(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 200940551 A1
(43)公開日： 中華民國 98 (2009) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：098105338 (22)申請日： 中華民國 98 (2009) 年 02 月 19 日
(51)Int. Cl.： *C07D498/06 (2006.01)* *A61K31/424 (2006.01)*
A61K31/4738 (2006.01) *A61P31/04 (2006.01)*
(30)優先權：2008/02/20 世界智慧財產權PCT/IB2008/050603
組織
2008/10/03 世界智慧財產權PCT/IB2008/054065
組織
(71)申請人：艾克泰聯製藥有限公司 (瑞士) ACTELION PHARMACEUTICALS LTD. (CH)
瑞士
(72)發明人：赫許威倫 克利斯提安 HUBSCHWERLEN, CHRISTIAN (FR)；魯迪 喬治 RUEEDI, GEORG (CH)；蘇伊費 尚 菲利浦 SURIVET, JEAN-PHILIPPE (FR)；宗布倫 艾克林 柯奈利亞 ZUMBRUNN ACKLIN, CORNELIA (CH)
(74)代理人：陳長文
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：0 共 155 頁

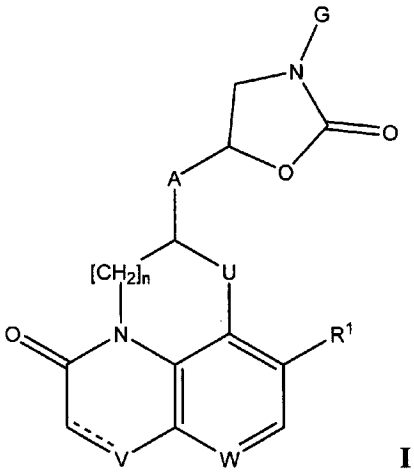
(54)名稱

氮雜三環抗菌化合物

AZATRICYCLIC ANTIBIOTIC COMPOUNDS

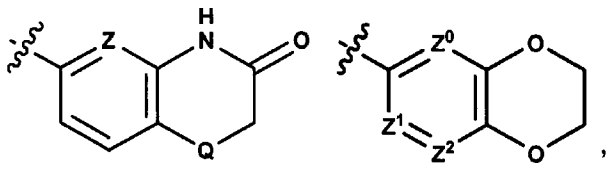
(57)摘要

本發明係關於式 I 之抗細菌化合物：



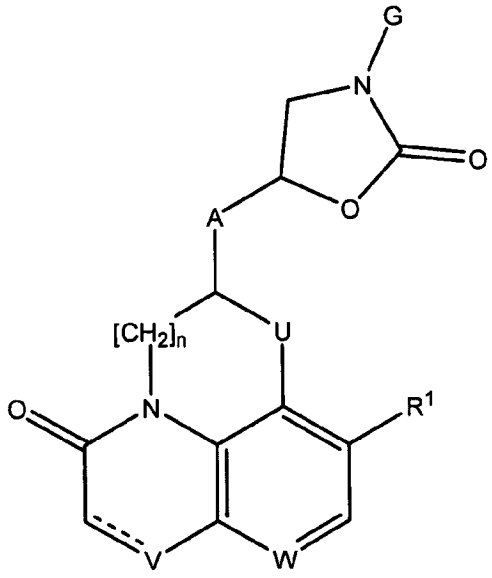
I，

其中 n 為 0 或 1；R^1 表示 H 或 F；U 表示 CH_2，或若 n 為 1，則表示 O 或 NH；“-----”為鍵或不存在；當“-----”為鍵時，V 表示 CH 或 N，或當“-----”不存在時，表示 CH_2 或 NH；W 表示 CH 或 N；A 表示-$(CH_2)_p$-NH-$(CH_2)_q$-，其中 p 為 1 且 q 為 1 或 2，或若 U 表示 CH_2 且 n 為 1，則 p 亦可為 0 且 q 則為 2；G 表示下列基團中之一者：



，

其中 Z 表示 N 或 CH，且 Q 表示 O 或 S；且 Z^0、Z^1 及 Z^2 各自表示 CH，或 Z^0 及 Z^1 各自表示 CH 且 Z^2 表示 N，或 Z^0 表示 CH，Z^1 表示 N 且 Z^2 表示 CH 或 N，或 Z^0 表示 N 且 Z^1 及 Z^2 各自表示 CH；且有關於該等化合物之鹽。



I

(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 200940551 A1
(43)公開日： 中華民國 98 (2009) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：098105338 (22)申請日： 中華民國 98 (2009) 年 02 月 19 日
(51)Int. Cl.： *C07D498/06 (2006.01)* *A61K31/424 (2006.01)*
A61K31/4738 (2006.01) *A61P31/04 (2006.01)*
(30)優先權：2008/02/20 世界智慧財產權PCT/IB2008/050603
組織
2008/10/03 世界智慧財產權PCT/IB2008/054065
組織
(71)申請人：艾克泰聯製藥有限公司 (瑞士) ACTELION PHARMACEUTICALS LTD. (CH)
瑞士
(72)發明人：赫許威倫 克利斯提安 HUBSCHWERLEN, CHRISTIAN (FR)；魯迪 喬治 RUEEDI, GEORG (CH)；蘇伊費 尚 菲利浦 SURIVET, JEAN-PHILIPPE (FR)；宗布倫 艾克林 柯奈利亞 ZUMBRUNN ACKLIN, CORNELIA (CH)
(74)代理人：陳長文
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：0 共 155 頁

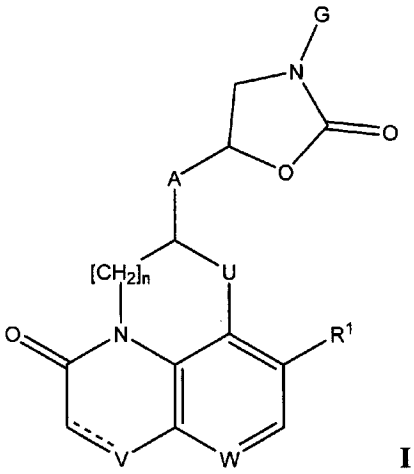
(54)名稱

氮雜三環抗菌化合物

AZATRICYCLIC ANTIBIOTIC COMPOUNDS

(57)摘要

本發明係關於式 I 之抗細菌化合物：



I，

其中 n 為 0 或 1；R^1 表示 H 或 F；U 表示 CH_2，或若 n 為 1，則表示 O 或 NH；“-----”為鍵或不存在；當“-----”為鍵時，V 表示 CH 或 N，或當“-----”不存在時，表示 CH_2 或 NH；W 表示 CH 或 N；A 表示-$(CH_2)_p$-NH-$(CH_2)_q$-，其中 p 為 1 且 q 為 1 或 2，或若 U 表示 CH_2 且 n 為 1，則 p 亦可為 0 且 q 則為 2；G 表示下列基團中之一者：

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎氮雜三環抗菌化合物、含有其之醫藥抗細菌組合物及此等化合物用於製造用以治療感染(例如細菌感染)之藥劑之用途。此等化合物為適用的抗微生物劑，其可有效對抗各種人類及獸類病原體，尤其包括革蘭氏陽性及革蘭氏陰性好氧細菌及厭氧細菌及分枝桿菌。

【先前技術】

抗菌素之密集使用已對微生物施加選擇性進化壓力，從而產生基於遺傳之抗性機制。現代醫學及社會經濟學行為因產生病原微生物之緩慢生長境況(例如在人造關節中)且因支持長期宿主儲集(例如在免疫功能不全患者中)而使抗性發展之問題加劇。

在醫院環境中，漸增數量之金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、肺炎鏈球菌(*Streptococcus pneumoniae*)、腸球菌屬(*Enterococcus spp.*)及綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)菌株(主要感染源)變得具有多重耐藥性且因此難以(甚至不可能)處理：

-金黃色葡萄球菌對β-內醯胺、喹諾酮具抗性且目前甚至對萬古黴素(vancomycin)具抗性；

-肺炎鏈球菌變得對盤尼西林(penicillin)或喹諾酮抗菌素具有抗性且甚至對新大環內酯具抗性；

-腸球菌(*Enteroccocci*)具喹諾酮及萬古黴素抗性且β-內醯胺抗菌素對此等菌株無效；

-腸內菌科(*Enterobacteriacea*)具頭孢菌素(cephalosporin)及喹諾酮抗性；

-綠膿桿菌(*P. aeruginosa*)具β-內醯胺及喹諾酮抗性。

此外，多重耐藥性革蘭氏陰性菌株(諸如腸內菌科及綠膿桿菌)之發生率正不斷增加且已在以當前所使用之抗菌素治療期間所選擇之新出現的生物體(如不動桿菌屬(*Acinetobacter spp.*))正成為醫院環境中之一個現實問題。因此，對可克服多重耐藥性革蘭氏陰性桿菌(諸如鮑氏不動桿菌(*A. baumannii*)、產生ESBL之大腸桿菌(*E. coli*)及克雷伯氏桿菌屬(*Klebsiella* species)及綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*))之新型抗細菌劑存在較高醫學需要(*Clinical Infectious Diseases* (2006), **42**, 657-668)。

此外，正逐漸認識到引起持續感染之微生物為如胃潰瘍或心臟病之嚴重慢性疾病之病原體或輔因子。

氮雜三環抗菌化合物已描述於WO 2007/071936及WO 2007/122258(揭示3-側氧基-1,2-二氫-3*H*-2a,6-二氮雜-乙烯合萘-1-甲基衍生物)、WO 2007/081597(揭示4-側氧基-1,2-二氫-4*H*-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-1-甲基衍生物)、WO 2007/115947(揭示3-側氧基-5,6-二氫-3*H*-吡咯并[1,2,3-*de*]喹喏啉-6-甲基衍生物)及WO 2008/003690(特別揭示1-(7-側氧基-5,6,9a,9b-四氫-4*H*,7*H*-1,6a-二氮雜-丙烯合萘-5-基)-哌啶-4-基及1-(5-側氧基-2,3,7a,10b-四氫-1*H*,5*H*-吡啶并[3,2,1-*ij*]喹啉-2-基)-哌啶-4-基衍生物)中。此外，WO 2008/116815、WO 2008/125594、WO 2008/120003、WO

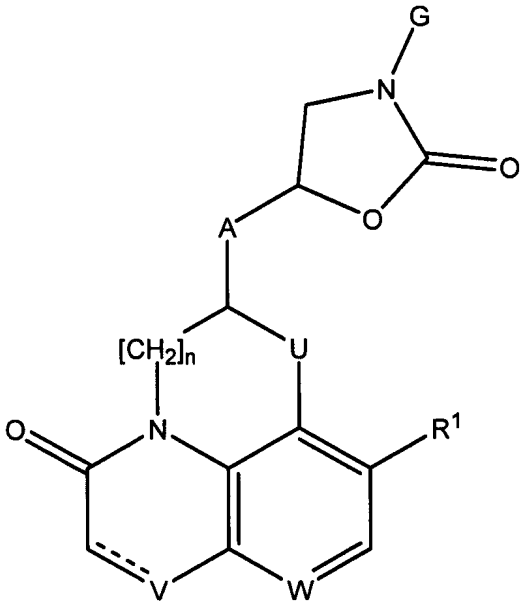
2008/128953、WO 2008/128962及WO 2009/000745揭示其他氮雜三環抗菌化合物。

【發明內容】

申請人現已發現對應於下文所述之式I之氮雜三環抗菌化合物的新家族。

下文呈現本發明之各種實施例。

i)本發明首先係關於式I化合物：



I，

其中：

n為0或1；

R^1表示H或F；

U表示CH_2，或若n為1，則表示O或NH；

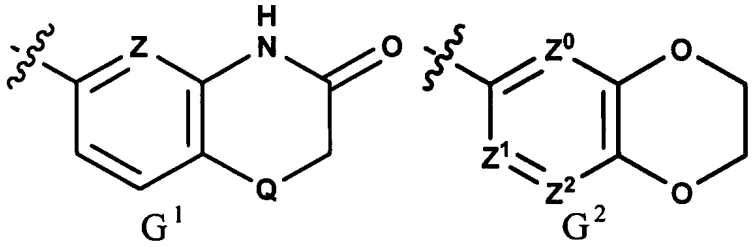
"-----"為鍵或不存在；

當"-----"為鍵時，V表示CH或N，或當"-----"不存在時，V表示CH_2或NH(且特別地，當"-----"為鍵時，表示CH或當"-----"不存在時表示CH_2)；

W表示CH或N；

A為$-(CH_2)_p-NH-(CH_2)_q-$，其中p為1且q為1或2，或若U表示CH_2且n為1，則p亦可為0且q則為2；

G表示以下所示之基團G^1及G^2中之一者，



G^1 G^2

其中：

Z表示N或CH且Q表示O或S；且

Z^0、Z^1及Z^2各自表示CH，或Z^0及Z^1各自表示CH且Z^2表示N，或Z^0表示CH，Z^1表示N且Z^2表示CH或N，或Z^0表示N且Z^1及Z^2各自表示CH；

且係關於式I化合物之鹽(尤其其醫藥學上可接受之鹽)。

式I化合物可含有一或多個立體中心或不對稱中心，諸如一或多個不對稱碳原子。因此，式I化合物可以立體異構體或非對映異構體之混合物形式或較佳以純立體異構體形式存在。可以熟習此項技術者已知之方式來分離立體異構體或非對映異構體之混合物。

以下段落提供關於本發明之化合物的各種化學部分之定義，且除非另外明確闡明之定義提供更廣或更窄之定義，否則以下段落內容意欲一致地應用於整個說明書及申請專利範圍中。

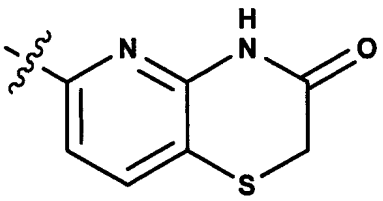
❖ 單獨或組合使用之術語"烷基"係指含有一至四個碳原子

之飽和直鏈或支鏈烷基。烷基之代表性實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基。術語"(C_1-C_x)烷基"(x為整數)係指含有1至x個碳原子之直鏈或支鏈烷基。

❖ 單獨或組合使用之術語"烷氧基"係指含有一至四個碳原子之飽和直鏈或支鏈烷氧基。烷氧基之代表性實例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基及第三丁氧基。術語"(C_1-C_x)烷氧基"係指含有1至x個碳原子之直鏈或支鏈烷氧基。

❖ 術語"鹵素"係指氟、氯、溴或碘，較佳係指氟或氯。

在本文中，以波形線中斷之鍵展示所繪基團與分子其餘部分之連接點。舉例而言，以下所繪基團



為3-側氧基-3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-*b*][1,4]噻嗪-6-基。

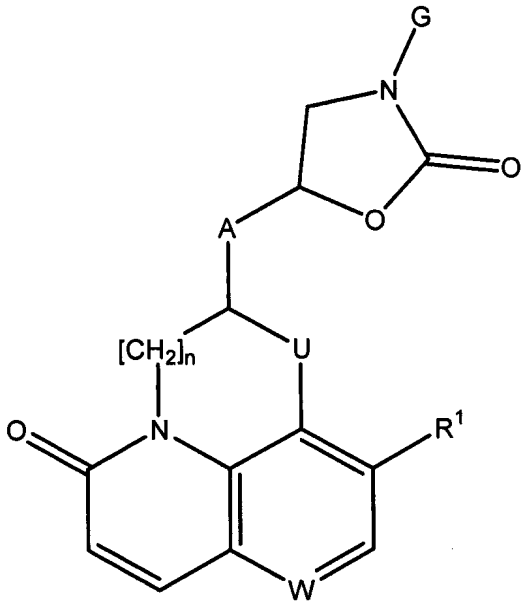
術語"醫藥學上可接受之鹽"係指無毒、無機或有機酸及/或鹼加成鹽。可參考"Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986), **33**, 201-217。

此外，二價基團A之群始終如下所示：左邊所示之部分(亦即基團-$(CH_2)_p$-)連接至式I、I_{P1}、I_{CE}或I_{CEP1}之三環基且右邊所示之部分(亦即基團-$(CH_2)_q$-)連接至式I、I_{P1}、I_{CE}或I_{CEP1}之基團G。

此外，本文中所使用之術語"室溫"係指25℃之溫度。

除非關於溫度使用，否則在本申請案中置於數值"X"前之術語"約"係指自X減去X之10%擴展至X加上X之10%的區間，且較佳係指自X減去X之5%擴展至X加上X之5%的區間。在溫度之特定情況下，在本申請案中置於溫度"Y"之前的術語"約"係指自溫度Y減去10℃擴展至Y加上10℃之區間，且較佳係指自Y減去5℃擴展至Y加上5℃之區間。

ii)因此，本發明尤其係關於如實施例i)所定義且亦為式I_{P1}化合物之式I化合物：



I_{P1}，

其中：

n為0或1；

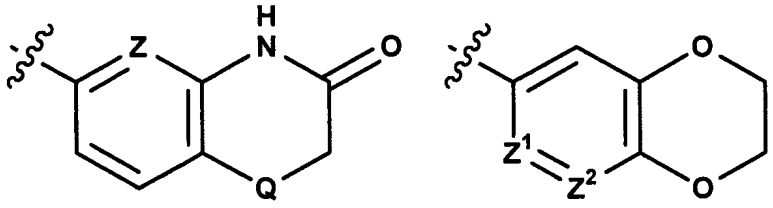
R^1表示H或F；

U表示CH_2，或若n為1，則表示O；

W表示CH或N；

A為$-(CH_2)_p-NH-(CH_2)_q-$，其中p為1且q為1或2，或若U表示CH_2且n為1，則p亦可為0且q則為2；

G表示以下所示之基團G^1及$G^{2'}$中之一者，

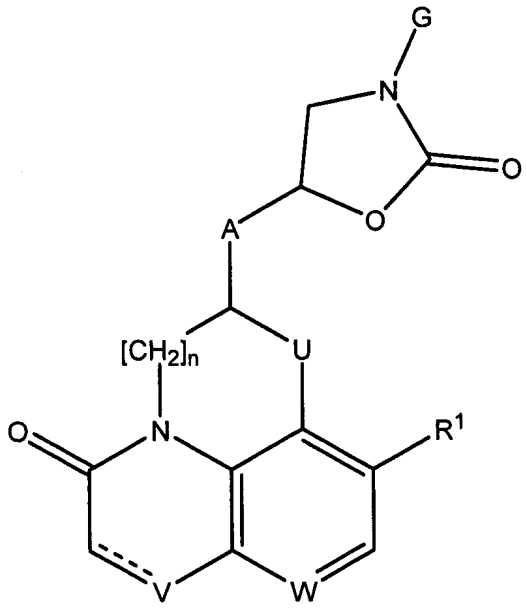


G^1 $G^{2'}$

其中Z、Z^1及Z^2各自獨立地表示N或CH且Q表示O或S；

且係關於式I_{P1}化合物之鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)。

iii)詳言之，本發明係關於如實施例i)所定義且亦為式I_{CEP2}化合物之式I化合物：



I_{CEP2}，

其中：

n為0或1；

R^1表示H或F；

U表示CH_2，或若n為1，則表示O；

"-----"為鍵或不存在；

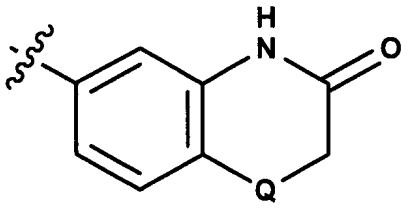
當"-----"為鍵時V表示CH，或當"-----"不存在時，表示

CH_2；

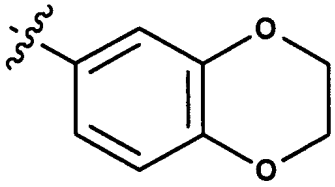
W表示CH或N；

A為$-(CH_2)_p-NH-(CH_2)_q-$，其中p為1且q為1或2，或若U表示CH_2且n為1，則p亦可為0且q則為2；

G表示以下所示之基團$G^{1'}$及$G^{2''}$中之一者，



$G^{1'}$

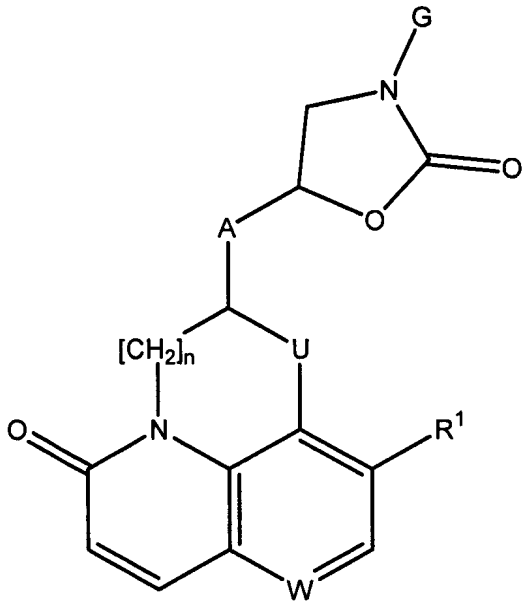


$G^{2''}$

其中Q表示O或S；

且係關於式I_{CEP2}化合物之鹽(尤其其醫藥學上可接受之鹽)。

iv)此外，本發明尤其係關於如實施例ii)所定義且亦為式I_{CEP1}化合物之式I_{P1}化合物：



I_{CEP1}，

其中：

n為0或1；

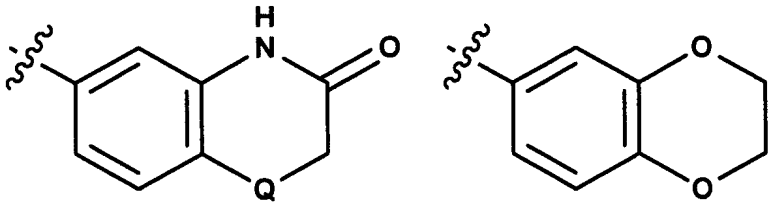
R^1表示H或F；

U表示CH_2或若n為1，則表示O；

W表示CH或N；

A為$-(CH_2)_p-NH-(CH_2)_q-$，其中p為1且q為1或2，或若U表示CH_2且n為1，則p亦可為0且q則為2；

G表示以下所示之基團$G^{1'}$及$G^{2''}$中之一者，



$G^{1'}$　　$G^{2''}$

其中Q表示O或S；

且係關於式I_{CE}化合物之鹽(尤其其醫藥學上可接受之鹽)。

v)根據本發明之一主要實施例，如以上實施例i)至iv)中任一項所定義之式I化合物或其鹽(其中醫藥學上可接受之鹽為較佳)將為如下情形：W表示CH。

vi)根據本發明之另一主要實施例，如以上實施例i)至iv)中任一項所定義之式I化合物或其鹽(其中醫藥學上可接受之鹽為較佳)將為如下情形：W表示N。

vii)根據本發明之一特定變型，如以上實施例i)至vi)中任一項所定義之式I化合物或其鹽(其中醫藥學上可接受之鹽為較佳)將為如下情形：R^1表示H。

viii)根據本發明之另一特定變型，如以上實施例i)至vi)中任一項所定義之式I化合物或其鹽(其中醫藥學上可接受之鹽為較佳)將為如下情形：R^1表示F。

ix)本發明之另一特定實施例係關於如以上實施例i)至viii)中任一項所定義之式I化合物或其鹽(其中醫藥學上可接受之鹽為較佳)，其中U表示O。

x)本發明之另一特定實施例係關於如以上實施例i)或iii)中任一項所定義且視情況具有實施例v)至viii)中任一項之額外技術特徵的式I化合物或其鹽(其中醫藥學上可接受之鹽為較佳)，其中U表示NH。

xi)本發明之另一特定實施例係關於如以上實施例i)至viii)中任一項所定義之式I化合物或其鹽(其中醫藥學上可接受之鹽為較佳)，其中U表示CH_2。

xii)根據本發明之另一特定變型，如以上實施例i)至xi)中任一項所定義之式I化合物或其鹽(其中醫藥學上可接受之鹽為較佳)將為如下情形：A表示$-CH_2-NH-CH_2-$或$-CH_2-NH-(CH_2)_2-$。

xiii)根據以上特定變型xii)之第一亞變型，式I化合物或其鹽(其中醫藥學上可接受之鹽為較佳)將為如下情形：A表示$-CH_2-NH-CH_2-$。

xiv)根據以上特定變型xii)之第二亞變型，式I化合物或其鹽(其中醫藥學上可接受之鹽為較佳)將為如下情形：A表示$-CH_2-NH-(CH_2)_2-$。

xv)根據本發明之另一特定變型，如以上實施例i)至viii)

或xi)中任一項所定義之式I化合物或其鹽(其中醫藥學上可接受之鹽為較佳)將為如下情形：A表示$-NH-CH_2-CH_2-$。

xvi)根據本發明之另一主要實施例，如以上實施例i)至xv)中任一項所定義之式I化合物或其鹽(其中醫藥學上可接受之鹽為較佳)將為如下情形：G表示基團G^1或在關於實施例iii)或iv)之實施例中，表示基團$G^{1'}$。

xvii)較佳地，根據主要實施例xvi)之式I化合物或其鹽(其中醫藥學上可接受之鹽為較佳)將為如下情形：Z(若存在時)表示CH且Q表示O或S(尤其為S)。

xviii)根據本發明之另一主要實施例，如以上實施例i)至xv)中任一項所定義之式I化合物或其鹽(其中醫藥學上可接受之鹽為較佳)將為如下情形：G表示基團G^2，或在關於實施例ii)之實施例中，G表示基團$G^{2'}$，或在關於實施例iii)或iv)之實施例中，G表示基團$G^{2''}$。

xix)較佳地，根據主要實施例xviii)之式I化合物或其鹽(其中醫藥學上可接受之鹽為較佳)將為如下情形：Z^1及Z^2各自表示CH(且尤其為Z^1及Z^2各自表示CH且Z^0(若存在時)亦表示CH)。

xx)根據本發明之另一主要實施例，如以上實施例i)至viii)、xi)至xiv)及xvi)至xix)中任一項所定義之式I化合物或其鹽(其中醫藥學上可接受之鹽為較佳)將為如下情形：n為0。

xxi)根據本發明之另一主要實施例，如以上實施例i)至xix)中任一項所定義之式I化合物或其鹽(其中醫藥學上可

接受之鹽為較佳)將為如下情形：n為1。

xxii)另一特定實施例係關於如以上實施例i)或iii)所定義且視情況具有實施例v)至xxi)中任一項之額外技術特徵的式I化合物或其鹽(其中醫藥學上可接受之鹽為較佳)，其中V表示CH或N(且較佳為CH)，且"-----"為鍵。

xxiii)另一特定實施例係關於如以上實施例i)或iii)所定義且視情況具有實施例v)至xxi)中任一項之額外技術特徵的式I化合物或其鹽(其中醫藥學上可接受之鹽為較佳)，其中V表示CH_2或NH(且較佳為CH_2)，且"-----"不存在。

xxiv)根據本發明之另一主要實施例，如以上實施例i)至xxiii)中任一項所定義之式I化合物或其鹽(其中醫藥學上可接受之鹽為較佳)將為如下情形：噁唑啶-2-酮環之位置5處的立體中心為(*R*)構型。

xxv)根據本發明之另一主要實施例，如以上實施例i)至xxiii)中任一項所定義之式I化合物或其鹽(其中醫藥學上可接受之鹽為較佳)將為如下情形：噁唑啶-2-酮環之位置5處的立體中心為(*S*)構型。

xxvi)特別較佳為如實施例i)所定義且如下之式I化合物：

- 2-({[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-2,3-二氫-1-氧雜-3a,7-二氮雜-丙烯合萘-4-酮；

- 2-({[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-2,3-二氫-1-氧雜-

3a,7-二氮雜-丙烯合萘-4-酮；

- 8-氟-6-({[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-6,7-二氫-5*H*-吡啶并[3,2,1-*ij*]喹啉-3-酮；

- 8-氟-6-({[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-6,7-二氫-5*H*-吡啶并[3,2,1-*ij*]喹啉-3-酮；

- 6-({[(*R*)-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧己環-6-基)-2-側氧基-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-8-氟-6,7-二氫-5*H*-吡啶并[3,2,1-*ij*]喹啉-3-酮；

- (*R*)-9-氟-2-({[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮；

- 8-氟-6-{2-[2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-6,7-二氫-5*H*-吡啶并[3,2,1-*ij*]喹啉-3-酮；

- (*R*)-9-氟-2-({[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮；

9-氟-2-({[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮；

- (*R*)-9-氟-2-({2-[2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-1,2-二氫-

吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮；

- 2-({[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-2,3-二氫-1-氧雜-3a-氮雜-丙烯合萘-4-酮；

- 9-氟-2-({[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-2,3-二氫-1-氧雜-3a-氮雜-丙烯合萘-4-酮；

- 3-氟-5-({[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-5,6-二氫-4*H*-1,6*a*-二氮雜-丙烯合萘-7-酮；

- 3-氟-5-({[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-5,6-二氫-4*H*-1,6*a*-二氮雜-丙烯合萘-7-酮；

- 3-氟-5-({2-[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-4,5-二氫-吡咯并[3,2,1-*de*][1,5]萘啶-7-酮；

- (*S*)-9-氟-2-({[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮；

- (*S*)-9-氟-2-({2-[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮；

- (*R*)-9-氟-2-({2-[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-1,2-二

氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮；

- (*S*)-9-氟-2-({2-[(*S*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮；

- (*R*)-9-氟-2-({2-[(*S*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮；

- 9-氟-2-({2-[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮；

- 9-氟-2-({2-[(*S*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮；

- 9-氟-2-({2-[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-1,2,5,6-四氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮；

- 5-({2-[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-4,5-二氫-吡咯并[3,2,1-*de*][1,5]萘啶-7-酮；

- 5-({2-[*(S)*-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-4,5-二氫-吡咯并[3,2,1-*de*][1,5]萘啶-7-酮；

- 2-({2-[*(R)*-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-1,2-二氫-吡咯

并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮；

- 2-({2-[*(R)*-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮；

- 2-({[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮；

- *(S)*-5-({2-[*(S)*-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-5,6-二氫-吡咯并[1,2,3-*de*]喹喏啉-3-酮；

- *(S)*-5-({[*(R)*-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-5,6-二氫-吡咯并[1,2,3-*de*]喹喏啉-3-酮；

- 5-({2-[*(S)*-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-吡啶并[3,2-*b*][1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-5,6-二氫-吡咯并[1,2,3-*de*]喹喏啉-3-酮；

以及其鹽(尤其其醫藥學上可接受之鹽)，其中頭24種化合物及其鹽(其中醫藥學上可接受之鹽為較佳)構成一特定實施例且頭12種化合物及其鹽(其中醫藥學上可接受之鹽為較佳)構成另一特定實施例。

xxvii)此外，如實施例i)所定義且如下之式I化合物為特別較佳的：

- 2-(*R*)-({[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-2,3-二氫-

1-氧雜-3a,7-二氮雜-丙烯合萘-4-酮；

- 2-(*S*)-({[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-2,3-二氫-1-氧雜-3a,7-二氮雜-丙烯合萘-4-酮；

- 2-(*R*)-({[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-2,3-二氫-1-氧雜-3a,7-二氮雜-丙烯合萘-4-酮；

- 2-(*S*)-({[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-2,3-二氫-1-氧雜-3a,7-二氮雜-丙烯合萘-4-酮；

- (*6R*)-8-氟-6-({[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-6,7-二氫-5*H*-吡啶并[3,2,1-*ij*]喹啉-3-酮；

- (*6S*)-8-氟-6-({[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-6,7-二氫-5*H*-吡啶并[3,2,1-*ij*]喹啉-3-酮；

- (*6R*)-8-氟-6-({[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-6,7-二氫-5*H*-吡啶并[3,2,1-*ij*]喹啉-3-酮；

- (*6S*)-8-氟-6-({[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-6,7-二氫-5*H*-吡啶并[3,2,1-*ij*]喹啉-3-酮；

- (6*R*)-6-({[(*R*)-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧己環-6-基)-2-側氧基-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-8-氟-6,7-二氫-5*H*-吡

啶并[3,2,1-*ij*]喹啉-3-酮；

-(6*S*)-6-({[(*R*)-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧己環-6-基)-2-側氧基-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-8-氟-6,7-二氫-5*H*-吡啶并[3,2,1-*ij*]喹啉-3-酮；

-(*R*)-9-氟-2-({[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮；

-(6*R*)-8-氟-6-{2-[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-6,7-二氫-5*H*-吡啶并[3,2,1-*ij*]喹啉-3-酮；

-(6*R*)-8-氟-6-{2-[(*S*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-6,7-二氫-5*H*-吡啶并[3,2,1-*ij*]喹啉-3-酮；

-(6*S*)-8-氟-6-{2-[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-6,7-二氫-5*H*-吡啶并[3,2,1-*ij*]喹啉-3-酮；

-(6*S*)-8-氟-6-{2-[(*S*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-6,7-二氫-5*H*-吡啶并[3,2,1-*ij*]喹啉-3-酮；

-(*R*)-9-氟-2-({[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮；

-(*R*)-9-氟-2-({[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-1,2-二

氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮；

-(*S*)-9-氟-2-({[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮；

-(*R*)-9-氟-2-({2-[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮；

-(*R*)-9-氟-2-({2-[(*S*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮；

-(*R*)-2-({[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-2,3-二氫-1-氧雜-3a-氮雜-丙烯合萘-4-酮；

-(*S*)-2-({[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-2,3-二氫-1-氧雜-3a-氮雜-丙烯合萘-4-酮；

-(*R*)-9-氟-2-({[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-2,3-二氫-1-氧雜-3a-氮雜-丙烯合萘-4-酮；

-(*S*)-9-氟-2-({[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-2,3-二氫-1-氧雜-3a-氮雜-丙烯合萘-4-酮；

-(*R*)-3-氟-5-({[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-5,6-二

氫-4*H*-1,6*a*-二氮雜-丙烯合萘-7-酮；

- (*S*)-3-氟-5-({[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-5,6-二氫-4*H*-1,6*a*-二氮雜-丙烯合萘-7-酮；

