

407151

修正
年 月 日
補充 88.10.28

申請日期	84.8.28
案 號	84108914
類 別	C07D215/16, 401/02, 521/00, A61K 31/47

專利申請案第 84108914 號
 ROC Patent Appln. No. 84108914
 中文說明書修正頁-附件(三)
 Amended Pages of the Chinese Specification- Encl. (III)
 (民國 88 年 10 月 24 日修正並送呈)
 (Amended & Submitted on Oct. 7, 1999)

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

407151

一、發明 名稱	中 文	經取代之喹啉衍生物，其製法及其供對抗人類免疫不全病毒之用途
	英 文	Substituted quinoline derivatives, a process for their preparation, and their use for combating human immunodeficiency virus
二、發明 創作人	姓 名	1. 克雷德 (Reinhard KIRSCH) 2. 蘭左特 (Jörg-Peter KLEIM) 3. 瑞基舍 (Günther RIEB) 4. 納曼弗 (Manfred RÖSNER) 5. 文艾恩 (Irvin WINKLER)
	國 籍	1-5. 皆德國
住、居所	1. 德國布勞市聖沃街17號 Am Steintorwall 17, D-38100 Braunschweig, Germany	
	2. 德國可漢市海德街27號 Hattersheimer StraBe 27, D-65779 Kelkheim Germany	
三、申請人	姓 名 (名稱)	德商赫斯脫化工廠股份有限公司 Hoechst Aktiengesellschaft
	國 籍	德國
住、居所 (事務所)	德國法蘭克福城65926號 D-65926 Frankfurt am Main, Federal Republic of Germany	
	代 表 人 姓 名	漢斯·勞恩 (Dr. Hans Zauner) 烏利希·特高 (Dr. Ulrich Tergau)

裝

訂

線

407151

修正
年 月 日
補充 88.10.28

申請日期	84.8.28
案 號	84108914
類 別	C07D215/16, 401/02, 521/00, A61K 31/47

專利申請案第 84108914 號
 ROC Patent Appln. No. 84108914
 中文說明書修正頁-附件(三)
 Amended Pages of the Chinese Specification- Encl. (III)
 (民國 88 年 10 月 24 日修正並送呈)
 (Amended & Submitted on Oct. 7, 1999)

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

407151

一、發明 名稱	中 文	經取代之喹啉衍生物，其製法及其供對抗人類免疫不全病毒之用途
	英 文	Substituted quinoline derivatives, a process for their preparation, and their use for combating human immunodeficiency virus
二、發明 創作人	姓 名	1. 克雷德 (Reinhard KIRSCH) 2. 蘭左特 (Jörg-Peter KLEIM) 3. 瑞基舍 (Günther RIEB) 4. 納曼弗 (Manfred RÖSNER) 5. 文艾恩 (Irvin WINKLER)
	國 籍	1-5. 皆德國
住、居所	1. 德國布勞市聖沃街17號 Am Steintorwall 17, D-38100 Braunschweig, Germany	
	2. 德國可漢市海德街27號 Hattersheimer StraBe 27, D-65779 Kelkheim Germany	
三、申請人	姓 名 (名稱)	德商赫斯脫化工廠股份有限公司 Hoechst Aktiengesellschaft
	國 籍	德國
住、居所 (事務所)	德國法蘭克福城65926號 D-65926 Frankfurt am Main, Federal Republic of Germany	
	代 表 人 姓 名	漢斯·勞恩 (Dr. Hans Zauner) 烏利希·特高 (Dr. Ulrich Tergau)

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C分類：

A6
B6

本案已向：

德 國 (地區) 申請專利，申請日期 西元1994年 案號 :P 44 28 932.4 ☐有 ☒無主張優先權
8月16日

有關微生物已寄存於：

，寄存日期：

，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

五、發明說明(1)

本發明係關於經亞煙基取代之喹啉衍生物、其製法及其用途。

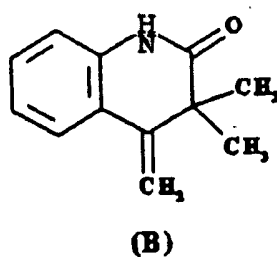
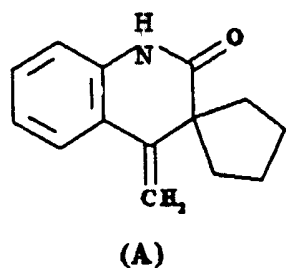
病毒感染係廣為流傳在人類及動物上，尤其在人類上。然而，雖有不斷的努力，至今仍無法發現一種可成功地對抗（無論致病性地或微狀性地）由病毒或還原病毒所引發疾病過程至任何實質程度之化學治療劑。因此，病毒（尤其是還原病毒）疾病只能以化學治療劑非常不完全地加以處理。鑑於全球受HIV病毒感染人數之急速增加，此種還原病毒感染已成為成長中之全球問題。

所謂人類免疫不全病毒(HIV)此類還原病毒業經推定為AIDS（後天免疫不全徵候群）此一複合性疾病之致病菌。AIDS會引發患者免疫系統之不斷破壞，此將伴隨周圍及中央神經系統之破壞。由病毒自身之逆轉錄酶所執行且提供HIV序列之DNA複製之病毒的RNA基因組的逆轉錄在還原病毒的複製循環中代表一重要之步驟。已知，某些化合物，例如阿達斯米丁(AZT)，具作為逆轉錄酶抑制劑之功能。這些化合物因此可用於治療AIDS。然而，AZT及類似之核貳類化合物，如DDC或DDI，或者具極窄之治療範圍或者於治療範圍內業經發現具嚴重之毒性（詳，例如，Hirsch, M.S. (1988) J. Infect. Dis. 157, 427-431）。再者，對化學治療劑之抗藥性發展此一問題亦有待解決。

歐洲專利申請案93 109 965.9述及具有抗HIV病毒活性之亞胺基喹啉衍生物。歐洲專利申請93 109 965.9述及具

五、發明說明(2)

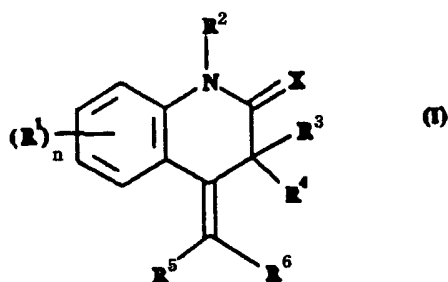
相關結構且具抗病毒活性之喹啉酮衍生物。再者，以下化合物A及B業已知(詳Kaneko, C. et al., Chem. Pharm. Bull., 17 (1969), 1290-1294及Searles與Kelly, J. Am., Chem. Soc., 78 (1956), 2242-2243)；然而，此二衍生物尚未經報導具任何抗病毒效用。



亦未曾有報導曾揭示與該等亞胺基喹啉化合物之不同點在於取代基係藉由C-C雙鍵而鍵結在雜環喹啉環系之4-位置之具抗病毒活性衍生物。

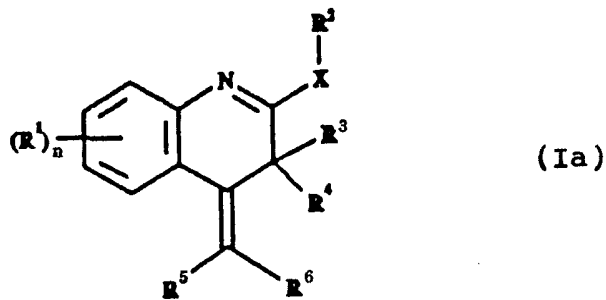
本發明今業令人驚奇地發現，某些經4-亞煙基取代之喹啉衍生物具有高度之抗病毒活性，尤其是抗人類免疫不全病毒(HIV)。

因而，本發明之標的乃為式I化合物



及式(Ia)之其互變異構型

五、發明說明 (3)



其光學異構物及純形式或混合物形式之非對映立體異構物、及其加成鹽與前劑

其中

1)

n 為 0、1、2、3 或 4，

個別取代基 R^1 彼此獨立地為氟、氯、溴、碘、三氟甲基、三氟甲氧基、羥基、烷基、環烷基、烷氧基、烷氧基(烷氧基)、烷硫基、烷基亞磺醯基、烷基磺醯基、硝基、胺基、疊氮基、烷胺基、二烷胺基、六氫吡啶基、嗎啉基、1-吡咯烷基、醯基、醯氧基、醯胺基、氰基、胺基甲醯基、羧基、烷氧基羰基、羥基磺醯基或胺磺醯基，

或

苯基、苯氧基、苯氧基羰基、苯硫基、苯基亞磺醯基、苯基磺醯基、苯氧基磺醯基、苯基磺醯氧基、甲苯基磺醯基、苯基磺醯胺基、苯甲醯基、雜芳醯基、雜芳基、雜芳基甲基、雜芳基甲氧基或雜芳基甲硫基，其選擇地經至多五個彼此獨立之 R^7 基所取代，

其中 R^7

可為氟、氯、溴、碘、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝

五、發明說明(4)

基、胺基、疊氮基、烷基、環烷基、烷氧基、烷硫基、烷基亞磺醯基、烷基磺醯基、烷胺基、二烷胺基、烷氧基羰基、苯基、苯氧基或雜芳基，

X 為氧、硫、硒或經取代之氮 $N-R^2$ 或 $N-O-R^2$ ，

其中 R^2 為氫或烷基，其選擇地經氟、氯、溴、碘、氰基、胺基、氫硫基、羥基、醯氧基、苯甲醯氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷胺基、二烷胺基、烷硫基、烷基磺醯基、苯基磺醯基、氧絡、硫絡、羧基、胺基甲醯基或烷氧基羰基所取代；

烯基，其選擇地經氟、氯、溴、碘、氰基、胺基、氫硫基、羥基、醯氧基、苯甲醯氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷胺基、二烷胺基、烷硫基、烷基磺醯基、苯基磺醯基、氧絡、硫絡、羧基或胺基甲醯基所取代；

炔基，其選擇地經氟、氯、溴、碘、氰基、胺基、氫硫基、羥基、醯氧基、苯甲醯氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷胺基、二烷胺基、烷硫基、烷基磺醯基、苯基磺醯基、氧絡、硫絡、羧基或胺基甲醯基所取代；

環烷基，其選擇地經氟、氯、溴、碘、氰基、胺基、氫硫基、羥基、醯氧基、苯甲醯氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷胺基、二烷胺基、烷硫基、烷基磺醯基、苯基磺醯基、氧絡、硫絡、羧基或胺基甲醯基所取代；

環烯基，其選擇地經氟、氯、溴、碘、氰基、胺基、氫硫基、羥基、醯氧基、苯甲醯氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷胺基、二烷胺基、烷硫基、烷基磺醯基、苯基磺醯基

五、發明說明(5)

基、氧絡、硫絡、羧基或胺基甲鹽基所取代；

(環烷基)-(烷基)，其選擇地經氟、氯、溴、碘、氰基、胺基、氫硫基、羥基、鹽氧基、苯甲鹽氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷胺基、二烷胺基、烷硫基、烷基磺鹽基、苯基磺鹽基、氧絡、硫絡、羧基或胺基甲鹽基所取代；

(環烯基)-(烷基)，其選擇地經氟、氯、溴、碘、氰基、胺基、氫硫基、羥基、鹽氧基、苯甲鹽氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷胺基、二烷胺基、烷硫基、烷基磺鹽基、苯基磺鹽基、氧絡、硫絡、羧基或胺基甲鹽基所取代；

烷基羰基，其選擇地經氟、氯、溴、碘、氰基、胺基、氫硫基、羥基、鹽氧基、苯甲鹽氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷胺基、二烷胺基、烷硫基、烷基磺鹽基、苯基磺鹽基、氧絡、硫絡、羧基或胺基甲鹽基所取代；

烯基羰基，其選擇地經氟、氯或羥基、烷氧基、氧絡或苯基所取代；

(環烷基)羰基，其選擇地經氟、氯或羥基、烷氧基、氧絡或苯基所取代；

(環烯基)羰基，其選擇地經氟、氯或羥基、烷氧基、氧絡或苯基所取代；

(環烷基)-(烷基)羰基，其選擇地經氟、氯或羥基、烷氧基、氧絡或苯基所取代；

(環烯基)-(烷基)羰基，其選擇地經氟、氯或羥基、烷氧基、氧絡或苯基所取代；

烷氧基羰基，其選擇地經氟、氯、溴、羥基、烷氧基、烷

五、發明說明(6)

胺基、二烷胺基或烷硫基所取代；

烯氧基烷基，其選擇地經氟、氯、羥基、烷氧基、氧絡或苯基所取代；

炔氧基烷基，其選擇地經氟、氯、羥基、烷氧基、氧絡或苯基所取代；

烷硫基烷基，其選擇地經氟、氯、羥基、烷氧基、氧絡或苯基所取代；

烯硫基烷基，其選擇地經氟、氯、羥基、烷氧基、氧絡或苯基所取代；

烷胺基烷基或二烷胺基烷基，其選擇地經氟、氯、羥基、烷氧基、氧絡或苯基所取代；

烯胺基烷基或二烯胺基烷基，其選擇地經氟、氯、羥基、烷氧基、氧絡或苯基所取代；

烷基磺醯基，其選擇地經氟、氯、羥基、烷氧基、烷硫基、氧絡或苯基所取代；

烯基磺醯基，其選擇地經氟、氯、羥基、烷氧基、氧絡或苯基所取代；

或芳基、芳基烷基、芳基(硫代烷基)、(芳硫基)烷基、(芳硫基)硫代烷基、芳氧基烷基、(芳胺基)硫代烷基、芳基磺醯基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、芳基烷基烷基、芳基烯基烷基或芳基烷氧基烷基，其係經至多五個彼此獨立之 R^7 基所取代，其中 R^7 定義如前；

或雜芳基、雜芳基烷基、雜芳基烯基、雜芳基烷基烷基或雜芳基烯基烷基，其係經至多三個彼此獨立之 R^7 基所取

五、發明說明(7)

代；

R⁵ 及 R⁶ 為相同或不同且彼此獨立地為氫、羧基、烷基，其選擇地經氟、氯、溴、碘、氰基、胺基、氫硫基、羥基、鹽氧基、苯甲鹽氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷胺基、二烷胺基、烷硫基、烷基磺鹽基、苯基磺鹽基、氧絡、硫絡、羧基、胺基甲鹽基或烷氧基羰基所取代；

烯基，其選擇地經氟、氯、溴、碘、氰基、胺基、氫硫基、羥基、鹽氧基、苯甲鹽氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷胺基、二烷胺基、烷硫基、烷基磺鹽基、苯基磺鹽基、氧絡、硫絡、羧基或胺基甲鹽基所取代；

炔基，其選擇地經氟、氯、溴、碘、氰基、胺基、氫硫基、羥基、鹽氧基、苯甲鹽氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷胺基、二烷胺基、烷硫基、烷基磺鹽基、苯基磺鹽基、氧絡、硫絡、羧基或胺基甲鹽基所取代；

環烷基，其選擇地經氟、氯、溴、碘、氰基、胺基、氫硫基、羥基、鹽氧基、苯甲鹽氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷胺基、二烷胺基、烷硫基、烷基磺鹽基、苯基磺鹽基、氧絡、硫絡、羧基或胺基甲鹽基所取代；

環烷基，其選擇地經氟、氯、溴、碘、氰基、胺基、氫硫基、羥基、鹽氧基、苯甲鹽氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷胺基、二烷胺基、烷硫基、烷基磺鹽基、苯基磺鹽基、氧絡、硫絡、羧基或胺基甲鹽基所取代；

(環烷基)-(烷基)，其選擇地經氟、氯、溴、碘、氰基、胺基、氫硫基、羥基、鹽氧基、苯甲鹽氧基、苄氧基、苯

五、發明說明(8)

氧基、烷氧基、烷基胺基、二烷基胺基、烷基硫基、烷基磺基、
 苯基磺基、氧絡、硫絡、羧基或胺基甲磺基所取代；
 (環烯基)-(烷基)，其選擇地經氟、氯、溴、碘、氰基、
 胺基、氫硫基、羥基、磺基、苯甲磺基、苄氧基、苯
 氧基、烷氧基、烷基胺基、二烷基胺基、烷基硫基、烷基磺基、
 苯基磺基、氧絡、硫絡、羧基或胺基甲磺基所取代；
 烷基羰基，其選擇地經氟、氯、溴、碘、氰基、胺基、氫
 硫基、羥基、磺基、苯甲磺基、苄氧基、苯氧基、烷
 氧基、烷基胺基、二烷基胺基、烷基硫基、烷基磺基、苯基磺
 基、氧絡、硫絡、羧基或胺基甲磺基所取代；
 烯基羰基，其選擇地經氟、氯或羥基、烷氧基、氧絡或苯
 基所取代；
 (環烷基)羰基，其選擇地經氟、氯或羥基、烷氧基、氧絡
 或苯基所取代；
 (環烯基)羰基，其選擇地經氟、氯或羥基、烷氧基、氧絡
 或苯基所取代；
 (環烷基)-(烷基)羰基，其選擇地經氟、氯或羥基、烷氧
 基、氧絡或苯基所取代；
 (環烯基)-(烷基)羰基，其選擇地經氟、氯或羥基、烷氧
 基、氧絡或苯基所取代；
 烷氧基羰基，其選擇地經氟、氯、溴、羥基、烷氧基、烷
 胺基、二烷基胺基或烷基硫基所取代；
 烯氧基羰基，其選擇地經氟、氯、羥基、烷氧基、氧絡或
 苯基所取代；

五、發明說明 (9)

炔氧基碳基，其選擇地經氟、氯、羥基、烷氧基、氧絡或苯基所取代；

烷硫基碳基，其選擇地經氟、氯、羥基、烷氧基、氧絡或苯基所取代；

烯硫基碳基，其選擇地經氟、氯、羥基、烷氧基、氧絡或苯基所取代；

烷胺基碳基或二烷胺基碳基，其選擇地經氟、氯、羥基、烷氧基、氧絡或苯基所取代；

烯胺基碳基或二烯胺基碳基，其選擇地經氟、氯、羥基、烷氧基、氧絡或苯基所取代；

烷基磺醯基，其選擇地經氟、氯、羥基、烷氧基、烷硫基、氧絡或苯基所取代；

烯基磺醯基，其選擇地經氟、氯、羥基、烷氧基、氧絡或苯基所取代；

或芳基、芳基碳基、芳基(硫代碳基)、(芳硫基)碳基、(芳硫基)硫代碳基、芳氧基碳基、(芳胺基)硫代碳基、芳基磺醯基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、芳基烷基碳基、芳基烯基碳基或芳基烷氧基碳基，其係經至多五個彼此獨立之 R^7 基所取代，其中 R^7 定義如前；

或雜芳基、雜芳基烷基、雜芳基烯基、雜芳基烷基碳基或雜芳基烯基碳基，其係經至多三個彼此獨立之 R^7 基所取代；

R^5 及 R^6 亦可一起為 C_3-C_8 之碳環，其係藉由雙鍵而與喹啉系連接，

五、發明說明 (10)

且

R^3 及 R^4 為相同或不同且彼此獨立地為氫，

烷基，其選擇地經氟、氯、羥基、胺基、氫硫基、鹽氧基、苯甲鹽氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷胺基、二烷胺基、烷硫基、烷基磺鹽基、烷基亞磺鹽基、羧基或胺基甲鹽基所取代；

烯基，其選擇地經氟、氯、羥基、胺基、氫硫基、鹽氧基、苯甲鹽氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷胺基、二烷胺基、烷硫基、烷基磺鹽基、烷基亞磺鹽基、羧基或胺基甲鹽基所取代；

環烷基，其選擇地經氟、氯、羥基、胺基、氫硫基、鹽氧基、苯甲鹽氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷胺基、二烷胺基、烷硫基、烷基磺鹽基、烷基亞磺鹽基、羧基或胺基甲鹽基所取代；

環烯基，其選擇地經氟、氯、羥基、胺基、氫硫基、鹽氧基、苯甲鹽氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷胺基、二烷胺基、烷硫基、烷基磺鹽基、烷基亞磺鹽基、羧基或胺基甲鹽基所取代；

或芳基、芳烷基、雜芳基或雜芳基烷基，其係經至多五個彼此獨立之 R^7 基所取代，其中 R^7 定義如前，

R^3 及 R^4 亦可一起為 $-C_3-C_8$ 碳環，其係以螺接方式連接至喹啉系；

R^3 及 R^4 亦可一起為 $=C-Z^1 Z^2$ 基，其係藉雙鍵鍵接且其中 Z^1 及 Z^2 具前述 R^3 及 R^4 之定義，

五、發明說明 (11)

