

發明專利說明書 200533667

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：93109104

※申請日期：93.4.1

※IPC 分類：

壹、發明名稱：(中文/英文)

化學化合物

CHEMICAL COMPOUNDS

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞典商阿斯特捷利康公司

ASTRAZENECA AB

代表人：(中文/英文)

凱文 比爾

BILL, KEVIN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞典賽得特來 SE-15185

SE-151 85 SODERTALJE, SWEDEN

國籍：(中文/英文)

瑞典 SWEDEN

C07D 413/14, 263/20, 239/24, 249/20

257/04

A61K 31/422, 31/4427

A61P 31/04

參、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 麥可 巴里 葛雷斯克
GRAVESTOCK, MICHAEL BARRY
2. 弗克特 雷克
RECK, FOLKERT
3. 菲依 周
ZHOU, FEI
4. 尼爾 詹姆斯 海爾
HALES, NEIL JAMES

住居所地址：(中文/英文)

- 1-3. 均為 美國麻州瓦薩市蓋特豪斯路 35 號
35 GATEHOUSE DRIVE, WALTHAM, MA 02451, U.S.A.
4. 英國夏開郡麥可菲爾德市愛得利園區
ALDERLEY PARK, MACCLESFIELD, CHESHIRE SK10 4TG,
ENGLAND

國 籍：(中文/英文)

1. 英國 UNITED KINGDOM
2. 德國 GERMANY
3. 加拿大 CANADA
4. 英國 UNITED KINGDOM

肆、聲明事項：

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

☐ 本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：

- | | | |
|-----------|------------|----------------|
| 1. 英國 | 2002/11/28 | 0227704.4 |
| 2. 英國 | 2003/05/10 | 0310828.9 |
| 3. 專利合作條約 | 2003/11/24 | PCT/GB03/05091 |

4.

5.

☐ 主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

3.

4.

5.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於抗生素化合物，且特別是含有經取代嘔唑啉酮環之抗生素化合物。本發明進一步關於其製備方法，用於其製備中之中間物，其作為治療劑之用途，及含有彼等之醫藥組合物。

【先前技術】

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

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

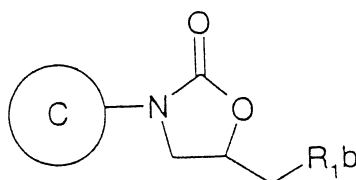
治療此種抗藥性革蘭陽性病原之主要臨床上有效抗生素，係為萬古黴素。萬古黴素為糖肽，且係與各種毒性有關聯，包括毒腎性。再者，且最重要的是，亦正顯現對於萬古黴素及其他糖肽之抗細菌劑抗藥性。此抗藥性正以穩定速率增加，使得此等藥劑在治療革蘭陽性病原上越來越不有

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

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

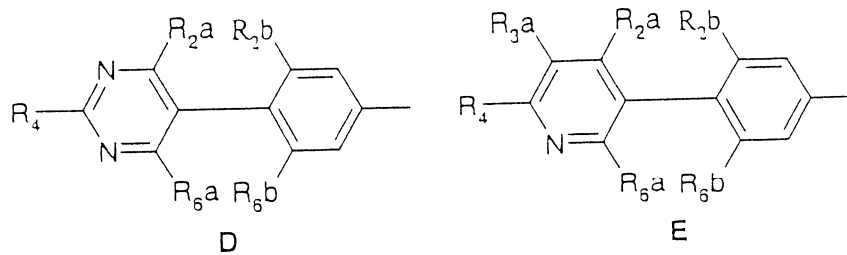
【發明內容】

因此, 本發明係提供式(I)化合物, 或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯



(I)

其中 C 係選自基團 D 與 E,



其中在D與E中，苯環係連接至(I)中之嘔唑啉酮；

R_1b 為 HET1 或 HET2，其中

i) HET1 為 N-連結之 5-員完全或部份不飽和雜環，含有無論是 (i) 1 至 3 個另外之氮雜原子，或 (ii) 另一個選自 O 與 S 之雜原子，伴隨著選用之另一個氮雜原子；該環係視情況在 C 原子上，惟鄰近結合 N 原子之 C 原子除外，被酮基或硫酮基取代；及 / 或該環係視情況在任何可採用之 C 原子上，惟鄰近結合 N 原子之 C 原子除外，被選自如後文定義之 RT 取代基，及 / 或在可採用之氮原子上，惟鄰近結合 N 原子之 N 原子除外 (其條件是該環不會因而被四級化)，被 (1-4C) 烷基取代；

ii) HET2 為 N-連結之 6-員二-氮-雜芳基環，含有總計至高三個氮雜原子 (包括結合雜原子)，該環係在適當 C 原子上，惟鄰近結合 N 原子之 C 原子除外，被酮基或硫酮基取代，及 / 或該環係視情況在任何可採用之 C 原子上，惟鄰近結合 N 原子之 C 原子除外，被一或兩個獨立選自如後文定義之 RT 取代基，及 / 或在可採用之氮原子上，惟鄰近結合 N 原子之 N 原子除外 (其條件是該環不會因而被四級化) 被 (1-4C) 烷基取代；RT 係選自以下之取代基：

(RTa1) 氫、鹵素、(1-4C) 烷氧基、(2-4C) 烯氧基、(2-4C) 烯基、(2-4C) 炔基、(3-6C) 環烷基、(3-6C) 環烯基、(1-4C) 烷硫基、胺

基、疊氮基、氰基及硝基；或

(RTa2) (1-4C)烷基、二-(1-4C)烷基及(2-4C)烯基氨基；

或 RT 係選自

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

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

或 RT 係選自

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

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

R_{2a} 與 R_{6a} 係獨立選自 H、 CF_3 、OMe、SMe、Me 及 Et；

R_{2b} 與 R_{6b} 係獨立選自 H、F、Cl、 CF_3 、OMe、SMe、Me 及 Et；

R_{3a} 係選自 H、(1-4C)烷基、氰基、Br、F、Cl、OH、(1-4C)烷氧基、 $-S(O)_n(1-4C)烷基$ (其中 $n=0$ 、1 或 2)、氨基、(1-4C)烷基氨基、硝基、 $-CHO$ 、 $-CO(1-4C)烷基$ 、 $-CONH_2$ 及 $-CONH(1-4C)烷基$ ；

R_4 係選自 R_{4a} 與 R_{4b} ，其中

R_{4a} 係選自疊氮基、 $-NR_7R_8$ 、 OR_{10} 、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基

、(3-6C)環烷基、 $-(CH_2)_k-R_9$ 、 AR_1 、 AR_2 、(1-4C)烷醯基、 $-CS(1-4C)$ 烷基、 $-C(=W)NR_vR_w$ [其中 W 為 O 或 S ， R_v 與 R_w 係獨立為 H 或 (1-4C)烷基]、 $-(C=O)_l-R_6$ 、 $-COO(1-4C)$ 烷基、 $-C=OAR_1$ 、 $-C=OAR_2$ 、 $-COOAR_1$ 、 $S(O)_n(1-4C)$ 烷基 (其中 $n=1$ 或 2)、 $-S(O)_pAR_1$ 、 $-S(O)_pAR_2$ 及 $-C(=S)O(1-4C)$ 烷基；其中任何 (1-4C)烷基鏈可視情況被 (1-4C)烷基、氰基、羥基或鹵基取代； $p=0$ 、 1 或 2 ；

R_4b 係選自 HET-3；

R_6 係選自 氫、(1-4C)烷氧基、胺基、(1-4C)烷胺基及羥基 (1-4C)烷胺基；

k 為 1 或 2 ；

l 為 1 或 2 ；

R_7 與 R_8 係獨立選自 H 與 (1-4C)烷基，或其中 R_7 與 R_8 和彼等所連接之氮一起採用，可形成 5-7 員環，視情況具有另一個選自 N 、 O 、 $S(O)_n$ (其中 $n=1$ 或 2) 之雜原子，替代經如此形成環之 1 個碳原子；其中該環可視情況被一或兩個基團取代，取代基獨立選自 (1-4C)烷基、(3-6C)環烷基、(1-4C)烷醯基、 $-COO(1-4C)$ 烷基、 $-S(O)_n(1-4C)$ 烷基 (其中 $n=1$ 或 2)、 AR_1 、 AR_2 、 $-C=OAR_1$ 、 $-C=OAR_2$ 、 $-COOAR_1$ 、 $-CS(1-4C)$ 烷基、 $-C(=S)O(1-4C)$ 烷基、 $-C(=W)NR_vR_w$ [其中 W 為 O 或 S ， R_v 與 R_w 係獨立為 H 或 (1-4C)烷基]、 $-S(O)_pAR_1$ 及 $-S(O)_pAR_2$ ；其中任何 (1-4C)烷基、(3-6C)環烷基或 (1-4C)烷醯基可視情況 (惟鄰近雜原子之碳原子除外) 被一或兩個取代基取代，取代基選自 (1-4C)烷基、氰基、羥基、鹵基、胺基、(1-4C)烷胺基及二 (1-4C)烷胺基； $p=0$ 、 1 或 2 ； R_9 係獨立選自下文 R_9a 至 R_9d ：

R_{9a}: AR1, AR2, AR2a, AR2b, AR3, AR3a, AR3b, AR4, AR4a, CY1, CY2;

R_{9b}: 氰基、羧基、(1-4C)烷氧羰基、-C(=W)NR_vR_w [其中 W 為 O 或 S, R_v 與 R_w 係獨立為 H 或 (1-4C)烷基, 且其中 R_v 與 R_w 和彼等所連接之鹽胺或硫鹽胺氮一起採用, 可形成 5-7 員環, 視情況具有另一個選自 N、O、S(O)_n 之雜原子, 替代經如此形成環之 1 個碳原子; 其中當該環為六氫吡咩環時, 該環可視情況在另外之氮上, 被基團取代, 取代基選自 (1-4C)烷基、(3-6C)環烷基、(1-4C)烷鹽基、-COO(1-4C)烷基、-S(O)_n(1-4C)烷基 (其中 n=1 或 2)、-COOAR1、-CS(1-4C)烷基及 -C(=S)O(1-4C)烷基; 其中任何 (1-4C)烷基、(3-6C)環烷基或 (1-4C)烷鹽基本身可視情況被氰基、羥基或鹵基取代)]、乙烯基、2-(1-4C)烷基乙烯基、2-氰基乙烯基、2-氰基-2-((1-4C)烷基)乙烯基、2-硝基乙烯基、2-硝基-2-((1-4C)烷基)乙烯基、2-((1-4C)烷胺基羰基)乙烯基、2-((1-4C)烷氧羰基)乙烯基、2-(AR1)乙烯基、2-(AR2)乙烯基、2-(AR2a)乙烯基;

R_{9c}: (1-6C)烷基

{視情況被一或多個基團取代(包括孿二取代), 各獨立選自羥基、(1-10C)烷氧基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷羰基、磷鹽基 [-O-P(O)(OH)₂ 及其單-與二-(1-4C)烷氧基衍生物]、亞磷鹽基 [-O-P(OH)₂ 及其單-與二-(1-4C)烷氧基衍生物]及胺基; 及/或視情況被一個基團取代, 取代基選自羧基、磷酸鹽[磷酸基、-P(O)(OH)₂ 及其單-與二-(1-4C)烷氧基衍生物]、次磷酸酯 [-P(OH)₂ 及其單-與二-(1-4C)烷氧基衍生物]、氰基、鹵基、三氟甲基

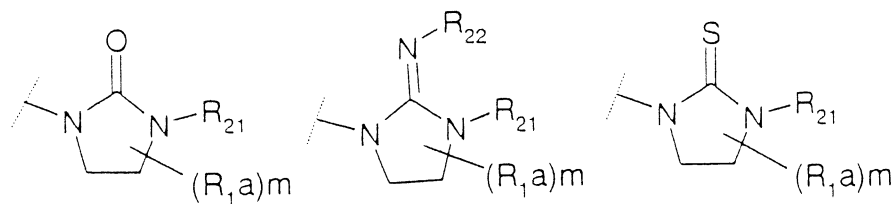
、(1-4C)烷氧羰基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧羰基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧羰基、(1-4C)烷胺基、二((1-4C)烷基)胺基、(1-6C)烷醯胺基-、(1-4C)烷氧羰基胺基-、N-(1-4C)烷基-N-(1-6C)烷醯胺基-、 $-C(=W)NR_vR_w$ [其中W為O或S， R_v 與 R_w 均如前文定義]、 $(=NOR_v)$ ，其中 R_v 係如前文定義，(1-4C)烷基 $S(O)_pNH$ 、(1-4C)烷基 $S(O)_p-((1-4C)烷基)N-$ 、氟基(1-4C)烷基 $S(O)_pNH-$ 、氟基(1-4C)烷基 $S(O)_p((1-4C)烷基)N-$ 、(1-4C)烷基 $S(O)_q-$ 、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，且q為0、1或2)，以及含AR2與AR3基團之AR2a、AR2b、AR3a及AR3b變型}；其中存在於 R_9c 上任何取代基中之任何(1-4C)烷基，本身可被一或兩個基團取代，取代基獨立選自氟基、羥基、鹵基、胺基、(1-4C)烷胺基及二(1-4C)烷胺基，其條件是，此種取代基若存在時，不會在鄰近雜原子之碳上；

R_9d : $R_{14}C(O)O(1-6C)烷基-$ ，其中 R_{14} 為AR1、AR2、(1-4C)烷胺基、苄氧基-(1-4C)烷基或(1-10C)烷基{視情況如關於(R_9c)之定義經取代}；

R_{10} 係選自氫、 R_9c (如前文定義)、(1-4C)醯基及(1-4C)烷基磺醯基；

HET-3係選自：

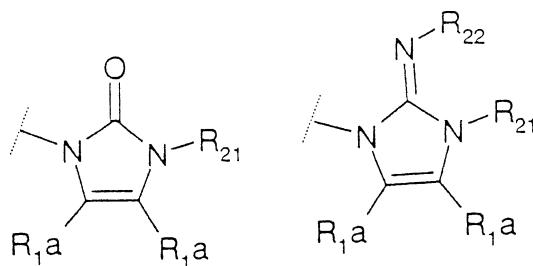
a) 5-員雜環，含有至少一個氮及/或氧，其中任何碳原子為C=O、C=N或C=S基團，其中該環具有下文式HET3-A至HET3-E：



HET3-A

HET3-B

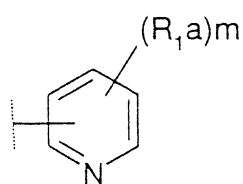
HET3-C



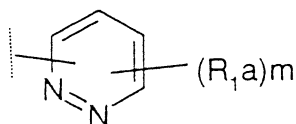
HET3-D

HET3-E

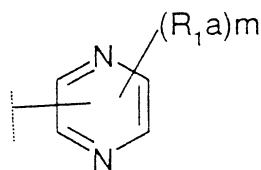
b) 碳-連結之 5- 或 6- 員雜芳族環，含有 1、2、3 或 4 個獨立選自 N、O 及 S 之雜原子，該環選自下文 HET3-F 至 HET3-Y：



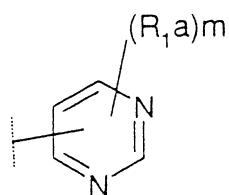
HET3-F



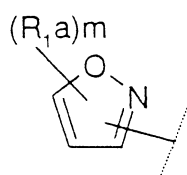
HET3-G



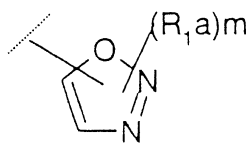
HET3-H



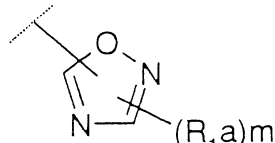
HET3-I



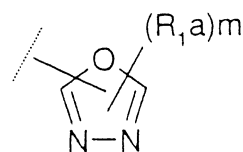
HET3-J



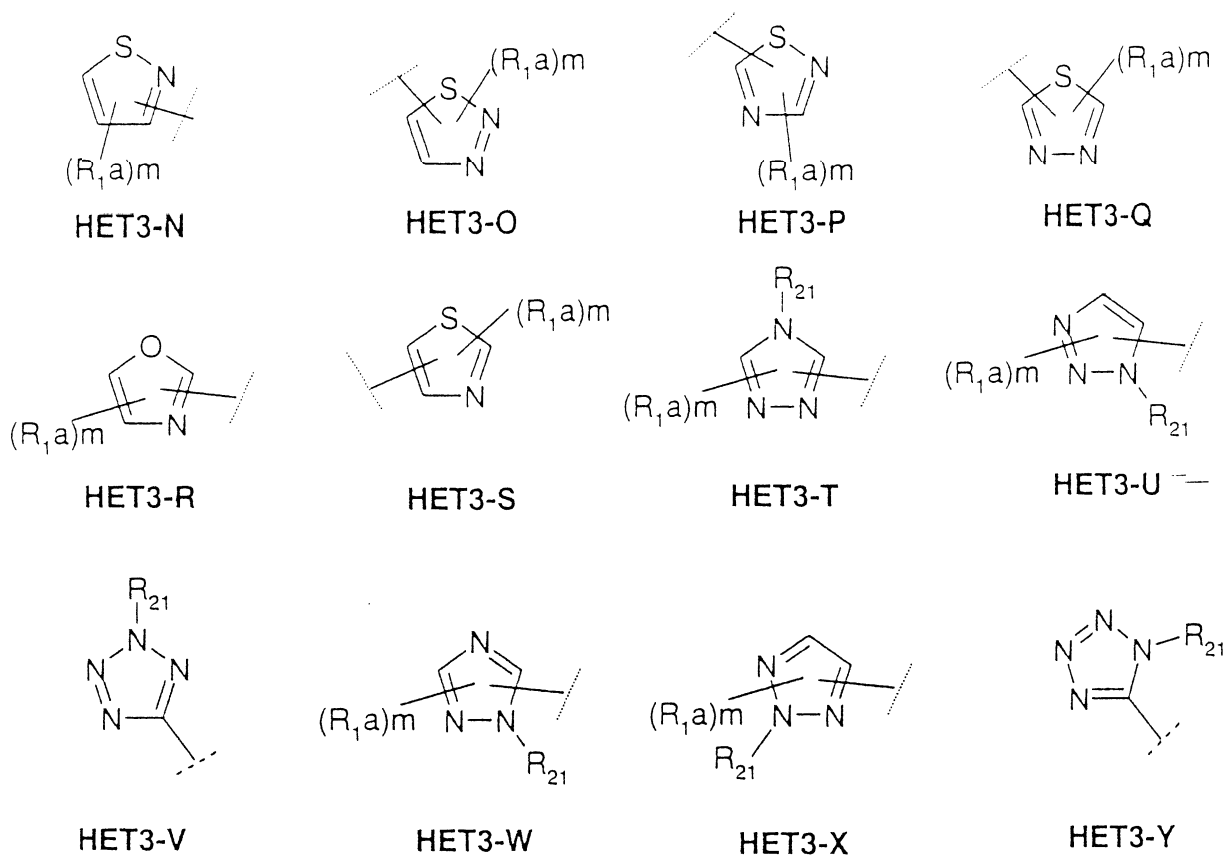
HET3-K



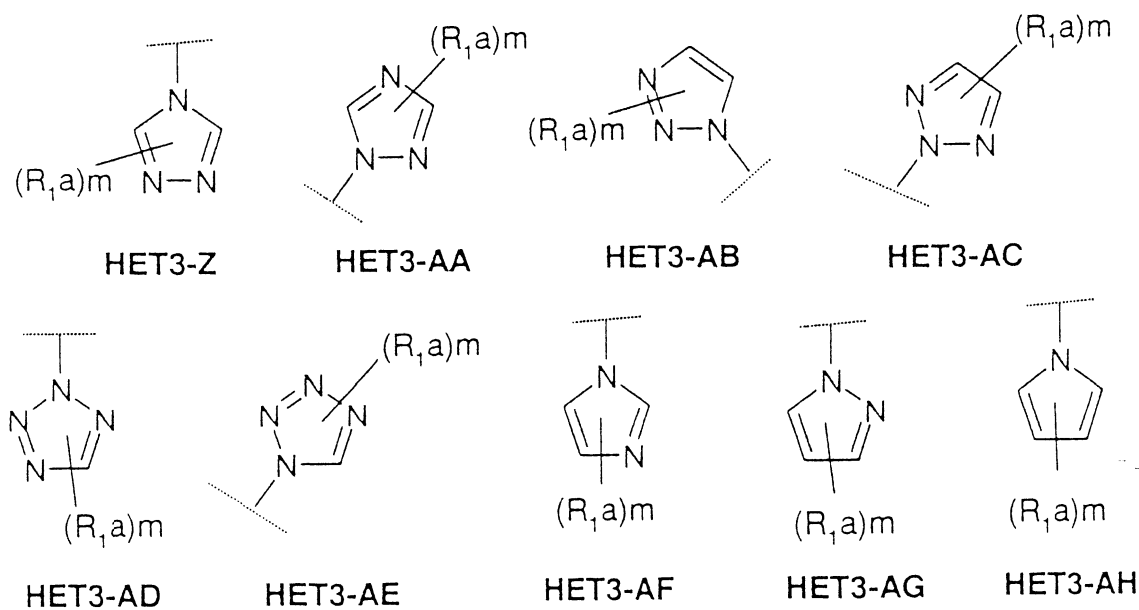
HET3-L



HET3-M



c) 氮-連結之 5- 或 6- 員雜芳族環，含有 1、2、3 或 4 個獨立選自 N、O 及 S 之雜原子，該環選自下文 HET3-Z 至 HET3-AH：



其中在 HET-3 中， R_1a 為碳上之取代基；

R_1a 係獨立選自下文 R_1a1 至 R_1a5 ：

R_{1a1} : AR1, AR2, AR2a, AR2b, AR3, AR3a, AR3b, AR4, AR4a, CY1, CY2 ;
 R_{1a2} : 氰基、羧基、(1-4C)烷氧羰基、 $-C(=W)NR_vR_w$ [其中 W 為 O 或 S, R_v 與 R_w 係獨立為 H 或 (1-4C)烷基, 且其中 R_v 與 R_w 和彼等所連接之鹼胺或硫鹼胺氮一起採用, 可形成 5-7 員環, 視情況具有另一個選自 N、O、 $S(O)_n$ 之雜原子, 替代經如此形成環之 1 個碳原子; 其中當該環為六氫吡啶環時, 該環可視情況在另外之氮上, 被基團取代, 取代基選自 (1-4C)烷基、(3-6C)環烷基、(1-4C)烷鹼基、 $-COO(1-4C)$ 烷基、 $-S(O)_n(1-4C)$ 烷基 (其中 $n=1$ 或 2)、 $-COOAR_1$ 、 $-CS(1-4C)$ 烷基) 及 $-C(=S)O(1-4C)$ 烷基; 其中任何 (1-4C)烷基、(1-4C)烷鹼基及 (3-4C)環烷基取代基, 本身可被氰基、羥基或鹵基取代, 其條件是, 此種取代基不會在鄰近六氫吡啶環之氮原子之碳上]、乙烯基、2-(1-4C)烷基乙烯基、2-氰基乙烯基、2-氰基-2-((1-4C)烷基)乙烯基、2-硝基乙烯基、2-硝基-2-((1-4C)烷基)乙烯基、2-((1-4C)烷胺基羰基)乙烯基、2-((1-4C)烷氧羰基)乙烯基、2-(AR1)乙烯基、2-(AR2)乙烯基、2-(AR2a)乙烯基;

R_{1a3} : (1-10C)烷基

{視情況被一或多個基團取代(包括孿二取代), 各獨立選自羥基、(1-10C)烷氧基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷羰基、磷鹼基 [$-O-P(O)(OH)_2$ 及其單-與二-(1-4C)烷氧基衍生物]、亞磷鹼基 [$-O-P(OH)_2$ 及其單-與二-(1-4C)烷氧基衍生物] 及胺基; 及 / 或視情況被一個基團取代, 取代基選自羧基、磷酸鹽 [磷酸基、 $-P(O)(OH)_2$ 及其單-與二-(1-4C)烷氧基衍生物]、次磷酸酯 [$-P(OH)_2$

及其單 - 與二 -(1-4C)烷氧基衍生物]、氰基、鹵基、三氟甲基、(1-4C)烷氧羰基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧羰基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧羰基、(1-4C)烷胺基、二((1-4C)烷基)胺基、(1-6C)烷醯胺基-、(1-4C)烷氧羰基胺基-、N-(1-4C)烷基-N-(1-6C)烷醯胺基-、 $-C(=W)NR_vR_w$ [其中 W 為 O 或 S， R_v 與 R_w 係獨立為 H 或 (1-4C)烷基，且其中 R_v 與 R_w 和彼等所連接之醯胺或硫醯胺氮一起採用，可形成 5-7 員環，視情況具有另一個選自 N、O、 $S(O)_n$ 之雜原子，替代經如此形成環之 1 個碳原子；其中當該環為六氫吡咩環時，該環可視情況在另外之氮上，被基團取代，取代基選自 (1-4C)烷基、(3-6C)環烷基、(1-4C)烷醯基、 $-COO(1-4C)烷基$ 、 $-S(O)_n(1-4C)烷基$ (其中 $n=1$ 或 2)、 $-COOAR_1$ 、 $-CS(1-4C)烷基$ 及 $-C(=S)O(1-4C)烷基$]、 $(=NOR_v)$ ，其中 R_v 係如前文定義，(1-4C)烷基 $S(O)_pNH-$ 、(1-4C)烷基 $S(O)_p-((1-4C)烷基)N-$ 、氰基 (1-4C)烷基 $S(O)_pNH-$ 、氰基 (1-4C)烷基 $S(O)_p((1-4C)烷基)N-$ 、(1-4C)烷基 $S(O)_q-$ 、 CY_1 、 CY_2 、 AR_1 、 AR_2 、 AR_3 、 AR_1-O- 、 AR_2-O- 、 AR_3-O- 、 $AR_1-S(O)_q-$ 、 $AR_2-S(O)_q-$ 、 $AR_3-S(O)_q-$ 、 AR_1-NH- 、 AR_2-NH- 、 AR_3-NH- (p 為 1 或 2，且 q 為 0、1 或 2)，以及含 AR_2 與 AR_3 基團之 AR_{2a} 、 AR_{2b} 、 AR_{3a} 及 AR_{3b} 變型)；其中存在於 R_{1a3} 上任何取代基中之任何 (1-4C)烷基、(1-4C)烷醯基及 (3-6C)環烷基，本身可被一或兩個基團取代，取代基獨立選自氰基、羥基、鹵基、胺基、(1-4C)烷胺基及二 (1-4C)烷胺基，其條件是，此種取代基若存在時，不會在鄰近雜原子之碳上；

R_{1a4} ： $R_{14}C(O)O(1-6C)烷基-$ ，其中 R_{14} 為 AR_1 、 AR_2 、 AR_{2a} 、 AR_{2b}

、(1-4C)烷基、苄氧基-(1-4C)烷基或(1-10C)烷基{視情況如關於(R₁a3)之定義經取代}；

R₁a5：F、Cl、羥基、巰基、(1-4C)烷基S(O)_p-(p=0、1或2)、-NR₇R₈(其中R₇與R₈均如前文定義)或-OR₁₀(其中R₁₀係如前文定義)；

m為0、1或2；

R₂₁係選自氫、甲基[視情況被氰基、三氟甲基、-C=WNR_vR_w(其中W、R_v及R_w均如前文關於R₁a3之定義)、(1-4C)烷氧羰基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧羰基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧羰基、CY1、CY2、AR1、AR2、AR2a、AR2b(未經過氮連接)或AR3取代]、(2-10C)烷基[不會在連接至HET-3環氮之碳上，視情況被一或兩個基團取代，取代基獨立關於R₁a3定義之選用取代基]及R₁₄C(O)O(2-6C)烷基-，其中R₁₄係如前文關於R₁a4之定義，且其中R₁₄C(O)O基團係連接至碳(惟連接至HET-3環氮之碳除外)；

R₂₂為氰基、-COR₁₂、-COOR₁₂、-CONHR₁₂、-CON(R₁₂)(R₁₃)、-SO₂R₁₂(其條件是R₁₂不為氫)、-SO₂NHR₁₂、-SO₂N(R₁₂)(R₁₃)或NO₂，其中R₁₂與R₁₃均如下文定義；

R₁₂與R₁₃係獨立選自氫、苯基(視情況被一或多個取代基取代，取代基選自鹵素、(1-4C)烷基及被一、二、三或更多個鹵原子取代之(1-4C)烷基)及(1-4C)烷基(視情況被一、二、三或更多個鹵原子取代)，或對於任何N(R₁₂)(R₁₃)基團，R₁₂與R₁₃可和彼等所連接之氮一起採用，以形成5-7員環，視情況具有另一個選自N、O、S(O)_n之雜原子，替代經如此形成環

