

公 告 本

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：P5 12740P

C07D 215/12 (2006.01)

※ 申請日期：P5.7.27

※IPC 分類：C07D 215/27 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

C07D 401/04 (2006.01)

抗菌之喹啉衍生物

A61K 31/47 (2006.01)

ANTIBACTERIAL QUINOLINE DERIVATIVES

A61P 31/04 (2006.01)

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.

代表人：(中文/英文)

寇菲立/DE CORTE, FILIP

住居所或營業所地址：(中文/英文)

比利時國 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.古喬治/GUILLEMONT, JEROME EMILE GEORGES

2.藍亞倫/LANCOIS, DAVID FRANCIS ALAIN

3.佩斯爾/PASQUIER, ELISABETH THERESE JEANNE

4.安德斯/ANDRIES, KOENRAAD JOZEF LODEWIJK MARCEL

5.郭安爾/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 2005 年 07 月 28 日；05106962.3

☐ 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：

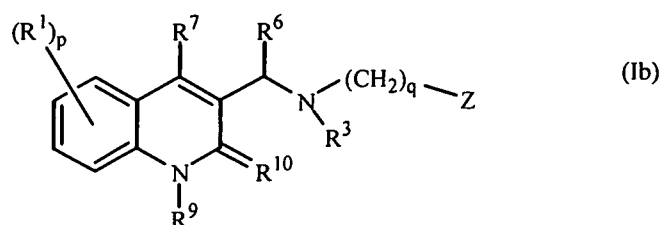
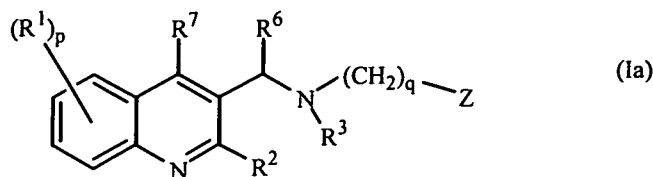
所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

101. 6. 15 修正
年 月 日

專利申請案第 95127409 號
ROC Patent Appln. No. 95127409
修正後無劃線之中文說明書替換頁-附件(五)
Amended Pages of the Chinese Specification- Encl.(V)
(民國 101 年 6 月 15 日送呈)
(Submitted on June 15, 2012)

五、中文發明摘要：

本發明係關於根據通式(Ia)或式(Ib)之新穎的經取代喹啉衍生物：

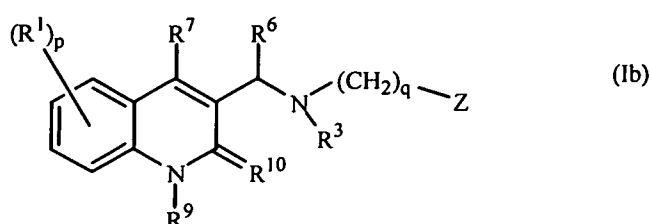
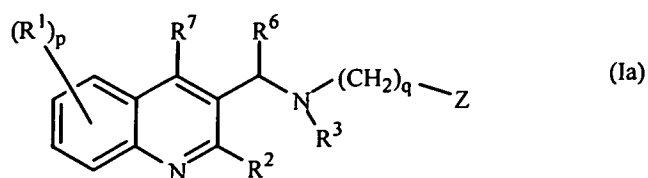


其醫藥可接受酸或鹼加成鹽類、其四級胺類、其立體化學異構形式、其互變形式及其 N-氧化物形式。所請求之化合物被用來治療細菌性疾病，包括分枝桿菌疾病，特別是那些由如：結核分枝桿菌(*Mycobacterium tuberculosis*)、牛型分枝桿菌(*M. bovis*)、鳥型分枝桿菌(*M. avium*)及海棲分枝桿菌(*M. marinum*)之病原性分枝桿菌導致的疾病。也請求一種包含醫藥可接受載體、及作為活性成份之治療有效份量所請求化合物的組成物；請求化合物或組成物用來製造治療細菌性疾病之醫藥品的用途；及一種用來製備請求化合物的方法。

六、英文發明摘要：

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

10年6月15日 修正
補充



the pharmaceutically acceptable acid or base additions salts thereof, the quaternary amines thereof, the stereochemically isomeric forms thereof, the tautomeric forms thereof and the *N*-oxide forms thereof. The claimed compounds are useful for the treatment of a bacterial disease including a mycobacterial disease, particularly those diseases caused by pathogenic mycobacteria such as *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. avium* and *M. marinum*. 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 bacterial diseases and a process for preparing the claimed compounds.

101年6月15日 修正 頁

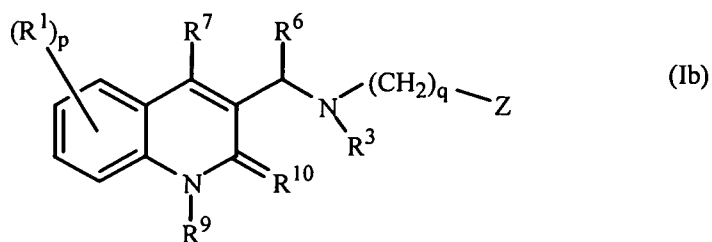
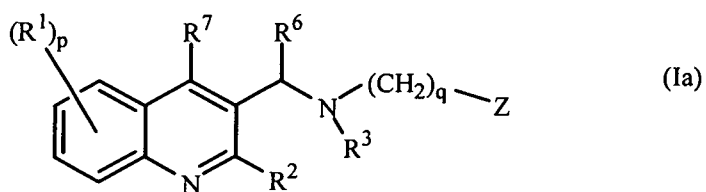
七、指定代表圖：

(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

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於用於治療細菌性疾病之新穎經取代喹啉衍生物，該疾病包括、但不限於：由如結核桿菌、牛型結核桿菌、鳥型分枝桿菌及海棲分枝桿菌之病原性分枝桿菌導致的疾病。

【先前技術】

結核桿菌是結核病(TB)的導因，TB 為一種全世界分佈之嚴重且有致命潛力的感染。來自世界健康組織(World Health Organization)的估計指出：每年超過 8 百萬人染上 TB，並且每年 2 百萬人死於結核病。在過去十年內，全世界 TB 導因已成長 20%，在貧窮社區中為最高的負擔。若這些趨勢繼續，TB 發生率會在未來二十年內增加 41%。自從導入有效化學治療來五十年，TB 維持繼 AIDS 之後全球成人死亡率最高的感染原因。使 TB 流行複雜的是多重抗藥菌株的升高趨勢，並且與 HIV 為致死關係。HIV 陽性並感染 TB 的人，比 HIV 陰性的人多 30 倍更會發展出活性 TB，且 TB 要對每三個全球有 HIV/AIDS 的人之一的死亡負責。

對結核病的治療的現存方式都牽涉到多重試劑的組合。例如：由美國公共衛生健康服務(U.S. Public Health Service)所建議攝食異煙肼(isoniazid)、利福平(rifampicin)及敵癆新邁(pyrazinamide)的組合兩個月，續

以異煙肼及利福平單獨再四個月。這些藥物在感染 HIV 的病患上再繼續七個月。對結核桿菌多重抗藥菌株感染的病患，如：乙丁醇(ethambutol)、鏈黴素、卡那黴素(kanamycin)、阿米卡星(amikacin)、捲曲黴素(capreomycin)、乙硫異煙胺(ethionamide)、環絲胺酸、環丙沙星(ciprofloxacin)及氧氟沙星(ofloxacin)的試劑被添加到組合治療中。不存在在臨床治療結核病上有有效的單一試劑，亦無任何提供治療少於六個月期間可能性的組合試劑。

對改進現有治療的新藥有高醫療需求，是藉著可能加速病患攝取及提供者承諾。較短期的攝取及那些需要較少監測的那些是最佳達到此的方式。來自治療的大部份效益是當四個藥物一起被給予時，來自前 2 個月特別護理或殺菌相的期間；細菌負載被大大減少，並且病患變成不被感染的。4 至 6 個月的連續或消毒相為排除持續桿菌及將復發危險最小化所必要的。縮短治療到 2 個月或更低之有潛力的消毒藥物為極度有益的。藉著需要較不要特別護理的監測而加速核准的藥物也是必要的。明顯地，減少治療總長度及藥物投藥頻率的化合物會提供最大的益處。

將 TB 流行複雜化是增加多重抗藥菌株或 MDR-TB 的發生。高至全球所有狀況的四個百分比被認為對最有效藥物之四個藥物標準、異煙肼及利福平為有 MDR-TB 抗藥性的那些。當未治療並且不能適當地經由標準治療處理時，MDR-TB 為致命的，所以治療需要高至 2 年的

“二線”藥物。這些藥物通常是有毒、昂貴及效力有限的。有效治療的缺乏，感染 MDR-TB 的病患連續散播疾病，產生被 MDR-TB 菌株的新感染。對具新作用機制之新藥物有高醫療需求，其可能證實對抗抗藥性的活性，特別是對 MDR 菌株。

在此之前所用之用語“抗藥性”為習知微生物學者所熟知的。抗藥性分枝桿菌是一種不再易受至少一個前述有效藥物影響的分枝桿菌；其已發展忍受至少一個前述有效藥物之抗菌攻擊的能力。抗藥性菌株可傳遞忍受能力給其後代。該抗藥性是由於在細菌細胞中的無規則性基因突變，其改變對單一藥物或不同藥物的敏感性。

MDR 結核病是由於對至少異煙肼及利福平有抗菌性(有會無對其他藥物抗藥性)之抗藥性結核病的一個特定形式，其存在於兩個最強力的抗 TB 藥物中。因此，不論在此之前或之後所用的時間，“抗藥性”包括多重抗藥性。

另一個控制 TB 流行的因素是潛伏 TB 的問題。不論數十年的結核病(TB)控制問題，約 20 億人被結核桿菌感染，雖然無症狀。約 10%的這些個人在其壽命期間有危險發展具活性的 TB。全球 TB 流行是由 HIV 病人被 TB 感染而刺激並且增加多重抗藥性 TB 菌株(MDR-TB)。潛在 TB 的再活化是疾病發展的高危險因素，並且對 HIV 感染個人的 32%死亡負責。為控制 TB 的流行，需要去發現能殺死潛伏或潛在桿菌的新藥物。潛伏 TB 可被再活化，導致像是藉著使用免疫抑制劑而抑制宿主免疫之幾個因素的疾

病，該免疫抑制劑像是對抗腫瘤壞疽因子 α 或干擾素 γ 的抗體。在 HIV 陽性病患的情況下，唯一對潛在 TB 可得之預防治療是兩-三個利福平、敵癆新邁的攝取。治療攝取的效力仍不清楚，並且此外，治療的長度是在來源受限環境下的重要限制。在此強烈需要發現新藥物，其可作用為對懷有潛在 TB 桿菌之個人的化學預防劑。

結核桿菌以吸入進入健康的人體；其是藉著肺部的肺泡巨噬細胞而被吞噬細胞吞噬。此導致潛在的免疫反應及肉芽腫的形成，其由被 T 細胞環繞之結核桿菌感染的巨噬細胞所組成。在 6-8 週之後，宿主免疫反應導致被感染細胞死亡，是藉著環繞在巨噬細胞之某些細胞外桿菌、上皮細胞及週圍淋巴組織層的壞疽及似乾酪物質的累積。在健康人體的情況下，大部份的真菌在這些環境中被殺死，但小部份的桿菌仍存活，並且被認為以非複製、低代謝 (hypometabolic) 狀態存在，並且忍受像異煙肼之抗 TB 藥物的殺害。這些桿菌可在經改變的生理環境下維持甚至到一個人的壽命時間，而不顯示任何疾病的臨床症狀。然而，在該情況的 10% 中，這些潛伏的桿菌可再活化而導致疾病。對這些續存細菌之發現的一個假設是在人類損害之病理生理環境中，也就是減少氧張力、營養限制及酸性 pH。這些因素被假設為這些細菌顯性地忍受主要的抗分枝桿菌藥物。

除了管理 TB 的流行之外，有對第一線抗菌劑抗藥性的急迫問題。一些重要實例包括盤尼西林抗藥性的肺炎雙

球菌(*Streptococcus pneumoniae*)、萬古黴素抗藥性的腸球菌、甲氧西林(methicillin)抗藥性的金黃葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、多重抗藥性沙門氏菌(*salmonellae*)。

抗生物劑之抗藥性的後果是嚴重的。由抗藥性微生物導致的感染對治療失去反應，造成疾病的延長及死亡的更大危險。治療失敗也導致更長期的感染，其增加在社區中移動的感染人數，並且因此使一般大眾曝露於接觸抗藥性菌株感染的危險。醫院是全球抗菌劑抗藥性問題的一個重要組份。高度易感染病患、廣泛及延長抗菌劑的使用和交互感染的組合，已造成高度抗藥性細菌病原的感染。

以抗菌劑自行醫治是另一個歸咎於抗藥性的主要因素。自行醫治之抗菌劑可為不必要的、通常是不適當劑量、或不包含適當份量的活性藥物。

病患對所建議治療的屈從是另一個主要問題。病患忘記吃藥、當其開始感覺變好時中斷其治療、或不能負擔整個療程，因此創造一個微生物適應、而非被殺害的理想環境。

因為對新的多重抗生素抗藥性，醫師遭遇無有效治療的感染。此類感染之發病率、死亡率及財務成本增加全球健康照護系統的負擔。

因此，對治療細菌感染之新穎化合物有高度需求，特別是分枝桿菌感染，包括藥物抗藥性及潛在真菌感染；及其他細菌感染，特別是由抗細菌菌株所導致的那些。

WO 2004/011436、WO2005/070924、WO2005/070430

及 WO2005/075428 揭示某些具有對抗分枝桿菌 (*Mycobacterium*) 活性之經取代喹啉衍生物，特別是對抗結核桿菌。這些經取代喹啉衍生物的一個特別化合物被敘述於 Science(2005), 307, 223-227。

其他經取代喹啉類被揭示於 US 5,965,572(美國)，用來治療抗生素抗藥性感染，並且 WO 00/34265 中，抑制細菌性微生物的生長。

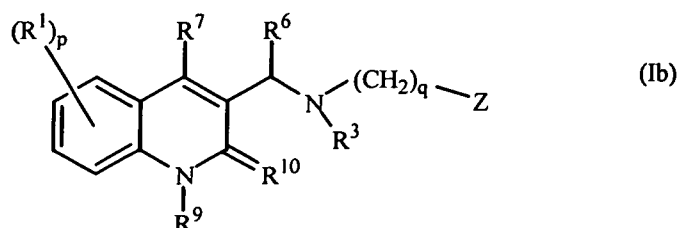
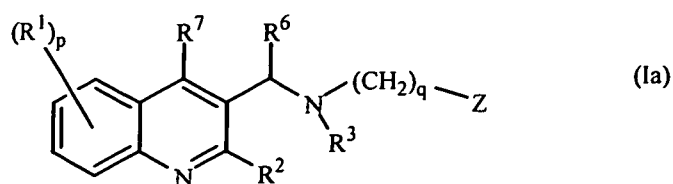
本發明之目的是提出新穎的化合物，特別是經取代之喹啉衍生物，具有抑制細菌生長的性質，特別是分枝桿菌，並且因此用於治療分枝桿菌疾病，特別由病原性分枝桿菌所導致的那些，如：結核分枝桿菌(包括潛在疾病並包括抗藥性結核桿菌菌株)、牛型分枝桿菌、鳥型分枝桿菌及海棲分枝桿菌。該化合物也用於治療如下述之其他細菌性感染。

根據本發明之化合物的特徵在於在附於喹啉核 3-位置之支鏈上的 α 位置存在四級氮原子，並因此具有不同於上述 WO 2004/011436 所述之喹啉衍生物的基本結構，該專利在此位置中具有不對稱碳原子。因此，根據本發明之化合物具有其能夠比 WO 2004/011436 中化合物形成更少對映異構物的優點。

【發明內容】

本發明係關於根據式(Ia)或式(Ib)之新穎經取代喹啉衍生物：

1996年6月5日 修正
 補充

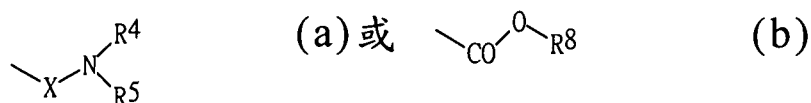


其醫藥可接受酸或鹼加成鹽類、其四級胺類、其立體化學異構形式、其互變形式及其 N-氧化物形式或其前藥，其中：

p 是等於零、1、2、3 或 4 的整數；

q 是等於 1、2 或 3 的整數；

Z 是選自下式的基團



R¹ 是氰基、鹵基、烷基、鹵烷基、羥基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、烷基硫烷基、芳烷基、二(芳基)烷基、芳基或 Het；

R² 是氫、烷氧基、芳基、芳氧基、羥基、巰基、烷氧基烷氧基、烷硫基、單或二(烷基)胺基、

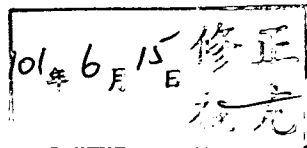
四氫吡咯基(pyrrolidino)或式 的基

修正 101年6月11日 補充

- 團，其中 Y 是 CH_2 、O、S、NH 或 *N*-烷基；
- R^3 是烷基、芳烷基、芳基、單-或二-(烷基)胺基烷基、Het 或 Het-烷基；
- R^4 及 R^5 各獨立為氫、烷基、烷氧基烷基、芳烷基、Het-烷基、單-或二烷基胺基烷基；Het 或芳基；或
- R^4 及 R^5 與附於其上之氮原子一起形成選自四氫吡咯基(pyrrolidino)、哌啶基(piperidino)、哌嗪基(piperazino)、嗎啉基、4-硫基嗎啉基、2,3-二氫異吲哚-1-基、噻唑烷基-3-基、1,2,3,6-四氫吡啶基、1,4-二氫雜環庚基、1-氮雜-4-氧雜環庚基、1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基、2*H*-吡咯基、吡咯啉基、吡咯基、咪唑啶基、吡唑啶基、2-咪唑啉基、2-吡唑啉基、咪唑基、吡唑基、三唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吡嗪基及三嗪基由所組成的基團，視情況地以一或多個取代基取代，各取代基獨立選自烷基、鹵烷基、鹵基、芳烷基、羥基、烷氧基、胺基、單或二烷基胺基、烷硫基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、芳基、吡啶基或嘧啶基；
- R^6 是芳基或 Het；
- R^7 是氫、鹵基、烷基、芳基或 Het；
- R^8 是具有從 1 至 6 個碳原子之直鏈或有分支飽和烴基團；

101年6月15日 修正
補充

- R^9 是氫或烷基；
- R^{10} 是氧代基；並且
- X 是 $-CH_2-$ 或 $-CO-$ ；
- 烷基 是具有從 1 至 6 個碳原子之直鏈或有分支飽和烴基團；其中各碳原子可視情況地以氟基、羥基、烷氧基或氧代基取代；
- 芳基 是選自苯基、萘基、蒽基或四氫萘基的碳環，各視情況地以 1、2 或 3 個取代基取代；各取代基獨立選自羥基、鹵基、氟基、硝基、胺基、單或二烷基胺基、烷基、鹵烷基、烷氧基、羧基、烷氧基羰基、胺基羰基、嗎啉基或單或二烷基胺基羰基；
- Het 是選自 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、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或吡嗪基的單環雜環；或選自喹啉基、喹噁啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、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]二噁英基或苯并[1,3]二噁茂基的單環雜環；各單環及雙環雜環視情況地以 1、2 或 3 個取代基取代，各取代基獨立選自鹵基、羥基、烷基或烷氧基；
- 鹵基 是選自氟基、氯基、溴基或碘基的取代基；



及

鹵烷基 是具有從 1 至 6 個碳原子之直鏈或有分支飽和烴基團；其中一或多個碳原子以一或多個鹵基原子取代。

除非另述，根據式(Ia)或式(Ib)之上述化合物、其醫藥可接受酸或鹼加成鹽類、其四級胺類、其立體化學異構形式、其互變形式及其 N-氧化物形式或其前藥，在此後被稱為根據本發明之化合物。

根據式(Ia)及(Ib)之化合物被插入例如根據式(Ib)之化合物，等於氧代基之 R^{10} 是根據式(Ia)之互變相當物， R^2 等於羥基(酮-烯醇互變化)。

在 Het 的定義中，其意為包括雜環類的所有可能異構形式，例如：吡咯基包括 1H-吡咯基及 2H-吡咯基。

若不特定另述，此前所提式(Ia)或(Ib)化合物之取代基的定義中所列的芳基或 Het(見例如 R^3)，可經任何或適當之環碳雜原子附於式(Ia)或(Ib)化合物分子的餘部。因此，例如：當 Het 是咪唑基，其可為 1-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基及類似物。

從取代基畫到環系統的線指出鍵結會附到任何適當環原子。

醫藥可接受酸或鹼加成鹽類被定義為包含治療活性無毒酸加成鹽形式，其是根據式(Ia)或(Ib)之化合物可形成的。該酸加成鹽類可以適當酸類處理根據式(Ia)或(Ib)之化合物的鹼形式而獲得，該酸類是例如無機酸類，例

101年6月5日

如：氫鹵酸，特別是氫氯酸、氫溴酸、硫酸、硝酸及磷酸；有機酸類，例如：醋酸、羥基醋酸、丙酸、乳酸、丙酮酸、草酸、丙二酸、丁二酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、苯磺酸、對-甲苯磺酸、環己烷基氨基磺酸、水楊酸、對-胺基水楊酸及帕莫酸。

包含酸性質子之根據式(Ia)或式(Ib)的化合物也可轉化成其治療活性無毒鹼加成鹽形式，其是以適當有機及無機鹼類處理。適當鹼鹽類形式包含例如銨鹽類、鹼金屬及鹼土金屬鹽類，特別是鋰、鈉、鉀、鎂及鈣鹽類、具有機鹼類的鹽類，例如：1,2-雙(苯甲基氨基)乙烷(benzathine)，例如：精胺酸及賴胺酸。

相反地，該酸或鹼加成鹽類可以適當酸或鹼處理而被轉化成游離形式。

用於此申請書之骨架的用語“加成鹽”也包含式(Ia)或式(Ib)化合物及其鹽類可形成的溶劑化物。此類溶劑化物是例如水合物及醇合物。

此前所用之用語“四級胺”定義為其式(Ia)或式(Ib)化合物及其鹽類可形成的四級胺類，是以式(Ia)或式(Ib)化合物之鹼性氮及適當四級化試劑之間反應所形成的，例如：視情況經取代之烷基鹵化物、芳烷基鹵化物、烷羰基鹵化物、芳羰基鹵化物、雜烷基鹵化物或雜羰基鹵化物，例如：甲基碘化物或苄基碘化物。較佳地，Het代表選自呋喃基或噻吩基的單環雜環；或選自苯并呋喃基、

101年6月15日

苯并噻吩基的雙環雜環；各單及雙環雜環可視情況地以 1、2 或 3 個取代基取代，各取代基是獨立選自鹵基、烷基及 Ar 的基團取代。較佳地，四級化試劑是烷基鹵化物。也可使用具良好離開基團之其他反應物，如：三氟甲烷磺酸烷酯、甲磺酸烷酯及對-甲苯磺酸烷酯。四級胺類具有正電荷的氮。醫藥可接受平衡離子包括：氯基、溴基、碘基、三氟醋酸鹽、醋酸鹽、三氟甲烷磺酸鹽、硫酸鹽、磺酸鹽。較佳地，該平衡離子為碘基。平衡離子的選擇可使用離子交換樹脂被導入。

此前或之前所用之用語”立體化學異構形式”定義式 (Ia) 及 (Ib) 化合物及其 N-氧化物形式、加成鹽類或生理功能衍生物擁有的所有可能立體異構形式。除非另提或另外指出，化合物的化學命名代表所有可能立體化學異構形式的混合物，該混合物包含基本分子結構的所有非對映異構物及對映異構物。特別地，立體對掌中心可具有 R-或 S-型態；在雙價(部份)環狀飽和基團上的取代基可具有順-或反-型態。包含雙鍵之化合物可在該雙鍵具有 E(entgegen) 或 Z(zusammen) 立體化學。用語順、反、R、S、E 及 Z 為習知此藝者所熟知。

(Ia) 及 (Ib) 化合物之立體化學異構形式是明顯地意欲包含在本發明之範疇內。

遵循 CAS 命名傳統，當已知絕對型態的兩個立體對掌中心存在於一個分子中時，R 或 S 描述訂定(以 Cahn-Ingold-Prelog 順序規則)最低數字的對掌中心為參

101年6月5日

考中心。第二個立體對掌中心的型態被指示使用相對描述 $[R^*, R^*]$ 或 $[R^*, S^*]$ ，其中 R^* 總是特定為參考中心，並且 $[R^*, R^*]$ 指出有相同對掌性的中心，並且 $[R^*, S^*]$ 指出有不同對掌性的中心。例如：若在一個分子中之最低數字的對掌中心具有 S 型態，且第二中心為 R ，立體描述被特定為 $S-[R^*, S^*]$ 。若使用“ α ”及“ β ”，在具有最低環數目之環系統中，不對稱碳原子上之最高優先取代的位置總是隨意地在環系統中所測量之平均面的“ α ”位置。若其在環系統中所測量之平均面的另一側，在不對稱碳原子上之最高優先取代的位置相對於在參考原子上之最高優先取代的位置被測量為“ α ”。

當特定之立體對掌形式被指出，此意為該形式大致無其他異構物，即：與低於50%相關、較佳低於20%、更佳低於10%、甚至較佳低於5%、再更佳低於2%並且最佳低於1%的其他異構物。因此，例如當(I)化合物被特定為 $(\alpha S, \beta R)$ 時，此意為該化合物大致為 $(\alpha R, \beta S)$ 異構物。

式(Ia)及(Ib)化合物可以對映異構物之消旋混合物的形式，其可遵循此藝已知的解析步驟互相分離。式(Ia)及(Ib)之消旋化合物可藉與適當對掌酸反應而被轉化成相對應之非對映異構鹽形式。該非對映異構鹽形式接著被分離，例如以選擇性或分部結晶，並且對映異構物以鹼從中釋出。另一個分離式(Ia)及(Ib)化合物之對映異構形式的方式牽涉到使用對掌固定相之液態色層分析。該純立體化學異構形式也可從適當起始物質之相對應純

10月6日

的立體化學異構形式衍生，其限制條件為該反應立體化學特定性地發生。較佳地，若想要特定的立體異構物，該化合物以製備之立體特定方法合成。這些方法優越地使用對映異構純的起始物質。

式(Ia)或(Ib)化合物的互變形式被意為包含其中例如烯醇基團被轉化成酮基團(酮-烯醇互變化)的那些式(Ia)或(Ib)化合物。

本化合物之 N-氧化物形式被意為其中一或幾個三級氮原子被氧化成所謂 N-氧化物的式(Ia)或(Ib)化合物。

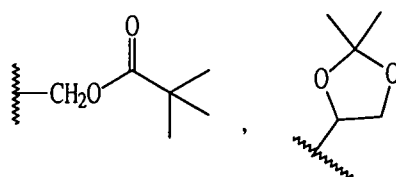
式(Ia)及(Ib)化合物可遵循此藝已知之用來轉化三價氮成其 N-氧化物形式的步驟，而被轉化成相對應 N-氧化物形式。該 N-氧化反應可通常以將式(I)起始物質與適當有機或無機過氧化物反應而進行。適當無機過氧化物包含例如：過氧化氫、鹼金屬或鹼土金屬過氧化物，例如：過氧化鈉、過氧化鉀；適當有機過氧化物可包含過氧基酸類，例如：苯碳過氧酸或鹵基取代之苯碳過氧酸，例如：3-氯基苯碳過氧酸；過氧代烷酸類，例如：過氧代醋酸、烷羰基過氧化物，例如：第三丁羰基過氧化物。適當溶劑是例如：水、低碳醇類，例如：乙醇及類似物；烴類，例如：甲苯；酮類，例如：2-丁酮；鹵化烴類，例如：二氯甲烷；及此類溶劑的混合物。

本發明也包含根據本發明之藥理活性化合物的衍生化合物(通常稱為“前藥”)，其在活體中被分解產生根據本發明之化合物。前藥通常(但不是經常)在目標受體上

101-6 15

比其分解成化合物具較低效力。前藥特別被用於當所要化合物具有使其投藥困難或無效益之化學或物理性質時。例如：所要化合物可只不良地溶解，其會不良地運送經過黏膜上皮，或其可具有不理想的短血漿半衰期。前藥的另外討論可被發現於 Stella, V. J. 等人，“前藥 (Prodrugs)”，*Drug Delivery System*, 1985, 112-176 頁，及 *Drugs*, 1985, 29,355-473 頁。

