

發明專利說明書 200403241

(填寫本書件時請先行詳閱申請書後之申請須知，作※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 92104234 ※IPC 分類： (07D 413/14; A61K 31/422; A61P 31/04)
※ 申請日期： 92.2.27

壹、發明名稱

(中文) 化學化合物

(英文) CHEMICAL COMPOUNDS

貳、發明人 (共 6 人)

發明人 1 (如發明人超過一人，請填說明書發明人續頁)

姓名：(中文) 丹尼爾 羅伯特 卡卡那古

(英文) DANIEL ROBERT CARCANAGUE

住居所地址：(中文) 美國麻州瓦森郡波士頓市蓋特豪斯大道 35 號

(英文) BOSTON, 35 GATEHOUSE DRIVE, WALTHAM, MA 02451, U.S.A.

國籍：(中文) 美國

(英文) U.S.A.

參、申請人 (共 1 人)

申請人 1 (如申請人超過一人，請填說明書申請人續頁)

姓名或名稱：(中文) 瑞典商阿斯特捷利康公司

(英文) ASTRAZENECA AB

住居所或營業所地址：(中文) 瑞典賽得特來 S-15185

(英文) S-151 85 SODERTALJE, SWEDEN

國籍：(中文) 瑞典

(英文) SWEDEN

代表人：(中文) 珍妮佛 班尼特

(英文) JENNIFER BENNETT

發明人 2

姓名：(中文) 保羅 羅伯特 佛萊明

(英文) PAUL ROBERT FLEMING

住居所地址：(中文) 美國麻州瓦森郡波士頓市蓋特豪斯大道 35 號

(英文) BOSTON, 35 GATEHOUSE DRIVE, WALTHAM, MA 02451, U.S.A.

國籍：(中文) 美國

(英文) U.S.A.

發明人 3

姓名：(中文) 麥克 貝利 格拉菲史塔克

(英文) MICHAEL BARRY GRAVESTOCK

住居所地址：(中文) 美國麻州瓦森郡波士頓市蓋特豪斯大道 35 號

(英文) BOSTON, 35 GATEHOUSE DRIVE, WALTHAM, MA 02451, U.S.A.

國籍：(中文) 美國

(英文) U.S.A.

發明人 4

姓名：(中文) 尼爾 詹姆斯 哈萊斯

(英文) NEIL JAMES HALES

住居所地址：(中文) 美國麻州瓦森郡波士頓市蓋特豪斯大道 35 號

(英文) BOSTON, 35 GATEHOUSE DRIVE, WALTHAM, MA 02451, U.S.A.

國籍：(中文) 美國

(英文) U.S.A.

發明人 5

姓名：(中文) 佛克特 瑞克

(英文) FOLKERT RECK

住居所地址：(中文) 美國麻州瓦森郡波士頓市蓋特豪斯大道 35 號

(英文) BOSTON, 35 GATEHOUSE DRIVE, WALTHAM, MA 02451, U.S.A.

國籍：(中文) 德國

(英文) GERMANY

發明人 6

姓名：(中文) 菲伊 褚

(英文) FEI ZHOU

住居所地址：(中文) 美國麻州瓦森郡波士頓市蓋特豪斯大道 35 號

(英文) BOSTON, 35 GATEHOUSE DRIVE, WALTHAM, MA 02451, U.S.A.

國籍：(中文) 加拿大

(英文) CANADA

捌、聲明事項

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

☒ 本案已向下列國家（地區）申請專利，申請日期及案號資料如下：

【格式請依：申請國家（地區）；申請日期；申請案號 順序註記】

1. 美國； 2002 年 02 月 28 日； 60/360,688

2. _____

3. _____

☒ 主張專利法第二十四條第一項優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；日期；案號 順序註記】

1. 美國； 2002 年 02 月 28 日； 60/360,688

2. _____

3. _____

4. _____

5. _____

6. _____

7. _____

8. _____

9. _____

10. _____

☐ 主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

【格式請依：申請日；申請案號 順序註記】

1. _____

2. _____

3. _____

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

1. _____

2. _____

3. _____

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

1. _____

2. _____

3. _____

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

(1)

玖、發明說明

(發明說明應敘明：發明所屬之技術領域、先前技術、內容、實施方式及圖式簡單說明)

【發明所屬之相關領域】

本發明有關一種抗生素化合物且尤其有關一種含有經取代嘔唑啉酮環之抗生素化合物。本發明又有關其製備方法、可用以製備該化合物之中間物、其作為治療劑之用途及含其之醫藥組合物。

【先前技術】

國際微生物團體對抗生素抗藥性發展可導致目前提供之抗菌劑無效之菌株乙事持續表示嚴重關切。通常，細菌病原可分類為革蘭氏陽性或革蘭氏陰性病原。對革蘭氏陽性及革蘭氏陰性病原兩者具有效活性之抗生素化合物一般視為具有廣泛活性譜。本發明化合物被認為可有效抗革蘭氏陽性病原。

革蘭氏陽性病原例如葡萄球菌 (Staphylococci)、腸球菌 (Enterococci) 及鏈球菌 (Streptococci) 特別重要，因為抗藥性菌株之發展，其為難以處理且一旦出現則難以自醫院環性中根除。此菌株實例為新青黴素抗藥性之葡萄球菌 (MRSA)、新青黴素抗藥性之凝固酶陰性葡萄球菌 (MRCNS)、青黴素抗藥性之肺炎鏈球菌及多重抗藥性之糞腸球菌。

治療此抗藥性革蘭氏陽性病原之主要臨床有效抗生素為萬古黴素 (vancomycin)。萬古黴素為糖肽且與各種毒性包含腎毒性有關。再者及最重要地，亦出現對萬古黴素及其他糖肽之抗菌抗藥性。此抗藥性呈穩定增加，使該等

藥劑在治療革蘭氏陽性病原中更變得無效。現已持續增加對用以治療上呼吸道感染之藥劑例如 β -內醯胺、喹啉酮及大環內酯之抗藥性，該上呼吸道感染亦由某種革蘭氏陰性菌包含流感嗜血菌 (*H. influenzae*) 及黏膜炎微球菌 (*M. catarrhalis*) 所引起。

含喹唑啉酮環之某種抗菌化合物已述於本技藝中 (例如 Walter A. Gregory 等人之醫藥化學期刊, 1990, 33, 2569-2578 及 Chung-Ho Park 等人之醫藥化學期刊 1992, 35, 1156-1165)。具有 5-乙醯胺基甲基側鏈之此抗菌喹唑啉酮化合物可進行哺乳類胜肽酶代謝機制。再者，對已知抗菌劑之細菌抗藥性可藉例如下列發展：(i) 在細菌之活性結合位置誘出賦予前述較無效或較不豐富之活性藥物分子有效部位，(ii) 使既定活性藥物分子有效部位化學去活化之誘出方式及 / 或 (iii) 發展及 / 或向上調節流出機制。因此，仍持續需要發現一種具有有利藥理輪廓之新穎抗菌劑，尤其含有新穎活性藥物分子有效部位之化合物。

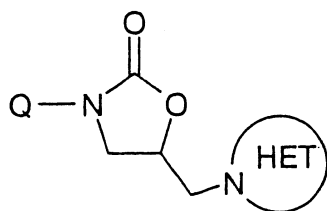
此外，含有喹唑啉酮環之某種抗菌化合物對酵素單胺環氧酶 (MAO) 具有活性，例如在喹唑啉酮環之 C-5 具有醯胺基甲基或羥基甲基側鏈之化合物。此可潛在地引起不欲性質如當對病患投藥時引起血壓升高，或潛在地引起藥物-藥物相互作用。因此，仍持續需要發展對 MAO 具有更有利輪廓之喹唑啉酮類之新穎抗菌劑。

吾人已發現含有經 5-偶氮基甲基取代之喹唑啉酮環之抗生素化合物類，其中該偶氮基係經氮原子鍵結且本身進

一步經取代。該等化合物具有抗革蘭氏陽性病原包含 MRSA 及 MRCNS 之有用活性，且尤其對各種對萬古黴素展現抗藥性之菌株具抵抗活性及對胺基糖苷及臨床使用之 β -內醯胺均具抗藥性之糞腸球菌具有抵抗活性，且亦對某種抗性革蘭氏陰性菌如流感嗜血菌、黏膜炎微球菌及衣形菌具有抵抗活性。與本技藝之其他噁唑啉環類似物例如具有 5-偶氮基甲基者相較，本發明化合物亦顯示有利地、降低之 MAO 效力。

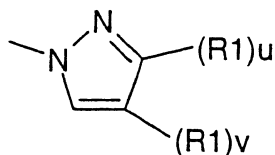
【發明內容】

據此本發明提供式 (I) 之化合物或其醫藥可接受性鹽或其體內可水解酯：

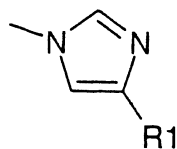


(I)

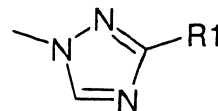
其中 -N-HET 係選自下列結構 (Ia) 至 (If)：



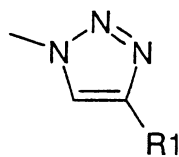
(Ia)



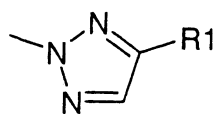
(Ib)



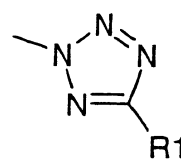
(Ic)



(Id)



(Ie)



(If)

(4)

發明說明續頁

其中 u 及 v 獨立為 0 或 1；

R1 係選自下列所成組群之基：

(R1a) 其中 R1 為鹵素、羥基、(1-4C) 烷氧基、(2-4C) 烯基氧基、(2-4C) 烯基、(2-4C) 炔基 (視情況在終端碳上經 $\text{CH}_2=\text{CH}-$ 、二(1-4C) 烷基胺基、AR2、AR2a 或 AR2b 取代，其中 AR2、AR2a 及 AR2b 如下列定義)、(3-6C) 環烷基、(3-6C) 環烯基、胺基、(1-4C) 烷基胺基、二-(1-4C) 烷基胺基、(2-4C) 烯基胺基、(1-4C) 烷基-S(O)_q-(其中 q 為 0、1 或 2)、(1-4C) 烷基羰基胺基；

或 R1 係選自下列組群：

(R1b) 其中 R1 為 (1-4C) 烷基，其係經一個選自下列之取代基取代：羥基、鹵基、(1-4C) 烷氧基、胺基、(1-4C) 烷基胺基、二(1-4C) 烷基胺基、氰基、疊氮基、(2-4C) 烯基氧基、(1-4C) 烷基-S(O)_q-(其中 q 為 0、1 或 2)、AR1-S(O)_q-(其中 q 為 0、1 或 2 及 AR1 如後述定義)、AR2-S(O)_q-(其中 q 為 0、1 或 2)、AR2a-S(O)_q-(其中 q 為 0、1 或 2)、苄基-S(O)_q-(其中 q 為 0、1 或 2)、(3-6C) 環烷基、(3-6C) 環烯基、(1-4C) 烷基-OCO-NH-、(1-4C) 烷基-NHCO-O-、(1-4C) 烷基胺基羰基、二(1-4C) 烷基胺基羰基、 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{NH})\text{S}-$ ；

或 R1 係選自式 (R1c1) 之基：

(R1c1) 含 1 或 2 個獨立選自 O、N 及 S (視情況經氧化) 之雜原子且經環氮原子或碳原子鍵結之完全飽和 4-員單環；或

或 R1 係選自下列之基：

(R1d) 氰基、硝基、疊氮基、甲醯基、(1-4C) 烷基羰基、(1-4C)

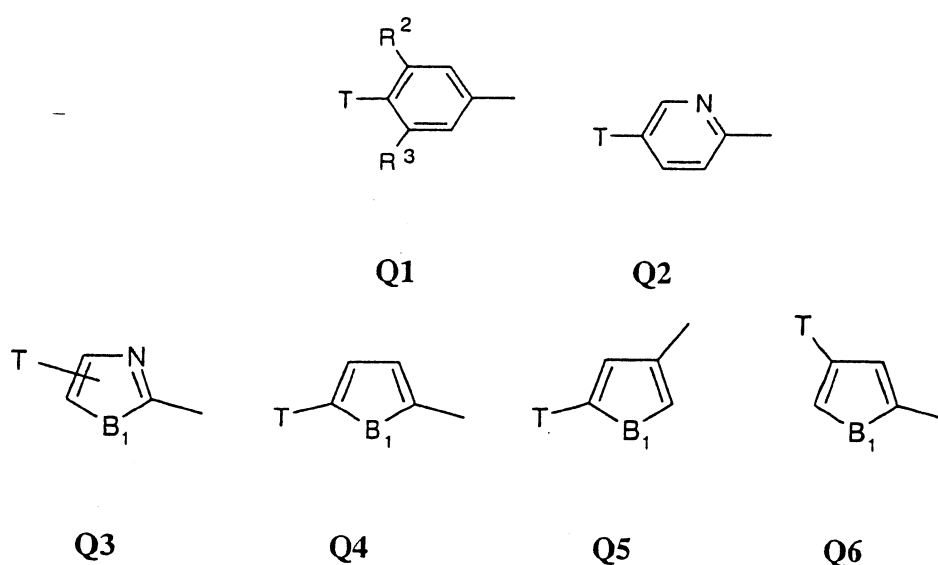
(5)

發明說明續頁

烷氧基羰基、 $\text{H}_2\text{NC}(\text{O})-$ 、 $((1-4\text{C})\text{烷基})\text{NHC}(\text{O})-$ ；

及(R1a)、(R1b)或(R1c1)各基團中其中各例出現之含烷基、烯基、炔基、環烷基或環烯基之R1取代基係視情況在可提供之碳原子上進一步經一、二、三或多個獨立選自F、Cl、Br、OH及CN之取代基取代；

Q係選自Q1至Q6：



其中 R^2 及 R^3 獨立選自 H、F、Cl、 CF_3 、OMe、SMe、Me 及 Et；

其中 B_1 為 O 或 S；

其中 T 係選自下列 (TA) 至 (TE) (其中 AR1、AR2、AR2a、AR2b、AR3、AR3a、AR3b、AR4、AR4a、CY1 及 CY2 如下述定義)；

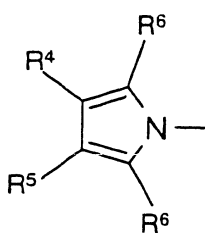
(TA) T 係選自下列基：

(TAa) AR1 或 AR3；或

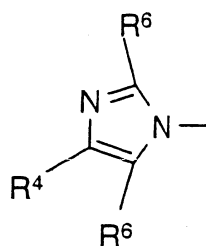
(TAb) 式 (TAb1) 至 (TAb6) 之基：

(6)

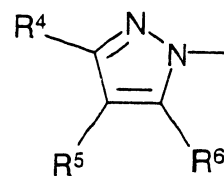
發明說明續頁



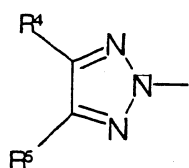
(TA b1)



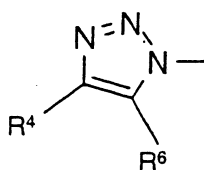
(TA b2)



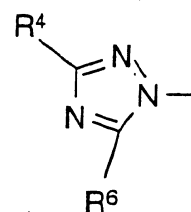
(TA b3)



(TA b4)



(TA b5)



(TA b6)

其中：

R^6 係選自(若適當彼此獨立)氫、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、羰基、(1-4C)烷醯基、胺基甲醯基及氰基；

R^4 及 R^5 獨立選自氫、鹵基、三氟甲基、氰基、疊氮基、硝基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基 $S(O)_q$ -(q 為0、1或2)、(1-4C)烷醯基、(1-4C)烷氧基羰基、苄氧基-(1-4C)烷基、(2-4C)烷醯基胺基、羥基亞胺基、(1-4C)烷氧基亞胺基、 $-CONR^cR^v$ 及 $-NR^cR^v$ 其中前述 R^4 及 R^5 所含之任何(1-4C)烷基視情況經高達3個獨立選自羥基或疊氮基(此取代基均不位於烷氧基之C1，且排除同碳上雙取代)、氧代基、三氟甲基、氰基、硝基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)烷醯基氧基、羥基亞胺基、(1-4C)烷氧基亞胺基、(1-4C)烷基 $S(O)_q$ -(q 為0、1或2)、

(7)

發明說明續頁

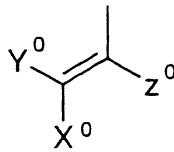
(1-4C) 烷基 $\text{SO}_2\text{-NR}_v\text{-}$ 、(1-4C) 烷氧基羰基、 $\text{-CONR}_c\text{R}_v$ 及 $\text{-NR}_c\text{R}_v$ (不在烷氧基之 C1 上，且排除同碳雙取代) 之取代基取代；其中 R_v 為氫或 (1-4C) 烷基及 R_c 如後述定義；

R^4 及 R^5 又可獨立選自 (1-4C) 烷基 {視情況經高達 3 個獨立選自羥基或疊氮基 (此取代基均不位於烷氧基之 C1，且排除同碳上雙取代)、氧代基、三氟甲基、氰基、硝基、(1-4C) 烷氧基、(2-4C) 烷醯基氧基、羥基亞胺基、(1-4C) 烷氧基亞胺基、(1-4C) 烷基 $\text{S(O)}_q\text{-}$ (q 為 0、1 或 2)、(1-4C) 烷基 $\text{SO}_2\text{-NR}_v\text{-}$ 、(1-4C) 烷氧基羰基、 $\text{-CONR}_c\text{R}_v$ 及 $\text{-NR}_c\text{R}_v$ (不在烷氧基之 C1 上，且排除同碳雙取代) 之取代基取代；其中 R_v 為氫或 (1-4C) 烷基}； R_c 如後述定義；及其中

前述剛述及之視情況取代基中所含之任何 (1-4C) 烷基 (當 R^4 及 R^5 獨立為 (1-4C) 烷基時) 本身可視情況經高達三個獨立選自羥基 (不位於烷氧基之 C1，且排除同碳上雙取代)、氧代基、三氟甲基、氰基、硝基、(1-4C) 烷氧基、(2-4C) 烷醯基氧基、羥基亞胺基、(1-4C) 烷氧基亞胺基、(1-4C) 烷基 $\text{S(O)}_q\text{-}$ (q 為 0、1 或 2)、(1-4C) 烷基 $\text{SO}_2\text{-NR}_v\text{-}$ 、(1-4C) 烷氧基羰基、 $\text{-CONR}_c\text{R}_v$ 及 $\text{-NR}_c\text{R}_v$ (不在烷氧基之 C1 上，且排除同碳雙取代) 之取代基取代；其中 R_v 為氫或 (1-4C) 烷基及 R_c 如後述定義；

或 R^4 係選自下列 (TAba) 至 (TAbc) 基之一，或 (若適當) R^4 及 R^5 之一係選自上述 R^4 及 R^5 所列之基，及另一者係選自下列 (TAba) 至 (TAbc) 基之一，

(TAba) 式 (TAba1) 之基：



(TAbal)

其中 Z^0 為氫或 (1-4C) 烷基；

X^0 及 Y^0 獨立選自氫、(1-4C) 烷基、(1-4C) 烷氧基羰基、鹵基、氰基、硝基、(1-4C) 烷基 $S(O)_q$ - (q 為 0、1 或 2)、 $R_v R_w NSO_2$ -、三氟甲基、五氟乙基、(1-4C) 烷酯基及 $-CONR_c R_w$ [其中 R_v 為氫或 (1-4C) 烷基； R_w 為氫或 (1-4C) 烷基]；或

X^0 及 Y^0 之一係選自上列 X^0 及 Y^0 之基，及另一者係選自苯基、苯基羰基、 $-S(O)_q$ - 苯基 (q 為 0、1 或 2)、 N -(苯基) 胺基甲酯基、苯基胺基磺酯基、 AR_2 、 $(AR_2)-CO$ -、 $(AR_2)-S(O)_q$ - (q 為 0、1 或 2)、 N -(AR_2) 胺基甲酯基及 (AR_2) 胺基磺酯基；其中 (TAbal) 中任何苯基可視情況經高達 3 個獨立選自 (1-4C) 烷基、氰基、三氟甲基、硝基、鹵基及 (1-4C) 烷基磺酯基之取代基取代；

(TAbb) 式 $- \equiv -H$ 或 $- \equiv -(1-4C)$ 烷基之乙炔；

(TAbc) $-X^1-Y^1-AR_2$ 、 $-X^1-Y^1-AR_{2a}$ 、 $-X^1-Y^1-AR_{2b}$ 、 $-X^1-Y^1-AR_3$ 、 $-X^1-Y^1-AR_{3a}$ 或 $-X^1-Y^1-AR_{3b}$ ；

其中 X^1 為化學鍵或 $-CH(OH)-$ 及

Y^1 為 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_m-$ 、 $-CO-(CH_2)_m-$ 、 $-CONH-(CH_2)_m-$ 、 $-C(=S)NH-(CH_2)_m-$ 或 $-C(=O)O-(CH_2)_m-$ ；

或其中 X^1 為 $-(CH_2)_n-$ 或 $-CH(Me)-(CH_2)_m-$ 及

Y^1 為 $-(CH_2)_m-NH-(CH_2)_m-$ 、 $-CO-(CH_2)_m-$ 、 $-CONH-(CH_2)_m-$ 、

(9)

發明說明續頁

-C(=S)NH-(CH₂)_m-、-C(=O)O-(CH₂)_m-或-S(O)_q-(CH₂)_m-；

或其中 X¹為 -CH₂O-、-CH₂NH-或-CH₂N((1-4C)烷基)-及

Y¹為 -CO-(CH₂)_m-、-CONH-(CH₂)_m-或-C(=S)NH-(CH₂)_m-；及

當 X¹為 -CH₂NH-或-CH₂N((1-4C)烷基)-時，額外之 Y¹為

-SO₂-，及當 X¹為 -CH₂O-或-CH₂N((1-4C)烷基)-時，Y¹為

-(CH₂)_m-；其中 n為 1、2或 3；m為 0、1、2或 3及 q為 0、1或 2；

及當 Y¹為 -(CH₂)_m-NH-(CH₂)_m-時，各 m係獨立選自 0、1、2

或 3；或

(TB) T係選自鹵基、甲醯基或-NR^{v1}R^{w1}；或係選自下列基：

(TBa) R¹⁰CO-、R¹⁰S(O)_q-(q為 0、1或 2)或 R¹⁰CS-

其中 R¹⁰係選自下列基：

(TBaa) CY1或 CY2；

(TBab) (1-4C)烷氧基羰基、三氟甲基、-NR^{v1}R^{w1}、乙烯基、

2-(1-4C)烷基乙烯基、2-氰基乙烯基、2-氰基-2-((1-4C)烷基)

基)乙烯基、2-硝基乙烯基、2-硝基-2-((1-4C)烷基)乙烯

基、2-((1-4C)烷基胺基羰基)乙烯基、2-((1-4C)烷氧基羰

基)乙烯基、2-(AR1)乙烯基或 2-(AR2)乙烯基；或

(TBac) (1-4C)烷基{視情況經一或多個獨立選自下列之取

代基取代：羥基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷醯基、氰基、

鹵基、三氟甲基、(1-4C)烷氧基羰基、-NR^vR^w、(1-6C)烷

醯基胺基、(1-4C)烷氧基羰基胺基、N-(1-4C)烷基-N-(1-6C)

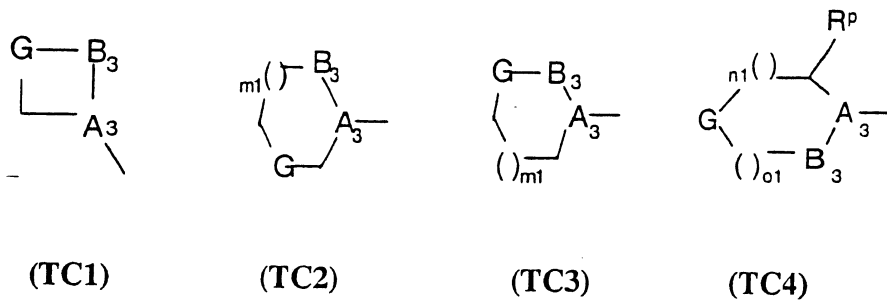
烷醯基胺基、(1-4C)烷基 S(O)_q-(q為 0、1或 2)、CY1、CY2、

AR1、(1-4C)烷基 S(O)_pNH-或(1-4C)烷基 S(O)_p-((1-4C)烷

基)N-(p為 1或 2)}；

其中 R_v 為 氫 或 (1-4C) 烷基； R_w 為 氫 或 (1-4C) 烷基； R_v^1 為 氫、(1-4C) 烷基 或 (3-8C) 環烷基； R_w^1 為 氫、(1-4C) 烷基、(3-8C) 環烷基、甲醯基、(1-4C) 烷基-CO- 或 (1-4C) 烷基 $S(O)_q$ - (q 為 1 或 2)；或

(TC) T 係 選 自 式 (TC1) 至 (TC4)：



其中 (TC1) 中： $>A_3-B_3-$ 為 $>C(R_q)-CH(R_r)-$ 或 $>N-CH_2-$ 及 G 為 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 或 $>N(R_c)$ ；

其中 (TC2) 中： m_1 為 0、1 或 2； $>A_3-B_3-$ 為 $>C=C(R_r)-$ 或 $>C(R_q)-CH(R_r)-$ 或 $>N-CH_2-$ 及 G 為 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 或 $>N(R_c)$ ；

其中 (TC3) 中： m_1 為 0、1 或 2； $>A_3-B_3-$ 為 $>C(R_q)-CH(R_r)-$ (但當 R_q 及 R_r 均一起為 氫 時除外) 或 $>N-CH_2-$ 及 G 為 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 或 $>N(R_c)$ ；

其中 (TC4) 中： n_1 為 1 或 2； o_1 為 1 或 2 及 $n_1+o_1=2$ 或 3； $>A_3-B_3-$ 為 $>C=C(R_r)-$ 或 $>C(R_q)-CH(R_r)-$ 或 $>N-CH_2-$ 及 G 為 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 或 $>N(R_c)$ ； R_p 為 氫、(1-4C) 烷基 (當此取代基由 $>A_3-B_3-$ 所定義時除外)、羥基、(1-4C) 烷氧基 或 (1-4C) 烷醯基氧基；

其中 (TC1)、(TC2) 及 (TC4) 中： m_1 、 n_1 及 o_1 如前述 (TC) 之定義： $>A_3-B_3-$ 為 $>N-CH_2-$ 及 G 為 $>C(R^{11})(R^{12})$ 、 $>C=O$ 、 $>C-OH$ 、

(11)

$>C-(1-4C)$ 烷氧基、 $>C=N-OH$ 、 $>C=N-(1-4C)$ 烷氧基、 $>C=N-NH-(1-4C)$ 烷基、 $>C=N-N((1-4C) \text{ 烷基})_2$ (上述 G 中最後兩個 $(1-4C)$ 烷基視情況經羥基取代) 或 $>C=N-N-CO-(1-4C)$ 烷氧基；其中 $>$ 代表兩個單鍵；

R_q 為氫、羥基、鹵基、 $(1-4C)$ 烷基或 $(1-4C)$ 烷鹽基氧基；

R_r 為 (若適當獨立為) 氫或 $(1-4C)$ 烷基；

R^{11} 為氫、 $(1-4C)$ 烷基、氟 $(1-4C)$ 烷基、 $(1-4C)$ 烷基-硫基- $(1-4C)$ 烷基或羥基- $(1-4C)$ 烷基及 R^{12} 為 $-[C(R_r)(R_r)]_{m2}-N(R_r)(R_c)$ 其中 $m2$ 為 0、1 或 2；

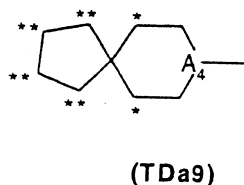
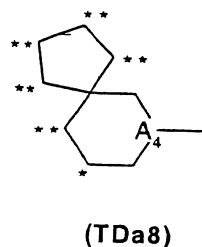
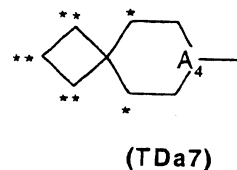
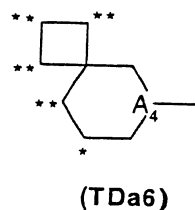
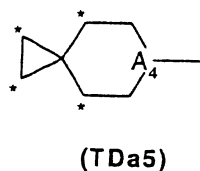
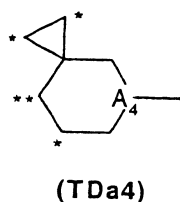
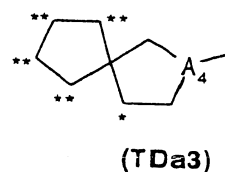
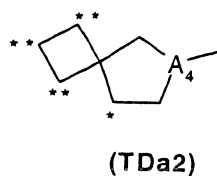
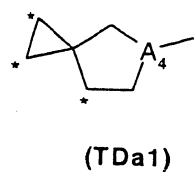
及由 G、 $>A3-B3$ -及 R_p 所界定之環取代基以外，各環系統可視情況進一步在不相鄰於 $>A3$ -鍵結之碳原子上經高達兩個獨立選自 $(1-4C)$ 烷基、氟 $(1-4C)$ 烷基 (包含三氟甲基)、 $(1-4C)$ 烷基-硫基- $(1-4C)$ 烷基、羥基- $(1-4C)$ 烷基、胺基、胺基- $(1-4C)$ 烷基、 $(1-4C)$ 烷鹽基胺基、 $(1-4C)$ 烷鹽基胺基- $(1-4C)$ 烷基、羧基、 $(1-4C)$ 烷氧基羰基、 AR_c -氧基甲基、 AR_c -硫甲基、氧代基 ($=O$) (當 G 為 $>N-R_c$ 及 R_c 為前述定義之 (R_c2) 之基除外) 或獨立選自 R_c (若此取代基未於 (TC) 中定義) 之取代基取代；且亦可經羥基或鹵基取代 (僅在當 G 為 $-O$ -或 $-S$ -時之最後兩個視情況取代基時)；

其中 AR_c 係選自後述定義之 $AR1$ 、 $AR2$ 、 $AR2a$ 、 $AR2b$ 、 $CY1$ 及 $CY2$ 及 R_c 係選自後述定義之 (R_c1) 至 (R_c5) 之基；或

(TD) T 係選自下列基：

(TDa) 式 (TDa1) 至 (TDa9) 之雙環螺-環系統：

(12)



其中：

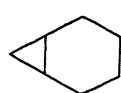
(i) 該 A_4 鍵聯基為氮原子或 sp^3 或 sp^2 碳原子 (雙鍵時若適當係以任一方向定向)；及

(ii) 標記為 * 及 ** 之環碳原子之一係經下列基之一置換：
 $-NRc-$ 、 $>CH-NHRc$ 、 $>CH-NRc-(1-4C)$ 烷基、 $>CH-CH_2-NHRc$ 、
 $>CH-CH_2-NRc-(1-4C)$ 烷基 [其中中心 $-CH_2-$ 鏈鍵結視情況經 (1-4C) 烷基單-或二-取代]；但當 A_4 鍵聯基為氮原子或 sp^2 碳原子時，標記 * 之位置不經含 A_4 鍵聯基之環中之 $-NH-$ 置換，且標記為 * 之位置不經 (TDa1)、(TDa4) 及 (TDa5) 中之三個成員環中之 $-NH-$ 置換；及

(iii) 該環系統視情況 (進一步) 在可提供之環碳原子經高達 2 個獨立選自 (1-4C) 烷基、氟 (1-4C) 烷基 (包含三氟甲基)、

(1-4C)烷基-硫基-(1-4C)烷基、羥基-(1-4C)烷基、胺基、
 胺基-(1-4C)烷基、(1-4C)烷醯基胺基、(1-4C)烷醯基胺基
 -(1-4C)烷基、羧基、(1-4C)烷氧基羰基、AR₂-氧基甲基、
 AR₂-硫甲基、氧代基(=O)(當G為>N-R_c及R_c為前述定義之
 (R_{c2})之基除外)之取代基取代；且亦可經羥基或鹵基取
 代；及R_c係選自後述定義之(R_{c1})至(R_{c5})之基；或
 (TDb)含有0、1或2個碳原子之式(TDb1)至(TDb14)之7-、8-
 或9-員雙環系統：

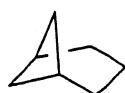
7-員環骨架：



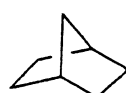
[4,1,0]
(TDb1)



[3,2,0]
(TDb2)

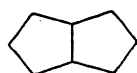


[3,1,1]
(TDb3)

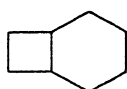


[2,2,1]
(TDb4)

8-員環骨架：



[3,3,0]
(TDb5)



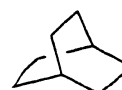
[4,2,0]
(TDb6)



[4,1,1]
(TDb7)

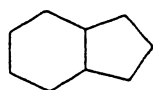


[3,2,1]
(TDb8)

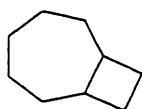


[2,2,2]
(TDb9)

9-員環骨架：



[4,3,0]
(TDb10)



[5,2,0]
(TDb11)



[4,2,1]
(TDb12)



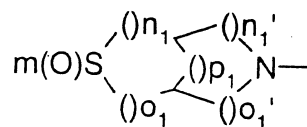
[3,3,1]
(TDb13)



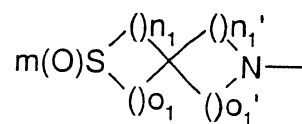
[3,2,2]
(TDb14)

其中：

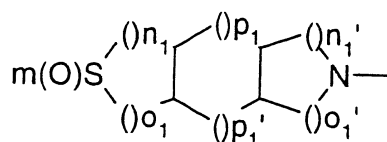
- (i) 該環系統含有 0、1 或 2 個環氮原子 (且視情況進一步含有 O 或 S 環雜原子)，且當存在該環氮，則 O 或 S 雜原子係在任何位置而非做為 (TDb1) 中 3-員環之部分；
- (ii) 該環經由環氮原子或環 sp^3 或 sp^2 碳原自任一環之任何位置鍵結 (而雙鍵若適當係以任一方向取向) [(TDb2)、(TDb6) 及 (TDb11) 中 4-員環中之橋接位置或 sp^2 碳原子除外]；
- (iii) 在不相鄰該鍵結位置之位置上之環碳原子之一 (當該環含 O 或 S 雜原子時除外) 係經下列基之一置換：-NRc- [不在橋接頭位置]、 $>CH-N(H)Rc$ 、 $>C(H)-NRc-(1-4C)$ 烷基、 $>C(H)-CH_2-NHRc$ 、 $>C(H)-CH_2-NRc-(1-4C)$ 烷基 [其中當在橋接頭位置進行置換時，括弧中所示之氮原子不存在且其中中心 $-CH_2-$ 鍵結視情況經 (1-4C) 烷基取代]；但當該環系統經環氮原子或 sp^2 碳原子鍵結時，環碳原子經 -NRc-、O 或 S 之任何置換與鍵聯位置至少距離 2 個碳原子；及
- (iv) 該環系統視情況 (進一步) 在可提供之環碳原子上如 (TDa) 所述之雙環螺-環系統般經取代；及 Rc 係選自後述定義之 (Rc1) 至 (Rc5) 之基；或
- (TE) T 係選自下列 (TE1) 至 (TE3) 之基：



(TE1)



(TE2)



(TE3)

其中 m 為 0、1 或 2；及 $()n_1$ 、 $()o_1$ 、 $()n_{1'}$ 、 $()o_{1'}$ 、 $()p_1$ 及 $()p_{1'}$ 分別代表長度 n_1 、 o_1 、 $n_{1'}$ 、 $o_{1'}$ 、 p_1 及 $p_{1'}$ 之碳原子鏈(視情況如後述 AR1 之定義般經取代)，且獨立為 0-2，但 (TE1) 及 (TE2) 中， n_1 、 o_1 、 $n_{1'}$ 及 $o_{1'}$ 總合不超過 8 (獲得 (TE1) 中最大環大小為 14 及 (TE2) 中為 11)，及 (TE3) 中， n_1 、 o_1 、 $n_{1'}$ 、 $o_{1'}$ 、 p_1 及 $p_{1'}$ 總合不超過 6 (獲得最大環大小為 12)；

其中 Rc 係選自後述定義之 (Rc1) 至 (Rc5) 之基；

(Rc1) (1-6C) 烷基 {視情況經一或多個 (1-4C) 烷醯基 (包含同碳二取代) 及 / 或視情況經氰基、(1-4C) 烷氧基、三氟甲基、(1-4C) 烷氧基羰基、苯基 (視情況如後述定義之 AR1 般取代)、(1-4C) 烷基 S(O) q (q 為 0、1 或 2) 單取代；或在 (1-6C) 烷基之第一碳原子以外之任何位置視情況經一或多個 (包含同碳二取代) 獨立選自下列羥基及氟之基取代及 / 或視情況經氧代基、-NR v R w [其中 R v 為氫或 (1-4C) 烷基；R w 為氫或 (1-4C) 烷基]、(1-6C) 烷醯基胺基、(1-4C) 烷氧基羰基胺基、N-(1-4C) 烷基-N-(1-6C) 烷醯基胺基、(1-4C) 烷基 S(O) p NH- 或 (1-4C) 烷基 S(O) p -((1-4C) 烷基)N- (p 為 1 或 2)}；

(Rc2) 甲醯基、R ^{13} CO-、R ^{13} SO $_2$ - 或 R ^{13} CS-

其中 R ^{13} 係選自 (Rc2a) 至 (Rc2e)：

(Rc2a) AR1、AR2、AR2a、AR2b、AR3、AR3a、AR3b、AR4、AR4a、CY1、CY2；

(Rc2b) (1-4C) 烷氧基羰基、三氟甲基、-NR v R w [其中 R v 為氫或 (1-4C) 烷基；R w 為氫或 (1-4C) 烷基]、乙烯基、2-(1-4C) 烷基乙烯基、2-氰基乙烯基、2-氰基-2-((1-4C) 烷基) 乙烯

基、2-硝基乙烯基、2-硝基-2-((1-4C)烷基)乙烯基、2-((1-4C)烷胺基羰基)乙烯基、2-((1-4C)烷氧基羰基)乙烯基、2-(AR1)乙烯基、2-(AR2)乙烯基、2-(AR2a)乙烯基；

(Rc2c) (1-10C)烷基

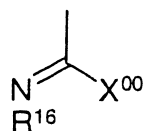
{視情況經一或多個(包含同碳二取代)各獨立選自羥基、(1-10C)烷氧基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷鹽基、羧基、磷鹽基[-O-P(O)(OH)₂及其單-及二-(1-4C)烷氧基衍生物]、亞磷鹽基[-O-P(OH)₂及其單-及二-(1-4C)烷氧基衍生物]及胺基之基取代；及/或視情況經選自下列基之一取代：磷酸酯[磷鹽基、-P(O)(OH)₂及其單-及二-(1-4C)烷氧基衍生物]、亞磷酸酯[-P(OH)₂及其單-及二-(1-4C)烷氧基衍生物]、氰基、鹵基、三氟甲基、(1-4C)烷氧基羰基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基羰基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基羰基、(1-4C)烷胺基、二-((1-4C)烷基)胺基、(1-6C)烷鹽基胺基、(1-4C)烷氧基羰基胺基、N-(1-4C)烷基-N-(1-6C)烷鹽基胺基、(1-4C)烷胺基羰基、二-((1-4C)烷基)胺基羰基、(1-4C)烷基S(O)_pNH-、(1-4C)烷基S(O)_p-((1-4C)烷基)N-、氟(1-4C)烷基S(O)_pNH-、氟(1-4C)烷基S(O)_p((1-4C)烷基)N-、(1-4C)烷基S(O)_q-[(1-4C)烷基S(O)_q-中之(1-4C)烷基視情況經選自羥基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷鹽基、磷鹽基[-O-P(O)(OH)₂及其單-及二-(1-4C)烷氧基衍生物]、亞磷鹽基[-O-P(OH)₂及其單-及二-(1-4C)烷氧基衍生物]、胺基、氰基、鹵基、三氟甲基、

