



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201102065 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 01 月 16 日

(21)申請案號：099117083

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 05 月 27 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/4375 (2006.01)

C07D417/04 (2006.01)

C07D471/04 (2006.01)

A61P31/04 (2006.01)

(30)優先權：2009/05/29

美國

61/182,373

2009/12/09

美國

61/285,017

(71)申請人：阿斯特捷利康公司 (瑞典) ASTRAZENECA AB (SE)

瑞典

(72)發明人：喬依 艾莉森 蘿拉 CHOY, ALLISON, LAURA (US)；雪兒 布萊恩 SHERER, BRIAN (US)；奧洛加 歐卡 OUIROGA, OLGA (US)；比佛科 奈爾 BIFULCO, NEIL (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：31 項 圖式數：0 共 194 頁

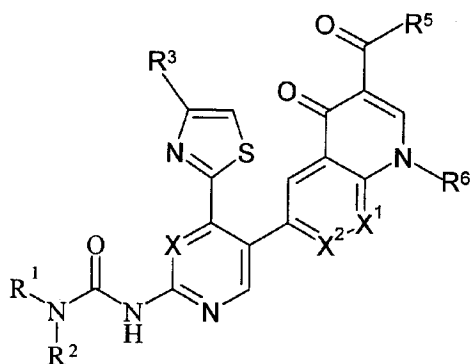
(54)名稱

雜環脲衍生物及其使用方法

HETEROCYCLIC UREA DERIVATIVES AND METHODS OF USE THEREOF

(57)摘要

本發明描述式(IA)化合物及其醫藥學上可接受之鹽。本發明亦描述其製備方法，包含其之醫藥組合物，其作為藥劑之用途及其在治療細菌感染中之用途。



(IA)



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201102065 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 01 月 16 日

(21)申請案號：099117083

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 05 月 27 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/4375 (2006.01)

C07D417/04 (2006.01)

C07D471/04 (2006.01)

A61P31/04 (2006.01)

(30)優先權：2009/05/29 美國

61/182,373

2009/12/09 美國

61/285,017

(71)申請人：阿斯特捷利康公司 (瑞典) ASTRAZENECA AB (SE)

瑞典

(72)發明人：喬依 艾莉森 蘿拉 CHOY, ALLISON, LAURA (US)；雪兒 布萊恩 SHERER, BRIAN (US)；奧洛加 歐卡 OUIROGA, OLGA (US)；比佛科 奈爾 BIFULCO, NEIL (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：31 項 圖式數：0 共 194 頁

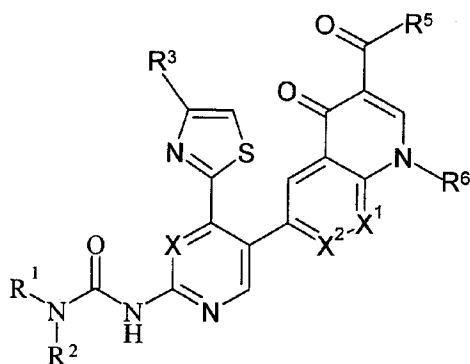
(54)名稱

雜環脲衍生物及其使用方法

HETEROCYCLIC UREA DERIVATIVES AND METHODS OF USE THEREOF

(57)摘要

本發明描述式(IA)化合物及其醫藥學上可接受之鹽。本發明亦描述其製備方法，包含其之醫藥組合物，其作為藥劑之用途及其在治療細菌感染中之用途。



(IA)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於顯示抗菌活性之化合物、其製備方法、含有其作為活性成份之醫藥組合物，其作為藥劑之用途及其在製造用於治療諸如人類之溫血動物之細菌感染的藥劑中之用途。詳言之，本發明係關於適用於治療諸如人類之溫血動物的細菌感染之化合物，更特定言之係關於此等化合物在製造用於治療諸如人類之溫血動物的細菌感染之藥劑中的用途。

【先前技術】

國際微生物學界(international microbiological community)不斷表示要高度重視抗生素抗性之進化可產生當前可用之抗菌劑將無效之菌株。通常，可將細菌性病原體分類為革蘭氏陽性病原體(Gram-positive pathogen)或革蘭氏陰性病原體。通常認為具有抗革蘭氏陽性病原體及革蘭氏陰性病原體兩者之有效活性的抗生素化合物具有廣譜活性。認為本發明化合物有效抵抗革蘭氏陽性病原體及某些革蘭氏陰性病原體。

革蘭氏陽性病原體(例如，葡萄球菌(*Staphylococci*)、腸道球菌(*Enterococci*)、鏈球菌(*Streptococci*)及分枝桿菌(*mycobacteria*))尤其重要，因為形成一旦產生便難以處理且難以脫離醫院環境之抗性菌株。該等菌株之實例為抗二甲氧苯青黴素之金黃色葡萄球菌(*methicillin resistant Staphylococcus aureus*)(MRSA)、抗二甲氧苯青黴素之凝固

酶陰性葡萄球菌(methicillin resistant coagulase negative staphylococci)(MRCNS)、抗盤尼西林之肺炎鏈球菌(penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae*)及多重抗性屎腸球菌(multiple resistant *Enterococcus faecium*)。

用於該等抗性革蘭氏陽性病原體之最後治療手段的較佳臨床有效抗生素為萬古黴素(vancomycin)。萬古黴素為醣肽且與包括腎毒性之各種毒性相關。此外，且最重要的為，亦出現對萬古黴素及其他醣肽之抗菌抗性。此抗性以穩定速率增加，使得此等藥劑在治療革蘭氏陽性病原體中之有效性愈來愈低。現在對諸如用於治療亦由包括流行性感胃嗜血桿菌(*H.influenzae*)及卡他莫拉菌(*M.catarrhalis*)在內之某些革蘭氏陰性菌株引起之上呼吸道感染之 β -內醯胺、喹諾酮(quinolone)及巨環內酯之藥劑的抗性亦不斷增加。

因此，為克服廣泛分佈之多重抗藥性生物體的威脅，當前需要開發新抗生素，尤其具有新穎作用機制及/或含有新藥效基團(pharmacophoric group)之抗生素。

去氧核糖核酸(DNA)旋轉酶為控制細胞中DNA之拓撲狀態之II型拓撲異構酶家族之成員(Champoux, J. J.; 2001. Ann. Rev. Biochem. 70: 369-413)。II型拓撲異構酶使用來自三磷酸腺苷(ATP)水解之自由能藉由在DNA中引入暫時性雙鏈斷裂，催化鏈通過斷裂處且將DNA重密封來改變DNA之拓撲結構。DNA旋轉酶為細菌中必需且保守之酶，且就其將負緊密螺旋引入DNA中之能力而言在拓撲異構酶

中為獨特的。該酶由 *gyrA* 及 *gyrB* 所編碼之兩種次單位組成，從而形成 A_2B_2 四聚複合物。旋轉酶之 A 次單位 (GyrA) 與 DNA 斷裂及重密封有關且含有在鏈通過期間形成與 DNA 之暫時性共價鍵聯之保守酪胺酸殘基。B 次單位 (GyrB) 催化 ATP 水解且與 A 次單位相互作用以將來自水解之自由能轉變為能夠達成鏈通過及 DNA 重密封之酶的構形變化。

細菌中另一稱為拓撲異構酶 IV 之保守且必需之 II 型拓撲異構酶主要負責分離在複製中產生之鏈聯閉合環形細菌染色體。此酶與 DNA 旋轉酶緊密相關且具有由與 Gyr A 及 Gyr B 同源之次單位形成之類似四聚物結構。不同細菌物種中旋轉酶與拓撲異構酶 IV 之間的整體序列一致性較高。因此，靶向細菌 II 型拓撲異構酶之化合物具有抑制細胞中兩種標靶 (DNA 旋轉酶及拓撲異構酶 IV) 之潛能；現有喹諾酮抗菌劑亦如此 (Maxwell, A. 1997, Trends Microbiol. 5: 102-109)。

DNA 旋轉酶為包括喹諾酮及香豆素之抗菌劑的經充分確證之標靶。喹諾酮 (例如環丙沙星 (ciprofloxacin)) 為抑制 DNA 斷裂及酶之再結合活性且捕獲與 DNA 共價複合之 GyrA 次單位的廣譜抗菌劑 (Drlica, K. 及 X. Zhao, 1997, Microbiol. Molec. Biol. Rev. 61: 377-392)。此類抗菌劑之成員亦抑制拓撲異構酶 IV 且因此，此等化合物之主要標靶在不同物種間有變化。儘管喹諾酮為成功抗菌劑，但主要由標靶 (DNA 旋轉酶及拓撲異構酶 IV) 中之突變產生之抗性在包括金黃色葡萄球菌及肺炎鏈球菌在內之若干生物體中

變為日益嚴重之問題(Hooper, D. C., 2002, *The Lancet Infectious Diseases* 2: 530-538)。此外，作為化學類之喹諾酮產生毒副作用，包括阻礙其用於兒童之關節病(Lipsky, B. A.及 Baker, C. A., 1999, *Clin. Infect. Dis.* 28: 352-364)。此外，如由QT_c間隔延長所預測，可能引起心臟毒性已被提出作為與喹諾酮相關之毒性問題。

存在與ATP競爭結合GyrB次單位的若干種已知天然產物DNA旋轉酶抑制劑(Maxwell, A. 及 Lawson, D.M. 2003, *Curr. Topics in Med. Chem.* 3: 283-303)。香豆素為自鏈黴菌屬(*Streptomyces spp.*)分離之天然產物，其實例為新生黴素(novobiocin)、氯新生黴素(chlorobiocin)及香豆黴素A1(coumermycin A1)。儘管此等化合物為有效DNA旋轉酶抑制劑，但由於在真核生物中之毒性及在革蘭氏陰性細菌中之不良滲透，故其治療效用受限(Maxwell, A. 1997, *Trends Microbiol.* 5: 102-109)。靶向GyrB次單位之另一天然產物類別之化合物為環噻啉(cyclothialidine)，其係自菲律賓鏈黴菌(*Streptomyces filipensis*)分離(Watanabe, J.等人 1994, *J. Antibiot.* 47: 32-36)。儘管針對DNA旋轉酶具有有效活性，但環噻啉仍為僅針對一些真細菌物種展示活性之不良抗菌劑(Nakada, N, 1993, *Antimicrob. Agents Chemother.* 37: 2656-2661)。

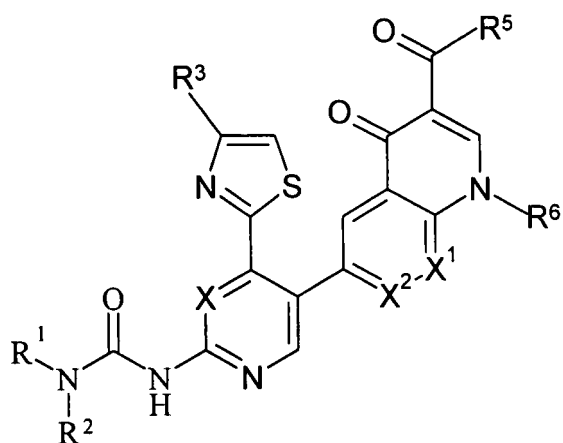
靶向DNA旋轉酶及拓撲異構酶IV之B次單位之合成抑制劑在此項技術中已知。舉例而言，含有香豆素之化合物描述於專利申請案第WO 99/35155號中，5,6-雙環雜芳化合

物描述於專利申請案 WO 02/060879 中且吡唑化合物描述於專利申請案 WO 01/52845 (美國專利案 US 6,608,087) 中。AstraZeneca 亦公開某些描述抗菌化合物之申請案：WO 2005/026149、WO 2006/087544、WO 2006/087548、WO 2006/087543、WO 2006/092599、WO 2006/092608 及 WO 2007/071965。

【發明內容】

吾人已發現一類適用於抑制 DNA 旋轉酶及 / 或拓撲異構酶 IV 之新化合物。

在一實施例中，本發明提供式 (IA) 化合物：



(IA)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X 為 N 或 CH；

X¹ 為 N 或 CH；

X² 為 N 或 CR²⁴，其中 X¹ 及 X² 中僅一者為 N 且另一者不為 N；

R¹ 係選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基或 C₃₋₆ 環烷基；

其中 R¹ 可視情況在碳上經一或多個 R⁷ 取代；

R^2 係選自氫或 C_{1-6} 烷基；其中該 C_{1-6} 烷基可視情況經一或多個獨立地選自鹵基、氰基、羥基、硝基及胺基之基團取代；

或 R^1 及 R^2 連同其所連接之氮一起形成雜環基；其中該雜環基可視情況在一或多個碳原子上經一或多個 R^8 取代；且其中若該雜環基含有=N-或-S-部分，則該氮可視情況經一個側氧基(oxo)取代且該硫可視情況經一或兩個側氧基取代；且其中若該雜環基含有-NH-部分，則該氮可視情況經選自 R^9 之基團取代；

R^3 為 C_{1-6} 烷基、4-7員雜環基或 C_{3-14} 碳環基；其中該烷基或碳環基可視情況在一或多個碳原子上經一或多個 R^{10} 取代；

R^5 為-OH、-NH₂、 C_{1-6} 烷氧基、*N*-(C_{1-6} 烷基)胺基或*N,N*-(C_{1-6} 烷基)₂胺基；其中該 C_{1-6} 烷氧基、*N*-(C_{1-6} 烷基)胺基或*N,N*-(C_{1-6} 烷基)₂胺基可視情況在一或多個碳原子上經一或多個獨立選擇之 R^{14} 取代；

R^6 為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-14} 碳環基-L-或雜環基-L-；其中 R^6 視情況在一或多個碳原子上經一或多個 R^{16} 取代；且其中若該雜環基含有=N-或-S-部分，則該氮可視情況經一個側氧基取代且該硫可視情況經一或兩個側氧基取代；且其中若該雜環基含有-NH-部分，則該氮可視情況經選自 R^{17} 之基團取代；

R^7 、 R^8 及 R^{10} 為碳上之取代基，其在每次出現時係獨立地選自鹵基、硝基、氰基、羥基、胺基、羧基、胺甲酯

基、巰基、胺磺醯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷醯基、 C_{1-6} 烷醯氧基、 N -(C_{1-6} 烷基)胺基、 N,N -(C_{1-6} 烷基) $_2$ 胺基、 C_{1-6} 烷醯基胺基、 N -(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、 N,N -(C_{1-6} 烷基) $_2$ 胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基 $S(O)_a$ -(其中 a 為0、1或2)、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷氧羰基胺基、 N -(C_{1-6} 烷基)胺磺醯基、 N,N -(C_{1-6} 烷基) $_2$ 胺磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基胺基、 C_{3-6} 碳環基或雜環基；其中 R^7 、 R^8 及 R^{10} 彼此獨立地可視情況在一或多個碳上經一或多個 R^{19} 取代；且其中若該雜環基含有-NH-部分，則該氮可視情況經選自 R^{20} 之基團取代；且其中若該雜環基含有=N-或-S-部分，則該氮可視情況經一個側氧基取代且該硫可視情況經一或兩個側氧基取代；

R^{14} 及 R^{16} 為碳上之取代基，其在每次出現時係獨立地選自鹵基、硝基、氰基、羥基、胺基、羧基、胺甲醯基、巰基、胺磺醯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷醯基、 C_{1-6} 烷醯氧基、 N -(C_{1-6} 烷基)胺基、 N,N -(C_{1-6} 烷基) $_2$ 胺基、 C_{1-6} 烷醯基胺基、 N -(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、 N,N -(C_{1-6} 烷基) $_2$ 胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基 $S(O)_a$ -(其中 a 為0、1或2)、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷氧羰基胺基、 N -(C_{1-6} 烷基)胺磺醯基、 N,N -(C_{1-6} 烷基) $_2$ 胺磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基胺基、 C_{3-6} 碳環基、雜環基或 $-OP(=O)(OR^a)_2$ ；其中 R^a 在每次出現時獨立地為H或 C_{1-6} 烷基；其中 R^{14} 及 R^{16} 彼此獨立地可視情況在一或多個碳上經一或多個 R^{19} 取代；且其中若該雜環基含有-NH-部分，則該氮可視情況經選自 R^{20} 之基團

取代；且其中若該雜環基含有=N-或-S-部分，則該氮可視情況經一個側氧基取代且該硫可視情況經一或兩個側氧基取代；

R^9 、 R^{17} 及 R^{20} 在每次出現時係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-6} 烷醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷氧羰基、胺甲醯基、 N -(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、 N,N -(C_{1-6} 烷基)₂胺甲醯基、苯甲基、苯甲氧羰基、苯甲醯基及苯基磺醯基；其中 R^9 、 R^{17} 及 R^{20} 彼此獨立地可視情況在碳上經一或多個 R^{23} 取代；

R^{19} 及 R^{23} 在每次出現時係獨立地選自鹵基、硝基、氰基、羥基、三氟甲氧基、三氟甲基、苯基、嗎啉基、哌嗪基、哌啶基、胺基、羧基、胺甲醯基、巰基、胺磺醯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、乙醯基、乙醯氧基、甲胺基、乙胺基、二甲胺基、二乙胺基、二丙胺基、 N -甲基- N -乙基胺基、乙醯胺基、 N -甲基胺甲醯基、 N -乙基胺甲醯基、 N,N -二甲基胺甲醯基、 N,N -二乙基胺甲醯基、 N -甲基- N -乙基胺甲醯基、甲硫基、乙硫基、甲基亞磺醯基、乙基亞磺醯基、甲磺醯基、乙基磺醯基、甲氧羰基、乙氧羰基、 N -甲基胺磺醯基、 N -乙基胺磺醯基、 N,N -二甲基胺磺醯基、 N,N -二乙基胺磺醯基或 N -甲基- N -乙基胺磺醯基；

R^{24} 係選自由以下組成之群：氫、鹵基、硝基、氰基、羥基、胺基、巰基、雜環基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 N -(C_{1-6} 烷基)胺基、 N,N -(C_{1-6} 烷基)₂胺基及 C_{1-6} 烷基硫基；其中 R^{24} 可視情況在一或多個碳上經一或

多個 R^{25} 取代；其中若該雜環基含有-NH-部分，則該氮可視情況經 C_{1-6} 烷基取代；

R^{25} 為碳上之取代基，其在每次出現時係獨立地選自鹵基、硝基、氰基、羥基、胺基、羧基、胺甲醯基、巰基、胺磺醯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷醯基、 C_{1-6} 烷醯氧基、 N -(C_{1-6} 烷基)胺基、 N,N -(C_{1-6} 烷基)₂胺基、 C_{1-6} 烷醯基胺基、 N -(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、 N,N -(C_{1-6} 烷基)₂胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基 $S(O)_a$ -(其中 a 為0、1或2)、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷氧羰基胺基、 N -(C_{1-6} 烷基)胺磺醯基、 N,N -(C_{1-6} 烷基)₂胺磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基胺基、 C_{3-6} 碳環基或雜環基；其中 R^{25} 可視情況在一或多個碳上經一或多個 R^{26} 取代；且其中若該雜環基含有-NH-部分，則該氮可視情況經選自 R^{27} 之基團取代；且其中若該雜環基含有=N-或-S-部分，則該氮可視情況經一個側氧基取代且該硫可視情況經一或兩個側氧基取代；

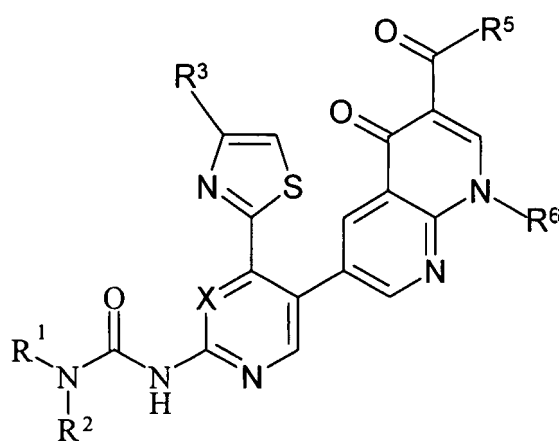
R^{26} 及 R^{28} 在每次出現時係獨立地選自鹵基、硝基、氰基、羥基、三氟甲氧基、三氟甲基、胺基、羧基、胺甲醯基、巰基、胺磺醯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、乙醯基、乙醯氧基、甲胺基、乙胺基、二甲胺基、二乙胺基、 N -甲基- N -乙基胺基、乙醯胺基、 N -甲基胺甲醯基、 N -乙基胺甲醯基、 N,N -二甲基胺甲醯基、 N,N -二乙基胺甲醯基、 N -甲基- N -乙基胺甲醯基、甲硫基、乙硫基、甲基亞磺醯基、乙基亞磺醯基、甲磺醯基、乙基磺醯基、甲氧羰基、乙氧羰基、 N -甲基胺磺醯基、 N -乙基胺磺醯基、 N,N -二甲

基胺磺醯基、*N,N*-二乙基胺磺醯基或*N*-甲基-*N*-乙基胺磺醯基；

R^{27} 在每次出現時係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-6} 烷醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷氧羰基、胺甲醯基、*N*-(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、*N,N*-(C_{1-6} 烷基)₂胺甲醯基、苯甲基、苯甲氧羰基、苯甲醯基及苯基磺醯基；其中 R^{27} 可視情況在碳上經一或多個 R^{28} 取代；且

L 為直接鍵或 C_{1-6} 伸烷基。

在另一實施例中，本發明提供式(I)化合物：



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X 為 *N* 或 *CH*；

R^1 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基或 C_{3-6} 環烷基；其中 R^1 可視情況在碳上經一或多個 R^7 取代；

R^2 係選自 氫 或 C_{1-6} 烷基；其中該 C_{1-6} 烷基可視情況經一或多個獨立地選自 鹵基、氰基、羥基、硝基及胺基之基團取代；

或 R^1 及 R^2 連同其所連接之氮一起形成雜環基；其中該雜

環基可視情況在一或多個碳原子上經一或多個 R^8 取代；且其中若該雜環基含有=N-或-S-部分，則該氮可視情況經一個側氧基取代且該硫可視情況經一或兩個側氧基取代；且其中若該雜環基含有-NH-部分，則該氮可視情況經選自 R^9 之基團取代；

R^3 為 C_{1-6} 烷基或 C_{3-14} 碳環基，其中該烷基或碳環基可視情況在一或多個碳原子上經一或多個 R^{10} 取代；

R^5 為-OH、-NH₂、 C_{1-6} 烷氧基、 N -(C_{1-6} 烷基)胺基或 N,N -(C_{1-6} 烷基)₂胺基；其中該 C_{1-6} 烷氧基、 N -(C_{1-6} 烷基)胺基或 N,N -(C_{1-6} 烷基)₂胺基可視情況在一或多個碳原子上經一或多個獨立選擇之 R^{14} 取代；

R^6 為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-14} 碳環基-L-或雜環基-L-；其中 R^6 可視情況在一或多個碳原子上經一或多個 R^{16} 取代；且其中若該雜環基含有=N-或-S-部分，則該氮可視情況經一個側氧基取代且該硫可視情況經一或兩個側氧基取代；且其中若該雜環基含有-NH-部分，則該氮可視情況經選自 R^{17} 之基團取代；

R^7 、 R^8 及 R^{10} 為碳上之取代基，其在每次出現時係獨立地選自鹵基、硝基、氰基、羥基、胺基、羧基、胺甲醯基、巰基、胺磺醯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷醯基、 C_{1-6} 烷醯氧基、 N -(C_{1-6} 烷基)胺基、 N,N -(C_{1-6} 烷基)₂胺基、 C_{1-6} 烷醯基胺基、 N -(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、 N,N -(C_{1-6} 烷基)₂胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基S(O)_a-(其中a為0、1或2)、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷氧羰基胺基、 N -(C_{1-6} 烷

基)胺磺醯基、 N,N -(C_{1-6} 烷基) $_2$ 胺磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基胺基、 C_{3-6} 碳環基或雜環基；其中 R^7 、 R^8 及 R^{10} 彼此獨立地可視情況在一或多個碳上經一或多個 R^{19} 取代；且其中若該雜環基含有-NH-部分，則該氮可視情況經選自 R^{20} 之基團取代；且其中若該雜環基含有=N-或-S-部分，則該氮可視情況經一個側氧基取代且該硫可視情況經一或兩個側氧基取代；

R^{14} 及 R^{16} 為碳上之取代基，其在每次出現時係獨立地選自鹵基、硝基、氰基、羥基、胺基、羧基、胺甲醯基、肟基、胺磺醯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷醯基、 C_{1-6} 烷醯氧基、 N -(C_{1-6} 烷基)胺基、 N,N -(C_{1-6} 烷基) $_2$ 胺基、 C_{1-6} 烷醯基胺基、 N -(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、 N,N -(C_{1-6} 烷基) $_2$ 胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基S(O) $_a$ -(其中 a 為0、1或2)、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷氧羰基胺基、 N -(C_{1-6} 烷基)胺磺醯基、 N,N -(C_{1-6} 烷基) $_2$ 胺磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基胺基、 C_{3-6} 碳環基、雜環基或-OP(=O)(OR a) $_2$ ；其中 R^a 在每次出現時獨立地為H或 C_{1-6} 烷基；其中 R^{14} 及 R^{16} 彼此獨立地可視情況在一或多個碳上經一或多個 R^{19} 取代；且其中若該雜環基含有-NH-部分，則該氮可視情況經選自 R^{20} 之基團取代；且其中若該雜環基含有=N-或-S-部分，則該氮可視情況經一個側氧基取代且該硫可視情況經一或兩個側氧基取代；

R^9 、 R^{17} 及 R^{20} 在每次出現時係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-6} 烷醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷氧羰基、胺

甲醯基、 N -(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、 N,N -(C_{1-6} 烷基) $_2$ 胺甲醯基、苯甲基、苯甲氧羰基、苯甲醯基及苯基磺醯基；其中 R^9 、 R^{17} 及 R^{20} 彼此獨立地可視情況在碳上經一或多個 R^{23} 取代；

R^{19} 及 R^{23} 在每次出現時係獨立地選自鹵基、硝基、氰基、羥基、三氟甲氧基、三氟甲基、苯基、嗎啉基、哌嗪基、哌啶基、胺基、羧基、胺甲醯基、巰基、胺磺醯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、乙醯基、乙醯氧基、甲胺基、乙胺基、二甲胺基、二乙胺基、 N -甲基- N -乙基胺基、乙醯胺基、 N -甲基胺甲醯基、 N -乙基胺甲醯基、 N,N -二甲基胺甲醯基、 N,N -二乙基胺甲醯基、 N -甲基- N -乙基胺甲醯基、甲硫基、乙硫基、甲基亞磺醯基、乙基亞磺醯基、甲磺醯基、乙基磺醯基、甲氧羰基、乙氧羰基、 N -甲基胺磺醯基、 N -乙基胺磺醯基、 N,N -二甲基胺磺醯基、 N,N -二乙基胺磺醯基或 N -甲基- N -乙基胺磺醯基；且

L 為直接鍵或 C_{1-6} 伸烷基。

在另一實施例中，本發明提供醫藥組合物，其包含由式(I)或(IA)表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑或載劑。

在另一實施例中，本發明提供抑制有治療需要之溫血動物中之細菌DNA旋轉酶及/或細菌拓撲異構酶IV之方法，其包含向該動物投與有效量之由式(I)或(IA)表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一特定實施例中，溫血動物為人類。

在另一實施例中，本發明提供在有治療需要之溫血動物中產生抗菌作用之方法，其包含向該動物投與有效量之由式(I)或(IA)表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一特定實施例中，溫血動物為人類。

在另一實施例中，本發明提供治療有治療需要之溫血動物之細菌感染之方法，其包含向該動物投與有效量之由式(I)或(IA)表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一特定實施例中，溫血動物為人類。在一實施例中，細菌感染係選自由以下組成之群：社區感染型肺炎、醫院感染型肺炎、皮膚及皮膚結構感染、慢性支氣管炎之急性惡化、急性竇炎、急性中耳炎、導管相關敗血症、發熱性嗜中性球減少症、骨髓炎、心內膜炎、尿道感染及由抗藥性細菌引起之感染，該等抗藥性細菌諸如抗盤尼西林之肺炎鏈球菌、抗二甲氧苄青黴素之金黃色葡萄球菌、抗二甲氧苄青黴素之表皮葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*)及抗萬古黴素之腸道球菌。在一特定實施例中，溫血動物為人類。

在另一實施例中，本發明提供由式(I)或(IA)表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製造適用於在溫血動物中產生抗菌作用之藥劑。在一特定實施例中，溫血動物為人類。

在另一實施例中，本發明提供由式(I)或(IA)表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製造適用於抑制溫血動物中之細菌DNA旋轉酶及/或拓撲異構酶IV之

藥劑。在一特定實施例中，溫血動物為人類。

在另一實施例中，本發明提供由式(I)或(IA)表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製造用於治療溫血動物之細菌感染之藥劑。在一實施例中，細菌感染係選自由以下組成之群：社區感染型肺炎、醫院感染型肺炎、皮膚及皮膚結構感染、慢性支氣管炎之急性惡化、急性竇炎、急性中耳炎、導管相關敗血症、發熱性嗜中性球減少症、骨髓炎、心內膜炎、尿道感染、抗盤尼西林之肺炎鏈球菌、抗二甲氧苄青黴素之金黃色葡萄球菌、抗二甲氧苄青黴素之表皮葡萄球菌及抗萬古黴素之腸道球菌。在一特定實施例中，溫血動物為人類。

在另一實施例中，本發明提供由式(I)或(IA)表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於在溫血動物中產生抗菌作用。

在另一實施例中，本發明提供由式(I)或(IA)表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於抑制溫血動物中之細菌DNA旋轉酶及/或拓撲異構酶IV。

在另一實施例中，本發明提供由式(I)或(IA)表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於治療溫血動物之細菌感染。

在另一實施例中，本發明提供由式(I)或(IA)表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於治療社區感染型肺炎、醫院感染型肺炎、皮膚及皮膚結構感染、慢性支氣管炎之急性惡化、急性竇炎、急性中耳炎、導管相關敗血

症、發熱性嗜中性球減少症、骨髓炎、心內膜炎、尿道感染、抗盤尼西林之肺炎鏈球菌、抗二甲氧苯青黴素之金黃色葡萄球菌、抗二甲氧苯青黴素之表皮葡萄球菌或抗萬古黴素之腸道球菌。

【實施方式】

在本說明書中，術語「烷基」包括直鏈及分支鏈飽和烴基。舉例而言，「C₁₋₆烷基」係指具有1至6個碳原子之烷基且包括例如甲基、乙基、丙基、異丙基及第三丁基。然而，除非另外指定(例如異丙基)，否則提及個別烷基(諸如丙基)僅特指直鏈型式。類似慣例適用於其他通用術語。

如本文中使用的，術語「C₂₋₆烯基」係指具有2至6個碳原子且具有一或多個雙鍵之直鏈或分支鏈烴。「C₂₋₆烯基」之實例為乙烯基、烯丙基及1-丙烯基。

如本文中使用的，術語「C₂₋₆炔基」係指具有2至6個碳原子且具有一或多個參鍵之直鏈或支鏈烴。「C₂₋₆炔基」之實例為乙炔基、1-丙炔基及2-丙炔基。

如本文中所用，術語「鹵基」係指氟基、氯基、溴基及碘基。

「雜環基」為含有4-14個原子，其中至少一個原子係選自氮、硫或氧的飽和、部分飽和或不飽和單環或雙環，除非另有規定，否則其可以碳或氮鍵聯，其中-CH₂-基團可視情況經-C(O)-置換且環氮可視情況經一個側氧基取代以形成N-氧化物且環硫可視情況經一或兩個側氧基取代以形成S-氧化物。在本發明之一實施例中，「雜環基」為含有5

或6個原子，其中至少一個原子係選自氮、硫或氧的飽和、部分飽和或不飽和單環，除非另有規定，否則其可以碳或氮鍵聯。在本發明之另一態樣中，「雜環基」為含有5或6個原子，其中至少一個原子係選自氮、硫或氧的不飽和以碳鍵聯之單環。術語「雜環基」之實例及合適涵義為嗎啉基、哌啶基、吡啶基、哌喃基、吡咯基、吡唑基、異噻唑基、吲哚基、喹啉基、噻吩基、1,3-苯并間二氧雜戊烯基、苯并噻唑基、噻二唑基、噁二唑基、哌嗪基、噻唑啶基、吡咯啶基、硫代嗎啉基、吡咯啉基、高哌嗪基、3,5-二氧雜哌啶基、四氫哌喃基、咪唑基、4,5-二氫-噁唑基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、異噁唑基、噻唑基、1*H*-四唑基、1*H*-三唑基、*N*-甲基吡咯基、4-吡啶酮、喹啉-4(1*H*)-酮、吡啶-2(1*H*)-酮、咪唑并[1,2-*a*]吡啶基、1-異喹諾酮、2-吡咯啶酮、4-噻唑啶酮、喹啉基、5,6-二氫[1,3]噻唑并[4,5-*d*]噻嗪基、吡啶-*N*-氧化物及喹啉-*N*-氧化物。「以氮鍵聯之雜環基」之合適實例為*N*-嗎啉基、哌嗪-1-基、哌啶-1-基及咪唑-1-基。在本發明之另一態樣中，「雜環基」為雜芳基。術語「雜芳基」係指不飽和及芳族雜環基。雜芳基之實例及合適涵義包括吡啶基、吡咯基、吡唑基、異噻唑基、吲哚基、喹啉基、噻吩基、苯并噻唑基、噻二唑基、噁二唑基、咪唑基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、異噁唑基、噻唑基、1*H*-四唑基、1*H*-三唑基、*N*-甲基吡咯基、喹啉-4(1*H*)-酮、吡啶-2(1*H*)-酮、咪唑并[1,2-*a*]吡啶基、1-異喹諾酮、喹啉基、吡啶-*N*-氧化

物及喹啉-*N*-氧化物。在一特定實施例中，雜芳基為5或6員雜芳基，例如吡啶基、吡咯基、吡唑基、異噻唑基、噻吩基、噻二唑基、噁二唑基、咪唑基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、異噁唑基、噻唑基、1*H*-四唑基、1*H*-三唑基、*N*-甲基吡咯基及吡啶-*N*-氧化物。

「碳環基」為含有3-14個原子之飽和、部分飽和或不飽和單環、雙環或三環碳環；其中-CH₂-基團可視情況經-C(O)-置換。在一實施例中，「碳環基」為含有5或6個原子之單環或含有9個或10個原子之雙環。碳環基之實例包括環丙基、環丁基、1-側氧基環戊基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、苯基、萘基、四呋基、二氫茚基或1-側氧基二氫茚基。術語碳環基涵蓋環烷基及芳基兩者。術語環烷基係指完全飽和之碳環基，例如環丙基、環丁基、環戊基及環己基。術語「芳基」係指完全不飽和且為芳族之碳環基。C₆₋₁₄芳基為含有6-14個原子之芳族單環、雙環或三環碳環，例如苯基或萘次甲基。

如本文中使用的，「C₁₋₆烷氧基」係指具有C₁₋₆烷基經由氧原子連接至另一部分的基團。「C₁₋₆烷氧基」之實例為甲氧基、乙氧基及丙氧基。

如本文中使用的，「*N*-(C₁₋₆烷基)胺基」係指具有C₁₋₆烷基經由-NH-連接至另一部分的基團。「*N*-(C₁₋₆烷基)胺基」之實例為甲胺基及乙胺基。

如本文中使用的，「*N,N*-(C₁₋₆烷基)₂胺基」係指具有兩個獨立選擇之C₁₋₆烷基經由氮原子連接至另一部分的基團。

「 N,N -(C_{1-6} 烷基) $_2$ 胺基」之實例為 N,N -二甲胺基、 N,N -二乙胺基及 N -乙基- N -甲基胺基。

如本文中使用的，「 C_{1-6} 烷醯氧基」係指具有式-OC(O)R之基團，其中R為 C_{1-6} 烷基。「 C_{1-6} 烷醯氧基」之實例為乙醯氧基。

如本文中使用的，「 C_{1-6} 烷氧羰基」係指具有式-C(O)OR之基團，其中R為 C_{1-6} 烷基。「 C_{1-6} 烷氧羰基」之實例為甲氧羰基、乙氧羰基、正丁氧羰基及第三丁氧羰基。

如本文中使用的，「 C_{1-6} 烷氧羰基胺基」係指具有式-NHC(O)OR之基團，其中R為 C_{1-6} 烷基。「 C_{1-6} 烷氧羰基胺基」之實例為甲氧羰基胺基、乙氧羰基胺基、正丁氧羰基胺基及第三丁氧羰基胺基。

如本文中使用的，「 C_{1-6} 烷醯基胺基」係指具有式-NHC(O)R之基團，其中R為 C_{1-6} 烷基。「 C_{1-6} 烷醯基胺基」之實例為甲醯胺基、乙醯胺基及丙醯胺基。

如本文中使用的，「 C_{1-6} 烷醯基」係指具有式-C(O)R之基團，其中R為 C_{1-6} 烷基。「 C_{1-6} 烷醯基」之實例為丙醯基及乙醯基。

如本文中使用的，「 N -(C_{1-6} 烷基)胺磺醯基」係指具有式-S(O) $_2$ NHR之基團，其中R為 C_{1-6} 烷基。「 N -(C_{1-6} 烷基)胺磺醯基」之實例為 N -(甲基)胺磺醯基及 N -(乙基)胺磺醯基。

如本文中使用的，「 N,N -(C_{1-6} 烷基) $_2$ 胺磺醯基」係指具有式-S(O) $_2$ NR $_2$ 之基團，其中R在每次出現時獨立地為 C_{1-6} 烷

基。「 N,N -(C_{1-6} 烷基) $_2$ 胺磺醯基」之實例為 N,N -(二甲基)胺磺醯基及 N -(甲基)- N -(乙基)胺磺醯基。

如本文中使用的，「 N -(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基」係指具有式 $-C(O)NHR$ 之基團，其中 R 為 C_{1-6} 烷基。「 N -(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基」之實例為甲基胺基羰基及乙基胺基羰基。

如本文中使用的，「 N,N -(C_{1-6} 烷基) $_2$ 胺甲醯基」係指具有式 $-C(O)NR_2$ 之基團，其中 R 在每次出現時獨立地為 C_{1-6} 烷基。「 N,N -(C_{1-6} 烷基) $_2$ 胺甲醯基」之實例為二甲基胺基羰基及甲基乙基胺基羰基。

如本文中使用的，「 C_{1-6} 烷基磺醯基胺基」係指具有式 $-S(O)_2NHR$ 之基團，其中 R 為 C_{1-6} 烷基。「 C_{1-6} 烷基磺醯基胺基」之實例為甲基磺醯基胺基、異丙基磺醯基胺基及第三丁基磺醯基胺基。

如本文中使用的，「 C_{1-6} 烷基磺醯基」係指具有式 $-S(O)_2R$ 之基團，其中 R 為 C_{1-6} 烷基。「 C_{1-6} 烷基磺醯基」之實例為甲基磺醯基、異丙基磺醯基及第三丁基磺醯基。

「 C_{1-6} 烷基 $S(O)_a$ (其中 a 為0、1或2)」之實例為甲硫基、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。

除非另作說明，否則術語「式(I)或(IA)」係指式(I)或(IA)之所有實施例，包括但不限於本文中揭示之特定實例。

式(I)或(IA)化合物可形成穩定之酸鹽或鹼鹽，且在該等情況下以鹽形式投與化合物可為適當的，且可藉由諸如以

下所述之習知方法製備醫藥學上可接受之鹽。

適當醫藥學上可接受之鹽包括酸加成鹽，諸如，甲磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、 α -甘油磷酸鹽、反丁烯二酸鹽、鹽酸鹽、檸檬酸鹽、順丁烯二酸鹽、酒石酸鹽及(次較佳)氫溴酸鹽。與磷酸及硫酸形成之鹽亦為合適的。在另一態樣中，適當鹽為鹼鹽，諸如鹼金屬鹽，例如鈉鹽；鹼土金屬鹽，例如鈣鹽或鎂鹽；有機胺鹽，例如三乙胺、嗎啉、*N*-甲基哌啶、*N*-乙基哌啶、普魯卡因(procaine)、二苯甲基胺、*N,N*-二苯甲基乙胺、參-(2-羥基乙基)胺、*N*-甲基d-葡萄糖胺及諸如離胺酸之胺基酸的鹽。視帶電官能基數目及陽離子或陰離子之價數而定，可存在一個以上陽離子或陰離子。較佳醫藥學上可接受之鹽為鈉鹽。

然而，為促進在製備期間鹽之分離，在所選溶劑中溶解性較小之鹽無論為醫藥學上可接受的或醫藥學上不可接受的均可為較佳的。

在本發明中，應理解式(I)或(IA)化合物或其鹽可顯示互變異構現象，且本說明書中之化學式圖式僅表示可能互變異構形式中之一者。應理解本發明涵蓋抑制DNA旋轉酶及/或拓撲異構酶IV之任何互變異構形式且並不僅限於化學式圖式中所用之任何一種互變異構形式。本說明書中之化學式圖式僅表示可能互變異構形式中之一者且應理解本說明書涵蓋所描繪之化合物的所有可能之互變異構形式，而非僅僅可能於本文中以圖解方式展示之形式。此同樣適用於化合物名稱。

熟習此項技術者將瞭解某些式(I)或(IA)化合物含有經不對稱取代之碳及/或硫原子，且因此可以光學活性及外消旋形式存在，且以光學活性及外消旋形式分離。一些化合物可顯示多形現象。應理解，本發明涵蓋任何外消旋、光學活性、多形或立體異構形式或其混合物，該形式具有適用於抑制DNA旋轉酶及/或拓撲異構酶IV之特性，在此項技術中熟知如何製備光學活性形式(例如，藉由再結晶技術解析外消旋形式、藉由自光學活性起始物質合成、藉由對掌性合成、藉由酶解析、藉由生物轉化或藉由使用對掌性固定相進行層析分離)及如何藉由下述標準測試來測定抑制DNA旋轉酶及/或拓撲異構酶IV之功效。

為清楚起見，本發明化合物包括存在於式(I)或(IA)及本文所揭示之任何實例或實施例中之原子的所有同位素。舉例而言，H(或氫)表示氫之任何同位素形式，包括 ^1H 、 $^2\text{H}(\text{D})$ 及 $^3\text{H}(\text{T})$ ；C表示碳之任何同位素形式，包括 ^{12}C 、 ^{13}C 及 ^{14}C ；O表示氧之任何同位素形式，包括 ^{16}O 、 ^{17}O 及 ^{18}O ；N表示氮之任何同位素形式，包括 ^{13}N 、 ^{14}N 及 ^{15}N ；P表示磷之任何同位素形式，包括 ^{31}P 及 ^{32}P ；S表示硫之任何同位素形式，包括 ^{32}S 及 ^{35}S ；F表示氟之任何同位素形式，包括 ^{19}F 及 ^{18}F ；Cl表示氯之任何同位素形式，包括 ^{35}Cl 、 ^{37}Cl 及 ^{36}Cl ；及其類似情況。在一實施例中，由式(I)或(IA)表示之化合物包含其中之原子呈天然存在豐度的異構體。然而，在某些情況下，需要使一或多個原子富集通常將以較小豐度存在之特定同位素。舉例而言， ^1H 通常將以大於

99.98%豐度存在；然而，本發明化合物可在一或多個存在H之位置上富集 ^2H 或 ^3H 。在式(I)或(IA)化合物之特定實施例中，當(例如)氫富集氘同位素時，使用符號「D」來表示氘富集度。在一實施例中，當本發明化合物富集放射性同位素(例如 ^3H 及 ^{14}C)時，其可適用於藥物及/或受質組織分佈檢定。應理解，本發明涵蓋抑制DNA旋轉酶及/或拓撲異構酶IV之所有該等同位素形式。

亦應理解，某些式(I)或(IA)化合物及其鹽可以溶合形式以及非溶合形式(諸如水合形式)存在。應理解本發明涵蓋抑制DNA旋轉酶及/或拓撲異構酶IV之所有該等溶合形式。

以下為本說明書中所提及之某些取代基及基團之特定及合適涵義。適當時，此等涵義可用於上文或下文所揭示之定義及實施例中之任一者。為避免疑義，所述各物質表示本發明之一特定及獨立態樣。

在一實施例中，本發明提供式(IA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X^1 為N且 X^2 為 CR^{24} 。在某些實施例中， R^{24} 係選自由鹵基、雜環基、 C_{1-6} 烷氧基、 N -(C_{1-6} 烷基)胺基組成之群；其中 R^{24} 可視情況在一或多個碳上經一或多個 R^{25} 取代；其中若該雜環基含有-NH-部分，則該氮可視情況經 C_{1-6} 烷基取代。在特定實施例中， R^{25} 為 N,N -(C_{1-6} 烷基) $_2$ 胺基。在特定實施例中， R^{24} 為氟基、甲氧基、2-(二甲胺基)乙氧基、2-(二甲胺基)乙基或4-甲基哌嗪-1-基。

在一替代性實施例中，本發明提供式(IA)化合物或其醫

藥學上可接受之鹽，其中 X^2 為N且 X^1 為CH。

在另一實施例中，本發明提供式(I)或(IA)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中X為CH。

在另一實施例中，本發明提供式(I)或(IA)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中X為N。

在另一實施例中，本發明提供式(I)或(IA)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為 C_{1-6} 烷基。

在另一實施例中，本發明提供式(I)或(IA)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為乙基。

在另一實施例中，本發明提供式(I)或(IA)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 為氫。

在另一實施例中，本發明提供式(I)或(IA)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為乙基、三氟甲基或苯基。

在另一實施例中，本發明提供式(I)或(IA)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^5 為-OH或 C_{1-6} 烷氧基，該 C_{1-6} 烷氧基視情況在一或多個碳原子上經一或多個 R^{14} 取代。

在另一實施例中，本發明提供式(I)或(IA)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^5 係選自由-OH、乙氧基、2-羥基乙氧基、3-羥基丙氧基、2-(膦醯氧基)乙氧基、3-(膦醯氧基)丙氧基或2-{[雙(苯甲氧基)膦醯基]氧基}乙氧基組成之群。

在另一實施例中，本發明提供式(I)或(IA)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 為 C_{1-6} 烷基，其在一或多個碳原子上經一或多個獨立選擇之 R^{16} 取代。

