

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：96146217

※申請日期：96.12.5

※IPC 分類：

A61K 31/47 (2006.01,

A61K 31/496 (2006.01,

C07D 215/14 (2006.01,

C07D 401/02 (2006.01,

C07D 413/02 (2006.01,

A61P 31/04 (2006.01,

一、發明名稱：(中文/英文)

抗細菌之喹啉衍生物(二)

ANTIBACTERIAL QUINOLINE DERIVATIVES

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

比商健生藥品公司

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

☐ 指定

為應受送達人

代表人：(中文/英文)(簽章)

伍德諾/WOODROW, HAL B.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

比利時 B-2340 比爾斯市賓河街 30 號

Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium

國 籍：(中文/英文)

比利時/ BELGIUM

三、發明人：(共 5 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 古連蒙/GUILLEMONT, JEROME EMILE GEORGES

2. 蘭可斯/LANCOIS, DAVID FRANCIS ALAIN

3. 多瑞居/DORANGE, ISMET

4. 安德斯/ANDRIES, KOENRAAD JOZEF LODEWIJK MARCEL

5. 古安爾/KOUL, ANIL

國 籍：(中文/英文)

1.-3.為法國/FRANCE

4.為比利時/BELGIUM

5.為印度/INDIA

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：

歐洲專利公約；西元 2006 年 12 月 6 日；06125499.1

☐ 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】

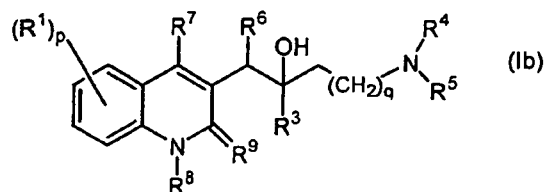
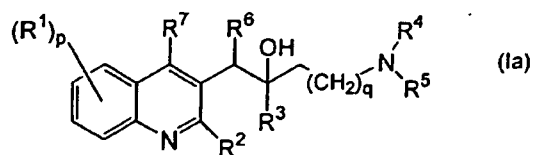
國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 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。

五、中文發明摘要：

本發明係關於通式(Ia)或(Ib)之新穎的經取代喹啉衍生物：

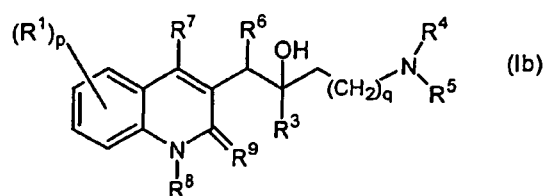
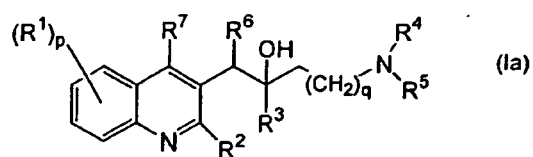


包括其任何立體化學異構物形式、其 N-氧化物、其醫藥上可接受鹽或其溶劑化物。

所申請之化合物可有效的用於治療細菌感染。同樣亦申請一組合物，其包含一醫藥上可接受載劑及作為活性成份之治療上有效量之所申請的化合物，該申請化合物或組合物用於製造供治療細菌感染之醫藥品之用途以及製備該申請化合物之方法。

六、英文發明摘要：

The present invention relates to novel substituted quinoline derivatives according to the general Formula (Ia) or Formula (Ib):



including any stereochemically isomeric form thereof,
 a N-oxide thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof
 or a solvate thereof. The claimed compounds are useful for
 the treatment of a bacterial infection. Also claimed is a
 composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier
 and, as active ingredient, a therapeutically effective amount
 of the claimed compounds, the use of the claimed compounds
 or compositions for the manufacture of a medicament for the
 treatment of a bacterial infection and a process for preparing
 the claimed compounds.

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (無) 圖。

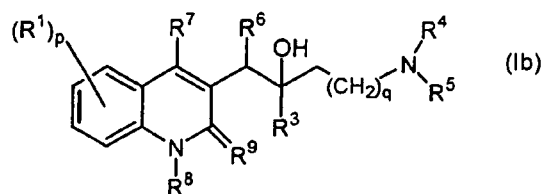
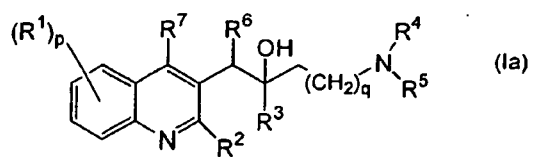
(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

5

10

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



15

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於可有效用於治療細菌疾病之新穎的經取代喹啉衍生物，該細菌疾病包括(但不限於)由病原性分枝桿菌 (mycobacteria) 例如結核分枝桿菌 (*Mycobacterium tuberculosis*)、牛型結核桿菌 (*M. bovis*)、癩瘋分枝桿菌 (*M. leprae*)、鳥型結核桿菌 (*M. avium*) 及海洋分枝桿菌 (*M. marinum*) 或病原性葡萄球菌 (*Staphylococci*) 或鏈球菌 (*Streptococci*) 所引起之疾病。

【先前技術】

結核分枝桿菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 為結核病 (TB) (一種廣佈世界之嚴重及潛在的致死性感染) 之病源體。世界衛生組織之估計指出每年有超過8百萬人罹患TB，及每年2百萬人死於結核病。在過去十年中，TB案件在全世界高負擔之最貧窮的社區中已成長了20%。若此趨勢持續，在未來的二十年，TB發生率將增加41%。自從有效的化療引入已五十年，TB仍為僅次於AIDS造成世界上成人致死率之主要的感染原因。使TB病更複雜的為多重抗藥菌株之上升趨勢及與HIV致命的共生作用。HIV-陽性並感染TB者可能發展開放性TB為HIV陰性者的30倍，且全世界患有HIV/AIDS的人中每三人有一人死於TB。

既有的治療結核病之方法皆與多藥劑組合有關。例如，美國公共衛生學會建議的療法為異菸肼 (isoniazid)、利福平

(rifampicin)及吡嗪醯胺(pyrazinamide)併用二個月，接著另再單獨使用異菸肼及利福平四個月。感染HIV之病患另再持續使用這些藥劑七個月。對於感染結核分枝桿菌之多重抗藥性菌株的病患，則加入藥劑例如乙胺丁醇(ethambutol)、鏈黴素(streptomycin)、卡那黴素(kanamycin)、艾米卡黴素(amikacin)、卷曲黴素(capreomycin)、乙硫異菸胺(ethionamide)、環絲胺酸(cycloserine)、環丙沙星(ciprofloxacin)及氧氟沙星(ofloxacin)至組合治療中。在結核病之臨床治療上並無有效的單一藥劑存在，且並無任何的藥劑組合可提供低於六個月的治療期間。

對於藉由給予幫助病患及提供依從性之療法來改善目前治療之新藥劑有高度醫療需求。較短的療法及需要較少監督之療法為達成此目的之最好方法。在四種藥物共同給予之時期，在加強或殺菌期間，治療之大多數的效益係來自前2個月；細菌負荷大大地降低，且病患變成無傳染性。需要4-至6-個月持續期或殺菌期以消除頑固菌以及將再患之風險降至最低。將治療期縮短至2個月或更低之有效力的殺菌藥物應為非常有利的。需要較低密集監督、促進依從性之藥物亦是需要的。明顯地，降低總治療時間及給藥頻率之化合物應能提供最佳之利益。

使TB病複雜者為多重抗藥菌株或MDR-TB之發生率增加。全世界所有案例中多達四個百分比被視為MDR-TB-對最有效的四種藥物標準之藥物、異菸肼及利福平具抗性者。當不治療或無法經由標準療法適當地治療時，MDR-TB為致命

的，所以治療需要高達2年的「第二線」藥物。這些藥物通常為具毒性、昂貴及效用有限。在缺乏有效的治療下，具傳染性的MDR-TB病患持續傳播疾病，產生新的MDR-TB菌株之感染。對於具有新的作用機制之新藥物(其可能展現對抗抗藥性之活性，特別是MDR菌株)有高度的醫療需求。

如前文或下文所用之術語「抗藥性」為熟習微生物者所完全了解之術語。抗藥性之分枝桿菌為不易受至少一種前述的有效藥物影響之分枝桿菌；該分枝桿菌已發展出受至少一種前述的有效藥物攻擊之抵抗抗生素能力。抗藥菌株可將此抵抗能力延續至其繼代。該抗性可能係因細菌細胞中之隨機的基因突變而改變其對單一藥物或對不同藥物之敏感性所產生。

MDR結核病為一種因細菌對至少一種異菸肼及利福平(目前二種最強力的抗-TB藥物)具抗性(具有或不具有對其他藥物之抗性)的抗藥性結核病之特定形式。因此，無論何時前文或下文所用之「抗藥性」皆包括多重抗藥性。

另一個TB病控制之因子為潛伏性TB之問題。儘管數十年的結核病(TB)控制計畫，雖然無症狀，但約有20億人感染結核分枝桿菌。這些人中約有10%在其存活期間係處於發展成開放性TB之風險中。感染TB之HIV病患及多重抗藥性TB菌株(MDR-TB)之增加更加劇了全球的TB病。潛伏性TB之再復發為疾病發展之高危險因子且造成HIV感染個體32%的死亡。為了控制TB病，所需要的是發現可殺死潛在或潛伏桿菌之新藥物。潛在的TB可藉由數種因子，如藉由使用免疫抑制

劑(如抗生素抗腫瘤壞死因子 α 或干擾素- γ)壓抑宿主免疫力而再復發造成疾病。在HIV陽性病患的案例中，唯一可用於潛伏性TB之預防性治療為利福平及吡嗪酰胺之二-三個月療法。此治療療法之效力仍不清楚，且再者治療的長短在資源受限的環境中為一重要的限制。因此，強烈地需要確認出可用於藏匿潛伏性TB桿菌之個體，作為化學預防藥劑的新藥物。

結核桿菌藉由吸入進入健康的個體；其被肺之肺泡巨噬細胞所吞噬。此造成了強力的免疫反應並形成肉芽腫，該肉芽腫係由巨噬細胞經被T細胞所包圍的結核分枝桿菌感染所組成。在6-8星期後，宿主免疫反應藉由細胞壞死及帶有特定被巨噬細胞、表皮細胞及周圍淋巴組織層包圍的特定胞外桿菌之乾酪樣物質累積，造成感染的細胞死亡。在健康的個體中，大多數的分枝桿菌在這些環境下被殺死，但少部分的桿菌仍存活且被認為係以非複製、低代謝狀態存在並耐受抗TB藥物如異菸肼之殺滅。這些桿菌可存留在變化的生理環境下，甚至終其此個體的一生而無顯現任何疾病的臨床症狀。然而，這些潛伏性桿菌案例中有10%可能再復發造成疾病。有關這些耐藥細菌發生之其中一種假設為人類病灶中病理生理學環境，亦即氧壓降低、營養受限及酸性pH。這些因子已然成為讓這些細菌成為表型上耐受主要的抗分枝桿菌藥物之基本條件。

除了TB病之管理外，仍存有對第一線抗生素藥劑之抗性所引發的問題。一些重要的實例包括抗青黴素(penicillin)之

肺炎鏈球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、抗萬古黴素 (vancomycin) 之腸球菌 (enterococci)、抗甲西林 (methicillin) 之金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、多重抗藥性之沙門氏菌 (*salmonellae*)。

5 對抗生素藥劑具抗性之結果非常嚴重。由抗藥性微生物所造成的感染無法反應治療，造成病期延長及更大的死亡風險。治療失敗亦造成傳染期加長，而增加了受感染人數在社區中移動並因此將一般民眾暴露於招致抗藥菌株感染之風險中。

10 醫院為全世界抗藥性問題之危險成員。高度易受感染病患、密集和延長使用抗微生物劑以及交叉感染之組合已造成高度抗藥性細菌病原之傳染。

15 抗微生物劑之自我醫療為另一個造成抗藥性的主要因素。自我醫療的抗微生物劑可能為非必須的，但常常被不適當的給劑，或可能不含有適當量之活性藥物。

 病患對建議治療之依從性為另一個主要問題。病患忘了服藥、在其開始感覺較好時中斷其治療，或無法負擔完整的療程，因而為微生物創造一個適應的理想環境而非殺死微生物。

20 因為出現多重抗生素之抗藥性，醫師面對無有效治療之感染。此等感染之罹病率、死亡率及財務成本迫使全世界健康照護系統之負擔增加。

 因此，對於治療細菌感染，特別是分枝桿菌感染(包括抗藥性及潛伏性分枝桿菌感染)以及其他細菌感染，特別是

由抗藥菌株所引起的感染之新化合物有高度需求。

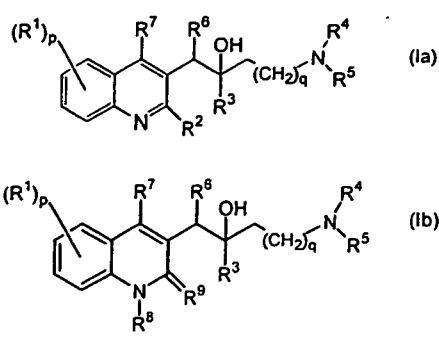
WO2004/011436、WO2005/070924、WO2005/070430及
WO2005/075428揭示了具有抗分枝桿菌(特別是抗結核分枝
桿菌)活性之特定經取代喹啉衍生物。WO2005/117875描述了
5 具有對抗抗藥性分枝桿菌菌株活性之經取代喹啉衍生物。
WO2006/067048描述了具有對抗潛伏性結核病活性之經取
代喹啉衍生物。這些經取代喹啉衍生物之其中一種特別化合
物係描述於Science (2005), 307, 223-227中且其作用模式係
描述於WO2006/035051中。

10 其他的經取代喹啉係描述於 US-5,965,572 中(美國)用
於治療具抗生素抗性之感染，以及描述於 WO00/34265 中用
於抑制細菌性微生物之生長。

15 本發明之目的係提供具有抑制細菌(特別是分枝桿菌以
及其他細菌例如鏈球菌及葡萄球菌)生長特性之新穎的化合
物，特別是經取代喹啉衍生物，且因此可有效用於治療細菌
疾病，特別是該等由病原性細菌例如肺炎鏈球菌、金黃色葡
萄球菌或結核分枝桿菌(包括潛伏性疾病及包括抗藥性結核
分枝桿菌菌株)、牛型結核桿菌、癩瘋分枝桿菌、鳥型結核
桿菌及海洋分枝桿菌所造成之疾病。

【發明內容】

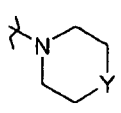
本發明係關於式(Ia)或(Ib)之新穎的經取代喹啉衍生物：

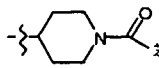


包括其任何立體化學異構物形式，其中

- q 為等於 0、1、2、3 或 4 之整數；
- p 為等於 1、2、3 或 4 之整數；
- R¹ 為烯基、炔基、-C=N-OR¹¹、胺基、單或二(烷基)胺基、胺基烷基、單或二(烷基)胺基烷基、烷基羰基胺基烷基、胺基羰基、單或二(烷基)胺基羰基、芳基羰基、R^{5a}R^{4a}N 烷基、R^{5a}R^{4a}N-、R^{5a}R^{4a}N-C(=O)-；

R² 為氫、烷基氧基、芳基、芳基氧基、羥基、巰基、烷基氧基烷基氧基、烷基硫基、單或二(烷基)胺基、吡

咯啉基或式  之基，其中 Y 為 CH₂、O、S、NH 或 N-烷基；

R³ 為烷基、芳基烷基、芳基-O-烷基、芳基-烷基-O-烷基、芳基、Het、Het-烷基、Het-O-烷基、Het-烷基-O-烷基或  ；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫、烷基或苯甲基；或

R^4 及 R^5 共同及包括與其相連結之氮原子可形成一個由下列群組中選出之基：吡咯啉基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吡咯基、咪唑啉基、吡唑啉基、2-咪唑啉基、2-吡唑啉基、咪唑基、吡唑基、三唑基、哌啉基、吡啉基、哌嗪基、咪唑啉基、嗒嗪基、嘧啉基、吡嗪基、三嗪基、嗎啉基及噻嗎啉基，各基視需要經烷基、鹵基、鹵烷基、羥基、烷基氧基、胺基、單或二烷基胺基、烷基硫基、烷基氧基烷基、烷基硫基烷基及嘧啉基取代；

R^{4a} 及 R^{5a} 共同與其相連結之氮原子形成一個由下列組成之群中選出之基：吡咯啉基、哌啉基、哌嗪基、嗎啉基、4-噻嗎啉基、2,3-二氫異吲哚-1-基、噻唑啉-3-基、1,2,3,6-四氫吡啉基、六氫-1H-氮呋基、六氫-1H-1,4-二氮呋基、六氫-1,4-氧氮呋基、1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基、吡咯啉基、吡咯基、咪唑啉基、吡唑啉基、2-咪唑啉基、2-吡唑啉基、咪唑基、吡唑基、三唑基、吡啉基、嗒嗪基、嘧啉基、吡嗪基及三嗪基，各基視需要經 1、2、3 或 4 個取代基取代，各取代基係獨立地選自烷基、鹵烷基、鹵基、芳基烷基、羥基、烷基氧基、胺基、單或二烷基胺基、烷基硫基、烷基硫基烷基、芳基、吡啉基或嘧啉基；

R^6 為芳基¹或 Het；

R^7 為氫、鹵基、烷基、芳基或 Het；

R^8 為氫或烷基；

R^9 為酮基；或

R^8 及 R^9 共同形成 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{基}$ ；

R^{11} 為氫或烷基；

芳基 為一碳環係選自苯基、萘基、茚萘基或四氫萘基，各視需要經 1、2 或 3 個取代基取代，各取代基係獨立地選自羥基、鹵基、氰基、硝基、胺基、單或二烷基胺基、烷基、鹵烷基、烷基氧基、鹵烷基氧基、羧基、烷基氧基羧基、胺基羧基、嗎啉基或單或二烷基胺基羧基；

芳基¹ 為一碳環係選自苯基、萘基、茚萘基或四氫萘基，各視需要經 1、2 或 3 個取代基取代，各取代基係獨立地選自羥基、鹵基、氰基、硝基、胺基、單或二烷基胺基、烷基、鹵烷基、烷基氧基、烷基硫基、鹵烷基氧基、羧基、烷基氧基羧基、胺基羧基、嗎啉基、Het 或單或二烷基胺基羧基；

Het 為一單環雜環係選自 N-苯氧基哌啶基、哌啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、呋唑基、異呋唑基、噻唑基、異噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或嗒嗪基；或一雙環雜環係選自喹啉基、喹諾啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋唑基、苯并異呋唑基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、2,3-二氫苯并[1,4]二氧己環基或苯并[1,3]間二氧雜戊烯基；各單環或雙環雜環視需要經 1、2 或 3

個取代基取代，各取代基係獨立地選自鹵基、羥基、
烷基或烷基氧基；

其 N-氧化物、其醫藥上可接受鹽類或其溶劑化物。

無論何時文中所用之術語「式(Ia)或(Ib)化合物」或「本
發明化合物」係指亦包括其醫藥上可接受之鹽類或其 N-氧化
物形式或其溶劑化物。

式(Ia)及(Ib)化合物係相互關連，例如其中 R^9 等於酮基
之式(Ib)化合物係為 R^2 等於羥基(酮-烯醇互變異構物)之式
(Ia)化合物的互變異構性同等物。

在Het的定義中，係指包括此等雜環之所有可能的異構
物形式，例如吡咯基包括1H-吡咯基及2H-吡咯基。

若無特別指出，則如前文或下文所提及列於式(Ia)或(Ib)
化合物之取代基(參見例如 R^3)定義中的芳基、芳基¹或Het，
可經由任何適當的環碳或雜原子與式(Ia)或(Ib)分子之其餘
部分相連接。因此，例如當Het為咪唑基時，其可為1-咪唑
基、2-咪唑基、4-咪唑基及其類似物。

由取代基畫至環系之線係指該鍵可與任何適合的環原
子相連結。

如前文或下文中所提的醫藥上可接受鹽類係指包含式
(Ia)或式(Ib)化合物所能形成之治療上具活性無毒的酸加成
鹽形式。該酸加成鹽可藉由將鹼形式之式(Ia)或式(Ib)化合物
以適當的酸，例如無機酸如氫鹵酸，特別是鹽酸、氫溴酸、
硫酸、硝酸及磷酸；有機酸例如乙酸、羥基乙酸、丙酸、乳
酸、丙酮酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、馬來酸、延胡索酸、

蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、環己基胺基磺酸(cyclamic acid)、水楊酸、對胺基水楊酸及帕莫酸處理來製得。

含酸性質子之式(Ia)或(Ib)化合物，藉由以適當的有機鹼或無機鹼處理，可轉變成其治療上具活性無毒的金屬或胺加成鹽形式。如前文或下文中所提的醫藥上可接受鹽類係指亦包括式(Ia)或(Ib)化合物所能形成之治療上具活性無毒的金屬或胺加成鹽形式(鹼加成鹽形式)。適當的鹼加成鹽形式包括，例如銨鹽、鹼金屬及鹼土金屬鹽類，例如鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽、鎂鹽、鈣鹽及其類似物、有機鹼之鹽類，例如一級、二級及三級脂肪系和芳香系胺，如甲基胺、乙基胺、丙基胺、異丙基胺、四種丁基胺異構物、二甲基胺、二乙基胺、二乙醇胺、二丙基胺、二異丙基胺、二-正-丁基胺、吡咯啉、哌啶、嗎啉、三甲基胺、三乙基胺、三丙基胺、吡啶、喹啉及異喹啉、苜星(benzathine)、N-甲基-D-葡萄糖胺、2-胺基-2-(羥基甲基)-1,3-丙二醇、哈胺(hydrabamine)鹽類及胺基酸如，例如精胺酸、離胺酸及其類似物之鹽類。

相反地，該酸或鹼加成鹽形式可藉由以適當的鹼或酸處理，轉變為游離形式。

術語醫藥上可接受鹽亦包括式(Ia)或(Ib)化合物所能形成之四級銨鹽(四級胺)，其係藉由式(Ia)或(Ib)化合物之鹼性氮與適當的四級胺化試劑，例如視需要經取代之 C_{1-6} 烷基鹵化物、芳基 C_{1-6} 烷基鹵化物、 C_{1-6} 烷基羰基鹵化物、芳基羰基鹵化物、Het C_{1-6} 烷基鹵化物或 Het 羰基鹵化物例如碘甲烷

或苯甲基碘之間的反應所形成。較佳地，Het 係代表選自呋喃基或噻吩基之單環雜環；或選自苯并呋喃基或苯并噻吩基之雙環雜環；各單環或雙環雜環可視需要經 1、2 或 3 個取代基取代，各取代基係獨立地選自鹵基、烷基及芳基之群。較佳地，此四級胺化劑為 C₁₋₆ 烷基鹵化物。其他具有良好離去基之反應物亦可使用，例如 C₁₋₆ 烷基三氟甲磺酸鹽、C₁₋₆ 烷基甲磺酸鹽及 C₁₋₆ 烷基對甲苯磺酸鹽。四級胺具有一正電荷氮。醫藥上可接受之反離子包括氯基、溴基、碘基、三氟乙酸基、乙酸基、三氟甲磺酸基、硫酸基、磺酸基。較佳地，該反離子為碘基。選擇的反離子可使用離子交換樹脂來導入。

術語溶劑化物包括式(Ia)或(Ib)化合物所能形成之水合物和溶劑加成形式以及其鹽類。此等形式之實例有例如水合物、醇化物及其類似物。

在本申請書之架構中，本發明化合物本質上係希望包含其所有的立體化學異構物形式。如前文或下文所用之術語「立體化學異構物形式」係定義為式(Ia)或(Ib)化合物及其 N-氧化物、醫藥上可接受鹽類、溶劑化物或生理功能衍生物可能具有之所有可能的立體異構物形式。除非另有提出或指出，否則化合物之化學名稱係指所有可能的立體化學異構物形式之混合物。特而言之，立體中心可具有 R-或 S-構形；在二價環狀(部分)飽和基上之取代基可具有順式-或反式-構形。包含雙鍵之化合物在該雙鍵上可具有 E (相反(entgegen)) 或 Z (共同(zusammen))-立體化學。術語順式、反式、R、S、

E 及 Z 已為熟習本項技術者所熟知。

式(Ia)及式(lb)化合物之立體化學異構物形式明顯地係希望包含在本發明之範圍內。其中特別有利的為該等立體化學上純的式(Ia)或(lb)化合物。

5 依照 CAS-命名規則，當已知的絕對構形之二個立體中心存在於一分子中時，R 或 S 描述符號係指(以 Cahn-Ingold-Prelog 序列規則為基準)最低編號對掌中心(參照中心)。第二立體中心之構形係使用相對的描述符號 $[R^*, R^*]$ 或 $[R^*, S^*]$ 表示，其中 R^* 都是指參照中心而 $[R^*, R^*]$ 係指帶有相同對掌性之中心，而 $[R^*, S^*]$ 係指不同對掌性之中心。例如，若分子中最低編號的對掌中心具有 S 構形且第二中心為 R，則立體描述符號則記為 $S-[R^*, S^*]$ 。若使用「 α 」及「 β 」，則環系中不對稱碳上之最優先的取代基位置具有最低的環編號，常常係一定位於該環系所決定之平面的「 α 」位置上。在環系中其他不對稱碳原子上之最優先的取代基位置，相對於參照原子上之最優先取代基的位置，若在該環系所決定之平面的相同邊則稱作「 α 」，或若在該環系所決定之平面的另一邊則稱作「 β 」。

15 當指出一特定的立體異構物形式時，其係指該形式實質上無，亦即結合低於 50 %，較佳地低於 20 %，更加地低於 10 %，又更加地低於 5 %，進一步較佳地低於 2 %而最佳地低於 1 %之另一種異構物。因此，當式(Ia)或(lb)化合物例如被指為(R,S)時，其係指該化合物實質上無(S,R)異構物。

