



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201803848 A

(43)公開日：中華民國 107 (2018) 年 02 月 01 日

(21)申請案號：106125098

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 07 月 26 日

(51)Int. Cl.：

C07D207/08 (2006.01)

C07D403/06 (2006.01)

C07D405/12 (2006.01)

C07D413/06 (2006.01)

A61K31/40 (2006.01)

A61K31/4025 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61K31/5377 (2006.01)

A61P31/04 (2006.01)

(30)優先權：2016/07/29

歐洲專利局

16181965.1

2017/03/08

歐洲專利局

17159942.6

2017/03/28

歐洲專利局

17163270.6

2017/03/30

西班牙

201700452

(71)申請人：A B A C 治療有限責任公司 (西班牙) ABAC THERAPEUTICS S. L. (ES)

西班牙

(72)發明人：保羅曼爾 班尼特 阿爾貝特 PALOMER BENET, ALBERT (ES)；葛加羅 維歐

拉 迪明尼勾 GARGALLO VIOLA, DOMINGO (ES)

(74)代理人：閻啟泰；林景郁

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：0 共 118 頁

(54)名稱

2-吡咯啉苯基醯肼抗細菌劑

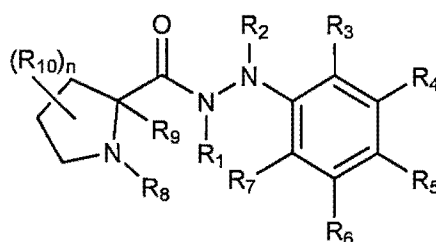
2-PYRROLIDINE PHENYLHYDRAZIDES ANTIBACTERIAL AGENTS

(57)摘要

本發明涉及式(I)的 2-吡咯啉苯基醯肼化合物，其為專一性針對鮑氏不動桿菌的選擇性抗細菌劑。本發明亦涉及其作為抗細菌劑的治療用途、其製備方法及包含其之醫藥組成物。

The present invention relates to 2-pyrrolidine phenylhydrazide compounds of formula (I), which are selective antibacterials specifically against *Acinetobacter baumannii*. The invention also relates to their therapeutic use as antibacterials, to a process for their preparation and to pharmaceutical compositions containing them.

特徵化學式：



發明摘要

※ 申請案號： 106125098

※ 申請日： 106/07/26

※IPC 分類：

C07D 207/08 (2006.01)

C07D 403/06 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 413/06 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/4025 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

2-吡咯啉苯基醯肼抗細菌劑

2-PYRROLIDINE PHENYLHYDRAZIDES ANTIBACTERIAL AGENTS

【中文】

本發明涉及式(I)的2-吡咯啉苯基醯肼化合物，其為專一性針對鮑氏不動桿菌的選擇性抗細菌劑。本發明亦涉及其作為抗細菌劑的治療用途、其製備方法及包含其之醫藥組成物。

【英文】

The present invention relates to 2-pyrrolidine phenylhydrazide compounds of formula (I), which are selective antibacterials specifically against *Acinetobacter baumannii*. The invention also relates to their therapeutic use as antibacterials, to a process for their preparation and to pharmaceutical compositions containing them.

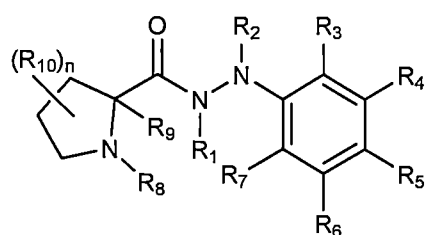
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 無 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

2-吡咯啉苯基醯肼抗細菌劑

2-PYRROLIDINE PHENYLHYDRAZIDES ANTIBACTERIAL AGENTS

【技術領域】

【0001】 本發明涉及新的抗細菌劑，特別是 2-吡咯啉苯基醯肼化合物，其顯示針對革蘭氏陰性細菌鮑氏不動桿菌 (*Acinetobacter baumannii*) 的選擇性抗細菌活性。

【先前技術】

【0002】 由鮑氏不動桿菌 (*A. baumannii*) 細菌造成的感染逐漸被認為嚴重的健康威脅，特別是在健康照護機構，並且伴隨著增加的發病率、死亡率以及住院期間，以及高健康照護成本(Giamarellou 等人 *Acinetobacter baumannii*: a universal threat to public health? Int. J. Antimicrob. Agents, 2008, 32(2), 106-9; Howard 等人 *Acinetobacter baumannii*. An emerging opportunistic pathogen. Virulence 2012, 3(3), 243-250)。

【0003】 鮑氏不動桿菌是桿狀的革蘭氏陰性桿菌，其為好氧的且為無運動性的。其有伺機性病原的行為表現，主要影響免疫功能降低的個體，例如具有潛伏疾病 (underlying disease，諸如慢性肺疾病或糖尿病) 的個體，以及長期住院且歷經多重侵入式程序的個體。

【0004】 鮑氏不動桿菌經常與院內感染有關，因此，其在經歷長期住

院的患者間具有高發生率，而且是醫院加護病房（ICU）中的特別相關感染源。眾所皆知鮑氏不動桿菌能在環境表面上長時間存活，因此，感染鮑氏不動桿菌的主要風險因子中尤甚者為使用醫院設備中共同使用的人工裝置，諸如透析、機械式通氣、縫線或導管。

【0005】 鮑氏不動桿菌基本上能夠造成每個人類身體器官系統的感染，包括肺炎、手術部位感染、皮膚及軟組織感染、泌尿道感染、手術後腦膜炎及導管相關感染。

【0006】 院內肺炎為最常見的致命性院內感染，且主要與使用機械式通氣相關，被稱為呼吸器相關肺炎（VAP）。由不動桿菌造成的 VAP 感染為所有 VAP 案例中的 8%至 35%。

【0007】 血流感染（BSI）亦為常見的院內感染，其亦與增加的發病率、死亡率以及住院期間相關。由不動桿菌造成的感染對應於所有 BSI 案例中的 2%，在 ICU 感染的 BSI 有特別高的發生率。

【0008】 其他被報導與鮑氏不動桿菌相關的院內感染為，例如：手術部位感染（SSI）及泌尿道感染，諸如導管相關泌尿道感染（CAUTI）或醫院群聚性泌尿道感染。

【0009】 鮑氏不動桿菌感染目前以不同的廣效或半廣效抗生素或組合進行治療，包括，例如：碳青黴烯（carbapenem）依米培南（imipenem）、美洛培南（meropenem）及德利培南（doripenem），其為首選藥物。然而，由於高度抗藥性病原的出現（特別是抗碳青黴烯），鮑氏不動桿菌的治療面臨挑戰，且因此也在療法中使用了其他替代性廣效抗細菌劑，諸如多黏菌素（黏菌素、多黏菌素 E 及多黏菌素 B）、替吉環素（tigecycline）、四環素

（米諾四環素及去氧經四環素（doxycycline））或胺基苷類（艾米克信（amikacin）及泰百黴素（tobramycin））。目前所使用的治療沒有專一性針對鮑氏不動桿菌的治療。

【0010】 由於這類廣效抗細菌劑對於正常的菌相有實質的影響，潛在地削弱了微生物相的免疫功能且潛在地產生由抗性品系所產生的治療誘導之共感染（例如，在 Jernberg 等人，Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota, Microbiology, 2010, 156(Pt 11), 3216-3223 中所揭示），使用這些廣效抗細菌劑導致重大的缺點。

【0011】 此外，在以 26,107 位患者進行的回顧研究中，已得出結論使用廣效抗生素可能與腸躁症候群（IBS）的發展有關，如 Villarreal 等人，Use of broad-spectrum antibiotics and the development of irritable bowel syndrome, WJ, 2012, 111(1), 17-20 所揭示。

【0012】 如以上所評述的，當使用廣效抗生素時，不僅病原性微生物，存在於受治療個體（人或是動物）中的其他微生物也可能發展出抗性。後者可能在抗生素對其有中度活性但未致命的情況下發生。再者，技術領域中已知當微生物發展出對藥物的抗性時，其能夠轉移此抗性至其物種的其他成員或甚至將此抗性轉移至其他物種，此稱為水平基因傳遞（HGT），如 Wintersdorff 等人，Dissemination of Antimicrobial Resistance in Microbial Ecosystems through Horizontal Gene Transfer, Front Microbiol. 2016, 7:173 中所揭示。因此，不會經由此二階段方法產生病原性物種的抗性（即，首先在其他微生物中產生抗性接著經由 HGT 轉移至病原性物種）實為病原專一性治療的優點。

【0013】 相反地，使用僅殺死感染性細菌的病原專一性抗細菌劑治療可將對正常菌相的影響最小化，且可避免微生物相中非感染性細菌之抗性品系的選汰，因而將任何治療誘導的共發病率最小化並降低物種間抗性的水平基因轉移。

【0014】 技術領域中目前所揭示唯一選擇性地針對鮑氏不動桿菌的抗細菌劑為一系列的含有 2-吡啶酮部分的芳基醯肼，如國際專利申請案 WO2016/016291-A1 所揭示。

【0015】 因此，希望提供選擇性針對鮑氏不動桿菌細菌的抗細菌劑之新穎化合物，因而能增加目前可用的選擇性藥物的數量，其對治療由鮑氏不動桿菌所造成之致命感染為有效的且對此細菌具有高度選擇性，以避免與目前療法中所用的非選擇性廣效抗生素相關的缺點。

【發明內容】

【0016】 本發明之目標為如以下所定義之式 (I) 化合物。

【0017】 本發明的第二個態樣係關於用作醫藥品的式 (I) 化合物。

【0018】 本發明的第三個態樣係關於用作抗細菌劑的式 (I) 化合物，特別是用於治療或預防鮑氏不動桿菌感染。

【0019】 本發明的第四個態樣係關於包含式 (I) 化合物以及至少一種醫藥上可接受的賦形劑及/或載劑的醫藥組成物。

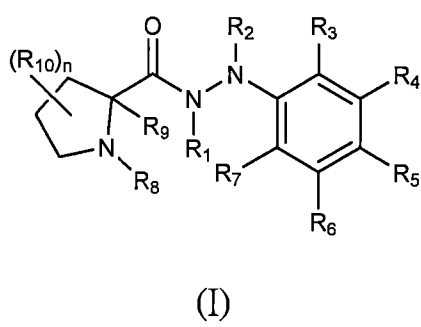
【0020】 本發明的第五個態樣係關於製備式 (I) 化合物的方法。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

【0021】 在第一態樣中，本發明係關於式 (I) 化合物：



或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，

其中

R₁ 及 R₂ 係獨立地選自氫、C₁₋₄ 烷基、鹵 C₁₋₄ 烷基及羥 C₁₋₄ 烷基；

R₃、R₄、R₅、R₆ 及 R₇ 係獨立地選自氫、-OH、鹵素、C₁₋₆ 烷氧基、鹵 C₁₋₄ 烷基、-OC₃₋₆ 環烷基 C₀₋₄ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 環烷基 C₀₋₄ 烷基、鹵 C₁₋₆ 烷基、羥 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷氧基、-OCOR₁₁、-OS(O₂)R₁₁、-NR₁₁R₁₂、-NR₁₁COR₁₂、-NR₁₁CO₂R₁₂、-NR₁₁S(O₂)R₁₂、-OCONR₁₁R₁₂、-CONR₁₁R₁₂、-S(O₂)NR₁₁R₁₂、-S(O₂)R₁₁、-CN 及 -CO₂R₁₁；或 R₃ 至 R₇ 中接附至相鄰的碳原子的兩個經連結以形成 5-或 6-員環烷基，其中該環烷基中的 1 或 2 個亞甲基基團可被 O 取代，該環烷基可視需要被一或多個 C₁₋₄ 烷基或鹵 C₁₋₄ 烷基取代；

R₈ 係選自 -OH、C₁₋₆ 烷基、鹵 C₁₋₆ 烷基、羥 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基 C₀₋₄ 烷基、C₃₋₆ 環烷基 C₀₋₄ 烷基、C₂₋₅ 醯基、-C(O)C₃₋₆ 環烷基 C₀₋₂ 烷基、-CONR₁₃R₁₄、-C(NR₁₅)NR₁₁R₁₂ 及 -CO₂R₁₁；

R_9 係選自氫、 C_{1-4} 烷基及鹵 C_{1-4} 烷基；

n 是 0、1、2 或 3；

若存在的話，每個 R_{10} 係獨立地選自-OH、鹵素、 C_{1-6} 烷基、鹵 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6}

烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、-OC₃₋₆環烷基 C_{0-4} 烷基、-SR₁₁、-NR₁₁R₁₂、
-OCOR₁₁、-OS(O₂)R₁₁、-NR₁₁COR₁₂、-NR₁₁CO₂R₁₂、-NR₁₁S(O₂)R₁₂、
-OCONR₁₁R₁₂、-CN、苯基、包含 1 或 2 個選自 N、O 及 S 之雜原子的 5-
或 6-員雜芳基環；其中該苯基及該雜芳基環可視需要被一或多個 C_{1-4}
烷基或鹵 C_{1-4} 烷基取代；或兩個接附至共同的碳原子之 R_{10} 形成側氧基；
或兩個接附至共同的碳原子之 R_{10} 形成螺 C_{3-6} 環烷基，或兩個接附至相
鄰的碳原子之 R_{10} 經連結以形成 3-至 6-員環烷基，該環烷基可視需要被
一或多個獨立選自以下者的取代基取代： C_{1-4} 烷基、鹵 C_{1-4} 烷基及鹵素；

每個 R_{11} 及 R_{12} 係獨立地選自氫、 C_{1-4} 烷基、鹵 C_{1-4} 烷基及 C_{3-6} 環烷基 C_{0-4} 烷基；

每個 R_{13} 及 R_{14} 係獨立地選自氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基 C_{0-4} 烷基及 Het₃₋₆，其中

每個 C_{1-4} 烷基及 C_{3-6} 環烷基 C_{0-4} 烷基可視需要被一或多個 R_{16} 取代，且其
中每個 C_{1-4} 烷基可視需要被一或多個 Het₃₋₆ 取代；或 R_{13} 及 R_{14} 連同其所
接附的 N 原子一起形成 4-至 6-員飽和雜環，其視需要可含有一個額外
的選自 N、S 及 O 之雜原子，該雜環可視需要被一或多個獨立選自以下
者的取代基取代： C_{1-4} 烷基、鹵 C_{1-4} 烷基及 C_{2-5} 醯基；

R_{15} 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、鹵 C_{1-6} 烷基、-CN、-CONR₁₁R₁₂、-S(O₂)R₁₁、-SOR₁₁ 及
-S(O₂)NR₁₁R₁₂；

每個 R_{16} 係獨立地選自烷基、鹵素、-CN、-CO₂R₁₁、-OR₁₁、-SR₁₁、-NR₁₇R₁₈、
-CONR₁₇R₁₈ 及-OCOR₁₁；

Het₃₋₆係含有一個選自 O、S 及 N 之雜原子的 3-至 6-員飽和的單環雜環，其中該環經由任何可用的 C 原子與該分子的其他部分鍵結且其中該環可視需要被一或多個獨立選自以下者的取代基取代：C₁₋₄ 烷基或鹵 C₁₋₄ 烷基；且

每個 R₁₇ 及 R₁₈ 係獨立地選自氫、C₁₋₄ 烷基及鹵 C₁₋₄ 烷基，或 R₁₇ 及 R₁₈ 與其所接附的 N 原子一起形成 4-至 6-員飽和雜環，其視需要可含有一個額外的選自 N、S 及 O 之雜原子，該雜環可視需要被一或多個獨立選自以下者的取代基取代：C₁₋₄ 烷基及鹵 C₁₋₄ 烷基；

且其中以下產物被排除：

1,2-吡咯啉二甲酸, 1-(1,1-二甲基乙基)酯, 2-(2-苯基醯肼), (2S)-,

1,2-吡咯啉二甲酸, 1-(1,1-二甲基乙基)酯, 2-(1-甲基-2-苯基醯肼), (2S)-,

1,2-吡咯啉二甲酸, 4-巰基-, 1-(1,1-二甲基乙基)酯, 2-[2-[3-(胺基磺醯基)苯基]醯肼], (2S,4S)-,

1,2-吡咯啉二甲酸, 4-巰基-, 1-(1,1-二甲基乙基)酯, 2-[2-(3-羧基苯基)醯肼], (2S,4S)-,

1,2-吡咯啉二甲酸, 4-巰基-, 1-(1,1-二甲基乙基)酯, 2-[2-[2-(三氟甲基)苯基]醯肼], (2S,4S)-, 及

1,2-吡咯啉二甲酸, 4-巰基-, 1-(1,1-二甲基乙基)酯, 2-[2-[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]醯肼], (2S,4S)-。

【0022】 本發明之作者已發展出一群如式 (I) 所描繪含有 2-吡咯啉部分之苯基醯肼化合物，其令人意外地顯示針對革蘭氏陰性細菌鮑氏不動桿菌 (*A. baumannii*) 的選擇性抗細菌活性，因而提供新的且更安全的治療

工具來治療由此細菌造成的感染，同時避免對腸內菌相的傷害以及與廣效抗細菌劑之治療相關的多重抗性。

【0023】 此外，式(I)化合物不只如試管內試驗所測定地具有高度活性且為針對鮑氏不動桿菌的選擇性抗細菌劑，其亦在血液血漿中高度穩定，因而被預期同樣可在活體內維持其抗細菌活性。

【0024】 從本發明的第一態樣中排除以下化合物：

- 1,2-吡咯啉二甲酸, 1-(1,1-二甲基乙基)酯, 2-(2-苯基醯肼), (2S)- (CAS 474316-85-3)
- 1,2-吡咯啉二甲酸, 1-(1,1-二甲基乙基)酯, 2-(1-甲基-2-苯基醯肼), (2S)- (CAS 1361235-82-6)
- 1,2-吡咯啉二甲酸, 4-巰基-, 1-(1,1-二甲基乙基)酯, 2-[2-[3-(胺基磺醯基)苯基]醯肼], (2S,4S)- (CAS 1188957-98-3)
- 1,2-吡咯啉二甲酸, 4-巰基-, 1-(1,1-二甲基乙基)酯, 2-[2-(3-羧基苯基)醯肼], (2S,4S)- (CAS 1188958-01-1)
- 1,2-吡咯啉二甲酸, 4-巰基-, 1-(1,1-二甲基乙基)酯, 2-[2-[2-(三氟甲基)苯基]醯肼], (2S,4S)- (CAS 1188958-02-2)
- 1,2-吡咯啉二甲酸, 4-巰基-, 1-(1,1-二甲基乙基)酯, 2-[2-[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]醯肼], (2S,4S)- (CAS 1188958-04-4)

這些化合物已被揭示於以下先前技術文件中：Liu 等人，J. Med. Chem., 2012, 55(5), 1868-1897 (化合物 474316-85-3 及 1361235-82-6) 及 CN101525336-A (化合物 1188957-98-3、1188958-01-1、1188958-02-2 及 1188958-04-4)。這些化合物僅作為反應中間物被揭示，但在先前技術中並未揭示或暗示其醫藥用途。

定義

【0025】 在本發明的意義內，術語 C_{1-6} 烷基，作為一個基團或是基團的一部分，意指直鏈或分支烷基鏈，其包含 1 至 6 個碳原子且特別是包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、正戊基、異戊基或正己基基團。類似地，術語 C_{1-4} 烷基，作為一個基團或是基團的一部分，意指直鏈或分支烷基鏈，其包含 1 至 4 個碳原子且為 C_{1-6} 烷基的子群，其包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基及三級丁基基團。類似地，術語 C_{1-2} 烷基意指包含 1 或 2 個碳原子的烷基鏈，且包括甲基及乙基基團。

【0026】 鹵素或其縮寫鹵意指氟基、氯基、溴基或碘基。

【0027】 鹵 C_{1-6} 烷基基團意指將 C_{1-6} 烷基基團的一或多個氫原子用一或多個可以相同或不同的鹵素原子（即，氟、氯、溴或碘）置換所得的基團。實例特別包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、氯氟甲基、二氯氟甲基、氯二氟甲基、2-氟乙基、2-氯乙基、2-溴乙基、2-碘乙基、2-氟丙基、3-氟丙基、2,2-二氟丙基、2,3-二氟丙基、2-氯丙基、3-氯丙基、2,3-二氯丙基、4-氟丁基、4-氯丁基、4-溴丁基、九氟丁基、5-氟戊基、5-氯戊基、5-溴戊基、5-碘戊基、十一氟戊基、6-氟己基、6-氯己基、6-溴己基、6-碘己基基團。類似地，鹵 C_{1-4} 烷基基團意指將 C_{1-4} 烷基基團的一或多個氫原子用一或多個可以相同或不同的鹵素原子（即，氟、氯、溴或碘）置換所得的基團，且為鹵 C_{1-6} 烷基的子群。實例特別包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、氯氟甲基、二氯氟

甲基、氯二氟甲基、2-氟乙基、2-氯乙基、2-溴乙基、2-碘乙基、2-氟丙基、3-氟丙基、2,2-二氟丙基、2,3-二氟丙基、2-氯丙基、3-氯丙基、2,3-二氯丙基、4-氟丁基、4-氯丁基、4-溴丁基及九氟丁基基團。

【0028】 羧 C₁₋₆ 烷基基團意指將 C₁₋₆ 烷基基團的一或多個氫原子用一或多個羧基基團置換所得的基團。實例特別包括羧甲基、1-羧乙基、2-羧乙基、1,2-二羧乙基、3-羧丙基、2-羧丙基、1-羧丙基、2,3-二羧丙基、4-羧丁基、3-羧丁基、2-羧丁基、1-羧丁基、5-羧戊基、4-羧戊基、3-羧戊基、2-羧戊基、1-羧戊基、6-羧己基、5-羧己基、4-羧己基、3-羧己基、2-羧己基、及1-羧己基基團。類似地，羧 C₁₋₄ 烷基基團意指將 C₁₋₄ 烷基基團的一或多個氫原子用一或多個羧基基團置換所得的基團，且為羧 C₁₋₆ 烷基基團的子群。羧 C₁₋₄ 烷基基團的實例包括，例如，羧甲基、1-羧乙基、2-羧乙基、1,2-二羧乙基、3-羧丙基、2-羧丙基、1-羧丙基、2,3-二羧丙基、4-羧丁基、3-羧丁基、2-羧丁基及1-羧丁基。

【0029】 C₂₋₅ 酯基基團意指式-C(O)C₁₋₄ 烷基的基團，其中該 C₁₋₄ 烷基部分具有如上所述的相同意義。實例特別包括乙酯基、丙酯基、正丁酯基、二級丁酯基、三級丁酯基或正戊酯基。類似地，C₂₋₃ 酯基基團意指式-C(O)C₁₋₂ 烷基的基團，其中該 C₁₋₂ 烷基部分具有如上所述的相同意義。實例包括乙酯基及丙酯基。

【0030】 C₁₋₆ 烷氧基基團，作為一個基團或是基團的一部分，意指式-OC₁₋₆ 烷基的基團，其中該 C₁₋₆ 烷基部分具有如上所述的相同意義。實例特別包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、二級丁氧基、三級丁氧基、正戊氧基、異戊氧基、新戊氧基或正己氧基基團。

類似地，C₁₋₄ 烷氧基基團，作為一個基團或是基團的一部分，意指式-OC₁₋₄ 烷基的基團，其中該 C₁₋₄ 烷基部分具有如上所述的相同意義且為 C₁₋₆ 烷氧基的子群，其包括，例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、二級丁氧基及三級丁氧基。

【0031】 C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷氧基基團意指將 C₁₋₄ 烷氧基基團的一個氫原子用一個如上所述的 C₁₋₄ 烷氧基基團置換所得的基團。實例特別包括甲氧基、甲氧基、甲氧基-1-乙氧基、甲氧基-2-乙氧基、乙氧基甲氧基、乙氧基-1-乙氧基、乙氧基-2-乙氧基、甲氧基-3-丙氧基、乙氧基-3-丙氧基、及丙氧基-3-丙氧基。

【0032】 鹵 C₁₋₄ 烷氧基基團意指將 C₁₋₄ 烷氧基基團的一或多個氫原子用一或多個可為相同或不同的鹵素原子（即，氟、氯、溴或碘）置換所得的基團。實例特別包括氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氯甲氧基、二氯甲氧基、三氯甲氧基、氯氟甲氧基、二氯氟甲氧基、氯二氟甲氧基、2-氟乙氧基、2-氯乙氧基、2-溴乙氧基、2-碘乙氧基、2-氟丙氧基、3-氟丙氧基、2,2-二氟丙氧基、2,3-二氟丙氧基、2-氯丙氧基、3-氯丙氧基、2,3-二氯丙氧基、4-氟丁氧基、4-氯丁氧基、4-溴丁氧基或九氟丁氧基基團。

【0033】 C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基基團意指將 C₁₋₆ 烷基基團的一或多個氫原子用一或多個可為相同或不同的如上所述之 C₁₋₄ 烷氧基基團置換所得的基團。實例特別包括甲氧基甲基、乙氧基甲基、丙氧基甲基、異丙氧基甲基、丁氧基甲基、異丁氧基甲基、二級丁氧基甲基、三級丁氧基甲基、二甲氧基甲基、1-甲氧基乙基、2-甲氧基乙基、2-乙氧基乙基、1,2-二乙氧基乙基、1-丁氧基乙基、2-二級丁氧基乙基、3-甲氧基丙基、2-丁氧基丙基、1-甲氧

基-2-乙氧基丙基、3-三級丁氧基丙基、4-甲氧基丁基、5-甲氧基戊基、4-乙氧基戊基及 2-甲氧基-3-甲基戊基（penyl）基團。類似地，C₁₋₄烷氧基 C₁₋₄烷基基團意指將 C₁₋₄烷基基團的一或多個氫原子用一或多個如上所述之 C₁₋₄烷氧基基團置換所得的基團，且為 C₁₋₄烷氧基 C₁₋₆烷基基團的子群。C₁₋₄烷氧基 C₁₋₄烷基的實例特別包括甲氧基甲基、乙氧基甲基、丙氧基甲基、異丙氧基甲基、丁氧基甲基、異丁氧基甲基、二級丁氧基甲基、三級丁氧基甲基、二甲氧基甲基、1-甲氧基乙基、2-甲氧基乙基、2-乙氧基乙基、1,2-二乙氧基乙基、1-丁氧基乙基、2-二級丁氧基乙基、3-甲氧基丙基、2-丁氧基丙基、1-甲氧基-2-乙氧基丙基、3-三級丁氧基丙基及 4-甲氧基丁基。

【0034】 C₃₋₆環烷基基團，作為一個基團或是基團的一部分，意指飽和、單環、烴環基團，其包含 3 至 6 個碳原子其可視需要經一或多個獨立地選自以下者的取代基取代：C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基（alcoxy）及鹵素，即，該環的一或多個氫原子可被 C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基或鹵素置換。當有多於一個取代，取代基可為相同或不同的。C₃₋₆環烷基基團的實例包括，例如，環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

【0035】 C₃₋₆環烷基 C₁₋₄烷基基團，作為一個基團或是基團的一部分，意指將 C₁₋₄烷基基團的一個氫原子用一個如上所述的 C₃₋₆環烷基基團置換所得的基團。實例特別包括環丙基甲基、環丁基甲基、環戊基甲基、環己基甲基、環丙基乙基、2-環丙基丙基、3-環戊基丙基及 4-環戊基丁-2-基。類似地，C₃₋₆環烷基 C₁₋₂烷基基團，作為一個基團或是基團的一部分，意指將 C₁₋₂烷基基團的一個氫原子用一個如上所定義的 C₃₋₆環烷基基團置換所得的基團，且為 C₃₋₆環烷基 C₁₋₄烷基基團的子群，特別包括以下實例：環丙基甲基、

環丁基甲基、環戊基甲基、環己基甲基、環丙基乙基、環丁基乙基、環戊基乙基及環己基乙基。因此，舉例來說， $-C(O)C_{3-6}$ 環烷基 C_{1-2} 烷基基團意指將 $-C(O)C_{1-2}$ 烷基基團的一個氫原子用一個 C_{3-6} 環烷基基團置換所得的基團。同理， $-OC_{3-6}$ 環烷基 C_{1-4} 烷基基團意指將 $-OC_{1-4}$ 烷基基團的一個氫原子用一個 C_{3-6} 環烷基基團置換所得的基團。

【0036】 術語 C_0 烷基指示不存在該烷基基團。

【0037】 因此，舉例來說，術語 C_{3-6} 環烷基 C_{0-4} 烷基包括如以上所定義的 C_{3-6} 環烷基及 C_{3-6} 環烷基 C_{1-4} 烷基，且術語 C_{3-6} 環烷基 C_{0-2} 烷基包括 C_{3-6} 環烷基及 C_{3-6} 環烷基 C_{1-2} 烷基。同理，術語 $-C(O)C_{3-6}$ 環烷基 C_{0-2} 烷基包括 $-C(O)C_{3-6}$ 環烷基及 $-C(O)C_{3-6}$ 環烷基 C_{1-2} 烷基且術語 $-OC_{3-6}$ 環烷基 C_{0-4} 烷基包括 $-OC_{3-6}$ 環烷基及 $-OC_{3-6}$ 環烷基 C_{1-4} 烷基。

【0038】 同樣地，術語 C_{1-4} 烷氧基 C_{0-6} 烷基包括如以上所定義的 C_{1-4} 烷氧基及 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-6} 烷基。

【0039】 「側氧基」基團意指 $=O$ 。

【0040】 「亞甲基」基團意指 $-CH_2-$ 。

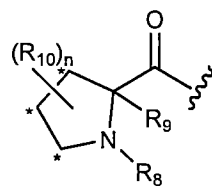
【0041】 術語「飽和的」係關於不具有任何雙鍵或三鍵的基團。

【0042】 於本說明中所描繪的結構式及流程中具有未滿足原子價的任何碳原子以及任何雜原子被推定為具有足夠的氫原子數以滿足原子價。

【0043】 敘述「視需要經一或多個…取代」意指一個基團可被一或多個取代基取代，較佳 1、2、3 或 4 個，更佳 1、2 或 3 個，且更佳 1 或 2 個取代基，條件是該基團具有足夠的可用易於被取代的位置，即，足夠的可用於被取代基置換的氫原子。當存在有超過一個取代基時，其可為相同或

