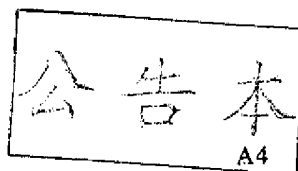
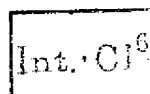


|      |                  |
|------|------------------|
| 申請日期 | 86.02.21.        |
| 案 號  | 86102075         |
| 類 別  | C07C 413/00 A11K |

(以上各欄由本局填註)



3/495



442460

## 發 明 專 利 說 明 書

|             |               |                                                                                                                                           |
|-------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 一、發明<br>新 型 | 中 文           | 唑基六氫吡啶基苯基噁唑啉酮之抗微生物劑                                                                                                                       |
|             | 英 文           | "AZOLYL PIPERAZINYL PHENYL OXAZOLIDINONE<br>ANTIMICROBIALS"                                                                               |
| 二、發明<br>人   | 姓 名           | 1. 羅伯 西 加德伍<br>2. 麥可 爾 芭芭克伊<br>3. 唐娜 斯 托浦斯<br>4. 荷曼 伍 史密斯<br>5. 維利瑞 艾 瓦蘭柯特                                                                |
|             | 國 籍           | 均美國                                                                                                                                       |
|             | 住、居所          | 1. 美國密西根州卡林麻梅族市史東漢吉區5232號<br>2. 美國密西根州卡林麻梅族市麥爾斯大道1216號<br>3. 美國密西根州卡林麻梅族市巴佛路7123號<br>4. 美國密西根州卡林麻梅族市伯斯威巷807號<br>5. 美國密西根州卡林麻梅族市伯洛森大道4342號 |
|             |               |                                                                                                                                           |
| 三、申請人       | 姓 名<br>(名稱)   | 美商法瑪西亞-普強公司                                                                                                                               |
|             | 國 籍           | 美國                                                                                                                                        |
|             | 住、居所<br>(事務所) | 美國密西根州卡林麻梅族市漢瑞特街301號                                                                                                                      |
|             | 代 表 人<br>姓 名  | 勞倫斯·特·威奇                                                                                                                                  |

裝

訂

線

442460

(由本局填寫)

|        |
|--------|
| 承辦人代碼： |
| 大類：    |
| IPC分類： |

A6

B6

本案已向：

美 國(地區) 申請專利，申請日期： 1996.2.26. 案號： 60/012,316 , ☐有 ☐無主張優先權

有關微生物已寄存於： , 寄存日期： , 寄存號碼：

(請先閱讀說明書之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

## 五、發明說明( 1 )

發明背景

本發明係揭示唑基六氫吡咩基苯基嘮唑啉酮衍生物。該等化合物為有用之抗微生物劑，有效對抗多數人和獸醫病原菌，包括格蘭氏陽性好氣菌如多抗性葡萄球菌、鏈球菌和腸球菌，以及嫌氣生物如類細菌屬和酸快速生物如結核分枝桿菌。

報告揭示書：

本化合物係相似於含六氫吡咩之結構，如該案揭示於WO 93/23384，1987年11月25日(PCT/US93/03570)，除了末端氮原子係以唑基環系統取代。隨附之唑基環賦予六氫吡咩基苯基嘮唑啉酮模板有效之抗菌活性。

WO 95/14684，1995年6月1日(PCT/US94/10582)揭示嘮唑啉酮之酯，六氫吡咩環結構揭示於以上之PCT申請案。

WO 95/07271，1995年3月16日(PCT/US94/08904)揭示嘮唑啉酮，但是含嗎啉和硫碼啉，而非本六氫吡咩。

在嘮唑啉酮之領域中其他早期出版物為美國專利第4,801,600、4,921,869、EPA 0352781(1989年1月31日)和EPA 0316594號(1989年5月24日)，所有指定於E.I.杜邦De Nemours&公司，其在此引用以例證技藝之狀態。

發明簡要

在一個要素中，本發明為式I之化合物：

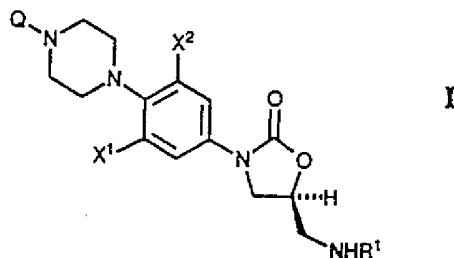
(請先閱讀背面之注意事項)

裝

訂

線

## 五、發明說明(2)



或其在醫藥上可接受之鹽，其中：

$R^1$  為 (a)  $-CHO$ ，

(b)  $-COCH_3$ ，

(c)  $-COCHCl_2$ ，

(d)  $-COCHF_2$ ，

(e)  $-CO_2CH_3$ ，

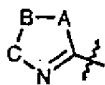
(f)  $-SO_2CH_3$ ，或

(g)  $-COCH_2OH$ ；

$X^1$  和  $X^2$  獨立為 H、F 或 Cl；

及

Q 為下式之 5 員環雜環(唑基環)：

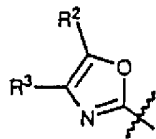


其中 A、B 和 C 獨立為氧(O)、氮(N)、硫(S)或碳(C)。在所有例中，六氫吡啶氮原子係接在碳氮雙鍵之碳原子。此雜環給予有效之抗菌活性，其不存在於母體嘧啶酮(I，其中 Q 為氫(H))。

更特定地，在本發明中，Q 為：

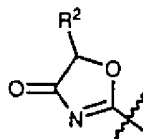
(a) 嘧啶：

## 五、發明說明 ( 3 )



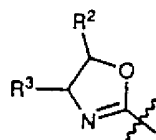
II

(b) 噁唑-4-酮：



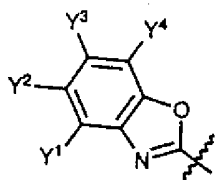
III

(c) 4,5-二氫噁唑：



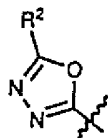
IV

(d) 苯并噁唑：



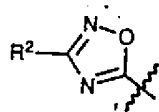
V

(e) 1,3,4-噁二唑：



VI

(f) 1,2,4-噁二唑 (在 C5 接至六氫吡咩)：



VII

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

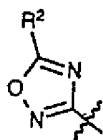
裝

訂

線

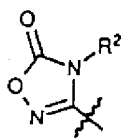
## 五、發明說明 ( 4 )

(g) 1,2,4-噁二唑 (在 C3 接至六氮吡啶) :



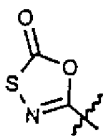
VIII

(h) 1,2,4-噁二唑-5-酮 :



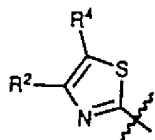
IX

(i) 1,3,4-噁噻唑-2-酮 :



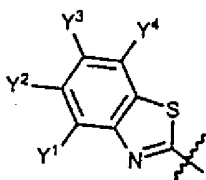
X

(j) 噻唑 :



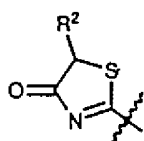
XI

(k) 苯并噻唑 :



XII

(l) 噻唑-4-酮 :



XIII

(請先閱讀背面之注意事項再  
本頁)

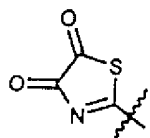
裝

訂

線

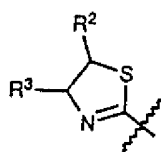
## 五、發明說明 ( 5 )

(m) 噻唑二酮：



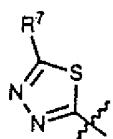
XIV

(n) 噻唑啉：



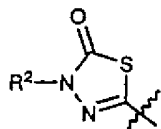
XV

(o) 1,3,4-噻二唑：



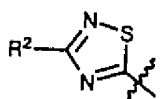
XVI

(p) 1,3,4-噻二唑-2-酮：



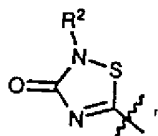
XVII

(q) 1,2,4-噻二唑：



XVIII

(r) 1,2,4-噻二唑-3-酮：



XIX

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

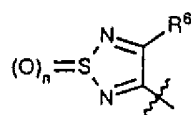
裝

訂

線

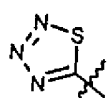
## 五、發明說明 ( 6 )

(s) 1,2,5-噻二唑 :



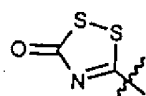
XX

(t) 1,2,3,4-噻三唑 :



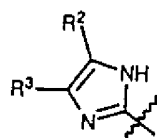
XXI

(u) 1,2,4-二唑酮 :



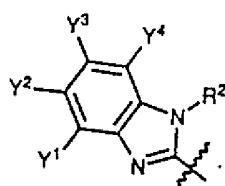
XXII

(v) 咪唑 :



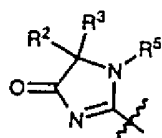
XXIII

(w) 苯并咪唑 :



XXIV

(x) 咪唑-4-酮 :



XXV

(y) 1,2,4-三唑 (第1型) :

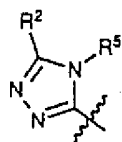
(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

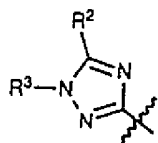
線

## 五、發明說明 ( 7 )



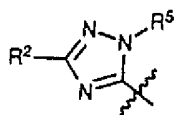
XXVI

(z) 1, 2, 4 - 三唑 (第 2 型) :



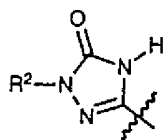
XXVII

(aa) 1, 2, 4 - 三唑 (第 3 型) :



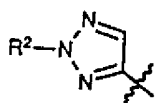
XXVIII

(bb) 1, 2, 4 - 三唑酮 :



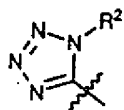
XXIX

(cc) 1, 2, 3 - 三唑 :



XXX

(dd) 四唑 (第 1 型) :



XXXI

(ee) 四唑 (第 2 型) :

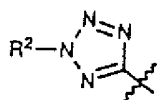
(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

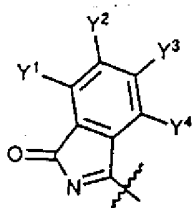
線

## 五、發明說明 ( 8 )



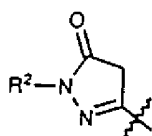
XXXII

(ff) 異 吡 啶 - 7 - 酮 :



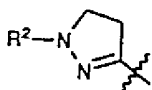
XXXIII

(gg) 吡 啶 - 3 - 酮 :



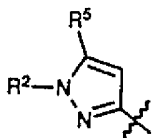
XXXIV

(hh) 吡 啶 啉 :



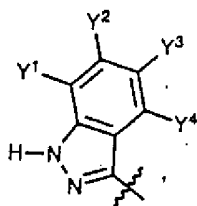
XXXV

(ii) 吡 啶 :



XXXVI

(jj) 吡 啶 :



XXXVII

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

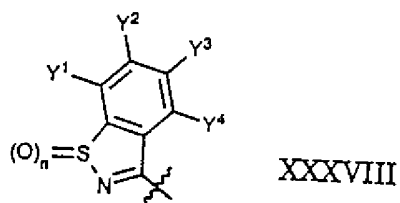
裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 9 )

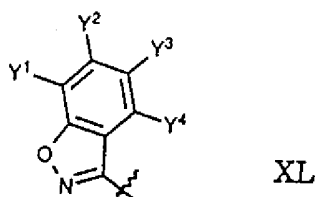
(kk) 苯并異噻唑：



(ll) 異噻唑：

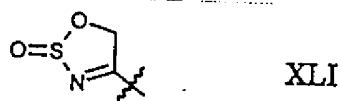


(mm) 苯并異噻唑：



或

(nn) 1,2,3-噻唑-1-氧化物：

其中  $R^2$  和  $R^3$  獨立為

- (a) H- (除了其中 Q 為式 XXXI 或 XXXII)，
- (b)  $(C_1-C_8)$  烷基 -，
- (c)  $(C_3-C_5)$  環烷基 -，或
- (d) 苯基；

## 五、發明說明 ( 10 )

或  $R^2$  和  $R^3$  一起為  $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_m-$  ;

其中  $R^4$  為

- (a)  $\text{H}-$  ,
- (b)  $(\text{C}_1-\text{C}_8 \text{ 烷基})-$  ,
- (c)  $(\text{C}_3-\text{C}_5 \text{ 環烷基})-$  ,
- (d) 苯基 - ,
- (e)  $\text{O}_2\text{N}-$  , 或
- (f)  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})-$  ;

或  $R^2$  和  $R^4$  一起為  $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_m-$  ;

其中  $R^5$  為

- (a)  $\text{H}-$  ,
- (b)  $(\text{C}_1-\text{C}_8 \text{ 烷基})-$  ,
- (c)  $(\text{C}_3-\text{C}_5 \text{ 環烷基})-$  , 或
- (d) 苯基 - ;

其中  $R^6$  為

- (a)  $\text{H}-$  ,
- (b)  $(\text{C}_1-\text{C}_8 \text{ 烷基})-$  ,
- (c)  $(\text{C}_3-\text{C}_5 \text{ 環烷基})-$  ,
- (d) 苯基 - , 或

(e)  $\text{OR}^2$  ;

其中  $R^7$  為

- (a)  $\text{H}-$  ,
- (b)  $(\text{C}_1-\text{C}_8 \text{ 烷基})-$  ,
- (c)  $(\text{C}_3-\text{C}_5 \text{ 環烷基})-$  ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 11 )

- (d) 苯基 - ,
- (e)  $H_2N-$  ,
- (f)  $H_2NCO-$  ,
- (g)  $R_5OCO-$  ,
- (h)  $NC-$  ,
- (i)  $R_5S-$  ,
- (j)  $R_5O-$  , 或
- (k)  $CF_3$  ;

以下之限制條件係：

其中 Q 為 XXV ,  $R^2$  和  $R^3$  為 H ,  $R^5$  不為甲基；

其中 Q 為 XVIII ,  $R^2$  不為苯基；

其中 m 為 0 至 5 , 含；

其中 n 為 0 至 2 , 含；

其中  $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$  和  $Y^4$  獨立為

- (a) H ,
- (b)  $NO_2$  , 或
- (c) F、Cl 或 Br。

在另一個要素中，本發明係有關治療病人中微生物感染之方法，由將有效量之上述式 I 之化合物施至需此治療之病人。該化合物可以醫藥組合物口服、腸內或局部地施用。較佳地，該化合物以自約 0.1 至約 100 毫克/公斤體重/天之量施用，更佳地，自約 3.0 至約 50 毫克/公斤體重/天。

發明之詳細說明：

$X^1$  和  $X^2$  基團可獨立為氫原子或以多種取代型態之界定

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

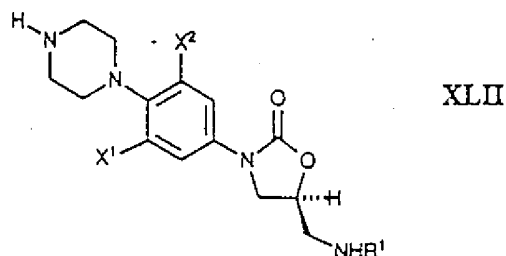
線

## 五、發明說明(12)

鹵原子。 $X^1$ 和 $X^2$ 取代基較佳地皆為氟，及更佳地一為氟和一為H。

在本發明中申請專利範圍之化合物之噁唑啉酮C-5上之較佳絕對組態係如在式I之結構所表示。此絕對組態在Cahn-Ingold-Prelog命名系統下稱為(S)。其為(S)鏡像異構物，其係在抗菌上有效的。消旋混合物在作為純(S)-鏡像異構物之相同方式和相同目的下係有用的；不同的是必須使用多至二倍之消旋物質才生成相同之抗菌效果。對熟諳此技藝者明顯的，選擇之唑基環系統可具存在之附加對掌中心而得到非鏡像異構物。此些以消旋和鏡像異構增純形式之非鏡像異構物亦在式I化合物之範疇中。

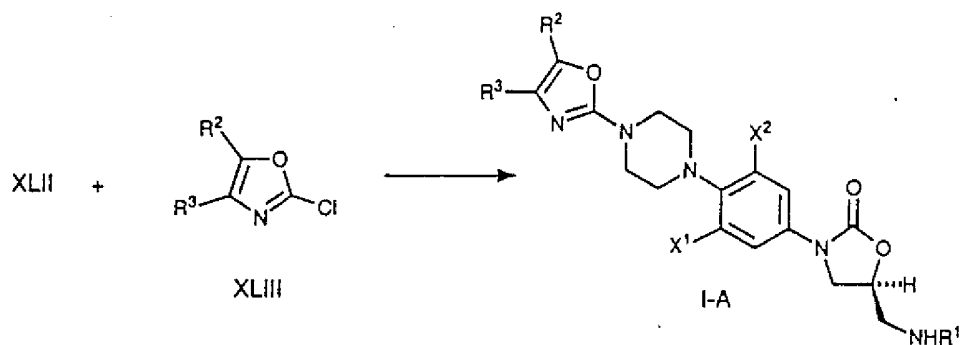
製備式I之噁唑啉酮之方法係描述於以下頁中。所有描述之化合物可自N-(1-六氫吡啶基苯基)-2-氧-5-噁唑啉(XLII)製備，其依次可如在PCT/US93/03570中所述地製備。對熟諳此技藝者明顯的，所述之合成程序在本質上僅為代表性的及替代程序係可能的及在一些例中可為較佳的。



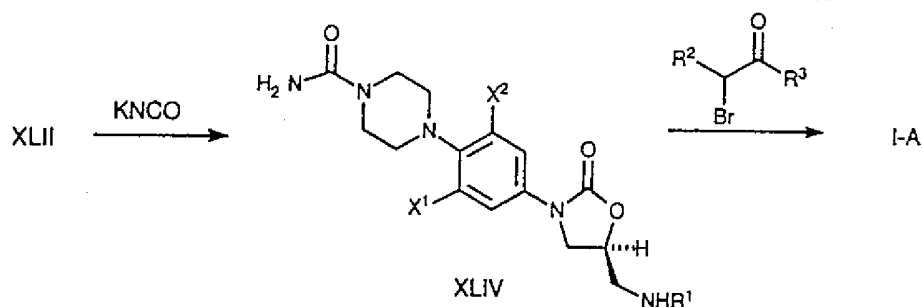
本發明之噁唑(I-A)(式I，其中Q為部分II)係由2-氯噁唑(XLIII)與XLII反應，根據由I. J. Turchi (Chem.