之1個碳原子；其中該環可視情況被一或兩個基團取代，取代基獨立選自(1-4C)烷基(視情況在未鄰近氮之碳上被氰基、羥基或鹵基取代)、(3-6C)環烷基、(1-4C)烷醯基、 $-\text{COO}(1-4\text{C})$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_n(1-4\text{C})$ 烷基(其中 $n=1$ 或 2)、 AR1 、 AR2 、 $-\text{C}=\text{OAR1}$ 、 $-\text{C}=\text{OAR2}$ 、 $-\text{COOAR1}$ 、 $-\text{CS}(1-4\text{C})$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{S})\text{O}(1-4\text{C})$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{W})\text{NR}_v\text{R}_w$ [其中 W 為 O 或 S ， R_v 與 R_w 係獨立為 H 或(1-4C)烷基]、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{AR1}$ 及 $-\text{S}(\text{O})_p\text{AR2}$ ；其中任何(1-4C)烷基鏈可視情況被(1-4C)烷基、氰基、羥基或鹵基取代； $p=0$ 、 1 或 2 ；

AR1 為視情況經取代之苯基或視情況經取代之萘基；

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

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

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

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

AR3a 為 AR3 之部份氫化變型(意即 AR3 系統保有一些但非完

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

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

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

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

CY1 為視情況經取代之環丁基、環戊基或環己基環；

CY2 為視情況經取代之環戊烯基或環己烯基環；其中；在 AR1, AR2, AR2a, AR2b, AR3, AR3a, AR3b, AR4, AR4a, CY1 及 CY2 上之選用取代基，係為(在可採用之碳原子上)至高三個取代基，獨立選自 (1-4C) 烷基{視情況被取代基取代，取代基獨立選自羥基、三氟甲基、(1-4C) 烷基 S(O)_q-(q 為 0、1 或 2)、(1-4C) 烷氧基、(1-4C) 烷氧羰基、氰基、硝基、(1-4C) 烷醯胺基、-CONR_vR_w 或 -NR_vR_w}、三氟甲基、羥基、鹵基、硝基、氰基、硫醇、(1-4C) 烷氧基、(1-4C) 烷醯氧基、二甲胺基亞甲基胺基羰基、二(N-(1-4C) 烷基)胺基甲基亞胺基、羧基、(1-4C) 烷氧羰基、(1-4C) 烷醯基

、(1-4C)烷基 SO_2 胺基、(2-4C)烯基 {視情況被羧基或(1-4C)烷氧羰基取代}、(2-4C)炔基、(1-4C)烷醯胺基、酮基(=O)、硫酮基(=S)、(1-4C)烷醯胺基 {(1-4C)烷醯基係視情況被羥基取代}、(1-4C)烷基 S(O)_q - (q 為 0、1 或 2) {(1-4C)烷基係視情況被一或多個獨立選自氰基、羥基及(1-4C)烷氧基之基團取代}、 $-\text{CONR}_v\text{R}_w$ 或 $-\text{NR}_v\text{R}_w$ [其中 R_v 為氫或(1-4C)烷基； R_w 為氫或(1-4C)烷基]；而在 AR1, AR2, AR2a, AR2b, AR3, AR3a, AR3b, AR4, AR4a, CY1 及 CY2 上(在可採用之碳原子上)以及在烷基(除非另有指明)上之其他選用取代基，係為至高三個取代基，獨立選自三氟甲氧基、苯甲醯胺基、苯甲醯基、苯基 {視情況取代被至高三個取代基，獨立選自鹵基、(1-4C)烷氧基或氰基}、呋喃、吡咯、吡唑、咪唑、三唑、嘧啶、嗒咭、吡啶、異喹啉、喹啉、異噻唑、噻唑、噻吩、羥亞胺基(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基亞胺基(1-4C)烷基、鹵基-(1-4C)烷基、(1-4C)烷磺醯胺基、 $-\text{SO}_2\text{NR}_v\text{R}_w$ [其中 R_v 為氫或(1-4C)烷基； R_w 為氫或(1-4C)烷基]；且

在 AR2, AR2a, AR2b, AR3, AR3a, AR3b, AR4 及 AR4a 上之選用取代基，係為(在可採用之氮原子上，其中此種取代不會造成四級化作用)(1-4C)烷基、(1-4C)烷羰基 {其中(1-4C)烷基及(1-4C)烷羰基係視情況被取代基(較佳為一個)取代，取代基獨立選自氰基、羥基、硝基、三氟甲基、(1-4C)烷基 S(O)_q - (q 為 0、1 或 2)、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷氧羰基、(1-4C)烷醯胺基、 $-\text{CONR}_v\text{R}_w$ 或 $-\text{NR}_v\text{R}_w$ [其中 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)烷氧羰基或酮基(以形成 N-氧

化物)。

於另一方面，本發明係關於如前文定義之式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽。

於另一方面，本發明係關於如前文定義之式(I)化合物，或其前體藥物。式(I)化合物前體藥物之適當實例為式(I)化合物之活體內可水解酯。因此，於另一方面，本發明係關於如前文定義之式(I)化合物，或其活體內可水解酯。

於另一方面，其係提供如前文定義之式(I)化合物，其中HET3係選自：

- a) HET3-A 至 HET3-E；
- b) HET3-F 至 HET3-Y；及
- c) HET3-Z 至 HET3-AE。

在選用取代基係選自"0、1、2或3"個基團之情況下，應明瞭的是，此定義係包括所有取代基均選自所指定基團之一，或取代基係選自所指定基團中之兩種或多種。類似慣例係適用於選自"0、1或2"個基團與"1或2"個基團之取代基。

在本專利說明書中，"烷基"一詞包括直鏈與分枝狀結構。例如，(1-4C)烷基包括丙基與異丙基。但是，對個別烷基譬如"丙基"之指稱係僅專指直鏈變型，而對個別分枝鏈烷基之指稱譬如"異丙基"係僅專指分枝鏈變型。在本專利說明書中，"烯基"與"環烯基"兩術語係包括所有位置與幾何異構物。在本專利說明書中，"芳基"一詞為未經取代之碳環狀芳族基團，特定是苯基、1-與2-萘基。

為避免疑惑，HET1或HET2中碳原子係被酮基或硫酮基取

代之指稱，係意謂CH₂個別被C=O或C=S置換。

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

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

下文為在本專利說明書中所引用之某些取代基與基團之特定與適當意義。此等意義可於適當情況下，與前文或後文所揭示之任何定義與具體實施例一起使用。為避免疑惑，每一個所敘述之物種係代表本發明之一個特定且獨立方面。

(1-4C)烷基與(1-5C)烷基之實例，包括甲基、乙基、丙基、異丙基及第三-丁基；(1-6C)烷基之實例，包括甲基、乙基、丙基、異丙基、第三-丁基、戊基及己基；(1-10C)烷基之實例，包括甲基、乙基、丙基、異丙基、戊基、己基、庚基、辛基及壬基；(1-4C)烷醯胺基-(1-4C)烷基之實例，包括甲醯胺基甲基、乙醯胺基甲基及乙醯胺基乙基；羥基(1-4C)烷基與羥基(1-6C)烷基之實例，包括羥甲基、1-羥乙基、2-羥乙基及3-羥丙基；(1-4C)烷氧羰基之實例，包括甲氧羰基、乙氧羰基及丙氧羰基；(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧羰基之實例，包括甲氧基甲氧羰基、甲氧基乙氧羰基及丙氧基甲氧羰基；(1-4C)

烷氧基-(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧羰基之實例，包括甲氧基甲氧基甲氧羰基、甲氧基乙氧基甲氧羰基及丙氧基乙氧基甲氧羰基；2-((1-4C)烷氧羰基)乙烯基之實例，包括2-(甲氧羰基)乙烯基與2-(乙氧羰基)乙烯基；2-氰基-2-((1-4C)烷基)乙烯基之實例，包括2-氰基-2-甲基乙烯基與2-氰基-2-乙基乙烯基；2-硝基-2-((1-4C)烷基)乙烯基之實例，包括2-硝基-2-甲基乙烯基與2-硝基-2-乙基乙烯基；2-((1-4C)烷胺基羰基)乙烯基之實例，包括2-(甲胺基羰基)乙烯基與2-(乙胺基羰基)乙烯基；(2-4C)烯基之實例，包括烯丙基與乙烯基；(2-4C)烯氧基之實例，包括烯丙氧基與乙烯基氧基；(2-4C)炔基之實例，包括乙炔基與2-丙炔基；(2-4C)炔氧基之實例，包括乙炔基氧基與2-丙炔基氧基；(1-4C)烷醯基之實例，包括甲醯基、乙醯基及丙醯基；(1-4C)烷羰基之實例，包括乙醯基與丙醯基；(1-4C)烷氧基之實例，包括甲氧基、乙氧基及丙氧基；(1-6C)烷氧基與(1-10C)烷氧基之實例，包括甲氧基、乙氧基、丙氧基及戊氧基；(1-4C)烷硫基之實例，包括甲硫基與乙硫基；(1-4C)烷胺基之實例，包括甲胺基、乙胺基及丙胺基；(2-4C)烯基胺基之實例，包括乙烯基胺基與烯丙基胺基；羥基(1-4C)烷胺基之實例，包括2-羥乙基胺基、2-羥丙基胺基及3-羥丙基胺基；二-((1-4C)烷基)胺基之實例，包括二甲胺基、N-乙基-N-甲胺基、二乙胺基、N-甲基-N-丙基胺基及二丙基胺基；鹵基之實例，包括氟基、氯基及溴基；(1-4C)烷基磺醯基之實例，包括甲磺醯基與乙基磺醯基；(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基與(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷氧基之實例，包括甲氧基甲氧基、2-甲氧基乙氧基

、2-乙氧基乙氧基及3-甲氧基丙氧基；(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基之實例，包括2-(甲氧基甲氧基)乙氧基、2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基、3-(2-甲氧基乙氧基)丙氧基及2-(2-乙氧基乙氧基)乙氧基；(1-4C)烷基S(O)₂胺基之實例，包括甲磺醯基胺基與乙磺醯胺基；(1-4C)烷醯胺基與(1-6C)烷醯胺基之實例，包括甲醯胺基、乙醯胺基及丙醯基胺基；(1-4C)烷氧羰基胺基之實例，包括甲氧羰基胺基與乙氧羰基胺基；N-(1-4C)烷基-N-(1-6C)烷醯胺基之實例，包括N-甲基乙醯胺基、N-乙基乙醯胺基及N-甲基丙醯胺基；(1-4C)烷基S(O)_pNH-之實例，其中p為1或2，包括甲基亞磺醯胺基、甲磺醯基胺基、乙基亞磺醯基胺基及乙磺醯胺基；(1-4C)烷基S(O)_p((1-4C)烷基)N-之實例，其中p為1或2，包括甲基亞磺醯基甲胺基、甲磺醯基甲胺基、2-(乙基亞磺醯基)乙胺基及2-(乙基磺醯基)乙胺基；氟基(1-4C)烷基S(O)_pNH-之實例，其中p為1或2，包括三氟甲基亞磺醯基胺基與三氟甲基磺醯基胺基；氟基(1-4C)烷基S(O)_p((1-4C)烷基)NH-之實例，其中p為1或2，包括三氟甲基亞磺醯基甲胺基與三氟甲基磺醯基甲胺基；(1-4C)烷氧基(羥基)磷醯基之實例，包括甲氧基(羥基)磷醯基與乙氧基(羥基)磷醯基；二-(1-4C)烷氧基磷醯基之實例，包括二-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)與-S(O)_n(1-4C)烷基(其中n=1或2)之實例，包括甲硫基、乙硫基、甲基亞磺醯基、乙基亞磺醯基、甲磺醯基及乙基磺醯基；苯基S(O)_q與萘基S(O)_q-之實例，其中q為0、1或2，係個別為苯硫基、苯亞磺醯基、苯磺

醯基及萘基硫基、萘基亞磺醯基與萘基磺醯基；苄氧基-(1-4C)烷基之實例，包括苄氧基甲基與苄氧基乙基；(3-4C)次烷基鏈之實例，係為三亞甲基或四亞甲基；(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基之實例，包括甲氧基甲基、乙氧基甲基及2-甲氧基乙基；羥基-(2-6C)烷氧基之實例，包括2-羥乙氧基與3-羥基丙氧基；(1-4C)烷胺基-(2-6C)烷氧基之實例，包括2-甲胺基乙氧基與2-乙胺基乙氧基；二-(1-4C)烷胺基-(2-6C)烷氧基之實例，包括2-二甲胺基乙氧基與2-二乙胺基乙氧基；苯基(1-4C)烷基之實例，包括苄基與苯乙基；(1-4C)烷基胺甲醯基之實例，包括甲基胺甲醯基與乙基胺甲醯基；二((1-4C)烷基)胺甲醯基之實例，包括二(甲基)胺甲醯基與二(乙基)胺甲醯基；羥亞胺基(1-4C)烷基之實例，包括羥亞胺基甲基、2-(羥亞胺基)乙基及1-(羥亞胺基)乙基；(1-4C)烷氧基亞胺基-(1-4C)烷基之實例，包括甲氧基亞胺基甲基、乙氧基亞胺基甲基、1-(甲氧基亞胺基)乙基及2-(甲氧基亞胺基)乙基；鹵基(1-4C)烷基之實例，包括鹵甲基、1-鹵基乙基、2-鹵基乙基及3-鹵基丙基；硝基(1-4C)烷基之實例，包括硝基甲基、1-硝基乙基、2-硝基乙基及3-硝基丙基；胺基(1-4C)烷基之實例，包括胺基甲基、1-胺基乙基、2-胺基乙基及3-胺基丙基；氰基(1-4C)烷基之實例，包括氰基甲基、1-氰基乙基、2-氰基乙基及3-氰基丙基；(1-4C)烷磺醯胺基之實例，包括甲磺醯胺基與乙磺醯胺基；(1-4C)烷胺基磺醯基之實例，包括甲胺基磺醯基與乙胺基磺醯基；二-(1-4C)烷胺基磺醯基之實例，包括二甲胺基磺醯基、二乙胺基磺醯基及N-甲基-N-乙胺基磺醯基；(1-4C)烷磺醯氧基之

實例，包括甲磺醯基氧基、乙基磺醯氧基及丙基磺醯氧基；(1-4C)烷醯氧基之實例，包括乙醯氧基與丙醯氧基；(1-4C)烷胺基羰基之實例，包括甲胺基羰基與乙胺基羰基；二((1-4C)烷基)胺基羰基之實例，包括二甲胺基羰基與二乙胺基羰基；(3-6C)環烷基之實例，包括環丙基、環丁基、環戊基及環己基；(3-6C)環烯基之實例，包括環丙烯基、環丁烯基、環戊烯基及環己烯基；(4-7C)環烷基之實例，包括環丁基、環戊基及環己基；二(N-(1-4C)烷基)胺基甲基亞胺基之實例，包括二甲胺基甲基亞胺基與二乙胺基甲基亞胺基。

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

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

AR2b之特定實例，包括例如四氫呋喃、四氫吡咯、嗎福啉(較佳為嗎福啉基)、硫代嗎福啉(較佳為硫代嗎福啉基)、六氫吡嗪(較佳為六氫吡嗪基)、二氫咪唑與六氫吡啶、1,3-二氧伍園-4-基、1,3-二氧陸園-4-基、1,3-二氧陸園-5-基及1,4-二氧陸園-2-基。

關於AR3之特定意義，包括例如雙環狀苯并稠合系統，含

有 5- 或 6- 員雜芳基環，含有一個氮原子及視情況選用之 1-3 個選自氧、硫及氮之其他雜原子。此種環系統之特殊實例，包括例如吡啶、苯并呋喃、苯并噻吩、苯并咪唑、苯并噻唑、苯并異噻唑、苯并噁唑、苯并異噁唑、喹啉、喹噁啉、喹唑啉、吡嗪及嘧啶。

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

AR3 之進一步特定實例，包括雙環狀雜芳基環系統，具有至少一個橋頭氮，及選用之另一個 1-3 個選自氧、硫及氮之雜原子。此種環系統之特殊實例，包括例如 3H-吡咯并 [1,2-a] 吡咯、吡咯并 [2,1-b] 噻唑、1H-咪唑并 [1,2-a] 吡咯、1H-咪唑并 [1,2-a] 咪唑、1H,3H-吡咯并 [1,2-c] 噁唑、1H-咪唑并 [1,5-a] 吡咯、吡咯并 [1,2-b] 異噁唑、咪唑并 [5,1-b] 噻唑、咪唑并 [2,1-b] 噻唑、吡嗪、咪唑并 [1,2-a] 吡啶、咪唑并 [1,5-a] 吡啶、吡唑并 [1,5-a] 吡啶、吡咯并 [1,2-b] 嗒嗪、吡咯并 [1,2-c] 嘧啶、吡咯并 [1,2-a] 吡嗪、吡咯并 [1,2-a] 嘧啶、吡啶并 [2,1-c]-s-三唑、螺-三唑 [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]-嗒嗪螺-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。此種環系統之其他特殊實例，包括例如 [1H]-吡咯并 [2,1-c] 噁嗪、[3H]-噁唑并 [3,4-a] 吡啶、[6H]-吡咯并 [2,1-c] 噁嗪及吡啶并 [2,1-c][1,4] 噁嗪。5/5- 雙環狀環系統之其他特殊實例，為咪唑并噁唑或咪唑并噻唑，特別是咪唑并 [5,1-b] 噻唑、咪唑并 [2,1-b] 噻唑、咪

唑并[5,1-b]噁唑或咪唑并[2,1-b]噁唑。

AR3a 與 AR3b 之特定實例，包括例如二氫吡啶、1,3,4,6,9,9a-六氫吡啶并[2,1c][1,4]噁吡-8-基、1,2,3,5,8,8a-六氫咪唑并[1,5a]吡啶-7-基、1,5,8,8a-四氫噁唑并[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]噁吡-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-]吡啶-7-基及5,8-二氫咪唑并-[1,5-a]吡啶-7-基。

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

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

在選用取代基被列示之情況下，此種取代較佳係不為孳二取代，除非另有述及。若別處未述及，則關於特定基團之適當選用取代基，係為如關於本文類似基團所述者。

在 Ar2b 譬如 1,3-二氧伍園-4-基、1,3-二氧陸園-4-基、1,3-二氧

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

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

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

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

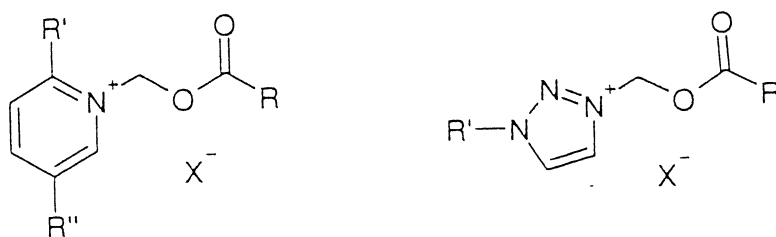
本發明化合物可以前體藥物形式投藥，其係在人類或動物身體中分解，而得本發明之化合物。前體藥物可用以改變或改善母體化合物之物理及 / 或藥物動力學作用形態，且可在母體化合物含有可被衍化以形成前體藥物之適當基團或

取代基時形成。前體藥物之實例，包括本發明化合物或其藥學上可接受鹽之活體內可水解酯類。

各種前體藥物形式係為此項技藝中已知的，關於實例，可參閱：

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

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



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

羥基之適當前體藥物為式 $\text{RCOOC}(\text{R}, \text{R}')\text{OCO}-$ 之縮醛-碳酸酯類之鹽基酯類，其中 R 為 (1-4C) 烷基，且 R' 為 (1-4C) 烷基或 H。進一步適當前體藥物為碳酸酯與胺基甲酸酯類 $\text{RCOO}-$ 與 $\text{RNHCOO}-$ 。

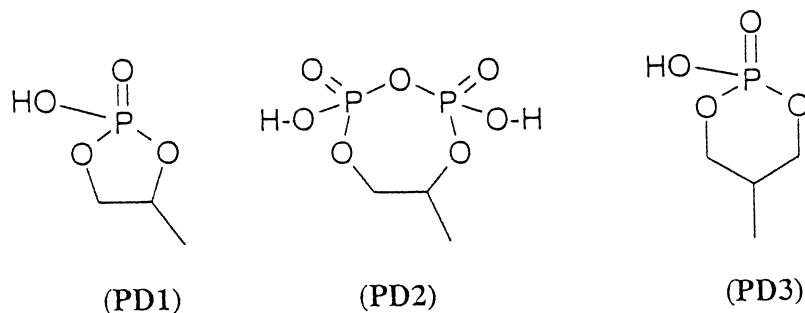
含有羧基或羥基之本發明化合物或其藥學上可接受鹽之活體內可水解酯，係為例如藥學上可接受之酯，其係在人類或動物身體中水解，以產生母體醇。

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

含有一或多個羥基之本發明化合物或其藥學上可接受鹽之活體內可水解酯，包括無機酯類，譬如磷酸酯(包括胺基磷酸環狀酯類)與 α -醯氧基烷基醚類，及由於酯分解以獲得母羥基之活體內水解作用所造成之相關化合物。 α -醯氧基烷基醚類之實例，包括乙醯氧基甲氧基與2,2-二甲基丙醯氧基甲氧基。對羥基而言，可形成活體內可水解酯之基團，其選擇包括(1-10C)烷醯基、苯甲醯基、苯乙醯基及經取代之苯甲醯基與苯乙醯基、(1-10C)烷氧羰基(以獲得烷基碳酸酯類)、二-(1-4C)烷基胺甲醯基及N-(二-(1-4C)烷基胺基乙基)-N-(1-4C)烷基胺甲醯基(以獲得胺基甲酸酯類)、二-(1-4C)烷基胺基乙醯基、羧基(2-5C)烷羰基及羧基乙醯基。在苯乙醯基與苯甲醯基上之環取代基實例，包括氯基甲基或胺基甲基、(1-4C)烷基胺基甲基與二-((1-4C)烷基)胺基甲基及嗎福啉基或六氫吡咭基，其係從環氮原子經由亞甲基連結基團連結至苯甲醯基環

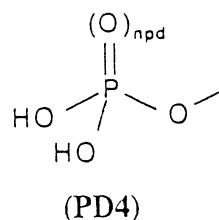
之 3- 或 4- 位置。其他令人感興趣之活體內可水解酯，包括例如 $R^A C(O)O(1-6C)$ 烷基 -CO- (其中 R^A 為例如視情況經取代之苄氧基 -(1-4C) 烷基，或視情況經取代之苯基；在此種酯類中，於苯基上之適當取代基，包括例如 4-(1-4C) 六氫吡咩基 -(1-4C) 烷基、六氫吡咩基 -(1-4C) 烷基及嗎福咩基 -(1-4C) 烷基。

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



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

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

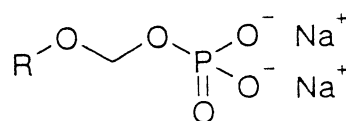


為避免疑惑，磷醯基為 $-P(O)(OH)_2$ ；(1-4C) 烷氧基 (羥基)-磷醯基為 $-O-P(O)(OH)_2$ 之單 -(1-4C) 烷氧基衍生物；且二 -(1-4C) 烷氧基磷醯基為 $-O-P(O)(OH)_2$ 之二 -(1-4C) 烷氧基衍生物。

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

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

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



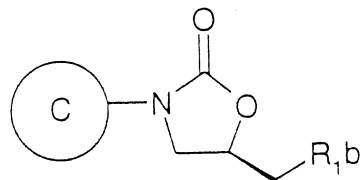
當本發明化合物含有多個自由態羥基時，未被轉化成前體藥物官能基之基團，可經保護(例如使用第三-丁基-二甲基矽烷基)，且稍後被去除保護。酵素方法亦可用以選擇性地使醇官能基磷醯基化或脫磷醯基化。

在可形成活體內可水解酯之藥學上可接受鹽之情況中，其係藉由習用技術達成。因此，例如，含有式(PD1)、(PD2)、(PD3)及/或(PD4)基團之化合物可離子化(部份或完全)，以形成具有適當數目抗衡離子之鹽。因此，舉例言之，若本發明化合物之活體內可水解酯前體藥物含有兩個(PD4)基團，則有四個HO-P-官能基存在於整個分子中，其每一個可形成適

當鹽(意即整個分子可形成例如單-、二-、三-或四-鈉鹽)。

本發明化合物在呋唑啉酮環之C-5位置處具有對掌中心。

醫藥活性非對映異構物係具有式(Ia)：



(Ia)

其一般為(5R)組態，依 R_{1b} 與C之性質而定。

本發明包括純非對映異構物或非對映異構物之混合物，例如外消旋混合物。若使用對掌異構物之混合物，則將需要較大量(依對掌異構物之比例而定)，以達成與相同重量之醫藥活性對掌異構物之相同作用。

再者，本發明之一些化合物可具有其他對掌中心，例如在基團C上之取代基處。應明瞭的是，本發明係涵蓋所有此種具有抗細菌活性之光學與非對映異構物及消旋混合物。此項技藝中習知如何製備光學活性形式(例如經由外消旋形式之解析，藉再結晶技術、藉由對掌性合成、藉酵素解析、藉生物轉化或藉層析分離)，及如何測定抗細菌活性，按後文所述。

本發明係關於本發明化合物之所有具有抗細菌活性之互變異構形式。

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

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

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

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

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

式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中C係選自基團D或基團E，係代表本發明之個別與獨立方面。

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

於一項具體實施例中，係提供式(I)化合物，或其藥學上可

接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團C為基團D。

於另一項具體實施例中，係提供式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團C為基團E。

於一方面， R_2a 與 R_6a 為氫。

於一方面，一個 R_2b 與 R_6b 為氟基，而另一個為氫。於另一方面，兩個 R_2b 與 R_6b 均為氟基。於進一步方面， R_2b 為氟基，而 R_6b 係選自Cl、 CF_3 、Me、Et、OMe及SMe。

於一方面， R_2b 與 R_6b 之一為氟基，而另一個為氫。

於另一方面， R_2b 與 R_6b 之一為 CF_3 ，而另一個為氫。

於另一方面， R_2b 與 R_6b 之一為Me，而另一個為氫。

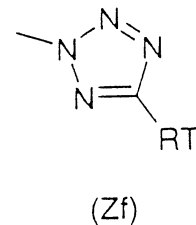
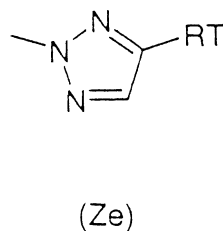
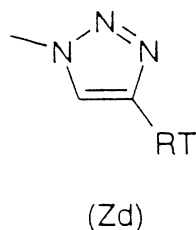
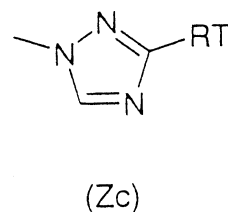
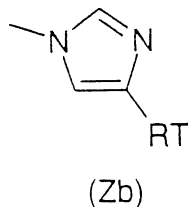
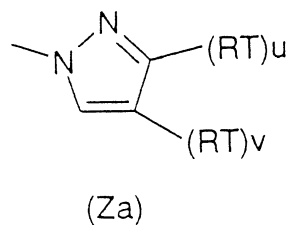
於另一方面 R_2b 與 R_6b 之一為Et，而另一個為氫。

於另一方面 R_2b 與 R_6b 之一為OMe，而另一個為氫。

於另一方面 R_2b 與 R_6b 之一為SMe，而另一個為氫。

於一方面， R_3a 係選自H、(1-4C)烷基、氟基、Br、F、Cl、OH、(1-4C)烷氧基、-S(1-4C)烷基、胺基、硝基及-CHO。於進一步方面， R_3a 係選自H、Cl、Br、F、Me、Et、OMe及SMe。

於一項具體實施例中， R_1b 為HET1，其中HET1係選自下文結構(Za)至(Zf)：



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

於一項具體實施例中， R_1b 為HET1，其中HET1係選自1,2,3-三唑(尤其是1,2,3-三唑-1-基(Zd))、1,2,4-三唑(尤其是1,2,4-三唑-1-基(Zc))及四唑(較佳為四唑-2-基(Zf))，且其中u與v係獨立為0或1，且RT係如前文或後文定義之任何具體實施例或方面中之定義。

於另一項具體實施例中， R_1b 為HET1，其中HET1係選自1,2,3-三唑-1-基(Zd)與四唑-2-基(Zf)，且其中u與v係獨立為0或1，且RT係如前文或後文定義之任何具體實施例或方面中之定義。

