



- (21) 申請案號：098105507 (22) 申請日：中華民國 98 (2009) 年 02 月 20 日
- (51) Int. Cl. : C07D413/14 (2006.01) C07D409/14 (2006.01)
 C07D471/04 (2006.01) A61K31/422 (2006.01)
 A61K31/4709 (2006.01) A61P31/04 (2006.01)
- (30) 優先權：2008/02/22 世界智慧財產權組織 PCT/IB2008/050651
 2008/10/07 世界智慧財產權組織 PCT/IB2008/054095
- (71) 申請人：艾克泰聯製藥有限公司 (瑞士) ACTELION PHARMACEUTICALS LTD. (CH)
 瑞士
- (72) 發明人：赫許威倫 克利斯提安 HUBSCHWERLEN, CHRISTIAN (FR)；魯迪 喬治
 RUEEDI, GEORG (CH)；蘇伊費 尚 菲利浦 SURIVET, JEAN-PHILIPPE (FR)；
 宗布倫 艾克林 柯奈利亞 ZUMBRUNN ACKLIN, CORNELIA (CH)
- (74) 代理人：陳長文
- (56) 參考文獻：
 EP 0789025A1 US 2007/0060558A1
 WO 2006/134378A1
- 審查人員：蔡榮哲
- 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 0 頁

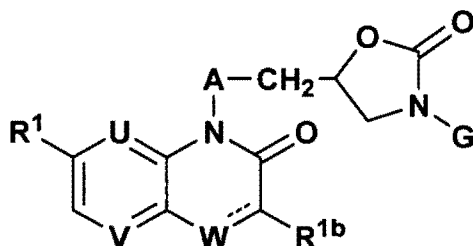
(54) 名稱

噁唑啉酮衍生物

OXAZOLIDINONE DERIVATIVES

(57) 摘要

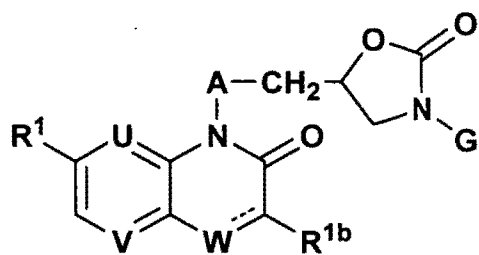
本發明係關於式(I)化合物：



式 (I)

其中 U、V、W、R¹、R^{1b}、A 及 G 係如說明書中所定義，關於此等化合物之醫藥學上可接受之鹽，及關於此等化合物在製造用於預防或治療細菌感染之藥物中之用途。

The invention relates to compounds of Formula (I)



Formula (I)

wherein U, V, W, R¹, R^{1b}, A and G are as defined in the description, to pharmaceutically acceptable salts of such compounds and to the use of these compounds in the manufacture of a medicament for the prevention or treatment of a bacterial infection.

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：98105507

※申請日：98.2.20

※IPC 分類：~~C07D~~ A61K 31/722 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 471/64 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

(2006.01)

A61P 31/04

(2006.01)

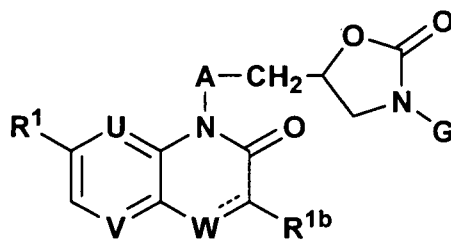
一、發明名稱：(中文/英文)

噁唑啉酮衍生物

OXAZOLIDINONE DERIVATIVES

二、中文發明摘要：

本發明係關於式(I)化合物：

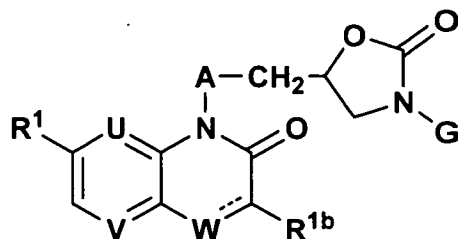


式(I)

其中U、V、W、R¹、R^{1b}、A及G係如說明書中所定義，關於此等化合物之醫藥學上可接受之鹽，及關於此等化合物在製造用於預防或治療細菌感染之藥物中之用途。

三、英文發明摘要：

The invention relates to compounds of Formula (I)



Formula (I)

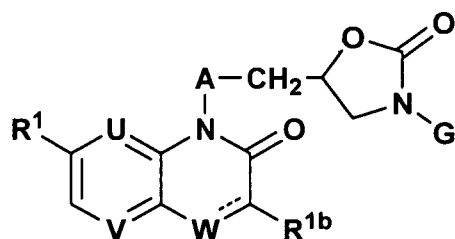
wherein U, V, W, R¹, R^{1b}, A and G are as defined in the description, to pharmaceutically acceptable salts of such compounds and to the use of these compounds in the manufacture of a medicament for the prevention or treatment of a bacterial infection.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

● 五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



式 (I)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎喹啉酮抗生素衍生物、含其之醫藥抗菌組合物及此等化合物在製造用於治療感染(例如細菌感染)之藥物中的用途。此等化合物為有效抵抗多種人類及家畜病原體(尤其包括革蘭氏(Gram)陽性及革蘭氏陰性好氧及厭氧細菌及分枝桿菌)之適用抗微生物劑。

【先前技術】

抗生素之集約使用已對微生物施加了產生基於遺傳的抗性機制之選擇性進化壓力。現代醫學及社會經濟學行為藉由(例如)在人造關節中產生病原微生物之緩慢生長境況，且藉由(例如)在免疫功能不全患者中支持長期宿主貯體(long-term host reservoirs)而使抗性發展之問題加劇。

在醫院環境中，漸增數目之金黃素葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、肺炎鏈球菌(*Streptococcus pneumonia*)、腸球菌屬(*Enterococcus spp.*)及綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)之菌株(即主要感染源)正變得具有多重抗藥性且因此(若有可能治療)難以治療：

- 金黃素葡萄球菌對 β -內醯胺、喹諾酮具有抗性且目前甚至對萬古黴素(vancomycin)具有抗性；
- 肺炎鏈球菌正變得對青黴素(penicillin)或喹諾酮抗生素具有抗性且甚至對新穎大環內酯具有抗性；
- 腸球菌對喹諾酮及萬古黴素具有抗性且 β -內醯胺抗生素無效力抵抗此等菌株；

- 腸內菌科 (*Enterobacteriaceae*) 對頭孢菌素及喹諾酮具有抗性；
- 綠膿桿菌對 β -內醯胺及喹諾酮具有抗性。

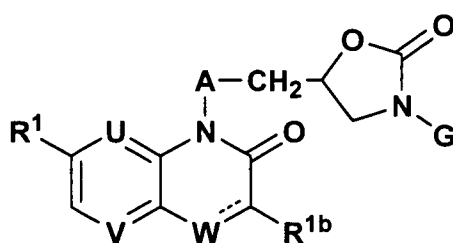
在使用目前所用抗生素之療法期間所選之其他新出現的生物體(如不動菌屬 (*Acinetobacter spp.*) 或難養芽胞梭菌 (*Clostridium difficile*)) 在醫院環境中正變成現實問題。另外，愈發公認引起持續感染之微生物為如消化性潰瘍或心臟病之嚴重慢性疾病的病原體或輔因子。