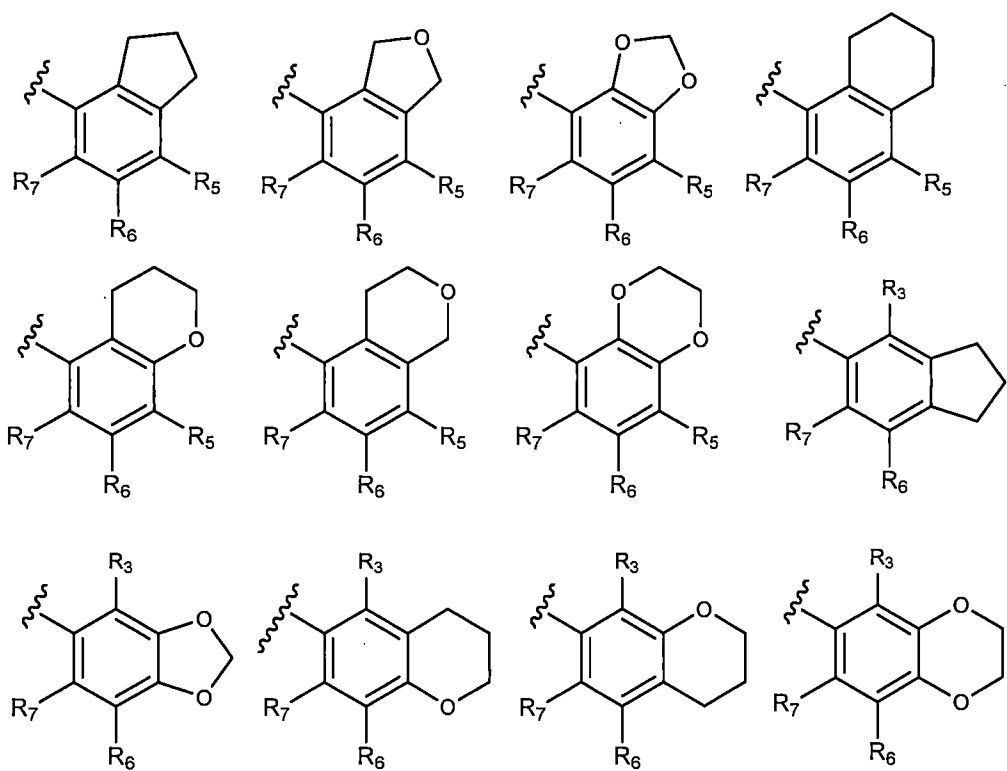
不同的且可位於任何可用的位置上。

【0044】 在式 (I) 化合物中，對於 R_{10} 取代基所描繪可變的接附點意指若存在的話，每個 R_{10} 可接附至易於被取代（即，具有可用於被 R_{10} 置換的氫原子，如在以下的圖中以星號 (*) 所顯示）的吡咯啶環的該三個可用的位置中的任一個。該三個吡咯啶環被標示之碳原子的每一個具有兩個氫，所以每一個被標示之碳原子可具有至多兩個 R_{10} 取代基，或兩個接附至共同碳原子的 R_{10} 可形成側氧基基團，或兩個接附至共同碳原子的 R_{10} 可形成螺 C_{3-6} 環烷基。若存在有多於一個 R_{10} ，除非他們形成側氧基基團或螺 C_{3-6} 環烷基，其較佳並未接附至該吡咯啶環上相同的碳原子。

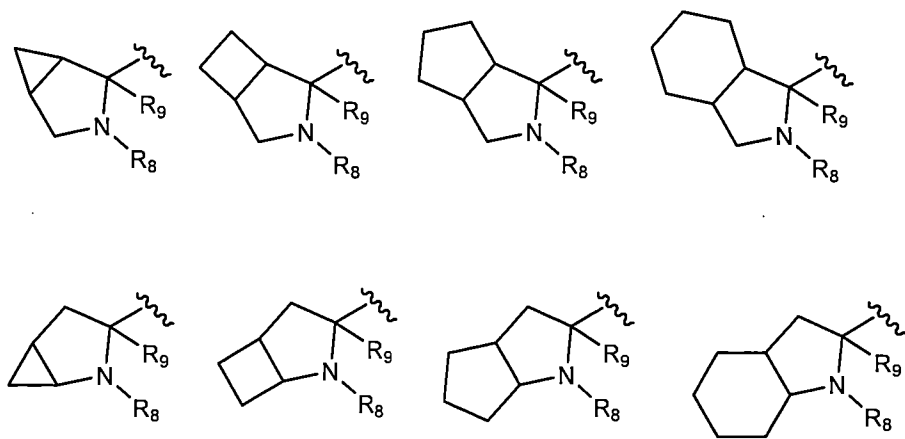


【0045】 如本發明中所使用，包含 1 或 2 個選自 N、O 及 S 之雜原子的 5-或 6-員雜芳基環包括，例如，吡啶、嗒吡、嘧啶、吡嗪、呋喃、噻吩、吡咯、咪唑和噻唑環。

【0046】 在以上式 (I) 的定義中，接附至苯環上相鄰的碳原子的 R_3 至 R_7 中的兩個基團可經連結以形成 5-或 6-員環烷基，其中該環烷基的 1 或 2 個亞甲基基團可被 O 取代。因此，該環烷基與式 (I) 中的苯環併合；該併合的環烷基環的實例特別包括以下者：



【0047】 在以上式 (I) 的定義中，接附至吡咯啉環上相鄰的碳原子的兩個 R₁₀可經連結以形成 3-至 6-員環烷基。因此，該環烷基與式 (I) 中的吡咯啉環併合；該併合的環烷基環的實例包括以下者：



【0048】 在以上式 (I) 的定義中，R₁₃與 R₁₄可連同其所接附的 N 原子一起形成 4-至 6-員飽和雜環，其視需要可含有一個額外的選自 N、S 及 O 之雜原子，該雜環可視需要被一或多個獨立選自以下者的取代基取代：C₁₋₄ 烷基、鹵 C₁₋₄ 烷基及 C₂₋₅ 醯基，即，該環的一或多個氫原子可被 C₁₋₄ 烷基、鹵 C₁₋₄ 烷基或 C₂₋₅ 醯基置換，取代可在 C 原子上或是若存在的話在 N 原子上。

這樣的雜環的實例特別包括吡啶、吡咯啉、哌啶、哌嗪、咪啉或硫代咪啉。

【0049】 類似地， R_{17} 與 R_{18} 可連同其所接附的 N 原子一起形成 4-至 6-員飽和雜環，其視需要可含有一個額外的選自 N、S 及 O 之雜原子，該雜環可視需要被一或多個獨立選自以下者的取代基取代： C_{1-4} 烷基及鹵 C_{1-4} 烷基，即，該環的一或多個氫原子可被 C_{1-4} 烷基或鹵 C_{1-4} 烷基置換，取代可在 C 原子上或是若存在的話在 N 原子上。這樣的雜環的實例特別包括吡啶、吡咯啉、哌啶、哌嗪、咪啉或硫代咪啉。

【0050】 經由對本發明之描述，會瞭解當任何變數（例如： C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基（alcoxy）等）在式（I）化合物中發生超過一次時，其各次出現的定義係獨立於每一個其他次出現的定義，因此該變數每次可為相同或不同的。

【0051】 類似地，當可變基團，諸如 R_{10} 、 R_{11} 或 R_{12} ，在式（I）化合物中發生超過一次時，其各次出現的定義係獨立於每一個其他次出現的定義，因此該可變基團每次出現係獨立地選自其可能的意義，且每次可具有相同的意義或不同的意義。此情況可由敘述「各別獨立選自」指示。

【0052】 類似地，術語「獨立選自」適用於有不同變數基團（例如： R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及 R_7 ）的基團定義，意指該基團各變數的定義係獨立於相同基團的其他變數來作選擇，且可能具有相同的意義或不同的意義。

本發明的化合物

【0053】 亦包括於本發明範圍內的有式（I）化合物醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、同位素、立體異構物及多形體。因此，在本說明書通篇中任何對式（I）化合物的指稱包括對此式（I）化合物任何醫藥上可接受的鹽、

溶劑合物、同位素或多形體的指稱。

【0054】 式(I)化合物具有一或多個不對稱或手性中心，且因此存在有不同的立體異構形式。意欲使式(I)化合物所有的立體異構形式形成本發明之一部份，包括非鏡像異構物、鏡像異構物，連同其之混合物，諸如外消旋混合物。

【0055】 本發明之化合物包含鹼性氮原子，且因此可與有機或無機酸形成鹽類。如本文中所使用，術語「醫藥上可接受的鹽」包含任何鹽類而對可使用的鹽之種類沒有限制，條件是其對於投予至患者是可接受的，表示其不會誘導不適當的毒性、刺激、過敏反應或類似情況。醫藥上可接受的鹽為技術領域中所熟知的。

【0056】 舉例來說，適合用於本發明的醫藥上可接受的鹽包括衍生自以下酸的鹽類：氫溴酸、鹽酸、磷酸、硝酸、硫酸、乙酸、己二酸、天冬胺酸、苯磺酸、苯甲酸、檸檬酸、乙磺酸、甲酸、反丁烯二酸、麩胺酸、乳酸、順丁烯二酸、蘋果酸、丙二酸、苦杏仁酸、甲磺酸、1,5-萘二磺酸、乙二酸、三甲基乙酸、丙酸、對甲苯磺酸、琥珀酸以及酒石酸，及其類似物。較佳的是鹽酸。

【0057】 式(I)化合物的鹽可例如在本發明化合物的最終分離及純化期間獲得，或可以常規方式藉由以足夠量的所欲之酸處理式(I)化合物以給出鹽來製備。

【0058】 本文所用的術語「溶劑合物」涵蓋式(I)化合物與溶劑分子以非共價鍵鍵結的組合。熟知能夠形成溶劑合物的溶劑分子包括水、醇類以及其他極性有機溶劑。當與水形成溶劑合物時，其亦稱為水合物。

【0059】 本文所用的術語「同位素」涵蓋任何式 (I) 化合物經同位素標記的形式，其中一或多個原子被具有相同原子序、但原子量或原子質量數與在自然界中通常發現的原子量或原子質量數不同的原子取代。可併入本發明化合物之同位素的實例包括氫的同位素，諸如 ^2H 及 ^3H ，碳的同位素，諸如 ^{11}C 、 ^{13}C 及 ^{14}C ，氯的同位素，諸如 ^{36}Cl ，氟的同位素，諸如 ^{18}F 、碘的同位素，諸如 ^{123}I 及 ^{125}I ，氮的同位素，諸如 ^{13}N 及 ^{15}N ，氧的同位素，諸如 ^{15}O 、 ^{17}O 及 ^{18}O ，及硫的同位素，諸如 ^{35}S 。那些經同位素標記的化合物可用於，例如，代謝或動力學研究，特別是以 ^2H 、 ^3H 及 ^{14}C 標記的那些化合物。此外，以較重的同位素（諸如氘， ^2H ）取代可因為較好的代謝穩定性而提供某些治療益處，例如，增加的活體內半衰期或減少的劑量需求。

【0060】 經同位素標定的本發明化合物可藉由使用合適的經同位素標記的試劑來取代原本採用的未經同位素標記的試劑，一般性地以類似於本文中所描述的方法來製備。

【0061】 式 (I) 化合物可以不同的物理形式存在，即，非晶形及晶形。再者，本發明化合物可具有結晶成超過一種形式的能力（稱為多形性的特徵）。多形形式可藉由各種技術領域中所熟知的物理特性加以區別，諸如 X 光繞射圖、熔點或溶解度。所有這些式 (I) 化合物的物理形式（包括所有多形形式，「多形體」）皆包括於本發明的範圍之內。

【0062】 另外，本文中所給出的任何結構式意欲代表對應的互變異構形式。「互變異構體」係指分子的替代形式，其在質子的位置上有所不同。實例特別包括醯胺-醯亞胺酸、胺-亞胺及酮-烯醇形式。

【0063】 本發明的第一個態樣進一步以一些如以下所揭示之特定且

較佳的具體實例加以定義。

【0064】 在一個具體實例中，本發明係關於式 (I) 化合物或其醫藥上可接受的鹽及溶劑合物，其中：

R_1 及 R_2 係獨立選自氫及 C_{1-4} 烷基；

R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及 R_7 係獨立選自氫、-OH、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基 C_{0-4} 烷基、- $NR_{11}R_{12}$ 、鹵 C_{1-6} 烷基、羥 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{0-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷氧基、- $CONR_{11}R_{12}$ 、- $SO_2-NR_{11}R_{12}$ 、及鹵 C_{1-4} 烷氧基，或 R_3 至 R_7 中接附至相鄰的碳原子的兩個經連結以形成 5-或 6-員環烷基，其中該環烷基中的 1 或 2 個亞甲基基團可被 O 取代，該環烷基可視需要被一或多個 C_{1-4} 烷基取代；
 R_8 係選自 -OH、 C_{1-6} 烷基、鹵 C_{1-6} 烷基、羥 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{0-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基 C_{0-4} 烷基、 C_{2-5} 醯基、- $C(O)C_{3-6}$ 環烷基 C_{0-2} 烷基、- $CONR_{13}R_{14}$ 及 - $C(NR_{15})NR_{11}R_{12}$ ；

R_9 係選自氫及 C_{1-4} 烷基；

n 是 0、1、2 或 3；

若存在的話，每個 R_{10} 係獨立地選自 -OH、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{0-6} 烷基、- SR_{11} 及 - $NR_{11}R_{12}$ ；或兩個接附至共同的碳原子之 R_{10} 形成側氧基；或兩個接附至相鄰的碳原子之 R_{10} 經連結以形成 3-至 6-員環烷基，該環烷基可視需要被一或多個獨立選自以下者的取代基取代： C_{1-4} 烷基及鹵素；

每個 R_{11} 及 R_{12} 係獨立選自氫及 C_{1-4} 烷基；

每個 R_{13} 及 R_{14} 係獨立選自氫及 C_{1-4} 烷基，或 R_{13} 及 R_{14} 連同其所接附的 N 原子一起形成 4-至 6-員飽和雜環，其視需要可含有一個額外的選自 N 及 O 之雜原子，該雜環可視需要被一或多個獨立選自以下者的取代基取代： C_{1-4} 烷基

及 C₂₋₅ 醯基；且

R₁₅ 係選自氫、C₁₋₆ 烷基、鹵 C₁₋₆ 烷基、-CN、-CONR₁₁R₁₂、-SO₂-R₁₁、-SO-R₁₁ 及 -SO₂-NR₁₁R₁₂。

【0065】 在一個具體實例中，本發明係關於式 (I) 化合物，其中該苯環具有一個、兩個或三個取代基，即，R₃ 至 R₇ 中至少一個不是氫且 R₃ 至 R₇ 中至少兩個是氫。

【0066】 在另一個具體實例中，本發明係關於式 (I) 化合物，其中 R₁ 及 R₂ 係獨立選自氫及甲基。

【0067】 在另一個具體實例中，本發明係關於式 (I) 化合物，其中 R₁ 及 R₂ 是氫。

【0068】 在另一個具體實例中，本發明係關於式 (I) 化合物，其中 R₁ 及 R₂ 中的一個是氫且另一個是 C₁₋₄ 烷基，較佳是甲基。

【0069】 在另一個具體實例中，本發明係關於式 (I) 化合物，其中 R₁ 及 R₂ 是相同或不同的 C₁₋₄ 烷基，較佳 R₁ 及 R₂ 是相同的 C₁₋₄ 烷基，且更佳 R₁ 及 R₂ 皆為甲基。

【0070】 在另一個具體實例中，本發明係關於式 (I) 化合物，其中 R₃、R₄、R₅、R₆ 及 R₇ 係獨立選自氫、-OH、鹵素、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 環烷基 C₀₋₄ 烷基、-NR₁₁R₁₂、鹵 C₁₋₆ 烷基、羥 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基 C₀₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷氧基、-CONR₁₁R₁₂、-SO₂-NR₁₁R₁₂ 及鹵 C₁₋₄ 烷氧基；較佳係獨立選自氫、-OH、鹵素、C₁₋₆ 烷基、鹵 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基 C₀₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷氧基、-SO₂-NR₁₁R₁₂ 及鹵 C₁₋₄ 烷氧基；更佳係獨立選自氫、鹵素、C₁₋₄ 烷基、鹵 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-SO₂-NR₁₁R₁₂ 及鹵 C₁₋₄ 烷氧基；且仍然更佳地 R₃、R₄、

R₅、R₆ 及 R₇ 係獨立選自氫、氟、氯、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、三氟甲氧基及-SO₂-NH₂。

【0071】 在一個較佳具體實例中，本發明係關於式 (I) 化合物，其中 R₅ 係選自-OH、鹵素、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 環烷基 C₀₋₄ 烷基、-NR₁₁R₁₂、鹵 C₁₋₆ 烷基、羥 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基 C₀₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷氧基、-CONR₁₁R₁₂、-SO₂-NR₁₁R₁₂ 及鹵 C₁₋₄ 烷氧基；較佳係選自-OH、鹵素、C₁₋₆ 烷基、鹵 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基 C₀₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷氧基、-SO₂-NR₁₁R₁₂ 及鹵 C₁₋₄ 烷氧基；更佳係選自鹵素、C₁₋₄ 烷基、鹵 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-SO₂-NR₁₁R₁₂ 及鹵 C₁₋₄ 烷氧基；仍然更佳地係選自氟、氯、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、三氟甲氧基及-SO₂-NH₂；且仍然更佳地 R₅ 是氟；R₃ 係選自氫、鹵素及 C₁₋₆ 烷基；更佳 R₃ 係選自氫、鹵素及 C₁₋₄ 烷基，仍然更佳地 R₃ 係選自氫、氟、氯、乙基及甲基；且仍然更佳地 R₃ 是氫；且 R₄、R₆ 及 R₇ 是氫。

【0072】 在另一個較佳具體實例中，本發明係關於式 (I) 化合物，其中 R₄ 及 R₆ 係獨立選自-OH、鹵素、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 環烷基 C₀₋₄ 烷基、-NR₁₁R₁₂、鹵 C₁₋₆ 烷基、羥 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基 C₀₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷氧基、-CONR₁₁R₁₂、-SO₂-NR₁₁R₁₂ 及鹵 C₁₋₄ 烷氧基；較佳係選自-OH、鹵素、C₁₋₆ 烷基、鹵 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基 C₀₋₆ 烷基及鹵 C₁₋₄ 烷氧基；更佳係選自鹵素、C₁₋₄ 烷基、鹵 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基及鹵 C₁₋₄ 烷氧基；且仍然更佳係選自氟、氯、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基及三氟甲氧基；且 R₃、R₅ 及 R₇ 是氫。

【0073】 在另一個較佳具體實例，R₃ 至 R₇ 中接附至相鄰的碳原子的兩個經連結以形成 5-或 6-員環烷基，其中該環烷基中的 1 或 2 個亞甲基基團可被 O 取代，該環烷基可視需要被一或多個 C₁₋₄ 烷基取代；且較佳 R₃ 至

R₇ 中的其他三個是氫；更佳 R₄ 及 R₅ 經連結以形成 5-或 6-員環烷基，其中該環烷基中的 1 或 2 個亞甲基基團可被 O 取代，該環烷基可視需要被一或多個 C₁₋₄ 烷基取代，且 R₃、R₆ 及 R₇ 是氫；更佳 R₄ 及 R₅ 經連結以形成飽和 6-員環烷基，其中該環烷基中的 1 或 2 個亞甲基基團可被 O 原子取代，該環烷基可視需要被一或多個 C₁₋₄ 烷基取代，且 R₃、R₆ 及 R₇ 是氫；且仍然更佳地 R₄ 及 R₅ 經連結以形成 1,4-二噁山，且 R₃、R₆ 及 R₇ 是氫。

【0074】 在另一個具體實例中，本發明係關於式 (I) 化合物，其中 R₈ 係選自 -OH、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、C₀₋₄ 烷基、C₂₋₅ 醯基、-CONR₁₃R₁₄ 及 -C(NR₁₅)NR₁₁R₁₂；其中每個 R₁₃ 及 R₁₄ 係獨立選自氫及 C₁₋₄ 烷基，或 R₁₃ 及 R₁₄ 連同其所接附的 N 原子一起形成 4-至 6-員飽和雜環，其可視需要含有一個額外的選自 N、S 及 O 的雜原子，較佳選自 N 及 O，該雜環可視需要被一或多個獨立選自以下者的取代基取代：C₁₋₄ 烷基及 C₂₋₅ 醯基；更佳 R₈ 係選自 -OH、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₅ 醯基、-CONR₁₃R₁₄ 及 -C(NR₁₅)NR₁₁R₁₂；其中每個 R₁₃ 及 R₁₄ 係獨立選自氫及 C₁₋₄ 烷基，或 R₁₃ 及 R₁₄ 連同其所接附的 N 原子一起形成 6-員飽和雜環，其含有一個額外的選自 N 及 O 之雜原子，較佳該雜環是嘧啶基或咪啉基，該雜環可視需要被一或多個獨立選自以下者的取代基取代：C₁₋₄ 烷基及 C₂₋₃ 醯基；

【0075】 在另一個具體實例中，本發明係關於式 (I) 化合物，其中 R₉ 是 C₁₋₄ 烷基，較佳是甲基。

【0076】 在另一個具體實例中，本發明係關於式 (I) 化合物，其中 R₉ 是氫。

【0077】 在另一個具體實例中，本發明係關於式 (I) 化合物，其中

n 是 1、2 或 3，較佳是 1 或 2，且每個 R_{10} 係獨立地選自鹵素、 C_{1-4} 烷基及 $-NR_{11}R_{12}$ ；或兩個接附至共同的碳原子之 R_{10} 形成側氧基；或兩個接附至相鄰的碳原子之 R_{10} 經連結以形成 3-至 6-員環烷基，更佳 3-至 5-員環烷基，且仍然更佳地 3-員環烷基，該環烷基可視需要被一或多個獨立選自以下者的取代基取代： C_{1-4} 烷基及鹵素；更佳地，每個 R_{10} 係獨立地選自氯、氟、甲基、乙基及 $-NH_2$ ，或兩個接附至共同的碳原子之 R_{10} 形成側氧基；或兩個接附至相鄰的碳原子之 R_{10} 經連結以形成 3-員環烷基。

【0078】 在另一個具體實例中，本發明係關於式 (I) 化合物，其中 n 是 0。

【0079】 在一個較佳具體實例中，本發明係關於式 (I) 化合物，其中：

- R_1 及 R_2 係獨立選自氫及 C_{1-4} 烷基；較佳選自氫及甲基，且更佳 R_1 及 R_2 是氫；
- R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及 R_7 係獨立選自氫、 $-OH$ 、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基 C_{0-4} 烷基、 $-NR_{11}R_{12}$ 、鹵 C_{1-6} 烷基、羥 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{0-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷氧基、 $-CONR_{11}R_{12}$ 、 $-SO_2-NR_{11}R_{12}$ 及鹵 C_{1-4} 烷氧基；較佳係獨立選自氫、 $-OH$ 、鹵素、 C_{1-6} 烷基、鹵 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{0-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷氧基、 $-SO_2-NR_{11}R_{12}$ 及鹵 C_{1-4} 烷氧基；更佳係獨立選自氫、鹵素、 C_{1-4} 烷基、鹵 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-SO_2-NR_{11}R_{12}$ 及鹵 C_{1-4} 烷氧基；且仍然更佳地 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及 R_7 係獨立選自氫、氟、氯、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、三氟甲氧基及 $-SO_2-NH_2$ ；

- R_8 係選自 -OH、 C_{1-6} 烷基、鹵 C_{1-6} 烷基、羥 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{0-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基 C_{0-4} 烷基、 C_{2-5} 醯基、-C(O) C_{3-6} 環烷基 C_{0-2} 烷基、-CONR₁₃R₁₄ 及 -C(NR₁₅)NR₁₁R₁₂；較佳選自 -OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基 C_{0-4} 烷基、 C_{2-5} 醯基、-CONR₁₃R₁₄ 及 -C(NR₁₅)NR₁₁R₁₂；其中每個 R_{13} 及 R_{14} 係獨立選自氫及 C_{1-4} 烷基，或 R_{13} 及 R_{14} 連同其所接附的 N 原子一起形成 4-至 6-員飽和雜環，其視需要可含有一個額外的選自 N、S 及 O 之雜原子，較佳選自 N 及 O，該雜環可視需要被一或多個獨立選自以下者的取代基取代： C_{1-4} 烷基及 C_{2-5} 醯基；更佳 R_8 係選自 -OH、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基 C_{1-4} 烷基、 C_{2-5} 醯基、-CONR₁₃R₁₄ 及 -C(NR₁₅)NR₁₁R₁₂；其中每個 R_{13} 及 R_{14} 係獨立選自氫及 C_{1-4} 烷基，或 R_{13} 及 R_{14} 連同其所接附的 N 原子一起形成 6-員飽和雜環，其含有一個額外的選自 N 及 O 之雜原子，較佳該雜環是嘓咩基或味咩基，該雜環可視需要被一或多個獨立選自以下者的取代基取代： C_{1-4} 烷基及 C_{2-3} 醯基；
- R_9 係選自氫及 C_{1-4} 烷基，較佳係選自甲基及氫，更佳是氫；且
- n 是 1、2 或 3，較佳是 1 或 2，且每個 R_{10} 係獨立地選自 -OH、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{0-6} 烷基、-SR₁₁ 及 -NR₁₁R₁₂；或兩個接附至共同的碳原子之 R_{10} 形成側氧基；或兩個接附至相鄰的碳原子之 R_{10} 經連結以形成 3-至 6-員環烷基，更佳 3-至 5-員環烷基，且仍然更佳地 3-員環烷基，該環烷基可視需要被一或多個獨立選自以下者的取代基取代： C_{1-4} 烷基及鹵素；更佳地，每個 R_{10} 係獨立地選自鹵素、 C_{1-4} 烷基及 -NR₁₁R₁₂，或兩個接附至共同的碳原子之 R_{10} 形成側氧基；或

兩個接附至相鄰的碳原子之 R_{10} 經連結以形成 3-至 5-員環烷基，較佳 3-員環烷基，該環烷基可視需要被一或多個獨立選自以下者的取代基取代： C_{1-4} 烷基及鹵素；且仍然更佳地，每個 R_{10} 係獨立地選自氫、氟、甲基、乙基及 $-NH_2$ ，或兩個接附至共同的碳原子之 R_{10} 形成側氧基；或兩個接附至相鄰的碳原子之 R_{10} 經連結以形成 3-員環烷基；

且其中：

較佳 R_3 至 R_7 中至少一個不是氫且 R_3 至 R_7 中至少兩個是氫；

每個 R_{11} 及 R_{12} 係獨立選自氫及 C_{1-4} 烷基，且較佳係選自氫及甲基；且

R_{15} 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、鹵 C_{1-6} 烷基、 $-CN$ 、 $-CONR_{11}R_{12}$ 、 $-SO_2-R_{11}$ 、 $-SO-R_{11}$ 及 $-SO_2-NR_{11}R_{12}$ ；較佳係選自氫、 $-CN$ 及 C_{1-4} 烷基；且更佳 R_{15} 係選自氫及 C_{1-4} 烷基；

或其醫藥上可接受的鹽及溶劑合物。

【0080】 在另一個較佳具體實例中，本發明係關於式 (I) 化合物，其中：

- R_1 及 R_2 係獨立選自氫及 C_{1-4} 烷基；較佳選自氫及甲基，且更佳 R_1 及 R_2 是氫；
- R_5 係選自 $-OH$ 、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基 C_{0-4} 烷基、 $-NR_{11}R_{12}$ 、鹵 C_{1-6} 烷基、羥 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{0-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷氧基、 $-CONR_{11}R_{12}$ 、 $-SO_2-NR_{11}R_{12}$ 及鹵 C_{1-4} 烷氧基；較佳係選自 $-OH$ 、鹵素、 C_{1-6} 烷基、鹵 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{0-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷氧基、 $-SO_2-NR_{11}R_{12}$ 及鹵 C_{1-4} 烷氧基；更佳係選自鹵素、 C_{1-4} 烷基、鹵 C_{1-4} 烷

- 基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-SO_2-NR_{11}R_{12}$ 及鹵 C_{1-4} 烷氧基；仍然更佳係選自
 氟、氯、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、三氟甲氧基
 及 $-SO_2-NH_2$ ；且仍然更佳地 R_5 是氟；
- R_3 係選自氫、鹵素及 C_{1-6} 烷基；更佳 R_3 係選自氫、鹵素及 C_{1-4} 烷基，
 仍然更佳地 R_3 係選自氫、氟、氯、乙基及甲基；且仍然更佳地 R_3
 是氫；
 - R_4 、 R_6 及 R_7 是氫；
 - R_8 係選自 $-OH$ 、 C_{1-6} 烷基、鹵 C_{1-6} 烷基、羥 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{0-4}
 烷基、 C_{3-6} 環烷基 C_{0-4} 烷基、 C_{2-5} 醯基、 $-C(O)C_{3-6}$ 環烷基 C_{0-2} 烷基、
 $-CONR_{13}R_{14}$ 及 $-C(NR_{15})NR_{11}R_{12}$ ；較佳選自 $-OH$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基
 C_{0-4} 烷基、 C_{2-5} 醯基、 $-CONR_{13}R_{14}$ 及 $-C(NR_{15})NR_{11}R_{12}$ ；其中每個 R_{13} 及
 R_{14} 係獨立選自氫及 C_{1-4} 烷基，或 R_{13} 及 R_{14} 連同其所接附的 N 原子一
 起形成 4-至 6-員飽和雜環，其視需要可含有一個額外的選自 N、S
 及 O 之雜原子，較佳選自 N 及 O，該雜環可視需要被一或多個獨
 立選自以下者的取代基取代： C_{1-4} 烷基及 C_{2-5} 醯基；更佳 R_8 係選自
 $-OH$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基 C_{1-4} 烷基、 C_{2-5} 醯基、 $-CONR_{13}R_{14}$ 及
 $-C(NR_{15})NR_{11}R_{12}$ ；其中每個 R_{13} 及 R_{14} 係獨立選自氫及 C_{1-4} 烷基，或 R_{13}
 及 R_{14} 連同其所接附的 N 原子一起形成 6-員飽和雜環，其含有一個
 額外的選自 N 及 O 之雜原子，較佳該雜環是嘧啶基或咪啉基，該
 雜環可視需要被一或多個獨立選自以下者的取代基取代： C_{1-4} 烷基
 及 C_{2-3} 醯基；
 - R_9 係選自氫及 C_{1-4} 烷基，較佳係選自甲基及氫，更佳是氫；且

- n 是 1、2 或 3，較佳是 1 或 2，且每個 R_{10} 係獨立地選自 -OH、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{0-6} 烷基、 $-SR_{11}$ 及 $-NR_{11}R_{12}$ ；或兩個接附至共同的碳原子之 R_{10} 形成側氧基；或兩個接附至相鄰的碳原子之 R_{10} 經連結以形成 3-至 6-員環烷基，更佳 3-至 5-員環烷基，且仍然更佳地 3-員環烷基，該環烷基可視需要被一或多個獨立選自以下者的取代基取代： C_{1-4} 烷基及鹵素；更佳地，每個 R_{10} 係獨立地選自鹵素、 C_{1-4} 烷基及 $-NR_{11}R_{12}$ ，或兩個接附至共同的碳原子之 R_{10} 形成側氧基；或兩個接附至相鄰的碳原子之 R_{10} 經連結以形成 3-至 5-員環烷基，較佳 3-員環烷基，該環烷基可視需要被一或多個獨立選自以下者的取代基取代： C_{1-4} 烷基及鹵素；且仍然更佳地，每個 R_{10} 係獨立地選自氯、氟、甲基、乙基及 $-NH_2$ ，或兩個接附至共同的碳原子之 R_{10} 形成側氧基；或兩個接附至相鄰的碳原子之 R_{10} 經連結以形成 3-員環烷基；

且其中：

每個 R_{11} 及 R_{12} 係獨立選自氫及 C_{1-4} 烷基，且較佳係選自氫及甲基；且

R_{15} 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、鹵 C_{1-6} 烷基、 $-CN$ 、 $-CONR_{11}R_{12}$ 、 $-SO_2-R_{11}$ 、 $-SO-R_{11}$ 及 $-SO_2-NR_{11}R_{12}$ ；較佳係選自氫、 $-CN$ 及 C_{1-4} 烷基；且更佳 R_{15} 係選自氫及 C_{1-4} 烷基；