但其中 R^1 、 R^2 、 R^5 及 R^6 為氫、 R^3 及 R^4 為甲基或一起為以螺接方式連接之環戊環且 X 為氫之式 I 化合物除外。

於較佳之式 I 及 Ia 化合物中：

2)

n 為 0、1、2 或 3；

個別取代基 R^1 彼此獨立地為氟、氯、溴、碘、三氟甲基、三氟甲氧基、羥基、 C_1-C_8 -烷基、 C_5-C_8 -環烷基、 C_1-C_8 -烷氧基、(C_1-C_6 -烷氧基)-(C_1-C_4 -烷氧基)、 C_1-C_8 -烷基硫基、 C_1-C_6 -烷基亞磺基、 C_1-C_6 -烷基磺基、硝基、胺基、疊氮基、 C_1-C_6 -烷基胺基、二(C_1-C_6 -烷基)-胺基、六氫吡啶基、嗎啉基、1-吡咯烷基、 C_1-C_6 -硫基、 C_1-C_6 -硫氧基、 C_1-C_6 -硫胺基、氰基、胺基甲磺基、羧基、(C_1-C_6 -烷基)-氧基、羰基、羥基磺基或胺基磺基，

或

苯基、苯氧基、苯氧基羰基、苯硫基、苯基亞磺基、苯基磺基、苯氧基磺基、苯基磺基氧基、苯基磺基胺基、苯甲磺基、雜芳基或雜芳基甲基，其選擇地經至多三個彼此獨立之 R^7 基所取代，

其中 R^7

可為氟、氯、溴、碘、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、胺基、疊氮基、 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_8 -環烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷基硫基、 C_1-C_6 -烷基亞磺基、 C_1-C_6 -烷基磺基、 C_1-C_6 -烷基胺基、二(C_1 -

五、發明說明 (12)

C_6 -烷基)-胺基、(C_1 - C_6 -烷基)氧基羰基、苯基、
苯氧基或雜芳基，

X 為氧、硫、碲或經取代之氮 $N-R^2$ 或 $N-O-R^2$ ，

其中 R^2 為氫；

烷基，其選擇地經氟、氯、溴、氰基、胺基、氫硫基、羥基、鹽氧基、苯甲鹽氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、二烷胺基、烷硫基、烷基磺鹽基、苯基磺鹽基、氧絡、硫絡、羧基或胺基甲鹽基所取代；

烯基，其選擇地經氟、氯、溴、氰基、胺基、氫硫基、羥基、鹽氧基、苯甲鹽氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷胺基、二烷胺基、烷硫基、烷基磺鹽基、苯基磺鹽基、氧絡、硫絡、羧基或胺基甲鹽基所取代；

炔基，其選擇地經氟、氯、溴、氫硫基、羥基、鹽氧基、苯甲鹽氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷胺基或二烷胺基所取代；

環烷基，其選擇地經氟、氯、溴、氰基、胺基、氫硫基、羥基、鹽氧基、苯甲鹽氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷胺基或二烷胺基所取代；

環烯基，其選擇地經氟、氯、溴、氰基、胺基、氫硫基、羥基、鹽氧基、苯甲鹽氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷胺基或二烷胺基所取代；

(環烷基)-(烷基)，其選擇地經氟、氯、溴、氰基、胺基、氫硫基、羥基、鹽氧基、苯甲鹽氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷胺基、二烷胺基、烷硫基、烷基磺鹽基、苯

五、發明說明 (13)

基磺醯基、氧絡、硫絡、羧基或胺基甲磺基所取代；

(環烷基)-(烷基)，其選擇地經氟、氯、溴、氰基、胺基、
、氫硫基、羥基、醯氧基、苯甲磺氧基、苄氧基、苯氧基、
、烷氧基、烷硫基、烷基磺醯基或苯基磺醯基所取代；

烷基羰基，其選擇地經氟、氯、溴、氰基、胺基、氫硫基、
、羥基、醯氧基、苯甲磺氧基、苄氧基、苯氧基或烷氧基
所取代；

烯基羰基，其選擇地經氟、氯或羥基、烷氧基、氧絡或苯
基所取代；

(環烷基)羰基，其選擇地經氟、氯或羥基或烷氧基所取代
；

(環烯基)羰基，其選擇地經氟、氯或羥基或烷氧基所取代
；

(環烷基)-(烷基)羰基；

(環烯基)-(烷基)羰基；

烷氧基羰基，其選擇地經氟、氯、溴、羥基、烷氧基、烷
胺基、二烷胺基或烷硫基所取代；

烯氧基羰基；

炔氧基羰基；

烷硫基羰基，其選擇地經氟、氯、烷氧基、氧絡或苯基所
取代；

烯硫基羰基，其選擇地經氟、氯、烷氧基、氧絡或苯基所
取代；

烷胺基羰基或二烷胺基羰基；

五、發明說明 (14)

烯胺基羰基或二烯胺基羰基，其選擇地經氟、氯、羥基、烷氧基、氧絡或苯基所取代；

烷基磺醯基，其選擇地經氟、氯、羥基、烷氧基、氧絡或苯基所取代；

烯基磺醯基；

或芳基、芳基羰基、芳基（硫代羰基）、（芳硫基）羰基、（芳硫基）硫代羰基、芳氧基羰基、（芳胺基）硫代羰基、芳基磺醯基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、芳烷基羰基、芳烯基羰基或芳烷氧基羰基，其選擇地經至多2個彼此獨立之 R^7 基所取代，其中 R^7 定義如前；

或雜芳基，雜芳基烷基、雜芳基烯基、雜芳基烷基羰基或雜芳基烯基羰基、其係經至多三個彼此獨立之 R^7 基所取代； R^5 及 R^6 為相同或不同且彼此獨立地為氫；

C_1-C_8 -烷基，其選擇地經氟、氯、溴、碘、氰基、胺基、氫硫基、羥基、 C_1-C_6 -醯氧基、苯甲醯氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷胺基、二（ C_1-C_6 -烷基）胺基、 C_1-C_6 -烷硫基、 C_1-C_6 -烷基磺醯基、苯基磺醯基、氧絡、硫絡、羧基或胺基甲醯基所取代；

C_2-C_8 -烯基，其選擇地經氟、氯、溴、碘、氰基、胺基、氫硫基、羥基、 C_1-C_6 -醯氧基、苯甲醯氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷胺基、二（ C_1-C_6 -烷基）胺基、 C_1-C_6 -烷硫基、 C_1-C_6 -烷基磺醯基、苯基磺醯基、氧絡、硫絡、羧基或胺基甲醯基所取代；

C_3-C_8 -炔基，其選擇地經氟、氯、溴、碘、氰基、胺基

五、發明說明 (15)

、氫硫基、羥基、 C_1-C_6 -醚氧基、苯甲醚氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷胺基、二(C_1-C_6 -烷基)-胺基、 C_1-C_6 -烷硫基、 C_1-C_6 -烷基磺醯基、苯基磺醯基、氧絡、硫絡、羧基或胺基甲醯基所取代；

C_3-C_8 -環烷基，其選擇地經氟、氯、溴、碘、氰基、胺基、氫硫基、羥基、 C_1-C_6 -醚氧基、苯甲醚氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷胺基、二(C_1-C_6 -烷基)胺基、 C_1-C_6 -烷硫基、 C_1-C_6 -烷基磺醯基、苯基磺醯基、氧絡、硫絡、羧基或胺基甲醯基所取代；

C_5-C_8 -環烯基，其選擇地經氟、氯、溴、碘、氰基、胺基、氫硫基、羥基、 C_1-C_6 -醚氧基、苯甲醚氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷胺基、二(C_1-C_6 -烷基)胺基、 C_1-C_6 -烷硫基、 C_1-C_6 -烷基磺醯基、苯基磺醯基、氧絡、硫絡、羧基或胺基甲醯基所取代；

(C_3-C_8 環烷基)-(C_1-C_4 -烷基)，其選擇地經氟、氯、溴、碘、氰基、胺基、氫硫基、羥基、 C_1-C_6 -醚氧基、苯甲醚氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷胺基、二(C_1-C_6 -烷基)胺基、 C_1-C_6 -烷硫基、 C_1-C_6 -烷基磺醯基、苯基磺醯基、氧絡、硫絡、羧基或胺基甲醯基所取代；

(C_5-C_8 -環烯基)-(C_1-C_4 -烷基)，其選擇地經氟、氯

五、發明說明 (16)

、溴、碘、氟基、胺基、氫硫基、羥基、 C_1-C_6 -醚氧基、
 苯甲醚氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -
 C_6 -烷胺基、二(C_1-C_6 -烷基)胺基、 C_1-C_6 -烷硫基、
 C_1-C_6 -烷基磺醯基、苯基磺醯基、氧絡、硫絡、羧基
 或胺基甲醯基所取代；

C_1-C_6 -烷基碳基，其選擇地經氟、氯、溴、碘、氟基、
 胺基、氫硫基、羥基、 C_1-C_6 -醚氧基、苯甲醚氧基、苄
 氧基、苯氧基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷胺基、二(
 C_1-C_6 -烷基)胺基、 C_1-C_6 -烷硫基、 C_1-C_6 -烷基磺
 醯基、苯基磺醯基、氧絡、硫絡、羧基或胺基甲醯基所取
 代；

C_2-C_8 -烯基碳基，其選擇地經氟、氯或羥基、 C_1-C_4 -
 烷氧基、氧絡或苯基所取代；

(C_3-C_8 環烷基)碳基，其選擇地經氟、氯或羥基、 C_1 -
 C_4 -烷氧基、氧絡或苯基所取代；

(C_5-C_8 -環烯基)碳基，其選擇地經氟、氯或羥基、 C_1 -
 C_4 -烷氧基、氧絡或苯基所取代；

(C_3-C_8 -環烷基)-(C_1-C_3 -烷基)碳基，其選擇地經氟
 、氯或羥基、 C_1-C_4 -烷氧基、氧絡或苯基所取代；

(C_5-C_6 -環烯基)-(C_1-C_3 -烷基)碳基，其選擇地經氟
 、氯或羥基、 C_1-C_4 -烷氧基、氧絡或苯基所取代；

C_1-C_8 -烷氧基碳基，其選擇地經氟、氯、溴、羥基、
 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷胺基、二(C_1-C_4 -烷基)
 胺基或 C_1-C_4 -烷硫基所取代；

五、發明說明 (17)

$C_2 - C_8$ - 烯氧基碳基，其選擇地經氟、氯、羥基、 $C_1 - C_4$ - 烷氧基、氧絡或苯基所取代；

$C_1 - C_8$ - 烷硫基碳基，其選擇地經氟、氯、羥基、 $C_1 - C_4$ - 烷氧基、氧絡或苯基所取代；

$C_2 - C_8$ - 烯硫基碳基，其選擇地經氟、氯、羥基、 $C_1 - C_4$ - 烷氧基、氧絡或苯基所取代；

$C_1 - C_8$ - 烷胺基碳基或二 ($C_1 - C_8$ - 烷基) 胺基碳基，其選擇地經氟、氯、羥基、 $C_1 - C_4$ - 烷氧基、氧絡或苯基所取代；

$C_2 - C_8$ - 烯胺基碳基或二 ($C_2 - C_6$ - 烯基) 胺基碳基，其選擇地經氟、氯、羥基、 $C_1 - C_4$ - 烷氧基、氧絡或苯基所取代；

$C_1 - C_6$ - 烷基磺醯基，其選擇地經氟、氯、羥基、 $C_1 - C_4$ - 烷氧基、 $C_1 - C_4$ - 烷硫基、氧絡或苯基所取代；

$C_2 - C_6$ - 烷基磺醯基，其選擇地經氟、氯、羥基、 $C_1 - C_4$ - 烷氧基、氧絡或苯基所取代；

或芳基、芳基碳基、芳基 (硫代碳基)、(芳硫基) 碳基、(芳硫基) 硫代碳基、芳氧基碳基、(芳胺基) 硫代碳基、芳基磺醯基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、芳烷基碳基、芳烯基碳基或芳烷氧基碳基，其係經至多三個彼此獨立之 R^7 基所取代，其中烷基分別可含有 1-5 個碳原子且 R^7 定義如前；

或雜芳基、雜芳基烷基、雜芳基烯基、雜芳基烷基碳基或雜芳基烯基碳基，其係經至多三個彼此獨立之 R^7 基所取代，

五、發明說明 (18)

其中烷基分別可含有1 至3 個碳原子；

R^5 及 R^6 亦可一起為一藉由雙鍵與噻啉系連接之 C_3-C_8 -
碳環，

且

R^3 及 R^4 為相同或不同且彼此獨立地為氫；

C_1-C_8 -烷基，其選擇地經氟、氯、羥基、胺基、氫硫基、
 C_1-C_4 -醚氧基、苯甲醚氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_4 -
烷氧基、 C_1-C_4 -烷胺基、二 (C_1-C_4 -烷基) 胺基、
 C_1-C_4 -烷硫基、 C_1-C_4 -烷基磺醯基、 C_1-C_4 -烷基
亞磺醯基、羧基或胺基甲醯基所取代；

C_2-C_8 -烯基，其選擇地經氟或氯、羥基、胺基、氫硫基、
 C_1-C_4 -醚氧基、苯甲醚氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_4 -
烷氧基、 C_1-C_4 -烷胺基、二 (C_1-C_4 -烷基) 胺基、
 C_1-C_4 -烷硫基、 C_1-C_4 -烷基磺醯基、 C_1-C_4 -烷基
亞磺醯基、羧基或胺基甲醯基所取代；

C_3-C_8 -環烷基，其選擇地經氟或氯、羥基、胺基、氫硫
基、 C_1-C_4 -醚氧基、苯甲醚氧基、苄氧基、苯氧基、
 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷胺基、二 (C_1-C_4 -烷基)
胺基、 C_1-C_4 -烷硫基、 C_1-C_4 -烷基磺醯基、 C_1-C_4 -
烷基亞磺醯基、羧基或胺基甲醯基所取代；

C_3-C_8 -環烯基，其選擇地經氟或氯、羥基、胺基、氫硫
基、 C_1-C_4 -醚氧基、苯甲醚氧基、苄氧基、苯氧基、
 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷胺基、二 (C_1-C_4 -烷基)
胺基、 C_1-C_4 -烷硫基、 C_1-C_4 -烷基磺醯基、 C_1-C_4 -

五、發明說明 (19)

烷基亞磺醯基、羧基或胺基甲磺基所取代；

芳基、芳烷基、雜芳基或雜芳烷基，其係經至多3個彼此獨立之 R^7 基所取代，其中烷基可分別含有1至3個碳原子且 R^7 定義如前；

R^3 及 R^4 ，於式I及Ia結構中，亦可一起為一藉由螺接方式與噻啉系連接之 C_3-C_8 -碳環；

再者， R^3 及 R^4 可一起為 $=C-Z^1Z^2$ 基，其係藉由雙鍵鍵結且其中 Z^1 及 Z^2 具前述 R^3 及 R^4 之定義。

於更佳式I及Ia化合物中，取代基具以下定義：

3)

n 為0、1或2，

個別取代基 R^1 彼此獨立地為氟、氯、溴、三氟甲基、三氟甲氧基、羥基、 C_1-C_6 -烷基、 C_5-C_6 -環烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、(C_1-C_6 -烷氧基)-(C_1-C_2 -烷氧基)、 C_1-C_4 -烷硫基、 C_1-C_4 -烷基亞磺醯基、 C_1-C_4 -烷基磺醯基、硝基、胺基、 C_1-C_4 -烷胺基、二(C_1-C_4 -烷基)胺基、 C_1-C_6 -醯基、 C_1-C_4 -醯氧基、 C_1-C_4 -醯胺基、氰基、胺基甲磺基、羧基或(C_1-C_4 -烷基)-氧基羰基；

或

苯基、苯氧基、苯氧基羰基、苯硫基、苯基亞磺醯基、苯基磺醯基、苯氧基磺醯基、苯基磺醯氧基、苯基磺醯胺基、苯甲磺基、雜芳基或雜芳基甲基，其選擇地經至多二個彼此獨立之 R^7 基所取代，

五、發明說明 (20)

其中R⁷

可為氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、胺基、C₁-C₄-烷基、C₃-C₆-環烷基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷硫基、C₁-C₄-烷基亞磺醯基、C₁-C₄-烷基磺醯基、C₁-C₄-烷胺基、二(C₁-C₄-烷基)胺基、苯基、苯氧基或雜芳基，

X 為氧、硫或經取代之氮N-R²或N-O-R²，

其中R²為氫；烷基，其選擇地經氟、氯、氟基、胺基、氫硫基、羥基、磺氧基、苯甲磺氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、二烷胺基、烷硫基、烷基磺醯基、苯基磺醯基、氧絡、硫絡或羧基所取代；

烯基，其選擇地經氟、氯、氟基、胺基、氫硫基、羥基、磺氧基、苯甲磺氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷胺基、二烷胺基、烷硫基、烷基磺醯基、苯基磺醯基、氧絡、硫絡或羧基所取代；

炔基；

環烷基；

環烯基；

(環烷基)-(烷基)，其選擇地經氟、氯、溴、胺基、氫硫基、羥基、磺氧基、苯甲磺氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷胺基、二烷胺基、烷硫基、烷基磺醯基或苯基磺醯基所取代；

(環烯基)-(烷基)；

烷基胺基，其選擇地經氟、氯、羥基、烷氧基或氧絡所取

五、發明說明 (21)

代；

烯基碳基；

(環烷基)碳基；

(環烯基)碳基；

烷氧基碳基，其選擇地經氟、氯、溴、羥基或烷氧基所取代；

烯氧基碳基；

烷硫基碳基；

烷胺基碳基或二烷胺基碳基；

烯胺基碳基或二烯胺基碳基；

烷基磺醯基；

或芳基、芳基碳基、芳基(硫代碳基)、(芳硫基)碳基、(芳硫基)硫代碳基、芳氧基碳基、芳基磺醯基、芳烷基、芳烯基、芳炔基碳基、芳烯基碳基或芳烷氧基碳基，其係經至多二個彼此獨立之 R^7 基所取代，其中 R^7 定義如前；或雜芳基，雜芳基烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基或雜芳基碳基，其係經至多二個彼此獨立之 R^7 基所取代；

R^5 及 R^6 為相同或不同且彼此獨立地為氫；

C_1-C_6 -烷基，其選擇地經氟、氯、溴、碘、氰基、胺基、氫硫基、羥基、 C_1-C_4 -醯氧基、苯甲醯氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷胺基、二(C_1-C_4 -烷基)胺基、 C_1-C_4 -烷硫基、 C_1-C_4 -烷基磺醯基、苯基磺醯基、氧絡、硫絡、羧基或胺基甲醯基所取代；

C_2-C_6 -烯基，其選擇地經氟、氯、氰基、胺基、氫硫基

五、發明說明 (22)

、羥基、 C_1-C_4 -醚氧基、苯甲醚氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷胺基、二(C_1-C_4 -烷基)胺基、 C_1-C_4 -烷硫基、 C_1-C_4 -烷基磺醯基、苯基磺醯基、羧基或胺基甲醯基所取代；

C_3-C_6 -炔基，其選擇地經氟、氯、氰基、胺基、氫硫基、羥基、 C_1-C_4 -醚氧基、苯甲醚氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷胺基、二(C_1-C_4 -烷基)胺基、 C_1-C_4 -烷硫基、 C_1-C_4 -烷基磺醯基、苯基磺醯基、羧基或胺基甲醯基所取代；

C_3-C_6 -環烷基，其選擇地經氟、氯、氰基、胺基、氫硫基、羥基、 C_1-C_4 -醚氧基、苯甲醚氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷胺基、二(C_1-C_4 -烷基)胺基、 C_1-C_4 -烷硫基、 C_1-C_4 -烷基磺醯基、苯基磺醯基、羧基或胺基甲醯基所取代；

C_5-C_6 -環烯基，其選擇地經氟、氯、氰基、氫硫基、羥基、 C_1-C_4 -醚氧基、苯甲醚氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷硫基、 C_1-C_4 -烷基磺醯基、苯基磺醯基、羧基或胺基甲醯基所取代；

(C_3-C_6 環烷基)-(C_1-C_2 -烷基)，其選擇地經氟、氯、氰基、胺基、氫硫基、羥基、 C_1-C_4 -醚氧基、苯甲醚氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷硫基或羧基所取代；

(C_5-C_6 環烯基)-(C_1-C_2 -烷基)，其選擇地經氟、氯、氰基、胺基、氫硫基、羥基、 C_1-C_4 -醚氧基、苯甲醚

五、發明說明 (23)

氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷硫基或羧基所取代；

C_1-C_6 -烷基羰基，其選擇地經氟、氯、氟基、胺基、氫硫基、羥基、 C_1-C_4 -硫氧基、苯甲硫氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷胺基、二(C_1-C_4 -烷基)胺基、 C_1-C_4 -烷硫基、 C_1-C_4 -烷基磺醯基、苯基磺醯基、羧基或胺基甲醯基所取代；

C_2-C_6 -烯基羰基，其選擇地經氟、氯、羥基、 C_1-C_4 -烷氧基、氧絡或苯基所取代；

(C_3-C_6 環烷基)羰基，其選擇地經氟、氯或羥基、 C_1-C_4 -烷氧基、氧絡或苯基所取代；

(C_5-C_6 -環烯基)羰基；

(C_3-C_6 -環烷基)-(C_1-C_2 -烷基)羰基，其選擇地經氟、氯、羥基、 C_1-C_4 -烷氧基、氧絡或苯基所取代；

(C_5-C_6 -環烯基)-(C_1-C_2 -烷基)羰基；

C_1-C_6 -烷氧基羰基，其選擇地經氟、氯、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷胺基、二(C_1-C_4 -烷基)胺基或 C_1-C_4 -烷硫基所取代；

C_2-C_6 -烯氧基羰基，其選擇地經氟、氯、 C_1-C_4 -烷氧基或苯基所取代；

C_2-C_6 -炔氧基羰基；

C_1-C_6 -烷硫基羰基，其選擇地經氟、氯、 C_1-C_4 -烷氧基或苯基所取代；

C_2-C_6 -烷硫基羰基，其選擇地經氟、氯、 C_1-C_4 -烷氧

五、發明說明 (24)

基或苯基所取代；

C_1-C_6 -烷基胺基羰基或二 (C_1-C_6 -烷基) 胺基羰基，其選擇地經氟、氯、 C_1-C_4 -烷氧基或苯基所取代；

C_2-C_6 -烯胺基羰基或二 (C_2-C_6 -烯基) 胺基羰基；

C_1-C_6 -烷基磺醯基，其選擇地經氟、氯、 C_1-C_4 -烷氧基或苯基所取代；

C_2-C_6 -烯基磺醯基；

或芳基、芳基羰基、芳基 (硫代羰基)、(芳硫基) 羰基、(芳硫基) 硫代羰基、芳氧基羰基、(芳胺基) 硫代羰基、芳基磺醯基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、芳烷基羰基、芳烯基羰基或芳烷氧基羰基，其係經至多三個彼此獨立之 R^7 基所取代，其中烷基分別可含 1 至 4 碳原子且 R^7 定義如前；

或雜芳基、雜芳基烷基、雜芳基烯基、雜芳基羰基或雜芳基烯基羰基，其係經至多三個彼此獨立之 R^7 基所取代，其中烷基分別可含有 1 至 3 個碳原子；

且

R^5 及 R^6 亦可一起為一藉由雙鍵與喹啉系連接之 C_5-C_6 -碳環，

R^3 及 R^4 為相同或不同且彼此獨立地為；

C_1-C_6 -烷基，其選擇地經氟、氯、羥基、胺基、氫硫基、 C_1-C_4 -醯氧基、苯甲醯氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷胺基、二 (C_1-C_4 -烷基) 胺基、 C_1-C_4 -烷硫基、 C_1-C_4 -烷基磺醯基、 C_1-C_4 -烷基

五、發明說明 (25)

亞磺醯基、羧基或胺基甲磺基所取代；

C_2-C_6 -烯基，其選擇地經氟或氯、苯氧基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷硫基、 C_1-C_4 -烷基磺醯基或 C_1-C_4 -烷基亞磺醯基所取代；

C_3-C_6 -環烷基，其選擇地經氟、氯、羥基、胺基、氫硫基、 C_1-C_4 -硫氧基、苯甲磺氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷胺基、二(C_1-C_4 -烷基)胺基、 C_1-C_4 -烷硫基、 C_1-C_4 -烷基磺醯基或 C_1-C_4 -烷基亞磺醯基所取代；

C_3-C_6 -環烯基，其選擇地經氟或氯、苯氧基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷硫基、 C_1-C_4 -烷基磺醯基或 C_1-C_4 -烷基亞磺醯基所取代；

芳基、芳烷基、雜芳基或雜芳烷基，其係經至多三個彼此獨立之 R^7 基所取代，其中烷基可分別含有1至3個碳原子且 R^7 定義如前， R^3 及 R^4 基中之一可為氫，

R^3 及 R^4 亦可，於式I及Ia結構中，一起為一藉由螺接方式與喹啉系連接之 C_4-C_6 -碳環；

再者， R^3 及 R^4 亦可一起為 $=C-Z^1Z^2$ 基，其係藉雙鍵鍵接且其中 Z^1 及 Z^2 具前述 R^3 及 R^4 之定義。

於更佳式I及Ia化合物中，取代基具下列定義：

4)

n 為0、1或2，

個別取代基 R^1 彼此獨立地為氟、氯、三氟甲基、三氟甲氧基、羥基、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、(C_1-

五、發明說明 (26)

C_4 -烷基氧基)-(C_1 - C_2 -烷基氧基)、 C_1 - C_6 -烷基硫基、 C_1 - C_4 -烷基亞磺醯基、 C_1 - C_4 -烷基磺醯基、二(C_1 - C_4 -烷基)胺基、 C_1 - C_4 -醯基、 C_1 - C_4 -醯氧基、胺基甲醯基、羧基或(C_1 - C_4 -烷基)-氧基羰基；

或

苯基、苯氧基、苯氧基羰基、苯硫基、苯基亞磺醯基、苯基磺醯基、苯甲醯基、雜芳基或雜芳基甲基；

X 為氧、硫或經取代氮 $N-R^2$ 或 $N-O-R^2$ ，

其中 R^2 為氫或(C_1 - C_4)-烷基；

(C_2 - C_5)-烯基；

(C_1 - C_4)-烷基羰基；

(C_2 - C_5)-烯基羰基；

(C_1 - C_4)-烷基氧基羰基；

或芳基、芳基羰基、芳基(硫代羰基)、(芳硫基)羰基、(芳硫基)硫代羰基、芳氧基羰基、芳基磺醯基、芳烷基、芳烷基羰基、芳烯基羰基或芳烷基氧基羰基；

或雜芳基或雜芳基烷基；

R^5 及 R^6 為相同或不同且彼此獨立地為氫；

C_1 - C_6 -烷基，其選擇地經氟、氯、胺基、氫硫基、羥基、 C_1 - C_4 -醯氧基、苯甲醯氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1 - C_4 -烷基氧基、 C_1 - C_4 -烷基胺基、二(C_1 - C_4 -烷基)胺基或 C_1 - C_4 -烷基硫基所取代；

C_2 - C_6 -烯基，其選擇地經氟、氯、胺基、氫硫基、羥基、 C_1 - C_4 -醯氧基、苯甲醯氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1 -

五、發明說明 (27)

C_4 -烷基氧基、 C_1-C_4 -烷基胺基、二(C_1-C_4 -烷基)胺基或 C_1-C_4 -烷基硫基所取代；

C_3-C_6 -環烷基；

C_5-C_6 -環烯基；

(C_3-C_6 -環烷基)-(C_1-C_2 -烷基)；

(C_5-C_6 -環烯基)-(C_1-C_2 -烷基)；

C_1-C_6 -烷基羰基，其選擇地經氟、氯、 C_1-C_4 -硫氧基、苯甲硫氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_4 -烷基氧基、 C_1-C_4 -烷基胺基、二(C_1-C_4 -烷基)胺基或 C_1-C_4 -烷基硫基所取代；

C_2-C_4 -烯基羰基；

(C_3-C_6 -環烷基)羰基；

(C_3-C_6 -環烷基)-(C_1-C_2 -烷基)羰基；

C_1-C_6 -烷基氧基羰基，其選擇地經 C_1-C_4 -烷基胺基、二(C_1-C_4 -烷基)胺基或 C_1-C_4 -烷基硫基所取代；

C_1-C_6 -烷基硫基羰基；

二(C_1-C_6 -烷基)胺基羰基；

二(C_2-C_4 -烯基)胺基羰基；

C_1-C_6 -烷基磺基；

或芳基、芳基羰基、芳基(硫代羰基)、(芳硫基)羰基、(芳硫基)硫代羰基、芳氧基羰基、(芳胺基)硫代羰基、芳基磺基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、芳烷基羰基、芳烯基羰基或芳烷基氧基羰基，其係經至多二個彼此獨立之 R^7 基所取代，其中烷基可分別具有1至3碳原子且 R^7 定義

五、發明說明 (28)

如前；

或雜芳基、雜芳基烷基、雜芳基烯基、雜芳基烷基羰基或雜芳基烯基羰基，其係經至多二個彼此獨立之 R^7 基所取代，其中烷基可分別含有1至2個碳原子；

且

R^5 及 R^6 可一起為一藉由雙鍵與噻啉系連接之 C_5-C_6 -碳環，

R^3 及 R^4 為相同或不同且彼此獨立地為 C_1-C_6 -烷基，其選擇地經氟、氯、羥基、胺基、氫硫基、 C_1-C_4 -醚氧基、苯甲醚氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷胺基、二(C_1-C_4 -烷基)胺基、 C_1-C_4 -烷硫基、 C_1-C_4 -烷基磺基、 C_1-C_4 -烷基亞磺基或羧基所取代；

C_2-C_6 -烯基，其選擇地經氟或氯所取代；

C_3-C_6 -環烷基；

C_5-C_6 -環烯基，其選擇地經氟或氯所取代；

R^3 及 R^4 基中一者亦可為氫；

R^3 及 R^4 亦可，於式I及Ia結構中，一起為一藉由螺接方式與噻啉系連接之 C_4-C_6 碳環；

R^3 及 R^4 亦可一起為 $=C-Z^1Z^2$ 基，其係藉雙鍵鍵結且其中 Z^1 及 Z^2 具前述 R^3 及 R^4 之定義。

於更佳式I及Ia化合物中，取代基具下列定義：

5)

n 為0、1或2，

五、發明說明 (29)

個別取代基 R^1 彼此獨立地為氟、氯、三氟甲氧基、羥基、 C_1-C_4 -烷氧基或 C_1-C_4 -烷硫基，

X 為氧、硫或經取代氮 $N-R^2$ 或 $N-O-R^2$ ，

其中 R^2 為氫；

R^5 及 R^6 為相同或不同且彼此獨立地為氫，

C_1-C_6 -烷基，其選擇地經氟、氯、胺基、氫硫基、羥基、 C_1-C_4 -醚氧基、苯甲醚氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷胺基、二(C_1-C_4 -烷基)胺基或 C_1-C_4 -烷硫基所取代；

C_2-C_6 -烯基，其選擇地經氟、氯、胺基、氫硫基、羥基、 C_1-C_4 -醚氧基、苯甲醚氧基、苄氧基、苯氧基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷胺基、二(C_1-C_4 -烷基)胺基或 C_1-C_4 -烷硫基所取代；

其中 R^5 及 R^6 中至少一者為氫，

且

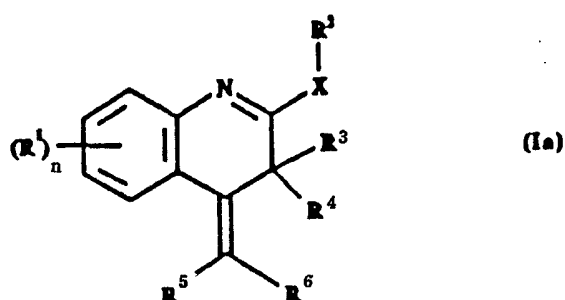
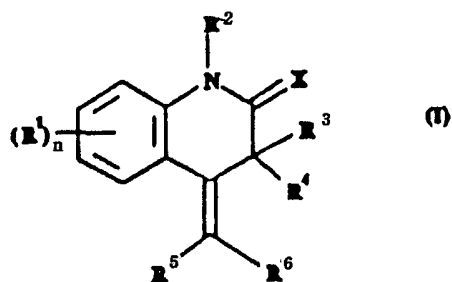
R^5 及 R^6 亦可一起為一藉由雙鍵與噻啉系連接之 C_5-C_6 碳環，

R^3 及 R^4 為相同或不同且彼此獨立地為 C_1-C_2 -烷基；

R^3 及 R^4 亦可，於式 I 及 Ia 結構中，一起為一以螺接方式與噻啉系連接之 C_4-C_6 碳環。

本發明亦有關於 6) 式 I 化合物以及式 Ia 之其互變異構形式、其光學異構物及純形式或其混合物形式之非對映立體異構物、以及其加成鹽和前劑在應用作為醫藥品之用途

五、發明說明 (30)



其中：

n 為 0、1、2、3 或 4，

個別取代基 R^1 彼此獨立地為氟、氯、溴、碘、三氟甲基、三氟甲氧基、羥基、烷基、環烷基、烷氧基、烷氧基（烷氧基）、烷硫基、烷基亞磺醯基、烷基磺醯基、硝基、胺基、疊氮基、烷胺基、二烷胺基、六氫吡啶基、嗎啉基、1-吡咯烷基、醯基、醯氧基、醯胺基、氰基、胺基甲醯基、羧基、烷氧基羰基、羥基磺醯基或胺磺醯基，

或

苯基、苯氧基、苯氧基羰基、苯硫基、苯基亞磺醯基、苯基磺醯基、苯氧基磺醯基、苯基磺醯氧基、甲苯基磺醯基、苯基磺醯胺基、苯甲醯基、雜芳醯基、雜芳基、雜芳基甲基、雜芳基甲氧基或雜芳基甲硫基，其選擇地經至多五

五、發明說明 (31)

個彼此獨立之 R^7 基所取代，

其中 R^7

可為氟、氯、溴、碘、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、胺基、疊氮基、烷基、環烷基、烷氧基、烷硫基、烷基亞磺醯基、烷基磺醯基、烷胺基、二烷胺基、烷氧基羰基、苯基、苯氧基或雜芳基，

X 為氧、硫、硒或經取代之氮 $N-R^2$ 或 $N-O-R^2$ ，

其中 R^2 為氫或烷基，其選擇地經氟、氯、溴、碘、氰基、胺基、氫硫基、羥基、醯氧基、苯甲醯氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷胺基、二烷胺基、烷硫基、烷基磺醯基、苯基磺醯基、氧絡、硫絡、羧基、胺基甲醯基或烷氧基羰基所取代；

烯基，其選擇地經氟、氯、溴、碘、氰基、胺基、氫硫基、羥基、醯氧基、苯甲醯氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷胺基、二烷胺基、烷硫基、烷基磺醯基、苯基磺醯基、氧絡、硫絡、羧基或胺基甲醯基所取代；

炔基，其選擇地經氟、氯、溴、碘、氰基、胺基、氫硫基、羥基、醯氧基、苯甲醯氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷胺基、二烷胺基、烷硫基、烷基磺醯基、苯基磺醯基、氧絡、硫絡、羧基或胺基甲醯基所取代；

環烷基，其選擇地經氟、氯、溴、碘、氰基、胺基、氫硫基、羥基、醯氧基、苯甲醯氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷胺基、二烷胺基、烷硫基、烷基磺醯基、苯基磺醯基、氧絡、硫絡、羧基或胺基甲醯基所取代；

五、發明說明 (32)

環烯基，其選擇地經氟、氯、溴、碘、氰基、胺基、氫硫基、羥基、鹽氧基、苯甲鹽氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷胺基、二烷胺基、烷硫基、烷基磺鹽基、苯基磺鹽基、氧絡、硫絡、羧基或胺基甲鹽基所取代；

(環烷基)-(烷基)，其選擇地經氟、氯、溴、碘、氰基、胺基、氫硫基、羥基、鹽氧基、苯甲鹽氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷胺基、二烷胺基、烷硫基、烷基磺鹽基、苯基磺鹽基、氧絡、硫絡、羧基或胺基甲鹽基所取代；

(環烯基)-(烷基)，其選擇地經氟、氯、溴、碘、氰基、胺基、氫硫基、羥基、鹽氧基、苯甲鹽氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷胺基、二烷胺基、烷硫基、烷基磺鹽基、苯基磺鹽基、氧絡、硫絡、羧基或胺基甲鹽基所取代；

烷基碳基，其選擇地經氟、氯、溴、碘、氰基、胺基、氫硫基、羥基、鹽氧基、苯甲鹽氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷胺基、二烷胺基、烷硫基、烷基磺鹽基、苯基磺鹽基、氧絡、硫絡、羧基或胺基甲鹽基所取代；

烯基碳基，其選擇地經氟、氯或羥基、烷氧基、氧絡或苯基所取代；

(環烷基)碳基，其選擇地經氟、氯或羥基、烷氧基、氧絡或苯基所取代；

(環烯基)碳基，其選擇地經氟、氯或羥基、烷氧基、氧絡或苯基所取代；

(環烷基)-(烷基)碳基，其選擇地經氟、氯或羥基、烷氧基、氧絡或苯基所取代；

五、發明說明 (33)

(環烯基)-(烷基)碳基，其選擇地經氟、氯或羥基、烷氧基、氧絡或苯基所取代；

烷氧基碳基，其選擇地經氟、氯、溴、羥基、烷氧基、烷胺基、二烷胺基或烷硫基所取代；

烯氧基碳基，其選擇地經氟、氯、羥基、烷氧基、氧絡或苯基所取代；

炔氧基碳基，其選擇地經氟、氯、羥基、烷氧基、氧絡或苯基所取代；

烷硫基碳基，其選擇地經氟、氯、羥基、烷氧基、氧絡或苯基所取代；

烯硫基碳基，其選擇地經氟、氯、羥基、烷氧基、氧絡或苯基所取代；

烷胺基碳基或二烷胺基碳基，其選擇地經氟、氯、羥基、烷氧基、氧絡或苯基所取代；

烯胺基碳基或二烯胺基碳基，其選擇地經氟、氯、羥基、烷氧基、氧絡或苯基所取代；

烷基磺醯基，其選擇地經氟、氯、羥基、烷氧基、烷硫基、氧絡或苯基所取代；

烯基磺醯基，其選擇地經氟、氯、羥基、烷氧基、氧絡或苯基所取代；

或芳基、芳基碳基、芳基(硫代碳基)、(芳硫基)碳基、(芳硫基)硫代碳基、芳氧基碳基、(芳胺基)硫代碳基、芳基磺醯基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、芳基烷基碳基、芳基烯基碳基或芳基烷氧基碳基，其係經至多五個彼

五、發明說明 (34)

此獨立之 R^7 基所取代，其中 R^7 定義如前；

或雜芳基、雜芳基烷基、雜芳基烯基、雜芳基烷基羰基或雜芳基烯基羰基，其係經至多三個彼此獨立之 R^7 基所取代；

R^5 及 R^6 為相同或不同且彼此獨立地為氫、羧基、烷基，其選擇地經氟、氯、溴、碘、氰基、胺基、氫硫基、羥基、鹽氧基、苯甲鹽氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷胺基、二烷胺基、烷硫基、烷基磺鹽基、苯基磺鹽基、氧絡、硫絡、羧基、胺基甲鹽基或烷氧基羰基所取代；

烯基，其選擇地經氟、氯、溴、碘、氰基、胺基、氫硫基、羥基、鹽氧基、苯甲鹽氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷胺基、二烷胺基、烷硫基、烷基磺鹽基、苯基磺鹽基、氧絡、硫絡、羧基或胺基甲鹽基所取代；

炔基，其選擇地經氟、氯、溴、碘、氰基、胺基、氫硫基、羥基、鹽氧基、苯甲鹽氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷胺基、二烷胺基、烷硫基、烷基磺鹽基、苯基磺鹽基、氧絡、硫絡、羧基或胺基甲鹽基所取代；

環烷基，其選擇地經氟、氯、溴、碘、氰基、胺基、氫硫基、羥基、鹽氧基、苯甲鹽氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷胺基、二烷胺基、烷硫基、烷基磺鹽基、苯基磺鹽基、氧絡、硫絡、羧基或胺基甲鹽基所取代；

環烷基，其選擇地經氟、氯、溴、碘、氰基、胺基、氫硫基、羥基、鹽氧基、苯甲鹽氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷胺基、二烷胺基、烷硫基、烷基磺鹽基、苯基磺鹽

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

人

五、發明說明 (35)

基、氧絡、硫絡、羧基或胺基甲醯基所取代；

(環烷基)-(烷基)，其選擇地經氟、氯、溴、碘、氧基、胺基、氫硫基、羥基、醯氧基、苯甲醯氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷胺基、二烷胺基、烷硫基、烷基磺醯基、苯基磺醯基、氧絡、硫絡、羧基或胺基甲醯基所取代；