於另一項具體實施例中， R_1b 為HET1，其中HET1為1,2,3-三唑-1-基(Zd)，且其中u與v係獨立為0或1，且RT係如前文或後文定義之任何具體實施例或方面中之定義。

於一項具體實施例中， R_1b 為HET2，其中HET2為嘧啶、嗒咭、吡咭、1,2,3-三咭、1,2,4-三咭、1,3,5-三咭及吡啶之二-氫變型，且其中RT係如前文或後文定義之任何具體實施例或方面中之定義。

於另一項具體實施例中， R_1b 為HET2，其中HET2係選自嘧啶酮、嗒咭酮、吡咭酮、1,2,3-三咭酮、1,2,4-三咭酮、1,3,5-三咭酮及吡啶酮,羰基吡啶，且其中RT係如前文或後文定義之任何具體實施例或方面中之定義。

於另一項具體實施例中， R_1b 為HET2，其中HET2係選自硫基嘧啶酮、硫基嗒咭酮、硫基吡咭酮、硫基-1,2,3-三咭酮、

硫基-1,2,4-三吡啶酮、硫基-1,3,5-三吡啶酮及硫基吡啶酮，且其中RT係如前文或後文定義之任何具體實施例或方面中之定義。

於一方面，RT較佳係選自基團RTa1至RTb2之取代基，其中：
 (RTa1) 氫、鹵素、(1-4C)烷氧基、(2-4C)烯氧基、(2-4C)烯基、(2-4C)炔基、(3-6C)環烷基、(3-6C)環烯基、(1-4C)烷硫基、胺基、疊氮基、氰基及硝基；

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

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

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

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

於另一方面，RT較佳係選自基團RTa1與RTb1之取代基，其中：

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

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

且其中，在(RTa1)或(RTb1)中，於含有烷基、烯基、炔基、環

烷基或環烯基部份基團之RT取代基之每一存在處，各此種部份基團係視情況在可採用之碳原子上，被一、二、三或更多個獨立選自F、Cl、Br及CN之取代基取代。

於進一步方面，RT最佳為

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

於一方面， R_4 係選自 R_4a 。於另一方面， R_4 係選自 R_4b 。

於一方面， R_4a 係選自(1-4C)烷基、(3-6C)環烷基、AR1、AR2、(1-4C)烷醯基、 $-\text{CS}(1-4\text{C})$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{W})\text{NR}_v\text{R}_w$ [其中W為O或S， R_v 與 R_w 係獨立為H或(1-4C)烷基]、 $-\text{COO}(1-4\text{C})$ 烷基、 $-\text{C}=\text{OAR}_1$ 、 $-\text{C}=\text{OAR}_2$ 、 $-\text{COOAR}_1$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n(1-4\text{C})$ 烷基(其中 $n=1$ 或2)、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{AR}_1$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{AR}_2$ 及 $-\text{C}(=\text{S})\text{O}(1-4\text{C})$ 烷基；其中任何(1-4C)烷基鏈可視情況被(1-4C)烷基、氰基、羥基或鹵基取代； $p=0$ 、1或2)。

於進一步方面， R_4a 係選自疊氮基、 $-\text{NR}_7\text{R}_8$ 、 $-\text{OR}_{10}(1-4\text{C})$ 烷氧基、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_9$ 及 $-(\text{C}=\text{O})_l-\text{R}_6$ 。

於一方面，HET-3係選自HET3-A, HET3-B, HET3-C, HET3-D及HET3-E。

於另一方面，HET-3 係選自 HET3-F, HET3-G, HET3-H 及 HET3-I。

於另一方面，HET-3 係選自 HET3-J, HET3-K, HET3-L, HET3-M, HET3-N, HET3-O, HET3-P, HET3-Q, HET3-R 及 HET3-S。

於進一步方面，HET-3 係選自 HET3-J, HET3-L, HET3-M, HET3-N, HET3-P, HET3-Q, HET3-R 及 HET3-S。

於進一步方面，HET-3 係選自 HET3-L 與 HET3-M。

於進一步方面，HET-3 係選自 HET3-P 與 HET3-Q。

於進一步方面，HET-3 係選自 HET3-T, HET3-U, HET3-V, HET3-W, HET3-X 及 HET3-Y。

於進一步方面，HET-3 係選自 HET3-T, HET3-V, HET3-Y 及 HET-3-W。

於進一步方面，HET-3 係選自 HET3-V 與 HET3-Y。

於進一步方面，HET-3 係選自 HET3-Z, HET3-AA, HET3-AB, HET3-AC, HET3-AD, HET3-AE, HET3-AF, HET3-AG 及 HET3-AH。

當 $m=1$ 時，於一方面， R_1a 係選自 R_1a1 ；於另一方面， R_1a 係選自 R_1a2 ；於進一步方面， R_1a 係選自 R_1a3 ，於進一步方面， R_1a 係選自 R_1a4 ，且於進一步方面， R_1a 係選自 R_1a5 。

當 $m=2$ 時，於一方面，兩個基團 R_1a 均獨立選自相同基團 R_1a1 至 R_1a5 。於進一步方面，當 $m=2$ 時，各 R_1a 係獨立選自不同基團 R_1a1 至 R_1a5 。

m 可合宜地為 1 或 2。於一方面， m 較佳為 1。於另一方面， m 較佳為 2。

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

當 R_1a 選自 R_1a2 時，其特定意義為 氰基 與 $-C(=W)NRvRw$ [其

中 W 為 O 或 S，R_v 與 R_w 係獨立為 H 或 (1-4C) 烷基，且其中 R_v 與 R_w 和彼等所連接之醯胺或硫醯胺氮一起採用，可形成 5-7 員環，視情況具有另一個選自 N、O、S(O)_n 之雜原子，替代經如此形成環之 1 個碳原子；其中當該環為六氫吡啶環時，該環可視情況在另外之氮上，被基團取代，取代基選自 (1-4C) 烷基 (視情況在未鄰近氮之碳上經取代)、(3-6C) 環烷基、(1-4C) 烷醯基、-COO(1-4C) 烷基、-S(O)_n(1-4C) 烷基 (其中 n=1 或 2)、-COOAR₁、-CS(1-4C) 烷基及 -C(=S)O(1-4C) 烷基；其中任何 (1-4C) 烷基、(1-4C) 烷醯基及 (3-6C) 環烷基係視情況被氰基、羥基或鹵基取代]。當 R_{1a} 選自 R_{1a2} 時，其更特定意義為氰基、甲醯基、-COO(1-4C) 烷基、-C(=O)NH₂、-(C=O) 六氫吡啶及 -(C=O) 嗎福啉。

[illegible]

形成嗎福啉、四氫吡咯、六氫吡啶或六氫吡啶環；其中當該環為六氫吡啶環時，該環可視情況在另外之氮上，被選自(1-4C)烷基與(1-4C)烷氧基之基團取代]、(1-4C)烷基 $S(O)_q$ -(q為0、1或2)、 AR_2 、 AR_2-O- 、 AR_2-NH- ，以及含 AR_2 基團之 AR_{2a} 、 AR_{2b} 變型}；其中存在於 $R_1 a_3$ 上任何取代基中之任何(1-4C)烷基與(1-4C)氧基，本身可被一或兩個基團取代，取代基獨立選自氫基、羥基、鹵基、胺基、(1-4C)烷胺基及二(1-4C)烷胺基，其條件是，此種取代基若存在時，不會在鄰近雜原子之碳上；

當 $R_1 a$ 選自 $R_1 a_3$ 時，其更特定意義為(1-10C)烷基{視情況被一或多個基團取代(包括孿二取代)，取代基各獨立選自羥基、(1-10C)烷氧基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基、磷醯基 $[-O-P(O)(OH)_2]$ 及其單-與二-(1-4C)烷氧基衍生物]、亞磷醯基 $[-O-P(OH)_2]$ 及其單-與二-(1-4C)烷氧基衍生物]、羧基、胺基、(1-4C)烷胺基、二(1-4C)烷胺基、(1-4C)烷基 $S(O)_q$ (較佳為其中 $q=2$)、 AR_2 及 AR_{2b} 。當 $R_1 a$ 選自 $R_1 a_3$ 時，其更特定意義為如前述經取代之(1-6C)烷基。當 $R_1 a$ 選自 $R_1 a_3$ 時，其又更特定意義為如前述經取代之(1-4C)烷基。

在包含 $R_1 a_3$ 之(1-10C)烷基、(1-6C)烷基或(1-4C)烷基上之取代基，其特定意義為羥基、(1-10C)烷氧基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基、磷醯基 $[-O-P(O)(OH)_2]$ 及其單-與二-(1-4C)烷氧基衍生物]、亞磷醯基 $[-O-P(OH)_2]$ 及其單-與二-(1-4C)烷氧基衍生物]及羧基。 $R_1 a_3$ 較佳為被1或2個羥基取代之(1-4C)烷基。

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

當 R_{1a} 選自 R_{1a5} 時，其特定意義為氟基、氯基及羥基。

其他取代基（其可於適當情況下與前文或後文所揭示之任何定義及具體實施例一起使用）之特定意義為：

- a) 於一方面， R_7 與 R_8 係獨立為 H 或 $(1-4C)$ 烷基。
- b) 於進一步方面， R_7 與 R_8 和彼等所連接之氮一起採用，形成 5-7 員環，視情況如前文定義或後文經取代。
- c) R_7 與 R_8 較佳係和彼等所連接之氮一起採用，形成四氫吡咯基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基或嗎福啉基環。
- d) 在作為四氫吡咯基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基或嗎福啉基環之 R_7 與 R_8 上之較佳選用取代基，為 $(1-4C)$ 烷基與 $(1-4C)$ 烷醯基，其中 $(1-4C)$ 烷基或 $(1-4C)$ 烷醯基本身可視情況被一或兩個取代基取代，取代基選自羥基、胺基、 $(1-4C)$ 烷胺基及二 $(1-4C)$ 烷胺基。
- e) 於一方面， R_9 係選自 R_{9a} ，較佳係選自 $AR2$ 、 $AR2a$ 及 $AR2b$ 。
- f) 於另一方面， R_9 係選自 R_{9b} ，較佳係選自 $-C(=W)NR_vR_w$ ，其中 W 為 O ， R_v 與 R_w 係獨立為 H 或 $(1-4C)$ 烷基，且其中 R_v 與 R_w 和彼等所連接之醯胺氮一起採用，可形成嗎福啉、四氫吡咯、六氫吡啶或六氫吡嗪環；其中當該環為六氫吡嗪環時，該環可視情況在另外之氮上，被選自 $(1-4C)$ 烷

基與(1-4C)烷醯基之基團取代，且其中任何(1-4C)烷基與(1-4C)烷醯基本身可被一或兩個基團取代，取代基獨立選自氰基、羥基、鹵基、胺基、(1-4C)烷胺基及二(1-4C)烷胺基，其條件是，此種取代基若存在時，不會在鄰近雜原子之碳上。

g) 於進一步方面， R_9 係選自 R_{9c} ，其中 R_{9c} 為(1-6C)烷基{視情況被一、二或三個基團取代(包括孿二取代)，各獨立選自羥基、(1-10C)烷氧基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷氧基、磷鹽基[-O-P(O)(OH)₂及其單-與二-(1-4C)烷氧基衍生物]、亞磷鹽基[-O-P(OH)₂及其單-與二-(1-4C)烷氧基衍生物]及胺基；及/或視情況被一個基團取代，取代基選自羧基、氰基、鹵基、三氟甲基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷氨基、二((1-4C)烷基)胺基、(1-6C)烷鹽胺基-、(1-4C)烷氧基胺基-、N-(1-4C)烷基-N-(1-6C)烷鹽胺基-、-C(W)=NRvRw[其中W為O，Rv與Rw係獨立為H或(1-4C)烷基，且其中Rv與Rw和彼等所連接之鹽胺氮一起採用，可形成嗎福啉、四氫吡咯、六氫吡啶或六氫吡嗪環；其中當該環為六氫吡嗪環時，該環可視情況在另外之氮上，被選自(1-4C)烷基與(1-4C)烷鹽基之基團取代]、(1-4C)烷基S(O)_q- (q為0、1或2)、AR₂、AR₂-O-、AR₂-NH-，以及含AR₂基團之AR_{2a}、AR_{2b}變型}；其中存在於 R_{9c} 上任何取代基中之任何(1-4C)烷基與(1-4C)烷鹽基，本身可被一或兩個基團取代，取代基獨

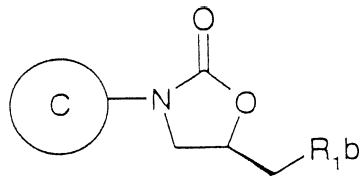
立選自氰基、羥基、鹵基、胺基、(1-4C)烷胺基及二(1-4C)烷胺基，其條件是，此種取代基若存在時，不會在鄰近雜原子之碳上。

- h) 於進一步方面， R_9 係選自 R_{9c} ，其中 R_{9c} 為(1-6C)烷基{視情況被一、二或三個基團取代(包括孿二取代)，各獨立選自羥基、(1-10C)烷氧基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基、磷鹽基 $[-O-P(O)(OH)_2]$ 及其單-與二-(1-4C)烷氧基衍生物]、亞磷鹽基 $[-O-P(OH)_2]$ 及其單-與二-(1-4C)烷氧基衍生物]、羧基、胺基、(1-4C)烷胺基、二(1-4C)烷胺基、(1-4C)烷基 $S(O)_q$ (較佳為其中 $q=2$)、 AR_2 及 AR_{2b} 。 R_{9c} 之更特定意義為視情況如前述經取代之(1-4C)烷基。
- i) 於進一步方面， R_9 係選自 R_{9d} ，其中 R_{9d} 為 $R_{14}C(O)O(1-6C)$ 烷基-，且 R_{14} 係選自 AR_1 、 AR_2 、 AR_{2a} 、 AR_{2b} 及(1-10C)烷基(視情況被一或兩個獨立選自OH與二(1-4C)烷胺基之取代基取代)。 R_{14} 之特定意義為 AR_{2a} 、 AR_{2b} 及被羥基取代之(1-6C)烷基。 R_{14} 之更特定意義為 AR_{2a} 、 AR_{2b} 及被羥基取代之(1-4C)烷基。
- j) R_{21} 之特定意義為 $R_{14}C(O)O(2-6C)$ 烷基-，其中 R_{14} 較佳係選自 AR_1 、 AR_2 、 AR_{2a} 、 AR_{2b} 及(1-10C)烷基(視情況被一或兩個獨立選自OH與二(1-4C)烷胺基之取代基取代)。
- k) R_{21} 之進一步特定意義為(2-10C)烷基，其係視情況在連接至HET-3環氮以外之碳上，被一或兩個基團取代，取代基獨立選自前文或後文關於 R_{1a3} 定義之選用取代基； R_{21} 之

進一步特定意義為視情況經取代之(2-6C)烷基，更特別是視情況經取代之(2-4C)烷基。

- l) 包含 R_{21} 之(2-6C)烷基或(2-4C)烷基之特定取代基，為1或2個取代基，獨立選自羥基、(1-10C)烷氧基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基、磷鹽基 $[-O-P(O)(OH)_2]$ 及其單-與二-(1-4C)烷氧基衍生物]、亞磷鹽基 $[-O-P(OH)_2]$ 及其單-與二-(1-4C)烷氧基衍生物]、羧基、胺基、(1-4C)烷胺基、二(1-4C)烷胺基、(1-4C)烷基 $S(O)_q$ (較佳為其中 $q=2$)、AR2 及 AR2b。
- m) 在包含 R_{21} 之(2-6C)烷基或(2-4C)烷基上之取代基，其進一步特定意義為1或2個取代基，獨立選自羥基、(1-10C)烷氧基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基、磷鹽基 $[-O-P(O)(OH)_2]$ 及其單-與二-(1-4C)烷氧基衍生物]、亞磷鹽基 $[-O-P(OH)_2]$ 及其單-與二-(1-4C)烷氧基衍生物]及羧基。在包含 R_{21} 之(2-6C)烷基或(2-4C)烷基上之取代基，較佳為1或2個羥基。
- n) R_{22} 較佳為氰基。
- o) AR2、AR2a 及 AR2b 基團之特佳意義，係為含有鹼性氮者，例如吡啶、四氫吡咯、六氫吡啶及六氫吡啶，視情況如前文定義經取代。

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



(Ia)

其中基團 C 為基團 D； R_2a 與 R_6a 均為氫； R_2b 與 R_6b 係獨立為氫或氟；且 R_4 係選自 HET-3。

於另一項具體實施例中，係提供式 (Ia) 化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團 C 為基團 D； R_2a 與 R_6a 均為氫； R_2b 與 R_6b 係獨立為氫或氟；且 R_4 係選自 HET3-T, HET3-U, HET3-V, HET3-W, HET3-X 及 HET3-Y。

於另一項具體實施例中，係提供式 (Ia) 化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團 C 為基團 D； R_2a 與 R_6a 均為氫； R_2b 與 R_6b 係獨立為氫或氟；且 R_4 係選自 HET3-Z, HET3-AA, HET3-AB, HET3-AC, HET3-AD, HET3-AE, HET3-AF, HET3-AG 及 HET3-AH。

於另一項具體實施例中，係提供式 (Ia) 化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團 C 為基團 D； R_2a 與 R_6a 均為氫； R_2b 與 R_6b 係獨立為氫或氟； R_4 係選自 HET3-Z, HET3-AA, HET3-AB, HET3-AC, HET3-AD, HET3-AE, HET3-AF, HET3-AG 及 HET3-AH； $m = 1$ ，且 R_1a 係選自 R_1a3 。

於另一項具體實施例中，係提供式 (Ia) 化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團 C 為基團 E； R_2a 與 R_6a 均為氫； R_2b 與 R_6b 係獨立為氫或氟；且 R_4 係選自 HET3-T, HET3-U, HET3-V, HET3-W, HET3-X 及 HET3-Y。

於另一項具體實施例中，係提供式 (Ia) 化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團 C 為基團 E； R_2a 與 R_6a 均為氫； R_2b 與 R_6b 係獨立為氫或氟；且 R_4 係選自 HET3-Z, HET3-AA, HET3-AB, HET3-AC, HET3-AD, HET3-AE, HET3-AF, HET3-AG 及 HET3-AH。

於另一項具體實施例中，係提供式 (Ia) 化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團 C 為基團 E； R_2a 與 R_6a 均為氫； R_2b 與 R_6b 係獨立為氫或氟； R_4 係選自 HET3-Z, HET3-AA, HET3-AB, HET3-AC, HET3-AD, HET3-AE, HET3-AF, HET3-AG 及 HET3-AH； $m=1$ ，且 R_1a 係選自 R_1a3 。

於另一項具體實施例中，係提供式 (Ia) 化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團 C 為基團 D； R_2a 與 R_6a 均為氫； R_2b 與 R_6b 係獨立為氫或氟； R_4 係選自 HET3-T, HET3-U, HET3-V, HET3-W, HET3-X 及 HET3-Y， R_1b 係選自 Zd 與 Zf， u 與 v 係獨立為 0 或 1，且 RT 係選自氫、鹵素、氟基、甲基、氟基甲基、氯基甲基、溴基甲基、氟基甲基、疊氮基甲基、羥甲基、二氟甲基及三氟甲基。

於另一項具體實施例中，係提供式 (Ia) 化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團 C 為基團 D； R_2a 與 R_6a 均為氫； R_2b 與 R_6b 係獨立為氫或氟；且 R_4 係選自 HET3-Z, HET3-AA, HET3-AB, HET3-AC, HET3-AD, HET3-AE, HET3-AF, HET3-AG 及 HET3-AH， R_1b 係選自 Zd 與 Zf， u 與 v 係獨立為 0 或 1，且 RT 係選自氫、鹵素、氟基、甲基、氟基甲基、氯基甲基、溴基甲基、氟基甲基、疊氮基甲基、羥甲基、二氟甲

基及三氟甲基。

於另一項具體實施例中，係提供式 (Ia) 化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團 C 為基團 D； R_2a 與 R_6a 均為氫； R_2b 與 R_6b 係獨立為氫或氟； R_4 係選自 HET3-Z, HET3-AA, HET3-AB, HET3-AC, HET3-AD, HET3-AE, HET3-AF, HET3-AG 及 HET3-AH； $m=1$ ， R_1a 係選自 R_1a3 ， R_1b 係選自 Zd 與 Zf， u 與 v 係獨立為 0 或 1，且 RT 係選自氫、鹵素、氰基、甲基、氟基甲基、氯基甲基、溴基甲基、氰基甲基、疊氮基甲基、羥甲基、二氟甲基及三氟甲基。

於另一項具體實施例中，係提供式 (Ia) 化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團 C 為基團 E； R_2a 與 R_6a 均為氫； R_2b 與 R_6b 係獨立為氫或氟；且 R_4 係選自 HET3-T, HET3-U, HET3-V, HET3-W, HET3-X 及 HET3-Y， R_1b 係選自 Zd 與 Zf， u 與 v 係獨立為 0 或 1，且 RT 係選自氫、鹵素、氰基、甲基、氟基甲基、氯基甲基、溴基甲基、氰基甲基、疊氮基甲基、羥甲基、二氟甲基及三氟甲基。

於另一項具體實施例中，係提供式 (Ia) 化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團 C 為基團 E； R_2a 與 R_6a 均為氫； R_2b 與 R_6b 係獨立為氫或氟；且 R_4 係選自 HET3-Z, HET3-AA, HET3-AB, HET3-AC, HET3-AD, HET3-AE, HET3-AF, HET3-AG 及 HET3-AH， R_1b 係選自 Zd 與 Zf， u 與 v 係獨立為 0 或 1，且 RT 係選自氫、鹵素、氰基、甲基、氟基甲基、氯基甲基、溴基甲基、氰基甲基、疊氮基甲基、羥甲基、二氟甲基及三氟甲基。

於另一項具體實施例中，係提供式 (Ia) 化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團 C 為基團 E； R_2a 與 R_6a 均為氫； R_2b 與 R_6b 係獨立為氫或氟； R_4 係選自 HET3-Z, HET3-AA, HET3-AB, HET3-AC, HET3-AD, HET3-AE, HET3-AF, HET3-AG 及 HET3-AH； $m=1$ ， R_1a 係選自 R_1a3 ， R_1b 係選自 Zd 與 Zf， u 與 v 係獨立為 0 或 1，且 RT 係選自氫、鹵素、氟基、甲基、氟基甲基、氯基甲基、溴基甲基、氟基甲基、疊氮基甲基、羥甲基、二氟甲基及三氟甲基。

於另一項具體實施例中，係提供式 (Ia) 化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團 C 為基團 E； R_2a 與 R_6a 均為氫； R_2b 與 R_6b 係獨立為氫或氟；且 R_4 為 HET3-V， R_1b 係選自 Zd 與 Zf， u 與 v 係獨立為 0 或 1，且 RT 係選自氫、鹵素、氟基、甲基、氟基甲基、氯基甲基、溴基甲基、氟基甲基、疊氮基甲基、羥甲基、二氟甲基及三氟甲基。

於另一項具體實施例中，係提供式 (Ia) 化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團 C 為基團 E； R_2a 與 R_6a 均為氫； R_2b 與 R_6b 係獨立為氫或氟； R_4 為 HET3-V， R_1b 為 Zd 或 Zf， u 與 v 係獨立為 0 或 1， R_{21} 為甲基或 (2-4C) 烷基 (視情況被 1 或 2 個取代基取代，取代基獨立選自羥基、(1-10C) 烷氧基、(1-4C) 烷氧基-(1-4C) 烷氧基、(1-4C) 烷氧基-(1-4C) 烷氧基-(1-4C) 烷氧基、磷醯基 [-O-P(O)(OH)₂ 及其單-與二-(1-4C) 烷氧基衍生物]、亞磷醯基 [-O-P(OH)₂ 及其單-與二-(1-4C) 烷氧基衍生物] 及羧基)，且 RT 係選自氫、鹵素、氟基、甲基、氟基甲基、氯基甲基、溴基甲基、氟基甲基、疊氮基甲基、羥甲

基、二氟甲基及三氟甲基。

於另一項具體實施例中，係提供式 (Ia) 化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團 C 為基團 E； R_{2a} 與 R_{6a} 均為氫； R_{2b} 與 R_{6b} 係獨立為氫或氟； R_4 為 HET3-V， R_{1b} 為 Zd，u 與 v 係獨立為 0 或 1， R_{21} 為甲基或 (2-4C) 烷基 (視情況被 1 或 2 個羥基取代)，且 RT 係選自氫、鹵素、氟基、甲基、氟基甲基、氯基甲基、溴基甲基、氟基甲基、疊氮基甲基、羥甲基、二氟甲基及三氟甲基。

於另一項具體實施例中，係提供式 (Ia) 化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團 C 為基團 E； R_{2a} 與 R_{6a} 均為氫； R_{2b} 與 R_{6b} 係獨立為氫或氟； R_4 為 HET3-V， R_{1b} 為 Zd，u 與 v 係獨立為 0 或 1， R_{21} 為甲基或 (2-4C) 烷基 (視情況被 1 或 2 個羥基取代)，且 RT 係選自氫、鹵素、甲基、氟基甲基、氯基甲基、溴基甲基、二氟甲基及三氟甲基。

於另一項具體實施例中，係提供式 (Ia) 化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團 C 為基團 E； R_{2a} 與 R_{6a} 均為氫； R_{2b} 與 R_{6b} 係獨立為氫或氟； R_4 為 HET3-V， R_{1b} 為 Zd，u 與 v 係獨立為 0 或 1， R_{21} 為甲基或 (2-4C) 烷基 (視情況被 1 或 2 個羥基取代)，且 RT 係選自氫、氟基、氯基、甲基、氟基甲基、氯基甲基、二氟甲基及三氟甲基。

於另一項具體實施例中，係提供式 (Ia) 化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團 C 為基團 E； R_{2a} 與 R_{6a} 均為氫； R_{2b} 與 R_{6b} 係獨立為氫或氟； R_4 為 HET3-V， R_{1b} 為 Zd，u 與 v 係獨立為 0 或 1， R_{21} 為甲基或 (2-4C) 烷基 (視情況

被1或2個羥基取代)，且RT係選自氫、氯基、氟基甲基及二氟甲基。

在所有上文定義中，較佳化合物均如式(Ia)中所示。

本發明之特定化合物包括實例中所述之各個別化合物，其每一個係提供本發明之獨立方面。更特定化合物為實例1。

方法段落：

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

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

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

對胺基或烷胺基之適當保護基為例如醯基，例如烷醯基，譬如乙醯基，烷氧羰基，例如，甲氧羰基、乙氧羰基或第三-丁氧羰基，芳基甲氧羰基，例如苄氧羰基，或芳醯基，例如苯甲醯基。對上述保護基之去除保護條件，必須隨著保護基之選擇而改變。因此，例如醯基，譬如烷醯基或烷

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

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

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

此等保護基可於合成中之任何合宜階段下，使用化學技藝上習知之習用技術移除。

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

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

特定言之，吾人係指本案申請人之 PCT 專利申請案 WO 99/64417 與 WO 00/21960，其中給予之詳述指引係關於製備嘮唑啉酮化合物之合宜方法。

熟練有機化學師將能夠利用與修改上述參考資料內所包含與論及之資訊，及其中所伴隨之實例，以及本文之實例，以獲得必要起始物質與產物。例如，熟練化學師能夠應用本文中關於式(I)化合物其中有兩個中心苯基存在(意即當基團 C 為基團 D 時)之陳述內容，以製備其中有如前文定義之吡啶基-苯基存在(意即當基團 C 為基團 E 時)之化合物，且反之亦然。

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

，則：

i) 移除任何保護基；

ii) 形成前體藥物(例如活體內可水解酯)；及 / 或

iii) 形成藥學上可接受之鹽；

其中該方法(a)至(j)如下(其中變數均如上文定義，除非另有述及)：

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

鹽基胺基可被轉化成硫鹽基胺基；

鹽基胺基或硫鹽基胺基可被轉化成另一種鹽基胺基或硫鹽基胺基；雜環基，例如四唑基或噻唑基，或雜環基胺基(視情況在胺基氮原子上經取代或保護)，經過氮連結之雜環基(視情況在鄰近連結氮原子之碳以外之碳上經取代)；