根據 WO 2007/138974 已知作為抗菌劑之特定雜環化合物。WO 2006/134378 中揭示用於治療多重抗藥性細菌感染之化合物。WO 02/50040 中揭示適用於細菌感染治療方法中之含有喹啉類似部分之哌嗪衍生物。

【發明內容】

下文呈現本發明之各種實施例：

1) 本發明係關於式(I)之新穎抗生素化合物：



式(I)

其中

「-----」為一鍵或不存在；

R^1 表示 (C_1-C_4) 烷氧基或鹵素；

R^{1b} 表示 H 或 (C_1-C_3) 烷基；

U及V各自獨立地表示CH或N；

W表示CH或N，或若「----」不存在，則W表示CH₂或NH；

限制條件為U、V及W中之至少一者表示CH或CH₂；

A表示-CH₂-CH(R²)-B-NH-*或-CH(R³)-CH₂-N(R⁴)-[CH₂]_m-*；

其中星號表示經由CH₂-基團與嘓唑啉酮部分鍵聯之鍵；

B表示CH₂或CO；且

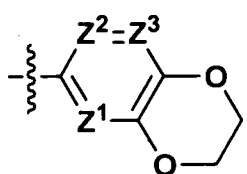
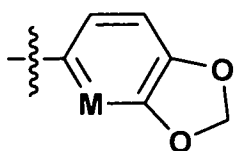
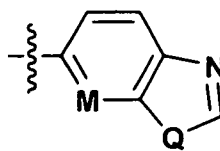
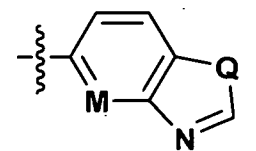
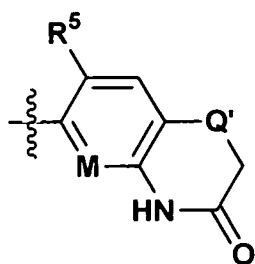
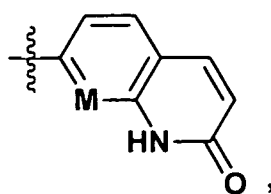
R²表示氫、OH或NH₂；

R³及R⁴均表示氫，或R³與R⁴一起形成亞甲基橋；

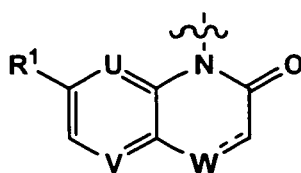
m表示整數0、1或2；且

G表示在位置3或4經單取代或在位置3及4經雙取代之苯基，其中各取代基係獨立地選自由(C₁-C₄)烷基(尤其甲基及乙基)、(C₁-C₃)烷氧基及鹵素(尤其氟)組成之群；或

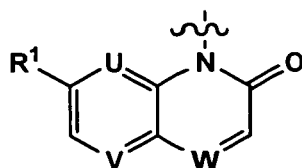
G表示選自由下文所繪之基團G¹、G²、G³、G⁴、G⁵及G⁶組成之群的基團：

G¹G²G³G⁴G⁵G⁶

此外，為避免任何疑問，基團

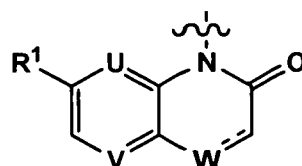


其中「-----」為一鍵，意謂基團

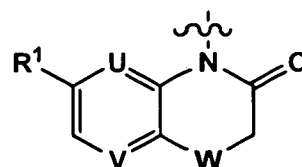


其中 W 表示 CH 或 N。

同樣地，基團



其中「-----」不存在，意謂基團



其中 W 表示 CH₂ 或 NH。

術語「鹵素」係指氟、氯、溴或碘；尤其指氟、氯或溴；較佳指氟或氯。在另一實施例中，術語鹵素在用於取代基 R¹ 時較佳係指溴。

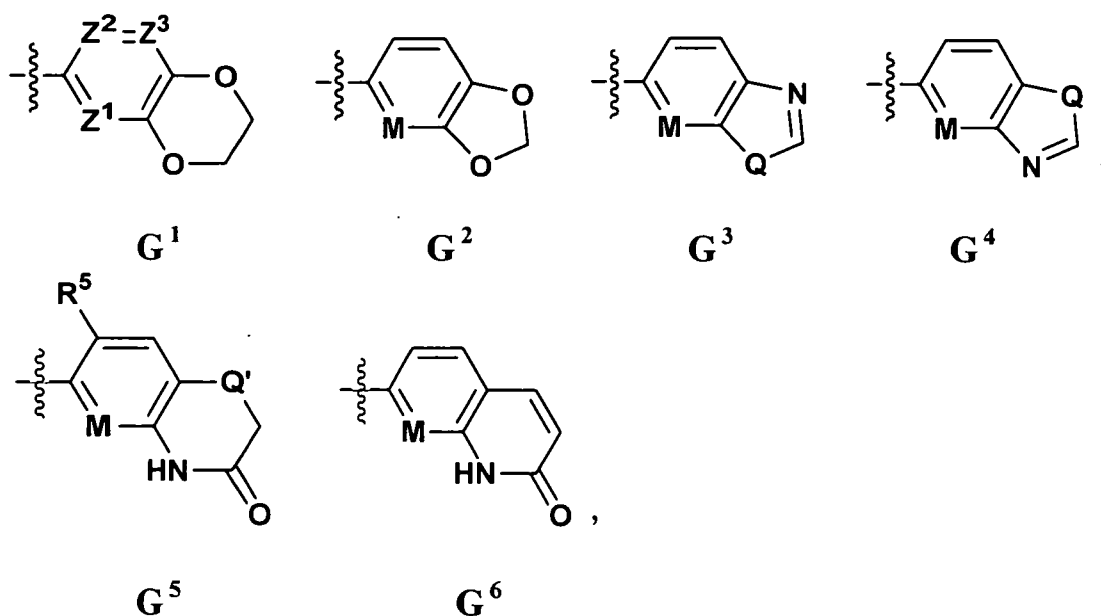
單獨或組合使用之術語「烷基」係指含有一至四個碳原子之直鏈或支鏈烷基。烷基之代表性實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基。較佳為甲基、乙基、正丙基及異丙基。最佳為乙基