根據本發明之藥理活性化合物的前藥形式通常為具有經酯化或醯胺化之酸基團的根據式 (Ia) 或 (Ib) 化合物、其醫藥可接受酸或鹼加成鹽類、其立體化學異構形式、其互變形式及其 N-氧化物形式。包括於此類經酯化酸基團為式 -COOR^x 的基團，其中 R^x 是 C_{1-6} 烷基、苯基、苄基或下列基團之一：



醯胺化基團包括式 $\text{-CONR}^y\text{R}^z$ ，其中 R^y 是 H、 C_{1-6} 烷基、苯基或苄基，並且 R^z 是 -OH 、H、 C_{1-6} 烷基、苯基或苄基。

根據本發明、具有胺基團之化合物可以如：甲醛之酮或醛衍生成 Mannich 鹼。該鹼會以一級動力學在水溶液中水解。

較佳地，烷基是具有從 1 至 6 個碳原子之直鏈或有

分支飽和烴基團，選自甲基、乙基、丙基或丁基。或烷基是 C_{1-6} 烷基。 C_{1-6} 烷基是一個具有從 1 至 6 個碳原子之直鏈或有分支飽和烴基團，如：甲基、乙基、丙基、2-甲基-乙基、戊基、己基及類似物。 C_{1-6} 烷基之較佳次基團是 C_{1-4} 烷基，其代表具有從 1 至 4 個碳原子之直鏈或有分支飽和烴基團，如：甲基、乙基、丙基、2-甲基-乙基及類似物。

較佳地，芳基是萘基或苯基，更佳為苯基，各視情況地以一或兩個取代基取代，該取代基是選自例如：鹵基之鹵基、例如：甲基之烷基；或例如：甲氧基之烷氧基。

較佳地，Het 是呋喃基、吡啶基、吡啶基(pyridinyl)、喹啉基、或苯并呋喃基。

較佳地，鹵基是溴基、氟基或氯基。

較佳地，鹵烷基是三氟甲基。

式(Ia)之化合物通常為較佳。

較佳地，本發明係關於作為較佳具體實施例之根據式(Ia)或式(Ib)化合物、或其任何此前提及的次族群，其中 R^1 是鹵基、芳基、烷基或烷氧基；或其中 R^1 是鹵基、氟基、烷基或 Het。更佳地， R^1 是鹵基。最佳地， R^1 是溴基。

較佳地，本發明係關於作為較佳具體實施例之根據式(Ia)或式(Ib)化合物、或其任何此前提及的次族群，其中 p 等於零或 1。

對於式(Ia)化合物，較佳地，本發明係關於作為較佳

具體實施例之根據式(Ia)化合物、或其任何此前提及的次族群，其中 R^2 是烷氧基、芳基、芳氧基或 Het，特別是烷氧基、芳基、芳氧基或四氫吡咯基(pyrrolidino)。更佳地， R^2 是烷氧基或芳基。最佳地， R^2 是甲氧基或苯基。

對於式(Ib)化合物，較佳地，本發明係關於作為較佳具體實施例之根據式(Ib)化合物、或其任何此前提及的次族群，其中 R^9 是烷基並且 R^{10} 是氧代基。

較佳地，本發明係關於作為較佳具體實施例之根據式(Ia)或式(Ib)化合物、或其任何此前提及的次族群，其中 R^3 是烷基、芳烷基、芳基、單-或二-烷基胺基烷基或 Het-烷基，例如：呋喃基、吡啶基-或喹啉基-烷基。

較佳地，本發明係關於作為較佳具體實施例之根據式(Ia)或式(Ib)化合物、或其任何此前提及的次族群，其中 q 等於 1 或 2。較佳地， q 等於 1。

較佳地，本發明係關於作為較佳具體實施例之根據式(Ia)或式(Ib)化合物、或其任何此前提及的次族群，其中在取代基 R^4 或 R^5 定義中的 Het 是吡啶基或苯并呋喃基。

對於其中 Z 是式(a)基團的式(Ia)或式(Ib)化合物，較佳地，本發明係關於作為較佳具體實施例之根據式(Ia)或式(Ib)化合物、或其任何此前提及的次族群，其中 R^4 及 R^5 各獨立為氫或烷基，更佳為氫、甲基或乙基，最佳為甲基。

對於其中 Z 是式(a)基團的式(Ia)或式(Ib)化合物，較

佳地，本發明係關於作為較佳具體實施例之根據式(Ia)或式(Ib)化合物、或其任何此前提及的次族群，其中 R^4 及 R^5 與附於其上之氮原子一起形成選自四氫吡咯基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基、4-硫基嗎啉基、2,3-二氫異吡啶-1-基、噻唑烷基-3-基、1,2,3,6-四氫吡啶基、1,4-二氮雜環庚基、1-氮雜-4-氧雜環庚基或 1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基的基團，視情況地以一或兩個取代基取代，更佳為一個選自烷基、芳烷基、芳基、哌啶基或嘧啶基。

對於其中 Z 是式(b)基團的式(Ia)或式(Ib)化合物，較佳地，本發明係關於作為較佳具體實施例之根據式(Ia)或式(Ib)化合物、或其任何此前提及的次族群，其中 R^8 是具有從 1 至 4 個碳原子之直鏈或有分支飽和烴基團，更佳為甲基或乙基。

較佳地，本發明係關於作為較佳具體實施例之根據式(Ia)或式(Ib)化合物、或其任何此前提及的次族群，其中 R^6 是苯基或 Het，例如：苯并呋喃基或吡啶基，各視情況地以一或兩個獨立選自鹵基或烷基的取代基取代。

較佳地，本發明係關於作為較佳具體實施例之根據式(Ia)或式(Ib)化合物、或其任何此前提及的次族群，其中 R^7 是氫或鹵基，例如：氯基。

較佳地，本發明係關於作為較佳具體實施例之根據式(Ia)或式(Ib)化合物、或其任何此前提及的次族群，其中 R^9 是烷基，更佳地為 C_{1-6} 烷基，例如：甲基。

較佳地，本發明係關於作為較佳具體實施例之根據

式(Ia)或式(Ib)化合物、或其任何此前提及的次族群，其中 Z 是式(a)的基團。

較佳地，本發明係關於作為較佳具體實施例之根據式(Ia)或式(Ib)化合物、或其任何此前提及的次族群，其中 Z 是式(b)的基團。

化合物的較佳族群是根據式(Ia)化合物的那些、其醫藥可接受酸或鹼加成鹽類、其四級胺類、其立體化學異構形式、其互變形式及其 N-氧化物形式或其前藥，其中 p 等於 0 或 1； R^2 是烷氧基、芳基、芳氧基或 Het； R^3 是烷基、芳烷基、芳基、單-或二-烷基胺基烷基或 Het-烷基；q 等於 1 或 2； R^4 及 R^5 各獨立為氫、烷基、烷氧基烷基、芳烷基、Het-烷基、單-或二烷基胺基烷基、Het 或芳基； R^4 及 R^5 與附於其上之氮原子一起形成選自四氫吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基、4-硫基嗎啉基、2,3-二氫異吲哚-1-基、噻唑烷基-3-基、1,2,3,6-四氫吡啶基、1,4-二氮雜環庚基、1-氮雜-4-氧雜環庚基或 1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基的基團，視情況地以一或兩個取代基取代，更佳為一個選自烷基、芳烷基、芳基、哌啶基或噻啶基； R^6 是苯基或 Het； R^7 是氫或鹵基； R^8 是具有從 1 至 4 個碳原子之直鏈或有分支飽和烴基團； R^9 是烷基； R^{10} 是氧代基。

化合物的特佳族群是根據式(Ia)化合物的那些、其醫藥可接受酸或鹼加成鹽類、其四級胺類、其立體化學異構形式、其互變形式及其 N-氧化物形式或其前藥，其中

p 等於 0 或 1； R^1 是鹵基，特別是溴基或烷基，特別是甲基，較佳在 6-位置； R^2 是烷氧基，特別甲氧基；或芳基，特別是苯基； R^3 是芳基，特別是苯基、芳烷基，特別是苄基；或 Het-烷基，特別是喹啉-5-基甲基； q 是 1； R^4 及 R^5 各獨立為烷基，特別是甲基、乙基或異丙基；或 R^4 及 R^5 與附於其上之氮原子一起形成 4-硫基嗎啉基、哌啶基或哌嗪基基團，在 4 位置以烷基取代，特別是甲基；或以芳烷基取代，特別是苄基； R^6 是芳基；特別是苯基，視情況地以一個鹵基取代，特別是氟基，較佳在 2-位置；或 R^6 是苯并呋喃基； R^7 是氫；並且 R^8 是具有從 1 至 4 個碳原子之直鏈或有分支飽和烴基團，特別是乙基。

以其抗分枝桿菌的活性而言，化合物的另一個特佳族群是根據式 (Ia) 化合物的那些、其醫藥可接受酸或鹼加成鹽類、其四級胺類、其立體化學異構形式、其互變形式、其 N-氧化物形式或其前藥，其中 p 是 1； Z 是式 (a) 的基團； R^1 是溴基或甲基，較佳在 6-位置； R^2 是甲氧基或苯基； R^3 是苯基，視情況地以一個甲氧基取代；或苄基； q 是 1； R^4 及 R^5 各獨立為甲基、乙基或異丙基；或 R^4 及 R^5 與附於其上之氮原子一起形成 4-硫基嗎啉基團、哌啶基團，在 4 位置以甲基取代；或哌嗪基基團，在 4 位置以苄基取代； R^6 是芳基或苯并呋喃基；並且 R^7 是氫。

以其抗細菌而非分枝桿菌的活性而言，化合物的另

一個特佳族群是根據式(Ia)化合物的那些、其醫藥可接受酸或鹼加成鹽類、其四級胺類、其立體化學異構形式、其互變形式、其 N-氧化物形式或其前藥，其中 p 是 0 或 1； R^1 是溴基或甲基，較佳在 6-位置； R^2 是甲氧基、或苯基； R^3 是苯基、苄基或喹啉-5-基甲基；q 是 1； R^4 及 R^5 各為甲基；或 R^4 及 R^5 與附於其上之氮原子一起形成哌啶基團，在 4 位置以甲基取代； R^6 是苯基，在 2 位置以氟基取代； R^7 是氫；並且 R^8 是乙基。

最佳地，對抗非分枝桿菌的活性而言，該化合物是選自：

2-{苄基-[(6-甲基-2-苯基-喹啉-3-基)-苯基-甲基]-胺基}-N-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙醯胺；

N-[(6-溴基-2-甲氧基-喹啉-3-基)-苯基-甲基]-N,N'-二甲基-N-苯基-乙烷-1,2-二胺；

N-苄基-N-[(6-溴基-2-苯基-喹啉-3-基)-苯基-甲基]-N,N'-二甲基-乙烷-1,2-二胺；

2-{苄基-[(6-甲基-2-苯基-喹啉-3-基)-苯基-甲基]-胺基}-1-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙酮；

2-{[(6-溴-2-甲氧基-喹啉-3-基)-苯基-甲基]-喹啉-5-基甲基-胺基}-1-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙酮；

2-{苄基-[(6-溴基-2-甲氧基-喹啉-3-基)-苯基-甲基]-胺基}-1-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙酮；

N-苄基-N-[(6-溴基-2-甲氧基-喹啉-3-基)-(2-氟基-苯基)-甲基]-N,N'-二甲基-乙烷-1,2-二胺；

{苄基-[(6-溴基-2-甲氧基-喹啉-3-基)-苯基-甲基]-胺基-

醋酸乙酯；及

2-{苄基-[(6-甲基-2-苯基-喹啉-3-基)-苯基-甲基]-胺基}-1-哌啶-1-基-乙酮；

其醫藥可接受酸或鹼加成鹽類、其四級胺類、其立體化學異構形式、其互變形式及其 N-氧化物形式或其前藥。

最佳地，對抗真菌的活性而言，該化合物是選自：

2-{苄基-[(6-甲基-2-苯基-喹啉-3-基)-苯基-甲基]-胺基}-(4-苄基-哌嗪-1-基)-乙酮；

N-[(6-溴基-2-甲氧基-喹啉-3-基)-苯基-甲基]-N-(2-甲氧基-苯基)-N',N'-二甲基-乙烷-1,2-二胺；

2-{苄基-[(6-甲基-2-苯基-喹啉-3-基)-苯基-甲基]-胺基}-N,N-二甲基-乙醯胺；

N-苄基-N-[(6-溴基-2-苯基-喹啉-3-基)-苯基-甲基]-N',N'-二甲基-乙烷-1,2-二胺；

2-{苄基-[(6-甲基-2-苯基-喹啉-3-基)-苯基-甲基]-胺基}-1-(4-甲基-哌啶-1-基)-乙酮；

2-{苄基-[(6-甲基-2-苯基-喹啉-3-基)-苯基-甲基]-胺基}-N,N-二乙基-乙醯胺；

2-{苄基-[(6-溴基-2-苯基-喹啉-3-基)-苯基-甲基]-胺基}-N,N-二甲基-乙醯胺；

2-{苯并呋喃-2-基-(2-苯基-喹啉-3-基)-甲基}-苄基-胺基}-N-異丙基-N-甲基-乙醯胺；

2-{苄基-[(6-甲基-2-苯基-喹啉-3-基)-苯基-甲基]-胺基}-1-硫基嗎啉-4-基-乙酮；及

2-{苄基-[(6-甲基-2-苯基-喹啉-3-基)-苯基-甲基]-胺基}-N-異丙基-N-甲基-乙醯胺、

其醫藥可接受酸或鹼加成鹽類、其四級胺類、其立體化學異構形式、其互變形式及其 N-氧化物形式或其前藥。

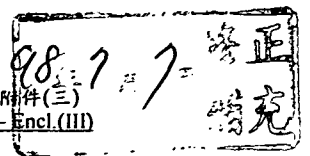
藥理學

根據本發明之化合物令人驚訝地顯示適於治療細菌性疾病，特別包括分枝桿菌疾病，特別是由結核桿菌(包括潛在疾病並及其抗藥性形式)、牛型結核桿菌、鳥型分枝桿菌及海棲分枝桿菌之病原性分枝桿菌導致的那些疾病。本發明也係關於上述定義之式(Ia)或式(Ib)化合物、其醫藥可接受酸或鹼加成鹽類、其四級胺類、其立體化學異構形式、其互變形式及其 N-氧化物形式及其前藥，用做醫藥品。

另外，本發明也係關於式(Ia)或式(Ib)化合物、其醫藥可接受酸或鹼加成鹽類、其四級胺類、其立體化學異構形式、其互變形式及其 N-氧化物形式及其前藥的用途、及此後敘述之任何其醫藥組成物，用來製造用來治療細菌性疾病、包括分枝桿菌疾病的醫藥品。

因此，另一方面，本發明提供一種治療遭受細菌性疾病、包括分枝桿菌疾病危險之病患的方法，包含投藥治療有效份量之根據本發明化合物或醫藥組成物給病患。

除了其抗分枝桿菌的活性之外，根據本發明化合物也是具抗其他細菌活性的。一般，細菌病原可被分類



為革蘭氏陽性或革蘭氏陰性。具對抗革蘭氏陽性及革蘭氏陰性病原之抗菌化合物通常被認為具有廣效的活性。本發明之化合物被認為對革蘭氏陽性及/或革蘭氏陰性細菌病原為活性的。特別地，本發明化合物對抗至少一個革蘭氏陽性細菌為活性的，較佳是對抗幾個革蘭氏陽性細菌、最佳是對抗一或多個革蘭氏陽性細菌、及/或一或多個革蘭氏陰性細菌。

本發明化合物具有殺菌或抑菌活性。

革蘭氏陽性及革蘭氏陰性細菌及厭氧細菌的實例包括：葡萄球菌(*Staphylococci*)，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(*Streptococci*)，例如：肺炎鏈球菌(*S. pneumoniae*)、變形鏈球菌(*S. mutans*)、化膿性鏈球菌(*S. pyogenes*)；桿菌(*Bacilli*)，例如：枯草桿菌(*Bacillus subtilis*)；李斯特菌屬(*Listeria*)，例如：單核球增多性李斯特菌(*Listeria monocytogenes*)；嗜血菌屬(*Haemophilus*)，例如：流感嗜血桿菌(*H. influenza*)；莫拉菌(*Moraxella*)，例如：卡他莫拉菌(*M. catarrhalis*)；假單胞菌屬(*Pseudomonas*)，例如：綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)；及埃希菌屬(*Escherichia*)，例如：大腸桿菌。革蘭氏陽性病原，例如：葡萄球菌、腸球菌及鏈球菌，是特別重要的，因為都是難以治療、並且從例如一旦建立就難以從醫院環境消滅之抗藥性菌株的發展。此類菌株的實例是抗甲氧西林的金黃葡萄

球菌(MRSA)、抗甲氧西林的凝固酵素陰性的葡萄球菌(MRCNS)、抗盤尼西林的肺炎鏈球菌及多重抗藥性的糞腸球菌(*Enterococcus faecium*)。

本發明化合物也顯示對抗抗細菌性菌株的活性。

本發明化合物對抗金黃葡萄球菌是特別具活性的，包括金黃葡萄球菌抗藥性，例如：抗甲氧西林的金黃葡萄球菌(MRSA)及肺炎鏈球菌。

特別地，本發明化合物對存活力取決於 F1F0 ATP 合成酶之適當功能的那些細菌是有活性的。不受限於任何理論，教導的是本化合物的活性展現 F1F0 ATP 合成酶的抑制，特別是 F1F0 ATP 合成酶之 F0 錯合物的抑制，更特別是 F1F0 ATP 合成酶之 F0 錯合物的次單元 c 抑制，導致藉著細菌缺乏細胞 ATP 份量而殺死該細菌。

以本化合物治療之細菌性感染包括例如：中央神經系統感染、外耳感染、中耳感染，如：急性耳炎傳染；顱竇感染、眼睛感染；口腔感染，如：牙齒、牙齦及黏膜感染；上呼吸道感染、下呼吸道感染、泌尿生殖器感染、腸胃感染、婦科感染、敗血症、骨頭及關節感染、皮膚及皮膚結構感染、細菌性心內膜炎、灼傷、手術的抗菌預防及免疫抑制病患的抗菌預防，如：接受癌症化學治療的病患或器官移植病患。

不論在此前或此後使用的，該化合物可治療細菌性感染，其意為該化合物可治療一或多個細菌性菌株

的感染。

不論在此前或此後使用的，該細菌性感染不是分枝桿菌感染，其意為該細菌性感染不是一或多個分枝桿菌感染。

本發明也係關於一種組成物，包含醫藥可接受載劑及作為活性成份之治療有效份量的根據本發明化合物。根據本發明之化合物可被調配成用於投藥目的的不同醫藥形式。作為適當組成物，可引用為：所有組成物通常使用於系統性投用的藥物。為製備本發明之醫藥組成物，特別化合物之有效份量作為活性成份，視情況為加成鹽類，與醫藥可接受載劑組合為緊密的混合物，該載劑可採用廣泛種類的形式，取決於所要投藥之製劑的形式。這些醫藥組成物理想的是特別適於口服或非腸胃注射投藥的單位劑量形式。例如：在製備口服劑量形式之組成物中，可使用任內通常的醫藥介質，在如：懸浮液、糖漿、丹液、乳化液及溶液之口服液態製劑的情況下，例如：水、二醇類、油類、醇類及類似物；或在如：粉末、藥丸、膠囊及藥片的情況下，固體載劑如：澱粉、糖類、高嶺土、稀釋劑、潤滑劑、黏合劑、崩解劑及類似物。在明顯使用固體醫藥載劑的情況下，因為其容易投藥，藥片及膠囊代表大部份優越的口服劑量形式。對於非腸胃組成物，載劑通常包含經消毒的水，例如：雖然有其他成份，可包括至少是大部份來輔助溶解度。例如：可注射溶液可以載劑包含食鹽水溶液、葡萄糖溶液、或食鹽及葡萄糖溶液的

混合物來製備。可注射懸浮液也可使用適當液態載劑、懸浮劑及類似物來製備。也包括就在使用之前意欲被轉化成液體形式製劑的固體形式製劑。

取決於投藥的模式，該醫藥組成物較佳地包含從 0.05 至 99 重量%的活性成份，更佳是從 0.1 至 70 重量%，並且從 0.1 至 99.95 重量%的醫藥可接受載劑，更佳是從 30 至 99.9 重量%，所有的百分比以總組成物為基礎。

該醫藥組成物可額外包含各種此藝已知的其他成份，例如：潤滑劑、穩定劑、緩衝劑、乳化劑、黏度調節劑、界面活性劑、防腐劑、香味劑或色劑。

特別優越的是以容易投藥且劑量均勻的單位劑量形式調配前述醫藥組成物。在此所用之單位劑量形式意為適於單位劑量之物理上分離的單元，各單元包含預先測量份量的經計算活性成份，與所需之醫藥載劑產生所要的治療效果。此單位劑量形式的實例為藥片（包括有刻痕或經塗覆的藥片）、膠囊、藥丸、粉末包裝、薄片、栓劑、可注射溶液或懸浮液及類似物，並且其經分隔的多重包裝。當然，根據本發明之化合物的日劑量隨使用之化合物、投藥模式、所要之治療及所適應之真菌疾病而變化。然而一般，滿意的結果是當根據本發明之化合物以日劑量不超過 1 克投藥時獲得，例如：範圍是從 10 至 50 毫克/公斤體重。

給予的事實是：式 (Ia) 或式 (Ib) 化合物是抗細菌感

染的活性成份，本化合物可與其他抗菌劑組合，以有效對抗細菌感染。

因此，本發明也係關於(a)根據本發明之化合物、及(b)一或多個其他抗菌劑的組合。

本發明也係關於(a)根據本發明之化合物、及(b)一或多個其他抗菌劑的組合，用做醫藥品。

本發明也係關於上面定義之組合或醫藥組成物的用途，用來治療細菌感染。

一種包含醫藥可接受載劑及作為活性成份之治療有效份量的(a)根據本發明化合物及(b)一或多個其他抗菌劑的醫藥組成物，也被包含在本發明中。

當以組合給予時，(a)根據本發明之化合物及(b)其他抗菌劑的重量比率，可由習知此藝者所測定。該比率及確實劑量和投藥頻率取決於根據本發明之特別化合物、及所用之其他抗菌劑、要治療的特別症狀、治療症狀的嚴重性、特別病患的年齡、體重、性別、飲食、投藥時間及一般物理狀況、投藥模式和各人所服用之其他藥物，為習知此藝者所熟知。再者，證明了：有效日份量可降低或增加，取決於被治療病患的反應並且/或取決於醫師處方本發明之化合物的評估。

根據本發明之化合物及一或多個其他抗菌劑可組合成單一製劑，或其可調配成分別製劑，使其同時、分別或連續投藥。因此，本發明也係關於一種產品，包含(a)根據本發明之化合物、及(b)一或多個其他抗菌

劑，作為經組合製劑，用於同時、分別或連續使用來治療細菌性感染。

可與式(Ia)或式(Ib)化合物組合之其他抗菌劑為此藝者已知的抗菌劑。其他抗菌劑包含 β -內醯胺基團的抗生素，如：天然盤尼西林、半合成盤尼西林、天然頭孢子菌素(cephalosporins)、半合成頭孢子菌素、頭黴素(cephamycins)、1-氧頭孢烯(oxacephems)、克拉維(clavulanic)酸類、青黴烯類(penems)、碳青黴烯類(carbapenems)、諾卡殺菌素(nocardicins)、單環內醯胺(monobactams)、四環黴素類、無水四環黴素類、小紅莓(anthracyclines)、胺基葡糖苷類、核苷類，如：*N*-核苷類、*C*-核苷類、碳環核苷類、保米黴素(blasticidin) S、大環黴素類，如：12員環大環黴素類、14員環大環黴素類、16員環大環黴素類；安沙黴素類(ansamycins)；胍肽類，如：平陽黴素類(bleomycins)、短桿菌肽類(gramicidins)、多粘菌素類(polymyxins)、枯草菌素類、包含內環酮連結之大環胍肽抗生素、抗黴素類(antinomycins)、安福黴素(amphomycin)、捲曲黴素(distamycin)、偏端黴素類(enduracidins)、殺原蟲菌素(enduracidin)、三黴素(mikamycin)、新制黴菌素(neocarzinostatin)、史丹多黴素(stendomycin)、紫黴素(viomycin)、純黴素(virginiamycin)、環己酰亞胺、環絲胺酸、擬青黴素(variotin)、肉瘤黴素(sarkomycin) A、新生黴素(novobiocin)、灰黃黴素(griseofulvin)、氯黴素

(chloramphenicol)、絲裂黴素類(mitomycins)、煙曲黴素(fumagillin)、孟寧素類(monensins)、硝吡咯菌素(pyrrolnitrin)、弗斯黴素(fosfomicin)、西地(fusidic)酸、D-(對-羥苯基)胺基乙酸、D-苯基胺基乙酸、烯二炔類。

可與本發明之式(Ia)或式(Ib)化合物組合的特定抗生素是例如：苄基盤尼西林(鉀、普魯卡因(procaine)、1,2-雙(苯甲基氨基)乙烷)、苯氧基甲基盤尼西林(鉀)、苯氧乙基青黴素(phenethicillin)鉀、丙匹西林(propicillin)、羧苄青黴素(carbenicillin)鈉(二鈉、苯基鈉、茛基鈉)、磺苄西林(sulbenicillin)、替卡西林(ticarcillin)二鈉、甲氧西林鈉、苯唑青黴素(oxacillin)鈉、鄰氯青黴素(cloxacillin)鈉、雙氯青黴素(dicloxacillin)、氟氯青黴素(flucloxacillin)、氨苄青黴素(ampicillin)、美洛西林(mezlocillin)、哌拉西林(piperacillin)鈉、安莫西林(amoxicillin)、環己西林(ciclacillin)、黑它西林(hectacillin)、舒巴坦(sulbactam)鈉、酞氨西林(talampicillin)氫氯酸鹽、巴氨西林(bacampicillin)氫氯酸鹽、匹美西林(pivmecillinam)、頭孢氨苄(cephalexin)、頭孢克洛(cefaclor)、頭孢來星(cephaloglycin)、頭孢羥氨苄(cefadroxil)、頭孢拉定(cephradine)、頭孢沙定(cefroxadine)、頭孢吡硫(cephapirin)鈉、噻孢黴素(cephalothin)鈉、頭孢乙腈(cephacetrile)鈉、西蘇羅錠(cefsulodin)鈉、頭孢黴素

(cephaloridine)、頭孢曲松(cefatrizine)、氧哌嗪頭孢(cefoperazone)鈉、頭孢孟多(cefamandole)、頭孢替安(cefotiam)氫氯酸鹽、頭孢唑啉(cefazolin)鈉、頭孢唑肟(ceftizoxime)鈉、噻孢黴素(cefotaxime)鈉、頭孢甲肟(cefmenoxime)氫氯酸鹽、頭孢呋辛(cefuroxime)、頭孢曲松(ceftriaxone)鈉、頭孢他啶(ceftazidime)、頭孢甲氧噻吩(cefoxitin)、頭孢美唑(cefmetazole)、頭孢替坦(cefatetan)、羥羧氧酰胺菌素(latamoxef)、克拉維酸、伊米配能(imipenem)、氮曲南(aztreonam)、四環黴素、氧基四環黴素氫氯酸鹽、多甲基氧基四環黴素、氧基四環黴素、甲烯土黴素(methacycline)、去氧羥四環素(doxycycline)、氧吡四環素(rolitetracycline)、美諾四環素(minocycline)、柔紅黴素(daunorubicin)氫氯酸鹽、多柔比星(doxorubicin)、阿克拉黴素(aclarubicin)、卡那黴素、卡那黴素(bekanamycin)、妥布黴素(tobramycin)、慶大黴素(gentamycin)硫酸鹽、雙去氧卡那黴素(dibekacin)、阿米卡星、小諾黴素(micronomicin)、核糖黴素(ribostamycin)、新絲菌素(neomycin)硫酸鹽、巴龍黴素(paromomycin)硫酸鹽、鏈黴素硫酸鹽、二氫鏈黴素(dihydrostreptomycin)、德畜黴素(destomycin) A、效高黴素(hygromycin) B、安痢黴素(apramycin)、西梭黴素(sisomycin)、西索米星(sisomicin)、奈替米星(netilmicin)硫酸鹽、觀黴素(spectinomycin)硫酸鹽、阿司米星(astromicin)硫酸鹽、

