

發明專利說明書 200522954

(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： 93100110

※申請日期： 93. 11. 9 ※IPC 分類： A61K 31/438

一、發明名稱：(中文/英文)

抑制選擇素之方法及組成物

METHODS AND COMPOSITIONS FOR SELECTIN INHIBITION

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

惠氏公司

WYETH

代表人：(中文/英文)

威廉 T. 金/William T. King

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國紐澤西州 07940 曼迪森 5 吉拉德農場

Five Giralda Farms, Madison, New Jersey 07940, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國/U.S.A.

三、發明人：(共 6 人)

姓名：(中文/英文)

1. 尼魯凱拉/KAILA, NEELU

2. 席威諾 L. 德柏納多/DEBERNARDO, SILVANO L.

3. 克莉絲丁 M. 詹茲/JANZ, KRISTIN M.

4. 雷蒙 T. 康佛森/CAMPHAUSEN, RAYMOND T.

5. 派翠西亞 W. 貝達德/BEDARD, PATRICIA W.

6. 亞德里恩黃/HUANG, ADRIAN

國 籍：(中文/英文)

1. 美國/U.S.A.
2. 義大利/ITALY
3. 加拿大/CANADA
4. ~ 6. 美國/U.S.A.

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

美國 2003.11.10 60/518,939

美國 2004.02.09 60/542,986

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

國 籍：(中文/英文)

1. 美國/U.S.A.
2. 義大利/ITALY
3. 加拿大/CANADA
4. ~ 6. 美國/U.S.A.

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

美國 2003.11.10 60/518,939

美國 2004.02.09 60/542,986

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

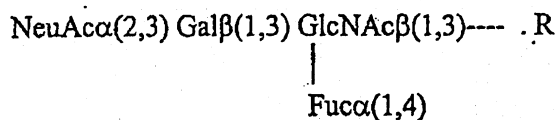
本發明係關於抗發炎物質之領域，特別是關於作為哺乳動物黏附蛋白質：選擇素(selectins)之拮抗劑之新穎化合物。

【先前技術】

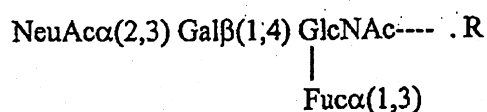
血管發炎的初期期間，白血球及血小板因黏附到血管內皮及出現滾動狀態而於流動的血液中降低速度。此分子拴繫情形是由鈣依存性家族或“C-型”凝集素(lectins)，即選擇素(selectins)，專一結合到白血球表面上之配位體(ligand)來調節。亦指出有數種疾病能造成選擇素調節之細胞黏附的有害性觸發，例如自體免疫病症，血栓性病症，寄生蟲性疾病，以及腫瘤細胞的轉移擴散。

選擇素蛋白質之細胞外區域之特徵為類凝集素的 N-末端區域，類表皮生長因子區域，以及變化數目的短一致重複。已有三種人類選擇素蛋白質被鑑定出來，包括 P-選擇素（昔知之 PADGEM 或 GMP-140），E-選擇素（昔知之 ELAM-1），以及 L-選擇素（昔知之 LAM-1）。E-選擇素的表現是在內皮細胞上經由初發炎細胞激素透過轉譯活化誘發。L-選擇素基本表現(constitutive expression)於白血球並於淋巴細胞歸向(lymphocyte homing)上扮演關鍵角色。P-選擇素貯存於血小板的 α -顆粒以及內皮細胞的 Weibel-Palade 體中，因此對初發炎刺激反應時，可快速表現於這些細胞的表面。選擇素經由與白血球表面的配位體

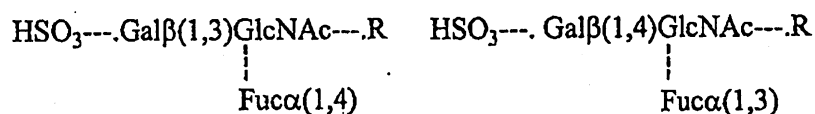
分子之專一性交互反應來調節黏附作用。通常選擇素的配位體至少有一部份是由醣類部分組成。例如，E-選擇素結合到具有如下末端結構的醣類：



，亦或具有如下末端結構的醣類：



其中 R 為醣鏈的剩餘部分。這些醣類為已知的血液類抗原，並常分別稱為唾液酸化的路易士寡糖 x (Sialyl-Lewis x) 以及唾液酸化的路易士寡糖 a (Sialyl-Lewis a)。內皮細胞表面僅存在唾液酸化的路易士寡糖 x 抗原，即可能足以促進結合到 E-選擇素表現細胞。E-選擇素亦結合到具有如下末端結構的醣類：



如同 E-選擇素，每一選擇素以不同親和力結合到一定範圍的醣類。選擇素調節黏附作用(結合親和力)的強度，亦可隨細胞表面上選擇素的密度及狀況而異。

結構多變的糖蛋白配位體，包括 GlyCAM-1，CD34，ESL-1 以及 PSGL-1，可以明顯高的親和力結合到選擇

素。PSGL-1 爲一實際表現於全部白血球次群之類黏蛋白 (mucin-like) 同質二元糖蛋白，並能被這三種選擇素辨認。但 PSGL-1 獨特顯現其爲白血球上具顯著高親和力之 P-選擇素配位體。P-選擇素高親和力結合到 PSGL-1，需要含有 O-聚糖之 S_{Lex} 以及一個以上酪胺酸硫酸鹽殘基於 PSGL-1 胜肽的陰離子 N-末端 (參閱 Sako, D., et al., *Cell* 1995; 82(2): 323-331; Pouyani, N., et al., *Cell* 1995; 82(2): 333-343; Wilkins, P.P., et al., *J. Biol. Chem.* 1995; 270:3922677-22680，每一文獻皆完整併入本文參考)。L-選擇素亦可辨認 PSGL-1 的 N-末端區域，並具有類似於 P-選擇素之硫酸化依存性結合要求。E-選擇素的配位體要求顯得較不嚴格，因爲他可結合到含有 PSGL-1 聚糖以及其他糖蛋白之 S_{Lex}。儘管 P-選擇素剔除及 P/E 選擇素雙剔除老鼠的血液中顯現升高的嗜中性白血球濃度，這些老鼠顯現受損的 DTH 反應及延遲的巰基乙酸鹽誘發腹膜炎 (TIP) 反應 (參閱 Frenette, P.S., et al., *Thromb Haemost* 1997; 78:1, 60-64，該文獻完整併入本文參考)。可溶型 PSGL-1，例如 rPSGL-Ig 於許多動物模式中顯示具有功效 (參閱 Kumar, A., et al., *Circulation*. 1999, 99(10) 1363-1369; Takada, M., et al. *J. Clin. Invest.* 1997, 99(11), 2682-2690; Scalia, R., et al., *Circ Res.* 1999, 84(1), 93-102，每一文獻皆完整併入本文參考)。

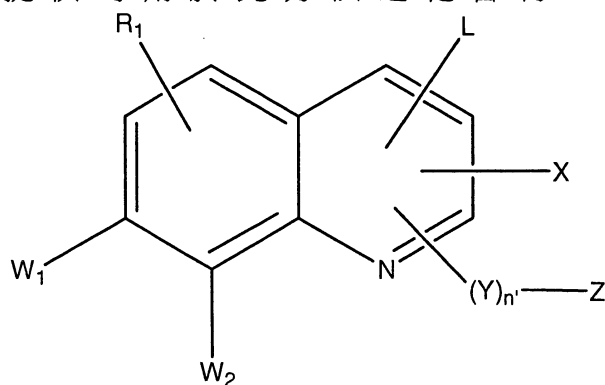
此外，P-選擇素配位體蛋白質以及編碼該蛋白質的基因已被鑑定。參閱美國專利第 5,840,679 號，該專利文獻

完整併入本文參考。如 P-選擇素 /LDLR 缺陷老鼠所證明，P-選擇素的抑制意味一動脈硬化治療的有用目標(參閱 Johnson, R.C., et al., *J. Clin. Invest.* 1997 99 1037-1043，該文獻完整併入本文參考)。已報告動脈硬化損傷處的 P-選擇素表現增加，且該 P-選擇素表現的大小程度與損害大小具有關聯性。經由 P-選擇素調節之單核球的黏附，可能促成動脈硬化斑塊的發展(參閱 Molenaar, T.J.M., et al., *Biochem. Pharmacol.* 2003 (66) 859-866，該文獻完整併入本文參考)。選擇素於數種重要生物過程中付予角色，包括發炎及黏附過程，以及病症如動脈硬化，由此可見可用於治療具有選擇素特徵或涉及選擇素活性之各種疾病及病症之新穎選擇素抑制劑，不斷有其需要性。本發明即針對這些及其他重要目標。

【發明內容】

發明概述

本發明之一部分提供化合物及方法，可用於哺乳動物治療具有經選擇素調節細胞間黏附過程為特徵之症狀。本發明之一部分提供可用於此方法之化合物，具有式 I：



I

其中：

W_1 及 W_2 一起與其附著之原子形成 5 或 6 員碳環或雜環，其可為飽和，部分飽和或芳香環，以及可經至多 3 個各自獨立選自下列之取代基取代：氫， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 全鹵烷基， OC_{1-6} 烷基， OC_{1-6} 全鹵烷基，鹵素，硫烷基，CN，OH，SH， $(CH_2)_nOSO_3H$ ， $(CH_2)_nSO_3H$ ， $(CH_2)_nCO_2R_6$ ， OSO_3R_6 ， SO_3R_6 ， SO_2R_6 ， $PO_3R_6R_7$ ， $(CH_2)_nSO_2NR_8R_9$ ， $(CH_2)_nC(=O)NR_8R_9$ ， NR_8R_9 ， $C(=O)R_{12}$ ，芳基，雜環基， $C(=O)$ 芳基， $C(=O)$ 雜環基， $OC(=O)$ 芳基， $OC(=O)$ 雜環基，O 芳基，O 雜環基，芳烷基， $C(=O)$ 芳烷基， $OC(=O)$ 芳烷基，O 芳烷基，烯基，炔基，以及 $NHCOR_8$ ，其中任一該烷基，O 烷基，芳基，雜環基， $C(=O)$ 芳基， $C(=O)$ 雜環基， $O-C(=O)$ 芳基， $O-C(=O)$ 雜環基，O-芳基，O-雜環基，芳烷基， $C(=O)$ 芳烷基， $O-C(=O)$ 芳烷基，O-芳烷基，烯基或炔基可經至多 3 個選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 OC_{1-6} 烷基以及 CN 之取代基取代；

L 為 CO_2H ，其酯，或醫藥可接受酸仿物；

Y 為 O， $(CR_3R_4)_p$ 或 NR_5 ；

n' 為 0 或 1；

p 為 1 至 3；

X 為氫，OH， OR_3 ， OC_{1-6} 烷基， $OC(=O)$ -芳基， $OC(=O)C_{1-6}$ 烷基， $OC(=O)OC_{1-6}$ 烷基，或 NR_3R_3 ；

R_1 ， R_3 ，以及 R_4 各自獨立為氫， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 全鹵烷基， OC_{1-6} 烷基， OC_{1-6} 全鹵烷基，鹵素，硫烷基，CN，

OH, SH, $(CH_2)_nOSO_3H$, $(CH_2)_nSO_3H$, $(CH_2)_nCO_2R_6$, OSO_3R_6 , SO_3R_6 , $PO_3R_6R_7$, $(CH_2)_nSO_2NR_8R_9$, $(CH_2)_nC(=O)NR_8R_9$, NR_8R_9 , $C(=O)R_{12}$, 芳基, 雜環基, $C(=O)$ 芳基, $C(=O)$ 雜環基, $OC(=O)$ 芳基, $OC(=O)$ 雜環基, O芳基, O雜環基, 芳烷基, $C(=O)$ 芳烷基, $OC(=O)$ 芳烷基, O芳烷基, 烯基, 炔基, 或 $NHCOR_8$, 其中任一該烷基, O烷基, 芳基, 雜環基, $C(=O)$ 芳基, $C(=O)$ 雜環基, $O-C(=O)$ 芳基, $O-C(=O)$ 雜環基, O-芳基, O-雜環基, 芳烷基, $C(=O)$ 芳烷基, $O-C(=O)$ 芳烷基, O-芳烷基, 烯基或炔基可經至多 3 個選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 OC_{1-6} 烷基以及 CN 之取代基取代;

R_6 及 R_7 各自獨立為氫或可經至多 3 個選自 OH, CF_3 , SH 及鹵素取代基取代之 C_{1-6} 烷基;

R_5 , R_8 及 R_9 各自獨立為氫, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 鹵烷基, 硫烷基, OH, $(CH_2)_1OSO_3H$, $(CH_2)_1SO_3R_{10}$, $(CH_2)_nCO_2R_{10}$, SO_3R_{10} , $PO_3R_{10}R_{11}$, $(CH_2)_nSO_2(CH_2)_nNR_{10}R_{11}$, $(CH_2)_nCONR_{10}R_{11}$, COR_{10} , 芳基, 雜環基, $C(=O)$ 芳基, $C(=O)$ 雜環基, $OC(=O)$ 芳基, $OC(=O)$ 雜環基, O芳基, O雜環基, 芳烷基, $C(=O)$ 芳烷基, $OC(=O)$ 芳烷基, O芳烷基, 烯基, 或炔基, 其中任一該烷基, 芳基, 雜環基, $C(=O)$ 芳基, $C(=O)$ 雜環基, $OC(=O)$ 芳基, $OC(=O)$ 雜環基, O芳基, O雜環基, 芳烷基, $C(=O)$ 芳烷基, $OC(=O)$ 芳烷基, O芳烷基, 烯基或炔基可經至多 3 個選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 OC_{1-6} 烷基以及 CN 之取代基取代;

n 各自獨立為整數 0 至 6；

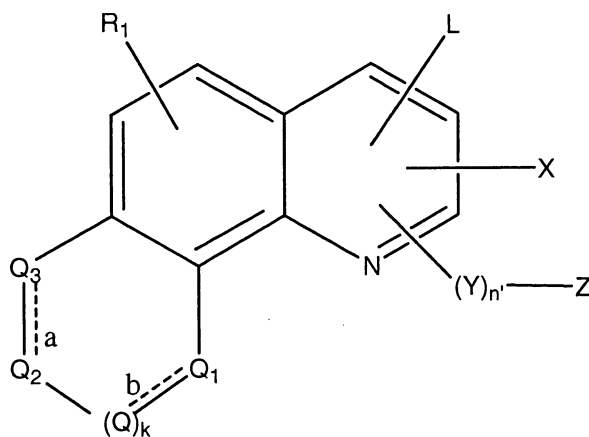
l 各自獨立為整數 1 至 6；

R_{10} 及 R_{11} 各自獨立為氫及可經至多 3 個選自 OH, CF_3 , SH 及鹵素取代基取代之 C_{1-6} 烷基；

每一 R_{12} 獨立為氫, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 全鹵烷基, OC_{1-6} 烷基, OC_{1-6} 全鹵烷基, 硫烷基, OH, $(CH_2)_1OSO_3H$, $(CH_2)_1SO_3H$, $(CH_2)_1CO_2R_6$, $(CH_2)_1SO_2NR_8R_9$, $(CH_2)_1C(=O)NR_8R_9$, NR_8R_9 , 烯基, 炔基, 或 $NHCOR_8$, 其中任一該烷基, O 烷基, 烯基或炔基可經至多 3 個選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 OC_{1-6} 烷基以及 CN 之取代基取代；以及

Z 為芳基, 雜芳基, 芳烷基或雜環基, 其中任一該芳基, 雜芳基, 芳烷基及雜環基可經取代。

於部分較佳具體例中, 化合物具有式 II:



II

其中：

鍵 a 及鍵 b 可各自獨立為單鍵或雙鍵；

Q_1 , Q_2 , Q_3 及 Q 各自獨立為 CR_2 , CHR_2 , N 或 NR_{13} ；

k 為 0 或 1；

每一 R_2 獨立為氫， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 全鹵烷基， OC_{1-6} 烷基， OC_{1-6} 全鹵烷基，鹵素，硫烷基，CN，OH，SH， $(CH_2)_nOSO_3H$ ， $(CH_2)_nSO_3H$ ， $(CH_2)_nCO_2R_6$ ， OSO_3R_6 ， SO_3R_6 ， $PO_3R_6R_7$ ， $(CH_2)_nSO_2NR_8R_9$ ， $(CH_2)_nC(=O)NR_8R_9$ ， NR_8R_9 ， $C(=O)R_{12}$ ，芳基，雜環基， $C(=O)$ 芳基， $C(=O)$ 雜環基， $OC(=O)$ 芳基， $OC(=O)$ 雜環基，O 芳基，O 雜環基，芳烷基， $C(=O)$ 芳烷基， $OC(=O)$ 芳烷基，O 芳烷基，烯基，炔基，或 $NHCOR_8$ ，其中任一該烷基，O 烷基，芳基，雜環基， $C(=O)$ 芳基， $C(=O)$ 雜環基，O- $C(=O)$ 芳基，O- $C(=O)$ 雜環基，O-芳基，O-雜環基，芳烷基， $C(=O)$ 芳烷基，O- $C(=O)$ 芳烷基，O-芳烷基，烯基或炔基可經至多 3 個選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 OC_{1-6} 烷基以及 CN 之取代基取代；以及

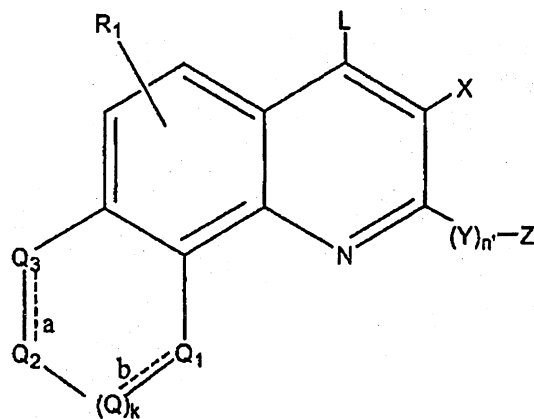
每一 R_{13} 獨立為氫， $C(=O)R_{20}$ ， SO_2R_{20} ， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 鹵烷基，硫烷基，OH， $(CH_2)_1OSO_3H$ ， $(CH_2)_1SO_3R_{10}$ ， $(CH_2)_nCO_2R_{10}$ ， SO_3R_{10} ， $PO_3R_{10}R_{11}$ ， $(CH_2)_nSO_2(CH_2)_nNR_{10}R_{11}$ ， $(CH_2)_nCONR_{10}R_{11}$ ， COR_{10} ，芳基，雜環基， $C(=O)$ 芳基， $C(=O)$ 雜環基， $OC(=O)$ 芳基， $OC(=O)$ 雜環基，O 芳基，O 雜環基，芳烷基， $C(=O)$ 芳烷基， $OC(=O)$ 芳烷基，O 芳烷基，烯基，或炔基，其中任一該烷基，芳基，雜環基， $C(=O)$ 芳基， $C(=O)$ 雜環基， $OC(=O)$ 芳基， $OC(=O)$ 雜環基，O 芳基，O 雜環基，芳烷基， $C(=O)$ 芳烷基， $OC(=O)$

芳烷基，O 芳烷基，烯基或炔基可經至多 3 個選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 OC_{1-6} 烷基以及 CN 之取代基取代；

每一 R_{20} 獨立選自 C_{1-10} 烷基， OC_{1-10} 烷基及 NR_6R_7 所組成之群組；

以及 R_1 ，L，X，Y， n' ，以及 Z 具有上述之意義。

於部分較佳具體例中，取代基 $(Y)_{n'}$ -Z，X 以及 L 分別附著於喹啉的 2-，3-及 4-位置，如下式 III 所示：



III

於部分較佳具體例中， k 為 1，以及鍵 a 及 b 各為單鍵。又於較佳具體例中， k 為 1，鍵 a 及 b 各為單鍵，以及 Q 、 Q_1 、 Q_2 以及 Q_3 各自獨立為 CHR_2 ，較佳為 CH_2 。

於部分較佳具體例中， k 為 0，鍵 a 為單鍵，以及 Q_1 、 Q_2 以及 Q_3 各自獨立為 CHR_2 ，較佳為 CH_2 。

於部分較佳具體例中， k 為 0，鍵 a 為單鍵，以及 Q_1 為 NR_{13} ，較佳為 NH ，其中 Q_2 及 Q_3 較佳各為 CH_2 。

於部分較佳具體例中， k 為 1，以及鍵 a 及 b 各為雙鍵，以及 Q 、 Q_1 、 Q_2 以及 Q_3 各自為 CR_2 ，較佳為 CH_2 。

於部分較佳具體例中， Q_1 、 Q_2 以及 Q_3 為 CH_2 ， k 為 1，以及 Q 為 NR_{13} 。

於部分較佳具體例中， n' 為 1。於部分較佳具體例中， n' 為 1， Y 為 CR_3R_4 ，較佳為 CH_2 ，其中 X 較佳為 OH 。較佳 L 為 CO_2H 或其酯。

於部分較佳具體例中， n' 為 0 以及 X 為 OH ，其中 L 較佳為 CO_2H 或其酯。

於部分較佳具體例中， Z 為選自：

(a) 含有 1 至 3 個選自 N 、 S 或 O 環雜原子之 5 員雜環；其中該 5 員雜環可經 1 至 3 個選自鹵素， C_{1-10} 烷基， OC_{1-10} 烷基， NO_2 ， NH_2 ， CN ， CF_3 ，以及 CO_2H 之取代基取代；

(b) 含有 1 至 3 個選自 N 、 S 或 O 環雜原子之 6 員雜環；其中該 6 員雜環可經 1 至 3 個選自鹵素， C_{1-10} 烷基， OC_{1-10} 烷基， CHO ， CO_2H ， $C(=O)R_{20}$ ， SO_2R_{20} ， NO_2 ， NH_2 ， CN ， CF_3 以及 OH 之取代基取代；

(c) 可含有 1 至 3 個選自 N 或 O 環雜原子之二環部分；其中該二環部分可經 1 至 3 個選自鹵素， C_{1-6} 烷基， OC_{1-6} 烷基， CHO ， NO_2 ， NH_2 ， CN ， CF_3 ， CO_2H ， $C(=O)R_{20}$ ， SO_2R_{20} ，以 OH 之取代基取代；以及

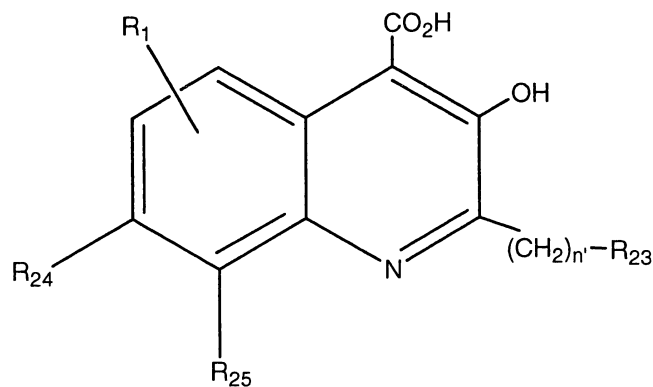
(d) 苣基，萘基，或苯基環，其各可經 1 至 3 個選自鹵素， C_{1-6} 烷基，苯基，苣基， O 苯基， O 苣基， SO_2NH_2 ， $SO_2NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ ， $SO_2N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ， CH_2COOH ， CO_2H ， CO_2Me ， CO_2Et ， CO_2iPr ， $C(=O)NH_2$ ， $C(=O)NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ ，

$C(=O)N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ， OH ， $SC_{1-6} \text{ 烷基}$ ， $OC_{1-6} \text{ 烷基}$ ， NO_2 ， NH_2 ， CF_3 ，以及 CN 之取代基取代。

又於較佳具體例中， R_1 及每一 R_2 各自獨立為氫， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 全鹵烷基， $OC_{1-6} \text{ 烷基}$ ， OC_{1-6} 全鹵烷基，鹵素，硫烷基， CN ， OH ， SH ， $(CH_2)_nOSO_3H$ ， $(CH_2)_nSO_3H$ ， $(CH_2)_nCO_2R_6$ ， OSO_3R_6 ， SO_3R_6 ， $PO_3R_6R_7$ ， $(CH_2)_nSO_2NR_8R_9$ ， $(CH_2)_nC(=O)NR_8R_9$ ， NR_8R_9 ，芳基，雜環基， $C(=O)R_{12}$ ， $C(=O)$ 芳基， $C(=O)$ 雜環基， $OC(=O)$ 芳基， $OC(=O)$ 雜環基， O 芳基， O 雜環基， $C(=O)$ 芳烷基， $OC(=O)$ 芳烷基， O 芳烷基，烯基，炔基，或 $NHCOR_8$ 。

於部分較佳具體例中， Z 為苯基或經取代之苯基。

又於較佳具體例中，本發明之化合物具有式 IV：



IV

其中：

n' 為 0 或 1；

R_1 為氫，鹵素， OH ， CN ， SH ， C_{1-6} 烷基， OC_{1-6} 烷基， C_{1-6} 全鹵烷基， C_{1-6} 硫烷基，芳基或雜芳基；

其中該芳基及該雜芳基各可經至多 3 個選自鹵素，OH，CN，SH，NH₂，C₁₋₆ 烷基，OC₁₋₆ 烷基，C₁₋₆ 全鹵烷基以及 C₁₋₆ 硫烷基之取代基取代；以及

其中該 C₁₋₆ 烷基、OC₁₋₆ 烷基以及 C₁₋₆ 硫烷基各可經至多 3 個選自鹵素，OH，CN，SH，NH₂，OC₁₋₆ 烷基，C₁₋₆ 全鹵烷基以及 C₁₋₆ 硫烷基之取代基取代；

R₂₃ 為芳基或雜芳基，其中該芳基及該雜芳基各可經至多 3 個選自鹵素，OH，CN，SH，NH₂，C₁₋₆ 烷基，OC₁₋₆ 烷基，C₁₋₆ 全鹵烷基以及 C₁₋₆ 硫烷基之取代基取代；以及

其中 R₂₄ 及 R₂₅ 一起形成 -(CH₂)₃-，-(CH₂)₄-，-(CH₂)₂-NH-
-(CH₂)₂-NH-CH₂- 或 -CH=CH-CH=CH-，其任一可經至多 3 個選自鹵素，OH，CN，SH，NH₂，OC₁₋₆ 烷基，C₁₋₆ 全鹵烷基，C(=O)R₂₀，SO₂R₂₀ 以及 C₁₋₆ 硫烷基所組成之取代基取代。

於部分具體例中，R₂₃ 為可經取代之芳基，較佳為可經取代之苯基。較佳為苯基在其 4-位置被取代，取代基以選自鹵素，OH，CN，SH，NH₂，CH₃，OCH₃，CF₃ 以及 OCF₃，較佳為鹵素及 OCF₃，更佳為 Cl 及 OCF₃。

於部分具體例中，R₂₄ 及 R₂₅ 一起形成未經取代之 -(CH₂)₃-，-(CH₂)₄-，-(CH₂)₂-NH-，-(CH₂)₂-NH-CH₂- 或 -CH=CH-CH=CH-。

於部分具體例中，R₁ 為 H；以及 R₂₄ 及 R₂₅ 一起形成未經取代之 -(CH₂)₃-。又於較佳具體例中，R₁ 為 H；以及 R₂₄ 及 R₂₅ 一起形成未經取代之 -(CH₂)₄-。又於較佳具體例

中， R_1 為 H；以及 R_{24} 及 R_{25} 一起形成未經取代之 $-(CH_2)_2-NH-$ 。又於較佳具體例中， R_1 為 H；以及 R_{24} 及 R_{25} 一起形成未經取代之 $-CH=CH-CH=CH-$ 。又於部分具體例中， R_1 為 H，以及 R_{24} 及 R_{25} 一起形成可經取代之 $-(CH_2)_2-NH-CH_2-$ 。

於部分較佳具體例中，本發明提供化合物：

2-(4-氯-苄基)-3-羥基-苯并[h]喹啉-4-羧酸；

2-(4-氯-苄基)-3-羥基-7,8,9,10-四氫-苯并[h]喹啉-4-羧酸；

3-羥基-2-(4-三氟甲氧基-苄基)-7,8,9,10-四氫-苯并[h]喹啉-4-羧酸；

8-(4-氯-苄基)-7-羥基-2,3-二氫-1*H*-吡喃環戊[a]萘-6-羧酸；

8-(4-氯-苄基)-7-羥基-2,3-二氫-1*H*-吡咯并[3,2-*h*]喹啉-6-羧酸；

2-(4-氯-苄基)-3-羥基-7,8,9,10-四氫-苯并[h]喹啉-4-羧酸；

三乙基銨 7,8-苯并-2-(4-氯苄基)-3-羥喹啉-4-羧酸鹽；

2-(3,4-二氯苄基)-3-羥基-7,8,9,10-四氫苯并[h]喹啉-4-羧酸；

3-羥基-2-(噻吩-2-基甲基)-7,8,9,10-四氫苯并[h]喹啉-4-羧酸；

2-(苄基[b]噻吩-3-基甲基)-3-羥基-7,8,9,10-四氫苯并[h]喹啉-4-羧酸；

2-(2-氯苄基)-3-羥基-7,8,9,10-四氫苯并[h]喹啉-4-羧酸；

2-(3-氯苄基)-3-羥基-7,8,9,10-四氫苯并[h]喹啉-4-羧酸；

3-羥基-2-[2-(3-甲基[b]噻吩-2-基甲基)]-7,8,9,10-四氫苯

并[h]喹啉-4-羧酸；

3-羟基-2-(噻吩-3-基甲基)-7,8,9,10-四氢苯并[h]喹啉-4-羧酸；

3-羟基-2-(吡啶-3-基甲基)-7,8,9,10-四氢苯并[h]喹啉-4-羧酸；

2-(5-氟苄基[b]噻吩-3-基甲基)-3-羟基-7,8,9,10-四氢苯并[h]喹啉-4-羧酸；

3-羟基-2-苯基-7,8,9,10-四氢-苯并[h]喹啉-4-羧酸；

2-(4-氟基-苄基)-3-羟基-7,8,9,10-四氢-苯并[h]喹啉-4-羧酸；

2-(4-羧基-苄基)-3-羟基-7,8,9,10-四氢-苯并[h]喹啉-4-羧酸；

2-(4-胺甲酰基-苄基)-3-羟基-7,8,9,10-四氢-苯并[h]喹啉-4-羧酸；

2-苄基-3-羟基-7,8,9,10-四氢-苯并[h]喹啉-4-羧酸；

3-羟基-2-苯乙基-7,8,9,10-四氢-苯并[h]喹啉-4-羧酸；

2-(4-氟-苄基)-3-羟基-7,8,9,10-四氢-[1,9]啡啉-4-羧酸；

2-(4-氟-苄基)-3-羟基-9-異丙基-7,8,9,10-四氢-[1,9]啡啉-4-羧酸；

9-苄基-2-(4-氟-苄基)-3-羟基-7,8,9,10-四氢-[1,9]啡啉-4-羧酸；

2-(4-氟-苄基)-9-乙基-3-羟基-7,8,9,10-四氢-[1,9]啡啉-4-羧酸；

9-乙基-2-(4-氟-苄基)-3-羟基-7,8,9,10-四氢-[1,9]啡啉

-4-羧酸；

9-胺甲醯基-2-(4-氯-苄基)-3-羥基-7,8,9,10-四氫-[1,9]啡啉-4-羧酸；

9-苄醯基-2-(4-氯-苄基)-3-羥基-7,8,9,10-四氫-[1,9]啡啉-4-羧酸；

9-苄醯基-3-苄醯氧基-2-(4-氯-苄基)-7,8,9,10-四氫-[1,9]啡啉-4-羧酸；

2-(4-氯-苄基)-3-羥基-9-甲磺醯基-7,8,9,10-四氫-[1,9]啡啉-4-羧酸；

2-(4-氯-苄基)-3-羥基-7,10-二氫-8H-[1,9]啡啉-4,9-二羧酸9-乙酯；

2-(4-氯-苄基)-3-乙氧基羰氧基-7,10-二氫-8H-[1,9]啡啉-4,9-二羧酸9-乙酯；

2-(4-氯-苄基)-3-羥基-9-苯乙醯基-7,8,9,10-四氫-[1,9]啡啉-4-羧酸；

2-(4-氯-苄基)-3-羥基-9-(丙-2-磺醯基)-7,8,9,10-四氫-[1,9]啡啉-4-羧酸；

2-(4-氯-苄基)-3-甲氧基-7,8,9,10-四氫-苯并[h]喹啉-4-羧酸；

3-羥基-2-六氫吡啶-4-基-7,8,9,10-四氫-苯并[h]喹啉-4-羧酸；或

2-(1-乙醯基-六氫吡啶-4-基)-3-羥基-7,8,9,10-四氫-苯并[h]喹啉-4-羧酸。

根據本發明提供之組成物，含有醫藥有效量之本發明

化合物。

根據本發明提供之組成物，含有醫藥有效量之本發明化合物以及醫藥可接受載劑或賦形劑。

本發明也提供使用文中所揭示之化合物之方法。於部分具體例中，本發明於哺乳動物提供抑制選擇素調節之細胞間黏附作用之方法，其包括對該哺乳動物投與有效量之本發明之化合物。

