sub>6a'</sub>，以及上文所提及之其他取代基，均具有前文所揭示之意義或任何下述意義(其可於適當情況下與前文或後文所揭示之任何定義及具體實施例一起使用)：

於一項具體實施例中，係提供如本文式(I)中定義之化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團C係以基團D表示。

於另一項具體實施例中，係提供如本文式(I)中定義之化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團C係以基團E表示。

於另一項具體實施例中，係提供如本文式(I)中定義之化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團C係以基團F表示。

於另一項具體實施例中，係提供如本文式(I)中定義之化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團C係以基團G表示。

於另一項具體實施例中，係提供如本文式(I)中定義之化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團C係以基團H表示。

於另一項具體實施例中，係提供如本文式(I)中定義之化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團C係以基團I表示。

於另一項具體實施例中，係提供如本文式(I)中定義之化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團C係以基團J表示。

於另一項具體實施例中，係提供如本文式(I)中定義之化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團C係以基團K表示。

於另一項具體實施例中，係提供如本文式(I)中定義之化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團C係以基團L表示。

於另一項具體實施例中，係提供如本文式(I)中定義之化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團C係以基團M表示。

於另一項具體實施例中，係提供如本文式(I)中定義之化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團C係以基團N表示。

於另一項具體實施例中，係提供如本文式(I)中定義之化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團C係以基團O表示。

於另一項具體實施例中，係提供式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團C係以選自如前文定義之基團D、E、H及I之基團表示。

於進一步具體實施例中，係提供式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團C係以選自如前文定義之基團D與E之基團表示。

於進一步具體實施例中，係提供式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團C係以選自如前文定義之基團D與H之基團表示。

於最特定方面，基團C係以基團H表示。

於一方面，A與B均為嘮唑啉酮環。

於另一方面，A或B任一個為嘮唑啉酮環，而另一個為異嘮唑啉環。

於進一步方面，A與B均為異嘮唑啉環。

於最特定方面，A為異嘮唑啉環，而B為嘮唑啉酮環。

於最特定方面， $R_2b$ 與 $R_6b$ 係獨立選自H、F、Cl、 $CF_3$ 、OMe、SMe、Me及Et。

於一方面， $R_2b$ 與 $R_6b$ 係獨立選自H、F、Cl、 $CF_3$ 、OMe、Me及Et。

於另一方面， $R_2b$ 與 $R_6b$ 係獨立為H或F。

於一方面， $R_2b'$ 與 $R_6b'$ 均為H。

於最特定方面， $R_2a'$ 與 $R_6a'$ 均為H。

於最特定方面， $R_3a$ 與 $R_5a$ 均為H。

於最特定方面， $R_3a'$ 、 $R_5a'$ 均為H。

於一方面， $R_1a$ 係選自 $R_1a1$ 至 $R_1a4$ 。

當 $m=1$ 時，於一方面， $R_1a$ 係選自 $R_1a1$ ；於另一方面， $R_1a$ 係選自 $R_1a2$ ；於進一步方面， $R_1a$ 係選自 $R_1a3$ ，而於進一步方面， $R_1a$ 係選自 $R_1a4$ 。

當 $m=2$ 時，於一方面，兩個基團 $R_1a$ 係獨立選自相同基團 $R_1a1$ 至 $R_1a4$ 。於進一步方面，當 $m=2$ 時，各 $R_1a$ 係獨立選自

不同基團  $R_1a_1$  至  $R_1a_4$ 。

$m$  可合宜地為 1 或 2。於一項具體實施例中， $m$  較佳為 1。  
於另一項具體實施例中， $m$  較佳為 2。

於一方面，當  $m$  為 2 時，兩個取代基  $R_1a$  均連接至環 A 之位置 4，且接合在一起，以形成 5-7 員螺環。

於一方面，當  $m$  為 2 時，兩個取代基  $R_1a$  均連接至環 A 之位置 5，且接合在一起，以形成 5-7 員螺環。

於另一方面，當  $m$  為 2 時，一個取代基  $R_1a$  係連接至環 A 之位置 4，而另一個係連接至環 A 之位置 5，以致與 A 一起採用，其係形成 5-7 員稠合環。

於特定方面，當  $m$  為 2 時，兩個取代基  $R_1a$  係彼此相同，較佳係選自  $R_1a_3$ ，且係連接至環 A 之相同位置 (4 或 5)，以致環 A 未具有對掌中心。適當情況是，兩個  $R_1a$  均為羥甲基。

於特定方面，係提供如前文定義之式 (Ib) 化合物，其中：

a)  $m$  為 1，且  $R_1a$  為 C-4' 上之取代基 (於一項具體實施例中，異喹啉環具有 (4'S) 組態；於另一項中，異喹啉環具有 (4'R) 組態)；或

b)  $m$  為 1，且  $R_1a$  為 C-5' 上之取代基 (於一項具體實施例中，異喹啉環具有 (5'S) 組態，於另一項中，異喹啉環具有 (5'R) 組態)；或

c)  $m$  為 2，且兩個取代基  $R_1a$  均為 C-4' 上之取代基；或

d)  $m$  為 2，且兩個取代基  $R_1a$  均為 C-5' 上之取代基；或

e)  $m$  為 2，一個取代基  $R_1a$  係於 C-4' 上，而另一個係於 C-5' 上；於一項具體實施例中，兩個取代基  $R_4$  係為相同；於另一

項中，取代基  $R_1$  a 並不相同；

f) 當  $m$  為 2，且一個  $R_1a$  為 C-4' 上之取代基，而另一個  $R_1a$  為 C-5' 上之取代基時，於一方面，異喹啉環具有 (5'S) 組態。

當  $R_1a$  選自  $R_1a1$  時，其特定意義為 AR1 與 AR2，更特別是 AR2。

當  $R_1a$  選自  $R_1a2$  時，其特定意義為氰基與  $-C(=W)NR_vR_w$  [其中  $W$  為  $O$  或  $S$ ， $R_v$  與  $R_w$  係獨立為  $H$  或  $(1-4C)$  烷基，且其中  $R_v$  與  $R_w$  和彼等所連接之鹽胺或硫鹽胺氮一起採用，可形成 5-7 員環，視情況具有另一個選自  $N$ 、 $O$ 、 $S(O)_n$  之雜原子，替代經如此形成環之 1 個碳原子；其中當該環為六氫吡啶環時，該環可視情況在其他氮上被基團取代，取代基選自  $(1-4C)$  烷基 (視情況在未鄰近氮之碳上經取代)、 $(3-6C)$  環烷基、 $(1-4C)$  烷鹽基、 $-COO(1-4C)$  烷基、 $-S(O)_n(1-4C)$  烷基 (其中  $n=1$  或  $2$ )、 $-COOAR_1$ 、 $-CS(1-4C)$  烷基及  $-C(=S)O(1-4C)$  烷基；其中任何  $(1-4C)$  烷基、 $(1-4C)$  烷鹽基及  $(3-6C)$  環烷基係視情況被氰基、羥基或鹵基取代]。

當  $R_1a$  選自  $R_1a2$  時，其更特定意義為氰基、甲鹽基、 $-COO(1-4C)$  烷基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-(C=O)$  六氫吡啶及  $-(C=O)$  嗎福啉。

當 R<sub>1</sub>a 選自 R<sub>1</sub>a3 時，其特定意義為 (1-10C) 烷基 {視情況被一或多個基團取代(包括孿二取代)，取代基各獨立選自羥基、(1-10C) 烷氧基、(1-4C) 烷氧基-(1-4C) 烷氧基、(1-4C) 烷氧基-(1-4C) 烷氧基-(1-4C) 烷氧基、(1-4C) 烷氧基、(1-4C) 烷羰基、磷醯基 [-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>]，及其單-與二-(1-4C) 烷氧基衍生物]、亞磷醯基 [-O-P(OH)<sub>2</sub>]，及其單-與二-(1-4C) 烷氧基衍生物] 及胺基；及 / 或視情況被一個基團取代，取代基選自羧基、氰基、鹵基、三氟甲基、(1-4C) 烷氧羰基、(1-4C) 烷氧基-(1-4C) 烷氧羰基、(1-4C) 烷氧基-(1-4C)

烷氧基-(1-4C)烷氧羰基、(1-4C)烷胺基、二((1-4C)烷基)胺基、(1-6C)烷醯胺基-、(1-4C)烷氧羰基胺基-、N-(1-4C)烷基-N-(1-6C)烷醯胺基-、-C(=W)NR<sub>v</sub>R<sub>w</sub> [其中 W 為 O，R<sub>v</sub> 與 R<sub>w</sub> 係獨立為 H 或 (1-4C)烷基，且其中 R<sub>v</sub> 與 R<sub>w</sub> 和彼等所連接之醯胺氮一起採用，可形成嗎福啉、四氫吡咯、六氫吡啶或六氫吡啶環；其中當該環為六氫吡啶環時，該環可視情況在其他氮上被選自 (1-4C)烷基與 (1-4C)烷醯基之基團取代]、(1-4C)烷基 S(O)<sub>q</sub>- (q 為 0、1 或 2)、AR<sub>2</sub>、AR<sub>2</sub>-O-、AR<sub>2</sub>-NH-，以及含有 AR<sub>2</sub> 基團之 AR<sub>2a</sub>、AR<sub>2b</sub> 變型}；其中存在於 R<sub>1a3</sub> 上之任何取代基中之任何 (1-4C)烷基與 (1-4C)醯基，本身可被一或兩個基團取代，取代基獨立選自氰基、羥基、鹵基、胺基、(1-4C)烷胺基及二(1-4C)烷胺基，其條件是，此種取代基若存在時，不在鄰近雜原子之碳上；

當 R<sub>1a</sub> 選自 R<sub>1a3</sub> 時，其更特定意義為 (1-10C)烷基 {視情況被一或多個基團取代(包括孿二取代)，取代基各獨立選自羥基、(1-10C)烷氧基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基、磷醯基 [-O-P(O)(OH)<sub>2</sub> 及其單-與二-(1-4C)烷氧基衍生物]、亞磷醯基 [-O-P(OH)<sub>2</sub> 及其單-與二-(1-4C)烷氧基衍生物]、羧基、胺基、(1-4C)烷胺基、二(1-4C)烷胺基、(1-4C)S烷基 (O)<sub>q</sub> (較佳為其中 q=2)、AR<sub>2</sub> 及 AR<sub>2b</sub>}。當 R<sub>1a</sub> 選自 R<sub>1a3</sub> 時，其更特定意義為如前述經取代之 (1-6C)烷基。當 R<sub>1a</sub> 選自 R<sub>1a3</sub> 時，其又更特定意義為如前述經取代之 (1-4C)烷基。

於一方面，R<sub>1a4</sub>：為 R<sup>14</sup>C(O)O(1-6C)烷基 [其中 R<sup>14</sup> 為 AR<sub>1</sub>、AR<sub>2</sub>、AR<sub>2a</sub>、AR<sub>2b</sub>、(1-4C)烷胺基、苄氧基-(1-4C)烷基或 (1-10C)烷

基 {視情況如關於 ( $R_1 a3$ ) 所定義經取代}}。

當  $R_1 a$  選自  $R_1 a4$  時，其特定意義為  $R^{14}C(O)O(1-6C)$  烷基 -，其中  $R^{14}$  係選自 AR1、AR2、AR2a、AR2b 及 (1-10C) 烷基 (視情況被一或多個獨立選自 OH 與二 (1-4C) 烷胺基之取代基取代)。 $R^{14}$  之更特定意義為 AR2a、AR2b 及被羥基取代之 (1-6C) 烷基。 $R^{14}$  之更特定意義為 AR2a、AR2b 及被羥基取代之 (1-4C) 烷基。

當  $R_1 a$  選自  $R_1 a5$  時，其特定意義為氟基、氯基及羥基。

於最特定方面， $R_1 a$  係選自 (1-4C) 烷基 (視情況在可採用之碳原子上，被一、二、三或更多個獨立選自 F、Cl 及 Br 之取代基取代)、羥基 (2-4C) 烷基、二羥基 (1-4C) 烷基、三羥基 (1-4C) 烷基、(1-4C) 烷氧基 (1-4C) 烷基、三氟甲氧基 (1-4C) 烷基、二氟甲氧基 (1-4C) 烷基、鹵甲氧基 (1-4C) 烷基、二 [(1-4C) 烷氧基] (1-4C) 烷基、(1-4C) 烷氧基 -(羥基) (1-4C) 烷基、(1-4C) 烷基 - $S(O)_q$  -羥基 (1-4C) 烷基 (其中  $q$  為 0、1 或 2)、氰基 -(羥基) (1-4C) 烷基、嗎福啉基 -乙氧基 (1-4C) 烷基、(N'-甲基) 六氫吡啶基 -乙氧基 (1-4C) 烷基、2-, 3- 或 4-吡啶基 (1-6C) 烷氧基 (1-4C) 烷基、N-甲基 (咪唑-2 或 3-基) (1-4C) 烷氧基 (1-4C) 烷基、咪唑-1-基 (1-6C) 烷氧基 (1-4C) 烷基及 5- 與 6- 員環縮醛 (視情況被一或兩個獨立選自甲基與苯基之取代基取代 (其中苯基本身視情況被一或兩個選自甲基、甲氧基、氯基及溴基之取代基取代))。

於一替代最特定方面， $R_1 a$  係選自 (1-4C) 烷基、羥基 (2-4C) 烷基、二羥基 (1-4C) 烷基、三羥基 (1-4C) 烷基、(1-4C) 烷氧基 (1-4C) 烷基、二 [(1-4C) 烷氧基] (1-4C) 烷基、(1-4C) 烷氧基 -(羥基) (1-4C) 烷基、(1-4C) 烷基 - $S(O)_q$  -羥基 (1-4C) 烷基 (其中  $q$  為 0、1 或 2)、氰基



-(羥基)(1-4C)烷基、嗎福啉基-乙氧基(1-4C)烷基、(N'-甲基)六氫吡咭基-乙氧基(1-4C)烷基、2-,3-或4-吡啶基(1-6C)烷氧基甲基、N-甲基(咪唑-2或3-基)(1-6C)烷氧基甲基、咪唑-1-基(1-6C)烷基、5-與6-員環縮醛(視情況被一或兩個獨立選自甲基與苯基之取代基取代(其中苯基本身視情況被一或兩個選自甲基、甲氧基、氯基及溴基之取代基取代))。

$R_1a$ 之進一步特定意義為(1-4C)烷基 $S(O)_q-$ ，其中 $q$ 為0、1或2，且其中(1-4C)烷基係視情況被羥基取代。

當 $R_1a$ 係選自2-,3-或4-吡啶基(1-4C)烷氧基(1-4C)烷基、N-甲基(咪唑-2或3-基)(1-4C)烷氧基(1-4C)烷基及咪唑-1-基(1-6C)烷氧基(1-4C)烷基時，其較佳係選自2-,3-或4-吡啶基(1-4C)烷氧基甲基、N-甲基(咪唑-2或3-基)(1-4C)烷氧基甲基及咪唑-1-基(1-6C)烷氧基甲基。

後文關於選自(1-4C)烷基之 $R_1a$ 之指稱，係包括(1-4C)烷基，其視情況在可採用之碳原子上，被一、二、三或更多個獨立選自F、Cl及Br之取代基取代。於一項具體實施例中，此種(1-4C)烷基係視情況被一、二或三個獨立選自F、Cl及Br之取代基取代。於另一項具體實施例中，此種(1-4C)烷基係視情況被一、二或三個獨立選自F與Cl之取代基取代，以致 $R_1a$ 係選自例如氯基甲基、氟基甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯乙基及氟基乙基。

當 $m$ 為1時：

於一方面， $R_1a$ 係選自(1-4C)烷基羥基(2-4C)烷基、二羥基(1-4C)烷基及三羥基(1-4C)烷基；於另一方面， $R_1a$ 係選自(1-4C)

烷氧基(1-4C)烷基、二[(1-4C)烷氧基](1-4C)烷基、3-二氧伍園-4-基、2-甲基-1,3-二氧伍園-4-基、2,2-二甲基-1,3-二氧伍園-4-基、2,2-二甲基-1,3-二氧陸園-4-基、2,2-二甲基-1,3-二氧陸園-5-基及1,3-二氧陸園-2-基；

於進一步方面， $R_1a$ 係選自鹵甲氧基(1-4C)烷基與2-,3-或4-吡啶基(1-4C)烷氧基甲基；

於進一步方面， $R_1a$ 係選自三氟甲氧基(1-4C)烷基、二氟甲氧基(1-4C)烷基及氟基甲氧基(1-4C)烷基；

於進一步方面， $R_1a$ 係選自嗎福啉基-乙氧基(1-4C)烷基、(N'-甲基)六氫吡啶基-乙氧基(1-4C)烷基、2-,3-或4-吡啶基(1-4C)烷氧基(1-4C)烷基、N-甲基(咪唑-2或3-基)(1-4C)烷氧基(1-4C)烷基及咪唑-1-基(1-6C)烷氧基(1-4C)烷基。

當 $m$ 為1時， $R_1a$ 係適當地選自羥基(2-4C)烷基與二羥基(1-4C)烷基。 $R_1a$ 更適當係選自羥乙基與1,2-二羥基乙基。較佳情況是，當 $m$ 為1時， $R_1a$ 為1,2-二羥基乙基。

當 $m$ 為2時：

於一方面，各 $R_1a$ 係獨立選自(1-4C)烷基、羥基(1-4C)烷基、二羥基(1-4C)烷基及三羥基(1-4C)烷基；

於另一方面，各 $R_1a$ 係獨立選自(1-4C)烷氧基(1-4C)烷基與二[(1-4C)烷氧基](1-4C)烷基；

於進一步方面，至少一個 $R_1a$ 係選自鹵甲氧基(1-4C)烷基與2-,3-或4-吡啶基(1-4C)烷氧基甲基；

於進一步方面，至少一個 $R_1a$ 係選自三氟甲氧基(1-4C)烷基、二氟甲氧基(1-4C)烷基與氟基甲氧基(1-4C)烷基；

於進一步方面，一個  $R_1a$  係選自 (1-4C) 烷基、羥基 (1-4C) 烷基、二羥基 (1-4C) 烷基及三羥基 (1-4C) 烷基；而另一個  $R_1a$  係選自 (1-4C) 烷氧基 (1-4C) 烷基與二 [(1-4C) 烷氧基] (1-4C) 烷基；

於進一步方面，一個  $R_1a$  係選自 (1-4C) 烷基、羥基 (1-4C) 烷基、二羥基 (1-4C) 烷基及三羥基 (1-4C) 烷基；而另一個  $R_1a$  係選自 鹵甲氧基 (1-4C) 烷基與 2-, 3- 或 4- 吡啶基 (1-4C) 烷氧基甲基。

當  $m$  為 2 時，較佳為兩個  $R_1a$  均為羥甲基或羥乙基。於另一方面，當  $m$  為 2 時，較佳情況是，一個  $R_1a$  為羥甲基，而另一個為甲氧基甲基。

在前文或後文定義之  $R_1b$  之所有具體實施例、方面及較佳意義中，任何 (1-4C) 烷基可視情況如前文定義經取代。在關於  $R_1b$  之定義中，(1-4C) 烷基之特定取代基，係為一或兩個鹵素基團，特別是變二取代 (其條件是，此種取代不會在連接至氧之碳原子上)，與氰基。經二鹵基取代基團之實例，係為  $-NHCOCF_2H$  與  $-NHCSCCl_2H$ 。

當  $R_1b$  為  $-N(R_5)HET-1$  時， $R_5$  較佳為氫。

於一項具體實施例中， $R_1b$  係選自羥基、 $-NHCO(1-4C)$  烷基、 $-NHCO(3-6C)$  環烷基、 $-NHCS(1-4C)$  烷基、 $-NHCOO(1-4C)$  烷基、 $-NH(C=S)O(1-4C)$  烷基、 $-OCO(1-4C)$  烷基、 $-N(R_5)-HET-1$  及  $HET-2$ 。

於另一項具體實施例中， $R_1b$  係選自  $-NHCO(1-4C)$  烷基、 $-NHCO(3-6C)$  環烷基、 $-NHCS(1-4C)$  烷基、 $-N(R_5)-HET-1$  及  $HET-2$ 。

$R_1b$  更佳係選自  $-NHCO(1-4C)$  烷基、 $-NHCS(1-4C)$  烷基、 $-N(R_5)-HET-1$  及  $HET-2$ 。

於一方面， $R_1b$  係選自  $OH$ 、 $-NR_5C(=W)R_4$  及  $-OC(=O)R_4$ ，特別

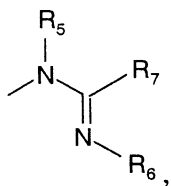
是 OH、-NHCOMe 及 -NHCOOMe。

於進一步方面， $R_1b$  係選自 -N( $R_5$ )-HET-1 與 HET-2，特別是 HET-1 為異噁唑基、1,2,5-噁二唑基或異噻唑基，而 HET-2 為 1,2,3-三唑-1-基(視情況經取代)或四唑-2-基。

於最特定方面， $R_4$  係選自前文所予之意義。

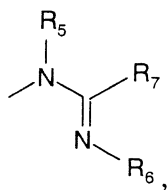
於一方面， $R_4$  係選自氫、胺基、(1-8C)烷基、-NHR<sub>12</sub>、-N( $R_{12}$ )( $R_{13}$ )、-OR<sub>12</sub> 或 -SR<sub>12</sub>、(2-4C)烯基、-(1-8C)烷基芳基、單-、二-、三-及全鹵基(1-8C)烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(3-6C)環烷基及 -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(3-6C)環烯基，其中  $p$  為 0、1 或 2；

於一項具體實施例中， $R_1b$  係選自羰基、-NHC(=W) $R_4$ 、-OC(=O) $R_4$ ，且



其中  $W$ 、 $R_5$  及  $R_6$  均如前文定義， $R_4$  係選自氫、胺基、(1-4C)烷基、-NH(1-4C)烷基、-N(二-(1-4C)烷基)、-O(1-4C)烷基、-S(1-4C)烷基、(2-4C)烯基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(3-6C)環烷基及 -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(3-6C)環烯基，其中  $p$  為 0、1 或 2；且  $R_7$  係選自氫、(1-8C)烷基、-OR<sub>12</sub>、-SR<sub>12</sub>、胺基、NHR<sub>12</sub>、N( $R_{12}$ )( $R_{13}$ )、(1-8C)烷基芳基及單-、二-、三-及全鹵基(1-8C)烷基。

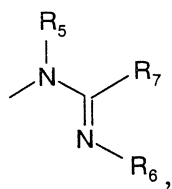
於另一項具體實施例中， $R_1b$  係選自羰基、-NHC(=W) $R_4$ 、-OC(=O) $R_4$



及

其中 W、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>及 R<sub>7</sub>均如前文定義，尤其是其中 R<sub>4</sub>為 (1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、環烷基(特別是環丙基)或鹵烷基(特別是二氯甲基)。

於另一項具體實施例中，R<sub>1b</sub>係選自羰基、-NHC(=W)R<sub>4</sub>、



-OC(=O)R<sub>4</sub>及

其中 W、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>及 R<sub>7</sub>均如前文定義，尤其是其中 R<sub>4</sub>為 (1-4C)烷基或 (1-4C)烷氧基。

R<sub>5</sub>之特定意義(其可按適當方式與前文或後文所揭示之任何定義與具體實施例一起使用)為氫、第三-丁氧羰基及苄氧羰基。更特定言之，R<sub>5</sub>為氫。

於一方面，R<sub>12</sub>與 R<sub>13</sub>係獨立選自氫、烷基及芳基，或對於任何 N(R<sub>12</sub>)(R<sub>13</sub>)基團，R<sub>12</sub>與 R<sub>13</sub>可另外和彼等所連接之氮原子一起採用，以形成視情況如前述經取代之四氫吡咯基、六氫吡啶基或嗎福啉基。於一方面，R<sub>15</sub>與 R<sub>16</sub>係獨立選自氫、苯基及 (1-4C)烷基。

於最特定方面，R<sub>12</sub>與 R<sub>13</sub>係獨立選自氫與甲基。

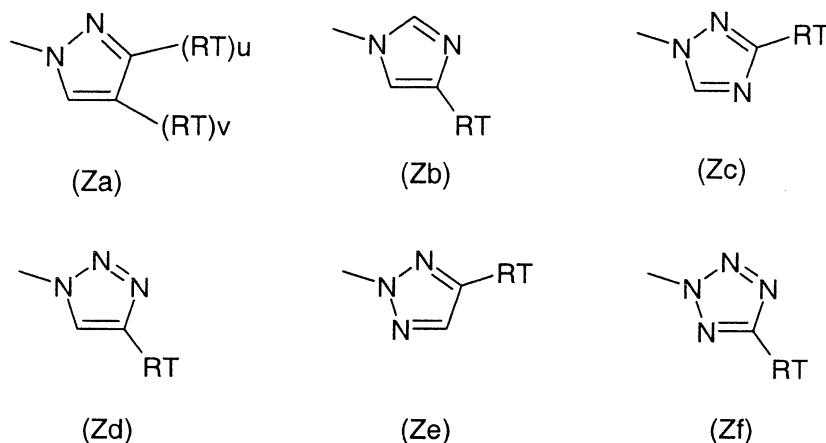
於一項具體實施例中，BET-1與 HET-2為未經取代。當經取代時，較佳取代基係選自鹵基(特別是氯基)、(1-4C)烷基，尤其是甲基、單-與二-鹵甲基(其中鹵基較佳為氟基、氯基

或溴基)、三氟甲基及氰基甲基。

較佳 HET-1 與 HET-2 為 5-員環，意即 HET-1 為 HET-1A，而 HET-2 為 HET-2A，特別是 HET-1A 為異呋唑基、1,2,5-噁二唑基或異噻唑基，而 HET-2A 為 1,2,3-三唑-1-基或四唑-2-基。

於一方面，HET-2A 為 1,2,3-三唑-1-基，較佳係被鹵基(特別是氯基)、甲基、二氟甲基、氟基甲基、氯基甲基、氰基甲基或三氟甲基取代。

於一項具體實施例中，HET-2A 係選自下文結構 (Za) 至 (Zf)：



其中 u 與 v 係獨立為 0 或 1，而 RT 係如前文或後文定義之任何具體實施例或方面中之定義。

於一項具體實施例中，HET-2A 係選自 1,2,3-三唑(尤其是 1,2,3-三唑-1-基 (Zd))、1,2,4-三唑(尤其是 1,2,4-三唑-1-基 (Zc)) 及四唑(較佳為四唑-2-基 (Zf))，且其中 u 與 v 係獨立為 0 或 1，而 RT 係如前文或後文定義之任何具體實施例或方面中之定義。

於另一項具體實施例中，HET-2A 係選自 1,2,3-三唑-1-基 (Zd) 與四唑-2-基 (Zf)，且其中 u 與 v 係獨立為 0 或 1，而 RT 係如前文或後文定義之任何具體實施例或方面中之定義。

於另一項具體實施例中，HET-2A 為 1,2,3-三唑-1-基 (Zd)，且

其中  $u$  與  $v$  係獨立為 0 或 1，而  $RT$  係如前文或後文定義之任何具體實施例或方面中之定義。

於一項具體實施例中， $HET-2B$  為嘧啶、嗒吡、吡吡、1,2,3-三吡、1,2,4-三吡、1,3,5-三吡及吡啶之二氫變型，且其中  $RT$  係如前文或後文定義之任何具體實施例或方面中之定義。

於另一項具體實施例中， $HET-2B$  係選自嘧啶酮、嗒吡酮、吡吡酮、1,2,3-三吡酮、1,2,4-三吡酮、1,3,5-三吡酮及吡啶酮，且其中  $RT$  係如前文或後文定義之任何具體實施例或方面中之定義。

於另一項具體實施例中， $HET-2B$  係選自硫基嘧啶酮、硫基嗒吡酮、硫基吡吡酮、硫基-1,2,3-三吡酮、硫基-1,2,4-三吡酮、硫基-1,3,5-三吡酮及硫基吡啶酮，且其中  $RT$  係如前文或後文定義之任何具體實施例或方面中之定義。

於最特定方面， $R_1b$  為  $-NH(C=W)R_4$  或  $(Zd)$ 。

於一方面， $R_1b$  為  $-NH(C=O)R_4$ 。

於另一方面， $R_1b$  為  $(Zd)$ 。

當  $W$  為  $O$  時， $R_4$  適當地選自甲基、乙基、二氯甲基及環丙基。

當  $W$  為  $S$  時， $R_4$  適當地選自 (1-4C) 烷基 (視情況被 1、2 或 3 個獨立選自甲基、氯基、溴基、氟基及甲氧基之取代基取代)、 $-N(R_{12})(R_{13})$  及  $-OR_{12}$ 。當  $W$  為  $S$  時， $R_4$  更適當地選自  $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-OMe$ 、 $-SMe$  及甲基。

於一方面， $(RTa1)$  係選自氫、鹵素、(1-4C) 烷氧基、(2-4C) 烯氧基、(2-4C) 烯基、(2-4C) 炔基、(3-6C) 環烷基、(3-6C) 環烯基、(1-4C)

烷硫基、胺基、疊氮基、氰基及硝基。

於一方面，RT較佳係選自以下取代基團：

(RTa1) 氫、鹵素、(1-4C)烷氧基、(2-4C)烯氧基、(2-4C)烯基、(2-4C)炔基、(3-6C)環烷基、(3-6C)環烯基、(1-4C)烷硫基、胺基、疊氮基、氰基及硝基；或

(RTa2) (1-4C)烷胺基、二-(1-4C)烷胺基及(2-4C)烯基胺基；

(RTb1) (1-4C)烷基，其係視情況被一個選自羥基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷硫基、氰基及疊氮基之取代基取代；或

(RTb2) (1-4C)烷基，其係視情況被一個選自(2-4C)烯氧基、(3-6C)環烷基及(3-6C)環烯基之取代基取代；

且其中，在(RTa1)或(RTa2)、或(RTb1)或(RTb2)中，於含有烷基、烯基、炔基、環烷基或環烯基部份基團之RT取代基之每一存在處，各此種部份基團係視情況在可採用之碳原子上，被一、二、三或更多個獨立選自F、Cl、Br、OH及CN之取代基取代。

於另一方面，RT較佳係選自以下取代基團：

(RTa1) 氫、鹵素、(1-4C)烷氧基、(2-4C)烯氧基、(2-4C)烯基、(2-4C)炔基、(3-6C)環烷基、(3-6C)環烯基、(1-4C)烷硫基、胺基、疊氮基、氰基及硝基；或

(RTb1) (1-4C)烷基，其係視情況被一個選自羥基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷硫基、氰基及疊氮基之取代基取代；

且其中，在(RTa1)或(RTb1)中，於含有烷基、烯基、炔基、環烷基或環烯基部份基團之RT取代基之每一存在處，各此種部份基團係視情況在可採用之碳原子上，被一、二、三或



更多個獨立選自 F、Cl、Br 及 CN 之取代基取代。

於進一步方面，RT 最佳為

- (a) 氫；或
- (b) 鹵素，特別是氟、氯或溴；或
- (c) 氰基；或
- (d) (1-4C)烷基，特別是甲基；或
- (e) 單取代(1-4C)烷基，特別是氟基甲基、氯基甲基、溴基甲基、氰基甲基、疊氮基甲基、羥甲基；或
- (f) 二取代(1-4C)烷基，例如二氟甲基，或三取代(1-4C)烷基，例如三氟甲基。

於最特定方面，RT 係選自氫、鹵素、氰基、(1-4C)烷基、氰基(1-4C)烷基、鹵基(1-4C)烷基、二鹵基(1-4C)烷基、三鹵基(1-4C)烷基、胺基、(1-4C)烷胺基、二-(1-4C)烷胺基、(1-4C)烷硫基、(1-4C)烷氧基、1-4C)烷氧基(1-4C)烷基、(2-4C)烯氧基、(2-4C)烯基、(2-4C)炔基、(3-6C)環烷基、(3-6C)環烯基及(1-4C)烷氧羰基；且其中，在含有烷基、烯基、炔基、環烷基或環烯基部份基團之 RT 取代基之每一存在處，各此種部份基團係視情況在可採用之碳原子上，被一、二、三或更多個獨立選自 F、Cl、Br、OH 及 CN 之取代基取代。

於此最特定方面之一項具體實施例中，RT 係選自氫、鹵素、氰基、(1-4C)烷基、鹵基(1-4C)烷基、二鹵基(1-4C)烷基及(2-4C)炔基；RT 係適當地選自氫、氯基、溴基、氟基、甲基、氟基甲基、氯基甲基、溴基甲基、二氟甲基與二氯甲基、乙炔基及丙炔基；RT 係更適當地選自氫、氯基、溴基、甲基

及氟基甲基。

於一項具體實施例中，係提供式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽，其中各基團A, B, C, RT,  $R_4$ ,  $R_{12}$ ,  $R_{13}$ ,  $R_{1a}$ ,  $R_{1b}$ ,  $R_{2a'}$ ,  $R_{2b}$ ,  $R_{3a}$ ,  $R_{6b}$  及  $R_{6a'}$ ，係選自關於如前文所述基團之最特定方面。

於一項具體實施例中，係提供式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團C係以基團D、E及H中之任一個表示； $R_{2b}$ 與 $R_{6b}$ 係獨立為H或F；A與B均為嘮啉酮； $m=0$ ；且 $R_{1b}$ 係選自OH、-NHCOMe、-NHCO環丙基、-NH(C=S)OMe及-NHCOOMe。

於一項具體實施例中，係提供式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團C係以基團D、E及H中之任一個表示； $R_{2b}$ 與 $R_{6b}$ 係獨立為H或F；A與B均為嘮啉酮； $m=0$ ；且 $R_{1b}$ 係選自-N( $R_5$ )-BET-1A與HET-2A，特別是HET-1A為異嘮啉基、1,2,5-噻二唑基或異噻唑基，而HET-2A為1,2,3-三唑-1-基(視情況經取代)或四唑-2-基。

於一項具體實施例中，係提供式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團C係以基團D、E及H中之任一個表示； $R_{2b}$ 與 $R_{6b}$ 係獨立為H或F；A與B均為異嘮啉； $m=0$ ；且 $R_{1b}$ 係選自OH、-NHCOMe、-NHCO環丙基、-NH(C=s)OMe及-NHCOOMe。

於一項具體實施例中，係提供式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團C係以基團D、E及H中之任一個表示； $R_{2b}$ 與 $R_{6b}$ 係獨立為H或F；A與B均為異嘮啉； $m=0$ ；且 $R_{1b}$ 係選自-N( $R_5$ )-HET-1A與HET-2A，特別

是 HET-1A 為異噁唑基、1,2,5-噻二唑基或異噻唑基，而 HET-2A 為 1,2,3-三唑-1-基(視情況經取代)或四唑-2-基。

於一項具體實施例中，係提供式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團 C 係以基團 D、E 及 H 中之任一個表示； $R_2b$  與  $R_6b$  係獨立為 H 或 F；無論是 A 或者 B 為噁唑啉酮，而另一個為異噁唑啉； $m=0$ ；且  $R_1b$  係選自 OH、-NHCOMe、-NHCO環丙基、-NH(C=S)OMe 及 -NHCOOMe。

於一項具體實施例中，係提供式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團 C 係以基團 D、E 及 H 中之任一個表示； $R_2b$  與  $R_6b$  係獨立為 H 或 F；無論是 A 或者 B 為噁唑啉酮，而另一個為異噁唑啉； $m=0$ ；且  $R_1b$  係選自 -N( $R_5$ )-HET-1A 與 HET-2A，特別是 HET-1A 為異噁唑基、1,2,5-噻二唑基或異噻唑基，而 HET-2A 為 1,2,3-三唑-1-基(視情況經取代)或四唑-2-基。

於一項具體實施例中，係提供式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團 C 係以基團 D、E 及 H 中之任一個表示； $R_2b$  與  $R_6b$  係獨立為 H 或 F；A 與 B 均為噁唑啉酮； $m=1$ ； $R_1a$  係選自  $R_1a1$ ；且  $R_1b$  係選自 OH、-NHCOMe、-NHCO環丙基、-NH(C=S)OMe 及 -NHCOOMe。

於一項具體實施例中，係提供式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團 C 係以基團 D、E 及 H 中之任一個表示； $R_2b$  與  $R_6b$  係獨立為 H 或 F；A 與 B 均為噁唑啉酮； $m=1$ ； $R_1a$  係選自  $R_1a1$ ；且  $R_1b$  係選自 -N( $R_5$ )-HET-1A 與 HET-2A，特別是 HET-1A 為異噁唑基、1,2,5-噻二唑基或異

噻唑基，而 HET-2A 為 1,2,3-三唑-1-基(視情況經取代)或四唑-2-基。

於一項具體實施例中，係提供式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團 C 係以基團 D、E 及 H 中之任一個表示； $R_2b$  與  $R_6b$  係獨立為 H 或 F；A 與 B 均為異噁唑啉； $m=1$ ； $R_1a$  係選自  $R_1a1$ ；且  $R_1b$  係選自 OH、-NHCOMe、-NHCO環丙基、-NH(C=S)OMe 及 -NHCOOMe。

於一項具體實施例中，係提供式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團 C 係以基團 D、E 及 H 中之任一個表示； $R_2b$  與  $R_6b$  係獨立為 H 或 F；A 與 B 均為異噁唑啉； $m=1$ ； $R_1a$  係選自  $R_1a1$ ；且  $R_1b$  係選自 -N( $R_5$ )-HET-1A 與 HET-2A，特別是 HET-1A 為異噁唑基、1,2,5-噻二唑基或異噻唑基，而 HET-2A 為 1,2,3-三唑-1-基(視情況經取代)或四唑-2-基。

於一項具體實施例中，係提供式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團 C 係以基團 D、E 及 H 中之任一個表示； $R_2b$  與  $R_6b$  係獨立為 H 或 F；無論是 A 或者 B 為噁唑啉酮，而另一個為異噁唑啉； $m=1$ ； $R_1a$  係選自  $R_1a1$ ；且  $R_1b$  係選自 OH、-NHCOMe、-NHCO環丙基、-NH(C=S)OMe 及 -NHCOOMe。

於一項具體實施例中，係提供式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團 C 係以基團 D、E 及 H 中之任一個表示； $R_2b$  與  $R_6b$  係獨立為 H 或 F；無論是 A 或者 B 為噁唑啉酮，而另一個為異噁唑啉； $m=1$ ； $R_1a$  係選自  $R_1a1$

；且  $R_1b$  係選自  $-N(R_5)-HET-1A$  與  $HET-2A$ ，特別是  $HET-1A$  為異噁唑基、1,2,5-噻二唑基或異噻唑基，而  $HET-2A$  為 1,2,3-三唑-1-基(視情況經取代)或四唑-2-基。

於一項具體實施例中，係提供式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團C係以基團D、E及H中之任一個表示； $R_2b$ 與 $R_6b$ 係獨立為H或F；A與B均為噁唑啉酮； $m=1$ ； $R_1a$ 係選自  $R_1a2$ ；且  $R_1b$  係選自 OH、 $-NHCOMe$ 、 $-NHCO$ 環丙基、 $-NH(C=S)OMe$  及  $-NHCOOMe$ 。

於一項具體實施例中，係提供式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團C係以基團D、E及H中之任一個表示； $R_2b$ 與 $R_6b$ 係獨立為H或F；A與B均為噁唑啉酮； $m=1$ ； $R_1a$ 係選自  $R_1a2$ ；且  $R_1b$  係選自  $-N(R_5)-HET-1A$  與  $HET-2A$ ，特別是  $HET-1A$  為異噁唑基、1,2,5-噻二唑基或異噻唑基，而  $HET-2A$  為 1,2,3-三唑-1-基(視情況經取代)或四唑-2-基。

於一項具體實施例中，係提供式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團C係以基團D、E及H中之任一個表示； $R_2b$ 與 $R_6b$ 係獨立為H或F；A與B均為異噁唑啉； $m=1$ ； $R_1a$ 係選自  $R_1a2$ ；且  $R_1b$  係選自 OH、 $-NHCOMe$ 、 $-NHCO$ 環丙基、 $-NH(C=S)OMe$  及  $-NHCOOMe$ 。

於一項具體實施例中，係提供式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團C係以基團D、E及H中之任一個表示； $R_2b$ 與 $R_6b$ 係獨立為H或F；A與B均為異噁唑啉； $m=1$ ； $R_1a$ 係選自  $R_1a2$ ；且  $R_1b$  係選自  $-N(R_5)-HET-1A$

與 HET-2A，特別是 HET-1A 為異噁唑基、1,2,5-噻二唑基或異噻唑基，而 HET-2A 為 1,2,3-三唑-1-基(視情況經取代)或四唑-2-基。

於一項具體實施例中，係提供式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團 C 係以基團 D、E 及 H 中之任一個表示； $R_2b$  與  $R_6b$  係獨立為 H 或 F；無論是 A 或 B 為噁唑啉酮，而另一個為異噁唑啉； $m=1$ ； $R_1a$  係選自  $R_1a2$ ；且  $R_1b$  係選自 OH、-NHCOMe、-NHCO環丙基、-NH(C=S)OMe 及 -NHCOOMe。

於一項具體實施例中，係提供式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團 C 係以基團 D、E 及 H 中之任一個表示； $R_2b$  與  $R_6b$  係獨立為 H 或 F；無論是 A 或 B 為噁唑啉酮，而另一個為異噁唑啉； $m=1$ ； $R_1a$  係選自  $R_1a2$ ；且  $R_1b$  係選自 -N( $R_5$ )-HET-1A 與 HET-2A，特別是 HET-1A 為異噁唑基、1,2,5-噻二唑基或異噻唑基，而 HET-2A 為 1,2,3-三唑-1-基(視情況經取代)或四唑-2-基。

於一項具體實施例中，係提供式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團 C 係以基團 D、E 及 H 中之任一個表示； $R_2b$  與  $R_6b$  係獨立為 H 或 F；A 與 B 均為噁唑啉酮； $m=1$ ； $R_1a$  係選自  $R_1a3$ ；且  $R_1b$  係選自 OH、-NHCOMe、-NHCO環丙基、-NH(C=S)OMe 及 -NHCOOMe。

於一項具體實施例中，係提供式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團 C 係以基團 D、E 及 H 中之任一個表示； $R_2b$  與  $R_6b$  係獨立為 H 或 F；A 與 B 均為噁

唑啉酮； $m=1$ ； $R_1a$ 係選自 $R_1a3$ ；且 $R_1b$ 係選自 $-N(R_5)$ -HET-1A與HET-2A，特別是HET-1A為異噁唑基、1,2,5-噻二唑基或異噻唑基，而HET-2A為1,2,3-三唑-1-基(視情況經取代)或四唑-2-基。

於一項具體實施例中，係提供式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團C係以基團D、E及H中之任一個表示； $R_2b$ 與 $R_6b$ 係獨立為H或F；A與B均為異噁唑啉； $m=1$ ； $R_1a$ 係選自 $R_1a3$ ；且 $R_1b$ 係選自OH、-NHCOMe、-NHCO環丙基、-NH(C=S)OMe及-NHCOOMe。

於一項具體實施例中，係提供式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團C係以基團D、E及H中之任一個表示； $R_2b$ 與 $R_6b$ 係獨立為H或F；A與B均為異噁唑啉； $m=1$ ； $R_1a$ 係選自 $R_1a3$ ；且 $R_1b$ 係選自 $-N(R_5)$ -HET-1A與HET-2A，特別是HET-1A為異噁唑基、1,2,5-噻二唑基或異噻唑基，而HET-2A為1,2,3-三唑-1-基(視情況經取代)或四唑-2-基。

於一項具體實施例中，係提供式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團C係以基團D、E及H中之任一個表示； $R_2b$ 與 $R_6b$ 係獨立為H或F；無論是A或B為噁唑啉酮，而另一個為異噁唑啉； $m=1$ ； $R_1a$ 係選自 $R_1a3$ ；且 $R_1b$ 係選自OH、-NHCOMe、-NHCO環丙基、-NH(C=S)OMe及-NHCOOMe。

於一項具體實施例中，係提供式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團C係以基團D、E及

H中之任一個表示； $R_2b$ 與 $R_6b$ 係獨立為H或F；無論是A或B為嘮唑啉酮，而另一個為異嘮唑啉； $m=1$ ； $R_1a$ 係選自 $R_1a3$ ；且 $R_1b$ 係選自-N( $R_5$ )-HET-1A與HET-2A，特別是HET-1A為異嘮唑基、1,2,5-噻二唑基或異噻唑基，而HET-2A為1,2,3-三唑-1-基(視情況經取代)或四唑-2-基。

於一項具體實施例中，係提供式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團C係以基團D、E及H中之任一個表示； $R_2b$ 與 $R_6b$ 係獨立為H或F；A與B均為嘮唑啉酮； $m=2$ ；且 $R_1b$ 係選自OH、-NHCOMe、-NHCO環丙基、-NH(C=S)OMe及-NHCOOMe。

於一項具體實施例中，係提供式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團C係以基團D、E及H中之任一個表示； $R_2b$ 與 $R_6b$ 係獨立為H或F；A與B均為嘮唑啉酮； $m=2$ ；且 $R_1b$ 係選自-N( $R_5$ )-HET-1A與HET-2A，特別是HET-1A為異嘮唑基、1,2,5-噻二唑基或異噻唑基，而HET-2A為1,2,3-三唑-1-基(視情況經取代)或四唑-2-基。

於一項具體實施例中，係提供式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團C係以基團D、E及H中之任一個表示； $R_2b$ 與 $R_6b$ 係獨立為H或F；A與B均為異嘮唑啉； $m=2$ ；且 $R_1b$ 係選自OH、-NHCOMe、-NHCO環丙基、-NH(C=S)OMe及-NHCOOMe。

於一項具體實施例中，係提供式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團C係以基團D、E及H中之任一個表示； $R_2b$ 與 $R_6b$ 係獨立為H或F；A與B均為異



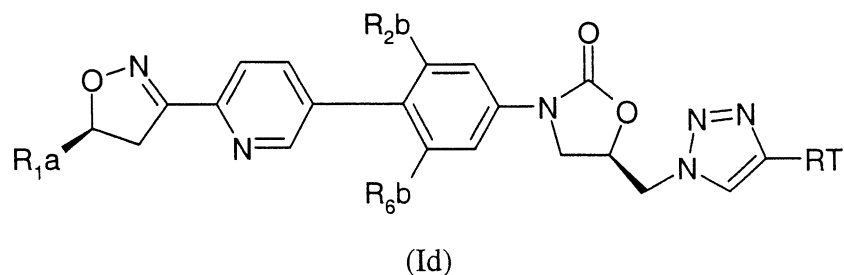
嘮唑啉； $m=2$ ；且  $R_1b$  係選自  $-N(R_5)$ -HET-1A 與 HET-2A，特別是 HET-1A 為異嘮唑基、1,2,5-噻二唑基或異噻唑基，而 HET-2A 為 1,2,3-三唑-1-基（視情況經取代）或四唑-2-基。

於一項具體實施例中，係提供式 (I) 化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團 C 係以基團 D、E 及 H 中之任一個表示； $R_2b$  與  $R_6b$  係獨立為 H 或 F；無論是 A 或 B 為嘮唑啉酮，而另一個為異嘮唑啉； $m=2$ ；且  $R_1b$  係選自 OH、 $-NHCOMe$ 、 $-NHCO$ 環丙基、 $-NH(C=S)OMe$  及  $-NHCOOMe$ 。

於一項具體實施例中，係提供式 (I) 化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團 C 係以基團 D、E 及 H 中之任一個表示； $R_2b$  與  $R_6b$  係獨立為 H 或 F；無論是 A 或 B 為嘮唑啉酮，而另一個為異嘮唑啉； $m=2$ ；且  $R_1b$  係選自  $-N(R_5)$ -HET-1A 與 HET-2A，特別是 HET-1A 為異嘮唑基、1,2,5-噻二唑基或異噻唑基，而 HET-2A 為 1,2,3-三唑-1-基（視情況經取代）或四唑-2-基。

在所有上文定義中，較佳化合物均如式 (Ia) 中所示。

於一項具體實施例中，係提供式 (Id) 化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯：



其中

$R_2b$  與  $R_6b$  係獨立選自氫與氟；

RT係選自氫、鹵素、(1-4C)烷基、鹵基(1-4C)烷基、二鹵基(1-4C)烷基及(2-4C)炔基；

R<sub>1</sub>a係選自(1-4C)烷基、羥基(2-4C)烷基、二羥基(1-4C)烷基及三羥基(1-4C)烷基。

於本發明之進一步方面，係提供式(Id)化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中

R<sub>2</sub>b與R<sub>6</sub>b係獨立選自氫與氟；

RT係選自氫、鹵素、(1-4C)烷基、鹵基(1-4C)烷基、二鹵基(1-4C)烷基及(2-4C)炔基；

R<sub>1</sub>a係選自(1-4C)烷基、二羥基(1-4C)烷基及三羥基(1-4C)烷基。

於本發明之進一步方面，係提供式(Id)化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中

R<sub>2</sub>b與R<sub>6</sub>b係獨立選自氫與氟；

RT係選自氫、氯基、溴基、氟基、甲基、氟基甲基、氯基甲基、溴基甲基、二氟甲基、二氯甲基、乙炔基及丙炔基；

R<sub>1</sub>a係選自(1-4C)烷氧基(1-4C)烷基、二[(1-4C)烷氧基](1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基-羥基(1-4C)烷基、3-二氧伍園-4-基、2-甲基-1,3-二氧伍園-4-基、2,2-二甲基-1,3-二氧伍園-4-基、2,2-二甲基-1,3-二氧陸園-4-基、2,2-二甲基-1,3-二氧陸園-5-基及1,3-二氧陸園-2-基。

於本發明之進一步方面，係提供式(Id)化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中

R<sub>2</sub>b與R<sub>6</sub>b係獨立選自氫與氟；

RT 係選自氫、氯基、溴基、氟基、甲基、氟基甲基、氯基甲基、溴基甲基、二氟甲基、二氯甲基、乙炔基及丙炔基；

R<sub>1a</sub> 係選自鹵甲氧基 (1-4C) 烷基與 2-, 3- 或 4- 吡啶基 (1-4C) 烷氧基甲基。

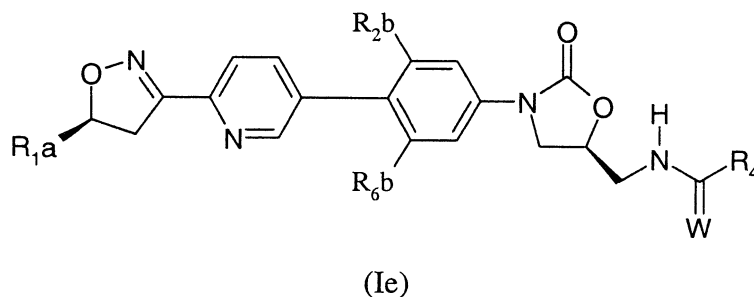
於本發明之進一步方面，係提供式 (Id) 化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中

R<sub>2b</sub> 與 R<sub>6b</sub> 係獨立選自氫與氟；

RT 係選自氫、氯基、溴基、甲基及氟基甲基；

R<sub>1a</sub> 係選自羥乙基與 1,2- 二羥基乙基。

於本發明之進一步方面，係提供式 (Ie) 化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，



其中

W 為 O；

R<sub>2b</sub> 與 R<sub>6b</sub> 係獨立選自氫與氟；

R<sub>1a</sub> 係選自 (1-4C) 烷基、羥基 (2-4C) 烷基、二羥基 (1-4C) 烷基及三羥基 (1-4C) 烷基；

R<sub>4</sub> 係選自甲基、乙基、二氯甲基及環丙基。

於本發明之進一步方面，係提供式 (Ie) 化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中

W 為 O；

$R_2b$  與  $R_6b$  係獨立選自氫與氟；

$R_1a$  係選自 (1-4C)烷基、二羥基(1-4C)烷基及三羥基(1-4C)烷基；

$R_4$  係選自甲基、乙基、二氯甲基及環丙基。

於本發明之進一步方面，係提供式 (Ie) 化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中

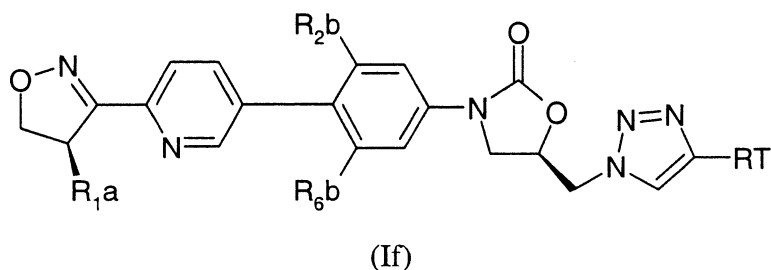
W 為 O；

$R_2b$  與  $R_6b$  係獨立選自氫與氟；

$R_1a$  係選自鹵甲氧基(1-4C)烷基與 2-, 3- 或 4- 吡啶基(1-4C)烷氧基甲基；

$R_4$  係選自甲基、乙基、二氯甲基及環丙基。

於本發明之進一步方面，係提供式 (If) 化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，



其中

$R_2b$  與  $R_6b$  係獨立選自氫與氟；

RT 係選自氫、鹵素、(1-4C)烷基、鹵基(1-4C)烷基、二鹵基(1-4C)烷基及(2-4C)炔基；

$R_1a$  係選自(1-4C)烷基、羥基(2-4C)烷基、二羥基(1-4C)烷基及三羥基(1-4C)烷基。

於本發明之進一步方面，係提供式 (If) 化合物，或其藥學

上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中

$R_2b$  與  $R_6b$  係獨立選自氫與氟；

RT 係選自氫、鹵素、(1-4C)烷基、鹵基 (1-4C)烷基、二鹵基 (1-4C)烷基及 (2-4C)炔基；

$R_1a$  係選自 (1-4C)烷基、二羥基 (1-4C)烷基及三羥基 (1-4C)烷基。

於本發明之進一步方面，係提供式 (If) 化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中

$R_2b$  與  $R_6b$  係獨立選自氫與氟；

RT 係選自氫、氟基、溴基、氟基、甲基、氟基甲基、氯基甲基、溴基甲基、二氟甲基、二氯甲基、乙炔基及丙炔基；

$R_1a$  係選自 (1-4C)烷氧基 (1-4C)烷基、二 [(1-4C)烷氧基] (1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基-羥基 (1-4C)烷基、3-二氧伍園-4-基、2-甲基-1,3-二氧伍園-4-基、2,2-二甲基-1,3-二氧伍園-4-基、2,2-二甲基-1,3-二氧陸園-4-基、2,2-二甲基-1,3-二氧陸園-5-基及 1,3-二氧陸園-2-基。

於本發明之進一步方面，係提供式 (If) 化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中

$R_2b$  與  $R_6b$  係獨立選自氫與氟；

RT 係選自氫、氟基、溴基、氟基、甲基、氟基甲基、氯基甲基、溴基甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙炔基及丙炔基；

$R_1a$  係選自鹵甲氧基 (1-4C)烷基與 2-, 3- 或 4-吡啶基 (1-4C)烷氧基甲基。

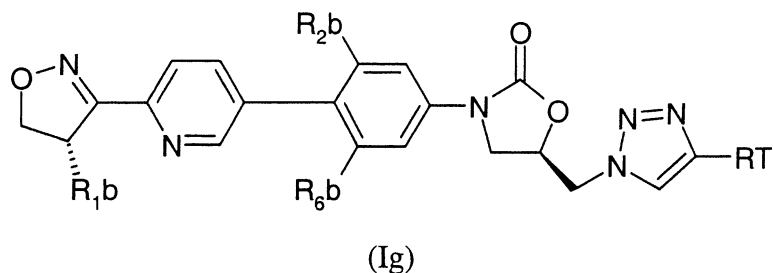
於本發明之進一步方面，係提供式 (If) 化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中

$R_2b$  與  $R_6b$  係獨立選自氫與氟；

RT 係選自氫、氯基、溴基、甲基及氟基甲基；

$R_1a$  係選自羥乙基與 1,2-二羥基乙基。

於本發明之進一步方面，係提供式 (Ig) 化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，



其中

$R_2b$  與  $R_6b$  係獨立選自氫與氟；

RT 係選自氫、鹵素、(1-4C)烷基、鹵基 (1-4C)烷基、二鹵基 (1-4C)烷基及 (2-4C)炔基；

$R_1a$  係選自 (1-4C)烷基、羥基 (2-4C)烷基、二羥基 (1-4C)烷基及三羥基 (1-4C)烷基。

於本發明之進一步方面，係提供式 (Ig) 化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中

$R_2b$  與  $R_6b$  係獨立選自氫與氟；

RT 係選自氫、鹵素、(1-4C)烷基、鹵基 (1-4C)烷基、二鹵基 (1-4C)烷基及 (2-4C)炔基；

$R_1a$  係選自 (1-4C)烷基、二羥基 (1-4C)烷基及三羥基 (1-4C)烷基。

於本發明之進一步方面，係提供式 (Ig) 化合物，或其藥學

上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中

$R_2b$  與  $R_6b$  係獨立選自氫與氟；

$RT$  係選自氫、氯基、溴基、氟基、甲基、氟基甲基、氯基甲基、溴基甲基、二氟甲基、二氯甲基、乙炔基及丙炔基；

$R_1a$  係選自 (1-4C) 烷氧基 (1-4C) 烷基、二 [(1-4C) 烷氧基] (1-4C) 烷基、(1-4C) 烷氧基-羥基 (1-4C) 烷基、3-二氧伍園-4-基、2-甲基-1,3-二氧伍園-4-基、2,2-二甲基-1,3-二氧伍園-4-基、2,2-二甲基-1,3-二氧陸園-4-基、2,2-二甲基-1,3-二氧陸園-5-基及 1,3-二氧陸園-2-基。