或其醫藥上可接受的鹽及溶劑合物。

【0081】 在另一個較佳具體實例中，本發明係關於式 (I) 化合物，其中：

- R_1 及 R_2 係獨立選自氫及 C_{1-4} 烷基；較佳選自氫及甲基，且更佳 R_1

- 及 R₂是氫；
- R₄ 及 R₆ 係獨立選自-OH、鹵素、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 環烷基 C₀₋₄ 烷基、-NR₁₁R₁₂、鹵 C₁₋₆ 烷基、羥 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基 C₀₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷基、-CONR₁₁R₁₂、-SO₂-NR₁₁R₁₂ 及鹵 C₁₋₄ 烷氧基；較佳係選自-OH、鹵素、C₁₋₆ 烷基、鹵 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基 C₀₋₆ 烷基及鹵 C₁₋₄ 烷氧基；更佳係選自鹵素、C₁₋₄ 烷基、鹵 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基及鹵 C₁₋₄ 烷氧基；且仍然更佳係選自氟、氯、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基及三氟甲氧基；
 - R₃、R₅ 及 R₇ 是氫；
 - R₈ 係選自-OH、C₁₋₆ 烷基、鹵 C₁₋₆ 烷基、羥 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基 C₀₋₄ 烷基、C₃₋₆ 環烷基 C₀₋₄ 烷基、C₂₋₅ 醯基、-C(O)C₃₋₆ 環烷基 C₀₋₂ 烷基、-CONR₁₃R₁₄ 及-C(NR₁₅)NR₁₁R₁₂；較佳選自-OH、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 環烷基 C₀₋₄ 烷基、C₂₋₅ 醯基-CONR₁₃R₁₄ 及-C(NR₁₅)NR₁₁R₁₂；其中每個 R₁₃ 及 R₁₄ 係獨立選自氫及 C₁₋₄ 烷基，或 R₁₃ 及 R₁₄ 連同其所接附的 N 原子一起形成 4-至 6-員飽和雜環，其視需要可含有一個額外的選自 N、S 及 O 之雜原子，較佳選自 N 及 O，該雜環可視需要被一或多個獨立選自以下者的取代基取代：C₁₋₄ 烷基及 C₂₋₅ 醯基；更佳 R₈ 係選自-OH、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 環烷基 C₁₋₄ 烷基、C₂₋₅ 醯基、-CONR₁₃R₁₄ 及-C(NR₁₅)NR₁₁R₁₂；其中每個 R₁₃ 及 R₁₄ 係獨立選自氫及 C₁₋₄ 烷基，或 R₁₃ 及 R₁₄ 連同其所接附的 N 原子一起形成 6-員飽和雜環，其含有一個額外的選自 N 及 O 之雜原子，較佳該雜環是哌啶基或咪啉基，該雜環可視需要被一或多個獨立選自以下者的取代基取代：C₁₋₄ 烷基及 C₂₋₃ 醯基；

- R_9 係選自氫及 C_{1-4} 烷基，較佳係選自甲基及氫，更佳是氫；且
- n 是 1、2 或 3，較佳是 1 或 2，且每個 R_{10} 係獨立地選自 -OH、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{0-6} 烷基、 $-SR_{11}$ 及 $-NR_{11}R_{12}$ ；或兩個接附至共同的碳原子之 R_{10} 形成側氧基；或兩個接附至相鄰的碳原子之 R_{10} 經連結以形成 3-至 6-員環烷基，更佳 3-至 5-員環烷基，且仍然更佳地 3-員環烷基，該環烷基可視需要被一或多個獨立選自以下者的取代基取代： C_{1-4} 烷基及鹵素；更佳地，每個 R_{10} 係獨立地選自鹵素、 C_{1-4} 烷基及 $-NR_{11}R_{12}$ ，或兩個接附至共同的碳原子之 R_{10} 形成側氧基；或兩個接附至相鄰的碳原子之 R_{10} 經連結以形成 3-至 5-員環烷基，較佳 3-員環烷基，該環烷基可視需要被一或多個獨立選自以下者的取代基取代： C_{1-4} 烷基及鹵素；且仍然更佳地，每個 R_{10} 係獨立地選自氯、氟、甲基、乙基及 $-NH_2$ ，或兩個接附至共同的碳原子之 R_{10} 形成側氧基；或兩個接附至相鄰的碳原子之 R_{10} 經連結以形成 3-員環烷基；

且其中：

每個 R_{11} 及 R_{12} 係獨立選自氫及 C_{1-4} 烷基或較佳係選自氫及甲基；且

R_{15} 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、鹵 C_{1-6} 烷基、 $-CN$ 、 $-CONR_{11}R_{12}$ 、 $-SO_2-R_{11}$ 、 $-SO-R_{11}$ 及 $-SO_2-NR_{11}R_{12}$ ；較佳係選自氫、 $-CN$ 及 C_{1-4} 烷基；且更佳 R_{15} 係選自氫及 C_{1-4} 烷基；

或其醫藥上可接受的鹽及溶劑合物。

【0082】 在另一個較佳具體實例中，本發明係關於式 (I) 化合物，其中：

- R_1 及 R_2 係獨立選自氫及 C_{1-4} 烷基；較佳選自氫及甲基，且更佳 R_1 及 R_2 是氫；
- R_3 至 R_7 中接附至相鄰的碳原子的兩個經連結以形成 5-或 6-員環烷基，其中該環烷基中的 1 或 2 個亞甲基基團可被 O 取代，該環烷基可視需要被一或多個 C_{1-4} 烷基取代；且較佳 R_3 至 R_7 中的其他三個是氫；更佳地， R_4 及 R_5 經連結以形成 5-或 6-員環烷基，其中該環烷基中的 1 或 2 個亞甲基基團可被 O 取代，該環烷基可視需要被一或多個 C_{1-4} 烷基取代，且較佳 R_3 、 R_6 及 R_7 是氫；仍然更佳 R_4 及 R_5 經連結以形成飽和 6-員環烷基，其中該環烷基中的 1 或 2 個亞甲基基團可被 O 原子取代，該環烷基可視需要被一或多個 C_{1-4} 烷基取代，且 R_3 、 R_6 及 R_7 是氫；且仍然更佳地 R_4 及 R_5 經連結以形成 1,4-二噁咁，且 R_3 、 R_6 及 R_7 是氫；
- R_8 係選自-OH、 C_{1-6} 烷基、鹵 C_{1-6} 烷基、羥 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{0-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基 C_{0-4} 烷基、 C_{2-5} 醯基、-C(O) C_{3-6} 環烷基 C_{0-2} 烷基、-CONR₁₃R₁₄ 及-C(NR₁₅)NR₁₁R₁₂；較佳選自-OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基 C_{0-4} 烷基、 C_{2-5} 醯基、-CONR₁₃R₁₄ 及-C(NR₁₅)NR₁₁R₁₂；其中每個 R_{13} 及 R_{14} 係獨立選自氫及 C_{1-4} 烷基，或 R_{13} 及 R_{14} 連同其所接附的 N 原子一起形成 4-至 6-員飽和雜環，其視需要可含有一個額外的選自 N、S 及 O 之雜原子，較佳選自 N 及 O，該雜環可視需要被一或多個獨立選自以下者的取代基取代： C_{1-4} 烷基及 C_{2-5} 醯基；更佳 R_8 係選自-OH、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基 C_{1-4} 烷基、 C_{2-5} 醯基、-CONR₁₃R₁₄ 及-C(NR₁₅)NR₁₁R₁₂；其中每個 R_{13} 及 R_{14} 係獨立選自氫及 C_{1-4} 烷基，或 R_{13}

- 及 R₁₄ 連同其所接附的 N 原子一起形成 6-員飽和雜環，其含有一個額外的選自 N 及 O 之雜原子，較佳該雜環是嘓吩基或咪啉基，該雜環可視需要被一或多個獨立選自以下者的取代基取代：C₁₋₄ 烷基及 C₂₋₃ 醯基；
- R₉ 係選自氫及 C₁₋₄ 烷基，較佳係選自甲基及氫，更佳是氫；且
- n 是 1、2 或 3，較佳是 1 或 2，且每個 R₁₀ 係獨立地選自-OH、鹵素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基 C₀₋₆ 烷基、-SR₁₁ 及-NR₁₁R₁₂；或兩個接附至共同的碳原子之 R₁₀ 形成側氧基；或兩個接附至相鄰的碳原子之 R₁₀ 經連結以形成 3-至 6-員環烷基，更佳 3-至 5-員環烷基，且仍然更佳地 3-員環烷基，該環烷基可視需要被一或多個獨立選自以下者的取代基取代：C₁₋₄ 烷基及鹵素；更佳地，每個 R₁₀ 係獨立地選自鹵素、C₁₋₄ 烷基及-NR₁₁R₁₂，或兩個接附至共同的碳原子之 R₁₀ 形成側氧基；或兩個接附至相鄰的碳原子之 R₁₀ 經連結以形成 3-至 5-員環烷基，較佳 3-員環烷基，該環烷基可視需要被一或多個獨立選自以下者的取代基取代：C₁₋₄ 烷基及鹵素；且仍然更佳地，每個 R₁₀ 係獨立地選自氯、氟、甲基、乙基及-NH₂，或兩個接附至共同的碳原子之 R₁₀ 形成側氧基；或兩個接附至相鄰的碳原子之 R₁₀ 經連結以形成 3-員環烷基；

且其中：

每個 R₁₁ 及 R₁₂ 係獨立選自氫及 C₁₋₄ 烷基，或較佳係選自氫及甲基；且 R₁₅ 係選自氫、C₁₋₆ 烷基、鹵 C₁₋₆ 烷基、-CN、-CONR₁₁R₁₂、-SO₂-R₁₁、-SO-R₁₁ 及 -SO₂-NR₁₁R₁₂；較佳係選自氫、-CN 及 C₁₋₄ 烷基；且更佳 R₁₅ 係選自氫及 C₁₋₄ 烷

基；

或其醫藥上可接受的鹽及溶劑合物。

【0083】 在一個較佳具體實例中，本發明係關於式 (I) 化合物，其中：

- R_1 及 R_2 係獨立選自氫及 C_{1-4} 烷基；較佳選自氫及甲基，且更佳 R_1 及 R_2 是氫；
- R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及 R_7 係獨立選自氫、-OH、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{0-4} 烷基、- $NR_{11}R_{12}$ 、鹵 C_{1-6} 烷基、羥 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{0-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基、- $CONR_{11}R_{12}$ 、- $SO_2-NR_{11}R_{12}$ 及鹵 C_{1-4} 烷氧基；較佳係獨立選自氫、-OH、鹵素、 C_{1-6} 烷基、鹵 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{0-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基、- $SO_2-NR_{11}R_{12}$ 及鹵 C_{1-4} 烷氧基；更佳係獨立選自氫、鹵素、 C_{1-4} 烷基、鹵 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、- $SO_2-NR_{11}R_{12}$ 及鹵 C_{1-4} 烷氧基；且仍然更佳地 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及 R_7 係獨立選自氫、氟、氯、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、三氟甲氧基及- SO_2-NH_2 ；
- R_8 係選自-OH、 C_{1-6} 烷基、鹵 C_{1-6} 烷基、羥 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{0-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{0-4} 烷基、 C_{2-5} 醯基、- $C(O)C_{3-6}$ 環烷基、 C_{0-2} 烷基、- $CONR_{13}R_{14}$ 及- $C(NR_{15})NR_{11}R_{12}$ ；較佳選自-OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{0-4} 烷基、 C_{2-5} 醯基、- $CONR_{13}R_{14}$ 及- $C(NR_{15})NR_{11}R_{12}$ ；其中每個 R_{13} 及 R_{14} 係獨立選自氫及 C_{1-4} 烷基，或 R_{13} 及 R_{14} 連同其所接附的 N 原子一起形成 4-至 6-員飽和雜環，其視需要可含有一個額外的選自 N、S 及 O 之雜原子，較佳選自 N 及 O，該雜環可視需要被一或多個獨

立選自以下者的取代基取代：C₁₋₄ 烷基及 C₂₋₅ 醯基；更佳 R₈ 係選自 -OH、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 環烷基 C₁₋₄ 烷基、C₂₋₅ 醯基、-CONR₁₃R₁₄ 及 -C(NR₁₅)NR₁₁R₁₂；其中每個 R₁₃ 及 R₁₄ 係獨立選自氫及 C₁₋₄ 烷基，或 R₁₃ 及 R₁₄ 連同其所接附的 N 原子一起形成 6-員飽和雜環，其含有一個額外的選自 N 及 O 之雜原子，較佳該雜環是吡啶基或咪啉基，該雜環可視需要被一或多個獨立選自以下者的取代基取代：C₁₋₄ 烷基及 C₂₋₃ 醯基；

- R₉ 係選自氫及 C₁₋₄ 烷基，較佳係選自甲基及氫，更佳是氫；且
- n 是 0；

且其中：

較佳 R₃ 至 R₇ 中至少一個不是氫且 R₃ 至 R₇ 中至少兩個是氫；

每個 R₁₁ 及 R₁₂ 係獨立選自氫及 C₁₋₄ 烷基，且較佳係選自氫及甲基；且

R₁₅ 係選自氫、C₁₋₆ 烷基、鹵 C₁₋₆ 烷基、-CN、-CONR₁₁R₁₂、-SO₂-R₁₁、-SO-R₁₁ 及 -SO₂-NR₁₁R₁₂；較佳係選自氫、-CN 及 C₁₋₄ 烷基；且更佳 R₁₅ 係選自氫及 C₁₋₄ 烷基；

或其醫藥上可接受的鹽及溶劑合物。

【0084】 在另一個較佳具體實例中，本發明係關於式 (I) 化合物，其中：

- R₁ 及 R₂ 係獨立選自氫及 C₁₋₄ 烷基；較佳選自氫及甲基，且更佳 R₁ 及 R₂ 是氫；
- R₅ 係選自 -OH、鹵素、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 環烷基 C₀₋₄ 烷基、-NR₁₁R₁₂、鹵 C₁₋₆ 烷基、羥 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基 C₀₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷氧基、

- CONR₁₁R₁₂、-SO₂-NR₁₁R₁₂及鹵 C₁₋₄烷基；較佳係選自-OH、鹵素、C₁₋₆烷基、鹵 C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷基 C₀₋₆烷基、C₁₋₄烷基 C₁₋₄烷基、-SO₂-NR₁₁R₁₂及鹵 C₁₋₄烷基；更佳係選自鹵素、C₁₋₄烷基、鹵 C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基、-SO₂-NR₁₁R₁₂及鹵 C₁₋₄烷基；仍然更佳地係選自氟、氯、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、三氟甲氧基及-SO₂-NH₂；且仍然更佳地 R₅是氟；
- R₃係選自氫、鹵素及 C₁₋₆烷基；更佳 R₃係選自氫、鹵素及 C₁₋₄烷基，仍然更佳地 R₃係選自氫、氟、氯、乙基及甲基；且仍然更佳地 R₃是氫；
- R₄、R₆及 R₇是氫；
- R₈係選自-OH、C₁₋₆烷基、鹵 C₁₋₆烷基、羥 C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基 C₀₋₄烷基、C₃₋₆環烷基 C₀₋₄烷基、C₂₋₅醯基、-C(O)C₃₋₆環烷基 C₀₋₂烷基、-CONR₁₃R₁₄及-C(NR₁₅)NR₁₁R₁₂；較佳選自-OH、C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基 C₀₋₄烷基、C₂₋₅醯基、-CONR₁₃R₁₄及-C(NR₁₅)NR₁₁R₁₂；其中每個 R₁₃及 R₁₄係獨立選自氫及 C₁₋₄烷基，或 R₁₃及 R₁₄連同其所接附的 N 原子一起形成 4-至 6-員飽和雜環，其視需要可含有一個額外的選自 N、S 及 O 之雜原子，較佳選自 N 及 O，該雜環可視需要被一或多個獨立選自以下者的取代基取代：C₁₋₄烷基及 C₂₋₅醯基；更佳 R₈係選自-OH、C₁₋₄烷基、C₃₋₆環烷基 C₁₋₄烷基、C₂₋₅醯基、-CONR₁₃R₁₄及-C(NR₁₅)NR₁₁R₁₂；其中每個 R₁₃及 R₁₄係獨立選自氫及 C₁₋₄烷基，或 R₁₃及 R₁₄連同其所接附的 N 原子一起形成 6-員飽和雜環，其含有一個額外的選自 N 及 O 之雜原子，較佳該雜環是哌啶基或咪啉基，該

雜環可視需要被一或多個獨立選自以下者的取代基取代：C₁₋₄ 烷基及 C₂₋₃ 醯基；

- R₉ 係選自氫及 C₁₋₄ 烷基，較佳係選自甲基及氫，更佳是氫；且
- n 是 0；

且其中：

每個 R₁₁ 及 R₁₂ 係獨立選自氫及 C₁₋₄ 烷基，且較佳係選自氫及甲基；且

R₁₅ 係選自氫、C₁₋₆ 烷基、鹵 C₁₋₆ 烷基、-CN、-CONR₁₁R₁₂、-SO₂-R₁₁、-SO-R₁₁ 及 -SO₂-NR₁₁R₁₂；較佳係選自氫、-CN 及 C₁₋₄ 烷基；且更佳 R₁₅ 係選自氫及 C₁₋₄ 烷基；

或其醫藥上可接受的鹽及溶劑合物。

【0085】 在另一個較佳具體實例中，本發明係關於式 (I) 化合物，其中：

- R₁ 及 R₂ 係獨立選自氫及 C₁₋₄ 烷基；較佳選自氫及甲基，且更佳 R₁ 及 R₂ 是氫；
- R₄ 及 R₆ 係獨立選自 -OH、鹵素、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 環烷基 C₀₋₄ 烷基、-NR₁₁R₁₂、鹵 C₁₋₆ 烷基、羥 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基 C₀₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷氧基、-CONR₁₁R₁₂、-SO₂-NR₁₁R₁₂ 及鹵 C₁₋₄ 烷氧基；較佳係選自 -OH、鹵素、C₁₋₆ 烷基、鹵 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基 C₀₋₆ 烷基及鹵 C₁₋₄ 烷氧基；較佳係選自鹵素、C₁₋₄ 烷基、鹵 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基及鹵 C₁₋₄ 烷氧基；更佳係選自氟、氯、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基及三氟甲氧基；
- R₃、R₅ 及 R₇ 是氫；

- R₈係選自-OH、C₁₋₆烷基、鹵 C₁₋₆烷基、羥 C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基 C₀₋₄烷基、C₃₋₆環烷基 C₀₋₄烷基、C₂₋₅醯基、-C(O)C₃₋₆環烷基 C₀₋₂烷基、-CONR₁₃R₁₄及-C(NR₁₅)NR₁₁R₁₂；較佳選自-OH、C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基 C₀₋₄烷基、C₂₋₅醯基、-CONR₁₃R₁₄及-C(NR₁₅)NR₁₁R₁₂；其中每個 R₁₃及 R₁₄係獨立選自氫及 C₁₋₄烷基，或 R₁₃及 R₁₄連同其所接附的 N 原子一起形成 4-至 6-員飽和雜環，其視需要可含有一個額外的選自 N、S 及 O 之雜原子，較佳選自 N 及 O，該雜環可視需要被一或多個獨立選自以下者的取代基取代：C₁₋₄烷基及 C₂₋₅醯基；更佳 R₈係選自-OH、C₁₋₄烷基、C₃₋₆環烷基 C₁₋₄烷基、C₂₋₅醯基、-CONR₁₃R₁₄及-C(NR₁₅)NR₁₁R₁₂；其中每個 R₁₃及 R₁₄係獨立選自氫及 C₁₋₄烷基，或 R₁₃及 R₁₄連同其所接附的 N 原子一起形成 6-員飽和雜環，其含有一個額外的選自 N 及 O 之雜原子，較佳該雜環是嘮咩基或咪咩基，該雜環可視需要被一或多個獨立選自以下者的取代基取代：C₁₋₄烷基及 C₂₋₃醯基；
- R₉係選自氫及 C₁₋₄烷基，較佳係選自甲基及氫，更佳是氫；且
- n 是 0；

且其中：

每個 R₁₁及 R₁₂係獨立選自氫及 C₁₋₄烷基，且較佳係選自氫及甲基；且 R₁₅係選自氫、C₁₋₆烷基、鹵 C₁₋₆烷基、-CN、-CONR₁₁R₁₂、-SO₂-R₁₁、-SO-R₁₁及-SO₂-NR₁₁R₁₂；較佳係選自氫、-CN 及 C₁₋₄烷基；且更佳 R₁₅係選自氫及 C₁₋₄烷基；或其醫藥上可接受的鹽及溶劑合物。

【0086】 在另一個較佳具體實例中，本發明係關於式 (I) 化合物，其中：

- R_1 及 R_2 係獨立選自氫及 C_{1-4} 烷基；較佳選自氫及甲基，且更佳 R_1 及 R_2 是氫；
- R_3 至 R_7 中接附至相鄰的碳原子的兩個經連結以形成 5-或 6-員環烷基，其中該環烷基中的 1 或 2 個亞甲基基團可被 O 取代，該環烷基可視需要被一或多個 C_{1-4} 烷基取代；且較佳 R_3 至 R_7 中的其他三個是氫；更佳地， R_4 及 R_5 經連結以形成 5-或 6-員環烷基，其中該環烷基中的 1 或 2 個亞甲基基團可被原子 O 取代，該環烷基可視需要被一或多個 C_{1-4} 烷基取代，且較佳 R_3 、 R_6 及 R_7 是氫；仍然更佳 R_4 及 R_5 經連結以形成飽和 6-員環烷基，其中該環烷基中的 1 或 2 個亞甲基基團可被 O 取代，該環烷基可視需要被一或多個 C_{1-4} 烷基取代，及 R_3 、 R_6 及 R_7 是氫；且仍然更佳地 R_4 及 R_5 經連結以形成 1,4-二噁咻，且 R_3 、 R_6 及 R_7 是氫；
- R_8 係選自 -OH、 C_{1-6} 烷基、鹵 C_{1-6} 烷基、羥 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{0-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基 C_{0-4} 烷基、 C_{2-5} 醯基、-C(O) C_{3-6} 環烷基 C_{0-2} 烷基、-CONR₁₃R₁₄ 及 -C(NR₁₅)NR₁₁R₁₂；較佳選自 -OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基 C_{0-4} 烷基、 C_{2-5} 醯基、-CONR₁₃R₁₄ 及 -C(NR₁₅)NR₁₁R₁₂；其中每個 R_{13} 及 R_{14} 係獨立選自氫及 C_{1-4} 烷基，或 R_{13} 及 R_{14} 連同其所接附的 N 原子一起形成 4-至 6-員飽和雜環，其視需要可含有一個額外的選自 N、S 及 O 之雜原子，較佳選自 N 及 O，該雜環可視需要被一或多個獨立選自以下者的取代基取代： C_{1-4} 烷基及 C_{2-5} 醯基；更佳 R_8 係選自

-OH、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 環烷基 C₁₋₄ 烷基、C₂₋₅ 醯基、-CONR₁₃R₁₄ 及 -C(NR₁₅)NR₁₁R₁₂；其中每個 R₁₃ 及 R₁₄ 係獨立選自氫及 C₁₋₄ 烷基，或 R₁₃ 及 R₁₄ 連同其所接附的 N 原子一起形成 6-員飽和雜環，其含有一個額外的選自 N 及 O 之雜原子，較佳該雜環是嘓咩基或咪咩基，該雜環可視需要被一或多個獨立選自以下者的取代基取代：C₁₋₄ 烷基及 C₂₋₃ 醯基；

- R₉係選自氫及 C₁₋₄ 烷基，較佳係選自甲基及氫，更佳是氫；且
- n 是 0；

且其中：

每個 R₁₁ 及 R₁₂ 係獨立選自氫及 C₁₋₄ 烷基，且較佳係選自氫及甲基；且

R₁₅ 係選自氫、C₁₋₆ 烷基、鹵 C₁₋₆ 烷基、-CN、-CONR₁₁R₁₂、-SO₂-R₁₁、-SO-R₁₁ 及 -SO₂-NR₁₁R₁₂；較佳係選自氫、-CN 及 C₁₋₄ 烷基；且更佳 R₁₅ 係選自氫及 C₁₋₄ 烷基；

或其醫藥上可接受的鹽及溶劑合物。

【0087】 在另一個較佳具體實例中，式 (I) 化合物係選自以下列表之化合物：

- N'-(4-氟苯基)-1,5-二甲基吡咯啉-2-二胺脲
- (*R*)-2-(2-(4-氟苯基)肼羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- (*S*)-2-(2-(4-氟苯基)肼羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(4-氟苯基)肼羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(4-氟-2-甲基苯基)肼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(3,5-二氟苯基)肼羰基)吡咯啉-1-甲醯胺

- 2-(2-(4-(三氟甲氧基)苯基)胼羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(4-(三氟甲基)苯基)胼羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(4-氯-2-氟苯基)胼羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(4-甲氧基苯基)胼羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二噁吩-6-基)胼羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(4-胺磺醯基苯基)胼羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- (2*S*,4*S*)-4-氟-2-(2-(4-氟苯基)胼羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- (*R*)-1-乙醯基-*N'*-(4-氟苯基)吡咯啉-2-二胺脲
- *N'*-(4-氟苯基)-1-羥基吡咯啉-2-二胺脲
- *N'*-(4-氟苯基)-1,2-二甲基吡咯啉-2-二胺脲
- 2-(2-(4-氟苯基)胼羰基)-*N,N*-二甲基吡咯啉-1-甲醯胺
- *N'*-(4-氟苯基)-1-(哌啶-1-羰基)吡咯啉-2-二胺脲
- 1-(4-乙醯基哌啶-1-羰基)-*N'*-(4-氟苯基)吡咯啉-2-二胺脲
- *N'*-(4-氟苯基)-1-(咪啉-4-羰基)吡咯啉-2-二胺脲
- *N'*-(4-氟苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啉-2-二胺脲
- *N'*-(4-氟苯基)-1-甲基吡咯啉-2-二胺脲
- 4-胺基-*N'*-(4-氟苯基)-1-甲基吡咯啉-2-二胺脲
- 4-氟-*N'*-(4-氟苯基)-1-甲基吡咯啉-2-二胺脲
- (*S*)-1-(環丙基甲基)-*N'*-(4-氟苯基)吡咯啉-2-二胺脲
- *N'*-(4-氟苯基)-3-甲基-3-氮雙環[3.1.0]己烷-2-二胺脲
- *N'*-(4-氟苯基)-1,4-二甲基吡咯啉-2-二胺脲
- *N'*-(4-氟苯基)-1,3-二甲基吡咯啉-2-二胺脲

- 1-乙基-N'-(4-氟苯基)吡咯啉-2-二胺脲
- 2-(2-(4-氟苯基)胼羰基)吡咯啉-1-甲脒(carboximidamide)
- 2-(2-苯基胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(1-甲基-2-苯基胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-甲基-2-苯基胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(4-氟苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(3-氟苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(2-氟苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(4-氯苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(3-氯苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(2-氯苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(4-甲氧基苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(3-甲氧基苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(2-甲氧基苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(對甲苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(間甲苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(鄰甲苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(4-(三氟甲基)苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(3-(三氟甲基)苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(2-(三氟甲基)苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 4-(2-(胺甲醯基肼胺醯基)胼基 (hydrazinyl))苯甲酸乙酯
- 3-(2-(胺甲醯基肼胺醯基)胼基)苯甲酸乙酯

- 2-(2-(胺甲醯基脯胺醯基)胍基)苯甲酸乙酯
- 2-(2-(4-氟基苯基)胍-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(3-氟基苯基)胍-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(2-氟基苯基)胍-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 4-(2-(胺甲醯基脯胺醯基)胍基)苯甲酸
- 3-(2-(胺甲醯基脯胺醯基)胍基)苯甲酸
- 2-(2-(胺甲醯基脯胺醯基)胍基)苯甲酸
- N-甲基-2-(2-苯基胍-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- N-甲基-2-(1-甲基-2-苯基胍-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- N-甲基-2-(2-甲基-2-苯基胍-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(4-氟基苯基)胍-1-羰基)-N-甲基吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(3-氟基苯基)胍-1-羰基)-N-甲基吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(2-氟基苯基)胍-1-羰基)-N-甲基吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(4-氯基苯基)胍-1-羰基)-N-甲基吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(3-氯基苯基)胍-1-羰基)-N-甲基吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(2-氯基苯基)胍-1-羰基)-N-甲基吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(4-甲氧基苯基)胍-1-羰基)-N-甲基吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(3-甲氧基苯基)胍-1-羰基)-N-甲基吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(2-甲氧基苯基)胍-1-羰基)-N-甲基吡咯啉-1-甲醯胺
- N-甲基-2-(2-(對甲苯基)胍-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- N-甲基-2-(2-(間甲苯基)胍-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- N-甲基-2-(2-(鄰甲苯基)胍-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺

- N-甲基-2-(2-(4-(三氟甲基)苯基)胍-1-羰基)吡咯啉-1-甲酰胺
- N-甲基-2-(2-(3-(三氟甲基)苯基)胍-1-羰基)吡咯啉-1-甲酰胺
- N-甲基-2-(2-(2-(三氟甲基)苯基)胍-1-羰基)吡咯啉-1-甲酰胺
- 4-(2-((甲基胺甲酰基)脯胺酰基)胍基)苯甲酸乙酯
- 3-(2-((甲基胺甲酰基)脯胺酰基)胍基)苯甲酸乙酯
- 2-(2-((甲基胺甲酰基)脯胺酰基)胍基)苯甲酸乙酯
- 2-(2-(4-氰基苯基)胍-1-羰基)-N-甲基吡咯啉-1-甲酰胺
- 2-(2-(3-氰基苯基)胍-1-羰基)-N-甲基吡咯啉-1-甲酰胺
- 2-(2-(2-氰基苯基)胍-1-羰基)-N-甲基吡咯啉-1-甲酰胺
- 4-(2-((甲基胺甲酰基)脯胺酰基)胍基)苯甲酸
- 3-(2-((甲基胺甲酰基)脯胺酰基)胍基)苯甲酸
- 2-(2-((甲基胺甲酰基)脯胺酰基)胍基)苯甲酸
- N-環丙基-2-(2-苯基胍-1-羰基)吡咯啉-1-甲酰胺
- N-環丙基-2-(1-甲基-2-苯基胍-1-羰基)吡咯啉-1-甲酰胺
- N-環丙基-2-(2-甲基-2-苯基胍-1-羰基)吡咯啉-1-甲酰胺
- N-環丙基-2-(2-(4-氟苯基)胍-1-羰基)吡咯啉-1-甲酰胺
- N-環丙基-2-(2-(3-氟苯基)胍-1-羰基)吡咯啉-1-甲酰胺
- N-環丙基-2-(2-(2-氟苯基)胍-1-羰基)吡咯啉-1-甲酰胺
- 2-(2-(4-氯苯基)胍-1-羰基)-N-環丙基吡咯啉-1-甲酰胺
- 2-(2-(3-氯苯基)胍-1-羰基)-N-環丙基吡咯啉-1-甲酰胺
- 2-(2-(2-氯苯基)胍-1-羰基)-N-環丙基吡咯啉-1-甲酰胺
- N-環丙基-2-(2-(4-甲氧基苯基)胍-1-羰基)吡咯啉-1-甲酰胺