維利黴素(validamycin)、嘉賜黴素(kasugamycin)、多抗黴素(polyoxin)、保米黴素 S、紅黴素(erythromycin)、依托紅黴素(erythromycin estolate)、沙力黴素(oleandomycin)磷酸鹽、四乙醯基沙力黴素、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)、麥加黴素(midecamycin)、平陽黴素硫酸鹽、培普利歐黴素(peplomycin)硫酸鹽、短桿菌肽 S、多粘菌素 B、枯草菌素類、可利斯汀(colistin)硫酸鹽、可利斯汀甲烷磺酸鈉、恩黴素(enramycin)、三黴素、純黴素、捲曲黴素硫酸鹽、紫黴素、恩維黴素(enviomycin)、萬古黴素、放線菌素(actinomycin) D、新制黴菌素、抑氨肽酶(bestatin)、抑肽素(pepstatin)、孟寧素類、拉薩羅(lasalocid)、沙利黴素(salinomycin)、兩性黴素(amphotericin) B、寧畜定(nystatin)、納他黴(natamycin)、曲古黴素(trichomycin)、光神黴素(mithramycin)、林可黴素(lincomycin)、克林黴素(clindamycin)、克林黴素棕櫚酸氫氯酸鹽、黃磷脂(flavophospholipol)、環絲胺酸、培西洛星(pecilocin)、灰黃黴素、氯黴素、氯黴素棕櫚酸酯、絲裂黴素類 C、硝吡咯菌素、弗斯黴素(fosfomycin)、西地酸、培可黴素(bicozamycin)、泰妙素(tiamulin)、西卡寧(siccanin)。

可與本發明之式(Ia)或(Ib)化合物組合的其他真菌劑是例如：利福平(=rifampin)、異煙肼、敵癆新邁、阿

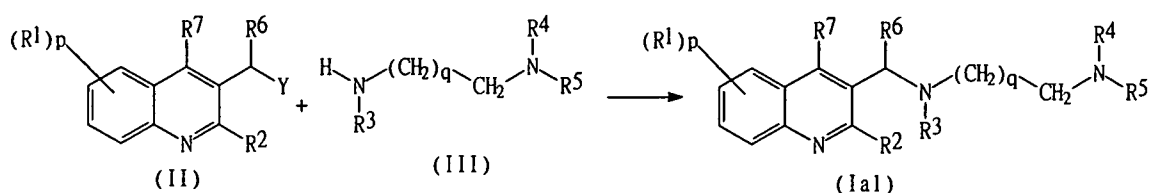
米卡星、乙硫異煙胺、莫西沙星(moxifloxacin)、乙丁醇、鏈黴素、對-胺基水楊酸、環絲胺酸、捲曲黴素、卡那黴素、硫醋脲(thioacetazone)、PA-824、喹啉類/氟基喹啉類，例如：氧氟沙星、環丙沙星(ciprofloxacin)、司帕沙星(sparfloxacin)；大環黴素，例如：克拉黴素(clarithromycin)、氯苯吩嗪(clofazimine)、阿莫西林(amoxicillin)與克拉維酸；利福平(rifamycins)、利福布汀(rifabutin)、環戊利福平(rifapentine)。

一般製劑

根據本發明之化合物可通常以連續步驟製備，其各為習知此藝者所已知的。

其中 Z 為式(a)基團之式(Ia)化合物，其中 X 為 -CH₂-之式(a)以下式(Ia1)代表，可根據下反應流程 1，以將式(II)化合物與式(III)化合物反應：

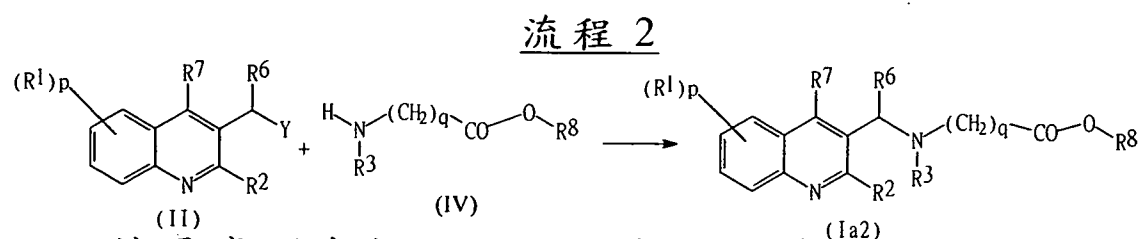
流程 1



(其中 Y 是離開基團，如：溴基、氯基、羥基或對-甲苯磺醯基氧基或甲烷磺醯基氧基)。當 Y 是溴基時，反應通常在如：碳酸鉀、碳酸鈉、Et₃N 之鹼的存在下進行，並且是在如：乙腈、二甲苯甲醯胺、N-甲基四氫吡咯烷

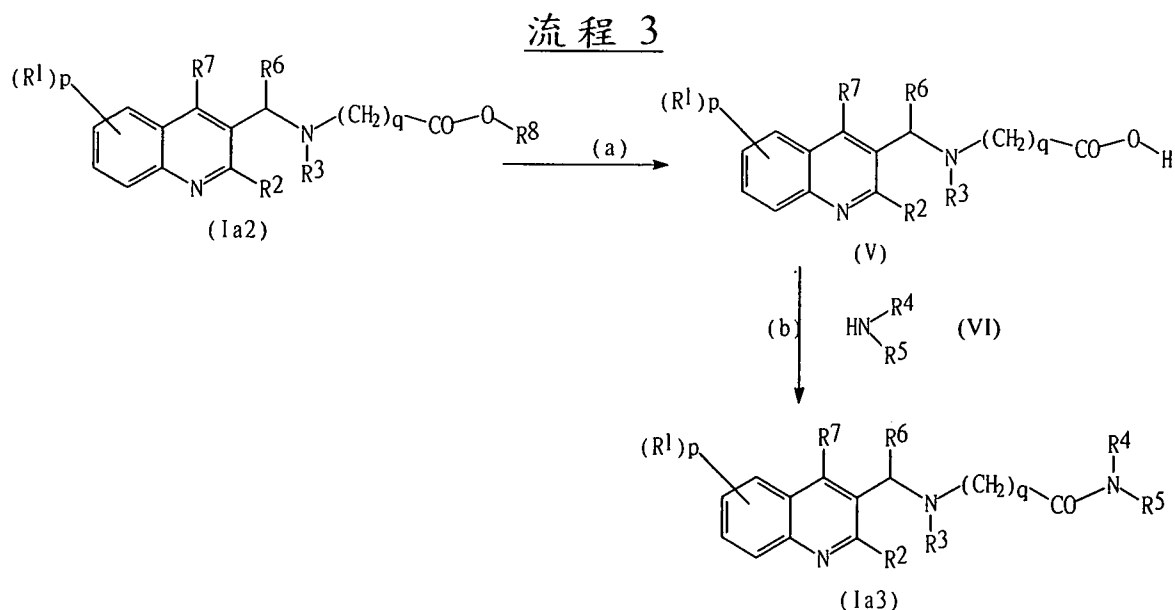
或 2-甲氧基乙基醚(diglyme)之適當溶劑中。當 Y 是羥基時，反應通常在 $P(Ph)_3$ 及二異丙基偶氮羧酸鹽(DIAD)或二乙基偶氮二羧酸鹽(DEAD)的存在下、在如：四氫呋喃之適當溶劑中進行。

其中 Z 為式(b)之基團式(Ia)化合物，以下式(Ia2)代表，可根據下反應流程 2，以將式(II)化合物與式(IV)化合物反應：



該反應可在類似於上述流程 1 中反應所述的那些條件下進行。

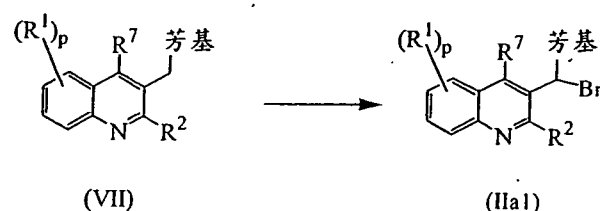
式(Ia2)化合物可被轉化成式(V)中間體化合物，其可連續與式(VI)化合物反應，並且轉化成其中 Z 為式(a)基團的式(Ia)化合物，其中 X 為 $-CO-$ ，以下式(Ia3)代表，如在下列反應流程 3 敘述的：



在(a)階段，式(Ia2)化合物可藉著在如四氫呋喃之有機溶劑中、以水性氫氧化鋰處理而被水解。在(b)階段，式(V)中間體化合物與式(VI)的胺化合物反應，例如在 *N*-乙基-*N'*-(3-二甲基胺丙基)碳二亞醯胺(EDCI)及 1-羥基苯并三唑(HOBT)存在下，在如：三乙基胺之鹼的存在下，並且在如：二氯甲烷及/或四氫呋喃之適當溶劑中。

其中 R^6 為芳基及 Y 為溴基之式(II)中間體化合物，以下式(IIa1)代表，可以根據下反應流程 4 之式(VII)化合物的溴化製備：

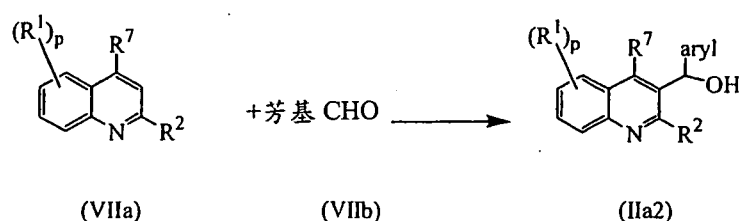
流程 4a



式(VII)化合物的溴化可以例如：*N*-溴基丁二亞醯胺(NBS)及二苄醯基過氧化物處理而進行，在如：四氯化碳之適當溶劑中。其中 Y 為氯基之式(II)相對應化合物可以類似的方式製備。

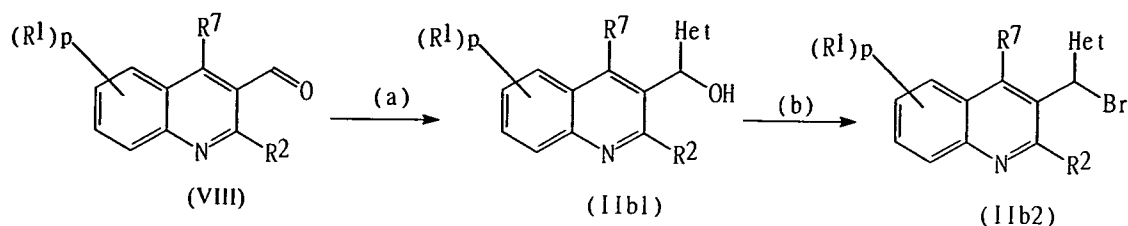
其中 R^6 為芳基及 Y 為羥基之式(II)中間體化合物，以下式(IIa2)代表，可以根據下反應流程 4b，將式(VIIa)化合物與式(VIIb)化合物反應而製備：

流程 4b



其中 R^6 為 Het 及 Y 為羥基或溴基之式(II)中間體化合物，以下式(IIb1)及(IIb2)代表，可以根據下反應流程 5 而製備：

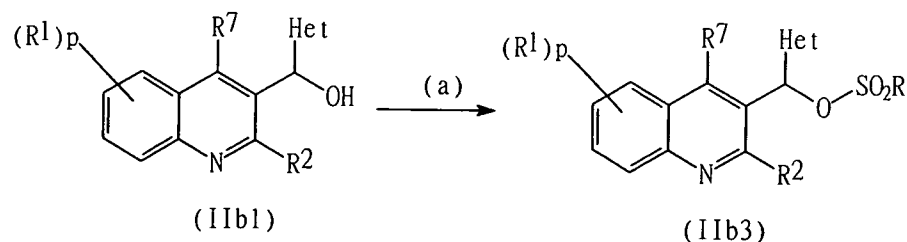
流程 5



在(a)階段，式(VIII)化合物可與 HetH 化合物反應，在如：四氫呋喃或 Et_2O 之適當溶劑中例如：使用正-丁基鋰，以有效導入 Het 基團。在(b)階段，羥基基團變成溴基基團的轉化，是例如：將式(IIb1)化合物以如：三溴化磷或水性氫溴酸之溴化試劑處理而進行，在如：二氯甲烷之適當溶劑中。其中 Y 為氯基之式(II)相對應化合物，可以類似方式製備。

其中 R^6 為 Het 及 Y 為對-甲苯磺醯基氧基之式(II)中間體化合物，以下面之 RSO_2O 代表，下式(IIb3)代表之中間體化合物可以根據下列流程 5b 而製備：

流程 5b

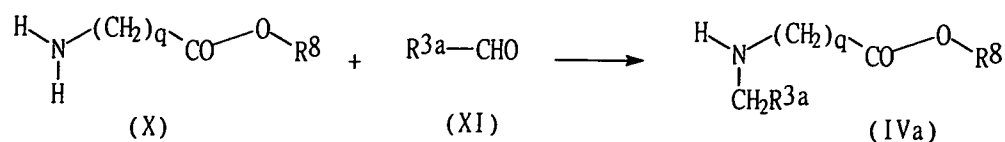


羥基基團變成甲磺酸鹽或甲苯磺酸鹽酯基團的轉化，是例如：將式(IIb1)化合物以相對應之甲烷磺醯基氯或對-甲苯磺醯基氯處理而進行，在如：三乙基胺之鹼的

存在下，並且在如：二氯甲烷之適當溶劑中。

其中 R^3 為芳甲基或 Het-甲基之式(IV)中間體化合物，以其中 R^{3a} 為芳基或 Het 之下式(IVa)代表，是將式(X)化合物與式(XI)化合物根據下列流程 6 反應而製備：

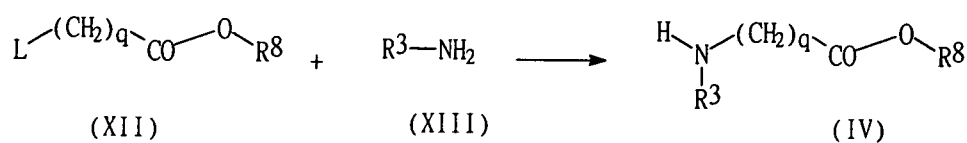
流程 6



式(X)化合物與式(XI)化合物的反應通常使用氰基硼氫化鈉、在如醋酸之酸存在下、於如甲醇之適當溶劑中進行。

另外，式(IV)中間體化合物可以式(XII)化合物與式(XIII)化合物根據下列流程 7 反應而製備：

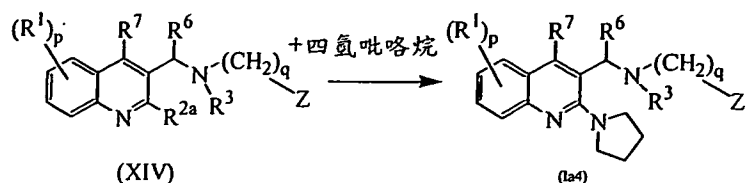
流程 7



在上述流程之式(XII)化合物中，L 是如：氯基之適當離開基團，並且反應通常在如：碳酸鉀或碳酸鈉之鹼的存在下、在如乙腈、二甲基甲醯胺、N-甲基四氫呋喃或 2-甲氧基乙基醚之適當溶劑中進行。

其中 R^2 為四氫吡咯烷基之式(Ia)化合物，以下式(Ia4)代表，可藉著將其中 R^{2a} 為例如氯基之鹵基的式(XIV)化合物，根據下列流程 8 與四氫吡咯烷反應而製備：

流程 8



式(XIV)化合物之起始物質可以類似於流程 1 所示、用來敘述製備式(I)化合物的方式製備。

其中 R^1 為例如溴基之鹵基的式(I)化合物，可被轉化成其中 R^1 為例如甲基之烷基的式(I)相對應化合物，是以如： $\text{CH}_3\text{B}(\text{OH})_2$ 或 $(\text{CH}_3)_4\text{Sn}$ 之適當烷化劑處理，在 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 存在下、在如：甲苯或 1,2-二甲氧基乙烷(DME)之適當溶劑中。其中 R^1 為例如溴基之鹵基的式(I)化合物，可被轉化成其中 R^1 為例如吡啶基的式(I)相對應化合物，是以 3-(1,3,2-dioxaborinan-2-基)-吡啶處理，在 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 存在下、在如：碳酸鈉之鹼的存在下、在如：DME 之適當溶劑中。

式(Ib)化合物可以類似於上述對於式(Ia)化合物的方式製備。

式(Ia)或(Ib)化合物可以例如：3-氯基過苯甲酸處理的習用方式被轉化成其相對應 *N*-氧化物形式，在如：二氯甲烷之適當溶劑中。

證明了：在前述及後續反應中，反應產物可從反介質中單離，並且若需要，根據習知此藝者所知的方法純化，如：萃取、結晶及色層分析。更證明了：以多於一

個對映異構形式存在的反應產物，可以所知的技術從其混合物中單離，特別是製備性色層分析，如：製備性 HPLC。一般，式(Ia)或(Ib)化合物可被分離成其異構形式。

下列實例說明本發明，而不限制之。

【實施方式】

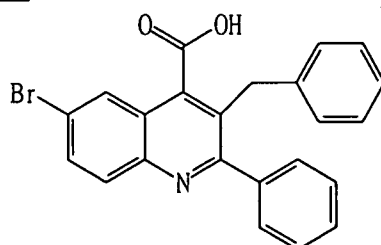
實驗部份

在此後，"DME"被定義為 1,2-二甲氧基乙烷，"NBS"被定義為 *N*-溴基丁二亞醯胺，"DMF"被定義為 *N,N*-二甲基甲醯胺，"THF"被定義為四氫呋喃，"DIPE"被定義為二異丙基醚，"BTEAC"被定義為氯化苄基三乙基銨，"EDCI"被定義為 1-(3-二甲基胺丙基)-3-乙基碳二亞醯胺.HCl，"HOBT"被定義為 1-羥基苯三唑，"DIAD"被定義為二異丙基偶氮二羧酸酯並且"可聚合 NCO"被定義為甲基異氰酸酯聚苯乙烯。

A. 中間體化合物之製備

實例 A1

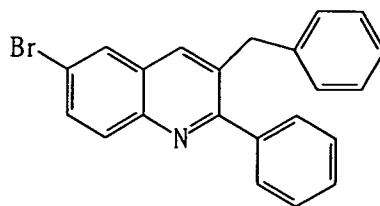
a) 中間體 1 之製備



在 NaOH 3 當量濃度(150 毫升)中之 5-溴基-1*H*-吲哚

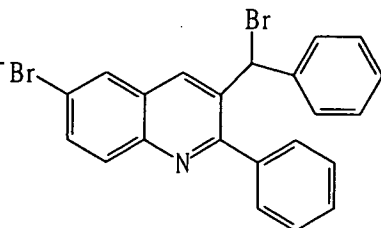
-2,3-二酮(0.066 莫耳)混合物，在 80°C 下攪拌 30 分鐘，然後帶到室溫。添加 1,3-二苯基-1-丙酮(0.066 莫耳)，並且混合物被隔夜加熱到 80°C ，然後冷卻並以醋酸酸化成 pH 5。沉澱被過濾掉、以 H_2O 及二異丙基醚洗滌並且乾燥。產率:15 克的中間體 1(55%)。

b) 中間體 2 之製備



在二苯基醚(150 毫升)中之中間體 1 (15 克)在 300°C 下攪拌隔夜。所得混合物以在氧化矽膠上之管柱色層分析(沖提液:環己烷:100)純化。經純化部份被收集並且溶劑被蒸發。產率:3.0 克的中間體 2(22%)。

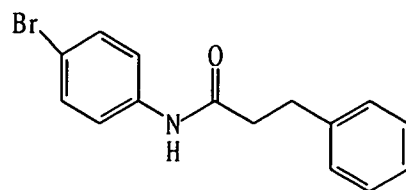
c) 中間體 3 之製備



在 CCl_4 (10 毫升)中之中間體 2(0.0027 莫耳)、1-溴基-2,5-四氫吡咯二酮(0.0027 莫耳)及二苄氧基過氧化物(0.00005 莫耳)混合物被攪拌，並且回流 1 小時，然後倒到 H_2O 中，並以 CH_2Cl_2 萃取。有機層被分離、乾燥(MgSO_4)、過濾並且溶劑被蒸發。產率:1 克的中間體 3(80%)。

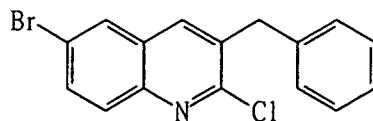
實例 A2

a) 中間體 4 之製備



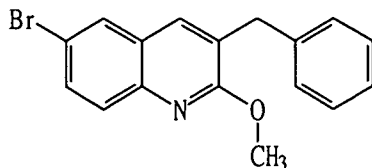
苯丙醯基氯(0.488 莫耳)在室溫下被逐滴添加到在 Et_3N (70 毫升)及 CH_2Cl_2 (700 毫升)中之 4-溴基苯胺(0.407 莫耳)溶液中，並混合物在室溫下攪拌隔夜。混合物被倒到水中，並濃縮 NH_4OH ，且以 CH_2Cl_2 萃取。有機層被分離、乾燥(MgSO_4)、過濾並且溶劑被蒸發。殘餘物從二乙醚結晶。殘餘物(119.67 克)被溶解於 CH_2Cl_2 中並以 HCl 1 當量濃度洗滌。有機層被乾燥(MgSO_4)、過濾並且溶劑被蒸發。產率:107.67 克的中間體 4(87%)。

b) 中間體 5 之製備



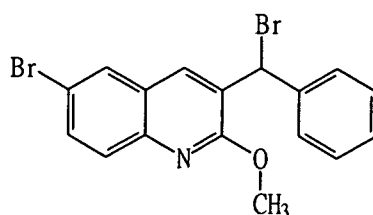
反應進行兩次。 POCl_3 (1.225 莫耳)在 10°C 下被逐滴添加到 DMF (0.525 莫耳)中，然後中間體 4(0.175 莫耳)在室溫下被添加。混合物在 80°C 下被攪拌隔夜、倒到冰中並且以 CH_2Cl_2 萃取。有機層被乾燥(MgSO_4)、過濾並且溶劑被蒸發。產物無進一步純化被使用。產率:77.62 克的中間體 5(67%)。

c) 中間體 6 之製備



在 CH_3OH (222.32 毫升)之 30% CH_3ONa 及 CH_3OH (776 毫升)中的中間體 5(0.233 莫耳)混合物被攪拌，並且回流隔夜，然後倒到冰中，並以 CH_2Cl_2 萃取。有機層被分離、乾燥(MgSO_4)、過濾並且溶劑被蒸發。殘餘物以在氧化矽膠上之管柱色層分析(沖提液: CH_2Cl_2 /環己烷 20/80，並且 100/0; 20-45 微米)純化。純的部份被收集並且溶劑被蒸發。產率:25 克的中間體 6(33%)。

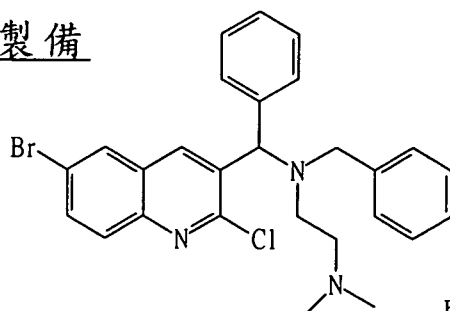
d) 中間體 7 之製備



在 CCl_4 (100 毫升)中的中間體 6(0.03 莫耳)、1-溴基-2,5-四氫吡咯二酮(0.03 莫耳)及二苄氧基過氧化物(0.1 克)混合物被攪拌，並且回流 1 小時。添加 K_2CO_3 10%，並且混合物以 CH_2Cl_2 萃取。有機層被分離、乾燥(MgSO_4)、過濾並且溶劑被蒸發。產率:12.2 克的中間體 7(98%)。

實例 A3

a) 中間體 8 之製備

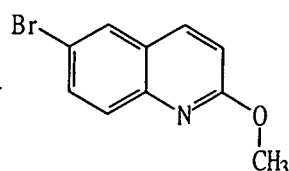


在 CH_3CN (20 毫升)中的中間體 6-溴基-3-(溴基-苯基-甲基)-2-氯基-喹啉(以類似於 A2.d 的方式

製備)(0.0036 莫耳)、*N,N*-二甲基-*N'*-(苯甲基)-1,2-乙烷二胺二異丙基醚及 K_2CO_3 (0.0036 莫耳)混合物在 $80^\circ C$ 下攪拌 12 小時。溶劑被蒸發。混合物以 CH_2Cl_2/H_2O 萃取。有機層被分離、乾燥($MgSO_4$)、過濾並且溶劑被蒸發。殘餘物(2.3 克)以在氧化矽膠上之管柱色層分析(沖提液: CH_2Cl_2/CH_3OH 98/2; 70-200 微米)。所要部份被收集並且溶劑被蒸發。產率:0.4 克的中間體 8。

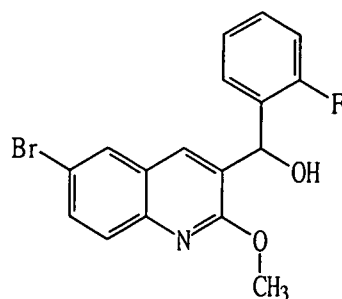
實例 A4

a) 中間體 9 之製備



在 CH_3OH (70 毫升)之 30% CH_3ONa 及 CH_3OH (140 毫升)中的 6-溴基-2-氯基喹啉(0.06 莫耳)混合物被攪拌，並且回流隔夜、倒到 H_2O 中，並以 CH_2Cl_2 萃取。有機層被分離、乾燥($MgSO_4$)、過濾並且溶劑被蒸發。殘餘物(12.6 克)以在氧化矽膠上之管柱色層分析(沖提液: CH_2Cl_2 /環己烷 40/60; 15-35 微米)純化。純的部份被收集並且溶劑被蒸發。產率:7.5 克的中間體 9。

b) 中間體 34 之製備

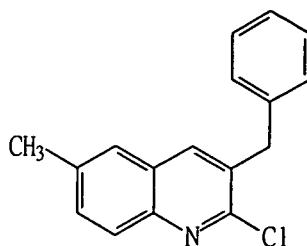


$nBuLi$ 1.6 莫耳濃度(0.03 莫耳)在 $-20^\circ C$ 及 $-10^\circ C$ 之間的溫度下、 N_2 流中被逐滴添加到在 THF(90 毫升)中之 2,2,6,6-

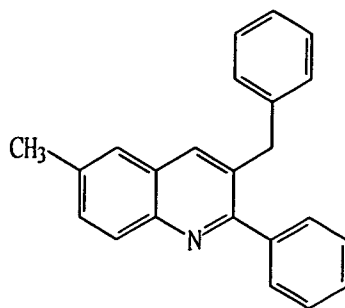
四甲基哌啶(0.03 莫耳)溶液中。混合物在 -20°C 下攪拌 20 分鐘，然後冷卻到 -70°C 。逐滴添加在 THF(39.6 毫升)中之中間體 9(0.025 莫耳)溶液。混合物在 -70°C 下攪拌 1 小時。逐滴添加在 THF(11.1 毫升)中之 2-氟苯醛(0.03 莫耳)溶液。混合物在 -70°C 下攪拌 3 小時及 30 分鐘，然後帶到室溫、在室溫下攪拌隔夜、被倒到 H_2O 中，並且以 EtOAc 萃取。有機層以飽和 NaCl 洗滌、乾燥(MgSO_4)、過濾並且溶劑被蒸發。產率:9.96 克。此部份以在氧化矽膠上之管柱色層分析(沖提液:環己烷/ CH_2Cl_2 50/50 至 100/0; 15-40 微米)純化。兩個部份被收集並且溶劑被蒸發。產率:2.52 克的部份 A 及 0.75 克的部份 2。第三部份以 CH_3OH 洗滌管柱而獲得。溶劑被蒸發。產率:4.10 克的中間體 34(45%)。

實例 A5

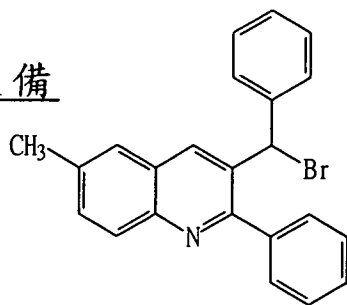
a) 中間體 10 之製備



POCl_3 (327 毫升)在 5°C 下被緩慢地添加到 DMF(120 毫升)中。在完全添加之後，添加 *N*-(4-甲基苯基)苯丙醯胺(0.501 莫耳)。混合物在 80°C 下被攪拌隔夜、然後帶到室溫，並且倒到冰中。添加 EtOAc。混合物被攪拌 1 小時，同時添加冰，並且然後以 EtOAc 萃取。有機層被分離、以 H_2O 洗滌、乾燥(MgSO_4)、過濾並且溶劑被蒸發。產率:182.2 克的中間體 10。