(環烯基)-(烷基)，其選擇地經氟、氯、溴、碘、氧基、胺基、氫硫基、羥基、醯氧基、苯甲醯氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷胺基、二烷胺基、烷硫基、烷基磺醯基、苯基磺醯基、氧絡、硫絡、羧基或胺基甲醯基所取代；

烷基羰基，其選擇地經氟、氯、溴、碘、氧基、胺基、氫硫基、羥基、醯氧基、苯甲醯氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷胺基、二烷胺基、烷硫基、烷基磺醯基、苯基磺醯基、氧絡、硫絡、羧基或胺基甲醯基所取代；

烯基羰基，其選擇地經氟、氯或羥基、烷氧基、氧絡或苯基所取代；

(環烷基)羰基，其選擇地經氟、氯或羥基、烷氧基、氧絡或苯基所取代；

(環烯基)羰基，其選擇地經氟、氯或羥基、烷氧基、氧絡或苯基所取代；

(環烷基)-(烷基)羰基，其選擇地經氟、氯或羥基、烷氧基、氧絡或苯基所取代；

(環烯基)-(烷基)羰基，其選擇地經氟、氯或羥基、烷氧基、氧絡或苯基所取代；

烷氧基羰基，其選擇地經氟、氯、溴、羥基、烷氧基、烷

五、發明說明 (36)

胺基、二烷胺基或烷硫基所取代；

烯氧基碳基，其選擇地經氟、氯、羥基、烷氧基、氧絡或苯基所取代；

炔氧基碳基，其選擇地經氟、氯、羥基、烷氧基、氧絡或苯基所取代；

烷硫基碳基，其選擇地經氟、氯、羥基、烷氧基、氧絡或苯基所取代；

烯硫基碳基，其選擇地經氟、氯、羥基、烷氧基、氧絡或苯基所取代；

烷胺基碳基或二烷胺基碳基，其選擇地經氟、氯、羥基、烷氧基、氧絡或苯基所取代；

烯胺基碳基或二烯胺基碳基，其選擇地經氟、氯、羥基、烷氧基、氧絡或苯基所取代；

烷基磺醯基，其選擇地經氟、氯、羥基、烷氧基、烷硫基、氧絡或苯基所取代；

烯基磺醯基，其選擇地經氟、氯、羥基、烷氧基、氧絡或苯基所取代；

或芳基、芳基碳基、芳基(硫代碳基)、(芳硫基)碳基、(芳硫基)硫代碳基、芳氧基碳基、(芳胺基)硫代碳基、芳基磺醯基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、芳基烷基碳基、芳基烯基碳基或芳基烷氧基碳基，其係經至多五個彼此獨立之 R^7 基所取代，其中 R^7 定義如前；

或雜芳基、雜芳基烷基、雜芳基烯基、雜芳基烷基碳基或雜芳基烯基碳基，其係經至多三個彼此獨立之 R^7 基所取

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

人

五、發明說明 (37)

代；

R⁵ 及 R⁶ 亦可一起為 C₃ - C₈ 之碳環，其係藉由雙鍵而與喹啉系連接，

且

R³ 及 R⁴ 為相同或不同且彼此獨立地為氫，

烷基，其選擇地經氟、氯、羥基、胺基、氫硫基、鹽氧基、苯甲鹽氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷胺基、二烷胺基、烷硫基、烷基磺鹽基、烷基亞磺鹽基、羧基或胺基甲鹽基所取代；

烯基，其選擇地經氟、氯、羥基、胺基、氫硫基、鹽氧基、苯甲鹽氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷胺基、二烷胺基、烷硫基、烷基磺鹽基、烷基亞磺鹽基、羧基或胺基甲鹽基所取代；

環烷基，其選擇地經氟、氯、羥基、胺基、氫硫基、鹽氧基、苯甲鹽氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷胺基、二烷胺基、烷硫基、烷基磺鹽基、烷基亞磺鹽基、羧基或胺基甲鹽基所取代；

環烯基，其選擇地經氟、氯、羥基、胺基、氫硫基、鹽氧基、苯甲鹽氧基、苄氧基、苯氧基、烷氧基、烷胺基、二烷胺基、烷硫基、烷基磺鹽基、烷基亞磺鹽基、羧基或胺基甲鹽基所取代；

或芳基、芳烷基、雜芳基或雜芳基烷基，其係經至多五個彼此獨立之 R⁷ 基所取代，其中 R⁷ 定義如前，

R³ 及 R⁴ 亦可一起為 -C₃ - C₈ 碳環，其係以螺接方式連接

五、發明說明 (38)

至噻啉系；

R³ 及 R⁴ 亦可一起為 =C-Z¹Z² 基，其係藉雙鍵鏈接且其中 Z¹ 及 Z² 具前述 R³ 及 R⁴ 之定義。

前1)-5)中所提化合物係根據本發明之應用中較佳者。

本發明另關於前6)中所提化合物供製備用以治療病毒疾病之醫藥品之用途。

前述定義中所提烷基可為直鏈或具支鏈。除非另有定義，其較佳地含1-8，特別佳地1-6，尤其是1-4，碳原子。其例有甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、丁基、1-甲基丙基、2-甲基丙基及1, 1-二甲基乙基等。

於前述定義中，烯基可為直鏈或具支鏈且含有1至3個雙鍵。除非另有定義，這些基較佳地含有2-8，特別是2-6，個碳原子。其例有2-丙烯基、1-甲基乙烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-甲基-2-丙烯基、3-甲基-2-丁烯基、2, 3-二甲基-2-丁烯基、3, 3-二氯-2-丙烯基及戊二烯基等。

於前述定義中所提炔基可為直鏈或具支鏈且含有1至3個參鍵。除非另有定義，它們較佳地含有2-8，特別佳地3-6，個碳原子。其例有2-丙炔基及3-丁炔基等。

前述定義中所提環烷基及環烯基，除非另有定義，較佳地含有3-8，特別佳地4-6，個碳原子。其例有環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基或環己烯基。前述定義中所提醯基可為脂族、環脂族或芳族的。除非另有定義，其較佳地含有1-8，特別是2-7，個碳原子。

醯基之例有甲醯基、乙醯基、氯乙醯基、三氯乙醯基、

五、發明說明 (39)

經乙醯基、胺基乙醯基、丙醯基、丁醯基、異丁醯基、第三戊醯基、環己醯基或苯甲醯基。

於前述定義中所提芳基中較佳者為具6至14碳原子，特別是6-10碳原子，之芳族基，例如苯基及萘基。

於前述雜環或雜芳基中，O、S及N為特別適合之雜原子。當該雜環為一於雜原子位置係飽和之含氮環時，N-Z係存在的，其中Z為H或具前述個別定義之R²。除非另有定義，雜環較佳地具有1-15個碳原子及1至6個雜原子，特別是3-11個碳原子及1-4個雜原子。

噻吩、呋喃、吡啶、嘧啶、吡咯、喹啉、異喹啉、噁唑、異噁唑、噻唑或異噻唑為適合之前述定義中所提之雜環或雜芳基。

此等定義可以相同方式應用於雜芳基甲基中之雜芳基。於前述定義中所提芳烷基之例有苄基、苯乙基、萘甲基或苯乙烯基。

前述取代基R¹至R⁷較佳地係經分別所提取代基所取代三次，特別是2次，尤其是1次。前述對個別取代基所提較佳者對個別複合取代基定義（如芳烷氧基羰基）亦是較佳者。

視不同取代基而定，式I及Ia化合物可具有數個不對稱碳原子。

本發明因此係有關於純立體異構物及其混合物，例如相關之外消旋物。

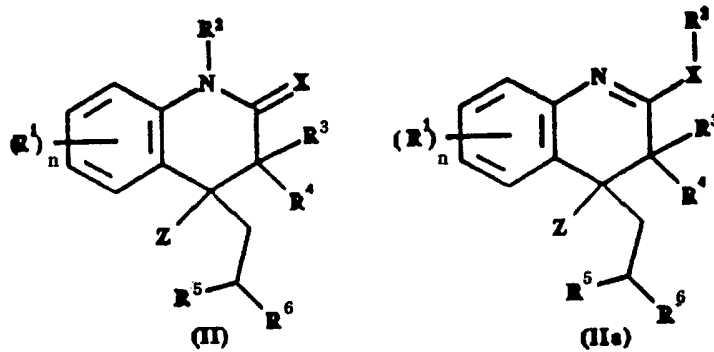
式I及Ia化合物之純立體異構物可直接加以製備，或者

五、發明說明 (40)

可使用已知方法或類似於已知方法，後續地加以分離而得。

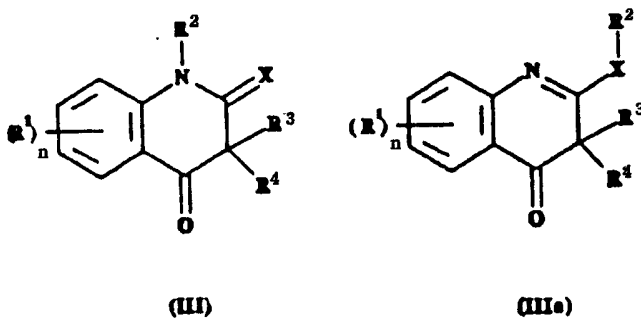
本發明又有關於如前1)-5)所定義之式 I 及 Ia 化合物之製法，其中

A) 為製備其中 X 為氧之式 I 化合物及其中 X 定義如前1)-5)之式 Ia 化合物 (N-R² 為 N-H 者除外，且其中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 及 R⁶ 定義如前1)-5))，將式 II 及 II a 化合物



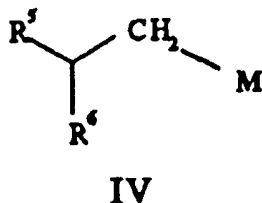
其中 Z 為一釋離基或羥基，於惰性溶劑中，若適當使用添加之酸性或鹼性催化劑，加熱之，

B) 為製備其中 X 為氧且 Z 為羥基之式 II 化合物及其中 Z 為羥基、X 定義如前1)-5)之式 II a 化合物 (N-R² 為 N-H 者除外，且其中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 及 R⁶ 定義如前1)-5))，將式 III 及 III a 化合物



五、發明說明 (41)

與式IV化合物反應



其中M 為金屬原子相當物，如Li，-MgCl或-MgBr，或
C)為製備其中X 為硫且R¹、R²、R³、R⁴、R⁵及R⁶定
義如前1)-5)之式 I 化合物，將其中X 為氧且R¹、R²、
R³、R⁴、R⁵及R⁶定義如前1)-5)之式 I 化合物與硫化
試劑反應，

或其中

D)為製備其中X 為氧、R² 為氫且R¹、R³、R⁴、R⁵及
R⁶定義如前1)-5)之式 I 化合物，將該X 為氧且R¹、R²
、R³、R⁴、R⁵及R⁶定義如前1)-5)之式 I 化合物與式
V烷化試劑反應



其中R² 具前1)至5)中所述之定義（但R² 為氫者除外），
且釋離基K 為，例如，鹵素原子（如氯或溴）或磺酸酯基
（如甲磺酸酯或三氟乙磺酸酯基），

或其中

E)將其中R¹ -R⁶ 定義如前1)-5)且X 為氧原子或硫原子之
式 I 化合物與下式化合物反應

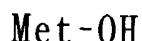


五、發明說明(42)

而形成其中 $R^1 - R^6$ 定義如前1)-5)且 X 為 $N-R^2$ 或 $N-O-R^2$ 之式I衍生物，

或其中

F)將其中 $R^1 - R^6$ 定義如前1)-5)且這些基中之一具有烷氧基羰基之式I化合物與下式化合物反應



其中Met為鹼金屬原子或鹼土金屬原子，而形成具有游離羧酸官能之式I衍生物，

或其中

G)將其中 $R^1 = \text{甲氧基}$ 且 $R^2 - R^6$ 定義如前1)至5)且 X 為氧之式I化合物與三甲基甲矽烷基碘化物反應，而形成其中 $R^1 = \text{經基}$ 且 $R^2 - R^6$ 與 X 定義如前之式I化合物。

前述方法A較佳地於下述條件下進行之：

鹵素及磺酸酯基，例如甲磺酸酯或三氟乙磺酸酯基，可提及作為釋離基Z之例。

該反應有利地於溶劑中加以進行。適當溶劑之例有芳族烴（如甲苯或二甲苯）、水、低級醇（如甲醇、乙醇、甲基乙二醇或1-丁醇）、醚類（如四氫呋喃或乙二醇二甲醚）、鹼性溶劑（如吡啶或N-甲基咪唑）、或羧酸（如乙酸）或這些溶劑之混合物。

存在一適當酸性或鹼性催化劑（如對-甲苯磺酸、乙酸、無機酸或鹽類，如乙酸鈉、碳酸鈉或碳酸鉀、或鉍鎂氫氯酸鹽）是有利的。反應溫度可介於0及200℃間，較佳地

五、發明說明 (43)

於溶劑之沸騰溫度下。

前述方法 B 較佳地於下述條件下進行之：

該等反應有利地於溶劑中加以進行。適當溶劑之例有非環狀二烷基醚，如乙醚或二-第三丁基醚，或環狀醚，如四氫呋喃。該等反應有利地於 -78°C 至特定溶劑之沸騰溫度間之溫度下加以進行，較佳地於 -30°C 至 $+25^{\circ}\text{C}$ 間加以進行。於一根據方法 B 之反應中，一般將取代基定義如前之式 III 或 III a 化合物與至少 2 至 10 (較佳地 2.2 至 4) 莫耳當量數之式 IV 化合物 (較佳為 M 為鹵化鎂之 Grignard 化合物) 反應。

2, 4-雙 (4-甲氧基苯基) -1, 3-二硫雜-2, 4-二磷烷 (diphosphetane)-2, 4-二硫化物 (路易生 (Lawessons) 試劑)、雙 (三環己基錫) 硫化物、雙 (三-正-丁基錫) 硫化物、雙 (三苯基錫) 硫化物、雙 (三甲基甲矽烷基) 硫化物或五硫化磷係較佳地用作為前 C) 中所述反應之硫化試劑。該反應有利地於有機溶劑或溶劑混合物中，在室溫或更高溫下 (較佳於反應混合物之沸騰溫度下)，且儘可能於無水條件下，加以進行。適合之溶劑之例有二硫化碳、甲苯、二甲苯、吡啶或 1, 2-二氯乙烷。當使用前述錫或甲矽烷基硫化物時，於路易士 (Lewis) 酸 (如三氯化硼) 存在下進行該硫化反應是適當的。

當有其他羰基存在時，這些基，若適當，應於硫化反應前以適當保護基，使用已知方法 (如藉縮醛化) 加以保護

五、發明說明 (44)

。

一般，前述方法D)係根據下列方法加以進行：

該反應有利地於溶劑中加以進行。適當溶劑之例有：芳族烴，如甲苯或二甲苯，水，低級醇，如甲醇、乙醇、甲基乙二醇或1-丁醇，醚類，如四氫呋喃或乙二醇二甲醚，及鹼性溶劑，如吡啶或N-甲基咪唑，或這些溶劑之混合物。

一般，前述方法E)係根據下列方法加以進行：

該反應有利地於溶劑中加以進行。適當溶劑之例有芳族烴，如甲苯或二甲苯，水，低級醇，如甲醇、乙醇、甲基乙二醇或1-丁醇，醚類，如四氫呋喃或乙二醇二甲醚，及鹼性溶劑，如吡啶或N-甲基咪唑，或這些溶劑之混合物。

一般，前述方法F)係根據下列方法加以進行：

該反應有利地於溶劑中加以進行。適當溶劑之例有水與低級醇（甲醇、乙醇、甲基乙二醇或1-丁醇）之混合物。反應溫度可介於0 至200°C間，較佳地介於20°C至所用溶劑混合物之沸騰溫度間。

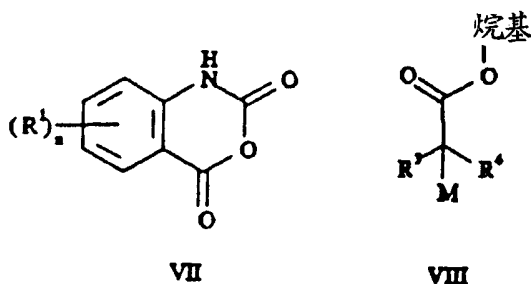
一般，前述方法G)係根據下列方法加以進行：

該反應有利地於溶劑中加以進行。適當溶劑之例有鹵化烴，如氯仿、二氯甲烷、四氯化碳或1, 2-二氯乙烷，或這些溶劑之混合物。反應溫度可介於-20°C至+200°C間，較佳地介於+20°C至所用溶劑之沸騰溫度間。

式Ⅲ及Ⅲa起始物質係文獻中已知者或可根據文獻中所述之方法加以製備（如專利申請案EP 93109965.9及A. B.

五、發明說明 (45)

Daruwala et al., J. Med. Chem. 1974, 17, 819, G. M. Coppola, Synthesis 1980, 505及該等期刊中所提及之文獻)。例如，X 為氧之式Ⅲ化合物之合成可由將式Ⅶ 鹼紅烷酸酐類與式Ⅷ化合物反應加以進行。此時，M 為金屬原子或金屬原子相當物，較佳為鹼土金屬原子或鹼金屬，較佳為鋰。



本新穎醫藥化合物可經腸（經口）、非經腸（經靜脈內）、經直腸、經皮下、經肌肉內或局部地加以施用。它們可以溶液、粉末（錠劑、膠囊（包括微膠囊））、藥膏（乳液或膠液）或栓劑之形式加以投服。醫藥上習用之液體或固體填料或填充劑、溶劑、乳化劑、潤滑劑、矯味劑、染料及／或緩衝物質為該等配方之合適的輔助物質。

有利的劑量為每公斤體重每天投服0.1-10，較佳為0.2-8，毫克一至數次。有利地施用之劑量單位視所用物質或醫藥製劑之特殊藥理動力學性質而定。本新穎化合物之所用劑量單位為，例如，1-1500毫克，較佳為50-500毫克。

本新穎化合物亦可與其他抗病毒劑（如核苷類似物、蛋白酶抑制劑或吸收抑制劑、免疫刺激劑、干擾素、間白素

五、發明說明 (46)

及群落刺激因子(如GM-CSF、G-CSF或M-CSF))合併施藥。

活性試驗

抗細胞培養物中之HIV之測試製劑

方法之描述

培養基：

RPMI pH 6.8

完全培養基另外含有20%仔牛血清及40 IU/毫升之重組間白素2。

細胞：

將藉由Ficoll®梯度離心、由新鮮供應者血液分離而來之淋巴細胞，於37°C下、在5% CO₂中、於完全培養基中、在添加之2克/毫升植物性血球凝集素(Wellcome)存在下，加以培養36小時。於添加10% DMSO後，將細胞以5×10⁶之細胞密度加以冷凍並存放於液態氮中。為實驗，將細胞加以溶解，於RPMI培養基中加以沖洗並於完全培養基中培養3-4天。

測試混合物：

將測試用製劑以16.7毫克/毫升之濃度溶於DMSO中，之後於完全培養基中稀釋至1毫克/毫升。首先將0.4毫升培養基引入24井多井盤中。於將0.1毫升經溶解製劑添加入該盤之上排後，經每次移轉0.1毫升以產生幾何稀釋系列。不含製劑之控制組則總是含有0.4毫升含0.5% DMSO之完全培養基。

五、發明說明 (47)

將具有 5×10^5 個細胞／毫升之細胞數之淋巴細胞培養物經添加1/50體積之經HIV感染之水林巴細胞培養物之上層液加以感染。經終點稀釋將這些培養物上層液之滴定度定為 $1-5 \times 10^6$ 個感染單位／毫升。於在 37°C 下培養30分鐘後，將經感染淋巴細胞離心出，之後再置入相同體積之培養基中一次。將0.6毫升細胞懸浮液添加至試驗盤之每一井中。於 37°C 下培養測試混合物3天。

評估：

於顯微鏡下檢視經感染細胞培養物中是否有巨大細胞存在，其存在表示病毒在培養物中活躍地繁殖。將無巨大細胞出現之最低製劑濃度定為抗HIV之抑制濃度(MIC值)。根據製造者(Organon)之指示，使用對HIV抗原之試驗，測定來自培養物盤之懸浮液中是否有HIV抗原存在以作為控制試驗。

結果：

本試驗之結果列於表1中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (48)