## 五、發明說明 ( 13 )

Rev., 1975, 75, 389) 概要之程序製成。2-氯嘓唑係由在文獻中熟知之方法製備或可商業獲得。

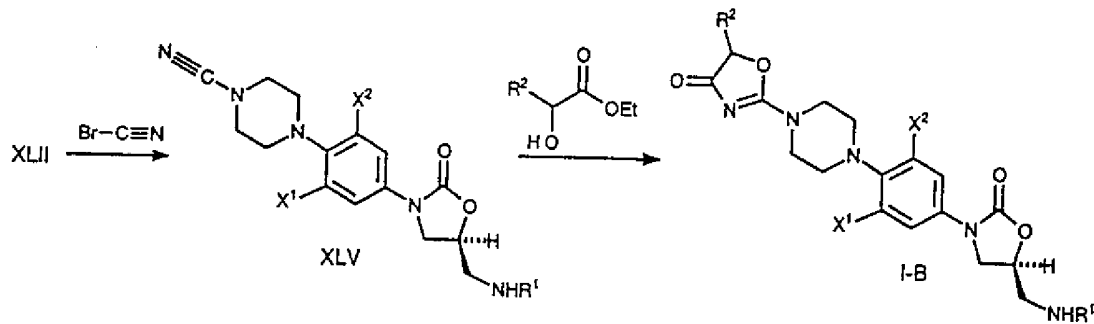


可替代地，化合物 XLII 係與氰酸鉀反應，得到脲 (XLIV)，其然後轉變成嘓唑，由不同溴酮之反應，根據 R. Gompper (Chem. Ber., 1959, 92, 1944) 之程序。

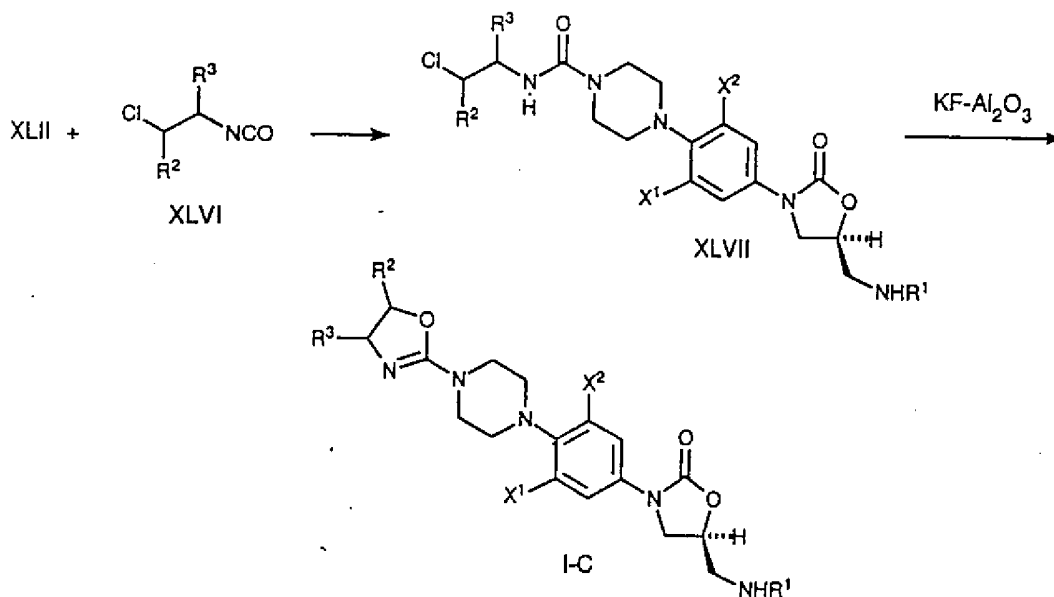


本發明之嘓唑-4-酮 (I-B) (式 I，其中 Q 為部分 III) 係由 XLII 與溴化氰反應製備，得到氰醯胺 XLV，接著與  $\alpha$ -羥基酯反應產生 I-B。此些程序係基於該等由 C.F. Howell (J. Org. Chem., 1962, 27, 1679) 所報導者。

## 五、發明說明 ( 14 )

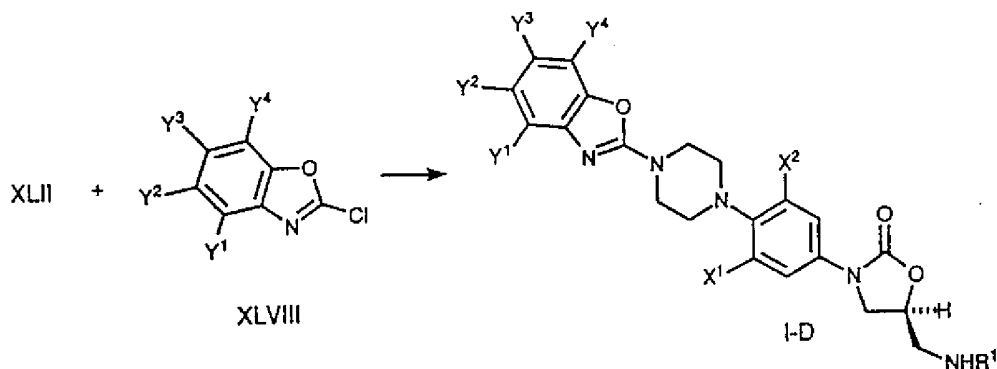


本發明之4,5-二氫噁唑(I-C)(式I，其中Q為部分IV)係由XLII與2-氯乙基異氰酸鹽(XLVI)之反應製備，產生中間物脲(XLVII)，其然後轉變成I-C，由溫和鹼之處理，如吸附至礬土之氯化鉀。此方法已由W.C. Wong (Bioorganic Med. Chem. Lett., 1994, 4, 2317)揭示。需要之2-氯乙基異氰酸鹽係由在文獻中已知之方法製備或自商業來源獲得。

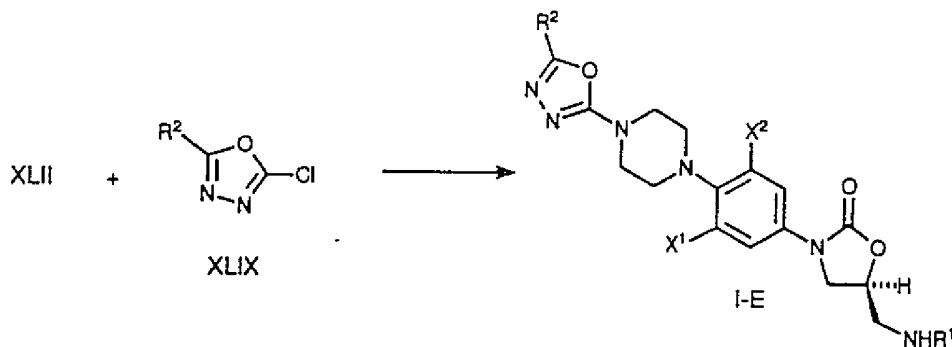


## 五、發明說明 ( 15 )

本發明之苯并呋唑(I-D)(式I, 其中Q為部分V)係由XLII與2-氯苯并呋唑(XLVIII)之反應, 根據R. Benassi(J. Chem. Soc. Perkin Trans. II, 1985, 1513)之程序製備。



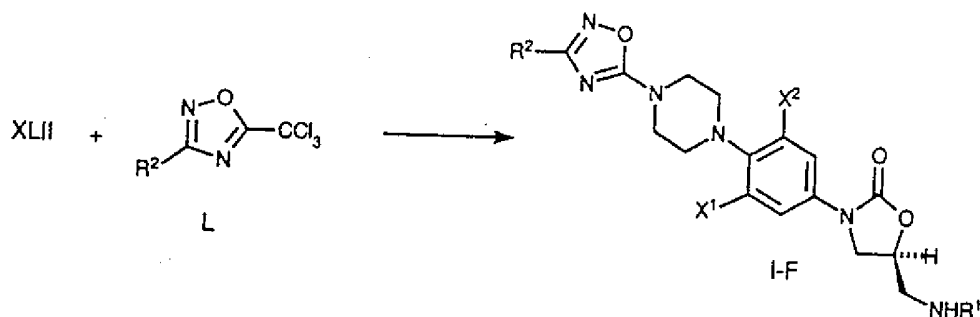
本發明之1,3,4-呋二唑(I-E)(式I, 其中Q為部分VI)係由XLII與2-氯-1,3,4-呋二唑(LXIX)之反應, 根據R. Madhavan (Ind. J. Chem., 1969, 7, 760)之程序製備。2-氯-1,3,4-呋二唑係由文獻中已知之方法製備。



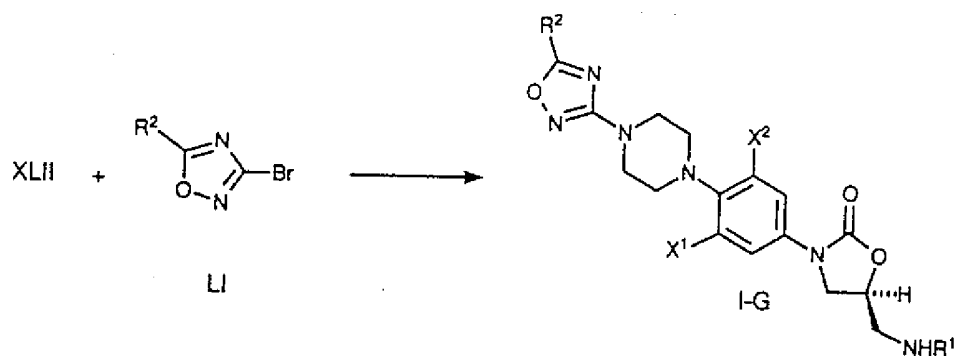
本發明之1,2,4-呋二唑(I-F)(式I, 其中Q為部分VII)係由XLII與5-三氯甲基-1,2,4-呋二唑(L)之反應, 根據S. Yuragi (Chem. Pharm. Bull. 1973, 21, 1641)之程序製備。5-三氯甲基-1,2,4-呋二唑係由S. Yuragi在

## 五、發明說明 ( 16 )

相同文獻中所揭示之程序製備。

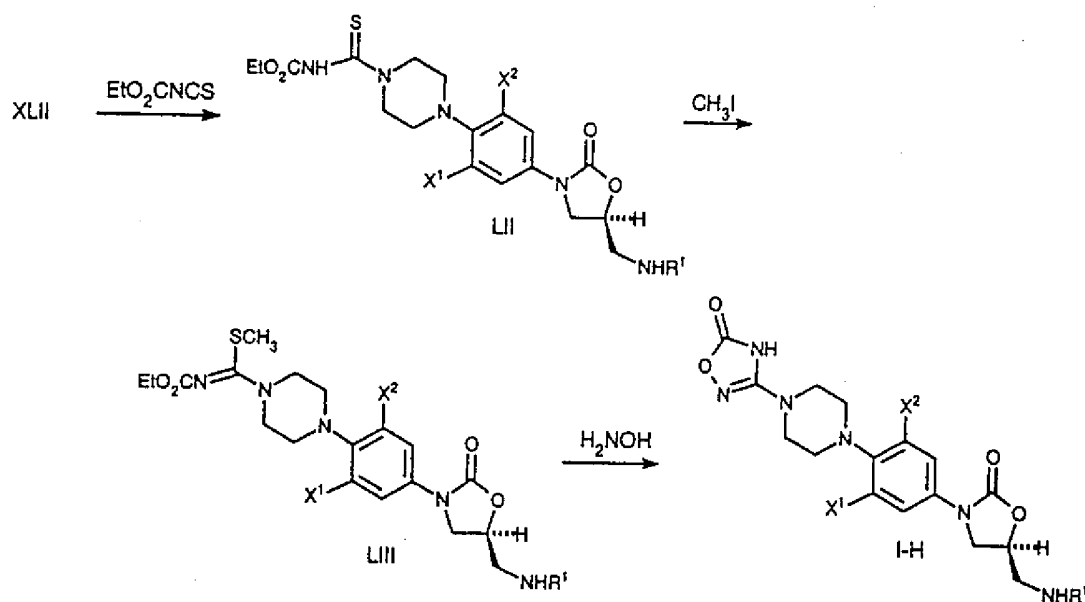


本發明之1,2,4-噁二唑(I-G)(式I，其中Q為部分VIII)係具1,2,4-噁二唑I-F之異構物及僅不同於六氫吡咻連結至噁二唑環之點上。1,2,4-噁二唑I-G係由XLII與3-溴-1,2,4-噁二唑LI之反應，根據P. Choi(Tetrahedron Lett., 1982, 23, 125)之程序製備。

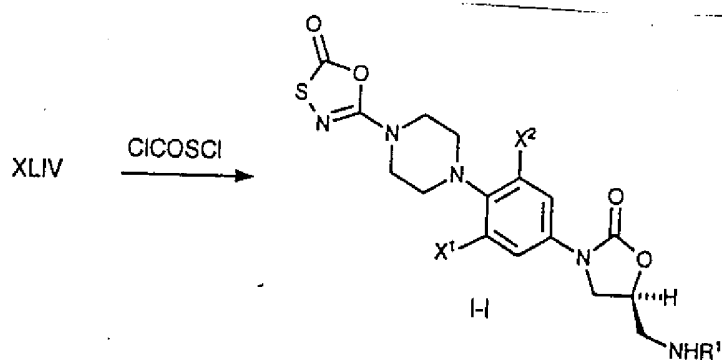


本發明之1,2,4-噁二唑-5-酮I-H(式I，其中Q為部分IX)係由XLII與乙氧基羰基異硫脲酸鹽之反應製備，得到硫脲LII，甲基化成異硫脲LIII及然後與羥基胺反應。此些方法已由P. R. Atkins (J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1973, 2644)報導。

## 五、發明說明 ( 17 )

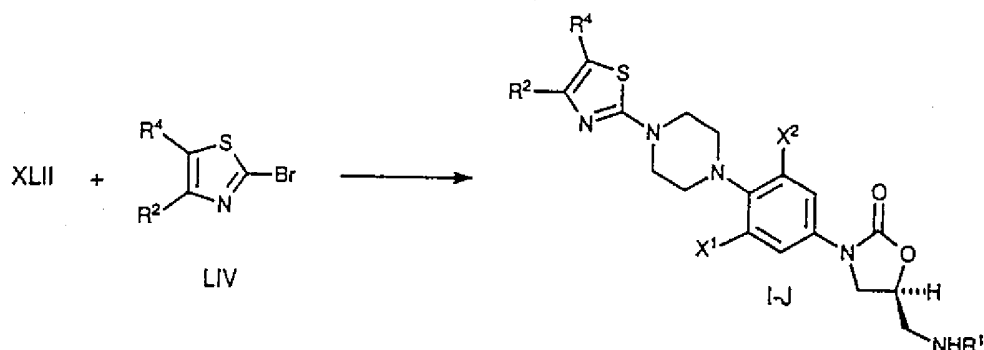


本發明之1,3,4-噁噻唑-2-酮(I-I)(式I，其中Q為部分X)係由脲XLIV與氯羰基次磺醯氯之反應，根據I. T. Hogan (Tetrahedron 1984, 40, 681)之程序製備。

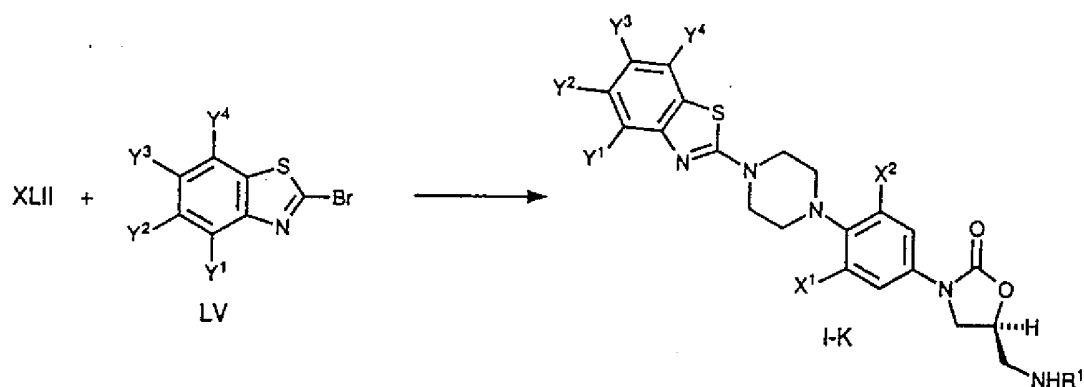


本發明之噻唑(I-J)(式I，其中Q為式XI)係由XLII與2-溴噻唑(LIV)之反應，根據Bonzom (Bull. Soc. Chim. Fr., 1963, 2582)之程序製備。所要之2-溴噻唑可根據文獻中熟知之方法製備。

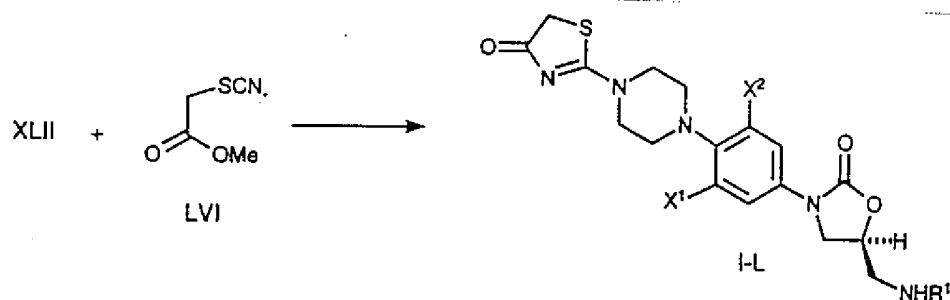
## 五、發明說明 ( 18 )



本發明之苯并噻唑(I-K)(式I，其中Q為部分XII)係由2-氯苯并噻唑(LV)與XLII之反應，根據R. Benassi (J. Chem. Soc. Perkin Trans. II, 1985, 1513)之方法生成。

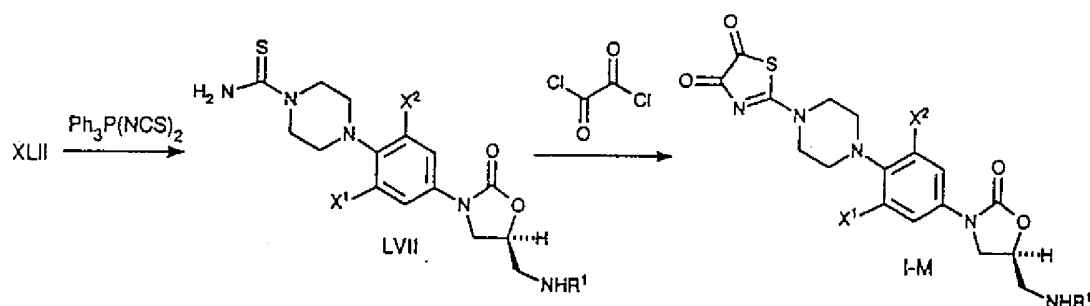


本發明之噻唑-4-酮(I-L)(式I，其中Q為部分XIII)係由XLII與硫氰酸基乙酸甲酯(LVI)之反應，保持在T. Zimmerman (J. Prakt. Chem. 1990, 332, 540)下製備。

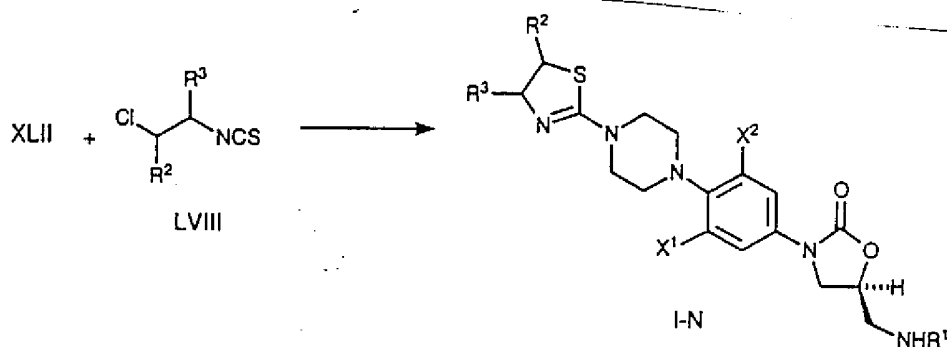


## 五、發明說明 ( 19 )

本發明之噻唑二酮(I-M)(式I，其中Q為部分XIV)係由XLII與三苯基膦酸基硫氰酸酯之反應，先形成硫脲LVII，根據Y. Tamura之程序(Tetrahedron Lett., 1978, 20, 1753-1754)製備。硫脲LVII然後與草酰氯反應，根據J. Goerdelen (Chem. Ber. 1966, 99, 3572)公佈之程序，得到噻唑二酮I-M。

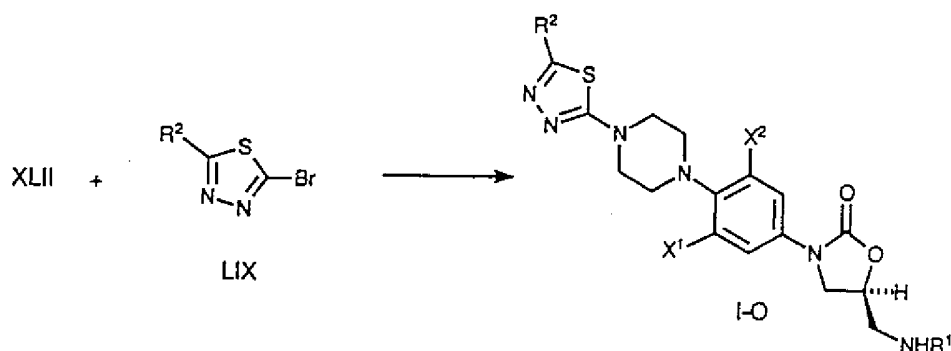


本發明之噻唑啉(I-N)(式I，其中Q為部分XV)係由XLII與2-氯乙基異硫氰酸鹽之反應，根據R. E. Hackler之程序(Syn. Comm., 1975, 5, 143)製備。所要之2-氯乙基異硫氰酸鹽係商業可得的或可由文獻中已知之方法製備。