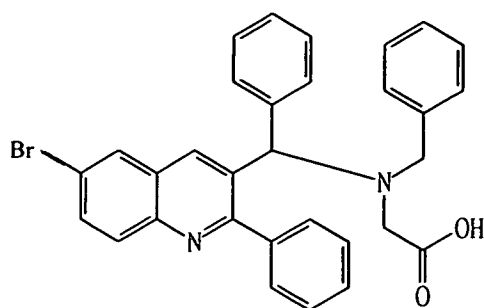
b) 中間體 11 之製備

在 DME(50 毫升)中之中間體 10(0.0112 莫耳)、苯基硼酸(0.034 莫耳)、 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.0011 莫耳)及 Na_2CO_3 2 莫耳濃度(0.056 莫耳)混合物在 90°C 下攪拌、倒到 H_2O 中，並以 CH_2Cl_2 萃取。有機層被分離、乾燥(MgSO_4)、過濾並且溶劑被蒸發。殘餘物(5 克)從 DIPE 結晶。沉澱以在氧化矽膠上之管柱色層分析(沖提液:環己烷/ EtOAc 90/10; 15-40 微米)純化。經純化部份被收集並且溶劑被蒸發。產率:2 克的中間體 11(58%)。

c) 中間體 12 之製備

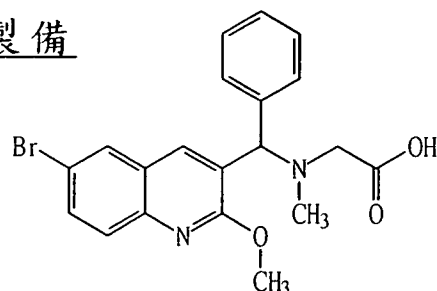
在 1,2-二氯乙烷(50 毫升)中之中間體 11(0.0088 莫耳)及 NBS(0.0098 莫耳)混合物被攪拌，並且回流 3 小時、倒到 H_2O 中，並以 CH_2Cl_2 萃取。有機層被分離、乾燥(MgSO_4)、過濾並且溶劑被蒸發。產率:3.6 克的中間體 12。

實例 A6a) 中間體 13 之製備



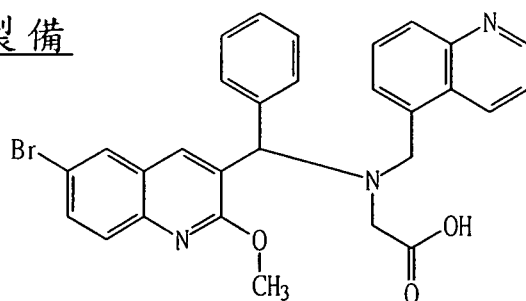
LiOH, H₂O(0.035 莫耳)被添加到最終化合物 146(根據 B1.a 製備)在 THF(10 毫升)及 H₂O(10 毫升)中的混合物裡。混合物在 60°C 下攪拌隔夜。THF 被蒸發。添加 HCl 3 當量濃度。沉澱被過濾掉並且乾燥。產率:1 克的中間體 13(100%)。

b) 中間體 14 之製備



中間體 14 以類似於中間體 13 的方式製備，但從最終化合物 131(根據 B2.a 製備)開始。產率:中間體 14(86%)。

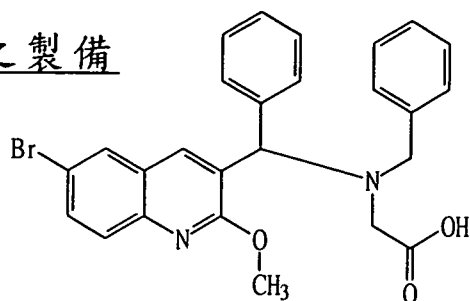
c) 中間體 15 之製備



在 THF(8 毫升)及 H₂O(2 毫升)中之最終化合物 145(根據 B2.c 製備)(0.0008 莫耳)及 LiOH, H₂O(0.0026 莫耳)的混合物在室溫下攪拌 12 小時，然後在 60°C 下攪拌 12 小時、

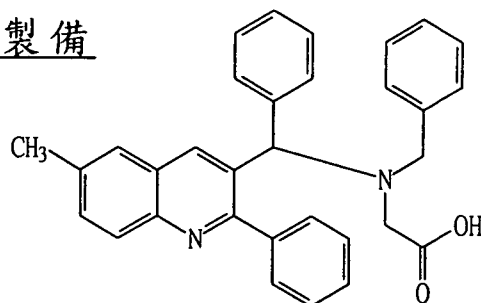
倒到 H_2O 中。添加 HCl 5 當量濃度，直到 pH 被設為 5。混合物以 CH_2Cl_2 萃取。有機層被分離、乾燥(MgSO_4)、過濾並且溶劑被蒸發。產率:0.45 克的中間體 15(97%)。

d) 中間體 16 之製備



在 THF(20 毫升)及 H_2O (20 毫升)中之最終化合物 137(根據 B2.b 製備)(0.0069 莫耳)及 LiOH , H_2O (0.0143 莫耳)的混合物在室溫下攪拌 12 小時，然後在 60°C 下攪拌 24 小時。THF 被蒸發。殘餘物被溶解於 $\text{H}_2\text{O}/\text{HCl}$ 3 當量濃度中。混合物以 CH_2Cl_2 萃取。有機層被分離、乾燥(MgSO_4)、過濾並且溶劑被蒸發。產率:3 克的中間體 16 (56%)。

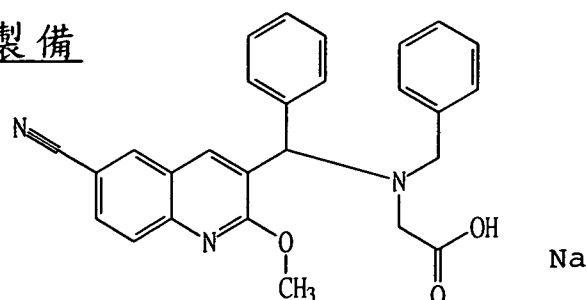
e) 中間體 17 之製備



在 THF(10 毫升)及 H_2O (10 毫升)中之最終化合物 150(根據 B1.b 製備)(0.0007 莫耳)及 LiOH , H_2O (0.0023 莫耳)的混合物在室溫下攪拌 12 小時、倒到 H_2O 中。添加 HCl 3 當量濃度。混合物以 CH_2Cl_2 萃取。有機層被分離、

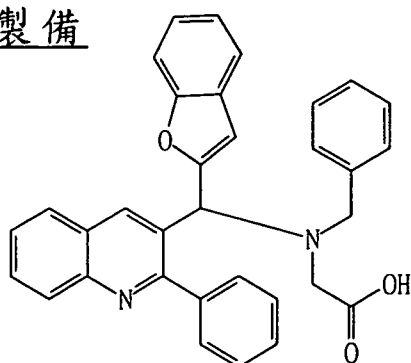
乾燥 (MgSO_4)、過濾並且溶劑被蒸發。產率:0.3 克的中間體 17。

f) 中間體 18 之製備

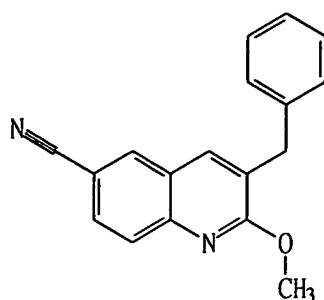


在 H_2O (20 毫升)及 THF(20 毫升)及中之最終化合物 151(根據 B2.d 製備)(0.0038 莫耳)及 LiOH, H_2O (0.0077 莫耳)的混合物在室溫下攪拌 4 天。添加 H_2O 及 EtOAc。添加 NaOH 3 當量濃度。有機層以飽和 NaCl 洗滌、乾燥 (MgSO_4)、過濾並且溶劑被蒸發。產率:1.6 克的中間體 18(90%)。

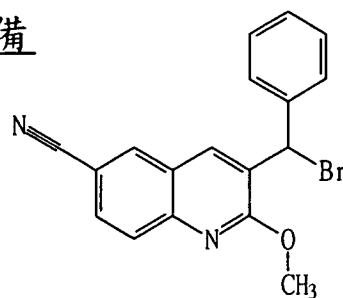
g) 中間體 37 之製備



在 THF(8 毫升)及 H_2O (8 毫升)中之最終化合物 130(根據 B2.h 製備)(0.0015 莫耳)及 LiOH, H_2O (0.0045 莫耳)的混合物在 65°C 下攪拌 24 小時、然後冷卻到室溫。添加 HCl 3 當量濃度。混合物被蒸發至乾。產率:0.85 克的中間體 37(100%)。

實例 A7a) 中間體 19 之製備

在 DMF(25 毫升)中之中間體 6(根據 A2.c 製備)(0.0076 莫耳)及 CuCN(0.0028 莫耳)的混合物被攪拌並且回流 16 小時、然後冷卻到室溫，並且倒到冰水中。沉澱被過濾、溶於 H₂O/乙烯二胺中，並且以 CH₂Cl₂ 萃取。有機層以飽和 NaCl 洗滌、乾燥(MgSO₄)、過濾並且溶劑被蒸發。混合物在氧化矽膠上(沖提液: CH₂Cl₂ 微米)過濾。濾液被蒸發至乾。產率:1.1 克的中間體 19(53%)。

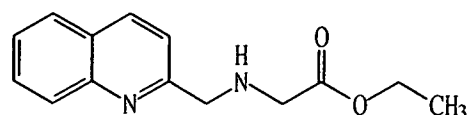
b) 中間體 20 之製備

在 1,2-二氯乙烷(30 毫升)中之中間體 19(0.0066 莫耳)、NBS(0.0066 莫耳)及二苄醯基過氧化物(0.0003 莫耳)混合物在 80°C 下被攪拌 3 小時、然後冷卻到室溫。添加 H₂O/CH₂Cl₂。有機層以 H₂O 洗滌、乾燥(MgSO₄)、過濾並且溶劑被蒸發。殘餘物(3.5 克)以在氧化矽膠上之管柱色層分析(沖提液:環己烷/EtOAc 92/8; 15-40 微米)純化。純的部份被收集並且溶劑被蒸發。產率:1.9 克的中間體

20(81%)。

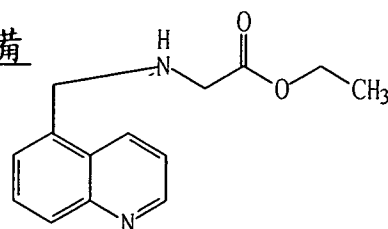
實例 A8

a) 中間體 21 之製備



在 CH_3OH (1 毫升)及 CH_3COOH (20 毫升)中的 2-喹啉羧醛(0.0019 莫耳)、胺基乙酸乙酯氫氯酸鹽(0.002 莫耳)及 NaBH_3CN (0.0028 莫耳)混合物在室溫下被攪拌 3 小時、倒到 H_2O 及 K_2CO_3 10%中，並以 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 萃取。有機層被分離、乾燥(MgSO_4)、過濾並且溶劑被蒸發。殘餘物以在氧化矽膠上之管柱色層分析(沖提液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0.1; 15-40 微米)純化。兩個部份被收集並且溶劑被蒸發。產率:1.7 克的中間體 21(37%)。

b) 中間體 27 之製備

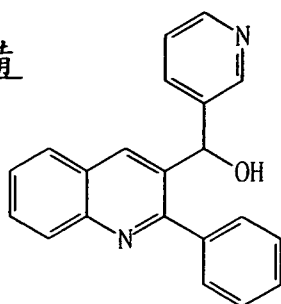


氰基硼氫化鈉(0.0334 莫耳)在 0°C 下被分部份地添加到在甲醇(80 毫升)之 5-喹啉醛(0.0223 莫耳)、胺基乙酸乙酯氫氯酸鹽(0.0245 莫耳)及醋酸(0.5 毫升)。混合物在室溫下被攪拌 4 小時，然後倒到 K_2CO_3 10%中，並且以 CH_2Cl_2 萃取。有機層在硫酸鎂上乾燥、過濾並且溶劑被蒸發。殘餘物以在氧化矽膠上之管柱色層分析(沖提液：

$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97.5/2.5/0.1) 純化。純的部份被收集並且溶劑被蒸發。產率: 2.3 克的中間體 27(43%)。

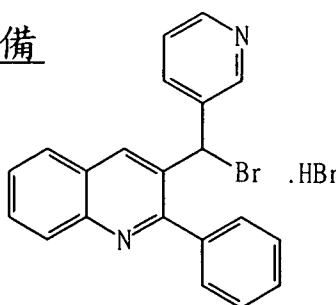
實例 A9

a) 中間體 22 之製備



$n\text{BuLi}$ 1.6 莫耳濃度(0.0103 莫耳)在 -70°C 下、 N_2 流中被添加到在二乙醚(20 毫升)中之 3-溴基吡啶(0.0103 莫耳)溶液中。混合物被帶到 -45°C ，然後再冷卻到 -70°C 。添加在 THF(20 毫升)中之 2-苯基-3-喹啉醛(0.0008 莫耳)溶液。混合物從 -70°C 至室溫被攪拌 2 小時。添加 H_2O 。混合物以 EtOAc 萃取。有機層以飽和 NaCl 洗滌、乾燥(MgSO_4)、過濾並且溶劑被蒸發。殘餘物被溶解於二乙醚中。混合物被過濾、以二乙醚洗滌，並且在 50°C 真空下乾燥。產率: 2.1 克的中間體 22(79%)。

b) 中間體 23 之製備

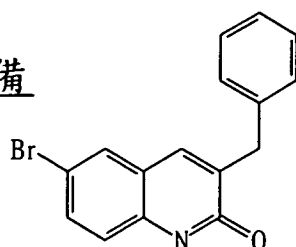


在 PBr_3 (3 毫升)及甲苯(45 毫升)中之中間體 22(0.0046 莫耳)混合物被攪拌，並且回流 1 小時 30 分鐘，然後冷卻

到室溫。沉澱被過濾掉、以二乙醚洗滌，並且在 60°C 真空下乾燥。產率:2.4 克的中間體 23(>100%)(熔點:161°C)。

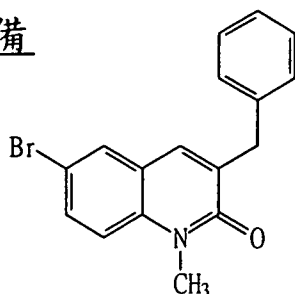
實例 A10

a) 中間體 24 之製備



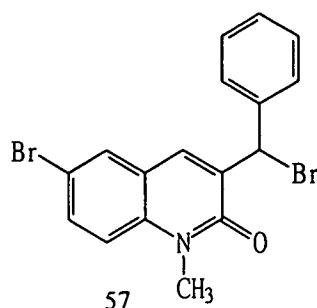
在 HCl(6 當量濃度)(50 毫升)中之中間體 5(根據 A2.b 製備)(0.009 莫耳)的混合物被攪拌，並回流隔夜。沉澱被過濾掉、以 H₂O、然後 DIPE 洗滌並且乾燥。產率:2.8 克的中間體 24。

b) 中間體 25 之製備



在 NaOH(40 毫升)及 THF(30 毫升)中之中間體 24(0.0089 莫耳)、ICH₃(0.026 莫耳)及 BTEAC(0.0044 莫耳)混合物，在室溫下攪拌隔夜添加 H₂O。混合物以 EtOAc 萃取。有機層被分離、乾燥(MgSO₄)、過濾並且溶劑被蒸發。產率:1.5 克的中間體 25。

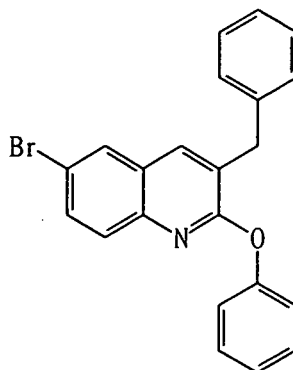
c) 中間體 26 之製備



在 1,2-二氯乙烷(25 毫升)中之中間體 25(0.0043 莫耳)及 NBS(0.0048 莫耳)混合物被攪拌並且回流 3 小時、倒到 H_2O 中。有機層被分離、乾燥($MgSO_4$)、過濾並且溶劑被蒸發。產率:2 克的中間體 26。

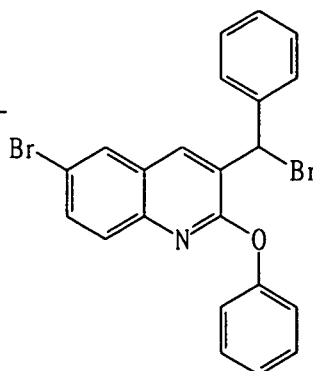
實例 A11

a) 中間體 28 之製備



分部份地添加酚(0.066 莫耳)到 1,4-二噁烷(200 毫升)及 DMF(80 毫升)中的 NaH 60%(0.089 毫升)混合物裡，然後添加中間體 5(根據 A2.b 製備)，並且懸浮液在回流下加熱 20 小時。混合物被冷卻並且倒入 K_2CO_3 10%中，並且以 CH_2Cl_2 萃取。有機層在硫酸鎂上乾燥、過濾並且溶劑被蒸發。殘餘物以在氧化矽膠上之管柱色層分析(沖提液: 環己烷/ CH_2Cl_2 70:30)純化。純的部份被收集並且溶劑被蒸發。產率:7.3 克的中間體 28(57%)(熔點:111°C)。

b) 中間體 29 之製備

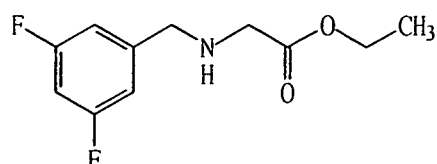


中間體 28(0.0026 莫耳)、NBS(0.0028 莫耳)及二苄醯

基過氧化物(0.00005 莫耳)混合物在 80°C 下被攪拌 3 小時、倒到 H₂O 中，並以 CH₂Cl₂ 萃取。有機層被分離、乾燥(MgSO₄)、過濾並且溶劑被蒸發。產率:1.3 克的中間體 29(100%)(熔點:110°C)。

實例 A12

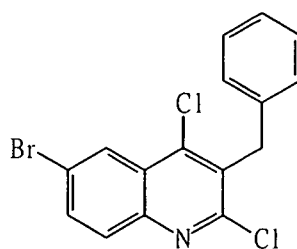
中間體 30 之製備



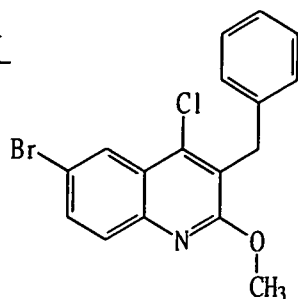
在乙腈(7 毫升)中之 3,5-二氟苄基胺(4.2 毫莫耳)、乙氧基醋酸酯(4.2 毫莫耳)及碳酸鉀(4.2 毫莫耳)混合物在 80 °C 下被攪拌 18 小時。混合物笨冷卻並且被倒到水中，並以 CH₂Cl₂ 萃取。有機層在硫酸鎂上乾燥、過濾並且溶劑被蒸發。產率: 0.58 克的中間體 30(60%)。

實例 A13

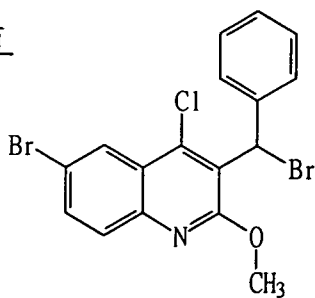
a) 中間體 31 之製備



4-溴基苯胺(0.011 莫耳)、苄基丙二酸(0.011 莫耳)及氧基氯化磷(10 毫升)的混合物，在 80°C 下被加熱，然後蒸發至乾。殘餘物被溶解於水及 CH₂Cl₂ 中、鹼化、以 CH₂Cl₂ 萃取、在硫酸鎂上乾燥、過濾並且溶劑被蒸發。產率: 2.48 克的中間體 31(62%)。

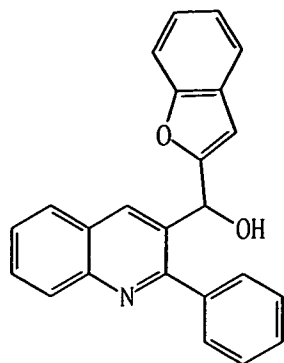
b) 中間體 32 之製備

在 MeOH 中之中間體 31(0.011 莫耳)及甲氧基鈉(在 MeOH 中 30%，0.011 莫耳)混合物在回流下加熱 3 小時、然後冷卻到室溫並且倒到冰/水中。沉澱被過濾掉、乾燥並且以在氧化矽膠上之管柱色層分析(沖提液:環己烷/CH₂Cl₂:70/30)純化。經純化部份被收集並且溶劑被蒸發。產率:1.6 克的中間體 32(40%)。

c) 中間體 33 之製備

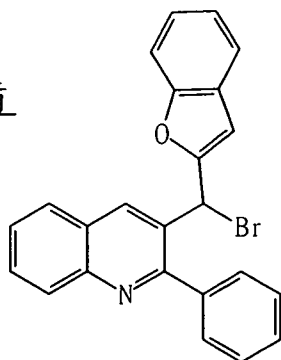
在三氟甲苯(31 毫升)中之中間體 32(0.0053 莫耳)、NBS(0.0053 莫耳)及二苄醯基過氧化物(0.0002 莫耳)混合物在 80°C 下被攪拌 5 小時、然後冷卻到室溫。添加 H₂O 及 CH₂Cl₂。有機層以 H₂O 洗滌、乾燥(MgSO₄)、過濾並且溶劑被蒸發。殘餘物(2.68 克)從二乙醚結晶。沉澱被過濾掉、並且乾燥。產率:2.4 克的中間體 33(85%)(熔點:117°C)。

實例 A14a) 中間體 35 之製備

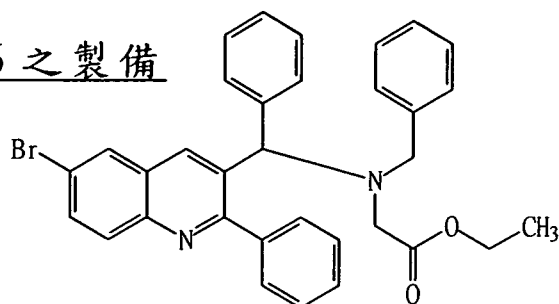


在己烷中之 $n\text{BuLi}$ 1.6 莫耳濃度(0.0257 莫耳)在 -70°C 下、 N_2 流中被添加到在 THF(30 毫升)中之苯并呋喃(0.0257 莫耳)溶液中。混合物在 -70°C 下攪拌 3 小時。添加在 THF(30 毫升)中之 2-苯基-喹啉-3-醛(根據 US 專利申請公開案(2004) 2004009976 之教導製備，其內容被包括於此)溶液。混合物在 -70°C 下攪拌 3 小時，然後倒到 -20°C 的冰中，並以 EtOAc 萃取。有機層以飽和 NaCl 溶液洗滌、乾燥(MgSO_4)、過濾並且溶劑被蒸發。殘餘物從二乙醚結晶。沉澱被過濾掉並且乾燥。產率:3.75 克的中間體 35(83%)(熔點: 184°C)。

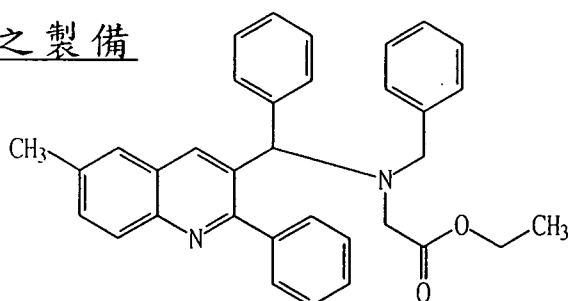
b) 中間體 36 之製備



PBr_3 (0.0006 莫耳)在室溫下被逐滴添加到在 CH_2Cl_2 (5 毫升)中之中間體 35(0.0005 莫耳)溶液中。混合物在室溫下被攪拌 30 分鐘，然後蒸發至乾。產生:中間體 36。

B.最終化合物之製備實例 B1a) 化合物 146 之製備

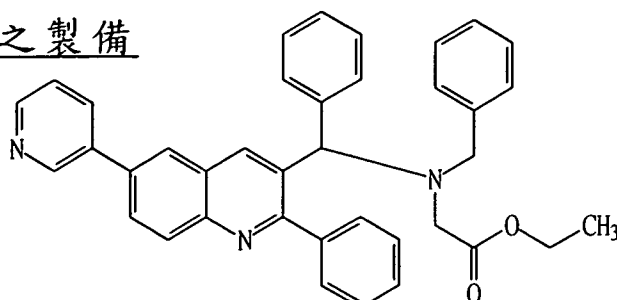
在 CH_3CN (6 毫升) 中的中間體 3 (根據 A1.c 製備) (0.0004 莫耳)、*N*-(苯甲基)胺基乙酸二酯 (0.0008 莫耳) 及 K_2CO_3 (0.0013 莫耳) 混合物在 80°C 下攪拌隔夜。 H_2O 添加。混合物以 CH_2Cl_2 萃取。有機層被分離、乾燥 (MgSO_4)、過濾並且溶劑被蒸發。殘餘物 (0.3 克) 以在 kromasil 上之管柱色層分析 (沖提液: 環己烷/EtOAc 90/10; 10 微米) 純化。經純化部份被收集並且溶劑被蒸發。產率: 0.165 克的中間體 146 (66%)。

b) 化合物 150 之製備

在甲苯 (8 毫升) 中的最終化合物 146 (根據 B1.a 製備) (0.0007 莫耳)、肆(三苯基膦)鈹 (0.00007 莫耳) 及 $(\text{CH}_3)_4\text{Sn}$ (0.0014 莫耳) 混合物被攪拌，並且回流 2 小時、倒到 H_2O 中，並以 CH_2Cl_2 萃取。有機層被分離、乾燥 (MgSO_4)、過濾並且溶劑被蒸發。殘餘物以在氧化矽膠上

之管柱色層分析(沖提液:環己烷/EtOAc 90/10; 15-40 微米)純化。經純化部份被收集並且溶劑被蒸發。產率:0.109 克的中間體 150(31%)。

c) 化合物 152 之製備

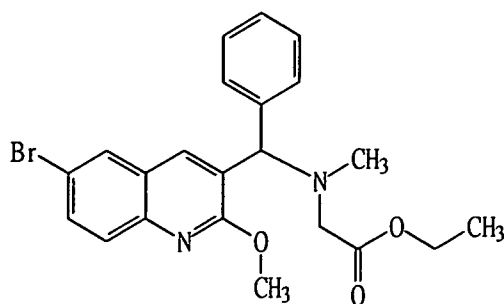


在二甲基甘醇(7 毫升)中的最終化合物 146(根據 B1.a 製備)(0.53 莫耳)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.053 莫耳)、吡啶硼酸-1,3-丙二醇環酯(0.016 莫耳)及水性碳酸鈉(2 莫耳濃度, 0.0027 莫耳)混合物在 90°C 下攪拌 2 小時, 然後倒到水中, 並以 CH_2Cl_2 萃取。有機層被分離、在硫酸鎂上乾燥、過濾並且溶劑被蒸發。殘餘物以在氧化矽膠上之管柱色層分析(沖提液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95/5)純化。純的部份被收集並且溶劑被蒸發。產率:62 毫克的中間體 152(21%)。

乾燥(MgSO_4)、過濾並且溶劑被蒸發。殘餘物以在氧化矽膠上之管柱色層分析(沖提液:環己烷/EtOAc 90/10; 15-40 微米)純化。經純化部份被收集並且溶劑被蒸發。產率:0.109 克的中間體 150(31%)。