- (*R*)-3-氟-5-({[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-5,6-二氫-4*H*-1,6*a*-二氮雜-丙烯合萘-7-酮；

- (*S*)-3-氟-5-({[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-5,6-二氫-4*H*-1,6*a*-二氮雜-丙烯合萘-7-酮；

- (*R*)-3-氟-5-({2-[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-4,5-二氫-吡咯并[3,2,1-*de*][1,5]萘啶-7-酮；

- (*S*)-3-氟-5-({2-[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-4,5-二氫-吡咯并[3,2,1-*de*][1,5]萘啶-7-酮；

- (*S*)-9-氟-2-({[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮；

- (*S*)-9-氟-2-({2-[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮；

- (*R*)-9-氟-2-({2-[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-1,2-二

氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮；

-(*S*)-9-氟-2-({2-[(*S*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮；

-(*R*)-9-氟-2-({2-[(*S*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮；

-(*R*)-9-氟-2-({2-[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮；

-(*S*)-9-氟-2-({2-[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮；

-(*R*)-9-氟-2-({2-[(*S*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮；

-(*S*)-9-氟-2-({2-[(*S*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮；

-(*R*)-9-氟-2-({2-[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-1,2,5,6-四氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮；

-(*S*)-9-氟-2-({2-[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-

1,2,5,6-四氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮；

- (*R*)-5-({2-[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-4,5-二氫-吡咯并[3,2,1-*de*][1,5]萘啶-7-酮；

- (*S*)-5-({2-[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-4,5-二氫-吡咯并[3,2,1-*de*][1,5]萘啶-7-酮；

- *(R)*-5-({2-[*(S)*-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-4,5-二氫-吡咯并[3,2,1-*de*][1,5]萘啶-7-酮；

- *(S)*-5-({2-[*(S)*-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-4,5-二氫-吡咯并[3,2,1-*de*][1,5]萘啶-7-酮；

- *(R)*-2-({2-[*(R)*-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮；

- *(S)*-2-({2-[*(R)*-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮；

- *(R)*-2-({2-[*(R)*-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮；

- *(S)*-2-({2-[*(R)*-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-1,2-二氫-

吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮；

- *(R)*-2-({[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮；

- *(S)*-2-({[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮；

- *(S)*-5-({2-[*(S)*-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-5,6-二氫-吡咯并[1,2,3-*de*]喹喏啉-3-酮；

- *(S)*-5-({[*(R)*-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-5,6-二氫-吡咯并[1,2,3-*de*]喹喏啉-3-酮；

- *(R)*-5-({2-[*(S)*-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-吡啶并[3,2-*b*][1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-5,6-二氫-吡咯并[1,2,3-*de*]喹喏啉-3-酮；

- *(S)*-5-({2-[*(S)*-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-吡啶并[3,2-*b*][1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-5,6-二氫-吡咯并[1,2,3-*de*]喹喏啉-3-酮；

以及其鹽(尤其其醫藥學上可接受之鹽)，其中頭43種化合物及其鹽(其中醫藥學上可接受之鹽為較佳)構成一特定實施例且頭24種化合物及其鹽(其中醫藥學上可接受之鹽為較佳)構成另一特定實施例。

根據本發明(亦即根據實施例i)至xxvii)中任一項)之式I

化合物適用作人類及獸類醫學中之化學治療活性化合物，且適用作用於保存無機及有機材料、尤其各種有機材料(例如聚合物、潤滑劑、油漆、纖維、皮革、紙張及木材)之物質。

本發明之式I化合物尤其針對細菌及類細菌生物體具有活性。因此，其特別適合於在人類及獸類醫學中用於預防及化學治療由此等病原體引起之局部及全身性感染以及與細菌感染相關之病症，該等病症包含與肺炎鏈球菌、流行性感冒桿菌(*Haemophilus influenzae*)、黏膜炎莫拉氏菌(*Moraxella catarrhalis*)、金黃色葡萄球菌、糞腸球菌(*Enterococcus faecalis*)、屎腸球菌(*E. faecium*)、酪黃腸球菌(*E. casseliflavus*)、表皮葡萄球菌(*S. epidermidis*)、溶血性葡萄球菌(*S. haemolyticus*)或消化鏈球菌屬(*Peptostreptococcus spp.*)感染相關之肺炎、中耳炎、竇炎、支氣管炎、扁桃腺炎及乳突炎；與釀膿鏈球菌(*Streptococcus pyogenes*)、C及G群鏈球菌、白喉棒狀桿菌(*Corynebacterium diphtheriae*)或溶血放線桿菌(*Actinobacillus haemolyticum*)感染相關之咽炎、風濕熱及絲球體腎炎；與人肺炎黴漿菌(*Mycoplasma pneumoniae*)、嗜肺性退伍軍人桿菌(*Legionella pneumophila*)、肺炎鏈球菌、流行性感冒桿菌或肺炎衣原體(*Chlamydia pneumoniae*)感染相關之呼吸道感染；由金黃色葡萄球菌、溶血性葡萄球菌、糞腸球菌、屎腸球菌、堅韌腸球菌(*E. durans*)(包括對諸如(但不限於)β-內醯胺、萬古黴素、

胺基糖苷、喹諾酮、氯黴素、四環素及大環內酯之已知抗細菌劑具有抗性之菌株)引起之包括心內膜炎及骨髓炎之血液及組織感染；與金黃色葡萄球菌、凝固酶陰性葡萄球菌(亦即表皮葡萄球菌、溶血性葡萄球菌等)、釀膿鏈球菌、無乳鏈球菌(*Streptococcus agalactiae*)、C-F群鏈球菌(微小菌落鏈球菌)、草綠色鏈球菌(viridans streptococci)、極小棒狀桿菌(*Corynebacterium minutissimum*)、梭菌屬(*Clostridium spp.*)或翰斯勒巴東氏菌(*Bartonella henselae*)感染相關之無併發症之皮膚與軟組織感染及膿腫以及產褥熱；與金黃色葡萄球菌、凝固酶陰性葡萄球菌屬或腸球菌屬感染相關之無併發症之急性尿道感染；尿道炎及子宮頸炎；與沙眼衣原體(*Chlamydia trachomatis*)、杜克雷嗜血桿菌(*Haemophilus ducreyi*)、梅毒螺旋體(*Treponema pallidum*)、解脲支原體(*Ureaplasma urealyticum*)或淋病雙球菌(*Neiserria gonorrhoeae*)感染相關之性傳播疾病；與金黃色葡萄球菌(食物中毒及毒性休克症候群)或A、B及C群鏈球菌感染相關之毒素疾病；與幽門螺旋桿菌(*Helicobacter pylori*)感染相關之潰瘍；與回歸熱疏螺旋體(*Borrelia recurrentis*)感染相關之全身性發熱症候群；與伯氏疏螺旋體(*Borrelia burgdorferi*)感染相關之萊姆病(Lyme disease)；與沙眼衣原體、淋病雙球菌、金黃色葡萄球菌、肺炎鏈球菌、釀膿鏈球菌、流行性感冒桿菌或李氏菌屬(*Listeria* spp.)感染相關之結膜炎、角膜炎及淚囊炎；與鳥分枝桿菌(*Mycobacterium avium*)或細胞內分枝桿菌

(*Mycobacterium intracellulare*)感染相關之散播性鳥分枝桿菌複合體(MAC)疾病；由結核分枝桿菌(*Mycobacterium tuberculosis*)、麻瘋分枝桿菌(*M. leprae*)、副結核桿菌(*M. paratuberculosis*)、肯沙士分枝桿菌(*M. kansasii*)或龜分枝桿菌(*M. chelonei*)引起之感染；與空腸曲桿菌(*Campylobacter jejuni*)感染相關之胃腸炎；與隱胞子蟲屬(*Cryptosporidium spp.*)感染相關之腸內原蟲感染；與草綠色鏈球菌感染相關之齒源性感染；與百日咳博德氏桿菌(*Bordetella pertussis*)感染相關之持續性咳嗽；與產氣莢膜芽胞梭菌(*Clostridium perfringens*)或擬桿菌屬(*Bacteroides spp.*)感染相關之氣性壞疽；及與幽門螺旋桿菌或肺炎衣原體感染相關之動脈粥樣硬化或心血管疾病。

本發明之式I化合物另外適用於製備用以治療由諸如大腸桿菌(*E. coli*)、肺炎克雷伯氏桿菌(*Klebsiella pneumoniae*)及其他腸內菌科、不動桿菌屬(包括鮑曼不動桿菌(*Acinetobacter baumanii*))、嗜麥芽窄食單胞菌(*Stenothrophomonas maltophilia*)、腦膜炎雙球菌(*Neisseria meningitidis*)、仙人掌桿菌(*Bacillus cereus*)、炭疽桿菌(*Bacillus anthracis*)、棒狀桿菌屬(*Corynebacterium spp.*)、痤瘡丙酸桿菌(*Propionibacterium acnes*)及擬桿菌屬(*bacteroide spp.*)之細菌介導之感染的藥劑。此外，本發明之式I化合物適用於製備用以治療由困難腸梭菌(*Clostridium difficile*)所介導之感染的藥劑。

本發明之式I化合物另外適用於治療由三日瘧原蟲

(*Plasmodium malaria*)、惡性瘧原蟲(*Plasmodium falciparum*)、弓形蟲(*Toxoplasma gondii*)、卡氏肺孢子蟲(*Pneumocystis carinii*)、布氏錐蟲(*Trypanosoma brucei*)及利什曼原蟲屬(*Leishmania spp*)引起之原蟲感染。

對病原體所呈現之列舉應僅作為實例來解釋而決不帶有任何限制性。

本發明之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽可用於製備藥劑且適用於預防或治療細菌感染。

因此，本發明之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可用於製備藥劑且適用於預防或治療選自由以下者組成之群之細菌感染：呼吸道感染、中耳炎、腦膜炎、皮膚與軟組織感染(有併發症或無併發症)、肺炎(包括醫院獲得性肺炎)、菌血症、心內膜炎、腹腔內感染、胃腸道感染、困難腸梭菌感染、尿道感染、性傳播感染、異物感染、骨髓炎、萊姆病、局部感染、眼部感染、結核病及熱帶病(例如瘧疾)，且特別適用於預防或治療選自由以下者組成之群之細菌感染：呼吸道感染、中耳炎、腦膜炎、皮膚與軟組織感染(有併發症或無併發症)、肺炎(包括醫院獲得性肺炎)及菌血症。

除人類以外，亦可使用式I化合物(或其醫藥學上可接受之鹽)來治療如豬、反芻動物、馬、狗、貓及家禽的其他物種之細菌感染。

本發明亦係關於藥理學上可接受之鹽且係關於式I化合物之組合物及調配物。

應將對式I化合物之任何提及之處理解為亦指該等化合物之鹽(且尤其其醫藥學上可接受之鹽)(在適當且有利時)。

本發明之醫藥組合物含有至少一種式I化合物(或其醫藥學上可接受之鹽)作為活性劑且視情況含有載劑及/或稀釋劑及/或佐劑，且亦可含有額外已知之抗菌素。

式I化合物及其醫藥學上可接受之鹽可用作藥劑，例如呈用於腸內或非經腸投藥之醫藥組合物形式。

醫藥組合物之製備可以為任何熟習此項技術者所熟悉之方式(參見例如Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*，第21版(2005)，第5部分，"Pharmaceutical Manufacturing" [Lippincott Williams & Wilkins出版])，藉由將所述式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽視情況組合其他治療上有價值之物質以及合適、無毒、惰性、治療上相容之固體或液體載劑材料及(若需要時)常見醫藥佐劑製成草本投藥形式來實現。

本發明之另一態樣係關於一種用於預防或治療患者之細菌感染之方法，其包含向該患者投與醫藥活性量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽。詳言之，其係關於如下情形之方法，其中細菌感染係選自由呼吸道感染、中耳炎、腦膜炎、皮膚與軟組織感染(有併發症或無併發症)、肺炎(包括醫院獲得性肺炎)、菌血症、心內膜炎、腹腔內感染、胃腸道感染、困難腸梭菌感染、尿道感染、性傳播感染、異物感染、骨髓炎、萊姆病、局部感染、眼部感染、

結核病及熱帶病(例如瘧疾)組成之群，且特別為其中細菌感染係選自由呼吸道感染、中耳炎、腦膜炎、皮膚與軟組織感染(有併發症或無併發症)、肺炎(包括醫院獲得性肺炎)及菌血症組成之群。

此外，對式I化合物(無論對該等化合物自身抑或其鹽、含有該等化合物或其鹽之組合物、該等化合物或其鹽之用途等)所指示之任何優先選擇在加以必要的修正下適用於式I_{CE}之化合物。

此外，式I化合物亦可用於清潔之目的，例如用於自外科儀器移除病原性微生物及細菌或使一房間或一區域無菌。對於該等目的而言，式I化合物可含於溶液或噴霧調配物中。

【實施方式】

式I化合物可根據本發明使用下文所述之程序來製造。

式I化合物之製備

縮寫

在整個說明書及實例中使用以下縮寫。

Ac	乙醯基
AcOH	乙酸
app.	表觀
aq.	水性
AD-mix α	$(DHQ)_2PHAL$、$K_3Fe(CN)_6$、K_2CO_3及$K_2OsO_4.2H_2O$
AD-mix β	$(DHQD)_2PHAL$、$K_3Fe(CN)_6$、K_2CO_3

	及$K_2OsO_4.2H_2O$
Alloc	烯丙氧基羰基
Boc	第三丁氧基羰基
Bn	苄基
Br	寬峰
Cbz	苄氧基羰基
CC	矽膠管柱層析
CDI	1,1'-羰基二咪唑
DABCO	1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷
DBU	1,8-二氮雜雙環(5.4.0)十一-7-烯
DCC	二環己基碳化二亞胺
DCM	二氯甲烷
DCE	1,2-二氯乙烷
DEAD	偶氮二羧酸二乙酯
$(DHQ)_2PHAL$	1,4-雙(二氫奎寧)酞嗪
$(DHQD)_2PHAL$	1,4-雙(二氫奎尼丁)酞嗪
DIAD	偶氮二羧酸二異丁酯
DIBAH	氫化二異丁基鋁
DIPA	*N,N*-二異丙胺
DIPEA	*N,N*-二異丙基乙胺
DMA	*N,N*-二甲基乙醯胺
DMAP	4-二甲基胺基吡啶
1,2-DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	*N,N*-二甲基甲醯胺

DMSO	二甲基亞碸
DPEphos	雙(2-二苯基膦基苯基)醚
DPPA	二苯基磷醯基疊氮化物
dppf	1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵
EA	乙酸乙酯
EDCI	1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽
eq.	當量
ESI	電子噴霧電離
Et	乙基
Fmoc	9-芴基甲氧基羰基
HATU	六氟磷酸(O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基-鎓
Hept	庚烷
Hex	己烷
HOBT	羥基苯并三唑
KHMDS	雙(三甲基矽烷)胺基鉀
LDA	二異丙基醯胺鋰
LiHMDS	雙(三甲基矽烷)胺基鋰
Me	甲基
MeCN	乙腈
min	分鐘
Ms	甲烷磺醯基
nBu	正丁基

NMO	*N*-甲基嗎啉-*N*-氧化物
NMP	*N*-甲基吡咯啶酮
Pd/C	鈀/木炭
Ph	苯基
PPh_3	三苯基膦
PPh_3O	氧化三苯基膦
PTT	三溴化苯基三甲基銨
Pyr	吡啶
quant.	定量
rac	外消旋
rt	室溫
sat.	飽和
TBAF	氟化四丁基銨
TBDMS	第三丁基二甲基矽烷基
TBDMSOTf	第三丁基二甲基矽烷基三氟甲烷磺酸鹽
TBDPS	第三丁基二苯基矽烷基
TBME	第三丁基甲基醚
tBu	第三丁基
TEA	三乙胺
TEMPO	2,2,4,4-四甲基哌啶-1-烴氧基
Tf	三氟甲烷磺醯基(triflyl)
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃

TMS	三甲基矽烷基
Ts	對甲苯磺醯基
wt%	重量百分比

通用合成法

通用合成法1：胺之烷基化

在0℃與+80℃之間，在諸如THF之溶劑中，在無機鹼(諸如K_2CO_3)或有機鹼(諸如TEA)存在下，使氨或適當胺衍生物與具有側基L^2、L^3或L^4之適當衍生物(其中L^2、L^3或L^4表示OMs、OTf、OTs、Cl、Br或I)或與烯丙基或高烯丙基鹵化物反應。其他詳情可見於*Comprehensive Organic Transformations. A guide to Functional Group Preparations*；第2版，R. C. Larock, Wiley-VC; New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, (1999). Section Amines第779頁中。

通用合成法2：醇之活化

在-10℃與rt之間，在諸如DCM、THF或Pyr之無水非質子性溶劑中在有機鹼(諸如TEA、DIPEA或Pyr)存在下，使醇與MsCl、TfCl或TsCl反應。或者，亦可使醇與Ms_2O或Tf_2O反應。可藉由在諸如丙酮之溶劑中使經活化之醇與NaI或NaBr反應來使經活化之中間物進一步轉化為其相應碘基或溴基衍生物。

通用合成法3：二羥基化

二醇係藉由在水性溶劑(諸如丙酮-水或DCM-水混合物)中，在諸如NMO之共氧化劑存在下，使用催化量之四氧化

鐵使相應乙烯系衍生物二羥基化而獲得(參見Cha, J.K. *Chem. Rev.* (1995), **95**, 1761-1795)。如*Chem. Rev.* (1994), **94**, 2483中所述，對掌性順式二醇係藉由在水/2-甲基-2丙醇混合物中在甲烷磺醯胺存在下使用AD-mix α或AD-mix β而獲得。誘導之意義依賴於AD混合物中所含之對掌性配位基(AD-mix α中以二氫奎寧為主之配位基或AD-mix β中以二氫奎尼丁為主之配位基)。

通用合成法4：酯還原

在-20℃與40℃之間，在諸如THF之溶劑中，以硼或氫化鋁還原劑(諸如$LiBH_4$或$LiAlH_4$)來還原酯。或者，在-10℃與50℃之間，在水中或在水與極性質子性或非質子性有機溶劑(諸如THF或MeOH)之混合物中，使用鹼金屬氫氧化物(諸如NaOH、KOH或LiOH)將酯官能基水解為其相應酸。在-10℃與40℃之間，在諸如THF之溶劑中，使用諸如BH_3.THF錯合物之硼烷衍生物將所得羧酸進一步還原為相應醇。

通用合成法5：將醇/醛氧化為酸

可藉由如*Comprehensive Organic Transformations. A guide to Functionnal Group Preparations*；第2版，R. C. Larock, Wiley-VC; New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, 1999. Section nitriles, carboxylic acids and derivatives第1646-1648頁中所述之各種方法將醇直接氧化為其相應酸。其中頻繁使用在TEMPO存在下之[雙(乙醯氧基)碘基]苯、瓊斯試劑(Jones reagent)

(CrO_3/H_2SO_4)、在$RuCl_3$或$KMnO_4$存在下之$NaIO_4$。可藉由如 *Comprehensive Organic Transformations. A guide to Functionnal Group Preparations*；第2版，R. C. Larock, Wiley-VC; New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, 1999. Section nitriles, carboxylic acids and derivatives，第1653-1655頁中所述之各種方法，將醛氧化為其相應酸。其中，頻繁使用於丙酮-水混合物中之$KMnO_4$(參見*Synthesis*(1987),85)或在2-甲基-2-丁烯存在下於2-甲基-2-丙醇中之亞氯酸鈉(參見*Tetrahedron*(1981), **37**,2091-2096)。

通用合成法6：光延反應(Mitsunobu reaction)

如O. Mitsunobu在*Synthesis*(1981),1中所論述，在-20℃與60℃之間，在諸如THF、DMF、DCM或1,2-DME之溶劑中，在PPh_3及DEAD或DIAD存在下，使醇與不同親核試劑(諸如苯酚、鄰苯二甲醯亞胺或疊氮酸(在酸性介質中由NaN_3產生))反應。

通用合成法7：羥基保護基之移除

在0℃與+40℃之間，於THF中使用諸如TBAF之氟陰離子源，或在0℃與+40℃之間於MeCN中使用HF，或使用酸性條件(諸如THF/MeOH中之AcOH或MeOH中之HCl)來移除矽烷基醚基團。移除TBDMS及TBDPS基團之其他方法分別於T.W. Greene, P.G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*，第3版(1999), 133-139及142-143(出版者：John Wiley and Sons, Inc., New York, N.Y.)中給出。移除醇保護

基之其他通用方法係描述於T.W. Greene, P.G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*，第3版(1999), 23-147(出版者：John Wiley and Sons, Inc., New York, N.Y.)中。在烷基羧基保護基之特例中，游離醇可藉由諸如K_2CO_3之無機鹼在諸如MeOH之溶劑中的作用來獲得。

通用合成法8：還原胺化

可能在諸如$MgSO_4$或3 Å分子篩之乾燥劑存在下，將胺(1 mmol)及醛或酮(1 mmol)於DCE/MeOH 1:1(10 mL)中之溶液在rt下攪拌隔夜。添加$NaBH_4$(2-5 eq.)且使反應進行一小時。或者，以$NaBH(OAc)_3$(2 eq.)處理胺(1 mmol)及醛或酮(1 mmol)於DCE/MeOH 1:1(10 mL)中之溶液。

通用合成法9：胺基保護基之移除

藉由經由貴金屬催化劑(例如Pd/C或$Pd(OH)_2$/C)發生氫解使胺基甲酸苄基酯去保護。在酸性條件下(諸如於有機溶劑(諸如MeOH或二噁烷)中之HCl，或純TFA或稀釋於諸如DCM之溶劑中之TFA)移除Boc基團。移除胺保護基之其他通用方法已描述於T.W. Greene, P.G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*，第3版(1999), 494-653(出版者：John Wiley and Sons, Inc., New York, N.Y.)中。

通用合成法10：醇之保護

以矽烷基醚(通常為TBDMS或TBDPS醚)形式來保護醇。在+10℃與+40℃之間，在諸如DCM或DMF之溶劑中，在諸如咪唑或TEA之鹼存在下，使醇與所需矽烷基氯化物試劑(TBDMSCl或TBDPSCl)反應。引入其他醇保護基之其他策

略已描述於T.W. Greene, P.G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*，第3版(1999), 23-147(出版者：John Wiley and Sons, Inc., New York, N.Y.)中。

通用合成法11：醛之形成

可經由分別在斯文(Swern)(參見D. Swern等人，*J. Org. Chem.*(1978),**43**,2480-2482)或戴斯-馬丁(Dess Martin)(參見D.B. Dess及J.C. Martin, *J. Org. Chem.* (1983), **48**, 4155)條件下氧化使醇轉化為其相應醛。其他方法係描述於*Comprehensive Organic Transformations. A guide to Functionnal Group Preparations*；第2版，R. C. Larock, Wiley-VC; New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, 1999. Section aldehydes and ketones，第1235-1236頁及第1238-1246頁中。

通用合成法12：胺保護

胺通常係以諸如Alloc、Cbz、Boc或Fmoc之胺基甲酸酯形式來保護。其係藉由在諸如NaOH、TEA、DMAP或咪唑之鹼存在下使胺與氯甲酸烯丙酯或氯甲酸苄基酯、二碳酸二第三丁基酯或FmocCl反應來獲得。亦可藉由在諸如Na_2CO_3或TEA之鹼存在下，與苄基溴化物或氯化物反應而將其以*N*-苄基衍生物形式保護。或者，*N*-苄基衍生物可經由在諸如MeOH、DCE或THF之溶劑中在苯甲醛及氫硼化物試劑(諸如$NaBH_4$、$NaBH_3CN$或$NaBH(OAc)_3$)存在下發生還原胺化而獲得。引入其他胺保護基之其他策略已描述於T.W. Greene, P.G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic*

Synthesis，第3版(1999), 494-653(出版者：John Wiley and Sons, Inc., New York, N.Y.)中。

通用合成法13：噁唑烷酮形成

使1,2-胺基醇衍生物與光氣、雙光氣或三光氣反應。此反應較佳係在諸如TEA或吡啶之有機鹼存在下且在-30℃與+40℃之間的溫度下，在諸如DCM或THF之無水非質子性溶劑中進行。或者，在諸如TEA或吡啶之有機鹼存在下且在-30℃與+80℃之間的溫度下，於諸如DCM或THF之無水非質子性溶劑中使1,2-胺基醇衍生物與CDI或*N,N'*-二琥珀醯亞胺基碳酸鹽反應。

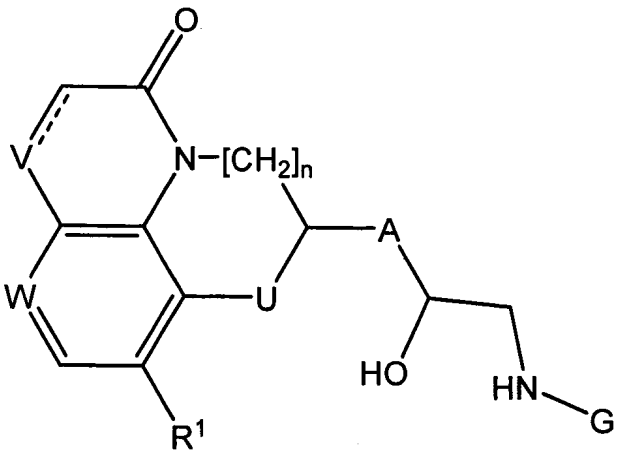
通用製備法

式I化合物之製備

式I化合物可藉由下文給出之方法、藉由實例中給出之方法或藉由類似方法來製造。儘管最佳反應條件可隨所使用之特定反應物或溶劑而變化，但該等條件可由熟習此項技術者藉由常規最佳化程序來確定。

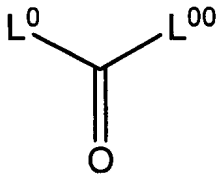
下文部分a)至h)描述用於製備式I化合物之通用方法。若非另外指出，則通用基團或整數R^1、U、V、W、A、n、p、q、G、G^1、G^2、Z、Z^0、Z^1、Z^2及Q係如對於式I所定義。貫穿下文重複使用之通用合成法係於以上稱為"通用合成法"之部分中被提及且描述。

a) 式I化合物可根據本發明，藉由以下程序來製備：使式II化合物



II

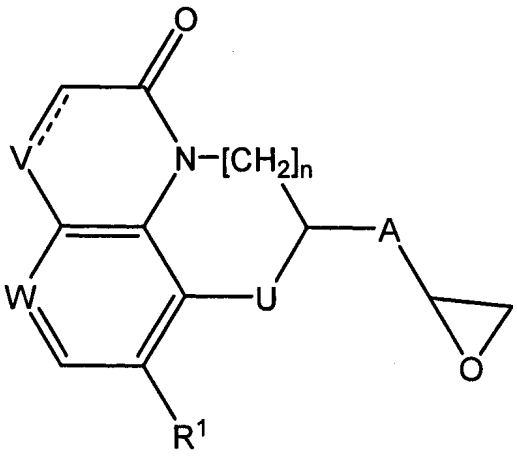
(其中U為CH_2、O或NPG^0，PG^0為胺基官能基之保護基(諸如Boc或Cbz))與式III之碳酸衍生物



III

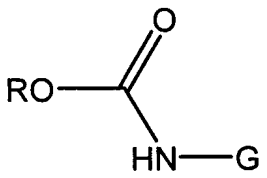
(其中L^0及L^{00}皆表示氯基、$OCCl_3$、咪唑基或琥珀醯亞胺基氧基，或L^0表示氯基且L^{00}表示$OCCl_3$)反應，隨後(若需要時)根據通用合成法9移除保護基PG^0。

b)式I化合物亦可藉由以下程序來獲得：使式IV化合物



IV

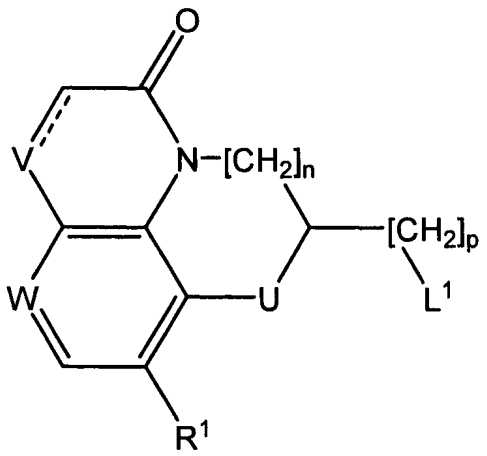
(其中U為CH_2、O或NPG^0，PG^0為胺基官能基之保護基(諸如Boc或Cbz))與式V化合物之陰離子



V

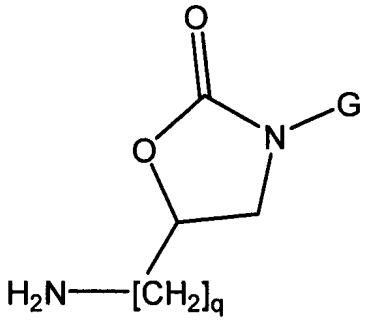
(其中R表示烷基或苄基，該等陰離子係用諸如KHMDS或第三丁基鋰之鹼來產生)反應，隨後(若需要時)根據通用合成法9移除保護基PG^0。

c) 式I化合物另外可藉由以下程序來獲得：使式VI化合物



VI

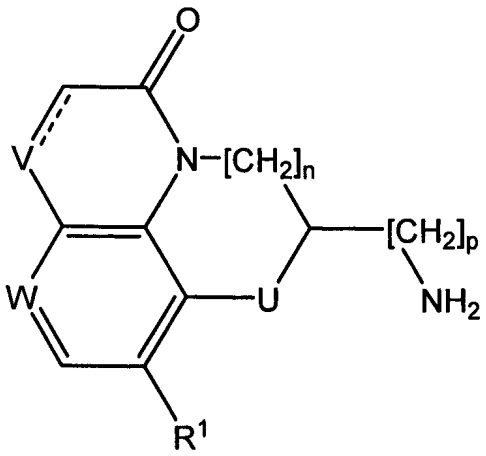
(其中U為CH_2、O或NPG^0，PG^0為胺基官能基之保護基(諸如Boc或Cbz)，且L^1表示鹵素(諸如氯或溴)或基團OSO_2R^a(其中R^a為烷基、甲苯基或三氟甲基))與式VII化合物



VII

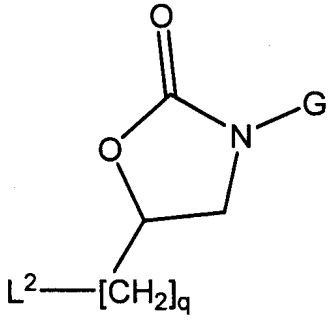
(其中q為整數1或2)反應，隨後(若需要時)根據通用合成法9移除保護基PG^0。

d)此外，式I化合物可藉由以下程序來獲得：使式VIII化合物



VIII

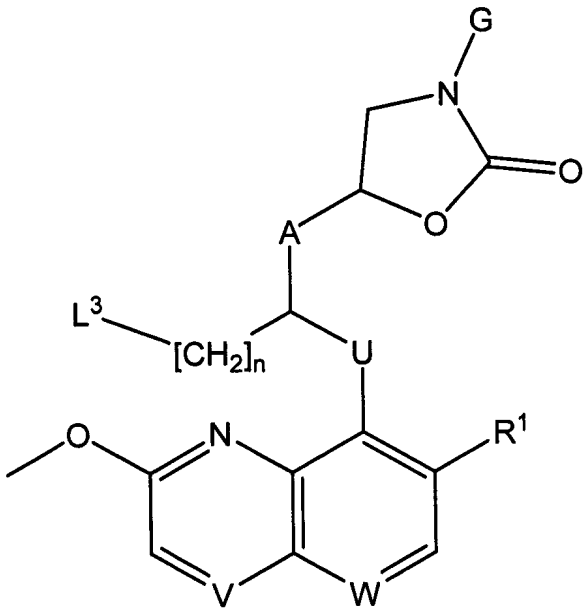
(其中U為CH_2、O或NPG^0，PG^0為胺基官能基之保護基(諸如Boc或Cbz))與式IX化合物



IX

(其中L^2表示鹵素(諸如碘或溴)或基團OSO_2R^a(其中R^a為烷基、甲苯基或三氟甲基)且q為整數1或2)反應，隨後(若需要時)根據通用合成法9移除保護基PG^0。

e) 此外，式I化合物(其中V表示CH或N且"-----"為鍵)可藉由在80℃與120℃之間，在諸如甲苯之溶劑中使式X化合物閉環來獲得：

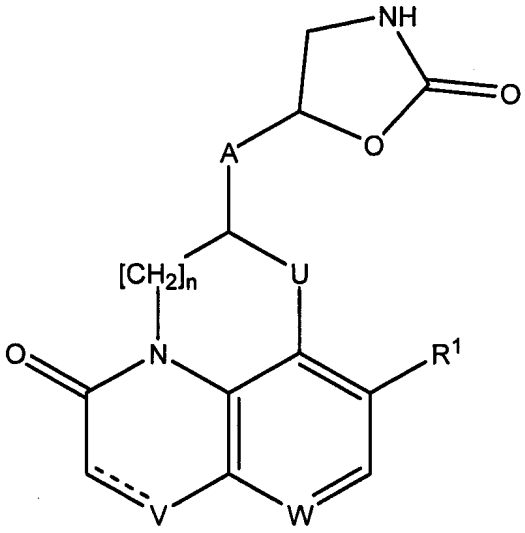


X

其中L^3表示鹵素(諸如碘或溴)或基團OSO_2R^a(其中R^a為烷基、甲苯基或三氟甲基)，U為CH_2、O或NPG^0，PG^0為胺基官能基之保護基(諸如Boc或Cbz)，n為整數0或1(其限制條件為當U表示O或NPG^0時，n為1)，且A中之胺基為游離的或經保護基PG(諸如Boc或Cbz)保護。反應最佳係在A中之胺基根據通用合成法12被保護的情況下進行。胺基保護基可在環化後根據通用合成法9來移除。

f) 式I化合物(其中U為CH_2、O或NH)另外可藉由以下程序

來獲得：使式XI化合物



XI

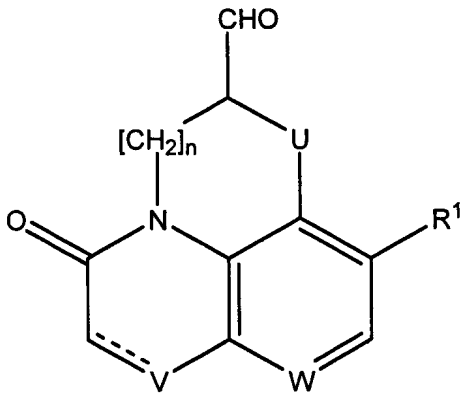
(其中U為CH_2、O或NPG^0，PG^0為胺基官能基之保護基(諸如Boc或Cbz))與式XII化合物