於本發明之進一步方面，係提供式 (Ig) 化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中

$R_2b$  與  $R_6b$  係獨立選自氫與氟；

$RT$  係選自氫、氯基、溴基、氟基、甲基、氟基甲基、氯基甲基、溴基甲基、二氟甲基、二氯甲基、乙炔基及丙炔基；

$R_1a$  係選自鹵甲氧基 (1-4C) 烷基與 2-, 3- 或 4- 吡啶基 (1-4C) 烷氧基甲基。

於本發明之進一步方面，係提供式 (Ig) 化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中

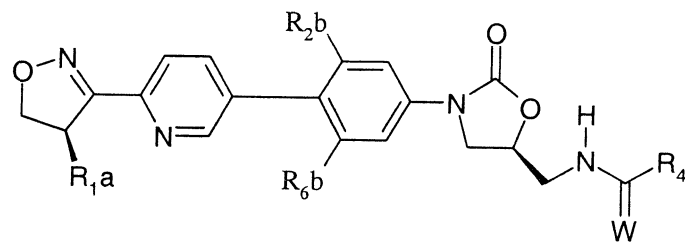
$R_2b$  與  $R_6b$  係獨立選自氫與氟；

$RT$  係選自氫、氯基、溴基、甲基及氟基甲基；

$R_1a$  係選自羥乙基與 1,2-二羥基乙基。

於本發明之進一步方面，係提供式 (Ih) 化合物，或其藥學

上可接受之鹽或活體內可水解酯，



(Ih)

其中

W 為 O；

R<sub>2b</sub> 與 R<sub>6b</sub> 係獨立選自氫與氟；

R<sub>1a</sub> 係選自 (1-4C) 烷基、羥基 (2-4C) 烷基、二羥基 (1-4C) 烷基及三羥基 (1-4C) 烷基；

R<sub>4</sub> 係選自甲基、乙基、二氯甲基及環丙基。

於本發明之進一步方面，係提供式 (Ih) 化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中

W 為 O；

R<sub>2b</sub> 與 R<sub>6b</sub> 係獨立選自氫與氟；

R<sub>1a</sub> 係選自 (1-4C) 烷基、二羥基 (1-4C) 烷基及三羥基 (1-4C) 烷基；

R<sub>4</sub> 係選自甲基、乙基、二氯甲基及環丙基。

於本發明之進一步方面，係提供式 (Ih) 化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中

W 為 O；

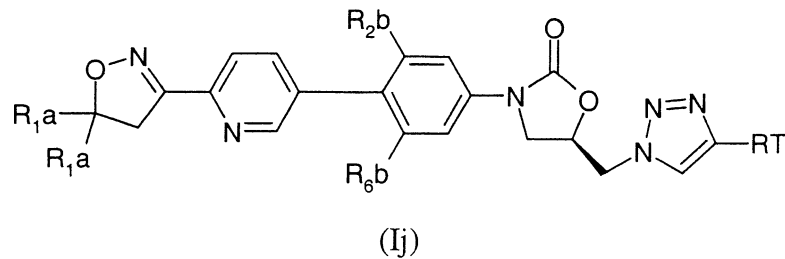
R<sub>2b</sub> 與 R<sub>6b</sub> 係獨立選自氫與氟；

R<sub>1a</sub> 係選自鹵甲氧基 (1-4C) 烷基與 2-, 3- 或 4- 吡啶基 (1-4C) 烷氧基甲基；

R<sub>4</sub> 係選自甲基、乙基、二氯甲基及環丙基。



於本發明之進一步方面，係提供式 (Ij) 化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中



$R_2b$  與  $R_6b$  係獨立選自氫與氟；

RT 係選自氫、鹵素、(1-4C)烷基、鹵基 (1-4C)烷基、二鹵基 (1-4C)烷基及 (2-4C)炔基；

各  $R_1a$  係獨立選自 (1-4C)烷基、羥基 (1-4C)烷基、二羥基 (1-4C)烷基及三羥基 (1-4C)烷基。

於本發明之進一步方面，係提供式 (Ij) 化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中

$R_2b$  與  $R_6b$  係獨立選自氫與氟；

RT 係選自氫、氯基、溴基、氟基、甲基、氟基甲基、氯基甲基、溴基甲基、二氟甲基、二氯甲基、乙炔基及丙炔基；

各  $R_1a$  係獨立選自 (1-4C)烷氧基 (1-4C)烷基、二[(1-4C)烷氧基] (1-4C)烷基及 (1-4C)烷氧基-羥基 (1-4C)烷基。

於本發明之進一步方面，係提供式 (Ij) 化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中

$R_2b$  與  $R_6b$  係獨立選自氫與氟；

RT 係選自氫、氯基、溴基、氟基、甲基、氟基甲基、氯基甲基、溴基甲基、二氟甲基、二氯甲基、乙炔基及丙炔

基；

一個  $R_1a$  係選自 (1-4C) 烷基、羥基 (1-4C) 烷基、二羥基 (1-4C) 烷基及三羥基 (1-4C) 烷基；而

第二個  $R_1a$  係選自 (1-4C) 烷氧基 (1-4C) 烷基、二 [(1-4C) 烷氧基] (1-4C) 烷基及 (1-4C) 烷氧基-羥基 (1-4C) 烷基。

於本發明之進一步方面，係提供式 (Ij) 化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中

$R_2b$  與  $R_6b$  係獨立選自氫與氟；

$RT$  係選自氫、氯基、溴基、氟基、甲基、氟基甲基、氯基甲基、溴基甲基、二氟甲基、二氯甲基、乙炔基及丙炔基；

一個  $R_1a$  係選自 (1-4C) 烷基、羥基 (1-4C) 烷基、二羥基 (1-4C) 烷基及三羥基 (1-4C) 烷基；而

第二個  $R_1a$  係選自鹵甲氧基 (1-4C) 烷基與 2-, 3- 或 4-吡啶基 (1-4C) 烷氧基甲基。

於本發明之進一步方面，係提供式 (Ij) 化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中

$R_2b$  與  $R_6b$  係獨立選自氫與氟；

$RT$  係選自氫、氯基、溴基、甲基及氟基甲基；

兩個  $R_1a$  均為羥甲基或羥乙基。

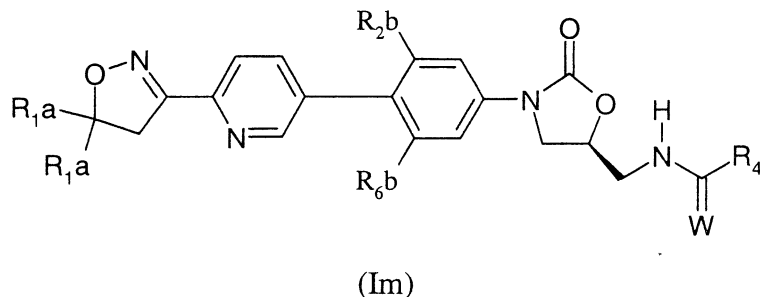
於本發明之進一步方面，係提供式 (Ij) 化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中

$R_2b$  與  $R_6b$  係獨立選自氫與氟；

$R_1b$  係選自氫、氯基、溴基、甲基及氟基甲基；

一個  $R_{1a}$  為羥甲基，而另一個為甲氧基甲基。

於本發明之進一步方面，係提供式 (Im) 化合物，或藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中



其中

W 為 O；

$R_{2b}$  與  $R_{6b}$  係獨立選自氫與氟；

$R_4$  係選自甲基、乙基、二氯甲基及環丙基；

各  $R_{1a}$  係獨立選自 (1-4C) 烷基、羥基 (1-4C) 烷基、二羥基 (1-4C) 烷基及三羥基 (1-4C) 烷基。

於本發明之進一步方面，係提供式 (Im) 化合物，或藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中

W 為 O；

$R_{2b}$  與  $R_{6b}$  係獨立選自氫與氟；

$R_4$  係選自甲基、乙基、二氯甲基及環丙基；

各  $R_{1a}$  係獨立選自 (1-4C) 烷氧基 (1-4C) 烷基、二 [(1-4C) 烷氧基] (1-4C) 烷基及 (1-4C) 烷氧基-羥基 (1-4C) 烷基。

於本發明之進一步方面，係提供式 (Im) 化合物，或藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中

W 為 O；

$R_{2b}$  與  $R_{6b}$  係獨立選自氫與氟；

R<sub>4</sub>係選自甲基、乙基、二氯甲基及環丙基；

一個R<sub>1a</sub>係選自(1-4C)烷基、羥基(1-4C)烷基、二羥基(1-4C)烷基及三羥基(1-4C)烷基；而

第二個R<sub>1a</sub>係選自(1-4C)烷氧基(1-4C)烷基、二[(1-4C)烷氧基](1-4C)烷基及(1-4C)烷氧基-羥基(1-4C)烷基。

於本發明之進一步方面，係提供式(Im)化合物，或藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中

W為O；

R<sub>2b</sub>與R<sub>6b</sub>係獨立選自氫與氟；

R<sub>4</sub>係選自甲基、乙基、二氯甲基及環丙基；

一個R<sub>1a</sub>係選自(1-4C)烷基、羥基(1-4C)烷基、二羥基(1-4C)烷基及三羥基(1-4C)烷基；而

第二個R<sub>1a</sub>係選自鹵甲氧基(1-4C)烷基與2-, 3-或4-吡啶基(1-4C)烷氧基甲基。

於本發明之進一步方面，係提供式(Im)化合物，或藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中

W為O；

R<sub>2b</sub>與R<sub>6b</sub>係獨立選自氫與氟；

R<sub>4</sub>係選自甲基、乙基、二氯甲基及環丙基；

兩個R<sub>1a</sub>均為羥甲基或羥乙基。

於本發明之進一步方面，係提供式(Im)化合物，或藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中

W為O；

R<sub>2b</sub>與R<sub>6b</sub>係獨立選自氫與氟；

R<sub>4</sub>係選自甲基、乙基、二氯甲基及環丙基；

一個R<sub>1a</sub>為羥甲基，而另一個為甲氧基甲基。

本發明之特定化合物包括實例中所述之各個別化合物，尤其是實例2、4及5。

#### 方法段落：

於進一步方面，本發明係提供製備本發明化合物或其藥學上可接受鹽或活體內可水解酯之方法。應明瞭的是，在某些下述方法期間，某些取代基可能需要保護，以防止其不想要之反應。熟練化學師將明瞭何時需要此種保護，且如何可將此種保護基放置在適當位置上，及稍後移除。

關於保護基之實例，可參閱關於此主題之許多一般教科書之一，例如，由Theodora Green所著之"有機合成之保護基"(出版社：John Wiley & Sons)。保護基可藉如在文獻中所述或熟練化學師已知可適當移除討論中之保護基之任何合宜方法移除，此種方法係經選擇，以達成保護基之移除，而伴隨著最少干擾分子中別處之基團。

因此，若反應物包括譬如胺基、羧基或羥基之基團，則一般可能期望在一些本文中所提及之反應中保護該基團。

對胺基或烷胺基之適當保護基為例如鹽基，例如烷鹽基，譬如乙鹽基，烷氧羰基，例如，甲氧羰基、乙氧羰基或第三-丁氧羰基，芳基甲氧羰基，例如苄氧羰基，或芳鹽基，例如苯甲鹽基。對上述保護基之去除保護條件，必須隨著保護基之選擇而改變。因此，例如鹽基，譬如烷鹽基或烷氧羰基或芳鹽基，可例如經由以適當鹼，譬如鹼金屬氫氧

化物，例如氫氧化鋰或鈉，進行水解而被移除。或者，鹽基，譬如第三-丁氧羰基，可例如經由以適當酸譬如鹽酸、硫酸或磷酸或三氟醋酸處理而被移除，而芳基甲氧羰基，譬如苄氧羰基，可例如於觸媒譬如鈀 / 碳上，藉由氫化作用，或經由以路易斯酸例如三(三氟醋酸)硼處理而被移除。對一級胺基之適當替代保護基，係為例如酞鹽基，其可經由以烷基胺例如二甲胺基丙胺或以肼處理而被移除。

對羥基之適當保護基為例如鹽基，例如烷鹽基，譬如乙鹽基，芳鹽基，例如苯甲鹽基，或芳基甲基，例如苄基。上文保護基之去除保護條件必須隨著保護基之選擇而改變。因此，例如，鹽基，譬如烷鹽基或芳鹽基，可例如經由以適當鹼譬如鹼金屬氫氧化物例如氫氧化鋰或鈉之水解作用而被移除。或者，芳基甲基，譬如苄基，可例如於觸媒譬如鈀 / 碳上，藉由氫化作用而被移除。

對羧基之適當保護基為例如酯化基團，例如甲基或乙基，其可例如經由以鹼譬如氫氧化鈉之水解作用而被移除，或例如第三-丁基，其可例如以酸，例如有機酸譬如三氟醋酸處理而被移除，或例如苄基，其可例如於觸媒譬如鈀 / 碳上，藉由氫化作用而被移除。樹脂亦可作為保護基使用。

此等保護基可於合成中之任何合宜階段下，使用化學技藝上習知之習用技術移除。

本發明之化合物或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，可藉已知可應用於製備化學上相關化合物之任何方法製成。此種方法，當用以製備本發明化合物或其藥學上可接

受之鹽或活體內可水解酯時，係被提供作為本發明之另一特徵，並藉由下述代表性實例說明。必要之起始物質可藉由有機化學之標準程序獲得(參閱，例如高等有機化學(Wiley Interscience), Jerry March，或 Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie)。此種起始物質之製備係描述於隨文所附之非限制性實例中。或者，必要起始物質可藉由有機化學師之一般技術範圍內所說明之類似程序製備。關於必要起始物質或相關化合物製備之資訊(其可經修改以形成必要起始物質)，亦可於某些專利申請案公報中發現，其有關聯方法段落之內容，係據此併於本文供參考；例如 WO 94-13649；WO 9854161；WO 99-64416；WO 99-64417；WO 00-21960；WO 01-40222。

熟練有機化學師將能夠利用與修改上述參考資料內所包含與論及之資訊，及其中所伴隨之實例，以及本文之實例，以獲得必要起始物質與產物。例如，熟練化學師能夠應用本文中關於式(I)化合物其中有兩個中心苯基存在(意即當基團C為基團D時)之陳述內容，以製備其中基團C係由如前文定義之基團E至O中之任一個所表示之化合物。同樣地，於下文說明之方法中，熟練化學師將能夠按需要應用此陳述內容，以製備其中例如兩個環A與B為異喹啉之化合物，及其中環A與B之一為異喹啉，而另一個為喹啉啞酮之化合物。

因此，本發明亦提供本發明化合物與其藥學上可接受之鹽及活體內可水解酯可藉由方法(a)至(k)製成；及接著若必要，則：

i) 移除任何保護基；

ii) 形成前體藥物(例如活體內可水解酯)；及 / 或

iii) 形成藥學上可接受之鹽；

其中該方法(a)至(k)如下(其中變數均如上文定義，除非另有述及)：

a) 利用標準化學方法，藉由改變本發明之另一種化合物中之取代基，或於其中引進取代基(參閱，例如綜合有機官能基轉換作用(Pergamon), Katritzky, Meth-Cohn & Rees，或高等有機化學(Wiley-Interscience), Jerry March 或 Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie))；例如：

鹽基胺基可被轉化成硫鹽基胺基；

鹽基胺基或硫鹽基胺基可被轉化成另一種鹽基胺基或硫鹽基胺基；雜環基，例如四唑基或噻唑基，或雜環基胺基(視情況在胺基氮原子上經取代或保護)，經過氮連結之雜環基(視情況在鄰近連結氮原子之碳以外之碳上經取代)，例如視情況經4-取代之1,2,3-三唑-1-基；或甲脒基；鹽基胺基之此種轉化係無論是直接或經過一或多種衍生物譬如胺基之中介而發生；鹽氧基可被轉化成羥基或成為可得自羥基之基團(無論是直接或經過羥基之中介)；

烷基鹵化物，譬如烷基溴化物或烷基碘化物，可被轉化成烷基氟化物或腈；

烷基磺酸酯，譬如烷基甲烷磺酸酯，可被轉化成烷基氟化物或腈；

烷硫基，譬如甲硫基，可被轉化成甲烷亞磺鹽基或甲烷磺



鹽基；

芳基硫基，譬如苯硫基，可被轉化成苯亞磺鹽基或苯磺鹽基；

甲脒基或胍基可被轉化成一範圍之2-取代1,3-二氮唑與1,3-二吡啶；

胺基可被轉化成例如鹽基胺基或磺鹽基胺基，例如乙鹽胺（視情況經取代），烷基-或二烷基-胺基，及自此成為另一範圍之N-烷基-胺衍生物，磺鹽基胺基、亞磺鹽基胺基、甲脒基、胍基、芳胺基、雜芳基胺基、N-連結之雜環族，例如視情況經4-取代之1,2,3-三唑-1-基；

芳基-或雜芳基-鹵化物基團，譬如芳基-或雜芳基氯化物或溴化物或碘化物，可藉由過渡金屬所媒介之偶合而被轉化，尤其是Pd(0)所媒介之偶合，成為一範圍之芳基-、雜芳基、烯基、炔基、鹽基、烷硫基或烷基-或二烷基-胺基取代之芳基或雜芳基；

芳基-或雜芳基-磺酸酯基團，譬如芳基-或雜芳基-三氟甲烷磺酸酯，可藉由過渡金屬所媒介之偶合而被轉化，尤其是Pd(0)所媒介之偶合，成為一範圍之芳基-、雜芳基、烯基、炔基、鹽基、烷硫基或烷基-或二烷基-胺基取代之芳基或雜芳基；

芳基-或雜芳基-鹵化物基團，譬如芳基-或雜芳基氯化物或溴化物或碘化物，可藉由過渡金屬所媒介之偶合被轉化，尤其是Pd(0)所媒介之偶合，成為一範圍之三烷基錫、二烷基二羥基硼烷化物、三烷氧基矽烷基、經取代之芳基或雜芳基，可作為合成本發明化合物之中間物使用；

疊氮基可例如被轉化成1,2,3-三唑基或胺，及自此藉由此項技藝中所習知之方法，成為任何範圍之常用胺衍生物，譬如鹽基胺基，例如乙鹽基胺基；

羧酸基可被轉化成三氟甲基、羥甲基、烷氧羰基、胺基羰基(視情況在氮上經取代)、甲鹽基或鹽基；

氰基可被轉化成四唑或鹽基亞胺酸酯、脘、脘脞、N-羥基脘脞、鹽基胺、硫鹽基胺、酯或酸，及自此藉由此項技藝中所習知之方法，成為任何範圍之衍生自此種腈衍生物之雜環；

羥基可例如被轉化成烷氧基、氰基、疊氮基、烷硫基、酮基與羥亞胺基、氟基、溴基、氯基、碘基、烷基-或芳基-磺鹽基，例如三氟甲烷磺酸酯、甲烷磺酸酯或甲苯磺鹽基磺酸酯、矽烷基氧基；鹽基胺基或硫鹽基胺基，例如乙鹽基胺(視情況在鹽基胺基-氮原子上經取代或保護)；鹽基氧基，例如乙鹽基氧基；羧基氧基、雜環基胺基(視情況在胺基氮原子上經取代或保護)，例如異噁唑-3-基胺基或1,2,5-噻二唑-3-基胺基；經過氮連結之雜環基(視情況在鄰近連結氮環原子之碳原子以外之碳上經取代)，例如視情況經4-取代之1,2,3-三唑-1-基；或甲脘基，例如1-(N-氰基亞胺基)乙胺基；羥基之此種轉化係直接(例如藉由鹽基化作用或Mitsunobu反應)或經過一或多種衍生物(例如甲烷磺酸酯或疊氮化物)之中介而發生；

矽烷基氧基可被轉化成羥基，或成為可得自羥基之基團(無論是直接或經過羥基之中介)；

酮基可被轉化成羥基、硫代羰基、羥亞胺基或二氟基團；

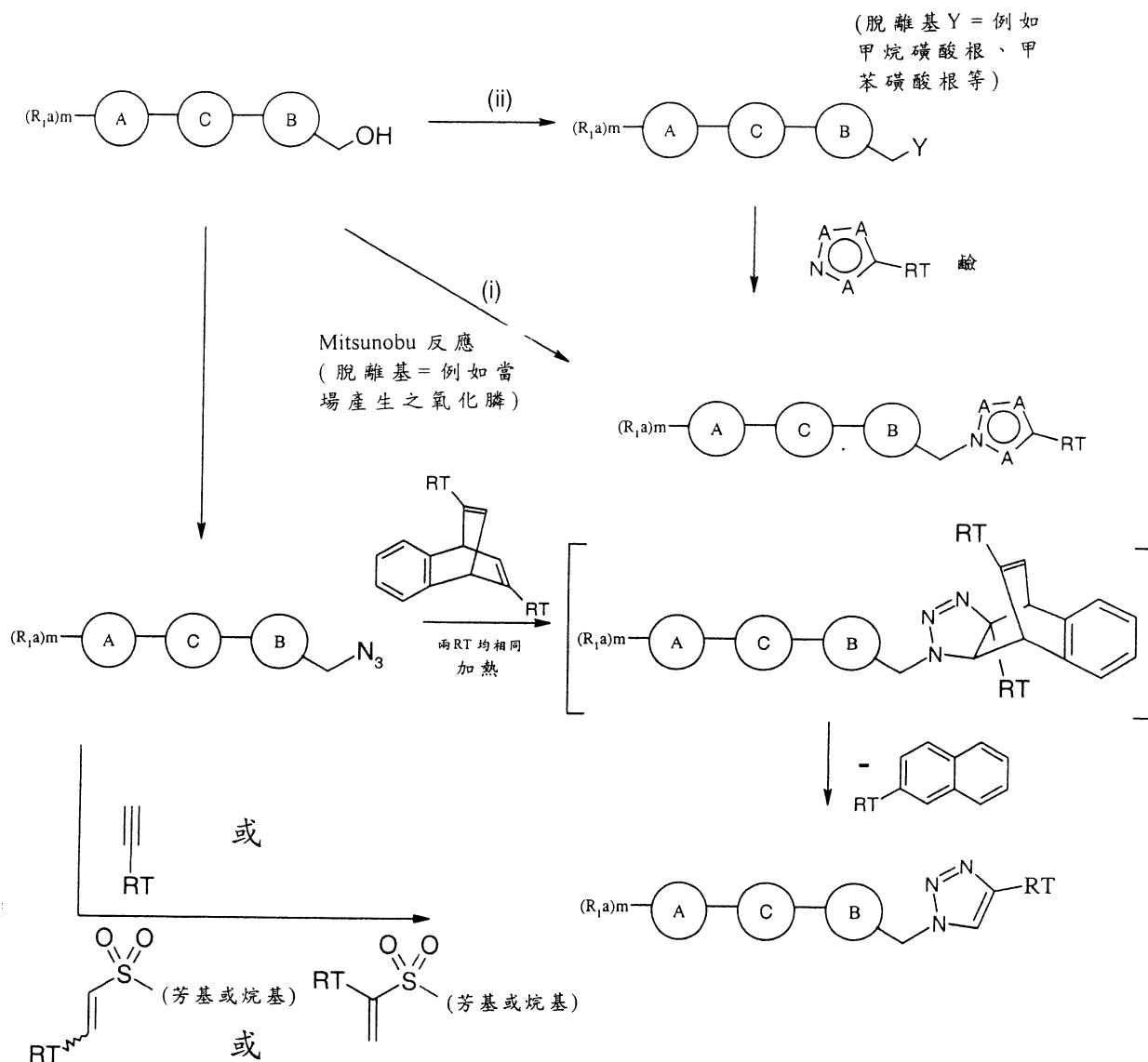
硝基可被轉化成胺基，及自此藉由此項技藝中所習知之方法，成為任何範圍之常用胺衍生物，譬如鹽基胺基，例如乙鹽胺基；

視情況經取代之芳族或雜芳族環C'可被轉化成另一種芳族或雜芳族環C'，藉由引進新穎取代基( $R_2a$ 至 $R_6a$ 或 $R_2a'$ 或 $R_6a'$ )或藉由現存取代基( $R_2a$ 至 $R_6a$ 或 $R_2a'$ 或 $R_6a'$ )之再官能基化；

雜環基胺基(視情況在胺基氮原子上經取代或保護)可被轉化成另一種雜環基胺基(視情況在胺基氮原子上經取代或保護)，藉由再官能基化，例如藉由胺基氮原子之保護或去除保護，藉由引進新環取代基，或藉由現存環取代基之再官能基化；

經過氮連結之雜環基(視情況在鄰近連結氮環原子之碳原子以外之碳上經取代)可被轉化成另一種經過氮連結之雜環基(視情況在鄰近連結氮環原子之碳原子以外之碳上經取代)，藉由引進新環取代基或藉由現存環取代基之再官能基化，例如藉由修改4-取代1,2,3-三唑-1-基之4-取代基；

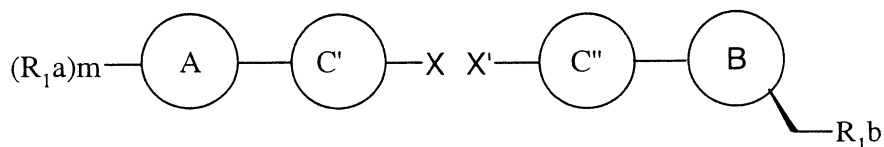
例如，自羰基轉化成視情況經取代之三唑基團之方法所引出之實例，係藉由以下圖式說明：



自極溫和條件下進行之區域選擇性方法範圍所引出之實例，係進一步藉由方法(f)、(g)及(h)說明；

b) 經由式 (IIa) 化合物分子 (其中 X 為可用於鈹偶合之脫離基，例如二羥基硼烷化物、三甲基錫、碘基及) 與式 (IIb) 化合物分子 (其中 X' 為可用於鈹偶合之脫離基，例如二羥基硼烷化物、三甲基錫、碘基及溴基) 之反應，其中 X 與 X' 係經選擇，以致使芳基-芳基、雜芳基-芳基或雜芳基-雜芳基鍵結置換芳基-X (或雜芳基-X) 與芳基-X' (或雜芳基-X') 鍵結。此種方法目前係為習知，參閱例如 J.K. Stille, *Angew Chem. Int. Ed. Eng.*,

1986, 25, 509-524 ; N. Miyaura 與 Suzuki, *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 2457-2483,  
D. Baranano, G. Mann 及 J.F. Hartwig, *Current Org. Chem.*, **1997**, 1, 287-305,  
S.P. Stanforth, *Tetrahedron*, 54 **1998**, 263-303 及 P.R. Parry, C. Wang, A.S.  
Batsanov, M.R. Bryce 及 B. Tarbit, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 7541-7543 ;

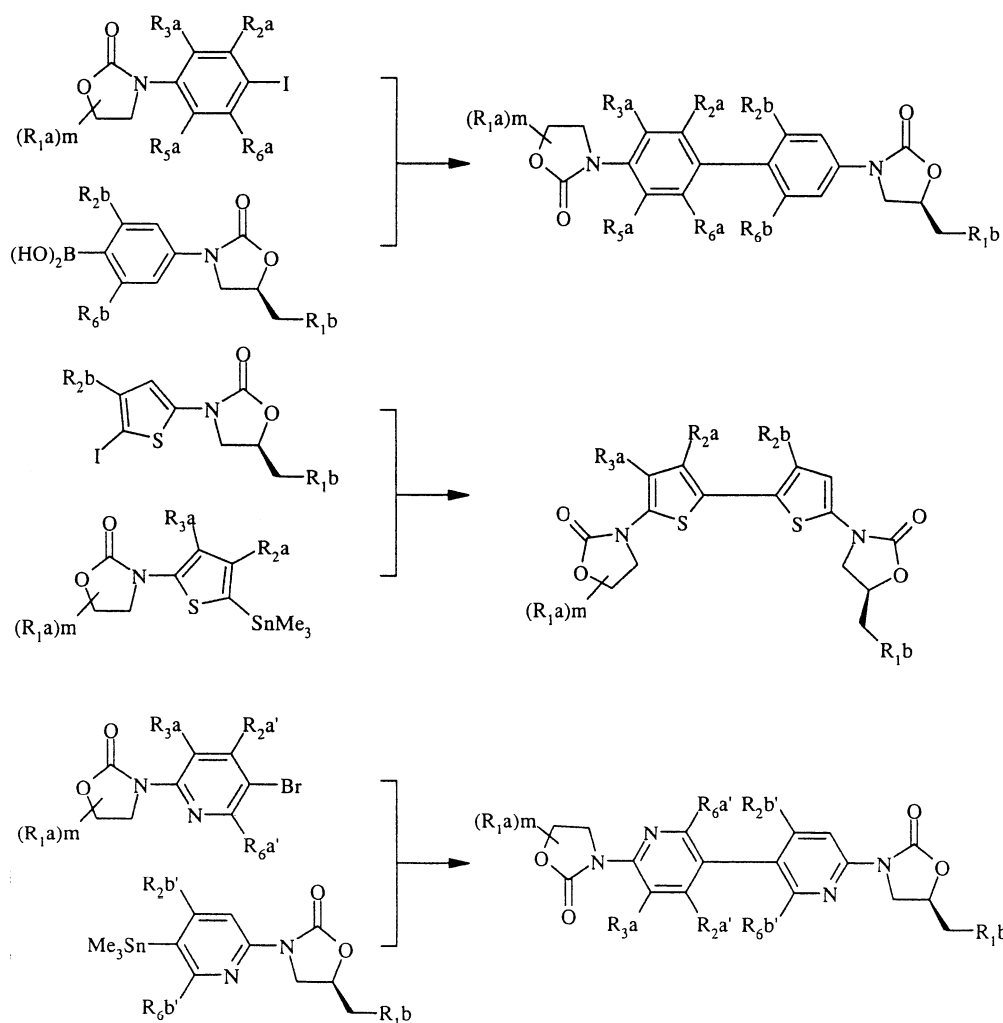


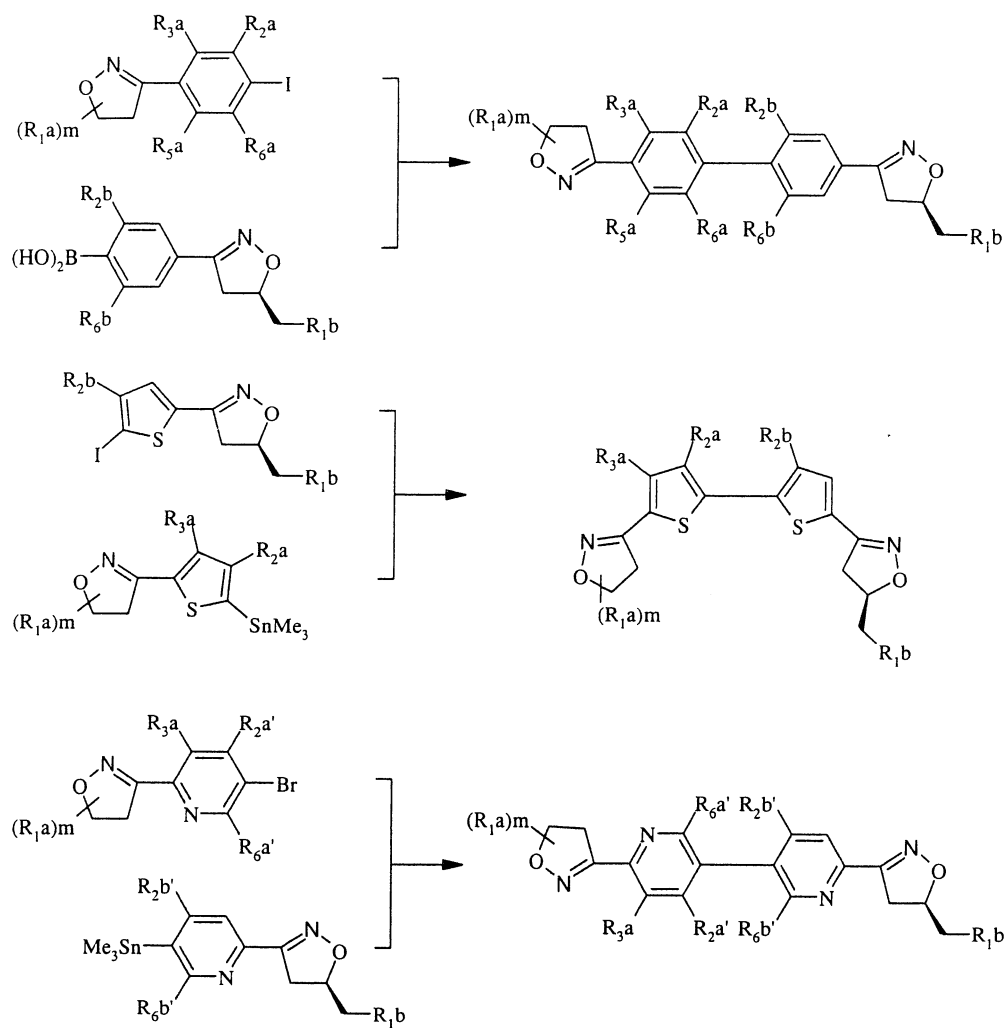
(IIa)

(IIb)

脫離基 X 與 X' 可經選擇為相同，並導致對稱式 (I) 分子或不同，  
及經選擇以導致對稱或不對稱式 (I) 分子；

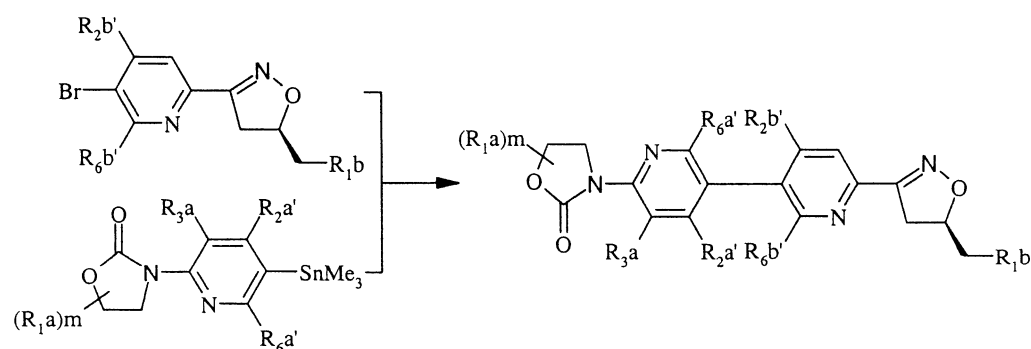
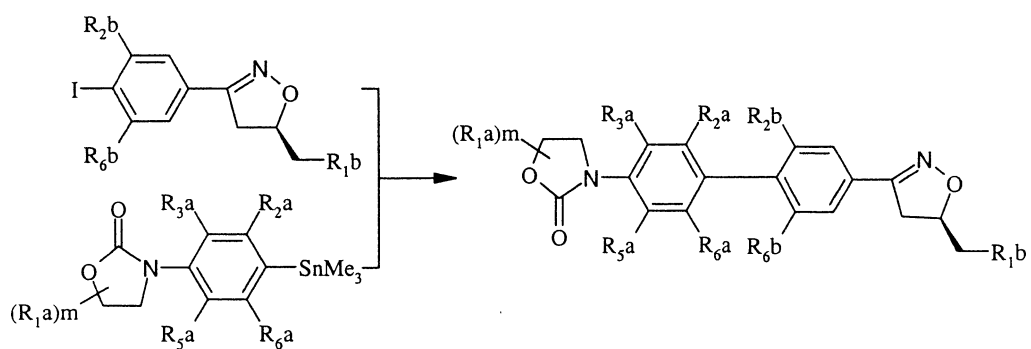
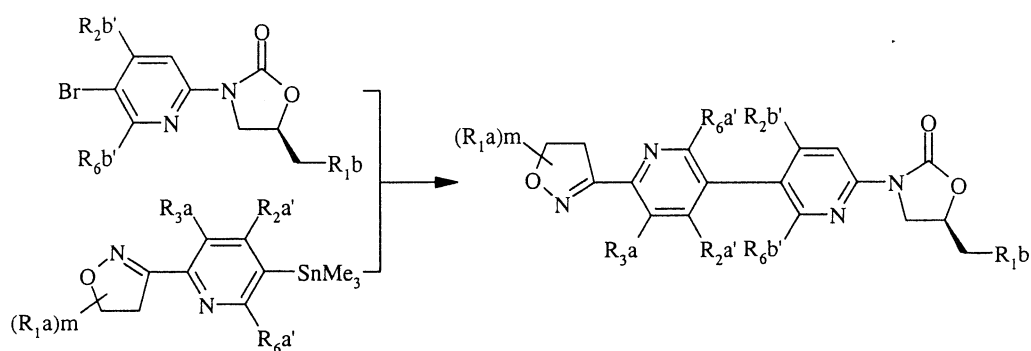
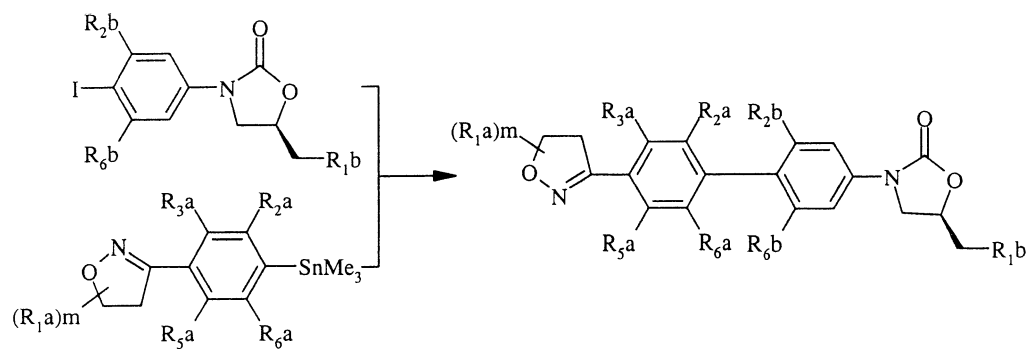
例如





同樣地，此化學可應用於兩種不同式(II)分子，例如，其中環A與環B不相同者，其中X係適當地經選擇，以使得能夠進行不對稱偶合，以致使芳基-芳基、雜芳基-芳基或雜芳基-雜芳基鍵結置換芳基-X(或雜芳基-X)與芳基-X'(或雜芳基-X')鍵結；

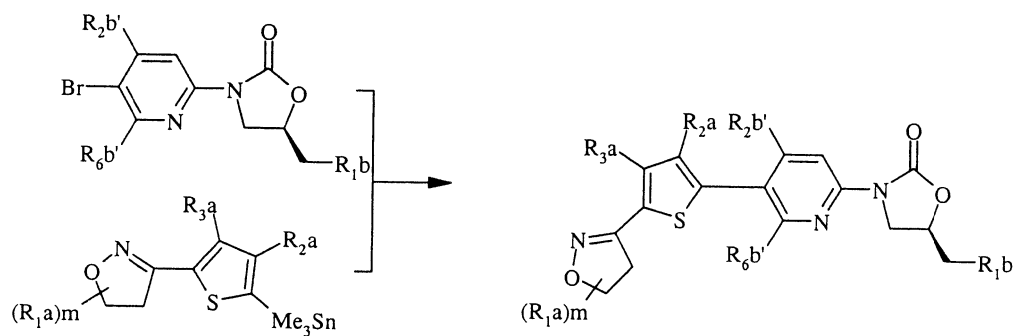
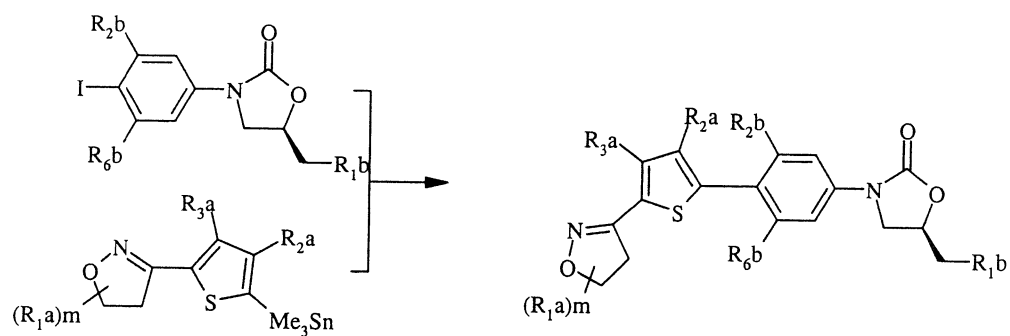
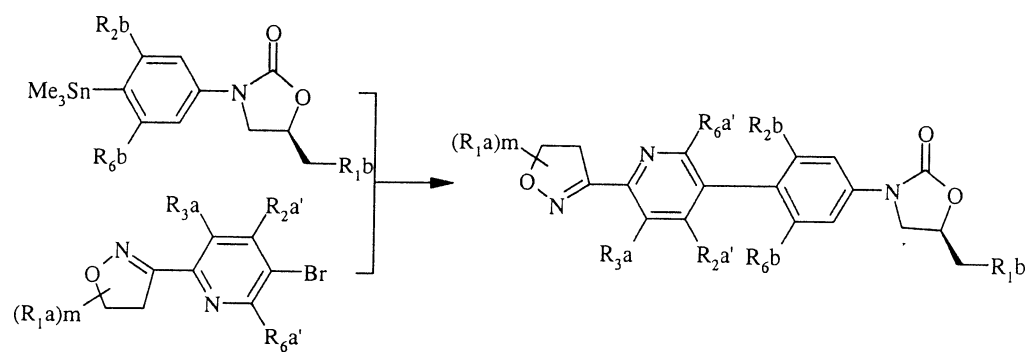
例如



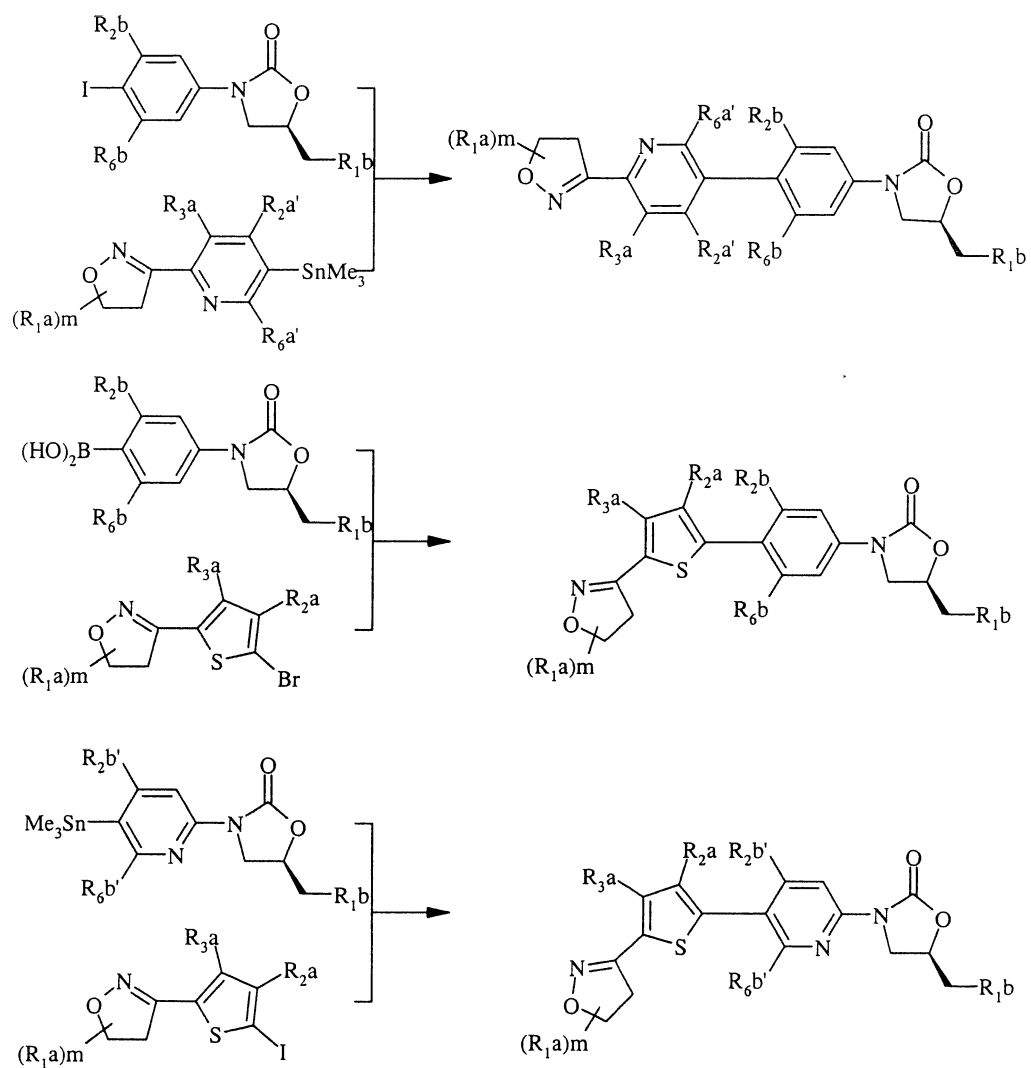
再者，此化學亦可應用於兩種不同式(II)分子，例如，其中環C'與環C''不相同者，其中X與X'係適當地經選擇，以使得能夠進行不對稱偶合，以致使芳基-芳基、雜芳基-芳基或雜

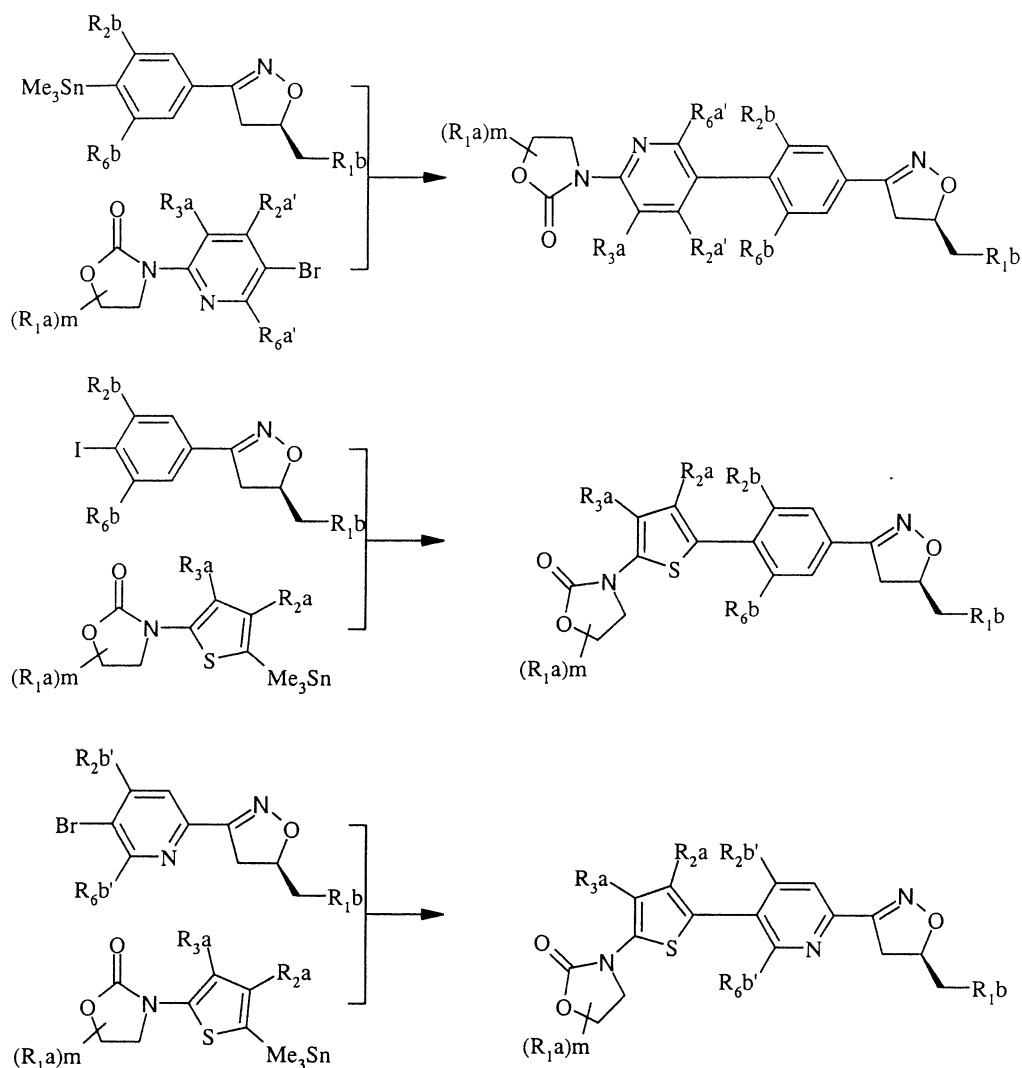
芳基-雜芳基鍵結置換兩種不同芳基-X(或雜芳基-X)與芳基-X'(或雜芳基-X')鍵結；

例如



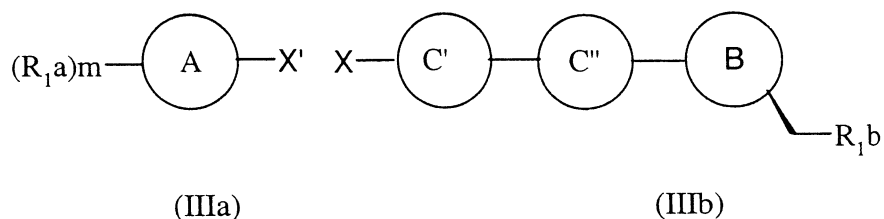






作為方法(b)之試劑或作為製備方法(b)試劑之中間物所需要之芳基異噁唑啉與芳基噁唑啉酮，可藉由標準有機方法製備，例如，藉由類似方法段落(c)與(h)中所陳述之方法，基團X與X'之引進與互變之方法係為此項技藝中所習知；

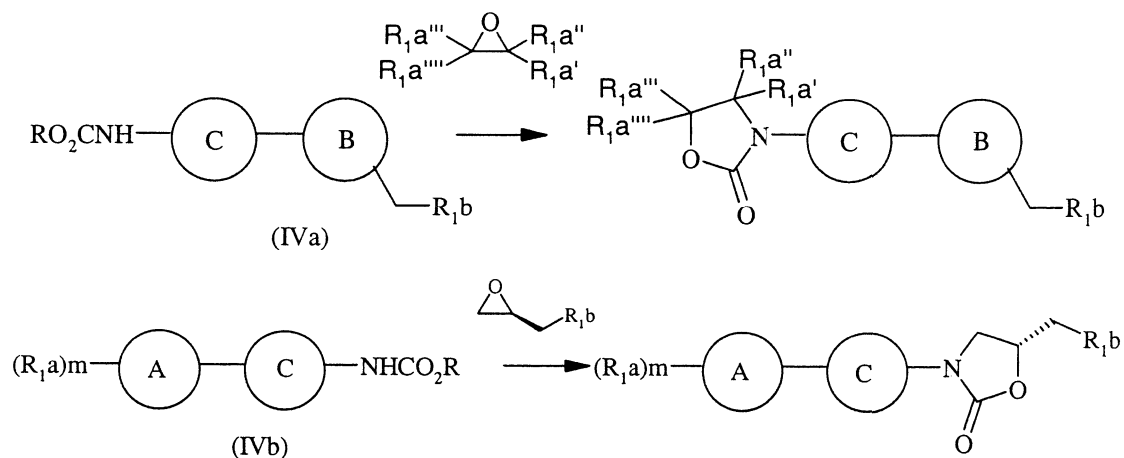
c) 經由式(IIIa)化合物與式(IIIb)化合物之反應：



其中X與X'為可置換之取代基-譬如氯化物、溴化物、碘化物、三氟甲基磺醯氧基、三甲基錫烷基、三烷氧基矽烷基

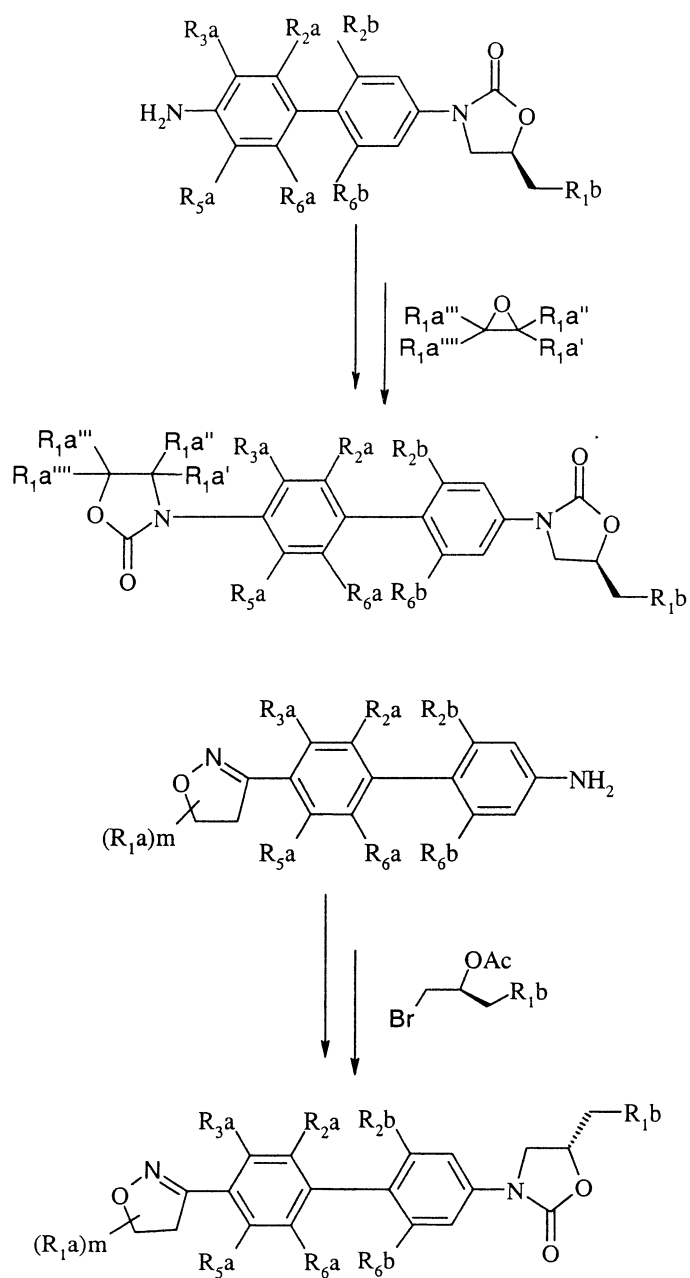
或二羥基硼烷殘基；且其中取代基X與X'係經選擇，以成為此項技藝中已知適合作為互補受質之取代基之互補對，以供藉由過渡金屬譬如鈀(0)催化之偶合反應用；

d) 經由(雜)聯芳基衍生物(IVa)或(IVb)胺基甲酸酯與經適當取代之環氧乙烷(其中0、1或2個 $R_1a'$ - $R_1a'''$ 係為如關於 $R_1a$ 所定義之取代基，而其餘為氫)之反應，以形成嘔唑啉酮環，在未發展之芳基位置處；

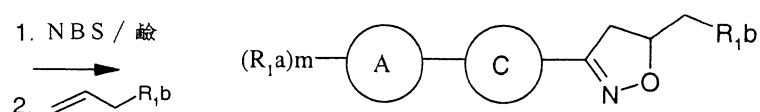
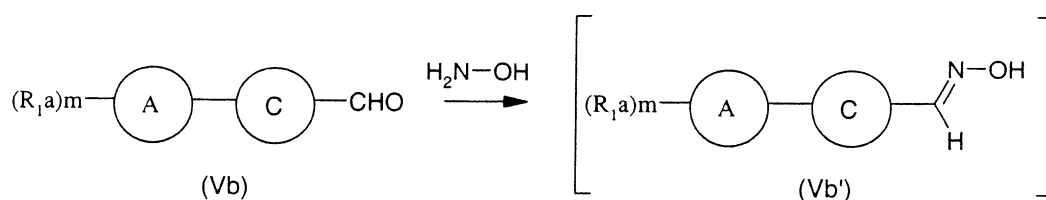
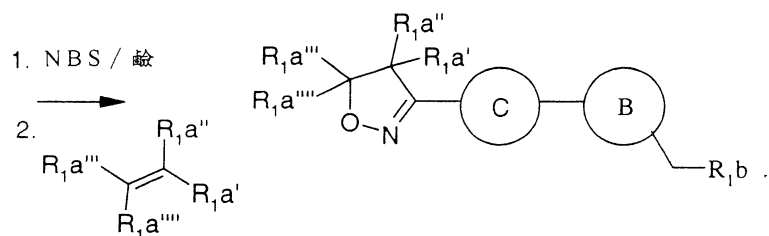
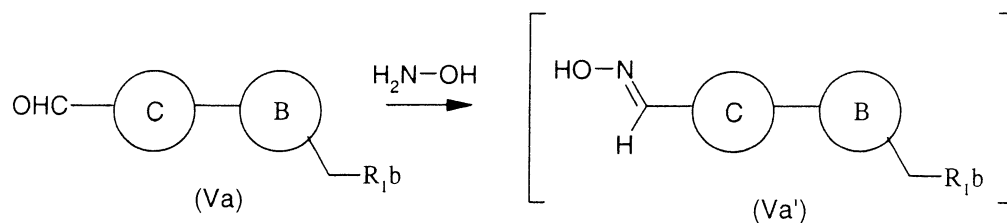


關於此方法之變型，其中胺基甲酸酯係被異氰酸酯或被胺置換，或 / 及其中環氧乙烷係被相當試劑  $X-C(R_1a')(R_1a'')C(R_1a''')$  (O-視情況經保護)( $R_1a''''$ ) 或  $X-CH_2CH(O-視情況經保護)CH_2R_1b$  置換，其中X為可置換基團，亦為此項技藝中所習知；