及甲基。

單獨或組合使用之術語「烷氧基」係指其中烷基係如上文所定義之烷基-O-基團。術語「(C_x-C_y)烷氧基」(x及y各自為整數)係指含有x至y個碳原子之如上文所定義之烷氧基。舉例而言，(C₁-C₄)烷氧基含有一至四個碳原子。烷氧基之代表性實例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基及第三丁氧基。較佳為乙氧基及甲氧基。最佳為甲氧基。較佳(C₁-C₃)烷氧基在用於表示經取代苯基之取代基G時為直鏈(C₁-C₃)烷氧基，諸如甲氧基、乙氧基及正丙氧基，尤其甲氧基及乙氧基。

表示以下基團之較佳基團G：

「選自由下文所繪之基團G¹、G²、G³、G⁴、G⁵及G⁶組成之群的基團：



其中

M表示CH或N；

Q及Q'獨立地表示S或O；

- Z¹表示N，Z²表示CH，且Z³表示CH；或
- Z¹表示CH，Z²表示N，且Z³表示CH或N；或
- Z¹表示CH，Z²表示CR⁵，且Z³表示CH；或
- Z¹表示CH，Z²表示CH，且Z³表示N；且

R⁵表示氫或氟」

在用於式(I)時為彼等基團G，其中：

M表示CH或N；

Q及Q'獨立地表示S或O；

- Z¹表示CH或N，Z²表示CH，且Z³表示CH；或
- Z¹表示CH，Z²表示N，且Z³表示N；且

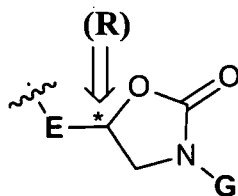
R⁵表示氫。

此等基團G之實例為2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基、苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基、3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]喹啉-6-基、3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻啉-6-基、7-氟-3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻啉-6-基、3-側氧基-3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]喹啉-6-基、2-側氧基-1,2-二氫-喹啉-7-基、苯并噻啉-5-基、苯并噻啉-6-基、苯并喹啉-5-基及苯并喹啉-6-基且除上文所列之基團外，亦為6,7-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-c]噻啉-3-基。在一子實施例中，實例為2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基、苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基、3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]喹啉-6-基、3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻啉-6-基、3-側氧基-3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-

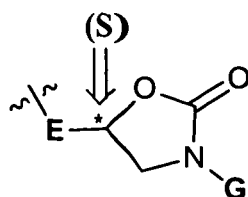
b)[1,4]噁嗪-6-基、2-側氧基-1,2-二氫-喹啉-7-基、苯并噻唑-5-基、苯并噻唑-6-基、苯并噁唑-5-基及苯并噁唑-6-基且除上文所列之基團外，亦為6,7-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-*c*]噻嗪-3-基。在另一子實施例中，實例為2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基、3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基、3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基、7-氟-3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基及3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-吡啶并[3,2-*b*][1,4]噁嗪-6-基。較佳為2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基、3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基、3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基及7-氟-3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基。在一子實施例中，較佳為2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基、3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基及3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基。

下文呈現本發明之其他實施例：

2)本發明之另一實施例係關於根據實施例1)之化合物，其中在噁唑啉-2-酮環之位置5的立體中心係呈(*R*)-構型：



3)本發明之另一實施例係關於根據實施例1)之化合物，其中在噁唑啉-2-酮環之位置5的立體中心係呈(*S*)-構型：



4)本發明之另一實施例係關於根據實施例1)至3)中任一者之化合物，其中「-----」不存在且W表示CH₂或NH(尤其CH₂)。

5)本發明之另一實施例係關於根據實施例1)至3)中任一者之式(I)化合物，其中「-----」為一鍵且U、V及W獨立地表示CH或N，限制條件為U、V及W中之至少一者表示CH。

6)本發明之另一實施例係關於根據實施例1)至3)或5)中任一者之化合物，其中U、V及W各自表示CH，或U及V各自表示CH且W表示N，或U及W各自表示N且V表示CH。

7)本發明之另一實施例係關於根據實施例1)至6)中任一者之化合物，其中U表示CH。

8)本發明之另一實施例係關於根據實施例1)至6)中任一者之化合物，其中U表示N。

9)本發明之另一實施例係關於根據實施例1)至8)中任一者之化合物，其中V表示CH。

10)本發明之另一實施例係關於根據實施例1)至8)中任一者之化合物，其中V表示N。

11)本發明之另一實施例係關於根據實施例1)至3)或5)至10)中任一者之化合物，其中W表示CH。

12)本發明之另一實施例係關於根據實施例1)至3)或5)至

10) 中任一者之化合物，其中 **W** 表示 **N**。

13) 本發明之另一實施例係關於根據實施例 1) 至 12) 中任一者之化合物，其中 **R¹** 表示 (C₁-C₄) 烷氧基 (較佳甲氧基)。

14) 本發明之另一實施例係關於根據實施例 1) 至 12) 中任一者之化合物，其中 **R¹** 表示鹵素 (較佳溴)。

15) 本發明之另一實施例係關於根據實施例 1) 至 14) 中任一者之化合物，其中 **A** 表示 -CH₂-CH(R²)-B-NH-*。

16) 本發明之另一實施例係關於根據實施例 1) 至 15) 中任一者之化合物，其中 **R²** 表示氫或 OH。

17) 本發明之另一實施例係關於根據實施例 1) 至 15) 中任一者之化合物，其中 **R²** 表示 OH 或 NH₂。

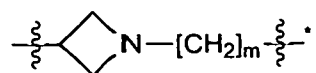
18) 本發明之另一實施例係關於根據實施例 1) 至 15) 中任一者之化合物，其中 **R²** 表示氫。

19) 本發明之另一實施例係關於根據實施例 1) 至 15) 中任一者之化合物，其中 **R²** 表示 OH。

20) 本發明之另一實施例係關於根據實施例 1) 至 19) 中任一者之化合物，其中 **B** 表示 CH₂。

21) 本發明之另一實施例係關於根據實施例 1) 至 19) 中任一者之化合物，其中 **B** 表示 CO。

22) 本發明之另一實施例係關於根據實施例 1) 至 14) 中任一者之化合物，其中 **A** 表示 -CH(R³)-CH₂-N(R⁴)-[CH₂]_m-*，其中 **R³** 與 **R⁴** 一起形成亞甲基橋且 **m** 表示整數 0、1 或 2 (尤其 1 或 2，且尤其為 1)，亦即，其中 **A** 為



23) 本發明之另一實施例係關於根據實施例1)至14)中任一者之化合物，其中A表示 $-\text{CH}(\text{R}^3)-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^4)-[\text{CH}_2]_m-$ ，其中 R^3 及 R^4 均表示氫；且m表示整數0、1或2(尤其1或2且尤其為1)。

24) 本發明之另一實施例係關於根據實施例1)至23)中任一者之化合物，其中G表示選自由基團 G^1 、 G^2 、 G^5 及 G^6 組成之群的基團，其中：

M表示CH或N；

Q'表示S或O；

- Z^1 表示N， Z^2 表示CH，且 Z^3 表示CH；或
- Z^1 表示CH， Z^2 表示N，且 Z^3 表示CH或N；或
- Z^1 表示CH， Z^2 表示 CR^5 ，且 Z^3 表示CH；或
- Z^1 表示CH， Z^2 表示CH，且 Z^3 表示N；且