- N-環丙基-2-(2-(3-甲氧基苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- N-環丙基-2-(2-(2-甲氧基苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- N-環丙基-2-(2-(對甲苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- N-環丙基-2-(2-(間甲苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- N-環丙基-2-(2-(鄰甲苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- N-環丙基-2-(2-(4-(三氟甲基)苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- N-環丙基-2-(2-(3-(三氟甲基)苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- N-環丙基-2-(2-(2-(三氟甲基)苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 4-(2-((環丙基胺甲醯基)脯胺醯基)胼基)苯甲酸乙酯
- 3-(2-((環丙基胺甲醯基)脯胺醯基)胼基)苯甲酸乙酯
- 2-(2-((環丙基胺甲醯基)脯胺醯基)胼基)苯甲酸乙酯
- 2-(2-(4-氰基苯基)胼-1-羰基)-N-環丙基吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(3-氰基苯基)胼-1-羰基)-N-環丙基吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(2-氰基苯基)胼-1-羰基)-N-環丙基吡咯啉-1-甲醯胺
- 4-(2-((環丙基胺甲醯基)脯胺醯基)胼基)苯甲酸
- 3-(2-((環丙基胺甲醯基)脯胺醯基)胼基)苯甲酸
- 2-(2-((環丙基胺甲醯基)脯胺醯基)胼基)苯甲酸
- (2-(2-苯基胼-1-羰基)吡咯啉-1-羰基)丙胺酸 (alaninate) 乙酯
- (2-(1-甲基-2-苯基胼-1-羰基)吡咯啉-1-羰基)丙胺酸乙酯
- (2-(2-甲基-2-苯基胼-1-羰基)吡咯啉-1-羰基)丙胺酸乙酯
- (2-(2-(4-氟苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-羰基)丙胺酸乙酯
- (2-(2-(3-氟苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-羰基)丙胺酸乙酯

- (2-(2-(2-氟苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-羰基)丙胺酸乙酯
- (2-(2-(4-氯苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-羰基)丙胺酸乙酯
- (2-(2-(3-氯苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-羰基)丙胺酸乙酯
- (2-(2-(2-氯苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-羰基)丙胺酸乙酯
- (2-(2-(4-甲氧基苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-羰基)丙胺酸乙酯
- (2-(2-(3-甲氧基苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-羰基)丙胺酸乙酯
- (2-(2-(2-甲氧基苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-羰基)丙胺酸乙酯
- (2-(2-(對甲苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-羰基)丙胺酸乙酯
- (2-(2-(間甲苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-羰基)丙胺酸乙酯
- (2-(2-(鄰甲苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-羰基)丙胺酸乙酯
- (2-(2-(4-(三氟甲基)苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-羰基)丙胺酸乙酯
- (2-(2-(3-(三氟甲基)苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-羰基)丙胺酸乙酯
- (2-(2-(2-(三氟甲基)苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-羰基)丙胺酸乙酯
- 4-(2-(((1-乙氧基-1-側氧基丙-2-基)胺甲醯基)脯胺醯基)胼基)苯甲酸乙酯
- 3-(2-(((1-乙氧基-1-側氧基丙-2-基)胺甲醯基)脯胺醯基)胼基)苯甲酸乙酯
- 2-(2-(((1-乙氧基-1-側氧基丙-2-基)胺甲醯基)脯胺醯基)胼基)苯甲酸乙酯
- (2-(2-(4-氰基苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-羰基)丙胺酸乙酯
- (2-(2-(3-氰基苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-羰基)丙胺酸乙酯
- (2-(2-(2-氰基苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-羰基)丙胺酸乙酯

- 4-(2-(((1-乙氧基-1-側氧基丙-2-基)胺甲醯基)脯胺醯基)胍基)苯甲酸
- 3-(2-(((1-乙氧基-1-側氧基丙-2-基)胺甲醯基)脯胺醯基)胍基)苯甲酸
- 2-(2-(((1-乙氧基-1-側氧基丙-2-基)胺甲醯基)脯胺醯基)胍基)苯甲酸
- 2-(2-苯基胍-1-羰基)吡咯啉-1-甲酸甲酯
- 2-(1-甲基-2-苯基胍-1-羰基)吡咯啉-1-甲酸甲酯
- 2-(2-甲基-2-苯基胍-1-羰基)吡咯啉-1-甲酸甲酯
- 2-(2-(4-氟苯基)胍-1-羰基)吡咯啉-1-甲酸甲酯
- 2-(2-(3-氟苯基)胍-1-羰基)吡咯啉-1-甲酸甲酯
- 2-(2-(2-氟苯基)胍-1-羰基)吡咯啉-1-甲酸甲酯
- 2-(2-(4-氯苯基)胍-1-羰基)吡咯啉-1-甲酸甲酯
- 2-(2-(3-氯苯基)胍-1-羰基)吡咯啉-1-甲酸甲酯
- 2-(2-(2-氯苯基)胍-1-羰基)吡咯啉-1-甲酸甲酯
- 2-(2-(4-甲氧基苯基)胍-1-羰基)吡咯啉-1-甲酸甲酯
- 2-(2-(3-甲氧基苯基)胍-1-羰基)吡咯啉-1-甲酸甲酯
- 2-(2-(2-甲氧基苯基)胍-1-羰基)吡咯啉-1-甲酸甲酯
- 2-(2-(對甲苯基)胍-1-羰基)吡咯啉-1-甲酸甲酯
- 2-(2-(間甲苯基)胍-1-羰基)吡咯啉-1-甲酸甲酯
- 2-(2-(鄰甲苯基)胍-1-羰基)吡咯啉-1-甲酸甲酯
- 2-(2-(4-(三氟甲基)苯基)胍-1-羰基)吡咯啉-1-甲酸甲酯
- 2-(2-(3-(三氟甲基)苯基)胍-1-羰基)吡咯啉-1-甲酸甲酯
- 2-(2-(2-(三氟甲基)苯基)胍-1-羰基)吡咯啉-1-甲酸甲酯
- 2-(2-(4-(乙氧基羰基)苯基)胍-1-羰基)吡咯啉-1-甲酸甲酯

- 2-(2-(3-(乙氧基羰基)苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲酸甲酯
- 2-(2-(2-(乙氧基羰基)苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲酸甲酯
- 2-(2-(4-氰基苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲酸甲酯
- 2-(2-(3-氰基苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲酸甲酯
- 2-(2-(2-氰基苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲酸甲酯
- 4-(2-((甲氧基羰基)脯胺鹽基)胼基)苯甲酸
- 3-(2-((甲氧基羰基)脯胺鹽基)胼基)苯甲酸
- 2-(2-((甲氧基羰基)脯胺鹽基)胼基)苯甲酸
- 2-(2-(4-氟苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(4-氟苯基)胼-1-羰基)-N-甲基吡咯啉-1-甲醯胺
- N-乙基-2-(2-(4-氟苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(4-氟苯基)胼-1-羰基)-N-異丙基吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(4-氟苯基)胼-1-羰基)-N-(2-羥基乙基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(4-氟苯基)胼-1-羰基)-N-(2-甲氧基乙基)吡咯啉-1-甲醯胺
- N-(2-胺基乙基)-2-(2-(4-氟苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- N-(2-(二甲基胺基)乙基)-2-(2-(4-氟苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(4-氟苯基)胼-1-羰基)-N-(2-(哌啶-1-基)乙基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(4-氟苯基)胼-1-羰基)-N-(2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(4-氟苯基)胼-1-羰基)-N-(2-N-咪啉基乙基)吡咯啉-1-甲醯胺
- N-環丙基-2-(2-(4-氟苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- N-環丁基-2-(2-(4-氟苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺

- N-環戊基-2-(2-(4-氟苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(4-氟苯基)胼-1-羰基)-N-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(4-氟苯基)胼-1-羰基)-N,N-二甲基吡咯啉-1-甲醯胺
- N'-(4-氟苯基)-1-(哌啶-1-羰基)吡咯啉-2-二胺脲
- N'-(4-氟苯基)-1-(4-甲基哌啶-1-羰基)吡咯啉-2-二胺脲
- N'-(4-氟苯基)-1-(咪啉-4-羰基)吡咯啉-2-二胺脲
- N-(2-胺基-2-側氧基乙基)-2-(2-(4-氟苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- N-(1-胺基-1-側氧基丙-2-基)-2-(2-(4-氟苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- N-(1-胺基-3-羥基-1-側氧基丁-2-基)-2-(2-(4-氟苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- N-(1-胺基-3-甲氧基-1-側氧基丁-2-基)-2-(2-(4-氟苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 4-胺基-3-(2-(2-(4-氟苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺基(carboxamido))-4-側氧基丁-2-基乙酸酯
- N-(1-胺基-3-羥基-1-側氧基丙-2-基)-2-(2-(4-氟苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(4-氟苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲酸甲酯
- 2-(2-(4-氟苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲酸乙酯
- 2-(2-(4-氟苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲酸異丙酯
- 2-(2-(4-氟苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲酸環戊酯
- 2-(2-(4-甲氧基苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺

- 2-(2-(4-甲氧基苯基)胼-1-羰基)-N-甲基吡咯啉-1-甲醯胺
- N-乙基-2-(2-(4-甲氧基苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- N-異丙基-2-(2-(4-甲氧基苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- N-(2-羥基乙基)-2-(2-(4-甲氧基苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- N-(2-甲氧基乙基)-2-(2-(4-甲氧基苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- N-(2-胺基乙基)-2-(2-(4-甲氧基苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- N-(2-(二甲基胺基)乙基)-2-(2-(4-甲氧基苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(4-甲氧基苯基)胼-1-羰基)-N-(2-(哌啶-1-基)乙基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(4-甲氧基苯基)胼-1-羰基)-N-(2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(4-甲氧基苯基)胼-1-羰基)-N-(2-N-咪啉基乙基)吡咯啉-1-甲醯胺
- N-環丙基-2-(2-(4-甲氧基苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- N-環丁基-2-(2-(4-甲氧基苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- N-環戊基-2-(2-(4-甲氧基苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(4-甲氧基苯基)胼-1-羰基)-N-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(4-甲氧基苯基)胼-1-羰基)-N,N-二甲基吡咯啉-1-甲醯胺
- N'-(4-甲氧基苯基)-1-(哌啶-1-羰基)吡咯啉-2-二胺脲
- N'-(4-甲氧基苯基)-1-(4-甲基哌啶-1-羰基)吡咯啉-2-二胺脲
- N'-(4-甲氧基苯基)-1-(咪啉-4-羰基)吡咯啉-2-二胺脲

- N-(2-胺基-2-側氧基乙基)-2-(2-(4-甲氧基苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- N-(1-胺基-1-側氧基丙-2-基)-2-(2-(4-甲氧基苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- N-(1-胺基-3-羥基-1-側氧基丁-2-基)-2-(2-(4-甲氧基苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- N-(1-胺基-3-甲氧基-1-側氧基丁-2-基)-2-(2-(4-甲氧基苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 4-胺基-3-(2-(2-(4-甲氧基苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺基)-4-側氧基丁-2-基乙酸酯
- N-(1-胺基-3-羥基-1-側氧基丙-2-基)-2-(2-(4-甲氧基苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(4-甲氧基苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲酸甲酯
- 2-(2-(4-甲氧基苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲酸乙酯
- 2-(2-(4-甲氧基苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲酸異丙酯
- 2-(2-(4-甲氧基苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲酸環戊酯
- 2-(2-(4-氟苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 5-(2-(4-氟苯基)胼-1-羰基)-2,2-二甲基吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(4-氟苯基)胼-1-羰基)-4-甲基吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(4-氟苯基)胼-1-羰基)-4-異丙基吡咯啉-1-甲醯胺
- 6-(2-(4-氟苯基)胼-1-羰基)-5-氮螺[2.4]庚烷-5-甲醯胺
- 2-(2-(4-氟苯基)胼-1-羰基)-4-羥基吡咯啉-1-甲醯胺

- 2-(2-(4-氟苯基)胼-1-羰基)-4-甲氧基吡咯啉-1-甲醯胺
- 1-胺甲醯基-5-(2-(4-氟苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-3-基乙酸酯
- 2-(2-(4-氟苯基)胼-1-羰基)-4-氟吡咯啉-1-甲醯胺
- 4,4-二氟-2-(2-(4-氟苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(4-氟苯基)胼-1-羰基)-4-(三氟甲基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 4-氟基-2-(2-(4-氟苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(4-氟苯基)胼-1-羰基)-3-苯基吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(4-氟苯基)胼-1-羰基)-3-羥基吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(4-氟苯基)胼-1-羰基)-3-甲氧基吡咯啉-1-甲醯胺
- 1-胺甲醯基-2-(2-(4-氟苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-3-基乙酸酯
- 2-(2-(4-氟苯基)胼-1-羰基)-3-氮雙環[3.1.0]己烷-3-甲醯胺
- 2-(2-(4-甲氧基苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 5-(2-(4-甲氧基苯基)胼-1-羰基)-2,2-二甲基吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(4-甲氧基苯基)胼-1-羰基)-4-甲基吡咯啉-1-甲醯胺
- 4-異丙基-2-(2-(4-甲氧基苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 6-(2-(4-甲氧基苯基)胼-1-羰基)-5-氮螺[2.4]庚烷-5-甲醯胺
- 4-羥基-2-(2-(4-甲氧基苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 4-甲氧基-2-(2-(4-甲氧基苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 1-胺甲醯基-5-(2-(4-甲氧基苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-3-基乙酸酯
- 4-氟-2-(2-(4-甲氧基苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 4,4-二氟-2-(2-(4-甲氧基苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(4-甲氧基苯基)胼-1-羰基)-4-(三氟甲基)吡咯啉-1-甲醯胺

- 4-氟基-2-(2-(4-甲氧基苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(4-甲氧基苯基)胼-1-羰基)-3-苯基吡咯啉-1-甲醯胺
- 3-羥基-2-(2-(4-甲氧基苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 3-甲氧基-2-(2-(4-甲氧基苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 1-胺甲醯基-2-(2-(4-甲氧基苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-3-基乙酸酯
- 2-(2-(4-甲氧基苯基)胼-1-羰基)-3-氮雙環[3.1.0]己烷-3-甲醯胺
- N-環丙基-2-(2-(4-氟苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- N-環丙基-5-(2-(4-氟苯基)胼-1-羰基)-2,2-二甲基吡咯啉-1-甲醯胺
- N-環丙基-2-(2-(4-氟苯基)胼-1-羰基)-4-甲基吡咯啉-1-甲醯胺
- N-環丙基-2-(2-(4-氟苯基)胼-1-羰基)-4-異丙基吡咯啉-1-甲醯胺
- N-環丙基-6-(2-(4-氟苯基)胼-1-羰基)-5-氮螺[2.4]庚烷-5-甲醯胺
- N-環丙基-2-(2-(4-氟苯基)胼-1-羰基)-4-羥基吡咯啉-1-甲醯胺
- N-環丙基-2-(2-(4-氟苯基)胼-1-羰基)-4-甲氧基吡咯啉-1-甲醯胺
- 1-(環丙基胺甲醯基)-5-(2-(4-氟苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-3-基乙酸酯
- N-環丙基-4-氟-2-(2-(4-氟苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- N-環丙基-4,4-二氟-2-(2-(4-氟苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- N-環丙基-2-(2-(4-氟苯基)胼-1-羰基)-4-(三氟甲基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 4-氟基-N-環丙基-2-(2-(4-氟苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- N-環丙基-2-(2-(4-氟苯基)胼-1-羰基)-3-苯基吡咯啉-1-甲醯胺
- N-環丙基-2-(2-(4-氟苯基)胼-1-羰基)-3-羥基吡咯啉-1-甲醯胺
- N-環丙基-2-(2-(4-氟苯基)胼-1-羰基)-3-甲氧基吡咯啉-1-甲醯胺
- 1-(環丙基胺甲醯基)-2-(2-(4-氟苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-3-基乙酸酯

- N-環丙基-2-(2-(4-氟苯基)肼-1-羰基)-3-氮雙環[3.1.0]己烷-3-甲醯胺
- N-環丙基-2-(2-(4-甲氧基苯基)肼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺

及其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物。

【0088】 在另一個具體實例中，本發明係關於式 (I) 化合物，其在如實施例 31 中所描述的試驗中，針對鮑氏不動桿菌的最小抑制濃度 (MIC) 為小於約 50 $\mu\text{g/mL}$ ，較佳小於約 25 $\mu\text{g/mL}$ ，且更加少於約 10 $\mu\text{g/mL}$ 。

【0089】 在另一個具體實例中，本發明係關於式 (I) 化合物，其在如實施例 31 中所描述的試驗中，(a) 針對鮑氏不動桿菌的 MIC 為小於約 50 $\mu\text{g/mL}$ ，較佳小於約 25 $\mu\text{g/mL}$ ，且更加少於約 10 $\mu\text{g/mL}$ ；及 (b) 針對以下細菌中至少一者的 MIC 大於約 100 $\mu\text{g/mL}$ ：金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、肺炎鏈球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、屎腸球菌 (*Enterococcus faecium*)、綠膿桿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、克留氏肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*) 及大腸桿菌 (*Escherichia coli*)，較佳針對所述細菌之至少二者，且仍然更佳針對所述細菌之至少三者。

化合物的用途

【0090】 如實施例 31 所示，令人意外地，對所有測試的化合物，本案之化合物針對細菌鮑氏不動桿菌顯示高度抗微生物活性，最小抑制濃度 (MIC) 值等於或小於 25 $\mu\text{g/mL}$ ，或甚至更低，而其對於其他測試的細菌不具活性，即：金黃色葡萄球菌 (*S. aureus*)、肺炎鏈球菌 (*S. pneumoniae*)、屎腸球菌 (*E. faecium*)、綠膿桿菌 (*P. aeruginosa*)、克留氏肺炎桿菌 (*K. pneumoniae*) 及大腸桿菌 (*E. coli*)，對於幾乎所有化合物 MIC 值大於 128。

【0091】 因此，本發明的第二個態樣為用作醫藥品之式 (I) 化合物，

或其醫藥上可接受的鹽類或溶劑合物。

【0092】 本發明的第三個態樣為用作抗細菌劑的式(I)化合物，或其醫藥上可接受的鹽類或溶劑合物，較佳係用於治療或預防鮑氏不動桿菌感染。

【0093】 一個較佳的具體實例係關於與本發明第一態樣相關之如上所述的式(I)化合物之特定及較佳具體實例的任一者，其係用作抗細菌劑，較佳係用於治療或預防鮑氏不動桿菌感染。

【0094】 本發明之此態樣可類似地再形成根據以下之態樣。

【0095】 因此，本發明的另一態樣係關於在有需要的個體中治療細菌感染的方法，其包含向該個體投予有效量的如上所定義之式(I)化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物。

【0096】 本發明之另一態樣係關於如上所定義之式(I)化合物或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物用作抗細菌劑之用途。

【0097】 本發明的另一態樣係關於在有需要的個體中治療鮑氏不動桿菌感染的方法，其包含向該個體投予有效量的如上所定義之式(I)化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物。

【0098】 本發明之再另一態樣係關於如上所定義之式(I)化合物或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物用於治療鮑氏不動桿菌感染之用途。

【0099】 本發明之化合物可在沒有限制的情況下用於治療所有由鮑氏不動桿菌所造成的感染。舉例來說，其可用於治療肺炎，特別是通氣相關肺炎；手術部位感染；傷口感染；皮膚及軟組織感染；泌尿道感染；手術後腦膜炎；任何種類的導管相關感染，例如導管相關泌尿道感染；或血

流感染。

【0100】 如本文中所使用，術語「治療 (treatment 或 treating)」係指鮑氏不動桿菌的預防性處理或治療性處理兩者，即，在易受感染但尚未被診斷出已感染的個體中預防或抑制感染的發生，以及在個體中發生感染後，降低或消除感染，以及減輕或緩和其相關症狀。

【0101】 特定言之，術語「預防 (prevention 或 preventing)」係更具體地指涉鮑氏不動桿菌感染的預防性處理，即，在易受感染但尚未被診斷出已感染的個體中預防或抑制感染的發生。

【0102】 如本文中所用，術語「個體」係指人類。

【0103】 如本文中所用，術語「有需要的個體」係指尚未被感染但可能易於被感染的個體以及已被鮑氏不動桿菌感染的個體兩者。

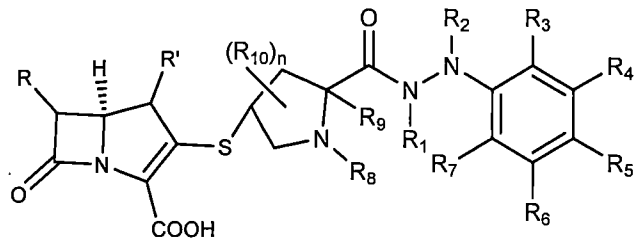
【0104】 本發明之化合物以對治療感染有治療活性的劑量投予，且發明所屬技術領域中具有通常知識者對於基於患者的類型、要治療的特定感染及其嚴重性來調整要投予的精確劑量不會遇到困難。

【0105】 典型地，本發明之化合物以 1 至 20 mg/kg 體重的範圍之量投予。

【0106】 在另一具體實例中，由於式 (I) 化合物針對鮑氏不動桿菌的高度活性，這些化合物能夠用於與其他抗細菌劑組合的療法中，典型地與廣效抗細菌劑組合，其可能具有較低的活性或沒有專一性地對鮑氏不動桿菌有活性，以增強該療法的抗細菌有效性。式 (I) 化合物可與用於療法中的任何抗細菌劑類型組合，例如，與 β -內醯胺抗生素組合，特別是諸如青黴素、頭孢菌素、單環 β -內醯胺或碳青黴烯。

【0107】 式(I)化合物與額外的抗細菌劑之組合可用單一醫藥劑型的形式以固定劑量組合投予兩種物質之方式進行，或可替代地，兩者藥物可依據治療組合時程表獨立投予。

【0108】 可替代地，式(I)化合物可藉由化學鍵結兩者化合物以形成單一分子的方式與另一抗細菌劑組合。舉例來說，式(I)化合物可接附至碳青黴烯類的抗細菌劑化合物，以形成，例如，具有下式的雙重化合物：



醫藥組成物

【0109】 本發明的第四態樣係關於包含式(I)化合物或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物以及至少一種醫藥上可接受的賦形劑及/或載劑的醫藥組成物。

【0110】 本發明態樣的醫藥組成物可經調整以用於任何投予形式，例如，經口、腸胃外、經由吸入、經直腸、經皮或局部投予。類似地，依據所欲途徑，該組成物可呈固體、液體或半固體形式，且所有形式皆包含於本發明之範圍內。

【0111】 適合用於醫藥組成物之賦形劑連同其製備方法會依所欲之投予路徑而有所不同。

【0112】 用於經口使用的固體組成物包括，例如，錠劑、膠囊及顆粒。其可包含賦形劑諸如，例如，抗結塊劑、黏合劑、稀釋劑、崩解劑、助滑劑、潤滑劑、調味劑及甜味劑。錠劑可用多種包覆劑包覆。膠囊如技術領

域中所熟知的可為硬膠囊或軟膠囊。

【0113】 用於經口投予的液體形式包括乳狀液、溶液、懸浮液以及糖漿，且可併入多種醫藥上可接受的載劑或賦形劑，諸如液體媒劑、乳化劑、懸浮劑、調味劑、著色劑、緩衝劑、防腐劑及稀釋劑。

【0114】 可注射的製劑包含於水性或非水性溶劑（諸如：丙二醇、聚乙二醇或植物油）中的無菌溶液、懸浮液或乳狀液中，且可靜脈內、皮下或肌內投予。

【0115】 用於經直腸投予的組成物可呈栓劑形式，例如油性基劑。其可含有其他賦形劑，諸如吸附劑、表面活性劑、抗氧化劑、防腐劑及著色劑。

【0116】 用於局部投予的組成物可呈，例如，霜劑、凝膠、軟膏或糊劑形式。其可含有諸如乳化劑、增黏劑、防腐劑、抗氧化劑及穩定劑之賦形劑。

【0117】 在每種情況下，該醫藥組成物可使用發明所屬技術領域中具有通常知識者熟知的標準方法來製備，諸如醫藥技術手冊中所描述的方法，例如 Remington The Science and Practice of Pharmacy，第 20 版，Lippincott, Williams & Wilkins，Philadelphia，2000 [ISBN: 0-683-306472]。

【0118】 用於這些組成物之賦形劑及/或載劑也是技術領域中所熟知的，例如於以下書籍中所揭示 R.C.Rowe、P.J.Sheskey 及 M.E.Quinn，Handbook of Pharmaceutical Excipients，第 6 版，Pharmaceutical Press，London，2009 [ISBN: 978 0 85369 792 3]。

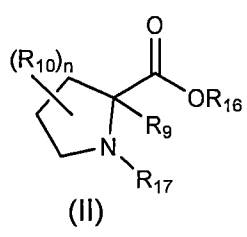
【0119】 這些組成物典型地包含作為活性成分之以重量計 1 至 40%

的式 (I) 化合物，該組成物的剩餘部分為醫藥載劑及/或賦形劑。

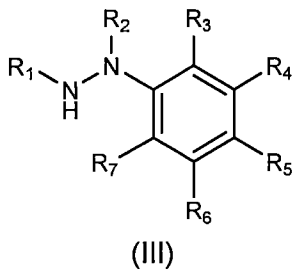
【0120】 視需要，醫藥組成物可含有額外的活性成分與式 (I) 化合物組合，較佳該醫藥組成物可含有另一抗細菌劑。

製備本發明化合物的方法

【0121】 本發明的第五態樣係關於製備如上所界定之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物的方法，其包含使式 (II) 化合物

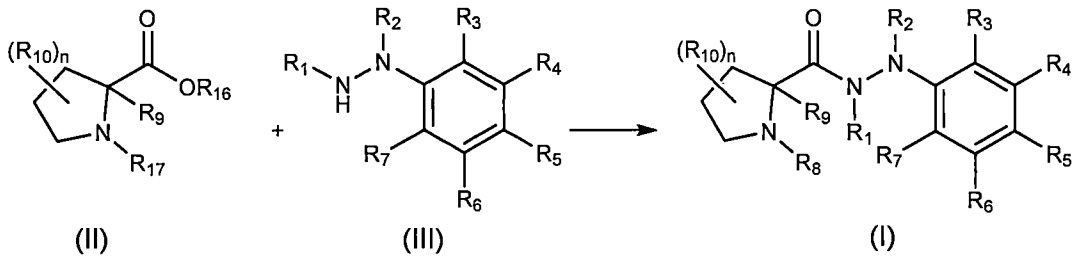


與式 (III) 化合物或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物反應：



其中 R₁₆ 為氫或 C₁₋₄ 烷基，R₁₇ 為氫或 R₈，且其中 n 及 R₁ 至 R₁₅ 具有對於如上關於式 (I) 化合物所定義之相同意義。

【0122】 該方法可依據流程 I 來表示：



流程 I

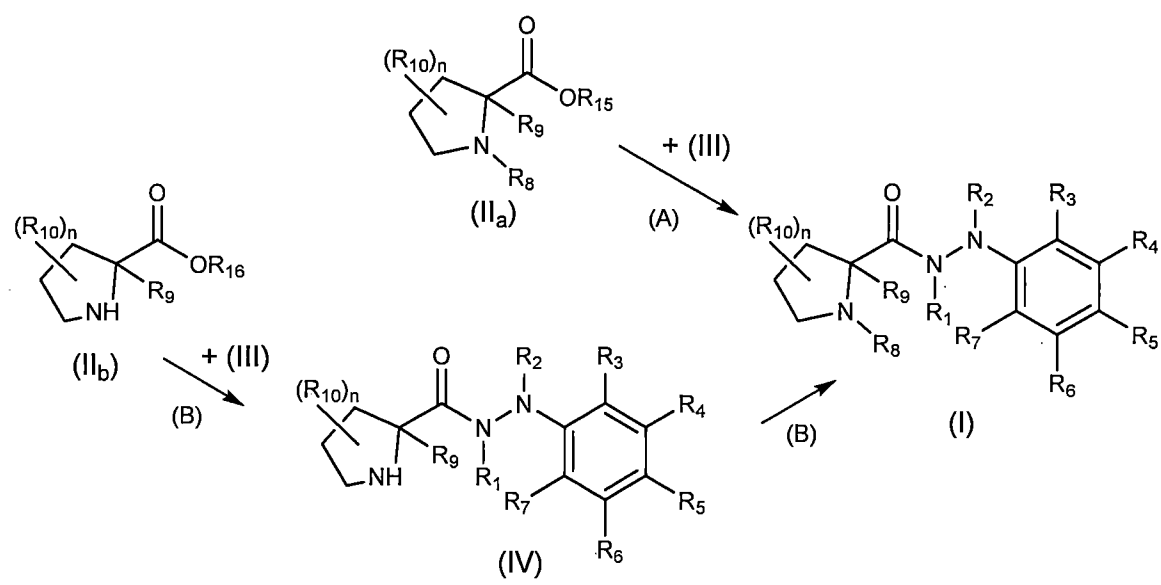
【0123】 如發明所屬技術領域中有通常知識者所熟知，可能必須使用

常規保護基來預防某些反應性的或不穩定的基團上不想要的反應。對於特定官能基合適的保護基團之選項以及對於多種官能基保護及脫保護的合適條件亦為技術領域中所熟知的。舉例來說，T. W. Greene 及 G. M. Wuts，
“Protecting Groups in Organic Synthesis”，第三版，Wiley，New York，1999
及其中所引用的參考文獻描述了多種保護基團及其之引入與移除。

【0124】 舉例來說，該方法可涉及式 (II) 化合物之胺基保護形式或/及式 (III) 化合物之胺基保護形式的反應，若有必要的話，該方法後可進行可能存在之保護性基團的移除。

【0125】 在一個具體實例中， R_{17} 是 R_8 且式 II 化合物是式 (II_a) 化合物。根據此具體實例，可在式 (II_a) 化合物與式 (III) 化合物間的偶合反應之後直接獲得式 (I) 化合物，若有必要的話，可接著進行可能存在之任何保護性基團的移除（方法-A）。

【0126】 在另一個具體實例中， R_{17} 是氫且式 (II) 化合物是式 (II_b) 化合物。根據此具體實例，式 (II_b) 化合物（視需要為經保護形式）先與式 (III) 化合物偶合，以形成式 (IV) 化合物，且可在偶合反應後引入基團 R_8 （方法-B），如以下流程 II 所表示。



流程 II

【0127】 為保護吡咯啉環的胺基團以及任何其他需要被保護的胺基團，可使用任何適合的保護基團，例如，可使用三級丁氧基羰基保護基團（Boc）或羧基苯甲基保護基團（Cbz 或 Z）。

【0128】 在另一個具體實例中，根據流程 I 之方法所獲得的式 (I) 化合物可藉由使用已知程序將一或多個原子團 R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉ 及 R₁₀（若存在的話）分別轉換成其他的原子團 R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉ 及 R₁₀、或添加進一步的 R₁₀ 原子團、或移除 R₁₀ 原子團，從而轉換成另一個式 (I) 化合物。