式(Ia)或(lb)化合物及某些中間化合物在其結構中一定

具有至少二個立體中心，則可導致至少 4 個立體化學上不同的結構。

式(Ia)或(Ib)化合物可合成混合物之形式，特別是外消旋混合物、鏡像異構物形式，該混合物可依照已知技術的解析製程將彼此分離。式(Ia)或(Ib)之外消旋化合物可藉由與適合的對掌性酸反應，轉變為對應的非對映異構物鹽形式。該非對映異構物鹽形式隨後例如以選擇性或部分結晶來分離，並將從其得來之鏡像異構物以鹼游離。另一種分離式(Ia)或(Ib)化合物之鏡像異構物形式的方法係包括使用對掌固定相之液相層析。該純立體化學異構物形式亦可由適當起始物質之對應的純立體化學異構物形式來衍生，但限制條件為該反應發生需為立體特異性。較佳地，若所需的為一特定的立體異構物，則該化合物可由立體特異的製備方法來合成。這些方法有利地係應用鏡像異構上純的起始物質。

式(Ia)或(Ib)化合物之互變異構物形式係指包含該等其中例如烯醇基團轉變為酮基(酮-烯醇化變異構作用)之式(Ia)或(Ib)化合物。式(Ia)或(Ib)化合物或本發明中間物之互變異構物形式係希望包含在本發明之範圍中。

本發明化合物之 N-氧化物形式係指包括其中有一或數個三級氮原子被氧化成所謂的 N-氧化物之式(Ia)或(Ib)化合物。

依照將三價氮轉變為 N-氧化物形式之已知技術的製程，可將式(Ia)及(Ib)化合物轉變為對應的 N-氧化物形式。該 N-氧化反應一般可藉由將式(Ia)或(Ib)之起始物質與適當的

有機或無機過氧化物反應來進行。適當的無機過氧化物包括，例如過氧化氫、鹼金屬或鹼土金屬過氧化物(例如過氧化鈉、過氧化鉀)；適當的有機過氧化物可包括過氧酸(例如過氧苯甲酸)，或經鹵基取代之過氧苯甲酸(例如 3-氯過氧苯甲酸)、過氧烷酸(例如過氧乙酸)、氫過氧化烷基(例如氫過氧化第三丁基)。適合的溶劑有，例如水、低碳醇(例如乙醇及其類似物)、烴類(例如甲苯)、酮類(例如 2-丁酮)、鹵化烴類(例如二氯甲烷)及此等溶劑之混合物。

在本申請書之架構中，本發明化合物本質上係希望包含其化學元素之所有的同位素組合。在本申請書之架構中，化學元素，特別是提及時與式(Ia)或(Ib)化合物相關，係包括此元素之所有同位素及同位素混合物，無論是天然生成的或合成產生的，無論具天然豐度或富含同位素形式。特而言之，當提及氫時，應了解係指 ^1H 、 ^2H 、 ^3H 及其混合物；當提及碳時，應了解係指 ^{11}C 、 ^{12}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 及其混合物；當提及氮時，應了解係指 ^{13}N 、 ^{14}N 、 ^{15}N 及其混合物；當提及氧時，應了解係指 ^{14}O 、 ^{15}O 、 ^{16}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 及其混合物；當提及氟時，應了解係指 ^{18}F 、 ^{19}F 及其混合物。

因此本發明化合物本質上係包含帶有一或多種元素之一或多種同位素之化合物及其混合物，包括放射性化合物，亦稱為放射性標定化合物，其中一或多個非放射性原子已被其放射性同位素之一取代。術語「放射性標定化合物」係指任何式(Ia)或(Ib)化合物、其醫藥上可接受鹽或其 N-氧化物形式或其溶劑化物含有至少一個放射性原子。例如，化合物可

以正子或以 γ 發射之放射性同位素來標定。對於放射性配體結合技術而言(膜受體分析), ^3H -原子或 ^{125}I -原子為所選擇取代之原子。對於顯影而言, 最常用的正子發射(PET)放射性同位素為 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及 ^{13}N , 所有的同位素係由加速器產生並分別具有 20、100、2 及 10 分鐘之半衰期。因為這些放射性同位素之半衰期是如此之短, 所以僅適合將其用於位置上具有產生同位素之加速器之機構, 因而限制其用途。這些同位素中最廣泛使用的為 ^{18}F 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{201}Tl 及 ^{123}I 。這些放射性同位素之處理、其製作、分離及併入分子中已為熟習技術者所知。

特而言之, 該放射性原子係選自氫、碳、氮、硫、氧及鹵素之群。較佳地, 該放射性原子係選自氫、碳及鹵素。

特而言之, 該放射性同位素係選自 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{122}I 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 及 ^{82}Br 之群。較佳地, 該放射性同位素係選自 ^3H 、 ^{11}C 及 ^{18}F 之群。

在本申請書之架構中, 烷基為具有 1 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈飽和烴基; 或為具有 3 至 6 個碳原子之環狀飽和烴基; 或為與具有 1 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈飽和烴基相連結之具有 3 至 6 個碳原子的環狀飽和烴基; 其中各碳原子可視需要經氰基、羥基、 C_{1-6} 烷基氧基或酮基取代。較佳地烷基為具有 1 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈飽和烴基; 或為具有 3 至 6 個碳原子之環狀飽和烴基; 其中各碳原子可視需要經羥基或 C_{1-6} 烷基氧基取代。

較佳地, 烷基為甲基、乙基或環己基甲基, 更佳地, 甲

基或乙基。在前文或下文所用的所有定義中，有利的烷基實施例為 C_{1-6} 烷基，其係代表具有 1 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈飽和烴基，例如甲基、乙基、丙基、2-甲基-乙基、戊基、己基及其類似基團。較佳的 C_{1-6} 烷基亞群為 C_{1-4} 烷基，其係代表具有 1 至 4 個碳原子之直鏈或支鏈飽和烴基，例如甲基、乙基、丙基、2-甲基-乙基及其類似基團。

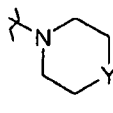
在本申請書之架構中， C_{2-6} 烯基為含有一個雙鍵具有 2 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈烴基，例如乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基及其類似基團； C_{2-6} 炔基為含有一個叁鍵具有 2 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈烴基，例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基及其類似基團； C_{3-6} 環烷基為具有 3 至 6 個碳原子之環狀飽和烴基，及一般為環丙基、環丁基、環戊基、環己基。

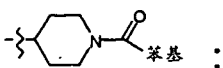
在本申請書之架構中，鹵基為選自氟基、氯基、溴基及碘基之群之取代基，及鹵烷基為具有 1 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈飽和烴基，或具有 3 至 6 個碳原子之環狀飽和烴基，或與具有 1 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈飽和烴基相連結之具有 3 至 6 個碳原子的環狀飽和烴基，其中一或多個碳原子係經一或多個鹵基原子取代。較佳地，鹵基為溴基、氟基或氯基；特別是氯基或溴基。較佳地，鹵烷基為多鹵基 C_{1-6} 烷基其係定義為經單-或多鹵基取代之 C_{1-6} 烷基，例如帶有一或多個氟原子之甲基，如二氟甲基或三氟甲基、1,1-二氟-乙基及其類似基團。在鹵烷基或多鹵基 C_{1-6} 烷基的定義中，若有一個以上之鹵基原子與烷基或 C_{1-6} 烷基團相連結，則該鹵基

原子可為相同或不同。

第一有利的實施例係關於如前文所提及為有利的實施例之式(Ia)或(Ib)化合物或其任何亞群，其中

R^1 為 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-C=N-OR^{11}$ 、胺基、單或二(C_{1-6} 烷基)胺基、胺基 C_{1-6} 烷基、單或二(C_{1-6} 烷基)胺基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羰基胺基 C_{1-6} 烷基、胺基羰基、單或二(C_{1-6} 烷基)胺基羰基、芳基羰基、 $R^{5a}R^{4a}N$ 烷基、 $R^{5a}R^{4a}N-$ 、 $R^{5a}R^{4a}N-C(=O)-$ ；

R^2 為氫、 C_{1-6} 烷基氧基、芳基、芳基氧基、羥基、巰基、 C_{1-6} 烷基氧基 C_{1-6} 烷基氧基、 C_{1-6} 烷基硫基、單或二(C_{1-6} 烷基)胺基、吡咯啉基或式  之基，其中 Y 為 CH_2 、O、S、NH 或 $N-C_{1-6}$ 烷基；

R^3 為 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、芳基 C_{1-6} 烷基、芳基-O- C_{1-6} 烷基、芳基- C_{1-6} 烷基-O- C_{1-6} 烷基、芳基、Het、Het- C_{1-6} 烷基、Het-O- C_{1-6} 烷基或 Het- C_{1-6} 烷基-O- C_{1-6} 烷基或  ；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基或苯甲基；或

R^4 及 R^5 共同及包括與其相連結之氮原子可形成一個由下列群組中選出之基：吡咯啉基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吡咯基、咪唑啉基、吡唑啉基、2-咪唑啉基、2-吡唑啉基、咪唑基、吡唑基、三唑基、哌啉基、吡啉

基、哌啶基、咪唑啉基、噻吩基、噻唑基、吡啶基、
三吡啶基、嗎啉基及噻嗎啉基，各基視需要經 C₁₋₆ 烷基、
鹵基、鹵基 C₁₋₆ 烷基、羥基、C₁₋₆ 烷基氧基、胺基、
單或二(C₁₋₆ 烷基)胺基、C₁₋₆ 烷基硫基、C₁₋₆ 烷基氧基
5 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基硫基 C₁₋₆ 烷基及噻唑基取代；

R^{4a} 及 R^{5a} 共同與其相連結之氮原子形成一個由下列組成之
群中選出之基：吡咯啉基、哌啶基、哌啶基、嗎啉基、
4-噻嗎啉基、2,3-二氫異吲哚-1-基、噻唑啉-3-基、
1,2,3,6-四氫吡啶基、六氫-1H-氮呋基、六氫-1H-1,4-
10 二氮呋基、六氫-1,4-氧氮呋基、1,2,3,4-四氫異喹啉-2-
基、吡咯啉基、吡咯基、咪唑啉基、吡唑啉基、2-咪
唑啉基、2-吡唑啉基、咪唑基、吡唑基、三唑基、吡
啶基、噻吩基、噻唑基、吡啶基及三吡啶基，各基視需
要經 1、2、3 或 4 個取代基取代，各取代基係獨立地
15 選自 C₁₋₆ 烷基、多鹵基 C₁₋₆ 烷基、鹵基、芳基 C₁₋₆ 烷
基、羥基、C₁₋₆ 烷基氧基、C₁₋₆ 烷基氧基 C₁₋₆ 烷基、
胺基、單或二(C₁₋₆ 烷基)胺基、C₁₋₆ 烷基硫基、C₁₋₆ 烷
基氧基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基硫基 C₁₋₆ 烷基、芳基、吡
啶基或噻唑基；

20 R⁶ 為芳基¹ 或 Het；

R⁷ 為氫、鹵基、C₁₋₆ 烷基、芳基或 Het；

R⁸ 為氫或 C₁₋₆ 烷基；

R⁹ 為酮基；或

R⁸ 及 R⁹ 共同形成 -CH=CH-N=基；

R¹¹ 為氫或 C₁₋₆ 烷基；

芳基 為一碳環係選自苯基、萘基、茚萘基或四氫萘基，各視需要經 1、2 或 3 個取代基取代，各取代基係獨立地選自羥基、鹵基、氰基、硝基、胺基、單或二(C₁₋₆ 烷基)胺基、C₁₋₆ 烷基、多鹵基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基氧基、鹵基 C₁₋₆ 烷基氧基、羧基、C₁₋₆ 烷基氧基羰基、胺基羰基、嗎啉基或單或二(C₁₋₆ 烷基)胺基羰基；

芳基¹ 為一碳環係選自苯基、萘基、茚萘基或四氫萘基，各視需要經 1、2 或 3 個取代基取代，各取代基係獨立地選自羥基、鹵基、氰基、硝基、胺基、單或二(C₁₋₆ 烷基)胺基、C₁₋₆ 烷基、多鹵基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基氧基、C₁₋₆ 烷基硫基、鹵基 C₁₋₆ 烷基氧基、羧基、C₁₋₆ 烷基氧基羰基、胺基羰基、嗎啉基、Het 或單或二(C₁₋₆ 烷基)胺基羰基；

Het 為一單環雜環係選自 N-苯氧基哌啶基、哌啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、呋唑基、異呋唑基、噻唑基、異噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或嗒嗪基；或一雙環雜環係選自喹啉基、喹諾啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋唑基、苯并異呋唑基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、2,3-二氫苯并[1,4]二氧己環基或苯并[1,3]間二氧雜戊烯基；各單環或雙環雜環視需要經 1、2 或 3 個取代基取代，各取代基係獨立地選自鹵基、羥基、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷基氧基。

第二有利的實施例係關於如前文所提及為有利的實施例之式(Ia)或(Ib)化合物或其任何亞群，其中 R^1 為 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-C=N-OR^{11}$ 、胺基、單或二(C_{1-6} 烷基)胺基、胺基 C_{1-6} 烷基、單或二(C_{1-6} 烷基)胺基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羰基胺基 C_{1-6} 烷基、胺基羰基、單或二(C_{1-6} 烷基)胺基羰基、 $R^{5a}R^{4a}N$ 烷基、 $R^{5a}R^{4a}N-$ 、 $R^{5a}R^{4a}N-C(=O)-$ ；特別是 R^1 為 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-C=N-OR^{11}$ 、 $R^{5a}R^{4a}N$ 烷基、 $R^{5a}R^{4a}N-$ 、 $R^{5a}R^{4a}N-C(=O)-$ ；更特別是 R^1 為 C_{2-6} 烯基或 $-C=N-OR^{11}$ 。

第三有利的實施例係關於如前文所提及為有利的實施例之式(Ia)或(Ib)化合物或其任何亞群，其中 p 等於 1。

第四有利的實施例係關於如前文所提及作為有利的實施例之式(Ia)或(Ib)化合物或其任何亞群，其中 R^2 為氫、烷基氧基或烷基硫基，特別是氫、 C_{1-6} 烷基氧基或 C_{1-6} 烷基硫基。更特別是， R^2 為 C_{1-6} 烷基氧基，較佳地甲基氧基。

第五有利的實施例係關於如前文所提及為有利的實施例之式(Ia)或(Ib)化合物或其任何亞群，其中 R^3 為烷基、芳基烷基、芳基或 Het；特別是 C_{1-6} 烷基、芳基 C_{1-6} 烷基、芳基或 Het；更特別是 C_{1-6} 烷基、視需要經取代之苯基、視需要經取代之萘基、芳基 C_{1-6} 烷基，其中芳基代表視需要經取代之苯基或視需要經取代之萘基或 Het；又更特別是視需要經取代之苯基、視需要經取代之萘基、芳基 C_{1-6} 烷基，其中芳基代表視需要經取代之苯基或視需要經取代之萘基；其中視需要之取代基較佳的為鹵基，例如氯基。較佳地， R^3 為苯基；萘基；苯基 C_{1-6} 烷基或萘基 C_{1-6} 烷基。

第六有利的實施例係關於如前文所提及為有利的實施例之式(Ia)或(Ib)化合物或其任何亞群，其中 q 等於 1、2 或 3。更佳地， q 等於 1 或 3。

5 第七有利的實施例係關於如前文所提及為有利的實施例之式(Ia)或(Ib)化合物或其任何亞群，其中 R^4 及 R^5 各自獨立地代表氫或 C_{1-6} 烷基，特別是 C_{1-6} 烷基，更特別是甲基或乙基。較佳地， R^4 及 R^5 為甲基。

10 第八有利的實施例係關於如前文所提及為有利的實施例之式(Ia)或(Ib)化合物或其任何亞群，其中 R^4 及 R^5 共同與其相連結之氮原子形成一個由下列組成之群中選出之基：哌啶基、哌啶基、嗎啉基、咪唑基、三唑基，各該等環係視需要經 C_{1-6} 烷基取代；更特別是哌啶基。

15 第九有利的實施例係關於如前文所提及為有利的實施例之式(Ia)或(Ib)化合物或其任何亞群，其中 R^6 為視需要經鹵基、氰基或 C_{1-6} 烷基氧基取代之苯基；特別是視需要經鹵基取代之苯基。

第十有利的實施例係關於如前文所提及為有利的實施例之式(Ia)或(Ib)化合物或其任何亞群，其中 R^7 為氫。

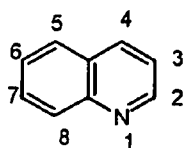
20 第十一有利的實施例係關於如前文所提及為有利的實施例之式(Ia)或(Ib)化合物或其任何亞群，其中該化合物為式(Ia)化合物。

第十二有利的實施例係關於如前文所提及為有利的實施例之式(Ia)或(Ib)化合物或其任何亞群，其中該化合物為式(Ib)化合物且其中 R^8 為氫而 R^9 為酮基。

第十三有利的實施例係關於如前文所提及為有利的實施例之式(Ia)或(Ib)化合物或其任何亞群，其中該化合物為式(Ib)化合物，特別是其中 R^8 為烷基，更佳地 C_{1-6} 烷基，例如甲基。

第十四有利的實施例係關於如前文所提及為有利的實施例之式(Ia)或(Ib)化合物或其任何亞群，其中 R^1 係位於喹啉環之位置 6 上。

在本申請書之架構中，式(Ia)或(Ib)化合物之喹啉環編號如下：



第十五有利的實施例係關於如前文所提及為有利的實施例之式(Ia)或(Ib)化合物或其任何亞群，其中芳基為苯基或萘基，更佳地苯基，各視需要經一或二個選自鹵基(例如氯基)、氰基、烷基(例如甲基)或烷基氧基(例如甲基氧基)之取代基取代。

第十六有利的實施例為如前文所提及為有利的實施例之式(Ia)或(Ib)化合物或其任何亞群，其用於製造供治療革蘭氏陽性菌及/或革蘭氏陰性菌之細菌感染(較佳地，革蘭氏陽性菌之細菌感染)之醫藥品之用途。

第十七有利的實施例為如前文所提及為有利的實施例之式(Ia)或(Ib)化合物或其任何亞群，其用於製造供治療細菌感染之醫藥品之用途，其中該式(Ia)或(Ib)化合物具有 $IC_{90} < 15 \mu\text{l/ml}$ 抗至少一種細菌，特別是革蘭氏陽性菌；較佳地 IC_{90}

$< 10 \mu\text{l/ml}$ ；更佳地 $\text{IC}_{90} < 5 \mu\text{l/ml}$ ；該 IC_{90} 值係如下文所述來測定。

第十八有利的實施例係關於如前文所提及為有利的實施例之式(Ia)化合物或其任何亞群，其中係適用一或多個(較佳地，所有的)下列定義：

R^1 為 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-\text{C}=\text{N}-\text{OR}^{11}$ 、胺基、胺基 C_{1-6} 烷基、單或二(C_{1-6} 烷基)胺基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羰基胺基 C_{1-6} 烷基、單或二(C_{1-6} 烷基)胺基羰基、芳基羰基、 $\text{R}^{5a}\text{R}^{4a}\text{N}$ 烷基、 $\text{R}^{5a}\text{R}^{4a}\text{N}-$ 、 $\text{R}^{5a}\text{R}^{4a}\text{N}-\text{C}(=\text{O})-$ ；

R^2 為烷基氧基，特別是 C_{1-6} 烷基氧基；較佳地，甲基氧基；

R^3 為芳基烷基或芳基；特別是苯基、萘基或視需要經鹵基取代之苯基 C_{1-6} 烷基；

R^4 及 R^5 為 C_{1-6} 烷基；特別是甲基；或 R^4 及 R^5 共同與其相連結之氮原子形成一個哌啶基；

R^6 為視需要經鹵基取代之苯基；

R^7 為氫；

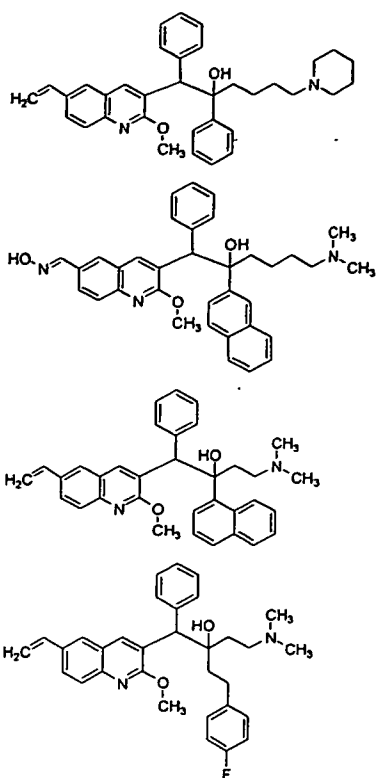
R^{11} 為氫或 C_{1-4} 烷基；特別是氫或甲基；

q 為 1 或 3；

p 為 1。

較佳地，在如前文所提及為有利的實施例之式(Ia)或(Ib)化合物或其任何亞群中，術語「烷基」係代表 C_{1-6} 烷基，更佳地 C_{1-4} 烷基，而術語鹵烷基係代表多鹵基 C_{1-6} 烷基。

最佳的式(Ia)或(Ib)化合物為由下列選出之化合物



包括其任何立體化學異構物形式，

其醫藥上可接受鹽、其 N-氧化物形式或其溶劑化物。

特而言之，較佳的式(Ia)化合物為化合物 7、33、9 或 34(參見下文表格)；其醫藥上可接受鹽、其 N-氧化物形式或其溶劑化物。

較佳地，式(Ia)或(Ib)化合物為特定的鏡像異構物之混合物(下文稱為特定的 A 或 B 非對映立體異構物且因此實質上無其他非對映異構物)。若式(Ia)或(Ib)化合物具有二個對掌中心，則係指此化合物為混合物，特別是(R,S)及(S,R)鏡像異構物之外消旋混合物，或特別是(R,R)及(S,S)鏡像異構物之外消旋混合物。在下文中，特別是 2 種鏡像異構物之外消旋混合物稱為非對映異構物 A 及 B。依照在合成方法中無論首先分離出(亦即 A)或第二分離出的(亦即 B)，指定此外

消旋混合物為 A 或 B。更特而言之，該式(Ia)或(Ib)化合物為特定的鏡像異構物(實質上無其他鏡像異構物)。若式(Ia)或(Ib)化合物具有二個對掌中心，則係指此化合物為(R,S)、(S,R)、(R,R)或(S,S)鏡像異構物。在下文中，該特定的鏡像異構物則稱為 A1、A2、B1 或 B2。在合成方法中依照首先或第二分離出的(1 或 2)及其係分離自 A (A1, A2)或 B (B1, B2)非對映異構物，將此鏡像異構物稱為 A1、A2、B1 或 B2。

藥理學

本發明化合物令人驚訝地已顯現適合用於治療細菌感染，包括分枝桿菌感染，特別是該等由病原性分枝桿菌例如結核分枝桿菌(包括潛伏性及其抗藥性形式)、牛型結核桿菌、癩瘋分枝桿菌、鳥型結核桿菌及海洋分枝桿菌所造成之疾病。因此本發明亦關於如上文所定義之式(Ia)或(Ib)化合物、其醫藥上可接受鹽類或其 N-氧化物形式或其溶劑化物用作為醫藥，特別是用作治療細菌感染(包括分枝桿菌感染)之醫藥。

另外，本發明亦關於式(Ia)或(Ib)化合物、其醫藥上可接受鹽類或其 N-氧化物形式或其溶劑化物以及如下文所述其任何醫藥組合物，用於製造供治療細菌感染(包括分枝桿菌感染)之醫藥品之用途。

因此，在另一方面，本發明係提供治療患有細菌感染或處於細菌感染(包括分枝桿菌感染)風險中之病患之方法，該方法包括投予該病患一治療上有效量之本發明化合物或醫

藥組合物。

本發明化合物除了抗分枝桿菌之活性外，亦具有抗其他細菌之活性。一般而言，細菌性病原可分類為革蘭氏陽性或革蘭氏陰性病原菌。具有抗革蘭氏陽性及革蘭氏陰性病原菌活性之抗生素化合物一般被認為具有廣效之活性。本發明化合物被認為具抗革蘭氏陽性及/或革蘭氏陰性細菌性病原之活性，特別是抗革蘭氏陽性細菌性病原。特而言之，本發明化合物具對抗至少一種革蘭氏陽性菌，較佳地對抗數種革蘭氏陽性菌，更佳地對抗一或多種革蘭氏陽性菌及/或一或多種革蘭氏陰性菌之活性。

本發明化合物具有殺細菌或抑制細菌之活性。

革蘭氏陽性及革蘭氏陰性好氧及厭氧菌之實例包括葡萄球菌，例如金黃色葡萄球菌 (*S. aureus*)；腸球菌 (*Enterococci*)，例如糞腸球菌 (*E. faecalis*)；鏈球菌，例如肺炎鏈球菌 (*S. pneumoniae*)、變種鏈球菌 (*S. mutans*)、化膿性鏈球菌 (*S. pyogenes*)；桿菌 (*Bacilli*)，例如枯草桿菌 (*Bacillus subtilis*)；李斯特菌 (*Listeria*)，例如單核細胞增多性李斯特菌 (*Listeria monocytogenes*)；嗜血桿菌 (*Haemophilus*)，例如流感嗜血桿菌 (*H. influenza*)；莫拉氏菌 (*Moraxella*)，例如粘膜炎莫拉氏菌 (*M. catarrhalis*)；假單胞菌 (*Pseudomonas*)，例如綠膿桿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)；及埃希氏菌 (*Escherichia*)，例如大腸桿菌 (*E. coli*)。革蘭氏陽性病原菌，例如葡萄球菌、腸球菌及鏈球菌特別重要，因為發展成抗藥菌株，其例如一但從醫院環境產生，則難以治療及難以根

除。此等菌株之實例有抗甲西林之金黃色葡萄球菌(MRSA)、抗甲西林之凝固酶陰性葡萄球菌(MRCNS)、抗青黴素之肺炎鏈球菌及多重抗藥性之糞腸球菌。

本發明化合物亦顯示對抗抗藥細菌株之活性。

5 本發明化合物特別具抗肺炎鏈球菌及金黃色葡萄球菌(包括抗藥性金黃色葡萄球菌，例如抗甲西林之金黃色葡萄球菌(MRSA))之活性。本發明化合物特別具抗肺炎鏈球菌之活性。