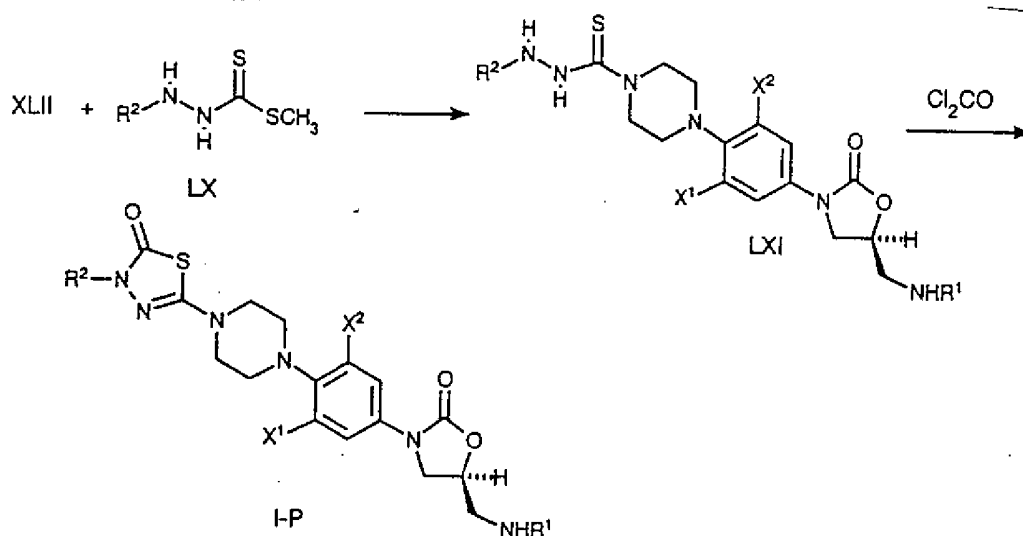


## 五、發明說明 ( 20 )

本發明之1,3,4-噻二唑(I-Q)(式I，其中Q為部分XVI)係由XLII與式LIX之2-溴-1,3,4-噻二唑之反應，根據I. Lalezari之程序(J. Pharm. Sci., 1975, 64 1250)製備。所要之2-溴-1,3,4-噻二唑可由文獻中已知之方法製備。

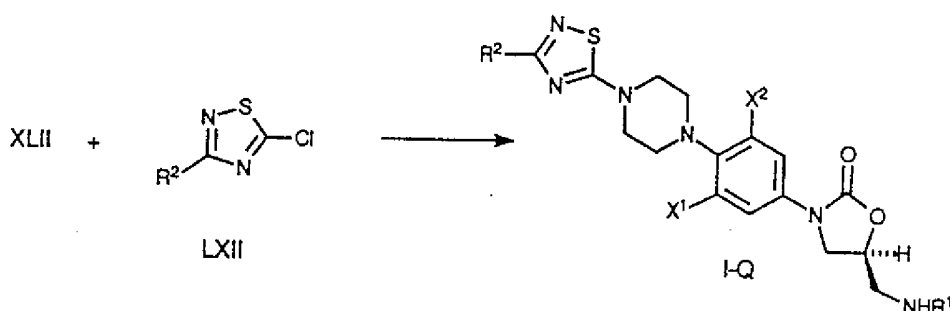


本發明之1,3,4-噻二唑(I-P)(式I，其中Q為部分XVII)係由XLII與式LX之二硫半卡肼之反應製備，得到中間物硫半卡肼LXI，其然後以光氣處理。此途徑已由K. Sasse (Liebigs Ann. Chem., 1970, 735, 158)報導。

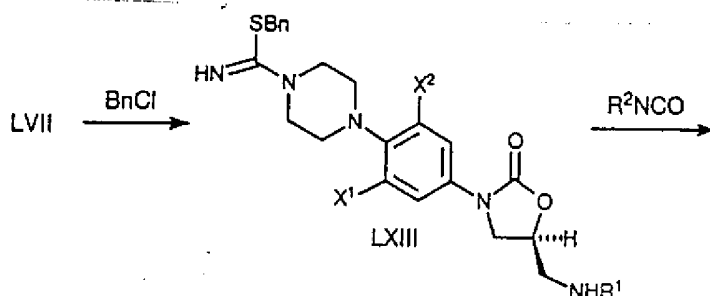


## 五、發明說明 ( 21 )

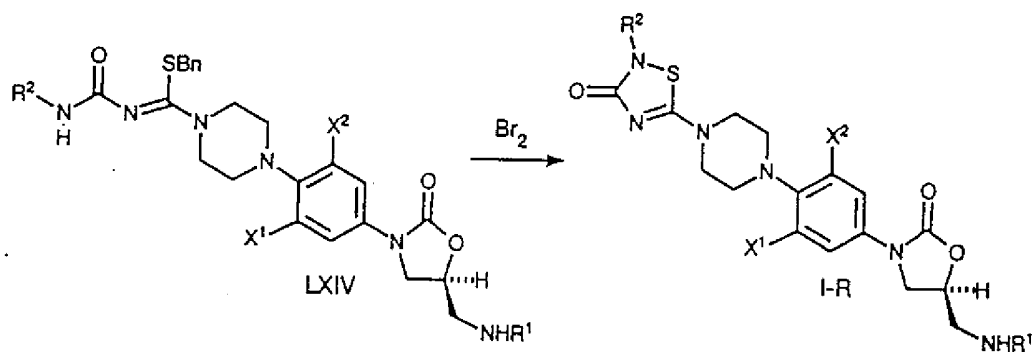
本發明之1,2,4-噻二唑(式I, 其中Q為式XVIII)係由XLII與2-氯-1,2,4-噻二唑LXII之反應, 根據E. F. Elslager之程序(J. Het. Chem., 1973, 10, 611)製備。所要之2-氯-1,2,4-噻二唑係商業可得的或可由文獻中已知之方法製備。



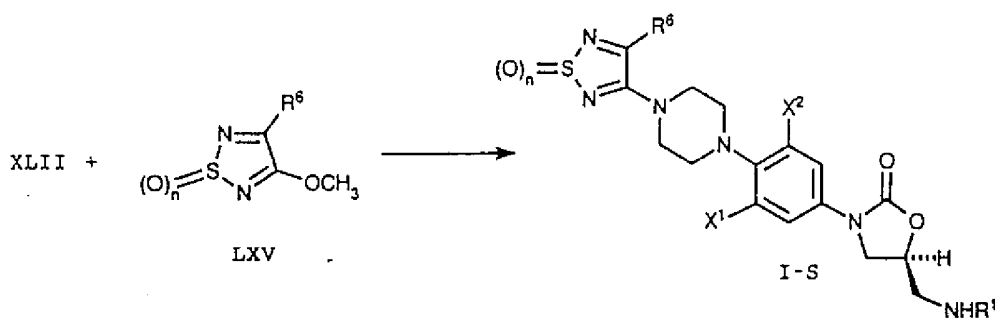
本發明之1,2,4-噻二唑-3-酮(I-R)(式I, 其中Q為式XIX)係由A.K. Pandey(合成, 1982, 1068)所報導之多步驟反應系列製備。在此系列中, 硫脲LVII(上述之製備)以苄基氯烷化, 得到異硫脲LXIII。此異硫脲然後與異氰酸鹽反應, 得到中間物LXIV。最後LXIV與溴反應, 產生1,2,4-噻二唑-3-酮I-R。



## 五、發明說明 ( 22 )

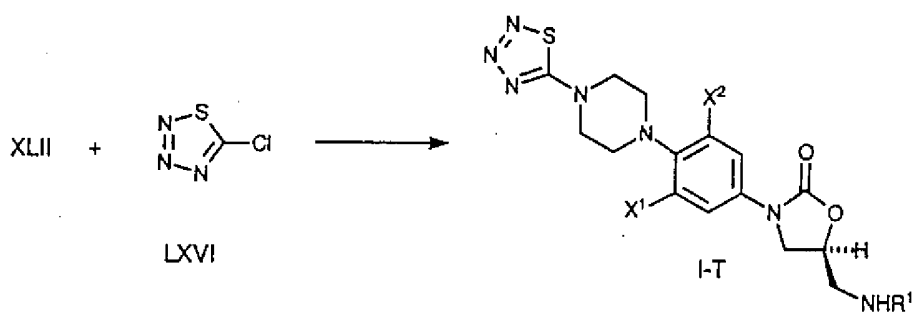


本發明之1,2,5-噻二唑(I-S)(式I，其中Q為部分XX)係由XLII與3,4-二烷氧基-1,2,5-噻二唑(LXV)之反應，根據S. Karady(雜環，1981，16，1561-)和R.Y. Wen(J. Org. Chem., 1975，40，2743)之程序製備。所製之3-甲氧基-1,2,5-噻二唑係由相同之揭示書中所述之方法製備。

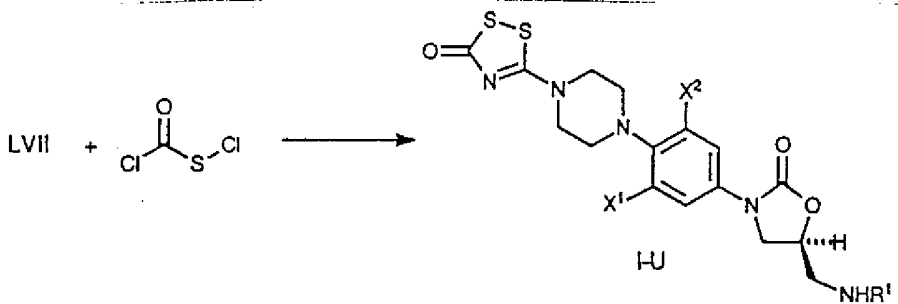


本發明之1,2,3,4-噻三唑I-T(式I，其中Q為部分XXI)係由XLII與5-氯噻三唑(LXVI)之反應，根據E. Lieber之方法(J. Org. Chem., 1961，26，1644)製備。

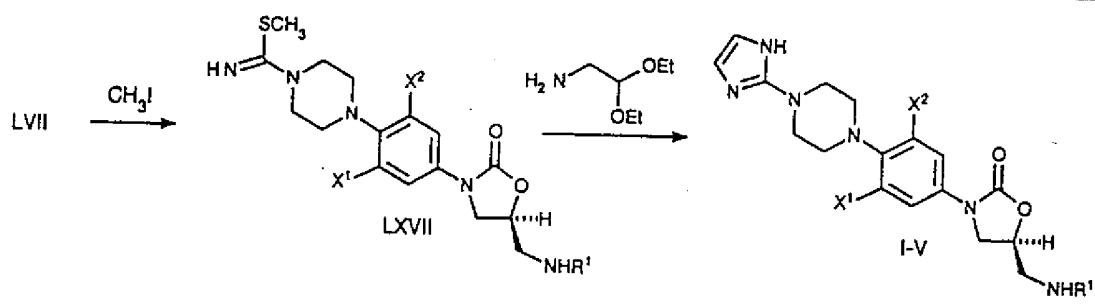
五、發明說明 ( 23 )



本發明之1,2,4-二硫噻唑酮I-U(式I，其中Q為部分XXII)係由前述之硫脲LVII與氯羰基次硫醯氯之反應，根據J. Goerdeler之程序(Chem. Ber. 1981, 114, 549)製備。



本發明之咪唑(I-V)(式I，其中Q為部分XXIII)係由硫脲LVII(上述)與甲基碘之反應製備，得到異硫脲LXVII及然後進一步與胺基乙醛二乙基縮醛反應，根據A. Dalkafouki之程序(Tetrahedron Lett., 1991, 32, 5325)。



經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再  
本頁)

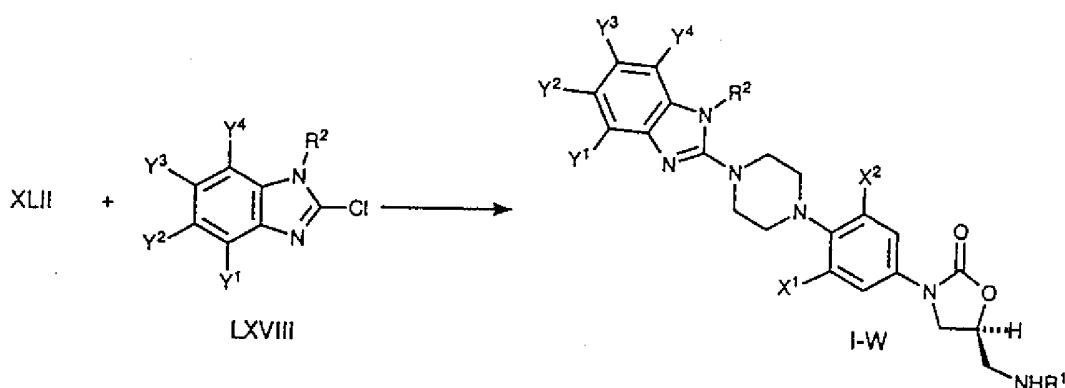
裝

訂

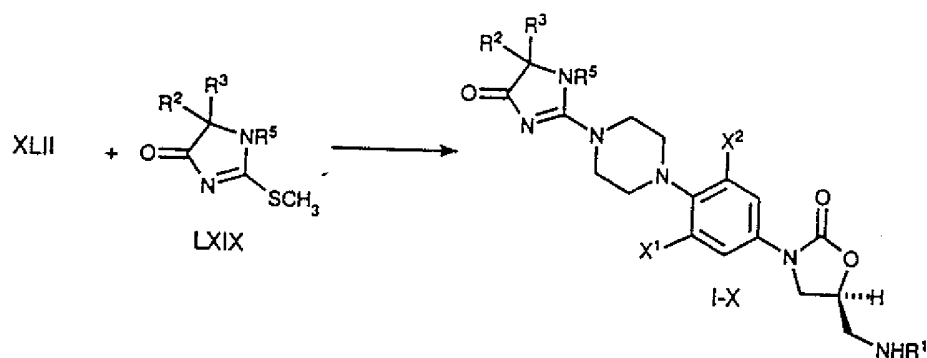
線

## 五、發明說明 ( 24 )

本發明之苯并咪唑(I-W)(式I，其中Q為部分XXIV)係由XLII與2-氯苯并咪唑LXVIII之反應，根據I.R. Mandel之程序(J. Med. Chem., 1970, 13, 1043)製備。



本發明之咪唑-4-酮(I-X)(式I，其中Q為部分XXV)係由XLII與2-甲硫基-4-咪唑酮(LXIX)之反應，根據R.C. Gadwood等人之程序(J. Med. Chem., 1993, 36, 1480-1487)製備。所要之2-甲硫基-4-咪唑酮可由此文獻中所含之程序製備。

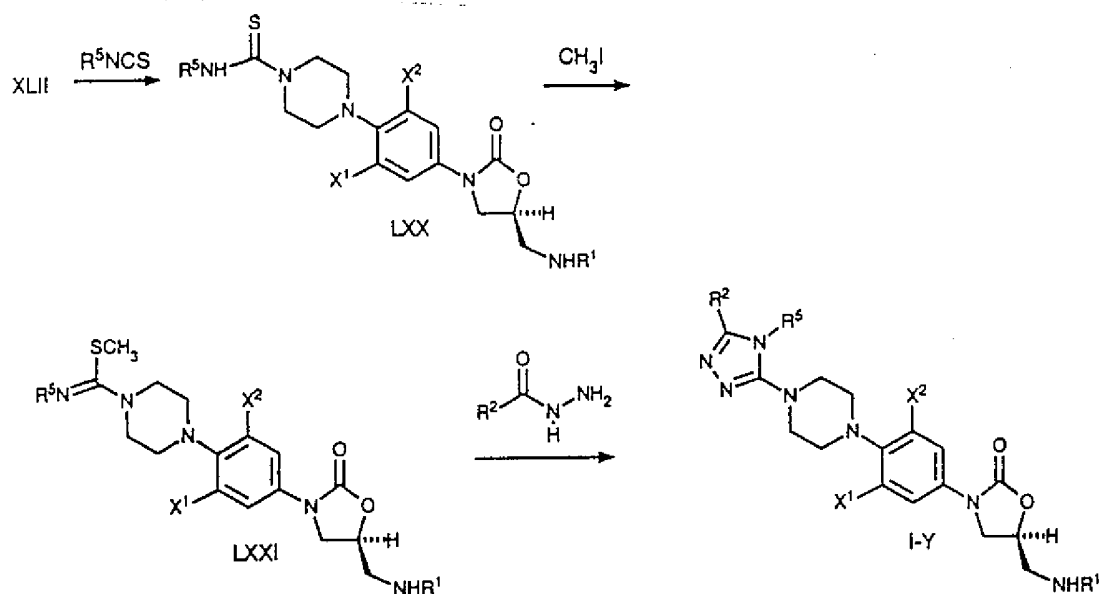


本發明之1,2,4-三唑(I-Y、I-Z和I-AA)(式I，其中Q為式XXVI、XXVII或XXVIII)僅不同於三唑上可見之取代型態類型。瞭解地，此些三唑簡單地為互相之互變異構

## 五、發明說明 ( 25 )

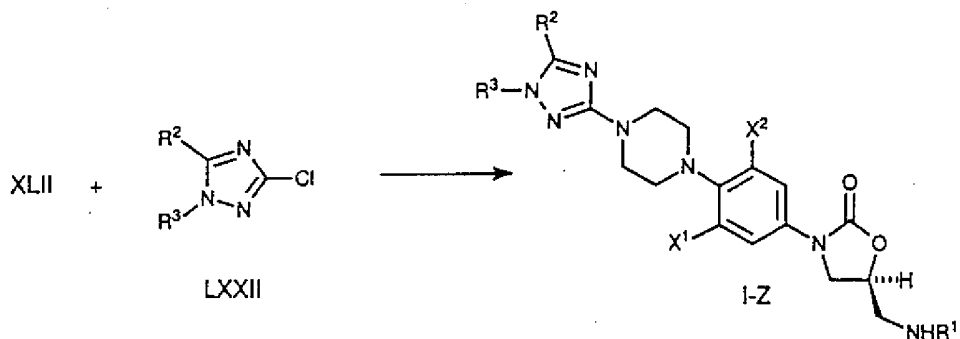
物，其中 $R^3$ 和 $R^5$ 為氫(H)。然而，若 $R^3$ 或 $R^5$ 為烷基或苯基，然後三唑I-Y、I-Z和I-AA為獨特、不可互換之結構。

本發明之第1型1,2,4-三唑(I-Y)(式I，其中Q為式XXVI)係由XLII與異硫氰酸鹽之反應製備，得到取代之硫脲LXX。以甲基碘之烷化得到異硫脲LXXI，及與醯肼之反應產生I-Y。此些步驟已由J.P. Maffrand (Eur. J. Med. Chem. 1978, 13, 469)揭示。

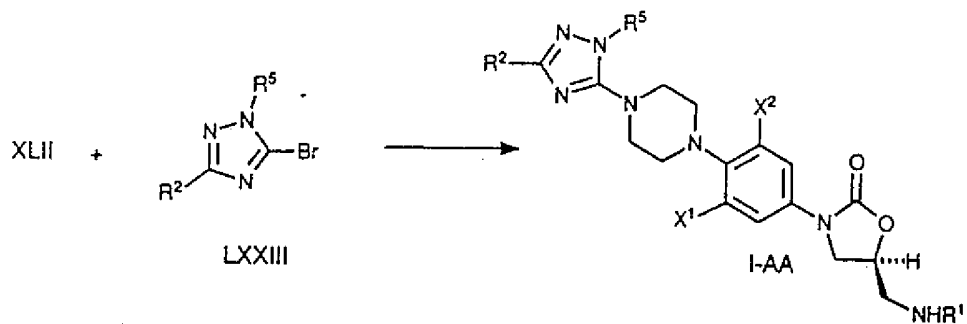


本發明之第2型1,2,4-三唑(I-Z)(式I，其中Q為部分XXVII)係由3-氯-1,2,4-三唑(LXXII)與XLII之反應，根據J.L. Barascut之程序製備。所要之3-氯-1,2,4-三唑係由文獻中已知之方法製備。

## 五、發明說明 ( 26 )

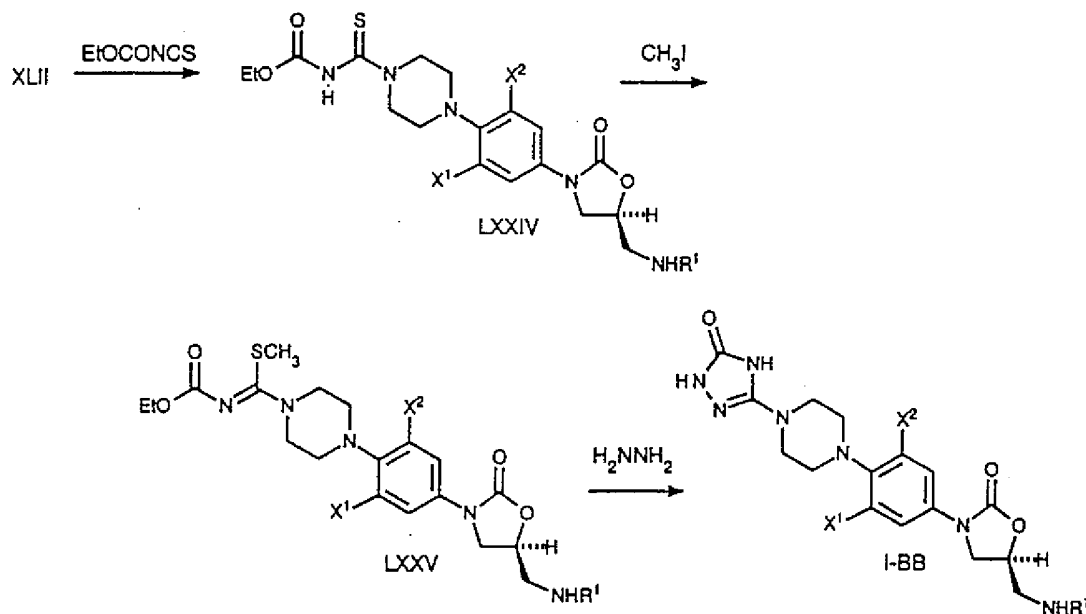


本發明之第3型1,2,4-三唑(I-AA)(式I，其中Q為部分XXVIII)係由3-溴-1,2,4-三唑(LXXIII)與XLII之反應，根據J.L. Barascut(Bull. Soc. Chim. Fr., 1975, 1649)之程序製備。所要之3-溴-1,2,4-三唑係亦由J.L. Barascut所述之方法製備。