在另一實施例中，本發明提供式(I)或(IA)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 為2-羥乙基、乙基、1,3-二甲氧基丙-2-基、3,3-二甲基丁基、2-甲氧基乙基、1-羥基-4-甲基-戊-2-基、2-(N,N-二甲胺基)-乙基、1-羥基-3,3-二甲基-丁-2-基、2-(膦醯氧基)乙氧基、1-(膦醯氧基)-4-甲基-戊-2-基、2-{[雙(苯甲氧基)膦醯基]氧基}乙基或1-{[(苯甲氧基)(羥基)膦醯基]氧基}-4-甲基-戊-2-基。

在另一實施例中，本發明提供式(I)或(IA)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 為2-羥乙基、乙基、1-羥基-4-甲基-戊-2-基、2-(N,N-二甲胺基)-乙基、1-羥基-3,3-二甲基-丁-2-基、2-(膦醯氧基)乙氧基、1-(膦醯氧基)-4-甲基-戊-2-基、2-{[雙(苯甲氧基)膦醯基]氧基}乙基或1-{[(苯甲氧基)(羥基)膦醯基]氧基}-4-甲基-戊-2-基。

在另一實施例中，本發明提供式(I)或(IA)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 為 C_{3-6} 環烷基。

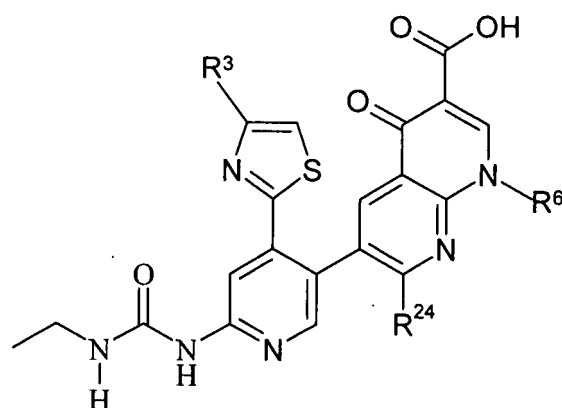
在另一實施例中，本發明提供式(I)或(IA)之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 為雜環基-L-；其中該雜環基視情況在一或多個碳原子上經一或多個 R^{16} 取代；且其中若該雜環基含有=N-或-S-部分，則該氮可視情況經一個側氧基取代且該硫可視情況經一或兩個側氧基取代；且其中若該雜環基含有-NH-部分，則該氮可視情況經選自 R^{17} 之基團取代。

在另一實施例中，本發明提供式(I)或(IA)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 為2-(1-甲基-哌啶-4-基)-乙

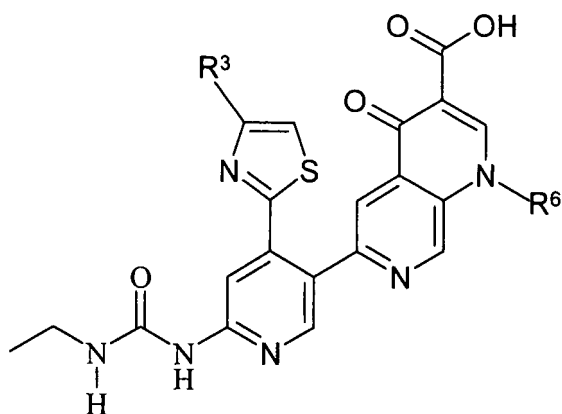
基、(1-乙基吡咯啉-2-基)甲基、(1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基、2-(N-嗎啉基)丙基、(2-(二乙胺基)乙基)哌啶-3-基、環己基、1-(2-(N-嗎啉基)-乙基)-哌啶-3-基、1-甲基-哌啶-4-基甲基或1-(第三丁氧羰基)-哌啶-3-基、哌啶-3-基。

在另一實施例中，本發明提供式(I)或(IA)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R⁶為2-(1-甲基-哌啶-4-基)-乙基、1-(2-(N-嗎啉基)-乙基)-哌啶-3-基、1-甲基-哌啶-4-基甲基或1-(第三丁氧羰基)-哌啶-3-基、哌啶-3-基。

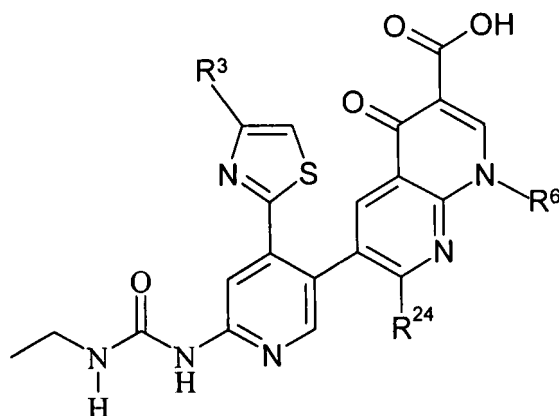
在另一實施例中，本發明提供式(IA)化合物或其由下式表示之醫藥學上可接受之鹽：



在另一實施例中，本發明提供式(IA)化合物或其由下式表示之醫藥學上可接受之鹽：



在另一實施例中，本發明提供式(IA)化合物或其由下式表示之醫藥學上可接受之鹽：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^3 為 CF_3 、環丙基或苯基，其可視情況經鹵素(例如，F)或 $-\text{OCH}_3$ 取代；

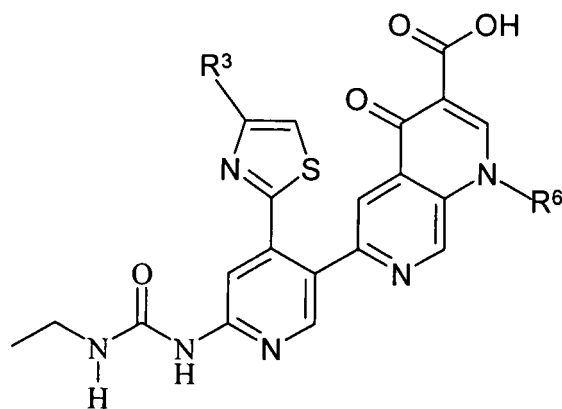
R^6 為 C_{1-6} 烷基或 4-6 員雜環基-L-；其中 C_{1-6} 烷基視情況在一或多個碳原子上經羥基或 C_{1-6} 烷氧基取代；且其中若該雜環基含有 $-\text{NH}-$ 部分，則該氮可視情況經選自 C_{1-3} 烷基之基團取代，其中 C_{1-3} 烷基可視情況經二甲胺基、二乙胺基、嗎啉基或哌嗪基、哌啶基取代；

R^{24} 係選自由氫、5-6 員雜環基或 $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{R}_{25}$ 組成之群，其中該雜環基視情況在一或多個碳原子上經胺基或 $-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{NH}_2$ 取代；且其中若該雜環基含有 $-\text{NH}-$ 部分，則該氮可視情況經選自 C_{1-3} 烷基之基團取代，其中 C_{1-3} 烷基可視情況經二甲胺基、二乙胺基、嗎啉基或哌嗪基、哌啶基取代；

R^{25} 係選自 $N-(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})$ 胺基或 $N,N-(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 胺基(例如，二甲胺或二乙胺)；

L為直接鍵或C₁₋₂烷基。在某一實施例中，R³為CF₃、環丙基或苯基。在一特定實施例中，R³為CF₃。在某一實施例中，R²⁴為N-甲基哌嗪基。在某一實施例中，R²⁴為2-(二甲胺基)乙胺基。在某一實施例中，R²⁴為氫。在某一實施例中，R⁶為乙基。在某一實施例中，R⁶為(1-乙基吡咯啉-2-基)甲基。在某一實施例中，R⁶為1-(2-(N-嗎啉基)乙基)哌啶-3-基。

在另一實施例中，本發明提供式(IA)化合物或其由下式表示之醫藥學上可接受之鹽：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R³為CF₃、環丙基或苯基，其可視情況經鹵素(例如，F)或-OCH₃取代；

R⁶為C₁₋₆烷基或4-6員雜環基-L-；其中C₁₋₆烷基視情況在一或多個碳原子上經羥基或C₁₋₆烷氧基取代；且其中若該雜環基含有-NH-部分，則該氮可視情況經選自C₁₋₃烷基之基團取代，其中C₁₋₃烷基可視情況經二甲胺基、二乙胺基、嗎啉基或哌嗪基、哌啶基取代；且

L為直接鍵或C₁₋₂伸烷基。在某一實施例中，R³為CF₃、

環丙基或苯基。在一特定實施例中， R^3 為 CF_3 。在某一實施例中， R^6 為乙基。在某一實施例中， R^6 為(1-乙基吡咯啉-2-基)甲基。在某一實施例中， R^6 為1-(2-(N-嗎啉基)甲基)哌啶-3-基。

在一特定實施例中，本發明提供具有結構式(I)或(IA)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，如上所述其中：

X為CH；

R^1 為 C_{1-4} 烷基；

R^2 為氫；

R^3 為三氟甲基；

R^5 為-OH或視情況在一或多個碳原子上經一或多個 R^{14} 取代之 C_{1-6} 烷氧基；

R^6 為視情況在一或多個碳原子上經一或多個 R^{16} 取代之 C_{1-6} 烷基；

R^{14} 在每次出現時係獨立地選自羥基、膦醯氧基或[雙(苯甲氧基)膦醯基]氧基；且

R^{16} 在每次出現時係獨立地選自羥基、膦醯氧基、[(苯甲氧基)(羥基)膦醯基]氧基、[雙(苯甲氧基)膦醯基]氧基、 N,N -(C_{1-6} 烷基)₂胺基、1-甲基哌啶基。

在一特定實施例中，本發明提供具有結構式(I)或(IA)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，如上所述其中：

X為CH；

R^1 為 C_{1-4} 烷基；

R^2 為氫；

R^3 為三氟甲基；

R^5 為-OH或視情況在一或多個碳原子上經一或多個 R^{14} 取代之 C_{1-6} 烷氧基；

R^6 為視情況在一或多個碳原子上經一或多個 R^{16} 取代之雜環基；

R^{14} 在每次出現時係獨立地選自羥基、膦醯氧基或[雙(苯甲氧基)膦醯基]氧基；且

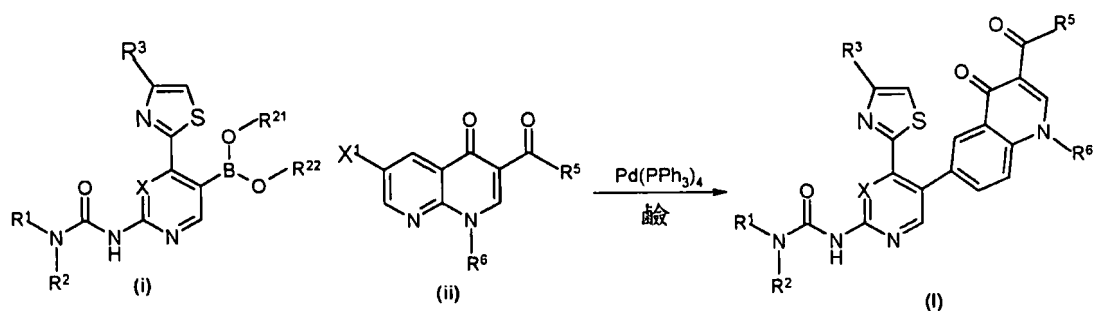
R^{16} 在每次出現時係獨立地選自2-(N-嗎啉基)-乙基或第三丁氧羰基。

本發明之特定化合物為實例之化合物及其醫藥學上可接受之鹽，其中各者提供本發明之另一獨立態樣。

在另一實施例中，本發明提供包含醫藥學上可接受之賦形劑或載劑及由式(I)或(IA)表示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物。

在另一態樣中，本發明提供製備式(I)或(IA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的方法，其中除非另有規定，否則下文流程中之可變基團係如式(I)或(IA)中所定義。通常，如流程I所示，可藉由酮酸酯或酸衍生物(i)及鹵基衍生物(ii)之鈀催化鈴木偶合反應(Suzuki coupling reaction)製備本發明化合物。通常，加熱且在諸如 Cs_2CO_3 之鹼存在下執行偶合反應。

流程 I



X^1 為鹵基。

R^{21} 及 R^{22} 各自獨立地為氫、烷基或 R^{21} 及 R^{22} 可與 $-O-B-O-$ 一起形成環硼酸酯，諸如 4,4,5,5,-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基。

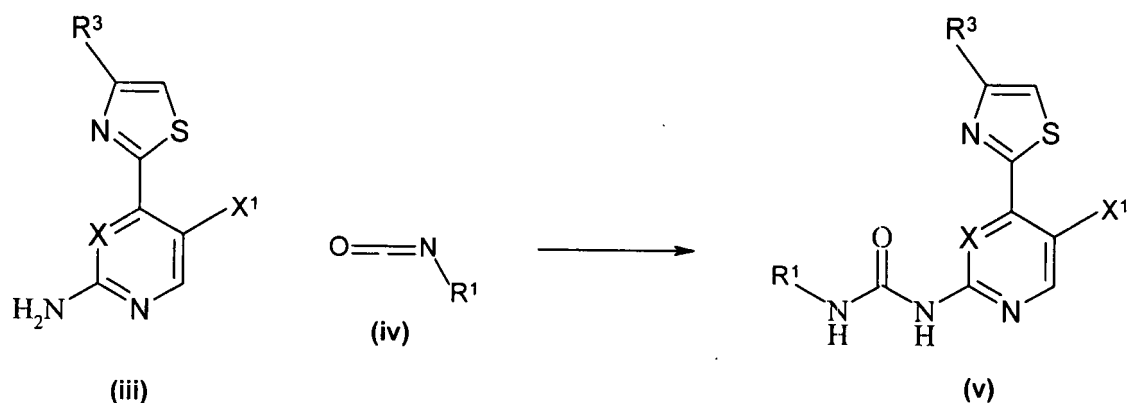
可藉由相繼用格林納試劑 (grignard reagent) 及諸如正丁基鋰之強鹼處理芳基鹵化物衍生物，接著添加諸如 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧硼啉)或甲醇硼來製備硼酸及酯衍生物。

中間物 (ii) 中之 R^5 通常為烷氧基，其通常在鈴木偶合反應期間穩定。在偶合反應之後可藉由以於質子溶劑 (諸如水、醇或醇與有機溶劑之混合物 (例如 THF/MeOH)) 中之強鹼處理產物使 R^5 轉化為 $-OH$ 基團。可藉由在醇中用胺基、 N -烷基胺基或 N,N -二烷基胺基處理酯衍生物來使 R^5 轉化為胺基、 N -烷基胺基或 N,N -二烷基胺基。

本發明化合物之脲部分可在進行鈴木偶合反應 (自胺衍生物) 之前或之後自異氰酸酯衍生物製備。若鈴木偶合反應係在脲形成之前進行，則以胺保護基保護胺。如流程 II

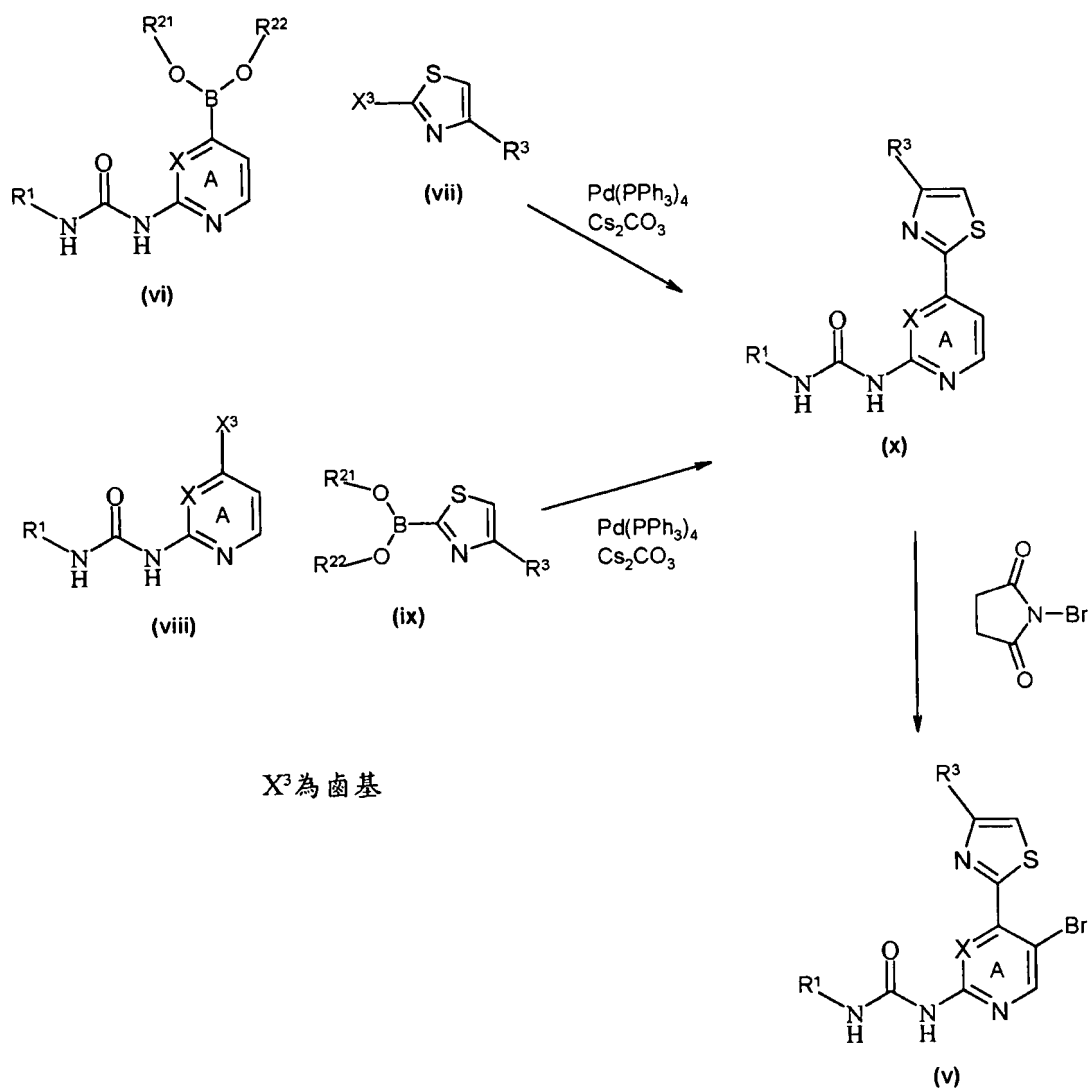
中所示，當形成脲衍生物時，通常在有機溶劑中組合異氰酸酯衍生物 (iv) 與胺衍生物 (iii) 且加熱。溶劑可為水性溶劑、有機溶劑或水性可混溶有機溶劑與水之混合物。

流程 II



可使用鈴木偶合反應使噻唑環連接至環A，如流程III所示。儘管流程III展示噻唑環之偶合反應在使環A連接至1,4-二氫-1,8-噻啉環之偶合反應之前進行，但該等反應可以另一順序進行。當在連接1,4-二氫喹啉環之偶合反應前連接噻唑基團時，環A可藉由與1-溴吡咯啉-2,5-二酮一起加熱來溴化以形成鈴木偶合反應之基質。

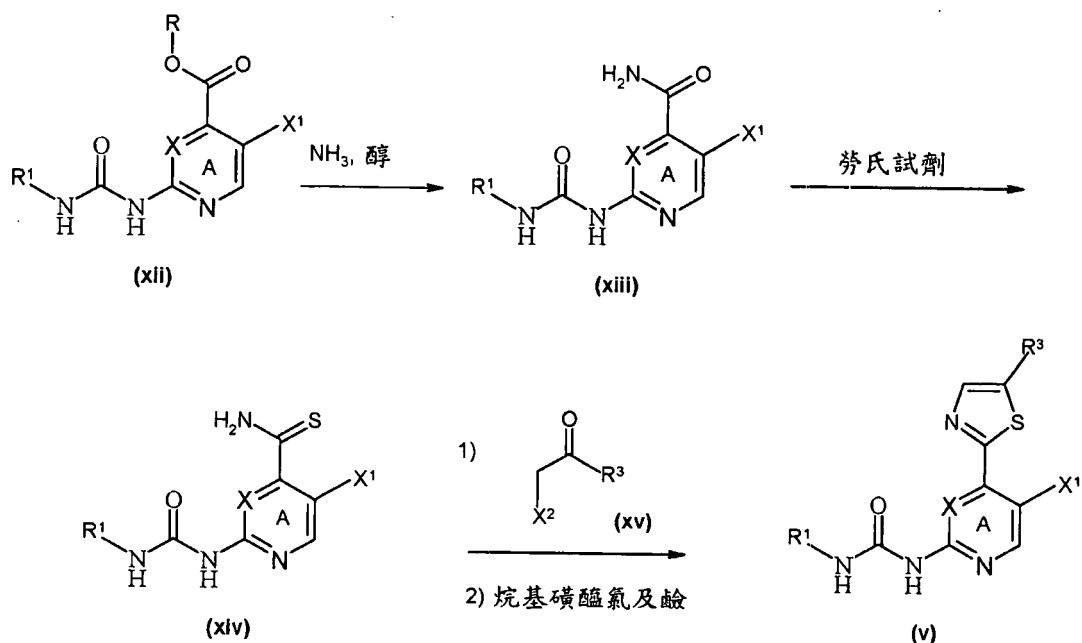
流程 III



或者，可在1,4-二氫-1,8-噻啉環與環A之偶合之前或之後自酯衍生物製備噻唑基環。舉例而言，可藉由用氨於醇中之溶液處理酯衍生物(xii)來使其轉化為醯胺(xiii)。接著可藉由用勞氏試劑(Lawessons reagent)處理醯胺使醯胺衍生物(xiii)轉化為硫代醯胺(xiv)。接著將硫代醯胺(xiv)與 α -鹵基-酮一起加熱，接著用烷基磺醯氯及鹼處理以形成噻唑(v)(參看流程V)。儘管流程V中在連接1,4-二氫噻啉環之

鈴木偶合反應之前製備噻唑環，但其亦可在酯衍生物與1,4-二氫喹啉環之偶合反應之後製備。

流程 V

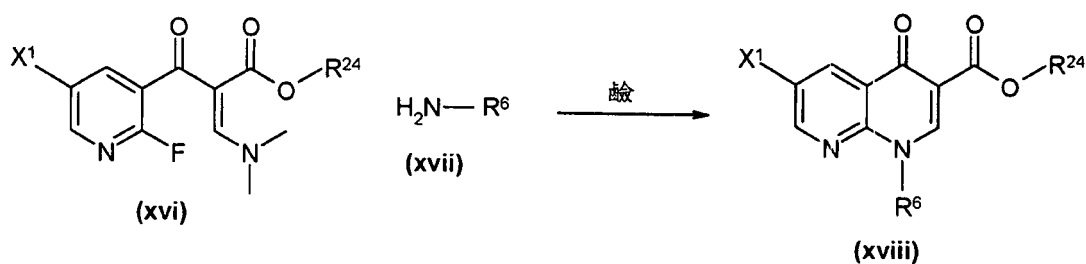


X^2 為鹵基。

R 為烷基。

可如流程 VI 所示藉由在鹼存在下將 2-(5-溴-2-氟菸鹼醯基)-3-(二甲胺基)丙烯酸烷酯與一級胺 (xvii) 一起加熱來自 2-(5-溴-2-氟菸鹼醯基)-3-(二甲胺基)丙烯酸烷酯製備 1,4-二氫-1,8-喹啉衍生物 (xvi)。

流程 VI



R^{24} 為烷基。

可藉由相繼用羥基三苯基磷及諸如偶氮二甲酸二異丙酯之氧化劑以及諸如磷酸氫二苯甲酯之受保護磷酸氫酯處理本發明化合物之羥基以形成[雙(苯甲氧基)磷醯基]氧基來使該羥基轉化為磷醯氧基。可藉由例如用三甲基矽烷基鹵化物處理[雙(苯甲氧基)磷醯基]氧基來脫除[雙(苯甲氧基)磷醯基]氧基之保護基從而形成磷醯氧基。

醫藥學上可接受之鹽之形成屬於一般有機化學工作者使用標準技術之技能範疇內。

應瞭解本發明化合物中多種環取代基中有一些可在上述方法之前或之後立即藉由標準芳族取代反應引入或藉由習知官能基改質來產生，且因此包括於本發明之方法態樣中。用於將該等環取代基引入之試劑為可購得或藉由此項技術中已知之方法製得。

將取代基引入環中可將一種式(I)或(IA)化合物轉化為另一種式(I)或(IA)化合物。該等反應及改質包括例如借助於芳族取代反應引入取代基、取代基還原、取代基烷基化、取代基氧化、取代基酯化、取代基醯胺化、雜芳環形成。用於該等程序之試劑及反應條件在化學技術中已為吾人所熟知。芳族取代反應之特定實例包括醇鹽之引入；重氮化反應接著硫氫基、醇基、鹵素基團之引入。改質之實例包括：烷硫基氧化成烷基亞磺醯基或烷基磺醯基。

熟練有機化學工作者將能夠使用並改適上文參考文獻及其中之隨附實例以及本文之實例中所含有及提及之資訊獲得必需起始物質及產物。若並非市售，則用於諸如上述之

程序的必需起始物質可藉由選自標準有機化學技術、與結構類似之已知化合物之合成類似的技術或與上述程序或實例中所述程序類似之技術的程序製得。應注意用於如上所述之合成方法的許多起始物質為市售的及/或在科學文獻中經廣泛報導，或可使用科學文獻中報導之方法的改適方法自市售化合物製得。關於反應條件及試劑之一般性指導，請讀者進一步參考 Jerry March 之 *Advanced Organic Chemistry*，第4版，John Wiley及 Sons 出版，1992。

亦應瞭解在本文提及之一些反應中，可能必需/需要保護化合物中之任何敏感基團。熟習此項技術者已知必需或需要保護之情況，以及進行該保護之適當方法。可根據標準規範使用習知保護基(關於說明，參看 T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley及 Sons, 1991)。

羥基之適當保護基之實例為(例如)醯基，例如，烷醯基(諸如，乙醯基)、芳醯基(例如，苯甲醯基)；矽烷基，諸如三甲基矽烷基；或芳基甲基，例如苯甲基。以上保護基之脫除保護基條件必需隨保護基之選擇而變化。因而，舉例而言，諸如烷醯基或芳醯基之醯基可例如藉由與諸如鹼金屬氫氧化物(例如，氫氧化鋰或氫氧化鈉)之合適鹼水解來移除。或者，諸如三甲基矽烷基之矽烷基可例如由氟化物或由水性酸來移除；或諸如苯甲基之芳基甲基可例如藉由在諸如鈀/碳之催化劑存在下氫化來移除。

胺基之適當保護基為例如醯基，例如烷醯基，諸如乙醯

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，例如苯甲氧羰基；或芳酯基，例如苯甲酯基。以上保護基之脫除保護基條件必需隨保護基之選擇而變化。因此，舉例而言，諸如烷酯基或烷氧羰基或芳酯基之酯基可例如藉由與諸如鹼金屬氫氧化物(例如，氫氧化鋰或氫氧化鈉)之適當鹼水解來移除。或者，諸如第三丁氧羰基之酯基可例如藉由以如鹽酸、硫酸或磷酸或三氟乙酸之合適酸處理來移除，且諸如苯甲氧羰基之芳基甲氧羰基可例如藉由經諸如鈀/碳之催化劑氫化或藉由以路易斯酸(Lewis acid)(例如參(三氟乙酸)硼)處理來移除。一級胺基之合適替代性保護基為例如酞酯基，其可藉由以烷基胺(例如二甲基胺基丙胺或2-羥基乙胺)或以肼處理來移除。

羧基之適當保護基為例如酯化基團，例如甲基或乙基，其可例如藉由與諸如氫氧化鈉之鹼水解來移除；或例如第三丁基，其可例如藉由以例如有機酸(諸如三氟乙酸)之酸處理來移除；或例如苯甲基，其可例如藉由經諸如鈀/碳之催化劑氫化來移除；或例如烯丙基，其可例如藉由使用諸如乙酸鈀之鈀催化劑來移除。

可在合成中之任何便利階段使用化學技術中熟知之習知技術移除保護基，或其可在後繼反應步驟或處理期間移除。

當需要本發明化合物之光學活性形式時，其可藉由使用光學活性起始物質(例如藉由合適反應步驟之不對稱誘導

來形成)進行以上程序中之一者，或藉由使用標準程序解析化合物或中間物之外消旋形式或藉由層析分離非對映異構體(若製得)而獲得。酶技術亦可適用於製備光學活性化合物及/或中間物。

類似地，當需要本發明化合物之純區位異構體時，其可藉由使用純區位異構體作為起始物質進行以上程序中之一者，或藉由使用標準程序解析區位異構體或中間物之混合物來獲得。

酶效能測試方法

大腸桿菌 GyrB ATPase 抑制活性：可使用基於鉬酸銨/孔雀綠之磷酸鹽偵測檢定測試化合物對大腸桿菌 GyrB ATPase 活性之抑制作用(Lanzetta, P. A.、L. J. Alvarez, P. S. Reinach及O. A. Candia, 1979, 100: 95-97)。可在多孔板中在含有以下各物的 30 μ l 反應物中執行檢定：50 mM Hepes 緩衝液(pH 7.5)、75 mM 乙酸銨、8.0 mM 氯化鎂、0.5 mM 乙二胺四乙酸、5% 甘油、1 mM 1,4-二硫-DL-蘇糖醇、200 nM 牛血清白蛋白、1.6 μ g/mL 經剪切之鮭魚精 DNA、400 pM 大腸桿菌 GyrA、400 pM 大腸桿菌 GyrB、250 μ M ATP 及化合物之二甲基亞砷溶液。反應可用 30 μ l 含有 1.2 mM 孔雀綠鹽酸鹽、8.5 mM 四水合鉬酸銨及 1 M 鹽酸之鉬酸銨/孔雀綠偵測試劑淬滅。可在吸光度板讀取器中在 650 nm 下讀取各板且使用含二甲亞砷(2%)之反應物作為 0% 抑制對照及含 EDTA(2.4 μ M)之反應物作為 100% 抑制對照來計算抑制百分比值。可由在 10 種不同化合物濃度下進

行之反應測定各化合物之化合物效能之 IC_{50} 量測值。

大腸桿菌拓撲異構酶IV ATPase抑制活性：可如上文關於大腸桿菌GyrB所述測試化合物對大腸桿菌拓撲異構酶IV ATPase活性之抑制作用，其中例外為30 μ l反應物含有以下各物：20 mM TRIS緩衝液(pH 8)、50 mM乙酸銨、8 mM氯化鎂、5%甘油、5 mM 1,4-二硫-DL-蘇糖醇、0.005% Brij-35、5 μ g/mL經剪切之鮭魚精DNA、500 pM大腸桿菌ParC、500 pM大腸桿菌ParE、160 μ M ATP及化合物之二甲基亞砷溶液。可由在10種不同化合物濃度下進行之反應測定各化合物之化合物效能之 IC_{50} 量測值。

在與上述用於量測對大腸桿菌GyrB ATPase及大腸桿菌拓撲異構酶IV ATPase之抑制作用的檢定實質上類似之檢定中測試多種本發明化合物且其在一或兩個檢定中具有 $<200 \mu$ M之 IC_{50} 值。

金黃色葡萄球菌GyrB ATPase抑制活性：可使用基於鉬酸銨/孔雀綠之磷酸鹽偵測檢定測試化合物對金黃色葡萄球菌GyrB ATPase活性之抑制作用(Lanzetta, P. A., L. J. Alvarez, P. S. Reinach及O. A. Candia, 1979, 100: 95-97)。可在多孔板中在含有以下各物的30 μ l反應物中執行檢定：50 mM Hepes緩衝液(pH 7.5)、75 mM乙酸銨、8.0 mM氯化鎂、0.5 mM乙二胺四乙酸、5%甘油、1.0 mM 1,4-二硫-DL-蘇糖醇、200 nM牛血清白蛋白、1.0 μ g/mL經剪切之鮭魚精DNA、250 pM大腸桿菌GyrA、250 pM金黃色葡萄球菌GyrB、250 μ M ATP及化合物之二甲基亞砷溶液。

反應可用 30 μl 含有 1.2 mM 孔雀綠鹽酸鹽、8.5 mM 四水合鉬酸銨及 1 M 鹽酸之鉬酸銨/孔雀綠偵測試劑淬滅。可在吸光度板讀取器中在 650 nm 下讀取各板且可使用含二甲亞碸 (2%) 之反應物作為 0% 抑制對照及含 EDTA (2.4 μM) 之反應物作為 100% 抑制對照來計算抑制百分比值。可由在 10 種不同化合物濃度下進行之反應測定各化合物之化合物效能之 IC_{50} 量測值。

在與上述用於量測金黃色葡萄球菌 GyrB ATPase 之抑制的檢定實質上類似之檢定中測試下表中之化合物且發現其具有如表中所示之對金黃色葡萄球菌 GyrB ATPase 之抑制百分比。

實例	抑制百分比 (1 μM)
1	107
2	123
3	無數據
4	無數據
5	無數據
6	無數據
7	無數據
8	98
9	96
10	93
11	104
12	104
13	無數據

14	103
15	無數據
16	104
17	106
18	108
19	無數據
20	104
21	無數據
22	104
23	無數據
24	無數據
25	108
26	無數據
27	無數據
28	無數據
29	105
30	無數據
31	104
32	103
33	102
34	103
35	102
36	100
37	109
38	101
39	102
40	103
41	102
42	103

43	94
44	102
45	107
46	106
47	98
48	101
49	98
50	99
51	102
52	105
53	103
54	106
55	103
56	101
57	107
58	104
59	108
60	101
61	103
62	無數據
63	105
64	100
65	98
66	無數據
67	無數據
68	無數據
69	無數據
70	無數據
71	無數據

72	無數據
73	無數據
74	無數據
75	無數據
76	109
77	105
78	98

細菌敏感性測試方法

可藉由在液體培養基中之敏感性測試來測試化合物之抗菌活性。可將化合物溶解於二甲亞碟中且在敏感性檢定中以10次二倍稀釋測試。可使檢定中所用之生物體在適當瓊脂培養基上生長隔夜，且接著懸浮於適於生物體生長之液體培養基中。懸浮液可為0.5 McFarland且可於相同液體培養基中再進行1:10稀釋以製備100 μ L最終生物體懸浮液。在讀數前可將板在適當條件下於37°C下培養24小時。能夠使生長減少80%或80%以上之最低藥物濃度即定為最低抑制濃度(MIC)。

在與上述檢定類似之檢定中，實例10對金黃色葡萄球菌具有0.55 μ M之MIC。

根據本發明之另一特徵，提供一種式(I)或(IA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於藉由療法治療人體或動物體之方法中。

在一實施例中，本發明提供一種治療諸如人類之動物之細菌感染的方法，其包含向該動物或人類投與有效量之任一式(I)或(IA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

吾人已發現本發明化合物抑制細菌DNA旋轉酶及/或拓撲異構酶IV且因此關注其抗菌作用。在本發明之一態樣中，本發明化合物抑制細菌DNA旋轉酶，且因此關注其抗菌作用。在本發明之一態樣中，本發明化合物抑制拓撲異構酶IV，且因此關注其抗菌作用。在本發明之一態樣中，本發明化合物抑制DNA旋轉酶及拓撲異構酶IV兩者且因此關注其抗菌作用。因此，本發明化合物適用於治療或預防細菌感染。

在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由鮑曼不動桿菌(*Acinetobacter baumannii*)引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由溶血不動桿菌(*Acinetobacter haemolyticus*)引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由瓊氏不動桿菌(*Acinetobacter junii*)引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由約氏不動桿菌(*Acinetobacter johnsonii*)引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由魯氏不動桿菌(*Acinetobacter lwoffii*)引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由雙向擬桿菌(*Bacteroides bivius*)引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由脆弱擬桿菌(*Bacteroides fragilis*)引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由洋蔥伯克霍爾德菌(*Burkholderia cepacia*)引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指

由空腸曲桿菌(*Campylobacter jejuni*)引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由肺炎披衣菌(*Chlamydia pneumoniae*)引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由解脲披衣菌(*Chlamydia urealyticus*)引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由肺炎披衣菌(*Chlamydothila pneumoniae*)引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由難養芽胞梭菌(*Clostridium difficile*)引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由產氣腸桿菌(*Enterobacter aerogenes*)引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由陰溝腸桿菌(*Enterobacter cloacae*)引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由糞腸球菌(*Enterococcus faecalis*)引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由屎腸球菌(*Enterococcus faecium*)引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由大腸桿菌引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由陰道加德納菌(*Gardnerella vaginalis*)引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由副流感嗜血桿菌(*Haemophilus parainfluenzae*)引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由流行性感感冒桿菌(*Haemophilus influenzae*)引起之感染。在本發明

之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由幽門螺旋桿菌 (*Helicobacter pylori*) 引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由肺炎克雷伯氏桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*) 引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由嗜肺性退伍軍人桿菌 (*Legionella pneumophila*) 引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由抗二甲氧苯青黴素之金黃色葡萄球菌引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由二甲氧苯青黴素敏感性金黃色葡萄球菌引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由卡他莫拉菌 (*Moraxella catarrhalis*) 引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由摩氏摩根菌 (*Morganella morganii*) 引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由肺炎黴漿菌 (*Mycoplasma pneumoniae*) 引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由淋病雙球菌 (*Neisseria gonorrhoeae*) 引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由抗盤尼西林之肺炎鏈球菌引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由盤尼西林敏感性肺炎鏈球菌引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由大消化鏈球菌 (*Peptostreptococcus magnus*) 引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由微小消化鏈球菌 (*Peptostreptococcus micros*) 引起之感染。在

本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由厭氧消化鏈球菌(*Peptostreptococcus anaerobius*)引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由不解糖消化鏈球菌(*Peptostreptococcus asaccharolyticus*)引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由普氏消化鏈球菌(*Peptostreptococcus prevotii*)引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由四聯消化鏈球菌(*Peptostreptococcus tetradius*)引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由陰道消化鏈球菌(*Peptostreptococcus vaginalis*)引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由奇異變形桿菌(*Proteus mirabilis*)引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由抗喹諾酮之金黃色葡萄球菌引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由抗喹諾酮之表皮葡萄球菌引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由傷寒沙門桿菌(*Salmonella typhi*)引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由副傷寒沙門桿菌(*Salmonella paratyphi*)引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由腸炎沙門桿菌(*Salmonella enteritidis*)引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由鼠傷寒沙門桿菌

(*Salmonella typhimurium*)引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由黏質沙雷氏菌(*Serratia marcescens*)引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由金黃色葡萄球菌引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由表皮葡萄球菌引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由腐生葡萄球菌(*Staphylococcus saprophyticus*)引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由無乳鏈球菌(*Streptococcus agalactiae*)引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由肺炎鏈球菌引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由膿腫鏈球菌(*Streptococcus pyogenes*)引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由嗜麥芽寡養單胞菌(*Stenotrophomonas maltophilia*)引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由解脲支原體(*Ureaplasma urealyticum*)引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由抗萬古黴素之屎腸球菌引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由抗萬古黴素之糞腸球菌引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由抗萬古黴素之金黃色葡萄球菌引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由抗萬古黴素之表皮葡萄球菌引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌

感染」係指由結核分枝桿菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由產氣莢膜梭菌 (*Clostridium perfringens*) 引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由產酸克雷伯氏桿菌 (*Klebsiella oxytoca*) 引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由腦膜炎雙球菌 (*Neisseria meningitidis*) 引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由細梭菌屬 (*Fusobacterium spp.*) 引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由消化球菌屬 (*Peptococcus spp.*) 引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由普通變形菌 (*Proteus vulgaris*) 引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由凝固酶陰性葡萄球菌 (包括路鄧葡萄球菌 (*Staphylococcus lugdunensis*)、頭狀葡萄球菌 (*Staphylococcus capitis*)、人葡萄球菌 (*Staphylococcus hominis*) 及腐生葡萄球菌) 引起之感染。

在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由不動桿菌屬 (*Acinetobacter spp.*) 引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由擬桿菌屬 (*Bacteroides spp.*) 引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由伯克霍爾德菌屬 (*Burkholderia spp.*) 引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由曲桿菌屬 (*Campylobacter spp.*) 引起之感

染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由披衣菌屬 (*Chlamydia spp.*) 引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由披衣菌屬 (*Chlamydothila spp.*) 引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由梭菌屬 (*Clostridium spp.*) 引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由腸內菌屬 (*Enterobacter spp.*) 引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由腸球菌屬 (*Enterococcus spp.*) 引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由埃希氏菌屬 (*Escherichia spp.*) 引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由加德納菌屬 (*Gardnerella spp.*) 引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由嗜血桿菌屬 (*Haemophilus spp.*) 引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由螺旋桿菌屬 (*Helicobacter spp.*) 引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由克雷伯氏桿菌屬 (*Klebsiella spp.*) 引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由退伍軍人桿菌屬 (*Legionella spp.*) 引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由莫拉菌屬 (*Moraxella spp.*) 引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由摩根菌屬 (*Morganella spp.*) 引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由微漿菌屬 (*Mycoplasma*

spp.)引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由雙球菌屬(*Neisseria spp.*)引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由消化鏈球菌屬(*Peptostreptococcus spp.*)引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由變形桿菌屬(*Proteus spp.*)引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由假單胞菌屬(*Pseudomonas spp.*)引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由沙門氏菌屬(*Salmonella spp.*)引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由沙雷氏菌屬(*Serratia spp.*)引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由葡萄球菌屬(*Staphylococcus spp.*)引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由鏈狀球菌屬(*Streptococcus spp.*)引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由寡養單胞菌屬(*Stenotrophomonas spp.*)引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由脲原體屬(*Ureaplasma spp.*)引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由好氧菌(*aerobe*)引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由絕對厭氧菌(*obligate anaerobe*)引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由兼性厭氧菌(*facultative anaerobe*)引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由革蘭氏

陽性細菌引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由革蘭氏陰性細菌引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由革蘭氏可變細菌引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由非典型呼吸性病原體引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由腸道菌(*Enteric*)引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由志賀桿菌屬(*Shigella spp.*)引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由檸檬酸桿菌屬(*Citrobacter*)引起之感染。

在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指婦科感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指呼吸道感染(RTI)。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指性傳播疾病。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指尿道感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指慢性支氣管炎之急性惡化(ACEB)。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指急性中耳炎。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指急性竇炎。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指由抗藥性細菌引起之感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指導管相關敗血症。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指軟下疳。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指披衣菌。在本發明之一態樣中，「感染」或「細

菌感染」係指社區感染型肺炎(CAP)。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指併發性皮膚及皮膚結構感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指非併發性皮膚及皮膚結構感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指心內膜炎。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指發熱性嗜中性球減少症。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指淋菌性子宮頸炎。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指淋菌性尿道炎。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指醫院感染型肺炎(HAP)。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指骨髓炎。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指敗血症。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指梅毒。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指呼吸器相關肺炎。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指腹內感染。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指淋病。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指腦膜炎。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指破傷風。在本發明之一態樣中，「感染」或「細菌感染」係指結核病。

在一實施例中，預期本發明化合物將適用於治療細菌感染，其包括(但不限於)社區感染型肺炎、醫院感染型肺炎、皮膚及皮膚結構感染、慢性支氣管炎之急性惡化、急性竇炎、急性中耳炎、導管相關敗血症、發熱性嗜中性球

減少症、骨髓炎、心內膜炎、尿道感染及由抗藥性細菌引起之感染，該等抗藥性細菌諸如抗盤尼西林之肺炎鏈球菌、抗二甲氧苯青黴素之金黃色葡萄球菌、抗二甲氧苯青黴素之表皮葡萄球菌及抗萬古黴素之腸道球菌。

根據本發明之另一特徵，提供一種在有治療需要之溫血動物(諸如人)中產生抗菌作用之方法，其包含向該動物投與有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

根據本發明之另一特徵，提供一種抑制有治療需要之溫血動物(諸如人類)中之細菌DNA旋轉酶及/或拓撲異構酶IV的方法，其包含向該動物投與有效量之如上文所定義之式(I)或(IA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

根據本發明之另一特徵，提供一種治療有治療需要之溫血動物(諸如人類)之細菌感染之方法，其包含向該動物投與有效量之如上文所定義之式(I)或(IA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

根據本發明之另一特徵，提供一種治療有治療需要之溫血動物(諸如人類)之選自以下之細菌感染的方法：社區感染型肺炎、醫院感染型肺炎、皮膚及皮膚結構感染、慢性支氣管炎之急性惡化、急性竇炎、急性中耳炎、導管相關敗血症、發熱性嗜中性球減少症、骨髓炎、心內膜炎、尿道感染及由抗藥性細菌引起之感染，該等抗藥性細菌諸如抗盤尼西林之肺炎鏈球菌、抗二甲氧苯青黴素之金黃色葡萄球菌、抗二甲氧苯青黴素之表皮葡萄球菌及抗萬古黴素之腸道球菌，該方法包含向該動物投與有效量之如上文所

定義之式(I)或(IA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之另一特徵為用作藥劑之式(I)或(IA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。該藥劑適當地為抗菌劑。

根據本發明之另一態樣，提供式(I)或(IA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製造用於在諸如人類之溫血動物中產生抗菌作用之藥劑。

根據本發明之另一態樣，提供式(I)或(IA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製造用於抑制諸如人類之溫血動物中之細菌DNA旋轉酶及/或拓撲異構酶IV之藥劑。

因此，根據本發明之另一態樣，提供式(I)或(IA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製造用於治療諸如人類之溫血動物之細菌感染之藥劑。

因此，根據本發明之另一態樣，提供式(I)或(IA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製造用於治療諸如人類之溫血動物中選自以下之細菌感染之藥劑：社區感染型肺炎、醫院感染型肺炎、皮膚及皮膚結構感染、慢性支氣管炎之急性惡化、急性竇炎、急性中耳炎、導管相關敗血症、發熱性嗜中性球減少症、骨髓炎、心內膜炎、尿道感染及由抗藥性細菌引起之感染，該等抗藥性細菌諸如抗盤尼西林之肺炎鏈球菌、抗二甲氧苯青黴素之金黃色葡萄球菌、抗二甲氧苯青黴素之表皮葡萄球菌及抗萬古黴素之腸道球菌。

根據本發明之另一態樣，提供式(I)或(IA)化合物或其醫

藥學上可接受之鹽，其係用於在諸如人類之溫血動物中產生抗菌作用。

根據本發明之另一態樣，提供式(I)或(IA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於抑制諸如人類之溫血動物中之細菌DNA旋轉酶及/或拓撲異構酶IV。