鹽氧基可被轉化成羥基或成為可得自羥基之基團(無論是直接或經過羥基之中介)；

烷基鹵化物，譬如烷基溴化物或烷基碘化物，可被轉化成烷基氟化物或腈；

烷基磺酸酯，譬如烷基甲烷磺酸酯，可被轉化成烷基氟化物或腈；

烷硫基，譬如甲硫基，可被轉化成甲烷亞磺鹽基或甲烷磺鹽基；

芳基硫基，譬如苯硫基，可被轉化成苯亞磺醯基或苯磺醯基；

甲脞基或胍基可被轉化成一範圍之2-取代1,3-二氮唑與1,3-二吡啶；

胺基可被轉化成例如醯基胺基或硫醯基胺基，例如乙醯胺（視情況經取代），烷基-或二烷基-胺基，及自此成為另一範圍之N-烷基-胺衍生物，磺醯基胺基、亞磺醯基胺基、甲脞基、胍基、芳胺基、雜芳基胺基、N-連結之雜環族，例如視情況經4-取代之1,2,3-三唑-1-基；

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

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

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

疊氮基可例如被轉化成1,2,3-三唑基或胺，及自此藉由此項技

藝中所習知之方法，成為任何範圍之常用胺衍生物，譬如
醃基胺基，例如乙醃胺基；

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

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

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

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

酮基可被轉化成羥基、硫代羰基、羥亞胺基或二氟基團；

硝基可被轉化成胺基，及自此藉由此項技藝中所習知之方

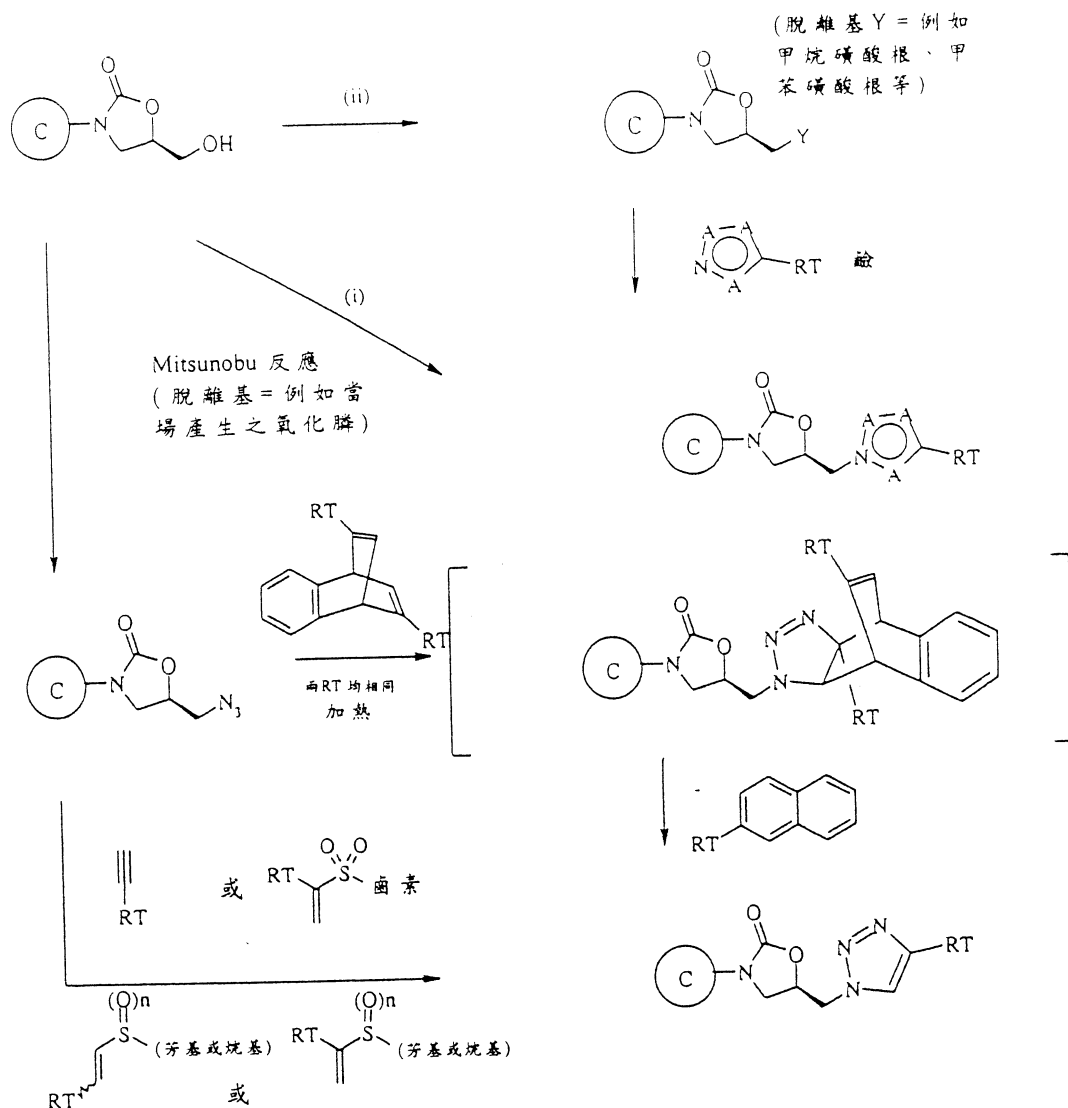
法，成為任何範圍之常用胺衍生物，譬如鹽基胺基，例如乙鹽胺基；

2-, 4- 或 6- 吡啶基或 2-, 4- 或 6- 嘧啶基鹵化物，譬如氯化物，或磺酸酯，譬如甲烷磺酸酯取代基，可被轉化成烷氧基、烷硫基、胺基、烷胺基、二烷胺基或 N- 連結之雜環族取代基；再者，視情況經取代之雜芳族環 D 或 E 可被轉化成另一種雜芳族環 D 或 E，藉由引進新穎取代基 (R_2a 、 R_3a 或 R_6a)，或藉由現存取代基 (R_2a 、 R_3a 或 R_6a) 之再官能基化。

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

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

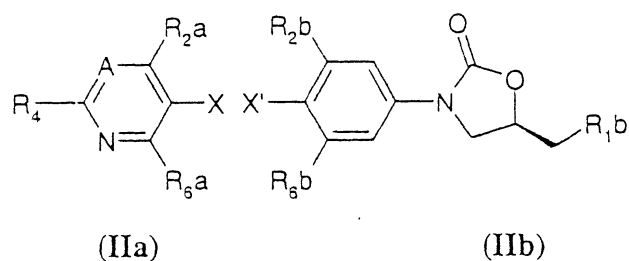
例如，自羰基轉化成視情況經取代之三唑基團之方法所引出之實例，係藉由以下圖式說明：



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

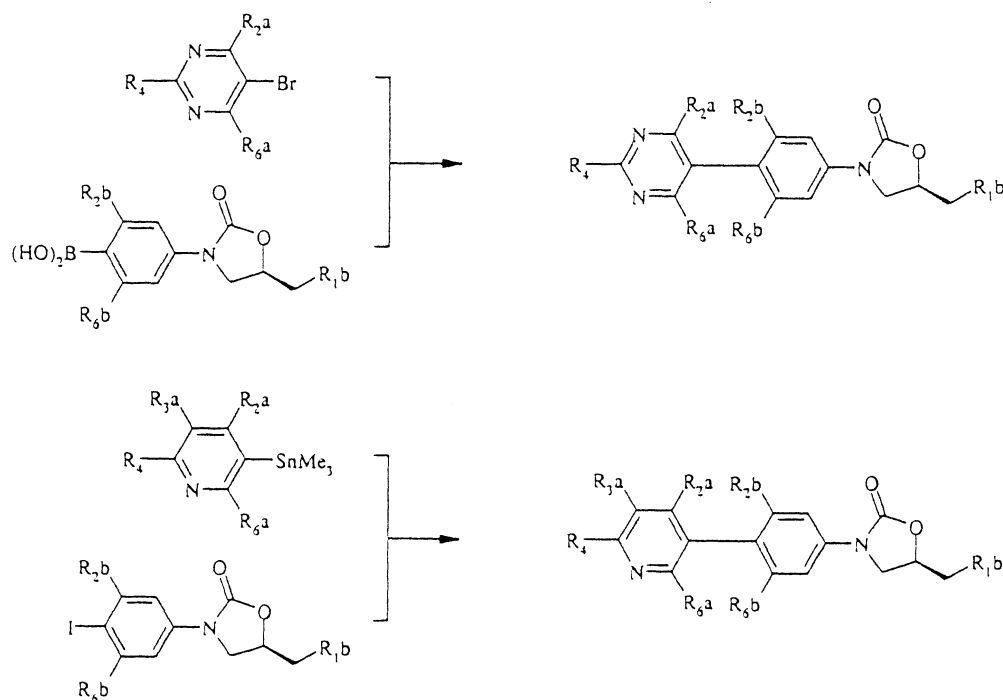
b) 經由式(IIa)化合物分子[其中X為可用於鈀偶合之脫離基(例如氯化物、溴化物、碘化物、三氟甲基磺醯氧基、三甲基錫烷基、三烷氧基矽烷基或二羥基硼烷殘基)，且在此情況中，A為無論是N或C-R₃a]，與式(IIb)化合物分子(其中X'為可用於鈀偶合之脫離基，例如氯化物、溴化物、碘化物、三氟甲基磺醯氧基、三甲基錫烷基、三烷氧基矽烷基或二羥基硼烷殘基)之反應，其中X與X'係經選擇，以致使芳

基-芳基、雜芳基-芳基或雜芳基-雜芳基鍵結置換芳基-X(或雜芳基-X)與芳基-X'(或雜芳基-X')鍵結。此種方法目前係為習知，參閱例如 J.K. Stille, *Angew Chem. Int. Ed. Eng.*, **1986**, 25, 509-524；N. Miyaura 與 Suzuki, *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 2457-2483, D. Baranano, G. Mann 及 J.F. Hartwig, *Current Org. Chem.*, **1997**, 1, 287-305, S.P. Stanforth, *Tetrahedron*, 54 **1998**, 263-303 及 P.R. Parry, C. Wang, A.S. Batsanov, M.R. Bryce 及 B. Tarbit, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 7541-7543；



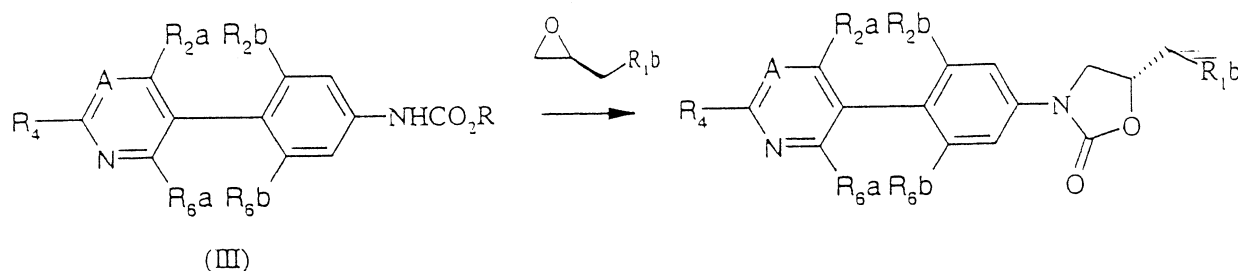
脫離基 X 與 X' 係經選擇為不同，並導致所要之式 (I) 交叉偶合產物；

例如

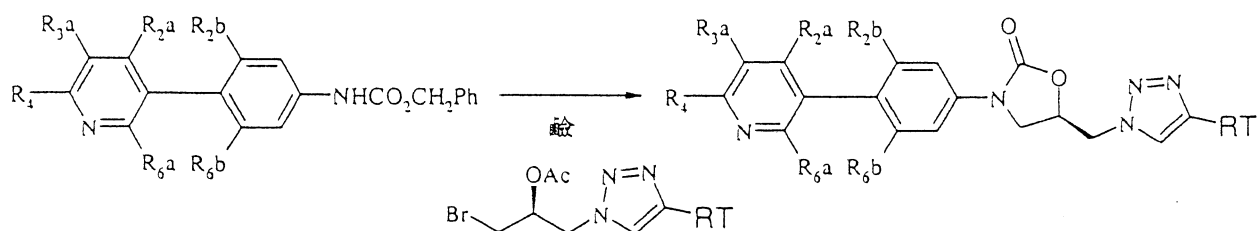


作為方法 b) 之試劑或作為製備方法 b) 試劑之中間物所需要之吡啶類、嘧啶類及芳基嘔唑啉酮類，可藉由標準有機方法製成，例如藉由類似方法段落 (c) 至 (j) 中所陳述之方法。關於引進並互變基團 X 與 X' 之方法係為此項技藝中所習知。

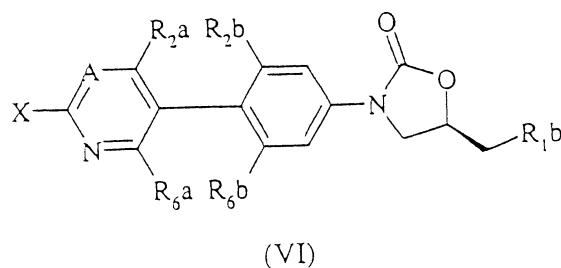
c) 經由離聯芳基衍生物 (III) 胺基甲酸酯與經適當取代之環氧乙烷之反應，以形成嘔唑啉酮環；



關於此方法之變型，其中胺基甲酸酯係被異氰酸酯或被胺置換，或 / 及其中環氧乙烷係被相當試劑 X-CH₂CH(O-視情況經保護)CH₂R_{1b} 置換，其中 X 為可置換基團，亦為此項技藝中所習知。例如，



(d) 經由式 (VI) 化合物：



其中 X 為可置換取代基 - 譬如氯化物、溴化物、碘化物、三

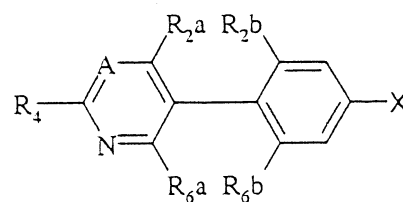
氟甲基磺醯氧基、三甲基錫烷基、三烷氧基矽烷基或二羥基硼烷殘基，與式(VII)化合物之反應：



(VII)

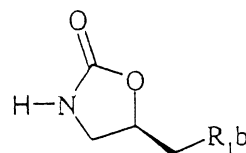
其中 T-X' 為如前文定義之 HET3，且 X' 為可置換 C-連結之取代基 - 譬如氯化物、溴化物、碘化物、三氟甲基磺醯氧基、三甲基錫烷基、三烷氧基矽烷基或二羥基硼烷殘基；其中取代基 X 與 X' 係經選擇為此項技藝中已知適合作為藉由過渡金屬譬如鈀(O)催化之偶合反應互補受質之取代基之互補對；

(d(i)) 藉由式(VIII)化合物：



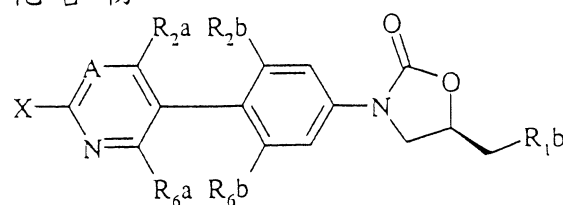
(VIII)

其中 X 為可置換取代基 - 譬如氯化物、溴化物、碘化物、三氟甲基磺醯氧基、三甲基錫烷基、三烷氧基矽烷基或二羥基硼烷殘基，與式(IX)化合物，經由過渡金屬譬如鈀(O)所催化之反應 (*Tetrahedron Lett.*, 2001, 42(22), 3681-3684)；



(IX)

(d(ii)) 經由式(X)化合物：



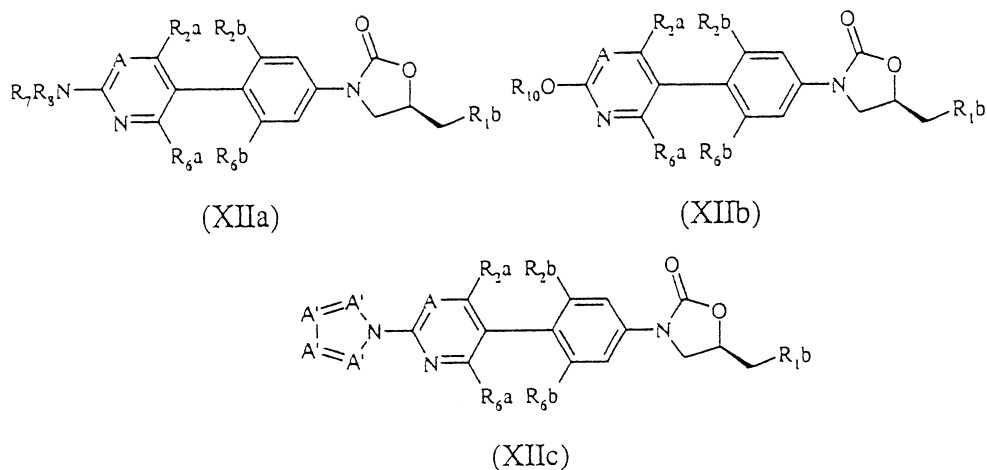
(X)

X 為可置換取代基 - 譬如氯化物、溴化物、碘化物、三氟甲基磺醯氧基 - , 與式 (XI) 化合物之反應 :

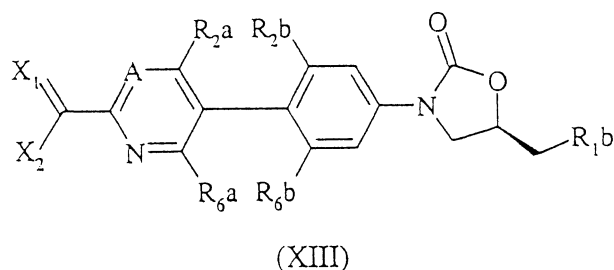
T-H

(XI)

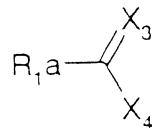
其中 T-H 為胺 R_7R_8NH 、醇 $R_{10}OH$ 或具有可取用環 -NH 基團之氮唑，獲得化合物 (XIIa)、(XIIb) 或 (XIIc)，其中在此情況中，A 為氮或 C- R_{3a} ，且 A' 為氮或碳，視情況被一或多個基團 R_{1a} 取代；



(e) 經由式 (XIII) 化合物：



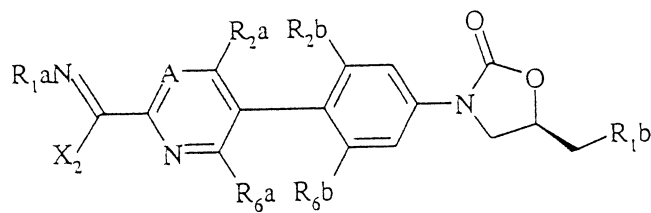
其中此處之 X_1 與 X_2 係獨立為自 O、N 及 S 之組合中取出之視情況經取代雜原子，以致使 $C(X_1)X_2$ 構成取代基，其係為羧酸衍生物取代基，與式 (XIV) 化合物之反應，且 X_3 與 X_4 係獨立為自 O、N 及 S 之組合中取出之視情況經取代雜原子：



(XIV)

且其中 $\text{C}(\text{X}_1)\text{X}_2$ 與 $\text{C}(\text{X}_3)\text{X}_4$ 之一係構成視情況經取代之醯肼、硫基醯肼或脒脞、羥醯亞胺酸酯或羥脒，而 $\text{C}(\text{X}_1)\text{X}_2$ 與 $\text{C}(\text{X}_3)\text{X}_4$ 之另一個係構成視情況經取代之醯化、硫醯基化或醯亞胺基化劑，以致使 $\text{C}(\text{X}_1)\text{X}_2$ 與 $\text{C}(\text{X}_3)\text{X}_4$ 可一起縮合，以形成 1,2,4-雜原子 5-員雜環，含有 3 個自 O、N 及 S 之組合中取出之雜原子，例如噻二唑，藉由此項技藝中所習知之方法；

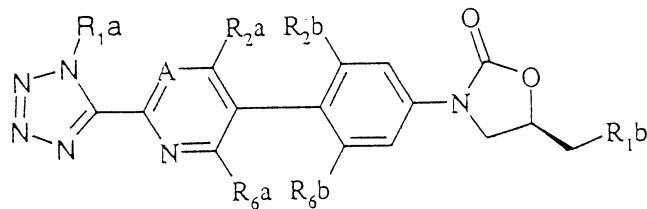
(e(i)) 經由式 (XV) 化合物：



(XV)

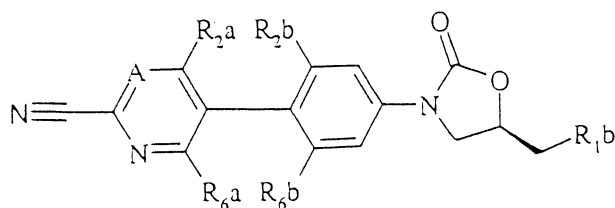
其中 X_2 為可置換基團，譬如乙氧基或二苯基膦酸基氧基，與疊氮化物陰離子之來源譬如疊氮化鈉之反應，而得四唑

(XVI)



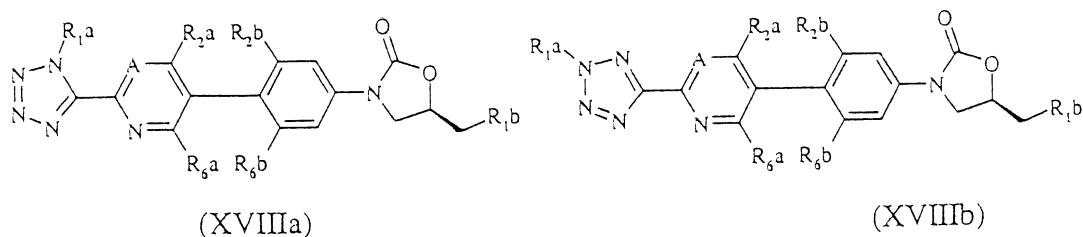
(XVI)

或者，式 (XVII) 腈類

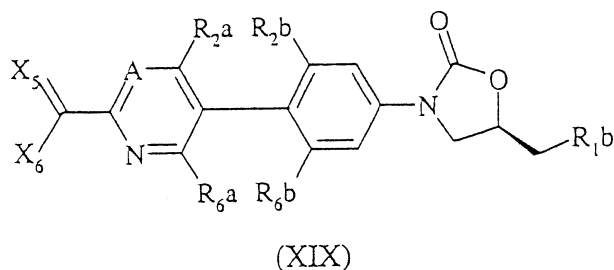


(XVII)

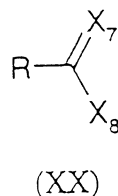
可直接與疊氮化物反應，譬如疊氮化銨或疊氮化三烷基錫烷，獲得四唑類 (XVI, $R_{1a} = H$)，接著使其以基團 $R_{1a} \neq H$ 烷基化，而得四唑類 (XVIIIa) 與 (XVIIIb)；



(f) 經由式 (XIX) 化合物：



與式 (XX) 化合物之反應：

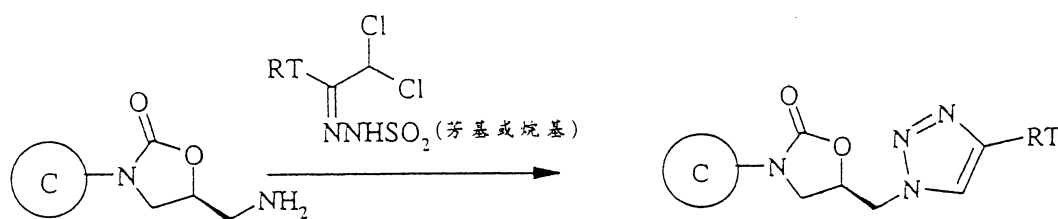


其中 $C(X_5)X_6$ 與 $C(X_7)X_8$ 之一係構成視情況經取代之 α -(脫離基取代)酮，其中脫離基為例如鹵基或(烷基或芳基)-磺醯氧基，而 $C(X_5)X_6$ 與 $C(X_7)X_8$ 之另一個係構成視情況經取代之醯胺、硫醯胺或脒，以致使 $C(X_5)X_6$ 與 $C(X_7)X_8$ 為一種基團，其可一起縮合，以形成 1,3-雜原子 5-員雜環，含有 2 個自 O、N 及 S 之組合中取出之雜原子，例如噻唑，藉由此項技藝中所習知之方法；

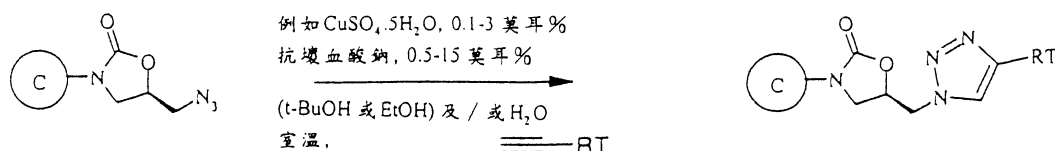
(g) 對於 HET 為式 (I) 之視情況經取代之 1,2,3-三唑化合物，可

經由疊氮化物(其中,例如(II)中之Y為疊氮化物),藉由環加成至乙炔或乙炔相當物而製成,該乙炔相當物譬如視情況經取代之環己-1,4-二烯類或帶有可脫除取代基之視情況經取代之乙烯類,譬如芳基磺醯基;

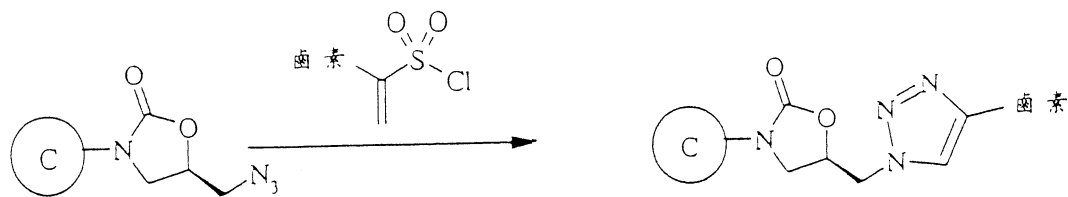
(h) 對於HET為式(I)之4-取代1,2,3-三唑化合物,可經由使胺基甲基噁唑啉酮與1,1-二鹵基酮磺醯基脒類反應而製成(Sakai, Kuni hazu; Hida, Nobuko; Kondo, Kiyosi; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **59**, 1986, 179-183; Sakai, Kunikazu; Tsunemoto, Daiei; Kobori, Takeo; Kondo, Kiyoshi; Hido, Noboko EP 103840 A2 19840328);



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

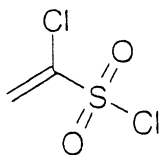


(j) 對於HET為式(I)之4-鹵化1,2,3-三唑化合物,亦可經由使疊氮基甲基噁唑啉酮與鹵乙烯基氯化磺醯類,在0°C與100°C間之溫度下,無論是不含溶劑或在惰性稀釋劑譬如氯苯、氯仿或二氧陸圀中反應而製成。



類似(j)中所示，使用不相關疊氮化物以獲得不相關三唑之環加成反應，已揭示於文獻中，關於其中在上文所示之氯化乙烯基磺醯試劑中之鹵素為溴之情況(C.S. Rondestvedt, Jr. 與 P.K. Chang, *J. Amer. Chem. Soc.*, **77**, 1955, 6532-6540；氯化 1-溴基-1-乙烯磺醯之製備, C.S. Rondestvedt, Jr., *J. Amer. Chem. Soc.*, **76**, 1954, 1926-1929)。但是，氯化乙烯基磺醯之反應未能在所要之產物處停止，且獲得替代之不想要副產物。再者，無論是自中間環加成物藉由脫除 H-鹵素之元素以形成不想要之三唑，或自中間環加成物藉由脫除 HCl 與 SO₂ 之元素以形成所要三唑之支配因素，並未陳述於文獻中。

吾人目前已驚訝地發現，當鹵素為氯時，意即當試劑為氯化 1-氯基-1-乙烯磺醯化合物時



環加成反應係為高度地區域選擇性，且獲得所要產物之良好產率。再者，試劑氯化 1-氯基-1-乙烯磺醯係為新穎的。因此，本發明之進一步方面包括氯化 1-氯基-1-乙烯磺醯化合物。本發明之另一方面包括氯化 1-氯基-1-乙烯磺醯在與疊氮化物之環加成反應中，形成 4-氯基-1,2,3-三唑之用途。本發明之

進一步方面包括氯化 1-氯基 -1-乙 烯 磺 醯 與 疊 氮 化 物 衍 生 物，在形成式 (I) 化合物之方法中之用途，其中 R_1 為 4-氯基 -1,2,3-三 唑 或 R_4 為 4-氯 -HET3-AB。