【0129】 如醫藥化學領域中之通常知識者所熟知的，形成醯胺鍵之式 (II) 化合物（式 (IIa) 化合物或式 (IIb) 化合物）與式 (III) 化合物間的偶合反應較佳係在偶合劑存在下進行。特別可使用以下偶合劑：乙基-(N',N'-二甲胺基)丙基碳二亞胺鹽酸鹽（亦稱為 EDC.HCl）或1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶陽離子-3-氧化物（oxid）六氟磷酸鹽（亦稱為 HATU）。此外，可使用三甲鋁（AlMe₃）作為偶合輔助劑來進

行偶合反應。

【0130】 化合物 (II) 及 (III) 合適地在偶合劑的存在下以及在鹼的存在下進行反應。合適的鹼包括 (但不限於) *N,N*-二異丙基乙胺 (DIPEA)、三乙胺 (TEA)、4-二甲胺基吡啶 (DMAP) 或其混合物。

【0131】 偶合反應可在惰性有機溶劑下進行。合適的有機溶劑有, 例如, 芳香烴, 諸如苯、甲苯或二甲苯; 鹵化烴, 諸如二氯甲烷、氯仿或二氯乙烷; 醚類, 諸如四氫呋喃 (THF)、二噁喃、二乙醚或二異丙醚; 腈類, 諸如乙腈或丙腈; 酮類, 諸如丙酮、甲基乙基酮或二乙酮; 醇類, 諸如甲醇、乙醇、正丙醇、異丙醇或正丁醇; 還有二甲基甲醯胺 (DMF) 或二甲亞砜 (DMSO) 或其混合物。較佳的溶劑是二氯甲烷、甲苯、四氫呋喃以及二甲基甲醯胺。

【0132】 用以實施如上所述之化合物 (II) 與化合物 (III) 之偶合反應的較佳方法涉及使用偶合劑 HATU, 更佳係在鹼 DIPEA 的存在下。較佳地, 該反應係使用二甲基甲醯胺作為溶劑並在約室溫下進行。

【0133】 用以實施如上所述之化合物 (II) 與化合物 (III) 之偶合反應的另一個較佳方法涉及使用偶合劑 EDC.HCl, 更佳係在鹼 DMAP 的存在下, 且視需要在羥基苯并三唑 (HOBt) 的存在下。較佳地, 該反應係使用二氯甲烷作為溶劑並在約室溫下進行。

【0134】 用以實施化合物 (II₆) 與化合物 (III) 之偶合反應的另一個較佳方法 (例如, 當 R₁₆ 是甲基或乙基) 涉及使用三甲鋁作為偶合輔助劑。較佳地, 此反應可在三乙胺存在下進行。溶劑較佳係選自甲苯、四氫呋喃或其混合物。較佳該溶劑是甲苯。該反應較佳是在 50-130°C 之範圍的溫度

下進行。例如，該反應可在微波反應器中進行。

【0135】 會認同（例如）當本文揭示一些作為實施該方法之較佳條件（諸如溫度、試劑或溶劑）時，對於發明所屬技術領域中具有通常知識者來說，依各別特定案例調整這些條件以達成最佳化的結果是例行事項。

【0136】 式（II）及式（III）化合物為可從市面購得的或是可使用發明所屬技術領域中具有通常知識者已知的方法製備。

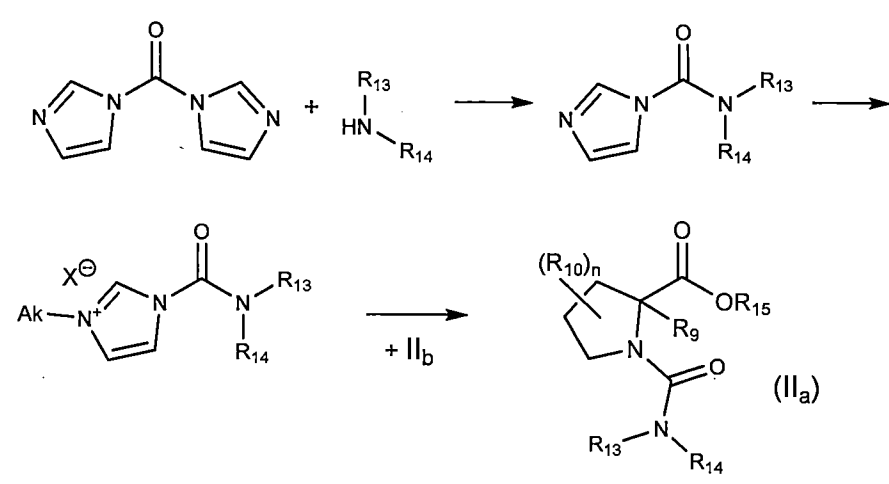
【0137】 舉例來說，式（II_a）化合物可使用已知方法藉由將基團 R₈ 接附至吡咯啉環的 N 原子而從式（II_b）化合物獲得。

【0138】 舉例來說，當 R₈ 是 C₁₋₆ 烷基時，式（II_a）化合物可根據技術領域中已知的方法經由吡咯啉的 N-烷基化而獲得，例如，使用烷基鹵化物或烷基醇類作為烷化劑，或藉由在還原劑存在下以醛或酮進行的還原性烷基化而獲得。

【0139】 當 R₈ 是 -CONH₂ 基團時，式（II_a）化合物可藉由（例如）將對應的式（II_b）化合物與氰酸鉀（KOCN）反應而獲得。

【0140】 當 R₈ 是 -CONR₁₃R₁₄ 基團時，式（II_a）化合物可藉由（例如）將對應的式（II_b）化合物與 ClCONR₁₃R₁₄ 反應而獲得。

【0141】 可替代地，當 R₈ 是 -CONR₁₃R₁₄ 基團時，式（II_a）化合物可藉由（例如）由羰基二咪唑促進的轉醯反應而獲得，如流程 III 所表示。



流程 III

【0142】 本發明之化合物連同中間產物，可以本文中所述之方法、或其略微變異形式、以及使用替代性方法來製備，此對於發明所屬技術領域中具有通常知識者來說是例行事項。

【0143】 提供以下實施例以作說明，其不應被視為限制本發明。

實施例

縮寫

- Boc：三級丁氧基羰基
- (Boc)₂O 或 Boc 酐：二碳酸二三級丁酯
- Cbz：羧基苯甲基
- DCM：二氯甲烷
- DIPEA：N,N-二異丙基乙胺
- DMF：二甲基甲醯胺
- EDC.HCl：乙基-(N',N' -二甲胺基)丙基碳二亞胺鹽酸鹽
- EtOAc：乙酸乙酯
- HATU：(1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶陽離子

-3-氧化物六氟磷酸鹽)

- LiHMDS：雙（三甲基矽基）醯胺鋰
- mCPBA：間氯過氧苯甲酸
- MeOH：甲醇
- Pd/C：活性炭上的鈀
- TEA：三乙胺
- THF：四氫呋喃

一般性方法：

【0144】 在乾的玻璃器皿（以橡膠隔膜密封的舒倫克瓶（Schlenk flask））中在氮氣下進行對濕氣及氧氣敏感的反應。

溶劑

【0145】 使用的所有溶劑品質為分析級的，且若未特別提及，使用去礦物質水。

【0146】 無水溶劑係在使用前在 N_2 氛圍下新鮮蒸餾。

- 四氫呋喃（THF）來自二苯甲酮羰自由基鈉（sodium - benzophenone ketyl），
- 甲醇形成甲醇鎂（magnesium methanolate），
- 二氯甲烷（ CH_2Cl_2 ）來自氫化鈣。

【0147】 HPLC 溶劑的品質是梯度級的，並使用再蒸餾水。所有溶析液在使用前接經音波振動處理來脫氣。

薄層層析（TLC）

【0148】 在室溫下的飽和槽中，使用在鋁板（Merck）上的 TLC 矽膠

60 F₂₅₄ 進行薄層層析。

【0149】 在 UV 光 (254 nm) 下以及諸如碘蒸汽之試劑與額外加熱使漬點可被看見。

【0150】 由於 R_f 值非常仰賴溶析液中組分的精確比例且這些組分中有些具高度揮發性，給出的 R_f 值僅代表近似值。

快速管柱層析 (fc)

【0151】 快速管柱層析 (fc) 以矽膠 (100 - 200 μm) (Spectrochem) 作為固定相來進行。使用經壓縮的空氣來推進溶劑穿過管柱。

HPLC 方法

【0152】 模式：Waters 2695 分離模組

【0153】 管柱：Waters XTerra® MS C18 (5 μm)

2.1 x 250 mm 管柱

【0154】 溶劑：A： 含 0.05% (v/v) 甲酸的乙腈。

B： 含 0.05% (v/v) 甲酸的水

【0155】 梯度：

時間[分鐘]	溶劑 A [%]	溶劑 B [分鐘]
0.0	5.0	95.0
3.0	5.0	95.0
10.0	100.0	0.0
15.0	100.0	0.0
17.0	5.0	95.0
18.0	5.0	95.0

【0156】 流速： 0.30 mL/分鐘

【0157】 注入： 體積：2.0 μL

- 【0158】 波長：210 - 240 nm
- 【0159】 自動歸零基線：0.0 分鐘
- 【0160】 計算：從相同系列使用空白減去法
- 【0161】 積分：手動
- 【0162】 計算方法：面積%
- 【0163】 所有 HPLC 方法都在室溫下進行。

質譜法

【0164】 用 Micromass Quatro micro™ API 質譜儀記錄質譜。由於所有樣品係以正電及負電離子模式測量，所有指定的片段展現帶正電的離子或原子團。得到離子的質量對電荷比 m/z 及相對訊號強度[%]。

NMR 光譜

【0165】 在於 23°C 運轉的 Bruker UltraShield (500 MHz)上記錄 ^1H NMR (500 MHz)譜。針對參考化合物四甲基矽烷以每百萬分之一 (ppm) 匯報化學位移 δ ，並使用未氘化溶劑的訊號之化學位移來計算。

【0166】 用於訊號多重性的縮寫：

s=單峰、d=二重峰、t=三重峰、q=四重峰、quint=五重峰、m=多重峰、dd=雙二重峰，以此類推。

中間物-1：5-側氧基吡咯啉-2-甲酸甲酯

【0167】 在 0°C 下將亞硫醯氯 (6.7 mL, 92.9 mmol) 加至攪動的 5-側氧基吡咯啉-2-甲酸 (10 g, 77.4 mmol) 的 MeOH 溶液 (100 mL) 中，並將反應混合物在 70°C 下攪動 16 h。反應進度以 TLC 監測。使過量的 MeOH 揮發，殘餘物以 EtOAc (2×25 mL) 稀釋，組合的有機層以 K_2CO_3 (3 g) 攪動，以

水 (20 mL) 及鹽水 (20 mL) 清洗並分離有機層，以無水 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮。以管柱層析 (矽膠，100-200 網目) 純化粗化合物以提供棕色液體的標題化合物 (4.3 g，產率 39%)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 6.12 (s, 1H), 4.27 (q, $J=5.44$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.51-2.41 (m, 1H), 2.43-2.37 (m, 2H), 2.34-2.24 (m, 1H).

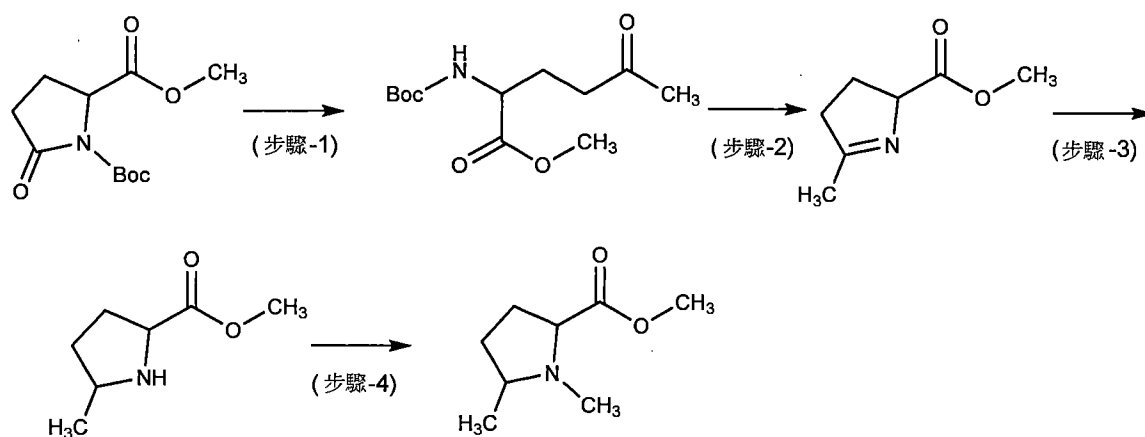
中間物-2：1-三級丁基-2-甲基-5-側氧基吡咯啉-1,2-二甲酸酯

【0168】 在 0°C 下將 DMAP (3.6 g 29.50 mmol) 加至攪動的 5-側氧基吡咯啉-2-甲酸甲酯 (中間物-1) (4.3 g, 30.06 mmol) 的 DCM 溶液 (43 mL) 中，接著是 TEA (8.39 mL, 64.79 mmol) 及 Boc-酐 (20.7 mL, 90.10 mmol)，並將反應混合物在室溫下攪動 1 h。反應進度以 TLC 監測。反應混合物以 DCM (50 mL) 稀釋，以水性 1N HCl 溶液 (20 mL) 接著是鹽水 (20 mL) 清洗。將有機層分離，以無水 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮。以管柱層析 (矽膠，100-200 網目) 純化粗化合物以提供棕色液體的標題化合物 (6.8 g，產率 93%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.62 (dd, $J=9.32, 2.68$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.58-2.44 (m, 1H), 2.35-2.28 (m, 1H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.5 (s, 9H).

中間物-3：1,5-二甲基吡咯啉-2-甲酸甲酯

【0169】 根據流程 IV 中所描繪的程序從中間物 2 (1-三級丁基-2-甲基-5-側氧基吡咯啉-1,2-二甲酸酯) 製備標題中間物。



流程 IV

步驟 1：2-(三級丁氧基羰基胺基)-5-側氧基己酸甲酯之製備

【0170】 在 0°C 及惰性氛圍下將 CH_3MgBr (3M, 在醚中, 12.12 mL, 36.36 mmol) 加至攪動的 1-三級丁基-2-甲基-5-側氧基吡咯啉-1,2-二甲酸酯 (6.8 g, 27.89 mmol) 的 THF 溶液 (68 mL) 中, 並將反應混合物在相同溫度下攪動 2 h。反應進度以 TLC 監測。以水性 NH_4Cl 溶液使反應混合物驟冷並將水層以 EtOAc (2x50 mL) 萃取。以水 (20 mL) 及鹽水 (20 mL) 清洗結合的有機層, 以無水 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮。以管柱層析(矽膠, 100-200 網目) 純化粗化合物以提供黃色液體的標題化合物 (3.6 g, 產率 49%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.10 (bs, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.12 (d, $J=7.04$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.59-2.47 (m, 2H), 2.1 (s, 2H), 2.03 (s, 1H), 1.89-1.84 (m, 1H), 1.4 (s, 9H)

步驟 2：5-甲基-3,4-二氫-2H-吡咯-2-甲酸甲酯的製備

【0171】 在 0°C 下將三氟乙酸 (5.3 mL, 40.9 mmol) 加至攪動的 2-(三級丁氧基羰基胺基)-5-側氧基己酸甲酯 (6.8 g, 27.89 mmol) 的 DCM 溶液 (36 mL) 中, 並將反應混合物在室溫下攪動 2 h。反應進度以 TLC 監測。在減壓下濃縮反應混合物以提供黃色液體的標題化合物 (3.6 g, 產率 28%)。粗

化合物不經純化用於下一個步驟。

步驟 3：5-甲基吡咯啉-2-甲酸甲酯的製備

【0172】 在氮氛圍下將 Pd/C (10%濕, 1 g) 加至攪動的 5-甲基-3,4-二氫-2*H*-吡咯-2-甲酸甲酯 (3.6 g, 25.53 mmol) 的乙醇溶液 (36 mL) 中, 並將反應混合物於室溫在氮氛圍下攪動 16 h。反應進度以 TLC 監測。將反應混合物通過矽藻土墊來過濾並將濾液在減壓下濃縮以提供棕色液體的標題化合物 (3.5 g, 產率 95%)。粗化合物不經純化用於下一個步驟。

步驟 4：1,5-二甲基吡咯啉-2-甲酸甲酯的製備

【0173】 在 0°C 下將 NaHCO₃ (1.29 g, 15.38 mmol) 加至攪動的 5-甲基吡咯啉-2-甲酸甲酯 (2.2 g, 13.99 mmol) 的 MeOH 溶液 (15.4 mL) 中。在攪動反應混合物 5 分鐘後, 添加水性甲醛 (37%wt, 1.14 mL, 30.76 mmol) 並持續攪動 2 h, 接著在相同溫度下添加 NaBH₄ (0.876 g, 23 mmol)。將反應混合物在室溫下再攪動 1 h。反應進度以 TLC 監測。使過量的 MeOH 揮發, 殘餘物以水 (20 mL) 稀釋並用 EtOAc 萃取 (2×20 mL)。以水 (10 mL) 及鹽水 (10 mL) 清洗結合的有機層, 以 Na₂SO₄ 乾燥並在減壓下濃縮。以管柱層析 (矽膠, 100-200 網目) 純化粗化合物以提供淡棕色液體的標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.75 (t, *J*=9.08 Hz, 3H), 2.92 (t, *J*=8.32 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.04-1.92 (m, 1H), 1.87-1.85 (m, 3H), 1.28-1.25 (m, 1H), 1.15 (d, *J*=5.96 Hz, 3H)

中間物-4：(R)-1-胺甲鹽基吡咯啉-2-甲酸

【0174】 將濃 HCl (pH~5) 加至攪動的 D-脯胺酸 (1 g, 8.69 mmol) 的水溶液 (50 mL) 中, 接著是 KOCN (2.11 g, 26.01 mmol), 並將反應混合物

在 60°C 下攪動 4 h。反應進度以 TLC 監測。將反應混合物冷卻至室溫，以濃 HCl (pH~4) 酸化，將形成的固體過濾、以冰冷的水 (2×100 mL) 清洗，並在真空下乾燥以提供白色固體的標題化合物 (460 mg，產率 33%)。

中間物-5：(S)-1-胺甲醯基吡咯啉-2-甲酸

【0175】 依照類似於中間物-4 的程序製備標題化合物 (500 mg，產率 36%)，但使用 L-脯氨酸 (1 g, 8.69 mmol) 作為起始材料。

中間物-6：1-胺甲醯基吡咯啉-2-甲酸

【0176】 從 DL-脯氨酸 (2.5 g, 21.7 mmol)，依照類似於中間物-4 的程序製備標題化合物 (500 mg，產率 14%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.35 (s, 1H), 5.85 (s, 2H), 4.15 (d, *J*=8.44Hz, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.8 (d, *J*=5.2 Hz, 3H).

中間物-7：(2S,4S)-1-胺甲醯基-4-氟吡咯啉-2-甲酸

【0177】 從(2S,4S)-4-氟吡咯啉-2-甲酸 (260 mg, 1.87 mmol)，依照類似於中間物-4 的程序製備標題化合物 (260 mg，產率 79%)。

中間物-8：吡咯啉-2-甲酸甲酯

【0178】 將亞硫醯氯 (0.75 mL, 10.43 mmol) 加至攪動的吡咯啉-2-甲酸 (1 g, 8.69 mmol) 的 MeOH 溶液 (10 mL) 中，並將反應混合物在回流溫度下攪動 16 h。反應進度以 TLC 監測。將反應混合物濃縮，殘餘物以 DCM (15 mL) 稀釋，過量的亞硫醯氯以固體 NaHCO₃ 驟冷、過濾，並將濾液在減壓下濃縮以提供淡黃色固體的標題化合物 (1.1 g，產率 98%)。

中間物-9：吡咯啉-1,2-二甲酸 1-三級丁酯 2-甲酯

【0179】 在 0°C 下將 TEA (2.7 mL) 加至攪動的吡咯啉-2-甲酸甲酯 (中

間物-8) (1 g, 7.74 mmol) 的 DCM 溶液 (10 mL) 中，接著是二碳酸二三級丁酯 (Boc 酐, $(\text{Boc})_2\text{O}$) (1.86 g, 8.51 mmol)，並將反應混合物在室溫下攪動 16 h。反應進度以 TLC 監測。反應混合物以水 (20 mL) 驟冷並用氯仿萃取 (2×20 mL)。將結合的有機層以水 (10 mL) 以及鹽水 (10 mL) 清洗，用無水 Na_2SO_4 乾燥，並在減壓下濃縮。以管柱層析 (矽膠，100-200 網目) 純化粗化合物以提供淡黃色液體的標題化合物 (1.3 g，產率 73%)。

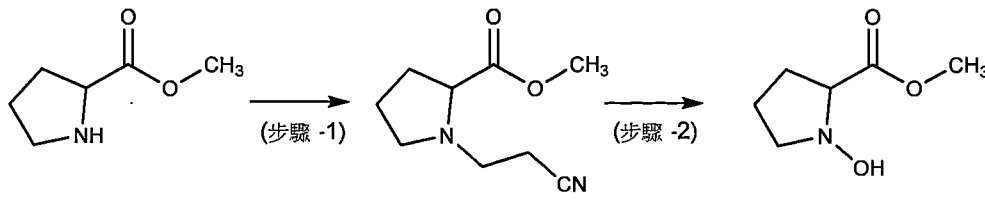
中間物-10：2-甲基吡咯啉-1,2-二甲酸 1-三級丁酯 2-甲酯

【0180】 在 -20°C 下將 LiHMDS (雙 (三甲基矽基) 醯胺鋰) (在正己烷中 1 M, 19.21 mL, 19.23 mmol) 加至攪動的吡咯啉-1,2-二甲酸 1-三級丁酯 2-甲酯 (中間物-9) (2.75 g, 12.00 mmol) 的 THF 溶液 (5.5 mL) 中。在相同溫度下將反應混合物攪動 1.5 小時後，加入碘甲烷 (MeI) (2.72 g, 19.16 mmol) 並在室溫下持續攪動 18 h。反應進度以 TLC 監測。以 NH_4Cl 溶液使反應混合物驟冷並以 EtOAc (2×30 mL) 萃取。將結合的有機層以水 (15 mL) 以及鹽水 (15 mL) 清洗，用無水 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮。以管柱層析 (矽膠，100-200 網目) 純化粗化合物以提供淡黃色液體的標題化合物 (1.5 g，產率 51%)。

GCMS m/z: 243

中間物-11：1-羥基吡咯啉-2-甲酸甲酯

【0181】 根據流程 V 中所描繪的程序從吡咯啉-2-甲酸甲酯 (中間物 8) 製備標題化合物：



流程 V

步驟 1：1-(2-氰乙基)吡咯啉-2-甲酸甲酯的製備

【0182】 將丙烯腈（0.15 mL, 2.264 mmol）加至攪動的吡咯啉-2-甲酸甲酯（中間物 8）（250 mg, 1.937 mmol）的 MeOH 溶液（2 mL）中，並將反應混合物在室溫下攪動 16 h。反應進度以 TLC 監測。在減壓下濃縮反應混合物以提供無色液體的標題化合物（200 mg，產率 56%）。粗化合物不經純化用於下一個步驟。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.75 (s, 3H), 3.35 (bs, 1H), 3.22-3.20 (m, 1H), 3.19-3.10 (m, 1H), 2.86-2.81 (m, 1H), 2.58-2.55 (m, 3H), 2.15-2.13 (m, 1H), 2.00-1.85 (m, 3H).

步驟 2：1-羥基吡咯啉-2-甲酸甲酯的製備

【0183】 在 0°C 下將 mCPBA（1.9 g 8.715 mmol）加至攪動的 1-(2-氰乙基)吡咯啉-2-甲酸甲酯（1 g, 5.49 mmol）的 DCM 溶液（15 mL）中，並將反應混合物在室溫下攪動 16 h。反應進度以 TLC 監測。反應混合物在減壓下濃縮。以管柱層析（矽膠，100-200 網目）純化粗化合物以提供無色液體的標題化合物（150 mg，產率 18%）。

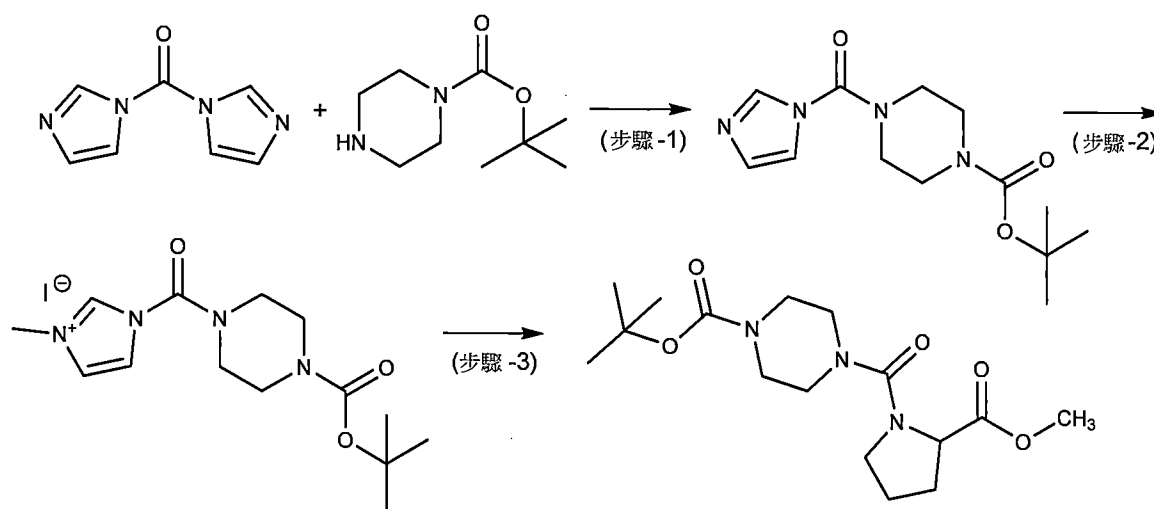
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.1 (s, 1H), 3.6 (s, 3H), 3.4 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 3.03-3.08 (m, 1H), 2.7 (q, *J*=8.24 Hz, 1H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.77-1.71 (m, 3H).

中間物-12：1-(二甲基胺甲醯基)吡咯啉-2-甲酸甲酯

【0184】 將 TEA (0.72 mL, 5.27 mmol) 加至攪動的吡咯啉-2-甲酸甲酯 (200 mg, 1.74 mmol) 的 DCM 溶液 (10 mL) 中，接著是二甲基胺甲醯氯 (0.19 mL, 2.08 mmol)，並將反應混合物在室溫下攪動 2 h。反應進度以 TLC 監測。反應混合物以水 (10 mL) 稀釋並用 DCM 萃取 (2×15 mL)。將結合的有機層以水 (10 mL) 以及鹽水 (10 mL) 清洗，用無水 Na₂SO₄ 乾燥並在減壓下濃縮，以提供灰白色固體的標題化合物 (180 mg，產率 51%)。

中間物-13：4-(2-(甲氧基羰基)吡咯啉-1-羰基)哌啶-1-甲酸三級丁酯

【0185】 根據流程 VI 中所描繪的程序製備標題化合物：



流程 VI

步驟 1：4-(1H-咪唑-1-羰基)哌啶-1-甲酸三級丁酯的製備

【0186】 將 TEA (4.33 mL, 30.83 mmol) 及 Boc-哌啶 (5.74 g, 30.83 mmol) 加至攪動的羰基二咪唑 (5 g, 30.84 mmol) 的 DCM 溶液 (50 mL) 中，並將反應混合物在室溫下攪動 16 h。反應進度以 TLC 監測。反應混合物以水 (50 mL) 驟冷並用 DCM 萃取 (2×50 mL)。將結合的有機層以無水 Na₂SO₄ 乾燥並在減壓下濃縮，以提供灰白色固體的標題化合物 (3 g，粗)。粗化合

物不經純化用於下一個步驟。

步驟 2: 碘化 1-(4-(三級丁氧基羰基)哌啶-1-羰基)-3-甲基-1*H*-咪唑-3-陽離子的製備

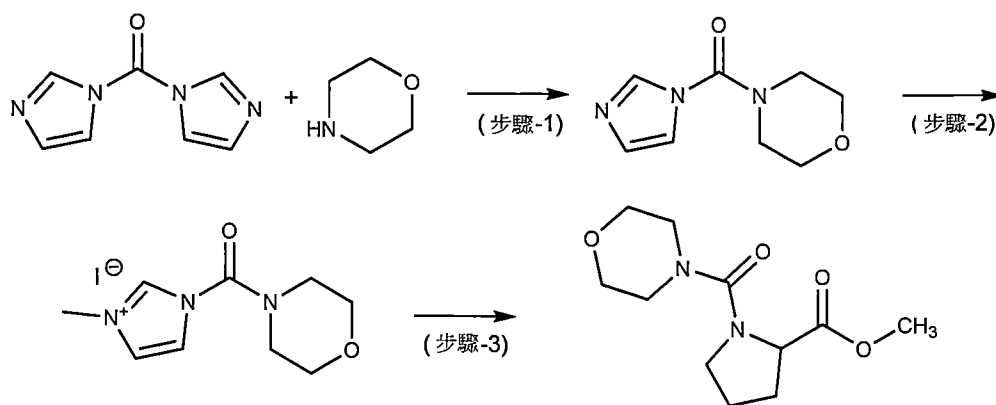
【0187】 在 0°C 下將碘甲烷 (2.64 mL, 42.70 mmol) 加至攪動的 4-(1*H*-咪唑-1-羰基)哌啶-1-甲酸三級丁酯 (3 g, 10.67 mmol) 的乙腈溶液 (15 mL) 中，並將反應混合物在室溫下攪動 16 h。反應進度以 TLC 監測。在減壓下使溶劑揮發以提供灰白色固體的標題化合物 (3 g, 粗)。粗化合物不經純化用於下一個步驟。

步驟 3: 4-(2-(甲氧基羰基)吡咯啉-1-羰基)哌啶-1-甲酸三級丁酯的製備

【0188】 將 TEA (1.42 mL, 50.84 mmol) 及吡咯啉-2-甲酸甲酯 (2.62 g, 20.35 mmol) 加至攪動的碘化 1-(4-(三級丁氧基羰基)哌啶-1-羰基)-3-甲基-1*H*-咪唑-3-陽離子 (3 g, 10.16 mmol) 的 DCM 溶液 (30 mL) 中，並將反應混合物在室溫下攪動 16 h。反應進度以 TLC 監測。反應混合物以水 (50 mL) 驟冷並用 DCM 萃取 (2×50 mL)。將結合的有機層以無水 Na₂SO₄ 乾燥並在減壓下濃縮。以管柱層析純化粗化合物以提供灰白色固體的標題化合物 (1 g, 產率 29%)。

中間物-14: 1-(咪啉-4-羰基)吡咯啉-2-甲酸甲酯

【0189】 根據流程 VII 中所描繪的程序製備標題化合物：



流程 VII

步驟 1：(1*H*-咪唑-1-基)(*N*-咪啉基)甲酮 (methanone) 的製備

【0190】 將 TEA (4.3 mL, 30.83 mmol) 及咪啉 (2.5 g, 29.06 mmol) 加至攪動的羰基二咪唑 (5 g, 30.83 mmol) 的 DCM 溶液 (50 mL) 中，並將反應混合物在室溫下攪動 16 h。反應進度以 TLC 監測。反應混合物以水 (20 mL) 驟冷並用 DCM 萃取 (2×50 mL)。將結合的有機層以水 (20 mL) 以及鹽水 (20 mL) 清洗，用無水 Na₂SO₄ 乾燥並在減壓下濃縮，以提供灰白色固體的標題化合物 (3 g, 粗)。粗化合物不經純化用於下一個步驟。

步驟 2：碘化(3-甲基-1-(咪啉-4-羰基)-1*H*-咪唑-3-陽離子)的製備

【0191】 在 0°C 下將碘甲烷 (4.1 mL, 66.22 mmol) 加至攪動的(1*H*-咪唑-1-基)(*N*-咪啉基)甲酮 (3 g, 16.55 mmol) 的乙腈溶液 (15 mL) 中，並將反應混合物在室溫下攪動 16 h。反應進度以 TLC 監測。在減壓下使溶劑揮發以提供灰白色固體的標題化合物 (2 g, 粗)。粗化合物不經純化用於下一個步驟。

步驟 3：1-(咪啉-4-羰基)吡咯啉-2-甲酸甲酯的製備

【0192】 將 TEA (7.1 mL, 50.84 mmol) 及吡咯啉-2-甲酸甲酯 (2.62 g, 20.35 mmol) 加至攪動的碘化(3-甲基-1-(咪啉-4-羰基)-1*H*-咪唑-3-陽離子) (2 g,

10.16 mmol) 的 DCM 溶液 (30 mL) 中，並將反應混合物在室溫下攪動 16 h。反應進度以 TLC 監測。反應混合物以水 (20 mL) 驟冷並用 DCM 萃取 (2 × 25 mL)。將結合的有機層以水 (10 mL) 以及鹽水 (10 mL) 清洗，用無水 Na₂SO₄ 乾燥，並在減壓下濃縮。以管柱層析純化粗化合物以提供灰白色固體的標題化合物 (1 g, 產率 41%)。

中間物-15：1-甲基-5-側氧基吡咯啉-2-甲酸乙酯

【0193】 在冰冷的氬氛圍條件下，將 5-側氧基吡咯啉-2-甲酸乙酯溶液 (300 mg, 在 3 mL DMF 中) 在 10 分鐘的期間逐滴加至無水 DMF (2 mL) 中的氫化鈉攪動溶液 (2 當量)，並將反應混合物在相同溫度下攪動 15 分鐘。接著，添加碘甲烷並使其攪動 3 h。添加飽和的 NH₄Cl (5 mL) 溶液以驟冷反應並以 DCM 萃取 (2 × 10 mL)。將結合的有機部分以無水硫酸鈉乾燥並在減壓下蒸餾出以獲得標題化合物 (175 mg)。

LC-MS: 172.2 (M+H).