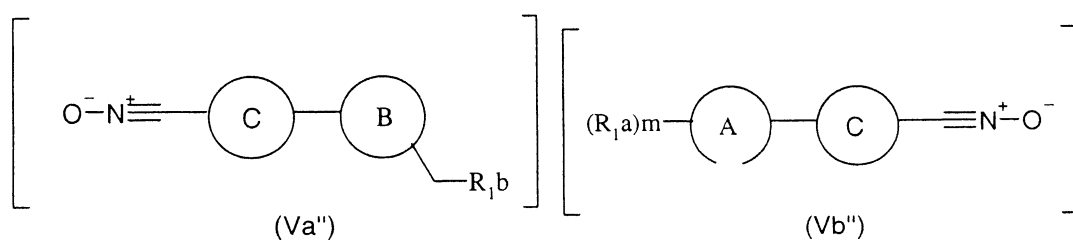
例如



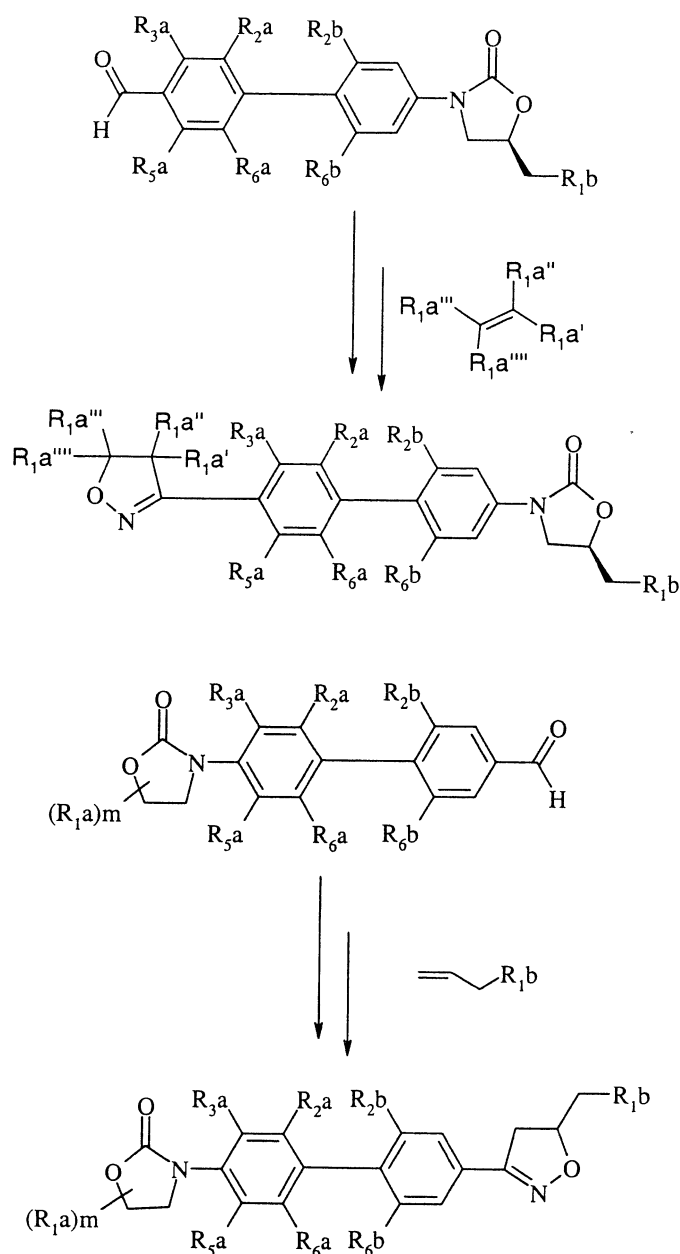
e) 經由(雜)聯芳基衍生物 (Va) 或 (Vb) 之反應，以形成異噁唑啉環，在未發展之芳基位置處；



關於此方法之變型，其中反應性中間物(肟氧化物 Va'' 或 Vb'') 係藉由肟 (Va') 或 (Vb') 之氧化作用以外之方式獲得，係為此項技藝中所習知；

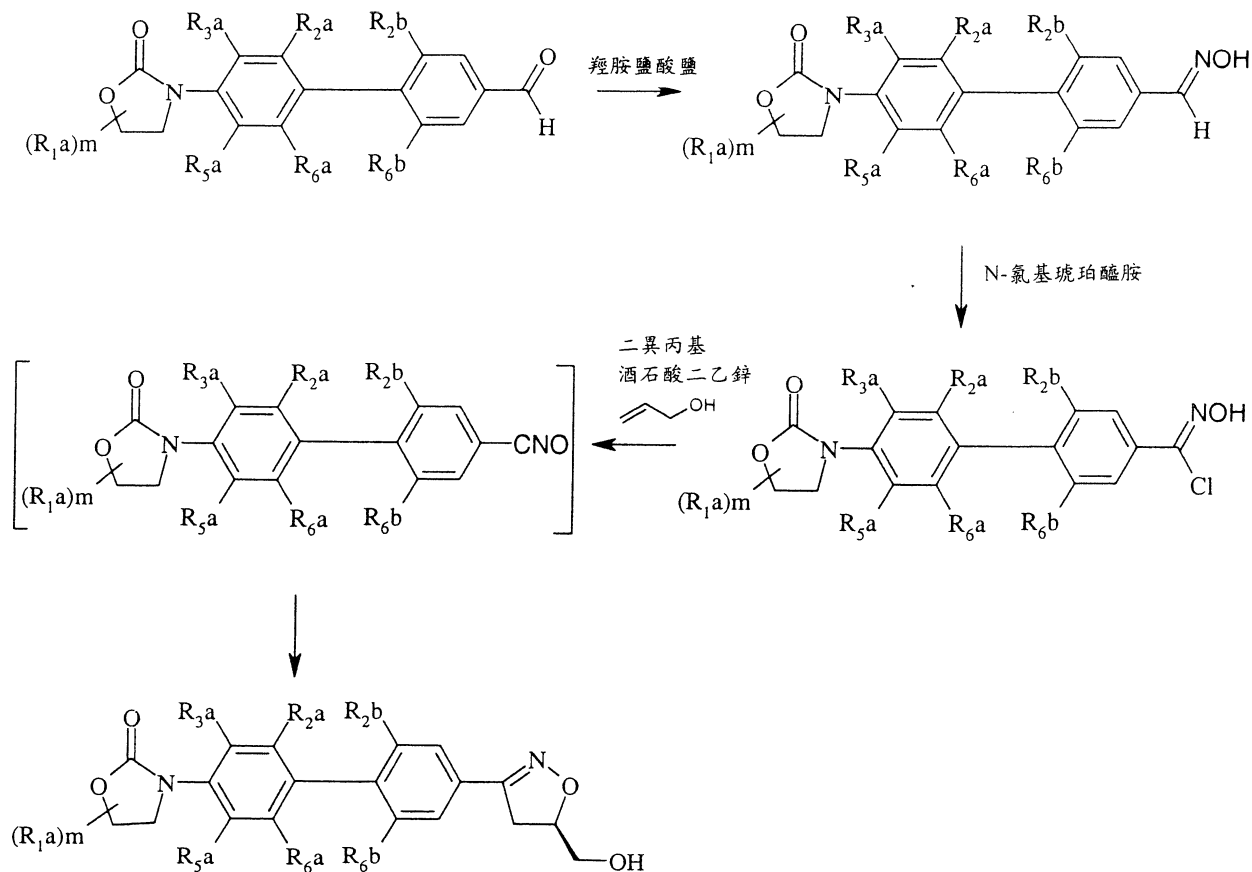


例如，於經適當取代之烯丙基衍生物存在下，經適當取代之聯苯基羧醛肟之氧化作用，係獲得所需要結構之異噁唑啉；



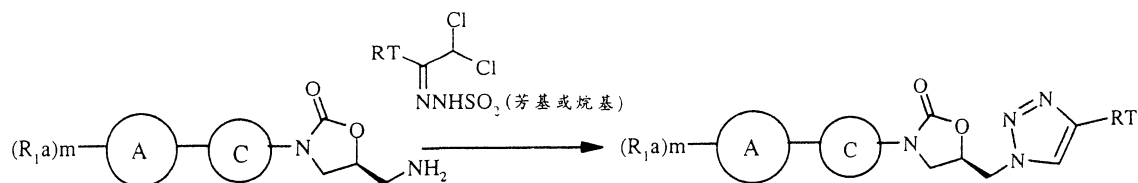
2-異噁唑啉之對掌選擇性合成，經由腈氧化物之不對稱環加成至烯烴，已利用對掌性輔助劑達成；例如，當醇為烯丙醇時，環B處所要之立體化學可在作為對掌性輔助劑之(R,R)-酒石酸二異丙酯(或(SS)-酒石酸二異丙酯，依所要之立體化學而定)存在下進行之反應中獲得(Yutaka Ukaji 等人 *Chem. Letters*, **1993**, 1847-1850)。其他對掌性輔助劑亦可與其他烯烴一起採用(參閱，例如 Takahiko Akayama 等人, *Tet. Letters*, 1992, 33, 5763-5766

；及 Jeffrey Stack 等人，Tetrahedron, 1993, 49, 995-1008，及其中之參考資料)；

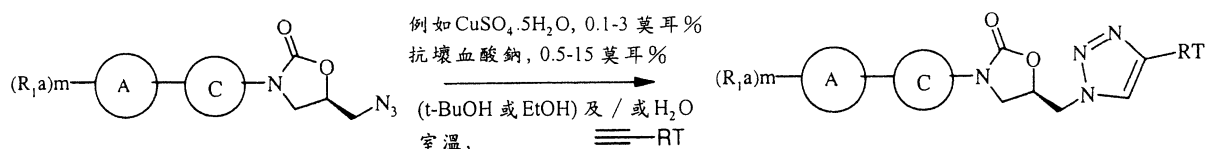


(f) 對於 HET 作為視情況經取代之 1,2,3-三唑，式 (I) 化合物可經由疊氮化物 (其中，例如在 (II) 中之 Y 為疊氮化物) 藉環加成至乙炔，或至乙炔當量物而製成，該當量物譬如視情況經取代之環己-1,4-二烯類，或視情況經取代之乙烯類，帶有可脫除之取代基，譬如芳基磺醯基；

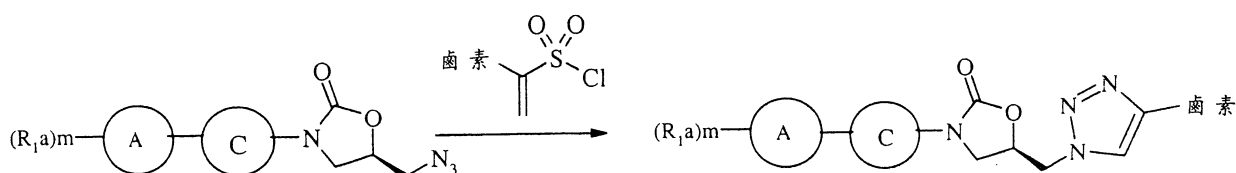
(g) 對於 HET 作為 4-取代之 1,2,3-三唑，式 (I) 化合物可經由使胺基甲基嘧啶酮與 1,1-鹵基酮磺醯基脲類反應而製成 (Sakai, Kunihazu ; Hida, Nobuko ; Kondo, Kiyosi ; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **59**, 1986, 179-183 ; Sakai, Kunikazu ; Tsunemoto, Daiei ; Kobori, Takeo ; Kondo, Kiyoshi ; Hido, Noboko EP 103840 A2 19840328)；例如



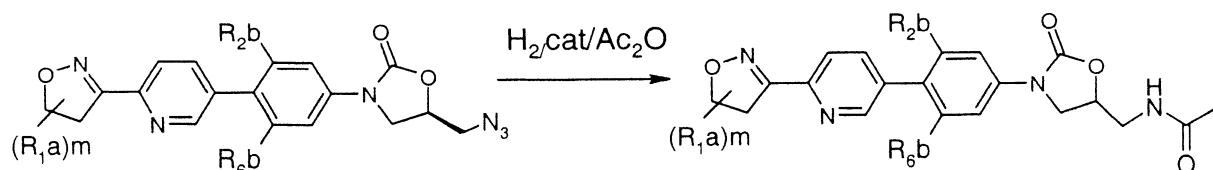
(h) 對於 HET 作為 4-取代之 1,2,3-三唑，式 (I) 化合物亦可經由使疊氮基甲基呋唑啉酮與末端炔類，使用 Cu(I) 催化作用，在例如醇性水溶液中，於環境溫度下反應而製成，獲得 4-取代之 1,2,3-三唑 (V.V. Rostovtsev, L.G. Green, V.V. Fokin 及 K.B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 2596-2599)；例如



(j) 對於 HET 作為 4-鹵化 1,2,3-三唑，式 (I) 化合物亦可經由使疊氮基甲基呋唑啉酮與鹵基乙烯基磺基氯化物，在 0°C 與 100°C 間之溫度下，無論是不含溶劑或在惰性稀釋劑譬如氯苯、氯仿或二氧陸圜中反應而製成；例如



(k) 對於 R<sub>1b</sub> 作為 NHCOCH<sub>3</sub>，式 (I) 化合物可藉由先前技藝中所述之習用方法製成，參閱，例如 Upjohn 專利申請案 WO 97/37980；或例如按下文所示。





任何保護基之移除，藥學上可接受鹽之形成及／或活體內可水解酯之形成，係在一般有機化學師之技術範圍內，使用標準技術進行。再者，關於此等步驟之細節，例如活體內可水解酯前體藥物之製備，已被提供於例如上文關於此種酯類之段落中。

當需要本發明化合物之光學活性形式時，其可藉由進行上述程序之一，使用光學活性起始物質(例如藉由適當反應步驟之不對稱誘發而形成)，或使用標準程序藉由化合物或中間物之外消旋形式之解析，或藉非對映異構物(當已製成時)之層析分離獲得。酵素技術亦可用於光學活性化合物及／或中間物之製備。

同樣地，當需要本發明化合物之純區域異構物時，其可藉由進行上述程序之一，使用純區域異構物作為起始物質，或使用標準程序，藉由區域異構物或中間物之混合物之解析而獲得。

根據本發明之另一項特徵，係提供本發明之化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，供使用於藉由療法以治療人類或動物身體之方法中。

根據本發明之另一項特徵，係提供一種在需要治療之溫血動物，譬如人類中，產生抗細菌作用之方法，其包括對該動物投予有效量之本發明化合物或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯。

本發明亦提供本發明之化合物或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，作為藥劑使用；及本發明化合物或其藥學

上可接受之鹽或活體內可水解酯於藥劑製造上之用途，該藥劑係在溫血動物譬如人類中，用於產生抗細菌作用。

為使用本發明化合物，其活體內可水解酯或藥學上可接受之鹽，包括活體內可水解酯之藥學上可接受鹽(於本段落之後文中，係關於"本發明化合物"之醫藥組合物)，以治療(包括預防)處理哺乳動物，包括人類，特別是用於治療感染，其通常係根據標準醫藥實務被調配成醫藥組合物。

因此，於另一方面，本發明係提供一種醫藥組合物，其包含本發明化合物，其活體內可水解酯或藥學上可接受之鹽，包括活體內可水解酯之藥學上可接受之鹽，與藥學上可接受之稀釋劑或載劑。

本發明組合物可呈適合以下之形式，供口服使用(例如作成片劑、錠劑、硬或軟膠囊、水性或油性懸浮液、乳化液、可分散粉末或顆粒、糖漿或酏劑)，供局部使用(例如作成乳膏、軟膏、凝膠或水性或油性溶液或懸浮液)，作成眼藥水供投藥，藉吸入投藥(例如作成細分粉末或液體氣溶膠)，藉吹入投藥(例如作成細分粉末)或供非經腸投藥(例如作成無菌水性或油性溶液供靜脈內、皮下、舌下、肌內或肌內服藥，或作成栓劑供直腸服藥)。

除了本發明化合物以外，本發明之醫藥組合物亦可含有(意即經過共同調配)或共同投予(同時、相繼或個別地)一或多種已知藥物，選自其他臨床上可使用之抗細菌劑(例如 $\beta$ -內醯胺類、大環內酯類、喹啉酮類或胺基糖苷類)及/或其他抗傳染劑(例如抗真菌劑三唑或兩性黴素)。此等可包括

羧苄青黴素類(carbapenems)，例如美若苄青黴素(meropenem)或衣米苄青黴素(imipenem)，以擴張治療有效性。本發明化合物亦可與殺細菌 / 增加滲透性蛋白質(BPI)產物或射流泵送抑制劑共調配或共同投藥，以改善抵抗革蘭陰性細菌之活性，及對於抗微生物劑之細菌抗藥性。本發明化合物亦可與維生素，例如維生素B，譬如維生素B2、維生素B6、維生素B12，及葉酸，共同調配或共同投藥。本發明化合物亦可與環氧化酶(COX)抑制劑，特別是COX-2抑制劑一起調配或共同投藥。

於本發明之一方面，本發明之化合物係與具抵抗革蘭陽性細菌活性之抗細菌劑共同調配。

於本發明之另一方面，本發明之化合物係與具抵抗革蘭陰性細菌活性之抗細菌劑共同調配。

於本發明之另一方面，本發明之化合物係與具抵抗革蘭陽性細菌活性之抗細菌劑共同投藥。

於本發明之另一方面，本發明之化合物係與具抵抗革蘭陰性細菌活性之抗細菌劑共同投藥。

本發明之組合物可藉由此項技藝中所習知之習用程序，使用習用醫藥賦形劑獲得。因此，欲供口服使用之組合物可含有例如一或多種著色、增甜、矯味及 / 或防腐劑。欲以靜脈內方式服藥之醫藥組合物可有利地含有(例如為提高安定性)適當殺細菌劑、抗氧化劑或還原劑或適當多價螯合劑。

供片劑配方用之適當藥學上可接受之賦形劑，包括例如惰性稀釋劑，譬如乳糖、碳酸鈉、磷酸鈣或碳酸鈣，粒化與

崩解劑，譬如玉米澱粉或海藻酸；黏合劑，譬如澱粉；潤滑劑，譬如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石；防腐劑，譬如對-羥基苯甲酸乙酯或丙酯，及抗氧化劑，譬如抗壞血酸。片劑配方可為未經塗覆或經塗覆，無論是為修改其崩解作用，及活性成份在胃腸道中之隨後吸收，或為改良其安定性及/或外觀，在任一情況中使用習用塗覆劑及此項技藝中所習知之程序。

供口服使用之組合物可呈硬明膠膠囊形式，其中係將活性成份與惰性固體稀釋劑混合，例如碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土，或作成軟明膠膠囊，其中係將活性成份與水或油譬如花生油、液態石蠟或橄欖油混合。

含水懸浮液一般含有呈微細粉末形式之活性成份，伴隨著一或多種懸浮劑，譬如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙甲基纖維素、海藻酸鈉、聚乙烷基-四氫吡咯酮、西黃蓍樹膠及阿拉伯膠；分散或潤濕劑，譬如卵磷脂，或氧化烯與脂肪酸類之縮合產物(例如聚氧次乙基硬脂酸酯)，或環氧乙烷與長鏈脂族醇之縮合產物，例如十七氧化乙烯鯨蠟醇，或環氧乙烷與衍生自脂肪酸類與己糖醇之部份酯類之縮合產物，譬如聚氧化乙烯單油酸花楸醇酯，或環氧乙烷與長鏈脂族醇之縮合產物，例如十七氧化乙烯鯨蠟醇，或環氧乙烷與衍生自脂肪酸類與己糖醇之部份酯類之縮合產物，譬如聚氧化乙烯單油酸花楸醇酯，或環氧乙烷與衍生自脂肪酸類與己糖醇酐類之部份酯類之縮合產物，例如聚氧化乙烯單油酸花楸聚糖酯。含水懸浮液亦可含有一或多種防

腐劑(譬如對-羥基苯甲酸乙酯或丙酯)、抗氧化劑(譬如抗壞血酸)、著色劑、矯味劑及 / 或增甜劑(譬如蔗糖、糖精或天冬醯苯丙胺酸甲酯)。

油性懸浮液可經由使活性成份懸浮在植物油(譬如花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油)中或在礦油(譬如液態石蠟)中調配而成。油性懸浮液亦可含有增稠劑，譬如蜂蠟、硬石蠟或鯨蠟醇。可添加增甜劑，譬如上文所陳述者，及矯味劑，以提供美味口服製劑。此等組合物可藉由添加抗氧化劑，譬如抗壞血酸，而被保存。

適用於藉由添加水以製備含水懸浮液之可分散粉末與顆粒，通常含有活性成份，伴隨著分散或潤濕劑、懸浮劑及一或多種防腐劑。適當分散或潤濕劑及懸浮劑之實例為已於上文提及者。其他賦形劑，譬如增甜、矯味及著色劑，亦可存在。

本發明之醫藥組合物亦可呈油在水中型乳化液形式。油相可為植物油，譬如橄欖油或花生油，或礦油，例如液態石蠟，或任何此等之混合物。適當乳化劑可為例如天然生成之膠質，譬如阿拉伯膠或西黃蓍樹膠，天然生成之磷脂，譬如大豆、卵磷脂，衍生自脂肪酸類與己糖醇酐類之酯類或部份酯類(例如單油酸花楸聚糖酯)，及該部份酯類與環氧乙烷之縮合產物，譬如聚氧化乙烯單油酸花楸聚糖酯。乳化液亦可含有增甜、矯味及防腐劑。

糖漿與酏劑可以增甜劑調配，譬如甘油、丙二醇、花楸醇、天冬醯苯丙胺酸甲酯或蔗糖，且亦可含有和潤劑、防腐

劑、矯味及 / 或著色劑。

醫藥組合物亦可呈無菌可注射水性或油性懸浮液形式，其可根據已知程序，使用一或多種已於上文提及之適當分散或潤濕劑及懸浮劑調配。無菌可注射製劑亦可為無菌可注射溶液或懸浮液，在無毒性非經腸上可接受之稀釋劑或溶劑中，例如在 1,3- 丁二醇中之溶液。溶解度增強劑，例如環糊精，可以使用。

供藉由吸入投藥用之組合物，可呈習用加壓氣溶膠形式，經安排以分配活性成份，無論是作成含有細分固體或液滴之氣溶膠。可使用習用氣溶膠推進劑，譬如揮發性氟化烴類或烴類，且氣溶膠裝置可合宜地經安排以分配經計量之活性成份量。

關於配方之進一步資訊，讀者可參閱綜合醫藥化學第 5 卷中之 25.2 章 (Corwin Hansch; 編委會主席), Pergamon 出版社 1990。

與一或多種賦形劑合併以產生單一劑型之活性成份之量，將必須依待治療之宿主及特定投藥途徑而改變。例如，欲供口服投予人類之配方一般係含有例如 50 毫克至 5 克活性劑，經摻配適當且合宜量之賦形劑，其可改變，從全部組合物之約 5 至約 98 重量 %。劑量單位形式通常含有約 200 毫克至約 2 克活性成份。關於投藥途徑與劑量服用法之進一步訊息，讀者可參閱綜合醫藥化學第 5 卷, 第 25.3 章 (Corwin Hansch; 編委會主席), Pergamon 出版社 1990。

本發明之適當醫藥組合物為適合以單位劑型口服投藥者，例如片劑或膠囊，其含有 1 毫克與 1 克間之本發明化合物，

較佳為 100 毫克與 1 克間之化合物。尤佳之片劑或膠囊係含有 50 毫克與 800 毫克間之本發明化合物，特別是在 100 毫克至 500 毫克之範圍內。

於另一方面，本發明之醫藥組合物為適合靜脈內、皮下或肌內注射者，例如含有 0.1% w/v 與 50% w/v (在 1 毫克 / 毫升與 500 毫克 / 毫升之間)間之本發明化合物之注射液。

每位病患可接受例如每日靜脈內、皮下或肌內劑量為 0.5 毫克 / 公斤至 20 毫克 / 公斤之本發明化合物，組合物係每天投予 1 至 4 次。於另一項具體實施例中，係投予日服劑量為 5 毫克 / 公斤至 20 毫克 / 公斤之本發明化合物。靜脈內、皮下及肌內劑量可藉由大丸劑注射給予。或者，靜脈內劑量可藉由連續灌注給予，歷經一段時間。或者，每位病患可接受每日口服劑量，其可大約相當於每日非經腸劑量，組合物係每天投予 1 至 4 次。

在上述之其他醫藥組合物、製程、方法、用途及藥劑製造特徵中，本文中所述本發明化合物之替代與較佳具體實施例亦適用。

#### 抗細菌活性：

本發明之藥學上可接受化合物，為具有於活體外抵抗標準革蘭陽性生物體之良好活性範圍之有用抗細菌劑，其係用以篩檢抵抗病原菌之活性。值得注意的是，本發明之藥學上可接受之化合物，係顯示抵抗腸球菌屬、肺炎球菌屬，及二甲氧基苯青黴素抗藥性菌種金黃色葡萄球菌與凝聚酶陰性葡萄球菌屬，以及嗜血桿菌屬與莫拉氏菌屬菌種之活

性。特定化合物之抗菌譜與功效，可在標準試驗系統中測定。

本發明化合物之(抗細菌)性質，亦可於活體內在習用試驗中証實與評估，例如使用標準技術，藉由化合物對溫血哺乳動物之口服及 / 或靜脈內投藥。

下列結果係在標準活體外試驗系統上獲得。活性係以最低抑制濃度(MIC)為觀點作描述，其係藉由瓊脂-稀釋技術，使用  $10^4$  CFU / 點之接種物大小測得。典型上，化合物在 0.01 至 256 微克 / 毫升之範圍內係為活性的。

葡萄球菌屬係在瓊脂上，使用  $10^4$  CFU / 點之接種物，及  $37^\circ\text{C}$  之培養溫度，測試 24 小時-為表現二甲氧基苯青黴素抗藥性之標準試驗條件。

鏈球菌屬與腸球菌屬係在補充 5% 去纖維蛋白馬血之瓊脂上， $10^4$  CFU / 點之接種物，及  $37^\circ\text{C}$  之培養溫度，於 5% 二氧化碳之氣壓下，測試 48 小時-血液係為供一些待測生物體之生長所需。苛求性革蘭陰性生物體係在補充二乙醛嗎啡與 NAD 之 Mueller-Hinton 培養基中，以需氣方式在  $37^\circ\text{C}$  下生長 24 小時，及使用  $5 \times 10^4$  CFU / 井之接種物進行測試。

例如，下列結果係對實例 2 化合物獲得：



<u>生物體</u>		<u>MIC (微克 / 毫升)</u>
金黃色葡萄球菌：	MSQS	0.5
	MRQR	0.5
肺炎鏈球菌		0.13
流感嗜血菌		4
黏膜莫拉氏菌		0.5
林尼內酯 (linezolid) 抗藥性肺炎鏈球菌		1
屎腸球菌		0.25
MSQS = 二甲氧基苯青黴素敏感性與喹啉酮敏感性		
MRQR = 二甲氧基苯青黴素抗藥性與喹啉酮抗藥性		

於後文所述之某些中間物及 / 或參考實例，係在本發明之範圍內，且亦可具有可使用之活性，及被提供作為本發明之另一項特徵。

現在藉由下述實例說明本發明，但不受其所限，其中除非另有述及，否則：-

- (i) 蒸發係藉迴轉式蒸發在真空中進行，而處理程序係在藉過濾移除殘留固體後進行；
- (ii) 操作係於環境溫度下進行，其典型上係在 18-26°C 之範圍內，而未排除空氣，除非另有述及，或除非熟諳人員以其他方式在惰性大氣下工作；
- (iii) 除非另有述及，否則係使用管柱層析(藉急驟式程序)以純化化合物，且係於 Merck Kieselgel 矽膠(品號 9385)上進行；
- (iv) 所予之產率僅為說明，未必是可達到之最大值；
- (v) 本發明最終產物之結構，係一般性地藉由 NMR 與質譜技術確認[質子磁共振光譜一般係在 DMSO-d<sub>6</sub> 中測定，除非另有述及，使用 Varian Gemini 2000 光譜儀，在場強度為 300 MHz 下

操作，或 Bruker AM250 光譜儀，在場強度為 250 MHz 下操作；化學位移係以距作為內標準之四甲基矽烷低磁場之每百萬份之份數作報告 ( $\delta$  尺度)，而吸收峰多重性顯示為：s，單峰；d，二重峰；AB 或 dd，二重峰之二重峰；dt，三重峰之二重峰；dm，多重峰之二重峰；t，三重峰，m，多重峰；br，寬廣；快速原子撞擊 (FAB) 質譜數據一般係使用平台光譜儀 (由 Micromass 提供) 獲得，以電噴霧操作，並於適當情況下，收集正離子數據或陰離子數據]；旋光度係於 589 毫微米及 20°C 下，對甲醇中之 0.1M 溶液，使用 Perkin Elmer 旋光計 341 進行測定；

(vi) 各中間物係被純化至後續階段所需要之標準，並以足夠細節表現其特徵，以確認所指定之結構係為正確的；純度係藉 HPLC、TLC 或 NMR 評估，而其身分係藉紅外線光譜學 (IR)、質量光譜學或 NMR 光譜學按適當方式測定；

(vii) 其中可使用下列縮寫：-

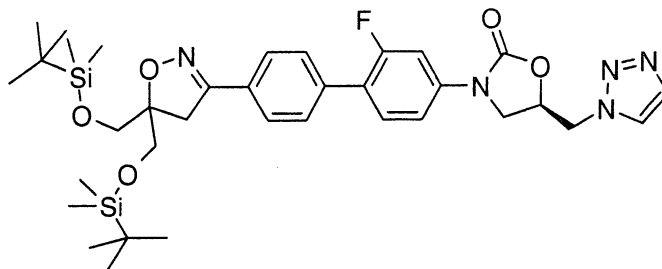
DMF 為 N,N-二甲基甲醯胺；DMA 為 N,N-二甲基乙醯胺；TLC 為薄層層析法；HPLC 為高壓液相層析法；MPLC 為中壓液相層析法；DMSO 為二甲亞砜； $\text{CDCl}_3$  為氘化氯仿；MS 為質量光譜學；ESP 為電噴霧；EI 為電子碰撞；CI 為化學電離作用；APCI 為大氣壓化學電離作用；EtOAc 為醋酸乙酯；MeOH 為甲醇；磷醯基為  $(\text{HO})_2\text{-P(O)-O-}$ ；亞磷醯基為  $(\text{HO})_2\text{-P-O-}$ ；漂白劑為 "Clorox" 6.15% 次氯酸鈉；EDAC 為 1-[3-(二甲胺基)丙基]-3-乙基碳化二亞胺；THF 為四氫呋喃；TFA 為三氟醋酸；RT 為室溫；cf. = 比較

(viii) 溫度係以 °C 引用。

(ix) MP 碳酸酯樹脂為固相樹脂，供使用於酸清除，可得自 Argonaut 技術，化學結構為  $\text{PS-CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3^+(\text{CO}_3^{2-})_{0.5}$

### 【實施方式】

實例 1：(5R)-3-{4'-[5,5-雙({[第三-丁基(二甲基)矽烷基]氧基}甲基)-4,5-二氫異呋唑-3-基]-2-氟基-1,1'-聯苯-4-基}-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-呋唑啉-2-酮



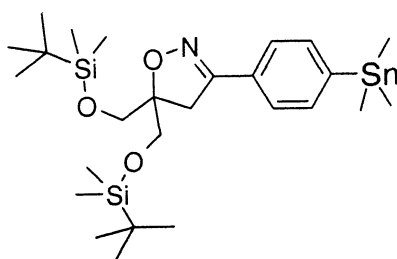
使 (5R)-3-(3-氟基-4-碘苯基)-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-呋唑啉-2-酮 (388 毫克，1.00 mM)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈹(0) (37 毫克，0.040 mM，0.04 當量) 及三-2-呋喃基膦 (18 毫克，0.078 mM，0.08 當量) 之混合物脫氣，然後保持在氬氣下。添加無水 N-甲基四氫吡咯酮 (4 毫升)，獲得溶液，以 5,5-雙({[第三-丁基(二甲基)矽烷基]氧基}甲基)-3-[4-(三甲基錫烷基)苯基]-4,5-二氫異呋唑 (718 毫克，1.20 mM) 處理，並使反應混合物再一次脫氣。將反應混合物於 90°C 下加熱約 64 小時，接著使其冷卻。使已冷卻之反應混合物於醋酸乙酯與水之間作分液處理。使有機相脫水乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，並於真空下濃縮，獲得粗產物，使其在矽膠上藉層析純化 [以 10% 己烷：醋酸乙酯溶離]，而得標題化合物 (376 毫克)。

MS (ESP)：696, 697 (M, M+1) 對  $\text{C}_{35}\text{H}_{50}\text{FN}_5\text{O}_5\text{Si}_2$

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 0.03 (s, 6H); 0.05 (s, 6H); 0.83 (s, 18H); 3.22 (s, 2H)  
; 3.67-3.75 (m, 4H); 3.95 (dd, 1H); 4.28 (t, 1H); 4.85 (d, 2H); 5.18 (m, 1H)  
; 7.38 (dd, 1H); 7.52-7.77 (m, 7H); 8.18 (s, 1H).

關於此化合物之中間物係按下述製成：

5,5-雙([第三-丁基(二甲基)矽烷基]氧基}甲基)-3-[4-(三甲基錫  
烷基)苯基]-4,5-二氫異呔唑

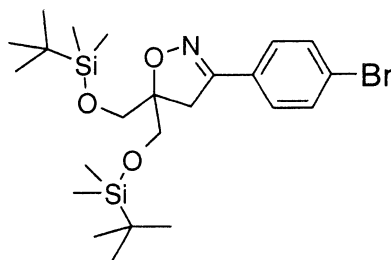


使 3-(4-溴苯基)-5,5-雙([第三-丁基(二甲基)矽烷基]氧基}甲基)-4,5-二氫異呔唑 (2.80 克, 5.44 mM)、氯化雙(三苯膦)鉍(II)(190 毫克, 0.27 mM) 及 1,4-二氧陸園 (20 毫升) 之混合物脫氣，然後保持在氬氣下。將混合物以六甲基二錫 (2.00 克, 6.10 mM) 處理，並將反應混合物於 90°C 下加熱約 20 小時。使反應混合物吸附於矽膠上，並以 10% 醋酸乙酯：己烷溶離，而得標題化合物 (1.60 克)。

MS (ESP) : 598, 600 (M, M+2) 對  $C_{26}H_{49}NO_3Si_2Sn$

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 0.05 (s, 6H); 0.07 (s, 6H); 0.28 (s, 18H); 0.86 (s, 18H)  
; 3.19 (s, 2H); 3.68-3.74 (m, 4H); 7.55-7.61 (m, 4H).

3-(4-溴苯基)-5,5-雙([第三-丁基(二甲基)矽烷基]氧基}甲基)-4,5-  
二氫異呔唑

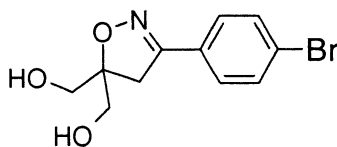


將三乙胺(2.00 毫升，14.26 mM)，然後是 N,N-二甲胺基吡啶(290 毫克，2.38 mM)，接著是氯化第三-丁基二甲基矽烷在二氯甲烷中之溶液(1.0 M，1.31 毫升，1.31 mM)，添加至 3-(4-溴苯基)-5,5-雙(羥甲基)-4,5-二氫異呔唑(1.70 克，5.94 mM)與二氯甲烷(20 毫升)之混合物中。將反應混合物於室溫下攪拌約 16 小時。將反應物以水洗滌，以  $\text{MgSO}_4$  脫水乾燥，及在真空下濃縮。使粗製物質於矽膠上藉層析純化[以 25% 醋酸乙酯：己烷溶離]，而得標題化合物(3.5 克)。

MS (APCI) : 514, 516 (M, M+1) 對  $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{BrNO}_3\text{Si}_2$

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 0.07 (s, 6H); 0.09 (s, 6H); 0.88 (s, 18H); 3.22 (s, 2H); 3.75 (d, 4H); 7.48-7.73 (m, 4H).

3-(4-溴苯基)-5,5-雙(羥甲基)-4,5-二氫異呔唑



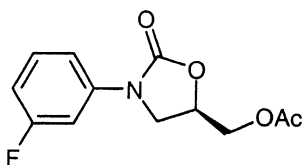
將 2-亞甲基 1,3-丙二醇(2.00 克，22.70 mM)在二氯甲烷(20 毫升)中之溶液，於  $0^\circ\text{C}$  下，以二乙鋅在己烷中之溶液(1.0 M，25.00 毫升，25.00 mM)，然後慢慢以氯化 4-溴-N-羥基苯羧醯亞胺在二氯甲烷中之溶液(20 毫升)處理。使反應混合物溫熱至室溫，並保持在室溫下約 5 小時。將混合物倒入飽和氯化銨水溶

液中，並以二氯甲烷萃取(兩次)。使合併之有機相脫水乾燥( $\text{MgSO}_4$ )，並於真空下濃縮，而得標題化合物(2.1克)，使用之而無需進一步純化。

MS (APCI) : 286, 288 (M, M+2) 對  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrNO}_3$

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 3.28 (s, 2H) ; 3.49 (d, 4H) ; 5.02 (t, 2H) ; 7.59-7.67 (m, 4H).

醋酸 (5R)-3-(3-氟苯基)-1,3-噁唑啉-2-酮-5-基甲酯

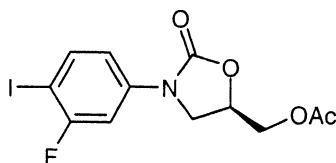


使 (5R)-3-(3-氟苯基)-5-羥甲基-1,3-噁唑啉-2-酮 (40 克，0.189 M，參閱 Upjohn WO 94-13649)，藉由攪拌，在氮氣下，懸浮於無水二氯甲烷 (400 毫升) 中。於 30 分鐘內，添加三乙胺 (21 克，0.208 M) 與 4-二甲胺基吡啶 (0.6 克，4.9 mM)，接著逐滴添加醋酸酐 (20.3 克，0.199 M)，並在環境溫度下持續攪拌 18 小時。添加飽和碳酸氫鈉水溶液 (250 毫升)，將有機相分離，以 2% 磷酸二氫鈉洗滌，脫水乾燥 (硫酸鎂)，過濾，及蒸發，而得所要之產物 (49.6 克)，為油狀物。

MS (ESP) : 254 ( $\text{MH}^+$ ) 對  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{FNO}_4$

NMR (CDCl $_3$ )  $\delta$  : 2.02 (s, 3H) ; 3.84 (dd, 1H) ; 4.16 (t, 1H) ; 4.25 (dd, 1H) ; 4.32 (dd, 1H) ; 4.95 (m, 1H) ; 6.95 (td, 1H) ; 7.32 (d, 1H) ; 7.43 (t, 1H) ; 7.51 (d, 1H).

醋酸 (5R)-3-(3-氟基-4-碘苯基)-1,3-噁唑啉-2-酮-5-基甲酯

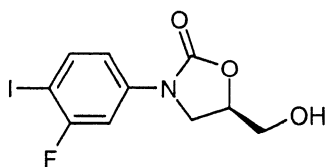


使醋酸(5R)-3-(3-氟苯基)-1,3-噁唑啉-2-酮-5-基甲酯(15.2克, 60 mM), 在氮氣下, 溶於氯仿(100毫升)與乙腈(100毫升)之混合物中, 並添加三氟醋酸銀(16.96克, 77 mM)。於30分鐘內, 將碘(18.07克, 71 mM)分次添加至經激烈攪拌之溶液中, 並在環境溫度下持續攪拌18小時。當反應尚未完成時, 添加另外一份三氟醋酸銀(2.64克, 12 mM), 並持續攪拌18小時。於過濾後, 將混合物添加至硫代硫酸鈉溶液(3%, 200毫升)與二氯甲烷(200毫升)中, 並將有機相分離, 以硫代硫酸鈉(200毫升)、飽和碳酸氫鈉水溶液(200毫升)、鹽水(200毫升)洗滌, 脫水乾燥(硫酸鎂), 過濾, 及蒸發。使粗產物懸浮於異己烷(100毫升)中, 並添加足量乙醚, 以使褐色不純物溶解, 同時攪拌1小時。過濾獲得所要之產物(24.3克), 為乳黃色固體。

MS (ESP): 380 ( $MH^+$ ) 對  $C_{12}H_{11}FINO_4$

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.03 (s, 3H); 3.82 (dd, 1H); 4.15 (t, 1H); 4.24 (dd, 1H); 4.30 (dd, 1H); 4.94 (m, 1H); 7.19 (dd, 1H); 7.55 (dd, 1H); 7.84 (t, 1H).

(5R)-3-(3-氟基-4-碘苯基)-5-羥甲基-1,3-噁唑啉-2-酮



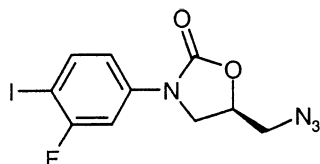
將醋酸(5R)-3-(3-氟基-4-碘苯基)-1,3-噁唑啉-2-酮-5-基甲酯(30克, 79 mM), 以碳酸鉀(16.4克, 0.119 mM), 在甲醇(800毫升)與二氯甲烷(240毫升)之混合物中, 於環境溫度下處理25分鐘, 然後立即藉由添加醋酸(10毫升)與水(500毫升)中和。過

濾沉澱物，以水洗滌，並溶於二氯甲烷(1.2升)中，將溶液以飽和碳酸氫鈉洗滌，及脫水乾燥(硫酸鎂)。過濾與蒸發，獲得所要之產物(23克)。

MS (ESP): 338 (MH<sup>+</sup>) 對 C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>FINO<sub>3</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.53 (m, 1H); 3.67 (m, 1H); 3.82 (dd, 1H); 4.07 (t, 1H); 4.70 (m, 1H); 5.20 (t, 1H); 7.21 (dd, 1H); 7.57 (dd, 1H); 7.81 (t, 1H).

(5R)-5-疊氮基甲基-3-(3-氟基-4-碘苯基)-1,3-噁唑啉-2-酮



於乾燥氮大氣下，將氯化甲烷磺鹽(17.9毫升)逐滴添加至(5R)-3-(3-氟基-4-碘苯基)-5-羥甲基-1,3-噁唑啉-2-酮(55.8克)與三乙胺(46.1毫升)在無水二氯甲烷(800毫升)中之經攪拌溶液內，並藉冰浴保持低於室溫下。於3小時期間，使經攪拌之反應混合物溫熱至室溫，然後相繼以水及鹽水洗滌，接著脫水乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。於減壓下移除溶劑，而得中間物甲烷磺酸酯，為黃色固體(68克)，使用之而無需進一步純化。

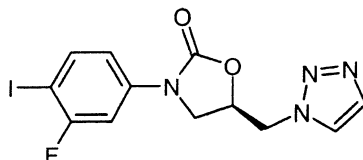
將中間物甲烷磺酸酯(68克)與疊氮化鈉(32.3克)之混合物在DMF(800毫升)中之經攪拌溶液，於75°C下加熱過夜。使混合物冷卻至室溫，以水稀釋，並以醋酸乙酯萃取兩次。將合併之萃液相繼以水及鹽水洗滌，然後脫水乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。於減壓下移除溶劑，獲得黃色油，使其在矽膠上藉管柱層析純化[以醋酸乙酯：己烷(1：1)溶離]，而得產物疊氮化物，為灰白色固體(49克)。可使產物藉由以醋酸乙酯/己烷研製



而進一步純化。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 3.57-3.64 (dd, 1H); 3.70-3.77 (dd, 1H); 3.81-3.87 (dd, 1H); 4.06 (t, 1H); 4.78-4.84 (m, 1H); 7.05-7.09 (ddd, 1H); 7.45 (dd, 1H); 7.68-7.74 (dd, 1H).

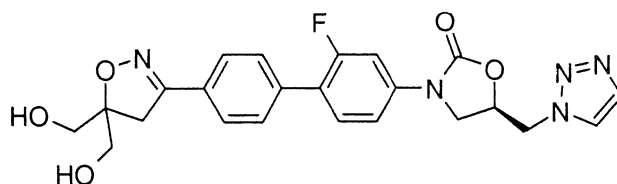
(5R)-3-(3-氟基-4-碘苯基)-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮



將 (5R)-5-疊氮基甲基-3-(3-氟基-4-碘苯基)-1,3-噁唑啉-2-酮 (30 克) 與雙環并 [2.2.1] 庚二烯 (30 毫升) 之混合物在二氧陸園 (300 毫升) 中之經攪拌溶液，於回流下加熱過夜。使混合物冷卻至室溫，然後於減壓下蒸發至乾涸，獲得褐色固體。使褐色固體於矽膠上藉管柱層析純化 [以梯度液 98 : 2 至 95 : 5 甲醇 : 氯仿溶離]，而得產物三唑，為淡黃色固體 (20 克)。可使產物藉由以二氯甲烷 / 己烷 (1 : 1) 研製而進一步純化，獲得灰白色固體。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 3.86-3.92 (dd, 1H); 4.23 (t, 1H); 4.83 (d, 2H); 5.11-5.19 (m, 1H); 7.12-7.16 (dd, 1H); 7.47-7.51 (dd, 1H); 7.76 (s, 1H); 7.79-7.85 (dd, 1H); 8.16 (s, 1H).

實例 2 : (5R)-3-{4'-(5,5-雙(羥甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]-2-氟基-1,1'-聯苯-4-基}-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮



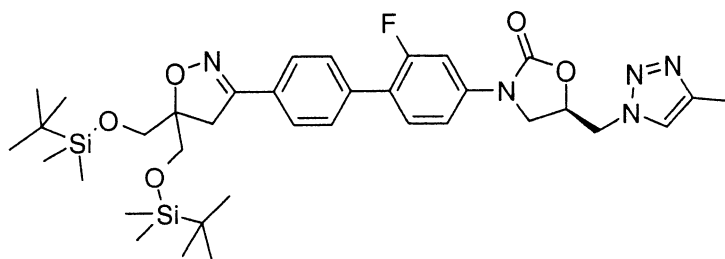
將氟化四丁基銨 (TBAF) 在 THF 中之溶液 (1.0 M, 1.62 毫升，

1.62 mM) 添加至 (5R)-3-{4'-[5,5-雙 ({[第三-丁基(二甲基)矽烷基]氧基}甲基)-4,5-二氫異喹啉-3-基]-2-氟基-1,1'-聯苯-4-基}-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-1,3-喹啉啉-2-酮 (376 毫克, 0.54 mM) 在 THF (4 毫升) 中之溶液內。將反應混合物於室溫下攪拌 3 小時, 然後添加水。以醋酸乙酯萃取混合物, 並使有機相脫水乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 及在真空下濃縮。使粗產物於矽膠上藉層析純化 [以 5% 甲醇: 醋酸乙酯溶離], 而得標題化合物 (116 毫克)。

MS (ESP): 468 (M+1) 對  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_5$

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.27 (s, 2H); 3.51 (d, 4H); 3.97 (dd, 1H); 4.30 (t, 1H); 4.87 (d, 2H); 5.03 (t, 2H); 5.19 (m, 1H); 7.39 (dd, 1H); 7.53-7.78 (m, 7H); 8.19 (s, 1H).

實例 3: (5R)-3-{4'-[5,5-雙 ({[第三-丁基(二甲基)矽烷基]氧基}甲基)-4,5-二氫異喹啉-3-基]-2-氟基-1,1'-聯苯-4-基}-5-[(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]-1,3-喹啉啉-2-酮



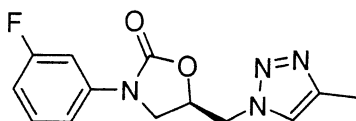
標題化合物係製自 5,5-雙 ({[第三-丁基(二甲基)矽烷基]氧基}甲基)-3-[4-(三甲基錫烷基)苯基]-4,5-二氫異喹啉 (900 毫克, 1.50 mM) 與 (5R)-3-(3-氟基-4-碘苯基)-5-[(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]-1,3-喹啉啉-2-酮 (402 毫克, 1.00 mM), 使用基本上如關於實例 1 所述之相同程序, (200 毫克)。

MS (ESP): 710, 711 (M, M+1) 對  $\text{C}_{36}\text{H}_{52}\text{FN}_5\text{O}_5\text{Si}_2$

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 0.03 (s, 6H) ; 0.05 (s, 6H) ; 0.83 (18H) ; 2.22 (s, 3H) ; 3.22 (s, 2H) ; 3.67-3.75 (m, 4H) ; 3.93 (dd, 1H) ; 4.27 (t, 1H) ; 4.75 (d, 2H) ; 5.13 (m, 1H) ; 7.39 (dd, 1H) ; 7.53-7.75 (m, 6H) ; 7.87 (s, 1H).

關於此化合物之中間物係按下述製成：

(5R)-3-(3-氟苯基)-5-[(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]-1,3-噁唑啉-2-酮

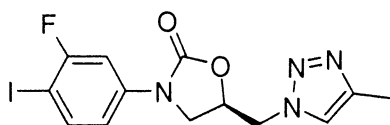


將 N,N-二異丙基乙胺 (3.20 毫升，18.35 mM) 與 (5S)-5-(胺基甲基)-3-(3-氟苯基)-1,3-噁唑啉-2-酮 (0.77 克，3.57 mM，參閱 Dong Pharmaceuticals WO 0194342) 在無水甲醇 (25 毫升) 中之經攪拌溶液，於 0°C 下，以 N'-[2,2-二氯-1-甲基亞乙基]-4-甲苄基磺基醯肼 (1.28 克，4.58 mM) 處理。使反應混合物溫熱，並於室溫下攪拌過夜。然後，於真空下濃縮反應混合物，獲得粗產物，使其在矽膠上藉層析純化 [以 2% 甲醇：二氯甲烷溶離]，而得標題化合物 (0.71 克)。

MS (ESP) : 277 (M+1) 對 C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 2.24 (s, 3H) ; 3.90 (dd, 1H) ; 4.25 (t, 1H) ; 4.77 (d, 2H) ; 5.13 (m, 1H) ; 6.99 (m, 1H) ; 7.28 (d, 1H) ; 7.42-7.48 (m, 2H) ; 7.89 (s, 1H).

(5R)-3-(3-氟基-4-碘苯基)-5-[(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]-1,3-噁唑啉-2-酮



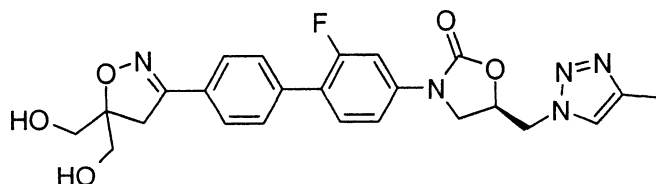
於 1.5 小時內，將碘 (0.55 克，2.17 mM) 添加至三氟醋酸銀 (0.52

克，2.35 mM) 與 (5R)-3-(3-氟苯基)-5-[(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]-1,3-噁唑啉-2-酮 (0.50 克，1.81 mM) 在二氯甲烷 (15 毫升) 中之溶液之混合物內。將反應混合物攪拌過夜，然後藉由過濾，使已沉澱之固體自反應混合物單離。將濾液以另外一份三氟醋酸銀 (0.38 克，1.72 mM) 與碘 (0.27 克，1.06 mM) 處理，並於再 24 小時後，再過濾。使保留之固體過濾，以甲醇萃取，並於真空下濃縮甲醇萃液，而得標題化合物 (0.31 克)。

MS (ESP): 403 (M+1) 對  $C_{13}H_{12}F_2N_4O_2$

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.24 (s, 3H); 3.89 (dd, 1H); 4.23 (t, 1H); 4.76 (d, 2H); 5.12 (m, 1H); 7.17 (dd, 1H); 7.51 (dd, 1H); 7.84 (t, 1H); 7.88 (s, 1H).

實例 4: (5R)-3-{4'-5,5-雙(羥甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基}-2-氟基-1,1'-聯苯-4-基}-5-[(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]-1,3-噁唑啉-2-酮

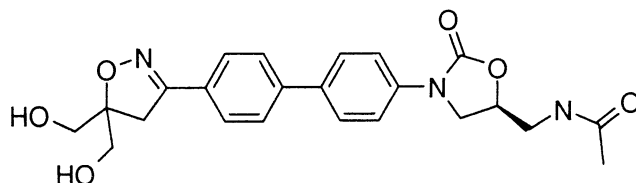


標題化合物係得自 (5R)-3-{4'-[5,5-雙({[第三-丁基(二甲基)矽烷基]氧基}甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]-2-氟基-1,1'-聯苯-4-基}-5-[(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]-1,3-噁唑啉-2-酮 (200 毫克，0.28 mM)，使用基本上如關於實例 1 所述之相同程序，(49 毫克)。

MS (ESP): 482 (M+1) 對  $C_{24}H_{24}FN_5O_5$

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.23 (s, 3H); 3.26-3.33 (2H, 與  $H_2O$  吸收峰重疊); 3.51 (d, 4H); 3.94 (dd, 1H); 4.28 (t, 1H); 4.78 (d, 2H); 5.04 (t, 2H); 5.14 (m, 1H); 7.40 (dd, 1H); 7.54-7.77 (m, 6H); 7.89 (s, 1H).

實例 5：N-(((5S)-3-{4'-[5,5-雙(羥甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]-1,1'-聯苯-4-基}-2-酮基-1,3-噁唑啉-5-基)甲基)乙醯胺



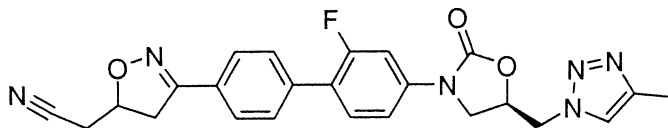
標題化合物係得自 (5S)-3-{4'-[5,5-雙({[第三-丁基(二甲基)矽烷基]氧基}甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]-2-氟基-1,1'-聯苯-4-基}-5-乙醯胺基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮，使用基本上如實例 2 之相同程序，(93 毫克)。

MS (ESP)： 440, 441 (M, M+1) 對  $C_{23}H_{25}N_3O_6$

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ： 1.84 (s, 3H)；3.26 (s, 2H)；3.44 (t, 2H)；3.51 (d, 4H)；3.80 (dd, 1H)；4.18 (t, 1H)；4.75 (m, 1H)；5.03 (t, 2H)；7.64-7.80 (m, 8H)；8.28 (t, 1H)。

關於此化合物之起始物質係製自 (5S)-3-(3-氟基-4-碘苯基)-5-(乙醯胺基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮與 3-(4-溴苯基)-5,5-雙({[第三-丁基(二甲基)矽烷基]氧基}甲基)-4,5-二氫異噁唑，使用基本上如關於實例 1 所述之相同程序。

實例 6：[3-(2'-氟基-4'-{(5R)-5-[(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]-2-酮基-1,3-噁唑啉-3-基}-1,1'-聯苯-4-基)-4,5-二氫異噁唑-5-基]乙腈



標題化合物係得自 (5R)-3-[3-氟基-4-(三甲基錫烷基)苯基]-5-[(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]-1,3-噁唑啉-2-酮 (0.98 克，2.23 mM) 與 [3-(4-溴苯基)-4,5-二氫異噁唑-5-基]乙腈 (0.40 克，1.51 mM)，

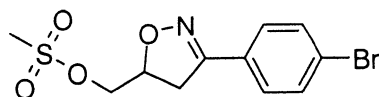
使用基本上如關於實例1所述之相同程序，(30毫克)。

MS (ESP) : 461 (M+1) 對  $C_{24}H_{21}FN_6O_3$

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.22 (s, 3H) ; 2.97 (dd, 2H) ; 3.22-3.27 (m 與  $H_2O$  重疊, 1H) ; 3.68 (dd, 1H) ; 3.93 (dd, 1H) ; 4.27 (t, 1H) ; 4.77 (d, 2H) ; 5.03 (m, 1H) ; 5.13 (m, 1H) ; 7.39 (dd, 1H) ; 7.53-7.79 (m, 6H) ; 7.87 (s, 1H).

關於此化合物之中間物係按下述製成：

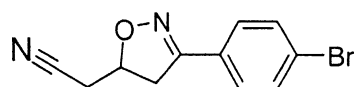
[3-(4-溴苯基)-4,5-二氫異噁唑-5-基]甲基甲烷磺酸酯



使 [3-(4-溴苯基)-4,5-二氫異噁唑-5-基]-甲醇 (84.30 克，0.33M) (AstraZeneca WO 01/40222 A1) 在無水二氯甲烷 (500 毫升) 中之溶液保持在  $0^{\circ}C$  下，並以三乙胺 (64.10 毫升，0.46 M)，然後以逐滴氯化甲烷磺鹽 (30.65 毫升，0.40 M) 處理。將反應混合物於  $0^{\circ}C$  下攪拌 2 小時，接著以碳酸氫鈉水溶液 (200 毫升) 處理。分離液相，並以二氯甲烷 (2 x 200 毫升) 萃取水相。將有機相合併，脫水乾燥 (硫酸鈉)，並於真空中濃縮，而得標題化合物 (110 克)，其係足夠純以供進一步利用。

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 3.08 (s, 3H) ; 3.27 (dd, 1H) ; 3.47 (dd, 1H) ; 4.37 (m, 2H) ; 5.02 (m, 1H) ; 7.53 (m, 4H).

[3-(4-溴苯基)-4,5-二氫異噁唑-5-基]乙腈



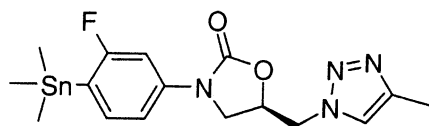
將 [3-(4-溴苯基)-4,5-二氫異噁唑-5-基]甲基甲烷磺酸酯 (0.50 克，1.50 mM)、氰化鈉 (0.15 克，3.00 mM) 及 N,N-二甲基甲醯胺之

混合物於 75°C 下加熱約 16 小時。將反應混合物以醋酸乙酯稀釋，並以水洗滌。使有機相脫水乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)，並於真空下濃縮，而得標題化合物 (0.40 克)，其係足夠純供進一步利用。

MS (ESP) : 265, 267 (M, M+2) 對 C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>2</sub>O

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.94-2.97 (m, 2H) ; 3.21 (dd, 1H) ; 3.63 (dd, 1H) ; 5.00 (m, 1H) ; 7.60-7.68 (m, 4H).

