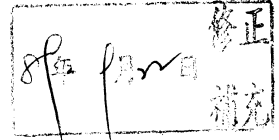


申請日期	88 年 1 月 12 日
案 號	88100415
類 別	COTD 209/52, 471/04



483890

(以上各欄由本局填註)

## 發 明 專 利 說 明 書

### 新 型

一、發明 名稱	中 文	萘啶酮類之製法及中間產物
	英 文	A process for preparing naphthyridones and intermediates
二、發明 創作人	姓 名	(1) 趙國鋒 Chiu, Charles Kwok-Fung (2) 李溫·溫特 Wint, Lewin Theophilus
	國 籍	(1) 美國                      (2) 美國
住、居所	住、居所	(1) 美國麻州阿陀波羅聖堤那 1 號 1 Sentinel Hill Road, Attleboro, Massachusetts 02703, USA (2) 美國康乃狄格州·歐賽布魯克·巴利丘路 9 號 9 Barley Hill Road, Old Saybrook, CT 06475 U.S.A.
	代 表 人 姓 名	(1) 輝瑞製品股份有限公司 Pfizer Products Inc.
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 美國
	國 籍	(1) 美國康乃狄克州格洛頓艾斯頓波因特路 Eastern Point Road, Groton, CT 06340, U.S.A.
住、居所 (事務所)	代 表 人 姓 名	(1) 艾倫·史匹戈爾 Spiegel, Allen J.

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6  
B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ， 有 無主張優先權

美國 1998年 1月 16日 60/071,601 有主張優先權

有關微生物已寄存於： ， 寄存日期： ， 寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

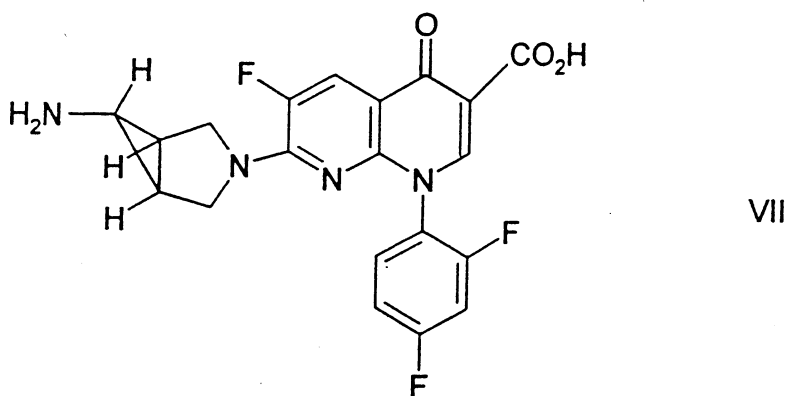
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

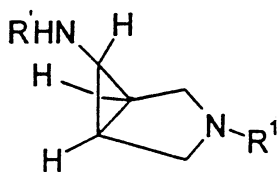
### 五、發明說明 ( 1 )

本發明係關於供製備萘啶酮羧酸〔措伐氟羅沙新 ( trovafloxacin ) 〕及其衍生物的方法，以及該方法所用的中間產物。

措伐氟羅沙新 ( trovafloxacin ) 如美國專利第 5, 164, 402 號所示者，具有下列化學式



該專利亦揭示利用下式所示之中間產物來製備式 VI 化合物的方法



( 式中，R' 為氮保護基，諸如第三丁氧羰基 ) 。

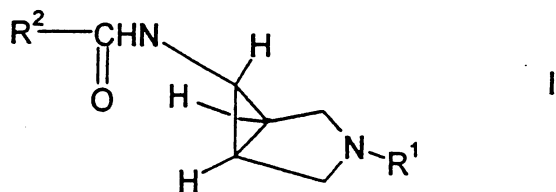
美國專利第 5, 475, 116 號揭示了用於製備美國專利第 5, 164, 402 號之萘啶酮之其他中間產物的製備。

本發明係關於供製備下式之化合物的方法

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(2)

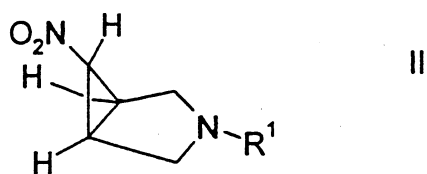


式中， $R^1$  為苄基，其中該苄基之苯基可經一或多個  $C_1 - C_6$  烷基、 $C_1 - C_6$  烷氧基、鹵基、硝基、胺基或三氟甲基所取代，且

$R^2$  為  $C_1 - C_6$  烷基、三氟甲基或苯基，該苯基可經一或多個  $C_1 - C_6$  烷基、 $C_1 - C_6$  烷氧基、鹵基、硝基、胺基或三氟甲基所取代，

此方法包含：

(a) 在鐵及有機溶劑存在下，於酸性條件下，將下式所示之化合物還原



其中  $R^1$  係如前文所定義，

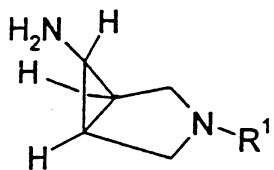
以及

(b) 用式  $R^2 C(O)X$  所示之醯化劑（其中  $R^2$  如前文所定義且  $X$  為離去基），將所形成的式 III 化合物醯化：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

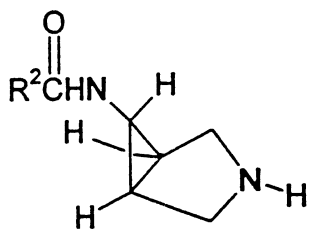
## 五、發明說明(3)