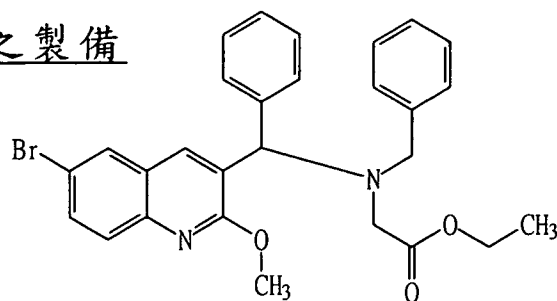
實例 B2

a) 化合物 131 之製備



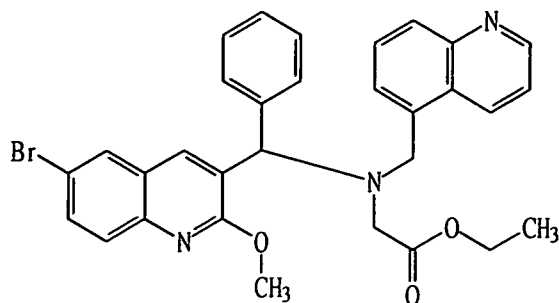
在 CH_3CN (5 毫升) 中的中間體 7 (根據 A2.d 製備) (0.24 莫耳)、肌胺酸乙酯氫氯酸鹽 (0.24 莫耳) 及 K_2CO_3 (0.24 莫耳) 混合物在 80°C 下攪拌 18 小時。混合物被冷卻並且倒到水中，並以 CH_2Cl_2 萃取。有機層在 MgSO_4 上乾燥、過濾並且溶劑被蒸發。殘餘物從二異丙醚結晶。沉澱被過濾掉並且乾燥。產生：中間體 137 (100%)。

b) 化合物 137 之製備



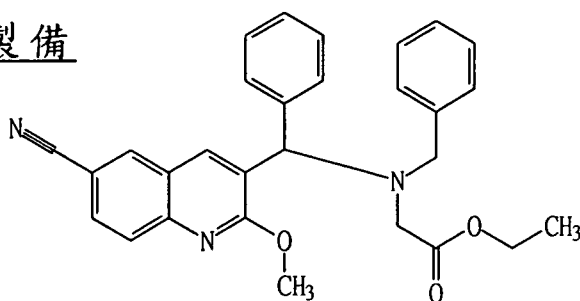
在 CH_3CN (8 毫升) 中的中間體 7 (根據 A2.d 製備) (0.04 莫耳)、*N*-(苯基甲基)胺基乙酸乙酯 (0.0009 莫耳) 及 K_2CO_3 (0.0014 莫耳) 混合物在 80°C 下攪拌隔夜、倒到 H_2O 中，並以 CH_2Cl_2 萃取。有機層被分離、乾燥 (MgSO_4)、過濾並且溶劑被蒸發。殘餘物 (0.3 克) 以在氧化矽膠上之管柱色層分析 (沖提液：環己烷/ EtOAc 90/10；15-40 微米) 純化。經純化部份被收集並且溶劑被蒸發。產率：0.054 克的中間體 137 (21%)。

c) 化合物 145 之製備



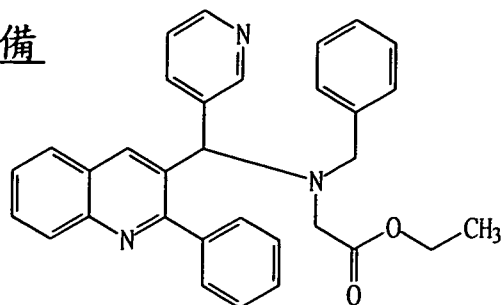
在 CH_3CN (80 毫升) 中的中間體 7 (根據 A2.d 製備) (0.0098 莫耳)、中間體 27 (根據 A8.b 製備) (0.0098 莫耳) 及 K_2CO_3 (0.0108 莫耳) 混合物在 80°C 下攪拌 12 小時。溶劑被蒸發。混合物以 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ 萃取。有機層被分離、乾燥 (MgSO_4)、過濾並且溶劑被蒸發。殘餘物 (5.4 克) 以在氧化矽膠上之管柱色層分析 (沖提梯度: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2; 15-40 微米) 純化兩次。純的部份被收集並且溶劑被蒸發。產率: 0.66 克的最終化合物 145 (12%) (熔點: 96°C)。

d) 化合物 151 之製備



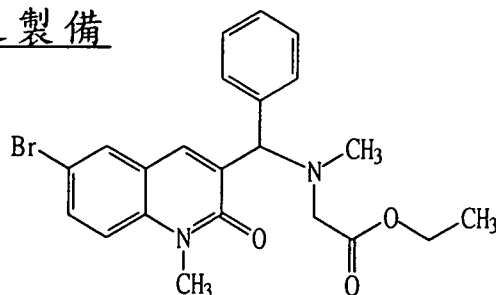
在 CH_3CN (20 毫升) 中的中間體 20 (根據 A7.b 製備) (0.0053 莫耳)、*N*-(苯基甲基)胺基乙酸乙酯 (0.008 莫耳) 及 K_2CO_3 (0.008 莫耳) 混合物被攪拌並且回流 18 小時，然後冷卻到室溫並且倒到 H_2O 及 EtOAc 中。有機層以飽和 NaCl 洗滌、乾燥 (MgSO_4)、過濾並且溶劑被蒸發。殘餘物 (3 克) 從二乙醚結晶。沉澱被過濾掉並且乾燥。產率: 1.85 克的最終化合物 151 (74%) (熔點: 148°C)。

e) 化合物 129 之製備



在 *N*-(苯基甲基)胺基乙酸乙酯(7 毫升)中的中間體 23(根據 A9.b 製備)(0.0037 莫耳)溶液，在 125°C 下攪拌 6 小時，然後冷卻到室溫、倒到 H₂O 中並且以 EtOAc 萃取。有機層以 H₂O、然後飽和 NaCl 水溶液洗滌、乾燥 (MgSO₄)、過濾並且溶劑被蒸發。產率:0.4 克。此部份以在氧化矽膠上之管柱色層分析(沖提液:環己烷/EtOAc 60/40; 15-40 微米)純化。兩個部份被收集並且溶劑被蒸發。產率:2.65 克的部份 1 及 0.35 克的部份 2(19%)。部份 1 被溶解於 CH₂Cl₂/可聚合 NCO。混合物在室溫下攪拌 2 小時、然後過濾。濾液被蒸發。產率:0.32 克的最終化合物 129(18%)。

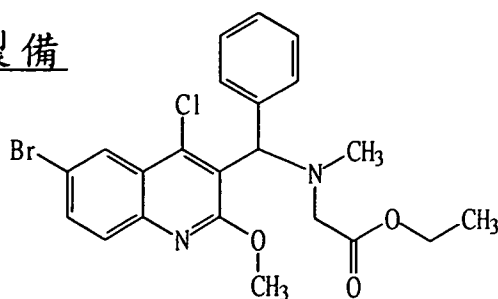
f) 化合物 153 之製備



在 CH₃CN(15 毫升)中的中間體 26(根據 A10.c 製備)(0.0012 莫耳)、*N*-(苯甲基)胺基乙酸二酯氫氯酸鹽(0.0019 莫耳)及 K₂CO₃(0.0024 莫耳)混合物在 80°C 下攪拌 6 小時。溶劑被蒸發至乾。殘餘物被溶解於 H₂O 及 CH₂Cl₂

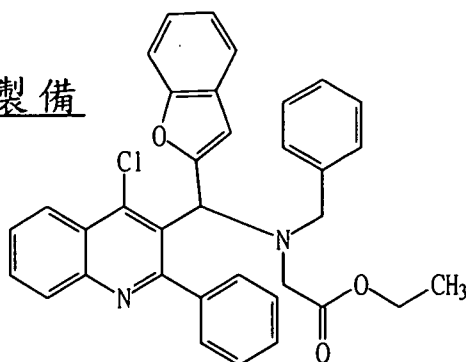
中。有機層被分離、乾燥(MgSO₄)、過濾並且溶劑被蒸發。
產率:0.46 克的最終化合物 153。

g) 化合物 132 之製備



在 CH₃CN(12 毫升)中的中間體 33(根據 A13.c 製備)(0.0027 莫耳)、*N*-甲基氨基乙酸二酯氫氯酸鹽(0.0027 莫耳)及 K₂CO₃(0.004 莫耳)混合物被攪拌並且回流 23 小時。添加 *N*-甲基氨基乙酸二酯氫氯酸鹽(1 當量)及 K₂CO₃(1 當量)。混合物被攪拌並且回流 24 小時，然後冷卻到室溫、倒到 H₂O 及 EtOAc 中。有機層被分離、以飽和 NaCl 洗滌、乾燥(MgSO₄)、過濾並且溶劑被蒸發。殘餘物(1.15 克)以在氧化矽膠上之管柱色層分析(沖提液:環己烷/EtOAc 95/5; 15-40 微米)純化。所要部份被收集並且溶劑被蒸發。產率:0.68 克的最終化合物 132(52%)。

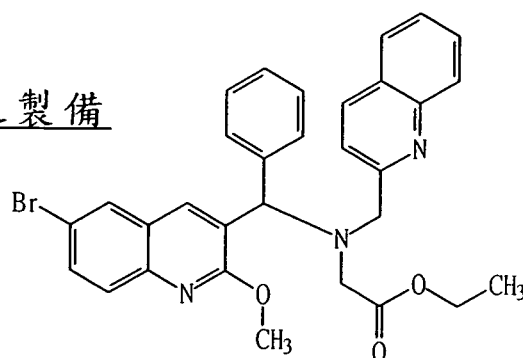
h) 化合物 130 之製備



在 CH₃CN(50 毫升)中的中間體 36(根據 A14.b 製備)(0.0056 莫耳)、*N*-(苯甲基)氨基乙酸二酯(0.0171 莫耳)

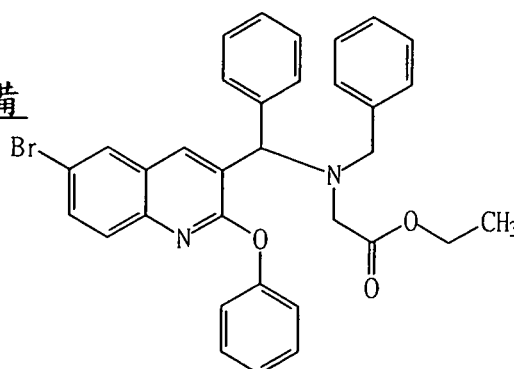
及 K_2CO_3 (0.0171 莫耳) 混合物被攪拌並且回流 18 小時、倒到 H_2O 並以 CH_2Cl_2 萃取。有機層以飽和 $NaCl$ 洗滌、乾燥 ($MgSO_4$)、過濾並且溶劑被蒸發。殘餘物 (5 克) 以在氧化矽膠上之管柱色層分析 (沖提液: 環己烷/ $EtOAc$ 90/10) 純化。純的部份被收集並且溶劑被蒸發。產率: 0.79 克的最終化合物 130 (27%)。

i) 化合物 143 之製備



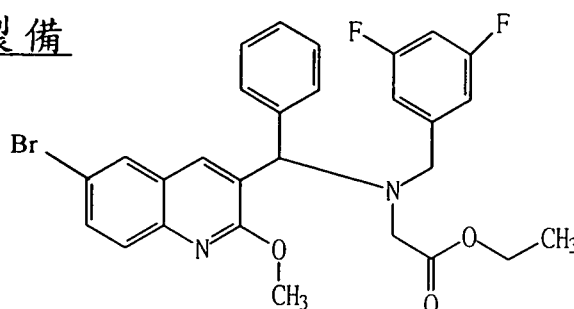
中間體 143 以類似於 B2.c 的方式製備，從中間體 21 開始。

j) 化合物 148 之製備



中間體 148 以類似於 B2.c 的方式製備，從中間體 29 開始。

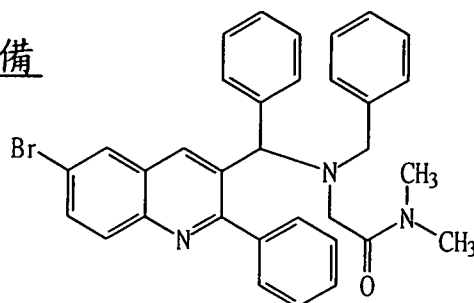
k) 化合物 141 之製備



中間體 141 以類似於 B2.c 的方式製備，從中間體 30 開始。

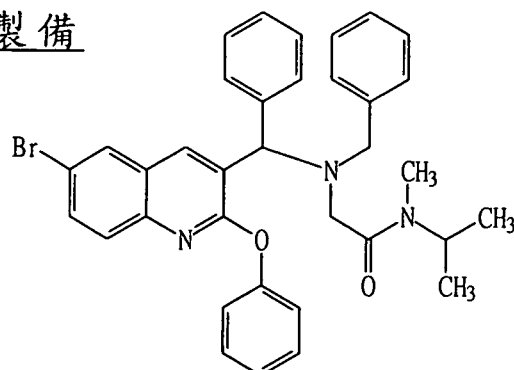
實例 B3

a) 化合物 53 之製備

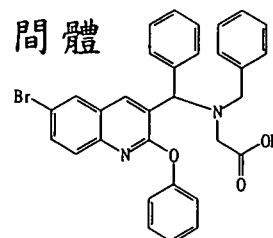


在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{THF}$ (8 毫升) 中之中間體 13 (根據 A6.a 製備) (0.0003 莫耳)、二甲基胺 (0.0005 莫耳)、EDCI (0.0005 莫耳)、HOBT (0.0005 莫耳) 及 Et_3N (0.0005 莫耳) 混合物在室溫下攪拌 3 小時、倒到 H_2O 中，並且以 CH_2Cl_2 萃取。有機層被分離、乾燥 (MgSO_4)、過濾並且溶劑被蒸發。殘餘物 (0.2 克) 從 DIPE 結晶。沉澱被過濾掉並且乾燥。產率: 0.053 克的最終化合物 53 (52%) (熔點: 110°C)。

b) 化合物 30 之製備

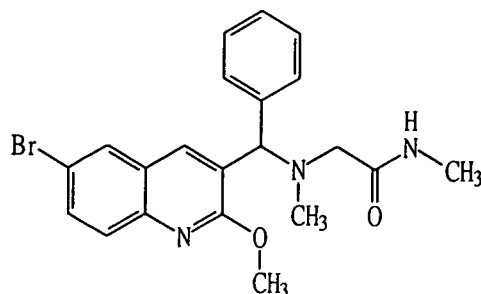


在 CH_2Cl_2 (3 毫升) 及 THF (3 毫升) 中之中間體



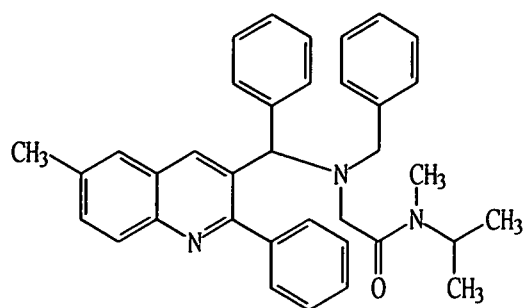
({苄基-[(6-溴基-2-苯氧基-喹啉-3-基)-苯基-甲基]-胺基}-醋酸(以類似於 A6.c 的方式製備)(0.0002 莫耳)、*N*-甲基-2-丙胺氫氯酸鹽(0.0003 莫耳)、EDCI(0.0004 莫耳)及 HOBT(0.0004 莫耳)混合物在室溫下攪拌 12 小時、然後倒到 H₂O 及 CH₂Cl₂ 中。有機層被分離、乾燥(MgSO₄)、過濾並且溶劑被蒸發。殘餘物(0.52 克)以在 kromasil 上之管柱色層分析(15 微米)純化。經純化部份被收集並且溶劑被蒸發。產生:中間體 30(37%)。

c) 化合物 3 之製備



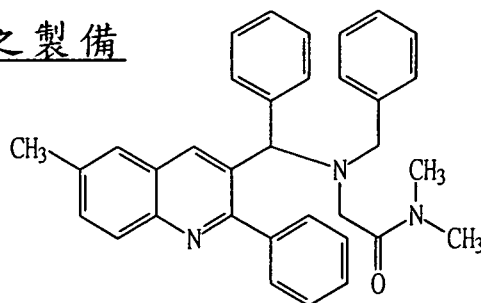
在 CH₂Cl₂(2 毫升)、THF(2 毫升)及三乙基胺(0.1 毫升)中之中間體 14(根據 A6.b 製備)(0.0002 莫耳)、甲基胺氫氯酸鹽(0.0002 莫耳)、EDCI(0.0003 莫耳)及 HOBT(0.0003 莫耳)混合物在室溫下攪拌 12 小時、然後倒到 H₂O，並以 CH₂Cl₂ 萃取。有機層被分離、乾燥(MgSO₄)、過濾並且溶劑被蒸發。殘餘物(0.5 克)以在 kromasil 上之管柱色層分析(CH₂Cl₂/MeOH 90/10; 5 微米)純化。純的部份被收集並且溶劑被蒸發。產率:0.063 克的化合物 3(62%)(熔點:190 °C)。

d) 化合物 41 之製備



在 CH_2Cl_2 (5 毫升) 及 THF (5 毫升) 中之中間體 17 (根據 A6.e 製備) (0.0008 莫耳)、*N*-甲基-2-丙胺 (0.001 莫耳)、EDCI (0.0012 莫耳) 及 HOBt (0.0012 莫耳) 混合物在室溫下攪拌 12 小時、然後倒到 H_2O 及 CH_2Cl_2 中，並且攪拌 5 分鐘。有機層被分離、乾燥 (MgSO_4)、過濾並且溶劑被蒸發。殘餘物 (0.42 克) 以在 kromasil 上之管柱色層分析 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99/1；5 微米) 純化。兩個部份被收集並且溶劑被蒸發。產率: 0.14 克的部份 1 及 0.064 克的部份 2。部份 1 從 DIPE/二乙醚結晶。沉澱被過濾掉並且乾燥。產率: 0.138 克的最終化合物 41 (31%) (熔點: 126°C)。

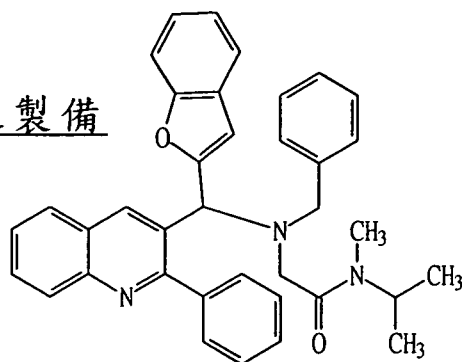
e) 化合物 45 之製備



在 CH_2Cl_2 (2 毫升) 及 THF (2 毫升) 中之中間體 17 (根據 A6.e 製備) (0.0002 莫耳)、二甲基胺 (0.0003 莫耳)、 Et_3N (0.0004 莫耳)、EDCI (0.0003 莫耳) 及 HOBt (0.0003 莫耳) 混合物在室溫下攪拌 12 小時、倒到 H_2O 中，並且以 CH_2Cl_2 萃取。有機層被分離、乾燥 (MgSO_4)、過濾並且溶

劑被蒸發。殘餘物(0.1 克)以在 kromasil 上之管柱色層分析($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99/1; 10 微米)純化。兩個部份被收集並且溶劑被蒸發。產率:0.056 克的部份 A 及 0.1 克的部份 B。部份 A 被溶解於二乙醚中。混合物被蒸發產率:0.055 克的最終化合物 45(52%)。

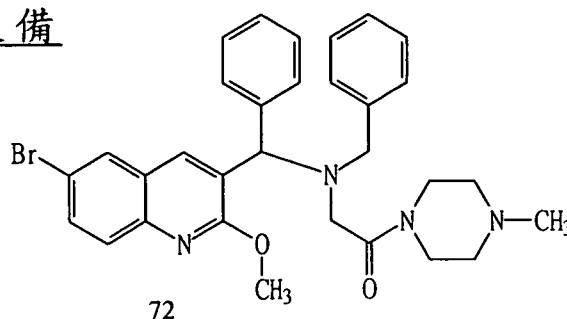
f) 化合物 36 之製備



在 CH_2Cl_2 (5 毫升)及 THF(5 毫升)中之中間體 37(根據 A6.g 製備)(0.0004 莫耳)、*N*-甲基-2-丙胺(0.004 莫耳)、EDCI(0.0006 莫耳)及 HOBt(0.0006 莫耳)混合物在室溫下攪拌 3 小時。添加 H_2O 。混合物以 CH_2Cl_2 萃取、然後過濾。有機層被分離、乾燥(MgSO_4)、過濾並且溶劑被蒸發。殘餘物(0.12 克)以在 kromasil 上之管柱色層分析($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100/0 至 98/2; 5 微米)純化。純的部份被收集並且溶劑被蒸發。產率:0.073 克的最終化合物 36(33%)。

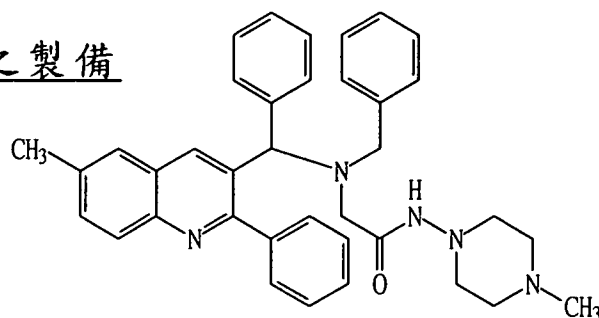
實例 B4

a) 化合物 104 之製備



在 CH_2Cl_2 (8 毫升) 及 THF (8 毫升) 中之中間體 16 (根據 A6.d 製備) (0.0006 莫耳)、1-甲基哌嗪 (0.0009 莫耳)、EDCI (0.0009 莫耳) 及 HOBT (0.0009 莫耳) 混合物在室溫下攪拌 1 小時。然後倒到 H_2O 中並且以 CH_2Cl_2 萃取。有機層被分離、乾燥 (MgSO_4)、過濾並且溶劑被蒸發。殘餘物 (0.4 克) 以在 kromasil 上之管柱色層分析 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95/5; 5 微米) 純化。純的部份被收集並且溶劑被蒸發。殘餘物從 DIPE/二乙醚結晶。沉澱被過濾掉並且乾燥。產率: 0.107 克的最終化合物 104 (31%) (熔點: 152°C)。

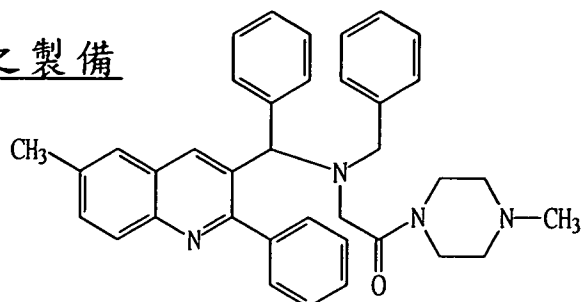
b) 化合物 69 之製備



在 CH_2Cl_2 (3 毫升) 及 THF (3 毫升) 中之中間體 17 (根據 A6.e 製備) (0.0002 莫耳)、4-甲基哌嗪胺 (0.0002 莫耳)、EDCI (0.0003 莫耳) 及 HOBT (0.0003 莫耳) 混合物在室溫下攪拌 12 小時、然後被蒸發至乾。殘餘物被溶解於 EtOH 中。沉澱被過濾掉並且乾燥。產率: 0.3 克。此部份以在 kromasil 上之管柱色層分析 (沖提液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0.1; 10 微米) 純化。兩個部份被收集並且溶劑被蒸發。產率: 0.082 克的部份 A (34%) 及 0.03 克的部份 B。部份 A 以在 kromasil 上之管柱色層分析 (沖提液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0.1; 3.5 微米) 純化。

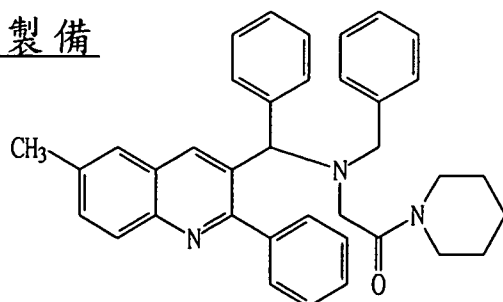
純的部份被收集並且溶劑被蒸發。產率:0.05 克的最終化合物 69(21%)。

c) 化合物 72 之製備



在 CH_2Cl_2 (2 毫升)及 THF(2 毫升)中之中間體 17(根據 A6.e 製備)(0.0021 莫耳)、*N*-甲基哌嗪(0.0003 莫耳)、EDCI(0.0033 莫耳)及 HOBt(0.0033 莫耳)混合物在室溫下攪拌 12 小時、倒到 H_2O 中並以 CH_2Cl_2 萃取。有機層被分離、乾燥(MgSO_4)、過濾並且溶劑被蒸發。殘餘物(0.1 克)以在 kromasil 上之管柱色層分析(沖提液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 96/4/0.1; 10 微米)純化。兩個部份被收集並且溶劑被蒸發。產率:0.06 克的部份 A 及 0.007 克的部份 B。部份 A 被溶解於二乙醚中。混合物被蒸發。產率:0.056 克的最終化合物 72(48.5%)。

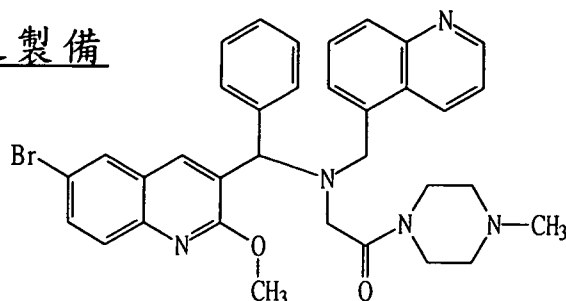
d) 化合物 66 之製備



在 CH_2Cl_2 (5 毫升)及 THF(5 毫升)中之中間體 17(根據 A6.e 製備)(0.0008 莫耳)、哌啶(0.001 莫耳)、EDCI(0.0012

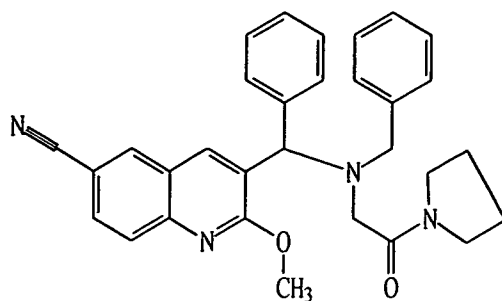
莫耳)及 HOBT(0.0012 莫耳)混合物在室溫下攪拌 12 小時、倒到 H_2O 中並以 CH_2Cl_2 萃取。有機層被分離、乾燥 (MgSO_4)、過濾並且溶劑被蒸發。殘餘物(0.46 克)以在 kromasil 上之管柱色層分析(沖提液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1; 5 微米)純化。兩個部份被收集並且溶劑被蒸發。產率:0.094 克的部份 A 及 0.048 克的部份 B。部份 A 從 DIPE/二乙醚結晶。沉澱被過濾掉並且乾燥。產率:0.094 克的最終化合物 66(21%)(熔點:78°C)。

e) 化合物 114 之製備



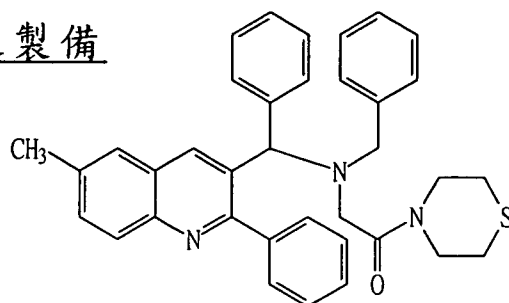
在 CH_2Cl_2 (3 毫升)及 THF(3 毫升)中之中間體 15(根據 A6.c 製備)(0.0001 莫耳)、*N*-甲基哌嗪(0.0002 莫耳)、EDCI(0.0002 莫耳)及 HOBT(0.0002 莫耳)混合物在室溫下攪拌 12 小時、然後倒到 $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中。有機層被分離、乾燥 (MgSO_4)、過濾並且溶劑被蒸發。殘餘物(0.11 克)以在 kromasil 上之管柱色層分析(沖提液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95/5; 5 微米)純化。兩個部份被收集並且溶劑被蒸發。殘餘物與二乙醚乾燥。產率:0.062 克的最終化合物 114(55%)。

f) 化合物 122 之製備



在 CH_2Cl_2 (4 毫升) 及 THF (4 毫升) 中之中間體 18 (根據 A6.f 製備) (0.0004 莫耳)、四氫吡咯烷 (0.0006 莫耳)、EDCI (0.0006 莫耳) 及 HOBT (0.0006 莫耳) 混合物在室溫下攪拌 18 小時。添加 $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 。混合物被過濾。濾液被蒸發。殘餘物以在 kromasil 上之管柱色層分析 (沖提液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95/5; 10 微米) 純化。純的部份被收集並且溶劑被蒸發。殘餘物 (0.14 克) 從二乙醚結晶。沉澱被過濾掉並且在 50°C 真空中乾燥。產率: 0.068 克的最終化合物 122 (32%) (熔點: 161°C)。

g) 化合物 70 之製備

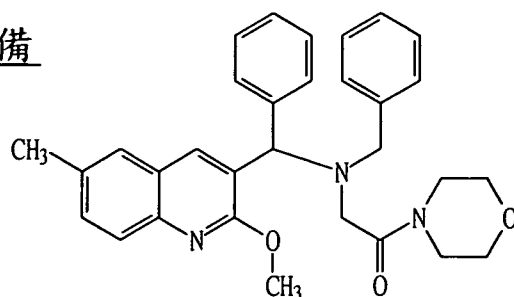


在 CH_2Cl_2 (5 毫升) 及 THF (5 毫升) 中之中間體 17 (根據 A6.e 製備) (0.0008 莫耳)、硫基嗎啉 (0.001 莫耳)、EDCI (0.0012 莫耳) 及 HOBT (0.0012 莫耳) 混合物在室溫下攪拌 12 小時、倒到 H_2O 及 CH_2Cl_2 中，然後攪拌 5 分鐘。有機層被分離、乾燥 (MgSO_4)、過濾並且溶劑被蒸發。殘餘物 (0.48 克) 以在 kromasil 上之管柱色層分析 (沖提液:

$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1; 5 微米)純化。純的部份被收集並且溶劑被蒸發。殘餘物(0.117 克)從 DIPE/二乙醚結晶。沉澱被過濾掉並且乾燥。產率:0.029 克的最終化合物 70(25%)(熔點: 144°C)。

實例 B5

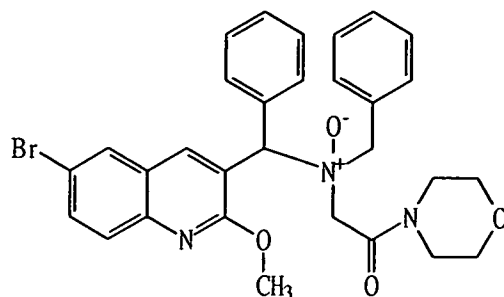
化合物 59 之製備



在 DME(2.9 毫升)中之最終化合物 105(以類似於 B4.a 的方式製備)(0.0002 莫耳)、甲基硼酸(0.0005 莫耳)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.00002 莫耳)及 Na_2CO_3 2 莫耳濃度(0.011 莫耳)混合物在 90°C 下攪拌 6 小時、然後冷卻到室溫。添加 H_2O 。混合物以 CH_2Cl_2 萃取。有機層被分離、乾燥(MgSO_4)、過濾並且溶劑被蒸發。產生:0.238 克。此部份以在氧化矽膠上之管柱色層分析(沖提液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1; 10 微米)純化。兩個部份被收集並且溶劑被蒸發。產率:0.08 克的部份 A 及 0.06 克的部份 B。部份 B 從 DIPE 結晶。沉澱被過濾並且乾燥。產率:0.047 克的最終化合物 59(33%)(熔點: 126°C)。

實例 B6

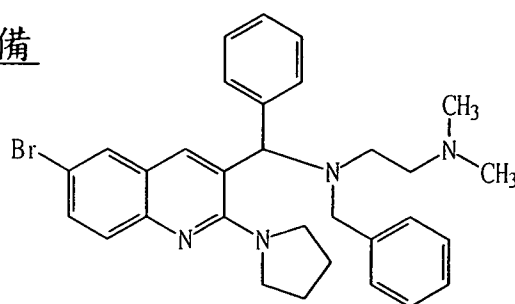
化合物 154 之製備



在 5°C 下添加 3-氯基苯過氧化物(0.0005 莫耳)到在 CH_2Cl_2 (7 毫升)中之最終化合物 105(以類似於 B4.a 的方式製備)(0.0005 莫耳)裡。混合物在室溫下攪拌 24 小時、然後倒到 H_2O 中並以 CH_2Cl_2 萃取。有機層被分離、乾燥(MgSO_4)、過濾並且溶劑被蒸發。殘餘物(0.3 克)以在 kromasil 上之管柱色層分析(沖提液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100/0 至 98/2; 5 微米)純化。兩個部份被收集並且溶劑被蒸發。產率:0.07 克的部份 A 及 0.013 克的最終化合物 154(4%)。

實例 B7

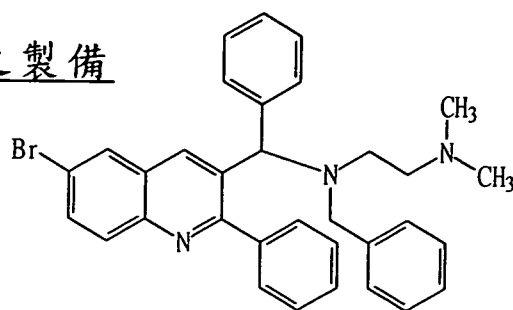
化合物 29 之製備



在四氫吡咯(0.5 毫升)中之中間體 8(根據 A3.a 製備)(0.0002 莫耳)混合物在 140°C 下攪拌 12 小時。殘餘物以在 kromasil 上之管柱色層分析(沖提液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0.1; 10 微米)純化。純的部份被收集並且溶劑被蒸發。殘餘物被溶解於二乙醚並且乾燥。產率:0.08 克的最終化合物 29(58%)。

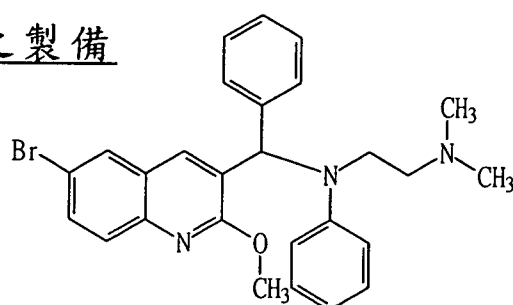
實例 B8

a)化合物 51 之製備



在 CH_3CN (6 毫升)中的中間體 3(根據 A1.c 製備)(0.0006 莫耳)、*N,N*-二甲基-*N'*-(苯甲基)-1,2-乙烷二胺(0.0009 莫耳)及 K_2CO_3 (0.0009 莫耳)混合物在 80°C 下攪拌隔夜、倒到 H_2O 中，並以 EtOAc 萃取。殘餘物(0.44 克)以在氧化矽膠上之管柱色層分析(沖提液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0.1; 20 微米)純化。純的部份被收集並且溶劑被蒸發。產率:0.17 克的最終化合物 51(47%)。

b)化合物 18 之製備

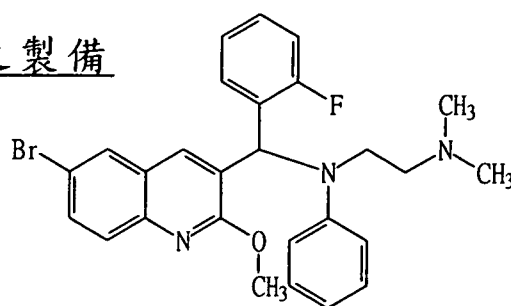


在 CH_3CN (10 毫升)中的中間體 7(根據 A2.d 製備)(0.0012 莫耳)、*N,N*-二甲基-*N'*-(苯甲基)-1,2-乙烷二胺(0.0018 莫耳)及 K_2CO_3 (0.0018 莫耳)混合物在 80°C 下攪拌隔夜、倒到冰中，並以 CH_2Cl_2 萃取。有機層被分離、乾燥(MgSO_4)、過濾並且溶劑被蒸發。殘餘物(0.86 克)以在 kromasil 上之管柱色層分析(沖提

液:CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 97/3/0.1; 15-40 微米)純化。兩個部份被收集並且溶劑被蒸發。產率:0.64 克的部份 A 及 0.01 克的部份 B。部份 A 從 DIPE 結晶。沉澱被過濾並且乾燥。產率:0.03 克的最終化合物 18(熔點:120°C)。

實例 B9

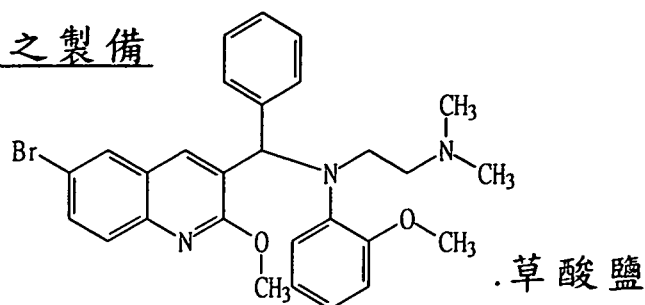
a)化合物 22 之製備



DIAD(0.0027 莫耳)在 0°C 下、N₂ 流中被逐滴添加到在 THF(15 毫升)中的中間體 34(根據 A4.b 製備)(0.0014 莫耳)、*N,N*-二甲基-*N'*-(苯甲基)-1,2-乙烷二胺(0.0027 莫耳)及 PPh₃(0.0027 莫耳)混合物。混合物在室溫下攪拌隔夜、倒到 H₂O 中，並以 CH₂Cl₂ 萃取。有機層被分離、乾燥(MgSO₄)、過濾並且溶劑被蒸發。殘餘物(2.6 克)以在氧化矽膠上之管柱色層分析(沖提液:CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 97/3/0.1; 15-40 微米)純化。純的部份被收集並且溶劑被蒸發。殘餘物(0.086 克)以在 kromasil 上之管柱色層分析(沖提液:CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 98/2/0.1; 10 微米)純化。純的部份被收集並且溶劑被蒸發。產率:0.05 克的最終化合物 22(7%)。

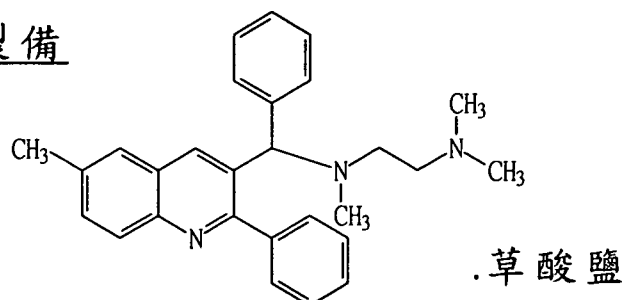
實例 B10

a) 化合物 20 之製備



中間體 7(根據 A2.d 製備)(0.0013 莫耳)、*N,N*-二甲基-*N'*-(甲氧基苯基)-1,2-乙烷二胺(0.0026 莫耳)混合物在 90 °C 下攪拌 2 小時，然後溶解於 H₂O 及 CH₂Cl₂ 中。有機層被分離、乾燥(MgSO₄)、過濾並且溶劑被蒸發。殘餘物(0.5 克)以在 kromasil 上之管柱色層分析(沖提液:CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0.1; 10 微米)純化。純的部份被收集並且溶劑被蒸發。殘餘物(0.084 克)被溶解於 CH₃COCH₃ 中並被轉化成乙二酸鹽。沉澱被過濾並且乾燥。產率:0.099 克的最終化合物 20(熔點:142°C)。

b) 化合物 37 之製備

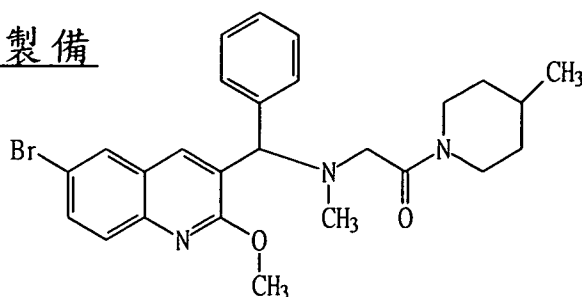


中間體 12(根據 A5.c 製備)(0.0013 莫耳)、*N,N,N*-三甲基-1,2-乙烷二胺(0.0026 莫耳)混合物在 90°C 下攪拌 2 小時，然後溶解於 H₂O 及 CH₂Cl₂ 中。有機層被分離、乾燥(MgSO₄)、過濾並且溶劑被蒸發。殘餘物(0.5 克)以在 kromasil 上之管柱色層分析(沖提液:CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0.1; 10 微米)純化。純的部

份被收集並且溶劑被蒸發。殘餘物(0.084 克)被溶解於 CH_3COCH_3 中並被轉化成乙二酸鹽。沉澱被過濾並且乾燥。產率:0.099 克的最終化合物 37(熔點:142°C)。

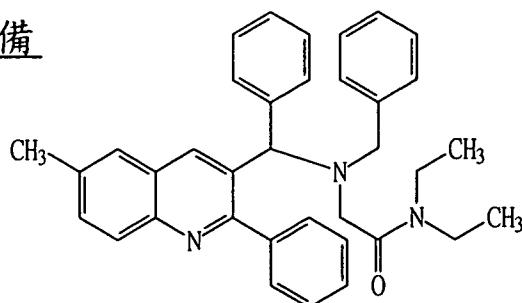
實例 B11

a) 化合物 83 之製備



在 THF/ CH_2Cl_2 (1:1, 4 毫升)中之中間體 14(根據 A6.b 製備)(0.17 莫耳)、4-甲基哌啶(0.255 莫耳)、1-羥基苯三唑(0.255 莫耳)及 1-(3-二甲基胺丙基)-3-乙基碳二亞醯胺氫氯酸鹽(0.03 克, 0.255 莫耳)混合物, 在室溫下攪拌 12 小時。混合物被倒到水中, 並且有機層被分離。產物以在氧化矽膠上之管柱色層分析(kromasil 5 微米, 250×20 毫米, CH_2Cl_2 :100 至 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$; 90:10)。純的部份被收集並且溶劑被蒸發。產生:最終化合物 83(58%)。

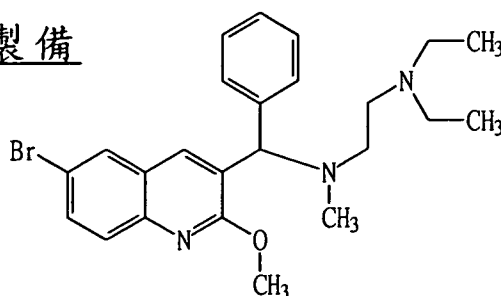
b) 化合物 47 之製備



在 THF/ CH_2Cl_2 (1:1, 4 毫升)中之中間體 17(根據 A6.e 製備)(0.15 莫耳)、二乙基胺(0.255 莫耳)、1-羥基苯三唑

(0.255 莫耳)及 1-(3-二甲基胺丙基)-3-乙基碳二亞醯胺氫氯酸鹽(0.255 莫耳)混合物，在室溫下攪拌 12 小時。混合物被倒到水中，並且有機層被分離。產物以在氧化矽膠上之管柱色層分析(kromasil 5 微米，250×20 毫米，CH₂Cl₂:100 至 CH₂Cl₂/MeOH；95:5)。純的部份被收集並且溶劑被蒸發。產生:最終化合物 47(44%)。

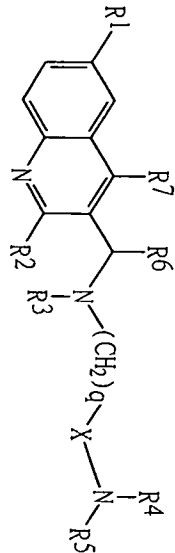
c) 化合物 2 之製備



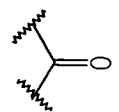
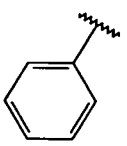
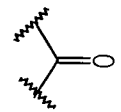
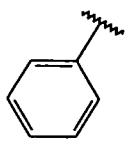
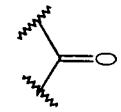
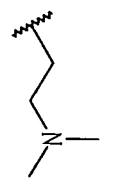
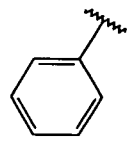
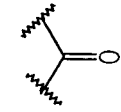
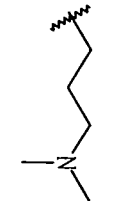
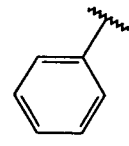
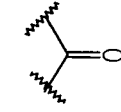
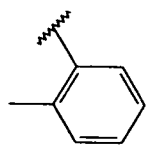
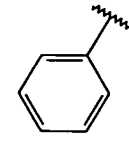
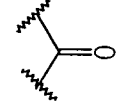
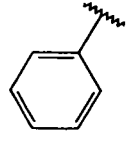
在乙腈(5 毫升)中的中間體 7(根據 A2.d 製備)(0.25 莫耳)、*N,N*-二乙基-*N'*-(甲基乙烯二胺)(0.25 莫耳)及碳酸鉀(0.25 莫耳)混合物在 80°C 下攪拌 18 小時。混合物被倒到水中，並且有機層被分離。產物以在氧化矽膠上之管柱色層分析(kromasil 5 微米，250×20 毫米，CH₂Cl₂:100 至 CH₂Cl₂/MeOH；95:5)。純的部份被收集並且溶劑被蒸發。產生:最終化合物 2(69%)。

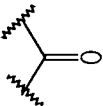
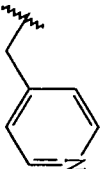
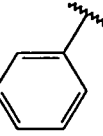
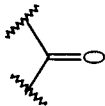
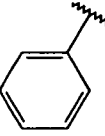
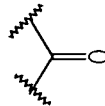
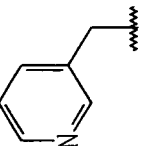
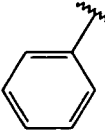
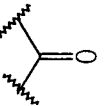
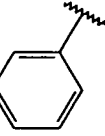
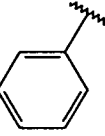
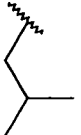
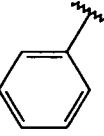
表 1-6 列出以上述實例(實例號碼)之一的類似方式被製備。

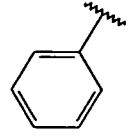
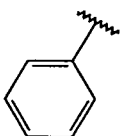
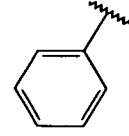
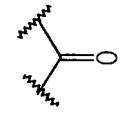
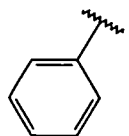
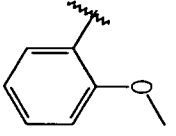
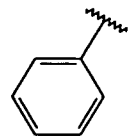
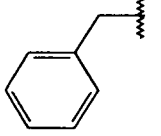
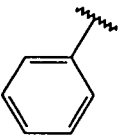
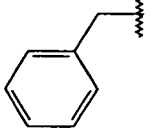
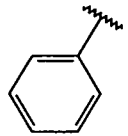
表 1

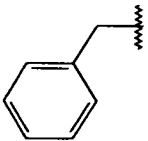
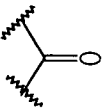
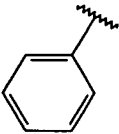
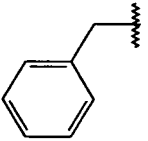
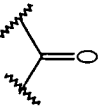
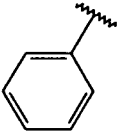
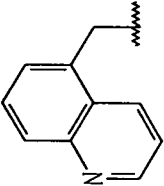
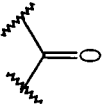
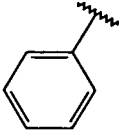
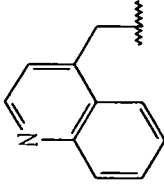
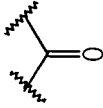
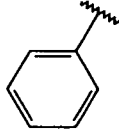
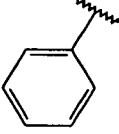


化合物 編號	實例 編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q	X	R ⁴	R ⁵	R ⁶	物理數據: 熔點(°C)
1	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃		
2	B11.c	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1	-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃		
3	B3.c	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1		-H	-CH ₃		190°C
4	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1		-CH ₃	-CH ₃		
5	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1		-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂		

化合物 編號	實例 編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q	X	R ⁴	R ⁵	R ⁶	物理數據: 熔點(°C)
6	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1		-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		
7	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1		-CH ₃	-CH ₂ CN		
8	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1		-CH ₃			
9	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1		-CH ₃			
10	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1		-CH ₃			
11	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1		-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃		

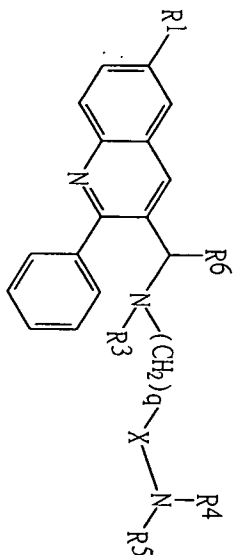
化合物 編號	實例 編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q	X	R ⁴	R ⁵	R ⁶	物理數據: 熔點(°C)
12	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1		-CH ₂ CH ₃			
13	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1		-CH ₂ CH ₂ - OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃		
14	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			-CH ₂ CH ₂ CN		
15	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-Cl	1		-CH ₃	-CH ₃		130°C
16	B3	-Br	-OCH ₃	-CH(CH ₃) ₂	-H	1	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃		
17	B11	-Br	-OCH ₃		-H	1	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃		

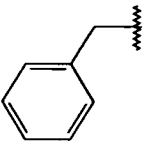
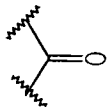
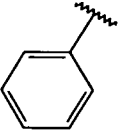
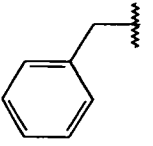
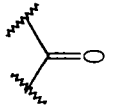
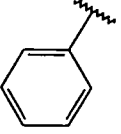
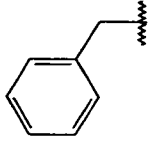
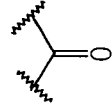
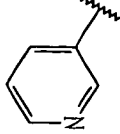
化合物 編號	實例 編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q	X	R ⁴	R ⁵	R ⁶	物理數據: 熔點(°C)
18	B8.b	-Br	-OCH ₃		-H	1	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃		120°C
19	B3	-Br	-OCH ₃		-H	1		-CH ₃	-CH ₃		192°C
20	B10.a	-Br	-OCH ₃		-H	1	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃		草酸鹽; 148°C
21	B3	-Br	-OCH ₃		-H	1	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃		
22	B9	-Br	-OCH ₃		-H	1	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃		

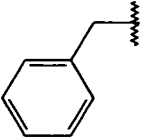
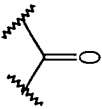
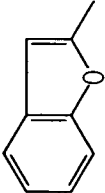
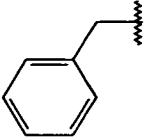
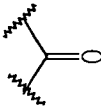
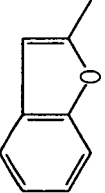
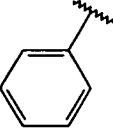
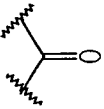
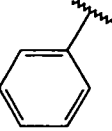
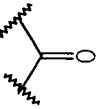
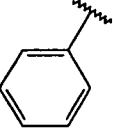
化合物 編號	實例 編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q	X	R ⁴	R ⁵	R ⁶	物理數據: 熔點(°C)
23	B3	-Br	-OCH ₃		-H	1		-H	-CH ₃		172°C
24	B3	-Br	-OCH ₃		-H	1		-CH ₃	-CH ₃		66°C
25	B3	-Br	-OCH ₃		-H	1		-CH ₃	-CH ₃		
26	B3	-Br	-OCH ₃		-H	1		-CH ₃	-CH ₃		86°C
27	B3	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	2	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃		

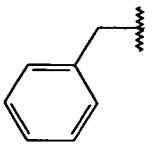
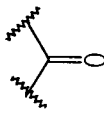
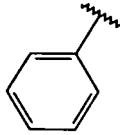
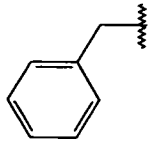
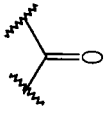
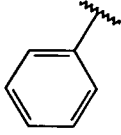
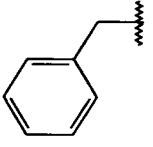
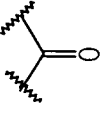
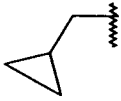
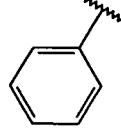
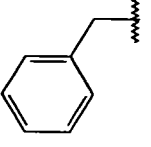
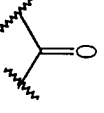
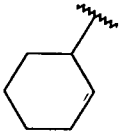
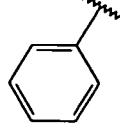
化合物 編號	實例 編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q	X	R ⁴	R ⁵	R ⁶	物理數據: 熔點(°C)
28	B3	-Br	-OCH ₃		-H	2	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃		
29	B7	-Br			-H	1	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃		
30	B3.b	-Br			-H	1		-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂		
31	B11	-CN	-OCH ₃		-H	1		-CH ₃	-CH ₃		191°C

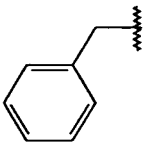
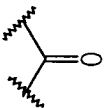
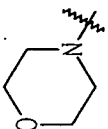
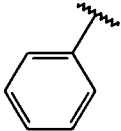
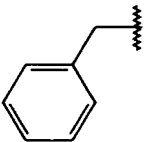
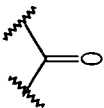
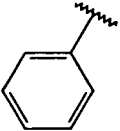
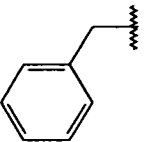
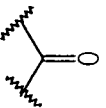
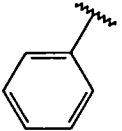
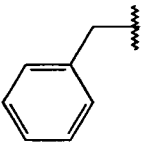
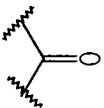
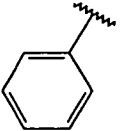
表 2

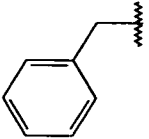
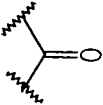
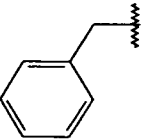
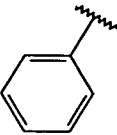
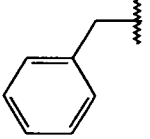
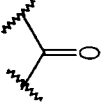
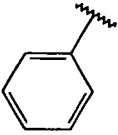
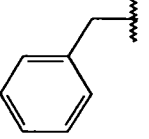
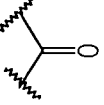
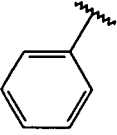
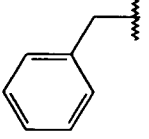
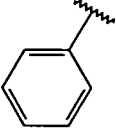


化合物 編號	實例 編號	R^1	R^3	q	X	R^4	R^5	R^6	物理數據: 熔點(°C)
32	B4	-H		1		-CH ₃	-CH ₃		86°C
33	B4	-H		1		-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂		
34	B3	-H		1		-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂		

化合物 編號	實例 編號	R ¹	R ³	q	X	R ⁴	R ⁵	R ⁶	物理數據: 熔點(°C)
35	B3	-H		1		-CH ₃	-CH ₃		
36	B3.f	-H		1		-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂		
37	B10.b	-CH ₃	-CH ₃	1	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃		草酸鹽; 142°C
38	B10	-CH ₃	-CH ₃	1		-H	-CH ₃		
39	B10	-CH ₃	-CH ₃	1		-CH ₃	-CH ₃		

化合物 編號	實例 編號	R ¹	R ³	q	X	R ⁴	R ⁵	R ⁶	物理數據: 熔點(°C)
40	B4	-CH ₃		1		-H	-CH ₃		
41	B3,d	-CH ₃		1		-H	-CH(CH ₃) ₂		126°C
42	B4	-CH ₃		1		-H			
43	B4	-CH ₃		1		-H			

化合物 編號	實例 編號	R ¹	R ³	q	X	R ⁴	R ⁵	R ⁶	物理數據: 熔點(°C)
44	B4	-CH ₃		1		-H			
45	B3.e	-CH ₃		1		-CH ₃	-CH ₃		
46	B3	-CH ₃		1		-CH ₃	-CH ₂ CN		
47	B11.b	-CH ₃		1		-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃		

化合物 編號	實例 編號	R ¹	R ³	q	X	R ⁴	R ⁵	R ⁶	物理數據: 熔點(°C)
48	B11	-CH ₃		1		-CH ₂ CH ₃			
49	B11	-CH ₃		1		-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃		
50	B11	-CH ₃		1		-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃		
51	B8.a	-Br		1	-CH ₂ -	-CH ₃	-CH ₃		