表 1

化合物號	MIC	IC-50
1	1 微克／毫升	≥ 40 毫微克／毫升
2	0.1微克／毫升	大約=0.015微克／毫升
3	< 0.08 微克／毫升	0.03微克／毫升
4	0.0016微克／毫升	< 0.32 毫微克／毫升
5	0.2微克／毫升	0.04微克／毫升
7	< 0.008 微克／毫升	大約0.00032微克／毫升
8	0.008微克／毫升	0.0016微克／毫升
10	< 0.04 毫克／毫升	0.025微克／毫升
13	> 0.2 微克／毫升	0.040微克／毫升
14	< 0.008 微克／毫升	0.005微克／毫升
16	< 0.2 微克／毫升	約0.03微克／毫升
17	< 0.02 微克／毫升	約0.040微克／毫升
18	< 0.008 微克／毫升	2 毫微克／毫升
19	< 0.04 mcg／毫升	0.008微克／毫升
20	< 0.008 微克／毫升	0.0015微克／毫升
28	0.008微克／毫升	約0.01微克／毫升
30	< 0.2 微克／毫升	約20毫微克／毫升
32	0.2微克／毫升	約80毫微克／毫升
34	< 0.04 微克／毫升	約0.01微克／毫升
36	< 0.2 微克／毫升	約10毫微克／毫升

五、發明說明 (49)

38	<0.2微克／毫升	約80毫微克／毫升
41	0.2微克／毫升	約0.2微克／毫升
42	<0.008微克／毫升	0.002微克／毫升
43	0.2微克／毫升	0.05微克／毫升
44	0.2微克／毫升	0.06微克／毫升
45	0.004微克／毫升	0.002微克／毫升
47	<0.08微克／毫升	約0.015微克／毫升
48	<0.08微克／毫升	約0.01微克／毫升
49	<0.02微克／毫升	約0.002微克／毫升
50	<0.1微克／毫升	約0.01微克／毫升
51	0.02微克／毫升	約0.002微克／毫升
52	0.02微克／毫升	約0.004微克／毫升
53	0.02微克／毫升	約0.002微克／毫升
54	0.1微克／毫升	0.05微克／毫升
55	<0.08微克／毫升	約0.006微克／毫升
58	<0.1微克／毫升	約0.02微克／毫升
59	<0.02微克／毫升	約0.008微克／毫升
60	0.0016微克／毫升	約0.0003微克／毫升
61	0.02微克／毫升	約0.004微克／毫升
66	<0.1微克／毫升	約0.01微克／毫升
67	<0.1微克／毫升	約0.02微克／毫升
69	<0.02微克／毫升	約0.0015微克／毫升
70	0.02微克／毫升	約0.003微克／毫升

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (50)

71	0.0016微克／毫升	約0.0005毫微克／毫升
72	<0.008微克／毫升	約0.001毫微克／毫升
73	<0.04微克／毫升	0.02微克／毫升
74	0.04微克／毫升	0.02微克／毫升
75	0.004微克／毫升	約0.0018微克／毫升
77	0.2微克／毫升	約0.03微克／毫升
138	>0.2微克／毫升	0.030微克／毫升
140	0.2微克／毫升	0.006微克／毫升
142	<0.2微克／毫升	0.004微克／毫升
143	>0.008微克／毫升	<0.008微克／毫升

有關本發明活性物質在抑制HIV逆轉錄酶之能力之研究

藉由閃爍接近測試法(SPA)測定逆轉錄酶(RT)之活性。

用於此RT-SPA之試劑套組係得自Amersham/Buchler (Braunschweig)。RT酵素(源自HIV且選殖在大腸桿菌中)係由HT-Biotechnology Ltd, Cambridge, UK所提供。

測試混合物：

本試驗係根據提供者(Amersham)之方法手冊加以進行，但作如下修正：

- 添加牛血清蛋白至測試緩衝液中直至達0.5毫克／毫升之最終濃度。
- 於Eppendorf反應試管中，使用100毫升之混合物體積進行試驗。

五、發明說明 (51)

行試驗。

- 將提供者之RT濃縮液(5000 μ / 毫升)於20mM Tris-HCl緩衝液(pH 7.2; 30%甘油)中加以稀釋直至達15 μ / 毫升之活性。
- 測試混合物係於37°C下培養60分鐘。
- 於反應業停止並使用熔珠懸浮液加以培育後，將130毫升測試混合物移轉入4.5毫升10mM tris-HCl緩衝液 (pH 7.4 ; 0.15M NaCl) 中。

之後於 β 計數器中測定氚活性。

對活性物質之測試：

為進行對抑制劑活性之初步測試，將活性物質溶於DMSO (儲備溶液濃度 = 1 毫克 / 毫升) 中，且於在DMSO中之 10^{-1} 、 10^{-2} 、 10^{-3} 等稀釋系列下進行測試。

為測定 IC_{50} 值，將抑制劑之儲備溶液再於50mM tris-HCl緩衝液(pH 8)中加以稀釋，並於適當濃度下加以測試。

由RT活性相對於抑制濃度之對數值($\log C_{inh.}$)之圖表描繪可確定導致50%酵素抑制作用之濃度。

本研究之結果列於表 2 。

五、發明說明 (52)

表 2

化合物號	逆轉錄酶試驗 IC-50
2	17毫微克／毫升 (63 nM)
3	27毫微克／毫升
4	2毫微克／毫升 (8 nM)
5	115.5毫微克／毫升 (479 nM)
6	28.8毫微克／毫升 (113 nM)
7	5毫微克／毫升 (18 nM)
8	4毫微克／毫升 (16 nM)
10	31毫微克／毫升 (116 nM)
14	4毫微克／毫升 (18 nM)
18	15.2 nM (55 nM)
19	10.3毫微克／毫升 (37 nM)
20	6.3毫微克／毫升 (22 nM)
24	66.3毫微克／毫升 (270 nM)
28	5.8毫微克／毫升 (24 nM)
42	2.6毫微克／毫升 (9 nM)
45	2.4毫微克／毫升 (9 nM)
48	14毫微克／毫升 (54 nM)
49	7毫微克／毫升 (24 nM)
51	6毫微克／毫升 (23 nM)
52	12毫微克／毫升 (43 nM)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (53)

53	13毫微克／毫升 (44 nM)
55	9毫微克／毫升 (31 nM)
59	14毫微克／毫升 (46 nM)
60	3毫微克／毫升 (12 nM)
61	17毫微克／毫升 (62 nM)
64	33毫微克／毫升 (109 nM)
66	19毫微克／毫升 (70 nM)
67	24毫微克／毫升 (91 nM)
68	約10毫微克／毫升
69	5毫微克／毫升 (18 nM)
70	6毫微克／毫升 (21 nM)
71	1毫微克／毫升 (5 nM)
73	8毫微克／毫升 (30 nM)
75	<1毫微克／毫升
138	61毫微克／毫升
140	5毫微克／毫升
142	38毫微克／毫升

本發明可藉由以下實例及申請專利範圍之內容更詳細地加以解釋。

起始物質之製備

五、發明說明 (54)

實例 I

6-氯-3, 3-二甲基-1, 3-二氫喹啉-2, 4-二酮

由7.3克 (0.072莫耳) 於100毫升無水四氫呋喃中之二異丙基胺及45毫升於己烷中之1.6M正丁基鋰溶液，在-70℃下，製備一含0.072莫耳二異丙基胺基化鋰之溶液。於溫至大約-20℃後，在-70℃下加入3.48克 (0.03莫耳) 異丁酸乙酯。使混合物溫至0℃並於該溫度下攪拌30分鐘。然後將該鋰化合物逐滴加入於一於50毫升無水四氫呋喃中含5.9克 (0.03莫耳) 5-氯靛紅酸酐之業經冷卻至-30℃之懸浮液中。使反應混合物於1 小時內溫至0℃，然後將黃色反應溶液加入於400毫升冰水中。使用乙酸乙酯萃取混合物三次，之後分別以碳酸氫鈉之飽和水溶液及氯化鈉之飽和水溶液各沖洗合併之有機相乙次，然後以硫酸鈉乾燥之並加以濃縮。於以醚/戊烷加以攪拌後，經由自異丙醇中加以結晶可得5.1克 (76%) 所欲化合物，熔點211-212℃。

 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, d_6 -DMSO): δ = 1.30 (s, 6 H), 7.11 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.6 - 7.7 (m, 2H), 10.87 ppm (s, 1H).
MS: $(\text{M} + \text{H})^+ = 224$

實例 II

6-氯-3, 3-二乙基-1, 3-二氫喹啉-2, 4-二酮

將一於220克聚磷酸 (大約84%之 P_2O_5) 中含22.1克 (0.088莫耳) 4'-氯-3, 3-二乙基丙二醯替苯胺之懸浮液加

五、發明說明 (55)

熱至80°C且一面劇烈地加以攪拌，之後再攪拌3小時。此期間內，物質溶解且溶液之顏色變黃。於反應終止後，一面攪拌地將反應混合物傾入大約1000毫升冰水中，一段時間後，產物以黃白色固體分離出。抽吸過濾出固體產物，以水加以沖洗直至呈中性並於50°C真空中乾燥之。

產量：12.6克(61%)

熔點：188°C (自異丙醇/庚烷中再結晶後)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 1.27$ (s, 6H), 1.29 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 4.03 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.18 (m, 2H), 10.60 (br s, 1H)

MS: $(\text{M} + \text{H})^+ = 234$

實例 III

3, 3-二甲基-6-甲氧基-1, 3-二氫喹啉-2, 4-二酮

類似於實例 II，使用21.8克(0.092莫耳)4'-甲氧基-3, 3-二甲基丙二醯替苯胺可製得16.2克(80%)所欲化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 1.31$ (s, 6H), 3.78 (s, 3H), 7.02 - 7.28 (m, 3H), 10.62 ppm (s, 1H).

MS: $(\text{M} + \text{H})^+ = 220$

最終產物之製備

實例 1

4-正丁基-6-氯-3, 4-二氫-3, 3-二甲基-4-羥基-喹啉-2 (1H)-酮 (產物43)

將4.47克(20毫莫耳)6-氯-3, 3-二甲基-1, 3-二氫喹

五、發明說明 (56)

啉-2, 4-二酮 (實例 I) 溶於100毫升無水四氫呋喃中，之後冷卻溶液至 -25°C 。然後於30分鐘內將30毫升 (60毫莫耳) 正丁基鎂溴化物於THF中之2M溶液加入。添加完成後，移去冷卻並於 25°C 下攪拌反應混合物3 小時。

為收集，將反應溶液加入於200毫升氯化鈉之飽和水溶液中，之後以10%檸檬酸之水溶液酸化混合物(pH 3)。然後經以100毫升乙酸乙酯振盪三次以萃取混合物。將合併之有機相以硫酸鈉加以乾燥並於旋轉蒸發器中在減壓下加以濃縮。將如此所得蒼黃色油(7.2克)經於矽膠上，使用正-庚烷／乙酸乙酯=2/1為移動相加以層析以純化之。

得蒼黃色油狀之2.0克 (7.1毫莫耳) 4-正丁基-6-氯-3, 4-二氫-3, 3-二甲基-4-羥基喹啉-2(1H)-酮 (理論值之36 %)， R_F 值=0.47 (矽膠片：移動相=正庚烷／乙酸乙酯=1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, d_6 -DMSO): = 0.73 (t, J = 7.5 Hz), 0.86 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.98 - 1.35 (2 m, 6H), 1.36 - 1.79 (m, 2H), 5.11 (br s, 1H, OH group), 7.81 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8 及 2.5 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.5 Hz, 1 Hz), 10.12 (br s, 1H)

MS: $(M + H)^+ = 282$

實例 2

4-正丁烯基-6-氯-3, 4-二氫-3, 3-二甲基喹啉-2(1H)-酮

將1.4克 (4.97毫莫耳) 4-正丁基-6-氯-3, 4-二氫-3,

五、發明說明 (57)

3-二甲基-4-羥基喹啉-2(1H)-酮 (實例 1) 溶於50毫升無水甲苯中，之後於添加100毫克對甲苯磺酸後，於回流中加熱混合物1 小時。

為收集反應混合物，於反應完全且混合物冷卻至室溫後加入200毫升乙酸乙酯；然後以100毫升碳酸氫鈉之飽和水溶液萃取有機相，之後每次以150毫升水共萃取二次。於以硫酸鈉乾燥有機相後，於旋轉蒸發器上、在減壓下加以濃縮，得油狀蒼黃色殘留物，其於加入正戊烷後結晶出。

產量：0.87克 (3.3毫莫耳；理論值之66%) 無色結晶，熔點144°C； $R_F = 0.58$ ，移動相：正庚烷／乙酸乙酯 = 1/1。

根據¹H-NMR光譜，反應產物係以E/Z非對映立體異構物混合物存在。根據HPLC (管柱：Nucleosil RP 18, 5 m, 200×4.6毫米；洗提液：CH₃CN／緩衝液 = 40/60，使用水／甲醇／H₃PO₄／NEt₃ = 750/403/0.5為緩衝液；流速：1毫升／分鐘)，且根據¹H-NMR光譜，E/Z比為75/25。

分離E/Z非對映立體異構物

將600毫克前所製得之非對映立體異構物經Sephadex (LH-20型，來自Fluka)，使用甲醇為移動相加以層析：除混合之餾份外，可得320毫克E-4-正丁烯基-6-氯-3, 4-二氫-3, 3-二甲基喹啉-2(1H)-酮 (熔點157-158°C) 及31毫克Z-4-正丁烯基-6-氯-3, 4-二氫-3, 3-二甲基喹啉-2(1H)

五、發明說明 (58)

-酮 (熔點170-171°C) , 二餾份分別具97%以上之純度。
E-4-正丁烯基-6-氯-3, 4-二氫-3, 3-二甲基喹啉-2(1H)-
酮(73)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, d_6 -DMSO): = 0.87 (t, J = 7.5 Hz, 3H),
1.18 (s, 6H), 1.44 (qt, J = 7.5 Hz, 2H), 2.25 (q, J = 7.5
Hz, 2H), 5.73 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 10 Hz,
1H), 7.28 (s, 1H), 7.33 (d, J = 10 Hz, 1H), 10.28 (br s,
1H)

MS: $(M + H)^+ = 264$

Z-4-正-丁烯基-6-氯-3, 4-二氫-3, 3-二甲基喹啉-2(1H)-
酮(74)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, d_6 -DMSO): = 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H),
1.36 (s, 6H), 1.48 (qt, J = 7.5 Hz, 2H), 2.41 (q, J = 7.5
Hz, 2H), 5.88 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 6.86 (d, J = 10 Hz,
1H), 7.23 (dd, J = 2.5 10 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.5
Hz, 1H), 10.32 (br s, 1H)

MS: $(M + H)^+ = 264$

實例 3

E-4-正-丁烯基-6-氯-3, 4-二氫-3, 3-二甲基喹啉-2(1H)-
酮(75)

將200毫克 (0.76毫莫耳) E-4-正-丁烯基-6-氯-3, 4-
二氫-3, 3-二甲基喹啉-2(1H)-酮 (實例 2) 溶於20毫升
無水甲苯中, 之後將170毫克 (0.42毫莫耳) 路易生
(Lawesson's) 試劑 (2, 4-雙 (4-甲氧基苯基) -1, 3-二
硫雜-2, 4-二磷烷-2, 4-二硫化物) 加入於該溶液中; 然

五、發明說明 (59)

後於100°C下加熱反應混合物2 小時。

於反應完全後，於真空中除去溶劑並於矽膠上層析殘留物。於使用正庚烷／乙酸乙酯（以2：1之比例混合）作為洗提液下，分離出140毫克(66%)所欲產物（為黃色結晶，熔點160°C）。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, d_6 -DMSO): = 0.87 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.27 (s, 6H), 1.44 (qt, $J = 7$ Hz, 2H) 2.26 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 5.86 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.33 - 7.40 (2 m, 2H), 12.33 (br s, 1H)

MS: $(M + H)^+ = 280$

實例 4

4-正丁基-3, 4-二氫-3, 3-二甲基-4-羥基-6-甲氧基-噻啉-2(1H)-酮 (化合物23)

將2 克 (9 毫莫耳) 3, 3-二甲基-6-甲氧基-1, 3-二氫噻啉-2, 4-二酮 (實例 III) 溶於無水四氫呋喃中，之後於-20°C之溫度下將13毫升於THF中之2 克分子濃度之正丁基氯化鎂溶液加入於該溶液中。接著使混合物回至室溫，然後攪拌2 小時。

之後，將反應溶液加入於250毫升氯化鈦之飽和水溶液中並以檸檬酸之20%水溶液酸化混合物(pH 3)。經以100毫升乙酸乙酯振盪三次以萃取混合物並以硫酸鈉乾燥合併之有機相；然後於旋轉蒸發器上、在減壓下濃縮之。將如此所得蒼黃色油經於矽膠上（移動相，正庚烷／乙酸乙酯= 2/1）層析加以純化。

五、發明說明 (60)

得1.2克 (理論值之48%) 無色油。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 0.71 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.97 - 1.69 (3 m, 6H), 1.10 (s, 3 H), 3.71 (s, 3H), 4.92 (br s, 1 OH), 6.72 (2 ps s, 2H), 6.95 (ps s, 1H), 9.78 (br s, 1H)

MS: $(\text{M} + \text{H})^+ = 278$

實例 5

E/Z-4-正-丁烯基-3, 4-二氫-3, 3-二甲基-6-甲氧基-喹啉-2(1H)-酮(41)

將600毫克 (2 毫莫耳) 4-正-丁基-3, 4-二氫-3, 3-二甲基-4-羥基-6-甲氧基喹啉-2(1H)-酮 (實例 4) 溶於40毫升無水甲苯中，之後加入一刮勺尖之對甲苯磺酸；然後於 100°C 下加熱混合物3 小時。於將反應混合物冷卻至室溫後，以硫酸鈉乾燥有機相並於旋轉蒸發器上、在減壓下除去溶劑。於除去溶劑時，反應產物結晶出。

產量：0.39克 (理論值之73%)，熔點 $121\text{-}122^\circ\text{C}$

MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 260$

根據 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$)，反應產物係由E/Z非對映立體異構混合物所組成。該非對映立體異構物之E/Z 比為約10:1。主要成份之數據為：

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$):

= 0.89 (t, $J = 7.5$, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.45 (tq, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.29 (dt, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 5.64 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.84 (br s, 3H), 9.97 (br s, 1H).