III

在本發明之較佳體系中，步驟(a)所形成之式III化合物在醃化步驟(b)之前未單離出來。

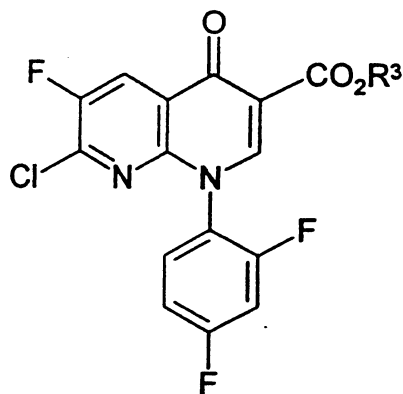
本發明還關於藉由對式I化合物(其中R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>如前文所定義)進行去苄基反應以製備下式化合物的方法



IV

在本發明之較佳體系中，該去苄基反應係藉令式I化合物在乙酸及有機溶劑中與氫及鈀觸媒反應來進行的。

本發明還關於令式IV化合物與下式化合物反應



V

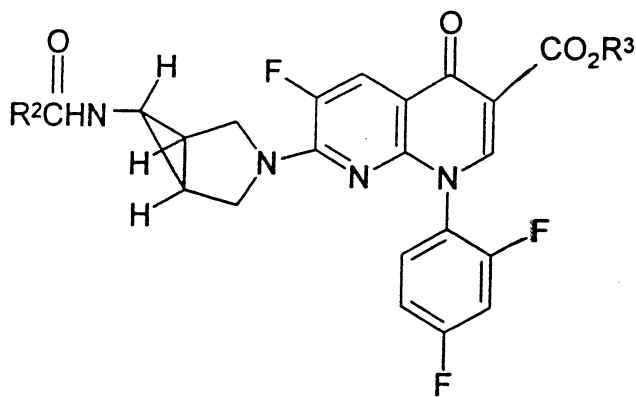
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(4)

(式中， $R^3$  為  $C_1 - C_6$  烷基)

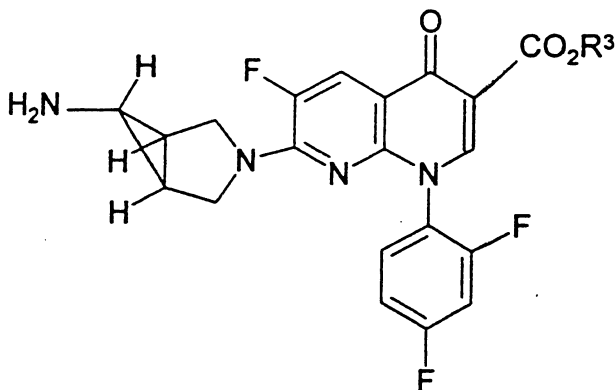
以產生下式之化合物的方法



VI

(式中， $R^2$  如前為式 I 中之定義者)。

本發明係關於用甲烷磺酸、水及有機溶劑將式 VI 化合物水解以形成式 VII 化合物之單甲烷磺酸鹽 (措伐氟羅沙新 (trovafloxacin)) 的反應。本發明亦關於用甲烷磺酸及  $R^3OH$  (其中  $R^3$  如前文所定義) 將式 VI 化合物水解以形成下式化合物之單甲烷磺酸鹽的反應



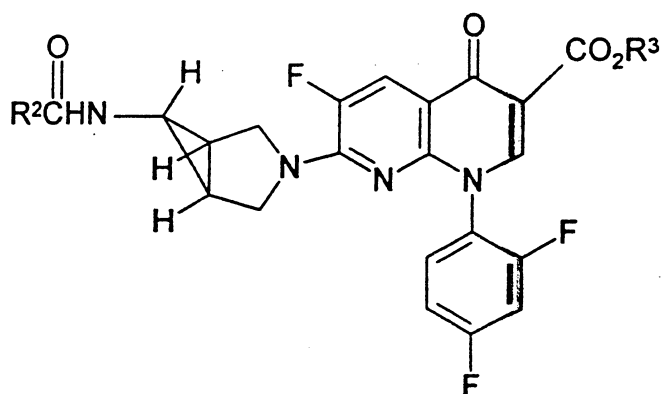
VIII

本發明還關於下式所示之中間產物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

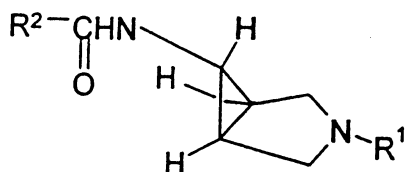
訂

## 五、發明說明(5)



VI

其中， $R^2$  為  $C_1 - C_6$  烷基、三氟甲基或苯基，該苯基可經一或多個  $C_1 - C_6$  烷基、鹵基、硝基、胺基或三氟甲基所取代，且  $R^3$  為  $C_1 - C_6$  烷基，以及



I

其中

$R^1$  為氫（參見式 IV）或苄基，其中該苄基的苯基可經一或多個  $C_1 - C_6$  烷基、 $C_1 - C_6$  烷氧基、鹵基、硝基、胺基或三氟甲基所取代，且

$R^2$  為烷基、三氟甲基或苯基，該苯基可經一或多個  $C_1 - C_6$  烷基、 $C_1 - C_6$  烷氧基、鹵基、硝基、胺基或三氟甲基所取代。