關於氯化 1-氯基 -1-乙 烯 磺 醯 與 疊 氮 化 物 衍 生 物，在形成其中 R_1 為 4-氯基 -1,2,3-三 唑 及 / 或 R_4 為 4-氯 -HET3-AB 之式 (I) 化合物方法中之環加成反應，係在 0°C 與 100°C 下，較佳係於室溫下，無論是在惰性溶劑中，較佳為氯苯、氯仿或二氧陸園，或更佳為未使用溶劑進行。

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

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

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

根據本發明之另一項特徵，係提供本發明之化合物，或其

藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，供使用於藉由療法以治療人類或動物身體之方法中。

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

本發明亦提供本發明之化合物或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，作為藥劑使用；及本發明化合物或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯於藥劑製造上之用途，該藥劑係在溫血動物譬如人類中，用於產生抗細菌作用。

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

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

本發明組合物可呈適合以下之形式，供口服使用(例如作成片劑、錠劑、硬或軟膠囊、水性或油性懸浮液、乳化液、可分散粉末或顆粒、糖漿或酏劑)，供局部使用(例如作成乳膏、軟膏、凝膠或水性或油性溶液或懸浮液)，作成眼藥水供投藥，藉吸入投藥(例如作成細分粉末或液體氣溶膠)

，藉吹入投藥(例如作成細分粉末)或供非經腸投藥(例如作成無菌水性或油性溶液供靜脈內、皮下、舌下、肌內或肌內服藥，或作成栓劑供直腸服藥)。

除了本發明化合物以外，本發明之醫藥組合物亦可含有(意即經過共同調配)或共同投予(同時、相繼或個別地)一或多種已知藥物，選自其他臨床上可使用之抗細菌劑(例如 β -內醯胺類、大環內酯類、喹啉酮類或胺基糖苷類)及/或其他抗傳染劑(例如抗真菌劑三唑或兩性黴素)。此等可包括羧苄青黴素類(carbapenems)，例如美若苄青黴素(meropenem)或衣米苄青黴素(imipenem)，以擴張治療有效性。本發明化合物亦可與殺細菌/增加滲透性蛋白質(BPI)產物或射流泵送抑制劑共同調配或共同投藥，以改善抵抗革蘭陰性細菌之活性，及對於抗微生物劑之細菌抗藥性。本發明化合物亦可與維生素，例如維生素B，譬如維生素B2、維生素B6、維生素B12，及葉酸，共同調配或共同投藥。本發明化合物亦可與環氧化酶(COX)抑制劑，特別是COX-2抑制劑一起調配或共同投藥。

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

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

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

於本發明之另一方面，本發明之化合物係與具抵抗革蘭陰

性細菌活性之抗細菌劑共同投藥。

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

供片劑配方用之適當藥學上可接受之賦形劑，包括例如惰性稀釋劑，譬如乳糖、碳酸鈉、磷酸鈣或碳酸鈣，粒化與崩解劑，譬如玉米澱粉或海藻酸；黏合劑，譬如澱粉；潤滑劑，譬如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石；防腐劑，譬如對-羥基苯甲酸乙酯或丙酯，及抗氧化劑，譬如抗壞血酸。片劑配方可為未經塗覆或經塗覆，無論是為修改其崩解作用，及活性成份在胃腸道中之隨後吸收，或為改良其安定性及／或外觀，在任一情況中使用習用塗覆劑及此項技藝中所習知之程序。

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

含水懸浮液一般含有呈微細粉末形式之活性成份，伴隨著一或多種懸浮劑，譬如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙甲基纖維素、海藻酸鈉、聚乙稀基-四氫吡咯酮、西黃蓍樹膠及阿拉伯膠；分散或潤濕劑，譬如卵磷脂，或氧化烯與脂肪酸類之縮合產物(例如聚氧次乙基硬脂酸酯)，或環

氧乙烷與長鏈脂族醇之縮合產物，例如十七氧化乙烯鯨蠟醇，或環氧乙烷與衍生自脂肪酸類與己糖醇之部份酯類之縮合產物，譬如聚氧化乙烯單油酸花楸醇酯，或環氧乙烷與長鏈脂族醇之縮合產物，例如十七氧化乙烯鯨蠟醇，或環氧乙烷與衍生自脂肪酸類與己糖醇之部份酯類之縮合產物，譬如聚氧化乙烯單油酸花楸醇酯，或環氧乙烷與衍生自脂肪酸類與己糖醇酐類之部份酯類之縮合產物，例如聚氧化乙烯單油酸花楸聚糖酯。含水懸浮液亦可含有一或多種防腐劑(譬如對-羥基苯甲酸乙酯或丙酯)、抗氧化劑(譬如抗壞血酸)、著色劑、矯味劑及/或增甜劑(譬如蔗糖、糖精或天冬醯苯丙胺酸甲酯)。

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

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

本發明之醫藥組合物亦可呈油在水中型乳化液形式。油相可為植物油，譬如橄欖油或花生油，或礦油，例如液態石

蠟，或任何此等之混合物。適當乳化劑可為例如天然生成之膠質，譬如阿拉伯膠或西黃蓍樹膠，天然生成之磷脂，譬如大豆、卵磷脂，衍生自脂肪酸類與己糖醇酐類之酯類或部份酯類(例如單油酸花楸聚糖酯)，及該部份酯類與環氧乙烷之縮合產物，譬如聚氧化乙烯單油酸花楸聚糖酯。乳化液亦可含有增甜、矯味及防腐劑。

糖漿與酞劑可以增甜劑調配，譬如甘油、丙二醇、花楸醇、天冬醯苯丙胺酸甲酯或蔗糖，且亦可含有和潤劑、防腐劑、矯味及 / 或著色劑。

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

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

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

與一或多種賦形劑合併以產生單一劑型之活性成份之量，將必須依待治療之宿主及特定投藥途徑而改變。例如，欲

供口服投予人類之配方一般係含有例如 50 毫克至 5 克活性劑，經摻配適當且合宜量之賦形劑，其可改變，從全部組合物之約 5 至約 98 重量%。劑量單位形式通常含有約 200 毫克至約 2 克活性成份。關於投藥途徑與劑量服用法之進一步訊息，讀者可參閱綜合醫藥化學第 5 卷，第 25.3 章 (Corwin Hansch；編委會主席)，Pergamon 出版社 1990。

本發明之適當醫藥組合物為適合以單位劑型口服投藥者，例如片劑或膠囊，其含有 1 毫克與 1 克間之本發明化合物，較佳為 100 毫克與 1 克間之化合物。尤佳之片劑或膠囊係含有 50 毫克與 800 毫克間之本發明化合物，特別是在 100 毫克至 500 毫克之範圍內。

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

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

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

例亦適用。

抗細菌活性

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

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

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

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

鏈球菌屬與腸球菌屬係在補充 5% 去纖維蛋白馬血之瓊脂上， 10^4 CFU / 點之接種物，及 37°C 之培養溫度，於 5% 二氧化碳之氣壓下，測試 48 小時-血液係為供一些待測生物體之生長所需。苛求性革蘭陰性生物體係在補充二乙醛嗎啡與 NAD

之 Mueller-Hinton 培養基中，以需氣方式在 37°C 下生長 24 小時，及使用 5×10^4 CFU / 井之接種物進行測試。

例如，下列結果係對實例 1 化合物獲得：

<u>生物體</u>		<u>MIC</u> (微克 / 毫升)
金黃色葡萄球菌：	MSQS	0.25
	MRQR	0.25
肺炎鏈球菌		<0.06
屎腸球菌		0.25
流感嗜血菌		2
黏膜莫拉氏菌		0.25
林尼內酯 (linezolid) 抗藥性肺炎鏈球菌		0.5

MSQS = 二甲氧基苯青黴素敏感性與喹啉酮敏感性

MRQR = 二甲氧基苯青黴素抗藥性與喹啉酮抗藥性

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

現在藉由下述實例說明本發明，但不受其所限，其中除非另有述及，否則：

- (i) 蒸發係藉迴轉式蒸發在真空中進行，而處理程序係在藉過濾移除殘留固體後進行；
- (ii) 操作係於環境溫度下進行，其典型上係在 18-26°C 之範圍內，而未排除空氣，除非另有述及，或除非熟諳人員以其他方式在惰性大氣下工作；
- (iii) 除非另有述及，否則係使用管柱層析(藉急驟式程序)以純化化合物，且係於 Merck Kieselgel 矽膠(品號 9385)上進行；

- (iv) 所予之產率僅為說明，未必是可達到之最大值；
- (v) 本發明最終產物之結構，係一般性地藉由 NMR 與質譜技術確認[質子磁共振光譜一般係在 DMSO-d₆ 中測定，除非另有述及，使用 Varian Gemini 2000 光譜儀，在場強度為 300 MHz 下操作，或 Bruker AM250 光譜儀，在場強度為 250 MHz 下操作；化學位移係以距作為內標準之四甲基矽烷低磁場之每百萬份之份數作報告(δ 尺度)，而吸收峰多重性顯示為：s，單峰；d，二重峰；AB 或 dd，二重峰之二重峰；dt，三重峰之二重峰；dm，多重峰之二重峰；t，三重峰，m，多重峰；br，寬廣；快速原子撞擊(FAB)質譜數據一般係使用平台光譜儀(由 Micromass 提供)獲得，以電噴霧操作，並於適當情況下，收集正離子數據或陰離子數據]；旋光度係於 589 毫微米及 20°C 下，對甲醇中之 0.1M 溶液，使用 Perkin Elmer 旋光計 341 進行測定；
- (vi) 各中間物係被純化至後續階段所需要之標準，並以足夠細節表現其特徵，以確認所指定之結構係為正確的；純度係藉 HPLC、TLC 或 NMR 評估，而其身分係藉紅外線光譜學(IR)、質量光譜學或 NMR 光譜學按適當方式測定；NOE 為核極化效應；
- (vii) 其中可使用下列縮寫：-

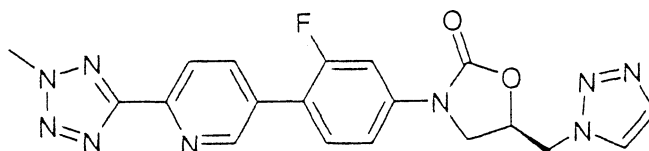
DMF 為 N,N-二甲基甲醯胺；DMA 為 N,N-二甲基乙醯胺；TLC 為薄層層析法；HPLC 為高壓液相層析法；MPLC 為中壓液相層析法；NMP 為 N-甲基四氫吡咯酮；DMSO 為二甲亞砜；CDCl₃ 為氘化氯仿；MS 為質量光譜學；ESP 為電噴霧；EI 為電子碰

撞；CI為化學電離作用；APCI為大氣壓化學電離作用；EtOAc為醋酸乙酯；MeOH為甲醇；磷醯基為 $(\text{HO})_2\text{-P}(\text{O})\text{-O-}$ ；亞磷醯基為 $(\text{HO})_2\text{-P-O-}$ ；漂白劑為"Clorox" 6.15%次氯酸鈉；THF為四氫呋喃

(viii) 溫度係以 $^{\circ}\text{C}$ 引用。

【實施方式】

實例1：(5R)-3-(3-氟基-4-(6-(2-甲基-2H-四唑-5-基)吡啶-3-基)苯基)-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮



使(5R)-3-(3-氟基-4-碘苯基)-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮(370毫克，0.95毫莫耳)、雙(品叻可基)二硼(605毫克，2.4毫莫耳)及醋酸鉀(326毫克，3.3毫莫耳)在二甲亞碸(5毫升)中之混合物脫氣，以氮沖洗，並以二氯[1,1]雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]鈹(II)二氯甲烷加成物(69毫克，10毫莫耳%)處理。將混合物加熱至 80°C ，歷經1.5小時，冷卻至室溫，經過矽藻土過濾，並以醋酸乙酯萃取。將有機相以氯化銨水溶液洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，並蒸發至乾涸。使不揮發性殘留物於矽膠上藉層析純化[以己烷：醋酸乙酯(3：2)溶離]，獲得(5R)-3-(3-氟基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)苯基)-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,2-噁唑啉-2-酮及其相應二羥基硼烷之混合物(210毫克， ~ 0.54 毫莫耳，57%)，使用之而無需進一步純化。

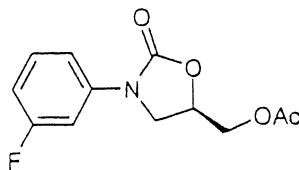
使上文製成之二羥基硼烷酯與二羥基硼烷之混合物、5-溴基-2-(2-甲基-2H-四唑-5-基)吡啶(160毫克, 0.67毫莫耳)及碳酸鉀(448毫克, 3.24毫莫耳)在N,N-二甲基甲醯胺與水(10毫升, 7:1)中之混合物脫氣, 以氮沖洗, 並以肆(三苯基膦)鉀(0)(62毫克, 0.054毫莫耳)處理。將反應混合物於80°C下加熱1.5小時, 冷卻至室溫, 經過矽藻土過濾, 以醋酸乙酯萃取, 以硫酸鎂脫水乾燥, 及蒸發至乾涸。使不揮發性殘留物於矽膠上藉層析純化[以醋酸乙酯: 己烷(3:2)溶離], 而得產物, 為無色非晶質固體(140毫克, 61%)。

MS (ESP): 422.47 (MH⁺) 對 C₁₉H₁₆FN₉O₂

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.98 (dd, 1H); 4.31 (dd, 1H); 4.47 (s, 3H); 4.86 (m, 2H); 5.18 (m, 1H); 7.45 (m, 1H); 7.61 (m, 1H); 7.74 (m, 1H); 7.77 (brs, 1H); 8.12-8.27 (m, 3H); 8.93 (s, 1H).

關於實例1之中間物係按下述製成:

醋酸(5R)-3-(3-氟苯基)-1,3-噁唑啉-2-酮-5-基甲酯



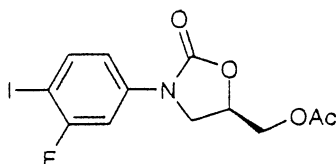
藉由攪拌, 在氮氣下, 使(5R)-3-(3-氟苯基)-5-羥甲基-1,3-噁唑啉-2-酮(40克, 0.189 M, 參閱Upjohn WO 94-13649)懸浮於無水二氯甲烷(400毫升)中。添加三乙胺(21克, 0.208 M)與4-二甲胺基吡啶(0.6克, 4.9 mM), 接著於30分鐘內, 逐滴添加醋酸酐(20.3克, 0.199 M), 並在環境溫度下持續攪拌18小時。添加飽和碳酸氫鈉水溶液(250毫升), 將有機相分離, 以2%磷酸二氫

鈉洗滌，脫水乾燥(硫酸鎂)，過濾，及蒸發，而得所要之產物(49.6克)，為油狀物。

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

NMR (CDCl_3) δ : 2.02 (s, 3H); 3.84 (dd, 1H); 4.16 (t, 1H); 4.25 (dd, 1H); 4.32 (dd, 1H); 4.95 (m, 1H); 6.95 (td, 1H); 7.32 (d, 1H); 7.43 (t, 1H); 7.51 (d, 1H).

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

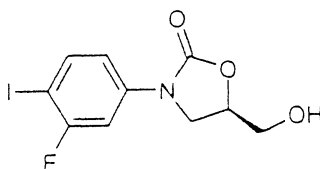


於氮氣下，使醋酸(5R)-3-(3-氟苯基)-1,3-噁唑啉-2-酮-5-基甲酯(15.2克，60 mM)溶於氯仿(100毫升)與乙腈(100毫升)之混合物中，並添加三氟醋酸銀(16.96克，77 mM)。於30分鐘，將碘(18.07克，71 mM)分次添加至經激烈攪拌溶液中，並在環境溫度下持續攪拌18小時。因反應尚未完成，故添加另外一份三氟醋酸銀(2.64克，12 mM)，並持續攪拌18小時。於過濾後，將混合物添加至硫代硫酸鈉溶液(3%，200毫升)與二氯甲烷(200毫升)中，並將有機相分離，以硫代硫酸鈉(200毫升)、飽和碳酸氫鈉水溶液(200毫升)、鹽水(200毫升)洗滌，脫水乾燥(硫酸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

MS (ESP): 380 (MH^+) 對 $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{FINO}_4$

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

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

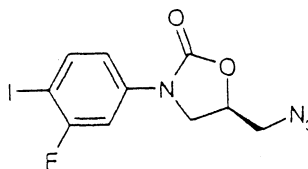


於環境溫度下，將醋酸(5R)-3-(3-氟基-4-碘苯基)-1,3-噁唑啉-2-酮-5-基甲酯(30克，79 mM)在甲醇(800毫升)與二氯甲烷(240毫升)之混合物中，以碳酸鉀(16.4克，0.119 mM)處理25分鐘，然後立即藉由添加醋酸(10毫升)與水(500毫升)中和。將沉澱物過濾，以水洗滌，並溶於二氯甲烷(1.2升)中，將溶液以飽和碳酸氫鈉洗滌，及脫水乾燥(硫酸鎂)。過濾與蒸發，獲得所要之產物(23克)。

MS (ESP) : 338 (MH⁺) 對 C₁₀H₉FINO₃

NMR (DMSO- d_6) δ : 3.53 (m, 1H); 3.67 (m, 1H); 3.82 (dd, 1H); 4.07 (t, 1H); 4.70 (m, 1H); 5.20 (t, 1H); 7.21 (dd, 1H); 7.57 (dd, 1H); 7.81 (t, 1H).

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



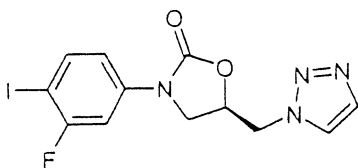
於乾燥氮大氣下，將氯化甲烷磺鹽(17.9毫升)逐滴添加至(5R)-3-(3-氟基-4-碘苯基)-5-羥基甲基-1,3-噁唑啉-2-酮(55.8克)與三乙胺(46.1毫升)在無水二氯甲烷(800毫升)中之經攪拌溶液內，並藉由冰浴保持低於室溫下。使經攪拌之反應混合物於3

小時期間溫熱至室溫，然後相繼以水及鹽水洗滌，接著脫水乾燥(Na_2SO_4)。於減壓下移除溶劑，而得中間物甲烷磺酸酯，為黃色固體(68克)，使用之而無需進一步純化。

將中間物甲烷磺酸酯(68克)與疊氮化鈉(32.3克)之混合物在DMF(800毫升)中之經攪拌溶液，於75°C下加熱過夜。使混合物冷卻至室溫，以水稀釋，並以醋酸乙酯萃取兩次。將合併之萃液相繼以水及鹽水洗滌，然後脫水乾燥(Na_2SO_4)。於減壓下移除溶劑，獲得黃色油，使其在矽膠上藉管柱層析純化[以醋酸乙酯：己烷(1：1)溶離]，而得產物疊氮化物，為灰白色固體(49克)。可使產物藉由以醋酸乙酯 / 己烷研製而進一步純化。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3.57-3.64 (dd, 1H); 3.70-3.77 (dd, 1H); 3.81-3.87 (dd, 1H); 4.06 (t, 1H); 4.78-4.84 (m, 1H); 7.05-7.09 (ddd, 1H); 7.45 (dd, 1H); 7.68-7.74 (dd, 1H).

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

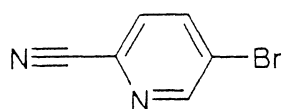


將(5R)-5-疊氮基甲基-3-(3-氟基-4-碘苯基)-1,3-噁唑啉-2-酮(30克)與雙環并[2.2.1]庚二烯(30毫升)之混合物在二氧陸園(300毫升)中之經攪拌溶液，於回流下加熱過夜。使混合物冷卻至室溫，然後於減壓下蒸發至乾涸，獲得褐色固體。使褐色固體於矽膠上藉管柱層析純化[以梯度液98：2至95：5甲醇：氯仿溶離]，而得產物三唑，為淡黃色固體(20克)。可

使產物藉由以二氯甲烷 / 己烷 (1 : 1) 研製而進一步純化，獲得灰白色固體。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3.86-3.92 (dd, 1H) ; 4.23 (t, 1H) ; 4.83 (d, 2H) ; 5.11-5.19 (m, 1H) ; 7.12-7.16 (dd, 1H) ; 7.47-7.51 (dd, 1H) ; 7.76 (s, 1H) ; 7.79-7.85 (dd, 1H) ; 8.16 (s, 1H).

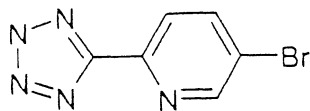
3-溴基-6-氰基-吡啶



將 2,5-二溴基吡啶 (39.465 克，0.17 莫耳) 在無水 NMP (100 毫升) 中之經攪拌溶液，於 110°C 及氮氣下，以 CuCN (14.42 克，0.17 莫耳) 處理 20 小時。使反應混合物冷卻至 40°C ，並以氫氧化鈉水溶液 (2M ; 200 毫升)，然後以醋酸乙酯 (200 毫升) 處理。將混合物攪拌 1 小時，接著經過矽藻土過濾，以移除所形成之沉澱物。將保留之固體以氫氧化鈉水溶液 (2M ; 600 毫升)，然後以醋酸乙酯 (600 毫升) 洗滌。將有機層合併，並以氫氧化銨水溶液 (5M ; 800 毫升) 洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及在減壓下蒸發至乾涸。使不揮發性殘留物於矽膠上藉層析純化 [梯度液己烷中之 1% 至 7% 醋酸乙酯溶離]，而得標題化合物 (8.538 克，28%)，為無色非晶質固體。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) (300 MHz) δ 8.05 (d, 1H) ; 8.40 (dd, 1H) ; 8.95 (d, 1H).

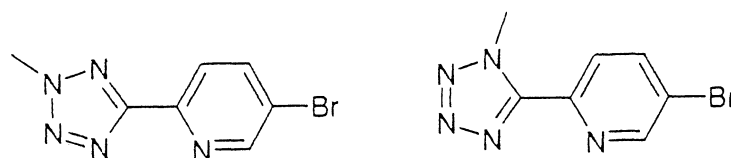
5-溴基-2-四唑-5-基吡啶



將 3-溴基-6-氰基-吡啶 (2 克，10.9 毫莫耳)、疊氮化鈉 (0.85 克

， 13 毫莫耳) 及氯化銨(0.59 克， 11 毫莫耳) 在 N,N- 二甲基甲醯胺(20 毫升) 中之混合物， 於 120°C 下加熱 1 小時。 將反應混合物以醋酸乙酯(~100 毫升) 稀釋， 並藉過濾分離產物， 然後以醋酸乙酯洗滌， 而得標題化合物， 灰白色非晶質固體， 將其使用於下一步驟， 無需進一步純化。

5-溴基-2-(2-甲基-2H-四唑-5-基)吡啶與 5-溴基-2-(1-甲基-1H-四唑-5-基)吡啶



5-溴基-2-(2-甲基-2H-四唑-5-基)吡啶與 5-溴基-2-(1-甲基-1H-四唑-5-基)吡啶係根據由 Dong A Pharmaceuticals (WO 01/94342) 所述之程序製成。

使 6.5 克未純化之 5-溴基-2-四唑-5-基吡啶 [Dong A Pharmaceuticals (WO 01/94342)] (~28 毫莫耳) 與氫氧化鈉(9 克， 125 毫莫耳) 在無水 DMF 中之混合物， 於減壓下蒸發至乾涸。 將不揮發性殘留物在無水 DMF 中之經攪拌溶液(50 毫升)， 於冰浴溫度下， 以碘甲烷(3.0 毫升， 48 毫莫耳) 逐滴處理。 使經攪拌之反應混合物溫熱， 然後保持在室溫下 2 小時。 使反應混合物於冰水與醋酸乙酯之間作分液處理。 將有機相以水洗滌， 以硫酸鎂脫水乾燥， 接著在減壓下蒸發， 獲得殘留物， 使其在矽膠上藉層析純化[以二氯甲烷：醋酸乙酯(60：1) 溶離]， 獲得：

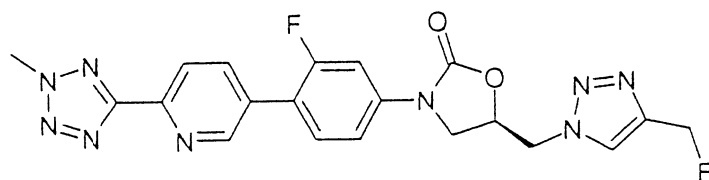
1. 5-溴基-2-(1-甲基-1H-四唑-5-基)吡啶(1.397 克)， 無色固體(TLC

: 矽膠, 己烷: 醋酸乙酯 (4: 1), R_f : 0.3), $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) (300 MHz) δ : 4.38 (s, 3H); 8.17 (d, 1H); 8.35 (dd, 1H); 8.96 (d, 1H).

2. 5-溴基-2-(2-甲基-2H-四唑-5-基)吡啶 (1.07 克), 無色固體 (TLC: 矽膠, 己烷: 醋酸乙酯 (4: 1), R_f : 0.1). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) (300 MHz) δ : 4.46 (s, 3H); 8.09 (d, 1H); 8.28 (dd, 1H); 8.88 (d, 1H).

以 nmr HMBC (雜核重鍵關聯) 實驗為基礎之結構指定, 其中 CH_3 之質子之長範圍偶合至四唑環之 C5 係在 R_f 0.3 之 1-甲基-1H-異構物中發現, 但未在 R_f 0.1 之 2-甲基-2H-異構物中發現。被稱為 5-溴基-2-(1-甲基-1H-四唑-5-基)吡啶之化合物因此係為 R_f 0.3 之異構物, 而被稱為 5-溴基-2-(2-甲基-2H-四唑-5-基)吡啶之化合物因此係為 R_f 0.1 之異構物。

實例 2: (5R)-3-(3-氟基-4-(6-(2-甲基-2H-四唑-5-基)吡啶-3-基)苯基)-5-(4-氟基甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮



將 (5R)-3-(3-氟基-4-碘苯基)-5-(4-氟基甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮 (1.5 克, 3.57 毫莫耳)、雙(品叻可基)二硼 (2.26 克, 8.9 毫莫耳) 及醋酸鉀 (1.22 克, 12.5 毫莫耳) 在二甲亞碸 (15 毫升) 中之混合物, 以二氯 [1,1'] 雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵 [鈹 (II) 二氯甲烷加成物 (261 毫克, 10 毫莫耳%) 處理, 並使其如關於實例 1 所述反應。使反應混合物於矽膠上藉層析純化 [以己烷: 醋酸乙酯 (3: 2) 溶離], 而得 (5R)-3-(3-氟基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)苯基)-5-(4-氟基甲基-1H-1,2,3-三

-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮與其相應二羥基硼烷之混合物(562毫克，~37%)，其係足夠純以供進一步利用。

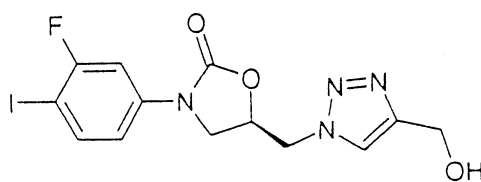
將上文製成之二羥基硼烷酯與二羥基硼烷混合物之一部份(337毫克，0.8毫莫耳)、5-溴基-2-(2-甲基-2H-四唑-5-基)吡啶(175毫克，0.73毫莫耳)及碳酸鉀(504毫克，3.65毫莫耳)在N,N-二甲基甲醯胺：水(10毫升，7：1)中之混合物，以肆(三苯基膦)鈦(0)(84毫克，10毫莫耳%)處理，並使其如關於實例1所述反應。使反應混合物於矽膠上藉層析純化[以醋酸乙酯：己烷(1：2)溶離]，獲得產物，為無色非晶質固體(180毫克，49%)。

MS (ESP)：454.45 (MH⁺) 對 C₂₀H₁₇F₂N₉O₂

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ：3.98 (dd, 1H)；4.32 (dd, 1H)；4.47 (s, 3H)；4.88 (m, 2H)；5.19 (m, 1H)；5.46 (d, 2H, J_{H,F} 48 Hz)；7.45 (m, 1H)；7.63 (m, 1H)；7.75 (m, 1H)；8.15-8.24 (m, 2H)；8.38 (d, 1H)；8.93 (s, 1H)。

關於實例2之中間物係按下述製成：

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



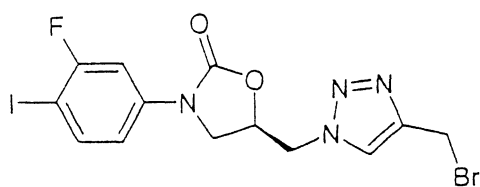
將(5R)-3-(3-氟基-4-碘苯基)-5-疊氮基甲基-1,3-噁唑啉-2-酮(10克，28毫莫耳)與炔丙醇(3.2毫升，56毫莫耳)在乙腈(80毫升)中之混合物以CuI(526毫克，2.8毫莫耳)處理，然後攪拌過夜。將經固化之反應混合物以醋酸乙酯：乙腈萃取，以水洗滌，並以硫酸鎂脫水乾燥，接著在減壓下蒸發，而得粗產

物，其係足夠純以供進一步利用(12.3 克，定量)。

MS (ESP) : 419.13 (MH⁺) 對 C₁₃H₁₂FIN₄O₃

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.88 (dd, 1H); 4.23 (dd, 1H); 4.51 (d, 2H); 4.80 (m, 2H); 5.14 (m, 1H); 5.22 (dd, 1H); 7.16 (m, 1H); 7.51 (m, 1H); 7.83 (m, 1H); 8.01 (d, 1H).