L^4-G

XII

(其中L^4表示OTf或鹵素，諸如氯、溴或碘)反應。此反應可在對於2-噁唑烷酮或醯胺之金屬催化*N*-芳基化所述之條件下，詳言之在Cs_2CO_3存在下，使用CuI及1,1,1-參(羥甲基)乙烷(*Org. Lett.* (2006), **8**, 5609-5612)或在K_3PO_4存在下使用$Pd(OAc)_2$及DPEphos來進行，且隨後(若需要時)根據通用合成方法9移除保護基PG^0。

g) 式I化合物(其中A為$CH_2NH(CH_2)_q$)亦可藉由以下程序來獲得：在還原胺化條件(參見通用合成法8)下使式XIII化合物



XIII

(其中U為CH_2、O或NPG^0，PG^0為Boc)與如上所述之式VII之胺(其中q為1或2)反應，隨後(若需要時)根據通用合成法9移除保護PG^0。

h)此外，式I化合物(其中V表示CH_2或NH且"-----"不存在)可藉由經由貴金屬催化劑(諸如Pd/C)使相應式I化合物(其中V表示CH或N且"-----"為鍵)氫化而獲得。

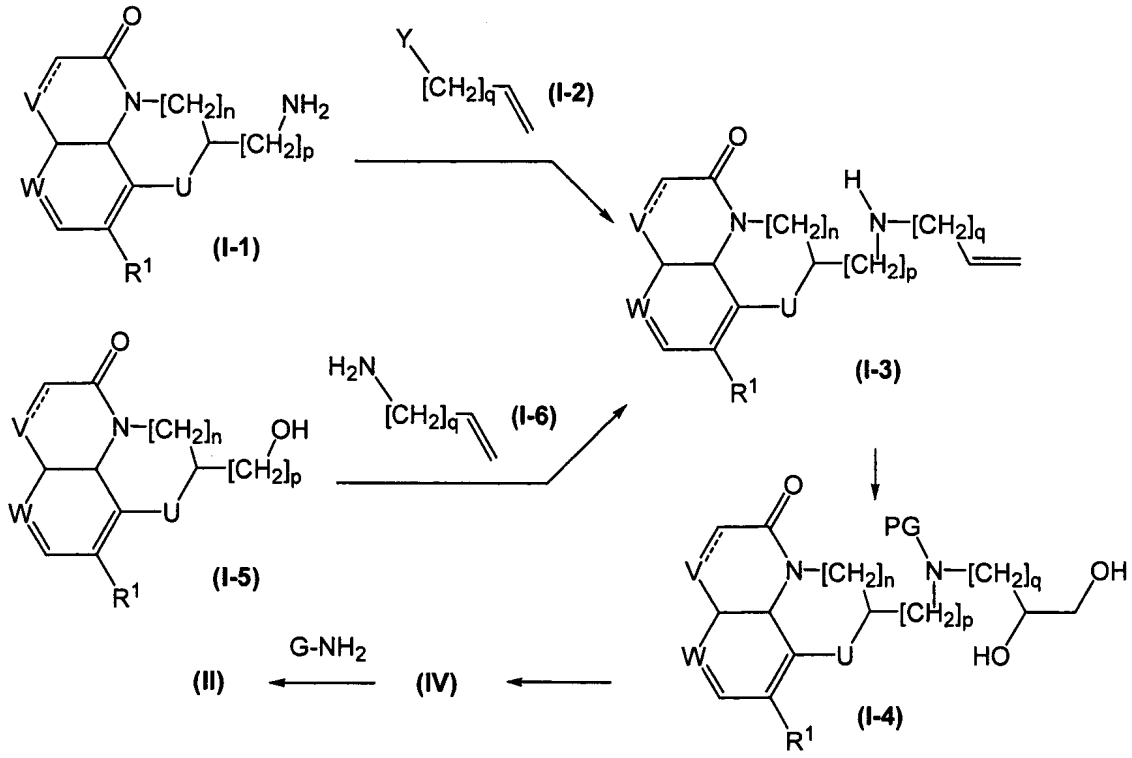
如此所獲之式I化合物(若需要時)可轉化為其鹽且特別地，可轉化為其醫藥學上可接受之鹽。

此外，每當式I化合物係以對映異構體混合物形式獲得時，該等對映異構體均可使用熟習此項技術者已知之方法來分離：例如藉由形成非對映異構體鹽且進行分離或藉由於對掌性固定相(諸如Regis Whelk-O1(R,R)(10 μm)管柱、Daicel ChiralCel OD-H(5-10 μm)管柱或Daicel ChiralPak IA(10 μm)或AD-H(5 μm)管柱)上進行HPLC來達成。典型對掌性HPLC條件為溶離劑A(EtOH，在諸如三乙胺、二乙胺之胺存在或不存在之情況下)與溶離劑B(己烷)之等度混合物(isocratic mixture)，在0.8至150 mL/min之流動速率下。每當式I化合物係以非對映異構體混合物形式獲得

時，該等非對映異構體均可使用熟習此項技術者已知之方法(例如矽膠層析、HPLC或其相應鹽之結晶)來分離。

式II及式IV化合物之製備

式II及式IV化合物可如下文流程1所概述來獲得。



流程1

在流程1中，Y表示鹵素(諸如碘或溴)或基團OSO_2R^a，其中R^a為烷基、三氟甲基或甲苯基，且PG表示胺基保護基，諸如Cbz或Boc。

式I-1化合物可根據通用合成法1以式I-2之衍生物(其中Y表示鹵素或基團OSO_2R^a，其中R^a為烷基，三氟甲基或甲苯基)烷基化。或者，可根據通用合成法2使式I-5之醇活化且根據通用合成法1與式I-6之胺反應。在其他變型中，可使式XIII化合物與式I-6之胺在還原胺化條件(通用合成法8)下反應，提供式I-3化合物(其中p表示1)。接著可在根據通用

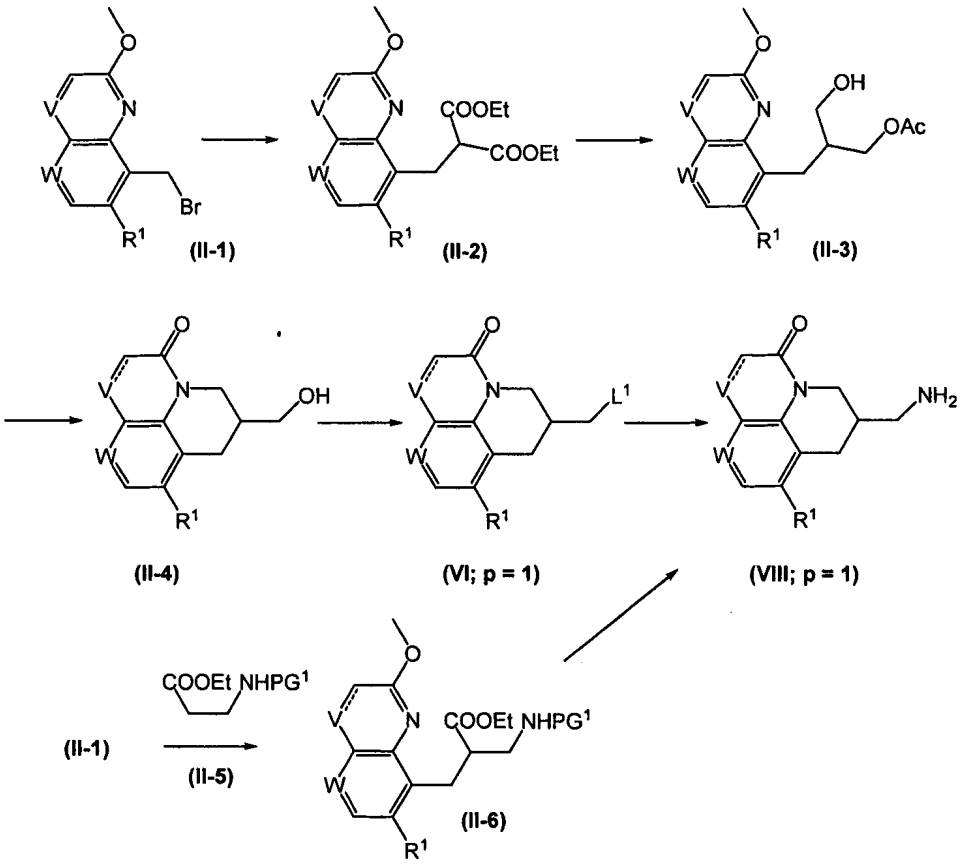
合成法12預先保護胺基且根據通用合成法3或如*Tetrahedron Lett.* (1976), **23**, 1973-76中所述使用OsO_4/NMO發生順二羥基化反應後，將式I-3之不飽和衍生物轉化為相應之式I-4二醇。可在甲磺醯化或甲苯磺醯化、在鹼性條件(諸如K_2CO_3或MeONa)下環閉合及根據通用合成法9移除胺基保護基後獲得式IV之環氧化物。若需要對掌性環氧化物，則其可藉由如Jacobsen等人於*J. Am. Chem. Soc.* (2002), **124**, 1307-1315及*Science* (1997), **277**, 936-938中所述對環氧化物之外消旋混合物進行以對掌性(salen)-Co(III)錯合物(例如[(*R*,*R*)-*N*,*N*'-雙(3,5-二第三丁基亞柳基)-1,2-環己烷二胺根合(2-)]鈷(III))催化之水解動力學解析(HKR)來獲得。或者，對掌性環氧化物亦可如*Acc. Chem. Res.* (2004), **37**, 488-496中所述經由史氏對掌性環氧化(Shi chiral epoxidation)使用對掌性酮或經由對掌性二羥基化(參見通用合成法3)而由式I-3之乙烯系衍生物獲得。可使式IV之環氧化物進一步與式G-NH_2之胺反應，提供式II化合物。

式V化合物之製備

式V之胺基甲酸酯可根據通用合成法12而由相應式G-NH_2之胺製備。

式VI及式VIII化合物之製備

式VI及式VIII化合物(其中U表示CH_2，n為1且p為1)可如下文流程2中所概述來獲得。



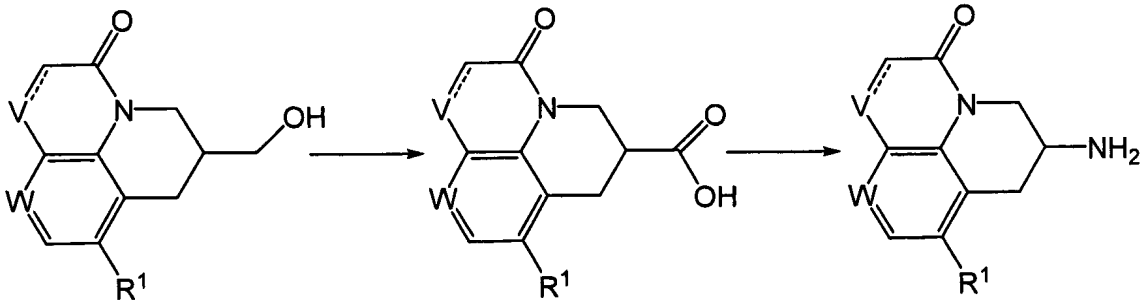
流程2

在流程2中，L^1表示鹵素(諸如碘或溴)或基團OSO_2R^a(其中R^a為烷基、甲苯基或三氟甲基)且PG^1為胺基官能基之保護基(諸如Boc或Cbz)。

可使式II-1之溴甲基衍生物與丙二酸二乙酯在諸如NaH之鹼存在下反應。可根據通用合成法4使用氫化物試劑將所得式II-2之二酯還原為其相應二醇。接著可使所得二醇相繼與原乙酸三甲酯在痕量TsOH存在下反應且隨後與水性AcOH反應，提供式II-3之醇。可根據通用合成法2將此等醇轉化為其相應甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、三氟甲磺酸酯或鹵化物衍生物，隨後藉由在回流甲苯中加熱而使環閉合且最後以K_2CO_3於醇中加以處理以將中間物乙酸酯轉化為式II-4之醇。可根據通用合成法2將式II-4之醇轉化為其相

應甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯衍生物(VI；L^1=OSO_2R^a)或轉化為其相應鹵素衍生物(VI；L^1=鹵素)，隨後與NaN_3反應且與PPh_3/水反應，提供式VIII之胺(p=1)。式VIII化合物亦可藉由使式II-1之溴甲基衍生物與式II-5之β-胺基酯在諸如LiHMDS之強鹼存在下反應而獲得。可根據通用合成法4使用氫化物試劑將所得式II-6之酯還原為相應醇，根據通用合成法2加以活化且以熱之方式使環閉合。接著可根據通用合成法9移除三環中間化合物上之胺基保護基，提供式VIII化合物。式II-4、式VI、式VIII及式II-6化合物(其中"-----"不存在)可藉由使相應化合物(其中"-----"為鍵)氫化而獲得。

式VIII化合物(其中U表示CH_2，n為1且p為0)可如下文流程3中所概述來獲得。



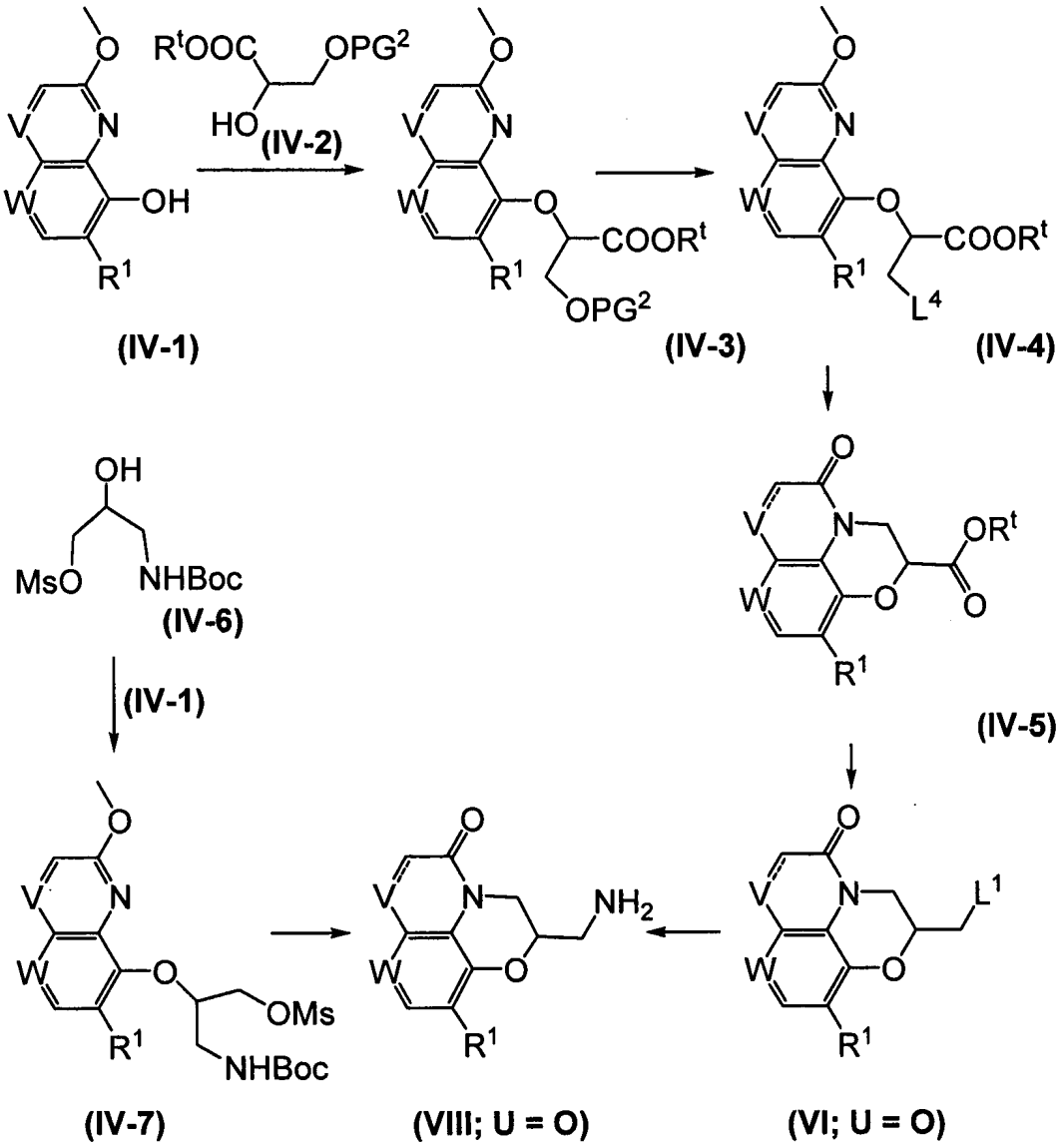
(II-4) (III-1) (VIII; p = 0)

流程3

可根據通用合成法5將式II-4之醇氧化(流程3)為其相應羧酸。可使所得式III-1之酸在與DPPA反應且在水存在下加熱中間物疊氮羰基衍生物後轉化為式VIII之胺基衍生物。

式VI及式VIII化合物(其中U表示O且p為1)可如下文流程

4所概述來獲得。



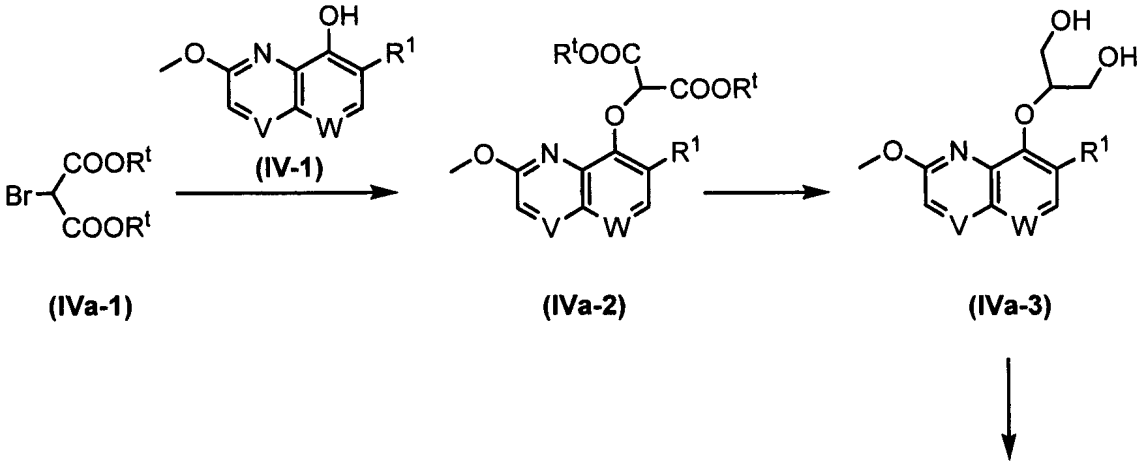
流程4

在流程4中，R^t表示烷基或苄基，PG^2表示羥基保護基，諸如TBDMS或TBDPS，且L^1及L^4各自獨立地表示鹵素(諸如碘或溴)或基團OSO_2R^a(其中R^a為烷基、甲苯基或三氟甲基)。

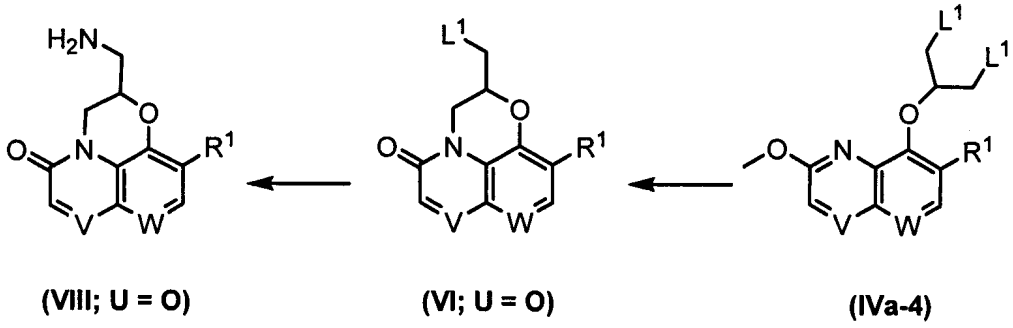
可根據通用合成法6使式IV-1之苯酚衍生物與式IV-2之醇反應。可根據通用合成法7移除式IV-3化合物中之羥基保護基且可根據通用合成法2，以甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、

三氟甲磺酸酯、碘基或溴基衍生物形式活化所得醇。可以熱之方式於沸騰甲苯中使所得式IV-4之衍生物閉環，提供式IV-5之三環衍生物。接著可根據通用合成法4將此等三環酯還原，且可根據通用合成法2將所得醇活化以產生式VI之甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、三氟甲磺酸酯、碘基或溴基衍生物，該等衍生物又可根據通用合成法1與氨反應，或相繼與疊氮化鈉反應且與PPh_3在水存在下反應，從而提供式VIII之衍生物。式VIII化合物亦可藉由以下程序來獲得：根據通用合成法2使(2,3-二羥基丙基)胺基甲酸第三丁基酯單甲磺醯化(產生式IV-6化合物)，隨後根據通用合成法6進行與式IV-1苯酚衍生物之接續反應，使式IV-7之中間物閉環且根據通用合成法9移除Boc基團。式IV-5、式VI及式VIII化合物(其中"-----"不存在)可藉由使相應化合物(其中"-----"為鍵)氫化而獲得。

製備式VI及式VIII化合物(其中U表示O且p為1)之替代途徑展示於下文流程4a中。



(IVa-1)　(IVa-2)　(IVa-3)

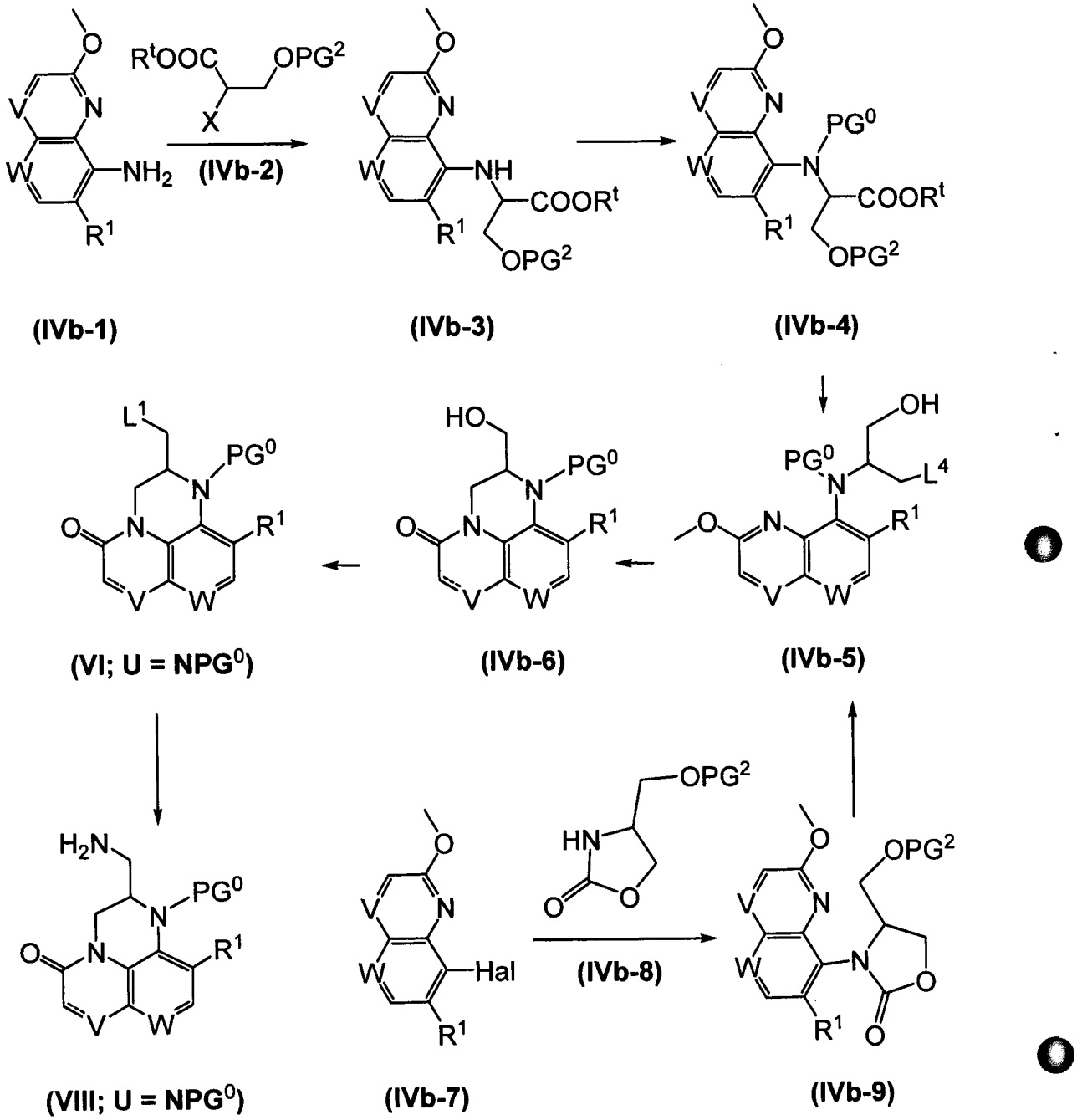


流程4a

在流程4*a*中，R^t表示烷基或苄基，且L^1表示鹵素(諸如碘或溴)或基團OSO_2R^a(其中R^a為烷基、甲苯基或三氟甲基)。

根據此替代途徑，式VI化合物可藉由在諸如DMF或NMP之溶劑中，在諸如Cs_2CO_3或K_2CO_3之無機鹼存在下，使式IV-1苯酚衍生物與式IVa-1之溴丙二酸酯反應而獲得。接著可根據通用合成法4(特別為使用過量於THF中之$LiAlH_4$)將所得式IVa-2之丙二酸酯衍生物轉化為式IVa-3之二醇。接著可使用通用合成法2將式IVa-3之二醇轉化為式IVa-4之衍生物。若L^1為OMs，則可於沸騰甲苯中使所得式IVa-4之雙甲磺酸酯閉環，從而提供式VI之三環衍生物。可藉由根據通用合成法1與氨反應，或藉由相繼與疊氮化鈉反應且與PPh_3在水存在下反應而將後者(式VI之三環衍生物)轉化為式VIII化合物。式VI及式VIII化合物(其中"-----"不存在)可藉由使相應化合物(其中"-----"為鍵)氫化而獲得。

式VI及式VIII化合物(其中U表示NPG^0)可如下文流程4b所概述來獲得。



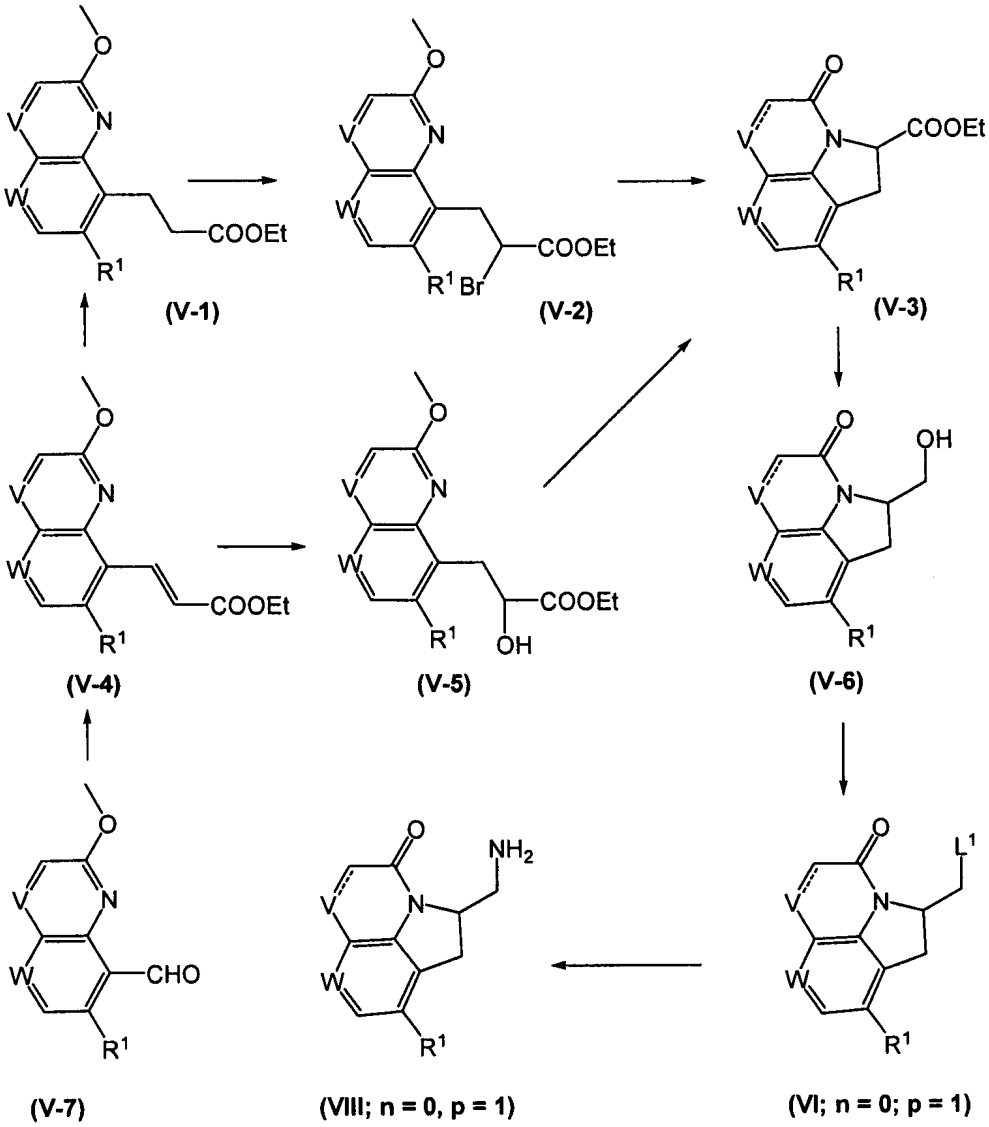
流程 4*b*

在流程4*b*中，PG^0表示胺基保護基(諸如Cbz或Boc)，R^t表示烷基或苄基，PG^2表示羥基保護基(諸如TBDMS或TBDPS)，L^1及L^4各自獨立地表示鹵素(諸如碘或溴)或基團OSO_2R^a(其中R^a為烷基、甲苯基或三氟甲基)，且Hal及X各自表示鹵素，諸如溴。

可使式IVb-1之苯胺衍生物與式IVb-2之鹵化物反應。可

根據通用合成法12將所得式IVb-3之衍生物*N*保護以產生式IVb-4之化合物。接著可在相繼根據通用合成法4使酯官能基還原，根據通用合成法2活化一級醇官能基且根據通用合成法7移除矽烷基保護基後，將後者(式IVb-4化合物)轉化為式IVb-5化合物。在熱條件下之閉環提供式IVb-6中間物，可將該等中間物根據通用合成法2加以活化，提供式VI中間物。接著可使用對於式VIII化合物(其中U為O)之合成(參見流程4)所述之相同方法獲得式VIII化合物(其中U為NPG^0)。或者，可如*Org. Lett.* (2000), **2**, 1101-1104中所述使式IVb-7衍生物與式IVb-8之噁唑烷酮衍生物在布氏偶合(Buchwald coupling)條件下反應。可以KOH水解所得式IVb-9之衍生物以產生相應胺基-醇衍生物。在將後者(相應胺基-醇衍生物)N-保護(通用合成法12)、活化一級醇(通用合成法2)及移除矽烷基醚保護基(通用合成法7)後，可獲得式IVb-5之中間物。可藉由使相應化合物(其中"-----"為鍵)氫化而獲得式IVb-6、式VI及式VIII化合物(其中"-----"不存在)。

式VI及式VIII化合物(其中U表示CH_2，n為0且p為1)可如下文流程5中所概述來獲得。



流程5

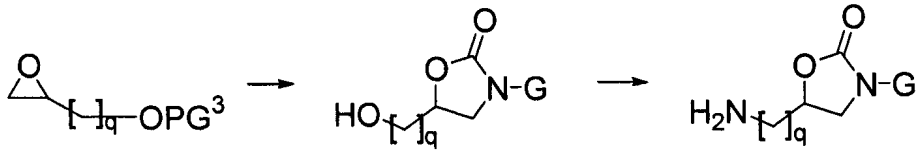
在流程5中，L^1表示鹵素(諸如碘或溴)或基團OSO_2R^a(其中R^a為烷基、甲苯基或三氟甲基)。

可將式V-1之酯(該式V-1之酯可藉由經由貴金屬催化劑使相應式V-4之丙烯酸酯衍生物氫化而獲得，該式V-4之乙烯系衍生物本身係藉由式V-7之醛與乙氧基羰基亞甲基三苯基磷烷之維梯希(Wittig)烯化反應或藉由式IVb-7之鹵化物衍生物與丙烯酸烷基酯衍生物在赫克(Heck)條件下之反應來獲得)在以LDA去質子化且相繼與TMSCl及PTT反應後轉化為相應式V-2之溴基衍生物。可於回流甲苯中使所得