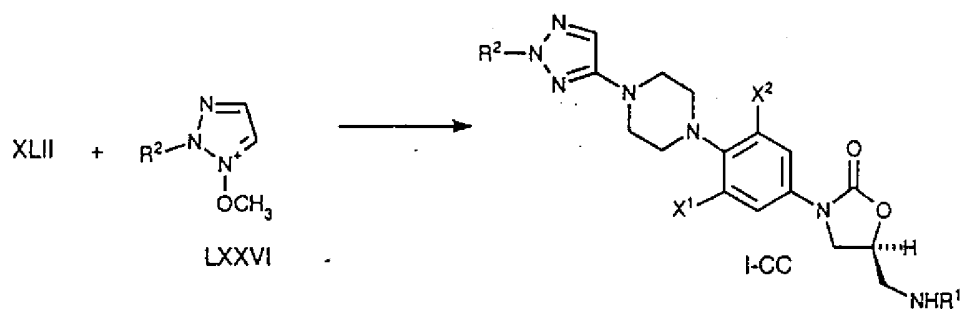


本發明之1,2,4-三唑酮(I-BB)(式I，其中Q為部分XXIX)係經由P.R. Atkins(J. Chem. Soc. Perkin I, 1973, 2644)所揭示之多步驟系列製備。因此，XLII與乙氧基羰基異硫氰酸鹽之反應得到硫脲LXXIV。甲基化產生異硫脲LXXV及與肼之反應導致所要之1,2,4-三唑酮。

## 五、發明說明 ( 27 )



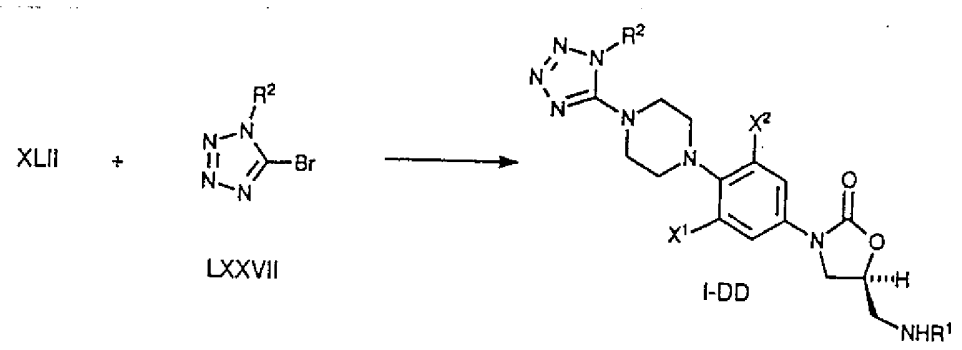
本發明之1,2,3-三唑(I-CC)(式I, 其中Q為部分XXX)係由XLII與1-甲氧基-1,2,3-三唑鹽(LXXVI)之反應, 根據M. Begtrup之程序(Acta Chem. Scand. B, 1986, 40, 262)製備。



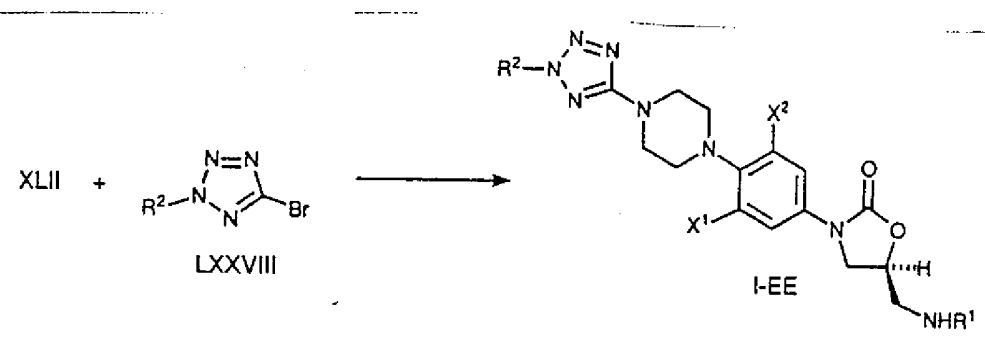
本發明之四唑(I-DD和I-EE)(式I, 其中Q為部分XXXI或XXXII)僅不同於四唑環上可見之取代型態類型。瞭解地, 此些四唑簡單地為互相之互變異構物, 當 $\text{R}^2$ 為氫(H)。然而, 若 $\text{R}^2$ 為烷基或苯基時, 然後四唑I-DD和I-EE為獨特, 不可互換之結構。

五、發明說明 ( 28 )

本發明之第1型四唑(I-DD)(式I，其中Q為部分XXXI)係由5-溴四唑(LXXVII)與XLII之反應，根據G.B. Barlin之程序(J. Chem. Soc. (B), 1967, 641)製備。所要之5-溴四唑係由文獻中已知之方法製備。



本發明之第2型四唑(I-EE)(式I，其中Q為部分XXXII)係由5-溴四唑(LXXVIII)與XLII之反應製備。此些方法已由G.B. Barlin (J. Chem. Soc. (B), 1967, 641)報導。



本發明之異吡啶-7-酮(I-FF)(式I，其中Q為部分XXXIII)係由2-胺基異吡啶-7-酮(LXXIX)與XLII之反應，根據由L.I. Spiessens (Bull. Soc. Chim. Belg., 1983, 92, 965)所揭示之程序製備。所要之2-胺基異吡啶-7-酮係由相同文獻中概要之程序製備。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

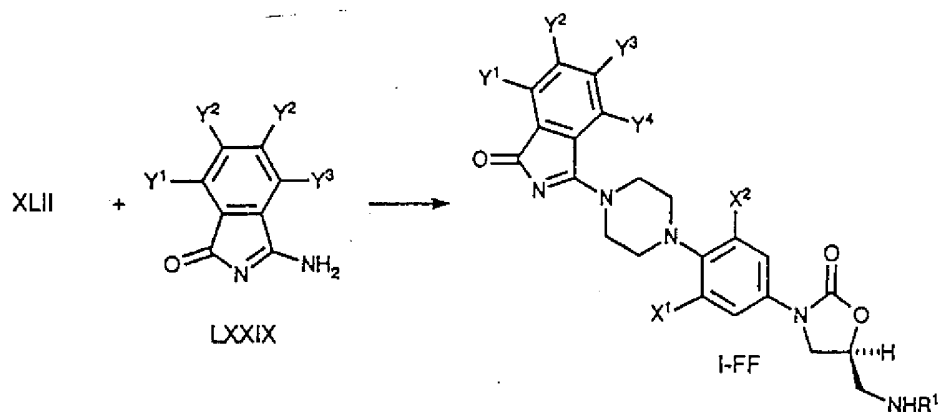
裝

訂

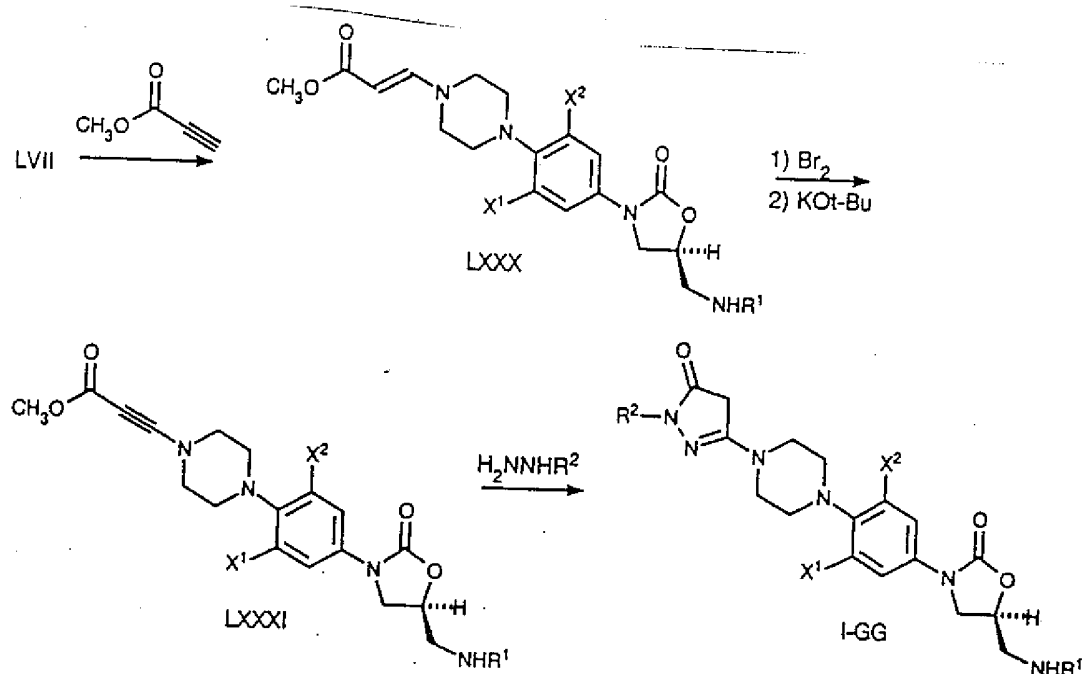
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

## 五、發明說明 (29)



本發明之吡唑-3-酮(I-GG)(式I，其中Q為部分XXXIV)係由H.J. Gais概要之步驟式程序(Helv. Chim. Acta, 1969, 52, 2641)製備。XLII與丙炔酸甲酯之反應得到烯胺LXXX。溴化和去氫溴化導致炔胺LXXXI。最後與肼之反應得到吡唑-3-酮。



本發明之吡唑啉(I-HH)(式I，其中Q為部分XXXV)係

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

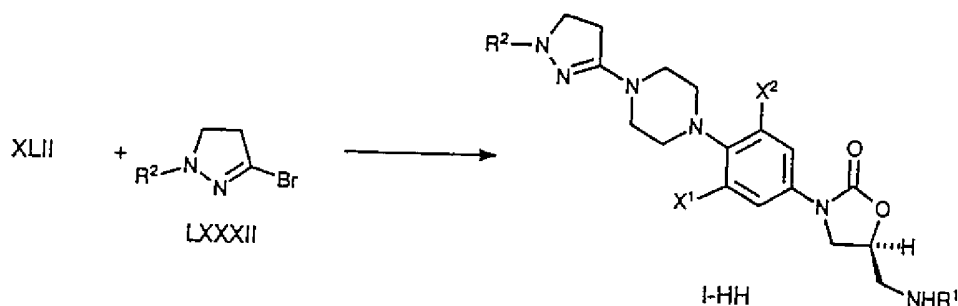
裝

訂

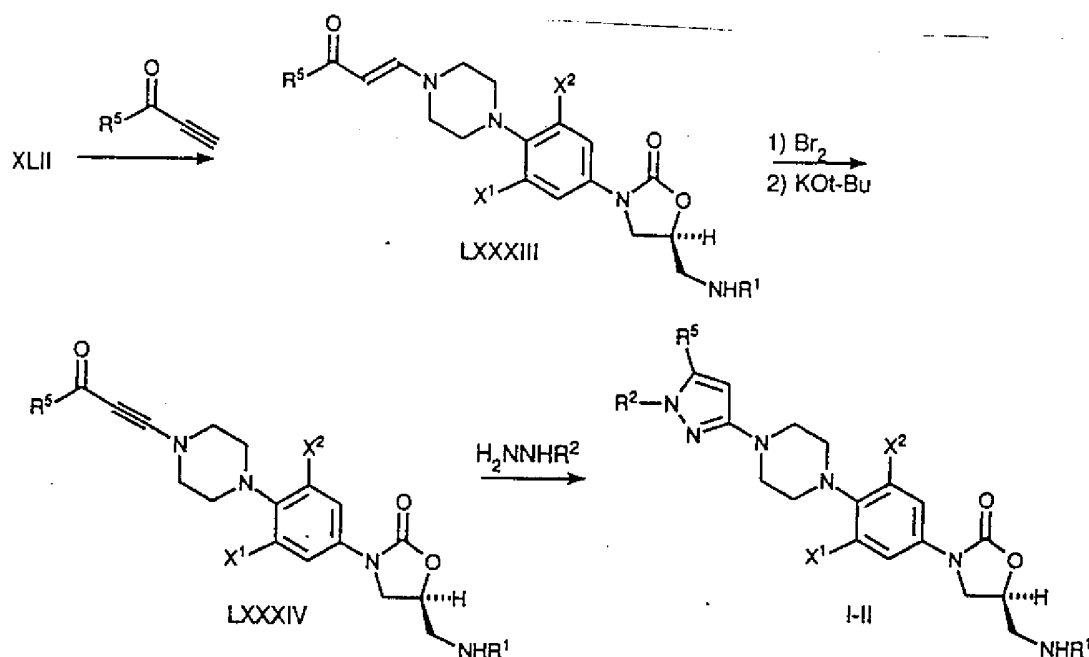
線

## 五、發明說明 ( 30 )

由 J. Elguero (Bull. Soc. Chim. Fr., 1969, 1683) 所述之以下程序製備。因此，XLII 與 3-溴吡啶 LXXXII 之反應得到吡啶。

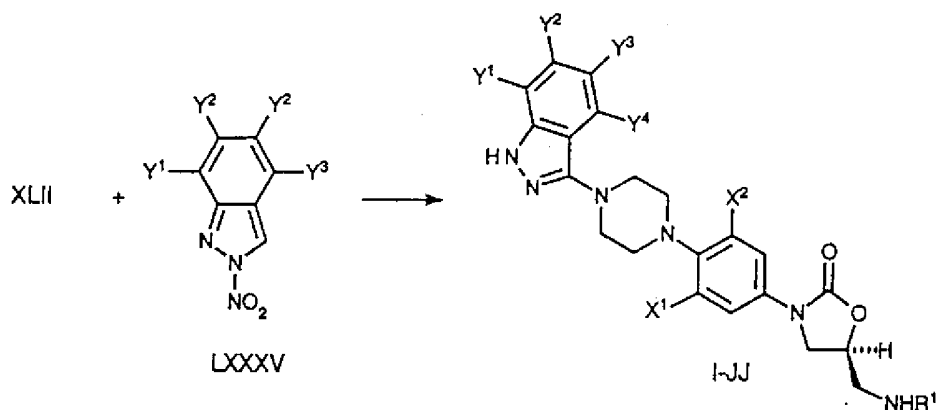


本發明之吡啶 I-II (式 I，其中 Q 為部分 XXXVI) 係由 I. G. Ostromuv (J. Org. Chem., USSR, 1987, 23, 1467) 所揭示之多步驟程序製備。XLII 與炔酮之反應得到烯胺 LXXXIII。溴化和去氫溴化得到炔胺 LXXXIV。最後，與胍之反應產生吡啶 I-II。

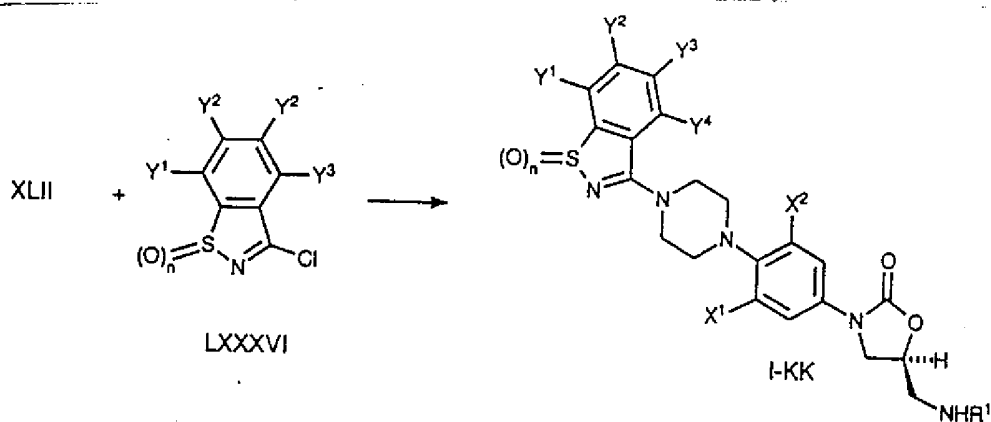


## 五、發明說明 ( 31 )

本發明之吡啶(I-JJ)(式I，其中Q為部分XXXVII)係由XLII與2-硝基吡啶(LXXXV)之反應，根據U. Wrzeciono之方法(Pharmazie, 1985, 40, 105)製備。

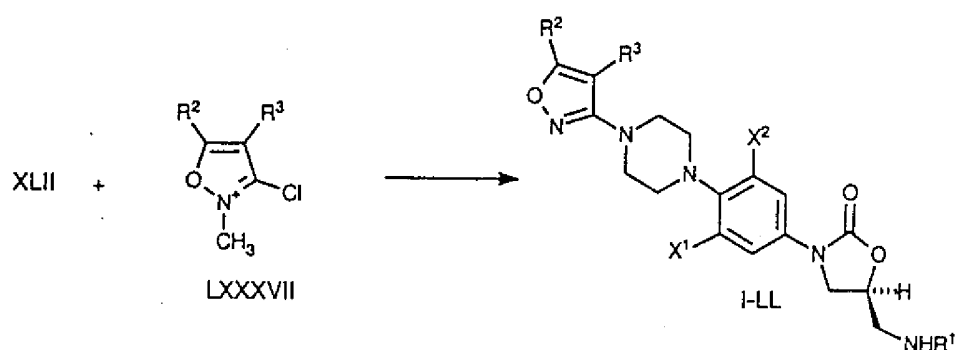


本發明之苯并異噻唑(I-KK)(式I，其中Q為部分XXXVIII及n為0)係由XLII與3-氯苯并異噻唑(LXXXVI)之反應，根據F. Becke之程序(J. Liebigs Ann. Chem. 1969, 729, 146)合成。轉變成苯并異噻唑(其中n為1或2)係由氧化根據H. Böshagen之方法(Chem. Ber., 1970, 103, 3166)進行。

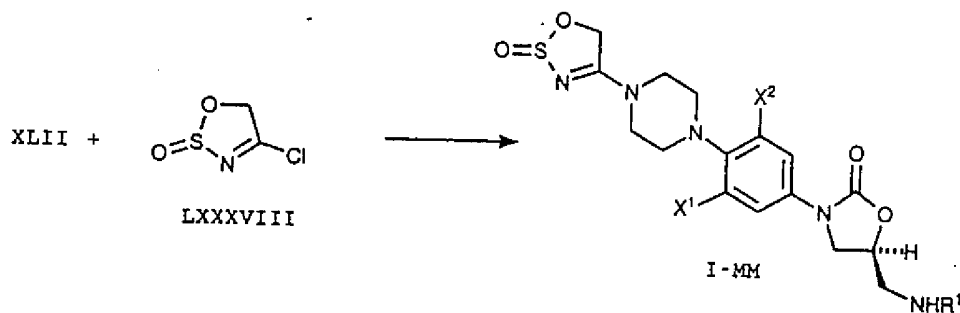


## 五、發明說明 ( 32 )

本發明之異噁唑(I-LL)(式I，其中Q為部分XXXIX)係由XLII與3-氯-2-甲基異噁唑鹽(LXXXVII)之反應，根據S. Sugai之程序(Chem. Pharm. Bull., 1984, 32, 530)製備。所要之3-氯-2-甲基異噁唑鹽係由以上文獻中所揭示之程序製備。