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

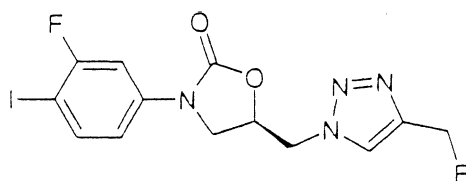


將 (5R)-3-(3-氟基-4-碘基苯基)-5-(4-羥基甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮 (14.7 克，35.1 毫莫耳) 與四溴化碳 (12.16 克，36.7 毫莫耳) 在二氯甲烷 (1 升) 中之經攪拌混合物，於 0°C 下，以三苯膦 (12.34 克，61.2 毫莫耳) 處理。將反應混合物於 0°C 下攪拌 30 分鐘，然後在室溫下過夜。將反應混合物施加至矽膠管柱，並以己烷：醋酸乙酯 (1：1)，接著以醋酸乙酯：甲醇 (95：5) 溶離，獲得產物，使其進一步自醋酸乙酯藉由再結晶純化，獲得標題化合物，為無色固體 (14 克)。

MS (ESP) : 482.69 (MH⁺ 對 Br⁸¹) 對 C₁₃H₁₁BrFIN₄O₂

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.87 (dd, 1H); 4.23 (dd, 1H); 4.74 (s, 2H); 4.81 (m, 2H); 5.12 (m, 1H); 7.14 (m, 1H); 7.49 (m, 1H); 7.81 (m, 1H); 8.22 (d, 1H).

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

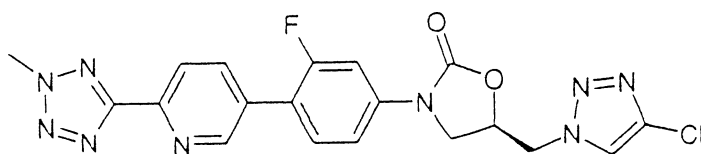


將(5R)-3-(3-氟基-4-碘苯基)-5-(4-溴基甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮(6.94克, 14.4毫莫耳)、氟化鉀(4.19克, 72.1毫莫耳)及1-丁基-3-甲基咪唑四氟硼酸鹽(18.4毫升)在乙腈(250毫升)與水(1.5毫升)中之混合物加熱至90°C過夜。將反應混合物以醋酸乙酯稀釋, 以水洗滌, 以硫酸鎂脫水乾燥, 及蒸發至乾涸。使不揮發性殘留物於矽膠上藉層析純化[以醋酸乙酯溶離], 獲得標題化合物, 為灰白色非晶質固體(2.7克, 45%)。

MS (ESP): 421.34 (MH⁺) 對 C₁₃H₁₁F₂N₄O₂

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.88 (dd, 1H); 4.23 (dd, 1H); 4.84 (m, 2H); 5.14 (m, 1H); 5.45 (d, 2H, J_{HF} 52 Hz); 7.14 (m, 1H); 7.49 (m, 1H); 7.81 (m, 1H); 8.34 (d, 1H).

實例3: (5R)-3-(3-氟基-4-(6-(2-甲基-2H-四唑-5-基)吡啶-3-基)苯基)-5-(4-氯基-1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮



使(5R)-3-(3-氟基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基)-5-(4-氯基-1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮(300毫克, 0.71毫莫耳)、5-溴基-2-(2-甲基-2H-四唑-5-基)吡啶(170毫克, 0.71毫莫耳)及碳酸鈉(226毫克, 2.13毫莫耳)在N,N-二甲基甲醯

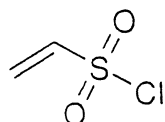
胺：水(5毫升，10：1)中之混合物脫氣，以氮沖洗，並以肆(三苯膦)鉀(0)(82毫克，10莫耳%)處理。將反應混合物於70°C下加熱3小時，冷卻至室溫，並在減壓下蒸發至乾涸。使不揮發性殘留物於矽膠上藉層析純化[以二氯甲烷：N,N-二甲基甲醯胺(25：1至20：1)溶離]。使產物溶離份濃縮成小體積(~3毫升)，並以二氯甲烷(5毫升)與己烷(15毫升)處理，以使產物沉澱為無色非晶質固體(229毫克，71%)。

MS (ESP)：456.27 (MH⁺) 對 C₁₉H₁₅FN₉O₂

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ：3.98 (dd, 1H)；4.32 (dd, 1H)；4.47 (s, 3H)；4.86 (m, 2H)；5.19 (m, 1H)；7.46 (m, 1H)；7.63 (m, 1H)；7.76 (m, 1H)；8.15-8.27 (m, 2H)；8.47 (s, 1H)；8.93 (s, 1H)。

關於實例3之中間物係按下述製成：

氯化乙烯磺醯

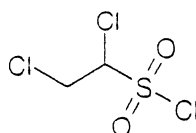


將氯化2-氯乙烷磺醯(50克，0.307莫耳)在無水醚(400毫升)中之經攪拌溶液，於-60°C至-50°C及氮大氣下，以2,6-二甲基吡啶(42.2毫升，0.36莫耳)在無水醚(60毫升)中之溶液，然後以另外一份無水醚(200毫升)處理。使經攪拌之反應混合物溫熱至室溫，冷卻至0°C，接著慢慢以稀硫酸水溶液(1%；125毫升)處理。將醚相分離，以稀硫酸水溶液(1%；125毫升)及鹽水(2 x 120毫升)洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及在減壓(500毫米Hg)下濃縮，而得粗製油，使其藉蒸餾純化，獲得氯化乙烯磺醯(C.S. Rondestveldt, *J. Amer. Chem. Soc.*, **76**, 1954, 1926)(24.6克

， 63%)， 沸點 27.2°C / 0.2 毫米 Hg。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.20 (dd, $J = 16.2$ 與 9.4 Hz, 1H), 6.55 (dd, $J = 16.2$ 與 1.7 Hz, 1H) 及 6.24 (dd, $J = 9.4$ 與 1.7 Hz, 1H).

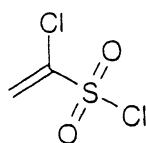
氯化 1,2-二氯乙烷磺醯



使氯之經攪拌溶液，在氯化乙烯磺醯 (32 克，0.25 莫耳) 於四氯化碳中之溶液內，在約室溫 (200W 光線) 下照射 5 小時。使反應混合物於減壓 (50 毫米 Hg) 下濃縮，並使不揮發性殘留物分級蒸餾，獲得氯化 1,2-二氯乙烷磺醯 (Goldstein 等人 *Zh. Obshch. Khim.*, **28**, 1958, 2107) (15.5 克，31%)，沸點 75°C / 0.7 毫米 Hg。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5.29 (dd, $J = 8.9$ 與 3.3 Hz, 1H), 4.40 (dd, $J = 12.4$ 與 3.3 Hz, 1H) 及 3.97 (dd, $J = 12.4$ 與 8.9 Hz, 1H).

氯化 1-氯基-1-乙烯磺醯

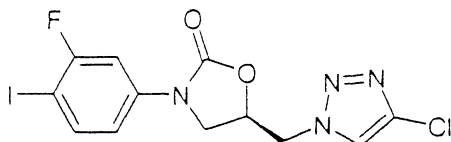


將氯化 1,2-二氯乙烷磺醯 (14.54 克，73.62 毫莫耳) 在無水醚 (140 毫升) 中之經攪拌溶液，於 -60°C 至 -50°C 及氮大氣下，以 2,6-二甲基吡啶 (10.30 毫升，88.34 毫莫耳) 處理。使經攪拌之反應混合物溫熱至室溫，冷卻至 0°C ，然後慢慢以稀硫酸水溶液 (1%；50 毫升) 處理。將醚相分離，以稀硫酸水溶液 (1%；2 x 60 毫升) 及鹽水 (3 x 60 毫升) 洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及在減壓 (60 毫米 Hg) 下濃縮，而得油狀物，使其藉蒸餾純化，而得

氯化 1-氯基-1-乙烯磺醯 (7.2 克, 61%), 沸點 26°C / 2 毫米 Hg。

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

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

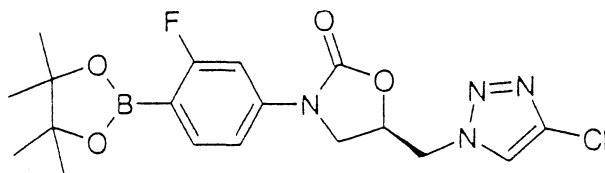


將 (5R)-3-(3-氟基-4-碘苯基)-5-疊氮基甲基-1,3-噁唑啉-2-酮 (1 克, 28 毫莫耳) 與 氯化 1-氯基-1-乙烯磺醯 (1 克, 6.2 毫莫耳) 之經攪拌混合物, 在耐壓管中, 於 80°C 下加熱一小時。使反應混合物冷卻至室溫, 以氯仿 (15 毫升) 稀釋, 並於 80°C 下再加熱 4 小時。使反應混合物冷卻至室溫, 並藉過濾收集沉澱物, 及以少量二氯甲烷洗滌, 產生標題化合物, 為無色非晶質固體 (725 毫克, 62%)。

MS (ESP): 423.3 (MH^+) 對 $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{FIN}_4\text{O}_2$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3.89 (dd, 1H); 4.22 (dd, 1H); 4.82 (m, 2H); 5.15 (m, 1H); 7.15 (m, 1H); 7.49 (m, 1H); 7.82 (m, 1H); 8.44 (s, 1H).

(5R)-3-(3-氟基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)苯基)-5-(4-氯基-1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮



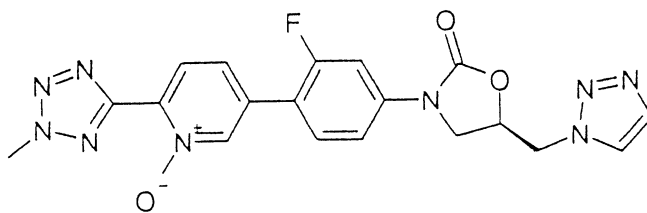
將 (5R)-3-(3-氟基-4-碘苯基)-5-(4-氯基-1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮 (725 毫克, 1.7 毫莫耳)、雙(品叻可基)二硼 (1.09

克，4.3毫莫耳)及醋酸鉀(590毫克，6毫莫耳)在二甲亞砜(10毫升)中之混合物，以二氯[1,1']雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]鈹(II)二氯甲烷加成物(90毫克，0.11毫莫耳)處理，並使其如關於實例1所述反應。45分鐘後，使反應混合物冷卻至室溫，以醋酸乙酯稀釋，並以氯化銨水溶液洗滌。以醋酸乙酯將水層萃取兩次，並將合併之有機層以水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發至乾涸。使不揮發性殘留物於矽膠上藉層析純化[以己烷：丙酮(2：1)溶離]，並進一步藉由具有己烷之二氯甲烷藉沉澱純化，而得產物，為無色非晶質固體(590毫克81%)，其係足夠純以供隨後反應。

MS (ESP)：423 (MH⁺) 對 C₁₈H₂₁BFN₄O₄

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ：1.28 (s, 12H); 3.92 (dd, 1H); 4.24 (dd, 1H); 4.83 (m, 2H); 5.16 (m, 1H); 7.30 (m, 1H); 7.39 (m, 1H); 7.63 (m, 1H); 8.45 (s, 1H).

實例4：(5R)-3-{3-氟基-4-[6-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-1-氧化吡啶-3-基]苯基}-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮



使5-溴基-2-(2-甲基-2H-四唑-5-基)吡啶(175毫克，0.73 mM)與3-氯過苯甲酸(潮濕，70%：0.50克，2.05 mM)溶於1,2-二氯乙烷(5毫升)中，並在80°C下加熱1.5小時。使混合物直接接受矽膠層析，以二氯甲烷中之25%乙腈溶離。如此獲得5-溴基-2-(2-甲基-2H-四唑-5-基)吡啶1-氧化物，為白色固體(165毫克)。此物質藉TLC分析得知係為均勻，且使用於隨後步驟，無需進

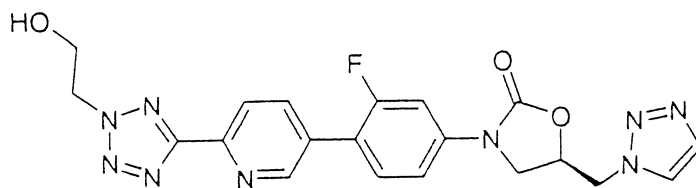
一步特徵鑒定或純化。

將上述氧化吡啶之試樣與 (5R)-3-[3-氟基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基]-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮 (335 毫克, 0.86 毫莫耳, 按實例 1 製備)、碳酸鉀 (400 毫克, 2.9 毫莫耳) 及肆(三苯基膦)鈦(0) (80 毫克, 0.07 毫莫耳) 合併, 並懸浮於 THF (10 毫升) 與水 (1 毫升) 中。將混合物於 75°C 下加熱 2 小時, 然後以水稀釋。於濾器上收集已沉澱之固體, 以水、醚及 1:1 二氯甲烷: 己烷沖洗, 並在真空中乾燥, 而得純產物, 為灰白色固體, 134 毫克。

MS (電噴霧): 438 (M+1) 對 $C_{19}H_{16}FN_9O_3$

^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.97 (dd, 1H); 4.30 (t, 1H); 4.49 (s, 3H); 4.86 (d, 2H); 5.19 (m, 1H); 7.43 (dd, 1H); 7.61 (dd, 1H); 7.68 (dd, 1H); 7.77 (t, 2H); 8.06 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.68 (s, 1H).

實例 5: (5R)-3-[3-氟基-4-[6-(2-(2-羥乙基)-2H-1,2,3,4-四唑-5-基)-3-吡啶基]苯基]-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑啉-2-酮



使 [5-(5-溴基吡啶-2-基)-2H-四唑-2-基]乙醇 (167 毫克, 0.62 毫莫耳)、(5R)-3-[3-氟基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基]-[(1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]噁唑啉-2-酮 (240 毫克, 0.62 毫莫耳) 與碳酸鈉 (262 毫克, 2.47 毫莫耳) 溶解 / 懸浮於 N,N-二甲基甲醯胺 / 水 (5 毫升, 10:1) 中。使其脫氣, 以氮沖洗, 並添加肆(三苯基膦)鈦(0) (71 毫克, 0.061 毫莫耳)。將其在 70°C 下加熱

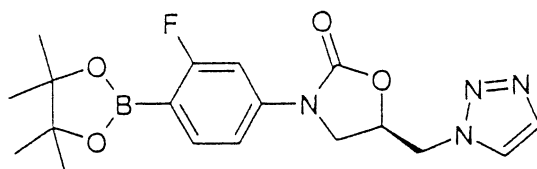
3 小時，冷卻至室溫，並蒸發溶劑。於矽膠上以二氯甲烷 / DMF (20 : 1) 層析，獲得所需要之產物 (198 毫克，71%)，為無色固體。

MS (ESP) : 452.18 (MH⁺) 對 C₂₀H₁₈FN₉O₃

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.97 (m, 3H) ; 4.31 (dd, 1H) ; 4.70-4.90 (m, 4H) ; 5.05-5.25 (m, 2H) ; 7.40-7.80 (m, 4H) ; 8.15-8.30 (m, 3H) ; 8.93 (s, 1H).

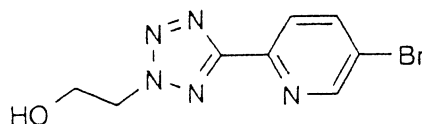
關於實例 5 之中間物係按下述製成：

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



(按實例 1)

2-[5-(5-溴基吡啶-2-基)-2H-四唑-2-基]乙醇



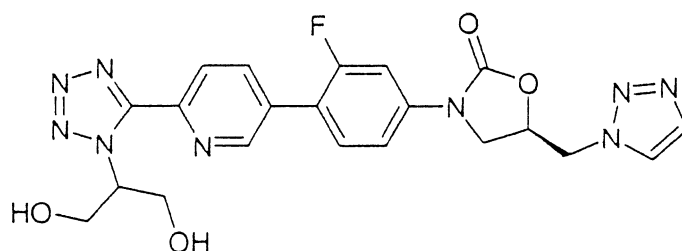
使 5-溴基-2-(2H-四唑-5-基)吡啶 (WO 0194342 A1) (1.2 克，5.3 毫莫耳) 溶解 / 懸浮於 1-丙醇 (15 毫升) 中，添加氫氧化鉀 (250 毫克，4.5 毫莫耳) 在 1-丙醇 (15 毫升) 中之溶液，並於 80°C 下加熱 1 小時。添加 2-溴基乙醇 (0.344 毫升，4.8 毫莫耳)，並使其回流一天。添加另外之氫氧化鉀 (270 毫克) 與 2-溴基乙醇 (0.35 毫升)，並將混合物於回流下再加熱 4 小時。再一次添加另外之氫氧化鉀與 2-溴基乙醇，並使混合物回流 14 小時。使反應混合物經過 0.45 微米薄膜過濾，並以乙醇及二氯甲烷洗滌濾餅。

於矽膠上以己烷 / 醋酸乙酯 1 : 1 至醋酸乙酯層析，獲得 0.342 克標題化合物 (24%)，伴隨著 0.225 克其相應之 1H-四唑區域異構物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3.90-4.02 (dt, 2H) ; 4.78 (t, 2H) ; 5.09 (t, 1H) ; 8.10 (m, 1H) ; 8.27 (dd, 1H) ; 8.88 (d, 1H).

區域異構物結構之指定係以使用 1H-四唑異構物之 HMBC NMR 實驗為基礎。

實例 6 : (5R)-3-[3-氟基-4-[6-(1-(丙烷-1,3-二醇-2-基)-1H-1,2,3,4-四唑-5-基)-3-吡啶基]苯基]-5-[(4-氟基甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]噁唑啉-2-



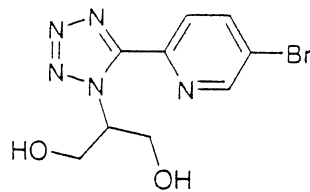
使 2-[5-(5-溴基吡啶-2-基)-1H-四唑-1-基]丙烷-1,3-二醇 (170 毫克，0.57 毫莫耳)、(5R)-3-[3-氟基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基]-[(1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]噁唑啉-2-酮 (220 毫克，0.57 毫莫耳) 與碳酸鈉 (240 毫克，2.27 毫莫耳) 溶解 / 懸浮於 N,N-二甲基甲醯胺 / 水 (5 毫升，10 : 1) 中。使其脫氣，以氮沖洗，並添加肆(三苯基膦)鈦(0) (65 毫克，0.056 毫莫耳)。將其在 70°C 下加熱 3 小時，冷卻至室溫，並蒸發溶劑。於矽膠上以二氯甲烷 / DMF (20 : 1) 層析，獲得 189 毫克產物 (69%)，為無色固體。

MS (ESP) : 482.17 (MH^+) 對 $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FN}_9\text{O}_3$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.85-4.00 (m, 5H) ; 4.31 (dd, 1H) ; 4.86 (m, 2H) ; 5.03 (dd, 2H) ; 5.19 (m, 1H) ; 5.84 (m, 1H) ; 7.46 (dd, 1H) ; 7.62 (dd, 1H) ; 7.73-7.82 (m, 2H) ; 8.19 (s, 1H) ; 8.22-8.35 (m, 2H) ; 8.98 (s, 1H).

關於實例 6 之中間物係按下述製成：

2-[5-(5-溴基吡啶-2-基)-1H-四唑-1-基]丙烷-1,3-二醇

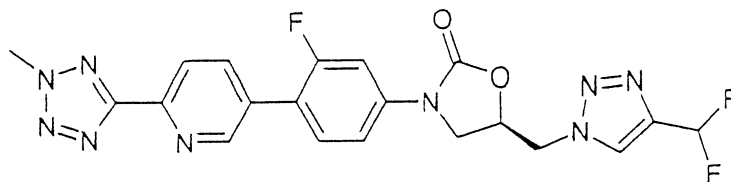


使 5-溴基-2-(2H-四唑-5-基)吡啶 0.56 克 (2.5 毫莫耳) (WO 0194342 A1, 自由態酸係按照 WO 0194342 A1 中之程序, 經由使所獲得之物質 (1 克) 溶於熱水 (70 毫升, 90°C) 中而產生; 在添加 HCl (水溶液, 1M, 4 毫升), 並冷卻至室溫時, 藉過濾收集已沉澱之自由態酸, 以水洗滌, 並在高真空下乾燥, 而得 0.56 克自由態酸)、三苯膦 (0.65 克, 2.5 毫莫耳) 及 1,3-雙-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基)-丙-2-醇 (0.79 克, 2.5 毫莫耳) (D.P. Curran 與 J.-C. Chao, Synth. Commun. 20, 第 22 期, 1990, 3575-3584) 溶解 / 懸浮於無水 THF (25 毫升) 中。使其冷卻至 0°C , 並添加偶氮二羧酸二異丙酯 (0.49 毫升, 2.5 毫莫耳), 且使反應物溫熱至室溫過夜。於減壓下蒸發溶劑, 並使殘留物於矽膠上接受層析, 使用己烷 / 醋酸乙酯 (30 : 1), 獲得雙-矽烷基醚標題化合物, 為伴隨著其相應 2H-四唑區域異構物之混合物 (809 毫克)。使此混合物溶於無水 THF (10 毫升) 中, 冷卻至 0°C , 並逐滴添加氟化四丁基銨 (1M, 在 THF 中, 5 毫升, 5 毫莫耳)。於一小時後, 蒸發溶劑, 並使殘留物於矽膠上接受層析, 使用二

氯甲烷 / 丙酮 (3 : 1 至 2 : 1) , 而得 318 毫克標題化合物 , 與 69 毫克其相應之區域異構性 2H 取代之四唑。結構之指定係以使用標題化合物之 NOE-NMR 實驗為基礎。

$^1\text{H-NMR (DMSO-}d_6)$ δ : 3.80-3.95 (m, 4H) ; 5.01 (t, 2H) ; 5.69 (m, 1H) ; 8.14 (m, 1H) ; 8.35 (m, 1H) ; 8.94 (m, 1H).

實例 7 : (5R)-5-{[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]甲基}-3-{3-氟基-4-[6-(2-甲基-2H-四唑-5-基)吡啶-3-基]苯基}-1,3-噁唑啉-2-酮



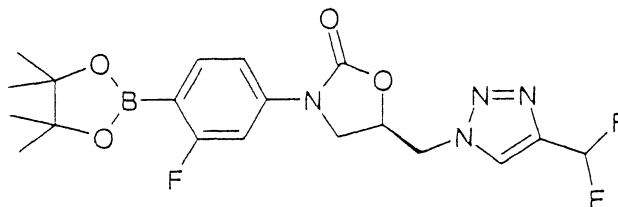
將 (5R)-5-{[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]甲基}-3-[3-氟基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)苯基]-1,3-噁唑啉-2-酮 (0.25 克, 0.586 毫莫耳) 與 5-溴-[2-(2-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-5-基)]吡啶 (155 毫克, 0.645 毫莫耳) 及碳酸鉀 (404 毫克, 2.93 毫莫耳) 一起採用, 並溶解 / 懸浮於 N,N-二甲基甲醯胺 / 水 (10 毫升, 7 : 1) 中, 且在使用肆(三苯基膦)鈀 (0) (67 毫克, 10 毫耳 %) 之催化作用下, 類似關於實述例 1 所述反應。於矽膠上以醋酸乙酯 / 己烷 (1 : 2) 層析, 獲得 200 毫克產物, 為無色非晶質固體。

MS (ESP) : 472.15 (NH^+) 對 $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_9\text{O}_2$

$^1\text{H-NMR (DMSO-}d_6)$ δ : 3.98 (dd, 1H) ; 4.32 (dd, 1H) ; 4.47 (s, 3H) ; 4.88 (d, 2H) ; 5.22 (m, 1H) ; 7.05-7.42 (tbr 1H) ; 7.46 (m, 1H) ; 7.60 (m, 1H) ; 7.75 (m, 1H) ; 8.15-8.24 (m, 2H) ; 8.65 (s, 1H) ; 8.93 (s, 1H).

關於實例 7 之中間物係按下述製成 :

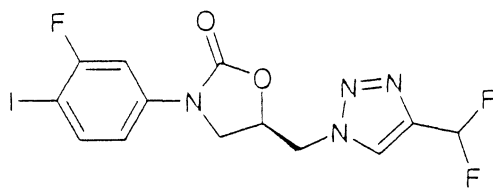
(5R)-5-{[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]甲基}-3-[3-氟基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)苯基]-1,3-噁唑啉-2-酮



使(5R)-5-{[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]甲基}-3-(3-氟基-4-碘苯基)-1,3-噁唑啉-2-酮(2.56克, 5.84毫莫耳)、雙(品叻可基)二硼(3.71克, 14.6毫莫耳)、醋酸鉀(2.0克, 20.44毫莫耳)及1,1'-[雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]二氯鈹(II)二氯甲烷複合物(0.427克, 0.584毫莫耳), 懸浮於DMSO(10毫升)中。將混合物於80°C下加熱90分鐘, 而得透明黑色溶液。於冷卻至室溫後, 接著添加醋酸乙酯(150毫升), 並使混合物經過矽藻土過濾, 以飽和鹽水(2 x 100毫升)洗滌, 以硫酸鈉脫水乾燥, 及濃縮至乾涸。使暗色殘留物溶於二氯甲烷(20毫升)中, 然後緩慢添加己烷(100毫升), 過濾所形成之沉澱物, 並以己烷中之5%二氯甲烷洗滌, 及收集, 為所要之產物(1.73克), 將其直接以中間物使用, 無需進一步純化。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.12 (s, 12H); 3.88 (dd, 1H); 4.23 (dd, 1H); 4.84 (m, 2H); 5.14 (m, 1H); 6.80-7.20 (t, br, 1H); 7.14 (m, 1H); 7.28 (m, 1H); 7.51 (m, 1H); 8.45 (s, 1H).

(5R)-5-{[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]甲基}-3-(3-氟基-4-碘苯基)-1,3-噁唑啉-2-酮

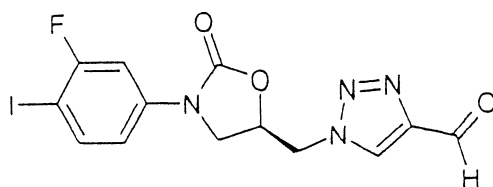


將 1-{[(5R)-3-(3-氟基-4-碘苯基)-2-酮基-1,3-噁唑啉-5-基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-羧甲醛 (3.6 克, 8.65 毫莫耳) 與 [雙(2-甲氧基乙基)胺基]-三氟化硫 (2.3 克, 10.38 毫莫耳) 在無水二氯甲烷 (20 毫升) 中混合, 接著添加乙醇 (20 微升), 然後, 使反應混合物回流 14 小時, 冷卻至室溫, 以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌, 及以無水硫酸鎂脫水乾燥。接著, 使濃縮粗製試樣藉管柱層析純化, 以己烷 / 醋酸乙酯 (1.5 : 1) 溶離, 而得標題化合物 (2.58 克)。

MS (ESP): 439.02 (MH^+) 對 $C_{13}H_{10}F_3N_4O_2$

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 4.02 (dd, 1H); 4.40 (dd, 1H); 5.03 (d, 2H); 5.30 (m, 1H); 7.15-7.53 (t, br, 1H); 7.28 (dd, 1H); 7.6 (dd, 1H); 7.95 (t, 1H); 8.70 (s, 1H).