式V-2之溴基衍生物閉環，從而提供式V-3之三環狀酯。根據通用合成法4還原式V-3化合物之酯官能基，導致形成式V-6之醇，該等醇又可根據通用合成法2轉化為相應式VI之甲磺酸酯或溴基衍生物，且最後根據通用合成法1與氨反應或與疊氮化鈉反應，隨後在水存在下與PPh_3反應，以提供式VIII之胺基衍生物。式V-3之酯亦可由式V-4之不飽和衍生物在根據通用合成法3發生順二羥基化，隨後在三光氣存在下形成環狀碳酸酯且經由貴金屬催化劑發生氫解，從而提供式V-5之α-羥基酯後來獲得。由於順二羥基化係以AD-mix α或以AD-mix β進行，因此可獲得兩種(*R*)及(*S*)對映異構體。式V-5之中間物之醇官能基可根據通用合成法2被活化且接著可進行熱閉環，以提供式V-3之中間物。式V-3、式V-6、式VI及式VIII化合物(其中"-----"不存在)可藉由使相應化合物(其中"-----"為鍵)氫化而獲得。

式VII化合物之製備

式VII中間物(其中q為1或2)可如下文流程6中所概述來獲得。



(VI-1) (VI-2) (VII)

流程6

在流程6中，PG^3表示-C(O)R^u，其中R^u表示烷基或苄基，或PG^3表示矽烷基保護基，諸如TBDMS或TBDPS。

因此，式VII化合物可由相應式VI-2之醇在根據通用合

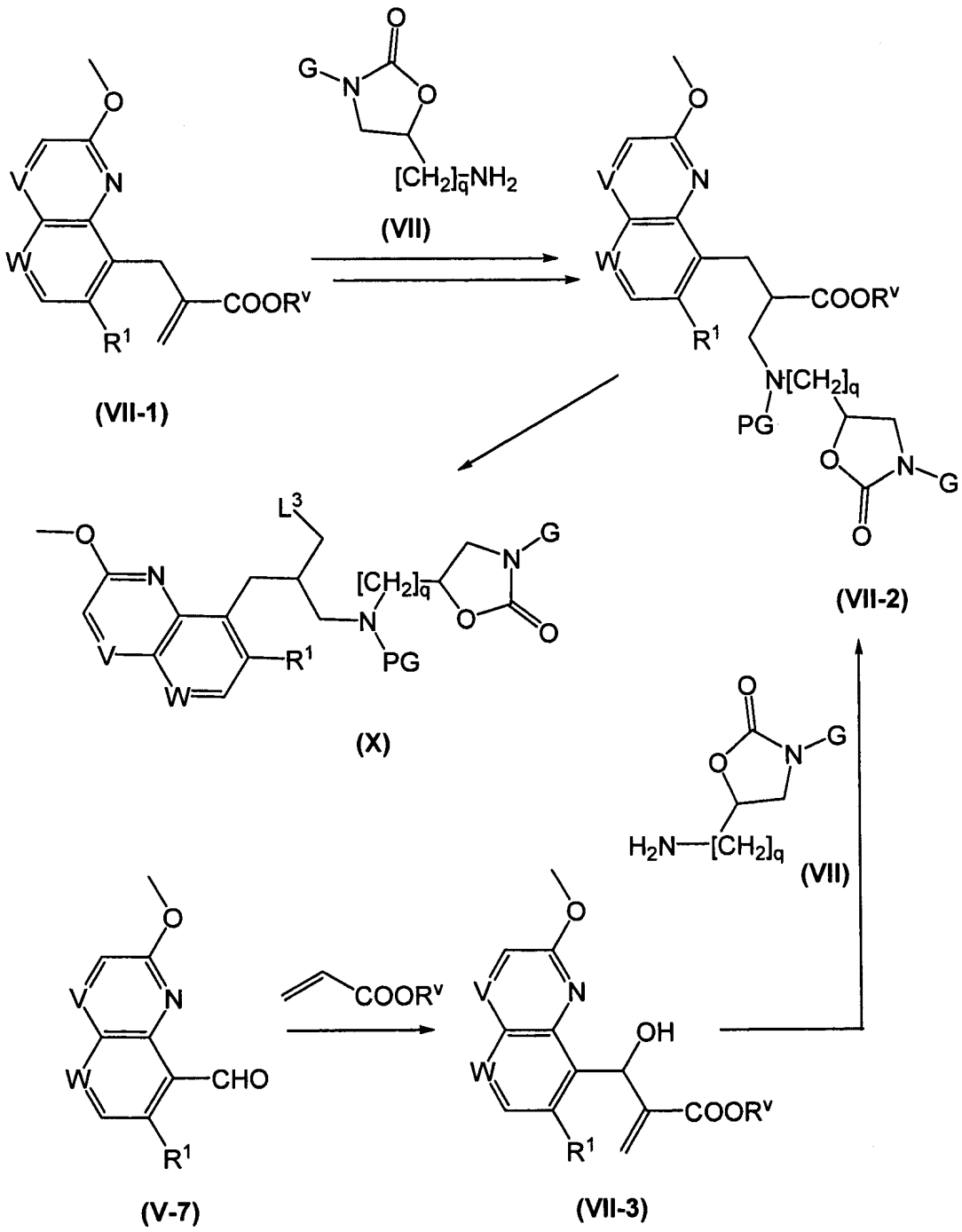
成法2將醇活化，隨後與疊氮化鈉反應且隨後在貴金屬催化劑(諸如Pd/C)存在下氫化或在PPh_3/H_2O存在下還原後而獲得。式VI-2之醇可根據類似於"式I化合物之製備"部分之方法b)的方法藉由使式VI-1之環氧化物與式V之胺基甲酸酯陰離子反應，隨後如通用合成法7所述進行醇去保護來獲得。

式IX化合物之製備

式IX化合物可使用通用合成法2，由"式VII化合物之製備"部分中所述之式VI-2化合物製備。

式X化合物之製備

式X化合物(其中U表示CH_2，n及p各自為1且q為1或2)可如下文流程7中所概述來獲得。



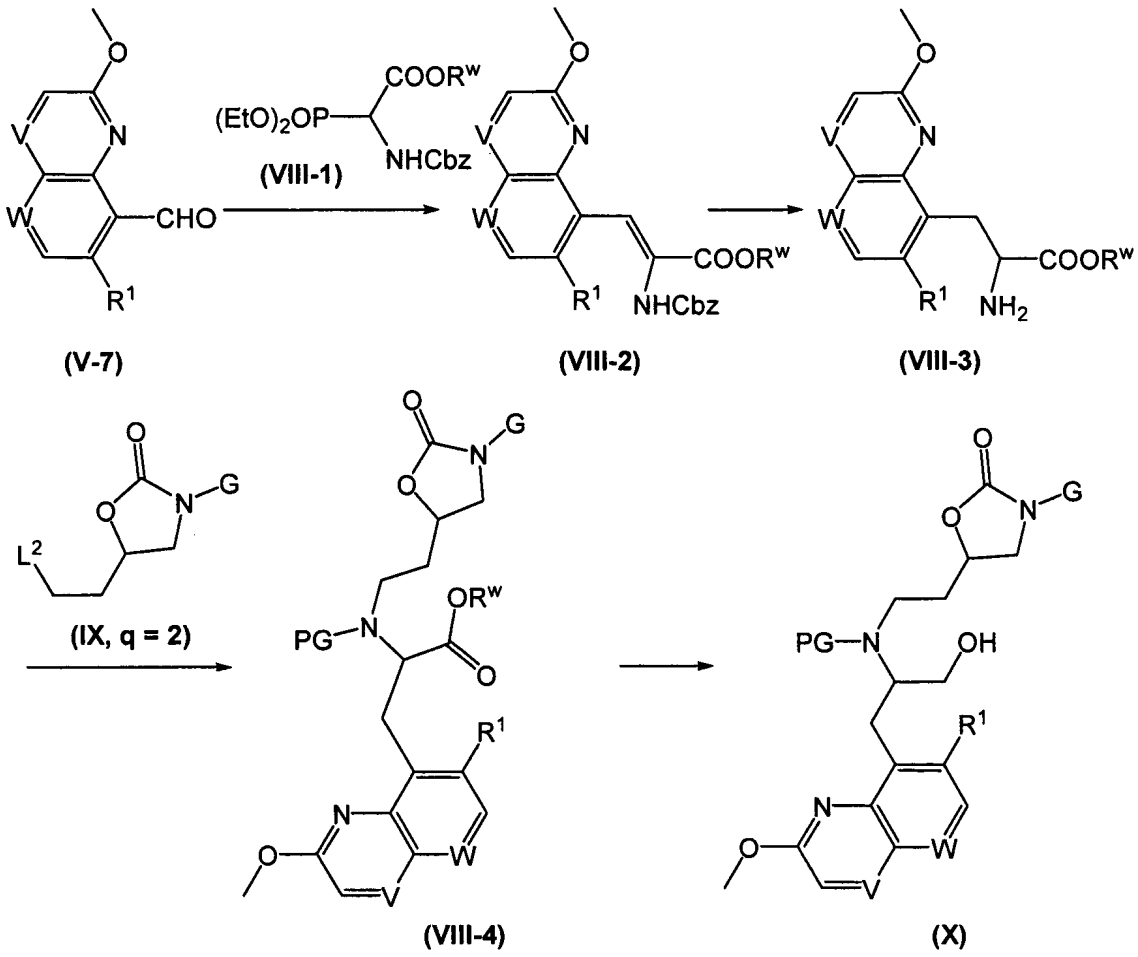
流程7

在流程7中，R^v表示烷基或苄基，PG表示胺基保護基(諸如Boc或Cbz)且L^3表示鹵素(諸如碘或溴)或基團OSO_2R^a(其中R^a為烷基、甲苯基或三氟甲基)。

可使式VII-1之酯與式VII之胺反應，在根據通用合成法12保護中心胺基後提供式VII-2之噁唑烷酮。或者，式VII-2之衍生物亦可由式VII-3之衍生物在相繼以乙酸酐醯化，

與式VII之胺反應，使雙鍵氫化且根據通用合成法12保護胺官能基後獲得。藉由使式V-7之醛與丙烯酸酯在DABCO存在下反應而獲得所需式VII-3之化合物。接著可根據通用合成法4將式VII-2之酯還原為相應醇，且接著可根據通用合成法2活化羥基，從而提供式X化合物(其中基團A之胺基經保護)。若需要時，可使用通用合成法9獲得具有游離胺基之式X化合物。

式X化合物(其中U表示CH_2，n為1，p為0且q為2)可如下文流程8中所概述來獲得。



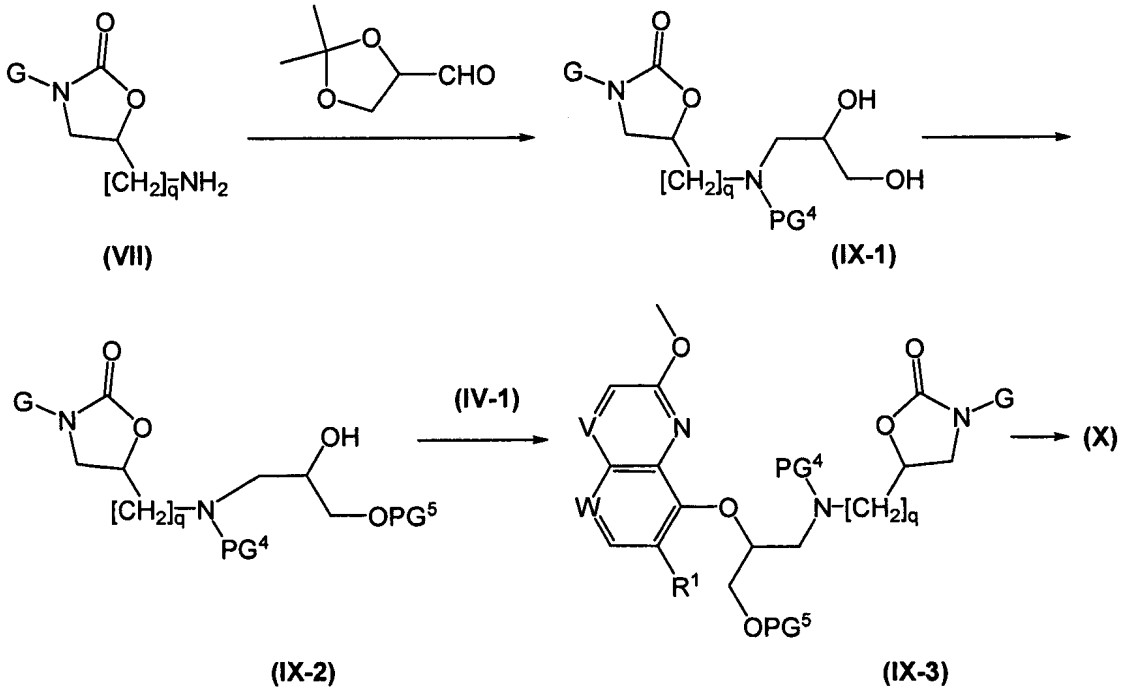
流程8

在流程8中，R^w表示烷基或芳基且L^2表示OSO_2R^a或鹵素

(諸如溴)，R^a表示甲基、三氟甲基或甲苯基，且PG表示胺基保護基(諸如Boc或Cbz)。

可使式V-7之醛與式VIII-1之2-(二乙氧基氧膦基)-2-[[(苯基甲氧基)羰基]胺基]-乙酸烷基酯反應，提供式VIII-2之乙烯系衍生物，可經由貴金屬催化劑(諸如Pd/C)使該衍生物氫化。可根據通用合成法1使所得式VIII-3之化合物與式IX之衍生物(其中q為2)反應，從而提供中間化合物，可根據通用合成法12將該等中間化合物轉化為相應式VIII-4之胺基經保護之化合物。可根據通用合成法4還原式VIII-4化合物之酯官能基以產生相應式X之醇。接著可根據通用合成法2活化式X化合物(其中PG為胺基保護基)之醇官能基。若需要時，可使用通用合成法9獲得具有游離胺基之式X化合物。

式X化合物(其中U表示O，n及p各自為1且q為1或2)可如下文流程9中所概述來獲得。

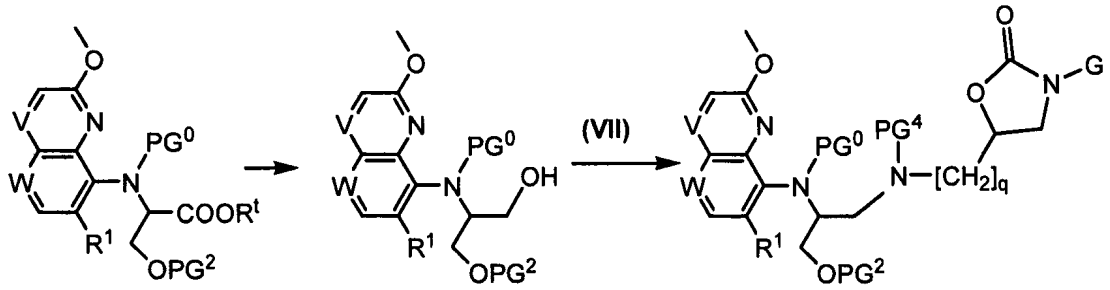


流程9

在流程9中，PG^4表示胺基保護基(諸如Cbz)，且PG^5表示羥基保護基，諸如TBDMS或TBDPS。

可根據通用合成法8使式VII之噁唑烷酮衍生物與甘油醛縮丙酮化物反應，接著根據通用合成法12以CbzCl來保護胺基，且藉由在諸如HCl或AcOH之酸存在下，於諸如丙酮或THF之有機水性溶劑中處理來將二醇基團去保護，從而提供式IX-1之二醇。可將後者(式IX-1之二醇)根據通式合成法10以TBDMS或TBDPS基團單保護。可根據通用合成法6使所得式IX-2之醇與式IV-1之苯酚衍生物反應(參見"式VI及式VIII化合物之製備"部分，流程4)，以提供式IX-3化合物。接著可根據通用合成法7移除後者(式IX-3化合物)之醇保護基，可根據通用合成法2活化所得游離醇且接著可根據通用合成法9移除胺基保護基，從而提供式X化合物(其中U表示O，n及p各自為1且q為1或2)。

式X化合物(其中U表示NPG^0，n及p各自為1且q為1或2)可如下文流程9a中所概述來獲得。



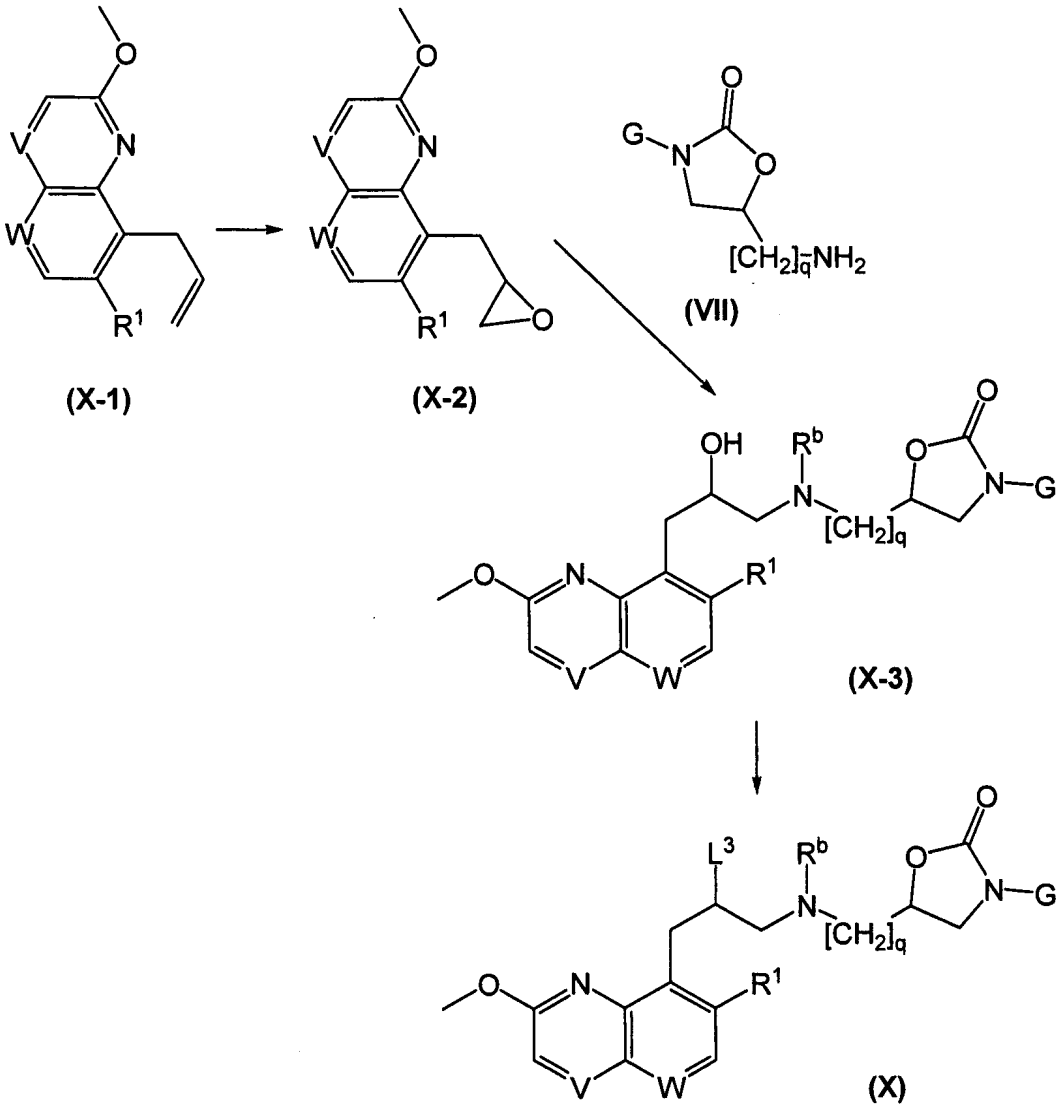
流程9a

在流程9*a*中，PG^4及PG^0各自獨立地表示胺基保護基，諸如Cbz或Boc，且PG^2表示羥基保護基，諸如TBDMS或

TBDPS。

式X化合物(其中U表示NPG^0，n及p各自為1且q為1或2)可如流程9a所概述藉由根據通用合成法4還原式IVb-4中間物之酯官能基得到式IXa-1化合物、根據通用合成法2活化其醇官能基、根據通用合成法1與VII衍生物反應且根據通用合成法12保護胺官能基而獲得。

式X化合物(其中U表示CH2，n為0，p為1且q為1或2)可如下文流程10中所概述來獲得。



流程10

在流程10中，R^b表示氫或胺基保護基(諸如Boc或Cbz)且L^3表示鹵素(諸如碘或溴)或基團OSO_2R^a(其中R^a為烷基、甲苯基或三氟甲基)。

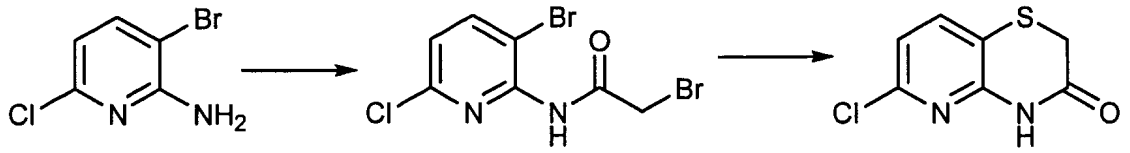
可根據通用合成法3使式X-1之烯丙基衍生物二羥基化，且接著可在使用通用合成法2使一級醇活化為甲磺酸酯形式且在諸如TEA之鹼存在下使環閉合後形成式X-2之環氧化物。該等環氧化物可與式VII之胺反應且可使用通用合成法12使式X-3之中間化合物(其中R^b為H)轉化為相應式X-3之化合物(其中R^b為胺基保護基)。接著可使用通用合成法2將式X-3化合物(其中R^b為胺基保護基)之醇官能基活化。在此特定情況下，可保留胺基保護基且在閉環步驟後加以移除。

式XI化合物之製備

式XI化合物可藉由使式IV之環氧化物與疊氮化鈉反應，隨後經由貴金屬催化劑(諸如Pd/C)氫化，或在PPh_3/H_2O存在下還原，且隨後以CbzCl或Boc_2O轉化為其相應胺基甲酸酯而獲得。接著噁唑烷酮環可藉由隨後與NaH反應來形成。

式XII化合物之製備

一些式XII化合物為可購得的(例如：如下化合物，其中$G=G^1$，Q=O且Z=N：CAS 337463-99-7；$G=G^1$，Q=S且Z=CH：CAS 6376-70-1；$G=G^1$，Q=O且Z=CH：CAS 7652-29-1)。此外，可如下文流程11所概述來獲得式XII化合物，其中G為G^1，Z為N，Q為S且L^4為Cl。



(XI-1) (XI-2) (XII; G = G^1, Q = S, Z = N, L^4 = Cl)

流程11

因此，可使根據WO 2008/065198製備之式XI-1之溴基衍生物與溴乙醯溴化物反應且接著可使所得式XI-2之衍生物與硫代乙酸鈉在NaOMe存在下反應，從而提供式XII化合物(其中G為G^1，Z為N，Q為S且L^4為Cl)。

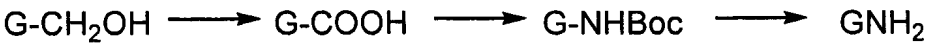
式XII之化合物(其中G為G^1，Z為CH，Q為O或S且L^4為OTf)及彼等如下特徵之化合物(其中G為G^2，Z^0、Z^1及Z^2各自為CH且L^4為OTf)可根據通用合成法2由相應醇前驅物(L^4=OH)及Tf_2O獲得。後面化合物為可購得的(CAS 53412-38-7；CAS 10288-72-9)或可如EP 106 816中所述來製備。

式XIII化合物之製備

式XIII化合物可藉由使用通用合成法11使式I-5之醇(其中p為1)氧化(參見"式II及式IV化合物之製備"之部分)來獲得。

起始化合物之製備

式G-NH_2之衍生物可如下文流程12中所概述來獲得。



(XII-1) (XII-2) (XII-3)

流程12

因此，可根據通用合成法5將已知式XII-1之苄基醇氧化為相應羧酸。接著可在40℃與100℃之間，在tBuOH存在下使所得式XII-2之羧酸與二苯基磷醯基疊氮化物反應，從而提供式XII-3之胺基甲酸酯。接著可根據通用合成法9獲

得式G-NH_2之化合物。

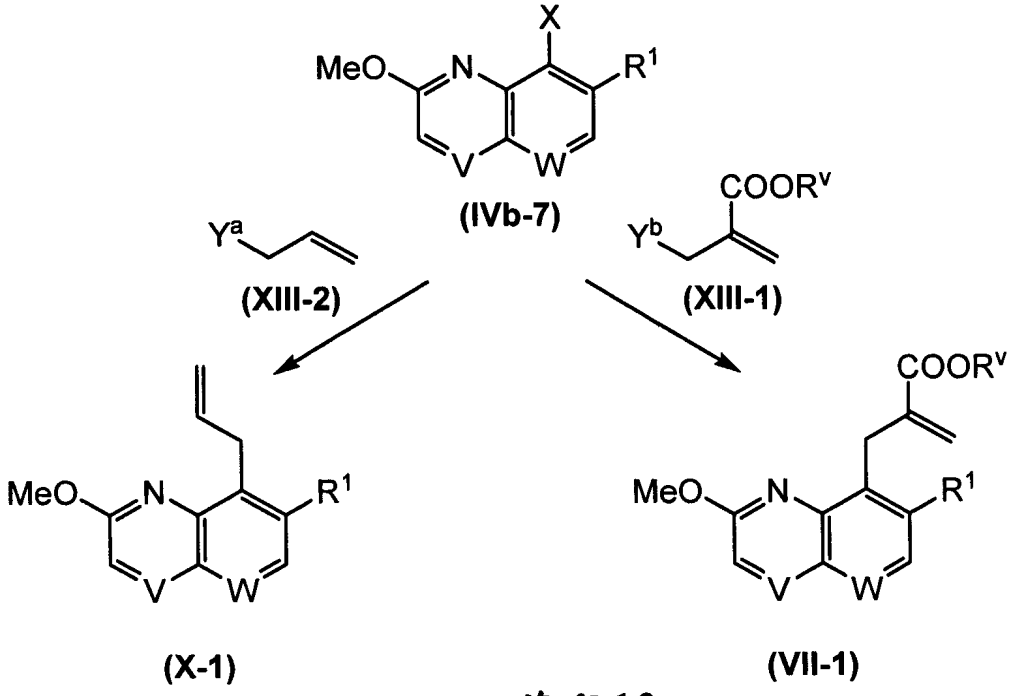
式I-1化合物可由式I-5化合物藉由使用通用合成法2將醇活化且使用通用合成法1使經活化中間物與氨反應或使其與疊氮化鈉反應，隨後在水存在下與PPh_3反應而獲得。可使用流程2、4、4*a*、4*b*及5中所述之方法獲得式I-5化合物。

式II-1化合物可根據WO 2006/046552或WO 2007/081597獲得。式II-5化合物可根據WO 2005/019177獲得。

式IVb-1化合物為可購得的(例如R^1=H，W=N：CAS 249889-69-8)或根據WO 2006/046552製備(R^1=F或H，W=CH)。式IVb-2化合物可根據*Tetrahedron* (1993), **49**, 4841-4858製備。

式V-7化合物可根據WO 2006/032466或WO 2006/046552製備。

式VII-1及X-1化合物可如下文流程13所概述來獲得。



流程13

在流程13中，R^v表示烷基或苄基，X表示OTf或鹵素(諸如溴)，Y^a表示鹵素(諸如溴)或三丁基錫烷基且Y^b表示鹵素(諸如溴)或氫。

因此，可使由式IVb-7之衍生物與鹵化烷基鎂產生之格林納(Grignard)衍生物與式XIII-1(Y^b=Br)或XIII-2(Y^a=Br)之溴基衍生物反應，從而提供式VII-1或式X-1化合物。或者，式X-1化合物亦可藉由使式IVb-7之化合物與式XIII-2之三丁基錫烷基衍生物(Y^a=$SnBu_3$)在鈀催化劑(諸如$Pd(PPh_3)_4$)存在下反應而獲得。式VII-1化合物另外可藉由使式IVb-7化合物與式XIII-1化合物(Y^b=H)在鈀催化劑(諸如$Pd(OAc)_2$)存在下反應而獲得。

本發明之特定實施例係描述於以下實例中，該等實例係用於更詳細地說明本發明而不以任何方式限制本發明之範疇。

實例

所有溫度係以℃表述。化合物係以^{1}H-NMR(300 MHz)(Varian Oxford)或以^{1}H-NMR(400 MHz)(Bruker Advance 400)表徵。化學位移係以相對於所使用之溶劑之ppm給出；多重性：s=單峰，d=雙重峰，t=三重峰，q=四重峰，p=五重峰，hex=六重峰，hept=七重峰，m=多重峰，br.=寬峰，偶合常數係以Hz給出。或者，化合物係以LC-MS(具有Agilent 1100二元泵及DAD之Sciex API 2000，使用基於RP-C18之管柱)、以TLC(來自Merck之TLC板，矽膠60 F_{254})或以熔點表徵。藉由矽膠60A層析來純化化合物。用

於CC之NH_4OH為25%含水的。可如上所述將外消旋體分離為其對映異構體。對掌性HPLC之較佳條件為：ChiralPak AD(4.6×250 mm，5 μm)管柱，使用溶離劑A(EtOH，在量例如為0.1%之二乙胺存在下)與溶劑劑B(己烷)之等度混合物(例如比率為10/90)，在rt下，流動速率為(例如)0.8 mL/min。

通用方法

通用方法A：Boc去保護

將經Boc保護之胺(1 mmol)溶解於DCM(2 mL)及TFA(2 mL)中且視情況添加Et_3SiH(1.05 mmol)。將混合物在rt下攪拌1 h，在真空下濃縮且溶解於DCM/NH_4OH中。將有機層以水洗滌，經$MgSO_4$乾燥且在減壓下濃縮。

通用方法B：以碘化物及甲磺酸酯將胺烷基化

將胺(在碘化物之情況下為1 mmol；在甲磺酸酯之情況下為1-2 mmol)、甲磺酸酯/碘化物(1 mmol)及DIPEA(1.1 mmol)於無水DMSO中之溶液加熱至70℃直至完成反應(1-3天)。在冷卻至rt後，添加水及EA且將該等相分離。將水層以EA萃取兩次以上且將經合併有機層以水(3次)及鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥且在減壓下濃縮。將殘餘物藉由CC純化。

通用方法C：甲磺酸酯形成

在0℃下將TEA或DIPEA(2 eq.)及MsCl(1.2 eq.)添加至所需醇(1 eq.)於DCM或DCE中之溶液中。將反應物在此溫度下攪拌1 h。在所得甲磺酸酯可經受環化以形成三環系統

的情況下，在rt與45℃之間進一步攪拌反應混合物6至72 h。接著添加飽和$NaHCO_3$水溶液且以DCM萃取混合物(3次)。將經合併有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且在減壓下濃縮以提供所需甲磺酸酯，其可按原樣用於下一步驟中。

通用方法D：以CDI形成噁唑烷酮

將所需胺基醇(1 eq.)於THF中之溶液以CDI(1.5 eq.)處理且在50℃下加熱隔夜。將混合物冷卻至rt，以EA稀釋且以水洗滌。將有機層以0.5 *M* HCl(視情況)及水洗滌，經$MgSO_4$乾燥且濃縮。將殘餘物以有機溶劑濕磨，由Hept/EA結晶或以CC純化。

通用方法E：TBDMS醚之去保護

在0℃下以TBAF(THF中之1 *M*溶液，1.2 eq.)處理TBDMS醚(1 eq.)於THF中之溶液。將溶液在0℃下攪拌6 h。使混合物於水與EA之間分溶，且以EA萃取水相(3次)。將經合併有機層以水(3次)及鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥且在減壓下濃縮。將殘餘物以有機溶劑濕磨或以CC純化。

通用方法F：不對稱二羥基化(*Chem. Rev.* (1994), 94, 2483)

在室溫下將烯烴(1 mmol)於$tBuOH/H_2O$(1:1，10 mL)中之混合物以甲基磺醯胺(1 eq.)及AD-mix α或AD-mix β(1.5 g)處理。將混合物在rt下用力攪拌直至完成反應，添加$Na_2S_2O_3$(1.5 g)且以EA(30 mL)稀釋混合物。將該等相分離且再次以EA萃取水相。將經合併有機層以水及鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥且濃縮。以CC純化殘餘物。

通用方法G：TBDMS保護

在0℃下將醇(1 eq.)與咪唑(1.1 eq.)於THF(10 mL/mmol)中之溶液以TBDMSCl(1 eq.)於THF中之溶液逐滴處理。將混合物在rt下攪拌直至完成轉化。將混合物以EA稀釋，以水及鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥且濃縮。將殘餘物以CC純化。

製備

製備A：(*2R*)-2-胺基甲基-9-氟-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮

A.i. (7-氟-2-甲氧基-喹啉-8-基)-甲醇

將8-溴甲基-7-氟-2-甲氧基-喹啉(25 g，92.56 mmol)於丙酮(360 mL)及水(460 mL)中之懸浮液以$NaHCO_3$(12.74 g，151.64 mmol，1.6 eq.)處理。將混合物加熱至回流隔夜。冷卻後，將揮發物於真空中移除且使殘餘物於EA(300 mL)與水(100 mL)之間分溶。將水層以EA(250 mL)萃取一次，且將經合併有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至乾燥。將殘餘物藉由CC(Hept-EA 3:1)純化以提供呈淺黃色固體之標題醇(14.04 g)。