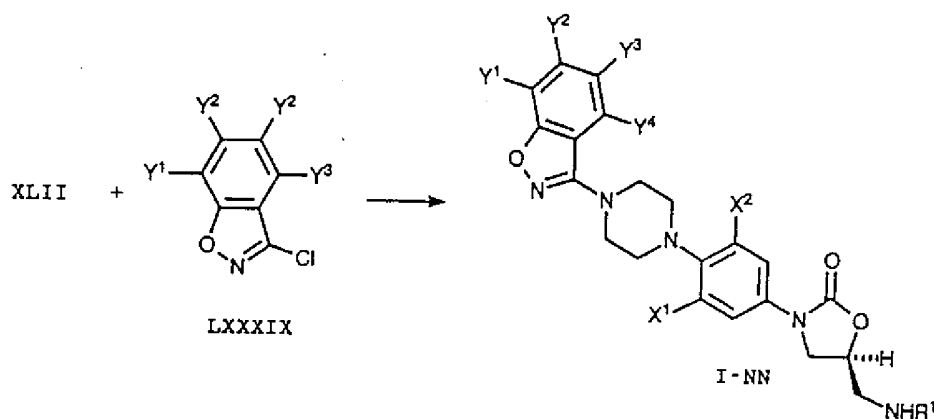
本發明之1,2,3-噁噻啉(I-MM)(式I，其中Q為部分XL)係由XLII與4-氯-1,2,3-噁噻啉(LXXXVIII)之反應，根據V.V. Dovlatyan之程序(Arm. Khim. Zh., 1975, 28, 233; Chem. Abstracts 83: 58725v)製備。所要之4-氯-1,2,3-噁噻啉係根據在以上文獻中所揭示之程序製備。



本發明之苯并異噁唑(I-NN)(式I，其中Q為部分XLI)

## 五、發明說明 ( 33 )

係由XLII與3-氯苯并異噁唑(LXXXIX)之反應，根據H. Boshagen之程序(Chem. Ber., 1967, 100, 3326)製備。



式I之化合物係有用於治療人和其他溫血動物中之微生物感染，在腸外、局部和口服施藥下。

本發明之醫藥組合物可由將本發明之式I化合物與固體或液體在醫藥上可接受之載體，及視情況與在醫藥上可接受之佐劑和賦形劑組合，採用標準和傳統之技術製備。固體形式組合物包括粉劑、錠劑、分散粒劑、膠囊、藥囊和栓劑。固體載體可至少為一種物質，其亦可作用為稀釋劑、香味劑、溶化劑、潤滑劑、懸浮劑、結合劑、錠解離劑和膠囊化劑。惰性固體載體包括碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石、糖、乳糖、果膠、糊精、澱粉、明膠、纖維性物質、低熔性蠟、可可脂及其類似物。液體狀組合物包括溶液、懸浮液和乳化液。例如，可提供的是本發明化合物溶於水和水-丙二醇及水-聚乙二醇系統之溶液，視情況含適當之傳統著色劑、香味劑、穩定劑和增稠劑。

較佳地，醫藥組合物係採用傳統技術，以單位劑量形式

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 34 )

提供，含有效或適當量之有效成份，即根據本發明之式I化合物。

在醫藥組合物和其單位劑量形式中有效成份，即根據本發明之式I化合物之量可根據特別應用、特別化合物之效力、所要之濃度而廣濶地變化或調整。通常，有效成份之量將在0.5%至90%組合物重之範圍。

在治療或對抗在溫血動物中細菌感染之治療用途中，化合物或其醫藥組合物將以一劑量口服和/或腸外施藥，以獲得和維持有效成份在動物進行抗菌有效治療中之濃度，即量或血中含量。通常，如此有效成份之抗菌有效劑量將在約0.1至約100，更較佳地約3.0至約50毫克/公斤體重/天之範圍。當然地，劑量可根據病人之需要、所要治療之細菌感染之嚴重性和所使用之特別化合物而變化。而且，當然地，最初之施用劑量可以增加超過以上之上限，以期快速達到所要之血中含量或最初劑量可小於最適值及每日劑量可在治療過程期間根據特別之情況進展性地增加。在需要時，每日劑量亦可區分成施用之多次劑量，例如每天2至4次。

根據本發明之式I之化合物係腸外地施用，即由注射，例如由靜脈注射或由其他腸外之施藥途徑。腸外施藥之醫藥組合物通常含在醫藥上可接受量之根據式I之化合物，以溶於在醫藥上可接受液體載體之可溶性鹽(酸加成鹽或鹼鹽)，例如注射用水和緩衝液，以提供適當緩衝之等張溶液，例如具約3-7之pH。適當緩衝劑包括，例如磷酸三

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 35 )

鈉、碳酸氫鈉、檸檬酸鈉、N-甲基葡萄糖胺、L-(+)-離胺酸和L(+)-精胺酸，僅列出一些代表性緩衝劑。根據式I之化合物通常溶於載體中，以足夠之量提供在醫藥上可接受之注射濃度在約1毫克/毫升至約400毫克/毫升溶液之範圍。生成之液體醫藥組合物經施藥以獲得上述抗菌有效量之劑量。根據本發明之式I之化合物，因其水性溶解度，係有利地以固體和液體劑量形式口服施用。

本發明之呋唑啉酮抗菌劑具對抗多種生物之有用活性。本發明化合物之試管中活性可由標準測試程序評估，如最小抑制濃度(MIC)之測定，由瓊脂稀釋如述於“好氣生長細菌之稀釋抗微生物易受性試驗之方法”(MFT)，1983年1月出版，臨床實驗室標準之國家委員會，771西蘭卡斯特大道，Villanova，賓州19084，美國。本發明選定之化合物對抗金黃色葡萄球菌和肺炎鏈球菌之活性係示於表1。

抗微生物活性在體內使用鼠分析程序測試。雌小鼠組(各具6隻18-20克小鼠)以細菌腹膜內注射，其在使用前才解凍及懸浮於具4%釀造酵母之腦血浸出液(金黃色葡萄球菌UC<sup>®</sup> 9213)或腦心浸出液(鏈球菌種)。每藥物在6種劑量程度下之抗生處理在注射後1小時和5小時由口插入或皮下途徑施藥。殘存每天觀察至6天。基於死亡率比值之DE<sub>50</sub>使用探測分析計算。主題化合物對熟知之抗微生物劑(凡可黴素)作為控制組比較。數據係示於表1。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 36 )

表 1

對抗選定格蘭氏陽性菌之實施例試管中活性

| 實施例號 | MIC (微克/毫升) <sup>a</sup>     |                            |
|------|------------------------------|----------------------------|
|      | 金黃色葡萄球菌 UC <sup>®</sup> 9213 | 糞便腸內菌 UC <sup>®</sup> 9217 |
| 1    | 4                            | 2                          |
| 2    | 2                            | 2                          |
| 3    | 2                            | 2                          |
| 4    | 1                            | 1                          |
| 5    | 2                            | 1                          |
| 6    | 0.5                          | 0.5                        |
| 7    | 4                            | 4                          |
| 8    | 2                            | 1                          |
| 9    | 1                            | 1                          |
| 10   | 2                            | 2                          |
| 11   | 2                            | 1                          |
| 12   | 32                           | 4                          |
| 13   | 4                            | 4                          |
| 14   | 4                            | 2                          |
| 15   | 2                            | 1                          |
| 16   | 1                            | 1                          |
| 17   | 0.5                          | 1                          |
| 18   | 2                            | 2                          |
| 19   | 4                            | 2                          |
| 20   | 4                            | 2                          |
| 24   | 1                            | 1                          |
| 25   | 2                            | 1                          |
| 26   | 8                            | 4                          |
| 27   | 4                            | 4                          |
| XLII | >64                          | 32                         |
| 凡可微素 | 1                            | 4                          |

<sup>a</sup>最小抑制濃度：抑制生物可視生長之藥物最低濃度(微克/毫升)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

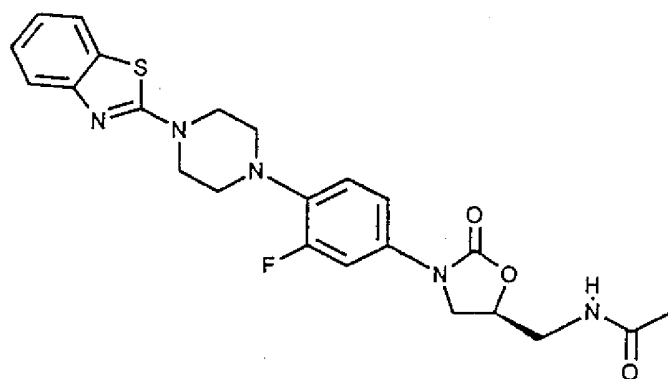
裝

訂

線

# 五、發明說明 ( 37 )

實施例 1 : (S)-N-[[3-[4-[4-(2-苯并噻唑基)-1-六氫吡  
咩基]-3-氟苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺



起始物質XLII(其中X<sup>1</sup>為氟(F), X<sup>2</sup>為氫(H)及R<sup>1</sup>為乙  
醯基(COCH<sub>3</sub>))(350毫克, 1.04毫莫耳)經溶入6毫升  
DMSO。溶液以磷酸二鉀(362毫克, 2.08毫莫耳)和2-氟  
苯并噻唑(194毫克, 1.14毫莫耳)處理。混合液在N<sub>2</sub>下  
加熱至90°C。3小時後, TLC分析顯示消耗掉起始物。混  
合液經冷卻及與CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>和H<sub>2</sub>O一起倒入分液漏斗。混合  
液經振盪及分開有機層和以附加之H<sub>2</sub>O清洗。有機層在無  
水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>中脫水。溶液經過濾和濃縮, 得到固體, 其以  
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O粉碎化。固體經過濾, 以附加之Et<sub>2</sub>O清洗  
和在真空中乾燥, 得到341毫克標題化合物。MP: 239-  
240°C。

實施例 2 : (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(5-硝基噻唑-2-基)  
-1-六氫吡咩基]苯基]-2-氧-5-噁唑啉]甲基]乙醯胺

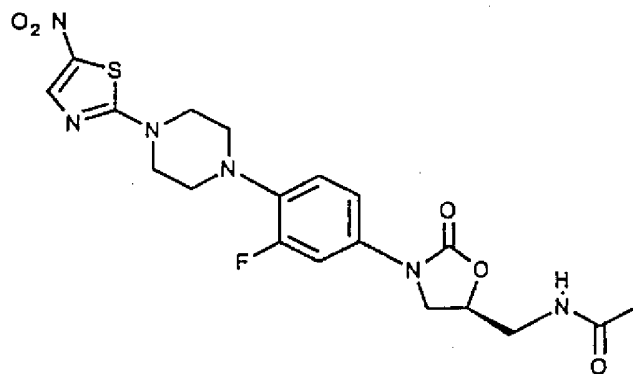
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

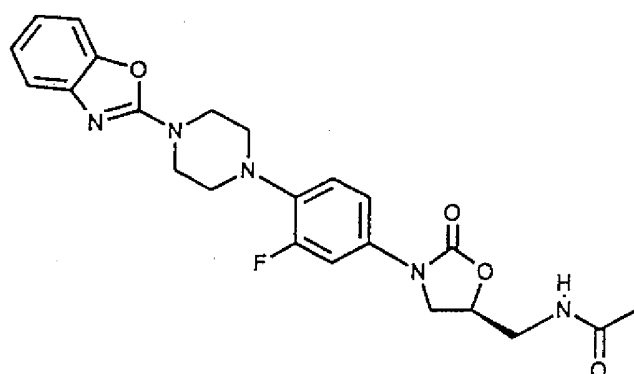
## 五、發明說明 ( 38 )



起始物質XLII(其中 $X^1$ 為氟(F)， $X^2$ 為氫(H)及 $R^1$ 為乙醯基( $\text{COCH}_3$ ))(400毫克，1.19毫莫耳)經溶入7毫升DMSO。溶液以 $\text{K}_2\text{HPO}_4$ (414毫克，2.38毫莫耳)和2-溴-5-硝基噻唑(286毫克，1.37毫莫耳)處理。混合液在室溫下在 $\text{N}_2$ 下攪拌。16小時後，TLC顯示消耗掉起始物質。混合液與 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 一起倒入分液漏斗。混合液以 $\text{H}_2\text{O}$ 和鹽水清洗及分開有機層和在無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 中脫水。有機層之過濾和濃縮得到橙色油。此物質自矽膠層過濾，以3% $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ 溶析。濾液經濃縮得到油，其以 $\text{MeOH}$ 處理。生成之漿以 $\text{Et}_2\text{O}$ 稀釋及固體經過濾和以 $\text{Et}_2\text{O}$ 清洗。固體在真空中乾燥，得到391毫克標題化合物。MP：202-203°C。

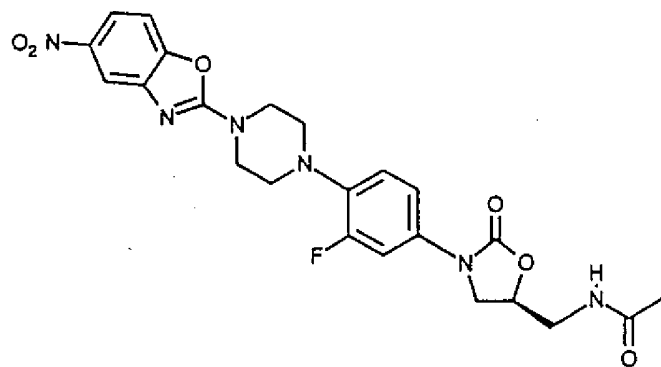
實施例3：(S)-N-[[3-[4-[4-(2-苯并噁唑基)-1-六氫吡啶基]-3-氟苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺

## 五、發明說明 ( 39 )



起始物質XLII(其中 $X^1$ 為氟(F)， $X^2$ 為氫(H)及 $R^1$ 為乙酰基( $\text{COCH}_3$ ))(450毫克，1.34毫莫耳)經溶入8毫升DMSO。溶液以 $\text{K}_2\text{HPO}_4$ (350毫克，2.01毫莫耳)，接著2-氯苯并呋唑(216毫克，1.04毫莫耳)處理。混合液經加熱至 $90^\circ\text{C}$ 1小時。在此時後，TLC顯示消耗掉起始物。反應混合液與 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 一起倒入分液漏斗。混合液以 $\text{H}_2\text{O}$ 和鹽水清洗。有機層經分開及在無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 中脫水。有機層之過濾和濃縮得到固體，其由徑向層析法在矽膠上純化，以5% $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ 溶析，得到412毫克標題化合物。MP： $223-224^\circ\text{C}$ 。

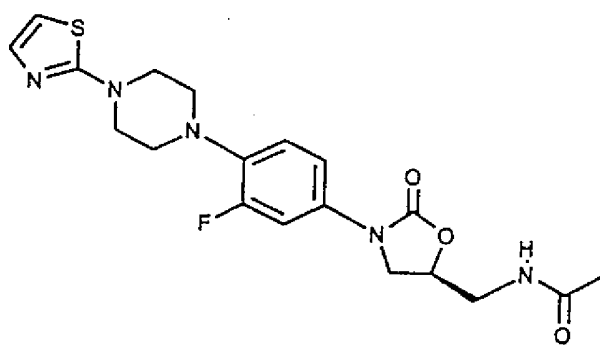
實施例4：(S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(5-硝基苯并呋唑-2-基)]-1-六氫吡啶基]苯基]-2-氧-5-呋唑啉]甲基]乙醯胺



## 五、發明說明 ( 40 )

起始物質XLII(其中 $X^1$ 為氟(F),  $X^2$ 為氫(H)及 $R^1$ 為乙酰基( $\text{COCH}_3$ ))(336毫克, 1.0毫莫耳)經溶入8毫升DMSO。反應混合液以粉末 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (276毫克, 2.0毫莫耳)和2-氯-5-硝基苯并噁唑(276毫克, 2.0毫莫耳)處理。混合液經加熱至 $90^\circ\text{C}$  1小時。在此時後TLC顯示消耗掉起始物。反應混合液與 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 一起倒入分液漏斗。混合液以 $\text{H}_2\text{O}$ 和鹽水清洗。有機層經分開及在無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 中脫水。過濾和濃縮得到固體, 其由徑向層析法在矽膠上純化, 以3% $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ 溶析。此生成黃色固體, 其自EtOAc再結晶得到251毫克標題化合物。MP:  $224-225^\circ\text{C}$ 。

實施例5: (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(2-噻唑基)-1-六氫吡啶基]苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺

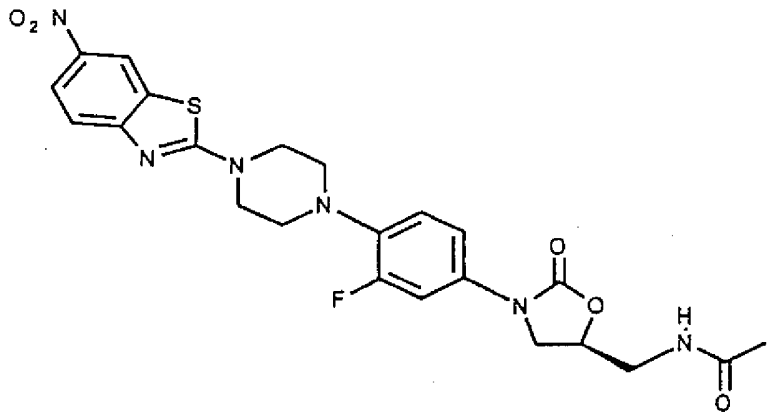


起始物質XLII(其中 $X^1$ 為氟(F),  $X^2$ 為氫(H)及 $R^1$ 為乙酰基( $\text{COCH}_3$ ))(300毫克, 0.80毫莫耳)在可密封之試管中經漿入4毫升無水DMF。漿液以 $\text{Et}_3\text{N}$ (244毫克, 2.41毫莫耳)和2-溴噻唑(262毫克, 1.6毫莫耳)處理。試管經密封及混合液經熱至 $100^\circ\text{C}$ 。混合液在加熱時變成均質。反應維持在此溫度下15小時。在此時後TLC顯示消耗掉

五、發明說明 ( 41 )

起始物。DMF在減壓下除去及殘留物經溶入CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>。混合液以H<sub>2</sub>O和鹽水清洗。有機層經分開及在無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>中脫水。過濾和濃縮得到固體，其由徑向層析法在矽膠上純化，以3%MeOH/CHCl<sub>3</sub>溶析，提供121毫克標題化合物。MP：205-206°C。

實施例6：(S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(6-硝基苯并噻唑-2-基)-1-六氫吡咩基]苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺



起始物質XLII(其中X<sup>1</sup>為氟(F)，X<sup>2</sup>為氫(H)及R<sup>1</sup>為乙醯基(COCH<sub>3</sub>))(350毫克，0.94毫莫耳)經溶入8毫升DMSO。溶液以粉末K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(259毫克，1.9毫莫耳)，接著2-氟-6-硝基苯并噻唑(215毫克，1.0毫莫耳)處理。混合液在室溫下經攪拌16小時。在此時後，TLC顯示消耗掉起始物。反應混合液與CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>一起倒入分液漏斗。混合液以H<sub>2</sub>O和鹽水清洗。有機層經分開及在無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>中脫水。過濾和濃縮得到固體，其由徑向層析法在矽膠上純化，以3%MeOH/CHCl<sub>3</sub>溶析，得到371毫克標題化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

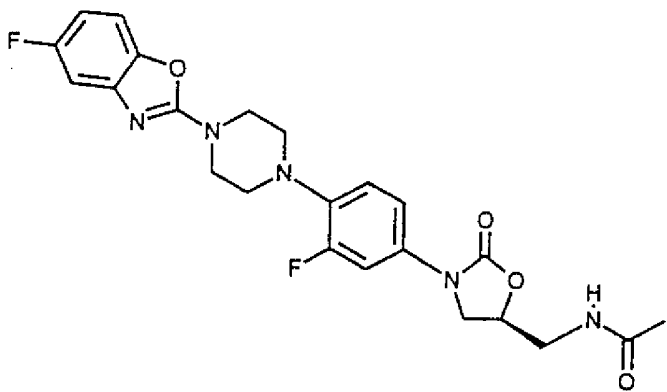
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 ( 42 )

物。MP : 216-217°C。

實施例 7 : (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(5-氟苯并呋唑-2-基)-1-六氫吡啶基]苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺



步驟 1 :

4-氟-6-硝基酚(5.0克, 31.8毫莫耳)經溶入25毫升MeOH。溶液由排除和以N<sub>2</sub>沖刷(3次)脫氣。溶液以10%Pd/C(750毫克, 15重量%)處理, 接著脫氣和以H<sub>2</sub>沖刷。反應維持在H<sub>2</sub>常壓下16小時。在此時後, TLC顯示仍有一些起始物。加入附加300毫克10%Pd/C及攪拌在H<sub>2</sub>常壓下繼續直至消耗掉起始物(3.5小時後)。溶液經矽藻土過濾及粗苯胺之溶液在無延遲下使用。粗苯胺溶液經加入甲基黃原酸鉀(35毫莫耳)在4:1甲醇/H<sub>2</sub>O之溶液。混合液經加熱至迴流18小時。在此時後, 混合液以4.5毫升冰醋酸處理及混合液允許冷卻。MeOH在減壓下除去及固體由層析法在矽膠上純化, 以5:1己烷/EtOAc溶析。此導致3.4克2-氫硫基-5-氟苯并呋唑之分離。MP : 237-238°C。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