R^5 表示氫或氟。

25) 本發明之另一實施例係關於根據實施例24)之化合物，其中

M表示CH或N；

Q'表示S或O；

- Z^1 表示CH或N， Z^2 表示CH，且 Z^3 表示CH；或
- Z^1 表示CH， Z^2 表示N，且 Z^3 表示N；且

R^5 表示氫。

26) 本發明之另一實施例係關於根據實施例1)至24)中任一者之化合物，其中G表示選自由基團 G^1 、 G^2 、 G^5 及 G^6 組

成之群的基團，其中：

M 及 Z^1 中之每一者表示 CH 或 N ；

Z^2 及 Z^3 中之每一者表示 CH ；

Q' 表示 S 或 O ；且

R^5 表示氫或氟。

27)本發明之另一實施例係關於根據實施例1)至24)中任一者之化合物，其中 G 表示選自由基團 G^1 及 G^5 組成之群的基團，其中：

M 及 Z^1 中之每一者表示 CH 或 N ；

Z^2 及 Z^3 中之每一者表示 CH ；

Q' 表示 S 或 O ；且

R^5 表示氫或氟。

28)本發明之另一實施例係關於根據實施例1)至24)、26)或27)中任一者之化合物，其中 G 表示基團 G^5 ，其中 M 表示 CH 或 N ； Q' 表示 O 或 S ；且 R^5 表示氫或氟。

29)本發明之另一實施例係關於根據實施例1)至27)中任一者之化合物，其中 G 表示基團 G^5 ，其中 Z^1 表示 CH 或 N 且 Z^2 及 Z^3 中之每一者表示 CH 。

30)本發明之另一實施例係關於根據實施例1)至28)中任一者之化合物，其中 R^5 表示氫。

31)本發明之另一實施例係關於根據實施例1)至30)中任一者之化合物，其中 M 及 Z^1 若存在則均表示 CH 。

32)本發明之另一實施例係關於根據實施例1)至30)中任一者之化合物，其中 M 及 Z^1 若存在則均表示 N 。

33)本發明之另一實施例係關於根據實施例1)至28)或30)至32)中任一者之化合物，其中Q'若存在則表示S。

34)本發明之另一實施例係關於根據實施例1)至28)或30)至32)中任一者之化合物，其中Q'若存在則表示O。

35)本發明之另一實施例係關於根據實施例1)至23)或30)至34)中任一者之化合物，其中Q若存在則表示S。

36)本發明之另一實施例係關於根據實施例1)至23)或30)至34)中任一者之化合物，其中Q若存在則表示O。

37)本發明之另一實施例係關於根據實施例1)至24)中任一者之化合物，其中G表示選自2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基、3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]喹啉-6-基、3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻啉-6-基、7-氟-3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻啉-6-基及3-側氧基-3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]喹啉-6-基之基團。

38)本發明之另一實施例係關於根據實施例1)至24)中任一者之化合物，其中G表示選自2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基、3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]喹啉-6-基、3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻啉-6-基及7-氟-3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻啉-6-基(尤其選自2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基、3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]喹啉-6-基及3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻啉-6-基)之基團。

39)本發明之另一實施例係關於根據實施例1)至23)中任一者之化合物，其中G表示在位置3或4經單取代或在位置3

及4經雙取代之苯基；其中各取代基係獨立地選自由(C₁-C₄)烷基(尤其甲基及乙基)、(C₁-C₃)烷氧基及鹵素(尤其氟)組成之群。

40)本發明之另一實施例係關於根據實施例1)至23)或39)中任一者之化合物，其中可能G表示在位置3或4經單取代或在位置3及4經雙取代之苯基；其中各取代基係獨立地選自由(C₁-C₄)烷基(尤其甲基及乙基)、(C₁-C₃)烷氧基及鹵素(尤其氟)組成之群，藉此(C₁-C₃)烷氧基取代基若存在則為在位置4連接之直鏈(C₁-C₃)烷氧基。

41)本發明之一特定實施例係關於根據實施例1)至40)中之一者之化合物，其中R^{1b}表示H。

42)本發明之另一特定實施例係關於根據實施例1)至40)中之一者之化合物，其中R^{1b}表示(C₁-C₃)烷基(尤其甲基)。

43)如實施例1)中所定義之較佳式(I)化合物係選自由以下各物組成之群：

6-((R)-5-{[3-(7-甲氧基-2-側氧基-2H-喹啉-1-基)-丙胺基]-甲基}-2-側氧基-嘓唑啉-3-基)-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮；

6-((R)-5-{[3-(7-溴-2-側氧基-2H-喹啉-1-基)-丙胺基]-甲基}-2-側氧基-嘓唑啉-3-基)-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮；

1-(3-{[(R)-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2-側氧基-嘓唑啉-5-基甲基]-胺基}-丙基)-7-甲氧基-1H-喹啉-2-酮；

7-溴-1-(3-{[(R)-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2-側氧基-嘓唑啉-5-基甲基]-胺基}-丙基)-1H-喹啉-2-酮；

6-(5-{2-[3-(7-甲氧基-2-側氧基-2*H*-喹啉-1-基)-氮雜環丁-1-基]-乙基}-2-側氧基-嘓啞啉-3-基)-4*H*-苯并[1,4]噻嗪-3-酮；

3-(7-甲氧基-2-側氧基-2*H*-喹啉-1-基)-*N*-[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-嘓啞啉-5-基甲基]-丙醯胺；

N-[(*R*)-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2-側氧基-嘓啞啉-5-基甲基]-3-(7-甲氧基-2-側氧基-2*H*-喹啉-1-基)-丙醯胺；

3-(7-溴-2-側氧基-2*H*-喹啉-1-基)-*N*-[(*R*)-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2-側氧基-嘓啞啉-5-基甲基]-丙醯胺；

3-(7-溴-2-側氧基-2*H*-喹啉-1-基)-*N*-[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-嘓啞啉-5-基甲基]-丙醯胺；

N-[(*R*)-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2-側氧基-嘓啞啉-5-基甲基]-3-(7-甲氧基-2-側氧基-2*H*-喹啉-1-基)-丙醯胺；

3-(7-甲氧基-2-側氧基-2*H*-喹啉-1-基)-*N*-[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-嘓啞啉-5-基甲基]-丙醯胺；

(*S*)-2-胺基-*N*-[(*R*)-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2-側氧基-嘓啞啉-5-基甲基]-3-(7-甲氧基-2-側氧基-2*H*-喹啉-1-基)-丙醯胺；

(*R*)-2-胺基-*N*-[(*R*)-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2-側氧基-喹啉-5-基甲基]-3-(7-甲氧基-2-側氧基-2*H*-喹啉-1-基)-丙醯胺；