^1H NMR (d_6-DMSO) δ：8.24 (d, J=8.0 Hz, 1H); 7.88 (dd, J=6.4, 9.1 Hz, 1H); 7.31 (t, J=9.1 Hz, 1H); 6.98 (d, J=8.8 Hz, 1H); 5.01 (dd, J=2.1, 5.9 Hz, 2H); 4.86 (t, J=5.9 Hz, 1H); 4.02 (s, 3H)。

A.ii. 7-氟-2-甲氧基-喹啉-8-甲醛

經45 min，向冷卻至-78℃之乙二醯氯(17.2 mL，203.28

mmol)於DCM(360 mL)中之溶液中逐滴添加DMSO(17.3 mL)於DCM(150 mL)中之溶液。將混合物攪拌15 min，隨後經2 h逐滴添加中間物A.i(14.04 g，67.76 mmol)於DCM(400 mL)中之溶液。再將混合物在此溫度下攪拌1 h。經1小時15分鐘逐滴添加TEA(70.83 mL，508.2 mmol，7.5 eq.)於DCM(150 mL)中之溶液。將混合物攪拌30 min，隨後逐漸溫至rt。添加飽和$NaHCO_3$溶液(500 mL)來中止反應。將兩層分離且將有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至乾燥。將殘餘物溶解於EA中且藉由CC(EA)來純化，提供呈淺黃色固體之醛(13.9 g，定量)。

^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ：11.12 (dd, J=0.6, 1.5 Hz, 1H); 8.35 (d, J=8.8 Hz, 1H); 8.25 (dd, J=5.9, 9.1 Hz, 1H); 7.42 (ddd, J=0.6, 9.1, 10.8 Hz, 1H); 7.11 (d, J=8.8 Hz, 1H); 4.03 (s, 3H)。

MS (ESI, m/z)：206.1 [$M+H^+$]。

A.iii. (E)-3-(7-氟-2-甲氧基-喹啉-8-基)-丙烯酸乙酯

向冷卻至0℃之NaH(油中之60%懸浮液，4.25 g，106.18 mmol)於THF(336 mL)中之懸浮液中添加三乙基膦酸基乙酸酯(21.5 mL，106.18 mmol，1.1 eq.)。將混合物在0℃下攪拌30分鐘。在0℃下添加於THF(180 mL)中之中間物A.ii(19.81 g，96.52 mmol)。使反應在0℃下進行1 h。

添加水(300 mL)及EA(150 mL)。將兩層傾析且以EA(150 mL)萃取水層一次。將經合併有機層以鹽水(250 mL)洗滌且經Na_2SO_4乾燥。將有機溶液以CC純化以在蒸發至乾燥

後提供呈黃色稠油之標題酯(30 g)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ：8.67 (d, J=16.5 Hz, 1H); 7.96 (d, J=9.0 Hz, 1H); 7.70 (dd, J=6.0, 9.0 Hz, 1H); 7.21 (d, J=16.5 Hz, 1H); 7.18 (dd, J=9.3, 10.5 Hz, 1H); 6.91 (d, J=9.3 Hz, 1H); 4.30 (q, J=7.2 Hz, 2H), 4.13 (s, 3H); 1.36 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

A.iv. (2S,3R)-3-(7-氟-2-甲氧基-喹啉-8-基)-2,3-二羥基-丙酸乙酯

向中間物A.iii(26.57 g，96.52 mmol)於2-甲基-2-丙醇(440 mL)、水(510 mL)及EA(70 mL)中之懸浮液中添加鐵氰化鉀(95.34 g，289.57 mmol)、K_2CO_3(40.02 g，289.57 mmol)、甲烷磺醯胺(10.1 g，106.18 mmol)、$(DHQD)_2PHAL$(0.83 g，1.06 mmol)及二水合鋨酸鉀(0.18 g，0.49 mmol)。將該混合物在rt下攪拌隔夜。逐份添加亞硫酸氫鈉(72 g)。在rt下攪拌30 min後，將雙層傾析，接著以EA(3×250 mL)萃取水層。將經合併有機層以鹽水(200 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至乾燥。將殘餘物以CC(Hept-EA 2:1至EA)純化以提供呈淺黃色油狀物之標題化合物(24 g，80%產率)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ：7.99 (d, J=9.3 Hz, 1H); 7.91 (d, J=9.6 Hz, 1H); 7.67 (dd, J=5.7, 8.7 Hz, 1H); 7.17 (dd; J=8.7, 9.3 Hz, 1H); 6.90 (d, J=9.0 Hz, 1H); 5.77 (ddd, J=1.5, 3.3, 9.6 Hz, 1H); 4.72 (br. s, 1H); 4.49 (dd, J=3.3, 6.6 Hz, 1H); 4.09-4.25 (m, 2H); 4.04 (s, 3H); 1.23-1.38 (m, 3H)。

A.v. (4S,5R)-5-(7-氟-2-甲氧基-喹啉-8-基)-2-側氧基-[1,3]二氧戊環-4-甲酸乙酯

向中間物A.iv(24 g，77.6 mmol)及吡啶(37.46 mL，465.58 g，6 eq.)於DCM(700 mL)中之冰冷溶液中添加三光氣(11.75 g，38.8 mmol)。使反應在0℃下進行25 min。將反應混合物以$NaHCO_3$(300 mL)稀釋且傾析雙層。以DCM(2×150 mL)萃取水層。將經合併有機層以鹽水(250 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至乾燥。將殘餘物與甲苯(2×150 mL)共蒸發兩次。將殘餘物溶解於EA中且以CC(EA)純化以在蒸發後提供呈淺黃色固體之標題碳酸酯(19.84 g，76%產率)。

^1H NMR ($CDCl_3$) δ：7.99 (d, J=9.0 Hz, 1H); 7.80 (dd, J=6.3, 9.0 Hz, 1H); 7.19 (t, J=9.0 Hz, 1H); 6.92 (d, J=9.0 Hz, 1H); 6.39 (d, J=6.6 Hz, 1H); 5.56 (d, J=6.6 Hz, 1H); 4.28-4.41 (m, 2H); 4.07 (s, 3H); 1.30-1.35 (m, 3H)。

MS (ESI, m/z)：336.1 [$M+H^+$]。

A.vi. 3-(7-氟-2-甲氧基-喹啉-8-基)-丙酸乙酯(A.vi.a)及(2S)-3-(7-氟-2-甲氧基-喹啉-8-基)-2-羥基-丙酸乙酯(A.vi.b)

向已排氣兩次且經氮回填之中間物A.v(9.6 g，28.66 mmol)於EA(94 mL)及MeOH(14 mL)中之溶液中小心引入Pd/C(10%，8.83 g)。將混合物排氣兩次且以氮回填。以氫來進行相同操作。將反應混合物在65℃下攪拌3 h。冷卻後，藉由過濾移除催化劑且將濾液濃縮至乾燥。藉由

CC(Hept-EA 4:1至2:1)純化殘餘物，首先提供呈無色油狀物之烷烴A.vi.a(2.97 g，37%產率)且接著提供呈無色油狀物之醇A.vi.b(2.32 g，28%產率)。

烷烴A.vi.a：

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ：7.93 (d, J=9.0 Hz, 1H); 7.56 (dd, J=6.6, 9.0 Hz, 1H); 7.12 (app. t, J=9.0 Hz, 1H); 6.84 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.11 (q, J=7.2 Hz, 2H); 4.06 (s, 3H); 3.47-3.53 (m, 2H); 2.75-2.78 (m, 2H); 1.20 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

MS (ESI, m/z)：278.3 [M+H$^+$]。

醇A.vi.b.：

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ：7.97 (d, J=9.0 Hz, 1H); 7.60 (dd, J=6.0, 9.0 Hz, 1H); 6.86 (d, J=9.0 Hz, 1H); 4.62-4.70 (m, 2H); 4.06-4.22 (m, 2H); 4.09 (s, 3H); 3.57-3.72 (m, 2H); 1.55 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

MS (ESI, m/z)：294.2 [M+H$^+$]。

A.vii. (S)-3-(7-氟-2-甲氧基-喹啉-8-基)-2-甲烷磺醯氧基-丙酸乙酯

向冷卻至0℃之中間物A.vi.b(1.5 g，5.11 mmol)於DCM(30 mL)中之溶液中添加TEA(0.93 mL，6.65 mmol)及MsCl(0.48 mL，6.14 mmol)。接著在相同溫度下攪拌反應混合物20 min。添加DCM(30 mL)及飽和$NaHCO_3$水溶液(23 mL)。將有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至乾燥以提供呈灰白色固體之標題甲磺酸酯(1.92 g，定量)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ：7.96 (d, J=8.7 Hz, 1H); 7.64 (dd,

J=6.3, 8.7 Hz, 1H); 7.15 (app. t, J=9.3 Hz, 1H); 6.89 (d, J=8.7Hz, 1H); 5.61 (dd, J=6.0, 8.4 Hz, 1H); 4.16 (q, J=7.2 Hz, 2H); 4.10 (s, 3H); 3.87 (ddd, J=1.8, 6.0, 13.5 Hz, 1H); 3.68 (ddd, J=1.5, 8.4, 13.5 Hz, 1H); 2.86 (s, 3H); 1.14 (t, J=7.2 Hz, 1H)。

MS (ESI, m/z)：372.2 [M+H$^+$]。

A.viii. (R)-9-氟-4-側氧基-1,2-二氫-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-2-甲酸乙酯

將中間物A.vii(1.93 g，5.2 mmol)於甲苯(27 mL)中之溶液在回流下加熱20 h。將反應混合物濃縮至乾燥且層析殘餘物(EA-Hept：2-1)以提供呈白色固體之標題酯(1.31 g，97%產率)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ：7.68 (d, J=9.3 Hz, 1H); 7.40 (dd, J=4.8, 9.0 Hz, 1H); 6.88 (dd, J=8.7, 9.3 Hz, 1H); 6.61 (d, J=9.3 Hz, 1H); 5.36 (dd, J=4.8, 10.5 Hz, 1H); 4.28 (q, J=7.2 Hz, 2H); 3.78 (dddd, J=1.2, 1.5, 10.5, 17.1 Hz, 1H); 3.42 (dddd, J=0.9, 1.2, 4.8, 17.1 Hz, 1H)。

MS (ESI, m/z)：262.1 [M+H$^+$]。

A.ix. (R)-9-氟-2-羥甲基-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4-酮

向冷卻至-10℃之中間物A.viii(1.31 g，5.02 mmol)於THF(61 ml)中之混合物中添加$LiAlH_4$(0.381 g，10.04 mmol，2 eq.)。在此溫度下，攪拌反應混合物5 min。添加飽和Na_2SO_4溶液(7.87 mL)。將所得固體過濾出且以EA洗

滌。將濾液濃縮至乾燥且層析(EA 100%至EA-MeOH 95:5)以提供呈微紅色固體之標題醇(0.478 g，44%產率)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ：7.72 (d, J=9.3 Hz, 1H); 7.42 (dd, J=4.8, 9.0 Hz, 1H); 6.93 (t, J=9.3 Hz, 1H); 6.67 (d, J=9.3 Hz, 1H); 5.68 (dd, J=3.38, 8.4 Hz, 1H); 5.14 (m, 1H); 3.94-4.05 (m, 2H); 3.63 (dddd, J=1.2, 1.5, 9.9, 17.1 Hz, 1H); 3.03 (dddd, J=0.9, 1.2, 6.6, 17.1 Hz, 1H)。

MS (ESI, m/z)：220.2 [$M+H^+$]。

A.x. (R)-甲磺磺酸9-氟-4-側氧基-1,2-二氫-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-2-基甲基酯

由中間物A.ix(0.478 g，2.11 mmol)起始，使用如製備A步驟A.vii中所述之程序獲得呈橘黃色固體之標題甲磺酸酯(0.65 g，100%產率)。

MS (ESI, m/z)：298.2 [$M+H^+$]。

A.xi. (2R)-2-疊氮基甲基-9-氟-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4-酮

向中間物A.x(0.65 g，2.18 mmol)於DMF(10 mL)中之溶液中添加NaN_3(0.430 g，3 eq.)。將混合物在80℃下加熱2 h。將反應混合物冷卻至rt。蒸發溶劑。使殘餘物在水(40 mL)與EA(30 mL)之間分溶。分離各相且以EA(2×30 mL)萃取水層兩次。將經合併有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且在減壓下蒸發。將殘餘物以CC(EA-Hept 2-1)純化以提供呈淺黃色油狀物之標題疊氮化物(0.435 g，80%產率)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ：7.68 (d, J=9.3 Hz, 1H); 7.38 (dd,

J=4.8, 8.7 Hz, 1H); 6.89 (app. t, J=9.0 Hz, 1H); 6.57 (d, J=9.3 Hz, 1H); 5.13 (m, 1H); 4.29 (dd, J=4.8, 12.3 Hz, 1H); 3.74 (dd, J=2.7, 12.3 Hz, 1H); 3.55 (dd, J=9.9, 17.1 Hz, 1H); 3.34 (dd, J=4.2, 17.1 Hz, 1H)。

MS (ESI, m/z)：245.0 [$M+H^+$]。

A.xii. (2R)-2-胺基甲基-9-氟-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4-酮

向中間物A.xi(0.43 g，1.77 mmol)於THF(22 mL)中之溶液中添加PPh_3(0.320 g，0.90 mmol)。將混合物在60℃下加熱30 min，且添加水(4 mL)。將所得混合物在60℃下加熱2 h。添加水(2 mL)且在相同溫度下攪拌反應物1 h。將反應混合物濃縮至乾燥且以CC(DCM-MeOH 93:7(含有0.7% NH_4OH)至DCM-MeOH 9:1(含有1% NH_4OH水溶液))純化殘餘物以提供呈灰白色固體之標題胺(0.363 g)。

^1H NMR ($CDCl_3$) δ：7.65 (d, J=9.3 Hz, 1H); 7.35 (dd, J=4.8, 8.7 Hz, 1H); 6.86 (app. t, J=9.0 Hz, 1H); 6.57 (d, J=9.3 Hz, 1H); 5.01 (m, 1H); 3.54 (dddd, J=1.2, 1.5, 9.6, 16.8 Hz, 1H); 3.35 (dd, J=5.7, 13.2 Hz, 1H); 3.33 (重疊 dddd, J=0.9, 1.2, 4.5, 16.8 Hz, 1H); 3.23 (dd, J=3.6, 13.2 Hz, 1H); 1.31 (br. s , 2H)。

MS (ESI, m/z)：262.1 [$M+H^+$]。

製備B：(*2RS*)-2-胺基甲基-9-氟-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮

B.i. (2RS)-2-溴-3-(7-氟-2-甲氧基-喹啉-8-基)-丙酸乙酯

向冷卻至-78℃之DIPA(1.9 mL，13.5 mmol)於THF(25 mL)中之溶液中添加nBuLi(1.74 N，7.7 mL，13.4 mmol)。將混合物在此溫度下攪拌5 min，隨後溫至0℃。攪拌混合物15 min，隨後再冷卻至-78℃。5 min後，逐滴添加中間物A.vi.a(3.1 g，11.17 mmol)於THF(25 mL)中之溶液。將溶液在此溫度下攪拌90 min。向溶液中接連添加新近蒸餾之TMSCl(2.83 mL，22.3 mmol)及PTT(6.3 g，16.7 mmol)於THF(20 mL)中之溶液，保持內部溫度低於-40℃。將溶液在-78℃下攪拌30 min，接著溫至rt。添加水(20 mL)及10% $NaHSO_4$(10 mL)，分離各相且以EA(2×50 mL)萃取水層兩次。以CC(EA-Hept 1:4)純化殘餘物，得到呈棕色油狀物之溴化物(3.6 g，90%產率)。

^1H NMR ($CDCl_3$) δ：7.95 (d, J=8.8 Hz, 1H); 7.63 (dd, J=5.9, 8.8 Hz, 1H); 7.14 (t, J=8.8 Hz, 1H); 6.87 (d, J=8.8 Hz, 1H); 5.03 (t, J=7.8 Hz, 1H); 4.17 (qd, J=2.3, 7.3 Hz, 2H); 4.08 (s, 3H); 3.97 (ddd, J=1.2, 7.8, 13.8 Hz, 1H); 3.84 (ddd, J=1.5, 7.8, 13.8 Hz, 1H); 1.20 (t, J=7.3 Hz, 3H)。

B.ii. (2RS)-9-氟-4-側氧基-1,2-二氫-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-2-甲酸乙酯

將中間物B.i(3.60 g，10.1 mmol)於甲苯(25 mL)中之溶液加熱至回流歷時5 h。冷卻至rt後，將反應混合物濃縮至乾燥且以CC(Hept-EA 1:1)純化殘餘物以提供呈白色固體之標題化合物(2.05 g，78%產率)。

^1H NMR ($CDCl_3$) δ：7.68 (d, J=9.3 Hz, 1H); 7.40 (dd,

J=4.8, 9.0 Hz, 1H); 6.88 (dd, J=8.7, 9.3 Hz, 1H); 6.61 (d, J=9.3 Hz, 1H); 5.36 (dd, J=4.8, 10.5 Hz, 1H); 4.28 (q, J=7.2 Hz, 2H); 3.78 (dddd, J=1.2, 1.5, 10.5, 17.1 Hz, 1H); 3.42 (dddd, J=0.9, 1.2, 4.8, 17.1 Hz, 1H)。

B.iii. (2RS)-2-胺基甲基-9-氟-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4-酮：

由中間物B.ii(2.0 g，7.65 mmol)起始，使用製備A步驟A.ix至A.xii之程序獲得呈淺黃色固體之標題胺(0.484 g，2.2 mmol)。

MS (ESI, m/z)：262.1 [$M+H^+$]。

製備C：(*2RS*)-2-胺基甲基-2,3-二氫-1-氧雜-3a-氮雜-丙烯合蒽-4-酮

C.i. 2-(2-甲氧基-喹啉-8-基氧基)-丙二酸二乙酯

向2-甲氧基-喹啉-8-醇(市售；1.75 g，10 mmol)及溴代丙二酸二乙酯(1.85 mL，10 mmol)於DMF(35 mL)中之溶液中添加Cs_2CO_3(6.52 g，20 mmol)。將反應混合物在80℃下攪拌1.5 h，隨後使其冷卻至室溫。過濾反應混合物且將濾液濃縮至乾燥。將殘餘物藉由CC(EA-Hept 1:3至1:1)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(2.50 g，75%產率)。

^1H NMR ($CDCl_3$) δ：7.98 (d, J=8.7 Hz, 1H); 7.49 (m, 1H); 7.47 (m, 1H); 7.29 (d, J=8.1 Hz, 1H); 6.90 (d, J=8.7 Hz, 1H); 6.00 (s, 1H); 4.26-4.39 (m, 4H); 4.05 (s, 3H); 1.31 (t, J=7.2 Hz, 6H)。

MS (ESI, m/z)：334.1 [M+H^+]。

C.ii. 2-(2-甲氧基-喹啉-8-基氧基)-丙烷-1,3-二醇

向中間物C.i.(2.50 g，7.49 mmol)於THF(60 mL)中之冰冷溶液中逐份添加$LiAlH_4$(0.852 g，22.46 mmol)。將反應混合物在此溫度下攪拌2小時20分，接著在室溫下攪拌10分鐘，隨後冷卻至0℃。將反應混合物以THF(20 mL)稀釋且添加飽和Na_2SO_4溶液(3.6 mL)。過濾懸浮液且在減壓下蒸發濾液。將殘餘物藉由CC(EA-Hept 2:1至4:1)純化，得到呈淺黃色油狀物之標題化合物(0.567 g，30%產率)。

^1H NMR ($CDCl_3$) δ：8.1 (d, J=8.7 Hz, 1H); 7.50 (dd, J=1.5, 7.8 Hz, 1H); 7.45 (dd, J=1.5, 7.8 Hz, 1H); 7.35 (t, J=7.8 Hz, 1H); 6.94 (d, J=9.0 Hz, 1H); 4.29 (m, 1H); 4.09 (s, 3H); 394 (dd, J=5.7, 12.3 Hz, 2H); 3.82 (dd, J=3.6, 12.3 Hz, 2H); 3.81 (重疊br. s, 2H)。

MS (ESI, m/z)：250.2 [M+H^+]。

C.iii.甲烷磺酸3-甲烷磺醯氧基-2-(2-甲氧基-喹啉-8-基氧基)-丙基酯

向中間物C.ii(0.567 g，2.27 mmol)於DCM(25 mL)中之冰冷溶液中添加TEA(1.268 mL，9.10 mmol)及MsCl(0.388 mL，1.48 mmol)。將反應物在相同溫度下攪拌40 min，接著在rt下攪拌5 min。使反應混合物於飽和$NaHCO_3$(30 mL)與DCM(15 mL)之間分溶。將水層以DCM(20 mL)萃取一次。將經合併有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至乾燥。將殘餘物藉由CC(DCM-MeOH 99:1接著98:2)純化，得到呈

淺黃色泡沫之標題甲磺酸酯(0.605 g，66%產率)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ：8.00 (d, J=8.7 Hz, 1H); 7.51 (dd, J=1.8, 7.5 Hz, 1H); 7.35 (dd, J=1.8, 7.5 Hz, 1H); 7.31 (t, J=7.5 Hz, 1H); 6.94 (d, J=9.0 Hz, 1H); 5.23 (五重峰，4.8 Hz, 1H); 4.67 (ddd, AB系統，J=5.1, 11.1Hz, Δ= 0.044 ppm, 4H); 4.07 (s, 3H); 3.09 (s, 6H)。

MS (ESI, m/z)：406.1 [M+H$^+$]。

C.iv. (2RS)-甲烷磺酸4-側氧基-2,3-二氫-4H-1-氧雜-3a-氮雜-丙烯合萘-2-基甲基酯

將中間物C.iii(0.606 g，1.49 mmol)於甲苯(15 mL)中之溶液在回流下加熱隔夜。冷卻至rt後，將混合物濃縮至乾燥。以CC(DCM-MeOH 98:2至19:1)純化殘餘物，得到呈灰白色固體之標題化合物(0.387 g)。

^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ：7.93 (d, J=9.6 Hz, 1H); 7.33 (dd, J=2.4, 6.6 Hz, 1H); 7.13-7.19 (m, 2H); 6.62 (d, J=9.6 Hz, 1H); 4.561-4.68 (m, 4H); 3.60 (dd, J=8.7, 13.8 Hz, 1H); 3.26 (s, 3H)。

MS (ESI, m/z)：296.3 [M+H$^+$]。

C.v. (2RS)-2-疊氮基甲基-2,3-二氫-1-氧雜-3a-氮雜-丙烯合萘-4-酮

向中間物C.iv(0.387 g，1.31 mmol)於DMF(3.7 mL)中之溶液中添加疊氮化鈉(0.213 g，3.27 mmol)。將反應混合物在70℃下加熱20 h。冷卻後，將反應混合物以水(10 mL)稀釋且以EA(3×20 mL)萃取。將經合併有機層以鹽水(20 mL)

洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至乾燥，得到呈淺黃色固體之標題化合物(0.307 g，97%產率)。

^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ：7.92 (d, J=9.6 Hz, 7.33 (dd, J=3.0, 6.3 Hz, 1H); 7.12-7.18 (m, 2H); 6.61 (d, J=9.6 Hz, 1H); 4.53 (dd, J=2.7, 13.8 Hz, 1H); 4.44 (m, 1H); 3.80 (dd, J=3.3, 13.5 Hz, 1H); 3.71 (dd, J=6.3, 13.5 Hz, 1H); 3.59 (dd, J=9.0, 13.8 Hz, 1H)。

MS (ESI, m/z)：243.2 [$M+H^+$]。

C.vi. (2RS)-2-胺基甲基-2,3-二氫-1-氧雜-3a-氮雜-丙烯合蒽-4-酮

向中間物C.v.(0.307 g，0.60 mmol)於THF(15 mL)中之溶液中添加PPh_3(0.684 g，2.53 mmol)及水(2.3 mL)。將混合物在60℃下加熱2 h。在減壓下移除揮發物，且將殘餘物以DCM-MeOH 9:1(10 mL)及飽和$NaHCO_3$水溶液(5 mL)稀釋。將水層以2 *M* NaOH處理直至達到pH值為12。分離各相且以DCM-MeOH 9:1(6×10 mL)萃取水層六次。將經合併有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且在減壓下蒸發。以CC(DCM-MeOH 93:7(含有0.7% NH_4OH水溶液))純化殘餘物，得到呈灰白色固體之標題胺(0.188 g，69%產率)。

^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ：7.90 (d, J=9.3 Hz, 1H); 7.29 (dd, J=3.0, 6.6 Hz, 1H); 7.09-7.16 (m, 2H); 6.60 (d, J=9.3 Hz, 1H); 4.60 (dd, J=2.7, 14.1 Hz, 1H); 4.05 (m, 1H); 3.50 (dd, J=9.3, 14.1 Hz, 1H); 2.91 (qd, J=5.7, 13.5 Hz, 2H); 1.62 (br. s, 2H)。

MS (ESI, m/z)：217.4 [M+H$^+$]。

製備D：(*2RS*)-2-胺基甲基-9-氟-2,3-二氫-1-氧雜-3a-氮雜-丙烯合萘-4-酮

D.i. 1-氟-2-苄氧基-3-硝基-苯

向2-氟-6-硝基苯酚(25.1 g，157 mmol)於DMF(430 mL)中之溶液中添加K_2CO_3(43.7 g，313 mmol)及苄基溴化物(21 mL，172 mmol)。在80℃下攪拌反應混合物隔夜。冷卻至rt後，過濾反應混合物。將濾液在減壓下濃縮。添加水(100 mL)及EA(100 mL)且分離各相。將水層以EA(100 mL)萃取一次，且將經合併有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下蒸發。在HV下乾燥殘餘物，得到呈黃色油狀物之標題化合物(39.9 g)。

^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ: 7.65-7.75 (m, 2H); 7.28-7.40 (m, 6H); 5.21 (s, 2H)。

D.ii. 3-氟-2-苄氧基-苯基胺

在室溫下向中間物D.i.(11.1 g，45 mmol)於MeOH(215 mL)中之溶液中添加Zn粉(29.4 g，449 mmol)。將混合物攪拌5 min且經1 h緩慢添加NH_4Cl飽和水溶液(600 mL)。在完成添加後，添加飽和NH_4Cl(250 mL)。攪拌反應物2 h。將固體經矽藻土過濾，以MeOH洗滌且蒸發濾液。將含水殘餘物以DCM-MeOH(9:1，200 mL)稀釋且添加32% NaOH水溶液將水層之pH值調節至12。分離各相且以DCM-MeOH(9:1，2×200 mL)再萃取水層兩次。將經合併有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾且在減壓下蒸發，得到呈黃色油狀物

之標題化合物(9.43 g，97%產率)。

^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ：7.44-7.49 (m, 2H); 7.29-7.39 (m, 3H); 6.74 (td, J=6.0, 8.1 Hz, 1H); 6.47 (td, J=1.2, 8.1 Hz, 1H); 6.33 (ddd, J=1.5, 8.1, 11.1 Hz, 1H); 5.07 (br. s, 2H); 4.92 (s, 2H)。

D.iii. (E)-N-(2-苄氧基-3-氟-苯基)-3-乙氧基-丙烯醯胺

向中間物D.ii(9.43 g，43.4 mmol)於DCM(70 mL)中之冰冷溶液中添加吡啶(7 mL)。逐滴添加粗(*E*)-3-乙氧基-丙烯醯基氯化物(8 g；如*J. Med. Chem.* (2005), **48**, 306中所述製備)於DCM(40 mL)中之溶液且使反應進行2 h。添加飽和$NaHCO_3$(75 mL)。將兩層傾析且以DCM(100 mL)萃取水層一次。將經合併有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至乾燥。將殘餘物與甲苯共蒸發兩次且以CC(Hept-Ea 3:1)純化殘餘物以提供呈淺黃色油狀物之標題化合物(11.4 g，83%產率)。

MS (ESI, m/z)：316.1 [M+H$^+$]。

D.iv. 7-氟-8-羥基-1H-喹啉-2-酮

向中間物D.iii(11.4 g，36.15 mmol)中添加硫酸(95-97%，80 mL，預冷卻至0℃)。將混合物攪拌15 min且傾至冰水混合物(500 mL)上。將混合物以EA(500 mL)及32% NaOH水溶液稀釋。將兩相分離。進一步用EA(3×200 mL)萃取水層。將經合併有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至乾燥。將殘餘物於乙醚中濕磨且過濾固體以產生呈淺米色固體之標題化合物(3.58 g，55%產率)。

MS (ESI, m/z)：180.1 [M+H$^+$]。

D.v. 8-苄氧基-7-氟-1H-喹啉-2-酮

向中間物D.iv.(4.6 g，25.67 mmol)於2-丙醇(60 mL)中之混合物中添加DBU(5.8 mL，38.6 mmol)及BnBr(3.4 mL，28.5 mmol)。將混合物加熱至80℃歷時90 min。冷卻後，蒸發溶劑且將殘餘物溶解於EA(200 mL)及水(100 mL)中。將水層以EA(100 mL)萃取一次。將經合併有機層經由矽膠墊過濾。蒸發濾液且將殘餘物由EA-Hept再結晶以在過濾後產生呈米色固體之標題化合物(3.58 g)。

MS (ESI, m/z)：270.1 [M+H$^+$]。

D.vi. 8-苄氧基-2-氯-7-氟-喹啉

將中間物D.v(3.58 g)於磷醯氯(20 mL)中之混合物加熱至80℃歷時90 min。蒸發溶劑且將殘餘物溶解於DCM(100 mL)及水(100 mL)中。在rt下攪拌1 h後，添加固體Na_2CO_3將水層pH值調節至10。將兩層傾析且以DCM(50 mL)萃取水層一次。將經合併有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至乾燥。將殘餘物藉由CC(Hept-EA 1:1)純化以提供呈米色固體之標題化合物(3.4 g，89%產率)。

MS (ESI, m/z)：288.1 [M+H$^+$]。

D.vii. 8-苄氧基-7-氟-2-甲氧基-喹啉

在70℃下，將中間物D.vi(3.4 g，11.81 mmol)於甲苯(7 mL)中之混合物以MeOH(30 mL)中之25 wt% NaOMe處理歷時2 h。將反應混合物以水(200 mL)及DCM(300 mL)稀釋。添加10% $NaHSO_4$水溶液將水層pH值調節至2。將兩層傾析

且以DCM(100 mL)萃取水層一次。將經合併有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至乾燥。將殘餘物藉由CC(EA)純化以提供呈米色油狀物之標題化合物(3.38 g，100%產率)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ：7.93 (d, J=9.0 Hz, 1H); 7.57-7.60 (m, 2H); 7.30-7.40 (m, 4H); 7.16 (dd, J=9.0, 9.3 Hz, 1H); 6.87 (d, J=9.3 Hz, 1H); 5.48 (s, 2H); 4.10 (s, 3H)。

MS (ESI, m/z)：284.1 [$M+H^+$]。

D.viii. 7-氟-2-甲氧基-喹啉-8-醇

向中間物D.vii(3.38 g，11.9 mmol)於EtOH(35 mL)中之溶液中添加10% Pd/C(0.48 g)。將反應物在氫氣氛下攪拌2 h。藉由過濾移除催化劑且將濾液濃縮至乾燥。在HV下乾燥殘餘物，得到呈灰白色固體之標題化合物(2.2 g，95%產率)。

^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ：9.35 (s, 1H); 8.16 (d, J=8.7 Hz, 1H); 7.25-7.35 (m, 2H); 6.94 (d, J=8.7 Hz, 1H); 4.05 (s, 3H)。

MS (ESI, m/z)：194.2 [$M+H^+$]。

D.ix. (2RS)-2-胺基甲基-9-氟-2,3-二氫-1-氧雜-3a-氮雜-丙烯合蒽-4-酮

由中間物D.viii(2.0 g，10.35 mmol)起始且使用製備C步驟C.i至C.vi之程序，獲得呈米色固體之標題胺(1.04 g，4.4 mmol)。

^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ：7.89 (d, J=9.6 Hz, 1H); 7.31 (dd,

J=5.4, 8.7 Hz, 1H); 7.14 (dd, J=9.0, 10.8 Hz, 1H); 6.55 (d, J=9.6 Hz, 1H); 4.63 (dd, J=2.7, 14.1 Hz, 1H); 4.11 (m, 1H); 3.53 (dd, J=9.6, 14.1 Hz, 1H); 2.94 (qd, J=5.7, 13.5 Hz, 2H); 1.61 (br. s, 2H)。

MS (ESI, m/z)：325.3 [$M+H^+$]。

製備E：(*6RS*)-6-胺基-8-氟-6,7-二氫-5*H*-吡啶并[3,2,1-*ij*]喹啉-3-酮

E.i. 2-(7-氟-2-甲氧基-喹啉-8-基甲基)-丙二酸二乙酯

向NaH(油中之60%分散液，0.88 g，22 mmol)於THF(100 mL)中之懸浮液中添加丙二酸二乙酯(3.79 g，23.66 mmol)。將反應混合物冷卻至0℃且一次性添加8-溴甲基-7-氟-2-甲氧基-喹啉(5.4 g，20 mmol)。使反應在0℃下進行30 min且在rt下進行15 min。藉由添加水(20 mL)及10% $NaHSO_4$(100 mL)來中止反應混合物。將兩層傾析且以EA(100 mL)萃取水層一次。將經合併有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至乾燥。將殘餘物藉由CC(Hept-EA 4:1)純化以提供呈淺黃色油狀物之標題化合物(6.4 g)。該產物經20%丙二酸二乙酯污染。

^1H NMR ($CDCl_3$) δ：7.94 (d, J=8.8 Hz, 1H); 7.58 (dd, J=6.2, 8.8 Hz, 1H); 7.12 (app. t, J=9.1 Hz, 1H); 6.85 (d, J=8.8 Hz, 1H); 4.06-4.18 (m, 5H); 4.06 (s, 3H); 3.75 (dd, J=1.5, 7.6 Hz, 2H); 1.15 (t, J=7.2 Hz, 6H)。