又於具體例中，本發明於哺乳動物提供抑制選擇素調節之細胞間黏附作用關連性疾病、病症、症狀或不欲之過程之方法，其包括對該哺乳動物投與有效量之本發明之化合物。

於部分較佳具體例中，疾病、病症、症狀或不欲之過程為發炎，感染，轉移，不欲之免疫過程，或不欲之血栓過程。

於部分較佳具體例中，疾病、病症、症狀或不欲之過程為動脈硬化，血管再狹窄，心肌梗塞，雷諾德氏症候群 (Reynauld's syndrome)，發炎性腸道疾病，退化性關節炎，急性呼吸窘迫症候群，氣喘，肺氣腫，遲發型過敏反應，熱傷害，實驗性過敏反應性腦脊髓炎 (experimental allergic encephalomyelitis)，外傷之繼發性多器官傷害症候群，嗜中性皮病 (斯威特氏症候群 (Sweet's disease))，腎絲球腎炎，潰瘍性結腸炎，克隆氏症 (Crohn's disease)，壞死性腸炎，細胞激素誘發之毒性，牙齦炎，牙周炎，溶血性尿毒症症候群，牛皮癬，紅斑性狼瘡，自體免疫性甲狀腺炎，

多發性硬化，風濕性關節炎，格雷氏疾病（Grave's Disease），血液透析或白血球分離術相關性治療之免疫調節性副作用，顆粒性的白血球輸血相關症候群，深層靜脈栓塞，不穩定型心絞痛，暫時性腦缺血，週邊血管疾病，癌症相關性轉移，鐮刀形紅血球症候群（包括但不限制為鐮刀形紅血球貧血症），或充血性心臟衰竭。

於部分具體例中，疾病、病症、症狀或不欲之過程為由細菌，病毒或寄生蟲媒介之不欲的感染情形，例如牙齦炎，牙周炎，溶血性尿毒症候群，或顆粒性的白血球輸血相關症候群。

又於具體例中，疾病、病症、症狀或不欲之過程為癌症相關性轉移。

又於具體例中，疾病、病症、症狀或不欲之過程為不欲之免疫作用相關性疾病或病症，例如牛皮癬，紅斑性狼瘡，自體免疫性甲狀腺炎，多發性硬化，風濕性關節炎，格雷氏疾病（Grave's Disease），以及血液透析或白血球分離術相關性治療之免疫調節性副作用。

又於具體例中，疾病、病症、症狀或不欲之過程為不欲之栓塞過程相關性症狀，例如深層靜脈栓塞，不穩定型心絞痛，暫時性腦缺血，週邊血管疾病，或充血性心臟衰竭。

又於具體例中，本發明在移植之器官提供改善不欲之免疫過程之方法，其包括對該器官投與本發明之化合物。

於部分具體例中，本發明提供治療或改善鐮刀形紅血

球症候群症狀(例如鎌刀形紅血球貧血症)之方法，其包括對有治療或改善需要之病人投與本發明之化合物。

於部分具體例中，本發明提供方法鑑定人類，哺乳動物或動物，具有涉及選擇素調節之細胞內黏附活性之疾病或病症之生物記號；以及對該人類，哺乳動物或動物投與治療有效量之本文揭示之化合物。於部分具體例中，生物記號為一種或一種以上之 CD 40，CD 40 配位體，MAC-1，TGF β ，ICAM，VCAM，IL-1，IL-6，IL-8，嗜伊紅趨化原(Eotaxin)，RANTES，MCP-1，PlGF，CRP，SAA，以及血小板單核球聚集物。

發明之詳細說明

於本發明部分具體例中，提供拮抗選擇素調節之細胞間黏附作用之方法及化合物。妨礙或預防此類細胞間黏附作用，可用於治療各種疾病及病症，以及改善此等疾病及病症之一種或多種症狀。如此於部分具體例中，本發明於哺乳動物提供抑制選擇素調節之細胞間黏附作用之方法，特別是此等選擇素調節之細胞間黏附作用與疾病、病症、症狀或不欲之過程具相關性，其包括對該哺乳動物投與有效量之本發明之化合物。

本發明方法可修正之疾病、病症、症狀及不欲之過程，包括全部或部分具有不欲之選擇素調節之細胞間黏附作用為特徵者，例如發炎，感染(例如由細菌，病毒或寄生蟲所媒介，包括例如牙齦炎，牙周炎，溶血性尿毒症候群，或顆粒性的白血球輸血相關症候群)，轉移(例如癌症相關性

轉移)，不欲之免疫過程，以及不欲之血栓過程。上述之非限制例包括動脈硬化，血管再狹窄，心肌梗塞，雷諾德氏症候群 (Reynauld's syndrome)，發炎性腸道疾病，退化性關節炎，急性呼吸窘迫症候群，氣喘，肺氣腫，遲發型過敏反應，例如燒傷或凍傷之熱傷害，實驗性過敏反應性腦脊髓炎 (experimental allergic encephalomyelitis)，外傷之繼發性多器官傷害症候群，嗜中性皮病 (斯歲特氏症候群 (Sweet's disease))，腎絲球腎炎，潰瘍性結腸炎，克隆氏症 (Crohn's disease)，壞死性腸炎，細胞激素誘發之毒性，牙齦炎，牙周炎，溶血性尿毒症候群，牛皮癬，紅斑性狼瘡，自體免疫性甲狀腺炎，多發性硬化，風濕性關節炎，格雷氏疾病 (Grave's Disease)，血液透析或白血球分離術相關性治療之免疫調節性副作用，顆粒性的白血球輸血相關症候群，深層靜脈栓塞，不穩定型心絞痛，暫時性腦缺血，週邊血管疾病，癌症相關性轉移，鐮刀形紅血球症候群 (包括但不限制為鐮刀形紅血球貧血症)，或充血性心臟衰竭。

感染過程涉及選擇素調節之細胞間黏附作用。因此，本發明也於哺乳動物提供治療或預防不欲之感染過程之方法，其包括對該哺乳動物投與本發明之化合物。感染可由細菌，病毒或寄生蟲為媒介，此類感染過程之實例包括牙齦炎，牙周炎，溶血性尿毒症候群，以及顆粒性的白血球輸血相關症候群。

涉及選擇素調節之細胞間黏附作用之疾病及病症實

例，包括癌症的轉移，以及不欲之免疫過程相關性疾病或病症，例如牛皮癬，紅斑性狼瘡，自體免疫性甲狀腺炎，多發性硬化，風濕性關節炎，格雷氏疾病（Grave's Disease），以及血液透析或白血球分離術相關性治療之免疫調節性副作用。

又一實例為器官移植，其中病人常接受免疫抑制治療以降低器官排斥的可能性。用於此類治療療程之典型免疫抑制劑包括環孢黴素（cyclosporine），雷帕黴素（rapamycin），以及大可利馬斯（tacrolimus）。於本發明之部分具體例中，本發明之化合物可投與到接受器官移植及結合一種或多種此類免疫抑制劑之病人。如此，於部分具體例中，本發明之化合物可投與到移植用之器官，例如移植前對病人投與該化合物，移植後對病人投與該化合物，或直接於移植前或後對欲移植之器官本身（例如灌注），或任何組合。如此，於較佳具體例中，本發明之化合物可投與到結合一種或多種免疫抑制劑之器官，亦即化合物可當作免疫抑制劑在相同時間投與，或在器官或病人存在有效量免疫抑制劑之期間內任何時間投與。

需選擇素調節之細胞間黏附作用過程且適用本發明方法之進一步實例，包括與不欲之血栓過程相關之症狀，例如深層靜脈栓塞，不穩定型心絞痛，暫時性腦缺血，週邊血管疾病，或充血性心臟衰竭。

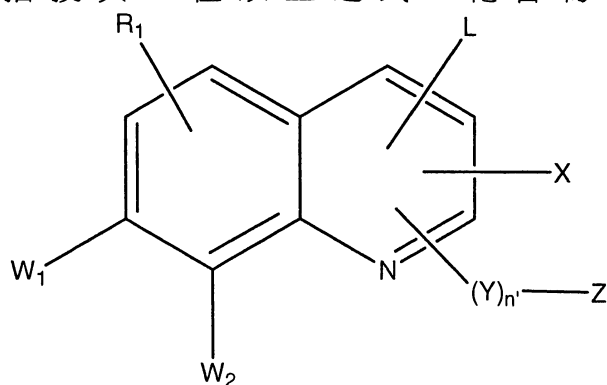
本發明之化合物也能用於治療鐮刀形紅血球症候群，例如鐮刀形紅血球貧血症，以及改善此等疾病及病症之一

種或多種症狀。

於部分具體例中，本發明之化合物可與其他治療劑組合投與，用於治療前述疾病及/或病症。例如，於部分具體例中，本發明之化合物可有利地投與到患有血管疾病之病人，例如 CAD(冠狀動脈疾病，包括但不限制為急性冠狀症候群(例如 MI 及中風))，週邊血管疾病，包括 PAD(週邊動脈疾病)，以及深層靜脈栓塞；該投與伴隨抗血小板劑，例如抗血栓藥(Plavix)或阿思匹靈(aspirin)，及/或脂質調節劑如司達丁類(statins)。其他適合的抗血小板劑及脂質調節劑對熟習本技藝者是顯而易見的。

本發明之化合物可進一步用於治療與習知之生物記號相關之疾病及病症。非限制之生物記號包括，例如 CD 40，CD 40 配位體，MAC-1，TGF β ，ICAM，VCAM，IL-1，IL-6，IL-8，嗜伊紅趨化原(Eotaxin)，RANTES，MCP-1，PlGF，CRP，SAA，以及血小板單核球聚集物。

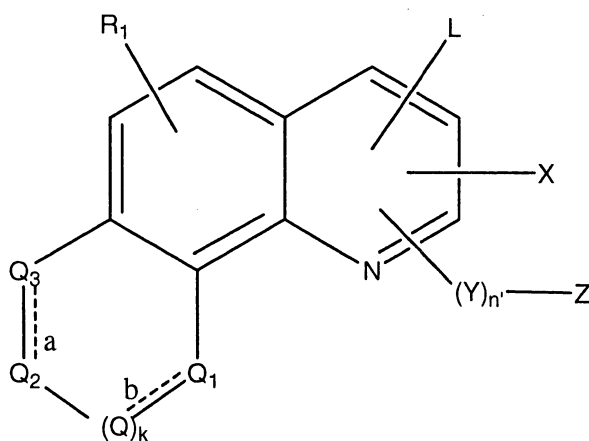
通常本發明方法包括對有治療需要之哺乳動物投與式 I、式 II、式 III、或式 IV 之化合物，或含有式 I、式 II、式 III、或式 IV 化合物之組成物。根據部分較佳具體例，本發明方法包括投與一種以上之式 I 化合物：



其中組成變化如本文中定義。

於部分具體例中， W_1 及 W_2 一起與其附著之原子形成 5 員碳環或 6 員碳環，可如上述經取代。又於具體例中， W_1 及 W_2 一起與其附著之原子形成可如上述經取代之 5 員或 6 員雜環，例如具有至多 3 或 4 個雜原子，其中雜原子獨立選自 O、N、S 及 NR_{13} ，例如吡咯啉，吡咯啞，四氫噻吩，二氫噻吩，四氫呋喃，二氫呋喃，咪唑啞，四氫咪唑，二氫吡啞，四氫吡啞，嘔唑啞，六氫吡啞，二氫吡啞，四氫吡啞，二氫吡喃，四氫吡喃，二嘔烷，六氫吡啞，二氫嘧啞，四氫嘧啞，嗎福啞，氧硫雜環己烷，噻嗎福啞，吡咯，卜啞，呋喃，噻吩，吡啞，咪啞，嘔啞，嘔二啞，異嘔啞，噻啞，噻二啞，異噻啞，吡啞，嘧啞，吡啞，吡喃，以及三啞。需知當 W_1 及 W_2 一起與其附著之原子形成飽和環，例如六氫吡啞環，其中 W_1 及 W_2 間之鍵仍不飽和。

根據部分較佳具體例，本發明方法包括投與一種以上之式 II 化合物：



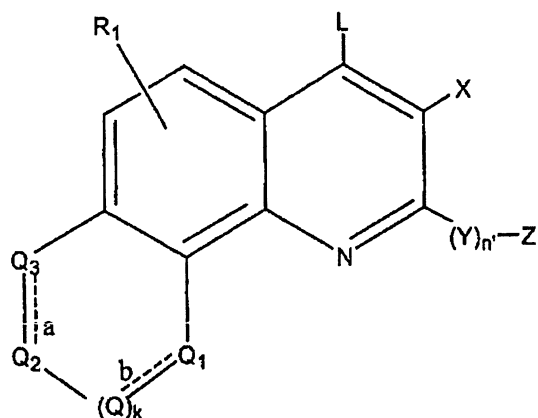
II

其中組成變化如本文中之定義。

於本發明之化合物及方法之部分具體例中，Y 為 CR_3R_4 ，較佳為 CH_2 ，以及更佳為 X 為 OH。於部分特佳具體例中，Y 為 CH_2 ，X 為 OH 以及 Z 為芳基，更佳為苯基或經取代之苯基。於部分特佳具體例中，Z 為在 4'-位置經取代之苯基。於部分具體例中，該 4'-取代基為小的疏水基，例如鹵素， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 全鹵烷基， OC_{1-6} 烷基， OC_{1-6} 全鹵烷基， C_{1-6} 硫烷基，CN，烷磺醯胺類，以及單-及二-烷胺類。

於部分較佳具體例中，其中較佳但不限制為 Y 為 CH_2 ，X 為 OH，以及 Z 為苯基或如上述經取代之苯基， R_1 為小的疏水基，例如鹵素， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 全鹵烷基， OC_{1-6} 烷基， OC_{1-6} 全鹵烷基， C_{1-6} 硫烷基，CN， C_{1-6} 烷磺醯胺類， C_{1-6} 單-及二-烷胺類，或芳基或具有至多 8 個碳原子之經取代芳基，其中取代基選自鹵素， C_{1-10} 烷基， OC_{1-10} 烷基，CHO， CO_2H ， NO_2 ， NH_2 ，CN， CF_3 以及 -OH。

於部分較佳具體例中，取代基 $(\text{Y})_n$ 、-Z，X 及 L 分別附著在喹啉的 2-，3-及 4-位置，如下式 III 所示：



III

於部分具體例中， k 為 1，以及鍵 a 及 b 各為單鍵。又於具體例中， k 為 1，鍵 a 及 b 各為單鍵，以及 Q 、 Q_1 、 Q_2 以及 Q_3 各自獨立為 CHR_2 ，較佳為 CH_2 。

於部分具體例中， k 為 0，鍵 a 為單鍵，以及 Q_1 、 Q_2 、以及 Q_3 各自獨立為 CHR_2 ，較佳為 CH_2 。

於部分具體例中， k 為 0，鍵 a 為單鍵，以及 Q_1 為 NR_{13} ，較佳為 NH ，其中 Q_2 及 Q_3 較佳各為 CH_2 。

於部分具體例中， k 為 1，以及鍵 a 及 b 各為雙鍵，以及 Q 、 Q_1 、 Q_2 以及 Q_3 各自為 CR_2 ，較佳為 CH_2 。

於部分具體例中， n' 為 0。於其他具體例中， n' 為 1。於部分具體例中， n' 為 1， Y 為 CR_3R_4 ，較佳為 CH_2 ，其中 X 較佳為 OH 。較佳 L 為 CO_2H 或其酯。

於部分具體例中， n' 為 0 以及 X 為 OH ，其中 L 較佳為 CO_2H 或其酯。

於部分較佳具體例中， Z 為選自：

(a) 含有 1 至 3 個選自 N 、 S 或 O 環雜原子之 5 員雜

環；其中該 5 員雜環可經 1 至 3 個選自鹵素， C_{1-10} 烷基， OC_{1-10} 烷基， NO_2 ， NH_2 ， CN ， CF_3 ，以及 CO_2H 之取代基取代；

(b) 含有 1 至 3 個選自 N、S 或 O 環雜原子之 6 員雜環；其中該 6 員雜環可經 1 至 3 個選自鹵素， C_{1-10} 烷基， OC_{1-10} 烷基， CHO ， CO_2H ， $C(=O)R_{20}$ ， SO_2R_{20} ， NO_2 ， NH_2 ， CN ， CF_3 以及 OH 之取代基取代；

(c) 可含有 1 至 3 個選自 N 或 O 環雜原子之二環部分；其中該二環部分可經 1 至 3 個選自鹵素， C_{1-6} 烷基， OC_{1-6} 烷基， CHO ， NO_2 ， NH_2 ， CN ， CF_3 ， CO_2H ， $C(=O)R_{20}$ ， SO_2R_{20} ，以 OH 之取代基取代；以及

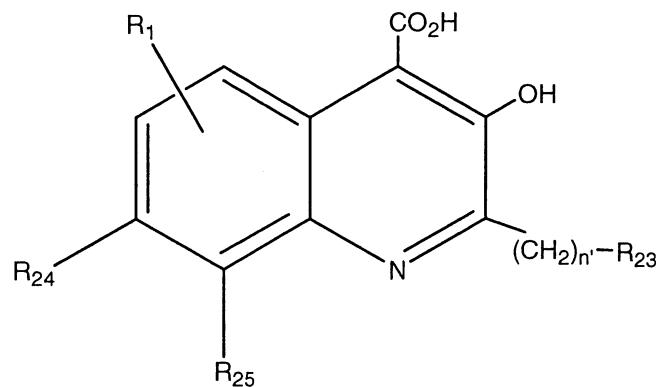
(d) 苺基，萘基，或苯基環，其各可經 1 至 3 個選自鹵素， C_{1-6} 烷基，苯基，苺基，O 苯基，O 苺基， SO_2NH_2 ， $SO_2NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ ， $SO_2N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ， CH_2COOH ， CO_2H ， CO_2Me ， CO_2Et ， CO_2iPr ， $C(=O)NH_2$ ， $C(=O)NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ ， $C(=O)N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ， OH ， $SC_{1-6} \text{ 烷基}$ ， $OC_{1-6} \text{ 烷基}$ ， NO_2 ， NH_2 ， CF_3 ，以及 CN 之取代基取代。

又於較佳具體例中， R_1 及每一 R_2 各自獨立為氫， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 全鹵烷基， OC_{1-6} 烷基， OC_{1-6} 全鹵烷基，鹵素，硫烷基， CN ， OH ， SH ， $(CH_2)_nOSO_3H$ ， $(CH_2)_nSO_3H$ ， $(CH_2)_nCO_2R_6$ ， OSO_3R_6 ， SO_3R_6 ， $PO_3R_6R_7$ ， $(CH_2)_nSO_2NR_8R_9$ ， $(CH_2)_nC(=O)NR_8R_9$ ， NR_8R_9 ，芳基，雜環基， $C(=O)R_{12}$ ， $C(=O)$ 芳基， $C(=O)$ 雜環基， $OC(=O)$ 芳基，

OC(=O)雜環基，O芳基，O雜環基，C(=O)芳烷基，OC(=O)芳烷基，O芳烷基，烯基，炔基，或NHCOR₈。

於部分較佳具體例中，Z為苯基或經取代之苯基。

又於較佳具體例中，本發明之化合物具有式IV：



IV

其中：

n'為0或1；

R₁為氫，鹵素，OH，CN，SH，C₁₋₆烷基，OC₁₋₆烷基，C₁₋₆全鹵烷基，C₁₋₆硫烷基，芳基或雜芳基；

其中該芳基及該雜芳基各可經至多3個選自鹵素，OH，CN，SH，NH₂，C₁₋₆烷基，OC₁₋₆烷基，C₁₋₆全鹵烷基以及C₁₋₆硫烷基之取代基取代；以及

其中該C₁₋₆烷基、OC₁₋₆烷基以及C₁₋₆硫烷基各可經至多3個選自鹵素，OH，CN，SH，NH₂，OC₁₋₆烷基，C₁₋₆全鹵烷基以及C₁₋₆硫烷基之取代基取代；

R₂₃為芳基或雜芳基，其中該芳基及該雜芳基各可經至多3個選自鹵素，OH，CN，SH，NH₂，C₁₋₆烷基，OC₁₋₆

烷基， C_{1-6} 全鹵烷基以及 C_{1-6} 硫烷基之取代基取代；以及

其中 R_{24} 及 R_{25} 一起形成 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_2-NH-$ 、 $-(CH_2)_2-NH-CH_2-$ 或 $-CH=CH-CH=CH-$ ，其任一可經至多 3 個選自鹵素，OH，CN，SH， NH_2 ， OC_{1-6} 烷基， C_{1-6} 全鹵烷基， $C(=O)R_{20}$ ， SO_2R_{20} 以及 C_{1-6} 硫烷基所組成之取代基取代。

於部分具體例中， R_{23} 為可經取代之芳基，較佳為可經取代之苯基。較佳為苯基在其 4-位置被取代，取代基以選自鹵素，OH，CN，SH， NH_2 ， CH_3 ， OCH_3 ， CF_3 以及 OCF_3 ，較佳為鹵素及 OCF_3 ，更佳為 Cl 及 OCF_3 。

於部分具體例中， R_{24} 及 R_{25} 一起形成未經取代之 $-(CH_2)_3-$ ， $-(CH_2)_4-$ ， $-(CH_2)_2-NH-$ ， $-(CH_2)_2-NH-CH_2-$ 或 $-CH=CH-CH=CH-$ 。

於部分具體例中， R_1 為 H；以及 R_{24} 及 R_{25} 一起形成未經取代之 $-(CH_2)_3-$ 。又於較佳具體例中， R_1 為 H；以及 R_{24} 及 R_{25} 一起形成未經取代之 $-(CH_2)_4-$ 。又於較佳具體例中， R_1 為 H；以及 R_{24} 及 R_{25} 一起形成未經取代之 $-(CH_2)_2-NH-$ 。又於較佳具體例中， R_1 為 H；以及 R_{24} 及 R_{25} 一起形成未經取代之 $-CH=CH-CH=CH-$ 。又於部分具體例中， R_1 為 H，以及 R_{24} 及 R_{25} 一起形成可經取代之 $-(CH_2)_2-NH-CH_2-$ 。

於部分較佳具體例中，本發明提供化合物：

2-(4-氯-苯基)-3-羥基-苯并[h]喹啉-4-羧酸；

2-(4-氯-苯基)-3-羥基-7,8,9,10-四氫-苯并[h]喹啉-4-羧酸；

3-羥基-2-(4-三氟甲氧基-苄基)-7,8,9,10-四氫-苯并[h]喹啉-4-羧酸；

8-(4-氯-苄基)-7-羥基-2,3-二氫-1*H*-吡-環戊[a]萘-6-羧酸；

8-(4-氯-苄基)-7-羥基-2,3-二氫-1*H*-吡咯并[3,2-*h*]喹啉-6-羧酸；

2-(4-氯-苄基)-3-羥基-7,8,9,10-四氫-苯并[h]喹啉-4-羧酸；

三乙基銨 7,8-苯并-2-(4-氯苄基)-3-羥喹啉-4-羧酸鹽；

2-(3,4-二氯苄基)-3-羥基-7,8,9,10-四氫苯并[h]喹啉-4-羧酸；

3-羥基-2-(噻吩-2-基甲基)-7,8,9,10-四氫苯并[h]喹啉-4-羧酸；

2-(苄基[b]噻吩-3-基甲基)-3-羥基-7,8,9,10-四氫苯并[h]喹啉-4-羧酸；

2-(2-氯苄基)-3-羥基-7,8,9,10-四氫苯并[h]喹啉-4-羧酸；

2-(3-氯苄基)-3-羥基-7,8,9,10-四氫苯并[h]喹啉-4-羧酸；

3-羥基-2-[2-(3-甲基[b]噻吩-2-基甲基)]-7,8,9,10-四氫苯并[h]喹啉-4-羧酸；

3-羥基-2-(噻吩-3-基甲基)-7,8,9,10-四氫苯并[h]喹啉-4-羧酸；

3-羥基-2-(吡啶-3-基甲基)-7,8,9,10-四氫苯并[h]喹啉-4-羧酸；

2-(5-氯苄基[b]噻吩-3-基甲基)-3-羥基-7,8,9,10-四氫苯并[h]喹啉-4-羧酸；

3-羥基-2-苄基-7,8,9,10-四氫-苯并[h]喹啉-4-羧酸；

2-(4-氰基-苄基)-3-羟基-7,8,9,10-四氢-苯并[h]喹啉-4-羧酸；

2-(4-羧基-苄基)-3-羟基-7,8,9,10-四氢-苯并[h]喹啉-4-羧酸；

2-(4-胺甲酰基-苄基)-3-羟基-7,8,9,10-四氢-苯并[h]喹啉-4-羧酸；

2-苄基-3-羟基-7,8,9,10-四氢-苯并[h]喹啉-4-羧酸；

3-羟基-2-苄乙基-7,8,9,10-四氢-苯并[h]喹啉-4-羧酸；

2-(4-氯-苄基)-3-羟基-7,8,9,10-四氢-[1,9]啡啉-4-羧酸；

2-(4-氯-苄基)-3-羟基-9-异丙基-7,8,9,10-四氢-[1,9]啡啉-4-羧酸；

9-苄基-2-(4-氯-苄基)-3-羟基-7,8,9,10-四氢-[1,9]啡啉-4-羧酸；

2-(4-氯-苄基)-9-乙基-3-羟基-7,8,9,10-四氢-[1,9]啡啉-4-羧酸；

9-乙酰基-2-(4-氯-苄基)-3-羟基-7,8,9,10-四氢-[1,9]啡啉-4-羧酸；

9-胺甲酰基-2-(4-氯-苄基)-3-羟基-7,8,9,10-四氢-[1,9]啡啉-4-羧酸；

9-苄酰基-2-(4-氯-苄基)-3-羟基-7,8,9,10-四氢-[1,9]啡啉-4-羧酸；

9-苄酰基-3-苄酰氧基-2-(4-氯-苄基)-7,8,9,10-四氢-[1,9]啡啉-4-羧酸；

2-(4-氯-苄基)-3-羟基-9-甲磺酰基-7,8,9,10-四氢-[1,9]啡

啉-4-羧酸；

2-(4-氯-苄基)-3-羥基-7,10-二氫-8H-[1,9]啡啉-4,9-二羧酸
9-乙酯；

2-(4-氯-苄基)-3-乙氧基羧基-7,10-二氫-8H-[1,9]啡啉
-4,9-二羧酸 9-乙酯；

2-(4-氯-苄基)-3-羥基-9-苯乙醯基-7,8,9,10-四氫-[1,9]啡
啉-4-羧酸；

2-(4-氯-苄基)-3-羥基-9-(丙-2-磺醯基)-7,8,9,10-四氫-[1,9]
啡啉-4-羧酸；

2-(4-氯-苄基)-3-甲氧基-7,8,9,10-四氫-苯并[h]喹啉-4-羧
酸；

3-羥基-2-六氫吡啶-4-基-7,8,9,10-四氫-苯并[h]喹啉-4-羧
酸；或

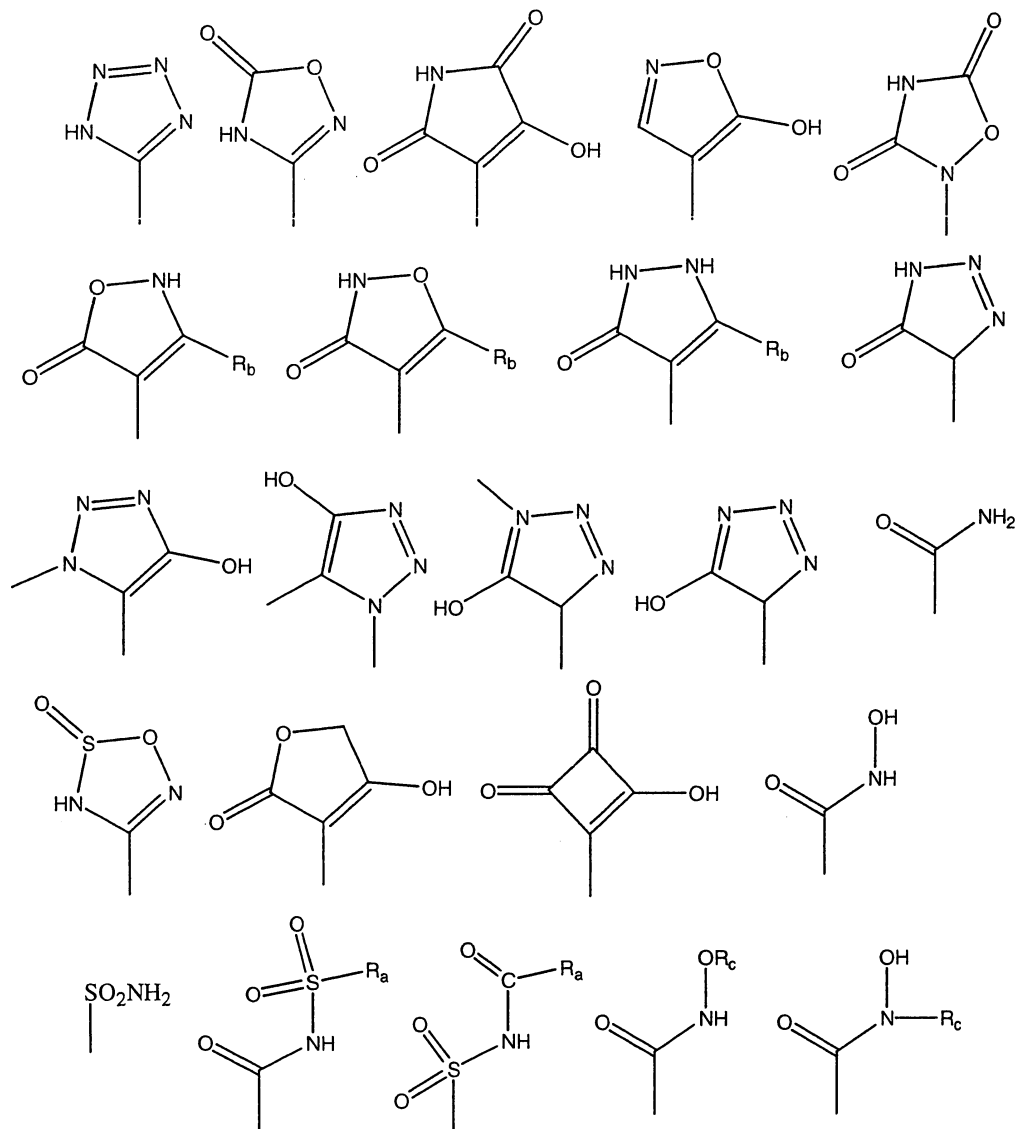
2-(1-乙醯基-六氫吡啶-4-基)-3-羥基-7,8,9,10-四氫-苯并
[h]喹啉-4-羧酸。

需知式 I, II, III 以及 IV 之化合物可具有一個或多個
對掌中心，並以鏡像物或非鏡像立體異構物存在。需知本
發明可延伸至全部此類鏡像物，非鏡像立體異構物及其混
合物，包括消旋體。

需考慮本發明也包括本文所述化合物之全部的可能質
子化型式及未質子化型式，以及溶劑合物，互變異構體及
其醫藥可接受鹽。

於部分具體例中，取代基 L 為 CO₂H，其酯，或醫藥
可接受酸仿物。文中所用之“酸仿物”一詞意指包括在生物

分子內呈現酸功能之部分。此類酸仿物之實例已為習知，包括但不限制為 -OH 及如下所示者：



其中：

R_a 選自 $-CF_3$ ， CH_3 ，苯基或苄基，其中苯基或苄基可經至多 3 個選自 C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基， C_{1-6} 硫烷基， $-CF_3$ ，鹵素， $-OH$ 或 $COOH$ 取代基取代；

R_b 選自 $-CF_3$ ， $-CH_3$ ， $-NH_2$ ，苯基或苄基，其中苯基或苄基可經至多 3 個選自 C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基， C_{1-6} 硫烷