(5R)-3-[3-氟基-4-(三甲基錫烷基)苯基]-5-[(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]-1,3-噁唑啉-2-酮

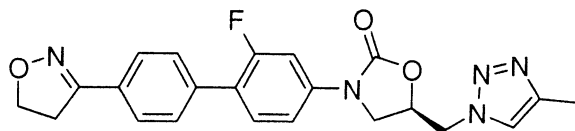


使 (5R)-3-(3-氟基-4-碘苯基)-5-[(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]-1,3-噁唑啉-2-酮 (5.12 克, 12.70 mM) 與氯化雙(三苯基膦)鉀 (II) (0.45 克, 0.05 mM) 之混合物脫氣，並保持在氬氣下。將反應混合物以二氧陸園 (50 毫升)，然後以六甲基二錫 (5.00 克, 15.30 mM) 處理，並使反應物再一次脫氣，及保持在氬氣下。將反應混合物於 90°C 下加熱 20 小時。使冷卻之反應混合物吸附於矽膠上，並藉急驟式層析純化 [以梯度液 50% 己烷：醋酸乙酯至 100% 醋酸乙酯溶離]，而得標題化合物 (3.91 克)。

MS (ESP) : 440 (MH<sup>+</sup>) 對 C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Sn

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 0.09 (t, 9H) ; 2.00 (s, 3H) ; 3.65 (dd, 1H) ; 4.00 (t, 1H) ; 4.53 (d, 2H) ; 4.88 (m, 1H) ; 7.03 (dd, 1H) ; 7.11 (dd, 1H) ; 7.18 (dd, 1H) ; 7.64 (s, 1H).

實例 7 : (5R)-3-[4'-(4,5-二氫異噁唑-3-基)-2-氟基-1,1'-聯苯-4-基]-5-[(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]-1,3-噁唑啉-2-酮



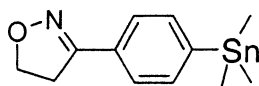
標題化合物係製自 (5R)-3-(3-氟基-4-碘苯基)-5-[(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]-1,3-噁唑啉-2-酮 (603 毫克, 1.50 mM) 與 3-[4-(三甲基錫烷基)苯基]-4,5-二氫異噁唑 (558 毫克, 1.80 mM), 使用基本上如用於實例 1 之相同程序, (394 毫克)。

MS (ESP): 422 (M+1) 對  $C_{22}H_{20}FN_5O_3$

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.22 (s, 3H); 3.41 (t, 2H); 3.92 (dd, 1H); 4.27 (t, 1H); 4.40 (t, 2H); 4.77 (d, 2H); 5.13 (m, 1H); 7.39 (dd, 1H); 7.53-7.81 (m, 6H); 7.88 (s, 1H).

關於此化合物之中間物係按下述製成:

3-[4-(三甲基錫烷基)苯基]-4,5-二氫異噁唑



將 3-(4-溴苯基)-4,5-二氫異噁唑 (1.40 克, 6.19 mM) 在 1,4-二氧陸園 (30 毫升) (F.L. Scott; A.F. Hagarty, R.J. MacConaill, *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 13, 1213) 中之溶液, 以氯化雙(三苯膦)鉍(II) (217 毫克, 0.31 mM) 處理, 並使溶液脫氣, 及保持在氬氣下。以六甲基二錫 (3.00 克, 9.16 mM) 處理混合物, 並將反應混合物於 90°C 下加熱約 20 小時。使反應混合物吸附於矽膠上, 並藉層析純化 [以梯度液 5% 至 10% 醋酸乙酯: 己烷溶離], 而得標題化合物 (1.70 克)。

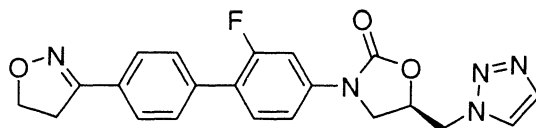
MS (APCI): 310, 312 (M, M+2) 對  $C_{12}H_{17}NOSn$

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.27 (s, 9H); 3.29-3.38 (m, 2H 與  $H_2O$  重疊); 4.36



(t, 2H); 7.54-7.63 (m, 4H).

**實例 8：(5R)-3-[4'-(4,5-二氫異噁唑-3-基)-2-氟基-1,1'-聯苯-4-基]-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮**

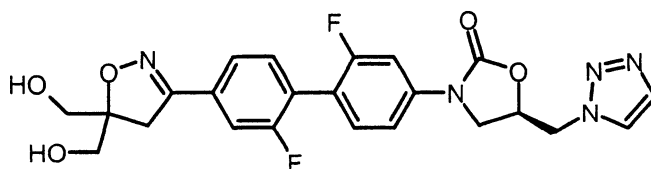


標題化合物係製自 (5R)-3-(3-氟基-4-碘苯基)-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮 (582 毫克, 1.50 mM) 與 3-[4-(三甲基錫烷基)苯基]-4,5-二氫異噁唑 (558 毫克, 1.80 mM), 使用基本上如用於實例 1 之相同程序, (176 毫克)。

MS (APCI): 408 (M+1) 對  $C_{21}H_{18}FN_5O_3$

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.41 (t, 2H); 3.95 (dd, 1H); 4.29 (t, 1H); 4.40 (t, 2H); 4.86 (d, 2H); 5.18 (m, 1H); 7.38 (dd, 1H); 7.52-7.78 (m, 7H); 8.18 (s, 1H).

**實例 9：(5R)-3-{4'-[5,5-雙(羥甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]-2,2'-二氟-1,1'-聯苯-4-基}-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮**



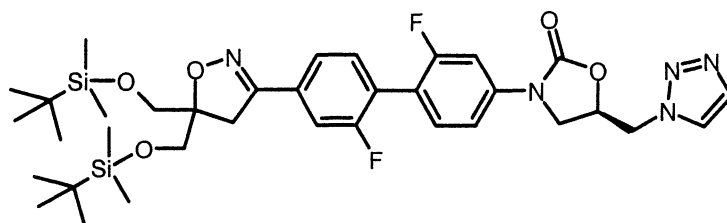
使 (5R)-3-{4'-[5,5-雙({第三-丁基(二甲基)矽烷基}氧基)甲基]-4,5-二氫異噁唑-3-基]-2,2'-二氟-1,1'-聯苯-4-基}-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮 (0.691 克, 0.968 mM) 溶於四氫呋喃 (5 毫升) 中, 並添加氟化四丁基銨在四氫呋喃中之 1N 溶液 (0.2 毫升)。將反應物於室溫下攪拌十五分鐘。添加水, 造成白色沉澱物, 將其過濾。使固體溶於丙酮中, 並添加己烷, 造成沉澱物。收集所要之產物, 為灰白色固體 (0.185 克)。

MS (ESP) : 486 (MH<sup>+</sup>) 對 C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>

300 MHz NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 3.51 (s, 2H) ; 3.52 (s, 2H) ; 3.97 (dd, 1H) ; 4.31 (t, 1H) ; 4.87 (d, 2H) ; 5.05 (t, 2H) ; 5.15-5.23 (m, 1H) ; 7.41 (dd, 1H) ; 7.49-7.62 (m, 5H) ; 7.78 (s, 1H) ; 8.20 (s, 1H).

關於上述之中間物係按下述製成：

(5R)-3-{4'-[5,5-雙({[第三-丁基(二甲基)矽烷基]氧基}甲基)-4,5-二氫異呋唑-3-基]-2,2'-二氟-1,1'-聯苯-4-基}-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-呋唑啉-2-酮



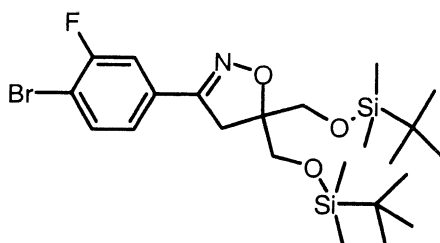
將 3-(4-溴基-3-氟苯基)-5,5-雙({[第三-丁基(二甲基)矽烷基]氧基}甲基)-4,5-二氫異呋唑 (0.694 克, 2.17 mM)、(5R)-3-[3-氟基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)苯基]-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-呋唑啉-2-酮 (參閱實例 13, 0.561 克, 1.45 mM)、碳酸鉀 (0.651 克, 4.64 mM) 及 肆(三苯膦)鈀(0) (0.168 克, 0.145 mM) 合併, 並使燒瓶脫氣。添加 N,N-二甲基甲醯胺 (5 毫升) 與水 (0.5 毫升), 並將反應物加熱至 80°C, 歷經四小時。使混合物濃縮, 然後使用 50-75% 醋酸乙酯 / 己烷層析。收集有關聯之溶離份, 並濃縮, 而得所要之產物, 為淡黃色固體 (0.691 克)。

MS (ESP) : 714 (MH<sup>+</sup>) 對 C<sub>35</sub>H<sub>49</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub>

300 MHz NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 0.00 (s, 6H) ; 0.02 (s, 6H) ; 0.78 (s, 18H) ; 3.13-3.37 (被水吸收峰隱藏, 3H) ; 3.68 (bs, 3H) ; 3.92 (m, 1H) ; 4.26 (t, 1H) ; 4.81 (d, 2H) ; 5.13 (m, 1H) ; 7.41-7.64 (m, 6H) ; 7.90 (s, 1H)

; 8.15 (s, 1H).

3-(4-溴基-3-氟苯基)-5,5-雙(第三-丁基(二甲基)矽烷基)氧基}甲基)-4,5-二氫異噁唑



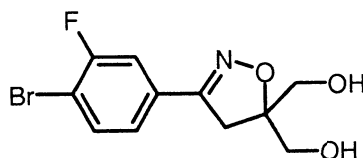
將 3-(4-溴基-3-氟苯基)-5,5-雙(羥甲基)-4,5-二氫異噁唑 (0.50 克, 1.56 mM) 在二氯甲烷 (5 毫升) 中攪拌。添加 4-(二甲胺基)吡啶 (0.039 克, 0.312 mM) 與三乙胺 (0.380 克, 3.74 mM)。逐滴添加氯化第三-丁基二甲基矽烷在二氯甲烷中之 1N 溶液 (0.512 克, 3.44 mM)，並將反應物攪拌過夜。將黃色溶液以水稀釋，並使用二氯甲烷萃取。使有機層脫水乾燥 (硫酸鎂)，過濾，及濃縮。將淡黃色油使用 50% 醋酸乙酯 / 己烷層析。收集所要之溶離份，並濃縮，而得標題化合物，為白色固體 (0.694 克)。

MS (ESP): (MH<sup>+</sup>) 對 C<sub>23</sub>H<sub>39</sub>BrFNO<sub>3</sub>Si<sub>2</sub>

300 MHz NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 0.02 (s, 6H); 0.04 (s, 6H); 0.81 (s, 18H)

; 3.18 (s, 2H); 3.69 (d, 4H); 7.44 (dd, 1H); 7.62 (dd, 1H); 7.77 (t, 1H).

3-(4-溴基-3-氟苯基)-5,5-雙(羥甲基)-4,5-二氫異噁唑



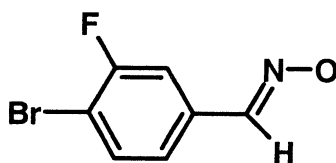
將 2-亞甲基-1,3-丙二醇 (2.20 克, 25.0 mM) 在二氯甲烷 (20 毫升)

中攪拌，並冷卻至 0°C。添加二乙鋅在己烷中之 1 N 溶液 (3.40 克，27.5 mM)，接著是氯化 4-溴基-3-氟-N-羥基苯羧醯亞胺 (6.30 克，25.0 mM) 在二氯甲烷 (40 毫升) 中之溶液。使反應物溫熱至室溫，並於四小時後完成。將溶液以氯化銨稀釋，並使用二氯甲烷萃取。使有機層脫水乾燥 (硫酸鎂)，過濾，及濃縮，而得所要之產物，為黃色固體 (4.72 克)。

MS (ESP): 305 ( $\text{MH}^+$ ) 對  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrFNO}_3$

300 MHz NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 3.29 (s, 2H); 3.55 (s, 2H); 3.57 (s, 2H); 5.10 (t, 2H); 7.52 (d, 1H); 7.68 (d, 1H); 7.86 (t, 1H).

#### 4-溴基-3-氟基苯甲醛肟

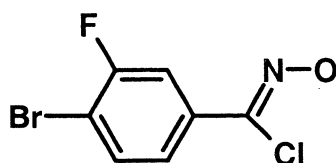


使 4-溴基-3-氟基苯甲醛 (4.06 克，20 mM) 溶於甲醇 (30 毫升) 與水 (30 毫升) 中。添加羥胺鹽酸鹽 (2.65 克，25 mM)，接著是水 (30 毫升) 中之碳酸鈉 (0.834 克，12 mM)。將反應物於室溫下攪拌過夜。使用醋酸乙酯萃取白色漿液，獲得黃色溶液。使有機層脫水乾燥 (硫酸鎂)，過濾，及濃縮，而得所要之產物，為黃色固體 (4.36 克)。

MS (ESP): 220 ( $\text{MH}^+$ ) 對  $\text{C}_7\text{H}_5\text{BrFNO}$

300 MHz NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 7.38 (s, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.74 (t, 1H); 8.15 (s, 1H); 11.52 (s, 1H).

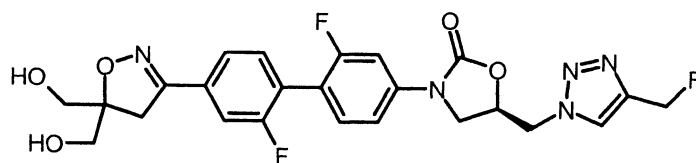
#### 氯化 4-溴基-3-氟-N-羥基苯羧醯亞胺



使4-溴基-3-氟基苯甲醛肟(4.36克，20 mM)溶於DMF(16毫升)中。使氯化氫氣體起泡進入反應物中，歷經數分鐘，將N,N-氯基琥珀醯亞胺(2.93克，22 mM)分次添加至反應混合物中。將混合物攪拌過夜。將黃色溶液以水稀釋，並使用醋酸乙酯萃取。將有機層以水洗滌數次，脫水乾燥(硫酸鎂)，過濾，及濃縮，而得所要之產物，為淡黃色固體(4.96克)。

300 MHz NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 7.54 (d, 1H); 7.68 (d, 1H); 7.81 (t, 1H); 7.93 (s, 1H).

**實例 10：**(5R)-3-{4'-[5,5-雙(羥甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]-2,2'-二氟-1,1'-聯苯-4-基}-5-{[4-(氟基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]甲基}-1,3-噁唑啉-2-酮



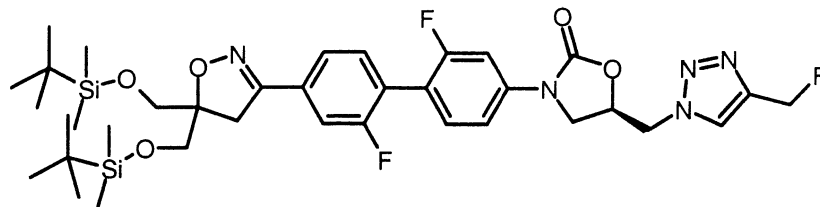
使用基本上如上文實例9之相同程序，但以(5R)-3-{4'-[5,5-雙({[第三-丁基(二甲基)矽烷基]氧基}甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]-2,2'-二氟-1,1'-聯苯-4-基}-5-{[4-(氟基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]甲基}-1,3-噁唑啉-2-酮(0.523克，0.7 mM)開始，獲得標題化合物，為淡褐色固體(0.170克)。

MS (ESP) : 518 (MH<sup>+</sup>) 對 C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>

300 MHz NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 3.56 (s, 4H); 3.99-4.04 (m, 1H); 4.36 (t, 1H); 4.94 (d, 2H); 5.10-5.24 (m, 3H); 5.44 (s, 1H); 5.60 (s, 1H); 7.45-7.66 (m, 6H); 8.44 (d, 1H).

關於上述之中間物係按下述製成：

(5R)-3-{4'-[5,5-雙({[第三-丁基(二甲基)矽烷基]氧基}甲基)-4,5-二氫異呋唑-3-基]-2,2'-二氟-1,1'-聯苯-4-基}-5-{[4-(氟基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]甲基}-1,3-噁唑啉-2-酮

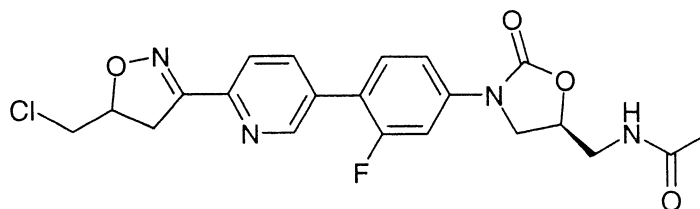


使用基本上如關於實例 1 中間物之相同程序，但以 (5R)-5-{[4-(氟基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]甲基}-3-[3-氟基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基]-1,3-噁唑啉-2-酮 (0.661 克，1.55 mM) 開始，獲得標題化合物，為淡黃色固體 (0.523 克)。

MS (ESP): (MH<sup>+</sup>) 對 C<sub>36</sub>H<sub>50</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub>

300 MHz NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 0.04 (s, 6H); 0.05 (s, 6H); 0.83 (s, 18H); 3.22 (s, 1H); 3.71 (bs, 3H); 3.93 (s, 2H); 3.96 (m, 1H); 4.31 (m, 1H); 4.87 (d, 2H); 5.18 (m, 1H); 5.38 (s, 1H); 5.54 (s, 1H); 7.46 (d, 1H); 7.51-7.64 (m, 5H); 8.38 (d, 1H).

實例 11: N-{[(5S)-3-(4-{6-[5-(氯基甲基)-4,5-二氫異呋唑-3-基]吡啶-3-基}-3-氟苯基)-2-酮基-1,3-噁唑啉-5-基]甲基}乙醯胺



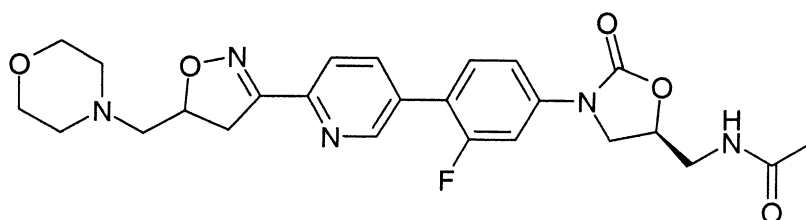
使 N-{[(5S)-3-(4-{6-[5-(氯基甲基)-4,5-二氫異呋唑-3-基]吡啶-3-基}-3-氟苯基)-2-酮基-1,3-噁唑啉-5-基]甲基}乙醯胺 (實例 60，WO 20031022824)(320 毫克，0.75 mM) 與三苯膦 (293 毫克，1.12 mM)

懸浮於10毫升乙腈中。添加四氯化碳(0.7毫升, 7.27 mM), 並將混合物於65°C下加熱30分鐘, 獲得透明溶液。使混合物冷卻至室溫, 並直接接受層析(矽膠; 以二氯甲烷中之4%甲醇溶離), 而得標題化合物, 為灰白色固體(186毫克)。

MS (電噴霧): 447 (M+1) 對  $C_{21}H_{20}ClN_4O_4F$

$^1H$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.83 (s, 3H); 3.41 (m, 3H); 3.63 (dd, 1H); 3.86 (m, 3H); 4.18 (t, 1H); 4.76 (m, 1H); 5.07 (m, 1H); 7.47 (bd, 1H); 7.65 (dd, 1H); 7.72 (d, 1H); 8.00 (d, 1H); 8.07 (d, 1H); 8.26 (t, 1H); 8.83 (brs, 1H).

實例 12: N-{[(5S)-3-(3-氟基-4-{6-[5-(嗎福啉-4-基甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]吡啶-3-基}苯基)-2-酮基-1,3-噁唑啉-5-基]甲基}乙醯胺



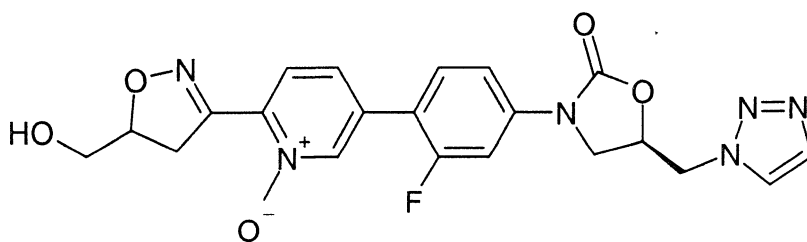
使 N-{[(5S)-3-(4-{6-[5-(氟基甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]吡啶-3-基}-3-氟苯基)-2-酮基-1,3-噁唑啉-5-基]甲基}乙醯胺(實例 11)(150 毫克, 0.34 mM)、嗎福啉(0.3 毫升, 3.43 mM)及碘化四丁基銨(5 毫克, 0.014 mM)溶於無水 DMSO (1 毫升)中, 並在 95°C 下加熱 1 天。使混合物冷卻至室溫, 然後以乙腈(5 毫升)與乙醚(5 毫升)稀釋。收集沉澱物, 以乙醚沖洗, 並於真空中乾燥, 而得標題化合物(125 毫克)。

MS (電噴霧): 498 (M+1) 對  $C_{25}H_{28}N_5O_5F$

$^1H$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.83 (s, 3H); 2.55 (m, 2H); 3.23 (m, 2H); 3.38-3.60 (m, 8H); 3.78 (dd, 1H); 4.18 (t, 1H); 4.77 (m, 1H); 4.94 (m, 1H)

; 7.47 (dd, 1H); 7.65 (dd, 1H); 7.72 (d, 1H); 7.99 (d, 1H); 8.06 (dd, 1H);  
; 8.26 (t, 1H); 8.82 (brs, 1H).

參考實例 13：(5R)-3-(3-氟基-4-{6-[5-(羥甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]-1-氧化吡啶-2-基}苯基)-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮：



將 [3-(5-溴基-1-氧化吡啶-2-基)-4,5-二氫異噁唑-5-基] 甲醇 (150 毫克, 0.55 毫莫耳)、(5R)-3-[3-氟基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基]-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮 (320 毫克, 0.82 毫莫耳)、碳酸鉀 (300 毫克, 2.17 毫莫耳) 及 肆(三苯基膦基)鈦(0) (63 毫克, 0.05 毫莫耳) 合併, 並懸浮於 THF (5 毫升) 與水 (0.5 毫升) 中。將混合物於 75°C 下加熱 3 小時, 然後以醋酸乙酯及水稀釋。於濾器上收集固體, 以醋酸乙酯, 接著以水沖洗, 並在真空中乾燥, 獲得純產物, 為黃褐色固體, 115 毫克。

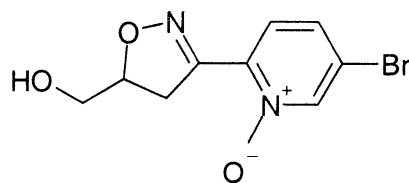
MS (電噴霧): 455 (M+1) 對  $C_{21}H_{19}FN_6O_5$

$^1H$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.39-3.66 (m, 4H); 3.95 (dd, 1H); 4.29 (t, 1H); 4.77 (m, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.02 (t, 1H); 5.18 (m, 1H); 7.41 (dd, 1H);  
; 7.55-7.62 (m, 2H); 7.68-7.83 (m, 3H); 8.18 (s, 1H); 8.53 (s, 1H).

關於上述化合物之中間物係按下述製成：

[3-(5-溴基-1-氧化吡啶-2-基)-4,5-二氫異噁唑-5-基] 甲醇



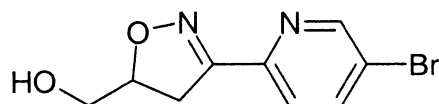


使 [3-(5-溴基吡啶-2-基)-4,5-二氫異噁唑-5-基] 甲醇 (0.5 克, 1.94 毫莫耳) 溶於二氯甲烷 (10 毫升) 中, 並添加 3-氯過苯甲酸 (潮濕, 70% : 0.77 克, 4.05 毫莫耳)。使混合物溫熱至 40°C, 歷經 1 小時, 然後添加另一份 3-氯過苯甲酸 (潮濕, 70% : 0.77 克, 4.05 毫莫耳), 接著於 40°C 下持續加熱 3 小時。使溶液濃縮, 並藉層析純化 (矽膠; 以二氯甲烷中之 25 至 75% 乙腈溶離), 而得標題化合物, 為白色固體, 373 毫克。

MS (電噴霧): 274 (M+1) 對  $C_9H_9BrN_2O_3$

$^1H$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.45-3.65(m, 4H); 4.75 (m, 1H); 5.05 (t, 1H); 7.65 (m, 2H); 8.70 (s, 1H).

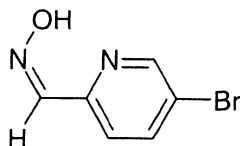
[3-(5-溴-吡啶-2-基)-4,5-二氫-異噁唑-5-基]-甲醇



將 5-溴-吡啶-2-羧甲醛肟 (60 克, 298.5 毫莫耳) 與烯丙醇 (49.7 毫升) 添加至四氫呋喃 (200 毫升) 中, 然後添加漂白劑 (2016 毫升)。將反應物攪拌四小時, 接著以四氫呋喃 (2 x 200 毫升) 萃取。將有機層合併, 以硫酸鈉脫水乾燥, 並於真空中濃縮, 而得所要之產物 (38.8 克)。

$^1H$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.2 (dd, 1H); 3.41 (dd, 1H); 3.55 (m, 2H); 4.8 (m, 1H); 5.02 (d, 1H); 7.84 (d, 1H); 8.16 (d, 1H); 8.8 (s, 1H).

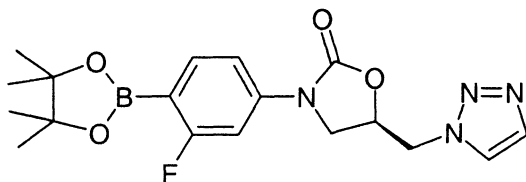
5-溴-吡啶-2-羧甲醛肟



將 5-溴 -吡 啶 -2-羧 甲 醛 (CAS # 31181-90-5, 60 克, 322 毫 莫 耳) 添加至 甲 醇 (700 毫 升) 中, 然後添加 水 (700 毫 升), 接著添加 羥 胺 鹽 酸 鹽 (28 克, 403 毫 莫 耳)。然後添加 水 (200 毫 升) 中之 碳 酸 鈉 (20.5 克, 193.2 毫 莫 耳), 並將反應物攪拌 30 分鐘。接著添加 水 (500 毫 升), 並使沉澱物過濾, 及以 水 (2 x 300 毫 升) 洗滌, 而得所要之產物 (60 克)。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 7.75 (d, 1H); 8.09 (t, 2H), 8.72 (s, 1H); 11.84 (s, 1H).

(5R)-3-[3-氟基 -4-(4,4,5,5-四 甲 基 -1,3,2-二 氧 硼 伍 圓 -2-基 ) 苯 基 ]-5-(1H-1,2,3-三 唑 -1-基 甲 基 )-1,3-噁 唑 啶 -2-酮

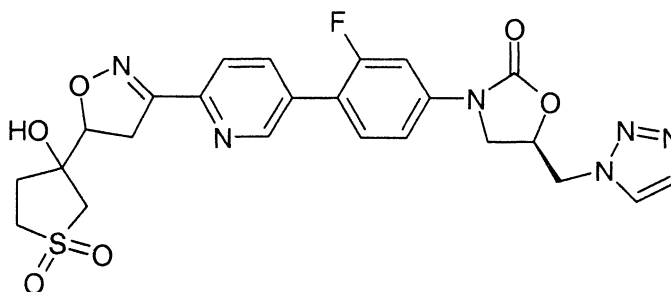


使 (5R)-3-(3-氟基 -4-碘 苯 基 )-5-(1H-1,2,3-三 唑 -1-基 甲 基 )-1,3-噁 唑 啶 -2-酮 (2 克, 5.15 毫 莫 耳) (參閱實例 1)、雙 (品 啉 可 基 ) 二 硼 2.62 克 (10.3 毫 莫 耳)、醋 酸 鉀 2.5 克 (25.5 毫 莫 耳) 及 1,1'-[雙 (二 苯 基 膦 基 ) 二 環 戊 二 烯 鐵 ] 二 氯 鈹 (II) 二 氯 甲 烷 錯 合 物 0.38 克 (0.52 毫 莫 耳), 懸浮於 DMSO 15 毫 升 中。將混合物於 80°C 下加熱 40 分鐘, 獲得透明黑色溶液。然後, 添加醋酸乙酯 (150 毫 升), 並使混合物經過矽藻土過濾, 以飽和 NaCl (2 x 100 毫 升) 洗滌, 以硫酸鈉脫水乾燥, 及蒸發。使殘留物藉層析純化 (矽膠, 己烷中之 40 至 100% 醋酸乙酯, 接著為醋酸乙酯中之 1-5% 乙

腈)，而得產物，為結晶性黃褐色固體，1.97 克 (98%)。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 1.28 (s, 12H), 3.91 (dd, 1H); 4.23 (t, 1H); 4.83 (d, 2H); 5.14 (m, 1H); 7.27 (dd, 1H); 7.37 (dd, 1H); 7.62 (t, 1H); 7.75 (s, 1H); 8.16 (s, 1H).

**實例 14：**(5R)-3-(3-氟基-4-{6-[5-(3-羥基-1,1-二氧化四氫-3-噻吩基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]吡啶-3-基}苯基)-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮



使四氫噻吩-3-酮 (3.125 克，30.5 毫莫耳) 溶於 THF (15 毫升) 中，並冷卻至  $0^\circ\text{C}$ 。添加乙烯基溴化鎂 (1M THF 溶液，32.1 毫升，32.1 毫莫耳)，並將溶液於  $0^\circ\text{C}$  下攪拌 1.5 小時。將混合物以醋酸乙酯稀釋，以水，然後以飽和鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發，而產生 3-乙烯基四氫噻吩-3-醇，為暗橘色油 (3.18 克)。將氯化 5-溴-N-羥基吡啶-2-羧醯亞胺 (1.51 克，6.42 毫莫耳) 與 3-乙烯基四氫噻吩-3-醇 (2.50 克，19.3 毫莫耳) 在醋酸乙酯 (25 毫升) 中合併，並冷卻至  $0^\circ\text{C}$ 。於 10 分鐘內，逐滴添加三乙胺 (0.982 毫升，7.06 毫莫耳) 在醋酸乙酯 (7 毫升) 中之溶液。將混合物於  $0^\circ\text{C}$  下攪拌 3 小時，接著以 50 毫升醋酸乙酯稀釋。過濾此懸浮液，將固體以醋酸乙酯沖洗，並使濾液濃縮，產生濃稠油，使其藉急驟式層析純化 (矽膠，己烷中之 15 至 50% 醋酸乙酯)。蒸發適當溶離份，獲得 3-[3-(5-溴基吡

啉-2-基)-4,5-二氫異喹啉-5-基]四氫噻吩-3-醇，為濃稠透明油(438毫克)。使此物質在下一步驟中氧化，而無需進一步特徵鑒定。

使3-[3-(5-溴基吡啉-2-基)-4,5-二氫異喹啉-5-基]四氫噻吩-3-醇(438毫克，1.33毫莫耳)溶於乙腈(9毫升)中；添加水(6毫升)與過氧單硫酸鉀(Oxone，3.06克，4.98毫莫耳)，並將混合物在室溫下攪拌4小時。將溶液以醋酸乙酯稀釋，以水洗滌，並以硫酸鈉脫水乾燥。蒸發產生粗製3-[3-(5-溴基吡啉-2-基)-4,5-二氫異喹啉-5-基]四氫噻吩-3-醇1,1-二氧化物，為黃褐色固體(310毫克)。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 2.24-2.62 (m, 2H); 2.69-2.94 (m, 2H); 2.99-3.19 (m, 2H); 3.35-3.56 (m, 2H); 4.66-4.92 (m, 1H); 5.51 & 5.50 (2 x d, 1H); 7.84 (dd, 1H); 8.12 (dd, 1H); 8.79 (d, 1H); 11.95 (bs, 1H).

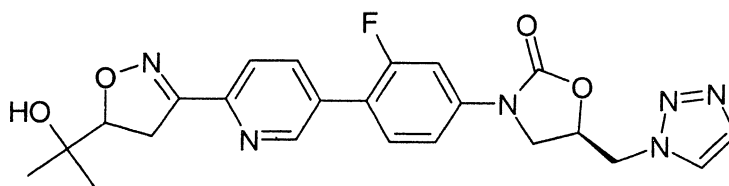
使3-[3-(5-溴基吡啉-2-基)-4,5-二氫異喹啉-5-基]四氫噻吩-3-醇1,1-二氧化物(310毫克，0.858毫莫耳)、(5R)-3-[3-氟基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基]-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噻啉-2-酮(參閱實例13)(366毫克，0.944毫莫耳)、碳酸鉀(711毫克，5.15毫莫耳)及肆(三苯基膦基)鈰(0)(99毫克，0.085毫莫耳)，懸浮於DMF(7毫升)與水(0.5毫升)中。將混合物於85°C下加熱2.5小時，以水稀釋，並以醋酸乙酯萃取三次。使有機相以硫酸鈉脫水乾燥，蒸發，並藉急驟式管柱層析純化(矽膠，二氯甲烷中之0.5至5%甲醇)，產生粗製物質，使其進一步藉逆相預備HPLC之純化(C18 / 乙腈 / 水 / 0.1%三氟醋酸)。蒸發適當溶離份，獲得(5R)-3-(3-氟基-4-(6-[5-(3-羥基-1,1-

二氧化四氫-3-噻吩基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]吡啶-3-基}苯基)-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮，為灰白色固體(25毫克)。

MS (電噴霧)：543 (M+1) 對  $C_{24}H_{23}FN_6O_6S$

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ：2.15 (m, 2H)；3.13-3.29 (m, 4H)；3.43-3.57 (m, 2H)；3.96 (dd, 1H)；4.30 (t, 1H)；4.82 (m, 1H)；4.86 (d, 2H)；5.18 (m, 1H)；7.42 (dd, 1H)；7.59 (dd, 1H)；7.69 (t, 1H)；7.76 (s, 1H)；7.99 (d, 1H)；8.07 (d, 1H)；8.18 (s, 1H)；8.83 (s, 1H)。

**實例 15：**(5R)-3-(3-氟基-4-{6-[5-(1-羥基-1-甲基乙基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]吡啶-3-基}苯基)-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮



將氯化 5-溴-N-羥基吡啶-2-羧醯亞胺(1.0 克，4.26 毫莫耳)與 2-甲基-3-丁烯-2-醇(4.5 毫升，43 毫莫耳)在醋酸乙酯(10 毫升)中合併，並冷卻至 0°C。於 10 分鐘內，逐滴添加三乙胺(0.71 毫升，5.1 毫莫耳)在醋酸乙酯(4 毫升)中之溶液。使混合物慢慢來至室溫，歷經 4 小時，然後以醋酸乙酯稀釋至 50 毫升。過濾此懸浮液，將固體以醋酸乙酯沖洗，並使濾液濃縮，產生濃稠油，使其與己烷一起音振，過濾，及在真空下乾燥，而得粗製 2-[3-(5-溴基吡啶-2-基)-4,5-二氫異噁唑-5-基]丙-2-醇，為灰色固體，1.1 克。將此物質使用於下述步驟中，無需進一步純化。

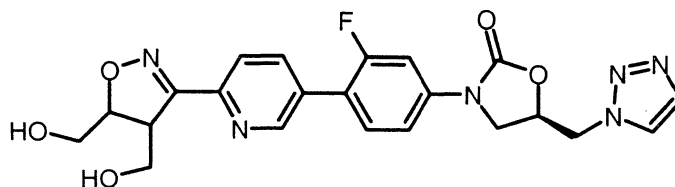
使 2-[3-(5-溴基吡啶-2-基)-4,5-二氫異噁唑-5-基]丙-2-醇(200 毫克

， 0.70 毫莫耳)、(5R)-3-[3-氟基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基]-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮(參閱實例 13)(300 毫克， 0.77 毫莫耳)、碳酸鉀(600 毫克， 4.34 毫莫耳)及肆(三苯基膦基)鈰(0)(85 毫克， 0.074 毫莫耳)懸浮於 DMF (4 毫升)與水(0.4 毫升)中。將混合物於 80°C 下加熱 1.5 小時，然後以水稀釋。於濾器上收集固體，溶於甲醇中，吸附在矽膠上，並藉急驟式層析純化(矽膠， 1-10% 甲醇 / 二氯甲烷)，而產生固體，其以醚研製，獲得 (5R)-3-(3-氟基-4-{6-[5-(1-羥基-1-甲基乙基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]吡啶-3-基}苯基)-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮，為白色固體(116 毫克)。熔點 197°C

MS (電噴霧): 467 (M+1) 對  $C_{23}H_{23}FN_6O_4$

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.11 (s, 3H); 1.12 (s, 3H); 3.40 (d, 2H); 3.97 (dd, 1H); 4.30 (t, 1H); 4.53 (t, 1H); 4.64 (s, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.18 (m, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.76 (s, 1H); 7.98 (d, 1H); 8.05 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.81 (s, 1H).

實例 16: (5R)-3-(4-{6-[4,5-雙(羥甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]吡啶-3-基}-3-氟苯基)-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮



將 3-(5-溴基-2-吡啶基)-4,5-雙(羥甲基)-4,5-二氫異噁唑(0.346 克， 1.21 mM)、(5R)-3-[3-氟基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基]-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮(參閱實例 13)

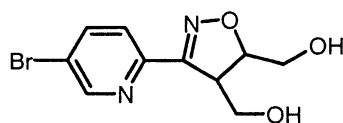
(0.291 克，0.75 mM) 及碳酸鉀 (0.337 克，2.4 mM)，在 N,N-二甲基甲醯胺 (5 毫升) 中攪拌。添加肆(三苯基膦基)鉀 (0)(0.087 克，0.075 mM)，接著是水 (0.5 毫升)。將反應物加熱至 80°C，歷經兩小時。將水添加至混合物中，而造成沉澱物，使其過濾。使用醋酸乙酯萃取濾液。使有機層脫水乾燥 (硫酸鎂)，過濾，及濃縮。將黃色油以二甲亞碸 (1.5 毫升) 稀釋，並使用 Gilson HPLC 純化。收集有關聯之溶離份，並凍乾，而得所要之產物，為黃色固體 (0.101 克)。

MS (ESP): 469 (MH<sup>+</sup>) 對 C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>

300 MHz NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 3.74 (s, 3H); 3.345-3.58 (被水吸收峰隱藏, 2H); 3.97 (m, 1H); 4.28 (t, 1H); 4.66 (m, 1H); 4.85 (d, 2H); 5.16 (m, 1H); 7.39 (d, 1H); 7.56 (d, 1H); 7.67 (t, 1H); 7.76 (s, 1H); 7.95-8.05 (m, 2H); 8.16 (s, 1H); 8.78 (s, 1H).

關於上述之中間物係按下述製成：

3-(5-溴基-2-吡啶)-4,5-雙(羥甲基)-4,5-二氫異噁唑

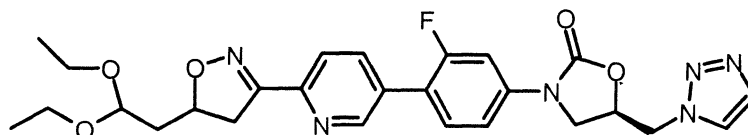


使氯化 5-溴-N-羥基吡啶-2-羧醯亞胺 (0.500 克，2.12 mM) 溶於四氫呋喃 (5 毫升) 中，並在 0°C 下攪拌。添加 2-丁烯-1,4-二醇 (0.748 克，8.49 mM)，接著逐滴添加四氫呋喃 (5 毫升) 中之三乙胺 (0.236 克，2.33 mM)。使反應物溫熱至室溫，並攪拌過夜。將黃色混合物以水稀釋，並使用醋酸乙酯萃取。將有機層以水洗滌，脫水乾燥 (硫酸鎂)，過濾，及濃縮，而得所要之產物，為黃色固體 (0.346 克)。

MS (ESP) : 288 (MH<sup>+</sup>) 對 C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

300 MHz NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 3.57 (t, 2H) ; 3.79-3.98 (m, 3H) ; 4.68 (m, 1H) ; 4.83 (t, 1H) ; 5.03 (t, 1H) ; 7.85 (d, 1H) ; 8.10 (dd, 1H) ; 8.76 (ds, 1H).

實例 17 : (5R)-3-(4-{6-[5-(2,2-二乙氧基乙基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]吡啶-3-基}-3-氟苯基)-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮



將 5-溴基-2-[5-(2,2-二乙氧基乙基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]吡啶 (0.70 克, 2.13 mM)、(5R)-3-[3-氟基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基]-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮 (參閱實例 13)(0.550 克, 1.42 mM) 及碳酸鉀 (0.636 克, 4.54 mM) 合併, 並在 N,N-二甲基甲醯胺 (10 毫升) 中攪拌。添加 4-叔丁基吡啶 (三苯基膦基) 鈣 (0)(0.162 克, 0.142 mM), 接著是水 (1 毫升)。將反應物加熱至 80°C, 歷經六小時, 然後以水稀釋, 並使用醋酸乙酯萃取。使有機層脫水乾燥 (硫酸鎂), 過濾, 及濃縮。將黃色油使用醋酸乙酯層析, 濃縮, 並以水洗滌數次。使有機層脫水乾燥 (硫酸鎂), 過濾, 及濃縮。使黃色固體溶於二氯甲烷中, 並在預備之 TLC 板上純化, 使用 80% 醋酸乙酯 / 己烷。將有關聯之譜帶切割, 以醋酸乙酯洗滌, 過濾, 及濃縮, 而得所要之產物, 為白色固體 (0.085 克)。

MS (ESP) : 525 (MH<sup>+</sup>) 對 C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>

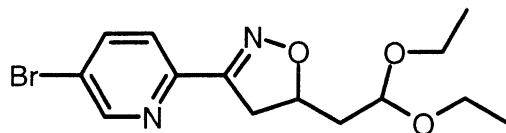
300 MHz NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 0.96-1.22 (m, 6H) ; 1.78-2.00 (m, 2H) ; 3.39-3.72 (m, 6H) ; 3.96 (m, 1H) ; 4.30 (t, 1H) ; 4.65 (t, 1H) ; 4.70-4.94 (m, 3H) ; 5.10-5.25 (m, 1H) ; 7.42 (d, 1H) ; 7.59 (d, 1H) ; 7.69 (t, 1H) ; 7.77 (s, 1H)



; 7.90-8.10 (m, 2H); 8.18 (s, 1H); 8.82 (s, 1H).

關於上述化合物之中間物係按下述製成：

5-溴基-2-[5-(2,2-二乙氧基乙基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]吡啶

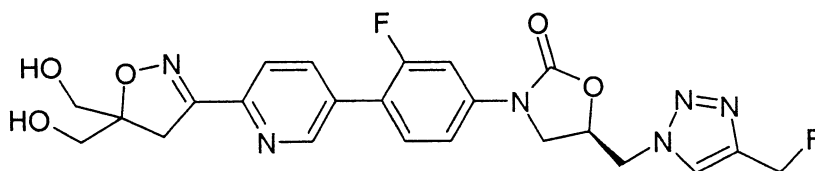


將氯化 5-溴 -N-羥基吡啶-2-羧醯亞胺 (0.540 克, 2.30 mM) 在四氫呋喃 (10 毫升) 中攪拌。添加 3-丁烯醛-二乙基縮醛 (1.00 克, 6.93 mM), 接著是次氯酸鈉 (15 毫升), 並攪拌過夜。使用醋酸乙酯萃取水層。將有機層以鹽水洗滌, 脫水乾燥 (硫酸鎂), 過濾, 及濃縮。將黃色油使用 15% 醋酸乙酯 / 己烷層析。收集有關聯之溶離份, 而得所要之產物, 為黃色油 (0.704 克)。

MS (ESP): 344 ( $MH^+$ ) 對  $C_{14}H_{19}BrN_2O_3$

300 MHz NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.04-1.20 (m, 6H); 1.86-1.95 (m, 2H); 3.17 (dd, 1H); 3.35-3.65 (m, 5H); 4.63 (t, 1H); 4.74-4.82 (m, 1H); 7.86 (d, 1H); 8.12 (dd, 1H); 8.78 (ds, 1H).

實例 18: (5R)-3-(3-氟基-4-{6-[5,5-雙(羥甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]吡啶-3-基}苯基)-5-{[4-(氟基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]甲基}-1,3-噁唑啉-2-酮



將 3-(5-溴基-2-吡啶基)-5,5 (4H,)-異噁唑二甲醇 (400 毫克, 1.39 毫莫耳)、(5R)-5-{[4-(氟基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]甲基}-3-[3-氟基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)苯基]-1,3-噁唑啉-2-酮

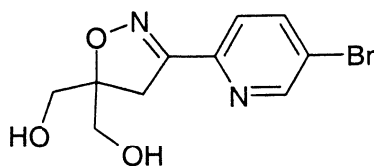
(參閱實例 13)(703 毫克，1.67 毫莫耳)、碳酸鉀(768 毫克，5.56 毫莫耳)及肆(三苯基膦基)鈰(0)(80 毫克，0.07 毫莫耳)合併，並懸浮於 DMF (8 毫升)與水(1 毫升)中。將混合物於 80°C 下加熱 2 小時，然後倒入冷水(20 毫升)中。收集所形成之固體，以水沖洗，並以二氯甲烷(5 毫升)洗滌，使固體進一步藉管柱層析純化，以二氯甲烷中之 8% 甲醇溶離，而得標題化合物，為白色固體(275 毫克)。

MS (ESP): 501.15 (M+1) 對  $C_{23}H_{22}F_2N_6O_5$

$^1H$ -NMR (300Mz) (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.34 (m, 與溶劑吸收峰重疊, 2H); 3.51 (d, 4H); 3.95 (dd, 1H); 4.29 (t, 1H); 4.88 (d, 2H); 5.02 (t, 2H); 5.18 (m, 1H); 5.50 (d, br, 2H); 7.41 (dd, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 8.0 (重疊 m, 2H); 8.41 (s, br, 1H); 8.85 (s, br, 1H) ppm.

關於上文實例之中間物係按下述製成：

3-(5-溴基-2-吡啶基)-5,5 (4H,-)異噁唑二甲醇



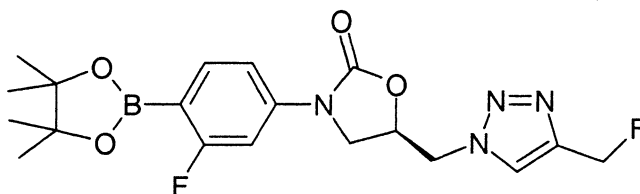
使 2-[5,5-雙({[第三-丁基(二甲基)矽烷基]氧基}甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]-5-溴基吡啶(10.2 克，19.8 毫莫耳)溶於無水四氫呋喃(30 毫升)中，冷卻至 0°C，將氟化四丁基銨(49.4 毫升，49.4 毫莫耳)逐滴添加至溶液中。使反應混合物溫熱至室溫，同時攪拌九十分鐘。將醋酸乙酯(100 毫升)與水(50 毫升)添加至混合物中，並分離兩液層，將有機相再一次以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，於真空下濃縮，及藉管柱層析純化，以醋酸乙酯中之 50% 己烷溶離，而得標題化合物，為白

色固體(4.49 克)。

MS (ESP): 288 (M+1) 對  $C_{10}H_{11}BrN_2O_3$

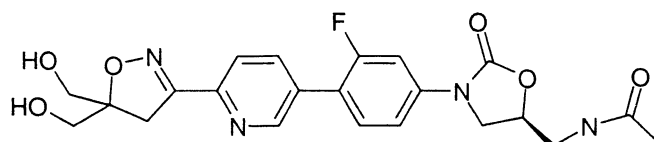
$^1H$ -NMR (300Mz) (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.26 (s, 2H); 3.50 (q, 4H); 5.03 (m, 2H); 7.83 (d, 1H); 8.10 (d, 1H); 8.77 (s, 1H).

(5R)-5-{[4-(氟基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]甲基}-3-[3-氟基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基]-1,3-噁唑啉-2-酮



使 (5R)-3-(3-氟基-4-碘苯基)-5-{[4-(氟基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]甲基}-1,3-噁唑啉-2-酮 (參閱實例 1)(4.0 克, 9.5 毫莫耳)、雙(品叻可基)二硼(6.0 克, 23.75 毫莫耳)、醋酸鉀(3.24 克, 33.25 毫莫耳)及 1,1'-[雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]二氯鈹(II)二氯甲烷複合物(0.695 克, 0.95 毫莫耳), 懸浮於 DMSO (25 毫升) 中。將混合物於 80°C 下加熱 90 分鐘, 獲得透明黑色溶液。於冷卻至室溫後, 然後添加醋酸乙酯(250 毫升), 並使混合物經過矽藻土過濾, 以飽和 NaCl (2 x 100 毫升) 洗滌, 以硫酸鈉脫水乾燥, 及濃縮至乾涸。使暗殘留物溶於二氯甲烷(30 毫升)中, 接著緩慢添加己烷(100 毫升), 過濾所形成之沉澱物, 並以己烷中之 5% 二氯甲烷洗滌, 及收集所要之產物(2.73 克), 將其直接以中間物使用, 無需進一步純化。

實例 19: N-{[(5S)-3-(3-氟基-4-{6-[5,5-雙(羥甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]吡啶-3-基}苯基)-2-酮基-1,3-噁唑啉-5-基]甲基}乙醯胺



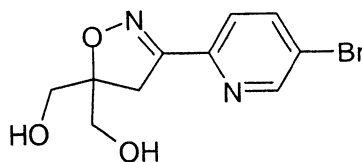
將 3-(5-溴基-2-吡啶基)-5,5(4H)-異噁唑二甲醇(300 毫克, 1.045 毫莫耳)、N-({(5S)-3-[3-氟基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基]-2-酮基-1,3-噁唑啉-5-基}甲基)乙醯胺(參閱實例 13)(434 毫克, 1.15 毫莫耳)、碳酸鉀(577 毫克, 4.18 毫莫耳)及肆(三苯基膦基)鈦(0)(60 毫克, 0.05 毫莫耳)合併, 並懸浮於 DMF (8 毫升)與水(1 毫升)中。將混合物於 80°C 下加熱 2 小時, 然後倒入冷水(80 毫升)中。收集所形成之固體, 以水沖洗, 並以二氯甲烷(5 毫升)洗滌, 使固體進一步藉管柱層析純化, 以二氯甲烷中之 8% 甲醇溶離, 而得標題化合物, 為白色固體(140 毫克)。

MS (ESP): 459.13 (M+1) 對  $C_{22}H_{23}FN_4O_6$

$^1\text{HNMR}$  (300Mz) (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.82 (s, 3H); 3.30 (m, 2H); 3.40 (m, 2H); 3.53 (m, 4H); 3.80 (dd, 1H); 4.19 (t, 1H); 4.78 (m, 1H); 5.02 (m, 2H); 7.45 (dd, 1H); 7.70 (m, 2H); 8.0 (重疊 m, 2H); 8.21 (m, 1H); 8.85 (s, 1H) ppm.

關於上述之中間物係按下述製備:

3-(5-溴基-2-吡啶基)-5,5(4H)-異噁唑二甲醇



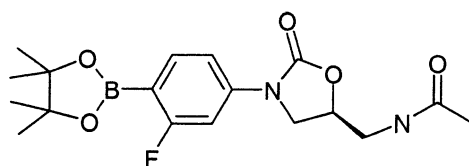
使 2-[5,5-雙({第三-丁基(二甲基)矽烷基}氧基)甲基]-4,5-二氫異噁唑-3-基]-5-溴基吡啶(10.2 克, 19.8 毫莫耳)溶於無水四氫呋喃(30 毫升)中, 冷卻至 0°C, 將氟化四丁基銨(49.4 毫升, 49.4 毫莫耳)逐滴添加至溶液中。使反應混合物溫熱至室溫, 同

時攪拌九十分鐘。將醋酸乙酯(100 毫升)與水(50 毫升)添加至混合物中，並分離兩液層，將有機相再一次以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，於真空下濃縮，並藉管柱層析純化，以醋酸乙酯中之50%己烷溶離，而得標題化合物，為白色固體(4.49 克)。

MS (ESP): 288 (M+1) 對  $C_{10}H_{11}BrN_2O_3$

$^1H$ -NMR (300Mz) (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 3.26 (s, 2H); 3.50 (q, 4H); 5.03 (m, 2H); 7.83 (d, 1H); 8.10 (d, 1H); 8.77 (s, 1H).

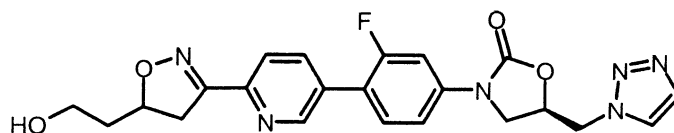
N-({(5S)-3-[3-氟基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基]-2-酮基-1,3-噁唑啉-5-基}甲基)乙醯胺



使 N-{{(5S)-3-(3-氟基-4-碘苯基)-2-酮基-1,3-噁唑啉-5-基}甲基}乙醯胺(1.0 克，2.65 毫莫耳)、雙(品叻可基)二硼(1.68 克，6.6 毫莫耳)、醋酸鉀(0.9 克，9.27 毫莫耳)及 1,1'-[雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]二氯鈹(II)二氯甲烷錯合物(0.194 克，0.265 毫莫耳)，懸浮於 DMSO (10 毫升)中。將混合物於 80°C 下加熱 90 分鐘，獲得透明黑色溶液。於冷卻至室溫後，添加醋酸乙酯(150 毫升)，並使混合物經過矽藻土過濾，以飽和鹽水(2 x 100 毫升)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮至乾涸。使暗色殘留物溶於二氯甲烷(5 毫升)中，接著緩慢添加己烷(20 毫升)，過濾所形成之沉澱物，並以己烷中之 5% 二氯甲烷洗滌，及收集所要之產物(0.99 克)，將其直接以中間物使用，無需進

一步純化。

實例 20：(5R)-3-(3-氟基-4-{5-[5-(2-羥乙基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]吡啶-3-基}苯基)-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮



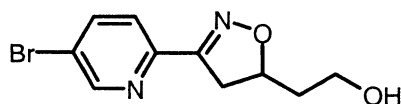
使用基本上如關於實例 16 之相同程序，但以 2-[3-(5-溴基吡啶-2-基)-4,5-二氫異噁唑-5-基]乙醇(0.305 克，1.10 mM)開始，獲得標題化合物，為灰白色固體(0.075 克)。

MS (ESP)： 452 (MH<sup>+</sup>) 對 C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>

300 MHz NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 2.98 (t, 2H)； 3.27-3.40 (2H, 被水吸收峰隱藏)； 3.73-3.77 (m, 2H)； 3.96-3.99 (m, 1H)； 4.30 (t, 1H)； 4.86 (d, 2H)； 4.93 (t, 1H)； 5.18-5.21 (m, 1H)； 6.86 (s, 1H)； 7.43 (d, 1H)； 7.68 (d, 1H)； 7.72 (t, 1H)； 7.77 (s, 1H)； 8.07-8.16 (m, 2H)； 8.18 (s, 1H)； 8.88 (s, 1H).

關於上述化合物之中間物係按下述製成：

2-[3-(5-溴基吡啶-2-基)-4,5-二氫異噁唑-5-基]乙醇



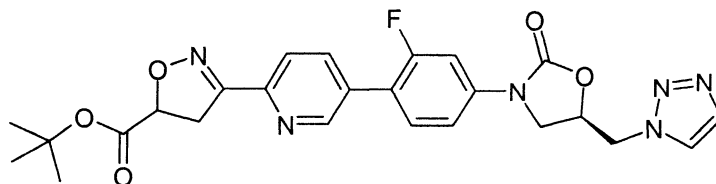
將氯化 5-溴-N-羥基吡啶-2-羧鹽亞胺(1.00 克，4.25 mM)在四氫呋喃(20 毫升)中攪拌。添加 3-丁烯-1-醇(0.764 克，10.6 mM)，接著是次氯酸鈉(30 毫升)，並攪拌過夜。使用醋酸乙酯萃取水層。將有機層以鹽水洗滌，脫水乾燥(硫酸鎂)，過濾，及濃縮。將黃色油使用 10-50% 醋酸乙酯 / 己烷層析。使有關聯之溶離份濃縮成褐色油，將其使用預備之 TLC 板純化，使用 50% 醋酸乙酯 / 己烷，而得所要之產物，為黃色固體(0.352

克)。

MS (ESP): 272 (MH<sup>+</sup>) 對 C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

300 MHz NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2.96 (t, 2H); 3.26-3.40 (2H, 被水吸收峰隱藏); 3.74 (q, 2H); 4.92 (t, 1H); 6.81 (s, 1H); 7.95 (d, 1H); 8.20 (d, 1H); 8.83 (s, 1H).

實例 21: 3-(5-{2-氟基-4-[(5R)-2-酮基-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-3-基]苯基}吡啶-2-基)-4,5-二氫異噁唑-5-羧酸第三-丁酯



使 3-(5-溴基吡啶-2-基)-4,5-二氫異噁唑-5-羧酸第三-丁酯 (1.37 克, 4.20 毫莫耳)、(5R)-3-[3-氟基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基]-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮 (1.96 克, 5.04 毫莫耳)(參閱實例 13)、碳酸鉀 (3.5 克, 25.4 毫莫耳) 及 肆(三苯基膦基)鈰(0) (440 毫克, 0.38 毫莫耳), 懸浮於 DMF (20 毫升) 與水 (2 毫升) 中。將混合物於 80°C 下加熱 45 分鐘, 以水稀釋, 並以醋酸乙酯萃取。將有機相以飽和氯化鈉洗滌, 以硫酸鈉脫水乾燥, 蒸發, 並藉急驟式層析純化 (矽膠, 0.5-5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 而產生固體, 其以醚研製, 獲得 3-(5-{2-氟基-4-[(5R)-2-酮基-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-3-基]苯基}吡啶-2-基)-4,5-二氫異噁唑-5-羧酸第三-丁酯, 為灰白色固體 (1.2 克)。熔點 165-168°C

MS (電噴霧): 509 (M+1) 對 C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>

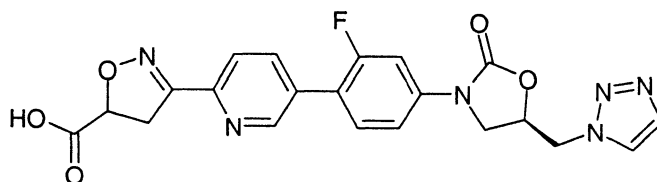
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.44 (s, 9H); 3.59 (dd, 1H); 3.80 (dd, 1H)

; 3.96 (dd, 1H); 4.30 (t, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.19 (m, 2H); 7.42 (dd, 1H);  
; 7.59 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.77 (s, 1H); 8.01 (d, 1H); 8.08 (d, 1H);  
8.18 (s, 1H); 8.83 (s, 1H).