6-((*R*)-5-{[(*R*)-2-羥基-3-(7-甲氧基-2-側氧基-2*H*-喹啉-1-基)-丙胺基]-甲基}-2-側氧基-喹啉-3-基)-4*H*-苯并[1,4]噻嗪-3-酮；

6-((*R*)-5-{[(*R*)-2-羥基-3-(7-甲氧基-2-側氧基-2*H*-喹啉-1-基)-丙胺基]-甲基}-2-側氧基-喹啉-3-基)-4*H*-苯并[1,4]噻嗪-3-酮；及

6-((*R*)-5-{[(*S*)-2-羥基-3-(7-甲氧基-2-側氧基-2*H*-喹啉-1-基)-丙胺基]-甲基}-2-側氧基-喹啉-3-基)-4*H*-苯并[1,4]噻嗪-3-酮；

其中化合物6-(5-{2-[3-(7-甲氧基-2-側氧基-2*H*-喹啉-1-基)-氮雜環丁-1-基]-乙基}-2-側氧基-喹啉-3-基)-4*H*-苯并[1,4]噻嗪-3-酮可為(*R*)或(*S*)構型。

44)除實施例43)中所列之化合物外，如實施例1)中所定義之其他較佳式(I)化合物係選自由以下各物組成之群：

7-氟-6-((*R*)-5-{[(*S*)-2-羥基-3-(7-甲氧基-2-側氧基-2*H*-喹啉-1-基)-丙胺基]-甲基}-2-側氧基-喹啉-3-基)-4*H*-苯并[1,4]噻嗪-3-酮；

6-甲氧基-4-(3-{[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-喹啉-5-基甲基]-胺基}-丙基)-4*H*-吡啶并[2,3-*b*]吡嗪-3-酮；

4-(3-{[(*R*)-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2-側

氧基-喹啉-5-基甲基]-胺基}-丙基)-6-甲氧基-4*H*-吡啶并
[2,3-*b*]吡嗪-3-酮；

6-甲氧基-4-(3-{[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯
并[1,4]喹啉-6-基)-喹啉-5-基甲基]-胺基}-丙基)-4*H*-吡啶
并[2,3-*b*]吡嗪-3-酮；

6-甲氧基-4-(2-{2-[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-
苯并[1,4]噻嗪-6-基)-喹啉-5-基]-乙胺基}-乙基)-4*H*-吡啶
并[2,3-*b*]吡嗪-3-酮；

6-甲氧基-4-(2-{2-[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-
苯并[1,4]噻嗪-6-基)-喹啉-5-基]-乙胺基}-乙基)-4*H*-吡啶
并[2,3-*b*]吡嗪-3-酮；

6-甲氧基-4-(1-{2-[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-
苯并[1,4]噻嗪-6-基)-喹啉-5-基]-乙基}-氮雜環丁-3-基)-
4*H*-吡啶并[2,3-*b*]吡嗪-3-酮；

6-甲氧基-4-(1-{3-[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-
苯并[1,4]噻嗪-6-基)-喹啉-5-基]-丙基}-氮雜環丁-3-基)-
4*H*-吡啶并[2,3-*b*]吡嗪-3-酮；

6-甲氧基-4-(1-{2-[(*S*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-
苯并[1,4]噻嗪-6-基)-喹啉-5-基]-乙基}-氮雜環丁-3-基)-
4*H*-吡啶并[2,3-*b*]吡嗪-3-酮；

4-((*R*)-2-羥基-3-{[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-
苯并[1,4]噻嗪-6-基)-喹啉-5-基甲基]-胺基}-丙基)-6-甲
氧基-4*H*-吡啶并[2,3-*b*]吡嗪-3-酮；

4-((*R*)-3-{[(*R*)-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-

2-側氧基-喹啉-5-基甲基]-胺基}-2-羥基-丙基)-6-甲氧基-4*H*-吡啶并[2,3-*b*]吡嗪-3-酮；

4-((*R*)-2-羥基-3-{[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-喹啉-5-基甲基]-胺基}-丙基)-6-甲氧基-4*H*-吡啶并[2,3-*b*]吡嗪-3-酮；及

1-(3-{[(*R*)-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2-側氧基-喹啉-5-基甲基]-胺基}-丙基)-7-甲氧基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮。

45)除實施例43)及44)中所列之化合物外，如實施例1)中所定義之其他較佳式(I)化合物係選自由以下各物組成之群：

4-(3-{[(*R*)-3-(3-氟-4-甲基-苯基)-2-側氧基-喹啉-5-基甲基]-胺基}-丙基)-6-甲氧基-4*H*-吡啶并[2,3-*b*]吡嗪-3-酮；

6-甲氧基-4-{1-[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-喹啉-5-基甲基]-氮雜環丁-3-基}-4*H*-吡啶并[2,3-*b*]吡嗪-3-酮；

4-(2-{2-[3-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-*c*]吡啶-7-基)-2-側氧基-喹啉-5-基]-乙胺基}-乙基)-6-甲氧基-4*H*-吡啶并[2,3-*b*]吡嗪-3-酮；

4-(2-{2-[3-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)-2-側氧基-喹啉-5-基]-乙胺基}-乙基)-6-甲氧基-4*H*-吡啶并[2,3-*b*]吡嗪-3-酮；

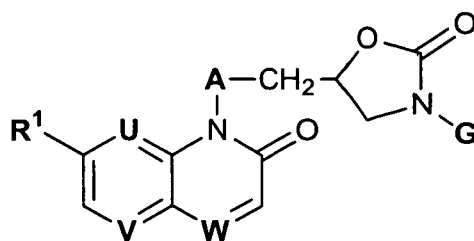
6-(5-{2-[2-(6-甲氧基-3-側氧基-3*H*-吡啶并[2,3-*b*]吡嗪-4-基)-乙胺基]-乙基}-2-側氧基-喹啉-3-基)-4*H*-吡啶并[3,2-

b)[1,4]噁嗪-3-酮；

4-(1-{2-[(R)-3-(4-乙氧基-苯基)-2-側氧基-噁唑啉-5-基]-乙基}-氮雜環丁-3-基)-6-甲氧基-4H-吡啶并[2,3-b]吡嗪-3-酮；及

6-甲氧基-2-甲基-4-(3-{[(R)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啉-5-基甲基]-胺基}-丙基)-4H-吡啶并[2,3-b]吡嗪-3-酮。

46)本發明另外係關於根據實施例1)之式(I)化合物，其亦為式(I_{P1})化合物：



式(I_{P1})