10 因此，本發明亦關於式(Ia)或(Ib)化合物、其醫藥上可接受鹽類或其 N-氧化物形式或其溶劑化物以及如下文所述其任何醫藥組合物，用於製造供治療細菌感染(包括由葡萄球菌及/或鏈球菌所造成的感染)之醫藥品之用途。

15 因此，在另一方面，本發明係提供治療患有細菌感染或處於細菌感染(包括由葡萄球菌及/或鏈球菌所造成的感染)風險中之病患之方法，該方法包括投予該病患一治療上有效量之本發明化合物或醫藥組合物。

20 不受限於任何理論，已知本發明化合物之活性係在於抑制 F1FO ATP 合成酶，特別是抑制 F1FO ATP 合成酶之 FO 複合物，更特別是抑制 F1FO ATP 合成酶 FO 複合物之亞單位 c，藉由耗盡細菌細胞的 ATP 量來殺死細菌。因此，特而言之，本發明化合物對於該等依賴 F1FO ATP 合成酶適當運作而存活的細菌具活性。

可藉由本發明化合物治療之細菌感染包括，例如中樞神經系統感染、外耳感染、中耳感染例如急性中耳炎、顱內靜

脈竇感染、眼部感染、口腔感染例如牙齒、牙齦及黏膜感染、上呼吸道感染、下呼吸道感染、泌尿生殖道感染、胃腸道感染、婦科感染、敗血症、骨骼及關節感染、皮膚及皮膚結構感染、細菌性心內膜炎、燒傷、手術之抗細菌預防及免疫抑制病患之抗細菌預防，例如接受癌症化療之病患或器官移植之病患。

無論何時用於前文或下文，本發明化合物可治療細菌感染，係指化合物可治療一或多種細菌株之感染。

本發明亦關於包含醫藥上可接受之載劑及作為活性成份之治療上有效量的本發明化合物之組合物。本發明化合物就給藥目的可調配成各種醫藥形式。可引用的適當組合物為通常用於全身性投予藥物之所有組合物。製備本發明之醫藥組合物，係將作為活性成份之有效量的特定化合物(視需要為加成鹽形式)與醫藥上可接受載劑混合成緊密的混合物，其中載劑依照所欲投予的製備物形式可採用各種不同的形式。這些醫藥組合物所欲的為適合(特別是)用於口服給藥或非經腸注射之單位劑型。例如，將組合物製備成口服劑型，任何常用的醫藥媒劑皆可應用，對於口服液體製備物(例如懸浮液、糖漿、酏劑、乳液及溶液)之情況，可用例如水、多元醇、油脂及其類似物；或對於散劑、藥丸、膠囊及錠劑之情況，可用固體載劑例如澱粉、糖、高嶺土、稀釋劑、潤滑劑、結著劑、崩解劑及其類似物。因為錠劑及膠囊給藥容易，所以其代表最有利的口服單位劑型，在此情況下明顯地係使用固體醫藥載劑。對於非經腸組合物，雖然可包括其他

的成份，但載劑通常會包括無菌水(至少佔大部分)，例如幫助溶解。可製備注射溶液：例如其中載劑包含食鹽水、葡萄糖溶液或食鹽水和葡萄糖溶液混合物。亦可製備注射懸浮液，在此情況下可應用適當的液體載劑、懸浮劑及其類似物。在使用前立刻可被轉變為液體形式製備物之固體形式製備物亦包括在內。

依照給藥模式，醫藥組合物較佳地將包括從 0.05 至 99 %重量比，更佳地從 0.1 至 70 %重量比，又更佳地，從 0.1 至 50 %重量比之活性成份，以及從 0.1 至 99.95 %重量比，更佳的從 30 至 99.9 %重量比，又更佳的從 50 至 99.9 %重量比之醫藥上可接受載劑，所有的百分比係以組合物之總重量為基準。

醫藥組合物可另外含有各種其他本項技術中已知之成份，例如潤滑劑、安定劑、緩衝劑、乳化劑、黏度調節劑、界面活性劑、防腐劑、調味劑或色素。

特別有利地係將上述醫藥組合物調配成容易給藥之單位劑型及一致的劑型。本文所用之單位劑型係指是適合作為單位劑型之生理上不連續單位，各單位含有一經計算可產生所欲治療效果之預定量的活性成份與所需的醫藥載劑組合。此等單位劑型之實例有錠劑(包括刻痕錠劑或膜衣錠)、膠囊、藥丸、散劑包、藥膜、栓劑、注射溶液或懸浮液和其類似物，以及其分離的多藥劑。

本發明化合物之每日劑量當然將依所用的化合物、給藥模式、所欲的治療及所適用的分枝桿菌疾病而不同。然而，

一般而言，當本發明化合物以每天不超過 1 克，例如從 10 至 50 mg/kg 體重之範圍內給藥時，將會得到令人滿意的結果。

就式(Ia)或(Ib)化合物具抗細菌感活性之事實，本發明化合物可與其他的抗細菌劑組合以有效地對抗細菌感染。

因此，本發明亦關於(a)本發明化合物及(b)一或多種其他抗細菌劑之組合。

本發明亦關於用作醫藥之(a)本發明化合物及(b)一或多種其他抗細菌劑之組合。

本發明亦關於如上定義之組合或醫藥組合物用於治療細菌感染之用途。

本發明亦包括一醫藥組合物，其包含醫藥上可接受載劑及作為活性成份之治療上有效量的(a)本發明化合物及(b)一或多種其他抗細菌劑。

當以組合物給予時，(a)本發明化合物及(b)其他一或多種抗細菌劑之重量比率係由熟習本項技術者來決定。如熟習本項技術者所熟知，該比率和正確的劑量以及給藥的頻率係依照所用的特定本發明化合物及其他一或多種殺菌劑、所欲治療之特定症狀、所欲治療症狀之嚴重度、年齡、體重、性別、飲食、給藥時間及特定病患的一般身體狀況、給藥模式以及個人可能接受的其他醫療而定。再者，明顯地，有效的每日劑量依照受治療對象之反應及/或依照開立本發明化合物處方之醫師的評估可降低或增加。本發明式(Ia)或(Ib)化合物及另外的抗細菌劑之特定重量比範圍可從 1/10 至 10/1，

更特別是從 1/5 至 5/1，又更特別是從 1/3 至 3/1。

本發明化合物及一或多種抗細菌劑可組合成單一製備物或可調配為個別的製備物使其可同時、分開或連續給藥。因此，本發明亦關於含有(a)本發明化合物及(b)其他一或多
5 種抗細菌劑之產品，其為組合的製備物供同時、分開或連續用於治療細菌感染。

其他可與式(Ia)或(Ib)化合物組合之抗細菌劑有，例如本項技術中已知之抗細菌劑。其他抗細菌劑包括 β -內醯胺類之抗生素，例如天然青黴素、半合成青黴素、天然頭孢菌素(cephalosporin)、半合成頭孢菌素、頭黴素(cephamycin)、1-
10 氧頭孢烯(1-oxacephem)、克拉維酸(clavulanic acid)、青黴烯(penem)、碳青黴烯(carbapenem)、單內醯環(nocardicin)、諾卡黴素(monobactam)；四環黴素(tetracycline)、去水四環黴素(anhydrotetracycline)、蔥環黴素(anthracycline)；胺基糖苷(aminoglycoside)；核苷例如 N-核苷、C-核苷、碳環核苷、
15 滅瘟素 S(blasticidin S)；大環內酯(macrolide)例如 12-員環大環內酯、14-員環大環內酯、16-員環大環內酯；安莎黴素(ansamycin)；勝肽例如博萊黴素(bleomycin)、短桿菌肽(gramicidin)、多粘菌素(polymyxin)、崔西桿菌素(bacitracin)、含內酯連接鏈之大環勝肽抗生素、放線黴素類
20 (actinomycin)、安福黴素(amphotycin)、捲曲黴素(capreomycin)、偏端黴素(distamycin)、恩拉黴素(enduracidin)、米卡黴素(mikamycin)、新制癌菌素(neocarzinostatin)、塗鏈黴素(stendomycin)、紫黴素

(viomycin)、維吉尼黴素(virginiamycin)；環己醯亞胺(cycloheximide)；環絲胺酸(cycloserine)；變曲黴素(variotin)；肉瘤黴素 A(sarkomycin A)；新生黴素(novobiocin)；灰黃黴素(griseofulvin)；氯黴素(chloramphenicol)；絲裂黴素(mitomycin)；煙曲酶素(fumagillin)；莫能黴素(monensin)；吡咯菌素(pyrrolnitrin)；磷黴素(fosfomycin)；夫西地酸(fusidic acid)；D-(對羥基苯基)甘胺酸；D-苯基甘胺酸；環烯二炔(enediyne)。

可與本發明之式(Ia)或(Ib)化合物組合之特定抗生素有例如苯甲基青黴素(benzylpenicillin)(鉀、普魯卡因、苄星)、苯氧甲基青黴素(phenoxymethylpenicillin)(鉀)、苯氧乙基青黴素鉀(phenethicillin potassium)、丙匹西林(propicillin)、卡苯尼西林(carbenicillin)(二鈉、苯基鈉、氫節基鈉)、磺苄西林(sulbenicillin)、替卡西林鈉(ticarcillin disodium)、甲西林鈉(methicillin sodium)、苯唑西林鈉(oxacillin sodium)、苯唑西林鈉(cloxacillin sodium)、二氯唑西林鈉(dicloxacillin)、氟氯西林(flucloxacillin)、氨苄西林(ampicillin)、美洛西林(mezlocillin)、哌西林鈉(piperacillin sodium)、安莫西林(amoxicillin)、環己西林(ciclacillin)、賀他西林(hectacillin)、舒巴坦鈉(sulbactam sodium)、酞胺西林鹽酸鹽(talampicillin hydrochloride)、巴坎西林鹽酸鹽(bacampicillin hydrochloride)、匹美西林(pivmecillinam)、頭孢胺苄(cephalexin)、頭孢克羅(cefaclor)、頭孢來星(cephaloglycin)、頭孢羥氨苄(cefadroxil)、頭孢拉啉(cephradine)、頭孢沙定

(cefroxadine)、頭孢匹林鹽酸鹽(cephapirin sodium)、頭孢噻吩鈉(cephalothin sodium)、頭孢乙腈鈉(cephacetrile sodium)、頭孢磺啉鈉(cefsulodin sodium)、頭孢噻啉(cephaloridine)、頭孢曲吡(cefatrizine)、頭孢哌酮鈉(cefoperazone sodium)、頭孢孟多(cefamandole)、偉弗替安鹽酸鹽(vefotiam hydrochloride)、頭孢唑林鈉(cefazolin sodium)、頭孢唑肟鈉(ceftizoxime sodium)、頭孢噻肟鈉(cefotaxime sodium)、頭孢甲肟鹽酸鹽(cefmenoxime hydrochloride)、頭孢呋肟(cefuroxime)、頭孢曲松鈉(ceftriaxone sodium)、頭孢他定(ceftazidime)、頭孢西丁(cefodoxitin)、頭孢甲氧羧唑(cefmetazole)、頭孢替坦(cefotetan)、拉他頭孢(latamoxef)、克拉維酸(clavulanic acid)、亞胺培南(imipenem)、胺曲南(aztreonam)、四環黴素(tetracycline)、金黴素鹽酸鹽(chlortetracycline hydrochloride)、去甲金黴素(demethylchlortetracycline)、土黴素(oxytetracycline)、甲烯土黴素(methacycline)、多西環素(doxycycline)、羅利環素(rolitetracycline)、二甲胺四環黴素(minocycline)、柔紅黴素鹽酸鹽(daunorubicin hydrochloride)、多柔比星(doxorubicin)、阿克拉黴素(aclarubicin)、卡那黴素硫酸鹽(kanamycin sulfate)、卡那黴素B(bekanamycin)、托普黴素(tobramycin)、慶大黴素硫酸鹽(gentamycin sulfate)、地貝卡星(dibekacin)、阿米卡星硫酸鹽(amikacin)、小諾黴素(micronomicin)、核糖黴素(ribostamycin)、新黴素硫酸鹽(neomycin sulfate)、巴龍黴素

硫酸鹽(paromomycin sulfate)、鏈黴素硫酸鹽(streptomycin sulfate)、二氫鏈黴素(dihydrostreptomycin)、德畜黴素 A(destomycin A)、效高黴素 B(hygromycin B)、阿布拉黴素(apramycin)、西索米星(sisomicin)、奈替米星硫酸鹽
 5 (netilmicin sulfate)、大觀黴素鹽酸鹽(spectinomycin hydrochloride)、阿司米星硫酸鹽(astromicin sulfate)、井岡黴素(validamycin)、春雷黴素(kasugamycin)、多抗黴素(polyoxin)、保米黴素 S(blasticidin S)、紅黴素(erythromycin)、紅黴素依地酸鹽(erythromycin estolate)、竹
 10 桃黴素磷酸鹽(oleandomycin phosphate)、(tracetyloleandomycin)、北里黴素(kitasamycin)、交沙黴素(josamycin)、螺旋黴素(spiramycin)、泰樂菌素(tylosin)、伊維菌素(ivermectin)、麥迪黴素(midecamycin)、博來黴素硫酸鹽(bleomycin sulfate)、培洛黴素硫酸鹽(peplomycin sulfate)、短桿菌肽(gramicidin S)、多粘菌素 B(polymyxin
 15 B)、桿菌肽(bacitracin)、粘桿菌素硫酸鹽(colistin sulfate)、粘桿菌素甲磺酸鈉(colistinmethanesulfonate sodium)、恩拉黴素(enramycin)、米卡黴素(mikamycin)、維吉尼黴素(virginiamycin)、捲曲黴素硫酸鹽(capreomycin sulfate)、紫
 20 黴素(viomycin)、恩維黴素(enviomycin)、萬古霉素(vancomycin)、放線菌素 D(actinomycin D)、新制癌菌素(neocarzinostatin)、貝他定(bestatin)、胃酶抑素(pepstatin)、孟寧素(monensin)、拉沙洛西(lasalocid)、沙利黴菌(salinomycin)、兩性黴素 B(amphotericin B)、寧司泰定

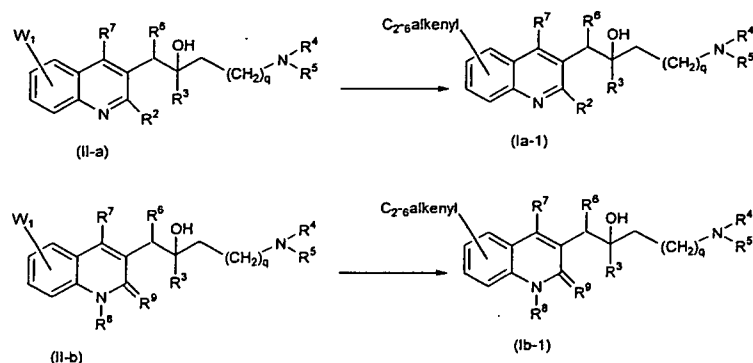
(nystatin)、納他黴素(natamycin)、曲古黴素(trichomycin)、普卡黴素(mithramycin)、林可黴素(lincomycin)、克林黴素(clindamycin)、克林黴素棕櫚酸鹽酸鹽(clindamycin palmitate hydrochloride)、黃黴素(flavophospholipol)、環絲氨酸(cycloserine)、培西洛星(pecilocin)、灰黃黴素(griseofulvin)、氯黴素(chloramphenicol)、氯黴素棕櫚酸鹽(chloramphenicol palmitate)、絲裂黴素 C(mitomycin C)、吡咯菌素(pyrrolnitrin)、磷黴素(fosfomicin)、夫西地酸(fusidic acid)、二環黴素(bicozamycin)、硫姆林(tiamulin)、西卡寧(siccanin)。

其他可與式(Ia)或(Ib)化合物組合之分枝桿菌藥劑有例如利福平(rifampicin=rifampin)；異菸肼；吡咩醯胺；艾米卡黴素；乙硫異菸胺；乙胺丁醇；鏈黴素；對-胺基水楊酸；環絲胺酸；捲曲黴素；卡那黴素；胺硫脲(thioacetazone)；PA-824；喹啉酮/氟喹啉酮，例如莫西沙星(moxifloxacin)、加替沙星(gatifloxacin)、氧氟沙星(ofloxacin)、環丙沙星(ciprofloxacin)、司帕沙星(sparfloxacin)；大環內酯例如克拉黴素(clarithromycin)、氯苯吩嗪(clofazimine)、阿莫西林(amoxycillin)克拉維酸；利福黴素(rifamycins)；利福布汀(rifabutin)；利福噴丁(rifapentine)；揭示於 WO2004/011436 中之化合物。

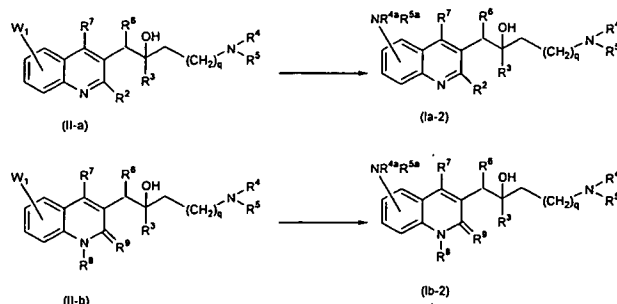
通用製備

本發明化合物一般可由連續步驟來製備，各步驟已為熟技術者所知。

其中 R^1 代表 C_{2-6} 烯基之式(Ia)或(Ib)化合物(該化合物以 (Ia-1)或(Ib-1)表示)可藉由將式(II-a)或(II-b)之中間物(其中 W_1 代表適合的離去基，例如鹵基，例如溴及其類似基)與三丁基(C_{2-6} 烯基)錫(例如三丁基(乙烯基)錫)，在適合的催化劑(例如 $Pd(PPh_3)_4$)之存在下，在適合的溶劑(例如 N,N -二甲基甲醯胺)之存在下反應來製備。該反應較佳地係在升高的溫度下進行。

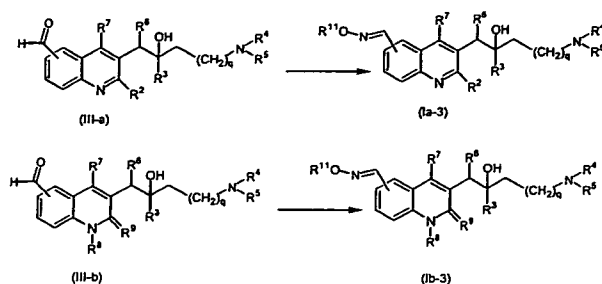


其中 R^1 代表 $R^{5a}R^{4a}N$ -之式(Ia)或(Ib)化合物(該化合物以 (Ia-2)或(Ib-2)表示)，可在適合的催化劑(例如參(二苯亞甲基丙酮)鈀)、適合的配體(例如 2-(二-第三丁基膦基)聯苯)、適合的鹼(例如第三丁醇鈉)及適合的溶劑(例如甲苯)之存在下，藉由式(II-a)或(II-b)中間物與 $R^{5a}R^{4a}NH$ 反應來製備。



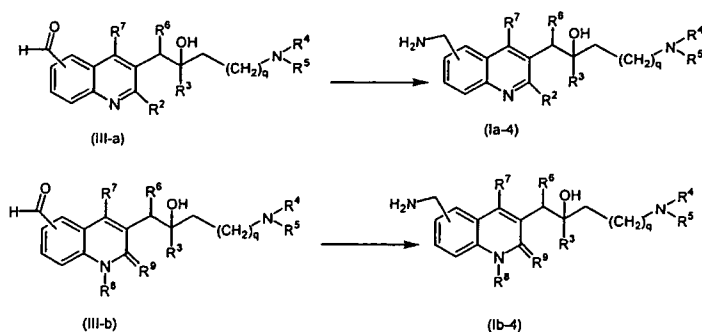
其中 R^1 代表 $-C=N-OR^{11}$ 之式(Ia)或(Ib)化合物(該化合物以(Ia-3)或(Ib-3)表示)可在適合的溶劑(例如吡啶)之存在下,藉由式(III-a)或(III-b)中間物與羥基胺鹽酸鹽或 C_{1-6} 烷氧基胺鹽酸鹽反應來製備。

5



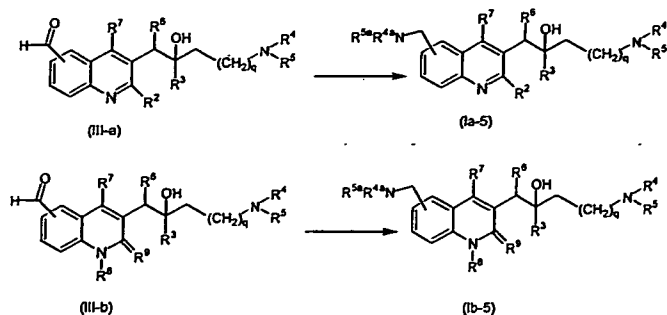
其中 R^1 代表 $-CH_2-NH_2$ 之式(Ia)或(Ib)化合物(該化合物以(Ia-4)或(Ib-4)表示)可由式(III-a)或(III-b)中間物在 H_2 、在適合的催化劑(例如鈀碳)及適合的溶劑(例如 NH_3 /醇, 如 NH_3 /甲醇)之存在下,藉由還原作用來製備。

10

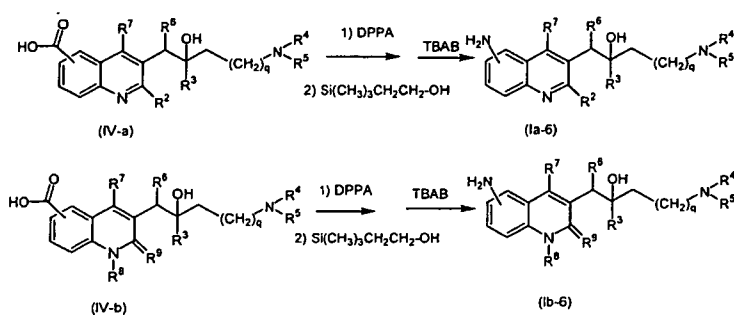


其中 R^1 代表 $R^{5a}R^{4a}N-CH_2-$ 之式(Ia)或(Ib)化合物(該化合物以(Ia-5)或(Ib-5)表示),可在適合的還原劑(例如 BH_3CN)、適合的溶劑(例如乙腈及四氫呋喃)及適合的酸(例如乙酸)之存在下,藉由式(III-a)或(III-b)中間物與適合的式 $R^{5a}R^{4a}N-H$ 之試劑反應來製備。

15

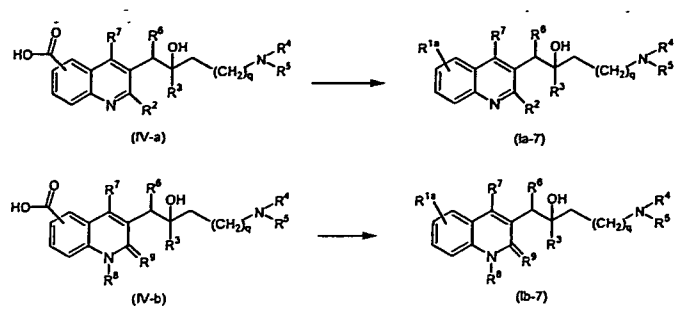


其中 R^1 代表胺基之式(Ia)或(Ib)化合物(該化合物以(Ia-6)或(Ib-6)表示),可在適合的溶劑中(例如甲苯),藉由將式(IV-a)或(IV-b)中間物與適合的疊氮基(例如疊氮基磷酸二苯酯(DPPA))及適合的鹼(例如三乙基胺)反應來製備。將得到的產物進行克爾蒂斯反應(Curtius reaction)並藉由加入三甲基矽烷基乙醇,而形成一胺甲酸酯中間物。在下個步驟,於適合的溶劑(例如四氫呋喃)之存在下,將此中間物與四丁基溴化銨(TBAB)反應,得到胺基衍生物。

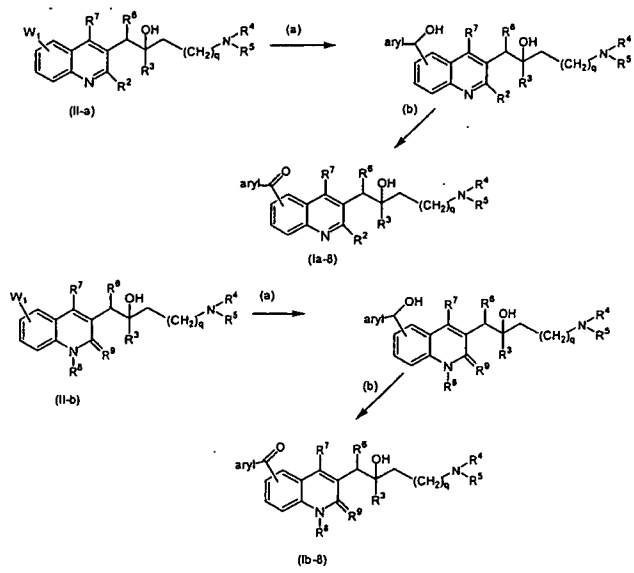


其中 R^1 代表胺基羰基、單或二(烷基)胺基羰基或 $\text{R}^{5a}\text{R}^{48}\text{N-C(=O)-}$ 之式(Ia)或(Ib)化合物(該 R^1 以 R^{1a} 表示,及該化合物以(Ia-7)或(Ib-7)表示)可藉由將式(IV-a)或(IV-b)中間物與適合的胺、適合的偶合劑(例如羥基苯并三唑)、適合的活化劑(例如 1,1'-羰基二咪唑或 N,N'-二環己基碳二亞胺或 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺)、適合的鹼(例如三乙