關於實例 21 之中間物係按下述製成：

將氯化 5-溴 -N-羥基吡啶 -2-羧鹽亞胺 (1.0 克，4.26 毫莫耳) 與  
丙烯酸第三 - 丁酯 (3 毫升，20.5 毫莫耳) 在醋酸乙酯 (10 毫升)  
中合併，並冷卻至 0°C。於 10 分鐘內，逐滴添加三乙胺 (0.71  
毫升，5.1 毫莫耳) 在醋酸乙酯 (2 毫升) 中之溶液。將混合物  
於 0°C 下攪拌 45 分鐘，過濾此懸浮液，將固體以醋酸乙酯沖  
洗，並使濾液濃縮，產生粗製 3-(5-溴基吡啶 -2-基)-4,5-二氫異  
噁唑 -5-羧酸第三 - 丁酯，為濃稠黃色油，1.37 克。使用此物質  
而無需進一步純化。

實例 22：3-(5-{2-氟基 -4-[(5R)-2-酮基 -5-(1H-1,2,3-三唑 -1-基甲基)-1,3-  
噁唑啉 -3-基]苯基}吡啶 -2-基)-4,5-二氫異噁唑 -5-羧酸

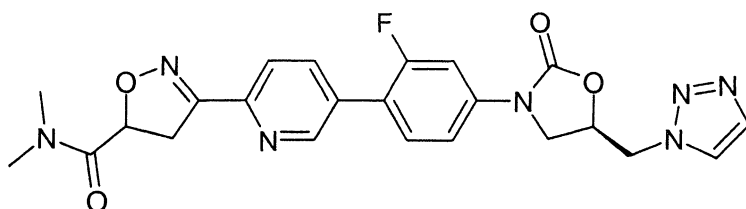


使 3-(5-{2-氟基 -4-[(5R)-2-酮基 -5-(1H-1,2,3-三唑 -1-基甲基)-1,3-噁  
唑啉 -3-基]苯基}吡啶 -2-基)-4,5-二氫異噁唑 -5-羧酸第三 - 丁酯  
(實例 21)(0.2 克，0.39 毫莫耳) 溶於三氟醋酸 (3 毫升) 中，並在  
室溫下攪拌 1 小時。蒸發溶液，獲得殘留物，其以甲醇：乙  
醚之 1：5 混合物研製。使所形成之固體物質於真空中乾燥  
，產生標題化合物，為灰白色固體 (160 毫克)。熔點 190-194°C  
MS (電噴霧)：453 (M+1) 對 C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 3.63 (dd, 1H); 3.79 (dd, 1H); 3.96 (dd, 1H); 4.30 (t, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.18 (m, 1H); 5.24 (dd, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.70 (t, 1H); 7.76 (s, 1H); 8.01 (d, 1H); 8.08 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.84 (s, 1H).

**實例 23: 3-(5-{2-氟基-4-[(5R)-2-酮基-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-3-基]苯基}吡啶-2-基)-N,N-二甲基-4,5-二氫異噁唑-5-羧酸鹽**



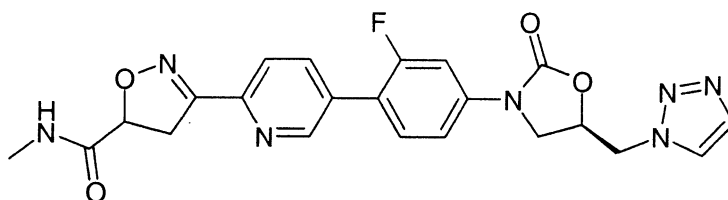
將 3-(5-{2-氟基-4-[(5R)-2-酮基-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-3-基]苯基}吡啶-2-基)-4,5-二氫異噁唑-5-羧酸 (實例 22)(110 毫克, 0.24 毫莫耳)、五氟基酚 (90 毫克, 0.49 毫莫耳)、4-(二甲胺基)吡啶 (3 毫克, 0.025 毫莫耳) 及 DMF (1 毫升) 合併, 獲得透明溶液。添加 1-[3-(二甲胺基)丙基]-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (90 毫克, 0.47 毫莫耳), 將溶液於室溫下攪拌 1.5 小時, 並以醋酸乙酯稀釋。將混合物以水及飽和氯化鈉洗滌, 以硫酸鈉脫水乾燥, 及蒸發, 而得五氟苯基酯, 為濃稠油 (150 毫克)。將五氟苯基酯與二甲胺 (2M THF 溶液, 1.25 毫升, 2.5 毫莫耳)、二氧陸園 (1 毫升) 及 DMF (0.5 毫升) 合併。使混合物溫熱至  $60^\circ\text{C}$ , 歷經 5 小時, 於室溫下攪拌 3 天, 蒸發, 再溶解於甲醇中, 並吸附在矽膠上。藉急驟式層析純化 (矽膠, 0.5-5 %  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 獲得固體, 將其以醚研製, 並於真空中乾燥, 而得標題化合物, 為灰白色固體 (55 毫克)。熔點  $180-190^\circ\text{C}$

°C

MS (電噴霧): 480 (M+1) 對  $C_{23}H_{22}FN_7O_4$ 

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.89 (s, 3H); 3.12 (s, 3H); 3.60 (dd, 1H); 3.87 (dd, 1H); 3.96 (dd, 1H); 4.30 (t, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.18 (m, 1H); 5.66 (dd, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.70 (t, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.99 (d, 1H); 8.07 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.84 (s, 1H).

**實例 24: 3-(5-{2-氟基-4-[(5R)-2-酮基-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-3-基]苯基}吡啶-2-基)-N-甲基-4,5-二氫異噁唑-5-羧醯胺**



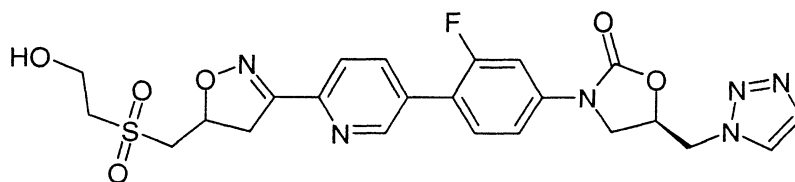
將 3-(5-{2-氟基-4-[(5R)-2-酮基-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-3-基]苯基}吡啶-2-基)-4,5-二氫異噁唑-5-羧酸 (實例 22)(250 毫克, 0.55 毫莫耳)、五氟基酚(200 毫克, 1.09 毫莫耳)、4-(二甲胺基)吡啶(12 毫克, 0.10 毫莫耳)及 DMF (2 毫升)合併, 獲得透明溶液。添加 1-[3-(二甲胺基)丙基]-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(200 毫克, 1.04 毫莫耳), 將溶液於室溫下攪拌 3 小時, 並以醋酸乙酯稀釋。將混合物以水洗滌, 並以硫酸鈉脫水乾燥, 並蒸發, 而得五氟苯基酯, 為濃稠油。將五氟苯基酯與甲胺(2M, THF 溶液, 3 毫升, 6 毫莫耳)與二氧陸園(3 毫升)合併。使混合物在密封容器中溫熱至 60°C, 歷經 1.5 小時, 蒸發, 再溶解於甲醇中, 並吸附在矽膠上。藉急驟式層析純化(矽膠, 0.5-5% 甲醇 / 二氯甲烷), 獲得固體, 其以醚研製, 並於真空中乾燥, 而得標題化合物, 為淡黃色固體(141 毫

克)。熔點 185-195°C

MS (電噴霧): 466 (M+1) 對  $C_{22}H_{20}FN_7O_4$

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.63 (d3H); 3.61 (dd, 1H); 3.73 (dd, 1H); 3.96 (dd, 1H); 4.30 (t, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.15 (dd, 1H); 5.18 (m, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.76 (s, 1H); 8.00 (d, 1H); 8.08 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.22 (m, 1H); 8.84 (s, 1H).

**實例 25: (5R)-3-{3-氟基-4-[6-(5-{[(2-羥乙基)磺醯基]甲基}-4,5-二氫異噁唑-3-基)吡啶-3-基]苯基}-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮**



使 2-({[3-(5-溴基吡啶-2-基)-4,5-二氫異噁唑-5-基]甲基}磺醯基)乙醇 (309 毫克, 0.88 毫莫耳)、(5R)-3-[3-氟基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)苯基]-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮 (參閱實例 13) (377 毫克, 0.97 毫莫耳)、碳酸鉀 (731 毫克, 5.297 毫莫耳) 及 肆(三苯基膦基)鈰 (0) (102 毫克, 0.088 毫莫耳), 懸浮於 DMF (5 毫升) 與水 (0.5 毫升) 中。將混合物於 85°C 下加熱 1 小時, 以水稀釋, 並以醋酸乙酯萃取三次。使有機相以硫酸鈉脫水乾燥, 蒸發, 並藉急驟式管柱層析純化 (矽膠, 二氯甲烷中之 0.5 至 5% 甲醇), 標題化合物, 為灰白色固體 (84 毫克): 熔點: 210°C。

MS (電噴霧): 531 (M+1) 對  $C_{23}H_{23}FN_6O_6S$

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.34-3.49 (m, 3H); 3.56 (dd, 1H); 3.67-

3.79 (m, 2H); 3.81 (q, 2H); 3.96 (dd, 1H); 4.30 (t, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.16 (t, 2H); 5.19 (m, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.70 (t, 1H); 7.77 (s, 1H); 8.01 (d, 1H); 8.08 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.84 (s, 1H).

關於實例 25 之中間物係按下述製成：

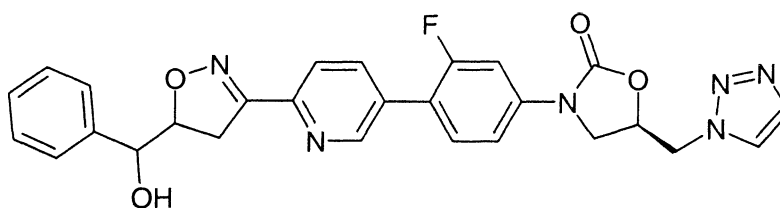
使 [3-(5-溴基吡啶-2-基)-4,5-二氫異噁唑-5-基] 甲醇 (5 克, 19.46 毫莫耳) 溶於二氯甲烷 (100 毫升) 中。添加三苯膦 (7.66 克, 29.2 毫莫耳) 與四氯化碳 (9.36 毫升, 97.28 毫莫耳), 並將混合物於室溫下攪拌 2 小時。添加另外一份三苯膦 (1.5 克, 5.73 毫莫耳) 與四氯化碳 (2.5 毫升, 30 毫莫耳), 並再持續攪拌 2 小時。使溶液濃縮, 並藉急驟式層析純化 (矽膠, 7:3 己烷:二氯甲烷), 接著自具有己烷之二氯甲烷溶液沉澱, 而產生 5-溴基-2-[5-(氯基甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基] 吡啶, 為白色固體 (2.05 克)。此物質係受氧化三苯膦污染, 並使用於下一步驟無需進一步純化。

將 5-溴基-2-[5-(氯基甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基] 吡啶 (500 毫克, 1.82 毫莫耳)、2-巰基乙醇 (157 毫克, 1.99 毫莫耳)、碳酸鉀 (502 毫克, 3.64 毫莫耳) 及 DMF (20 毫升) 合併, 並溫熱至 50°C, 歷經 2.5 小時。添加另一份 2-巰基乙醇 (78 毫克, 0.99 毫莫耳), 並使混合物於 50°C 下溫熱 18 小時以上, 然後在室溫下攪拌 72 小時。將混合物以醋酸乙酯稀釋, 以水洗滌, 以硫酸鈉脫水乾燥, 及蒸發。藉管柱層析純化 (矽膠, 己烷中之 10 至 100% 醋酸乙酯), 產生 2-([3-(5-溴基吡啶-2-基)-4,5-二氫異噁唑-5-基] 甲基) 硫基) 乙醇, 為濃稠黃色油。使此物質 (300 毫克, 0.943 毫莫耳) 溶於乙腈 (5 毫升) 中; 添加水 (4 毫升) 與過氧

單硫酸鉀 (Oxone , 759 毫克 , 1.226 毫莫耳) , 並將混合物於室溫下攪拌 4 小時。將溶液以醋酸乙酯稀釋 , 以水洗滌 , 並以硫酸鈉脫水乾燥。蒸發產生粗製 2-([3-(5-溴基吡啶-2-基)-4,5-二氫異噁唑-5-基]甲基}磺鹽基)乙醇 , 為濃稠油 (309 毫克)。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 3.21-3.42 (m, 4H); 3.54 (dd, 1H); 3.61-3.74 (m, 2H); 3.80 (q, 2H); 5.19 (m, 2H); 7.87 (d, 1H); 8.14 (dd, 1H); 8.80 (d, 1H).

**實例 26 : (5R)-3-[3-氟基-4-(6-{5-[羰基(苯基)甲基]-4,5-二氫異噁唑-3-基}吡啶-3-基)苯基]-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮 (異構物 A) 與實例 27 : 異構物 B**



使 [3-(5-溴基吡啶-2-基)-4,5-二氫異噁唑-5-基](苯基)甲醇異構物 A (107 毫克 , 0.32 毫莫耳) 、 (5R)-3-[3-氟基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基]-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮 (參閱實例 13) (137 毫克 , 0.353 毫莫耳) 、 碳酸鉀 (266 毫克 , 1.92 毫莫耳) 及 肆(三苯基膦基)鈾 (0) (37 毫克 , 0.032 毫莫耳) 懸浮於 DMF (5 毫升) 與水 (0.5 毫升) 中。將混合物於 85°C 下加熱 2 小時 , 以水稀釋 , 並以醋酸乙酯萃取。將有機相以飽和氯化鈉洗滌 , 以硫酸鈉脫水乾燥 , 蒸發 , 並藉急驟式層析純化 (矽膠 , 0.5-5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) , 而產生標題化合物之異構物 A , 為淡黃色固體 (87 毫克) 。 熔點 190°C

MS (電噴霧) : 515 (M+1) 對 C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 3.27 (dd, 1H); 3.48 (dd, 1H); 3.96 (dd, 1H); 4.29 (t, 1H); 4.74-4.98 (m, 4H); 5.11-5.25 (m, 1H); 5.80 (d, 1H); 7.20-7.49 (m, 6H); 7.58 (d, 1H); 7.68 (t, 1H); 7.74-7.81 (m, 1H); 7.97 (d, 1H); 8.04 (d, 1H); 8.11-8.26 (m, 1H); 8.73-8.85 (m, 1H)

使 [3-(5-溴基吡啶-2-基)-4,5-二氫異喹啉-5-基](苯基)甲醇異構物 B (130 毫克, 0.39 毫莫耳)、(5R)-3-[3-氟基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)苯基]-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-喹啉啉-2-酮 (參閱實例 13) (167 毫克, 0.429 毫莫耳)、碳酸鉀 (322 毫克, 2.34 毫莫耳) 及 肆(三苯基膦基)鈰(0) (45 毫克, 0.039 毫莫耳) 懸浮於 DMF (5 毫升) 與水 (0.5 毫升) 中。將混合物於 85°C 下加熱 1.5 小時, 以水稀釋, 並以醋酸乙酯萃取。將有機相以飽和氯化鈉洗滌, 以硫酸鈉脫水乾燥, 蒸發, 並藉急驟式層析純化 (矽膠, 0.5-5% MeOH / 二氯甲烷), 而產生標題化合物之異構物 B, 為灰白色固體 (131 毫克)。熔點 182°C

MS (電噴霧): 515 (M+1) 對 C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 3.22 (dd, 1H); 3.33 (dd, 1H); 3.95 (dd, 1H); 4.29 (t, 1H); 4.69 (t, 1H); 4.86 (d, 2H); 4.92 (m, 1H); 5.18 (m, 1H); 5.71 (d, 1H); 7.21-7.45 (m, 6H); 7.58 (d, 1H); 7.67 (t, 1H); 7.76 (s, 1H); 7.93 (d, 1H); 8.03 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.77 (s, 1H)

中間物係按下述製成:

使苯甲醛 (1 克, 9.42 毫莫耳) 溶於 THF (8 毫升) 中, 並冷卻至 0°C。添加乙烯基溴化鎂 (1M THF 溶液, 9.89 毫升, 9.89 毫莫耳), 並將溶液於 0°C 下攪拌 1 小時。將混合物以醚稀釋, 以水, 然後以飽和 NaCl 洗滌, 以硫酸鈉脫水乾燥, 及蒸發, 而產生

1-苯基丙-2-烯-1-醇，為淡黃色油(1.16克)。

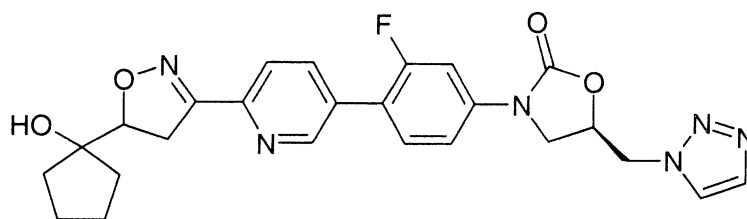
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 5.05 (m, 2H); 5.24 (dt, 1H); 5.49 (d, 1H); 5.88-5.99 (m, 1H); 7.19-7.36 (m, 5H).

將氯化 5-溴 -N-羥基吡啶-2-羧醯亞胺(189 毫克，2.08 毫莫耳)與 1-苯基丙-2-烯-1-醇(558 毫克，4.16 毫莫耳)在醋酸乙酯(10 毫升)中合併，並冷卻至 0°C。於 10 分鐘內，逐滴添加三乙胺(0.40 毫升，2.29 毫莫耳)在醋酸乙酯(4 毫升)中之溶液。將混合物於 0°C 下攪拌 1 小時，然後以醋酸乙酯稀釋至 40 毫升。過濾此懸浮液，將固體以醋酸乙酯沖洗，並使濾液濃縮，產生濃稠油，使其藉急驟式層析純化(矽膠，5-50% 醋酸乙酯 / 己烷)，以使產物非對映異構物解析成 2 個外消旋混合物。並未測得已解析之化合物之相對立體化學，此外消旋物係被稱為異構物 A (tlc  $R_f$  = 0.4，矽膠，80 : 20 己烷 : 醋酸乙酯)與異構物 B (tlc  $R_f$  = 0.25，矽膠，80 : 20 己烷醋酸乙酯)。[3-(5-溴基吡啶-2-基)-4,5-二氫異喹啉-5-基](苯基)甲醇之產量：異構物 A (169 毫克)，異構物 B (174 毫克)。

異構物 A:  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  ppm 3.24 (dd, 1H); 3.41 (dd, 1H); 4.78 (t, 1H); 4.87 (m, 1H); 5.78 (d, 1H); 7.23-7.43 (m, 5H); 7.83 (d, 1H); 8.10 (dd, 1H); 8.76 (d, 1H)

異構物 B:  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  ppm 3.18 (dd, 1H); 3.29 (dd, 1H); 4.67 (t, 1H); 4.92 (m, 1H); 5.70 (d, 1H); 7.22-7.43 (m, 5H); 7.79 (d, 1H); 8.08 (dd, 1H); 8.73 (d, 1H)

實例 28: (5R)-3-(3-氟基-4-{6-[5-(1-羥基環戊基)-4,5-二氫異喹啉-3-基]吡啶-3-基}苯基)-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-喹啉-2-酮



使 1-[3-(5-溴基吡啶-2-基)-4,5-二氫異噁唑-5-基]環戊醇(86 毫克, 0.276 毫莫耳)、(5R)-3-[3-氟基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圖-2-基)苯基]-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮(參閱實例 13)(118 毫克, 0.304 毫莫耳)、碳酸鉀(229 毫克, 1.66 毫莫耳)及肆(三苯基膦基)鈹(0)(32 毫克, 0.028 毫莫耳)懸浮於 DMF (5 毫升)與水(0.5 毫升)中。將混合物於 85°C 下加熱 1.5 小時, 以水稀釋, 並以醋酸乙酯萃取。將有機相以飽和氯化鈉洗滌, 以硫酸鈉脫水乾燥, 蒸發, 並藉急驟式層析純化(矽膠, 0.5-5 % MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 而產生 (5R)-3-(3-氟基-4-{6-[5-(1-羥基環戊基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]吡啶-3-基}苯基)-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮, 為米黃色固體(82 毫克)。熔點 225°C

MS (電噴霧): 493 (M+1) 對 C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.49-1.78 (m, 8H); 3.37-3.46 (m, 2H); 3.96 (dd, 1H); 4.29 (t, 1H); 4.53 (s, 1H); 4.67 (t, 2H); 4.86 (d, 2H); 5.18 (m, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.68 (t, 1H); 7.76 (s, 1H); 7.98 (d, 1H); 8.05 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.81 (s, 1H).

中間物係按下述製成:

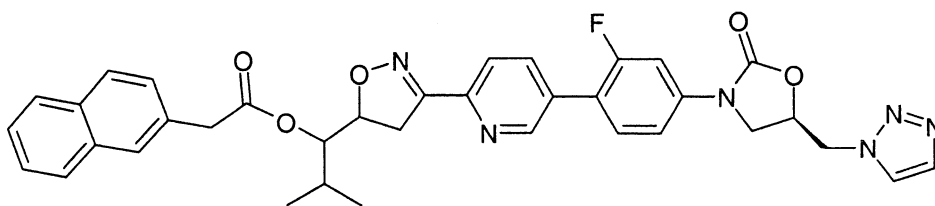
使環戊酮(3.16 毫升, 35.7 毫莫耳)溶於 THF (15 毫升)中, 並冷卻至 0°C。添加乙烯基溴化鎂(1M THF 溶液, 37.4 毫升, 37.4 毫莫耳), 並將溶液於 0°C 下攪拌 1 小時。將混合物以醋酸乙酯稀釋, 以水, 然後以飽和 NaCl 洗滌, 以硫酸鈉脫水乾燥,



並蒸發，而產生1-乙烯基環戊醇，為淡黃色油(3.12克)。將氯化5-溴-N-羥基吡啶-2-羧鹽亞胺(1.6克，6.81毫莫耳)與1-乙烯基環戊醇(1.53克，13.62毫莫耳)在醋酸乙酯(15毫升)中合併，並冷卻至0℃。於10分鐘內，逐滴添加三乙胺(1.04毫升，7.49毫莫耳)在醋酸乙酯(5毫升)中之溶液。將混合物於0℃下攪拌1小時，然後以醋酸乙酯稀釋至40毫升。過濾此懸浮液，將固體以醋酸乙酯沖洗，並使濾液濃縮，產生濃稠油，使其藉急驟式層析純化(矽膠，15-50%醋酸乙酯/己烷)。蒸發適當溶離份，產生1-[3-(5-溴基吡啶-2-基)-4,5-二氫異噁唑-5-基]環戊醇，為紅色油(858毫克)。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 1.40-1.75 (m, 6H); 1.85-2.17 (m, 2H); 3.29-3.42 (m, 2H); 4.51 (s, 1H); 4.65 (t, 1H); 7.82 (d, 1H); 8.10 (dd, 1H); 8.76 (d, 1H)

**實例 29：醋酸 1-[3-(5-{2-氟基-4-[(5R)-2-酮基-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-3-基]苯基}吡啶-2-基)-4,5-二氫異噁唑-5-基]-2-甲基丙基 2-萘基酯(異構物 A)與實例 30(異構物 B)**



使醋酸 1-[3-(5-溴基吡啶-2-基)-4,5-二氫異噁唑-5-基]-2-甲基丙基 2-萘基酯(451毫克，0.97毫莫耳)、(5R)-3-[3-氟基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基]-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮(參閱實例 13)(412毫克，1.062毫莫耳)、碳酸鉀(800毫克，5.79毫莫耳)及肆(三苯基膦基)鈦(0)(112毫克，0.097毫

莫耳)懸浮於DMF(5毫升)與水(0.5毫升)中。將混合物於85℃下加熱1.5小時，以水稀釋，並以醋酸乙酯萃取。將有機相以飽和氯化鈉洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，蒸發，並藉急驟式層析純化(矽膠，0.5-5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)，而產生1-[3-(5-{2-氟基-4-[(5R)-2-酮基-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-3-基]苯基}吡啶-2-基)-4,5-二氫異噁唑-5-基]-2-甲基丙基2-萘基醋酸酯，為淡黃色固體(575毫克)。使非對映異構物產物混合物之一部份(100毫克)，藉逆相預備之HPLC(Phenomenex 4微米 Synergi MAX-RP C12, 4.6 x 100 毫米，同溶劑溶離45:55 乙腈:水，0.1%三氟醋酸，20毫升/分鐘)部份解析成2個共溶離異構混合物，A(第一個自管柱溶離出)與B(第二個溶離出)。

異構物混合物A：灰白色固體(20毫克)熔點102℃：

MS (電噴霧)：649 (M+1) 對 C<sub>36</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ：0.87 (2 x d, 6H)；1.87 (m, 1H)；3.19 (dd, 1H)；3.46 (dd, 1H)；3.80 (s, 2H)；3.97 (dd, 1H)；4.31 (t, 1H)；4.87 (d, 1H)；4.92-5.01 (m, 2H)；5.19 (m, 1H)；7.38 (m, 2H)；7.45 (dd, 1H)；7.58-7.74 (m, 7H)；7.77 (s, 1H)；7.85 (d, 1H)；8.00 (d, 1H)；8.19 (s, 1H)；8.75 (s, 1H)

異構物混合物B：灰白色固體(22毫克)熔點85℃：

MS (電噴霧)：649 (M+1) 對 C<sub>36</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ：0.87 & 0.92 (2 x d, 6H)；2.06 (m, 1H)；3.02 (dd, 1H)；3.51 (dd, 1H)；3.81 (dd, 2H)；3.98 (dd, 1H)；4.31 (t, 1H)；4.87 (m, 3H)；5.00 (m, 1H)；5.19 (m, 1H)；7.29 (dd, 1H)；7.39 (m, 2H)；7.44 (dd, 1H)；7.58-7.75 (m, 6H)；7.77 (s, 1H)；7.90 (d, 1H)；8.00 (d, 1H)；8.19 (s, 1H)；8.70 (s, 1H)

中間物係按下述製成：

使異丁醛(2.0 克，27.7 毫莫耳)溶於 THF (14 毫升)中，並冷卻至 0°C。添加乙烯基溴化鎂(1M THF 溶液，29.1 毫升，29.1 毫莫耳)，並將溶液於 0°C 下攪拌 30 分鐘。將混合物以乙醚稀釋，以水，然後以飽和鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發，而產生 4-甲基戊-1-烯-3-醇，為淡黃色油(2.9 克)，受乙醚污染。將此物質使用於下一步驟，無需進一步純化。

將氯化 5-溴-N-羥基吡啶-2-羧鹽亞胺(1.64 克，6.99 毫莫耳)與 4-甲基戊-1-烯-3-醇(1.40 克，14.0 毫莫耳)在醋酸乙酯(15 毫升)中合併，並冷卻至 0°C。於 10 分鐘內，逐滴添加三乙胺(1.07 毫升，7.69 毫莫耳)在醋酸乙酯(5 毫升)中之溶液。將混合物於 0°C 下攪拌 1 小時，接著以醋酸乙酯稀釋至 40 毫升。過濾此懸浮液，將固體以醋酸乙酯沖洗，並使濾液濃縮，產生橘色油，使其藉急驟式層析純化(矽膠，15-80% 醋酸乙酯 / 己烷)。蒸發適當溶離份，產生 1-{3-[5-(溴基甲基)吡啶-2-基]-4,5-二氫異喹啉-5-基}-2-甲基丙-1-醇，為白色固體(1.03 克)。

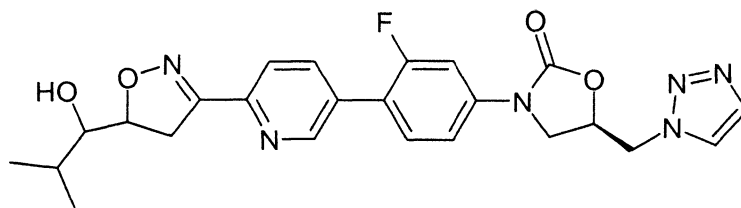
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0.91 (m, 6H); 1.64-1.85 (m, 1H); 3.11-3.17 (ddd, 1H); 3.21-3.45 (m, 3H); 4.67-4.81 (m, 1H); 4.82 & 4.98 (2 x d, 1H); 7.83 (dm, 1H); 8.11 (ddd, 1H); 8.76 (t, 1H)

使 1-{3-[5-(溴基甲基)吡啶-2-基]-4,5-二氫異喹啉-5-基}-2-甲基丙-1-醇(614 毫克，2.05 毫莫耳)與 2-萘乙酸(1.53 克，8.21 毫莫耳)溶於 DMF (10 毫升)中，添加二異丙基碳化二亞胺(1.28 毫升，8.21 毫莫耳)與 4-二甲胺基吡啶(5 毫克，0.04 毫莫耳)，並將溶液在室溫下攪拌 30 分鐘。將混合物以水稀釋，並以醋

酸乙酯萃取。將有機相以飽和氯化鈉洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，蒸發，並藉急驟式層析純化(矽膠，15%醋酸乙酯/己烷)，而產生醋酸 1-[3-(5-溴基吡啶-2-基)-4,5-二氫異噁唑-5-基]-2-甲基丙基 2-萘基酯，為灰白色固體(483 毫克)。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 0.86 (m, 6H); 1.85 & 2.05 (2 x m, 1H); 2.89 & 3.09 (2 x d, 1H); 3.39 (m, 1H); 3.79 (dd, 2H); 4.80-5.01 (m, 2H); 7.28 (d, 1H); 7.40-7.46 (m, 2H); 7.60-7.77 (m, 5H); 8.00 (dd, 1H); 8.60 (dd, 1H)

**實例 31：R)-3-(3-氟基-4-{6-[5-(1-羥基-2-甲基丙基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]吡啶-3-基}苯基)-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮(異構物 A)與實例 32(異構物 B)：**



使醋酸 1-[3-(5-{2-氟基-4-[(5R)-2-酮基-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-3-基]苯基}吡啶-2-基)-4,5-二氫異噁唑-5-基]-2-甲基丙基 2-萘基酯(非對映異構物產物混合物 A 加上 B，419 毫克，0.646 毫莫耳)溶於甲醇(50 毫升)與乙醇(25 毫升)中。添加碳酸鉀(534 毫克，3.88 毫莫耳)與水(4 毫升)，並將混合物於室溫下攪拌 18 小時。將溶液以水稀釋，並以醋酸乙酯萃取兩次。使有機相以硫酸鈉脫水乾燥，蒸發，並藉急驟式層析純化(矽膠，0.5-5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)，而產生 (5R)-3-(3-氟基-4-{6-[5-(1-羥基-2-甲基丙基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]吡啶-3-基}苯基)-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮，為橘色固體(200 毫克)

。使非對映異構物產物混合物藉逆相預備之 HPLC (Phenomenex 4 微米 Synergi MAX-RP C12, 4.6 x 100 毫米, 梯度溶離 30 至 50% 乙腈 / 水, 0.1% 三氟醋酸, 20 毫升 / 分鐘) 部份解析成 2 個共溶離異構混合物 A (第一個自管柱溶離出) 與 B (第二個溶離出)。

異構物混合物 A: 灰白色固體 (30 毫克) 熔點 212°C:

MS (電噴霧): 481 (M+1) 對 C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>

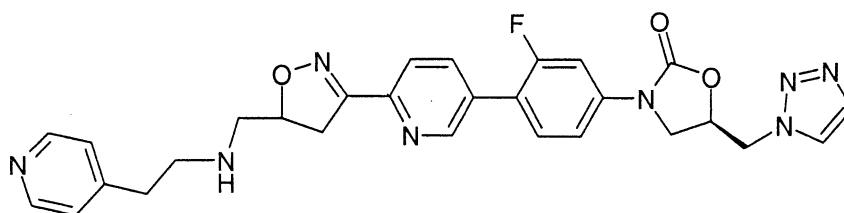
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.93 (d, 6H); 1.82 (m, 1H); 3.15 (m, 1H); 3.46 (m, 2H); 3.96 (dd, 1H); 4.29 (t, 1H); 4.79 (m, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.18 (m, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.98 (d, 1H); 8.04 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.81 (s, 1H)

異構物混合物 B: 灰白色固體 (58 毫克) 熔點 155°C:

MS (電噴霧): 481 (M+1) 對 C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.91 (2 x d, 6H); 1.73 (m, 1H); 3.42 (d, 2H); 3.96 (dd, 1H); 4.29 (t, 1H); 4.72 (ddd, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.18 (m, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.76 (s, 1H); 7.98 (d, 1H); 8.05 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.82 (s, 1H).

實例 33: (5R)-3-{3-氟基-4-[6-(5-{[(2-吡啶-4-基乙基)胺基]甲基}-4,5-二氫異噁唑-3-基)吡啶-3-基]苯基}-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮



使 {[3-(5-溴基吡啶-2-基)-4,5-二氫異噁唑-5-基]甲基}(2-吡啶-4-基乙基)胺 (200 毫克, 0.557 毫莫耳)、(5R)-3-[3-氟基-4-(4,4,5,5-四

甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基]-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-  
 噁唑啉-2-酮(參閱實例13)(238毫克, 0.613毫莫耳)、碳酸鉀(461  
 毫克, 3.34毫莫耳)及肆(三苯基膦基)鈀(0)(64毫克, 0.056毫莫  
 耳), 懸浮於DMF(5毫升)與水(0.5毫升)中。將混合物於85°C  
 下加熱1.5小時, 以水稀釋, 並以醋酸乙酯萃取兩次。使有  
 機相以硫酸鈉脫水乾燥, 蒸發, 並藉急驟式層析(矽膠, 0.5-  
 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)純化成(5R)-3-{3-氟基-4-[6-(5-[(2-吡啶-4-基乙基)  
 胺基]甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]吡啶-3-基]苯基}-5-(1H-1,2,3-三  
 唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮, 為灰白色固體(170毫克)。熔點  
 181°C

MS (電噴霧): 543 (M+1) 對 C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>8</sub>O<sub>3</sub>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.68-2.85 (m, 6H); 3.27 (dd, 1H); 3.47  
 (dd, 1H); 3.96 (t, 1H); 4.30 (t, 1H); 4.82 (m, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.18 (m, 1H)  
 ; 7.23 (dd, 2H); 7.42 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.77 (s, 1H)  
 ; 7.98 (d, 1H); 8.06 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.40 (dd, 2H); 8.81 (s, 1H)

中間物係按下述製成:

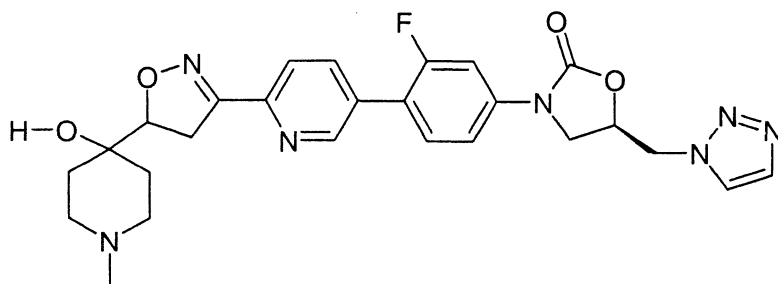
使[3-(5-溴基吡啶-2-基)-4,5-二氫異噁唑-5-基]甲醇(5克, 19.46  
 毫莫耳)溶於二氯甲烷(100毫升)中。添加三苯膦(7.66克, 29.2  
 毫莫耳)與四氯化碳(9.36毫升, 97.28毫莫耳), 並將混合物於  
 室溫下攪拌2小時。添加另外一份三苯膦(1.5克, 5.73毫莫耳)  
 與四氯化碳(2.5毫升, 30毫莫耳), 並再持續攪拌2小時。使  
 溶液濃縮, 並藉急驟式層析純化(矽膠, 7:3 己烷:二氯甲  
 烷), 接著自具有己烷之二氯甲烷溶液沉澱, 而產生5-溴基-  
 2-[5-(氟基甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]吡啶, 為白色固體(2.05克)

。此物質係受氧化三苯膦污染，並使用於下一步驟無需進一步純化。

將5-溴基-2-[5-(氯基甲基)-4,5-二氫異𪗇唑-3-基]吡啶(300毫克，1.09毫莫耳)、2-吡啶-4-基乙胺(1.33克，10.9毫莫耳)及碘化四丁基銨(~5毫克，觸媒)，在DMSO(1毫升)中合併。使混合物溫熱至90°C，歷經18小時，以水稀釋，並以醋酸乙酯萃取。使有機相以硫酸鈉脫水乾燥，濃縮，並藉急驟式層析純化(矽膠，0.5-5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)，而產生{[3-(5-溴基吡啶-2-基)-4,5-二氫異𪗇唑-5-基]甲基}(2-吡啶-4-基乙基)胺，為油性固體(207毫克)。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 2.80-2.90 (m, 6H); 3.25 (dd, 1H); 3.53 (dd, 1H); 4.97 (m, 1H); 7.27 (dd, 2H); 7.85 (d, 1H); 8.12 (dd, 1H); 8.45 (dd, 2H); 8.78 (d, 1H)

**實例 34：**(5R)-3-(3-氟基-4-{6-[5-(4-羥基-1-甲基六氫吡啶-4-基)-4,5-二氫異𪗇唑-3-基]吡啶-3-基}苯基)-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-𪗇唑啉-2-酮



使14-[3-(5-溴基吡啶-2-基)-4,5-二氫異𪗇唑-5-基]-1-甲基六氫吡啶-4-醇(340毫克，1.00毫莫耳)、(5R)-3-[3-氟基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基]-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-𪗇唑啉-2-酮(參閱實例13)(427毫克，1.10毫莫耳)、碳酸鉀(827毫克

， 5.99 毫莫耳) 及 肆(三苯基膦基)鈀(0)(115 毫克， 0.090 毫莫耳) 懸浮於 DMF (5 毫升) 與水 (0.5 毫升) 中。將混合物於 85°C 下加熱 2.5 小時，以水稀釋，並以醋酸乙酯萃取三次。使有機相以硫酸鈉脫水乾燥，蒸發，並藉逆相預備之 HPLC 純化 (C18 / 乙腈 / 水 / 0.1% 三氟醋酸)。蒸發適當溶離份，產生 (5R)-3-(3-氟基-4-{6-[5-(4-羥基-1-甲基六氫吡啶-4-基)-4,5-二氫異喹啉-3-基]吡啶-3-基}苯基)-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-喹啉啶-2-酮，為橘色固體 (280 毫克)。熔點 73°C

MS (電噴霧): 522 (M+1) 對  $C_{26}H_{28}FN_7O_4$

$^1H$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.60-1.90 (m, 4H); 2.79 (d, 2H); 3.10 (m, 2H); 3.33 (d, 2H); 3.48 (d, 2H); 3.96 (dd, 1H); 4.30 (t, 1H); 4.59 (t, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.19 (m, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.68 (t, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.99 (d, 1H); 8.07 (d, 1H); 8.19 (s, 1H); 8.82 (s, 1H); 9.49 (bs, 1H)

中間物係按下述製成：

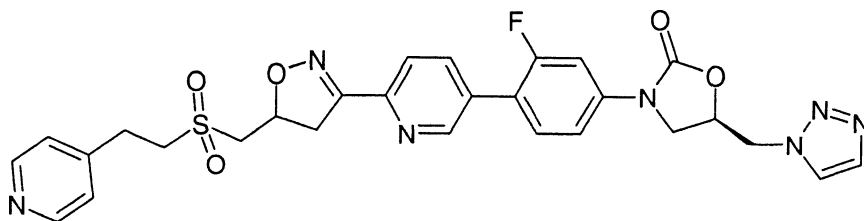
使 1-甲基-4-六氫吡啶酮 (3.26 毫升， 26.5 毫莫耳) 溶於 THF (15 毫升) 中，並冷卻至 0°C。添加乙烯基溴化鎂 (1M THF 溶液， 27.8 毫升， 27.8 毫莫耳)，並將溶液於 0°C 下攪拌 1.5 小時。將混合物以醋酸乙酯稀釋，以水，然後以飽和 NaCl 洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，並蒸發，而產生 1-甲基-4-乙烯基六氫吡啶-4-醇，為淡黃色油 (1.50 克)。將氯化 5-溴-N-羥基吡啶-2-羧醯亞胺 (830 毫克， 3.53 毫莫耳) 與 1-甲基-4-乙烯基六氫吡啶-4-醇 (1.50 克， 10.6 毫莫耳) 在醋酸乙酯 (20 毫升) 中合併，並冷卻至 0°C。於 10 分鐘內，逐滴添加三乙胺 (0.54 毫升， 3.88 毫莫耳) 在醋酸乙



酯(7毫升)中之溶液。將混合物於0°C下攪拌1小時，接著在室溫下18小時，然後以50毫升醋酸乙酯稀釋。過濾此懸浮液，將固體以醋酸乙酯沖洗，並使濾液濃縮，產生濃稠油，使其藉逆相預備之HPLC純化(C18 / 乙腈 / 水 / 0.1% 三氟醋酸)。蒸發適當溶離份，產生4-[3-(5-溴基吡啶-2-基)-4,5-二氫異噁唑-5-基]-1-甲基六氫吡啶-4-醇，為淡黃色固體(609毫克)。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 1.57-1.88 (m, 4H); 2.78 (d, 2H); 3.08 (m, 2H); 3.33 (s, 3H); 3.42 (d, 2H); 4.58 (t, 1H); 5.16 (s, 1H); 7.85 (d, 1H); 8.13 (dd, 1H); 8.79 (d, 1H); 9.16 (bs, 1H)

**實例 35: (M-3-{3-氟基-4-[6-(5-[(2-吡啶-4-基乙基)磺酰基]甲基}-4,5-二氫異噁唑-3-基)吡啶-3-基]苯基}-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮**



使5-溴基-2-(5-[(2-吡啶-4-基乙基)磺酰基]甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基)吡啶(173毫克，0.423毫莫耳)、(5R)-3-[3-氟基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基]-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮(參閱實例13)(180毫克，0.464毫莫耳)、碳酸鉀(349毫克，2.53毫莫耳)及肆(三苯基膦基)鈰(0)(49毫克，0.042毫莫耳)，懸浮於DMF(5毫升)與水(0.5毫升)中。將混合物於85°C下加熱3小時，以水稀釋，並以醋酸乙酯萃取三次。使有機相以硫酸鈉脫水乾燥，蒸發，並藉急驟式管柱層析純化(矽膠，二氯甲烷中之0.5至5%甲醇)，產生(5R)-3-{3-氟基-

4-[6-(5-{[(2-吡啶-4-基乙基)磺醯基]甲基}-4,5-二氫異噁唑-3-基)吡啶-3-基]苯基}-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮，為灰白色固體(55毫克)：熔點：195°C。

MS (電噴霧)：592 (M+1) 對  $C_{28}H_{26}FN_7O_5S$

$^1H$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ：3.08 (m, 2H)；3.44 (dd, 1H)；3.52-3.64 (m, 3H)；3.69-3.85 (m, 2H)；3.96 (dd, 1H)；4.30 (t, 1H)；4.86 (d, 2H)；5.21 (m, 2H)；7.35 (d, 2H)；7.42 (dd, 1H)；7.59 (dd, 1H)；7.70 (t, 1H)；7.77 (s, 1H)；8.02 (d, 1H)；8.09 (d, 1H)；8.18 (s, 1H)；8.50 (d, 2H)；8.84 (s, 1H)。

中間物係按下述製成：

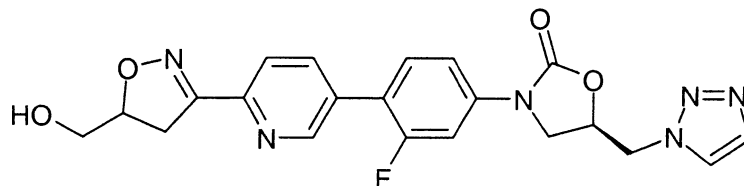
使[3-(5-溴基吡啶-2-基)-4,5-二氫異噁唑-5-基]甲醇(5克，19.46毫莫耳)溶於二氯甲烷(100毫升)中。添加三苯膦(7.66克，29.2毫莫耳)與四氯化碳(9.36毫升，97.28毫莫耳)，並將混合物於室溫下攪拌2小時。添加另外一份三苯膦(1.5克，5.73毫莫耳)與四氯化碳(2.5毫升，30毫莫耳)，並再持續攪拌2小時。使溶液濃縮，並藉急驟式層析純化(矽膠，7：3己烷：二氯甲烷)，接著自具有己烷之二氯甲烷溶液沉澱，而產生5-溴基-2-[5-(氯基甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]吡啶，為白色固體(2.05克)。此物質係受氧化三苯膦污染，並使用於下一步驟無需進一步純化。

將5-溴基-2-[5-(氯基甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]吡啶(500毫克，1.82毫莫耳)、2-吡啶-4-基乙硫醇(759毫克，5.45毫莫耳)、碳酸鉀(753毫克，5.45毫莫耳)及DMF(20毫升)合併，並溫熱至50°C，歷經1天。將混合物以醋酸乙酯稀釋，以水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，並蒸發。藉管柱層析純化(矽膠，己烷

中之 10 至 50% 醋酸乙酯)，產生 5-溴基-2-(5-[(2-吡啶-4-基乙基)硫基]甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基)吡啶，為濃稠黃色油。使此物質 (200 毫克，0.536 毫莫耳) 溶於乙腈 (5 毫升) 中；添加水 (4 毫升) 與過氧單硫酸鉀 (Oxone，529 毫克，0.697 毫莫耳)，並將混合物在室溫下攪拌 2 小時。將溶液以醋酸乙酯稀釋，以水洗滌，並以硫酸鈉脫水乾燥。蒸發產生粗製 5-溴基-2-(5-[(2-吡啶-4-基乙基)磺基]甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基)吡啶，為濃稠油 (175 毫克)。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 3.08 (m, 2H); 3.38 (dd, 1H); 3.50-3.63 (m, 3H); 3.69 (dd, 1H); 3.80 (dd, 1H); 5.21 (m, 1H); 7.38 (dd, 2H); 7.88 (d, 1H); 8.14 (dd, 1H); 8.52 (dd, 2H); 8.80 (d, 1H).

**參考實例 36：(5R)-3-[4-[6-[4,5-二氫-5-(羥甲基)-3-異噁唑基]-3-吡啶基]-3-氟苯基]-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮**



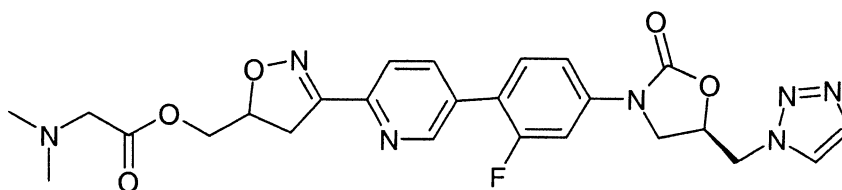
將 [3-(5-溴-吡啶-2-基)-4,5-二氫-異噁唑-5-基]-甲醇 (2 克，7.75 毫莫耳) (參閱實例 13)、(5R)-3-[3-氟基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基]-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮 (參閱實例 13) (2 克，5.15 毫莫耳)、碳酸鉀 (2.3 克，16.7 毫莫耳) 及 肆(三苯基膦基)鈦 (0) (0.6 克，0.52 毫莫耳) 合併，並懸浮於 DMF (25 毫升) 與水 (2.5 毫升) 中。將混合物於 80°C 下加熱 2 小時，然後以水稀釋至 100 毫升，收集固體，以水沖洗，並再懸浮於溫熱之 DMSO (20 毫升) 中。二氯甲烷 (100 毫升) 與醚 (50 毫升)

以稀釋此懸浮液。收集固體，以醚及甲醇沖洗，並於真空中乾燥，而得純產物，為淡黃色固體，975 毫克。

MS (電噴霧): 439 (M+1) 對  $C_{21}H_{19}FN_6O_4$

$^1H$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.36-3.58 (m, 3H); 3.95 (dd, 1H); 4.29 (t, 1H); 4.78 (m, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.02 (t, 1H); 5.18 (m, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.98 (d, 1H); 8.05 (dd, 1H); 8.18 (s, 1H).

實例 37: N,N-二甲基甘胺酸 [3-(5-{2-氟基-4-[(5R)-2-酮基-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-3-基]苯基}吡啶-2-基-4,5-二氫異噁唑-5-基]甲酯

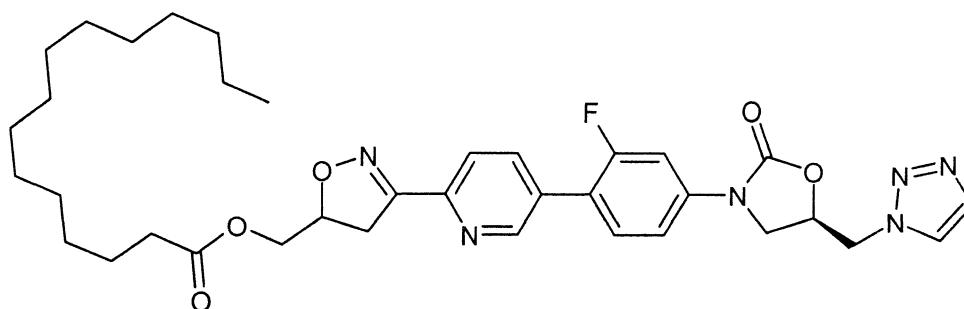


使 (5R)-3-(3-氟基-4-{6-[5-(羥甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]吡啶-3-基}苯基)-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮 (250 毫克, 0.57 毫莫耳) (實例 36)、N,N-二甲基甘胺酸 (150 毫克, 1.46 毫莫耳)、1-[3-(二甲胺基)丙基]-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (220 毫克, 1.15 毫莫耳) 及 4-二甲胺基吡啶 (5 毫克, 0.04 毫莫耳)，在室溫下懸浮於 4 毫升 DMF 中。將混合物攪拌過夜，然後濃縮。使殘留物藉層析純化 (矽膠；以二氯甲烷中之 1 至 10% 甲醇溶離)，獲得稍微不純物質。使試樣溶於二氯甲烷中，以醇性 HCl 溶液處理，並與醚沉澱。收集固體，以醚沖洗，並於真空中乾燥，而產生標題化合物之鹽酸鹽，為吸濕性淡橘色固體 (250 毫克)。

MS (電噴霧) : 524 (M+1) 對  $C_{25}H_{26}FN_7O_5$

$^1H$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.83 (s, 6H) ; 3.34-3.42 (m, 2H) ; 3.58-3.68 (dd, 1H) ; 4.22-4.46 (m, 5H) ; 4.86 (d, 2H) ; 5.06 (m, 1H) ; 5.19 (m, 1H) ; 7.43 (d, 1H) ; 7.58 (d, 1H) ; 7.69 (t, 1H) ; 7.77 (s, 1H) ; 7.99-8.09 (dd, 2H) ; 8.19 (s, 1H) ; 8.83 (s, 1H).

實例 38 : 十五烷酸 [3-(5-{2-氟基-4-[(5R)-2-酮基-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-3-基]苯基}吡啶-2-基)-4,5-二氫異噁唑-5-基]甲酯

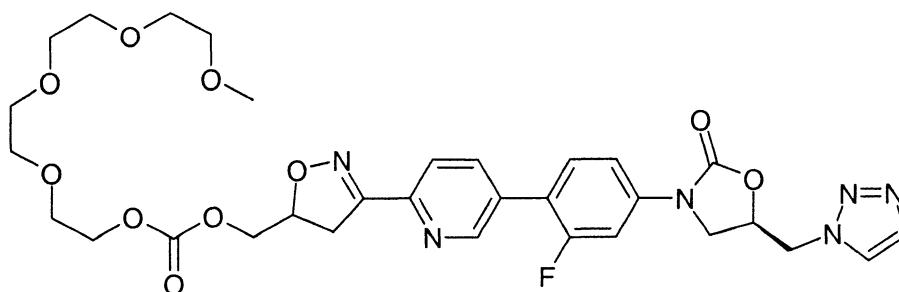


將 (5R)-3-(3-氟基-4-{6-[5-(羥甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]吡啶-3-基}苯基)-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮 (實例 36)(150 毫克, 0.33 毫莫耳)、十五烷酸 (157 毫克, 0.51 毫莫耳)、1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽 (131 毫克, 0.69 毫莫耳) 及 4-二甲胺基吡啶 (14 毫克, 0.08 毫莫耳) 添加至 DMF (5 毫升) 中, 並將其於室溫下攪拌過夜。然後添加 EtOAc (50 毫升), 並將有機層以水 (2 x 20 毫升) 洗滌, 以  $Na_2SO_4$  脫水乾燥, 及在真空中濃縮, 而產生粗製殘留物。使殘留物藉管柱層析純化, 使用 0-5% MeOH / 二氯甲烷, 產生產物, 為白色固體 (100 毫克)。

MS (電噴霧) : 663.24 (MH<sup>+</sup>) 對  $C_{36}H_{47}FN_6O_5$

$^1\text{H-NMR}$  (二氯甲烷- $\text{d}_2$ )  $\delta$  : 0.67 (t, 3H); 1.09 (s, 21H); 1.43 (m, 3H)  
 ; 2.12 (t, 2H); 3.16 (dd, 1H); 3.41 (dd, 1H); 3.81 (dd, 1H); 4.05 (m, 3H)  
 ; 4.62 (t, 2H); 4.80 (m, 1H); 4.90 (m, 1H); 7.08 (dd, 1H); 7.34 (m, 2H)  
 ; 7.54 (s, 1H); 7.64 (s, 1H); 7.73 (d, 1H); 7.88 (d, 1H); 8.59 (s, 1H).

**實例 39：碳酸 [3-(5-{2-氟基-4-[(5R)-2-酮基-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-3-基]苯基}吡啶-2-基)-4,5-二氫異噁唑-5-基]甲基 3,6,9,12-四氧十三-1-基酯**



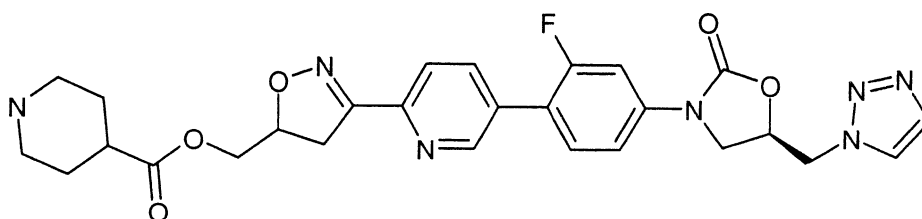
使四乙二醇單甲基醚(300 毫克, 2.27 毫莫耳)溶於二氯甲烷(3 毫升)中, 並冷卻至  $0^{\circ}\text{C}$ 。添加光氣(在甲苯中之 20% : 1.2 毫升, 2.27 毫莫耳), 並使溶液慢慢回復至室溫過夜。於真空中濃縮溶液, 而得氯甲酸酯中間物, 為透明油。使含有氯甲酸酯之燒瓶在冰浴上冷卻, 並相繼添加 (5R)-3-(3-氟基-4-{6-[5-(羥甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]吡啶-3-基}苯基)-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮(實例 36)(200 毫克, 0.46 毫莫耳)、DMF(5 毫升)及吡啶(0.3 毫升, 3.7 毫莫耳)。使混合物回復至室溫, 歷經 10 分鐘, 然後攪拌 20 分鐘以上。添加醋酸乙酯, 接著以飽和 NaCl 洗滌。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥, 蒸發, 並藉層析純化(矽膠; 以二氯甲烷中之 1 至 10% 甲醇溶離)。匯集含有產物之溶離份, 蒸發, 溶於最少量之二氯甲烷中, 並與醚沉澱。於濾器上收集固體, 並以 1:1 醚: 己烷

沖洗。如此獲得之標題化合物為吸濕性白色固體，160 毫克。

MS (電噴霧): 673 (M+1) 對  $C_{31}H_{37}FN_6O_{10}$

$^1H$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.21 (s, 3H); 3.30-3.63 (m, 16H); 3.96 (dd, 1H); 4.17-4.34 (m, 5H); 4.86 (d, 2H); 5.04 (m, 1H); 5.19 (m, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.76 (s, 1H); 7.99-8.08 (dd, 2H); 8.18 (s, 1H); 8.82 (s, 1H).

**實例 40: 六氫吡啶-4-羧酸 [3-(5-{2-氟基-4-[(5R)-2-酮基-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-3-基]苯基}吡啶-2-基)-4,5-二氫異噁唑-5-基]甲酯**

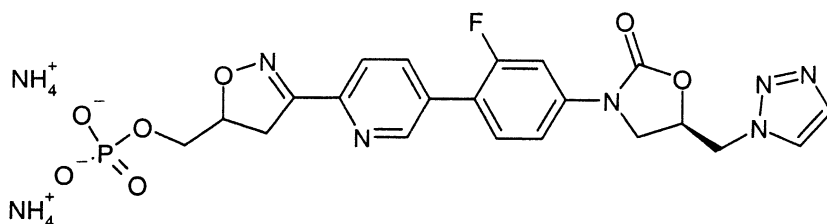


將 (5R)-3-(3-氟基-4-{6-[5-(羥甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]吡啶-3-基}苯基)-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮 (實例 36) (200 毫克, 0.46 毫莫耳)、Boc-六氫吡啶-4-羧酸 (157 毫克, 0.69 毫莫耳)、1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽 (175 毫克, 0.91 毫莫耳) 及 4-二甲胺基吡啶 (14 毫克, 0.11 毫莫耳) 添加至 DMF (5 毫升) 中。將反應物於室溫下攪拌 2 小時, 接著添加 EtOAc (50 毫升)。將有機層以蒸餾水 (3 x 20 毫升) 洗滌, 以  $Na_2SO_4$  脫水乾燥, 及在真空中濃縮, 而產生粗製殘留物。將殘留物藉管柱層析純化, 使用 0-2% MeOH / 二氯甲烷, 而產生白色粉末 (150 毫克)。將白色粉末 (150 毫克) 添加至 50% TFA / 二氯甲烷 (10 毫升) 中, 並將其攪拌 30 分鐘。於真空中濃縮反應物, 而產生產物, 為白色粉末 (150 毫克)。

MS (電噴霧): 550.24 (MH+) 對  $C_{27}H_{28}FN_7O_5$

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 3.38 (m, 2H); 3.77 (s, 2H); 3.95 (m, 1H); 4.29 (t, 1H)  
; 4.85 (d, 2H) ; 5.20 (m, 2H) ; 7.38 (d, 1H) ; 7.56 (d, 1H) ; 7.66 (t, 1H) ;  
7.75 (s, 1H) ; 8.00 (m, 2H) ; 8.18 (s, 1H) ; 8.80 (s, 1H).