五、發明說明 (61)

實例 6 :

E/Z-4-正-丁烯基-3, 4-二氫-3, 4-二甲基-6-甲氧基-喹啉-2(1H)-硫酮(42)及E-4-正-丁烯基-3, 4-二氫-3, 3-二甲基-6-甲氧基喹啉-2(1H)-硫酮(79)

將0.23克(0.89毫莫耳)E/Z-4-正-丁烯基-3, 4-二氫-3, 3-二甲基-6-甲氧基喹啉-2(1H)-酮(詳實例5)溶於12毫升無水甲苯中, 之後加入0.22克路易生試劑(2, 4-雙-(4-甲氧基苯基)-1, 3-二硫雜-2, 4-二磷烷-2, 4-二硫化物)。於100°C下加熱混合物3小時。於反應完全後, 於真空中蒸餾出溶劑並將殘留物於矽膠上加以層析。於使用正庚烷/乙酸乙酯(以3:1之比例混合)作為洗提液下, 得239毫克(94%)標的化合物(為熔點為133-134°C之無色結晶)。

MS: (M+H)⁺ = 276

根據¹H-NMR光譜及經HPLC檢視, 產物以70:30 E/Z非對映立體異構混合物存在。

為分離E非對映立體異構物, 將120毫克E/Z非對映立體異構混合物經Sephadex (LH-20型)、使用甲醇為移動相加以層析。分離出70毫克E-4-正-丁烯基-3, 4-二氫-3, 3-二甲基-6-甲氧基喹啉-2(1H)-硫酮, 純度為97% (HPLC分析)(熔點: 135-136°C)。

E-4-正-丁烯基-3, 4-二氫-3, 3-二甲基-6-甲氧基-喹啉-2(1H)-硫酮(79)

五、發明說明 (62)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 0.88 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.43 (tq, $J = 7$ Hz, 2H), 2.27 (dt, $J = 7$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 5.81 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.88 (dd, $J = 2$ 及 8.5 Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 12.14 (br s, 1H)

MS: $(\text{M} + \text{H})^+ = 276$

實例 7

4-正-丁基-3, 3-亞環戊基-3, 4-二氫-4-羥基-喹啉-2(1H)-酮 (產物 5)

將4.3克(0.02莫耳)3, 3-亞環戊基喹啉-2, 4(1H, 3H)-二酮 (根據實例 1 加以製備, 但使用環戊烷羧酸乙酯取代異丁酸乙酯) 溶於100毫升無水四氫呋喃中, 之後於 -30°C 之溫度下加入30毫升正-丁基氯化鎂 (於THF中之2M溶液)。於添加完成後, 接著於 25°C 下攪拌混合物3 小時。然後將反應溶液加入於200毫升氯化鈉之飽和水溶液中並以10%檸檬酸之水溶液酸化混合物(pH 3)。以150毫升乙酸乙酯萃取混合物三次並以硫酸鈉乾燥合併之有機相; 然後於旋轉蒸發器上、在減壓下濃縮之。將如此所得蒼黃色油經於矽膠上、使用正庚烷/乙酸乙酯=2/1為移動相加以層析以純化之。得2.62克(48%)所欲反應產物(熔點 $95-97^\circ\text{C}$)。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): =0.7 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 0.96-2.20 (m, 14H), 4.93 (br s, 1H), 6.79 (dd,

五、發明說明 (63)

J=7及1 Hz, 1H), 6.95 (dt, J=雙7 及單1 Hz, 1H),
7.14 (dt, J=雙 7 及單1 Hz, 1H), 7.37 (dd, J= 7及1
Hz, 1H), 9.85 (br s, 1H)

MS: (M+H)⁺ =274

實例 8

E/Z-4-正-丁烯基-3, 3-亞環戊基-3, 4-二氫喹啉-2(1H)-
酮(6)

將2 克 (7.3毫莫耳) 4-正-丁基-3, 3-亞環戊基-3, 4-
二氫-4-羥基喹啉-2(1H)-酮 (詳實例 7) 溶於100毫升無
水甲苯中, 之後將該溶液於回流下與一刮勺尖之對甲苯磺
酸一起加熱2 小時。於反應完全後, 在旋轉蒸發器上、於
減壓下濃縮溶劑, 之後自正-戊烷中將殘留物再結晶出。
產量: 1.75克(94%); 熔點115-117°C。

MS (M+H)⁺ =256

實例 9

E/Z-4-正-丁烯基-3, 3-亞環戊基-3, 4-二氫-喹啉-2(1H)-
-硫酮(8)及E-4-正-丁烯基-3, 3-亞環戊基-3, 4-二氫喹
啉-2(1H)-硫酮(80)

將1 克 (3.9毫莫耳) E/Z-4-正-丁烯基-3, 3-亞環戊基
-3, 4-二氫喹啉-2(1H)-酮 (詳實例 8) 溶於100莫耳無水
甲苯中, 之後將0.89克路易生試劑 (2, 4-雙-(4-甲氧基
苯基)-1, 3-二硫雜-2, 4-二磷烷-2, 4-二硫化物) 加入
於該溶液中。於回流下加熱反應混合物3 小時。

五、發明說明 (64)

於反應完全後，於真空中除去溶劑並將殘留物於矽膠上加以層析。所欲反應產物可經使用正庚烷／乙酸乙酯（以3：1之比例混合）為洗提液加以分離，然後自正戊烷中結晶出。

產量：0.51克(48%)；熔點：81-83°C

根據¹H-NMR光譜及HPLC之檢測，產物係以82：18之E/Z非對映立體異構混合物存在。

為分離E 非對映立體異構物，將300毫克E/Z非對映立體異構混合物經Sephadex (LH-20型)、使用甲醇為移動相加以層析。除了二非對映立體異構物之混合餾份外，得150毫克E-4-正-丁烯基-3, 3-亞環戊基-3, 4-二氫喹啉-2(1H)-硫酮，熔點80-81°C。

¹H-NMR (200 MHz, d₆-DMSO): = 0.86 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.43 (tq, J = 7 Hz, 2H), 1.45-1.85 (3 m, 6H), 2.06-2.18 (m, 2H), 2.23 (td, J = 7 Hz, 2H), 5.74 (t, J = 7 Hz, 1H), 7.08-7.19 (m, 2H), 7.25-7.36 (m, 2H), 12.18 (br s, 1H)
MS: (M + H)⁺ = 272

實例10

3, 4-二氫-3, 3-二甲基-4-羥基-4-(3-甲基-3-丙烯-1-基)喹啉-2(1H)-酮 (化合物38)

由1.1克(45毫莫耳)鎂屑及2.34毫升(23.8毫莫耳)3-氯-2-甲基-1-丙烯以及30毫升作為溶劑之無水THF製備一於THF中之2-甲基-2-丙烯基氯化鎂之相應溶液。將事先

五、發明說明 (65)

溶於25毫升無水THF中之2.2克(11.9毫莫耳)3, 3-二甲基-6-甲氧基-1, 3-二氫喹啉-2, 4-二酮(來自實例Ⅲ之化合物)於25℃下加入於該溶液中。

為收集, 接著將反應溶液加入於100毫升氯化鈉之飽和水溶液中, 之後以20%檸檬酸水溶液酸化混合物(pH 3)。然後每次以100毫升乙酸乙酯萃取混合物共三次, 之後以硫酸鈉乾燥合併之有機相並於旋轉蒸發器上、在減壓下濃縮之。將如此所得蒼黃色粗產物經於矽膠上(移動相: 正庚烷/乙酸乙酯=2/1)層析加以純化。

得1.27克所欲化合物, 為蒼黃色油(產率44%)

MS: $(M+H)^+ = 278$

實例11

3, 4-二氫-3, 3-二甲基-4-(3-甲基-3-伸丙烯基)-喹啉-2(1H)-酮(82)

將1克(4毫莫耳)3, 4-二氫-3, 3-二甲基-4-羥基-4-(3-甲基-3-丙烯-1-基)喹啉-2(1H)-酮(實例10)溶於60毫升無水甲苯中, 之後加入20毫克對甲苯磺酸。將反應混合物於100℃下加熱3小時並經薄層層析監視反應之過程。

於反應混合物冷卻至室溫後, 以100毫升碳酸氫鈉之飽和溶液, 之後每次以100毫升水共三次加以萃取。於將有機相以硫酸鎂加以乾燥並於旋轉蒸發器上、在減壓下加以濃縮後, 將殘餘之油狀物以正戊烷加以攪拌。

五、發明說明 (66)

一段時間後，反應產物，3, 4-二氫-3, 3-二甲基-4-羥基-4-(3-甲基-3-丙烯-1-基)喹啉-2(1H)-酮，以無色結晶形式結晶出。

產量：0.81克（理論值之89%）；熔點：151-153°C

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, d_6 -DMSO): δ 1.19 (2 s, 6H), 1.73 (2, 3H), 4.85 (br s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 6.19 (br s, 1H), 6.89 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.95 (ddd, $J=7.5$ (雙峰)及 1 Hz), 7.21 (ddd, $J=1$ 及 7.5 Hz (雙峰), 7.34 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 10.96 (br, s, 1H)

MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 228$

實例12

3, 4-二氫-3, 3-二甲基-4-(3-甲基-3-伸丙烯基)-喹啉-2(1H)-硫酮(83)

將0.6克(2.6毫莫耳)3, 4-二氫-3, 3-二甲基-4-(3-甲基-3-伸丙烯基)喹啉-2(1H)-酮(詳實例11)溶於20毫升無水甲苯中，之後將0.64克路易生試劑(2, 4-雙(4-甲氧基苯基)-1, 3-二硫雜-2, 4-二磷烷-2, 4-硫化物)加入於該溶液中。於回流下加熱反應混合物8小時。

為收集，於旋轉蒸發器上、在減壓下除去溶劑並將粗產物經於矽膠上層析(移動相：正庚烷/乙酸乙酯=3/1)加以純化。然後當於旋轉蒸發器上、在減壓下除去溶劑時，反應產物結晶出。

產量：320毫克(理論值之51%)；熔點140-142°C

五、發明說明 (67)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): = 1.31 (2 s, 6H), 1.72 (s, 3H), 4.83 (br s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 6.33 (br s, 1H), 7.08 (ddd, $J = 14.8$ 及 1 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.38 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 12.25 (br s, 1H)

MS: $(\text{M} + \text{H})^+ = 244$

實例13

E/Z-4-正-丁烯基-6-氯-3, 4-二氫-1, 3, 3-三甲基-噻啉-2(1H)-酮(91)

將264毫克4-正-丁烯基-6-氯-3, 4-二氫-3, 3-二甲基-噻啉-2(1H)-酮 (詳實例2) 溶於20毫升無水N, N-二甲基甲醯胺中, 之後於25°C下且一面攪拌地將53毫克氫化鈉 (50%於油中之懸浮液) 加入於該溶液中。於氫之釋出完全後, 將280毫克甲基碘加入於反應混合物中, 然後於25°C下攪拌1小時。有無色沉澱物分離出。為收集, 於旋轉蒸發器上、在油泵真空下蒸餾掉溶劑, 之後將殘留物以水/乙酸乙酯加以萃取。接著以 Na_2SO_4 乾燥合併之有機相並於旋轉蒸發器上、在減壓下除去萃取試劑。得蒼黃色油狀殘留物, 其係於矽膠上、使用正庚烷/乙酸乙酯=3/1為移動相加以層析而加以純化。

產量: 270毫克 (理論值之97%), 蒼黃色油。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): = 0.86 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.14 (s, 6H), 1.44 (tq, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.25 (dt, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 5.68 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.28-7.44 (m, 2H)

MS: $(\text{M} + \text{H})^+ = 278$

五、發明說明 (68)

實例14

E/Z-4-正-丁烯基-6-氯-3, 4-二氫-1, 3, 3-三甲基-喹啉-2(1H)-硫酮(87)

將150毫克E/Z-4-正-丁烯基-6-氯-3, 4-二氫-1, 3, 3-三甲基-喹啉-2(1H)-酮(詳實例13)與路易生試劑、根據實例12加以反應。所得粗產物藉由於矽膠上、使用正庚烷/乙酸乙酯=7/1為移動相加以層析而純化之。

產量：110毫克，蒼黃色油

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): = 0.88 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.25 (s, 6H), 2.45 (tq, J = 7.5 Hz, 2H), 2.23 (dt, J = 7.5 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 5.83 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.27-7.55 (m, 3H)

MS: $(\text{M} + \text{H})^+ = 294$

實例15

E/Z-4-正-丁烯基-6-氯-3, 4-二氫-1, 3, 3-三甲基-喹啉-2(1H)-酮-2-肟(90)

將1.5克(5.4毫莫耳)E/Z-4-正-丁烯基-6-氯-3, 4-二氫-3, 3-二甲基喹啉-2(1H)-酮(詳實例2)溶於40毫升無水乙醇中，之後一面攪拌地將751毫克(10.8毫莫耳)脛胺氫氯酸鹽及1.5毫升(10.8毫莫耳)三乙胺加入於該溶液中。於25°C下攪拌反應混合物48小時。

為收集，將反應混合物於旋轉蒸發器上、在減壓下加以濃縮，之後將殘留物以乙酸乙酯/水加以萃取。以 Na_2SO_4

五、發明說明 (69)

乾燥合併之有機相，之後於旋轉蒸發器上、在減壓下除去萃取試劑。當添加正戊烷時殘留物結晶出。

產量：1.43克（理論值之95%），無色結晶，熔點163-165°C。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, d_6 -DMSO): δ = 0.89 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.19 (s, 6H), 1.43 (tq, J = 7.5 Hz, 2H), 2.25 (dt, J = 7.5 Hz, 2H), 5.51 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.05-7.21 (m, 3H), 9.03 (s, 1H), 9.74 (s, 1H)

MS: $(M + H)^+ = 279$

實例16

E/Z-4-丁烯基-3, 4-二氫-3, 3-二甲基-6-羥基-喹啉-2(1H)-酮(106)

將1.5克（5.8毫莫耳）E/Z-4-丁烯基-3, 4-二氫-3, 3-二甲基-6-甲氧基喹啉-2(1H)-酮（實例5）溶於80毫升1, 2-二氯乙烷中，之後於25°C下將5 毫升三甲基甲矽烷基碘化物加入於該溶液中。接著於回流下加熱混合物12小時。

為收集，將100毫升甲醇一面以冰冷卻地加入於反應混合物中，之後於旋轉蒸發器上、在減壓下除去溶劑。殘留物經於矽膠上層析（洗提液：乙酸乙酯／正庚烷，以1 比3 之比例混合）加以純化。可使用Sephadex管柱（LH-20型，來自Fluka）以甲醇為移動相進一步純化反應產物。

產量：220毫克（16%）；熔點162-163°C

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, d_6 -DMSO): δ = 0.89 (t, 3H), 1.13 (s, 6H), 1.44 (tq, 2H), 2.26 (dt, 2H), 5.60 (t, 1H), 6.8-6.58 (3m, 3H), 9.14 (br, s, 10H), 10.83 (s, 1NH)

MS: $(M + H)^+ = 246$

五、發明說明 (70)

實例17

4-E-正-丁烯基-1-氧基羰基甲基-3, 4-二氫-6, 7-二甲氧基-3, 3-二甲基喹啉-2(1H)-酮(123)

將0.35克 (0.97毫莫耳) 4-E-正-丁烯基-3, 4-二氫-6, 7-二甲氧基-3, 3-二甲基-1-甲氧基羰基甲基喹啉-2(1H)-酮 (化合物122, 其製備詳表3及4) 溶於20毫升乙醇中, 之後將事先溶於20毫升水中之0.8克NaOH片加入於該溶液中。於回流下加熱反應混合物3 小時。

為收集, 將反應混合物於旋轉蒸發器上、在減壓下加以濃縮至原先體積之1/3, 之後將殘留物以2N氫氯酸水溶液加以酸化。於使用乙酸乙酯加以萃取後, 將有機相以硫酸鈉乾燥之, 之後於旋轉蒸發器上將溶劑蒸餾掉。於添加10毫升正戊烷後, 反應產物以無色結晶形式結晶出。

產量: 0.28毫克 (理論值之83%), 熔點143-144°C

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ = 0.89 (t, 3H), 1.16 (s, 6H), 1.46 (qt, 2H), 2.31 (dt, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.56 (s, 2H), 5.6 (t, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 12.76 (br, s, 1H)

MS: $(\text{M} + \text{H})^+ = 348$

實例18

4-環戊基-3, 3-二甲基-3, 4-二氫-4-羥基喹啉-2(1H)-酮

由鋰粉及環戊基氯製備一於正戊烷中含0.18毫莫耳環戊基鋰之溶液。於-70°C之溫度下, 將該溶液加入於一溶於200毫升無水四氫呋喃中之4.73克 (25毫莫耳) 3, 3-二甲基-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (71)

1, 3-二氫-喹啉-2, 4-二酮 (根據實例 I 加以合成, 但使用靛紅酸酐及異丁酸乙酯為起始成份) 之溶液中。於在此溫度下攪拌 1 小時後, 將反應混合物溫至 0°C。

為收集, 加入 100 毫升檸檬酸之 20% 水溶液, 然後將反應混合物加入於水中並將該混合物使用乙酸乙酯加以萃取。於業以硫酸鈉乾燥之後, 在旋轉蒸發器上、於減壓下將萃取試劑蒸餾出。將所得蒼黃色油粗產物藉於矽膠上層析 (移動相: 正庚烷/乙酸乙酯 = 2/1) 加以純化。接著自正戊烷中將反應產物再晶析出。

產量: 4.95 毫克 (理論值之 76%), 無色結晶, 熔點 188-189°C。

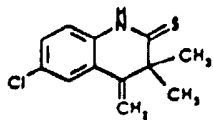
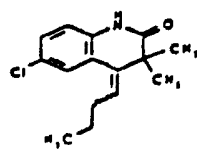
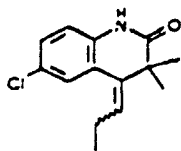
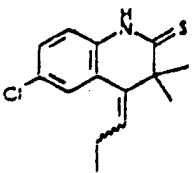
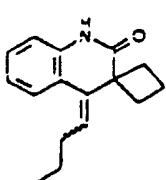
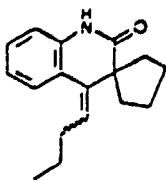
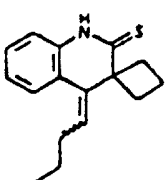
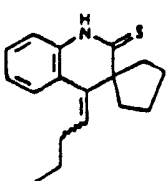
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, d_6 -DMSO): δ = 0.60-0.78 (m, 1H), 0.93 (s, 3H), 1.02-1.50 (m, 5H), 1.17 (s, 3H), 1.66-1.81 (m, 1H), 2.21-2.05 (m, 1H), 4.84 (s, 10H), 6.78 (d, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.16 (dt, 1H), 7.40 (dt, 1H), 9.91 (s, 1NH)
MS: $(M + H)^+ = 260$

(有關使用三甲基甲矽烷基碘化物以釋出 OH 基, 請詳 M.B. Jung 及 M.A. Cyster, J. Org. Chem. 42, 3764 (1977))。

以下表 3 列出所合成化合物。所有衍生物均以其 $^1\text{H-NMR}$ 光譜其質譜及其熔點加以確認。許多化合物為 E/Z 非對映立體異構混合物, 其中某些係經 Sephadex 層析加以離析 (LH-20 型, 移動相: 甲醇, 詳實例 2)。於該表中, 非對映立體異構混合物係以將相關鍵描繪成波狀線加以表示。一般, 這些混合物含有過量之 E 化合物。

五、發明說明 (72)

表 3：經合成之式(I)及(Ia)衍生物

化合物號	結構	熔 點 (°C)	製備所根據之實例， 產率%	製 自
1		167	詳實例2及3。 二步驟之總 產率8%	產物 1
2		144	詳實例 2， 66%	產物43
3		164	詳實例 2， 77%	產物 3
4		油	詳實例 3， 97%	3
5		89-100	詳實例 8， 32%	產物 4
6		115-117	詳實例 8， 94%	產物 5
7		116-120	詳實例 9， 75%	5
8		81-83	詳實例 9， 48%	6

五、發明說明 (73)

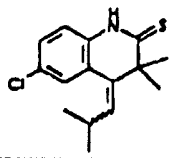
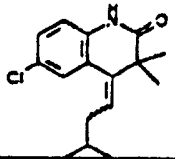
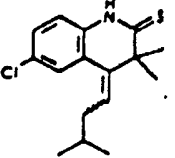
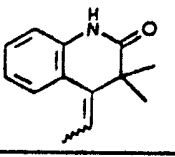
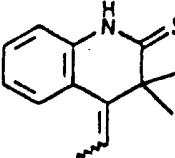
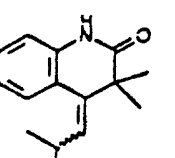
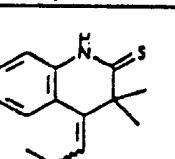
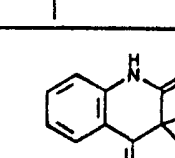
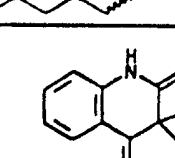
化合物號	結構	熔 點 (°C)	製備所根據之實例 ，產率%	製 自
9		176	詳實例 2 ; 21%	產物 7
10		156	詳實例 3 , 59%	9
11		168	詳實例 2 , 91%	產物 8
12		油	詳實例 3 , 94%	11
13		251-253	詳實例 2 , 46%	產物 2
14		172	詳實例 2 , 31%	13
15		120	詳實例 2 , 74%	產物 13
16		119	詳實例 3 , 57%	15
17		165	詳實例 2 , 78%	產物 14

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (74)

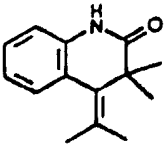
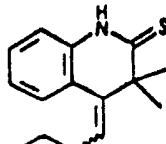
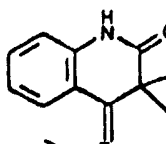
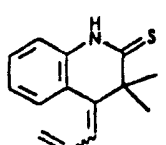
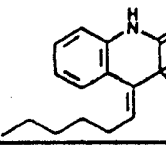
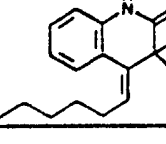
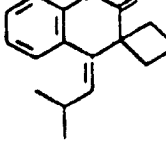
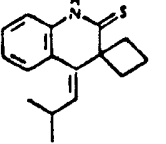
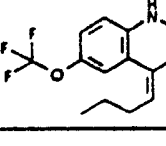
化合物號	結構	熔 點 (°C)	製備所根據之實例， 產率%	製 自
18		169	詳實例 2， 56%	17
19		160	詳實例 2， 68%	產物15
20		162	詳實例 3， 90%	19
21		156	詳實例 2， 76%	產物 9
22		135	詳實例 3， 97%	21
23		178-179	詳實例 2， 32%	產物16
24		163-164	詳實例 3， 94%	23
25		94-96	詳實例 2， 83%	產物17
26		108-109	詳實例 3， 94%	25