## 五、發明說明 ( 43 )

## 步驟2：

2-氫硫基-5-氟苯并呋唑(2.0克，11.8毫莫耳)經漿入  $\text{POCl}_3$  (9.7毫升，104毫莫耳)。漿液以  $\text{PCl}_5$  (3.0克，14.2毫莫耳)和5.0毫升無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  處理。混合液在室溫下經攪拌5.5小時。在此時後，過量之  $\text{POCl}_3$  在減壓下除去。殘留物以飽和水性  $\text{NaHCO}_3$  處理及混合液經倒入分液漏斗。混合液以  $\text{EtOAc}$  萃取及合併之萃取液以鹽水清洗及在無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  中脫水。過濾和濃縮得到1.76克2-氯-5-氟苯并呋唑為蠟狀固體。粗氯化物則用於六氫吡啶置換反應。

## 步驟3：

起始物質XLII(其中  $\text{X}^1$  為氟(F)， $\text{X}^2$  為氫(H)及  $\text{R}^1$  為乙酰基( $\text{COCH}_3$ ))(400毫克，1.1毫莫耳)經溶入10毫升無水DMSO。漿液以上述之粗氯化物(276毫克，1.60毫莫耳)和粉末之  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (304毫克，2.2毫莫耳)處理。混合液經加熱至  $90^\circ\text{C}$  1小時。在此時後，TLC顯示消耗掉起始物。反應混合液與  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  一起倒入分液漏斗。混合液以  $\text{H}_2\text{O}$  和鹽水清洗。有機層經分開及在無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  中脫水。溶液經過濾和濃縮得到固體，其以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$  粉碎化。固體經過濾和以3:1  $\text{Et}_2\text{O}/\text{EtOAc}$  清洗及在真空中乾燥得到378毫克標題化合物。MP:  $226-228^\circ\text{C}$ 。

實施例8：(S)-N-[3-[3-氟-4-[4-(6-氟苯并呋唑-2-基)-1-六氫吡啶基]苯基]-2-氧-5-呋唑啉基]甲基]乙醯胺

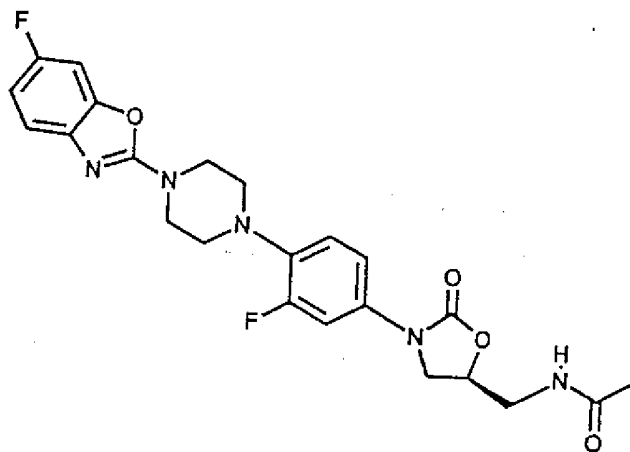
(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(44)



## 步驟1：

2-氯硫基-6-氟苯并呋唑係自3-氯-6-硝基酸如前之實施例中所述地製備。MP：248-250°C。

## 步驟2：

此物質如前之實施例中所述地經轉變成2-氯-6-氟苯并呋唑。此物質經使用而無純化。

## 步驟3：

起始物質XLII(其中X<sup>1</sup>為氟(F)，X<sup>2</sup>為氫(H)及R<sup>1</sup>為乙酰基(COCH<sub>3</sub>))(400毫克，1.07毫莫耳)經溶入10毫升無水DMSO。溶液以粉末K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(296毫克，2.14毫莫耳)和2-氯-6-氟苯并呋唑(276毫克，1.61毫莫耳)處理。混合液經加熱至90°C 2小時。在此時後，TLC顯示消耗掉起始物質。反應混合液與CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>一起倒入分液漏斗。混合液以H<sub>2</sub>O和鹽水清洗。有機層經分開及在無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>中脫水。溶液經過濾和濃縮得到固體，其由徑向層析法純化，以1-4% MeOH/CHCl<sub>3</sub>之梯度溶析。此得到406毫克

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

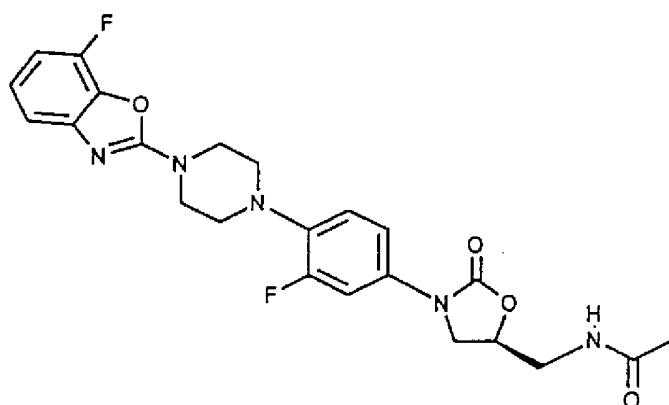
訂

線

## 五、發明說明 ( 45 )

標題化合物為固體。MP : 233-234°C。

實施例 9 : (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(7-氟苯并呋唑-2-基)-1-六氫吡啶基]苯基]-2-氧-5-呋唑啶基]甲基]乙醯胺



步驟 1 :

2-氨基-7-氟苯并呋唑係自 2-氟-6-硝基酚如前述地製備。MP : 232-234°C。

步驟 2 :

此物質如前述地經轉變成 2-氟-7-氟苯并呋唑。此物質經使用而無純化。

步驟 3 :

起始物質 XLII (其中  $X^1$  為氟 (F),  $X^2$  為氫 (H) 及  $R^1$  為乙醯基 ( $\text{COCH}_3$ )) (450 毫克, 1.21 毫莫耳) 經溶入無水 DMSO。溶液以粉末  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (334 毫克, 2.41 毫莫耳) 和 2-氟-7-氟苯并呋唑 (311 毫克, 1.82 毫莫耳) 處理。混合液經加熱至 90°C 2 小時。在此時後, TLC 顯示消耗掉起始物。反應混合液與  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  一起倒入分液漏斗。混合液以  $\text{H}_2\text{O}$  和鹽水清洗。有機層經分開及在無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  中脫

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

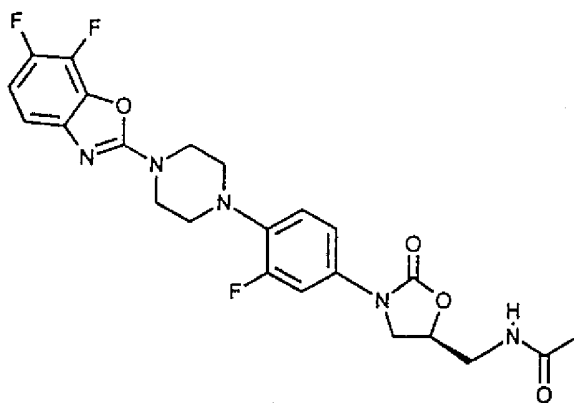
訂

線

## 五、發明說明 ( 46 )

水。溶液經過濾和濃縮得到濕漿。加入3毫升 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 及產物由添加 $\text{Et}_2\text{O}$ 沈澱。固體經過濾和以 $\text{Et}_2\text{O}$ 清洗及在真空中乾燥得到531毫克標題化合物。MP: 201-202°C。

實施例10: (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(6,7-二氟苯并呋唑-2-基)-1-六氫吡啶基]苯基]-2-氧-5-呋唑啶基]甲基]乙醯胺



步驟1:

2-氫硫基-6,7-二氟苯并呋唑係自2,3-二氟-6-硝基酚如前述地製備。MP: 209-210°C。

步驟2:

此物質如前述地經轉變成2-氟-6,7-二氟苯并呋唑。此物質經使用而無純化。

步驟3:

起始物質XLII(其中 $\text{X}^1$ 為氟(F),  $\text{X}^2$ 為氫(H)及 $\text{R}^1$ 為乙醯基( $\text{COCH}_3$ ))(750毫克, 2.01毫莫耳)經溶入10毫升無水DMSO。溶液以粉末 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (556毫克, 4.02毫莫耳)和2-氟-6,7-二氟苯并呋唑(573毫克, 3.02毫莫耳)處

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

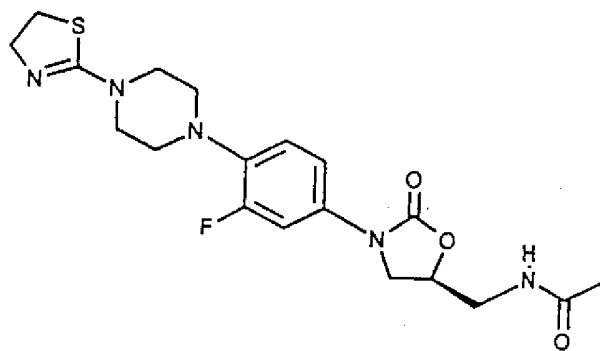
訂

線

## 五、發明說明 ( 47 )

理。混合液經加熱至90°C 1小時。在此時後，TLC顯示消耗掉起始物。反應混合液與CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>一起倒入分液漏斗。混合液以H<sub>2</sub>O和鹽水清洗。有機層經分開及在無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>中脫水。溶液經過濾和濃縮成棕色泥，其由徑向層析法在矽膠上純化，以10%CH<sub>3</sub>CN/2%MeOH/CHCl<sub>3</sub>溶析，提供483毫克標題化合物。MP：213-214°C。

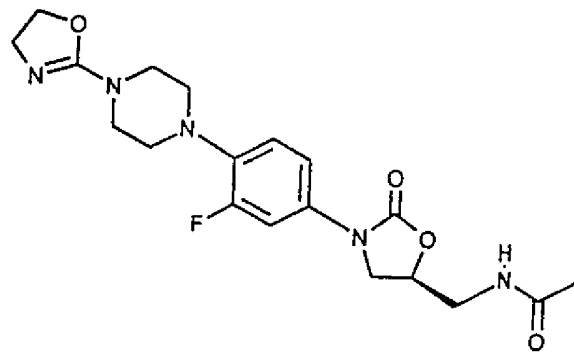
實施例11：(S)-N-[[3-[4-[4-(4,5-二氫-2-噻唑基)-1-六氫吡咩基]-3-氟苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺



起始物質XLII(其中X<sup>1</sup>為氟(F)，X<sup>2</sup>為氫(H)及R<sup>1</sup>為乙醯基(COCH<sub>3</sub>))(0.336克，1.00毫莫耳)經溶於7毫升CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>。在此溶液中，加入2-氯乙基異硫氰酸鹽(0.122克，1.00毫莫耳)。在攪拌18小時後，反應經濃縮。殘留物由快速層析法純化，使用10%MeOH/CHCl<sub>3</sub>作為溶析液，得到0.196克產物。MP：219-223°C。

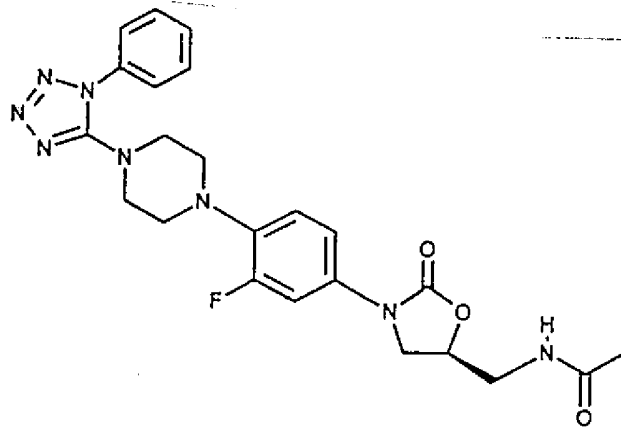
實施例12：(S)-N-[[3-[4-[4-(4,5-二氫-2-噻唑基)-1-六氫吡咩基]-3-氟苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺

## 五、發明說明 ( 48 )



起始物質XLI(其中 $X^1$ 為氟(F),  $X^2$ 為氫(H)及 $R^1$ 為乙酰基( $\text{COCH}_3$ ))(0.336克, 1.10毫莫耳)經溶於5毫升 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 。在此溶液中加入2-氯乙基異氰酸鹽(0.106克, 1.00毫莫耳)。在室溫下攪拌30分鐘後, 反應經濃縮。殘留物經溶於15毫升 $\text{CH}_3\text{CN}$ 和加入 $\text{KF} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3$ (0.680克)。此懸浮液在回流下加熱3小時及然後過濾和濃縮。殘留物由快速層析法純化, 使用10% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CHCl}_3$ 作為溶析液, 得到0.157克產物。MP: 230-234°C(分解)。

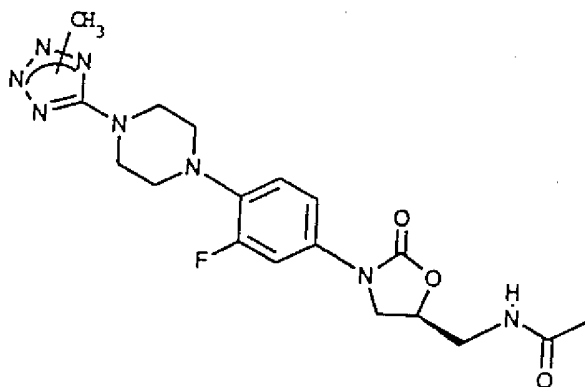
實施例13: (S)-N-[[3-[4-[3-氟-4-[(1-苯基-5-四唑基)-1-六氫吡啶基]苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺



## 五、發明說明 ( 49 )

5-氯-1-苯基四唑(0.199克)在10毫升 $\text{CH}_3\text{CN}$ 之溶液以XLII(其中 $\text{X}^1$ 為氟(F),  $\text{X}^2$ 為氫(H)及 $\text{R}^1$ 為乙醯基( $\text{COCH}_3$ ))(0.372克)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (0.30毫升)處理。生成之懸浮液在迴流下加熱8小時及然後加入附加之5-氯-1-苯基四唑(0.199克)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (0.15毫升)。反應在迴流下加熱再18小時及然後冷卻,以乙酸乙酯稀釋,過濾和濃縮。殘留物在矽膠上以95:5  $\text{CH}_3\text{Cl}_3$ : $\text{CH}_3\text{OH}$ 層析,得到0.41克產物。MP: 178-180°C。

實施例14: (S)-N-[[3-[4-[3-氯-4-[(甲基-5-四唑基)-1-六氫吡咩基]苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺



## 步驟1:

在XLII(其中 $\text{X}^1$ 為氟(F),  $\text{X}^2$ 為氫(H)及 $\text{R}^1$ 為乙醯基( $\text{COCH}_3$ ))(0.5克)和乙酸鈉(0.55克)在40毫升 $\text{MeOH}$ 之溶液中在0°C下加入溴化氯(0.16克)在10毫升 $\text{MeOH}$ 之溶液。溶液在0°C下經攪拌2.5小時及然後溫至室溫和攪拌過夜。溶劑經除去及生成之固體在 $\text{EtOAc}/n\text{-BuOH}$ (1:1)和飽和水性 $\text{NaHCO}_3$ 間分配。水層以 $\text{EtOAc}$ 萃取,及合併之有機層以鹽水清洗,脫水( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )和濃縮。粗產

## 五、發明說明 ( 50 )

物在矽膠上以10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>層析，生成0.371克氯醯胺XLV為白色固體。MP：191-193°C

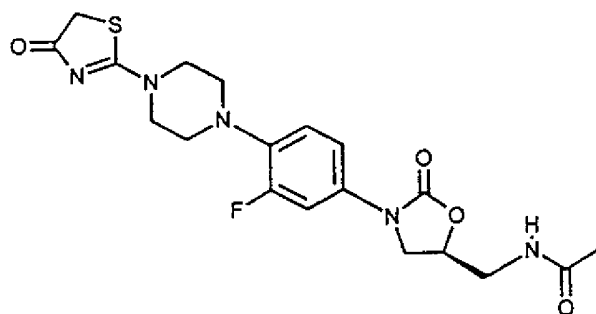
## 步驟2：

氯醯胺XLV(其中X<sup>1</sup>為氟(F)，X<sup>2</sup>為氫(H)及R<sup>1</sup>為乙醯基(COCH<sub>3</sub>))(0.12克)和NaN<sub>3</sub>(0.214克)在7毫升EtOH和1毫升水之溶液在迴流下加熱72小時及然後濃縮。殘留物經溶於水及生成之水溶液以乙酸酸化。生成之沈澱經過濾及然後溶於CHCl<sub>3</sub>/n-BuOH(9:1)。生成之溶液經脫水和濃縮及殘留物自MeOH結晶得到0.058克四唑。MP：212-214°C

## 步驟3：

四唑(1.0克)在100毫升甲醇之懸浮液經冷至-5°C及然後以過量之乙醚性偶氮甲烷處理。生成之溶液經攪拌2小時，在此期間允許溫至室溫。過量之偶氮甲烷由添加20%乙酸在EtOAc破壞。反應以EtOAc稀釋及然後以5%NaCl溶液和5%NaHCO<sub>3</sub>溶液清洗。反應溶液經脫水和濃縮，及殘留物自乙腈結晶，得到0.337克甲基化四唑產物，其中甲基之位置不確定。MP：198-200°C

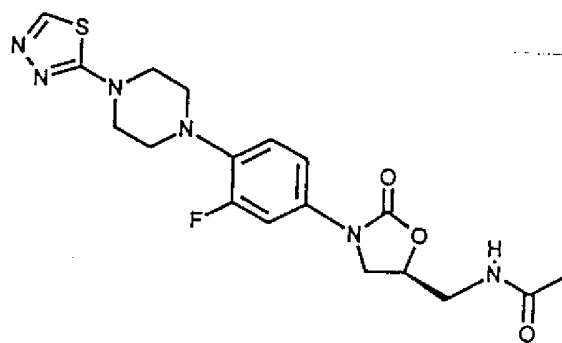
實施例15：(S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(4-氧-2-噻唑啉基)-1-六氮吡啶基]苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺



## 五、發明說明 ( 51)

XLII(其中  $X^1$  為氟(F),  $X^2$  為氫(H)及  $R^1$  為乙醯基( $\text{COCH}_3$ ))(0.672克)、乙酸(0.120毫克)和硫氰酸基乙酸甲基酯(0.265克)在10毫升絕對EtOH之混合液經加熱至迴流2小時。混合液在冷至室溫時得到白色固體,其經過濾及以乙醇和無水乙醚清洗,得到0.36克噻唑啉。MeOH/ $\text{CHCl}_3$ 之再結晶得到0.330克(S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(3-氧-2-噻唑啉基)-1-六氫吡啶基]苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺為白色固體。MP: 225-227°C。

實施例 16: (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(1,3,4-噻二唑-2-基)-1-六氫吡啶基]苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺



## 步驟 1:

2-溴-1,3,4-噻二唑係根據 Goerdeler (Chem. Ber. 1956, 89, 1534-43) 之程序製備。

## 步驟 2:

XLII(其中  $X^1$  為氟(F),  $X^2$  為氫(H)及  $R^1$  為乙醯基( $\text{COCH}_3$ ))(0.672克)、2-溴-1,3,4-噻二唑(0.370克)和  $\text{K}_2\text{HPO}_4$ (0.720克)在20毫升DMSO之混合液經加熱至110°C 2小時及然後在室溫下過夜。以上混合液以50毫升

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

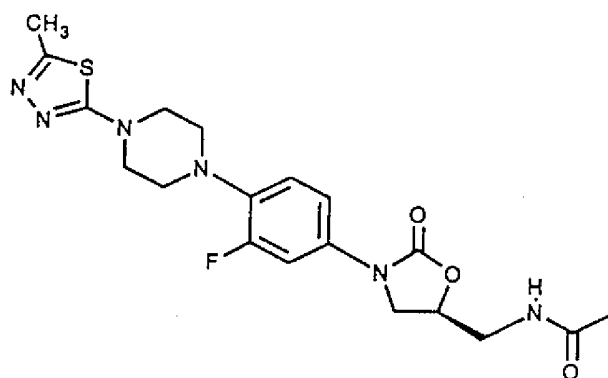
訂

線

## 五、發明說明 ( 52 )

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 稀釋和以水、鹽水清洗及然後在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 中脫水。混合液經過濾和濃縮，得到黃色固體。自 MeOH/EtOAc 之再結晶得到 0.300 克 (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(1,3,4-噻二唑-2-基)-1-六氫吡咩基]苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺為白色固體。MP: 206-208°C