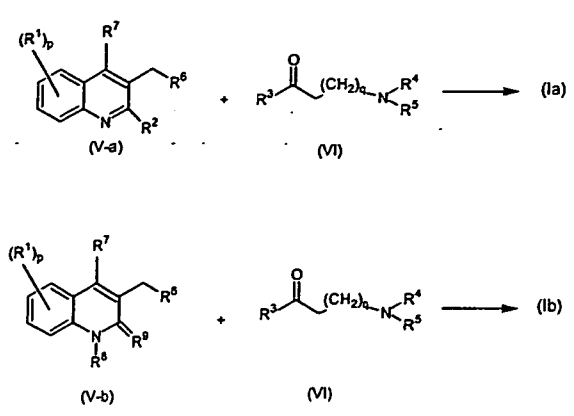
基胺)、適合的溶劑(例如四氫呋喃及二氯甲烷)反應來製備。



其中 R¹ 代表芳基羰基之式(Ia)或(Ib)化合物(該化合物以 (Ia-8)或(Ib-8)表示),可藉由於第一步驟(a)在 nBuLi 與適合的溶劑(例如四氫呋喃)之存在下,將式(II-a)或(II-b)中間物與適合的芳基醛反應來製備。此反應較佳地係在低溫下(例如 -70°C)進行。在下個步驟(b)中,將(a)步驟中得到的產物,在適合的溶劑(例如二氯甲烷)之存在下,以適合的氧化劑(例如 氧化鎂)氧化。

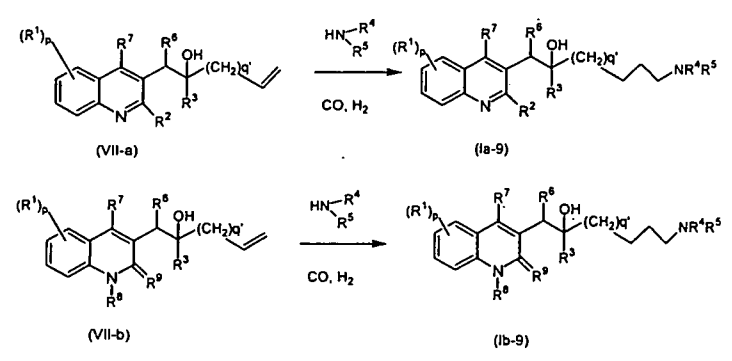


式(I-a)或(Ib)化合物亦可根據下列反應流程,藉由將式(V-a)或(V-b)中間物與式(VI)中間物:



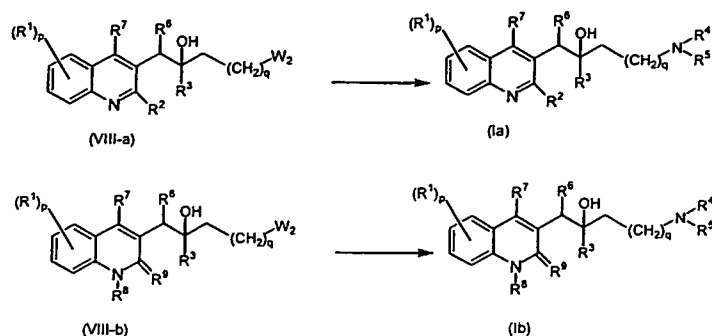
使用 nBuLi 於適合的鹼(例如二異丙基胺)及適合的溶劑(例如四氫呋喃)之混合物中反應來製備，其中所有的變數係如式 (Ia) 中所定義。攪拌可增加反應速率。此反應合宜地係在介於 -20 至 -70°C 的溫度範圍內進行。

其中 q 等於 2、3 或 4 之式 (Ia) 或 (Ib) 化合物(該化合物以 (Ia-9) 或 (Ib-9) 表示)，可在適合的催化劑(例如 Rh(cod)₂BF₄)之存在下，視需要在第二催化劑(例如 Ir(cod)₂BF₄)(用於還原作用)之存在下，在適合的配體(例如 4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽(Xantphos))之存在下，在適合的溶劑中(例如四氫呋喃或醇，例如甲醇)，在 CO 及 H₂(壓力下)之存在下，於升高的溫度係藉由將其中 q' 為 0、1 或 2 之式 (VII-a) 或 (VII-b) 中間物與一級或二級胺 HNR⁴R⁵ 反應來製備。此反應較佳地係用於其中 q' 為 1 之式 (VII) 中間。



式(Ia)或(Ib)化合物亦可藉由將式(VIII-a)或(VIII-b)中間物(其中 W_2 代表一適合的離去基, 例如鹵基, 如氯基或溴基)與適合的一級或二級胺 HNR^4R^5 , 視需要在適合的溶劑(例如乙腈)之存在下反應來製備。

5



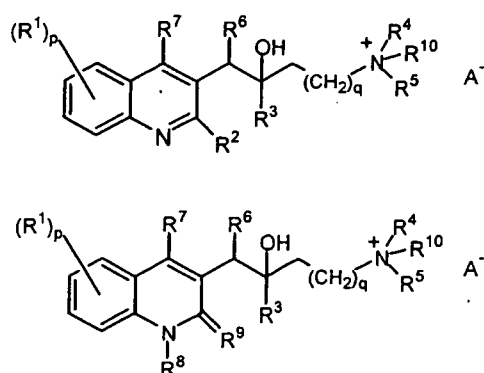
在熟習技術者之理解內思慮探求適當的溫度、稀釋度及反應時間, 以使上述之反應最適化而得到所欲的化合物。

式(Ia)或(Ib)化合物可進一步根據已知技術的基團轉化反應將式(Ia)或(Ib)化合物彼此轉變來製備。

式(Ia)或(Ib)化合物可依照將三價氮轉變為其 N-氧化物形式之已知技術的製程, 轉變為對應的 N-氧化物形式。該 N-氧化反應一般可藉由將式(Ia)或(Ib)之起始物質與適當的有機或無機過氧化物反應來進行。適當的無機過氧化物包括, 例如過氧化氫、鹼金屬或鹼土金屬過氧化物(例如過氧化鈉、過氧化鉀); 適當的有機過氧化物可包括過氧酸(例如過氧苯甲酸)或經鹵基取代之過氧苯甲酸(例如 3-氯過氧苯甲酸)、過氧烷酸(例如過氧乙酸)、氫過氧化烷基(例如氫過氧化第三丁基)。適合的溶劑有, 例如水、低碳醇(例如乙醇及其類似物)、烴類(例如甲苯)、酮類(例如 2-丁酮)、鹵化烴

類(例如二氯甲烷)及此等溶劑之混合物。

式(Ia)或(Ib)化合物亦可藉由與適當的四級胺化劑例如視需要經取代之 C₁₋₆ 烷基鹵化物、芳基 C₁₋₆ 烷基鹵化物、C₁₋₆ 烷基羰基鹵化物、芳基羰基鹵化物、Het¹C₁₋₆ 烷基鹵化物或 Het¹ 羰基鹵化物例如碘甲烷或苯甲基碘，在適合的溶劑(例如丙酮)之存在下反應，轉變為四級胺；其中 Het¹ 代表呋喃基或噻吩基；或選自苯并呋喃基或苯并噻吩基之雙環雜環；各單環或雙環雜環係視需要經 1、2 或 3 各取代基取代，各取代基係各自獨立地由選自鹵基、C₁₋₆ 烷基及芳基之群。該四級胺係以下式表示，其中 R¹⁰ 代表 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基羰基、芳基 C₁₋₆ 烷基、芳基羰基、Het¹C₁₋₆ 烷基或 Het¹ 羰基且其中 A⁻ 代表一醫藥上可接受反離子(例如碘)。



其中 R⁶ 代表經鹵基取代的苯基之式(Ia)或(Ib)化合物，在適合的催化劑(例如 Pd(PPh₃)₄)、適合的鹼(例如 Na₂CO₃)及適合的溶劑(例如甲苯或 1,2-二甲氧基乙烷(DME)及醇，例如甲醇)之存在下，可藉由與 Het-B(OH)₂ 反應，轉變為其中 R⁶ 代表經 Het 取代的苯基之式(Ia)或(Ib)化合物。

式(Ia-4)或(Ib-4)化合物可在適合的鹼(例如N,N-二乙基乙醯胺)及適合的溶劑(例如二氯甲烷)之存在下,藉由與適合的烷基羰基氯反應,轉變為其中 R^1 代表烷基羰基胺基- CH_2 -之式(Ia)或(Ib)化合物。

5 式(Ia-4)或(Ib-4)化合物可在氰基硼氫化鈉、乙酸及適合的溶劑(例如乙腈)之存在下,藉由與適合的醛或酮試劑(例如三聚甲醛或甲醛)反應,轉變為其中 R^1 代表- CH_2 - $N(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ 之式(Ia)或(Ib)化合物。

其中 R^2 代表甲氧基之式(Ia)化合物,可在適合的酸(例如鹽酸)及適合的溶劑(例如二噁烷)之存在下,藉由水解,轉變為其中 R^8 為氫及 R^9 為酮基之對應的式(Ib)化合物。

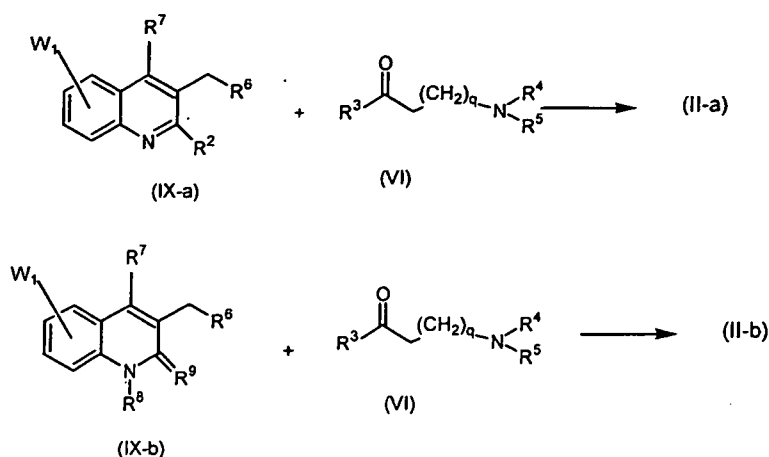
明顯的,在前述及下列的反應中,反應產物可從反應媒劑中分離出,且若需要,可根據本項技術一般所知之方法(例如萃取、結晶及層析)進一步純化。更明顯的,存有一種以上鏡像異構物形式之反應產物,可藉由已知的技術(特別是製備式層析,例如製備式 HPLC、對掌性層析)從其混合物中分離出。個別的非對映異構物或個別的鏡像異構物亦可藉由超臨界流體層析(SCF)來獲得。

20 起始物及中間物為市售化合物或為可根據本項技術中一般所知之習用反應製程所製備之化合物。例如,式(IIa)至(IId)之中間物可根據 WO2004/011436、WO2005/070924、WO2005/070430 或 WO2005/075428(其內容係以引用的方式併入本文中)中所描述之方法來製備。

特而言之,式(II-a)或(II-b)中間物可根據下列反應流程

(1)，藉由將式(IX-a)或(IX-b)中間物與式(VI)中間物：

流程 1



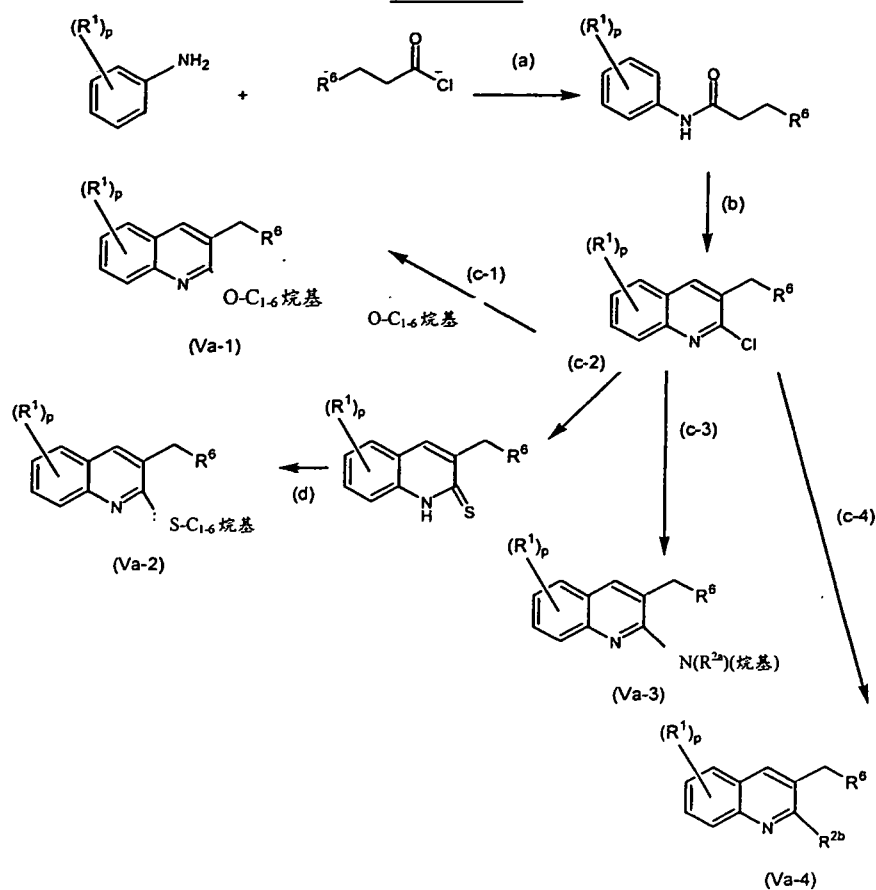
使用 nBuLi 於適合的鹼(例如二異丙基胺)及適合的溶劑(例如四氫呋喃)之混合物中反應來製備，其中所有的變數係如式(Ia)或(Ib)中所定義。攪拌可增加反應速率。此反應合宜地係在介於-20 至-70°C 的溫度範圍內進行。

式(III-a)或(III-b)中間物可藉由(II-a)或(II-b)中間物與 N,N-二甲基甲醯胺在適合的溶劑(例如四氫呋喃)之存在下反應來製備。此反應較佳地係在低溫下進行，例如-70°C。

式(IV-a)或(IV-b)中間物可藉由式(II-a)或(II-b)中間物與 CO₂ 在 nBuLi 及適合的溶劑(例如四氫呋喃)之存在下反應來製備。此反應較佳地係在低溫下進行，例如-70°C。

式(V-a)之中間物可根據下列反應流程(2)來製備：

流程 2

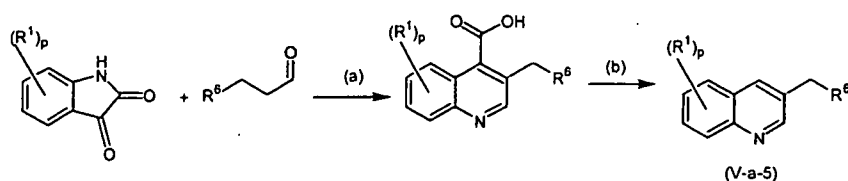


其中所有的變數係如式(Ia)中所定義。反應流程(2)包括步驟(a)其中係在適合的鹼(例如三乙基胺)及適合的反應惰性溶劑(例如二氯甲烷或二氯乙烷)之存在下，將適當經取代之苯胺與適當的醯基氯(例如 3-苯基丙醯氯、3-氟苯丙醯氯或對氯苯丙醯氯)反應。此反應合宜地係在介於室溫至回流溫度之溫度範圍內進行。在下個步驟(b)中係將步驟(a)中所得到的接合物與磷醯氯($POCl_3$)在 N,N -二甲基甲醯胺之存在下反應(Vilsmeier-Haack 甲醯化，接著環化)。此反應合宜地係在介於室溫至回流溫度的溫度範圍內進行。在下個步驟(c-1)中，特定的 R^2 -基團(其中 R^2 為例如 C_{1-6} 烷基氧基)，係藉由將步驟(b)中所得到的中間化合物與 $O-C_{1-6}$ 烷基在適合的溶劑(例

如 HO-C₁₋₆ 烷基)之存在下反應來導入。步驟(b)中所得到的中間物亦可在適合的溶劑(例如醇, 如乙醇或醇/水混合物)之存在下, 視需要在適合的鹼(例如 KOH)之存在下與 S=C(NH₂)₂ 反應(參見(c-2)), 接著在適合的鹼(例如 K₂CO₃)及適合的溶劑(例如 2-丙酮)之存在下, 與 C₁₋₆ 烷基-I 反應, 轉變為其中 R² 為例如 C₁₋₆ 烷基硫基之中間物(參見步驟(d))。步驟(b)中所得到的中間物亦可在適合的鹼(例如碳酸鉀)及適合的溶劑(例如乙腈)之存在下, 藉由與適合的 NH(R^{2a})(烷基)鹽反應, 轉變為其中 R² 為 -N(R^{2a})(烷基)(其中 R^{2a} 為氫或烷基)之中間物(步驟(c-3))。步驟(b)中所得到的中間物亦可在 NaH 及適合的溶劑(例如四氫呋喃)之存在下, 藉由與視需要經 C₁₋₆ 烷基氧基取代之 C₁₋₆ 烷基氧基 C₁₋₆ 烷基 OH 反應, 轉變為其中 R² 為視需要經 C₁₋₆ 烷基氧基取代之 C₁₋₆ 烷基氧基 C₁₋₆ 烷基氧基 (該 R² 以 R^{2b} 表示)之中間物(步驟(c-4))。

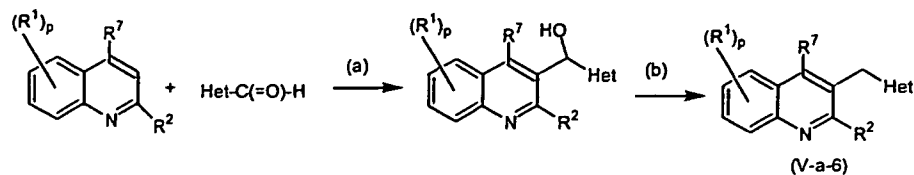
其中 R² 及 R⁷ 代表氫之式(V-a)中間物(該中間物以式(V-a-5)表示)可根據下列反應流程(3)來製備, 其中在第一步驟(a)中係在適合的鹼(例如氫氧化鈉)之存在下, 將經取代之吡啶-2,3-二酮與視需要經取代之 3-苯基丙醛反應(Pfitzinger 反應), 之後將此羧酸化合物於步驟(b)中在高溫及適合的反應惰性溶劑(例如苯醚)之存在下, 進行去羧基化。

流程 3



其中 R^6 代表 Het 之式(V-a)中間物(該中間物以式(V-a-6)表示)可根據下列反應流程 3a 來製備。

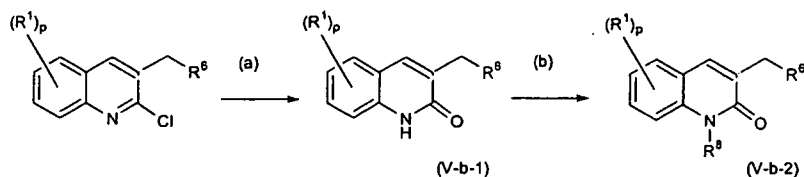
流程 3a



反應流程(3a)包含步驟(a)其中係將適當的喹啉基團與 Het-C(=O)-H 使用 $n\text{BuLi}$ 於適合的鹼(例如 2,2,6,6-四甲基哌啶)及適合的溶劑(例如四氫呋喃)之混合物中反應。攪拌可增加反應速率。此反應合宜地係在介於 -20 至 -70°C 的溫度範圍內進行。在下個步驟(b)中，將步驟(a)中所得到的產物，藉由與適合的酸(例如三氟乙酸)及三異丙基矽烷，在適合的溶劑(例如二氯甲烷)之存在下反應，轉變為式(V-a-6)之中間物。

式(V-b)之中間物，特別是(V-b-1)或(V-b-2)，可根據下列反應流程(4)來製備。

流程 4

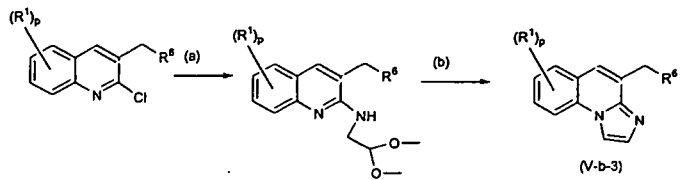


反應流程(4)包含步驟(a)其中係將喹啉基團藉由與適合的酸(例如鹽酸)反應轉變為喹啉酮基團。在下個步驟(b)中，藉由將步驟(a)中所得到的中間物與適合的烷化劑(例如烷基

碘化物，如碘甲烷)在適合的鹼(例如 NaOH 或苯甲基三乙基
氯化銨)、適合的溶劑(例如四氫呋喃)之存在下反應，導入
R⁸取代基。

其中 R⁸ 及 R⁹ 共同形成一-CH=CH-N=基之式(V-b)中間
物(該中間物係以式(V-b-3)表示)可根據下列反應流程(5)來
製備。

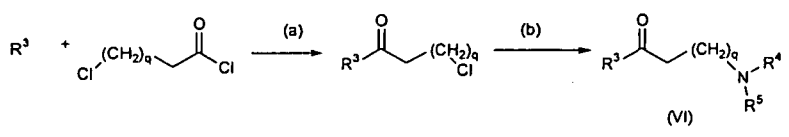
流程 5



反應流程(5)包含步驟(a)其中係將該中間物與
NH₂-CH₂-CH(OCH₃)₂反應。在下個步驟(b)中，藉由與乙酸
在適合的溶劑(例如二甲苯)之存在下反應，形成稠合咪唑
基團。

式(VI)之中間物係為市售化合物或可根據本項技術中
一般已知之習用反應製程來製備。例如，式(VI)之中間物可
根據下列反應流程(6)來製備。

流程 6

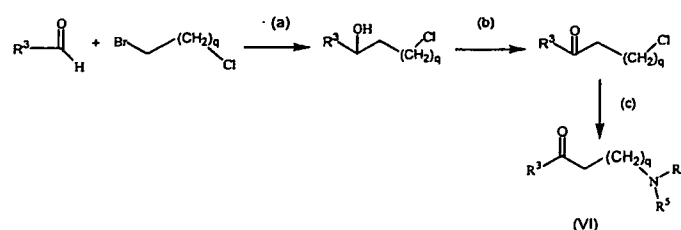


反應流程(6)包含步驟(a)其中 R³，特別是適當經取代之
芳基，更特別是適當經取代之苯基，係藉由 Friedel-Craft 反

應與適當的鹵基氯(例如 3-氯丙鹵基氯或 4-氯丁鹵基氯)，在適合的路易斯酸(例如 AlCl_3 、 FeCl_3 、 SnCl_4 、 TiCl_4 或 ZnCl_2)及適合的反應惰性溶劑(例如二氯甲烷或二氯乙烷)之存在下反應。此反應合宜地可在介於室溫至回流溫度的溫度範圍內進行。在下個步驟(b)中，係藉由將步驟(a)中所得到的中間物與一級或二級胺(HNR^4R^5)反應，導入一胺基基團($-\text{NR}^4\text{R}^5$)。

式(VI)之中間物亦可根據下列反應流程(7)來製備：

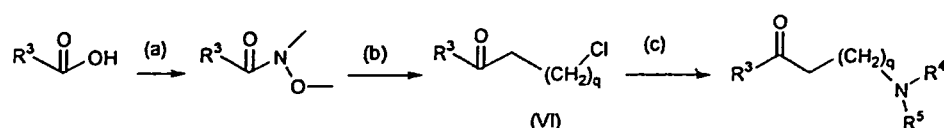
流程 7



反應流程(7)包含步驟(a)其中 $\text{R}^3-\text{C}(=\text{O})-\text{H}$ (例如一適當經取代之芳基甲醛，更特別是適當經取代之苯基或萘基甲醛)，係與適當的中間化合物(例如 1-溴-4-氯丁烷)在格林納試劑(Grignard reagent)及適合的溶劑(例如乙醚、四氫呋喃)之存在下反應。此反應合宜地可在低溫下(例如 5°C)進行。在下個步驟(b)中，係在瓊斯試劑(Jones'reagent)之存在下，於適合的溶劑(例如丙酮)中進行氧化。在步驟(c)中，係將步驟(b)中所得到的中間化合物與一級或二級胺 HNR^4R^5 在適合的溶劑(例如乙腈)及適合的鹼(例如 K_2CO_3)之存在下反應，導入一胺基基團($-\text{NR}^4\text{R}^5$)。

另外，式(VI)之中間物可根據下列反應流程(8)來製備：

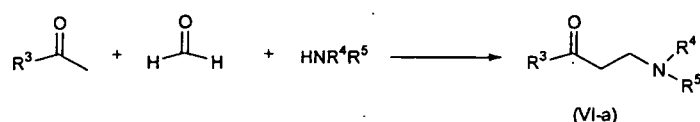
流程 8



反應流程(8)包含步驟(a)其中係將例如適合的酸與
 5 $\text{NH}(\text{CH}_3)(\text{OCH}_3)$ 在 1,1'-羰基二咪唑及適合的溶劑(例如
 CH_2Cl_2)之存在下反應。在下個步驟(b)中,將步驟(a)中所得
 到的產物與適合的格林納試劑(例如 4-氯丁基溴化鎂)在適
 合的溶劑(例如四氫呋喃)之存在下反應。在下個步驟(c)
 中,係將步驟(b)中所得到的中間物與一級或二級胺 HNR^4R^5
 10 在適合的溶劑(例如乙腈)、適合的鹼(例如 K_2CO_3)之存在下
 反應,導入一胺基基團(- NR^4R^5)。

另外,其中 q 代表 1 之式(VI)中間物(該中間物係以式
 (VI-a)表示)可根據下列反應流程(9)來製備:

流程 9

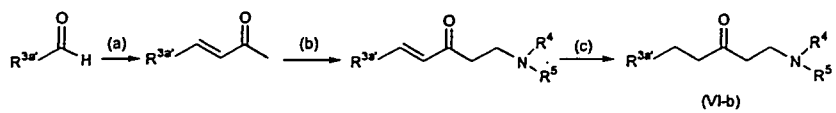


反應流程(9)包含其中將 R^3 之適合的乙醯基衍生物(例
 如乙醯基環己烷)與三聚甲醛及適合的一級或二級胺
 HNR^4R^5 (較佳為其鹽形式),在適合的酸(例如鹽酸及其類似
 物)及在適合的溶劑(例如醇,如乙醇)之存在下反應之步驟。
 20

式(VI)之中間物,其中 R^3 代表 $\text{R}^{3a'}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (其可能為
 該等其中 R^3 代表烷基、芳基烷基、芳基-O-烷基、芳基-烷

