

申請日期： 92-01-27	IPC分類
申請案號： 92101651	C07D 491/04 ; A61K 31/4375

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書 200406410

一、 發明名稱	中文	化合物
	英文	Compounds
二、 發明人 (共5人)	姓名 (中文)	1. 單羅伯
	姓名 (英文)	1. Robert A Daines
	國籍 (中英文)	1.
	住居所 (中文)	1. 美國賓州大學南路1250號
	住居所 (英文)	1. GlaxoSmithKline, 1250 South Collegeville Road, PO Box 5089 Collegeville, PA 19426-0989, U.S.A.
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓名 (中文)	1. 葛蘭素集團公司
	名稱或 姓名 (英文)	1. Glaxo Group Limited
	國籍 (中英文)	1. 英國 GB
	住居所 (營業所) (中文)	1. 英國米度斯城葛林佛市柏肯里街葛蘭素大樓 (本地址與前向貴局申請者相同)
	住居所 (營業所) (英文)	1. Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, UK
	代表人 (中文)	1. 羅大衛
	代表人 (英文)	1. David Roberts



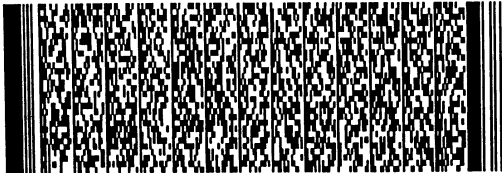
92026(9GLAGL).ptd

申請日期：	IPC分類
申請案號：	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中 文	
	英 文	
二、 發明人 (共5人)	姓 名 (中 文)	2. 米威廉 3. 皮尼爾
	姓 名 (英 文)	2. William Henry Miller 3. Neil David Pearson
	國 籍 (中 英 文)	2. 3.
	住 居 所 (中 文)	2. 美國賓州大學南路1250號 3. 英國伊沙克區哈洛城第三街
	住 居 所 (英 文)	2. GlaxoSmithKline, 1250 South Collegeville Road, PO Box 5089 Collegeville, PA 19426-0989, U.S.A. 3. New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓 名 (中 文)	5AW
	名稱或 姓 名 (英 文)	
	國 籍 (中 英 文)	
	住 居 所 (營 業 所) (中 文)	
	住 居 所 (營 業 所) (英 文)	
	代 表 人 (中 文)	
	代 表 人 (英 文)	

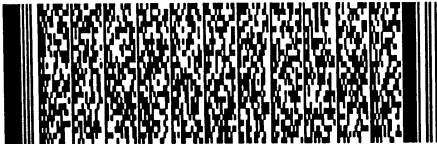


申請日期：	IPC分類
申請案號：	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中 文	
	英 文	
二、 發明人 (共5人)	姓 名 (中 文)	4. 潘伊瑞
	姓 名 (英 文)	4. Israil Pendrak
	國 籍 (中 英 文)	4.
	住 居 所 (中 文)	4. 美國賓州大學南路1250號
	住 居 所 (英 文)	4. GlaxoSmithKline, 1250 South Collegeville Road, PO Box 5089 Collegeville, PA 19426-0989, U.S.A.
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓 名 (中 文)	
	名稱或 姓 名 (英 文)	
	國 籍 (中 英 文)	
	住 居 所 (營 業 所) (中 文)	
	住 居 所 (營 業 所) (英 文)	
	代 表 人 (中 文)	
	代 表 人 (英 文)	



申請日期：	IPC分類
申請案號：	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中 文	
	英 文	
二、 發明人 (共5人)	姓 名 (中 文)	5. 席馬克
	姓 名 (英 文)	5. Mark Andrew Seefeld
	國 籍 (中 英 文)	5.
	住 居 所 (中 文)	5. 美國賓州大學南路1250號
	住 居 所 (英 文)	5. GlaxoSmithKline, 1250 South Collegeville Road, PO Box 5089 Collegeville, PA 19426-0989, U. S. A.
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓 名 (中 文)	
	名稱或 姓 名 (英 文)	
	國 籍 (中 英 文)	
	住 居 所 (營 業 所) (中 文)	
	住 居 所 (營 業 所) (英 文)	
	代 表 人 (中 文)	
	代 表 人 (英 文)	



一、本案已向

國家(地區)申請專利	申請日期	案號	主張專利法第二十四條第一項優先權
英國 GB	2002/01/29	0202026.1	有
英國 GB	2002/12/20	0229824.8	有

二、☐主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

申請案號：

無

日期：

三、主

日期：

四、☐有

寄存國家：

無

寄存機構：

寄存日期：

寄存號碼：

☐有關微生物已寄存於國內(本局所指定之寄存機構)：

寄存機構：

無

寄存日期：

寄存號碼：

☐熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。



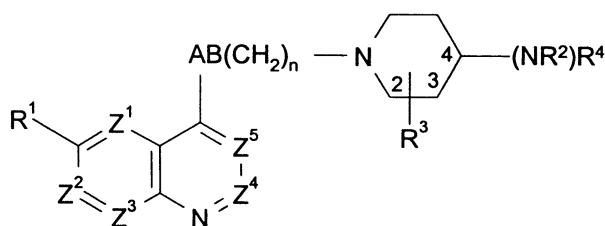
五、發明說明 (1)

本發明係關於新穎的化合物、含其之組成物及其作為抗菌劑類之用途。

WO99/37635, WO00/21948, WO00/21952, WO00/43383, WO00/78748, WO01/07432 與 WO01/07433 揭露六氫吡啶與六氫吡啶衍生物類具有抗菌的活性。

我們目前再發現具抗菌活性的另一類新穎的胺基六氫吡啶衍生物類。

本發明提供式(I)的化合物或其藥學可接受的衍生物類：



(I)

其中：

Z¹, Z², Z³, Z⁴ 與 Z⁵ 中之一者為 N，一者為 CR^{1a} 且其餘的為 CH，或 Z¹, Z², Z³, Z⁴ 與 Z⁵ 中之一者為 CR^{1a} 且其餘的為 CH；

R¹ 與 R^{1a}，各自獨立地代表氫；羥基；選擇地經下列基取代之(C₁₋₆)烷氧基：(C₁₋₆)烷氧基，胺基，六氫吡啶基，胍基或脒基，其任一者可選擇地經一或兩個以下基作 N-取代：(C₁₋₆)烷基，鹽基或(C₁₋₆)烷基磺鹽基，CONH₂，羥基，(C₁₋₆)烷硫基，雜環基硫基，雜環基氧基，芳硫基，芳氧基，鹽硫基，鹽氧基或(C₁₋₆)烷基磺鹽氧基；(C₁₋₆)烷氧基-取代

五、發明說明(2)

的(C₁₋₆)烷基；鹵素；(C₁₋₆)烷基；(C₁₋₆)烷硫基；三氟甲基；三氟甲氧基；硝基；疊氮基；醯基；醯氧基；醯硫基；(C₁₋₆)烷基磺醯基；(C₁₋₆)烷基亞砷；芳基磺醯基；芳基亞砷或為選擇地 N-經取代一或兩個(C₁₋₆)烷基，醯基或(C₁₋₆)烷基磺醯基之胺基，六氫吡啶基，胍基或脒基；

或當 Z⁵ 為 CR^{1a} 時，R^{1a} 可改為氟基，羥基甲基或羧基；

或位於相鄰位置之 R¹ 與 R^{1a} 可一起形成乙二氧基；

其限制條件為當 Z¹, Z², Z³, Z⁴ 與 Z⁵ 中無一者為 N 時，則 R¹ 不為氫；

R² 為氫，或選擇地經取代 1 至 3 個選自下列基的(C₁₋₄)烷基或(C₂₋₄)烯基：

選擇地經一或二個(C₁₋₄)烷基取代的胺基；羧基；(C₁₋₄)烷氧基羰基；(C₁₋₄)烷基羰基；(C₂₋₄)烯氧基羰基；(C₂₋₄)烯基羰基；胺基羰基，其中的胺基為選擇地經羥基，(C₁₋₄)烷基，羥基(C₁₋₄)烷基，胺基羰基(C₁₋₄)烷基，(C₂₋₄)烯基，(C₁₋₄)烷基磺醯基，三氟甲基磺醯基，(C₂₋₄)烯基磺醯基，(C₁₋₄)烷氧基羰基，(C₁₋₄)烷基羰基，(C₂₋₄)烯氧基羰基或(C₂₋₄)烯基羰基取代；氟基；四唑基；選擇地經 R¹⁰ 取代的 2-酮基-噁唑啉基；3-羥基-3-環丁烯-1,2-二酮-4-基；2,4-噁唑啉二酮-5-基；四唑-5-基胺基羰基；選擇地經 R¹⁰ 取代的 1,2,4-三唑-5-基；5-酮基-1,2,4-噁二唑-3-基；鹵素；(C₁₋₄)烷硫基；三氟甲基；選擇地經下列基取代之羥基：(C₁₋₄)烷基，(C₂₋₄)烯基，(C₁₋₄)烷氧基羰基；(C₁₋₄)烷基羰基，(C₂₋₄)烯氧基羰基，(C₂₋₄)烯基羰基；酮基；(C₁₋₄)烷基磺醯基；(C₂₋₄)烯基磺醯基；或其中

五、發明說明（3）

的胺基選擇地經(C₁₋₄)烷基或(C₂₋₄)烯基取代之(C₁₋₄)胺基磺醯基；

R³ 為位於 2-,3-或 4-位置且為三氟甲基或為位於 2-位置且為酮基；或 R³ 為位於 3-位置且為氟或胺基，其中胺基選擇地經取代：羥基；(C₁₋₆)烷基磺醯基；三氟甲基磺醯基；(C₂₋₆)烯基磺醯基；(C₁₋₆)烷基羰基；(C₂₋₆)烯基羰基；(C₁₋₆)烷氧基羰基；(C₂₋₆)烯氧基羰基；(C₁₋₆)烷基；或(C₂₋₆)烯基取代；其中(C₁₋₆)烷基或(C₂₋₆)烯基部位可選擇地經取代至多達兩個分別獨立地選自下列的 R¹² 基：

鹵素；(C₁₋₆)烷硫基；三氟甲基；氰基；羧基；四唑基；2-酮基-噁唑啉基；3-羥基-3-環丁烯-1,2-二酮-4-基；2,4-噁唑啉二酮-5-基；四唑-5-基胺基羰基；選擇地經 R¹⁰ 取代的 1,2,4-三唑-5-基；或 5-酮基-1,2,4-噁二唑-3-基；(C₁₋₆)烷氧基羰基；(C₁₋₆)烷基羰基；(C₂₋₆)烯氧基羰基；(C₂₋₆)烯基羰基；選擇地經下列基取代的羥基：(C₁₋₆)烷基，(C₂₋₆)烯基，(C₁₋₆)烷基羰基，(C₂₋₆)烯基羰基或胺基羰基，其中胺基為選擇地經(C₁₋₆)烷基，(C₂₋₆)烯基取代；選擇地經一或二個下列基取代的胺基：(C₁₋₆)烷氧基羰基，(C₁₋₆)烷基羰基，(C₂₋₆)烯氧基羰基，(C₂₋₆)烯基羰基，(C₁₋₆)烷基，(C₂₋₆)烯基，(C₁₋₆)烷基磺醯基，(C₂₋₆)烯基磺醯基或胺基羰基，其中胺基為選擇地經(C₁₋₆)烷基或(C₂₋₆)烯基取代；

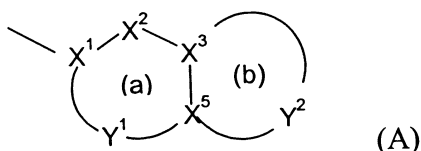
此外，當 R³ 為經取代兩個的羥基或含胺基的取代基與含羧基的取代基時，它們可一起分別形成環形酯或醯胺鍵結；

五、發明說明(4)

R^4 為 $-U-R^5$ 之基，其中

U 為選自 CO , SO_2 與 CH_2 且

R^5 為選擇地經取代的雙環碳環或雜環系(A)：



包含至多達四個雜原子在各環系中，其中

環(a)為芳族環且環(b)為非芳族環；

X^1 為 C 或 N；

X^2 為 N, NR^{13} , O, $S(O)_x$, CO 或 CR^{14} ；

X^3 與 X^5 分別獨立地為 N 或 C；

Y^1 為 0 至 4 個原子之連結基，其中各原子係分別獨立地選自 N, NR^{13} , O, $S(O)_x$, CO 與 CR^{14} ；

Y^2 為 2 至 6 個原子之連結基，各個 Y^2 原子係分別獨立地選自 N, NR^{13} , O, $S(O)_x$, CO, CR^{14} 與 $CR^{14}R^{15}$ 。

各個 R^{14} 與 R^{15} 為分別獨立地選自：氫； (C_{1-4}) 烷硫基；鹵素；羧基 (C_{1-4}) 烷基；鹵素 (C_{1-4}) 烷氧基；鹵素 (C_{1-4}) 烷基； (C_{1-4}) 烷基； (C_{2-4}) 烯基； (C_{1-4}) 烷氧基羰基；甲醯基； (C_{1-4}) 烷基羰基； (C_{2-4}) 烯氧基羰基； (C_{2-4}) 烯基羰基； (C_{1-4}) 烷基羰氧基； (C_{1-4}) 烷氧基羰基 (C_{1-4}) 烷基；羥基；羥基 (C_{1-4}) 烷基；氫硫基 (C_{1-4}) 烷基； (C_{1-4}) 烷氧基；三氟甲氧基；硝基，氰基；羧基；胺基或胺基羰基，選擇地經如 R^3 中的相關取代基取代； (C_{1-4}) 烷基磺醯基； (C_{2-4}) 烯基磺醯基；或胺基磺醯基，其中胺基為選擇地經取代一或二個的 (C_{1-4}) 烷基或 (C_{2-4}) 烯

五、發明說明(5)

基取代基；芳基；芳基(C₁₋₄)烷基；芳基(C₁₋₄)烷氧基；

各個 R¹³ 分別獨立地為氫；三氟甲基；選擇地經下列基取代的(C₁₋₄)烷基：羥基，(C₁₋₆)烷氧基，(C₁₋₆)烷硫基，鹵素或三氟甲基；(C₂₋₄)烯基；芳基；芳基(C₁₋₄)烷基；芳基羰基；雜芳基羰基；(C₁₋₄)烷氧基羰基；(C₁₋₄)烷基羰基；甲醯基；(C₁₋₆)烷基磺醯基；或胺基羰基，其中胺基選擇地經下列基取代：(C₁₋₄)烷氧基羰基，(C₁₋₄)烷基羰基，(C₂₋₄)烯氧基羰基，(C₂₋₄)烯基羰基，(C₁₋₄)烷基或(C₂₋₄)烯基且選擇地再經(C₁₋₄)烷基或(C₂₋₄)烯基取代；

各個 X 分別獨立地為 0,1 或 2；

倘若 R⁸ 與 R⁹ 不為選擇地經取代的羥基或胺基且 R⁶ 與 R⁸ 不代表一個鍵結時，n 為 0 且 AB 為 NR¹¹CO, CO-CR⁸R⁹, CR⁶R⁷-CO, NHR¹¹SO₂, CR⁶R⁷-SO₂ 或 CR⁶R⁷-CR⁸R⁹；

或 n 為 1 且 AB 為 NR¹¹CO, CO-CR⁸R⁹, CR⁶R⁷-CO, NR¹¹SO₂, CONR¹¹, CR⁶R⁷-CR⁸R⁹, O-CR⁸R⁹ 或 NR¹¹-CR⁸R⁹；

各個 R⁶, R⁷, R⁸ 與 R⁹ 分別獨立地選自：氫；(C₁₋₆)烷氧基；(C₁₋₆)烷硫基；鹵素；三氟甲基；疊氮基；(C₁₋₆)烷基；(C₂₋₆)烯基；(C₁₋₆)烷氧基羰基；(C₁₋₆)烷基羰基；(C₂₋₆)烯氧基羰基；(C₂₋₆)烯基羰基；羥基，胺基或胺基羰基，選擇地經如 R³ 中的相關取代基取代；(C₁₋₆)烷基磺醯基；(C₂₋₆)烯基磺醯基；或胺基磺醯基，其中胺基為選擇地經(C₁₋₆)烷基或(C₂₋₆)烯基取代；

或當 n=1, R⁶ 與 R⁸ 一起為鍵結且 R⁷ 與 R⁹ 如上之定義；

或 R⁶ 與 R⁷ 或 R⁸ 與 R⁹ 一起代表酮基；

五、發明說明 (6)

R^{10} 為選自 (C_{1-4}) 烷基； (C_{2-4}) 烯基與芳基，其中任一者可選擇地經如前面定義之 R^{12} 基取代；羧基；胺基羧基，其中的胺基可選擇地經下列基取代：羥基， (C_{1-6}) 烷基， (C_{2-6}) 烯基， (C_{1-6}) 烷基磺醯基，三氟甲基磺醯基， (C_{2-6}) 烯基磺醯基， (C_{1-6}) 烷氧基羧基， (C_{1-6}) 烷基羧基， (C_{2-6}) 烯氧基羧基或 (C_{2-6}) 烯基羧基與選擇地再經 (C_{1-6}) 烷基或 (C_{2-6}) 烯基取代；且 R^{11} 為氫；三氟甲基； (C_{1-6}) 烷基； (C_{2-6}) 烯基； (C_{1-6}) 烷氧基羧基； (C_{1-6}) 烷基羧基；或胺基羧基，其中胺基選擇地經下列基取代： (C_{1-6}) 烷氧基羧基， (C_{1-6}) 烷基羧基， (C_{2-6}) 烯氧基羧基， (C_{2-6}) 烯基羧基， (C_{1-6}) 烷基或 (C_{2-6}) 烯基與選擇地再經 (C_{1-6}) 烷基或 (C_{2-6}) 烯基取代；

或當 R^3 與 R^6, R^7, R^8 或 R^9 中之一含有羧基且另一者含有羥基或胺基時，它們可一起形成環形酯或醯胺鍵結。

本發明也提供一種方法用於治療哺乳類，特別是人類之細菌感染，此方法包括對有需要此種治療的哺乳類類投與有效量的式(I)化合物，或其藥學可接受的衍生物。

本發明也提供式(I)化合物，或其藥學可接受的衍生物之用途，用於製備供治療哺乳類之細菌感染使用的醫藥品。

本發明也提供一種醫藥組成物，其係包含式(I)的化合物，或其藥學可接受的衍生物，與藥學可接受的載劑。

較佳地， Z^5 為 CH, C-Cl 或 N, Z^3 為 CH 或 CF 且 Z^1, Z^2 與 Z^4 各為 CH，或 Z^1 為 N, Z^3 為 CH 且 Z^2 與 Z^4 各為 CH 且 Z^5 為 CH 或 C-Cl。

當 R^1 或 R^{1a} 為經取代的烷氧基時，其宜為經下列基取

五、發明說明 (7)

代之(C₂₋₆)烷氧基：選擇的 N-取代的胺基，胍基或脒基，或為經六氫吡啶基取代之(C₁₋₆)烷氧基；適當的 R¹ 或 R^{1a} 烷氧基實例包括甲氧基，三氟甲氧基，正丙氧基，異丁氧基，胺基乙氧基，胺基丙氧基，胺基丁氧基，胺基戊氧基，胍基丙氧基，六氫吡啶-4-基甲氧基，酞亞胺基戊氧基或 2-胺基羰基丙-2-氧基。

較佳地，R¹ 或 R^{1a} 分別獨立地為甲氧基，(C₁₋₆)烷基，(C₁₋₆)烷硫基，胺基(C₃₋₅)烷氧基，胍基(C₃₋₅)烷氧基，六氫吡啶基(C₃₋₅)烷氧基，硝基，氟或氯；R¹ 更好為甲氧基，氟或氯，R^{1a} 更好為 H, F 或 Cl，最佳時，R¹ 為甲氧基且 R^{1a} 為 H 或當 Z³ 為 CR^{1a}，其可為 C-F 或當 Z⁵ 為 CR^{1a} 時，可為 C-F 或 C-Cl。

當 Z⁵ 為 CR^{1a} 時，R^{1a} 宜為氫，氯，氟基，羥甲基或羧基，最好為氫或氯。

較佳地，n 為 0。

R² 宜為氫；(C₁₋₄)烷基，經羧基，選擇取代的羥基，選擇取代的胺基羰基，選擇取代的胺基或(C₁₋₄)烷氧基羰基取代；或為(C₂₋₄)烯基，經(C₁₋₄)烷氧基羰基或羧基取代；更佳的 R² 基為氫，羧基甲基，羥基乙基，胺基羰基甲基，乙氧基羰基甲基，乙氧基羰基烯丙基與羧基烯丙基，最佳者為氫。

R³ 的實例包括 CF₃，氟與酮基。

當 R³ 為胺基，其宜為無取代的或經(C₁₋₆)烷基或(C₂₋₆)烯基取代者。

五、發明說明（8）

R^3 宜位於 3-或 4-位置。

最佳地， R^3 為 3-F 且特別是對 $(NR^2)R^4$ 為順式結構。

較佳地 $n=0$ 。

當 A 為 $CH(OH)$ ，以 R-立體化學較佳。

較佳地，A 為 NH ， NCH_3 ， CH_2 ， $CHOH$ ， $CH(NH_2)$ ， $C(Me)(OH)$ 或 $CH(Me)$ 。

較佳地，B 為 CH_2 或 CO 。

較佳地，A-B 為 $CHOH-CH_2$ ， $NR^{11}-CH_2$ ， $NR^{11}-CO$ 或 CH_2-CH_2 。

更佳的化合物為其中 $n=0$ ，A 為 NH 且 B 為 CO ，或 A 為 CH_2 或 $CHOH$ 且 B 為 CH_2 ，最佳時 A 為 $CHOH$ 之 R-異構物。

較佳地， R^{11} 為氫或 (C_{1-4}) 烷基，例如甲基，更佳為氫。
U 最佳為 CH_2 。

較佳地，於雜環(A)中的環(a)係選自選擇地取代的苯並及吡啶環且 Y^2 具有 3-5 個原子，更好為 4 個原子，包括選自 NR^{13} ，O 或 S 被鍵結至 X^5 之雜原子，其中 R^{13} 不為氫，且 $NHCO$ 經由 N 鍵結至 X^3 ，或 O 或 NH 鍵結至 X^3 ，環(a)宜含有芳族的氮原子，且更佳地，環(a)為吡啶，當環(a)為吡啶時，較佳地， X^2 為 N 且 Y^2 具有經由 N 鍵結至 X^3 之 $NHCO$ 或較佳地 Y^1 具有 N 鍵結至 X^5 且 Y^2 具 O 鍵結至 X^3 。

環(A)的實例包括選擇地經取代的：

1,1,3-三酮基-1,2,3,4-四氫 *l*⁶-苯並[1,4]噻吡-3-酮-6-基，苯並[1,3]二酮基-5-基，2,3-二氫-苯並[1,4]二噁吡-6-基，2-酮基

五、發明說明(9)

-2,3-二氫-苯並噁唑-6-基，3-取代之-3H-苯並噁唑-2-酮-6-基，3-取代之-3H-苯並噁唑-2-硫酮-6-基，3-取代之-3H-苯並噁唑-2-酮-6-基，4H-苯並[1,4]噁吡-3-酮-6-基(3-酮基-3,4-二氫-2H-苯並[1,4]噁吡-6-基)，4H-苯並[1,4]噁吡-3-酮-6-基(3-酮基-3,4-二氫-2H-苯並[1,4]噁吡-6-基)，4H-苯並[1,4]噁吡-3-酮-7-基，4-酮基-2,3,4,5-四氫-苯並[b][1,4]噁氮平-7-基，5-酮基-2,3-二氫-5H-噁唑並[3,2-a]嘧啶-6-基，苯並[1,3]二酮基-5-基，1H-吡啶並[2,3-b][1,4]噁吡-2-酮-7-基(2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶並[2,3-b]噁吡-7-基)，2,3-二氫-1H-吡啶並[2,3-b][1,4]噁吡-7-基，2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶並[3,4-b]噁吡-7-基，2,3-二氫-[1,4]二環氧並[2,3-b]吡啶-6-基，2,3-二氫-[1,4]二環氧並[2,3-c]吡啶-7-基，2,3-二氫-[1,4]二環氧並[2,3-b]吡啶-7-基，3,4-二氫-2H-苯並[1,4]噁吡-6-基，3,4-二氫-2H-苯並[1,4]噁吡-6-基，3-酮基-3,4-二氫-2H-吡啶並[3,2-b][1,4]噁吡-6-基，3,4-二氫-2H-吡啶並[3,2-b][1,4]噁吡-6-基，3-酮基-3,4-二氫-2H-吡啶並[3,2-b][1,4]噁吡-6-基，3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮-7-基，3,4-二氫-1H-喹噁啉-2-酮-7-基，6,7-二氫-4H-吡啶並[1,5-a]嘧啶-5-酮-2-基，5,6,7,8-四氫-[1,8]萘啶-2-基，2-酮基-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-6-基，6,7-二氫-[1,4]二環氧並[2,3-d]嘧啶-2-基，2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶並[3,4-b][1,4]噁吡-7-基，2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶並[2,3-b][1,4]噁吡-7-基，6-酮基-6,7-二氫-5H-8-噁-1,2,5-三氮雜-萘-3-基。

R¹³ 宜為，如果是在環(a)中，為 H，或如在環(b)中為(C₁₋₄)

五、發明說明 (10)

烷基，例如甲基或異丙基，更佳地，在環(b)，當 NR^{13} 被鍵結至 X^3 時為 H 且當 NR^{13} 被鍵結至 X^5 時為 (C_{1-4}) 烷基。

R^{14} 與 R^{15} 宜為，分別獨立地選自氫，鹵素，羥基， (C_{1-4}) 烷氧基，三氟甲氧基，硝基，氰基，芳基 (C_{1-4}) 烷氧基與 (C_{1-4}) 烷基磺醯基。

最佳地， R^{15} 為氫。

更佳地，各個 R^{14} 為選自氫，氟，氯，羥基，甲氧基，三氟甲氧基，苯甲氧基，硝基，氰基與甲基磺醯基，最佳地， R^{14} 為選自氫，氟或硝基，較佳地，0-3 群 R^{14} 為不是氫的取代基，較佳地，當 R^{14} 不為氫時， X^4 為 CR^{14} 及/或 CR^{14} 為 Y^2 的部分。

最佳的 R^5 基包括：

2,3-二氫-苯並[1,4]二噁吡-6-基

苯並[1,3]二氧-5-基

2,2-二氟-苯並[1,3]二氧-5-基

4H-苯並[1,4]噁吡-3-酮-6-基

4H-苯並[1,4]噻吡-3-酮-6-基

7-氟-4H-苯並[1,4]噁吡-3-酮-6-基

6-氟-苯並[1,3]二氧-5-基

5-氟-3-甲基-3H-苯並噁唑-2-酮-6-基

2,3-二氫-[1,4]二環氧並[2,3-c]吡啶-7-基

3-酮基-3,4-二氫-2H-吡啶並[3,2-b][1,4]噻吡-6-基

3,4-二氫-2H-吡啶並[3,2-b][1,4]噻吡-6-基

3-酮基-3,4-二氫-2H-吡啶並[3,2-b][1,4]噁吡-6-基

五、發明說明 (11)

7-氯-3-酮基-3,4-二氫-2H-吡啶並[3,2-b][1,4]噁吡-6-基
 7-溴-3-酮基-3,4-二氫-2H-吡啶並[3,2-b][1,4]噁吡-6-基
 7-氯-3-酮基-3,4-二氫-2H-吡啶並[3,2-b][1,4]噁吡-6-基。

最佳的 R⁵ 基包括：

4H-苯並[1,4]噁吡-3-酮-6-基
 4H-苯並[1,4]噁吡-3-酮-6-基
 2,3-二氫-[1,4]二環氧並[2,3-c]吡啶-7-基
 3-酮基-3,4-二氫-2H-吡啶並[3,2-b][1,4]噁吡-6-基
 3-酮基-3,4-二氫-2H-吡啶並[3,2-b][1,4]噁吡-6-基
 7-氯-3-酮基-3,4-二氫-2H-吡啶並[3,2-b][1,4]噁吡-6-基
 7-氯-3-酮基-3,4-二氫-2H-吡啶並[3,2-b][1,4]噁吡-6-基。

在本說明書中，"烷基"一詞包括直鏈與支鏈基，例如甲基，乙基，正丙基，異丙基，正丁基，異丁基，第二丁基，第三丁基，戊基與己基，"烄基"一詞也代表相同含義。

鹵基或鹵素包括氟，氯，溴與碘。

鹵烷基部分包括 1-3 個鹵素原子。

除非另有說明，說明書中之"雜環的"包括經取代的芳族與非芳族的，單獨的或稠合的環系，其適當地在各環中含有至多達四個選自氧、氮與硫的雜原子，其中的環可為無取代或 C-取代的，例如至多達三個選自下列的基：(C₁₋₄)烷硫基；鹵基；羧基(C₁₋₄)烷基；鹵基(C₁₋₄)烷氧基，鹵基(C₁₋₄)烷基；(C₁₋₄)烷基；(C₂₋₄)烯基；(C₁₋₄)烷氧基羰基；甲醯基；

五、發明說明（12）

(C₁₋₄)烷基羰基；(C₂₋₄)烯氧基羰基；(C₂₋₄)烯基羰基；(C₁₋₄)烷基羰氧基；(C₁₋₄)烷氧基羰基(C₁₋₄)烷基；羥基；羥基(C₁₋₄)烷基；氫硫基(C₁₋₄)烷基；(C₁₋₄)烷氧基；硝基；氰基；羧基；胺基或胺基羰基，選擇地經取代如相關的取代基於 R³；(C₁₋₄)烷基磺醯基；(C₂₋₄)烯基磺醯基；或其中胺基被選擇地經(C₁₋₄)烷基或(C₂₋₄)烯基取代之胺基磺醯基；選擇地經取代之芳基，芳基(C₁₋₄)烷基或芳基(C₁₋₄)烷氧基與酮基。

各個雜環形的環宜具有自 4 至 7，宜為 5 或 6 個環原子，稠合的雜環系可包含碳環與需要包含僅有一個雜環性環。

含雜環基的本發明的化合物，視雜環基的本質可出現兩個或多個互變異構物，所有這類的互變異構物型均涵蓋於本發明的範圍中。

其間胺基形成如上述定義的單獨的或稠合的非芳族的雜環的一部分時，在此種經取代的胺基上之適當的選擇的取代基包括：氫；三氟甲基；選擇地經羥基，(C₁₋₆)烷氧基，(C₁₋₆)烷硫基，鹵基或三氟甲基取代之(C₁₋₄)烷基；(C₂₋₄)烯基；芳基；芳基(C₁₋₄)烷基；(C₁₋₄)烷氧基羰基；(C₁₋₄)烷基羰基；甲醯基；(C₁₋₆)烷基磺醯基；或其胺基選擇地經下列基取代之胺基羰基：(C₁₋₄)烷氧基羰基，(C₁₋₄)烷基羰基，(C₂₋₄)烯氧基羰基，(C₂₋₄)烯基羰基，(C₁₋₄)烷基或(C₂₋₄)烯基與選擇地更經(C₁₋₄)烷基或(C₂₋₄)烯基取代。

說明書中"芳基"一詞，包括選擇地經取代的苯基與萘基。

五、發明說明 (13)

芳基可能選擇地經取代至多達五個，宜至多達三個，選自下列之基： (C_{1-4}) 烷硫基；鹵基；羧基 (C_{1-4}) 烷基；鹵基 (C_{1-4}) 烷氧基；鹵基 (C_{1-4}) 烷基； (C_{1-4}) 烷基； (C_{2-4}) 烯基； (C_{1-4}) 烷氧基羰基；甲醯基； (C_{1-4}) 烷基羰基； (C_{2-4}) 烯氧基羰基； (C_{2-4}) 烯基羰基； (C_{1-4}) 烷基羰氧基； (C_{1-4}) 烷氧基羰基 (C_{1-4}) 烷基；羥基；羥基 (C_{1-4}) 烷基；氫硫基 (C_{1-4}) 烷基； (C_{1-4}) 烷氧基；硝基；氰基；羧基；胺基或胺基羰基，選擇地經取代如相關的取代基於 R^3 ； (C_{1-4}) 烷基磺醯基； (C_{2-4}) 烯基磺醯基；或胺基磺醯基，其中胺基選擇地經 (C_{1-4}) 烷基或 (C_{2-4}) 烯基取代；苯基，苯基 (C_{1-4}) 烷基或苯基 (C_{1-4}) 烷氧基。

"醯基"一詞，包括甲醯基與 (C_{1-6}) 烷基羰基。

本發明的一些化合物可自溶劑(例如水性與有機溶劑)中析出結晶或再結晶，在這樣的情況可能形成溶劑化物，本發明涵蓋此類的化學計量的溶劑化物，包括水合物以及含變動量水分(例如藉由冷凍乾燥法產生者)之化合物。

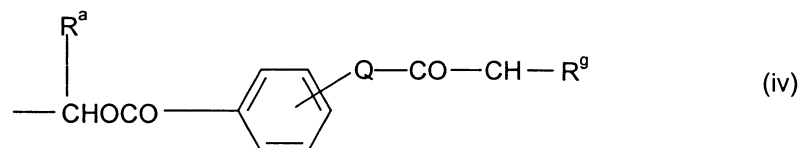
由於式(I)的化合物也被作為醫藥組成物的用途，顯然易知的，它們各宜呈實質純態被提供，例如至少 60%純度，更佳為至少 75%純度且宜為 85%純度，特別是至少 98%純度(%是以重量對重量計)，化合物的不純的製劑可被用來製備用於藥學組成物中的更純的化合物；較不純的化合物製劑應含有至少 1%，更適合為至少 5%且宜為自 10 至 59%的式(I)化合物或其藥學可接受的衍生物。

本發明的特佳化合物包括那些實例中提及的化合物與其藥學可接受的衍生物類。

五、發明說明 (14)

上述提及的式(I)化合物之藥學可接受的衍生物類包括其游離鹽基物或其酸加成物或季銨鹽類，例如其與無機酸類所成的鹽類，例如氫氯酸，氫溴酸，硫酸或磷酸，或有機酸類，例如乙酸，反丁烯二酸，琥珀酸，順丁烯二酸，檸檬酸，苯甲酸，對甲苯磺酸，甲磺酸，苯磺酸或酒石酸等之酸類，式(I)的化合物也可被製成 N-氧化物，具游離羧基的式(I)化合物也可被製成在活體內可水解的酯，本發明包括所有這類衍生物類。

適當的藥學可接受的在活體內可水解之酯-形成基團，包括那些形成易於在人體中斷裂以釋放出原酸或其鹽之酯類，這類型的適當的基團包括那些式(i)、(ii)、(iii)、(iv)與(v)之部分：



五、發明說明 (15)

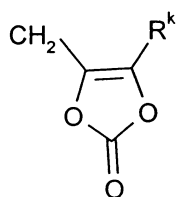
其中 R^a 為氫， (C_{1-6}) 烷基， (C_{3-7}) 環烷基，甲基，或苯基， R^b 為 (C_{1-6}) 烷基， (C_{1-6}) 烷氧基，苯基，苯甲基， (C_{3-7}) 環烷基， (C_{3-7}) 環烷氧基， (C_{1-6}) 烷基 (C_{3-7}) 環烷基，1-胺基 (C_{1-6}) 烷基，或 1- (C_{1-6}) 烷基)胺基 (C_{1-6}) 烷基；或 R^a 與 R^b 一起形成選擇地經 1 或 2 個甲氧基取代之 1,2-亞苯基， R^a 代表選擇地經甲基或乙基取代之 (C_{1-6}) 亞烷基且 R^d 與 R^e 分別獨立地代表 (C_{1-6}) 烷基； R^f 代表 (C_{1-6}) 烷基； R^g 代表氫或選擇地經至多達三個選自下列的基取代之苯基：鹵素， (C_{1-6}) 烷基，或 (C_{1-6}) 烷氧基；Q 為氧或 NH； R^h 為氫或 (C_{1-6}) 烷基； R^i 為氫，選擇地經下列基取代之 (C_{1-6}) 烷基：鹵素， (C_{2-6}) 烯基， (C_{1-6}) 烷氧基羰基，芳基或雜芳基；或 R^h 與 R^i 一起形成 (C_{1-6}) 亞烷基； R^j 代表氫， (C_{1-6}) 烷基或 (C_{1-6}) 烷氧基羰基；且 R^k 代表氫或 (C_{1-8}) 烷基， (C_{1-8}) 烷氧基， (C_{1-6}) 烷氧基 (C_{1-6}) 烷氧基或芳基。