本文所用之「烷基」一詞係包括具有直鏈、支鏈或環

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

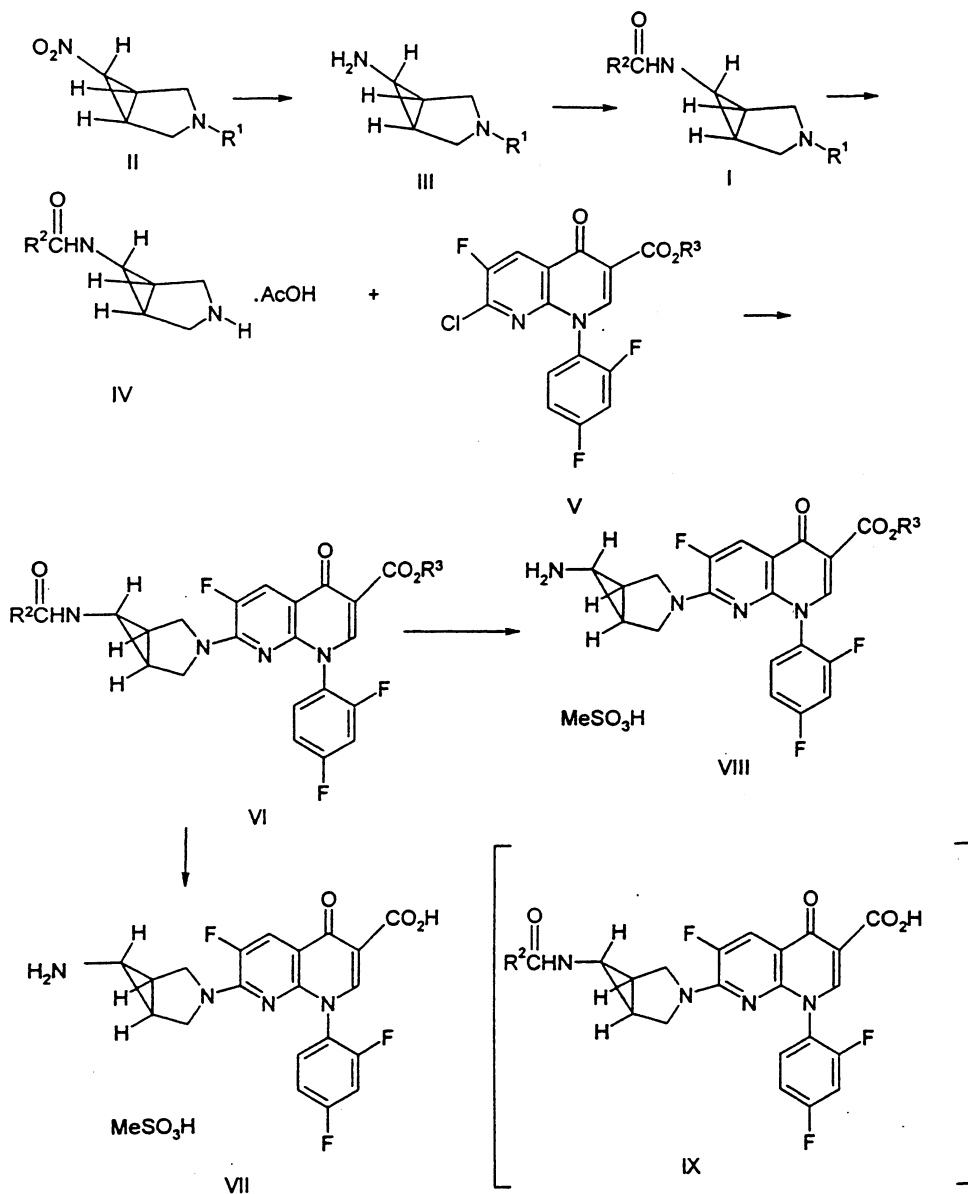
五、發明說明 ( 6 )

狀部分的飽和單價烴原子團，例如，甲基、乙基。

本文所用之「烷氧基」一詞包括 O-烷基，其中該烷基係如前文所定義者。

本發明之方法敘述於下文的反應流程。除非另有說明， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及 X 係如前文所定義。

反應流程



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製



## 五、發明說明(7)

式 III 化合物係由對應的式 II 化合物在鐵及有機溶劑存在下、酸性條件下進行還原而製備得。該有機溶劑為 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> 醇類 (諸如, 乙醇) 或醚類 (諸如, 四氫呋喃 (T H F)) , 且以醇類較佳。該酸性條件係藉由使用無機酸 (諸如氫氯酸) 或有機酸 (諸如, 乙酸 (A c O H)) 所產生的。以乙酸較佳, 因其通常會使產量增加。

然後, 可自反應混合物分離出式 III 化合物, 或是其可在反應現場進行反應, 無需自反應混合物分離出來。在前述的任一情況下, 進一步的處理係藉由以式 R<sup>2</sup> C ( O ) X 所示之醯化劑進行醯化, 以形成式 I 所示的化合物。該離去基 X 宜為鹵基 (諸如, 氯基) 或是乙醯氧基。若是式 III 化合物先被分離出來, 則該醯化反應可在習用之醯化條件下 (例如, 在前文曾討論過之種類的溶劑存在下) 進行。

對式 I 化合物進行去苄基反應, 以形成式 IV 化合物。在本發明之說明中, 去苄基反應包括 R<sup>1</sup> 的去除 (其中, R<sup>1</sup> 係苄基或經取代的苄基)。該反應係依習用三級氮的去苄基反應來進行, 宜在乙酸及有機溶劑中, 使用氫及鈹觸媒來進行。該有機溶劑可為 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> 醇溶劑 (諸如, 乙醇)、乙酸乙酯、T H F 或水, 或彼等的混合物, 諸如乙醇與水的混合物。

式 VI 化合物係藉由將對應的式 IV 化合物與式 V 所示之二環中間酯偶合所得。該偶合反應可在溶劑中進行或是在無溶劑的條件下進行。若使用溶劑時, 該溶劑必須在反應條件下係呈惰性的。適當的溶劑為乙酸乙酯、乙腈、四氫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(8)