因此，根據本發明之另一態樣，提供式(I)或(IA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於治療諸如人類之溫血動物之細菌感染。

因此，根據本發明之另一態樣，提供式(I)或(IA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於治療諸如人類之溫血動物中選自以下之細菌感染：社區感染型肺炎、醫院感染型肺炎、皮膚及皮膚結構感染、慢性支氣管炎之急性惡化、急性竇炎、急性中耳炎、導管相關敗血症、發熱性嗜中性球減少症、骨髓炎、心內膜炎、尿道感染及由抗藥性細菌引起之感染，該等抗藥性細菌諸如抗盤尼西林之肺炎鏈球菌、抗二甲氧苯青黴素之金黃色葡萄球菌、抗二甲氧苯青黴素之表皮葡萄球菌及抗萬古黴素之腸道球菌。

為將式(I)或(IA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽(在下文關於醫藥組合物之部分中為「本發明化合物」)用於治療性(包括預防性)處理包括人類之哺乳動物，尤其用於治療感染，通常根據標準醫藥規範將其調配為醫藥組合物。

因此，在另一態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含式(I)或(IA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑。

根據本發明之另一態樣，提供一種醫藥組合物，其包含如上所定義之式(I)或(IA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，以及醫藥學上可接受之賦形劑或載劑，該醫藥組合物係用於在諸如人類之溫血動物中產生抗菌作用。

根據本發明之另一態樣，提供一種醫藥組合物，其包含如上所定義之式(I)或(IA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，以及醫藥學上可接受之賦形劑或載劑，該醫藥組合物係用於抑制在諸如人類之溫血動物中之細菌DNA旋轉酶及/或拓撲異構酶IV。

根據本發明之另一態樣，提供一種醫藥組合物，其包含如上所定義之式(I)或(IA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，以及醫藥學上可接受之賦形劑或載劑，該醫藥組合物係用於治療諸如人類之溫血動物之細菌感染。

根據本發明之另一態樣，提供一種醫藥組合物，其包含如上所定義之式(I)或(IA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，以及醫藥學上可接受之賦形劑或載劑，該醫藥組合物係用於治療諸如人類之溫血動物中選自以下之細菌感染：社區感染型肺炎、醫院感染型肺炎、皮膚及皮膚結構感染、慢性支氣管炎之急性惡化、急性竇炎、急性中耳炎、導管相關敗血症、發熱性嗜中性球減少症、骨髓炎、心內膜炎、尿道感染及由抗藥性細菌引起之感染，該等抗藥性細菌諸如抗盤尼西林之肺炎鏈球菌、抗二甲氧苯青黴素之金黃色葡萄球菌、抗二甲氧苯青黴素之表皮葡萄球菌及抗萬古黴素之腸道球菌。

本發明組合物可呈適於以下各者之形式：經口使用(例如呈錠劑、口含劑、硬膠囊或軟膠囊、水性或油性懸浮液、乳液、可分散性散劑或顆粒劑、糖漿或酏劑形式)、局部使用(例如呈乳膏、軟膏、凝膠或水性或油性溶液或懸浮液形式)、吸入投與(例如呈細粉狀散劑或液體氣霧劑形式)、吹入投與(例如呈細粉狀散劑形式)或非經腸投與(例如呈供靜脈內、皮下、肌肉內或肌肉內給藥之無菌水性或油性溶液形式或呈供直腸給藥之栓劑形式)。

可使用此項技術中所熟知之習知醫藥賦形劑藉由習知程序獲得本發明組合物。因此，意欲經口使用之組合物可含有例如一或多種著色劑、甜味劑、調味劑及/或防腐劑。

用於錠劑調配物之醫藥學上可接受之合適賦形劑包括例如惰性稀釋劑，諸如乳糖、碳酸鈉、磷酸鈣或碳酸鈣；造粒劑及崩解劑，諸如，玉米澱粉或褐藻酸；黏合劑，諸如澱粉；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石；防腐劑，諸如對羥基苯甲酸乙酯或對羥基苯甲酸丙酯；及抗氧化劑，諸如抗壞血酸。錠劑調配物可未經包衣或經包衣以改變其崩解及隨後活性成份在胃腸道內之吸收，或改良其穩定性及/或外觀，在任一情況下，均使用在此項技術中熟知之習知包衣劑及程序。

供經口使用之組合物可呈其中活性成份與惰性固體稀釋劑(例如，碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土)混合之硬明膠膠囊形式，或呈其中活性成份與水或油(諸如花生油、液體石蠟或橄欖油)混合之軟明膠膠囊形式。

水性懸浮液通常含有呈細粉形式之活性成份以及一或多種懸浮劑，諸如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、褐藻酸鈉、聚乙烯-吡咯啉酮、黃蓍膠及阿拉伯膠(gum acacia)；分散劑或濕潤劑，諸如卵磷脂，或氧化烯與脂肪酸之縮合產物(例如，聚氧乙烯硬脂酸酯)，或氧化乙烯與長鏈脂族醇之縮合產物(例如，十七伸乙基氧基十六醇)，或氧化乙烯與衍生自脂肪酸及己糖醇之偏酯的縮合產物(諸如，聚氧乙烯山梨糖醇單油酸酯)，或氧化乙烯與長鏈脂族醇之縮合產物(例如，十七伸乙基氧基十六醇)，或氧化乙烯與衍生自脂肪酸及己糖醇之偏酯的縮合產物(諸如，聚氧乙烯山梨糖醇單油酸酯)，或氧化乙烯與衍生自脂肪酸及己糖醇酐之偏酯的縮合產物(例如，聚氧乙烯山梨糖醇酐單油酸酯)。水性懸浮液亦可含有一或多種防腐劑(諸如，對羥基苯甲酸乙酯或對羥基苯甲酸丙酯)、抗氧化劑(諸如抗壞血酸)、著色劑、調味劑及/或甜味劑(諸如，蔗糖、糖精或阿斯巴甜糖(aspartame))。

可藉由將活性成份懸浮於植物油(諸如花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油)或礦物油(諸如液體石蠟)中來調配油性懸浮液。油性懸浮液亦可含有增稠劑，諸如蜂蠟、硬石蠟或十六醇。可添加甜味劑(諸如上文所列之甜味劑)及調味劑以提供可口之口服製劑。可藉由添加諸如抗壞血酸之抗氧化劑來保藏此等組合物。

適於藉由添加水來製備水性懸浮液之可分散性散劑及顆粒劑通常含有活性成份以及分散劑或濕潤劑、懸浮劑及一

或多種防腐劑。適當分散劑或濕潤劑及懸浮劑已由上文提及之彼等物質例示說明。亦可存在其他賦形劑，諸如甜味劑、調味劑及著色劑。

本發明之醫藥組合物亦可呈水包油乳液形式。油相可為諸如橄欖油或花生油之植物油，或諸如液體石蠟之礦物油，或此等物質中任意者之混合物。適當乳化劑可為例如天然存在之膠質(諸如阿拉伯膠或黃耆膠)、天然存在之磷脂(諸如，大豆、卵磷脂)、衍生自脂肪酸及己糖醇酐之酯或偏酯(例如，山梨糖醇酐單油酸酯)及該等偏酯與氧化乙烯之縮合產物，諸如聚氧乙烯山梨糖醇酐單油酸酯。乳液亦可含有甜味劑、調味劑及防腐劑。

糖漿及酞劑可使用甜味劑(諸如，甘油、丙二醇、山梨糖醇、阿斯巴甜糖或蔗糖)調配，且亦可含有緩和劑、防腐劑、調味劑及/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之形式，其可根據已知程序使用上述一種或多種適當分散劑或濕潤劑及懸浮劑調配。無菌可注射製劑亦可為於無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，例如於1,3-丁二醇中之溶液。

供吸入投與之組合物可呈習知加壓氣霧劑形式，其經配置以形成含有細粉狀固體或液體小滴之氣霧劑分配活性成份。可使用諸如揮發性氟化烴或烴之習知氣霧劑推進劑，且氣霧劑裝置之配置宜分配定量之活性成份。

有關調配物之其他資訊，請讀者參考 Comprehensive

Medicinal Chemistry (Corwin Hansch ; 編輯委員會主席), Pergamon Press 1990, 第5卷, 第25.2章。

與一或多種賦形劑組合以產生單一劑型之活性成份用量必需視所治療主體及特定投藥途徑而變化。舉例而言, 意欲用於向人類經口投與之調配物通常含有例如0.5 mg至2 g活性劑, 與可占總組合物約5重量%至約98重量%之間變化之適當且合宜量之賦形劑混配。單位劑型通常含有約1 mg至約500 mg之活性成份。有關投藥途徑及給藥方案之其他資訊, 請讀者參考 Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch ; 編輯委員會主席), Pergamon Press 1990, 第5卷, 第25.3章。

本文所述之本發明化合物可作為單獨療法應用, 或除本發明化合物之外亦可包括一或多種其他物質及/或治療。此聯合治療可經由同時、相繼或分別投與治療之個別組份來實現。當相繼或分別投與時, 投與第二組份之延遲不應使得組合之有利作用損失。適當種類及物質可選自以下一或多種:

i) 其他抗菌劑, 例如, 大環內酯類, 例如, 紅黴素 (erythromycin)、阿奇黴素 (azithromycin) 或克拉黴素 (clarithromycin); 喹諾酮類, 例如, 環丙沙星或左氧氟沙星 (levofloxacin); β -內醯胺類, 例如, 盤尼西林, 例如, 阿莫西林 (amoxicillin) 或哌拉西林 (piperacillin); 頭孢菌素 (cephalosporin), 例如, 頭孢曲松 (ceftriaxone) 或頭孢他啶 (ceftazidime); 碳青黴烯類 (carbapenem), 例如, 美羅培南

(meropenem)或亞胺培南(imipenem)等；胺基糖苷類，例如，慶大黴素(gentamicin)或妥布黴素(tobramycin)；或噁唑啉酮類(oxazolidinone)；及/或

ii)抗感染劑，例如，抗真菌三唑，例如兩性黴素(amphotericin)；及/或

iii)生物蛋白治療劑，例如，抗體、細胞激素、殺菌性/通透性增加蛋白(BPI)產物；及/或

iv)流出泵抑制劑。

因此，在本發明之另一態樣中，提供式(I)或(IA)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，及選自以下之化學治療劑：

i)一或多種其他抗菌劑；及/或

ii)一或多種抗感染劑；及/或

iii)生物蛋白治療劑，例如，抗體、細胞激素、殺菌性/通透性增加蛋白(BPI)產物；及/或

iv)一或多種流出泵抑制劑。

在另一實施例中，本發明係關於一種治療諸如人類之動物中之細菌感染的方法，其包含向該動物投與有效量之式(I)或(IA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及選自以下之化學治療劑：

i)一或多種其他抗菌劑；及/或

ii)一或多種抗感染劑；及/或

iii)生物蛋白治療劑，例如，抗體、細胞激素、殺菌性/通透性增加蛋白(BPI)產物；及/或

iv)一或多種流出泵抑制劑。

如上所述，特定疾病病況之治療性或預防性處理所需之劑量大小必需視所治療主體、投藥途徑、所治療疾病的嚴重性及是否與本發明化合物組合投與其他化學治療劑而變化。較佳使用在1-50 mg/kg範圍內之日劑量。然而，日劑量必需視所治療主體、特定投藥途徑、所治療疾病的嚴重性及是否與本發明化合物組合投與其他化學治療劑而變化。因此，最佳劑量可由治療任何特定患者之實踐者來確定。

如上所述，本發明之一實施例係關於治療或預防由細菌感染引起之疾病，其中細菌包含GyrB ATPase或拓撲異構酶IV ATPase酶。「治療個體中由細菌感染引起之疾病」包括部分或實質上實現以下一或多者：降低或改善感染之進程、嚴重性及/或持續時間；阻止感染之傳播；改善或改良與感染相關之臨床症狀或指標(諸如組織或血清組份)；及預防感染復發。

如本文中所用，術語「預防細菌感染」係指降低獲得感染之風險，或減少或抑制感染復發。在一較佳實施例中，向患者(較佳為人類)投與本發明化合物作為預防措施，隨後對患者執行外科程序以預防感染。

如本文中所用，術語「有效量」係指用於治療或預防細菌感染之本發明化合物之量為足以預防感染發作，減輕或改善感染之嚴重性、持續時間或進程，預防感染升級，引起感染衰退，預防與感染有關之症狀的復發、發展、發作

或進程，或增強或改良另一療法之預防性或治療性作用的用量。

除在治療性藥物中使用外，式(I)或(IA)化合物及其醫藥學上可接受之鹽亦適用作開發及標準化活體外及活體內測試系統之藥理學工具，供評估DNA旋轉酶及/或拓撲異構酶IV之抑制劑在實驗動物(諸如，貓、狗、兔、猴、大鼠及小鼠)中之作用，作為搜尋新治療劑之一部分。

在上文其他醫藥組合物、過程、方法、用途及藥物製造特徵中，本文所述之本發明化合物之替代性及特定實施例亦適用。

實例

現藉由以下實例說明本發明，但不受該等實例限制，其中除非另有說明，否則：-

(i)藉由旋轉蒸發法在真空中進行蒸發，且在藉由過濾移除殘餘固體後進行處理程序；

(ii)通常於18-26°C範圍內之環境溫度下進行操作，且除非另有說明或除非有經驗者將另外在惰性氣氛下工作，否則不排除空氣；

(iii)採用管柱層析法(藉由急驟程序)純化化合物且除非另有說明，否則用Merck Kieselgel二氧化矽(Art. 9385)執行；

(iv)產量僅出於說明目的而提供且不一定為可獲得之最大值；

通常藉由NMR及質譜技術確定本發明之最終產物的結構；

提供質磁共振光譜，且通常除非另有說明，否則於DMSO-d₆中且使用以300 MHz之場強度操作的Bruker DRX-300光譜儀進行測定。以百萬分率報導距離作為內標準物之四甲基矽烷的低場化學位移(δ 標度)，且由此展示峰多重性：s，單峰；d，二重峰；AB或dd，雙二重峰；dt，雙三重峰；dm，雙多重峰；t，三重峰；m，多重峰；br，寬峰；通常使用以電噴霧運作之平台光譜儀(由Micromass提供)獲得快速原子轟擊(FAB)質譜數據，且適當時，收集陽離子數據或陰離子數據，或使用以常壓化學電離模式運作之配備有Sedex 75ELSD之Agilent 1100系列LC/MSD獲得快速原子轟擊(FAB)質譜數據，且適當時，收集陽離子數據或陰離子數據；使用直接曝露探針在70電子伏特之電子能量下以化學電離(CI)模式運作質譜；其中所指示電離由電子撞擊(EI)、快速原子轟擊(FAB)或電噴霧(ESP)實現；提供m/z值；通常，僅報導指示母體質量之離子；

(vi)各中間物純化至後繼階段所需之標準，且足夠詳細地進行表徵以確定給定結構為正確的；由高壓液相層析、薄層層析或NMR分析純度，且適當時藉由紅外光譜(IR)、質譜或NMR光譜確定身分；

(vii)可使用以下縮寫：

ACN為乙腈；

CDCl₃為氘代三氯甲烷；

DBU為1,8-二氮二環[5.4.0]十一-7-烯；

DCM為二氯甲烷；

DIEA為二異丙基乙胺；

DMF為*N,N*-二甲基甲醯胺；

DMSO為二甲亞砜；

EDC為1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺；

EtOAc為乙酸乙酯；

EtOH為乙醇；

HATU為六氟磷酸*N*-[(二甲基胺基)-1*H*,2,3-三唑并[4,5-*b*-]吡啶-1-基亞甲基]-*N*-甲基甲銨*N*-氧化物；

HOBT為1-羥基苯并三唑；

MeOH為甲醇；

MS為質譜分析；

RT或rt為室溫；

SM為起始物質；

TFA為三氟乙酸；

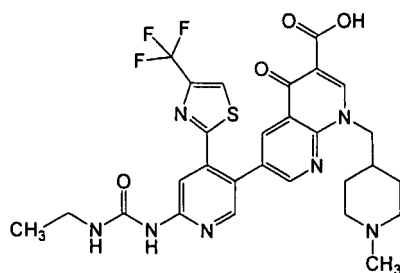
TFAA為三氟乙酸酐；

THF為四氫呋喃；且

(viii)以℃形式提供溫度。

實例 1

6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-甲酸



向 6-碘-1-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-噻啶-3-甲酸乙酯(中間物1, 952 mg, 2.32 mmol)及 6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基酰胺(中間物9, 834 mg, 2.32 mmol)於1,4-二噁烷(7.5 mL)中之溶液中相繼添加肆(三苯基膦)鈰(0)(268 mg, 0.23 mmol)及碳酸鈰(1.51 g, 4.63 mmol)之水(2 mL)溶液。在100℃下攪拌反應混合物2小時。接著添加2 M氫氧化鋰(2.32 mL, 4.63 mmol)且在100℃下攪拌混合物12小時。用水稀釋反應混合物且用水及己烷洗滌沈澱且接著乾燥。經由逆相HPLC(C18, 0-95%乙腈/水, 梯度)純化化合物且在減壓下濃縮從而得到呈淡黃色固體狀之6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-噻啶-3-甲酸(106.1 mg, 7%)。

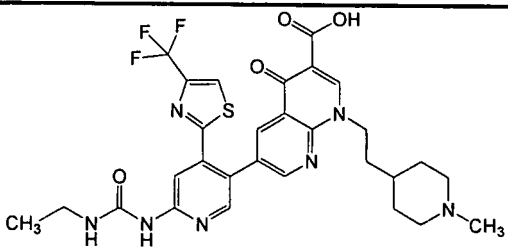
$C_{28}H_{28}F_3N_7O_4S$ $[M+H]^+$ 之計算值：616.17。

1H NMR (d_6 -DMSO) δ 9.54 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.54 (t, 1H), 4.6-4.55 (m, 2H), 3.26-3.17 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.92-1.75 (m, 4H), 1.49-1.3 (m, 5H), 1.11 (t, 3H)。

實例 2

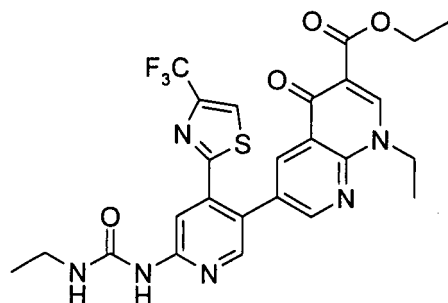
根據實例1描述之程序自所示起始物質製備以下實例。

實例	化合物	數據	SM
2	6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-(1-甲基哌啶-4-基)乙基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-噻啶-3-甲酸	$C_{29}H_{30}F_3N_7O_4S$ $[M+H]^+$ 之計算值：630.24 1H NMR (d_6 -DMSO) δ 9.56 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.92 (s, 1H),	中間物2及中間物9

實例	化合物	數據	SM
		8.65 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.7-4.65 (m, 2H), 3.24-3.16 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 2.18-2.12 (m, 2H), 1.78-1.74 (m, 4H), 1.36-1.27 (m, 5H), 1.11 (d, 3H)	

實例 3

1-乙基-6-{6-[(乙基胺甲醯基)胺基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噁唑-2-基]吡啶-3-基}-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-噻啶-3-甲酸乙酯



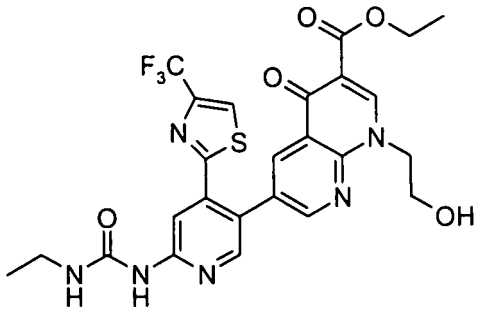
在圓底燒瓶中組合 6-溴-1-乙基-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-噻啶-3-甲酸乙酯(中間物 15, 400 mg, 1.3 mmol)、6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噁唑-2-基)吡啶-3-基醯酸(中間物 9, 700 mg, 1.72 mmol)及碳酸銨(3.78 g, 2.46 mmol)且懸浮於 10 mL 二噁烷：水(8:2)中。用氫氣沖洗懸浮液 15 分鐘。接著在氫氣氛圍下添加 4-(三苯基膦)鈣(140 mg, 0.2 mmol)且加熱反應混合物至 80-90°C 保持 5 小時。反應完成後，冷卻反應混合物至室溫且經由矽藻土過濾。在減壓下濃縮濾液至殘餘物，向其中添加乙腈。過濾所沈澱固體且乾燥從而得到 150 mg(25%)1-乙基-6-{6-[(乙基胺甲醯基)胺基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噁唑-2-基]吡啶-3-基}-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-噻啶-3-甲酸乙酯。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.07-1.11 (t, 3H), 1.26-1.29 (t, 3H), 1.34-1.38 (t, 3H), 3.18-3.21 (q, 2H), 4.50 (q, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 9.46 (s, 1H)。

LC-MS: m/z 561.32 (M+H)。

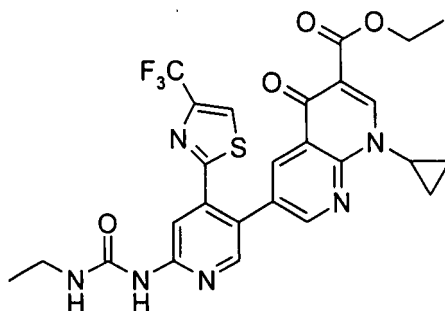
實例 4

根據實例 3 描述之程序自表中所示起始物質製備以下實例。

實例	化合物	數據	SM
4	6-{6-[(乙基胺甲醯基)胺基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-1-(2-羥乙基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-啉啶-3-甲酸乙酯 	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.09-1.13 (t, 3H), 1.27-1.30 (t, 3H), 3.18-3.21 (m, 2H), 3.73-3.77 (q, 2H), 4.22-4.27 (q, 2H), 4.53-4.56 (t, 2H), 4.99-5.02 (t, 1H), 7.57 (br s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.45-8.46 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.75-8.77 (s, 2H), 9.48 (s, 1H)。 LC-MS: m/z 577 (M+H)	中間物 17 及 中間物 9

實例 5

1-環丙基-6-{6-[(乙基胺甲醯基)胺基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-啉啶-3-甲酸乙酯



在圓底燒瓶中組合 6-溴-1-環丙基-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-噻啉-3-甲酸乙酯(中間物 16, 200 mg, 0.59 mmol)、6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基酮酸(中間物 9, 367 mg, 0.83 mmol)及碳酸鈉(125 mg, 1.18 mmol)且懸浮於二甲基甲醯胺(10 mL)中。用氬氣沖洗上述懸浮液 15 分鐘。在此時段結束時, 在氬氣氛圍下添加 肆(三苯基膦)鈀(68 mg, 0.05 mM)且加熱反應混合物至 40°C 歷時 6 小時。反應完成後, 冷卻反應混合物至室溫且經由矽藻土過濾。將濾液傾入水中且攪拌 30 分鐘以獲得固體, 過濾固體且用水洗滌且乾燥從而得到 70 mg(20%)1-環丙基-6-{6-[(乙基胺甲醯基)胺基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-噻啉-3-甲酸乙酯。

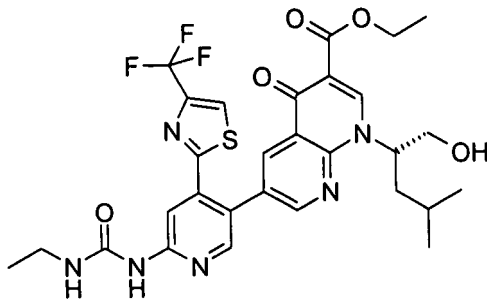
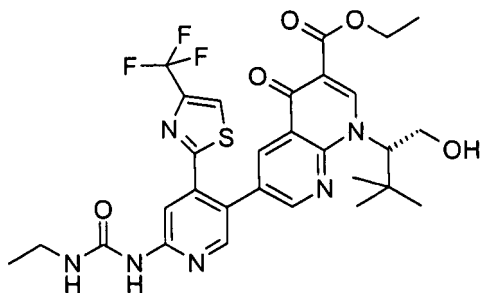
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.05-1.09 (m, 2H), 1.11-1.16 (m, 2H), 1.18-1.21 (t, 3H), 1.25-1.28 (t, 3H), 3.18-3.21 (q, 2H), 3.72 (m, 1H), 4.20-4.25 (q, 2H), 7.58 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.37-8.40 (s, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.48 (s, 1H)。

LC-MS: m/z 573 (M+H)。

實例 6-7

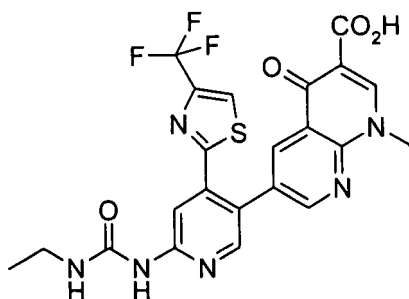
根據實例 5 描述之程序自所示起始物質製備以下實例。

實例	化合物	數據	SM
6	6-{6-[(乙基胺甲醯基)胺基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-1-[(2S)-1-羥基-4-甲基戊-2-基]-4-側氧	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.87 (t, 6H), 1.16 (t, 3H), 1.25 (t, 3H), 1.28 (m, 1H), 1.43	中間物 18 及中

實例	化合物	數據	SM
	基-1,4-二氫-1,8-噻啉-3-甲酸乙酯 	(m, 1H), 1.68 (m, 1H), 3.13 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 4.25 (q, 2H), 5.16 (br s, 1H), 5.89 (br, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.47 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.69 (m, 1H), 9.51 (d, 1H)。 LC-MS: m/z 633 (M+H)	間物9
7	6-{6-[(乙基胺甲鹽基)胺基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-1-[(2S)-1-羥基-3,3-二甲基丁-2-基]-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-噻啉-3-甲酸乙酯 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 0.98 (s, 9H), 1.15-1.19 (t, 3H), 1.23-1.29 (t, 3H), 3.21 (m, 2H), 4.05 (q, 2H), 4.25 (q, 2H), 5.85 (m, 1H), 7.64 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 9.57 (s, 1H)。 LC-MS: m/z 633.29 (M+H)	中間物9及中間物19

實例 8

1-乙基-6-{6-[(乙基胺甲鹽基)胺基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-噻啉-3-甲酸



向 1-乙基-6-{6-[(乙基胺甲鹽基)胺基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-噻啉-3-甲酸乙酯 (實例 3, 150 mg, 0.267 mmol) 於乙醇 (10 mL) 中之攪拌懸浮液中添加 10% 氫氧化鉀 (0.56 mL)。加熱反應混合物

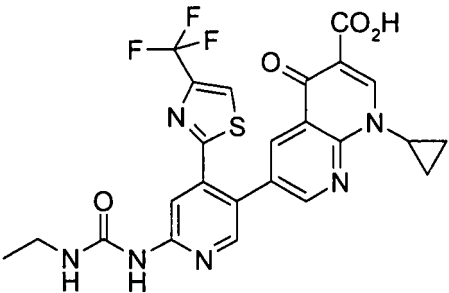
至 90°C 保持 1 小時。反應完成後，冷卻反應混合物至室溫，接著在減壓下濃縮至殘餘物。用水稀釋殘餘物且用 2 N HCl 酸化直至 pH 2-3 以獲得固體，過濾固體，用水洗滌且乾燥從而得到 1-乙基-6-{6-[(乙基胺甲鹽基)胺基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-甲酸 110 mg(77%)。

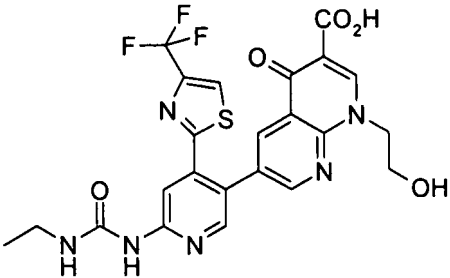
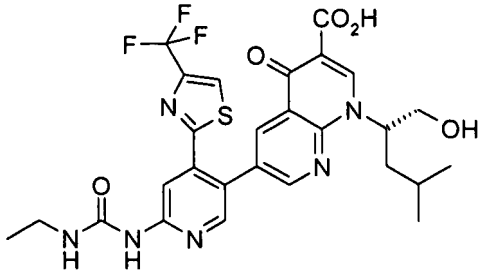
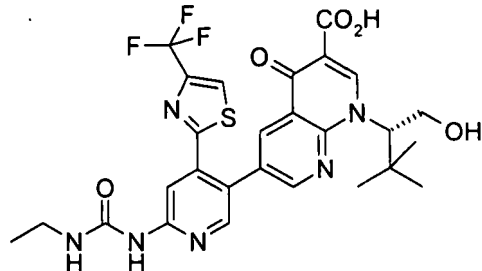
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.10 (t, 3H), 1.41-1.44 (t, 3H), 3.20-3.21 (m, 2H), 4.67-4.72 (q, 2H), 7.53-7.55 (t, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.66-8.67 (d, 1H), 8.93-8.94 (d, 1H), 9.27 (s, 1H), 9.51 (s, 1H)。

LC-MS: m/z 533.3 (M+H)。

實例 9-12

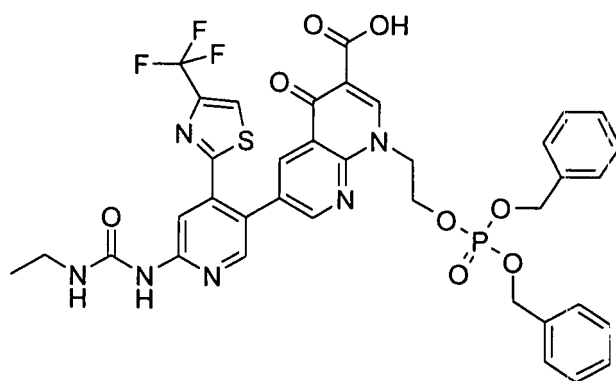
根據實例 8 描述之程序自表中所示起始物質製備以下實例。

實例	化合物	數據	SM
9	1-環丙基-6-{6-[(乙基胺甲鹽基)胺基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-甲酸 	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.06-1.09 (m, 2H), 1.12 (m, 2H), 1.19-1.20 (t, 3H), 3.19-3.21 (q, 2H), 3.77 (m, 1H), 8.06 (br s, 1H), 8.38-8.40 (s, 2H), 8.53-8.59 (s, 2H), 8.68-8.78 (s, 2H), 10.01 (br s, 1H)。 LC-MS: m/z 545 (M+H)	實例 5
10	6-{6-[(乙基胺甲鹽基)胺基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-1-(2-	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.09-1.13 (t, 3H), 3.20-3.21 (m, 2H), 3.80 (q, 2H),	實例 4

實例	化合物	數據	SM
	羥乙基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-甲酸 	4.71-4.73 (t, 2H), 5.02-5.04 (t, 1H), 7.54-7.55 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.51 (s, 1H)。 LC-MS: m/z 549.0 (M+H)。 	
11	6-{6-[(乙基胺甲醯基)胺基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-1-[(2S)-1-羥基-4-甲基戊-2-基]-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-甲酸 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 0.86 (d, 6H), 1.12 (t, 3H), 1.40 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.82 (br, 1H), 3.19 (t, 2H), 3.70 (m, 3H), 5.20 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 9.52 (s, 1H)。 LC-MS: m/z 605.3 (M+H)。 	實例6
12	6-{6-[(乙基胺甲醯基)胺基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-1-[(2S)-1-羥基-3,3-二甲基丁-2-基]-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-甲酸 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 0.98 (s, 9H), 1.15 (t, 3H), 3.22 (m, 2H), 4.02 (q, 2H), 5.09 (t, 1H), 5.96 (m, 1H), 7.53 (br s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 9.52 (s, 1H)。 LC-MS: m/z 605.4 (M+H)。 	實例7

實例 13

1-(2-{[雙(苯甲氧基)磷醯基]氧基}乙基)-6-{6-[(乙基胺甲醯基)胺基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-甲酸



向 1-(2-{[雙(苯甲氧基)磷醯基]氧基}乙基)-6-{6-[(乙基胺甲醯基)胺基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(實例 30, 210 mg, 0.2511 mmol)於乙醇(20 mL)中之攪拌懸浮液中添加 10% 氫氧化鉀(0.2 mL)。加熱反應混合物至 60℃ 維持 30 分鐘。反應完成後, 冷卻反應混合物至室溫且在減壓下濃縮至殘餘物。用水稀釋殘餘物且用 2 N 鹽酸溶液酸化至 pH 4 以獲得固體, 過濾固體, 用水洗滌且乾燥從而得到 1-(2-{[雙(苯甲氧基)磷醯基]氧基}乙基)-6-{6-[(乙基胺甲醯基)胺基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-甲酸 150 mg(84%)。

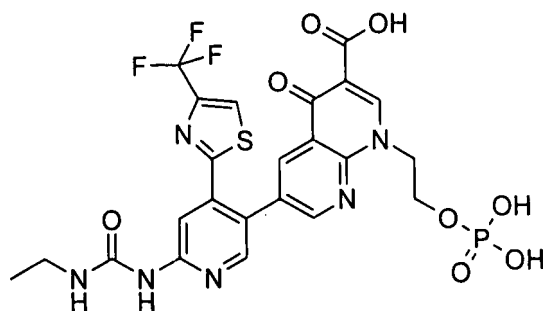
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.14 (t, 3H), 3.21 (q, 2H), 4.41 (t, 2H), 4.88 (t, 2H), 4.93 (m, 4H), 7.15-7.38 (m, 10H), 7.56 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.91 (d, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.54 (s, 1H)。

LC-MS: m/z 809 ($M+H$)。

實例 14

6-{6-[(乙基胺甲醯基)胺基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-側氧基-1-[2-(磷醯氧基)乙基]-1,4-二

氮-1,8-噻啉-3-甲酸



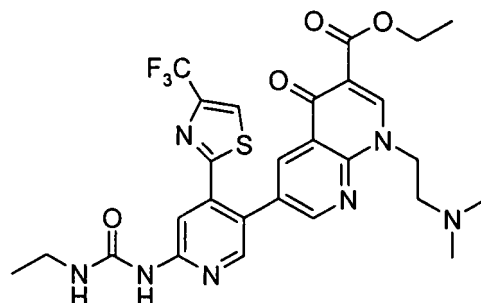
在無水二氯甲烷(30 mL)中溶解1-(2-{[雙(苯甲氧基)磷醯基]氧基}乙基)-6-{6-[(乙基胺甲醯基)胺基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-噻啉-3-甲酸(實例13, 220 mg, 0.27 mmol), 冷卻反應混合物至0°C。添加溴化三甲基矽烷(83.31 mg, 0.54 mmol)且在室溫下攪拌混合物2小時。圓底燒瓶壁上形成固體。傾析溶劑且用乙酸乙酯(20 mL)洗滌固體從而得到粗化合物。在甲醇(20 mL)中溶解粗化合物且添加水(50 mL)以沈澱出固體化合物, 過濾固體化合物且乾燥從而得到粗化合物。用製備型HPLC純化粗化合物得到45 mg(25.9%)6-{6-[(乙基胺甲醯基)胺基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-側氧基-1-[2-(磷醯氧基)乙基]-1,4-二氫-1,8-噻啉-3-甲酸。

¹H NMR (400 MHz, CH₃COOD): δ 1.32 (t, 3H), 3.48 (q, 2H), 4.47 (t, 2H), 5.00 (t, 2H), 7.91 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.94 (2s, 1H), 9.28 (s, 1H)。

LC-MS: m/z 629 (M+H)。

實例15

1-[2-(二甲基胺基)乙基]-6-{6-[(乙基胺甲鹽基)胺基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-噻啉-3-甲酸乙酯



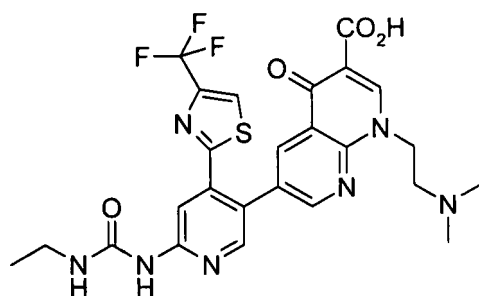
在圓底燒瓶中組合 6-溴-1-[2-(二甲基胺基)乙基]-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-噻啉-3-甲酸乙酯(中間物 21, 200 mg, 0.54 mmol)、6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基酮酸(中間物 9, 288 mg, 0.65 mmol)及碳酸鈉(115 mg, 1.08 mmol)且懸浮於二甲基甲醯胺(10 mL)中且用氬氣沖洗 10 分鐘。在氬氣氛圍下添加肆(三苯基膦)鈹(62 mg, 0.05 mmol)且加熱反應混合物至 90°C 維持 2 小時。反應完成後, 冷卻反應混合物至室溫且經由矽藻土過濾。將濾液傾入水中且攪拌 20 分鐘。過濾所得固體且用水洗滌接著乾燥從而得到 110 mg(33%)1-[2-(二甲基胺基)乙基]-6-{6-[(乙基胺甲鹽基)胺基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-噻啉-3-甲酸乙酯。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.09 (t, 3H), 1.27 (t, 3H), 2.19 (s, 6H), 2.68 (s, 2H), 3.23 (t, 2H), 4.23 (q, 2H), 4.62 (q, 2H), 7.57 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.41-8.44 (s, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 9.50 (s, 1H)。

LC-MS: m/z 604 (M+H)。

實例 16

1-[2-(二甲基胺基)乙基]-6-{6-[(乙基胺甲鹽基)胺基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-啉啶-3-甲酸



向 1-[2-(二甲基胺基)乙基]-6-{6-[(乙基胺甲鹽基)胺基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-啉啶-3-甲酸乙酯(實例 15, 100 mg, 0.16 mmol)於乙醇(10 mL)中之攪拌懸浮液中添加 10% 氫氧化鉀(0.3 mL)。加熱反應混合物至 90℃ 維持 1 小時。反應完成後, 冷卻反應混合物至室溫, 接著在減壓下濃縮至殘餘物。用水稀釋殘餘物且用 2 N HCl 酸化至 pH 2-3 以獲得固體, 過濾固體, 用水洗滌且乾燥從而得到 50 mg 粗產物。藉由製備型 HPLC 純化粗產物從而得到 15 mg (15%) 1-[2-(二甲基胺基)乙基]-6-{6-[(乙基胺甲鹽基)胺基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-啉啶-3-甲酸。

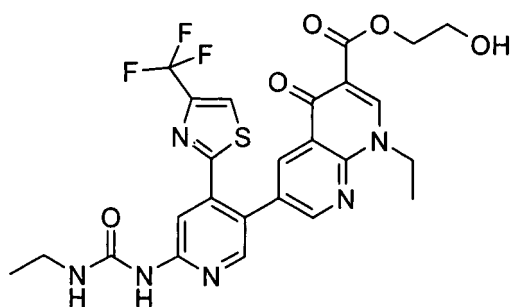
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.09 (t, 3H), 2.51 (s, 6H), 2.68 (t, 2H), 3.20 (t, 2H), 4.77 (q, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.67

(s, 1H), 8.92 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.54 (s, 1H)。

LC-MS: m/z 576.2 (M+H)。

實例 17

1-乙基-6-{6-[(乙基胺甲醯基)胺基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-啞啉-3-甲酸2-羥乙酯



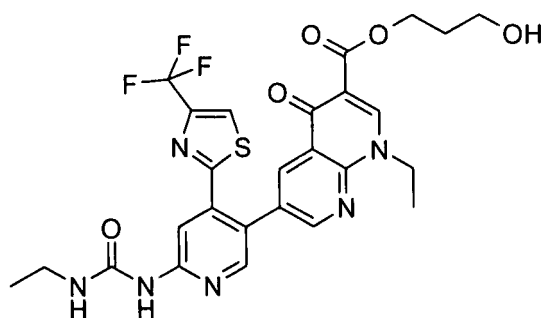
在二甲基甲醯胺 (25 mL) 中溶解 6-溴-1-乙基-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-啞啉-3-甲酸2-羥乙酯 (中間物 23, 170 mg, 0.50 mmol), 用氫氣沖洗, 相繼添加肆(三苯基膦)鈰 (57 mg, 0.049 mmol) 及 6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基醯胺 (中間物 9, 264 mg, 0.598 mmol) 且在室溫下攪拌 20 分鐘, 向反應混合物中添加碳酸鈉溶液 (231 mg, 2 mmol) 且加熱混合物至 90°C 維持 3 小時。使反應混合物通過矽藻土床且用二甲基甲醯胺洗滌矽藻土。將二甲基甲醯胺層傾入水 (100 mL) 中且形成固體沈澱。過濾固體且乾燥, 接著藉由矽膠 (100-200 目) 急驟管柱層析使用 MeOH (0-6%) 之 CHCl₃ 溶液作為溶離劑純化從而得到 168 mg (60%) 呈白色固體狀之 1-乙基-6-{6-[(乙基胺甲醯基)胺基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-啞啉-3-甲酸2-羥乙酯。

$^1\text{-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ 1.12 (t, 3H), 1.41 (t, 3H), 3.21 (q, 2H), 3.68 (q, 2H), 4.2 (q, 2H), 4.52 (q, 2H), 4.87 (t, 2H), 7.61 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.52 (s, 1H)。

LC-MS: m/z 577.3 ($M+H$)。

實例 18

1-乙基-6-{6-[(乙基胺甲醯基)胺基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-啉啉-3-甲酸3-羥丙酯



在二甲基甲醯胺 (35 mL) 中溶解 6-溴-1-乙基-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-啉啉-3-甲酸3-羥丙酯 (中間物 24, 400 mg, 1.46 mmol) 且用氫氣沖洗溶液。相繼添加肆(三苯基膦)鈦 (167 mg, 0.14 mM) 及 6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基醯胺 (中間物 9, 775 mg, 1.75 mmol) 且在室溫下攪拌混合物 20 分鐘。添加碳酸鈉溶液 (678 mg, 5.84 mmol) (溶解於最少量水中) 且加熱反應混合物至 90°C 維持 3 小時。使反應混合物通過矽藻土且用二甲基甲醯胺洗滌矽藻土。將二甲基甲醯胺層傾入水 (100 mL) 中且形成沈澱。過濾沈澱且乾燥，接著藉由矽膠 (100-200

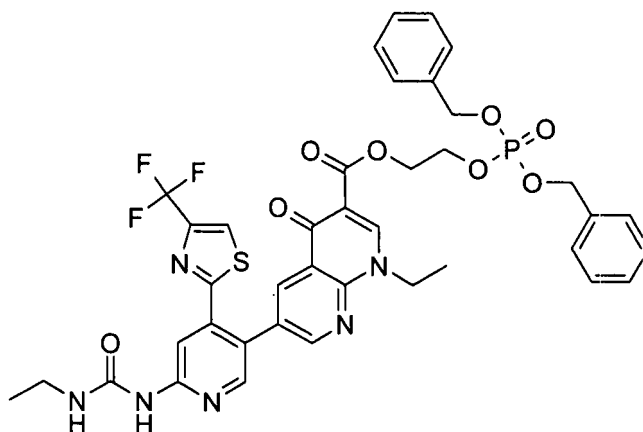
目)急驟管柱層析使用甲醇(5%)之氯仿溶液作為溶離劑純化從而得到360 mg(65%)呈白色固體狀之1-乙基-6-{6-[(乙基胺甲醯基)胺基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-甲酸3-羥丙酯。

NMR (DMSO- d_6): δ 1.12 (t, 3H), 1.41 (t, 3H), 1.84 (q, 2H), 3.21 (q, 2H), 3.59 (m, 2H), 4.26 (t, 2H), 4.58 (q, 2H), 7.6 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.92 (s, 1H), 9.44 (s, 1H)。

LC-MS: m/z 591.3 (M+H)。

實例 19

1-乙基-6-{6-[(乙基胺甲醯基)胺基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-甲酸2-[[雙(苯甲氧基)磷醯基]氧基]乙酯



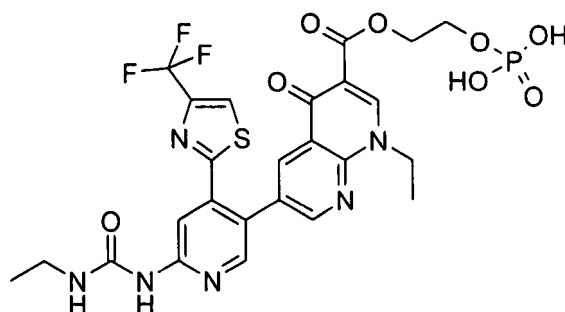
在二甲基甲醯胺(15 mL)中溶解6-溴-1-乙基-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-甲酸2-[[雙(苯甲氧基)磷醯基]氧基]乙酯且用氫氣沖洗溶液。添加肆(三苯基磷)鈰(15 mg, 0.013 mmol)及6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基醯酸(中間物9, 71 mg, 0.16 mmol)且在室溫下

攪拌混合物 20 分鐘。添加碳酸鈉溶液 (57 mg, 0.53 mmol)(溶解於最少量水中)且加熱反應混合物至 90°C 維持 3 小時。使反應混合物通過矽藻土且用二甲基甲醯胺洗滌矽藻土。將二甲基甲醯胺層傾入水 (100 mL) 中且形成沈澱。過濾固體且乾燥, 接著藉由矽膠急驟管柱層析 (0-8% MeOH/CHCl₃) 純化從而得到 70 mg (63%) 呈白色固體狀之 1-乙基-6-{6-[(乙基胺甲醯基)胺基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-噻啉-3-甲酸 2-{[雙(苯甲氧基)磷醯基]氧基}乙酯。

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.14 (t, 3H), 1.38 (t, 3H), 3.21 (q, 2H), 4.21-4.51 (m, 6H), 5.06 (m, 1H), 7.27 (m, 10H), 7.61 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.56 (s, 1H)。

實例 20

1-乙基-6-{6-[(乙基胺甲醯基)胺基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-噻啉-3-甲酸 2-(磷醯氧基)乙酯



在無水二氯甲烷 (30 mL) 中溶解 1-乙基-6-{6-[(乙基胺甲醯基)胺基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-噻啉-3-甲酸 2-{[雙(苯甲氧基)磷醯基]}