1-{[(5R)-3-(3-氟基-4-碘苯基)-2-酮基-1,3-噁唑啉-5-基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-羧甲醛



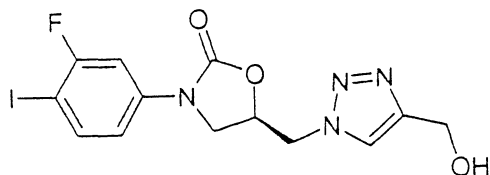
將 (5R)-3-(3-氟基-4-碘苯基)-5-[(4-羥甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]噁唑啉-2-酮 (5.7 克, 13.6 毫莫耳) 與氧化錳 (3.56 克, 40.9 毫莫耳) 混合, 並在無水 1,4-二氧陸圓中加熱至高達 $100^\circ C$, 歷經 48 小時, 然後使混合物冷卻至 $70^\circ C$, 並經過矽藻土過濾。

使濾液濃縮，並溶於二氯甲烷中之5%甲醇內，添加己烷，及過濾所形成之沉澱物，並收集，為標題化合物(3.6克)。

MS (ESP): 416.91 (MH^+) 對 $C_{13}H_{10}FIN_4O_3$

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 3.87 (m, 1H); 4.18 (dd, 1H); 4.85 (d, 2H); 5.15 (m, 1H); 7.12 (d, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.8 (dd, 1H); 8.88 (s, 1H); 10.01 (s, 1H).

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

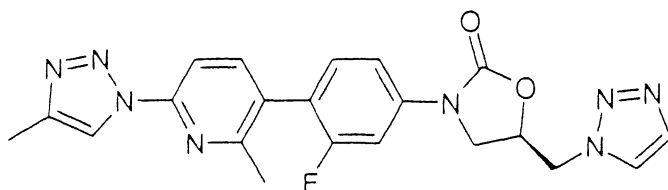


使(5R)-3-(3-氟基-4-碘苯基)-5-(疊氮基甲基)噁唑啉-2-酮(10克，28毫莫耳)溶於乙腈(80毫升)中。添加炔丙醇(3.2毫升，56毫莫耳)，然後是CuI(526毫克，2.8毫莫耳)，並攪拌過夜。將經固化之反應混合物以醋酸乙酯/乙腈萃取，以水洗滌，並以硫酸鎂脫水乾燥。於真空下蒸發溶劑，獲得12.3克粗產物(定量)。

MS (ESP): 419.13 (MH^+) 對 $C_{13}H_{12}FIN_4O_3$

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 3.88 (dd, 1H); 4.23 (dd, 1H); 4.51 (d, 2H); 4.80 (m, 2H); 5.14 (m, 1H); 5.22 (dd, 1H); 7.16 (m, 1H); 7.51 (m, 1H); 7.83 (m, 1H); 8.01 (d, 1H).

實例 8: (5R)-3-{3-氟基-4-[2-甲基-6-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-3-基]苯基}-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1,3-噁唑啉-2-酮



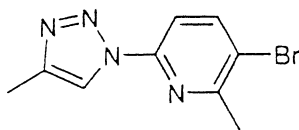
將 3-溴基 -2-甲基 -6-(4-甲基 -1H-1,2,3-三唑 -1-基)吡啶 (196 毫克，0.773 毫莫耳)、(5R)-3-[3-氟基 -4-(4,4,5,5-四甲基 -1,3,2-二氧硼伍圈 -2-基)苯基]-5-(1H-1,2,3-三唑 -1-基甲基)-1,3-噁唑啉 -2-酮 (300 毫克，0.773 毫莫耳)、碳酸鉀 (320 毫克，2.31 毫莫耳) 及 肆(三苯基膦)鈰(0) (89 毫克，0.077 毫莫耳) 合併，並懸浮於 DMF (3 毫升) 與水 (0.3 毫升) 中。將混合物於 80°C 下加熱 2 小時，然後以水稀釋至 7 毫升。收集固體，以水沖洗，並再懸浮於溫熱之 DMSO (3 毫升) 中。此懸浮液以二氯甲烷 (5 毫升) 與醚 (4 毫升) 稀釋。收集固體，以醚及甲醇沖洗，並於真空中乾燥，而得純產物，為白色固體，110 毫克。

MS (APCI): 435 (M+1) 對 $C_{21}H_{19}N_8O_2F$

NMR (DMSO- d_6) δ : 2.36 (s, 3H); 2.41 (s, 3H); 3.95 (dd, 1H); 4.31 (t, 1H); 4.88 (d, 2H); 5.15-5.24 (m, 1H); 7.44 (dd, 1H); 7.50 (t, 1H); 7.62 (dd, 1H); 7.79 (d, 1H); 7.95 (q, 2H); 8.20 (d, 1H); 8.61 (d, 1H).

關於上述化合物之中間物係按下述製成：

3-溴基 -2-甲基 -6-(4-甲基 -1H-1,2,3-三唑 -1-基)吡啶



於 6-胺基 -3-溴基 -2-甲基吡啶 (1.0 克，5.3 毫莫耳) 在甲醇 (20 毫升) 中之溶液內，在室溫下，添加二異丙基乙胺 (2.8 毫升，16.0 毫莫耳)。將溶液攪拌 10 分鐘，於 4°C 下添加 [(1E)-2,2-二氯 -1-甲基亞乙基]醯肼 -4-甲基-苯磺酸 (2.0 克，6.95 毫莫耳)，並將反應混合物在室溫下攪拌度過週末。於真空中蒸發溶劑，並使殘留物在矽膠上藉層析純化，以己烷中之 25% 醋酸乙酯

溶離，而得標題化合物(758毫克)。

MS (APCI) : 254 (M+1) 對 $C_9H_9BrN_4$

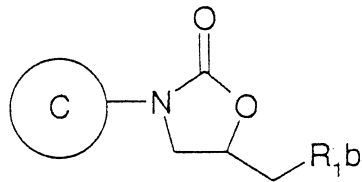
^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 2.34 (s, 3H); 2.64 (s, 3H); 7.83 (d, 2H); 8.26 (d, 1H)
; 8.56 (s, 1H).

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

參閱實例 1

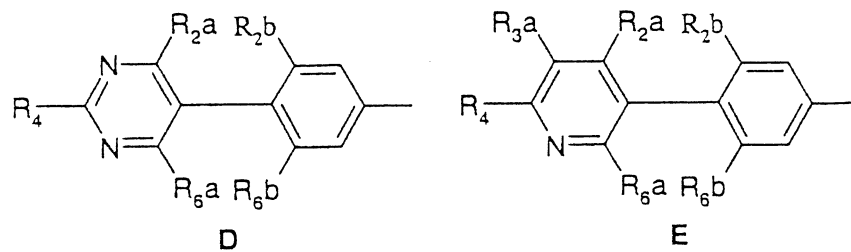
伍、中文發明摘要：

一種式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯：



(I)

其中 C 係選自 D 與 E，



R_{2a} 、 R_{6a} 及 R_{3a} 係獨立選自例如 H、 CF_3 、Me 及 Et；

R_{2b} 與 R_{6b} 係獨立選自例如 H、F、 CF_3 、Me 及 Et；

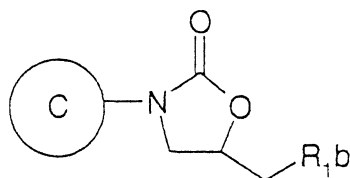
R_{1b} 為例如視情況經取代之二唑基、三唑基或四唑基；

R_4 為例如視情況經取代之 5- 或 6- 員雜環系統。

亦描述製造式(I)化合物之方法，含有彼等之組合物，及其作為抗細菌劑之用途。

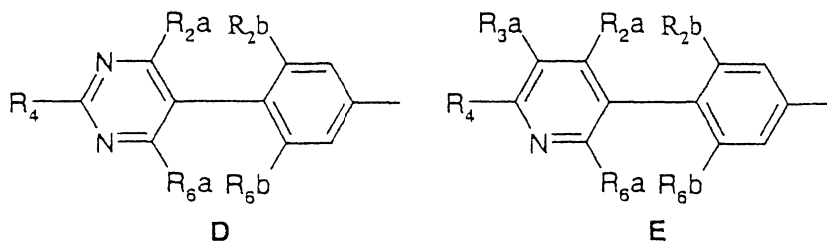
陸、英文發明摘要：

A compound of the formula (I), or a pharmaceutically-acceptable salt, or in-vivo hydrolysable ester thereof:



(I)

wherein C is selected from D and E,



R_{2a} , R_{6a} , and R_{3a} are independently selected from for example H, CF_3 , Me and Et;

R_{2b} and R_{6b} are independently selected from for example H, F, CF_3 , Me and Et;

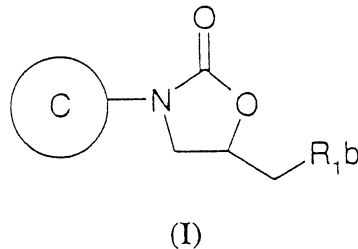
R_{1b} is for example optionally substituted diazolyl, triazolyl or tetrazolyl;

R_4 is for example an optionally substituted 5- or 6-membered heterocyclic ring system.

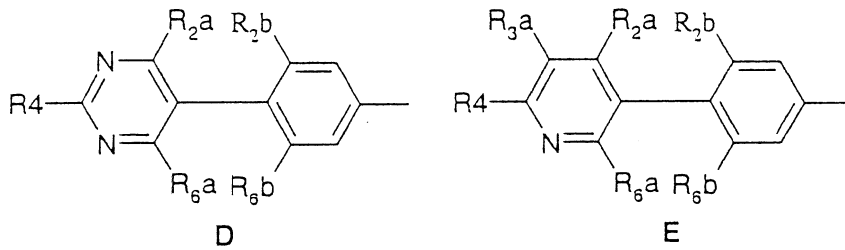
Methods for making compounds of the formula (I), compositions containing them and their use as antibacterial agents are also described.

拾、申請專利範圍：

1. 一種式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，



其中 C 係選自 D 與 E，



其中在 D 與 E 中，苯環係連接至 (I) 中之呋唑啉酮；

R_1b 為 HET1 或 HET2，其中

i) HET1 為 N-連結之 5-員完全或部份不飽和雜環，含有無論是 (i) 1 至 3 個另外之氮雜原子，或 (ii) 另一個選自 O 與 S 之雜原子，伴隨著選用之另外氮雜原子；該環係視情況在 C 原子上，惟鄰近結合 N 原子之 C 原子除外，被酮基或硫酮基取代；及 / 或該環係視情況在任何可採用之 C 原子上，惟鄰近結合 N 原子之 C 原子除外，被選自如後文定義之 RT 取代基，及 / 或在可採用之氮原子上，惟鄰近結合 N 原子之 N 原子除外 (其條件是該環不會因而被四級化)，被 (1-4C) 烷基取代；

ii) HET2 為 N-連結之 6-員二-氮-雜芳基環，含有總計至高三

個氮雜原子(包括結合雜原子)，該環係在適當C原子上，惟鄰近結合N原子之C原子除外，被酮基或硫酮基取代，及/或該環係視情況在任何可採用之C原子上，惟鄰近結合N原子之C原子除外，被一或兩個獨立選自如後文定義之RT取代基，及/或在可採用之氮原子上，惟鄰近結合N原子之N原子除外(其條件是該環不會因而被四級化)，被(1-4C)烷基取代；

RT係選自以下組群之取代基：

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

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

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

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

或RT係選自

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

且其中，在(RTa1)或(RTa2)、(RTb1)或(RTb2)或(RTc)中，於含有烷基、烯基、炔基、環烷基或環烯基部份基團之RT取代基之每一存在處，各此種部份基團係視情況在可採

用之碳原子上，被一、二、三或更多個獨立選自 F、Cl、Br、OH 及 CN 之取代基取代；

R_2a 與 R_6a 係獨立選自 H、F₃、OMe、SMe、Me 及 Et；

R_2b 與 R_6b 係獨立選自 H、F、Cl、CF₃、OMe、SMe、Me 及 Et；

R_3a 係選自 H、(1-4C)烷基、氰基、Br、F、Cl、OH、(1-4C)烷氧基、-S(O)_n(1-4C)烷基 (其中 n=0、1 或 2)、胺基、(1-4C)烷羰基胺基、硝基、-CHO、-CO(1-4C)烷基、-CONH₂ 及 -CONH(1-4C)烷基；

R_4 係選自 R_4a 與 R_4b ，其中

R_4a 係選自 疊氮基、-NR₇R₈、OR₁₀、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、(3-6C)環烷基、-(CH₂)_k-R₉、AR1、AR2、(1-4C)烷鹽基、-CS(1-4C)烷基、-C(=W)NR_vR_w [其中 W 為 O 或 S，R_v 與 R_w 係獨立為 H 或 (1-4C)烷基]、-(C=O)_l-R₆、-COO(1-4C)烷基、-C=OAR1、-C=OAR2、-COOAR1、S(O)_n(1-4C)烷基 (其中 n=1 或 2)、-S(O)_pAR1、-S(O)_pAR2 及

-C(=S)O(1-4C)烷基；其中任何 (1-4C)烷基鏈可視情況被 (1-4C)烷基、氰基、羥基或鹵基取代；p=0、1 或 2；

R_4b 係選自 HET-3；

R_6 係選自 氫、(1-4C)烷氧基、胺基、(1-4C)烷胺基及羥基 (1-4C)烷胺基；

k 為 1 或 2；

l 為 1 或 2；

R_7 與 R_8 係獨立選自 H 與 (1-4C)烷基，或其中 R_7 與 R_8 和彼等

所連接之氮一起採用，可形成5-7員環，視情況具有另一個選自N、O、 $S(O)_n$ (其中 $n=1$ 或 2)之雜原子，替代經如此形成環之1個碳原子；其中該環可視情況被一或兩個基團取代，取代基獨立選自(1-4C)烷基、(3-6C)環烷基、(1-4C)烷醯基、 $-COO(1-4C)$ 烷基、 $-S(O)_n(1-4C)$ 烷基 (其中 $n=1$ 或 2)、 AR_1 、 AR_2 、 $-C=OAR_1$ 、 $-C=OAR_2$ 、 $-COOAR_1$ 、 $-CS(1-4C)$ 烷基、 $-C(=S)O(1-4C)$ 烷基、 $-C(=W)NR_vR_w$ [其中W為O或S， R_v 與 R_w 係獨立為H或(1-4C)烷基]、 $-S(O)_p AR_1$ 及 $-S(O)_p AR_2$ ；其中任何(1-4C)烷基、(3-6C)環烷基或(1-4C)烷醯基，可視情況 (惟鄰近雜原子之碳原子除外) 被一或兩個取代基取代，取代基選自(1-4C)烷基、氰基、羥基、鹵基、胺基、(1-4C)烷胺基及二(1-4C)烷胺基； $p=0$ 、 1 或 2 ；

R_9 係獨立選自下文 R_{9a} 至 R_{9d} ：

R_{9a} ： AR_1 , AR_2 , AR_{2a} , AR_{2b} , AR_3 , AR_{3a} , AR_{3b} , AR_4 , AR_{4a} , CY_1 , CY_2 ；

R_{9b} ： 氰基、羧基、(1-4C)烷氧羰基、 $-C(=W)NR_vR_w$ [其中W為O或S， R_v 與 R_w 係獨立為H或(1-4C)烷基，且其中 R_v 與 R_w 和彼等所連接之醯胺或硫醯胺氮一起採用，可形成5-7員環，視情況具有另一個選自N、O、 $S(O)_n$ 之雜原子，替代經如此形成環之1個碳原子；其中當該環為六氫吡啶環時，該環可視情況在另外之氮上，被基團取代，取代基選自(1-4C)烷基、(3-6C)環烷基、(1-4C)烷醯基、 $-COO(1-4C)$ 烷基、 $-S(O)_n(1-4C)$ 烷基 (其中 $n=1$ 或 2)、 $-COOAR_1$ 、 $-CS(1-4C)$ 烷基及 $-C(=S)O(1-4C)$ 烷基；其中任何(1-4C)烷基、(3-6C)環烷

基或(1-4C)烷醯基本身可視情況被氰基、羥基或鹵基取代)]、乙烯基、2-(1-4C)烷基乙烯基、2-氰基乙烯基、2-氰基-2-((1-4C)烷基)乙烯基、2-硝基乙烯基、2-硝基-2-((1-4C)烷基)乙烯基、2-((1-4C)烷胺基羰基)乙烯基、2-((1-4C)烷氧羰基)乙烯基、2-(AR1)乙烯基、2-(AR2)乙烯基、2-(AR2a)乙烯基；

R_{9c}: (1-6C)烷基

{視情況被一或多個基團取代(包括孿二取代)，各獨立選自羥基、(1-10C)烷氧基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷羰基、磷醯基[-O-P(O)(OH)₂及其單-與二-(1-4C)烷氧基衍生物]、亞磷醯基[-O-P(OH)₂及其單-與二-(1-4C)烷氧基衍生物]及胺基；及/或視情況被一個基團取代，取代基選自羧基、磷酸酯[磷酸基、-P(O)(OH)₂及其單-與二-(1-4C)烷氧基衍生物]、次磷酸酯[-P(OH)₂及其單-與二-(1-4C)烷氧基衍生物]、氰基、鹵基、三氟甲基、(1-4C)烷氧羰基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧羰基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧羰基、(1-4C)烷胺基、二((1-4C)烷基)胺基、(1-6C)烷醯胺基-、(1-4C)烷氧羰基胺基-、N-(1-4C)烷基-N-(1-6C)烷醯胺基-、-C(=W)NR_vR_w[其中W為O或S，R_v與R_w均如前文定義]、(=NOR_v)，其中R_v係如前文定義，(1-4C)烷基S(O)_pNH、(1-4C)烷基S(O)_p-((1-4C)烷基)N-、氰基(1-4C)烷基S(O)_pNH-、氰基(1-4C)烷基S(O)_p((1-4C)烷基)N-、(1-4C)烷基S(O)_q-、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，且

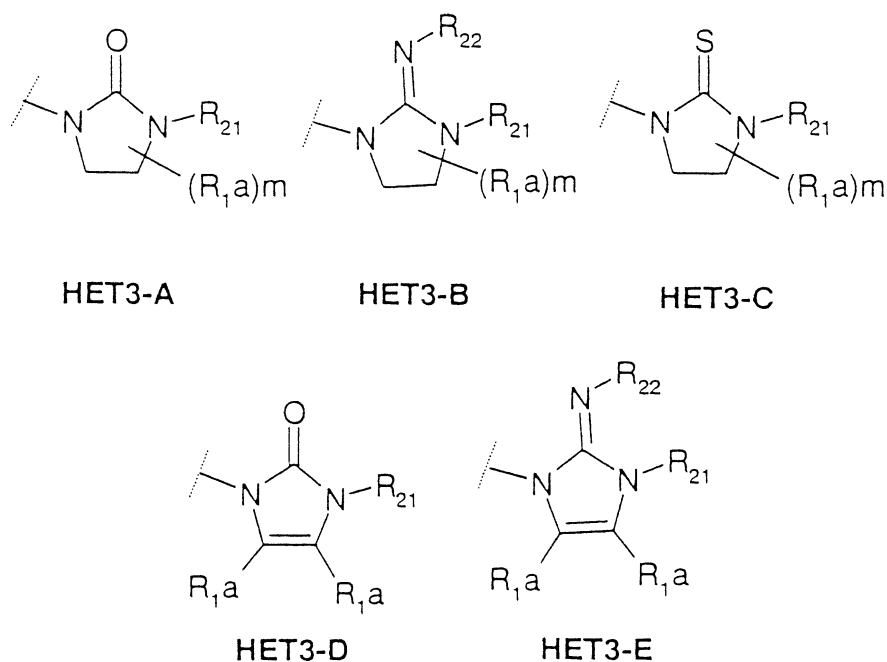
q 為 0、1 或 2)，以及含 AR2 與 AR3 基團之 AR2a、AR2b、AR3a 及 AR3b 變型}；其中存在於 R_{9c} 上任何取代基中之任何 (1-4C) 烷基，本身可被一或兩個基團取代，取代基獨立選自氰基、羥基、鹵基、胺基、(1-4C) 烷胺基及二 (1-4C) 烷胺基，其條件是，此種取代基若存在時，不會在鄰近雜原子之碳上；

R_{9d}: R₁₄C(O)O(1-6C) 烷基 -，其中 R₁₄ 為 AR1、AR2、(1-4C) 烷胺基、苄氧基 -(1-4C) 烷基或 (1-10C) 烷基 {視情況如關於 (R_{9c}) 之定義經取代}；

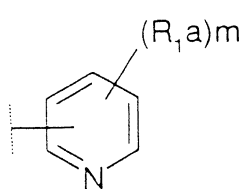
R₁₀ 係選自氫、R_{9c} (如前文定義)、(1-4C) 鹽基及 (1-4C) 烷基磺鹽基；

HET-3 係選自：

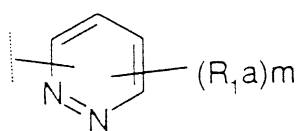
a) 5-員雜環，含有至少一個氮及 / 或氧，其中任何碳原子為 C=O、C=N 或 C=S 基團，其中該環具有式 HET3-A 至 HET3-E：



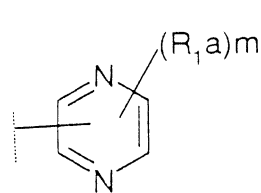
b) 碳-連結之 5- 或 6- 員雜芳族環，含有 1、2、3 或 4 個獨立
選自 N、O 及 S 之雜原子，選自下文 HET3-F 至 HET3-Y：



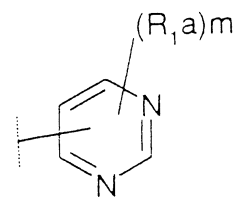
HET3-F



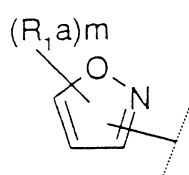
HET3-G



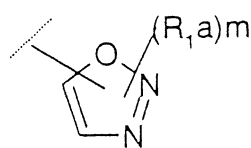
HET3-H



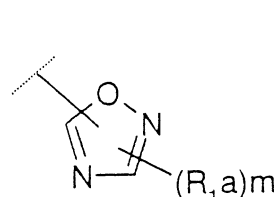
HET3-I



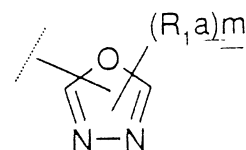
HET3-J



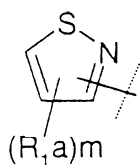
HET3-K



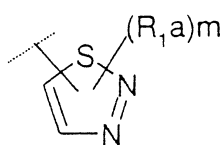
HET3-L



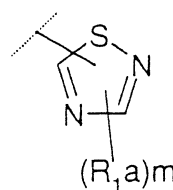
HET3-M



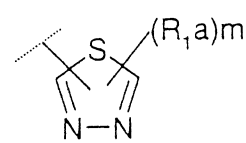
HET3-N



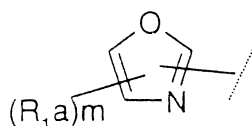
HET3-O



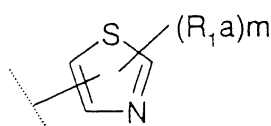
HET3-P



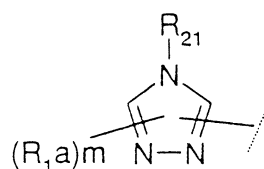
HET3-Q



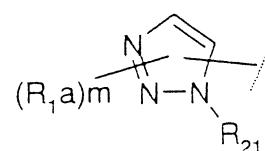
HET3-R



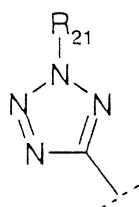
HET3-S



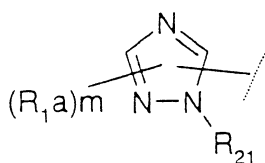
HET3-T



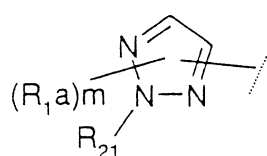
HET3-U



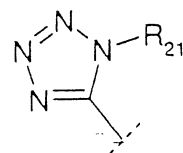
HET3-V



HET3-W

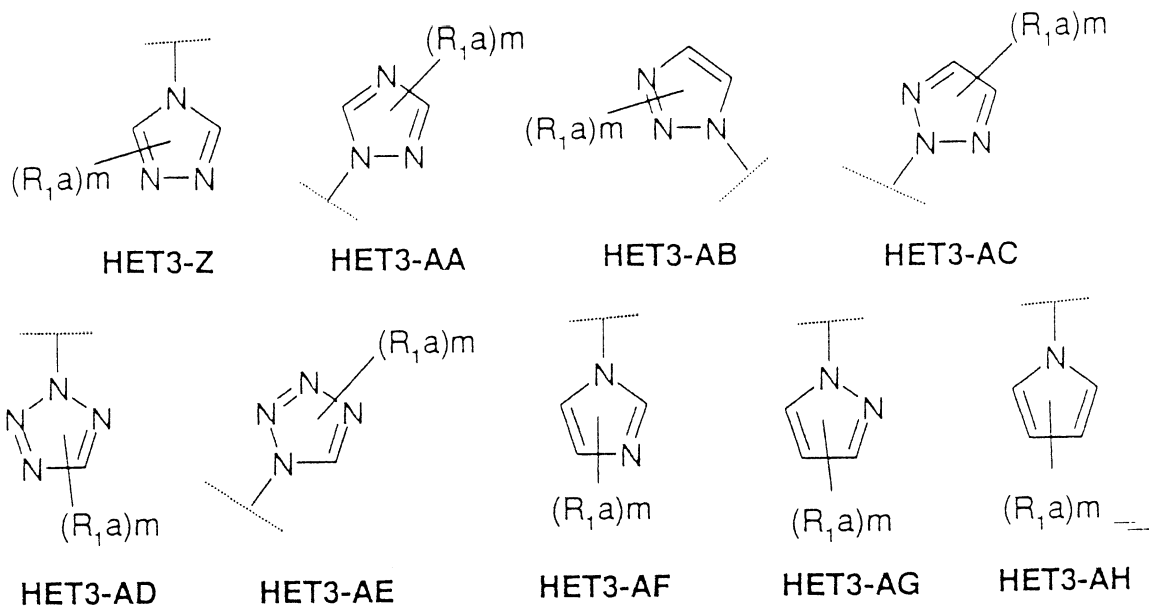


HET3-X



HET3-Y

c) 氮-連結之 5- 或 6- 員雜芳族環，含有 1、2、3 或 4 個獨立
選自 N、O 及 S 之雜原子，選自下文 HET3-Z 至 HET3-AH：



其中在 HET-3 中， R_1a 為碳上之取代基；

R_1a 係獨立選自下文 R_1a1 至 R_1a5 ：

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

R_1a2 ：氰基、羧基、(1-4C)烷氧羰基、 $-C(=W)NR_vR_w$ [其中 W 為 O 或 S， R_v 與 R_w 係獨立為 H 或 (1-4C)烷基，且其中 R_v 與 R_w 和彼等所連接之鹽胺或硫鹽胺氮一起採用，可形成 5-7 員環，視情況具有另一個選自 N、O、 $S(O)_n$ 之雜原子，替代經如此形成環之 1 個碳原子；其中當該環為六氫吡啶環時，該環可視情況在另外之氮上，被基團取代，取代基選自 (1-4C)烷基、(3-6C)環烷基、(1-4C)烷鹽基、 $-COO(1-4C)$ 烷基、 $-S(O)_n(1-4C)$ 烷基 (其中 $n=1$ 或 2)、 $-COOAR1$ 、 $-CS(1-4C)$ 烷基) 及 $-C(=S)O(1-4C)$ 烷基；其中任何 (1-4C)烷基、(1-4C)烷鹽基及 (3-4C)環烷基取代基，本身可被氰基、羥基或鹵基取代，其條件是，此種取代基不會在鄰近六氫吡啶環之氮原子之碳上]、乙烯基、2-(1-4C)烷基乙烯基、2-氰基乙烯

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

R_{1a3}: (1-10C)烷基

{視情況被一或多個基團取代(包括孿二取代)，各獨立選自羥基、(1-10C)烷氧基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷羰基、磷鹽基[-O-P(O)(OH)₂及其單-與二-(1-4C)烷氧基衍生物]、亞磷鹽基[-O-P(OH)₂及其單-與二-(1-4C)烷氧基衍生物]及胺基；及/或視情況被一個基團取代，取代基選自羧基、膦酸酯[膦酸基、-P(O)(OH)₂及其單-與二-(1-4C)烷氧基衍生物]、次膦酸酯[-P(OH)₂及其單-與二-(1-4C)烷氧基衍生物]、氰基、鹵基、三氟甲基、(1-4C)烷氧羰基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧羰基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧羰基、(1-4C)烷胺基、二((1-4C)烷基)胺基、(1-6C)烷鹽胺基-、(1-4C)烷氧羰基胺基-、N-(1-4C)烷基-N-(1-6C)烷鹽胺基-、-C(=W)NR_vR_w[其中W為O或S，R_v與R_w係獨立為H或(1-4C)烷基，且其中R_v與R_w和彼等所連接之鹽胺或硫鹽胺氮一起採用，可形成5-7員環，視情況具有另一個選自N、O、S(O)_n之雜原子，替代經如此形成環之1個碳原子；其中當該環為六氫吡啶環時，該環可視情況在另外之氮上，被基團取代，取代基選自(1-4C)烷基、(3-6C)環烷基、(1-4C)烷鹽基、-COO(1-4C)烷基、-S(O)_n(1-4C)烷基(其中n=1或2)、-COOAR1、-CS(1-4C)