實例 41：磷酸 [3-(5-{2-氟基-4-[(5R)-2-酮基-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲  
基)-1,3-噁唑啉-3-基]苯基}吡啶-2-基)-4,5-二氫異噁唑-5-基]甲酯  
之二銨鹽



將 [3-(5-{2-氟基-4-[(5R)-2-酮基-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-3-基]苯基}吡啶-2-基)-4,5-二氫異噁唑-5-基]甲基磷酸二-第三-丁酯 (235 毫克, 0.37 毫莫耳) 添加至二氧陸園 (10 毫升) 中, 接著添加二氧陸園中之 4N HCl (3 毫升), 並將混合物攪拌 45 分鐘。然後添加醚 (50 毫升), 並藉過濾收集沉澱物。將沉澱物添加至蒸餾水 (5 毫升) 中, 接著是  $\text{NH}_4\text{OH}$  (0.2 毫升)。接著使溶液經過 45-微米濾器過濾, 並凍乾, 而產生產物 (180 毫克)。

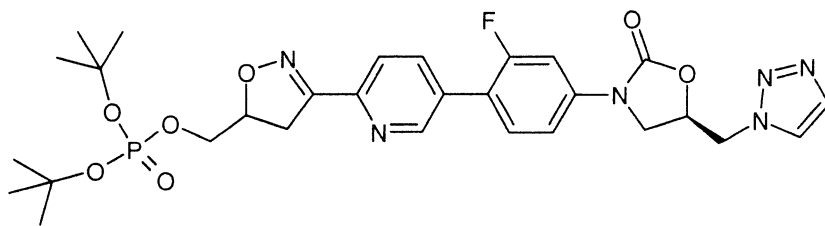
MS (電噴霧): 519.08 (MH<sup>+</sup>) 對 C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>7</sub>P

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 3.38 (m, 2H); 3.77 (s, 2H); 3.95 (m, 1H)  
; 4.29 (t, 1H) ; 4.85 (d, 2H) ; 5.20 (m, 2H) ; 7.38 (d, 1H) ; 7.56 (d, 1H) ;  
7.66 (t, 1H) ; 7.75 (s, 1H) ; 8.00 (m, 2H) ; 8.18 (s, 1H) ; 8.80 (s, 1H).

關於上述之中間物係按下述製成：

[3-(5-{2-氟基-4-[(5R)-2-酮基-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-3-基]苯基}吡啶-2-基)-4,5-二氢異噁唑-5-基]甲基磷酸二-第三-丁酯



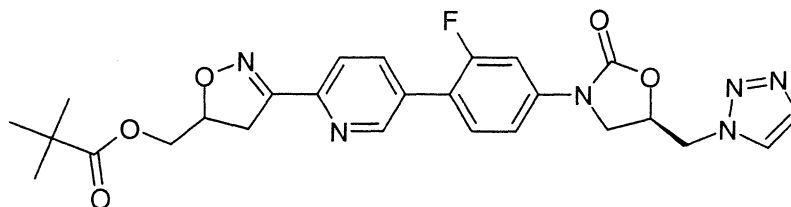


使 [3-(5-溴基吡啶-2-基)-4,5-二氫異噁唑-5-基] 甲醇 (3.5 克, 13.6 毫莫耳) 溶於 THF (100 毫升) 中, 並冷卻至 0°C。然後添加 N,N-二乙基磷醯胺酸二-第三-丁酯 (4.43 克, 17.7 毫莫耳), 接著添加四唑 (1.24 克, 17.7 毫莫耳)。將反應物攪拌 30 分鐘, 然後冷卻至 -40°C。接著, 使用添液漏斗, 逐滴添加二氯甲烷 (100 毫升) 中之 3-氯基過氧苯甲酸 (5 克, 20.4 毫莫耳)。然後, 將反應物放置在 25°C 水浴中, 並將其攪拌 30 分鐘。接著使反應物冷卻至 0°C, 以 10% 亞硫酸氫鈉溶液 (50 毫升) 使反應淬滅, 並以醚 (3 x 50 毫升) 萃取。收集有機層, 以飽和碳酸氫鈉溶液 (2 x 30 毫升) 洗滌, 以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 脫水乾燥, 及在真空中濃縮, 而產生粗製殘留物。使殘留物藉管柱層析純化 15% EtOAc / 己烷, 而產生 [3-(5-溴基吡啶-2-基)-4,5-二氫異噁唑-5-基] 甲基磷酸二-第三-丁酯, 為透明油 (2 克)。將 [3-(5-溴基吡啶-2-基)-4,5-二氫異噁唑-5-基] 甲基磷酸二-第三-丁酯 (0.8 克, 1.785 毫莫耳)、(5R)-3-[3-氟基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基) 苯基]-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮 (0.6 克, 1.54 毫莫耳)、碳酸鉀 (1.5 克, 10.7 毫莫耳) 及肆(三苯膦)鈀(0) (0.2 克, 0.18 毫莫耳) 添加至 DMF (10 毫升) 與蒸餾水 (1 毫升) 中, 並加熱至 85°C, 歷經 45 分鐘。使反應物經過矽藻土過濾, 並以 EtOAc (3 x 20 毫升) 洗滌。然後, 收集有機層, 以蒸餾水 (3 x 20 毫升) 洗滌, 以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 脫水乾燥, 及在真空中濃縮。使殘留物藉管柱層

析純化 0-5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>，而產生產物，為白色固體(600 毫克)。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.35 (s, 18H); 3.35 (d, 1H); 3.57 (m, 1H);  
; 3.76 (m, 3H); 4.29 (t, 1H); 4.84 (d, 2H); 5.00 (m, 1H); 5.21 (m, 1H)  
; 7.39 (d, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.70 (t, 1H); 7.57 (s, 1H); 8.02 (m, 2H);  
8.18 (s, 1H); 8.82 (s, 1H).

**實例 42：三甲基醋酸 [3-(5-{2-氟基-4-[(5R)-2-酮基-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-3-基]苯基}吡啶-2-基)-4,5-二氫異噁唑-5-基]甲酯**



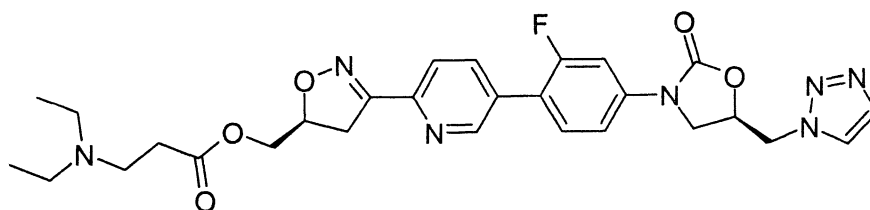
使 (5R)-3-(3-氟基-4-{6-[5-(羥甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]吡啶-3-基}苯基)-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮(實例 36)(240 毫克，0.55 毫莫耳)、三甲基醋酸(140 毫克，1.37 毫莫耳)、EDAC-HCl(210 毫克，1.09 毫莫耳)及 4-二甲胺基吡啶(5 毫克，0.04 毫莫耳)溶於 4 毫升 DMF 中，並在室溫下攪拌 5 小時。添加另外一份三甲基醋酸(140 毫克，1.37 毫莫耳)與 EDAC-HCl(210 毫克，1.09 毫莫耳)，並將混合物再攪拌 1 天。添加第三份三甲基醋酸(140 毫克，1.37 毫莫耳)與 EDAC-HCl(210 毫克，1.09 毫莫耳)，接著是吡啶(0.6 毫升)。然後，使混合物溫熱至 50 °C，歷經 7 小時，接著 tlc 顯示部份完成。添加醋酸乙酯，並將溶液以水，接著以飽和鹽水洗滌，及以硫酸鈉脫水乾燥。蒸發，並藉層析純化(矽膠；以二氯甲烷中之 1 至 3% 甲醇溶離)，獲得物質，將其以 1:1 醚：己烷研製，而得標題化

合物，為白色結晶性固體(80毫克)。

MS (電噴霧)：523 (M+1) 對  $C_{26}H_{27}FN_6O_5$

$^1H$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ：3.59 (dd, 1H); 3.96 (dd, 1H); 4.14 (dd, 1H); 4.23-4.43 (m, 2H); 4.86 (d, 2H); 5.02 (m, 1H); 5.18 (m, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.76 (s, 1H); 7.98-8.07 (dd, 2H); 8.18 (s, 1H); 8.82 (s, 1H).

實例 43：N,N-二乙基- $\beta$ -丙胺酸 [(5S)-3-(5-{2-氟基-4-[(5R)-2-酮基-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-3-基]苯基}吡啶-2-基)-4,5-二氫異噁唑-5-基]甲酯

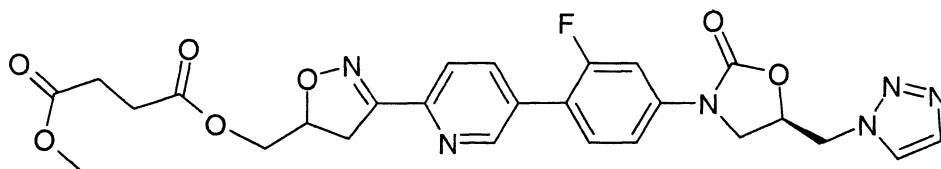


將 (5R)-3-(3-氟基-4-{6-[(5S)-5-(羥甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]吡啶-3-基}苯基)-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮 (實例 36) (0.25 克，0.57 毫莫耳)、N,N-二乙基-(3-丙胺酸鹽酸鹽 (0.24 克，1.43 毫莫耳)、4-二甲胺基吡啶 (0.02 克，0.16 毫莫耳) 及 1-[3-(二甲胺基)丙基]-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (0.25 克，1.30 毫莫耳)，在 DMF (4 毫升) 中合併。將此懸浮液於室溫下攪拌一小時。然後，將混合物以乙腈：醚 (1：1) 稀釋，並過濾。使固體溶於最少量之甲醇中，並經由層析，直接接受純化 (矽膠，二氯甲烷中之 5 至 20% 甲醇)。蒸發含有產物之溶離份，並以乙醚研製所形成之固體，產生標題化合物，為白色固體 (70 毫克)，熔點：167°C。

MS (電噴霧)：566 (MH<sup>+</sup>) 對  $C_{28}H_{32}FN_7O_5$

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 1.13 (bt, 6H); 2.82 (bm, 2H); 3.08 (bm, 2H); 3.60 (dd, 1H); 3.96 (dd, 1H); 4.15-4.35 (m, 4H); 4.86 (d, 2H); 5.02 (m, 1H); 5.19 (m, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.68 (t, 1H); 7.76 (s, 1H); 8.00 (d, 1H); 8.07 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.83 (s, 1H).

**實例 44：甲基琥珀酸 [3-(5-{2-氟基-4-[(5R)-2-酮基-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-3-基]苯基}吡啶-2-基)-4,5-二氫異噁唑-5-基]甲酯**



使 (5R)-3-(3-氟基-4-{6-[5-(羥甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]吡啶-3-基}苯基)-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮 (實例 36) (120 毫克, 0.27 毫莫耳) 溶於 10 毫升無水二甲基甲醯胺中, 並添加三乙胺 (140 微升, 1 毫莫耳)。慢慢添加 4-氟基-4-酮基丁酸甲酯 (100 微升, 0.54 毫莫耳), 並將混合物於  $40^\circ\text{C}$  下攪拌 2 小時。以飽和碳酸氫鈉水溶液使反應淬滅, 並以二氯甲烷 (3 x 100 毫升) 萃取。使合併之有機層以硫酸鈉脫水乾燥, 濃縮至乾涸, 並藉預備之 HPLC 純化, 使用之梯度液為含有 0.1% 三氟醋酸之水中之 35 至 70% 乙腈, 獲得 27 毫克 (18%) 非對映異構物標題化合物, 為三氟醋酸鹽。

MS (APCI): 553 ( $\text{M}+1$ ) 對  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}_7\text{F}$

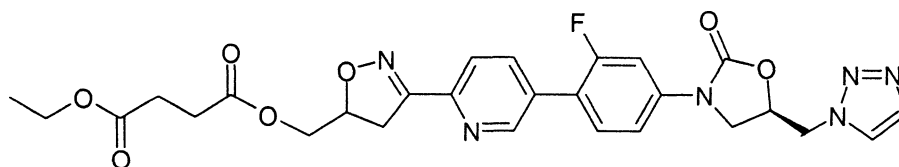
NMR (300 MHz)( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.67 (m, 4H); 3.42 (dd, 1H); 3.62 (m, 4H); 4.04 (t, 1H); 4.31 (m, 3H); 4.85 (d, 2H); 5.14 (m, 2H); 7.49 (m, 2H); 7.82 (d, 2H); 7.99 (d, 1H); 8.16 (d, 1H); 8.83 (s, 1H); 在芳族範圍

中並未測得 1H，可能係在溶劑吸收峰下方

NMR (300 MHz)(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 2.57 (m, 4H); 3.32 (dd, 1H); 3.97 (m, 1H); 4.23 (m, 3H); 4.86 (d, 2H); 5.10 (m, 1H); 5.14 (m, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.58 (d, 1H); 7.70 (t, 1H); 7.78 (s, 1H); 8.03 (m, 2H); 8.20 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 5H (甲基 - 與亞甲基質子) 在 3.3ppm 範圍並未測得，可能係在水吸收峰下方

<sup>19</sup>F-NMR (300 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : -115.98 ppm; -74.00 ppm (三氟醋酸鹽)

實例 45: [3-(5-{2-氟基-4-[(5R)-2-酮基-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-3-基]苯基}吡啶-2-基)-4,5-二氫異噁唑-5-基]甲基琥珀酸乙酯



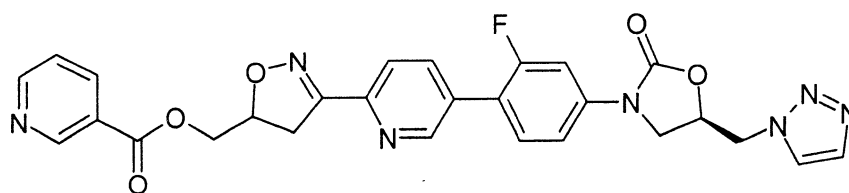
使 (5R)-3-(3-氟基-4-{6-[5-(羥甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]吡啶-3-基}苯基)-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮 (實例 36) (120 毫克, 0.27 毫莫耳) 溶於 10 毫升無水二甲基甲醯胺中，並添加三乙胺 (140 微升, 1 毫莫耳)。慢慢添加 4-氟基-4-酮基丁酸乙酯 (115 微升, 0.54 毫莫耳)，並將混合物於 40°C 下攪拌 2 小時。以飽和碳酸氫鈉溶液使反應淬滅，並以二氯甲烷 (3 x 100 毫升) 萃取。使合併之有機層以硫酸鈉脫水乾燥，濃縮至乾涸，並藉預備之 HPLC 純化，使用之梯度液為含有 0.1% 三氟醋酸之水中之 35 至 70% 乙腈，而得 22 毫克 (15%) 非對映異構物標題化合物，含有 5 莫耳 % 三氟醋酸鹽。

MS (APCI) : 567 (M+1) 對 C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub>F

NMR (300 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.14 (t, 3H) ; 2.53 (m, 4H) ; 3.31 (dd, 1H) ; 3.61 (dd, 1H) ; 4.00 (m, 3H) ; 4.13 (dd, 1H) ; 4.25 (dd, 2H), 4.86 (d, 2H) ; 4.99 (m, 1H) ; 5.18 (m, 1H) ; 7.45 (dd, 1H) ; 7.57 (m, 1H) ; 7.69 (t, 1H) ; 7.77 (s, 1H) ; 8.02 (d, 1H) ; 8.05 (d, 1H) ; 8.18 (s, 1H) ; 8.82 (s, 1H)

<sup>19</sup>F-NMR (300 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>) δ -116.00 ; -73.37 (三氟醋酸鹽)

實例 46：菸鹼酸 [(5S)-3-(5-{2-氟基-4-[(5R)-2-酮基-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-3-基]苯基}吡啶-2-基)-4,5-二氫異噁唑-5-基甲酯]



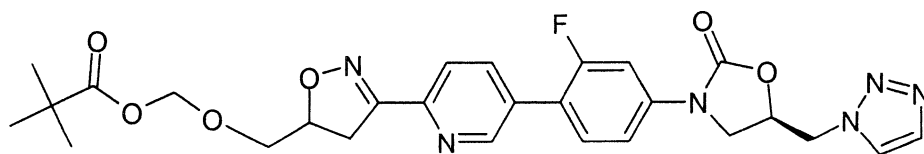
使 (5R)-3-(3-氟基-4-{6-[5-(羥甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]吡啶-3-基}苯基)-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮 (實例 36)(120 毫克, 0.27 毫莫耳) 懸浮於 2 毫升無水二甲基甲醯胺中, 並添加三乙胺 (160 微升, 1.2 毫莫耳)。添加氯化菸鹼鹽酸鹽 (59 毫克, 0.32 毫莫耳), 並使混合物慢慢溫熱至 40°C。於 10 分鐘內, 溶液變暗, 並藉薄層層析法發現起始物質之消耗。於真空中移除溶劑, 並使產物藉預備之 HPLC 單離, 使用梯度液在含有 0.1% 三氟醋酸酯之水中之 5 至 95% 乙腈。使合併之 HPLC 溶離份濃縮, 以飽和碳酸氫鈉溶液處理, 以醋酸乙酯萃取, 及濃縮至乾涸, 而得 15 毫克 (11%) 白色固體。

MS (APCI) : 544 (M+1) 對 C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>F

NMR (300 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 3.45 (dd, 1H) ; 3.66 (dd, 1H) ; 3.95 (dd, 1H)

; 4.29 (t, 1H); 4.46 (dd, 1H); 4.55 (dd, 1H); 4.85 (d, 2H), 5.17 (m, 2H);  
7.42 (dd, 1H); 7.57 (m, 2H); 7.70 (t, 1H); 7.77 (s, 1H); 8.02 (t, 1H); 8.08 (d, 1H)  
; 8.18 (s, 1H); 8.23 (dd, 1H); 8.78 (d, 1H); 8.83 (s, 1H); 9.01 (s, 1H)  
 $^{19}\text{F}$ -NMR (300 MHz) (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : -115.98 ppm; 未發現三氟醋酸  
鹽吸收峰

實例 47：三甲基醋酸 {[3-(5-{2-氟基-4-[(5R)-2-酮基-5-(1H-1,2,3-三  
唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-3-基]苯基}吡啶-2-基)-4,5-二氫異噁唑-  
5-基]甲氧基}甲酯



使 (5R)-3-(3-氟基-4-{6-[5-(羥甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]吡啶-3-基}苯基)-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮 (實例 36)(120 毫克, 0.27 毫莫耳) 溶於 8 毫升無水二甲基甲醯胺中, 並在 -20 °C 下, 添加 2 毫升無水二甲基甲醯胺中之氫化鈉 (13.2 毫克, 0.34 毫莫耳, 以 60% 純度為基準)。慢慢添加三甲基醋酸氯基甲酯 (44 微升, 0.30 毫莫耳), 並使混合物至室溫, 然後溫熱至 40°C, 歷經 1 小時。接著以 1 毫升飽和碳酸氫鈉水溶液使混合物淬滅, 於真空中移除溶劑, 並藉預備之 HPLC 純化, 使用之梯度液為含有 0.1% 三氟醋酸之水中之 55 至 75% 乙腈, 而產生 27 毫克 (20%) 標題化合物, 為黃色鹽, 與三氟醋酸鹽呈 1:1 比例。

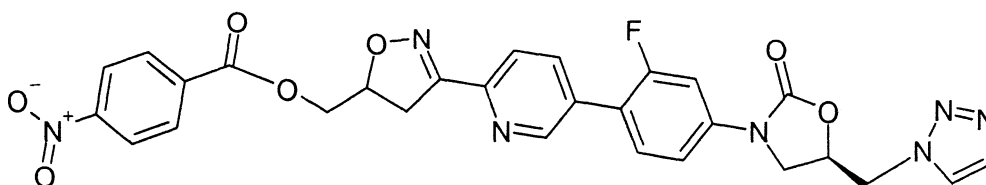
MS (APCI): 553 (M+1) 對  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_6\text{F}$

NMR (300 MHz) (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.17 (s, 9H); 3.29 (dd, 1H); 3.54 (dd, 1H)

; 3.77 (m, 2H); 3.98 (m, 2H); 4.31 (t, 2H); 4.87 (m, 2H), 5.29 (m, 2H);  
7.43 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.68 (t, 1H); 7.71 (s, 1H); 8.04 (dd, 2H);  
8.20 (s, 1H); 8.83 (s, 1H)

$^{19}\text{F}$ -NMR (300 MHz) (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : -116.00 ppm; -72.55 ppm (三氟醋酸鹽)

**實例 48：4-硝基苯甲酸 [3-(5-{2-氟基-4-[(5R)-2-酮基-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-3-基]苯基}吡啶-2-基)-4,5-二氫異噁唑-5-基]甲酯**



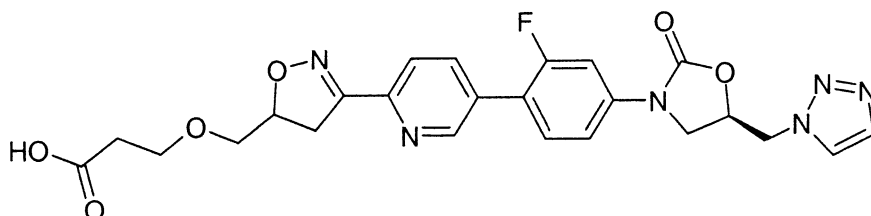
使 (5R)-3-(3-氟基-4-{6-[5-(羥甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]吡啶-3-基}苯基)-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮 (實例 36) (100 毫克, 0.23 毫莫耳) 懸浮於 2 毫升無水二甲基甲醯胺中, 並添加三乙胺 (80 微升, 0.58 毫莫耳)。添加氯化 4-硝基苯甲鹽 (80 毫克, 0.54 毫莫耳), 並將混合物於 50°C 下攪拌 2 小時。以甲醇 (1 毫升) 使反應淬滅, 於真空中移除溶劑, 並將產物藉預備薄層層析單離, 使用二氯甲烷中之 10% (v/v) 甲醇作為溶離劑, 而得 40 毫克 (30%) 標題化合物, 為灰白色固體。

MS (APCI): 588 (M+1) 對  $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{N}_7\text{O}_7\text{F}$

NMR (300 MHz) (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 3.48 (dd, 1H); 3.70 (dd, 1H); 3.97 (dd, 1H);  
4.31 (t, 1H); 4.49 (dd, 1H), 4.55 (dd, 1H); 4.88 (d, 2H); 5.20 (m, 2H);  
7.45 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.71 (t, 1H); 7.79 (s, 1H); 8.03 (d, 1H); 8.07 (d, 1H); 8.16 (s, 1H); 8.19 (d, 2H); 8.31 (d, 2H); 8.85 (s, 1H)



實例 49：4-([3-(5-{2-氟基-4-[(5R)-2-酮基-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-3-基]苯基}吡啶-2-基)-4,5-二氫異噁唑-5-基]甲氧基)-4-酮基丁酸



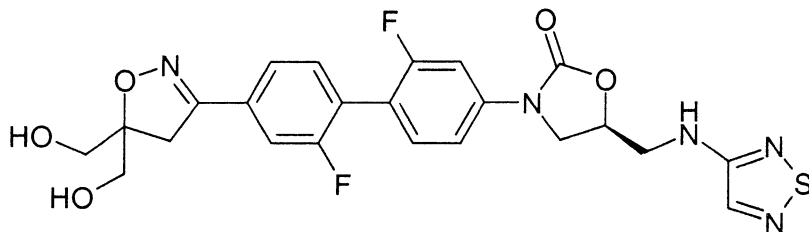
使 (5R)-3-(3-氟基-4-{6-[5-(羥甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]吡啶-3-基}苯基)-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮 (實例 36)(212 毫克, 0.48 毫莫耳) 懸浮於 3 毫升無水二甲基甲醯胺中。添加無水吡啶 (700 微升, 8.7 毫莫耳)、4-二甲胺基吡啶 (DMAP)(30 毫克, 0.25 毫莫耳) 及琥珀酐 (125 毫克, 1.25 毫莫耳), 並將溶液於室溫下攪拌 16 小時。以甲醇 (1 毫升) 使反應淬滅, 於真空中移除溶劑, 並使產物在矽膠上藉層析純化, 使用二氯甲烷中之 0 至 20% 甲醇梯度液, 接著為水溶液洗滌, 及凍乾, 以移除殘留二甲基甲醯胺, 而產生 120 毫克 (50%) 標題化合物, 為灰白色鹽。

MS (APCI): 539 (M+1) 對  $C_{25}H_{23}N_6O_7F$

NMR (300 MHz) (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.42 (d, 2H); 3.30 (dd, 2H); 3.57 (t, 1H); 3.96 (dd, 1H); 4.23 (m, 2H); 4.86 (d, 2H); 5.00 (m, 1H); 5.18 (m, 1H); 7.43 (dd, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.77 (s, 1H); 8.02 (d, 1H); 8.07 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.82 (s, 1H); 2 個亞甲基質子與溶劑吸收峰重疊, 2 個亞甲基質子係被殘留 HOD 吸收峰加強。

$^{19}F$ -NMR (300 MHz) (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : -115.94

實例 50：(5S)-3-{4'-[5,5-雙(羥甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]-2,2'-二氟聯苯基-4-基}-5-[(1,2,5-噁二唑-3-基氨基)甲基]-1,3-噁唑啉-2-酮



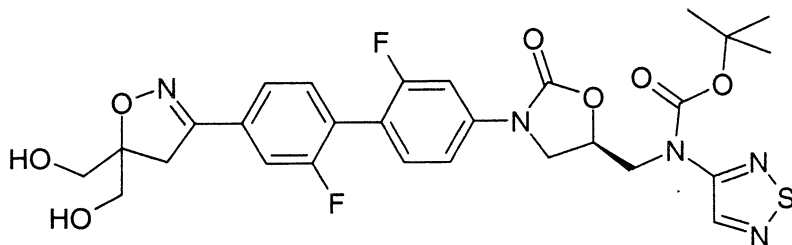
使 [((5R)-3-{4'-[5,5-雙(羥甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]-2,2'-二氟聯苯-4-基}-2-酮基-1,3-噁唑啉-5-基)甲基]1,2,5-噁二唑-3-基氨基甲酸第三-丁酯 (506.0 毫克, 0.82 毫莫耳) 溶於二氯甲烷 (10 毫升) 中, 並冷卻至 0°C。添加三氟醋酸 (4 毫升), 並將反應將混合物於 0°C 下攪拌 3 小時。使反應混合物於真空中濃縮。使殘留物於醋酸乙酯 (100 毫升) 與飽和碳酸氫鈉溶液 (100 毫升) 之間作分液處理。使有機層以硫酸鎂脫水乾燥, 過濾, 然後在真空中濃縮。使所形成之油溶於二氯甲烷 (2 毫升) 中, 並使其接受層析 (SiO<sub>2</sub> 20 克 bond elut 管柱, 0 至 10% 甲醇 / 二氯甲烷), 而產生 251 毫克 (59%) (5S)-3-{4'-[5,5-雙(羥甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]-2,2'-二氟聯苯-4-基}-5-[(1,2,5-噁二唑-3-基氨基)甲基]-1,3-噁唑啉-2-酮, 為白色固體。

MS (ESP+): (M+H)<sup>+</sup> 518.12 對 C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 3.28 (s, 2H), 3.53 (d, 4H), 3.72 (m, 2H), 3.91 (q, 1H), 4.26 (t, 1H); 4.98 (m, 1H), 5.06 (t, 2H); 7.47 至 7.68 (m, 6H); 7.80 (t, 1H), 8.08 (s, 1H).

關於此化合物之中間物係按下述製成：

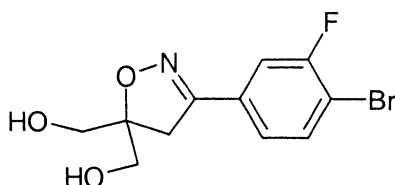
[[[(5R)-3-{4'-[5,5-雙(羥甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]-2,2'-二氟聯苯-4-基}-2-酮基-1,3-噁唑啉-5-基]甲基]1,2,5-噻二唑-3-基氨基甲酸第三-丁酯



使 {[(5R)-3-(3-氟基-4-碘苯基)-2-酮基-1,3-噁唑啉-5-基]甲基}1,2,5-噻二唑-3-基氨基甲酸第三-丁酯(542 毫克, 1.04 毫莫耳)(參閱上述實例 3)、{3-[3-氟基-4-(三甲基錫烷基)苯基]-4,5-二氫異噁唑-5,5-二基}二甲醇(485 毫克, 1.25 毫莫耳)及碘化銅(I)(82 毫克, 0.42 毫莫耳)溶於無水 1-甲基-2-四氫吡咯酮(10 毫升)中, 並將反應混合物放置在氬大氣下。添加肆(三苯膦)鈰(0)(120 毫克, 0.1 毫莫耳), 並將反應混合物於 90°C 下攪拌 48 小時。使反應混合物冷卻至室溫, 然後倒入水(100 毫升)中。使產物萃取於醋酸乙酯(100 毫升)中。將醋酸乙酯層分離, 以硫酸鎂脫水乾燥, 過濾, 接著在真空中濃縮。然後, 使粗產物溶於二氯甲烷(2 毫升)中, 並使其接受層析(SiO<sub>2</sub> 50 克 bond elute 管柱, 50 至 100% 醋酸乙酯 / 己烷), 而產生 512 毫克(80%)所要之化合物, 為黃色油。

MS (ESP+): (M+H)<sup>+</sup> 618.21 對 C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S

3-[3-氟基-4-(三甲基錫烷基)苯基]-4,5-二氫異噁唑-5,5-二基}二甲醇

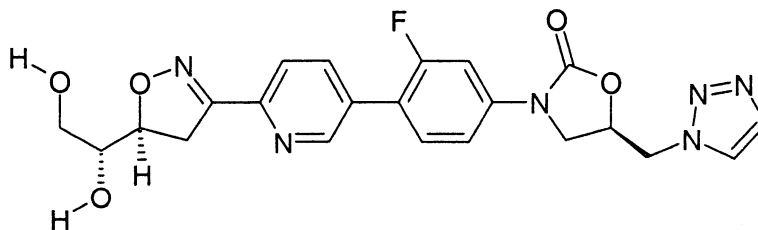


將2-亞甲基-1,3-丙二醇(2.20克，25.0 mM)在二氯甲烷(20毫升)中攪拌，並冷卻至0°C。添加二乙鋅在己烷中之1 N溶液(3.40克，27.5 mM)，接著是氯化4-溴基-3-氟-N-羥基苯羧醯亞胺(6.30克，25.0 mM)在二氯甲烷(40毫升)中之溶液。使反應物溫熱至室溫，並於四小時後完成。將溶液以氯化銨稀釋，並使用二氯甲烷萃取。使有機層脫水乾燥(硫酸鎂)，過濾，及濃縮，而得所要之產物，為黃色固體(4.72克)。

MS (ESP): 305 (MH<sup>+</sup>) 對 C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>BrFNO<sub>3</sub>

300 MHz NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 3.29 (s, 2H); 3.55 (s, 2H); 3.57 (s, 2H); 5.10 (t, 2H); 7.52 (d, 1H); 7.68 (d, 1H); 7.86 (t, 1H).

實例 51: (5R)-3-[4-(6-{(5S)-5-[(1R)-1,2-二羥基乙基]-4,5-二氫異噁唑-3-基}吡啶-3-基)-3-氟苯基]-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮



使(5R)-3-[4-(6-{(5S)-5-[(4R)-2,2-二甲基-1,3-二氧伍園-4-基]-4,5-二氫異噁唑-3-基}吡啶-3-基)-3-氟苯基]-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮(0.225克，0.44毫莫耳)溶於四氫呋喃(10毫升)與1N HCl(10毫升，10毫莫耳)中，並在油浴中加熱至50°C，歷經90分鐘。使反應物冷卻至室溫，於真空中濃縮，並重複添加乙腈作為共溶劑，以使存在之水量降至最低，留下黃色固體。使粗產物溶於甲醇(30毫升)與二氯甲烷(10毫升)之混合物中，然後添加MP-碳酸酯樹脂(1.5克，4.6毫莫耳)。

將混合物放置在冰浴中，並於0°C下攪拌一小時。濾出MP-碳酸酯樹脂，並使濾液於真空中濃縮。使所形成之粗產物吸附於矽膠(1.5克)上，並藉管柱層析純化，使用5-克 Isolute 矽膠管柱，在 Flash Master II 系統上，使用二氯甲烷中之0%至5% 甲醇梯度液，以10毫升/分鐘之溶劑流率，獲得標題產物(0.072克，34.8%產率)，為白色固體。

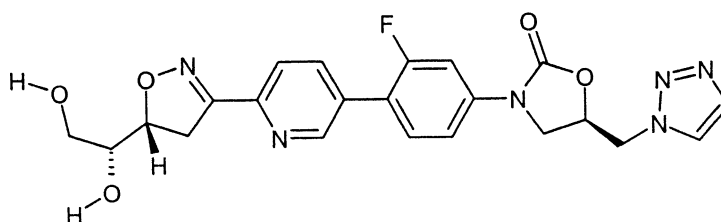
MS (APCI) : 469.2 (MH<sup>+</sup>) 對 C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>

MS (ESP) : 469.09 (MH<sup>+</sup>) 對 C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>

<sup>1</sup>H-NMR (500Mz)(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 3.40 (m, 4H); 3.65 (m, 1H); 3.96 (dd, 1H); 4.29 (t, 1H); 4.68 (t, 1H); 4.76 (m, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.09 (d, 1H); 5.18 (m, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.98 (d, 1H); 8.04 (m, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.81 (s, 1H).

<sup>19</sup>F-NMR (500Mz) (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : -115.96 (s, 1F)

實例 52 : (5R)-3-[4-(6-((5R)-5-[(1R)-1,2-二羥基乙基]-4,5-二氫異噁唑-3-基)吡啶-3-基)-3-氟苯基]-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮



將5-溴基-2-((5R)-5-[(4R)-2,2-二甲基-1,3-二氧伍園-4-基]-4,5-二氫異噁唑-3-基)吡啶(340毫克，1.04毫莫耳)、(5R)-3-[3-氟基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基]-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮(366毫克，0.94毫莫耳)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(780毫克，5.65毫莫耳)及肆(三苯膦)鈰(0)(109毫克，0.094毫莫耳)，添

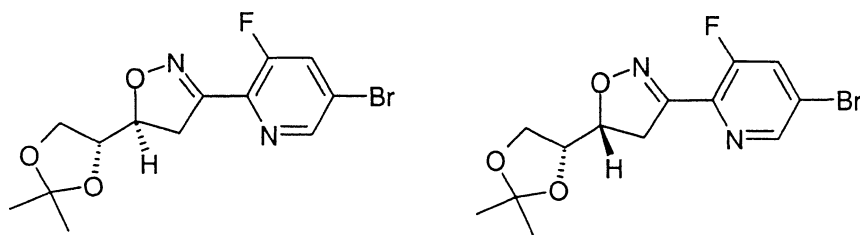
加至 DMF (8 毫升) 與蒸餾水 (0.8 毫升) 中。將反應物加熱至 85°C，歷經 30 分鐘，然後冷卻至室溫。然後添加醋酸乙酯 (25 毫升)，並使混合物經過 45-微米濾器過濾。使濾液於真空中濃縮，而產生粗製殘留物。使殘留物藉管柱層析純化，使用 0-4% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>，而產生白色粉末 (180 毫克)。將白色粉末 (180 毫克) 添加至 THF (20 毫升) 中，接著添加 1N HCl (5 毫升)，並將反應物攪拌 4 小時。然後添加三氟醋酸 (2 毫升)，並將反應物再攪拌 30 分鐘。接著，於真空中濃縮反應混合物，而產生粗製殘留物。然後，使殘留物藉管柱層析純化，使用 0-2% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>，而產生產物，為白色固體 (50 毫克)。

MS (ESP): 469.11 (MH<sup>+</sup>) 對 C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.38 (dd, 1H); 3.48 (m, 4H); 3.95 (m, 1H); 4.29 (t, 1H); 4.69 (t, 1H); 4.79 (t, 1H); 4.86 (d, 2H); 4.98 (d, 1H); 5.18 (m, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.58 (d, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.78 (s, 1H); 7.98 (d, 1H); 8.06 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.81 (s, 1H).

關於實例 51 與 52 之中間物係按下述製成：

5-溴基-2-{5-[(4R)-2,2-二甲基-1,3-二氧伍園-4-基]-4,5-二氫異噁唑-3-基}-3-氟基吡啶



將 (4S)-2,2-二甲基-4-乙基-1,3-二氧伍園 (R.J. Crawford, S.B. Lutener, R.D. Cockcroft, Can. J Chem. ; 54,3364 (1976))(2.08 克，16.2 毫

莫耳)，與氯化 5-溴 -N-羥基吡啶 -2-羧醯亞胺 (2.55 克，10.8 毫莫耳) 於氮大氣下合併。添加無水四氫呋喃 (15 毫升)，並混合十五分鐘，接著經由滴液漏斗，於室溫下，緩慢添加二異丙基乙胺 (3.8 毫升，21.6 毫莫耳) 在無水四氫呋喃 (15 毫升) 中之溶液。將反應物於室溫下攪拌三小時，然後以醋酸乙酯 (300 毫升) 稀釋，以水 (1 x 100 毫升)、鹽水 (1 x 50 毫升) 洗滌，並以無水硫酸鎂脫水乾燥。於真空中移除溶劑，產生粗產物混合物，使其溶於二氯甲烷 (10 毫升) 中，施加至預先經潤濕之 70-克 Isolute 矽膠管柱，並以 20：80 至 50：50 醋酸乙酯：己烷梯度液溶離。回收純產物，為非對映異構物之混合物 (其比例為大約 75：25，藉  $^1\text{H NMR}$  與對掌性管柱分析得知，其中主要產物為 (+)-非對映異構物)。將兩種非對映異構物於矽膠上分離，使用極緩慢梯度液 10：90 至 20：80 醋酸乙酯：己烷 ( $R_f$  在 20：80 醋酸乙酯己烷中：主要 = 0.44，較小 = 0.32)。藉  $^1\text{H NMR}$  與旋光分析非對映異構物。使用得自下列來源之資訊施行立體化學指定：Gravestock, M.B., Paton, R.M., Todd, C.J., Tetrahedron : Asymmetry, 1995, 6, 11, 第 2723-2730 頁；與 Christine J. Todd 之博士論文, Edinburgh 大學, 1995, "腈氧化物 - 異噁唑啉化學於 2-Ulosonic 酸類似物合成上之應用"

5-溴基 -2-[(5S)-5-[(4R)-2,2-二甲基 -1,3-二氧五環 -4-基] -4,5-二氫異噁唑 -3-基]吡啶之分析：

MS (APCI)： 327.0, 329.0 ( $\text{MH}^+$ ) 對  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_3$

MS (ESP)： 327.20, 329.20 ( $\text{MH}^+$ ) 對  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_3$

旋光： (589 毫微米,  $20^\circ\text{C}$ )  $[\alpha] = +113.6$  ( $c=0.25$ ，在甲醇中)

$^1\text{H-NMR}$  (500Mz)( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.34 (s, 3H); 1.42 (s, 3H); 3.50 (s, 1H); 3.52 (d, 1H); 3.91 (m, 1H); 4.14 (m, 2H); 4.73 (m, 1H); 7.83 (dd, 1H); 7.88 (d, 1H); 8.65 (d, 1H).

5-溴基-2-[(5R)-5-[(4R)-2,2-二甲基-1,3-二氧伍園-4-基]-4,5-二氫異噁唑-3-基]吡啶之分析：

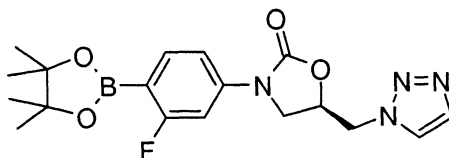
MS (APCI) : 327.0, 329.0 ( $\text{MH}^+$ ) 對  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_3$

MS (ESP) : 327.20, 329.20 ( $\text{MH}^+$ ) 對  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_3$

旋光 : (589 毫微米,  $20^\circ\text{C}$ )  $[\alpha] = -146.4$  ( $c=0.25$  , 在甲醇中)

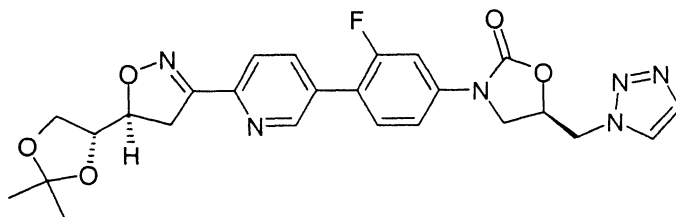
$^1\text{H-NMR}$  (500Mz)( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.35 (s, 3H); 1.44 (s, 3H); 3.33 (dd, 1H); 3.51 (dd, 1H); 3.86 (dd, 1H); 4.09 (dd, 1H); 4.30 (m, 1H); 4.83 (m, 1H); 7.84 (dd, 1H); 7.90 (d, 1H); 8.64 (d, 1H).

(5R)-3-[3-氟基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基]-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮



參閱實例 13。

(5R)-3-[4-(6-[(5S)-5-[(4R)-2,2-二甲基-1,3-二氧伍園-4-基]-4,5-二氫異噁唑-3-基]吡啶-3-基)-3-氟苯基]-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮



使 5-溴基-2-[(5S)-[(4R)-2,2-二甲基-1,3-二氧伍園-4-基]-4,5-二氫異噁唑-3-基]-3-氟基吡啶 (0.468 克, 1.43 毫莫耳) 與 (5R)-3-[3-氟基



-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基]-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮(0.505克, 1.30毫莫耳)溶於無水N,N-二甲基甲醯胺(10毫升)中。添加碳酸鉀(0.90克, 6.50毫莫耳), 接著是水(1毫升), 然後是肆(三苯膦)鉀(0)(0.15克, 0.13毫莫耳)。將反應物加熱至85°C, 歷經60分鐘。然後, 使反應物冷卻至室溫, 以醋酸乙酯(15毫升)稀釋, 於室溫下攪拌十分鐘, 並濾出所形成之沉澱物。使濾液於真空中濃縮, 以移除醋酸乙酯與N,N-二甲基甲醯胺。使所形成之濃稠黑色油溶於二氯甲烷(15毫升)中, 並藉管柱層析純化, 使用50-克 Isolute 矽膠管柱(以二氯甲烷預先潤濕), 以二氯甲烷中之0-4% 甲醇溶離。回收標題產物(0.265克, 40.0%產率), 為白色固體。

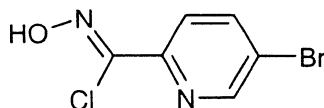
MS (APCI): 509.2 (MH<sup>+</sup>) 對 C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>

MS (ESP): 509.09 (MH<sup>+</sup>) 對 C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>

<sup>1</sup>H-NMR (500Mz)(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.35 (s, 3H); 1.43 (s, 3H); 3.56 (s, 1H); 3.58 (d, 1H); 3.92 (dd, 1H); 4.00 (dd, 1H); 4.17 (m, 3H); 4.75 (m, 1H); 4.82 (d, 2H); 5.11 (m, 1H); 7.22 (dd, 1H); 7.43 (t, 1H); 7.46 (dd, 1H); 7.77 (dd, 2H); 7.86 (m, 1H); 8.04 (d, 1H); 8.74 (s, 1H).

<sup>19</sup>F-NMR (300Mz)(CDCl<sub>3</sub>) δ : -114.23 (s, 1F)

氯化5-溴-N-羥基吡啉-2-羧醯亞胺



使5-溴基吡啉-2-羧甲脒(49.5克, 246.3毫莫耳)溶於DMF(150毫升)中, 接著添加N-氯基琥珀醯亞胺(39.5克, 295.5毫莫耳)。然後, 使HCl氣體在溶液中起泡20秒, 以引發反應, 接著

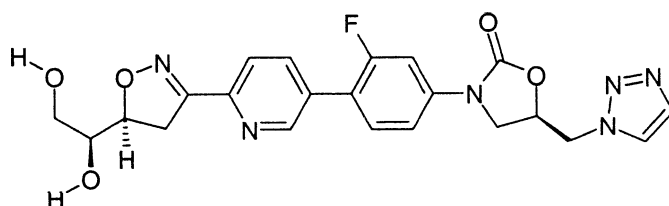
將其攪拌1小時。將反應物倒入蒸餾水(1升)中，並藉真空過濾收集沉澱物。將濾餅以蒸餾水(2 x 500 毫升)洗滌，然後在真空烘箱中，於60°C (-30 英吋Hg)下乾燥過夜，而產生產物，為白色粉末(55 克)。

$^1\text{H-NMR}$  (300Mz)( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.73 (d, 1H); 8.09 (d, 1H); 8.73 (s, 1H);

12.74 (s, 1H).

注意：催淚瓦斯

實例 53：(5R)-3-[4-(6-{(5S)-5-[(1S)-1,2-二羥基乙基]-4,5-二氫異噁唑-3-基}吡啶-3-基)-3-氟苯基]-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮



使(5R)-3-[4-(6-{(5S)-5-[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧五環-4-基]-4,5-二氫異噁唑-3-基}吡啶-3-基)-3-氟苯基]-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮(0.31 克，0.61 毫莫耳)溶於四氫呋喃(6 毫升)與1N HCl(6 毫升，6 毫莫耳)中，並加熱至50°C，歷經三小時。使反應物冷卻至室溫，於真空中濃縮，並重複添加乙腈作為共溶劑，以使存在之水量降至最低，留下黃色固體。使粗產物溶於甲醇(10 毫升)與二氯甲烷(10 毫升)之混合物中，並添加MP-碳酸酯樹脂(2.1 克，6.1 毫莫耳)。將混合物於室溫下攪拌一小時。濾出MP-碳酸酯，並於真空中移除溶劑。回收純產物(0.24 克，84.0% 產率)，為淡黃色固體。

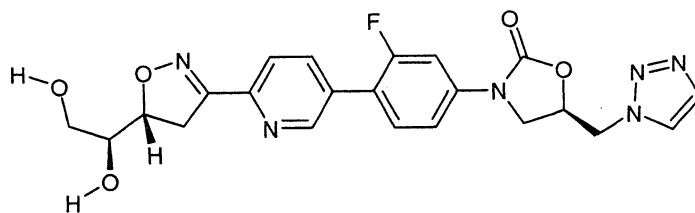
MS (APCI): 469.2 ( $\text{MH}^+$ ) 對  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{FN}_6\text{O}_5$

MS (ESP) : 469.13 (MH<sup>+</sup>) 對 C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>

<sup>1</sup>H-NMR (500Mz)(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 3.38 (m, 1H); 3.49 (m, 4H); 3.96 (dd, 1H); 4.29 (t, 1H); 4.69 (t, 1H); 4.80 (m, 1H); 4.86 (d, 2H); 4.98 (d, 1H); 5.18 (m, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.68 (t, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.97 (d, 1H); 8.04 (m, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.81 (s, 1H).

<sup>19</sup>F-NMR (300Mz) (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : -115.96 (s, 1F)

**實例 54 : (5R)-3-[4-(6-((5R)-5-[(1S)-1,2-二羥基乙基]-4,5-二氫異噁唑-3-基)吡啶-3-基)-3-氟苯基]-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮**



將 5-溴基-2-((5R)-5-[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧五環-4-基]-4,5-二氫異噁唑-3-基)吡啶 (464 毫克, 1.41 毫莫耳)、(5R)-3-[3-氟基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼五環-2-基)苯基]-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮 (500 毫克, 1.29 毫莫耳)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1067 毫克, 7.73 毫莫耳) 及 肆(三苯膦)鉀 (0) (149 毫克, 0.128 毫莫耳), 添加至 DMF (8 毫升) 與蒸餾水 (0.8 毫升) 中。將反應物加熱至 85 °C, 歷經 30 分鐘, 然後冷卻至室溫。接著添加醋酸乙酯 (25 毫升), 並經過 45-微米濾器過濾混合物。於真空中濃縮濾液, 而產生粗製殘留物。使殘留物藉管柱層析純化, 使用 0-4 % MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 而產生白色粉末 (331 毫克)。將白色粉末 (331 毫克) 添加至 THF (20 毫升) 中, 接著添加 1N HCl (20 毫升), 然後於 50 °C 下加熱 1 小時。接著, 於真空中濃縮反應混合物,

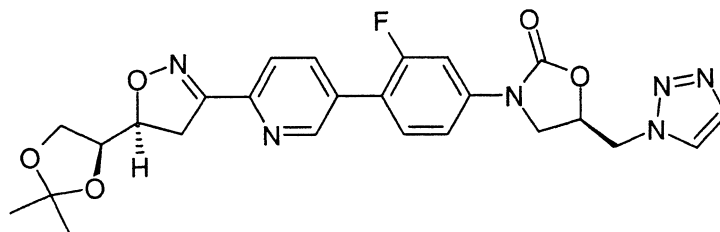
而產生粗製殘留物。然後，使殘留物藉管柱層析純化，使用 0-2% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>，而產生產物，為白色固體(91.5 毫克)。

MS (ESP): 469.15 (MH<sup>+</sup>) 對 C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>

<sup>1</sup>H-NMR (500Mz)(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 3.41 (m, 5H); 3.96 (m, 1H); 4.29 (dd, 1H); 4.68 (t, 1H); 4.77 (m, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.10 (d, 1H); 5.19 (m, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.58 (d, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.98 (d, 1H); 8.04 (d, 1H); 8.17 (s, 1H); 8.82 (s, 1H).

關於實例 53 與 54 之中間物係按下述製成：

(5R)-3-[4-(6-{(5S)-5-[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧伍園-4-基]-4,5-二氫異噁唑-3-基}吡啶-3-基)-3-氟苯基]-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮



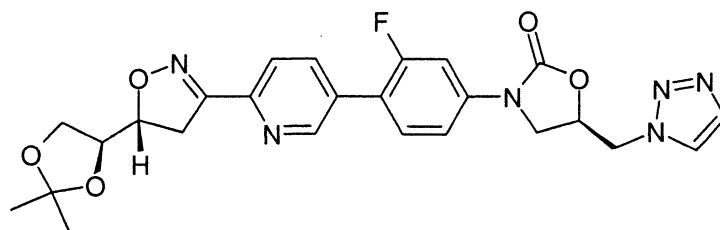
使 5-溴基-2-{(5S)-5-[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧伍園-4-基]-4,5-二氫異噁唑-3-基}吡啶 (0.453 克，1.38 毫莫耳) 與 (5R)-3-[3-氟基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基]-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮 (0.489 克，1.26 毫莫耳) 溶於無水 N,N-二甲基甲醯胺 (10 毫升) 中。添加碳酸鉀 (0.87 克，6.29 毫莫耳)，接著是 4-三苯基鈣 (0)(0.145 克，0.13 毫莫耳)，然後是水 (1 毫升)。將反應物加熱至 85°C，歷經 50 分鐘。接著，使反應物冷卻至室溫，以醋酸乙酯 (35 毫升) 稀釋，於室溫下攪拌十五分鐘，並濾出所形成之沉澱物。將濾液以醋酸乙酯 (350 毫升) 稀釋，並以水 (100 毫升)，然後以鹽水 (75 毫升) 洗滌，接著在真

空中濃縮。使所形成之粗產物吸附於矽膠(5克)上，並藉管柱層析純化使用50-克 Isolute 矽膠管柱(以二氯甲烷預先潤濕)，以二氯甲烷中之0-1% 甲醇溶離。回收標題產物(0.34克，53.1% 產率)，為淡黃色固體；發現產物含有3-4 莫耳% 經氧化之(5R)-3-[4-(6-{5-[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧伍園-4-基]異噁唑-3-基}吡啶-3-基)-3-氟苯基]-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮副產物，為不純物。

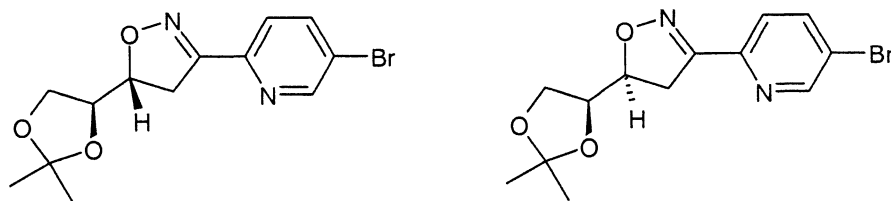
MS (APCI): 509.2 (MH<sup>+</sup>) 對 C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>

MS (ESP): 509.12 (MH<sup>+</sup>) 對 C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>

(5R)-3-[4-(6-{(5R)-5-[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧伍園-4-基]-4,5-二氫異噁唑-3-基}吡啶-3-基)-3-氟苯基]-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮



藉由類似關於(5S)異構物所述之方法，製自5-溴基-2-{(5R)-5-[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧伍園-4-基]-4,5-二氫異噁唑-3-基}吡啶  
5-溴基-2-{(5R)-5-[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧伍園-4-基]-4,5-二氫異噁唑-3-基}吡啶與5-溴基-2-{(5S)-5-[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧伍園-4-基]-4,5-二氫異噁唑-3-基}吡啶



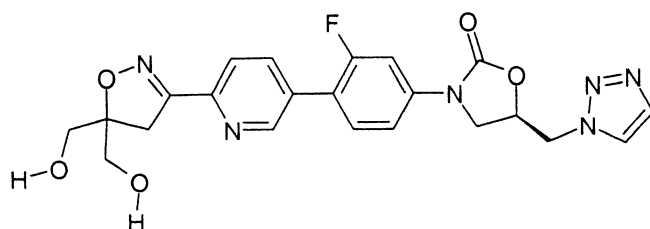
將氯化5-溴-N-羥基吡啶-2-羧醯亞胺(5克，21.3毫莫耳)與

(4R)-2,2-二甲基-4-乙烯基-1,3-二氧伍園 (5.5 克, 42.55 毫莫耳) 添加至 THF (30 毫升) 中, 然後冷卻至 0°C。接著, 於 30 分鐘內, 以添液漏斗逐滴添加 THF (30 毫升) 中之三乙胺 (3.3 毫升)。將反應物於 0°C 下攪拌一小時。然後添加 EtOAc (40 毫升), 並過濾沉澱物。於真空中濃縮濾液, 而產生粗製固體 (6.6 克)。使粗製固體藉管柱層析純化, 使用 0-10% EtOAc / 己烷, 而產生 S,R 異構物 (2.5 克) 與 S,S 異構物 (0.6 克), 為白色固體。使用得自下列來源之資訊施行立體化學指定: Gravestock, M.B., Paton, R.M., Todd, C.J., Tetrahedron: Asymmetry, 1995, 6, 11, 第 2723-2730 頁; 與 Christine J. Todd 之博士論文, Edinburgh 大學, 1995, "腈氧化物-異噁唑啉化學於 2-Ulosonic 酸類似物合成上之應用"。

**(5R):**  $^1\text{H-NMR}$  (500Mz)( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.37 (s, 3H); 1.45 (s, 3H); 3.53 (d, 2H); 3.93 (m, 1H); 4.17 (m, 2H); 4.76 (m, 1H); 7.83 (m, 2H); 8.67 (s, 1H).  
旋光: (589 毫微米, 20°C)  $[\alpha] = -118.4$  (c=2.5 毫克 / 毫升, 在甲醇中)

**(5S):**  $^1\text{H-NMR}$  (500Mz)( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.35 (s, 3H); 1.44 (s, 3H); 3.32 (dd, 1H); 3.50 (dd, 1H); 3.86 (dd, 1H); 4.09 (dd, 1H); 4.31 (m, 1H); 4.83 (m, 1H); 7.83 (dd, 1H); 7.90 (d, 1H); 8.64 (d, 1H).  
旋光: (589 毫微米, 20°C)  $[\alpha] = +145.6$  (c=2.5 毫克 / 毫升, 在甲醇中)

**實例 55:** (5R)-3-(4-{6-[5,5-雙(羥甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]吡啶-3-基}-3-氟苯基)-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮



使 (5R)-3-(4-{6-[5,5-雙 ({[第三-丁基 (二甲基)矽烷基]氧基}甲基)-4,5-二氫異喹啉-3-基]吡啶-3-基}-3-氟苯基)-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-喹啉啶-2-酮 (0.21 克, 0.30 毫莫耳) 在氮大氣下溶於無水四氫呋喃 (10 毫升) 中。逐滴添加氟化四丁基銨 (0.31 毫升, 0.31 毫莫耳), 並將反應物於室溫下攪拌九十分鐘。添加醋酸乙酯 (40 毫升) 與水 (10 毫升), 接著是鹽水 (20 毫升), 並分離兩液相。將醋酸乙酯層以鹽水洗滌, 以無水硫酸鎂脫水乾燥, 及在真空中濃縮。發現粗產物含有四丁基銨鹽, 使其溶於甲醇與二氯甲烷之混合物中, 吸附於矽膠 (1 克) 上, 並藉管柱層析純化, 使用 20-克 Isolute 矽膠管柱, 在 Flash Master II 系統上, 使用二氯甲烷中之 0% 至 5% 甲醇梯度液, 以 15 毫升 / 分鐘之溶劑流率。使所回收產物 (0.102 克) 自四氫呋喃再結晶, 獲得標題產物 (>98% 純) (0.033 克, 23.6% 產率)。

MS (APCI): 469.2 ( $MH^+$ ) 對  $C_{22}H_{21}FN_6O_5$

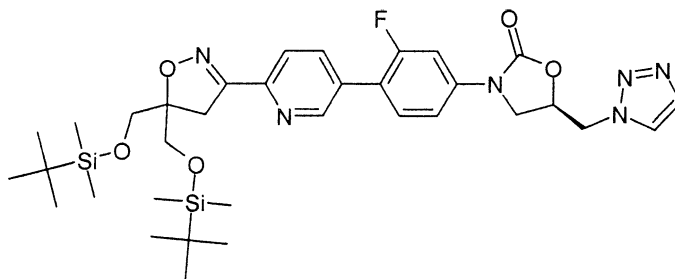
MS (ESP): 469.16 ( $MH^+$ ) 對  $C_{22}H_{21}FN_6O_5$

$^1H$ -NMR (300Mz) (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.31 (2H, 隱藏在水吸收峰下); 3.51 (寬廣 s, 4H); 3.96 (dd, 1H); 4.29 (t, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.02 (寬廣 s, 2H); 5.19 (m, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.96 (d, 1H); 8.04 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.81 (s, 1H).