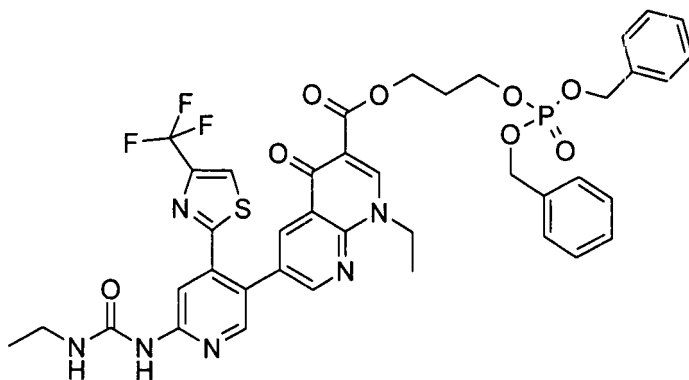
氧基}乙酯(實例19, 390 mg, 0.46 mmol)且冷卻反應混合物至0°C。添加溴化三甲基矽烷(142 mg, 0.93 mmol)且在室溫下攪拌混合物16小時從而得到固體化合物。傾析溶劑且用乙酸乙酯(30 mL)洗滌固體。在甲醇(20 mL)中溶解固體且添加水(30 mL)以沈澱出固體化合物, 過濾固體化合物且乾燥從而得到170 mg(34%)1-乙基-6-{6-[(乙基胺甲醯基)胺基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-甲酸3-(磷醯氧基)丙酯。

NMR (DMSO- d_6): δ 1.14 (t, 3H), 1.41 (t, 3H), 3.17 (q, 2H), 4.13 (q, 2H), 4.29 (t, 2H), 4.53 (t, 2H), 7.59 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 9.52 (s, 1H)。

LC-MS: m/z 657.2 (M+H)。

實例 21

1-乙基-6-{6-[(乙基胺甲醯基)胺基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-甲酸3-[[雙(苯甲氧基)磷醯基]氧基]丙酯



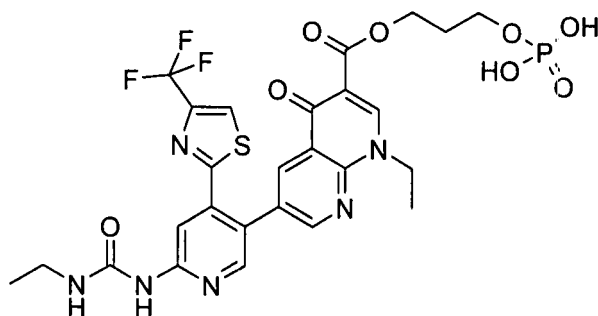
在二甲基甲醯胺(25 mL)中溶解6-溴-1-乙基-4-側氧

基-1,4-二氫-1,8-噻啉-3-甲酸3-{[雙(苯甲氧基)磷醯基]氧基}丙酯(中間物26, 750 mg, 1.21 mmol)且用氫氣沖洗溶液。相繼添加肆(三苯基磷)鉍(145 mg, 0.12 mmol)及6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啉-3-基醯酸(中間物9, 645 mg, 1.46 mmol)且在室溫下攪拌混合物20分鐘。向反應混合物中添加碳酸鈉溶液(516 mg, 4.87 mmol)(溶解於最少量水中)且將其加熱至90°C維持3小時。使反應混合物通過矽藻土床且用二甲基甲醯胺洗滌矽藻土。將二甲基甲醯胺層傾入水(100 mL)中且形成沈澱。過濾固體且乾燥, 接著藉由矽膠(100-200目)急驟管柱層析純化。用MeOH/CHCl₃(0-6%)之梯度溶離產物從而得到650 mg(65%)呈白色固體狀之1-乙基-6-{6-[(乙基胺甲醯基)胺基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啉-3-基}-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-噻啉-3-甲酸3-{[雙(苯甲氧基)磷醯基]氧基}丙酯。

NMR (DMSO-d₆): 1.11 (t, 3H), 1.37 (t, 3H), 1.99 (q, 2H), 3.23 (q, 2H), 4.18-4.27 (m, 4H), 4.47 (q, 2H), 5.04 (m, 4H), 7.27-7.44 (m, 10H), 7.58 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.51 (s, 1H)。

實例22

1-乙基-6-{6-[(乙基胺甲醯基)胺基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啉-3-基}-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-噻啉-3-甲酸3-(磷醯氧基)丙酯



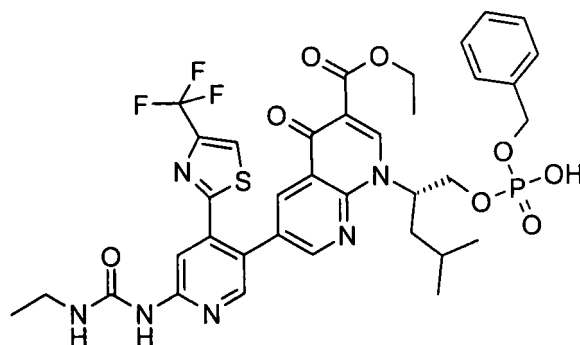
在無水二氯甲烷(40 mL)中溶解1-乙基-6-{6-[(乙基胺甲醯基)胺基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-甲酸3-{[雙(苯甲氧基)磷醯基]氧基}丙酯(實例21, 700 mg, 0.82 mM)且冷卻反應混合物至0°C。添加溴化三甲基矽烷(251 mg, 1.64 mmol)且在室溫下攪拌混合物16小時。圓底燒瓶壁上形成固體。傾析溶劑且用乙酸乙酯(30 mL)洗滌固體從而得到粗化合物。在甲醇(20 mL)中溶解粗化合物且添加水(30 mL)以沈澱出產物, 過濾產物且乾燥從而得到230 mg(35%)1-乙基-6-{6-[(乙基胺甲醯基)胺基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-甲酸3-(磷醯氧基)丙酯。

NMR (DMSO- d_6): δ 1.11 (t, 3H), 1.38 (t, 3H), 2.00 (q, 2H), 2.34 (q, 2H), 3.96 (t, 2H), 4.27 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 7.57 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 9.48 (s, 1H)。

實例23

1-[(2S)-1-{[(苯甲氧基)(羥基)磷醯基]氧基}-4-甲基戊-2-基]-6-{6-[(乙基胺甲醯基)胺基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻

唑-2-基]吡啶-3-基}-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-噻啉-3-甲酸乙酯



在圓底燒瓶中組合 1-[(2S)-1-{[雙(苯甲氧基)磷醯基]氧基}-4-甲基戊-2-基]-6-溴-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-噻啉-3-甲酸乙酯(中間物 28, 700 mg, 1.05 mmol)、6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基醯酸(中間物 9, 565 mg, 1.28 mmol)及碳酸鈉(125 mg, 1.18 mmol)水溶液且懸浮於二甲基甲醯胺(10 mL)中。用氫氣沖洗上述懸浮液 15 分鐘。在氫氣氛圍下添加肆(三苯基膦)鈦(122 mg, 0.10 mmol)且加熱反應混合物至 80°C 維持 3 小時。反應完成後, 冷卻反應混合物至室溫, 經由矽藻土過濾, 將濾液傾入水中從而得到固體。過濾固體且用水洗滌接著乾燥從而得到 330 mg (50%) 1-[(2S)-1-{[(苯甲氧基)(羥基)磷醯基]氧基}-4-甲基戊-2-基]-6-{6-[(乙基胺甲醯基)胺基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-噻啉-3-甲酸乙酯。

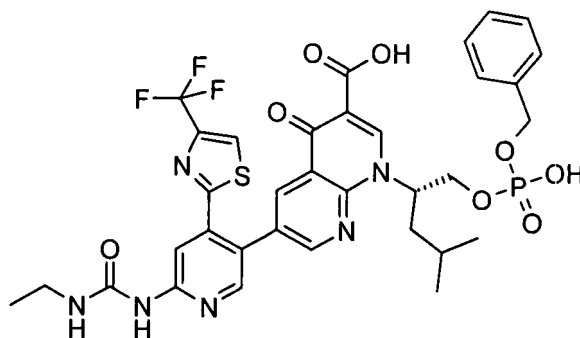
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.95 (d, 6H), 1.12 (t, 3H), 1.28 (t, 3H), 1.39 (d, 1H), 1.72 (d, 1H), 1.86 (d, 1H), 3.21 (q, 2H), 4.01-4.21 (d, 2H), 4.23 (q, 2H), 4.63 (d, 2H),

6.01 (d, 1H), 7.24 (m, 5H), 8.24 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.56 (s, 1H)。

LC-MS: m/z 803 (M+H)。

實例 24

1-[(2S)-1-{[(苯甲氧基)(羥基)磷醯基]氧基}-4-甲基戊-2-基]-6-{6-[(乙基胺甲醯基)胺基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-噻啉-3-甲酸



向 1-[(2S)-1-{[(苯甲氧基)(羥基)磷醯基]氧基}-4-甲基戊-2-基]-6-{6-[(乙基胺甲醯基)胺基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-噻啉-3-甲酸乙酯(實例 23, 330 mg, 0.41 mmol)於乙醇(20 mL)中之攪拌懸浮液中添加 10% 氫氧化鉀(69 mg, 1.23 mmol)。加熱反應混合物至 60-65°C 隔夜。冷卻反應混合物且接著用乙酸乙酯(20 mL)洗滌。用稀鹽酸(2 N)溶液調節水層之 pH 值為 4 以得到固體沈澱，過濾固體沈澱且乾燥從而得到 120 mg(30%) 1-[(2S)-1-{[(苯甲氧基)(羥基)磷醯基]氧基}-4-甲基戊-2-基]-6-{6-[(乙基胺甲醯基)胺基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-

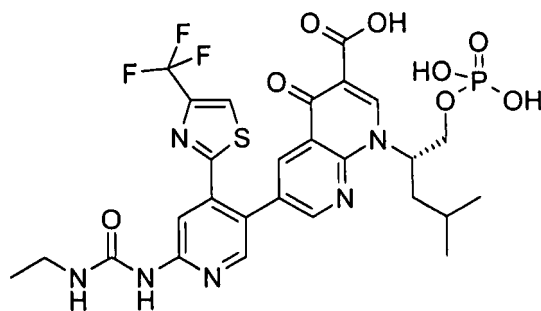
噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-甲酸。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0.94 (d, 6H), 1.16 (t, 3H), 1.39 (d, 1H), 1.81 (d, 1H), 3.21 (q, 2H), 4.19 (d, 1H), 4.41 (d, 1H), 4.77 (d, 2H), 6.22 (d, 1H), 7.28 (m, 5H), 7.62 (d, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.54 (s, 1H)。

LC-MS: m/z 776 (M+H)。

實例 25

6-{6-[(乙基胺甲鹽基)胺基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-1-[(2S)-4-甲基-1-(膦鹽氧基)戊-2-基]-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-甲酸



在無水二氯甲烷(30 mL)中溶解 1-[(2S)-1-{[(苯甲氧基)(羥基)膦鹽基]氧基}-4-甲基戊-2-基]-6-{6-[(乙基胺甲鹽基)胺基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-甲酸(實例 24, 700 mg, 0.90 mmol), 接著冷卻反應混合物至 0°C 。添加溴化三甲基矽烷(TMS-Br)(0.55 g, 3.61 mmol)且在室溫下攪拌混合物 2 小時。圓底燒瓶壁上形成固體, 且傾析溶劑。用乙酸乙酯

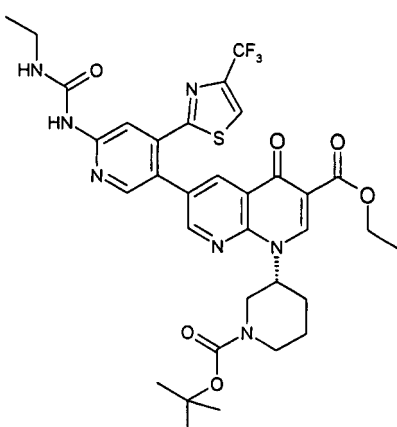
(20 mL)洗滌固體接著溶解於甲醇(20 mL)中且添加水(50 mL)以沈澱出固體，過濾固體且乾燥從而得到粗化合物(380 mg)。藉由製備型HPLC純化粗化合物得到220 mg (25.9%)6-{6-[(乙基胺甲醯基)胺基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-1-[(2S)-4-甲基-1-(膦醯氧基)戊-2-基]-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-甲酸。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0.86 (d, 6H), 1.12 (t, 3H), 1.23 (d, 1H), 1.80 (d, 1H), 1.95 (d, 1H), 3.24 (q, 2H), 4.08 (2d, 2H), 6.11 (d, 1H), 7.13 (s, 2H), 7.65 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 9.59 (s, 1H)。

LC-MS: m/z 685.3 (M+H)。

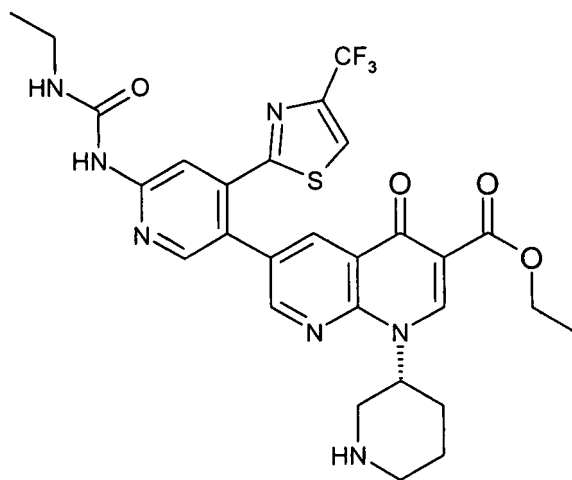
實例 26

根據實例23描述之程序自所示起始物質製備以下實例。

實例	化合物	數據	SM
26	(R)-1-(1-(第三丁氧羰基)哌啶-3-基)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯 	MS (ES) (M+H)$^+$: $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_6\text{S}$, 716	中間物9及 中間物30

實例 27

(R)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-側氧基-1-(哌啶-3-基)-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯

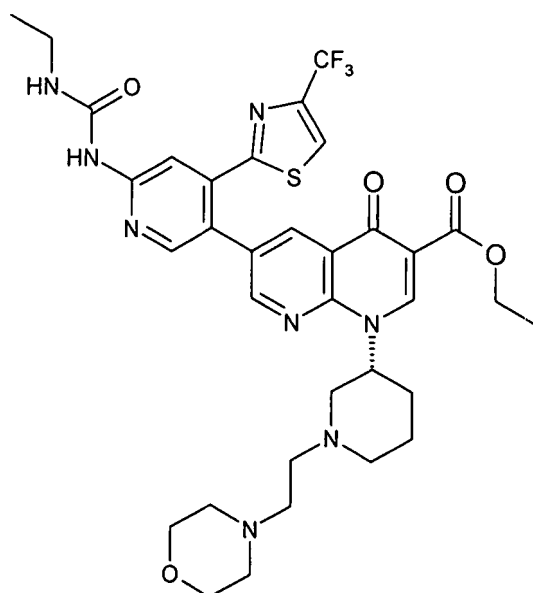


向 (R)-1-(1-(第三丁氧羰基)哌啶-3-基)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯 (300 mg) 於二噁烷 (3 mL) 中之溶液中添加 4 N HCl 之二噁烷溶液 (2 當量)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜且藉由過濾收集所形成之固體以提供所需產物。

MS (ES) (M+H)⁺: C₃₃H₃₆F₃N₇O₆S, 716。

實例 28

(R)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(2-(N-嗎啉基)乙基)哌啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯

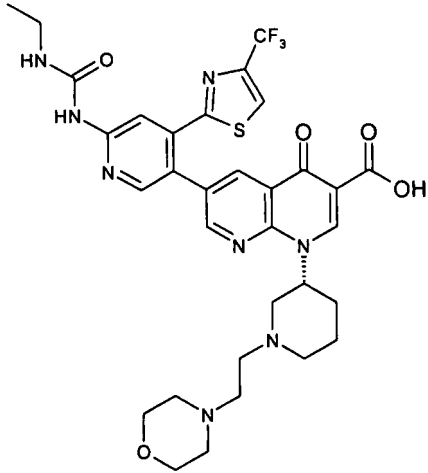


在 THF (2 mL) 中溶解 (R)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-側氧基-1-(哌啶-3-基)-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯 (實例 27, 0.050 g, 0.08 mmol) 且添加 2,2,2-三氟乙酸 2-(N-嗎啉基)乙醛 (0.024 g, 0.10 mmol) 及 DIEA (0.043 mL, 0.24 mmol)。在 RT 下攪拌混合物 15 分鐘。接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (0.078 g, 0.37 mmol) 且在 RT 下攪拌反應物 6 小時。接著用 NaHCO_3 淬滅反應且用 DCM 萃取 3 次。合併有機物且經由 Na_2SO_4 乾燥接著在真空中移除溶劑。藉由矽膠急驟管柱層析使用 (二氯甲烷-甲醇) 純化殘餘物從而得到 (R)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(2-(N-嗎啉基)乙基)哌啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯 (0.026 mg, 44%)。

MS (ES) ($\text{M}+\text{H}^+$): $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}_5\text{S}$, 729。

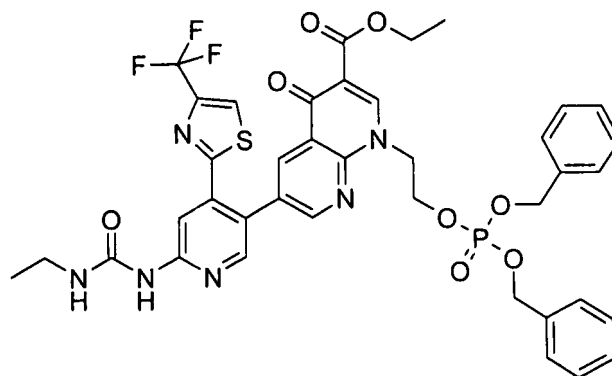
實例 29

根據實例 16 描述之程序自所示起始物質製備以下實例。

實例	化合物	數據	SM
29	(R)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(2-(N-嗎啉基)乙基)哌啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸乙酯 	MS (ES) (M+H)⁺: C₃₂H₃₅F₃N₈O₅S, 701. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 14.25-14.65 (m, 1 H), 9.70 (br. s., 1 H), 9.60 (br. s., 1 H), 8.93 (s, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.71 (br. s., 1 H), 5.60 (br. s., 1 H), 3.53 (br. s., 4 H), 3.16-3.26 (m, 2 H), 2.82-3.02 (m, 2 H), 2.60 (br. s., 2 H), 2.37 (br. s., 4 H), 1.97 (br. s., 2 H), 1.67 (d, J=15.07 Hz, 2 H), 1.11 (t, J=7.16 Hz, 3 H).	實例28

實例 30

1-(2-{[雙(苯甲氧基)磷鹽基]氧基}乙基)-6-{6-[(乙基胺甲鹽基)胺基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-喹啉-3-甲酸乙酯



在四氫呋喃(100 mL)中溶解6-{6-[(乙基胺甲鹽基)胺基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-1-(2-羥乙基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-喹啉-3-甲酸乙酯(實例4, 880 mg, 1.52 mmol)及三苯基磷(1.66 g, 6.35 mmol)。添加偶

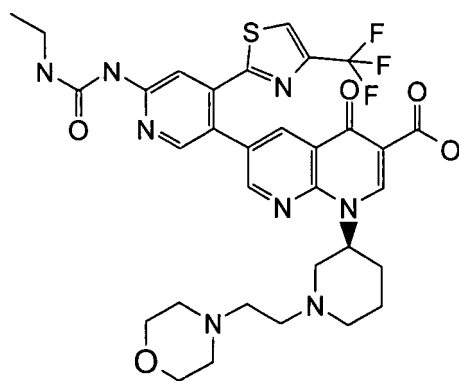
氮二甲酸二異丙酯[DIAD](1.27 g, 6.35 mmol)且在室溫下攪拌混合物4小時。在減壓下濃縮混合物以得到粗化合物，藉由矽膠急驟管柱層析(20-100%乙酸乙酯/石油醚)純化粗化合物從而得到600 mg(65%)1-(2-{[雙(苯甲氧基)磷醯基]氧基}乙基)-6-{6-[(乙基胺甲醯基)胺基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-噻啶-3-甲酸乙酯。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.08 (t, 3H), 1.21 (t, 3H), 3.21 (q, 2H), 4.19 (q, 2H), 4.35 (t, 2H), 4.79 (t, 2H), 4.89 (m, 4H), 7.18-7.40 (m, 10H), 7.56 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.44 (2s, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 9.51 (s, 1H)。

MASS (APCI+ve掃描): m/z 837 (M+H)。

實例 31

S)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(2-(N-嗎啉基)乙基)哌啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-噻啶-3-甲酸



在二噁烷(4 mL)中溶解6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)

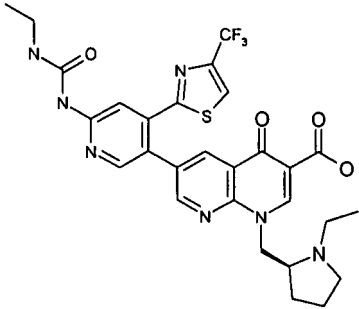
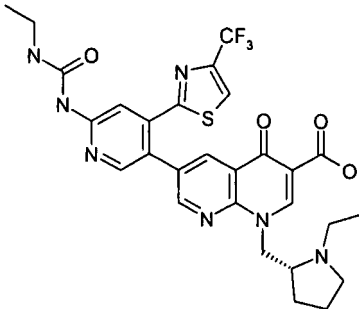
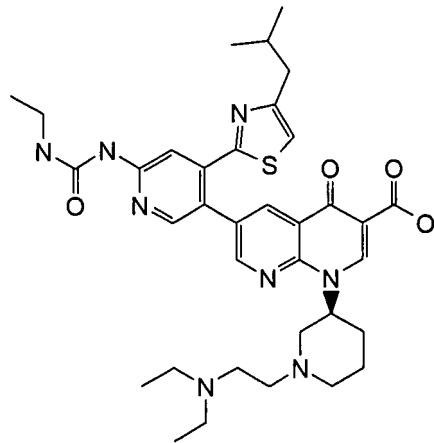
噻唑-2-基)吡啶-3-基)羧酸(中間物9, 0.350 g, 0.97 mmol)及(S)-6-溴-1-(1-(2-(N-嗎啉基)乙基)哌啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯(中間物34, 0.480 g, 0.97 mmol), 相繼添加Cs₂CO₃(0.633 g, 1.94 mmol)之水(1.000 mL)溶液及Pd(PPh₃)₄(0.112 g, 0.10 mmol)。加熱反應混合物至100°C維持2小時, 接著添加2 ml 2 N LiOH且再在100°C下攪拌30分鐘。冷卻反應混合物至室溫且蒸發溶劑。再將所得殘餘物溶解於DMSO(2 ml)中且過濾。藉由ISCO C18管柱使用水及乙腈純化DMSO溶液。回收得到呈淺黃固體狀之(S)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(2-(N-嗎啉基)乙基)哌啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-甲酸(0.080 g, 12%)。

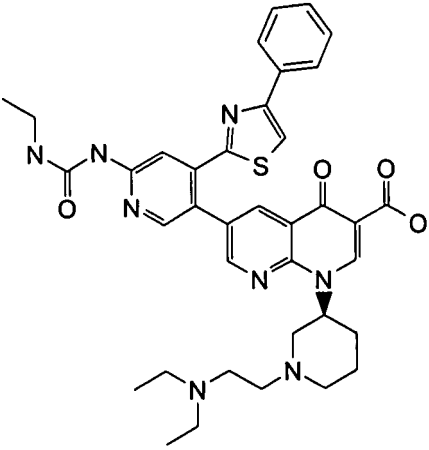
MS (ES) (M+H)⁺: C₃₂H₃₅F₃N₈O₅S, 701。

¹H NMR δ ppm 9.80 (br. s., 1 H), 8.63 (s, 2 H), 8.55 (s, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.36 (d, *J*=7.54 Hz, 2 H), 7.92 (br. s., 1 H), 5.42-5.62 (m, 1 H), 3.44-3.57 (m, 4 H), 3.20 (dd, *J*=13.19, 6.40 Hz, 3 H), 3.00 (br. s., 1 H), 2.87 (d, *J*=11.30 Hz, 1 H), 2.32-2.45 (m, 8 H), 2.15 (br.s., 1 H), 1.82 (d, *J*=10.55 Hz, 3 H), 1.67 (br. s., 1 H), 1.11 (t, *J*=7.16 Hz, 3 H)。

實例32-35

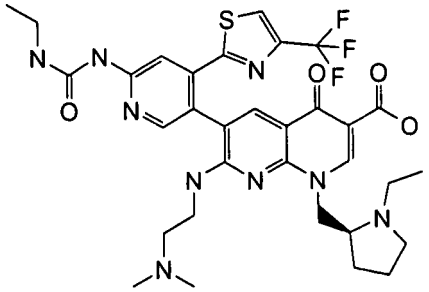
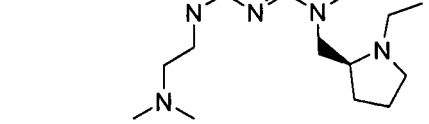
藉由實例31描述之程序自所示起始物質(SM)製備以下實例。

實例	化合物	數據	SM
32	S)-1-((1-乙基吡咯啉-2-基)甲基)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-甲酸 	MS (ES) (M+H)⁺: C₂₈H₂₈F₃N₇O₄S, 616 ¹H NMR δ ppm 10.10 (br. s., 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.38 (d, J=11.30 Hz, 2 H), 7.99 (br. s., 1 H), 4.38 (d, J=5.27 Hz, 2 H), 3.15-3.25 (m, 3 H), 3.04-3.11 (m, 1 H), 2.89-2.98 (m, 1 H), 2.12-2.28 (m, 2 H), 1.58-1.79 (m, 3 H), 1.44-1.56 (m, 1 H), 1.11 (t, J=7.16 Hz, 3 H), 0.90 (t, J=7.16 Hz, 3 H).	中間物 31 及中間物9
33	R)-1-((1-乙基吡咯啉-2-基)甲基)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-甲酸 	MS (ES) (M+H)⁺: C₂₈H₂₈F₃N₇O₄S, 616 ¹H NMR δ ppm 9.96-10.18 (m, 1 H), 8.66 (d, J=18.08 Hz, 2 H), 8.44-8.57 (m, 2 H), 8.30-8.44 (m, 2 H), 8.03 (br. s., 1 H), 4.36 (d, J=3.77 Hz, 2 H), 3.15-3.25 (m, 2 H), 3.02-3.13 (m, 1 H), 2.93 (d, J=6.78 Hz, 1 H), 2.09-2.31 (m, 2 H), 1.58-1.83 (m, 2 H), 1.44-1.57 (m, 2 H), 1.11 (t, J=7.16 Hz, 3 H), 0.91 (t, J=7.16 Hz, 3 H).	中間物 32 及中間物9
34	(S)-1-(1-(2-(二乙基胺基)乙基)吡啶-3-基)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-異丁基噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-甲酸 	MS (ES) (M+H)⁺: C₃₅H₄₆N₈O₄S, 675 ¹H NMR δ ppm 9.46 (s, 1 H), 9.37 (br. s., 1 H), 8.93 (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.58-7.70 (m, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 5.69 (br. s., 1 H), 3.11-3.35 (m, 8 H), 2.73 (br. s., 3 H), 2.39 (d, J=6.78 Hz, 3 H), 2.27 (br. s., 1 H), 2.04 (d, J=3.77 Hz, 2 H), 1.80 (br. s., 2 H), 1.52 (ddd, J=13.00, 6.78, 6.59 Hz, 1 H), 1.21 (t, J=7.16 Hz, 6 H), 1.11 (t, J=7.16 Hz, 3 H), 0.60 (d, J=3.77 Hz, 6 H) °	中間物 36 及中間物 46

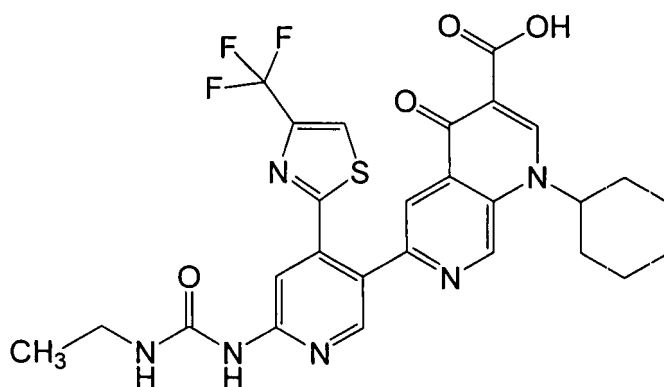
實例	化合物	數據	SM
35	S)-1-(1-(2-(二乙基氨基)乙基)吡啶-3-基)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-苯基噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-甲酸 	MS (ES) (M+H)⁺ : C₃₇H₄₂N₈O₄S, 695 ¹H NMR δ ppm 9.50 (s, 1 H), 9.38 (br. s., 1 H), 8.97 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.16-8.35 (m, 2 H), 7.58 (d, J=3.77 Hz, 3 H), 7.29 (d, J=3.77 Hz, 3 H), 3.67 (br. s., 5 H), 3.01-3.30 (m, 8 H), 2.73 (br. s., 2 H), 2.28 (br. s., 1 H), 2.01 (br. s., 2 H), 1.76 (br. s., 2 H), 1.03-1.22 (m, 9 H)。	中間物 36 及 1-(5-溴-4-(4-苯基噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙脲 (WO2009106885)

實例 36-38

藉由實例 31 描述之程序自所示起始物質 (SM) 製備以下實例。

實例	化合物	數據	SM
36	7-(2-(二甲基氨基)乙氨基)-1-(((S)-1-乙基吡咯啶-2-基)甲基)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-甲酸 	MS (ES) (M+H)⁺ : C₃₂H₃₈F₃N₉O₄S, 702 ¹H NMR δ ppm 9.48 (br. s., 1 H), 8.62-8.85 (m, 2 H), 8.49 (br. s., 1 H), 8.20-8.36 (m, 3 H), 8.09 (br. s., 1 H), 7.73 (br. s., 1 H), 4.15-4.63 (m, 2 H), 3.56 (br. s., 1 H), 3.16-3.27 (m, 3 H), 2.91-3.14 (m, 3 H), 2.08-2.29 (m, 3 H), 2.02 (d, J=4.52 Hz, 6 H), 1.61-1.84 (m, 3 H), 1.52 (br. s., 1 H), 1.11 (t, J=7.16 Hz, 3 H), 0.91 (t, J=7.16 Hz, 3 H)。	中間物 43 及 中間物 9
37	7-(2-(二甲基氨基)乙氨基)-1-乙基-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-甲酸 	MS (ES) (M+H)⁺ : C₂₇H₂₉F₃N₈O₄S, 619 ¹H NMR δ ppm 9.70 (br. s., 1 H), 9.51 (s, 1 H), 9.01 (s, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.26 (s, 1	中間物 44 及 中間物 9

實例 39



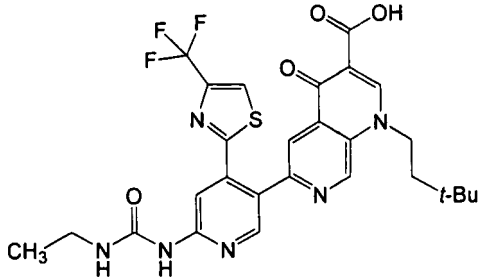
- 99 -

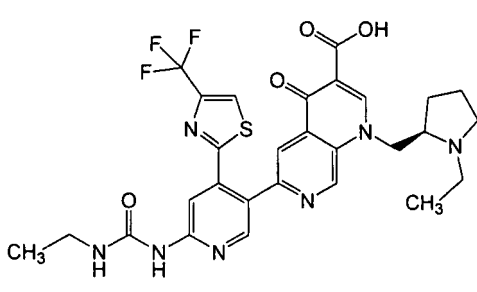
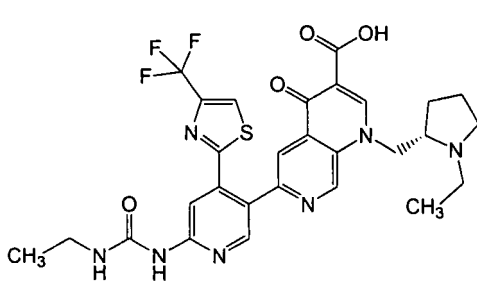
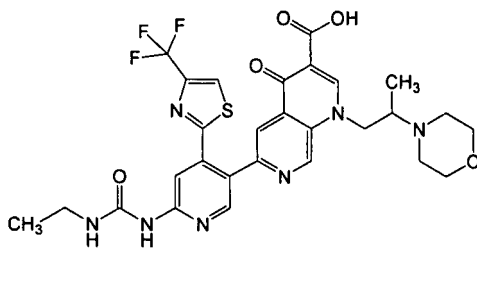
0.1當量)及碳酸鉍(326 mg, 1.0 mmol, 2當量)之水(1 mL)溶液。在100°C下攪拌此反應混合物2小時。添加2 M氫氧化鋰(0.5 mL)。在100°C下攪拌反應混合物9小時, 冷卻至室溫且用水稀釋。向所得物中添加1 N HCl直至達到pH 3-4。藉由過濾收集沈澱, 用水及己烷洗滌且在高壓下乾燥。純化(HPLC)化合物且濃縮從而得到呈固體狀之1-環己基-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-噻啉-3-甲酸(46.4 mg, 15%)。
 $C_{27}H_{25}F_3N_6O_4S$ $[M+H]^+$ 之計算值: 587.09。

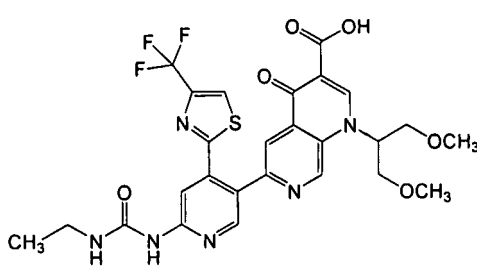
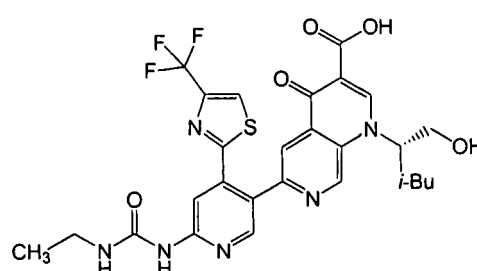
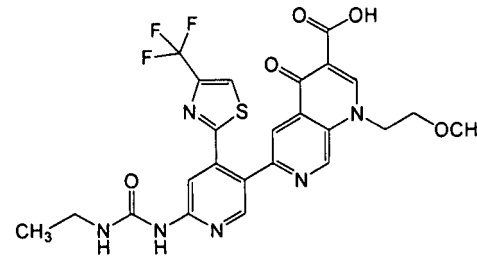
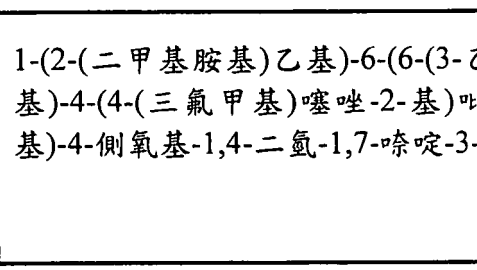
NMR (d_6 -DMSO) δ 9.61 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.28 (t, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.68 (t, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.26-4.17 (m, 2H), 2.08-2.05 (m, 2H), 1.92-1.82 (m, 4H), 1.72-1.60 (m, 3H), 1.38-1.33 (m, 1H), 1.1 (t, 3H)。

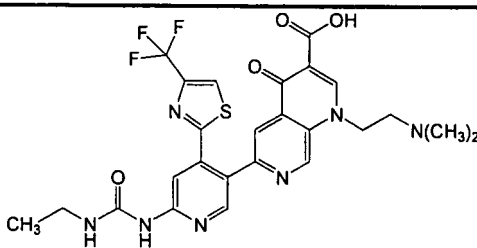
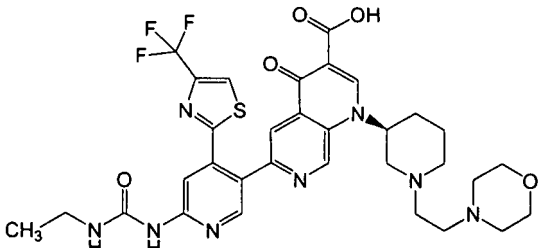
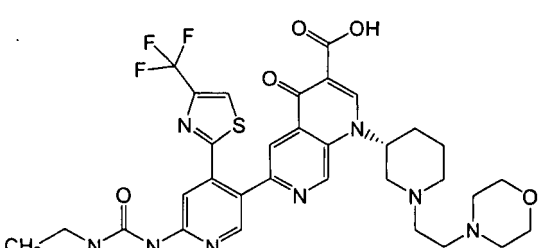
實例 40-50

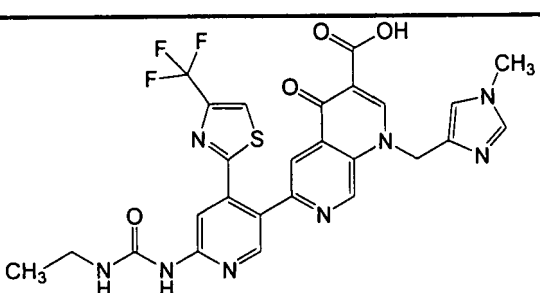
藉由實例 39 描述之程序自所示起始物質製備以下實例。

實例	化合物	數據	SM
40	1-(3,3-二甲基丁基)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-噻啉-3-甲酸 	$C_{27}H_{27}F_3N_6O_4S$ $[M+H]^+$ 之計算值: 589.15。 1H NMR (d_6 -DMSO) δ 13.79 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 4.7-4.63 (m, 2H), 3.26-3.17 (m, 2H), 1.76-1.7 (m, 2H), 1.12 (t, 3H), 1.01 (s, 9H)	中間物 48 及 6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基酮酸 (WO200910 6885)

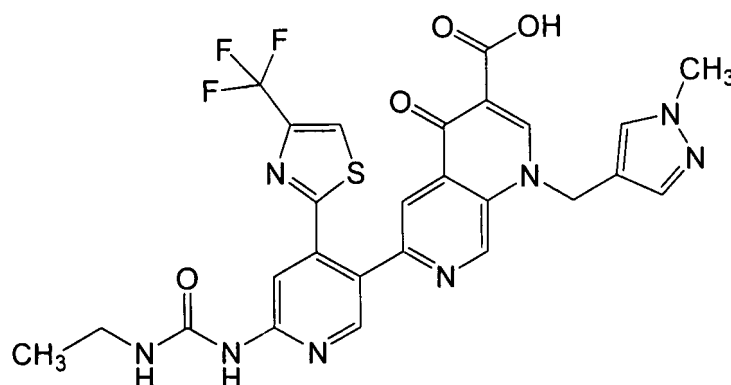
實例	化合物	數據	SM
41	(R)-1-((1-乙基吡咯啉-2-基)甲基)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-萘啶-3-甲酸 	$C_{28}H_{28}F_3N_7O_4S$ $[M+H]^+$ 之計算值：616.17。 ^{1H}NMR (d_6-DMSO) δ 14.47 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.58 (d, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.60 (t, 1H), 4.73-4.65 (m, 1H), 4.43-4.36 (m, 1H), 3.26-3.17 (m, 2H), 3.07-2.94 (m, 2H), 2.23-2.03 (m, 3H), 1.83-1.75 (m, 1H), 1.69-1.61 (m, 2H), 1.53-1.47 (m, 1H), 1.12 (t, 3H), 0.7 (t, 3H)	中間物49及6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-萘啶-3-基)羧酸 (WO2009106885)
42	(S)-1-((1-乙基吡咯啉-2-基)甲基)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-萘啶-3-甲酸 	$C_{28}H_{28}F_3N_7O_4S$ $[M+H]^+$ 之計算值：616.04。 ^{1H}NMR (d_6-DMSO) δ 14.48 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.57 (d, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.62 (t, 1H), 4.72-4.65 (m, 1H), 4.41-4.34 (m, 1H), 3.26-3.17 (m, 2H), 3.07-2.94 (m, 2H), 2.25-2.08 (m, 3H), 1.90-1.83 (m, 1H), 1.71-1.63 (m, 2H), 1.50-1.46 (m, 1H), 1.12 (t, 3H), 0.7 (t, 3H)	中間物50及6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-萘啶-3-基)羧酸 (WO2009106885)
43	6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-(N-嗎啉基)丙基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-萘啶-3-甲酸 	$C_{28}H_{28}F_3N_7O_5S$ $[M+H]^+$ 之計算值：632.02。 ^{1H}NMR (d_6-DMSO) δ 14.34 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.57 (d, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.59 (t, 1H), 4.76-4.68 (m, 1H), 4.50-4.42 (m, 1H), 3.46-3.37 (m, 3H), 3.26-3.17 (m, 2H), 2.83-2.73 (m, 3H), 2.16-2.08 (m, 2H), 1.12 (t, 3H), 1.11 (t, 3H)	中間物51及6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-萘啶-3-基)羧酸 (WO2009106885)

實例	化合物	數據	SM
44	1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-喹啉-3-甲酸 	$C_{26}H_{25}F_3N_6O_6S$ $[M+H]^+$ 之計算值：607.03。 H^1NMR (d_6 -DMSO) δ 14.41 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.58 (t, 1H), 5.79-5.70 (m, 1H), 3.98-3.82 (m, 4H), 3.26-3.17 (m, 2H), 3.25 (s, 6H), 1.11 (t, 3H)	中間物 52 及 6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基酮酸 (WO200910 6885)
45	(S)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-羥基-4-甲基戊-2-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-喹啉-3-甲酸 	$C_{27}H_{27}F_3N_6O_5S$ $[M+H]^+$ 之計算值：605.22。 H^1NMR (d_6 -DMSO) δ 14.55 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.58 (t, 1H), 5.46-5.32 (m, 1H), 3.90-3.74 (m, 2H), 3.26-3.17 (m, 2H), 2.01-1.79 (m, 2H), 1.54-1.43 (m, 1H), 1.11 (t, 3H), 0.91 (d, 3H), 0.87 (d, 3H)	中間物 57 及 6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基酮酸 (WO200910 6885)
46	6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基乙基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-喹啉-3-甲酸 	$C_{24}H_{21}F_3N_6O_5S$ $[M+H]^+$ 之計算值：563.11。 H^1NMR (d_6 -DMSO) δ 13.75 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.64 (t, 1H), 4.90-4.86 (m, 2H), 3.73-3.70 (m, 2H), 3.26-3.17 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 1.11 (t, 3H)	中間物 58 及 6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基酮酸 (WO200910 6885)
47	1-(2-(二甲基胺基)乙基)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-喹啉-3-甲酸 	$C_{25}H_{24}F_3N_7O_4S$ $[M+H]^+$ 之計算值：576.14。 H^1NMR (d_6 -DMSO) δ 14.49 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.04 (s, 1H),	中間物 59 及 6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡

實例	化合物	數據	SM
		8.59 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.58 (t, 1H), 4.89-4.77 (m, 2H), 3.26-3.17 (m, 2H), 3.89-3.74 (m, 2H), 2.34 (s, 6H), 1.11 (t, 3H)	吡啶-3-基酰胺 (WO2009106885)
48	(S)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(2-(N-嗎啉基)乙基)哌啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-萘啶-3-甲酸 	C₃₂H₃₅F₃N₈O₅S [M+H]⁺之計算值：701.32。 ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 14.24 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.71 (t, 1H), 5.22-5.16 (m, 1H), 3.55-3.52 (m, 4H), 3.50-3.41 (m, 2H), 3.29-3.17 (m, 2H), 2.93-2.89 (m, 1H), 2.73-3.67 (m, 1H), 2.41-2.37 (m, 4H), 2.01-1.96 (m, 2H), 1.67-1.62 (m, 2H), 1.11 (t, 3H)	中間物57及6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基酰胺 (WO2009106885)
49	(R)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(2-(N-嗎啉基)乙基)哌啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-萘啶-3-甲酸 	C₃₂H₃₅F₃N₈O₅S [M+H]⁺之計算值：701.22。 ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 14.49 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.59 (t, 1H), 5.24-5.19 (m, 1H), 3.55-3.52 (m, 4H), 3.40-3.32 (m, 2H), 3.29-3.17 (m, 2H), 2.93-2.89 (m, 1H), 2.73-3.67 (m, 1H), 2.41-2.37 (m, 4H), 2.01-1.96 (m, 2H), 1.67-1.62 (m, 2H), 1.11 (t, 3H)	中間物61及6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基酰胺 (WO2009106885)
50	6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-萘啶-3-甲酸	C₂₆H₂₁F₃N₈O₄S [M+H]⁺之計算值：599.17。 ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 14.31 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.5 (s, 1H), 9.27 (s, 1H),	中間物53及6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡

實例	化合物	數據	SM
		8.57 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.56 (t, 1H), 5.92 (s, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.25-3.16 (m, 2H), 1.11 (t, 3H)	啖-3-基酮酸 (WO2009106885)

實例 51

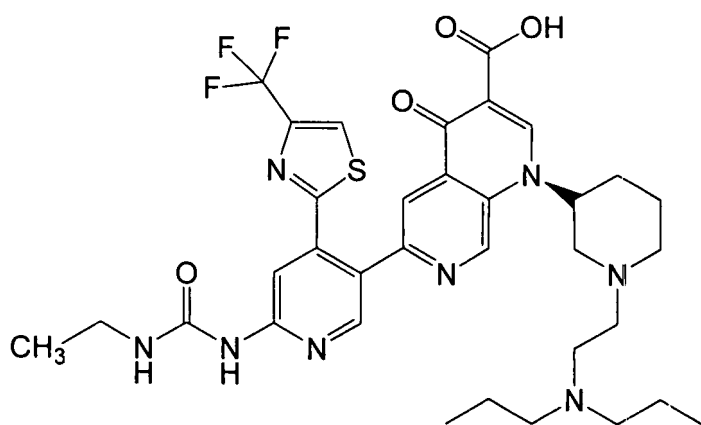


向乙酸鈣(II)(22.95 mg, 0.10 mmol, 0.1當量)及1,1'-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵(48.5 mg, 0.10 mmol, 0.1當量)於乙腈(3 mL)中之溶液中相繼添加6-溴-1-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-噻啖-3-甲酸乙酯(中間物52, 400 mg, 1.02 mmol, 1當量)及6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基酮酸(WO 2009106885, 372 mg, 1.03 mmol, 1.01當量)及碳酸鉀(212 mg, 1.53 mmol, 1.5當量)之水(1 mL)溶液。在60°C下攪拌反應混合物9小時。在減壓下濃縮反應混合物且再懸浮於1,4-二噁烷(3 mL)中。添加2 M氫氧化鋰(1.02 mL)且在100°C下攪拌反應混合物4小時。冷卻反應混合物至室溫且用水稀釋。添加1 N HCl直至達到pH 3-4。用水及己烷洗滌沈澱且乾