呋喃、乙醇、氯仿、二甲亞砷、吡啶及水，以及彼等的混合物。

反應溫度可在約 20 °C 至約 150 °C 的範圍內。

該反應宜在酸受體存在下進行，諸多，無機或有機鹼，例如，鹼金屬或鹼金屬碳酸鹽或碳酸氫鹽或三級胺（例如，三乙胺、吡啶或皮考啉）。

式 VII 之甲烷磺酸鹽（措伐氟羅沙新）係藉由用甲烷磺酸、水、及有機溶劑，將式 VI 化合物水解而製得者。適當溶劑的例子包括 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> 溶劑、丙酮、二甲氧基乙烷、乙二醇二甲醚、THF、N-甲基-吡咯啶酮及水，以及彼等的混合物。

式 VIII 化合物的甲烷磺酸鹽係藉由用甲烷磺酸及式 R<sup>3</sup>OH 所示的 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> 醇類（例如，乙醇），將式 VI 之化合物水解而得。式 VIII 化合物乃用於製備措伐氟羅沙新之前驅藥物的甲烷磺醯鹽（其中，該胺基被胺基酸或多肽所取代，如美國專利第 5,164,402 號中所揭示者）的中間產物。

反應流程中的式 IX 化合物係由化合物 VI 生成化合物 VII 之反應中所形成的中間產物。

式 VII 化合物及其甲烷磺酸鹽（活性化合物）可用於治療廣範圍的細菌性感染，尤其是革蘭陽性菌系。

該活性化合物可單獨投藥，或是通常係以與依投服途徑及標準藥學實務所選用的載體之摻合物形式來投藥。例如，彼等活性化合物可以下列劑型來經口投藥；含有賦形

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

## 五、發明說明(9)

劑(諸如,澱粉或乳糖)的片劑、囊劑(僅含有活性化合物或與賦形劑摻合)或是以醃劑或懸浮液(含有調味劑或色料)的形式。在動物的情況下,彼等活性化合物宜以5-5000ppm(宜為25-500ppm)的濃度含在動物飼料或飲水中。彼等化合物亦可非經腸注射,例如,經肌下、經靜脈或經皮下注射。就非經腸投藥而言,彼等化合物最好以無菌水溶液的形式來使用,該水溶液可含有其他的溶質,例如,足夠的鹽或岩藻糖,以使溶液呈等滲。在動物的情況下,彼等化合物可以約0.1-50mg/kg/天的劑量(宜為0.2-10mg/kg/天),每天一次或分成三次,經肌下或經皮下來投藥。

本發明亦提供包含抗菌有效量之式(I)化合物以及藥學上可接受之稀釋劑或載體的藥學組成物。

本發明化合物可藉由口服或非經腸途徑投予人類,以治療細菌性疾病,且可以約0.1至500mg/kg/天的劑量(以0.5至50mg/kg/天較佳),以單一劑或分成三劑的形式經口投服。就經肌下或經靜脈投藥而言,劑量範圍為約0.1-200mg/kg/天,以0.5-50mg/kg/天較佳。雖然經肌下投藥時,可一單一劑或分成三劑來投服,而經靜脈投藥時,則包括連續點滴的形式。習於此技藝之士皆知,劑量將會視接受治療之患者的體重及狀況,還有所選用之投藥途徑的不同,而有必要的變化。

下文的實施例係用於例示本發明。所用之縮寫的意義

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

### 五、發明說明 ( 10 )

如下：G C = 氣相層析法；M S = 質譜分析；T L C = 薄層層析法；H P L C = 高效能液相層析法；L C M S = 液相層析質譜分析；以及N M R = 核磁共振光譜分析。

#### 實施例 1

( 1  $\alpha$  , 5  $\alpha$  , 6  $\alpha$  ) - 6 - 乙醯胺基 - 3 - 苄基 - 3 - 氮雜二環 [ 3 . 1 . 0 ] 己烷

將 7 6 8 g 之硝基環丙烷、5 . 7 5 L 之異丙醇 ( 7 . 5 體積 )、1 . 7 9 L 乙酸 ( 9 . 1 當量 ) 及 1 1 5 3 g 之鐵粉 ( 6 當量 ) 添加至裝有溫度計、架空攪拌棒及冷凝器的三頸圓底瓶中。在 5 0 °C 下，加熱反應混合物直至反應完全 ( 由 G C / M S 分析測知 )，約 6 小時。添加 4 4 8 ml 之乙酸酐 ( 1 . 4 當量 ) 並於 5 2 °C 下攪拌 1 5 分鐘，然後冷卻。用 8 L 之異丙醇 ( 1 0 . 5 體積 ) 稀釋反應混合物並攪拌 3 0 分鐘。濾除剩餘的鐵並用 1 1 . 2 5 L 之異丙醇 ( 1 5 體積 ) 清洗所得的餅狀物。於真空中，將異丙醇溶液濃縮為油狀物，添加 1 8 L 之二氯乙烷 ( 2 4 體積 )，然後，用 8 . 8 L 之 5 % 氫氧化鈉溶液 ( 約 1 2 體積 )，將 p H 調為 1 2。將所形成的相層分離，用硫酸鎂乾燥分離出的有機相。用 7 . 5 L 之己烷 ( 1 0 體積 ) 處理所得之深琥珀色油狀物，且於 2 5 °C 下進行粒化，然後可收集的呈白色固體之產物。於真空、5 0 °C 下，進行乾燥，可得 6 1 0 g 之標題化合物 ( 產率 7 7 % )。以 G C / M S、N M R 及 T L C 進行分析。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(11)