基， $-\text{CF}_3$ ，鹵素， $-\text{OH}$ 或 COOH 取代基取代；以及

R_c 選自 $-\text{CF}_3$ 及 C_{1-6} 烷基。

本發明化合物之酯型(例如化合物中 L 為 CO_2H 之酯)包括習知之醫藥可接受酯型，包括在動物體內可被代謝為自由酸形式如自由羧酸形式，例如對應之烷酯類(例如1至10個碳原子之烷基)，環烷酯類(例如3-10個碳原子)，芳酯類(例如6-20個碳原子)及其雜環類似物(例如3-20個環元子，其中1-3個可選自氧，氮及硫雜原子)可用於本發明，其中以烷酯類、環烷酯類以及芳酯類為佳，以及醇殘基可進一步帶有取代基。 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷酯類，較佳為 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷酯類，例如甲酯，乙酯，丙酯，異丙酯，第三丁酯，戊酯，異戊酯，正戊酯，己酯，環丙酯，環丙基甲酯，環丁酯，環戊酯，環己酯，或芳酯類，例如苯酯，苜酯或甲苯酯為佳。

文中所用“烷基”一詞為一基團或基團之一部分，意指包括例如1-20個碳原子之直鏈，支鏈以及環烴類之烴基團，例如1-6個碳原子，包括但不限制為甲基，乙基，正丙基，異丙基，環丙基，正丁基，第二丁基，第三丁基，環丁基，環丙基甲基，正戊基，異戊基，第三戊基，環戊基，環戊基甲基，正己基，環己基等等。需知整個說明書中“烷基”一詞意指包括非環性烴基團以及環性烴基團。於部分具體例中，本發明化合物之烷基為非環性。又於具體例中，烷基為環性，以及其他具體例中烷基為環性及非環性二者。

本發明化合物之烷基及方法，包括可經一個鹵素取代

到至多全鹵化取代。於部分具體例中，以全氟基為佳。可經鹵素取代之烷基實例包括 CF_3 ， CH_2CF_3 ， CCl_3 ， $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ ， $\text{CH}(\text{CF}_3)_2$ ，以及 $(\text{CH}_2)_6\text{-CF}_2\text{CCl}_3$ 。

文中所用“烯基”一詞意指含有至少一個雙鍵之 2-20 個碳原子(以 2-6 個碳原子為佳)之烷基，包括但不限制為乙烯基，烯丙基，2-甲基-烯丙基，4-丁-3-烯基，4-己-5-烯基，3-甲基-丁-2-烯基，環己-2-烯基等等。

文中所用“炔基”一詞意指含有至少一個參鍵之 2-20 個碳原子(以 2-6 個碳原子為佳)之烷基，包括但不限制為丁-1-炔，丙炔，戊-2-炔，乙炔基-環己基等等。

上述定義之烷基，烯基，及炔基亦可經取代，亦即可進一步具有取代基。部分較佳取代基包括羥基，烷氧基(亦即 O-烷基，以 O- C_{1-6} 烷基為佳)，單-，二-或三-鹵烷氧基(例如 $-\text{O}-\text{CX}_3$ 其中 X 為鹵素)， $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ ，以及 $-(\text{CH}_2)_n\text{NHBoc}$ 。

在本說明書之不同位置中，本發明化合物之取代基以一群或一系列揭示。說明書意指本發明包括此群及系列的每一成員及其各別的次組合。舉例而言，“ C_{1-6} 烷基”一詞意指各別揭示之甲基，乙基，丙基，異丙基，正丁基，第二丁基，異丁基等等。文中所用“鹵素”一詞意指常指之 7 種元素，包括 F，Cl，Br 及 I。

文中所用“碳環”一詞意指飽和，部分飽和或芳香環系，其中環原子各為碳。

文中所用之一基團或部分基團之“芳基”一詞，意指

例如 6-20 個碳原子 (以 6-10 個碳原子為佳) 之芳香烴系，例如苯基，萘基，菲基 (phenanthrenyl)，蒽基 (anthracenyl)，芘基 (pyrenyl) 等等。於部分具體例中，芳基分別為萘基或苯基環，其個別可經 1 至 3 個選自如下之取代基取代：鹵素， C_1-C_6 烷基，苯基，苄基，O-苯基，O-苄基， $-SO_2NH_2$ ， $-SO_2NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ ， $SO_2N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ， CH_2COOH ， CO_2H ， CO_2Me ， CO_2Et ， CO_2iPr ， $C(=O)NH_2$ ， $C(=O)NH(C_1-C_6)$ ， $C(=O)N(C_1-C_6)_2$ ，OH， $SC_{1-6} \text{ 烷基}$ ， $OC_{1-6} \text{ 烷基}$ ， NO_2 ， NH_2 ， CF_3 ， OCF_3 以及 CN。

文中所用“芳烷基”一詞，意指式-烷基-芳基，其中芳基及烷基具有如上定義。於部分具體例中，芳烷基為可經 1 至 3 個選自如下取代基取代之苄基：鹵素， C_1-C_6 烷基，苯基，苄基，O 苯基，O 苄基， SO_2NH_2 ， $SO_2NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ ， $SO_2N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ， CH_2COOH ， CO_2H ， CO_2Me ， CO_2Et ， CO_2iPr ， $C(=O)NH_2$ ， $C(=O)NH(C_1-C_6)$ ， $C(=O)N(C_1-C_6)_2$ ，OH， $SC_{1-6} \text{ 烷基}$ ， $OC_{1-6} \text{ 烷基}$ ， NO_2 ， NH_2 ， CF_3 ， OCF_3 以及 CN。

文中所用之一基團或部分基團之“雜環”一詞，意指含有 1 至 3 個選自 O、N 及 S 雜原子 (亦即非碳原子) 之 3-20 環原子之單-或二-環系。雜環基包括含有雜原子之完全飽和及部分飽和環性部分 (例如不含或含有一或多個雙鍵)。此類完全及部分飽和環性非芳香族，於本文中亦共同稱為“雜環烷基”。雜環基也包括含有雜原子之至少含有一個芳香環之環部分。此類完全及部分芳香族部分，於本文中

亦共同稱為“雜芳基”。於部分具體例中，雜環基為：

(a) 含有 1 至 3 個選自 N、S 或 O 環雜原子之 5 員雜環，例如包括但不限制為呋喃，咪唑，咪唑啉，異噻唑，異噁唑，噁噻唑，噁唑，噁唑啉，吡唑，吡唑啉，吡唑啉，吡咯，吡咯啉，吡咯啉，噻唑啉，或噻吩，此 5 員雜環可經 1 至 3 個選自鹵素， C_{1-10} 烷基（以 C_{1-6} 烷基為佳）， OC_{1-10} 烷基（以 OC_{1-6} 烷基為佳）， NO_2 ， NH_2 ， CN ， CF_3 ， CO_2H ；或

(b) 含有 1 至 3 個選自 N、S 或 O 環雜原子之 6 員雜環，例如包括但不限制為嗎福啉，噁吡，六氫吡啶，六氫吡啶，吡喃，吡啶，噻吡，吡啶，噻吡，噻二吡，或噻吡，此 6 員雜環可經 1 至 3 個選自鹵素， C_{1-10} 烷基， OC_{1-10} 烷基， CHO ， CO_2H ， $C(=O)R_{20}$ ， SO_2R_{20} ， NO_2 ， NH_2 ， CN ， CF_3 或 OH ；或

(c) 可含有 1 至 3 個選自 N、S 或 O 環雜原子之二環的環部分，例如包括但不限制為苯并戴奧辛，苯并間二氧雜環戊烯，苯并呋喃，色烯，辛若啉(cinnoline)，吲唑，吲哚，吲啶，異吲哚，異吲哚啉，異喹啉，萘，喹啉，吡啶，噻吩，噻吡，噻啉，或噻吡；此二環部分可經 1 至 3 個選自鹵素， C_{1-10} 烷基， OC_{1-10} 烷基， CHO ， NO_2 ， NH_2 ， CN ， CF_3 ， CO_2H ， $C(=O)R_{20}$ ， SO_2R_{20} ，或 OH 。

根據本發明之化合物可以醫藥可接受鹽類存在，包括製備自醫藥可接受酸類（包括無機及有機酸類）之醫藥可接受酸加成鹽類。此等酸類包括乙酸，苯磺酸，苯甲酸，樟

腦磺酸，檸檬酸，乙烯磺酸，二氯乙酸，甲酸，反-丁烯二酸鹽，葡萄糖酸，馬尿酸，氫溴酸，氫氨酸，羥基乙磺酸，乳酸，順-丁烯二酸鹽，蘋果酸，扁桃酸，甲磺酸，黏酸，硝酸，草酸，哌酸(pamoic acid)，泛酸，磷酸，琥珀酸，硫酸，酒石酸，對-甲苯磺酸等等。醫藥可接受鹽類之進一步代表性實例可參閱 *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977)，全文併入本文參考。本發明之反應性化合物與一或多個適當反應鹼之相等物反應亦可製備鹼性鹽類。視去質子化可得之酸性氫數目，考量單及聚陰離子鹽類。適當鹼類可為天然有機或無機類。舉例而言，無機鹼類如 NaHCO_3 ， Na_2CO_3 ， KHCO_3 ， K_2CO_3 ， Cs_2CO_3 ， LiOH ， NaOH ， KOH ， NaH_2PO_4 ， Na_2HPO_4 ， Na_3PO_4 以及其他適合者。有機鹼類包括胺類，烷胺類，二烷胺類，三烷胺類，各種環胺類(例如吡咯啉，六氫吡啶等等)以及其他適當的有機胺類。四級銨烷基鹽類亦可經由本發明化合物與適當反應性有機親電物(例如碘化甲烷或三氟甲基磺酸乙酯)反應製備。文中所述化合物亦可以微脂粒形式投與。如技藝所知，微脂粒一般衍生自磷脂質或其他脂肪物質，且形成自單或多層水合液體結晶可分散於水性介質中。任何無毒性醫藥可接受脂肪，可用於形成微脂粒。

根據本發明含有微脂粒之組成物，除式 I、II、III 或 IV 化合物之外，可含有穩定劑，防腐劑，賦形劑等等。較佳之脂肪包括磷脂類，包括天然及合成之磷脂醯膽鹼(卵磷脂)。微脂粒形成之方法為技藝熟知，對熟習該技藝者知悉。

本發明也包括式 I、II、III 及 IV 化合物之前藥形式。一般而言，含有生理不穩定基於本發明之化合物，當曝露於存有適當內生性酵素或反應性物質之胃液、血漿或任何組織或區域時，將產生所欲化合物。此類生理不穩定基之非限制例包括式 I、II、III 或 IV 化合物的羧酸烷酯。此等酯類已知於腸道經由胃液或於血漿中經由各種內生性酯酶水解為自由酸。又一非限制例為式 II 或 III 之 X 基以式 O-G 置換，其中 G 為可於肝臟或腸道中經代謝酵素移除之烷基，或置換以天然存在於胺基酸中而經移除 α 羧基或胺基後之剩餘部分。賦予生理不穩定功能之任何此類構造，是在本文所用前藥的定義內。

酸或鹼加成鹽類可以化合物合成之直接產物獲得。於此變化中，自由鹼可溶解於含有適當酸或鹼的適合溶劑中，並可經由蒸發溶劑或經由分開鹽及溶劑單離之。使用熟習該技藝者知悉之方法，本發明之化合物可與標準低分子量溶劑形成溶劑合物。

本發明之組成物可以單位劑型方便地投與，並可以醫藥領域熟知之任何方法製備，例如 *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Pub. Co., Easton, PA, 1980) 敘述之方法，此文完整併入本文參考。

本發明之化合物可以藥劑中之唯一活性試劑使用，或與能促進化合物治療效果之其他活性成分組合使用。

本發明之化合物或其溶劑合物或生理功能性衍生物，可以醫藥組成物之活性成分使用，特別是作為選擇素抑制

劑。“選擇素抑制劑”一詞，意指干擾(亦即拮抗)選擇素於細胞間黏附作用之正常生理功能之化合物。

文中本發明醫藥組成物之“活性成分”一詞，意指可提供主要醫藥益處之醫藥組成物之成分，即相對於不提供醫藥益處之一般非活性成分。“醫藥組成物”一詞，意指含有至少一種活性成分及至少一種非活性成分(例如但不限制為填充物，染料，或緩慢釋放用構造)之組成物，藉此該組成物可於哺乳動物(例如但不限制為人類)中專一有效地使用。

式 I、II、III 及 IV 之化合物可用於哺乳動物(包括但不限制為人類)治療或預防諸多病症。本發明之化合物可經由口服，舌下，非經腸道，直腸，局部投與，或皮膚貼布投與。皮膚貼布以受調控之速率發配藥物，以藥物最低降解程度之有效吸收方式呈現。典型的皮膚貼布含有一非滲透性裡襯層，一種單一壓力敏感性黏膠劑，以及含釋放襯墊之可移除保護層。所屬技術領域中具有通常知識者，將瞭解及知道該熟習技術者所需之適合製造所欲有效皮膚貼布之技術。

為達到所欲生物功效，需要不同含量的本發明化合物。含量將隨各種因子而異，例如特殊之化合物，所欲之用途，投與方式，受治療個體之狀況，以及醫藥技術領域中具有通常知識者知道的所有劑量參數。典型劑量預期落在每公克哺乳動物體重為 0.001 至 200 mg 的範圍內。單位劑量可含有 1 至 200 mg 的本發明化合物，且可於一天

內獨立一次投與或多次式多次投與。

醫藥組成物包括至少一種本文揭示之化合物，及/或一種其醫藥可接受鹽或溶劑合物，而能以活性成分組合一種或多種載劑或賦形劑使用。此等組成物可用於以選擇素抑制劑為必要治療之臨床症狀。活性成分或成分可與固體或液體形式之載劑組合於單位劑量配方內。配方可經由任何適當方法製備，通常經由均勻混合活性化合物與液體或細切割之固體載劑，或二者皆混於所需比例中，然後視需要將所得混合物形成所需形狀。

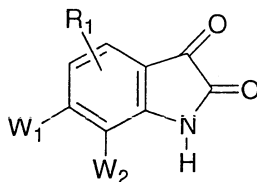
常用賦形劑例如可用於口服用錠劑及膠囊之結合劑，填充物，可接受之溼劑，潤滑劑，以及崩散劑。口服用液體製備物可為溶液，乳液，水性或油性懸浮液以及糖漿形式。另外，口服用製備物亦可為使用前能重組於水或其他適當液體載劑之乾粉末形式。額外之添加劑例如可添加到液體製備物之懸浮或乳化劑，非水性載劑(包括食用油)，防腐劑，以及調味劑和增色劑。非經腸道劑型可在填入及封裝於小瓶或安瓿之前，經由溶解本發明之化合物於適當液體載劑並過濾滅菌該溶液製備之。習知技藝已有許多適當方法之實例用於製備此劑型。

需注意當選擇素抑制劑使用作為醫藥組成物之活性成分時，並不僅適用於人類，且亦適用於非人類之哺乳動物。本案所屬技術領域中具有通常知識者，相信可輕易瞭解此等化合物於該等設置之用途。

本發明也提供製備式 I 化合物之方法，其包括下列之

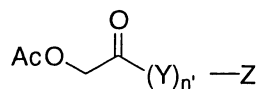
— :

a) 下式化合物



(其中 R_1 , W_1 以及 W_2 如文中定義)

與下式化合物反應：



(其中 Ac 為乙醯基以及 n' , Y 及 Z 如文中定義)

得到對應之式 I 化合物中第 4 位置 L 為 CO_2H 以及第 3 位置 X 為 OH；或

b) 轉換式 I 化合物為其醫藥可接受鹽，反之亦然；
或

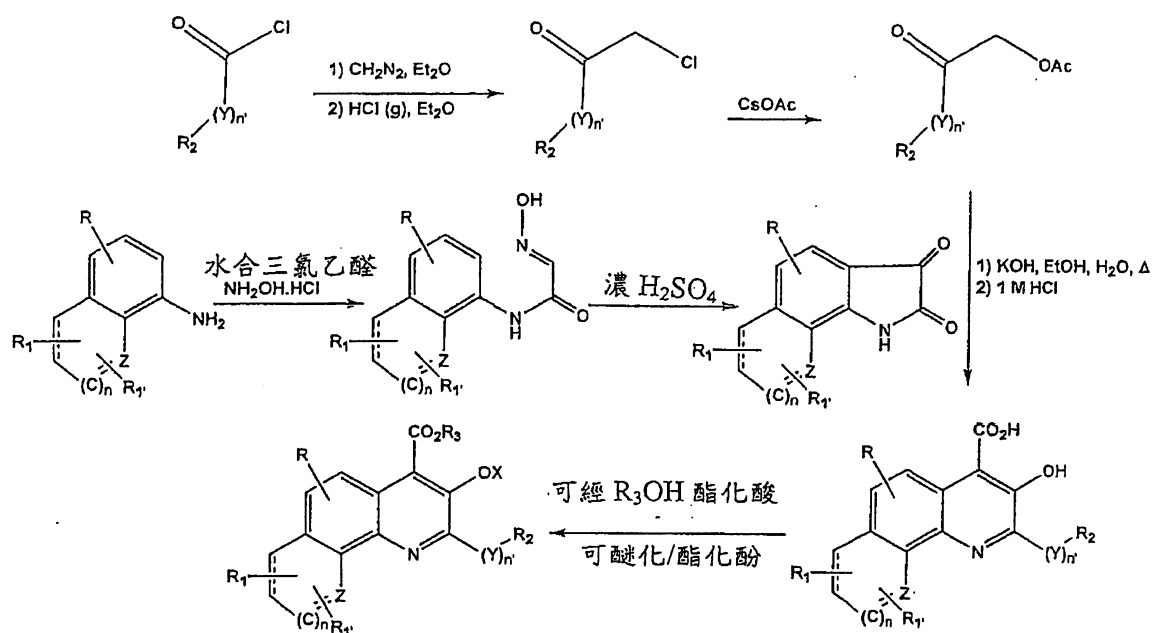
c) 轉換具有反應性取代基或位置之式 I 化合物為不同的式 I 化合物；例如以醯化劑醯化式 I 化合物(其中 W_1 及 W_2 一起形成具有至少一個 NH 雜原子之雜環)，其中該醯化劑含有醯基或磺醯基 R_{13} 基，例如 $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{20}$ ， $-\text{SO}_2\text{R}_{20}$ ， SO_3R_{10} ， $\text{C}(=\text{O})$ 芳基， $\text{C}(=\text{O})$ 雜環， $\text{C}(=\text{O})$ 芳烷基以及 R_{20} 選自 C_{1-10} 烷基， OC_{1-10} 烷基以及 NR_6R_7 (請參照下列流程圖 29，30 及 31)；或

烷化或醯化具有 $-\text{OH}$ 或 $-\text{NH}-$ 部分之式 I 化合物，請參照流

程圖 27, 29 以及 32。

本發明化合物可根據各種合成操作輕易地製備，全部此等事項對熟習該項技藝而言是周知的。代表性之一般合成如下一般流程圖所示：

本發明化合物之一般合成流程圖。



熟習該技術者將明白本發明化合物之諸多變化物可依照一般流程製備。舉例而言，以適當經取代之氯化苯乙醯開始，可製備數種在喹啉 2-位置不同的經取代苄基。同樣地，熟習該技術者亦知各種經取代之苯胺可由購買或製備取得，並用於建造如式 I 所述各種經取代之喹啉環。此外，經由酯化或某些其他遮蓋反應之羧酸保護作用，將使位於喹啉環上之 3-羥基可選擇性烷化或功能化。

本發明化合物之諸多合成中，必要時可以保護基來保

護各種功能或合成期間之功能。適用於各種廣泛合成轉變之代表性保護基已揭示於 Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d ed, John Wiley & Sons, New York, 1991, 此文完整併入本文參考。

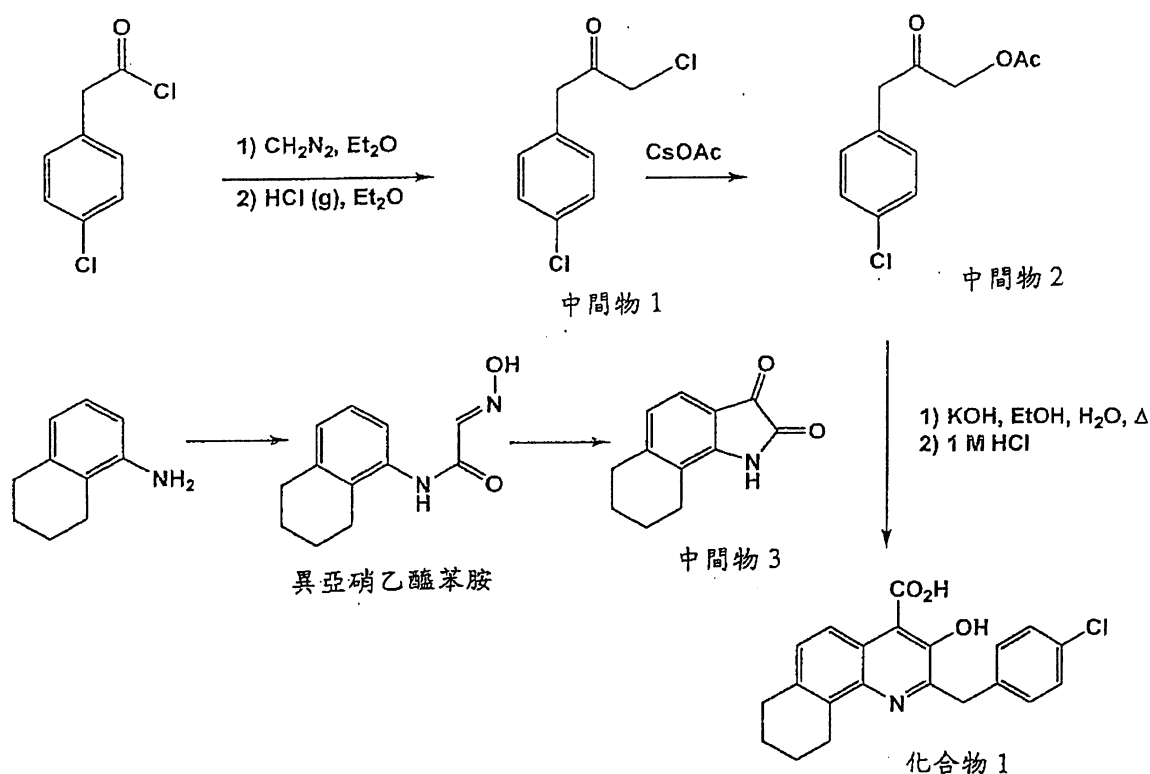
【實施方式】

儘管本發明已根據特定較佳具體例明確說明，然而下列實施例僅供舉例說明本發明，故不於任何方面因而限制本發明。

實施例

化合物之合成

包含於本文實施例之式 I 化合物，可根據下列流程圖及步驟從可購買的開始材料製備。



流程圖 1：化合物 1 之製備

實施例 1：化合物 1 之製備

中間物 1：：1-氯-3-(4-氯-苯基)-丙-2-酮

以 30 分鐘，於冰浴及攪拌下將對-氯苯乙醯氯於 200 ml 乙醚之 30 g (158.7 mmol) 溶液添加到 420 ml 重氮甲烷於乙醚 (0.57 mmol/ml) [使用 Org. Syn. Coll. Vol. II pages 165-167 所述步驟製備重氮甲烷]。反應於冰中攪拌 3 小時，然後在室溫隔夜。之後，在 0-4 °C 將緩流之無水 HCl 氣通過重氮酮溶液約 5-8 分鐘，直到停止放出氮氣。於冰浴另一小時之後，將反應物倒入 700 ml 碎冰水中。攪拌混合物 15 分鐘，以 400 ml 乙醚稀釋後以 750 ml 的 5% 碳酸鈉溶液、然後 500 ml 半飽和鹽水清洗有機相。合併之有機層經乾燥 (硫酸鈉)，蒸發乙醚溶液產生 25.5 g 淡黃色固

體之粗製中間物。溶解於 30-35 ml 二氯甲烷之粗製溶液，於 500 g 矽膠 60 (Merck 0.04-0.063 mm) 經由快速色層分析純化。以乙酸乙酯-己烷 20:80 溶析管柱 (40x6 cm) 得到 21.1 g (65.3% 產量) 無色結晶之純中間物 1。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ ppm 3.88 (s, 2 H) 4.11 (s, 2 H) 7.16 (d, $J=8.59$ Hz, 2 H) 7.32 (d, $J=8.59$ Hz, 2 H)。

0 : 3-(4-氯-苯基)-2-酮基-乙酸丙酯

對 21.1 g (103.9 mmol) 中間物 1 於 200 ml 乙醇之緩慢回流溶液，一次添加 21.94 g (114.3 mmol, 1.1 當量) 乙酸鉍於 100 ml 水及 10 ml 冰醋酸。回流 3 小時後反應達到最佳狀態 (TLC: 乙酸乙酯-己烷 20:80, 鉬酸銨噴霧)。經由蒸發移除大部分乙醇，且所得油狀混合物分佈於 2x800 ml 乙酸乙酯部分及 2x500 ml 冰冷半飽和碳酸氫鈉溶液之間。以 500 ml 鹽水連續清洗有機層，經硫酸鈉乾燥，然後在真空中蒸發。殘留物於 30 ml 二氯甲烷之溶液於 500 g 矽經由快速色層分析純化。以乙酸乙酯-己烷 20:80 至 30:70 溶析管柱得到 12.09 g (51.3%) 無色結晶固體之中間物 2。從乙酸乙酯: 己烷再結晶得到 11.7 g 純中間物 2。1.88 g 的開始材料也被回收。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ ppm 2.16 (s, 3 H) 3.72 (s, 2 H) 4.69 (s, 2 H) 7.15 (d, $J=8.59$ Hz, 2 H) 7.31 (d, $J=8.59$ Hz, 2 H)。

中間物 3 : 6,7,8,9-四氫-1H-苯并[g]吡啶-2,3-二酮

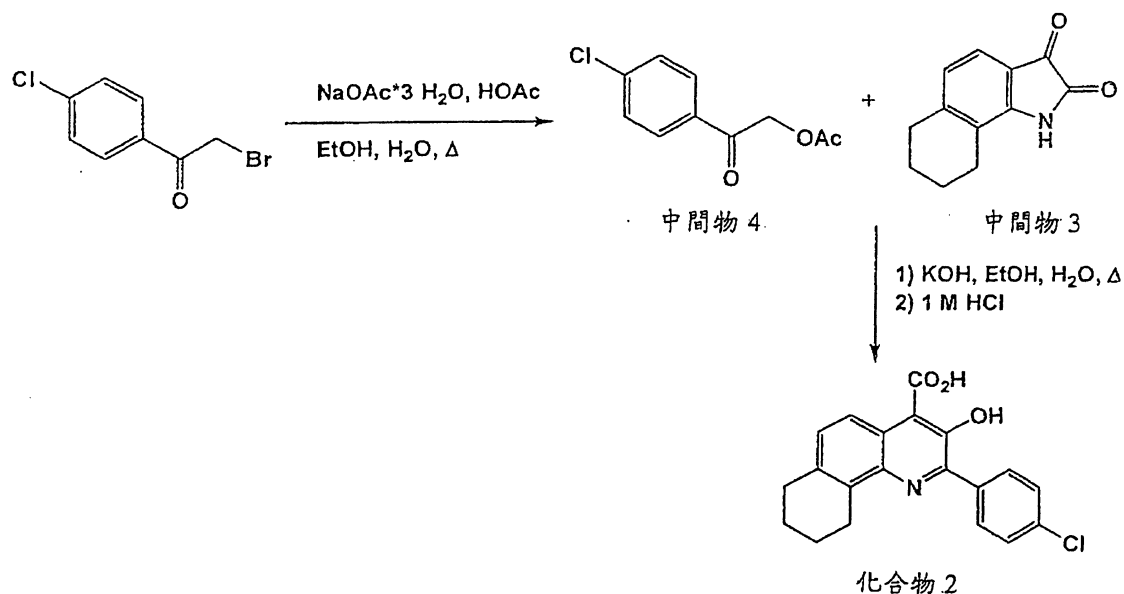
靛紅之合成使用說明於 Yang 等人者 (*J. Am. Chem. Soc.*, 1996, 118, 9557)。將水合三氯乙醛 (3.28 g, 19.8

mmol), 脛胺鹽酸鹽 (4.13 g, 59.4 mmol) 以及硫酸鈉 (23 g, 165 mmol) 置入 500 mL 圓底燒瓶, 並添加 120 mL 水。在 N_2 充氣球下加熱該懸浮液至 $55^\circ C$ 直到全部固體溶解, 然後添加 5,6,7,8-四氫-萘-1-基胺 (Aldrich, 2.43 g, 16.5 mmol) 於 2 M 氫氯酸水溶液之乳液。繼續加熱隔夜。18 小時後, 冷卻反應混合物至室溫。經由過濾收集棕色、凹凸不平的沉澱物, 以水清洗, 然後乾燥隔夜得到異亞硝乙醯苯胺 (3.4 g)。攪拌下以小分添加異亞硝乙醯苯胺 (3.4 g) 到置於圓底燒瓶之已加熱至 $65^\circ C$ 之 12.4 mL 濃硫酸。緩慢添加異亞硝基。全部異亞硝基添加後, 在 $85^\circ C$ 攪拌此紫-黑色溶液 10 分鐘, 然後倒至燒杯中的碎冰上。添加額外的冰直至觸摸燒杯外部有冷的感覺。然後經由過濾收集橘-棕色沉澱物, 並乾燥隔夜產生靛紅 3, 經萃取純化。以 3 x 400 mL 熱乙酸乙酯萃取中間物 3 (5.7 g) 並丟棄不溶物。蒸發乙酸乙酯得到 3.83 g 純物質。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-D_6$) ppm 1.74 (m, 4 H) 2.50 (m, 2 H) 2.74 (t, $J=5.81$ Hz, 2 H) 6.79 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H) 7.23 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H) 10.95 (s, 1 H)。

2-(4-氯-苄基)-3-羥基-7,8,9,10-四氫-苯并[h]喹啉-4-羧酸 (化合物 1)

在 $100^\circ C$ 添加 6.8 g (33.8 mmol) 靛紅 3 至 60 mL 的 6N KOH, 使得在攪拌 5 分鐘後得到被水解靛紅的清澈黃棕色溶液。在 $100^\circ C$ 攪拌下於 1.5 小時期間, 以小份對此溶液添加 13.7 g (60.83 mmol, 1.8 當量) 乙酸鹽 2 於 120 mL 微

溫乙醇之溶液。回流此清澈溶液超過 1 小時。冷卻至室溫後，在劇烈攪拌下以 300 ml 水稀釋此反應，然後於 1.5 小時中非常緩慢添加已稀釋的 HCl 酸化(1:4 濃 HCl: 水)至 pH<0。攪拌反應隔夜並過濾。粗製物經由管柱色層分析純化，以乙酸乙酯: 乙腈: 甲醇: 水 70:5:2.5:2.5 + 0.5% 三乙基胺溶析，隨後以乙酸乙酯: 乙腈: 甲醇: 水 70:10:5:5+ 0.5% 三乙基胺溶析。經由溶解該鹽(0.625 g)於 500 ml 乙酸乙酯及 220 ml 含 20 ml 已稀釋 HCl(1:5)之水，而將三乙基胺鹽轉換為自由酸。以鹽水清洗有機層，乾燥(硫酸鈉)並濃縮至小體積，當自由酸損毀時得到淡黃色結晶之純化合物 1(0.512 g)。全部產量 40.8 %。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.82 (m, 4 H) 2.83 (t, *J*=5.56 Hz, 2 H) 3.16 (t, *J*=5.68 Hz, 2 H) 4.31 (s, 2 H) 7.29 (d, *J*=8.84 Hz, 1 H) 7.34 (s, 4 H) 8.18 (d, *J*=8.84 Hz, 1 H)。