實施例 17: (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-1-六氫吡咩基]苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺



步驟 1:

2-溴-5-甲基-1,3,4-噻二唑係根據 Goerdeler (Chem. Ber. 1956, 89, 1534-43) 之程序製備。

步驟 2:

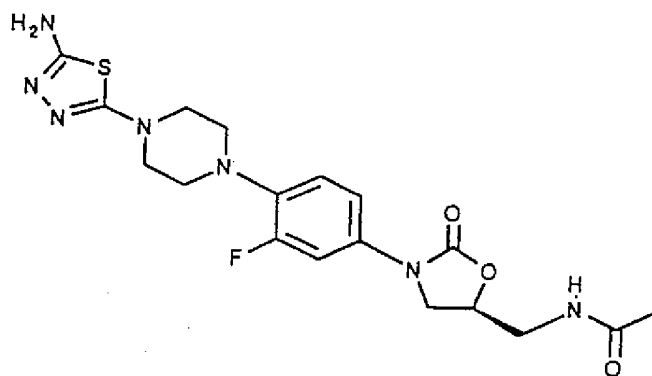
XLII (其中 X<sup>1</sup> 為氟 (F)，X<sup>2</sup> 為氫 (H) 及 R<sup>1</sup> 為乙醯基 (COCH<sub>3</sub>)) (0.672 克)、2-溴-5-甲基-1,3,4-噻二唑 (0.396 克) 和 K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (0.720 克) 在 20 毫升 DMSO 之混合液經加熱至 110°C 2 小時。以上混合液經倒入水中及以 3 次 30 毫升部分之 CHCl<sub>3</sub> 萃取。CHCl<sub>3</sub> 溶液在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 中脫水，過濾和濃縮，得到黃色固體。由管柱層析法純化，使

## 五、發明說明 ( 53 )

用 5% CH<sub>3</sub>OH/CHCl<sub>3</sub> 作為溶析液，得到 0.410 克 (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(5-氨基-1,3,4-噻二唑-2-基)-1-六氫吡啶基]苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺為白色固體。

MP : 247-249°C

實施例 18 : (S)-N-[[3-[4-[4-(5-氨基-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-氟-1-六氫吡啶基]苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺



步驟 1 :

2-氨基-5-溴-1,3,4-噻二唑係由 Werber (J. Heterocycl. Chem. 1977, 14, 823-7) 之法製備。

步驟 2 :

XLII (其中 X<sup>1</sup> 為氟 (F)，X<sup>2</sup> 為氫 (H) 及 R<sup>1</sup> 為乙醯基 (COCH<sub>3</sub>)) (0.672 克)、2-氨基-5-溴-1,3,4-噻二唑 (0.375 克) 和 K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (0.720 克) 在 20 毫升 DMSO 之混合液經熱至 100°C 2 小時。以上混合液經倒入 50 毫升水中及以 2 次 50 毫升部份之 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 清洗。水層經過濾及產物以無水乙醚清洗和乾燥。自 MeOH/CHCl<sub>3</sub> 之再結晶得到 0.367 克 (S)-N-[[3-[4-[4-(5-氨基-1,3,4-噻二唑-2-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

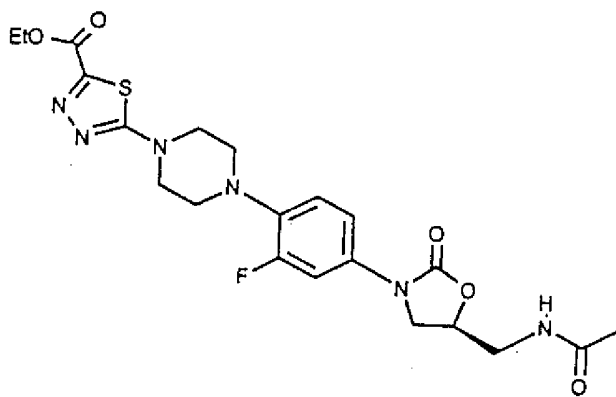
訂

線

五、發明說明 ( 54 )

基)-3-氟-1-六氫吡咩基]苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺。為黃色固體。MP: 228-230°C

實施例 19 : (S)-N-[[3-[4-[4-(5-乙氧基羰基-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-氟-1-六氫吡咩基]苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺



步驟 1 :

2-氟-1,3,4-噻二唑-5-羧酸乙酯係根據 Demaree (Can. J. Chem. 1977, 55, 243-250)之程序製備。

步驟 2 :

XLII (其中 X<sup>1</sup> 為氟 (F), X<sup>2</sup> 為氫 (H) 及 R<sup>1</sup> 為乙醯基 (COCH<sub>3</sub>))(2.0 克)、2-氟-1,3,4-噻二唑-5-羧酸乙酯 (1.27 克) 和 K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (2.16 克) 在 50 毫升 DMSO 之混合液經熱至 100°C 3 小時。以上混合液經倒入冰中及然後過濾。產物以水、甲醇和無水乙醚清洗及然後乾燥, 得到 2.15 克 (S)-N-[[3-[4-[4-(5-乙氧基羰基-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-氟-1-六氫吡咩基]苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]甲醯胺。MP: 228-230°C

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

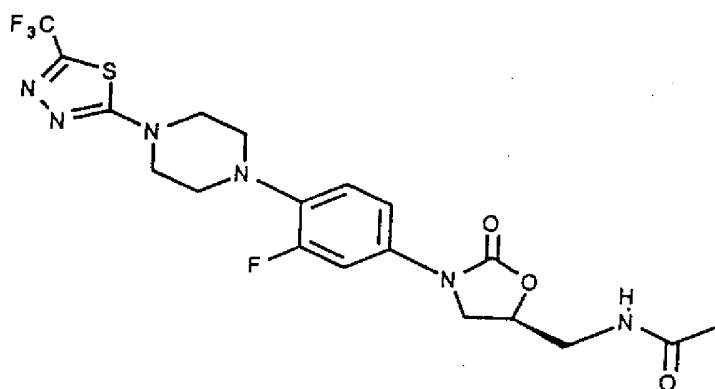
裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 55 )

實施例 20 : (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(5-三氟甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-1-六氫吡啶基]苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺



步驟 1 :

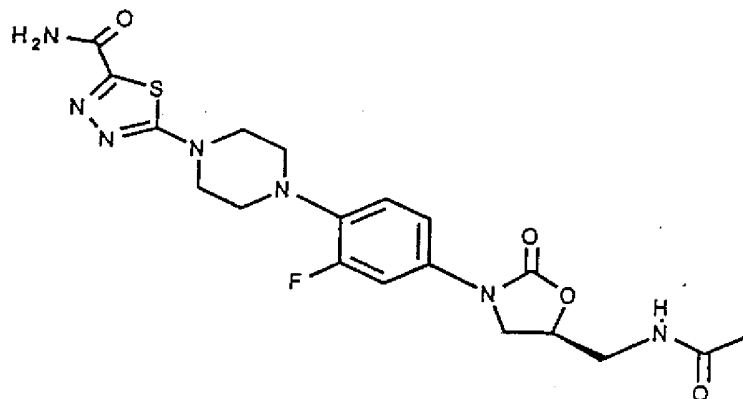
2-溴-5-三氟甲基-1,3,4-噻二唑係根據 Dunn(美國專利第3,968,226號)之程序製備。

步驟 2 :

XLII(其中  $X^1$  為氟(F),  $X^2$  為氫(H)及  $R^1$  為乙醯基( $\text{COCH}_3$ ))(1.0克)、2-溴-5-三氟甲基-1,3,4-噻二唑(0.56克)和  $\text{K}_2\text{HPO}_4$ (1.08克)在25毫升DMSO之混合液經熱至  $100^\circ\text{C}$  3小時。以上混合液經倒入冰中及然後過濾。產物以水、甲醇和無水乙醚清洗及然後乾燥,得到1.25克產物。MP:  $255-257^\circ\text{C}$

實施例 21 : (S)-N-[[3-[4-[4-(5-胺基羰基-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-氟-1-六氫吡啶基]苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺

## 五、發明說明 ( 56 )



## 步驟 1 :

2-氯-1,3,4-噻二唑-5-羧醯胺係根據 Demaree (Can. J. Chem. 1977, 55, 243-250) 之程序製備。

## 步驟 2 :

XLII (其中  $X^1$  為氟 (F),  $X^2$  為氫 (H) 及  $R^1$  為乙醯基 (COCH<sub>3</sub>)) (0.307 克)、2-氯-1,3,4-噻二唑-5-羧醯胺 (0.224 克) 和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.376 克) 在 5 毫升 CH<sub>3</sub>CN 之混合液在迴流下加熱 18 小時。以上混合液以 CH<sub>3</sub>OH/CHCl<sub>3</sub> 稀釋和過濾。濾液經濃縮及殘留物由管柱層析法純化 (使用 5% CH<sub>3</sub>OH/CHCl<sub>3</sub> 作為溶析液), 得到 0.282 克 (S)-N-[[3-[4-[4-(5-氨基羧基-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-氟-1-六氫吡啶基]苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺。MP: 230-232°C

實施例 22 : (S)-N-[[3-[4-[4-(5-氟基-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-氟-1-六氫吡啶基]苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺

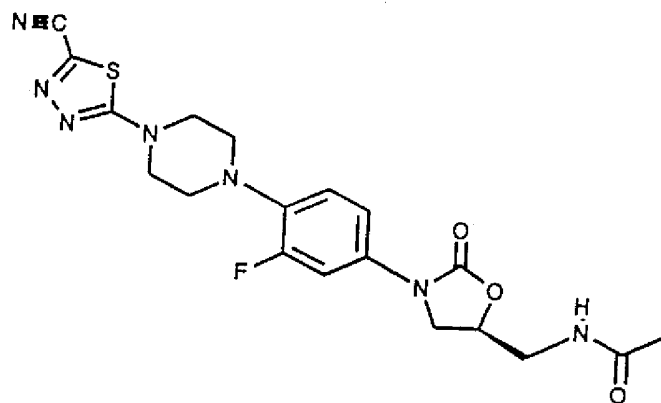
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 57 )



## 步驟 1：

2-氯-1,3,4-噻二唑-5-羰醯胺(1.4克)在17毫升 $\text{POCl}_3$ 之混合液在迴流下加熱18小時。反應混合液經濃縮及殘留物懸浮於25毫升乙酸乙酯。懸浮液在冰浴中冷卻及以飽和水性 $\text{NaHCO}_3$ 中和(至pH 7)。液層經分開及水層以20毫升乙酸乙酯萃取。合併之有機層在 $\text{MgSO}_4$ 中脫水，過濾和濃縮。殘留物由管柱層析法純化(使用30%乙酸乙酯/己烷作為溶析液)，得到0.832克2-氯基-5-氯-1,3,4-噻二唑。MP：65-67°C

## 步驟 2：

XLII(其中 $X^1$ 為氯(F)， $X^2$ 為氫(H)及 $R^1$ 為乙醯基( $\text{COCH}_3$ ))(0.344克)、2-氯基-5-氯-1,3,4-噻二唑(0.178克)和二異丙基乙基胺(0.198克)在7毫升 $\text{CH}_3\text{CN}$ 之混合液在迴流下加熱18小時。在冷卻時，沈澱出固體。此固體經過濾，以乙醚清洗和乾燥。固體自甲醇/乙酸乙酯再結晶得到0.353克(S)-N-[[3-[4-[4-(5-氯基-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-氯-1-六氫吡咩基]苯基]-2-氧-5-呋唑啉基]甲基]乙醯胺。MP：200-202°C

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

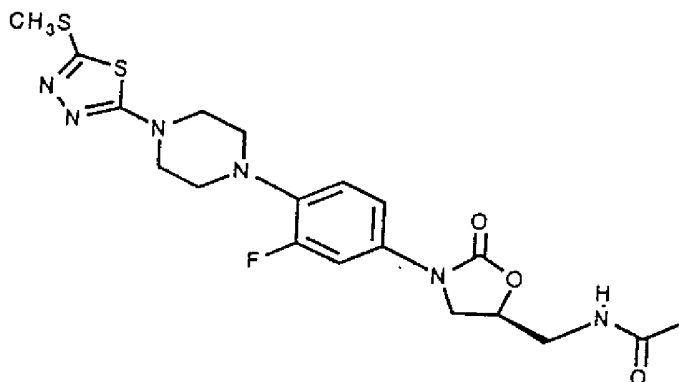
裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 58 )

實施例 23 : (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(5-甲硫基-1,3,4-噻二唑-2-基)-1-六氫吡咩基]苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺



步驟 1 :

5-胺基-1,3,4-噻二唑-2-硫醇(10.1克)經溶於31毫升20%KOH在乙醇和6.1毫升水。此溶液在冰浴中冷卻和攪拌，而同時逐滴加入硫酸二甲酯(7.7毫升)。反應在冰浴中攪拌再1小時及然後過濾。固體以50%乙醇/水清洗及乾燥。自乙醇再結晶得到4.8克5-胺基-2-甲硫基-1,3,4-噻二唑。

步驟 2 :

5-胺基-2-甲硫基-1,3,4-噻二唑(1.36克)和NaNO<sub>2</sub>(2.93克)之混合液在1小時內加入銅粉(0.088克)在48% HBr(14.4毫升)之懸浮液，其經冷至-13°C。此反應在-13°C下攪拌45分鐘及然後在室溫下1.5小時。反應在冰浴中冷卻及以50%NaOH溶液中中和(至pH 10)。加入飽和水性NaHSO<sub>3</sub>直至反應不再得到以澱粉碘試紙之正反應。反應液然後以濃HCl帶至pH 1及以3次75毫升部份乙酸乙酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

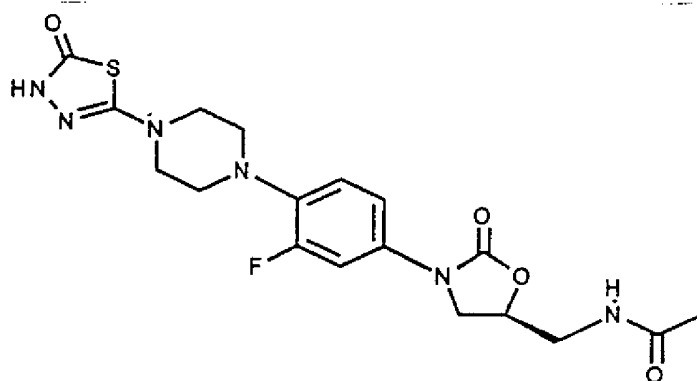
## 五、發明說明 ( 59 )

萃取。合併之有機層以鹽水清洗，在  $MgSO_4$  中脫水，過濾和濃縮。殘留物由管柱層析法純化(使用5%乙酸乙酯作為溶析液)，得到1.09克5-溴-2-甲硫基-1,3,4-噻二唑。

步驟3：

XLII(其中  $X^1$  為氟(F)， $X^2$  為氫(H)和  $R^1$  為乙醯基( $COCH_3$ ))(0.433克)、5-溴-2-甲硫基-1,3,4-噻二唑(0.326克)和二異丙基乙基胺(0.250克)在8.6毫升  $CH_3CN$  之混合液在迴流下加熱42小時。在冷卻時，沈澱出固體。此固體經過濾，以乙醚清洗及乾燥。固體由管柱層析法純化(使用5%甲醇/乙酸乙酯作為溶析液)，得到0.310克(S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(5-甲硫基-1,3,4-噻二唑-2-基)-1-六氫吡咩基]苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺。MP: 222-223°C

實施例24：(S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(5-氧-1,3,4-噻二唑-2-基)-1-六氫吡咩基]苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺



步驟1：

S-甲基胼羰二硫酸酯係根據 Kubaishi(Can. J.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 60 )

Chem., 1994, 72, 1785-8)之程序製備。

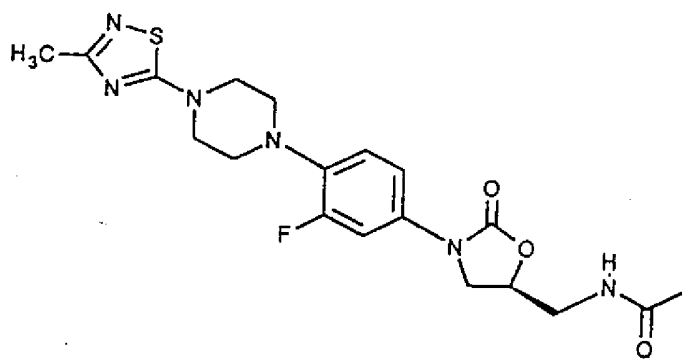
## 步驟2：

XLII(其中 $X^1$ 為氟(F)， $X^2$ 為氫(H)及 $R^1$ 為乙醯基( $\text{COCH}_3$ ))(2.00克)和S-甲基肼二硫酸酯(0.799克)在40毫升 $\text{CH}_3\text{OH}$ 之混合液在迴流下加熱91小時。固體沈澱經過濾，以 $\text{CH}_3\text{OH}$ 清洗和乾燥，得到1.725克XLII之硫半卡肼。MP：191-192°C

## 步驟3：

XLII之硫半卡肼(0.615克)和光氣(0.78毫升20%在甲苯之溶液)在20毫升甲苯之混合液在80°C下經加熱1小時及然後在室溫下攪拌18小時。沈澱由過濾分離，以甲苯和乙醚清洗和乾燥。固體由管柱層析法純化(使用15% $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ 作為溶析液)，得到0.206克(S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(5-氧-1,3,4-噻二唑-2-基)-1-六氫吡嗪基]苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺。MP：173-175°C

實施例25：(S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-六氫吡嗪基]苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺



## 五、發明說明 ( 61)

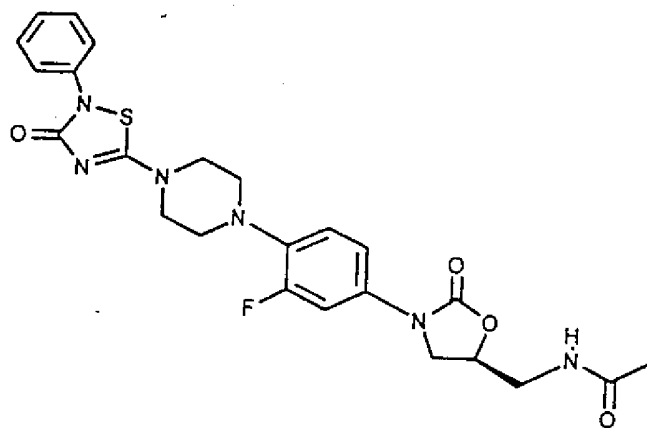
## 步驟1：

5-氯-3-甲基-1,2,4-噻二唑係根據Elslager(J. Het. Chem. 1973, 10, 611)之程序製備。

## 步驟2：

XLII(其中 $X^1$ 為氟(F)， $X^2$ 為氫(H)及 $R^1$ 為乙醯基( $\text{COCH}_3$ ))(0.505克)、5-氯-3-甲基-1,2,4-噻二唑(0.360克)和 $\text{K}_2\text{HPO}_4$ (0.525克)在15毫升DMSO之混合液經熱至 $100^\circ\text{C}$  2小時。以上混合液經倒入水中及以2次50毫升部份之 $\text{CHCl}_3$ 萃取。 $\text{CHCl}_3$ 溶液以水和鹽水清洗及然後在 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 中脫水，過濾和在真空中濃縮，得到暗色油。由管柱層析法之純化，使用5% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CHCl}_3$ 作為溶析液，得到0.470克(S)-N-[[3-[3-氯-4-[4-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-六氫吡咭基]苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺為白色固體。MP:  $168-170^\circ\text{C}$

實施例26：(S)-N-[[3-[3-氯-4-[4-(2-苯基-3-氧-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-六氫吡咭基]苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺



## 五、發明說明 ( 62 )

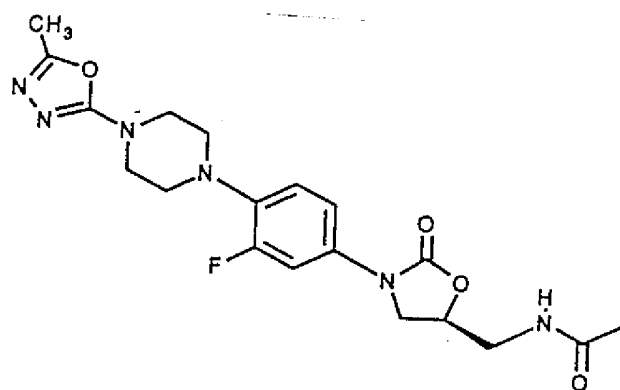
## 步驟1：

5-氯-2-苯基-1,2,4-噻二唑-3-酮係根據Keilen(Acta Chem. Scand. B 1988, 42, 362-6)之程序製備。

## 步驟2：

XLII(其中 $X^1$ 為氟(F)， $X^2$ 為氫(H)及 $R^1$ 為乙醯基( $\text{COCH}_3$ ))(0.670克)、5-氯-2-苯基-1,2,4-噻二唑-3-酮(0.530克)及 $\text{K}_2\text{HPO}_4$ (0.815克)在20毫升DMSO之混合液經熱至 $100^\circ\text{C}$ 3小時。反應經倒入冰中及固體沈澱由過濾分離。固體以水、甲醇和乙醚清洗。固體由管柱層析法純化，使用5% $\text{CH}_3\text{OH}$ (以 $\text{NH}_3$ 飽和)/ $\text{CHCl}_3$ 作為溶析液，得到0.400克(S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(2-苯基-3-氧-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-六氫吡啶基]苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺為白色固體。MP:  $245-247^\circ\text{C}$

實施例27：(S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-六氫吡啶基]苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺



## 步驟1：

5-甲磺醯基-2-甲基-1,3,4-噁二唑係由Confalone (J.