烷基及 $-C(=S)O(1-4C)$ 烷基]、 $(=NOR_v)$ ，其中 R_v 係如前文定義， $(1-4C)$ 烷基 $S(O)_pNH-$ 、 $(1-4C)$ 烷基 $S(O)_p-((1-4C)$ 烷基) $N-$ 、 $氟基(1-4C)$ 烷基 $S(O)_pNH-$ 、 $氟基(1-4C)$ 烷基 $S(O)_p((1-4C)$ 烷基) $N-$ 、 $(1-4C)$ 烷基 $S(O)_q-$ 、 $CY1$ 、 $CY2$ 、 $AR1$ 、 $AR2$ 、 $AR3$ 、 $AR1-O-$ 、 $AR2-O-$ 、 $AR3-O-$ 、 $AR1-S(O)_q-$ 、 $AR2-S(O)_q-$ 、 $AR3-S(O)_q-$ 、 $AR1-NH-$ 、 $AR2-NH-$ 、 $AR3-NH-$ (p 為 1 或 2，且 q 為 0、1 或 2)，以及含 $AR2$ 與 $AR3$ 基團之 $AR2a$ 、 $AR2b$ 、 $AR3a$ 及 $AR3b$ 變型}；其中存在於 R_1a3 上任何取代基中之任何 $(1-4C)$ 烷基、 $(1-4C)$ 烷酯基及 $(3-6C)$ 環烷基，本身可被一或兩個基團取代，取代基獨立選自氟基、羥基、鹵基、胺基、 $(1-4C)$ 烷胺基及二 $(1-4C)$ 烷胺基，其條件是，此種取代基若存在時，不會在鄰近雜原子之碳上；

R_1a4 ： $R_{14}C(O)O(1-6C)$ 烷基-，其中 R_{14} 為 $AR1$ 、 $AR2$ 、 $AR2a$ 、 $AR2b$ 、 $(1-4C)$ 烷胺基、苄氧基- $(1-4C)$ 烷基或 $(1-10C)$ 烷基{視情況如關於 (R_1a3) 之定義經取代}；

R_1a5 ： F 、 Cl 、羥基、巰基、 $(1-4C)$ 烷基 $S(O)_p-$ ($p=0$ 、1 或 2)、 $-NR_7R_8$ (其中 R_7 與 R_8 均如前文定義) 或 $-OR_{10}$ (其中 R_{10} 係如前文定義)；

m 為 0、1 或 2；

R_{21} 係選自氫、甲基[視情況被氟基、三氟甲基、 $-C=WNR_vR_w$ (其中 W 、 R_v 及 R_w 均如前文關於 R_1a3 之定義)、 $(1-4C)$ 烷氧羰基、 $(1-4C)$ 烷氧基- $(1-4C)$ 烷氧羰基、 $(1-4C)$ 烷氧基- $(1-4C)$ 烷氧基- $(1-4C)$ 烷氧羰基、 $CY1$ 、 $CY2$ 、 $AR1$ 、 $AR2$ 、 $AR2a$ 、 $AR2b$ (不會經過氮連結) 或 $AR3$ 取代]、 $(2-10C)$ 烷基[不會在連接

至 HET-3 環氮之碳上，視情況被一或兩個基團取代，取代基獨立選自關於 R_{1a3} 定義之選用取代基]及 $R_{14}C(O)O(2-6C)$ 烷基-，其中 R_{14} 係如前文關於 R_{1a4} 之定義，且其中 $R_{14}C(O)O$ 係連接至碳(惟連接至 HET-3 環氮之碳除外)；

R_{22} 為 氰基、 $-COR_{12}$ 、 $-COOR_{12}$ 、 $-CONHR_{12}$ 、 $-CON(R_{12})(R_{13})$ 、 $-SO_2R_{12}$ (其條件是 R_{12} 不為 氫)、 $-SO_2NHR_{12}$ 、 $-SO_2N(R_{12})(R_{13})$ 或 NO_2 ，其中 R_{12} 與 R_{13} 均如下文定義；

R_{12} 與 R_{13} 係獨立選自 氫、苯基(視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 鹵素、(1-4C)烷基及被一、二、三或更多個鹵原子取代之(1-4C)烷基)及(1-4C)烷基(視情況被一、二、三或更多個鹵原子取代)，或對於任何 $N(R_{12})(R_{13})$ 基團， R_{12} 與 R_{13} 可和彼等所連接之氮一起採用，以形成 5-7 員環，視情況具有另一個選自 N、O、S(O) n 之雜原子，替代經如此形成環之 1 個碳原子；其中該環可視情況被一或兩個基團取代，取代基獨立選自(1-4C)烷基(視情況在未鄰近氮之碳上被 氰基、羥基或鹵基取代)、(3-6C)環烷基、(1-4C)烷 醯基、 $-COO(1-4C)$ 烷基、 $-S(O)_n(1-4C)$ 烷基(其中 $n=1$ 或 2)、AR1、AR2、 $-C=OAR1$ 、 $-C=OAR2$ 、 $-COOAR1$ 、 $-CS(1-4C)$ 烷基、 $-C(=S)O(1-4C)$ 烷基、 $-C(=W)NR_vR_w$ [其中 W 為 O 或 S， R_v 與 R_w 係獨立為 H 或(1-4C)烷基]、 $-S(O)_pAR1$ 及 $-S(O)_pAR2$ ；其中任何(1-4C)烷基鏈可視情況被(1-4C)烷基、氰基、羥基或鹵基取代；

$p=0$ 、1 或 2；

AR1 為視情況經取代之苯基或視情況經取代之萘基；

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

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

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

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

AR3a 為 AR3 之部份氫化變型 (意即 AR3 系統保有一些但非完全之不飽和度)，經由包含雙環狀系統之任一個環中之環碳原子連結，或若該環不會因而被四級化，則經由環氮原子連結；

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

AR4 為視情況經取代之 13- 或 14- 員完全不飽和 (意即具有最高不飽和度) 三環狀雜芳基環，含有至高四個獨立選自 O、N 及 S 之雜原子 (但不含有任何 O-O、O-S 或 S-S 鍵結)，

且經由包含三環狀系統之任何環中之環碳原子連結；

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

CY1 為視情況經取代之環丁基、環戊基或環己基環；

CY2 為視情況經取代之環戊烯基或環己烯基環；

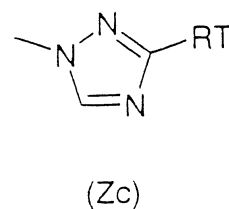
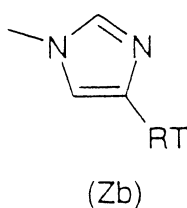
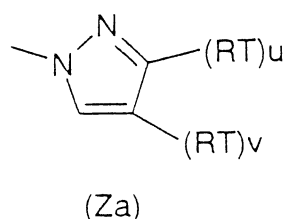
其中；在 AR1, AR2, AR2a, AR2b, AR3, AR3a, AR3b, AR4, AR4a, CY1 及 CY2 上之選用取代基，係為(在可採用之碳原子上)至高三個取代基，獨立選自(1-4C)烷基{視情況被獨立選自羥基、三氟甲基、(1-4C)烷基 S(O)_q-(q 為 0、1 或 2)、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷氧羰基、氰基、硝基、(1-4C)烷醯胺基、-CONR_vR_w 或 -NR_vR_w 之取代基取代}、三氟甲基、羥基、鹵基、硝基、氰基、硫醇、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷醯氧基、二甲胺基、亞甲基胺基、羰基、二(N-(1-4C)烷基)胺基、甲基亞胺基、羧基、(1-4C)烷氧羰基、(1-4C)烷醯基、(1-4C)烷基 SO₂ 胺基、(2-4C)烯基{視情況被羧基或(1-4C)烷氧羰基取代}、(2-4C)炔基、(1-4C)烷醯胺基、酮基(=O)、硫酮基(=S)、(1-4C)烷醯胺基{(1-4C)烷醯基係視情況被羥基取代}、(1-4C)烷基 S(O)_q-(q 為 0、1 或 2){(1-4C)烷基係視情況被一或多個獨立選自氰基、羥基及(1-4C)烷氧基之基團取代}、-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]；

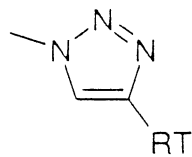
而在 AR1, AR2, AR2a, AR2b, AR3, AR3a, AR3b, AR4, AR4a, CY1 及 CY2 上(在可採用之碳原子上)以及在烷基(除非另有指明)

上之其他選用取代基，係為至高三個取代基，獨立選自三氟甲氧基、苯甲醯胺基、苯甲醯基、苯基{視情況被至高三個獨立選自鹵基、(1-4C)烷氧基或氰基之取代基取代}、呋喃、吡咯、吡唑、咪唑、三唑、噻啉、噻吩、吡啶、異噁唑、噁唑、異噻唑、噻唑、噻吩、羥亞胺基(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基亞胺基(1-4C)烷基、鹵基-(1-4C)烷基、(1-4C)烷磺醯胺基、 $-\text{SO}_2\text{NR}_v\text{R}_w$ [其中 R_v 為氫或(1-4C)烷基； R_w 為氫或(1-4C)烷基]；且

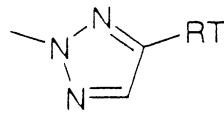
在 AR_2 , AR_{2a} , AR_{2b} , AR_3 , AR_{3a} , AR_{3b} , AR_4 及 AR_{4a} 上之選用取代基，係為(在可採用之氮原子上，其中此種取代不會造成四級化作用)(1-4C)烷基、(1-4C)烷羰基{其中(1-4C)烷基與(1-4C)烷羰基係視情況被取代基(較佳為一個)取代，取代基獨立選自氰基、羥基、硝基、三氟甲基、(1-4C)烷基 $\text{S}(\text{O})_q-$ (q 為0、1或2)、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷氧羰基、(1-4C)烷醯胺基、 $-\text{CONR}_v\text{R}_w$ 或 $-\text{NR}_v\text{R}_w$ [其中 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)烷氧羰基或酮基(以形成N-氧化物)。

2. 根據申請專利範圍第1項之式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中 R_1b 為 HET1 ，其中 HET1 係選自結構(Za)至(Zf)，

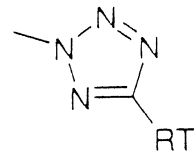




(Zd)



(Ze)

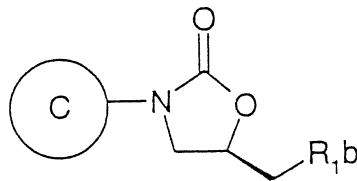


(Zf)

其中 u 與 v 係獨立為 0 或 1，且 RT 選自：

- (a) 氫；
 - (b) 鹵素；
 - (c) 氰基；
 - (d) (1-4C)烷基；
 - (e) 單取代(1-4C)烷基；
 - (f) 二取代(1-4C)烷基，及
 - (g) 三取代(1-4C)烷基。
3. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之式 (I) 化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中 R_4 為 R_4b 。
 4. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之式 (I) 化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中 HET-3 係選自 HET3-T、HET3-V、HET3-Y 及 HET3-W。
 5. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之式 (I) 化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中 HET-3 係選自 HET3-V 與 HET3-Y。
 6. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之式 (I) 化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中 R_1a 為 R_1a3 。
 7. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之式 (I) 化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團 C 為基團 D。

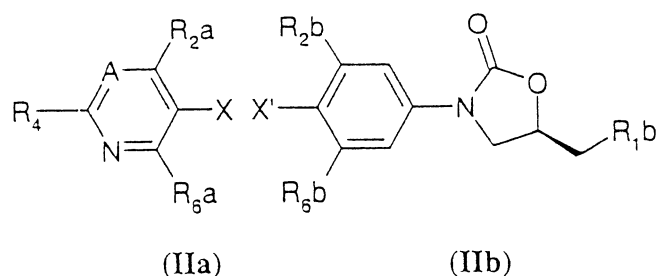
8. 根據申請專利範圍第1或2項之式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團C為基團E。
9. 根據申請專利範圍第1項之式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其中基團C為基團E； R_{2a} 與 R_{6a} 均為氫； R_{2b} 與 R_{6b} 係獨立為氫或氟；且 R_4 為HET3-V， R_{1b} 係選自Zd與Zf，u與v係獨立為0或1，且RT係選自氫、鹵素、氰基、甲基、氟基甲基、氯基甲基、溴基甲基、氰基甲基、疊氮基甲基、羥甲基、二氟甲基及三氟甲基。
10. 一種根據申請專利範圍第1或2項之式(Ia)化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯。



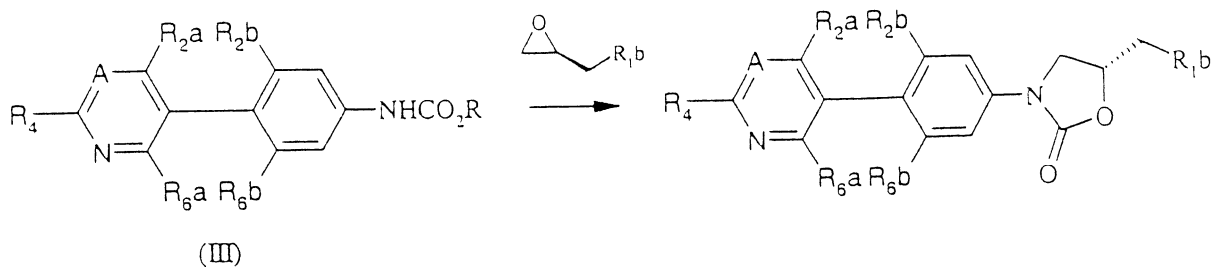
(Ia)

11. 一種根據申請專利範圍第1或2項之化合物之前體藥物。
12. 一種醫藥組合物，其係在溫血動物中產生抗細菌作用，其包含有效量之根據申請專利範圍第1或2項之本發明化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，及藥學上可接受之稀釋劑或載劑。
13. 根據申請專利範圍第1或2項之本發明化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其係作為藥劑使用。
14. 一種根據申請專利範圍第1或2項之本發明化合物或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯於藥劑製造上之用途，該藥劑係在溫血動物中用於產生抗細菌作用。

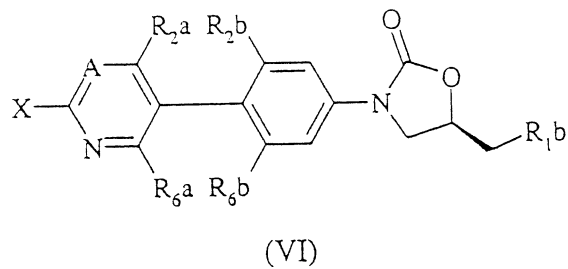
15. 一種醫藥組合物，其包含根據申請專利範圍第1或2項之本發明化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，及藥學上可接受之稀釋劑或載劑。
16. 一種製備根據申請專利範圍第1項之式(I)化合物或其藥學上可接受鹽或活體內可水解酯之方法，此方法包括方法(a)至(i)之一；然後，若必要，則：
- i) 移除任何保護基；
 - ii) 形成前體藥物(例如活體內可水解酯)；及 / 或
 - iii) 形成藥學上可接受之鹽；
- 其中該方法(a)至(i)為：
- a) 修改取代基或引進取代基於本發明之另一種化合物中；
 - b) 式(IIa)化合物[其中X為可用於鈀偶合之脫離基，且A為無論是N或C-R₃a]之分子，與式(IIb)化合物(其中X'為可用於鈀偶合之脫離基)之分子之反應，其中X與X'係致使芳基-芳基、雜芳基-芳基或雜芳基-雜芳基鍵結替代芳基-X(或雜芳基-X)與芳基-X'(或雜芳基-X')鍵結；且X與X'係經選擇為不同，以導致所要之式(I)交叉偶合產物；



- c) 雜聯芳基衍生物(III)胺基甲酸酯與經適當取代之環氧乙烷之反應，以形成嘧啶酮環；



(d) 經由式(VI)化合物



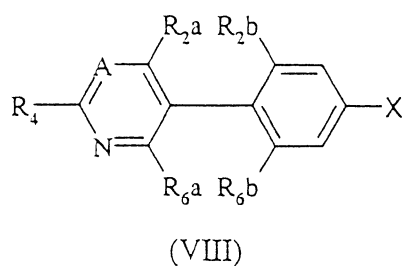
其中X為可置換取代基，與式(VII)化合物之反應：



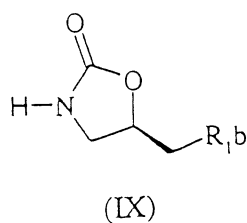
(VII)

其中T-X'為如前文定義之HET1或HET2，且X'為可置換C-連結之取代基；其中取代基X與X'係經選擇為適合作為藉由過渡金屬譬如鈀(0)催化之偶合反應互補受質之取代基之互補對；

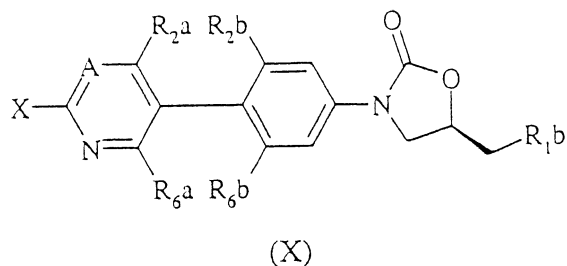
(d(i)) 藉由過渡金屬催化，經由式(VIII)化合物：



其中X為可置換取代基，與式(IX)化合物之反應；



(d(ii)) 經由式 (X) 化合物：

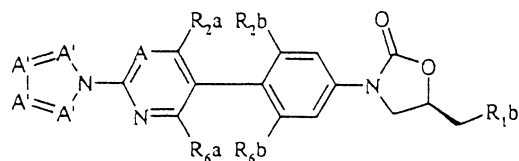
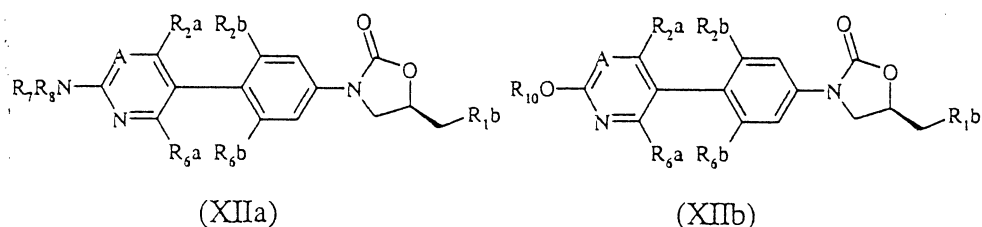


X 為可置換取代基，與式 (XI) 化合物之反應：

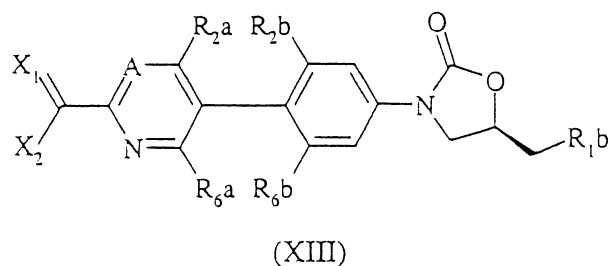
T-H

(XI)

其中 T-H 為胺 R_7R_8NH 、醇 $R_{10}OH$ 或具有可取用環 -NH 基團之氮唑，獲得化合物 (XIIa)、(XIIb) 或 (XIIc)，其中在此情況中，A 為氮或 C- R_3a ，且 A' 為氮或碳，視情況被一或多個基團 R_{1a} 取代；

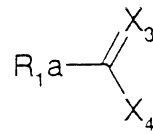


(e) 式 (XIII) 化合物：



其中此處之 X_1 與 X_2 係獨立為自 O、N 及 S 之組合中取出之

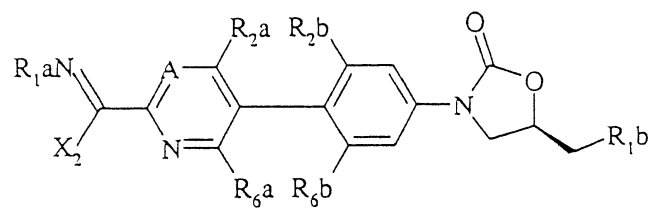
視情況經取代雜原子，以致 $C(X_1)X_2$ 係構成取代基，其係為羧酸衍生物取代基，與式 (XIV) 化合物反應，且 X_3 與 X_4 係獨立為自 O、N 及 S 之組合中取出之視情況經取代雜原子：



(XIV)

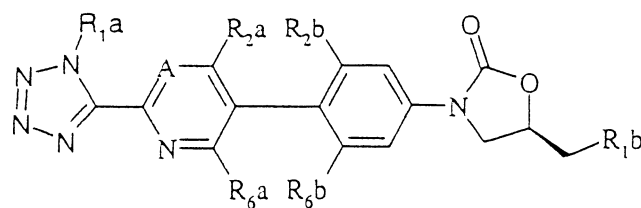
且其中 $C(X_1)X_2$ 與 $C(X_3)X_4$ 之一係構成視情況經取代之醯肼、硫基醯肼或脒脞、羧醯亞胺酸酯或羧脒，而 $C(X_1)X_2$ 與 $C(X_3)X_4$ 之另一個係構成視情況經取代之醯基化、硫醯基化或醯亞胺基化劑，以致使 $C(X_1)X_2$ 與 $C(X_3)X_4$ 可一起縮合，以形成 1,2,4-雜原子 5-員雜環，含有 3 個自 O、N 及 S 之組合中取出之雜原子，例如噻二唑；

(e(i)) 式 (XV) 化合物：



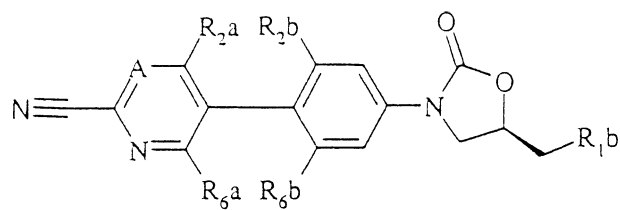
(XV)

其中 X_2 為可置換基團，與疊氮化物陰離子之來源反應，而得四唑 (XVI)；



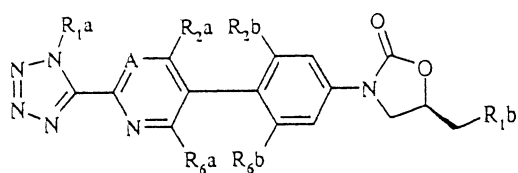
(XVI)

或式 (XVII) 腈類

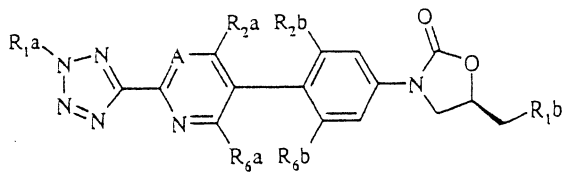


(XVII)

可直接與疊氮化物反應，而得四唑 (XVI, $R_{1a} = H$)，接著使其以基團 $R_{1a} \neq H$ 烷基化，獲得四唑 (XVIIIa) 與 (XVIIIb)；

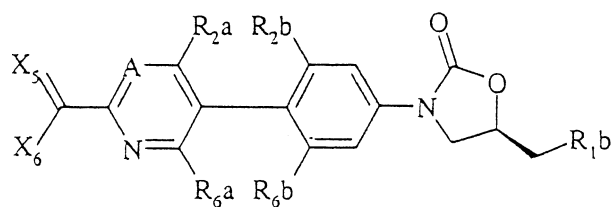


(XVIIIa)



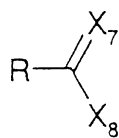
(XVIIIb)

(f) 使式 (XIX) 化合物：



(XIX)

與式 (XX) 化合物反應：



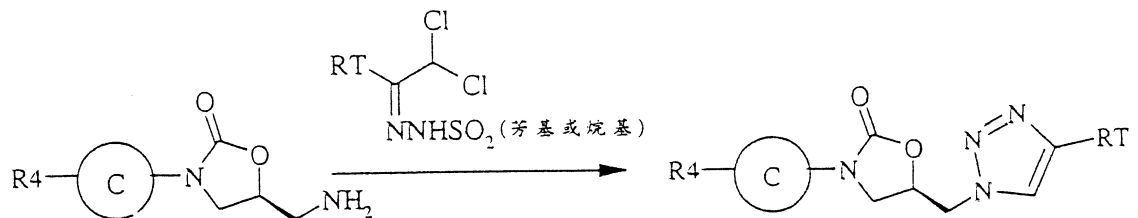
(XX)

其中 $C(X_5)X_6$ 與 $C(X_7)X_8$ 之一係構成視情況經取代之 α -(脫離基取代)酮，其中脫離基為例如鹵基或(烷基或芳基)-磺醯氧基，而 $C(X_5)X_6$ 與 $C(X_7)X_8$ 之另一個係構成視情況經取代之醯胺、硫醯胺或脒，以致使 $C(X_5)X_6$ 與 $C(X_7)X_8$ 為可一起

縮合之基團，以形成1,3-雜原子5-員雜環，含有2個自O、N及S之組合中取出之雜原子，例如噻唑；

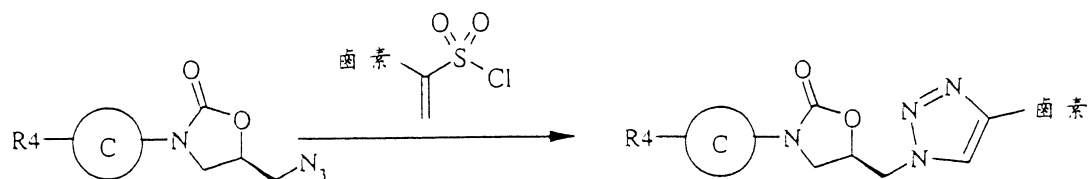
(g) 對於HET為式(I)之視情況經取代1,2,3-三唑化合物，其方式是經由疊氮化物環加成至乙炔，或乙炔相當物，譬如視情況經取代之環己-1,4-二烯類或帶有可脫除取代基之視情況經取代乙烯類，譬如芳基磺醯基；

(h) 對於HET為式(I)之4-取代1,2,3-三唑化合物，其方式是使胺基甲基噁唑啉酮與1,1-二鹵基酮磺醯基脒類反應；



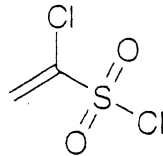
(i) 對於HET為式(I)之4-取代1,2,3-三唑化合物，其方式是使疊氮基甲基噁唑啉酮與末端炔類反應，使用Cu(I)，而得4-取代之1,2,3-三唑。

17. 一種製備根據申請專利範圍第1項之式(I)化合物或其藥學上可接受鹽或活體內可水解酯之方法，其中HET-1為4-鹵化1,2,3-三唑，其包括使疊氮基甲基噁唑啉酮與氯化鹵基乙炔基磺醯，在0°C與100°C間之溫度下，無論是不含溶劑或在惰性稀釋劑中反應。



18. 根據申請專利範圍第17項之方法，其中氯化鹵基乙烯基磺醯為氯化1-氯基-1-乙烯磺醯。

19. 一種氯化1-氯基-1-乙烯磺醯化合物。



20. 一種氯化1-氯基-1-乙烯磺醯在與疊氮化物之環加成反應中形成4-氯基-1,2,3-三唑之用途。

21. 一種氯化1-氯基-1-乙烯磺醯與疊氮化物衍生物在形成式(I)化合物方法中之用途，其中R₁為4-氯基-1,2,3-三唑，或R₄為4-氯-HET3-AB。

22. 根據申請專利範圍第15項之醫藥組合物，其中該組合物包含維生素。

23. 根據申請專利範圍第22項之醫藥組合物，其中該維生素為維生素B。

24. 根據申請專利範圍第15項之醫藥組合物，其中該組合物包含式(I)化合物與具抵抗革蘭陽性細菌活性之抗細菌劑之組合。

25. 根據申請專利範圍第15項之醫藥組合物，其中該組合物包含式(I)化合物與具抵抗革蘭陰性細菌活性之抗細菌劑之組合。

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ ）圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