(1-4C)烷氧基羰基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基羰基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基羰基、羧基、(1-4C)烷胺基、二((1-4C)烷基)胺基、(1-6C)烷鹽基胺基、(1-4C)烷氧基羰基胺基、N-(1-4C)烷基-N-(1-6C)烷鹽基胺基、(1-4C)烷胺基羰基、二((1-4C)烷基)胺基羰基、(1-4C)烷基S(O)_pNH-、(1-4C)烷基S(O)_p-((1-4C)烷基)N-、(1-4C)烷基S(O)_q-、AR₁-S(O)_q-、AR₂-S(O)_q-、AR₃-S(O)_q以及含AR₂及AR₃之AR_{2a}、AR_{2b}、AR_{3a}及AR_{3b}變體之基取代]、CY₁、CY₂、AR₁、AR₂、AR₃、AR₁-O-、AR₂-O-、AR₃-O-、AR₁-S(O)_q-、AR₂-S(O)_q-、AR₃-S(O)_q-、AR₁-NH-、AR₂-NH-、AR₃-NH-(p為1或2及q為0、1或2)及含AR₂及AR₃之AR_{2a}、AR_{2b}、AR_{3a}及AR_{3b}變體之基}；

(Rc2d) R¹⁴C(O)O(1-6C)烷基其中R¹⁴為AR₁、AR₂、(1-4C)烷胺基(該(1-4C)烷基視情況經(1-4C)烷氧基羰基或羧基取代)、苄氧基-(1-4C)烷基或(1-10C)烷基{視情況如(Rc2c)定義般經取代}；

(Rc2e) R¹⁵O-其中R¹⁵為苄基、(1-6C)烷基{視情況如(Rc2c)定義般經取代}、CY₁、CY₂或AR_{2b}；

(Rc3)氫、氰基、2-氰基乙烯基、2-氰基-2-((1-4C)烷基)乙烯基、2-((1-4C)烷胺基羰基)乙烯基、2-((1-4C)烷氧基羰基)乙烯基、2-硝基乙烯基、2-硝基-2-((1-4C)烷基)乙烯基、2-(AR₁)乙烯基、2-(AR₂)乙烯基、或式(Rc3a)之基：



(Rc3a)

其中 X^{00} 為 $-OR^{17}$ 、 $-SR^{17}$ 、 $-NHR^{17}$ 及 $-N(R^{17})_2$ ；

其中 R^{17} 為 氫 (當 X^{00} 為 $-NHR^{17}$ 及 $-N(R^{17})_2$) 及 R^{17} 為 (1-4C) 烷基、苯基或 $AR2$ (當 X^{00} 為 $-OR^{17}$ 、 $-SR^{17}$ 及 $-NHR^{17}$)；及 R^{16} 為 氰基、硝基、(1-4C) 烷基磺醯基、(4-7C) 環烷基磺醯基、苯基磺醯基、(1-4C) 烷醯基及 (1-4C) 烷氧基羰基；

(Rc4) 三苯甲基、 $AR1$ 、 $AR2$ 、 $AR2a$ 、 $AR2b$ 、 $AR3$ 、 $AR3a$ 、 $AR3b$ ；
(Rc5) $RdOC(Re)=CH(C=O)-$ 、 $RfC(=O)C(=O)-$ 、 $RgN=C(Rh)C(=O)-$ 或 $RiNHC(Rj)=CHC(=O)-$ ，其中 Rd 為 (1-6C) 烷基； Re 為 氫或 (1-6C) 烷基，或 Rd 及 Re 一起形成 (3-4C) 伸烷基鏈； Rf 為 氫、(1-6C) 烷基、羥基 (1-6C) 烷基、(1-6C) 烷氧基 (1-6C) 烷基、 $-NRvRw$ [其中 Rv 為 氫或 (1-4C) 烷基； Rw 為 氫或 (1-4C) 烷基]、(1-6C) 烷氧基、(1-6C) 烷氧基 (1-6C) 烷氧基、羥基 (2-6C) 烷氧基、(1-4C) 烷胺基 (2-6C) 烷氧基、二-(1-4C) 烷胺基 (2-6C) 烷氧基； Rg 為 (1-6C) 烷基、羥基或 (1-6C) 烷氧基； Rh 為 氫或 (1-6C) 烷基； Ri 為 氫、(1-6C) 烷基、 $AR1$ 、 $AR2$ 、 $AR2a$ 、 $AR2b$ 及 Rj 為 氫或 (1-6C) 烷基；

其中

$AR1$ 為 視情況經取代之苯基或視情況經取代之萘基；

$AR2$ 為 視情況經取代之 5-或 6-員完全不飽和 (亦即最大不飽和度) 之單環雜芳基環，其含有高達 4 個獨立選自 O、N 及 S 之雜原子 (但不含任何 O-O、O-S 或 S-S 鍵) 且經環碳原子鍵結或若該環未四級化則經環氮原子鍵結；

$AR2a$ 為 $AR2$ 之部分氫化變體 (亦即留有些許但非完全程度之不飽和度之 $AR2$ 系統)，經環碳原子鍵結或若該環未四級

化則經環氮原子鍵結；

AR2b為AR2之完全氫化變體(亦即不具不飽和度之AR2系統)，經環碳原子鍵結或環氮原子鍵結；

AR3為視情況經取代之8-、9-或10-員完全不飽和(亦即最大不飽和度)之雙環雜芳基環，其含有高達4個獨立選自O、N及S之雜原子(但不含任何O-O、O-S或S-S鍵)且經包括該雙環系統之該環中之環碳原子鍵結；

AR3a為AR3之部分氫化變體(亦即留有些許但非完全程度之不飽和度之AR3系統)，經包括該雙環系統之環中之環碳原子鍵結或若該環未四級化則經環氮原子鍵結；

AR3b為AR3之完全氫化變體(亦即不具不飽和度之AR3系統)，經包括該雙環系統之環中之環碳原子鍵結或環氮原子鍵結；

AR4為視情況經取代之13-或14-員完全不飽和(亦即最大不飽和度)之三環雜芳基環，其含有高達4個獨立選自O、N及S之雜原子(但不含任何O-O、O-S或S-S鍵)且經包括該三環系統之該任何環中之環碳原子鍵結；

AR4a為AR4之部分氫化變體(亦即留有些許但非完全程度之不飽和度之AR4系統)，經包括該三環系統之環中之環碳原子鍵結或若該環未四級化則經環氮原子鍵結；

CY1為視情況經取代之環丁基、環戊基或環己基環；

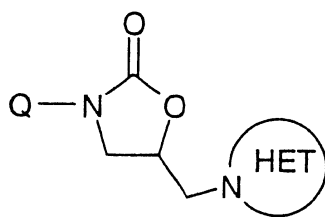
CY2為視情況經取代之環戊烯基或環己烯基環；

其中；AR1、AR2、AR2a、AR2b、AR3、AR3a、AR3b、AR4、AR4a、CY1及CY2上(在可提供之碳原子上)之視情況取代基

係高達三個獨立選自下列之取代基：(1-4C)烷基{視情況經獨立選自羥基、三氟甲基、(1-4C)烷基S(O)_q-(q為0、1或2)、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷氧基羰基、氰基、硝基、(1-4C)烷醯基胺基、-CONR_vR_w或-NR_vR_w之取代基取代}、三氟甲基、羥基、鹵基、硝基、氰基、硫醇基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷醯基氧基、二甲胺基仲甲基胺基羰基、二(N-(1-4C)烷基)胺基甲基亞胺基、羧基、(1-4C)烷氧基羰基、(1-4C)烷醯基、(1-4C)烷基SO₂胺基、(2-4C)烯基{視情況經羧基或(1-4C)烷氧基羰基取代}、(2-4C)炔基、(1-4C)烷醯基胺基、氧代基(=O)、硫代基(=S)、(1-4C)烷醯基胺基{該(1-4C)烷基係視情況經羥基取代}、(1-4C)烷基S(O)_q-(q為0、1或2){該(1-4C)烷基視情況經一或多個獨立選自氰基、羥基及(1-4C)烷氧基之基取代}、-CONR_vR_w或-NR_vR_w[其中R_v為氫或(1-4C)烷基；R_w為氫或(1-4C)烷基]；及AR1、AR2、AR2a、AR2b、AR3、AR3a、AR3b、AR4、AR4a、CY1及CY2上(在可提供之碳原子上)及亦在烷基上(除非另有說明)之進一步視情況取代基係高達3個獨立選自下列之取代基：三氟甲氧基、苯甲醯基胺基、苯甲醯基、苯基{視情況經高達3個獨立選自鹵基、(1-4C)烷基或氰基之取代基取代}、呋喃、吡咯、吡啶、咪唑、三唑、噻啉、噻吩、吡啶、異噁唑、噁唑、異噻唑、噻唑、噻吩、羥基亞胺基(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基亞胺基(1-4C)烷基、鹵基-(1-4C)烷基、(1-4C)烷磺醯胺基、-SO₂NR_vR_w[R_v為氫或(1-4C)烷基；R_w為氫或(1-4C)烷基]；及

AR1、AR2、AR2a、AR2b、AR3、AR3a、AR3b、AR4及AR4a上之視情況取代基(在可提供之氮原子上，其中此取代作用不產生四級化)為(1-4C)烷基、(1-4C)烷醯基{其中(1-4C)烷基及(1-4C)烷醯基視情況經(較好一個)獨立選自下列之取代基取代：氰基、羥基、硝基、三氟甲基、(1-4C)烷基S(O)_q-(q為0、1或2)、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷氧基羰基、(1-4C)烷醯基胺基、-CONR_vR_w或-NR_vR_w[其中R_v為氫或(1-4C)烷基；R_w為氫或(1-4C)烷基]}、(2-4C)烯基、(2-4C)炔基、(1-4C)烷氧基羰基或氧代基(形成N-氧化物)。

另一目的中，係提供式(I)之化合物、或其醫藥可接受性鹽或體內可水解酯：



(I)

其中：

R1係選自下列所成組群之基：

(R1a)其中R1為鹵素、(1-4C)烷氧基、(2-4C)烯基氧基、(2-4C)烯基、(2-4C)炔基、(3-6C)環烷基、(3-6C)環烯基、胺基、(1-4C)烷基胺基、二-(1-4C)烷基胺基、(2-4C)烯基胺基、(1-4C)烷基羰基胺基、(1-4C)烷硫基羰基胺基、(1-4C)烷基-OCO-NH-、(1-4C)烷基-NH-CO-NH-、(1-4C)烷基-NH-CS-NH-、(1-4C)烷基-SO₂-NH-或(1-4C)烷基S(O)_q-(其

中 q 為 0、1 或 2)；

或 $R1$ 係選自下列組群：

($R1b$) 其中 $R1$ 為 (1-4C) 烷基，其係經一個選自下列之取代基取代：羥基、(1-4C) 烷氧基、胺基、氰基、疊氮基、(2-4C) 烯基氧基、(1-4C) 烷基羰基、(1-4C) 烷氧基羰基、(1-4C) 烷基胺基、(2-4C) 烯基胺基、(1-4C) 烷基-SO₂-NH-、(1-4C) 烷基羰基胺基、(1-4C) 烷硫基羰基胺基、(1-4C) 烷基-OCO-NH-、(1-4C) 烷基-NH-CO-NH-、(1-4C) 烷基-NH-CS-NH-、(1-4C) 烷基-SO₂-NH-、(1-4C) 烷基-S(O) _{q} -(其中 q 為 0、1 或 2)、(3-6C) 環烷基、(3-6C) 環烯基、或 N-鍵結之 5-員雜環，該環含有 (i) 1 至 3 個其他氮雜原子或 (ii) 選自 O 及 S 之其他雜原子及視情況之其他氮雜原子；該環可視情況在碳原子上經氧代基或硫代基取代；及/或該環視情況在碳原子上經 1 或 2 個 (1-4C) 烷基取代；及/或在可提供之氮原子上(但該氮不因此而四級化)經 (1-4C) 烷基取代；

或 $R1$ 係選自式 ($R1c1$) 至 ($R1c3$) 之基：

($R1c1$) 含 1 或 2 個獨立選自 O、N 及 S(視情況經氧化)之雜原子且經環氮原子或碳原子鍵結之完全飽和 4-員單環；或

($R1c2$) 含 1 個選自 O、N 及 S(視情況經氧化)之雜原子且經環氮原子(若該環未因此而四級化)或環碳原子鍵結之飽和或不飽和 5-員單環；或

($R1c3$) 含 1 或 2 個獨立選自 O、N 及 S(視情況經氧化)之雜原子且經環氮原子(若該環未因此而四級化)或環碳原子鍵結之飽和或不飽和 6-至 8-員單環；

其中 (R1c1) 至 (R1c3) 中之該環係視情況在可提供之碳原子上經 1 或 2 個獨立選自下列之取代基取代：羥基、(1-4C) 烷氧基、胺基、氰基、疊氮基、(2-4C) 烯基氧基、(1-4C) 烷基羰基、(1-4C) 烷氧基羰基、(1-4C) 烷基胺基、(2-4C) 烯基胺基、(1-4C) 烷基-SO₂-NH-、(1-4C) 烷基羰基胺基、(1-4C) 烷硫基羰基胺基、(1-4C) 烷基-OCO-NH-、(1-4C) 烷基-NH-CO-NH-、(1-4C) 烷基-NH-CS-NH-、(1-4C) 烷基-SO₂-NH-、(1-4C) 烷基-S(O)_q- (其中 q 為 0、1 或 2)、(3-6C) 環烷基或 (3-6C) 環烯基；

或 R1 係選自下列基：

(R1d) 氰基、硝基、疊氮基、甲醯基、(1-4C) 烷基羰基或 (1-4C) 烷氧基羰基；

及其中 (R1a)、(R1b) 或 (R1c1) 至 (R1c3) 中之含烷基、烯基、炔基、環烷基或環烯基之 R1 取代基在各次出現時，各基視情況又在可提供之碳原子上經一或多個獨立選自 F 及 Cl 及 / 或經一個氰基取代；

R² 及 R³ 獨立為氫或氟；

及其中所有其他基、變數及取代基如前述第一目的之定義。

須注意 (Ia) 至 (If) 之基中，在相鄰氮鍵結之位置不具有取代基。

此說明書中，當陳述該環可經 sp² 碳原子鍵結時，需了解該環經 C=C 雙鍵中之碳原子之一鍵結。

此說明書中，"烷基" 包含直鏈及分支結構。例如，(1-6C)

烷基包含丙基、異丙基及第三丁基。然而，有關個別烷基如"丙基"係僅特定為直鏈態，及有關個別分支鏈烷基如"異丙基"僅特定為分支鏈。類似變化可應用於其他基例如鹵基(1-4C)烷基包含1-溴乙基及2-溴乙基。

此說明書中代表之某些取代基及基具有下列特定及適當值。該等值若適當可與前述或後述之定義及具體例一起使用。

(1-4C)烷基及(1-5C)烷基實例包含甲基、乙基、丙基、異丙基及第三丁基；(1-6C)烷基實例包含甲基、乙基、丙基、異丙基、第三丁基、戊基及己基；(1-10C)烷基實例包含甲基、乙基、丙基、異丙基、戊基、己基、庚基、辛基及壬基；(1-4C)烷醯基胺基-(1-4C)烷基實例包含甲醯胺基甲基、乙醯胺基甲基及乙醯胺基乙基；羥基(1-4C)烷基及羥基(1-6C)烷基實例包含羥基甲基、1-羥基乙基、2-羥基乙基及3-羥基丙基；(1-4C)烷氧基羰基實例包含甲氧基羰基、乙氧基羰基及丙氧基羰基；2-((1-4C)烷氧基羰基)乙烯基實例包含2-(甲氧基羰基)乙烯基及2-(乙氧基羰基)乙烯基；2-氰基-2-((1-4C)烷基)乙烯基實例包含2-氰基-2-甲基乙烯基及2-氰基-2-乙基乙烯基；2-硝基-2-((1-4C)烷基)乙烯基實例包含2-硝基-2-甲基乙烯基及2-硝基-2-乙基乙烯基；2-((1-4C)烷基胺基羰基)乙烯基實例包含2-(甲胺基羰基)乙烯基及2-(乙胺基羰基)乙烯基；(2-4C)烯基實例包含烯丙基及乙烯基；(2-4C)炔基實例包含乙炔基及2-丙炔基；(1-4C)烷醯基實例包含甲醯基、乙醯基及丙醯基；

(1-4C)烷氧基實例包含甲氧基、乙氧基及丙氧基；(1-6C)烷氧基及(1-10C)烷氧基實例包含甲氧基、乙氧基、丙氧基及戊氧基；(1-4C)烷基硫基實例包含甲硫基及乙硫基；(1-4C)烷基胺基實例包含甲胺基、乙胺基及丙胺基；二-((1-4C)烷基)胺基實例包含二甲胺基、N-乙基-N-甲基胺基、二乙胺基、N-甲基-N-丙基胺基及二丙基胺基；鹵基實例包含氟、氯及溴；(1-4C)烷基磺醯基實例包含甲基磺醯基及乙基磺醯基；(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基及(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷氧基實例包含甲氧基甲氧基、2-甲氧基乙氧基、2-乙氧基乙氧基及3-甲氧基丙氧基；(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基實例包含2-(甲氧基甲氧基)乙氧基、2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基、3-(2-甲氧基乙氧基)丙氧基及2-(2-乙氧基乙氧基)乙氧基；(1-4C)烷基S(O)₂胺基實例包含甲基磺醯基胺基及乙基磺醯基胺基；(1-4C)烷醯基胺基及(1-6C)烷醯基胺基實例包含甲醯胺基、乙醯胺基及丙醯胺基；(1-4C)烷氧基羰基胺基實例包含甲氧基羰基胺基及乙氧基羰基胺基；N-(1-4C)烷基-N-(1-6C)烷醯基胺基實例包含N-甲基乙醯胺基、N-乙基乙醯胺基及N-甲基丙醯胺基；(1-4C)烷基S(O)_pNH-(其中p為1或2)實例包含甲基亞磺醯基胺基、甲基磺醯基胺基、乙基亞磺醯基胺基及乙基磺醯基胺基；(1-4C)烷基S(O)_p((1-4C)烷基)N-(其中p為1或2)實例包含甲基亞磺醯基甲胺基、甲基磺醯基甲胺基、2-(乙基亞磺醯基)乙胺基及2-(乙基磺醯基)乙胺基；氟(1-4C)烷基S(O)_pNH-(其中p為1或2)實例包含三氟甲

基亞磺醯基胺基及三氟甲基磺醯基胺基；氟(1-4C)烷基 $S(O)_p((1-4C) \text{ 烷基})NH-$ (其中 p 為 1 或 2) 實例包含三氟甲基亞磺醯基甲胺基及三氟甲基磺醯基甲胺基；(1-4C)烷氧基(羥基)磷醯基實例包含甲氧基(羥基)磷醯基及乙氧基(羥基)磷醯基；二-(1-4C)烷氧基磷醯基實例包含二-甲氧基磷醯基、二-乙氧基磷醯基及乙氧基(甲氧基)磷醯基；(1-4C)烷基 $S(O)_q-$ (其中 q 為 0、1 或 2) 實例包含甲硫基、乙硫基、甲基亞磺醯基、乙基亞磺醯基、甲基磺醯基及乙基磺醯基；苯基 $S(O)_q$ 及萘基 $S(O)_q-$ (其中 q 為 0、1 或 2) 分別為苯硫基、苯基亞磺醯基、苯基磺醯基及萘基硫基、萘基亞磺醯基及萘基磺醯基；苄氧基-(1-4C)烷基實例包含苄氧基甲基及苄氧基乙基；(3-4C)伸烷基實例包含三伸甲基或四伸甲基；(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基實例包含甲氧基甲基、乙氧基甲基及 2-甲氧基乙基；羥基-(2-6C)烷氧基實例包含 2-羥基乙氧基及 3-羥基丙氧基；(1-4C)烷胺基-(2-6C)烷氧基實例包含 2-甲胺基乙氧基及 2-乙胺基乙氧基；二-(1-4C)烷胺基-(2-6C)烷氧基實例包含 2-二甲胺基乙氧基及 2-二乙胺基乙氧基；苯基(1-4C)烷基實例包含苄基及苯乙基；(1-4C)烷基胺基甲醯基實例包含甲基胺基甲醯基及乙基胺基甲醯基；二((1-4C)烷基)胺基甲醯基實例包含二(甲基)胺基甲醯基及二(乙基)胺基甲醯基；羥基亞胺基(1-4C)烷基實例包含羥基亞胺基甲基、2-(羥基亞胺基)乙基及 1-(羥基亞胺基)乙基；(1-4C)烷氧基亞胺基實例包含甲氧基亞胺基及乙氧基亞胺基；(1-4C)烷氧基亞胺基-(1-4C)烷基實

例包含甲氧基亞胺基甲基、乙氧基亞胺基甲基、1-(甲氧基亞胺基)乙基及2-(甲氧基亞胺基)乙基；鹵基(1-4C)烷基實例包含鹵甲基、1-鹵乙基、2-鹵乙基及3-鹵丙基；硝基(1-4C)烷基實例包含硝基甲基、1-硝基乙基、2-硝基乙基及3-硝基丙基；胺基(1-4C)烷基實例包含胺基甲基、1-胺基乙基、2-胺基乙基及3-胺基丙基；氰基(1-4C)烷基實例包含氰基甲基、1-氰基乙基、2-氰基乙基及3-氰基丙基；(1-4C)烷磺醯胺基實例包含甲磺醯胺基及乙磺醯胺基；(1-4C)烷胺基磺醯基實例包含甲胺基磺醯基及乙胺基磺醯基；及二-(1-4C)烷胺基磺醯基實例包含二甲胺基磺醯基、二乙胺基磺醯基及N-甲基-N-乙基胺基磺醯基；(1-4C)烷磺醯基氧基實例包含甲基磺醯氧基、乙基磺醯氧基及丙基磺醯氧基；(1-4C)烷醯基氧基實例包含乙醯氧基；(1-4C)烷胺基羰基實例包含甲胺基羰基及乙胺基羰基；二((1-4C)烷基)胺基羰基實例包含二甲胺基羰基及二乙胺基羰基；(3-8C)環烷基實例包含環丙基、環丁基、環戊基及環己基；(4-7C)環烷基實例包含環丁基、環戊基及環己基；二(N-(1-4C)烷基)胺基甲基亞胺基實例包含二甲胺基甲基亞胺基及二乙胺基甲基亞胺基。

AR₂之特別值包含，例如，對含一個雜原子之該等AR₂而言，包含呋喃、吡咯、噻吩；對含1至4個N原子之該等AR₂而言，包含吡唑、咪唑、吡啶、嘧啶、吡嗪、噻嗪、1,2,3-及1,2,4-三唑及四唑；對含1個N及1個O原子之該等AR₂而言，包含噁唑、異噁唑及噁嗪；對含1個N及1個S原子之

該等 AR2 而言，包含噻唑及異噻唑；對含 2 個 N 原子及 1 個 S 原子之該等 AR2 而言，包含 1,2,4- 及 1,3,4- 噻二唑。

AR2a 之特別值包含例如二氫吡咯 (尤其 2,5- 二氫吡咯 -4- 基) 及四氫吡啶 (尤其 1,2,5,6- 四氫吡啶 -4- 基)。

AR2b 之特定實例包含例如四氫呋喃、吡咯啉、嗎啉 (較好為 1- 嗎啉基)、硫嗎啉 (較好 1- 硫嗎啉基)、哌啶 (較好 1- 哌啶基)、咪唑啉及哌啶、1,3- 二氧環戊 -4- 基、1,3- 二氧環己 -4- 基、1,3- 二氧環己 -5- 基及 1,4- 二氧環己 -2- 基。

AR3 特別值包含例如含一個氮原子且視情況又含 1-3 個選自氧、硫及氮之雜原子之含 5- 或 6- 員雜芳基環之雙環苯并稠合系統。此環系統之特定實例包含例如吲哚、苯并呋喃、苯并噻吩、苯并咪唑、苯并噻唑、苯并異噻唑、苯并喹唑、苯并異喹唑、喹啉、喹啉、喹啉、酞啶及吡啶。

AR3 其他特定實例包含在兩環中含雜原子之 5/5-、5/6 及 6/6 雙環系統。此環系統之特定實例包含例如嘌呤及茶啉。

AR3 進一步特定實例包含具有至少一個橋接頭氮且視情況又含有 1-3 個選自氧、硫及氮之雙環雜芳基環系統。此環系統特定實例包含例如 3H- 吡咯并 [1,2-a] 吡咯、吡咯并 [2,1-b] 噻唑、1H- 咪唑并 [1,2-a] 吡咯、1H- 咪唑并 [1,2-a] 咪唑、1H,3H- 吡咯并 [1,2-c] 喹唑、1H- 咪唑并 [1,5-a] 吡咯、吡咯并 [1,2-b] 異喹唑、咪唑并 [5,1-b] 噻唑、咪唑并 [2,1-b] 噻唑、吲哚啉、咪唑并 [1,2-a] 吡啶、咪唑并 [1,5-a] 吡啶、吡啶并 [1,5-a] 吡啶、吡咯并 [1,2-b] 嘧啶、吡咯并 [1,2-c] 嘧啶、吡咯并 [1,2-a] 吡啶、吡咯并 [1,2-a] 嘧啶、吡啶并

[2,1-c]-s-三唑、s-三唑并[1,5-a]吡啶、咪唑并[1,2-c]嘧啶、咪唑并[1,2-a]吡嗪、咪唑并[1,2-a]嘧啶、咪唑并[1,5-a]吡嗪、咪唑并[1,5-a]嘧啶、咪唑并[1,2-b]噻吩、s-三唑并[4,3-a]嘧啶、咪唑并[5,1-b]噁唑及咪唑并[2,1-b]噁唑。此環系統之其他特定實例包含例如[1H]-吡唑并[2,1-c]噁吩、[3H]-噁唑并[3,4-a]吡啶、[6H]-吡唑并[2,1-c]噁吩及吡啶并[2,1-c][1,4]噁吩。5/5-雙環系統之其他特定實例為咪唑并噁唑或咪唑并噻唑，尤其咪唑并[5,1-b]噻唑、咪唑并[2,1-b]噻唑、咪唑并[5,1-b]噁唑或咪唑并[2,1-b]噁唑。

AR3a及AR3b之特定實例包含例如吡啶、1,3,4,6,9,9a-六氫吡啶并[2,1c][1,4]噁吩-8-基、1,2,3,5,8,8a-六氫咪唑并[1,5a]吡啶-7-基、1,5,8,8a-四氫噁唑并[3,4a]吡啶-7-基、1,5,6,7,8,8a-六氫噁唑并[3,4a]吡啶-7-基、(7aS)[3H,5H]-1,7a-二氫吡咯并[1,2c]噁唑-6-基、(7aS)[5H]-1,2,3,7a-四氫吡咯并[1,2c]咪唑-6-基、(7aR)[3H,5H]-1,7a-二氫吡咯并[1,2c]噁唑-6-基、[3H,5H]-吡咯并[1,2-c]噁唑-6-基、[5H]-2,3-二氫吡咯并[1,2-c]咪唑-6-基、[3H,5H]-吡咯并[1,2-c]噻唑-6-基、[3H,5H]-1,7a-二氫吡咯并[1,2-c]噻唑-6-基、[5H]-吡咯并[1,2-c]咪唑-6-基、[1H]-3,4,8,8a-四氫吡咯并[2,1-c]噁吩-7-基、[3H]-1,5,8,8a-四氫噁唑并[3,4-a]吡啶-7-基、[3H]-5,8-二氫噁唑并[3,4-a]吡啶-7-基及5,8-二氫咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基。

AR4之特定值包含例如吡咯并[a]喹啉、2,3-二氫異喹

啉、吡咯并[a]異喹啉、1H-吡咯并[1,2-a]苯并咪唑、9H-咪唑并[1,2-a]吡啶、5H-咪唑并[2,1-a]異吡啶、1H-咪唑并[3,4-a]吡啶、咪唑并[1,2-a]喹啉、咪唑并[2,1-a]異喹啉、咪唑并[1,5-a]喹啉及咪唑并[5,1-a]異喹啉。

所用之命名見於例如"雜環化合物(含橋接頭氮之系統)，W.L. Mosby (Interscience 出版公司，紐約)，1961，部分1及2"。

當列出視情況之取代基時，此取代作用較好不是同碳二取代，除非另有說明。若他處並未陳述，對該特定基之適宜視情況取代基為對本文類似基所列者。

AR2b如1,3-二氧環戊-4-基、1,3-二氧環己-4-基、1,3-二氧環己-5-基或1,4-二氧環己-2-基上之較佳視情況取代基係經獨立選自(1-4C)烷基(包含同碳二取代)、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷硫基、乙醯胺基、(1-4C)烷醯基、氰基、三氟甲基及苯基之取代基單-或二取代。

CY1&CY2上之較佳視情況取代基係經獨立選自(1-4C)烷基(包含同碳二取代)、羥基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷硫基、乙醯胺基、(1-4C)烷醯基、氰基及三氟甲基之取代基單-或二取代。

適宜醫藥可接受性鹽包含酸加成鹽如甲烷磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、鹽酸鹽、檸檬酸鹽、順丁烯二酸鹽、酒石酸鹽及(較不佳)氫溴酸鹽。亦適宜者為與磷酸及硫酸所形成之鹽。另一目的中，適宜鹽為鹼鹽如鹼金屬鹽例如鈉、鹼土金屬鹽例如鈣或鎂、有機胺鹽如三乙胺、嗎啉、N-甲基哌

啉、N-乙基哌啉、普卡因、二苄基胺、N,N-二苄基乙基胺、參-(2-羥基乙基)胺、N-甲基D-葡萄糖胺及胺基酸如離胺酸鹽。可具有一個以上之陽離子或陰離子，視帶電荷官能基數及陽離子或陰離子價數而定。較佳之醫藥可接受性鹽為鈉鹽。

然而，為加速製備期間鹽之單離作用，以較不溶於所選擇之溶劑之鹽可能較佳，無論是否為醫藥可接受性。

式(I)化合物可以前藥投藥，該前藥於人體或動物體中斷裂獲得式(I)化合物。前藥可用以改變或改良原化合物之物理及/或藥效性輪廓且當原化合物含有適當基或可衍生形成前藥之取代基時可形成該前藥。前藥實例包含式(I)化合物或其藥可接受性鹽之體內可水解酯。

各種前藥為本技藝已知，例如參見：

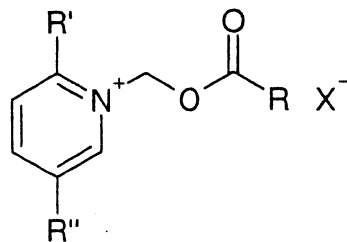
- a) 前藥設計，H. Bundgaard編輯(Elsevier, 1985)及酵素學方法，卷42，第309-396頁，K. Widder等人編輯(學院出版社，1985)；
- b) 藥物設計及發展參考書，Krogsgaard-Larsen及H. Bundgaard編輯，第5章，"前藥設計及應用"，H. Bundgaard編輯，第113-191頁(1991)；
- c) H. Bundgaard，高等藥物輸送回顧，8，1-38(1992)；
- d) H. Bundgaard等人，醫藥科學期刊，77，285(1988)；及
- e) N. Kakeya等人，Chem Pharm Bull，32，692(1984)。

含羧基或羥基之式(I)化合物或其藥可接受性鹽之體內可水解酯為例如在人體或動物體內可水解產生原酸或醇

之藥可接受性酯。

羧基之適宜醫藥可接受性酯包含(1-6C)烷氧基甲基酯例如甲氧基甲基酯、(1-6C)烷醯基氧基甲基酯例如三甲基乙醯氧基甲基酯、酞醯基酯、(3-8C)環烷氧基羰基氧基(1-6C)烷基酯例如1-環己基羰基氧基乙基酯；1,3-二氧環戊-2-酮基甲基酯例如5-甲基-1,3-二氧環戊-2-基甲基；及(1-6C)烷氧基羰基氧基乙基酯例如1-甲氧基羰基氧基乙基酯且可在本發明化合物中任何羧基上形成。

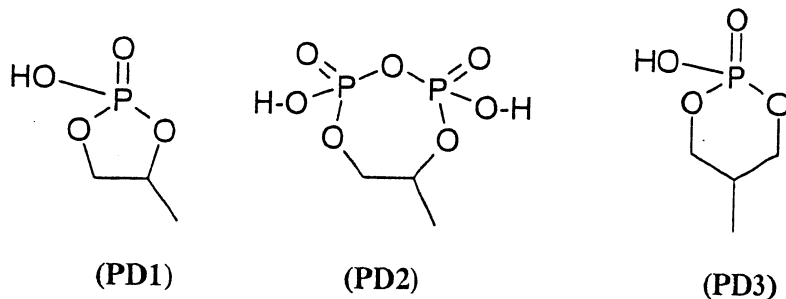
吡啶衍生物之適宜前藥包含醯氧基甲基吡啶鎊鹽如鹵化物，例如前藥如：



含羥基之本發明化合物或其醫藥可接受性鹽之體內可水解酯包含無機酯如磷酸酯(包含磷酸醯胺環狀酯)及 α -醯氧基烷基醚及可產生酯之體內水解獲得原羥基之相關化合物。 α -醯氧基烷基醚實例包含乙醯氧基甲氧基及2,2-二甲基丙醯基氧基甲氧基。羥基之體內可水解酯形成基之選擇包含(1-10C)烷醯基、苯甲醯基、苯基乙醯基及經取代苯甲醯基及苯基乙醯基、(1-10C)烷氧基羰基(獲得碳酸烷酯)、二-(1-4C)烷基胺基甲醯基及N-(二-(1-4C)烷基胺基乙基)-N-(1-4C)烷基胺基甲醯基(獲得胺基甲酸酯)、二

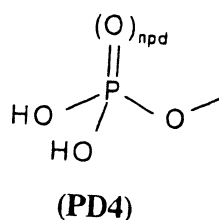
-(1-4C)烷基胺基乙醯基、羧基(2-5C)烷基羰基及羧基乙醯基。苯基乙醯基及苯甲醯基上之環取代基實例包含氯甲基或胺基甲基、(1-4C)烷基胺基甲基及二-((1-4C)烷基)胺基甲基、及嗎啉基或哌啶基，其經伸甲基鍵聯基自環氮原子鍵結至該苯甲醯環之3-或4-位置。其他相關之體內可水解酯包含例如 $R^A C(O)O(1-6C)$ 烷基-CO- (其中 R^A 為例如視情況經取代之苄氧基-(1-4C)烷基、或視情況經取代之苯基；此酯之苯基上之適當取代基包含例如4-(1-4C)哌啶基-(1-4C)烷基、哌啶基-(1-4C)烷基及嗎啉基-(1-4C)烷基)。

式(I)化合物之適宜體內可水解酯描述如下。例如1,2-二醇可環化形成式(PD1)之環狀酯或式(PD2)之焦磷酸酯，及1,3-二醇可環化形成式(PD3)之環狀酯：



其中(PD1)、(PD2)及(PD3)中HO-官能基係經(1-4C)烷基、苯基或苄基保護之式(I)化合物之酯為製備該前藥之有用中間物。

進一步之體內可水解酯包含磷酸鹽胺酯且亦為本發明化合物，其中任何羥基獨立形成式(PD4)之磷鹽基(npd為1)或亞磷鹽基(npd為0)：

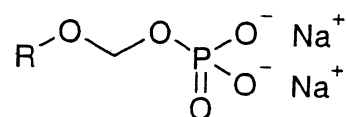


為避免懷疑，磷醯基為 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、(1-4C) 烷氧基(羥基)磷醯基為 $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 之單-(1-4C) 烷氧基衍生物；及二-(1-4C) 烷氧基磷醯基為 $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 之二-(1-4C) 烷氧基衍生物。

製備此酯之可用中間物包含含式 (PD4) 之基之化合物，其中 (PD1) 中 $-\text{OH}$ 之一或兩者獨立經 (1-4C) 烷基(此化合物亦為所關心之化合物)、苯基或苯基-(1-4C) 烷基(此苯基視情況經獨立選自 (1-4C) 烷基、硝基、鹵基及 (1-4C) 烷氧基之 1 或 2 個基取代) 保護。

因此，含如 (PD1)、(PD2)、(PD3) 及 (PD4) 之基之前藥可藉使含適宜羥基之化合物與適宜之經保護磷醯化劑(例如含氯或二烷胺基離去基)反應，接著氧化(若需要)及取保護而製備。

其他適宜前藥包含磷醯氧基甲基醚及其鹽，例如 $\text{R}-\text{OH}$ 之前藥如：

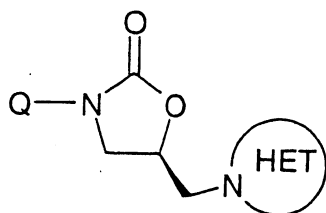


當本發明化合物含有數個游離羥基時，未轉化成前藥官

能基之該等基可經保護(例如使用第三丁基-二甲基矽烷基)及隨後去保護。亦可使用酵素方法選擇性地使醇官能基磷醯化或去磷醯化。

當可形成體內可水解酯之醫藥可接受性鹽時,此可藉習知技術達成。因此,例如含式(PD1)、(PD2)、(PD3)及/或(PD4)之基之化合物可離子化(部份或全部)而形成具有適當數量平衡離子之鹽。因此,例如,若本發明化合物之體內可水解酯含有兩個(PD4)基,則在整個分子中存在有四種HO-P-官能基,其各可形成適當鹽(亦即整個分子可形成例如單-、二-、三-或四-鈉鹽)。

本發明化合物在呋唑啉酮環之C-5位置具有對掌性中心。該醫藥活性對映異構物為式(IA):



(IA)

本發明包含上述之純對映異構物或5R及5S對映異構物之混合物,例如消旋混合物。若使用對映異構物之混合物,將需要大量(視對映異構物之比例而定)以達到相同重量醫藥活性對映異構物之相同效果。上述之對映異構物可為5(R)或5(S)對映異構物,視N-HET基性質而異(例如當-N-HET為咪唑時,其為5(S)對映異構物)。

再者,有些式(I)化合物具有其他對掌性中心,例如某

些亞碲化合物可在硫原子上具對掌性。須了解本發明包含帶有抗菌活性之所有此光學及非對映異構物，及消旋混合物。本技藝者悉知如何製備光學活性態(例如使消旋態解析、藉再結晶技術、藉對掌性合成、藉酵素解析、藉生物轉化或藉層析分離)及如何測定後述之抗菌活性。

再者，有些式(I)化合物例如某些亞碲化合物可存在有順式-及反式-異構物。須了解本發明包含帶有抗菌活性之所有此等異構物及其混合物。

本發明有關帶有抗菌活性之所有互變態之式(I)化合物。

亦須了解某些式(I)化合物可存在有溶劑化以及非溶劑化態如水合態。須了解本發明包含帶有抗菌活性之所有此溶劑化態。

亦須了解某些式(I)化合物可存在多晶形且本發明包含帶有抗菌活性之所有此態。

如前述，已發現對廣泛種類革蘭氏陽性病原(包含以之對大部分目前所用之抗生素具抗藥性之有機體)且對某種難治癒之革蘭氏陰性菌如流感嗜血菌及黏膜炎微球菌具有良好對抗活性之化合物。其一般具有良好之物理及/或藥效性質及有利之毒性學及MAO輪廓。