E.ii. 2-(7-氟-2-甲氧基-喹啉-8-基甲基)-丙烷-1,3-二醇

向冷卻至0℃之中間物E.i(6.4 g)於THF(200 mL)中之溶液

中添加$LiAlH_4$(2.086 g)。在相同溫度下攪拌反應混合物25 min。小心添加水(4.8 mL)，隨後添加2 *M* NaOH(8.7 mL)及水(8.7 mL)。攪拌3 min後，添加Na_2SO_4(固體，30 g)且持續攪拌20 min。濾出混合物且以EA洗滌固體。將濾液濃縮至乾燥且以CC(DCM-MeOH 97:3)純化殘餘物以提供呈白色固體之標題化合物(3.0 g，62%產率)。

MS (ESI, m/z)：266.3 [$M+H^+$]。

E.iii. (2RS)-乙酸3-(7-氟-2-甲氧基-喹啉-8-基)-2-羥甲基-丙基酯

在rt下，向中間物E.ii(3.0 g，11.3 mmol)於DCM(55 mL)中之混合物中添加TsOH(0.17 g)及原乙酸三甲酯(2.2 mL，17 mmol)。將混合物在rt下攪拌15 min且添加水(15 mL)及AcOH(5 mL)。將混合物在rt下攪拌20 min。將溶劑蒸發至乾燥且使殘餘物在飽和$NaHCO_3$(100 mL)與EA(200 mL)之間分溶。添加飽和$NaHCO_3$將水層之pH值調節至9-10。將兩層分離且以EA(100 mL)萃取水層一次。將經合併有機層以鹽水洗滌且濃縮至乾燥以提供呈無色油狀物之粗單酯(3.4 g，98%產率)。

MS (ESI, m/z)：308.3 [$M+H^+$]。

E.iv. (2RS)-乙酸3-(7-氟-2-甲氧基-喹啉-8-基)-2-甲烷磺醯氧基甲基-丙基酯

向冷卻至0℃之中間物E.iii(3.4 g，11.3 mmol)於DCM(55 mL)中之溶液中添加TEA(3.1 mL，22.7 mmol)及MsCl(1.05 mL，13.6 mmol)。將反應物在0℃下攪拌1 h。添加飽和

$NaHCO_3$(100 mL)及DCM(200 mL)。將兩層傾析且將有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至乾燥。將殘餘物經由二氧化矽墊(EA-Hept 3:1)快速過濾以提供呈無色油狀物之標題化合物(4.5 g，100%產率)。

^1H NMR ($CDCl_3$) δ：7.95 (d, J=9.0 Hz, 1H); 7.60 (dd, J=6.5, 9.0 Hz, 1H); 7.14 (t, J=9.0 Hz, 1H); 6.87 (d, J=9.0 Hz, 1H); 4.31 (dd, J=5.1, 9.6 Hz, 1H); 4.26 (dd, J=5.7, 9.6 Hz, 1H); 4.14-4.22 (m, 2H); 4.07 (s, 3H); 3.28 (app. d, J=6.9 Hz, 2H); 2.98 (s, 3H); 2.78 (m, 1H); 2.04 (s, 3H)。

MS (ESI, m/z)：386.1 [$M+H^+$]。

E.v. (2RS)-乙酸10-氟-5-側氧基-2,3-二氫-1H,5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-2-基甲基酯

使中間物E.iv(4.5 g，11.3 mmol)於甲苯(100 mL)中之溶液回流隔夜。冷卻後，將溶劑蒸發至乾燥且以CC(Hept-EA 1:1，接著EA)純化殘餘物以提供呈白色固體之標題化合物(2.9 g，90%產率)。

^1H NMR ($CDCl_3$) δ：7.62 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=6.3, 8.4 Hz, 1H); 6.94 (t, J=8.4 Hz, 1H); 6.64 (d, J=9.4 Hz, 1H); 4.67 (m, 1H); 4.23 (dd, J=5.8, 11.3 Hz, 1H); 4.12 (dd, J=7.2, 11.3 Hz, 1H); 3.62 (dd, J=9.6, 13.8 Hz, 1H); 3.15 (m, 1H); 2.65 (dd, J=9.6, 16.2 Hz, 1H); 2.44 (m, 1H); 2.10 (s, 3H)。

MS (ESI, m/z)：276.2 [$M+H^+$]。

E.vi. (6RS)-8-氟-6-羥甲基-6,7-二氫-5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹

啉-3-酮

向中間物E.v(2.9 g，10.53 mmol)於MeOH(45 mL)中之溶液中添加K_2CO_3(3 g)。將混合物在50℃下加熱30 min。添加DCM(400 mL)及水(100 mL)。將兩層分離且將有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至乾燥。將殘餘物在真空中乾燥以提供呈白色固體之標題醇(2.4 g，98%產率)。

MS (ESI, m/z)：234.3 $[M+H^+]$。

E.vii. (2RS)-10-氟-5-側氧基-2,3-二氫-1H,5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-2-甲酸

向冷卻至0℃之中間物E.vi(1.44 g，6.17 mmol)於DCM(20 mL)中之混合物中添加DIPEA(3.2 mL，18.5 mmol)及$Pyr.SO_3$(50%，2.75 g，8.64 mmol)於DMSO(8.5 mL)中之溶液。將混合物在0℃下攪拌30 min且接著在rt下攪拌40 min。添加飽和$NaHCO_3$(120 mL)及DCM(200 mL)。將兩層傾析且以DCM(200 mL)萃取水層一次。將經合併有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至乾燥，接著與甲苯共蒸發。將殘餘物溶解於2-甲基-2-丙醇(80 mL)中。添加2-甲基-2-丁烯(24 mL)及亞氯酸鈉(8 g)及磷酸二氫鈉(8 g)於水(55 mL)中之溶液。將混合物在rt下攪拌隔夜。蒸發溶劑且將固體濾出，以水洗滌且於真空中乾燥以提供呈白色固體之標題酸(1.35 g，84%產率)。

MS (ESI, m/z)：248.2 $[M+H^+]$。

E.viii. (2RS)-(10-氟-5-側氧基-2,3-二氫-1H,5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-2-基)-胺基甲酸第三丁基酯

向中間物E.vii(1.35 g，5.46 mmol)於甲苯(22 mL)及2-甲基-2-丙醇(15 mL)中之溶液中添加TEA(0.93 mL，6.6 mmol)及DPPA(1.30 mL，6 mmol)。將混合物加熱至90℃。使反應在此溫度下進行2.5 h。接著將反應混合物冷卻至rt，過濾固體且在減壓下蒸發濾液。將殘餘物藉由CC(DCM-MeOH 97:3)純化以提供呈黃色泡沫之標題化合物(0.870 g，50%產率)。

MS (ESI, m/z)：319.1 [M+H$^+$]。

E.ix. (6RS)-6-胺基-8-氟-6,7-二氫-5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-3-酮

將中間物E.viii(0.870 g，2.73 mmol)於TFA(16 mL)中之溶液在rt下攪拌15 min。在真空中移除溶劑且使殘餘物在飽和$NaHCO_3$(70 mL)與DCM-MeOH(9-1，180 mL)之間分溶。水層之pH值為12。將水層以相同混合物萃取四次(4×70 mL)。將經合併有機層以鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至乾燥。將殘餘物層析(DCM-MeOH 97-3，含有0.3% NH_4OH水溶液)以提供呈灰白色固體之標題化合物(0.345 g，58%產率)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ：7.63 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=6.1, 8.6 Hz, 1H); 6.94 (t, J=8.6 Hz, 1H); 6.63 (d, J=9.4 Hz, 1H); 4.39 (m, 1H); 3.77 (dd, J=7.8, 13.5 Hz, 1H); 3.54 (m, 1H); 3.18 (m, 1H), 2.73 (dd, J=8.4, 16.2 Hz, 1H); 1.54 (br. s, 2H)。

MS (ESI, m/z)：219.1 [M+H$^+$]。

製備F：(*2RS*)-2-胺基甲基-2,3-二氫-1-氧雜-3a,7-二氮雜-丙烯合萘-4-酮

F.i. 甲烷磺酸3-第三丁氧基羰基胺基-2-羥基-丙基酯

將外消旋(2,3-二羥基-丙基)-胺基甲酸第三丁基酯(市售；1.9 g，10 mmol)於DCM(100 mL)中之溶液相繼以TEA(1.5 mL，11 mmol)處理及以MsCl(0.78 mL，10 mmol)逐滴處理。發生略微放熱之反應且將混合物在rt下攪拌2 h。將混合物以DCM稀釋，以水洗滌，經MgSO4乾燥且濃縮，得到無色油狀物(2.54 g，94%產率)，其在未進一步純化之情況下按原樣用於下一步驟中。

F.ii. (2RS)-(4-側氧基-2,3-二氫-4H-1-氧雜-3a,7-二氮雜-丙烯合萘-2-基甲基)-胺基甲酸第三丁基酯

將中間物F.i(2.54 g)及6-甲氧基-[1,5]啶啶-4-醇(1.76 g，10 mmol)於THF(100 mL)中之混合物以PPh_3(2.89 g, 11 mmol)及DIAD(2.18 mL，11 mmol)處理。將溶液在rt下攪拌6 h，於真空中濃縮且以CC(EA)純化。將經PPh_3O污染之中間物甲磺酸酯溶解於甲苯(100 mL)中且在回流下加熱隔夜。將混合物冷卻至rt且在減壓下移除溶劑。將殘餘物溶解於EA中，以水及鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥且濃縮。藉由CC(Hep/EA 1:1，EA，EA/MeOH 9:1)純化產物，得到呈無色固體之所需環化產物(0.625 g，20%產率)。

^1H NMR (d_6-DMSO) δ：8.32 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.90 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.09 (d, J=5.3 Hz, 1H), 6.84 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.55 (m,

1H), 3.37 (m, 2H), 1.38 (s, 9H)。

MS (ESI, m/z)：318.1 [M+H$^+$]。

F.iii. (2RS)-2-胺基甲基-2,3-二氫-1-氧雜-3a,7-二氮雜-丙烯合萘-4-酮

以TFA(2 mL)處理中間物F.ii(0.6 g，1.9 mmol)於DCM(4 mL)中之溶液。將混合物在rt下攪拌2 h，於真空中濃縮且在DCM/MeOH 9:1與NH_4OH(5 mL)之間分溶。以DCM/MeOH 9:1再次萃取水相，將經合併有機萃取物經$MgSO_4$乾燥且濃縮，得到呈無色固體之所需中間物(0.36 g，87%產率)。

^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ：8.33 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.91 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J=5.3 Hz, 1H), 6.85 (d, J=9.7 Hz, 1H), 4.61 (dd, J=14.1, 2.9 Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.59 (dd, J=14.1, 9.4 Hz, 1H), 2.96 (m, 2H), 2.33 (m, 2H)。

製備G：(*RS*)-6-胺基甲基-8-氟-6,7-二氫-5*H*-吡啶并[3,2,1-*ij*]喹啉-3-酮

G.i. (2RS)-2-(第三丁氧基羰基胺基-甲基)-3-(7-氟-2-甲氧基-喹啉-8-基)-丙酸乙酯

向冷卻至-78℃之LiHMDS溶液(1 *M*，20 mL)中逐滴添加3-第三丁氧基羰基胺基-丙酸乙酯(2.01 g，9.26 mmol；如*Tetrahedron Lett.* (2003), **44**(14), 2807中製備)於THF(20 mL)中之溶液。將溶液在相同溫度下攪拌90 min。快速添加8-溴甲基-7-氟-2-甲氧基-喹啉(2.5 g；如WO 2007/081597中製備)於THF(10 mL)中之溶液，且使反應進

行2 h，保持內部溫度低於-50℃。添加水(100 mL)及EA(200 mL)。將雙層分離且以EA萃取水層。將經合併之有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至乾燥。將殘餘物藉由CC(Hept-EA 2:1)純化以提供呈淺黃色油狀物之標題中間物，該中間物在靜置於rt下一天後固化(2.83 g，75%產率)。

MS (ESI, m/z)：407.3 [M+H^+]。

G.ii. (3RS)-[3-(7-氟-2-甲氧基-喹啉-8-基)-2-羥甲基-丙基]-胺基甲酸第三丁基酯

向冷卻至0℃之中間物G.i(0.64 g，1.58 mmol)於THF(25 mL)中之溶液中一次性添加$LiAlH_4$(0.21 g)。將混合物在相同溫度下攪拌15 min且添加額外$LiAlH_4$(0.07 g)。在5 min後，使反應混合物溫至rt且再攪拌45 min。小心添加水(0.7 mL)，隨後添加2 *M* NaOH(1.2 mL)及水(1.2 mL)。攪拌5 min後，添加Na_2SO_4(2 g)且攪拌混合物15 min。將固體濾出且以EA徹底洗滌。將濾液濃縮至乾燥。將殘餘物以CC(Hept-EA 2:1)純化以提供呈無色油狀物之標題中間物(534 mg，93%產率)。

MS (ESI, m/z)：365.1 [M+H^+]。

G.iii. (3RS)-甲烷磺酸2-(第三丁氧基羰基胺基-甲基)-3-(7-氟-2-甲氧基-喹啉-8-基)-丙基酯

在0℃下向中間物G.ii(497 mg，1.36 mmol)於DCM(10 mL)中之溶液中添加TEA(0.38 mL，2.73 mmol)及MsCl(0.13 mL，1.64 mmol)。使反應在此溫度下進行1 h。

添加飽和Na_2CO_3水溶液及DCM。將雙層分離且以DCM再次萃取水層。將經合併有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至乾燥以提供呈無色油狀物之標題中間物(620 mg，100%產率)。

MS (ESI, m/z)：443.0 [$M+H^+$]。

G.iv. (RS)-(10-氟-5-側氧基-2,3-二氫-1H,5H-吡啶并[3,2,1-ij]喹啉-2-基甲基)-胺基甲酸第三丁基酯

使中間物G.iii(620 mg，1.40 mmol)於甲苯(20 mL)中之溶液回流隔夜。冷卻至rt後，添加水及EA且將各層分離。將水層以EA再次萃取且將經合併有機層以飽和$NaHCO_3$洗滌，濃縮且以CC(Hept/EA 1:1至EA)純化殘餘物以提供呈無色泡沫之標題中間物(264 mg，57%產率)。

MS (ESI, m/z)：333.1 [$M+H^+$]。

G.v. (RS)-6-胺基甲基-8-氟-6,7-二氫-5H吡啶并[3,2,1 ij]喹啉-3-酮

由中間物G.iv起始且使用通用方法A，獲得呈無色固體之標題中間物(190 mg，100%產率)。

MS (ESI, m/z)：233.3 [$M+H^+$]。

製備H：6-((*S*)-5-碘甲基-2-側氧基-噁唑啶-3-基)-4*H*-苯并[1,4]噻嗪-3-酮

H.i. 6-[(S)-3-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-2-羥基-丙基胺基]-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮

向第三丁基-二甲基-((S)-1-氧吭基甲氧基)-矽烷(市售；13.0 g，69 mmol)於MeCN(220 mL)中之溶液中添加

$LiClO_4$(22 g，207 mmol)。添加6-胺基-4*H*-苯并[1,4]噻嗪-3-酮(市售；11.45 g，64 mmol)且將混合物在50℃下攪拌6 h。在真空中移除溶劑且以CC(DCM/MeOH/NH_4OH 1000:25:2至1000:100:2)純化殘餘物以提供呈淺棕色泡沫之標題化合物(11.16 g，44%產率)。

MS (ESI, m/z)：353.3 [$M+H^+$]。

H.ii. 6-[(S)-5-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基甲基)-2-側氧基-噁唑啶-3-基]-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮

將中間物H.i(11.16 g，30 mmol)及CDI(5.57 g，33 mmol)於THF(130 mL)中之溶液在50℃下加熱2 h；將混合物在真空中濃縮且於EA與水之間分溶。將一些結晶產物過濾且以H_2O及EA洗滌，得到5.21 g固體。將有機層以鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥且在減壓下濃縮。以CC(DCM/MeOH 1000:50:4)純化殘餘物，得到額外2.28 g呈無色固體之產物(總共：7.49 g，63%產率)。

MS (ESI, m/z)：379.2 [$M+H^+$]。

H.iii. 6-((S)-5-羥甲基-2-側氧基-噁唑啶-3-基)-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮

在0℃下，以TBAF(THF中之1 M，29.1 mL)處理中間物H.ii(11.49 g，29.1 mmol)於THF(30 mL)中之懸浮液。將黃色溶液在0℃下攪拌3 h，且接著於水與EA之間分溶。將一些結晶產物過濾且以H_2O及EA洗滌，得到6.49 g固體。將水相以EA(3次)萃取。將經合併有機層以鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。將額外粗產物以EA

濕磨，得到1.23 g灰白色固體(總共7.72 g，95%產率)。

MS (ESI, m/z)：265.5 [M+H$^+$]。

H.iv. 甲苯-4-磺酸(S)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基甲基酯

向冷卻至0℃之中間物H.iii(3.22 g，11.5 mmol)及DMAP(1.40 g，11.5 mmol)於DCM(80 mL)中之溶液中添加TEA(4.6 mL，33.3 mmol)及TsCl(2.19 g，11.5 mmol)於DCM(15 mL)中之溶液。將混合物在rt下攪拌隔夜，其後添加水。將所得固體過濾且乾燥以提供呈米色固體之標題化合物(4.19 g，84%產率)。

MS (ESI, m/z)：435.2 [M+H$^+$]。

H.v. 6-((S)-5-碘甲基-2-側氧基-噁唑啶-3-基)-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮

將中間物H.iv(4.19 g，9.64 mmol)及NaI(5.78 g，38.57 mmol)於丙酮(70 mL)中之懸浮液回流5 h。蒸發溶劑且以水/DCM萃取殘餘物。藉此，沈澱出呈淺米色固體之所需產物(3.40 g，90%產率)。

MS (ESI, m/z)：391.1 [M+H$^+$]。

製備I：甲烷磺酸(*S*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啶-5-基甲基酯

I.i. 6-[(S)-3-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-2-羥基-丙基胺基]-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮

向第三丁基-二甲基-((S)-1-氧吭基甲氧基)-矽烷(市售；10.0 g，53 mmol)於MeCN(160 mL)中之溶液中添加

$LiClO_4$(16.9 g，159 mmol)。添加6-胺基-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(市售；8.72 g，53.1 mmol)且將混合物在50℃下攪拌6 h。在真空中移除溶劑且以FC(DCM/MeOH/NH_4OH 1000:25:2至1000:100:2)純化殘餘物以提供呈淺棕色泡沫之標題化合物(10.24 g，55%產率)。

MS (ESI, m/z)：353.3 [$M+H^+$]。

I.ii. 6-[(S)-5-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基甲基)-2-側氧基-噁唑啶-3-基]-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮

將中間物I.i(10.24 g，29 mmol)及CDI(9.71 g，58.1 mmol)於THF(140 mL)中之溶液在50℃下加熱2 h。接著將混合物在真空中濃縮且於EA與水之間分溶。將有機層以鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥且在減壓下濃縮。將殘餘物以乙醚濕磨以提供呈淺黃色固體之標題中間物(6.30 g，57%產率)。

MS (ESI, m/z)：379.2 [$M+H^+$]。

I.iii 6-((S)-5-羥甲基-2-側氧基-噁唑啶-3-基)-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮

在0℃下以TBAF(THF中之1 *M*，16.6 mL)處理中間物I.ii(6.30 g，16.6 mmol)於THF(20 mL)中之懸浮液。將黃色溶液在0℃下攪拌3 h且接著在水與EA之間分溶。以EA萃取水相(3次)。將經合併有機層以鹽水洗滌，經由$MgSO_4$乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。以EA濕磨粗產物，得到呈無色固體之標題中間物(3.49 g，79%產率)。

MS (ESI, m/z)：265.5 [$M+H^+$]。

I.iv. 甲烷磺酸(S)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啶-5-基甲基酯

將中間物I.iii(2.44 g，9.23 mmol)於DCM(50 mL)中之溶液冷卻至0℃。添加DIPEA(3.58 g，3 eq.)及MsCl(1.27 g，1.2 eq.)且在0℃下攪拌混合物1 h。將混合物以DCM稀釋且以水洗滌。將有機相經$MgSO_4$乾燥且濃縮。將殘餘物以CC(DCM/MeOH 1000:50:4)純化以提供呈灰白色固體之標題化合物(1.40 g，44%產率)。

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ：10.72 (s, 1H), 7.29 (dd, J=2.1, 0.6 Hz, 1H), 6.94 (m, 2H), 4.95 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.49 (m, 2H), 4.11 (t, J=9.1 Hz, 1H), 3.73 (m, 2H), 3.23 (s, 3H)。

MS (ESI, m/z)：343.2 [$M+H^+$]。

製備J：(*S*)-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧己環-6-基)-5-碘甲基-噁唑啶-2-酮

J.i. (S)-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧己環-6-基)-5-羥甲基-噁唑啶-2-酮

將(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧己環-6-基)-胺基甲酸苄基酯(3.0 g，10.5 mmol；根據WO 2007/107965製備)於THF(60 mL)中之溶液冷卻至-78℃，隨後逐滴添加nBuLi(5.1 mL於Hex中之2.5 *M*溶液，1.2 eq.)。將混合物在-78℃下攪拌1 h且接著溫至-15℃。在此溫度下，逐滴添加(*S*)-丁酸縮水甘油酯(1.98 g，1.2 eq.)。將混合物在rt下攪拌隔夜。添加Cs_2CO_3(一匙尖)且在40℃下加熱混合物直至完成轉化。將混合物以EA稀釋且以飽和NH_4Cl水溶液及水洗滌。將有機

層經$MgSO_4$乾燥，濃縮且以CC(Hex/EA 2:1至1:1)純化，得到呈米色固體之所需中間物(1.09 g，41%產率)。

^{1}H NMR (DMSO d_6) δ：7.13 (d, J=2.5 Hz, 1H), 6.96 (dd, J=2.5, 8.9 Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.9 Hz, 1H), 5.16 (t, J=5.8 Hz, 1H), 4.70-4.50 (m, 1H), 4.30-4.10 (m, 4H), 4.10-3.90 (m, 1H), 4.80-4.70 (m, 1H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.60-4.50(m, 1H)。

MS (ESI, m/z)：252.2 [M+H$^+$]。

J.ii. 甲烷磺酸(S)-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧己環-6-基)-2-側氧基-噁唑啶-5-基甲基酯

將中間物J.i(430 mg，1.7 mmol)於DCM(10 mL)中之溶液冷卻至0℃。添加DIPEA(0.81 mL，2.9 eq.)及MsCl(0.16 mL，1.2 eq.)且將混合物在0℃下攪拌1 h。添加水且以DCM萃取混合物。以乙醚濕磨殘餘物以提供呈米色固體之標題中間物(0.55 g，98%產率)。

MS (ESI, m/z)：330.0 [M+H$^+$]。

J.iii. (S)-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧己環-6-基)-5-碘甲基-噁唑啶-2-酮

將中間物J.ii(509 mg，1.55 mmol)及NaI(927 mg，6.18 mmol)於丙酮(10 mL)中之混合物在回流下加熱3 h。冷卻至rt後，蒸發溶劑且以水/DCM萃取殘餘物。將有機層以鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥且濃縮。以乙醚濕磨殘餘物以提供呈米色固體之標題化合物(0.393 g，70%產率)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ：7.07 (d, J=2.6 Hz, 1H), 6.98 (dd,

J=9.1, 2.6 Hz, 1H), 6.85 (d, J=8.9 Hz, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.24 (s, 4H), 4.10 (t, J=9.1 Hz, 1H), 3.72 (dd, J=9.1, 5.9 Hz, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.33 (m, 1H)。

MS (ESI, m/z)：362.1 [M+H$^+$]。

製備K：*(RS)*-甲烷磺酸2-[2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙酯

K.i. (RS)-6-[4-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-2-羥基-丁基胺基]-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮

將(*RS*)-第三丁基-二甲基-(2-氧吭基-乙氧基)-矽烷(4 g，20 mmol；根據*Heterocycles* (1987), **25**(1), 329-32製備)及6-胺基-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮(4 g，20 mmol)於EtOH/水9:1(140 mL)中之溶液在80℃下加熱2天。將混合物在減壓下濃縮且以CC(DCM/MeOH/NH_4OH 1000:50:4)純化殘餘物以提供呈棕色油狀物之標題中間物(2.2 g，29%產率)。

MS (ESI, m/z)：383.2 [M+H$^+$]。

K.ii. (RS)-6-{5-[2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-乙基]-2-側氧基-噁唑啶-3-基}-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮

由中間物K.i起始且使用通用方法D，在CC(DCM/MeOH/NH_4OH 1000:50:4)後獲得呈橘黃色固體之標題中間物(1.53 g，65%產率)。

MS (ESI, m/z)：409.4 [M+H$^+$]。

K.iii. (RS)-6-[5-(2-羥基-乙基)-2-側氧基-噁唑啶-3-基]-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮

以TBAF溶液(THF中之1 *M*，1 eq.)處理中間物K.ii(1.50

g，3.67 mmol)於THF(10 mL)中之溶液。將溶液在0℃下攪拌2 h，其後添加水及EA。以EA萃取水相。將經合併有機層以鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將殘餘物由乙醚/EA再結晶以提供呈米色固體之標題中間物(730 mg，68%產率)。

MS (ESI, m/z)：295.1 [$M+H^+$]。

K.iv. (RS)-甲烷磺酸2-[2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2H苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙酯

將中間物K.iii(700 mg，2.34 mmol)於無水DCM(12 mL)及DIPEA(1.1 mL，6.8 mmol)中之溶液冷卻至0℃且逐滴添加MsCl(0.23 mL，2.9 mmol)。將所得混合物在0℃下攪拌1 h。添加水且以DCM萃取混合物且以水洗滌經合併有機層。以CC(DCM/MeOH/NH_4OH 1000:50:4)純化黃色殘餘物以提供呈米色固體之標題中間物(795 mg，90%產率)。

MS (ESI, m/z)：373.1 [$M+H^+$]。

製備L：外消旋-5-胺基甲基-3-氟-5,6-二氫-4*H*-1,6*a*-二氮雜-丙烯合萘-7-酮

L.i. 外消旋2-(第三丁氧基羰基胺基-甲基)-3-(3-氟-6-甲氧基-[1,5]萘啶-4-基)-丙酸乙酯

向冷卻至-78℃之LiHMDS溶液(1 *M*，17 mL，2.2 eq.)中逐滴添加3-第三丁氧基羰基胺基-丙酸乙酯(1.70 g，7.82 mmol，根據*Tetrahedron Lett.* (2003), **44**, 2807-2811製備)於THF(20 mL)中之溶液。將溶液在相同溫度下攪拌90 min。快速添加8-溴甲基-7-氟-2-甲氧基-[1,5]萘啶(2.12 g，

1 eq.，根據WO 2008/078305製備)於THF(10 mL)中之溶液且使反應進行2 h，保持內部溫度低於-50℃。添加水(100 mL)及EA(200 mL)。將雙層傾析且以EA萃取水層。將經合併有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至乾燥。將殘餘物層析(Hept-EA 2-1)以提供呈黃色油狀物之標題中間物(2.38 g，75%產率)。

MS (ESI, m/z)：408.6 [$M+H^+$]。

L.ii. 外消旋-[3-(3-氟-6-甲氧基-[1,5]啶啶-4-基)-2-羥甲基-丙基]-胺基甲酸第三丁基酯

向冷卻至-5℃之中間物L.i(2.38 g，5.84 mmol)於THF(80 mL)中之溶液中一次性添加$LiAlH_4$(776 mg，3.5 eq.)。將混合物在相同溫度下攪拌15 min。小心添加水(2.7 mL)，隨後添加2 *M* NaOH(4.7 mL)及水(4.7 mL)。在rt下攪拌5 min後，添加Na_2SO_4(7 g)且攪拌混合物15 min。將固體濾出且以EA徹底洗滌。濃縮濾液至乾燥。將殘餘物以CC(Hept-EA 1-1)純化以提供呈淺黃色油狀物之標題中間物(1.59 g，74%產率)。

MS (ESI, m/z)：366.2 [$M+H^+$]。

L.iii. 外消旋-甲烷磺酸2-(第三丁氧基羰基胺基-甲基)-3-(3-氟-6-甲氧基-[1,5]啶啶-4-基)-丙基酯

在0℃下，向中間物L.ii(657 mg，1.80 mmol)於DCM(15 mL)中之溶液中添加TEA(0.50 mL，2 eq.)及MsCl(0.17 mL，1.2 eq.)。使反應在此溫度下進行1 h。添加飽和$NaHCO_3$水溶液及DCM。將兩層傾析且以DCM(50 mL)再次

萃取水層。將經合併有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮至乾燥。在未經進一步純化之情況下處理殘餘物以提供呈橘黃色油狀物之標題中間物(0.794 g，定量)。

MS (ESI, m/z)：444.0 [M+H$^+$]。

L.iv. 外消旋(3-氟-7-側氧基-5,6-二氫-4H,7H-1,6a-二氮雜-丙烯合萘-5-基甲基)-胺基甲酸第三丁基酯

將中間物L.iii(0.794 g，1.79 mmol)於甲苯(20 mL)中之溶液在85℃下加熱隔夜且接著在110℃下加熱5 h。冷卻至rt後，添加水及EA且將各層分離。將水層再次以EA萃取且將經合併有機層以$NaHCO_3$洗滌且在減壓下濃縮。將殘餘物以CC(Hept/EA 1:1至EA)純化以提供呈淺黃色油狀物之標題中間物(0.226 g，38%產率)。

MS (ESI, m/z)：333.9 [M+H$^+$]。

L.v. 外消旋-5-胺基甲基-3-氟-5,6-二氫-4H-1,6a-二氮雜-丙烯合萘-7-酮

由中間物L.iv起始且使用通用方法A，獲得呈淺黃色固體之標題化合物(146 mg，81%產率)。

MS (ESI, m/z)：234.1 [M+H$^+$]。

製備M：外消旋-5-胺基甲基-4,5-二氫-吡咯并[3,2,1-de][1,5]嗪啶-7-酮

M.i. 8-烯丙基-2-甲氧基-[1,5]嗪啶

將裝有三氟甲烷磺酸6-甲氧基-[1,5]嗪啶-4-基酯(2.50 g，8.11 mmol；根據WO 2007/107965製備)、烯丙基三丁基錫(3.11 mL，1.25 eq.)及DMF(20 mL)之燒瓶以N_2脫氣。

添加LiCl(1.29 g，3.75 eq.)及$Pd(PPh_3)_4$(234 mg，0.025 eq.)且將混合物在100℃下攪拌2 h。冷卻至rt後，將混合物傾入10% NH_4OH水溶液及EA中，以EA萃取水層且將經合併有機層以水(2次)及鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥且濃縮。將殘餘物以CC(Hept/EA 2:1)純化以提供呈黃色油狀物之標題中間物(1.59 g，98%產率)。

MS (ESI, m/z)：201.5 $[M+H^+]$。

M.ii. 外消旋-3-(6-甲氧基-[1,5]萘啶-4-基)-丙烷-1,2-二醇

向中間物M.i(1.59 g，7.94 mmol)於DCM(28 mL)中之溶液中添加水(4 mL)、NMO(1.18 g，1.1 eq.)及二水合K_2OsO_4(29 mg，0.01 eq.)。將所得混合物在rt下用力攪拌隔夜。將各相分離，將水層以DCM萃取數次且以10% $Na_2S_2O_3$水溶液洗滌經合併有機層。以TBME濕磨殘餘物以提供呈米色固體之標題中間物(1.28 g，69%產率)。

MS (ESI, m/z)：235.2 $[M+H^+]$。

M.iii. 外消旋-1-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-3-(6-甲氧基-[1,5]萘啶-4-基)-丙-2-醇

向中間物M.ii(1.275 g，5.44 mmol)於THF(60 mL)中之溶液中添加咪唑(0.347 g，1 eq.)及TBSCl(0.864 g，1 eq.)。將混合物在rt下攪拌3 h。添加水且以DCM萃取混合物。將有機層經$MgSO_4$乾燥且在減壓下濃縮以提供呈淺棕色固體之標題中間物(2 g，定量)。

MS (ESI, m/z)：349.2 $[M+H^+]$。

M.iv. 外消旋-甲烷磺酸1-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基甲

基)-2-(6-甲氧基-[1,5]啶啶-4-基)-乙酯

在0℃下向中間物M.iii(1.79 g，5.13 mmol)於DCM(20 mL)中之溶液中添加TEA(1.43 mL，2 eq.)及MsCl(0.48 mL，1.2 eq.)。使反應在此溫度下進行40 min。添加水且將兩層傾析且再以DCM萃取水層。將經合併有機層濃縮至乾燥以提供呈黃色油狀物之標題中間物(2.11 g，96%產率)。

MS (ESI, m/z)：427.1 [M+H$^+$]。

M.v. 外消旋-5-羥甲基-4,5-二氫-吡咯并[3,2,1-de][1,5]啶啶-7-酮

將中間物M.iv(2.12 g，5.0 mmol)於DCE(3 mL)及甲苯(6 mL)中之溶液在110℃下攪拌2 h。將暗褐色混合物濃縮且以CC(EA/MeOH 9:1，EA/MeOH/NH_4OH 9:1:0.1；DCM/MeOH/NH_4OH 1000:100:8)純化以提供呈棕色油狀物之標題中間物(0.215 g，21%產率)。

MS (ESI, m/z)：203.0 [M+H$^+$]。

M.vi. 外消旋-甲烷磺酸7-側氧基-4,5-二氫-7H-吡咯并[3,2,1-de][1,5]啶啶-5-基甲基酯

在0℃下向中間物M.v(0.25 g，1.24 mmol)於DCM(7 mL)中之溶液中添加TEA(0.344 mL，2 eq.)及MsCl(0.115 mL，1.2 eq.)。使反應在此溫度下進行1 h。添加水。將雙層傾析且再以DCM萃取水層。將經合併有機層濃縮至乾燥以提供呈棕色固體之標題中間物(0.26 g，75%產率)。