適當的在活體內可水解之酯基團之實例包括，例如，醯氧基 (C_{1-6}) 烷基，例如乙醯氧基甲基，戊醯氧基甲基， α -乙醯氧基乙基， α -戊醯氧基乙基，1-(環己基羰基氧)丙-1-基，與(1-胺基乙基)羰氧基甲基； (C_{1-6}) 烷氧基羰氧基 (C_{1-6}) 烷基，例如乙氧基羰氧基甲基， α -乙氧基羰氧基乙基與丙氧基羰氧基乙基；二 (C_{1-6}) 烷基胺基 (C_{1-6}) 烷基，特別是二 (C_{1-4}) 烷基胺基 (C_{1-4}) 烷基，例如二甲基胺基甲基，二甲基胺基乙基，二乙基胺基甲基或二乙基胺基乙基；2- $((C_{1-6})$ 烷氧基羰基)-2- (C_{2-6}) 烯基，例如 2-(異丁氧基羰基)戊-2-烯基與 2-(乙氧基羰基)丁-2-烯基；內酮基，例如酞基與二甲氧基酞

五、發明說明 (16)

基。

另外適合的藥學可接受的在活體內可水解之酯-形成的基為具下式之基：



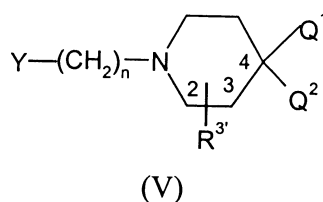
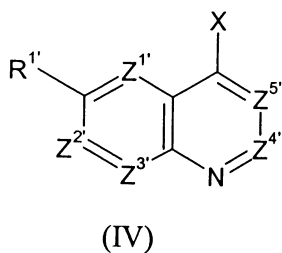
其中 R^k 為氫， C_{1-6} 烷基或苯基。

R 宜為氫。

式(I)化合物也可被製成 N-氧化物類。

某些的式(I)化合物可呈光學異構物存在，例如非對映立體異構物與以各種比例混合的異構物混合物，例如消旋異構物，本發明涵蓋所有這類型化合物，特別是純態異構物型式，例如，本發明包括其中的 A-B 基 $CH(OH)-CH_2$ 為異構性構型的化合物，以 R-異構物較佳，不同的異構型可藉傳統方法將其分開或解開，或任何的異構物可藉傳統的合成方法或藉立體專一性或不對稱的合成法製得。

本發明也提供製備式(I)化合物，及其藥學可接受的衍生物的方法，此方法係包括令式(IV)的化合物與式(V)的化合物反應：



五、發明說明 (17)

其中， n 如式(I)中之定義； $Z^{1'}$, $Z^{2'}$, $Z^{3'}$, $Z^{4'}$, $Z^{5'}$, $R^{1'}$ 與 $R^{3'}$ 為如式(I)中所定義之 Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , Z^5 , R^1 與 R^3 或其可轉換的基；

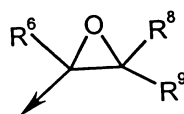
Q^1 為 $NR^{2'}R^{4'}$ 或其可轉換的基，其中 $R^{2'}$ 與 $R^{4'}$ 為如式(I)中所定義之 R^2 與 R^4 基或其可轉換的基且 Q^2 為 H 或 $R^{3'}$ 或 Q^1 與 Q^2 一起形成選擇地被保護的酮基；

- (i) X 為 $A'-COW$, Y 為 H 且 n 為 0；
- (ii) X 為 $CR^6=CR^8R^9$, Y 為 H 且 n 為 0；
- (iii) X 為環氧乙烷，Y 為 H 且 n 為 0；
- (iv) X 為 $N=C=O$ 且 Y 為 H 且 n 為 0；
- (v) X 與 Y 中之一為 CO_2R^y 且另一者為 $CH_2CO_2R^x$ ；
- (vi) X 為 CHR^6R^7 且 Y 為 $C(=O)R^9$ ；
- (vii) X 為 $CR^7=PR^Z_3$ 且 Y 為 $C(=O)R^9$ 且 $n=1$ ；
- (viii) X 為 $C(=O)R^7$ 且 Y 為 $CR^9=PR^Z_3$ 且 $n=1$ ；
- (ix) Y 為 COW 且 X 為 $NHR^{11'}$ 或 $NR^{11'}COW$ 且 $n=0$ 或 1
或當 $n=1$ ，X 為 COW 且 Y 為 $NHR^{11'}$ 或 $NR^{11'}COW$ ；
- (x) X 為 $NHR^{11'}$ 且 Y 為 $C(=O)R^8$ 且 $n=1$ ；
- (xi) X 為 $NHR^{11'}$ 且 Y 為 CR^8R^9w 且 $n=1$ ；
- (xii) X 為 $NHR^{11'}COCH_2W$ 或 $NR^{11'}SO_2CH_2W$ 且 Y 為 H 且 $n=0$ ；
- (xiii) X 為 $CR^6R^7SO_2W$ 且 Y 為 H 且 $n=0$ ；
- (xiv) X 為 W 或 OH 且 Y 為 CH_2OH 且 n 為 1；
- (xv) X 為 $NHR^{11'}$ 且 Y 為 SO_2W 或 X 為 $NR^{11'}SO_2W$ 且 Y 為 H，且 n 為 0；

五、發明說明 (18)

(xvi) X 為 W 且 Y 為 $\text{CONHR}^{11'}$;

其中的 W 是一種釋離基，例如鹵素或咪唑基； R^x 與 R^y 為 (C_{1-6}) 烷基； R^z 為芳基或 (C_{1-6}) 烷基； A' 與 $\text{NR}^{11'}$ 為如式 (I) 中所定義之 A 與 NR^{11} ，或為其可轉換之基；且環氧乙烷為：



其中 R^6 , R^8 與 R^9 如式 (I) 中之定義；

並於其後，選擇地或必須地將 Q^1 與 Q^2 轉變成 $\text{NR}^{2'}\text{R}^{4'}$ ；將 A' , $\text{Z}^{1'}$, $\text{Z}^{2'}$, $\text{Z}^{3'}$, $\text{Z}^{4'}$, $\text{Z}^{5'}$, $\text{R}^{1'}$, $\text{R}^{2'}$, $\text{R}^{3'}$, $\text{R}^{4'}$ 與 $\text{NR}^{11'}$ 轉變成 A, Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , Z^5 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 與 NR^{11} ；轉變 A-B 成其他的 A-B，交互轉變 R^1 , R^2 , R^3 及/或 R^4 ，及/或形成其藥學可接受的衍生物。

方法(i)首先產生其中的 A-B 為 $\text{A}'\text{-CO}$ 之式 (I) 化合物。

方法(ii)首先產生其中的 A-B 為 $\text{CHR}^6\text{-CR}^8\text{R}^9$ 之式 (I) 化合物。

方法(iii)首先產生其中的 A-B 為 $\text{CR}^6(\text{OH})\text{-CR}^8\text{R}^9$ 之式 (I) 化合物。

方法(iv)首先產生其中的 A-B 為 NH-CO 之式 (I) 化合物。

方法(v)首先產生其中的 A-B 為 CO-CH_2 或 $\text{CH}_2\text{-CO}$ 之式 (I) 化合物。

方法(vi)首先產生其中的 A-B 為 $\text{CR}^6\text{R}^7\text{-CR}^9\text{OH}$ 之式 (I)

五、發明說明 (19)

化合物。

方法(vii)與(viii)首先產生其中的 A-B 為 $CR^7=CR^9$ 之式(I)化合物。

方法(ix)首先產生其中的 A-B 為 $CO-NR^{11}$ 或 $NR^{11}-CO$ 之式(I)化合物。

方法(x)首先產生其中的 A-B 為 $NR^{11}-CHR^8$ 之式(I)化合物。

方法(xi)首先產生其中的 A-B 為 $NR^{11'}-CR^8R^9$ 之式(I)化合物。

方法(xii)首先產生其中的 A-B 為 $NR^{11'}-CO$ 或 $NR^{11'}-SO_2$ 且 $n=1$ 之式(I)化合物。

方法(xiii)首先產生其中的 A-B 為 $CR^6R^7-SO_2$ 之式(I)化合物。

方法(xiv)首先產生其中的 A-B 為 $O-CH_2$ 之式(I)化合物。

方法(xv)首先產生其中的 A-B 為 $NR^{11}SO_2$ 之式(I)化合物。

方法(xvi)首先產生其中的 A-B 為 $NR^{11'}-CO$ 之式(I)化合物。

方法(i)與(ix)為標準的形成醯胺或脲的反應，包括，例如：

1. 羧酸的活化反應(例如，轉變成酸氯化物，混合的酸酐，活化的酯，O-醯基-異脲或其他類化合物)，並以胺處理 (Ogliaruso, M.A.; Wolfe, J.F. in *The Chemistry of*

五、發明說明 (20)

Functional Groups (Ed. Patai, S.) Suppl. B: The Chemistry of Acid Derivatives, Pt. 1) (John Wiley and Sons, 1979), pp 442-8; Beckwith, A.L.J. in *The Chemistry of Functional Groups (Ed. Patai, S.) Suppl. B: The Chemistry of Amides (Ed. Zabricky, J.)* (John Wiley and Sons, 1970), p 73 ff, 酸與胺的反應宜在活化劑存在下進行，活化劑例如 1-(二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二醯胺鹽酸鹽(EDC)或 1-羥基苯並三唑(HOBT)或 O-(7-氮雜苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鏽六氟磷酸鹽(HATU)；或

2. 專一性反應：

a. 使用修飾的 Curtius 反應方法，在原位置將酸轉變成胺組分(Shioiri, T., Murata, M., Hamada, Y., *Chem. Pharm. Bull.* 1987, 35, 2698)

b. 在中性條件下，在原位置將酸組分轉變成酸氯化物(Villeneuve, G. B. ; Chan, T. H., *Tetrahedron. Lett.* 1997, 38, 6489)。

A'可為，例如，經保護的羥基亞甲基。

方法(ii)為一種精於本技藝者熟知的標準加成反應法，此反應宜於極性有機溶劑(例如乙腈)中，在有機鹼(例如三乙基胺)存在下進行。

方法(iii)中之偶合反應可於適當的溶劑(例如乙腈或二甲基甲醯胺)中，於室溫下，在一當量作為催化劑的過氯酸鋰存在下有效進行(J.E. Chateaneuf et al, *J. Org. Chem.*, 56, 5939-5942, 1991)，或更佳地，在二氯甲烷中與三氟磺酸中

五、發明說明 (21)

有效進行。某些情況下，提高溫度，例如 40-70°C 更為有利，或者，吡啶可以鹼處理，例如一當量的丁基鋰，並令所得的鹽與環氧乙烷在惰性溶劑(例如四氫呋喃)中反應，宜在升高的溫度(例如 80°C)下進行，使用手徵性環氧化物將得到單獨的非對映立體異構物；或者，非對映立體異構物可藉製備性 HPLC 或傳統的解析法經由手徵性酸類形成鹽類之結晶分離而得。

方法(iv)為一種由異氰酸鹽與胺的反應之標準的脲形成反應且可由精於本技藝者熟知的方法進行(例如參考 March, J; *Advanced Organic Chemistry, Edition 3* (John Wiley and Sons, 1985), p802-3)，此方法宜於極性溶劑(例如 N,N-二甲基甲醯胺)中進行。

方法(v)為二步驟的反應：首先使用一種鹼進行縮合反應，宜使用氫化鈉或醇化鈉，鈉鹽胺，烷基鋰或二烷基鹽胺鋰，宜於非質子溶劑(例如醚，THF 或苯)中進行；第二步，使用一種無機酸(宜為在有機溶劑中的 HCl)，在 0-100°C 進行水解，類似的方法被述於 DE330945, EP31753, EP53964 與 H. Sargent, J. Am. Chem. Soc. 68, 2688-2692 (1946)，類似的 Claisen 方法被揭露於 Soszko et al., Pr.Kom.Mat. Przyr.Poznan. Tow.Przyj.Nauk., (1962), 10, 15。

方法(vi)是在鹼(宜為有機金屬或金屬氫化物，例如 NaH，二異丙基鹽胺鋰或 NaOEt)存在下進行，宜於非質子溶劑(較佳為 THF，醚或苯)中，在 -78 至 25°C 下進行(類似的方法被述於 Gutswiller et al. (1978) J. Am. Chem. Soc. 100,

五、發明說明 (22)

576)。

方法(vii)與(viii)中，如果使用鹼，宜為 NaH, KH, 烷基鋰，例如 BuLi, 金屬醇化物，例如 NaOEt, 鹽胺鈉或二烷基鹽胺鋰，例如二-異丙基鹽胺，類似的方法被述於 US 3989691 與 M. Gates et. al. (1970) J. Amer.Chem.Soc., 92, 205, 以及 Taylor et al. (1972) JACS 94, 6218。

方法(x)，其中 Y 為 CHO, 反應為一種標準的還原性烷基化反應，使用，例如氫硼化鈉或三乙酸基氫硼化鈉 (Gribble, G. W. in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* (Ed. Paquette, L. A.)(John Wiley and Sons, 1995), p 4649)。

方法(xi)為精於本技藝者熟知的一種標準的烷基化反應，例如，在鹼存在下，以烷基鹵化物處理醇或胺(例如參見 March, J; *Advanced Organic Chemistry, Edition 3* (John Wiley and Sons, 1985), p364-366 與 p342-343)，此方法宜於極性溶劑(例如 N,N-二甲基甲鹽胺)中進行。

方法(xii)是一種烷基化反應，其實例被揭露於 J. Med. Chem. (1979) 22(10) 1171-6, 式(IV)的化合物可由其 X 為 $\text{NHR}^{11'}$ 之相關的化合物製備，是利用適當的酸 WCH_2COOH 之衍生物(例如酸氯化物)進行鹽化反應或以適當的磺酸 $\text{WCH}_2\text{SO}_3\text{H}$ 之衍生物(例如磺鹽基氯)進行磺化反應而得。

方法(xiii)是一種標準的磺鹽胺形成反應，被精於本技藝者熟知的方法，此反應可以是，例如磺鹽基鹵化物與胺之反應。

五、發明說明 (23)

方法(xiv)中，其中 X 為 W，例如鹵素，甲磺醯基氧或三氟甲磺醯基氧，Y 中之羥基宜被轉變成 OM 基，其中以鹼處理醇使 M 為一種鹼金屬，此鹼宜為無機物，例如 NaH，二異丙基醯胺鋰或鈉；其中 X 為 OH，Y 中的羥基在 Mitsunobu 條件下被活化(Fletcher et.al. J Chem Soc. (1995), 623)，或是 $X=O$ 且 $Y=CH_2OH$ 基時，可被直接地以二氯碳二醯胺(DCC)予以活化(Chem. Berichte 1962, 95, 2997 or Angewante Chemie 1963 75, 377)。

方法(xv)中，反應是在有機鹼(例如三乙基胺或吡啶)存在下進行，例如揭露於 Fuhrman et.al., J. Amer. Chem. Soc.; 67, 1245, 1945 者； $X=NR^{11'}SO_2W$ 或 $Y=SO_2W$ 之中間物可由需求的胺形成，例如與 SO_2Cl_2 反應，是依照同一作者描述的類似方法進行：Fuhrman et.al., J. Amer. Chem. Soc.; 67, 1245, 1945。

方法(xvi)中，釋離基 W 宜為氯，溴或碘或三氟甲基磺醯氧基且反應是已知的經鈀催化的"Buchwald"反應法(J. Yin and S. L. Buchwald, Org.Lett., 2000, 2, 1101)。

還原羰基 A 或 B 至 CHOH 可方便地使用精於本技藝者熟知的還原劑進行，例如在乙醇水溶液中的氫硼化鈉或在醚溶液中的氫化鋁鋰，此為類似於描述如下的方法：EP53964, US384556 與 J. Gutzwiller et al, J. Amer. Chem. Soc., 1978, 100, 576。

羰基 A 或 B 可經與還原劑(例如在乙二醇中之聯胺)反應，例如在 130-160°C 下，在氫氧化鉀存在下反應被還原至

五、發明說明（24）

CH₂。

以有機金屬試劑與羰基 A 或 B 的反應，產生其 R⁶ 或 R⁸ 為 OH 且 R⁷ 或 R⁹ 為烷基之基。

位於 A 或 B 上之羥基可被氧化至羰基，係使用精於本技藝者熟知之氧化劑，例如二氧化鎂，吡啶鎘氯鉻酸鹽或吡啶鎘二鉻酸鹽。

羥基烷基 A-B 基 CHR⁷CR⁹OH 或 CR⁷(OH)CHR⁹ 可經酸酐(例如乙酸酐)處理被脫水產生 CR⁷=CR⁹。

將 CR⁷=CR⁹ 還原至 CHR⁷CHR⁹ 的方法為精於本技藝者熟知的方法，例如使用 Pd/C 作為催化劑之氫化作用法；將 CR⁷=CR⁹ 轉變為 A-B 基 CR⁷(OH)CHR⁹ 或 CHR⁷CR⁹OH 的方法為精於本技藝者熟知的方法，例如藉環氧化反應並接著以金屬氫化物，水合作用，氫硼化反應或氧汞化反應進行還原反應。

醯胺羰基可使用還原劑(例如氫化鋁鋰)被還原至相關的胺。

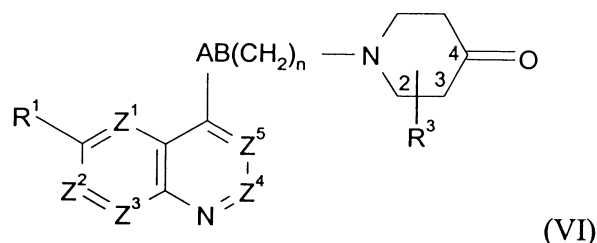
A 或 B 中的羥基可藉活化作用與置換反應轉變至疊氮基，例如於 Mitsunobu 條件下使用疊氮酸或經二苯基磷醯基疊氮化物與鹼處理，且此疊氮基回過頭可經氫化作用被還原成胺基。

可轉變至 NR²R⁴ 的 Q¹ 基之例子為 NR²'R⁴' 或鹵素，鹵素可經傳統的烷基化反應被取代成胺 HNR²'R⁴'。

當 Q¹ Q² 一起形成經保護的酮基時，其可為一種像是乙二氧基之縮醛，其可接著經酸處理被移除，製得式(VI)

五、發明說明 (25)

的化合物：



其中的各變數如式(I)中所給定義。

式(VI)的酮藉由上述方法(x)中所述的傳統的還原性烷基化反應被與胺 $\text{HNR}^{2'}\text{R}^{4'}$ 反應。

可轉變至 Z^1, Z^2, Z^3, Z^4 與 Z^5 之 $Z^{1'}, Z^{2'}, Z^{3'}, Z^{4'}, Z^{5'}$ 之實例包括 $\text{CR}^{1a'}$ ，其中 $\text{R}^{1a'}$ 為可轉變至 R^{1a} 之基， $Z^{1'}, Z^{2'}, Z^{3'}, Z^{4'}$ 與 $Z^{5'}$ 宜為 Z^1, Z^2, Z^3, Z^4 與 Z^5 。

$\text{R}^{1a'}$, $\text{R}^{1'}$ 與 $\text{R}^{2'}$ 宜為 R^{1a} , R^1 與 R^2 。 $\text{R}^{1'}$ 宜為甲氧基， $\text{R}^{2'}$ 宜為氫。 $\text{R}^{3'}$ 為 R^3 或更佳為氫，乙烯基，烷氧基羰基或羧基， $\text{R}^{4'}$ 為 R^4 或更佳為 H 或一種 N-保護的基，例如第三丁氧基羰基，苯甲氧基羰基或 9-芡基甲基氧羰基。

$\text{R}^{1'}$, $\text{R}^{2'}$, $\text{R}^{3'}$ 與 $\text{R}^{4'}$ 的轉換及 $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3$ 與 R^4 之相互轉換為傳統方法，於含有選擇地經保護的羥基之化合物中，可被移除而不會打擾分子中殘留物之適當的傳統羥基保護基包括醯基與烷基矽基；N-保護的基是依傳統方法被移除。

例如經鋰與二苯基膦處理將 $\text{R}^{1'}$ 甲氧基轉變至 $\text{R}^{1'}$ 羥基 (揭露如下之一般方法：Ireland et al, J. Amer. Chem. Soc., 1973, 7829) 或 HBr；以攜載釋離基 (例如鹵化物) 與保護的胺基，六氫吡啶基，脒基或胍基或其可轉換的基之適當的烷

五、發明說明 (26)

基衍生物進行羥基的烷基化反應，經轉換/脫保護作用後，製得 R^1 烷氧基經取代選擇地 N-取代的胺基，六氫吡啶基，胍基或脒基。

經取代的含 R^3 基之 2-酮基-噁唑啉基可製自相關的醛，是藉由傳統的反應與甘胺酸陰離子相等物反應，接著環化所得的胺基醇的方式(M. Grauert *et al*, *Ann. Chem.*, 1985, 1817; Rozenberg *et al*, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1994, 33(1), 91)，所得的 2-酮基-噁唑啉基含有羧基，其可藉標準的方法被轉變至其他的 R^{10} 基。

R^3 中的羧基可由相關的醇類 CH_2OH ，使用鉻酸與硫酸在水/甲醇中進行 Jones' 氧化反應而製之(E.R.H Jones *et al*, *J. Chem. Soc.*, 1946, 39)，可被使用於此種轉換的其他氧化劑類為，例如經三氯化釕(G.F. Tutwiler *et al*, *J. Med. Chem.*, 1987, 30(6), 1094)，三氧化鉻-吡啶(G. Just *et al*, *Synth. Commun.*, 1979, 9(7), 613)，過錳酸鉀(D.E. Reedich *et al*, *J. Org. Chem.*, 1985, 50(19), 3535)，與吡啶鎘氯鉻酸鹽(D. Askin *et al*, *Tetrahedron Lett.*, 1988, 29(3), 277)。

羧基也可利用兩階段形成，首先將醇氧化成相關的醛，係使用，例如以草醯氯活化之二甲亞砷(N.Cohen *et al*, *J. Am. Chem. Soc.*, 1983, 105, 3661)或二環己基碳二醯胺(R.M. Wengler, *Angew. Chim. Int. Ed. Engl.*, 1985, 24(2), 77)，或以四丙基銨過胺基乙酸酯予以氧化(Ley *et al*, *Am. Chem. Commun.*, 1987, 1625)，然後可使用氧化劑將所得醛分開地氧化至相關的酸，例如使用氧化銀(II)(R.Grigg *et al*, *J. Am.*

五、發明說明 (27)

Chem. Soc. Perkin1, 1983, 1929), 過錳酸鉀(A.Zurcher, Helv. Chim. Acta., 1987, 70(7), 1937), 經三氯化釕催化的過碘酸鈉(T.Sakata *et al*, Bull. Chem. Soc. Jpn., 1988, 61(6), 2025), 吡啶鎘氯鉻酸鹽(R.S.Reddy *et al*, Synth. Commun., 1988, 18(51), 545)或三氧化鉻(R.M.Coates *et al*, J. Am. Chem. Soc., 1982, 104, 2198)。

CO₂H 之 R³ 基可由相關的二醇, CH(OH)CH₂O 斷裂而得, 係使用經三氯化釕催化的過碘酸鈉與乙腈-四氯化碳-水溶劑系統進行(V.S.Martin *et al*, Tetrahedron Letters, 1988, 29(22), 2701)。

合成 R³ 酸基之其他方法為精於本技藝者熟知者。

含氰基或羧基的 R³ 基也可經轉換醇至適當的釋離基而製之, 例如經與對-甲苯磺醯基氯反應形成之相關的甲苯磺醯鹽(M.R. Bell, *J. Med. Chem.*, 1970, 13, 389), 或使用三苯基膦之碘化物, 碘, 與咪唑(G. Lange, *Synth. Commun.*, 1990, 20, 1473), 第二階段為以氰化物陰離子置換釋離基的反應(L.A. Paquette *et al*, *Org. Chem.*, 1979, 44(25), 4603; P.A. Grieco *et al*, *J. Org. Chem.*, 1988, 53(16), 3658), 最後將腈基進行酸性水解製得所要的酸類(H.Rosemeyer *et al*, *Heterocycles*, 1985, 23 (10), 2669), 水解也可利用鹼(例如氫氧化鉀)(H.Rapoport, *J. Org. Chem.*, 1958, 23, 248)或是酵素(T. Beard *et al*, *Tetrahedron Asymmetry*, 1993, 4(6), 1085)進行。

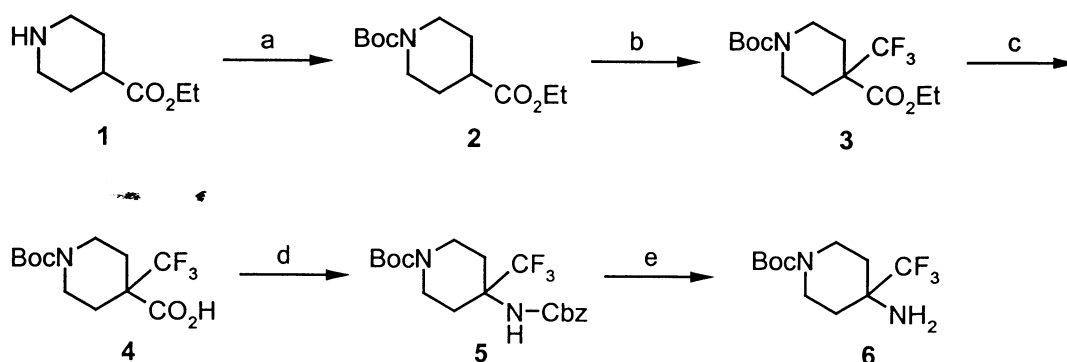
R^{3'} 順式或反式羥基可經下述方法引入: van Deale *et al.*,

五、發明說明 (28)

Drug Development Research 8:225-232 (1986) 或 Heterocycles 39(1), 163-170 (1994), 就反式羥基, 適當的方法為, 以間氯過苯甲酸處理, 將 N-保護的四氫吡啶轉換成環氧化物, 接著以適當的胺 NR^2R^4 將此環氧化物打開, 然後可能將 R^3 羥基轉變至選擇地經取代的胺基, 是採用標準的轉換法製備 R^3 胺基衍生物, 例如 Mitsunobu 反應(例如 Mitsunobu, Synthesis, (1981), 1 中之回顧性文章), 例如與琥珀醯胺於二乙基氮雜二羧酸及三苯基磷存在下反應, 製得酞亞醯胺基乙基六氫吡啶, 移除酞醯基, 例如以甲基聯胺處理, 製得 R^3 胺, 然後可採用標準的方法進行選擇的取代反應, 其為精於本技藝者熟知的胺取代反應。

4- CF_3 之 R^3 基可依下述圖表 I 被引入:

圖表 I



(a) $(\text{Boc})_2\text{O}$, CH_2Cl_2 ; (b) LDA, 再用 $\text{CF}_3\text{-X}$; (c) NaOH , H_2O , EtOH ; (d) DPPA, Et_3N , 甲苯, 再用 BnOH ; (e) H_2 , Pd/C , EtOH 。

令可購得的乙基異松莢酸酯(ethyl isonipecotate)(I-1)

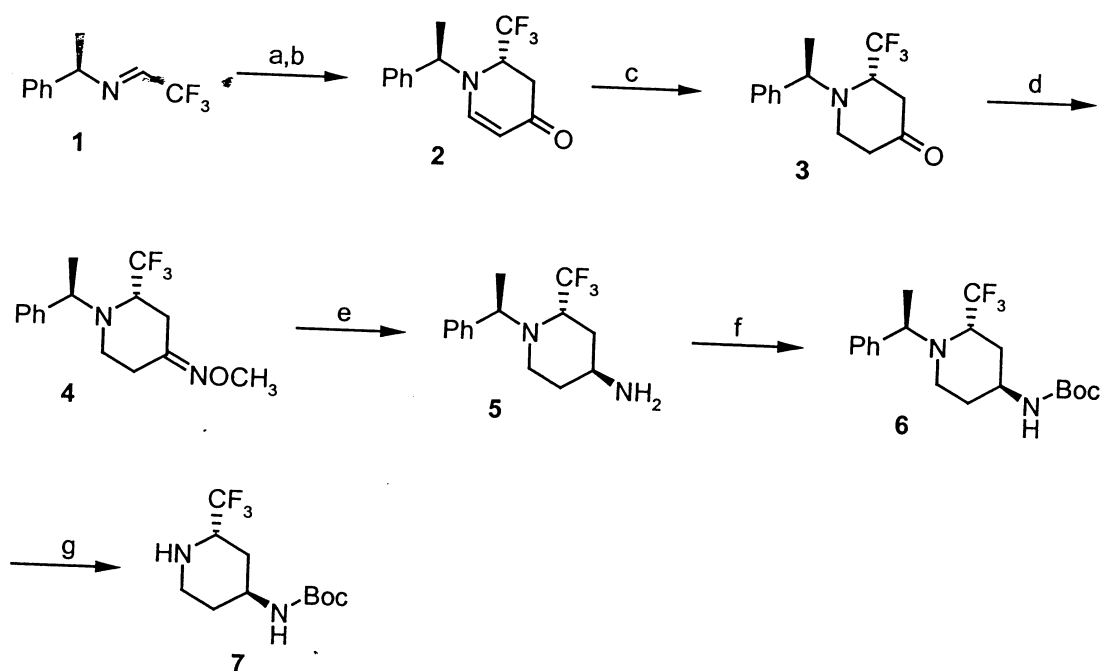
五、發明說明 (29)

與適當的醯化劑，宜為二-第三丁基二碳酸酯反應，製得經保護的衍生物 I-2，用於此反應中的典型的溶劑包括 CH_2Cl_2 、THF，或 DMF，供保護胺的保護基必須相容於接著的化學反應，且在有需要時可容易地被除去，保護胺基的方法為精於本技藝者所熟悉的方法，且被揭露於標準的章節中，例如 Greene “Protective Groups in Organic Synthesis” (Wiley-Interscience 出版)，I-2 的烷基化反應可令其與適當的鹼反應，典型地為 LDA 或 $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ ，並在非質子溶劑(通常為 THF 或 DME)中進行，接著以適當的親電子物捕捉此烯醇化物，製得 I-3，典型的較佳的親電子的三氟甲基化試劑為三氟甲基碘(CF_3I)或 S-(三氟甲基)二苯並噻吩鎢三氟甲磺酸鹽，使用含水的鹼，例如含水的 THF 中之 LiOH 或含水的甲醇或乙醇中的 NaOH，將 I-3 的乙基酯水解，並以適當的酸(例如 TFA 或 HCl)將中間物的羧酸鹽酸化，製得羧酸 I-4，I-4 經 Curtius-類型的重組反應後製得異氰酸鹽的中間物，典型地不將其單離而是在原位令其與適當的醇(例如苯甲基醇)反應，製得 I-5，在胺鹼(通常為三乙基胺或二異丙基乙基胺(Hunig's 鹼))存在下的二苯基磷鹽基疊氮化物，為較佳的用於影響 I-4 的 Curtius-類型重組反應之試劑組合，但也可使用更典型的條件，例如酸氯化物的形成，與疊氮陰離子反應，與加熱鹽基疊氮化物，I-5 上的苯甲氧基羰基是在鈀催化劑，典型地為在活性碳上之鈀存在下，於適當的溶劑中(通常為乙醇，甲醇，乙酸乙酯，或其混合物)，經氫解被除去，製得胺 I-6。

五、發明說明 (30)

2-CF₃ 之 R³ 基可依下述圖表 II 被引入：

圖表 II



(a) 1-甲氧基-3-(三甲基矽氧基)-1,3-丁二烯，ZnCl₂，CH₃CN；(b)分開的非對映立體異構物；(c)L-Selectride®(三-第三丁基硼氫化物)，THF，再用吡啶鎘二鉻酸鹽，CH₂Cl₂為必要者；(d) NH₂OCH₃，對-TsOH, 甲苯；或 NH₂OCH₃，NaOAc, EtOH；(e) LiAlH₄，THF；或 Al-Ni, 2N NaOH, EtOH；(f) (Boc)₂O, CH₂Cl₂ 或 THF 或 DMF；(g) H₂, Pd/C, EtOH。

亞胺 II-1，依標準方法，令三氟乙醛乙基半縮醛與

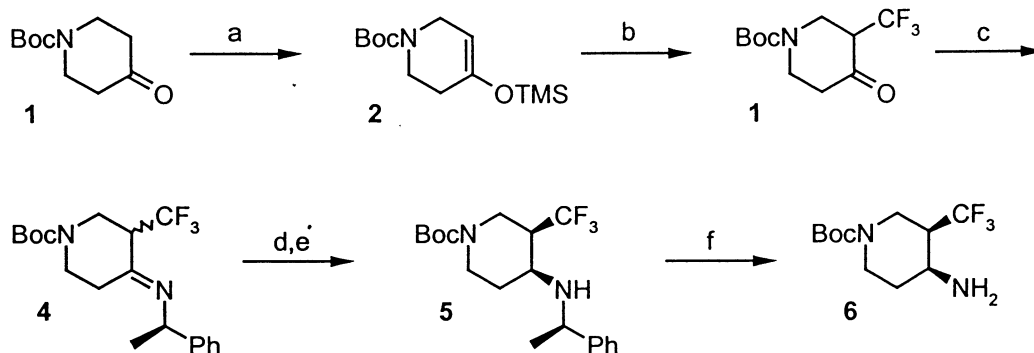
五、發明說明 (31)

(R)-(+)- α -甲基苯甲基胺經酸-催化的反應製備者，與矽氧基二烯，例如 1-甲氧基-3-(三甲基矽氧基)-1,3-丁二烯，進行 Diels-Alder 反應，製得六氫吡啶酮 II-2，此反應係於中性溶劑(例如 CH₃CN, THF，或 CH₂Cl₂)中，且常常是經路易斯酸(例如 ZnCl₂)媒介進行，非對映立體異構物最好在此時被分開，烯酮 II-2 在適當的溶劑(通常為 THF 或 DME)內，被與 L-Selectride® (三-第二丁基氫硼化鋰)作用，還原至相關的酮或醇 II-3，接著有必要的在標準條件下(吡啶鎘二鉻酸鹽)將醇氧化至酮，並在精於本技藝者熟知的標準條件下，藉由與 O-甲基羥基胺的標準反應條件將此酮轉變至肟衍生物，在標準條件下肟衍生物的還原(LiAlH₄ 或參照 Staskun and Van Es 的一般方法(*J. Chem. S. C* 1966, 531)), 可製得非對映立體異構性胺類之混合物，從其中可單離出胺 II-5，以適當的保護基將胺保護，宜使用第三丁基胺基甲酸酯(見圖表 I)，可製得 II-6，供此反應的典型溶劑類包括 CH₂Cl₂, THF，或 DMF，供保護胺的保護基必須相容於接著的化學反應，且在必要時需容易地被除去，保護胺基的方法為精於本技藝者所熟悉的方法，且被揭露於標準的參考書中，例如 Greene “Protective Groups in Organic Synthesis” (由 Wiley-Interscience 出版), II-6 的 α -甲基苯甲基在鈀催化劑(典型地為在活性碳上之鈀)存在下，於適當的溶劑(通常為乙醇，甲醇，乙酸乙酯，或其混合物)經氫解被除去，製得胺 II-7。

五、發明說明 (32)

3-CF₃ 之 R³ 基可依下述圖表 III 被引入：

圖表 III



(a) TMSCl, Et₃N, DMF; (b) CF₃-X, DMF; (c) (R)-(+)- α -甲基苯甲基胺, *p*-TsOH, 甲苯; (d) NaBH₄, EtOH; (e) 分別的非對映立體異構物; (f) H₂, Pd/C, EtOH。

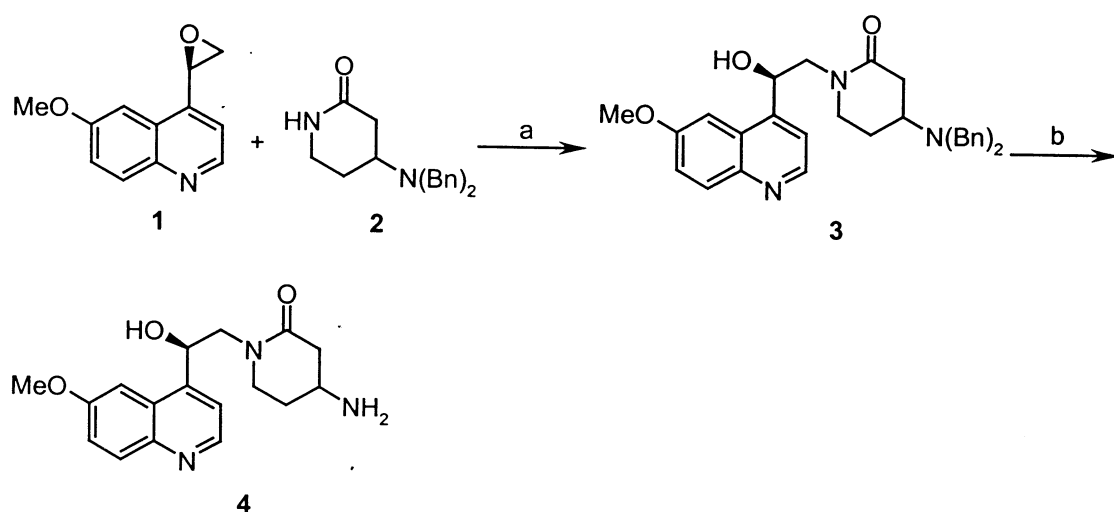
將購得的酮 III-1，在胺鹼(典型為三乙基胺)存在下，於適當的溶劑內(例如二乙醚，THF，DMF，或其混合物)，使之與矽烷基化試劑(例如三甲基矽烷基氯或三甲基矽烷基三氟磺酸鹽)反應，轉換成相關的矽烷基烯醇，再使此矽烷基烯醇 III-2 與親電子的三氟甲基化試劑[例如三氟甲基碘(CF₃I)或更佳地 *S*-(三氟甲基)二苯並噻吩鎗三氟甲磺酸鹽]作用(參看 *Tet, Lett.* 1990, 31, 3579-3582))，係在適當的溶劑內(例如 THF, DMF，或其混合物)進行，製得 α -三氟甲基酮 III-3。令酮 III-3 與手徵性胺[例如 (R)-(+)- α -甲基苯甲基胺]，進行標準的酸性催化反應，製得亞胺衍生物 III-4，其可被還原，製得胺 III-5，此種還原反應典型地係使用氫硼化鈉，氫基氫硼化鈉或(三乙酸基)氫硼化鈉，於適當的溶