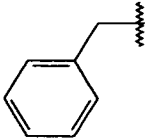
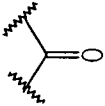
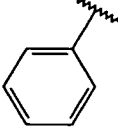
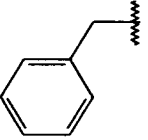
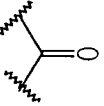
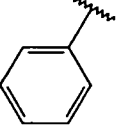
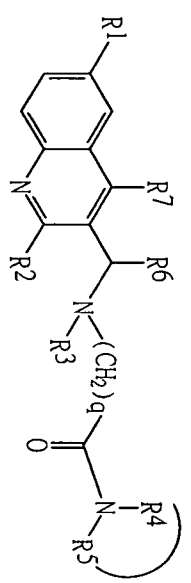
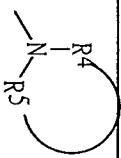
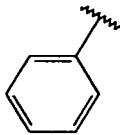
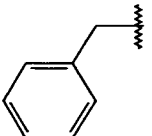
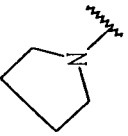
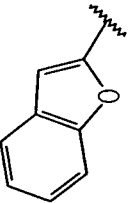
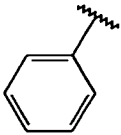
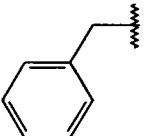
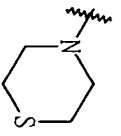
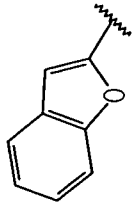
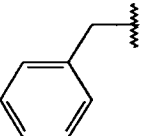
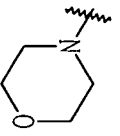
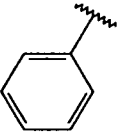
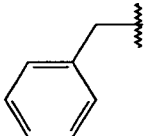
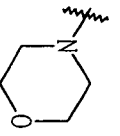
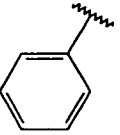
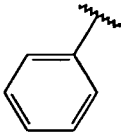
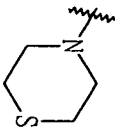
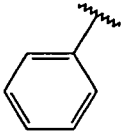
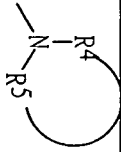
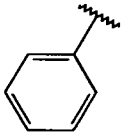
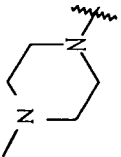
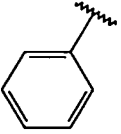
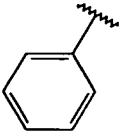
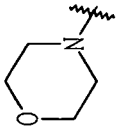
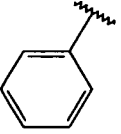
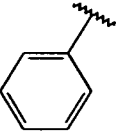
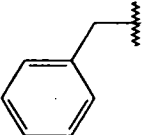
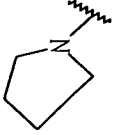
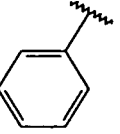
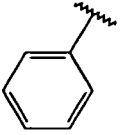
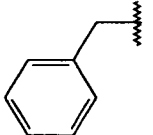
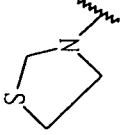
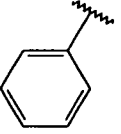
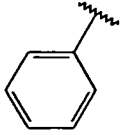
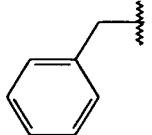
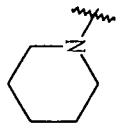
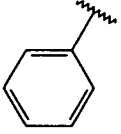
化合物 編號	實例 編號	R ¹	R ³	q	X	R ⁴	R ⁵	R ⁶	物理數據: 熔點(°C)
52	B3	-Br		1		-H	-CH ₃		
53	B3.a	-Br		1		-CH ₃	-CH ₃		110°C

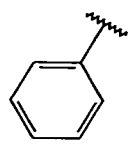
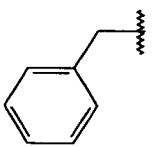
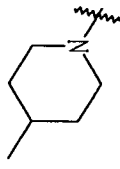
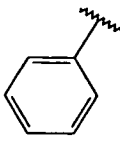
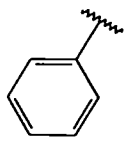
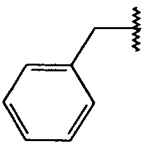
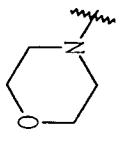
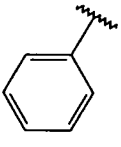
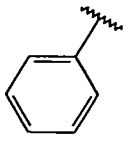
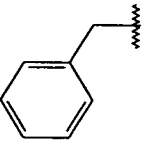
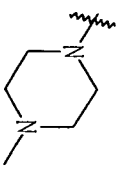
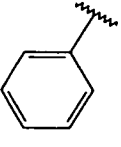
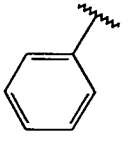
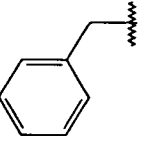
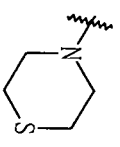
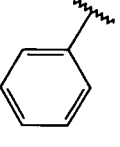
表 3

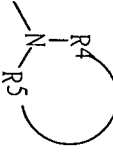
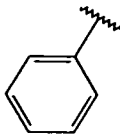
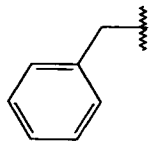
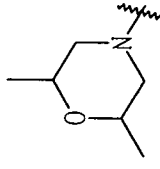
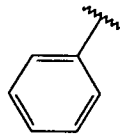
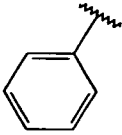
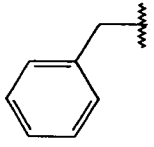
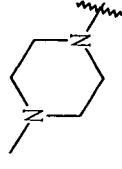
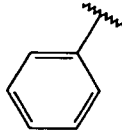
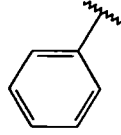
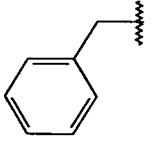
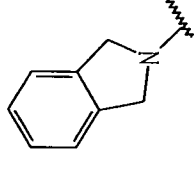
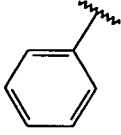
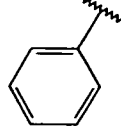
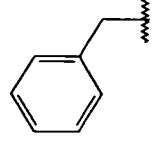
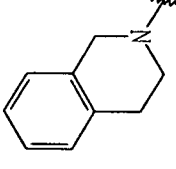
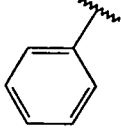


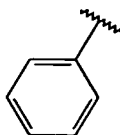
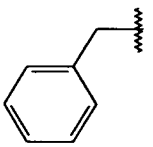
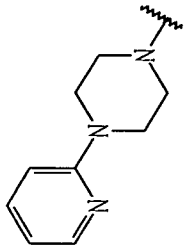
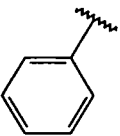
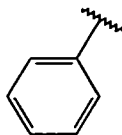
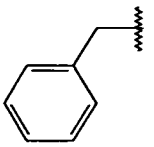
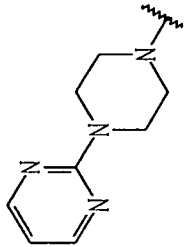
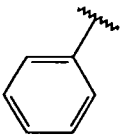
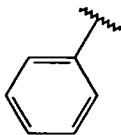
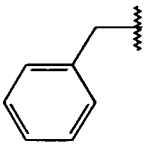
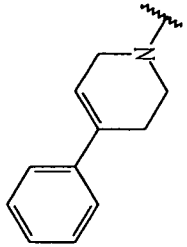
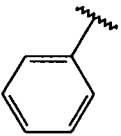
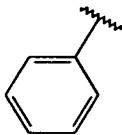
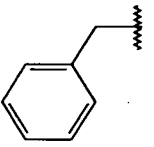
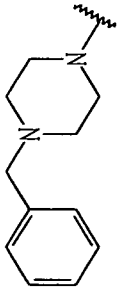
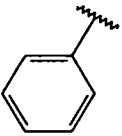
化合物 編號	實例 編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q		R ⁶	物理數據: 熔點(°C)
54	B3	-CH ₃		-CH ₃	-H	1			
55	B3	-H			-H	1			96°C
56	B3	-H			-H	1			

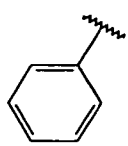
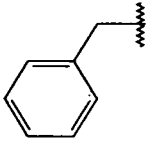
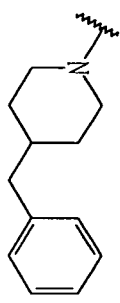
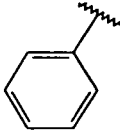
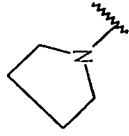
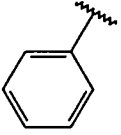
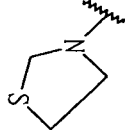
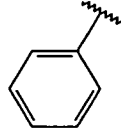
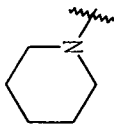
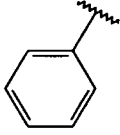
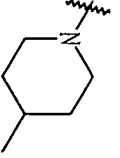
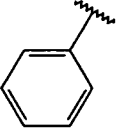
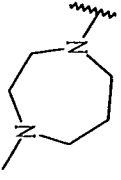
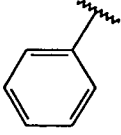
化合物 編號	實例 編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q		R ⁶	物理數據: 熔點(°C)
57	B3	-H			-H	1			
58	B3	-H			-H	1			
59	B3	-CH ₃	-OCH ₃		-H	1			126°C
60	B3	-CH ₃	-OCH ₃		-H	2			
61	B4	-CH ₃		-CH ₃	-H	1			

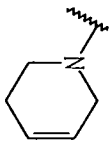
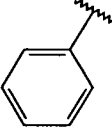
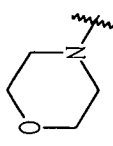
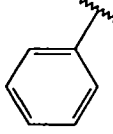
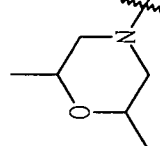
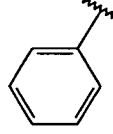
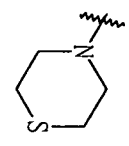
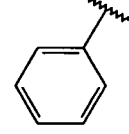
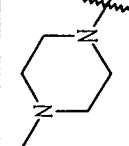
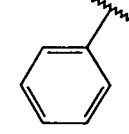
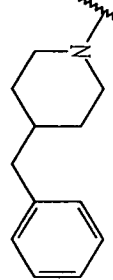
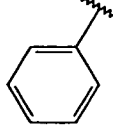
化合物 編號	實例 編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q		R ⁶	物理數據: 熔點(°C)
62	B4	-CH ₃		-CH ₃	-H	1			
63	B4	-CH ₃		-CH ₃	-H	1			
64	B4	-CH ₃			-H	1			
65	B4	-CH ₃			-H	1			
66	B4.d	-CH ₃			-H	1			78°C

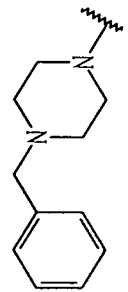
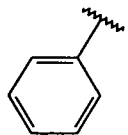
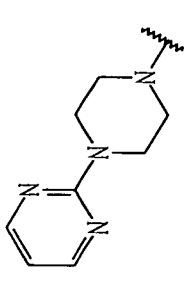
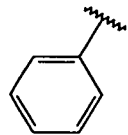
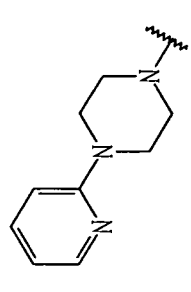
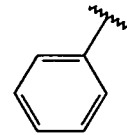
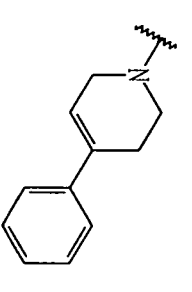
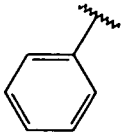
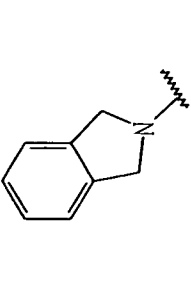
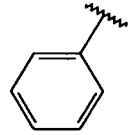
化合物 編號	實例 編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q		R ⁶	物理數據: 熔點(°C)
67	B4	-CH ₃			-H	1			
68	B4	-CH ₃			-H	1			
69	B4.b	-CH ₃			-H	1			
70	B4.g	-CH ₃			-H	1			144°C

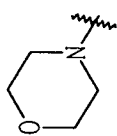
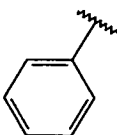
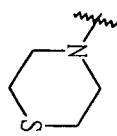
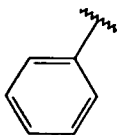
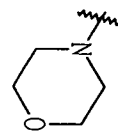
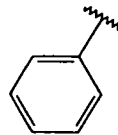
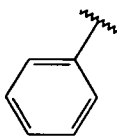
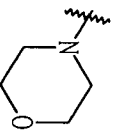
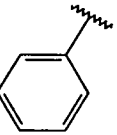
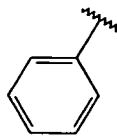
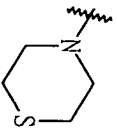
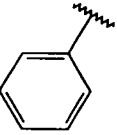
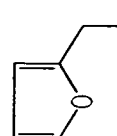
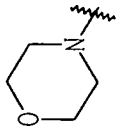
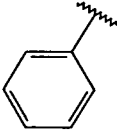
化合物 編號	實例 編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q		R ⁶	物理數據: 熔點(°C)
71	B4	-CH ₃			-H	1			
72	B4	-CH ₃			-H	1			
73	B4	-CH ₃			-H	1			
74	B4	-CH ₃			-H	1			

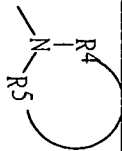
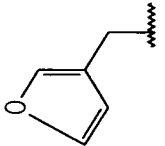
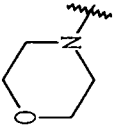
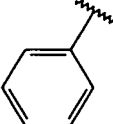
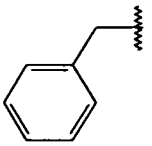
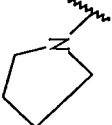
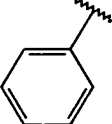
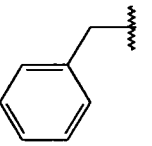
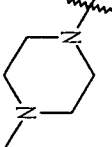
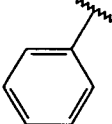
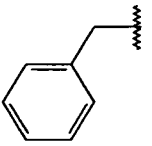
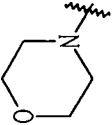
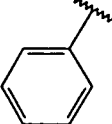
化合物 編號	實例 編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q		R ⁶	物理數據: 熔點(°C)
75	B4	-CH ₃			-H	1			
76	B4	-CH ₃			-H	1			
77	B4	-CH ₃			-H	1			
78	B4	-CH ₃			-H	1			

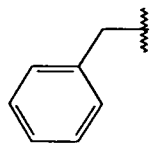
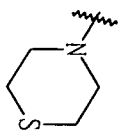
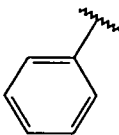
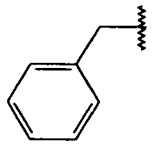
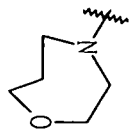
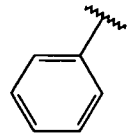
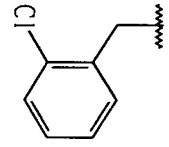
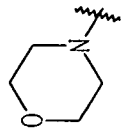
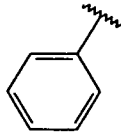
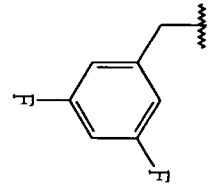
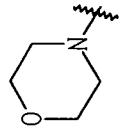
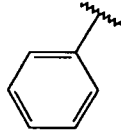
化合物 編號	實例 編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q		R ⁶	物理數據: 熔點(°C)
79	B4	-CH ₃			-H	1			
80	B4	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			88°C
81	B4	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
82	B4	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
83	B11.a	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
84	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			

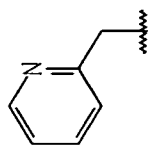
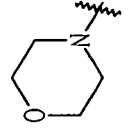
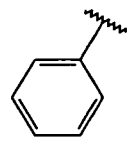
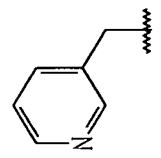
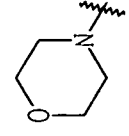
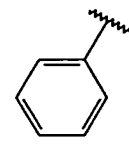
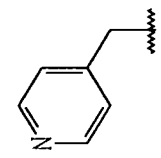
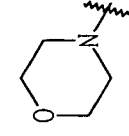
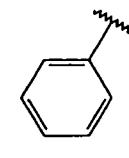
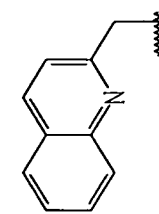
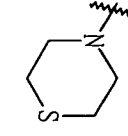
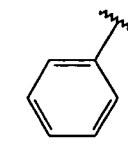
化合物 編號	實例 編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q		R ⁶	物理數據: 熔點(°C)
85	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
86	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
87	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
88	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
89	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			138°C
90	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			

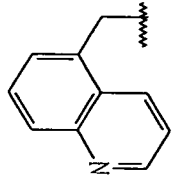
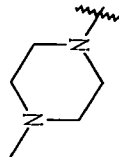
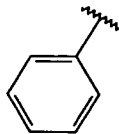
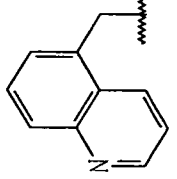
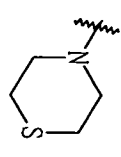
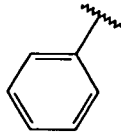
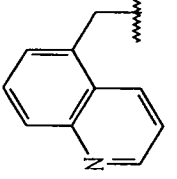
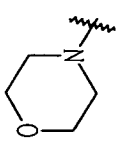
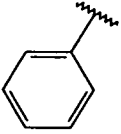
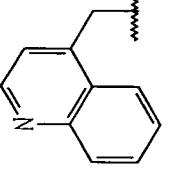
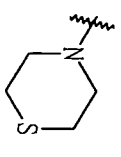
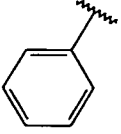
化合物 編號	實例 編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q		R ⁶	物理數據: 熔點(°C)
91	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
92	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
93	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
94	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			
95	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-H	1			

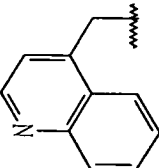
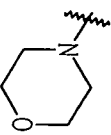
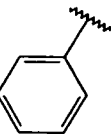
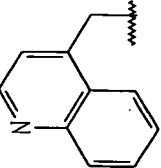
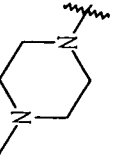
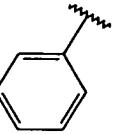
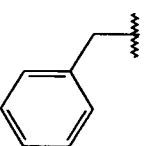
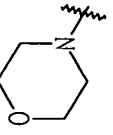
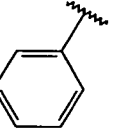
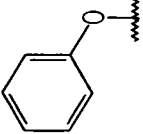
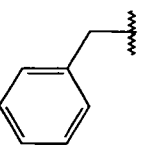
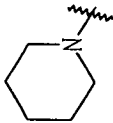
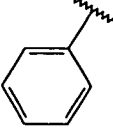
化合物 編號	實例 編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q		R ⁶	物理數據: 熔點(°C)
96	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-Cl	1			68°C
97	B11	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	-Cl	1			
98	B11	-Br	-OCH ₃	-CH(CH ₃) ₂	-H	1			
99	B11	-Br	-OCH ₃		-H	1			195°C
100	B11	-Br	-OCH ₃		-H	1			208°C
101	B11	-Br	-OCH ₃		-H	1			

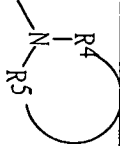
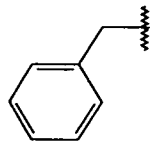
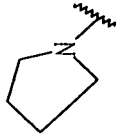
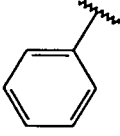
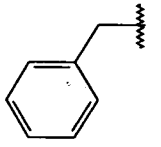
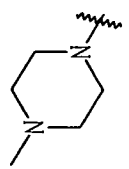
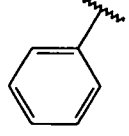
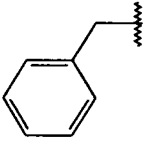
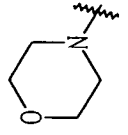
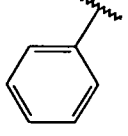
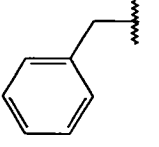
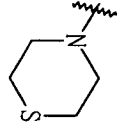
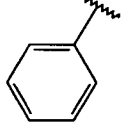
化合物 編號	實例 編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q		R ⁶	物理數據: 熔點(°C)
102	B11	-Br	-OCH ₃		-H	1			138°C
103	B11	-Br	-OCH ₃		-H	1			142°C
104	B4.a	-Br	-OCH ₃		-H	1			152°C
105	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			160°C

化合物 編號	實例 編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q		R ⁶	物理數據: 熔點(°C)
106	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			168°C
107	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			136°C
108	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			90°C
109	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			198°C

化合物 編號	實例 編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q		R ⁶	物理數據: 熔點(°C)
110	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			156°C
111	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			
112	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			126°C
113	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			

化合物 編號	實例 編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q		R ⁶	物理數據: 熔點(°C)
114	B4.e	-Br	-OCH ₃		-H	1			
115	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			
116	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			
117	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			

化合物 編號	實例 編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q		R ⁶	物理數據: 熔點(°C)
118	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			
119	B4	-Br	-OCH ₃		-H	1			
120	B4	-Br	-OCH ₃		-H	2			
121	B4	-Br			-H	1			

化合物 編號	實例 編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q		R ⁶	物理數據: 熔點(°C)
122	B4.f	-CN	-OCH ₃		-H	1			161°C
123	B4	-CN	-OCH ₃		-H	1			158°C
124	B4	-CN	-OCH ₃		-H	1			140°C
125	B4	-CN	-OCH ₃		-H	1			193°C

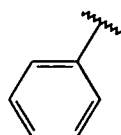
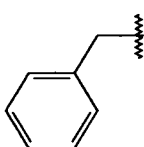
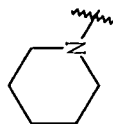
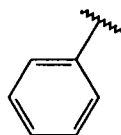
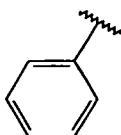
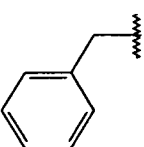
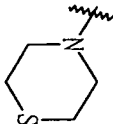
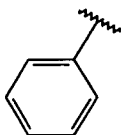
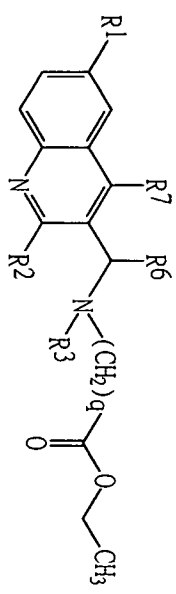
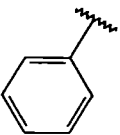
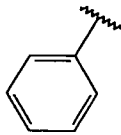
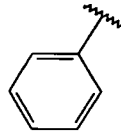
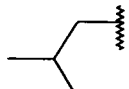
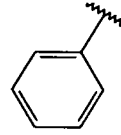
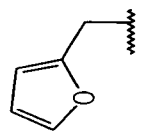
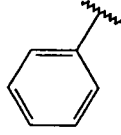
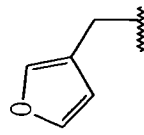
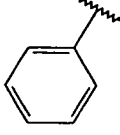
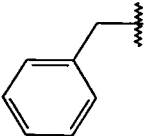
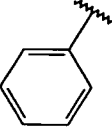
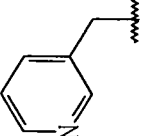
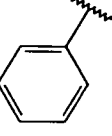
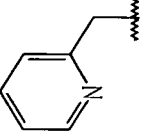
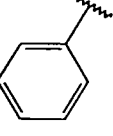
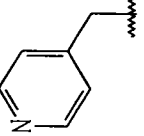
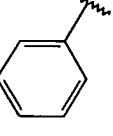
化合物 編號	實例 編號	R ¹	R ²	R ³	R ⁷	q		R ⁶	物理數據: 熔點(°C)
126	B4	-H			-H	1			
127	B4	-H			-H	1			

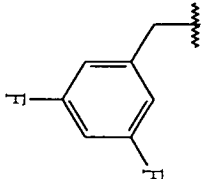
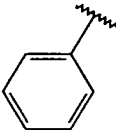
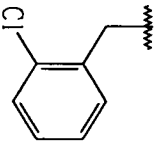
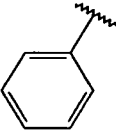
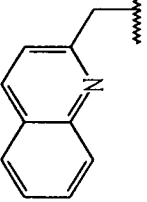
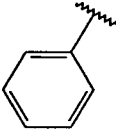
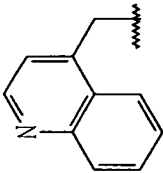
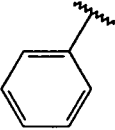
表 4

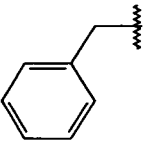
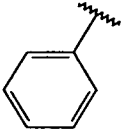
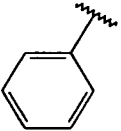
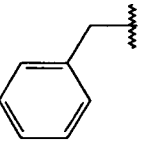
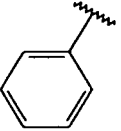
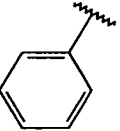
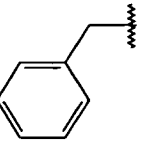
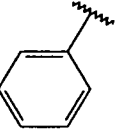
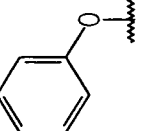
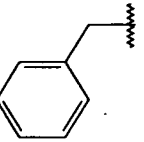
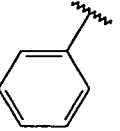


化合物 編號	實例 編號	R ¹	R ²	R ³	q	R ⁶	R ⁷	物理數據: 熔點(°C)
128	B2	-H			1		-H	
129	B2.e	-H			1		-H	
130	B2.h	-H			1		-H	

化合物 編號	實例 編號	R ¹	R ²	R ³	q	R ⁶	R ⁷	物理數據: 熔點(°C)
131	B2.a	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	1		-H	
132	B2.g	-Br	-OCH ₃	-CH ₃	1		-Cl	
133	B2	-Br	-OCH ₃		1		-H	
134	B2	-Br	-OCH ₃		1		-H	
135	B2	-Br	-OCH ₃		1		-H	98°C
136	B2	-Br	-OCH ₃		1		-H	120°C

化合物 編號	實例 編號	R ¹	R ²	R ³	q	R ⁶	R ⁷	物理數據: 熔點(°C)
137	B2.b	-Br	-OCH ₃		1		-H	
138	B2	-Br	-OCH ₃		1		-H	
139	B2	-Br	-OCH ₃		1		-H	
140	B2	-Br	-OCH ₃		1		-H	

化合物 編號	實例 編號	R ¹	R ²	R ³	q	R ⁶	R ⁷	物理數據: 熔點(°C)
141	B2.k	-Br	-OCH ₃		1		-H	
142	B2	-Br	-OCH ₃		1		-H	
143	B2.i	-Br	-OCH ₃		1		-H	220°C
144	B2	-Br	-OCH ₃		1		-H	128°C

化合物 編號	實例 編號	R ¹	R ²	R ³	q	R ⁶	R ⁷	物理數據: 熔點(°C)
145	B2.c	-Br	-OCH ₃		1		-H	96°C
146	B1.a	-Br			1		-H	
147	B1	-Br			2		-H	
148	B2.j	-Br			1		-H	

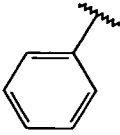
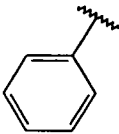
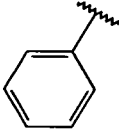
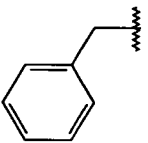
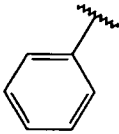
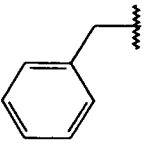
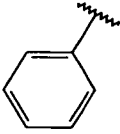
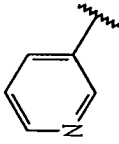
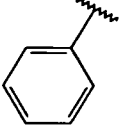
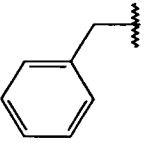
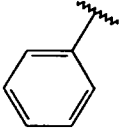
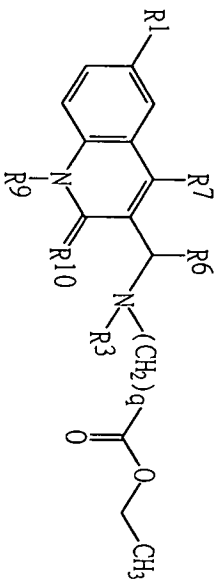
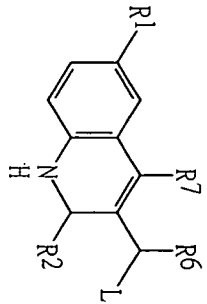
化合物 編號	實例 編號	R ¹	R ²	R ³	q	R ⁶	R ⁷	物理數據: 熔點(°C)
149	B1	-CH ₃		-CH ₃	1		-H	
150	B1.b	-CH ₃			1		-H	
151	B2.d	-CN	-OCH ₃		1		-H	148°C
152	B1.c				1		-H	