燥。純化(矽膠層析)化合物且濃縮從而得到6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-萘啶-3-甲酸(90.7 mg, 15%)。

$C_{26}H_{21}F_3N_8O_4S$ $[M+H]^+$ 之計算值：599.16。 1H NMR (d_6 -DMSO) δ 14.42 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.53 (s, 1H), 5.75 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.26-3.17 (m, 2H), 1.11 (t, 3H)。

實例 52



向(S)-6-溴-1-(1-(2-(二乙基胺基)乙基)哌啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-萘啶-3-甲酸乙酯(中間物 63, 461 mg, 0.96 mmol, 1當量)及6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基酰胺(WO 2009106885, 519 mg, 1.44 mmol, 1.5當量)於1,4-二噁烷(4 mL)中之溶液中相繼添加肆(三苯基膦)鈰(0)(111 mg, 0.1 mmol, 0.1當量)及碳酸鈰(627 mg, 1.92 mmol, 2.0當量)之水(1.3 mL)溶液。在

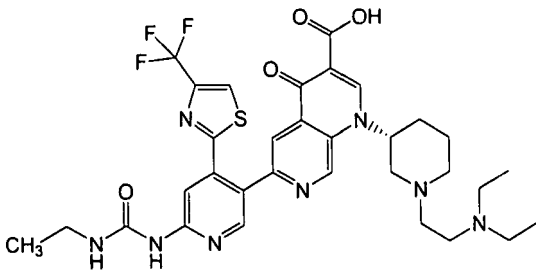
100°C 下攪拌此反應混合物2小時。添加2 M氫氧化鋰(0.96 mL)。在100°C 下攪拌反應混合物9小時，冷卻至室溫且用水稀釋。添加1 N HCl直至達到pH 3-4。用水及己烷洗滌沈澱且乾燥。純化(C18矽膠層析)化合物且濃縮從而得到呈固體狀之(S)-1-(1-(2-(二乙基胺基)乙基)哌啶-3-基)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-噻啉-3-甲酸(193 mg, 30%)。

$C_{32}H_{37}F_3N_8O_4S$ $[M+H]^+$ 之計算值：687.23。

^1NMR (d_6 -DMSO) δ 14.08 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.58 (t, 1H), 5.20 (m, 1H), 3.26-3.17 (m, 2H), 2.91-2.88 (m, 1H), 2.75-2.69 (s, 1H), 2.66-2.63 (m, 2H), 1.98-1.96 (m, 2H), 1.65-1.60 (m, 2H), 1.12 (t, 3H), 0.95 (t, 3H)。

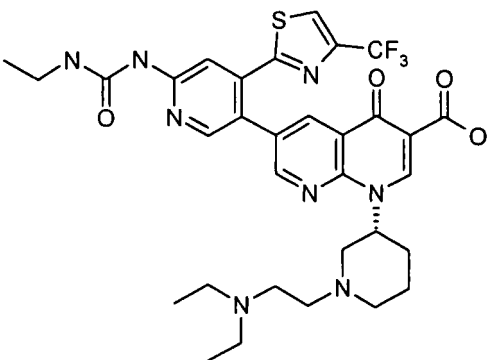
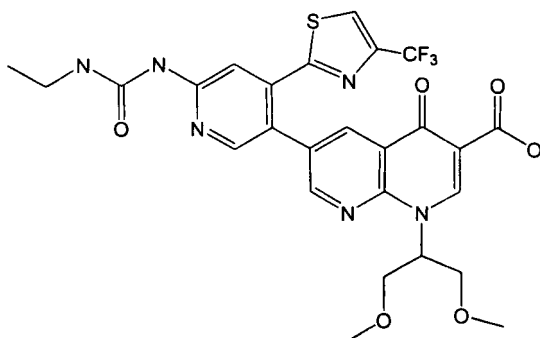
實例 53

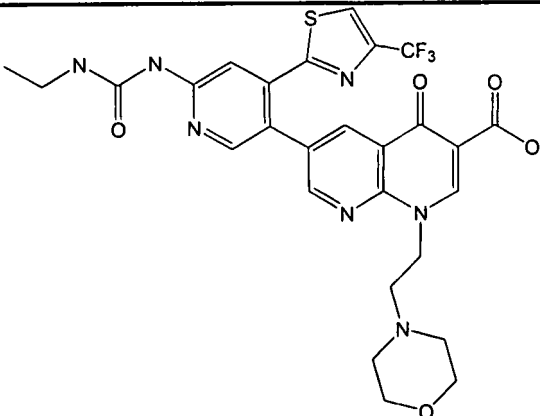
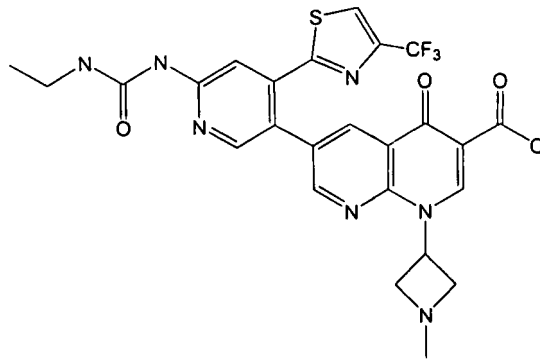
藉由實例 52描述之程序自所示起始物質製備以下實例。

實例	化合物	數據	SM
53	(R)-1-(1-(2-(二乙基胺基)乙基)哌啶-3-基)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-噻啉-3-甲酸 	$C_{32}H_{37}F_3N_8O_4S$ $[M+H]^+$之計算值：687.20。 $^1\text{H NMR}$ (d_6-DMSO) δ 14.03 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.58 (t, 1H), 5.21 (m, 1H), 3.26-3.17 (m, 2H), 2.92-2.89 (m, 1H), 2.75-2.69 (s, 1H), 2.69-2.64 (m, 2H), 1.99-1.97 (m, 2H), 1.66-1.61 (m, 2H), 1.12 (t, 3H), 0.95 (t, 3H)	中間物 64 及 6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基脒酸 (WO2009 106885)

實例 54-57

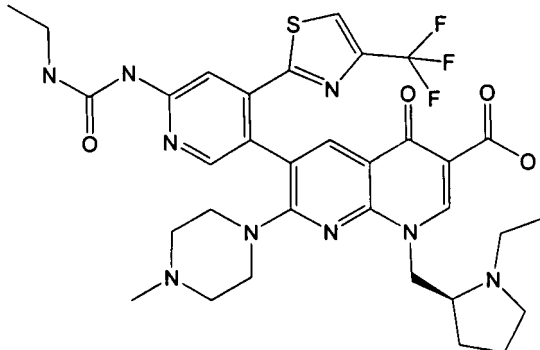
藉由實例16描述之程序自所示起始物質製備以下實例。

實例	化合物	數據	SM
54	(R)-1-(1-(2-(二乙基胺基)乙基)吡啶-3-基)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-甲酸 	$C_{32}H_{37}F_3N_8O_4S$ $[M+H]^+$之計算值： 687。 1H NMR (d_6-DMSO) δ 9.49 (s, 2 H), 8.55 (s, 1 H), 8.37 (s, 2 H), 8.23 (s, 1 H), 8.17 (d, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.59 (br. s., 1 H), 5.07 (br. s., 1 H), 3.56 (br. s., 7 H), 3.09-3.31 (m, 8 H), 2.92-3.11 (m, 1 H), 2.73 (br. s., 2 H), 2.06 (br. s., 2 H), 1.74 (br. s., 1 H), 1.22 (t, 6 H), 1.12 (t, 4 H)。	中間物67
55	1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-甲酸 	$C_{26}H_{25}F_3N_6O_6S$ $[M+H]^+$之計算值： 607。 1H NMR (d_6-DMSO) δ 14.53 (s, 1 H), 9.54 (s, 1 H), 9.12 (s, 1 H), 8.93 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 7.54 (br. s., 1 H), 6.14 (br. s., 1 H), 3.91-4.05 (m, 2 H), 3.81 (dd, 4.14 Hz, 2 H), 3.17-3.28 (m, 8 H), 1.11 (t, 3 H)。	中間物73
56	6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-(N-嗎啉基)乙基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-甲酸	$C_{31}H_{36}F_3N_9O_5S$ $[M+H]^+$之計算值： 607。 1H NMR (d_6-DMSO) δ 9.55 (s, 1 H), 9.06 (br. s., 1 H), 8.86 (br. s., 1 H), 8.51-8.69 (m, 2 H), 8.43 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.53-7.68 (m, 1 H),	中間物72

實例	化合物	數據	SM
		4.74 (br. s., 2 H), 3.50 (br. s., 4 H), 3.15-3.25 (m, 2 H), 2.63-2.74 (m, 2 H), 2.44 (br. s., 4 H), 1.12 (t, 3 H)。	
57	6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-甲基氮雜環丁-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-噻啉-3-甲酸乙酯 	$C_{25}H_{22}F_3N_7O_4S$ $[M+H]^+$之計算值： 574。 1H NMR (d_6-DMSO) δ 9.55 (s, 1 H), 9.06 (br. s., 1 H), 8.86 (br. s., 1 H), 8.51-8.69 (m, 2 H), 8.43 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.53-7.68 (m, 1 H), 4.74 (br. s., 2 H), 3.50 (br. s., 4 H), 3.15-3.25 (m, 2 H), 2.63-2.74 (m, 2 H), 2.44 (br. s., 4 H), 1.12 (t, 3 H)。	中間物71

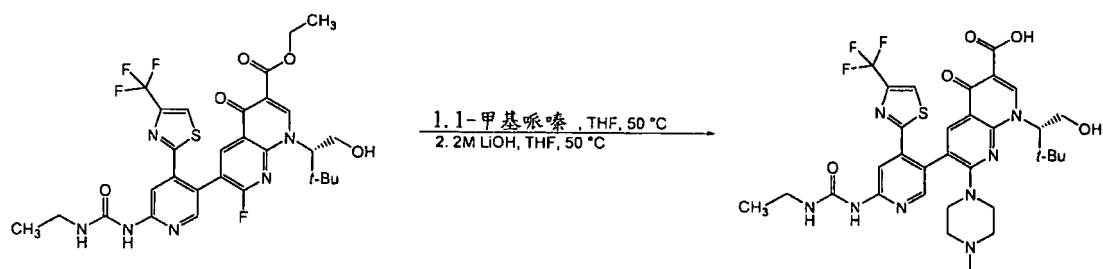
實例 58

藉由實例31描述之程序自所示起始物質製備以下實例。

58	(S)-1-((1-乙基吡咯啉-2-基)甲基)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-7-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-噻啉-3-甲酸 	$C_{33}H_{38}F_3N_9O_4S$ $[M+H]^+$之 計算值：714。 1H NMR (d_6-DMSO) δ 9.54 (s, 1 H), 9.20 (br. s., 1 H), 8.53-8.59 (m, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.35-8.45 (m, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.51 (br. s., 1 H), 4.87 (br. s., 2 H), 4.25 (s, 1 H), 3.99 (br. s., 2 H), 3.67 (br. s., 4 H), 3.29-3.59 (m, 5 H), 3.15-3.28 (m, 3 H), 3.00-3.13 (m, 1 H), 2.79-2.91 (m, 1 H), 2.73 (br. s., 3 H), 2.27 (s, 1 H), 2.01 (d, 2 H), 1.19 (d, 3 H), 1.12 (t, 3 H)。	中間物75 及中間物 9
----	--	--	--------------------

實例 59：

(S)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-羥基-3,3-二甲基丁-2-基)-7-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-啉啉-3-甲酸

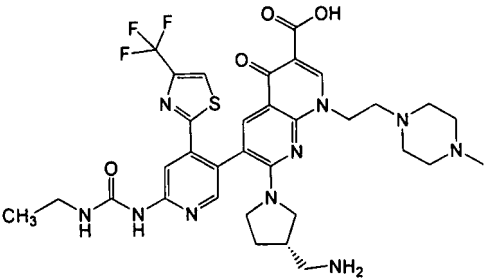
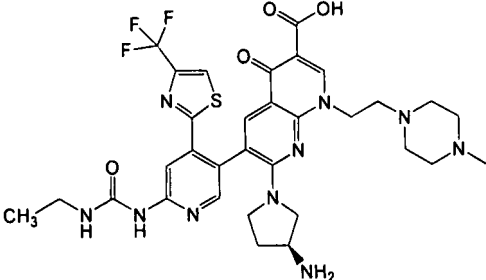


向(S)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-7-氟-1-(1-羥基-3,3-二甲基丁-2-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-啉啉-3-甲酸乙酯中間物 76 (200 mg, 0.31 mmol, 1 當量) 於 THF (1.2 mL) 中之溶液中添加 1-甲基哌嗪 (0.041 mL, 0.37 mmol, 1.2 當量)。在 50°C 下攪拌此反應混合物 10 小時。添加 2 M 氫氧化鋰 (0.307 mL)。在 50°C 下攪拌反應混合物 2 小時，冷卻至室溫且用水稀釋。添加甲磺酸之 10 重量% 溶液直至達到 pH 5-6。棄去沈澱。將溶液分配於水 (10 mL) 與乙酸乙酯 (10 mL) 之間。用乙酸乙酯 (2×20 mL) 萃取水層且濃縮水層。純化 (HPLC) 化合物且濃縮從而得到呈固體狀之 (S)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-羥基-3,3-二甲基丁-2-基)-7-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-啉啉-3-甲酸 (52.8 mg, 22%)。C₃₂H₃₇F₃N₈O₅S [M+H]⁺ 之計算值：703.2。H¹NMR (d₆-DMSO) δ 15.18 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.8 (d, 1H), 8.51

(s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.6 (m, 1H), 5.71-5.68 (m, 1H), 5.09-5.02 (m, 1H), 4.09-4.0 (m, 2H), 3.29-3.27 (m, 2H), 3.21-3.19 (m, 2H), 3.15-3.04 (m, 2H), 2.18-2.14 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.95-1.91 (m, 2H), 1.12 (t, 3H), 0.95 (s, 9H)。

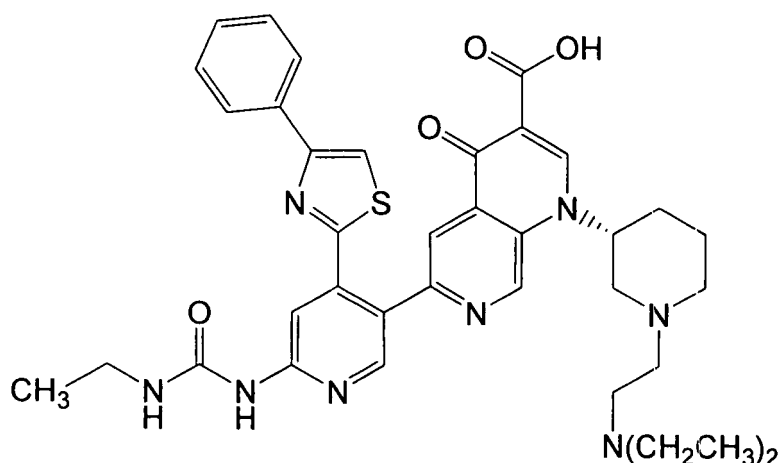
實例 60-61

藉由 59 中描述之程序自所示起始物質製備以下實例。

實例	化合物	數據	SM
60	(S)-7-(3-(胺甲基)吡咯啉-1-基)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-甲酸 	$C_{33}H_{39}F_3N_{10}O_4S [M+H]^+$ 之計算值：729.3。 ^{1H}NMR (d_6-DMSO) δ 15.39 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.89 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.45 (dd, 1H), 8.29 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.54 (t, 1H), 4.65-4.58 (m, 2H), 3.43-3.39 (m, 2H), 3.26-3.17 (m, 4H), 3.10-3.04 (m, 4H), 2.89-2.72 (m, 5H) 2.72-2.65 (m, 4H), 1.93-1.74 (m, 2H), 1.12 (t, 3H)。	中間物 77 及 (R)-吡咯啉-3-基甲基胺基甲酸第三丁酯
61	(S)-7-(3-胺基吡咯啉-1-基)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-甲酸 	$C_{32}H_{37}F_3N_{10}O_4S [M+H]^+$ 之計算值：715.4。 ^{1H}NMR (d_6-DMSO) δ 15.31 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.53 (t, 1H), 4.65-4.58 (m, 2H), 3.75-3.39 (m, 4H), 3.26-3.17 (m, 4H), 2.89-2.72 (m, 4H) 2.72-2.65 (m, 3H), 2.12-1.74 (m, 2H), 1.12 (t, 3H)。	中間物 77 及 (S)-吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯

實例 62

(R)-1-(1-(2-(二乙基胺基)乙基)哌啶-3-基)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-苯基噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-噻啶-3-甲酸



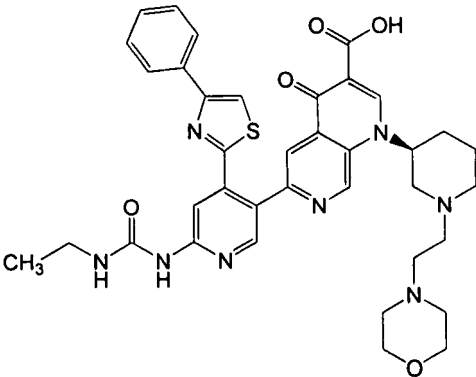
向 6-(3-乙基脲基)-4-(4-苯基噻唑-2-基)吡啶-3-基酮酸 (WO 2009106885)(624 mg, 1.69, 1當量)及(R)-6-溴-1-(1-(2-(二乙基胺基)乙基)哌啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-噻啶-3-甲酸乙酯中間物 65(765 mg, 1.69 mmol, 1當量)於 1,4-二噁烷(7 mL)中之溶液中相繼添加肆(三苯基膦)鉍(0)(196 mg, 0.17 mmol, 0.1當量)及碳酸鉍(828 mg, 2.54 mmol, 2.0當量)之水(1.7 mL)溶液。在100℃下攪拌此反應混合物2小時。添加2 M氫氧化鋰(0.96 mL)。在100℃下攪拌反應混合物9小時，冷卻至室溫且用水稀釋。添加1 N HCl直至達到pH 3-4且濃縮反應物。純化(C18矽膠層析)化合物且濃縮物從而得到(R)-1-(1-(2-(二乙基胺基)乙基)哌啶-3-基)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-苯基噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-噻啶-3-甲酸(422.1 mg, 36%)。

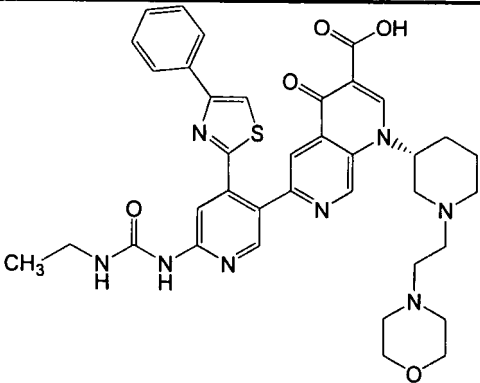
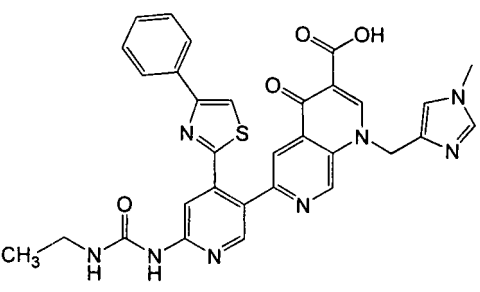
$C_{37}H_{42}N_8O_4S$ $[M+H]^+$ 之計算值：695.3。

1H NMR (d_6 -DMSO) δ 9.92 (s, 1H), 9.49 (s, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.31-7.28 (m, 3H), 5.19 (m, 1H), 3.3-3.14 (m, 4H), 2.89-2.87 (m, 2H), 2.73-2.7 (m, 4H), 2.7-2.57 (m, 4H), 1.93-1.90 (m, 2H), 1.62-1.58 (m, 2H), 1.13 (t, 3H), 0.99 (t, 6H)。

實例 63-65

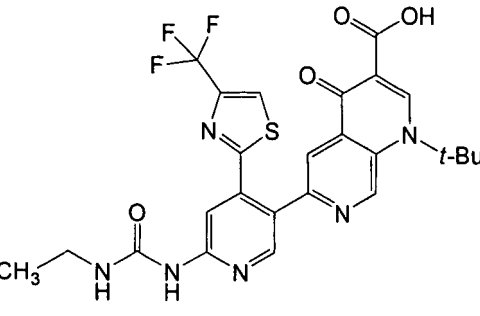
藉由實例 62 中描述之程序自所示起始物質製備以下實例。

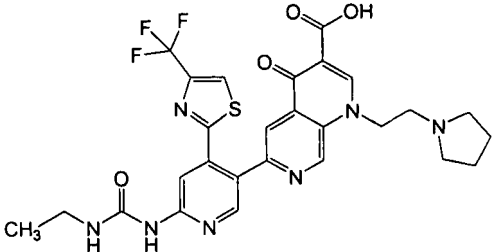
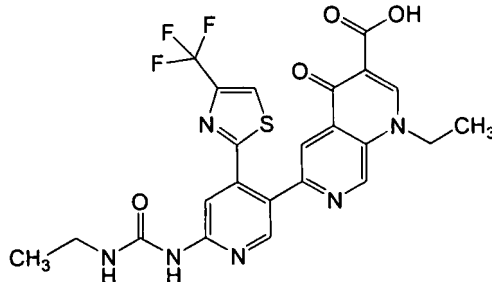
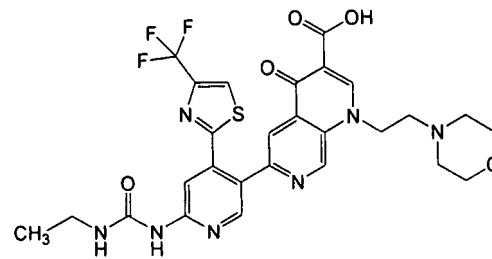
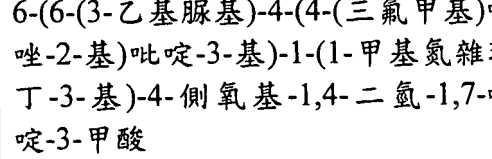
實例	化合物	數據	SM
63	(S)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-苯基噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(2-(N-嗎啉基)乙基)哌啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-噻啉-3-甲酸 	$C_{37}H_{40}N_8O_5S$ $[M+H]^+$ 之計算值：709.3。 ^{1H}NMR (d_6-DMSO) δ 14.48 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.2 (s, 2H), 7.64 (t, 1H), 7.64-7.62 (m, 2H), 7.32-7.29 (m, 3H), 5.27 (m, 1H), 3.80-3.77 (m, 6H), 3.26-3.15 (m, 6H), 2.76-2.75 (m, 2H), 2.75-2.71 (m, 4H), 2.02-1.98 (m, 2H), 1.75-1.71 (m, 2H), 1.13 (t, 3H)。	6-(3-乙基脲基)-4-(4-([苯基]噻唑-2-基)吡啶-3-基)酮酸(WO 2009106885) 及中間物60
64	(R)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-苯基噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-(2-(N-嗎啉基)乙基)哌啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-噻啉-3-甲酸	$C_{37}H_{40}N_8O_5S$ $[M+H]^+$ 之計算值：709.3。 ^{1H}NMR (d_6-DMSO) δ 9.84 (s, 1H), 9.5 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.65-7.57 (m, 2H), 7.29-7.27 (m, 3H), 5.18 (m, 1H), 3.99-3.96 (m, 2H),	6-(3-乙基脲基)-4-(4-([苯基]噻唑-2-基)吡啶-3-基)酮酸(WO 2009106885) 及中間物61

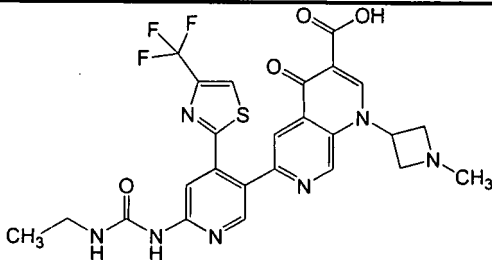
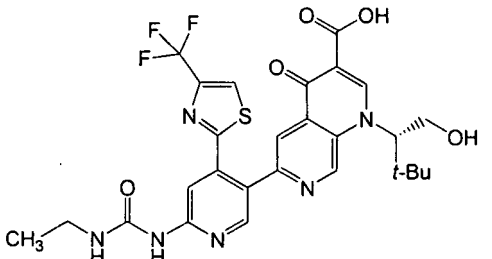
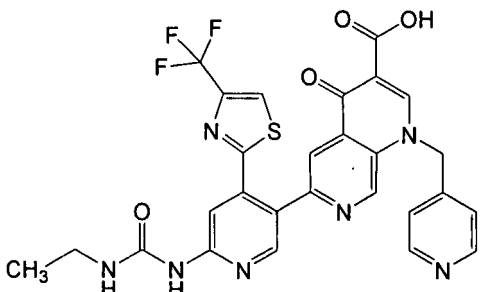
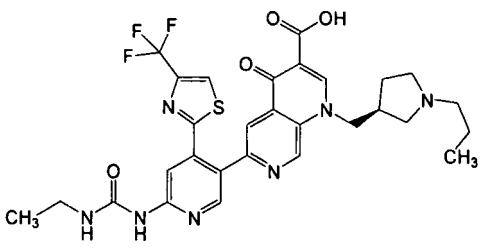
實例	化合物	數據	SM
		3.78-3.75 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.28-3.19 (m, 2H), 3.2-3.17 (m, 2H), 2.9-2.73 (m, 2H), 2.73-2.68 (m, 2H), 2.47-2.44 (m, 2H), 2.38-2.34 (m, 2H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.60-1.57 (m, 2H), 1.13 (t, 3H)。	
65	6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-苯基噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-嚔啉-3-甲酸 	$C_{31}H_{26}N_8O_4S$ $[M+H]^+$ 之計算值：607.2。 ^{1H}NMR (d_6-DMSO) δ 14.46 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.63-7.59 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.49-7.29 (m, 3H), 5.78 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.26-3.18 (s, 2H), 1.12 (t, 3H).	6-(3-乙基脲基)-4-(4-([苯基]噻唑-2-基)吡啶-3-基)酮酸 (WO2009106885) 及中間物53

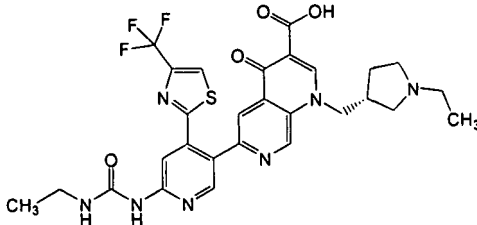
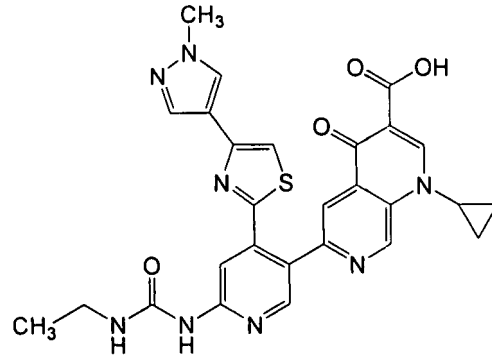
實例 66-75

藉由實例 39 中描述之程序自所示起始物質製備以下實例。

實例	化合物	數據	SM
66	1-第三丁基-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-嚔啉-3-甲酸 	$C_{25}H_{23}F_3N_6O_4S$ $[M+H]^+$ 之計算值：561。 ^{1H}NMR (d_6-DMSO) δ 9.68 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 3.26-3.17 (m, 2H), 1.88 (s, 9H), 1.12 (t, 3H)。	中間物9及中間物82

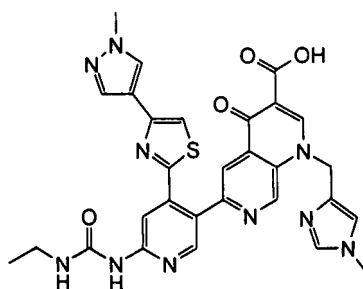
實例	化合物	數據	SM
67	6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-側氧基-1-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)-1,4-二氫-1,7-喹啉-3-甲酸 	$C_{27}H_{26}F_3N_7O_4S$ $[M+H]^+$之計算值：602.23。 ^{1H}NMR (d_6-DMSO) δ 14.47 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.58 (t, 1H), 4.86 (m, 2H), 3.29-3.17 (m, 4H), 2.75-2.72 (m, 4H), 1.75-1.72 (m, 4H), 1.11 (t, 3H)。	中間物9 及中間物83
68	1-乙基-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-喹啉-3-甲酸 	$C_{23}H_{19}F_3N_6O_4S$ $[M+H]^+$之計算值：533.1。 ^{1H}NMR (d_6-DMSO) δ 14.53 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 4.71-4.68 (m, 2H), 3.26-3.17 (m, 2H), 1.43 (t, 3H), 1.11 (t, 3H)。	中間物9 及中間物84
69	6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-(N-嗎啉基)乙基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-喹啉-3-甲酸 	$C_{27}H_{26}F_3N_7O_5S$ $[M+H]^+$之計算值：618.15。 ^{1H}NMR (d_6-DMSO) δ 14.53 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.58 (t, 1H), 4.79 (m, 2H), 3.5-3.43 (m, 4H), 3.26-3.17 (m, 2H), 2.72-2.66 (m, 2H), 2.45-2.41 (m, 4H), 1.11 (t, 3H)。	中間物9 及中間物85
70	6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-甲基氮雜環丁-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-喹啉-3-甲酸 	$C_{25}H_{22}F_3N_7O_4S$ $[M+H]^+$之計算值：574.07。 ^{1H}NMR (d_6-DMSO) δ 14.26 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.58 (s, 1H),	中間物9 及中間物91

實例	化合物	數據	SM
		5.62-5.51 (m, 1H), 4.06-3.92 (m, 2H), 3.74-3.62 (m, 2H), 3.26-3.17 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.11 (t, 3H)。	
71	<i>S</i>-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-羥基-3,3-二甲基丁-2-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-喹啉-3-甲酸 	C₂₇H₂₇F₃N₆O₅S [M+H]⁺之計算值：605.12。 ¹H NMR (<i>d</i>₆-DMSO) δ 14.14 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 9.6 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.63 (t, 1H), 5.3-5.2 (m, 2H), 4.15-4.02 (m, 2H), 3.26-3.17 (m, 2H), 1.11 (t, 3H), 0.98 (s, 9H)。	中間物9及中間物86
72	6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-側氧基-1-(吡啶-4-基甲基)-1,4-二氫-1,7-喹啉-3-甲酸 	C₂₇H₂₀F₃N₇O₄S [M+H]⁺之計算值：596.02。 ¹H NMR (<i>d</i>₆-DMSO) δ 14.36 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.1 (s, 1H), 8.54 (s, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.03 (s, 2H), 3.25-3.16 (m, 2H), 1.1 (t, 3H)。	中間物9及中間物87
73	<i>S</i>-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-側氧基-1-((1-丙基吡咯啉-3-基)甲基)-1,4-二氫-1,7-喹啉-3-甲酸 	C₂₉H₃₀F₃N₇O₄S [M+H]⁺之計算值：630.19。 ¹H NMR (<i>d</i>₆-DMSO) δ 8.53 (s, 1H), 9.5 (s, 1H), 9.1 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.57 (t, 3H), 4.67-4.64 (m, 1H), 3.26-3.17 (m, 2H), 2.72-2.62 (m, 4H), 2.36-2.26 (m, 4H), 1.87-1.84 (m, 1H), 1.51-1.46 (m, 1H), 1.44-1.36 (m, 2H), 1.12 (t, 3H), 0.85 (t, 3H)。	中間物9及中間物92

實例	化合物	數據	SM
74	(R)-1-((1-乙基吡咯啉-3-基)甲基)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-萘啶-3-甲酸 	$C_{28}H_{28}F_3N_7O_4S$ $[M+H]^+$ 之計算值：616.16。 ^{1H}NMR (d_6-DMSO) δ 14.31 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.55 (s, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.72 (t, 1H), 4.70-4.67 (m, 1H), 4.59-4.57 (m, 2H), 3.26-3.17 (m, 2H), 2.73-2.62 (m, 2H), 2.46-2.23 (m, 2H), 1.87-1.79 (m, 2H), 1.51-1.47 (m, 1H), 1.26-1.23 (m, 1H), 1.12 (t, 3H), 0.97 (t, 3H)。	中間物9 及中間物93
75	1-環丙基-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-萘啶-3-甲酸 	$C_{27}H_{24}N_8O_4S$ $[M+H]^+$ 之計算值：557.1。 ^{1H}NMR (d_6-DMSO) δ 9.69 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 7.87 (s, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 3.7-3.65 (m, 1H), 3.26-3.17 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 1.31-1.25 (m, 2H), 1.11 (t, 3H), 0.99 (m, 2H)。	中間物98 及中間物88

實例 76

6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-萘啶-3-甲酸



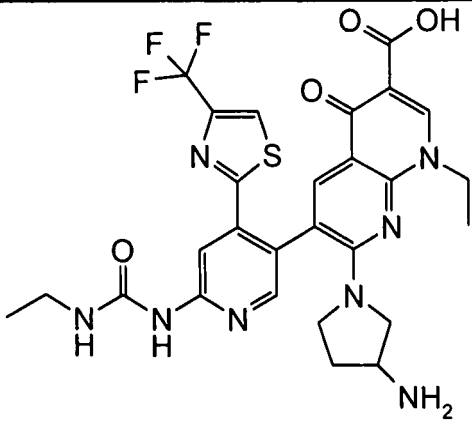
向 6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-噻啉-3-甲酸乙酯 (86.3 mg, 0.14 mmol) 於 MeOH (1 mL) 及 THF (1 mL) 中之混合物中添加 2 N LiOH (1 mL)。在室溫下攪拌所得溶液 2 小時。移除溶劑且用水稀釋殘餘物且用 1 N HCl 酸化。藉由過濾收集沈澱產物且用水洗滌且乾燥 (60 mg)。

LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺]: C₂₉H₂₆N₁₀O₄S, 611。 ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 1.12 (t, 3H), 3.22 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.8 (s, 3H), 5.77 (s, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 14.46 (s, 1H)。

實例 77

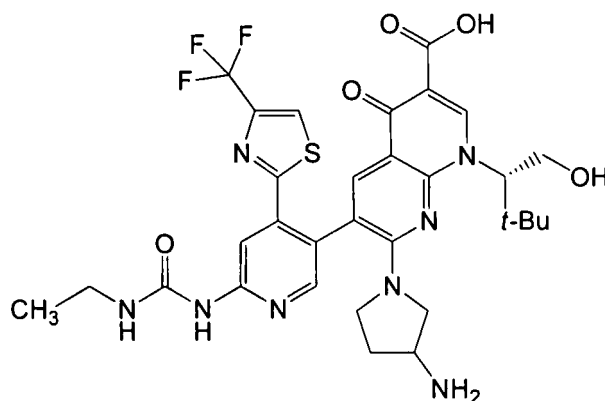
根據實例 76 描述之程序使用表中所示起始物質製備以下實例。

實例	化合物	數據	SM
77	7-(3-胺基吡咯啉-1-基)-1-乙基-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-噻啉-3-甲酸	C ₂₇ H ₂₇ F ₃ N ₈ O ₄ S [M+H] ⁺ 之計算值： 617。 ¹ H NMR (d ₆ -DMSO): δ 1.12 (t, 3H), 1.28 (m, 1H), 1.46 (m, 3H), 1.83 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 4.54 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 8.13 (s,	中間物 101、 LiOH、HCl

實例	化合物	數據	SM
		1H), 8.35 (d, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.54 (m, 1H), 9.02 (d, 1H), 9.53 (d, 1H), 15.37 (s, 1H)。	

實例 78

7-(3-氨基吡咯啉-1-基)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-((S)-1-羥基-3,3-二甲基丁-2-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-甲酸



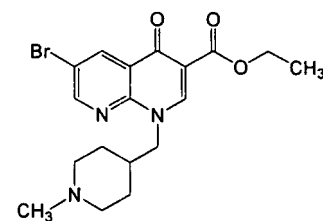
向 7-(3-(第三丁氧羰基氨基)吡咯啉-1-基)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-((S)-1-羥基-3,3-二甲基丁-2-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-甲酸 (中間物 105)(290 mg, 0.37 mmol, 1 當量) 於二氯甲烷 (2 mL) 中之溶液中添加甲磺酸 (0.048 mL, 0.73 mmol, 2 當量)。在 23°C 下攪拌反應物 2 小時。濃縮反應物且再懸浮於水中。棄去沈澱且濃縮濾液。經由 C18 矽膠層析純化化合物。

物且濃縮從而得到7-(3-胺基吡咯啉-1-基)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-((S)-1-羥基-3,3-二甲基丁-2-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-甲酸 (28.7 mg, 11%)。

$C_{31}H_{35}F_3N_8O_5S$ $[M+H]^+$ 之計算值：689.2。H¹NMR (*d*₆-DMSO) δ 9.48 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.78-5.74 (m, 1H), 5.07-5.03 (m, 1H), 4.08-4.01 (m, 2H), 3.48-3.24 (m, 2H), 3.22-3.117 (m, 2H), 2.28-2.25 (m, 1H), 1.95-1.91 (m, 1H), 1.65-1.54 (m, 2H), 1.12 (t, 3H), 0.98 (s, 9H)。

中間物1

6-溴-1-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯



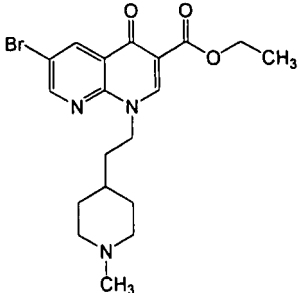
向2-(5-溴-2-氟菸鹼鹽基)-3-(二甲基胺基)丙烯酸乙酯(中間物3, 784 mg, 2.27 mmol)溶解於THF(12 mL)中之溶液中添加(1-甲基哌啶-4-基)甲胺(291 mg, 2.27 mmol)。在60°C下攪拌反應混合物2小時，接著冷卻至室溫，在減壓下濃縮且使所得殘餘物再懸浮於DMF(12 mL)中。向懸浮液中添加碳酸鉀(942 mg, 6.81 mmol, 3當量)且在70°C下

攪拌反應物18小時。冷卻反應混合物至室溫，接著用1 N HCl淬滅。將反應混合物分配於水(15 mL)與二氯甲烷(15 mL)之間且分離各層。用二氯甲烷(2×15 mL)萃取水層且濃縮經合併之有機層以提供6-溴-1-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-啉啉-3-甲酸乙酯(945 mg，大於99%)。

$C_{18}H_{22}BrN_3O_3$ $[M+H]^+$ 之計算值：409.9。

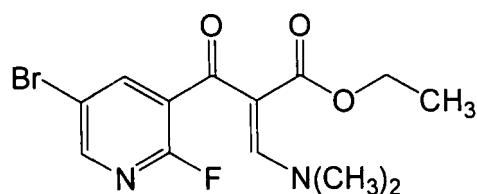
中間物2

根據關於中間物1描述之程序自所示起始物質製備以下中間物。

中間物	化合物	數據	SM
2	6-溴-1-(2-(1-甲基哌啶-4-基)乙基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-啉啉-3-甲酸乙酯 	$C_{19}H_{24}BrN_3O_3$ $[M+H]^+$ 之計算值：424.1。 ^1NMR (d_6 -DMSO) δ 8.89 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 4.49-4.44 (m, 2H), 4.28-4.21 (m, 2H), 2.74-2.68 (m, 2H), 2.2 (s, 3H), 1.81-1.64 (m, 4H), 1.29 (t, 3H), 1.27-1.15 (m, 5H)	中間物3及2-(1-甲基哌啶-4-基)乙-1-胺

中間物3

2-(5-溴-2-氟菸鹼醯基)-3-(二甲基胺基)丙烯酸乙酯



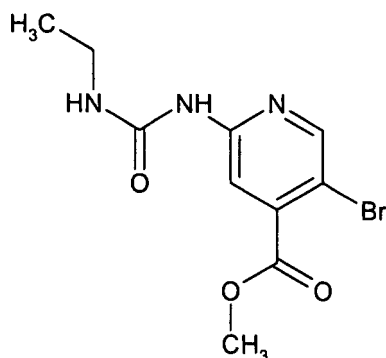
向5-溴-2-氟菸鹼酸(3 g，13.64 mmol)於甲苯(30 mL)中

之溶液中相繼添加亞硫醢氯(5 mL, 68.18 mmol, 5當量)及DMF(0.5 mL)。在110°C下攪拌此混合物2小時, 接著在真空中濃縮。使殘餘物再懸浮於THF(15 mL)中且逐滴添加至3-(二甲基胺基)丙烯酸乙酯(2 mL, 13.64 mmol)及三乙胺(2.85 mL, 20.45 mmol)於THF(15 mL)中之溶液中。在70°C下攪拌反應物18小時, 冷卻至室溫且用水淬滅。將反應物分配於水(70 mL)與乙酸乙酯(70 mL)之間且分離各層。用乙酸乙酯(2×70 mL)萃取水層。用1 N HCl(100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌經合併之有機層, 經硫酸鈉乾燥且濃縮。經由矽膠層析純化濃縮物從而得到呈橙色固體狀之2-(5-溴-2-氟菸鹼醢基)-3-(二甲基胺基)丙烯酸乙酯(3.64 g, 77%)。

^1NMR (d_6 -DMSO) δ 8.42 (d, 1H), 8.15 (dd, 1H), 7.91 (s, 1H), 3.94-3.87 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 0.92 (t, 3H)。

中間物 4

5-溴-2-(3-乙基脲基)異菸鹼酸甲酯



在氯仿(1.2 L)中溶解2-胺基-5-溴異菸鹼酸甲酯(200 g,

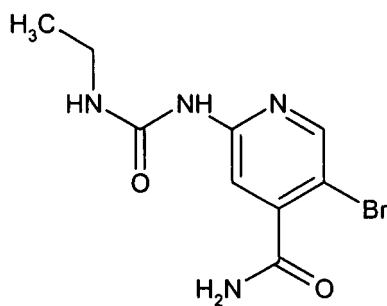
865 mmol)且置放於2 L Parr裝置中。添加異氰酸乙酯(204 mL, 2.59 mol)且在40℃下加熱Parr裝置36小時，此時確定反應完成。接著冷卻混合物至室溫，濃縮且在2:1乙酸乙酯：四氫呋喃(3 L)中溶解固體。用水(1 L)萃取此溶液且用乙酸乙酯(300 mL)反萃取水。合併有機層接著經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮產生261 g(定量)呈暗黃色固體狀之5-溴-2-(3-乙基脲基)異菸鹼酸甲酯。

MS (ESP): $C_{10}H_{12}BrN_3O_3$, 302.0 (MH^+)。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.22 (t, 3H), 3.41 (q, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.42 (s, 1H)。

中間物5

5-溴-2-(3-乙基脲基)異菸鹼醯胺



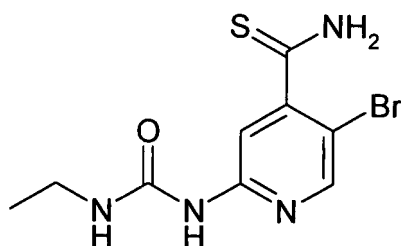
在室溫下攪拌5-溴-2-(3-乙基脲基)異菸鹼酸甲酯(中間物4, 261 g, 865 mmol)及7 N氨於甲醇(1.7 L)中之溶液3天。接著藉由過濾收集所沈澱固體，用甲醇(2×500 mL)沖洗，且接著在高真空泵上乾燥隔夜，產生237 g(95%)呈光滑白色固體狀之5-溴-2-(3-乙基脲基)異菸鹼醯胺。

MS (ESP) : $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{BrN}_4\text{O}_2$, 287.0 (MH^+) 。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.1 (t, 3H), 3.18 (q, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.39 (s, 1H) 。

中間物 6

5-溴-2-(3-乙基脲基)吡啶-4-硫代甲醯胺



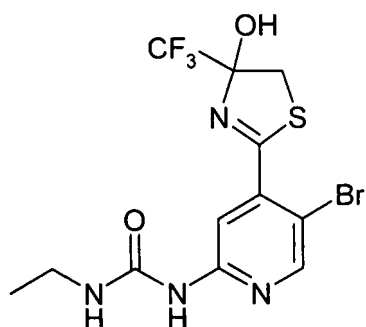
在 70°C 下攪拌 5-溴-2-(3-乙基脲基)異菸鹼醯胺 (中間物 5, 237 g, 830 mmol)、勞氏試劑 (336 g, 830 mmol) 及四氫呋喃 (3 L) 之懸浮混合物 18 小時。藉由過濾收集沈澱且用甲基第三丁基醚 (2×500 L) 洗滌。接著在真空烘箱中 50°C 下乾燥此固體 12 小時從而得到 192 g (77%) 呈灰白色固體狀之 5-溴-2-(3-乙基脲基)吡啶-4-硫代甲醯胺。

MS (ESP) : $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{BrN}_4\text{OS}$, 304.1 (MH^+) 。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.1 (t, 3H), 3.18 (q, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 10.28 (s, 1H) 。

中間物 7

1-(5-溴-4-(4-羥基-4-(三氟甲基)-4,5-二氫噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙脲



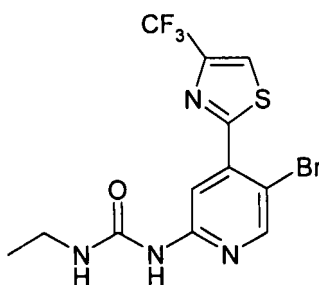
在 80℃ 下加熱 5-溴-2-(3-乙基脲基)吡啶-4-硫代甲鹽胺 (中間物 6, 160 g, 510 mmol)、3-溴-1,1,1-三氟丙酮 (200 g, 1.02 mol) 於乙腈 (3 L) 中之懸浮液 20 小時。接著冷卻溶液且濃縮。添加 2:1 乙腈: 甲基第三丁基醚 (2.4 L) 且將所得溶液置放於旋轉蒸發儀上且使溶劑體積減少一半。過濾所形成沈澱且在真空烘箱中 40℃ 下乾燥。在使濾液靜置後, 沈澱出更多固體且再收集兩批沈澱且在真空烘箱中 40℃ 下乾燥, 產生 202.4 g (92%) 呈淺黃色固體狀之 1-(5-溴-4-(4-(三氟甲基)-4,5-二氫噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙脲 (合併收集物)。