五、發明說明 (33)

劑，例如 EtOH, MeOH, THF, CH₂Cl₂, ClCH₂CH₂Cl，或其混合物中進行，非對映立體異構物最好於此時被分開，III-5 的 α -甲基苯甲基之基在鈀催化劑(典型地為在活性碳上之鈀)存在下，於適當的溶劑(通常為乙醇，甲醇，乙酸乙酯，或其混合物)中經氫解被除去，製得胺 III-6。

2-酮之 R³ 基可依下述圖表 IV 被引入：

圖表 IV



(a) NaH, THF, 0°C 至室溫；(b) 10% Pd/C, H₂, MeOH。

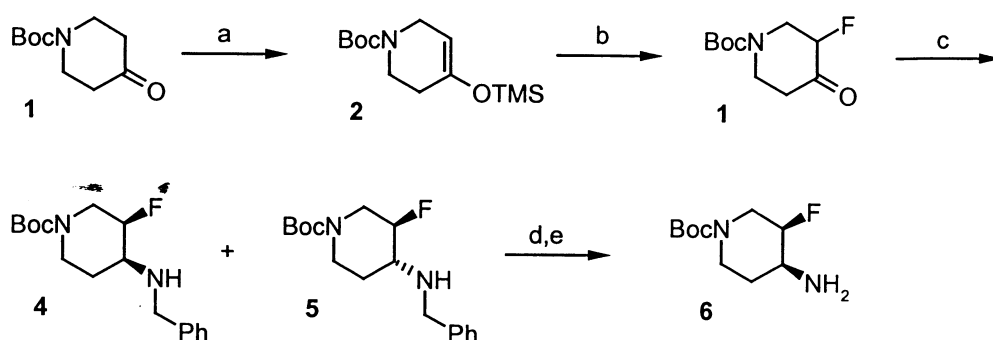
令 (R,S)-4-(二苯甲基胺基)六氫吡啶-2-酮 (IV-2, Homo-Freidinger 內醯胺，由 (R,S)-天冬胺酸，依 Weber and Gmeiner, *Synlett*, 1998, 885-887 的方法製備得者) 與適當的環氧化物反應，例如 6-甲氧基-4-(R)-環氧乙烷基喹啉 (VI-1) 或 6-甲氧基-4-(R)-環氧乙烷基-[1,5]萘啶反應，製得附加物

五、發明說明 (34)

IV-3，此反應是經由強鹼(宜為氫化鈉)介導，其被用於脫質子 IV-2，且典型地在極性，非質子溶劑(例如 THF, DMF，或其混合物)中進行，IV-3 中的苯甲基是在鈀催化劑(典型地為在活性碳上之鈀)存在下，於適當的溶劑(通常為乙醇，甲醇，乙酸乙酯，或其混合物)中經氫解被除去，製得胺 IV-4。

3-F 之 R^3 基可依下述圖表 V 被引入：

圖表 V



(a) TMSCl, Et₃N, DMF, 80°C ; (b) Selectfluor, CH₃CN ; (c) 苯甲基胺，1,2-二氯乙烷，Na(OAc)₃BH ; (d) 分別的非對映立體異構物 ; (e) Pd/C, H₂, HCl, EtOH。

令三甲基矽烷基烯醇醚(V-2)，由購得的 N-(第三丁氧基羰基)六氫吡啶酮(V-1)依圖表 III 製備得者，與親電子性氟化劑，宜為 Selectfluor(1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮雜雙環

五、發明說明 (35)

[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸酯)，在中性溶劑(例如 CH_3CN)中反應，得 α -氟基酮 V-3，以苯甲基胺依圖表 I 與 III 描述的方法將 V-3 進行還原性胺化反應，製得預期的 4-胺基苯甲基-3-氟-N-(第三丁氧基羰基)六氫吡啶衍生物 V-4 與 V-5 之順式-與反式-異構物之 8:1 混合物，這些非對映立體異構物可經由矽膠層析分開，佔優勢的非對映立體異構物之順式-混合物藉由圖表 II 描述的催化性氫化反應進行脫苯甲基作用，製得胺基衍生物 V-6。

其他 R^3 中的官能基可藉傳統的轉變羥基，羧基或氰基而製得。

四唑類可方便地製自，令疊氮化鈉與氰基反應(例如 F. Thomas *et al*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1996, 6(6), 631; K. Kubo *et al*, *J. Med. Chem.*, 1993, 36, 2182)或令疊氮基三-正丁基錫與氰基反應，接著進行酸性水解(P.L. Ornstein, *J. Org. Chem.*, 1994, 59, 7682 and *J. Med. Chem.* 1996, 39(11), 2219)。

3-羥基-3-環丁烯-1,2-二酮-4-基之基(例如 R.M. Soll, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1993, 3(4), 757 與 W.A. Kinney, *J. Med. Chem.*, 1992, 35(25), 4720)可依下述程序製備：(1)令 $(\text{CH}_2)_n\text{CHO}$ ($n=0,1,2$) 基與三乙基胺，四溴化碳-三苯基膦反應，先製得 $(\text{CH}_2)_n\text{CH}=\text{CHBr}$ ；(2)將此中間物脫氫化溴，製得相關的溴炔衍生物 $(\text{CH}_2)_n\text{C}\equiv\text{CBr}$ (此二步驟可參見 D. Grandjean *et al*, *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35(21), 3529)；(3)鈀-催化的偶合溴乙炔與 4-(1-甲基乙氧基)-3-(三-正丁基錫

五、發明說明 (36)

基)環丁-3-烯-1,2-二酮反應(Liebeskind et al, *J. Org. Chem.*, 1990, 55, 5359); (4)在標準的氫化條件下,以鈀附碳進行催化反應使乙炔基部位還原至-CH₂CH₂-),見 Howard et al, *Tetrahedron Lett.*, 1980, 36, 171); 及最後(4)酸性水解甲基乙氧基酯至產生相關的 3-羥基-3-環丁烯-1,2-二酮基(R.M. Soll, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1993, 3(4), 757)。

四唑-5-基胺基羰基可製自相關的羧酸與 2-胺基四唑,是使用標準的肽鍵偶合試劑,例如 1,1'-羰基二咪唑藉由脫水達成(P.L. Ornstein et al, *J. Med. Chem.*, 1996, 39(11), 2232)。

烷基-與烯基-磺醯基碳醯胺類可類似地使用標準的肽鍵偶合試劑,例如 1,1'-羰基二咪唑經由脫水製自相關的羧酸與烷基-或烯基-磺醯胺(P.L. Ornstein et al, *J. Med. Chem.*, 1996, 39(11), 2232)。

羥胺酸基團可藉標準的醯胺偶合反應(例如 N.R. Patel et al, *Tetrahedron*, 1987, 43(22), 5375)製自相關的酸類。

2,4-噻唑啉二酮基可製自:令醛類與 2,4-噻唑啉酮進行縮合,接著藉氫化作用除去烯烴雙鍵。

由腈類製備 5-酮基-1,2,4-噁二唑類的方法被揭露於 Y.Kohara et al, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1995, 5(17), 1903。

1,2,4-三唑-5-基可製自相關的腈類,是令其與醇在酸性條件下反應,接著與聯胺,再與 R¹⁰-取代的活化的羧酸反應(見 J.B. Polya in "Comprehensive Heterocyclic Chemistry" Edition 1, p762, Ed A.R. Katritzky and C.W. Rees, Pergamon

五、發明說明 (37)

Press, Oxford, 1984 and J.J. Ares *et al*, *J.Heterocyclic Chem.*, 1991, 28(5), 1197)。

R^3 烷基或烯基上之取代基可依傳統方法被轉變，例如羥基可經酯化反應，醯化反應或醚化反應被衍生，羥基可被轉變至鹵素，硫醇基，烷基硫基，疊氮基，烷基羰基，胺基，胺基羰基，酮基，烷基磺醯基，烯基磺醯基或胺基磺醯基，係藉由轉變至釋離基並被所要的基取代或適當的氧化或與活化的酸，異氰酸鹽或烷氧基異氰酸鹽反應，一級與二級的羥基可分別被氧化至醛或酮，並以適當的試劑，例如有機金屬試劑，進行烷基化反應，製得二級的或三級的適當醇，羧酸酯基可利用適當的還原劑(例如氫化鋁鋰)還原此酸的酯而被轉變至羥基甲基之基。

六氫吡啶基上之 NH_2 可依傳統方法(例如形成醯胺鍵或磺醯胺的方法，與醯基衍生物 R^5COW 或 R^5SO_2W 反應)被轉變至 NR^2R^4 ，對其中 U 為 CO 或 SO_2 或，其中 U 為 CH_2 之化合物，藉由在鹼存在下，與烷基鹵化物 R^5CH_2 -鹵化物進行烷基化反應，與醯基衍生物 R^5COW 進行醯化/還原反應或與醛 R^5CHO 進行還原性烷基化反應。

其中的 R^3 與 R^6, R^7, R^8 或 R^9 中之一含有羰基且其他含有羥基或胺基者，它們可形成環形酯或醯胺鍵結，此種鍵結可能在式(IV)化合物與六氫吡啶部位的偶合期間自動形成或在標準的肽偶合試劑存在下形成。

可以了解的是，某些情況下，交互作用可能干擾，例如 A 或 B 中之 A 或 B 羥基與六氫吡啶取代基 NH_2 將需要

五、發明說明 (38)

予以保護，例如在轉變 R^1 , R^2 , R^3 或 R^4 的期間，或於式(IV)與(V)化合物的偶合期間，需將羥基作成羧基-或矽烷基-酯基，將六氫吡啶 NH_2 作成鹽基衍生物。

式(IV)與(V)的化合物為已知的化合物類，(例如，參考 Smith *et al*, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1946, 68, 1301)或類似方法製備。

其中的 X 為 $CR^6R^7SO_2W$ 的式(VI)化合物可依類似於 Ahmed El Hadri *et al*, *J. Heterocyclic Chem.*, 1993, 30(3)，於是其中的 X 為 CH_2SO_2OH 的式(IV)化合物可製自：相關的 4-甲基化合物與 N-溴琥珀亞鹽胺反應，再經亞硫酸鈉處理，釋離基可用傳統方法被轉變至另種的釋離基 W，例如鹵素基。

式(IV)的異氰酸酯可依傳統方法，由 4-胺基衍生物(例如 4-胺基-喹啉)與光氣，或光氣相等物(例如三光氣)製備或其可更方便地由 4-羧酸與二苯基磷鹽基疊氮化物(DPPA)經由"一容器" Curtius 反應而得[參考 T. Shiori *et al*. *Chem. Pharm. Bull.* 35, 2698-2704 (1987)]。

4-胺基衍生物類為可購得或可依傳統方法由相關的 4-氯或 4-三氟甲磺酸酯衍生物經氬處理(O.G. Backeberg *et al.*, *J. Chem Soc.*, 381, 1942)或經丙基胺鹽酸鹽處理(R. Radinov *et al.*, *Synthesis*, 886, 1986)可得之化合物。

式(IV)的 4-烯基化合物可依傳統方法由相關的 4-鹵素-衍生物製備，例如依揭露於 *Organic Reactions*, 1982, 27, 345 中之 Heck 合成法。

五、發明說明 (39)

式(IV)的 4-鹵基衍生物為可購得或可依精於本技藝者熟知的方法製備得者，4-氯喹啉可由相關的喹啉-4-酮經與磷醯氯(POCl_3)或五氧化氯， PCl_5 反應而得；4-氯喹唑啉可由相關的喹唑啉-4-酮經與磷醯氯(POCl_3)或五氧化氯， PCl_5 反應而得；喹唑啉酮與喹唑啉類可由描述如後之標準路徑製得：T.A. Williamson in *Heterocyclic Compounds*, 6, 324 (1957) Ed. R.C. Elderfield。

式(IV)的 4-羧酸衍生物類為可購得或可依精於本技藝者熟知的傳統製備羧基雜芳族類的方法製備得者，例如，喹唑啉類可由 T.A. Williamson in *Heterocyclic Compounds*, 6, 324 (1957) Ed. R.C. Elderfield 描述之標準路徑製得，這些 4-羧基衍生物類可依傳統方法被活化，例如被轉變成醯基鹵化物或酸酐。

噻吡類的製備可採用類似於揭露如下之方法：Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Volume 3, Ed A.J. Boulton and A. McKillop, 而茶啉類的製備可採用類似於揭露如下之方法：Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Volume 2, Ed A.J. Boulton and A. McKillop。

式(IV)之 4-環氧乙烷基衍生物可方便製自 4-羧酸，係利用草醯氯先將其轉變至酸氯化物，然後與三甲基矽烷基二疊氮基甲烷反應，製得二疊氮酮衍生物，接著與 5M 氫氯酸反應製得氯甲基酮，在甲醇水溶液內以氫硼化鈉還原，製得氯醇，以鹼(例如在乙醇-四氫呋喃中的氫氧化鉀)處理，經環化反應製得環氧化物。

五、發明說明 (40)

或者且為較佳地，4-環氧乙烷衍生物可由溴甲基酮類製備，其可由 4-羥基化合物類經精於本技藝者熟知的其他方法製之，例如，羥基化合物可在標準條件下與三氟甲磺酸酐反應被轉變至相關的 4-三氟甲磺酸酯類(參見 K. Ritter, *Synthesis*, 1993, 735); 轉變至相關的丁氧基乙烯基醚類可藉由 Heck 反應，與丁基乙烯基醚在鈀催化下依 W. Cabri *et al*, *Org. Chem*, 1992, 57(5), 1481 之方法達成，(或此同樣的中間物可得自三氟甲磺酸酯類的 Stille 偶合反應或類似的氯衍生物與與(1-乙氧基乙烯基)三丁基錫之反應，T. R. Kelly, *J. Org. Chem.*, 1996, 61, 4623)，然後經 N-溴琥珀亞醯胺在四氫呋喃水溶液中處理烷氧基乙烯基醚類使其轉變至相關的溴甲基酮類，係依照類似於下述描述的方法進行：J. F. W. Keana, *J. Org. Chem.*, 1983, 48, 3621 與 T. R. Kelly, *J. Org. Chem.*, 1996, 61, 4623。

4-羥基衍生物類可製自胺基芳族類，係與甲基丙酸酯反應並接著進行環化反應，使用類似揭露於 N. E. Heindel *et al*, *J. Het. Chem.*, 1969, 6, 77 之方法，例如，使用此方法可使 5-胺基-2-甲氧基吡啶被轉變至 4-羥基-6-甲氧基-[1,5]萘啶。

如果使用手徵性還原劑，例如(+)或-)-B-氯二異松莧烯基硼烷[‘DIP-氯’]替代氫硼化鈉，此前手徵性(prochiral)的氯甲基酮被轉變至手徵性氯醇，ee 值通常為 85-95% [見 C. Bolm *et al*, *Chem. Ber.* 125, 1169-1190, (1992)]，將此手性環氧化物再結晶，使母液中的材料具提升的光學純度(典型

五、發明說明 (41)

地為 ee 95%)。

此(R)-環氧化物，當與六氫吡啶衍生物反應時製得在苯甲基環上為具(R)-立體化學之單獨非對映立體異構物之乙醇胺化合物。

或者，此環氧化物可藉 Wittig 法，使用三甲基銻碘製自 4-羧醛[見 G.A. Epling and K-Y Lin, *J. Het.Chem.*, 1987, 24, 853-857]，或由 4-乙烯基衍生物經環氧化反應而得。

4-羥基-1,5-萘啶類可製自 3-胺基吡啶衍生物類，是藉由與二乙基乙氧基亞甲基丙二酸酯反應產生 4-羥基-3-羧酸酯衍生物，接著水解至酸，再於喹啉中經熱脫羧基反應而得(見，例如描述 4-羥基-[1,5]-萘啶-3-羧酸之例子，J.T. Adams *et al.*, *J. Amer. Soc.*, 1946, 68, 1317)，4-羥基-[1,5]-萘啶類可被轉變至 4-氯三氟甲烷磺醯氧基衍生物，係分別地經與甲烷磺醯基氯或三氟甲烷磺酸酐，在有機鹼存在下反應而得，4-胺基 1,5-萘啶可令 4-氯衍生物經與正丙基胺在吡啶中反應而得。

類似地，6-甲氧基-1,5-萘啶衍生物類可製自 3-胺基-6-甲氧基吡啶。

1,5-萘啶類可藉精於本技藝者熟知的其他方法製備(例如見 P.A. Lowe in "Comprehensive Heterocyclic Chemistry" Volume 2, p581-627, Ed A.R. Katritzky and C.W. Rees, Pergamon Press, Oxford, 1984)。

4-羥基與 4-胺基-噌啉類(cinnolines)可藉精於本技藝者熟知的方法製備[見 A.R. Osborn and K. Schofield, *J. Chem.*

五、發明說明 (42)

Soc. 2100 (1955)], 例如, 2-胺基乙醯苯被以亞硝酸鈉與酸將其疊氮化, 經轉變至氯與胺基衍生物, 產生 4-羥基噻啉, 就如同製備 1,5-茶啉類所述方法。

就式(V)的化合物類而言, 適當的胺類可製自相關的 4-取代的六氫吡啶酸或醇, 於第一個例子, 含載有取代基之酸的 N-保護的六氫吡啶可進行 Curtius 重組反應且其中間物異氰酸酯可使用與醇之反應被轉變至胺基甲酸酯, 轉變至胺的反應可藉精於本技藝者熟知的使用供胺保護的基移除的標準方法達成, 例如, 酸經 N-保護的六氫吡啶可進行 Curtius 重組反應, 例如, 以二苯基磷醯基疊氮化物的處理及加熱下, 中間物異氰酸酯在 2-三甲基矽烷基乙醇存在下反應, 製得三甲基矽烷基乙基胺基甲酸(T.L. Capson & C.D. Poulter, *Tetrahedron. Lett.* 1984, 25, 3515), 經四丁基銨氟處理後可得 4-胺取代的 N-保護的六氫吡啶。

於第二個例子, 含載有取代基之醇的 N-保護的六氫吡啶可進行 Mitsunobu 反應(例如 Mitsunobu 的回顧文章, *Synthesis*, (1981), 1), 例如在疊氮二羧酸二乙酯及三苯基膦存在下, 與琥珀亞醯胺反應產生酞亞醯胺基乙基六氫吡啶, 移除酞醯基, 例如, 經甲基聯胺處理, 製得式(V)之胺。

R^5CH_2 -鹵化物類, 醯基衍生物 R^5COW 與 R^5SO_2W 或醛類 R^5CHO 為可購得或可方便地製得之化合物, 醛類可利用氫化鋁鋰或二-異丁基鋁氫化物將 R^5 -酯進行部分還原或更佳地, 利用氫化鋁鋰或氫硼化鋰或三乙基氫硼化鋰將其還原至醇(見 *Reductions by the Alumino-and Borohydrides in*

五、發明說明 (43)

Organic Synthesis, 2nd ed., Wiley, N.Y., 1997 ; *JOC*, 3197, 1984 ; *Org. Synth. Coll.*, 102, 1990 ; 136, 1998 ; *JOC*, 4260, 1990 ; *TL*, 995, 1988 ; *JOC*, 1721, 1999 ; *Liebigs Ann./Recl.*, 2385, 1997 ; *JOC*, 5486, 1987), 接著以二氧化錳將其氧化至醛, 此醛也可以二階段製自羧酸, 經轉變至混合的碳酸酯類, 例如與異丁基氯甲酸酯反應, 接著以硼氫化鈉還原(R.J. Alabaster et al., *Synthesis*, 598, 1989)製得羥基甲基取代的雜芳族類或芳族類並再以標準的氧化劑(例如吡啶鎘二鉻酸鹽或二氧化錳)予以氧化而得; 醯基衍生物 R^5COW 可由 R^5 -酯的活化製之, 醯基衍生物 R^5CH_2 -鹵化物類, 例如溴化物可由 R^5CH_2OH 經與三溴化磷, 在 DCM/三乙基胺中反應而得。

或者, R^5CHO 之醛與磺酸衍生物 R^5SO_2W 可利用適當的試劑處理 R^5H 雜環類而產生, 例如苯並噁吡類, 或更佳地其 N-甲基化衍生物可利用於三氟醋酸或甲磺酸中之己胺, 使用經修飾的 Duff 方法被甲醯化[O. I. Petrov et al. *Collect. Czech. Hem. Commum.* **62**, 494-497 (1997)]. 4-甲基-4H-苯並[1,4]噁吡-3-酮也可使用二氯甲基甲基醚與氯化鋁被甲醯化製得獨家的 6-甲醯基衍生物, 令 R^5H 雜環與氯磺酸反應製得磺酸衍生物(使用類似於 Techer et al., *C.R.Hebd. Seances Acad. Sci. Ser. C* ; **270**, 1601, 1970 之方法)。

R^5CHO 之醛可藉標準方法將 R^5 鹵素或 R^5 三氟甲烷磺醯氧基衍生物轉變至一種烯烴類, 接著進行氧化斷裂而產生, 例如, 以反式-2-苯基硼酸在鈀催化下使之與溴衍生物

五、發明說明 (44)

反應，製得苯乙烯衍生物，經臭氧化反應，製得所要的 R^5CHO (Stephenson, G. R., Adv. Asymmetric Synth. (1996), 275-298. 出版商：hapman & Hall, London)。

R^5 雜環類為可以購得或可製自傳統的方法之化合物，例如當需要苯並噁吡啶酮時，可將硝基酚，以例如溴乙酸乙酯將其烷基化，所得的硝基酯以在乙酸中的鐵還原(或是使用 $Zn/AcOH/HCl$ 或 H_2 Pd/C 或 H_2 阮來鐳)，所得的胺將進行自動的環化反應成所要的苯並噁吡啶酮，或者，硝基酚可被還原至胺基酚，其被與氯乙醯基氯化物反應[method of X Huang and C. Chan, *Synthesis* 851 (1994)]或與在 DMSO 中的溴乙酸乙酯反應[method of Z. Moussavi et al. *Eur. J. Med. Chim. Ther.* 24, 55-60 (1989)]，同樣的一般方法可被應用於製備苯並噁吡啶酮類[參見，例如 F. Eiden and F. Meinel, *Arch. Pharm.* 312, 302-312 (1979)], H.Fenner and R. Grauert *Liebigs. Ann. Chem.* 193-313 (1978)]，經由關鍵的相關醛類可用多種方法製備苯並噁吡啶類的疊氮同系物，例如 2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶[3,4-b][1,4]噁吡-7-碳醛可由 5-氟-2-皮考林(E. J. Blanz, F. A. French, J. R. DoAmaral and D. A. French, *J. Med. Chem.* 1970, 13, 1124-1130)，經建構噁吡啶酮環至吡啶基環上，再官能化此甲基製備，此氮雜基取代模式之噁吡啶同系物，2,3-二氫-[1,4]二噁吡並[2,3-c]吡啶-7-碳醛，可得自麴酸經胺解反應由吡喃酮轉至吡啶酮，再熟成二噁吡環，如接著的實驗數據所述者，其他具吡啶並噁吡-3-酮，吡啶並噁吡-3-酮，與吡啶並二噁吡環系統的其他氮雜基取代模式

五、發明說明 (45)

也可製自類似的方法，鄰位-胺基硫酚類可方便地被製備及以其鋅錯合物被反應[參考，例如 V. Taneja et al *Chem. Ind.* 187 (1984)]，苯並噁唑酮類可令相關的胺基酚與羰基二咪唑，光氣或三光氣反應製之，苯並噁唑酮類與五硫化二磷的反應可製得相關的 2-硫酮，噻吡類與噁吡類可利用還原劑(例如氫化鋁鋰)還原相關的噻吡酮與噁吡酮而製之。

$R^{2'}R^{4'}NH$ 之胺類為可購得或方便地製得化合物，例如 $R^5CH_2NH_2$ 可由溴甲基衍生物與疊氮化鈉在二甲基甲醯胺(DMF)中反應，接著在鈹-碳上氫化疊氮基甲基衍生物而製之，另種方法為使用肽醯胺/DMF 製得肽亞醯胺基甲基衍生物，接著在 DCM 中與聯胺反應，製得一級胺。

$R^{1a'}$, $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ 與 $R^{4'}$ 的轉換可於式(IV)，與(V)反應成式(I)化合物之前，依上述其反應後之同樣方式轉換。製備式(I)化合物的更詳細方法被說明於實例中。

式(I)的化合物可被單獨的製備或作成包含至少兩個，例如 5 至 1,000 個化合物，且更適宜地為包含 10 至 100 個式(I)化合物庫者，式(I)的化合物庫可藉由集結”分離與混合”方法或多重平行合成法使用溶液相或固體相化學，由精於本技藝者採用其熟知的方法製備之。

於是，本發明的目的為提供包含至少 2 個式(I)化合物或其藥學可接受的衍生物之化合物庫(compound library)。

式(IV)與(V)之新穎中間物也為本發明的一部分。

本發明的抗菌的化合物類，如同其他的抗菌劑般，可被配製成任何方便投與的使用型式以作為人類或獸醫藥

五、發明說明（46）

品。

本發明的藥學組成物，包括那些調配成供口服，局部或非經消化道使用之型式者，可被用於供治療包括人類之哺乳類的細菌感染。

組成物可被調配成供任一途徑方式投與，組成物可以是以下型式：錠劑，膠囊劑，粉劑，粒劑，菱形片劑，乳液或液體製劑，例如口服或滅菌的非經消化道使用的溶液類或懸浮劑類。

本發明的局部的配製劑類可呈現如：油膏類，乳液或洗液類，眼藥膏與眼或耳滴劑，浸潤的敷料與氣溶液類，與可含有適當的傳統添加物，例如防腐劑類，幫助藥物穿透之溶劑類與油膏及乳液中的潤膚劑類。

此配製劑中也可含有相容的傳統的載劑類，例如乳液或油膏基底物與洗滌劑中的乙醇或油基醇，這類載劑可存在於配製劑約 1% 至約 98% 的量，最常形成至高達配方中之 80%。

供口服投與之錠劑與膠囊劑可呈現單位劑量型式，且可包含傳統的賦型劑類，例如粘結劑類，例如濃漿，阿拉伯膠，動物膠，山梨糖醇，黃耆膠，或聚乙烯吡咯啉酮；填料類，例如乳糖，糖，玉米澱粉，磷酸鈣，山梨糖醇或甘胺酸；錠劑潤滑劑類，例如硬脂酸鎂，滑石，聚甘醇或二氧化矽；崩散劑類，例如馬鈴薯澱粉；或可接受的潤濕劑類，例如月桂酸硫酸鈉，此錠劑可藉傳統製藥學已知的方法予以塗覆，口服液態製劑可以呈現，例如水性或油性

五、發明說明 (47)

懸浮劑，溶液類乳液，濃漿劑或酏劑，或可呈現在使用前再成以水或其他適當的載劑予以重組之乾燥產品，這類液體製劑可含有傳統的添加物，例如懸浮劑，例如山梨糖醇，甲基纖維素，葡萄糖漿，動物膠，羥甲基纖維素，羧甲基纖維素，硬脂酸鋁或氫化的食用油脂，乳化劑類，例如卵磷脂，山梨糖醇單油酸酯，或阿拉伯膠；非水性的載劑(其可包含食用油類)，例如杏仁油，油基酯類，例如甘油，丙二醇，或乙醇；防腐劑類，例如甲基或丙基對羥基苯甲酸酯或山梨酸，與，有必要的話，傳統的風味劑或著色劑類。

栓劑類可含有傳統的栓劑基質，例如可可脂或其他的甘油脂。

供非經消化道投與，液態單位劑量型式是利用化合物與滅菌的載劑合成，以使用水為最佳，視所用的載劑與化合物的濃度，化合物可能為懸浮或溶解於載劑內，製備溶液時，化合物可被溶解於供注射用的水中，並在充填入適當的小玻璃瓶或安瓿瓶前予以過濾除菌，再經密封。

有利地，試劑，例如局部麻醉劑，防腐劑與緩衝劑可被溶解於載劑內，為提升安定性，組成在被充填入小瓶中後，可進行真空冷凍乾燥除去水分，乾燥的冷凍乾燥粉末再予以密封在小玻璃瓶中，附另一小玻璃瓶的水，作為供注射前之重組用液體，非經消化道投與之懸浮劑可依同樣方式製備，但其中化合物是懸浮而非溶解在載劑內且滅菌過程不能經由過濾方式完成，化合物的滅菌可採用在懸浮至滅菌的載劑前予以曝露於氧化乙烯之方式，有利地，組

五、發明說明 (48)

成物中包含介面活性劑或潤濕劑以幫助化合物的均勻分佈。

組成物中可含有 0.1%重量計，較好為 10-60%重量計的活性物質，視投與的方法而定，當組成物為含劑量單位型式時，各單位宜含有 50-500 毫克的活性組成分，作為成人使用時，劑量單位宜為每天 100 至 3000 毫克的量例如每天 1500 毫克，視投與方式與頻率而定，這樣的劑量相當於每天每公斤投與 1.5 至 50 毫克，適當的劑量為 5 至 20 毫克/公斤·天。

當式(I)化合物或其藥學可接受的衍生物被以上述的劑量範圍投與時，未見有毒性的影響出現。

式(I)的化合物可在本發明的組成物中作為單獨的治療劑或是併用其他的抗菌劑使用，如果其他的抗菌劑為 β -內醯胺，則也可使用 β -內醯胺酶抑制劑。

式(I)的化合物具有對抗廣範圍微生物的活性，包括革蘭氏陰性與革蘭氏陽性菌。

說明書中提到的所有公開說明，包括但非僅限於專利與專利申請案均併入於此作為參考，如同個別刊物中已明確並個別地指明被併入為參考者已充分呈現如前。

下列實例說明某些式(I)化合物的製備法與某些式(I)化合物對抗各種細菌微生物的活性。

實例中的縮寫字：

RT=室溫

ES=電灑質譜(Electrospray mass spec.)

五、發明說明 (49)

LCMS=液相層析質譜

APCI⁺=大氣壓化學離子化質譜(Atmospheric pressure chemical ionization mass spec)

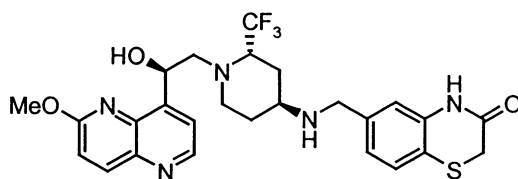
DCM=二氯甲烷

DMF=二甲基甲醯胺

THF=四氫呋喃

實例部分

實例 1 6-((2*S*,4*S*)-1-[(*R*)-2-羥基-2-(6-甲氧基-[1,5]萘啶-4-基)乙基]-2-(三氟甲基)六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4*H*-苯並[1,4]噻嗪-3-酮



(a) (1-(*R*)-苯基乙基)-(2,2,2-三氟亞乙基)胺

對溶解在甲苯中的(三氟甲基)乙醛乙基半縮醛(1.2 當量)溶液，加入(*R*)-(+)- α -甲基苯甲基胺(1 當量)與催化劑量的對-甲苯磺酸，在 Dean-Stark 裝置中將溶液加熱迴流，三小時後，將反應燒瓶裝上短路徑的冷凝管並將反應物進行分割蒸餾，製得無色油質狀的標題化合物。

(b) (1-[1-(*R*)-苯基乙基]-2-(*S*)-(三氟甲基)-2,3-二氫-1*H*-吡啶-4-酮與(1-[1-(*R*)-苯基乙基]-2-(*R*)-(三氟甲基)-2,3-二氫-1*H*-吡啶-4-酮

在-50°C下，對懸浮在乙腈內之 ZnCl₂(1.1 當量)溶液，

五、發明說明 (50)

加入(1-(R)-苯基乙基)-(2,2,2-三氟亞乙基)胺(1a)(1.0 當量)，5 分鐘後，加入 1-甲氧基-3-(三甲基矽氧基)-1,3-丁二烯(Danishefsky's 二烯，1.1 當量)，並在-50°C下繼續攪拌 14 小時，反應回溫至室溫後，倒入至水中並以二氯甲烷萃取，併合的有機層經 1M 鹽酸洗滌後，以硫酸鈉乾燥並被濃縮，在矽膠上經急驟層析純化，製得標題的化合物。

(c) 1-[(R)-1-苯基乙基]-2-(S)-(三氟甲基)-六氫吡啶-4-酮

在-78°C下，對溶解在 THF 中的(1-[1-(R)-1-苯基乙基]-2-(S)-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-吡啶-4-酮(1b)(1 當量)，滴入 L-Selectride®(三-第二丁基氫硼化鋰)(1.3 當量)，2 小時後，加入水與乙酸乙酯中止反應，分出有機層，以飽和的碳酸氫鈉水溶液與鹽水洗滌後，以硫酸鈉乾燥，在矽膠上經急驟層析純化，製得標題的化合物。

將(1-[1-(R)-苯基乙基]-2-(R)-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-吡啶-4-酮依類似的方法處理，可得 1-[(R)-1-苯基乙基]-2-(R)-1-苯基乙基)-2-(R)-(三氟甲基)六氫吡啶-4-酮。

(d) ([1-(R)-苯基乙基]-(2S,4S)-2-(三氟甲基)六氫吡啶-4-基)

胺基甲酸第三丁基酯與([1-(R)-苯基乙基]-(2S,4R)-2-(三氟甲基)六氫吡啶-4-基)胺基甲酸第三丁基酯

對溶解在甲苯中之甲氧基胺(2 當量)溶液，加入 1-[(R)-1-苯基乙基]-2-(S)-(三氟甲基)六氫吡啶-4-酮(1c)(1 當量)與催化劑量的對-甲磺酸，經 3 小時迴流後，反應回溫至室溫，以 10%的碳酸氫鈉水溶液洗滌後，甲苯溶液以硫酸

五、發明說明 (51)

鈉乾燥，濃縮成油質，將其(*O*-甲基肟)溶解於 THF 並使溶液冷卻至 0°C，滴入溶解在 THF 中之 LiAlH_4 (2 當量) 溶液並在 50°C 下加熱 24 小時，待冷卻至室溫，在鹼性條件下中止反應並以二氯甲烷萃取，有機層經硫酸鈉乾燥後，在真空下濃縮，所得殘留物(粗製胺)在室溫下被溶解於乾 THF 中，加入二-第三丁基二碳酸酯(1.5 當量)，12 小時後，將反應溶液濃縮，殘留物在矽膠上經急驟層析純化，製得標題的化合物。

將 1-[(*R*)-1-苯基乙基]-2-(*R*)-(三氟甲基)六氫吡啶-4-酮依類似的方法加工，可製得([1-(*R*)-苯基乙基]-(2*R*,4*S*)-2-(三氟甲基)六氫吡啶-4-基)胺基甲酸第三丁基酯與([1-(*R*)-苯基乙基]-(2*R*,4*R*)-2-(三氟甲基)六氫吡啶-4-基)胺基甲酸第三丁基酯

(e) ((2*S*,4*S*)-2-(三氟甲基)六氫吡啶-4-基)胺基甲酸第三丁基酯

將得自(d)之佔多數的非對映立體異構物([1-(*R*)-苯基乙基]-(2*S*,4*S*)-2-(三氟甲基)六氫吡啶-4-基)胺基甲酸第三丁基酯溶解於乙醇並加入催化劑量的 10% Pd/C，於 Parr 產生氫氣裝置中在 H_2 (50 psi) 下振盪反應，6 小時後，經由 celite® 過濾介質將混合物過濾並以乙醇將過濾墊洗滌，真空下濃縮濾液，製得標題的化合物。

另一得自(d)之非對映立體異構物被經類似方式處理，製得下列產物：

((2*S*,4*R*)-2-(三氟甲基)六氫吡啶-4-基)胺基甲酸第三丁基酯

五、發明說明 (52)