基-O-烷基、Het-烷基、Het-O-烷基或 Het-烷基-O-烷基以及 $R^{3a'}$ 與 R^3 相同但在與分子的其餘部分相連結之烷基鏈上少了 2 個碳原子之式(VI)中間物)及其中 q 代表 1(該中間物係以式(VI-b)表示)可根據下列反應流程(10)來製備：

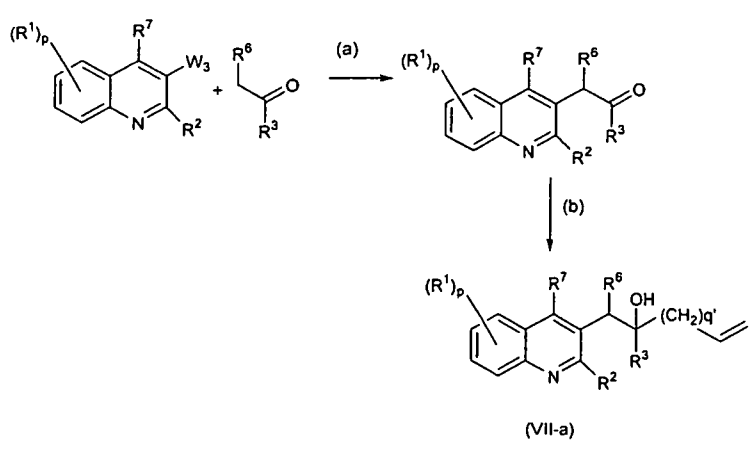
流程 10



反應流程 10 包含步驟(a)其中係將適合的醛與酮在適合的鹼(例如氫氧化鈉)之存在下反應。在下個步驟(b)中，將步驟(a)中所得到的產物與一級或二級胺 HNR^4R^5 在 $CH_2(=O)$ 、適合的酸(例如鹽酸及其類似物)及適合的溶劑(例如醇，如乙醇)之存在下反應。在下個步驟(c)中，係將步驟(b)中所得到的產物在適合的催化劑(例如鈀碳)及適合的溶劑(例如水及醇，如乙醇)之存在下氫化(H_2)。

式(VII-a)之中間物可根據下列反應流程(11)來製備：

流程 11

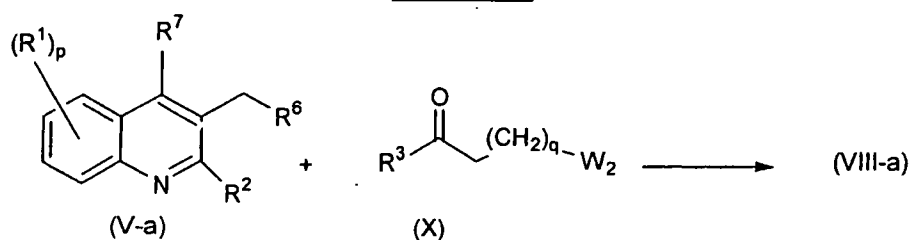


反應流程(11)包含將適當經取代之喹啉(其中 W_2 代表一適合的離去基團，例如鹵基，如溴)與適當經取代之二苯基乙酮(deoxybenzoin)在適合的催化劑(例如二乙酸鈮)、適合的配體(例如 X-PHOS)、適合的鹼(例如碳酸鈉)、適合的溶劑(例如二甲苯)之存在下於 N_2 氣流下反應之步驟。在下個步驟(b)中，將步驟(a)中所得到的產物與格林納氏試劑(例如 $CH_2=CH-(CH_2)_q-Mg-Br$ ，例如烯丙基溴化鎂)在適合的溶劑(例如四氫呋喃)中反應。

式(VII-b)之中間物可據此來製備。

式(VIII-a)之中間物可根據下列反應流程(12)來製備：

流程 12



在反應流程(12)中，將式(V-a)之中間物與式(X)(其合成請參照流程6、7及8)之中間物，於nBuLi之存在下在適合的溶劑(例如四氫呋喃)及適合的鹼(例如二異丙基胺)中反應。攪拌可增加反應速率。此反應合宜地係在介於-20至-70°C的溫度範圍內進行。

式(VIII-b)之中間物可據此來製備。

另外，式(IX-a)或(IX-b)之中間物可根據上述(V-a)或(V-b)中間物之反應製程製備。

下列實例係說明本發明而非僅限於此等實例。

【實施方式】

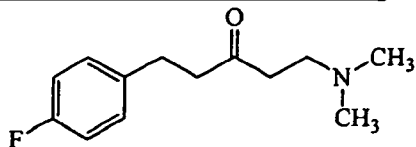
實驗部分

在某些化合物或中間物之立體碳的絕對立體化學構形或雙鍵的構形並非經實驗測定。在這些情況下，無進一步參照實際的立體化學構形，則將首先分離出的立體化學異構物形式稱為「A」而第二分離出的稱為「B」。然而，該「A」及「B」異構物形式可明白地由熟習本項技術者使用已知技術之方法(例如 NMR)來定性。在熟習技術者之理解內思慮找出最適合測定實際立體化學構形之方法。

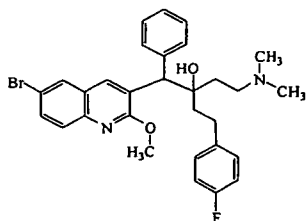
若「A」及「B」為立體異構物形式之混合物(特別是鏡像異構物之混合物)，其可進一步分離，在無進一步參照實際的立體化學構形時，其中所分離出個別的第一溶離份分別稱為「A1」及「B1」及第二溶離份分別稱為「A2」及「B2」。然而該「A1」、「A2」及「B1」、「B2」異構物形式，特別是該「A1」、「A2」及「B1」、「B2」鏡像異構物形式可明白地由熟習本項技術者使用已知技術之方法(例如X-光繞射)來定性。

在某些案例中，當指為特定非對映異構物或鏡像異構物之最終化合物或中間物轉變為另一最終化合物/中間物時，後者可接替前者所指之非對映異構物(A或B)或鏡像異構物(A1、A2、B1、B2)。

下文中「DMF」係指 N,N-二甲基甲醯胺，「iPA」係指異丙基胺，「THF」係指四氫呋喃，而「DIPE」係指異丙基醚。

實驗部分A. 中間化合物之製備實例 A1a. 中間物 18a 之製備

將 4-(4-氟苯基)-2-丁酮(0.029 mol)、甲醛(0.116 mol)及 N-甲基甲胺(0.116 mol)之濃 HCl(1.4 ml)及乙醇(48 ml)混合物攪拌及回流 24 小時，然後回到室溫。加入 HCl 1N。將混合物以乙醚清洗、以 K_2CO_3 2M 鹼化並以乙醚萃取。將有機層分離，乾燥($MgSO_4$)，過濾並蒸發溶劑。將殘餘物以管柱層析於矽膠上純化(溶離劑： $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 95/5/0.1; 15-40 μm)。收集二個溶離份並蒸發溶劑。產率：1.6 g 的中間物 18a (49 %)。

b. 中間物 1 之製備

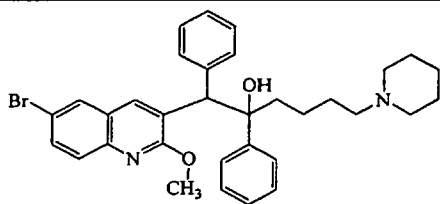
中間物 1(非對映異構物 A)

中間物 2(非對映異構物 B)

將溶於己烷之 $nBuLi$ 1.6M(0.0056 mol)於 $-20^\circ C$ 及於 N_2 氣流下逐滴加到 N-(1-甲基乙基)-2-丙醯胺(0.0564 mol)之 THF (10 ml)溶液中。將混合物於 $-20^\circ C$ 攪拌 20 分鐘，然後

冷卻至 -70°C 。加入 6-溴-2-甲氧基-3-(苯基甲基)-喹啉 [654655-69-3] (WO 2004/011436 之中間化合物 3) (0.0051 mol) 之 THF (20 ml) 溶液。將混合物於 -70°C 攪拌 90 分鐘。加入中間物 18a (根據 A1.a 所製備) (0.0072 mol) 之 THF (18 ml) 溶液。將混合物於 -70°C 攪拌 3 小時。於 -30°C 加入 H_2O 。以 EtOAc 萃取混合物。將有機層分離，乾燥 (MgSO_4)，過濾並蒸發溶劑。將殘餘物以管柱層析於矽膠上純化 (溶離劑： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98.5/1.5/0.1; 15-40 μm)，然後於 Kromasil 上 (溶離劑： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99/1/0.1; 10 μm) 純化。收集二個溶離份並蒸發溶劑。產率：0.2 g 的溶離份 1 及 0.13 g 的溶離份 2。將二個溶離份以 DIPE 結晶。將沉澱濾出並乾燥。產率：0.146 g 的中間物 1 (5 %) (m.p. 148°C) 及 0.076 g 的中間物 2 (3 %) (m.p. 157°C)。

c. 中間物 14 及 15 之製備



中間物 14 (非對映異構物 A)

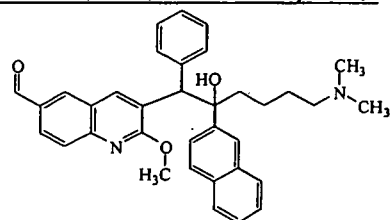
中間物 15 (非對映異構物 B)

將溶於己烷之 $n\text{BuLi}$ 1.6M (0.0018 mol) 於 -20°C 及於 N_2 氣流下逐滴加到二異丙基胺 (0.0018 mol) 之 THF (4 ml) 溶液中。將混合物於 -20°C 攪拌 20 分鐘，然後冷卻至 -70°C 。加入 6-溴-2-甲氧基-3-(苯基甲基)-喹啉 [654655-69-3]，WO2004/011436 中所述之中間物 3 (其內容係以引用的方式

並入本文中)(0.0015 mol)之 THF (5 ml)溶液。將混合物於
 -70°C 攪拌 90 分鐘。加入 1-苯基-5-(1-哌啶基)-1-丙酮(0.0018
 mol)之 THF (5 ml)溶液。將混合物於-70°C 攪拌 90 分鐘。加
 入 H₂O。以 EtOAc 萃取混合物。將有機層以飽和的 NaCl 水
 5 溶液清洗，乾燥(MgSO₄)，過濾並蒸發溶劑。將殘餘物(0.9 g)
 以管柱層析於 Kromasil 上純化(溶離劑：CH₂Cl₂/CH₃OH/
 NH₄OH 97/3/0.1;10μm)。收集二個溶離份並蒸發溶劑。產
 率：0.085 g 的中間物 14 (10 %; m.p.129°C)及 0.133 g 的第二
 溶離份(15 %)。將此溶離份以 DIPE 結晶。將沉澱濾出並於
 10 60°C 真空乾燥。產率：0.05 g 的中間物 15 (6 %; m.p.166°C)。

實例 A2

a-1. 中間物 4 之製備



中間物 4(非對映異構物 A)

中間物 5(非對映異構物 B)

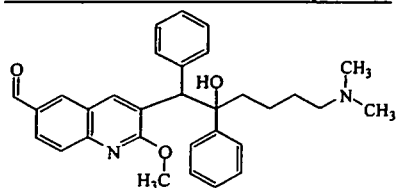
將溶於己烷之 nBuLi 1.6 M(0.0071 mol)於-70°C及於N₂
 氣流下逐滴加到 WO2004/011436 之 25903852 化合物 190
 (0.0028 mol)之THE (17 ml)溶液中。將混合物於-70°C攪拌1
 小時。於-70°C加入N,N-二甲基甲醯胺(0.014 mol)之THE (11
 20 ml)溶液。將混合物於-70°C攪拌2小時。加入H₂O。以EtOAc
 萃取混合物。將有機層以飽和的NaCl水溶液清洗，乾燥
 (MgSO₄)，過濾並蒸發溶劑。產率：1.45 g的中間物4(非對映

異構物 A)。

中間物 5 係根據如中間物 4 之相同製程，但是以 WO2004/011436 之化合物 191 為起始物所製備。產率：0.92 g 的中間物 5 (非對映異構物 B)。

5

a-2. 中間物 3 之製備

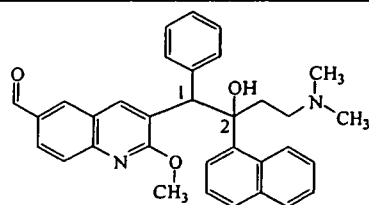


中間物 3 (非對映異構物 B)

中間物 3 係根據如中間物 4 之相同製程，但是以 WO2004/011436 之化合物 66 為起始物所製備。將殘餘物以 DIPE 結晶。產率：0.60 g 的中間物 3 (69 %；非對映異構物 B)。

10

a-3. 中間物 10、11、12 及 13 之製備



中間物 10 (非對映異構物 A)

中間物 11 (非對映異構物 B)

中間物 12 (A1)

中間物 13 (A2)

15

將 nBuLi (1.6M 溶於己烷, 14.1 ml, 0.0225 mol) 於 -70°C 及於氮氣流下逐滴加到 WO2004/011436 化合物 14 (5.0g, 9.0 mmol) 之 THE (50 ml) 溶液中。將混合物於 -70°C 攪拌 90

20

分鐘，然後加入 *N,N*-二甲基甲醯胺(5.5 ml, 0.072 mol)。將生成的混合物於-70°C 攪拌 2 小時，然後加入水。以 EtOAc 萃取混合物。將有機層以水清洗然後以食鹽水清洗，以 MgSO_4 乾燥，蒸發至乾。將殘餘物以異丙醚及甲醇結晶。
 5 產率：1.7 g 的中間物 10(38 %)。

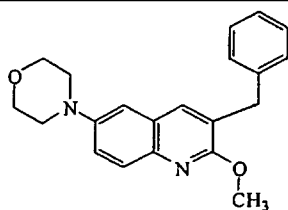
中間物 11(非對映異構物 B)係根據中間物 10 之製程，但是以 WO2004/011436 之化合物 15(B)為起始物所製備。
 產率：1.0 g 的中間物 11(22%)。

中間物 12(A1；1R,2S)係根據中間物 10 之製程，但是以
 10 WO2004/011436 之化合物 12(A1；1R,2S)為起始物所製備。
 產率：3.8 g 的中間物 12。

中間物 13(A2；1S,2R)係根據中間物 10 之製程，但是以 WO2004/011436 之化合物 13 (A2；1S,2R)為起始物所製備。
 15 產率：2 g 的中間物 13。

實例 A3

中間物6之製備

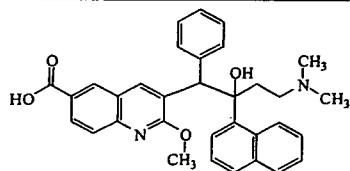


將 6-溴-2-甲氧基-3-(苯基甲基)-喹啉 [654655-69-3]
 20 (WO2004/011436中所述之中間化合物3)(2.0 g, 6.1 mmol)、嗎啉(0.644 ml, 7.3 mmol)、叁(二苯亞甲基丙酮)鈀(0.28 g, 0.31 mmol)、2-(二-第三丁基膦基)聯苯(0.18 g, 0.61 mmol)及第三

丁醇鈉(0.82 g, 8.54 mmol)之甲苯(20 ml)溶液於80°C攪拌24小時，然後冷卻至室溫並倒入水中。將有機層以EtOAc萃取，以水及鹽水清洗，乾燥(MgSO₄)，過濾並蒸發溶劑。將殘餘物以管柱層析於矽膠上純化(15-40μm, 200g, 環己烷/EtOAc 80:20)。收集溶離份並蒸發溶劑。產率：2.4 g的中間物6 (產率：78 %)。

實例 A4

a. 中間物7之製備

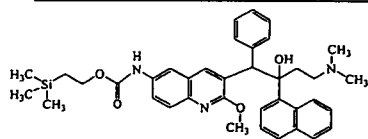


中間物 7(非對映異構物 A)

將 nBuLi(1.6M 溶於己烷, 14.1 ml, 0.0225 mol)於-70°C及於氮氣流下逐滴加到 W02004/011436 化合物 14 (5.0 g, 9.0 mmol)之 THE (50 ml)溶液中。將混合物於-70°C 攪拌 2 小時後加入乾冰。將生成的混合物於-70°C 攪拌 1 小時然後加入水。將沉澱濾出，以水、CH₃OH 然後 CH₃CH₂OH 清洗然後並真空乾燥。產率：0.8 g 的中間物 7 (17 %)。

從濾液中得到第二溶離份。產率：1.3 g 的中間物 7 (28 %)。

b. 中間物 8 及 9 之製備



中間物 8(非對映異構物 A)

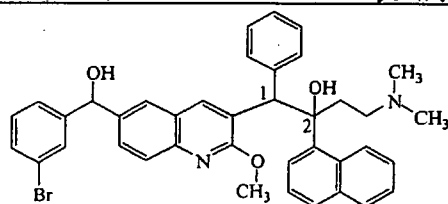
中間物 9(非對映異構物 B)

將疊氮基磷酸二苯酯(DPPA, 0.454 ml, 2.11 mmol)於氮氣流下加到中間物7(根據A4.a所製備)(1.1 g, 2.11 mmol)及三乙基胺(0.297 ml, 2.11 mmol)之甲苯(20 ml)溶液中。將混合物於80°C攪拌2小時然後加入2-(三甲基矽烷基)乙醇(0.61 ml, 4.2 mmol)。將溶液於80°C攪拌5小時然後於室溫下攪拌至隔夜。將混合物倒入水中並以EtOAc萃取。將有機層以水然後食鹽水清洗，乾燥(MgSO₄)，過濾並蒸發至乾。將殘餘物(1.3 g)以管柱層析於矽膠上純化(SiO₂ 15-40μm, 溶離劑：CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH：98/2/0.1)。收集純的溶離份並蒸發溶劑。產率：0.46 g的中間物8 (34 %)。

中間物9(非對映異構物B)係根據如中間物8之相同製程，但是以WO2004/011436之化合物15為起始物所製備。產率：0.70 g的中間物9 (52 %)。

實例 A5

a. 中間物16及17之製備



中間物 16(Al)

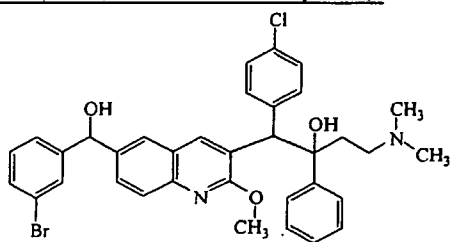
中間物 17(非對映異構物 A)

將溶於己烷之 nBuLi 1.6 M(0.563 ml, 0.90 mmol)於 N₂ 氣壓下逐滴加到冷卻至 -70°C 的 WO2004/011436 化合物 12(0.25 g, 0.45 mmol)之 THE (3 ml)溶液中。將混合物於 -70°C 攪拌 1 小時，然後緩慢地加入 3-溴苯甲醛(0.105 ml,

0.90 mmol)之 THE (0.5 ml)溶液。將反應混合物於-70°C 攪拌 1 小時然後於-40°C 以水稀釋。將有機層以乙酸乙酯萃取，並以鹽水清洗。接著，將有機層乾燥(MgSO₄)，過濾並濃縮。將粗產物(0.34 g)以管柱層析於矽膠上純化(15-40μm, 30 g, CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 97:3:0.1)。產率：0.11 g 的中間物 16(37%；1R,2S)。

中間物 17(非對映異構物 A)係根據如中間物 16 之相同製程，但是以 WO2004/011436 之化合物 14 為起始物所製備) 產率：0.11 g 的中間物 17 (34 %)。

b. 中間物 18 之製備



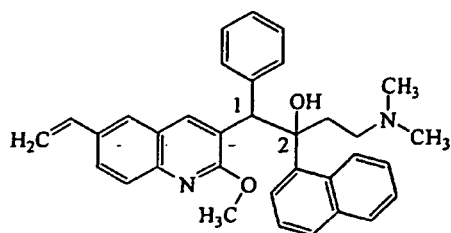
中間物 18 (非對映異構物 B)

據此，中間物 18(非對映異構物 B)係根據如中間物 16 之相同製程，但是以 WO2004/011436 之化合物 36 為起始物所製備。產率：0.13 g 的中間物 18 (36 %)。

B. 最終化合物之製備

實例 B1

a. 化合物 8、9 及 10 之製備



化合物 8(非對映異構物 A)

化合物 9(A1)

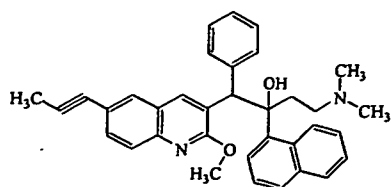
化合物 10(非對映異構物 B)

5 將 WO 2004/011436 化合物 14(非對映異構物 A, RS 及 SR 混合物;)(0.1 g, 0.18 mmol)、三丁基乙烯錫(0.114 g, 0.36 mmol)及 PdCl₂(PPh₃)₂(0.013 g, 0.018 mmol)之 N,N-二甲基甲
 10 醯胺(3 ml)混合物於微波中加熱(80°C, 10分鐘, 100 W)。將混合物冷卻, 倒入 KF (10 % w/w)水溶液中, 以 EtOAc 萃取並以矽藻土(Celite)短封墊過濾。將有機層以水然後鹽水清洗並以 MgSO₄ 乾燥, 過濾及蒸發至乾。將殘餘物(0.26 g)以管柱層析於矽膠上純化(溶離劑: CH₂Cl₂: 100 至 CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH; 98/2/0.2)。收集純的溶離份並蒸發溶劑。產率: 0.018 g 的化合物 8(非對映異構物 A; 產率: 45 %, mp: 164°C)。

15 化合物 9 係根據相同製程, 但是以 WO2004/011436 之化合物 12(α S, β R; [843663-66-1])為起始物所製備。產率: 0.060 g 的化合物 9 (A1; 1R,2S; 產率: 45 %)。

20 化合物 10 係根據相同製程, 但是以 WO2004/011436 之化合物 15(非對映異構物 B, RR 及 SS 混合物)為起始物所製備。產率: 0.055 g 的化合物 10 (非對映異構物 B; 產率: 31 %, mp: 185°C)。

b. 化合物 13 及 14 之製備



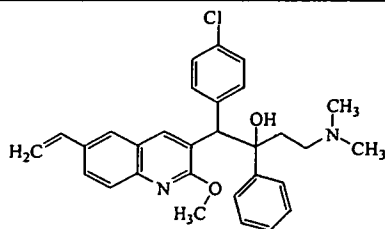
化合物 13 (非對映異構物 A)

化合物 14 (非對映異構物 B)

化合物 13 係根據化合物 8 之製程，但是使用適當的炔試劑所製備。產率：45 % (非對映異構物 A；mp：100°C)。

化合物 14 係根據化合物 10 之製程，但是使用適當的炔試劑所製備。產率：51 % (非對映異構物 B；mp：202°C)。

c. 化合物 1 及 2 之製備



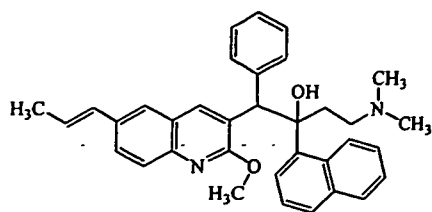
化合物 1 (非對映異構物 A)

化合物 2 (非對映異構物 B)

化合物 1 係根據化合物 8 之製程，但是以 WO2004/011436 之化合物 37 為起始物所製備 (非對映異構物 A)。產率：25 % (非對映異構物 A；m.p.：184°C)。

化合物 2 係根據化合物 10 之製程，但是以 WO2004/011436 之化合物 36 為起始物所製備 (非對映異構物 B)。產率：23 % (非對映異構物 B；m.p.：187°C)。

d. 化合物 11 及 12 之製備



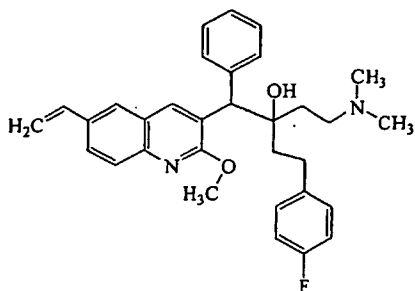
化合物 11 (非對映異構物 A)

化合物 12 (非對映異構物 B)

化合物 11 係根據化合物 8 之製程所製備。產率：65 % (非對映異構物 A, (E)；mp：190°C；)

化合物 12 係根據化合物 10 之製程所製備。產率：47 % (非對映異構物 B, (E)；mp：189°C)。

e. 化合物 6 及 7 之製備



化合物 6 (非對映異構物 A)

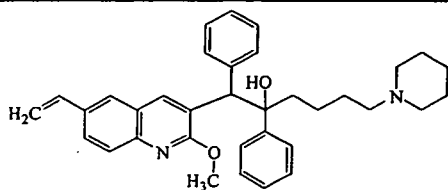
化合物 7 (非對映異構物 B)

將中間物 1 (0.2 g, 0.00036 mol)、三丁基(乙烯基)錫(0.21 ml, 0.000725 mol)及二氯雙(三苯基膦)鉀(0.025 g, 0.000036 mol)之 DMF (4 ml) 溶液於 80°C 的微波中攪拌 10 分鐘 (100 W)。然後再加入另份的三丁基(乙烯基)錫(1 當量)及二氯雙(三苯基膦)鉀(0.05 當量)並將混合物再次於 80°C 的微波中攪拌 10 分鐘 (100 W)。然後將混合物冷卻至室溫，倒入 KF 10 % 的溶液中並於 EtOAc 中稀釋。將混合物於室溫攪拌 1 小時，以矽藻土 (Celite) 過濾及以水清洗。將有機層分離，以鹽水清

洗，以MgSO₄乾燥，過濾並蒸發溶劑。將殘餘物以管柱層析於矽膠上純化(溶離劑：CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH；從100/0/0至97/3/0.3；Sunfire 5 μm)。收集純的溶離份並蒸發溶劑。然後將產物以DIPE結晶。產率：0.067 g的化合物6 (37 %；mp：135°C)。

據此，化合物7係根據相同之製程，但是以中間物2 (根據A1.b所製備)為起始物所製備。產率：化合物7 (20 %；m.p：156°C)。

f. 化合物34及35之製備



化合物 34 (非對映異構物 A)