本發明特佳化合物包括式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽或其體內可水解酯，其中取代基Q、HET(其亦可描述為本文之-N-HET)、T及其他上述取代基具有前述所揭示之值，或下列任何值(若適當可與前述或後述揭示之任何定

義及具體例一起使用)：

本發明一具體例係提供式(I)化合物，另一具體例中提供式(I)化合物之醫藥可接受性鹽，又另一具體例中提供式(I)化合物之體內可水解酯及進一步之另一具體例係提供式(I)化合物之體內可水解酯之醫藥可接受性鹽。

本發明另一具體例中提供式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽或體內可水解酯，其中Q、HET(其亦可描述為本文之-N-HET)及其他上述取代基具有前述揭示之值，及T如前述及後述對(TA)、(TB)及(TD)所述之定義(亦即此具體例中T不為(TC)或(TE))。

本發明另一具體例中提供式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽或體內可水解酯，其中Q、HET(其亦可描述為本文之-N-HET)及其他上述取代基具有前述揭示之值，及T如前述及後述對(TC)所述之定義，尤其是TC4。

本發明另一具體例中提供式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽或體內可水解酯，其中Q、HET(其亦可描述為本文之-N-HET)及其他上述取代基具有前述揭示之值，及T如前述及後述對(TA)所述之定義。

本發明另一具體例中提供式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽或體內可水解酯，其中Q、HET(其亦可描述為本文之-N-HET)及其他上述取代基具有前述揭示之值，及T如前述及後述對(TA)及(TC)所述之定義。

本發明又一具體例中提供式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽或體內可水解酯，其中Q、HET(其亦可描述為本文之

-N-HET)、T及其他上述取代基具有前述揭示之值，及R1係選自式(R1b)之基。

較好Q係選自Q1、Q2、Q4及Q6；尤其是Q1及Q2；且最好Q為Q1。

一具體例中，R1為(R1a)至(R1c1)之值。

較好，R1為(R1a)及(R1b)者。

(R1b)中，取代基(1-4C)烷基較好為經取代之甲基。

較好由視情況之F及/或Cl及/或(R1a)及(R1b)中之一個氟基進一步取代基所提供之(R1)基為例如，R1為三氟甲基、-CHF₂、-CH₂F、-CH₂CN、-CF₂NH(1-4C)烷基、-CF₂CH₂OH、-CH₂OCF₃、-CH₂OCHF₂、-CH₂OCH₂F、-NHCF₂CH₃。

一目的中，R1較好係選自R1a、R1b及R1d之取代基，其中：

(R1a)鹵素、羥基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)烯基氧基、(2-4C)烯基、(2-4C)炔基(在終端碳上視情況經CH₂=CH-、二(1-4C)烷基胺基、AR₂、AR_{2a}或AR_{2b}取代)、(3-6C)環烷基、(3-6C)環烯基、(1-4C)烷基-S(O)_q-(其中q為0)、胺基、(1-4C)烷基羰基胺基、(1-4C)烷胺基、二-(1-4C)烷胺基及(2-4C)烯基胺基；

(R1b) (1-4C)烷基，其係經一個選自下列之取代基取代：羥基、鹵基、(1-4C)烷氧基、胺基、(1-4C)烷基胺基、二-(1-4C)烷基胺基、(1-4C)烷基-S(O)_q-(其中q為0、1或2)、氰基及疊氮基、(3-6C)環烷基、AR₁-S(O)_q-(其中q為0、1或2及AR₁如前述定義)、AR₂-S(O)_q-(其中q為0、1或2)、

AR2a-S(O)_q-(其中 q 為 0、1 或 2)、苄基-S(O)_q-(其中 q 為 0、1 或 2)、(1-4C)烷基-OCO-NH-、(1-4C)烷基-NHCO-O-、(1-4C)烷胺基羰基、二(1-4C)烷胺基羰基及 N₂NC(=NH)S-；
(R1d)氰基、硝基、疊氮基、甲醯基、(1-4C)烷基羰基或(1-4C)烷氧基羰基；

及其中(R1a)或(R1b)中之含烷基、烯基、炔基、環烷基或環烯基之R1取代基在各次出現時，各基視情況又在可提供之碳原子上經一、二、三或多個獨立選自F、Cl、Br、OH及/或CN之取代基取代。

另一目的中，R1較好係選自R1a、R1b及R1d之取代基，其中：

(R1a)鹵素、羥基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)烯基、(2-4C)炔基、-乙炔基-乙烯、-乙炔基-AR2、-乙炔基-Ara、-丁-2-炔基-4-AR2a、-丁-2-炔基-4-AR2b、-丁-2-炔基-4-二(1-4C)烷基胺基、(3-6C)環烷基、(1-4C)烷基-S(O)_q-(其中 q 為 0)、(1-4C)烷基羰基胺基及胺基，

(R1b) (1-4C)烷基，其係經一個選自下列之取代基取代：
羥基、鹵基、(1-4C)烷氧基、胺基、二-(1-4C)烷基胺基、
氰基、疊氮基、(1-4C)烷基-S(O)_q-(其中 q 為 0、1 或 2)、
AR2-S(O)_q-(其中 q 為 0)、苄基-S(O)_q-(其中 q 為 0)、(1-4C)烷基-OCO-NH-、(1-4C)烷基-NHCO-O-、二(1-4C)烷胺基羰基及 H₂NC(=NH)S-；

(R1d)氰基、硝基、甲醯基、(1-4C)烷基羰基及 H₂NC(O)-；

及其中(R1a)或(R1b)中之含烷基、烯基、炔基、環烷基

或環烯基之R1取代基在各次出現時，各基視情況又在可供之碳原子上經一、二或三個獨立選自F、Cl、Br、OH及CN之取代基取代。

當R1a為-乙炔基-AR2時，AR2宜為5-員環，尤其AR2為呋唑基、異呋唑基、噻唑基或噻二唑基。

當R1a為-乙炔基-AR2a或-丁-2-炔基-4-AR2a時，AR2a宜為5-員環，尤其AR2a為3-吡咯啉、2H-吡咯或吡唑啉。

當R1a為-丁-2-炔基-4-AR2b時，AR2b宜為6-員環如嗎啉。

另一目的中，R1最好為：

- (a) 氫；或
- (b) 鹵素，尤其是氟、氯或溴；或
- (c) 氰基；或
- (d) 單取代之(1-4C)烷基，尤其是氟甲基、氯甲基、溴甲基、氰基甲基、疊氮基甲基、羥基甲基；或
- (e) 二取代之(1-4C)烷基例如二氟甲基，或
- (f) 三取代之(1-4C)烷基例如三氟甲基，或
- (g) 乙炔基或經取代之乙炔基；或
- (h) 硝基。

(TA_b)中，較好為(TA_{b1})至(TA_{b5})且特別是(TA_{b2})、(TA_{b3})及/或(TA_{b5})，最好為(TA_{b2})及(TA_{b5})。(TA_b)之上述較佳值當存在於Q1或Q2(尤其是Q1)時尤其佳。

(TA_b)中，須了解當-X¹-值為兩原子鍵聯基且寫為例如-CH₂NH-時，其為左手部分(此處為-CH₂-)係鍵結至式(TA_{b1})至(TA_{b6})之基及右手部分(此處為-NH-)係鍵結至(TA_bc)定

義中之 $-Y^1-$ 。類似地，當 $-Y^1-$ 為兩原子鍵聯基且寫為 $-CONH-$ 時，其 $-Y^1-$ 之左手部分(此處為 $-CO-$)係鍵結至 $-X^1-$ 之右手部分及 $-Y^1-$ 之右手部分(此處為 $-NH-$)係鍵結至(TAbc)定義中之 $AR2$ 、 $AR2a$ 、 $AR2b$ 、 $AR3$ 、 $AR3a$ 或 $AR3b$ 基團。

(TA_b)中，較好 R^6 為氫或(1-4C)烷基，更好為氫，及 R^4 及 R^5 獨立選自氫、氰基、甲醯基、溴、羥基甲基、硫甲基、(1-4C)烷基(尤其是甲基)及羥基亞胺基，或 R^4 及 R^5 之一係選自(TA_{ba1})基。最好為(TA_{b2})及/或(TA_{b5})為較佳之取代基。

(TA_b)中另一具體例中，較好 R^6 為氫或(1-4C)烷基，及 R^4 及 R^5 獨立選自氫、氰基、甲醯基、溴、羥基甲基、(1-4C)烷基或 R^4 及 R^5 之一係選自(TA_{ba1})。最好為(TA_{b2})及/或(TA_{b5})為此較佳取代基。

(TA_b)中另一具體例中，較好 R^6 為氫或(1-4C)烷基，及 R^4 及 R^5 獨立選自氫、氰基、甲醯基、溴、羥基甲基、硫甲基、(1-4C)烷基(尤其甲基)及羥基亞胺基。最好為(TA_{b2})及/或(TA_{b5})為此較佳取代基。

(TA_b)另一具體例中， R^6 為氫及 R^4 及 R^5 獨立選自氫及甲基。

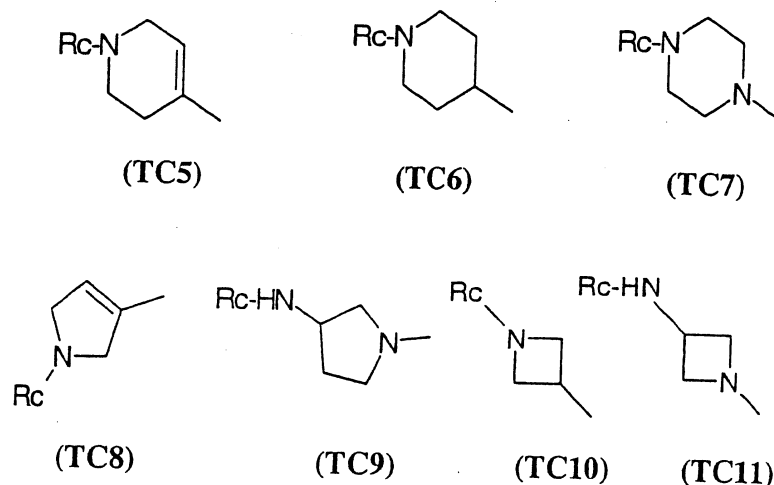
(TC)中，為避免懷疑，()_{m1}、()_{n1}及()_{o1}分別表示 $(-CH_2-)$ _{m1}、 $(-CH_2-)$ _{n1}及 $(-CH_2-)$ _{o1}(視情況如上述經取代)。

(TC1)至(TC4)之定義中，另一具體例中，(TC1)至(TC3)中之 $>A_3-B_3-$ 不為 $>N-CH_2-$ 。

(TC1)至(TC4)及其他視情況取代基知上述定義中：

- (i) Arc較好為AR2，且一具體例中其他視情況取代基較好不選自Rc所列之值。
- (ii) G之較佳值為 $>N(Rc)$ 或 $>C(R^{11})(R^{12})$ 。當Rp為氫，又較佳係G為O或S，尤其在(TC4)中。
- (iii) 較好(TC4)為哌啶基、嗎啉基或硫嗎啉基或為四氫吡啶-4-基。
- (iv) (TC1)至(TC3)中之 $>A_3-B_3$ -較好為 $>C(Rq)-CH(Rr)-$ 。

視情況之取代基及式(TC)中定義之基之特佳值為式(TC5)至(TC11)之值，尤其當存在於Q1或Q2(尤其Q1)時：



其中Rc具有前述或後述定義之任何值。

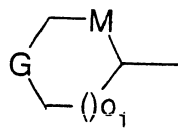
特佳為(TC5)、(TC6)、(TC7)及(TC9)，最佳為(TC5)，其中Rc具有前述或後述所列之任何值(尤其 $R^{13}CO-$ 而較佳之 R^{13} 值如後述)。(TC5)中，Rc較好選自(Rc2)之基，尤其 $R^{13}CO-$ 而較佳之 R^{13} 如後述。(TC7)中，Rc較好選自(Rc3)或(Rc4)。

對(TC)而言，視情況之取代基及式(TC)中定義之基之特佳值為式(TC12)至(TC13)之值，尤其當存在於Q1或Q2(尤其

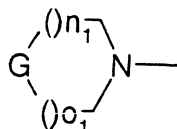
(43)

發明說明續頁

Q1) 時：



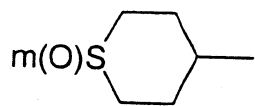
(TC12)



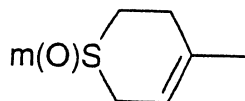
(TC13)

其中 G 為 -O-、-S-、-SO-、-SO₂- 或 >N(Rc) 及 Rc、o1 及 n1 具有本文定義之值。

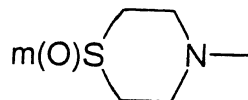
較好 (TC12) 為 (TC12a)、(TC12b)、(TC12c) 或 (TC12d) 且較好 (TC13) 為 (TC13a)，尤其當存在於 Q1 及 Q2 (尤其 Q1) 時：



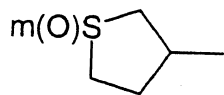
(TC12a)



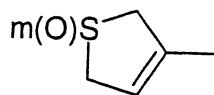
(TC12b)



(TC13a)



(TC12c)



(TC12d)

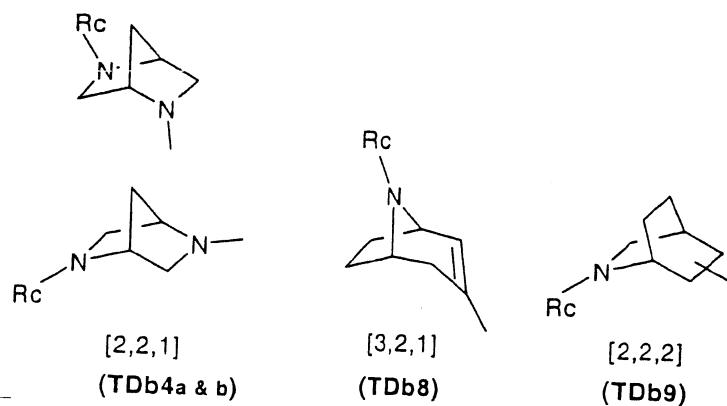
其中 m 為 0、1 或 2。

(TDa) 中，特佳之值為當存在於 Q1 或 Q2 時，尤其是 Q1。

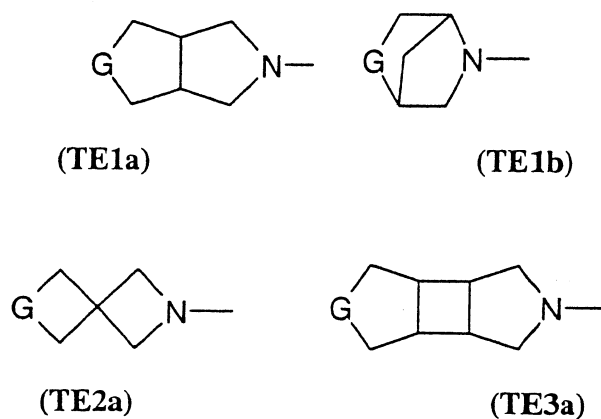
(TDb) 中，須了解不安定之抗-Bredt 化合物不在此定義中 (亦即結構 (TDb3)、(TDb4)、(TDb7)、(TDb8)、(TDb9)、(TDb12)、(TDb13) 及 (TDb14) 之化合物，其中 sp² 碳原子指向橋接頭位置)。

(TDb) 中，(TDb) 之特佳之值為下列式 (TDb4)、(TDb8) 及 / 或 (TDb9) 之結構；其中 Rc 具有前述或後述所列之任何值。

當存在於 Q1 或 Q2 (尤其 Q1) 時，(TDb) 之值特佳。



(TE1) 至 (TE3) 中，(TE) 中定義之基較佳值係藉式 (TE1a、b)、(TE2a) 及 (TE3a) 所定義，尤其當存在於 Q1 或 Q2 (尤其 Q1) 時：



其中 G 為 -O-、-S-、-SO- 或 -SO₂-。

尤其當存在於 Q1 或 Q2 (尤其 Q1) 時，(T) 較好為 (TC12a)、(TC12b) 或 (TAb2)。

其他取代基之較佳值 (若適當可與前述或後述之任何定

義及具體例一起使用)為：

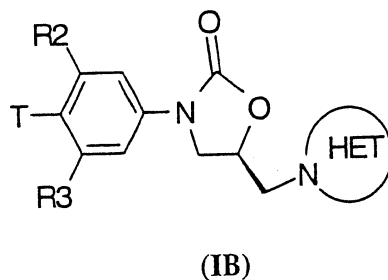
- (a) -N-HET較好為式(Ic)、(Id)或(If)。
- (b) 一方面較好 R^2 及 R^3 之一為氫及另一者為氟。另一方面 R^2 及 R^3 均為氟。
- (c) 另一方面 R^2 及 R^3 之一為氫或氟及另一者係選自Cl、 CF_3 、Me、Et、OMe及SMe。
- (d) (TC4)中較好 $>A_3-B_3-$ 為 $>C=CH-$ 或 $>N-CH_2-$ 。
- (e) 較好 R_c 為 $R^{13}CO-$ 及較好 R^{13} 為(1-4C)烷氧基羰基、羥基(1-4C)烷基、(1-4C)烷基(視情況經一或兩個羥基取代或經(1-4C)烷酯基取代)、(1-4C)烷基胺基、二甲胺基(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基甲基、(1-4C)烷酯基甲基、(1-4C)烷酯基氧基(1-4C)烷基、(1-5C)烷氧基或2-氟基乙基。
- (f) 更好 R^{13} 為1,2-二羥基乙基、1,3-二羥基丙-2-基、1,2,3-三羥基丙-1-基、甲氧基羰基、羥基甲基、甲基、甲胺基、二甲胺基甲基、甲氧基甲基、乙酯氧基甲基、甲氧基、甲硫基、萘基、第三丁氧基或2-氟基乙基。
- (g) R^{13} 特佳為1,2-二羥基乙基、1,3-二羥基丙-2-基或1,2,3-三羥基丙-1-基。
- (h) 另一具體例中，特佳之 R^{13} 為(1-10C)烷基[視情況經一或多個羥基取代]或 $R^{14}C(O)O(1-6C)$ 烷基。

對式(I)化合物而言，當存在於本文含 R_c 之任何定義時， R_c 之較佳值為於(R_c2)之基者，例如當存在於化合物時，其中其為(TC5)或(TC9)環系統。

(Rc2c)定義中，較好排除含AR2及AR3之該AR2a、AR2b、AR3a及AR3b變體之基。

當基上之視情況取代基數目並未定義較佳數者，該視情況取代基之較佳數為1。

本發明特佳化合物為式(IB)：



其中 -N-HET 為 1,2,3-三唑-1-基或四唑-2-基；

R¹係選自(R1a)或(R1b)；

R²及 R³獨立為氫或氟；及

T係選自(TAb1至6)、(TC5)、(TC7)、(TC9)、(TC12)、(TC13)及(TE1)至(TE3)；或其體內可水解酯或醫藥可接受性鹽。

本發明又特佳化合物為上述定義之式(IB)，其中 -N-HET 為 1,2,3-三唑-1-基或四唑-2-基；

R¹係選自(R1a)或(R1b)；

R²及 R³獨立為氫或氟；及

T係選自(TAb1至6)、(TC5)、(TC7)、(TC9)、(TC12)、(TC13)及(TE1)至(TE3)；或其體內可水解酯或醫藥可接受性鹽。

本發明又特佳化合物為上述定義之式(IB)，其中 -N-HET 為 1,2,3-三唑-1-基或四唑-2-基；

(47)

R¹係選自(R1a)、(R1b)及(R1d)；

R²及R³獨立為氫或氟；及

T係選自(TAb1至6)、(TC12a)及(TC12b)；或其體內可水解酯或醫藥可接受性鹽。

本發明又特佳化合物為上述定義之式(1B)，其中-N-HET為1,2,3-三唑-1-基或四唑-2-基；

R¹係選自(R1a)、(R1b)及(R1d)；

R²及R³獨立為氫或氟；及

T係選自(TAb2)、(TAbs)、(TAbs)、(TAbs)、(TC5)、(TC12a)、(TC12b)、(TC12d)及(TC13a)；或其體內可水解酯或醫藥可接受性鹽。

本發明又特佳化合物為上述定義之式(1B)，其中-N-HET為1,2,3-三唑-1-基或四唑-2-基；

R¹係選自(R1a)、(R1b)及(R1d)；

R²及R³獨立為氫或氟；及

T係選自(TAb2)、(TC12a)及(TC12b)；或其體內可水解酯或醫藥可接受性鹽。

本發明又特佳化合物為上述定義之式(1B)，其中R¹為式(R1b)之甲基，經(R1b)中定義之該等取代基之任何基取代；或其體內可水解酯或醫藥可接受性鹽。

本發明又特佳化合物為上述定義之式(1B)，其中T係選自(TAb2&5)、(TC5)、(TC9)、(TC12a至d)、(TC13a)、(TE1a&b)、(TE2a)及(TE3a)；或其體內可水解酯或醫藥可接受性鹽。

上述目的及式(1B)之較佳化合物中，(TC5)、(TC7)、(TC9)

中，較好 R_c 如 (R_c2) 定義且尤其 R¹³CO- 其中 R¹³ 較好為 (1-4C) 烷氧基羰基、羥基 (1-4C) 烷基、(1-4C) 烷基 (視情況經一或兩個羥基取代或經 (1-4C) 烷酯基取代)、(1-4C) 烷胺基、二甲胺基 (1-4C) 烷基、(1-4C) 烷氧基甲基、(1-4C) 烷酯基甲基、(1-4C) 烷酯基氧基 (1-4C) 烷基、(1-5C) 烷氧基或 2-氟基乙基。

所有上述目的及較佳式 (IB) 化合物中，若適當，較好為體內可水解酯，尤其磷酯 (如式 (PD4) 定義而 npd 為 1)。

上述所有定義中，較佳化合物如式 (IA) 所示，亦即醫藥活性對映異構物。

製程段落：

又一目的中，本發明提供一種製備式 (I) 化合物或其醫藥可接受性鹽或體內可水解酯之方法。須了解某些下列製程期間，某些取代基可能需要保護以避免其不利之反應。精深之化學家將可了解何時需要此保護及此保護基如何導入及隨後移除。

保護基實例參見就該標的之許多參考書之一，例如 "有機合成保護基" 由 Theodora Green 編輯 (出版社：John Wiley & Sons)。保護基可藉任何習知方法移除如文獻述及者或精通化學家已知者，若適當可移除相關之保護基，此方法係選擇成對分子中其他基最小干擾下有效移除保護基。

因此，若反應物包含例如胺基、羧基或羥基之基，其可能需要於本文述及之有些反應中保護該基。

胺基或烷胺基之適當保護基為例如酯基例如烷酯基如

乙醯基、烷氧基羰基例如甲氧基羰基、以氧基羰基或第三丁氧基羰基、芳基甲氧基羰基例如苄氧基羰基、或芳醯基例如苯甲醯基。上述保護基之去保護條件必定隨選擇之保護基而變。因此例如醯基如烷醯基或烷氧羰基或芳醯基可藉例如以適當鹼如鹼金屬氫氧化物例如氫氧化鋰或鈉水解而移除。或者，醯基如第三丁氧羰基可例如藉適當酸如鹽酸、硫酸或磷酸或三氟乙酸處理而移除及芳基甲氧基羰基如苄氧基羰基可藉例如於觸媒如鈀/碳上氫化而移除，或藉路易斯酸例如參(三氟乙酸)硼處理而移除。一級胺基之另一適當保護基為例如酞醯基其可藉烷胺例如二甲胺基丙基胺或以聯胺處理而移除。

羥基之適當保護基為例如醯基例如烷醯基如乙醯基、芳醯基例如苯甲醯基、或芳基甲基例如苄基。上述保護基之去保護條件將隨選用之保護基而變。因此例如，醯基例如烷醯基或芳醯基可藉適當鹼如鹼金屬氫氧化物如氫氧化鋰或鈉水解而移除。或者芳基甲基如苄基可藉例如於觸媒如鈀/碳上氫化而移除。

羧基之適當保護基為例如酯化基例如甲基或乙基其可藉例如以鹼如氫氧化鈉水解而移除，或例如為第三丁基其可藉例如酸如有機酸例如三氟乙酸處理而移除，或例如苄基其可藉例如於觸媒如鈀/碳上氫化而移除。

樹脂亦可做為保護基。

該保護基可在合成之任何便利階段使用化學領域悉知之習知技術移除。

式 (I) 化合物或其醫藥可接受性鹽或體內可水解酯可藉可應用於製備化學相關化合物之任何已知方法製備。當用以製備式 (I) 化合物或其醫藥可接受性鹽或體內可水解酯時，此製程亦提供做為本發明進一步特徵且藉下列代表例說明。必要之起始物可藉有機化學標準程序獲得 (參見例如高等有機化學 (Wiley-Interscience), Jerry March)。此起始物之製備述於附屬之非限制實例中 (其中含例如 3,5-二氟苯基、3-氟苯基及 (脫氟) 苯基之中間物均可藉類似程序製備；或藉其他程序製備 - 例如藉 (氟) 苯基錫烷與例如哌喃或 (四氫) 吡啶化合物反應製備 (T 基) - (氟) 苯基中間物亦可藉陰離子化學製備 (例如參見 WO 97/30995))。或者，必要之起始物可藉有機化學領域說明之類似程序獲得。製備必要起始物或相關化合物之資訊 (可適合形成必要之起始物) 亦可見於下列專利及申請公報中，相關製程段落之內容併於本文供參考：

WO 99/02525；WO 98/54161；WO 97/37980；WO 97/30981 (&US 5,736,545)；WO 97/21708 (&US 5,719,154)；WO 97/10223；WO 97/09328；WO 96/35691；WO 96/23788；WO 96/15130；WO 96/13502；WO 95/25106 (&US 5,668,286)；WO 95/14684 (&US 5,652,238)；WO 95/07271 (&US 5,688,792)；WO 94/13649；WO 94/01110；WO 93/23384 (&US 5,547,950 &US 5,700,799)；WO 93/09103 (&US 5,565,571, US 5,654,428, US 5,654,435, US 5,756,732, &US 5,801,246)；US 5,231,188；US 5,247,090；US 5,523,403；WO 97/27188；WO 97/30995；WO 97/31917；WO

98/01447 ; WO 98/01446 ; WO 99/10342 ; WO 99/10343 ; WO 99/11642 ; WO 99/64416 ; WO 99/64417 ; WO 00/21960 ; WO 01/40222 ; WO 01/81350及 WO 01/98297 ; 歐洲專利申請號 0,359,418及 0,609,905 ; 0,693,491 A1 (&US 5,698,574) ; 0694,543 A1(&AU24985/95) ; 0,694,544 A1 (&CA2,154,024) ; 0,697,412 A1 (&US 5,529,998) ; 0,738,726 A1 (&AU 50735/96) ; 0,785,201 A1 (&AU 10123/97) ; 德國專利申請號 DE 195 14 313 A1(&US 5,529,998) ; DE 196 01 264 A1(&AU 10098/97) ; DE 196 01 265 A1(&AU 10097/97) ; DE 196 04 223 A1(&AU 12516/97) ; DE 196 49 095 A1(& AU 12517/97) 。

下列專利及申請公報亦可提供有用之資訊且因此相關製程段落之內容併入本文供參考：

FR 2458547 ; FR 2500450(&GB 2094299 , GB 2141716 & US 4,476,136) ; DE 2923295(& GB 2028306 , GB 2054575 , US 4,287,351 , US 4,348,393 , US 4,413,001 , US 4,435,415 & US 4,526,786) , DE 3017499(&GB 2053196 , US 4,346,102 &US 4,372,967) ; US 4,705,799 ; 歐洲專利申請號 0,312,000 ; 0,127,902 ; 0,184,170 ; 0,352,781 ; 0,316,594 。

精通之有機化學家將可使用並採用上述參考文獻之資訊及參考文獻及其內附屬之實例及本文附屬之實例而獲得必要之起始物及產物。

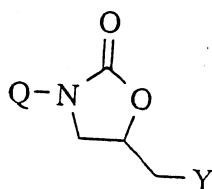
製程段落：

因此，本發明亦提供式(I)化合物及其醫藥可接受性鹽及體內可水解酯，其可藉下列方法(a)至(h)製備(其中變數

如前述定義除非另有說明)：

(a)使另一式(I)化合物之HET取代基R1改質或導入新的取代基，例如(i)以另一官能基置換式(I)化合物中之官能基，(ii)氧化或(iii)還原式(I)化合物，(iv)添加試劑至式(I)化合物中或(v)自式(I)化合物消除試劑，(vi)使式(I)化合物複分解成改質之式(I)化合物，或(vii)使式(I)化合物重排成式(I)之異構化合物；或藉使另一式(I)化合物之取代基Q中之取代基改質或導入新的取代基-例如(i)以另一官能基置換式(I)化合物中之官能基，(ii)氧化或(iii)還原式(I)化合物，(iv)添加試劑至式(I)化合物中或(v)自式(I)化合物消除試劑，(vi)使式(I)化合物複分解成改質之式(I)化合物，或(vii)使式(I)化合物重排成式(I)之異構化合物(反應圖I顯示適宜方法之例舉圖式)；或

(b)使式(II)化合物：



(II)

其中Y為可置換基(其可為預形成，如氯或甲烷磺酸酯、或就地產生者，例如在 Mitsunobu 條件下)與式(III)化合物反應：

HET

(III)

其中HET(式(Ia)至(Ie)，已經取代且視情況經保護)為HET-H

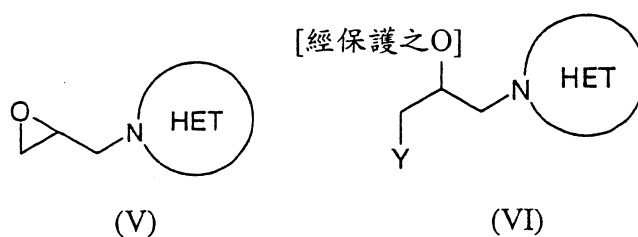
游離鹼態或由該游離鹼所形成之 HET-陰離子 (反應圖 II 顯示適宜方法之例舉圖式) ; 或

(c) 使式 (IV) 化合物 :



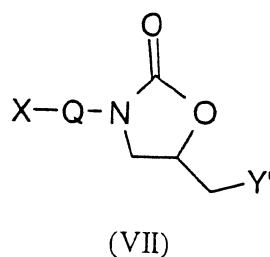
(IV)

其中 Z 為異氰酸酯、胺或胺基甲酸酯基，與式 (V) 之環氧化物反應，其中環氧基係做為終端 C-原子上之離去基及做為內部 C-原子之經保護羥基；或與式 (VI) 相關化合物反應，其中內部 C-原子之羥基習知上經保護例如以乙醯基保護且其中終端 C-原子之離去基 Y 為習知離去基如氯-或甲烷磺醯氧基。



(反應圖 III 顯示適宜方法之例舉圖式) ; 或

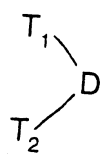
(d) (i) 藉過渡金屬如鈀 (0) 使用催化作用使式 (VII) 化合物



其中 Y' 為前述定義之 HET 基，X 為可置換基如氯、溴、碘

或三氟甲基磺醯氧基；

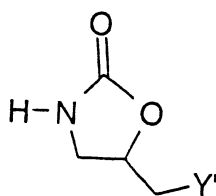
與式(VIII)化合物或其類似物偶合，其適於獲得T取代基如(TA)-(TE)所定義，其中該鍵聯係經 sp^2 碳原子鍵結($D=CH=C-Lg$ 其中Lg為離去基如氯、溴、碘或三氟甲基磺醯氧基；或反應在Heck反應條件下進行時Lg亦可為氫)；或其中該鍵聯係經N原子鍵結($D=NH$)：



(VIII)

其中 T_1 及 T_2 可相同或不同或可與D形成前述之類型T之環(反應圖IV顯示適宜方法之例舉圖式)；

(d)(ii)藉過渡金屬如鈀(0)使用催化作用使式(VIIA)化合物



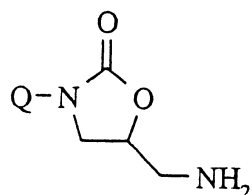
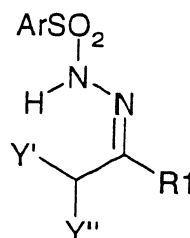
(VIIA)

其中 Y' 為前述定義之HET基，與化合物[芳基]-X或其類似物偶合(其中X為可置換取代基-如氯、溴、碘或三氟甲基磺醯氧基)(反應圖IV顯示適宜方法之例舉圖式)；

(e)當N-HET為1,2,3-三唑時，有另一種可能性係經疊氮化物(其中(II)中之Y為疊氮化物)與經取代之乙烯或掩蔽之乙烯(如乙烯基磺酸酯、硝基烯烴或烯胺或經取代之環己

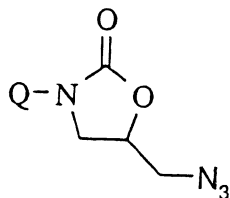
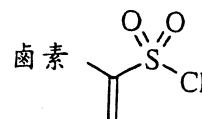
-1,4-二烯衍生物)進行環化加成反應(反應圖II顯示適宜方法之例舉圖式)；

(f) 當 N-HET 為 1,2,3-三唑時，有另一種可能之合成方法，係使式(II)化合物(其中 $Y = \text{NH}_2$ (一級胺))與式(X)化合物(亦即甲基酮之芳烯磺醯基脒，其進一步經兩個可自此最初除去之取代基(Y' 及 Y'')同碳取代)反應，及中間物為經取代之脒如 HY' 及 HY'' (或其共軛鹼))(反應圖V顯示適宜方法之例舉圖式)；

(II: $Y = \text{NH}_2$)

(IX)

(g) 當 N-HET 為 1,2,3-三唑時，有另一種可能之幾何選擇性合成，係藉疊氮化物(其中(II)中之 Y 為疊氮化物)與終端炔使用 Cu(I) 催化在例如含水醇類溶劑中在周圍溫度進行環化加成反應，獲得4-取代之1,2,3-三唑；

(II: $Y = \text{N}_3$)

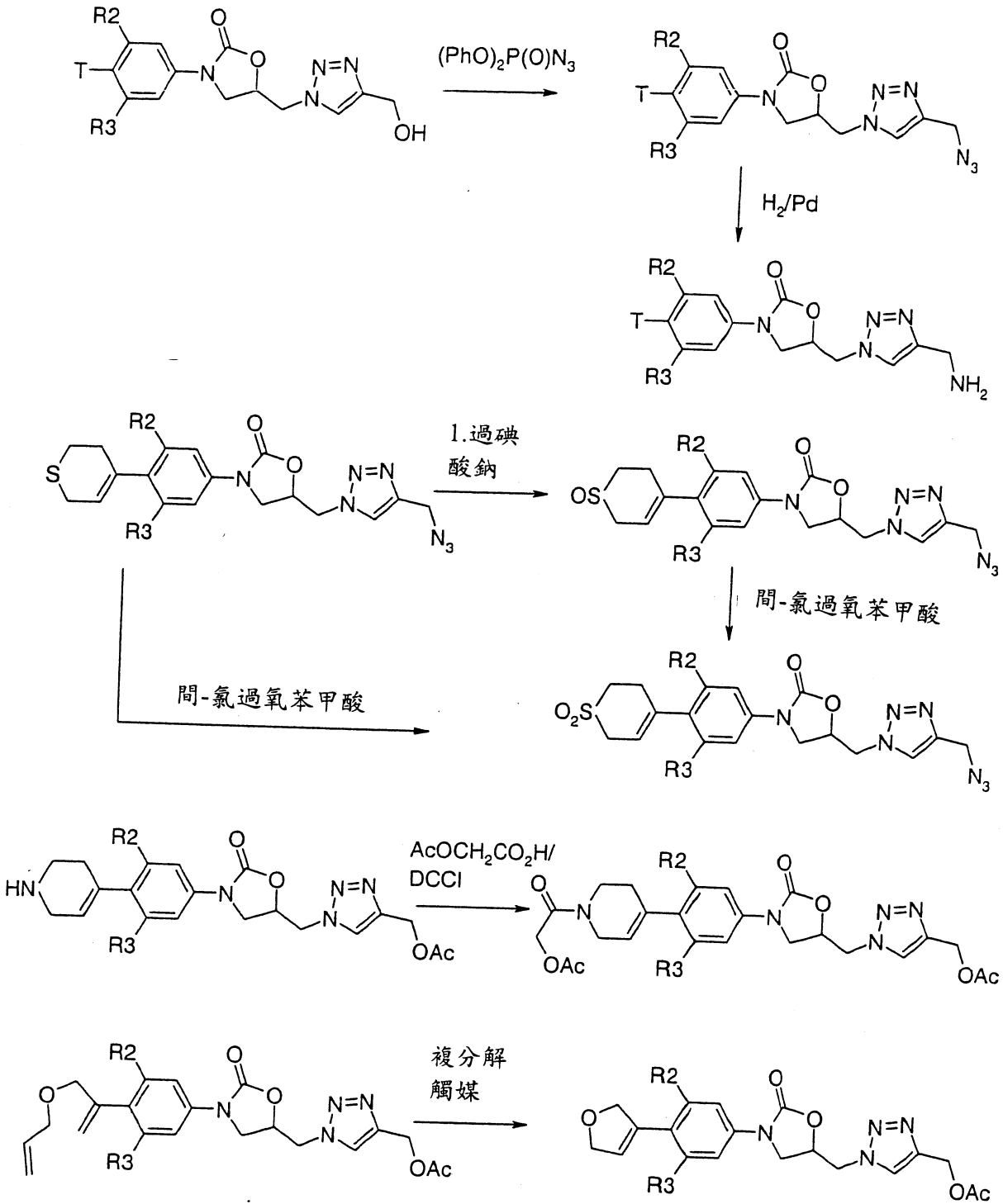
(XIII)