((2R,4S)-2-(三氟甲基)六氫吡啶-4-基)胺基甲

酸第三丁基酯

((2R,4R)-2-(三氟甲基)六氫吡啶-4-基)胺基甲酸第三丁基酯

(f) 4-羥基-6-甲氧基-[1,5]-萘啶

將溶解於甲醇(1000 毫升)的 5-胺基-2-甲氧基吡啶(55 克, 0.44 莫耳)與丙酸甲基(40 毫升, 0.44 莫耳)一起攪拌 48 小時, 然後予以蒸發並將產物置於矽膠(二氯甲烷)上層析純化, 再自二氯甲烷-己烷中再結晶(44.6 克, 48%)。

以 3 分鐘期間將溶解在溫熱媒 A(warm Doetherm A)(50 毫升)的不飽和的酯(10.5 克, 0.05 莫耳)加至迴流的熱媒 A, 經 20 分鐘的迴流後, 將混合物冷卻並倒至醚中, 濾下沈澱, 製得標題化合物(6.26 克, 70%)。

(g) 溴甲基-(6-甲氧基-[1,5]-萘啶-4-基)-酮

將溶解於含 2,6-二甲基吡啶(9.94 毫升, 0.086 莫耳)與 4-二甲基胺基吡啶(0.07 克, 0.0057 莫耳)之二氯甲烷(200 毫升)的萘啶(1f)(10 克, 0.057 莫耳), 在冰中冷卻並以三氟甲磺酸酐(10.5 毫升, 0.063 莫耳)處理, 經攪拌 2.5 小時後, 以飽和的氯化銨溶液洗滌, 乾燥, 蒸發並於矽膠(二氯甲烷)上純化, 將此三氟磺酸鹽(13.2 克, 0.044 莫耳)溶解於 DMF(200 毫升), 與三乙基胺(12 毫升, 0.086 莫耳)丁基乙烯基醚(22 毫升, 0.17 莫耳), 乙酸鈹(II) (0.97 克, 0.0044 莫耳)與 1,3-雙(二苯基膦基)丙烷(1.77 克, 0.0044 莫耳)一起在 60°C 下加熱 3 小時後, 濃縮之, 置於矽膠(二氯甲烷)上層析, 得黃色固體(10.7 克, 95%), 將其溶解於 THF(250

五、發明說明 (53)

毫升)，水(40 毫升)並以 N-溴琥珀亞醯胺(7.4 克，0.042 莫耳)處理 1 小時，然後濃縮並於矽膠(二氯甲烷)上層析，製得酮(10.42 克，98%)。

(h) (R)-2-溴-1-(6-甲氧基-[1,5]-茶啖-4-基)乙醇

將溶解於甲苯中的酮(1g)(6.6 克，0.023 莫耳)，以(+)-B-氯二異松莢烯基硼烷((+)-DIP-氯)(12 克，0.037 莫耳)處理並攪拌過夜，然後加入二乙醇胺(15 克，0.14 莫耳)，將混合物攪拌 3 小時，過濾並予以濃縮，置於矽膠(乙酸乙酯-己烷)上層析，製得白色固體(4.73 克，73%)。

(i) (R)-2-(6-甲氧基-[1,5]-茶啖-4-基)環氧乙烷

將溶解於甲醇(20 毫升)的醇(1h)(4.8 克，0.017 莫耳)與碳酸鉀(2.6 克，0.019 莫耳)一起攪拌 1 小時，然後予以蒸發並置於矽膠(乙酸乙酯-己烷-二氯甲烷)上層析，製得固體(3.14 克，92%)，(由手徵性 HPLC 分析得 91% ee)。

MS (+ve 離子電灑) m/z 203 (MH⁺)

(j) {(2*S*,4*S*)-[(*R*)-羥基-(6-甲氧基-[1,5]-茶啖-4-基)乙基]-2-(三氟甲基)六氫吡啶-4-基}胺基甲酸第三丁基酯

將溶解於 DMF 中之 6-甲氧基-4(*R*)-環氧乙烷基-[1,5]-茶啖(1i)(1 當量)與 LiClO₄(1 當量)加入((2*S*,4*S*)-2-(三氟甲基)六氫吡啶-4-基)胺基甲酸第三丁基酯(1e)(1 當量)，將反應溶液加熱至 70°C 經 18 小時，然後冷卻至室溫並在真空下濃縮，置於矽膠經急驟層析純化，製得呈單獨立體異構物之標題化合物。

(k) (R)-2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(三氟甲基)六氫吡啶-1-

五、發明說明 (54)

基)-1-(6-甲氧基-[1,5]-茶啉-4-基)乙醇

將 {(2*S*,4*S*)-[(*R*)-羥基-(6-甲氧基-[1,5]-茶啉-4-基)乙基]-2-(三氟甲基)六氫吡啶-4-基}胺基甲酸第三丁基酯(1j)溶解於 CH₂Cl₂ 與 TFA(1:1, v/v)中，2 小時後，在真空下將其濃縮到幾乎乾，殘留物再溶解於 4M HCl 之二噁烷溶液，30 分鐘後，以 Et₂O 將漿液分散並予以過濾，固體被溶解於水，以氫氧化鈉水溶液將溶液弄成鹼性，在真空下將鹼性水溶液濃縮至幾乎乾，殘留物在高真空下弄乾，所得固體以二氯甲烷/甲醇(10:1, v/v)萃取，併合的萃取液經濃縮後，在高真空下乾燥，製得標題化合物。

步驟(e)所述的其他 3 個立體異構物被依類似步驟(j)與(k)的方法處理，製得下列產物：

(*R*)-2-((2*S*,4*R*)-4-胺基-2-(三氟甲基)六氫吡啶-1-基)-1-(6-甲氧基-[1,5]-茶啉-4-基)乙醇

(*R*)-2-((2*R*,4*S*)-4-胺基-2-(三氟甲基)六氫吡啶-1-基)-1-(6-甲氧基-[1,5]-茶啉-4-基)乙醇與

(*R*)-2-((2*R*,4*R*)-4-胺基-2-(三氟甲基)六氫吡啶-1-基)-1-(6-甲氧基-[1,5]-茶啉-4-基)乙醇

(1) 3-酮基-3,4-二氫-2H-苯並[1,4]噻吡-6-羧酸

將 3-酮基-3,4-二氫-2H-苯並[1,4]噻吡-6-羧酸甲基酯(6.74 克)懸浮於四氫呋喃(100 毫升)與 2M 氫氧化鈉(30 毫升)，接著加入水(20 毫升)，將溶液攪拌 2.5 小時，蒸發成一半體積，以 2M 鹽酸酸化，收集產物，經水洗滌並於真空中乾燥，製得白色固體(6.2 克)。

五、發明說明 (55)

MS (-ve 離子電灑) m/z 208 (M-H)⁻

(m) 6-羥基甲基-4H-苯並[1,4]噻吡-3-酮

將溶解在四氫呋喃(50 毫升)與三乙基胺(4.7 毫升)的酸(6a)溶液冷卻至 0°C 並滴入異丁基氯甲酸酯(4.02 毫升)，將此溶液於 0°C 下攪拌 2 小時，當其被過濾至攪拌的在冰/水(50 毫升)中之氫硼化鈉(3.14 克)溶液，在 0°C 下將混合物攪拌 1 小時並使之回溫至室溫，以 2M 鹽酸酸化，蒸發成一半體積，收集產物，經水洗滌並於真空中乾燥，製得白色固體(4.5 克)。

MS (-ve 離子電灑) m/z 194 (M-H)⁻

(n) 3-酮基-3,4-二氫-2H-苯並[1,4]噻吡-6-羧醛

將攪拌中溶解在氯仿(150 毫升)與四氫呋喃(300 毫升)的醇(6b)溶液，以二氧化錳(7.8 克)處理 18 小時，過濾後，濃縮製得白色固體(2.5 克)。

MS (-ve 離子電灑) m/z 194 (M-H)⁻

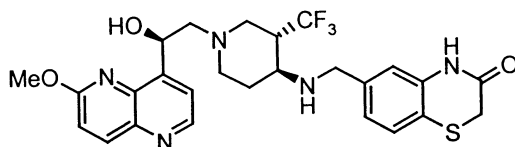
(o) 6-((2*S*,4*S*)-1-[(*R*)-2-羥基-2-(6-甲氧基-[1,5]-茶啞-4-基)乙基]-2-(三氟甲基)六氫吡啶-4-基胺基)甲基)-4*H*-苯並[1,4]噻吡-3-酮(標題化合物)

對溶解於乙腈中的(*R*)-2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(三氟甲基)六氫吡啶-1-基)-1-(6-甲氧基)-[1,5]-茶啞-4-基)乙醇(1k)(1 當量)溶液，加入 Na₂SO₄ 與 3-酮基-3,4-二氫-2*H*-苯並[1,4]噻吡-6-羧醛(1n)(1 當量)，在室溫下經 12 小時後，經由燒結-玻璃漏斗將反應液過濾，並將濾液置於真空下濃縮，對殘留物加入乙醇與 NaBH₄(1 當量)，12 小時後，將反應液濃縮，

五、發明說明 (56)

殘留物溶解於 6N HCl，再以 6N NaOH 將溶液中中和並以乙酸乙酯萃取，併合的有機層經 Na₂SO₄ 乾燥後在真空下濃縮，將粗製品置於矽膠上層析純化，製得標題化合物。

實例 2 6-((3*R*,4*S*)-1-[(*R*)-2-羥基-2-(6-甲氧基-[1,5]茶啉-4-基)乙基]-3-(三氟甲基)六氫吡啶-4-基氨基}甲基)-4*H*-苯並[1,4]噻吩-3-酮



(a) 4-(三甲基矽氧烷基)-3,6-二氫-2*H*-吡啶-1-羧酸第三丁基酯

對溶解在 DMF 中的 4-酮基-甲苯中之六氫吡啶-1-羧酸第三丁基酯(1 當量)溶液，加入 TMSC(1.5 當量)與三乙基胺(1.5 當量)，在 80°C 下加熱此反應溶液，三小時後令反應液冷卻至室溫，在真空下除去 DMF，將殘留物溶解於二氯甲烷，以 10%的碳酸氫鈉水溶液洗滌後，經硫酸鈉乾燥，濃縮後得粗製標題化合物，無需進一步精製而予以使用。

(b) (±)-4-酮基-3-(三氟甲基)-六氫吡啶-1-羧酸第三丁基酯

對溶解在 DMF 中之 4-(三甲基矽氧烷基)-3,6-二氫-2*H*-吡啶-1 羧酸第三丁基酯 2a)(1 當量)溶液加入吡啶(1 當量)與(三氟甲基)二苯並噻吩鎢三氟甲磺酸鹽(1 當量)，在 80°C 下加熱此反應溶液過夜，然後冷卻至室溫並在真空下濃縮，以 1N HCl，再以水洗滌反應溶液，經硫酸鈉乾燥並於

五、發明說明 (57)

真空下乾燥，置於矽膠上經急驟層析，製得標題化合物。

(c) (3*R*,4*S*)-4-((*R*)-1-苯基乙基胺基)-3-(三氟甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁基酯

對溶解在甲苯中的(+)-4-酮基-3-(三氟甲基)-六氫吡啶-1-羧酸第三丁基酯(2b)(1 當量)溶液加入(*R*)-(+)- α -甲基苯基胺(1 當量)與催化劑量的對-甲苯磺酸，在 Dean-Stark 裝置中將溶液加熱迴流，12 小時後，將反應冷卻至室溫，以 10%的碳酸氫鈉水溶液洗滌後，經硫酸鈉乾燥並於真空中濃縮，殘存物溶解在乙醇後，加入氫硼化鈉(1 當量)，12 小時後將反應物濃縮並將殘留物溶解於 1N HCl，以 6N NaOH 中和溶液並以 EtOAc 萃取，有機劃分經硫酸鈉乾燥後，於真空下濃縮，粗製品置於矽膠上層析純化，製得標題化合物，也分離得三種其他的非對映立體異構物。

(d) (3*R*,4*S*)-4-胺基-3-(三氟甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁基酯

對溶解在乙醇中的 (3*R*,4*S*)-4-((*R*)-1-苯基乙基胺基)-3-(三氟甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁基酯(2c)(1 當量)溶液，在 Parr 燒瓶中，加入 10% Pd/C，在氫氣(50 psi)中振搖 6 小時，然後經由 celite®過濾，以乙醇洗滌濾墊，將濾液濃縮，製得標題化合物。

(e) (3*R*,4*S*)-4-[(3-酮基-3,4-二氫-2*H*-苯並-[1,4]噻吡-6-基甲基)胺基]-3-(三氟甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁基酯

對溶解在乙腈中的(3*R*,4*S*)-4-胺基-3-(三氟甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁基酯(2d)(1 當量)溶液，加入硫酸鈉與 3-酮

五、發明說明 (58)

基-3,4-二氫-2H-苯並[1,4]噻吡-6-羧醛(1n)(1 當量)，在室溫下 12 小時後，經由燒結的玻璃漏斗過濾並在真空下濃縮濾液，殘留物溶解入乙醇並加入氫硼化鈉(1 當量)，12 小時後將反應物濃縮並將殘留物溶解於 1N HCl，以 6N NaOH 中和溶液並以 EtOAc 萃取，有機劃分經硫酸鈉乾燥後，於真空下濃縮，粗製品置於矽膠上經急驟層析純化，製得標題化合物。

(f) 6-(((3R,4S)-3-(三氟甲基)六氫吡啶-4-基胺基)甲基)-4H-苯並[1,4]噻吡-3-酮

將(3R,4S)-4-[(3-酮基-3,4-二氫-2H-苯並-[1,4]噻吡-6-基(甲基)胺基]-3-(三氟甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁基酯(2e)(1 當量)溶解於二氯甲烷與 TFA(1:1, v/v)，2 小時後，在真空下將溶液濃縮至幾乎乾並將殘留物溶解入溶在二噁烷中之 4M HCl，30 分鐘後，以二乙醚將漿液分散並予以過濾，將固體溶解至水中，加入氫氧化鈉使變成鹼性，真空下將此鹼性的溶液濃縮並於較高真空下將殘留物乾燥，以二氯甲烷/甲醇(10:1, v/v)萃取所得固體並將溶液濃縮，在高真空下濃縮殘留物，製得標題化合物。

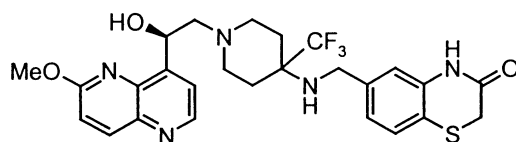
(g) 6-(((3R,4S)-1-[(R)-2-羥基-2-(6-甲氧基-[1,5]-萘啶-4-基)乙基]-3-(三氟甲基)六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-苯並[1,4]噻吡-3-酮(標題化合物)

對溶解在 DMF 中的(6-甲氧基-4(R)-環氧乙烷基-[1,5]-萘啶(1i)(1 當量)與 LiCl₄(1 當量)溶液，加入 6-(((3R,4S)-3-(三氟甲基)六氫吡啶-4-基胺基)甲基)-4H-苯並[1,4]噻吡-3-酮

五、發明說明 (59)

(2f)(1 當量)，將反應溶液加熱至 70°C 經 18 小時然後冷卻至室溫並於真空下濃縮，置於矽膠上層析純化，製得標題化合物。

實例 3 6-({1-[(*R*)-2-羥基-2-(6-甲氧基-[1,5]萘啶-4-基)乙基]-4-(三氟甲基)六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4*H*-苯並[1,4]噻吩-3-酮



(a) 1-(第三丁氧基羰基)六氫吡啶-4-羧酸乙酯

在室溫下，將二-第三丁基二碳酸酯(1.1 當量)加至溶解於二氯甲烷中之異松莪酸乙酯(1 當量)溶液中，反應完成後，在真空下移除溶劑，殘留物經急驟層析於矽膠上純化，製得標題化合物。

(b) 1-(第三丁氧基羰基)-4-(三氟甲基)六氫吡啶-4-羧酸乙酯

將溶解在乾 THF 中之 1-(第三丁氧基羰基)六氫吡啶-4-羧酸乙酯(3a)(1 當量)，在 -78°C 下滴入溶解在乾 THF 中之 LDA 的溶液中(1.5 當量，依標準方法由二異丙基胺與正丁基鋰製備)，將溶液攪拌 15 分鐘，然後加入溶解於乾 THF 中之 S-(三氟甲基)二苯並銻三氟甲磺酸酯(1.1 當量)溶液，令其回溫至室溫，繼續攪拌使反應完成，然後加入飽和

五、發明說明 (60)

的氯化銨溶液中止反應，混合物以乙酸乙酯萃取，併合有機萃取物，經硫酸鎂弄乾，於真空下濃縮，殘留物於矽膠上經急驟層析純化，製得標題化合物。

(c) 1-(第三丁氧基羰基)-4-(三氟甲基)六氫吡啶-4-羧酸

在 50°C 下加熱溶解在乙醇中之 1-(第三丁氧基羰基)-4-(三氟甲基)六氫吡啶-4-羧酸乙酯(3b)(1 當量)與 1.0N NaOH(1.2 當量)溶液，當反應完成後，在真空下移除溶劑，殘留物置入水中，以稀鹽酸將溶液酸化至 pH 為 5 至 6，收集沈澱並以水洗滌，在高真空下乾燥可得標題化合物。

(d) 4-(苯甲氧基羰基)胺基-1-(第三丁氧基羰基)-4-(三氟甲基)六氫吡啶

在室溫下，將二苯基磷鹽基疊氮化物(1.1 當量)加至溶解於乾甲苯中之 1-(第三丁氧基羰基)-4-(三氟甲基)六氫吡啶-4-羧酸(3c)(1 當量)與 Et₃N(1 當量)溶液中，將反應液慢慢加熱至 80°C，保持於此溫度下直到停止冒泡，然後加入乾的苯甲醇(2 當量)，在 80°C 下攪拌直到異氰酸酯被消耗後，在真空下移除溶劑，將殘留物置入二氯甲烷內，接著相繼以稀鹽酸，稀氫氧化鈉，與水洗滌溶液，溶液經硫酸鎂乾燥後，經真空濃縮，殘留物再經急驟層析於矽膠上純化，製得標題化合物。

(e) 4-胺基-1-(第三丁氧基羰基)-4-(三氟甲基)六氫吡啶

小心地對溶解於乙醇之 4-(苯甲氧基羰基)胺基-1-(第三丁氧基羰基)-4-(三氟甲基)六氫吡啶(3d)(1 當量)溶液加入 10% 鈀/C(催化劑的量)，將混合物置於氫氣(50 psi)下，於

五、發明說明 (61)

Parr 裝置中振搖，當反應完成後，反應液經由 celite® 濾墊過濾，再以乙醇將濾墊洗滌，濃縮濾液可得標題化合物。

(f) 6-[{1-(第三丁氧基羰基)-4-(三氟甲基)六氫吡啶-4-基胺基}甲基]-4*H*-苯並[1,4]噻吡-3-酮

將 4-胺基-1-(第三丁氧基羰基)-4-(三氟甲基)六氫吡啶 (3e)(1 當量)3-酮基-3,4-二氫-2*H*-苯並[1,4]噻吡-6-羧醛 (1n)(1.1 當量)與硫酸鈉一起混合在 DMF 中，攪拌直到形成亞胺，然後經由燒結的玻璃漏斗過濾，在真空下將濾液濃縮至幾乎乾，將殘留物溶解於乙醇，加入氫硼化鈉(1 當量)，將反應攪直到亞胺被消耗掉，在真空下移除溶劑，將殘留物置入稀鹽酸內，以稀的氫氧化鈉溶液中中和並以二氯甲烷萃取，經硫酸鈉乾燥後，殘留物再經急驟層析於矽膠上純化，製得標題化合物。

(g) 6-[{4-(三氟甲基)六氫吡啶-4-基胺基}甲基]-4*H*-苯並[1,4]噻吡-3-酮

將 6-[{1-(第三丁氧基羰基)-4-(三氟甲基)六氫吡啶-4-基胺基}甲基]-4*H*-苯並[1,4]噻吡-3-酮(3f)溶解於 1 : 1 的 TFA/CH₂Cl₂ 所成溶液，在室溫下攪拌直到起始化合物被消耗，然後在真空下濃縮至幾乎乾，殘留物被置於稀氫氧化鈉與二氯甲烷中分配、分層，水溶液層再經二氯甲烷萃取，併合有機萃取物，經硫酸鈉乾燥後，在真空中濃縮後，製得標題化合物。

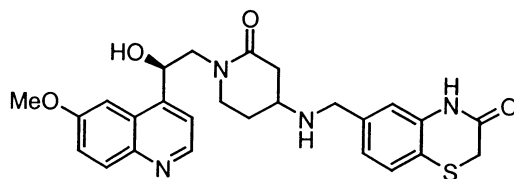
(h) 6-({1-[(*R*)-2-羥基-2-(6-甲氧基-[1,5]萘啶-4-基)乙基]-4-(三氟甲基)六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4*H*-苯並

五、發明說明 (62)

[1,4]噻吡-3-酮

溶解於 DMF 中之 6-[{4-(三氟甲基)六氫吡啶-4-基胺基}甲基]-4*H*-苯並[1,4]噻吡-3-酮(3g)(1 當量)，6-甲氧基-4(*R*)-環氧乙烷基-[1,5]-茶啖(1i)(1 當量)，與 LiClO₄(1 當量)之溶液在 100°C 加熱，當反應完成後，冷卻至室溫並在真空下濃縮至幾乎乾，置於矽膠經急驟層析，製得標題化合物。

實例 4 6-({-[(*R*)-2-羥基-2-(6-甲氧基噻啉-4-基)乙基]-2-酮基六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4*H*-苯並[1,4]噻吡-3-酮



(a) (*R,S*)-4-二苯甲基胺基-六氫吡啶-2-酮(Homo-Freidinger 內醯胺)

(*R,S*)-4-(二苯甲基胺基)六氫吡啶-2-酮(Homo-Freidinger 內醯胺)是由(*R,S*)-天冬胺酸，依 Weber and Gmeiner, *Synlett*, 1998, 885-887 中所述方法製備。MS (ES) *m/e* 295 (M+H)⁺。

(b) 6-甲氧基噻啉-4-羧酸

標題的化合物由修飾過的下述方法製之：W.E. Doering and J.D. Chanley, *J. Chem. Soc.*, 1946, 68, 586, (衍生自奎寧，經與第三丁氧基鉀與苯並酚酮在甲苯中反應而得

五、發明說明 (63)

者)(225 克, 0.70 莫耳), 第三丁醇(1 升)與水(10 毫升)的混合物, 以第三丁氧化鉀(170 克, 1.5 莫耳)處理, 於 30°C 下攪拌混合物並通入空氣泡 3 天, 混合物以二乙醚與水稀釋, 分層後, 水溶液層再以乙酸乙酯萃取, 併合乙酸乙酯層並經硫酸鎂將其乾燥, 蒸發得回收的起始材料(約 100 克), 以 5M 鹽酸將水溶液層酸化至 pH5, 過濾收集沈澱, 以水與甲醇洗滌, 然後乾燥, 得 6-甲氧基喹啉-4-羧酸的黃色固體(64.6 克, 46%)。

δ H (d-6 DMSO) 6.23-5.95 (1H, m), 5.34-5.06 (2H, m), 3.37-2.92 (5H, m), 2.70 (1H, m), 2.38-2.15 (3H, m), 1.94-1.52 (2H, m)

(c) [R]-2-(6-甲氧基喹啉-4-基)環氧乙烷

將溶解在二氯甲烷中的 6-甲氧基喹啉-4-羧酸(4b)(10 克)溶液, 與草醯氯(5 毫升)及二甲基甲醯胺(2 滴)一起加熱迴流 1 小時後蒸發至幾乎乾, 殘留物置入二氯甲烷(100 毫升), 以溶解在己烷(50 毫升)中的 2M 三甲基矽烷基二疊氮基甲烷溶液處理並於室溫下攪拌 18 小時, 加入 5M 鹽酸(150 毫升), 於室溫下攪拌 3 小時, 以碳酸鈉溶液鹼化, 以乙酸乙酯萃取並於矽膠上層析, 以乙酸乙酯-己烷流洗, 製得氯甲基酮(4.2 克), 一批氯甲基酮(20 克)以溶解在二氯甲烷(400 毫升)中的(+)-B-氯二異松莖烯基硼烷(40 克)在室溫下還原 18 小時, 接著以二乙醇胺(30 克)處理 3 小時, 產物於矽膠上層析, 以乙酸乙酯-己烷處理, 製得氯醇(16.8 克), 溶解於四氫呋喃(100 毫升), 與溶解在水(13 毫升)中的氫氧化鈉

五、發明說明 (64)

(2.6 克)反應，反應混合物蒸發至幾乎乾並置於矽膠上層析，以乙酸乙酯-己烷流洗，製得固態的標題化合物(10.4 克)(84% ee, 藉手徵性 HPLC 檢測)，自乙醚-戊烷中再結晶，得母液(7.0 克)(90% ee)。

MS (+ve 離子電灑) m/z 202 (MH⁺)

藉由 NMR 研究得自與 1-第三丁基六氫吡啶的反應的產物衍生的 Mosher's 酯類，其絕對立體化學被定義成(R)構型。

(d) 二苯甲基胺基-[(R)-2-羥基-2-(6-甲氧基喹啉-4-基)乙基]六氫吡啶-2-酮

0°C 下，對攪拌中溶解在 THF(5 毫升)的(R,S)-4-(二苯甲基胺基)六氫吡啶-2-酮(0.14 克，0.47 毫莫耳)加入氫化鈉(60%分散於油之物，40 毫克，0.94 毫莫耳)，所得混合物在 0°C 下攪拌 30 分鐘，再回溫至室溫經 1 小時，對此混合物加入溶在 THF(2 毫升)的 6-甲氧基-4-(R)-環氧乙烷基喹啉(4c)(0.17 克，0.58 毫莫耳)，所得混合物在室溫下攪拌 24 小時後以乙酸乙酯萃取，有機層經碳酸氫鈉，水，與鹽水洗滌後，再經硫酸鎂乾燥，於真空中濃縮，接著於矽膠上經急驟柱層層析(50%乙酸乙酯/己烷)製得固態標題化合物(50 毫克，30%)：MS (ES) m/e 496 (M+H)⁺。

(e) 4-胺基-1-[(R)-2-羥基-2-(6-甲氧基喹啉-4-基)乙基]六氫吡啶-2-酮

將二苯甲基-[(R)-2-羥基-2-(6-甲氧基喹啉-4-基)乙基]六氫吡啶-2-酮(4d)(1 當量)溶解於甲醇，以 10% Pd/C(催化

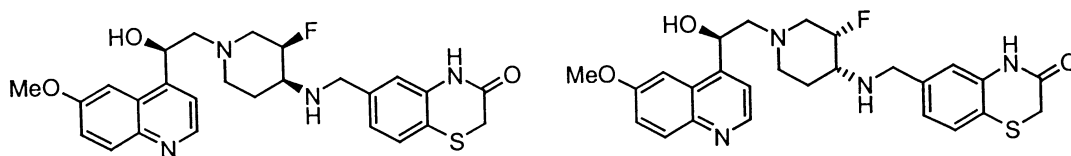
五、發明說明 (65)

劑量)處理，在 Parr 裝置，氫氣(50 psi)中振搖，當反應完成後，溶液經由 celite®濾墊過濾，濾墊再經甲醇洗滌，濃縮濾液，製得標題化合物。

(f) 6-({1-[(R)-2-羥基-2-(6-甲氧基喹啉-4-基)乙基]-2-酮基六氫吡啶-4-基胺基}-甲基)-4H-苯並[1,4]噻吡-3-酮

將置於 DMF 內的 4-胺基-1-[(R)-2-羥基-2-(6-甲氧基喹啉-4-基)乙基]六氫吡啶-2-酮(4e)(1 當量)，3-酮基-3,4-二氫-2H-苯並[1,4]噻吡-6-碳醛(1n)(1.1 當量)，與硫酸鈉之混合物攪拌直到形成亞胺，然後經由燒結的玻璃漏斗過濾，在真空中濃縮濾液至幾乎乾，並將殘留物溶解於甲醇，加入氫硼化鈉(1 當量)，攪拌反應混合物直到亞胺被消耗，在真空中除去溶劑，殘留物溶解於稀鹽酸，以稀氫氧化鈉中和混合物，再以二氯甲烷萃取，經硫酸鈉乾燥後，濃縮，以急驟層析法於矽膠上層析製得標題化合物。

實例 5 6-[(3S,4R)-3-氟-1-[(R)-2-羥基-2-(6-甲氧基喹啉-4-基)乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-苯並[1,4]噻吡-3-酮與 6-[(3R,4S)-3-氟-1-[(R)-2-羥基-2-(6-甲氧基喹啉-4-基)乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-苯並[1,4]噻吡-3-酮 雙三氟醋酸鹽



(a) (3R, 4S)與(3S, 4R)-4-胺基-1-第三丁氧基羰基-3-氟六氫

五、發明說明 (66)

吡啶

對溶解在乙醇(40 毫升)中的順式-4-苯甲基胺基-1-第三丁氧基羰基-3-氟六氫吡啶(依 *J. Med. Chem.* 1999, 42, 2087-2104 的方法製得, 1.0 克, 3.2 毫莫耳)之鏡像性混合物之溶液, 加入 3N HCl(2.5 毫升)與 10% Pd/C(50 毫克), 在 Parr 裝置中, 40psi 的氫氣壓力下振搖進行反應 14 小時, 然後經由 celite®過濾, 減壓濃縮濾液, 殘留物於矽膠上進行急驟層析(10% 甲醇/氯仿), 製得呈白色固體之標題化合物: MS (ES) m/e 219 ($M+H$)⁺。

(b) (3*R*, 4*S*)與(3*S*, 4*R*)-3-氟-4-[(3-酮基-3,4-二氫-2-*H*-吡啶並[3,2-*b*][1,4]噻吡-6-基甲基)-胺基]-六氫吡啶

對溶解在二氯甲烷(5 毫升)與乙醇(0.5 毫升)中的順式-4-胺基-1-第三丁氧基羰基-3-氟六氫吡啶(5a)(220 毫克, 1.00 毫莫耳)溶液, 以無水硫酸鈉(280 毫克)與 3-酮基-3,4-二氫-2-苯並[1,4]噻吡-6-羧醛(1n)(210 毫克, 1.10 毫莫耳)處理, 所得溶液在室溫下被攪拌 14 小時, 然後加入三醋酸基氫硼化鈉(320 毫克, 1.50 毫莫耳), 在室溫下攪拌所得的漿液再 10 小時, 然後添加水(2 毫升)中止反應, 在真空中除去揮發物, 殘留物被置於乙酸乙酯(2 x 50 毫升)與鹽水(20 毫升)中分配, 併合有機層, 經硫酸鎂乾燥, 進行真空濃縮, 將殘留物溶解於二氯甲烷, 通過矽膠塞, 並以 2:1 的二氯甲烷與三氟乙酸(30 毫升)的混合物處理, 4 小時後於真空下除去揮發物, 殘留物利用反相 HPLC 純化(30 x 75 毫米 ODS-A 柱層; 梯度流洗液: 含 0.1% TFA 之 10-90%

五、發明說明 (67)

CH₃CN/H₂O)，減壓下濃縮，製得呈白色固體之所要化合物：MS (ES) *m/e* 296 (M+H)⁺。

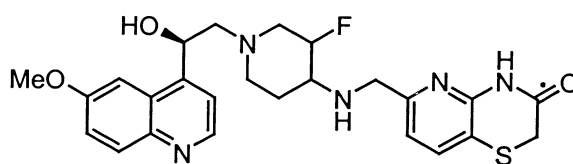
(c) 6-[(3*S*,4*R*)-3-氟-1-[(*R*)-2-羥基-2-(6-甲氧基喹啉-4-基)-乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4*H*-苯並[1,4]噻吡-3-酮與酸第三丁基酯與 6-[(3*R*,4*S*)-3-氟-1-[(*R*)-2-羥基-2-(6-甲氧基喹啉-4-基)-乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4*H*-苯並[1,4]噻吡-3-酮

對溶解在 DMF(2 毫升)中的 3-氟-4-[(3-酮基-3,4-二氫-2-*H*-吡啶[3,2-*b*][1,4]噻吡-6-基甲基)胺基]六氫吡啶(5b)(100 毫克，0.33 毫莫耳)溶液，加入 LiClO₄(38 毫克，0.33 毫莫耳)，K₂CO₃(88 毫克，0.66 毫莫耳)，與 6-甲氧基-4-(*R*)-環氧乙烷基喹啉(4c)(70 毫克，0.33 毫莫耳)，在 90 °C 下加熱反應經 18 小時，冷卻至室溫並於減壓下濃縮，殘留物置於乙酸乙酯與水中分配，令其分層，再以乙酸乙酯萃取水溶液層，併合的有機層經硫酸鎂乾燥後再進行減壓濃縮，殘留物經矽膠進行急驟層析，接著再經反相 HPLC 純化(30x75 mm ODS-A 管柱；梯度流洗：含 0.1%TFA 之 10-90% CH₃CN/H₂O)，減壓下濃縮，製得呈白色固體之所要化合物：(ES) *m/e* 497 (M+H)⁺。

¹H NMR δ H (CD₃OD, 400MHz), 2.44-2.59 (2H, m), 3.41-3.98 (7H, m), 3.89 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.33 (1H, s), 4.88 (1H, d), 5.42 (1H, dd), 6.29 (1H, d), 7.10 (1H, d), 7.31 (1H, d), 7.37 (1H, dd), 7.63 (2H, m), 8.05 (2H, d), 8.77 (1H, s), 8.85 (1H, d)。

五、發明說明 (68)

實例 6 6-({順式-3-氟-1-[(*R*)-2-羥基-2-(6-甲氧基喹啉-4-基)乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-吡啶並[3,2-*b*][1,4]噻吩-3-酮 非對映立體異構物 1 二鹽酸鹽



(a) 順式-4-苯甲基胺基-1-第三丁氧基羰基-3-氟六氫吡啶

4-苯甲基-1-第三丁氧基羰基-3-氟六氫吡啶是依 *J. Med. Chem.* 1999, 42, 2087-2104 的方法製得之異構物的混合物(約 8:1 的順式:反式異構物, 29.8 克, 0.096 莫耳), 混合物被溶解於 DCM 並於矽膠上層析, 製得順式異構物於較後的劃分中(15.6 克, 52%), 併合各批次(32 克, 0.103 莫耳), 經製備性 HPLC 於 Chiralpak AD 柱層以己烷:乙醇(9:1)流洗, 製得跑得較快的鏡像物[鏡像物 1](15.0 克, 47%, 99%ee)[α]_D +40.5° 與跑得較慢的鏡像物[鏡像物 2](15.0 克, 47%, 97% ee)[α]_D -39.5°。

(b) 4-苯甲基胺基-3-氟六氫吡啶鏡像物 1

置於乙醇(300 毫升)中之順式-(+)-4-苯甲基-1-第三丁氧基羰基-3-氟六氫吡啶[鏡像物 1](15.0 克, 0.049 莫耳), 在 30psi 下在附於碳(4 克)之 20%氫氧化鈣上進行氫化, 然後經由 celite 過濾並濃縮之, 將粗製胺溶解於乙酸乙酯(100

五、發明說明 (69)

毫升)，加入飽和的碳酸氫鈉溶液(100 毫升)，再加入苯甲基氯甲酸酯(7.6 毫升，0.53 莫耳)，將混合物激烈攪拌 4 小時，分出有機層，乾燥並濃縮之，產物被溶解至 DCM(75 毫升)，並與 TFA(20 毫升)一起攪拌 4 小時後再濃縮，殘留物以碳酸鈉溶液鹼化，以溶在 DCM 之 10% 甲醇萃取，萃取物經乾燥後，濃縮得白色固體(12.1 克，98%)， $[\alpha]_D +61.1^\circ$ (MeOH)。

(c) (R)-2-(4-胺基-3-氟六氫吡啶-1-基)-1-(6-甲氧基喹啉-4-基)-乙醇 非對映立體異構物 1

將 4-苯甲基羰基胺基-3-氟六氫吡啶鏡像物 1(2.4 克，9.5 毫莫耳)與 6-甲氧基-4-(R)-環氧乙烷基喹啉(1.9 克，9.5 毫莫耳)一起在 80°C 下加熱 2 小時後冷卻，並將產物置於矽膠上純化，將粗製品溶解於乙醇(80 毫升)並以 10% Pd/C(0.6 克)進行 6 小時氫化，再經 Celite® 過濾，濃縮得黃色泡沫物(1.9 克，62%)。

MS (ES) m/z 320 (M+H)⁺。

(d) 3-酮基-3,4-二氫-2H-吡啶並[3,2-b][1,4]噻吩-6-羧酸甲酯

將溶解於 DMF(48 毫升)中的 2-氫硫基乙酸乙酯(1.473 毫升)溶液以冰冷卻下，以氫化鈉(540 毫克的 60% 油分散物)，一小時後加入 6-胺基-5-溴吡啶-2-羧酸甲酯(3 克)(T.R. Kelly and F. Lang, *J. Org. Chem.* 61, 1996, 4623-4633)，在室溫下將混合物攪拌 16 小時，以乙酸乙酯(1 升)稀釋溶液，經水(3 x 300 毫升)洗滌，乾燥並濃縮至約 10 毫升，過下白