MS (ESP): $C_{12}H_{12}BrF_3N_4O_2S$, 413.0 (MH^+)。

1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 1.05 (t, 3H), 3.10 (q, 2H), 3.60 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 9.42 (s, 1H)。

中間物 8

1-(5-溴-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙脲



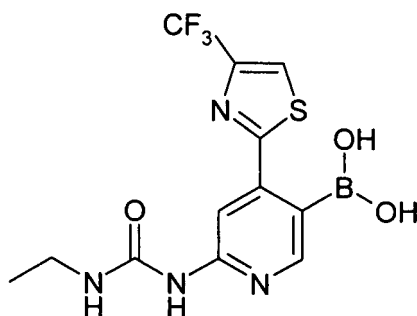
製備 1-(5-溴-4-(4-羥基-4-(三氟甲基)-4,5-二氫噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙脲(中間物 7, 175.8 g, 430 mmol)及三乙胺(295 mL, 2.13 mol)於四氫呋喃(3 L)中之懸浮液且在室溫下攪拌。經 1 小時逐滴添加甲磺醯氯(106 mL, 1.36 mol)。在室溫下攪拌此混合物 6 小時。藉由過濾收集固體, 用四氫呋喃(2×500 mL)沖洗且保留濾液同時棄去固體。濃縮經合併之四氫呋喃層至黏性黃色半固體, 接著用水(2×500 mL)洗滌。將此固體進一步與水(500 mL)一起攪拌 18 小時, 接著過濾且在真空烘箱中 50°C 下乾燥 12 小時從而得到 121.8 g(73%)呈灰白色固體狀之 1-(5-溴-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙脲。

MS (ESP): $C_{12}H_{10}BrF_3N_4OS$, 395.0 (MH^+)。

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.1 (t, 3H), 3.20 (q, 2H), 7.23 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 9.40 (s, 1H)。

中間物 9

6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基硼酸



製備 1-(5-溴-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙脲(中間物 8, 50 g, 130 mmol)於四氫呋喃(1.25 L)中之懸

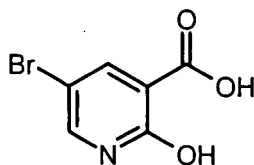
浮液且在 -50°C 下攪拌。經45分鐘逐滴添加2.0 M氯化異丙基鎂之四氫呋喃溶液(165 mL, 330 mmol)使得溫度從不超過 -35°C 。再在 -40°C 下攪拌反應物1小時，接著冷卻至 -78°C 。接著經1小時向反應混合物中逐滴添加2.5 M正丁基鋰之己烷溶液(293 mL, 730 mmol)使得溫度從不超過 -65°C 。接著使此混合物回復至 -78°C 維持1.5小時。以1份形式添加甲醇硼(155 mL, 1.39 mol)且移除冷浴。此時形成黏著固體且有力攪拌反應混合物。使反應物溫至室溫且攪拌1小時。接著緩慢添加6 N鹽酸(300 mL)以使發泡最少且在室溫下攪拌反應物30分鐘使得所有固體溶解。濃縮反應物以移除四氫呋喃，接著添加水(1 L)。用25%氫氧化鈉鹼化溶液至pH 10且用水使總體積增加至2 L。用甲基第三丁基醚(3×650 mL)萃取水溶液。合併有機層且用5%氫氧化鈉(500 mL)萃取。合併水相且用6 N鹽酸酸化至pH 5.5從而形成懸浮液。用2:1乙酸乙酯：THF(3×1.3 L)萃取此懸浮液確保所有固體溶解於有機層中。合併有機層且用水(1 L)反洗，接著濃縮。用甲基第三丁基醚(1 L)濕磨濃縮物。在真空烘箱中 50°C 下乾燥所得固體18小時從而得到35g(77%)呈灰白色固體狀之6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基酮酸。

MS (ESP): $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{BF}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$, 361.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.10 (t, 3H), 3.18 (m, 2H), 7.75 (brt, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.18 (br, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.31 (s, 1H)。

中間物 10

5-溴-2-羥基吡啶-3-甲酸



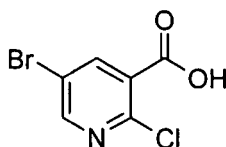
向 2-羥基吡啶-3-甲酸 (2 g, 14.3 mmol) 於經水 (10 mL) 稀釋之 50% 氫氧化鈉 (2.7 g, 67.5 mmol) 中之溶液中添加次溴酸鈉溶液 (15 mL)。藉由在 0°C 下向 50% 氫氧化鈉 (3.4 g, 84.5 mmol) 於水 (15 mL) 中之溶液中添加溴 (1.81 g, 11.3 mmol) 接著稀釋溶液至 50 mL 來製備次溴酸鈉溶液。3 天後，在冰浴中冷卻反應物溶液且用 12 N 鹽酸溶液小心酸化。藉由過濾收集所形成固體且用水洗滌，接著乾燥從而得到 1.4 g (70%) 5-溴-2-羥基吡啶-3-甲酸。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.11 (s, 1H), 8.15 (s, 1H)。

Mass (APCI-ve 掃描): m/z 217.9 (M-H)。

中間物 11

5-溴-2-氯吡啶-3-甲酸



向 5-溴-2-羥基吡啶-3-甲酸 (中間物 10, 14 g, 64.2 mmol) 中添加亞硫醯氯 (70 mL) 及二甲基甲醯胺 (8 mL)。加熱反應混合物至回流維持 3 小時。冷卻後，藉由旋轉蒸發

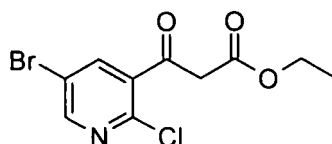
移除過量亞硫醯氯且將殘餘物傾入水(1 L)中且用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。經無水硫酸鈉乾燥有機層，接著過濾且濃縮從而得到7.0 g(47%)5-溴-2-氯吡啶-3-甲酸。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.44 (s, 1H), 8.72 (s, 1H)。

Mass (APCI-ve掃描): m/z 235.9 (M-H)。

中間物 12

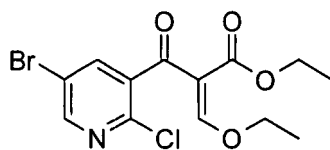
3-(5-溴-2-氯吡啶-3-基)-3-側氧基丙酸乙酯



向5-溴-2-氯吡啶-3-甲酸(中間物11, 7.0 g, 29.7 mmol)於無水四氫呋喃(70 mL)中之懸浮液中添加1,1'-羰基雙(1H-咪唑)(CDI)(5.8 g, 35.7 mmol)。加熱反應混合物至回流維持2小時，接著冷卻至室溫且粗溶液未經進一步純化即用於下一步驟。冷卻3-乙氧基-3-側氧基丙酸(3.93 g, 29.7 mmol)於無水四氫呋喃(80 mL)中之溶液至0°C且以逐滴方式添加溴化甲基鎂之乙醚溶液(16 mL, 3 M溶液)。在0°C下攪拌20分鐘後，添加由中間物11及CDI製備之粗溶液且加熱反應物至60°C。加熱16小時後，冷卻反應混合物至室溫且接著傾入水中。用濃鹽酸溶液調節pH值至5且用乙酸乙酯萃取溶液。用無水硫酸鈉乾燥有機層且在減壓下濃縮從而得到呈淡紅色油狀之3-(5-溴-2-氯吡啶-3-基)-3-側氧基丙酸乙酯(5.0 g, 55%)。

中間物 13

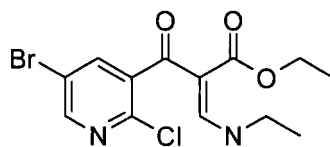
(2Z)-2-[(5-溴-2-氯吡啶-3-基)羰基]-3-乙氧基丙-2-烯酸乙酯



使 3-(5-溴-2-氯吡啶-3-基)-3-側氧基丙酸乙酯(中間物 12, 1.0 g, 3.26 mmol)懸浮於乙酸酐(0.83 g, 8.16 mM)中且添加 1,1',1''-[甲烷三基參(氧基)]三乙烷(0.725 g, 4.90 mmol)。加熱反應混合物至 130°C 維持 3 小時, 接著冷卻至室溫且在減壓下濃縮。使所得殘餘物與二甲苯共蒸餾(2-3 次)從而獲得 (2Z)-2-[(5-溴-2-氯吡啶-3-基)羰基]-3-乙氧基丙-2-烯酸乙酯(1.1 g), 其未經進一步純化即用於下一步驟。

中間物 14

(2Z)-2-[(5-溴-2-氯吡啶-3-基)羰基]-3-(乙胺基)丙-2-烯酸乙酯

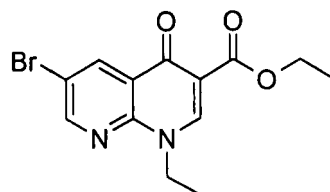


使殘餘物 (2Z)-2-[(5-溴-2-氯吡啶-3-基)羰基]-3-乙氧基丙-2-烯酸乙酯(中間物 13, 1.1 g, 3.03 mmol)懸浮於二氯甲烷(50 mL)中且使乙胺氣體鼓泡通過混合物直至起始物質消失。用水洗滌反應混合物且用無水硫酸鈉乾燥有機層且在減壓下濃縮從而得到 700 mg(63.9%)(2Z)-2-[(5-溴-2-氯吡啶-3-基)羰基]-3-(乙胺基)丙-2-烯酸乙酯, 其未經進一步

純化即用於下一步驟。

中間物 15

6-溴-1-乙基-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-哌啶-3-甲酸乙酯



使上述粗化合物 (2Z)-2-[(5-溴-2-氯吡啶-3-基)羰基]-3-(乙氨基)丙-2-烯酸乙酯 (中間物 14, 700 mg) 懸浮於乙腈 (30 mL) 中且添加碳酸鉀 (0.9 g, 6.53 mmol) 及乙胺 (1 當量)。加熱混合物至 80°C 維持 16 小時，接著冷卻至室溫且過濾以移除碳酸鉀。向濾液中添加水且過濾沈澱產物且乾燥從而得到 500 mg (50%) 6-溴-1-乙基-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-哌啶-3-甲酸乙酯。

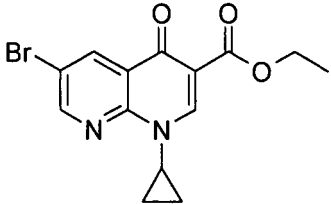
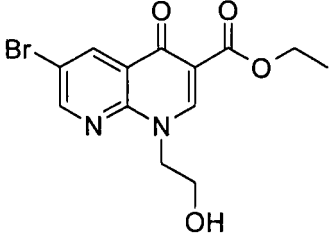
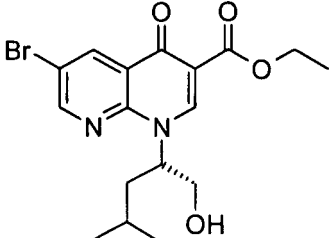
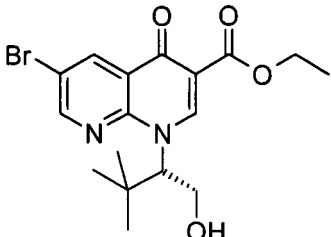
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.27 (t, 3H), 1.34 (t, 3H), 4.22-4.27 (q, 2H), 4.45-4.50 (q, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.98 (s, 1H)。

LC-MS: m/z 325.1 (M+H), 327 (M+2)。

中間物 16-19

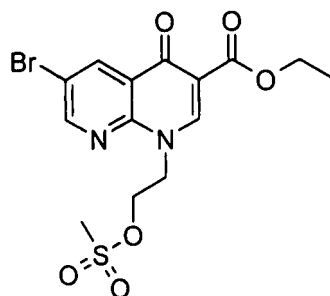
根據關於中間物 15 描述之程序自所示起始物質製備以下中間物。

中間物	化合物	數據	SM
16	6-溴-1-環丙基-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-哌啶-3-甲酸乙酯	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.04-1.08 (m, 2H), 1.12-1.14 (m, 2H), 1.27-1.30 (t, 3H), 3.67-3.70 (m, 1H),	中間物 14 及環丙胺

中間物	化合物	數據	SM
		4.21-4.27 (q, 2H), 8.60 (s, 1H), 9.01 (s, 1H)。 LC-MS: m/z 337.1 (M+H)	
17	6-溴-1-(2-羥乙基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯 	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.29-1.38 (t, 3H), 4.17-4.24 (t, 2H), 4.25-4.27 (q, 2H), 4.54-4.56 (t, 2H), 4.82 (br s, 1H), 8.19-8.22 (br s, 1H), 8.71-8.73 (s, 2H) LC-MS: m/z 341.1 (M+H)	中間物 14 及 2-羥乙胺
18	6-溴-1-[(2S)-1-羥基-4-甲基戊-2-基]-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯 	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.86 (d, 6H), 1.27-1.36 (m, 3H), 1.39 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 3.67 (m, 2H), 4.24 (q, 2H), 5.10 (s, 1H), 5.86 (br, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.97 (s, 1H)。 LC-MS: m/z 399 (M+2) 。	中間物 14 及 (S)-白胺醇
19	6-溴-1-[(2S)-1-羥基-3,3-二甲基丁-2-基]-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯 	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.02 (s, 9H), 1.27-1.30 (t, 3H), 3.99-4.02 (q, 2H), 4.25-4.29 (m, 2H), 4.99-5.02 (t, 1H), 5.69-5.72 (q, 1H), 8.68-8.76 (d, 2H), 8.97-8.98 (d, 1H)。 LC-MS: m/z 399.2 (M+2)	中間物 14 及 (2S)-2-胺基-3,3-二甲基丁-1-醇

中間物 20

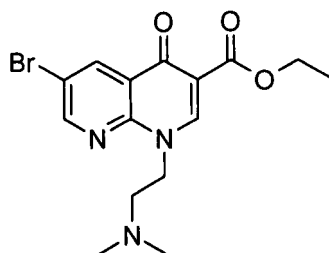
6-溴-1-{2-[(甲磺醯基)氧基]乙基}-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯



冷卻 6-溴-1-(2-羥乙基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯 (中間物 17, 800 mg, 2.34 mmol) 及三乙胺 (473 mg, 4.69 mmol) 於二氯甲烷 (50 mL) 中之溶液至 0°C 且逐滴添加甲磺醯氯 (400 mg, 3.50 mmol)。在室溫下攪拌混合物 3 小時。用水洗滌反應混合物且經無水硫酸鈉乾燥有機層且在減壓下濃縮從而得到 700 mg (71%) 6-溴-1-{2-[(甲磺醯基)氧基]乙基}-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯，其未經進一步純化即用於下一步驟。

中間物 21

6-溴-1-[2-(二甲基胺基)乙基]-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯



用 N,N-二甲基乙-1,2-二胺氣體沖洗 6-溴-1-{2-[(甲磺醯基)氧基]乙基}-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯 (中間物 20, 700 mg, 1.67 mmol) 於二氯甲烷中之溶液直至起始物質消失。用水洗滌反應混合物且經無水硫酸鈉乾燥有

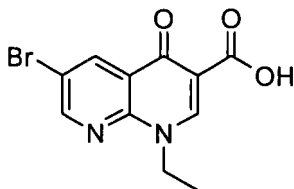
機層且在減壓下濃縮從而得到300 mg(49%)6-溴-1-[2-(二甲基胺基)乙基]-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-噻啉-3-甲酸乙酯。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.29 (t, 3H), 2.19 (s, 6H), 2.62 (t, 2H), 4.25 (q, 2H), 4.53 (t, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.95 (s, 1H)。

LC-MS: m/z 370 ($M+2$)。

中間物 22

6-溴-1-乙基-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-噻啉-3-甲酸



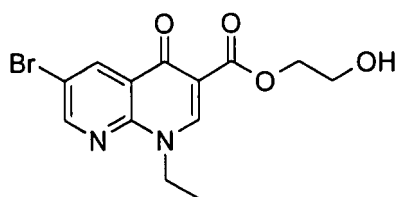
向6-溴-1-乙基-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-噻啉-3-甲酸乙酯(中間物15, 470 mg, 1.44 mmol)溶解於乙醇(30 mL)中之溶液中添加10%氫氧化鉀(2.9 mL, 2.89 mmol)且加熱混合物至175°C維持1小時。在減壓下蒸發溶劑至殘餘物。向殘餘物中添加水(20 mL)且用稀鹽酸(2 N)調節pH值至3得到固體沈澱, 過濾固體沈澱且乾燥從而得到340 mg(80%)6-溴-1-乙基-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-噻啉-3-甲酸。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.41 (t, 3H), 4.66 (q, 2H), 8.84 (d, 1H), 9.17 (d, 1H), 9.26 (s, 1H), 14.42 (s, 1H)。

MASS (APCI+ve掃描): m/z 299 ($M+2\text{H}$)。

中間物 23

6-溴-1-乙基-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-喹啉-3-甲酸2-羥乙酯



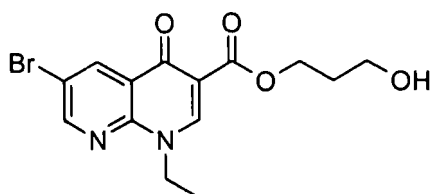
在四氫呋喃(100 mL)中溶解6-溴-1-乙基-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-喹啉-3-甲酸(中間物 22, 1.7 g, 5.72 mmol)、乙-1,2-二醇(1.91 g, 34.34 mmol)及三苯基膦(9.0 g, 34.34 mmol)。逐滴添加偶氮二甲酸二乙酯(DEAD)(4.97 g, 28.61 mmol)且在室溫下攪拌混合物16小時。在減壓下濃縮混合物且添加水(100 mL)。用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取水性混合物且經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機層, 過濾且在減壓下濃縮從而得到粗化合物。藉由矽膠(100-200目)急驟管柱層析使用乙酸乙酯/石油醚(1:1至100:0)之溶離劑梯度純化粗化合物得到1.6 g(82%)6-溴-1-乙基-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-喹啉-3-甲酸2-羥乙酯。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.53 (t, 3H), 3.56 (t, 1H), 3.94 (t, 2H), 4.49 (m, 4H), 8.64 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.88 (s, 1H)。

MASS (APCI+ve掃描): m/z 342 ($M+2\text{H}$)。

中間物 24

6-溴-1-乙基-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-喹啉-3-甲酸3-羥丙酯



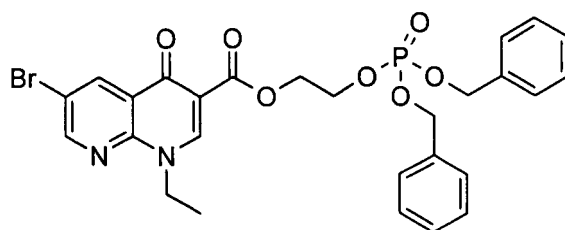
在四氫呋喃(80 mL)中溶解6-溴-1-乙基-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-啉啞-3-甲酸(2.0 g, 6.73 mM)、丙-1,3-二醇(中間物 22, 2.047 g, 26.93 mmol)及三苯基磷(7.058 g, 26.93 mmol)。添加偶氮二甲酸二乙酯(DEAD)(3.51 g, 20.02 mmol)且在室溫下攪拌混合物16小時。在減壓下蒸發溶劑且向殘餘物中添加水(100 mL)。用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取水性混合物且經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機層, 過濾且在減壓下濃縮從而得到粗化合物。藉由矽膠(100-200目)急驟管柱層析純化粗化合物, 用50%乙酸乙酯/石油醚至100%乙酸乙酯之梯度溶離產物從而得到1.8 g(80%)6-溴-1-乙基-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-啉啞-3-甲酸3-羥丙酯。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.39 (t, 3H), 1.86 (q, 2H), 3.59 (m, 2H), 4.27 (q, 2H), 4.52 (q, 2H), 4.58 (m, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 9.00 (s, 1H)。

MASS (APCI+ve掃描): m/z 356 (M+2H)。

中間物 25

6-溴-1-乙基-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-啉啞-3-甲酸2-[[雙(苯甲氧基)磷鹽基]氧基}乙酯



在四氫呋喃(15 mL)中溶解6-溴-1-乙基-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-啉啞-3-甲酸2-羥乙酯(中間物 23, 100 mg, 0.29

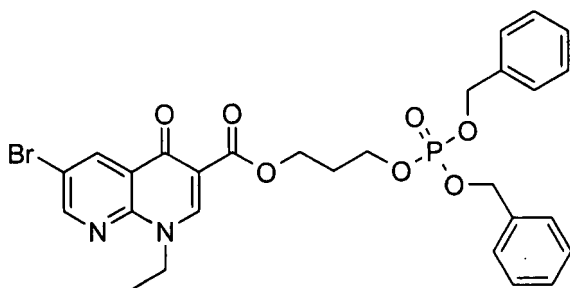
mol)、磷酸氫二苯甲酯(65 mg, 0.23 mmol)及三苯基膦(192 mg, 0.733 mmol)。逐滴添加偶氮二甲酸二異丙酯[DIAD](106 mg, 0.52 mmol)且在室溫下攪拌混合物4小時。在減壓下濃縮反應混合物且添加水(100 mL)。用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取水性混合物且經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機層, 過濾且在減壓下濃縮從而得到粗化合物。藉由矽膠急驟管柱層析(10-50%乙酸乙酯/石油醚)純化粗化合物從而得到60 mg(40%)6-溴-1-乙基-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-啉啉-3-甲酸2-{[雙(苯甲氧基)磷鹽基]氧基}乙酯。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.36 (t, 3H), 4.04 (m, 1H), 4.2-4.44 (m, 5H), 5.02 (m, 4H), 7.28 (m, 10H), 8.59 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.99 (s, 1H)

LC-MS: m/z 601 (M+H)。

中間物 26

6-溴-1-乙基-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-啉啉-3-甲酸3-{[雙(苯甲氧基)磷鹽基]氧基}丙酯



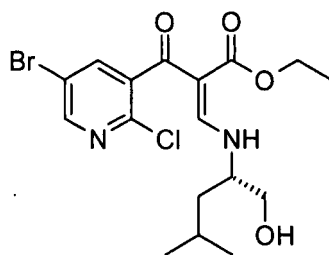
在四氫呋喃(15 mL)中溶解6-溴-1-乙基-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-啉啉-3-甲酸3-羥丙酯(中間物 24, 100 mg, 0.28 mmol)、磷酸氫二苯甲酯(124 mg, 0.44 mmol)及三苯基膦

(367 mg, 1.4 mmol)。添加偶氮二甲酸二異丙酯 [DIAD](281 mg, 1.40 mmol)且在室溫下攪拌混合物4小時。在減壓下濃縮反應混合物且添加水(100 mL)。用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取水性混合物且經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機層，過濾且在減壓下濃縮從而得到粗化合物。藉由矽膠急驟管柱層析(0-50%乙酸乙酯/石油醚)純化粗化合物從而得到80 mg(47%)6-溴-1-乙基-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-吡啶-3-甲酸3-{[雙(苯甲氧基)磷醯基]氧基}丙酯。

NMR (CHCl_3): δ 1.44 (t, 3H), 2.08 (q, 2H), 4.21 (q, 2H), 4.41 (m, 4H), 5.02 (m, 2H), 7.27 (m, 10H), 8.81 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.92 (s, 1H)。

中間物 27

(2Z)-2-[(5-溴-2-氯吡啶-3-基)羰基]-3-{[(2S)-1-羥基-4-甲基戊-2-基]胺基}丙-2-烯酸乙酯



使粗(2Z)-2-[(5-溴-2-氯吡啶-3-基)羰基]-3-乙氧基丙-2-烯酸乙酯(中間物13, 3.2 g)溶解於二氯甲烷(30 mL)中且添加(2S)-2-胺基-4-甲基戊-1-醇(2.17 g, 14.7 mmol)。在室溫下攪拌混合物30分鐘。向反應混合物中添加二氯甲烷(70 mL)且用水(2×100 mL)洗滌混合物。經無水硫酸鈉乾燥有

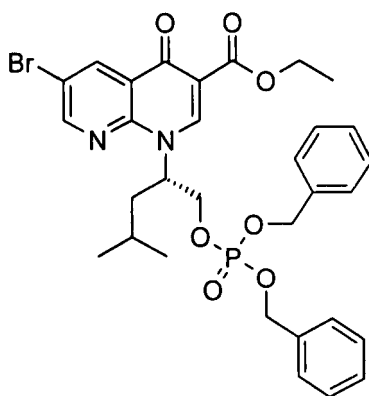
機層，過濾且在減壓下濃縮從而得到厚塊狀物，藉由急驟管柱層析對其進行純化。用20%乙酸乙酯/石油醚之梯度溶離產物從而得到2.5 g(80%)呈無色厚塊狀之(2Z)-2-[(5-溴-2-氯吡啶-3-基)羰基]-3-{[(2S)-1-羥基-4-甲基戊-2-基]胺基}丙-2-烯酸乙酯。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.11 (s, 6H), 1.31 (d, 1H), 1.44 (d, 1H), 1.59 (d, 1H), 1.75 (t, 3H), 2.18 (d, 1H), 3.58 (d, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.82 (d, 1H), 4.02 (q, 2H), 7.64 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 10.98 (d, 1H)。

MASS (APCI+ve掃描): m/z 435 (M+2)。

中間物 28

1-[(2S)-1-{[雙(苯甲氧基)磷醯基]氧基}-4-甲基戊-2-基]-6-溴-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-吡啶-3-甲酸乙酯



在四氫呋喃(30 mL)中溶解(2Z)-2-[(5-溴-2-氯吡啶-3-基)羰基]-3-{[(2S)-1-羥基-4-甲基戊-2-基]胺基}丙-2-烯酸乙酯(中間物 27, 415 mg, 0.95 mmol)及三苯基磷(409 mg, 1.47 mmol)。添加偶氮二甲酸二異丙酯[DIAD](0.4 mL, 2.35 mmol)且在室溫下攪拌混合物1小時。添加第二份三苯

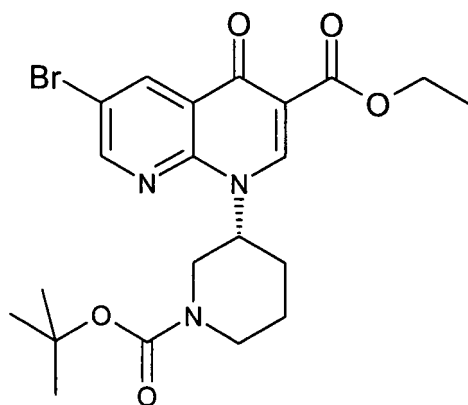
基磷(625 mg)及偶氮二甲酸二異丙酯[DIAD](0.4 mL)且在室溫下再攪拌混合物5小時。在減壓下濃縮反應混合物得到粗化合物。藉由矽膠急驟管柱層析(10-30%乙酸乙酯/石油醚)純化粗化合物從而得到700 mg(60%)呈液體狀之1-[(2S)-1-{[雙(苯甲氧基)磷醯基]氧基}-4-甲基戊-2-基]-6-溴-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-哌啶-3-甲酸乙酯。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0.94 (d, 6H), 1.24 (t, 3H), 1.38 (d, 1H), 1.66 (d, 1H), 1.88 (d, 1H), 4.22 (q, 2H), 4.48 (2s, 2H), 4.85 (d, 4H), 6.01 (d, 1H), 7.15-7.41 (m, 10H), 8.62 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.97 (s, 1H)。

LC-MS: m/z 659 (M+H)。

中間物 29

(R)-6-溴-1-(1-(第三丁氧羰基)哌啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-哌啶-3-甲酸乙酯



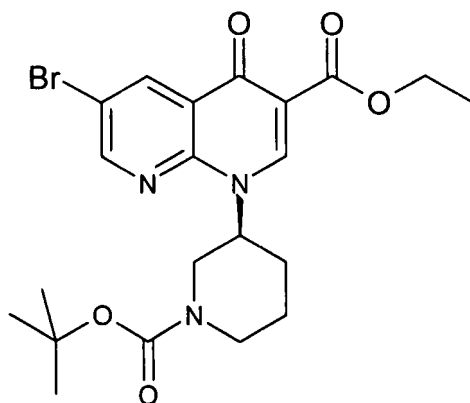
在 THF(10.0 mL)中組合 2-(5-溴-2-氟菸鹼醯基)-3-(二甲基胺基)丙烯酸乙酯(中間物 3, 2.0 g, 5.79 mmol)、(R)-3-胺基哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.160 g, 5.79 mmol, CNH technologies)及碳酸鉀(2.042 g, 7.38 mmol, Aldrich)。在

60°C 下加熱反應物 2 小時。2 小時後，添加 DMF (5.0 mL)。在 90°C 下加熱反應物 14 小時。冷卻反應混合物至 0°C 且緩慢添加 1 N HCl 直至 pH 值在 4 左右。過濾所得沈澱，用水洗滌且乾燥隔夜從而產生淡黃色固體 (2.10 g, 75%)。

MS (ES) (M+H)⁺: C₂₁H₂₆BrN₃O₅, 481。

中間物 30

(S)-6-溴-1-(1-(第三丁氧羰基)哌啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氮-1,8-吡啶-3-甲酸乙酯



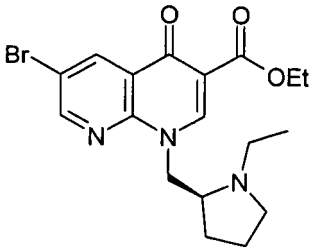
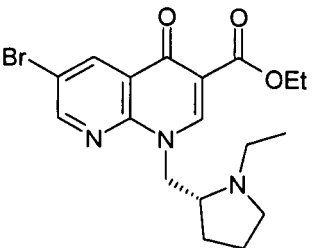
在 DMF (10.0 mL) 中組合 2-(5-溴-2-氟菸鹼鹼基)-3-(二甲基胺基)丙烯酸乙酯 (中間物 3, 2.0 g, 5.79 mmol)、(S)-3-胺基哌啶-1-甲酸第三丁酯 (1.160 g, 5.79 mmol) 及碳酸鉀 (2.042 g, 7.38 mmol)。在 90°C 下加熱反應混合物 2 小時。冷卻反應混合物至 0°C 且緩慢添加 1 N HCl 直至 pH 為 5。藉由過濾收集所得沈澱，用水洗滌且乾燥隔夜從而產生淡黃色固體 (2.10 g, 75%)。

MS (ES) (M+H)⁺: C₂₁H₂₆BrN₃O₅, 481。

中間物 31-32

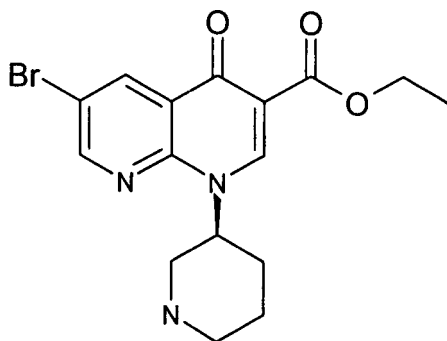
藉由關於中間物 30 描述之程序自所示起始物質 (SM) 製備

以下中間物。

中間物	化合物	數據	SM
31	(S)-6-溴-1-((1-乙基吡咯啉-2-基)甲基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯 	MS (ES) (M+H) ⁺ : C ₁₈ H ₂₂ BrN ₃ O ₃ , 409 ¹ H NMR (300 MHz) δ ppm 8.97 (s, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 4.41 (d, J=5.27 Hz, 2 H), 4.25 (q, J=7.28 Hz, 2 H), 3.06 (t, J=6.78 Hz, 1 H), 2.81-2.98 (m, 2 H), 2.07-2.28 (m, 3 H), 1.70-1.85 (m, 1 H), 1.52-1.67 (m, 2 H), 1.44 (ddd, J=7.72, 4.14, 3.96 Hz, 1 H), 1.28 (t, J=7.16 Hz, 3 H), 0.89 (t, J=7.16 Hz, 3 H)。	中間物3及(S)-(1-乙基吡咯啉-2-基)甲胺
32	(R)-6-溴-1-((1-乙基吡咯啉-2-基)甲基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯 	MS (ES) (M+H) ⁺ : C ₁₈ H ₂₂ BrN ₃ O ₃ , 409 ¹ H NMR (300 MHz) δ ppm 8.98 (s, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 4.42 (br. s., 2 H), 4.25 (q, J=7.03 Hz, 2 H), 3.07 (br. s., 1 H), 2.21 (br. s., 2 H), 1.78 (d, J=9.80 Hz, 1 H), 1.39-1.70 (m, 3 H), 1.28 (t, J=7.16 Hz, 3 H), 0.83-0.99 (m, 3 H)	中間物3及(R)-(1-乙基吡咯啉-2-基)甲胺

中間物 33

(S)-6-溴-4-側氧基-1-(吡啶啉-3-基)-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯

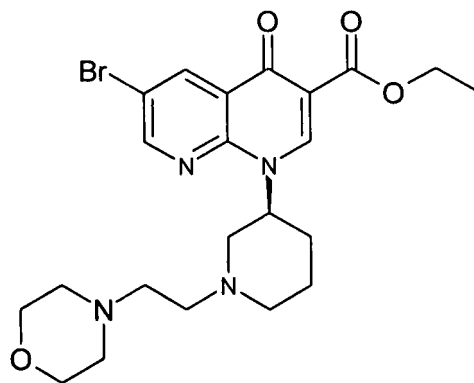


在二氯甲烷(10 mL)中溶解(S)-6-溴-1-(1-(第三丁氧羰基)

哌啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-哌啶-3-甲酸乙酯(中間物30, 10.847 g, 22.58 mmol)且添加4 M HCl之二噁烷溶液(113 mL, 451.63 mmol)同時在室溫下攪拌1小時。在真空中移除溶劑且以DCM、乙醚及EtOAc濕磨殘餘物從而得到呈黃色固體狀之所需產物。回收呈鹽酸鹽形式之(S)-6-溴-4-側氧基-1-(哌啶-3-基)-1,4-二氫-1,8-哌啶-3-甲酸乙酯(8.50 g, 90%)。MS (ES) (M+H)⁺: C₁₆H₁₈BrN₃O₃·[HCl], 381。

中間物34

(S)-6-溴-1-(1-(2-(N-嗎啉基)乙基)哌啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-哌啶-3-甲酸乙酯



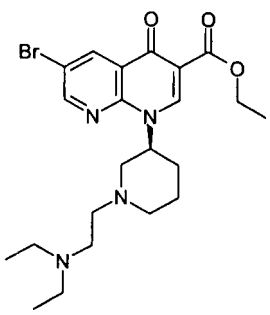
在乙腈(3 mL)中溶解(S)-6-溴-4-側氧基-1-(哌啶-3-基)-1,4-二氫-1,8-哌啶-3-甲酸乙酯鹽酸鹽(中間物33, 0.400 g, 0.96 mmol)及K₂CO₃(0.663 g, 4.80 mmol)且添加4-(2-溴乙基)嗎啉鹽酸鹽(0.221 g, 0.96 mmol)。在微波中加熱反應混合物至120℃維持30分鐘。冷卻反應混合物至室溫且過濾, 且用EtOAc洗滌無機物2次。在真空中移除溶劑。回收呈棕褐色固體狀之(S)-6-溴-1-(1-(2-(N-嗎啉基)乙

基)哌啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯且其未經進一步純化即使用。

MS (ES) (M+H)⁺: C₂₂H₂₉BrN₄O₄, 494。

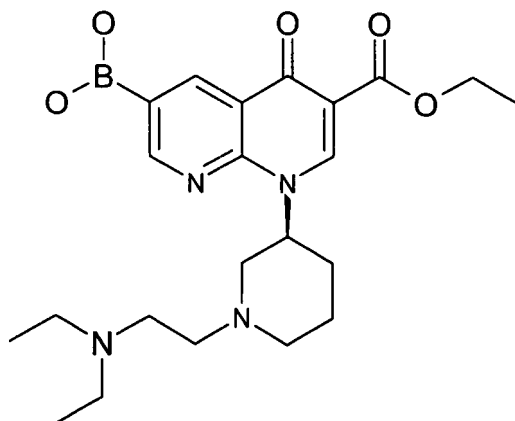
中間物 35

藉由關於中間物 34 描述之程序自所示起始物質 (SM) 製備以下中間物。

中間物	化合物	數據	SM
35	(S)-6-溴-1-(1-(2-(二乙基胺基)乙基)哌啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯 	MS (ES) (M+H)⁺: C₂₂H₃₁BrN₄O₃, 480	2-氯-N,N-二乙基乙胺鹽酸鹽及中間物 33

中間物 36

S)-8-(1-(2-(二乙基胺基)乙基)哌啶-3-基)-6-(乙氧羰基)-5-側氧基-5,8-二氫-1,8-萘啶-3-基硼酸



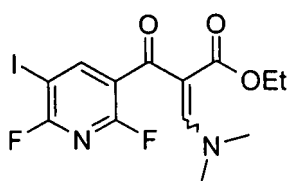
組合 (S)-6-溴-1-(1-(2-(二乙基胺基)乙基)哌啶-3-基)-4-側

氧基-1,4-二氫-1,8-噻啉-3-甲酸乙酯(中間物35, 2.7 g, 5.63 mmol)及PdCl₂(PPh₃)₂(0.395 g, 0.56 mmol)且懸浮於1,4-二噁烷(50 mL)中。使漿料脫氣, 用氮氣沖洗且接著緩和溫至75°C維持20分鐘。接著以單份添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧硼啉)(4.29 g, 16.90 mmol)且使溫度上升至100°C。加熱1小時後, 依序添加三乙胺(0.784 mL, 5.63 mmol)及乙酸鉀(1.658 g, 16.90 mmol)。在回流下攪拌反應混合物隔夜。冷卻反應混合物至室溫且經矽藻土過濾。在真空中移除溶劑且經由ISCO DCM/甲醇0-20%梯度純化殘餘物。回收呈棕色固體狀之(S)-8-(1-(2-(二乙基胺基)乙基)哌啉-3-基)-6-(乙氧羰基)-5-側氧基-5,8-二氫-1,8-噻啉-3-基酮酸(2.0 g, 80%)。

MS (ES) (M+H)⁺: C₂₂H₃₃BN₄O₅, 445。

中間物37

2-(2,6-二氟-5-碘菸鹼醯基)-3-(二甲基胺基)丙烯酸乙酯



使2,6-二氟-5-碘菸鹼酸(21 g, 73.69 mmol, 來自專利WO 2009/089263)懸浮於甲苯(100 mL)中。添加亞硫醯氯(26.9 mL, 368.44 mmol)及1 mL DMF且在回流下加熱混合物1小時。在真空中濃縮反應混合物。在10 mL THF中溶解所得殘餘物且添加三乙胺(15.41 mL, 110.53 mmol), 接著逐滴添加3-(二甲基胺基)丙烯酸乙酯(10.55 mL, 73.69

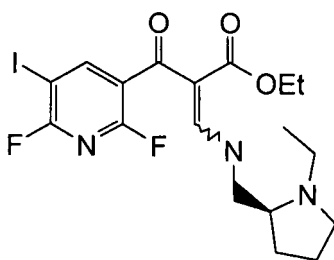
mmol)。在回流下攪拌反應混合物1小時。冷卻反應混合物至室溫且分配於水(50 mL)與乙酸乙酯(50 mL)之間。用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取水層且用1 N HCl(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮。經由ISCO使用EtOAc/己烷10至100%梯度純化，回收呈淡粉紅色固體狀之2-(2,6-二氟-5-碘菸鹼醯基)-3-(二甲基氨基)丙烯酸乙酯(14.4 g, 35.1 mmol, 47.6%)。

MS (ES) (M+H)⁺: C₁₃H₁₃F₂IN₂O₃, 411。

¹H NMR δ ppm 8.47 (t, J=8.29 Hz, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 3.93 (q, J=7.28 Hz, 2 H), 3.36 (br. s., 3 H), 2.81 (br. s., 3 H), 0.96 (t, J=7.16 Hz, 3 H)。

中間物 38

(S)-2-(2,6-二氟-5-碘菸鹼醯基)-3-((1-乙基吡咯啉-2-基)甲基)丙烯酸乙酯

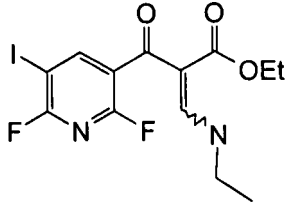


在THF(40 mL)中溶解2-(2,6-二氟-5-碘菸鹼醯基)-3-(二甲基氨基)丙烯酸乙酯(中間物37, 0.500 g, 1.10 mmol)且冷卻至0°C維持10分鐘且接著添加(S)-((1-乙基吡咯啉-2-基)甲胺)(0.153 mL, 1.10 mmol)且在室溫下攪拌2分鐘。用經EtOAc稀釋之飽和NH₄Cl淬滅反應混合物且分離，乾燥且移除溶劑。藉由ISCO用DCM/甲醇之0-5%梯度純化殘餘物

從而得到呈紅色油狀之(S)-2-(2,6-二氟-5-碘菸鹼鹽基)-3-((1-乙基吡咯啉-2-基)甲胺基)丙烯酸乙酯(0.360 g, 67%)。
MS (ES) (M+H)⁺: C₁₈H₂₂F₂IN₃O₃, 494。

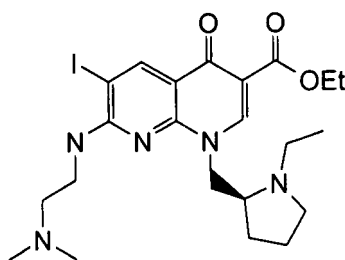
中間物 39

藉由關於中間物38描述之程序自所示起始物質(SM)製備以下中間物。

中間物	化合物	數據	SM
39	2-(2,6-二氟-5-碘菸鹼鹽基)-3-(乙胺基)丙烯酸乙酯 	MS (ES) (M+H) ⁺ : C ₁₃ H ₁₃ F ₂ IN ₂ O ₃ , 411	中間物37及乙胺

中間物 40

(S)-7-(2-(二甲基胺基)乙胺基)-1-((1-乙基吡咯啉-2-基)甲基)-6-碘-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-喹啉-3-甲酸乙酯



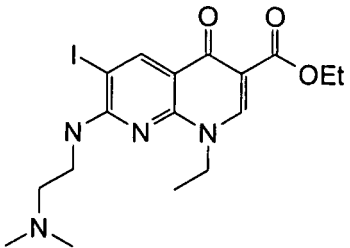
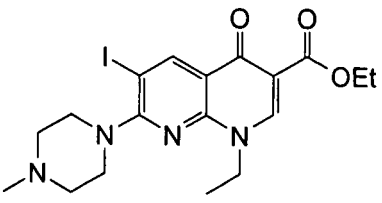
在DMF(5 mL)中溶解(S)-2-(2,6-二氟-5-碘菸鹼鹽基)-3-((1-乙基吡咯啉-2-基)甲胺基)丙烯酸乙酯(中間物38, 0.360 g, 0.73 mmol), 添加K₂CO₃(0.303 g, 2.19 mmol)且加熱反應混合物至90°C維持15分鐘。冷卻反應混合物至室溫且添加N¹,N¹-二甲基乙-1,2-二胺(0.080 mL, 0.73 mmol)且攪拌

15分鐘。用水淬滅反應混合物且用 EtOAc 萃取3次。用鹽水洗滌經合併之有機物2次，經 Mg_2SO_4 乾燥且移除溶劑。粗產物未經純化即使用。

MS (ES) $(\text{M}+\text{H})^+$: $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{IN}_5\text{O}_3$, 542。

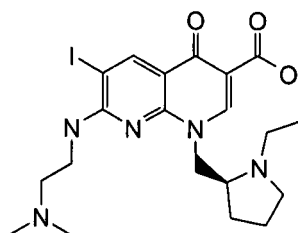
中間物 41-42

藉由關於中間物 40 描述之程序自所示起始物質 (SM) 製備以下中間物。

中間物	化合物	數據	SM
41	7-(2-(二甲基氨基)乙胺基)-1-乙基-6-碘-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-噻啉-3-甲酸乙酯 	MS (ES) $(\text{M}+\text{H})^+$: $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{IN}_4\text{O}_3$, 459	中間物 39 及 N1,N1-二甲基乙-1,2-二胺
42	1-乙基-6-碘-7-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-噻啉-3-甲酸乙酯 	MS (ES) $(\text{M}+\text{H})^+$: $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{IN}_4\text{O}_3$, 471	中間物 39 及 1-甲基哌嗪

中間物 43

(S)-7-(2-(二甲基氨基)乙胺基)-1-((1-乙基吡咯啉-2-基)甲基)-6-碘-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-噻啉-3-甲酸

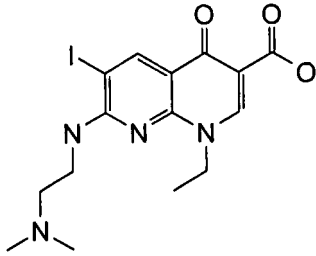
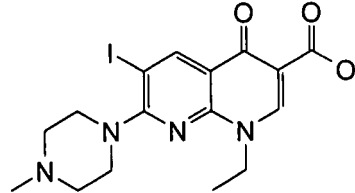


接著在甲醇(2 mL)及THF(5 mL)中溶解(S)-7-(2-(二甲基氨基)乙氨基)-1-((1-乙基吡咯啉-2-基)甲基)-6-碘-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-啉啉-3-甲酸乙酯(中間物40)且添加1 mL 2 N LiOH且在室溫下攪拌30分鐘。在真空中移除溶劑從而得到呈淺棕色固體狀之物質(S)-7-(2-(二甲基氨基)乙氨基)-1-((1-乙基吡咯啉-2-基)甲基)-6-碘-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-啉啉-3-甲酸，其未經進一步純化即使用。