$^{19}F$ -NMR (300Mz) (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : -115.96 (s, 1F)

關於實例 55 之中間物係按下述製成;

(5R)-3-(4-{6-[5,5-雙 ({[第三-丁基 (二甲基)矽烷基]氧基}甲基)-4,5-二氫異喹啉-3-基]吡啶-3-基}-3-氟苯基)-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-喹啉啶-2-酮



使 2-[5,5-雙 ({第三-丁基 (二甲基) 矽烷基} 氧基) 甲基]-4,5-二氫異呋唑-3-基]-5-溴基吡啶 (0.28 克, 0.54 毫莫耳) 與 (5R)-3-[3-氟基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基) 苯基]-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-呋唑啉-2-酮 (0.32 克, 0.81 毫莫耳), 溶於無水 N,N-二甲基甲醯胺 (10 毫升) 中。添加碳酸鉀 (1 N 溶液) (1.6 毫升, 1.63 毫莫耳), 接著是水 (1 毫升), 然後是肆 (三苯膦) 鈀 (0) (0.094 克, 0.08 毫莫耳)。將反應物加熱至 85°C, 歷經 90 分鐘。接著, 使反應物冷卻至室溫, 以醋酸乙酯 (120 毫升) 稀釋, 並以水 (2 x 50 毫升)、鹽水 (1 x 40 毫升) 洗滌, 以無水硫酸鎂脫水乾燥, 及在真空中濃縮, 留下 N,N-二甲基甲醯胺溶液 (~3 毫升)。然後, 將粗產物溶液以二氯甲烷 (5 毫升) 稀釋, 並藉管柱層析純化, 使用 20-克 Isolute 矽膠管柱 (以二氯甲烷預先潤濕), 以二氯甲烷中之 0-2% 甲醇溶離。回收標題產物 (0.205 克, 60.5 % 產率), 為白色固體。

MS (APCI): 697.2 (MH<sup>+</sup>) 對 C<sub>34</sub>H<sub>49</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub>

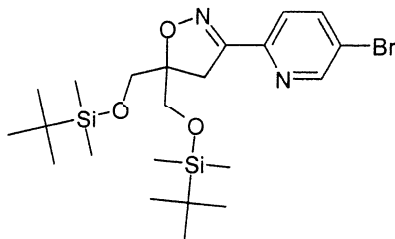
MS (ESP): 697.08 (MH<sup>+</sup>) 對 C<sub>34</sub>H<sub>49</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub>

<sup>1</sup>H-NMR (300Mz)(DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 0.03 (s, 6H); 0.05 (s, 6H); 0.83 (s, 18H); 3.28 (s, 2H); 3.73 (m, 4H); 3.96 (dd, 1H); 4.29 (t, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.18 (m, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.58 (m, 2H); 7.69 (t, 1H); 7.77 (d, 1H); 8.04 (dt, 1H); 8.18 (d, 1H); 8.81 (寬廣 s, 1H).



$^{19}\text{F}$ -NMR (300Mz)(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : -115.97 (s, 1F)

2-[5,5-雙({[第三-丁基(二甲基)矽烷基]氧基}甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]-5-溴基吡啶

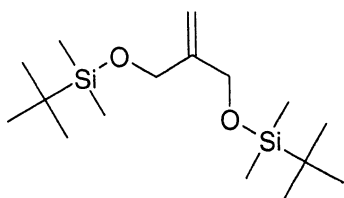


將 2,2,3,3,9,9,10,10-八甲基-6-亞甲基-4,8-二氧-3,9-二矽十一烷 (0.685 克, 1.94 毫莫耳) 與氯化 5-溴-N-羥基吡啶-2-羧醯亞胺 (0.30 克, 1.3 毫莫耳), 於氮大氣下合併。添加無水四氫呋喃 (8 毫升), 接著於室溫下, 經由注射器, 緩慢添加二異丙基乙胺 (0.45 毫升, 2.6 毫莫耳)。將反應物於室溫下攪拌過夜, 然後以醋酸乙酯 (200 毫升) 稀釋, 以水 (1 x 100 毫升)、鹽水 (1 x 75 毫升) 洗滌, 並以無水硫酸鎂脫水乾燥。於真空中移除溶劑, 產生粗產物混合物。使產物溶於二氯甲烷 (10 毫升) 中, 施加至預先潤濕之 50-克 Isolute 矽膠管柱, 並以 20 : 80 醋酸乙酯 : 己烷溶離。產物係以兩份溶離份溶離出, 其中第一個包含過量 2,2,3,3,9,9,10,10-八甲基-6-亞甲基-4,8-二氧-3,9-二矽十一烷, 且發現第二個溶離份係為純的 (0.28 克, 42.6% 產率)。

MS (APCI) : 515.2, 517.1 ( $\text{MH}^+$ ) 對  $\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{Si}_2$

$^1\text{H}$ -NMR (300Mz)( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.04 (s, 6H) ; 0.06 (s, 6H) ; 0.85 (s, 18H) ; 3.32 (s, 2H) ; 3.73 (q, 4H) ; 7.81 (m, 1H) ; 7.87 (m, 1H) ; 8.64 (m, 1H).

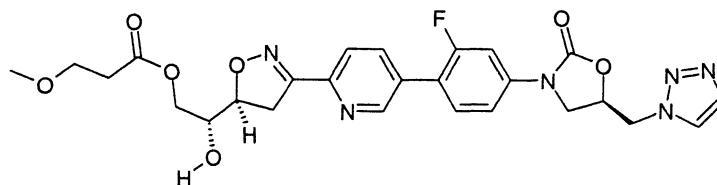
2,2,3,3,9,9,10,10-八甲基-6-亞甲基-4,8-二氧-3,9-二矽十一烷



使 2-亞甲基-1,3-丙二醇 (1.0 克, 11.3 毫莫耳) 在氮大氣下溶於無水 N,N-二甲基甲醯胺 (15 毫升) 中。添加咪唑 (1.93 克, 28.4 毫莫耳), 將反應物於室溫下攪拌十分鐘, 接著添加氯化第三-丁基二甲基矽烷 (3.76 克, 25.0 毫莫耳)。將反應混合物於室溫下攪拌過夜, 然後以醋酸乙酯 (350 毫升) 稀釋, 以水 (2 x 100 毫升), 接著以鹽水溶液 (1 x 100 毫升) 洗滌, 然後以無水硫酸鎂脫水乾燥。將產物繼續進行至下一反應, 無需進一步純化。

$^1\text{H-NMR}$  (300Mz)( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.05 (s, 12H); 0.89 (s, 18H); 4.14 (t4H); 5.06 (m, 2H).

實例 56: 3-甲氧基丙酸 (2R)-2-[(5S)-3-(5-{2-氟基-4-[(5R)-2-酮基-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-3-基]苯基}吡啶-2-基)-4,5-二氫異噁唑-5-基]-2-羥乙酯



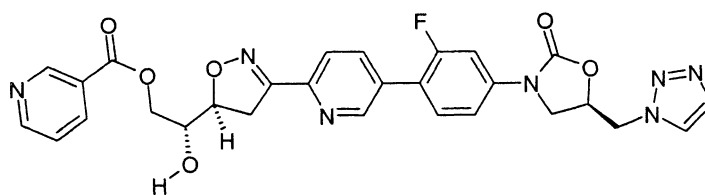
使 (5R)-3-[4-(6-{(5S)-5-[(1R)-1,2-二羥基乙基]-4,5-二氫異噁唑-3-基}吡啶-3-基)-3-氟苯基]-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮 (實例 51, 0.2 克, 0.43 毫莫耳) 溶於 DMF (3 毫升) 中, 並添加吡啶 (0.6 毫升, 7.4 毫莫耳)。使溶液冷卻至  $0^{\circ}\text{C}$ , 並添加已溶於二氯甲烷 (0.5 毫升) 中之 3-甲氧基丙酸酐 (0.12 克, 0.63 毫莫耳)。攪拌此溶液, 並慢慢回復至室溫, 歷經 18 小時, 然後使混合物再冷卻至  $0^{\circ}\text{C}$ 。添加第二份 3-甲氧基丙酸酐 (0.25 克, 1.32 毫莫耳), 並攪拌溶液, 且慢慢回復至室溫, 歷經 3 小

時。接著，將混合物以醋酸乙酯稀釋，以水洗滌，並以硫酸鎂脫水乾燥。於過濾與蒸發後，使所得之殘留物經由層析純化(矽膠，醋酸乙酯中之10至30%乙腈)，使單醯基化之產物與較低極性雙-醯基化物質分離，其亦以少量製成。蒸發含有產物之溶離份，並以乙醚研製所形成之固體，產生標題化合物，為白色固體(0.078克)，熔點：130°C。

MS (ESP) : 555 (MH<sup>+</sup>) 對 C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>7</sub>

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.64 (t, 2H); 3.36 (s, 3H); 3.56 (dd, 1H); 3.65-3.70 (m, 3H); 3.99-4.07 (m, 2H); 4.19-4.27 (m, 2H); 4.39 (dd, 1H); 4.78-4.82 (m, 3H); 5.11 (m, 1H); 7.23 (dd, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.47 (dd, 1H); 7.76 (s, 1H); 7.79 (s, 1H); 7.90 (bd, 1H); 8.06 (bd, 1H); 8.76 (s, 1H).

實例 57：菸鹼酸 (2R)-2-[(5S)-3-(5-{2-氟基-4-[(5R)-2-酮基-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-3-基]苯基}吡啶-2-基)-4,5-二氫異噁唑-5-基]-2-羧乙酯



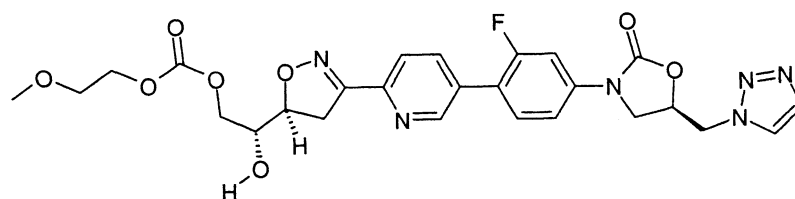
使 (5R)-3-[4-(6-[(5S)-5-[(1R)-1,2-二羥基乙基]-4,5-二氫異噁唑-3-基]吡啶-3-基)-3-氟苯基]-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮 (實例 51, 0.2 克, 0.43 毫莫耳) 與菸鹼酸 (0.063 克, 0.51 毫莫耳), 溶於 DMF (2 毫升) 與吡啶 (0.2 毫升, 2.5 毫莫耳) 之混合物中。使溶液冷卻至 0°C, 並添加二異丙基碳化二亞胺 (0.27 毫升, 1.73 毫莫耳)。將溶液於 0°C 下攪拌 8 小時, 然後以醋酸乙酯稀釋, 並以水洗滌。以 THF : 醋酸乙酯 (1 : 1) 萃取水層,

並以硫酸鎂使匯集之有機層脫水乾燥。於過濾與蒸發後，使所得之殘留物經由層析純化(矽膠，二氯甲烷中之1至5%甲醇)，使單醯基化之產物與較低極性雙-醯基化物質分離，其亦以少量製成。蒸發含有產物之溶離份，並以乙醚研製所形成之固體，產生標題化合物，為灰白色固體(0.095克)，熔點：210°C。

MS (ESP) : 574 (MH<sup>+</sup>) 對 C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>6</sub>

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 3.53-3.55 (m, 2H); 3.94-3.99 (m, 2H); 4.28-4.32 (m, 2H); 4.42 (dd, 1H); 4.85-4.90 (m, 3H); 5.18 (m, 1H); 5.68 (d, 1H); 7.43 (dd, 1H); 7.56-7.60 (m, 2H); 7.69 (t, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.99 (d, 1H); 8.05 (bd, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.33 (bd, 1H); 8.82 (m, 2H); 9.14 (bs, 1H).

實例 58：碳酸 (2R)-2-[(5S)-3-(5-{2-氟基-4-[(5R)-2-酮基-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-3-基]苯基}吡啶-2-基)-4,5-二氫異噁唑-5-基]-2-羥乙基 2-甲氧基乙酯



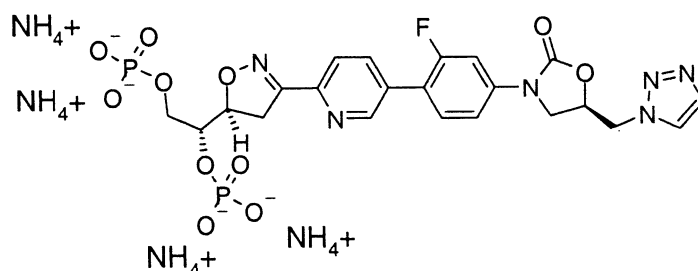
使 (5R)-3-[4-(6-[(5S)-5-[(1R)-1,2-二羥基乙基]-4,5-二氫異噁唑-3-基]吡啶-3-基)-3-氟苯基]-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮 (實例 51, 0.2 克, 0.43 毫莫耳) 溶於 DMF (3 毫升) 中，並添加吡啶 (0.5 毫升, 6.2 毫莫耳)。使溶液冷卻至 0°C，並添加氯甲酸 2-甲氧基乙酯 (0.07 毫升, 0.6 毫莫耳)。將溶液於 0°C 下攪拌 1 小時，然後添加第二份氯甲酸 2-甲氧基乙酯 (0.07 毫升, 0.6 毫莫耳)。使反應於 0°C 下再進行 45 分鐘，接著藉由添加 1 毫

升甲醇使反應淬滅。於攪拌5分鐘後，將混合物倒入水中，並以醋酸乙酯萃取。將有機層以鹽水洗滌，並以硫酸鎂脫水乾燥。於過濾與蒸發後，使所得之殘留物經由層析純化(矽膠，二氯甲烷中之1至10%甲醇)，使單鹽基化之產物與較低極性雙-鹽基化物質分離，其亦以少量製成。蒸發含有產物之溶離份，並以乙醚研製所形成之固體，產生標題化合物，為灰白色固體(0.052克)，熔點：125°C。

MS (ESP): 571 ( $MH^+$ ) 對  $C_{26}H_{27}FN_6O_8$

$^1H$ -NMR (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 3.25 (s, 3H); 3.46-3.53 (m, 4H); 3.82 (m, 1H); 3.96 (dd, 1H); 4.07 (dd, 1H); 4.17-4.21 (m, 3H); 4.30 (t, 1H); 4.70-4.75 (m, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.18 (m, 1H); 5.61 (d, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.99 (d, 1H); 8.06 (bd, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.83 (s, 1H).

實例 59：磷酸單-(1R)-[(5R)-2-(3-[(5S)-12-氟基-4-(2-酮基-5-[1,2,3]三唑-1-基甲基-噁唑啉-3-基)-苯基]-吡啶-2-基)-4,5-二氫-異噁唑-5-基)-2-膦酸基氧基-乙基]酯肆銨鹽



使磷酸二-第三-丁酯-(1R)-2-(二-第三-丁氧基-磷鹽基氧基)-(5R)-2-(3-[(5S)-[2-氟基-4-(2-酮基-5-[1,2,3]三唑-1-基甲基-噁唑啉-3-基)-苯基]-吡啶-2-基]-4,5-二氫-異噁唑-5-基)-乙酯(0.732克)溶於甲醇(12毫升)中。於其中添加二氧陸園中之4N HCl溶液(7毫

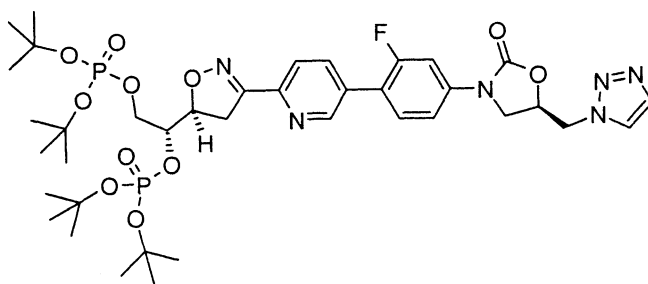
升)，並將所形成之帶黃色溶液在室溫下攪拌3小時。於真空中移除溶劑，而得黃色泡沫物，然後使其溶於甲苯與二氯甲烷中，並蒸發。將所形成之黃色泡沫物在甲醇與乙醚中研製，並過濾，而得黃色固體，中間物二膦酸(0.333克)。接著，使中間物溶於水(8毫升)與濃氫氧化銨溶液(4毫升)中，並凍乾，而得黃色固體(0.361克)。然後，將固體在甲醇中研製，並過濾，而得淡黃色粉末(0.269克)。

Mp: 175-180°C (分解)

MS (APCI): 629.12 (MH<sup>+</sup>) 對 C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>11</sub>P<sub>2</sub>

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O) δ: 3.59 (m, 1H); 3.69 (m, 1H); 4.06 (m, 3H); 4.31 (m, 2H); 4.90 (m, 1H); 4.93 (m, 1H); 5.11 (m, 1H); 5.22 (m, 1H); 7.15 (d, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.53 (s, 1H); 7.74 (s, 1H); 7.90 (s, 1H); 8.06 (m, 2H); 8.68 (s, 1H).

磷酸二-第三-丁酯-(1R)-2-(二-第三-丁氧基-磷鹽基氧基)-(5R)-2-(3-{(5S)-[2-氟基-4-(2-酮基-5-[1,2,3]三唑-1-基甲基-噁唑啉-3-基)-苯基]-吡啶-2-基}-4,5-二氫-異噁唑-5-基)-乙酯



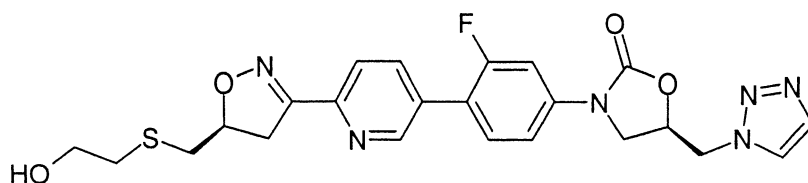
使(5R)-3-[4-(6-{(5S)-5-[(1R)-1,2-二羥基乙基]-4,5-二氫異噁唑-3-基}吡啶-3-基)-3-氟苯基]-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮(實例51, 0.282克, 0.60毫莫耳)溶於3.5毫升N,N-二甲基甲醯胺中。於冷卻至0°C(外部冰水浴)後,經由注射器,添加二

乙基醯胺基亞磷酸二-第三-丁酯(1.1 毫升, 3.7 毫莫耳), 接著是 11 毫升 1H-四唑在乙腈中之 3 重量% 溶液(3.7 毫莫耳)。於 0 °C 下攪拌 8 分鐘後, 移除冰水浴, 並將反應物攪拌 2 小時。然後, 在添加間-氯過苯甲酸(0.906 克, 3.7 毫莫耳)前, 使反應混合物冷卻至 -78 °C (外部乾冰-丙酮浴)。在以硫代硫酸鈉溶液使反應淬滅之前, 將反應物於 -78 °C 下攪拌 40 分鐘。移除乾冰-丙酮浴, 並使反應混合物溫熱至室溫。將反應混合物以醋酸乙酯及水稀釋, 並分離液層。以醋酸乙酯將水相萃取兩次, 並將合併之有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌兩次, 及以鹽水洗滌一次。使有機層以硫酸鎂脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮, 而得淡黃色油(0.912 克)。使粗產物於矽膠上藉急驟式層析純化, 使用二氯甲烷中之 5% 甲醇至二氯甲烷中之 7.5% 甲醇梯度液, 而得標題產物(0.732 克)。

MS (APCI): 853.3 (MH<sup>+</sup>) 對 C<sub>38</sub>H<sub>55</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>11</sub>P<sub>2</sub>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.23 (s, 9H); 1.25 (s, 9H); 1.29 (s, 18H); 3.44 (d, 1H); 3.48 (s, 1H); 3.62 (m, 1H); 3.82 (m, 1H); 3.98 (m, 1H); 4.16 (m, 1H); 4.29 (m, 1H); 4.72 (d, 2H); 4.82 (m, 1H); 5.04 (m, 1H); 7.28 (dd, 1H); 7.45 (dd, 1H); 7.56 (t, 1H); 7.63 (d, 1H); 7.86 (d, 1H); 7.94 (m, 1H); 8.05 (d, 1H); 8.69 (s, 1H).

實例 60: (5R)-3-{3-氟基-4-[6-((5S)-5-[(2-羥乙基)硫基]甲基}-4,5-二氫異噁唑-3-基)吡啶-3-基]苯基}-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮



使 (5R)-3-(3-氟基-4-{6-[(5S)-5-(羥甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]吡啶-3-基}苯基)-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮 (0.3 克, 0.68 毫莫耳) 溶於 DMF (5 毫升) 中, 並溫熱, 然後使其冷卻至室溫。添加三苯膦 (0.27 克, 1.03 毫莫耳) 與四氯化碳 (0.6 毫升, 6.21 毫莫耳), 並將混合物於室溫下攪拌 45 分鐘。將溶液以醋酸乙酯稀釋, 以水洗滌兩次, 接著以飽和氯化鈉洗滌, 以硫酸鈉脫水乾燥, 及蒸發。藉管柱層析純化 (矽膠, 二氯甲烷中之 1 至 10% 甲醇), 產生 (5R)-3-(4-{6-[(5S)-5-(氯基甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]吡啶-3-基}-3-氟苯基)-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮 (0.31 克)。此物質係受氧化三苯膦污染, 並使用於下一步驟無需進一步純化。

將 (5R)-3-(4-{6-[(5S)-5-(氯基甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]吡啶-3-基}-3-氟苯基)-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮 (300 毫克, <0.66 毫莫耳)、2-巰基乙醇 (0.1 毫升, 1.43 毫莫耳)、碳酸鉀 (280 毫克, 2.03 毫莫耳)、碘化四丁基銨 (1-2 毫克, 催化量) 及 DMF (2 毫升) 合併, 並溫熱至 50°C, 歷經 16 小時。添加另一份 2-巰基乙醇 (0.1 毫升, 1.43 毫莫耳), 並使混合物於 50°C 下再溫熱 24 小時。將混合物以乙腈稀釋, 過濾, 及蒸發。藉管柱層析純化 (矽膠, 醋酸乙酯中之 2 至 10% 乙腈), 獲得固體, 使其音振, 並以 3 毫升 1:1 醋酸乙酯: 醚研製。如此獲得之 (5R)-3-{3-氟基-4-[6-((5S)-5-[(2-羥乙基)硫基]甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]吡啶-3-基}苯基}-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮 為灰白色固體 (154 毫克): 熔點: 162°C。

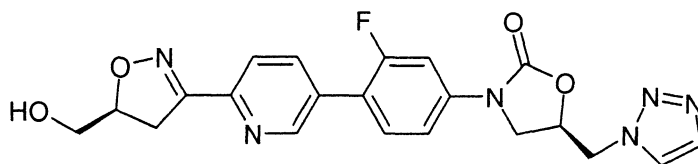
MS (電噴霧): 499 (M+1) 對  $C_{23}H_{23}FN_6O_4S$



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.66 (t, 2H); 2.79-2.89 (m, 2H); 3.31 (m, 3H); 3.55 (bt, 2H); 3.58 (dd, 1H); 3.96 (dd, 1H); 4.30 (t, 1H); 4.79 (bt, 1H); 4.86 (d, 2H); 4.96 (m, 1H); 5.19 (m, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.99 (d, 1H); 8.06 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.82 (s, 1H).

關於此實例之中間物係按下述製成：

(5R)-3-(3-氟基-4-{6-[(5S)-5-(羥甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]吡啶-3-基}苯基)-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮



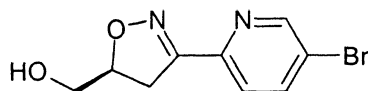
將 [(5S)-3-(5-溴基吡啶-2-基)-4,5-二氫異噁唑-5-基] 甲醇 (0.277 克, 1.08 毫莫耳)、(5R)-3-[3-氟基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圖-2-基)苯基]-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮 (參閱實例 13, 0.35 克, 0.9 毫莫耳)、碳酸鉀 (0.622 克, 4.5 毫莫耳) 及 肆(三苯基膦基)鈰 (0)(0.1 克, 0.09 毫莫耳) 合併, 並懸浮於 DMF (7 毫升) 與水 (1 毫升) 中。將混合物於 75°C 下加熱 2 小時, 然後倒入冷水 (30 毫升) 中。收集所形成之固體, 以水沖洗, 並以二氯甲烷 (2 x 10 毫升) 洗滌, 接著使固體溶於溫熱之三氟乙醇 (2 毫升) 中, 及進一步藉管柱層析純化, 以二氯甲烷中之 8 % 甲醇溶離, 而得標題化合物, 為白色固體 (0.193 克)。

MS (ESP): 439.22 (M+1) 對  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{FN}_6\text{O}_4$

NMR (300MHz) (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 3.36-3.58 (m, 4H); 3.95 (dd, 1H); 4.29 (t, 1H); 4.78 (m, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.02 (t, 1H); 5.18 (m, 1H); 7.41 (dd, 1H)

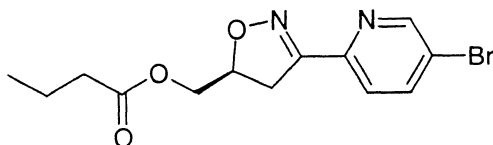
; 7.58 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.98 (d, 1H); 8.05 (dd, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.78 (s, 1H).

[(5S)-3-(5-溴基吡啶-2-基)-4,5-二氫異噁唑-5-基]甲醇



使丁酸 [(5S)-3-(5-溴基吡啶-2-基)-4,5-二氫異噁唑-5-基]甲酯 (16.88 克, 0.051 莫耳) 溶於甲醇 (110 毫升) 中。添加 50% 氫氧化鈉水溶液 (3.6 毫升, 0.068 莫耳)。將此溶液於室溫下攪拌 15 分鐘, 添加 1M HCl (75 毫升), 接著在真空中濃縮至總體積 ~100 毫升。添加水 (~50 毫升), 並收集白色沉澱物, 及以水沖洗。將濾液以醋酸乙酯萃取兩次, 匯集有機層, 以硫酸鈉脫水乾燥, 及蒸發。收集固體殘留物, 並以 10:1 己烷: 醋酸乙酯沖洗, 然後與最初之沉澱物合併, 接著在真空中乾燥, 而得標題化合物, 為白色結晶性固體, 12.3 克 (93%)。對掌性 HPLC 分析顯示 <0.5% (-) 異構物存在。 $[\alpha]_D = +139$  (c = 0.01 克 / 毫升, 在甲醇中)。

丁酸 (5S)-3-(5-溴基吡啶-2-基)-4,5-二氫異噁唑-5-基]甲酯

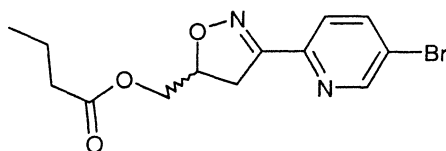


(+) 異構物被指定為 (5S), 以與 Chem. Lett. 1993 第 1847 頁之比較為基礎。

使外消旋丁酸 [3-(5-溴基吡啶-2-基)-4,5-二氫異噁唑-5-基]甲酯 (80 克, 0.244 莫耳) 溶於丙酮 (4 升) 中, 並添加 0.1 M 磷酸鉀緩

衝劑 (pH~7)(4 升)，及激烈攪拌，而得透明黃色溶液。添加 PS-脂肪酶 (1.45 克，Sigma 目錄編號 L-9156)，並將混合物於環境溫度下溫和攪拌 42 小時，將溶液分成 3 份等體積之 ~2.6 升，且各以二氯甲烷 (2 x 1 升) 萃取，使匯集之有機相以硫酸鈉脫水乾燥，並蒸發。使未反應之丁酸 [(5S)-3-(5-溴基吡啶-2-基)-4,5-二氫異噁唑-5-基]甲酯經由急驟式管柱層析單離 (9:1 己烷:醋酸乙酯)，為透明黃色油，36.4 克 (45.5%)。

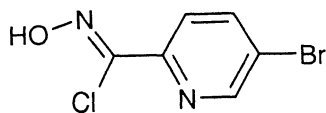
丁酸 [3-(5-溴基吡啶-2-基)-4,5-二氫異噁唑-5-基]甲酯



將氯化 5-溴-N-羥基吡啶-2-羧醯亞胺 (46 克，195.7 毫莫耳) 添加至 EtOAc (200 毫升) 中，接著添加丁酸烯丙酯 (145 毫升，1020.4 毫莫耳)，並使溶液冷卻至 0°C。然後，於 1 小時內，逐滴添加 EtOAc (100 毫升) 中之三乙胺 (30 毫升，215.8 毫莫耳)。接著將反應物於 0°C 下攪拌 1 小時，然後添加 EtOAc (1 升)。藉由真空過濾移除沉澱物，並使濾液於真空中濃縮，而得產物 (65 克)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 0.81 (t, 3H); 1.43 (m, 2H); 2.24 (t, 2H); 3.21 (dd, 1H); 3.54 (dd, 1H); 4.13 (dd, 1H); 4.23 (dd, 1H); 5.01 (m, 1H); 7.85 (dd, 1H); 8.12 (dd, 1H); 8.81 (d, 1H).

氯化 5-溴-N-羥基吡啶-2-羧醯亞胺



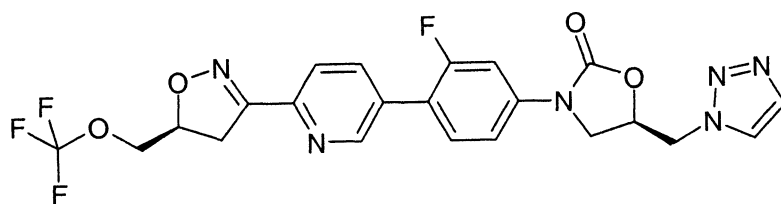
使 5-溴基吡啶-2-羧甲脒肟 (49.5 克，246.3 毫莫耳) 溶於 DMF (150

毫升)中，接著添加N-氯基琥珀鹽亞胺(39.5克，295.5毫莫耳)。然後，使HCl氣體在溶液中起泡20秒，以引發反應物，接著攪拌1小時。將反應物倒入蒸餾水(1升)中，並藉真空過濾收集沉澱物。將濾餅以蒸餾水(2 x 500毫升)洗滌，然後在真空烘箱中，於60°C (-30英吋Hg)下乾燥過夜，而產生產物，為白色粉末(55克)。

$^1\text{H-NMR}$  (300Mz)( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.73 (d, 1H); 8.09 (d, 1H); 8.73 (s, 1H); 12.74 (s, 1H).

注意：催淚瓦斯

**實例 61：** (5R)-3-[3-氟基-4-[(5S)-5-[(三氟甲氧基)甲基]-4,5-二氫異噁唑-3-基)-3-吡啶基]苯基]-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑啉-2-酮



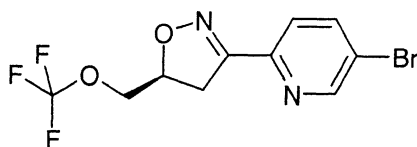
使5-溴基-2-[(5S)-5-[(三氟甲氧基)甲基]-4,5-二氫異噁唑-3-基]吡啶(520毫克，1.6毫莫耳)、(5R)-3-[3-氟基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基]-[(1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]噁唑啉-2-酮(620毫克，1.6毫莫耳)與碳酸鈉(678毫克，6.4毫莫耳)溶解/懸浮於N,N-二甲基甲醯胺/水(10毫升，10:1)中。使其脫氣，以氮沖洗，並添加肆(三苯基膦)鈀(0)(180毫克，0.16毫莫耳)。請其在70°C下加熱5小時，冷卻至室溫，並蒸發溶劑。於矽膠上以二氯甲烷/DMF(30:1至20:1)層析，獲得478毫克產物(59%)，為無色固體，熔點185°C。

MS (ESP): 507.44 ( $\text{MH}^+$ ) 對  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_4$

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 3.26-3.37 (m, 1H); 3.63 (dd, 1H); 3.96 (dd, 1H); 4.21-4.36 (m, 3H); 4.86 (d, 2H); 5.07 (m, 1H); 5.19 (m, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.69 (dd, 1H); 7.76 (brs, 1H); 8.02 (dd, 1H); 8.07 (m, 1H); 8.18 (brs, 1H); 8.83 (s, 1H).

關於實例 61 之中間物係按下述製成：

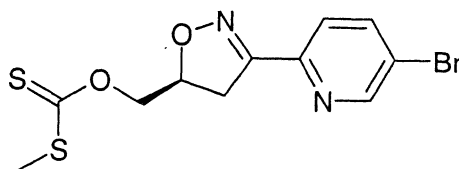
5-溴基-2-[(5S)-5-(三氟甲氧基)甲基]-4,5-二氫異噁唑-3-基}吡啶



使 1,3-二溴基-5,5-二甲基乙內醯脲 (1.65 克, 5.77 毫莫耳) 懸浮於無水二氯甲烷 (6 毫升) 中, 並冷卻至  $-78^\circ\text{C}$ 。添加 HF/py (65-70 %, 4 毫升), 接著逐滴添加二硫代碳酸 O-[(5S)-3(5-溴基吡啶-2-基)-4,5-二氫異噁唑-5-基]甲基}S-甲酯 (748 毫克, 粗製, ~1.94 毫莫耳, 如下文獲得) 在二氯甲烷 (6 毫升) 中之溶液。使其溫熱至  $0^\circ\text{C}$ , 並攪拌 45 分鐘。將反應混合物以二氯甲烷稀釋, 以緩衝劑洗滌, 其包括: 0.5 M  $\text{NaHCO}_3$  與 0.25 M  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (以 KOH 將緩衝劑 pH 值調整至 pH 10), 並以硫酸鈉脫水乾燥。於矽膠上以己烷 / 醋酸乙酯 6:1 層析, 獲得產物, 為無色固體 520 毫克 (82%)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 3.25 (dd, 1H); 3.58 (dd, 1H); 4.21 (dd, 1H); 4.30 (dd, 1H); 5.05 (m, 1H); 7.86 (d, 1H); 8.13 (dd, 1H); 8.78 (d, 1H).

二硫代碳酸 O-[(5S)-3-(5-溴基吡啶-2-基)-4,5-二氫異噁唑-5-基]甲基}S-甲酯

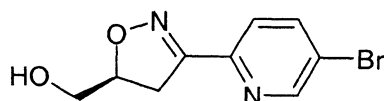


使 5-溴基-2-[(5S)-5-羥甲基-4,5-二氫異噁唑-3-基]吡啶 (500 毫克, 1.94 毫莫耳) 與  $n\text{Bu}_4\text{NHSO}_4$  (66 毫克, 10 毫莫耳%) 溶於包含二硫化碳 (4 毫升) 與 50% 氫氧化鈉水溶液 (4 毫升) 之 2 相系統中。添加碘化甲烷 (134 微升, 2.14 毫莫耳), 並將其於室溫下激烈攪拌 30 分鐘。將其以二氯甲烷及水稀釋, 將有機相以水洗滌, 並以硫酸鈉脫水乾燥。粗製二硫代碳酸甲酯係與相轉移觸媒 (748 毫克, 定量) 一起獲得, 並使用於下一步驟無需進一步純化。

MS (ESP): 347.25/349.25 ( $\text{MH}^+$ ) 對  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S}_2$

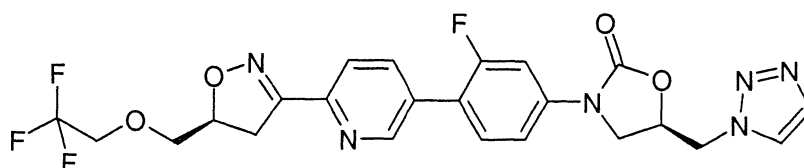
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2.46 (s, 3H); 3.35 (dd, 1H); 3.61 (dd, 1H); 4.67 (dd, 1H); 4.78 (dd, 1H); 5.19 (m, 1H); 7.86 (d, 1H); 8.13 (dd, 1H); 8.78 (d, 1H).

5-溴基-2-[(5S)-5-羥甲基-4,5-二氫異噁唑-3-基]吡啶



參閱下文實例 63 中, 中間物 11 自中間物 8、9 及 10 之製備

實例 62: (5R)-3-[3-氟基-4-[(5S)-5-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基]-4,5-二氫異噁唑-3-基]-3-吡啶基]苯基]-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑啉-2-酮



使 5-溴基-2-[(5S)-5-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基]-4,5-二氫異噁唑-3-基]吡啶 (230 毫克, 0.68 毫莫耳)、(5R)-3-[3-氟基-4-(4,4,5,5-四甲

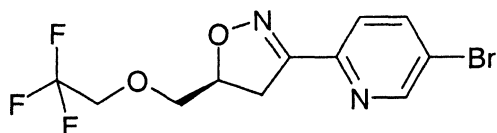
基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基]-[(1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]噁唑啉-2-酮(263毫克, 0.68毫莫耳)、碳酸鈉(287毫克, 2.7毫莫耳)及肆(三苯基膦)鈰(0)(78毫克, 0.068毫莫耳), 按關於實例1所述反應。於矽膠上以二氯甲烷 / DMF (30: 1) 層析, 獲得180毫克產物(51%), 為無色固體, 熔點199°C。

MS (ESP): 521.47 (MH<sup>+</sup>) 對 C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.26-3.37 (m, 1H); 3.55 (dd, 1H); 3.70-3.84 (m, 2H); 3.96 (dd, 1H); 4.15 (dd, 2H); 4.29 (dd, 1H); 4.86 (d, 2H); 4.95 (m, 1H); 5.19 (m, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.69 (dd, 1H); 7.76 (brs, 1H); 8.01 (dd, 1H); 8.05 (m, 1H); 8.18 (brs, 1H); 8.82 (brs, 1H).

關於實例62之中間物係按下述製成:

5-溴基-2-[(5S)-5-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基]-4,5-二氫異噁唑-3-基]吡啶

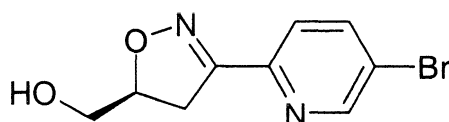


使5-溴基-2-[(5S)-5-羥甲基-4,5-二氫異噁唑-3-基]吡啶(500毫克, 1.94毫莫耳)與1,1-(偶氮二羰基)雙六氫吡啶(981毫克, 3.89毫莫耳)溶於苯(10毫升)中, 添加參正-丁基膦(960微升, 3.89毫莫耳), 並將其於室溫下攪拌10分鐘。添加2,2,2-三氟乙醇(1.42毫升, 19.4毫莫耳)。將其攪拌10分鐘, 然後以苯(10毫升)稀釋, 並攪拌過夜。在真空下蒸發溶劑, 並使殘留物溶於甲苯(~40毫升)中。將其過濾, 並將濾液施加至矽膠管柱, 以己烷 / 丙酮5: 1溶離。使粗產物於矽膠上以己烷 / 醋酸乙酯5: 1再層析, 在高真空下乾燥後, 獲得產物, 為無色

固體 230 毫克，35%。

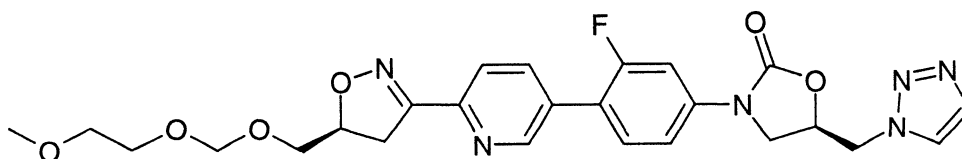
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 3.20 (dd, 1H); 3.49 (dd, 1H); 3.70-3.81 (m, 2H); 4.12 (dd, 2H); 4.94 (m, 1H); 7.85 (d, 1H); 8.12 (dd, 1H); 8.78 (d, 1H).

5-溴基-2-[(5S)-5-羥甲基-4,5-二氫異噁唑-3-基]吡啶



參閱下文 63 實例中，中間物 11 自中間物 8、9 及 10 之製備

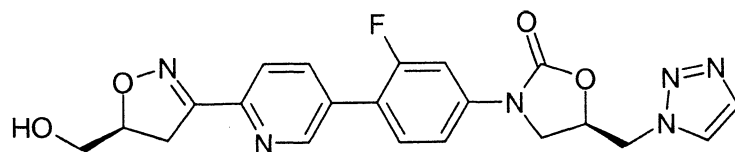
實例 63：(5R)-3-[3-氟基-4-[(5S)-5-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]甲基]-4,5-二氫異噁唑-3-基]-3-吡啶基]苯基]-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑啉-2-酮



使 (5R)-3-[3-氟基-4-[(5S)-5-羥甲基-4,5-二氫異噁唑-3-基]-3-吡啶基]苯基]-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑啉-2-酮 (250 毫克，0.57 毫莫耳) 溶解 / 懸浮於無水 DMF (5 毫升) 中。添加二異丙基乙胺 (238 微升，1.37 毫莫耳)，接著是 2-甲氧基乙氧基氯化甲烷 ("MEMCI"，78 微升，0.68 毫莫耳)，並將其於室溫下攪拌過夜。添加更多之二異丙基乙胺 (250 微升，1.44 毫莫耳) 與 MEMCI (100 微升，0.88 毫莫耳)，並將其再攪拌 6 小時。然後，再一次添加 MEMCI (90 微升，0.79 毫莫耳)，並將其攪拌過夜。於真空下蒸發溶劑。於矽膠上以丙酮 / 己烷 3:1 層析，並自二氯甲烷 / 己烷沉澱，獲得產物，為灰白色固體，261 毫克，87%。



(5R)-3-[3-氟基-4-(((5S)-5-羥甲基-4,5-二氫異噁唑-3-基)-3-吡啶基)苯基]-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑啉-2-酮

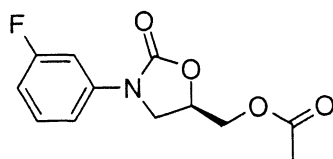


將 [(5S)-3-(5-溴基吡啶-2-基)-4,5-二氫異噁唑-5-基] 甲醇 (中間物 11, 0.277 克, 1.08 毫莫耳)、(5R)-3-[3-氟基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基]-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮 (中間物 7, 0.35 克, 0.9 毫莫耳)、碳酸鉀 (0.622 克, 4.5 毫莫耳) 及 肆(三苯基膦基)鈦(0) (0.1 克, 0.09 毫莫耳) 合併, 並懸浮於 DMF (7 毫升) 與水 (1 毫升) 中。將混合物於 75°C 下加熱 2 小時, 然後倒入冷水 (30 毫升) 中。收集所形成之固體, 以水沖洗, 並以二氯甲烷 (2 x 10 毫升) 洗滌, 接著使固體溶於溫熱之三氟乙醇 (2 毫升) 中, 及進一步藉管柱層析純化, 以二氯甲烷中之 8% 甲醇溶離, 而得標題化合物, 為白色固體 (0.193 克)。

MS (ESP): 439.22 (M+1) 對  $C_{21}H_{19}FN_6O_4$

NMR (300Mz) (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.36-3.58 (m, 4H); 3.95 (dd, 1H); 4.29 (t, 1H); 4.78 (m, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.02 (t, 1H); 5.18 (m, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.98 (d, 1H); 8.05 (dd, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.78 (s, 1H).

中間物 1: 醋酸 (5R)-3-(3-氟苯基)-2-酮基-噁唑啉-5-基甲酯



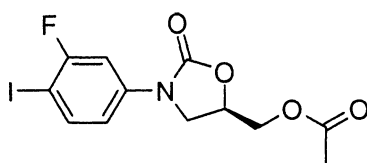
使 (5R)-3-(3-氟苯基)-5-羥甲基噁唑啉-2-酮 (40 克, 0.189 莫耳, 參閱 Upjohn WO 94-13649), 在氮氣下, 藉由攪拌, 懸浮於無水

二氯甲烷(400 毫升)中。添加三乙胺(21 克，0.208 莫耳)與 4-二甲胺基吡啶(0.6 克，4.9 毫莫耳)，接著於 30 分鐘內，逐滴添加醋酸酐(20.3 克，0.199 莫耳)，並在環境溫度下持續攪拌 18 小時。添加飽和碳酸氫鈉水溶液(250 毫升)，將有機相分離，以 2% 磷酸二氫鈉洗滌，脫水乾燥(硫酸鎂)，過濾，及蒸發，而得所要之產物(49.6 克)，為油狀物。

MS (ESP) : 254 (MH<sup>+</sup>) 對 C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

NMR (300 MHz)(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.02 (s, 3H); 3.84 (dd, 1H); 4.16 (t, 1H); 4.25 (dd, 1H); 4.32 (dd, 1H); 4.95 (m, 1H); 6.95 (td, 1H); 7.32 (d, 1H); 7.43 (t, 1H); 7.51 (d, 1H).

中間物 2 : 醋酸 (5R)-3-(3-氟基-4-碘苯基)-2-酮基-噁唑啉-5-基甲酯



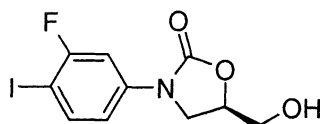
使醋酸 (5R)-3-(3-氟基)-2-酮基-噁唑啉-5-基甲酯 (中間物 1，15.2 克，60 毫莫耳)，在氮氣下，溶於氯仿(100 毫升)與乙腈(100 毫升)之混合物中，並添加三氟醋酸銀(16.96 克，77 毫莫耳)。於 30 分鐘內，將碘(18.07 克，71 毫莫耳)分次添加至經激烈攪拌溶液中，並在環境溫度下持續攪拌 18 小時。當反應尚未完成時，添加另外一份三氟醋酸銀(2.64 克，12 毫莫耳)，並持續攪拌 18 小時。於過濾後，將混合物添加至硫代硫酸鈉溶液(3%，200 毫升)與二氯甲烷(200 毫升)中，並將有機相分離，以硫代硫酸鈉(200 毫升)、飽和碳酸氫鈉水溶液(200 毫升)、鹽水(200 毫升)洗滌，脫水乾燥(硫酸鎂)，過濾，及蒸

發。使粗產物懸浮於異己烷(100毫升)中，並添加足量乙醚，以溶解褐色不純物，同時攪拌1小時。過濾獲得所要之產物(24.3克)，為乳黃色固體。

MS (ESP) : 380 ( $\text{MH}^+$ ) 對  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{FINO}_4$

NMR (300 MHz) (DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  : 2.03 (s, 3H) ; 3.82 (dd, 1H) ; 4.15 (t, 1H) ; 4.24 (dd, 1H) ; 4.30 (dd, 1H) ; 4.94 (m, 1H) ; 7.19 (dd, 1H) ; 7.55 (dd, 1H) ; 7.84 (t, 1H).

中間物 3 : (5R)-3-(3-氟基-4-碘苯基)-5-羥甲基噁唑啉-2-酮

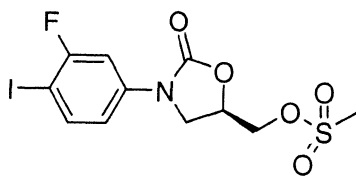


於環境溫度下，將醋酸(5R)-3-(3-氟基-4-碘苯基)-2-酮基-噁唑啉-5-基甲酯(中間物2，30克，79毫莫耳)，以碳酸鉀(16.4克，0.119毫莫耳)在甲醇(800毫升)與二氯甲烷(240毫升)之混合物中，處理25分鐘。然後，立即藉由添加醋酸(10毫升)與水(500毫升)中和。將沉澱物過濾，以水洗滌，並溶於二氯甲烷(1.2升)中，將溶液以飽和碳酸氫鈉洗滌，及脫水乾燥(硫酸鎂)。過濾與蒸發，獲得所要之產物(23克)。

MS (ESP) : 338 ( $\text{MH}^+$ ) 對  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{FINO}_3$

NMR (300 MHz) (DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  : 3.53 (m, 1H) ; 3.67 (m, 1H) ; 3.82 (dd, 1H) ; 4.07 (t, 1H) ; 4.70 (m, 1H) ; 5.20 (t, 1H) ; 7.21 (dd, 1H) ; 7.57 (dd, 1H) ; 7.81 (t, 1H).

中間物 4 : 甲烷磺酸 [(5R)-3-(3-氟基-4-碘苯基)-2-酮基-1,3-噁唑啉-5-基]甲酯

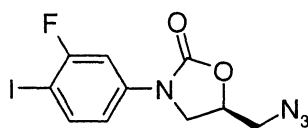


將 (5R)-3-(3-氟基-4-碘苯基)-5-(羥甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮 (中間物 3, 25.0 克, 74.2 毫莫耳), 於 0°C 下, 在二氯甲烷 (250 毫升) 中攪拌。添加三乙胺 (10.5 克, 104 毫莫耳), 接著是氯化甲烷磺醯 (11.2 克, 89.0 毫莫耳), 並將反應物攪拌過夜, 慢慢溫熱至室溫。將黃色溶液以碳酸氫鈉稀釋, 並使用二氯甲烷 (3x250 毫升) 萃取化合物。使有機層脫水乾燥 (硫酸鎂), 過濾, 及濃縮, 而得所要之產物, 為淡黃色固體 (30.3 克)。

MS (ESP): 416 (MH<sup>+</sup>) 對 C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>FINO<sub>5</sub>S

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>): 3.24 (s, 3H); 3.82 (dd, 1H); 4.17 (t, 1H); 4.43-4.52 (m, 2H); 4.99-5.03 (m, 1H); 7.21 (dd, 1H); 7.55 (dd, 1H); 7.83 (t, 1H).

中間物 5: (5R)-5-(疊氮基甲基)-3-(3-氟基-4-碘苯基)-1,3-噁唑啉-2-酮

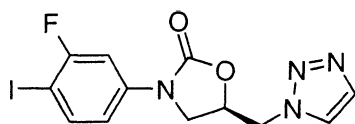


使甲烷磺酸 [(5R)-3-(3-氟基-4-碘苯基)-2-酮基-1,3-噁唑啉-5-基] 甲酯 (中間物 4, 6.14 克, 14.7 毫莫耳) 溶於 N,N-二甲基甲醯胺 (50 毫升) 中。添加疊氮化鈉 (1.92 克, 29.6 毫莫耳), 並將反應物於 75°C 下攪拌過夜。將黃色混合物倒入半飽和碳酸氫鈉中, 並使用醋酸乙酯萃取。將有機層以水洗滌三次, 脫水乾燥 (硫酸鎂), 過濾, 及濃縮, 而得標題化合物, 為黃色固體 (4.72 克)。

MS (ESP) : 363 (MH<sup>+</sup>) 對 C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>FIN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>) : 3.72-3.82 (m, 3H) ; 4.14 (t, 1H) ; 4.89-4.94 (m, 1H) ; 7.22 (dd, 1H) ; 7.57 (dd, 1H) ; 7.83 (t, 1H).

中間物 6 : (5R)-3-(3-氟基-4-碘苯基)-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮

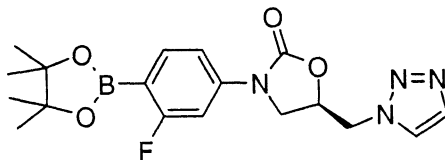


將 (5R)-5-(疊氮基甲基)-3-(3-氟基-4-碘苯基)-1,3-噁唑啉-2-酮 (中間物 5, 30.3 克, 72.9 毫莫耳) 在 1,4-二氧陸園中攪拌。添加雙環并[2.2.1]庚-2,5-二烯 (40.3 克, 437 毫莫耳), 並將反應物於 100 °C 下加熱過夜。過濾所形成之褐色混合物, 並獲得所要之產物, 為淡褐色固體 (14.8 克)。

MS (ESP) : 389 (MH<sup>+</sup>) 對 C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>FIN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>) : 3.90 (dd, 1H) ; 4.23 (t, 1H) ; 4.84 (d, 2H) ; 5.11-5.18 (m, 1H), 7.14 (dd, 1H) ; 7.49 (dd, 1H) ; 7.76 (s, 1H) ; 7.82 (t, 1H) ; 8.17 (s, 1H).

中間物 7 : (5R)-3-[3-氟基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基]-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮



使 (5R)-3-(3-氟基-4-碘苯基)-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮 (中間物 6, 2 克, 5.15 毫莫耳)、雙(品吶可基)二硼 2.62 克 (10.3 毫莫耳)、醋酸鉀 2.5 克 (25.5 毫莫耳) 及 1,1'-[雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]二氯鈹(II)二氯甲烷錯合物 0.38 克 (0.52 毫莫耳)

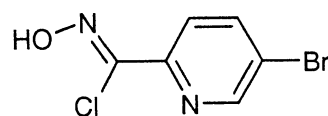
耳)，懸浮於 DMSO 15 毫升中。將混合物於 80°C 下加熱 40 分鐘，獲得透明黑色溶液。然後添加醋酸乙酯 (150 毫升)，並使混合物經過矽藻土過濾，以飽和 NaCl (2 x 100 毫升) 洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發。使暗殘留物藉層析純化 (矽膠，己烷中之 40 至 100% 醋酸乙酯，接著是醋酸乙酯中之 1-5% 乙腈)，而得產物，為結晶性黃褐色固體，1.97 克 (98%) (注意 - 高度帶色之不純物溶離在產物譜帶之前頭，且延長獲得產物所需要之溶離)。

NMR (300Mz)(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 1.28 (s, 12H), 3.91 (dd, 1H); 4.23 (t, 1H); 4.83 (d, 2H); 5.14 (m, 1H); 7.27 (dd, 1H); 7.37 (dd, 1H); 7.62 (t, 1H); 7.75 (s, 1H); 8.16 (s, 1H).

或者：

使 (5R)-3-(3-氟基-4-碘苯基)-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮 (中間物 6, 5 克, 12.9 毫莫耳)、二甲基丁二醇硼烷 2.9 毫升 (20 毫莫耳)、三乙胺 5.4 毫升 (39 毫莫耳) 及反式-二氯雙 (三苯膦) 鉀 (II) 0.92 克 (1.3 毫莫耳) 溶於二氧陸園 70 毫升中。將混合物於 100°C 下加熱 90 分鐘，獲得黑色溶液，使其濃縮，溶於醋酸乙酯中，以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發。使殘留物藉層析純化 (矽膠，具有 1% 三乙胺之二氯甲烷中之 0 至 5% 甲醇)，而得產物，為淡褐色固體，3.1 克。

中間物 8: 氯化 5-溴-N-羥基吡啶-2-羧鹽亞胺



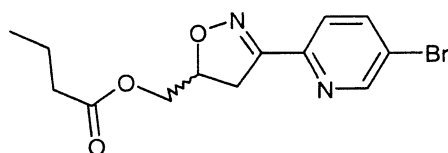
使 5-溴基吡啶-2-羧甲脒 (49.5 克, 246.3 毫莫耳) 溶於 DMF (150

毫升)中，接著添加N-氯基琥珀鹽亞胺(39.5克，295.5毫莫耳)。然後，使HCl氣體在溶液中起泡20秒以引發反應，接著將其攪拌1小時。將反應物倒入蒸餾水(1升)中，並藉真空過濾收集沉澱物。將濾餅以蒸餾水(2 x 500毫升)洗滌，然後在真空烘箱中，於60°C (-30英吋Hg)下乾燥過夜，而產生產物，為白色粉末(55克)。

$^1\text{H-NMR}$  (300Mz)( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.73 (d, 1H); 8.09 (d, 1H); 8.73 (s, 1H); 12.74 (s, 1H).

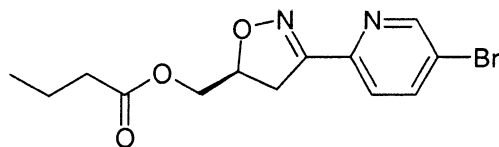
注意：催淚瓦斯

中間物9：丁酸[3-(5-溴基吡啶-2-基)-4,5-二氫異噁唑-5-基]甲酯



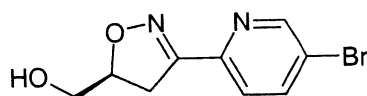
將氯化5-溴-N-羥基吡啶-2-羧鹽亞胺(中間物8，46克，195.7毫莫耳)添加至EtOAc(200毫升)中，接著添加丁酸烯丙酯(145毫升，1020.4毫莫耳)，並使溶液冷卻至0°C。然後，於1小時內，逐滴添加EtOAc(100毫升)中之三乙胺(30毫升，215.8毫莫耳)。接著將反應物於0°C下攪拌1小時，然後添加EtOAc(1升)。藉由真空過濾移除沉澱物，並於真空中濃縮濾液，而得產物(65克)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 0.81 (t, 3H); 1.43 (m, 2H); 2.24 (t, 2H); 3.21 (dd, 1H); 3.54 (dd, 1H); 4.13 (dd, 1H); 4.23 (dd, 1H); 5.01 (m, 1H); 7.85 (dd, 1H); 8.12 (dd, 1H); 8.81 (d, 1H).