五、發明說明 (70)

色固體並經少量乙酸乙酯洗滌，製得酯(0.95 克)。

MS (APCI⁺) m/z 223 ([M-H]⁺, 100%)

(e) 3-酮基-3,4-二氫-2H-吡啶並[3,2-b][1,4]噻吡-6-羧酸

溶解在二噁烷(120 毫升)的酯(6d)(788 毫克)溶液/水(30 毫升)，經 2 小時期間滴入 0.5M 的氫氧化鈉溶液(8 毫升)並予以攪拌過夜，蒸發成約 3 毫升後，加入水(5 毫升)與 2N HCl 至 pH4，濾下沈澱的固體，以少量體積的水洗滌並在真空下乾燥得到固體(636 毫克)。

MS (APCI⁺) m/z 209 ([M-H]⁺, 5%), 165([M-COOH]⁺, 100%)

(f) 6-羥基甲基-3-酮基-3,4-二氫-2H-吡啶並[3,2-b][1,4]噻吡

溶解在 THF(24 毫升)的羧酸(6e)(500 毫克)溶液與三乙基胺(0.396 毫升)，被冷卻至 -10°C 下，加入異丁基氯甲酸酯(0.339 毫升)，20 分鐘後，經由矽藻土過濾至冰-冷卻的，溶解於水(8 毫升)的氫硼化鈉(272 毫克)溶液內，攪拌混合物 30 分鐘，以稀鹽酸將 pH 降至 7，蒸發除去溶劑，使殘留物在水中分散，濾下產物並在真空下乾燥，製得白色固體(346 毫克)。

MS (APCI⁺) m/z 195 ([M-H]⁺, 50%), 165(100%)

(g) 3-酮基-3,4-二氫-2H-吡啶並[3,2-b][1,4]噻吡-6-羧醛

將溶解在二氯甲烷(30 毫升)/THF(30 毫升)中的醇(6f)(330 毫克)溶液，與二氧化錳(730 毫克)在室溫下攪拌，再添加二氧化錳於一小時後(730 毫克)及 16 小時後(300 毫克)，總共經 20 小時後，將混合物經矽藻土過濾，將濾液

五、發明說明 (71)

濃縮，產物以乙酸乙酯/己烷(1:1)弄散，收集固體(180 毫克)。

MS (APCI) m/z 195 ($[M-H]^-$, 95%), 165(100%)

(h) 標題化合物

將溶解在 DMF(12 毫升)，乙醇(12 毫升)，與醋酸(12 毫升)中的(R)-2-(4-胺基-3-氟六氫吡啶-1-基)-1-(6-甲氧基喹啉-4-基)-乙醇非對映立體異構物 1(0.45 克，1.41 毫莫耳)與醛(6g)(0.275 克，1.41 毫莫耳)，與 4A 分子篩在 80°C 下攪拌 2 小時，然後冷卻，加入硼氫化鈉(0.215 克，3.4 毫莫耳)，於室溫下攪拌 3 天，蒸發至幾乎乾，以碳酸鈉溶液將殘留物鹼化並以 20%在 DCM 中的甲醇萃取，將萃取物濃縮並置於矽膠上層析，製得標題化合物(0.44 克，62%)，為游離鹽基物。

MS (ES) m/z 498 ($(M+H)^+$ 。

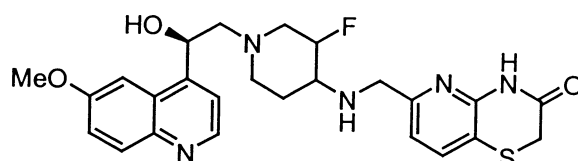
1H NMR δ H ($CDCl_3$, 400MHz), 1.65-1.96 (5H, m), 2.41-2.95 (6H, m), 3.43-3.54 (1H, m), 3.91 (2H, s), 3.93 (3H, s), 4.25 (1H, s), 4.88 (1H, d), 5.41 (1H, dd), 7.04 (1H, d), 7.71 (1H, d), 7.37 (1H, dd), 7.58 (1H, d), 7.63 (1H, d), 8.05 (1H, d), 8.68 (1H, s), 8.77 (1H, d)。

此材料，作成溶解於氯仿/甲醇之溶液，以在二噁烷中的過量 4M 鹽酸處理，蒸發至幾乎乾，分散於乙醚中，過濾並於真空下乾燥可得標題化合物。

實例 7 6-({順式-3-氟-1-[(R)-2-羥基-2-(6-甲氧基喹啉-4-

五、發明說明 (72)

基)乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-吡啶並
[3,2-b][1,4]噻吩-3-酮 非對映立體異構物 2 二鹽酸
鹽



(a) 順式-4-苯甲氧基羰基胺基-3-氟六氫吡啶鏡像物 2

藉由實例(6b)的方法，由順式-(-)-4-苯甲基胺基-1-第三丁氧基羰基-3-氟六氫吡啶[(6a；鏡像物 2)製得泡沫物， $[\alpha]_D -62.5^\circ$ (MeOH)。

(b) (R)-2-(4-胺基-3-氟六氫吡啶-1-基)-1-(6-甲氧基噻啉-4-基)-乙醇非對映立體異構物 2

藉由實例(6c)的方法，由胺(7a)與 6-甲氧基-4-(R)-環氧乙烷基噻啉反應，再於 10%Pd/C 上氫化，製得呈泡沫物之產物(62%)。

MS (ES) m/z 320 (M+H)⁺。

(c) 標題化合物

藉由實例(6h)的方法，由(R)-2-(4-胺基-3-氟六氫吡啶-1-基)-1-(6-甲氧基噻啉-4-基)-乙醇非對映立體異構物 2(0.45 克，1.41 毫莫耳)製得呈游離鹽基態物之標題化合物(0.54 克，77%)。

MS (ES) m/z 498 (M+H)⁺。

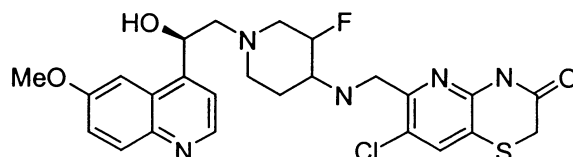
¹H NMR δ H (CDCl₃, 400MHz), 1.57-1.98 (4H, m), 2.26-2.81

五、發明說明 (73)

(5H, m), 2.95 (1H, dd), 3.17-3.28 (2H, m), 3.85-4.00 (5H, m), 4.22 (1H, s), 4.84 (1H, d), 5.45 (1H, dd), 7.04 (1H, d), 7.17 (1H, d), 7.37 (1H, dd), 7.59 (1H, d), 7.63 (1H, d), 8.05 (1H, d), 8.46 (1H, s), 8.78 (1H, d)。

此材料，作成溶解於氯仿/甲醇之溶液，以在二噁烷中的過量 4M 鹽酸處理，蒸發至幾乎乾，分散於乙醚中，過濾並於真空下乾燥可得標題化合物。

實例 8 7-氯-6-({順式-3-氯-1-[(R)-2-羥基-2-(6-甲氧基喹啉-4-基)乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-吡啶並[3,2-b][1,4]噻吡-3-酮 非對映立體異構物 1 二鹽酸鹽



(a) 6-胺基-5-溴-3-氯吡啶-2-羧酸甲酯

將溶解於乙酸(900 毫升)中的 6-胺基-5-溴-吡啶-2-羧酸甲酯(20.4 克)溶液，加入 N-氯琥珀亞醯胺(13.96 克)並將所得的溶液加熱至 120°C 經一小時，然後濃縮溶液並以過量的碳酸氫鈉水溶液處理，以二氯甲烷萃取，將有機層乾燥並予以濃縮，製得產物(21.98 克)。

MS (+ve 離子電灑) m/z 265 與 267 (MH⁺, 100%)

(b) 7-氯-3-酮基-3,4-二氫-2H-吡啶並[3,2-b][1,4]噻吡-6-羧

五、發明說明 (74)

酸甲酯

此可利用實例(6d)的方法，由酯(8a)(23.8 克)製得固體(11.8 克)(51%)。

MS (+ve 離子電灑) m/z 257 (MH⁺, 100%)

(c) 7-氯-3-酮基-3,4-二氫-2H-吡啶並[3,2-b][1,4]噻吡-6-羧酸

此化合物是使用實例(6e)的方法，由酯(8b)(11.84 克)製得固體(9.6 克)(96%)。

MS (APCI) m/z 243 ([M-H]⁻, 2%), 199([M-COOH]⁻, 100%)

(d) 7-氯-6-羥基甲基-3-酮基-3,4-二氫-2H-吡啶並[3,2-b][1,4]

此化合物是使用實例(6f)的方法，由羧酸(8c)製得(70%)。

MS (+ve 離子電灑) m/z 231 (MH⁺, 100%)

(e) 7-氯-3-酮基-3,4-二氫-2H-吡啶並[3,2-b][1,4]噻吡-6-羧醛

此化合物是使用實例(6g)的方法，由醇(8d)製得(2.01 克)(49%)。

MS (+ve 離子電灑) m/z 229 (MH⁺, 100%)

(f) 標題化合物

此游離鹽基態的標題化合物是使用實例(6h)的方法，由(R)-2-(4-胺基-3-氯六氫吡啶-1-基)-1-(6-甲氧基喹啉-4-基)-乙醇非對映立體異構物 1(6c)與醛(8e)製得(71%)。

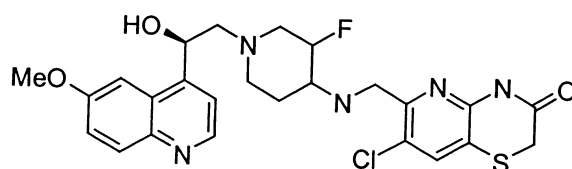
MS (ES) m/z 532 (MH)⁺。

五、發明說明 (75)

^1H NMR δ H (CDCl_3 , 400MHz), 1.86-2.02 (3H, m), 2.42-2.65 (4H, m), 2.74-2.95 (3H, m), 3.44-3.55 (1H, m), 3.93 (3H, s), 4.03 (2H, q), 4.23 (1H, s), 4.90 (1H, d), 5.42 (1H, dd), 7.17 (1H, d), 7.60 (1H, s), 7.64 (1H, dd), 7.59 (1H, d), 8.05 (1H, d), 8.66 (1H, s), 8.77 (1H, d)。

此材料，作成溶解於氯仿/甲醇之溶液，以在二噁烷中的過量 4M 鹽酸處理，蒸發至幾乎乾，分散於乙醚中，過濾並於真空下乾燥可得標題化合物。

實例 9 7-氯-6-({順式-3-氯-1-[(R)-2-羥基-2-(6-甲氧基喹啉-4-基)乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-吡啶並[3,2-b][1,4]噻吡-3-酮 非對映立體異構物 2 二鹽酸鹽



此游離鹽基態的標題化合物是使用實例(6h)的方法，由 (R)-2-(4-胺基-3-氯六氫吡啶-1-基)-1-(6-甲氧基喹啉-4-基)-乙醇非對映立體異構物 2(7b)與醛(8e)製得(59%)。

MS (ES) m/e 532 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

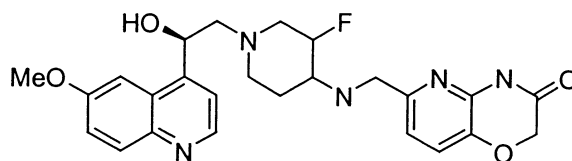
^1H NMR δ H (CDCl_3 , 400MHz), 1.90-2.01 (3H, m), 2.29-2.40 (1H, m), 2.44-3.04 (5H, m), 3.17-3.30 (2H, m), 3.92 (3H, s), 4.03 (2H, s), 4.29 (1H, s), 4.86 (1H, dd), 5.46 (1H, dd), 7.17 (1H, d), 7.37 (1H, dd), 7.59 (1H, s), 7.65 (1H, d), 8.05 (1H, d),

五、發明說明 (76)

8.77 (1H, d), 8.91 (1H, s)。

此材料，作成溶解於氯仿/甲醇之溶液，以在二噁烷中的過量 4M 鹽酸處理，蒸發至幾乎乾，分散於乙醚中，過濾並於真空下乾燥可得標題化合物。

實例 10 6-({順式-3-氟-1-[(R)-2-羥基-2-(6-甲氧基喹啉-4-基)乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-吡啶並[3,2-b][1,4]噁吡-3-酮 非對映立體異構物 1 二鹽酸鹽



(a) 2-溴-5-羥基-6-硝基吡啶

將 3-羥基-2-硝基吡啶(20 克，0.143 莫耳)溶解於甲醇(400 毫升)，在室溫下，加入溶解於甲醇(33 毫升，0.13 莫耳)的 25% 甲醇鈉溶液，混合物經攪拌 30 分鐘後，冷卻至 0℃，慢慢加入溴(7.2 毫升，0.14 莫耳)，在 0℃ 下攪拌反應液 30 分鐘，然後加入冰醋酸 AcOH(2.5 毫升)中止反應，真空下除去溶劑，製得產物(30 克，96%)，未加以純化被使用。MS (ES) m/z 219.0 (M+H)⁺。

(b) (6-溴-2-硝基-吡啶-3-基氧)乙酸乙酯

將羥基吡啶(10a)(30 克，0.14 莫耳)懸浮於丙酮(200 毫升)並加入碳酸鉀(39 克，0.28 莫耳)，接著加入溴乙酸乙酯(15.7 毫升，0.14 毫莫耳)，加熱迴流 10 小時，再冷卻至室

五、發明說明 (77)

溫並以乙醚稀釋，吸引濾下沈澱，濾液在真空中濃縮，製得產物(38 克，89%)，未加以純化被使用。

MS (ES) m/z 305.0 (M+H)⁺。

(c) (6-溴-4*H*-吡啶並[3,2-*b*][1,4]噁吡-3-酮

將硝基吡啶(10b)(38 克，0.125 莫耳)溶解於冰醋酸 AcOH(150 毫升)並加入鐵粉(20 克，0.36 莫耳)，將混合物攪拌並在 90°C 下加熱 5 小時，再冷卻至室溫並以乙酸乙酯(300 毫升)稀釋，混合物經由矽膠墊過濾，濾液置於真空中濃縮，殘留物置於甲醇再結晶(15 克，52%)。

MS (ES) m/z 229.0 (M+H)⁺。

(d) 6-((*E*)-苯乙烯基)-4*H*-吡啶並[3,2-*b*][1,4]噁吡-3-酮

將溴吡啶(10c)(6.0 克，26.3 毫莫耳)與反式-2-苯基乙烯基硼酸(3.9 克，26.3 毫莫耳)溶解於 1,4-二噁烷(150 毫升)並以氫氣將溶液脫氣，加入(Ph₃P)₄Pd(230 毫克，0.2 莫耳)，接著加入溶解於水(20 毫升)的碳酸鉀(6.9 克，50 毫莫耳)溶液，在氫氣層中迴流加熱反應液過夜，再冷卻至室溫並以乙酸乙酯(200 毫升)稀釋，接著相繼以水、鹽水洗滌溶液，經硫酸鈉弄乾，置於真空中濃縮，固態殘留物置於矽膠上進行急驟層析(5-10%乙酸乙酯/氯仿)，製得固體(2.5 克，38%)。

MS (ES) m/z 253.0 (M+H)⁺。

(e) 3-酮基-3,4-二氫-2*H*-吡啶並[3,2-*b*][1,4]噁吡-羧醛

將吡啶(10d)(1.2 克，4.8 毫莫耳)溶解於二氯甲烷(200 毫升)，並將溶液冷卻至-78°C，通入臭氧氣泡並予以攪拌直

五、發明說明 (78)

到出現淡藍色，然後通入氧氣經 15 分鐘以除去過量的臭氣，對溶液加入二甲基硫化物(1.76 毫升，24 毫莫耳)，於 -78°C 下攪拌反應液經 3 小時，再於室溫下攪拌過夜，置於真空中濃縮，殘留物分散於乙醚，乾燥後得固體(700 毫克，82%)。

MS (ES) m/z 179.0 (M+H)⁺。

(f) 標題化合物

此游離鹽基態的標題化合物是使用實例(6h)的方法，由 (R)-2-(4-胺基-3-氟六氫吡啶-1-基)-1-(6-甲氧基喹啉-4-基)-乙醇非對映立體異構物 1(6c)與醛(10e)製得(75%)。

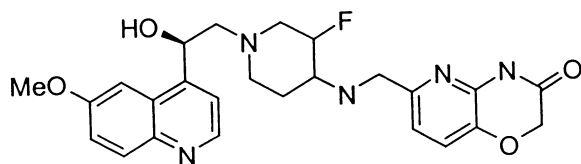
MS (ES) m/z 482 (M+H)⁺。

¹H NMR δ H (CDCl₃, 400MHz), 1.84-1.99 (4H, m), 2.41-2.98 (6H, m), 3.45-3.56 (1H, m), 3.89 (2H, q), 3.92 (3H, s), 4.23 (1H, s), 4.88 (1H, d), 5.42 (1H, dd), 6.99 (1H, d), 7.21 (1H, d), 7.37 (1H, dd), 7.63 (1H, dd), 8.05 (1H, d), 8.77 (1H, s), 8.85 (1H, d)。

此材料，作成溶解於氯仿/甲醇之溶液，以在二噁烷中的過量 4M 鹽酸處理，蒸發至幾乎乾，分散於乙醚中，過濾並於真空下乾燥可得標題化合物。

實例 11 6-({順式-3-氟-1-[(R)-2-羥基-2-(6-甲氧基喹啉-4-基)乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-吡啶並[3,2-b][1,4]噁吡-3-酮 非對映立體異構物 2 二鹽酸鹽

五、發明說明 (79)



此游離鹽基態的標題化合物是使用實例(6h)的方法，由 (R)-2-(4-胺基-3-氟六氫吡啶-1-基)-1-(6-甲氧基喹啉-4-基)-乙醇非對映立體異構物 2(7b)與醛(10e)製得(52%)。

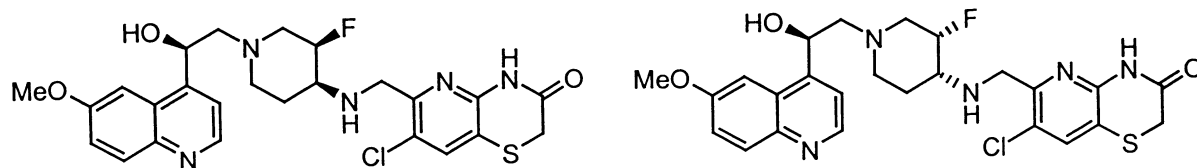
MS (ES) m/e 532 ($M+H$)⁺。

¹H NMR δ H (CDCl₃, 400MHz), 1.80-2.18 (5H, m), 2.61-2.97 (6H, m), 3.15-3.28 (2H, m), 3.91 (3H, s), 3.92 (2H, q), 4.36 (1H, s), 4.84 (1H, d), 5.45 (1H, dd), 6.98 (1H, d), 7.16 (1H, d), 7.20 (1H, d), 7.36 (1H, dd), 7.65 (1H, dd), 8.06 (1H, d), 8.78 (1H, d), 9.30-10.00 (1H, s)。

此材料，作成溶解於氯仿/甲醇之溶液，以在二噁烷中的過量 4M 鹽酸處理，蒸發至幾乎乾，分散於乙醚中，過濾並於真空下乾燥可得標題化合物。

實例 12 7-氯-6-[(3*S*,4*R*)-3-氯-1-[(*R*)-2-羥基-2-(6-甲氧基喹啉-4-基)乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4*H*-吡啶並[3,2-*b*][1,4]噻吡-3-酮與 7-氯-6-[(3*R*,4*S*)-3-氯-1-[(*R*)-2-羥基-2-(6-甲氧基喹啉-4-基)乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4*H*-吡啶並[3,2-*b*][1,4]噻吡-3-酮二鹽酸鹽

五、發明說明 (80)

(a) (3*R*,4*S*)與(3*S*,4*R*)-4-苯甲氧基羰基胺基-3-氟六氫吡啶

將實例(6a)製備得的順式-4-苯甲基胺基-1-第三丁氧基羰基-3-氟六氫吡啶，利用實例(6b)的方法被反應，製得白色固體(86%)。

(b) (R)-2-(3*R*,4*S*)-(4-胺基-3-氟六氫吡啶-1-基)-1-(6-甲氧基喹啉-4-基)乙醇與(R)-2-(3*S*,4*R*)-(4-胺基-3-氟六氫吡啶-1-基)-1-(6-甲氧基喹啉-4-基)乙醇

(3*R*,4*S*)與(3*S*,4*R*)-4-苯甲氧基羰基胺基-3-氟六氫吡啶利用實例(6C)的方法被反應，製得淡黃色泡沫(64%)。

(c) 標題化合物

此游離鹽基態的標題化合物是使用實例(6h)的方法，由胺(12b)與醛(8e)製得 1 : 1 的混合物(67%)。

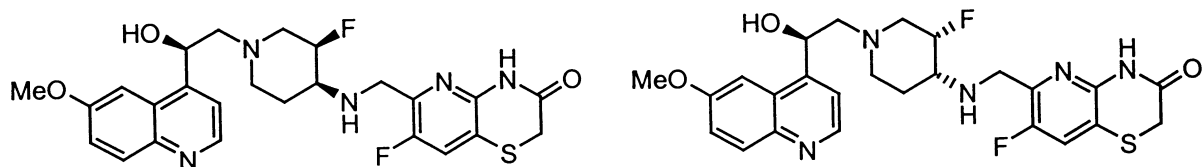
MS (ES) m/z 516 ($M+H$)⁺。

¹H NMR δ H (CDCl₃, 400MHz), 1.82-2.01 (2H, m), 2.17-3.01 (8.5H, m), 3.18-3.31 (1H, m), 3.43-3.57 (0.5H, m), 3.93 (3H, s), 4.02 (2H, q), 4.87, 4.91 (1H, 2d), 5.43 (1H, m), 7.18 (1H, d), 7.21 (1H, m), 7.37 (1H, dd), 7.60 (1H, s), 7.64 (1H, dd), 8.05 (1H, d), 8.72 (1H, s), 8.78 (1H, d)。

此材料，作成溶解於氯仿/甲醇之溶液，以在二噁烷中的過量 4M 鹽酸處理，蒸發至幾乎乾，分散於乙醚中，過濾並於真空下乾燥可得標題化合物。

五、發明說明 (81)

實例 13 7-氟-6-[(3*S*,4*R*)-3-氟-1-[(*R*)-2-羥基-2-(6-甲氧基喹啉-4-基)乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4*H*-吡啶並[3,2-*b*][1,4]噻吩-3-酮與 7-氟-6-[(3*R*,4*S*)-3-氟-1-[(*R*)-2-羥基-2-(6-甲氧基喹啉-4-基)乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4*H*-吡啶並[3,2-*b*][1,4]噻吩-3-酮二鹽酸鹽



(a) 6-胺基-5-溴-3-氟吡啶-2-羧酸甲酯

置於乙腈中(340 毫升)之 6-胺基-5-溴吡啶-2-羧酸甲酯(19.8 克)己 T.R. Kelly and F. Lang, *J.Org. Chem.* 61, 1996, 4623-4633)與 1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮雙環[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸鹽)(34.3 克)，在氮氣層中加熱至 40℃ 經 1 小時，在 60℃ 經一小時，再於 80℃ 過夜，置於乙酸乙酯與水中(各 500 毫升)分配後，水溶液層再經乙酸乙酯萃取(300 毫升)，併合的有機層經硫酸鎂乾燥後濃縮之，層析後(先以 20%再以 30%己烷中的乙酸乙酯)自所要的酯(2.09 克)分出各種副產物。

MS (+ve 離子電灑) m/z 249 與 251 (MH^+ , 100%)

(b) 6-胺基-5-乙氧基羰基甲基硫-3-氟吡啶-2-羧酸甲酯

置於 DMF(40 毫升)中之氫硫基乙酸乙酯(1.15 毫升)溶液，

五、發明說明 (82)

在氫氣中經冰冷卻著，以氫化鈉(420 毫克的 60%油分散物)處理，攪拌直到變成溶液(約 1 小時)，加入酯(308a)(2.48 克)，令混合物回溫至室溫並予以攪拌過夜，加入乙酸乙酯(150 毫升)，以水(3 x 150 毫升)洗滌，乾燥並予以濃縮，層析殘留物(先以 30%再以 40%己烷中的乙酸乙酯)，製得呈油狀的產物(1.7 克)。

MS (+ve 離子電灑) m/z 289 (MH^+ , 100%)

(c) 7-氟-3-酮基-3,4-二氫-2H-吡啶並[3,2-b][1,4]噻吡-6-羧酸甲酯

將溶解於乙酸(100 毫升)中之氟吡啶(13b)(1.7 克)溶液，在 110°C 下加熱過夜，在真空下蒸發至幾乎乾，製得呈白色固體之產物(1.55 克，含 0.33 當量的乙酸)。

MS (+ve 離子電灑) m/z 243 (MH^+ , 85%), 211 (100%)

(d) 7-氟-3-酮基-3,4-二氫-2H-吡啶並[3,2-b][1,4]噻吡-6-羧酸

此化合物是使用實例(6e)的方法，由酯(13c)製得(86%)。

(e) 7-氟-6-羥基甲基-3-酮基-3,4-二氫-2H-吡啶並[3,2-b][1,4]

此化合物是使用實例(6f)的方法，由羧酸(13d)製得(73%)。

MS (-ve 離子電灑) m/z 213 ($M-H^-$, 100%)

(f) 7-氟-3-酮基-3,4-二氫-2H-吡啶並[3,2-b][1,4]噻吡-6-羧醛

將 7-氟-吡啶噻吡酮(13e)(971 毫克)、二氧化錳(3.72

五、發明說明 (83)

克)、THF(70 毫升)與 1,2-二氯乙烷(70 毫升)的混合物在 60 °C，氬氣中加熱 20 小時，經矽藻土過濾並蒸發溶劑，製得固體，分散於 EtOAc/己烷 1:3 後，收集之(608 毫克)。

MS (+ve 離子電灑) m/z 213 (MH^+ , 100%)

(g) 標題化合物

此游離鹽基態的標題化合物是使用實例(6h)的方法，由胺(12b)與醛(13f)製得 1:1 的混合物(71%)。

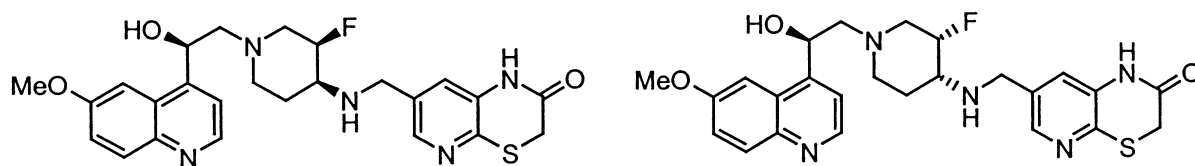
MS (ES) m/z 515 ($M+H$)⁺。

¹H NMR δ H ($CDCl_3$, 400MHz), 1.67-2.04 (3H, m), 2.30-2.98 (6.5H, m), 3.16-3.28 (1H, m), 3.39 (s 蓋過 m, 0.5H), 3.92 (3H, 2s), 3.95 (2H, q), 4.23 (1H, s), 4.84, 4.87 (1H, 2d), 5.43 (1H, m), 7.17 (1H, m), 7.37 (2H, m), 7.64 (1H, dd), 8.05 (1H, d), 8.67 (1H, d), 8.77 (1H, d)。

此材料，作成溶解於氯仿/甲醇之溶液，以在二噁烷中的過量 4M 鹽酸處理，蒸發至幾乎乾，分散於乙醚中，過濾並於真空下乾燥可得標題化合物。

實例 14 7-({(3*S*,4*R*)-3-氯-1-[(*R*)-2-羥基-2-(6-甲氧基喹啉-4-基)乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-1*H*-吡啶並[2,3-*b*][1,4]噻吡-2-酮與 7-({(3*R*,4*S*)-3-氯-1-[(*R*)-2-羥基-2-(6-甲氧基喹啉-4-基)乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-1*H*-吡啶並[2,3-*b*][1,4]噻吡-2-酮二鹽酸鹽

五、發明說明(84)



(a) 6-甲氧基羰基甲基硫烷基-5-硝基-菸鹼酸甲基酯

將含有三乙基胺(0.76 毫升)之溶解於二氯甲烷(10 毫升)之 6-氯-5-硝基-菸鹼酸甲基酯(1.0 克)[依 A.H. Berrie *et al. J. Chem. Soc.* 2590-2594 (1951)描述的方法製備者]溶液，以氫硫基-乙酸甲基酯(0.44 毫升)處理，然後將此溶液於室溫下攪拌 1 小時並濃縮至幾乎乾，加入碳酸氫鈉溶液，以二氯甲烷萃取，乾燥(無水硫酸鈉)並濃縮得到固體(1.0 克)。

MS (+ve 離子電灑) m/z 287 (MH^+)。

(b) 2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶並[2,3-b][1,4]噻吡-7-羧酸甲酯

將酯(13a)(1.0 克)置於乙酸(50 毫升)中，加入鐵粉(10 克)處理，在 60°C 下加熱並攪拌混合物經 1 小時，冷卻並予以過濾，蒸發濾液，以碳酸氫鈉溶液處理並以溫氣仿萃取，乾燥後(使用無水硫酸鈉)，濃縮之，製得白色固體(0.85 克)。

MS (+ve 離子電灑) m/z 225 (MH^+)。

(c) 2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶並[2,3-b][1,4]噻吡-7-羧酸

使用實例(6e)的方法，以於四氫呋喃中的氫氧化鈉水溶液水解酯(13b)(2.8 克)，製得固體(2.5 克)。

MS (-ve 離子電灑) m/z 209 ($M-H^-$)。

(d) 7-羥基甲基-1H-吡啶[2,3-b][1,4]噻吡-2-酮

使用實例(6f)的方法，以異丁基氯甲酸酯與氫硼化鈉處理羧酸(13c)(2.48 克)，自氯仿-甲醇(9:1)中再結晶後，製

五、發明說明 (85)

得固體(1.3 克)。

MS (+ve 離子電灑) m/z 197 (MH^+)。

(e) 2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶[2,3-b][1,4]噻吡-7-羧醛

使用實例(6g)的方法，以二氧化錳氧化醇(13d) (1.22 克)，製得固體(0.7 克)。

MS (-ve 離子電灑) m/z 193 ($M-H^-$)。

(f) 標題化合物

此游離鹽基態的標題化合物是使用實例(6h)的方法，由胺(12b)與醛(14e)製得 1 : 1 的混合物(58%)。

MS (ES) m/z 498 ($M+H^+$)。

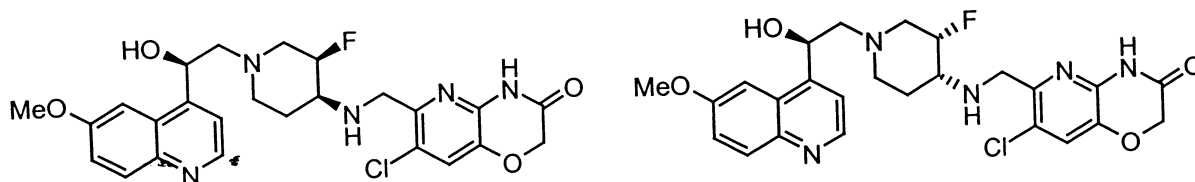
1H NMR δ H ($CDCl_3$, 400MHz), 1.76-1.95 (3H, m), 2.261-2.99 (6.5H, m), 3.15-3.28 (1H, m), 3.46-3.55 (0.5H, m), 3.85 (2H, s), 3.92 (3H, s), 4.80, 4.84 (1H, 2d), 5.42 (1H, dd), 7.17 (1H, m), 7.22 (1H, s), 7.37 (1H, dd), 7.63 (1H, dd), 8.05 (1H, d), 8.16 (1H, D), 8.77 (1H, d), 9.02 (1H, d)。

此材料，作成溶解於氯仿/甲醇之溶液，以在二噁烷中的過量 4M 鹽酸處理，蒸發至幾乎乾，分散於乙醚中，過濾並於真空下乾燥可得標題化合物。

實例 15 7-氯-6-[($\{(3S,4R)$ -3-氯-1-[(R)-2-羥基-2-(6-甲氧基喹啉-4-基)乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-吡啶並[3,2- b][1,4]噻吡-3-酮與 7-氯-6-[($\{(3R,4S)$ -3-氯-1-[(R)-2-羥基-2-(6-甲氧基喹啉-4-基)乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-吡啶並[3,2- b][1,4]噻吡

五、發明說明 (86)

-3-酮二鹽酸鹽



(a) 6-溴-7-氯-4H-吡啶並[3,2-b][1,4]噁吡-3-酮

將 6-溴-4H-吡啶並[3,2-b][1,4]噁吡-3-酮(10c)(20 克，87.7 毫莫耳)溶解於 DMF(175 毫升)並於冰浴中冷卻，然後慢慢通入氯氣經 45 分鐘，此飽和的溶液再在冰浴中攪拌 2 小時，以氫氣滌清混合物並在攪拌下慢慢加至含有 100 克的亞硫酸鈉之 1 升冰水，確定溫度應維持於 $<15^{\circ}\text{C}$ ，攪拌 30 分鐘後，濾下產品，以水徹底洗滌過後，乾燥得白色固體(22.5 克，98%)。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : 4.76 (2H, s), 7.78 (1H, s), 11.71 (1H, s)。

(b) 7-氯-6-((E)-苯乙烯基)-4H-吡啶並[3,2-b][1,4]噁吡-3-酮

將 6-溴-7-氯-4H-吡啶並[3,2-b][1,4]噁吡-3-酮(15a)(22 克，83.7 毫莫耳)與反式-2-苯基乙烯基硼酸(17.33 克，117 毫莫耳)溶解於 1,4-二噁烷(300 毫升)並以氫氣將溶液脫氣，加入 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (1.9 克，2 毫莫耳%)，接著加入溶解於水(100 毫升)的碳酸氫鉀(21 克，210 毫莫耳)溶液，在氫氣層中迴流加熱反應液過夜，再冷卻至室溫並以乙酸乙酯(1 升)稀釋，接著相繼以水、鹽水洗滌溶液，再經硫酸鈉弄乾，置於真空中濃縮，殘留物與氯仿(120 毫升)作成漿液，再以二乙醚(100 毫升)稀釋，濾下沈澱，以乙醚洗滌，製得灰白色

五、發明說明 (87)

固體(16.4 克, 68%)。

^1H NMR (400MHz, DMSO-*d*6): 4.71 (2H, s), 7.32-7.46 (3H, m), 7.54-7.74 (4H, m), 11.6 (1H, s)。

(c) 7-氯-3-酮基-3,4-二氫-2H-吡啶並[3,2-*b*][1,4]噁吡-6-羧醛

將 7-氯-6-((*E*)-苯乙烯基)-4H-吡啶並[3,2-*b*][1,4]噁吡-3-酮(15b)(8.0 克, 27.9 毫莫耳)溶解於 DMF (400 毫升)與甲醇(40 毫升)之混合物中, 冷卻至-78°C, 通入臭氧氣泡並予以攪拌 45 分鐘, 然後通入氧氣經 30 分鐘以除去過量的臭氧, 對溶液加入二甲基硫化物(21 毫升, 279 毫莫耳), 於-78°C 下攪拌反應液經 3 小時, 再於室溫下攪拌過夜, 置於真空中濃縮, 殘留物分散於乙醚(150 毫升), 收集固體, 以額外的乙醚洗滌, 乾燥後得白色固體(4 克, 68%)。

^1H NMR (400MHz, DMSO-*d*6): 4.86 (2H, m), 7.73 (1H, s), 10.05 (1H, s), 11.84 (1H, s)。

P.58, L.5

(d) 標題化合物

此游離鹽基態的標題化合物是使用實例(6h)的方法, 由胺(12b)與醛(15c)製得 1:1 的混合物(60%)。

MS (ES) m/z 516 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

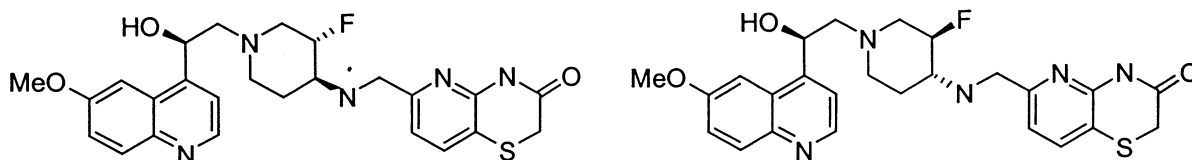
^1H NMR δ H (CDCl_3 , 400MHz), 1.50-2.00 (4H, m), 2.48-2.98 (6.5H, m), 3.24-3.31 (1H, m), 3.44-3.56 (0.5H, m), 3.91 (3H, s), 4.01 (2H, q), 4.32 (1H, s), 4.87, 4.90 (1H, 2d), 5.43 (1H, dd), 7.16 (1H, d), 7.24 (1H, s), 7.36 (1H, dd), 7.64 (1H, dd),