MS (ES) (M+H)⁺: C₂₀H₂₈IN₅O₃, 514。

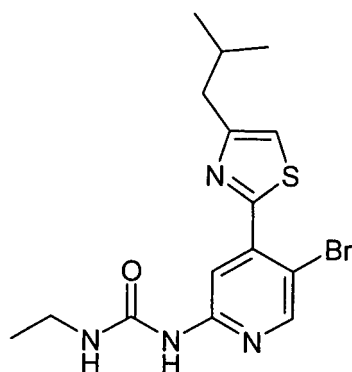
中間物 44-45

藉由關於中間物43描述之程序自所示起始物質(SM)製備以下中間物。

中間物	化合物	數據	SM
44	7-(2-(二甲基氨基)乙氨基)-1-乙基-6-碘-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-啉啉-3-甲酸 	MS (ES) (M+H) ⁺ : C ₁₅ H ₁₉ IN ₄ O ₃ , 431	中間物41
45	1-乙基-6-碘-7-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-啉啉-3-甲酸 	MS (ES) (M+H) ⁺ : C ₁₆ H ₁₉ IN ₄ O ₃ , 443	中間物42

中間物 46

1-(5-溴-4-(4-異丁基噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙脲



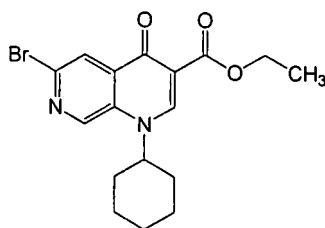
在 100 mL 圓底燒瓶中將 5-溴-2-(3-乙基脲基)吡啶-4-硫代甲醯胺(中間物 6, 0.95 g, 3.13 mmol)及 1-溴-4-甲基戊-2-酮(0.561 g, 3.13 mmol, *Chem. Pharm. Bull.*, 2001, 49(8), 988-998)於 EtOH(10 mL)中混合從而得到黃色懸浮液。加熱反應混合物至 80℃ 維持 3 小時。冷卻反應混合物至室溫且在減壓下濃縮。添加 ACN, 且使殘餘固體與 ACN 共沸(3 次)。獲得 1.02 g 粗塊狀物, 其未經純化即使用。

LC/MS (ES^+)[$(\text{M}+\text{H})^+$]: $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{OS}$, 383、385。

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): 0.94 (d, 6H), 1.08 (t, 3H), 2.07 (m, 1H), 2.68 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 9.30 (s, 1H)。

中間物 47

6-溴-1-環己基-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-噻啶-3-甲酸乙酯



向 2-(2-溴-5-氟異菸鹼基)-3-(二甲基氨基)丙烯酸乙酯(中間物 66, 1.14 g, 3.29 mmol, 1 當量)於 DMF(6.5 mL)中

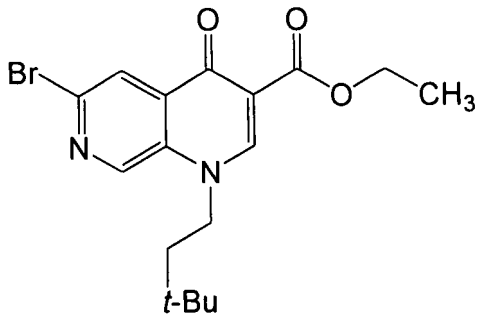
之溶液中添加環己胺(592 mg, 3.29 mmol, 1當量)。在70℃下攪拌此反應混合物30分鐘。添加碳酸鉀(1.36 g, 9.86 mmol, 3當量)且在70℃下攪拌2小時。冷卻反應混合物至室溫且用水(2 mL)淬滅。添加1 N HCl直至達到pH 4-5。用水及己烷洗滌沈澱且乾燥從而得到6-溴-1-環己基-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-噻啉-3-甲酸乙酯(1.15 g, 92%)。

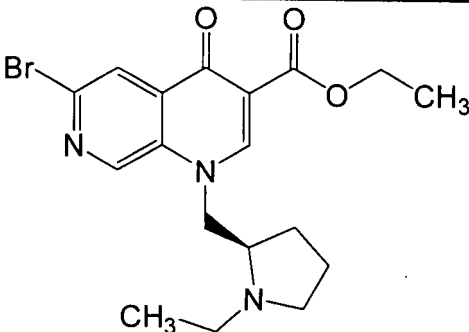
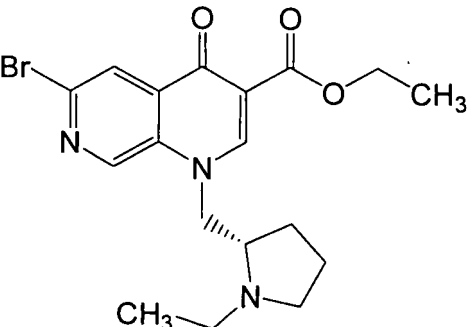
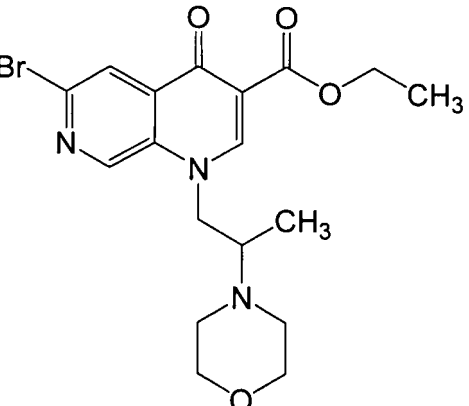
$C_{17}H_{19}BrN_2O_3$ 之計算值

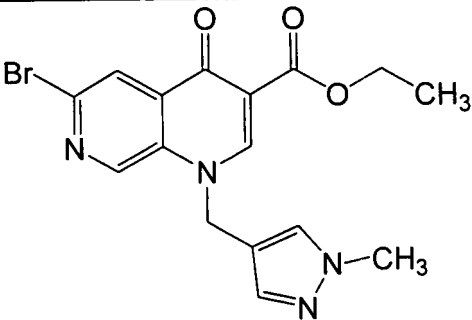
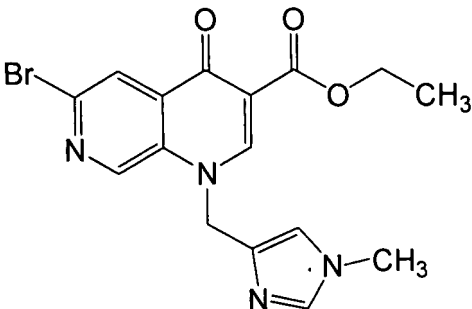
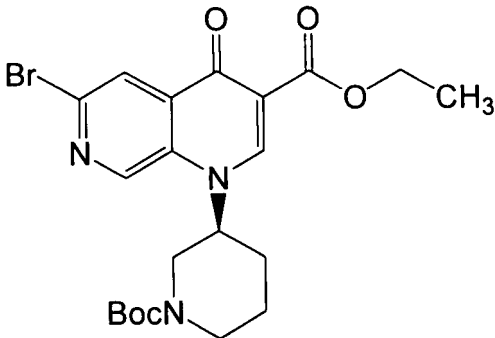
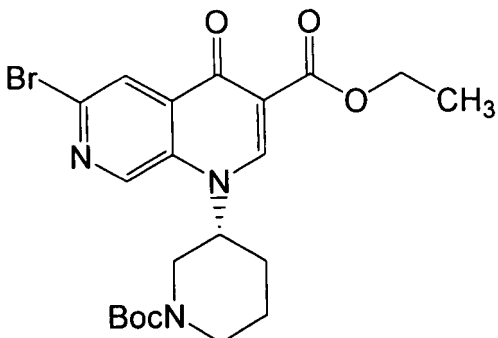
NMR (d_6 -DMSO) δ 9.32 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 4.85-4.80 (m, 1H), 4.29-4.22 (m, 2H), 2.08-2.03 (m, 2H), 1.87-1.45 (m, 8H), 1.29 (t, 3H)。

中間物 48-55

藉由關於中間物47描述之程序自所示起始物質製備以下中間物。

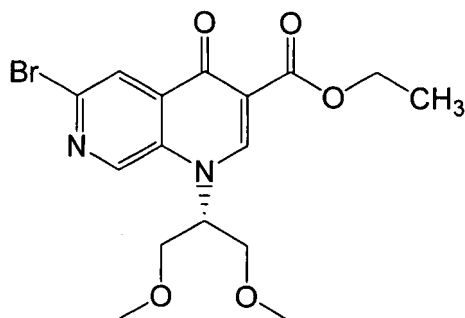
中間物	化合物	數據	SM
48	6-溴-1-(3,3-二甲基丁基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-噻啉-3-甲酸乙酯 	$C_{17}H_{21}BrN_2O_3$ [M+H] ⁺ 之計算值: 383.08。	中間物66及 3,3-二甲基 丁-1-胺
49	(R)-6-溴-1-((1-乙基吡咯啉-2-基)甲基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-噻啉-3-甲酸乙酯	$C_{18}H_{22}BrN_3O_3$ [M+H] ⁺ 之計算值: 410.01。 H^1 NMR (d_6 -DMSO) δ 9.21 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 5.17-5.09 (m, 1H),	中間物66及 (R)-(1-乙基 吡咯啉-2-基)甲胺

中間物	化合物	數據	SM
		4.94-4.87 (m, 1H), 4.29-4.22 (m, 2H), 4.03-3.94 (m, 1H), 3.70-3.59 (m, 1H), 3.26-3.12 (m, 4H), 2.13-1.76 (m, 5H), 1.30 (t, 3H), 1.21 (t, 3H)	
50	(S)-6-溴-1-((1-乙基吡咯啉-2-基)甲基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-萘啶-3-甲酸乙酯 	C₁₈H₂₂BrN₃O₃ [M+H]⁺之計算值： 409.98。 ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.21 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 5.16-5.09 (m, 1H), 4.94-4.87 (m, 1H), 4.29-4.22 (m, 2H), 4.02-3.94 (m, 1H), 3.70-3.58 (m, 1H), 3.26-3.03 (m, 4H), 2.15-1.76 (m, 5H), 1.30 (t, 3H), 1.21 (t, 3H)	中間物 66 及 (S)-(1-乙基吡咯啉-2-基)甲胺
51	6-溴-1-(2-(N-嗎啉基)丙基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-萘啶-3-甲酸乙酯 	C₁₈H₂₂BrN₃O₄ [M+H]⁺之計算值： 426.00。 ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.19 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 4.54-4.48 (m, 1H), 4.33-4.19 (m, 3H), 3.48-3.37 (m, 3H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.75-2.68 (m, 2H), 2.20-2.14 (m, 2H), 1.28 (t, 3H), 1.05 (d, 3H)	中間物 66 及 2-(N-嗎啉基)丙-1-胺
52	6-溴-1-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-萘啶-3-甲酸乙酯	C₁₆H₁₅BrN₄O₃之計算值 ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.18 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.53 (s,	中間物 66 及 (1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲胺

中間物	化合物	數據	SM
		1H), 5.56 (s, 2H), 4.29-4.22 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 1.29 (t, 3H)	
53	6-溴-1-((1-甲基-1<i>H</i>-咪唑-4-基)甲基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-萘啶-3-甲酸乙酯 	C₁₆H₁₅BrN₄O₃ [M+H]⁺之計算值： 392.98。 ¹H NMR (<i>d</i>₆-DMSO) δ 9.29 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.29-4.22 (m, 2H), 3.6 (s, 3H), 1.29 (t, 3H)	中間物66及 (1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-4-基)甲胺
54	(<i>S</i>)-6-溴-1-(1-(第三丁氧羰基)哌啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-萘啶-3-甲酸乙酯 	C₂₁H₂₆BrN₃O₅ [M+H]⁺之計算值： 482.02	中間物66及 (<i>S</i>)-3-胺基哌啶-1-甲酸第三丁酯
55	(<i>R</i>)-6-溴-1-(1-(第三丁氧羰基)哌啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-萘啶-3-甲酸乙酯 	C₂₁H₂₆BrN₃O₅ [M+H]⁺之計算值： 482.04	中間物66及 (<i>R</i>)-3-胺基哌啶-1-甲酸第三丁酯

中間物 56

6-溴-1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-噻啉-3-甲酸乙酯



向 2-(2-溴-5-氟異菸鹼醯基)-3-(二甲基胺基)丙烯酸乙酯 (中間物 65, 1 g, 2.9 mmol, 1 當量) 於 THF (7 mL) 中之溶液中添加 1,3-二甲氧基丙-2-胺 (451 mg, 2.9 mmol, 1 當量)。在 60°C 下攪拌此反應混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物且再懸浮於 DMF (7 mL) 中。添加碳酸鉀 (1.2 g, 8.69 mmol, 3 當量) 且在 70°C 下攪拌反應混合物 3 小時。冷卻反應混合物至室溫且用水淬滅。添加 1 N HCl 直至達到 pH 4-5。用水及己烷洗滌沈澱且乾燥從而得到呈固體狀之 6-溴-1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-噻啉-3-甲酸乙酯 (963 mg, 83%)。

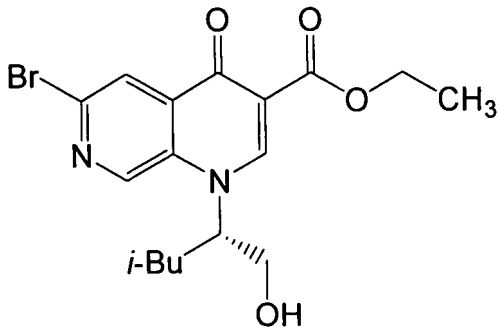
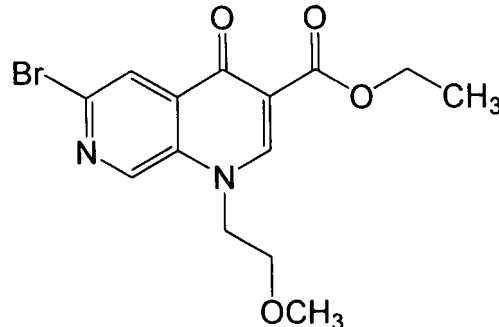
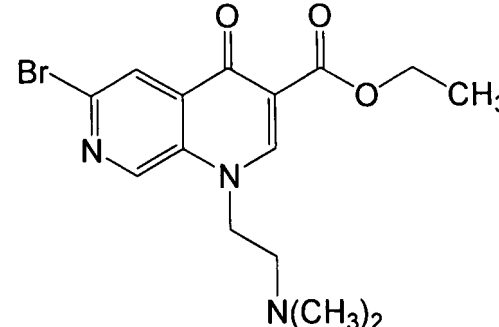
$C_{16}H_{19}BrN_2O_5$ 之計算值

NMR (d_6 -DMSO) δ 9.33 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 5.52-5.42 (m, 1H), 4.28-4.21 (m, 2H), 3.91-3.79 (m, 4H), 3.26 (s, 6H), 1.29 (t, 3H)。

中間物 57-59

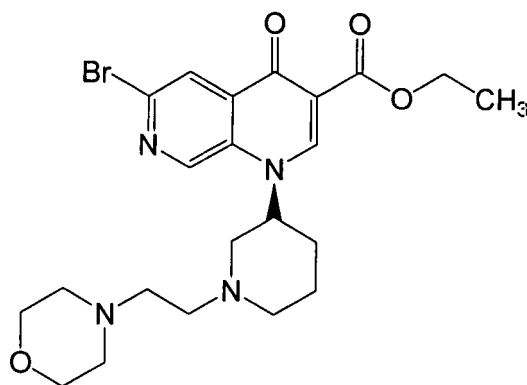
藉由關於中間物 56 描述之程序自所示起始物質製備以下

中間物。

中間物	化合物	數據	SM
57	(S)-6-溴-1-(1-羥基-4-甲基戊-2-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-吡啶-3-甲酸乙酯 	$C_{17}H_{21}BrN_2O_4$ $[M+H]^+$ 之計算值：398.88。 H^1NMR (d_6 -DMSO) δ 9.40 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 5.17-5.14 (m, 2H), 4.29-4.22 (m, 2H), 3.79-3.73 (m, 2H), 1.98-1.74 (m, 2H), 1.52-1.46 (m, 1H), 1.28 (t, 3H), 0.92 (d, 3H), 0.88 (d, 3H)	中間物66及 (S)-2-胺基-4-甲基戊-1-醇
58	6-溴-1-(2-甲氧基乙基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-吡啶-3-甲酸乙酯 	$C_{14}H_{15}BrN_2O_4$ $[M+H]^+$ 之計算值：398.88。 H^1NMR (d_6 -DMSO) δ 9.40 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 5.17-5.14 (m, 2H), 4.29-4.22 (m, 2H), 3.79-3.73 (m, 2H), 1.98-1.74 (m, 2H), 1.52-1.46 (m, 1H), 1.28 (t, 3H), 0.92 (d, 3H), 0.88 (d, 3H)	中間物66及 2-甲氧基乙胺
59	6-溴-1-(2-(二甲基胺基)乙基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-吡啶-3-甲酸乙酯 	$C_{15}H_{18}BrN_3O_3$ 之計算值 H^1NMR (d_6 -DMSO) δ 9.25 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 4.91-4.87 (m, 2H), 4.29-4.22 (m, 2H), 3.62-3.49 (m, 2H), 2.85 (s, 6H), 1.29 (t, 3H)	中間物66及 N,N-二甲基乙-1,2-二胺

中間物 60

(S)-6-溴-1-(1-(2-(N-嗎啉基)乙基)吡啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-吡啶-3-甲酸乙酯

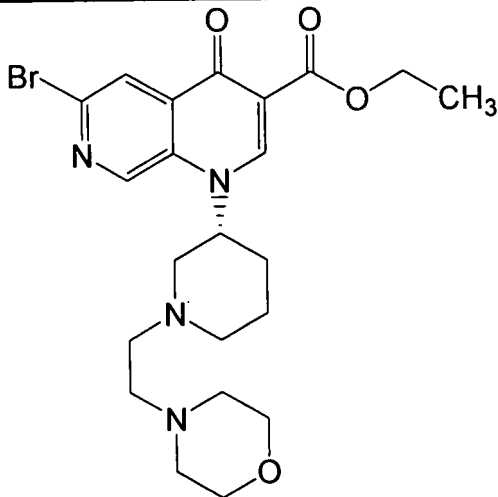


向 (S)-6-溴-4-側氧基-1-(哌啶-3-基)-1,4-二氫-1,7-喹啉-3-甲酸乙酯鹽酸鹽(中間物 62, 1 g, 2.4 mmol, 1當量) 於乙腈(6 mL)中之懸浮液中相繼添加 4-(2-氯乙基)嗎啶鹽酸鹽(447 mg, 2.4 mmol, 1當量)、碘化鈉(360 mg, 2.4 mmol, 1當量)及碳酸鉀(1.66 g, 12 mmol, 5當量)。在微波中 120°C 下攪拌此混合物 30 分鐘。冷卻反應物至室溫且用乙酸乙酯稀釋。移除沈澱且濃縮濾液從而得到呈固體狀之 (S)-6-溴-1-(1-(2-(N-嗎啶基)乙基)哌啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-喹啉-3-甲酸乙酯(501.3 mg, 43%)。C₂₂H₂₉BrN₄O₄ [M+H]⁺之計算值：495.07。

中間物 61

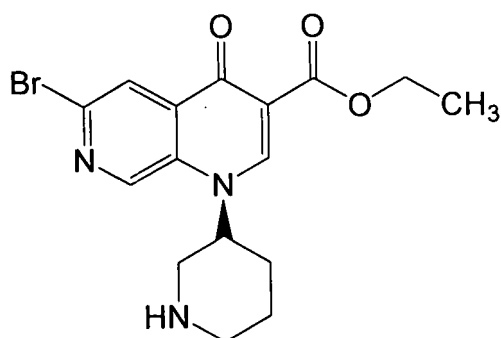
藉由關於中間物 60 描述之程序自所示起始物質製備以下中間物。

中間物	化合物	數據	SM
61	(R)-(6-溴-1-(1-(2-(N-嗎啶基)乙基)哌啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-喹啉-3-甲酸乙酯	C ₂₂ H ₂₉ BrN ₄ O ₄ [M+H] ⁺ 之計算值：494.98。	中間物 63

中間物	化合物	數據	SM
			

中間物 62

(S)-6-溴-4-側氧基-1-(哌啶-3-基)-1,4-二氫-1,7-喹啉-3-甲酸
乙酯鹽酸鹽



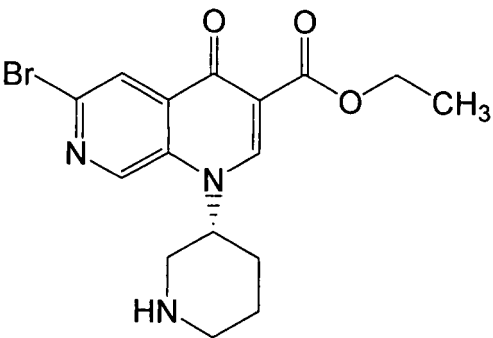
向 (S)-6-溴-1-(1-(第三丁氧羰基)哌啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-喹啉-3-甲酸乙酯(中間物 54, 6.37 g, 13.26 mmol, 1當量)於二氯甲烷(53 mL)中之溶液中添加 4 N 氯化氫(13.26 mL, 53.04 mmol, 4當量)。在室溫下攪拌此混合物 8 小時。用乙醚洗滌沈澱且乾燥從而得到呈固體狀之 (S)-6-溴-4-側氧基-1-(哌啶-3-基)-1,4-二氫-1,7-喹啉-3-甲酸乙酯鹽酸鹽(4.67 g, 大於 99%)。

C₂₂H₂₉BrN₄O₄之計算值

NMR (d_6 -DMSO) δ 9.46 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 5.36-3.30 (m, 1H), 4.31-4.22 (m, 2H), 3.77-3.63 (m, 2H), 3.42-3.35 (m, 2H), 2.34-2.06 (m, 4H), 1.28 (t, 3H)。

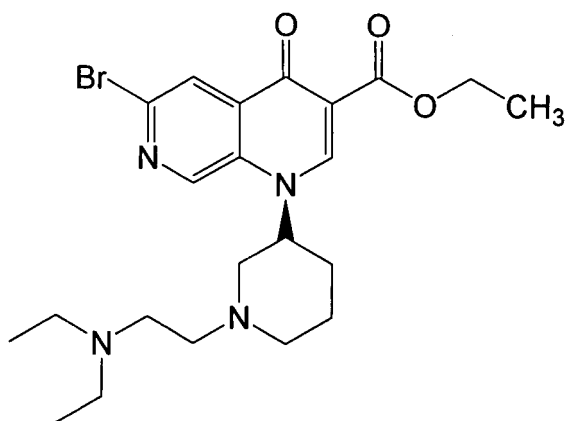
中間物 63

藉由關於中間物 60 描述之程序自所示起始物質製備以下中間物。

中間物	化合物	數據	SM
63	(R)-6-溴-4-側氧基-1-(哌啶-3-基)-1,4-二氫-1,7-喹啉-3-甲酸乙酯鹽酸鹽 	$C_{22}H_{29}BrN_4O_4$ 之計算值 1H NMR (d_6-DMSO) δ 9.44 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 5.36-3.30 (m, 1H), 4.31-4.22 (m, 2H), 3.77-3.63 (m, 2H), 3.42-3.35 (m, 2H), 2.34-2.06 (m, 4H), 1.30 (t, 3H)	中間物 55

中間物 64

(S)-6-溴-1-(1-(2-(二乙基胺基)乙基)哌啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-喹啉-3-甲酸乙酯

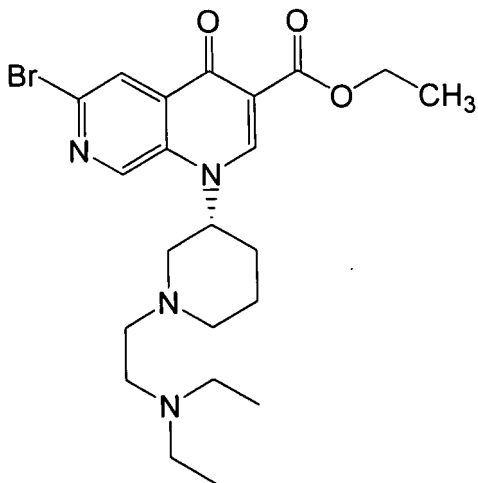


向 (S)-6-溴-4-側氧基-1-(哌啶-3-基)-1,4-二氫-1,7-噻啉-3-甲酸乙酯鹽酸鹽(中間物 62, 610 mg, 1.46 mmol, 1 當量)於乙腈(4 mL)中之懸浮液中相繼添加 2-氯-N,N-二乙基乙胺鹽酸鹽(252 mg, 1.46 mmol, 1 當量)及碳酸鉀(1 g, 7.32 mmol, 5 當量)。在微波中 120°C 下攪拌此混合物 30 分鐘。冷卻反應物至室溫且用乙酸乙酯稀釋。棄去沈澱且濃縮濾液從而得到呈固體狀之 (S)-6-溴-1-(1-(2-(二乙基胺基)乙基)哌啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-噻啉-3-甲酸乙酯 (mg, %)。

$C_{22}H_{31}BrN_4O_3$ $[M+H]^+$ 之計算值：481.04。

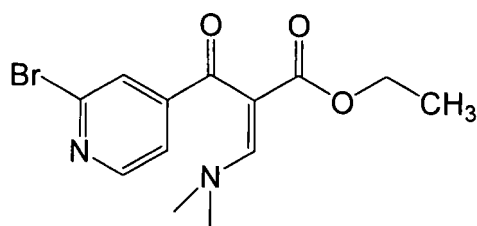
中間物 65

藉由關於中間物 62 描述之程序自所示起始物質製備以下中間物。

中間物	化合物	數據	SM
65	(R)-6-溴-1-(1-(2-(二乙基胺基)乙基)哌啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-噻啉-3-甲酸乙酯 	$C_{22}H_{31}BrN_4O_3$ $[M+H]^+$ 之計算值：481.11。	中間物 62

中間物 66

2-(2-溴-5-氟異菸鹼醯基)-3-(二甲基氨基)丙烯酸乙酯



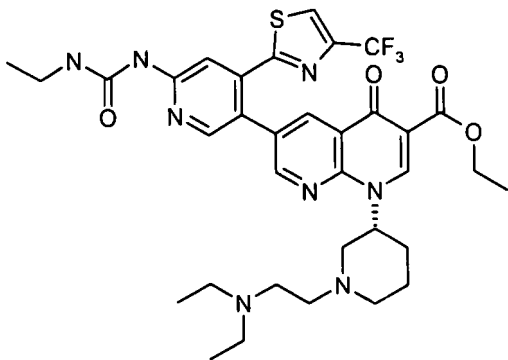
向 2-溴-5-氟異菸鹼酸 (25 g, 113.64 mmol, 1 當量) 於甲苯 (251 mL) 中之溶液中添加亞硫醯氯 (41.5 mL, 568.19 mmol, 5 當量)。在 110°C 下攪拌反應物 4 小時。冷卻反應物至室溫且濃縮。使殘餘物再懸浮於 THF (100 mL) 中且逐滴添加至 3-(二甲基氨基)丙烯酸乙酯 (16.3 mL, 113.64 mmol, 1 當量) 及三乙胺 (23.8 mL, 170.46 mmol, 1.5 當量) 於 THF (151 mL) 中之溶液中。在 70°C 下攪拌反應物 5 小時。冷卻反應物至室溫且用水稀釋。將反應物分配於水 (300 mL) 與乙酸乙酯 (300 mL) 之間。用乙酸乙酯 (2×300 mL) 萃取水層且用 1 N HCl (300 mL) 及飽和鹽水 (300 mL) 洗滌有機物，經硫酸鈉乾燥且濃縮。純化 (矽膠層析) 化合物且濃縮從而得到呈固體狀之 2-(2-溴-5-氟異菸鹼醯基)-3-(二甲基氨基)丙烯酸乙酯 (28.6 g, 73%)。

$C_{13}H_{14}BrFN_2O_3$ $[M+H]^+$ 之計算值：346.90。

NMR (d_6 -DMSO) δ 8.44 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 3.93-3.86 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 0.92 (t, 3H)。

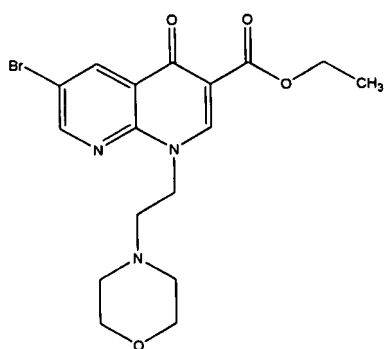
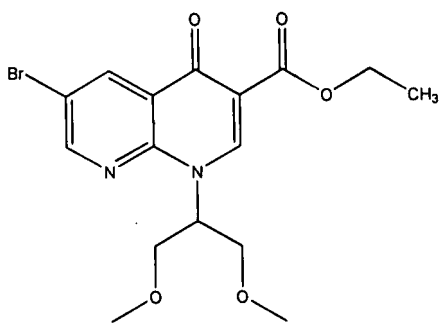
中間物 67

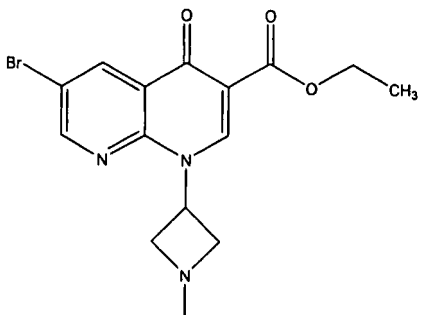
根據實例 28 描述之程序自所示起始物質製備以下中間物。

實例	化合物	數據	SM
67	(R)-1-(1-(2-(二乙基胺基)乙基)哌啶-3-基)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯 	C₃₄H₄₁F₃N₈O₄S [M+H]⁺之計算值：714	實例 27 及 2-氯-N,N-二甲基胺

中間物 68-70

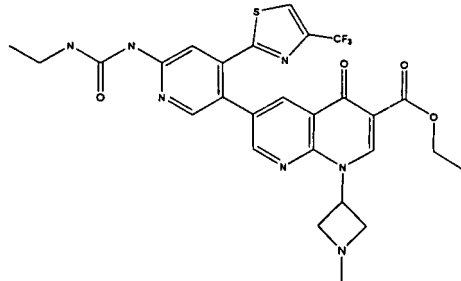
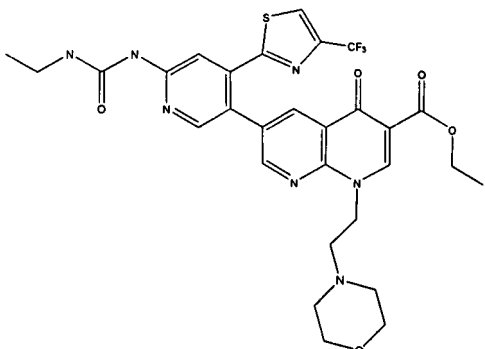
根據關於中間物 1 描述之程序自所示起始物質製備以下中間物。

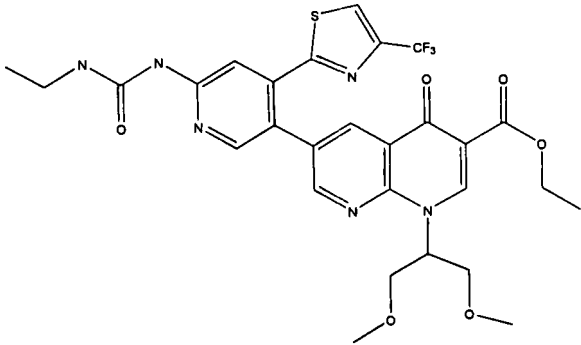
中間物	化合物	數據	SM
68	6-溴-1-(2-(N-嗎啉基)乙基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯 	C₁₇H₂₀BrN₃O₄ [M+H]⁺之計算值：410	中間物 3 及 2-(N-嗎啉基)乙胺
69	6-溴-1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯 	C₁₆H₁₉BrN₂O₅ [M+H]⁺之計算值：400	中間物 3 及 1,3-二甲氧基丙-2-胺

中間物	化合物	數據	SM
70	6-溴-1-(1-甲基氮雜環丁-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯 	$C_{15}H_{16}BrN_3O_3$ $[M+H]^+$ 之計算值： 366	中間物3及1-甲基氮雜環丁-3-胺

中間物 71-73

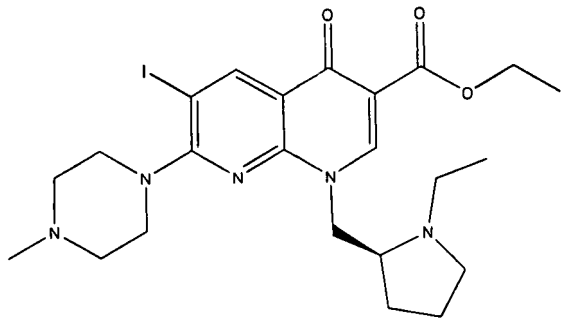
根據實例5描述之程序自所示起始物質製備以下中間物。

中間物	化合物	數據	SM
71	6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(1-甲基氮雜環丁-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯 	$C_{27}H_{26}F_3N_7O_4S$ $[M+H]^+$ 之計算值： 602	中間物9及中間物70
72	6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-(N-嗎啉基)乙基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯 	$C_{29}H_{30}F_3N_7O_5S$ $[M+H]^+$ 之計算值： 646	中間物9及中間物68

中間物	化合物	數據	SM
中間物 73	1-(1,3-二甲氧基丙-2-基)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯 	$C_{28}H_{29}F_3N_6O_6S$ [M+H] ⁺ 之計算 值：635	中間物9及 中間物69

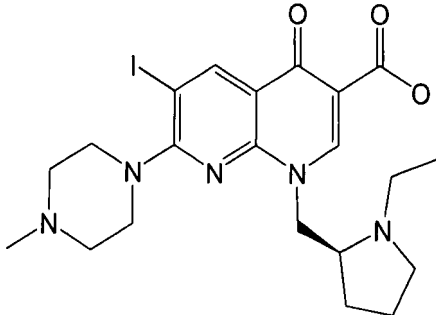
中間物 74：

藉由關於中間物40描述之程序自所示起始物質(SM)製備
以下中間物。

中間物	化合物	數據	SM
74	(S)-1-((1-乙基吡咯啶-2-基)甲基)-6-碘-7-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-甲酸乙酯 	$C_{23}H_{32}IN_5O_3$ [M+H] ⁺ 之計算值： 554	中間物38及1- 甲基哌嗪

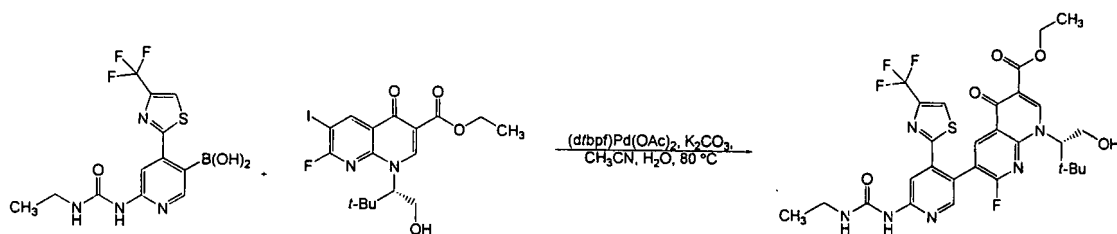
中間物 75

藉由關於中間物43描述之程序自所示起始物質(SM)製備
以下中間物。

中間物	化合物	數據	SM
75	(S)-1-((1-乙基吡咯啉-2-基)甲基)-6-碘-7-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-啉啉-3-甲酸 	C₂₁H₂₈IN₅O₃ [M+H]⁺之計算 值: 526	中間物74

中間物 76

(S)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-7-氟-1-(1-羥基-3,3-二甲基丁-2-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-啉啉-3-甲酸



向乙酸鈣(II)(0.163 g, 0.72 mmol, 0.1當量)及1,1'-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵(0.344 g, 0.72 mmol, 0.1當量)於乙腈(27 mL)中之溶液中添加(S)-7-氟-1-(1-羥基-3,3-二甲基丁-2-基)-6-碘-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-啉啉-3-甲酸乙酯中間物78(3.35 g, 7.25 mmol, 1當量)及6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基酮酸中間物9(2.64 g, 7.32 mmol, 1.01當量)及碳酸鉀(1.5 g, 10.87 mmol, 1.5當量)於水(9 mL)中之溶液。在80℃下攪拌此混合物2小

時。冷卻反應物至室溫且用水稀釋。用水洗滌沈澱且乾燥。經由矽膠層析純化化合物且濃縮從而得到(S)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-7-氟-1-(1-羥基-3,3-二甲基丁-2-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-噻啉-3-甲酸中間物76(1.2 g, 25%)。C₂₉H₃₀F₄N₆O₅S [M+H]⁺之計算值：651.2。

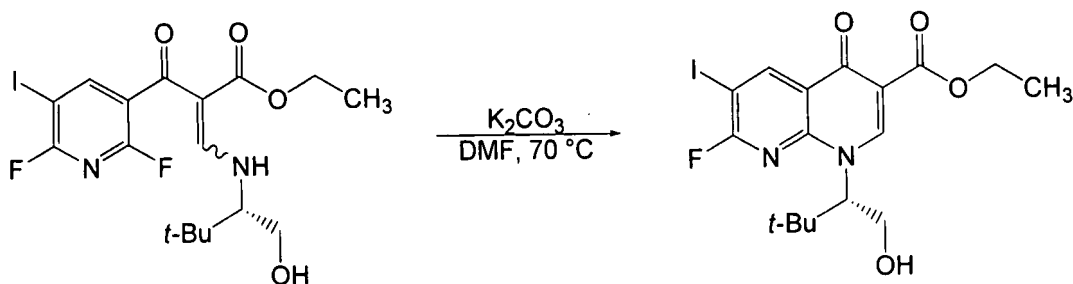
中間物77

藉由關於中間物76描述之程序自所示起始物質製備以下中間物。

中間物	化合物	數據	SM
77	6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-7-氟-1-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-噻啉-3-甲酸乙酯	C ₃₀ H ₃₂ F ₄ N ₈ O ₄ S [M+H] ⁺ 之計算值：677.2。 H ¹ NMR (d ₆ -DMSO) δ 9.53 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.52 (t, 1H), 4.52-4.45 (m, 2H), 4.34-4.24 (m, 2H), 3.26-3.17 (m, 2H), 2.71-2.65 (m, 6H), 2.6 (s, 3H), 2.45-2.43 (m, 4H), 1.31 (t, 3H), 1.12 (t, 3H)。	中間物79及中間物9

中間物78

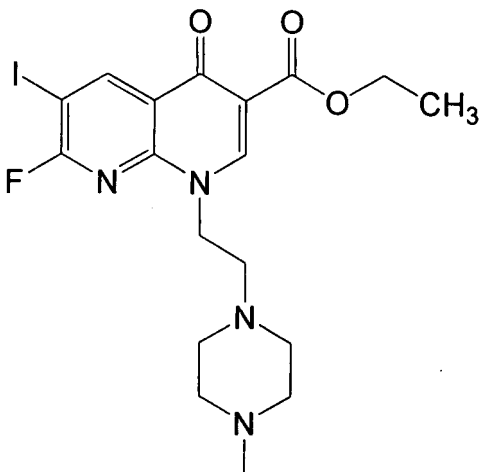
(S)-7-氟-1-(1-羥基-3,3-二甲基丁-2-基)-6-碘-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-噻啉-3-甲酸乙酯



向(S)-2-(2,6-二氟-5-碘菸鹼鹼基)-3-(1-羥基-3,3-二甲基丁-2-基胺基)丙烯酸乙酯中間物80(4.47 g, 9.27 mmol, 1當量)於DMF(46 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(1.92 g, 13.9 mmol, 1.5當量)且在70°C下攪拌反應物30分鐘。冷卻反應物至0°C且用飽和氯化銨(5 mL)淬滅。將反應物分配於水(50 mL)與二氯甲烷(50 mL)之間。用二氯甲烷(2×30 mL)萃取水層且濃縮有機物。經由矽膠層析純化化合物且濃縮從而得到呈固體狀之(S)-7-氟-1-(1-羥基-3,3-二甲基丁-2-基)-6-碘-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-嗪啉-3-甲酸乙酯中間物78(3.37 g, 79%)。C₁₇H₂₀FIN₂O₄之計算值 H¹NMR (d₆-DMSO) δ 8.69 (s, 1H), 4.24 (m, 3H), 3.98 (m, 2H), 1.28 (t, 3H), 0.95 (s, 9H)。

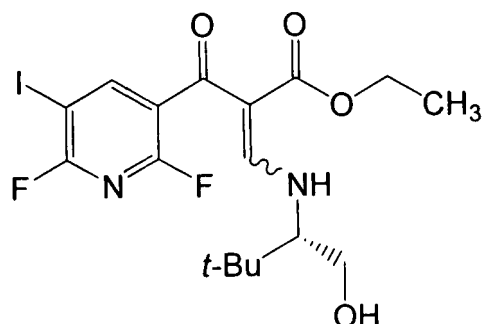
中間物79

藉由關於中間物78描述之程序自所示起始物質製備以下中間物。

中間物	化合物	數據	SM
79	7-氟-6-碘-1-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-嗪啉-3-甲酸乙酯 	C ₁₈ H ₂₂ FIN ₄ O ₃ 之計算值 H ¹ NMR (d ₆ -DMSO) δ 9.72 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 4.5-4.4 (m, 2H), 4.27-4.2 (m, 2H), 2.72.6 (m, 2H), 2.45 (m, 4H), 2.27 (m, 3H), 1.29 (t, 3H)。	中間物81

中間物 80

(S)-2-(2,6-二氟-5-碘菸鹼醯基)-3-(1-羥基-3,3-二甲基丁-2-基胺基)丙烯酸乙酯

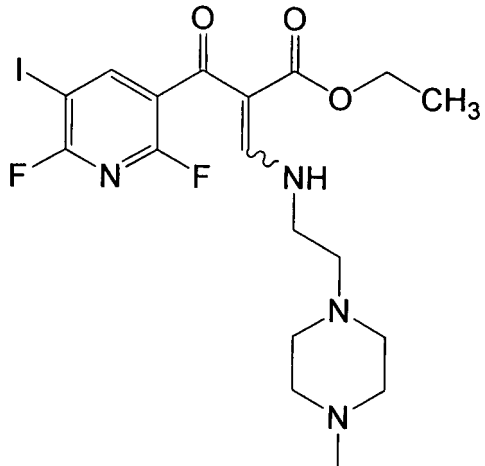


向 2,6-二氟-5-碘菸鹼酸 (4 g, 14.04 mmol, 1 當量) 於甲苯 (30 mL) 中之溶液中相繼添加亞硫醯氯 (5.12 mL, 70.18 mmol, 5 當量) 及 DMF (0.5 mL)。在 110°C 下攪拌反應物 1 小時。濃縮反應物。使殘餘物再懸浮於 THF (15 mL) 中且逐滴添加至 3-(二甲胺) 丙烯酸乙酯 (2.1 mL, 14.04, 1,1 當量) 及三乙胺 (2.15 mL, 15.44 mmol, 1.1 當量) 於 THF (15 mL) 中之溶液中。在 67°C 下攪拌反應物 2 小時且冷卻至 23°C。接著添加 (S)-2-胺基-3,3-二甲基丁-1-醇 (1.81 g, 15.44 mmol, 1.1 當量) 且在 23°C 下攪拌 30 分鐘。用水 (40 mL) 及乙酸乙酯 (40 mL) 淬滅反應。用乙酸乙酯 (2×40 mL) 萃取水層且乾燥並濃縮有機物。經由矽膠層析純化化合物且濃縮從而得到 (S)-2-(2,6-二氟-5-碘菸鹼醯基)-3-(1-羥基-3,3-二甲基丁-2-基胺基) 丙烯酸乙酯中間物 80 (4.49 g, 66%)。C₁₇H₂₁F₂IN₂O₄ [M+H]⁺ 之計算值：482.9。

中間物 81

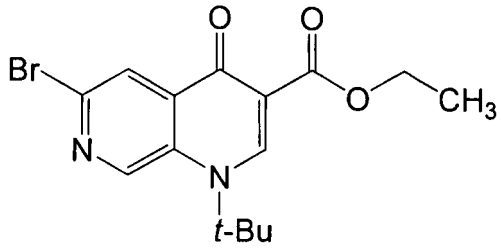
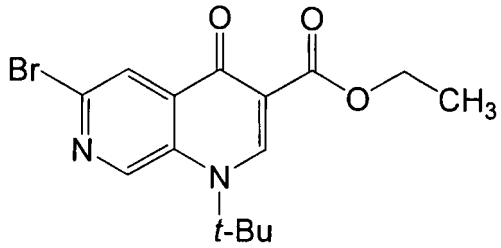
藉由關於中間物 80 描述之程序自所示起始物質製備以下

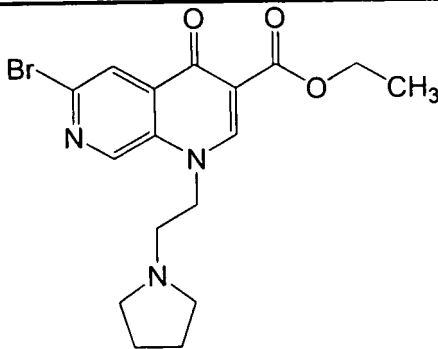
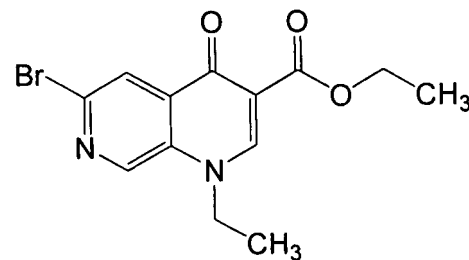
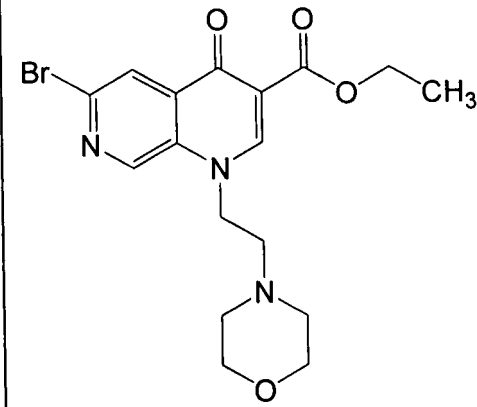
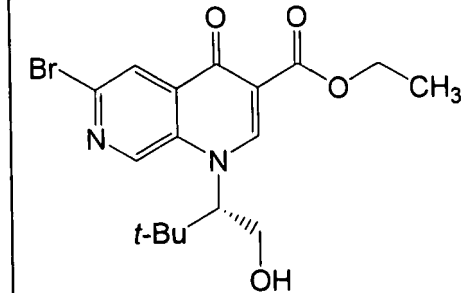
中間物。