化合物 35 (非對映異構物 B)

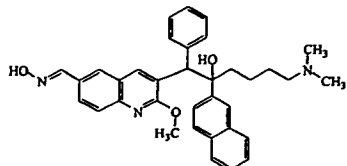
將中間物14(根據A1.c所製備)(0.35 mmol)、三丁基(乙烯基)錫(0.7 mmol)及PdCl₂(PPh₃)₂(0.035 mmol)之*N,N*-二甲基甲醯胺(4 ml)混合物於微波中加熱(80°C, 30', 100W)。然後將混合物冷卻，倒入KF(10%重量/重量)的水溶液中。加入EtOAc並將混合物以矽藻土(Celite)短封墊過濾。將濾液倒出並將有機層以水及鹽水清洗，以MgSO₄乾燥，過濾並蒸發至乾。將殘餘物以SFC純化(吡啶管柱，溶離劑：CO₂/MeOH/異丙基胺：80/20/0.5)。收集純的溶離份並蒸發溶劑。產率：0.02 g的化合物34(非對映異構物A；11%)。

化合物 35 係根據化合物 34 之製程，但是以中間物 15

(根據 A1.c 所製備)為起始物所製備。產率：0.045 g 的化合物 35(非對映異構物 B)(25 %)。

實例 B2

5 a. 化合物 32 及 33 之製備



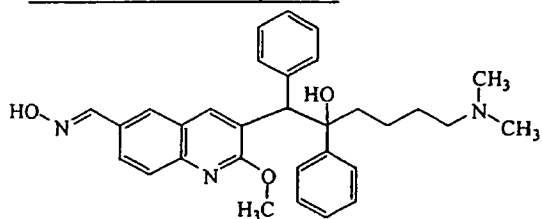
化合物 33 (非對映異構物 A)

化合物 32 (非對映異構物 B)

將中間物 4(根據 A2.a-1 所製備)(0.38 mmol)及羥基胺鹽
酸鹽(0.57 mmol)之吡啶(2 ml)溶液於室溫下攪拌 18 小時。將
混合物倒入水中並以 EtOAc 萃取。將有機層分離，以鹽水清
洗，以 MgSO_4 乾燥，過濾並蒸發溶劑。將殘餘物(0.4 g)以管
柱層析於矽膠上純化(溶離劑： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$
96/4/0.4 至 88/12/1.2；kromasil Si 5 μm)。收集純的溶離份並
蒸發溶劑。產率：0.044 g 的化合物 33 (21%, m.p. 180°C)。

化合物 32 係根據相同製程，但是以中間物 5(根據 A2.a-1
所製備)為起始物所製備。產率：0.1 g 的化合物 32 (非對映
異構物 B) 33 %。

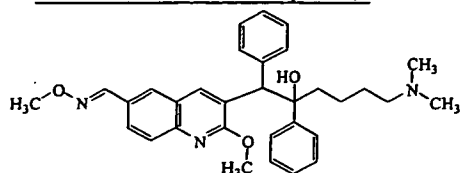
b. 化合物 3 之製備



化合物 3 (非對映異構物 B)

化合物 3 係根據化合物 33 之製程，但是以中間物 3 (根據 A2.a-2 所製備) 為起始物所製備。產率：0.072 g 的化合物 3 (非對映異構物 B) 43 %。

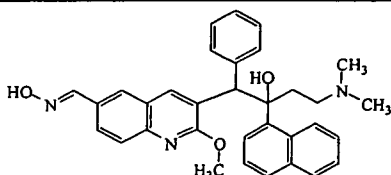
c. 化合物 4 之製備



化合物 4 (非對映異構物 B)

化合物 4 係根據化合物 33 之製程，但是以中間物 3 (根據 A2.a-2 所製備) 及甲氧基胺鹽酸鹽為起始物所製備。產率：0.082 g 的化合物 4 (非對映異構物 B) 48 %。

d. 化合物 23 及 24 之製備



化合物 23 (非對映異構物 A)

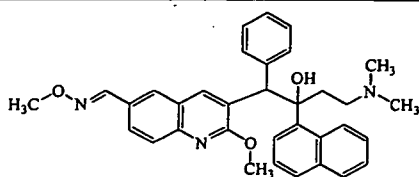
化合物 24 (非對映異構物 B)

將中間物 10 (非對映異構物 A) (根據 A2.a-3 所製備) (0.15 g, 0.297 mmol) 及羥基胺鹽酸鹽 (0.031 g, 0.446 mmol) 之吡啶 (2 ml) 混合物於室溫下攪拌至隔夜，倒入水並以 EtOAc 萃取。將有機層以水然後鹽水清洗，以 MgSO_4 乾燥，過濾並蒸發至乾。將殘餘物 (0.17 g) 以管柱層析於矽膠上純化 (Sunfire 5 μm , 溶離劑： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ ：99/1/0.1 至 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ ：94/6/0.5)。收集純的溶離份並蒸發溶劑。產率：0.07

g的化合物23 (46 %, m.p.=187°C)。

化合物 24(非對映異構物 B)係根據如化合物 23 之相同製程，但是以中間物 11(非對映異構物 B)(根據 A2.a-3 所製備)為起始物所製備。產率：0.064 g 的化合物 24 (41 %, m.p. 167°C)。

e. 化合物 25 及 26 之製備



化合物 26 (非對映異構物 A)

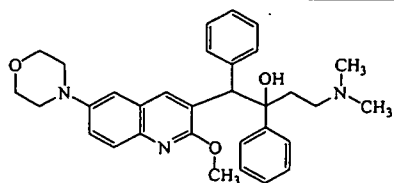
化合物 25 (非對映異構物 B)

化合物 26 係根據化合物 23 之製程，但是以中間物 10 (根據 A2.a-3 所製備)及甲氧基胺鹽酸鹽為起始物所製備。產率：0.083 g 的化合物 26(非對映異構物 A)(39 % ; m.p.=170°C)。

化合物 25 係根據化合物 23 之製程，但是以中間物 11 (根據 A2.a-3 所製備)及甲氧基胺鹽酸鹽為起始物所製備。產率：0.115 g 的化合物 25 (非對映異構物 B)(54 % ; m.p.=228°C)。

實例 B3

a. 化合物 5 及 36 之製備

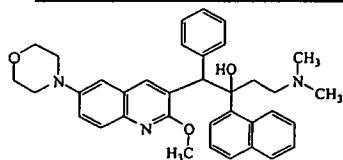


化合物 36 (非對映異構物 A)

化合物 5 (非對映異構物 B)

將溶於己烷之 $n\text{BuLi}$ 1.6M(2.24 ml, 3.60 mmol)於 -20°C 及於 N_2 氣流下逐滴加到二異丙基胺(0.503 ml, 3.60 mmol)之 THF (8 ml)溶液中。將混合物於 -20°C 攪拌 20 分鐘，然後冷卻至 -70°C 。緩慢加入中間物 6 (根據 A3 所製備)(1.0 g, 3.0 mmol)之 THF (10 ml)溶液。將混合物於 -70°C 攪拌 1 小時 30 分。緩慢加入 3-(二甲基胺基)-1-苯基-1-丙酮(0.64 g, 3.6 mmol)之 THF (7 ml)溶液。將混合物於 -70°C 攪拌 3 小時，於 -30°C 以冰水進行水解並以 EtOAc 萃取。將有機層分離，以 MgSO_4 乾燥，過濾並蒸發溶劑。將殘餘物(1.5 g)以管柱層析於矽膠上純化 (SiO_2 15-40 μm , 溶離劑： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ ：99/1/0.1)。收集純的溶離份並蒸發溶劑。將產物以甲醇結晶，得到 0.087 g 的化合物 36 (6 %, m.p.= 190°C)(非對映異構物 A) 及 0.088 g 的化合物 5 (6 %, m.p.= 140°C)(非對映異構物 B)。

b. 化合物 30 之製備

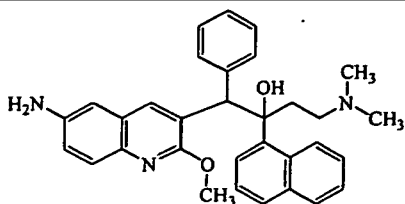


化合物 30 (非對映異構物 B)

化合物 30 係根據化合物 5 之製程，但是以中間物 6 (根據 A3 所製備) 及如化合物 5 製程中之 3-(二甲基胺基)-1-(1-萘基)-1-丙酮為起始物所製備。產率：0.087 g 的化合物 30 (非對映異構物 B) (5 %; m.p.= 210°C)。

實例B4

化合物15及16之製備



化合物 15 (非對映異構物 A)

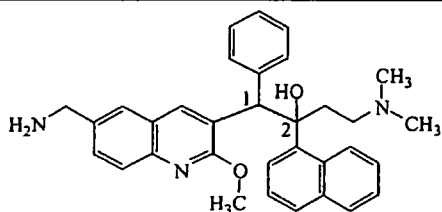
化合物 16 (非對映異構物 B)

將四丁基溴化銨(TBAB 1M 之 THF 溶液, 1.45 ml, 1.45 mmol)於 0°C 逐滴加到中間物 8 (根據 A4.b 所製備)(0.46 g, 0.72 mmol)之 THF (5 ml)溶液中。將混合物於室溫攪拌 2 小時, 然後倒入 NaHCO₃ 10%水溶液中並以 EtOAc 萃取。將有機層以水然後鹽水清洗, 以 MgSO₄ 乾燥, 過濾並蒸發至乾。將殘餘物(0.45 g)以管柱層析於矽膠上純化(Sunfire 5μm, 溶離劑: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH: 98/2/0.2)。收集純的溶離份並蒸發溶劑。產率: 0.014 g 的化合物 15 (4 %, m.p.= 205°C)。

化合物 16 係根據如化合物 15 之相同製程, 但是以中間物 9 (根據 A4.b 所製備)為起始物所製備。產率: 0.037 g 的化合物 16 (7 %)。

實例B5

化合物17、18、19及20之製備



化合物 17 (非對映異構物 A)

化合物 20 (非對映異構物 B)

化合物 18 (鏡像異構物 A1)

化合物 19 (鏡像異構物 A2)

將中間物13 (根據A2.a-3所製備)(鏡像異構物A2, 2.0 g, 3.96 mmol)之NH₃/MeOH (7N, 40 ml)溶液於室溫下攪拌18小時，然後加入Pd/C (10%無水, 2.0 g)。將生成的懸浮液置於4巴(bar)的H₂下並攪拌24小時。將混合物以矽藻土(Celite)短封墊過濾並將溶劑蒸發至乾。將殘餘物(2.0 g)以管柱層析於矽膠上純化 (SiO₂15-40μm, 溶離劑：CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH：93/7/0.5)。收集純的溶離份並蒸發溶劑。產率：0.40 g的化合物19 (A2；1S,2R；20 %)。

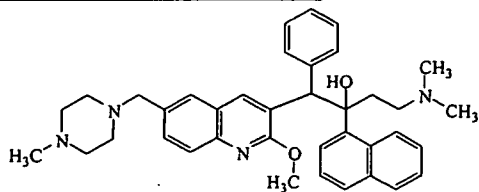
化合物17 (非對映異構物A)係根據如化合物19之相同製程，但是以中間物10(根據A2.a-3所製備)為起始物所製備。產率：0.083 g的化合物17 (8 %, m.p.=180°C)。

化合物20 (非對映異構物B)係根據如化合物19之相同製程，但是以中間物11(根據A2.a-3所製備)為起始物所製備。產率：0.06 g的化合物20 (20 %, m.p.=184°C)。

化合物18 (A1；1R,S2) 係根據如化合物19之相同製程，但是以中間物12(根據A2.a-3所製備)為起始物所製備。產率：0.73 g的化合物18 (19 %)。

實例 B6

化合物29之製備

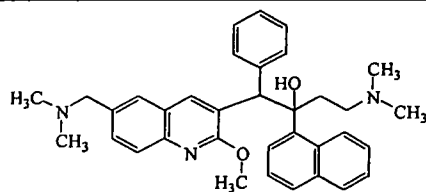


化合物29 (非對映異構物A)

將中間物10(根據A3.a-3所製備)(0.0002 mol)及甲基哌啶(0.0007 mol)之 CH_3CN (3 ml)、 THE (3 ml)及 AcOH (0.15 ml)混合物於室溫下攪拌2小時。加入 BH_3CN (聚合物載體) (0.0003 mol)，然後加入 CH_3CN (0.0003 mol)。將混合物於室溫攪拌48小時，倒入 H_2O 中並以 EtOAc 萃取。將有機層以飽和的 NaCl 水溶液清洗，乾燥(MgSO_4)，過濾並蒸發溶劑。將殘餘物以管柱層析於矽膠上純化(溶離劑： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0.2至92/8/0.8； $5\mu\text{m}$)。收集純的溶離份並蒸發溶劑。產率：0.021 g的化合物29 (12 %)。

實例B7

化合物21及22之製備



化合物 21 (非對映異構物 A)

化合物 22 (非對映異構物 B)

將氰基硼氫化鈉(0.056 g, 8.9 mmol)加到化合物17(根據B5所製備)(0.15 g, 0.30 mmol)、甲醛30 %水溶液(0.24 ml, 3.0 mmol)及乙酸(0.15 ml)之乙腈(3 ml)溶液中。將反應混合物於室溫下攪拌48小時並倒入水中。將有機層以 EtOAc 萃取並以鹽水清洗，以 MgSO_4 乾燥，過濾並蒸發至乾。將殘餘物(0.18 g)以管柱層析於矽膠上純化(Sunfire $5\mu\text{m}$, 溶離劑： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 98/2/0.2 至 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 94/6/0.6)。收集純的溶離份並蒸發溶劑。產率：0.07

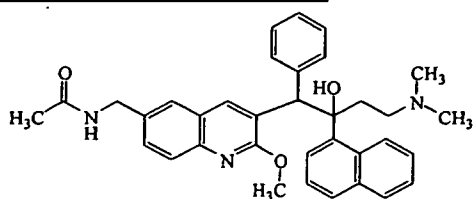
g 的化合物 **21** (44 %)。

化合物 **22** (非對映異構物 B) 係根據如化合物 **21** 之相同製程，但是以化合物 **20** (非對映異構物 B) (根據 B5 所製備) 為起始物所製備。產率：0.063 g 的化合物 **22** (40 %)。

5

實例 B8

化合物 27 之製備



化合物 27 (非對映異構物 B)

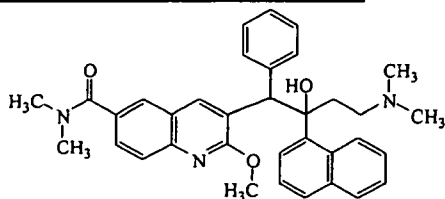
10

將化合物 **20** (根據 B5 所製備) (80 mg, 0.158 mmol)、乙醯氯 (0.011 ml, 0.158 mmol) 三乙基胺 (0.024 ml, 0.174 mmol) 之 CH_2Cl_2 (5 ml) 溶液於室溫下攪拌 24 小時。將混合物倒入水中並以 CH_2Cl_2 萃取。將有機層以水清洗，以 MgSO_4 乾燥，過濾並蒸發至乾。將殘餘物 (0.14 g) 以管柱層析於矽膠上純化 (Sunfire 5 μm , 溶離劑： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ ：98/2/0.2 至 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ ：94/6/0.6)。收集純的溶離份並蒸發溶劑。產率：0.084 g 的化合物 **27** (97 %, m.p. = 203°C)。

15

實例 B9

a. 化合物 28 之製備

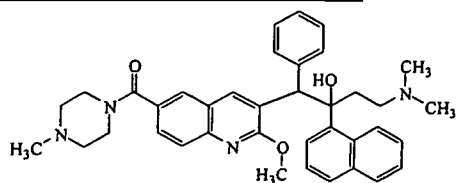


化合物 28 (非對映異構物 A)

20

將中間物 7(根據 A4.a 所製備)(0.15 g, 0.288 mol)、二甲基胺鹽酸鹽(0.047 g, 0.576 mol)、羥基苯并三唑(0.047 g, 0.346 mol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(0.066 g, 0.346 mol)、三乙基胺(0.081 ml, 0.576 mol)之 THE (2 ml)及 CH₂Cl₂ (2 ml)溶液於室溫下攪拌 18 小時，然後倒入水中。將有機層以 CH₂Cl₂ 萃取並以水清洗，以 MgSO₄ 乾燥，過濾並蒸發至乾。將殘餘物(0.15 g)以管柱層析於矽膠上純化(Kromasil 5μm, 溶離劑：CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH：99/1/0.1)。收集純的溶離份並蒸發溶劑。產率：0.010 g 的化合物 **28** (64 %)。

b. 化合物 31 之製備

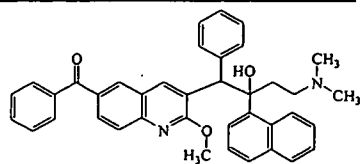


化合物 31 (非對映異構物 A)

化合物 31 係根據化合物 28 之製程，但是以中間物 7 (根據 A4.a 所製備)及 1-甲基哌啶為起始物所製備。產率：0.039 g 的化合物 31 (非對映異構物 A) (39 %；m.p.=195°C)。

實例 B10

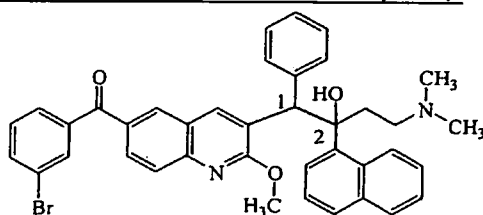
a. 化合物 37 之製備



化合物 37 (非對映異構物 A)

將溶於己烷之 $n\text{BuLi}$ 1.6 M (1.4 ml, 0.018 mol) 於 -70°C 冷卻及於 N_2 氣壓下加到 6-溴- α -[2-(二甲基氨基)乙基]-2-甲氧基- α -1-萘基- β -苯基-3-喹啉乙醇 (非對映異構物 A, RS 及 SR 混合物; WO 2004/011436 之化合物 14) (0.5 g, 0.009 mol) 之 THF (10 mol) 溶液中。將混合物於 -70°C 攪拌 2 小時，然後逐滴加入 N -甲基- N -甲氧基苯甲醯胺 (0.3 g, 0.0018 mol) 之 THF (2.5 ml) 溶液。將反應混合物於 -70°C 攪拌 3 小時，然後以水稀釋。將有機層乾燥 (MgSO_4)，過濾並濃縮。將粗產物以 SFC 對掌層析純化 (ChiralPak ADH $5\mu\text{m}$ ，溶離劑： CO_2/MeOH 10/ $i\text{PA}$ ：92/8/0.5)。產率：63 mg 的化合物 37 (13 %)。

b. 化合物 38 及 39 之製備



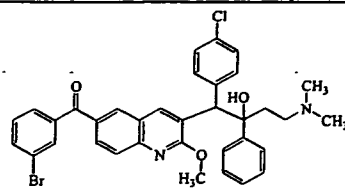
化合物 38 (Al)

化合物 39 (非對映異構物 A)

將氧化鎂 (0.11 g) 分次加到中間物 16 (根據 A5.a 所製備) (0.11 g, 0.166 mmol) 之 CH_2Cl_2 (5 ml) 溶液中，並將反應混合物於室溫下攪拌 5 小時。將生成的溶液以矽藻土過濾並以 CH_2Cl_2 清洗。將濾液濃縮至乾。將產物以 2-丙醇結晶。產率：82 mg 的化合物 38 (Al; 1R,2S) (75%, m.p. = 118°C)。

化合物 39 係根據化合物 38 之製程，但是以中間物 17 (根據 A5.a 所製備) 為起始物所製備。產率：0.030 g 的化合物 39 (非對映異構物 A) (34 %)。

c. 化合物 40 之製備



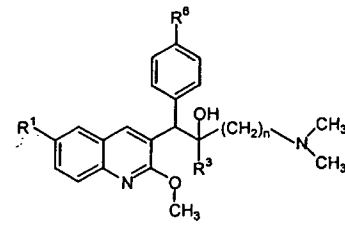
化合物 40 (非對映異構物 B)

化合物 40 係根據化合物 38 之製程，但是以中間物 18 (根據 A5.b 所製備) 為起始物所製備。產率：0.13 g 的化合物 40 (非對映異構物 B) (36 %； m.p.=185°C)。

表 1 至 3 所列之式(Ia)化合物係根據上述製程(實例編號)之一所製備。

對於許多的化合物，熔點係以科夫納熱板所得來，該熱板係由帶有線性溫度梯度之加熱板、滑動指針及攝氏溫度計所組成。

表 1:



化合物編號	實例編號	R ¹	R ³	R ⁶	n	立體化學及熔點
1	B1.c			--Cl	2	非對映異構物 A； 184°C
2	B1.c			--Cl	2	非對映異構物 B； 187°C
3	B2.b			--H	4	非對映異構物 B

化合物 編號	實例 編號	R ¹	R ³	R ⁶	n	立體化學及熔點
4	B2.c			--H	4	非對映異構物 B
36	B3.a			--H	2	非對映異構物 A ; 190°C
5	B3.a			--H	2	非對映異構物 B ; 140°C
6	B1.e			--H	2	非對映異構物 A ; 135°C
7	B1.e			--H	2	非對映異構物 B ; 156°C
8	B1.a			--H	2	非對映異構物 A ; 164°C
9	B1.a			--H	2	Al ; 1R,2S ; 152 °C
10	B1.a			--H	2	非對映異構物 B ; 185°C
11	B1.d			--H	2	非對映異構物 A ; 190 °C
12	B1.d			--H	2	非對映異構物 B ; 189°C
13	B1.b			--H	2	非對映異構物 A ; 100°C
14	B1.b			--H	2	非對映異構物 B ; 202°C
15	B4			--H	2	非對映異構物 A ; 205°C
16	B4			--H	2	非對映異構物 B
17	B5			--H	2	非對映異構物 A ; 180°C
18	B5			--H	2	Al ; 1R,2S

化合物 編號	實例 編號	R ¹	R ³	R ⁶	n	立體化學及熔點
19	B5			--H	2	A2; 1S,2R
20	B5			--H	2	非對映異構物B; 184°C
21	B7			--H	2	非對映異構物 A
22	B7			--H	2	非對映異構物 B
23	B2.d			--H	2	非對映異構物A; 187°C
24	B2.d			--H	2	非對映異構物B; 167°C
25	B2.e			--H	2	非對映異構物B; 228°C
26	B2.e			--H	2	非對映異構物 A; 170°C
27	B8			--H	2	非對映異構物 B; 203°C
28	B9.a			--H	2	非對映異構物 A
29	B6			--H	2	非對映異構物 A
30	B3.b			--H	2	非對映異構物 B; 210°C
31	B9.b			--H	2	非對映異構物 A; 195°C
32	B2.a			--H	4	非對映異構物 B; 218°C
33	B2.a			--H	4	非對映異構物 A; 180°C

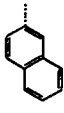
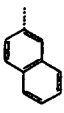
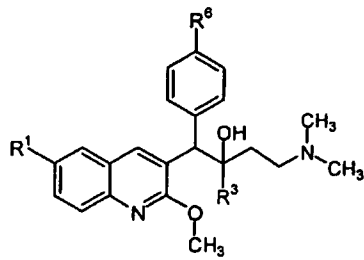
化合物 編號	實例 編號	R ¹	R ³	R ⁶	n	立體化學及熔點
41	B1.a			--H	4	非對映異構物 B
42	B1.a			--H	4	非對映異構物 A

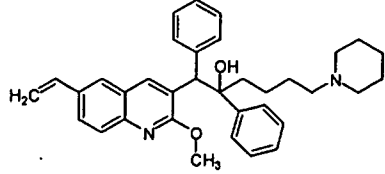
表 2:



化合物 編號	實例 編號	R ¹	R ³	R ⁶	立體化學及熔點
37	B10.a			--H	非對映異構物 A ; 202°C
38	B10.b			--H	Al ; 1R,2S ; 118°C
39	B10.b			--H	非對映異構物 A ; 170°C
40	B10.c			--Cl	非對映異構物 B ; 185°C

5

表 3:



化合物編號	實例編號	立體化學及熔點
34	B1.f	非對映異構物 A
35	B1.f	非對映異構物 B

C.分析方法

A.LCMS

某些化合物的質量係以LCMS(液相層析質譜)來記錄。
所用之方法係如下述。

通用製程A

HPLC測量係使用Alliance HT 2795 (Waters)系統來進行，該系統包含帶有脫氣機的四個幫浦、自動取樣機、光二極體陣列偵測器(DAD)及如下列個別方法中所說明之管柱，而該管柱係保持在30°C的溫度。來自管柱之流體被分開至MS光譜儀。MS偵測器配置一個電子噴霧離子化來源。毛細管針電壓為3 kV而來源溫度係於LCT上維持在100°C(來自Waters公司之Flight ZsprayTM質譜儀-用於方法1、2、3及4)及3.15 kV於ZQTM上110°C(來自Waters公司之簡便四極ZsprayTM質譜儀-用於方法5、6及7)。使用氮氣作為霧化氣體。數據之取得係以Waters-Micromass MassLynx-Openlynx數據系統來進行。

通用製程B

LC 測量係使用 UPLC(超高效液相層析法)Acquity

(Waters)系統來進行，該系統包含一對帶有脫氣機之幫浦、一自動取樣機、一光二極體陣列偵測器(DAD)及如下列個別方法中所述之管柱，而該管柱係保持在 40°C 的溫度。來自管柱之流體被帶至 MS 偵測器中。該 MS 偵測器配置一個電子噴霧離子化來源。毛細管針電壓為 3 kV 而來源溫度係於 Quattro(Waters 公司之三段四極桿質譜儀)上維持在 130°C。使用氮氣作為霧化氣體。數據之取得係以 Waters-Micromass MassLynx-Openlynx 數據系統來進行。

方法 1:

加於通用製程A: 逆相HPLC係於Kromasil C18管柱(5 μ m, 4.6 x 150 mm)以1.0 ml/min之流速來進行。應用三個移動相(移動相 A: 100 % 7 mM乙酸銨; 移動相B: 100 %乙腈; 移動相C: 0.2 %甲酸 + 99.8 %超純水)來進行下列梯度條件: 從30 % A、40 % B及30 % C (保持1分鐘)至100% B(4分鐘內)、100 % B進行5分鐘，並以最初的條件再平衡3分鐘。使用5 μ l的注射量。錐孔電壓為正離子化模式20 V。質譜係使用0.08秒的掃描延遲時間於0.8秒內從100掃描至900所得到。