五、發明說明 (88)

8.06 (1H, d), 8.78 (1H, d), 9.63 (1H, s)。

此材料，作成溶解於氯仿/甲醇之溶液，以在二噁烷中的過量 4M 鹽酸處理，蒸發至幾乎乾，分散於乙醚中，過濾並於真空下乾燥可得標題化合物。

實例 16 6-[(3*S*,4*S*)-3-氟-1-[(*R*)-2-羥基-2-(6-甲氧基喹啉-4-基)乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基]-4*H*-吡啶並[3,2-*b*][1,4]噻吡-3-酮與 6-[(3*R*,4*R*)-3-氟-1-[(*R*)-2-羥基-2-(6-甲氧基喹啉-4-基)乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基]-4*H*-吡啶並[3,2-*b*][1,4]噻吡-3-酮二鹽酸鹽



(a) (3*S*, 4*S*)與(3*R*, 4*R*)-4-苯甲基胺基-1-第三丁氧基羰基-3-氟六氫吡啶

將實例(6a)的約 1 : 1 的順式與反式-4-苯甲基胺基-1-第三丁氧基羰基-3-氟六氫吡啶(2.2克)置於矽膠上進行層析(乙酸乙酯-己烷)，製得反式-異構物於較早出現的劃分中(0.75 克)。

(b) 6-[(3*S*, 4*S*)-3-氟-六氫吡啶-4-基胺基]-甲基]-4*H*-吡啶並[3,2-*b*][1,4]噻吡-3-酮與 6-[(3*R*, 4*R*)-3-氟-六氫吡啶-4-基胺基]-甲基]-4*H*-吡啶並[3,2-*b*][1,4]噻吡-3-酮

五、發明說明 (89)

將反式-胺(16a)(0.7 克)置於甲醇(30 毫升)後，以 20% 附於碳的氫氧化鈣(0.24 克)在 30psi 下進行氫化 5 小時，再經由 Celite®過濾，濃縮得粗製六氫吡啶(0.45 克)，一部分(0.23 克)溶解於 DMF(5 毫升)、甲醇(5 毫升)與乙酸(0.5 毫升)中並加入醛(6g)，混合物與 4A 分子篩於 85°C 下加熱 2 小時，冷卻，加入氰基氫硼化鈉(0.2 克)，在室溫下攪拌混合物過夜，過濾，加入碳酸鈉溶液，以 10% 甲醇-氯仿萃取，乾燥(硫酸鈉)，蒸發至幾乎乾，置於矽膠上層析(甲醇-DCM)，產物(0.3 克)被溶解於 DCM(15 毫升)共與 TFA(15 毫升)一起攪拌 2 小時後濃縮之，殘留物以碳酸鈉溶液鹼化，以 10% 甲醇-氯仿萃取並將萃取物乾燥並濃縮得泡沫物(0.19 克)。

LC/MS (ES) m/e 297 ($M+H$)⁺。

(c) 標題化合物

此反式-胺(16b)(0.19 克)與 6-甲氧基-4-環氧乙烷基喹啉(0.129 克)一起與 DMF(3 滴)室 85°C 下加熱 3 小時，冷卻後，產物經矽膠層析純化(甲醇-DCM)，製得游離鹽基態的標題化合物，為 1:1 的混合物，呈白色固體(0.125 克)。

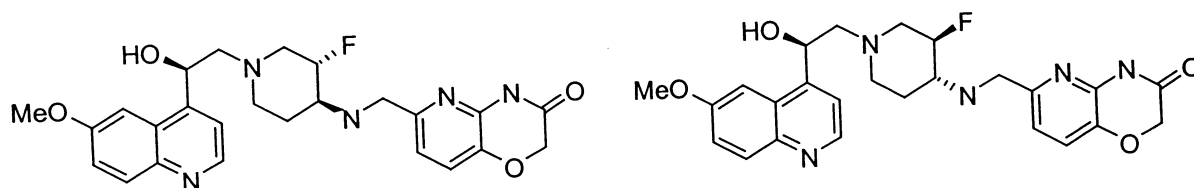
LC/MS (ES) m/z 498 ($M+H$)⁺。

¹H NMR δ H (CDCl₃, 250MHz), 1.50-1.90 (4H, m), 2.10-2.98 (6.5H, m), 3.20-3.25 (1H, m), 3.50 (0.5H, m), 3.92 (5H, s 與 m), 4.45 與 4.78 (總 1H, m), 5.44 (1H, d), 6.95 (1H, d), 7.15 (1H, d), 7.40 (1H, dd), 7.60 (2H, 重疊的 d), 8.06 (1H, d), 8.50 (1H, 寬 s), 8.80 (1H, d)。

五、發明說明 (90)

此材料，作成溶解於氯仿/甲醇之溶液，以在二噁烷中的過量 4M 鹽酸處理，蒸發至幾乎乾，分散於乙醚中，過濾並於真空下乾燥可得標題化合物。

實例 17 6-[(3*S*,4*S*)-3-氟-1-[(*R*)-2-羥基-2-(6-甲氧基喹啉-4-基)乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4*H*-吡啶並[3,2-*b*][1,4]噁吡-3-酮與 6-[(3*R*,4*R*)-3-氟-1-[(*R*)-2-羥基-2-(6-甲氧基喹啉-4-基)乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4*H*-吡啶並[3,2-*b*][1,4]噁吡-3-酮二鹽酸鹽



(a) (3*S*, 4*S*)與(3*R*, 4*R*)-4-苯甲氧基羰基胺基-3-氟-六氫吡啶

將反式-胺(16a)(0.7 克)置於甲醇(25 毫升)後，以 20% 附於碳的氫氧化鈣(0.28 克)在 30Ppsi 下進行氫化 3.5 小時，再經由 Celite®過濾，濃縮得粗製泡沫(0.45 克)，將此粗製胺(0.65 克)溶解於含三乙胺(0.45 毫升)之 DCM(20 毫升)中，於冰中冷卻，加入苯甲基氯甲酸酯(0.52 毫升)，在室溫下攪拌混合物經 2 小時，加入碳酸鈉溶液，以 DCM 萃取，乾燥(硫酸鈉)，蒸發至幾乎乾，置於矽膠上層析(乙酸乙酯-己烷)，產品(0.52 克)被溶解於 DCM(15 毫升)，與 TFA (15 毫升)一起攪拌經 2 小時後蒸發之，以碳酸鈉溶液將殘留物

五、發明說明 (91)

鹼化，以 10% 溶解於 DCM 中之 10% 甲醇萃取，萃取物弄乾後，蒸發得白色固體(0.352 克)。

LC/MS (ES) m/z 253 (M+H)⁺。

(b) (3*S*,4*S*)與(3*R*,4*R*)-2-(4-胺基-3-氟六氫吡啶-1-基)-1-(6-甲氧基喹啉-4-基)-乙醇

將反式-胺(17a)(0.34 克)與 6-甲氧基-4-(*R*)-環氧乙烷基喹啉(0.271 克)一起與 DMF(3 滴)在 85°C 下加熱 3 小時，然後冷卻，產物經矽膠純化，所得產物(0.28 克)被溶解於乙醇(30 毫升)，以 10% Pd/C(0.25 克)氫化 4 小時，然後經由 Celite® 過濾，濃縮得泡沫(0.197 克)。

LC/MS (ES) m/z 320 (M+H)⁺。

(c) 標題化合物

由胺(17b)(70 毫克)與醛(10e)(40 毫克)，利用實例(6h)的方法，可製得游離鹼態之標題化合物(45 毫克)，為 1:1 混合物。

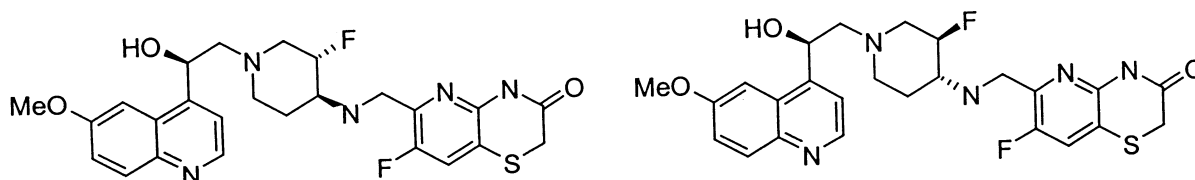
MS (ES) m/z 482 (M+H)⁺。

¹H NMR δ H (CDCl₃, 250MHz), 1.50-1.90 (4H, m), 2.00-2.90 (6.5H, m), 3.10-3.25 (1H, m), 3.50 (0.5H, m), 3.90 (5H, s 與 m), 4.45 與 4.70 (總 1H, m), 5.46 (1H, d), 6.92 (1H, d), 7.19 (1H, d), 7.20 (1H, d), 7.35 (1H, dd), 7.60 (1H, d), 8.06 (1H, d), 8.80 (1H, d), 9.30 (1H, br s)。

此材料，作成溶解於氯仿/甲醇之溶液，以在二噁烷中的過量 4M 鹽酸處理，蒸發至幾乎乾，分散於乙醚中，過濾並於真空下乾燥可得標題化合物。

五、發明說明 (92)

實例 18 7-氟-6-[(3*S*,4*S*)-3-氟-1-[(*R*)-2-羥基-2-(6-甲氧基喹啉-4-基)乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4*H*-吡啶並[3,2-*b*][1,4]噻吩-3-酮與 7-氟-6-[(3*R*,4*R*)-3-氟-1-[(*R*)-2-羥基-2-(6-甲氧基喹啉-4-基)乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4*H*-吡啶並[3,2-*b*][1,4]噻吩-3-酮二鹽酸鹽



由胺(17b)(65 毫克)與醛(13f)(48 毫克)，利用實例(6h)的方法可製得游離鹼態之標題化合物(57 毫克)，為 1:1 混合物。

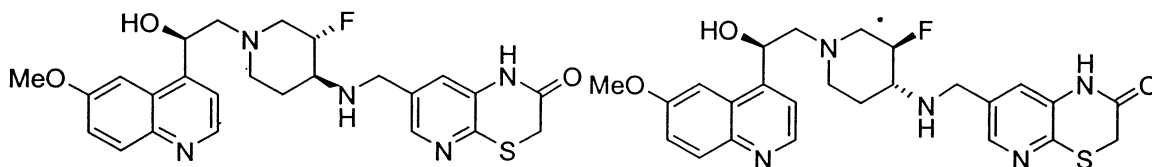
MS (ES) m/z 516 ($M+H$)⁺。

¹H NMR δ H (CDCl₃, 250MHz), 1.50-1.80 (4H, m), 2.10-2.95 (6.5H, m), 3.10-3.30 (1H, m), 3.50 (0.5H, m), 3.90 (3H, s), 4.00 與 4.70 (總 1H, m), 5.45 (1H, d), 7.15 (1H, br s), 7.40 (2H, m), 7.62 (1H, d), 8.05 (1H, d), 8.50 (1H, br s), 8.80 (1H, d)。

此材料，作成溶解於氯仿/甲醇之溶液，以在二噁烷中的過量 4M 鹽酸處理，蒸發至幾乎乾，分散於乙醚中，過濾並於真空下乾燥可得標題化合物。

五、發明說明 (93)

實例 19 6-[(3*S*,4*S*)-3-氯-1-[(*R*)-2-羥基-2-(6-甲氧基喹啉-4-基)乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-1*H*-吡啶並[2,3-*b*][1,4]噻吩-3-酮與 6-[(3*R*,4*R*)-3-氯-1-[(*R*)-2-羥基-2-(6-甲氧基喹啉-4-基)乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-1*H*-吡啶並[2,3-*b*][1,4]噻吩-3-酮二鹽酸鹽



由胺(17b)(50 毫克)與醛(14e)(32 毫克)，利用實例(6h)的方法可製得游離鹼態之標題化合物(38 毫克)，為 1 : 1 混合物。

MS (ES) m/z 498 ($M+H$)⁺。

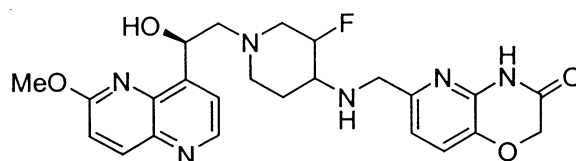
¹H NMR δ H (CDCl₃, 250MHz), 1.50-1.80 (m), 1.95-2.90 (6.5H, m), 3.10-3.30 (1H, m), 3.50 (0.5H, m), 3.87 (2H, s), 3.92(3H, s), 4.40 與 4.65 (總 1H, m), 5.45 (1H, d), 7.15 (2H, m), 7.35 (1H, dd), 7.62 (1H, d), 8.05 (1H, d), 8.15 (1H, s), 8.40 (1H, br s), 8.80 (1H, d)。

此材料，作成溶解於氯仿/甲醇之溶液，以在二噁烷中的過量 4M 鹽酸處理，蒸發至幾乎乾，分散於乙醚中，過濾並於真空下乾燥可得標題化合物。

實例 20 6-({順式-3-氯-1-[(*R*)-2-羥基-2-(6-甲氧基-[1,5]萘

五、發明說明 (94)

啖)-乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-吡啶並
[3,2-*b*][1,4]噁吡-3-酮 非對映立體異構物 1 二鹽酸
鹽



(a) 4-羥基-6-甲氧基-[1,5]-萘啶

溶解在甲醇(1000 毫升)中之 5-胺基-2-甲氧基萘啶(55 克, 0.44 莫耳)溶液, 與丙酸甲酯(40 毫升, 0.44 莫耳)一起攪拌 48 小時, 然後濃縮, 置於矽膠上(二氯甲烷)層析純化, 接著自二氯甲烷-己烷中進行再結晶(44.6 克, 48%)。

於溫的熱媒 A(Dowtherm A)(50 毫升)中之不飽和的酯(10.5 克, 0.05 莫耳)經三分鐘被加至迴流中的熱媒 A 中, 迴流再 20 分鐘後, 將混合物冷卻並倒入至乙醚中, 濾下沈澱, 得到固體(6.26 克, 70%)。

(b) 溴甲基-(6-甲氧基-[1,5]-萘啶-4-基)-酮

含有 2,6-二甲基吡啶(9.94 毫升, 0.086 莫耳)與 4-二甲基胺基吡啶(0.07 克, 0.0057 莫耳)之溶解在二氯甲烷(200 毫升)中之萘啶(20a)(10. 克, 0.057 莫耳)溶液, 在冰中冷卻並以三氟甲磺酸酐處理(10.5 毫升, 0.063 莫耳), 攪拌 2.5 小時後, 溶液以飽和的氯化銨溶液洗滌, 乾燥, 蒸發並於矽膠(二氯甲烷)上純化, 溶解在 DMF(20 毫升)的三氟磺酸鹽(13.2 克, 0.044 莫耳)溶液, 與三乙基胺(12 毫升, 0.086

五、發明說明 (95)

莫耳)，丁基乙烯基醚(22 毫升，0.17 莫耳)，醋酸鈹(II)(0.97 克，0.0044 莫耳)與 1,3-雙(二苯基膦基)丙烷(1.77 克，0.0044 莫耳)一起在 60°C 下加熱經 3 小時，再濃縮，置於矽膠(二氯甲烷)上層析純化，製得黃色固體(10.7 克，95%)，將其溶解於 THF(250 毫升)，水(40 毫升)並以 N-溴琥珀亞醯胺(7.4 克，0.042 莫耳)處理 1 小時，再濃縮，置於矽膠(二氯甲烷)上層析，製得酮(10.42 克，98%)。

(c) (R)-2-溴甲基-1-(6-甲氧基-[1,5]-萘啶-4-基)乙醇

溶解於甲苯中之酮(20b)(6.6 克，0.023 莫耳)，經(+)-B-氯二異松莧烯基硼烷((+)-DIP-氯)12 克，0.037 莫耳)處理並予以攪拌過夜，再加入二乙醇胺(15 克，0.14 莫耳)，將混合物攪拌 3 小時，過濾並濃縮，於矽膠上(乙酸乙酯-己烷)層析，製得白色固體(4.73 克，73%)。

(d) (R)-2-(6-甲氧基-[1,5]-萘啶-4-基)環氧乙烷

將溶解於甲醇(20 毫升)中之醇(20c)(4.8 克，0.017 莫耳)，與碳酸鉀(2.6 克，0.019 莫耳)一起攪拌 1 小時，然後濃縮，於矽膠上(乙酸乙酯-己烷-二氯甲烷)層析，製得固體(3.14 克，92%)，(批次典型地 90% ee，經手徵性 HPLC 檢定)。

MS (+ve 離子電灑) m/z 203 (MH)⁺。

(e) (R)-2-(4-胺基-3-氟六氫吡啶-1-基)-1-(6-甲氧基-[1,5]-萘啶-4-基)-乙醇非對映立體異構物 1

將順式-4-苯甲氧基羰基胺基-3-氟六氫吡啶非對映立體異構物 1(6b)(2.49 克)與(R)-2-(6-甲氧基-[1,5]-萘啶-4-基)

五、發明說明 (96)

環氧乙烷(20d)(100% ee)(2.0 克)，添加 2 滴 DMF，一起在 80-88°C 下加熱 2.5 小時，然後令其冷卻，於矽膠上(甲醇-DCM)純化，製得固體(3.88 克)，將此材料溶解於乙醇(40 毫升)，加入 1,4-環己二烯(7.7 毫升)，於室溫下與 10% Pd/C (3.5 克)一起攪拌 2 小時，經 Celite®過濾，濃縮得泡沫(2.53 克)。

LC/MS (ES) m/z 321 (M+H)⁺。

(f) 標題化合物

由胺(20e)與醛(10e)，利用實例(6h)的方法可製得游離鹼態之標題化合物(75%)。

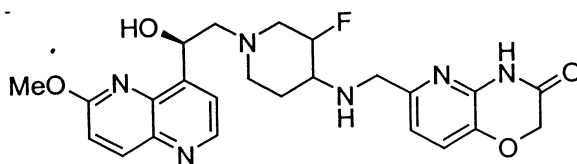
LC/MS (ES) m/z 483 (M+H)⁺。

¹H NMR δ H (CDCl₃, 250MHz), 1.70-1.9 (2H, m), 2.30-2.90 (5H, m), 3.15 (1H, dd), 3.55 (1H, m), 3.90 (2H, s), 4.01 (3H, s), 4.62 (2H, s), 4.85 (1H, d), 5.70 (1H, dd), 6.98 (1H, d), 7.12 (1H, d), 7.25 (1H, d), 7.80 (1H, d), 8.20 (1H, d), 8.70 (1H, br s), 8.80 (1H, d)。

此材料，作成溶解於氯仿/甲醇之溶液，以在二噁烷中的過量 4M 鹽酸處理，蒸發至幾乎乾，固體被分散於乙醚中，過濾並於真空下乾燥可得標題化合物。

實例 21 6-({順式-3-氟-1-[(R)-2-羥基-2-(6-甲氧基-[1,5]茶啶)-乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-吡啶並[3,2-*b*][1,4]噁吡-3-酮 非對映立體異構物 2 二鹽酸鹽

五、發明說明 (97)



- (a) (R)-2-(4-氨基-3-氟六氫吡啶-1-基)-1-(6-甲氧基-[1,5]-萘啶-4-基)-乙醇非對映立體異構物 2

此為由順式-4-苯甲氧基羰基胺基-3-氟六氫吡啶非對映立體異構物 2(7a)與(R)-2-(6-甲氧基-[1,5]-萘啶-4-基)環氧乙烷(20d)(100% ee)(2.0 克)，利用實例(20e)的方法製備。

LC/MS (ES) m/z 321 (M+H)⁺。

- (b) 標題化合物

由胺(21a)與醛(10e)，利用實例(6h)的方法可製得游離鹼態之標題化合物(63%)。

LC/MS (ES) m/z 483 (M+H)⁺。

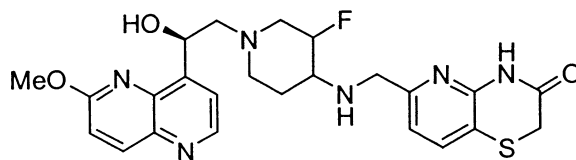
¹H NMR δ H (CDCl₃, 250MHz), 1.70-1.9 (2H, m), 2.20-2.90 (5H, m), 3.15 (1H, dd), 3.25 (1H, m), 3.88 (2H, s), 4.01 (3H, s), 4.62 (2H, s), 4.80 (1H, d), 5.70 (1H, dd), 6.98 (1H, d), 7.12 (1H, d), 7.25 (1H, d), 7.80 (1H, d), 8.22 (1H, d), 8.75 (1H, br s), 8.80 (1H, d)。

此材料，作成溶解於氯仿/甲醇之溶液，以在二噁烷中的過量 4M 鹽酸處理，蒸發至幾乎乾，固體被分散於乙醚中，過濾並於真空下乾燥可得標題化合物。

實例 22 6-({順式-3-氟-1-[(R)-2-羥基-2-(6-甲氧基-[1,5]萘啶)-乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-吡啶並[3,2-*b*][1,4]噻吡-3-酮 非對映立體異構物 1 二鹽酸

五、發明說明 (98)

鹽



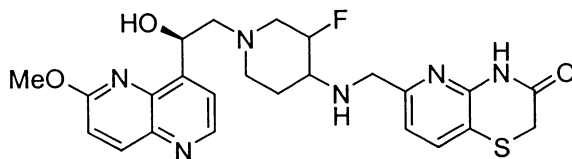
由胺(20e)與醛(6g)，利用實例(6h)的方法可製得游離鹼態之標題化合物(58%)。

LC/MS (ES) m/z 499 ($M+H$)⁺。

¹H NMR δ H (CDCl₃, 400MHz), 1.67-2.02 (6H, m), 2.39-2.55 (3H, m), 2.67-2.81 (1H, m), 2.84-2.92 (1H, m), 3.15 (1H, dd), 3.44-3.59 (1H, m), 3.90 (2H, s), 4.03 (3H, s), 4.85 (1H, d), 5.71 (1H, dd), 7.04 (1H, d), 7.12 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.79 (1H, d), 8.22 (1H, d), 8.35 (1H, s), 8.78 (1H, d)。

此材料，作成溶解於氯仿/甲醇之溶液，以在二噁烷中的過量 4M 鹽酸處理，蒸發至幾乎乾，固體被分散於乙醚中，過濾並於真空下乾燥可得標題化合物。

實例 23 6-({順式-3-氟-1-[(R)-2-羥基-2-(6-甲氧基-[1,5]萘啶)-乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-吡啶並[3,2-*b*][1,4]噻吡-3-酮 非對映立體異構物 2 二鹽酸鹽



由胺(21a)與醛(6g)，利用實例(6h)的方法可製得游離鹼

五、發明說明 (99)

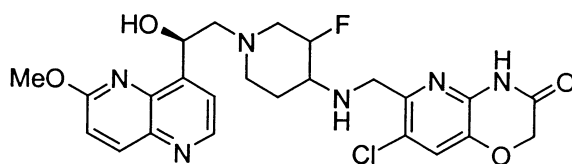
態之標題化合物(71%)。

LC/MS (ES) m/z 499 (M+H)⁺。

¹H NMR δ H (CDCl₃, 250MHz), 1.70-2.00 (2H, m), 2.20-2.90 (5H, m), 3.15 (1H, dd), 3.25 (1H, m), 3.45 (2H, s), 3.90 (2H, s), 4.04 (3H, s), 4.81 (1H, d), 5.75 (1H, dd), 7.05 (1H, d), 7.12 (1H, d), 7.60 (1H, d), 7.85 (1H, d), 8.22 (1H, d), 8.75 (1H, br s), 8.80 (1H, d)。

此材料，作成溶解於氯仿/甲醇之溶液，以在二噁烷中的過量 4M 鹽酸處理，蒸發至幾乎乾，固體被分散於乙醚中，過濾並於真空下乾燥可得標題化合物。

實例 24 7-氯-6-({順式-3-氯-1-[(R)-2-羥基-2-(6-甲氧基-[1,5]萘啶)-乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-吡啶並[3,2-*b*][1,4]噁吡-3-酮 非對映立體異構物 1 二鹽酸鹽



由胺(20e)與醛(15c)，利用實例(6h)的方法可製得游離鹼態之標題化合物(70%)。

LC/MS (ES) m/z 517 (M+H)⁺。

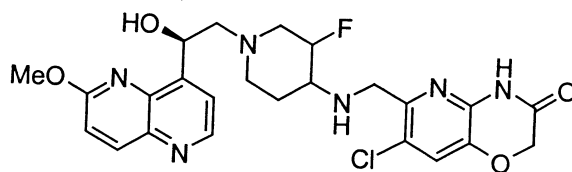
¹H NMR δ H (CDCl₃, 400MHz), 1.82-2.03 (2H, m), 2.20-2.95 (5H, m), 3.12 (1H, m), 3.54 (1H, m), 3.98-4.02 (4H, m), 4.60

五、發明說明 (100)

(2H, s), 4.90 (1H, d), 5.72 (1H, m), 7.08 (1H, d), 7.21 (1H, s), 7.81 (1H, d), 8.24 (1H, d), 8.79 (1H, d)。

此材料，作成溶解於氯仿/甲醇之溶液，以在二噁烷中的過量 4M 鹽酸處理，蒸發至幾乎乾，固體被分散於乙醚中，過濾並於真空下乾燥可得標題化合物。

實例 25 7-氯-6-({順式-3-氟-1-[(R)-2-羥基-2-(6-甲氧基-[1,5]萘啶)-乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-吡啶並[3,2-b][1,4]噁咻-3-酮 非對映立體異構物 2 二鹽酸鹽



由胺(21a)與醛(15c)，利用實例(6h)的方法可製得游離鹼態之標題化合物(68%)。

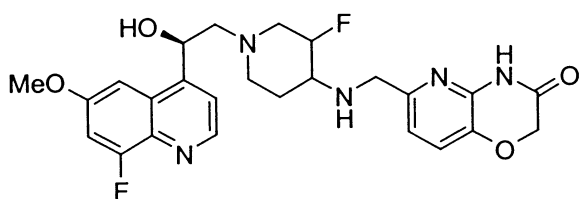
LC/MS (ES) m/z 517 (M+H)⁺。

¹H NMR δ H (CDCl₃, 250MHz), 1.85-1.95 (2H, m), 2.20-2.90 (5H, m), 3.15 (1H, dd), 3.32 (1H, m), 4.01 (5H, s 與 m 相疊), 4.62 (2H, s), 4.88 (1H, d), 5.78 (1H, dd), 7.10 (1H, d), 7.25 (1H, s), 7.83 (1H, d), 8.25 (1H, d), 8.80 (1H, d)。

此材料，作成溶解於氯仿/甲醇之溶液，以在二噁烷中的過量 4M 鹽酸處理，蒸發至幾乎乾，固體被分散於乙醚中，過濾並於真空下乾燥可得標題化合物。

五、發明說明 (101)

實例 26 6-({順式-3-氟-1-[(*R*)-2-羥基-2-(8-氟-6-甲氧基-喹啉-4-基)-乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-吡啶並[3,2-*b*][1,4]噁吡-3-酮 非對映立體異構物 1 二鹽酸鹽



(a) 8-氟-6-甲氧基-喹啉-4-醇

將 2-氟-4-甲氧基-苯基胺(3.80 克，26.7 毫莫耳)與丙酸甲基酯(2.37 毫升，0.267 莫耳)置於甲醇 100 毫升)中，在室溫下攪拌 72 小時，再於 50°C 下加熱 24 小時，濃縮後令產物於矽膠上(二氯甲烷)層析純化，製得固體(1.66 克)，其中一部分自二氯甲烷-己烷中被再結晶析出。

於溫的熱媒 A(Dowtherm A)(5 毫升)中之不飽和的酯(0.96 克)經三分鐘被加至迴流中的熱媒 A(15 毫升)中，迴流再 20 分鐘後，將混合物冷卻並倒入至乙醚中，濾下沈澱，得到固體(0.50 克，61%)。

(b) 溴甲基-(8-氟-6-甲氧基-喹啉-4-基)-酮

其為使用實例(20b)之方法，由(26a)製得。

MS (+ve 離子電灑) m/z 298/300 (MH⁺)。

(c) 8-氟-6-甲氧基-4-(*R*)-環氧乙烷基-喹啉

其為使用實例(20c,d)之方法，將溴甲基酮由(26b)(8.6

五、發明說明 (102)

克)轉變至環氧乙烷(1.04 克)而得。

MS (+ve 離子電灑) m/z 220 (MH⁺)。

(d) (R)-2-(4-胺基-3-氟六氫吡啶-1-基)-1-(8-氟-6-甲氧基喹啉-4-基)-乙醇 非對映立體異構物 1

此為由胺(6b)(99%ee)與環氧化物(26c)(97%ee)製備，接著在 10% Pd/C 上，依實例(20e)描述的方法進行轉移氫化反應，製得呈泡沫狀的產物(70%)。

MS (ES) m/z 472 (M+H)⁺。

(e) 標題化合物

由胺(26d)與醛(10e)，利用實例(6h)的方法可製得游離鹼態之標題化合物(65%)。

LC/MS (ES) m/z 500 (M+H)⁺。

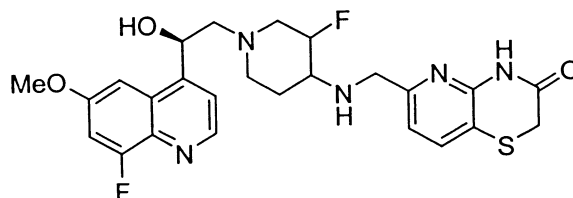
¹H NMR δ H (CDCl₃, 250MHz), 1.80-1.95 (2H, m), 2.35-2.95 (6H, m), 3.45 (1H, m), 3.88 (2H, s), 3.90 (3H, m), 4.28 (1H, br s), 4.63 (2H, s), 4.88 (1H, d), 5.37 (1H, dd), 7.00 (2H, br d), 7.10 (1H, d), 7.20 (1H, d), 7.70 (1H, d), 8.80 (1H, d), 9.00 (1H, br s)。

此材料，作成溶解於氯仿/甲醇之溶液，以在二噁烷中的過量 4M 鹽酸處理，蒸發至幾乎乾，固體被分散於乙醚中，過濾並於真空下乾燥可得標題化合物。

實例 27 6-({順式-3-氟-1-[(R)-2-羥基-2-(8-氟-6-甲氧基-喹啉-4-基)-乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-吡啶並[3,2-*b*][1,4]噻吡-3-酮非對映立體異構物 1 二鹽

五、發明說明 (103)

酸鹽



由胺(26d)與醛(6g)，利用實例(6h)的方法可製得游離鹼態之標題化合物(63%)。

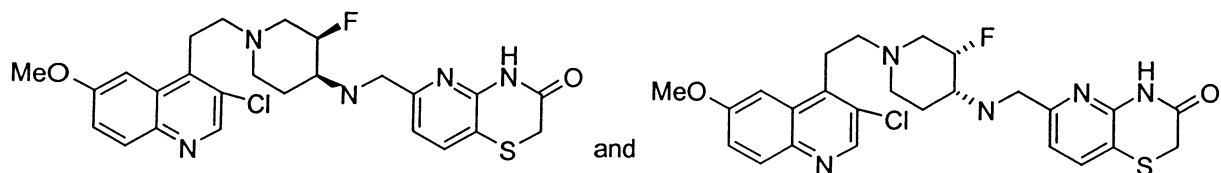
LC/MS (ES) m/z 516 ($M+H$)⁺。

¹H NMR δ H (CDCl₃, 400MHz), 1.80-1.95 (2H, m), 2.35-2.95 (6H, m), 3.45 (3H, s 與 m 重疊), 3.88 (2H, s), 3.90 (3H, m), 4.20 (1H, br s), 4.88 (1H, d), 5.38 (1H, dd), 6.98 (1H, s), 7.03 (1H, d), 7.10 (1H, d), 7.60 (1H, d), 7.70 (1H, d), 8.42 (1H, br s), 8.80 (1H, d)。

此材料，作成溶解於氯仿/甲醇之溶液，以在二噁烷中的過量 4M 鹽酸處理，蒸發至幾乎乾，固體被分散於乙醚中，過濾並於真空下乾燥可得標題化合物。

實例 28 6-((3R,4S)-1-[2-(3-氯-6-甲氧基喹啉-4-基)乙基]-3-氯-六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-吡啶並[3,2-*b*][1,4]噻吡-3-酮與 6-((3S,4R)-1-[2-(3-氯-6-甲氧基喹啉-4-基)-乙基]-3-氯-六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-吡啶並[3,2-*b*][1,4]噻吡-3-酮二鹽酸鹽

五、發明說明 (104)



(a) 4-溴-3-氯-6-甲氧基-噻啉

3-氯-6-甲氧基-噻啉-4-醇是依照揭露於 WO 02/40474 中的方法製備，係在 65°C 下，加熱溶解在乙酸中的 6-甲氧基-噻啉-4-醇與 N-氯-琥珀亞醯胺(96%)及在乾 DMF(80 毫升)中的(11g)，在冰中冷卻，以三溴化磷(15.6 克)處理，於室溫下攪拌 3.5 小時，再以冰-水處理，以碳酸鈉溶液鹼化，收集固體，於真空下乾燥可得黃色固體(13.2 克)。

LC/MS (ES) m/z 272/274/276 ($M+H$)⁺。

(b) 3-氯-6-甲氧基-4-乙基-噻啉

此溶解在脫氣的甲苯(17 毫升)中的溴-噻啉(28a)(1.0 克)，經四(三苯基膦)鈀(0)(212 毫克)，乙基二丁基錫(1.3 毫升)與氯化鋰(462 毫克)處理將混合物加熱迴流 5 小時，蒸發至幾乎乾並於矽膠上層析(先以己烷，再以乙酸乙酯-DCM)製得固體(0.9 克)。

LC/MS (ES) m/z 220/222 ($M+H$)⁺。

(c) (3R,4S)-1-[2-(3-氯-6-甲氧基-噻啉-4-基)-乙基]-3-氯-六氫吡啶-4-基胺基與(3S,4R)-1-[2-(3-氯-6-甲氧基-噻啉-4-基)-乙基]-3-氯-六氫吡啶-4-基胺基

此 4-乙基-噻啉(28b)(0.5 克)與(3R,4S)及(3S,4R)-4-苯甲氧基羧基胺基-3-氯六氫吡啶(12a)(0.574 克)被置於氯仿(2 毫升)中加熱 24 小時並於矽膠上層析(先以乙酸乙酯-DCM，再以甲醇-DCM)，再令產物置於二噁烷(15 毫升)中，

五、發明說明 (105)

於 10%鈀-碳上進行氫化，過濾並濃縮至幾乎乾，製得泡沫狀物(0.25 克)。

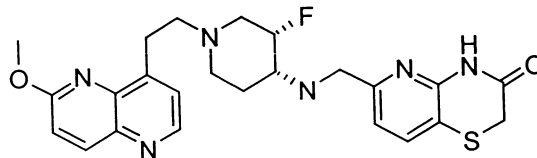
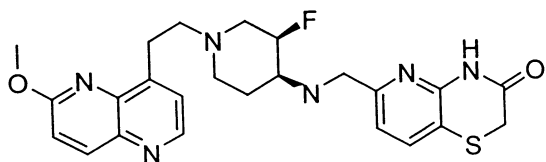
(d) 標題化合物

由胺(28c)與醛(6g)，利用實例(6h)的方法可製得游離鹼態之標題化合物(13%)，為 1：1 混合物。

^1H NMR δ H (CDCl_3 , 250MHz), 1.80-2.80 (7H, m), 3.15 (1H, m), 3.45 (5H, s 與 m 重疊), 3.90 (2H, s), 3.98 (3H, m), 4.92 (1H, d), 7.05 (1H, d), 7.40 (2H, m), 7.70 (1H, d), 7.92 (1H, d), 8.60 (1H, s)。

此材料，作成溶解於氯仿/甲醇之溶液，以在乙醚中的過量 1M 鹽酸處理，蒸發至幾乎乾，固體被分散於乙醚中，過濾並於真空下乾燥可得標題化合物。

實例 29 6-((3R,4S)-3-氯-1-[2-(6-甲氧基-[1,5]茶啖-4-基)-乙基]-六氫吡啖-4-基胺基)-甲基)-4H-吡啖並[3,2-b][1,4]噻吡-3-酮與 6-((3S,4R)-3-氯-1-[2-(6-甲氧基-[1,5]茶啖-4-基)-乙基]-六氫吡啖-4-基胺基)-甲基)-4H-吡啖並[3,2-b][1,4]噻吡-3-酮二鹽酸鹽



(a) 6-甲氧基-4-乙基-[1,5]茶啖

依照實例(28b)的方法，此茶啖-4-三氟甲磺酸鹽(見實

五、發明說明 (106)