(h) 當 N-HET 為 1,2,3-三唑時，有另一種可能之幾何選擇性合成，係基疊氮化物(其中(II)中之 Y 為疊氮化物)與 α -鹵

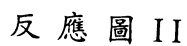
基乙醯基磺醯氯(XIII)進行環化加成反應；

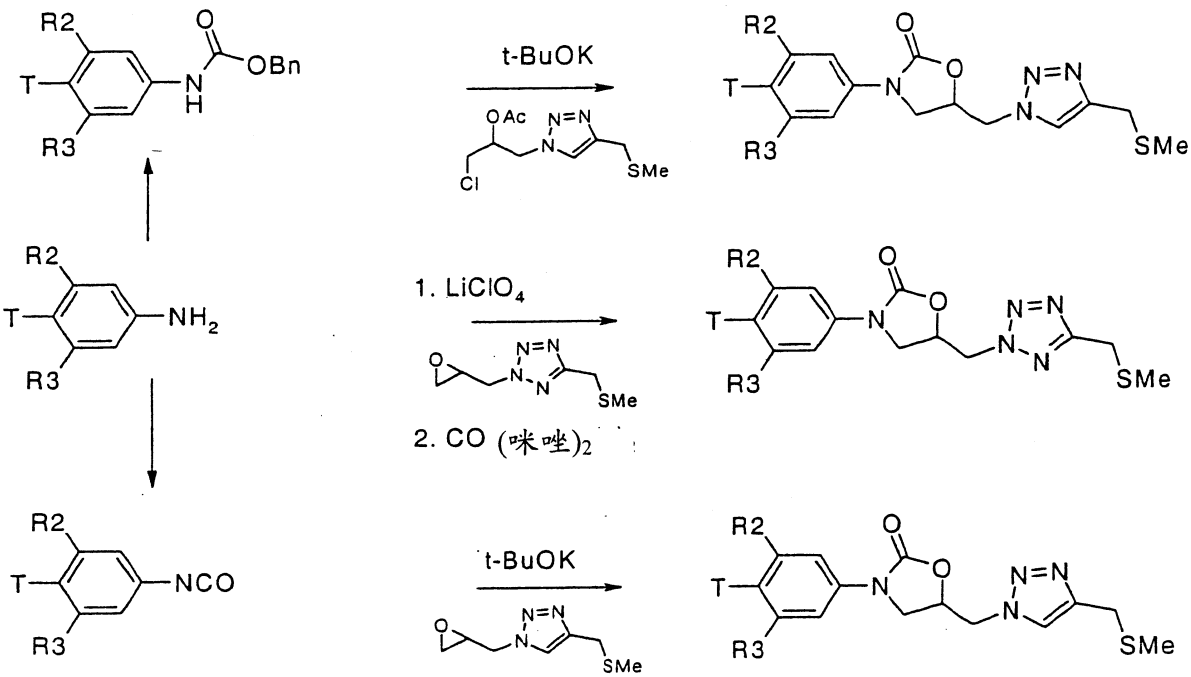
其隨後若需要：(i)移除任何保護基；(ii)形成醫藥可接受性鹽；(iii)形成體內可水解酯。

主要合成路徑說明於下列反應圖(I)至(VII)(Q為苯基，及T，R1，R2，R3及A參考本文他處定義之類似取代基般定義)。本發明化合物可藉該等反應圖採用之類似化學法製備。反應圖(II)、(VI)及(VII)亦顯示分別經疊氮化物(自相關羰基化合物製備)與胺(如自疊氮化物製備)製備1,2,3-三唑。



反應圖 I

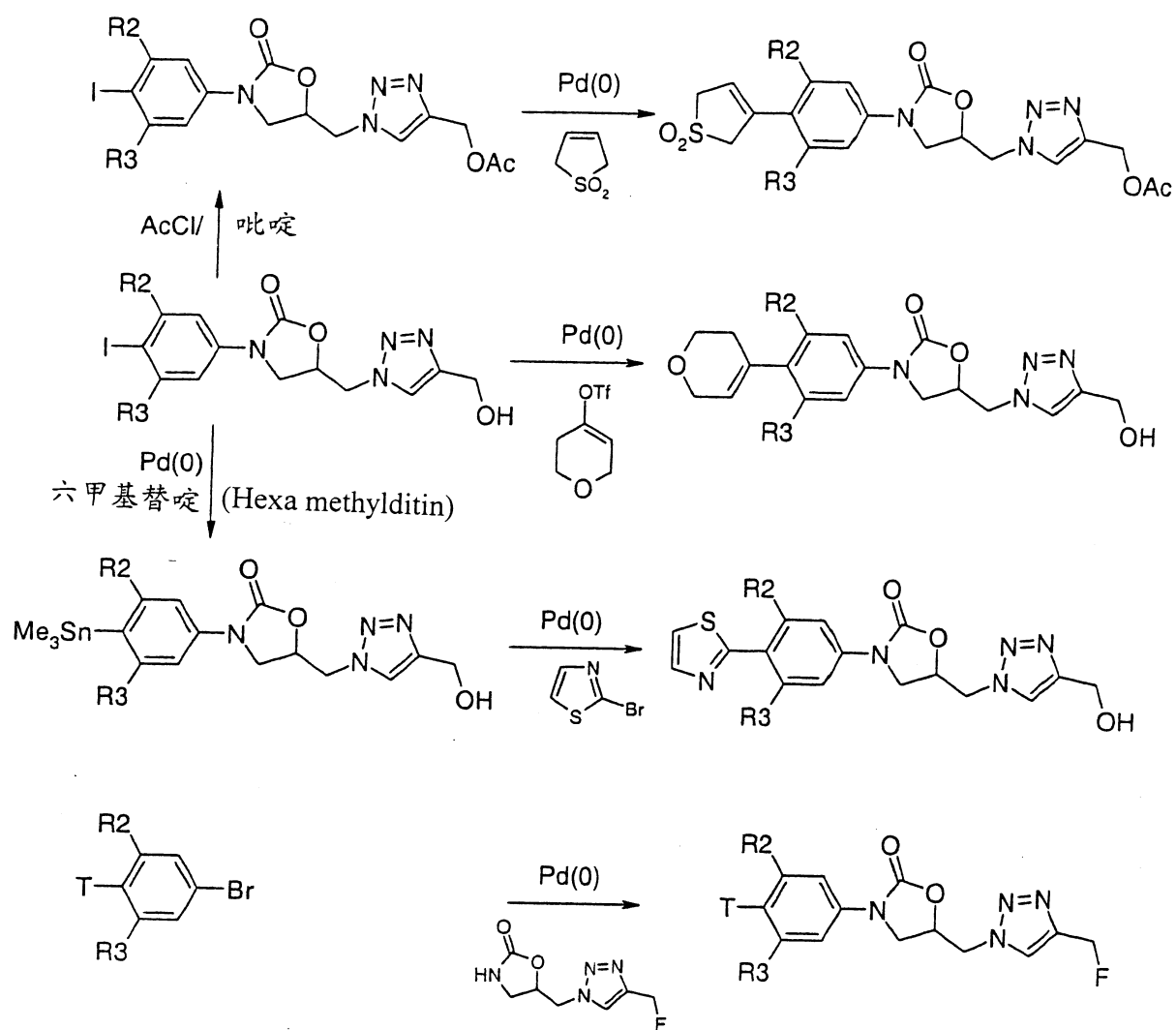




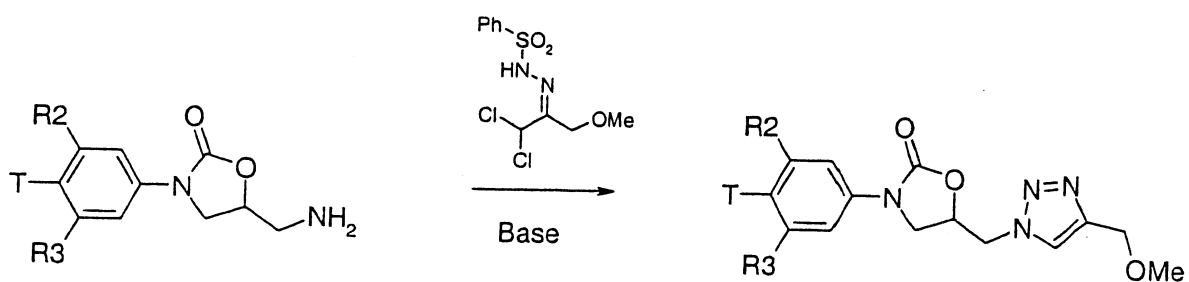
反應圖 III

(60)

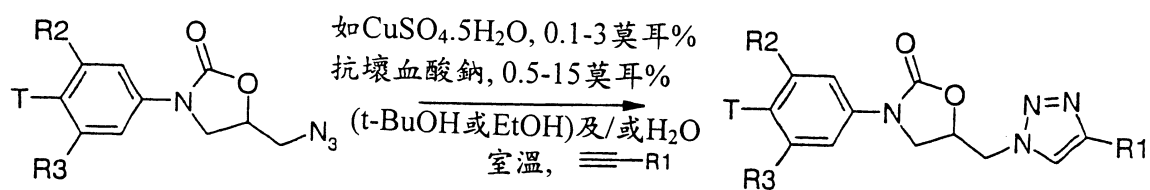
發明說明續頁



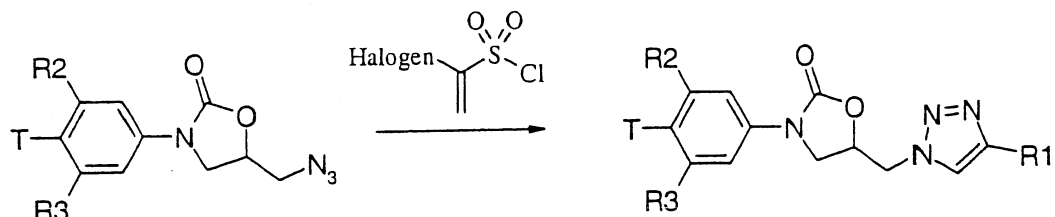
反應圖 IV



反應圖 V



反應圖 VI



反應圖 VII

去保護、鹽形成或體內可水解酯形成各可在特定最終製程步驟中獲得。

當然 N-鍵結之雜環可在總合成早期製備及接著改變其他官能基。

當 Y 為可置換基時，Y 之適當值為例如鹵基或磺醯氧基，例如氯、溴、甲烷磺醯氧基或甲苯-4-磺醯氧基。

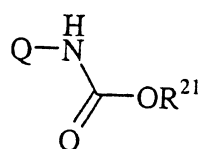
反應條件及試劑之一般通可於高等有機化學第4版中獲得 (Jerry March 編輯，出版社：J. Wiley & Sons)，1992。必要之起始物可藉有機化學標準程序獲得，如述於此製程段落、實例段落及有機化學熟知之類似程序。某些參考文獻亦提供用以描述某些適當起始物之製備，如國際專利申請號 WO 97/37980，其內容併於本文供參考。類似於參考文獻所述之製程亦可使用而獲得必要之起始物。

(a) 使取代基轉化成其他取代基之方法為本技藝悉知。例如烷硫基可氧化成烷基亞磺醯基或烷基磺醯基，氰基還原成胺基，硝基還原成胺基，羥基烷化成甲氧基、羥基硫甲基化成烷硫基甲基或雜芳硫基甲基 (例如參見四面體通訊 585, 1972)，羰基轉化成硫羰基 (如使用勞森試劑) 或溴基轉化成烷硫基。亦可能使一個 R_c 基轉化成其他 R_c 基，做為式

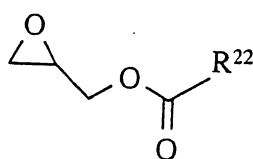
(I) 化合物製備之最終步驟，例如式 (TC5) (其中 R_c 為氫) 之基之鹽化反應。

(b)(i) 反應 (b)(i) (其中 Y 為最初之羥基) 係在 Mitsunobu 條件下進行，例如在三-正丁基磷及偶氮二羧酸二乙酯 (DEAD) 存在下，在有機溶劑如 THF 中及在 0°C 至 60°C 之溫度範圍進行，但較好在周圍溫度進行。Mitsunobu 反應之細節見於四面體通訊 31, 699, (1990)；Mitsunobu 反應，D.L. Hughes，有機反應，1992，卷 42，335-656，及 Mitsunobu 反應過程，D.L. Hughes，國際有機製法及程序，1996，卷 28，127-164。

其中 Y 為羥基之式 (II) 化合物可如本文引述之參考文獻所述般獲得 (尤其討論保護基之段落中)，例如使式 (X) 化合物與式 (XI) 化合物反應：



(X)



(XI)

其中 R²¹ 為 (1-6C) 烷基或苄基及 R²² 為 (1-4C) 烷基或 -S(O)_n (1-4C) 烷基其中 n 為 0、1 或 2。較好 R²² 為 (1-4C) 烷基。

尤其，式 (II)、(X) 及 (XI) 化合物可由熟知本技藝者製備，例如國際專利申請公報 WO 95/07271、WO 97/27188、WO

97/30995、WO 98/01446及WO 98/01447所述般，其內容併於本文供參考。

若非商業獲得，式(III)化合物可藉選自標準化學技術、類似於已知結構類似化合物之技術、或類似實例所述程序之技術之程序製備。例如，標準化學技術述於Houben Weyl, Methoden der Organische Chemie, E8a, Pt.I(1993), 45-225, B.J. Wakefield。

(b)(ii)反應(b)(ii)宜在適宜鹼如鹼或鹼土金屬碳酸鹽、烷氧化物或氫氧化物例如碳酸鈉或碳酸鉀、或例如有機胺鹼如吡啶、2,6-二甲基吡啶、4-乙基-2-甲基吡啶、4-二甲胺基吡啶、三乙胺、嗎啉或二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯存在下進行，該反應亦較好在適當惰性溶劑或稀釋劑例如二氯甲烷、乙腈、四氫呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基比酪啶-2-酮或二甲基亞砷中，在25-60°C之溫度進行。

當Y為氯時，式(II)化合物可藉使其中Y為羥基之式(II)化合物(羥基化合物)與氯化劑反應而形成。例如使羥基化合物與亞硫酰氯在周圍溫度至回流溫度，視情況在氯化溶劑如二氯甲烷中反應，使羥基化合物與四氯化碳/三苯膦在二氯甲烷中在0°C至周圍溫度之溫度範圍反應。其中Y為氯或碘之式(II)化合物亦可自其中Y為甲烷磺酸酯或甲苯磺酸酯之式(II)化合物製備，藉使後者化合物與氯化鋰或碘化鋰及冠狀醚在適當有機溶劑如THF中，在周圍溫度至回流之溫度範圍反應。

當 Y 為 (1-4C) 烷磺醯氧基或甲苯磺酸酯時，式 (II) 化合物可藉羥基化合物與 (1-4C) 烷磺醯氯或甲苯磺醯氯在溫和鹼如三乙胺或吡啶存在下反應而製備。

當 Y 為磷醯酯 (如 $(\text{PhO})_2\text{-P(O)-O-}$ 或 $\text{Ph}_2\text{-P(O)-O-}$ 時，式 (II) 化合物可自羥基化合物在標準條件下製備。

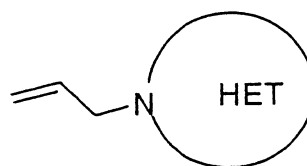
(c) 反應 (c) 係在類似下列參考文獻之所述之條件進行，其揭示如何獲得類似起始物。

反應 (c) 特別適於其中 HET-H 為弱酸性雜環 (如三唑或四唑) 之化合物。

式 Q-Z 化合物 (其中 Z 為異氰酸酯) 可由精通之化學家例如藉 Walter A. Gregory 等人於醫藥化學期刊，1990，33，2569-2578 及 Chung-Ho 等人於醫藥化學期刊，1992，35，1156-1165 所述之類似製程製備。式 Q-Z 化合物 (其中 Z 為胺基甲酸酯) 可由精通之化學家例如藉國際專利申請公告號 WO 97/30995 及 WO 97/37980 所揭示之類似製程製備。

可進行類似於反應 (c) 之反應，其中 Q-Z (其中 Z 為胺基) 與環氧化物反應 (視情況在有機鹼存在下) 及產物與例如碳醯氯反應形成嘧啶酮環。此反應及起始物之製備對精通本領域之化學家將可參考上述揭示類似反應及製法之文件。

式 (V) 之環氧化物可自對應之式 (XII) 化合物製備：



(XII)

某些此環氧化物及烯中間物為新穎且提供做為本發明又一特徵。不對稱環氧化作用可用以獲得所需光學異構物。式(VI)化合物可自式(V)之環氧化物獲得；或者，依據各例之合成相對容易度，式(VI)化合物可使用做為式(V)化合物之前驅物。精通之化學家將可了解式(V)之環氧化物及式(VI)化合物為結構相當且其間之選擇將可基於供應性、便利性及成本加以選擇。

(d)自對應芳基衍生物及芳烯、雜芳烯、烯烴、炔或胺形成C-C或N-C鍵之過渡金屬催化偶合反應係在習知條件下進行(例如參見J.K. Stille, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, 1986, 25, 509-524；N. Miyaura及A. Suzuki, *Chem. Rev.*, 1995, 95, 22457-2483；D. Baranano, G. Mann及J.F. Hartwig, *Current Org. Che.*, 1997, 1, 287-305；S.P. Stanforth, 四面體, 1998, 54, 263-303)。反應d(ii)宜在四面體通訊(2001), 42(22), 3681-3684所述之條件或或上述參考文獻所述之類似習知條件進行。此程序中，X較佳變數為溴。

(e)自對應之疊氮化物形成1,2,3-三唑之環化加成反應係在習知條件下進行。其中Y為疊氮化物之式(II)化合物可如本文所述參考文獻般獲得(尤其保護基討論之段落)，例如自其中Y為羥基或甲烷磺酸酯之對應化合物製備。

(f)式(II，Y=NH₂)與芳烯基磺醯基脒反應形成1,2,3-三唑可如文獻所述般進行(Sakai, Kunikazu；Hida, Nobuko；Kondo及Kiyosi: "α-多鹵基酮甲苯磺醯基脒與硫化物離子及一級胺之反應。環化成1,2,3-噻二唑及1,2,3-三唑"，*Bull. Chem.*

Soc. Jpn. (1986), 59(1), 179-83; Sakai, Kunikazu; Tsunemoto, Daiei; Kobori, Takeo; Kondo, Kiyoshi; Hida及 Nobuko: 1,2,3-三雜 5-員雜環化合物, EP 103840 A2 19840328)。離去基 Y、Y'可為氯或任何其他可在與胺反應期間自芳烯磺醯基胺移除之基。精通之化學家亦可了解類似反應可用以產生適於併入相關製程之其他經取代三唑,如方法(c)中與式(IV)化合物之反應。

(g) 式(II, $Y=N_3$)與終端炔使用 Cu(I)催化反應獲得式(I)之幾何選擇性之 4-取代 1,2,3-三唑化合物之反應可如文獻所述般進行(例如 V.V. Rostovtsev, L.G. Green, V.V. Fokin及 K.B. Sharpless, Angew. Chem. Int. Ed., 2002, 41, 2596-2599)。

(h) 烷基疊氮化物與 1-鹵基乙烯基磺醯氯在 0°C 至 100°C 間之溫度於無溶劑或在惰性稀釋劑如氯苯、氯仿或二噁烷中反應,獲得式(I)之 4-鹵化 1,2,3-三唑化合物。該反應可應用至 1-氟-、1-氯-、1-溴-或 1-碘-乙烯基磺醯氯。

任何保護基之移除、形成醫藥可接受性鹽及/或形成體內可水解酯為熟知有機化學領域悉知使用標準技術進行者。再者,該等步驟之細節例如製備體內可水解酯之前藥已提供於有關該酯之上述段落及某些下列非限制性實例中。

當需要光學活性態之式(I)化合物時,其可進行上述程序之一使用光學活性起始物(例如藉適宜反應步驟之不對稱導入所形成)、或使用標準程序使消旋態之化合物或中間物解析、或藉非對映異構物(若產生)之層析分離而獲

得。酵素技術亦可用於分離光學活性化合物及/或中間物。

類似地，當需要純的幾何異構物之式(I)化合物時，可藉上述程序之一使用純的幾何異構物做為起始物、或使用標準程序使幾何異構物或中間物之混合物解析而獲得。

依據本發明又一特徵，係提供式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽或體內可水解酯用於治療人類或動物體之方法中之用途。

依據本發明又一特徵，係提供一種於須治療之溫血動物如人類中產生抗菌效果之方法，包括對該動物投予有效量之本發明化合物或其醫藥可接受性鹽或體內可水解酯。

本發明又提供式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽或體內可水解酯做為醫藥之用途；及做為抗菌劑之用途；及使用式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽或體內可水解酯製造可於溫血動物如人類中產生抗菌效果之醫藥之用途。

為了使用式(I)化合物或體內可水解酯或其醫藥可接受性鹽(包含體內可水解酯之醫藥可接受性鹽)(後文有關醫藥組合物之段落中稱為"本發明化合物")治療性(包含預防性)地治療包含人類之哺乳類，尤其治療感染，一般係依據標準醫藥實務調配成醫藥組合物。

因此另一目的中，本發明提供一種醫藥組合物，其包括式(I)化合物或體內可水解酯或其醫藥可接受性鹽(包含體內可水解酯之醫藥可接受性鹽)及醫藥可接受性稀釋劑或載體。

本發明組合物可呈之劑型為適於口服用途(例如錠劑、

扁藥劑、硬或軟膠囊、水性或油性懸浮液、乳液、可分散粉劑或顆粒劑、糖漿或甘草劑)、局部用途(例如乳霜、軟膏、凝膠或水性或油性溶液或懸浮液)、供眼滴劑投藥、供吸入投藥(例如細分散粉劑或液體氣溶膠)、供吹入投藥(例如細分散粉劑)或供非經腸道投藥(例如殺菌水性或油性溶液供靜脈內、皮下、舌下、肌肉內或肌肉內投藥或做為栓劑供直腸投藥)。

除了本發明化合物以外，本發明之醫藥組合物亦可含有(亦即共同調配)或共同投予(同時、依序或分別)一或多種選自其他臨床可用抗菌劑之已知藥物(例如 β -內醯胺、大環內酯、喹啉酮或胺基糖苷)及/或其他抗感染劑(例如抗真菌之三唑或兩性黴素)。該等包含羧苄青黴素類(carbapenems)例如美羅潘(meropenem)或艾美潘(imipenem)以擴大治療效果。本發明化合物亦可與抗菌/增加滲透性之蛋白質(BPI)產物或流出泵抑制劑共同調配或共同投藥以改良抗革蘭氏陰性菌及對抗微生物劑具抗藥效之細菌之活性。

本發明組合物可藉習知技術使用本技藝悉知之習知醫藥賦型劑獲得。因此，欲經口服投藥之組合物可含有例如一或多種著色劑、甜味劑、矯味劑及/或保存劑。欲經靜脈內投藥之組合物宜含有(例如為增進安定性)適宜殺菌劑、抗氧化劑或還原劑或適當多價螯合劑。

錠劑調配物之適宜醫藥可接受性賦型劑包含例如惰性稀釋劑如乳糖、碳酸鈉、磷酸鈣或碳酸鈣、造粒及崩解劑

如玉米澱粉或褐藻酸；黏合劑如澱粉；潤滑劑如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石；保存劑如對-羥基苯甲酸乙酯或丙酯，及抗氧化劑如抗壞血酸。錠劑調配物可未經包衣或經包衣而改良其崩解性及活性成分隨後於胃腸道中之吸收性，或改良其安定性及/或外觀，於任一例中，係使用習知包衣劑及本技藝悉知程序。

口服使用之組合物可呈硬明膠膠囊其中活性成分與惰性固體稀釋劑例如碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土混合，或為軟明膠膠囊其中活性成分與水或油如花生油或橄欖油混合。

水性懸浮液一般含有呈細粉態之活性成分與一或多種懸浮劑如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、褐藻酸鈉、聚乙炔吡咯啉酮、黃耆膠及阿拉伯膠；分散或濕潤劑如卵磷脂或環氧烷與脂肪酸之縮合產物(例如聚氧乙炔硬脂酸酯)或環氧乙炔與長鏈脂族醇之縮合產物例如十七氧乙炔鯨蠟醇、或環氧乙炔與衍生自脂肪酸及己糖醇之部分酯之縮合產物例如聚氧乙炔山梨糖醇單油酸酯、環氧乙炔與長鏈脂族醇之縮合產物例如十七氧乙炔鯨蠟醇、或環氧乙炔與衍生自脂肪酸及己糖醇之部分酯之縮合產物例如聚氧乙炔山梨糖醇單油酸酯、或環氧乙炔與衍生自脂肪酸及己糖醇之部分酯之縮合產物例如聚氧乙炔山梨糖醇單油酸酯。該水性懸浮液亦可含一或多種保存劑(如對-羥基苯甲酸乙酯或丙酯、抗氧化劑(如抗壞血酸)、著色劑、矯味劑及/或甜味劑(如蔗糖、糖精或阿斯巴甜))。

油性懸浮液可藉使活性成分懸浮於植物油(如花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油)或礦油(如液體石蠟)中而調配。該油性懸浮液液可含有增稠劑如蜜蠟、硬石蠟或鯨蠟醇。可添加甜味劑如上述者及矯味劑已提供悅人之經口製劑。該等組合物可藉添加抗氧化劑如抗壞血酸而保存。

適用於藉添加水而製備水性懸浮液之可分散粉劑及顆粒劑一般含有活性成分及分散劑或濕潤劑、懸浮劑及一或多種保存劑。適宜分散或濕潤劑及懸浮劑舉例如前述者。亦可存在其他賦型劑如甜味劑、矯味劑及著色劑。

本發明之醫藥組合物亦可呈水包油之乳液。該油相可為植物油如橄欖油或花生油，或礦油如液體石蠟或其任何混合物。適宜乳化劑例如可為天然膠如阿拉伯膠或黃耆膠、天然磷脂如大豆、卵磷脂、衍生自脂肪酸及己糖醇酐之酯或部分酯(例如山梨糖醇酐單油酸酯)及該部分酯與環氧乙烷之縮合產物如聚氧乙烯山梨糖醇酐單油酸酯。該乳液亦可含甜味劑、矯味劑及保存劑。

糖膠及甘草劑可以甜味劑調配如甘油、丙二醇、山梨糖醇、阿斯巴甜或蔗糖，且亦可含有緩和劑、保存劑、矯味及/或著色劑。

該醫藥組合物亦可呈殺菌注射水性或油性懸浮液，其可依據已知程序使用前述一或多種適宜分散或濕潤劑及懸浮劑調配。殺菌可注射製劑亦可為在非毒性非經腸道可接受性稀釋劑或溶劑中之殺菌注射溶液或懸浮液，例如於1,3-丁二醇之溶液。亦可使用溶解度增進劑例如環糊精。

吸入投藥之組合物可呈習知加壓氣溶膠態，係配置成可以含細粒固體之氣溶膠或液體液滴分配該活性成分。可使用習知氣溶膠推進劑如揮發性氟化烴或烴及氣溶膠裝置宜配置成可分配計量之量之活性成分。

調配物之進一步資訊，讀者可參考 Comprehensive Medicinal Chemistry之卷5第25.2章(Corwin Hansch；編輯會主席)，Pergamon出版社，1990。

與一或多種賦型劑組合而產生單一劑形之活性成分之量將隨治療之宿主及特定投藥路徑而變。例如，欲對人類口服投藥之調配物一般含有例如50毫克至5克活性劑與適當及適宜量之賦型劑混合，賦型劑可自總組合物之約5至約98重量%間變化。劑量單位劑型一般含有約200毫克至約2克活性成分。投藥路徑及投藥療程之進一步資訊，讀者可參考 Comprehensive Medicinal Chemistry之卷5第25.3章(Corwin Hansch；編輯會主席)，Pergamon出版社，1990。

本發明之適宜醫藥組合物為單位劑型而適於口服投藥者，例如為含有1毫克及1克之間之本發明化合物之錠劑或膠囊，較好在100毫克至1克之間。尤佳為含有50毫克至800毫克間本發明化合物之錠劑或膠囊，尤其在100毫克至500毫克之範圍。

另一目的中，本發明之醫藥組合物為適於靜脈內、皮下或肌肉內注射者，例如含有0.1% w/v至50% w/v(介於1毫克/毫升至500毫克/毫升之間)本發明化合物之注射液。

各病患可接受例如每日靜脈內、皮下或肌肉內投予0.5

毫克/公斤至20毫克/公斤之本發明化合物，該組合物可每日投藥1至4次。另一具體例中，投予日劑量為5毫克/公斤至20毫克/公斤之本發明化合物。靜脈內、皮下或肌肉內投予可藉丸劑注射方式給藥。或者，靜脈內給藥可以連續灌注一段時間。或者各病患可接受每日口服投藥，其可為約等於每日非經腸道投藥之劑量，該組合物係每日投予1至4次。

上述其他醫藥組合物、製程、方法、用途及醫藥製造特徵中，亦可應用本文所述之本發明化合物之其他及較佳具體例中。

生物活性：

本發明之醫藥可接受性化合物為在體外抗標準革蘭氏陽性有機體中具有良好活性譜之有用抗菌劑，其係用以篩選抗致病性細菌之活性。顯著地，本發明之醫藥可接受性化合物對腸球菌、肺炎球菌及金色鏈黴菌之新青黴素抗藥性菌株及凝固黴陰性葡萄球菌且同時對嗜血菌及莫拉氏菌(moraxella)菌株顯現活性。特定化合物之抗菌普及效力可於標準試驗系統中測定。

本發明化合物之(抗菌)性質亦可於習知試驗中於體內證明及評估，例如以標準技術藉口服及/或靜脈內對溫血哺乳動物投予該化合物。

在標準體外試驗系統中獲得下列結果。該活性係以 10^4 CFU/菌斑之接種物大小藉瓊脂-稀釋技術測定之最小抑制濃度(MIC)表示。典型上，化合物在0.01至256微克/毫升之

範圍內具活性。

使用 10^4 CFU/菌斑之接種物於瓊脂上在 37°C 培育葡萄球菌 24 小時而測試 - 表現新青黴素抗藥性之標準試驗條件。

鏈球菌及腸球菌在補充有 5% 脫纖維化之馬血之瓊脂上測試，以 10^4 CFU/菌斑之接種物及 37°C 培育溫度在 5% 二氧化碳之大氣中培育 48 小時 - 對有些試驗有機體之生長需要血液。難治癒性格蘭氏陰性菌在 Mueller-Hinton 湯汁 (補充有率高鐵血紅素及 NAD) 中測試，在 37°C 需氧生長 24 小時及接種物為 5×10^4 CFU/洞。

例如對實例 3 之化合物獲得下列結果：

<u>有機體</u>	<u>MIC(微克/毫升)</u>
金黃葡萄球菌 (<i>Staphylococcus aureus</i>)	
MSQS	4
MRQR	8
肺炎鏈球菌 (<i>Streptococcus pneumoniae</i>)	2
膿腫鏈球菌 (<i>Streptococcus pyogenes</i>)	2
流感嗜血菌 (<i>Haemophilus influenzae</i>)	2
鼻黏膜莫拉氏菌 (<i>Moraxella catarrhalis</i>)	4

MSQS=新青黴素敏感性及喹啉酮敏感性

MRQR=新青黴素抗藥性及喹啉酮抗藥性

本發明化合物抗 MAO-A 之活性使用標準體外分析試驗，該分析係如 Biochem. Biophys. Res. Commun. 1991, 181, 1084-1088 所述般以於酵母中表現之人類酞酵素進行。與 C-5 側鏈如乙醯胺基甲基或未經取代之偶氮基甲基或羥基

甲基之本技藝已知類似物相較，本發明化合物顯示降低之 MAO-A 效力。與其中式 (Ia) 至 (If) 之 HET 為未經取代之類似物相較，本發明化合物顯示降低之 MAO-A 效力。當 K_i 值以上述分析測量時，實例 3 顯示之 K_i 值 >177 微克/毫升。

MAO 活性一般包括於 MAO-A 及 MAO-B 兩種酵素中之活性。本發明化合物一般證明對抗該兩種酵素之有利輪廓。

本發明範圍內之後述某些中間物及/或參考例亦可帶有用之活性且提供做為本發明之又一特徵。

本發明現在藉下列非限制性實例加以說明，除非另有說明，否則其中：

(i) 蒸發係藉旋轉蒸發於真空中進行及終止反應程序係藉過濾移除殘留固體後進行；

(ii) 操作係在周圍溫度進行，其一般在 $18-26^{\circ}\text{C}$ 範圍內且不排除空氣，除非另有說明，或除非熟知本技藝者須在惰性大氣中進行；

(iii) 管柱層析 (藉快速程序) 係用以純化化合物且係在 Merck Kieselgel 矽膠 (目錄編號 9385) 上進行，除非另有說明；

(iv) 產率僅說明用且未必為可獲得之最大量；

(v) 本發明終產物之結構一般藉 NMR 及質譜技術確認 [質子磁共振光譜一般於 $\text{DMSO}-d_6$ 中使用 Varian Gemini 2000 分光計，在磁場強度 300 MHz 測定或使用 Bruker AM250 在磁場強度 250 MHz 中測定，除非另有說明；化學位移以自做為內標準之四甲基矽烷下磁場之每百萬份表示 (δ 刻度) 及因此峰多重性顯示為：s, 單峰；d, 雙峰；AB 或 dd: 雙峰之雙峰；

dt: 三峰之雙峰 ; dm: 多峰之雙峰 ; t: 三峰 ; m: 多峰 ; br: 寬峰 ; 快速原子轟擊 (FAB) 質譜數據一般使用 Platform 分光計 (得自 Micromass) 以電噴霧進行而獲得, 及若需要, 收集正離子數據或負離子數據];

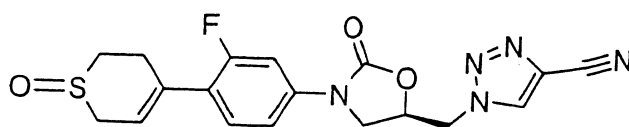
(vi) 各中間物純化至隨後階段所需之標準且以充分仔細地特徵化以確認所指定之結構為正確; 純度藉 HPLC、TLC 或 NMR 評估且若適當藉紅外線分光術 (IR)、質譜分光術或 NMR 分光術確認;

(vii) 其中使用下列縮寫:

DMF 為 N,N-二甲基甲醯胺; DMA 為 N,N-二甲基乙醯胺; TFA 為三氟乙酸; TLC 為薄層層析; HPLC 為高壓液體層析; MPLC 為中壓液體層析; DMSO 為二甲基亞砜; CDCl_3 為氘化氯仿; MS 為質譜分光術; ESP 為電噴霧; EI 為電子衝擊; CI 為化學離子化; APCI 為大氣壓化學離子化; NOE 為核奧適 (Overhauser) 效應 (NMR 實驗); EtOAc 為乙酸乙酯; MeOH 為甲醇。

所用之微波爐為 Personal 化學公司製造之 "Smith 合成儀"。

實例 1: (5R)-3-[4-(1(R,S)-氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-甲脞)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮

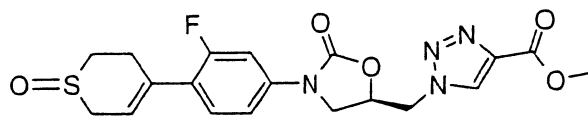


(5R)-3-[4-(1(R,S)-氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-疊氮甲基嘧啶-2-酮(0.21克, 0.6毫莫耳)(參考例1)溶於無水1,4-二噁烷(4毫升)中, 添加2-氯丙烯腈(78.7毫克, 0.9毫莫耳)及所得混合物激烈攪拌下回流12小時。真空移除溶劑及殘留物藉矽膠快速層析以5%甲醇之二氯甲烷純化, 獲得標題產物(0.21克), 為單離之唯一異構物。WO 98/02423描述於"製備1-取代之4-氟基-1,2,3-三唑之方法"中使用氯丙烯腈。

MS(ESP): 402.12(MH⁺)對C₁₈H₁₆FN₅O₃S

¹H-NMR (DMSO-d₆)δ: 2.57 (m, 1H); 2.97 (m, 2H); 3.13 (m, 1H); 3.39 (m, 1H); 3.67 (m, 1H); 3.94 (m, 1H); 4.29 (dd, 1H); 4.97 (d, 2H); 5.20 (m, 1H); 5.85 (m, 1H); 7.30 (dd, 1H); 7.41 (t, 1H); 7.47 (dd, 1H); 9.15 (s, 1H)。

實例2: (5R)-3-[4-(1(R,S)-氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-甲氧基羰基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]嘧啶-2-酮



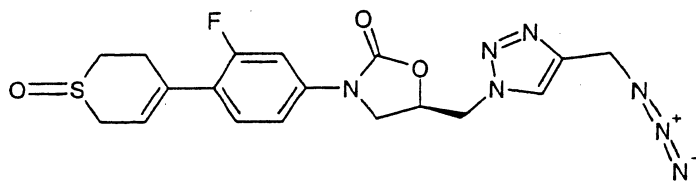
(5R)-3-[4-(1(R,S)-氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-疊氮甲基嘧啶-2-酮(500毫克, 1.43毫莫耳)(參考例1)溶於無水1,4-二噁烷(1.0毫升)中, 添加2-丙炔酸甲酯(180毫克, 2.14毫莫耳)及所得混合物激烈攪拌下回流12小時。真空移除溶劑及殘留物藉矽膠快速層析以5%甲醇之二氯

甲烷純化，獲得標題產物(486毫克)。

MS(ESP): 435.13(MH⁺)對C₁₉H₁₉FN₄O₅S

¹H-NMR (DMSO-d₆)δ: 2.56 (m, 1H); 2.97 (m, 2H); 3.13 (m, 1H); 3.39 (m, 1H); 3.67 (m, 1H); 3.86 (s, 3H); 3.96 (m, 1H); 4.27 (dd, 1H); 4.90 (d, 2H); 5.21 (m, 1H); 5.84 (m, 1H); 7.31 (dd, 1H); 7.41 (t, 1H); 7.47 (dd, 1H); 8.85 (s, 1H)。

實例 3: (5R)-3-[4-(1(R,S)-氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-疊氮基甲基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮

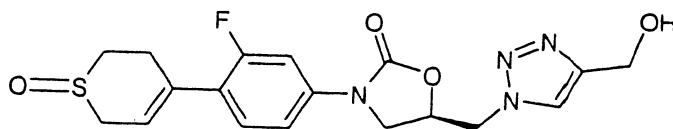


(5R)-3-[4-(1(R,S)-氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-羥基甲基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮(1.1克，2.7毫莫耳)(實例4)懸浮於二氯甲烷(10毫升)。添加1,8-二氮雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.71克，4.7毫莫耳)及反應混合物冷卻至-5℃。滴加二苯基磷鹽基疊氮化物(0.89克，3.25毫莫耳)及在室溫攪拌18小時。蒸發溶劑及殘留物在矽膠上以5%甲醇之二氯甲烷層析，獲得標題產物(1.02克)。

MS(ESP): 432.17(MH⁺)對C₁₈H₁₈FN₇O₃S

¹H-NMR (DMSO-d₆)δ: 2.58 (m, 1H); 2.85-3.00 (m, 2H); 3.12 (m, 1H); 3.40 (m, 1H); 3.67 (m, 1H); 3.92 (dd, 1H); 4.28 (dd, 1H); 4.53 (s, 2H); 4.86 (m, 2H); 5.18 (m, 1H); 5.84 (m, 1H); 7.29 (dd, 1H); 7.40 (dd, 1H); 7.46 (dd, 1H); 8.25 (s, 1H)。

實例 4：(5R)-3-[4-(1(R,S)-氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-羥基甲基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮



(5R)-3-[4-(1(R,S)-氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-疊氮甲基噁唑啉-2-酮(3克, 8.56毫莫耳)(參考例1)溶於回流甲苯(25毫升)中。添加炔丙醇(1.93克, 34.35毫莫耳)及所得2-相混合物激烈攪拌下回流18小時。真空移除溶劑及殘留物在矽膠上以10%甲醇之二氯甲烷層析, 獲得1.1克標題產物, 接著獲得1.2克對應之5-(羥基甲基)幾何異構物。

MS(ESP): 407.14(MH⁺)對C₁₈H₁₉FN₄O₄S

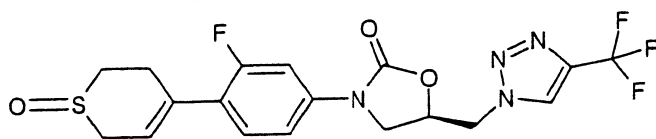
¹H-NMR (DMSO-d₆)δ: 2.58 (m, 1H); 2.85-3.00 (m, 2H); 3.14 (m, 1H); 3.40 (m, 1H); 3.68 (m, 1H); 3.92 (dd, 1H); 4.27 (dd, 1H); 4.53 (d, 2H); 4.82 (m, 2H); 5.15 (m, 1H); 5.23 (dd, 1H, exchangeable); 5.84 (m, 1H); 7.31 (dd, 1H); 7.40 (dd, 1H); 7.48 (dd, 1H); 8.03 (s, 1H)。