流程圖 2：化合物 2 之製備

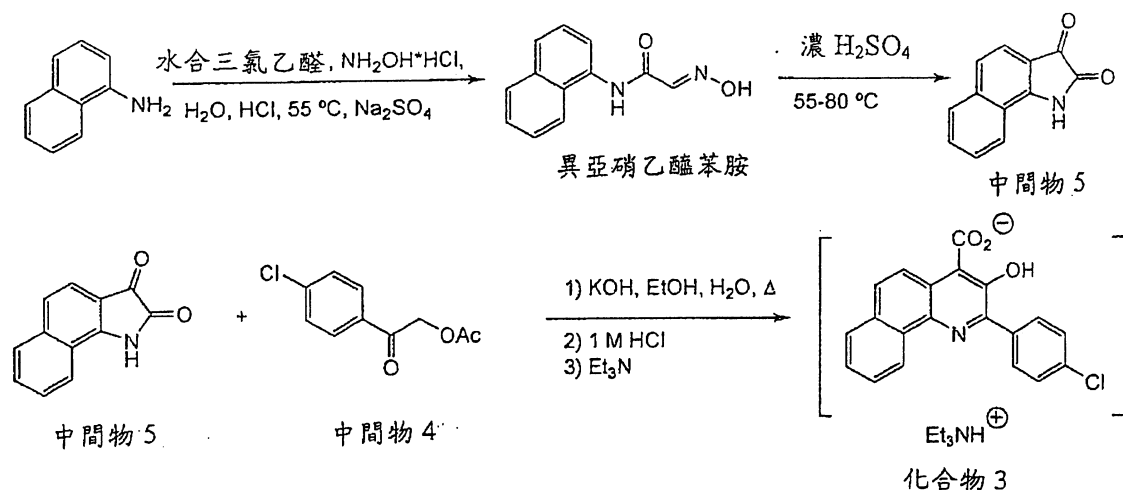
實施例 2：化合物 2 之製備

中間物 4：4-氯苯乙醯乙酸酯

此化合物經由 Cragoe 等人 (*J. Org. Chem.*, 1953, 18, 561) 所述製備，但其中使用溴化苯乙醯代替苯乙醯氯除外。於 1 L 圓底燒瓶中製備 2-溴-4'-氯乙醯苯 (Aldrich, 50 g, 0.21 mol) 於 220 mL 乙醇之懸浮液，並添加乙酸鈉三水合物 (32 g, 0.24 mol) 於 110 mL 水及 11 mL 乙酸之溶液。在回流加熱混合物 2.5 小時，然後冷卻至室溫並冷凍隔夜。過濾收集沉澱之白色結晶物，以 50% 乙醇水溶液的冷溶液，然後在真空下乾燥得到純苯乙醯乙酸酯 4 (38 g, 83% 產量)： ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm 2.22 (s, 3 H) 5.28 (s, 2 H) 7.46 (d, $J=8.59$ Hz, 2 H) 7.85 (d, $J=8.59$ Hz, 2 H)。

2-(4-氯苯基)-3-羥基-7,8,9,10-四氫-苯并[h]喹啉-4-羧酸 (化合物 2)

Cragoe 等人所述之步驟如下 (*J. Org. Chem.*, 1953, 18, 561)。於裝配回流冷凝器之 1 升 3-頸圓底燒瓶中製備 6,7-環己烷甙紅 (中間物 3, 15.0 g, 74.3 mmol) 於 80 mL 6 M 氫氧化鉀水溶液之懸浮液，並加熱到 100 °C。在 1 小時期間以小份添加 4-氯苯乙醯乙酸酯 (中間物 4, 19.7 g, 92.9 mmol) 於 80 mL 溫乙醇之溶液。此溶液全部添加後，在回流加熱此反應混合物另 4 小時。然後冷卻到室溫，然後在減壓下移除乙醇。以 385 mL 水稀釋殘留物，冷卻 30 分鐘，過濾，然後以 1 M 氫氨酸水溶液酸化至 pH 1。經由過濾收集粗製之酸性沉澱物並於真空下乾燥。為純化此酸，首先經矽膠管柱溶析 (快速色層分析，70 乙酸乙酯：5 乙腈：2.5 甲醇：2.5 水 [+ 0.5% 三乙基胺]) 移除大部分極具顏色之不純物。然後將所得三乙基銨鹽懸浮於 20% 乙腈 / 水，然後經由添加濃鹽酸轉換回自由酸。酸經由過濾再次收集酸沉澱物一次，真空下乾燥，然後於數批中從氯仿 / 乙醇再結晶得到淡黃的粉末之純化合物 2 (3.03 g, 12% 產量)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) ppm 1.84 (m, 4 H) 2.85 (t, *J*=5.56 Hz, 2 H) 3.25 (t, *J*=5.56 Hz, 2 H) 7.33 (d, *J*=8.84 Hz, 1 H) 7.58 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H) 8.15 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H) 8.26 (d, *J*=8.84 Hz, 1 H)。



流程圖 3：化合物 3 之製備

實施例 3：化合物 3 之製備

中間物 5：1H-苯并[G]喹啉-2,3-二酮

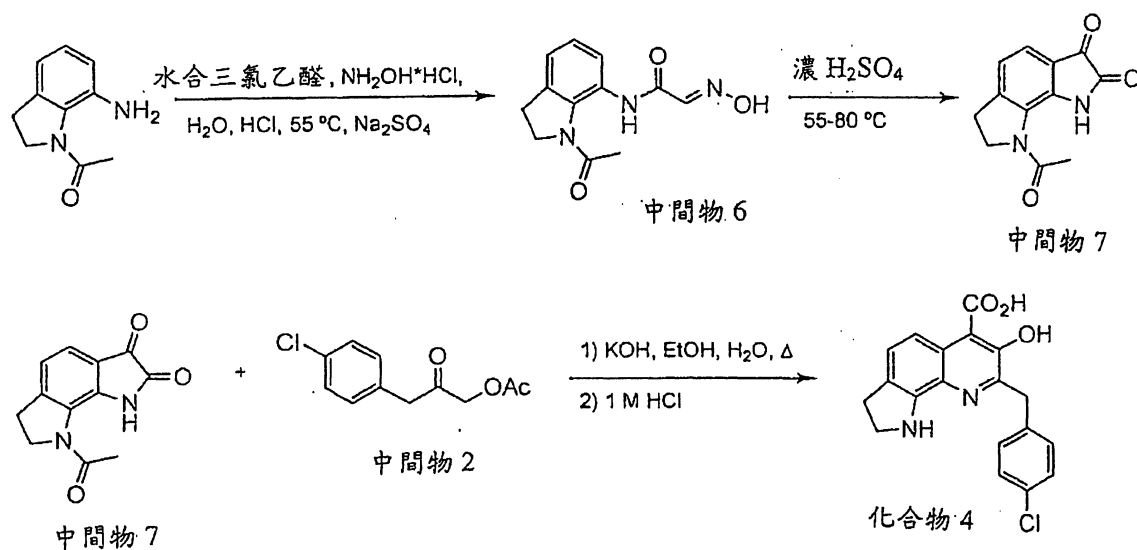
採用上述中間物 3 之合成步驟，將 1-氨基萘 (10.0 g, 69.8 mmol) 與水合三氯乙醛 (13.9 g, 83.8 mmol) 及羥胺鹽酸鹽 (17.5 g, 0.251 mol) 於硫酸鈉 (99 g, 0.70 mol) 存在下反應。所得異亞硝乙醯苯胺為褐-黑色固體 (7.09 g, 47% 產量)。

亦如上述進行環化。將反應混合物倒在冰上並於電冰箱中冷卻隔夜後，出現小量的黑色沉澱物。經由過濾收集此沉澱物，以水 (3 x) 清洗，然後在真空下乾燥。如所述以乙酸乙酯萃取濾液得到更多黑色固體。兩樣品皆含有部分所欲靛紅 5，但極不純 (2.19 g, 34% 產量)。

三乙基銨 7,8-苯并-2-(4-氯苯基)-3-羥喹啉-4-羧酸鹽 (化合物 3)

採用上述化合物 2 之合成步驟，將中間物 5 (2.19 g, 11.1 mmol) 與 4-氯苯乙醯乙酸酯 (中間物 4, 2.95 g, 13.9

mmol)反應。粗製酸於矽膠經快速色層分析純化(70 乙酸乙酯 : 5 乙腈 : 2.5 甲醇 : 2.5 水 [+ 0.5%三乙基胺])。此產物不夠純，因此在經 Discovery Analytical Chemistry(製備型 HPLC，乙腈/水/三乙基胺)純化一次。凍乾之後，所得產物化合物 3 呈黃色固體之三乙基銨鹽(54 mg, 1.1%產量): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) 1.17 (t, $J=7.3$ Hz, 9 H) 3.09 (m, 6 H) 7.57 (m, 3 H) 7.65 (m, 1 H) 7.80 (d, $J=9.1$ Hz, 1 H) 7.89 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H) 8.55 (dt, $J=9.1, 2.5, 2.3$ Hz, 2 H) 9.13 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 9.53 (d, $J=9.4$ Hz, 1 H); HRMS (ESI+), $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{ClNO}_3$ 計算值 350.0579, 實測值 350.0580。



流程圖 4：化合物 4 之製備

實施例 4：化合物 4 之製備

中間物 6：N-(1-乙醯基-2,3-二氫-1H-吲哚-7-基)-2-羥亞胺基-乙醯胺

根據 Yang 等人所述步驟 (*J. Am. Chem. Soc.*, 1996, 118,

9557)合成中間物 6。於 1 L 圓底燒瓶中置入脛胺鹽酸鹽 (7.10 g, 0.102 mol)及硫酸鈉 (40 g, 0.28 mol)於 200 mL 水及 10 mL 2 M 氫氯酸水溶液，然後添加 1-乙醯基-7-胺基-2,3-二氫-(1H)-吲哚 (5.0 g, 28 mmol)。然後添加水合三氯乙醛 (5.63 g, 34.0 mmol)，然後燒瓶覆蓋橡膠隔板及氮充氣球，並在 55 °C 加熱隔夜。冷卻至室溫後，經由過濾收集異亞硝乙醯苯胺 6 並在真空下乾燥得到夠純的產物可用於下一步驟 (5.74 g, 82%產量): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6)

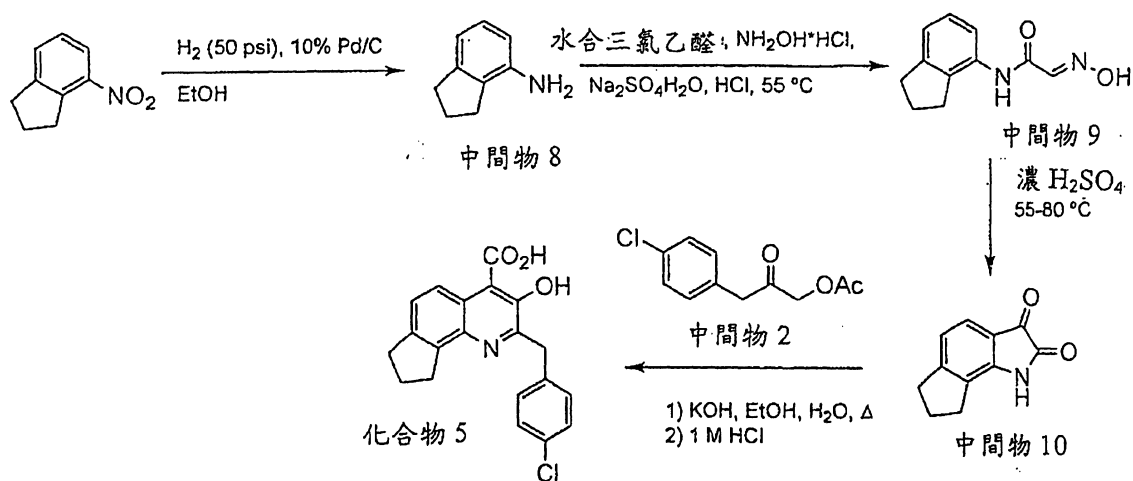
2.30 (s, 3 H) 3.07 (t, $J=8.0$ Hz, 2 H) 4.13 (t, $J=7.8$ Hz, 2 H) 7.09 (dd, $J=7.3, 1.3$ Hz, 1 H) 7.14 (t, 1 H) 7.48 (s, 1 H) 7.73 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 10.76 (s, 1 H) 12.33 (s, 1 H)。

中間物 7: 8-乙醯基-1,6,7,8-四氫-1,8-二氮-碳縮合茛三環-2,3-二酮 (indacene: 碳縮合茛三環)

環化步驟如 Marvel 及 Hiers (*Org. Synth. Coll. Vol. I*, 327) 所述進行。於 125 mL 艾蓮麥爾氏燒瓶 (Erlenmeyer Flask) 中加熱 20 mL 濃硫酸至 55 °C。攪拌下以小份添加異亞硝乙醯苯胺 6，維持溶液溫度低於 70 °C。添加完全後，在 80 °C 加熱反應混合物另 10 分鐘，然後冷卻至室溫並倒至 100 mL 碎冰上。靜置 ½ 小時，然後過濾收集沉澱物，以水 (3 x) 清洗，然後在真空下乾燥得到亮紅色結晶固體之靛紅 7，足夠純可用於下一步驟 (2.49 g, 46%產量): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) 2.24 (s, 3 H) 3.20 (t, $J=8.3$ Hz, 2 H) 4.15 (t, $J=8.3$ Hz, 2 H) 7.02 (d, $J=7.3$ Hz, 1 H) 7.32 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H) 10.22 (s, 1 H)。

8-(4-氯苄基)-7-羥基-2,3-二氫-1*H*-吡咯并[3,2-*h*]喹啉-6-羧酸(化合物 4)

此化合物經由上述化合物 1 所述步驟合成，將 8-乙醯基-1,6,7,8-四氫-1,8-二氮-碳縮合茛三環-2,3-二酮(中間物 7, 1.20 g, 5.21 mmol)與 3-(4-氯苄基)-2-酮基-乙酸丙酯(中間物 2, 1.48 g, 6.52 mmol)反應。粗製產物於矽膠經快速色層分析純化，以 70 乙酸乙酯：5 乙腈：2.5 甲醇：2.5 水(+ 0.5%三乙基胺)溶析，然後凍乾產生純三乙基銨鹽。為將鹽轉換回自由酸形式，將其置於 1:1 乙腈/水，以濃鹽酸酸化，然後以額外水至 20%乙腈於水稀釋。進一步以沸騰乙醇研製純化該酸得到米黃色粉末之純化合物 4 (0.249 g, 13%產量): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) 3.27 (t, $J=8.1$ Hz, 2 H) 3.75 (t, $J=8.1$ Hz, 2 H) 4.27 (s, 2 H) 7.36 (m, 5 H) 8.77 (s, 1 H); HRMS (ESI+), $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}_3(\text{MH}^+)$ 計算值 355.0844。實測值 355.0846。



流程圖 5：化合物 5 之製備

實施例 5：化合物 5 之製備

中間物 8：4-胺基茛

於 500 mL Parr 搖動器容器中將 4-硝基茛 (10 g, 61 mmol) 溶解於 50 mL 乙醇。添加 10% Pd/C (1 g) 於乙醇之混合物。然後混合物置於 Parr 搖動器上，於氫氣氛下 (50 psi) 1 小時，於該點 t.l.c. (20% 乙酸乙酯於己烷) 顯示全部的開始材料已消失。為激發反應，透過矽藻土 (Celite) 過濾混合物兩次，以大量乙醇清洗，並透過濾紙一次。於減壓下蒸發乙醇，粗製產物於矽膠 (10% 乙酸乙酯於己烷) 經快速色層分析純化得到黏性、微弱顏色油狀 8 (7.04 g, 86% 產量)：
 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) 1.95 (m, 2 H) 2.61 (t, $J=7.3$ Hz, 2 H) 2.76 (t, $J=7.5$ Hz, 2 H) 4.77 (s, 2 H) 6.36 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 6.42 (d, $J=6.8$ Hz, 1 H) 6.80 (t, $J=7.6$ Hz, 1 H)。

中間物 9：2-羥亞胺基-N-茛-4-基乙醯胺

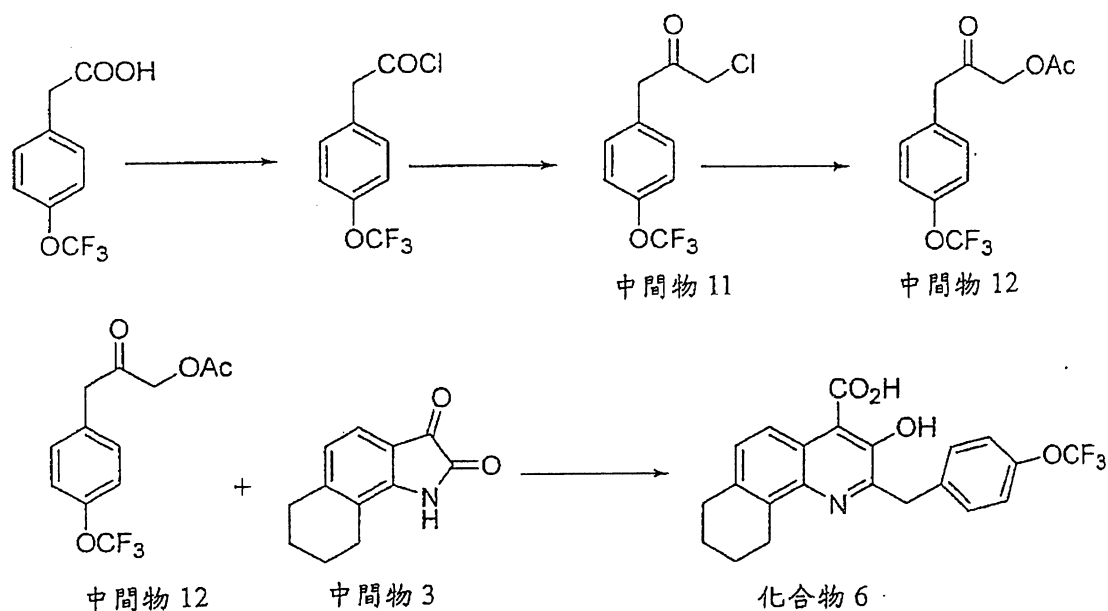
根據上述中間物 6 之步驟合成中間物 9。經由 4-胺基茛 8 (7.04 g, 52.9 mmol) 與水合三氯乙醛 (10.5 g, 63.4 mmol) 及羥胺鹽酸鹽 (13.2 g, 0.190 mol) 於硫酸鈉 (75 g, 0.53 mol) 存在下反應製備異亞硝乙醯苯胺。得到棕色固體之純產物 9 (7.18 g, 66% 產量)：
 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) 2.00 (m, 2 H) 2.80 (t, $J=7.3$ Hz, 2 H) 2.88 (t, $J=7.6$ Hz, 2 H) 7.05 (d, $J=6.8$ Hz, 1 H) 7.12 (t, $J=7.6$ Hz, 1 H) 7.45 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.71 (s, 1 H) 9.49 (s, 1 H) 12.19 (s, 1 H)。

中間物 10：1,6,7,8-四氫-1-氮-碳縮合茛三環-2,3-二酮

如中間物 7 所述進行環化步驟。但將冷卻之反應混合物倒在冰上後，即使冷卻混合物隔夜，也只出現非常少量的沉澱物。如此，過濾出黑色沉澱物並將其扔掉（於此方式單離者 < 200 mg），以乙酸乙酯萃取濾液（3 x）。然後以鹽水清洗此乙酸乙酯溶液，經無水硫酸鎂乾燥，過濾，然後於減壓下蒸發產生亮橘色粉末之純靛紅 10 (0.36 g, 5.5% yield): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) 2.07 (m, 2 H) 2.76 (t, $J=7.5$ Hz, 2 H) 2.88 (t, $J=7.5$ Hz, 2 H) 6.95 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H) 7.30 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H) 11.10 (s, 1 H)。

8-(4-氯苄基)-7-羥基-2,3-二氫-1*H*-9-吡-環戊[*a*]萘-6-羧酸 (化合物 5)

此化合物經由上述化合物 1 所述步驟合成，將 1,6,7,8-四氫-1-氮-碳縮合茛三環-2,3-二酮 10 (0.36 g, 1.92 mmol) 與 3-(4-氯苄基)-2-酮基-乙酸丙酯 2 (0.54 g, 2.40 mmol) 反應。粗製產物如化合物 4 所述純化得到亮黃色粉末之化合物 5 (94 mg, 14% 產量): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) 2.15 (quint., 2 H) 3.05 (t, $J=7.3$ Hz, 2 H) 3.28 (t, $J=7.5$ Hz, 2 H) 4.32 (s, 2 H) 7.33 (s, 4 H) 7.49 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 8.36 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H); HRMS (ESI+) $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClNO}_3$ (MH^+) 計算值 354.0892，實測值 354.0898。



流程圖 6： 化合物 6 之製備

實施例 6： 化合物 6 之製備

中間物 11： 1-氯-3-(4-三氟甲氧基苯基)丙-2-酮

14.58 g (66.23 mMol) 4-三氟甲氧基乙酸苯酯於 75 mL 亞硫醯氯之溶液回流 1.5 小時，冷卻，並在真空中蒸發過多的試劑。所得粗製氯化醯從脫水甲苯再蒸發兩次，並用於如下步驟中。對冰浴中之 175 mL 重氮甲烷於 Et₂O(約 0.57 mMol/mL)，於 30 分鐘期間添加粗製氯化醯於 85 mL Et₂O。在冷卻中攪拌反應 2 小時，然後在室溫隔夜。將 Cl₂ 氣緩慢氣流通過該冷卻溶液(0°C) 5 分鐘。於冰浴中超過 1 時後，以 500 mL Et₂O 稀此反應，倒入 350 mL 碎冰水中，然後分開各層。以第二份 Et₂O 萃取水層。以 5% NaHCO₃ (2x200 mL)及半飽和鹽水(400 mL)清洗有機相，合併，乾燥(Na₂SO₄)，然後在真空中蒸發。殘留物溶解於 30 mL CH₂Cl₂，且該溶液於矽膠 60 (Merck)經由快速色層分析純

化，以乙酸乙酯-己烷 20:80 及 30:70 溶析。合併並蒸發適當分層得到 6.97 g (44.1%全部)無色油狀中間物 11。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 3.85 (s, 2 H) 4.12 (s, 2 H) 7.18 (m, $J=21.98$ Hz, 4 H)。

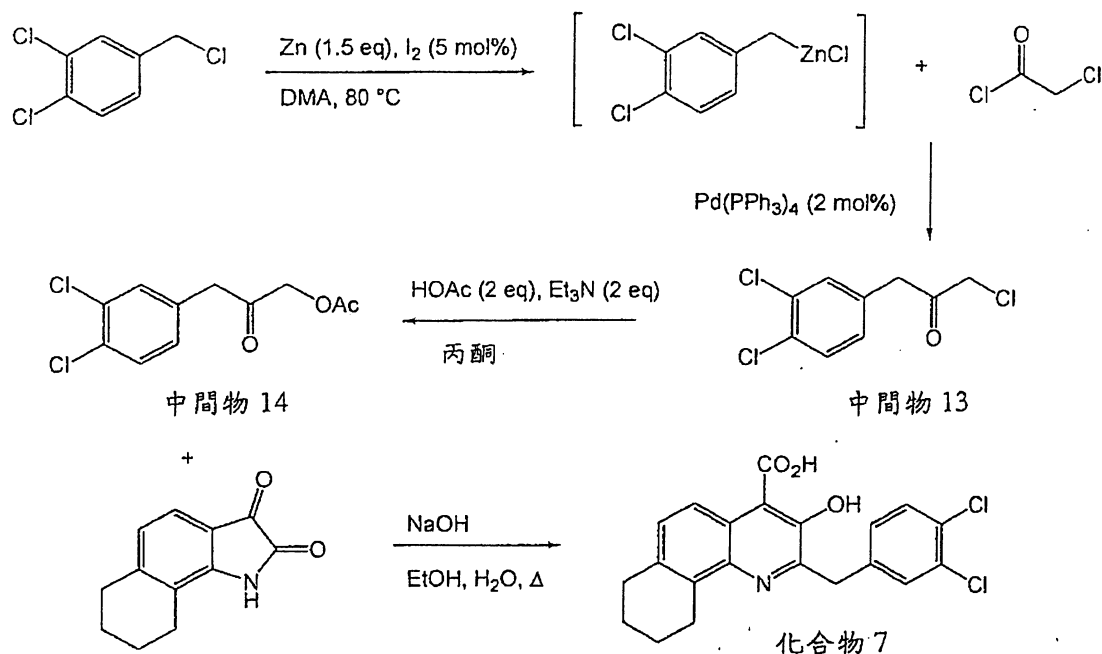
中間物 12： 2-酮基-3-(4-三氟甲氧基苄基)乙酸丙酯

對攪拌、緩慢回流之氯化物 11(6.80 g, 26.92 mMol)於 50 mL EtOH 之溶液，一次添加(5.68 g 29.6 mMol, 1.1 當量) CsOAc 溶解於 25 mL 水及 2.5 mL 冰醋酸，並回流該反應超過 3 小時。真空中蒸發大部分 EtOH，以 100 mL 水稀釋此濃縮物並以 AcOEt (2x400 mL)萃取該混合物。連續以冰冷、半飽和 NaHCO₃ (300 mL)及半飽和鹽水(300 mL)清洗有機相，合併，乾燥(Na₂SO₄)，然後在真空中蒸發。從 Et₂O 及過多己烷中結晶殘留物得到 3.15 g 無色片狀之 12 (42.4%)的醋酸鹽。(母液中存在更多產物)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 2.16 (s, 3 H) 3.75 (s, 2 H) 4.71 (s, 2 H) 7.23 (m, 4 H)。

3-羥基-2-(4-三氟甲氧基苄基)-7,8,9,10-四氫苯并[h]喹啉-4-羧酸 3- (化合物 6)

在 100-2°C 於 1 小時中攪拌下以數份，對 1.00 g (4.97 mMol)中間物 3 溶解於 9 mL 6N KOH 添加 2.26 g (8.18 mMol, 1.65 equiv.)醋酸鹽 12 於 18 mL 微溫 EtOH 之溶液。添加終了，在溫和回流下攪拌此溶液超過 1 小時，冷卻，以 150 mL 水緩慢稀釋，然後以 35 mL 2.5N HCl 逐滴添加 1.5 小時酸化。靜置 2 小時後，經由傾析從清澈上清液(pH<0)

分出膠狀沉澱物。膠狀物溶解於 600 mL AcOEt, 以 200 mL 半飽和鹽水清洗所得溶液, 乾燥 (Na_2SO_4), 然後在真空中蒸發。從未反應之環己基靛紅 (27% 回收) 分出喹啉柳酸鹽, 且可於三乙基銨鹽之矽膠 60 (Merck) 經由重力色層分析, 使用含有 0.5% NEt_3 之 AcOEt-MeCN-MeOH- H_2O 70:5:2.5:2.5 至 70:10:5:5 梯度而僅達到各種其他不純物。該鹽經由處以 1N HCl (水溶液) 於經稀釋之 AcOEt 溶液轉換為自由酸, 然後以半飽和鹽水快速清洗, 乾燥, 然後在真空中蒸發。經由混與小量體積 AcOEt-MeCN-MeOH- H_2O 70:10:5:5 (無 NEt_3) 結晶該殘留物得到 566 mg (27.3%) 淡黃色喹啉柳酸鹽之自由酸化合物 6。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) . 1.81 (m, 4 H) 2.83 (t, $J=5.56$ Hz, 2 H) 3.13 (T, $J=5.56$ Hz, 2 H) 4.35 (s, 2 H) 7.28 (t, $J=7.71$ Hz, 3 H) 7.45 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H) 8.21 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H)。



流程圖 7： 化合物 7 之製備

實施例 7： 化合物 7 之製備

中間物 13： 1-氯-3-(3,4-二氯苯基)丙-2-酮

如 S. Huo (*Organic Letters* 2003, 5 (4), 423-5)所述製造有機物。於經火燄乾燥之 25 mL 2-頸圓底燒瓶中，在惰性氣體氣氛下將碘 (65 mg, 0.26 mmol) 置入 6 mL 無水 N,N-二甲基乙醯胺。添加鋅粉 (0.502 g, 7.67 mmol)，攪拌懸浮液直到碘的紅顏色消失。然後經由針筒添加 3,4-二氯苄基氯 (0.71 mL, 1.0 g, 5.1 mmol)，並在 80 °C 加熱混合物直到水解分裝 (5% 乙酸乙酯於己烷，以鉬酸鈾染色顯現) 之 t.l.c. 顯示開始材料已被消耗。將反應管置入水浴冷卻，並添加 Pd(PPh₃)₄ (0.118 g, 0.102 mmol)，隨後透過針筒逐滴添加氯乙醯氯 (0.61 mL, 0.87 g, 7.7 mmol)。在室溫攪拌棕色懸浮液隔夜。為激發反應，添加 12 mL 1 M HCl，然後以乙

酸乙酯萃取混合物 (4 x 12 mL)。以鹽水清洗合併之有機層，經無水 MgSO_4 乾燥，過濾，然後蒸發。粗製產物於矽膠經由快速色層分析純化 (1-30% 乙酸乙酯於己烷) 得到足夠純可用於下一步驟之物質 (0.545 g, 45% 產量): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.89 (s, 2 H) 4.13 (s, 2 H) 7.06 (dd, $J=8.2, 2.6$ Hz, 1 H) 7.33 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H) 7.42 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H)。

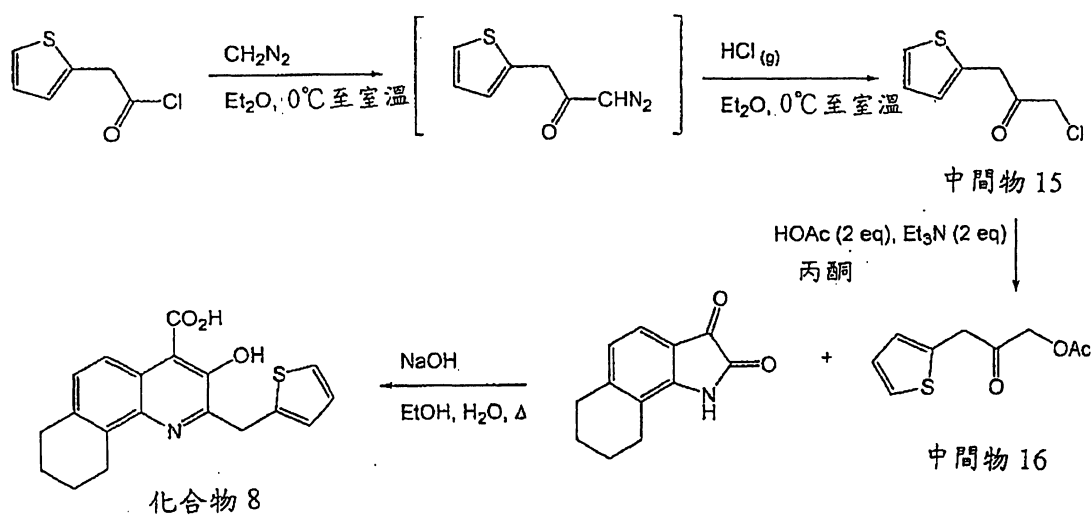
中間物 14: 3-(3,4-二氯苄基)-2-酮基乙酸丙酯

於圓底燒瓶中，將 1-氯-3-(3,4-二氯苄基)丙-2-酮 (0.545 g, 2.30 mmol) 置入 2 mL 丙酮，然後添加醋酸 (0.26 mL, 0.28 g, 4.6 mmol)。冰浴中冷卻此溶液，經由針筒逐滴添加三乙基胺 (0.64 mL, 0.47 g, 4.6 mmol) 30 分鐘。然後攪拌反應混合物隔夜。過濾移除沉澱之氯化三乙基氨，蒸發濾液，置於 10 mL 乙酸乙酯中，以鹽水清洗兩次，經無水 MgSO_4 乾燥，過濾，然後蒸發。粗製產物於矽膠經由快速色層分析純化 (10-30% 乙酸乙酯於己烷) 得到純產物 (0.200 g, 33% 產量): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.17 (s, 3 H) 3.71 (s, 2 H) 4.71 (s, 2 H) 7.05 (dd, $J=8.2, 2.2$ Hz, 1 H) 7.32 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H) 7.41 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H)。

2-(3,4-二氯苄基)-3-羥基-7,8,9,10-四氫苯并[h]喹啉-4-羧酸 (化合物 7)

使用 Pfitzinger 反應。於 2-頸 25 mL 圓底燒瓶，置入 6,7,8,9-四氫苯并[g]吡啶-2,3-二酮 (0.119 g, 0.590 mmol) 於 1 mL 乙醇及 3 mL 10 M NaOH，然後加熱混合物至回流

溫度。在 1 小時期間經由針筒以小份添加 3-(3,4-二氯苯基)-2-酮基乙酸丙酯 (0.200 g, 0.767 mmol) 於 3 mL 乙醇之溶液。添加完全後，繼續回流另 1 小時，然後冷卻反應混合物至室溫，以冰醋酸酸化，並經由過濾收集黃色沉澱物。粗製產物經由製備型 HPLC (乙腈 / 水 / 三乙基胺) 純化，如此所得純鹽經由含濃 HCl 之 5% 乙腈於水溶液酸化轉換回自由酸。過濾收集亮黃色沉澱物，真空下乾燥 (47.8 mg, 20% yield 產量): ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.73 - 1.86 (m, 4 H) 2.81 (t, $J=6.1$ Hz, 2 H) 3.12 (t, $J=5.9$ Hz, 2 H) 4.30 (s, 2 H) 7.28 (t, $J=8.7$ Hz, 2 H) 7.53 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H) 7.59 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H) 8.19 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H); HRMS (ESI+) $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{NO}_3$ (MH+) 計算值 402.0658, 實測值 402.0661。