中間物 10：丁酸 (5S)-3-(5-溴基吡啶-2-基)-4,5-二氫異噁唑-5-基]甲酯

(+) 異構物係被指定為 (5S)，以與 Chem. Lett. 1993 第 1847 頁之比較為基礎。

使外消旋丁酸 [3-(5-溴基吡啶-2-基)-4,5-二氫異噁唑-5-基] 甲酯 (中間物 9，80 克，0.244 莫耳) 溶於丙酮 (4 升) 中，並添加 0.1 M 磷酸鉀緩衝劑 (pH~7) (4 升)，及激烈攪拌，獲得透明黃色溶液。添加 PS- 脂肪酶 (1.45 克，Sigma 目錄編號 L-9156)，並將混合物於環境溫度下溫和攪拌 42 小時。將溶液分成 3 份等體積之 ~2.6 升，且各以二氯甲烷 (2 x 1 升) 萃取，使匯集之有機相以硫酸鈉脫水乾燥，並蒸發。使未反應之丁酸 [(5S)-3-(5-溴基吡啶-2-基)-4,5-二氫異噁唑-5-基] 甲酯經由急驟式管柱層析單離 (9 : 1 己烷：醋酸乙酯)，為透明黃色油 36.4 克 (45.5%)。

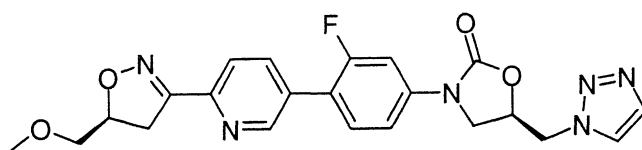
中間物 11：[(5S)-3-(5-溴基吡啶-2-基)-4,5-二氫異噁唑-5-基] 甲醇

使丁酸 [(5S)-3-(5-溴基吡啶-2-基)-4,5-二氫異噁唑-5-基] 甲酯 (中間物 10，16.88 克，0.051 莫耳) 溶於甲醇 (110 毫升) 中。添加 50 % 氫氧化鈉水溶液 (3.6 毫升，0.068 莫耳)。將此溶液於室溫下攪拌 15 分鐘，添加 1M HCl (75 毫升)，接著在真空中濃縮至總體積 ~100 毫升。添加水 (~50 毫升)，並收集白色沉澱物，及以水沖洗。以醋酸乙酯將濾液萃取兩次，將有機層匯集，



以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發。收集固體殘留物，並以10：1己烷：醋酸乙酯沖洗，然後與最初之沉澱物合併，接著在真空中乾燥，而得標題化合物，為白色結晶性固體，12.3克(93%)。對掌性HPLC分析顯示<0.5%(-)異構物存在。 $[\alpha]_D = +139$ ( $c = 0.01$ 克/毫升，在甲醇中)。

**實例 64：(5R)-3-(3-氟基-4-{6-[(5S)-5-(甲氧基甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]吡啶-3-基}苯基)-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮**



使(5R)-3-(3-氟基-4-{6-[(5S)-5-(羥甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]吡啶-3-基}苯基)-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮(參閱實例 63，0.20 克，0.46 毫莫耳)溶於DMF(3 毫升)中，並溫熱，然後冷卻至0℃。添加碘化甲烷(0.3 毫升，4.8 毫莫耳)，接著是氫化鈉(在礦油中之60%分散液，40 毫克，1.0 毫莫耳)，並攪拌此懸浮液，且使其慢慢溫熱至室溫，歷經2小時，然後再攪拌5小時。將混合物小心地以水稀釋，並以醋酸乙酯萃取。將有機層以飽和氯化鈉洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，蒸發，並經由層析純化(矽膠，二氯甲烷中之0.5至5%甲醇)。蒸發含有產物之溶離份，並以乙醚：二氯甲烷：甲醇(~5：5：1)研製所形成之固體，產生標題化合物，為米黃色固體(100 毫克，48%產率)，熔點：161℃。

MS (電噴霧)：453 (MH<sup>+</sup>) 對 C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 3.25 (dd, 1H); 3.30 (s, 3H); 3.50 (m, 3H); 3.96 (dd, 1H); 4.29 (t, 1H); 4.86 (d, 2H); 4.91 (m, 1H); 5.18 (m, 1H)

; 7.42 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.76 (s, 1H); 7.99 (d, 1H);  
; 8.05 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.81 (s, 1H).

關於實例 64 之替代製備：

使 [(5S)-3-(5-溴基吡啶-2-基)-4,5-二氫異喹啉-5-基]甲醇 (關於實例 63 之中間物 11, 2.1 克, 8.17 毫莫耳) 溶於 THF (20 毫升) 中, 然後冷卻至 0°C。添加碘化甲烷 (1.5 毫升, 24 毫莫耳), 然後是氫化鈉 (在礦油中之 60% 分散液, 0.56 克, 14 毫莫耳), 並攪拌此懸浮液, 且使其慢慢溫熱至室溫, 歷經 18 小時。將混合物小心地以水及 1M HCl 稀釋, 並以二氯甲烷萃取。將有機層以飽和氯化鈉洗滌, 以硫酸鈉脫水乾燥, 蒸發, 及經由層析純化 (矽膠, 己烷中之 1 至 20% 醋酸乙酯)。蒸發含有產物之溶離份, 並於真空中乾燥, 產生 [(5S)-3-(5-溴基吡啶-2-基)-4,5-二氫異喹啉-5-基]甲醇, 為蠟狀白色固體 (1.83 克)。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.18 (dd, 1H); 3.28 (s, 3H); 3.42-3.52 (m, 3H); 4.89 (m, 1H); 7.84 (d, 1H); 8.11 (dd, 1H); 8.77 (d, 1H).

將 [(5S)-3-(5-溴基吡啶-2-基)-4,5-二氫異喹啉-5-基]甲醇 (1.8 克, 6.64 毫莫耳)、(5R)-3-[3-氟基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基]-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-喹啉啶-2-酮 (關於實例 63 之中間物 7, 2.71 克, 6.97 毫莫耳)、碳酸鉀 (2.9 克, 21 毫莫耳) 及 肆 (三苯膦) 鈀 (0) (0.5 克, 0.43 毫莫耳), 在 DMF (25 毫升) 與蒸餾水 (4 毫升) 中合併, 然後加熱至 80°C, 歷經 1 小時。將反應物倒入水中, 並收集已沉澱之物質, 及以水、醚及醚: 甲醇 (1: 1) 沖洗。使所形成之糊劑溶於最少量之 2,2,2-三氟乙醇中, 並經過矽膠墊 (50 克) 過濾, 以二氯甲烷中之 5% 甲

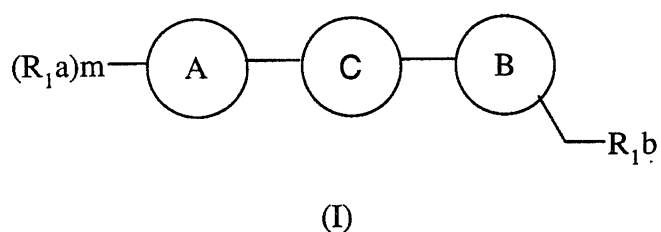
醇沖洗。蒸發溶液，並進一步藉管柱層析純化(0.5-5% 甲醇 / 二氯甲烷)，而產生粗製殘留物，使其溶於二氯甲烷(15 毫升)中，接著以醋酸乙酯(100 毫升)沉澱。使此懸浮液溫熱，並音振，然後收集所形成之固體，並以醋酸乙酯及乙醚沖洗，及在真空中，於 70°C 下乾燥，而產生 (5R)-3-(3-氟基-4-{6-[(5S)-5-(甲氧基甲基)-4,5-二氫異喹啉-3-基]吡啶-3-基}苯基)-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-喹啉啶-2-酮，為灰白色固體(2.3 克)，熔點：172°C。

MS (電噴霧)：453 (MH<sup>+</sup>) 對 C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>

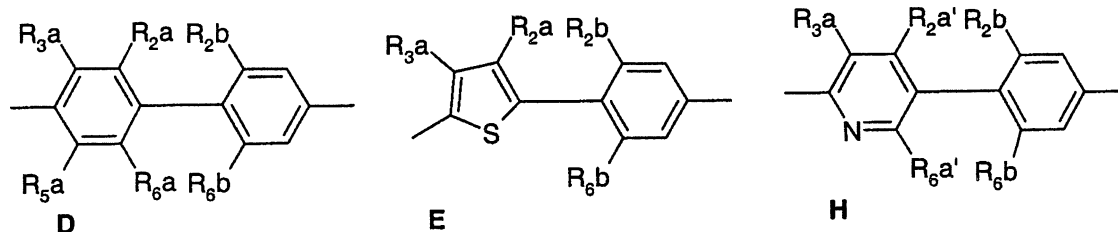
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ：3.25 (dd, 1H)；3.30 (s, 3H)；3.50 (m, 3H)；3.96 (dd, 1H)；4.29 (t, 1H)；4.86 (d, 2H)；4.91 (m, 1H)；5.18 (m, 1H)；7.42 (dd, 1H)；7.59 (dd, 1H)；7.69 (t, 1H)；7.76 (s, 1H)；7.99 (d, 1H)；8.05 (d, 1H)；8.18 (s, 1H)；8.81 (s, 1H).

## 伍、中文發明摘要：

一種式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯：



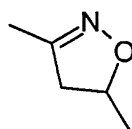
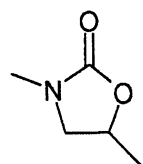
其中，在(I)中，C為例如



其中A與B係獨立選自

i)

ii)



與

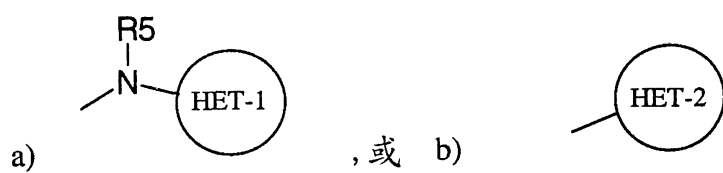
m 為 1 或 2；

$R_{2b}$  與  $R_{6b}$ 、 $R_{2a}$  與  $R_{6a}$ 、 $R_{3a}$  與  $R_{5a}$  係例如選自 H、F、OMe 及 Me；

$R_{2b'}$  與  $R_{6b'}$ 、 $R_{2a'}$  與  $R_{6a'}$ 、 $R_{3a'}$ 、 $R_{5a'}$  係例如選自 H、OMe 及 Me；

$R_{1a}$  為例如視情況經取代之(1-10C)烷基；

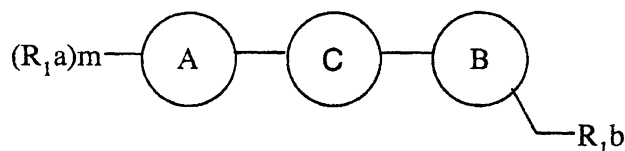
$R_{1b}$  係例如選自  $-NR_5C(=W)R_4$ ，



其中 HET-1 為例如異𪗇唑基，且 HET-2 為例如三唑基或四唑基。  
亦描述製造式 (I) 化合物之方法，含有彼等之組合物，及其作為抗細菌劑之用途。

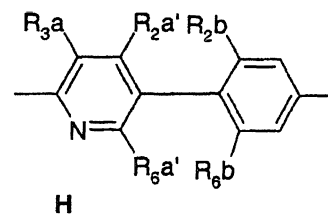
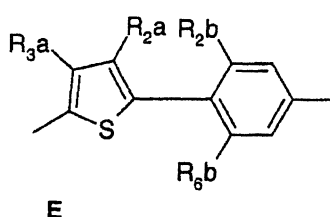
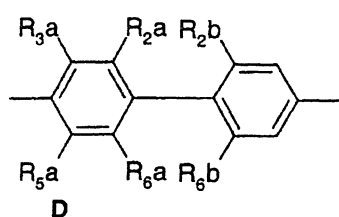
## 陸、英文發明摘要：

A compound of the formula (I), or a pharmaceutically-acceptable salt, or in-vivo hydrolysable ester thereof:



(I)

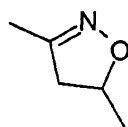
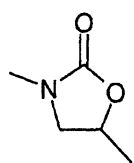
wherein in (I) C is for example



wherein A and B are independently selected from

i)

ii)



and

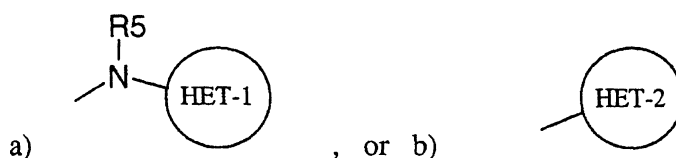
m is 1 or 2;

$R_{2b}$  and  $R_{6b}$ ,  $R_{2a}$  and  $R_{6a}$ ,  $R_{3a}$  and  $R_{5a}$ , are for example selected from H, F, OMe and Me;

$R_{2b'}$  and  $R_{6b'}$ ,  $R_{2a'}$  and  $R_{6a'}$ ,  $R_{3a'}$ ,  $R_{5a'}$  are for example selected from H, OMe and Me;

$R_{1a}$  is for example optionally substituted (1-10C)alkyl;

$R_{1b}$  is for example selected from  $-NR_5C(=W)R_4$ ,

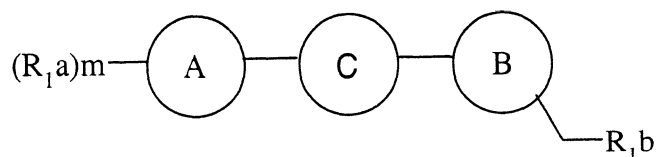


wherein HET-1 is for example isoxazolyl and HET-2 is for example triazolyl or tetrazolyl.

Methods for making compounds of the formula (I), compositions containing them and their use as antibacterial agents are also described.

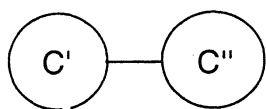
## 拾、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，

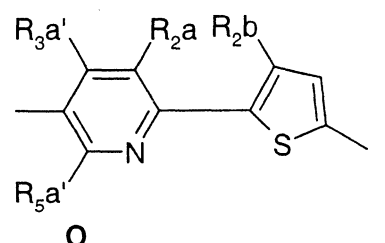
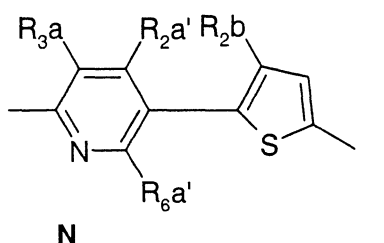
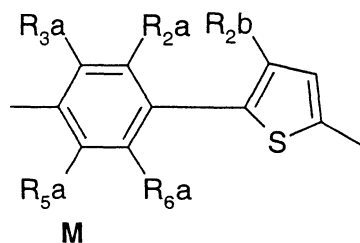
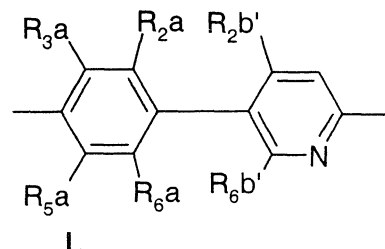
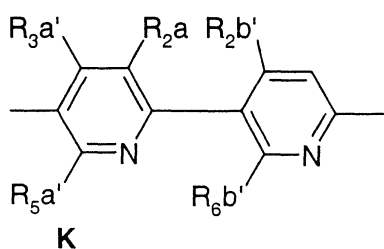
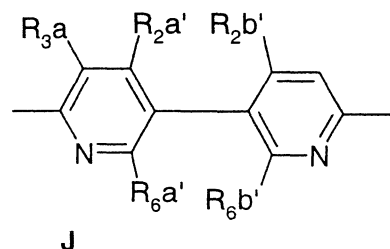
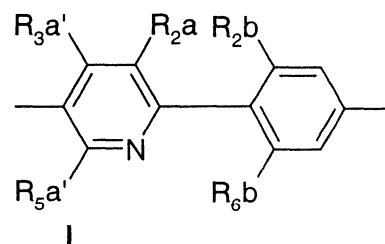
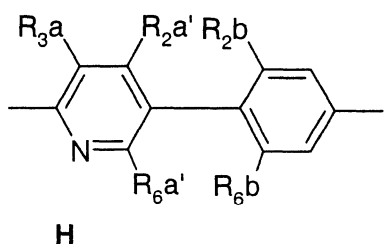
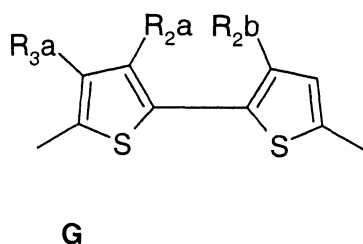
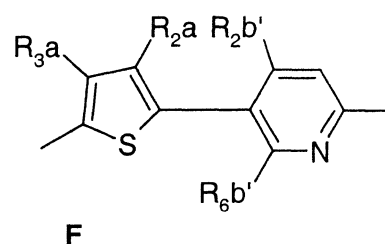
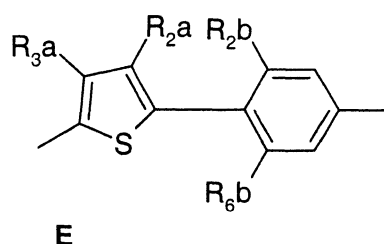
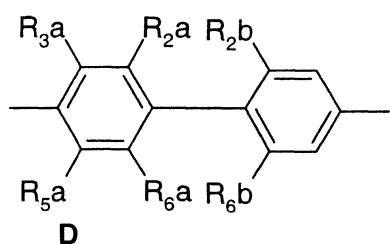


(I)

其中在(I)中，C為聯芳基C'-C''



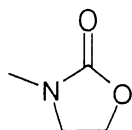
其中C'與C''係獨立為芳基或雜芳基環，以致基團C係以下文基團D至O中之任一個表示：



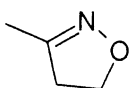
其中基團 D 至 O 係以所示之取向 [(A-C') 與 (C''-B)] 連接至環 A 與 B；

其中 A 與 B 係獨立選自

i)



ii)



與

其中 A 係如 (I) 中所示，經由 3- 位置連接至基團 C 之環 C'，且係如 (I) 中所示，在 4 與 5 位置處，獨立被一或多個取代基  $-(R_1 a)_m$  取代；而其中 B 係如 (I) 中所示，經由 3- 位置連接至基團 C 之環 C''，且係如 (I) 中所示，在 5 位置處，獨立被取代基  $-\text{CH}_2-\text{R}_1 b$  取代；

$\text{R}_2 b$  與  $\text{R}_6 b$  係獨立選自 H、F、Cl、OMe、SMe、Me、Et 及  $\text{CF}_3$ ；

$\text{R}_2 b'$  與  $\text{R}_6 b'$  係獨立選自 H、OMe、Me、Et 及  $\text{CF}_3$ ；

$\text{R}_2 a$  與  $\text{R}_6 a$  係獨立選自 H、Br；F、Cl、OMe、SMe；Me、Et 及  $\text{CF}_3$ ；

$\text{R}_2 a'$  與  $\text{R}_6 a'$  係獨立選自 H、OMe、SMe；Me、Et 及  $\text{CF}_3$ ；

$\text{R}_3 a$  與  $\text{R}_5 a$  係獨立選自 H、(1-4C)烷基、Br、F、Cl、OH、(1-4C)烷氧基、 $-\text{S}(\text{O})_n(1-4\text{C})$ 烷基 (其中  $n=0$ 、1 或 2)、胺基、(1-4C)烷羰基胺基-、硝基、氰基、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CO}(1-4\text{C})$ 烷基、 $-\text{CONH}_2$  及  $-\text{CONH}(1-4\text{C})$ 烷基；

$\text{R}_3 a'$ 、 $\text{R}_5 a'$  係獨立選自 H、(1-4C)烷基、OH、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷硫基、胺基、(1-4C)烷羰基胺基-、硝基、氰基、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CO}(1-4\text{C})$ 烷基、 $-\text{CONH}_2$  及  $-\text{CONH}(1-4\text{C})$ 烷基；



其中  $R_3a$ 、 $R_5a$ 、 $R_3a'$ 、 $R_5a'$  之一，和環 A 位置 4 之取代基  $R_1a$  及環 A 與 C' 一起採用，可形成 5-7 員環；

其中任何 (1-4C) 烷基可視情況被 F、OH、(1-4C) 烷氧基、  
-S(O)<sub>n</sub>(1-4C) 烷基 (其中 n=0、1 或 2) 或氰基取代；

其中當環 C' 為吡啶環時 (意即，當基團 C 為基團 H、I、J、K、N 或 O 時)，環氮可視情況被氧化成 N-氧化物；

$R_1a$  係獨立選自下文  $R_1a1$  至  $R_1a5$ ：

$R_1a1$ ：AR1, AR2, AR2a, AR2b, AR3, AR3a, AR3b, AR4, AR4a, CY1, CY2；

$R_1a2$ ：氰基、羧基、(1-4C) 烷氧羰基、-C(=W)NR<sub>v</sub>R<sub>w</sub> [其中 W 為 O 或 S，R<sub>v</sub> 與 R<sub>w</sub> 係獨立為 H 或 (1-4C) 烷基，且其中 R<sub>v</sub> 與 R<sub>w</sub> 和彼等所連接之醯胺或硫醯胺氮一起採用，可形成 5-7 員環，視情況具有另一個選自 N、O、S(O)<sub>n</sub> 之雜原子，替代經如此形成之環之 1 個碳原子；其中當該環為六氫吡啶環時，該環可視情況在其他氮上被基團取代，取代基選自 (1-4C) 烷基、(3-6C) 環烷基、(1-4C) 烷醯基、-COO(1-4C) 烷基、-S(O)<sub>n</sub>(1-4C) 烷基 (其中 n=1 或 2)、-COOAR1、-CS(1-4C) 烷基) 及 -C(=S)O(1-4C) 烷基；其中任何 (1-4C) 烷基、(1-4C) 烷醯基及 (3-6C) 環烷基取代基，本身可被氰基、羥基或鹵基取代，其條件是，此種取代基不會在鄰近六氫吡啶環之氮原子之碳上]、乙烯基、2-(1-4C) 烷基乙烯基、2-氰基乙烯基、2-氰基-2-((1-4C) 烷基) 乙烯基、2-硝基乙烯基、2-硝基-2-((1-4C) 烷基) 乙烯基、2-((1-4C) 烷胺基羰基) 乙烯基、2-((1-4C) 烷氧羰基) 乙烯基、2-(AR1) 乙烯基、2-(AR2) 乙烯基、2-(AR2a) 乙烯基

基；

R<sub>1</sub> a3 : (1-10C)烷基

{視情況被一或多個基團取代(包括孿二取代)，各獨立選自羥基、(1-10C)烷氧基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷氧基、磷鹽基[-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>及其單-與二-(1-4C)烷氧基衍生物]、亞磷鹽基[-O-P(OH)<sub>2</sub>及其單-與二-(1-4C)烷氧基衍生物]及胺基；及/或視情況被一個基團取代，取代基選自羧基、膦酸鹽[膦酸基、-P(O)(OH)<sub>2</sub>及其單-與二-(1-4C)烷氧基衍生物]、次膦酸酯[-P(OH)<sub>2</sub>及其單-與二-(1-4C)烷氧基衍生物]、氰基、鹵基、三氟甲基、(1-4C)烷氧羰基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧羰基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧羰基、(1-6C)烷鹽氧基(1-4C)烷氧基、羧基(1-4C)烷氧基、鹵基(1-4C)烷氧基、二鹵基(1-4C)烷氧基、三鹵基(1-4C)烷氧基、嗎福啉基-乙氧基、(N'-甲基)六氫吡啶基-乙氧基、2-,3-或4-吡啶基(1-6C)烷氧基、N-甲基(咪唑并-2或3-基)(1-4C)烷氧基、咪唑并-1-基(1-6C)烷氧基、(1-4C)烷胺基、二((1-4C)烷基)胺基、(1-6C)烷鹽胺基-、(1-4C)烷氧羰基胺基-、N-(1-4C)烷基-N-(1-6C)烷鹽胺基-、-C(=W)NR<sub>v</sub>R<sub>w</sub>[其中W為O或S，R<sub>v</sub>與R<sub>w</sub>係獨立為H或(1-4C)烷基，且其中R<sub>v</sub>與R<sub>w</sub>和彼等所連接之鹽胺或硫鹽胺氮一起採用，可形成5-7員環，視情況具有另一個選自N、O、S(O)<sub>n</sub>之雜原子，替代經如此形成之環之1個碳原子；其中當該環為六氫吡啶環時，該環可視情況在其他氮上被基團取代，取代基選自(1-4C)烷基、(3-6C)環烷

基、(1-4C)烷 醯 基、-COO(1-4C)烷 基、-S(O)<sub>n</sub>(1-4C)烷 基 ( 其 中  $n=1$  或 2)、-COOAR1、-CS(1-4C)烷 基 及 -C(=S)O(1-4C)烷 基 ]、(=NOR<sub>v</sub>)，其中 R<sub>v</sub> 係如前文定義，

(1-4C)烷 基 S(O)<sub>p</sub>NH-、(1-4C)烷 基 S(O)<sub>p</sub>-((1-4C)烷 基 )N-、氟 基 (1-4C)烷 基 S(O)<sub>p</sub>NH-、氟 基 (1-4C)烷 基 S(O)<sub>p</sub>((1-4C)烷 基 )N-、(1-4C)烷 基 S(O)<sub>q</sub>-、CY1、CY2、AR1、AR2、AR3、AR1-O-、AR2-O-、AR3-O-、AR1-S(O)<sub>q</sub>-、AR2-S(O)<sub>q</sub>-、AR3-S(O)<sub>q</sub>-、AR1-NH-、AR2-NH-、AR3-NH- ( $p$  為 1 或 2，且  $q$  為 0、1 或 2)，以及含 AR2 與 AR3 基 團 之 AR2a、AR2b、AR3a 及 AR3b 變 型 }；其中存在於 R<sub>1</sub>a3 上任何取代基之任何(1-4C)烷 基、(1-4C)烷 醯 基及(3-6C)環 烷 基，本身可被一或兩個基 團 取代，取代基選自 氟 基、羥 基、鹵 基、胺 基、(1-4C)烷 胺 基 及 二 (1-4C)烷 胺 基，其條件是，此種取代基若存在時，不在鄰近雜原子之碳上；

R<sub>1</sub>a4: R<sup>14</sup>C(O)O(1-6C)烷 基 [ 其 中 R<sup>14</sup> 為 AR1、AR2、AR2a、AR2b、(1-4C)烷 胺 基、苄 氧 基 -(1-4C)烷 基、萘 基 甲 基、(1-4C)烷 氧 基 -(1-4C)烷 氧 基 -(1-4C)烷 氧 基 -(1-4C)烷 氧 基 -(1-4C)烷 氧 基 -(1-4C)烷 氧 基、(1-4C)烷 氧 基 -(1-4C)烷 氧 基 -(1-4C)烷 氧 基 -(1-4C)烷 氧 基 -(1-4C)烷 氧 基 -(1-4C)烷 氧 基、(1-4C)烷 氧 基 -(1-4C)烷 氧 基 -(1-4C)烷 氧 基 -(1-4C)烷 氧 基 -(1-4C)烷 氧 基、(1-4C)烷 氧 基 -(1-4C)烷 氧 基 -(1-4C)烷 氧 基 -(1-4C)烷 氧 基、(1-4C)烷 氧 基 -(1-4C)烷 氧 基 或 (1-10C)烷 基 { 視 情 況 如 關 於 (R<sub>1</sub>a3) 之 定 義 經 取 代 ]、咪 唑 并 -1-基 (1-6C)烷 氧 基 (1-4C)烷 基、嗎 福 啉 基 -乙 氧 基 (1-4C)烷 基、(N'-甲 基 )六 氫 吡 咩 基 -乙 氧 基 (1-4C)烷 基、2-, 3- 或 4- 吡 啶 基 (1-6C)烷 氧 基 (1-4C)烷 基、2-, 3- 或 4- 吡

啖基 (1-6C) 烷胺基 (1-4C) 烷基、2-, 3- 或 4- 吡啖基 (1-6C) 烷基磺  
 醯基 (1-4C) 烷基、N-甲基 (咪唑并-2 或 3-基) (1-4C) 烷氧基 (1-4C)  
 烷基；

$R_{1a5}$ : F、Cl、羥基、巰基、(1-4C) 烷基  $S(O)_p$ - ( $p=0$ 、1 或 2)  
 、 $-NR_{12}R_{13}$ 、 $-OSO_2$  (1-4C) 烷基、 $-O$  (1-4C) 烷醯基或  $-OR_{1a3}$ ；

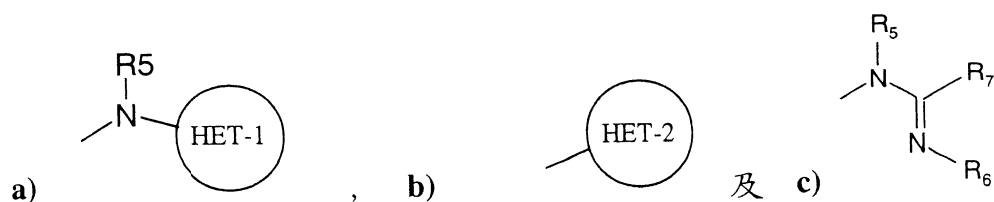
$m$  為 0、1 或 2；

其中均在環 A 之 4 或 5 位置處之兩個取代基  $R_{1a}$ ，一起採用  
 可形成 5 至 7 員螺環；

其中在環 A 之 4 與 5 位置處之兩個取代基  $R_{1a}$ ，一起採用可  
 形成 5 至 7 員稠合環；

其條件是，若  $(R_{1a})_m$  為環 A 之 5 位置處之單一取代基  $R_{1a}$ ，  
 則  $R_{1a}$  不為  $-CH_2X$ ，其中 X 係選自  $R_{1b}$ ；

$R_{1b}$  係獨立選自羥基、 $-OSi$  (三-(1-6C) 烷基) (其中 3 個 (1-6C) 烷  
 基係獨立選自所有可能之 (1-6C) 烷基)、 $-NR_5C(=W)R_4$ 、  
 $-OC(=O)R_4$ ，



其中 W 為 O 或 S；

其條件是，若基團 C 為基團 H 或基團 I，且若取代基  $R_{2b}$  與  
 $R_{6b}$  之一為 H，而另一個為 F，及若所有取代基  $R_{2a}$ ,  $R_{6a}$ ,  $R_{2a'}$ ,  
 $R_{6a'}$ ,  $R_{3a}$ ,  $R_{5a}$ ,  $R_{3a'}$ ,  $R_{5a'}$  於各存在處均為 H，則  $R_{1b}$  不為  
 $-NHC(=O)Me$ ；

$R_4$  係選自氫、胺基、(1-8C) 烷基、(2-6C) 烷基 (被 1、2 或 3 個

獨立選自甲基、氯基、溴基、氟基、甲氧基、甲硫基、疊氮基及氰基之取代基取代)、甲基(被1、2或3個獨立選自甲基、氯基、溴基、氟基、甲氧基、甲硫基、羥基、苄氧基、乙炔基、(1-4C)烷氧羰基、疊氮基及氰基之取代基取代)、 $-NHR_{12}$ 、 $-N(R_{12})(R_{13})$ 、 $-OR_{12}$ 或 $-SR_{12}$ 、(2-4C)烯基、 $-(1-8C)$ 烷基芳基、單-,二-,三-及全-鹵基(1-8C)烷基、 $-(CH_2)_p(3-6C)$ 環烷基及 $-(CH_2)_p(3-6C)$ 環烯基,其中p為0、1或2;

$R_5$ 係選自氫、(3-6C)環烷基、苯基氧基羰基、第三-丁氧羰基、苄基氧基羰基、苄氧羰基、(1-6C)烷基(視情況被氰基或(1-4C)烷氧羰基取代)、 $-CO_2R_8$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(=O)SR_8$ 、 $-C(=S)R_8$ 、 $P(O)(OR_9)(OR_{10})$ 及 $-SO_2R_{11}$ ,其中 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 及 $R_{11}$ 均如下文定義;

HET-1係選自HET-1A與HET-1B,其中:

HET-1A為C-連結之5-員雜芳基環,含有2至4個獨立選自N、O及S之雜原子;該環係視情況在C原子上被酮基或硫酮基取代;及/或該環係視情況在任何可採用之C原子上,被一或兩個選自如後文定義之RT取代基,及/或在可採用之氮原子上(其條件是該環不會因而被四級化)被(1-4C)烷基取代;

HET-1B為C-連結之6-員雜芳基環,含有2或3個氮雜原子,該環係視情況在C原子上被酮基或硫酮基取代;及/或該環係視情況在任何可採用之C原子上,被一、二或三個選自如後文定義之RT取代基,及/或在可採用之氮原子

上(其條件是該環不會因而被四級化)被(1-4C)烷基取代；

HET-2係選自HET-2A與HET-2B，其中

HET-2A為N-連結之5-員完全或部份不飽和雜環，含有無論是(i)1至3個另外之氮雜原子，或(ii)另一個選自O與S之雜原子，伴隨著選用之另一個氮雜原子；該環係視情況在C原子上，惟鄰近結合N原子之C原子除外，被酮基或硫酮基取代；及/或該環係視情況在任何可採用之C原子上，惟鄰近結合N原子之C原子除外，被選自如後文定義之RT取代基，及/或在可採用之氮原子上，惟鄰近結合N原子之N原子除外(其條件是該環不會因而被四級化)被(1-4C)烷基取代；

HET-2B為N-連結之6-員二-氮-雜芳基環，含有總計至高三個氮雜原子(包括結合雜原子)，該環係在適當C原子上，惟鄰近結合N原子之C原子除外，被酮基或硫酮基取代，及/或該環係視情況在任何可採用之C原子上，惟鄰近結合N原子之C原子除外，被一或兩個獨立選自如後文定義之RT取代基，及/或在可採用之氮原子上，惟鄰近結合N原子之N原子除外(其條件是該環不會因而被四級化)被(1-4C)烷基取代；

RT係選自以下組群之取代基：

(RTa1) 氫、鹵素、(1-4C)烷氧基、(2-4C)烯氧基、(2-4C)烯基、(2-4C)炔基、(1-4C)烷氧羰基、(3-6C)環烷基、(3-6C)環烯基、(1-4C)烷硫基、胺基、疊氮基、氰基及硝基；或

(RTa2) (1-4C)烷胺基、二-(1-4C)烷胺基及(2-4C)烯基胺基

；或 RT 係選自

(RTb1) (1-4C)烷基，其係視情況被一個選自羥基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷硫基、氰基及疊氮基之取代基取代；或

(RTb2) (1-4C)烷基，其係視情況被一個選自(2-4C)烯氧基、(3-6C)環烷基及(3-6C)環烯基之取代基取代；

或 RT 係選自

(RTc) 完全飽和 4-員單環狀環，含有 1 或 2 個獨立選自 O、N 及 S (視情況經氧化) 之雜原子，且經由環氮或碳原子連結；

且其中，在 (RTa1) 或 (RTa2)、(RTb1) 或 (RTb2) 或 (RTc) 中，於含有烷基、烯基、炔基、環烷基或環烯基部份基團之 RT 取代基之每一存在處，各此種部份基團係視情況在可採用之碳原子上，被一、二、三或更多個獨立選自 F、Cl、Br、OH 及 CN 之取代基取代；

$R_6$  為 氰基、 $-\text{COR}_{12}$ 、 $-\text{COOR}_{12}$ 、 $-\text{CONHR}_{12}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}_{12})(\text{R}_{13})$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_{12}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHR}_{12}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{12})(\text{R}_{13})$  或  $\text{NO}_2$ ，其中  $\text{R}_{12}$  與  $\text{R}_{13}$  均如下文定義；

$\text{R}_7$  為 氫、胺基、(1-8C)烷基、 $-\text{NHR}_{12}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{12})(\text{R}_{13})$ 、 $-\text{OR}_{12}$  或  $-\text{SR}_{12}$ 、(2-4C)烯基、-(1-8C)烷基芳基、單-, 二-, 三- 及全- 鹵基 (1-8C)烷基、 $-(\text{CH}_2)_p(3-6\text{C})$ 環烷基或  $-(\text{CH}_2)_p(3-6\text{C})$ 環烯基，其中  $p$  為 0、1 或 2；

$\text{R}_8$  為 氫、(3-6C)環烷基、苯基、苄基、(1-5C)烷醯基、(1-6C)烷基 (視情況被取代基取代，取代基獨立選自 (1-5C)烷氧羰基、羥基、氰基、至高 3 個鹵原子及  $-\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$  (其中  $\text{R}_{15}$  與  $\text{R}_{16}$

係獨立選自氫、苯基(視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、(1-4C)烷基及被一、二、三或更多個鹵原子取代之(1-4C)烷基)及(1-4C)烷基(視情況被一、二、三或更多個鹵原子取代)，或對於任何  $N(R_{15})(R_{16})$  基團， $R_{15}$  與  $R_{16}$  可另外和彼等所連接之氮原子一起採用，以形成四氫吡咯基、六氫吡啶基或嗎福啉基環)；

$R_9$  與  $R_{10}$  係獨立選自氫與(1-4C)烷基；

$R_{11}$  為(1-4C)烷基或苯基；

$R_{12}$  與  $R_{13}$  係獨立選自氫、苯基(視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、(1-4C)烷基及被一、二、三或更多個鹵原子取代之(1-4C)烷基)及(1-4C)烷基(視情況被一、二、三或更多個鹵原子取代)，或對於任何  $N(R_{12})(R_{13})$  基團， $R_{12}$  與  $R_{13}$  可另外和彼等所連接之氮原子一起採用，以形成四氫吡咯基、六氫吡啶基或嗎福啉基環，該環可視情況被選自(1-4C)烷基、(3-6C)環烷基、(1-4C)烷鹽基、  
-COO(1-4C)烷基、S(O) $n$ (1-4C)烷基(其中  $n=1$  或  $2$ )、-COOAR1、-CS(1-4C)烷基及 -C(=S)O(1-4C)烷基之基團取代；

**AR1** 為視情況經取代之苯基或視情況經取代之萘基；

**AR2** 為視情況經取代之 5- 或 6- 員完全不飽和(意即具有最高不飽和度)單環狀雜芳基環，含有至高四個獨立選自 O、N 及 S 之雜原子(但不含有任何 O-O、O-S 或 S-S 鍵結)，且經由環碳原子或環氮原子(若該環不會因而被四級化)連結；

**AR2a** 為 AR2 之部份氫化變型(意即 AR2 系統保有一些但非



完全之不飽和度)，經由環碳原子連結，或若該環不會因而被四級化，則經由環氮原子連結；

**AR2b** 為 AR2 之完全氫化變型(意即 AR2 系統未具有不飽和度)，經由環碳原子連結或經由環氮原子連結；

**AR3** 為視情況經取代之 8-、9-或 10- 員完全不飽和(意即具有最高不飽和度)雙環狀雜芳基環，含有至高四個獨立選自 O、N 及 S 之雜原子(但不含有任何 O-O、O-S 或 S-S 鍵結)，且經由包含雙環狀系統之任一個環中之環碳原子連結；

**AR3a** 為 AR3 之部份氫化變型(意即 AR3 系統保有一些但非完全之不飽和度)，經由包含雙環狀系統之任一個環中之環碳原子連結，或若該環不會因而被四級化，則經由環氮原子連結；

**AR3b** 為 AR3 之完全氫化變型(意即 AR3 系統未具有不飽和度)，經由包含雙環狀系統之任一個環中之環碳原子連結或環氮原子連結；

**AR4** 為視情況經取代之 13- 或 14- 員完全不飽和(意即具有最高不飽和度)三環狀雜芳基環，含有至高四個獨立選自 O、N 及 S 之雜原子(但不含有任何 O-O、O-S 或 S-S 鍵結)，且經由包含三環狀系統之任何環中之環碳原子連結；

**AR4a** 為 AR4 之部份氫化變型(意即 AR4 系統保有一些但非完全之不飽和度)，經由包含三環狀系統之任何環中之環碳原子連結，或若該環不會因而被四級化，則經由環氮原子連結；

**CY1** 為視情況經取代之環丁基、環戊基或環己基環；

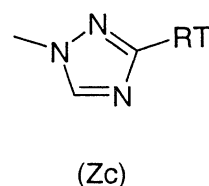
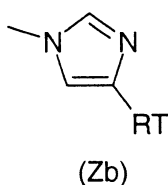
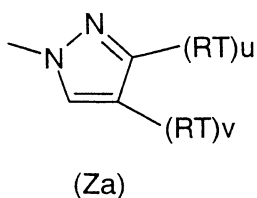
CY2 為視情況經取代之環戊烯基或環己烯基環；

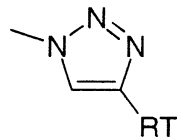
其中；在 AR1, AR2, AR2a, AR2b, AR3, AR3a, AR3b, AR4, AR4a, CY1 及 CY2 上之選用取代基，係為(在可採用之碳原子上)至高三個取代基，獨立選自(1-4C)烷基{視情況被取代基取代，取代基獨立選自羥基、三氟甲基、(1-4C)烷基(O)<sub>q</sub>-(q 為 0、1 或 2)、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷氧羰基、氰基、硝基、(1-4C)烷醯胺基、-CONR<sub>v</sub>R<sub>w</sub> 或 -NR<sub>v</sub>R<sub>w</sub>}、三氟甲基、羥基、鹵基、硝基、氰基、硫醇、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷醯氧基、二甲胺基亞甲基胺基羰基、二(N-(1-4C)烷基)胺基甲基亞胺基、羧基、(1-4C)烷氧羰基、(1-4C)烷醯基、(1-4C)烷基 SO<sub>2</sub> 胺基、(2-4C)烯基{視情況被羧基或(1-4C)烷氧羰基取代}、(2-4C)炔基、(1-4C)烷醯胺基、酮基(=O)、硫酮基(=S)、(1-4C)烷醯胺基{(1-4C)烷醯基係視情況被羥基取代}、(1-4C)烷基(O)<sub>q</sub>-(q 為 0、1 或 2){(1-4C)烷基係視情況被一或多個獨立選自氰基、羥基及(1-4C)烷氧基之基團取代}、-CONR<sub>v</sub>R<sub>w</sub> 或 -NR<sub>v</sub>R<sub>w</sub> [其中 R<sub>v</sub> 為氫或(1-4C)烷基；R<sub>w</sub> 為氫或(1-4C)烷基]；而在 AR1, AR2, AR2a, AR2b, AR3, AR3a, AR3b, AR4, AR4a, CY1 及 CY2 上(在可採用之碳原子上)以及在烷基上(除非另有指明)之其他選用取代基，係為至高三個取代基，獨立選自三氟甲氧基、苯甲醯胺基、苯甲醯基、苯基{視情況被至高三個取代基取代，取代基獨立選自鹵基、(1-4C)烷氧基或氰基}、呋喃、吡咯、吡啶、咪唑、三唑、噻啉、噻吩、吡啶、異喹啉、喹啉、異噻啉、噻啉、噻吩、羥亞胺基(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基亞胺基(1-4C)烷基、鹵基(1-4C)烷

基、(1-4C)烷磺醯胺基、 $-\text{SO}_2\text{NR}_v\text{R}_w$  [其中  $\text{R}_v$  為氫或(1-4C)烷基； $\text{R}_w$  為氫或(1-4C)烷基]；且

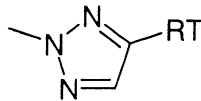
在  $\text{AR}_2$ ,  $\text{AR}_{2a}$ ,  $\text{AR}_{2b}$ ,  $\text{AR}_3$ ,  $\text{AR}_{3a}$ ,  $\text{AR}_{3b}$ ,  $\text{AR}_4$  及  $\text{AR}_{4a}$  上之選用取代基，係為(在可採用之氮原子上，其中此種取代不會造成四級化作用)(1-4C)烷基、(1-4C)烷醯基{其中(1-4C)烷基與(1-4C)烷醯基係視情況被取代基(較佳為一個)取代，取代基獨立選自氰基、羥基、硝基、三氟甲基、(1-4C)烷基(O) $q$ -( $q$  為0、1或2)、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷氧羰基、(1-4C)烷磺醯胺基、 $-\text{CONR}_v\text{R}_w$  或  $-\text{NR}_v\text{R}_w$  [其中  $\text{R}_v$  為氫或(1-4C)烷基； $\text{R}_w$  為氫或(1-4C)烷基]}、(2-4C)烯基、(2-4C)炔基、(1-4C)烷氧羰基或酮基(以形成N-氧化物)。

- 根據申請專利範圍第1項之式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團C係以基團D、E、H及I中之任一個表示。
- 根據申請專利範圍第1或2項之式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中  $\text{R}_{1a}$  與  $\text{R}_{1b}$  係獨立選自  $-\text{NHCO}(1-4\text{C})$  烷基、 $-\text{NHCO}(1-4\text{C})$  環烷基、 $-\text{NHCS}(1-4\text{C})$  烷基、 $-\text{N}(\text{R}_5)$ -HET-1 及 HET-2。
- 根據申請專利範圍第1或2項之式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中 HET-2A 係選自下文結構(Za)至(Zf)：

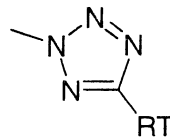




(Zd)



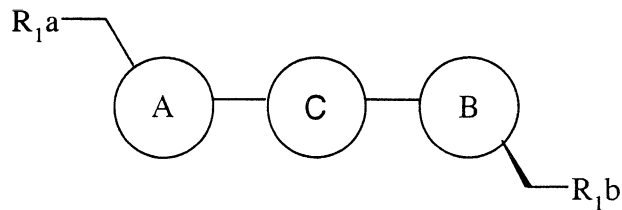
(Ze)



(Zf)

其中 u 與 v 係獨立為 0 或 1。

5. 根據申請專利範圍第 4 項之式 (I) 化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中 RT 係選自
  - (a) 氫；
  - (b) 鹵素；
  - (c) 氰基；
  - (d) (1-4C) 烷基；
  - (e) 單取代 (1-4C) 烷基；
  - (f) 二取代 (1-4C) 烷基與  
三取代 (1-4C) 烷基。
6. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之式 (I) 化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中 A 與 B 中至少一個為嘮唑啉酮。
7. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之式 (I) 化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中 A 為異嘮唑啉，而 B 為嘮唑啉酮。
8. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之式 (I) 化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團 C 係以基團 H 表示。
9. 一種根據申請專利範圍第 1 或 2 項之式 (Ia) 化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，



(Ia)

10. 一種根據申請專利範圍第1或2項之化合物之前體藥物。
11. 根據申請專利範圍第1或2項之式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其係用於溫血動物中以產生抗細菌作用。
12. 根據申請專利範圍第1或2項之本發明化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其係作為藥劑使用。
13. 一種根據申請專利範圍第1或2項之本發明化合物或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯於藥劑製造上之用途，該藥劑係在溫血動物中用於產生抗細菌作用。
14. 一種醫藥組合物，其包含根據申請專利範圍第1或2項之本發明化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，及藥學上可接受之稀釋劑或載劑。
15. 根據申請專利範圍第14項之醫藥組合物，其中該組合物包含維生素。
16. 根據申請專利範圍第15項之醫藥組合物，其中該維生素為維生素B。
17. 根據申請專利範圍第14項之醫藥組合物，其中該組合物包含式(I)化合物與具抵抗革蘭陽性細菌活性之抗細菌劑之組合。
18. 根據申請專利範圍第14項之醫藥組合物，其中該組合物

包含式(I)化合物與具抵抗革蘭陰性細菌活性之抗細菌劑之組合。

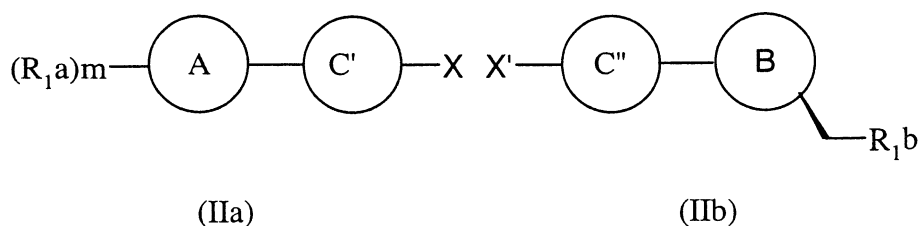
19. 一種製備根據申請專利範圍第1項之式(I)化合物或其藥學上可接受鹽或活體內可水解酯之方法，此方法包括方法(a)至(j)之一：然後，若必要，則：

- i) 移除任何保護基；
- ii) 形成前體藥物(例如活體內可水解酯)；及 / 或
- iii) 形成藥學上可接受之鹽；

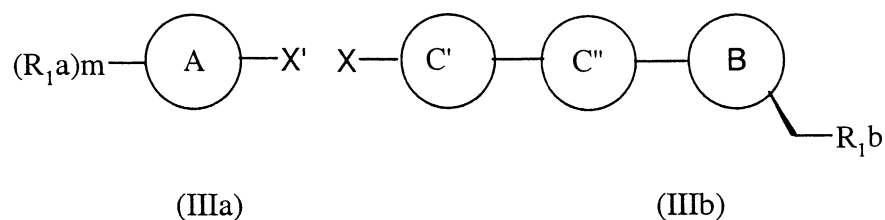
其中該方法(a)至(j)為：

(a) 利用標準化學，修改或引進取代基於本發明之另一種化合物中；

(b) 使式(IIa)化合物之分子與式(IIb)化合物之分子反應，其中X與X'為可用於鈀偶合中之脫離基，且係經選擇，以致使芳基-芳基、雜芳基-芳基或雜芳基-雜芳基鍵結置換芳基-X(或雜芳基-X)與芳基-X'(或雜芳基-X')鍵結；



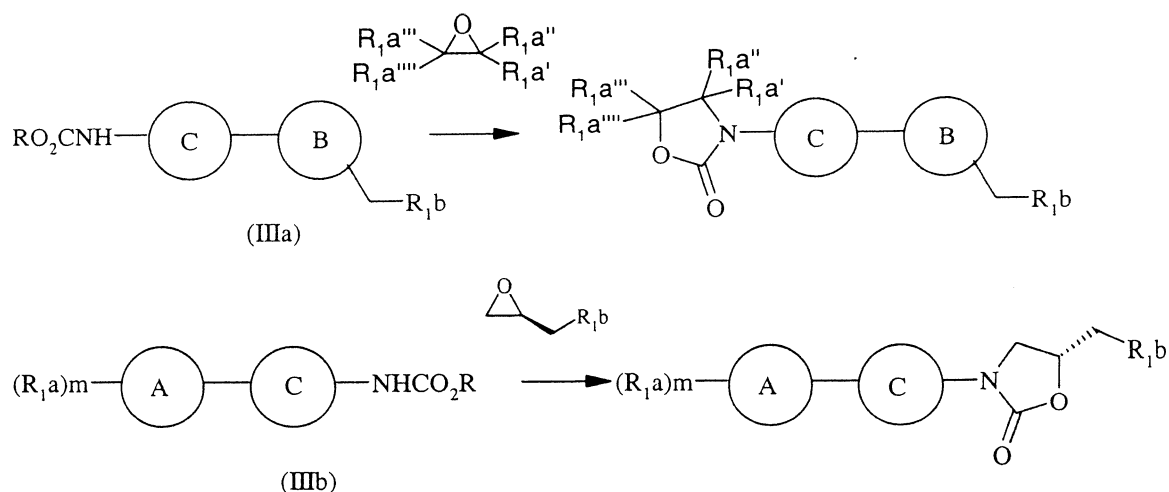
(c) 使式(IIIa)化合物與式(IIIb)化合物反應：



其中X與X'為可置換取代基，且其中取代基X與X'係經選擇成為此項技藝中已知適合作為用於藉由過渡金屬催化

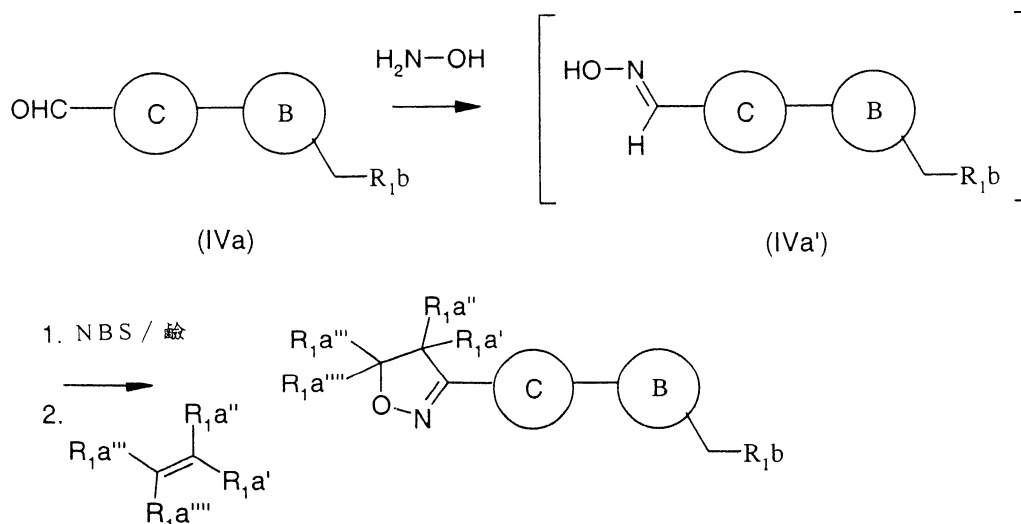
之偶合反應之互補受質之取代基之互補對；

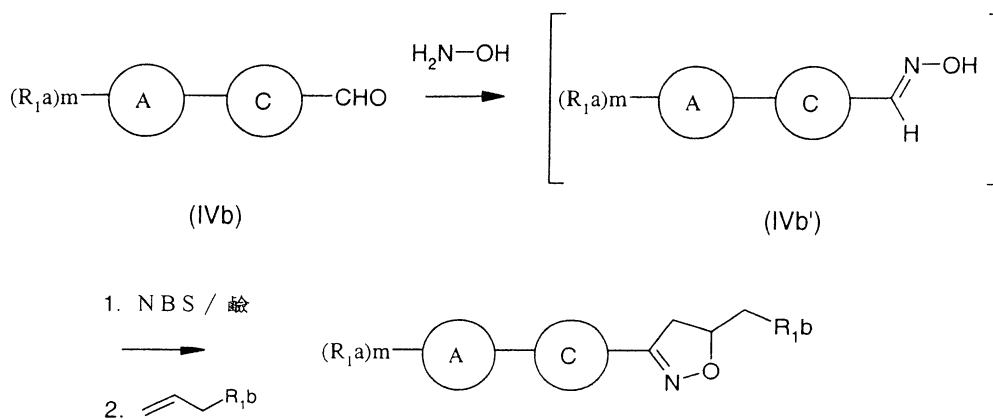
(d) 使(雜)聯芳基衍生物(IIIa)或(IIIb)胺基甲酸酯與經適當取代之環氧乙烷(其中 $R_1a'$ - $R_1a'''$ 之0、1或2個係為如關於 $R_1a$ 定義之取代基，而其餘為氫)反應，以在未發展之芳基位置處形成嘔唑啉酮環；



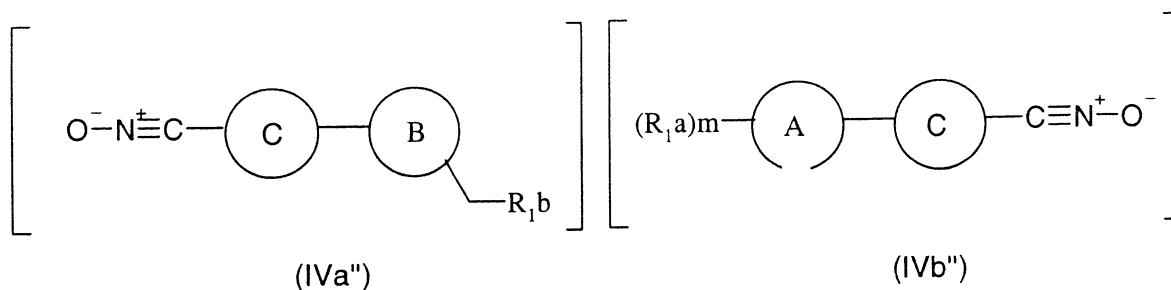
或藉由關於此方法之變型，其中胺基甲酸酯係被異氰酸酯或被胺置換，或/及其中環氧乙烷係被相當試劑 $X-C(R_1a')(R_1a'')C(R_1a''')(O\text{-視情況經保護})(R_1a''')$ 或 $X-CH_2CH(O\text{-視情況經保護})CH_2R_1b$ 置換，其中X為可置換基團；

(e) 使(雜)聯芳基衍生物(IVa)或(IVb)反應，以在未發展之芳基位置處形成異嘔唑啉環；





或藉由關於此方法之變型，其中反應性中間物(腈氧化物 IVa" 或 IVb")並非藉由肟(IVa')或(IVb')之氧化作用獲得；



(f) 對於 HET 作為視情況經取代之 1,2,3-三唑，係經由疊氮化物(其中例如(II)中之 Y 為疊氮化物)，藉由環加成至乙炔，或至乙炔相當物或帶有可脫除取代基之視情況經取代乙烯；

(g) 對於 HET 作為式(I) 4-取代之 1,2,3-三唑化合物，係經由使胺基甲基噁唑啉酮與 1,1-二鹵基酮磺醯基脒類反應；

(h) 對於 HET 作為式(I) 4-取代之 1,2,3-三唑化合物，係經由使疊氮基甲基噁唑啉酮與末端炔類反應，使用 Cu(I) 催化作用，獲得 4-取代之 1,2,3-三唑；

(j) 對於 HET 作為式(I) 4-鹵化 1,2,3-三唑化合物，係經由使疊氮基甲基噁唑啉酮與鹵基乙烯基氯化磺醯類，在 0°C 與 100°C 間之溫度下，無論是不含溶劑或在惰性稀釋劑中反應。



**柒、指定代表圖：**

(一)本案指定代表圖為：第（        ）圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

**捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：**