三唑基團上之4-取代係藉NOE實驗確認。該5-羥基甲基幾何異構物顯示在7.66 ppm之四唑基團之H-4。

實例 5：(5R)-3-[4-(1(R,S)-氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-疊氮甲基噁唑啉-2-酮

(79)

發明說明續頁



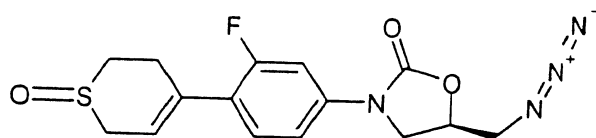
(5R)-3-[4-(1(R,S)-氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-疊氮甲基噁唑啉-2-酮(0.33克, 1毫莫耳)(參考例1)溶於回流甲苯(15毫升)中。添加3,3,3-三氟-1-(苯基磺醯基)-1-丙烯(0.24克, 1毫莫耳)及所得混合物激烈攪拌回流12小時。真空移除溶劑及粗產物溶於甲醇/乙酸乙酯/水(1:1:1, 30毫升)。添加過碘酸鈉(0.21克, 1毫莫耳), 反應混合物在室溫攪拌1小時。以二氯甲烷(3x20毫升)萃取, 有機相以硫酸鎂乾燥及濃縮至乾。殘留物藉矽膠快速層析以5%甲醇之二氯甲烷純化, 獲得100毫克標題化合物, 接著獲得13毫克對應之5-三氟甲基化合物。

MS(ESP): 439.22(MH⁺)對C₁₈H₁₆F₄N₄O₃S

¹H-NMR (CDCl₃)δ: 2.75 (m, 1H); 2.97 (m, 1H); 3.10 (m, 1H); 3.21 (m, 1H); 3.46 (m, 1H); 3.64 (m, 1H); 3.96 (dd, 1H); 4.26 (dd, 1H); 4.80 (m, 1H); 4.90 (m, 1H); 5.12 (m, 1H); 5.83 (m, 1H); 7.11 (m, 1H); 7.25 (dd, 1H); 7.37 (dd, 1H); 8.14 (s, 1H)。

該5-三氟甲基幾何異構物顯示在8.08 ppm之四唑基團之H-4。

參考例1: (5R)-3-[4-(1(R,S)-氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-三氟甲基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮

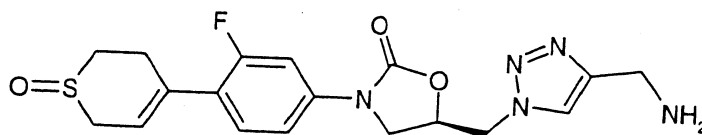


(5R)-3-[4-(3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-疊氮甲基嘔唑啉-2-酮 (2.3克, 6.5毫莫耳) (參見 WO 01/81350) 溶於甲醇/乙酸乙酯 (1:1, 100毫升) 及以 1 小時滴加溶於水 (20 毫升) 中之過碘酸鈉 (1.75 克, 8.2 毫莫耳)。反應混合物在室溫攪拌 7 小時, 過濾移除大部分鹽及真空蒸除甲醇。所得水溶液以乙酸乙酯萃取, 以硫酸鈉乾燥及蒸發至乾。殘留物進行矽膠層析以丙酮/己烷 (2:1) 溶離, 獲得 2.18 克產物。

MS(ESP): 351.34(MH⁺) 對 C₁₅H₁₅FN₄O₃S

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.58 (m, 1H); 2.85-3.01 (m, 2H); 3.10-3.16 (m, 1H); 3.40 (dd, 1H); 3.64-3.84 (m, 4H); 4.17(dd, 1H); 4.93 (m, 1H); 5.85 (m, 1H); 7.36 (dd, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.53 (dd, 1H)。

實例 6: (5R)-3-[4-(1(R,S)-氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-胺基甲基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]嘔唑啉-2-酮



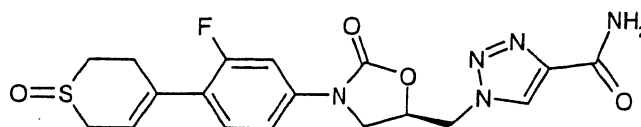
(5R)-3-[4-(1(R,S)-氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-疊氮基甲基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]嘔唑啉-2-酮 (實例 3) (0.718 克, 1.66 毫莫耳) 溶於 1,4-二噁烷 (5 毫升) 及在常壓及室溫於 Pd/C (10%, 濕重) 上氫化 2 天。經 0.45 微米

膜過濾及真空移除溶劑。在矽膠上以乙腈/水(3:1)層析，凍乾後，獲得0.37克(55%)無色非晶型固體之標題化合物。

MS(ESP): 406.12(MH⁺)對C₁₈H₂₀FN₅O₃S

¹H-NMR (DMSO-d₆)(500 MHz)δ: 2.58 (m, 1H); 2.85-3.00 (m, 2H); 3.10-3.16 (m, 1H); 3.39 (m, 1H); 3.67 (m, 1H); 3.76 (s, 2H); 3.91 (dd, 1H); 4.26 (dd, 1H); 4.80 (m, 2H); 5.15 (m, 1H); 5.84 (m, 1H); 7.30 (dd, 1H); 7.40 (dd, 1H); 7.47 (dd, 1H); 7.96 (s, 1H)。

實例 7: (5R)-3-[4-(1(R,S)-氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-氨基羰基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮



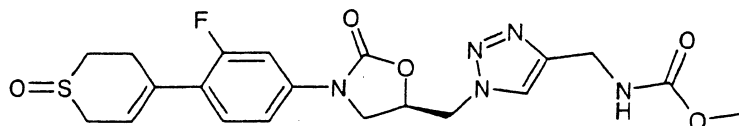
(5R)-3-[4-(1(R,S)-氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-甲氧基羰基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮(實例2)(225毫克，0.52毫莫耳)於密封管中溶於氨/甲醇溶液(2 M，5毫升)。混合物攪拌48小時及過濾出反應期間所產生之沉澱及以乙酸乙酯洗滌獲得無色固體之標題化合物。使濾液濃縮接著在矽膠上以2.5%甲醇之二氯甲烷層析獲得進一步之產物，合計獲得148毫克產量。

MS(ESP): 420.13(MH⁺)對C₁₈H₁₈FN₅O₄S

¹H-NMR (DMSO-d₆)δ: 2.56 (m, 1H); 2.97 (m, 2H); 3.13 (m, 1H); 3.39 (m, 1H); 3.67 (m, 1H); 3.96 (m, 1H); 4.27 (dd, 1H); 4.89 (d, 2H); 5.21 (m, 1H); 5.84 (m, 1H); 7.30 (dd, 1H); 7.41 (t, 1H); 7.47

(dd, 1H); 7.48 (s, 1H); 7.88 (s, 1H); 8.59 (s, 1H)。

實例 8：(5R)-3-[4-(1(R,S)-氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-甲氧基羰基)胺基甲基]-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮

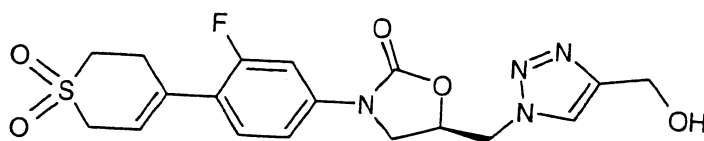


(5R)-3-[4-(1(R,S)-氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-胺基甲基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮(實例 6)(50毫克, 0.12毫莫耳)溶於/懸浮於吡啶(0.5毫升), 添加二氯甲烷(2毫升)及溶液冷卻至 -25°C 。添加甲基胺基甲醯氯(20微升, 0.26毫莫耳)及攪拌30分鐘。反應以甲醇(3滴)驟冷及真空蒸發溶劑。在矽膠上以二氯甲烷/甲醇(12:1)層析, 獲得50毫克(87%)無色固體之標題化合物。

MS(ESP): 464.16(MH^+)對 $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_5\text{S}$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6)(500 MHz) δ : 2.58 (m, 1H); 2.85-3.00 (m, 2H); 3.11-3.15 (m, 1H); 3.38 (m, 1H); 3.56 (s, 3H); 3.67 (m, 1H); 3.90 (dd, 1H); 4.23-4.28 (m, 3H); 4.81 (m, 2H); 5.15 (m, 1H); 5.84 (m, 1H); 7.30 (dd, 1H); 7.40 (dd, 1H); 7.47 (dd, 1H); 7.99 (s, 1H)。

實例 9：(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-羥基甲基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮

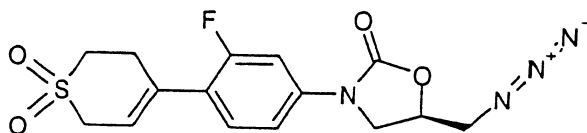


(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-(疊氮基甲基)噁唑啉-2-酮(參考例2)(15克, 41毫莫耳)溶於/懸浮於2-(苯基磺醯基)-2-丙烯-1-醇(DE 2630947)(12克, 61毫莫耳)及N-甲基吡咯啉酮(NMP, 2毫升)中及在90℃攪拌。30分鐘後, 添加更多NMP(2毫升)並再攪拌3.5小時。部分固化之反應混合物置入DMF中, 過濾接著真空濃縮。於殘留DMF中之所得油在矽膠上以二氯甲烷/甲醇(16:1)層析, 獲得8.64克(50%)無色固體之標題產物(TLC: Rf 0.3, 氯仿/甲醇=6:1)。層析期間分離出對應之5-羥基甲基幾何異構物且以次量產物存在(TLC: Rf 0.4, 氯仿/甲醇=6:1)。結構依據NOE研究確認。

MS(ESP): 422.94(MH⁺)對C₁₈H₁₉FN₄O₅S

¹H-NMR (DMSO-d₆)(500 MHz)δ: 2.98 (m, 2H); 3.28-3.36 (m, 2H); 3.91-3.94 (m, 3H); 4.27 (dd, 1H); 4.54 (d, 2H); 4.82 (d, 2H); 5.16 (m, 1H); 5.23 (dd, 1H); 5.84 (m, 1H); 7.30 (dd, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.50 (dd, 1H); 8.03 (s, 1H)。

參考例2: (5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-(疊氮基甲基)噁唑啉-2-酮



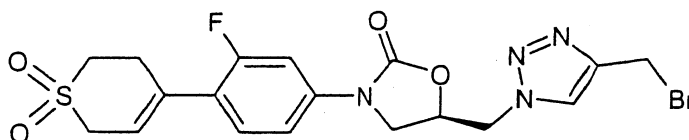
(5R)-3-[4-(3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-(疊氮基甲基)噁唑啉-2-酮(WO 01/81350; WO 02/081470 A1)(7克, 20.9毫莫耳)溶於二氯甲烷(200毫升)中並冷卻至0℃。滴加

3-氯過氧苯甲酸(15.4克, 70%, 62.9毫莫耳)溶液。以2小時使溫度達室溫並在室溫再攪拌30分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋, 以硫代硫酸鈉水溶液洗滌, 接著以碳酸氫鈉水溶液及接著以水洗滌, 及以硫酸鈉乾燥。在矽膠上以己烷/丙酮(3:2)層析, 獲得6.75克(88%)標題化合物。

MS(ESP): 367.1(MH⁺)對C₁₅H₁₅FN₄O₄S

¹H-NMR (DMSO-d₆)(500 MHz)δ: 2.98 (m, 2H); 3.35-3.40 (m, 2H); 3.71 (dd, 1H); 3.79 (dd, 1H); 3.82 (dd, 1H); 3.93 (m, 2H); 4.17 (dd, 1H); 4.93 (m, 1H); 5.84 (m, 1H); 7.37 (dd, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.54 (dd, 1H)。

實例 10: (5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-溴甲基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮



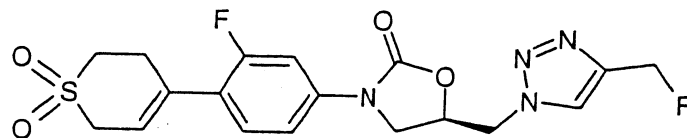
(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-羥基甲基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮(實例 9)(2.05克, 4.9毫莫耳)及四溴化碳(1.93克, 5.8毫莫耳)溶於/懸浮於二氯甲烷(100毫升)中及冷卻至0℃。添加三苯膦(2.05克, 7.8毫莫耳)及反應混合物在0℃攪拌10分鐘接著在室溫攪拌20分鐘。反應混合物施加至矽膠管柱上並以己烷/丙酮(1:1)溶離產物。收集含產物之溶離份, 真空移除溶劑及產物自二氯甲烷藉添加己烷而沉澱, 獲得標題化合

物。1.94克(82%)為無色針晶。

MS(ESP): 485/457(MH^+)對 $C_{18}H_{18}BrFN_4O_4S$

^1H -NMR (DMSO- d_6)(500 MHz) δ : 2.98 (m, 2H); 3.28-3.36 (m, 2H); 3.90-3.94 (m, 3H); 4.28 (dd, 1H); 4.77 (s, 2H); 4.84 (m, 2H); 5.16 (m, 1H); 5.83 (m, 1H); 7.30 (dd, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.47 (dd, 1H); 8.26 (s, 1H)。

實例 11 : (5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-氟甲基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮



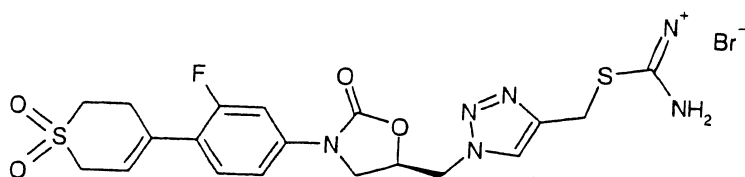
(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-溴甲基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮(實例 10)(385毫克, 0.8毫莫耳)溶於1-丁基-3-甲基-咪唑啉鎘四氟硼酸鹽(1毫升)、乙腈(4毫升)及水(90微升)中。添加氟化鉀(231毫克, 4毫莫耳)及反應混合物加熱至100°C歷時4小時。以乙酸乙酯及水稀釋, 有機相以水洗滌, 以二氯甲烷稀釋及以硫酸鈉乾燥。在矽膠上以二氯甲烷/DMF(30:1)層析, 接著自二氯甲烷/甲醇沉澱, 獲得86毫克(26%)無色針晶之產物。

MS(ESP): 424.9(MH^+)對 $C_{18}H_{18}F_2N_4O_4S$

^1H -NMR (DMSO- d_6)(300 MHz) δ : 2.95 (m, 2H); 3.28-3.36 (m, 2H);

3.92-3.95 (m, 3H); 4.26 (dd, 1H); 4.85 (d, 2H); 5.16 (m, 1H); 5.47 (d, 2H); 5.82 (m, 1H); 7.24-7.49 (m, 3H); 8.37 (d, 1H)。

實例 12：(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-{[4-[(胺基甲烷亞銨溴)硫甲基]-1,2,3-三唑-1-基]甲基}噁唑啉-2-酮

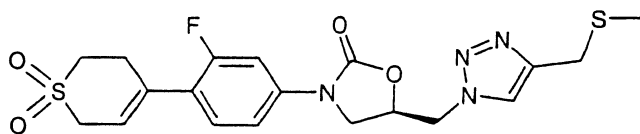


(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-溴甲基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮(實例 10)(3.4克, 7.0毫莫耳)及硫脲(0.54克, 7.1毫莫耳)於乙醇(100毫升)中在機械攪拌下回流2小時。反應混合物冷卻至室溫, 過濾, 以乙醇洗滌及真空乾燥, 獲得3.67克(93%)無色固體之標題化合物。

MS(ESP): 481.26(M⁺)對C₁₉H₂₂FN₆O₄S

¹H-NMR (DMSO-d₆)(500 MHz)δ: 2.94 (m, 2H); 3.29-3.39 (m, 2H); 3.74 (s, 2H); 3.87-3.92 (m, 3H); 4.25 (dd, 1H); 4.56 (s, 2H); 4.83 (d, 2H); 5.13 (m, 1H); 5.81 (m, 1H); 7.27 (dd, 1H); 7.39 (dd, 1H); 7.44 (dd, 1H); 8.16 (s, 1H); 9.01 (brs, 2H); 9.18 (brs, 2H)。

實例 13：(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[4-[(甲硫基)甲基]-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮

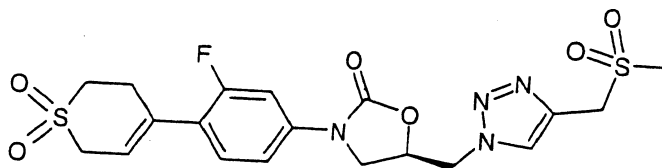


(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[4-[(胺基甲烷亞胺溴)硫甲基]-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮(1克, 1.78毫莫耳)(實例12)、甲基碘(135微升, 2.17毫莫耳)及溴化四丁基銨(少量觸媒)在室溫於氮氣中在苯(10毫升)及氫氧化鈉水溶液(10毫升, 15%)混合物中激烈攪拌30分鐘。反應混合物以二氯甲烷稀釋, 以1M HCl水溶液及磷酸鉀(1M, pH 7)洗滌及以硫酸鈉乾燥。在矽膠上以丙酮/己烷(1.2:1)層析, 獲得0.994克無色硬發泡物之標題化合物。

MS(ESP): 452.98(MH⁺)對C₁₉H₂₁FN₄O₄S₂

¹H-NMR (DMSO-d₆)(500 MHz)δ: 2.00 (s, 3H); 2.97 (m, 2H); 3.28-3.39 (m, 2H); 3.74 (s, 2H); 3.90-3.93 (m, 3H); 4.27 (dd, 1H); 4.81 (d, 2H); 5.16 (m, 1H); 5.83 (m, 1H); 7.29 (m, 1H); 7.40 (dd, 1H); 7.45 (m, 1H); 8.05 (s, 1H)。

實例14: (5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[4-[(甲基磺醯基)甲基]-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮



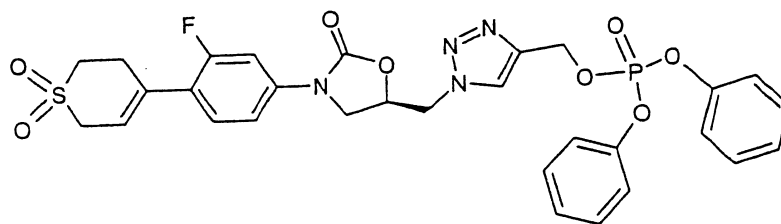
(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]

基]-5-[4-[(甲硫基)甲基]-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮(實例13)(0.994克, 2.2毫莫耳)溶於二氯甲烷(50毫升)並冷卻至0°C。滴加溶於二氯甲烷(20毫升)之3-氯過氧苯甲酸(0.807克, 70%, 3.3毫莫耳)。反應混合物接著在室溫攪拌3小時。以乙酸乙酯稀釋及添加飽和碳酸氫鈉水溶液。過濾收集所得沉澱, 以碳酸氫鈉溶液、水及乙酸乙酯洗滌及真空乾燥獲得0.467克(44%)無色固體之標題化合物。

MS(ESP): 485.23(MH⁺)對C₁₉H₂₁FN₄O₆S₂

¹H-NMR (DMSO-d₆)(300 MHz)δ: 2.96 (m, 5H); 3.28-3.40 (m, 2H); 3.90-3.95 (m, 3H); 4.26 (dd, 1H); 4.63 (s, 2H); 4.86 (d, 2H); 5.16 (m, 1H); 5.82 (m, 1H); 7.28-7.50 (m, 3H); 8.24 (s, 1H)。

實例15: (5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[4-[(二苯氧基亞磷醯基)氧基甲基]-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮



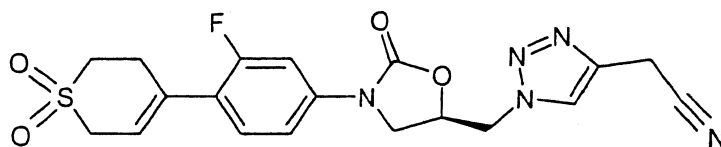
(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-羥基甲基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮(實例9)(0.66克, 1.6毫莫耳)溶於/懸浮於二氯甲烷/吡啶(10毫升, 2:1)中並冷卻至0°C。滴加溶於二氯甲烷(2毫升)之二苯基磷酸氯(0.33毫升, 1.6毫莫耳)。反應混合物在0°C攪拌30分鐘接著經針筒又添加60微升(0.29毫莫耳)二苯基磷酸

氣且又攪拌1小時。以磷酸鹽緩衝液(pH 7)驟冷，以乙酸乙酯稀釋及有機相以水洗滌及以硫酸鈉乾燥。在矽膠上以丙酮/己烷(1:1)層析，獲得0.82克(80%)硬發泡體之標題化合物。

MS(ESP): 655.05(MH⁺)對C₃₀H₂₈FN₄O₈PS

¹H-NMR (DMSO-d₆)(500 MHz)δ: 2.94 (m, 2H); 3.29-3.34 (m, 2H); 3.90 (m, 3H); 4.12 (s, 2H); 4.24 (dd, 1H); 4.83 (m, 2H); 5.14 (m, 1H); 5.39 (m, 2H); 5.80 (m, 1H); 7.19-7.30 (m, 7H); 7.35-7.47 (m, 6H); 8.30 (s, 1H)。

實例 16：(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-氰基甲基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]呋唑啉-2-酮



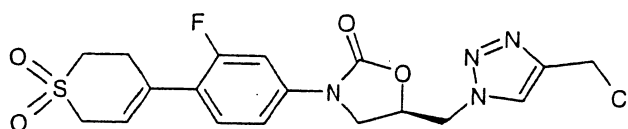
(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[4-[(二苯氧基亞磷醯基)氧基甲基]-1,2,3-三唑-1-基甲基]呋唑啉-2-酮(實例 15)(0.5克，0.76毫莫耳)及氰化鈉(0.22克，4.5毫莫耳)溶於/懸浮於DMF(10毫升)中及加熱至60°C 歷時1.5小時。以乙酸乙酯稀釋，以磷酸鉀緩衝液(pH 7)及以水洗滌，及以硫酸鈉乾燥。在矽膠上以丙酮/己烷(1:1)層析，獲得236毫克(72%)無色固體之標題化合物。

MS(ESP): 432.07(MH⁺)對C₁₉H₁₈FN₅O₄S

¹H-NMR (DMSO-d₆)(500 MHz)δ: 2.94 (m, 2H); 3.30-3.34 (m, 2H);

3.88-3.90 (m, 3H); 4.12 (s, 2H); 4.24 (dd, 1H); 4.82 (d, 2H); 5.14 (m, 1H); 5.81 (m, 1H); 7.28 (dd, 1H); 7.38 (dd, 1H); 7.45 (dd, 1H); 8.16 (s, 1H)。

實例 17：(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-氯甲基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮



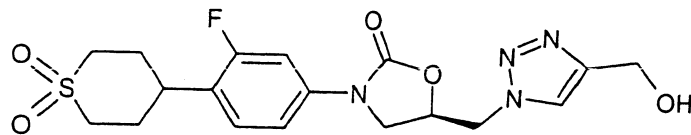
(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-羥基甲基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮(實例 9)(0.65克, 1.6毫莫耳)溶於/懸浮於二氯甲烷/吡啶(10毫升, 2:1)中並與二苯基磷酸氯(1毫升, 4.8毫莫耳)如實例 15 所述般反應。真空移除溶劑, 殘留物置入 DMF(10毫升)中及添加氰化鈉(5倍過量, 嘗試作成氰化物)。反應混合物在 60°C 加熱 30 分鐘, 接著在 80°C 加熱 1 小時。以乙酸乙酯稀釋, 以水洗滌及以硫酸鈉乾燥。在矽膠上以己烷/丙酮(1:1)層析, 獲得 0.29 克(66%)無色固體之標題化合物。

MS(ESP): 441.02(MH⁺)對 C₁₈H₁₈ClFN₄O₄S

¹H-NMR (DMSO-d₆)(500 MHz)δ: 2.98 (m, 2H); 3.29-3.37 (m, 2H); 3.90-3.95 (m, 3H); 4.28 (dd, 1H); 4.84-4.87 (m, 4H); 5.17 (m, 1H); 5.84 (m, 1H); 7.30 (m, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.47 (m, 1H); 8.27 (s, 1H)。

實例 18：(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-

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

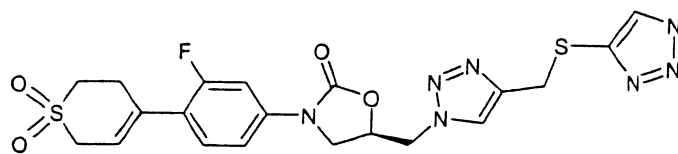


(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-(疊氮基甲基)噁唑啉-2-酮(0.8克, 2.2毫莫耳)(參考例2)及四氫-2-(2-丙炔氧基)-2H-哌喃(1.3毫升, 9.2毫莫耳)於甲苯(5毫升)中回流隔夜。蒸發溶劑及殘留物經矽膠以二氯甲烷/甲醇(20:1)作為溶離液過濾, 獲得約1:1比例之粗製4-及5-取代之三唑。此混合物溶於四氫呋喃/甲醇(2:1, 20毫升), 添加乙酸(5滴)及在Pd/C(10%)上在常壓及室溫氫化2天。經0.45微米膜過濾及真空移除溶劑。在矽膠上以二氯甲烷/甲醇(20:1)層析, 獲得176毫克(19%)無色固體之標題化合物。

MS(ESP): 425.12(MH⁺)對C₁₈H₂₁FN₄O₅S

¹H-NMR (DMSO-d₆)(500 MHz)δ: 2.06 (m, 2H); 2.17 (m, 2H); 3.12 (m, 2H); 3.22 (m, 1H); 3.39 (m, 2H); 3.89 (dd, 1H); 4.25 (dd, 1H); 4.53 (d, 2H); 4.80 (d, 2H); 5.14 (m, 1H); 5.23 (dd, 1H); 5.84 (m, 1H); 7.26 (dd, 1H); 7.39 (dd, 1H); 7.45 (dd, 1H); 8.03 (s, 1H)。四唑基團上之4-取代基藉NOE研究確認。

實例 19: (5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[4-(1H-1,2,3-三唑-4-基硫甲基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮

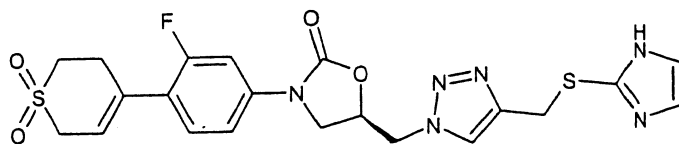


(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-溴甲基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮(實例 10)(211毫克, 0.44毫莫耳)及 1H-1,2,3-三唑-4-硫醇鈉鹽(80毫克, 0.65毫莫耳)溶於 DMF(2毫升)及在室溫放置隔夜。真空移除 DMF。在矽膠上以二氯甲烷/甲醇(15:1)層析, 獲得 170毫克(77%)無色固體之標題化合物。

MS(ESP): 505.92(MH⁺)對 C₂₀H₂₀FN₇O₄S₂

¹H-NMR (DMSO-d₆)(500 MHz)δ: 2.97 (m, 2H); 3.30-3.45 (m, 2H, 在 H₂O 之下); 3.74 (s, 2H); 3.87-3.93 (m, 3H); 4.22-4.27 (m, 3H); 4.79 (d, 2H); 5.13 (m, 1H); 5.83 (m, 1H); 7.29 (dd, 1H); 7.40 (dd, 1H); 7.47 (dd, 1H); 7.88 (s, 1H); 8.00 (s, 1H)。

實例 20: (5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[4-[(1H-咪唑-2-基硫基)甲基]-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮



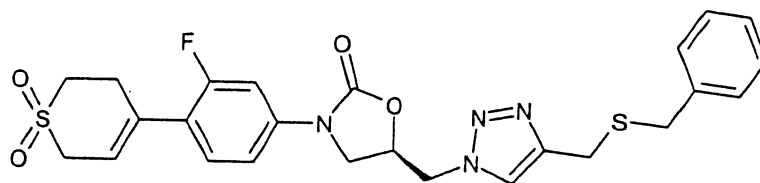
(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[4-[(二苯氧基亞磷醯基)氧基甲基]-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮(實例 15)(0.125克, 0.19毫莫耳)添加至 2-氫硫基咪唑(38毫克, 0.38毫莫耳)之 DMF(2毫升)溶液中及

所得溶液添加至氫化鈉(15毫克, 0.38毫莫耳)之DMF(2毫升)懸浮液中。反應混合物攪拌30分鐘接著以過量碳酸氫鈉水溶液驟冷。混合物以乙酸乙酯萃取, 以碳酸氫鈉溶液、水及食鹽水洗滌, 以硫酸鈉乾燥及真空濃縮, 獲得40毫克(42%)無色固體之標題化合物。

MS(ESP): 505.10(MH^+)對 $C_{21}H_{21}FN_6O_4S_2$

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 12.12 (brs, 1H); 7.91 (s, 1H); 7.48 (m, 2H); 7.29 (m, 1H); 7.05 (brs, 2H); 5.77 (s, 1H); 5.10 (m, 1H); 4.77 (d, 2H); 4.29 (s, 2H); 4.24 (dd, 1H); 3.87 (m, 3H); 3.3 (m, 2H); 2.95 (s, 2H)。

實例 21: (5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[4-[(苯基甲基)硫甲基]-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮



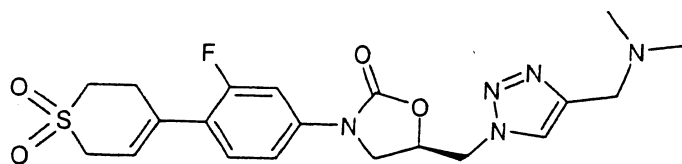
氫化鈉(30毫克, 0.76毫莫耳)懸浮於DMF(10毫升)中, 添加硫苯酚(0.09毫升, 0.76毫莫耳), 接著添加(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[4-[(二苯氧基亞磷鹽基)氧基甲基]-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮(實例 15)(250毫克, 0.38毫莫耳)。反應混合物攪拌5小時, 接著以碳酸氫鈉溶液驟冷, 以乙酸乙酯稀釋, 以水及食鹽水洗滌, 以硫酸鈉乾燥及真空濃縮。在矽膠上以2.5%甲醇

之二氯甲烷層析，獲得灰白色固體之標題化合物(29毫克)。

MS(ESP): 529.08(MH⁺)對 C₂₅H₂₅FN₄O₄S₂

¹H-NMR (CDCl₃)δ: 7.60 (s, 1H); 7.23 (mm, 8H); 5.74 (m, 1H); 5.05 (m, 1H); 4.73 (d, 2H); 4.17 (t, 1H); 4.02 (m, 1H); 3.80 (s, 2H); 3.66 (m, 4H); 3.24 (m, 2H); 3.07 (m, 2H)。

實例 22: (5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[4-(二甲胺基)甲基-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮

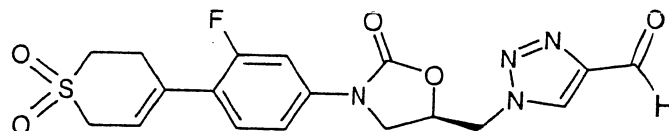


(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-溴甲基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮(實例 10)(250毫克，0.52毫莫耳)溶於DMF(1.5毫升)及添加二甲胺(於水中，40%，250微升，2.2毫莫耳)。混合物加熱至50℃歷時30分鐘。添加三乙胺(1毫升)及真空移除溶劑。在矽膠上以乙腈/水(5:1至3:1)層析，獲得90毫克(39%)無色固體之標題化合物。

MS(ESP): 450.27(MH⁺)對 C₂₀H₂₄FN₅O₄S

¹H-NMR (DMSO-d₆)(500 MHz)δ: 2.09 (s, 6H); 2.96 (m, 2H); 3.30-3.39 (m, 2H); 3.48 (s, 2H); 3.90-3.93 (m, 3H); 4.26 (dd, 1H); 4.78-4.85 (m, 2H); 5.17 (m, 1H); 5.83 (m, 1H); 7.27 (dd, 1H); 7.39 (dd, 1H); 7.44 (dd, 1H); 8.02 (s, 1H)。

實例 23：(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[4-羧醛-1,2,3-三唑-1-基甲基]呋唑啉-2-酮



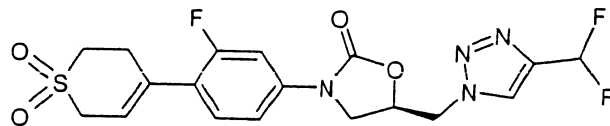
草醯氯(1.36毫升，15.6毫莫耳)之二氯甲烷(30毫升)冷卻至 -50°C 。攪拌下滴加DMSO(1.42毫升，20毫莫耳)之二氯甲烷(30毫升)。反應混合物攪拌10分鐘及滴加(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[4-(羧基甲基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]呋唑啉-2-酮(實例9)(5克，11.8毫莫耳)(溶於N-甲基吡咯啉酮(25毫升)接著以二氯甲烷(25毫升)稀釋)且反應混合物激烈攪拌1小時。滴加N,N-二異丙基乙基胺(10毫升，57.4毫莫耳)，反應混合物溫至 -20°C 及在此溫度維持隔夜。均質溶液直接施加至矽膠管柱上及以己烷/丙酮(1:1至1:2)溶離。收集含產物之溶離份及真空濃縮。產物接著自丙酮(100毫升)中藉添加己烷(700毫升)而沉澱，獲得4.2克(84%)無色固體之標題化合物。

MS(ESP): 419.29(MH^+)對 $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_5\text{S}$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)(500 MHz) δ : 2.98 (m, 2H); 3.29-3.38 (m, 2H); 3.93 (s, 2H); 3.97 (dd, 1H); 4.29 (dd, 1H); 4.94 (d, 2H); 5.22 (m, 1H); 5.84 (m, 1H); 7.32 (dd, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.48 (dd, 1H); 8.95 (s, 1H); 10.05 (s, 1H)。

實例 24：(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-

基)-3-氟苯基]-5-[4-(二氟甲基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮

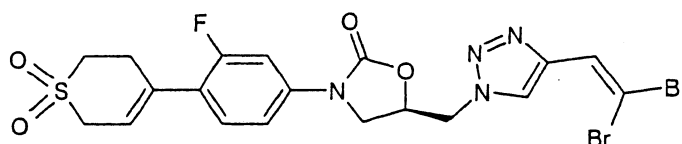


(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[4-羧醛-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮(實例23)(100毫克, 0.24毫莫耳)溶於/懸浮於二氯甲烷(10毫升)。添加[雙(2-甲氧基乙基)胺基]硫三氟化物(71微升, 0.39毫莫耳)及催化量之乙醇(1.3微升)及混合物回流攪拌36小時。反應混合物負載至矽膠管柱上及以己烷/丙酮(1.25:1)溶離, 獲得38毫克(36%)無色固體之標題化合物。

MS(ESP): 443(MH⁺)對C₁₈H₁₇F₃N₄O₄S

¹H-NMR (DMSO-d₆)(300 MHz)δ: 2.98 (m, 2H); 3.31-3.37 (m, 2H); 3.93 (brs, 2H); 3.94 (dd, 1H); 4.29 (dd, 1H); 4.91 (d, 2H); 5.20 (m, 1H); 5.84 (m, 1H); 7.25 (dd, 1H); 7.31 (dd, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.47 (dd, 1H); 8.61 (m, 1H)。

實例 25: (5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[4-(2,2-二溴乙烯基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮



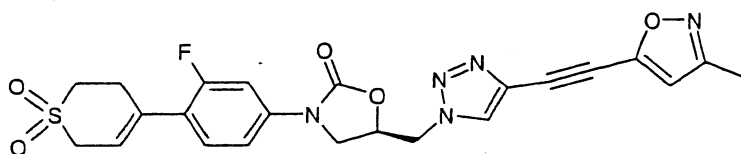
(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯

基]-5-[4-羧醛-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮(實例23)(5克, 11.9毫莫耳)及四溴化碳(4.34克, 13.1毫莫耳)溶於/懸浮於二氯甲烷(100毫升)及冷卻至0°C。添加三苯膦(6.55克, 25毫莫耳)及在0°C攪拌30分鐘接著在室溫攪拌1小時。反應混合物施加至矽膠管柱上及以甲苯/乙醇(10:1至7:1)溶離, 獲得6.1克(89%)灰白色固體之標題化合物。

MS(ESP): 575, 577, 579(MH⁺)對C₁₉H₁₇Br₂FN₄O₄S

¹H-NMR (DMSO-d₆)(500 MHz)δ: 2.98 (m, 2H); 3.31-3.40 (m, 2H); 3.93-3.96 (m, 3H); 4.28 (dd, 1H); 4.90 (d, 2H); 5.21 (m, 1H); 5.85 (m, 1H); 7.31 (dd, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.47 (dd, 1H); 7.80 (s, 1H); 8.68 (s, 1H)。

實例 26: (5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[4-(2-(3-甲基-5-異噁唑基)乙烯基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮



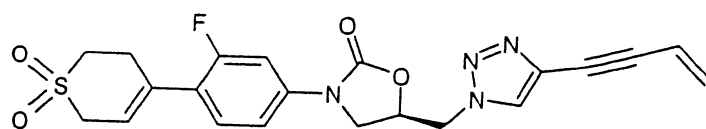
(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[4-(2,2-二溴乙烯基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮(實例25)(0.6克, 1.04毫莫耳)、3-甲基-5-(三丁基錫烷基)異噁唑(407毫克, 1.09毫莫耳)[Sakamoto,T.等人,縮合雜芳族環系統, XIX, 5-(三丁基錫烷基)異噁唑之合成及反應,四面體, 47, 28, 5111-5118]及參(2-呋喃基)膦(37毫克, 0.16毫莫耳)溶於DMF(2.5毫升)。添加二異丙基乙基胺(0.272毫

升，1.56毫莫耳)，反應混合物以氫氣沖洗及添加參(二亞苄基丙酮)二鈹(0)(30毫克，0.03毫莫耳)。混合物加熱至85℃在氫氣中攪拌20小時。真空移除溶劑。在矽膠上以二氯甲烷/DMF(30:1)層析，獲得30毫克(6%)無色固體之標題化合物。

MS(ESP): 497.91(MH⁺)對C₂₃H₂₀FN₅O₅S

¹H-NMR (DMSO-d₆)(300 MHz)δ: 2.30 (s, 3H); 2.95 (m, 2H); 3.30-3.44 (m, 2H); 3.88-3.97 (m, 3H); 4.27 (dd, 1H); 4.90 (d, 2H); 5.19 (m, 2H); 5.82 (m, 2H); 6.94 (s, 1H); 7.29 (dd, 1H); 7.40 (dd, 1H); 7.45 (dd, 1H); 8.78 (s, 1H)。

實例 27: (5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-(3-丁烯-1-炔基)-1,2,3-三唑-1-基)甲基]噁唑啉-2-酮