MS (ESI, m/z)：281.4 [M+H$^+$]。

M.vii. 外消旋-5-疊氮基甲基-4,5-二氫-吡咯并[3,2,1-de][1,5]嗪啶-7-酮

將中間物M.vi(0.26 g，0.93 mmol)於DMF(9 mL)中之溶液以疊氮化鈉(482 mg，8 eq.)處理且在50℃下攪拌20 h。冷卻至rt後，添加水且以EA萃取混合物。將有機層以水及鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥且濃縮以提供呈棕色油狀物之標題中間物(0.15 g，71%產率)。

MS (ESI, m/z)：228.3 $[M+H^+]$。

M.viii. 外消旋-5-胺基甲基-4,5-二氫-吡咯并[3,2,1-de][1,5]嗪啶-7-酮

向中間物M.vii(145 mg，0.64 mmol)於THF(1.5 mL)中之溶液中添加PPh_3(335 mg，2 eq.)、水(0.115 mL，10 eq.)、AcOH(1 eq.)及1 N HCl(1 eq.)。將混合物在70℃下加熱2天。濃縮反應混合物且將殘餘物溶解於DCM中且以10%檸檬酸水溶液萃取(2次)。將經合併水層以NH_4OH鹼化且接著以DCM萃取(以移除PPh_3O)且接著以DCM/MeOH 9:1萃取(以得到產物)。將經合併DCM/MeOH 9:1層在減壓下濃縮以提供呈黃色泡沫之標題中間物(50 mg，39%產率)。

MS (ESI, m/z)：202.2 $[M+H^+]$。

製備N：(2S)-2-胺基甲基-9-氟-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮

如製備A所述，唯一例外為在步驟A.iv期間，採用$(DHQ)_2PHAL$作為對掌性配位體(替代$(DHQD)_2PHAL$)，從而製備標題(S)-胺。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ：7.65 (d, J=9.4 Hz, 1H); 7.36 (ddt, J=13.0, 4.4, 8.5 Hz, 1H); 6.87 (t, J=9.1 Hz, 1H); 6.58 (d, J=9.4 Hz, 1H); 5.02 (m, 1H); 3.53 (ddq, J=1.4, 9.0, 17.0 Hz, 1H); 3.36 (dd, J=4.6, 11.1 Hz, 1H); 3.33 (重疊m, 1H); 3.24 (dd, J=3.0, 11.1 Hz, 1H); 1.31 (br. s, 2H)。

製備O：外消旋-5-胺基甲基-3-氟-4,5-二氫-吡咯并[3,2,1-*de*][1,5]嗪啶-7-酮

O.i. 外消旋-1-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-3-(3-氟-6-甲氧基-[1,5]嗪啶-4-基)-丙-2-醇

在0℃下，以咪唑(1.07 g，1.1 eq.)及TBDMSCl(2.15 g，1 eq.)於THF(10 mL)中之溶液處理外消旋-3-(3-氟-6-甲氧基-[1,5]嗪啶-4-基)-丙烷-1,2-二醇(3.6 g，14.2 mmol，如WO 2008/003690中所述製備)於THF(150 mL)及DMF(10 mL)中之溶液，將混合物在rt下攪拌24 h，以EA稀釋且以水(2×100 mL)及鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥且濃縮。將殘餘物以CC(Hept/EA 1:1)純化以提供呈無色固體之所需中間物(4.5 g，87%產率)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ：8.65 (d, J=0.6 Hz, 1H), 8.20 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.79 (d, J=4.7 Hz, 1H), 3.66 (t, J=5.0 Hz, 2H), 3.42 (dd, J=6.2, 1.8 Hz, 2H), 0.91 (m, 9H), 0.07 (d, J=2.3 Hz, 6H)。

O.ii. 外消旋-5-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基甲基)-3-氟-4,5-二氫-吡咯并[3,2,1-de][1,5]嗪啶-7-酮

在0℃下以TEA(2.07 mL，1.2 eq.)及MsCl(1.06 mL，1.1

eq.)處理中間物O.i(4.5 g，12.4 mmol)於DCM(75 mL)中之溶液。將混合物在0℃下攪拌1 h且在rt下攪拌1 h，以DCM稀釋且以水洗滌。將有機相經$MgSO_4$乾燥且濃縮，溶解於DCE(100 mL)中且在回流下加熱隔夜。在減壓下移除揮發物且以CC(Hept/EA 1:1，EA)純化殘餘物，得到呈無色固體之所需化合物(1.76 g，42%產率)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ：8.30 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J=9.7 Hz, 1H), 6.78 (dd, J=9.7, 0.6 Hz, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.40 (dd, J=10.5, 3.2 Hz, 1H), 3.86 (dd, J=10.5, 2.1 Hz, 1H), 3.51 (dd, J=6.4, 1.8 Hz, 2H), 0.60 (m, 9H), -0.03 (s, 3H), -0.19 (s, 3H)。

O.iii. 外消旋-3-氟-5-羥甲基-4,5-二氫-吡咯并[3,2,1-de][1,5]嗦啶-7-酮

以TBAF(THF中之1 M，6.3 mL，1.2 eq.)處理中間物O.ii(1.76 g，5.3 mmol)於THF(10 mL)中之溶液。將混合物在rt下攪拌2 h且於EA與水之間分溶。將有機相以水及鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥且於真空中濃縮。將殘餘物以CC(EA，EA/MeOH 9:1)純化，以乙醚濕磨且過濾，得到呈無色固體之標題醇(892 mg，77%產率)。

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ：8.41 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.94 (d, J=9.7 Hz, 1H), 6.72 (d, J=9.7 Hz, 1H), 4.99 (m, 2H), 4.09 (ddd, J=11.7, 6.2, 3.8 Hz, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.37 (m, 1H)。

O.iv. 外消旋-甲烷磺酸3-氟-7-側氧基-4,5-二氫-7H-吡咯并

[3,2,1-de][1,5]嗪啶-5-基甲基酯

將中間物O.iii(660 mg，3 mmol)於DCM(20 mL)中之懸浮液以TEA(0.83 mL，2 eq.)處理且冷卻至2℃。逐滴添加MsCl(0.28 mL，1.2 eq.)。將混合物在rt下攪拌45 min，於水與DCM之間分溶。將有機相經$MgSO_4$乾燥且濃縮，得到呈米色固體之所需甲磺酸酯(1 g，定量)。

MS (ESI, m/z)：299.2 $[M+H^+]$。

O.v. 外消旋-5-疊氮基甲基-3-氟-4,5-二氫-吡咯并[3,2,1-de][1,5]嗪啶-7-酮

以NaN_3(226 mg，1.2 eq.)處理中間物O.iv(865 mg，2.9 mmol)於DMF(6 mL)中之溶液。將混合物在80℃下加熱隔夜，加以冷卻且於EA與水之間分溶。將有機相以水及鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥且濃縮。以CC(EA)純化殘餘物，得到呈棕色油狀物之標題疊氮化物(660 mg，84%產率)。

MS (ESI, m/z)：246.0 $[M+H^+]$。

O.vi. 外消旋5-胺基甲基-3-氟-4,5-二氫-吡咯并[3,2,1-de][1,5]嗪啶-7-酮

向中間物O.v(60 mg，2.44 mmol)於THF(14 mL)中之溶液中添加PPh_3(706 mg，1.1 eq.)及水(0.44 mL，10 eq.)。將混合物在50℃下加熱5 h。使反應混合物於乙醚與水之間分溶。將水相於真空中濃縮，以DCM/MeOH 9:1濕磨，自不溶性物質傾析且於真空中濃縮，得到呈米色固體之標題胺(0.42 g，78%產率)。

MS (ESI, m/z)：220.1 $[M+H^+]$。

製備P：6-[(*R*)-5-(2-碘-乙基)-2-側氧基-噁唑啶-3-基]-4*H*-苯并[1,4]噻嗪-3-酮

P.i. 第三丁基-二甲基-[(R)-2-氧吭基-乙氧基]-矽烷及(2S)-4-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-丁烷-1,2-二醇

類似於Kishi等人，*Org. Lett.* (2005), **7**, 3997(中間物S2-3)經由水解動力學解析(*RS*)-第三丁基-二甲基-(2-氧吭基-乙氧基)-矽烷(根據*J. Org. Chem.* (2008), **73**, 1093製備)來製備標題中間物。在CC(Hept/EA 2:1)後分離出兩種化合物。

第一溶離化合物：第三丁基-二甲基-[(*R*)-2-氧吭基-乙氧基]-矽烷(無色油狀物，25.3 g，48%產率)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ：3.77 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.04 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.51 (dd, J=5.0, 2.9 Hz, 1H), 1.74 (m, 2H), 0.90 (d, J=0.6 Hz, 9H), 0.06 (s, 6H)。

第二溶離化合物：(2*S*)-4-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-丁烷-1,2-二醇(無色油狀物，24.9 g，43%產率)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ：3.89 (m, 3H), 3.62 (s, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.42 (br. s, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.09 (s, 6H)。

P.ii. 6-[(R)-4-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-2-羥基-丁基胺基]-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮

將6-胺基-4*H*-苯并[1,4]噻嗪-3-酮(10.68 g，59.3 mmol；市售)及第三丁基-二甲基-[(*R*)-2-氧吭基-乙氧基]-矽烷(步驟P.i之第一溶離化合物，12.0 g，59.3 mmol)於9-1

EtOH/H_2O(320 mL)中之溶液在80℃下加熱2天。將混合物在減壓下濃縮。可藉由添加Et_2O/MeOH，隨後過濾來移除殘餘之起始苯胺。將含有產物之濾液在減壓下濃縮以提供呈棕色油狀物之標題中間物(18.8 g，83%產率)，其按原樣用於下一步驟中。

MS (ESI, m/z)：383.2 [M+H^+]。

P.iii. 6-{(R)-5-[2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-乙基]-2-側氧基-噁唑啶-3-基}-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮

將中間物P.ii(23.5 g，49.1 mmol)及CDI(9.57 g，1.2 eq.)於THF(250 mL)中之溶液在50℃下加熱隔夜。將混合物在減壓下濃縮且於EA與水之間分溶。將水層再次以EA萃取且將經合併有機層經$MgSO_4$乾燥且濃縮。以CC(DCM/MeOH/NH_4OH 1000:50:4)純化殘餘物以提供呈無色固體之標題中間物(8.4 g，42%產率)。

MS (ESI, m/z)：409.3 [M+H^+]。

P.iv. 6-[(R)-5-(2-羥基-乙基)-2-側氧基-噁唑啶-3-基]-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮

在0℃下以TBAF(THF中之1 *M*溶液，24.7 mL，1.2 eq.)處理中間物P.iii(8.4 g，20.6 mmol)於THF(50 mL)中之溶液。在0℃下攪拌溶液6 h。使混合物於水與EA之間分溶，且以EA萃取水相(3次)。將經合併之有機層以水及鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥且濃縮。將殘餘物以Et_2O/EA濕磨以提供呈灰白色固體之標題中間物(4.79 g，79%產率)。

MS (ESI, m/z)：295.5 [M+H^+]。

P.v. 甲烷磺酸2-[(R)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙酯

將中間物P.iv(4.7 g，16.0 mmol)及DIPEA(7.54 mL，2.9 eq.)於無水DCM(80 mL)中之溶液冷卻至0℃，且以MsCl(1.50 mL，1.2 eq.)逐滴處理。將所得混合物在0℃下攪拌1 h。添加水及DCM且分離各相。將有機層經$MgSO_4$乾燥且在減壓下濃縮。以CC(DCM/MeOH/NH_4OH 1000:50:4)純化殘餘物以提供呈灰白色固體之標題中間物(5.80 g，98%產率)。

MS (ESI, m/z)：373.4 [$M+H^+$]。

P.vi. 6-[(R)-5-(2-碘-乙基)-2-側氧基-噁唑啶-3-基]-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮

將中間物P.v(3.5 g，9.4 mmol)及NaI(4.23 g，3 eq.)於2-丁酮(35 mL)中之懸浮液在85℃下加熱隔夜。在冷卻後，將混合物以乙醚/EA(20 mL)稀釋且以10% $Na_2S_2O_3$(60 mL)處理。攪拌10 min後，將各相分離且以EA洗滌水層。將經合併有機層以水洗滌(2次)，經$MgSO_4$乾燥且在減壓下濃縮。將殘餘物以Et_2O/EA濕磨以提供呈灰白色固體之標題化合物(3.52 g，93%產率)。

MS (ESI, m/z)：405.0 [$M+H^+$]。

製備Q：6-[(*S*)-5-(2-碘-乙基)-2-側氧基-噁唑啶-3-基]-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮

Q.i. 甲苯-4-磺酸(S)-4-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-2-羥基-丁基酯

向冷卻至0℃之(2*S*)-4-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-丁烷-1,2-二醇(23.9 g，108 mmol；製備P步驟P.i之第二溶離化合物)及DMAP(2.65 g，0.2 eq.)於DCM(80 mL)中之溶液中添加TEA(43.8 mL，2.9 eq.)及TsCl(20.7 g，1.1 eq.)於DCM(15 mL)中之溶液。將混合物在rt下攪拌5 h，傾至$NaHCO_3$上且以DCM萃取。將有機層經$MgSO_4$乾燥且濃縮。將殘餘物以CC(Hept/EA 2:1)純化以提供呈無色油狀物之標題中間物(31.3 g，77%產率)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ：7.80 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.34 (d, J=7.6 Hz, 2H), 4.02 (m, 3H), 3.80 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.27 (m, 1H), 0.87 (s, 9H), 0.05 (s, 6H)。

Q.ii. (2S)-第三丁基-二甲基-(2-氧吭基-乙氧基)-矽烷

向中間物Q.i(31.1 g，83.1 mmol)於THF(350 mL)中之溶液中添加2 *M* NaOH(35 mL)且在rt下用力攪拌混合物3 h。將混合物溶解於1 M NaOH(200 mL)中且以TBME萃取(2次)。將經合併有機層以水及鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥且濃縮。藉由Kugelrohr蒸餾純化所得油狀物以提供呈無色油狀物之標題中間物(14.7 g，87%產率)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ：3.77 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.04 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.51 (dd, J=5.0, 2.9 Hz, 1H), 1.74 (m, 2H), 0.90 (d, J=0.6 Hz, 9H), 0.06 (s, 6H)。

Q.iii. 6-[(S)-4-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-2-羥基-丁基胺基]-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮

將6-胺基-4*H*-苯并[1,4]噻嗪-3-酮(8.0 g，44.5 mmol；市

售)及中間物Q.ii(9.0 g，1 eq.)於9-1 EtOH/H_2O(250 mL)中之溶液在80℃下加熱2天。將混合物在減壓下濃縮。可藉由添加Et_2O/MeOH，隨後過濾來移除殘餘之起始苯胺。將含有產物之濾液在減壓下濃縮以提供呈棕色油狀物之標題中間物(14.58 g，86%產率)，其按原樣用於下一步驟中。

MS (ESI, m/z)：383.2 [M+H^+]。

Q.iv. 6-{(S)-5-[2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-乙基]-2-側氧基-噁唑啶-3-基}-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮

將中間物Q.iii(14.5 g，37.9 mmol)及CDI(8.60 g，1.4 eq.)於THF(180 mL)中之溶液在50℃下加熱隔夜。將混合物在減壓下濃縮且於EA與水之間分溶。將水層再次以EA萃取且將經合併有機層經$MgSO_4$乾燥且濃縮。以CC(DCM/MeOH/NH_4OH 1000:50:4)純化殘餘物以提供呈無色固體之標題中間物(5.56 g，36%產率)。

MS (ESI, m/z)：409.3 [M+H^+]。

Q.v. 6-[(S)-5-(2-羥基-乙基)-2-側氧基-噁唑啶-3-基]-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮

在0℃下以TBAF(THF中之1 *M*溶液，16.3 mL，1.2 eq.)處理中間物Q.iv(5.50 g，13.6 mmol)於THF(30 mL)中之溶液。在0℃下攪拌溶液6 h。使混合物於水與EA之間分溶，且以EA萃取水相(3次)。將經合併有機層以水(3次)及鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥且濃縮。將殘餘物以Et_2O/EA濕磨以提供呈灰白色固體之標題中間物(3.08 g，77%產率)。

MS (ESI, m/z)：295.5 [M+H^+]。

Q.vi. 甲烷磺酸2-[(S)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙酯

將中間物Q.v(3.0 g，10.2 mmol)及DIPEA(4.8 mL，2.9 eq.)於無水DCM(50 mL)中之溶液冷卻至0℃，且以MsCl(0.96 mL，1.2 eq.)逐滴處理。將所得混合物在0℃下攪拌1 h。添加水及DCM且分離各相。將有機層經$MgSO_4$乾燥且在減壓下濃縮。將殘餘物以乙醚濕磨以提供呈灰白色固體之標題中間物(3.64 g，96%產率)。

MS (ESI, m/z)：373.4 [$M+H^+$]。

Q.vii. 6-[(S)-5-(2-碘-乙基)-2-側氧基-噁唑啶-3-基]-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮

將中間物Q.vi(2.5 g，6.7 mmol)及NaI(3.02 g，3 eq.)於2-丁酮(25 mL)中之懸浮液在85℃下加熱隔夜。冷卻後，將混合物以乙醚/EA(20 mL)稀釋且以10% $Na_2S_2O_3$(60 mL)處理。攪拌10 min後，將各相分離且以EA洗滌水層。將經合併有機層以水洗滌(2次)，經$MgSO_4$乾燥且在減壓下濃縮。將殘餘物以Et_2O/EA濕磨以提供呈淺橘黃色固體之標題化合物(2.11 g，78%產率)。

MS (ESI, m/z)：405.1 [$M+H^+$]。

製備R：甲烷磺酸2-[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙酯

R.i. 6-[(R)-4-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-2-羥基-丁基胺基]-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮

將6-胺基-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(市售；6.49 g，39.5

mmol)及第三丁基-二甲基-[(*R*)-2-氧吭基-乙氧基]-矽烷(製備P步驟P.i之第一溶離化合物；8.0 g，39.5 mmol)於EtOH/H_2O 9-1(240 mL)中之溶液在80℃下加熱2天。將混合物在減壓下濃縮。可藉由添加Et_2O/MeOH，隨後過濾來移除殘餘之起始苯胺。將含有產物之濾液在減壓下濃縮且以CC(DCM/MeOH/NH_4OH 1000:50:4)純化殘餘物以提供呈棕色油狀物之標題中間物(5.82 g，40%產率)。

MS (ESI, m/z)：367.3 [$M+H^+$]。

R.ii. 6-{(R)-5-[2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-乙基]-2-側氧基-噁唑啶-3-基}-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮

將中間物R.i(5.8 g，15.8 mmol)及CDI(3.07 g，1.2 eq.)於THF(50 mL)中之溶液在50℃下加熱隔夜。將混合物在減壓下濃縮且於EA與水之間分溶。將水層再次以EA萃取且將經合併有機層經$MgSO_4$乾燥且加以濃縮。將殘餘物以Et_2O/EA/MeOH濕磨以提供呈米色固體之標題中間物(2.7 g，43%產率)。

MS (ESI, m/z)：393.5 [$M+H^+$]。

R.iii. 6-[(R)-5-(2-羥基-乙基)-2-側氧基-噁唑啶-3-基]-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮

在0℃下以TBAF(THF中之1 *M*溶液，8.3 mL，1.2 eq.)處理中間物R.ii(2.70 g，6.88 mmol)於THF(15 mL)中之溶液。在0℃下攪拌溶液2 h。使混合物於水與EA之間分溶，且以EA萃取水相(3次)。將經合併之有機層以水及鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥且濃縮。將殘餘物以Et_2O/MeOH濕磨以

提供呈灰白色固體之標題化合物(1.25 g，65%產率)。

MS (ESI, m/z)：279.5 [M+H$^+$]。

R.iv.甲烷磺酸2-[(R)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙酯

將中間物R.iii(2.1 g，7.55 mmol)及DIPEA(3.57 mL，2.9 eq.)於無水DCM(40 mL)中之溶液冷卻至0℃，且以MsCl(0.71 mL，1.2 eq.)逐滴處理。將所得混合物在0℃下攪拌1 h。添加水及DCM且分離各相。將有機層經$MgSO_4$乾燥且在減壓下濃縮。將殘餘物以MeOH濕磨以提供呈灰白色固體之標題中間物(1.16 g，43%產率)。

MS (ESI, m/z)：357.2 [M+H$^+$]。

製備S：甲烷磺酸2-[(*S*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙酯

S.i. 6-[(S)-4-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-2-羥基-丁基胺基]-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮

將6-胺基-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(5.03 g，30.6 mmol；市售)及中間物Q.ii(6.2 g，1 eq.)於EtOH/H_2O 9-1(180 mL)中之溶液在80℃下加熱2天。將混合物在減壓下濃縮。可藉由添加Et_2O/MeOH，隨後過濾來移除殘餘之起始苯胺。將含有產物之濾液在減壓下濃縮以提供呈棕色油狀物之標題中間物(9.45 g，84%產率)，其按原樣用於下一步驟中。

MS (ESI, m/z)：367.2 [M+H$^+$]。

S.ii. 6-{(S)-5-[2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-乙基]-2-側氧基-噁唑啶-3-基}-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮

將中間物S.i(9.4 g，25.6 mmol)及CDI(4.99 g，1.2 eq.)於THF(100 mL)中之溶液在50℃下加熱隔夜。將混合物在減壓下濃縮且於EA與水之間分溶。將水層再次以EA萃取且將經合併有機層以0.5 M HCl(2次)及水洗滌，經$MgSO_4$乾燥且加以濃縮。將殘餘物濕磨，將固體濾出(主要為起始物質及雜質)且濃縮濾液。將所得固體再次濕磨，將固體濾出(主要為起始物質及雜質)且濃縮濾液。以CC(DCM/MeOH/NH_4OH 1000:50:4)純化殘餘物以提供呈米色固體之標題中間物(2.40 g，24%產率)。

MS (ESI, m/z)：393.4 [$M+H^+$]。

S.iii. 6-[(S)-5-(2-羥基-乙基)-2-側氧基-噁唑啶-3-基]-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮

在0℃下以TBAF(THF中之1 *M*溶液，7.33 mL，1.2 eq.)處理中間物S.ii(2.40 g，6.11 mmol)於THF(12 mL)中之溶液。將溶液在0℃下攪拌6 h。使混合物於水與EA之間分溶，且以EA萃取水相(3次)。將經合併有機層以水(3次)及鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥且濃縮。將殘餘物以Et_2O/EA濕磨以提供呈灰白色固體之標題中間物(0.82 g，48%產率)。

MS (ESI, m/z)：279.5 [$M+H^+$]。

S.iv. 甲烷磺酸2-[(S)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙酯

將中間物S.iii(0.82 g，2.95 mmol)及DIPEA(1.4 mL，2.9 eq.)於無水DCM(15 mL)中之溶液冷卻至0℃且以MsCl(0.28 mL，1.2 eq.)逐滴處理。將所得混合物在0℃下攪拌1 h。添

加水及DCM且分離各相。將有機層經$MgSO_4$乾燥且在減壓下濃縮。以MeOH濕磨殘餘物以提供呈米色固體之標題化合物(0.61 g，58%產率)。

MS (ESI, m/z)：357.3 $[M+H^+]$。

製備T：外消旋-甲烷磺酸4-側氧基-1,2-二氫-4*H*-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-2-基甲基酯

T.i. 外消旋-3-(2-甲氧基-喹啉-8-基)-丙烷-1,2-二醇

將三氟-甲烷磺酸2-甲氧基-喹啉-8-基酯(3.07 g，10 mmol，根據WO 2006/021448製備)、烯丙基三丁基錫烷(3.8 mL，1.25 eq.)、$Pd(PPh_3)_4$(0.29 g，0.025 eq.)及LiCl(1.6 g，3.75 eq.)於DMF(20 mL)中之混合物在100℃下攪拌3 h。在冷卻至rt後，將混合物傾至水上且以EA萃取。將水層再次以EA萃取且將經合併有機層以水及鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥且濃縮。將殘餘物以CC(Hept/EA 9:1)純化，得到經錫烷殘餘物污染之8-烯丙基-2-甲氧基-喹啉。根據通用方法F，使用AD-mix β使該粗油狀物二羥基化，在以CC(Hept/EA 2:1，1:1，EA)純化後提供無色固體(2.04 g，87%產率)。

^1H NMR ($CDCl_3$) δ：8.02 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 6.93 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.10 (s, 3H); 3.62 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 3.09 (s, 1H)。

T.ii. 外消旋-1-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-3-(2-甲氧基-喹啉-8-基)-丙-2-醇

由中間物T.i(20.3 g，8.70 mmol)起始且使用通用方法G，獲得呈無色油狀物之標題化合物(2.87 g，95%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ：8.00 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 6.91 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.07 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.53 (dd, J=10.0, 6.4 Hz, 1H), 3.37 (m, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.08 (s, 6H)。

T.iii. 外消旋-甲烷磺酸1-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基甲基)-2-(2-甲氧基-喹啉-8-基)-乙酯

由中間物T.ii(2.80 g，8.03 mmol)起始且使用通用方法C，獲得呈黃色油狀物之標題化合物(3.0 g，88%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ：7.98 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 6.92 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.07 (m, 3H), 3.82 (d, J=4.7 Hz, 2H), 3.71 (dd, J=13.2, 5.9 Hz, 1H), 3.42 (dd, J=13.2, 7.9 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.07 (s, 6H)。

T.iv. 外消旋-2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基甲基)-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4-酮

將中間物T.iii(3.0 g，7.05 mmol)於DCE(40 mL)中之溶液在85℃下加熱隔夜。在減壓下移除溶劑且將粗物質在未進一步純化之情況下用於下一步驟。

MS (ESI, m/z)：316.1 [$M+H^+$]。

T.v. 外消旋-2-羥甲基-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4-酮

由中間物T.iv(2.21 g，7 mmol)起始且使用通用方法E，獲得呈無色固體之標題化合物(1.40 g；純度：約70%；經

NBu_4鹽污染)，該標題化合物係在未進一步純化之情況下按原樣用於下一步驟中。

MS (ESI, m/z)：202.3 [$M+H^+$]。

T.vi. 外消旋-甲烷磺酸4-側氧基-1,2-二氫-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-2-基甲基酯

由中間物T.v(1.40 g，7 mmol)起始且使用通用方法C，獲得呈米色固體之標題化合物(1.3 g，95%產率)。

MS (ESI, m/z)：280.4 [$M+H^+$]。

製備U：6-[(*R*)-5-(2-胺基-乙基)-2-側氧基-噁唑啶-3-基]-4*H*-苯并[1,4]噻嗪-3-酮

U.i. 6-[(R)-5-(2-疊氮基-乙基)-2-側氧基-噁唑啶-3-基]-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮

類似於製備A步驟A.xi，使製備P之化合物(2.5 g，6.71 mmol)與NaN_3反應，提供米色固體(1.9 g，89%產率)。

MS (ESI, m/z)：320.2 [$M+H^+$]。

U.ii. 6-[(R)-5-(2-胺基-乙基)-2-側氧基-噁唑啶-3-基]-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮

將中間物U.i(1.8 g，5.63 mmol)於MeOH/THF(70 mL，1:2)中之溶液於10% Pd/C上氫化2 h。濾出催化劑且在減壓下蒸發濾液。將殘餘物在乙醚中攪拌，提供無色固體(1.40 g，85%產率)。

MS (ESI, m/z)：294.4 [$M+H^+$]。

製備V：外消旋-2-胺基甲基-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮

V.i. 外消旋-2-疊氮基甲基-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4-酮

類似於製備A步驟A.xi，使中間物T.vi(1.2 g，4.29 mmol)於DMF中之溶液與NaN_3反應，提供黃色油狀物(900 mg，93%產率)。

MS (ESI, m/z)：227.4 $[M+H^+]$。

V.ii. 外消旋-2-胺基甲基-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4-酮

類似於製備A步驟A.xii，使中間物V.i(850 mg，3.75 mmol)與PPh_3/H_2O反應，提供黃色油狀物(260 mg，35%產率)。

MS (ESI, m/z)：201.4 $[M+H^+]$

製備W：6-[*(R)*-5-(2-碘-乙基)-2-側氧基-噁唑啶-3-基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮

類似於製備H步驟H.v，使製備R之化合物(1.16 g，3.25 mmol)與NaI反應，提供灰白色固體(0.91 g，72%產率)。

MS (ESI, m/z)：389.0 $[M+H^+]$。

製備X：*(S)*-5-胺基甲基-5,6-二氫-吡咯并[1,2,3-*de*]喹喏啉-3-酮

X.i. 8-烯丙基-2-甲氧基-喹喏啉

使8-(溴甲基)-2-甲氧基-喹喏啉(8.0 g，根據WO 2008/078305製備)及K_2CO_3(8.74 g)於二噁烷(154 mL)及水(20 mL)中之懸浮液藉由N_2鼓泡徹底脫氣20 min且以$Pd(dppf)Cl_2$.DCM錯合物(1:1)(521 mg)及乙烯基硼酸酐吡啶

錯合物(5.12 g)處理。再將反應物在110℃下攪拌2天且於水與乙醚之間分溶。將有機相以水及鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，在減壓下濃縮且以CC(Hex/EA 9:1至4:1)純化，提供黃色液體(4.70 g，74%產率)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ：8.47 (s, 1H), 7.89 (dd, J=7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 6.12 (m, 1H), 5.13 (m, 2H), 4.10 (s, 4H), 3.93 (d, J=6.7 Hz, 2H)。

X.ii. (R)-3-(3-甲氧基-喹喏啉-5-基)-丙烷-1,2-二醇

根據通用方法F使用AD-mix β使中間物X.i.(4.7 g)二羥基化。在CC(EA，EA/MeOH 9:1)後分離出呈無色油狀物之所需二醇(5 g，91%產率)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ：8.50 (s, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.10 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.35 (m, 2H)。

X.iii. (R)-1-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-3-(3-甲氧基-喹喏啉-5-基)-丙-2-醇

由中間物X.ii(5.0 g)起始且使用通用方法G，在藉由CC(Hept/EA 1:1)純化後獲得呈無色固體之標題化合物(6.10 g，82%產率)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ：8.49 (s, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.60 (dd, J=5.6, 1.2 Hz, 2H), 3.34 (m, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.08 (s, 6H)。

X.iv. (S)-5-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基甲基)-5,6-二氫-吡

咯并[1,2,3-de]喹啉-3-酮

由中間物X.iii(6.0 g)起始且使用用於形成甲磺酸酯之通用方法C，隨後將反應混合物在80℃下加熱3天以完成環化，獲得呈米色固體之標題化合物(4.80 g，88%產率)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ：8.23 (s, 1H), 7.64 (dd, J=8.2, 0.9 Hz, 1H), 7.35 (dd, J=7.0, 0.9 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.33 (dd, J=10.5, 3.8 Hz, 1H), 3.92 (dd, J=10.5, 2.3 Hz, 1H), 3.45 (m, 2H), 0.61 (m, 9H), -0.03 (s, 3H), -0.18 (s, 3H)。

X.v. (S)-5-羥甲基-5,6-二氫-吡咯并[1,2,3-de]喹啉-3-酮

由中間物X.iv(4.80 g)起始且使用通用方法E，獲得呈米色固體之標題化合物(2.60 g，85%產率)。

^{1}H NMR (DMSO d_6) δ：8.13 (s, 1H), 7.59 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.43 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.25 (dd, J=7.9, 7.0 Hz, 1H), 4.94 (m, 2H), 4.11 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.29 (m, 1H)。

X.vi. 甲烷磺酸(S)-3-側氧基-5,6-二氫-3H-吡咯并[1,2,3-de]喹啉-5-基甲基酯

由中間物X.v(2.60 g)起始且使用通用方法C，獲得呈米色固體之標題化合物(3.0 g，83%產率)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ：8.24 (s, 1H), 7.70 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 5.22 (m, 1H), 5.04 (dd, J=10.5, 4.4 Hz, 1H), 4.64 (dd, J=10.5, 2.6 Hz, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 2.92 (s, 3H)。

X.vii. (S)-5-疊氮基甲基-5,6-二氫-吡咯并[1,2,3-de]喹喏啉-3-酮

類似於製備A步驟A.xi，使中間物X.vi(3.0 g)於DMF中之溶液與NaN_3反應，提供米色固體(1.90 g，78%產率)。

^1H NMR ($CDCl_3$) δ：8.24 (s, 1H), 7.69 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.26 (dd, J=12.6, 5.3 Hz, 1H), 3.84 (dd, J=12.6, 2.9 Hz, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.34 (m, 1H)。

X.viii. (S)-5-胺基甲基-5,6-二氫-吡咯并[1,2,3-de]喹喏啉-3-酮

類似於製備A步驟A.xii，使中間物X.vii(1.40 g)與PPh_3/H_2O反應，提供棕色泡沫(1.40 g，83%產率)。

MS (ESI, m/z)：202.3 [$M+H^+$]。

製備Y：外消旋-甲烷磺酸2-{3-[4-(4-甲氧基-苄基)-3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-吡啶并[3,2-*b*][1,4]噁嗪-6-基]-2-側氧基-噁唑啶-5-基}-乙酯

Y.i. 6-溴-4-(4-甲氧基-苄基)-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-3-酮

將6-溴-2*H*-吡啶并[3,2-b]-1,4-噁嗪-3(4*H*)-酮(2.0 g，根據WO 01/30782製備)於DMF(40 mL)中之懸浮液以4-甲氧基苄基氯(1.18 mL)及Cs_2CO_3(8.5 g)處理且在rt下攪拌2 h。在減壓下蒸發溶劑且使殘餘物於EA與水之間分溶。將有機層以鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥且在減壓下蒸發。將殘餘物以Hept濕磨，提供米色固體(2.8 g，92%產率)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ：7.49 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.05 (s, 2H), 6.83 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.83 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.83 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.77 (s, 3H)。