## 五、發明說明 ( 63 )

Am. Chem. Soc. 1983, 105, 902-6) 之方法製備。

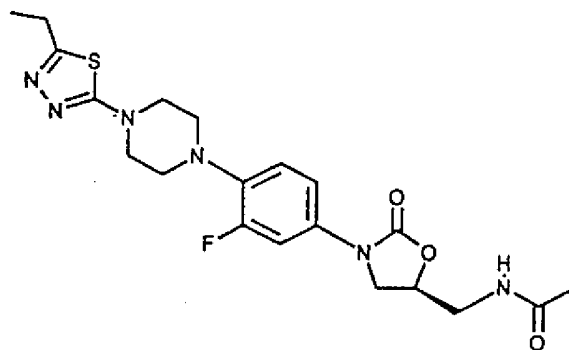
MP : 70-71°C

步驟 2 :

XLII (其中  $X^1$  為氟 (F),  $X^2$  為氫 (H) 及  $R^1$  為乙醯基 (COCH<sub>3</sub>)) (1.00 克)、5-甲磺醯基-2-甲基-1,3,4-噁二唑 (0.648 克) 和 K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (1.04 克) 在 15 毫升 DMSO 之混合液經熱至 100°C 2 小時。混合液經冷卻及以 50 毫升水稀釋及然後以 3 次 50 毫升部份之 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取。合併之有機層在 MgSO<sub>4</sub> 中脫水，過濾和濃縮。由管柱層析法之純化，使用 5% CH<sub>3</sub>OH/CHCl<sub>3</sub> 作為溶析液，得到 0.575 克 (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-六氫吡啶基]苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺為白色固體。

MP : 212-214°C

實施例 28 : (S)-N-[[3-[4-[4-(5-乙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-六氫吡啶基]-3-氟苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺

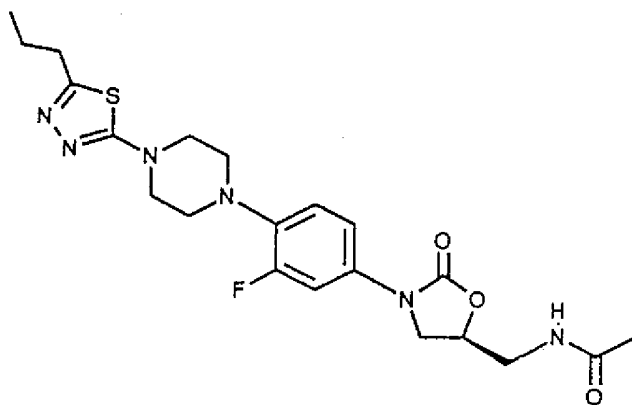


實施例 24 之步驟 2 中製備之硫半卡肼 (0.151 克) 和丙醯氯 (0.060 克) 在 3 毫升 THF 之混合液在迴流下加熱 1 小時。

## 五、發明說明 ( 64 )

沈澱由過濾分離，以THF清洗和乾燥。固體由管柱層析法純化，使用2.5%CH<sub>3</sub>OH/CHCl<sub>3</sub>作為溶析液，得到0.110克(S)-N-[[3-[4-[4-(5-乙基-1,3,4-噻二唑-2-基)-1-六氫吡咩基]-3-氟苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺為白色固體。MP: 237-238°C

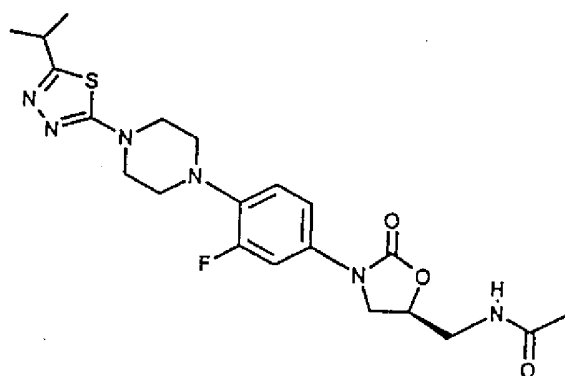
實施例29: (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(5-丙基-1,3,4-噻二唑-2-基)-1-六氫吡咩基]苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺



實施例24之步驟2中製備之硫半卡肼(0.302克)和丁醯氯(0.137克)在7毫升THF之混合液在迴流下加熱1小時。沈澱由過濾分離，以THF徹底清洗。固體由管柱層析法純化，使用2.5%CH<sub>3</sub>OH/CHCl<sub>3</sub>作為溶析液，得到克(S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(5-丙基-1,3,4-噻二唑-2-基)-1-六氫吡咩基]苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺為白色固體。MP: 208-209°C

## 五、發明說明 ( 65 )

實施例 30 : (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(5-(1-甲基)乙基-1,3,4-噁二唑-2-基)]-1-六氫吡啶基]苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺



實施例 24 之步驟 2 中製備之硫半卡肼 (0.500 克) 和 3 毫升異丁醯氯之混合液在迴流下加熱 30 分鐘。反應以 20 毫升  $\text{CHCl}_3$  稀釋及以飽和水性  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  清洗。液層經分開及水層以 2 次 25 毫升部份  $\text{CHCl}_3$  萃取。合併之有機層在  $\text{MgSO}_4$  中脫水，過濾和濃縮。殘留物由管柱層析法純化，使用 2%  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CHCl}_3$  作為溶析液，得到 0.297 克 (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(5-(1-甲基)乙基-1,3,4-噁二唑-2-基)]-1-六氫吡啶基]苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺為白色固體。MP : 214-215°C

實施例 31 : (S)-N-[[3-[4-[4-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)]-1-六氫吡啶基]-3-氟苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺

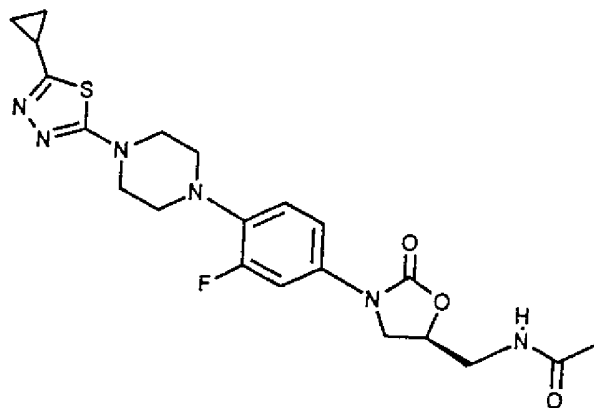
(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 66 )



實施例24之步驟2中製備之硫半卡肼(0.500克)和3毫升丙醯氯之混合液在90°C下加熱1小時。反應以20毫升乙醚稀釋及沈澱由過濾分離。固體以乙醚清洗和乾燥。固體由管柱層析法純化，使用2.5%CH<sub>3</sub>OH/CHCl<sub>3</sub>作為溶析液，得到0.151克(S)-N-[[3-[4-[4-(5-環丙基-1,3,4-噻二唑-2-基)-1-六氫吡咩基]-3-氟苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺為白色固體。MP: 217-218°C

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

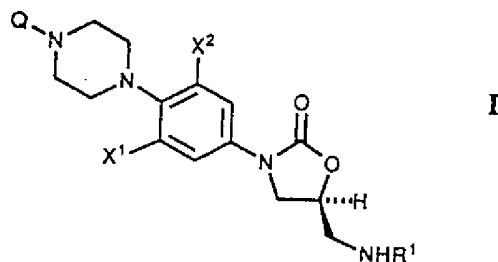
裝

訂

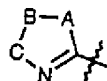
線

四、中文發明摘要 (發明之名稱：唑基六氫吡嗪基苯基噁唑啉酮之抗微生物劑 )

可用於製備治療微生物感染之醫藥製備物之化合物，其中如此化合物係式I者

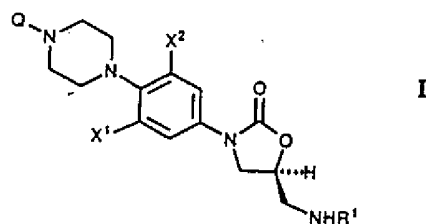


或其在醫藥上可接受之鹽，其中：R<sup>1</sup>為-CHO、-COCH<sub>3</sub>、-COCHCl<sub>2</sub>、-COCHF<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>或-COCH<sub>2</sub>OH；X<sup>1</sup>和X<sup>2</sup>獨立為H、F或Cl；及Q為下式之5員環雜環(唑基環)：



英文發明摘要 (發明之名稱："AZOLYL PIPERAZINYL PHENYL OXAZOLIDINONE ANTIMICROBIALS" )

Compounds useful in the preparation of pharmaceutical preparations for the treatment of microbial infection where such compounds are of structural Formula I



or pharmaceutically acceptable salts thereof wherein: R<sup>1</sup> is -CHO, -COCH<sub>3</sub>, -COCHCl<sub>2</sub>, -COCHF<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, or -COCH<sub>2</sub>OH; X<sup>1</sup> and X<sup>2</sup> are independently H, F, or Cl; and Q is a five membered ring heterocycle (azolyl ring) of the general form:



四、中文發明摘要(發明之名稱: )

其中A、B和C獨立為氧(O)、氮(N)、硫(S)或碳(C)。在所有例中，六氫吡啶氮原子係接在碳氮雙鍵之碳原子上。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

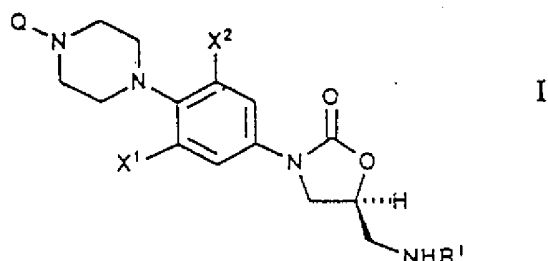
線

英文發明摘要(發明之名稱: )

wherein A, B, and C are independently oxygen (O), nitrogen (N), sulfur (S) or Carbon (C). In all cases, the piperazine nitrogen atom is attached at the carbon atom of the carbon-nitrogen double bond.

## 六、申請專利範圍

## 1. 一種式I之化合物：



或其在醫藥上可接受之鹽，其中：

$R^1$  為  $-COC_{1-4}$  烷基；

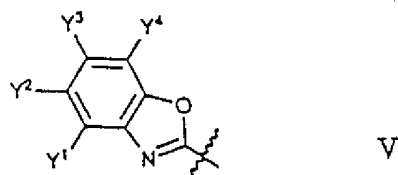
$X^1$  和  $X^2$  獨立為 H、F 或 Cl；

Q 係選自

(c) 4,5-二氫嘓唑：



(d) 苯并嘓唑：



(e) 1,3,4-嘓二唑：



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

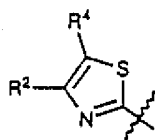
裝

訂

錄

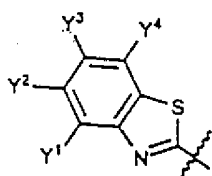
## 六、申請專利範圍

(j) 噻唑：



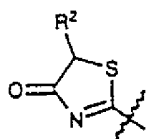
XI

(k) 苯并噻唑：



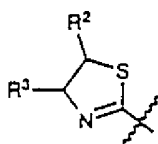
XII

(l) 噻唑-4-酮：



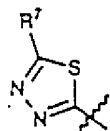
XIII

(n) 噻唑啉：



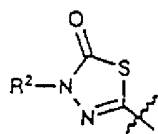
XV

(o) 1,3,4-噻二唑：



XVI

(p) 1,3,4-噻二唑-2-酮：



XVII

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

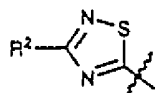
裝

訂

線

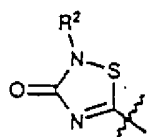
## 六、申請專利範圍

(q) 1,2,4-噻二唑：



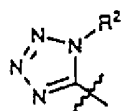
XVIII

(r) 1,2,4-噻二唑-3-酮：



XIX

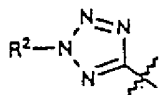
(dd) 四唑 (第 1 型)：



XXXI

或

(ee) 四唑 (第 2 型)：



XXXII

其中  $R^2$  和  $R^3$  獨立為

(a) H- (除了其中 Q 為式 XXXI 或 XXXII)，

(b)  $(C_1-C_6)$  烷基-，或

(d) 苯基；

其中  $R^4$  為

(a) H-，或

(e)  $O_2N-$ ；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 六、申請專利範圍

其中  $R^5$  為

(b)  $(C_1-C_6 \text{ 烷基})-$ ；

其中  $R^7$  為

(a)  $H-$ ，

(b)  $(C_1-C_6 \text{ 烷基})-$ ，

(c)  $(C_3-C_5 \text{ 環烷基})-$ ，

(e)  $H_2N-$ ，

(f)  $H_2NCO-$ ，

(g)  $R_5OCO-$ ，

(h)  $NC-$ ，

(i)  $R_5S-$ ，或

(k)  $CF_3$ ；

具以下之限制條件：

其中  $Q$  為 XVIII， $R^2$  不為苯基；

其中  $m$  為 0 至 5，含；

其中  $n$  為 0 至 2，含；

其中  $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$  和  $Y^4$  獨立為

(a)  $H$ ，

(b)  $NO_2$ ，或

(c)  $F$ 、 $Cl$  或  $Br$ 。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中  $X^1$  為氟。
3. 根據申請專利範圍第 2 項之化合物，其中  $X^2$  為氫。
4. 根據申請專利範圍第 3 項之化合物，其中  $R^1$  為乙醯基。
5. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其係：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 六、申請專利範圍

c) (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(4,5-二氫-2-噁唑基)-1-六氫吡啶基]苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺(I-C)；

d) (S)-N-[[3-[4-[4-(2-苯并噁唑基)-1-六氫吡啶基]-3-氟苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺(I-D)；

e) (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(5-硝基苯并噁唑-2-基)-1-六氫吡啶基]苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺(I-D)；

f) (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(5-氟苯并噁唑-2-基)-1-六氫吡啶基]苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺(I-D)；

g) (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(6-氟苯并噁唑-2-基)-1-六氫吡啶基]苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺(I-D)；

h) (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(7-氟苯并噁唑-2-基)-1-六氫吡啶基]苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺(I-D)；

i) (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(6,7-二氟苯并噁唑-2-基)-1-六氫吡啶基]苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺(I-D)；

j) (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(1,3,4-噁二唑-2-基)-1-六氫吡啶基]苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺(I-E)；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

## 六、申請專利範圍

o) (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(2-噻唑基)-1-六氫吡  
咩基]苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺(I-J)；

p) (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(5-硝基噻唑-2-基)-  
1-六氫吡咩基]苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺  
(I-J)；

q) (S)-N-[[3-[4-[4-(2-苯并噻唑基)-1-六氫吡  
基]-3-氟苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺(I-K)；

r) (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(6-硝基苯并噻唑-2-  
基)-1-六氫吡咩基]苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯  
胺(I-K)；

s) (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(4-氧-2-噻唑啉基)-  
1-六氫吡咩基]苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺  
(I-L)；

u) (S)-N-[[3-[4-[4-(4,5-二氫-2-噻唑基)-1-六  
氫吡咩基]-3-氟苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺  
(I-N)；

v) (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(1,3,4-噻二唑-2-  
基)-1-六氫吡咩基]苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯  
胺(I-O)；

w) (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(5-氧-1,3,4-噻二唑  
-2-基)-1-六氫吡咩基]苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]  
乙醯胺(I-D)；

x) (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(1,2,4-噻二唑-5-  
基)-1-六氫吡咩基]苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 六、申請專利範圍

胺(I-Q)；

y) (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(3-氧-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-六氫吡啶基]苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺(I-R)；

ii) (S)-N-[[3-[4-[3-氟-4-[(1-苯基-5-四唑基)-1-六氫吡啶基]苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺(I-DD)；

jj) (S)-N-[[3-[4-[3-氟-4-[(2-甲基-5-四唑基)-1-六氫吡啶基]苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺(I-EE)；

tt) (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-1-六氫吡啶基]苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺；

uu) (S)-N-[[3-[4-[4-(5-胺基-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-氟-1-六氫吡啶基]苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺；

vv) (S)-N-[[3-[4-[4-(5-乙氧基羰基-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-氟-1-六氫吡啶基]苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺；

ww) (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(5-三氟甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-1-六氫吡啶基]苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺；

xx) (S)-N-[[3-[4-[4-(5-胺基羰基-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-氟-1-六氫吡啶基]苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 六、申請專利範圍

甲基]乙醯胺；

yy) (S)-N-[[3-[4-[4-(5-氟基-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-氟-1-六氫吡啶基]苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺；

zz) (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(5-甲硫基-1,3,4-噻二唑-2-基)-1-六氫吡啶基]苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺；

aaa) (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-六氫吡啶基]苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺；

bbb) (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(2-苯基-3-氧-1,2,4-噻二唑-5-基)-1-六氫吡啶基]苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺；

ccc) (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-六氫吡啶基]苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺；

ddd) (S)-N-[[3-[4-[4-(5-乙基-1,3,4-噻二唑-2-基)-1-六氫吡啶基]-3-氟苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺；

eee) (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(5-丙基-1,3,4-噻二唑-2-基)-1-六氫吡啶基]苯基]-2-氧-5-噁唑啉基]甲基]乙醯胺；

fff) (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(5-(1-甲基)乙基-1,3,4-噻二唑-2-基)-1-六氫吡啶基]苯基]-2-氧-5-噁

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

原

## 六、申請專利範圍

啞啞基]甲基]乙醯胺；或

ggg)(S)-N-[[3-[4-[4-(5-環丙基-1,3,4-噻二唑-2-基)-1-六氫吡咩基]-3-氟苯基]-2-氧-5-噁啞啞基]甲基]乙醯胺。

6. 一種用以治療微生物感染之醫藥組合物，其包含有效量之根據申請專利範圍第1項之式I化合物以及一醫藥上可接受載劑。
7. 根據申請專利範圍第6項之醫藥組合物，其係以口服、腸外或局部地施用。
8. 根據申請專利範圍第7項之醫藥組合物，其中該化合物係以自約0.1至約100毫克/公斤體重/天之量施用。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

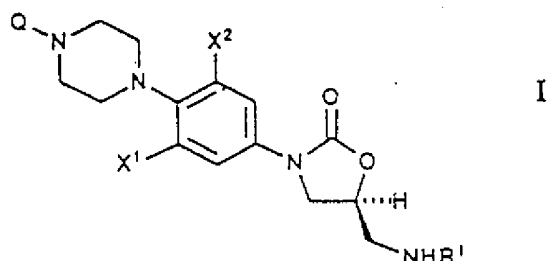
裝

訂

線

## 六、申請專利範圍

## 1. 一種式I之化合物：



或其在醫藥上可接受之鹽，其中：

$R^1$  為  $-COC_{1-4}$  烷基；

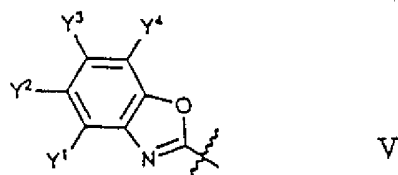
$X^1$  和  $X^2$  獨立為 H、F 或 Cl；

Q 係選自

(c) 4,5-二氫嘓唑：



(d) 苯并嘓唑：



(e) 1,3,4-嘓二唑：



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