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

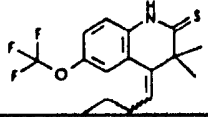
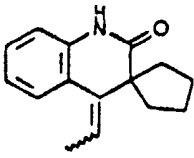
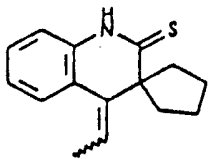
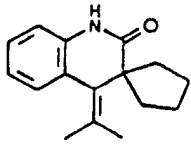
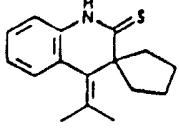
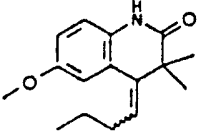
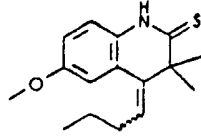
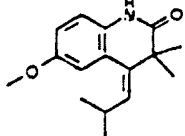
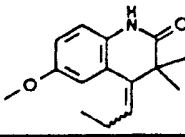
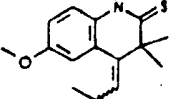
裝

訂

五、發明說明 (75)

化合物號	結 構	熔 點 (°C)	製備所根據之實例 ， 產率%	製 自
27		196	詳實例 2 , 18% 鮮	產物18
28		94-96	詳實例 3 , 88%	85
29		199-201	詳實例 2 , 62%	產物10
30		158-159	詳實例 3 , 73%	29
31		87-88	詳實例 8 , 35%	產物12
32		85-87	詳實例 9 , 46%	31
33		158-160	詳實例 8 , 26%	產物 6
34		190-191	詳實例 9 , 94%	33
35		132-133	詳實例 2 , 56%	產物21

五、發明說明 (76)

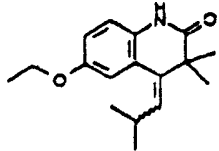
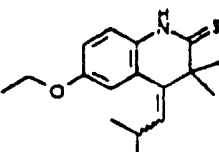
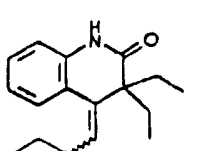
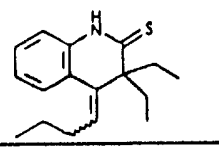
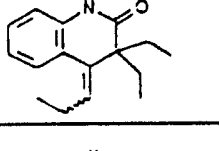
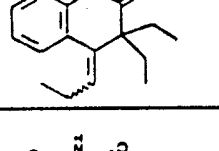
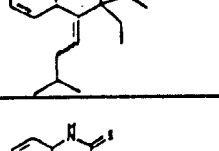
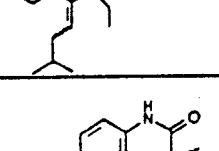
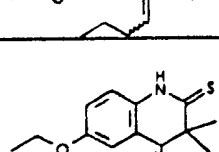
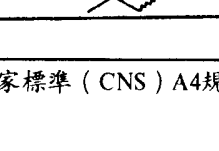
化合物號	結構	熔 點 (°C)	製備所根據之實例 ，產率%	製 自
36		100	詳實例 3 , 70%	35
37		139-141	詳實例 2 , 88%	產物11
38		132-133	詳實例 3 , 61%	37
39		296	詳實例 2 , 75%	產物22
40		167-168	詳實例 3 , 63%	39
41		121-122	詳實例 5 , 73%	產物23
42		133-134	詳實例 6 , 94%	41
43		152-154	詳實例 2 , 61%	產物24
44		130-132	詳實例 2 , 86%	產物25
45		128-130	詳實例 3 , 100%	40

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (77)

化合物號	結構	熔 點 (°C)	製備所根據之實例 , 產率%	製 自
46		156	詳實例 2 , 86%	產物26
47		159	詳實例 3 , 87%	46
48		83	詳實例 2 , 56%	產物27
49		119	詳實例 3 , 79%	48
50		126	詳實例 2 , 35%	產物28
51		138	詳實例 3 , 61%	50
52		82	詳實例 2 , 54%	產物29
53		119	詳實例 3 , 98%	52
54		137	詳實例 2 , 95%	產物30
55		140	詳實例 3 , 88%	54

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (78)

化合物號	結構	熔 點 (°C)	製備所根據之實例， 產率%	製 自
56		155-158	詳實例 2， 75%	產物31
57		161-164	詳實例 3， 81%	56
58		155	詳實例 2， 94%	產物32
59		142-144	詳實例 3， 92%	58
60		163-165	詳實例15， 95%	75： 使用E/Z 非對映立體 異構混合物
61		165-167	詳實例 3， 96%	43
62		117-118	詳實例 2， 81%	產物20
63		113-115	詳實例 8， 42%	產物33
64		115-116	詳實例 3， 82%	62
65		166-168	詳實例 2， 64%	產物44

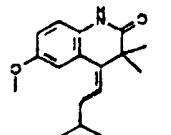
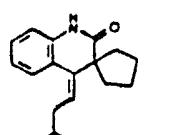
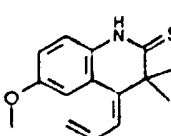
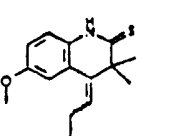
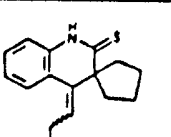
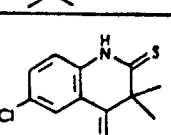
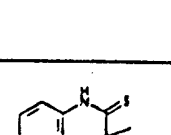
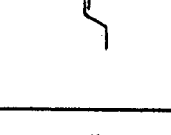
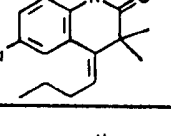
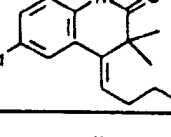
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (79)

化合物號	結 構	熔 點 (°C)	製備所根據之實例 ，產率%	製 自
66		140-141	詳實例 2 , 81%	產物34
67		127-129	詳實例 8 , 96%	產物35
68		144-147	詳實例 3 , 54%	65
69		166-167	詳實例 3 , 88%	66
70		118-120	詳實例 9 , 72%	產物67
71		185	詳實例 3 ,	4 (使用 sephadex/ MeOH分離 非對映立 體異構物)
72		145	詳實例 3 ,	4 (使用 sephadex/ MeOH分離 非對映立 體異構物)
73		157-158	詳實例 2 ,	產物43
74		170-171	詳實例 2 ,	產物43
75		160	詳實例 3 ,	73

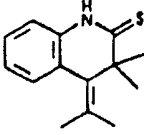
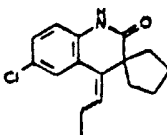
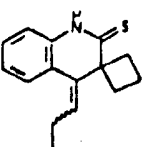
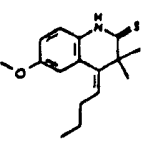
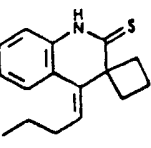
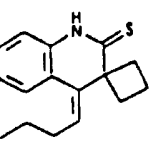
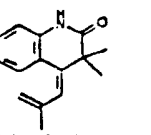
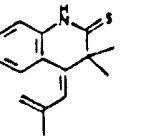
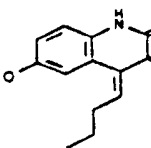
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

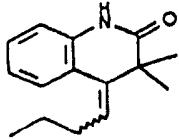
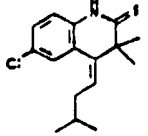
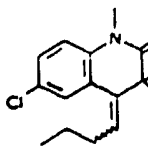
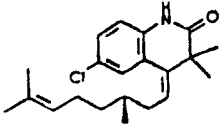
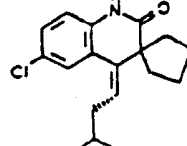
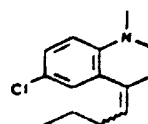
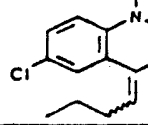
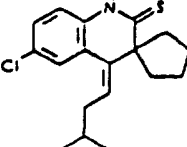
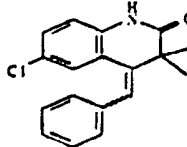
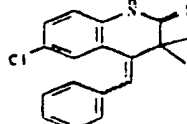
訂

錄

五、發明說明 (80)

化合物號	結 構	熔 點 (°C)	製備所根據之實例 ，產率%	製 自
76		129-130	詳實例 3 , 25%	27
77		164-166	詳實例 8 , 41%	產物36
78		137-139	詳實例 8 , 79%	產物63
79		135-136	詳實例 6 ,	42 (使用 sephadex/ MeOH分離 非對映立 體異構物)
80		80-81	詳實例 9 ,	8 (使用 sephadex/ MeOH分離 非對映立 體異構物)
81		116-117	詳實例 9 ,	7 (使用 sephadex/ MeOH分離 非對映立 體異構物)
82		151-153	詳實例11 , 89%	產物38
83		140-142	詳實例12 , 51%	82
84		148	詳實例16 , 21%	41

五、發明說明 (81)

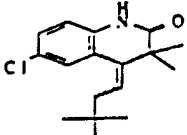
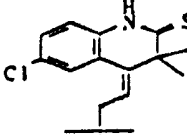
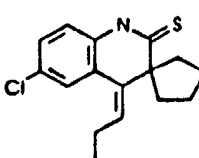
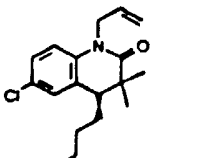
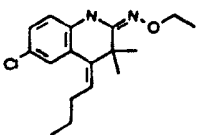
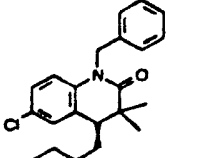
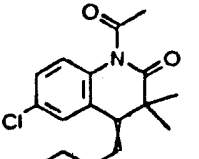
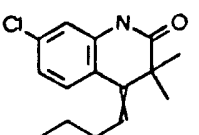
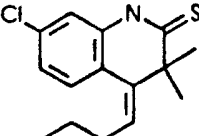
化合物號	結 構	熔 點 (°C)	製備所根據之實例 ，產率%	製 自
85		132-133	詳實例 2 , 92%	產物19
86		177	詳實例 3 ,	20 (使用 sephadex/ MeOH分離 非對映立 體異構物)
87		油	詳實例14 , 97%	91
88		油	詳實例 2 , 84%	產物 39
89		154-156	詳實例 8 , 48%	產物37
90		163-165	詳實例15 , 95%	87
91		油	詳實例13 , 97%	2
92		144-145	詳實例 9 , 98%	89
93		196-198	詳實例 2 , 76%	產物41
94		161-163	詳實例 3 , 95%	93

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

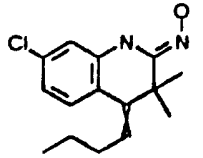
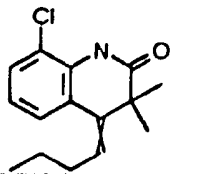
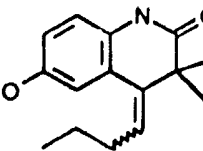
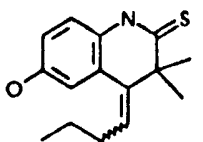
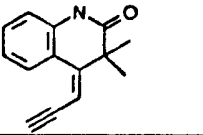
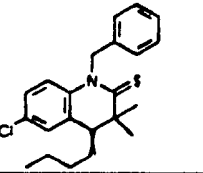
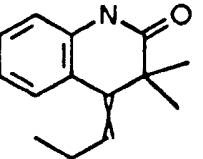
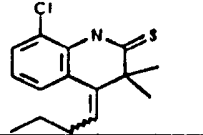
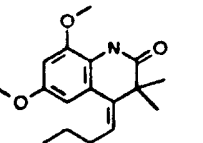
裝

訂

五、發明說明 (82)

化合物號	結構	熔點 (°C)	製備所根據之實例， 產率%	製自
95		155	詳實例 2， 55%	產物42
96		152	詳實例 3， 88%	95
97		154	詳實例 6，70% (使用Sephadex/ 甲醇分離非對映 立體異構物)	77
98		油	詳實例13，83% (使用烯丙基溴 取代甲基碘)	2
99		油	詳實例13， 78%	75
100		油	詳實例13，95% (使用苄基溴取 代甲基碘)	2
101		油	詳實例13，57% (使用乙酰氯取 代甲基碘)	2
102		151-153	詳實例 2， 77%	產物45
103		124-126	詳實例6，79% (使用Sephadex/ 甲醇分離非對映 立體異構物)	102

五、發明說明 (83)

化合物號	結構	熔 點 (°C)	製備所根據之實例 , 產率%	製 自
104		138-139	詳實例15, 60%	103
105		77-79	詳實例 2 , 92%	產物46
106		162-163	詳實例16 ,	41
107		129-133	詳實例 6 , 40%	106
108		油	詳實例 2 , 35%	產物44
109		油	詳實例 6 , 38%	100
110		195-199	詳實例 5 , 66%	產物47
111		油	詳實例 6 , 85%	105
112		140-141	詳實例 5 , 78%	產物48

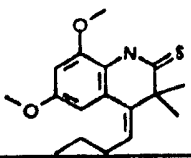
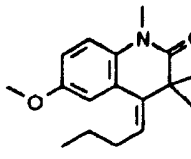
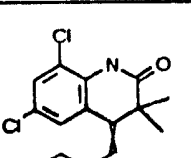
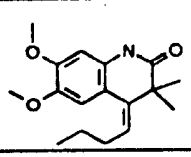
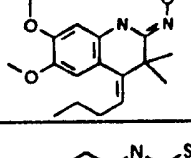
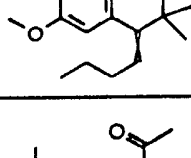
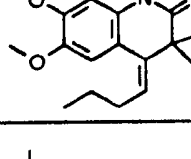
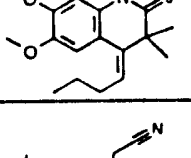
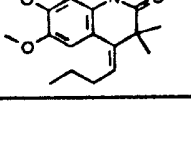
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (84)

化合物號	結 構	熔 點 (°C)	製備所根據之實例 ，產率%	製 自
113		121-122	詳實例 6 , 87%	112
114		油	詳實例13, 41% (使用Sephadex/ 甲醇分離非對映 立體異構物)	41
115		130-134	詳實例 5 , 44%	產物50
116		133-134	詳實例 5 , 94%	產物49
117		157-158	詳實例15 , 85%	120
118		油	詳實例13, 84% (使用K ₂ CO ₃ 作為 鹼；溶劑：丙酮)	41
119		81-83	詳實例13, 59% (使用乙醯氯取 代甲基碘)	116
120		110-112	詳實例 6 , 89%	116
121		105-107	詳實例13, 70% (使用溴乙腈取 代甲基碘)	116

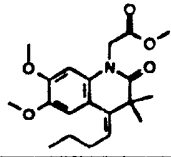
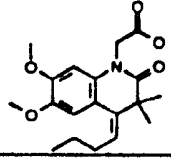
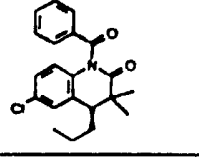
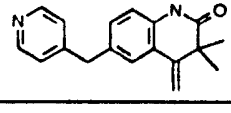
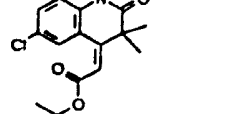
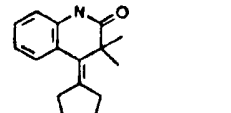
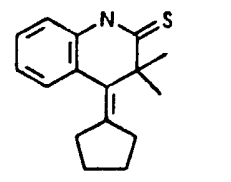
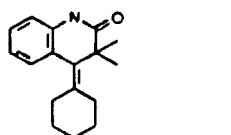
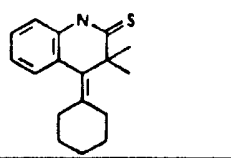
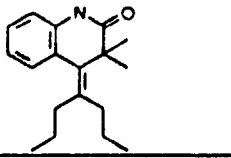
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (85)

化合物號	結構	熔點 (°C)	製備所根據之實例， 產率%	製自
122		油	詳實例13, 68% (使用溴乙酸乙酯取代甲基碘)	116
123		143-144	詳實例17	122
124		油	詳實例13, 40% (使用苯甲酰氯取代甲基碘)	3
125		216-218	詳實例 5, 96%	產物51
126		146-148	詳實例 5, 32%	產物52
127		178-179	詳實例 5, 92%	產物53
128		196-197	詳實例 6, 91%	127
129		162	詳實例 5, 25%	產物54
130		171	詳實例 6, 93%	129
131		127	詳實例 5, 21%	產物55

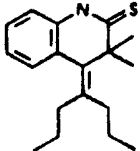
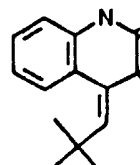
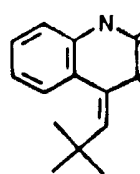
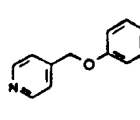
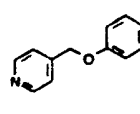
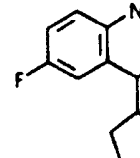
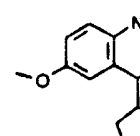
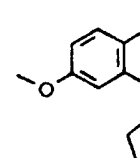
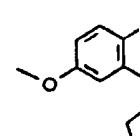
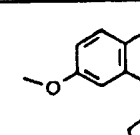
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (86)

化合物號	結構	熔 點 (°C)	製備所根據之實例， 產率%	製 自
132		150	詳實例 6， 82%	131
133		216	詳實例 5， 96%	產物56
134		222	詳實例 6， 75%	133
135		181	詳實例 5， 83%	產物57
136		214	詳實例 6， 55%	135
137		185-186	詳實例 5， 54%	產物58
138		181-182	詳實例 5， 49%	產物59
139		144-146	詳實例 5， 35%	產物60
140		192-193	詳實例 6， 80%	138
141		178-179	詳實例 6， 49%	139

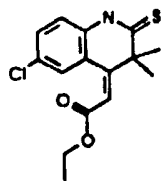
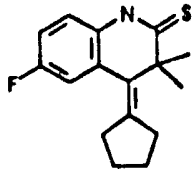
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (87)

化合物號	結構	熔 點 (°C)	製備所根據之實例 , 產率%	製 自
142		158-159	詳實例 6 , 78%	126
143		205-207	詳實例 6 , 94%	137

一般，表 3 中所列衍生物係製自 Z 為羥基之式 II 或 II a 相關化合物。表 4 列舉所有業合成之前置體。用作為製備羥基化合物之起始化合物之相應經取代喹啉二酮類可經實例 I - III 中之方法加以製備。

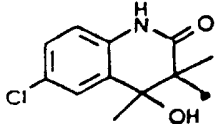
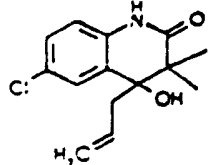
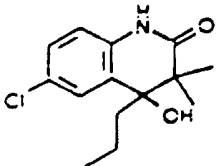
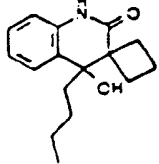
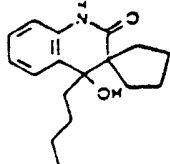
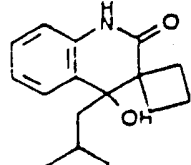
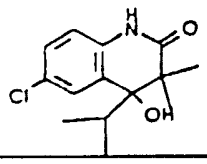
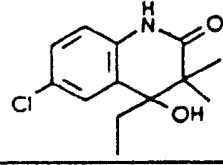
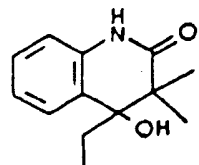
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (88)

表 4：合成之前置體

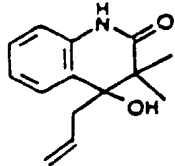
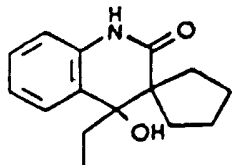
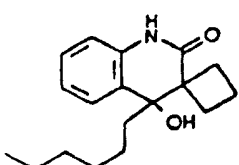
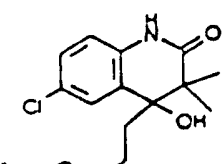
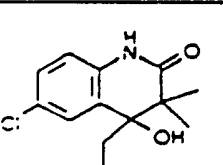
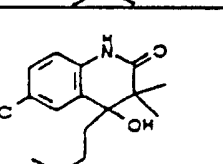
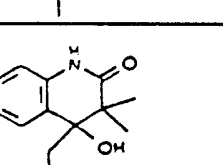
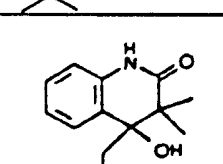
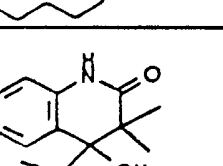
結 構	熔 點	實例號	製備方法
	142	產物 1	類似於實驗 1
	143	產物 2	類似於實驗 1
	166	產物 3	類似於實驗 1
	130-131	產物 4	類似於實驗 1
	95-97	產物 5	詳實驗 7；48%
	139-140	產物 6	類似於實驗 1
	195	產物 7	類似於實驗 1
	195	產物 8	類似於實驗 1
	161-162	產物 9	類似於實驗 1