方法2:

加於通用製程A: 逆相HPLC係於Xterra-MS C18管柱(5 μ m, 4.6 x 150 mm)以1.0 ml/min之流速來進行。應用二個移動相(移動相A: 100 % 7 mM乙酸銨; 移動相B: 100 %乙腈; 來進行下列梯度條件: 從85 % A、15% B (保持0.5分鐘)至20

% A, 80 % B(5分鐘內), 於20 % A及80 % B保持6分鐘並以最初的條件再平衡3分鐘。使用20 μ l的注射量。錐孔電壓為正離子化模式20 V。質譜係使用0.08秒的掃描延遲時間於0.8秒內從100掃描至900所得。

5

方法3:

加於通用製程 A: 逆相 HPLC 係於 Xterra-MS C18 管柱 (5 μ m, 4.6 x 150 mm) 以 1.0 ml/min 之流速來進行。應用二個移動相(移動相 A: 100 % 7 mM 乙酸銨; 移動相 B: 100 % 乙腈; 來進行下列梯度條件: 從 85 % A、15% B (保持 3 分鐘)至 20 % A, 80 % B(5 分鐘內), 於 20 % A 及 80 % B 保持 6 分鐘並以最初的條件再平衡 3 分鐘。使用 20 μ l 的注射量。錐孔電壓為正離子化模式 20 V 及負離子化模式 20 V。質譜係使用 0.08 秒的掃描延遲時間於 0.8 秒內從 100 掃描至 900 所得。

10

15

方法4:

加於通用製程 A: 逆相 HPLC 係於 Kromasil C18 管柱 (5 μ m, 4.6 x 150 mm) 以 1.0 ml/min 之流速來進行。應用三個移動相(移動相 A: 100 % 7 mM 乙酸銨; 移動相 B: 100 % 乙腈; 移動相 C: 0.2 % 甲酸 + 99.8 % 超純水)來進行下列梯度條件: 從 30 % A、40 % B 及 30 % C (保持 1 分鐘)至 100% B(4 分鐘內)、100 % B 進行 5 分鐘, 並以最初的條件再平衡 3 分鐘。使用 5 μ l 的注射量。錐孔電壓為正及負離子化模式

20

20 V。質譜係使用 0.08 秒的掃描延遲時間於 0.8 秒內從 100 掃描至 900 所得。

方法5:

5 加於通用製程A：逆相HPLC係於Sunfire C18管柱(3.5 μm , 4.6 x 100 mm)以0.8 ml/min之最初流速來進行。應用二個移動相(移動相A：35 % 6.5mM乙酸胺 + 30 %乙腈 + 35 %甲酸(2 ml/l)；移動相B：100 %乙腈)來進行下列梯度條件：從100 % A (保持1分鐘)至100% B(4分鐘內)，於100 % B以1.2 ml/min的流速保持4分鐘並以最初的條件再平衡3分鐘。使用10 μl 的注射量。錐孔電壓為正及負離子化模式20 V。質譜係使用0.3秒的掃描延遲時間於0.4秒內從100掃描至1000所得。

方法6:

15 加於通用製程A：逆相HPLC係於Sunfire C18管柱(3.5 μm , 4.6 x 100 mm)以0.8 ml/min之最初流速來進行。應用二個移動相(移動相A：35 % 6.5mM乙酸胺 + 30 %乙腈 + 35 %甲酸(2 ml/l)；移動相B：100 %乙腈)來進行下列梯度條件：從100 % A (保持1分鐘)至100% B(4分鐘內)，於100 % B以1.2 ml/min的流速保持4分鐘並以最初的條件再平衡3分鐘。使用10 μl 的注射量。以四種不同的錐孔電壓(20、40、50、55 V)使用正離子化模式。質譜係使用0.1秒的掃描延遲時間於0.4秒內從100掃描至1000所得。

方法 7

加於通用製程 A：逆相 HPLC 係於 Sunfire C18 管柱 (3.5 μm , 4.6 x 100 mm) 以 0.8 ml/min 之最初流速來進行。應用二個移動相 (移動相 A：25 % 7 mM 乙酸胺 + 50 % 乙腈 + 25 % 甲酸 (2 ml/l)；移動相 B：100 % 乙腈) 來進行下列梯度條件：從 100 % A (保持 1 分鐘) 至 100 % B (4 分鐘內)，於 100 % B 以 1.2 ml/min 的流速保持 4 分鐘並以最初的條件再平衡 3 分鐘。使用 10 μl 的注射量。錐孔電壓為正及負離子化模式 20 V。質譜係使用 0.3 秒的掃描延遲時間於 0.4 秒內從 100 掃描至 1000 所得。

方法 8:

加於通用製程 B：逆相 UPLC 係於 Waters Acquity 橋聯的乙基矽氧烷/矽膠混成 (BEH) C18 管柱 (1.7 μm , 2.1 x 100 mm;) 以 0.4 ml/min 之流速來進行。應用二個移動相 (移動相 A：100 % 7 mM 乙酸胺；移動相 B：100 % 乙腈) 來進行下列梯度條件：從 80 % A 及 20 % B (保持 0.5 分鐘) 至 10 % A 及 90 % (3.5 分鐘內)，保持 2 分鐘並以最初的條件再平衡 2 分鐘。使用 2 μl 的注射量。錐孔電壓為正離子化模式 20、30、45、60 V。質譜係使用 0.1 秒的掃描延遲時間於 0.2 秒內從 100 掃描至 1000 所得。

當化合物為異構物之混合物時，其在 LCMS 法中得到不同的波峰，但在 LCMS 表中僅給予主要組份的滯留時間。

表 4：LCMS：(MH^+)、(游離鹼之) 質子化分子離子及滯留時

間(R_t ，以分鐘表示)

化合物編號	LCMS 方法	(MH^+)	R_t (分鐘)
1	6	487	4.98
2	6	487	4.87
3	5	498	4.21
4	5	512	4.83
5	6	512	4.25
6	6	499	4.93
7	6	499	4.92
8	1	503	6.90
9	5	503	4.98
10	5	503	4.82
11	6	517	5.23
12	6	517	5.05
13	6	515	5.10
14	6	515	4.95
15	1	492	4.50
16	4	492	3.65
17	2	506	9.34
18	3	506	8.64
19	2	506	8.40
20	2	506	8.14
21	2	534	9.53
22	2	534	9.36
23	1	520	5.00

化合物編號	LCMS 方法	(MH ⁺)	R _t (分鐘)
24	1	520	4.28
25	1	534	5.51
26	1	534	6.23
27	2	548	9.27
28	1	548	4.70
29	2	589	8.97
30	5	562	4.53
31	3	603	9.18
32	3	548	8.94
33	3	548	9.20
34	5	521	5.00
35	5	521	4.92
36	6	512	4.02
37	7	581	3.47
38	5	659	5.20
39	7	659	4.35
40	5	643	5.27
41	8	531	4.20
42	8	531	4.29

B. 旋光度

旋光度係使用旋光儀來測量。 $[\alpha]_D^{20}$ 係指於溫度20°C以鈉光D線之波長(589 nm)所測量之旋光度。光程長度為1 dm。在實際值之後係記載用於測量旋光度之溶液濃度及溶劑。

表5：旋光度數據

化合物編號	$[\alpha]_D^{20}$	濃度	溶劑
9	-221.34°	C=0.328 重量/體積%	DMF
38	-206.95°	C=0.518 重量/體積%	DMF

D. 藥理學實例

D.1. 於活體外試驗化合物抗結核分枝桿菌之方法

於平底、無菌的96孔塑膠微量滴定盤中加入100 μl的Middlebrook (1x)液體培養基。隨後，將25 μl體積的化合物儲存溶液(10x最終試驗濃度)加入第2列中連續雙重複的孔槽，以評估其對細菌生長之效應。使用客製化機器人系統(麻州霍金頓Zymark公司)直接於微量滴定盤的第2至11列連續進行五倍次稀釋。每3次稀釋後更換量液管吸頭以使高疏水性化合物之吸量錯誤降至最小。各微量滴定盤中包含具有(第1列)及不具有(第12列)接種物之未處理的對照樣本。每孔約5000 CFU的結核分枝桿菌(菌株H37RV)以100 μl之Middlebrook (1x)液體培養基體積加到A至H排(第12列除外)。將相同量無接種物之液體培養基加到第12列的A至H排。培養係於37°C於濕化的空氣中進行7天(培養箱具有開放空氣閥及連續通風設備)。在培養結束的前一天(培養後6天)，於所有的孔槽中加入20 μl體積之刃天青(Resazurin) (1：5)並將滴定盤於37°C另再培養24小時。於第7天以螢光定量細菌生長。

螢光係以電腦控制的螢光光度計(Molecular Devices公司之Spectramax Gemini EM)於530 nm的激發光波長及590 nm的發射光波長讀取。化合物所達成的生長抑制百分率係根據標準方法來計算並以 IC_{90} ($\mu\text{g/ml}$)值來表示， IC_{90} 係定義為抑制90%細菌生長之濃度。參見表6。

D.2. 於活體外試驗化合物對恥垢分枝桿菌(M. Smegmatis) ATCC607菌株之抗細菌活性之方法

於平底、無菌的96孔塑膠微量滴定盤中加入180 μl 添加了0.25% BSA的無菌去離子水。隨後，將45 μl 體積的化合物儲存溶液(7.8x最終試驗濃度)加入第2列中連續雙重複的孔槽，以評估其對細菌生長之效應。使用客製化機器人系統(麻州霍金頓Zymark公司)直接於微量滴定盤的第2至11列進行連續五倍次稀釋(180 μl 中的45 μl)。每3次稀釋後更換量液管吸頭以使高疏水性化合物之吸量錯誤降至最小。各微量滴定盤中包含具有(第1列)及不具有(第12列)接種物之未處理的對照樣本。每孔約250 CFU的細菌接種物以100 μl 之2.8x Mueller-Hinton液體培養基體積加到A至H排(第12列除外)。將相同量無接種物之液體培養基加到第12列的A至H排。培養係於37°C於濕化的5% CO_2 空氣中進行48小時(培養箱具有開放空氣閥及連續通風設備)。在培養結束前(培養後二天)，以螢光定量細菌生長。因此，係於所有的孔槽中加入20 μl 體積之阿爾瑪藍(Alamar Blue)(10x)並將此盤於50°C另再培養2小時。

螢光係以電腦控制的螢光光度計(Biosearch 公司之 Cytofluor)於 530 nm 的激發光波長及 590 nm 的發射光波長 (增益值 30)來讀取。化合物所達成的生長抑制百分率係根據標準方法來計算並以 $IC_{90}(\mu g/ml)$ 來表示， IC_{90} 係定義為抑制 90%細菌生長之濃度。參見表 6。

D.3. 於活體外試驗化合物抗各種非分枝桿菌菌株之抗細菌活性之方法

製備用於易感染性試驗之細菌懸浮液：

用於此項研究之細菌係於含有 100 ml Mueller-Hinton 液體培養基(Becton Dickinson-編號 275730)之無菌去離水的燒瓶中於 37°C、震盪下生長至隔夜。將儲存液(0.5 ml/試管)儲存於 -70°C 直到使用。於微量滴定盤中進行細菌滴定以偵測 $TCID_{50}$ ，其中 $TCID_{50}$ 係代表於 50 %的接種培養中產生細菌生長之稀釋度。

一般而言，易感染性試驗係使用約 100 $TCID_{50}$ 之接種量。

抗細菌易感染性試驗： IC_{90} 測定

微量滴定盤分析

於平底、無菌的 96 孔塑膠微量滴定盤中加入 180 μl 添加了 0.25 % BSA 的無菌去離子水。隨後，將 45 μl 體積的化合物儲存溶液(7.8x 最終試驗濃度)加入第 2 列中。直接於微量滴定盤的第 2 至 11 列進行連續五倍次稀釋(180 μl 中的 45

5 μl)。各微量滴定盤中包含具有(第 1 列)及不具有(第 12 列)接
 種物之未處理的對照樣本。依照細菌種類每孔約 10 至 60
 CFU 的細菌接種物 (100 TCID₅₀) 以 100 μl 之 2.8x
 Mueller-Hinton 液體培養基體積加到 A 至 H 排(第 12 列除
 10 外)。將相同量無接種物之液體培養基加到第 12 列的 A 至 H
 排。培養係於 37°C 一般大氣下進行 24 小時(培養箱具有開
 放空氣閥及連續通風設備)。在培養結束時(培養後一天)，以
 螢光定量細菌生長。因此，在接種培養後 3 小時，於所有的
 孔槽中加入 20 μl 量之刃天青(0.6 mg/ml)並將滴定盤再培養
 至隔夜。顏色由藍色變成粉色顯示細菌生長。

15 螢光係以電腦控制的螢光光度計(Biosearch 公司之
 Cytofluor)於 530 nm 的激發光波長及 590 nm 的發射光波長來
 讀取。化合物所達成的生長抑制%係根據標準方法來計算。
 IC₉₀(以 $\mu\text{g/ml}$ 表示)係定義為抑制 90%細菌生長之濃度。結果
 係如表 6 中所示。

瓊脂稀釋法

MIC₉₉值(得到99%細菌生長抑制之最小濃度)可藉由進
 行標準的瓊脂稀釋法根據NCCLS標準^{*}來測定，其中所使用
 的培養基包括Mueller-Hinton瓊脂。

20 ^{*} 臨床實驗室標準學會，2005。用於好氧性細菌的稀釋抗
 細菌易感染性試驗之方法：已認可之標準-第六版。

時間殺菌分析

化合物的殺細菌或抑制細菌活性可於時間殺菌分析中

使用液體培養基微量稀釋法^{*}來測定。在金黃色葡萄球菌及抗甲西林金黃色葡萄球菌(MRSA)之時間殺菌分析中，金黃色葡萄球菌及 MRSA 之起始接種物為 10^6 CFU/ml 之 Muller Hinton 液體培養基。抗細菌化合物係使用 0.1 至 10 倍的 MIC(亦即如微量測定盤分析中所測定之 IC_{90})。孔槽中無抗細菌劑的為培養生長的對照組。將含有微生物及試驗化合物之測定盤置於 37°C 培養。0、4、24 及 48 小時後，將培養樣本移出藉由於無菌 PBS 中連續稀釋(10^{-4} 至 10^{-6})及植入 (200 μl) Mueller Hinton 瓊脂中來測定菌數。將此盤於 37°C 下培養 24 小時並測定菌落數。殺菌曲線可由每毫升 (ml) $\log_{10}$ CFU 對時間做圖來建構。殺細菌效應通常係定義為相較於未處理的接種物，每 ml 的 CFU 數下降 $3\text{-}\log_{10}$ 。藉由連續稀釋移除潛在的藥物殘留效應並計算植入所用最高稀釋度之菌落。

* Zurenko, G.E. 等人，U-100592 及 U-100766 於活體外之活性，新穎的呋唑啉酮抗細菌劑。 *Antimicrob. Agents Chemother.* **40**, 839-845 (1996)。

細胞 ATP 量之測定

為了分析細胞總 ATP 濃度之變化(使用 Roche 公司的 ATP 生物發光套組)，分析係藉由將金黃色葡萄球菌 (ATCC29213) 培養於 100 ml Mueller Hinton 燒瓶中並於震盪培養器中以 37°C (300 rpm) 培養 24 小時來進行。測量 $OD_{405\text{ nm}}$ 及計算 CFU/ml。將培養稀釋至 1×10^6 CFU/ml (ATP 測

量之最終能濃度：每孔 1×10^5 CFU/100 μ l)並加入 0.1 至 10 倍 MIC(亦即如微量測定盤分析中所測定之 IC₉₀)之試驗化合物。將這些試管於 300 rpm 及 37°C 下培養 0、30 及 60 分鐘。由壓蓋試管中取用 0.6 ml 細菌懸浮液並加到新的 2 ml 艾本德(eppendorf)試管中。加入 0.6 ml 細胞解離試劑(Roche 套組)，以最大速度旋轉並於室溫下培養 5 分鐘。於冰上冷卻。讓冷光光度計暖機至 30°C(具有注射器之化學發光分析儀試驗室系統(Luminoskan Ascent Labsystems))。於一列(=6 孔)加入 100 μ l 的相同樣本。使用注射器系統於每個孔槽中加入 100 μ l 的螢光酶試劑。測量發光 1 秒鐘。

表 6： IC₉₀ 值(μ g/ml)

化合物 編號	STA 1	SPN 1	MTB 1	MSM	EFA	SPY	PAE	ECO
	B29213	6305	H37R	ATCC	29212	8668	27853	35218
29	9.3	10.5		2.6				
25	8.5	2.1	1.7	0.3	8.46	8.46	8.46	53.37
26	53.4	18.9	8.5	0.3	53.37	53.37	53.37	53.37
2	48.7	1.7		1.4	38.69	1.22		
1	48.7	1.7		0.0				
24	8.2	1.6		2.3				
23	6.5	0.3	7.3	0.3	18.44	8.24	8.24	51.97
21	10.7	13.4		0.7				
22	9.5	21.3		18.9				
13	51.5	0.3		0.003	51.47	51.47		

化合物 編號	STA 1	SPN 1	MTB 1	MSM	EFA	SPY	PAE	ECO
	B29213	6305	H37R	ATCC	29212	8668	27853	35218
14	45.9	1.5		0.3	51.47	40.88		
12	51.7	0.7		0.3	51.67	51.67		
10	50.3	20.0		8.0				
8	50.3	2.0	3.6	0.0	50.27	50.27	44.8	50.27
9	50.3	0.3	0.2	0.003	50.27	50.27	50.27	50.27
30	44.6	14.1	8.9	0.1	44.62	44.62	22.36	56.17
11	51.7	1.8		0.01	51.67	51.67	51.67	
5	40.6	9.1		0.04	40.64	40.64		51.17
20	35.8	8.0		40.2				
17	8.0	8.0	3.6	0.4				
31	38.0	10.7	4.8	0.4				
19	8.0	1.8	8.0	1.6	40.17	8.01	8.01	40.17
18	8.0	3.6	1.6	0.4	17.94	6.37	8.01	8.01
27	34.6	8.7	21.8	4.4				
16	43.8	24.6	31.0	7.8				
15	7.8	7.8	1.6	0.3				
28	43.5	10.9	3.5	0.1				
6	1.6	1.3		0.1				
7	1.6	1.3		1.3				
3	7.9	49.8		7.9				
32	1.7	10.9		7.7				
33	1.7	1.9		1.7				
34	1.7	2.1		1.7				
35	1.7	10.4		1.7				

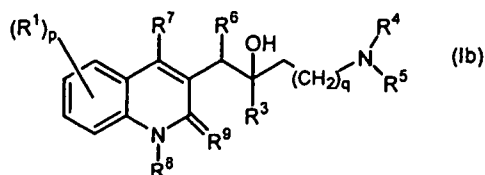
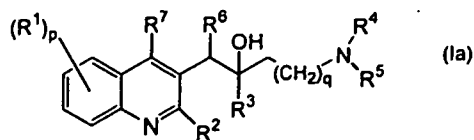
化合物 編號	STA 1	SPN 1	MTB 1	MSM	EFA	SPY	PAE	ECO
	B29213	6305	H37R	ATCC	29212	8668	27853	35218
4	8.1	10.2		1.6				
41	1.7	1.7		1.3				
42	1.7	1.7		1.5				
36	51.2	51.2		8.1	51.2	40.6		51.2

ECO 35218係指大腸桿菌(ATCC35218)；EFA 29212係指糞腸球菌(ATCC29212)；PAE 27853係指綠膿桿菌(ATCC27853)；SPN 6305係指肺炎鏈球菌(ATCC6305)；SPY 8668係指化膿性鏈球菌(ATCC8668)；STA 29213係指金黃色葡萄球菌(ATCC29213)；MSM 607係指恥垢分枝桿菌(ATCC607)；MTB H37RV係指結核分枝桿菌(H37RV菌株)；ATCC 係指美國菌種保存中心。



十、申請專利範圍：

1. 一種式(Ia)或(Ib)之化合物：



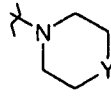
包括其任何立體化學異構物形式，其中

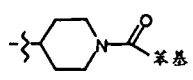
q 為等於 0、1、2、3 或 4 之整數；

p 為等於 1、2、3 或 4 之整數；

R¹ 為烯基、炔基、-C=N-OR¹¹、胺基、單或二(烷基)胺基、胺基烷基、單或二(烷基)胺基烷基、烷基羰基胺基烷基、胺基羰基、單或二(烷基)胺基羰基、芳基羰基、R^{5a}R^{4a}N 烷基、R^{5a}R^{4a}N-、R^{5a}R^{4a}N-C(=O)-；

R² 為氫、烷基氧基、芳基、芳基氧基、羥基、巯基、烷基氧基烷基氧基、烷基硫基、單或

二(烷基)胺基、吡咯啉基或式  之基，其中 Y 為 CH₂、O、S、NH 或 N-烷基；

R³ 為烷基、芳基烷基、芳基-O-烷基、芳基-烷基-O-烷基、芳基、Het、Het-烷基、Het-O-烷基、Het-烷基-O-烷基或  ；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫、烷基或苯甲基；或

R^4 及 R^5 共同及包括與其相連結之氮原子可形成一個由下列群組中選出之基：吡咯啉基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吡咯基、咪唑啉基、吡唑啉基、2-咪唑啉基、2-吡唑啉基、咪唑基、吡唑基、三唑基、哌啉基、吡啉基、哌嗪基、咪唑啉基、噻嗪基、吡嗪基、三嗪基、嗎啉基及噻嗎啉基，各基視需要經烷基、鹵基、鹵烷基、羥基、烷基氧基、胺基、單或二烷基胺基、烷基硫基、烷基氧基烷基、烷基硫基烷基及噻啉基取代；

R^{4a} 及 R^{5a} 共同與其相連結之氮原子形成一個由下列組成之群中選出之基：吡咯啉基、哌啉基、哌嗪基、嗎啉基、4-噻嗎啉基、2,3-二氫異吲哚-1-基、噻唑啉-3-基、1,2,3,6-四氫吡啉基、六氫-1H-氮呋基、六氫-1H-1,4-二氮呋基、六氫-1,4-氧氮呋基、1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基、吡咯啉基、吡咯基、咪唑啉基、吡唑啉基、2-咪唑啉基、2-吡唑啉基、咪唑基、吡唑基、三唑基、吡啉基、噻嗪基、噻啉基、吡嗪基及三嗪基，各基視需要經 1、2、3 或 4 個取代基取代，各取代基係獨立地選自烷基、鹵烷基、鹵基、芳基烷基、羥基、烷基氧基、胺基、單或二烷基胺基、烷基硫基、烷基硫

基烷基、芳基、吡啶基或嘧啶基；

R^6 為視需要經鹵基、氰基或 C_{1-6} 烷基氧基取代之苯基；

R^7 為氫、鹵基、烷基、芳基或 Het；

R^8 為氫或烷基；

R^9 為酮基；或

R^8 及 R^9 共同形成 $-CH=CH-N=$ 基；

R^{11} 為氫或烷基；

芳基 為一碳環，其係選自苯基、萘基、茚萘基或四氫萘基，各視需要經 1、2 或 3 個取代基取代，各取代基係獨立地選自羥基、鹵基、氰基、硝基、胺基、單或二烷基胺基、烷基、鹵烷基、烷基氧基、鹵烷基氧基、羧基、烷基氧基羰基、胺基羰基、嗎啉基或單或二烷基胺基羰基；

Het 為一單環雜環，其係選自 N-苯氧基哌啶基、哌啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、呋唑基、異呋唑基、噻唑基、異噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或嗒嗪基；或一雙環雜環，其係選自喹啉基、喹諾啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋唑基、苯并異呋唑基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、2,3-二氫苯并[1,4]二氧己環基或苯并[1,3]間二氧雜戊烯基；各單環

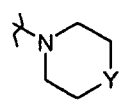
或雙環雜環視需要經 1、2 或 3 個取代基取代，各取代基係獨立地選自鹵基、羥基、烷基或烷基氧基；

其醫藥上可接受鹽類。

5 2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

R^1 為 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-C=N-OR^{11}$ 、胺基、單或二(C_{1-6} 烷基)胺基、胺基 C_{1-6} 烷基、單或二(C_{1-6} 烷基)胺基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羰基胺基 C_{1-6} 烷基、胺基羰基、單或二(C_{1-6} 烷基)胺基羰基、芳基羰基、 $R^{5a}R^{4a}N$ 烷基、 $R^{5a}R^{4a}N-$ 、 $R^{5a}R^{4a}N-C(=O)-$ ；

R^2 為氫、 C_{1-6} 烷基氧基、芳基、芳基氧基、羥基、巰基、 C_{1-6} 烷基氧基 C_{1-6} 烷基氧基、 C_{1-6} 烷基硫基、單或二(C_{1-6} 烷基)胺基、吡咯啉基或式



之基，其中 Y 為 CH_2 、O、S、NH 或 $N-C_{1-6}$ 烷基；

R^3 為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 環烷基、芳基 C_{1-6} 烷基、芳基-O- C_{1-6} 烷基、芳基- C_{1-6} 烷基-O- C_{1-6} 烷基、芳基、Het、Het- C_{1-6} 烷基、Het-O- C_{1-6} 烷基或 Het- C_{1-6} 烷基-O-烷基或 ；

R^4 及 R^5 各自獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基或苯甲基；或

R^4 及 R^5 共同及包括與其相連結之 N 可形成一個由下列
群組中選出之基：吡咯啉基、2-吡咯啉基、
3-吡咯啉基、吡咯基、咪唑啉基、吡唑啉基、
2-咪唑啉基、2-吡唑啉基、咪唑基、吡唑基、
5 三唑基、哌啉基、吡啉基、哌嗪基、咪唑啉
基、嗒嗪基、嘧啉基、吡嗪基、三嗪基、嗎
啉基及噻嗎啉基，各基視需要經 C_{1-6} 烷基、
鹵基、鹵基 C_{1-6} 烷基、羥基、 C_{1-6} 烷基氧基、
胺基、單或二(C_{1-6} 烷基)胺基、 C_{1-6} 烷基硫基、
10 C_{1-6} 烷基氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基硫基 C_{1-6} 烷
基及嘧啉基取代；