中間物-16：1,2-二甲基吡咯啉-2-甲酸

【0194】 藉由 2-甲基吡咯啉-2-甲酸的 N-甲基化獲得標題化合物。因此，在 0°C 下將 1 mL 的甲醛逐滴加至攪動的 2-甲基吡咯啉-2-甲酸 (300 mg) 的無水 MeOH 溶液 (10 mL)，接著是催化量的乙酸，並將反應混合物在相同溫度下攪動 10 分鐘。接著，添加 50 mg 的 10% Pd/C，且反應混合物在氬氛圍存在下在室溫攪動 2 h。反應進度以 TLC 監測。在起始材料完全消耗後，將反應混合物通過矽藻土床進行過濾以移除固體殘餘物，其以 MeOH 清洗若干次。收集濾液並在減壓下濃縮以獲得標題化合物 (300 mg)。

LC-MS: 144.18 (M+H)

中間物-17：4-氟-1-甲基吡咯啉-2-甲酸

【0195】 藉由 4-氟吡咯啉-2-甲酸的 N-甲基化獲得標題化合物，其係依照如上對於中間物-16 之製備所揭示的類似程序。150 mg 的 4-氟吡咯啉-2-甲酸提供 120 mg 的標題化合物。

LC-MS: 148.2 (M+H).

中間物-18：3-甲基-3-氮雙環[3.1.0]己烷-2-甲酸

【0196】 藉由 3-氮雙環[3.1.0]己烷-2-甲酸的 N-甲基化獲得標題化合物，其係依照如上對於中間物-16 之製備所揭示的類似程序。300 mg 的 3-氮雙環[3.1.0]己烷-2-甲酸提供 300 mg 的標題化合物。

LC-MS: 144.18 (M+H).

中間物-19：1,4-二甲基吡咯啉-2-甲酸

【0197】 藉由 4-甲基吡咯啉-2-甲酸的 N-甲基化獲得標題化合物，其係依照如上對於中間物-16 之製備所揭示的類似程序。250 mg 的 4-甲基吡咯啉-2-甲酸提供 250 mg 的標題化合物。

LC-MS: 144.18 (M+H)

中間物-20：1,3-二甲基吡咯啉-2-甲酸

【0198】 藉由 3-甲基吡咯啉-2-甲酸的 N-甲基化獲得標題化合物，其係依照如上對於中間物-16 之製備所揭示的類似程序。250 mg 的 3-甲基吡咯啉-2-甲酸提供 250 mg 的標題化合物。

LC-MS: 144.18 (M+H)

中間物-21：1-乙基吡咯啉-2-甲酸

【0199】 藉由吡咯啉-2-甲酸的 N-乙基化獲得標題化合物，其係依照

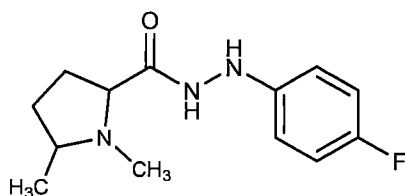
如上對於中間物-16 之製備所揭示之 N-甲基化的類似程序，但使用乙醛而非甲醛。1 g 的吡咯啉-2-甲酸提供 187 mg 的標題化合物。

LC-MS: 144.18 (M+H)

中間物-22：1-(苯甲氧基羰基)吡咯啉-2-甲酸

【0200】 將吡咯啉-2-甲酸 (2.5 g, 21.7 mmol) · NaOH (2 M 溶液, 10 mL) 及苄氧甲酰氯 (3.7 g, 21.7 mmol) 的混合物在室溫下攪動 6 h。反應進度以 TLC 監測。以 2N HCl 使反應混合物酸化並以 EtOAc (2×50 mL) 萃取。將結合的有機層以水 (15 mL) 以及鹽水 (15 mL) 清洗，用無水 Na₂SO₄ 乾燥並在減壓下濃縮，以提供無色液體的標題化合物 (1.5 g，產率 27%)。

實施例 1：N'-(4-氟苯基)-1,5-二甲基吡咯啉-2-二胺脲



【0201】 在 0°C 下將 4-氟苯基胼鹽酸鹽 (0.31 g, 1.91 mmol) · TEA (0.536 mL, 4.13 mmol) 及三甲鋁 (在甲苯中的 2M 溶液, 0.96 mL, 1.91 mmol) 加至攪動的 1,5-二甲基吡咯啉-2-甲酸甲酯 (中間物-3) (0.3 g, 1.91 mmol) 的甲苯溶液 (6 mL) 中，並將反應混合物在 70°C 下在微波中攪動 1 h。反應進度以 TLC 監測。反應混合物以冰冷的水 (5 mL) 驟冷，用 EtOAc 萃取 (2×20 mL)。將結合的有機層以水 (5 mL) 以及鹽水 (5 mL) 清洗，用無水 Na₂SO₄ 乾燥並在減壓下濃縮。以管柱層析 (矽膠, 100-200 網目) 純化粗化合物以提供淡棕色固體的標題化合物 (18 mg，產率 3%)。

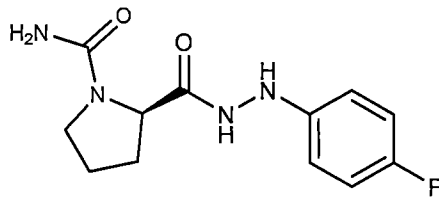
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.98 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.95 (t,

$J=8.72$ Hz, 2H), 6.7 (q, 4.68 Hz, 2H), 3.4 (s, 1H), 3.1 (s, 1H), 2.3 (s, 3H), 2.05-2.00 (m, 2H), 1.68-1.65 (m, 1H), 1.40-1.30 (m, 1H), 0.93 (d, $J=6$ Hz, 3H)

LC-MS m/z (M+H): 252.2

純度 (HPLC): 99.3%

實施例 2: (R)-2-(2-(4-氟苯基)肼羰基)吡咯啉-1-甲醯胺



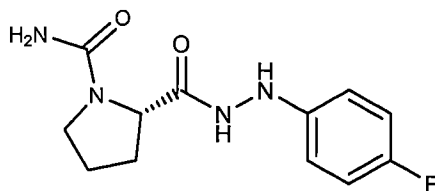
【0202】 在 0°C 氮氛圍下將 DIPEA (1.61 mL, 9.23 mmol)、HATU (1.44 g 3.79 mmol) 及 4-氟苯基肼鹽酸鹽 (563 mg, 3.48 mmol) 加至攪動的(R)-1-胺甲醯基吡咯啉-2-甲酸(中間物-4)(500 mg, 3.16 mmol)的 DMF 溶液(5 mL)中，並將反應混合物在室溫下攪動 3 h。反應進度以 TLC 監測。反應混合物以冰冷的水 (25 mL) 驟冷並用 EtOAc 萃取 (2×15 mL)。將結合的有機層以水 (10 mL) 以及鹽水 (10 mL) 清洗，用無水 Na_2SO_4 乾燥，並在減壓下濃縮。以管柱層析 (矽膠，100-200 網目) 純化粗化合物以提供灰白色固體的標題化合物 (28 mg)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.61 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.91 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.75-6.72 (m, 2H), 5.85 (s, 2H), 4.21-4.18 (m, 1H), 3.41-3.30 (m, 1H), 3.25-3.19 (m, 1H), 2.09-1.97 (m, 1H), 1.94-1.78 (m, 3H)

LC-MS m/z (M-H): 265.1

純度 (HPLC): 99.8%

實施例 3: (S)-2-(2-(4-氟苯基)肼羰基)吡咯啉-1-甲醯胺



【0203】 依照實施例 2 中的類似程序製備標題化合物，但使用(*S*)-1-胺甲醯基吡咯啉-2-甲酸（中間物-5）作為起始材料。500 mg 的中間物-5 提供 35 mg 灰白色固體的標題化合物（產率 4%）。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.62 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.91 (t, $J=8.88$ Hz, 2H), 6.75-6.72 (m, 2H), 5.86 (s, 2H), 4.21-4.18 (m, 1H), 3.38-3.31 (m, 1H), 3.25-3.19 (m, 1H), 2.06-1.91 (m, 1H), 1.89-1.79 (m, 3H)

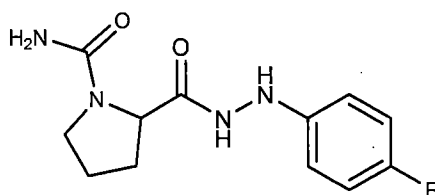
LC-MS m/z (M-H): 265.0

純度 (HPLC): 99.6%

實施例 4-12

【0204】 依照對實施例 2 所揭示之類似程序製備實施例 4-12，使用 1-胺甲醯基吡咯啉-2-甲酸（中間物-6）以及適當的胍作為起始材料：

【0205】 實施例 4：2-(2-(4-氟苯基)胍羰基)吡咯啉-1-甲醯胺



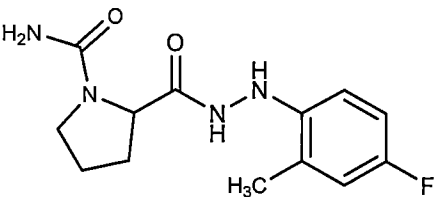
^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.6 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 6.9 (t, $J=8.88$ Hz, 2H), 6.80-6.70 (m, 2H), 5.85 (s, 2H), 4.2 (dd, $J=3.04$ Hz, $J=8.44$ Hz, 1H), 3.4-3.3 (m, 1H), 3.3-3.2 (m, 1H), 2.1-2.0 (m, 1H), 1.90-1.70 (m, 3H)

LC-MS m/z (M-H): 265

純度 (HPLC): 99.0%

熔點：140-144°C

【0206】 實施例 5：2-(2-(4-氟-2-甲基苯基)肼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺

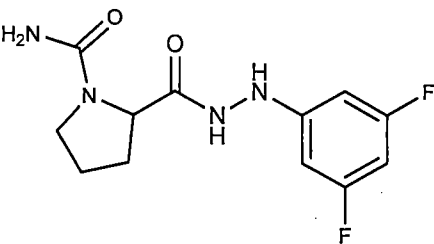


¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.63 (d, *J*=2.3Hz, 1H), 6.91(d, *J*=2.1Hz, 1H), 6.85-6.72 (m, 3H), 5.85 (s, 2H), 4.25-4.22 (m, 1H), 3.42-3.38 (m, 1H), 3.29-3.20 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.96-1.83 (m, 3H)

LC-MS *m/z* (M-H): 279.2

純度 (HPLC)：99.8%

【0207】 實施例 6：2-(2-(3,5-二氟苯基)肼羰基)吡咯啉-1-甲醯胺



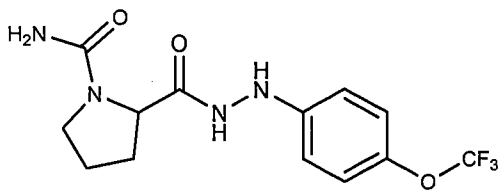
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.73 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 6.40-6.33 (m, 3H), 5.90 (s, 2H), 4.19-4.16 (m, 1H), 3.41-3.36 (m, 1H), 3.24-3.20 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.95-1.80 (m, 3H)

LC-MS *m/z* (M-H): 283.1

純度 (HPLC)：99.6%

【0208】 實施例 7：2-(2-(4-(三氟甲氧基)苯基)肼羰基)吡咯啉-1-甲醯

胺

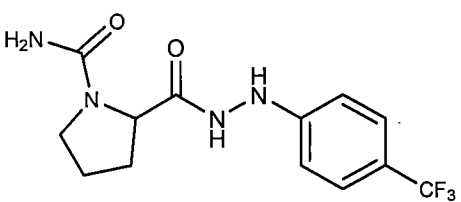


¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.67 (d, *J*=2.0Hz, 1H), 7.89 (d, *J*=1.9Hz, 1H), 7.06 (d, *J*=8.6Hz, 2H), 6.79 (d, *J*=8.9Hz, 2H), 5.86 (s, 2H), 4.22-4.19 (m, 1H), 3.41-3.36 (m, 1H), 3.29-3.20 (m, 1H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.92-1.78 (m, 3H)

LC-MS *m/z* (M-H): 331.1

純度 (HPLC) : 99.3%

【0209】 實施例 8 : 2-(2-(4-(三氟甲基)苯基)肼羰基)吡咯啉-1-甲醯胺

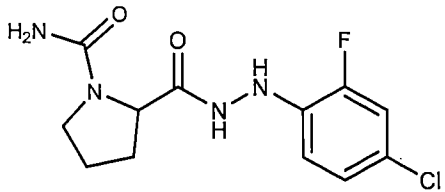


¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.77 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.38 (d, *J*=8.3Hz, 2H), 6.84 (d, *J*=8.3Hz, 2H), 5.86 (s, 2H), 4.23-4.20 (m, 1H), 3.39 (s, 1H), 3.29-3.20 (m, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H), 1.95-1.81 (m, 3H)

LC-MS *m/z* (M-H): 315.2

純度 (HPLC) : 99.8%

【0210】 實施例 9 : 2-(2-(4-氯-2-氟苯基)肼羰基)吡咯啉-1-甲醯胺



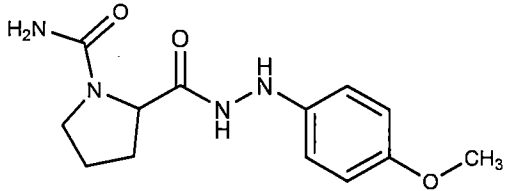
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.72 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.21 (d, *J*=10.7Hz, 1H), 7.19-6.92 (m, 2H), 5.87 (s, 2H), 4.22-4.19 (m, 1H), 3.41-3.35 (m,

1H), 3.29-3.20 (m, 1H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.95-1.79 (m, 3H)

LC-MS m/z (M-H): 299.1

純度 (HPLC) : 99.9%

【0211】 實施例 10 : 2-(2-(4-甲氧基苯基)脒羰基)吡咯啉-1-甲醯胺

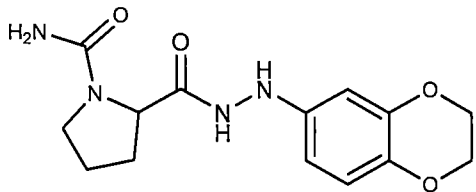


¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.55 (d, *J*=2.7Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.77 (s, 4H), 5.84 (s, 2H), 4.21-4.19 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.38-3.31 (m, 1H), 3.24-3.18 (m, 1 H), 2.05-1.90 (m, 1H), 1.88-1.79 (m, 3H)

LC-MS m/z (M-H): 277.0

純度 (HPLC) : 99.7%

【0212】 實施例 11 : 2-(2-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二噁井-6-基)脒羰基)吡咯啉-1-甲醯胺

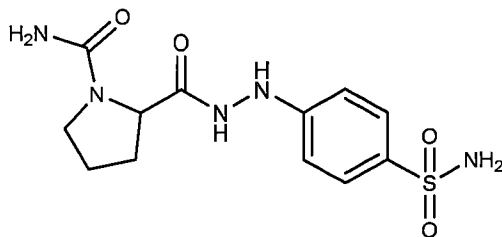


¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.51 (s, 1H), 7.21-6.95 (m, 1H), 6.58 (d, *J*=8.2Hz, 1H), 6.25-6.23 (m, 2H), 5.82 (s, 2H), 4.21-4.10 (m, 5H), 3.37-3.25 (m, 1H), 3.22-3.15 (m, 1H), 2.10-1.95 (m, 1H), 1.87-1.81 (m, 3H)

LC-MS m/z (M+H): 306.2

純度 (HPLC) : 99.7%

【0213】 實施例 12 : 2-(2-(4-胺磺醯基苯基)脒羰基)吡咯啉-1-甲醯胺

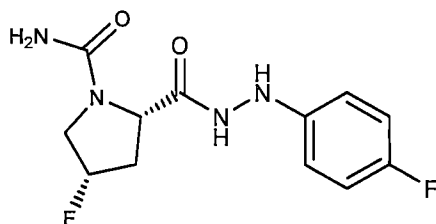


¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.77 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.51 (d, *J*=8.7Hz, 2H), 6.99 (s, 2H), 6.80 (d, *J*=8.6Hz, 2H), 5.88 (s, 2H), 4.23-4.20 (m, 1H), 3.41-3.36 (m, 1H), 3.26-3.20 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.94-1.80 (m, 3H)

LC-MS *m/z* (M-H): 326.1

純度 (HPLC) : 98.2%

實施例 13 : (2*S*,4*S*)-4-氟-2-(2-(4-氟苯基)肼羰基)吡咯啉-1-甲醯胺



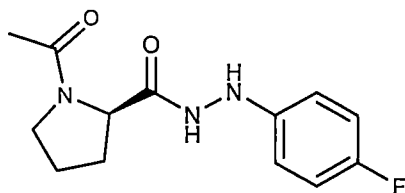
【0214】 依照實施例 2 中的類似程序製備標題化合物 (30 mg) , 但使用(2*S*,4*S*)-1-胺甲醯基-4-氟吡咯啉-2-甲酸 (中間物-7) (260 mg, 1.47 mmol) 作為起始材料。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.58 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.92-6.88 (m, 2H), 6.70-6.75 (m, 2H), 5.99 (s, 2H), 5.38-5.24 (m, 1H), 4.36 (d, *J*=9.6Hz, 1H), 3.69-3.51 (m, 2H), 2.48-2.20 (m, 2H)

LC-MS *m/z* (M-H): 283.2

純度 (HPLC) : 99.2%

實施例 14 : (*R*)-1-乙醯基-N'-(4-氟苯基)吡咯啉-2-二胺脲



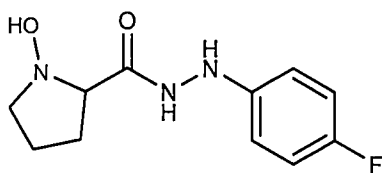
【0215】 在 0°C 下將 DIPEA (82 mg, 0.63 mmol)、HATU (181 mg, 0.47 mmol) 及 4-氟苯基肼鹽酸鹽 (65 mg, 0.37 mmol) 加至攪動的(*R*)-1-乙醯基吡咯啉-2-甲酸 (50 mg, 0.31 mmol) 的乾 DMF 溶液 (2 mL) 中，接著將反應混合物在室溫下攪動 1 h。反應進度以 TLC 監測。用冰冷的水 (10 mL) 稀釋反應混合物，將所形成的固體過濾並在真空下乾燥以提供灰白色固體的標題化合物 (30 mg，產率 35%)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.95-6.84 (m, 4H), 4.45 (dd, $J=3.8$ Hz, $J=8.6$ Hz, 1H), 3.70-3.60 (m, 2H), 2.2-2.16 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.07-2.00 (m, 4H)

LC-MS m/z (M-H): 266.2

純度 (HPLC): 98.8%

實施例 15：N'-(4-氟苯基)-1-羥基吡咯啉-2-二胺脲



【0216】 在 0°C 下將 4-氟苯基肼鹽酸鹽 (223 mg, 1.37 mmol)、TEA (0.355 mL, 2.74 mmol) 及三甲鋁 (2 M，在甲苯中，0.69 mL, 1.37 mmol) 及加至攪動的 1-羥基吡咯啉-2-甲酸甲酯 (中間物-11) (250 mg, 1.373 mmol) 的乾甲苯溶液 (5 mL) 中，並將反應混合物在 70°C 下在微波中攪動 1.5 h。反應進度以 TLC 監測。反應混合物以冰冷的水 (20 mL) 驟冷；水層用 EtOAc 萃取 (2×15 mL)。將結合的有機層以水 (10 mL) 以及鹽水 (10 mL) 清洗，

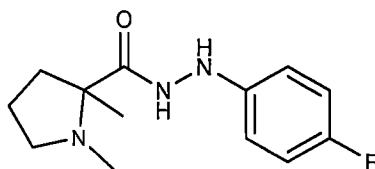
用無水 Na_2SO_4 乾燥，並在減壓下濃縮。以管柱層析（矽膠，100-200 網目）純化粗化合物以提供灰白色固體的標題化合物（30 mg，產率 7%）。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.4 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.95 (t, $J=8.84$ Hz, 2H), 6.7 (m, 2H), 3.3 (s, 1H), 3.15 (s, 1H), 2.7 (q, $J=8.76$ Hz, 1H), 2.1 (q, $J=9.76$ Hz, 1H), 1.81-1.65 (m, 3H)

LC-MS m/z ($M+H$): 240.2

純度 (HPLC): 98.8%

實施例 16: N' -(4-氟苯基)-1,2-二甲基吡咯啉-2-二胺脲



方法 A

【0217】 將 1,2-二甲基吡咯啉-2-甲酸(中間物-16) (200 mg, 1.40 mmol) 溶解在 7 mL 的乾 DCM 中，並接著添加 TEA (3 當量)、EDC.HCl (1.5 當量) 及 DMAP (1.5 當量)。在 0°C 下攪動 10 分鐘後，在氬氛圍下添加 4-氟苯基胍鹽酸鹽 (1.5 當量)。完成添加後，將反應混合物在室溫下攪動過夜。將溶劑移除並將殘餘物溶於 5% MeOH 的 DCM (20 mL) 中，並用水清洗 (2x10 mL)。收集到的有機相以無水 Na_2SO_4 乾燥並在減壓下濃縮以獲得標題化合物，其經管柱層析純化 (DCM: MeOH= 9.5:0.5) (42 mg，產率 12%)。

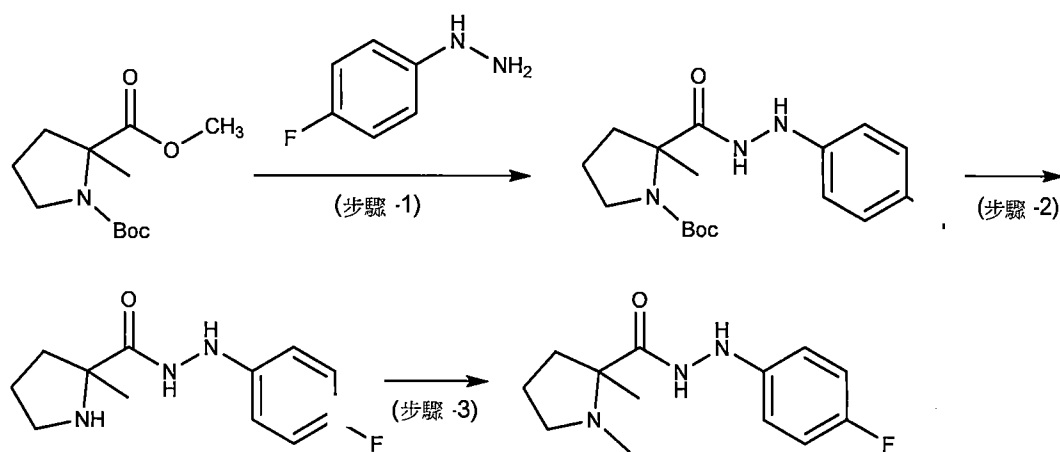
^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.12 (s, 3H), 1.17-1.67 (m, 3H), 2.05 (s, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.54-2.51 (m, 1H), 3.02 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 6.70-6.58 (m, 2H), 6.99-6.96 (m, 2H), 7.51 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 9.56 (d, $J=2.8$ Hz, 1H) ppm

LC-MS: 252.4 ($M+H$)

純度 (HPLC) : 96.0%

方法 B

【0218】 依據流程 VIII 中所描繪的方法，藉由將經 N-Boc 保護的 2-甲基吡咯啉-2-甲酸甲酯（中間物-10）與 4-氟苯基肼偶合、接著吡咯啉環之 N 原子的脫保護及甲基化來製備標題化合物：



流程 VIII

步驟 1：2-(2-(4-氟苯基)肼羰基)-2-甲基吡咯啉-1-甲酸三級丁酯的製備

【0219】 在室溫下將 4-氟苯基肼鹽酸鹽（2.4 g, 14.81 mmol）加至攪動的 2-甲基吡咯啉-1,2-二甲酸 1-三級丁酯 2-甲酯（中間物-10）（3 g, 12.34 mmol）的甲苯溶液（24 mL）中，接著是 TEA（3.1 g, 30.69 mmol）及三甲鋁（2 M，在甲苯中，2.65 g, 36.80 mmol），並將反應混合物在 60°C 下在微波中攪動 1 h。反應進度以 TLC 監測。以 NH₄Cl 溶液使反應混合物驟冷並以 EtOAc（2x50 mL）萃取。將結合的有機層以水（20 mL）以及鹽水（20 mL）清洗，以無水 Na₂SO₄ 乾燥並在減壓下濃縮。以管柱層析（矽膠，100-200 網目）純化粗化合物以提供灰白色固體的標題化合物（2.2 g，產率 53%）。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.13 (s, 1H), 6.94-6.92 (m, 2H), 6.81 (s,

2H), 6.00 (s, 1H), 3.51 (bs, 2H), 2.66 (s, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.49 (s, 9H)

LC-MS m/z (M-H): 336.2

步驟 2 : N'-(4-氟苯基)-2-甲基吡咯啉-2-二胺脲的製備

【0220】 在 0°C 下將三氟乙酸 (4.4 mL) 加至攪動的 2-(2-(4-氟苯基)肼羰基)-2-甲基吡咯啉-1-甲酸三級丁基酯 (2.2 g, 6.52 mmol) 的 DCM 溶液 (4 mL) 中，並將反應混合物在室溫下攪動 4 h。反應進度以 TLC 監測。將反應混合物濃縮，殘餘物與 DCM (3×10 mL) 共蒸餾。粗化合物用飽和的 NaHCO₃ 溶液 (3 mL) 中和並以 10% MeOH/氯仿 (2×30 mL) 萃取。將結合的有機層以水 (20 mL) 以及鹽水 (20 mL) 清洗，用無水 Na₂SO₄ 乾燥並在減壓下濃縮，以提供棕色固體的標題化合物 (1 g，產率 64%)。

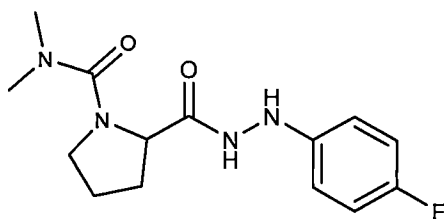
步驟 3 : N'-(4-氟苯基)-1,2-二甲基吡咯啉-2-二胺脲的製備

【0221】 在 0°C 下將 K₂CO₃ (1.43 g, 10.51 mmol) 加至攪動的 N'-(4-氟苯基)-2-甲基吡咯啉-2-二胺脲 (1 g, 4.21 mmol) 的乙腈溶液 (50 mL) 中，接著是碘甲烷 (0.313 mL, 5.07 mmol)，並將反應混合物在室溫下攪動 12 h。反應進度以 TLC 監測。反應混合物以水 (30 mL) 驟冷並用 EtOAc 萃取 (2×20 mL)。將結合的有機層以水 (10 mL) 以及鹽水 (10 mL) 清洗，用無水 Na₂SO₄ 乾燥，並在減壓下濃縮。以管柱層析 (矽膠，100-200 網目) 純化粗化合物以提供磚紅色固體的標題化合物 (350 mg，產率 33%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.14 (s, 1H), 6.95-6.920 (m, 2H), 6.79-6.76 (m, 2H), 5.97 (s, 1H), 3.19-3.08 (m, 1H), 2.59-2.53 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.20 (s, 1H), 1.85-1.77 (m, 3H), 1.23 (s, 3H)

LC-MS m/z (M+H): 252.2

實施例 17：2-(2-(4-氟苯基)肼羰基)-N,N-二甲基吡咯啉-1-甲醯胺



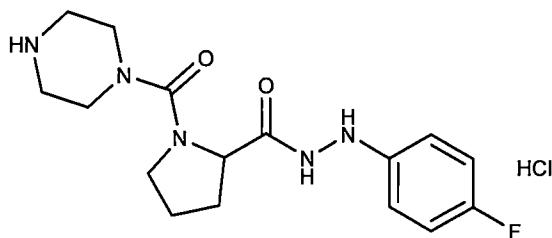
【0222】 依照實施例 15 中的類似程序製備標題化合物，使用 1-(二甲基胺甲醯基)吡咯啉-2-甲酸甲酯（中間物-12）（100 mg, 0.49 mmol）作為起始材料。在此例中，反應係在 90°C 下進行 60 分鐘，且反應混合物以 NH_4Cl 驟冷。以製備性 TLC 純化粗化合物以提供灰白色固體的標題化合物（30 mg，產率 20%）。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.44 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 6.97-6.90 (m, 2H), 6.88-6.75 (m, 2H), 5.97 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 4.62 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 3.50-3.40 (m, 2H), 2.90 (s, 6H), 2.32-2.24 (m, 1H), 2.22-2.10 (m, 1H), 2.09-1.94 (m, 1H), 1.86-1.74 (m, 1H)