例 20b)被與四(三苯基膦)鈀(0)及乙烯基二丁基錫反應，製得固體(53%)。

LC/MS (ES) m/z 187 (M+H)⁺。

(b) (3R,4S)-1-[2-(3-氯-6-甲基-喹啉-4-基)-乙基]-3-氯-六氫吡啶-4-基胺基與(3S,4R)-1-[2-(3-氯-6-甲基-喹啉-4-基)-乙基]-3-氯-六氫吡啶-4-基胺基

此 4-乙烯基-萘啶(29a)(1.4 克)與(3R,4S)及(3S,4R)-4-苯甲氧基羧基胺基-3-氯六氫吡啶(12a)(1.5 克)被一起在 110-120℃ 下加熱 24 小時並於矽膠上層析(先以己烷-DCM，再以甲醇-DCM)，再令產物(1.03 克)置於二噁烷(25 毫升)中，於 10%鈀-碳上於大氣壓下，再於 50psi 下以新鮮催化劑再進行，過濾並濃縮至幾乎乾，製得泡沫狀物(0.62 克)。

(c) 標題化合物

由胺(29b)與醛(6g)，利用實例(6h)的方法可製得游離鹼態之標題化合物(19%)，為 1：1 混合物。

LC/MS (ES) m/z 483 (M+H)⁺。

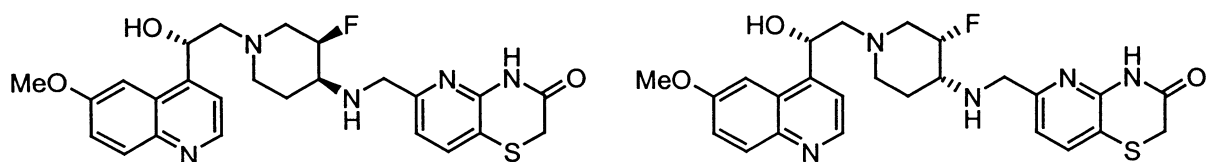
¹H NMR δ H (CDCl₃, 400MHz), 1.80-2.80 (7H, m), 3.15 (1H, m), 3.48 (3H, m), 3.48 (2H, s), 3.95 (2H, s), 4.08 (3H, m), 4.85 (1H, d), 7.05 (1H, d), 7.05 (1H, d), 7.10 (1H, d), 7.41 (1H, d), 7.60 (1H, d), 8.20 (1H, d), 8.68 (1H, d), 9.80 (1H, br s)。

此材料，作成溶解於氯仿/甲醇之溶液，以在乙醚中的過量 1M 鹽酸處理，蒸發至幾乎乾，固體被分散於乙醚中，

五、發明說明 (107)

過濾並於真空下乾燥可得標題化合物。

實例 30 6-[(3*S*,4*R*)-3-氯-1-[(*S*)-2-羥基-2-(6-甲氧基喹啉-4-基)-乙基]六氫吡啶-4-基胺基]-甲基)-4*H*-吡啶並[3,2-*b*][1,4]噻吩-3-酮與 6-[(3*R*,4*S*)-3-氯-1-[(*S*)-2-羥基-2-(6-甲氧基喹啉-4-基)-乙基]六氫吡啶-4-基胺基]-甲基)-4*H*-吡啶並[3,2-*b*][1,4]噻吩-3-酮二鹽酸鹽



(a) 6-甲氧基-4-(*S*)-環氧乙烷基-喹啉

依照實例(4c)的方法，使用(-)-B-氯二異松莢烯基硼烷[(-)-DIP 氯化物]作為還原劑，製得固體(98% ee)。

(b) (*S*)-2-(3*R*,4*S*)-1-[2-(3-氯-6-甲基-喹啉-4-基)-乙基]-3-氯-六氫吡啶-4-基胺基與(3*S*,4*R*)-1-[2-(3-氯-6-甲基-喹啉-4-基)-乙基]-3-氯-六氫吡啶-4-基胺基

令實例(6a,b)描述方法製得的(3*R*,4*S*)與(3*S*,4*R*)-苯甲醯基羧基胺基-3-氯六氫吡啶(12a)，與環氧化物(30a)反應，然後依實例(6c)所述方法進行氫化，製得淺黃色泡沫(共 66%)。

(c) 標題化合物

由胺(30b)與醛(6g)，利用實例(6h)的方法可製得游離鹼態之標題化合物(34%)，為 1：1 混合物。

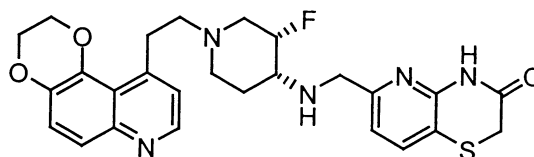
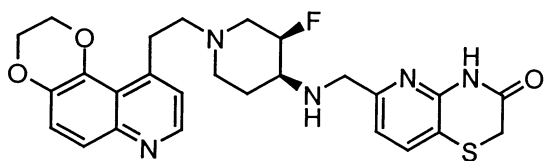
五、發明說明 (108)

MS (ES) m/z 498 (M+H)⁺。

¹H NMR δ H ((CD₃)₂SO, 400MHz), 1.60-1.80 (2H, m), 2.20-2.80 (5H, m), 2.98 (1H, m), 3.21 (1H, m), 3.52 (2H, s), 3.78 (2H, s), 3.92 (3H, s), 4.72 (1H, d), 5.40 (2H, m), 7.09 (1H, d), 7.40 (2H, m), 7.57 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.95 (1H, d), 8.73 (1H, d), 10.90 (1H, s)。

此材料，作成溶解於氯仿/甲醇之溶液，以在二噁烷中的過量 4M 鹽酸處理，蒸發至幾乎乾，固體被分散於乙醚中，過濾並於真空下乾燥可得標題化合物。

實例 31 6-((3R,4S)-1-[2-(2,3-二氫-[1,4]二噁吡並[2,3-f]喹啉-10-基)-乙基]-3-氟-六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-吡啶並[3,2-b][1,4]噻吡-3-酮與 6-((3S,4R)-1-[2-(2,3-二氫-[1,4]二噁吡並[2,3-f]喹啉-10-基)-乙基]-3-氟-六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-吡啶並[3,2-b][1,4]噻吡-3-酮二鹽酸鹽



(a) 7-溴-2,3-二氫-苯並[1,4]二噁吡-6-基胺

溶解於二氯甲烷(1 升)中的 2,3-二氫-苯並[1,4]二噁吡-6-基胺(32 克, 212 毫莫耳), 在 0°C 下, 加入溶解在二氯甲烷(100 毫升)中的溴(10.8 毫升, 212 毫莫耳)溶液, 加完後,

五、發明說明 (109)

於室溫下攪拌 1 小時，再以含少量亞硫酸鈉的飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，有機層被乾燥後，濃縮成油狀物，置於矽膠上層析，以二氯甲烷流洗，製得油質物(14.8 克，30%)。MS (+ve 離子電灑) m/z 231 (MH^+)。

(b) 5-[(7-溴-2,3-二氫-苯並[1,4]二噁咩-6-基胺基)-亞甲基]-2,2-二甲基[1,3]二噁烷-4,6-二酮

將置於乙醇(70 毫升)中的苯胺(31a)(14.8 克，64.3 毫莫耳)，三乙基原甲酸酯(12.7 毫升，77.2 毫莫耳)與 2,2-二甲基-[1,3]二噁烷-4,6-二酮(Meldrum's 酸)(11.1 克，77.2 毫莫耳)的混合物加熱迴流，一小時後，令混合物冷卻至室溫，再過濾，以乙醇，再以乙醚洗滌，製得白色固體(22.9 克，93%)。

MS (+ve 離子電灑) m/z 385 (MH^+)。

(c) 6-溴-2,3-二氫-7H-[1,4]二噁咩並[2,3-f]喹啉-10-酮

以三分鐘期間分批將烯胺(31b)(22.9 克)加至迴流中的熱媒 A (Dowtherm A)(45 毫升)中，再迴流三分鐘後，將混合物冷卻至室溫，加入乙酸乙酯/己烷(10 毫升/20 毫升)，經過過濾分離得黑色固體，殘留物被溶解入熱甲醇(400 毫升)，經由矽藻土過濾，加入水(800 毫升)並將混合物儲存在 5°C 下過夜，過濾及乾燥後，得到淡黃色固體(10.3 克，61%)。MS (APCI⁻) m/z 281 [$M-H$]⁻

(d) 2,3-二氫-7H-[1,4]二噁咩並[2,3-f]喹啉-10-酮

置於水/二噁烷(150 毫升/80 毫升)的(31c)(3.4 克，12 毫莫耳)之懸浮液，以 1M 氫氧化鈉水溶液處理，再於 10%鈹-

五、發明說明 (110)

碳(1.5 克)上進行氫化反應經 20 小時，混合物過濾後，以 5M 的鹽酸水溶液酸化，濃縮成約 100 毫升，開始析出結晶，混合物被置於 5°C 下過夜，過濾並乾燥後得淡黃色固體(2.8 克，100%)。

MS (APCI) m/z 202 [M-H]⁻

(e) 10-溴-2,3-二氫-[1,4]二噁吡啶並[2,3-f]喹啉

將(31d)(2.5 克與磷醯溴(7.8 克)的混合物在 120°C 下加熱經 0.75 小時，待冷卻至室溫，加入水，以碳酸鉀鹼化並以乙酸乙酯萃取，有機萃取物被乾燥後濃縮得油質物(475 毫克，14%)。

MS (+ve 離子電灑) m/z 268 [MH]⁺。

(f) 10-乙基-2,3-二氫-[1,4]二噁吡啶並[2,3-f]喹啉

使用實例(28b)的方法，令溴化物(31e)與四(三苯基膦)鈰(0)與乙基丁基鋰在甲苯與 DMF 中，115-130°C 下反應，製得固體(100%)。

LC/MS (ES) m/z 214 (M+H)⁺。

(g) (3R,4S)-1-[2-(2,3-二氫-[1,4]二噁吡啶並[2,3-f]喹啉-10-基)-乙基]-3-氟六氫吡啶-4-基胺與(3S,4R)-1-[2-(2,3-二氫-[1,4]二噁吡啶並[2,3-f]喹啉-10-基)-乙基]-3-氟六氫吡啶-4-基胺

將 10-乙基-喹啉(31f)(0.373 克)與(3R,4S)及(3S,4R)-4-苯甲氧基羰基胺基-3-氟六氫吡啶(12a)(0.44 克)一起在 120 °C 下加熱 24 小時並於矽膠上層析(先以己烷，再以甲醇-DCM)，產物(0.48 克)再置於乙醇(30 毫升)中，於 10%鈰-

五、發明說明 (111)

碳上進行氫化，過濾並濃縮後製得泡沫物(0.24 克)。

LC/MS (ES) m/z 332 (M+H)⁺。

(h) 標題化合物

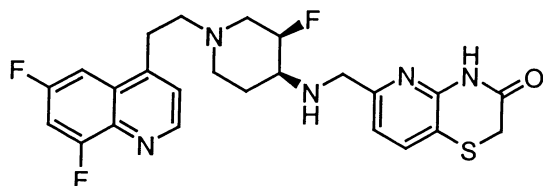
由胺(31g)與醛(6g)，利用實例(6h)的方法可製得游離鹼態之標題化合物(27%)，為 1 : 1 混合物。

LC/MS (ES) m/z 510 (M+H)⁺。

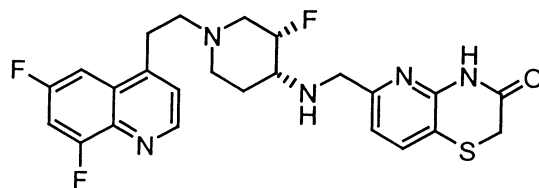
¹H NMR δ H (CDCl₃, 250MHz), 1.80-2.80 (7H, m), 3.05 (1H, m), 3.10-3.70 (3H, m), 3.50 (2H, s), 3.95 (2H, m), 4.35 (4H, s), 4.8 (1H, m), 7.10 (2H, m), 7.30 (1H, d), 7.60 (1H, d), 7.65 (1H, d), 8.60 (1H, d), 9.70 (1H, br s)。

此材料，作成溶解於氯仿/甲醇之溶液，以在乙醚中的過量 1M 鹽酸處理，蒸發至幾乎乾，固體被分散於乙醚中，過濾並於真空下乾燥可得標題化合物。

實例 32 6-((3R,4S)-1-[2-(6,8-二氟-喹啉-4-基)-乙基]-3-氟-六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-吡啶並[3,2-b][1,4]噻吡-3-酮與 6-((3S,4R)-1-[2-(6,8-二氟-喹啉-4-基)-乙基]-3-氟-六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-吡啶並[3,2-b][1,4]噻吡-3-酮二鹽酸鹽



(a) 4-溴-6,8-二氟-喹啉



五、發明說明 (112)

利用實例(28a)的方法，以三溴化磷(4.24 毫升)處理溶解在 DMF(200 毫升)中的 6,8-二氟-喹啉-4-醇(可購得)(7.43 克)，可製得固體(9.03 克)。

LC/MS (ES) m/z 245 (M+H)⁺。

(b) 6,8-二氟-4-乙基-喹啉

此為利 I. Perez et al. 的方法(J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 4155-4160)，將溶解在 THF(20 毫升)的三氯化銦(1.051 克)冷卻至 -78°C，加入乙基鎂溴化物(1M，溶在 THF, 14.26 毫升)，在室溫下攪拌 0.5 小時，再加入溶在 THF(20 毫升)之 4-溴喹啉(32a)(1.051 克)與[1,1'-雙(二苯基-膦基)二茂鐵鈹(II)氯化物之 1:1 錯合物與 DCM(70.6 毫克)，將混合物加熱迴流經 2 小時，過濾並加入乙酸乙酯，以水洗滌有機的劃分，乾燥後濃縮至幾乎乾，所得固體未予以再純化而被使用於下一步驟。

LC/MS (ES) m/z 192 (M+H)⁺。

(c) (3R,4S)-1-[2-(6,8-二氟-喹啉-4-基)-乙基]-3-氟六氫吡啶-4-基胺與(3S,4R)-1-[2-(6,8-二氟-喹啉-4-基)-乙基]-3-氟六氫吡啶-4-基胺

在 100°C 下將此 4-乙基-喹啉(32b)(0.729 克)與(3R,4S)及(3S,4R)-4-苯甲氧基羰基胺基-3-氟六氫吡啶(12a)(0.962 克)一起加熱 24 小時並於矽膠上層析(甲醇-DCM)，製得產物(0.86 克)，一部分(0.39 克)以 1,4-環己二烯(0.72 克)，與置於乙醇(5 毫升)中 10%鈹-碳(0.35 克)處理，在室溫下過夜，過濾並濃縮至幾乎乾，製得泡沫物(0.29 克)。

五、發明說明 (113)

LC/MS (ES) m/z 310 (M+H)⁺。

(d) 標題化合物

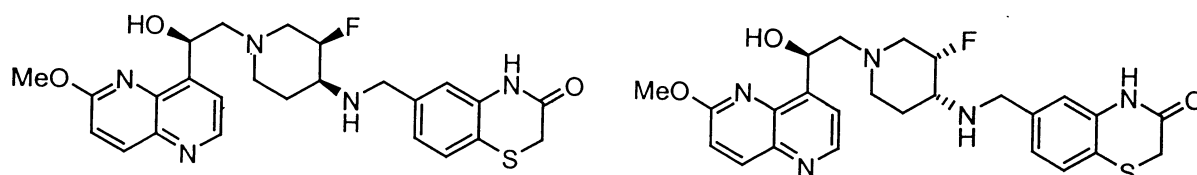
由胺(32c)與醛(6g)，利用實例(6h)的方法可製得游離鹼態之標題化合物(29%)，為 1 : 1 混合物。

LC/MS (ES) m/z 510 (M+H)⁺。

¹H NMR δ H (CD₃OD, 400MHz), 1.80-1.95 (2H, m), 2.20-2.40 (3H, m), 2.70-2.90 (3H, m), 3.10 (1H, m), 3.25-3.45 (3H, s), 3.95 (2H, m), 4.90 (1H, d), 7.05 (1H, m), 7.52 (1H, d), 7.69 (1H, d), 7.75 (1H, d), 8.71 (1H, d)。

此材料，作成溶解於氯仿/甲醇之溶液，以在二噁烷中的過量 4M 鹽酸處理，蒸發至幾乎乾，固體被分散於乙醚中，過濾並於真空下乾燥可得標題化合物。

實例 33 6-[(3*S*,4*R*)-3-氟-1-[(*R*)-2-羥基-2-(6-甲氧基-[1,5]萘啶-4-基)-乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4*H*-苯並[1,4]噻吩-3-酮與 6-[(3*R*,4*S*)-3-氟-1-[(*R*)-2-羥基-2-(6-甲氧基-[1,5]萘啶-4-基)-乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4*H*-苯並[1,4]噻吩-3-酮雙-三氟乙酸鹽



(a) (3*S*,4*R*) 與 (3*R*,4*S*)-6-[(3-氟-六氫吡啶-4-基胺基)-甲

五、發明說明 (114)

基]-4H-苯並[1,4]噻吡-3-酮

將溶解在 $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (8 毫升) 與乙醇 (0.8 毫升) 的順式-4-胺基-1-第三丁氧基羰基-3-氟六氫吡啶 (5a) (340 毫克, 1.60 毫莫耳), 以無水硫酸鈉 (450 毫克) 與 3-酮基-3,4-二氫-2-苯並[1,4]噻吡-6-羧醛 (1n) (330 毫克, 1.80 毫莫耳) 處理, 所得溶液在室溫下攪拌 6 小時, 然後加入三乙酸基氫硼化鈉 (500 毫克, 2.40 毫莫耳), 所得漿液被在室溫下再予以攪拌 10 小時, 然後加水 (2 毫升) 中止反應, 真空下除去揮發成分, 殘留物置於乙酸乙酯 (2 x 50 毫升) 與鹽水 (20 毫升) 中分配, 併合有機層, 乾燥 (使用硫酸鎂), 真空下濃縮, 使殘留物通過矽膠柱層 (以 100% 乙酸乙酯流洗), 流洗物被置於真空下濃縮, 殘留物被溶解於 10 毫升的二氯甲烷, 加入 1.25 毫升溶解在二噁烷中的 4M HCl 處理 2 小時, 真空下除去揮發成分, 殘留物被溶解於 10 毫升的甲醇內, 加入 MP-碳酸酯樹脂 (1.08 克), 在室溫下攪拌 1 小時, 反應後過濾除去樹脂並在減壓下濃縮濾液, 製得所要呈白色固體之化合物。MS (+ve 離子電灑) m/z 296 (MH^+)。

(b) 標題化合物

對溶解在乙醇 (2 毫升) 的六氫吡啶 (33a) (130 毫克, 0.44 毫莫耳) 的鏡像物混合物溶液, 加入 [R]-2-(6-甲氧基萘啶-4-基) 環氧乙烷 (20d) (90 毫克, 0.44 毫莫耳), 在 80°C 下加熱經 18 小時, 冷卻至室溫並在減壓下濃縮, 殘留物經反相 HPLC (30 x 75 毫米 ODS-A 柱層), 在水中之 CH_3CN (10-90%, 0.1% TFA) 純化, 減壓下濃縮, 製得標題化合物 (108 毫克,

五、發明說明 (115)

49%)，為白色固體

MS (+ve 離子電灑) m/z 497 (MH⁺)。

實例 34 6-[(*順式*-3-氟-1-[(*R*)-2-羥基-2-(6-甲氧基-[1,5]萘啶-4-基)-乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4*H*-苯並[1,4]噻吡-3-酮較早流出的非對映立體異構物

將 6-[(*順式*-(3*R*,4*S*)-3-氟-1-[(*R*)-2-羥基-2-(6-甲氧基-[1,5]萘啶-4-基)-乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4*H*-苯並[1,4]噻吡-3-酮與 6-[(*順式*-(3*S*,4*R*)-3-氟-1-[(*R*)-2-羥基-2-(6-甲氧基-[1,5]萘啶-4-基)-乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4*H*-苯並[1,4]噻吡-3-酮(實例 33)(230 毫克，0.46 毫莫耳)，經由手徵性 HPLC 純化，係使用 Chiralcel-OD 柱層(10 微米，20mm x 250mm)，溶於己烷之 30%乙醇 (0.1%二乙基胺)，以 17.5 毫升/分鐘於 10 毫克/注射 x 23 注射之方式進行，收集包含較快跑出的非對映立體異構物的劃分(R_t 12.88 分鐘)，製得標題化合物。

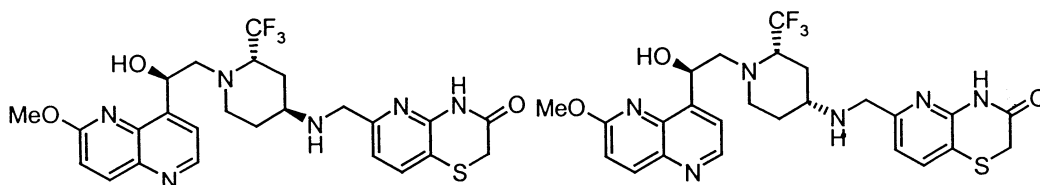
實例 35 6-[(*順式*-3-氟-1-[(*R*)-2-羥基-2-(6-甲氧基-[1,5]萘啶-4-基)-乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4*H*-苯並[1,4]噻吡-3-酮較慢流出的非對映立體異構物

收集包含較慢流出的實例 34 之非對映立體異構物(R_t 14.99 分鐘)可製得此標題化合物。

實例 36 與 37 6-[(*順式*-(2*S*,4*S*)-1-[(*R*)-2-羥基-2-(6-甲氧基-[1,5]

五、發明說明 (116)

萘啶-4-基)-乙基]-2-(三氟甲基)六氫吡啶-4-基胺基}
 甲基)-4H-吡啶並[1,4]噻吡-3-酮與
 6-((2*S*,4*R*)-1-[(*R*)-2-羥基-2-(6-甲氧基-[1,5]萘啶
 -4-基)乙基]-2-(三氟甲基)六氫吡啶-4-基胺基}甲
 基)-4H-吡啶並[1,4]噻吡-3-酮

(a) (*R*)-苯基乙基-(2,2,2-三氟亞乙基)胺

對溶解在甲苯中的(三氟甲基)乙醛乙基半縮醛(100 毫
 莫耳，15.0 克)溶液，加入(*R*)-(+)- α -甲基苯甲基胺(75 毫莫
 耳，9.0 克)與催化劑量的對-甲苯磺酸，在 Dean-Stark 裝置
 下將此溶液加熱迴流，3 小時後，反應瓶改裝上短路徑之冷
 凝器，將反應液進行分劃蒸餾，製得標題化合物(11.7 克，
 69%)，為無色油質物：¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.57
 (br s, 1H), 7.25-7.40 (m, 5H), 4.66 (m, 1H), 1.57 (d, J =6.7 Hz,
 3H)。

(b) 1-[1-(*R*)-苯基乙基]-2-(*S*)-(三氟甲基)-2,3-二氫-1*H*-吡啶
 -4-酮與 1-[1-(*R*)-苯基乙基]-2-(*R*)-(三氟甲基)-2,3-二氫
 -1*H*-吡啶-4-酮

在-50°C 下，對懸浮於乙腈中的氯化鋅(3.64 克，26.7
 毫莫耳)懸浮液，加入(*R*)-苯基乙基-(2,2,2-三氟亞乙基)胺
 (36/37a)(5.4 克，24.3 毫莫耳)，5 分鐘後，加入 1-甲氧基-3-(三
 甲基矽烷氧基)-1,3-丁二烯(Danishefsky's 二烯，5.0 克，29.0

五、發明說明 (117)

毫莫耳)，在 -50°C 下連續攪拌 14 小時後，令反應回溫至室溫，倒至水中並以二氯甲烷萃取，併合有機層，經 1M 鹽酸洗滌，以硫酸鈉弄乾後濃縮之，置於矽膠上經急驟層析(1:1 己烷/乙酸乙酯)，製得標題化合物，為可分離的非對映立體異構物。

跑得較快的非對映立體異構物(2.2 克，34%)： ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 7.35-7.50 (m, 6H), 5.12 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.57(m, 1H), 3.81 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.56 (d, $J=17.5$ Hz, 1H), 1.67 (d, $J=6.9$ Hz, 3H)；

LCMS (ES) m/e 270 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ ；

跑得較慢的非對映立體異構物(0.4 克，6%)： ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.45 (m, 5H), 6.83 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 4.95 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.64 (d, $J=17.6$ Hz, 1H), 1.67 (d, $J=6.9$ Hz, 3H)；

LCMS (ES) m/e 270 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

(c) 1-[(R)-1-苯基乙基]-2-(S)-(三氟甲基)六氫吡啶-4-醇

對溶解在 THF 中的 1-[1-(R)-1-苯基乙基]-2-(S)-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-吡啶-4-酮(36/37b)(1.4 克，5.2 毫莫耳，上述方法中之較快的非對映立體異構物)溶液，在 -78°C 下，滴入 L-Selectride®(三-第二丁基氫硼化鋰)(10.4 毫升，1M 溶於 THF)，三小時後，加入水與乙酸乙酯中止反應，分出有機層，相繼以飽和的碳酸氫鈉與鹽水洗滌，再經硫酸鈉乾燥，於矽膠上進行急驟層析純化(1:1 己烷/乙酸乙酯)，製得標題化合物(1.26 克，89%)，為無色油質物：LCMS (ES)

五、發明說明 (118)

m/e 274 (M+H)⁺。

(d) 1-[(R)-1-苯基乙基]-2-(S)-(三氟甲基)六氫吡啶-4-酮

對溶解在二氯甲烷中的 1-[1-(R)-1-苯基乙基]-2-(S)-(三氟甲基)-2,3-二氫-1H-吡啶-4-醇(36/37c)(1.26 克, 4.63 毫莫耳), 在室溫下, 加入 PDC(2.61 克, 6.95 毫莫耳), 12 小時後, 反應液經由 celite®過濾, 濾墊經乙酸乙酯洗滌, 濾液在真空下乾燥, 殘留物置於矽膠上進行急驟層析純化(1:1 己烷/乙酸乙酯), 製得標題化合物(0.89 克, 71%), 為淡黃色油質物: LCMS (ES) m/e 272 (M+H)⁺。

(e) 1-[1-(R)-苯基乙基]-((2S,4S)-2-(三氟甲基)六氫吡啶-4-基)胺基甲酸第三-丁基酯與 1-[1-(R)-苯基乙基]-((2S,4R)-2-(三氟甲基)六氫吡啶-4-基)胺基甲酸第三-丁基酯

對溶解在乙醇中的甲氧基胺鹽酸鹽(0.34 克, 4.92 毫莫耳)與乙酸鈉(2.2 當量)之溶液, 加入 1-[(R)-1-苯基乙基]-2-(S)-(三氟甲基)六氫吡啶-4-酮(36/37d)(0.89 克, 3.28 毫莫耳), 在室溫下, 12 小時後, 將溶液濃縮, 殘留物置於乙酸乙酯與 10%碳酸氫鈉水溶液間分配, 分層後, 有機層經硫酸鈉乾燥, 再濃縮成油質物, 將此油質物(O-甲基肟)溶解入乙醇(15 毫升)與 2N NaOH(15 毫升), 加入 Al-Ni 合金(1.40 克, 16.4 毫莫耳), 在室溫下攪拌反應物 3 小時, 所得漿液經由玻璃質物過濾, 在真空下濃縮, 殘留物溶解於二氯甲烷, 溶液經硫酸鈉過濾, 再於真空下濃縮, 所得殘留物(粗製胺)在室溫下使溶解於乾 THF 中, 加入二-第三丁

五、發明說明 (119)

基二碳酸酯(0.79 克, 3.6 毫莫耳), 6 小時後, 將反應液濃縮, 剩下的殘留物被置於矽膠上進行急驟層析純化(4:1 己烷/乙酸乙酯), 製得標題化合物(0.83 克, 68%), 為非對映立體異構物的混合物: LCMS (ES) m/e 373 (M+H)⁺。

(f) ((2*S*,4*S*)-2-(三氟甲基)六氫吡啶-4-基)胺基甲酸第三-丁基酯與((2*S*,4*R*)-2-(三氟甲基)六氫吡啶-4-基)胺基甲酸第三-丁基酯

將得自步驟(e)的 1-[1-(*R*)-苯基乙基]-((2*S*,4*S*)-2-(三氟甲基)六氫吡啶-4-基)胺基甲酸第三-丁基酯與 1-[1-(*R*)-苯基乙基]-((2*S*,4*R*)-2-(三氟甲基)六氫吡啶-4-基)胺基甲酸第三-丁基酯(36/37e)(0.83 克, 2.23 毫莫耳), 溶解於乙醇, 加入催化劑量的 20% Pd(OH)₂, 在氫氣球下激烈攪拌反應, 20 小時後, 經由 celite®過濾, 濾墊以乙醇洗滌, 濾液在真空下濃縮, 製得標題化合物(0.57 克, 95%), 為無色油質物: LCMS (ES) m/e 269 (M+H)⁺。

(g) {(2*S*,4*S*)-[(*R*)-羥基-(6-甲氧基-[1,5]萘啶-4-基)乙基]-2-(三氟甲基)六氫吡啶-4-基}胺基甲酸第三-丁基酯與 {(2*S*,4*R*)-[(*R*)-羥基-(6-甲氧基-[1,5]萘啶-4-基)乙基]-2-(三氟甲基)六氫吡啶-4-基}胺基甲酸第三-丁基酯對溶解於 DMF(3 毫升)的 6-甲氧基-4(*R*)-環氧乙烷基-[1,5]萘啶(1i)(0.47 克, 2.34 毫莫耳)溶液, 加入((2*S*,4*S*)-2-(三氟甲基)六氫吡啶-4-基)胺基甲酸第三-丁基酯與 ((2*S*,4*R*)-2-(三氟甲基)六氫吡啶-4-基)胺基甲酸第三-丁基酯(36/37f)(0.57 克, 2.13 毫莫耳)的混合物, 在 100°C 下加熱

五、發明說明 (120)

此溶液經 72 小時並冷卻至室溫，在真空下濃縮，置於矽膠上進行急驟層析純化(9:1 氯仿/甲醇)，製得標題化合物(0.70 克，70%)，為非對映立體異構物的混合物：LCMS (ES) m/e 471 (M+H)⁺。

(h) (R)-2-((2S,4S)-4-胺基-2-(三氟甲基)六氫吡啶-1-基)-1-(6-甲氧基-[1,5]萘啶-4-基)乙醇與 (R)-2-((2S,4R)-4-胺基-2-(三氟甲基)六氫吡啶-1-基)-1-(6-甲氧基-[1,5]萘啶-4-基)乙醇

將 {(2S,4S)-[(R)-羥基-(6-甲氧基-[1,5]萘啶-4-基)乙基]-2-(三氟甲基)六氫吡啶-4-基}胺基甲酸第三-丁基酯與 {(2S,4R)-[(R)-羥基-(6-甲氧基-[1,5]萘啶-4-基)乙基]-2-(三氟甲基)六氫吡啶-4-基}胺基甲酸第三-丁基酯(36/37g)的非對映立體異構物的混合物溶解於 1:1 的二氯甲烷/TFA 中，2 小時後，在真空下將此溶液濃縮至幾乎乾，殘留物再溶解於水，加入氫氧化鈉水溶液，再於真空下濃縮至幾乎乾，殘留物在高真空下乾燥，所得固體以 9:1 的二氯甲烷/甲醇萃取，位合的萃取物被濃縮後在高真空下乾燥，製得標題化合物：LCMS (ES) m/e 371 (M+H)⁺。

(i) 6-((2S,4S)-1-[(R)-2-羥基-2-(6-甲氧基-[1,5]萘啶-4-基)乙基]-2-(三氟甲基)六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-吡啶並[1,4]噻吡-3-酮與 6-((2S,4R)-1-[(R)-2-羥基-2-(6-甲氧基-[1,5]萘啶-4-基)乙基]-2-(三氟甲基)六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-吡啶並[1,4]噻吡-3-酮

對溶解於二氯甲烷(15 毫升)與乙醇(15 毫升)的

五、發明說明 (121)

(*R*)-2-((2*S*,4*S*)-4-胺基-2-(三氟甲基)六氫吡啶-1-基)-1-(6-甲氧基-[1,5]萘啶-4-基)乙醇與(*R*)-2-((2*S*,4*R*)-4-胺基-2-(三氟甲基)六氫吡啶-1-基)-1-(6-甲氧基-[1,5]萘啶-4-基)乙醇的非對映立體異構物(36/37h)(0.55 克, 1.49 毫莫耳)的溶液, 加入無水硫酸鈉(100 毫克)與 3-酮基-3,4-二氫-2H-吡啶並[3,2-*b*][1,4]噻吡-6-羧醛(6g)(0.32 克, 1.64 毫莫耳), 在室溫下攪拌 12 小時, 然後加入 NaBH₄ (57 毫克, 1.5 毫莫耳), 經攪拌過夜後濃縮之, 殘留物溶解入 6N 鹽酸, 所得的溶液經 6N NaOH 中和後, 以乙酸乙酯萃取, 併合有機層, 經硫酸鈉乾燥, 在真空下濃縮, 粗製品經 HPLC 反相層析, 製得可分離且明確的非對映立體異構物。

較多且更具極性的非對映立體異構物(400 毫克, 42%): ¹H NMR (400MHz, *d*4-MeOH) 8.84 (d, *J*=4.5 Hz, 1H), 8.30 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 8.03 (d, *J*=4.5 Hz, 1H), 7.81 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.36 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.09 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 5.9 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.18 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.69 (m, 2H); LCMS (ES) *m/e* 549 (M+H)⁺;

較少且較不具極性的非對映立體異構物(240 毫克, 28%): ¹H NMR (400MHz, *d*4-MeOH) δ 8.80 (d, *J*=4.5 Hz, 1H), 8.28 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 8.01 (d, *J*=4.5 Hz, 1H), 7.77 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.36 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.08 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 5.90 (m,

五、發明說明 (122)

1H), 4.30 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.79 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.48 (m, 1H); LCMS (ES) m/e 549 (M+H)⁺。

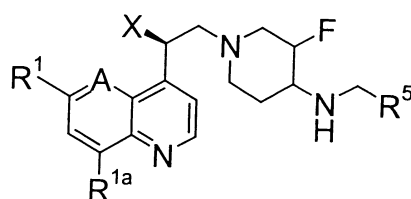
被揭露於步驟(b)中之其他跑得較慢的非對映立體異構物可依類似的方法(步驟(c)與(i))處理，製得下列產物

6-((2*R*,4*S*)-1-[(*R*)-2-羥基-2-(6-甲氧基-[1,5]萘啶-4-基)乙基]-2-(三氟甲基)六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4*H*-苯並[1,4]噻吡-3-酮

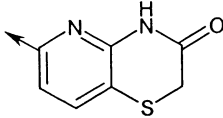
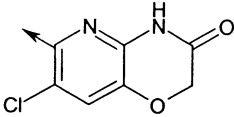
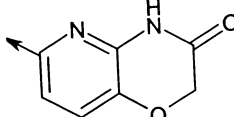
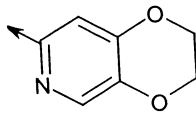
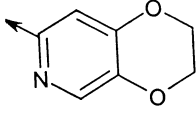
6-((2*R*,4*R*)-1-[(*R*)-2-羥基-2-(6-甲氧基-[1,5]萘啶-4-基)乙基]-2-(三氟甲基)六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4*H*-苯並[1,4]噻吡-3-酮。

附註：六氫吡啶之第 2 與第 4 位置的構型未嚴格測定，係隨機指定。

下列實例係依類似的方法製備者：



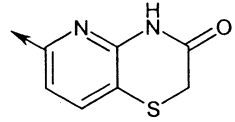
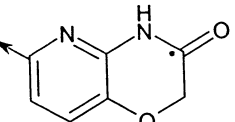
五、發明說明 (123)

實例	鹽 B =鹽酸鹽	A	R ¹	R ^{1a}	X	R5
38 鏡像物 2 ^a	B	CH	MeO	F	OH	6-[4H-吡啶並[3,2-b[1,4]噻吡-3-酮] 
39 鏡像物 1 ^b	B	CH	MeO	F	OH	6-[7-氯-4H-吡啶並[3,2-b[1,4]噻吡-3-酮] 
40 鏡像物 2 ^a	B	CH	MeO	F	OH	6-[4H-吡啶並[3,2-b][1,4]噻吡-3-酮]] 
41 鏡像物 2 ^{a,d}	B	CH	MeO	H	OH	7-[2,3-二氫-[1,4]二噁吡並[2,3-c]吡啶 
42 鏡像物 1 ^{b,d}	B	CH	MeO	H	OH	7-[2,3-二氫-[1,4]二噁吡並[2,3-c]吡啶 

裝
計
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (124)

43 鏡像物 2 ^{a, c}	B	N	MeO	H	H	6-[4H-吡啶並[3,2-b[1,4]噻吡-3-酮]	
44 消旋物 ^{c, f}	B	CH	F	F	H	6-[4H-吡啶並[3,2-b[1,4]噻吡-3-酮]]	
^a 製自順式-4-苯甲基胺基-1-第三丁氧基羰基-3-氟六氫吡啶(6a)較慢的鏡像物 2。 ^b 製自順式-4-苯甲基胺基-1-第三丁氧基羰基-3-氟六氫吡啶(6a)較快的鏡像物 1。 ^c 製自(3R,4S)與(3R,4R)-4-苯甲基胺基-1-第三丁氧基羰基-3-氟六氫吡啶(5a)。 ^d 製自 2,3-二氫-[1,4]二噁吡並[2,3-c]吡啶-7-羧醛。5-苯甲氧基-2-羥基甲基-4-呋喃酮(製自麴酸, 使用 D. Erol, J. Med. Chem., 1994, 29, 893 之方法製備)被以濃氨水及乙醇處理, 經加熱製得相關的 5-苯甲氧基-2-羥基甲基-1H-吡啶-4-酮, 此被氫化, 移除苯甲基保護基, 並令產物與 1,2-二溴乙烷及在 DMF 中之碳酸鉀一起加熱過夜, 層析後可得白色固體之(2,3-二氫-[1,4]二噁吡並[2,3-c]吡啶-7-基)-甲醇, 在二氯甲烷中以二氧化錳氧化, 可得 2,3-二氫-[1,4]二噁吡並[2,3-c]吡啶-7-羧醛之白色固體。 ^e 依類似於實例 29 的方法製備, 但(29b)被取代成 3-氟-1-[2-(6-甲氧基-[1,5]茶啶-4-基)-乙基]-六氫吡啶-4-基胺鏡像物 2。 ^f 依類似於實例 32 的方法製備, 但係使用羧醛(10e)取代使用羧醛(6g)。							

五、發明說明 (125)

生物的活性

試驗化合物對抗下列多種微生物的 MIC(微克/毫升)值經測定如下：

表皮葡萄球菌(*S. epidermidis* CL7)，金黃色葡萄球菌(*S. aureus* WCUH29)，肺炎雙球菌(*S. pneumoniae* 1629)，膿腫鏈球菌(*S. pyogenes* CN10)，流行性嗜血桿菌(*H. influenzae* ATCC49247)，糞腸球菌(*E. faecalis* 2)，腸球菌(*E. faecium* 8)，*M. catarrhalis* Ravisio，大腸菌(*E. coli* 7623)

對抗這些微生物，實例 5, 6, 7, 9-11, 15, 20-22, 24-29, 33, 34, 38-40, 43 的化合物具有 MIC 值 ≤ 2 微克/毫升。

對抗這些微生物，實例 8, 12-14, 16-19, 23, 30-32, 36, 41, 42 與 44 的化合物具有 MIC 值 ≤ 16 微克/毫升。

對抗部分的這些微生物，實例 37 的化合物具有 MIC 值 ≤ 2 微克/毫升。

四、中文發明摘要（發明之名稱：

化合物

)

有用於供治療哺乳類(特別是人類)之細菌感染的方法
之六氫吡啶衍生物類及其藥學可接受的衍生物類。

英文發明摘要（發明之名稱：

)

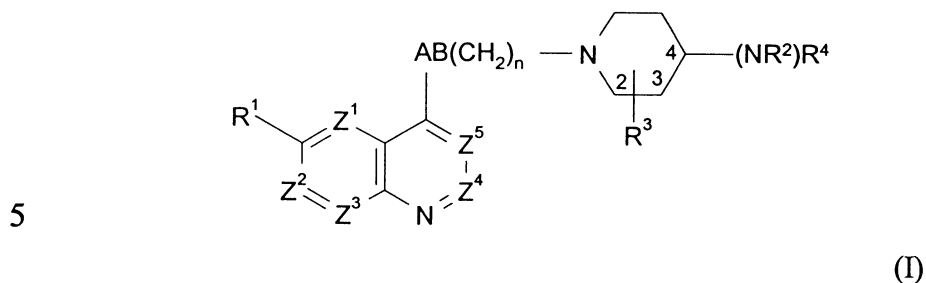
Compounds

Piperidine derivatives and pharmaceutically acceptable derivatives thereof useful
in methods of treatment of bacterial infections in mammals, particularly in man.