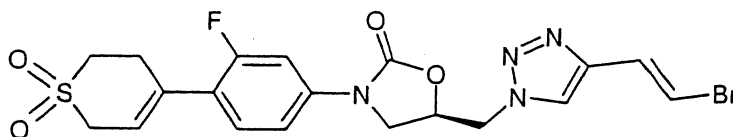
(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[4-(2,2-二溴乙烯基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮(實例 25)(0.3克，0.52毫莫耳)、烯丙基三丁基錫(160微升，0.55毫莫耳)及參(4-甲氧基苯基)膦(28毫克，0.08毫莫耳)溶於DMF(2.5毫升)。添加二異丙基乙基胺(136微升，0.78毫莫耳)，反應混合物以氫氣沖洗及添加參(二亞苄基丙酮)二鈹(0)(15毫克，0.01毫莫耳)。混合物加熱至80℃在氫氣中攪拌10小時。以乙酸乙酯稀釋，以磷酸鹽緩衝液(pH 7)、

飽和氟化鉀水溶液及水洗滌，及以硫酸鈉乾燥。在矽膠上以氯仿/甲醇(15:1)層析，獲得32毫克(14%)無色固體之標題化合物。

MS(ESP): 442.97(MH^+)對 $C_{21}H_{19}FN_4O_4S$

^1H -NMR (DMSO- d_6)(300 MHz) δ : 2.95 (m, 2H); 3.29-3.43 (m, 2H); 3.89-3.95 (m, 3H); 4.25 (dd, 1H); 4.84 (d, 2H); 5.17 (m, 1H); 5.70 (dd, 1H); 5.80 (dd, 1H); 5.82 (m, 1H); 6.16 (dd, 1H); 7.29 (dd, 1H); 7.40 (dd, 1H); 7.45 (dd, 1H); 8.50 (s, 1H)。

實例 28: (5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[4-(E)-2-溴乙烯基]-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮



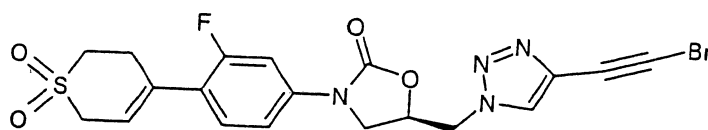
(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[4-(2,2-二溴乙烯基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮(0.4克, 0.69毫莫耳)溶解/懸浮於乙醇(2毫升)及亞磷酸二乙酯(0.36毫升, 2.79毫莫耳)中。添加三乙胺(0.195毫升, 1.39毫莫耳)及反應混合物在90°C激烈攪拌5小時。冷卻至室溫，以二氯甲烷稀釋，以磷酸鹽緩衝液(pH 7)洗滌及以硫酸鈉乾燥。在矽膠上以二氯甲烷/DMF(50:1至40:1)層析，獲得151毫克(44%)無色固體之標題化合物。

MS(ESP): 537.7/539.9(MH^+ +41(乙腈)))對 $C_{19}H_{18}BrFN_4O_4S$

^1H -NMR (CD $_3$ CN)(500 MHz) δ : 3.04 (m, 2H); 3.23-3.28 (m, 2H);

3.81 (brs, 2H); 3.87 (dd, 1H); 4.22 (dd, 1H); 4.72 (dd, 1H); 4.78 (dd, 1H); 5.10 (m, 1H); 5.82 (m, 1H); 7.09 (d, 1H); 7.15 (d, 1H); 7.20 (dd, 1H); 7.33 (dd, 1H); 7.37 (dd, 1H); 7.97 (s, 1H)。

實例 29：(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[4-(2-溴乙炔基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮

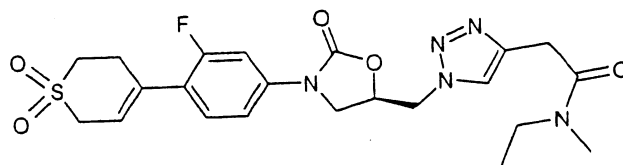


(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[4-(2,2-二溴乙烯基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮(實例 25)(0.5克, 0.87毫莫耳)溶於 DMF(87毫升)及冷卻至 15°C。攪拌下以 30分鐘滴加溶於 DMSO(1.7毫升)之 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)(0.262毫升, 1.75毫莫耳)。溫度維持在 15-18°C 及 6小時後又經針筒滴加 DBU(0.125毫升, 0.83毫莫耳)及所得溶液再攪拌 30分鐘。反應以冷卻 HCl 水溶液(0.5 M)驟冷, 以二氯甲烷萃取, 以水洗滌及以硫酸鈉乾燥。在矽膠上以己烷/丙酮(1.5:1至 1:1)層析, 獲得 108 毫克(25%)無色固體之標題化合物。

MS(APCI, Pos.): 495/497(MH⁺)對 C₁₉H₁₆BrFN₄O₄S

¹H-NMR (DMSO-d₆)(500 MHz)δ: 2.97 (m, 2H); 3.33-3.40 (m, 2H); 3.90-3.95 (m, 3H); 4.26 (dd, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.17 (m, 1H); 5.84 (m, 1H); 6.16 (dd, 1H); 7.31 (dd, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.46 (dd, 1H); 8.55 (s, 1H)。

實例 30：(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[4-(2-(乙基甲基胺基)-2-氧代乙基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮

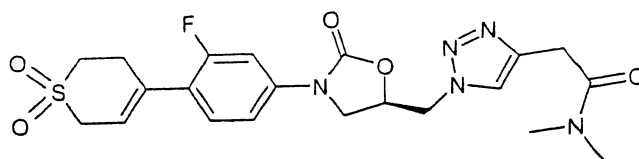


(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[4-(2,2-二溴乙烯基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮(實例 25)(0.25克, 0.43毫莫耳)溶於 DMF(1.5毫升)。添加乙基甲基胺(0.186毫升, 2.16毫莫耳)及水(0.5毫升)及反應混合物加熱至 90℃ 歷時 2 小時。添加更多乙基甲基胺(0.2 毫升, 2.33毫莫耳)及再加熱 1.5 小時。反應混合物冷卻至室溫及真空移除溶劑。在矽膠上以甲苯/乙醇(5:1)接著以己烷/丙酮(1:2)層析, 獲得 27 毫克(13%)無色固體之標題化合物。

MS(ESP): 492.34(MH⁺)對 C₂₂H₂₆FN₅O₅S

¹H-NMR (DMSO-d₆)(500 MHz)δ: 1.01 及 1.08 (2x dd, 3H); 2.81 及 3.00 (2 x s, 3H); 2.97 (m, 2H); 3.29-3.45 (m, 4H); 3.75 及 3.77 (2 x s, 2H); 3.89-3.93 (m, 3H); 4.26 (dd, 1H); 4.81 (d, 2H); 5.16 (m, 1H); 5.83 (m, 1H); 7.30 (dd, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.47 (dd, 1H); 7.99 及 8.01 (2 x s, 1H)。

實例 31：(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-(2-(二甲胺基)-2-氧代乙基)-1,2,3-三唑-1-基)甲基]噁唑啉-2-酮

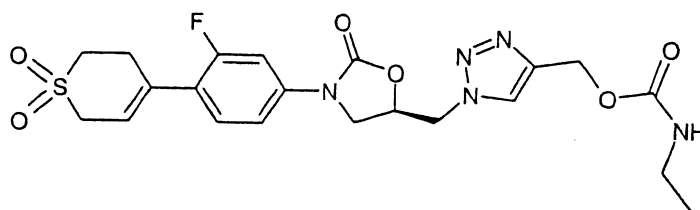


(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[4-(2,2-二溴乙基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮(實例25)(0.25克, 0.43毫莫耳)溶於DMF(1.5毫升)。添加二甲基胺(0.250毫升, 40%於水中, 2.2毫莫耳)及水(0.25毫升)及反應混合物加熱至90℃歷時3小時。反應混合物冷卻至室溫及真空移除溶劑。在矽膠上以二氯甲烷/甲醇(20:1)層析, 獲得74毫克(36%)無色固體之標題化合物。

MS(ESP): 478.29(MH⁺)對C₂₁H₂₄FN₅O₅S

¹H-NMR (DMSO-d₆)(500 MHz)δ:2.84 (s, 3H); 2.97 (m, 2H); 3.03 (s, 3H); 3.29-3.43 (m, 2H); 3.77 (s, 2H); 3.89-3.93 (m, 3H); 4.26 (dd, 1H); 4.81 (d, 2H); 5.16 (m, 1H); 5.84 (m, 1H); 7.30 (dd, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.48 (dd, 1H); 8.00 (s, 1H)。

實例32: (5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[4-(乙胺基羰基氧基甲基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮



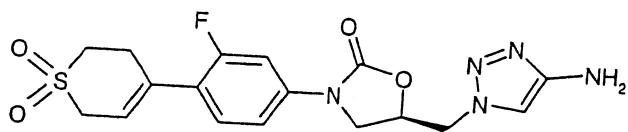
(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-羥基甲基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮(實例9)(150毫克, 0.36毫莫耳)溶於吡啶(2毫升), 添加異氰酸

乙酯 (234 毫克, 3.6 毫莫耳) 及所得混合物在 90°C 攪拌 4 小時。冷卻至室溫及真空移除溶劑, 殘留物藉矽膠快速層析以 5% 甲醇之二氯甲烷溶離, 獲得標題產物 (170 毫克)。

MS(ESP): 494.21(MH⁺) 對 C₂₁H₂₄FN₅O₆S

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.00 (t, 3H); 2.96 (m, 2H); 3.00 (m, 2H); 3.34 (m, 2H); 3.91 (m, 3H); 4.25 (dd, 1H); 4.83 (d, 2H); 5.04 (s, 2H); 5.14 (m, 1H); 5.82 (m, 1H); 7.18 (m, 1H); 7.27 (m, 1H); 7.40 (m, 1H); 7.48 (m, 1H); 8.16 (s, 1H)。

實例 33: (5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-胺基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮



(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-胺基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮 (參考例 3) (873 毫克, 2.0 毫莫耳)、三乙胺 (222 毫克, 2.2 毫莫耳) 及第三丁醇 (10 毫升) 之混合物以激烈攪拌下加熱至 70°C。滴加二苯基磷醯基疊氮化物 (608 毫克, 2.2 毫莫耳) 及所得混合物回流 12 小時。蒸發溶劑, 殘留物溶於二氯甲烷 (6 毫升) 及甲醇 (0.5 毫升) 中, 添加己烷 (20 毫升) 及過濾所得沉澱獲得白色固體 (900 毫克)。此產物 (160 毫克) 於無水二氯甲烷 (3 毫升) 及三氟乙酸 (3 毫升) 之混合物中在室溫攪拌 1 小時。真空移除溶劑及過量三氟乙酸及殘留物藉逆相層析以 5% 至

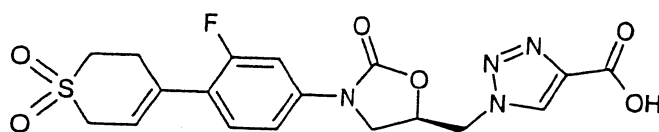
95% 乙腈之水 (含 0.1% TFA) 溶離純化，獲得標題產物 (70 毫克)。

MS(ESP): 408.21(MH⁺) 對 C₁₇H₁₈FN₅O₄S

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.96 (m, 2H); 3.43 (m, 2H); 3.90 (m, 3H); 4.23 (dd, 1H); 4.68 (d, 2H); 5.12 (m, 1H); 5.77 (m, 1H); 7.27 (m, 1H); 7.38 (m, 1H); 7.45 (m, 1H); 7.62 (s, 1H); (由於交換並未觀察到 NH₂)。

此實例之中間物製備如下：

參考例 3：(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-羧基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮

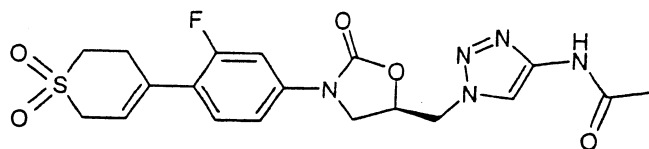


(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-(疊氮基甲基)噁唑啉-2-酮 (6.9 克，18.83 毫莫耳) (參考例 2) 溶於無水 1,4-二噁烷 (15 毫升) 中，添加 2-丙炔酸第三丁酯 (4.75 克，37.67 毫莫耳) 及所得混合物激烈攪拌下回流 12 小時。添加乙酸乙酯 (30 毫升) 及過濾所得沉澱，以乙酸乙酯洗滌及乾燥為白色固體 (5 克)。此固體懸浮於二氯甲烷 (16 毫升)，接著滴加三氟乙酸 (8 毫升) 及所得混合物攪拌隔夜。真空移除溶劑及殘留物自二氯甲烷沉澱而純化，獲得灰白色固體之標題產物 (3.3 克)。

MS(ESP): 435.25(M-H⁻) 對 C₁₈H₁₇FN₄O₆S

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.89 (m, 2H); 3.31 (m, 2H); 3.84 (m, 2H); 3.88 (m, 1H); 4.19 (dd, 1H); 4.80 (d, 2H); 5.12 (m, 1H); 5.75 (m, 1H); 7.22 (m, 1H); 7.32 (m, 1H); 7.40 (m, 1H); 8.66 (s, 1H); 13.11 (br, 1H)。

實例 34：(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-乙醯基胺基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮

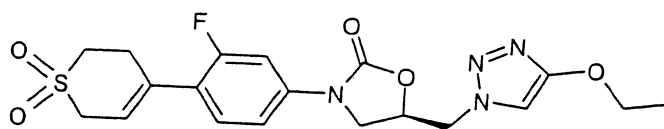


(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-胺基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮(實例 33)(23毫克, 0.057毫莫耳)溶於吡啶/二氯甲烷(1:1, 5毫升)。添加乙醯氯(22毫克, 5當量)及所得混合物在室溫攪拌 24 小時。真空移除溶劑及殘留物藉矽膠快速層析以 5% 甲醇之二氯甲烷純化, 獲得標題產物(25毫克)。

MS(ESP): 450.27(MH^+)對 $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}_5\text{S}$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.04 (s, 3H); 2.96 (m, 2H); 3.43 (m, 2H); 3.90 (m, 3H); 4.23 (dd, 1H); 4.73 (d, 2H); 5.12 (m, 1H); 5.77 (m, 1H); 7.27 (m, 1H); 7.38 (m, 1H); 7.45 (m, 1H); 8.20 (s, 1H); 10.89 (s, 1H)。

實例 35：(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-乙氧基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮

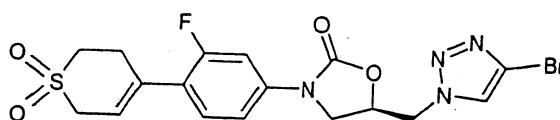


(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-(疊氮基甲基)呋唑啉-2-酮(參考例2)(733毫克, 2.0毫莫耳)溶於乙腈(8毫升)。添加乙氧基乙炔(420毫克, 6.0毫莫耳)、2,6-二甲基吡啶(236毫克, 2.2毫莫耳)及碘化銅(38毫克, 10毫莫耳%)及所得混合物在室溫攪拌12小時。添加水及混合物以二氯甲烷(3x100毫升)萃取。合併之有機相真空濃縮及殘留物藉矽膠快速層析以5%甲醇之二氯甲烷純化, 獲得標題產物(666毫克)。

MS(ESP): 437.25(MH⁺)對C₁₉H₂₁FN₄O₅S

¹H-NMR (DMSO-d₆)δ: 1.30 (t, 3H); 2.97 (m, 2H); 3.34 (m, 2H); 3.91 (m, 3H); 4.28 (q, 2H); 4.26 (dd, 1H); 4.71 (d, 2H); 5.15 (m, 1H); 5.83 (m, 1H); 7.30 (m, 1H); 7.42 (m, 1H); 7.47 (m, 1H); 7.70 (s, 1H)。

實例 36: (5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-溴)-1,2,3-三唑-1-基甲基]呋唑啉-2-酮



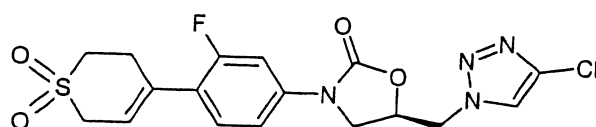
(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-(疊氮基甲基)呋唑啉-2-酮(參考例2)(1.5克, 4.1毫莫耳)

耳)及1-溴-1-乙烯磺醯氯(1.8克, 8.8毫莫耳)攪拌下加熱至90°C 歷時1小時。反應混合物冷卻至室溫, 以二氯甲烷(10毫升)稀釋並施加矽膠管柱。以己烷/丙酮(2:1至1:1)溶離, 獲得1.46克(76%)無色固體之標題化合物。

MS(ESP): 471/473(MH^+)對 $C_{17}H_{16}BrFN_4O_4S$

^1H -NMR (DMSO- d_6)(500 MHz) δ : 2.98 (m, 2H); 3.34-3.38 (m, 2H); 3.92-3.96 (m, 3H); 4.27 (dd, 1H, J 9.2, 9.2 Hz); 4.87 (d, 2H, J 5.2 Hz); 5.18 (m, 1H); 5.84 (m, 1H); 7.31 (dd, 1H, J 2.2, 8.6 Hz); 7.42 (dd, 1H, J 8.6, 8.8 Hz); 7.47 (dd, 1H, J 2.2, 13.7 Hz); 8.49 (s, 1H)。

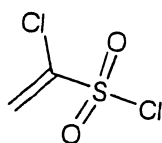
實例 37: (5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[4-氯-1,2,3-三唑-1-基甲基]呋唑啉-2-酮



(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-(疊氮基甲基)呋唑啉-2-酮(參考例2)(1.0克, 2.7毫莫耳)及1-氯-1-乙烯磺醯氯(中間物4)(1.1克, 6.8毫莫耳)攪拌下加熱至90°C 歷時1小時。反應混合物冷卻至室溫, 以二氯甲烷(10毫升)稀釋並施加矽膠管柱。以己烷/丙酮(1.5:1)溶離, 獲得0.745克(64%)無色固體之標題化合物。

MS(ESP): 427(MH^+)對 $C_{17}H_{16}ClFN_4O_4S$

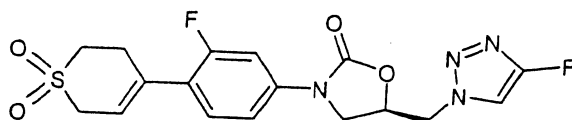
^1H -NMR (DMSO- d_6)(300 MHz) δ : 2.96 (m, 2H); 3.29-3.43 (m, 2H); 3.90-3.95 (m, 3H); 4.25 (dd, 1H); 4.83 (d, 2H); 5.16 (m, 1H); 5.82 (m, 1H); 7.29 (dd, 1H); 7.40 (dd, 1H); 7.45 (dd, 1H); 8.45 (s, 1H)。

中間物 4：1-氯-1-乙烯磺酰氯

1,2-二氯乙烷磺酰氯 (14.54 克, 73.62 毫莫耳) (Gladschtein 等人, Zh. Obshch. Khim.; 28; 1958; 2107, 2110; Engl. Ed. 第 2145, 2146, 2148 頁) 於無水乙醚 (140 毫升) 之攪拌溶液在 -60°C 至 -50°C 在氮氣中以 2,6-二甲基吡啶 (10.30 毫升, 88.34 毫莫耳) 處理。攪拌之反應混合物溫至室溫, 冷卻至 0°C 接著以稀硫酸水溶液 (1%, 50 毫升) 緩慢處理。分離乙醚相, 以稀硫酸水溶液 (1%; 2x60 毫升) 及食鹽水 (3x60 毫升) 洗滌, 以硫酸鎂乾燥, 及減壓濃縮 (60 mm Hg), 獲得油, 其藉蒸餾純化, 獲得 1-氯-1-乙烯基磺酰氯 (7.2 克, 61%), b.p. $26^{\circ}\text{C} / 2 \text{ mm Hg}$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.70 (d, $J=3.8 \text{ Hz}$, 1H) 及 6.22 (d, $J=3.8 \text{ Hz}$, 1H)。

實例 38：(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[4-氟-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮

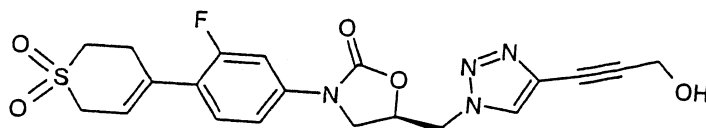


(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-(疊氮基甲基)噁唑啉-2-酮 (參考例 2) (0.7 克, 1.9 毫莫耳) 及 (1-氟乙烯基) 苯基硫烷二氧化物 (0.7 克, 3.8 毫莫耳) (D.P. Mathews 及 J.R. McCarthy, JOC 55(9), 1990, p2973) 懸浮 / 溶

於甲苯(5毫升)及攪拌加熱回流2天。反應混合物冷卻至室溫，以二氯甲烷稀釋，以磷酸鹽緩衝液(pH 7)洗滌及以硫酸鈉乾燥。在矽膠上以己烷/丙酮(1:1)層析獲得28毫克(4%)無色固體之標題化合物(R_f約0.25，TLC:己烷/丙酮，1:1)。主要產物為R_f約0.2之對應5-氟-1,2,3-三唑基化合物。

MS(ESP): 409.19(M-H⁻)對C₁₇H₁₆F₂N₄O₄S

¹H-NMR (DMSO-d₆)(500 MHz)δ:2.98 (m, 2H); 3.32-3.39 (m, 2H); 3.91-3.95 (m, 3H); 4.27 (dd, 1H); 4.81 (d, 2H); 5.17 (m, 1H); 5.84 (m, 1H); 7.32 (dd, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.48 (dd, 1H); 8.22 (d, 1H)。
實例 39: (5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[4-(3-羥基-1-丙炔基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮

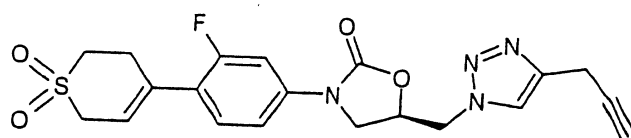


(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[4-溴-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮(實例36)(235毫克，0.5毫莫耳)、炔丙醇(42毫克，0.75毫莫耳)、肆(三苯膦)鈀(0)(29毫克，5毫莫耳%)及碘化銅(5毫克，5毫莫耳%)於N-甲基吡咯啉酮/三乙胺(5毫升，5:1)中混合。反應混合物中充入氮氣及加熱至90℃歷時48小時。過濾反應混合物及以乙酸乙酯/水萃取，有機相濃縮及藉矽膠快速層析以5%甲醇之二氯甲烷純化，獲得標題產物(27毫克)。

MS(ESP): 447.27(MH⁺)對C₂₀H₁₉FN₄O₅S

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.96 (m, 2H); 3.34 (m, 2H); 3.93 (m, 2H); 3.93 (m, 1H); 4.22 (dd, 1H); 4.27 (d, 2H); 4.82 (d, 2H); 5.18 (m, 1H); 5.37 (t, 1H); 5.75 (s, 1H); 5.81 (m, 1H); 7.25 (m, 1H); 7.38 (m, 1H); 7.42 (m, 1H); 8.47 (s, 1H)。

實例 40：(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-(2-丙炔基)-1,2,3-三唑-1-基)甲基]噁唑啉-2-酮



(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[4-(3-(三甲基矽烷基)-2-丙炔基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮 (251毫克, 0.5毫莫耳)(中間物 5)溶於甲醇(10毫升)中。添加氫氧化鉀(1 M, 0.75毫升)及混合物在室溫攪拌4小時。添加 HCl 水溶液(2 M, 0.5毫升), 蒸發過量甲醇及殘留物以二氯甲烷萃取, 以硫酸鎂乾燥及濃縮, 獲得標題產物(220毫克)。

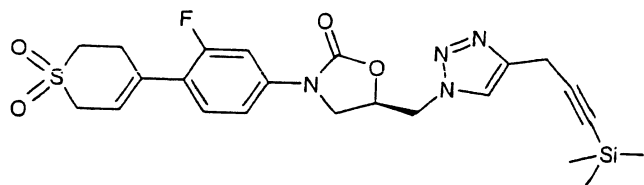
MS(ESP): 430.95(MH^+)對 $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_4\text{S}$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.96 (m, 2H); 3.34 (m, 2H); 3.72 (s, 2H); 3.92 (m, 3H); 4.22 (dd, 1H); 4.38 (s, 1H); 4.82 (d, 2H); 5.18 (m, 1H); 5.81 (m, 1H); 7.22 (m, 1H); 7.38 (m, 1H); 7.42 (m, 1H); 8.01 (s, 1H)。

此實例之中間物製備如下：

中間物 5: (5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-

氟苯基]-5-[4-(3-(三甲基矽烷基)-2-丙炔基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮

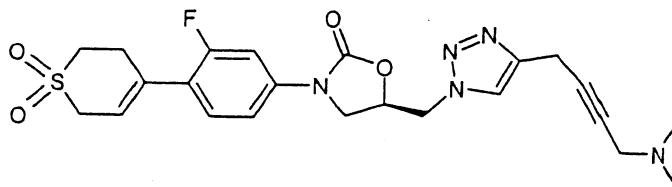


(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-(疊氮基甲基)噁唑啉-2-酮(參考例2)(620毫克, 1.69毫莫耳)與1-三甲基矽烷基-1,4-戊二炔(461毫克, 3.38毫莫耳)、2,6-二甲基吡啶(199毫克, 3.38毫莫耳)及碘化銅(10毫莫耳%)如實例35所述般反應。在矽膠上快速層析以2.5%甲醇之二氯甲烷純化, 獲得白色固體之標題產物(525毫克)。

MS(ESP): 502.98(MH⁺)對C₂₃H₂₇FN₄O₄SSi

¹H-NMR (DMSO-d₆)δ: 0.00 (s, 9H); 2.96 (m, 2H); 3.34 (m, 2H); 3.68 (s, 2H); 3.91 (m, 3H); 4.28 (dd, 1H); 4.85 (m, 2H); 5.19 (m, 1H); 5.81 (m, 1H); 7.26 (m, 1H); 7.38 (m, 1H); 7.43 (m, 1H); 8.01 (s, 1H)。

實例41: (5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[4-(二甲胺基-2-丁炔基)-1,2,3-三唑-1-基]甲基噁唑啉-2-酮

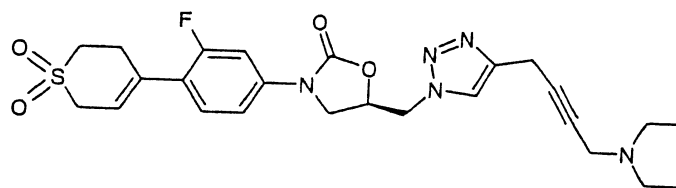


(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[4-(2-丙炔基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮(實例 40)(150毫克, 0.35毫莫耳)與甲醛(57毫克, 0.7毫莫耳)於乙腈(10毫升)中混合, 添加碘化銅(3.5毫克, 10毫莫耳%), 接著添加二甲胺(32毫克, 0.7毫莫耳)及所得混合物在 80°C 攪拌 12 小時。真空移除溶劑及殘留物藉逆相層析以 15%-95% 乙腈之水(含 0.1% TFA)純化, 獲得 TFA 鹽之標題產物(85毫克)。

MS(ESP): 516.94(MH⁺)對 C₂₃H₂₆FN₅O₄S

¹H-NMR (DMSO-d₆)(TFA 鹽)δ: 2.72 (s, 6H); 2.96 (m, 2H); 3.36 (m, 2H); 3.72 (s, 2H); 3.92 (m, 3H); 4.05 (s, 2H); 4.22 (dd, 1H); 4.78 (d, 2H); 5.18 (m, 1H); 5.81 (m, 1H); 7.22 (m, 1H); 7.38 (m, 1H); 7.42 (m, 1H); 8.05 (s, 1H); 9.95 (brs, 1H)。

實例 42: (5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[4-(4-二乙胺基-2-丁炔基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮

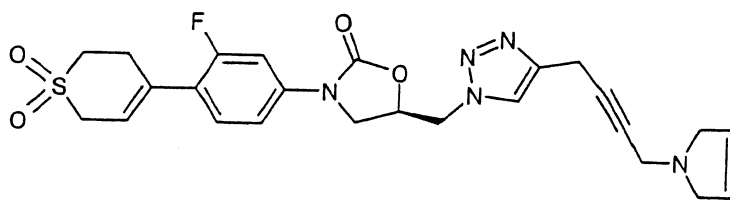


(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[4-(2-丙炔基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮(實例 40)(150毫克, 0.35毫莫耳)與二乙胺(51毫克, 0.7毫莫耳)如實例 41 所述般反應, 獲得 125 毫克標題化合物。

MS(ESP): 516.94(MH⁺)對 C₂₅H₃₀FN₅O₄S

¹H-NMR (DMSO-d₆)(TFA鹽)δ:1.15 (t, 6H); 2.96 (m, 2H); 3.18 (m, 4H); 3.36 (m, 2H); 3.72 (s, 2H); 3.92 (m, 2H); 3.92 (m, 1H); 4.10 (s, 2H); 4.22 (dd, 1H); 4.78 (d, 2H); 5.18 (m, 1H); 5.81 (m, 1H); 7.22 (m, 1H); 7.38 (m, 1H); 7.42 (m, 1H); 8.05 (s, 1H); 9.85 (brs, 1H)。

實例 43: (5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[4-(4-(2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-2-丁炔基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮

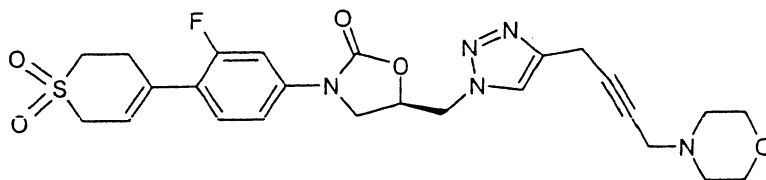


(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[4-(2-丙炔基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮(實例 40)(150毫克, 0.35毫莫耳)與 3-吡咯啉(48.4毫克, 0.7毫莫耳)如實例 41所述般反應, 獲得 50毫克標題化合物。

MS(ESP): 511.93(MH⁺)對 C₂₅H₂₆FN₅O₄S

¹H-NMR (DMSO-d₆)δ:2.96 (m, 2H); 3.31 (t, 2H); 3.36 (m, 2H); 3.92 (m, 3H); 4.22 (dd, 1H); 4.45 (d, 2H); 4.78 (d, 2H); 5.18 (m, 1H); 5.65 (m, 2H); 5.81 (m, 1H); 5.92 (d, 2H); 6.68 (d, 2H); 7.22 (m, 1H); 7.38 (m, 1H); 7.42 (m, 1H); 8.01 (s, 1H)。

實例 44: (5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-(4-(嗎啉基)-2-丁炔基)-1,2,3-三唑-1-基)甲

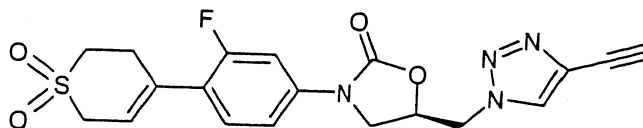
基] 噁唑啉-2-酮

(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[4-(2-丙炔基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮(實例 40)(150毫克, 0.35毫莫耳)與嗎啉(61毫克, 0.7毫莫耳)如實例 41所述般反應, 獲得 175毫克標題化合物。

MS(ESP): 530.89(MH⁺)對 C₂₅H₂₈FN₅O₅S

¹H-NMR (DMSO-d₆)(TFA鹽)δ: 3.66 (t, 4H); 4.26 (m, 2H); 4.43 (d, 2H); 4.57 (m, 2H); 4.84 (t, 4H); 5.04 (s, 2H); 5.19 (m, 2H); 5.25 (m, 1H); 5.40 (dd, 1H); 6.15 (m, 2H); 6.46 (m, 1H); 6.95 (m, 1H); 8.34 (m, 1H); 8.44 (m, 1H); 8.69 (s, 1H); 8.82 (m, 1H); 9.32 (s, 1H)。

實例 45: (5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-乙炔基)-1,2,3-三唑-1-基]甲基]噁唑啉-2-酮



(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[4-((2-三甲基矽烷基)乙炔基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮(中間物 6)(11.5克, 23.5毫莫耳)溶於甲醇(100毫升), 添加氫氧化鉀(1 M, 36毫升)及混合物在室溫攪拌 4

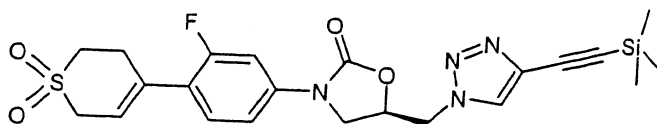
小時。添加 HCl 水溶液 (2 M, 24 毫升), 蒸發過量甲醇及殘留物以二氯甲烷萃取。收集有機相及濃縮, 殘留物溶於 10% 甲醇與二氯甲烷之混合物中, 接著添加己烷及過濾收集所得沉澱獲得標題產物 (8.8 克)。

MS(ESP): 417.24(MH⁺) 對 C₁₉H₁₇FN₄O₄S

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.96 (m, 2H); 3.34 (m, 2H); 3.92 (m, 3H); 4.22 (dd, 1H); 4.38 (s, 1H); 4.82 (d, 2H); 5.18 (m, 1H); 5.81 (m, 1H); 7.22 (m, 1H); 7.38 (m, 1H); 7.42 (m, 1H); 8.51 (s, 1H)。

此化合物之中間物製備如下:

中間物 6: (5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[4-((2-三甲基矽烷基)乙炔基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮

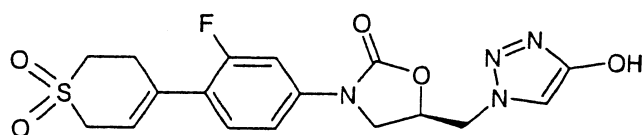


(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-(疊氮基甲基)噁唑啉-2-酮 (參考例 2) (11 克, 30 毫莫耳) 溶於無水乙腈, 添加丁-1,3-二炔基(三甲基)矽烷 (5.8 克, 47.5 毫莫耳)、2,6-二甲基吡啶 (3.53 克, 33 毫莫耳) 及碘化銅 (571 毫克, 10 毫莫耳%) 及所得混合物在室溫攪拌 12 小時。混合物倒入水 (250 毫升) 中並攪拌 10 分鐘。過濾所形成之沉澱, 以水及乙醚 (3x50 毫升) 洗滌。收集固體及高真空下乾燥, 獲得標題產物 (11.8 克)。

MS(ESP): 489.24(MH⁺) 對 C₂₂H₂₅FN₄O₄SSi

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :0.01 (s, 9H); 2.96 (m, 2H); 3.34 (m, 2H); 3.91 (m, 3H); 4.28 (dd, 1H); 4.85 (m, 2H); 5.20 (m, 1H); 5.81 (m, 1H); 7.26 (m, 1H); 7.38 (m, 1H); 7.43 (m, 1H); 8.51 (s, 1H)。

實例 46：(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[4-羥基-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮

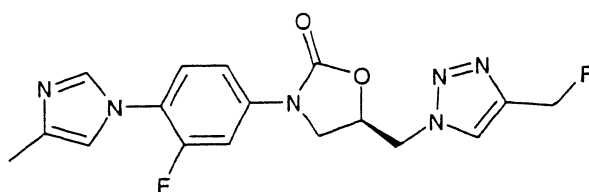


(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[4-乙氧基-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮(實例 35)(390毫克, 0.89毫莫耳)溶於無水二氯甲烷(5毫升), 冷卻至 0°C , 經針筒添加三溴化硼, 接著混合物溫至 45°C 並攪拌 48 小時。以水(10毫升)逐滴驟冷接著以二氯甲烷萃取。合併之有機層真空濃縮及殘留物藉逆相層析以 5%-95% 乙腈之水(含 0.1% TFA)純化, 獲得標題產物(221毫克)。

MS(ESP): 408.92(MH^+)對 $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_5\text{S}$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :2.92 (m, 2H); 3.34 (m, 2H); 3.91 (m, 1H); 3.92 (m, 2H); 4.22 (dd, 1H); 4.70 (d, 2H); 5.14 (m, 1H); 5.81 (m, 1H); 7.28 (m, 1H); 7.36 (m, 1H); 7.37 (s, 1H); 7.44 (m, 1H); 10.01 (brs, 1H)。

實例 47：(5R)-3-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-5-[4-(氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮

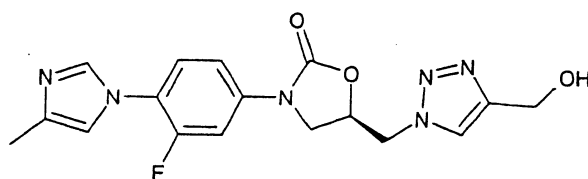


雙[(2-甲氧基乙基)胺基]硫三氟化物(150微升, 0.81毫莫耳)在 -78°C 添加至(5R)-3-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-5-[4-(羥基甲基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]-1,3-噁唑啉-2-酮(實例48)(222毫克, 0.60毫莫耳)之二氯甲烷(2毫升)溶液中。反應混合物逐漸溫至室溫。20小時後, 反應混合物加熱至 40°C 歷時3小時後, 冷卻至室溫及以甲醇驟冷。在矽膠上以7.5%甲醇之二氯甲烷純化, 獲得36毫克產物。

MS(APCI): 375.0(MH^+)對 $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_2$

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.15 (s, 3H); 3.94 (dd, 1H); 4.29 (t, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.17 (m, 1H); 5.38 (s, 1H); 5.54 (s, 1H); 7.72 (s, 1H); 7.39 (dd, 1H); 7.61 (t, 1H); 7.66 (dd, 1H); 7.86 (s, 1H); 8.37 (d, 1H)。

實例 48 : (5R)-3-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-5-[4-(羥基甲基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]-1,3-噁唑啉-2-酮



炔丙醇(79微升, 1.3毫莫耳)、硫酸銅(37微升之0.30 M水溶液, 11微莫耳)及抗壞血酸鈉(112微升之1.0 M水溶液, 0.11毫莫耳)添加至(5R)-5-(疊氮基甲基)-3-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-1,3-噁唑啉-2-酮(中間物7)(0.355

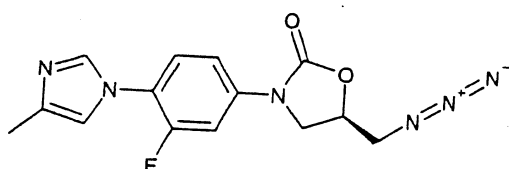
克，1.12毫莫耳)之乙醇(2毫升)及水(2毫升)之溶液中。反應混合物在室溫攪拌24小時。水相以二氯甲烷萃取3次，有機層合併並以食鹽水洗滌一次及以硫酸鎂乾燥。在矽膠上以10%至14%甲醇之二氯甲烷層析，獲得0.197克標題化合物。

MS(APCI): 373.0(MH⁺)對C₁₇H₁₇FN₆O₃

¹H-NMR (DMSO-d₆)δ: 2.15 (s, 3H); 3.92 (dd, 1H); 4.27 (t, 1H); 4.50 (d, 2H); 4.80 (d, 2H); 5.15 (m, 1H); 5.20 (t, 1H); 7.22 (s, 1H); 7.39 (dd, 1H); 7.61 (t, 1H); 7.67 (dd, 1H); 7.86 (s, 1H); 8.01 (s, 1H)。

此實例之中間物製備如下：

中間物 7: (5R)-5-(疊氮基甲基)-3-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-1,3-噁唑啉-2-酮

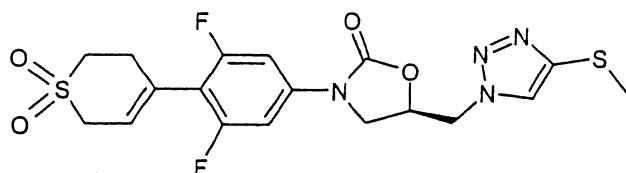


疊氮化鈉(0.596克，9.08毫莫耳)及18-冠狀醚-6(0.025克，0.095毫莫耳)添加至甲烷磺酸(5R)-3-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-2-氧代-1,3-噁唑啉-5-基甲基酯(WO 01/81350)(3.161克，8.56毫莫耳)之DMF(8.5毫升)溶液中。反應混合物在氮氣中加熱至90℃歷時19小時。倒入乙酸乙酯及水之混合物中及以乙酸乙酯萃取3次。合併之有機層以食鹽水洗滌一次，以硫酸鈉乾燥，過濾及真空移除溶劑，獲得1.94克白色固體之產物。