實施例 2

( 1 α , 5 α , 6 α ) - 6 - 乙 醯 胺 基 - 3 - 氮 雜 二 環 [ 3 . 1 . 0 ] 己 烷

將 1 5 0 g 之 實 施 例 1 化 合 物、1 1 2 ml 之 乙 酸 ( 3 當 量 )、1 . 5 L 之 甲 醇 ( 1 0 體 積 ) 及 1 5 g 之 P d / C 觸 媒 ( 1 0 重 量 % , 濕 度 5 0 % ) ( 0 . 1 當 量 ) 添 加 至 帕 爾 瓶 ( Parr bottle ) 中。用 氮 漂 洗 該 燒 瓶，然 後 用 氫 氣，使 其 壓 力 為 5 0 p s i。將 混 合 物 搖 晃 4 8 小 時，且 於 去 苳 基 反 應 過 程 中，視 需 要，再 添 加 觸 媒。在 T L C 顯 示 反 應 完 成 後，濾 除 觸 媒，並 於 真 空 中，將 濾 液 濃 縮 為 一 油 狀 物。將 3 L 之 乙 酸 乙 酯 ( 2 0 體 積 ) 添 加 至 該 油 狀 物 中，然 後 進 行 粒 化 一 小 時。利 用 過 濾 來 收 集 所 產 生 的 固 體，且 於 真 空、5 0 ° C 下，予 以 乾 燥，可 得 1 0 7 g 之 呈 乙 酸 鹽 的 標 題 化 合 物 ( 產 率 8 2 % )。

實施例 3

( 1 α , 5 α , 6 α ) - 7 - ( 6 - 乙 醯 胺 基 - 3 - 氮 雜 二 環 [ 3 . 1 . 0 ] 己 - 3 - 基 ) - 1 - ( 2 , 4 - 二 氟 苳 基 ) - 6 - 氟 - 1 , 4 - 二 氫 - 4 - 氧 基 - 1 , 8 - 萘 啶 - 3 - 羧 酸 乙 酯

將 2 4 1 . 9 g 之 7 - 氯 - 6 - 氟 - 1 , 4 - 二 氫 - 4 - 氧 基 - 1 , 8 - 萘 啶 - 3 - 羧 酸 乙 酯、1 5 1 . 6 g 實 施 例 2 化 合 物 之 乙 酸 鹽、2 6 6 1 m l 之 乙 酸 乙 酯 (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

### 五、發明說明 ( 12 )

1 1 體積) 及 2 2 0 ml 之三乙胺 ( 2 . 5 當量 ) 添加至反應瓶中。然後，於氮氣氛中，在回流的溫度下，將該混合物加熱 6 小時，以 H P C L 或 L C M S 來追蹤反應。在反應完成後，將反應混合物冷卻至周溫。添加水 ( 1 1 1 體積 )，並將呈二相的混合物攪拌 1 7 小時。過濾收集所形成的白色固體，用 2 6 6 1 m l 之水 ( 1 2 體積 ) 予以清洗且將其置於烘箱中，以 5 0 ° C 乾燥，可得 2 9 2 g 之標題化合物 ( 產率 9 5 % )。

#### 實施例 4

於反應瓶中，將 2 2 0 g 之實施例 3 化合物、1 . 7 6 L 之正丁醇 ( 8 體積 )、1 . 5 4 L 之水 ( 7 體積 ) 及 1 4 1 ml 之 7 0 % 甲烷磺酸 ( 3 . 0 當量 ) 混合。將該混合物回流加熱 2 1 小時，並用 H P L C 或 L C M S 來追蹤反應。在反應完成後，將混合物冷卻至 5 0 ° C，並予以過濾以使其不含有微物。將濾液冷卻至 0 - 5 ° C 且予以粒化 2 小時。過濾收集固體，用 2 2 0 ml 之水 ( 1 體積 ) 及 6 6 0 ml 之正丁醇 ( 3 體積 ) 予以清洗。令所得之濕餅塊與 6 6 0 ml 之正丁醇 ( 3 體積 ) 混合，用 0 . 1 m g 之所要的多晶型物作為晶種，並加熱至 9 5 - 1 0 0 ° C。在完成多晶型物之轉化後，在約 2 小時期間，將混合物冷卻至周溫。過濾出固體，用 1 0 0 ml 之正丁醇 ( 0 . 5 體積 ) 予以清洗並於氮氣氛中乾燥，可得 2 0 0 g 之 ( 1  $\alpha$ , 5  $\alpha$ , 6  $\alpha$  ) - 7 - ( 6 - 胺基 - 3 - 氮雜二環 [

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 13 )

3 . 1 . 0 ) 己 - 3 - 基 ) - 1 - ( 2 , 4 - 二 氟 苯 基 )  
- 6 - 氟 - 1 , 4 - 二 氫 - 4 - 氧 基 - 1 , 8 - 萘 啶 - 3  
- 羧 酸 , 單 甲 烷 磺 酸 鹽 ( 產 率 8 7 % ) 。

## 實 施 例 5

將 0 . 8 ml 之 甲 烷 磺 酸 ( 2 . 7 當 量 ) 逐 滴 地 添 加 至  
由 2 . 2 g 之 實 施 例 3 化 合 物 於 1 0 ml 乙 醇 ( 4 . 5 體 積  
) 所 形 成 的 溶 液 中 。 在 回 流 溫 度 下 加 熱 所 得 之 反 應 混 合 物  
4 0 小 時 , 用 G C M S 追 蹤 反 應 。 在 反 應 完 成 後 , 用 乙 酸  
乙 酯 ( 2 0 ml ) 稀 釋 且 用 ( 3 × 1 0 ml ) 1 M 之 氫 氧 化 鈉  
溶 液 清 洗 。 分 離 出 有 機 層 , 令 其 經 無 水 硫 酸 鎂 乾 燥 且 予 以  
過 濾 。 於 真 空 中 , 將 濾 液 濃 縮 , 可 得 1 . 3 7 g 之 ( 1 α  
, 5 α , 6 α ) - 7 - ( 6 - 胺 基 - 3 - 氮 雜 二 環 [  
3 . 1 . 0 ) 己 - 3 - 基 ) - 1 - ( 2 , 4 - 二 氟 苯 基 )  
- 6 - 氟 - 1 , 4 - 二 氫 - 4 - 氧 基 - 1 , 8 - 萘 啶 - 3  
- 羧 酸 乙 酯 , 單 甲 烷 磺 酸 鹽 ( 產 率 9 6 % ) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

附件(A)

第 88100415 號專利申請案中文補充物性分析數據

89年9月2日	修正 補充
---------	----------

民國 89 年 9 月 呈

實施例 1

m.p. = 132-133 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 主要異構物 7.26 (m, 5H), 5.74 (br s, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.07 (d, 2H, J=8.7Hz), 2.38 (d, 2H, J=8.7Hz), 2.11 (s, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.48 (s, 2H).<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 171.19, 139.38, 128.64, 128.31, 127.00, 59.02, 54.18, 30.49, 24.34, 23.36.