表 5



化合物編號	實例編號	R ¹	R ²	q	R ⁶	R ⁷	R ⁹	R ¹⁰	物理數據: 熔點(°C)
153	B2.f	-Br	-CH ₃	1		-H	-CH ₃	O	

表 6



化合物編號	實例編號	R ¹	R ²	R ⁶	R ⁷	L	物理數據: 熔點(°C)
153	B6	-Br	-OCH ₃		-H		

C.分析數據

對許多化合物而言，熔點或 LCMS 資料被記錄。

1.熔點

若可能，熔點(或範圍)以 Leica VMHB Koffler bank 獲得。熔點未修正。

2.LCMS 條件

方法 1:

LCMS 是(以正模式電子噴霧離子化、從 100 至 900 amu 掃描模式)進行在 Kromsail C18(Interchim, Montlucon, FR) 5 微米，4.6×150 毫米)；流速 1 毫升/分鐘。使用兩個流動相(流動相 A: 30% 6.5 毫莫耳濃度醋酸銨+40%乙腈+30%甲酸(2 毫升/升)；流動相 B: 100% 乙腈)進行，梯度條件:從 100%A 1 分鐘到 100% B 4 分鐘、100%B 5 分鐘至 100% A 3 分鐘，並且以 100% A 再平衡 2 分鐘)。

方法 2:

LCMS 是(以正及負(脈衝)模式電子噴霧離子化)在 Kromsail C18(Interchim, Montlucon, FR) 5 微米，4.6×100 毫米)；流速 0.8 毫升/分鐘。使用兩個流動相(流動相 A: 35% 6.5 毫莫耳濃度醋酸銨+30%乙腈+35%甲酸(2 毫升/升)；流動相 B: 100% 乙腈)進行，梯度條件:從 100%A 1 分鐘到 100% B 4 分鐘、100%B 流速 0.8 毫升/分鐘、4 分鐘至 0.8

毫升/分鐘 100% A 3 分鐘，並且以 100% A 再平衡 1.5 分鐘)。

方法 3:

LCMS 是(以正及負(脈衝)模式電子噴霧離子化、從 100 至 1000 amu 掃描模式進行)在 Sunfire C18(Waters, Millford USA) 3.5 微米，4.6×100 毫米)；流速 0.8 毫升/分鐘。使用兩個流動相(流動相 A: 35% 6.5 毫莫耳濃度醋酸銨+30%乙腈+35%甲酸(2 毫升/升)；流動相 B: 100% 乙腈)進行，梯度條件:從 100%A 1 分鐘到 100% B 4 分鐘、100%B 流速 1.2 毫升/分鐘、4 分鐘至 0.8 毫升/分鐘 100% A 3 分鐘，並且以 100% A 再平衡 1.5 分鐘)。

方法 4:

LCMS 是(以正模式電子噴霧離子化、從 100 至 900 amu 掃描模式進行)在 Xterra MS C18(Waters, Milford USA) 5 微米，3.9×150 毫米)；流速 1 毫升/分鐘。使用兩個流動相(流動相 A: 85% 6.5 毫莫耳濃度醋酸銨+15%乙腈；流動相 B: 20% 6.5 毫莫耳濃度醋酸銨+80%乙腈)進行，梯度條件:從 100%A 3 分鐘到 100% B 5 分鐘、100%B 6 分鐘至 100% A 3 分鐘，並且以 100% A 再平衡 3 分鐘)。

表 7: LCMS 母峰

化合物編號	LCMS 母峰(MH ⁺)	LCMS 方法
1	428	1
2	456	2
4	442	1
5	470	1
6	484	1
7	467	1
8	499	1
9	513	1
10	518	1
11	470	1
12	533	1
13	530	1
14	558	1
16	470	1
17	484	4
21	504	1
22	522	1
25	569	1
27	442	2
28	513	2
29	543	1

化合物編號	LCMS 母峰(MH ⁺)	LCMS 方法
30	608	1
33	514	2
34	515	1
35	526	1
36	554	1
38	410	1
39	424	1
40	486	1
42	526	1
43	554	1
44	557	1
45	500	1
46	525	1
47	528	1
48	590	1
49	556	1
50	588	1
51	550	1
52	550	4
54	450	1
56	545	1
57	552	1

化合物編號	LCMS 母峰(MH ⁺)	LCMS 方法
58	584	1
60	510	1
61	482	1
62	479	1
63	466	1
64	526	1
65	544	1
67	554	1
68	542	1
69	286	3
71	570	1
72	555	1
73	574	1
74	588	1
75	618	1
76	619	1
77	614	1
78	631	1
79	630	1
81	486	1
82	482	1
83	496	1

化合物編號	LCMS 母峰(MH ⁺)	LCMS 方法
84	511	1
85	480	1
86	484	1
87	512	1
88	500	1
90	572	1
91	573	1
92	561	1
93	235	1
94	556	1
95	516	1
97	536	1
98	512	1
101	550	1
111	561	1
113	627	1
114	624	1
115	627	1
116	611	1
117	627	1
118	611	1
119	334	1

化合物編號	LCMS 母峰(MH ⁺)	LCMS 方法
120	574	1
121	620	1
126	526	1
127	544	1
128	487	1
129	488	1
130	527	1
131	443	1
132	477	1
133	471	1
134	485	1
137	519	1
138	520	1
139	520	1
140	520	1
141	555	1
142	555	1
146	565	1
147	533	1
148	581	1
149	425	1
150	501	1

化合物編號	LCMS 母峰(MH ⁺)	LCMS 方法
152	564	1
153	443	1
154	576	1

D. 藥理實例

D.1 測量對抗結核桿菌之化合物的活體中方法

平底、經消毒之 96 孔塑膠微滴定板以 100 微升 Middlebrook(1x)液態介質。後續，以 25 微升體積添加化合物母液(10 x 最後測試濃度)到一系列在第 2 行的複本孔中，以容許評估其對細菌生長的影響。一系列的五倍稀釋液使用訂做機械系統(Zymark Corp. Hopkinton, MA)被直接加到從 2 至 11 行之微滴定板。滴管尖在每 3 次稀釋之後被更換，以將高疏水化合物的滴定誤差減至最低。未處理之控制組樣本有(第 1 行)及無(第 12 行)接種體被包含於各微滴定板中。每孔約 5000 CFU 的結核桿菌(H37RV 株)，100 微升體積 Middlebrook(1x)液態介質被添加到 A 至 H 列，除了第 12 行之外。無接種體之相同體積的液態介質被添加到第 12 行之 A 至 H 列。培養物在 37°C、潮濕氣壓下(有開放空氣閥及連續通風之培養器中)培養 7 天。在培養結束之前的一天、在接種之後 6 天，以 20 微升體積添加刃天清(resazurin)(1:5)到所有孔中，並且該板在 37°C 下被培養 24 小時。在第 7 天時，細菌生長以螢光定量。

螢光以電腦控制螢光計(Spectramax Gemini EM,

Molecular Devices)在 530 毫微米激發波長及在 590 毫微米發散波長而讀出。以化合物達到之百分比生長抑制根據標準方法計算，並且以 pIC_{50} 值表示。結果被顯示於表 8 中。

D.2 測試化合物對抗恥垢分枝桿菌 (*M. smegmatis*)ATCC607 株的活體中方法

平底、經消毒之 96 孔塑膠微滴定板以 180 微升經消毒去離子水，以 0.25%BSA 補充。後續，以 45 微升體積添加化合物母液(7.8 x 最後測試濃度)到一系列在第 2 行的複本孔中，以容許評估其對細菌生長的影響。一系列的五倍稀釋液(在 180 微升中 45 微升)使用訂做機械系統(Zymark Corp. Hopkinton, MA)被直接加到從 2 至 11 行之微滴定板。滴管尖在每 3 次稀釋之後被更換，以將高疏水化合物的滴定誤差減至最低。未處理之控制組樣本有(第 1 行)及無(第 12 行)接種體被包含於各微滴定板中。每孔約 250 CFU 的細菌接種體，100 微升體積在 2.8x Mueller-Hinton 液態介質被添加到 A 至 H 列，除了第 12 行之外。無接種體之相同體積的液態介質被添加到第 12 行之 A 至 H 列。培養物在 37°C、潮濕之 5% CO₂ 氣壓下培養 48 小時(培養器有開放空氣閥及連續通風)。在培養結束之前、在接種之後兩天，細菌生長以螢光定量。因此，添加 20 微升體積之 Alamar Blue(10x)到所有孔中，在 50 °C 再培養 2 小時。

螢光以電腦控制螢光計(Cytofluor, Biosearch)在 530

毫微米激發波長及在 590 毫微米發散波長而讀出。以化合物達到之百分比生長抑制根據標準方法計算，並且以 pIC_{50} 值表示。結果被顯示於表 8 中。

表 8:根據本發明之化合物對結核桿菌(pIC_{50})及恥垢分枝桿菌(pIC_{50})的試管中篩選結果

化合物編號	恥垢分枝桿菌 (<i>M. Smegmatis</i>) pIC_{50}	結核桿菌 (<i>M. tuberculosis</i>) pIC_{50}
21	5.8	5.1
1	5.1	-
18	5.7	-
2	5.7	-
27	5.5	-
131	6.0	4.5
28	5.1	-
146	6.3	4.3
51	6	5.1
150	6.4	4.4
152	5.6	-
53	6.5	4.7
4	5.1	-
86	4.9	-
80	5.1	-

化合物編號	恥垢分枝桿菌 (<i>M. Smegmatis</i>) pIC ₅₀	結核桿菌 (<i>M. tuberculosis</i>) pIC ₅₀
89	5	-
88	4.9	4.05
3	4.05	<4
52	5.8	-
122	4.2	-
123	5.2	-
82	4.4	-
11	5.1	-
5	5.1	-
14	5.2	-
7	4.9	-
8	5.1	-
85	5.1	-
6	5.1	-
124	5.05	-
91	4.1	-
84	5.1	-
13	4.6	-
83	5.6	-
95	4.9	-
10	4.7	-

化合物編號	恥垢分枝桿菌 (<i>M. Smegmatis</i>) pIC ₅₀	結核桿菌 (<i>M. tuberculosis</i>) pIC ₅₀
12	5.1	-
81	5	-
87	5.1	-
92	5.1	-
9	5	-
133	5.7	4.4
16	4.4	-
17	5.3	-
15	4.8	-
96	5.2	-
97	4.4	4.2
24	5.1	-
105	6.0	-
104	5.8	-
106	6.4	<4
103	4.5	-
32	5.7	-
55	6.0	4.3
98	5.3	-
111	5.8	-
139	4.3	-

化合物編號	恥垢分枝桿菌 (<i>M. Smegmatis</i>) pIC ₅₀	結核桿菌 (<i>M. tuberculosis</i>) pIC ₅₀
107	5.8	-
54	5.0	-
61	5.1	-
62	5.1	-
63	5.1	-
39	4.5	-
38	4.5	-
154	5.4	-
108	5.9	4.0
64	6.5	5.0
68	6.5	5.1
113	4.5	-
115	4.8	-
114	4.7	-
116	5.3	-
25	5.4	-
20	5.9	-
117	4.3	-
118	5.6	-
26	5.7	-
119	5.5	-

化合物編號	恥垢分枝桿菌 (<i>M. Smegmatis</i>) pIC ₅₀	結核桿菌 (<i>M. tuberculosis</i>) pIC ₅₀
101	4.9	-
59	5.8	-
110	5.2	-
145	4.5	-
136	4.4	-
37	4.7	-
120	5.6	-
22	5.8	-
102	5.8	-
60	5.3	-
74	5.2	5.0
66	5.6	4.4
41	7.0	5.2
46	5.8	5.0
75	4.0	5.4
49	5.2	4.6
77	4.0	-
78	4.0	6.05
79	4.0	5.7
67	6.0	5.7
73	4.0	4.5

化合物編號	恥垢分枝桿菌 (<i>M. Smegmatis</i>) pIC ₅₀	結核桿菌 (<i>M. tuberculosis</i>) pIC ₅₀
65	6.5	5.0
71	5.7	5.1
76	4.0	5.0
70	6.6	5.5
47	6.5	5.2
48	4.0	4.1
50	5.8	-
40	5.6	-
70	5.8	-
45	6.0	5.0
112	5.8	-
30	6.2	-
33	6.5	-
127	6.5	-
126	6.4	-
42	5.8	-
44	5.1	-
43	5.2	-
34	5.8	-
56	5.8	-
129	5.8	-

化合物編號	恥垢分枝桿菌 (<i>M. Smegmatis</i>) pIC ₅₀	結核桿菌 (<i>M. tuberculosis</i>) pIC ₅₀
36	6.5	-
58	6.1	-
35	5.6	-
57	5.9	-
69	5.8	-

D.3 測試化合物對抗各種非真菌菌株之抗菌活性的活體中方法

細菌懸浮液對敏感性測試的製備

用於此研究的細菌在含消毒去離水中之 100 毫升 Mueller-Hinton 液體(Becton Dickinson—目錄號碼 275730)的燒瓶中，在 37°C 中搖晃隔夜生長。母液(0.5 毫升/管)被儲存在 -70°C 直到使用。細菌滴定在微滴定板中進行，以偵測 TCID₅₀，其中 TCID₅₀ 代表在 50%之接種體培養物中升高細菌生長的稀釋。

一般，約 100 TCID₅₀ 之接種體份量被用於敏感性測試。

抗菌敏感性測試:IC₉₀ 測量

微滴定板分析方法

平底、經消毒之 96 孔塑膠微滴定板以 180 微升經消毒去離子水，以 0.25%BSA 補充。後續，以 45 微升體積添加化合物母液(7.8 x 最後測試濃度)在第 2 行中。一系列

的五倍稀釋液(在 180 微升中 45 微升)被直接加到從 2 至 11 行之微滴定板。未處理之控制組樣本有(第 1 行)及無(第 12 行)接種體被包含於各微滴定板中。取決於細菌種類，每孔約 10 至 60 CFU 的細菌接種體(100 TCID₅₀)，100 微升體積在 2.8x Mueller-Hinton 液態介質被添加到 A 至 H 列，除了第 12 行之外。無接種體之相同體積的液態介質被添加到第 12 行之 A 至 H 列。培養物在 37°C 一般氣壓下培養 24 小時(培養器有開放空氣閥及連續通風)。在培養結束之前、在接種之後一天，細菌生長以螢光定量。因此，在接種之後 3 小時，以 20 微升體積添加刃天清(0.6 毫克/毫升)到所有孔中，並且該板被再培養隔夜。顏色從藍色變成粉紅色指示出細菌生長。螢光以電腦控制螢光計(Cytofluor, Biosearch)在 530 毫微米激發波長及在 590 毫微米發散波長而讀出。以化合物達到之%生長抑制根據標準方法計算。pIC₉₀ 值(以微克/毫升表示)被定義為對細菌生長的 90%抑制濃度。結果被顯示於表 9 中。

微滴定板分析方法

MIC₉₉ 值(獲得 99%抑制之細菌生長的最低濃度)可以進行根據 NCCLS 標準*之標準洋菜稀釋方法測量，其中所用之介質包括 Mueller-Hinton 洋菜。

*臨床實驗室標準組織。2005。用於好氧生長之細菌的抗菌敏感性測試的稀釋方法:核准標準-第 6 版。

時間殺害分析方法

化合物之殺菌或抗菌活性可以時間殺害分析方法、使用液體為稀釋方法*測量。在時間殺害分析方法中，金黃葡萄球菌及抗甲氧西林之金黃葡萄球菌(MRSA)上，起始接種物之金黃葡萄球菌及 MRSA 為 10^{-6} CFU/毫升 Mueller-Hinton 液體。抗菌化合物以 0.1 至 10 倍 MIC(即：在微滴定板分析方法中測量的 IC_{90})濃度被使用。接受無抗菌劑的孔構成培養生長控制組。含微生物及測試化合物的板在 37°C 下培養。在培養樣本 0、4、24 及 48 小時之後被移除，用來測量在經消毒 PBS 中之系列稀釋(10^{-4} 至 10^{-6})的存活計數，並且種板(200 微升)在 Mueller-Hinton 洋菜上。該板在 37°C 下培養 24 小時，並且菌落的數目被測量。殺害曲線可以每毫升 $\log_{10}\text{CFU}$ 對時間作圖。殺菌效果以一般定義為與未處理接種物比較之每毫升 CFU 數目上的 $3\text{-}\log_{10}$ 減少。藥物潛在的繼續存在效力以系列的稀釋被移除，並且計數用於種板之最高稀釋的菌落。

*Zurenko, G.E.等人，U-100592 及 U-100766 之活體活性，新穎噁唑啉酮抗菌劑。 *Antimicrob. Agents Chemother.* **40**, 839-845(1996)。

細胞 ATP 份量的測量

為分析總細胞 ATP 濃度的改變(使用 ATP 生物螢光工具組, Roche)，分析方法以在 Mueller-Hinton 燒瓶中培養金黃葡萄球菌(ATCC29213)母液的生長進行，並且在搖

晃培養器中、37℃下培養 24 小時(每分鐘 300 轉)。測量 OD₄₀₅ 毫微米並且計算 CFU/毫升。稀釋培養物到 1x10⁶ CFU/毫升(對 ATP 測量之最終濃度:每孔 1x10⁵ CFU/100 微升)，並且以 0.1 至 10 倍 MIC(即:在微滴定板分析方法中測量的 IC₉₀)濃度添加測試化合物。以每分鐘 300 轉及 37℃ 培養這些管子 0、30 及 60 分鐘。使用來自拉蓋管子的 0.6 毫升細菌懸浮液，並且添加新的 2 毫升 eppendorf 管。添加 0.6 毫升細胞破裂劑(Roche 工具組)，在最大速度下旋渦轉動，並且在室溫下培養 5 分鐘。在冰上冷卻。讓螢光計加溫到 30 °C (有注射器之 Luminoskan Ascent Labsystems)。以 100 微升的相同樣本填充到一行(=6 孔)中。使用注射器系統添加 100 微升螢光酵素試劑到各孔中。測量螢光 1 秒。

表 9:根據微滴定板分析方法測量 IC₉₀(微克/毫升)

IC90(毫克/毫升)													
化合	BSU	ECO	EFA	EFA	LMO	PAE	SMU	SPN	SPY	STA	STA	STA	STA
物編 號	43639	25922	14506	29212	49594	27853	33402	6305	8668	43300	25923	29213	RMETH
21	10.1	12.7	10.1	12.7	12.7	12.7	10.1	12.7	10.1		11.3	10.1	
147		13.4											
137		13.0											
146		14.2											

IC90(毫克/毫升)													
化合 物編 號	BSU	ECO	EFA	EFA	LMO	PAE	SMU	SPN	SPY	STA	STA	STA	STA
	43639	25922	14506	29212	49594	27853	33402	6305	8668	43300	25923	29213	RMETH
51		13.8											
152		14.2											
53		14.2											
52		13.8	11.0	13.8	13.8	11.0	6.9	2.8	2.8		12.3	11.0	12.3
122		12.3											
123		13.1						13.1					
11												11.8	
124		12.7											
105		14.1											
104	12.8	14.4				14.4	11.4	14.4	11.4		12.8	11.4	12.8
106		14.5											
103		13.7											
55		12.9											
111		14.1											
107		14.4											
108		14.9											
114		62.5		12.5	49.6		15.7			12.5		12.5	
20		15.7		15.7	15.7		12.5	15.7	12.5			14.0	14.0
59		12.4											

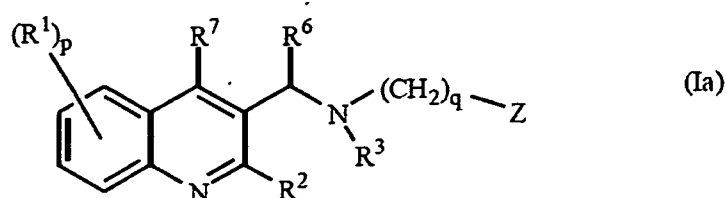
化合物編號	IC90(毫克/毫升)												
	BSU	ECO	EFA	EFA	LMO	PAE	SMU	SPN	SPY	STA	STA	STA	STA
	43639	25922	14506	29212	49594	27853	33402	6305	8668	43300	25923	29213	RMETH
120		14.4											
22	41.5	52.2	41.5	10.4	8.3	13.1					8.3	10.4	
102		13.8											
74		14.8											
66		13.6											
41		13.3											
65		13.7											
70		14.0		14.0	14.0								
72	8.8	55.5			11.1		13.9			11.1	11.1	11.1	
112												14.1	
34												51.5	
69												9.0	

BSU 43639 意為枯草桿菌(ATCC43639)；ECO25922 意為大腸桿菌(ATCC25922)；EFA 14506 意為乳酸腸球菌(ATCC14506)；EFA 29212 意為乳酸腸球菌(ATCC29212)；LMO 49594 意為單核球增多性李斯特菌(ACTT49594)；PAE 27853 意為綠膿桿菌(ATCC27853)；SMU 33402 意為變形鏈球菌(ACTT33402)；SPN 6305 意為肺炎雙球菌(ATCC6305)；SPY 8668 意為化膿性鏈球菌

(ATCC8668) ； STA 43300 意 為 金 黃 葡 萄 球 菌
(ATCC43300) ； STA 25923 意 為 金 黃 葡 萄 球 菌
(ATCC25923);STA 29213 意 為 金 黃 葡 萄 球 菌
(ATCC29213) ； STA RMETH 意 為 抗 甲 氧 西 林 的 金 黃 葡 萄
球 菌 (MRSA)(臨 床 上 從 Antwerp 大 學 分 離 出 來)。ATCC
意 為 美 國 種 類 組 織 培 養。

十、申請專利範圍：

1. 一種根據式(Ia)之化合物，



其醫藥可接受酸或鹼加成鹽，其中：

p 是等於零或 1 的整數；

q 是等於 1 的整數；

Z 是選自下式的基團



R¹ 是鹵基或 C₁₋₆ 烷基；

R² 是 C₁₋₆ 烷氧基或苯基；

R³ 是視情況地經鹵基取代之苯基 C₁₋₆ 烷基、視情況地經 C₁₋₆ 烷氧基取代之苯基、呋喃基 C₁₋₆ 烷基、喹啉基 C₁₋₆ 烷基或吡啶基 C₁₋₆ 烷基；

R⁴ 及 R⁵ 各獨立為 C₁₋₆ 烷基；或

R⁴ 及 R⁵ 與附於其上之氮原子一起形成以 C₁₋₆ 烷基取代之 4-硫基嗎啉基、哌啶基或哌嗪基基團；

R⁶ 是苯基；

R⁷ 是氫；

R⁸ 是具有從 1 至 6 個碳原子之直鏈或有分支飽和

烴基團；及

X 是 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CO}-$ 。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其特徵在於：

p 是 1；Z 是式(a)的基團； R^1 是溴基或甲基； R^2 是甲氧基或苯基； R^3 是苯基，視情況地以甲氧基取代；或苄基；q 是 1； R^4 及 R^5 各為甲基、乙基或異丙基，或 R^4 及 R^5 與附於其上之氮原子一起形成 4-硫基嗎啉基團、在 4 位置以甲基取代之哌啶基團； R^6 是苯基；並且 R^7 是氫。

3. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其特徵在於：p 是 0 或 1； R^1 是溴基或甲基； R^2 是甲氧基或苯基； R^3 是苯基、苄基或喹啉-5-基甲基；q 是 1； R^4 及 R^5 各為甲基，或 R^4 及 R^5 與附於其上之氮原子一起形成哌嗪基團，在 4 位置以甲基取代； R^6 是苯基； R^7 是氫；並且 R^8 是乙基。

4. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其特徵在於：該化合物是選自：

2-{苄基-[(6-甲基-2-苯基-喹啉-3-基)-苯基-甲基]-胺基}-N-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙醯胺；

N-[(6-溴基-2-甲氧基-喹啉-3-基)-苯基-甲基]-N',N'-二甲基-N-苯基-乙烷-1,2-二胺；

N-苄基-N-[(6-溴基-2-苯基-喹啉-3-基)-苯基-甲基]-N',N'-二甲基-乙烷-1,2-二胺；

2-{苄基-[(6-甲基-2-苯基-喹啉-3-基)-苯基-甲基]-胺基}-1-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙酮；

2-{[(6-溴-2-甲氧基-喹啉-3-基)-苯基-甲基]-喹啉-5-基甲

基-胺基}-1-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙酮；

2-{苄基-[(6-溴基-2-甲氧基-喹啉-3-基)-苯基-甲基]-胺基}-1-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙酮；

N-苄基-*N*-[(6-溴基-2-甲氧基-喹啉-3-基)-(2-氟基-苯基)-甲基]-*N',N'*-二甲基-乙烷-1,2-二胺；

{苄基-[(6-溴基-2-甲氧基-喹啉-3-基)-苯基-甲基]-胺基-醋酸乙酯；及

2-{苄基-[(6-甲基-2-苯基-喹啉-3-基)-苯基-甲基]-胺基}-1-哌啶-1-基-乙酮；

其醫藥可接受酸或鹼加成鹽。

5. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其特徵在於：該化合物是選自：

2-{苄基-[(6-甲基-2-苯基-喹啉-3-基)-苯基-甲基]-胺基}-(4-苄基-哌嗪-1-基)-乙酮；

N-[(6-溴基-2-甲氧基-喹啉-3-基)-苯基-甲基]-*N*-(2-甲氧基-苯基)-*N',N'*-二甲基-乙烷-1,2-二胺；

2-{苄基-[(6-甲基-2-苯基-喹啉-3-基)-苯基-甲基]-胺基}-*N,N*-二甲基-乙醯胺；

N-苄基-*N*-[(6-溴基-2-苯基-喹啉-3-基)-苯基-甲基]-*N',N'*-二甲基-乙烷-1,2-二胺；

2-{苄基-[(6-甲基-2-苯基-喹啉-3-基)-苯基-甲基]-胺基}-1-(4-甲基-哌啶-1-基)-乙酮；

2-{苄基-[(6-甲基-2-苯基-喹啉-3-基)-苯基-甲基]-胺基}-*N,N*-二乙基-乙醯胺；

2-{苄基-[(6-溴基-2-苯基-喹啉-3-基)-苯基-甲基]-胺基}-
N,N-二甲基-乙醯胺；

2-{苯并呋喃-2-基-(2-苯基-喹啉-3-基)-甲基]-苄基-胺基}-
N-異丙基-N-甲基-乙醯胺；

2-{苄基-[(6-甲基-2-苯基-喹啉-3-基)-苯基-甲基]-胺
基}-1-硫基嗎啉-4-基-乙酮；及

2-{苄基-[(6-甲基-2-苯基-喹啉-3-基)-苯基-甲基]-胺
基}-N-異丙基-N-甲基-乙醯胺；

其醫藥可接受酸或鹼加成鹽。

6. 根據申請專利範圍第 1 至 2 項中任一項之化合物，其使用
做藥物。
7. 一種醫藥組成物，其包含一個醫藥可接受載體、及作為活
性成份之治療有效份量的申請專利範圍第 1 至 5 項中任
一項所定義的化合物。
8. 一種根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物、或
根據申請專利範圍第 7 項之組成物的用途，其係用來製造
治療細菌感染的醫藥品。
9. 根據申請專利範圍第 8 項之用途，其中細菌感染為葡萄球菌
屬、腸球菌屬或鏈球菌屬感染。
10. 根據申請專利範圍第 8 項之用途，其中細菌感染為抗甲氧西
林(methicillin)的金黃色葡萄球菌(MRSA)、抗甲氧西林的凝
固酵素陰性葡萄球菌(MRCNS)、抗盤尼西林的肺炎鏈球菌及
多重抗藥性糞腸球菌感染。
11. 根據申請專利範圍第 8 項之用途，其中細菌感染為金黃色葡

萄球菌或肺炎鏈球菌感染。

12. 根據申請專利範圍第 11 項之用途，其中細菌感染為抗甲氧西林的金黃色葡萄球菌(MRSA)感染。
13. 根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物、或根據申請專利範圍第 7 項之組成物的用途，其係用於製造治療結核桿菌所導致之細菌性疾病的醫藥品。
14. 一種治療遭受細菌性疾病、或有其危險之病患的醫藥組成物，其包含治療有效份量之根據申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項的化合物。