其中

R¹表示(C₁-C₄)烷氧基或鹵素；

U表示CH或N；

V表示CH；

W表示CH或N；

A表示-CH₂-CH(R²)-B-NH-*或-CH(R³)-CH₂-N(R⁴)-CH₂-*，

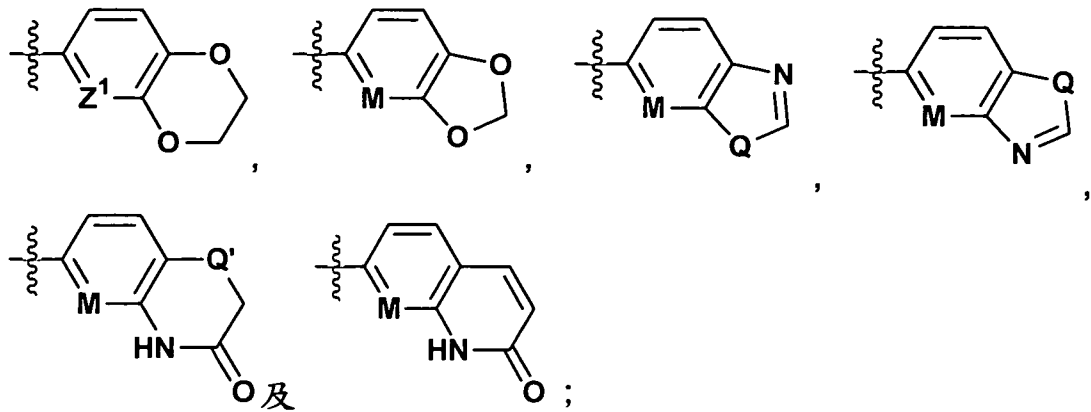
其中星號表示經由CH₂-基團與噁唑啉酮部分鍵聯之鍵；

R²表示氫、OH或NH₂；

R³與**R⁴**一起表示CH₂；

B表示CH₂或CO；且

G表示6,7-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-*c*]噁嗪-3-基；或



其中

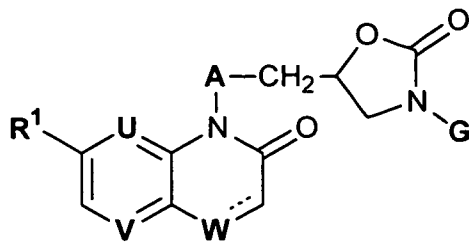
M及Z¹表示CH或N；且

Q及Q'獨立地表示S或O；

其中關於式(I)化合物(無論化合物本身、其鹽、含有該等化合物或其鹽之組合物、該等化合物或其鹽之用途等)所指出之優先選擇或實施例加以必要的變更亦適用於式(I_P)化合物。

47)本發明之一特定實施例係關於如實施例1)中所定義但R^{1b}表示H且m若存在則表示1或2之式(I)化合物；以及係關於式(I)化合物之鹽，尤其醫藥學上可接受之鹽。關於實施例2)至40)中之式(I)化合物所提及之優先選擇及實施例加以必要的變更亦適用於本實施例。

48)本發明另外係關於根據實施例47)之式(I)化合物，其亦為式(I_{CEP2})化合物：

式(I_{CEP2})

其中

R¹表示(C₁-C₄)烷氧基(尤其甲氧基)或鹵素(尤其溴)；

「-----」不存在，U及V各自表示CH，且W表示CH₂；或

「-----」為一鍵；且

U、V及W各自表示CH；或U及V各自表示CH且W表示N；

或U及W各自表示N且V表示CH；

A表示-CH₂-CH(R²)-B-NH-*或-CH(R³)-CH₂-N(R⁴)-[CH₂]_m-*；

其中星號表示經由CH₂-基團與喹啉酮部分鍵聯之鍵；

B表示CH₂或CO；且

R²表示氫、OH或NH₂；

R³及R⁴均表示氫且m表示整數1；或R³與R⁴一起形成亞甲

基橋且m表示整數1或2；且

G表示選自由以下各基團組成之群的基團：2,3-二氫-苯并

[1,4]二氧雜環己烯-6-基、3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并

[1,4]喹啉-6-基、3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-基

及7-氟-3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-基；

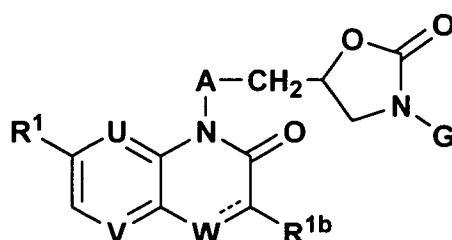
其中關於實施例2)至40)中之式(I)化合物(無論化合物本

身、其鹽、含有該等化合物或其鹽之組合物、該等化合物

或其鹽之用途等)所指出之優先選擇或實施例加以必要的

變更亦適用於式(I_{CEP2})化合物。

49) 本發明亦係關於如實施例1)中所定義之式(I)化合物，其亦為式(I_{CE})化合物：



式(I_{CE})

其中

R¹表示(C₁-C₄)烷氧基(尤其甲氧基)或鹵素(尤其溴)；

「-----」不存在，U及V各自表示CH，且W表示CH₂；或

「-----」為一鍵；且

U、V及W各自表示CH；或U及V各自表示CH且W表示N；

或U及W各自表示N且V表示CH；

A表示-CH₂-CH(R²)-B-NH-*或-CH(R³)-CH₂-N(R⁴)-[CH₂]_m-*；

其中星號表示經由CH₂-基團與嘓唑啉酮部分鍵聯之鍵；

B表示CH₂或CO；且

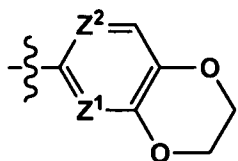
R²表示氫、OH或NH₂；

R³及**R⁴**均表示氫且**m**表示整數1；或**R³**與**R⁴**一起形成亞甲基橋且**m**表示整數1或2；且

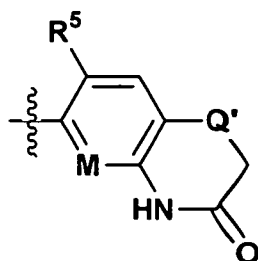
G表示在位置3經(C₁-C₃)烷氧基(尤其乙氧基)單取代之苯基，或**G**表示在位置3及4經雙取代之苯基，藉此兩個取代基中之一者為鹵素(尤其氟)且另一者為(C₁-C₄)烷基(尤其甲

基)；或，又

G表示選自由下文所繪之基團 $G^{1'}$ 及 G^5 組成之群的基團：



$G^{1'}$



G^5

其中

Z^1 及 Z^2 中之每一者表示 CH，或 Z^1 及 Z^2 中之一者表示 N 且另一者表示 CH；

M 表示 CH 或 N；

Q 及 Q' 獨立地表示 S 或 O；

R^5 表示氫或氟；

其中關於實施例 2) 至 42) 中之式 (I) 化合物 (無論化合物本身、其鹽、含有該等化合物或其鹽之組合物、該等化合物或其鹽之用途等) 所指出之優先選擇或實施例加以必要的變更亦適用於式 (I_{CE}) 化合物。

50) 本發明另外係關於如實施例 1)、實施例 2)、實施例 3) 或實施例 49) 中所定義之式 (I) 化合物，其中 G 表示選自由以下各基團組成之群的基團：3-氟-4-甲基-苯基、4-乙氧基-苯基、2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基、2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-c]吡啶-7-基、2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-6-基、3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]嘔嗪-6-基、3-側氧基-3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-

b)[1,4]嘔嗪-6-基、3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-基及7-氟-3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-基。