GC/MS ( 滯留時間 5.13 min) 230, 215, 187, 139.

HRMS for C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O (M+1) calc: 231.1497; found: 231.1518實施例 2<sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ (ppm) 7.88 (br s, 1H), 2.97 (d, 2H, J=11.2Hz), 2.79 (d, 2H, J=11.2Hz), 2.51 (s, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.47 (s, 2H).<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 172.95, 169.72, 47.31, 29.23, 24.05, 22.48, 22.08.

GC/MS ( 滯留時間 1.70 min) 125, 111, 97.

HRMS for C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O (M+1) calc: 141.1028; found: 141.1033實施例 3<sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ (ppm) 8.50 (s, 1H), 8.01 (d, 1H, J=3.6Hz), 7.87 (d, 1H, J=12.8Hz), 7.78 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 4.20 (q, 2H, J=7.0Hz), 3.58 (br. d, 4H), 2.30 (s, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.72 (br. s, 2H), 1.26 (t, 3H, J=7.0Hz).<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 172.34, 169.99, 163.93, 162.27, 157.53, 147.81, 147.18, 145.42, 145.13, 131.12, 124.44, 118.72, 112.72, 112.16, 112.15, 104.74, 60.04, 50.01, 32.99, 22.92, 22.45, 14.20.

LC/MS (Fison thermospray) M+1 = 487.

HRMS for C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M+1) calc: 487.1593; found: 487.1595實施例 4<sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ (ppm) 8.83 (s, 1H), 8.18 (br. s, 1H), 8.06 (d, 1H, J=12.6Hz), 7.81 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 3.65 (br. s, 4H), 3.36 (br. s, 1H), 2.46 (br. s, 1H), 2.08 (br. s, 2H).<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 176.98, 165.31, 162.57, 157.24, 148.77, 147.95, 146.03, 145.99, 130.87, 124.04, 117.79, 112.25, 110.65, 108.83, 104.77, 49.85, 31.22, 20.49.實施例 5

M.p. 208-210 °C;

MS 445 (M+1), 240, 199, 177;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.46 (s, 1H), 7.82 (d, 1H, J=12.9Hz), 7.74 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 4.16 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.47 (br. s, 2H), 3.33 (br. s, 2H), 2.48 (br. s, 1H), 1.87 (br. s, 2H), 1.47 (br. s, 2H), 1.22 (t, J=7.1Hz, 3H).



四、中文發明摘要 (發明之名稱：萘啶酮類之製法及中間產物 )

本發明係關於利用本文所揭示之式 I 及 I V 所示側鏈中間產物來製備萘啶酮羧酸及其衍生物的製法。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫各欄)

裝

訂

英文發明摘要 (發明之名稱： A process for preparing naphthyridones) and intermediates

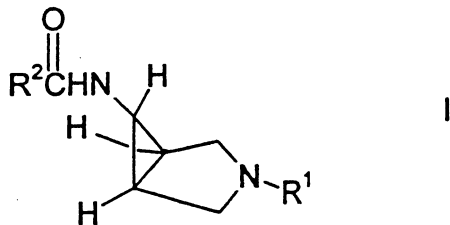
A process for preparing a naphthyridone carboxylic acid and its derivatives makes use of side chain intermediates of formulae I and IV herein.

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

## 六、申請專利範圍

1. 一種供製備下式所示之化合物的製法



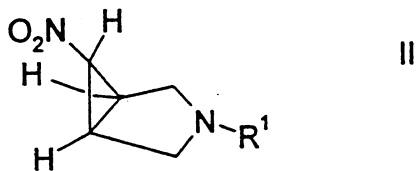
式中，

$R^1$  為苄基，其中該苄基之苯基可經一或多個  $C_1 - C_6$  烷基、 $C_1 - C_6$  烷氧基、鹵基、硝基、胺基或三氟甲基所取代，且

$R^2$  為  $C_1 - C_6$  烷基、三氟甲基或苯基，該苯基可經一或多個  $C_1 - C_6$  烷基、 $C_1 - C_6$  烷氧基、鹵基、硝基、胺基或三氟甲基所取代，

此製法包含：

(a) 在鐵及有機溶劑存在下，於酸性條件下，將下式所示之化合物還原



式中  $R^1$  係如前文所定義，

以及

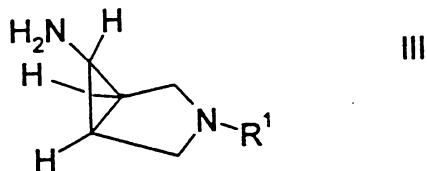
(b) 用式  $R^2 C(O)X$  所示之醯化劑（其中  $R^2$  如前文所定義且  $X$  為離去基），將所形成的式 I I I 化合物醯化

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

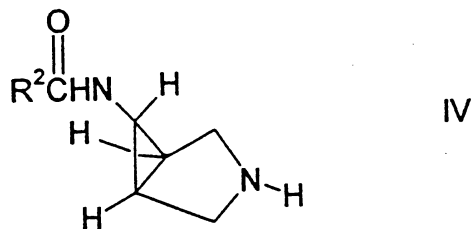
## 六、申請專利範圍

:



2. 如申請專利範圍第 1 項之製法，其中步驟 ( a ) 所形成的式 I I I 化合物在醃化步驟 ( b ) 之前並未單離出來。

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之製法，其中其 R<sup>1</sup> 如申請專利範圍第 1 項中所定義的式 I 化合物係進行去苄基反應以形成下式所示之化合物

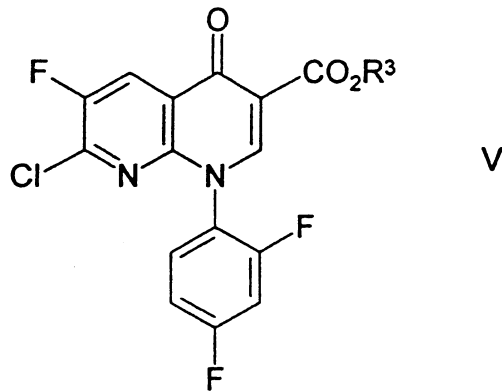


4. 如申請專利範圍第 3 項之製法，其中該去苄基反應係藉由在乙酸及有機溶劑中與氫及鈀觸媒反應來進行的。

5. 如申請專利範圍第 3 ~~或 4~~ 項之製法，其還包含令式 I V 化合物與下式所示之化合物反應

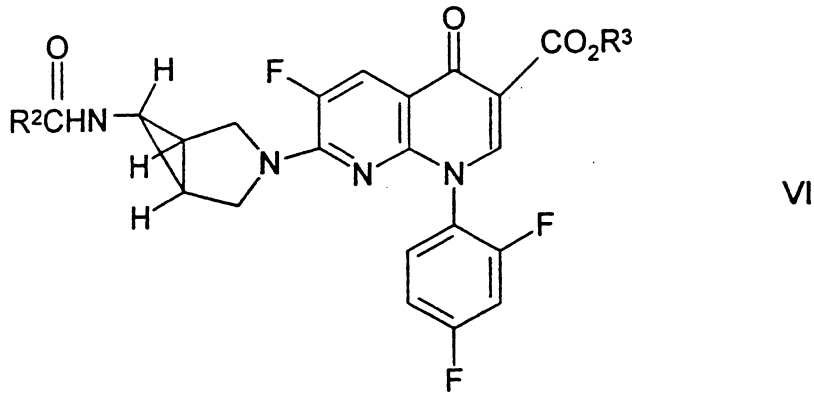


六、申請專利範圍



(式中，R<sup>3</sup> 為 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> 烷基)

以形成下式所示之化合物



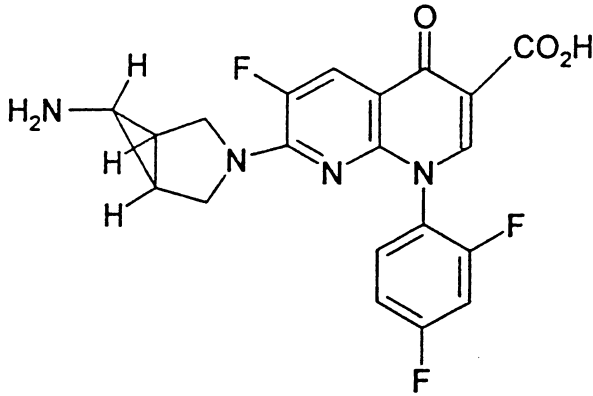
(式中，R<sup>2</sup> 係如申請專利範圍第 1 項所定義)。

6. 如申請專利範圍第 5 項之製法，其還包含用甲烷磺酸、水及有機溶劑，將式 I V 化合物水解以產生下式所示化合物的甲烷磺酸鹽

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

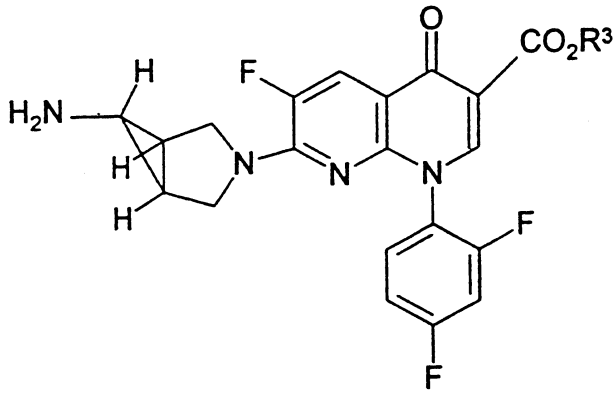
訂

六、申請專利範圍



VII

7. 如申請專利範圍第 5 或 6 項之製法，其還包含用  
 甲烷磺酸及  $R^3 O H$  (其中  $R^3$  如申請專利範圍第 5 項所定  
 義)，將式 VI 之化合物水解以形成下式所示化合物的單  
 甲烷磺酸鹽



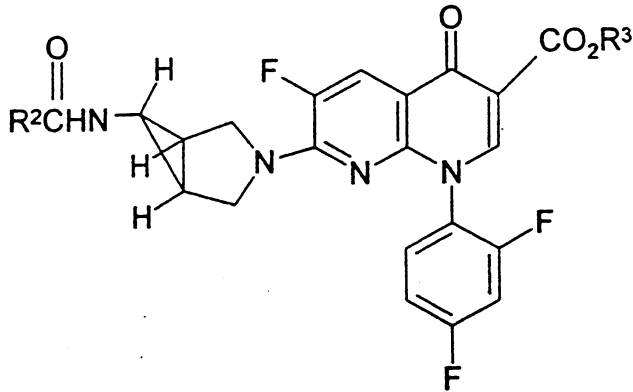
VIII

8. 一種供製備下式所示之化合物的製法

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍



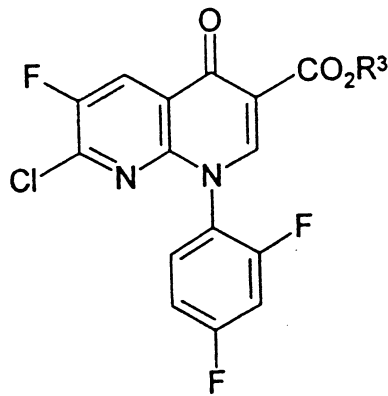
VI

式中， $R^2$  為  $C_1 - C_6$  烷基、三氟甲基或苯基，該苯基可經一或多個  $C_1 - C_6$  烷基、 $C_1 - C_6$  烷氧基、鹵基、硝基、胺基或三氟甲基所取代，且