MS(ESP): 317.13(MH⁺)對 C₁₄H₁₃FN₆O₂

¹H-NMR (DMSO-d₆)δ: 2.16 (s, 3H); 3.70 (dd, 1H); 3.78 (dd, 1H); 3.82 (dd, 1H); 4.18 (t, 1H); 4.92 (m, 1H); 7.21 (s, 1H); 4.75 (dd, 1H); 7.62 (t, 1H); 7.73 (dd, 1H); 7.85 (s, 1H)。

實例 49 : (5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-[(4-硫甲基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮



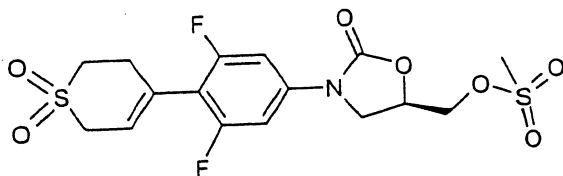
(5R)-3-[4-(3,6-二氫-1,1-二氧代-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-[甲基磺醯基氧基甲基]-2-噁唑啉酮 (WO 01/81350 A1) (2.0克, 4.59毫莫耳)及 4-甲硫基-1,2,3-三唑 (458毫克, 5.51毫莫耳)溶於 DMF(5毫升)。添加碳酸鈣 (2.24克, 6.89毫莫耳)及反應混合物在室溫攪拌 12小時。以乙酸乙酯 (20毫升)稀釋, 以飽和氯化銨水溶液 (10毫升)、水 (10毫升)及食鹽水 (10毫升)洗滌及以硫酸鎂乾燥。真空移除溶劑及粗產物藉矽膠快速層析以 10%乙酸乙酯之甲苯純化, 獲得 66毫克標題化合物。

MS(ESP): 457.12(MH⁺)對 C₁₈H₁₈F₂N₄O₄S₂

¹H-NMR (DMSO-d₆)δ: 2.52 (s, 3H); 2.86 (m, 2H); 3.36 (m, 2H); 3.90 (m, 1H); 3.95 (m, 2H); 4.25 (dd, 1H); 4.80 (d, 2H); 5.18 (m, 1H); 5.78 (s, 1H); 7.32 (d, 2H); 8.22 (s, 1H)。

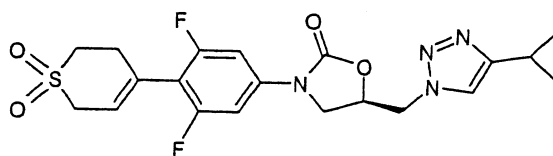
此實例之中間物：

(5R)-3-[4-(3,6-二氫-1,1-二氧代-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟
苯基]-5-[甲基磺醯基氧基甲基]-2-噁唑啉酮



係如 WO 01/81350 A1第 97頁所述般製備。

實例 50：(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-
基)-3,5-二氟苯基]-5-[4-環丙基-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁
啉-2-酮



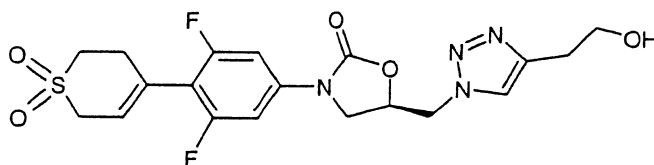
(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟
苯基]-5-疊氮基甲基噁唑啉-2-酮 (WO 01/81350 A1)(450毫
克，1.17毫莫耳)及1-乙炔基環丙烷(232毫克，3.51毫莫耳)
於無水1,4-二噁烷(1.0毫升)中在微波反應管中混合。所得
混合物在180℃攪拌30分鐘。真空移除溶劑及殘留物藉矽
膠快速層析以5%甲醇之二氯甲烷純化，獲得兩種幾何異
構物(4-、5-取代之三唑，比例1:1)之混合物之標題產物(552
毫克)。

MS(ESP): 450.97(MH⁺)對C₂₀H₂₀F₂N₄O₄S

¹H-NMR (DMSO-d₆)(對4-取代之異構物)δ:0.66 (m, 2H); 0.89 (m,
2H); 1.95 (m, 1H); 2.86 (m, 2H); 3.37 (m, 2H); 3.89 (m, 1H); 3.95

(m, 2H); 4.24 (dd, 1H); 4.73 (d, 2H); 5.14 (m, 1H); 5.78 (m, 1H); 7.31 (d, 2H); 7.88 (s, 1H)。

實例 51：(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-[4-(2-羥基乙基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮

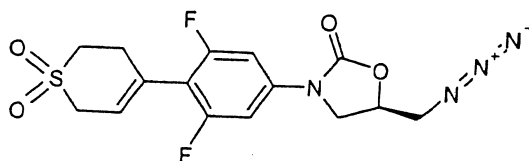


(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-疊氮基甲基噁唑啉-2-酮 (WO 01/81350 A1)(2.31 克, 6.0毫莫耳)及 3-丁炔-1-醇(1.26克, 18毫莫耳)如實例 50 所述般反應。在矽膠上快速層析以 50%己烷純化, 獲得標題化合物(800毫克)及對應之 5-取代之幾何異構物(700毫克)。

MS(ESP): 455.11(MH⁺)對 C₁₉H₂₀F₂N₄O₅S

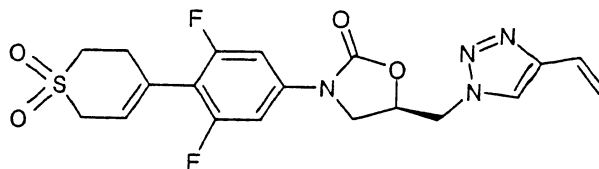
¹H-NMR (DMSO-d₆)δ: 2.77 (t, 2H); 2.86 (m, 2H); 3.37 (m, 2H); 3.59 (q, 2H); 3.88 (m, 1H); 3.95 (m, 2H); 4.25 (dd, 1H); 4.70 (t, 1H); 4.76 (d, 2H); 5.16 (m, 1H); 5.78 (s, 1H); 7.32 (d, 2H); 7.93 (s, 1H)。

(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-(疊氮基甲基)噁唑啉-2-酮



如 WO 01/81350 A1所述般製備(實例 86之中間物)。

實例 52：(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-[4-乙烯基-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮

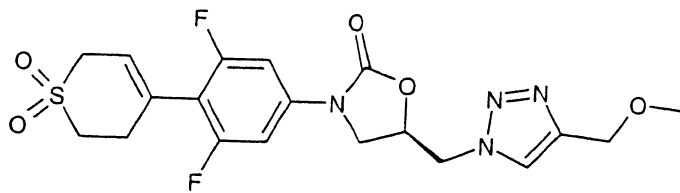


(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-[4-(2-羥基乙基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮(實例 51)(142毫克, 0.31毫莫耳)懸浮於無水氯仿(15毫升)中, 添加亞硫醯氯(37毫克, 0.93毫莫耳)及所得混合物回流 12 小時。真空移除溶劑及過量亞硫醯氯及殘留物溶於乙腈(15毫升), 添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(71毫克, 0.47毫莫耳)及所得混合物回流 12 小時。真空蒸發溶劑及殘留物藉矽膠快速層析以 1.5% 甲醇之二氯甲烷純化, 獲得標題產物(100毫克)。

MS(ESP): 437.26(MH⁺)對 C₁₉H₁₈F₂N₄O₄S

¹H-NMR (DMSO-d₆)δ: 2.86 (m, 2H); 3.37 (m, 2H); 3.92 (m, 1H); 3.93 (m, 2H); 4.25 (dd, 1H); 4.81 (d, 2H); 5.18 (m, 1H); 5.31 (d, 1H); 5.78 (m, 1H); .86 (d, 1H); 6.72 (m, 1H); 7.32 (d, 2H); 8.28 (s, 1H)。

實例 53：(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-[4-甲氧基甲基-1,2,3-三唑-1-基甲基]-1,3-噁唑啉-2-酮

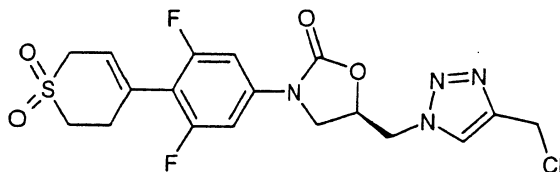


(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-(疊氮基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮 (WO 01/81350 A1) (0.5克, 1.3毫莫耳) 及 炔丙基甲基醚 (1毫升, 11.9毫莫耳) 於甲苯 (4毫升) 中混合。混合物在 100°C 攪拌 16 小時, 獲得兩種幾何異構產物之混合物: tlc Rf's 分別為 0.45 及 0.25 (矽膠, 40% 乙腈於二氯甲烷)。混合物藉矽膠快速層析以 10% 至 50% 乙腈之二氯甲烷梯度溶離而解析。層析後移動在較下面之物質 (Rf=0.25) 自二氯甲烷與乙醚溶液沉澱, 獲得 0.26 克 (44%) 白色粉末之標題化合物。結構由 NOE 實驗確認。

MS(ESP): 455.0(MH⁺) 對 C₁₉H₂₀F₂N₄O₅S

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.86 (m, 2H); 3.25 (s, 3H); 3.37 (t, 2H); 3.92 (m, 3H); 4.26 (dd, 1H); 4.46 (s, 2H); 4.83 (d, 2H); 5.19 (m, 1H); 5.77 (m, 1H); 7.32 (d, 2H); 8.16 (s, 1H)。

實例 54: (5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-[(4-氯甲基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮



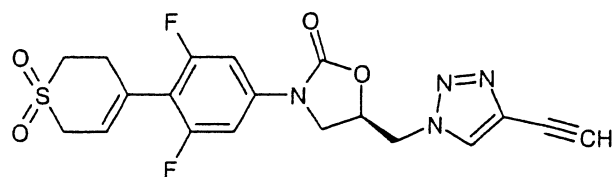
(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟

苯基]-5-疊氮基甲基嘧啶-2-酮 (WO 01/81350 A1)(500毫克, 1.3毫莫耳)及炔丙基氯(1.5克, 20毫莫耳)添加至甲苯(1毫升)中並於 Personal化學公司之微波爐反應器中在 125℃ 加熱 25分鐘。接著添加 EtOAc(20毫升)及有機層以水(2x10毫升)及食鹽水(2x10毫升)洗滌, 以硫酸鈉乾燥接著真空濃縮。在矽膠上以 0-5% 甲醇之二氯甲烷層析, 獲得標題化合物(72毫克)。

MS(ESP): 459.16(MH⁺)對 C₁₈H₁₇F₂N₄O₄S

¹H-NMR (DMSO-d₆)δ: 2.85 (m, 2H); 3.6 (m, 2H); 3.91 (m, 3H); 4.26 (t, 1H); 4.84 (m, 4H); 5.18 (m, 1H); 5.77 (s, 1H); 7.32 (d, 2H); 8.27 (s, 1H)。

實例 55: (5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-[4-乙炔基-1,2,3-三唑-1-基甲基]嘧啶-2-酮



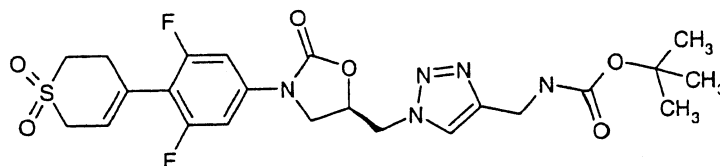
(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-疊氮基甲基嘧啶-2-酮 (WO 01/81350 A1)(500毫克, 1.29毫莫耳)添加至 1,4-二氯-2-丁炔(2毫升)中接著添加氫氧化鈉(310毫克, 7.74毫莫耳)。反應於 Personal化學公司之微波爐反應器中在 125℃ 加熱 25分鐘。殘留物藉逆相 HPLC 以 20-95% 乙腈/水於 30分鐘內溶離純化, 獲得標題化

合物 (10.5 毫克)。

MS(ESP): 435.20(MH⁺) 對 C₁₉H₁₆F₂N₄O₄S

¹H-NMR (DMSO-d₆)δ: 2.86 (s, 2H); 3.36 (m, 2H); 3.69 (m, 3H); 4.26 (s, 1H); 4.46 (s, 1H); 4.85 (m, 2H); 5.2 (m, 1H); 5.78 (s, 1H); 7.32 (d, 2H); 8.54 (s, 1H)。

實例 56: (5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-[4-(1,1-二甲基乙氧基)羰基胺基甲基]-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮



(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-疊氮基甲基噁唑啉-2-酮 (WO 01/81350 A1) (500 毫克, 1.3 毫莫耳) 及 丙-2-炔基胺基甲酸第三丁酯 (1.5 克, 9.7 毫莫耳) 如實例 54 所述般反應。在矽膠上以 0-5% 甲醇之二氯甲烷層析, 獲得標題產物 (67.5 毫克)。

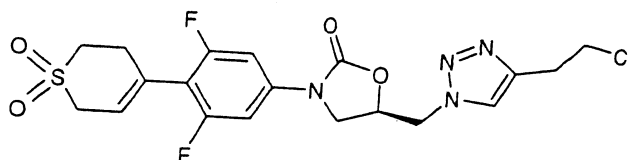
MS(APCI): 539.0(MH⁺) 對 C₂₃H₂₇F₂N₅O₆S

¹H-NMR (DMSO-d₆)δ: 1.4 (m, 9H); 2.86 (s, 2H); 3.34 (m, 3H); 3.89 (m, 1H); 3.89 (m, 1H); 3.95 (s, 2H); 4.17 (s, 2H); 4.24 (t, 1H); 4.81 (m, 2H); 5.16 (m, 1H); 5.77 (s, 1H); 7.34 (d, 3H); 7.94 (s, 1H)。

實例 57: (5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-[4-(2-氯乙基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮

(126)

發明說明續頁

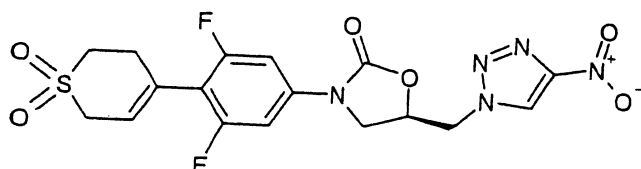


(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-[4-(2-羥基乙基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮(實例 51)(300毫克, 0.66毫莫耳)與亞硫醯氯(78.5毫克, 1.98毫莫耳)如實例 52所述般反應。在矽膠上以 2.5% 甲醇之二氯甲烷層析, 獲得標題化合物(285毫克)。

MS(ESP): 473.07(MH^+)對 $C_{19}H_{19}ClF_2N_4O_4S$

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 3.04 (m, 2H); 3.21 (t, 2H); 3.25 (m, 2H); 3.79 (m, 2H); 3.85 (m, 2H); 3.96 (m, 1H); 4.16 (dd, 1H); 4.77 (d, 2H); 5.33 (m, 1H); 5.77 (m, 1H); 7.09 (d, 2H); 7.67 (s, 1H)。

實例 58: (5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-[(4-硝基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮



(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-疊氮基甲基噁唑啉-2-酮(WO 01/81350 A1)(200毫克, 0.44毫莫耳)及 1-二甲胺基-2-硝基乙烯(153毫克, 1.32毫莫耳)於無水 1,4-二噁烷(0.5毫升)中在微波反應管中混合。所得混合物在 150°C 微波 30 分鐘。真空移除溶劑及殘留物藉矽膠快速層析以 1.25% 甲醇之二氯甲烷純化, 獲得標題產物(50毫克)。

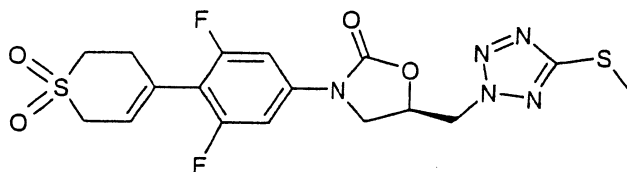
(127)

發明說明續頁

MS(ESP): 911.15(2MH⁺)對 C₁₇H₁₅F₂N₅O₆S

¹H-NMR (DMSO-d₆)δ: 2.86 (m, 2H); 3.37 (m, 2H); 3.96 (m, 2H); 3.97 (m, 1H); 4.25 (dd, 1H); 4.96 (d, 2H); 5.26 (m, 1H); 5.78 (m, 1H); 7.37 (d, 2H); 9.40 (s, 1H)。

實例 59: (5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-[5-硫甲基-2H-四唑-2-基甲基]呋唑啉-2-酮



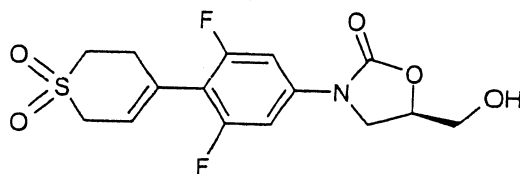
(5R)-3-[4-(3,6-二氫-1,1-二氧代-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-(羥基甲基)-2-呋唑啉酮 (WO 01/81350 A1)(500毫克, 1.39毫莫耳)、5-(硫甲基)-1H-四唑(178毫克, 1.53毫莫耳)、偶氮二羧酸二異丙基酯(309毫克, 1.53毫莫耳)及聚苯乙烯-三苯膦(1.73毫莫耳/克負載: Argonaut技術公司, Foster市, CA USA, 1.02克, 1.73毫莫耳)於二氯甲烷(10毫升)中混合。在室溫攪拌12小時, 過濾及以NH₄Cl水溶液及食鹽水洗滌。真空移除溶劑及粗產物藉矽膠快速層析以2%甲醇之二氯甲烷純化, 獲得232毫克標題化合物。

MS(ESP): 458.14(MH⁺)對 C₁₇H₁₇F₂N₅O₄S₂

¹H-NMR (DMSO-d₆)δ: 2.62 (s, 3H); 2.86 (m, 2H); 3.37 (m, 2H); 3.91 (m, 1H); 3.95 (m, 2H); 4.29 (dd, 1H); 5.18 (m, 2H); 5.31 (m, 1H); 5.78 (s, 1H); 7.31 (d, 2H)。

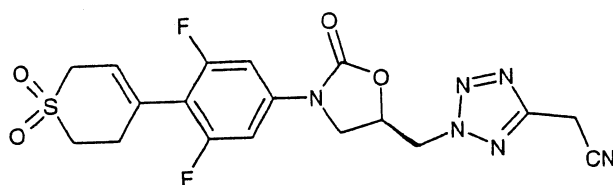
此實例之中間物如下製備:

(5R)-3-[4-(3,6-二氫-1,1-二氧代-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-(羥基甲基)-2-噁唑啉酮



此化合物係依據 WO 01/81350 A1 第 96 頁製備。

實例 60：(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-[5-(甲基氰基)四唑-2-基甲基]噁唑啉-2-酮



丙二腈 (11 克，0.167 莫耳)、疊氮化鈉 (10.8 克，0.166 莫耳) 及氯化銨 (8.92 克，0.167 莫耳) 懸浮於 DMF (50 毫升) 中及在 80 °C 加熱 16 小時。混合物倒入水中，以濃 HCl 酸化，及以二氯甲烷萃取 2 次。合併之有機相以硫酸鈉乾燥及蒸發獲得棕色油，其於真空中乾燥後獲得結晶。收集此結晶並以二氯甲烷洗滌獲得淡棕色結晶固體之 1H-四唑-5-基乙腈 (CAS# 13616-36-9) (2.92 克，16%)。

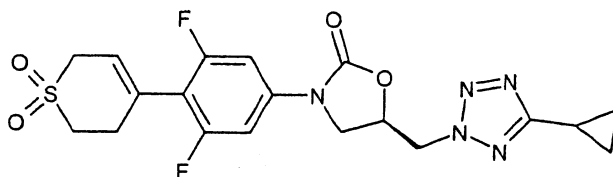
1H-四唑-5-基乙腈 (0.27 克，2.48 毫莫耳)、(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-(羥基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮 (WO 01/81350 A1) (0.50 克，1.39 毫莫耳) 及三苯膦 (0.55 克，2.1 毫莫耳) 於無水四氫呋喃 (5 毫升) 中混合，及於冰浴上冷卻。以數分鐘滴佳偶氮二羧酸二異丙酯

(0.41毫升，2.58毫莫耳)及混合物攪拌下以16小時緩慢溫至室溫。添加甲醇(3毫升)，接著蒸發及藉矽膠層析以10%至15%乙腈之二氯甲烷純化。層析後所得物質自二氯甲烷與乙醚溶液沉澱，移除殘留之三苯膦氧化物。獲得白色固粉末之標題化合物(0.495克，79%)。

MS(ESP): 451.0(MH⁺)對C₁₈H₁₆F₂N₆O₄S

¹H-NMR (DMSO-d₆)δ:2.86 (m, 2H); 3.36 (m, 2H); 3.93 (m, 3H); 4.31 (t, 1H); 4.55 (s, 2H); 5.17 (dd, 1H); 5.26 (m, 1H); 5.32 (m, 1H); 5.77 (m, 1H); 7.33 (dm, 2H)。

實例 61: (5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-[5-環丙基-2H-四唑-2-基甲基]噁唑啉-2-酮



環丙基腈(2毫升，27毫莫耳)添加至0℃之三甲基矽烷基疊氮化物(4.3毫升，32.5毫莫耳)及三甲基鋁(16毫升2M甲苯溶液，32毫莫耳)溶液中。移開冷卻浴，混合物在室溫攪拌15分鐘，接著溫至80℃歷時16小時。溶液小心添加至冰與1N HCl漿液中，接著以濃HCl酸化及以乙酸乙酯萃取2次。合併之有機相以飽和NaCl洗滌，以硫酸鈉乾燥，及蒸發獲得固體殘留物。以1:1己烷:乙酸乙酯分散獲得白色結晶固體之5-環丙基-1H-四唑(CAS# 27943-07-3)(1.5克，51%)。

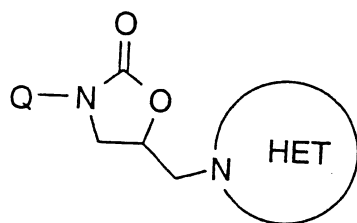
5-環丙基-1H-四唑(0.183克, 1.66毫莫耳)、(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-(羥基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮(WO 01/81350 A1)(0.3克, 0.84毫莫耳)、聚苯乙烯-三苯膦(1.73毫莫耳/克負載: Argonaut技術公司, Foster市, CA US A, 1.46克, 2.53毫莫耳)及偶氮二羧酸二異丙基酯(0.33毫升, 1.68毫莫耳)如實例58所述般反應。以矽膠層析以10%乙腈之二氯甲烷純化。層析後所得物質自二氯甲烷與乙醚之溶液沉澱, 獲得白色粉末之標題化合物(0.28克, 74%)。

MS(ESP): 452.0(MH⁺)對C₁₉H₁₉F₂N₅O₄S

¹H-NMR (DMSO-d₆)δ: 0.83 (m, 2H); 1.05 (m, 2H); 2.18 (m, 1H); 2.87 (bm, 2H); 3.37 (m, 2H); 3.90 (dd, 1H); 3.95 (bs, 2H); 4.28 (t, 1H); 5.04 (dd, 1H); 5.10 (dd, 1H); 5.28 (m, 1H); 5.77 (t, 1H); 7.29 (d, 2H)。

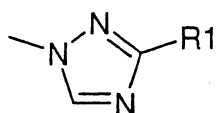
肆、中文發明摘要

一種式 (I) 化合物或其醫藥可接受性鹽或其活體內可水解酯：

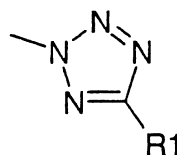


(I)

其中 -N-HET 為例如式 (Ic) 或 (If)：



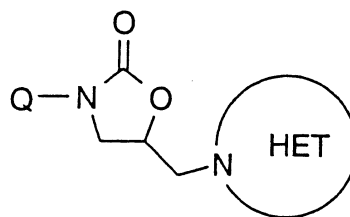
(Ic)



(If)

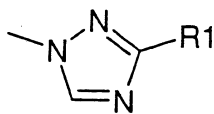
伍、英文發明摘要

Compounds of the formula (I), or a pharmaceutically-acceptable salt, or an in-vivo-hydrolysable ester thereof,

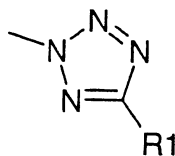


(I)

wherein -N-HET is, for example, (Ic) or (If)

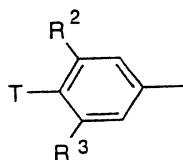


(Ic)



(If)

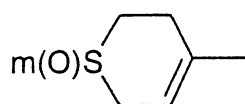
其中 R¹ 為例如鹵素或 (1-4C) 烷基，其係經一或多個選自例如羥基、(1-4C) 烷氧基、胺基、氰基或疊氮基之取代基取代；Q 係選自例如 Q1：



Q1

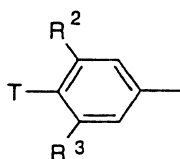
其中 R² 及 R³ 獨立為氫或氟；

T 係選自例如下列之基：



(TC12b)

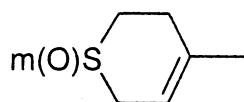
wherein R¹ is, for example, halogen or a (1-4C)alkyl group which is substituted by one substituent selected from, for example, hydroxy, (1-4C)alkoxy, amino, cyano or azido; Q is selected from, for example, Q1



Q1

wherein R² and R³ are independently hydrogen or fluoro;

T is selected from a range of groups, for example,



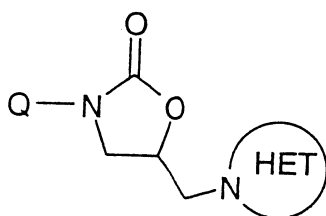
(TC12b)

wherein m is 0, 1 or 2; are useful as antibacterial agents; and processes for their manufacture and pharmaceutical compositions containing them are described.

其中 m 為 0、1 或 2；該化合物可做為抗菌劑；及有關其製備方法及含其之醫藥組合物。

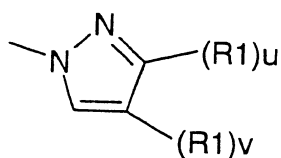
拾、申請專利範圍

1. 一種式(I)之化合物或其醫藥可接受性鹽或其活體內可水解酯，

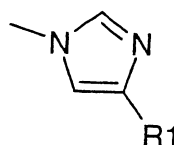


(I)

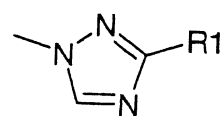
其中 -N-HET 係選自下列結構 (Ia) 至 (If)：



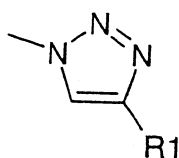
(Ia)



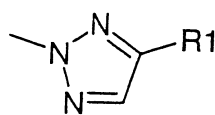
(Ib)



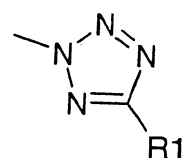
(Ic)



(Id)



(Ie)



(If)

其中 u 及 v 獨立為 0 或 1；

R1 係選自下列所成組群之基：

(R1a) 其中 R1 為鹵素、羥基、(1-4C) 烷氧基、(2-4C) 烯基氧基、(2-4C) 烯基、(2-4C) 炔基 (視情況在終端碳上經 CH₂=CH-、二(1-4C) 烷基胺基、AR₂、AR_{2a} 或 AR_{2b} 取代，其中 AR₂、AR_{2a} 及 AR_{2b} 如下列定義)、(3-6C) 環烷基、

(3-6C)環烯基、胺基、(1-4C)烷基胺基、二-(1-4C)烷基胺基、(2-4C)烯基胺基、(1-4C)烷基-S(O)_q-(其中q為0、1或2)、(1-4C)烷基羰基胺基；

或R1係選自下列組群：

(R1b)其中R1為(1-4C)烷基，其係經一個選自下列之取代基取代：羥基、鹵基、(1-4C)烷氧基、胺基、(1-4C)烷基胺基、二(1-4C)烷基胺基、氰基、疊氮基、(2-4C)烯基氧基、(1-4C)烷基-S(O)_q-(其中q為0、1或2)、AR1-S(O)_q-(其中q為0、1或2及AR1如後述定義)、AR2-S(O)_q-(其中q為0、1或2)、AR2a-S(O)_q-(其中q為0、1或2)、苄基-S(O)_q-(其中q為0、1或2)、(3-6C)環烷基、(3-6C)環烯基、(1-4C)烷基-OCO-NH-、(1-4C)烷基-NHCO-O-、(1-4C)烷基胺基羰基、二(1-4C)烷基胺基羰基、H₂NC(=NH)S-；

或R1係選自式(R1c1)之基：

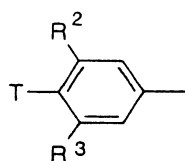
(R1c1)含1或2個獨立選自O、N及S(視情況經氧化)之雜原子且經環氮原子或碳原子鍵結之完全飽和4-員單環；或

或R1係選自下列之基：

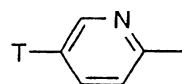
(R1d)氰基、硝基、疊氮基、甲醯基、(1-4C)烷基羰基、(1-4C)烷氧基羰基、H₂NC(O)-、((1-4C)烷基)NHC(O)-；及(R1a)、(R1b)或(R1c1)各基團中其中各例出現之含烷基、烯基、炔基、環烷基或環烯基之R1取代基係視情況在可提供之碳原子上進一步經一、二、三或多個獨

立選自 F、Cl、Br、OH 及 CN 之取代基取代；

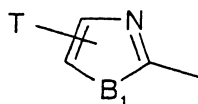
Q 係選自 Q1 至 Q6：



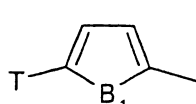
Q1



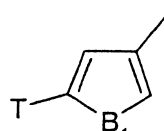
Q2



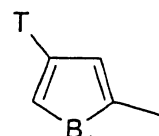
Q3



Q4



Q5



Q6

其中 R^2 及 R^3 獨立選自 H、F、Cl、 CF_3 、OMe、SMe、Me 及 Et；

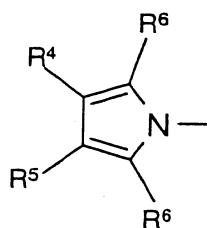
其中 B_1 為 O 或 S；

其中 T 係選自下列 (TA) 至 (TE) (其中 AR1、AR2、AR2a、AR2b、AR3、AR3a、AR3b、AR4、AR4a、CY1 及 CY2 如下述定義)；

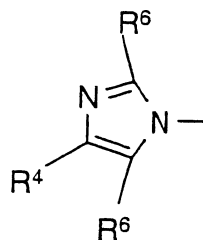
(TA) T 係選自下列基：

(TAa) AR1 或 AR3；或

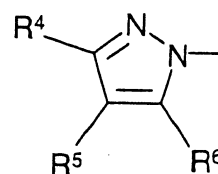
(TAB) 式 (TAB1) 至 (TAB6) 之基：



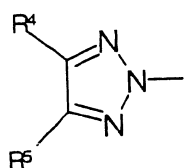
(TAB1)



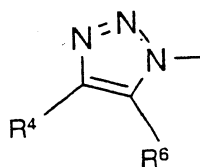
(TAB2)



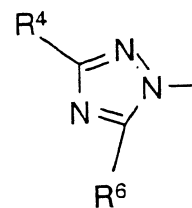
(TAB3)



(TA4)



(TA5)



(TA6)

其中：

R^6 係選自(若適當彼此獨立)氫、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基羰基、(1-4C)烷醯基、胺基甲醯基及氰基；

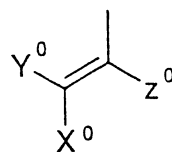
R^4 及 R^5 獨立選自氫、鹵基、三氟甲基、氰基、疊氮基、硝基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基 $S(O)_q$ -(q 為0、1或2)、(1-4C)烷醯基、(1-4C)烷氧基羰基、苄氧基-(1-4C)烷基、(2-4C)烷醯基胺基、羥基亞胺基、(1-4C)烷氧基亞胺基、 $-CONR^cR^v$ 及 $-NR^cR^v$ 其中前述 R^4 及 R^5 所含之任何(1-4C)烷基視情況經高達3個獨立選自羥基或疊氮基(此取代基均不位於烷氧基之C1，且排除同碳上雙取代)、氧代基、三氟甲基、氰基、硝基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)烷醯基氧基、羥基亞胺基、(1-4C)烷氧基亞胺基、(1-4C)烷基 $S(O)_q$ -(q 為0、1或2)、(1-4C)烷基 SO_2-NR^v -、(1-4C)烷氧基羰基、 $-CONR^cR^v$ 及 $-NR^cR^v$ (不在烷氧基之C1上，且排除同碳雙取代)之取代基取代；其中 R^v 為氫或(1-4C)烷基及 R^c 如後述定義；

R^4 及 R^5 又可獨立選自(1-4C)烷基{視情況經高達3個獨立選自羥基或疊氮基(此取代基均不位於烷氧基之

C1，且排除同碳上雙取代)、氧代基、三氟甲基、氰基、硝基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)烷酯基氧基、羥基亞胺基、(1-4C)烷氧基亞胺基、(1-4C)烷基S(O)_q-(q為0、1或2)、(1-4C)烷基SO₂-NR_v-、(1-4C)烷氧基羰基、-CONR_cR_v及-NR_cR_v(不在烷氧基之C1上，且排除同碳雙取代)之取代基取代；其中R_v為氫或(1-4C)烷基}；R_c如後述定義；及其中

前述剛述及之視情況取代基中所含之任何(1-4C)烷基(當R⁴及R⁵獨立為(1-4C)烷基時)本身可視情況經高達三個獨立選自羥基(不位於烷氧基之C1，且排除同碳上雙取代)、氧代基、三氟甲基、氰基、硝基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)烷酯基氧基、羥基亞胺基、(1-4C)烷氧基亞胺基、(1-4C)烷基S(O)_q-(q為0、1或2)、(1-4C)烷基SO₂-NR_v-、(1-4C)烷氧基羰基、-CONR_cR_v及-NR_cR_v(不在烷氧基之C1上，且排除同碳雙取代)之取代基取代；其中R_v為氫或(1-4C)烷基及R_c如後述定義；

或R⁴係選自下列(TAba)至(TAbc)基之一，或(若適當)R⁴及R⁵之一係選自上述R⁴及R⁵所列之基，及另一者係選自下列(TAba)至(TAbc)基之一，
(TAba)式(TAba1)之基：



(TAba1)

其中 Z^0 為氫或 (1-4C) 烷基；

X^0 及 Y^0 獨立選自氫、(1-4C) 烷基、(1-4C) 烷氧基羰基、鹵基、氰基、硝基、(1-4C) 烷基 $S(O)_q$ - (q 為 0、1 或 2)、 $R_v R_w NSO_2$ -、三氟甲基、五氟乙基、(1-4C) 烷鹽基及 $-CONR_c R_w$ [其中 R_v 為氫或 (1-4C) 烷基； R_w 為氫或 (1-4C) 烷基]；或

X^0 及 Y^0 之一係選自上列 X^0 及 Y^0 之基，及另一者係選自苯基、苯基羰基、 $-S(O)_q$ - 苯基 (q 為 0、1 或 2)、 $\underline{N}$ -(苯基) 胺基甲鹽基、苯基胺基磺鹽基、 AR_2 、 $(AR_2)-CO$ -、 $(AR_2)-S(O)_q$ - (q 為 0、1 或 2)、 $N-(AR_2)$ 胺基甲鹽基及 (AR_2) 胺基磺鹽基；其中 (TAba) 中任何苯基可視情況經高達 3 個獨立選自 (1-4C) 烷基、氰基、三氟甲基、硝基、鹵基及 (1-4C) 烷基磺鹽基之取代基取代；

(TAbb) 式 $- \equiv -H$ 或 $- \equiv -(1-4C)$ 烷基之乙炔；

(TAbc) $-X^1-Y^1-AR_2$ 、 $-X^1-Y^1-AR_{2a}$ 、 $-X^1-Y^1-AR_{2b}$ 、 $-X^1-Y^1-AR_3$ 、 $-X^1-Y^1-AR_{3a}$ 或 $-X^1-Y^1-AR_{3b}$ ；

其中 X^1 為化學鍵或 $-CH(OH)-$ 及

Y^1 為 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_m-$ 、 $-CO-(CH_2)_m-$ 、 $-CONH-(CH_2)_m-$ 、 $-C(=S)NH-(CH_2)_m-$ 或 $-C(=O)O-(CH_2)_m-$ ；

或其中 X^1 為 $-(CH_2)_n-$ 或 $-CH(Me)-(CH_2)_m-$ 及

Y^1 為 $-(CH_2)_m-NH-(CH_2)_m-$ 、 $-CO-(CH_2)_m-$ 、 $-CONH-(CH_2)_m-$ 、 $-C(=S)NH-(CH_2)_m-$ 、 $-C(=O)O-(CH_2)_m-$ 或 $-S(O)_q-(CH_2)_m-$ ；

或其中 X^1 為 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2NH-$ 或 $-CH_2N((1-4C) \text{ 烷基 })-$ 及

Y^1 為 $-CO-(CH_2)_m-$ 、 $-CONH-(CH_2)_m-$ 或 $-C(=S)NH-(CH_2)_m-$ ；

及當 X^1 為 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 或 $-\text{CH}_2\text{N}((1-4\text{C})\text{烷基})-$ 時，額外之 Y^1 為 $-\text{SO}_2-$ ，及當 X^1 為 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 或 $-\text{CH}_2\text{N}((1-4\text{C})\text{烷基})-$ 時， Y^1 為 $-(\text{CH}_2)_m-$ ；其中 n 為 1、2 或 3； m 為 0、1、2 或 3 及 q 為 0、1 或 2；及當 Y^1 為 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NH}-(\text{CH}_2)_m-$ 時，各 m 係獨立選自 0、1、2 或 3；或

(TB) T 係選自鹵基、甲醯基或 $-\text{NR}^v\text{R}^w$ ；或係選自下列基：

(TBa) $\text{R}^{10}\text{CO}-$ 、 $\text{R}^{10}\text{S}(\text{O})_q-$ (q 為 0、1 或 2) 或 $\text{R}^{10}\text{CS}-$

其中 R^{10} 係選自下列基：

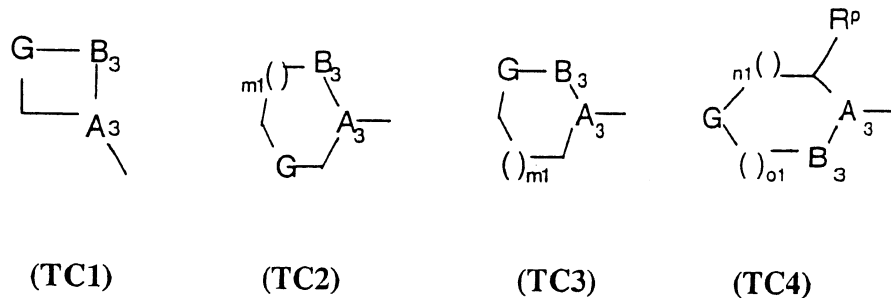
(TBaa) CY1 或 CY2；

(TBab) (1-4C) 烷氧基羰基、三氟甲基、 $-\text{NR}^v\text{R}^w$ 、乙烯基、2-(1-4C) 烷基乙烯基、2-氰基乙烯基、2-氰基-2-((1-4C) 烷基) 乙烯基、2-硝基乙烯基、2-硝基-2-((1-4C) 烷基) 乙烯基、2-((1-4C) 烷基胺基羰基) 乙烯基、2-((1-4C) 烷氧基羰基) 乙烯基、2-(AR1) 乙烯基或 2-(AR2) 乙烯基；或