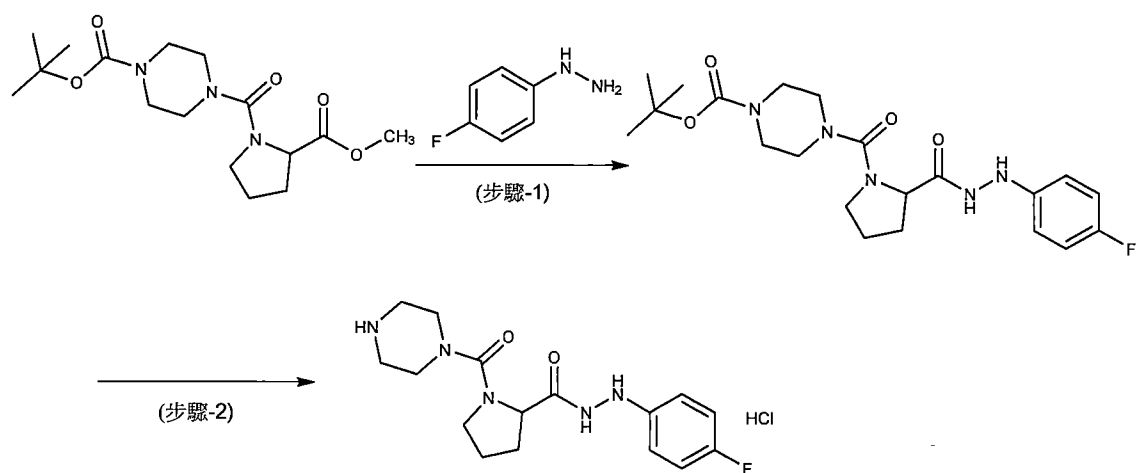
LC- MS m/z (M-H): 293.2

純度 (HPLC): 98.2%

實施例 18：N'-(4-氟苯基)-1-(哌啶-1-羰基)吡咯啉-2-二胺脲鹽酸鹽



【0223】 依據流程 IX 所描繪的方法，藉由將對應的吡咯啉中間物（中間物-13）（其在哌啶環上帶有 Boc 保護基團）與 4-氟苯基肼偶合以及後續的脫保護來製備標題化合物：



流程 IX

步驟 1：4-(2-(2-(4-氟苯基)肼羰基)吡咯啉-1-羰基)哌啶-1-甲酸三級丁酯的製備

【0224】 依照於實施例 2 中所揭示者類似的程序進行偶合反應，使用 4-(2-(甲氧基羰基)吡咯啉-1-羰基)哌啶-1-甲酸三級丁酯（中間物-13）（1 g, 2.92 mmol）作為起始材料，提供黃色固體的標題化合物（100 mg，產率 8%）。

步驟 2：N'-(4-氟苯基)-1-(哌啶-1-羰基)吡咯啉-2-二胺脲鹽酸鹽的製備

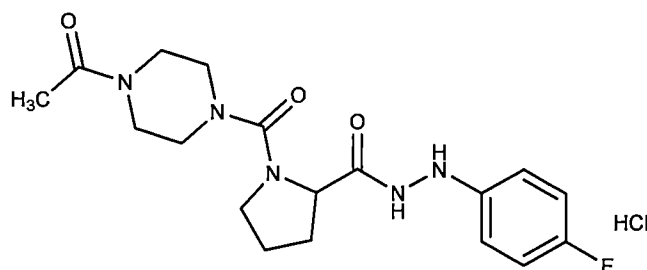
【0225】 對於脫保護，將 4-(2-(2-(4-氟苯基)肼羰基)吡咯啉-1-羰基)哌啶-1-甲酸三級丁酯（100 mg, 0.22 mmol）在二噁山.HCl（1 mL）中的混合物在室溫下攪動 5 h。反應進度以 TLC 監測。使溶劑在減壓下揮發。粗化合物以二乙醚（5 mL）清洗以提供淡黃色固體的標題化合物（30 mg，產率 36%）。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.68 (s, 1H), 8.91 (bs, 2H), 7.66 (s, 1H), 6.97-6.93 (m, 2H), 6.70-6.67 (m, 2H), 4.32 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.47-3.31 (m, 5H), 3.08-3.02 (m, 4H), 2.21 (s, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.74-1.69 (m, 2H)

LC-MS m/z (M+H): 373.0

純度（HPLC）：99.5%

實施例 19：1-(4-乙醯基哌啶-1-羰基)-N'-(4-氟苯基)吡咯啉-2-二胺脲鹽酸鹽



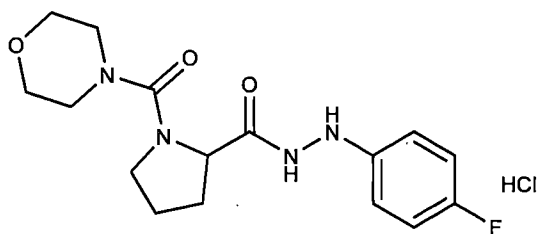
【0226】 在 0°C 下將乙醯氯 (42 mg, 0.53 mmol) 逐滴加至攪動的 N'-(4-氟苯基)-1-(哌啶-1-羰基)吡咯啉-2-二胺脲鹽酸鹽 (實施例 18) (200 mg, 0.53 mmol) 的吡啶溶液 (2 mL) 中並將反應混合物在室溫下攪動 2 h。反應進度以 TLC 監測。使反應混合物揮發，殘餘物以冰冷的水驟冷 (15 mL) 並以 10% MeOH/DCM (2×10 mL) 萃取。將結合的有機層以水 (10 mL)、鹽水 (10 mL) 清洗，用無水 Na₂SO₄ 乾燥，並在減壓下濃縮。粗化合物在室溫下溶解於二噁山.HCl (10 mL) 中並攪動 10 分鐘，使溶劑揮發並以 EtOAc (5 mL) 清洗以提供白色固體的標題化合物 (50 mg，產率 22%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.63 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 7.64 (d, *J*=2.0Hz, 1H), 6.93 (t, *J*=8.8Hz, 2H), 6.70-6.66 (m, 2H), 4.33 (t, *J*=4.4Hz, 1H), 3.46-3.44 (m, 3H), 3.39-3.35 (m, 3H), 3.29-3.20 (m, 1H), 3.19-3.14 (m, 3H), 2.18 (s, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.91 (s, 1H), 1.74-1.61 (m, 2H)

LC-MS *m/z* (M+H): 415.1

純度 (HPLC): 99.8%

實施例 20：N'-(4-氟苯基)-1-(咪啉-4-羰基)吡咯啉-2-二胺脲鹽酸鹽



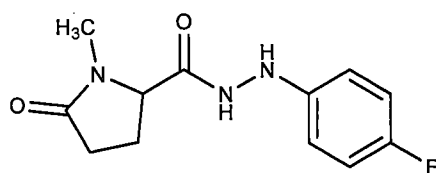
【0227】 依照實施例 15 中的類似程序製備標題化合物，使用 1-(咪啉-4-羰基)吡咯啉-2-甲酸甲酯（中間物-14）（1 g, 4.12 mmol）作為起始材料。獲得的粗化合物以管柱層析純化，且所得化合物以二噁山鹽酸鹽在室溫下處理 15 分鐘，且使溶劑揮發以提供灰白色固體的標題化合物（30 mg）。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.62 (d, *J*=2.5Hz, 1H), 7.65 (d, *J*=2.5Hz, 1H), 6.96-6.92 (m, 2H), 6.70-6.67 (m, 2H), 4.32 (t, *J*=7.9Hz, 1H), 3.61-3.51 (m, 4H), 3.50-3.44 (m, 1H), 3.42-3.30 (m, 1H), 3.28-3.24 (m, 2H), 3.15-3.10 (m, 2H), 2.19-2.15 (m, 1H), 1.89 (s, 1H), 1.75-1.68 (m, 2H)

LC-MS *m/z* (M-H): 374.0

純度 (HPLC): 99.7%

實施例 21：N'-(4-氟苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啉-2-二胺脲



【0228】 在冰冷條件下將三甲鋁（3 當量）加至 1-甲基-5-側氧基吡咯啉-2-甲酸乙酯（中間物-15）（500 mg 於 5 mL 甲苯中）的溶液中並在氬氛圍下攪動 15 分鐘。接著將 2 mL 甲苯中的 4-氟苯基肼鹽酸鹽（1 當量）添加至反應混合物並在 120°C 回流 4 h。在反應完成後，以飽和的 NH₄Cl 溶液使反應混合物驟冷並以 EtOAc（3×15 mL）萃取。將收集到的有機相以無水 Na₂SO₄ 乾燥並在減壓下濃縮。以管柱層析（DCM:MeOH = 9.7:0.3）純化粗化

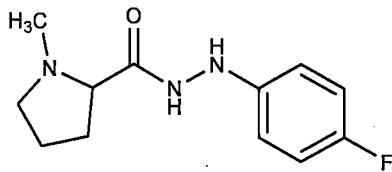
合物，並以 DCM 與二乙醚再結晶以獲得標題化合物 (25 mg，產率 3.15%)。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2.01 (s, 1H), 2.21 (s, 2H), 2.37 (s, 1H), 2.69 (s, 3H), 5.08 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 7.22 (brs, 2H), 7.60 (brs, 2H) ppm

LC-MS (M+H): 252.2

純度 (HPLC): 95%

實施例 22：N'-(4-氟苯基)-1-甲基吡咯啉-2-二胺脲



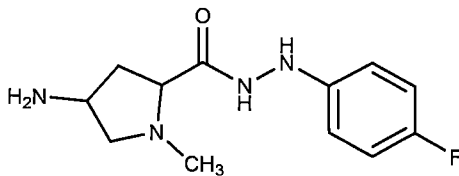
【0229】 依照實施例 16 (方法 A) 所揭示者之類似程序製備標題化合物，採用 1-甲基吡咯啉-2-甲酸 (400 mg) 作為起始產物。反應中所獲得粗產物以管柱層析 (DCM:MeOH= 9.5:0.5) 純化以提供 27 mg 的標題化合物 (產率 3.7%)。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1.79 - 1.73 (m, 3H), 2.09 (s, 1H), 2.27-2.25 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.86-2.83 (m, 1H), 3.03 (s, 1H), 6.71 -6.67 (m, 2H), 7.00-6.96 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 9.61 (s, 1H) ppm

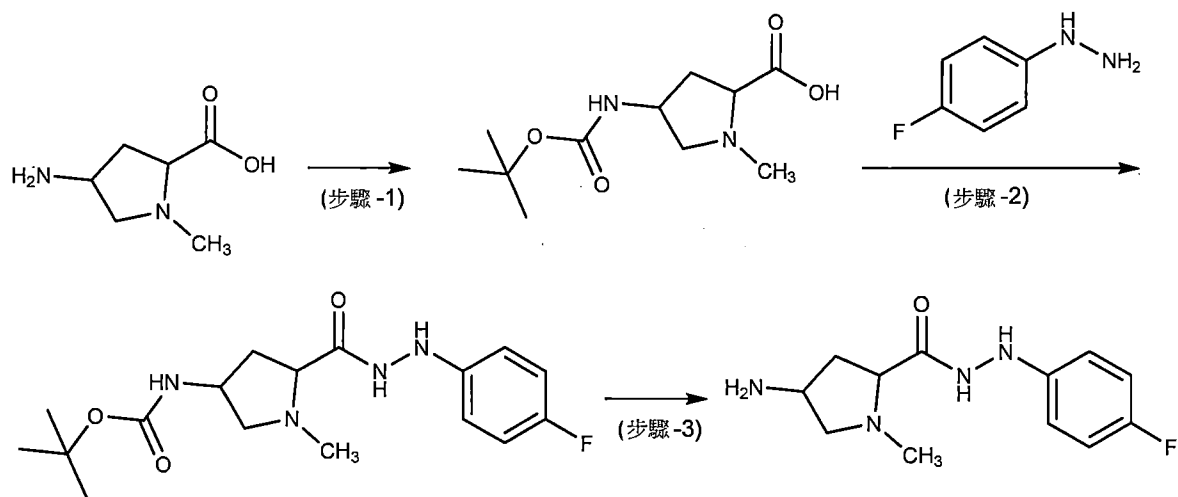
LC-MS (M+H): 238.8

純度 (HPLC): 95.0%

實施例 23：4-胺基-N'-(4-氟苯基)-1-甲基吡咯啉-2-二胺脲



【0230】 如流程 X 所描繪，藉由將 4-氟苯基肼與 4-胺基-1-甲基吡咯啉-2-甲酸（後者先以 Boc 保護基團保護胺基）偶合以及在偶合反應後將其脫保護來獲得標題化合物：



流程 X

步驟 1：4-((三級丁氧基羰基)胺基)-1-甲基吡咯啉-2-甲酸的製備

【0231】 將 Na_2CO_3 （3 當量）加至 60 mL 二噁山: H_2O （2:3）中的 4-胺基-1-甲基吡咯啉-2-甲酸（1 當量）溶液並在 0°C 下攪動 10 分鐘。接著，在相同溫度下將 Boc 酐（1.1 當量）逐滴加至此反應混合物，並使其在室溫下攪動過夜。反應完成後，以 1 N HCl 使反應混合物酸化使 pH 來到 3，並將其以 DCM 中的 10% MeOH（60 mL）萃取。有機層以無水 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下將有機溶劑蒸餾出以獲得粗標題化合物，其以管柱層析（DCM: MeOH = 9.6:0.4）純化，以提供經純化的標題化合物（產率 9.8%）。

LC-MS (M+H): 245.3

步驟 2：(5-(2-(4-氟苯基)肼羰基)-1-甲基吡咯啉-3-基)胺甲酸三級丁酯的製備

【0232】 依照實施例 16（方法 A）所揭示者之類似程序製備標題化合物，採用 4-((三級丁氧基羰基)胺基)-1-甲基吡咯啉-2-甲酸（100 mg）作為

起始產物。反應中所獲得粗產物以管柱層析 (DCM:MeOH= 9.5:0.5) 純化以提供 50 mg 的標題化合物 (產率 34.71%)。

LC-MS (M+H): 353.4

純度 (HPLC): 92.14%

步驟 3: 4-胺基-N'-(4-氟苯基)-1-甲基吡咯啉-2-二胺脲的製備

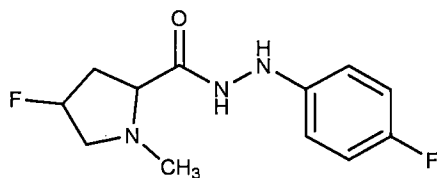
【0233】 對於脫保護, 在 0°C 下將 5 mL 的 5 N HCL 逐滴添加至在 5 mL DCM 中的 (5-(2-(4-氟苯基)肼羰基)-1-甲基吡咯啉-3-基) 胺甲酸三級丁酯 (1 當量) 溶液, 並讓混合物攪動 4 h。在起始材料完全消耗後, 在減壓條件下將溶劑蒸餾出以獲得溶於在 DCM 中的 10% MeOH 之黏性固體, 並以 NaHCO₃ 的飽和溶液清洗。收集有機部分並以 Na₂SO₄ 乾燥, 將有機部分在減壓下蒸餾出以獲得標題化合物 (25 mg, 69.4%)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.65-1.4 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.47-2.41 (m, 3H), 2.77 (d, *J* = 9.05 Hz, 1H), 2.82 (t, *J* = 6.35 Hz, 1H), 6.74 -6.71 (m, 2H), 6.99 - 6.96 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 9.75 (brs, 1H) ppm ;NH₂ 質子維持未解。

LC-MS (M+H): 253.4

純度 (HPLC): 95.0%

實施例 24: 4-氟-N'-(4-氟苯基)-1-甲基吡咯啉-2-二胺脲



【0234】 依照實施例 21 所揭示者之類似程序製備標題化合物, 採用 4-氟-1-甲基吡咯啉-2-甲酰胺 (中間物-17) 作為起始材料。90 mg 的 4-氟-1-

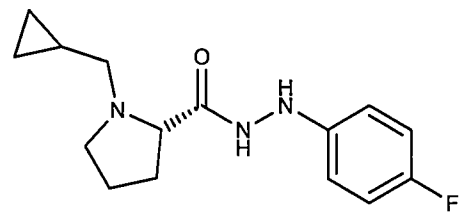
甲基吡咯啉-2-甲酸以粗產物提供標題化合物。粗產物以管柱層析(使用 DCM 作為溶析液)純化以提供 20 mg 的標題化合物(產率 13%)。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 2.35-2.25 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.64-2.62 (m, 1H), 3.21 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.47-3.45 (m, 1H), 5.22 (m, 1H), 5.97 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.82-6.80 (m, 2H), 6.95-6.91 (m, 2H), 8.94 (s, 1H) ppm

LC-MS (M+H): 256.4

純度 (HPLC): 95.0%

實施例 25 : (S)-1-(環丙基甲基)-N'-(4-氟苯基)吡咯啉-2-二胺脲



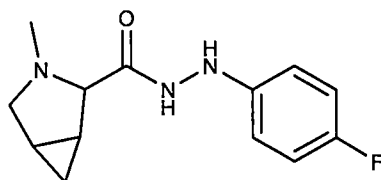
【0235】 依照實施例 16 (方法 A) 所揭示者之類似程序製備標題化合物，採用(R)-1-(環丙基甲基)吡咯啉-2-甲酸 (120 mg) 作為起始材料。粗產物以管柱層析(使用 DCM 作為溶析液)純化以提供 30 mg 的標題化合物(產率 12.2%)。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 0.11 (s, 1H), 0.49-0.44 (m, 2H), 0.9-1.1 (m, 1H), 1.78-1.76 (m, 3H), 1.99-2.05 (m, 1H), 2.42-2.28 (m, 2H), 3.05 (s, 1H), 3.31 (s, 1H), 6.71-6.67 (m, 2H), 6.99-6.96 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 9.51 (s, 1H) ppm;

LC-MS (M+H): 278.2

純度 (HPLC): 96.2%

實施例 26 : N'-(4-氟苯基)-3-甲基-3-氮雙環[3.1.0]己烷-2-二胺脲



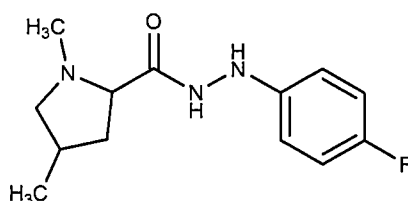
【0236】 依照實施例 16（方法 A）所揭示者之類似程序製備標題化合物，採用 3-甲基-3-氮雙環[3.1.0]己烷-2-甲酸（中間物-18）（25 mg, 0.18 mmol）作為起始材料，其提供 3 mg 的最終產物（產率 7%）。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.52 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 0.78 (s, 1H), 1.16 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 1.43 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.59 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.23-3.16 (m, 2H), 6.01 (s, 1H), 6.83-6.80 (m, 2H), 6.95 - 6.92 (m, 2H), 8.38 (s, 1H) ppm

LC-MS (M+H): 250.2

純度（HPLC）：98.2%

實施例 27：N'-(4-氟苯基)-1,4-二甲基吡咯啉-2-二胺脲



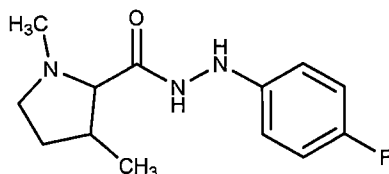
【0237】 依照實施例 16（方法 A）所揭示者之類似程序製備標題化合物，採用 1,4-二甲基吡咯啉-2-甲酸（中間物-19）（100 mg, 0.70 mmol）作為起始材料，其提供 14 mg 的最終產物（產率 9%）。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.13 (s, 3H), 1.63 (brs, 3H), 2.42 (s, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.97 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.83-6.80 (m, 2H), 6.93 - 6.89 (m, 2H) ppm，一個 NH 質子維持未解

LC-MS (M+H): 252.4

純度 (HPLC) : 95.1%

實施例 28 : N'-(4-氟苯基)-1,3-二甲基吡咯啉-2-二胺脲



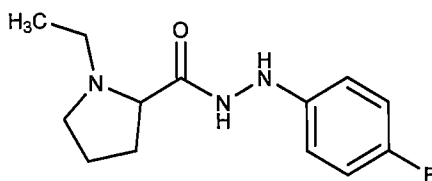
【0238】 依照實施例 16 (方法 A) 所揭示者之類似程序製備標題化合物，採用 1,3-二甲基吡咯啉-2-甲酸 (中間物-20) (200 mg, 1.4 mmol) 作為起始材料，其提供 48 mg 粗產物，其藉由以管柱層析 (使用 2% MeOH 的 DCM 作為溶析液) 純化以提供 29 mg 的標題化合物 (產率 8%)。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1.06 (s, 3H), 1.38 (s, 1H), 2.06-2.03 (m, 1H), 2.20 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.35 - 2.31 (m, 1H), 3.04 (t, J = 3.8 Hz, 1H), 6.71-6.58 (m, 2H), 7.00-6.96 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 9.63 (s, 1H) ppm;

LC-MS (M+H): 252.4

純度 (HPLC) : 96.78%

實施例 29 : 1-乙基-N'-(4-氟苯基)吡咯啉-2-二胺脲



【0239】 依照實施例 16 (方法 A) 所揭示者之類似程序製備標題化合物，採用 1-乙基吡咯啉-2-甲酸 (中間物-21) (100 mg, 0.70 mmol) 作為起始材料，其提供 30 mg 粗產物，其藉由以管柱層析 (使用 9.5:0.5 (v/v) MeOH:DCM 作為溶析液) 純化以產出 30 mg 的標題化合物 (產率 17%)。

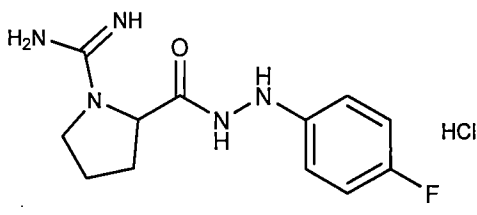
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.88-1.85 (m,

2H), 1.96 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 2.22-2.20 (m, 1H), 2.45 (brs, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.78 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.24 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.31 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 6.79-6.69 (m, 2H), 6.95 - 6.90 (m, 2H), 9.21 (brs, 1H) ppm

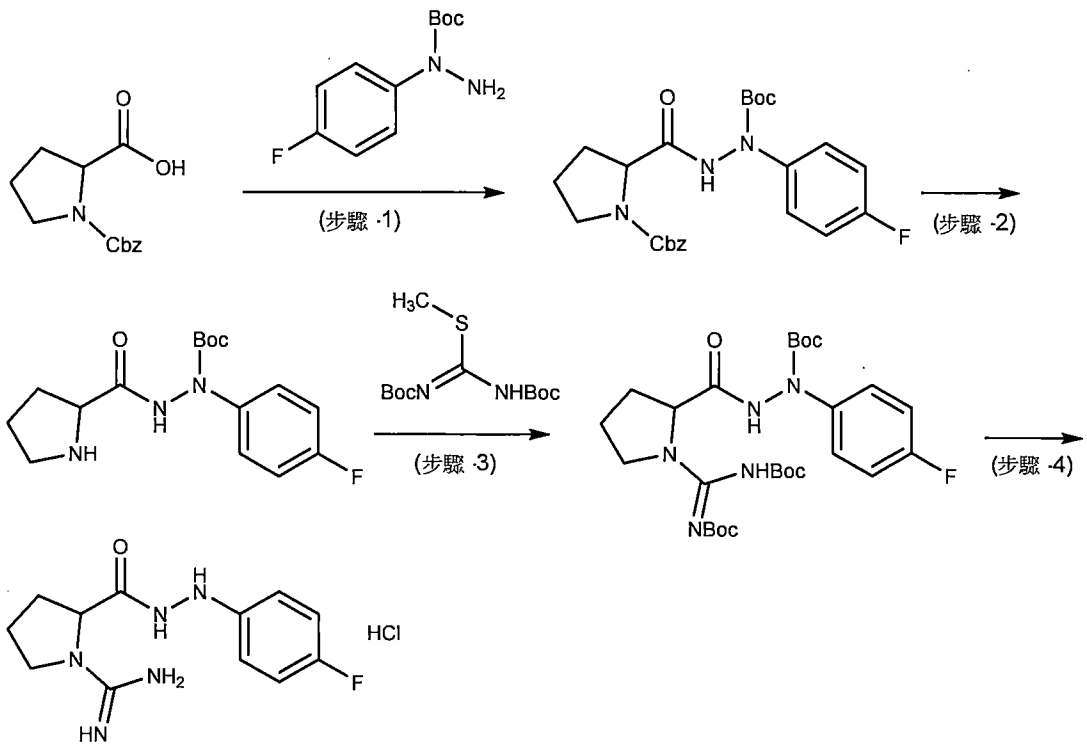
LC-MS (M+H): 252.5

純度 (HPLC) : 96.45%

實施例 30 : 2-(2-(4-氟苯基)胍羰基)吡咯啉-1-甲脒(carboximidamide)鹽酸鹽



【0240】 依據流程 XI 所描繪的方法，根據一般方法 B（流程 II）製備標題化合物，藉由將 N-Cbz 保護的吡咯啉-2-甲酸（中間物-22）與 N-Boc 保護的 4-氟苯基胍偶合，接著脫去吡咯啉 N 原子的保護基，引入脒基團，並移除剩餘的保護基團：



流程 XI

步驟 1：2-(2-(三級丁氧基羰基)-2-(4-氟苯基)肼羰基)吡咯啉-1-甲酸苯甲酯的製備

【0241】 在 0°C 下將 DIPEA (1.55 g, 12.01 mmol)、HATU (1.9 g, 5.0 mmol) 及 1-(4-氟苯基)肼甲酸三級丁酯 (1.15 g, 4.38 mmol) 加至攪動的 1-(苯甲氧基羰基)吡咯啉-2-甲酸 (中間物-22) (1 g, 4.01 mmol) 的 DMF 溶液 (15 mL) 中並將反應混合物在室溫下攪動 2 h。反應進度以 TLC 監測。將反應混合物倒入冰冷的水 (25 mL) 中並用 EtOAc 萃取 (2×25 mL)。將結合的有機層以水 (15 mL) 以及鹽水 (15 mL) 清洗，用無水 Na₂SO₄ 乾燥並在減壓下濃縮。以管柱層析 (矽膠，100-200 網目) 純化粗化合物以提供淡黃色半固體的標題化合物 (500 mg，產率 27%)。

步驟 2：1-(4-氟苯基)-2-(吡咯啉-2-羰基)肼甲酸三級丁酯的製備

【0242】 將 Pd/C (10% 濕，100 mg 20% wt/wt) 加至攪動的 2-(2-(三級丁氧基羰基)-2-(4-氟苯基)肼羰基)吡咯啉-1-甲酸 (500 mg, 1.09 mmol) 的 MeOH 溶液 (10 mL) 中並將反應混合物在氫氛圍下在室溫攪動 16 h。反應進度以 TLC 監測。將反應混合物通過矽藻土墊來過濾；並將濾液在減壓下揮發。以管柱層析 (矽膠，100-200 網目) 純化粗化合物以提供灰白色固體的標題化合物 (200 mg，產率 28%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.42 (s, 1H), 7.34 (q, *J*=3.8Hz, 2H), 7.16-7.11 (m, 2H), 3.62 (q, *J*=3.1Hz, 1H), 2.83 (t, *J*= 6.5 Hz, 2H), 1.98-1.94 (m, 1H), 1.76-1.70 (m, 2H), 1.67-1.57 (m, 2H), 1.38 (s, 9H)

LC-MS *m/z* (M+H): 324.11

步驟 3：2-(1-(*N,N'*-雙(三級丁氧基羰基)甲脒基 (carbamimidoyl))吡咯啉-2-

羰基)-1-(4-氟苯基)胍甲酸三級丁酯的製備

【0243】 在 0°C 下將 1,3-雙(三級丁氧基羰基)-2-甲基-2-硫代脲 (294 mg, 1.01 mmol)、TEA (234 mg, 2.314 mmol) 及 HgCl₂ (251 mg, 0.926 mmol) 加至攪動的 1-(4-氟苯基)-2-(吡咯啉-2-羰基)胍甲酸三級丁酯 (300 mg, 0.928 mmol) 的 DMF 溶液 (3 mL) 中並將反應混合物在室溫攪動 4 h。反應進度以 TLC 監測。將反應混合物倒入水 (20 mL) 中並用 EtOAc 萃取 (2×10 mL)。將結合的有機層以水 (5 mL) 以及鹽水 (5 mL) 清洗、以無水 Na₂SO₄ 乾燥並在減壓下濃縮。以管柱層析 (矽膠, 60-120 網目) 純化粗化合物以提供白色固體的標題化合物 (200 mg, 產率 38%)。

LC-MS (M+H): 566.3

步驟 4: 2-(2-(4-氟苯基)胍羰基)吡咯啉-1-甲脒鹽酸鹽的製備

【0244】 在室溫下將 1,4-二噁山.HCl (4 mL) 中的 2-(1-(N,N'-雙(三級丁氧基羰基)甲脒基)吡咯啉-2-羰基)-1-(4-氟苯基)胍甲酸三級丁酯 (200 mg, 0.35 mmol) 溶液攪動 2 h。反應進度以 TLC 監測。在減壓下濃縮反應混合物; 殘餘物用 DCM 共蒸餾以提供淡黃色液體的標題化合物 (25 mg, 產率 26%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.92 (s, 1H), 7.32 (s, 4H), 6.96 (t, *J*=8.8Hz, 2H), 6.73 (q, *J*=4.2Hz, 2H), 4.62 (d, *J*=6.2Hz, 1H), 3.69-3.61 (m, 2H), 3.54-3.50 (m, 2H), 3.42 (q, *J*=7Hz, 2H)

LC-MS *m/z* (M+H): 301.75

純度 (HPLC): 94.0%

實施例 31: 抗微生物活性

【0245】 對本發明產物測試其對抗鮑氏不動桿菌 (*A. baumannii*) 的

活性以及對抗以下細菌的活性：金黃色葡萄球菌 (*S. aureus*)、肺炎鏈球菌 (*S. pneumoniae*)、屎腸球菌 (*E. faecium*)、綠膿桿菌 (*P. aeruginosa*)、克留氏肺炎桿菌 (*K. pneumoniae*) 及大腸桿菌 (*E. coli*)。

【0246】 依照臨床與實驗室標準協會 (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) 的程序 (特別是依照 M07-A9 「對好氧生長細菌之稀釋抗微生物敏感性測試方法；核定標準-第九版 (Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard - Ninth Edition)」)，使用標準微量滴定稀釋方法確定最小抑制濃度 (MIC)。

【0247】 簡言之，將化合物以 12.8 mg/mL 溶於二甲亞砜 (DMSO) 中。以 DMSO 進行化合物的循序兩倍稀釋，且將各稀釋的 1 μ l 移至微量滴定培養盤中，接著是 100 μ l 的經接種的培養液，使得最終微生物濃度為 5×10^5 菌落形成單位/mL。將培養盤在 37°C 下培養 24 小時，並以抑制生長的最低化合物濃度確定 MIC。用於測定的培養基，對於肺炎鏈球菌及屎腸球菌以外的所有微生物為陽離子經調整的穆勒-辛頓培養基 (Mueller-Hinton Broth)，肺炎鏈球菌及屎腸球菌的培養基補充有 2.5% 的溶胞馬血。在空氣氛圍下進行培養，除了肺炎鏈球菌的培養是在 5% CO₂ 氛圍下培養。