$R^3$  為  $C_1 - C_6$  烷基，

此製法包含：

令下式所示之化合物



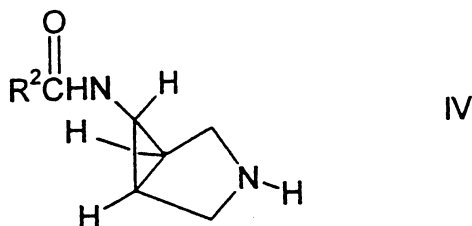
V

與下式所示之化合物反應

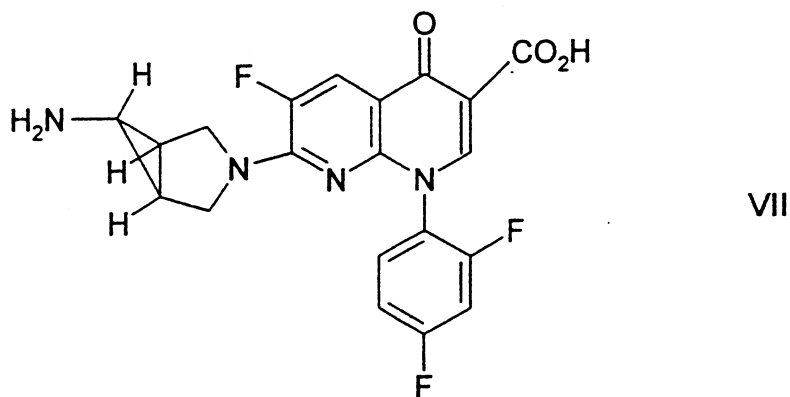
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 六、申請專利範圍



9. 如申請專利範圍第 8 項之製法，其還包含用甲烷磺酸、水及有機溶劑將式 V I 水解以產生下式所示之化合物

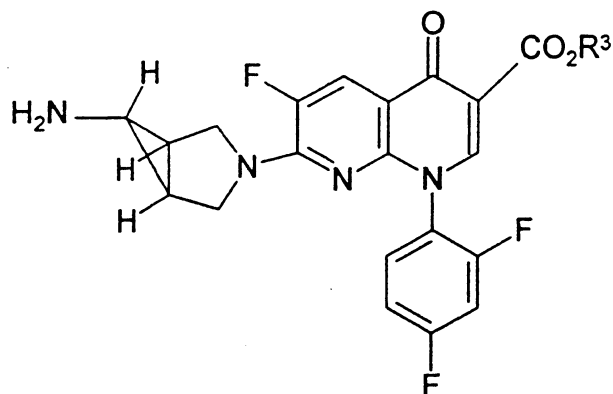


10. 如申請專利範圍第 8 項之製法，其還包含用甲烷磺酸及  $R^3 O H$  (其中  $R^3$  如申請專利範圍第 5 項所定義) 將式 V I 之化合物水解以產生下式所示之化合物的單甲烷磺酸鹽

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

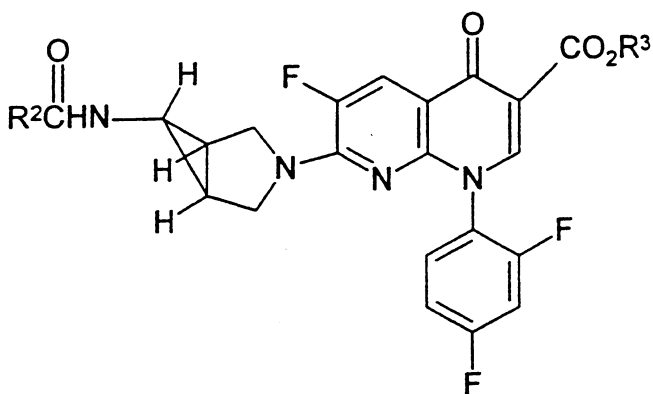
訂

## 六、申請專利範圍



VIII

1 1 . 一種如下式所示之化合物



VI

其中

$R^2$  為  $C_1 - C_6$  烷基、三氟甲基或苯基，該苯基可經一或多個  $C_1 - C_6$  烷基、 $C_1 - C_6$  烷氧基、鹵基、硝基、胺基或三氟甲基所取代，且

$R^3$  為  $C_1 - C_6$  烷基。

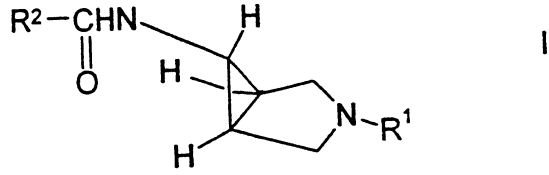
1 2 . 一種如下式所示之化合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂



六、申請專利範圍



其中

R<sup>1</sup> 為氫苄基，其中該苄基之苯基可經一或多個 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、鹵基、硝基、胺基或三氟甲基所取代，且

R<sup>2</sup> 為 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、三氟甲基或苯基，該苯基可經一或多個 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、鹵基、硝基、胺基或三氟甲基所取代。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