(TBac) (1-4C) 烷基 {視情況經一或多個獨立選自下列之取代基取代：羥基、(1-4C) 烷氧基、(1-4C) 烷醯基、氰基、鹵基、三氟甲基、(1-4C) 烷氧基羰基、 $-\text{NR}^v\text{R}^w$ 、(1-6C) 烷醯基胺基、(1-4C) 烷氧基羰基胺基、 $\text{N}-(1-4\text{C})$ 烷基- $\text{N}-(1-6\text{C})$ 烷醯基胺基、(1-4C) 烷基 $\text{S}(\text{O})_q-$ (q 為 0、1 或 2)、CY1、CY2、AR1、(1-4C) 烷基 $\text{S}(\text{O})_p\text{NH}-$ 或 (1-4C) 烷基 $\text{S}(\text{O})_p-((1-4\text{C})\text{烷基})\text{N}-$ (p 為 1 或 2)}；

其中 R^v 為氫或 (1-4C) 烷基； R^w 為氫或 (1-4C) 烷基； R^v

為氫、(1-4C)烷基或(3-8C)環烷基； Rw^1 為氫、(1-4C)烷基、(3-8C)環烷基、甲醯基、(1-4C)烷基-CO-或(1-4C)烷基 $S(O)_q$ -(q為1或2)；或
(TC) T係選自式(TC1)至(TC4)：



其中(TC1)中： $>A_3-B_3-$ 為 $>C(Rq)-CH(Rr)-$ 或 $>N-CH_2-$ 及G為-O-、-S-、-SO-、-SO₂-或 $>N(Rc)$ ；

其中(TC2)中： m_1 為0、1或2； $>A_3-B_3-$ 為 $>C=C(Rr)-$ 或 $>C(Rq)-CH(Rr)-$ 或 $>N-CH_2-$ 及G為-O-、-S-、-SO-、-SO₂-或 $>N(Rc)$ ；

其中(TC3)中： m_1 為0、1或2； $>A_3-B_3-$ 為 $>C(Rq)-CH(Rr)-$ (但當 Rq 及 Rr 均一起為氫時除外)或 $>N-CH_2-$ 及G為-O-、-S-、-SO-、-SO₂-或 $>N(Rc)$ ；

其中(TC4)中： n_1 為1或2； o_1 為1或2及 $n_1+o_1=2$ 或3； $>A_3-B_3-$ 為 $>C=C(Rr)-$ 或 $>C(Rq)-CH(Rr)-$ 或 $>N-CH_2-$ 及G為-O-、-S-、-SO-、-SO₂-或 $>N(Rc)$ ； R_p 為氫、(1-4C)烷基(當此取代基由 $>A_3-B_3-$ 所定義時除外)、羥基、(1-4C)烷氧基或(1-4C)烷醯基氧基；

其中(TC1)、(TC2)及(TC4)中； m_1 、 n_1 及 o_1 如前述(TC)之定義： $>A_3-B_3-$ 為 $>N-CH_2-$ 及G為 $>C(R^{11})(R^{12})$ 、 $>C=O$ 、

$>C-OH$ 、 $>C-(1-4C)$ 烷氧基、 $>C=N-OH$ 、 $>C=N-(1-4C)$ 烷氧基、 $>C=N-NH-(1-4C)$ 烷基、 $>C=N-N((1-4C) \text{ 烷基})_2$ (上述 G 中最後兩個 $(1-4C)$ 烷基視情況經羥基取代) 或 $>C=N-N-CO-(1-4C)$ 烷氧基；其中 $>$ 代表兩個單鍵；

R_q 為氫、羥基、鹵基、 $(1-4C)$ 烷基或 $(1-4C)$ 烷鹽基氧基；

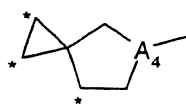
R_r 為 (若適當獨立為) 氫或 $(1-4C)$ 烷基；

R^{11} 為氫、 $(1-4C)$ 烷基、氟 $(1-4C)$ 烷基、 $(1-4C)$ 烷基-硫基- $(1-4C)$ 烷基或羥基- $(1-4C)$ 烷基及 R^{12} 為 $-[C(R_r)(R_r)]_{m2}-N(R_r)(R_c)$ 其中 $m2$ 為 0、1 或 2；

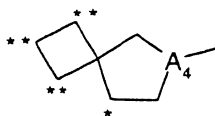
及由 G、 $>A_3-B_3$ -及 R_p 所界定之環取代基以外，各環系統可視情況進一步在不相鄰於 $>A_3$ -鍵結之碳原子上經高達兩個獨立選自 $(1-4C)$ 烷基、氟 $(1-4C)$ 烷基 (包含三氟甲基)、 $(1-4C)$ 烷基-硫基- $(1-4C)$ 烷基、羥基- $(1-4C)$ 烷基、胺基、胺基- $(1-4C)$ 烷基、 $(1-4C)$ 烷鹽基胺基、 $(1-4C)$ 烷鹽基胺基- $(1-4C)$ 烷基、羧基、 $(1-4C)$ 烷氧基、羰基、 AR_c -氧基甲基、 AR_c -硫甲基、氧代基 ($=O$) (當 G 為 $>N-R_c$ 及 R_c 為前述定義之 (R_c2) 之基除外) 或獨立選自 R_c (若此取代基未於 (TC) 中定義) 之取代基取代；且亦可經羥基或鹵基取代 (僅在當 G 為 $-O-$ 或 $-S-$ 時之最後兩個視情況取代基時)；

其中 AR_c 係選自後述定義之 AR_1 、 AR_2 、 AR_{2a} 、 AR_{2b} 、 CY_1 及 CY_2 及 R_c 係選自後述定義之 (R_c1) 至 (R_c5) 之基；或 (TD) T 係選自下列基：

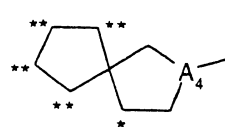
(TDa) 式 (TDa1) 至 (TDa9) 之雙環螺-環系統：



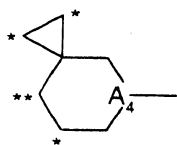
(TDa1)



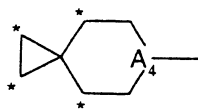
(TDa2)



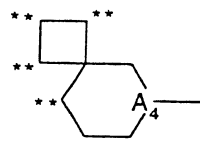
(TDa3)



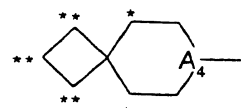
(TDa4)



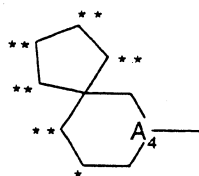
(TDa5)



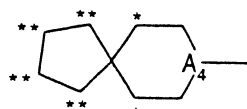
(TDa6)



(TDa7)



(TDa8)



(TDa9)

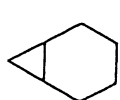
其中：

- (i) 該 A_4 鍵聯基為氮原子或 sp^3 或 sp^2 碳原子 (雙鍵時若適當係以任一方向定向)；及
- (ii) 標記為 * 及 ** 之環碳原子之一係經下列基之一置換：
 $-NRc-$ 、 $>CH-NHRc$ 、 $>CH-NRc-(1-4C)$ 烷基、
 $>CH-CH_2-NHRc$ 、 $>CH-CH_2-NRc-(1-4C)$ 烷基 [其中中心 $-CH_2-$ 鏈鍵結視情況經 (1-4C) 烷基單-或二-取代]；但當 A_4 鍵聯基為氮原子或 sp^2 碳原子時，標記 * 之位置不經含 A_4 鍵聯基之環中之 $-NH-$ 置換，且標記為 * 之位置不經 (TDa1)、(TDa4) 及 (TDa5) 中之三個成員環中之 $-NH-$ 置換；及
- (iii) 該環系統視情況 (進一步) 在可提供之環碳原子經

高達2個獨立選自(1-4C)烷基、氟(1-4C)烷基(包含三氟甲基)、(1-4C)烷基-硫基-(1-4C)烷基、羥基-(1-4C)烷基、胺基、胺基-(1-4C)烷基、(1-4C)烷醯基胺基、(1-4C)烷醯基胺基-(1-4C)烷基、羧基、(1-4C)烷氧基羰基、AR₂-氧基甲基、AR₂-硫甲基、氧代基(=O)(當G為>N-R_c及R_c為前述定義之(R_{c2})之基除外)之取代基取代；且亦可經羥基或鹵基取代；及R_c係選自後述定義之(R_{c1})至(R_{c5})之基；或

(TD_b)含有0、1或2個碳原子之式(TD_{b1})至(TD_{b14})之7-、8-或9-員雙環系統：

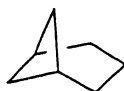
7-員環骨架：



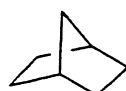
[4,1,0]
(TD_{b1})



[3,2,0]
(TD_{b2})

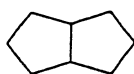


[3,1,1]
(TD_{b3})

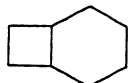


[2,2,1]
(TD_{b4})

8-員環骨架：



[3,3,0]
(TD_{b5})



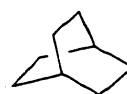
[4,2,0]
(TD_{b6})



[4,1,1]
(TD_{b7})

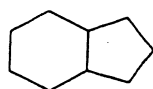


[3,2,1]
(TD_{b8})

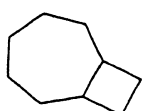


[2,2,2]
(TD_{b9})

9-員環骨架：



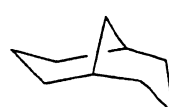
[4,3,0]
(TD_{b10})



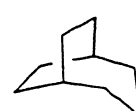
[5,2,0]
(TD_{b11})



[4,2,1]
(TD_{b12})



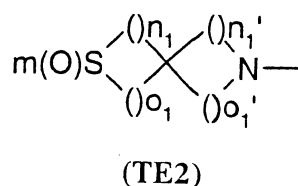
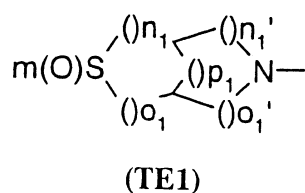
[3,3,1]
(TD_{b13})

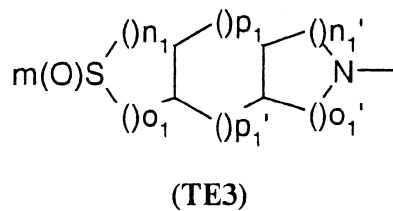


[3,2,2]
(TD_{b14})

其中：

- (i) 該環系統含有 0、1 或 2 個環氮原子 (且視情況進一步含有 O 或 S 環雜原子)，且當存在該環氮，則 O 或 S 雜原子係在任何位置而非做為 (TDb1) 中 3-員環之部分；
- (ii) 該環經由環氮原子或環 sp^3 或 sp^2 碳原自任一環之任何位置鍵結 (而雙鍵若適當係以任一方向取向) [(TDb2)、(TDb6) 及 (TDb11) 中 4-員環中之橋接位置或 sp^2 碳原子除外]；
- (iii) 在不相鄰該鍵結位置之位置上之環碳原子之一 (當該環含 O 或 S 雜原子時除外) 係經下列基之一置換：
 $-NRc-$ [不在橋接頭位置]、 $>CH-N(H)Rc$ 、 $>C(H)-NRc-$ (1-4C) 烷基、 $>C(H)-CH_2-NHRc$ 、 $>C(H)-CH_2-NRc-$ (1-4C) 烷基 [其中當在橋接頭位置進行置換時，括弧中所示之氫原子不存在且其中中心- CH_2 -鏈鍵結視情況經 (1-4C) 烷基取代]；但當該環系統經環氮原子或 sp^2 碳原子鍵結時，環碳原子經 $-NRc-$ 、O 或 S 之任何置換與鍵聯位置至少距離 2 個碳原子；及
- (iv) 該環系統視情況 (進一步) 在可提供之環碳原子上如 (TDa) 所述之雙環螺-環系統般經取代；及 Rc 係選自後述定義之 (Rc1) 至 (Rc5) 之基；或
- (TE) T 係選自下列 (TE1) 至 (TE3) 之基：





其中 m 為 0、1 或 2；及 $()n_1$ 、 $()o_1$ 、 $()n_1'$ 、 $()o_1'$ 、 $()p_1$ 及 $()p_1'$ 分別代表長度 n_1 、 o_1 、 n_1' 、 o_1' 、 p_1 及 p_1' 之碳原子鏈 (視情況如後述 AR1 之定義般經取代)，且獨立為 0-2，但 (TE1) 及 (TE2) 中， n_1 、 o_1 、 n_1' 及 o_1' 總合不超過 8 (獲得 (TE1) 中最大環大小為 14 及 (TE2) 中為 11)，及 (TE3) 中， n_1 、 o_1 、 n_1' 、 o_1' 、 p_1 及 p_1' 總合不超過 6 (獲得最大環大小為 12)；其中 Rc 係選自後述定義之 (Rc1) 至 (Rc5) 之基；

(Rc1) (1-6C) 烷基 {視情況經一或多個 (1-4C) 烷醯基 (包含同碳二取代) 及 / 或視情況經氰基、(1-4C) 烷氧基、三氟甲基、(1-4C) 烷氧基羰基、苯基 (視情況如後述定義之 AR1 般取代)、(1-4C) 烷基 S(O) q (q 為 0、1 或 2) 單取代；或在 (1-6C) 烷基之第一碳原子以外之任何位置視情況經一或多個 (包含同碳二取代) 獨立選自下列羥基及氟之基取代及 / 或視情況經氧代基、-NR_vR_w [其中 R_v 為氫或 (1-4C) 烷基；R_w 為氫或 (1-4C) 烷基]、(1-6C) 烷醯基胺基、(1-4C) 烷氧基羰基胺基、N-(1-4C) 烷基 -N-(1-6C) 烷醯基胺基、(1-4C) 烷基 S(O)_pNH- 或 (1-4C) 烷基 S(O)_p-((1-4C) 烷基)N- (p 為 1 或 2)}；

(Rc2) 甲醯基、R¹³CO-、R¹³SO₂- 或 R¹³CS-

其中 R¹³ 係選自 (Rc2a) 至 (Rc2e)：

(Rc2a) AR1、AR2、AR2a、AR2b、AR3、AR3a、AR3b、AR4、AR4a、CY1、CY2；

(Rc2b)(1-4C)烷氧基羰基、三氟甲基、-NR_vR_w[其中R_v為氫或(1-4C)烷基；R_w為氫或(1-4C)烷基]、乙烯基、2-(1-4C)烷基乙烯基、2-氰基乙烯基、2-氰基-2-((1-4C)烷基)乙烯基、2-硝基乙烯基、2-硝基-2-((1-4C)烷基)乙烯基、2-((1-4C)烷胺基羰基)乙烯基、2-((1-4C)烷氧基羰基)乙烯基、2-(AR1)乙烯基、2-(AR2)乙烯基、2-(AR2a)乙烯基；

(Rc2c) (1-10C)烷基

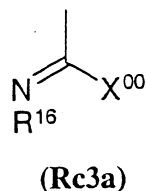
{視情況經一或多個(包含同碳二取代)各獨立選自羧基、(1-10C)烷氧基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷鹽基、羧基、磷鹽基[-O-P(O)(OH)₂及其單-及二-(1-4C)烷氧基衍生物]、亞磷鹽基[-O-P(OH)₂及其單-及二-(1-4C)烷氧基衍生物]及胺基之基取代；及/或視情況經選自下列基之一取代：磷酸酯[磷鹽基、-P(O)(OH)₂及其單-及二-(1-4C)烷氧基衍生物]、亞磷酸酯[-P(OH)₂及其單-及二-(1-4C)烷氧基衍生物]、氰基、鹵基、三氟甲基、(1-4C)烷氧基羰基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基羰基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基羰基、(1-4C)烷胺基、二-((1-4C)烷基)胺基、(1-6C)烷鹽基胺基、(1-4C)烷氧基羰基胺基、N-(1-4C)烷基-N-(1-6C)烷鹽基胺基、(1-4C)烷胺基羰基、二((1-4C)烷基)胺基羰基、

(1-4C) 烷基 S(O)_pNH-、(1-4C) 烷基 S(O)_p-((1-4C) 烷基)N-、氟(1-4C) 烷基 S(O)_pNH-、氟(1-4C) 烷基 S(O)_p((1-4C) 烷基)N-、(1-4C) 烷基 S(O)_q-[(1-4C) 烷基 S(O)_q-中之(1-4C) 烷基視情況經選自羥基、(1-4C) 烷氧基、(1-4C) 烷酯基、磷酯基 [-O-P(O)(OH)₂及其單-及二-(1-4C) 烷氧基衍生物]、亞磷酯基 [-O-P(OH)₂及其單-及二-(1-4C) 烷氧基衍生物]、胺基、氰基、鹵基、三氟甲基、(1-4C) 烷氧基羰基、(1-4C) 烷氧基-(1-4C) 烷氧基羰基、(1-4C) 烷氧基-(1-4C) 烷氧基-(1-4C) 烷氧基羰基、羧基、(1-4C) 烷胺基、二((1-4C) 烷基)胺基、(1-6C) 烷酯基胺基、(1-4C) 烷氧基羰基胺基、N-(1-4C) 烷基-N-(1-6C) 烷酯基胺基、(1-4C) 烷胺基羰基、二((1-4C) 烷基)胺基羰基、(1-4C) 烷基 S(O)_pNH-、(1-4C) 烷基 S(O)_p-((1-4C) 烷基)N-、(1-4C) 烷基 S(O)_q-、AR1-S(O)_q-、AR2-S(O)_q-、AR3-S(O)_q0以及含 AR2及 AR3之 AR2a、AR2b、AR3a及 AR3b變體之基取代]、CY1、CY2、AR1、AR2、AR3、AR1-O-、AR2-O-、AR3-O-、AR1-S(O)_q-、AR2-S(O)_q-、AR3-S(O)_q-、AR1-NH-、AR2-NH-、AR3-NH-(p為1或2及q為0、1或2)及含 AR2及 AR3之 AR2a、AR2b、AR3a及 AR3b變體之基}；

(Rc2d) R¹⁴C(O)O(1-6C) 烷基其中 R¹⁴為 AR1、AR2、(1-4C) 烷胺基(該(1-4C) 烷基視情況經(1-4C) 烷氧基羰基或羧基取代)、苄氧基-(1-4C) 烷基或(1-10C) 烷基{視情況如(Rc2c)定義般經取代}；

(Rc2e) $R^{15}O$ - 其中 R^{15} 為苄基、(1-6C)烷基 {視情況如 (Rc2c) 定義般經取代}、CY1、CY2或 AR2b；

(Rc3) 氫、氰基、2-氰基乙烯基、2-氰基-2-((1-4C)烷基) 乙烯基、2-((1-4C)烷胺基羰基) 乙烯基、2-((1-4C)烷氧基羰基) 乙烯基、2-硝基乙烯基、2-硝基-2-((1-4C)烷基) 乙烯基、2-(AR1) 乙烯基、2-(AR2) 乙烯基、或式 (Rc3a) 之基：



其中 X^{00} 為 $-OR^{17}$ 、 $-SR^{17}$ 、 $-NHR^{17}$ 及 $-N(R^{17})_2$ ；

其中 R^{17} 為氫 (當 X^{00} 為 $-NHR^{17}$ 及 $-N(R^{17})_2$) 及 R^{17} 為 (1-4C) 烷基、苯基或 AR2 (當 X^{00} 為 $-OR^{17}$ 、 $-SR^{17}$ 及 $-NHR^{17}$)；及 R^{16} 為氰基、硝基、(1-4C) 烷基磺醯基、(4-7C) 環烷基磺醯基、苯基磺醯基、(1-4C) 烷醯基及 (1-4C) 烷氧基羰基；
(Rc4) 三苯甲基、AR1、AR2、AR2a、AR2b、AR3、AR3a、AR3b；

(Rc5) $RdOC(Re)=CH(C=O)-$ 、 $RfC(=O)C(=O)-$ 、 $RgN=C(Rh)C(=O)-$ 或 $RiNHC(Rj)=CHC(=O)-$ ，其中 Rd 為 (1-6C) 烷基；Re 為氫或 (1-6C) 烷基，或 Rd 及 Re 一起形成 (3-4C) 伸烷基鏈；Rf 為氫、(1-6C) 烷基、羥基 (1-6C) 烷基、(1-6C) 烷氧基 (1-6C) 烷基、 $-NRvRw$ [其中 Rv 為氫或 (1-4C) 烷基； Rw 為氫或 (1-4C) 烷基]、(1-6C) 烷氧基、(1-6C) 烷氧基 (1-6C) 烷氧基、羥基 (2-6C) 烷氧基、(1-4C) 烷胺基 (2-6C)

烷氧基、二-(1-4C)烷胺基(2-6C)烷氧基；R_g為(1-6C)烷基、羥基或(1-6C)烷氧基；R_h為氫或(1-6C)烷基；R_i為氫、(1-6C)烷基、AR₁、AR₂、AR_{2a}、AR_{2b}及R_j為氫或(1-6C)烷基；

其中

AR₁為視情況經取代之苯基或視情況經取代之萘基；

AR₂為視情況經取代之5-或6-員完全不飽和(亦即最大不飽和度)之單環雜芳基環，其含有高達4個獨立選自O、N及S之雜原子(但不含任何O-O、O-S或S-S鍵)且經環碳原子鍵結或若該環未四級化則經環氮原子鍵結；

AR_{2a}為AR₂之部分氫化變體(亦即留有些許但非完全程度之不飽和度之AR₂系統)，經環碳原子鍵結或若該環未四級化則經環氮原子鍵結；

AR_{2b}為AR₂之完全氫化變體(亦即不具不飽和度之AR₂系統)，經環碳原子鍵結或環氮原子鍵結；

AR₃為視情況經取代之8-、9-或10-員完全不飽和(亦即最大不飽和度)之雙環雜芳基環，其含有高達4個獨立選自O、N及S之雜原子(但不含任何O-O、O-S或S-S鍵)且經包括該雙環系統之該環中之環碳原子鍵結；

AR_{3a}為AR₃之部分氫化變體(亦即留有些許但非完全程度之不飽和度之AR₃系統)，經包括該雙環系統之環中之環碳原子鍵結或若該環未四級化則經環氮原子鍵結；

AR_{3b}為AR₃之完全氫化變體(亦即不具不飽和度之AR₃

系統)，經包括該雙環系統之環中之環碳原子鍵結或環氮原子鍵結；

AR4為視情況經取代之13-或14-員完全不飽和(亦即最大不飽和度)之三環雜芳基環，其含有高達4個獨立選自O、N及S之雜原子(但不含任何O-O、O-S或S-S鍵)且經包括該三環系統之該任何環中之環碳原子鍵結；

AR4a為AR4之部分氫化變體(亦即留有些許但非完全程度之不飽和度之AR4系統)，經包括該三環系統之環中之環碳原子鍵結或若該環未四級化則經環氮原子鍵結；

CY1為視情況經取代之環丁基、環戊基或環己基環；

CY2為視情況經取代之環戊烯基或環己烯基環；

其中；AR1、AR2、AR2a、AR2b、AR3、AR3a、AR3b、AR4、AR4a、CY1及CY2上(在可提供之碳原子上)之視情況取代基係高達三個獨立選自下列之取代基：(1-4C)烷基{視情況經獨立選自羥基、三氟甲基、(1-4C)烷基S(O)_q-(q為0、1或2)、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷氧基羰基、氰基、硝基、(1-4C)烷醯基胺基、-CONR_vR_w或-NR_vR_w之取代基取代}、三氟甲基、羥基、鹵基、硝基、氰基、硫醇基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷醯基氧基、二甲胺基仲甲基胺基羰基、二(N-(1-4C)烷基)胺基甲基亞胺基、羧基、(1-4C)烷氧基羰基、(1-4C)烷醯基、(1-4C)烷基SO₂胺基、(2-4C)烯基{視情況經羧基或(1-4C)烷氧基羰基取代}、(2-4C)炔基、(1-4C)烷醯基胺基、氧代

基(=O)、硫代基(=S)、(1-4C)烷醯基胺基{該(1-4C)烷基係視情況經羥基取代}、(1-4C)烷基S(O)_q-(q為0、1或2){該(1-4C)烷基視情況經一或多個獨立選自氟基、羥基及(1-4C)烷氧基之基取代}、-CONR_vR_w或-NR_vR_w[其中R_v為氫或(1-4C)烷基；R_w為氫或(1-4C)烷基]；

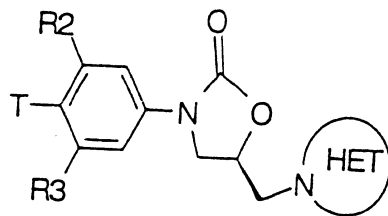
及AR1、AR2、AR2a、AR2b、AR3、AR3a、AR3b、AR4、AR4a、CY1及CY2上(在可提供之碳原子上)及亦在烷基上(除非另有說明)之進一步視情況取代基係高達3個獨立選自下列之取代基：三氟甲氧基、苯甲醯基胺基、苯甲醯基、苯基{視情況經高達3個獨立選自鹵基、(1-4C)烷基或氟基之取代基取代}、呋喃、吡咯、吡啶、咪啶、三唑、嘧啶、噻吩、吡啶、異噻唑、噻唑、異噻唑、噻唑、噻吩、羥基亞胺基(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基亞胺基(1-4C)烷基、鹵基-(1-4C)烷基、(1-4C)烷磺醯胺基、-SO₂NR_vR_w[R_v為氫或(1-4C)烷基；R_w為氫或(1-4C)烷基]；及

AR1、AR2、AR2a、AR2b、AR3、AR3a、AR3b、AR4及AR4a上之視情況取代基(在可提供之氮原子上，其中此取代作用不產生四級化)為(1-4C)烷基、(1-4C)烷醯基{其中(1-4C)烷基及(1-4C)烷醯基視情況經(較好一個)獨立選自下列之取代基取代：氟基、羥基、硝基、三氟甲基、(1-4C)烷基S(O)_q-(q為0、1或2)、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷氧基羰基、(1-4C)烷醯基胺基、-CONR_vR_w或

-NR_vR_w[其中 R_v為氫或(1-4C)烷基；R_w為氫或(1-4C)烷基}]、(2-4C)烯基、(2-4C)炔基、(1-4C)烷氧基羰基或氧代基(形成N-氧化物)。

2. 如申請專利範圍第1項之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽或活體內可水解酯，其中Q為Q1或Q2。
3. 如申請專利範圍第1或2項之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽或活體內可水解酯，其中Q為Q1。
4. 如申請專利範圍第1或2項之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽或活體內可水解酯，其中N-HET係選自結構(Ic)、(Id)及(If)。
5. 如申請專利範圍第1或2項之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽或活體內可水解酯，其中T係選自TA及TC。
6. 如申請專利範圍第1或2項之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽或活體內可水解酯，其中R1係選自：
 - (a) 氫；
 - (b) 氟、氯、或溴；
 - (c) 氰基；
 - (d) 氟甲基、氯甲基、溴甲基、氰基甲基、疊氮基甲基、羥基甲基；
 - (e) 例如二氟甲基；
 - (f) 三氟甲基；
 - (g) 乙炔基或經取代乙炔基；及
 - (h) 硝基。
7. 如申請專利範圍第1或2項之式(I)化合物或其醫藥可接

受性鹽或活體內可水解酯，為式(IB)之化合物：



(IB)

其中 -N-HET 為 1,2,3-三唑-1-基或四唑-2-基；

R¹係選自 (R1a) 及 (R1b)；

R²及 R³獨立為氫或氟；及

T係選自 (TAb1至 6)、(TC5)、(TC7)、(TC9)、(TC12)、(TC13) 及 (TE1) 至 (TE3)。

8. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之式 (I) 化合物或其醫藥可接受性鹽或活體內可水解酯，為式 (IB) 之化合物，其中 -N-HET 為 1,2,3-三唑-1-基或四唑-2-基；

R¹係選自 (R1d)；

R²及 R³獨立為氫或氟；及

T係選自 (TAb1至 6)、(TC5)、(TC7)、(TC9)、(TC12)、(TC13) 及 (TE1) 至 (TE3)。

9. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之式 (I) 化合物或其醫藥可接受性鹽或活體內可水解酯，為式 (IB) 之化合物，其中 -N-HET 為 1,2,3-三唑-1-基或四唑-2-基；

R¹係選自 (R1a)、(R1b) 及 (R1d)；

R²及 R³獨立為氫或氟；及

T係選自 (TAb1至 6)、(TC12a) 及 (TC12b)。

10. 如申請專利範圍第1或2項之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽或活體內可水解酯，為式(1B)之化合物，其中-N-HET為1,2,3-三唑-1-基或四唑-2-基；

R¹係選自(R1a)、(R1b)及(R1d)；

R²及R³獨立為氫或氟；及

T係選自(TAb2)、(TC12a)及(TC12b)。

11. 如申請專利範圍第1項之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽或活體內可水解酯，係選自下列之化合物：

(5R)-3-[4-(1(R,S)-氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-甲腈)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮；

(5R)-3-[4-(1(R,S)-氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-甲氧基羰基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮；

(5R)-3-[4-(1(R,S)-氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-疊氮基甲基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮；

(5R)-3-[4-(1(R,S)-氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-羥基甲基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮；

(5R)-3-[4-(1(R,S)-氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-三氟甲基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮；

(5R)-3-[4-(1(R,S)-氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-

氟苯基]-5-[(4-胺基甲基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮；

(5R)-3-[4-(1(R,S)-氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-胺基羰基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮；

(5R)-3-[4-(1(R,S)-氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-甲氧基羰基)胺基甲基]-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮；

(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-羥基甲基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮；

(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-溴甲基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮；

(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-氟甲基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮；

(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-{[4-[(胺基甲烷亞銨溴)硫甲基]-1,2,3-三唑-1-基]甲基}噁唑啉-2-酮；

(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[4-[(甲硫基)甲基]-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮；

(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-

氟苯基]-5-[4-[(甲基磺醯基)甲基]-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮；

(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[4-[(二苯氧基亞磷醯基)氧基甲基]-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮；

(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-氰基甲基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮；

(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-氯甲基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮；

(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-羥基甲基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮；

(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[4-(1H-1,2,3-三唑-4-基硫甲基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮；

(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[4-[(1H-咪唑-2-基硫基)甲基]-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮；

(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[4-[(苯基甲基)硫甲基]-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮；

(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-

氟苯基]-5-[4-(二甲胺基)甲基-1,2,3-三唑-1-基甲基]呋唑啉-2-酮；

(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[4-羧醛-1,2,3-三唑-1-基甲基]呋唑啉-2-酮；

(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[4-(二氟甲基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]呋唑啉-2-酮；

(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[4-(2,2-二溴乙烯基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]呋唑啉-2-酮；

(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[4-(2-(3-甲基-5-異呋唑基)乙烯基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]呋唑啉-2-酮；

(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-(3-丁烯-1-炔基)-1,2,3-三唑-1-基)甲基]呋唑啉-2-酮；

(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[4-(E)-2-溴乙烯基]-1,2,3-三唑-1-基甲基]呋唑啉-2-酮；

(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[4-(2-溴乙炔基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]呋唑啉-2-酮；

(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-

氟苯基]-5-[4-(2-(乙基甲基胺基)-2-氧代乙基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]嘧啶-2-酮；

(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-(2-(二甲胺基)-2-氧代乙基)-1,2,3-三唑-1-基)甲基]嘧啶-2-酮；

(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[4-(乙胺基羰基氧基甲基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]嘧啶-2-酮；

(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-胺基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]嘧啶-2-酮；

(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-乙醯基胺基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]嘧啶-2-酮；

(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-乙氧基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]嘧啶-2-酮；

(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-溴)-1,2,3-三唑-1-基甲基]嘧啶-2-酮；

(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[4-氯-1,2,3-三唑-1-基甲基]嘧啶-2-酮；

(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[4-氟-1,2,3-三唑-1-基甲基]嘧啶-2-酮；

(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-

氟苯基]-5-[4-氟-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮；

(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[4-(3-羥基-1-丙炔基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮；

(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-(2-丙炔基)-1,2,3-三唑-1-基)甲基]噁唑啉-2-酮；

(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[4-(二甲胺基-2-丁炔基)-1,2,3-三唑-1-基]甲基]噁唑啉-2-酮；

(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[4-(4-二乙胺基-2-丁炔基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮；

(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[4-(4-(2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-2-丁炔基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮；

(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-(4-(嗎啉基)-2-丁炔基)-1,2,3-三唑-1-基)甲基]噁唑啉-2-酮；

(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-乙炔基)-1,2,3-三唑-1-基]甲基]噁唑啉-2-酮；

(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[4-羥基-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-

酮；

(5R)-3-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-5-[4-(氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮；

(5R)-3-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-5-[4-(羥基甲基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]-1,3-噁唑啉-2-酮；

(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-[(4-硫甲基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮；

(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-[4-環丙基-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮；

(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-[4-(2-羥基乙基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮；

(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-[4-乙烯基-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮；

(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-[4-甲氧基甲基-1,2,3-三唑-1-基甲基]-1,3-噁唑啉-2-酮；

(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-[(4-氯甲基)-1,2,3-三唑-1-基甲

基]噁唑啉-2-酮；

(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-[4-乙炔基-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮；

(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-[4-(1,1-二甲基乙氧基)胺基胺基甲基]-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮；

(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-[4-(2-氯乙基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮；

(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-[(4-硝基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑啉-2-酮；

(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-[5-硫甲基-2H-四唑-2-基甲基]噁唑啉-2-酮；

(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-[5-(甲基氰基)四唑-2-基甲基]噁唑啉-2-酮；及

(5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氫-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-[5-環丙基-2H-四唑-2-基甲基]噁唑啉-2-酮。

12. 一種如申請專利範圍第1或2項之化合物之前藥。

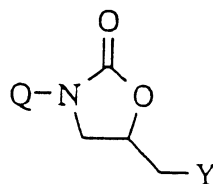
13. 一種用以在溫血動物中產生抗菌效果之醫藥組合物，

包括有效量之如申請專利範圍第1或2項之化合物或其醫藥可接受性鹽或活體內可水解酯。

14. 如申請專利範圍第1或2項之化合物或其醫藥可接受性鹽或活體內可水解酯，係做為醫藥者。
15. 一種如申請專利範圍第1或2項之化合物或其醫藥可接受性鹽或活體內可水解酯用於製造用以於溫血動物中產生抗菌效果之醫藥之用途。
16. 一種醫藥組合物，包括如申請專利範圍第1或2項之化合物或其醫藥可接受性鹽或活體內可水解酯，及醫藥可接受性稀釋劑或載體。
17. 一種製造如申請專利範圍第1項之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽或活體內可水解酯之方法，該方法包括製程(a)至(h)：

(a)使另一式(I)化合物之HET之取代基R1之取代基改質或於其中導入新取代基；

(b)使式(II)化合物：



(II)

其中Y為可置換基；與式(III)化合物反應：

HET

(III)

其中HET(式(Ia)至(If)，已經取代且視情況經保護)為

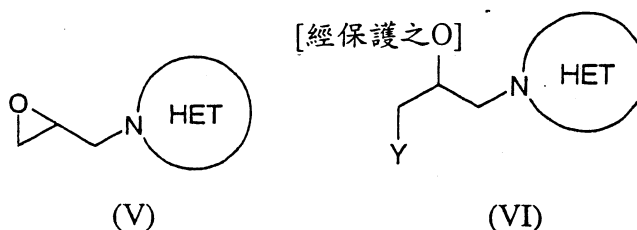
HET-H游離鹼態或由該游離鹼所形成之HET-陰離子：
或

(c)使式(IV)化合物：

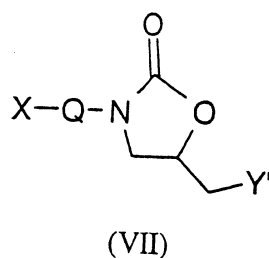


(IV)

其中Z為異氰酸酯、胺或胺基甲酸酯基，與式(V)之環氧化物反應；或與式(VI)相關化合物反應，其中內部C-原子之羥基宜經保護且其中終端C-原子之離去基Y為習知離去基；或



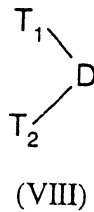
(d)(i)藉過渡金屬如鈀(0)使用催化作用使式(VII)化合物



其中Y'為前述定義之HET基，X為可置換基；

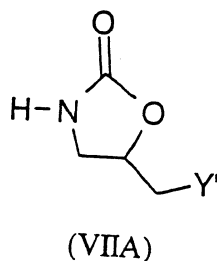
與式(VIII)化合物或其類似物偶合，其適於獲得T取代基如(TA)-(TE)所定義，其中該鍵聯係經 sp^2 碳原子鍵結(D=CH=C-Lg其中Lg為離去基；或反應在Heck反應條件下進行時Lg亦可為氫)；或其中該鍵聯係經N原子鍵結

(D=NH)：



其中 T_1 及 T_2 可相同或不同或可與 D 形成前述之類型 T 之環；

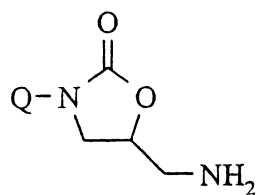
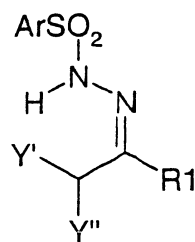
(d)(ii) 藉過渡金屬如鈀(0)使用催化作用使式 (VIIA) 化合物



其中 Y' 為前述定義之 HET 基，與下式化合物 [芳基]-X 偶合，其中 X 為可置換取代基；

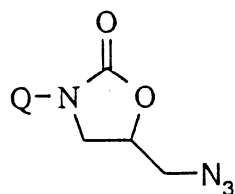
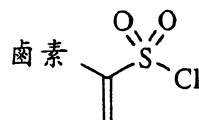
(e) 當 N-HET 為 1,2,3-三唑時，係經疊氮化物 (其中 (II) 中之 Y 為疊氮化物) 與經取代之乙烯或掩蔽之乙烯進行環化加成反應；

(f) 當 N-HET 為 1,2,3-三唑時，係使式 (II) 化合物 (其中 $Y=NH_2$ (一級胺)) 與式 (X) 化合物 (亦即甲基酮之芳烯磺醯基脒，其進一步經兩個可自此最初除去之取代基 (Y' 及 Y'') 同碳取代) 反應，及中間物為經取代之脒如 HY' 及 HY'' (或其共軛鹼))；

(II : Y = NH₂)

(IX)

(g) 當 N-HET 為 1,2,3-三唑時，可進行幾何選擇性合成，係藉疊氮化物(其中(II)中之 Y 為疊氮化物)與終端炔使用 Cu(I) 催化進行環化加成反應，獲得 4-取代之 1,2,3-三唑：

(II : Y = N₃)

(XIII)

(h) 當 N-HET 為 1,2,3-三唑時，可進行幾何選擇性合成，係藉疊氮化物(其中(II)中之 Y 為疊氮化物)與 α -鹵基乙烯基磺醯氯(XIII)進行環化加成反應；其隨後若需要：(i) 移除任何保護基；(ii) 形成醫藥可接受性鹽；(iii) 形成活體內可水解酯。

陸、(一)、本案指定代表圖為：第_____圖

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

柒、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