【0248】 於以下表 1 中給出對於測試化合物所發現的 MIC 值 (以 μ g/mL 表示)。

表 1

實施例	鮑氏不動桿菌	金黃色葡萄球菌	肺炎鏈球菌	屎腸球菌	綠膿桿菌	克留氏肺炎桿菌	大腸桿菌
2	4	>128	>128	>128	>128	>128	>128
3	4	>128	>128	>128	>128	>128	>128
4	2	>128	>128	>128	>128	>128	>128
7	8	128	>128	>128	>128	>128	>128
9	8	>128	>128	>128	>128	>128	>128
10	2	>128	>128	>128	>128	>128	>128
11	8	>128	>128	>128	>128	>128	>128
14	2	>128	>128	>128	>128	>128	>128
15	1	>128	>128	>128	>128	>128	>128
16	0,25	>128	>128	>128	>128	>128	>128
18	8	128	>128	>128	>128	>128	>128
25	0,25	>128	>128	>128	>128	>128	>128
26	0,25	>128	>128	>128	>128	>128	>128
30	2	>128	>128	>128	>128	>128	>128

【0249】 如表 1 所示，根據本發明的式 (I) 化合物對鮑氏不動桿菌為高度有效的抗細菌劑。特定言之，對於所測試的化合物，在試驗中所獲

得的 MIC 值為 8 $\mu\text{g/mL}$ 或更低。令人意外地，由於所有化合物對於其他測試的細菌幾乎是無活性的，其皆顯示對鮑氏不動桿菌的高選擇性。

實施例 32：小鼠血漿中的試管內穩定試驗

【0250】 藉由 LC-MS/MS 偵測，對數種本發明化合物測試其在小鼠血漿中的穩定性。試驗中測試化合物的濃度為 1 μM 且在以下時間點計算各個測試化合物的殘留%：0、15、30 及 60 分鐘。

【0251】 在室溫下解凍冷凍的小鼠血漿並在 4°C 下以 1400x RCF 離心 15 分鐘。將約 90% 的澄清上清液部分移至分開的管中並用於試驗。

【0252】 藉由將 10 mM 的母液在乙腈:水中稀釋來製備 1 mM 測試化合物的母液（即，將 10 μL 的 10 mM 母液加至 90 μL 的乙腈:水（50:50））。藉由將 1 mM 的母液在乙腈:水中稀釋來製備 25 μM 測試化合物的母液（即，將 2.5 μL 的 1 mM 母液加至 97.5 μL 的乙腈:水（50:50））。

【0253】 對於 0 分鐘的樣品，將血漿在 56°C 加熱去活化。將 3 μL 的 25 μM 測試化合物加至 72 μL 的熱去活化血漿。取出混合物的 50 μL 部分並以 200 μL 含有內標準品的乙腈衝擊，並與其他時間點一起進一步處理。

【0254】 藉由在血漿中稀釋來製備最終的 1 μM 操作母液（即，將 10 μL 的 25 μM 乙腈:水母液加至 240 μL 的血漿）。250 μL 含有測試化合物的血漿在 37°C 下在輕輕搖晃的搖晃水浴中培養 60 分鐘。在 15、30 及 60 分鐘使樣品的 50 μL 部分立即以 200 μL 含有內標準品的乙腈沈澱，並在 4°C 下以 4000x RCF 離心 20 分鐘。150 μL 的上清液以 150 μL 的水稀釋並以 LC-MS/MS 分析。

【0255】 測試物質的殘留百分比以各時間點之峰值面積對上 0 分鐘

時之峰值面積的比率乘上 100 來計算。

【0256】 藉由以下參數界定所使用的 LC/MS/MS 方法：API4000 (MS)，Shimadzu Prominence (LC)，20 μ L 注射體積；管柱：Waters Xbridge, C18, 50*4.6 mm, 3.5 μ m；溶析液 A：水中 0.1% 的甲酸，溶析液 B：乙腈；梯度：0-0.80 分鐘 95% A, 5% B；0.08-1.6 分鐘 5% A, 95% B；1.6-2.5 分鐘 95% A, 5% B；流速：1 mL ml/分鐘。

【0257】 在此試驗中，發現式 (I) 化合物高度穩定，其在 1 小時後存留於小鼠血漿中的百分比為 80% 或更優，在大多數的例子中為大於 90%。

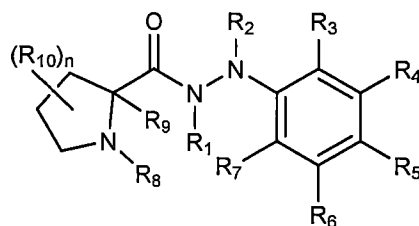
【0258】 由於希望能有在血漿中的長期穩定性以獲得藥物良好的藥物動力學暴露並維持活體內活性，且因此對於達成良好治療性抗細菌功效是非常重要的，此數據與本發明化合物用作藥物的用途高度相關。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種式 (I) 化合物，



(I)

或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，

其中

R₁ 及 R₂ 係獨立地選自氫、C₁₋₄ 烷基、鹵 C₁₋₄ 烷基及羥 C₁₋₄ 烷基；

R₃、R₄、R₅、R₆ 及 R₇ 係獨立地選自氫、-OH、鹵素、C₁₋₆ 烷氧基、鹵 C₁₋₄ 烷氧

基、-OC₃₋₆ 環烷基 C₀₋₄ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 環烷基 C₀₋₄ 烷基、鹵 C₁₋₆ 烷基、

羥 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷氧基、-OCOR₁₁、

-OS(O₂)R₁₁、-NR₁₁R₁₂、-NR₁₁COR₁₂、-NR₁₁CO₂R₁₂、-NR₁₁S(O₂)R₁₂、

-OCONR₁₁R₁₂、-CONR₁₁R₁₂、-S(O₂)NR₁₁R₁₂、-S(O₂)R₁₁、-CN 及 -CO₂R₁₁；或

R₃ 至 R₇ 中接附至相鄰的碳原子的兩個經連結以形成 5-或 6-員環烷基，

其中該環烷基中的 1 或 2 個亞甲基基團可被 O 取代，該環烷基可視需

要被一或多個 C₁₋₄ 烷基或鹵 C₁₋₄ 烷基取代；

R₈ 係選自 -OH、C₁₋₆ 烷基、鹵 C₁₋₆ 烷基、羥 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基 C₀₋₄ 烷基、C₃₋₆

環烷基 C₀₋₄ 烷基、C₂₋₅ 醯基、-C(O)C₃₋₆ 環烷基 C₀₋₂ 烷基、-CONR₁₃R₁₄、

-C(NR₁₅)NR₁₁R₁₂ 及 -CO₂R₁₁；

R₉ 係選自氫、C₁₋₄ 烷基及鹵 C₁₋₄ 烷基；

n 是 0、1、2 或 3；

若存在的話，每個 R_{10} 係獨立地選自 -OH、鹵素、 C_{1-6} 烷基、鹵 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 $-OC_{3-6}$ 環烷基 C_{0-4} 烷基、 $-SR_{11}$ 、 $-NR_{11}R_{12}$ 、 $-OCOR_{11}$ 、 $-OS(O_2)R_{11}$ 、 $-NR_{11}COR_{12}$ 、 $-NR_{11}CO_2R_{12}$ 、 $-NR_{11}S(O_2)R_{12}$ 、 $-OCONR_{11}R_{12}$ 、 $-CN$ 、苯基、包含 1 或 2 個選自 N、O 及 S 之雜原子的 5-或 6-員雜芳基環；其中該苯基及該雜芳基環可視需要被一或多個 C_{1-4} 烷基或鹵 C_{1-4} 烷基取代；或兩個接附至共同的碳原子之 R_{10} 形成側氧基；或兩個接附至共同的碳原子之 R_{10} 形成螺 C_{3-6} 環烷基，或兩個接附至相鄰的碳原子之 R_{10} 經連結以形成 3-至 6-員環烷基，該環烷基可視需要被一或多個獨立選自以下者的取代基取代： C_{1-4} 烷基、鹵 C_{1-4} 烷基及鹵素；每個 R_{11} 及 R_{12} 係獨立地選自氫、 C_{1-4} 烷基、鹵 C_{1-4} 烷基及 C_{3-6} 環烷基 C_{0-4} 烷基；每個 R_{13} 及 R_{14} 係獨立地選自氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基 C_{0-4} 烷基及 Het_{3-6} ，其中每個 C_{1-4} 烷基及 C_{3-6} 環烷基 C_{0-4} 烷基可視需要被一或多個 R_{16} 取代，且其中每個 C_{1-4} 烷基可視需要被一或多個 Het_{3-6} 取代；或 R_{13} 及 R_{14} 連同其所接附的 N 原子一起形成 4-至 6-員飽和雜環，其視需要可含有一個額外的選自 N、S 及 O 之雜原子，該雜環可視需要被一或多個獨立選自以下者的取代基取代： C_{1-4} 烷基、鹵 C_{1-4} 烷基及 C_{2-5} 醯基； R_{15} 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、鹵 C_{1-6} 烷基、 $-CN$ 、 $-CONR_{11}R_{12}$ 、 $-S(O_2)R_{11}$ 、 $-SOR_{11}$ 及 $-S(O_2)NR_{11}R_{12}$ ；每個 R_{16} 係獨立地選自烷基、鹵素、 $-CN$ 、 $-CO_2R_{11}$ 、 $-OR_{11}$ 、 $-SR_{11}$ 、 $-NR_{17}R_{18}$ 、 $-CONR_{17}R_{18}$ 及 $-OCOR_{11}$ ； Het_{3-6} 係含有一個選自 O、S 及 N 之雜原子的 3-至 6-員飽和的單環雜環，其中該環經由任何可用的 C 原子與該分子的其他部分鍵結且其中該環可

視需要被一或多個獨立選自以下者的取代基取代：C₁₋₄ 烷基或鹵 C₁₋₄ 烷基；且

每個 R₁₇ 及 R₁₈ 係獨立地選自氫、C₁₋₄ 烷基及鹵 C₁₋₄ 烷基，或 R₁₇ 及 R₁₈ 與其所接附的 N 原子一起形成 4-至 6-員飽和雜環，其視需要可含有一個額外的選自 N、S 及 O 之雜原子，該雜環可視需要被一或多個獨立選自以下者的取代基取代：C₁₋₄ 烷基及鹵 C₁₋₄ 烷基；

且其中以下產物被排除：

- (S)-2-(2-苯肼-1-羰基)吡咯啉-1-甲酸三級丁酯，
- (R)-2-(1-甲基-2-苯肼-1-羰基)吡咯啉-1-甲酸三級丁酯，
- (2S,4S)-4-巰基-2-(2-(3-胺磺鹽基苯基)肼-1-羰基)吡咯啉-1-甲酸三級丁酯，
- 3-(2-((2S,4S)-1-(三級丁氧基羰基)-4-巰基吡咯啉-2-羰基)肼基(hydrazinyl))苯甲酸，
- (2S,4S)-4-巰基-2-(2-(2-(三氟甲基)苯基)肼-1-羰基)吡咯啉-1-甲酸三級丁酯，及
- (2S,4S)-2-(2-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)肼-1-羰基)-4-巰基吡咯啉-1-甲酸三級丁酯。

2. 根據請求項 1 的化合物，其中

- R₁ 及 R₂ 係獨立地選自氫及 C₁₋₄ 烷基；
- R₃、R₄、R₅、R₆ 及 R₇ 係獨立地選自氫、-OH、鹵素、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 環烷基 C₀₋₄ 烷基、-NR₁₁R₁₂、鹵 C₁₋₆ 烷基、羥 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基 C₀₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷氧基、-CONR₁₁R₁₂、-SO₂-NR₁₁R₁₂、及鹵 C₁₋₄ 烷氧基，或 R₃ 至 R₇ 中接附至相鄰的碳原子的兩個經連結以形成 5-或 6-員環烷基，其中該環烷基中的 1 或 2 個亞甲基基團可被 O 置換，該環烷基可視需要被一

或多個 C₁₋₄ 烷基取代；

R₈ 係選自 -OH、C₁₋₆ 烷基、鹵 C₁₋₆ 烷基、羥 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基 C₀₋₄ 烷基、C₃₋₆ 環烷基 C₀₋₄ 烷基、C₂₋₅ 醯基、-C(O)C₃₋₆ 環烷基 C₀₋₂ 烷基、-CONR₁₃R₁₄ 及 -C(NR₁₅)NR₁₁R₁₂；

R₉ 係選自氫及 C₁₋₄ 烷基；

n 是 0、1、2 或 3；

若存在的話，每個 R₁₀ 係獨立地選自 -OH、鹵素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基 C₀₋₆ 烷基、-SR₁₁ 及 -NR₁₁R₁₂；或兩個接附至共同的碳原子之 R₁₀ 形成側氧基；或兩個接附至相鄰的碳原子之 R₁₀ 經連結以形成 3-至 6-員環烷基，該環烷基可視需要被一或多個獨立選自以下者的取代基取代：C₁₋₄ 烷基及鹵素；

每個 R₁₁ 及 R₁₂ 係獨立地選自氫及 C₁₋₄ 烷基；

每個 R₁₃ 及 R₁₄ 係獨立地選自氫及 C₁₋₄ 烷基，或 R₁₃ 及 R₁₄ 連同其所接附的 N 原子一起形成 4-至 6-員飽和雜環，其視需要可含有一個額外的選自 N、S 及 O 之雜原子，該雜環可視需要被一或多個獨立選自以下者的取代基取代：C₁₋₄ 烷基及 C₂₋₅ 醯基；且

R₁₅ 係選自氫、C₁₋₆ 烷基、鹵 C₁₋₆ 烷基、-CN、-CONR₁₁R₁₂、-SO₂-R₁₁、-SO-R₁₁ 及 -SO₂-NR₁₁R₁₂。

- 3. 根據請求項 1 或 2 的化合物，其中 R₃ 至 R₇ 中至少一個不是氫且 R₃ 至 R₇ 中至少兩個是氫。
- 4. 根據請求項 1 至 2 中任一項的化合物，其中 R₃、R₄、R₅、R₆ 及 R₇ 係獨立地選自氫、-OH、鹵素、C₁₋₆ 烷基、鹵 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基 C₀₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷氧基、-SO₂-NR₁₁R₁₂ 及鹵 C₁₋₄ 烷氧基。

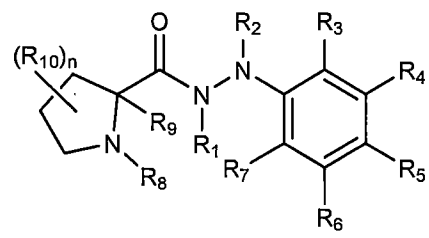
5. 根據請求項 1 或 2 的化合物，其中 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及 R_7 係獨立地選自氫、鹵素、 C_{1-4} 烷基、鹵 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-SO_2-NR_{11}R_{12}$ 及鹵 C_{1-4} 烷氧基。
6. 根據請求項 1 或 2 的化合物，其中 R_5 係選自鹵素、 C_{1-4} 烷基、鹵 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-SO_2-NR_{11}R_{12}$ 及鹵 C_{1-4} 烷氧基； R_3 係選自氫、鹵素及 C_{1-4} 烷基；且 R_4 、 R_6 及 R_7 是氫。
7. 根據請求項 1 或 2 的化合物，其中 R_4 及 R_5 經連結以形成 5-或 6-員環烷基，其中該環烷基中的 1 或 2 個亞甲基基團可被 O 置換，該環烷基可視需要被一或多個 C_{1-4} 烷基取代，且 R_3 、 R_6 及 R_7 是氫。
8. 根據請求項 1 或 2 中任一項的化合物，其中 R_1 、 R_2 及 R_9 是氫。
9. 根據請求項 1 至 2 中任一項的化合物，其中 R_8 係選自 $-OH$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-5} 醯基、 $-CONR_{13}R_{14}$ 及 $-C(NR_{15})NR_{11}R_{12}$ ；其中每個 R_{13} 及 R_{14} 係獨立地選自氫及 C_{1-4} 烷基、或 R_{13} 及 R_{14} 連同其所接附的 N 原子一起形成 6-員飽和雜環，其含有一個額外的選自 N 及 O 之雜原子，該雜環可視需要被一或多個獨立選自以下者的取代基取代： C_{1-4} 烷基及 C_{2-3} 醯基。
10. 根據請求項 1 或 2 中任一項的化合物，其中 n 是 1 或 2 且每個 R_{10} 係獨立地選自鹵素、 C_{1-4} 烷基及 $-NR_{11}R_{12}$ ；或兩個接附至共同的碳原子之 R_{10} 形成側氧基；或兩個接附至相鄰的碳原子之 R_{10} 經連結以形成 3-至 5-員環烷基，該環烷基可視需要被一或多個獨立選自以下者的取代基取代： C_{1-4} 烷基及鹵素。
11. 根據請求項 1 或 2 中任一項的化合物，其中 n 是 0。
12. 根據請求項 1 的化合物，其係選自由以下者所組成的群組：

- N'-(4-氟苯基)-1,5-二甲基 (dimethy) 吡咯啉-2-二胺脲
- (*R*)-2-(2-(4-氟苯基)胼羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- (*S*)-2-(2-(4-氟苯基)胼羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(4-氟苯基)胼羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(4-氟-2-甲基苯基)胼-1-羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(3,5-二氟苯基)胼羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(4-(三氟甲氧基)苯基)胼羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(4-(三氟甲基)苯基)胼羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(4-氯-2-氟苯基)胼羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(4-甲氧基苯基)胼羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二噁井-6-基)胼羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- 2-(2-(4-胺磺醯基苯基)胼羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- (2*S*,4*S*)-4-氟-2-(2-(4-氟苯基)胼羰基)吡咯啉-1-甲醯胺
- (*R*)-1-乙醯基-N'-(4-氟苯基)吡咯啉-2-二胺脲
- N'-(4-氟苯基)-1-羥基吡咯啉-2-二胺脲
- N'-(4-氟苯基)-1,2-二甲基吡咯啉-2-二胺脲
- 2-(2-(4-氟苯基)胼羰基)-N,N-二甲基吡咯啉-1-甲醯胺
- N'-(4-氟苯基)-1-(哌井-1-羰基)吡咯啉-2-二胺脲
- 1-(4-乙醯基哌井-1-羰基)-N'-(4-氟苯基)吡咯啉-2-二胺脲
- N'-(4-氟苯基)-1-(咪啉-4-羰基)吡咯啉-2-二胺脲
- N'-(4-氟苯基)-1-甲基-5-側氧基吡咯啉-2-二胺脲
- N'-(4-氟苯基)-1-甲基吡咯啉-2-二胺脲

- 4-胺基-N'-(4-氟苯基)-1-甲基吡咯啉-2-二胺脲
- 4-氟-N'-(4-氟苯基)-1-甲基吡咯啉-2-二胺脲
- (S)-1-(環丙基甲基)-N'-(4-氟苯基)吡咯啉-2-二胺脲
- N'-(4-氟苯基)-3-甲基-3-氮雙環[3.1.0]己烷-2-二胺脲
- N'-(4-氟苯基)-1,4-二甲基吡咯啉-2-二胺脲
- N'-(4-氟苯基)-1,3-二甲基吡咯啉-2-二胺脲
- 1-乙基-N'-(4-氟苯基)吡咯啉-2-二胺脲
- 2-(2-(4-氟苯基)肼羰基)吡咯啉-1-甲脒(carboximidamide)

或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物。

13. 一種用作醫藥品之式 (I) 化合物，



(I)

或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，

其中

R₁ 及 R₂ 係獨立地選自氫、C₁₋₄ 烷基、鹵 C₁₋₄ 烷基及羥 C₁₋₄ 烷基；
R₃、R₄、R₅、R₆ 及 R₇ 係獨立地選自氫、-OH、鹵素、C₁₋₆ 烷氧基、鹵 C₁₋₄ 烷氧基、-OC₃₋₆ 環烷基 C₀₋₄ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 環烷基 C₀₋₄ 烷基、鹵 C₁₋₆ 烷基、羥 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷氧基、-OCOR₁₁、-OS(O₂)R₁₁、-NR₁₁R₁₂、-NR₁₁COR₁₂、-NR₁₁CO₂R₁₂、-NR₁₁S(O₂)R₁₂、-OCONR₁₁R₁₂、-CONR₁₁R₁₂、-S(O₂)NR₁₁R₁₂、-S(O₂)R₁₁、-CN 及 -CO₂R₁₁；或

R_3 至 R_7 中接附至相鄰的碳原子的兩個經連結以形成 5-或 6-員環烷基，其中該環烷基中的 1 或 2 個亞甲基基團可被 O 取代，該環烷基可視需要被一或多個 C_{1-4} 烷基或鹵 C_{1-4} 烷基取代；

R_8 係選自 -OH、 C_{1-6} 烷基、鹵 C_{1-6} 烷基、羥 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{0-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基 C_{0-4} 烷基、 C_{2-5} 鹽基、 $-C(O)C_{3-6}$ 環烷基 C_{0-2} 烷基、 $-CONR_{13}R_{14}$ 、 $-C(NR_{15})NR_{11}R_{12}$ 及 $-CO_2R_{11}$ ；

R_9 係選自氫、 C_{1-4} 烷基及鹵 C_{1-4} 烷基；

n 是 0、1、2 或 3；

若存在的話，每個 R_{10} 係獨立地選自 -OH、鹵素、 C_{1-6} 烷基、鹵 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 $-OC_{3-6}$ 環烷基 C_{0-4} 烷基、 $-SR_{11}$ 、 $-NR_{11}R_{12}$ 、 $-OCOR_{11}$ 、 $-OS(O_2)R_{11}$ 、 $-NR_{11}COR_{12}$ 、 $-NR_{11}CO_2R_{12}$ 、 $-NR_{11}S(O_2)R_{12}$ 、 $-OCONR_{11}R_{12}$ 、 $-CN$ 、苯基、包含 1 或 2 個選自 N、O 及 S 之雜原子的 5-或 6-員雜芳基環；其中該苯基及該雜芳基環可視需要被一或多個 C_{1-4} 烷基或鹵 C_{1-4} 烷基取代；或兩個接附至共同的碳原子之 R_{10} 形成側氧基；或兩個接附至共同的碳原子之 R_{10} 形成螺 C_{3-6} 環烷基，或兩個接附至相鄰的碳原子之 R_{10} 經連結以形成 3-至 6-員環烷基，該環烷基可視需要被一或多個獨立選自以下者的取代基取代： C_{1-4} 烷基、鹵 C_{1-4} 烷基及鹵素；

每個 R_{11} 及 R_{12} 係獨立地選自氫、 C_{1-4} 烷基、鹵 C_{1-4} 烷基及 C_{3-6} 環烷基 C_{0-4} 烷基；

每個 R_{13} 及 R_{14} 係獨立地選自氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基 C_{0-4} 烷基及 Het_{3-6} ，其中每個 C_{1-4} 烷基及 C_{3-6} 環烷基 C_{0-4} 烷基可視需要被一或多個 R_{16} 取代，且其中每個 C_{1-4} 烷基可視需要被一或多個 Het_{3-6} 取代；或 R_{13} 及 R_{14} 連同其所接附的 N 原子一起形成 4-至 6-員飽和雜環，其視需要可含有一個額外

的選自 N、S 及 O 之雜原子，該雜環可視需要被一或多個獨立選自以下者的取代基取代：C₁₋₄ 烷基、鹵 C₁₋₄ 烷基及 C₂₋₅ 醯基；

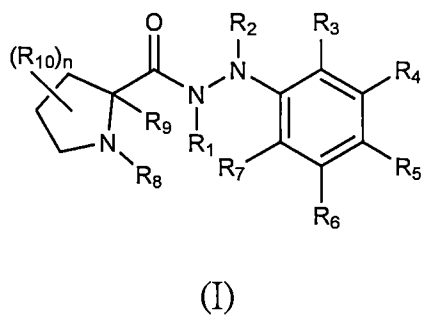
R₁₅ 係選自氫、C₁₋₆ 烷基、鹵 C₁₋₆ 烷基、-CN、-CONR₁₁R₁₂、-S(O₂)R₁₁、-SOR₁₁ 及 -S(O₂)NR₁₁R₁₂；

每個 R₁₆ 係獨立地選自烷基、鹵素、-CN、-CO₂R₁₁、-OR₁₁、-SR₁₁、-NR₁₇R₁₈、-CONR₁₇R₁₈ 及 -OCOR₁₁；

Het₃₋₆ 係含有一個選自 O、S 及 N 之雜原子的 3-至 6-員飽和的單環雜環，其中該環經由任何可用的 C 原子與該分子的其他部分鍵結且其中該環可視需要被一或多個獨立選自以下者的取代基取代：C₁₋₄ 烷基或鹵 C₁₋₄ 烷基；且

每個 R₁₇ 及 R₁₈ 係獨立地選自氫、C₁₋₄ 烷基及鹵 C₁₋₄ 烷基，或 R₁₇ 及 R₁₈ 與其所接附的 N 原子一起形成 4-至 6-員飽和雜環，其視需要可含有一個額外的選自 N、S 及 O 之雜原子，該雜環可視需要被一或多個獨立選自以下者的取代基取代：C₁₋₄ 烷基及鹵 C₁₋₄ 烷基。

- 14. 一種用作醫藥品的根據請求項 2 的化合物。
- 15. 一種用作抗細菌劑之如請求項 13 或 14 所用之化合物，其較佳係用於治療或預防鮑氏不動桿菌 (*A. baumannii*) 感染。
- 16. 一種醫藥組成物，其包含式 (I) 化合物：



(I)

或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，

其中

R_1 及 R_2 係獨立地選自氫、 C_{1-4} 烷基、鹵 C_{1-4} 烷基及羥 C_{1-4} 烷基；

R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 及 R_7 係獨立地選自氫、-OH、鹵素、 C_{1-6} 烷氧基、鹵 C_{1-4} 烷氧基、-OC₃₋₆環烷基 C_{0-4} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基 C_{0-4} 烷基、鹵 C_{1-6} 烷基、羥 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷氧基、-OCOR₁₁、-OS(O₂)R₁₁、-NR₁₁R₁₂、-NR₁₁COR₁₂、-NR₁₁CO₂R₁₂、-NR₁₁S(O₂)R₁₂、-OCONR₁₁R₁₂、-CONR₁₁R₁₂、-S(O₂)NR₁₁R₁₂、-S(O₂)R₁₁、-CN 及 -CO₂R₁₁；或 R_3 至 R_7 中接附至相鄰的碳原子的兩個經連結以形成 5-或 6-員環烷基，其中該環烷基中的 1 或 2 個亞甲基基團可被 O 取代，該環烷基可視需要被一或多個 C_{1-4} 烷基或鹵 C_{1-4} 烷基取代；

R_8 係選自 -OH、 C_{1-6} 烷基、鹵 C_{1-6} 烷基、羥 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{0-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基 C_{0-4} 烷基、 C_{2-5} 醯基、-C(O) C_{3-6} 環烷基 C_{0-2} 烷基、-CONR₁₃R₁₄、-C(NR₁₅)NR₁₁R₁₂ 及 -CO₂R₁₁；

R_9 係選自氫、 C_{1-4} 烷基及鹵 C_{1-4} 烷基；

n 是 0、1、2 或 3；

若存在的話，每個 R_{10} 係獨立地選自 -OH、鹵素、 C_{1-6} 烷基、鹵 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、-OC₃₋₆環烷基 C_{0-4} 烷基、-SR₁₁、-NR₁₁R₁₂、-OCOR₁₁、-OS(O₂)R₁₁、-NR₁₁COR₁₂、-NR₁₁CO₂R₁₂、-NR₁₁S(O₂)R₁₂、-OCONR₁₁R₁₂、-CN、苯基、包含 1 或 2 個選自 N、O 及 S 之雜原子的 5-或 6-員雜芳基環；其中該苯基及該雜芳基環可視需要被一或多個 C_{1-4} 烷基或鹵 C_{1-4} 烷基取代；或兩個接附至共同的碳原子之 R_{10} 形成側氧基；

或兩個接附至共同的碳原子之 R_{10} 形成螺 C_{3-6} 環烷基，或兩個接附至相鄰的碳原子之 R_{10} 經連結以形成 3-至 6-員環烷基，該環烷基可視需要被一或多個獨立選自以下者的取代基取代： C_{1-4} 烷基、鹵 C_{1-4} 烷基及鹵素；每個 R_{11} 及 R_{12} 係獨立地選自氫、 C_{1-4} 烷基、鹵 C_{1-4} 烷基及 C_{3-6} 環烷基 C_{0-4} 烷基；每個 R_{13} 及 R_{14} 係獨立地選自氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基 C_{0-4} 烷基及 Het_{3-6} ，其中每個 C_{1-4} 烷基及 C_{3-6} 環烷基 C_{0-4} 烷基可視需要被一或多個 R_{16} 取代，且其中每個 C_{1-4} 烷基可視需要被一或多個 Het_{3-6} 取代；或 R_{13} 及 R_{14} 連同其所接附的 N 原子一起形成 4-至 6-員飽和雜環，其視需要可含有一個額外的選自 N、S 及 O 之雜原子，該雜環可視需要被一或多個獨立選自以下者的取代基取代： C_{1-4} 烷基、鹵 C_{1-4} 烷基及 C_{2-5} 醯基；

R_{15} 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、鹵 C_{1-6} 烷基、 $-CN$ 、 $-CONR_{11}R_{12}$ 、 $-S(O_2)R_{11}$ 、 $-SOR_{11}$ 及 $-S(O_2)NR_{11}R_{12}$ ；

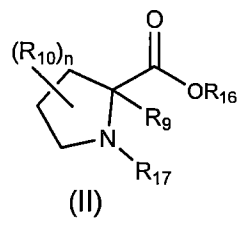
每個 R_{16} 係獨立地選自烷基、鹵素、 $-CN$ 、 $-CO_2R_{11}$ 、 $-OR_{11}$ 、 $-SR_{11}$ 、 $-NR_{17}R_{18}$ 、 $-CONR_{17}R_{18}$ 及 $-OCOR_{11}$ ；

Het_{3-6} 係含有一個選自 O、S 及 N 之雜原子的 3-至 6-員飽和的單環雜環，其中該環經由任何可用的 C 原子與該分子的其他部分鍵結且其中該環可視需要被一或多個獨立選自以下者的取代基取代： C_{1-4} 烷基或鹵 C_{1-4} 烷基；且

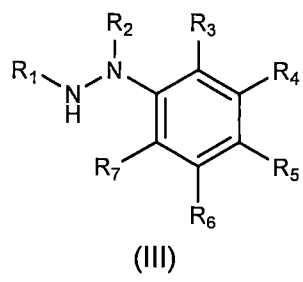
每個 R_{17} 及 R_{18} 係獨立地選自氫、 C_{1-4} 烷基及鹵 C_{1-4} 烷基，或 R_{17} 及 R_{18} 與其所接附的 N 原子一起形成 4-至 6-員飽和雜環，其視需要可含有一個額外的選自 N、S 及 O 之雜原子，該雜環可視需要被一或多個獨立選自以下者的取代基取代： C_{1-4} 烷基及鹵 C_{1-4} 烷基；

及至少一種醫藥上可接受的賦形劑及/或載劑。

17. 一種製備根據請求項 1 之化合物的方法，其包含使式 (II) 化合物



與式 (III) 化合物或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物反應



其中 R₁₆是氫或 C₁₋₄烷基，R₁₇是氫或 R₈，且 n 及 R₁至 R₁₅具有根據請求項 1 所描述的相同意義。