流程圖 8：化合物 8 之製備

實施例 8：化合物 8 之製備

中間物 15：1-氯-3-(噻吩-2-基)丙-2-酮

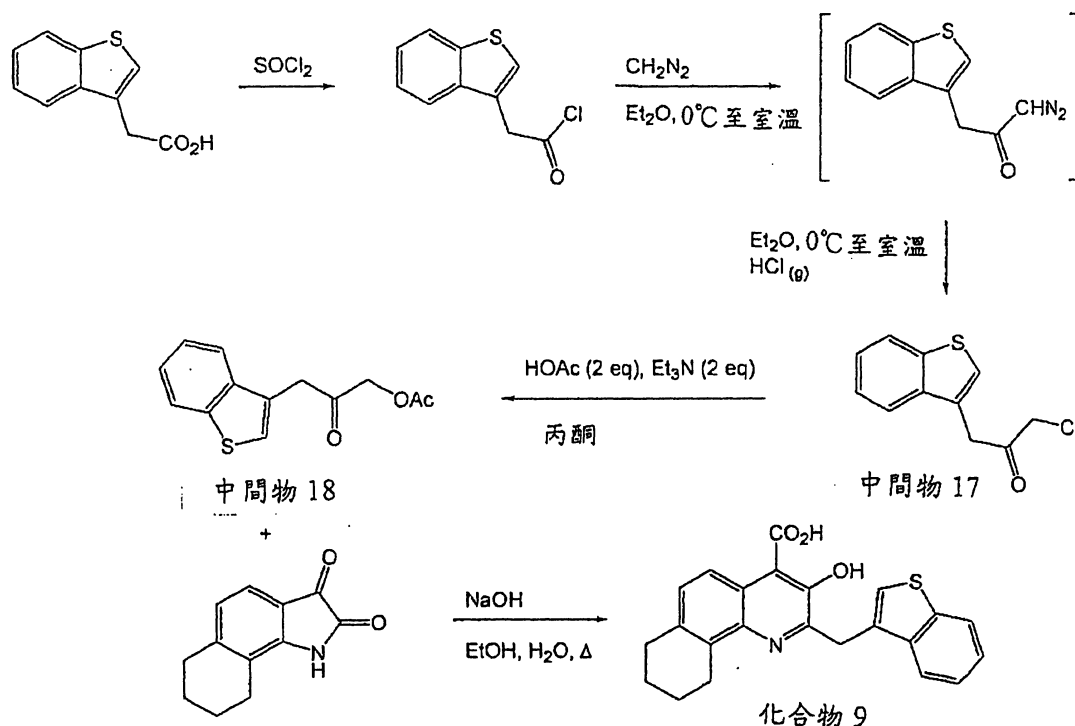
氯化物以氯化醯之 Arndt-Eistert 同系化反應合成。攪拌下從添加用漏斗逐滴添加 2-噻吩乙醯氯 (3.8 mL, 5.0 g, 31 mmol) 於 60 mL 乙醚之溶液到置於冰水浴中冷卻之含有 85 mL 醚重氮甲烷溶液之 1 L 艾蓮麥爾氏燒瓶中。添加完畢 (於 30 分鐘進行)，使溶液攪拌隔夜，緩慢回溫至室溫。然後於冰水浴中再次冷卻，然後通過無水 HCl 氣體之緩慢氣流直到停止放出氮氣。攪拌混合物 1 小時，然後倒入 150 mL 冰水中，攪拌 20 分鐘，然後萃取於 180 mL 乙醚中兩次。以 5% Na₂CO₃ (150 mL) 及鹽水 (120 mL) 清洗合併之乙醚萃取物，然後經無水 MgSO₄ 乾燥，過濾，然後蒸發。於矽膠經快速色層分析純化 (5% 乙酸乙酯於己烷) 得到清澈之黃色油狀物，靜置隔夜後轉成為黑色固體，但於氮下保存在冰箱中除外 (2.33 g, 43% 產量): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.11 (s, 2 H) 4.17 (s, 2 H) 6.93 - 6.96 (m, 1 H) 7.00 (dd, *J*=5.2, 3.4 Hz, 1 H) 7.24 - 7.28 (m, 1 H)。

中間物 16: 3-(噻吩-2-基)-2-酮基乙酸丙酯

採用合成 3-(3,4-二氯苯基)-2-酮基乙酸丙酯之上述步驟，將 1-氯-3-(噻吩-2-基)丙-2-酮 (1.00 g, 5.73 mmol) 與醋酸 (0.66 mL, 0.69 g, 12 mmol) 及三乙基胺 (1.60 mL, 1.16 g, 11.5 mmol) 反應。於矽膠經快速色層分析純化 (10-40% 乙酸乙酯於己烷) 得到橘色油狀物 (0.144 g, 13% 產量): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.17 (s, 3 H) 3.95 (s, 2 H) 4.74 (s, 2 H) 6.92 - 6.94 (m, 1 H) 6.99 (dd, *J*=5.2, 3.4 Hz, 1 H) 7.25 (dd, *J*=5.1, 1.3 Hz, 1 H)。

3-羥基-2-(噻吩-2-基甲基)-7,8,9,10-四氫苯并[h]喹啉-4-羧酸(化合物 8)

採用上述實施例 7 之合成及純化步驟，將 6,7,8,9-四氫苯并[g]吡啶-2,3-二酮(0.112 g, 0.557 mmol)與 3-(噻吩-2-基)-2-酮基乙酸丙酯(0.144 g, 0.724 mmol)反應。得到暗黃色粉末之產物(9.1 mg, 4.8%產量): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.75 - 1.88 (m, 4 H) 2.83 (t, $J=5.7$ Hz, 2 H) 3.17 - 3.25 (m, 2 H) 4.49 (s, 2 H) 6.89 - 6.94 (m, 1 H) 6.94 - 6.98 (m, 1 H) 7.27 (d, $J=9.1$ Hz, 1 H) 7.32 (dd, $J=5.3, 1.3$ Hz, 1 H) 8.18 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H); HRMS (ESI+) $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{S}$ (MH $^+$)計算值 340.1002, 實測值 340.1011。



流程圖 9：化合物 9 之製備

實施例 9：化合物 9 之製備

中間物 17： 1-(苯并[b]噻吩-3-基)-3-氯丙-2-酮

採用合成 1-氯-3-(噻吩-2-基)丙-2-酮之上述步驟。為製備氯化醯，將 2-(苯并[b]噻吩-3-基)乙酸 (1.00 g, 5.20 mmol) 添加置於 25 mL 圓底燒瓶之 6 mL 亞硫醯氯中。在室溫攪拌混合物隔溫，然後在真空中移除亞硫醯氯並以甲苯共沸殘留物兩次。然後將亞硫醯氯與重氮甲烷及 HCl 反應。粗製產物於矽膠經快速色層分析純化 (2-30% 乙酸乙酯於己烷) 得到純物質 (0.661 g, 56% 產量): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.12 (s, 2 H) 4.14 (d, $J=1.0$ Hz, 2 H) 7.36 - 7.44 (m, 3 H) 7.67 - 7.71 (m, 1 H) 7.87 - 7.90 (m, 1 H)。

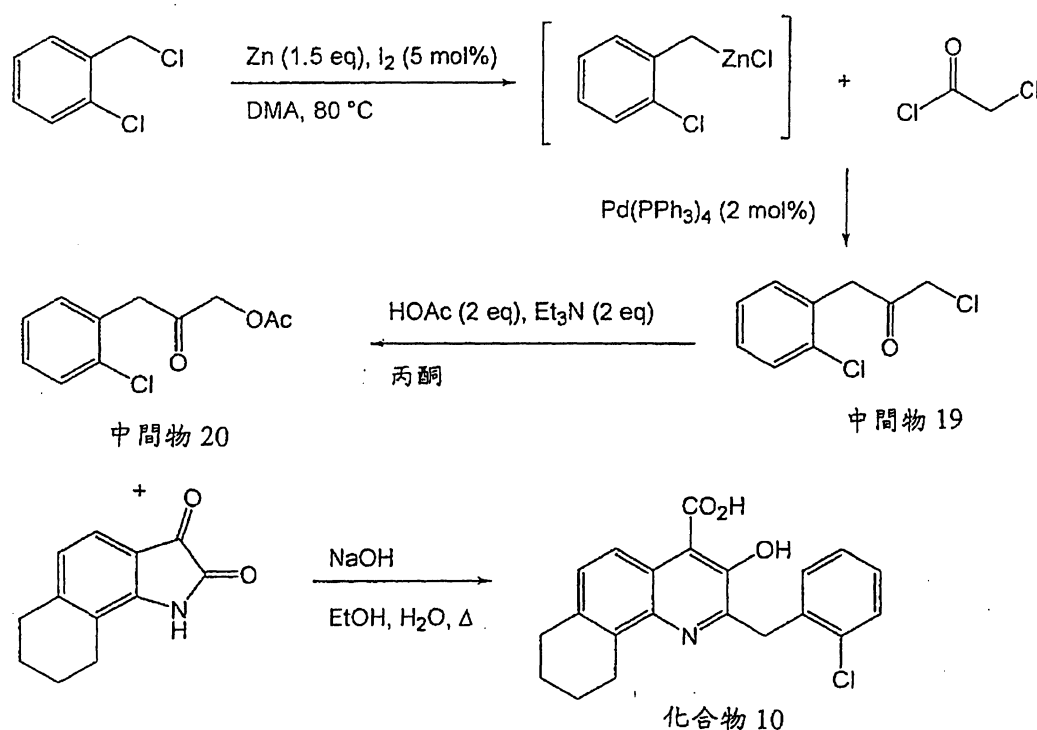
中間物 18： 3-(苯并[b]噻吩-3-基)-2-酮基乙酸丙酯

採用合成 3-(3,4-二氯苯基)-2-酮基乙酸丙酯之上述步驟，將 1-(苯并[b]噻吩-3-基)-3-氯丙-2-酮 (0.661 g, 2.94 mmol) 與醋酸 (0.34 mL, 0.35 g, 5.9 mmol) 及三乙基胺 (0.82 mL, 0.59 g, 5.9 mmol) 反應。於矽膠經快速色層分析 (10-40% 乙酸乙酯於己烷) 得到純物質 (0.372 g, 51% 產量): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.14 (s, 3 H) 3.98 (s, 2 H) 4.71 (s, 2 H) 7.34 - 7.44 (m, 3 H) 7.67 - 7.70 (m, 1 H) 7.86 - 7.89 (m, 1 H)。

2-(苄基[b]噻吩-3-基甲基)-3-羥基-7,8,9,10-四氫苯并[h]喹啉-4-羧酸 (化合物 9)

採用上述實施例 7 之合成及純化步驟，將 6,7,8,9-四氫苯并[g]喹啉-2,3-二酮 (0.232 g, 1.15 mmol) 與 3-(苯并[b]噻吩-3-基)-2-酮基乙酸丙酯 (0.372 g, 1.50 mmol) 反應。

得到亮黃色粉末之產物 (30.6 mg, 6.8% 產量): ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.71 - 1.85 (m, 4 H) 2.80 (t, $J=5.2$ Hz, 2 H) 3.11 (t, $J=5.1$ Hz, 2 H) 4.53 (s, 2 H) 7.25 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 7.30 - 7.45 (m, 3 H) 7.94 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 8.11 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H) 8.19 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H); HRMS (ESI+) $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{S}$ (MH $^+$) 計算值 390.1159, 實測值 390.1167。



流程圖 10：化合物 10 之製備

實施例 10：化合物 10 之製備

中間物 19：1-氯-3-(2-氯苯基)丙-2-酮

採用合成 1-氯-3-(3,4-二氯苯基)丙-2-酮之上述步驟，將 2-氯苄醯 (1.6 mL, 2.0 g, 12 mmol) 與鋅粉 (1.22 g, 18.6 mmol) 於碘 (0.157 g, 0.620 mmol) 存在下，然後與氯乙

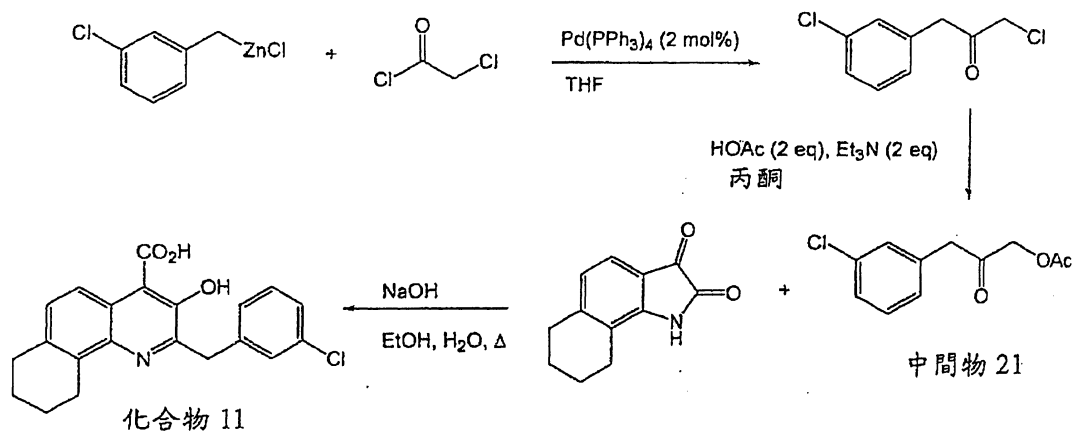
醯氯 (1.5 mL, 2.1 g, 19 mmol) 於 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.287 g, 0.248 mmol) 存在下反應。於矽膠經快速色層分析 (10% 乙酸乙酯於己烷) 得到足夠純用於下一步驟之產物 (0.556 g, 22% 產量): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.03 (s, 2 H) 4.19 (s, 2 H) 7.19 - 7.29 (m, 3 H) 7.38 - 7.42 (m, 1 H)。

中間物 20: 3-(2-氯苄基)-2-酮基乙酸丙酯

採用合成 3-(3,4-二氯苄基)-2-酮基乙酸丙酯之上述步驟，將 1-氯-3-(2-氯苄基)丙-2-酮 (0.556 g, 2.74 mmol) 與醋酸 (0.31 mL, 0.33 g, 5.5 mmol) 及三乙基胺 (0.76 mL, 0.56 g, 5.5 mmol) 反應。於矽膠經快速色層分析 (5-40% 乙酸乙酯於己烷) 得到純產物 (0.251 g, 43% 產量): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.17 (s, 3 H) 3.88 (s, 2 H) 4.75 (s, 2 H) 7.24 - 7.27 (m, 3 H) 7.38 - 7.42 (m, 1 H)。

2-(2-氯苄基)-3-羥基-7,8,9,10-四氫苯并[h]喹啉-4-羧酸 (化合物 10)

採用上述實施例 7 之合成及純化步驟，將 6,7,8,9-四氫苯并[g]喹啉-2,3-二酮 (0.183 g, 0.908 mmol) 與 3-(2-氯苄基)-2-酮基乙酸丙酯 (0.251 g, 1.18 mmol) 反應。得到亮黃色粉末之產物 (79.5 mg, 24% 產量): ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.74 (br. s, 4 H) 2.80 (br. s, 2 H) 2.92 (br. s, 2 H) 4.42 (s, 2 H) 7.22 - 7.32 (m, 4 H) 7.43 - 7.50 (m, 1 H) 8.23 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H); HRMS (ESI+) $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClNO}_3$ (MH+) 計算值 368.1048, 實測值 368.1047。



流程圖 11：化合物 11 之製備

實施例 11：化合物 11 之製備

中間物 21：3-(3-氯苯基)-2-酮基乙酸丙酯

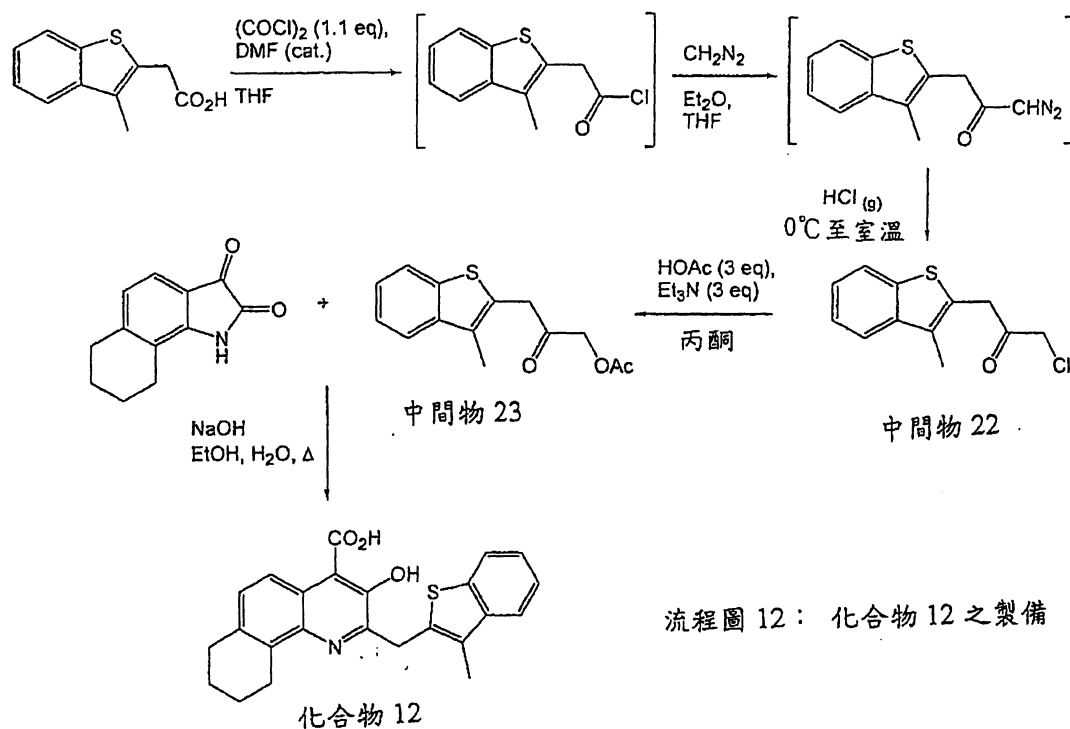
經火燄乾燥之 50 mL 圓底燒瓶，在惰性氣體氣氛下置入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.30 g, 0.26 mmol)。添加無水 THF (7 mL)，然後添加 3-氯苄基鋅氯 (26 mL, 13 mmol) 之 0.5 M THF 溶液。於冰浴中冷卻燒瓶，然後在 1 小時中經由針筒添加氯乙醯氯。溶液從極暗棕色 (幾乎黑色) 變成清澈的淺黃色。在室溫攪拌混合物隔夜，然後添加 5 g 冰淬熄，攪拌另 1 小時，以乙酸乙酯稀釋，以鹽水清洗兩次，經無水 MgSO_4 乾燥，過濾，然後蒸發。

如上述 3-(3,4-二氯苯基)丙-2-酮之合成，將此粗製物與醋酸 (1.42 mL, 1.49 g, 24.8 mmol) 及三乙基胺 (3.46 mL, 2.51 g, 24.8 mmol) 反應。於矽膠經快速色層分析 (20% 乙酸乙酯於己烷) 得到純產物 (1.22 g, 46% 產量): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.16 (s, 3 H) 3.72 (s, 2 H) 4.69 - 4.71 (m, 2 H) 7.08 - 7.11 (m, 1 H) 7.21 - 7.23 (m, 1 H) 7.26 - 7.29 (m,

2 H)。

2-(3-氯苄基)-3-羥基-7,8,9,10-四氫苯并[h]喹啉-4-羧酸
(化合物 11)

採用上述實施例 7 之合成及純化步驟，將 6,7,8,9-四氫苯并[g]吡啶-2,3-二酮(0.495 g, 2.46 mmol)與 3-(3-氯苄基)-2-酮基乙酸丙酯(0.680 g, 3.20 mmol)反應。得到亮黃色粉末之產物(186 mg, 20%產量): ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.74 - 1.88 (m, 4 H) 2.83 (t, $J=4.3$ Hz, 2 H) 3.15 (t, $J=4.6$ Hz, 2 H) 4.32 (s, 2 H) 7.24 - 7.35 (m, 4 H) 7.39 (s, 1 H) 8.20 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H); HRMS (ESI+) $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClNO}_3$ (MH $^+$) 計算值 368.1048, 實測值 368.1046。



實施例 12：化合物 12 之製備

中間物 22： 1-氯-3-[2-(3-甲基苯并[*b*]噻吩-2-基)丙-2-酮

採用合成 1-(苯并[*b*]噻吩-3-基)-3-氯丙-2-酮之上述步驟，但氯化醯之製造是經由逐滴添加乙二醯氯(1.2 mL, 1.7 g, 13 mmol)至含有催化用 DMF 之 2-(3-甲基苯并[*b*]噻吩-2-基)乙酸(2.5 g, 12 mmol)之冷 THF 溶液(18 mL)。添加完全後，讓該溶液在室溫攪拌 1 小時，然後如先前所述添加到醚重氮甲烷溶液。作用完後於矽膠經快速色層分析純化(10%乙酸乙酯於己烷)得到足夠純用於下一步驟之產物：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.35 (s, 3 H) 4.13 (s, 2 H) 4.17 (s, 2 H) 7.30 - 7.42 (m, 2 H) 7.67 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H) 7.79 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H)。

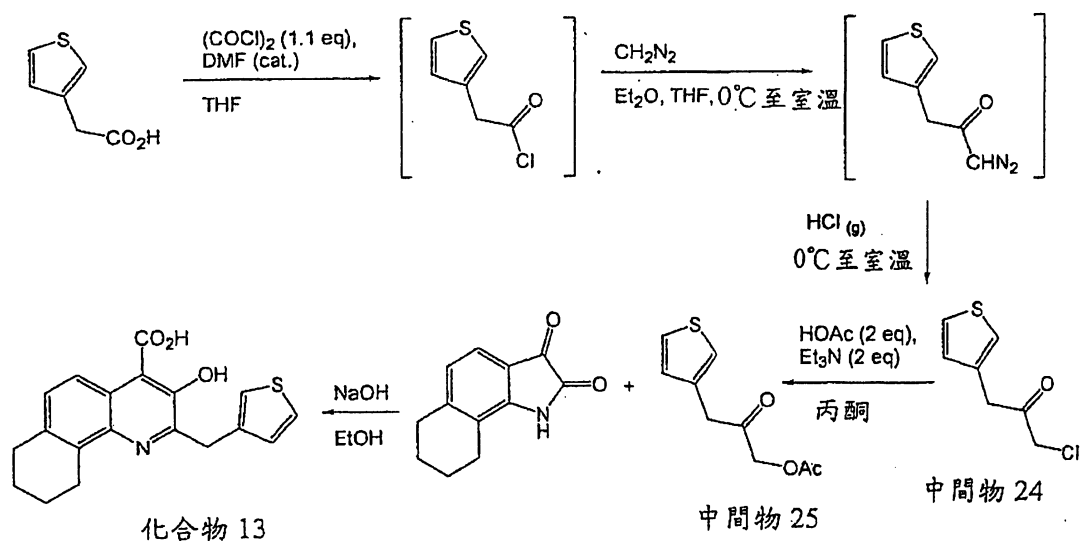
中間物 23： 3-[2-(3-甲基苯并[*b*]噻吩-2-基)]-2-酮基乙酸丙酯

採用合成 3-(3,4-二氯苯基)-2-酮基乙酸丙酯之上述步驟，將 1-氯-3-[2-(3-甲基苯并[*b*]噻吩-2-基)丙-2-酮(0.754 g, 3.16 mmol)與醋酸(0.54 mL, 0.57 g, 9.5 mmol)及三乙基胺(1.3 mL, 0.96 g, 9.5 mmol)反應。於矽膠經快速色層分析(16-36%乙酸乙酯於己烷)得到純產物(0.109 g, 13%產量 yield): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.17 (s, 3 H) 2.35 (s, 3 H) 3.97 (s, 2 H) 4.73 (s, 2 H) 7.31 - 7.41 (m, 2 H) 7.64 - 7.68 (m, 1 H) 7.76 - 7.80 (m, 1 H)。

3-羥基-2-[2-(3-甲基[*b*]噻吩-2-基甲基)]-7,8,9,10-四氫苯并[*h*]喹啉-4-羧酸(化合物 12)

採用合成 WAY-278932 之上述步驟，將 6,7,8,9-四氫苯

并[*g*]呔啉-2,3-二酮(64 mg, 0.318 mmol)與 3-[2-(3-甲基苯并[*b*]噻吩-2-基)]-2-酮基乙酸丙酯(0.109 g, 0.414 mmol)反應。經由製備型 HPLC(乙腈/水/三乙基胺)純化, 隨後凍乾得到絨毛狀淺黃色固體產物(186 mg, 20%產量): ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.76 - 1.88 (m, 4 H) 2.50 (s, 3 H) 2.80 (t, $J=5.3$ Hz, 2 H) 3.20 (t, $J=5.8$ Hz, 2 H) 4.52 (s, 2 H) 7.16 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 7.25 (t, $J=7.6$ Hz, 1 H) 7.33 (t, $J=7.6$ Hz, 1 H) 7.68 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.79 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H) 8.68 (s, 1 H); HRMS (ESI+) $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{S}$ (MH $^+$) 計算值 404.1315, 實測值 404.1312。



流程圖 13: 化合物 13 之製備

實施例 13: 化合物 13 之製備

中間物 24: 1-氯-3-(噻吩-3-基)丙-2-酮

採用合成 1-氯-3-[2-(3-甲基苯并[*b*]噻吩-2-基)丙-2-酮]之上述步驟, 將噻吩-3-乙酸(5.32 g, 37.4 mmol)與乙二

醯氯 (3.6 mL, 5.2 g, 41 mmol), 然後醚重氮甲烷, 然後無水 HCl 氣反應。作用完後得到棕色油狀純產物, 冷藏後固化變成金棕色蠟狀固體 (6.52 g, 100% 產量): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.94 (s, 2 H) 4.13 (s, 2 H) 6.99 (d, $J=5.1$ Hz, 1 H) 7.16 (dd, $J=1.5, 0.8$ Hz, 1 H) 7.33 (dd, $J=4.9, 2.9$ Hz, 1 H)。

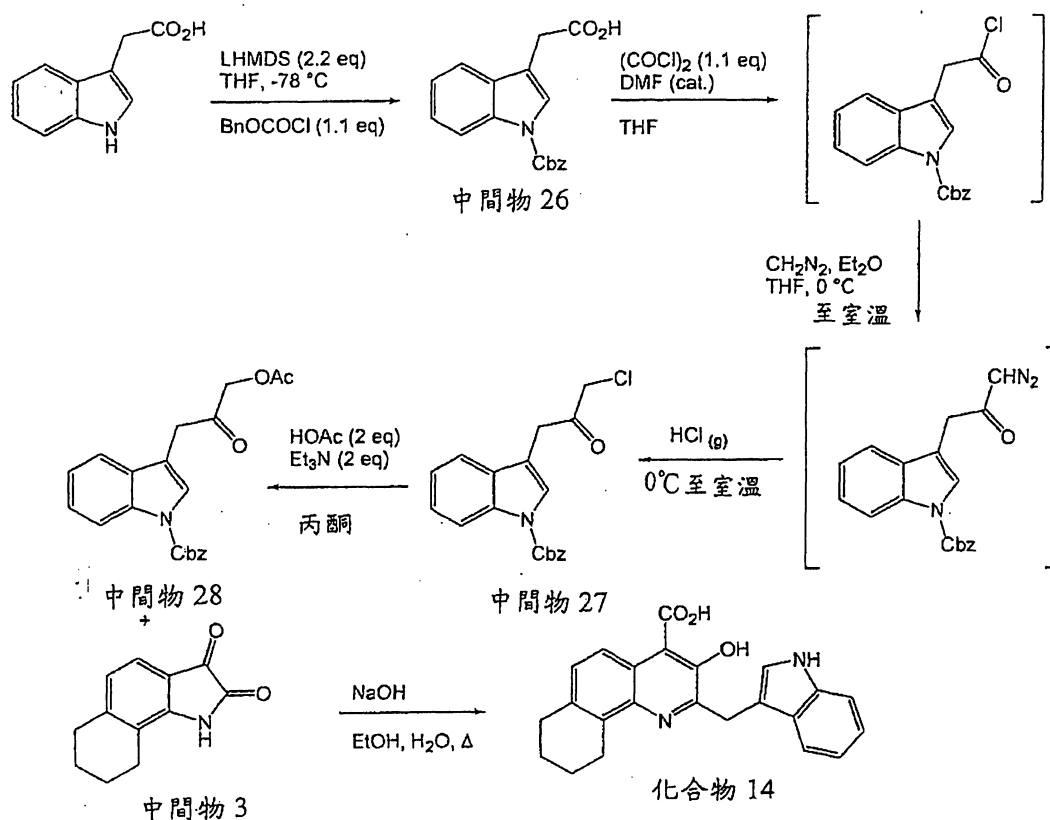
中間物 25: 2-酮基-3-(噻吩-3-基)乙酸丙酯

採用合成 3-(3,4-二氯苯基)-2-酮基乙酸丙酯之上述步驟, 將 1-氯-3-(噻吩-3-基)丙-2-酮 (6.53 g, 37.4 mmol) 與醋酸 (4.3 mL, 4.5 g, 75 mmol) 及三乙基胺 (10.4 mL, 7.57 g, 74.8 mmol) 反應。於矽膠經快速色層分析 (20% 乙酸乙酯於己烷) 得到金黃色油狀之純產物 (3.85 g, 52% 產量): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.16 (s, 3 H) 3.77 (s, 2 H) 4.70 (s, 2 H) 6.98 (dd, $J=4.8, 1.3$ Hz, 1 H) 7.14 (dd, $J=1.8, 1.0$ Hz, 1 H) 7.32 (dd, $J=4.9, 2.9$ Hz, 1 H)。

3-羥基-2-(噻吩-3-基甲基)-7,8,9,10-四氫苯并[h]喹啉-4-羧酸 (化合物 13)

採用上述實施例 7 之合成及純化步驟, 將 6,7,8,9-四氫苯并[g]喹啉-2,3-二酮 (0.500 g, 2.48 mmol) 與 2-酮基-3-(噻吩-3-基)乙酸丙酯 (0.640 g, 3.23 mmol) 反應。得到亮黃色粉末之產物 (187 mg, 22% 產量): ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.73 - 1.89 (m, 4 H) 2.83 (t, $J=4.9$ Hz, 2 H) 3.18 (t, $J=5.7$ Hz, 2 H) 4.32 (s, 2 H) 7.10 (d, $J=4.8$ Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.27 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 7.40 - 7.47 (m, 1 H)

8.22 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H); HRMS (ESI+) $C_{19}H_{18}NO_3S$ (MH+) 計算值 340.1002, 實測值 340.1006。 $C_{19}H_{17}NO_3S \cdot 2 H_2O$ 分析計算值: C, 60.78; H, 5.64; N, 3.73, 實測值: C, 63.01; H, 5.60; N, 3.76。



流程圖 14: 化合物 14 之製備

實施例 14: 化合物 14 之製備

中間物 26: 1-(苄氧基羰基)吲哚-3-基乙酸

於經火燄乾燥之 2-頸 1 L 圓底燒瓶中之 130 mL 無水 THF, 在惰性氣體氣氛下將吲哚-3-乙酸 (13 g, 74 mmol) 置入, 然後冷卻至 -78°C (乾冰/丙酮浴)。經由針筒於 30 分鐘添加 LHMDS (163 mL, 0.163 mol) 之 1.0 M THF 溶液,

且添加完全時在 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 攪拌反應混合物另 30 分鐘。接著透過針筒逐滴添加氯甲酸苄酯 (11.7 mL, 13.9 g, 81.6 mmol)。然後繼續攪拌 1 小時。為作用反應混合物，以 2 M HCl 淬熄，並分配於 2 M HCl 及乙酸乙酯之間。以額外乙酸乙酯萃取水層，並以鹽水清洗合併之有機層，經無水 MgSO_4 乾燥，過濾，然後蒸發得到略染桃紅色之白色固體 (22.49 g, 98% 產量): ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.71 (s, 2 H) 5.47 (s, 2 H) 7.27 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 1 H) 7.32 - 7.47 (m, 4 H) 7.54 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 2 H) 7.58 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1 H) 7.68 (s, 1 H) 8.08 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1 H) 12.43 (s, 1 H); HRMS (ESI+) $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{NO}_4$ (MH+) 計算值 310.1074, 實測值 310.1080。