Y.ii. 外消旋-1-疊氮基-4-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-丁-2-醇

使2-[2-[[(第三丁基)二甲基矽烷基]氧基]乙基]-氧吭(5.0 g，根據WO 2007/144423製備)於MeOH(150 mL)中之溶液與NaN_3(3.95 g)及NH_4Cl(2.37 g)反應。再將反應混合物在80℃下攪拌隔夜。在減壓下蒸發溶劑且使殘餘物在EA與水之間分溶。將有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下蒸發，提供黃色油狀物(4.9 g，81%產率)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ：4.01 (m, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.08 (s, 6H)。

Y.iii. 外消旋-1-胺基-4-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-丁-2-醇

使中間物Y.ii(4.85 g)於THF(100 mL)中之溶液在10% Pd/C(1.0 g)上氫化3 h。濾出催化劑且在減壓下蒸發濾液，提供黃色油狀物(4.1 g，94.5%產率)。

MS (ESI, m/z)：219.8 [$M+H^+$]。

Y.iv. 外消旋-5-[2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-乙基]-噁唑啶-2-酮

由中間物Y.iii(4.0 g)起始且使用通用方法D，獲得呈淡黃色油狀物之標題化合物(3.3 g，73.8%產率)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ：5.22 (br., 1H), 4.80 (m, 1H), 3.74 (m,

3H), 3.33 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 0.89 (m, 9H), 0.07 (m, 6H)。

Y.v. 外消旋-6-{5-[2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-乙基]-2-側氧基-噁唑啶-3-基}-4-(4-甲氧基-苄基)-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-3-酮

將中間物Y.iv(1.97 g)及Y.i(2.8 g)、CuI(305 mg)及K_2CO_3(2.2 g)置於圓底燒瓶中且將燒瓶以氬沖洗。將反式-1,2-二胺基環己烷(1.2 mL)及二噁烷(60 mL)添加至混合物中且再次以氬沖洗反應燒瓶。將反應混合物在100℃下攪拌2天，且於EA與水之間分溶。將有機層以鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥且於減壓下蒸發。以CC(DCM/MeOH 19:1)純化殘餘物，在由Hept結晶後提供無色固體(1.7 g，41%產率)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ：7.81 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.28 (m, 3H), 6.81 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.82 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.85 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.07 (s, 6H)。

Y.vi. 外消旋-6-[5-(2-羥基-乙基)-2-側氧基-噁唑啶-3-基]-4-(4-甲氧基-苄基)-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-3-酮

由中間物Y.v(1.7 g)起始且使用通用方法E，在以CC(EA接著EA/MeOH 9:1)純化後獲得呈黃色油狀物之標題化合物(1.4 g，100%產率)。

MS (ESI, m/z)：400.0 [$M+H^+$]。

Y.vii. 外消旋-甲烷磺酸2-{3-[4-(4-甲氧基-苄基)-3-側氧

基-3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-6-基]-2-側氧基-噁唑啶-5-基}-乙酯

由中間物Y.vi(1.32 g)起始且使用通用方法C，獲得呈無色泡沫之標題化合物(1.3 g，82.5%產率)。

MS (ESI, m/z)：477.8 [M+H$^+$]。

實例

實例1：2-(*RS*)-({[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-2,3-二氫-1-氧雜-3a,7-二氮雜-丙烯合萘-4-酮

根據通用方法B且由製備F之化合物(0.065 g，0.3 mmol)及製備H之化合物(0.117 g，0.3 mmol)起始製備之標題化合物係在由乙醚/MeOH結晶後以淺黃色固體形式分離出來(0.025 g，17%產率)。

MS (ESI, m/z)：480.2 [M+H$^+$]。

實例2：2-(*RS*)-({[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-2,3-二氫-1-氧雜-3a,7-二氮雜-丙烯合萘-4-酮

根據通用方法B且由製備F之化合物(0.065 g，0.3 mmol)及製備I之化合物(0.103 g，0.3 mmol)起始製備之標題化合物係在由乙醚/MeOH結晶後以無色固體形式分離出來(0.03 g，21%產率)。

^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ：10.68 (m, 1H), 8.32 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.91 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.09 (dd, J=5.3, 2.6 Hz, 1H), 6.88 (m, 3H), 4.52 (m, 4H), 4.03 (d, J=1.2 Hz,

1H), 3.75 (m, 2H), 2.96 (m, 4H)。

MS (ESI, m/z)：464.4 [M+H$^+$]。

實例3：(6RS)-8-氟-6-({[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-6,7-二氫-5*H*-吡啶并[3,2,1-*ij*]喹啉-3-酮

由製備G之化合物及製備H之化合物起始且使用通用方法B，獲得呈米色固體之標題化合物(27 mg，20%產率)。

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ：10.53 (s, 1H), 7.86 (d, J=9.7 Hz, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.08 (m, 2H), 6.53 (d, J=9.4 Hz, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.43 (m, 3H), 3.03 (m, 1H), 2.86 (m, 2H), 2.67 (m, 3H), 2.10 (m, 1H)。

MS (ESI, m/z)：495.1 [M+H$^+$]。

實例4：(*6RS*)-8-氟-6-({[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-6,7-二氫-5*H*-吡啶并[3,2,1-*ij*]喹啉-3-酮

由製備G之化合物及製備I之化合物起始且使用通用方法B，獲得呈米色固體之標題化合物(18 mg，13%產率)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ：9.86, 9.56 (2 s, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 6.93 (m, 3H), 6.71 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.16 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 1.85 (m, 1H)。

MS (ESI, m/z)：479.1 [M+H$^+$]。

實例5：(*6RS*)-6-({[(*R*)-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧己環-6-基)-2-側氧基-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-8-氟-6,7-二氫-5*H*-吡啶并[3,2,1-*ij*]喹啉-3-酮

由製備G之化合物及製備J之化合物起始且使用通用方法B，獲得呈無色泡沫之標題化合物(3 mg，37%產率)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ：7.62 (d, J=9.7 Hz, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.10 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.93 (m, 3H), 6.63 (d, J=9.7 Hz, 1H), 4.67 (m, 2H), 4.24 (s, 4H), 3.99 (t, J=8.5 Hz, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.96 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.59 (m, 1H), 2.18 (m, 1H)。

MS (ESI, m/z)：466.2 [$M+H^+$]。

實例6：(*R*)-9-氟-2-({[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮

由製備A之化合物及製備H之化合物起始且使用通用方法B，獲得呈無色泡沫之標題化合物(50 mg，28%產率)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ:8.26 (s, 1H), 7.65 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.90 (dd, J=8.5, 2.3 Hz, 1H), 6.85 (t, J=8.8 Hz, 1H), 6.59 (d, J=9.4 Hz, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 3.98 (t, J=8.8 Hz, 1H), 3.79 (dd, J=8.5, 6.4 Hz, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.26 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 1.63 (s, 1H)。

MS (ESI, m/z)：481.3 [$M+H^+$]。

實例7：(*6RS*)-8-氟-6-{2-[(*RS*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-

二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-6,7-二氫-5*H*-吡啶并[3,2,1-*ij*]喹啉-3-酮

由製備E之化合物及製備K之化合物起始且使用通用方法B，獲得呈淺黃色固體之標題化合物(6 mg，10%產率)。MS (ESI, m/z)：495.1 [M+H$^+$]。

實例8：(*R*)-9-氟-2-({[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮

由製備A之化合物及製備I之化合物起始且使用通用方法B，獲得呈無色固體之標題化合物(43 mg，25%產率)。MS (ESI, m/z)：465.3 [M+H$^+$]。

實例9：(*RS*)-9-氟-2-({[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮

由製備B之化合物及製備H之化合物起始且使用通用方法B，獲得呈無色固體之標題化合物(84 mg，48%產率)。MS (ESI, m/z)：481.2 [M+H$^+$]。

實例10：(*R*)-9-氟-2-({2-[(*RS*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-4-酮

由製備A之化合物及製備K之化合物起始且使用通用方法B，獲得呈淺黃色固體之標題化合物(32 mg，24%產率)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ：8.12 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.38 (m,

2H), 7.27 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 6.60 (m, 1H), 5.09 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.22 (m, 3H), 2.86 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.60 (s, 1H)。

MS (ESI, m/z)：495.2 [M+H$^+$]。

實例11：(*RS*)-2-({[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-2,3-二氫-1-氧雜-3a-氮雜-丙烯合萘-4-酮

由製備C之化合物及製備H之化合物起始且使用通用方法B，獲得呈淺黃色固體之標題化合物(41 mg，29%產率)。

MS (ESI, m/z)：479.1 [M+H$^+$]。

實例12：(*RS*)-9-氟-2-({[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-2,3-二氫-1-氧雜-3a-氮雜-丙烯合萘-4-酮

由製備D之化合物及製備H之化合物起始且使用通用方法B，獲得呈淺黃色固體之標題化合物(32 mg，21%產率)。

MS (ESI, m/z)：497.1 [M+H$^+$]。

實例13：(*RS*)-3-氟-5-({[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-5,6-二氫-4*H*-1,6*a*-二氮雜-丙烯合萘-7-酮

由製備L之化合物及製備H之化合物起始且使用通用方法B，獲得呈淺黃色固體之標題化合物(56 mg，37%產率)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ：9.15 (s, 0.5H), 8.95 (s, 0.5H), 8.38 (d, J=0.9 Hz, 1H), 7.90 (dd, J=10.0, 3.2 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=23.4, 2.3 Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.13 (dd, J=12.3, 2.1 Hz, 1H), 6.97 (dd, J=13.5, 10.0 Hz, 1H), 4.76 (m, 2H), 4.20-4.00 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.41 (s, 2H), 3.11 (m, 3H), 2.95-2.50 (m, 3H), 2.20 (m, 1H)。

MS (ESI, m/z)：496.3 [M+H$^+$]。

實例14：(*RS*)-3-氟-5-({[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-5,6-二氫-4*H*-1,6*a*-二氮雜-丙烯合萘-7-酮

由製備L之化合物及製備I之化合物起始且使用通用方法B，獲得呈無色固體之標題化合物(27 mg，19%產率)。

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ：10.69 (s, 1H), 8.46 (d, J=0.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J=9.7 Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 6.93 (m, 2H), 6.79 (dd, J=9.7, 1.5 Hz, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.47 (m, 1H), 4.02 (t, J=8.8 Hz, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.61 (m, 3H), 2.20 (m, 1H)。

MS (ESI, m/z)：480.4 [M+H$^+$]。

實例15：(*RS*)-3-氟-5-({2-[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-4,5-二氫-吡咯并[3,2,1-*de*][1,5]嗒啶-7-酮

由製備O之化合物及製備P之化合物起始且使用通用方法B，獲得呈無色固體之標題化合物(110 mg，24%產率)。

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ：10.59 (s, 1 H), 8.50 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J=9.7 Hz, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.07 (dd, J=8.5, 2.3 Hz, 1H), 6.82 (d, J=9.7 Hz, 1H), 5.32 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.73 (m, 2H), 3.58 (m, 3H), 3.42 (s, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.15 (m, 2H)。

MS (ESI, m/z)：496.2 [M+H$^+$]。

實例16：(*S*)-9-氟-2-({[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮

由製備N之化合物及製備I之化合物起始且使用通用方法B，獲得呈無色固體之標題化合物(67 mg，39%產率)。

MS (ESI, m/z)：465.3 [M+H$^+$]。

實例17：(*S*)-9-氟-2-({2-[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮

由製備N之化合物及製備P之化合物起始且使用通用方法B，獲得呈無色固體之標題化合物(67 mg，45%產率)。

MS (ESI, m/z)：495.1 [M+H$^+$]。

實例18：(*R*)-9-氟-2-({2-[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮

由製備A之化合物及製備P之化合物起始且使用通用方法B，獲得呈無色固體之標題化合物(24 mg，18%產率)。

MS (ESI, m/z)：495.2 [M+H$^+$]。

實例19：(*S*)-9-氟-2-({2-[(*S*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮

由製備N之化合物及製備Q之化合物起始且使用通用方法B，獲得呈米色固體之標題化合物(71 mg，48%產率)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ：8.01 (m, 1H), 7.67 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 6.59 (d, J=9.4 Hz, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.01 (t, J=8.5 Hz, 1H), 3.57 (m, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 1.94 (m, 2H)。

MS (ESI, m/z)：495.1 [$M+H^+$]。

實例20：(*R*)-9-氟-2-({2-[(*S*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮

由製備A之化合物及製備Q之化合物起始且使用通用方法B，獲得呈米色固體之標題化合物(75 mg，55%產率)。

MS (ESI, m/z)：495.3 [$M+H^+$]。

實例21：(*RS*)-9-氟-2-({2-[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮

由製備B之化合物及製備R之化合物起始且使用通用方法B，獲得呈無色固體之標題化合物(46 mg，39%產率)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ：7.67 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 6.91 (m, 2H), 6.78 (dd, J=5.9, 2.6 Hz, 1H), 6.60 (dd, J=9.7, 1.5 Hz,

1H), 5.08 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.99 (t, J=8.8 Hz, 1H), 3.59 (m, 2H), 3.22 (m, 3H), 2.86 (m, 2H), 1.89 (m, 2H)。

MS (ESI, m/z)：479.2 [M+H$^+$]。

實例22：(RS)-9-氟-2-({2-[(*S*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮

由製備B之化合物及製備S之化合物起始且使用通用方法B，獲得呈無色固體之標題化合物(31 mg，26%產率)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ：7.67 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 6.91 (m, 2H), 6.78 (dd, J=5.9, 2.6 Hz, 1H), 6.60 (dd, J=9.7, 1.5 Hz, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.99 (t, J=8.8 Hz, 1H), 3.59 (m, 2H), 3.22 (m, 3H), 2.86 (m, 2H), 1.89 (m, 2H)。

MS (ESI, m/z)：479.2 [M+H$^+$]。

實例23：(RS)-9-氟-2-({2-[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-1,2,5,6-四氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮

在50℃下使實例21之化合物(30 mg，0.063 mmol)於MeOH(4 mL)及AcOH(1 mL)中之溶液在10% Pd/C上氫化隔夜。將催化劑濾出，以MeOH/DCM洗滌且加以濃縮以提供呈灰白色固體之標題化合物(20 mg，66%產率)。

MS (ESI, m/z)：481.3 [M+H$^+$]。

實例24：(*RS*)-5-({2-[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-

2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-4,5-二氫-吡咯并[3,2,1-*de*][1,5]萘啶-7-酮

由製備M之化合物及製備P之化合物起始且使用通用方法B，獲得呈棕色樹脂之標題化合物(6 mg，11%產率)。

MS (ESI, m/z)：478.0 [M+H$^+$]。

實例25：*(RS)*-5-({2-[*(S)*-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-4,5-二氫-吡咯并[3,2,1-*de*][1,5]萘啶-7-酮

由製備M之化合物及製備S之化合物起始且使用通用方法B，獲得呈棕色油狀物之標題化合物(10 mg，19%產率)。

MS (ESI, m/z)：462.0 [M+H$^+$]。

實例26：*(RS)*-2-({2-[*(R)*-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮

由製備T之化合物及製備U之化合物起始且使用通用方法B，獲得呈米色固體之標題化合物(55 mg，32%產率)。

MS (ESI, m/z)：476.9 [M+H$^+$]。

實例27：*(RS)*-2-({2-[*(R)*-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮

由製備V之化合物及製備W之化合物起始且使用通用方法B，獲得呈米色固體之標題化合物(41 mg，24%產率)。

MS (ESI, m/z)：461.0 [M+H$^+$]。

實例28：*(RS)*-2-({[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮

由製備V之化合物及製備H之化合物起始且使用通用方法B，獲得呈米色固體之標題化合物(42 mg，24%產率)。

MS (ESI, m/z)：463.0 [M+H$^+$]。

實例29：*(S)*-5-({2-[*(S)*-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-5,6-二氫-吡咯并[1,2,3-*de*]喹喏啉-3-酮

由製備X之化合物及中間物Q.vi起始且使用通用方法B，獲得呈米色固體之標題化合物(60 mg，25%產率)。

^{1}H NMR (DMSO d_6) δ：10.53 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.28 (m, 3H), 6.96 (m, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.41 (m, 4H), 3.05 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 1.78 (m, 2H)。

MS (ESI, m/z)：478.2 [M+H$^+$]。

實例30：*(S)*-5-({[*(R)*-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-5,6-二氫-吡咯并[1,2,3-*de*]喹喏啉-3-酮

由製備X之化合物及製備H之化合物起始且使用通用方法B，獲得呈米色固體之標題化合物(80 mg，34%產率)。

MS (ESI, m/z)：464.2 [M+H$^+$]。

實例31：*(RS)*-5-({2-[*(S)*-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-

2*H*-吡啶并[3,2-*b*][1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-5,6-二氫-吡咯并[1,2,3-*de*]喹喏啉-3-酮

31.i. (RS)-5-[(S)-(2-{3-[4-(4-甲氧基-苄基)-3-側氧基-3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-6-基]-2-側氧基-噁唑啶-5-基}-乙基胺基)-甲基]-5,6-二氫-吡咯并[1,2,3-de]喹喏啉-3-酮：

由製備X之化合物及製備Y之化合物起始且使用通用方法B，獲得呈棕色油狀物之標題化合物(250 mg，47%產率)。

MS (ESI, m/z)：583.2 [M+H$^+$]。

31.ii. (RS)-5-({2-[(S)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-5,6-二氫-吡咯并[1,2,3-de]喹喏啉-3-酮

將中間物31.i(250 mg)於TFA中之溶液在90℃下在密封燒瓶中攪拌2天。在減壓下移除溶劑且將殘餘物溶解於DCM及NH_4OH水溶液中。將有機層以水、鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，在減壓下蒸發。將殘餘物藉由CC(EA/MeOH 9:1，含有1% NH_4OH)純化且由乙醚/EA結晶，提供米色固體(100 mg，50%產率)。

^{1}H NMR (DMSO d_6) δ：11.15 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.04 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 1.78 (m, 2H)。

MS (ESI, m/z)：463.2 [M+H$^+$]。

本發明化合物之藥理特性

活體外檢定

實驗方法

根據"Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically"，認可標準，第7版，Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Document M7-A7, Wayne, PA, USA, 2006中給出之描述藉由微量稀釋法於經陽離子調節之米勒-海頓(Mueller-Hinton)肉湯中測定最小抑制濃度(MIC，以mg/l計)。

結果：

相對於數種革蘭氏陽性及革蘭氏陰性細菌測試所有實例化合物。

典型抗細菌測試結果於下表中給出(MIC，以mg/l計)。

實例號	卡他莫拉菌(*M. catarrhalis*)A894	實例號	卡他莫拉菌A894
1	≤0.063	17	≤0.063
2	0.5	18	≤0.063
3	≤0.063	19	≤0.063
4	≤0.063	20	≤0.063
5	≤0.063	21	≤0.063
6	≤0.063	22	≤0.063
7	≤0.063	23	≤0.063
8	0.125	24	2
9	≤0.063	25	4
10	≤0.063	26	≤0.063
11	≤0.063	27	≤0.063
12	≤0.063	28	≤0.063
13	≤0.063	29	≤0.063
14	≤0.063	30	0.125
15	≤0.063	31	≤0.063
16	0.125		

200940551

發明專利說明書

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：98105338

※ 申請日：98.2.19

※IPC 分類：~~C07D~~ A61K

C07D 498/06 (2006.01)
A61K 31/424 (2006.01)
A61K 31/4738 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

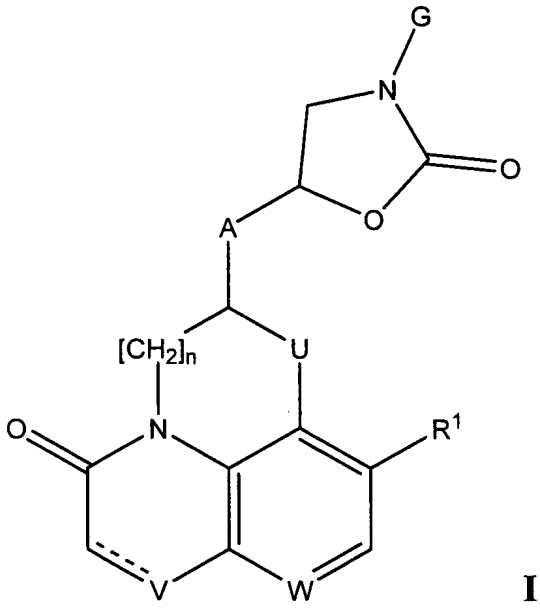
一、發明名稱：（中文/英文）

氮雜三環抗菌化合物

AZATRICYCLIC ANTIBIOTIC COMPOUNDS

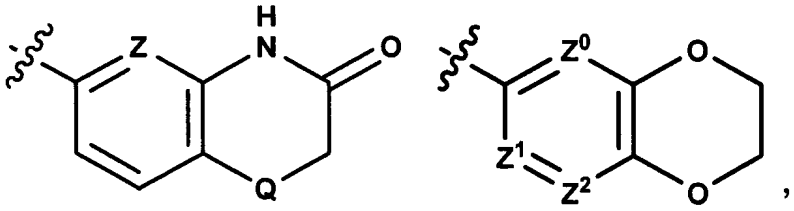
二、中文發明摘要：

本發明係關於式I之抗細菌化合物：



I，

其中n為0或1；R^1表示H或F；U表示CH_2，或若n為1，則表示O或NH；"-----"為鍵或不存在；當"-----"為鍵時，V表示CH或N，或當"-----"不存在時，表示CH_2或NH；W表示CH或N；A表示$-(CH_2)_p-NH-(CH_2)_q-$，其中p為1且q為1或2，或若U表示CH_2且n為1，則p亦可為0且q則為2；G表示下列基團中之一者：

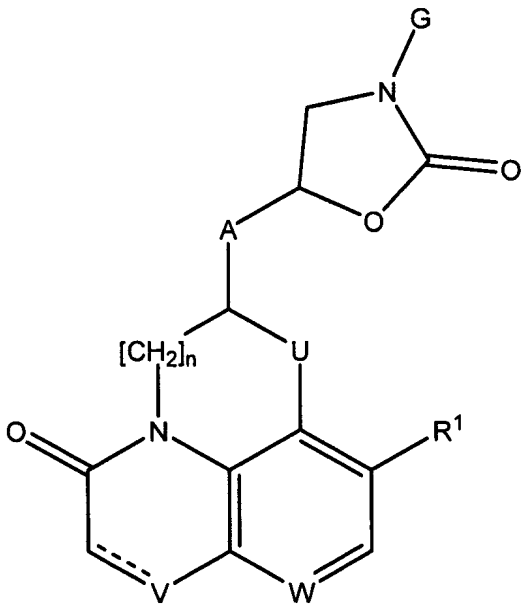


其中Z表示N或CH，且Q表示O或S；且Z^0、Z^1及Z^2各自表示CH，或Z^0及Z^1各自表示CH且Z^2表示N，或Z^0表示CH，Z^1表示N且Z^2表示CH或N，或Z^0表示N且Z^1及Z^2各自表示CH；

且有關於該等化合物之鹽。

三、英文發明摘要：

The invention relates to antibacterial compounds of formula I

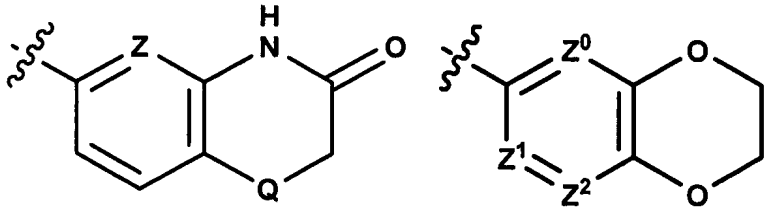


I

wherein n is 0 or 1; R^1 represents H or F; U represents CH_2 or, provided n is 1, O or NH;

"-----" is a bond or is absent; V represents CH or N when "-----" is a bond, or CH_2 or NH when "-----" is absent; W represents CH or N; A represents $-(CH_2)_p-NH-(CH_2)_q-$wherein p is 1 and q is 1 or 2

or, provided U represents CH_2 and n is 1, p may also be 0 and q is then 2; G represents one of the groups

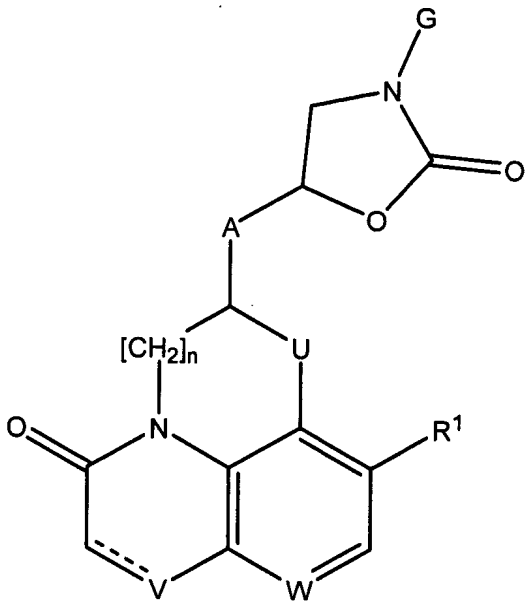


wherein Z represents N or CH and Q represents O or S; and Z^0, Z^1 and Z^2 each represent CH, or Z^0 and Z^1 each represent CH and Z^2 represents N, or Z^0 represents CH, Z^1 represents N and Z^2 represents CH or N, or Z^0 represents N and Z^1 and Z^2 each represent CH;

and to salts of such compounds.

七、申請專利範圍：

1. 一種式I之化合物：



I

其中：

n為0或1；

R^1表示H或F；

U表示CH_2，或若n為1，則表示O或NH；

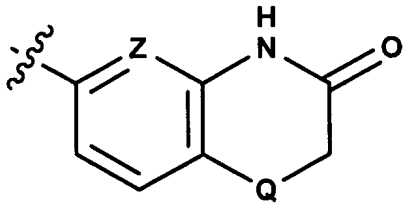
"-----"為鍵或不存在；

當"-----"為鍵時，V表示CH或N，或當"-----"不存在時，V表示CH_2或NH；

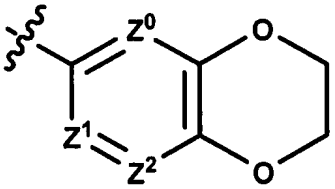
W表示CH或N；

A為$-(CH_2)_p-NH-(CH_2)_q-$，其中p為1且q為1或2，或若U表示CH_2且n為1，則p亦可為0且q則為2；

G表示以下所示之基團G^1及G^2中之一者，



G^1



G^2

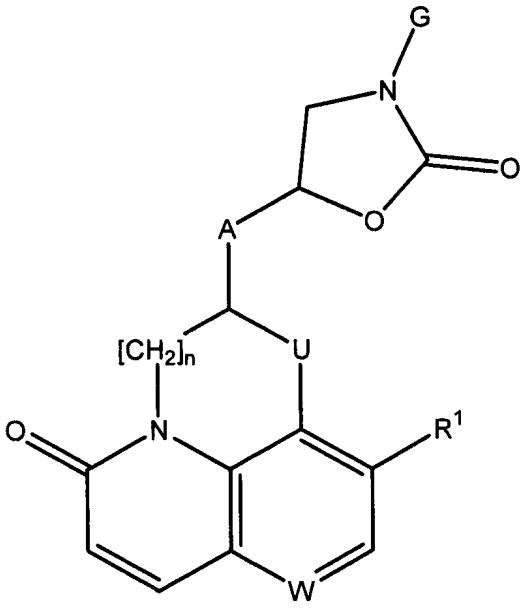
其中：

Z表示N或CH且Q表示O或S；且

Z^0、Z^1及Z^2各自表示CH，或Z^0及Z^1各自表示CH且Z^2表示N，或Z^0表示CH，Z^1表示N且Z^2表示CH或N，或Z^0表示N且Z^1及Z^2各自表示CH；

或該類化合物之鹽。

2. 如請求項1之式I化合物，其亦為式I_{P1}之化合物：



I_{P1}

其中：

n為0或1；

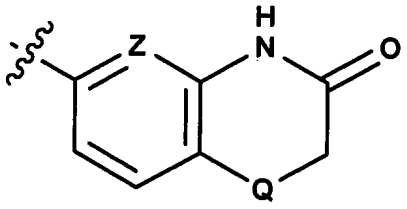
R^1表示H或F；

U表示CH_2，或若n為1，則表示O；

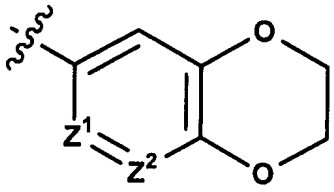
W表示CH或N；

A為$-(CH_2)_p-NH-(CH_2)_q-$，其中p為1且q為1或2，或若U表示CH_2且n為1，則p亦可為0且q則為2；

G表示以下所示之基團G^1及$G^{2'}$中之一者，



G^1



$G^{2'}$

其中Z、Z^1及Z^2各自獨立地表示N或CH且Q表示O或S；

或該類化合物之鹽。

3. 如請求項1或2之式I化合物，其中W表示CH；

或該類化合物之鹽。

4. 如請求項1或2之式I化合物，其中W表示N；

或該類化合物之鹽。

5. 如請求項1至4中任一項之式I化合物，其中R^1表示F；

或該類化合物之鹽。

6. 如請求項1至5中任一項之式I化合物，其中U表示O；

或該類化合物之鹽。

7. 如請求項1至5中任一項之式I化合物，其中U表示CH_2；

或該類化合物之鹽。

8. 如請求項1至7中任一項之式I化合物，其中G表示基團G^1且Z表示CH；

或該類化合物之鹽。

9. 如請求項1至7中任一項之式I化合物，其中G表示基團G^2

或 $G^{2'}$；

或該類化合物之鹽。

10. 如請求項1之式I化合物，其係選自下列各者：

- 2-({[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-2,3-二氫-1-氧雜-3a,7-二氮雜-丙烯合萘-4-酮；

- 2-({[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-2,3-二氫-1-氧雜-3a,7-二氮雜-丙烯合萘-4-酮；

- 8-氟-6-({[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-6,7-二氫-5*H*-吡啶并[3,2,1-*ij*]喹啉-3-酮；

- 8-氟-6-({[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-6,7-二氫-5*H*-吡啶并[3,2,1-*ij*]喹啉-3-酮；

- 6-({[(*R*)-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧己環-6-基)-2-側氧基-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-8-氟-6,7-二氫-5*H*-吡啶并[3,2,1-*ij*]喹啉-3-酮；

- (*R*)-9-氟-2-({[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮；

- 8-氟-6-{2-[2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-6,7-二氫-5*H*-吡啶并[3,2,1-*ij*]喹啉-3-酮；

- (*R*)-9-氟-2-({[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮；

- 9-氟-2-({[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮；

- (*R*)-9-氟-2-({2-[2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮；

- 2-({[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-2,3-二氫-1-氧雜-3a-氮雜-丙烯合萘-4-酮；

- 9-氟-2-({[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-2,3-二氫-1-氧雜-3a-氮雜-丙烯合萘-4-酮；

- 3-氟-5-({[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-5,6-二氫-4*H*-1,6*a*-二氮雜-丙烯合萘-7-酮；

- 3-氟-5-({[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-5,6-二氫-4*H*-1,6*a*-二氮雜-丙烯合萘-7-酮；

- 3-氟-5-({2-[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-4,5-二氫-吡咯并[3,2,1-*de*][1,5]萘啶-7-酮；

- (*S*)-9-氟-2-({[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮；

- (*S*)-9-氟-2-({2-[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮；

- (*R*)-9-氟-2-({2-[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮；

- (*S*)-9-氟-2-({2-[(*S*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮；

- (*R*)-9-氟-2-({2-[(*S*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮；

- 9-氟-2-({2-[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮；

- 9-氟-2-({2-[(*S*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮；

- 9-氟-2-({2-[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-1,2,5,6-四氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮；

- 5-({2-[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-4,5-二氫-吡咯并[3,2,1-*de*][1,5]萘啶-7-酮；

- 5-({2-[(*S*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-4,5-二氫-吡咯并[3,2,1-*de*][1,5]萘啶-7-酮；

- 2-({2-[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮；

- 2-({2-[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮；

- 2-({[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-1,2-二氫-吡咯并[3,2,1-*ij*]喹啉-4-酮；

- (*S*)-5-({2-[(*S*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-5,6-二氫-吡咯并[1,2,3-*de*]喹喏啉-3-酮；

- (*S*)-5-({[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)噁唑啶-5-基甲基]-胺基}-甲基)-5,6-二氫-吡咯并[1,2,3-*de*]喹喏啉-3-酮；

- 5-({2-[(*S*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-吡啶并[3,2-*b*][1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙基胺基}-甲基)-5,6-二氫-吡咯并[1,2,3-*de*]喹喏啉-3-酮；

或該類化合物之鹽。

11. 如請求項1至10中任一項之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係作為藥劑。

12. 一種醫藥組合物，其含有作為活性成分的如請求項1至10中任一項之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種治療惰性賦形劑。

13. 一種如請求項1至10中任一項之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用以預防或治療細菌感染之藥劑。

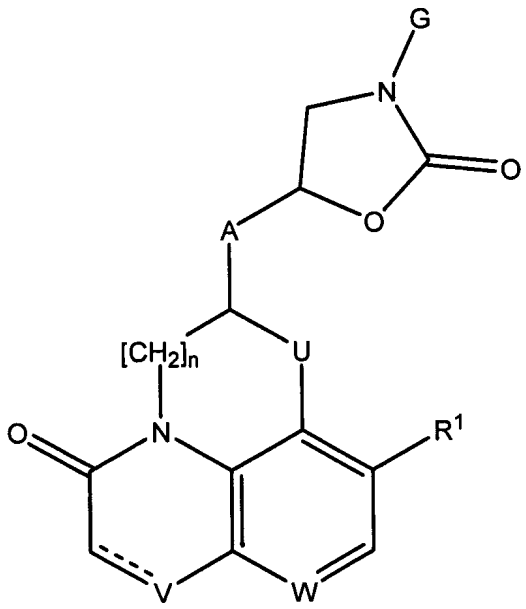
14. 如請求項1至10中任一項之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於預防或治療細菌感染。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



I