裝
訂
線

六、申請專利範圍

1. 一種式(I)的化合物，或其藥學可接受的衍生物：



其中

10 Z^1, Z^2, Z^3, Z^4 與 Z^5 中之一者為 N，一者為 CR^{1a} 且其餘的為 CH，或 Z^1, Z^2, Z^3, Z^4 與 Z^5 中之一者為 CR^{1a} 且其餘的為 CH；

15 R^1 與 R^{1a} ，各自獨立地代表氫；羥基；選擇地經下列基取代之 (C_{1-6}) 烷氧基： (C_{1-6}) 烷氧基，胺基，六氫吡啶基，胍基或脒基，其任一者可選擇地經一或兩個以下基 N-取代： (C_{1-6}) 烷基，鹽基或 (C_{1-6}) 烷基磺鹽基，
20 $CONH_2$ ，羥基， (C_{1-6}) 烷硫基，雜環基硫基，雜環基氧基，芳硫基，芳氧基，鹽硫基，鹽氧基或 (C_{1-6}) 烷基磺鹽氧基； (C_{1-6}) 烷氧基-取代的 (C_{1-6}) 烷基；鹵素； (C_{1-6}) 烷基； (C_{1-6}) 烷硫基；三氟甲基；三氟甲氧基；硝基；疊氮基；鹽基；鹽氧基；鹽硫基； (C_{1-6}) 烷基磺鹽基； (C_{1-6}) 烷基亞砷；芳基磺鹽基；芳基亞砷或為選擇地 N-經取代一或兩個 (C_{1-6}) 烷基，鹽基或 (C_{1-6}) 烷基磺鹽基之胺基，六氫吡啶基，胍基或脒基；

或當 Z^5 為 CR^{1a} 時， R^{1a} 可改為氰基，羥基甲基或羧基；

六、申請專利範圍

或位於相鄰位置之 R^1 與 R^{1a} 可一起形成乙二氧基；
其限制條件為當 Z^1, Z^2, Z^3, Z^4 與 Z^5 中無一者為
N 時，則 R^1 不為氫；

5 R^2 為氫，或選擇地經 1 至 3 個選自下列基取代的
(C_{1-4})烷基或(C_{2-4})烯基：

選擇地經一或二個(C_{1-4})烷基取代的胺基；羧基；
(C_{1-4})烷氧基羰基；(C_{1-4})烷基羰基；(C_{2-4})烯氧基羰基；
(C_{2-4})烯基羰基；胺基羰基，其中的胺基為選擇地經羥
基，(C_{1-4})烷基，羥基(C_{1-4})烷基，胺基羰基(C_{1-4})烷基，
10 (C_{2-4})烯基，(C_{1-4})烷基磺醯基，三氟甲基磺醯基，(C_{2-4})
烯基磺醯基，(C_{1-4})烷氧基羰基，(C_{1-4})烷基羰基，(C_{2-4})
烯氧基羰基或(C_{2-4})烯基羰基取代；氰基；四唑基；選
擇地經 R^{10} 取代的 2-酮基-噁唑啉基；3-羥基-3-環丁烯
-1,2-二酮-4-基；2,4-噁唑啉二酮-5-基；四唑-5-基胺基
15 羰基；選擇地經 R^{10} 取代的 1,2,4-三唑-5-基；5-酮基
-1,2,4-噁二唑-3-基；鹵素；(C_{1-4})烷硫基；三氟甲基；
選擇地經下列基取代之羥基：(C_{1-4})烷基，(C_{2-4})烯基，
(C_{1-4})烷氧基羰基；(C_{1-4})烷基羰基，(C_{2-4})烯氧基羰基，
(C_{2-4})烯基羰基；酮基；(C_{1-4})烷基磺醯基；(C_{2-4})烯基
20 磺醯基；或其中的胺基選擇地經(C_{1-4})烷基或(C_{2-4})烯基
取代之(C_{1-4})胺基磺醯基；

R^3 為位於 2-，3-或 4-位置且為三氟甲基或為位於
2-位置且為酮基；或 R^3 為位於 3-位置且為氟或胺基，
其中胺基選擇地經羥基；(C_{1-6})烷基磺醯基；三氟甲基

六、申請專利範圍

磺醯基；(C₂₋₆)烯基磺醯基；(C₁₋₆)烷基羰基；(C₂₋₆)醯基羰基；(C₁₋₆)烷氧基羰基；(C₂₋₆)烯氧基羰基；(C₁₋₆)烷基；或(C₂₋₆)烯基取代；其中(C₁₋₆)烷基或(C₂₋₆)烯基部位可選擇地經取代至多達兩個分別獨立地選自下列的 R¹² 基：

5

鹵素；(C₁₋₆)烷硫基；三氟甲基；氰基；羧基；四唑基；2-酮基-噁唑啉基；3-羥基-3-環丁烯-1,2-二酮-4-基；2,4-噻唑啉二酮-5-基；四唑-5-基胺基羰基；選擇地經 R¹⁰ 取代的 1,2,4-三唑-5-基；或 5-酮基-1,2,4-噁二

10

唑-3-基；(C₁₋₆)烷氧基羰基；(C₁₋₆)烷基羰基；(C₂₋₆)烯氧基羰基；(C₂₋₆)烯基羰基；選擇地經下列基取代的羥基：(C₁₋₆)烷基，(C₂₋₆)烯基，(C₁₋₆)烷基羰基，(C₂₋₆)烯基羰基或胺基羰基，其中胺基為選擇地經(C₁₋₆)烷基，(C₂₋₆)烯基取代；選擇地經下列基單-或二-取代的胺

15

基：(C₁₋₆)烷氧基羰基，(C₁₋₆)烷基羰基，(C₂₋₆)烯氧基羰基，(C₂₋₆)烯基羰基，(C₁₋₆)烷基，(C₂₋₆)烯基，(C₁₋₆)烷基磺醯基，(C₂₋₆)烯基磺醯基或胺基羰基，其中胺基為選擇地經(C₁₋₆)烷基或(C₂₋₆)烯基取代；

20

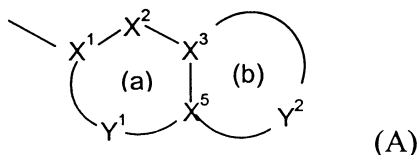
此外，當 R³ 為經羥基或含胺基的取代基與含羧基的取代基二取代時，它們可一起分別形成環形酯或醯胺鍵結；

R⁴ 為 -U-R⁵ 之基，其中

U 為選自 CO，SO₂ 與 CH₂ 且

R⁵ 為選擇地經取代的雙環碳環或雜環系(A)：

六、申請專利範圍



- 5 包含至多達四個雜原子在各環系中，其中
環(a)為芳族環且環(b)為非芳族環；
 X^1 為 C 或 N；
 X^2 為 N， NR^{13} ，O， $S(O)_x$ ，CO 或 CR^{14} ；
 X^3 與 X^5 分別獨立地為 N 或 C；
- 10 Y^1 為 0 至 4 個原子之連結基，其中各原子係分別
獨立地選自 N， NR^{13} ，O， $S(O)_x$ ，CO 與 CR^{14} ；
 Y^2 為 2 至 6 個原子之連結基，各個 Y^2 原子係分別
獨立地選自 N， NR^{13} ，O， $S(O)_x$ ，CO， CR^{14} 與 $CR^{14}R^{15}$ 。
各個 R^{14} 與 R^{15} 為分別獨立地選自：氫； (C_{1-4}) 烷硫
基；鹵素；羧基 (C_{1-4}) 烷基；鹵素 (C_{1-4}) 烷氧基；鹵素 (C_{1-4})
15 烷基； (C_{1-4}) 烷基； (C_{2-4}) 烯基； (C_{1-4}) 烷氧基羰基；甲
醯基； (C_{1-4}) 烷基羰基； (C_{2-4}) 烯氧基羰基； (C_{2-4}) 烯基
羰基； (C_{1-4}) 烷基羰氧基； (C_{1-4}) 烷氧基羰基 (C_{1-4}) 烷基；
羥基；羥基 (C_{1-4}) 烷基；氫硫基 (C_{1-4}) 烷基； (C_{1-4}) 烷氧
20 基；三氟甲氧基；硝基，氰基；羧基；胺基或胺基羰
基，選擇地經如 R^3 中的相關取代基取代； (C_{1-4}) 烷基磺
醯基； (C_{2-4}) 烯基磺醯基；或胺基磺醯基，其中胺基為
選擇地經 (C_{1-4}) 烷基或 (C_{2-4}) 烯基單-或二-取代；芳基；
芳基 (C_{1-4}) 烷基；芳基 (C_{1-4}) 烷氧基；

六、申請專利範圍

5 各個 R^{13} 分別獨立地為氫；三氟甲基；選擇地經下列基取代的 (C_{1-4}) 烷基：羥基， (C_{1-6}) 烷氧基， (C_{1-6}) 烷硫基，鹵素或三氟甲基； (C_{2-4}) 烯基；芳基；芳基 (C_{1-4}) 烷基；芳基羰基；雜芳基羰基； (C_{1-4}) 烷氧基羰基； (C_{1-4}) 烷基羰基；甲醯基； (C_{1-6}) 烷基磺醯基；或胺基羰基，其中胺基選擇地經下列基取代： (C_{1-4}) 烷氧基羰基， (C_{1-4}) 烷基羰基， (C_{2-4}) 烯氧基羰基， (C_{2-4}) 烯基羰基， (C_{1-4}) 烷基或 (C_{2-4}) 烯基且選擇地再經 (C_{1-4}) 烷基或 (C_{2-4}) 烯基取代；

10 各個 X 分別獨立地為 0，1 或 2；

倘若 R^8 與 R^9 不為選擇地經取代的羥基或胺基且 R^6 與 R^8 不代表一個鍵結時，n 為 0 且 AB 為 $NR^{11}CO$ ， $CO-CR^8R^9$ ， CR^6R^7-CO ， $NHR^{11}SO_2$ ， $CR^6R^7-SO_2$ 或 $CR^6R^7-CR^8R^9$ ；

15 或 n 為 1 且 AB 為 $NR^{11}CO$ ， $CO-CR^8R^9$ ， CR^6R^7-CO ， $NR^{11}SO_2$ ， $CONR^{11}$ ， $CR^6R^7-CR^8R^9$ ， $O-CR^8R^9$ 或 $NR^{11}-CR^8R^9$ ；

20 各個 R^6 ， R^7 ， R^8 與 R^9 分別獨立地選自：氫； (C_{1-6}) 烷氧基； (C_{1-6}) 烷硫基；鹵素；三氟甲基；疊氮基； (C_{1-6}) 烷基； (C_{2-6}) 烯基； (C_{1-6}) 烷氧基羰基； (C_{1-6}) 烷基羰基； (C_{2-6}) 烯氧基羰基； (C_{2-6}) 烯基羰基；羥基，胺基或胺基羰基，選擇地經如 R^3 中的相關取代基取代； (C_{1-6}) 烷基磺醯基； (C_{2-6}) 烯基磺醯基；或胺基磺醯基，其中胺基為選擇地經 (C_{1-6}) 烷基或 (C_{2-6}) 烯基取代；

六、申請專利範圍

或當 $n=1$ ， R^6 與 R^8 一起為鍵結且 R^7 與 R^9 如上之定義；

或 R^6 與 R^7 或 R^8 與 R^9 一起代表酮基；

R^{10} 為選自 (C_{1-4}) 烷基； (C_{2-4}) 烯基與芳基，其中任一者可選擇地經如上定義之 R^{12} 基取代；羧基；胺基羧基，其中的胺基可選擇地經下列基取代：羥基， (C_{1-6}) 烷基， (C_{2-6}) 烯基， (C_{1-6}) 烷基磺醯基，三氟甲基磺醯基， (C_{2-6}) 烯基磺醯基， (C_{1-6}) 烷氧基羧基， (C_{1-6}) 烷基羧基， (C_{2-6}) 烯氧基羧基或 (C_{2-6}) 烯基羧基與選擇地再經 (C_{1-6}) 烷基或 (C_{2-6}) 烯基取代；且

R^{11} 為氫；三氟甲基； (C_{1-6}) 烷基； (C_{2-6}) 烯基； (C_{1-6}) 烷氧基羧基； (C_{1-6}) 烷基羧基；或胺基羧基，其中胺基選擇地經下列基取代： (C_{1-6}) 烷氧基羧基， (C_{1-6}) 烷基羧基， (C_{2-6}) 烯氧基羧基， (C_{2-6}) 烯基羧基， (C_{1-6}) 烷基或 (C_{2-6}) 烯基與選擇地再經 (C_{1-6}) 烷基或 (C_{2-6}) 烯基取代；

或當 R^3 與 R^6 ， R^7 ， R^8 或 R^9 中之一含有羧基且另一者含有羥基或胺基時，它們可一起形成環形酯或醯胺鍵結。

2. 根據申請專利範圍第 1 項的化合物，其中 Z^5 為 CH，C-Cl 或 N， Z^3 為 CH 或 CF 且 Z^1 ， Z^2 與 Z^4 各為 CH，或 Z^1 為 N， Z^3 為 CH 且 Z^2 與 Z^4 各為 CH 且 Z^5 為 CH 或 C-Cl。

3. 根據申請專利範圍前面各項中任一項的化合物，其中 R^1 為甲氧基且 R^{1a} 為 H 或當 Z^3 為 CR^{1a} 其可為 C-F 或

六、申請專利範圍

當 Z^5 為 CR^{1a} 其可為 C-F 或 C-Cl。

4. 根據申請專利範圍前面各項中任一項的化合物，其中 R^2 為氫，羧甲基，羥乙基，胺基羰基甲基，乙氧基羰基甲基，乙氧基羰基烯丙基或羧基烯丙基。
5. 根據申請專利範圍前面各項中任一項的化合物，其中 R^3 為 CF_3 ，氟，酮基或無取代的或經 (C_{1-6}) 烷基或 (C_{2-6}) 烯基取代之胺基。
6. 根據申請專利範圍前面各項中任一項的化合物，其中 n 為 0 且或是 A 為 CH_2 或 $CHOH$ 且 B 為 CH_2 ，或是 A 為 NH 且 B 為 CO。
7. 根據申請專利範圍前面各項中任一項的化合物，其中 -U- 為 $-CH_2-$ 。
8. 根據申請專利範圍前面各項中任一項的化合物，其中在雜環的環(A)中之環(a)係選自選擇地經取代的苯並及吡啶環且 Y^2 具有 3-5 個原子，包括選自 NR^{13} ，O 或 S 被鍵結至 X^5 之雜原子，其中 R^{13} 不為氫，且 $NHCO$ 經由 N 鍵結至 X^3 ，或 O 或 NH 鍵結至 X^3 。
9. 根據申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項的化合物，其中 R^5 係選自：
 - 4H-苯並[1,4]噁吡-3-酮-6-基
 - 4H-苯並[1,4]噻吡-3-酮-6-基
 - 2,3-二氫-[1,4]二環氧並[2,3-c]吡啶-7-基
 - 3-酮基-3,4-二氫-2H-吡啶並[3,2-b][1,4]噻吡-6-基
 - 3-酮基-3,4-二氫-2H-吡啶並[3,2-b][1,4]噁吡-6-基

六、申請專利範圍

7-氯-3-酮基-3,4-二氫-2H-吡啶並[3,2-b][1,4]噁吡-6-基
7-氯-3-酮基-3,4-二氫-2H-吡啶並[3,2-b][1,4]噁吡-6-基。

10. 根據申請專利範圍第 1 項的化合物，選自：

- 5 6-((2S,4S)-1-[(R)-2-羥基-2-(6-甲氧基-[1,5]萘啶-4-基)乙基]-2-(三氟甲基)六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-苯並[1,4]噁吡-3-酮；
- 10 6-((3R,4S)-1-[(R)-2-羥基-2-(6-甲氧基-[1,5]萘啶-4-基)乙基]-3-(三氟甲基)六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-苯並[1,4]噁吡-3-酮；
- 6-({1-[(R)-2-羥基-2-(6-甲氧基-[1,5]萘啶-4-基)乙基]-4-(三氟甲基)六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-苯並[1,4]噁吡-3-酮；
- 15 6-({1-[(R)-2-羥基-2-(6-甲氧基喹啉-4-基)乙基]-2-酮基六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-苯並[1,4]噁吡-3-酮；
- 20 6-(((3S,4R)-3-氟-1-[(R)-2-羥基-2-(6-甲氧基喹啉-4-基)乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-苯並[1,4]噁吡-3-酮與 6-(((3R,4S)-3-氟-1-[(R)-2-羥基-2-(6-甲氧基喹啉-4-基)乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-苯並[1,4]噁吡-3-酮；
- 6-({順式-3-氟-1-[(R)-2-羥基-2-(6-甲氧基喹啉-4-基)乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-吡啶並[3,2-b][1,4]噁吡-3-酮非對映立體異構物 1；
- 6-({順式-3-氟-1-[(R)-2-羥基-2-(6-甲氧基喹啉-4-基)乙

六、申請專利範圍

- 基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-吡啶並[3,2-b][1,4]噻
 吡-3-酮非對映立體異構物 2；
- 7-氯-6-({順式-3-氯-1-[(R)-2-羥基-2-(6-甲氧基喹啉-4-
 基)乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-吡啶並
 5 [3,2-b][1,4]噻吡-3-酮非對映立體異構物 1；
- 7-氯-6-({順式-3-氯-1-[(R)-2-羥基-2-(6-甲氧基喹啉-4-
 基)乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-吡啶並
 [3,2-b][1,4]噻吡-3-酮非對映立體異構物 2；
- 6-({順式-3-氯-1-[(R)-2-羥基-2-(6-甲氧基喹啉-4-基)乙
 10 基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-吡啶並[3,2-b][1,4]噻
 吡-3-酮非對映立體異構物 1；
- 6-({順式-3-氯-1-[(R)-2-羥基-2-(6-甲氧基喹啉-4-基)乙
 基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-吡啶並[3,2-b][1,4]噻
 吡-3-酮非對映立體異構物 2；
- 7-氯-6-[(3S,4R)-3-氯-1-[(R)-2-羥基-2-(6-甲氧基喹啉
 15 -4-基)乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-吡啶並
 [3,2-b][1,4]噻吡-3-酮與 7-氯-6-[(3R,4S)-3-氯
 -1-[(R)-2-羥基-2-(6-甲氧基喹啉-4-基)乙基]六氫吡啶
 -4-基胺基}甲基)-4H-吡啶並[3,2-b][1,4]噻吡-3-酮；
- 7-氯-6-[(3S,4R)-3-氯-1-[(R)-2-羥基-2-(6-甲氧基喹啉
 20 -4-基)乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-吡啶並
 [3,2-b][1,4]噻吡-3-酮與 7-氯-6-[(3R,4S)-3-氯
 -1-[(R)-2-羥基-2-(6-甲氧基喹啉-4-基)乙基]六氫吡啶
 -4-基胺基}甲基)-4H-吡啶並[3,2-b][1,4]噻吡-3-酮；

六、申請專利範圍

- 7-((3S,4R)-3-氟-1-[(R)-2-羥基-2-(6-甲氧基喹啉-4-基)乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-1H-吡啶並[2,3-b][1,4]噻吡-2-酮與 7-((3R,4S)-3-氟-1-[(R)-2-羥基-2-(6-甲氧基喹啉-4-基)乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-1H-吡啶並[2,3-b][1,4]噻吡-2-酮；
- 5 7-氯-6-(((3S,4R)-3-氟-1-[(R)-2-羥基-2-(6-甲氧基喹啉-4-基)乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-吡啶並[3,2-b][1,4]噻吡-3-酮與 7-氯-6-(((3R,4S)-3-氟-1-[(R)-2-羥基-2-(6-甲氧基喹啉-4-基)乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-吡啶並[3,2-b][1,4]噻吡-3-酮；
- 10 6-(((3S,4S)-3-氟-1-[(R)-2-羥基-2-(6-甲氧基喹啉-4-基)乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-吡啶並[3,2-b][1,4]噻吡-3-酮與 6-(((3R,4R)-3-氟-1-[(R)-2-羥基-2-(6-甲氧基喹啉-4-基)乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-吡啶並[3,2-b][1,4]噻吡-3-酮；
- 15 6-(((3S,4S)-3-氟-1-[(R)-2-羥基-2-(6-甲氧基喹啉-4-基)乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-吡啶並[3,2-b][1,4]噻吡-3-酮與 6-(((3R,4R)-3-氟-1-[(R)-2-羥基-2-(6-甲氧基喹啉-4-基)乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-吡啶並[3,2-b][1,4]噻吡-3-酮；
- 20 7-氯-6-(((3S,4S)-3-氟-1-[(R)-2-羥基-2-(6-甲氧基喹啉-4-基)乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-吡啶並[3,2-b][1,4]噻吡-3-酮與 7-氯-6-(((3R,4R)-3-氟-1-[(R)-2-羥基-2-(6-甲氧基喹啉-4-基)乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-吡啶並[3,2-b][1,4]噻吡-3-酮；

六、申請專利範圍

- 4-基胺基}甲基)-4H-吡啶並[3,2-b][1,4]噻吡-3-酮；
- 6-(((3S,4S)-3-氟-1-[(R)-2-羥基-2-(6-甲氧基噻啉-4-基)乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-1H-吡啶並[2,3-b][1,4]噻吡-3-酮與 6-(((3R,4R)-3-氟-1-[(R)-2-羥基-2-(6-甲氧基噻啉-4-基)乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-1H-吡啶並[2,3-b][1,4]噻吡-3-酮；
- 5 6-((順式-3-氟-1-[(R)-2-羥基-2-(6-甲氧基-[1,5]萘啶)-乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-吡啶並[3,2-b][1,4]噻吡-3-酮非對映立體異構物 1；
- 10 6-((順式-3-氟-1-[(R)-2-羥基-2-(6-甲氧基-[1,5]萘啶)-乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-吡啶並[3,2-b][1,4]噻吡-3-酮非對映立體異構物 2；
- 6-((順式-3-氟-1-[(R)-2-羥基-2-(6-甲氧基-[1,5]萘啶)-乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-吡啶並[3,2-b][1,4]噻吡-3-酮非對映立體異構物 1；
- 15 6-((順式-3-氟-1-[(R)-2-羥基-2-(6-甲氧基-[1,5]萘啶)-乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-吡啶並[3,2-b][1,4]噻吡-3-酮非對映立體異構物 2；
- 7-氟-6-((順式-3-氟-1-[(R)-2-羥基-2-(6-甲氧基-[1,5]萘啶)-乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-吡啶並[3,2-b][1,4]噻吡-3-酮非對映立體異構物 1；
- 20 7-氟-6-((順式-3-氟-1-[(R)-2-羥基-2-(6-甲氧基-[1,5]萘啶)-乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-吡啶並[3,2-b][1,4]噻吡-3-酮非對映立體異構物 2；

六、申請專利範圍

- 6-({順式-3-氟-1-[(R)-2-羥基-2-(8-氟-6-甲氧基-喹啉-4-基)-乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-吡啶並[3,2-b][1,4]噁吡-3-酮非對映立體異構物 1；
- 5 6-({順式-3-氟-1-[(R)-2-羥基-2-(8-氟-6-甲氧基-喹啉-4-基)-乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-吡啶並[3,2-b][1,4]噁吡-3-酮非對映立體異構物 1；
- 10 6-(({3R,4S)-1-[2-(3-氟-6-甲氧基喹啉-4-基)乙基]-3-氟-六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-吡啶並[3,2-b][1,4]噁吡-3-酮與 6-(({3S,4R)-1-[2-(3-氟-6-甲氧基喹啉-4-基)-乙基]-3-氟-六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-吡啶並[3,2-b][1,4]噁吡-3-酮；
- 15 6-(({3R,4S)-3-氟-1-[2-(6-甲氧基-[1,5]萘啶-4-基)-乙基]-六氫吡啶-4-基胺基}-甲基)-4H-吡啶並[3,2-b][1,4]噁吡-3-酮與 6-(({3S,4R)-3-氟-1-[2-(6-甲氧基-[1,5]萘啶-4-基)-乙基]-六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-吡啶並[3,2-b][1,4]噁吡-3-酮；
- 20 6-[(({3S,4R)-3-氟-1-[(S)-2-羥基-2-(6-甲氧基喹啉-4-基)-乙基]六氫吡啶-4-基胺基}-甲基)-4H-吡啶並[3,2-b][1,4]噁吡-3-酮與 6-[(({3R,4S)-3-氟-1-[(S)-2-羥基-2-(6-甲氧基喹啉-4-基)-乙基]六氫吡啶-4-基胺基}-甲基)-4H-吡啶並[3,2-b][1,4]噁吡-3-酮；
- 6-(({3R,4S)-1-[2-(2,3-二氫-[1,4]二噁吡並[2,3-f]喹啉-10-基)-乙基]-3-氟-六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-吡啶並[3,2-b][1,4]噁吡-3-酮與 6-(({3S,4R)-1-[2-(2,3-二氫

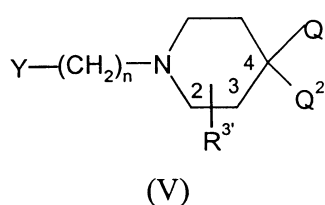
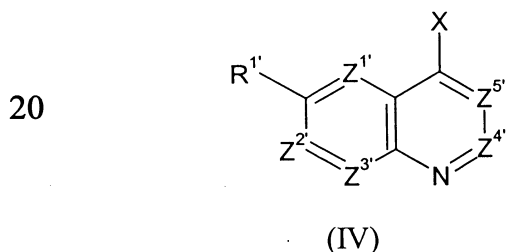
六、申請專利範圍

- [1,4]二噁吡啶並[2,3-f]喹啉-10-基)-乙基]-3-氟-六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-吡啶並[3,2-b][1,4]噻吡啶-3-酮；
- 6-(((3R,4S)-1-[2-(6,8-二氟-喹啉-4-基)-乙基]-3-氟-六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-吡啶並[3,2-b][1,4]噻吡啶-3-酮與
- 5 6-(((3S,4R)-1-[2-(6,8-二氟-喹啉-4-基)-乙基]-3-氟-六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-吡啶並[3,2-b][1,4]噻吡啶-3-酮；
- 6-(((3S,4R)-3-氟-1-[(R)-2-羥基-2-(6-甲氧基-[1,5]萘啶-4-基)-乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-苯並[1,4]噻吡啶-3-酮與
- 10 6-(((3R,4S)-3-氟-1-[(R)-2-羥基-2-(6-甲氧基-[1,5]萘啶-4-基)-乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-苯並[1,4]噻吡啶-3-酮；
- 6-(((順式-3-氟-1-[(R)-2-羥基-2-(6-甲氧基-[1,5]萘啶-4-基)-乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-苯並[1,4]噻吡啶-3-酮跑得較快的非對映立體異構物；
- 15 6-(((順式-3-氟-1-[(R)-2-羥基-2-(6-甲氧基-[1,5]萘啶-4-基)-乙基]六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-苯並[1,4]噻吡啶-3-酮跑得較慢的非對映立體異構物；
- 6-(((2S,4S)-1-[(R)-2-羥基-2-(6-甲氧基-[1,5]萘啶-4-基)-乙基]-2-(三氟甲基)六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-吡啶並[1,4]噻吡啶-3-酮；
- 20 6-(((2S,4R)-1-[(R)-2-羥基-2-(6-甲氧基-[1,5]萘啶-4-基)-乙基]-2-(三氟甲基)六氫吡啶-4-基胺基}甲基)-4H-吡啶並[1,4]噻吡啶-3-酮；

六、申請專利範圍

或是其藥學可接受的衍生物。

11. 一種治療哺乳類(特別是人類)之細菌感染的方法，此方法係包括對有需要此種治療的哺乳類類投與有效量的根據申請專利範圍第 1 項的式(I)化合物。
- 5 12. 根據申請專利範圍第 1 項的化合物之用途，係用於製備供治療哺乳類之細菌感染使用的醫藥品。
13. 一種醫藥組成物，其係包含根據申請專利範圍第 1 項的化合物與藥學可接受的載劑，用於治療哺乳類之細菌感染。
- 10 14. 一種醫藥組成物，其係包含根據申請專利範圍第 1 項的化合物與藥學可接受的載劑。
15. 使用根據申請專利範圍第 1 項的化合物作為醫藥品之用途。
16. 使用根據申請專利範圍第 1 項的化合物用於治療哺乳
- 15 類之細菌感染的用途。
17. 一種製備根據申請專利範圍第 1 項的式(I)化合物，或其藥學可接受的衍生物之方法，方法包括令式(IV)的化合物與式(V)的化合物反應：



其中的 n 如式(I)中之定義； $Z^{1'}$ ， $Z^{2'}$ ， $Z^{3'}$ ， $Z^{4'}$ ， $Z^{5'}$ ， $R^{1'}$ 與 $R^{3'}$ 為如式(I)中所定義之 Z^1 ， Z^2 ， Z^3 ， Z^4 ， Z^5 ， R^1

六、申請專利範圍

與 R^3 或其可轉換的基；

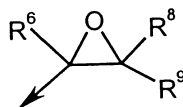
Q^1 為 $NR^{2'}R^{4'}$ 或其可轉換的基，其中 $R^{2'}$ 與 $R^{4'}$ 為如式(I)中所定義之 R^2 與 R^4 基或其可轉換的基且 Q^2 為 H 或 $R^{3'}$ 或 Q^1 與 Q^2 一起形成選擇地被保護的酮基；

- 5 (i) X 為 $A'-COW$ ，Y 為 H 且 n 為 0；
- (ii) X 為 $CR^6=CR^8R^9$ ，Y 為 H 且 n 為 0；
- (iii) X 為環氧乙烷，Y 為 H 且 n 為 0；
- (iv) X 為 $N=C=O$ 且 Y 為 H 且 n 為 0；
- (v) X 與 Y 中之一為 CO_2R^y 且另一者為 $CH_2CO_2R^x$ ；
- 10 (vi) X 為 CHR^6R^7 且 Y 為 $C(=O)R^9$ ；
- (vii) X 為 $CR^7=PR^Z_3$ 且 Y 為 $C(=O)R^9$ 且 $n=1$ ；
- (viii) X 為 $C(=O)R^7$ 且 Y 為 $CR^9=PR^Z_3$ 且 $n=1$ ；
- (ix) Y 為 COW 且 X 為 $NHR^{11'}$ 或 $NR^{11'}COW$ 且 $n=0$ 或 1 或當 $n=1$ ，X 為 COW 且 Y 為 $NHR^{11'}$ 或 $NR^{11'}COW$ ；
- 15 (x) X 為 $NHR^{11'}$ 且 Y 為 $C(=O)R^8$ 且 $n=1$ ；
- (xi) X 為 $NHR^{11'}$ 且 Y 為 CR^8R^9W 且 $n=1$ ；
- (xii) X 為 $NHR^{11'}COCH_2W$ 或 $NR^{11'}SO_2CH_2W$ 且 Y 為 H 且 $n=0$ ；
- 20 (xiii) X 為 $CR^6R^7SO_2W$ 且 Y 為 H 且 $n=0$ ；
- (xiv) X 為 W 或 OH 且 Y 為 CH_2OH 且 n 為 1；
- (xv) X 為 $NHR^{11'}$ 且 Y 為 SO_2W 或 X 為 $NR^{11'}SO_2W$ 且 Y 為 H，且 n 為 0；
- (xvi) X 為 W 且 Y 為 $CONHR^{11'}$ ；

六、申請專利範圍

其中的 W 是一種釋離基，例如鹵素或咪唑基； R^x 與 R^y 為(C₁₋₆)烷基； R^z 為芳基或(C₁₋₆)烷基； A' 與 $NR^{11'}$ 為如式(I)中所定義之 A 與 NR^{11} ，或為其可轉換之基；且環氧乙烷為：

5



其中 R^6 ， R^8 與 R^9 如式(I)中之定義；

10

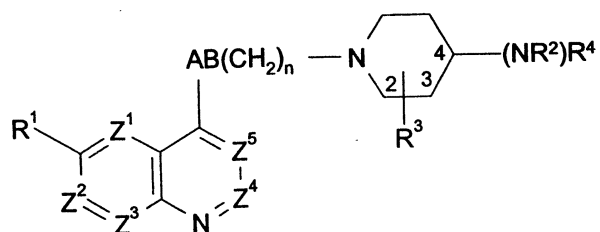
其後，選擇地或必須地將 Q^1 與 Q^2 轉變成 $NR^{2'}R^{4'}$ ；轉變 A' ， $Z^{1'}$ ， $Z^{2'}$ ， $Z^{3'}$ ， $Z^{4'}$ ， $Z^{5'}$ ， $R^{1'}$ ， $R^{2'}$ ， $R^{3'}$ ， $R^{4'}$ 與 $NR^{11'}$ 成 A， Z^1 ， Z^2 ， Z^3 ， Z^4 ， Z^5 ， R^1 ， R^2 ， R^3 ， R^4 與 NR^{11} ；轉變 A-B 成其他的 A-B，交互轉變 R^1 ， R^2 ， R^3 及/或 R^4 ，及/或形成其藥學可接受的衍生物。

(一)、本案指定代表圖為：第_____圖（無）

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)