中間物 27: 3-[1-(苄氧基羰基)吡啶-3-基]-1-氯丙-2-酮

採用合成 1-氯-3-[2-(3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)丙-2-酮]之上述步驟，將 1-(苄氧基羰基)吡啶-3-基乙酸 (22.49 g, 72.7 mmol) 與乙二醯氯 (7.0 mL, 10 g, 80 mmol)，然後醚重氮甲烷，然後無水 HCl 氣反應。於矽膠經快速色層分析 (15-20% 乙酸乙酯於己烷) 得到之純產物 (21.64 g, 87% 產量): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.97 (d, $J=1.0\text{ Hz}$, 2 H) 4.15 (s, 2 H) 5.45 (s, 2 H) 7.27 - 7.30 (m, 1 H) 7.33 - 7.51 (m, 7 H) 7.63 (s, 1 H) 8.19 (br. s, 1 H); HRMS (ESI+) $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClNO}_3$ (MH+) 計算值 342.0892, 實測值 342.0900。

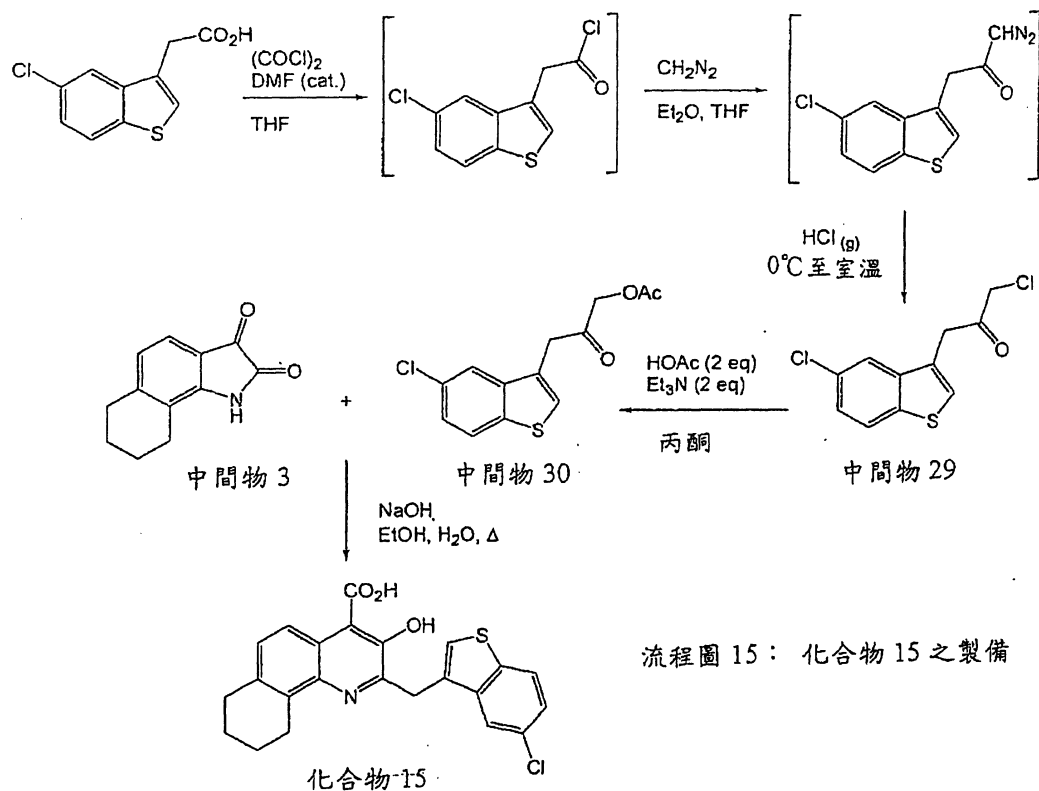
中間物 28: 3-[1-(苄氧基羰基)吡啶-3-基]-2-酮基乙酸丙酯

採用合成 3-(3,4-二氯苯基)-2-酮基乙酸丙酯之上述步

驟，將 3-[1-(苄氧基羰基)吡啶-3-基]-1-氯丙-2-酮 (19.28 g, 56.4 mmol) 與 醋酸 (6.5 mL, 6.8 g, 0.11 mol) 及 三乙基胺 (15.7 mL, 11.4 g, 0.113 mol) 反應。於矽膠經快速色層分析 (25% 乙酸乙酯於己烷) 得到橘色油狀之純產物，真空下固化為黃色固體 (9.06 g, 44% 產量): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.15 (s, 3 H) 3.81 (d, $J=0.8$ Hz, 2 H) 4.73 (s, 2 H) 5.45 (s, 2 H) 7.26 - 7.30 (m, 1 H) 7.32 - 7.51 (m, 7 H) 7.62 (s, 1 H) 8.18 (s, 1 H)。

3-羥基-2-(吡啶-3-基甲基)-7,8,9,10-四氫苯并[h]喹啉-4-羧酸 (化合物 14)

採用上述實施例 7 之合成及純化步驟，將 6,7,8,9-四氫苯并[g]吡啶-2,3-二酮 (0.294 g, 1.46 mmol) 與 3-[1-(苄氧基羰基)吡啶-3-基]-2-酮基乙酸丙酯 (0.693 g, 1.90 mmol) 反應。得到褐-橘色粉末之產物 (93 mg, 17% 產量): ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.65 - 1.93 (m, 4 H) 2.83 (br. s, 2 H) 3.24 (br. s, 2 H) 4.41 (s, 2 H) 6.90 - 7.08 (m, 2 H) 7.13 - 7.36 (m, 3 H) 7.75 (d, $J=7.1$ Hz, 1 H) 8.19 (s, 1 H) 10.84 (s, 1 H); HRMS (ESI+) $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3$ (MH+) 計算值 373.1547, 實測值 5373.1548。 $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 分析計算值: C, 70.75; H, 5.68; N, 7.17, 實測值: C, 71.04; H, 5.64; N, 7.01。



實施例 15：化合物 15 之製備

中間物 29：1-氯-3-(5-氯苯并[b]噻吩-3-基)-丙-2-酮

採用合成 1-氯-3-[2-(3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)丙-2-酮]之上述步驟，將 5-氯苯并[b]噻吩-3-基乙酸 (4.00 g, 17.6 mmol) 與 乙二醯氯 (1.7 mL, 2.5 g, 19 mmol)，然後 醚重氮甲烷，然後 無水 HCl 氣反應。反應混合物作用完全後得到 金黃色固體純產物 (4.43 g, 97% 產量)：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.12 (s, 2 H) 4.15 (s, 2 H) 7.35 (dd, *J*=8.6, 2.1 Hz, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 7.65 (d, *J*=2.1 Hz, 1 H) 7.79 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H)。

中間物 30：3-(5-氯苯并[b]噻吩-3-基)-2-酮基乙酸丙酯

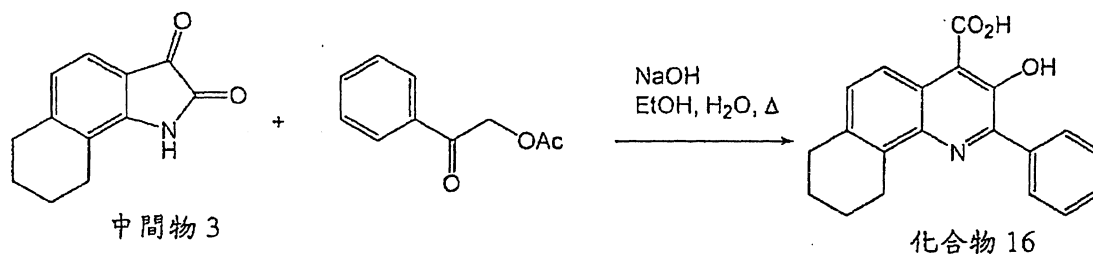
採用合成 3-(3,4-二氯苯基)-2-酮基乙酸丙酯之上述步

驟，將 1-氯-3-(5-氯苯并[b]噻吩-3-基)-丙-2-酮 (4.43 g, 17.1 mmol) 與醋酸 (2.0 mL, 2.1 g, 35 mmol) 及三乙基胺 (4.9 mL, 3.6 g, 35 mmol) 反應。於矽膠經快速色層分析 (20% 乙酸乙酯於己烷) 得到淡黃色固體之純產物 (2.76 g, 57% 產量): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.16 (s, 3 H) 3.94 (d, $J=1.0$ Hz, 2 H) 4.73 (s, 2 H) 7.34 (ddd, $J=8.6, 2.0, 0.5$ Hz, 1 H) 7.39 - 7.42 (m, 1 H) 7.65 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H) 7.78 (dd, $J=8.6, 0.5$ Hz, 1 H)。

2-(5-氯苄基[b]噻吩-3-基甲基)-3-羥基-7,8,9,10-四氯苯并[h]喹啉-4-羧酸 (化合物 15)

採用上述實施例 7 之合成及純化步驟，將 6,7,8,9-四氯苯并[g]吡啶-2,3-二酮 (0.200 g, 0.994 mmol) 與 3-(5-氯苯并[b]噻吩-3-基)-2-酮基乙酸丙酯 (0.365 g, 1.29 mmol) 反應。經由常用方法不可能將製備型 HPLC (基本改性劑) 所得之三乙基銨鹽轉換回自由酸。因此，向日葵般黃色粉末之最終產物為含有 6:5 酸:鹼化學計量之三乙基銨鹽 (108 mg, 21% yield 產量): ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.17 (t, $J=7.2$ Hz, 7.5 H) 1.72 - 1.87 (m, 4 H) 2.77 (t, $J=5.9$ Hz, 2 H) 3.10 (dq, 5 H) 3.18 (t, $J=5.7$ Hz, 2 H) 4.46 (s, 2 H) 7.08 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 7.35 (dd, $J=8.7, 2.2$ Hz, 1 H) 7.59 (s, 1 H) 7.96 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 8.41 (d, $J=2.1$ Hz, 1 H) 8.94 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H); HRMS (ESI+) $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{Cl}_4\text{NO}_3\text{S}$ (MH^+) 計算值 424.0769，實測值 424.0770。
 $[\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{Cl}_4\text{NO}_3\text{S}]_6[\text{C}_6\text{H}_{15}\text{N}]_5[\text{H}_2\text{O}]$ 分析計算值: C, 65.60; H,

5.78; N, 4.72, 實測值: C, 64.75; H, 6.01; N, 4.56。

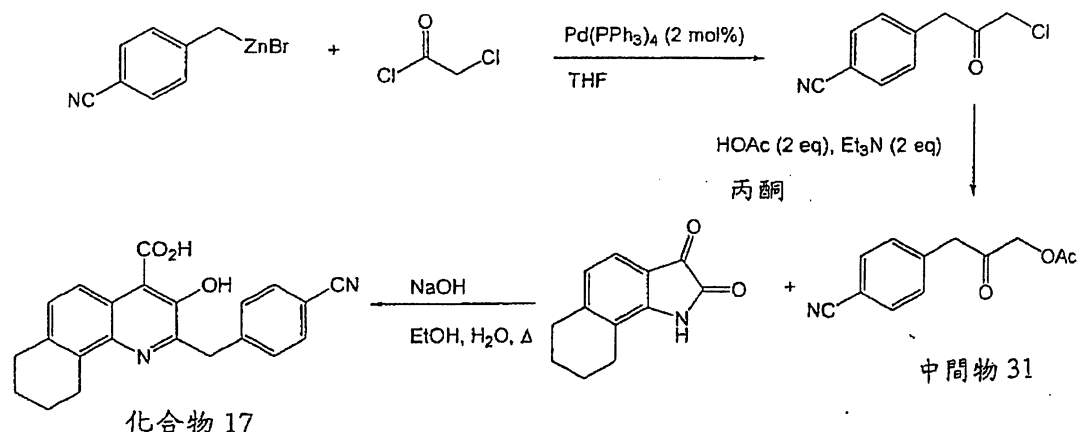


流程圖 16: 化合物 16 之製備

實施例 16: 化合物 16 之製備

3-羥基-2-苯基-7,8,9,10-四氫-苯并[h]喹啉-4-羧酸(化合物 16)

採用上述實施例 7 之合成及純化步驟, 將 6,7,8,9-四氫苯并[g]吡啶-2,3-二酮(0.294 g, 1.46 mmol)與乙酸苯醌酯(0.338 g, 1.90 mmol)反應。得到黃色粉末產物(116 mg, 25%產量): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.75 - 1.93 (m, 4 H) 2.86 (t, $J=5.68$ Hz, 2 H) 3.25 (t, $J=5.81$ Hz, 2 H) 7.33 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H) 7.44 - 7.56 (m, 3 H) 8.09 (dd, $J=8.08, 1.52$ Hz, 2 H) 8.28 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H)。



流程圖 17：化合物 17 之製備

實施例 17：化合物 17 之製備

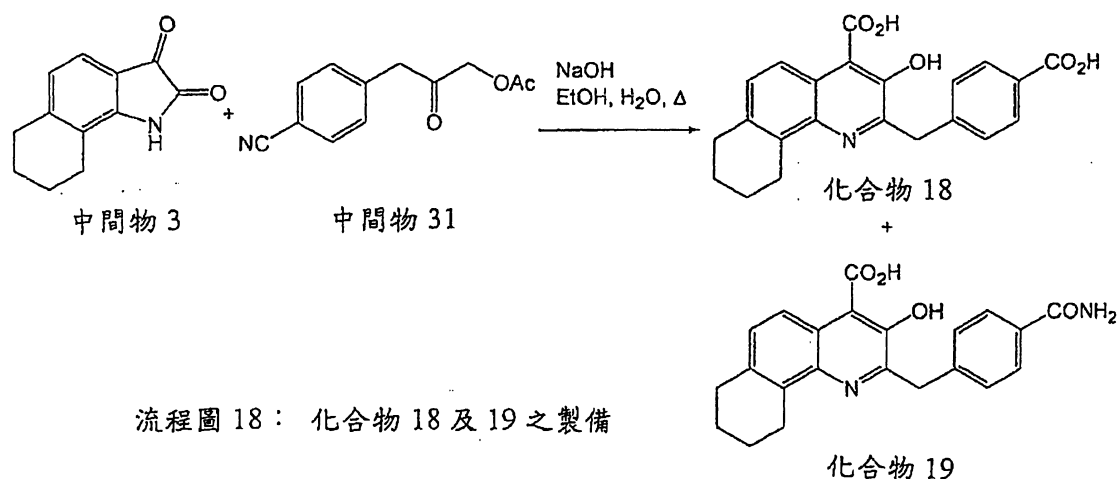
中間物 31：3-(4-氰基-苄基)-2-酮基-乙酸丙酯

採用合成 3-(3-氯苄基)-2-酮基乙酸丙酯之上述步驟，將 4-氰基苄鋅溴 (26 mL, 13 mmol) 之 0.5 M THF 溶液，Pd(PPh₃)₄ (0.30 g, 0.26 mmol) 與 1,2-二氯乙烷 (26 mL, 13 mmol) 反應。反應混合物作用完全後得到黃色油狀粗製產物。

如上述 3-(3,4-二氯苄基)丙-2-酮之合成，該粗製物與醋酸 (1.42 mL, 1.49 g, 24.8 mmol) 及三乙基胺 (3.46 mL, 2.51 g, 24.8 mmol) 反應。於矽膠經快速色層分析 (10-30% 乙酸乙酯於己烷) 得到純產物 (0.71 g, 25% 產量)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.09 (s, 3 H) 3.96 (s, 2 H) 4.88 (s, 2 H) 7.40 (d, *J*=8.34 Hz, 2 H) 7.79 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H)。2-(4-氰基-苄基)-3-羥基-7,8,9,10-四氫-苯并[h]喹啉-4-羧酸 (化合物 17)

於 25 mL 圓底燒瓶，將 6,7,8,9-四氫苯并[g]吲哚啉-2,3-二酮 (0.119 g, 0.590 mmol) 溶於 1 mL 乙醇及 3 mL 10 M NaOH，然後在回流溫度加熱混合物 3 分鐘。然後添加

3-(4-氰基-苄基)-2-酮基-乙酸丙酯(0.167 g, 0.767 mmol)於 3 mL 乙醇之溶液，且進一步加熱反應 10 分鐘。然後冷卻反應混合物至室溫並以冰醋酸酸化，然後經由過濾收集黃色沉澱物。採用上述實施例 7 之純化步驟。得到亮黃色粉末產物(42 mg, 20%產量): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.74 - 1.87 (m, 4 H) 2.83 (t, $J=5.31$ Hz, 2 H) 3.12 (t, $J=5.43$ Hz, 2 H), 4.40 (s, 2 H), 7.28 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H) 7.51 (d, $J=8.59$ Hz, 2 H) 7.75 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H) 8.23 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H)。



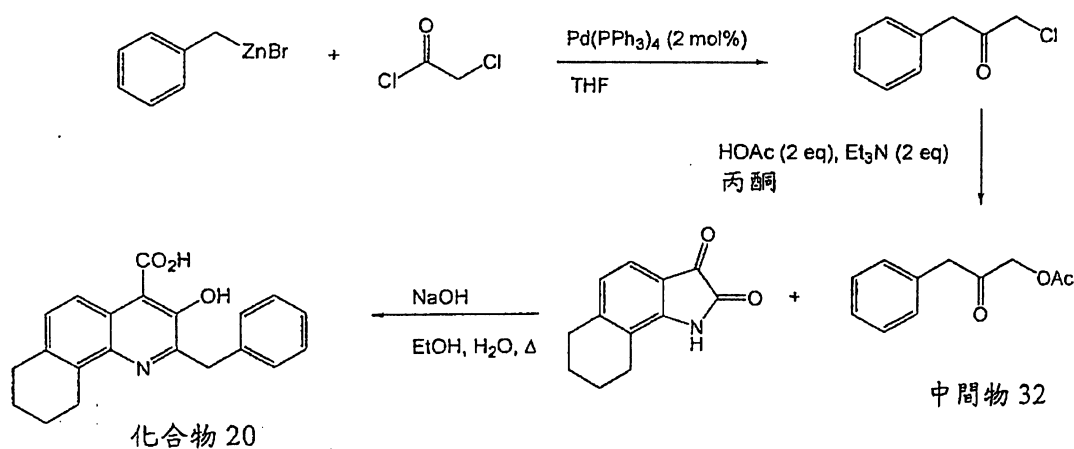
實施例 18 及 19： 化合物 18 及 19 之製備

2-(4-羧基-苄基)-3-羥基-7,8,9,10-四氫-苯并[h]喹啉-4-羧酸(化合物 18)以及 2-(4-胺甲醯基-苄基)-3-羥基-7,8,9,10-四氫-苯并[h]喹啉-4-羧酸(化合物 19)

採用上述實施例 7 之合成及純化步驟，將 6,7,8,9-四氫苯并[g]吡啶-2,3-二酮(0.495 g, 2.46 mmol)與 3-(4-氰基-苄基)-2-酮基-乙酸丙酯(0.694 g, 3.20 mmol)反應。單離

亮黃色粉末之兩產物。所得化合物 18 為 15% 產量 (139 mg):

^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.76 - 1.88 (m, 4 H) 2.84 (t, $J=6.69$ Hz, 2 H) 3.16 (t, $J=6.32$ Hz, 2 H) 4.39 (s, 2 H) 7.30 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H) 7.42 (d, $J=8.59$ Hz, 2 H) 7.77 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H) 8.43 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H)。所得化合物 19 為 10% 產量 (92 mg): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.77 - 1.89 (m, 4 H) 2.84 (t, $J=6.44$ Hz, 2 H) 3.16 (t, $J=5.81$ Hz, 2 H) 4.39 (s, 2 H) 7.30 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H) 7.42 (d, $J=8.59$ Hz, 2 H) 7.77 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H) 8.43 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H)。



流程圖 19：化合物 20 之製備

實施例 20：化合物 20 之製備

中間物 32：2-酮基-3-苯基乙酸丙酯

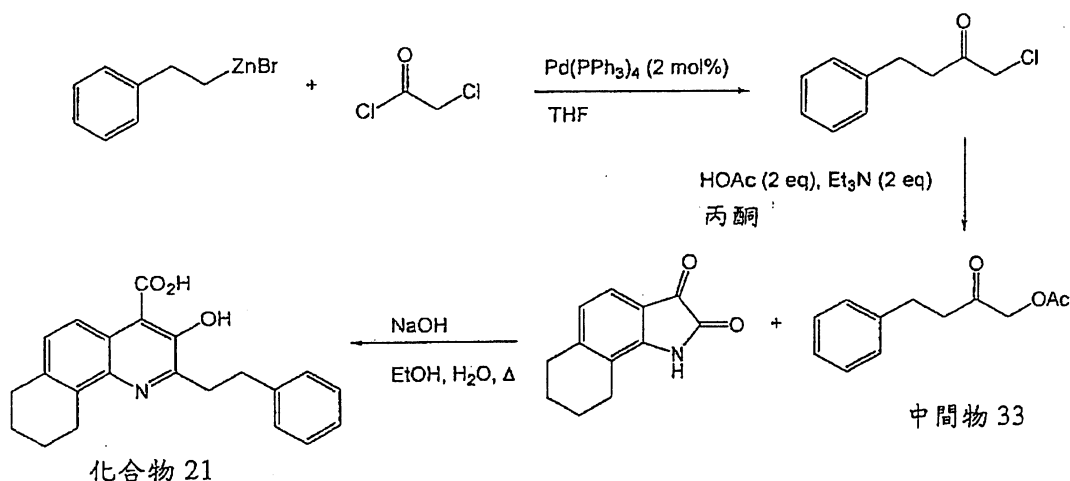
採用合成 3-(3-氯苯基)-2-酮基乙酸丙酯之上述步驟，將苄鎂溴 (26 mL, 13 mmol) 之 0.5 M THF 溶液， $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.30 g, 0.26 mmol) 與氯乙醯氯 (26 mL, 13 mmol) 反應。反

應混合物作用完全後得到黃色油狀粗製產物。

如上述 3-(3,4-二氯苯基)丙-2-酮之合成，該粗製物與醋酸 (1.42 mL, 1.49 g, 24.8 mmol) 及三乙基胺 (3.46 mL, 2.51 g, 24.8 mmol) 反應。於矽膠經快速色層分析 (10-30% 乙酸乙酯於己烷) 得到純產物 (0.83 g, 33% 產量)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.08 (s, 3 H) 3.80 (s, 2 H) 4.85 (s, 2 H) 7.17 - 7.36 (m, 5 H)。

2-苄基-3-羥基-7,8,9,10-四氫-苯并[h]喹啉-4-羧酸 (化合物 20)

採用上述實施例 7 之合成及純化步驟，將 6,7,8,9-四氫苯并[g]吡啶-2,3-二酮 (0.294 g, 1.46 mmol) 與 2-酮基-3-苯基乙酸丙酯 (0.364 g, 1.90 mmol) 反應。得到黃色粉末產物 (171 mg, 35% 產量)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.75 - 1.89 (m, 4 H) 2.83 (t, $J=6.06$ Hz, 2 H) 3.17 (t, $J=6.10$ Hz, 2 H) 4.31 (s, 2 H) 7.13 - 7.21 (m, 1 H) 7.23 - 7.36 (m, 5 H) 8.24 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H)。



流程圖 20：化合物 21 之製備

實施例 21：化合物 21 之製備

中間物 33：2-酮基-4-苯基乙酸丁酯

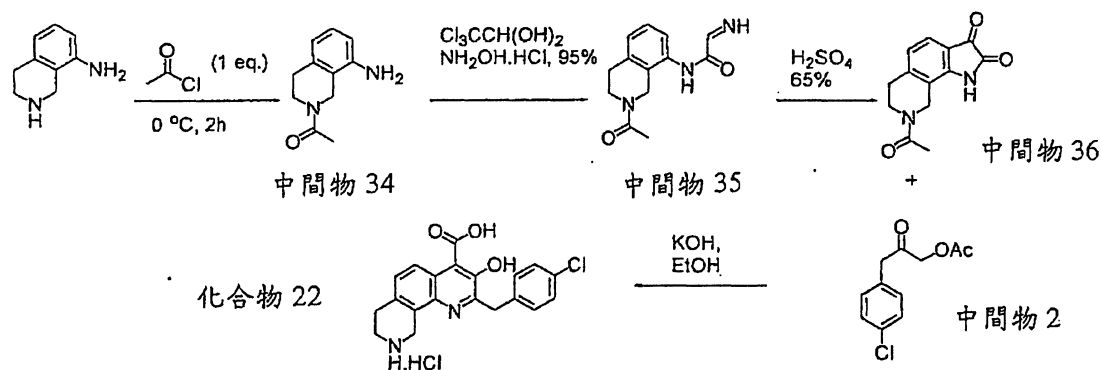
採用合成 3-(3-氯苯基)-2-酮基乙酸丙酯之上述步驟，將苯乙基鋅溴 (26 mL, 13 mmol) 之 0.5 M THF 溶液，Pd(PPh₃)₄ (0.30 g, 0.26 mmol) 與氯乙醯氯 (26 mL, 13 mmol) 反應。反應混合物作用完全後得到黃色油狀粗製產物。

如上述 3-(3,4-二氯苯基)丙-2-酮之合成，該粗製物與醋酸 (1.42 mL, 1.49 g, 24.8 mmol) 及三乙基胺 (3.46 mL, 2.51 g, 24.8 mmol) 反應。於矽膠經快速色層分析 (10-30% 乙酸乙酯於己烷) 得到可用於下一步驟之不純混合物。

3-羥基-2-苯乙基-7,8,9,10-四氫-苯并[h]喹啉-4-羧酸 (化合物 21)

採用上述實施例 7 之合成及純化步驟，將 6,7,8,9-四氫苯并[g]吡啶-2,3-二酮 (0.294 g, 1.46 mmol) 與 2-酮基-4-苯基乙酸丁酯 (0.391 g (75% 純度), 1.90 mmol) 反應。得到黃色粉末產物 (76 mg, 15% 產量)：¹H NMR (500 MHz,

DMSO-D₆) δ ppm 1.76 - 1.91 (m, 4 H) 2.85 (t, $J=5.95$ Hz, 2 H) 3.16 (t, $J=7.80$ Hz, 2 H) 3.22 (t, $J=6.10$ Hz, 2 H) 3.29 (t, $J=7.78$ Hz, 2 H) 7.18 (t, $J=7.02$ Hz, 1 H) 7.23 - 7.35 (m, 5 H) 8.27 (d, $J=7.93$ Hz, 1 H)。



流程圖 21：化合物 22 之製備

實施例 22：化合物 22 之製備

中間物 34：1-(8-胺基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-乙酮(以 2:3 比例之兩種異構物混合物)

在 0 °C 對 1,2,3,4-四氫 5-胺基異喹啉 (2.1 g, 14.1 mmol) 於 125 mL 二氯甲烷及 100 mL 飽和 NaHCO_3 (水溶液) 之溶液，逐滴添加乙醯氯 (1 mL, 14.1 mmol) 於 25 mL 二氯甲烷。在 0 °C 攪拌所得混合物 30 分鐘。快速分開有機層以至有機層仍相當冷。立即對此有機層添加甲基胺鹽酸鹽 (1g, 14.2 mmol) 及二異丙基胺 (2 mL, 14.1 mmol) 以清除未反應之乙醯氯。移除溶劑後經由快速色層分析 (矽膠，乙酸乙酯：己烷 = 5:1) 得到所欲醯胺 34 黃色油狀物 (2 g, 74%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.04 (s, 1.2 H), 2.07

(s, 1.8 H), 2.41 (dd, $J=6.06$, 6.19 Hz, 1 H), 2.52 (m, 1 H), 3.66 (dd, $J=6.06$, 6.19 Hz, 2 H), 4.48 (s, 1.2 H), 4.51 (s, 0.8 H), 4.85 - 4.93 (bs, 2 H), 6.36 (dd, $J=7.33$, 7.33 Hz, 1 H), 6.47 (d, $J=7.33$ Hz, 0.6 H), 6.49 (d, $J=7.33$ Hz, 0.4 H), 6.85 (d, $J=7.33$ Hz, 0.6 H) 6.88 (d, $J=7.33$ Hz, 0.4 H)。

中間物 35：N-(2-乙醯基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基)-2-亞胺基-乙醯胺(以 2:3 比例之兩種異構物混合物)

靛紅之合成使用說明於 Yang 等人者(*J. Am. Chem. Soc.*, 1996, 118, 9557)。水合三氯乙醛(2.4 g, 14.9 mmol)，脛胺鹽酸鹽(3.3 g, 47.8 mmol)，硫酸鈉(19 g, 133.8 mmol)，中間物 34(2.4 g, 12.6 mmol)，HCl 水溶液(10 mL, 1N)，以及 90 mL 水之混合物，在 55 °C 攪拌隔夜。冷卻反應混合物至 25 °C。經由過濾收集沉澱物，以水清洗，並在真空下乾燥隔夜得到米黃色固體之中間物 35(2.8 g, 85%)，不需進一步純化即可用於下一步驟。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.07 (s, 1.8 H), 2.08 (s, 1.2 H), 2.62 (dd, $J=5.94$, 5.94 Hz, 0.8 H), 2.72 (dd, $J=5.94$, 5.94 Hz, 1.2 H), 3.63 (dd, $J=6.06$, 6.06 Hz, 2 H), 4.61 (s, 1.2 H), 4.66 (s, 0.8 H), 7.07 (s, 0.4 H), 7.09 (s, 0.6 H), 7.19 (d, $J=8.00$ Hz, 0.4 H), 7.21 - 7.25 (d, $J=8.00$ Hz, 0.6 H), 7.30 (d, $J=7.83$ Hz, 0.4 H), 7.33 (d, $J=7.83$ Hz, 0.6 H), 7.66 (s, 1 H), 9.61 (s, 1 H), 12.19 (s, 1 H)。

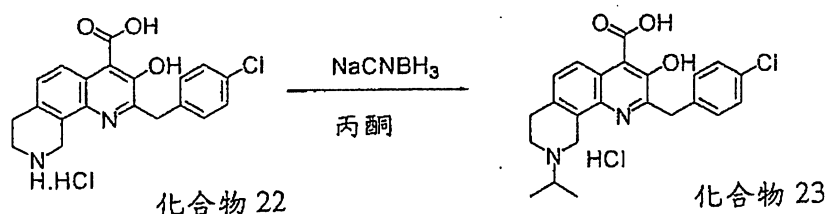
中間物 36：8-乙醯基-6,7,8,9-四氫-1H-吡咯并[3,2-h]異喹啉-2,3-二酮(以 2:3 比例之兩種異構物混合物)

在 25 °C 將上述中間物 35 與 11 mL 濃硫酸混合。緩慢加熱所得暗紫色溶液至 85 °C，並維持在該溫度 10 分鐘。然後冷卻反應混合物至 25 °C。添加 50 mL 碎冰，然後使反應混合物維持在 0°C 10 分鐘。經由過濾收集沉澱物，以水清洗，並在真空下乾燥隔夜得到橘色固體之靛紅 36 (1.7 g, 65%)，不需進一步純化即可用於下一步驟。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.08 (s, 1.2 H), 2.10 (s, 1.8 H), 2.58 (dd, $J=5.81, 6.06$ Hz, 0.8 H), 2.69 (dd, $J=5.81, 6.06$ Hz, 1.2 H), 3.70 (dd, $J=6.23, 6.23$ Hz, 2 H), 4.63 (s, 1.2 H), 4.69 (s, 0.8 H), 6.91 (d, $J=7.58$ Hz, 0.4 H), 6.92 (d, $J=7.58$ Hz, 0.6 H), 7.33 (d, $J=7.83$ Hz, 0.4 H), 7.37 (d, $J=7.83$ Hz, 0.6 H), 11.12 (s, 0.4 H), 11.15 (s, 0.6 H)。

2-(4-氯-苄基)-3-羥基-7,8,9,10-四氫-[1,9]啡啉-4-羧酸 (化合物 22)

使用 Cragoe 等人 (*J. Org. Chem.*, 1953, 18, 561) 所述步驟。在 100 °C 對靛紅 36 (0.85 g, 3.48 mmol) 於 2 mL EtOH 及 4 mL 6 M KOH 水溶液之混合物，在 1 小時期間以小份添加溫 3-(4-氯苯基)-2-酮基乙酸丙酯 (0.9 g, 3.98 mmol) 於 2 mL EtOH。添加完全之後，回流反應混合物另 1 小時。移除溶劑，以 1 N HCl 水溶液酸化所得黃色膠狀物至 pH ~ 1。黃色沉澱物在鹼環境下之 HPLC 得到白色固體，以 1 N HCl 水溶液酸化至 pH ~ 1。離心收集沉澱物，以水清洗，在真空下乾燥產生黃色固體之化合物 22 (0.144 g, 16%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.51 - 2.56 (m, 2 H),