根據實施例1)至50)中之一者之式(I)化合物可含有一或多個立體對稱或不對稱中心，諸如一或多個不對稱碳原子。因此，式(I)化合物可以立體異構體之混合物形式或較佳以純立體異構體形式存在。可以熟習此項技術者已知之方式分離立體異構體之混合物。

當將複數形式用於化合物、鹽、醫藥組合物、疾病或其類似物時，其亦意欲意謂單一化合物、鹽、疾病或其類似物。

根據實施例1)至50)中之一者之式(I)化合物適用作人類及獸類醫學中之化學療法活性化合物，且適用作保存無機及有機材料(尤其所有類型之有機材料，例如聚合物、潤滑劑、塗料、纖維、皮革、紙張及木材)之物質。

根據本發明之此等化合物尤其有效地抵抗細菌及類細菌生物體。因此，其尤其適於用於由此等病原體引起之局部及全身感染以及與細菌感染有關之病症的預防及化學療法之人類及獸類醫學，該等與細菌感染有關之病症包含與肺炎鏈球菌、流行性感冒桿菌(*Haemophilus influenzae*)、卡他莫拉菌(*Moraxella catarrhalis*)、金黃素葡萄球菌、糞腸球菌(*Enterococcus faecalis*)、屎腸球菌(*E. faecium*)、酪黃腸球菌(*E. casseliflavus*)、表皮葡萄球菌(*S. epidermidis*)、溶血葡萄球菌(*S. haemolyticus*)或消化鏈球菌屬(*Peptostreptococcus spp.*)感染相關之肺炎、中耳炎、竇

炎、支氣管炎、扁桃腺炎及乳突炎；與釀膿鏈球菌 (*Streptococcus pyogene*)、C及G群鏈球菌、白喉棒狀桿菌 (*Corynebacterium diphtheriae*) 或溶血放線桿菌 (*Actinobacillus haemolyticum*) 感染相關之咽炎、風濕熱及絲球體腎炎；與支原體肺炎 (*Mycoplasma pneumoniae*)、嗜肺性退伍軍人桿菌 (*Legionella pneumophila*)、肺炎鏈球菌、流行性感感冒桿菌或肺炎披衣菌 (*Chlamydia pneumoniae*) 感染相關之呼吸道感染；由金黃素葡萄球菌、溶血葡萄球菌、糞腸球菌、屎腸球菌、堅忍腸球菌 (*E. durans*) (包含對諸如 (但不限於) β -內醯胺、萬古黴素、胺基糖苷、喹諾酮、氯黴素 (chloramphenicol)、四環素 (tetracycline) 及大環內酯之已知抗菌劑具有抗性之菌株) 引起之血液及組織感染，包括心內膜炎及骨髓炎；與金黃素葡萄球菌、凝固酶陰性葡萄球菌 (亦即，表皮葡萄球菌、溶血葡萄球菌等)、釀膿鏈球菌、無乳鏈球菌 (*Streptococcus agalactiae*)、C-F群鏈球菌 (微小菌落鏈球菌)、草綠色鏈球菌 (*viridans streptococci*)、極小棒狀桿菌 (*Corynebacterium minutissimum*)、梭菌屬 (*Clostridium spp.*) 或韓瑟勒巴通氏菌 (*Bartonella henselae*) 感染相關之無併發症之皮膚及軟組織感染及膿腫，及產褥熱；與金黃素葡萄球菌、凝固酶陰性葡萄球菌種或腸球菌屬感染相關之無併發症之急性尿路感染；尿道炎及子宮頸炎；與沙眼披衣菌 (*Chlamydia trachomati*)、杜克雷嗜血桿菌 (*Haemophilus ducrey*)、梅毒螺旋體 (*Treponema pallidum*)、解脲支原體 (*Ureaplasma urealyticum*)

或淋病奈瑟菌(*Neisseria gonorrhoeae*)感染相關之性傳播疾病；與金黃素葡萄球菌(食物中毒及中毒性休克症候群)或A、B及C群鏈球菌感染相關之毒素疾病；與幽門螺旋桿菌(*Helicobacter pylori*)感染相關之潰瘍；與柔氏疏螺旋體(*Borrelia recurrentis*)感染相關之全身性發熱症候群；與伯氏疏螺旋體(*Borrelia burgdorferi*)感染相關之萊姆病(Lyme disease)；與沙眼披衣菌、淋病奈瑟菌、金黃素葡萄球菌、肺炎鏈球菌、膿腫鏈球菌、流行性感冒桿菌或李氏菌屬(*Listeria spp.*)感染相關之結膜炎、角膜炎及淚囊炎(dacrocystitis)；與鳥結核分支桿菌(*Mycobacterium avium*)或細胞內分枝桿菌(*Mycobacterium intracellulare*)感染相關之散播性鳥結核分支桿菌複合體(MAC)疾病；由結核分枝桿菌(*Mycobacterium tuberculosis*)、麻風分枝桿菌(*M. leprae*)、副結核桿菌(*M. paratuberculosis*)、坎薩西分枝桿菌(*M. kansasii*)或龜分支桿菌(*M. chelonae*)引起之感染；與空腸彎麴菌(*Campylobacter jejuni*)感染相關之腸胃炎；與隱孢子蟲屬(*Cryptosporidium spp.*)感染相關之腸內原生動物；與草綠色鏈球菌感染相關之齒源性感染；與百日咳博德氏桿菌(*Bordetella pertussis*)感染相關之持續性咳嗽；與產氣莢膜芽胞梭菌(*Clostridium perfringens*)或擬桿菌屬(*Bacteroides spp.*)感染相關之氣性壞疽；及與幽門螺旋桿菌或肺炎披衣菌感染相關之動脈粥樣硬化或心血管疾病。

根據實施例1)至50)中之一者之式(I)化合物進一步適用於製備用以治療由諸如以下各者之細菌介導之感染的藥

物：大腸桿菌 (*E. coli*)、肺炎克雷伯氏桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*)及其他腸內菌科 (*Enterobacteriaceae*)、不動菌屬 (*Acinetobacter spp.*)、嗜麥芽窄食單胞菌 (*Stenothrophomonas maltophilia*)、腦膜炎球菌 (*Neisseria meningitidis*)、仙人掌桿菌 (*Bacillus cereus*)、炭疽桿菌 (*Bacillus anthracis*)、難養芽胞梭菌、棒狀桿菌屬 (*Corynebacterium spp.*)、痤瘡丙酸桿菌 (*Propionibacterium acnes*)及擬桿菌屬。

根據實施例1)至50)中之一者之式(I)化合物進一步適用於治療由三日瘧原蟲 (*Plasmodium malaria*)、惡性瘧原蟲 (*Plasmodium falciparum*)、弓蟲 (*Toxoplasma gondii*)、卡氏肺孢子蟲 (*Pneumocystis carinii*)、布氏錐蟲 (*Trypanosoma brucei*)及利什曼原蟲屬 (*Leishmania spp.*)引起之原蟲感染。