R^{4a} 及 R^{5a} 共同與其相連結之氮原子形成一個由下列組
成之群中選出之基：吡咯啉基、哌啉基、哌
嗪基、嗎啉基、4-噻嗎啉基、2,3-二氫異吲哚
15 -1-基、噻唑啉-3-基、1,2,3,6-四氫吡啉基、六
氫-1H-氮呋基、六氫-1H-1,4-二氮呋基、六氫
-1,4-氧氮呋基、1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基、吡
咯啉基、吡咯基、咪唑啉基、吡唑啉基、2-
咪唑啉基、2-吡唑啉基、咪唑基、吡唑基、
20 三唑基、吡啉基、嗒嗪基、嘧啉基、吡嗪基
及三嗪基，各基視需要經 1、2、3 或 4 個取
代基取代，各取代基係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、
多鹵基 C_{1-6} 烷基、鹵基、芳基 C_{1-6} 烷基、羥
基、 C_{1-6} 烷基氧基、 C_{1-6} 烷基氧基 C_{1-6} 烷基、

胺基、單或二(C₁₋₆ 烷基)胺基、C₁₋₆ 烷基硫基、
C₁₋₆ 烷基氧基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基硫基 C₁₋₆ 烷
基、芳基、吡啶基或嘧啶基；

R⁶ 為視需要經鹵基、氰基或 C₁₋₆ 烷基氧基取代
之苯基；

R⁷ 為氫、鹵基、C₁₋₆ 烷基、芳基或 Het；

R⁸ 為氫或 C₁₋₆ 烷基；

R⁹ 為酮基；或

R⁸ 及 R⁹ 共同形成-CH=CH-N=基；

R¹¹ 為氫或 C₁₋₆ 烷基；

芳基 為一碳環，其係選自苯基、萘基、茚萘基或
四氫萘基，各視需要經 1、2 或 3 個取代基取
代，各取代基係獨立地選自羥基、鹵基、氰
基、硝基、胺基、單或二(C₁₋₆ 烷基)胺基、C₁₋₆
烷基、多鹵基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基氧基、鹵基
C₁₋₆ 烷基氧基、羧基、C₁₋₆ 烷基氧基羰基、胺
基羰基、嗎啉基或單或二(C₁₋₆ 烷基)胺基羰
基；

Het 為單環雜環，其係選自 N-苯氧基哌啶基、哌
啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、
噻吩基、呋唑基、異呋唑基、噻唑基、異噻
唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或噻嗪基；
或雙環雜環，其係選自喹啉基、喹諾啉基、
吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋唑基、苯并異

呋唑基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、苯并
呋喃基、苯并噻吩基、2,3-二氫苯并[1,4]二氧
己環基或苯并[1,3]間二氧雜戊烯基；各單環
或雙環雜環視需要經 1、2 或 3 個取代基取
代，各取代基係獨立地選自鹵基、羥基、C₁₋₆
烷基或 C₁₋₆ 烷基氧基。

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中 R¹ 為 C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-C=N-OR¹¹、胺基、單或二(C₁₋₆ 烷基) 胺基、胺基 C₁₋₆ 烷基、單或二(C₁₋₆ 烷基)胺基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基羰基胺基 C₁₋₆ 烷基、胺基羰基、單或二(C₁₋₆ 烷基) 胺基羰基、R^{5a}R^{4a}N 烷基、R^{5a}R^{4a}N-、R^{5a}R^{4a}N-C(=O)-。
4. 如申請專利範圍第 3 項之化合物，其中 R¹ 為 C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-C=N-OR¹¹、R^{5a}R^{4a}N 烷基、R^{5a}R^{4a}N-、R^{5a}R^{4a}N-C(=O)-。
5. 如申請專利範圍第 4 項之化合物，其中 R¹ 為 C₂₋₆ 烯基或 -C=N-OR¹¹。
6. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中 p 等於 1。
7. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中 R² 為 C₁₋₆ 烷基氧基。
8. 如申請專利範圍第 7 項之化合物，其中 R² 為 C 甲基氧基。
9. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中

R^3 為芳基 C_{1-6} 烷基或芳基。

10. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中 q 等於 1 或 3。

11. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中 R^4 及 R^5 代表 C_{1-6} 烷基。

12. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中 R^4 及 R^5 共同與其相連結之氮原子形成一個哌啶基。

13. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中 R^6 為視需要經鹵基取代之苯基。

14. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中 R^7 為氫。

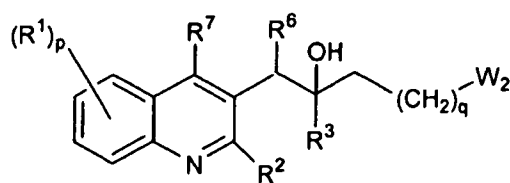
15. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中該化合物為式(Ia)化合物。

16. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物為式(Ia)化合物且其中 R^1 為 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-C=N-OR^{11}$ 、胺基、胺基 C_{1-6} 烷基、單或二(C_{1-6} 烷基)胺基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羰基胺基 C_{1-6} 烷基、單或二(C_{1-6} 烷基)胺基羰基、芳基羰基、 $R^{5a}R^{4a}N$ 烷基、 $R^{5a}R^{4a}N-$ 、 $R^{5a}R^{4a}N-C(=O)-$ ； R^2 為烷基氧基； R^3 為芳基烷基或芳基； R^4 及 R^5 為 C_{1-6} 烷基；或 R^4 及 R^5 共同與其相連結之氮原子形成一個哌啶基； R^6 為視需要經鹵基取代之苯基； R^7 為氫； R^{11} 為氫或 C_{1-4} 烷基； q 為 1 或 3； p 為 1。

17. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，係用作

為醫藥。

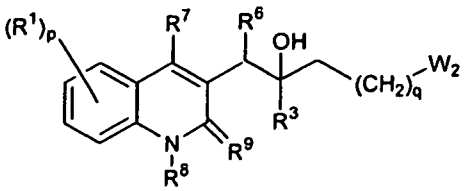
18. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，係用作為供治療細菌感染之醫藥。
19. 如申請專利範圍第 18 項之化合物，其中該細菌感染為分枝桿菌感染。
20. 一種醫藥組合物，其包含醫藥上可接受載劑以及作為活性成份、治療上有效量之如申請專利範圍第 1 至 16 項中任一項之化合物。
21. 一種如申請專利範圍第 1 至 16 項中任一項之化合物之用途，係用於製造供治療細菌感染之醫藥品。
22. 如申請專利範圍第 21 項之用途，其中該細菌感染為革蘭氏陽性菌之感染。
23. 如申請專利範圍第 22 項之用途，其中該革蘭氏陽性菌為肺炎鏈球菌(*Streptococcus pneumoniae*)。
24. 如申請專利範圍第 22 項之用途，其中該革蘭氏陽性菌為金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)。
25. 一種下式之化合物



(VIII-a)

其中 W_2 代表一適合的離去基，且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 p 及 q 係如申請專利範圍第 1 項中定義者。

26. 一種下式之化合物

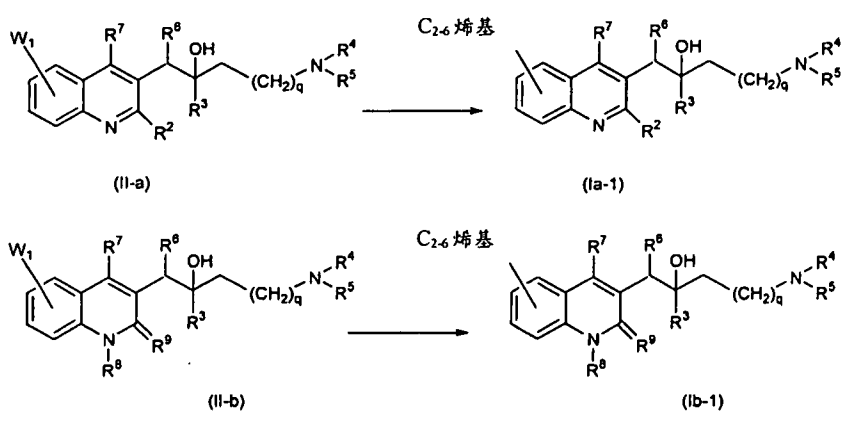


(VIII-b)

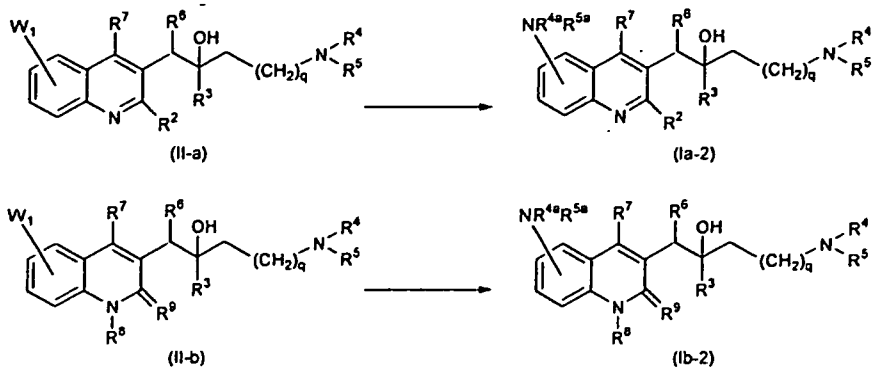
其中 W_2 代表一適合的離去基，且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 p 及 q 係如申請專利範圍第 1 項中定義者。

27. 一種製備如申請專利範圍第 1 項之化合物之方法，其特徵為

a) 將式(II-a)或(II-b)之中間物(其中 W_1 代表適合的離去基)與三丁基(C_{2-6} 烯基)錫在適合的催化劑及適合的溶劑之存在下反應，

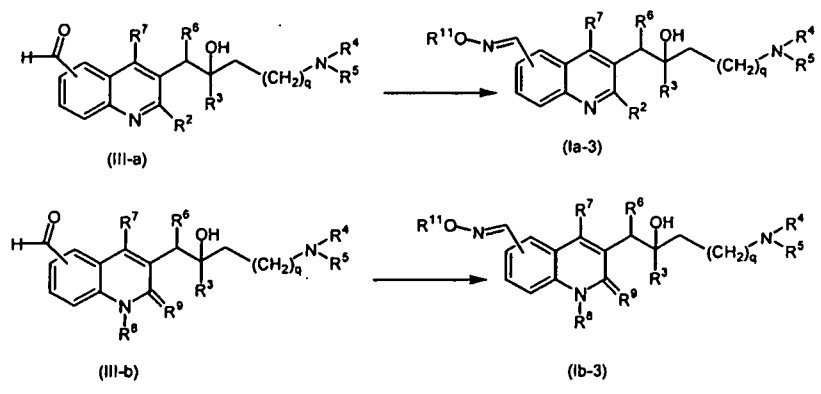


其中所有的變數係如申請專利範圍第 1 項之定義；
b) 將式(II-a)或(II-b)之中間物(其中 W_1 代表適合的離去基)與 $R^{5a}R^{4a}NH$ 在適合的催化劑、適合的配體、適合的鹼及適合的溶劑之存在下反應，



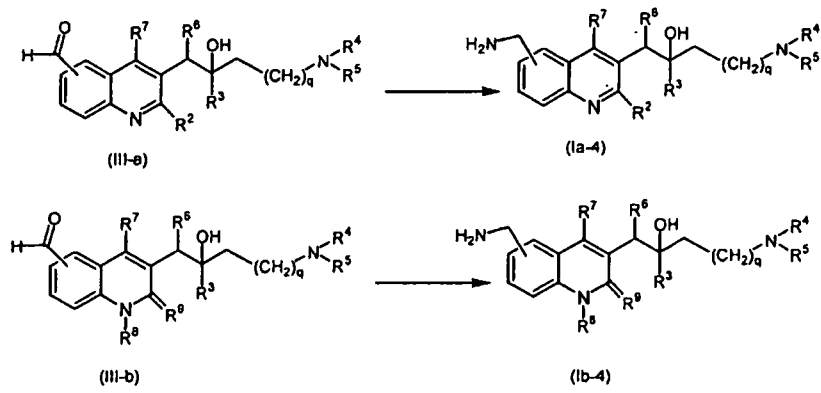
其中所有的變數係如申請專利範圍第 1 項之定義；

- c) 將式(III-a)或(III-b)中間物與羥基胺鹽酸鹽或 C₁₋₆ 烷氧基胺鹽酸鹽在適合的溶劑之存在下反應，



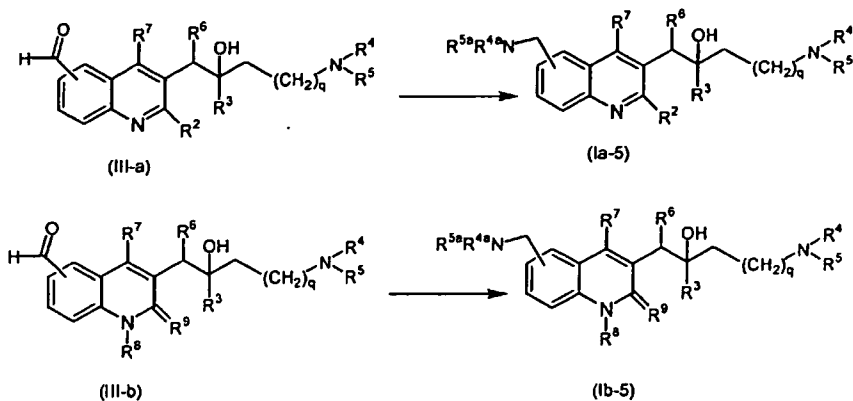
其中所有的變數係如申請專利範圍第 1 項之定義；

- d) 將式(III-a)或(III-b)中間物在 H₂、適合的催化劑及適合的溶劑之存在下還原，



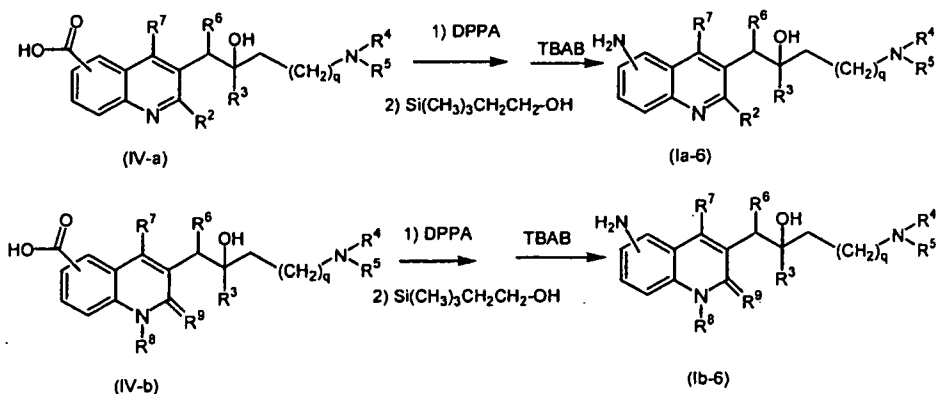
其中所有的變數係如申請專利範圍第 1 項之定義；

- e) 將式(III-a)或(III-b)中間物與適合的式 $R^{5a}R^{4a}NH$ 之試劑，在適合的還原劑、適合的溶劑及適合的酸之存在下反應



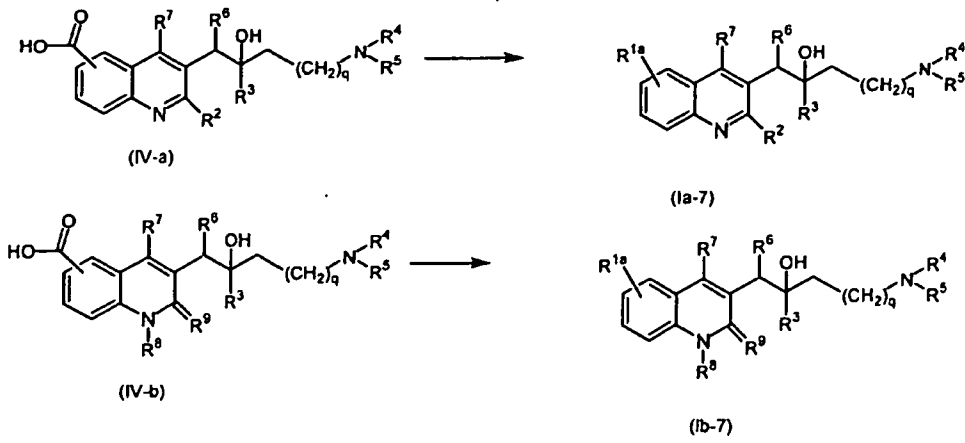
其中所有的變數係如申請專利範圍第 1 項之定義；

- f) 將式(IV-a)或(IV-b)中間物與疊氮基磷酸二苯酯(DPPA)及適合的鹼於適合的溶劑中反應，接著加入三甲基矽烷基乙醇；將由此得到之產物進一步與四丁基溴化銨(TBAB)於適合的溶劑中反應，



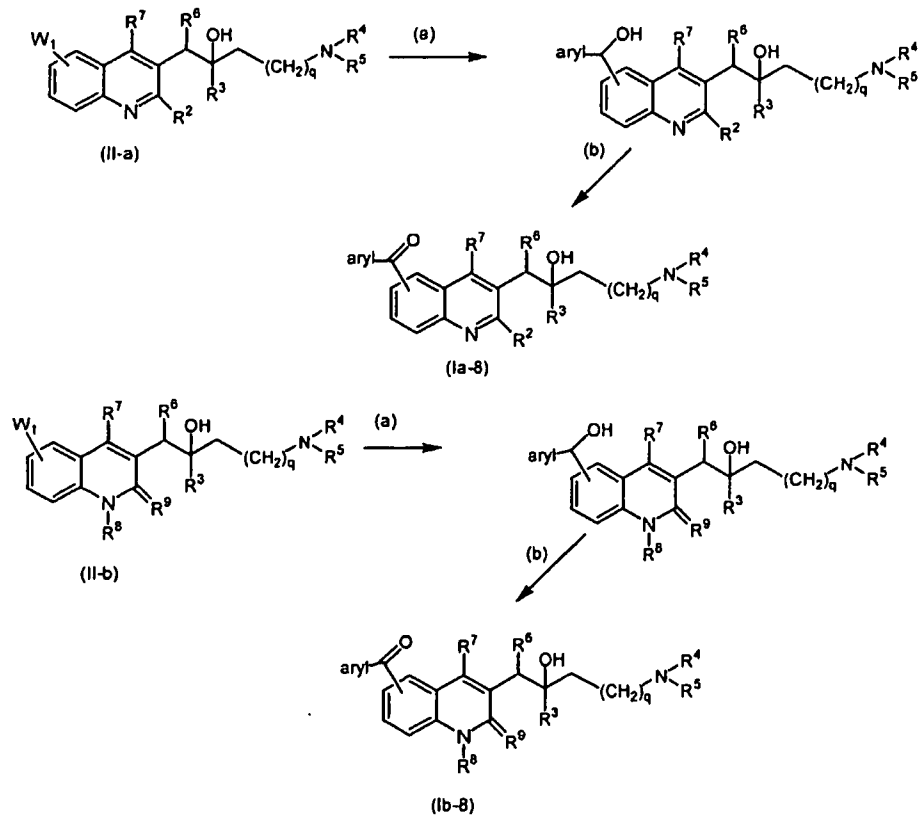
其中所有的變數係如申請專利範圍第 1 項之定義；

- g) 將式(IV-a)或(IV-b)中間物與適合的胺、羥基苯并三唑、1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺、適合的鹼(例如三乙基胺)及適合的溶劑反應，



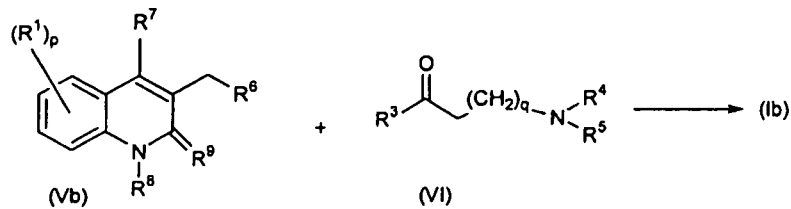
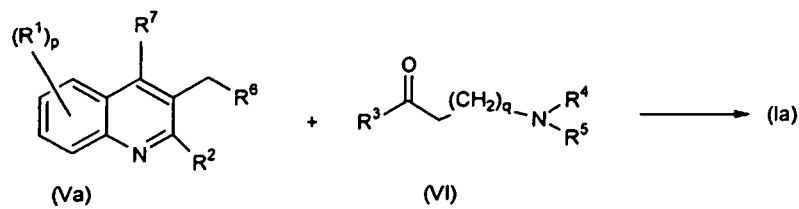
其中 R^{1a} 代表胺基羧基、單或二(烷基)胺基羧基或 R^{5a}R^{4a}N-C(=O)-，且其中所有的其他變數係如申請專利範圍第 1 項之定義；

h) 於第一步驟(a)將式(II-a)或(II-b)中間物與適合的芳基醛在 nBuLi 及適合的溶劑之存在下反應，接著將(a)步驟中得到的產物在適合的溶劑之存在下，以適合的氧化劑氧化，



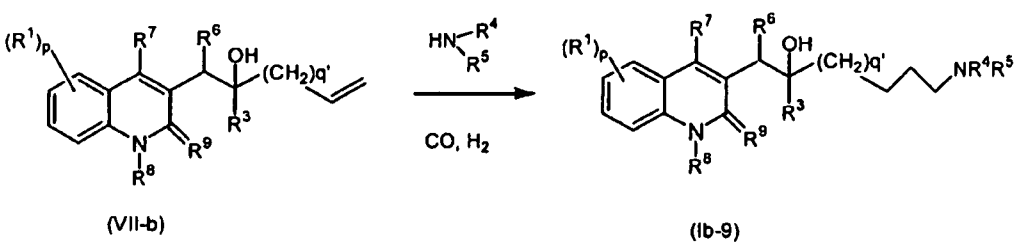
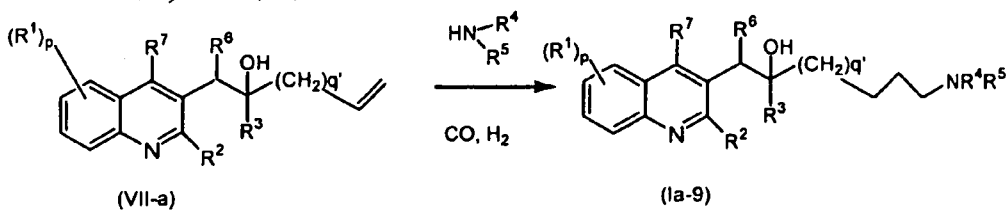
其中所有的變數係如申請專利範圍第 1 項之定義；

- i) 將式(Va)或(Vb)中間物與式(VI)中間物在 nBuLi 之存在下於適合的鹼及適合的溶劑之混合物中反應，



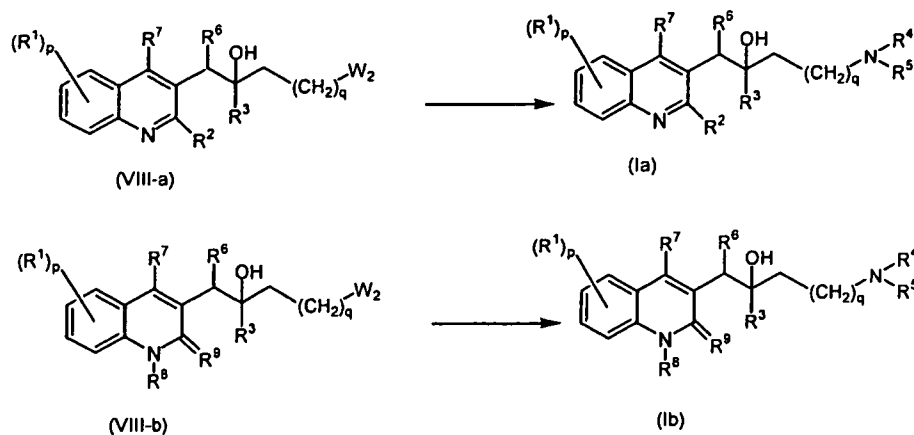
其中所有的變數係如申請專利範圍第 1 項之定義；

- j) 將其中 q' 為 0、1 或 2 之式(VII-a)或(VII-b)中間物與一級或二級胺 HNR⁴R⁵ 在適合的催化劑之存在下，視需要在第二催化劑(用於還原作用)之存在下，在適合的配體，適合的溶劑中，在 CO 及 H₂(壓力下)之存在下反應，



其中所有的變數係如申請專利範圍第 1 項之定義；

- k) 將式(VIII-a)或(VIII-b)中間物(其中 W_2 代表一適合的離去基)與適合的一級或二級胺 HNR^4R^5 ，視需要在適合的溶劑之存在下反應



其中所有的變數係如申請專利範圍第 1 項之定義；
或，若需要，依照已知技術之轉化反應將式(Ia)或(Ib)化合物彼此轉變，及另外，若需要，藉由以酸處理將式(Ia)或(Ib)化合物轉變為具治療活性、無毒的酸加成鹽，或藉由以鹼處理轉變為具治療活性、無毒的鹼加成鹽；或相反地，藉由以鹼處理將酸加成鹽形式轉變成游離鹼，或藉由以酸處理將鹼加成鹽形式轉變成游離酸；且，若需要，製備其立體化學異構物形式、四級胺或 N-氧化物形式。

28. 一種(a)如申請專利範圍第 1 至 16 項中任一項之化合物與(b)一或多種其他抗細菌劑之組合。
29. 一種包含(a)如申請專利範圍第 1 至 16 項中任一項之

化合物與(b)一或多種其他抗細菌劑之產品，係作為供同時、分開或連續用於治療細菌感染之組合製備物。

30. 如申請專利範圍第 21 項之用途，其中該細菌感染為結核分枝桿菌之感染。