3.37 - 3.42 (m, 2 H), 4.23 (s, 2 H), 4.33 (bs, 2 H), 7.18 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H), 7.27 - 7.33 (m, 2 H), 7.33 - 7.39 (m, 2 H), 8.95 (bs, 2 H), 9.31 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H)。

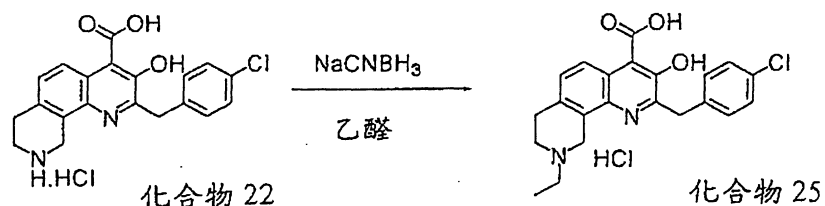


流程圖 22：化合物 23 之製備

實施例 23：化合物 23 之製備

2-(4-氯-苄基)-3-羥基-9-異丙基-7,8,9,10-四氫-[1,9]啡啉-4-羧酸(化合物 23)

化合物 22(0.12 g, 0.297 mmol)，三乙基胺(46 μL , 0.30 mmol)，丙酮(26 μL , 0.446 mmol)，鈉氰基硼烷(23 mg, 0.36 mmol)，3 mL 甲醇，以及 3 滴醋酸之混合物，在 25 °C 攪拌隔夜。LC/MS 顯示留下約一半的開始材料。逐滴添加水及三乙基胺溶解沉澱物。該透明反應混合物之 HPLC 得到白色固體，以 1N HCl 水溶液酸化至 pH ~ 1。離心收集沉澱物，以水清洗，在真空下乾燥產生白色固體之化合物 23(8.4 mg, 以消耗開始材料為基礎為 32%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.43 (d, $J=6.57$, 1.77 Hz, 3 H), 1.43 (d, $J=6.57$, 3 H), 3.30 - 3.48 (m, 2 H), 3.61 - 3.92 (m, 3 H), 4.38 - 4.61 (m, 4 H), 7.21 - 7.32 (m, 3 H) 7.39 (d, $J=8.34$

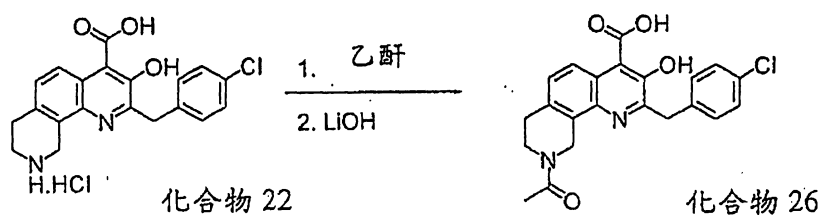


流程圖 24：化合物 25 之製備

實施例 25：化合物 25 之製備

2-(4-氯-苄基)-9-乙基-3-羥基-7,8,9,10-四氫-[1,9]啡啉-4-羧酸(化合物 25)

採用上述化合物 23 之合成及純化步驟，將 2-(4-氯-苄基)-3-羥基-7,8,9,10-四氫-[1,9]啡啉-4-羧酸(0.12 g, 0.297 mmol)與乙醛反應得到亮黃色固體之化合物 25(2.2 mg,以消耗開始材料為 3.4%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.38 (t, *J*=7.33 Hz, 3 H), 2.55 - 2.60 (m, 1 H), 2.66 - 2.76 (m, 1 H), 3.34 (q, *J*=7.33 Hz, 2 H), 3.64 - 3.93 (m, 2 H), 4.30 (s, 2 H), 4.40 (d, *J*=15.16 Hz, 1 H), 4.62 (d, *J*=15.16 Hz, 1 H), 7.26 - 7.34 (m, 3 H), 7.34 - 7.41 (m, 2 H), 9.08 (d, *J*=8.08 Hz, 1 H)。

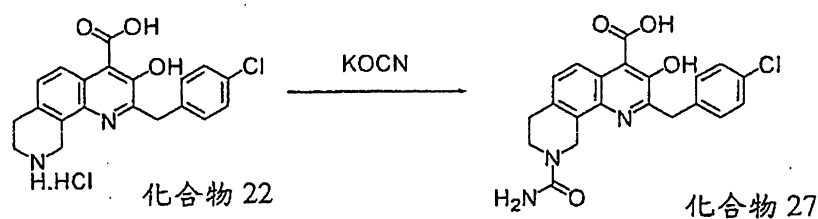


流程圖 25：化合物 26 之製備

實施例 26：化合物 26 之製備

9-乙醯基-2-(4-氯-苄基)-3-羥基-7,8,9,10-四氫-[1,9]啡啉-4-羧酸(化合物 26)(兩種異構物之混合物)

在 0 °C 對 2-(4-氯-苄基)-3-羥基-7,8,9,10-四氫-[1,9]啡啉-4-羧酸(0.14 g, 0.346 mmol)於 2 mL 吡啶，添加三乙基胺(60 uL, 0.43 mmol)及乙酸酐(0.18 mL, 2.07 mmol)。回溫反應混合物至 25 °C 並攪拌隔夜。反應混合物經 HPLC 得到白色固體之乙醯胺酯(90 mg, 0.20 mmol)，處以 LiOH(36 mg, 0.80 mmol)於 1 mL 水。在 25 °C 攪拌混合物 5 小時。逐滴添加 DMSO 及三乙基胺到反應混合物以溶解沉澱物。透明溶液經 HPLC 得到黃色固體之化合物 26(20.7 mg, 25%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.24 (s, 3 H), 3.21 - 3.42 (m, 2 H), 3.77 - 3.87 (m, 2 H), 4.34 (s, 2 H), 4.73 - 4.84 (m, 2 H), 7.27 - 7.42 (m, 5 H), 8.49 - 8.57 (m, 1 H)。

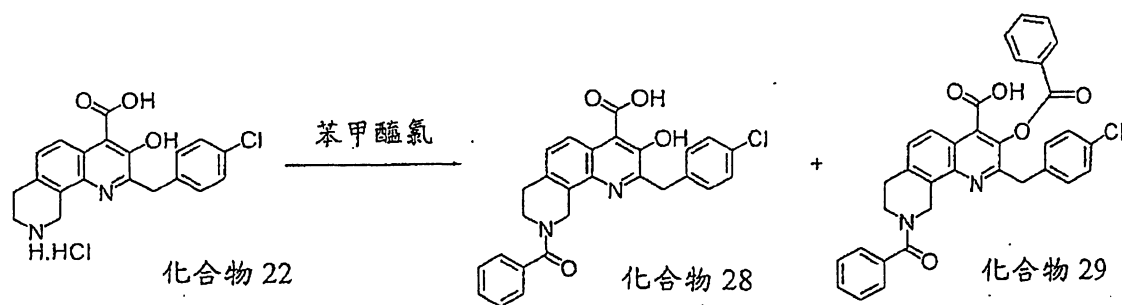


流程圖 26：化合物 27 之製備

實施例 27：化合物 27 之製備

9-胺甲醯基-2-(4-氯-苄基)-3-羥基-7,8,9,10-四氫-[1,9]啡啉-4-羧酸

2-(4-氯-苄基)-3-羥基-7,8,9,10-四氫-[1,9]啡啉-4-羧酸 (0.213 g, 0.53 mmol), 醋酸 (0.6 mL, 5.3 mmol), 三乙基胺 (0.146 mL, 1.06 mmol), KOCN (43 mg, 0.53 mmol), 以及吡啶 (0.84 mL, 5.3 mmol)之混合物在 25 °C 攪拌隔夜。過濾移除固體。母液經 HPLC 得到米黃色固體之純產物 (49.1 mg, 22%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3.25 (m, 2 H), 3.68 (m, 2 H), 4.34 (s, 2 H), 4.63 (s, 2 H), 7.22 - 7.45 (m, 5 H), 8.47 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H)。



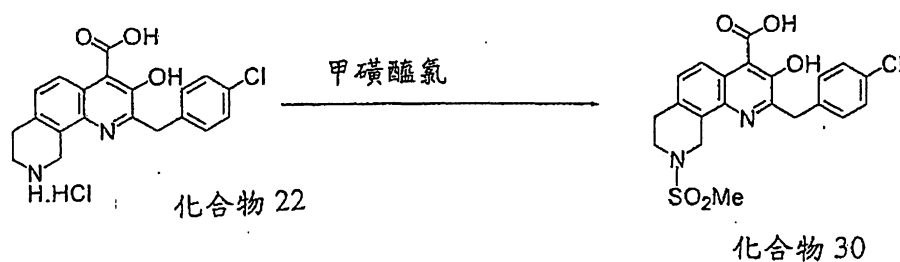
流程圖 27：化合物 28 及 29 之製備

實施例 28 及 29：化合物 28 及 29 之製備

9-苄基-2-(4-氯-苄基)-3-羥基-7,8,9,10-四氫-[1,9]啡啉-4-羧酸以及 9-苄基-3-苄基氧基-2-(4-氯-苄基)-7,8,9,10-四氫-[1,9]啡啉-4-羧酸

在 0 °C 對 2-(4-氯-苄基)-3-羥基-7,8,9,10-四氫-[1,9]啡啉-4-羧酸 (0.132 g, 0.32 mmol) 於 2 mL 二氯甲烷添加苯甲酰氯 (57 μ L, 0.48 mmol) 以及三乙基胺 (0.10 mL, 0.74 mmol)。在 25 °C 攪拌混合物隔夜。混合物經 HPLC 得到黃色固體之化合物 28 (14.6 mg, 9.7%)，以及白色固體之化

化合物 29 (4.0 mg, 2.3%)。化合物 28: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 3.32 (dd, $J=5.80, 5.80$ Hz, 2 H), 3.81-3.83 (m, 2 H), 4.34 (s, 2 H), 4.81 (s, 2 H), 7.27 - 7.34 (m, 3 H), 7.35 - 7.41 (m, 2 H), 7.43 - 7.54 (m, 5 H), 8.52 (d, $J=8.85$ Hz, 1 H)。化合物 29: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) ppm 3.37 - 3.46 (m, 2 H), 3.56 - 3.60 (m, 2 H), 4.28 (s, 2 H), 5.00 (s, 2 H), 7.15 - 7.34 (m, 4 H), 7.45 - 7.57 (m, 6 H), 7.64 (dd, $J=7.71, 8.21$ Hz, 2 H), 7.80 (dd, $J=7.71, 8.21$ Hz, 1 H), 7.88 - 7.98 (m, 1 H), 8.10 (d, $J=7.07$ Hz, 2 H)。



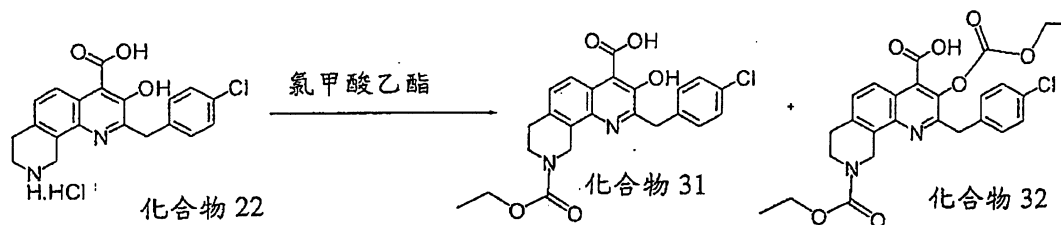
流程圖 28：化合物 30 之製備

實施例 30：化合物 30 之製備

2-(4-氯-苄基)-3-羥基-9-甲磺酰基-7,8,9,10-四氫-[1,9]啡啉-4-羧酸 (化合物 30)

採用上述化合物 28 之合成及純化步驟，將 2-(4-氯-苄基)-3-羥基-7,8,9,10-四氫-[1,9]啡啉-4-羧酸 (0.219 g, 0.54 mmol) 與甲磺酰氯 (1 當量) 反應得到化合物 30 (19 mg, 7.9%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.97 (s, 3 H), 3.34 (dd, $J=5.68, 6.06$ Hz, 2 H), 3.53 (dd, $J=5.68, 6.06$ Hz,

2 H), 4.27 (s, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 7.25 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H), 7.31 (m, 2 H), 7.37 (m, 2 H), 8.97 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H)。



流程圖 29：化合物 31 及 32 之製備

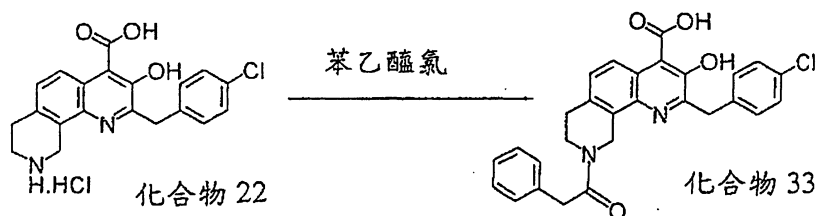
實施例 31 及 32：化合物 31 及 32 之製備

2-(4-氯-苄基)-3-羥基-7,10-二氫-8H-[1,9]啡啉-4,9-二羧酸 9-乙酯 (化合物 31) 以及 2-(4-氯-苄基)-3-乙氧基羧基-7,10-二氫-8H-[1,9]啡啉-4,9-二羧酸 9-乙酯 (化合物 32)

採用上述化合物 28 之合成及純化步驟，將 2-(4-氯-苄基)-3-羥基-7,8,9,10-四氫-[1,9]啡啉-4-羧酸 (0.13 g, 0.32 mmol) 與氯甲酸乙酯反應得到黃色固體之化合物 31 (23.2 mg, 16.5%) 以及白色固體之化合物 32 (8.5 mg, 5.2%)。化合物 31: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.24 (t, $J=7.07$ Hz, 3 H), 3.25 (dd, $J=5.68, 6.19$ Hz, 2 H), 3.73 (dd, $J=5.68, 6.19$ Hz, 2 H), 4.12 (t, $J=7.07$ Hz, 2 H), 4.32 (s, 2 H), 4.67 (s, 2 H), 7.30 - 7.42 (m, 5 H), 8.37 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H)。化合物 32: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6)

ppm 1.22 (t, $J=7.16$ Hz, 3 H), 1.26 (t, $J=7.07$ Hz, 3 H), 3.29 (dd, $J=5.05, 5.81$ Hz, 2 H), 3.76 (dd, $J=5.05, 5.81$ Hz, 2 H), 4.12 (q, $J=7.16$ Hz, 2 H), 4.22 (q, $J=7.07$ Hz, 2 H),

4.26 (s, 2 H), 4.74 (s, 2 H), 7.28 (m, 2 H), 7.35 (m, 2 H),
7.54 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H), 7.85 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H)。

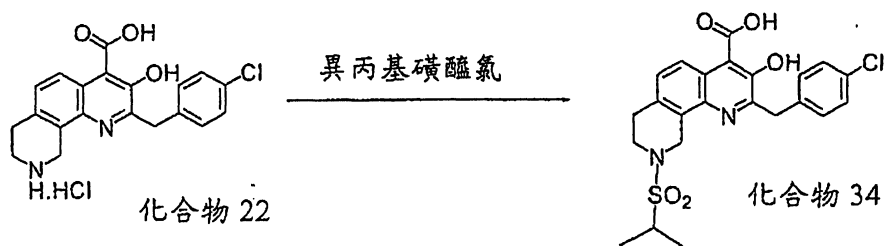


流程圖 30：化合物 33 之製備

實施例 33：化合物 33 之製備

2-(4-氯-苄基)-3-羥基-9-苯乙醯基-7,8,9,10-四氫-[1,9]啡啉-4-羧酸(化合物 33)(兩種異構物之混合物)

採用上述化合物 28 之合成及純化步驟，將 2-(4-氯-苄基)-3-羥基-7,8,9,10-四氫-[1,9]啡啉-4-羧酸 (0.13 g, 0.32 mmol) 與 苯乙醯氯 反應得到黃色固體之化合物 33 (27.2 mg, 17.5%, 以 2:1 比例之兩種異構物混合物)。¹H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 3.06 - 3.16 (m, 2 H), 3.75 - 3.92 (m, 4 H), 4.28 (s, 2 H), 4.74 (s, 1.3 H) 4.80 - 4.88 (m, 0.7 H), 7.14 - 7.40 (m, 10 H), 8.37 - 8.64 (m, 1 H)。



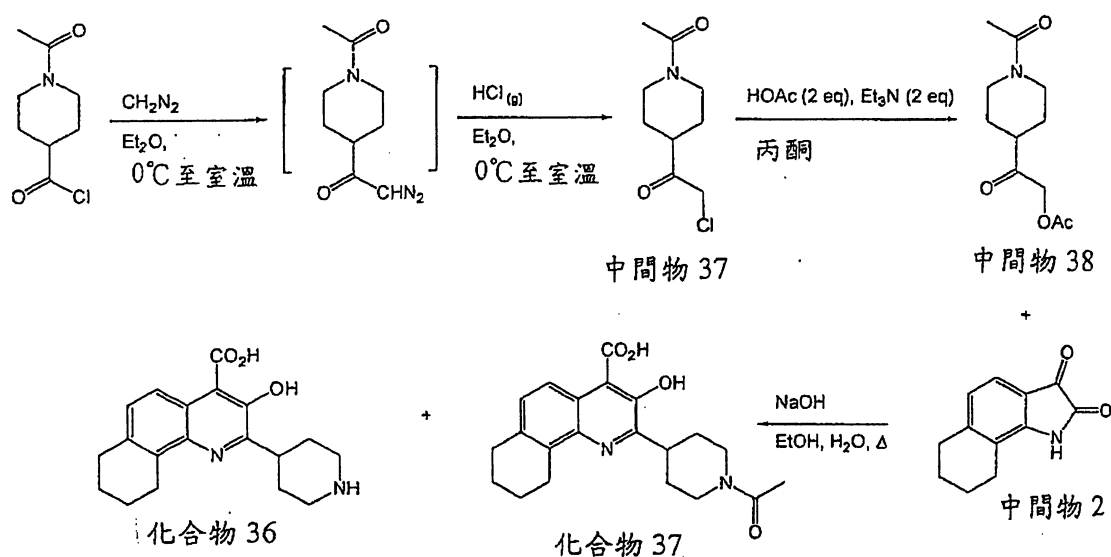
流程圖 31：化合物 34 之製備

100

10



(0.132 g, 0.96 mmol)及碘甲烷(0.136 g, 0.96 mmol)。攪拌混合物隔夜。混合物經 HPLC 得到白色固體之化合物 35(90 mg, 75%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.69 - 1.94 (m, 4 H), 2.76 - 2.88 (m, 2 H), 3.11 - 3.19 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 4.21 (s, 2 H), 7.15 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H), 7.31 (s, 4 H), 7.49 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H)。



流程圖 33：化合物 36 及 37 之製備

實施例 36：化合物 36 及 37 之製備

3-羥基-2-六氫吡啶-4-基-7,8,9,10-四氫-苯并[h]喹啉-4-羧酸(化合物 36)以及 2-(1-乙醯基-六氫吡啶-4-基)-3-羥基-7,8,9,10-四氫-苯并[h]喹啉-4-羧酸(化合物 37)

使用 1-氯-3-(噻吩-2-基)丙-2-酮(中間物 15)所述步驟，經由氯化醯之 Arndt-Eistert 同系化反應合成中間物 37。氯化醯(1.35 g, 7.1 mmol)與 40mL 醚重氮甲烷溶液反

應，隨後通過 HCl 氣體。使用此粗製物於下一步驟。使用上述 3-(3,4-二氯苯基)-2-酮基乙酸丙酯之合成步驟合成中間物 38，將 1-氯-3-(噻吩-2-基)丙-2-酮 (1.16 g, 5.73 mmol) 與醋酸 (0.66 mL, 0.69 g, 12 mmol) 及三乙基胺 (1.60 mL, 1.16 g, 11.5 mmol) 反應。以粗製中間物 40 用於下一步驟。

採用上述實施例 7 之合成及純化步驟合成化合物 36 及 37，將 6,7,8,9-四氫苯并[g]吡啶-2,3-二酮 (0.112 g, 0.557 mmol) 與 2-(1-乙醯基-六氫吡啶-4-基)-2-酮基-乙酸乙酯 (中間物 40, 0.165 g, 0.724 mmol) 反應。單離白色固體之兩產物。化合物 36 (18.1 mg, 10% 產量): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.72 - 1.89 (m, 4 H) 1.96 - 2.19 (m, 4 H) 2.69 - 2.87 (m, 2 H) 3.06 - 3.16 (m, 2 H) 3.19 (t, $J=5.81$ Hz, 2 H) 3.38 - 3.50 (m, 2 H) 3.52 - 3.67 (m, 1 H) 7.07 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H) 8.28 (br s, 1 H) 8.54 (br s, 1 H) 9.17 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H); 化合物 37 (10 mg, 5% 產量): ^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.65 - 1.73 (m, 1 H) 1.77 - 1.99 (m, 7 H) 2.06 (s, 3 H) 2.77 (t, $J=11.44$ Hz, 1 H) 2.84 (t, $J=6.10$ Hz, 2 H) 3.15 - 3.30 (m, 3 H) 3.54 (t, $J=11.14$ Hz, 1 H) 3.98 (d, $J=13.73$ Hz, 1 H) 4.51 (d, $J=13.73$ Hz, 1 H) 7.26 (d, $J=8.85$ Hz, 1 H) 8.31 (d, $J=8.85$ Hz, 1 H)。

實施例 37：本發明化合物之分析

本發明之化合物可使用技藝已知之任何方法步驟分析其選擇素抑制活性。一適宜之步驟是使用全自動生物感測

儀 (Biacore)，測定 P-選擇素結合到 P-選擇素糖蛋白配位體-1 (PSGL-1) 之抑制的 IC_{50} 值。

全自動生物感測儀 Biacore 3000 是利用表面電漿共振來偵測溶液相待測物結合到固定於感應片表面上之配位體。使用微流體系統在流體下將待測物樣品注入。待測物結合到配位體導致感應片表面之折射光的角度改變，經由 Biacore 儀器以共振單位 (RUs) 測量。

SGP-3 為人類 PSGL-1 之經純化硫糖肽形式，其含有 P-選擇素結合決定子 (參閱 Somers et al., 2000, *Cell* 103, 467-479)。SGP-3 在其唯一 C-終端離胺酸殘基經胺化學生物素化，並固定在塗布鏈黴抗生物素蛋白 (streptavidin-coated) 之 SA 感應片上。含有由凝集素 (Lectin) 及 EGF 區域 (P-LE) 組成之人類 P-選擇素之可溶性重組截平形式之溶液，傳送到塗布 SGP-3 之感應片。P-LE 溶液含有 100 mM HEPES, 150 mM NaCl, 1 mM $CaCl_2$, 1 mM $MgCl_2$, 0.05% P40, 10% DMSO。使用此 Biacore 分析格式， K_D 值通常計算為約 778 ± 105 nM (Somers 等人，如前)。

導入 Biacore 3000 之前將小分子 P-選擇素抑制劑於 100 mM HEPES, 150 mM NaCl, 1 mM $CaCl_2$, 1 mM $MgCl_2$, 0.05% P40, 10% DMSO 中培育 1 小時。若見沉澱形成則過濾溶液。添加可溶性 P-LE 到小分子溶液至最終濃度分別為 500 nM 及 500 μ M。樣品注入物以一式兩份進行，且每一化合物至少分析兩次。

Biacore 分析是以 RU 為單位，測量抑制劑存在及不

存在下，P-LE 結合到 SGP-3 所產生之訊號。抑制結合之百分比的計算是將 1 減去被抑制訊號除以未被抑制訊號之值，然後乘 100。在 500 μM 具有大於 50% 抑制作用之抑制劑，使用一連串兩倍稀釋再分析一次。作圖此滴定所得數據，RU 值對濃度，並以外推法從作圖決定 IC_{50} 值。全部 RU 值在決定抑制百分比及 IC_{50} 之前先減去空白及參考值。使用 Glycerrhizin 作為正對照組，在 1mM 抑制 50%。

如上所述分析化合物 1-6。4 個化合物的 IC_{50} 值位於 125 μM 至 500 μM 。1 個化合物在 500 μM 顯現 17% 抑制作用，以及 1 個化合物在 125 μM 顯現 11% 抑制作用。

化合物 7-10，17-20 以及 22-33 亦如上述測試。這些化合物中有 6 個展現 IC_{50} 值位於 100 μM 至 1250 μM 。另 3 個化合物在 250 μM 之抑制百分比位於 46% 至 58%。另 10 個化合物在 500 μM 之抑制百分比位於 5% 至 55%，以及另 3 個化合物在此濃度未顯現顯著的抑制百分比。又一化合物在 1000 μM 展現抑制作用。

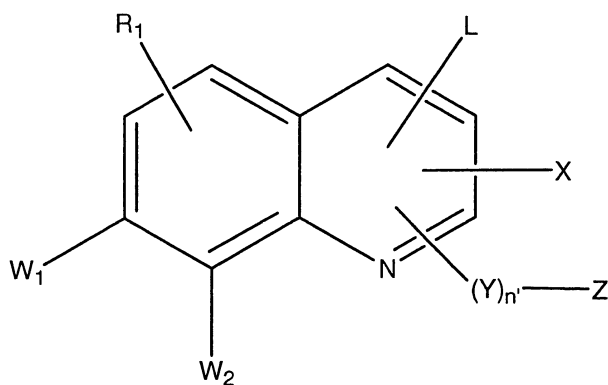
顯然每一項專利，申請案，列印之刊物，包括本專利文件所提及之書本，皆全文列入本文參考。

熟習該項技藝者將知，可對本發明之較佳具體例做許多變化及修改，但皆未背離本發明精神。顯然如此變化全部落在本發明範疇內。

【圖式簡單說明】無

五、中文發明摘要：

本發明係關於關於抗發炎物質之領域，特別是關於作為哺乳動物黏附蛋白質：選擇素(selectins)之拮抗劑之新穎化合物。於部分具體例中，本發明提供一種方法用於治療選擇素調節之疾病，其包括投與式 I 之化合物：

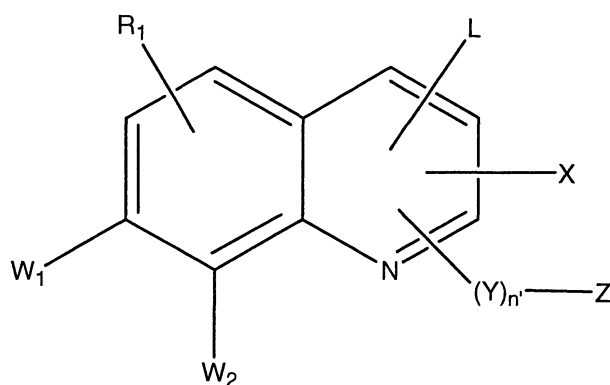


I

其中各組成分如本文中定義。

六、英文發明摘要：

The present invention relates to the field of anti-inflammatory substances, and more particularly to novel compounds that act as antagonists of the mammalian adhesion proteins known as selectins. In some embodiments, methods for treating selectin mediated disorders are provided which include administration of compound of Formula I:

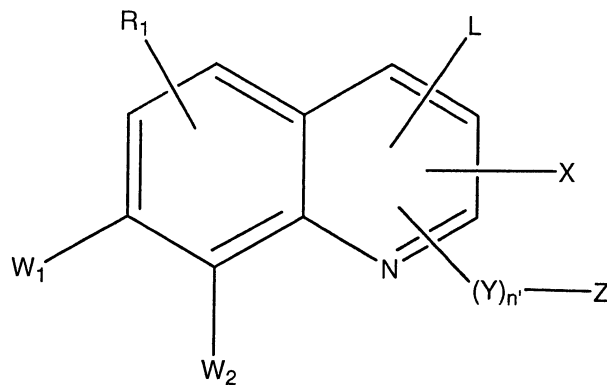


I

wherein the constituent variables are defined herein.