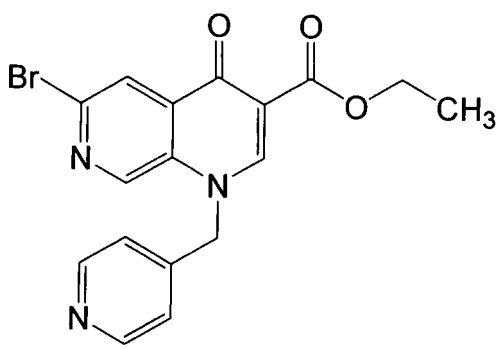
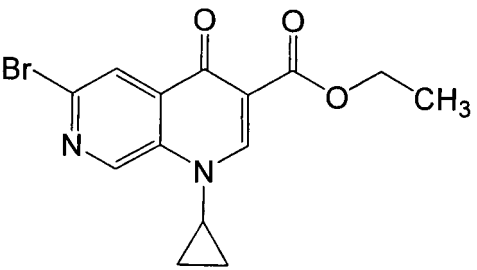
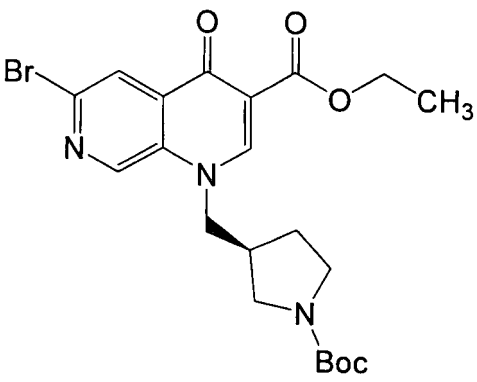
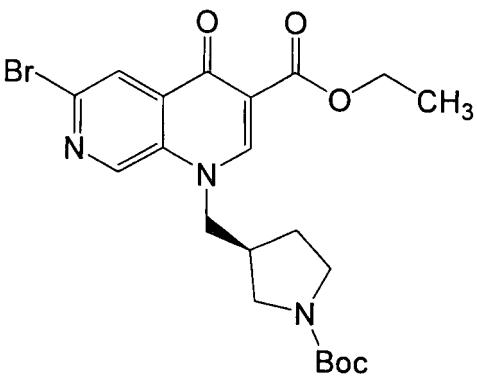
中間物	化合物	數據	SM
81	2-(2,6-二氟-5-碘菸鹼鹼基)-3-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙胺基)丙烯酸乙酯 	$C_{18}H_{23}F_2IN_4O_3$ $[M+H]^+$ 之計算值：409.0	2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙胺

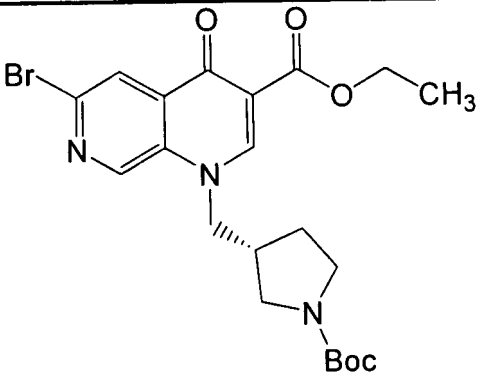
中間物 82-90

藉由關於中間物 47 描述之程序自所示起始物質製備以下中間物。

中間物	化合物	數據	SM
82	6-溴-1-第三丁基-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-喹啉-3-甲酸乙酯 	$C_{15}H_{17}BrN_2O_3$ $[M+H]^+$ 之計算值：354.98	中間物 66 及 第三丁胺
83	6-溴-4-側氧基-1-(2-(吡咯啉-1-基)乙基)-1,4-二氫-1,7-喹啉-3-甲酸乙酯 	$C_{17}H_{20}BrN_3O_3$ $[M+H]^+$ 之計算值：395.95。 1H NMR (d_6 -DMSO) δ 9.24 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 4.92-4.71 (m, 2H), 4.28-4.21 (m, 2H), 3.71-	中間物 66 及 2-(吡咯啉-1-基)乙胺

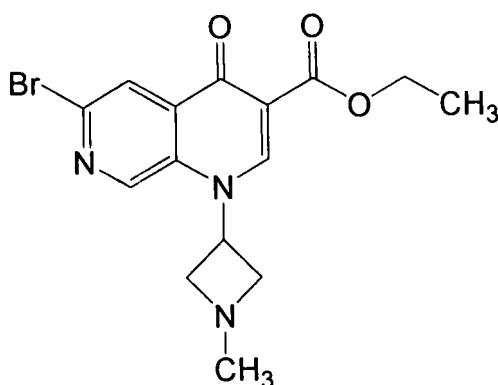
中間物	化合物	數據	SM
		3.58 (m, 2H), 3.18-3.89 (m, 4H), 2.05-1.64 (m, 4H), 1.29 (t, 3H)。	
84	6-溴-1-乙基-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-噻啉-3-甲酸乙酯 	$C_{13}H_{13}BrN_2O_3$ 之計算值 1H NMR (d_6 -DMSO) δ 9.18 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 4.55-4.49 (m, 2H), 4.28-4.21 (m, 2H), 1.4 (t, 3H), 1.29 (t, 3H)。	中間物66及乙胺
85	6-溴-1-(2-(N-嗎啉基)乙基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-噻啉-3-甲酸乙酯 	$C_{17}H_{20}BrN_3O_4$ $[M+H]^+$ 之計算值：411.95。 1H NMR (d_6 -DMSO) δ 9.29 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 4.95-4.92 (m, 2H), 4.05-3.94 (m, 2H), 3.85-3.76 (m, 2H), 3.62-3.5 (m, 4H), 3.27-3.01 (m, 2H), 1.29 (t, 3H)。	中間物66及2-(N-嗎啉基)乙胺
86	(S)-6-溴-1-(1-羥基-3,3-二甲基丁-2-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-噻啉-3-甲酸乙酯 	$C_{17}H_{21}BrN_2O_4$ $[M+H]^+$ 之計算值：398.95	中間物66及第三白胺醇

中間物	化合物	數據	SM
87	6-溴-4-側氧基-1-(吡啶-4-基甲基)-1,4-二氫-1,7-喹啉-3-甲酸乙酯 	$C_{17}H_{14}BrN_3O_3$ $[M+H]^+$ 之計算值： 389.92。 1H NMR (d_6 -DMSO) δ 9.0 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.83 (s, 2H), 4.29-4.22 (s, 2H), 1.29 (t, 3H)。	中間物66及吡啶-4-基甲胺
88	6-溴-1-環丙基-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-喹啉-3-甲酸乙酯 	$C_{14}H_{13}BrN_2O_3$ $[M+H]^+$ 之計算值： 338.91。 1H NMR (d_6 -DMSO) δ 9.33 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 4.27-4.2 (m, 2H), 3.77-3.75 (m, 1H), 1.3-1.27 (m, 2H), 1.28 (t, 3H), 1.18-1.17 (m, 2H)。	中間物66及環丙胺
89	(R)-6-溴-1-((1-(第三丁氧羰基)吡咯啉-3-基)甲基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-喹啉-3-甲酸乙酯 	$C_{21}H_{26}BrN_3O_3$ $[M+H]^+$ 之計算值： 481.99	中間物66及(R)-3-(胺甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯
90	(S)-6-溴-1-((1-(第三丁氧羰基)吡咯啉-3-基)甲基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-喹啉-3-甲酸乙酯 	$C_{21}H_{26}BrN_3O_3$ $[M+H]^+$ 之計算值： 481.99	中間物66及(S)-3-(胺甲基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯

中間物	化合物	數據	SM
			

中間物 91：

6-溴-1-(1-甲基氮雜環丁-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-噻
啉-3-甲酸乙酯



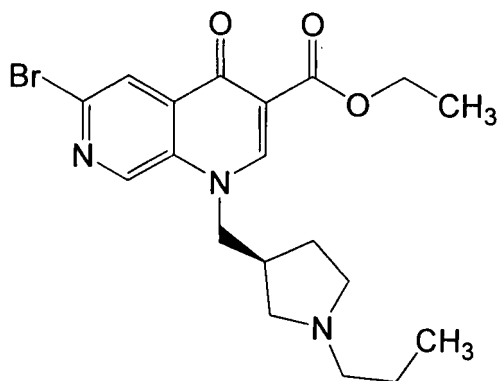
向 2-(2-溴-5-氟異菸鹼鹽基)-3-(二甲基胺基)丙烯酸乙酯 (中間物 66, 0.690 g, 2 mmol, 1 當量) 於 THF (7 mL) 中之溶液中添加 1-甲基氮雜環丁-3-胺鹽酸鹽 (245 mg, 2 mmol, 1 當量) 及碳酸鉀 (276 mg, 2 mmol, 1 當量)。在 60°C 下攪拌此反應混合物 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物且再懸浮於 DMF (7 mL) 中。添加碳酸鉀 (553 mg, 4 mmol, 2 當量) 且在 70°C 下攪拌反應混合物 3 小時。冷卻反應混合物至室溫且用水淬滅。添加 1 N HCl 直至達到 pH 4-5。用水及己烷洗滌沈澱且乾燥從而得到 6-溴-1-(1-甲基氮雜環丁-3-基)-4-側

氧基-1,4-二氫-1,7-喹啉-3-甲酸乙酯 (1.2 g, $\geq 99\%$)。

$C_{15}H_{16}BrN_3O_3$ $[M+H]^+$ 之計算值：367.91。

中間物 92

(S)-6-溴-4-側氧基-1-((1-丙基吡咯啉-3-基)甲基)-1,4-二氫-1,7-喹啉-3-甲酸乙酯

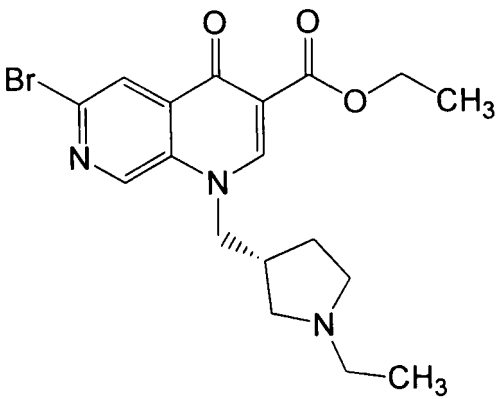


向(S)-6-溴-4-側氧基-1-(吡咯啉-3-基甲基)-1,4-二氫-1,7-喹啉-3-甲酸乙酯中間物 94 (511.5 mg, 1.2 mmol, 1當量)於乙腈 (3 mL)及DMF (1 mL)中之溶液中相繼添加碘丙烷 (0.234 mL, 2.4 mmol, 2當量)及碳酸鉀 (663 mg, 4.8 mmol, 4當量)。在60℃下攪拌反應物2天。冷卻反應物至23℃且濃縮。使殘餘物再懸浮且分配於乙酸乙酯 (10 mL)與水 (10 mL)之間。用乙酸乙酯 (2×10 mL)萃取水層且乾燥有機物且濃縮從而得到(S)-6-溴-4-側氧基-1-((1-丙基吡咯啉-3-基)甲基)-1,4-二氫-1,7-喹啉-3-甲酸乙酯 (211 mg, 38%)。 $C_{19}H_{24}BrN_3O_3$ $[M+H]^+$ 之計算值：424.0。 1H NMR (d_6 -DMSO) δ 9.23 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 4.6-4.57 (m, 2H), 4.3-4.23 (m, 2H), 3.74-3.51 (m, 2H), 3.28-3.12 (m, 4H), 2.2-1.97 (m, 2H), 1.87-1.6 (m, 2H), 1.29 (t,

3H), 1.0-0.91 (m, 2H), 0.85 (t, 3H)。

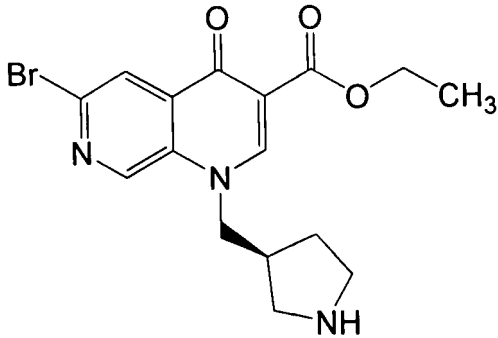
中間物 93

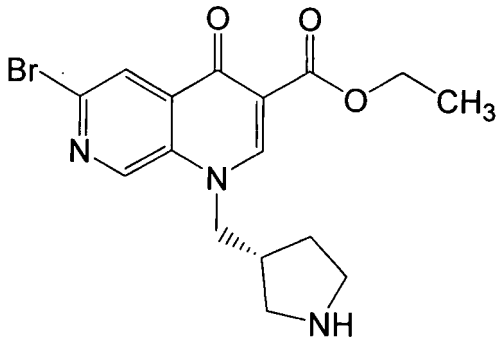
藉由關於中間物 92 描述之程序自所示起始物質製備以下中間物。

中間物	化合物	數據	SM
93	(R)-6-溴-1-((1-乙基吡咯啉-3-基)甲基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-喹啉-3-甲酸乙酯 	$C_{18}H_{22}BrN_3O_3$ $[M+H]^+$ 之計算值： 410.0。 ^{1H}NMR (d_6-DMSO) δ 9.18 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 4.82-4.76 (m, 1H), 4.27-4.23 (m, 2H), 3.76-3.61 (m, 4H), 3.26-3.17 (m, 2H), 2.2-1.69 (m, 4H), 1.29 (t, 3H), 1.16 (t, 3H)。	中間物 95 及碘乙烷

中間物 94

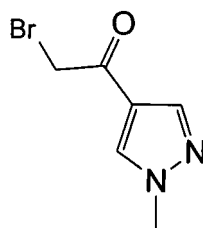
藉由關於中間物 47 描述之程序自所示起始物質製備以下中間物。

中間物	化合物	數據	SM
94	(S)-6-溴-4-側氧基-1-(吡咯啉-3-基甲基)-1,4-二氫-1,7-喹啉-3-甲酸乙酯 	$C_{16}H_{18}BrN_3O_3$ $[M+H]^+$ 之計算值： 381.94。 ^{1H}NMR (d_6-DMSO) δ 9.27 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 4.77-4.74 (m, 1H), 4.59 (t, 2H), 4.28-4.21 (m, 2H), 3.14-3.05 (m, 2H), 2.1-1.96 (m, 2H), 1.76-1.64 (m, 2H), 1.29 (t, 3H)。	中間物 66

中間物	化合物	數據	SM
95	(R)-6-溴-4-側氧基-1-(吡咯啉-3-基甲基)-1,4-二氫-1,7-萘啶-3-甲酸乙酯 	$C_{16}H_{18}BrN_3O_3$ $[M+H]^+$之計算值： 381.95。 ^{1H}NMR (d_6-DMSO) δ 9.279 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 4.6-4.56 (m, 1H), 4.28-4.21 (m, 2H), 3.16-2.97 (m, 2H), 2.97-2.81 (m, 2H), 2.08-1.95 (m, 2H), 1.76-1.64 (m, 2H), 1.29 (t, 3H)。	中間物66

中間物 96

2-溴-1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙酮



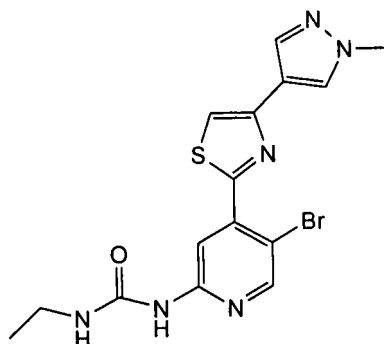
經加料漏斗向 1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙酮 (0.602 g, 4.85 mmol) 於氯仿 (20 mL) 中之溶液及 33% HBr 之乙酸溶液 (3.92 mg, 0.05 mmol) 中逐滴添加含 Br_2 之氯仿溶液 (0.262 mL, 5.09 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 1 小時且接著在減壓下濃縮。在乙酸乙酯中濕磨粗固體，過濾，洗滌且在真空中乾燥。藉由在 5% $NaHCO_3$ 中濕磨產物 2 小時獲得游離鹼。藉由過濾收集所形成固體，用水及異丙醇洗滌且接著在真空中乾燥。分離得到 874 mg 標題化合物。

LC/MS (ES^+)($M+H$) $^+$: $C_6H_7BrN_2O$, 204。

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): 3.88 (s, 3H), 4.56 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.47 (s, 1H)。

中間物 97

1-(5-溴-4-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙脲



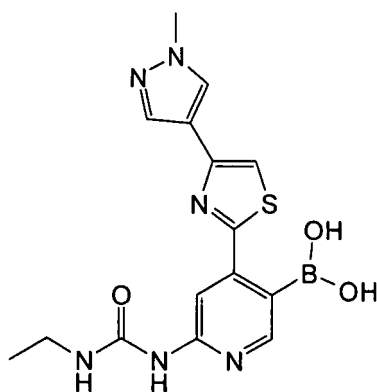
在 25 mL 燒瓶中使 5-溴-2-(3-乙基脲基)吡啶-4-硫代甲醯胺(中間物 6, 478 mg, 1.58 mmol)及 2-溴-1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙酮(中間物 96, 352 mg, 1.73 mmol)懸浮於乙醇(10 mL)中。在 80°C 下加熱反應混合物 12 小時, 冷卻至室溫且在減壓下濃縮至一半體積。過濾所得固體且用乙腈洗滌。分離得到 640 mg 呈灰白色固體狀之標題化合物。

LC/MS (ES^+)($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrN}_6\text{OS}$, 407、409。

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): 1.08 (t, 3H), 3.18 (m, 2H), 3.9(s, 3H), 7.34 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.37 (s, 1H)。

中間物 98

6-(3-乙基脲基)-4-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻唑-2-基)吡啶-3-基醯酸



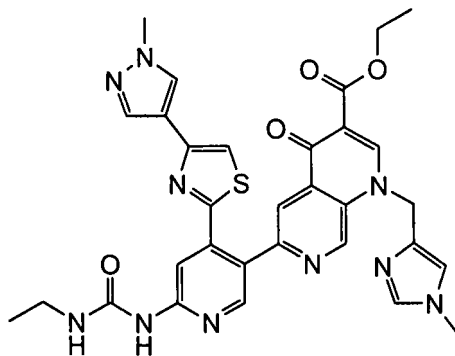
在 100 mL 燒瓶中 40°C 下使 1-(5-溴-4-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙脲(中間物 97, 1.28 g, 3.14 mmol)溶解於 1,4-二噁烷(15 mL)中且用氫氣脫氣。添加雙(三苯基膦)氯化鈣(0.221 g, 0.31 mmol)且使其反應 10 分鐘, 同時在 40°C 下加熱。添加 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧硼啉)(2.394 g, 9.43 mmol)且攪拌 10 分鐘, 同時在 100°C 下加熱。添加三乙胺(1.314 mL, 9.43 mmol)及乙酸鉀(0.925 g, 9.43 mmol)且在 100°C 下加熱溶液 15 小時。冷卻反應混合物至室溫, 經由矽藻土墊過濾且分配於水與乙酸乙酯之間。分離各層且用乙酸乙酯反萃取水層 3 次。合併有機層且用水及鹽水洗滌, 接著經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮, 且藉由管柱層析(矽膠, 0-10% MeOH 之 CH₂Cl₂ 溶液)純化。分離得到 400 mg 呈灰白色固體狀之標題化合物。

LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺]: C₁₅H₁₇BN₆O₃S, 373。

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 1.10 (t, 3H), 3.20 (m, 2H), 3.9(s, 3H), 7.81 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.37 (s, 2H), 9.27 (s, 1H)。

中間物 99

6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-噻啉-3-甲酸乙酯

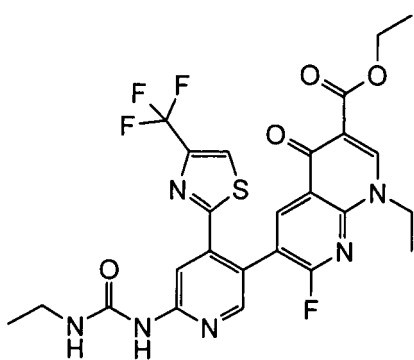


在微波容器中組合 6-(3-乙基脲基)-4-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻唑-2-基)吡啶-3-基脲酸(中間物 98, 0.2 g, 0.54 mmol)、6-溴-1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-噻啉-3-甲酸乙酯(中間物 102, 0.21 g, 0.54 mmol)及碳酸鉀(0.229 g, 0.70 mmol)且懸浮於二噁烷與水(5:1, 2.5 mL/0.5mL)之混合物中。使懸浮液脫氣且用氮氣沖洗。添加 Pd(PPh₃)₄(0.05 g, 0.04 mmol)且再一次使混合物脫氣且沖洗。在微波中 90°C 下加熱反應混合物 90 分鐘。將反應物分配於水與乙酸乙酯之間, 分離各層且用飽和 NaHCO₃、水及鹽水洗滌有機相, 接著經硫酸鎂乾燥且濃縮。過濾所得固體, 相繼用乙腈及氯仿洗滌。分離得到 90 mg 呈灰白色固體狀之標題化合物。

LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺]: C₃₁H₃₀N₁₀O₄S, 639。

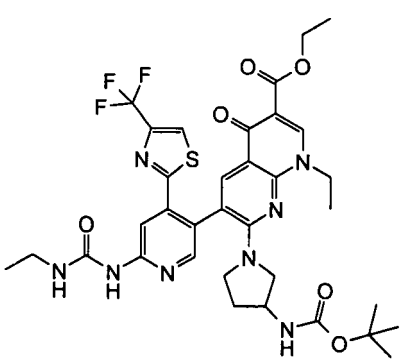
中間物 100

根據關於中間物76描述之程序使用表中所示起始物質製備以下中間物。

中間物	化合物	數據	SM
100	1-乙基-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-7-氟-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-啉啉-3-甲酸乙酯 	LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺] : C₂₅H₂₂F₄N₆O₄S , 579	中間物9、1-乙基-7-氟-6-碘-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-啉啉-3-甲酸乙酯中間物103、二乙醯氧鈣、1,1-雙(二-第三丁基磷基)二茂鐵、K₂CO₃、乙腈、水

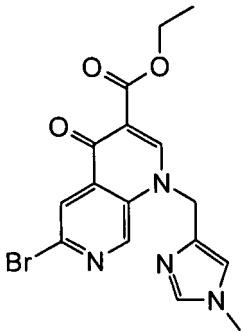
中間物 101

根據實例59描述之程序使用表中所示起始物質製備以下中間物。

中間物	化合物	數據	SM
101	7-(3-(第三丁氧羰基胺基)吡咯啉-1-基)-1-乙基-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-啉啉-3-甲酸乙酯 	LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺] : C₃₄H₃₉F₃N₈O₆S , 745。	1-乙基-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-7-氟-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-啉啉-3-甲酸乙酯中間物100、吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯、THF

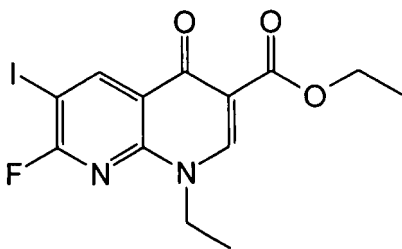
中間物 102

根據關於中間物 82 描述之程序使用表中所示起始物質製備以下中間物。

中間物	化合物	數據	SM
102	6-溴-1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,7-吡啶-3-甲酸乙酯 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : C ₁₆ H ₁₅ BrN ₄ O ₃ , 391 、 393 ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO): 1.29 (t, 3H), 3.60 (s, 3H), 4.27 (m, 2H), 5.55 (s, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 9.29 (s, 1H) 。	中間物 66 及 1-(1-甲基-1- <i>H</i> -咪唑-4-基)甲胺

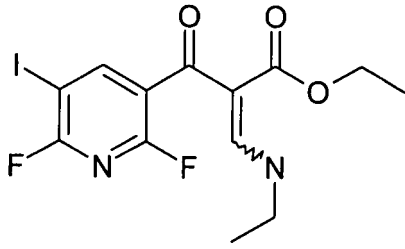
中間物 103

根據關於中間物 78 描述之程序使用表中所示起始物質製備以下中間物。

中間物	化合物	數據	SM
103	1-乙基-7-氟-6-碘-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-吡啶-3-甲酸乙酯 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : C ₁₃ H ₁₂ FIN ₂ O ₃ , 391 。 ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO): 1.29 (t, 3H), 1.35 (t, 3H), 4.23 (m, 2H), 4.34 (m, 2H), 8.82 (s, 1H), 8.92 (d, 1H) 。	中間物 104 及 K ₂ CO ₃

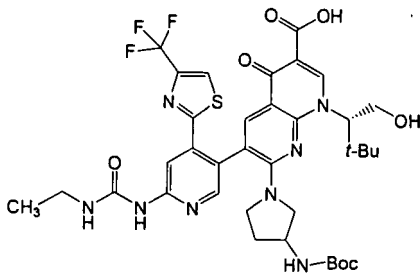
中間物 104

根據關於中間物 80 描述之程序使用表中所示起始物質製備以下中間物。

中間物	化合物	數據	SM
104	1-2-[(2,6-二氟-5-碘吡啶-3-基)羰基]-3-(乙胺基)丙-2-烯酸乙酯 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺]: C ₁₃ H ₁₃ F ₂ IN ₂ O ₃ , 410	2,6-二氟-5-碘菸鹼酸、 亞硫鹽、3-(二甲基 胺)丙烯酸乙酯、三乙 基胺及乙胺

中間物 105

根據實例59描述之程序使用表中所示起始物質製備以下中間物。

中間物	化合物	數據	SM
105	7-(3-(第三丁氧羰基胺基)吡咯啉-1-基)-6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-1-((S)-1-羥基-3,3-二甲基丁-2-基)-4-側氧基-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-甲酸 	C ₃₁ H ₃₅ F ₃ N ₈ O ₅ S [M+H] ⁺ 之計算 值: 789.3	中間物76、3-(第三丁 氧羰基胺基)-吡咯 啉、LiOH及HCl

以引用方式之併入

本文中引用之所有專利、公開之專利申請案及其他參考文獻之全部內容據此明確地以引用之方式全部併入本文中。

等效物

熟習此項技術者將認識到或使用常規實驗能夠確定本文中所述之特定程序的眾多等效物。該等等效物應被視為處

於本發明之範疇內且由以下申請專利範圍所涵蓋。此外，本文中提供之任何數字或字母範圍意欲包括彼等範圍之上限值及下限值。此外，任何列表或群組意欲(至少在一實施例中)表示所列獨立實施例之簡寫或便利形式；因此，列表之每一成員應被視為一獨立實施例。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：99117083

※申請日：99.5.27

※IPC 分類：~~C07D~~ A61K^{31/4375} (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

雜環脲衍生物及其使用方法

C07D 417/04 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

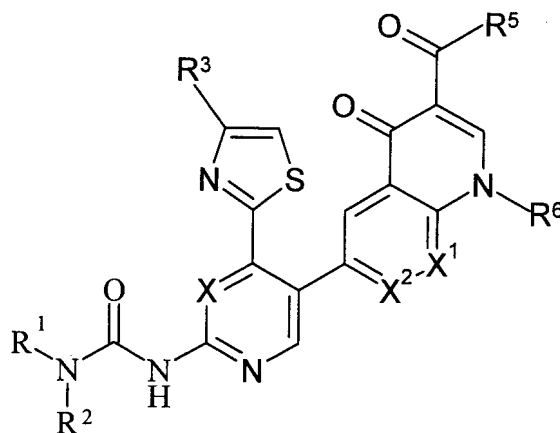
A61P^{31/04} (2006.01)

(2006.01)

HETEROCYCLIC UREA DERIVATIVES AND METHODS OF USE
THEREOF

二、中文發明摘要：

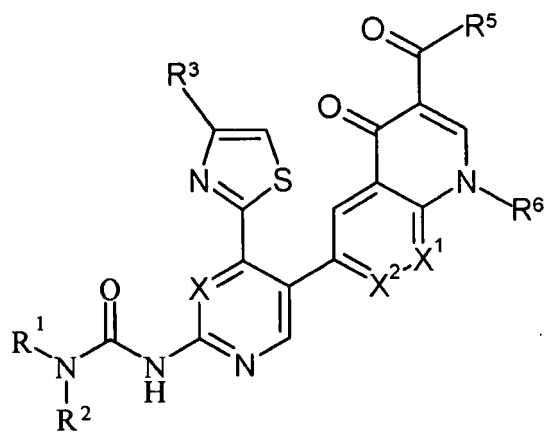
本發明描述式(IA)化合物及其醫藥學上可接受之鹽。本發明亦描述其製備方法，包含其之醫藥組合物，其作為藥劑之用途及其在治療細菌感染中之用途。



(IA)

三、英文發明摘要：

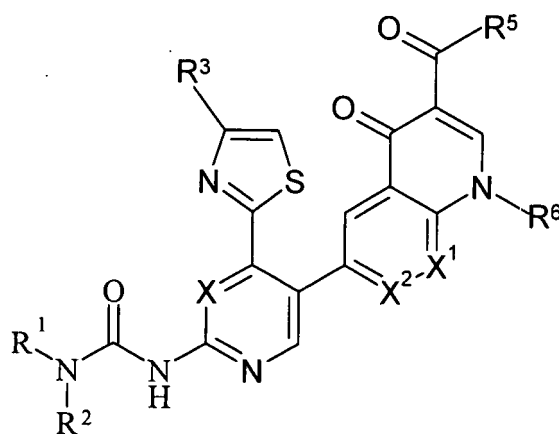
Compounds of formula (IA) and their pharmaceutically acceptable salts are described. Processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them, their use as medicaments and their use in the treatment of bacterial infections are also described.



(IA)

七、申請專利範圍：

1. 一種式(IA)化合物，



(IA)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X 為 N 或 CH ；

X^1 為 N 或 CH ；

X^2 為 N 或 CR^{24} ，其中 X^1 及 X^2 中僅一者為 N 且另一者不為 N ；

R^1 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基或 C_{3-6} 環烷基；其中 R^1 可視情況在碳上經一或多個 R^7 取代；

R^2 係選自氫或 C_{1-6} 烷基；其中該 C_{1-6} 烷基可視情況經一或多個獨立地選自鹵基、氰基、羥基、硝基及胺基之基團取代；

或 R^1 及 R^2 連同其所連接之氮一起形成雜環基；其中該雜環基可視情況在一或多個碳原子上經一或多個 R^8 取代；且其中若該雜環基含有 $=N$ -或 $-S$ -部分，則該氮可視情況經一個側氧基取代且該硫可視情況經一或兩個側氧

基取代；且其中若該雜環基含有-NH-部分，則該氮可視情況經選自 R^9 之基團取代；

R^3 為 C_{1-6} 烷基、4-7員雜環基或 C_{3-14} 碳環基；其中該烷基或碳環基可視情況在一或多個碳原子上經一或多個 R^{10} 取代；

R^5 為-OH、 $-NH_2$ 、 C_{1-6} 烷氧基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 胺基或 $N,N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 胺基；其中該 C_{1-6} 烷氧基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 胺基或 $N,N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 胺基可視情況在一或多個碳原子上經一或多個獨立選擇之 R^{14} 取代；

R^6 為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-14} 碳環基-L-或雜環基-L-；其中 R^6 視情況在一或多個碳原子上經一或多個 R^{16} 取代；且其中若該雜環基含有=N-或-S-部分，則該氮可視情況經一個側氧基取代且該硫可視情況經一或兩個側氧基取代；且其中若該雜環基含有-NH-部分，則該氮可視情況經選自 R^{17} 之基團取代；

R^7 、 R^8 及 R^{10} 為碳上之取代基，其在每次出現時係獨立地選自：鹵基；硝基；氰基；羥基；胺基；羧基；胺甲醯基；巰基；胺磺醯基； C_{1-6} 烷基； C_{2-6} 烯基； C_{2-6} 炔基； C_{1-6} 烷氧基； C_{1-6} 烷醯基； C_{1-6} 烷醯氧基； $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 胺基； $N,N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 胺基； C_{1-6} 烷醯基胺基； $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 胺甲醯基； $N,N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 胺甲醯基； C_{1-6} 烷基 $S(O)_a-$ ，其中a為0、1或2； C_{1-6} 烷氧羰基； C_{1-6} 烷氧羰基胺基； $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 胺磺醯基； $N,N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 胺磺醯基； C_{1-6} 烷基磺醯基胺基； C_{3-6} 碳環基或雜環基；其中

R^7 、 R^8 及 R^{10} 彼此獨立地可視情況在一或多個碳上經一或多個 R^{19} 取代；且其中若該雜環基含有-NH-部分，則該氮可視情況經選自 R^{20} 之基團取代；且其中若該雜環基含有=N-或-S-部分，則該氮可視情況經一個側氧基取代且該硫可視情況經一或兩個側氧基取代；

R^{14} 及 R^{16} 為碳上之取代基，其在每次出現時係獨立地選自鹵基；硝基；氰基；羥基；胺基；羧基；胺甲醯基；巰基；胺磺醯基； C_{1-6} 烷基； C_{2-6} 烯基； C_{2-6} 炔基； C_{1-6} 烷氧基； C_{1-6} 烷醯基； C_{1-6} 烷醯氧基； N -(C_{1-6} 烷基)胺基； N,N -(C_{1-6} 烷基)₂胺基； C_{1-6} 烷醯基胺基； N -(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基； N,N -(C_{1-6} 烷基)₂胺甲醯基； C_{1-6} 烷基 $S(O)_a$ ，其中 a 為0、1或2； C_{1-6} 烷氧羰基； C_{1-6} 烷氧羰基胺基； N -(C_{1-6} 烷基)胺磺醯基； N,N -(C_{1-6} 烷基)₂胺磺醯基； C_{1-6} 烷基磺醯基胺基； C_{3-6} 碳環基；雜環基或- $OP(=O)(OR^a)_2$ ；其中 R^a 在每次出現時獨立地為H或 C_{1-6} 烷基；其中 R^{14} 及 R^{16} 彼此獨立地可視情況在一或多個碳上經一或多個 R^{19} 取代；且其中若該雜環基含有-NH-部分，則該氮可視情況經選自 R^{20} 之基團取代；且其中若該雜環基含有=N-或-S-部分，則該氮可視情況經一個側氧基取代且該硫可視情況經一或兩個側氧基取代；

R^9 、 R^{17} 及 R^{20} 在每次出現時係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-6} 烷醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷氧羰基、胺甲醯基、 N -(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、 N,N -(C_{1-6} 烷基)₂胺甲醯基、苯甲基、苯甲氧羰基、苯甲醯基及苯基磺醯

基；其中 R^9 、 R^{17} 及 R^{20} 彼此獨立地可視情況在碳上經一或多個 R^{23} 取代；

R^{19} 及 R^{23} 在每次出現時係獨立地選自鹵基、硝基、氰基、羥基、三氟甲氧基、三氟甲基、苯基、嗎啉基、哌嗪基、哌啶基、胺基、羧基、胺甲鹽基、巰基、胺磺鹽基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、乙鹽基、乙鹽氧基、甲胺基、乙胺基、二甲胺基、二乙胺基、二丙胺基、 N -甲基- N -乙基胺基、乙鹽胺基、 N -甲基胺甲鹽基、 N -乙基胺甲鹽基、 N,N -二甲基胺甲鹽基、 N,N -二乙基胺甲鹽基、 N -甲基- N -乙基胺甲鹽基、甲硫基、乙硫基、甲基亞磺鹽基、乙基亞磺鹽基、甲磺鹽基、乙基磺鹽基、甲氧羰基、乙氧羰基、 N -甲基胺磺鹽基、 N -乙基胺磺鹽基、 N,N -二甲基胺磺鹽基、 N,N -二乙基胺磺鹽基或 N -甲基- N -乙基胺磺鹽基；

R^{24} 係選自由以下組成之群：氫、鹵基、硝基、氰基、羥基、胺基、巰基、雜環基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 N -(C_{1-6} 烷基)胺基、 N,N -(C_{1-6} 烷基)₂胺基及 C_{1-6} 烷基硫基；其中 R^{24} 可視情況在一或多個碳上經一或多個 R^{25} 取代；其中若該雜環基含有-NH-部分，則該氮可視情況經 C_{1-6} 烷基取代；

R^{25} 為碳上之取代基，其在每次出現時係獨立地選自鹵基；硝基；氰基；羥基；胺基；羧基；胺甲鹽基；巰基；胺磺鹽基； C_{1-6} 烷基； C_{2-6} 烯基； C_{2-6} 炔基； C_{1-6} 烷氧基； C_{1-6} 烷鹽基； C_{1-6} 烷鹽氧基； N -(C_{1-6} 烷基)胺基；

N,N -(C_{1-6} 烷基)₂胺基； C_{1-6} 烷醯基胺基； N -(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基； N,N -(C_{1-6} 烷基)₂胺甲醯基； C_{1-6} 烷基 $S(O)_a$ -，其中 a 為0、1或2； C_{1-6} 烷氧羰基； C_{1-6} 烷氧羰基胺基； N -(C_{1-6} 烷基)胺磺醯基； N,N -(C_{1-6} 烷基)₂胺磺醯基； C_{1-6} 烷基磺醯基胺基； C_{3-6} 碳環基或雜環基；其中 R^{25} 可視情況在一或多個碳上經一或多個 R^{26} 取代；且其中若該雜環基含有-NH-部分，則該氮可視情況經選自 R^{27} 之基團取代；且其中若該雜環基含有=N-或-S-部分，則該氮可視情況經一個側氧基取代且該硫可視情況經一或兩個側氧基取代；

R^{26} 及 R^{28} 在每次出現時係獨立地選自鹵基、硝基、氰基、羥基、三氟甲氧基、三氟甲基、胺基、羧基、胺甲醯基、巯基、胺磺醯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、乙醯基、乙醯氧基、甲胺基、乙胺基、二甲胺基、二乙胺基、 N -甲基- N -乙基胺基、乙醯胺基、 N -甲基胺甲醯基、 N -乙基胺甲醯基、 N,N -二甲基胺甲醯基、 N,N -二乙基胺甲醯基、 N -甲基- N -乙基胺甲醯基、甲硫基、乙硫基、甲基亞磺醯基、乙基亞磺醯基、甲磺醯基、乙基磺醯基、甲氧羰基、乙氧羰基、 N -甲基胺磺醯基、 N -乙基胺磺醯基、 N,N -二甲基胺磺醯基、 N,N -二乙基胺磺醯基或 N -甲基- N -乙基胺磺醯基；

R^{27} 在每次出現時係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-6} 烷醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷氧羰基、胺甲醯基、 N -(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、 N,N -(C_{1-6} 烷基)₂胺甲醯

基、苯甲基、苯甲氧羰基、苯甲醯基及苯基磺醯基；其中 R^{27} 可視情況在碳上經一或多個 R^{28} 取代；且

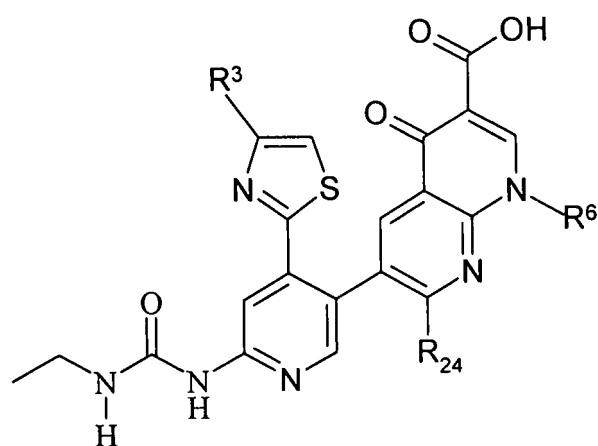
L為直接鍵或 C_{1-6} 伸烷基。

2. 如請求項1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中X為CH。
3. 如請求項1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中X為N。
4. 如前述請求項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為 C_{1-6} 烷基。
5. 如請求項4之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為乙基。
6. 如前述請求項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 為氫。
7. 如前述請求項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為乙基、三氟甲基或苯基。
8. 如前述請求項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^5 為-OH或 C_{1-6} 烷氧基，該 C_{1-6} 烷氧基視情況在一或多個碳原子上經一或多個 R^{14} 取代。
9. 如請求項8之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^5 係選自由-OH、乙氧基、2-羥基乙氧基、3-羥基丙氧基、2-(膦醯氧基)乙氧基、3-(膦醯氧基)丙氧基或2-{\[雙(苯甲氧基)膦醯基]氧基}乙氧基組成之群。
10. 如前述請求項中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 為 C_{1-6} 烷基，該 C_{1-6} 烷基視情況在一或多個

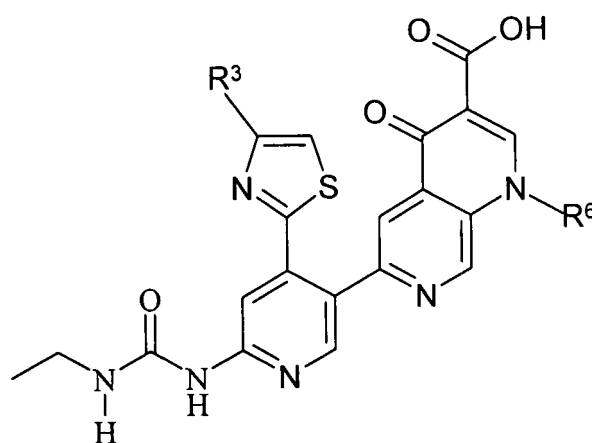
碳原子上經一或多個獨立選擇之 R^{16} 取代。

11. 如請求項10之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 為2-羥乙基、乙基、1,3-二甲氧基丙-2-基、3,3-二甲基丁基、2-甲氧基乙基、1-羥基-4-甲基-戊-2-基、2-(N,N-二甲基胺基)-乙基、1-羥基-3,3-二甲基-丁-2-基、2-(膦醯氧基)乙氧基、1-(膦醯氧基)-4-甲基-戊-2-基、2-{[雙(苯甲氧基)膦醯基]氧基}乙基或1-{[(苯甲氧基)(羥基)膦醯基]氧基}-4-甲基-戊-2-基。
12. 如請求項1至9中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 為 C_{3-6} 環烷基。
13. 如請求項1至9中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 為雜環基-L-；其中該雜環基視情況在一或多個碳原子上經一或多個 R^{16} 取代；且其中若該雜環基含有=N-或-S-部分，則該氮可視情況經一個側氧基取代且該硫可視情況經一或兩個側氧基取代；且其中若該雜環基含有-NH-部分，則該氮可視情況經選自 R^{17} 之基團取代。
14. 如請求項13之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 為2-(1-甲基-哌啶-4-基)-乙基、(1-乙基吡咯啶-2-基)甲基、(1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基、2-(N-嗎啉基)丙基、(2-(二乙基胺基)乙基)哌啶-3-基、環己基、1-(2-(N-嗎啉基)-乙基)-哌啶-3-基、1-甲基-哌啶-4-基甲基或1-(第三丁氧羰基)-哌啶-3-基、哌啶-3-基。
15. 如請求項1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其由

下式表示：



16. 如請求項1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其由下式表示：



17. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至16中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑或載劑。
18. 一種有治療需要之溫血動物抑制細菌DNA旋轉酶及/或細菌拓撲異構酶IV之方法，其包括向該動物投與有效量之如請求項1至16中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

19. 一種在有治療需要之溫血動物中產生抗細菌作用之方法，其包括向該動物投與有效量之如請求項1至16中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。
20. 一種為有治療需要之溫血動物治療細菌感染的方法，其包括向該動物投與有效量之如請求項1至16中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。
21. 如請求項20之方法，其中該細菌感染係選自由以下組成之群：社區感染型肺炎、醫院感染型肺炎、皮膚及皮膚結構感染、慢性支氣管炎之急性惡化、急性竇炎、急性中耳炎、導管相關敗血症、發熱性嗜中性球減少症、骨髓炎、心內膜炎、尿道感染及由抗藥性細菌引起之感染，該等抗藥性細菌諸如抗盤尼西林之肺炎鏈球菌 (Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*)、抗二甲氧苯青黴素之金黃色葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*)、抗二甲氧苯青黴素之表皮葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*) 及抗萬古黴素之腸道球菌 (Vancomycin-Resistant *Enterococci*)。
22. 如請求項18至21中任一項之方法，其中該溫血動物為人類。
23. 一種如請求項1至16中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用於在溫血動物中產生抗細菌作用之藥劑。
24. 一種如請求項1至16中任一項之化合物或其醫藥學上可

接受之鹽的用途，其係用於製造用於抑制溫血動物中之細菌DNA旋轉酶及/或拓撲異構酶IV之藥劑。

25. 一種如請求項1至16中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用於治療溫血動物之細菌感染之藥劑。
26. 如請求項25之用途，其中該細菌感染係選自由以下組成之群：社區感染型肺炎、醫院感染型肺炎、皮膚及皮膚結構感染、慢性支氣管炎之急性惡化、急性竇炎、急性中耳炎、導管相關敗血症、發熱性嗜中性球減少症、骨髓炎、心內膜炎、尿道感染、抗盤尼西林之肺炎鏈球菌、抗二甲氧苯青黴素之金黃色葡萄球菌、抗二甲氧苯青黴素之表皮葡萄球菌及抗萬古黴素之腸道球菌。
27. 如請求項23至26中任一項之用途，其中該溫血動物為人類。
28. 如請求項1至16中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於在溫血動物中產生抗細菌作用。
29. 如請求項1至16中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於抑制溫血動物中之細菌DNA旋轉酶及/或拓撲異構酶IV。
30. 如請求項1至16中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於治療溫血動物之細菌感染。
31. 如請求項1至16中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於治療社區感染型肺炎、醫院感染型肺炎、皮膚及皮膚結構感染、慢性支氣管炎之急性惡化、

急性竇炎、急性中耳炎、導管相關敗血症、發熱性嗜中性球減少症、骨髓炎、心內膜炎、尿道感染、抗盤尼西林之肺炎鏈球菌、抗二甲氧苯青黴素之金黃色葡萄球菌、抗二甲氧苯青黴素之表皮葡萄球菌或抗萬古黴素之腸道球菌。