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (89)

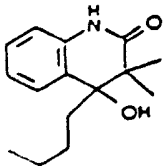
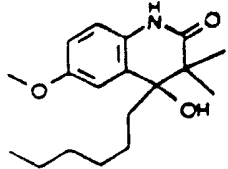
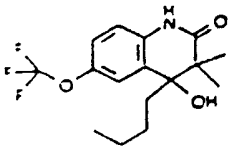
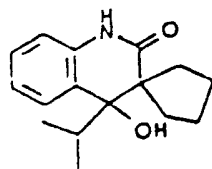
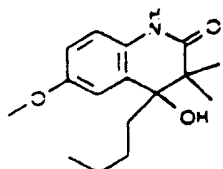
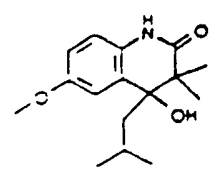
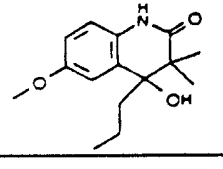
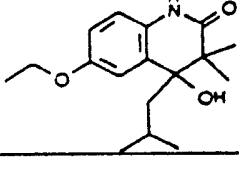
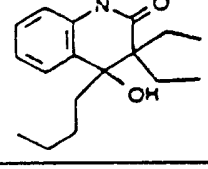
結構	熔點	實例號	製備方法
	油	產物10	類似於實驗 1
	122-124	產物11	類似於實驗 1
	油	產物12	類似於實驗 1
	油	產物13	類似於實驗 1
	油	產物14	類似於實驗 1
	油	產物15	類似於實驗 1
	油	產物16	類似於實驗 1
	油	產物17	類似於實驗 1
	油	產物18	類似於實驗 1

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (90)

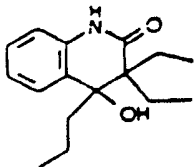
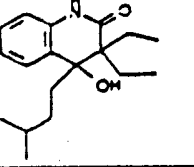
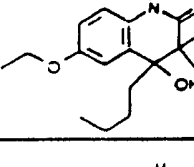
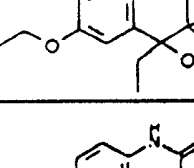
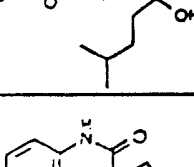
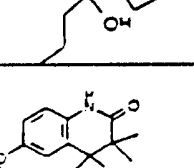
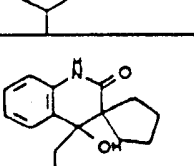
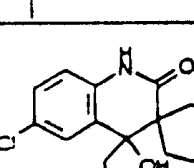
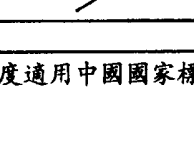
結 構	熔 點	實例號	製備方法
	120	產物19	類似於實驗 1
	油	產物20	類似於實驗 1
	油	產物21	類似於實驗 1
	86-87	產物22	類似於實驗 1
	油	產物23	詳實驗 4, 48%
	油	產物24	類似於實驗 1
	油	產物25	類似於實驗 1
	163	產物26	類似於實驗 1
	124	產物27	類似於實驗 1

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (91)

結 構	熔 點	實例號	製備方法
	106	產物28	類似於實驗 1
	120	產物29	類似於實驗 1
	132	產物30	類似於實驗 1
	137	產物31	類似於實驗 1
	129	產物32	類似於實驗 1
	171-173	產物33	類似於實驗 1
	油	產物34	類似於實驗 1
	121-123	產物35	類似於實驗 1
	85-86	產物36	類似於實驗 1

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

水

五、發明說明 (92)

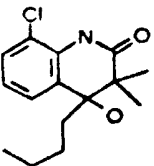
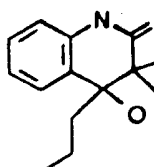
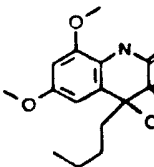
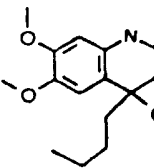
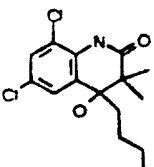
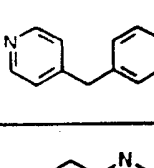
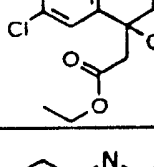
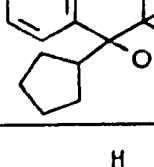
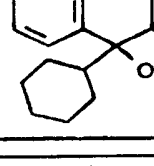
結構	熔點	實例號	製備方法
	油	產物37	類似於實驗 1
	油	產物38	詳實驗10
	油	產物39	類似於實驗 1
	油	產物40	類似於實驗 1
	189-190	產物41	類似於實驗 1
	油	產物42	類似於實驗 1
	油	產物43	實例 1
	油	產物44	類似於實驗 1
	油	產物45	類似於實驗 1

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (93)

結構	熔點	實例號	製備方法
	177-178	產物46	類似於實驗 1
	63	產物47	類似於實驗 1
	119-120	產物48	類似於實驗 1
	138-139	產物49	類似於實驗 1
	油	產物50	類似於實驗 1
	224-226	產物51	類似於實驗 1
	177	產物52	類似於實驗18
	188-189	產物53	實驗18
	油	產物54	類似於實驗18

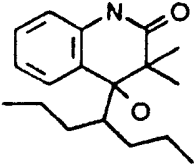
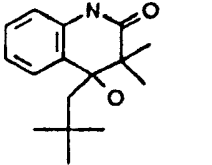
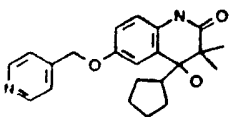
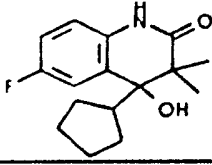
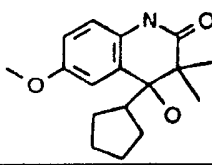
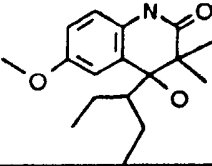
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

頁

五、發明說明 (94)

結 構	熔 點	實例號	製備方法
	111	產物55	類似於實驗18
	165	產物56	類似於實驗18
	183	產物57	類似於實驗18
	油	產物58	類似於實驗18
	141	產物59	類似於實驗18
	油	產物60	類似於實驗18

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

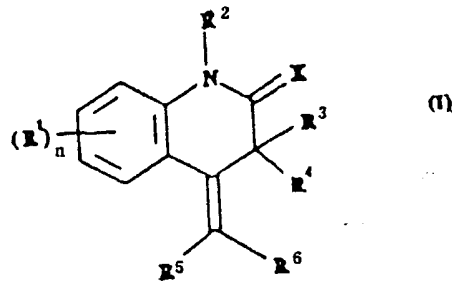
裝

訂

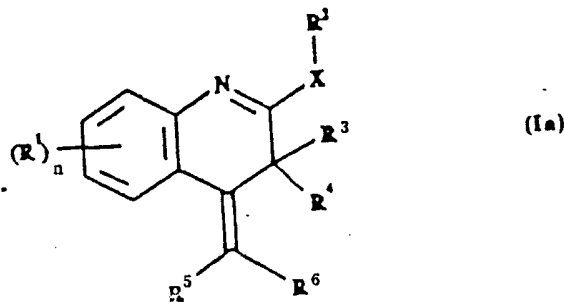
象

四、中文發明摘要 (發明之名稱：經取代之喹啉衍生物，其製法及其供對抗人類免)
疫不全病毒之用途

式(I)化合物



及式(Ia)之其互變異構型



其中R¹至R⁶及X取代基定義如文，
這些化合物具有抗病毒活性。

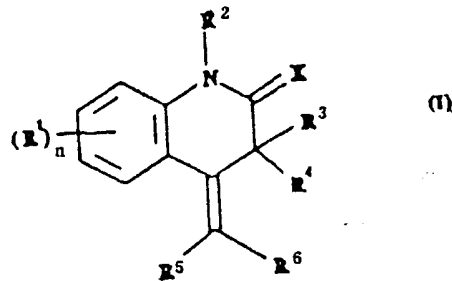
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

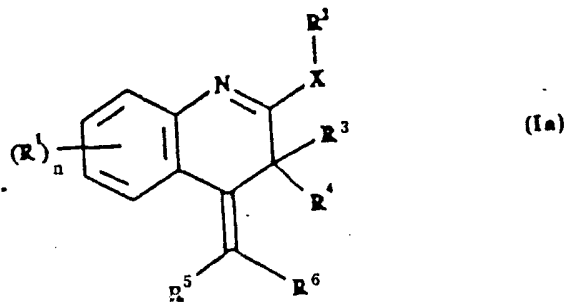
訂

四、中文發明摘要 (發明之名稱：經取代之喹啉衍生物，其製法及其供對抗人類免)
疫不全病毒之用途

式(I)化合物



及式(Ia)之其互變異構型



其中R¹至R⁶及X取代基定義如文，
這些化合物具有抗病毒活性。

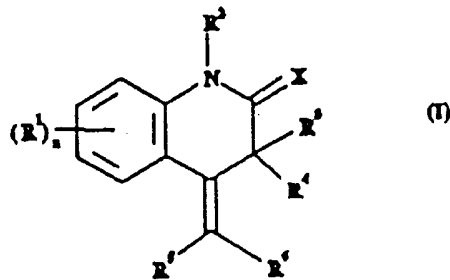
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

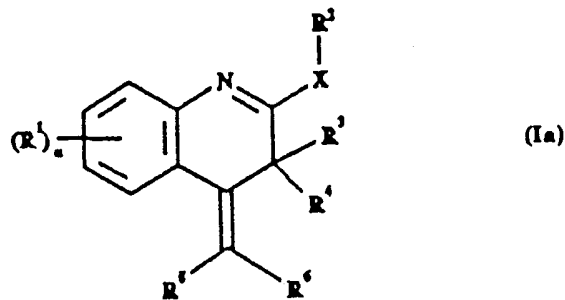
訂

四、⁸⁸英文發明摘要 (發明之名稱: Substituted quinoline derivatives, a process for their preparation, and their use for combating human immunodeficiency virus)

Compounds of the formula I,



and also their tautomeric forms of the formula Ia,

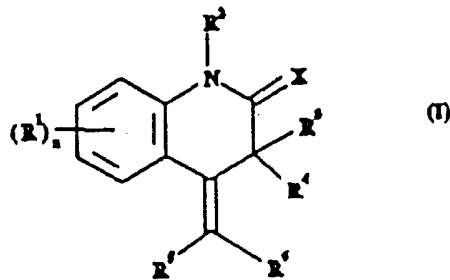


in which the substituents R¹ to R⁶ and X have said meanings, exhibit antiviral activity.

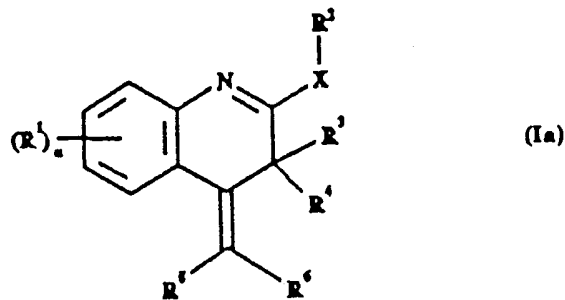
蔡中曾律師

四、⁸⁸英文發明摘要 (發明之名稱: Substituted quinoline derivatives, a process for their preparation, and their use for combating human immunodeficiency virus)

Compounds of the formula I,



and also their tautomeric forms of the formula Ia,



in which the substituents R¹ to R⁶ and X have said meanings, exhibit antiviral activity.

蔡中曾律師
專利代理人

六、申請專利範圍

第 84108914 號專利申請案

ROC Patent Appln. No. 84108914

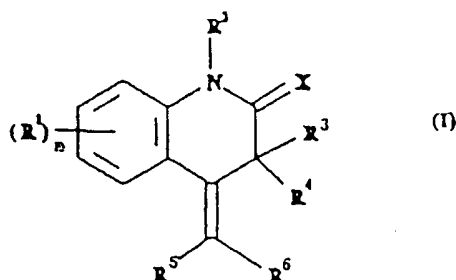
修正之申請專利範圍中文本 - 附件(一)

Amended Claims in Chinese - (Encl. I)

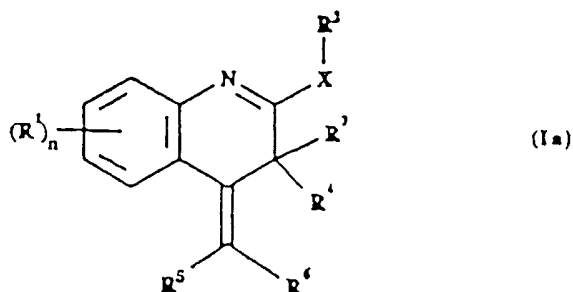
(88 年 10 月 7 日 送呈)

(Submitted on Oct. 7, 1999)

1. 式(I)化合物



及具式(Ia)之式(I)互變異構形式



其光學異構物與純形式或混合形式之非對映立體異構物，以及
其之酸加成鹽，

其中

R¹ 為鹵素、三氟甲氧基、C₁-C₆-烷氧基、羥基、吡啶甲基或吡

六、申請專利範圍

第 84108914 號專利申請案

ROC Patent Appln. No. 84108914

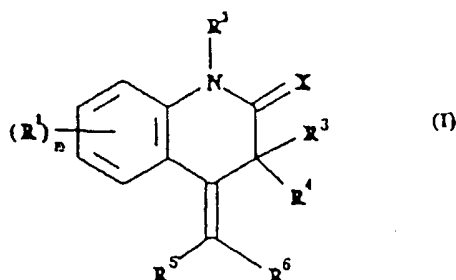
修正之申請專利範圍中文本 - 附件(一)

Amended Claims in Chinese - (Encl. I)

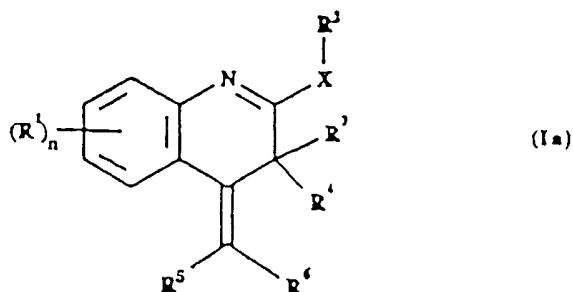
(88 年 10 月 7 日 送呈)

(Submitted on Oct. 7, 1999)

1. 式(I)化合物



及具式(Ia)之式(I)互變異構形式



其光學異構物與純形式或混合形式之非對映立體異構物，以及
其之酸加成鹽，

其中

R¹ 為鹵素、三氟甲氧基、C₁-C₆-烷氧基、羥基、吡啶甲基或吡

六、申請專利範圍

啉甲氧基；

R^2 為氫、 C_1 - C_4 -烷基、 C_2 - C_5 -烯基、苄基、 C_1 - C_4 -烷羰基、氰基
- C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷氧羰基- C_1 - C_4 -烷基或苯羰基；

R^3 與 R^4 係可為相同或不同，且各自獨立地為 C_1 - C_4 -烷基；

R^3 與 R^4 亦可一起形成一具有 4 至 6 個碳原子之碳環，其係以
螺接方式連結至啉系統上；

R^5 與 R^6 係可為相同或不同，且各自獨立地為氫、 C_1 - C_6 -烷基、
 C_2 - C_6 -烯基、 C_2 - C_6 -炔基、苄基或 C_1 - C_4 -烷氧羰基；

R^5 與 R^6 亦可一起形成一具有 5 至 6 個碳原子之碳環，其係藉
一雙鍵連結至啉系統上；

X 為氧、硫、 $=N-O-R^7$ ，其中 R^7 為氫或 C_1 - C_4 -烷基；以及
n 為 0、1 或 2。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之式(I)或(Ia)化合物，其係用於製備供
對抗人類免疫不全病毒(HIV)之藥物。

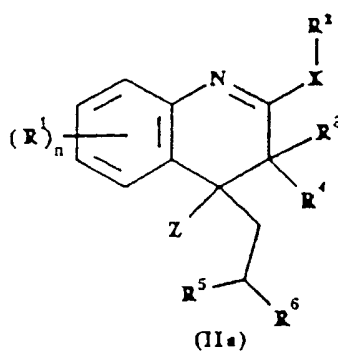
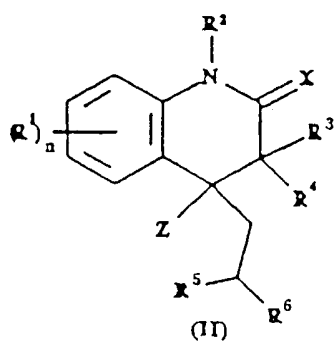
3. 一種供對抗人類免疫不全病毒(HIV)之醫藥組合物，其係含有一
或多種根據申請專利範圍第 1 項之化合物。

4. 一種製備根據申請專利範圍第 1 項之式(I)或(Ia)化合物的方法，
其中

A) 為製備其中 X 為氧之式(I)化合物及其中 X 如申請專利範圍
第 1 項中所界定者之式(Ia)化合物 ($N-R^2$ 為 $N-H$ 者除外，且
基團 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 與 R^6 係如申請專利範圍第 1 項中所界

六、申請專利範圍

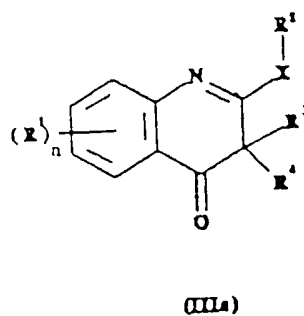
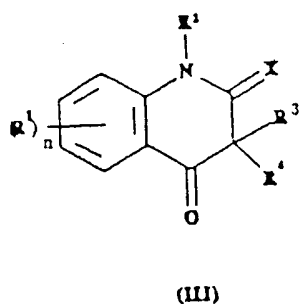
定者)，於惰性溶劑中，倘適當加入酸性或鹼性觸媒，加熱式(II)及(IIa)化合物



蔡
中
利
代
理
師

其中 Z 為釋離基或羥基；

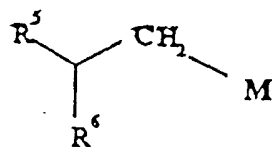
B) 為製備其中 X 為氧且 Z 為羥基之式(II)化合物及其中 Z 為羥基，X 如申請專利範圍第 1 項中所界定者之式(IIa)化合物 (N-R² 為 N-H 者除外，且基團 R¹, R², R³, R⁴, R⁵ 與 R⁶ 係如申請專利範圍第 1 項中所界定者)，將式(III)或(IIIa)化合物



蔡
中
利
代
理
師

六、申請專利範圍

與式(IV)化合物反應



(IV)

其中 M 為相當於如 Li、-MgCl 或 -MgBr 之金屬原子；

或者

- C) 為製備其中 X 為硫且 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 與 R^6 係如申請專利範圍第 1 項中所界定者之式(I)化合物，將其中 X 為氧且 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 與 R^6 係如申請專利範圍第 1 項中所界定者之式(I)化合物與硫化劑反應；

或其中

- D) 藉與式(V)之烷化劑反應



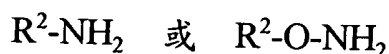
(V)

其中 R^2 係如申請專利範圍第 1 項中所界定者 (R^2 為氫除外)，釋離基 K 為如氯或溴之鹵原子或為如甲磺酸酯或三氟乙磺酸酯之磺酸酯基團，製備其中 X 為氧、 R^2 為氫且 R^1, R^3, R^4, R^5 與 R^6 係如申請專利範圍第 1 項中所界定者之式(I)化合物；

六、申請專利範圍

或其中

E) 將其中 R^1 至 R^6 為如申請專利範圍第 1 項中所界定者且 X 為氧原子或硫原子之式(I)化合物與下式化合物反應



以形成其中 R^1 至 R^6 為如申請專利範圍第 1 項中所界定者且 X 為 $N-R^2$ 或 $N-O-R^2$ 之式(I)衍生物；

或其中

F) 將其中 R^1 至 R^6 為如申請專利範圍第 1 項中所界定者，且該些基團中之一者為烷氧羰基之式(I)化合物與下式化合物反應



其中 Met 為鹼金屬原子或鹼土金屬原子，以形成具有游離羧酸官能之式(I)衍生物；

G) 將其中 R^1 =甲氧基、 R^2 至 R^6 為如申請專利範圍第 1 項中所界定者，且 X 為氧之式(I)化合物與碘化三甲基甲矽烷反應，形成其中 R^1 =羥基、且 R^2 至 R^6 與 X 係如上所界定者之式(I)化合物。