十、申請專利範圍：

1. 一種式 I 之化合物，



I

其中：

W_1 及 W_2 一起與其附著之原子形成 5 或 6 員碳環或雜環，其可為飽和，部分飽和或芳香環，以及可經至多 3 個相同或不同選自下列群組之取代基取代：氫， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 全鹵烷基， OC_{1-6} 烷基， OC_{1-6} 全鹵烷基，鹵素，硫烷基，CN，OH，SH， $(CH_2)_nOSO_3H$ ， $(CH_2)_nSO_3H$ ， $(CH_2)_nCO_2R_6$ ， OSO_3R_6 ， SO_3R_6 ， SO_2R_6 ， $PO_3R_6R_7$ ， $(CH_2)_nSO_2NR_8R_9$ ， $(CH_2)_nC(=O)NR_8R_9$ ， NR_8R_9 ， $C(=O)R_{12}$ ，芳基，雜環基， $C(=O)$ 芳基， $C(=O)$ 雜環基， $OC(=O)$ 芳基， $OC(=O)$ 雜環基，O 芳基，O 雜環基，芳烷基， $C(=O)$ 芳烷基， $OC(=O)$ 芳烷基，O 芳烷基，烯基，炔基，以及 $NHCOR_8$ ，其中任一該烷基，O 烷基，芳基，雜環基， $C(=O)$ 芳基， $C(=O)$ 雜環基，O- $C(=O)$ 芳基，O- $C(=O)$ 雜環基，O-芳基，O-雜環基，芳烷基， $C(=O)$ 芳烷基，

O-C(=O)芳烷基，O-芳烷基，烯基或炔基可經至多 3 個相同或不同選自鹵素、C₁₋₆ 烷基、OC₁₋₆ 烷基以及 CN 之取代基取代；

L 為 CO₂H，其酯，或醫藥可接受酸仿物；

Y 為 O，(CR₃R₄)_p 或 NR₅；

n' 為 0 或 1；

p 為 1 至 3；

X 為氫，OH，OR₃，OC₁₋₆ 烷基，OC(=O)-芳基，OC(=O)C₁₋₆ 烷基，OC(=O)OC₁₋₆ 烷基，或 NR₃R₃；

R₁，R₃，R₃'，以及 R₄ 各自獨立選自下列群組：氫，C₁₋₆ 烷基，C₁₋₆ 全鹵烷基，OC₁₋₆ 烷基，OC₁₋₆ 全鹵烷基，鹵素，硫烷基，CN，OH，SH，(CH₂)_nOSO₃H，(CH₂)_nSO₃H，(CH₂)_nCO₂R₆，OSO₃R₆，SO₃R₆，PO₃R₆R₇，(CH₂)_nSO₂NR₈R₉，(CH₂)_nC(=O)NR₈R₉，NR₈R₉，C(=O)R₁₂，芳基，雜環基，C(=O)芳基，C(=O)雜環基，OC(=O)芳基，OC(=O)雜環基，O 芳基，O 雜環基，芳烷基，C(=O)芳烷基，OC(=O)芳烷基，O 芳烷基，烯基，炔基，及 NHCOR₈，其中任一該烷基，O 烷基，芳基，雜環基，C(=O)芳基，C(=O)雜環基，O-C(=O)芳基，O-C(=O)雜環基，O-芳基，O-雜環基，芳烷基，C(=O)芳烷基，O-C(=O)芳烷基，O-芳烷基，烯基或炔基可經至多 3 個選自鹵素、C₁₋₆ 烷基、OC₁₋₆ 烷基以及 CN 之取代基取代；

R₆ 及 R₇ 各自獨立為氫或可經至多 3 個選自 OH，CF₃，SH 及鹵素取代基取代之 C₁₋₆ 烷基；

R_5 , R_8 及 R_9 各自獨立選自下列群組：氫， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 鹵烷基，硫烷基，OH， $(CH_2)_1OSO_3H$ ， $(CH_2)_1SO_3R_{10}$ ， $(CH_2)_nCO_2R_{10}$ ， SO_3R_{10} ， $PO_3R_{10}R_{11}$ ， $(CH_2)_nSO_2(CH_2)_nNR_{10}R_{11}$ ， $(CH_2)_nCONR_{10}R_{11}$ ， COR_{10} ，芳基，雜環基， $C(=O)$ 芳基， $C(=O)$ 雜環基， $OC(=O)$ 芳基， $OC(=O)$ 雜環基，O芳基，O雜環基，芳烷基， $C(=O)$ 芳烷基， $OC(=O)$ 芳烷基，O芳烷基，烯基，以及炔基，其中任一該烷基，芳基，雜環基， $C(=O)$ 芳基， $C(=O)$ 雜環基， $OC(=O)$ 芳基， $OC(=O)$ 雜環基，O芳基，O雜環基，芳烷基， $C(=O)$ 芳烷基， $OC(=O)$ 芳烷基，O芳烷基，烯基或炔基可經至多 3 個選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 OC_{1-6} 烷基以及 CN 之取代基取代；

n 各自獨立為整數 0 至 6；

l 各自獨立為整數 1 至 6；

R_{10} 及 R_{11} 各自獨立為氫及可經至多 3 個選自 OH， CF_3 ，SH 及鹵素取代基取代之 C_{1-6} 烷基；

每一 R_{12} 獨立為氫， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 全鹵烷基， OC_{1-6} 烷基， OC_{1-6} 全鹵烷基，硫烷基，OH， $(CH_2)_1OSO_3H$ ， $(CH_2)_1SO_3H$ ， $(CH_2)_1CO_2R_6$ ， $(CH_2)_1SO_2NR_8R_9$ ， $(CH_2)_1C(=O)NR_8R_9$ ， NR_8R_9 ，烯基，炔基，或 $NHCOR_8$ ，其中任一該烷基，O 烷基，烯基或炔基可經至多 3 個選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 OC_{1-6} 烷基以及 CN 之取代基取代；以及

Z 為芳基，雜芳基，芳烷基或雜環基，其中任一該芳

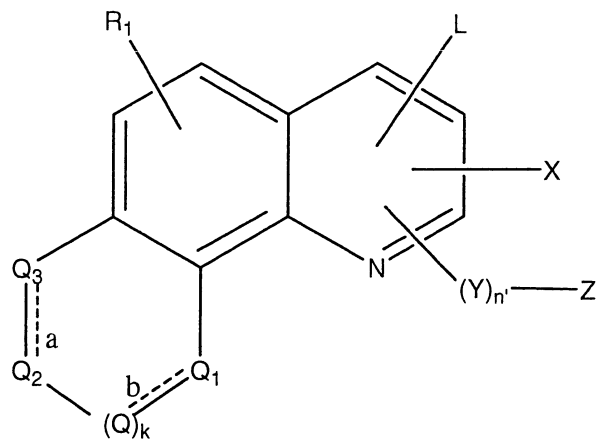
基，雜芳基，芳烷基及雜環基可經取代；

或其醫藥可接受鹽。

- 2.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 W_1 及 W_2 一起與其附著之原子形成 5 或 6 員具有至多 4 雜原子之雜環，其中雜原子獨立選自 O、N、S 及 NR_{13} ；其中 R_{13} 選自下列群組：氫， $C(=O)R_{20}$ ， SO_2R_{20} ， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 鹵烷基，硫烷基，OH， $(CH_2)_1OSO_3H$ ， $(CH_2)_1SO_3R_{10}$ ， $(CH_2)_nCO_2R_{10}$ ， SO_3R_{10} ， $PO_3R_{10}R_{11}$ ， $(CH_2)_nSO_2(CH_2)_nNR_{10}R_{11}$ ， $(CH_2)_nCONR_{10}R_{11}$ ， COR_{10} ，芳基，雜環基， $C(=O)$ 芳基， $C(=O)$ 雜環基， $OC(=O)$ 芳基， $OC(=O)$ 雜環基，O 芳基，O 雜環基，芳烷基， $C(=O)$ 芳烷基， $OC(=O)$ 芳烷基，O 芳烷基，烯基，或炔基，其中任一該烷基，芳基，雜環基， $C(=O)$ 芳基， $C(=O)$ 雜環基， $OC(=O)$ 芳基， $OC(=O)$ 雜環基，O 芳基，O 雜環基，芳烷基， $C(=O)$ 芳烷基， $OC(=O)$ 芳烷基，O 芳烷基，烯基及炔基，其中任一該烷基，芳基，雜環基， $C(=O)$ 芳基， $C(=O)$ 雜環基， $OC(=O)$ 芳基， $OC(=O)$ 雜環基，O 芳基，O 雜環基，芳烷基， $C(=O)$ 芳烷基， $OC(=O)$ 芳烷基，O 芳烷基，烯基或炔基可經至多 3 個選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 OC_{1-6} 烷基以及 CN 之取代基取代；

每一 R_{20} 獨立選自 C_{1-10} 烷基， OC_{1-10} 烷基及 NR_6R_7 所組成之群組。

- 3.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其具有式 II：



II

其中：

鍵 a 及鍵 b 可各自獨立為單鍵或雙鍵；

Q_1 、 Q_2 、 Q_3 及 Q 各自獨立為 CR_2 、 CHR_2 、 N 或 NR_{13} ；

k 為 0 或 1；

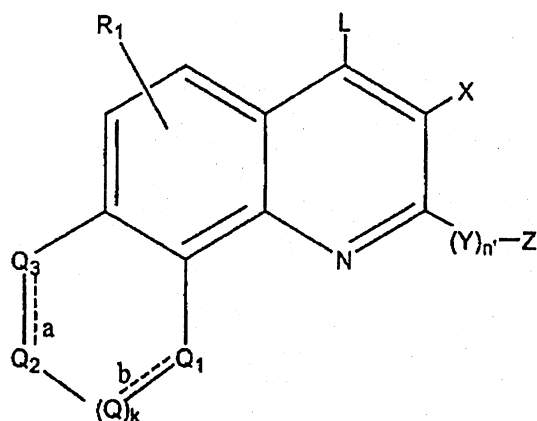
每一 R_2 獨立選自下列群組：氫， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 全鹵烷基， OC_{1-6} 烷基， OC_{1-6} 全鹵烷基，鹵素，硫烷基， CN ， OH ， SH ， $(CH_2)_nOSO_3H$ ， $(CH_2)_nSO_3H$ ， $(CH_2)_nCO_2R_6$ ， OSO_3R_6 ， SO_3R_6 ， $PO_3R_6R_7$ ， $(CH_2)_nSO_2NR_8R_9$ ， $(CH_2)_nC(=O)NR_8R_9$ ， NR_8R_9 ， $C(=O)R_{12}$ ，芳基，雜環基， $C(=O)$ 芳基， $C(=O)$ 雜環基， $OC(=O)$ 芳基， $OC(=O)$ 雜環基， O 芳基， O 雜環基，芳烷基， $C(=O)$ 芳烷基， $OC(=O)$ 芳烷基， O 芳烷基，烯基，炔基，以及 $NHCOR_8$ ，其中任一該烷基， O 烷基，芳基，雜環基， $C(=O)$ 芳基， $C(=O)$ 雜環基， $O-C(=O)$ 芳基， $O-C(=O)$ 雜環基， O -芳基， O -雜環基，芳烷基， $C(=O)$ 芳烷基， $O-C(=O)$ 芳烷基， O -芳烷基，烯基或炔基可經至多 3 個

選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 OC_{1-6} 烷基以及 CN 之取代基取代；
以及

每一 R_{13} 獨立選自下列群組：氫， $C(=O)R_{20}$ ， SO_2R_{20} ， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 鹵烷基，硫烷基，OH， $(CH_2)_1OSO_3H$ ， $(CH_2)_1SO_3R_{10}$ ， $(CH_2)_nCO_2R_{10}$ ， SO_3R_{10} ， $PO_3R_{10}R_{11}$ ， $(CH_2)_nSO_2(CH_2)_nNR_{10}R_{11}$ ， $(CH_2)_nCONR_{10}R_{11}$ ， COR_{10} ，芳基，雜環基， $C(=O)$ 芳基， $C(=O)$ 雜環基， $OC(=O)$ 芳基， $OC(=O)$ 雜環基，O 芳基，O 雜環基，芳烷基， $C(=O)$ 芳烷基， $OC(=O)$ 芳烷基，O 芳烷基，烯基，或炔基，其中任一該烷基，芳基，雜環基， $C(=O)$ 芳基， $C(=O)$ 雜環基， $OC(=O)$ 芳基， $OC(=O)$ 雜環基，O 芳基，O 雜環基，芳烷基， $C(=O)$ 芳烷基， $OC(=O)$ 芳烷基，O 芳烷基，烯基或炔基可經至多 3 個選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 OC_{1-6} 烷基以及 CN 之取代基取代；

每一 R_{20} 獨立選自 C_{1-10} 烷基， OC_{1-10} 烷基及 NR_6R_7 所組成之群組。

4. 如申請專利範圍第 3 項之化合物，其具有式 III：



III

5. 如申請專利範圍第 3 項或第 4 項之化合物，其中 k 為 1，
以及鍵 a 及 b 各為單鍵。
6. 如申請專利範圍第 3 項或第 4 項之化合物，其中 k 為 1，
鍵 a 及 b 各為單鍵，以及 Q 、 Q_1 、 Q_2 以及 Q_3 各自獨立
為 CHR_2 。
7. 如申請專利範圍第 3 項或第 4 項之化合物，其中 k 為 1，
鍵 a 及 b 各為單鍵，以及 Q 、 Q_1 、 Q_2 以及 Q_3 各自獨立
為 CH_2 。
8. 如申請專利範圍第 3 項或第 4 項之化合物，其中 k 為 0，
鍵 a 為單鍵，以及 Q_1 、 Q_2 以及 Q_3 各自獨立為 CHR_2 。
9. 如申請專利範圍第 3 項或第 4 項之化合物，其中 k 為 0，
鍵 a 為單鍵，以及 Q_1 、 Q_2 以及 Q_3 各自獨立為 CH_2 。
10. 如申請專利範圍第 3 項或第 4 項之化合物，其中 k 為 0，
鍵 a 為單鍵，以及 Q_1 為 NR_{13} 。
11. 如申請專利範圍第 3 項或第 4 項之化合物，其中 k 為 0，
鍵 a 為單鍵，以及 Q_1 為 CH_2 。

12. 如申請專利範圍第 11 項之化合物，其中 Q_2 及 Q_3 各為 CH_2 。
13. 如申請專利範圍第 3 項或第 4 項之化合物，其中 k 為 1，以及鍵 a 及 b 各為雙鍵，以及 Q 、 Q_1 、 Q_2 以及 Q_3 各自為 CR_2 。
14. 如申請專利範圍第 3 項或第 4 項之化合物，其中 k 為 1，以及鍵 a 及 b 各為雙鍵，以及 Q 、 Q_1 、 Q_2 以及 Q_3 各自為 CH_2 。
15. 如申請專利範圍第 3 項或第 4 項之化合物，其中 Q_1 、 Q_2 以及 Q_3 為 CH_2 ， k 為 1，以及 Q 為 NR_{13} 。
16. 如申請專利範圍第 3 項或第 4 項之化合物，其中 W_1 及 W_2 一起形成 $-(CH_2)_3-$ ， $-(CH_2)_4-$ ， $-(CH_2)_2-NH-$ ， $-(CH_2)_2-NH-CH_2-$ 或 $-CH=CH-CH=CH-$ ，其中任一者可經至多 3 個相同或不同選自下列群組之取代基取代：鹵素、 OH 、 CN 、 SH 、 NH_2 、 OC_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全鹵烷基、 $C(=O)R_{20}$ 、 SO_2R_{20} 、 C_{1-6} 硫烷基。
17. 如申請專利範圍第 3 項或第 4 項之化合物，其中 W_1 及 W_2 一起形成未經取代之 $-(CH_2)_3-$ ， $-(CH_2)_4-$ ， $-(CH_2)_2-NH-$ 或 $-CH=CH-CH=CH-$ 。
18. 如申請專利範圍第 3 項或第 4 項之化合物，其中 W_1 及 W_2 一起形成未經取代之 $-(CH_2)_3-$ 。
19. 如申請專利範圍第 1 至 18 項中任一項之化合物，其中 n' 為 0。
20. 如申請專利範圍第 1 至 18 項中任一項之化合物，其中 n'

為 1；以及 Y 為 CR_3R_4 。

21. 如申請專利範圍第 1 至 20 項中任一項之化合物，其中 Y 為 CH_2 。

22. 如申請專利範圍第 1 至 21 項中任一項之化合物，其中 X 為 OH。

23. 如申請專利範圍第 1 至 22 項中任一項之化合物，其中 L 為 CO_2H 或其酯。

24. 如申請專利範圍第 1 至 23 項中任一項之化合物，其中 R_1 為氫，鹵素，OH，CN，SH， C_{1-6} 烷基， OC_{1-6} 烷基， C_{1-6} 全鹵烷基， C_{1-6} 硫烷基，芳基或雜芳基；

其中該芳基及該雜芳基各可經至多 3 個相同或不同選自下列群組之取代基取代：鹵素，OH，CN，SH， NH_2 ， C_{1-6} 烷基， OC_{1-6} 烷基， C_{1-6} 全鹵烷基以及 C_{1-6} 硫烷基；以及

其中該 C_{1-6} 烷基、 OC_{1-6} 烷基以及 C_{1-6} 硫烷基各可經至多 3 個相同或不同選自下列群組之取代基取代：鹵素，OH，CN，SH， NH_2 ， OC_{1-6} 烷基， C_{1-6} 全鹵烷基以及 C_{1-6} 硫烷基。

25. 如申請專利範圍第 1 至 23 項中任一項之化合物，其中 R_1 為氫， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 全鹵烷基， OC_{1-6} 烷基， OC_{1-6} 全鹵烷基，鹵素，硫烷基，CN，OH，SH， $(\text{CH}_2)_n\text{OSO}_3\text{H}$ ， $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_3\text{H}$ ， $(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}_6$ ， OSO_3R_6 ， SO_3R_6 ， $\text{PO}_3\text{R}_6\text{R}_7$ ， $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}_8\text{R}_9$ ， $(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ ， NR_8R_9 ，芳基，雜環基， $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{12}$ ， $\text{C}(=\text{O})$ 芳基， $\text{C}(=\text{O})$ 雜環基， $\text{OC}(=\text{O})$

芳基， $\text{OC}(=\text{O})$ 雜環基，O 芳基，O 雜環基， $\text{C}(=\text{O})$ 芳烷基， $\text{OC}(=\text{O})$ 芳烷基，O 芳烷基，烯基，炔基，或 NHCOR_8 。

26. 如申請專利範圍第 1 至 23 項中任一項之化合物，其中 R_1 為氫。

27. 如申請專利範圍第 1 至 26 項中任一項之化合物，其中 Z 為選自：

(a) 含有 1 至 3 個選自 N、S 或 O 環雜原子之 5 員雜環；其中該 5 員雜環可經 1 至 3 個相同或不同選自下列群組之取代基取代：鹵素， C_{1-10} 烷基， OC_{1-10} 烷基， NO_2 ， NH_2 ， CN ， CF_3 ，以及 CO_2H ；

(b) 含有 1 至 3 個選自 N、S 或 O 環雜原子之 6 員雜環；其中該 6 員雜環可經 1 至 3 個相同或不同選自下列群組之取代基取代：鹵素， C_{1-10} 烷基， OC_{1-10} 烷基， CHO ， CO_2H ， $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{20}$ ， SO_2R_{20} ， NO_2 ， NH_2 ， CN ， CF_3 以及 OH ；

(c) 可含有 1 至 3 個選自 N 或 O 環雜原子之二環部分；其中該二環部分可經 1 至 3 個相同或不同選自下列群組之取代基取代：鹵素， C_{1-6} 烷基， OC_{1-6} 烷基， CHO ， NO_2 ， NH_2 ， CN ， CF_3 ， CO_2H ， $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{20}$ ， SO_2R_{20} ，以及 OH ；以及

(d) 苧基，萘基，或苯基環，其各可經 1 至 3 個相同或不同選自下列群組之取代基取代：鹵素， C_{1-6} 烷基，苯基，苧基，O 苯基，O 苧基， SO_2NH_2 ， $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})$ ， $\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ， CH_2COOH ， CO_2H ， CO_2Me ， CO_2Et ，

CO_2iPr , $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$, $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$, OH , $\text{SC}_{1-6}\text{烷基}$, $\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$, NO_2 , NH_2 , CF_3 , 以及 CN 。

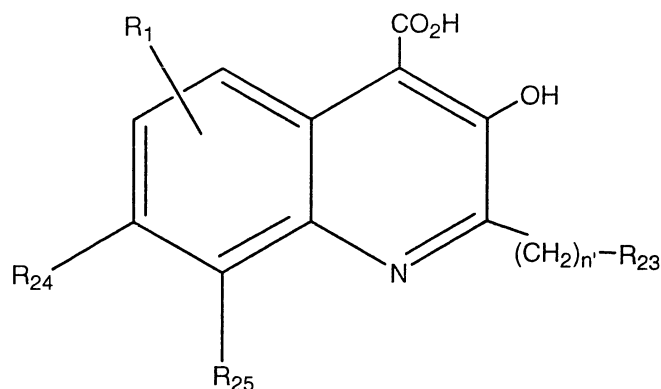
28. 如申請專利範圍第 1 至 26 項中任一項之化合物，其中 Z 為 R_{23} ，其中 R_{23} 為芳基或雜芳基，其中該芳基及該雜芳基各可經至多 3 個相同或不同選自下列群組之取代基取代：鹵素， OH ， CN ， SH ， NH_2 ， $\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ ， $\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ ， C_{1-6} 全鹵烷基以及 C_{1-6} 硫烷基；以及其中 R_{24} 及 R_{25} 一起形成 $-(\text{CH}_2)_3-$ ， $-(\text{CH}_2)_4-$ ， $-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-$ ， $-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ，其任一可經至多 3 個相同或不同選自下列群組之取代基取代：鹵素， OH ， CN ， SH ， NH_2 ， $\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ ， C_{1-6} 全鹵烷基， $\text{C}(=\text{O})\text{R}_{20}$ ， SO_2R_{20} 以及 C_{1-6} 硫烷基。

29. 如申請專利範圍第 1 至 26 項中任一項之化合物，其中 Z 為苯基或經取代之苯基。

30. 如申請專利範圍第 1 至 26 項中任一項之化合物，其中 Z 為苯基在其 4-位置被取代，取代基係選自鹵素， OH ， CN ， SH ， NH_2 ， CH_3 ， OCH_3 ， CF_3 以及 OCF_3 所組成之群組。

31. 如申請專利範圍第 1 至 26 項中任一項之化合物，其中 Z 為苯基在其 4-位置被取代，取代基係選自鹵素及 OCF_3 。

32. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其具有式 IV：



IV

其中：

n' 為 0 或 1；

R_1 為氫，鹵素，OH，CN，SH， C_{1-6} 烷基， OC_{1-6} 烷基， C_{1-6} 全鹵烷基， C_{1-6} 硫烷基，芳基或雜芳基；

其中該芳基及該雜芳基各可經至多 3 個選自鹵素，OH，CN，SH， NH_2 ， C_{1-6} 烷基， OC_{1-6} 烷基， C_{1-6} 全鹵烷基以及 C_{1-6} 硫烷基之取代基取代；以及

其中該 C_{1-6} 烷基、 OC_{1-6} 烷基以及 C_{1-6} 硫烷基各可經至多 3 個選自鹵素，OH，CN，SH， NH_2 ， OC_{1-6} 烷基， C_{1-6} 全鹵烷基以及 C_{1-6} 硫烷基之取代基取代；

R_{23} 為芳基或雜芳基，其中該芳基及該雜芳基各可經至多 3 個選自鹵素，OH，CN，SH， NH_2 ， C_{1-6} 烷基， OC_{1-6} 烷基， C_{1-6} 全鹵烷基以及 C_{1-6} 硫烷基之取代基取代；以及

其中 R_{24} 及 R_{25} 一起形成 $-(CH_2)_3-$ ， $-(CH_2)_4-$ ， $-(CH_2)_2-NH-$ ， $-(CH_2)_2-NH-CH_2-$ 或 $-CH=CH-CH=CH-$ ，其任一可經至多 3 個選自鹵素，OH，CN，SH， NH_2 ， OC_{1-6}

烷基， C_{1-6} 全鹵烷基， $C(=O)R_{20}$ ， SO_2R_{20} 以及 C_{1-6} 硫烷基所組成之取代基取代。

33. 如申請專利範圍第 32 項之化合物，其中 R_{23} 為可經取代之芳基。

34. 如申請專利範圍第 32 項之化合物，其中 R_{23} 為可經取代之苯基。

35. 如申請專利範圍第 32 項之化合物，其中 R_{23} 為苯基在其 4-位置被取代，取代基係選自鹵素，OH，CN，SH， NH_2 ， CH_3 ， OCH_3 ， CF_3 以及 OCF_3 。

36. 如申請專利範圍第 32 項之化合物，其中 R_{23} 為苯基在其 4-位置被取代，取代基係選自鹵素以及 OCF_3 。

37. 如申請專利範圍第 32 至 36 項中任一項之化合物，其中 R_{24} 及 R_{25} 一起形成未經取代之 $-(CH_2)_3-$ ， $-(CH_2)_4-$ ， $-(CH_2)_2-NH-$ ， $-(CH_2)_2-NH-CH_2-$ 或 $-CH=CH-CH=CH-$ 。

38. 如申請專利範圍第 32 至 36 項中任一項之化合物，其中 R_1 為 H；以及 R_{24} 及 R_{25} 一起形成未經取代之 $-(CH_2)_3-$ 。

39. 如申請專利範圍第 32 至 36 項中任一項之化合物，其中 R_1 為 H；以及 R_{24} 及 R_{25} 一起形成未經取代之 $-(CH_2)_4-$ 。

40. 如申請專利範圍第 32 至 36 項中任一項之化合物，其中 R_1 為 H；以及 R_{24} 及 R_{25} 一起形成未經取代之 $-(CH_2)_2-NH-$ 。

41. 如申請專利範圍第 32 至 36 項中任一項之化合物，其中 R_1 為 H；以及 R_{24} 及 R_{25} 一起形成未經取代之 $-CH=CH-CH=CH-$ 。

42. 如申請專利範圍第 32 至 36 項中任一項之化合物，其中 R_1 為 H，以及 R_{24} 及 R_{25} 一起形成未經取代之 $-(CH_2)_2-NH-CH_2-$ 。

43. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係選自：

- a) 2-(4-氯-苄基)-3-羥基-苯并[h]喹啉-4-羧酸；
- b) 2-(4-氯-苄基)-3-羥基-7,8,9,10-四氫-苯并[h]喹啉-4-羧酸；
- c) 3-羥基-2-(4-三氟甲氧基-苄基)-7,8,9,10-四氫-苯并[h]喹啉-4-羧酸；
- d) 8-(4-氯苄基)-7-羥基-2,3-二氫-1H-9-吡-環戊[a]萘-6-羧酸；
- e) 8-(4-氯-苄基)-7-羥基-2,3-二氫-1H-吡-環戊[a]萘-6-羧酸；
- f) 8-(4-氯-苄基)-7-羥基-2,3-二氫-1H-吡咯并[3,2-h]喹啉-6-羧酸；
- g) 2-(4-氯-苄基)-3-羥基-7,8,9,10-四氫-苯并[h]喹啉-4-羧酸；
- 三乙基銨 7,8-苯并-2-(4-氯苄基)-3-羥喹啉-4-羧酸鹽；
- h) 2-(3,4-二氯苄基)-3-羥基-7,8,9,10-四氫苯并[h]喹啉-4-羧酸；
- i) 3-羥基-2-(噻吩-2-基甲基)-7,8,9,10-四氫苯并[h]喹啉-4-羧酸；
- j) 2-(苄基[b]噻吩-3-基甲基)-3-羥基-7,8,9,10-四氫苯并[h]喹啉-4-羧酸；

- k) 2-(2-氯苄基)-3-羟基-7,8,9,10-四氢苯并[h]喹啉-4-羧酸 ;
- l) 2-(3-氯苄基)-3-羟基-7,8,9,10-四氢苯并[h]喹啉-4-羧酸 ;
- m) 3-羟基-2-[2-(3-甲基[b]噻吩-2-基甲基)]-7,8,9,10-四氢苯并[h]喹啉-4-羧酸 ;
- n) 3-羟基-2-(噻吩-3-基甲基)-7,8,9,10-四氢苯并[h]喹啉-4-羧酸 ;
- o) 3-羟基-2-(吡啶-3-基甲基)-7,8,9,10-四氢苯并[h]喹啉-4-羧酸 ;
- p) 2-(5-氯苄基[b]噻吩-3-基甲基)-3-羟基-7,8,9,10-四氢苯并[h]喹啉-4-羧酸 ;
- q) 3-羟基-2-苯基-7,8,9,10-四氢-苯并[h]喹啉-4-羧酸 ;
- r) 2-(4-氰基-苄基)-3-羟基-7,8,9,10-四氢-苯并[h]喹啉-4-羧酸 ;
- s) 2-(4-羧基-苄基)-3-羟基-7,8,9,10-四氢-苯并[h]喹啉-4-羧酸 ;
- t) 2-(4-胺甲酰基-苄基)-3-羟基-7,8,9,10-四氢-苯并[h]喹啉-4-羧酸 ;
- u) 2-苄基-3-羟基-7,8,9,10-四氢-苯并[h]喹啉-4-羧酸 ;
- v) 3-羟基-2-苯乙基-7,8,9,10-四氢-苯并[h]喹啉-4-羧酸 ;
- w) 2-(4-氯-苄基)-3-羟基-7,8,9,10-四氢-[1,9]啡啉-4-羧酸 ;
- x) 2-(4-氯-苄基)-3-羟基-9-异丙基-7,8,9,10-四氢-[1,9]

啡啉-4-羧酸；

y) 9-苄基-2-(4-氯-苄基)-3-羟基-7,8,9,10-四氢-[1,9]啡

啉-4-羧酸；

z) 2-(4-氯-苄基)-9-乙基-3-羟基-7,8,9,10-四氢-[1,9]啡

啉-4-羧酸；

aa) 9-乙醚基-2-(4-氯-苄基)-3-羟基-7,8,9,10-四氢-[1,9]

啡啉-4-羧酸；

ab) 9-胺甲醚基-2-(4-氯-苄基)-3-羟基-7,8,9,10-四氢

-[1,9]啡啉-4-羧酸；

ac) 9-苄醚基-2-(4-氯-苄基)-3-羟基-7,8,9,10-四氢-[1,9]

啡啉-4-羧酸；

ad) 9-苄醚基-3-苄醚氧基-2-(4-氯-苄基)-7,8,9,10-四氢

-[1,9]啡啉-4-羧酸；

ae) 2-(4-氯-苄基)-3-羟基-9-甲磺醚基-7,8,9,10-四氢

-[1,9]啡啉-4-羧酸；

af) 2-(4-氯-苄基)-3-羟基-7,10-二氢-8H-[1,9]啡啉-4,9-

二羧酸 9-乙酯；

ag) 2-(4-氯-苄基)-3-乙氧基羰氧基-7,10-二氢-8H-[1,9]

啡啉-4,9-二羧酸 9-乙酯；

ah) 2-(4-氯-苄基)-3-羟基-9-苯乙醚基-7,8,9,10-四氢

-[1,9]啡啉-4-羧酸；

ai) 2-(4-氯-苄基)-3-羟基-9-(丙-2-磺醚基)-7,8,9,10-四

氢-[1,9]啡啉-4-羧酸；

aj) 2-(4-氯-苄基)-3-甲氧基-7,8,9,10-四氢-苯并[h]喹啉

-4-羧酸；

ak) 3-羥基-2-六氫吡啶-4-基-7,8,9,10-四氫-苯并[h]喹啉

-4-羧酸；

al) 2-(1-乙醯基-六氫吡啶-4-基)-3-羥基-7,8,9,10-四氫-

苯并[h]喹啉-4-羧酸。

44.一種醫藥組成物，其含有如申請專利範圍第1至43項中任一項之化合物或其醫藥可接受鹽，以及一種醫藥可接受載劑或賦形劑。

45.一種用於哺乳動物抑制選擇素(selectin)調節之細胞間黏附作用之方法，其包括對該哺乳動物投與有效量之如申請專利範圍第1至43項中任一項之化合物或其醫藥可接受鹽。

46.一種用於哺乳動物抑制選擇素(selectin)調節之細胞間黏附作用關連性疾病、病症、症狀或不欲之過程之方法，其包括對該哺乳動物投與有效量之如申請專利範圍第1至43項中任一項之化合物或其醫藥可接受鹽。

47.如申請專利範圍第46項之方法，其中該疾病、病症、症狀或不欲之過程系選自下列所組成之群組：發炎，感染，轉移，不欲之免疫過程，以及不欲之血栓過程。

48.如申請專利範圍第46項之方法，其中該疾病、病症、症狀或不欲之過程系選自下列所組成之群組：動脈硬化，血管再狹窄，心肌梗塞，雷諾德氏症候群(Reynauld's syndrome)，發炎性腸道疾病，退化性關節炎，急性呼吸窘迫症候群，氣喘，肺氣腫，遲發型過敏反應，熱傷害，

實驗性過敏反應性腦脊髓炎 (experimental allergic encephalomyelitis)，外傷之繼發性多器官傷害症候群，嗜中性皮病 (斯威特氏症候群 (Sweet's disease))，腎絲球腎炎，潰瘍性結腸炎，克隆氏症 (Crohn's disease)，壞死性腸炎，細胞激素誘發之毒性，牙齦炎，牙周炎，溶血性尿毒症候群，牛皮癬，紅斑性狼瘡，自體免疫性甲狀腺炎，多發性硬化，風濕性關節炎，格雷氏疾病 (Grave's Disease)，血液透析或白血球分離術相關性治療之免疫調節性副作用，顆粒性的白血球輸血相關症候群，深層靜脈栓塞，不穩定型心絞痛，暫時性腦缺血，週邊血管疾病，癌症相關性轉移，鐮刀形紅血球症候群 (包括但不限制為鐮刀形紅血球貧血症)，以及充血性心臟衰竭。

49. 如申請專利範圍第 46 項之方法，其中該疾病、病症、症狀或不欲之過程為由細菌，病毒或寄生蟲媒介之不欲的感染情形。
50. 如申請專利範圍第 49 項之方法，其中該不欲之感染情形為牙齦炎，牙周炎，溶血性尿毒症候群，或顆粒性的白血球輸血相關症候群。
51. 如申請專利範圍第 46 項之方法，其中該疾病、病症、症狀或不欲之過程為癌症相關性轉移。
52. 如申請專利範圍第 46 項之方法，其中該疾病、病症、症狀或不欲之過程為不欲之免疫作用相關性疾病或病症，其係選自牛皮癬，紅斑性狼瘡，自體免疫性甲狀腺炎，

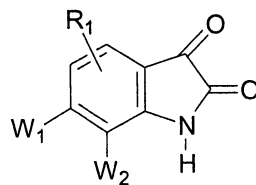
多發性硬化，風濕性關節炎，格雷氏疾病（Grave's Disease），以及血液透析或白血球分離術相關性治療之免疫調節性副作用。

53. 如申請專利範圍第 46 項之方法，其中該疾病、病症、症狀或不欲之過程為不欲之栓塞過程相關性症狀，其係選自深層靜脈栓塞，不穩定型心絞痛，暫時性腦缺血，週邊血管疾病，以及充血性心臟衰竭。

54. 一種在移植之器官中改善不欲之免疫過程之方法，其包括對該器官投與如申請專利範圍第 1 至 43 項中任一項之化合物或其醫藥可接受鹽。

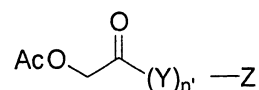
55. 一種製備如申請專利範圍第 1 項式 I 化合物之方法，其包括下列之一：

a) 下式化合物



(其中 R_1 ， W_1 以及 W_2 如申請專利範圍第 1 項中定義)

與下式化合物反應：



(其中 Ac 為乙醯基以及 n' ，Y 及 Z 如申請專利範圍第 1 項中定義)

得到對應之式 I 化合物中第 4 位置 L 爲 CO₂H 以及第 3 位置 X 爲 OH；或

b) 轉換式 I 化合物爲其醫藥可接受鹽，反之亦然；或

c) 轉換具有反應性取代基或位置之式 I 化合物爲不同的式 I 化合物。

56. 一種鑑定人類、哺乳動物或動物具有涉及選擇素 (selectin) 調節之細胞內黏附作用之疾病或病症之生物記號之方法，其包括對該人類、哺乳動物或動物投與有效量之如申請專利範圍第 1 至 43 項中任一項之化合物或其醫藥可接受鹽。

57. 如申請專利範圍第 56 項之方法，其中生物記號爲一種或一種以上之 CD 40，CD 40 配位體，MAC-1，TGF β ，ICAM，VCAM，IL-1，IL-6，IL-8，嗜伊紅趨化原 (Eotaxin)，RANTES，MCP-1，PlGF，CRP，SAA，以及血小板單核球聚集物。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