該病原體清單應僅以實例形式加以解釋且決不施加限制。

根據實施例1)至50)中之一者之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可用於製備藥物，且適用於預防或治療細菌感染。

因此，本發明之一態樣係關於根據實施例1)至50)中之一者之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用以預防或治療細菌感染之藥物。本發明之另一態樣係關於用於預防或治療細菌感染之根據實施例1)至50)中之一者之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

因此，根據實施例1)至50)中之一者之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可用於製備藥物且適用於預防或治療選自由以下各感染組成之群的細菌感染：呼吸道感染、中耳炎、腦膜炎、皮膚及軟組織感染(無論有併發症或無併發症)、肺炎(包括醫院獲得性肺炎)、菌血症、心內膜炎、腹內感染、腸胃感染、難養芽胞梭菌感染、尿路感染、性傳播感染、異物感染、骨髓炎、萊姆病、局部感染、眼科感染(ophthalmological infection)、結核病及熱帶疾病(例如瘧疾)，且尤其適用於預防或治療選自由以下各感染組成之群的細菌感染：呼吸道感染、中耳炎、腦膜炎、皮膚及軟組織感染(無論有併發症或無併發症)、肺炎(包括醫院獲得性肺炎)及菌血症。

如同在人類中一樣，在如豬、反芻動物、馬、狗、貓及家禽之其他物種中，亦可使用根據實施例1)至50)中之一者之式(I)化合物(或其醫藥學上可接受之鹽)來治療細菌感染。

本發明亦係關於根據實施例1)至50)中之一者之式(I)化合物的藥理學上可接受之鹽及組合物及調配物。

在適當且方便時，將任何對根據實施例1)至50)中之一者之式(I)化合物的提及視為亦提及此等化合物之鹽(及其醫藥學上可接受之鹽)。

術語「醫藥學上可接受之鹽」係指無毒無機或有機酸及/或鹼加成鹽。可參考「Salt selection for basic drugs」, *Int. J. Pharm.* (1986), **33**, 201-217。

根據本發明之醫藥組合物含有至少一種作為活性劑的根據實施例1)至50)中之一者之式(I)化合物(或其醫藥學上可接受之鹽)及視情況載劑及/或稀釋劑及/或佐劑，且亦可含有其他已知抗生素。

如上所述，含有根據實施例1)至50)中之一者之式(I)化合物的治療上適用之藥劑、其鹽及其調配物亦含於本發明之範疇中。

根據實施例1)至50)中之一者之式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽可用作例如呈腸內或非經腸投與之醫藥組合物形式的藥物。

可以熟習此項技術者所熟習之方式(例如參看 Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 第21版(2005), 第5部分, 「Pharmaceutical Manufacturing」[由 Lippincott Williams & Wilkins 出版]), 藉由使所述式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽, 視情況組合其他治療上有價值之物質, 連同合適的無毒、惰性、治療相容性固體或液體載劑物質及(必要時)常見醫藥佐劑形成草本投與形式來實現醫藥組合物之製造。

本發明之另一態樣係關於一種預防或治療患者之細菌感染之方法, 其包含對該患者投與醫藥學上有效量的根據實施例1)至50)中之一者之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

此外, 根據實施例1)至50)中之一者之式(I)化合物亦可用於清除目的, 例如自外科器具去除病原微生物及細菌或

產生無菌室或無菌區域。出於此等目的，式(I)化合物可含於溶液或噴霧調配物中。

除非關於溫度來使用，否則置於數值「X」之前之術語「約」在本申請案中係指自X減去X之10%延伸至X加上X之10%的區間，且較佳係指自X減去X之5%延伸至X加上X之5%的區間。在溫度之特定情況下，置於溫度「Y」之前之術語「約」在本申請案中係指自溫度Y減去10°C延伸至Y加上10°C之區間，且較佳係指自Y減去5°C延伸至Y加上5°C之區間。此外，術語「室溫」(rt)在本文中使用时係指約25°C之溫度。

【實施方式】

式(I)化合物之製備

縮寫：

以下縮寫係在整個說明書及實例中使用：

AcOH	乙酸
AD-混合物 α	1,4-雙(二氫奎寧)酞嗪、 $K_3Fe(CN)_6$ 、 K_2CO_3 及 $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$
AD-混合物 β	1,4-雙(二氫奎尼丁)酞嗪、 $K_3Fe(CN)_6$ 、 K_2CO_3 及 $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$
aq.	水溶液/水性
Boc	第三丁氧羰基-
n-BuLi	正丁基鋰
t-BuOH	第三丁醇
Cbz	苯甲氧基羰基-

CDI	1,1'-羰基二咪唑
d	天
DCM	二氯甲烷
DCC	N,N'-二環己基碳化二亞胺
DCE	1,2-二氯乙烷
DIBALH	氫化二異丁基鋁
DIPEA	N,N-二異丙基乙胺
DMAP	4-二甲胺基吡啶
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
DPEphos	雙(2-二苯基膦基苯基)醚
DPPA	二苯基磷醯基疊氮化物
EA	乙酸乙酯
EDC	1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽
eq.	當量
ESI	電噴霧電離
Et	乙基
醚	乙醚
EtOH	乙醇
Et ₃ SiH	三乙基矽烷
CC	矽膠管柱層析
h	小時
HATU	(O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-

	1,1,3,3-四甲基-鎳六氟磷酸酯
Hept	庚烷
hex	己烷
HOBT	羥基苯并三唑
KHMDS	雙(三甲基矽烷基)醯胺鉀
LiOtBu	第三丁醇鋰
Me	甲基
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
min	分鐘
Ms	甲烷磺醯基-(甲磺醯基-)(如在 MsCl: 甲烷磺醯氯中)
MS	質譜
Ms ₂ O	甲烷磺酸酐
NaBH(OAc) ₃	三乙醯氧基硼氫化鈉
NaOMe	甲醇鈉
NMO	<i>N</i> -甲基嗎啉 <i>N</i> -氧化物
OAc	乙酸根
org.	有機
Pd/C	鈀/碳
Pd(OH) ₂ /C	氫氧化鈀/碳
PPh ₃	三苯膦
Pyr	吡啶
quant.	定量

洛瑟耳鹽 (Rochelles salt)	酒石酸鉀鈉
rt	室溫
sat.	飽和
TBAF	氟化四丁銨
TBDMS	第三丁基二甲基矽烷基-
TBDPS	第三丁基二苯基矽烷基-
TBME	第三丁基甲基醚
TEA	三乙胺
TEMPO	2,2,4,4-四甲基哌啶1-氧基
Tf	三氟甲烷磺醯基-(如在 TfCl : 三氟甲烷磺醯氣中)
Tf ₂ O	三氟甲烷磺酸酐
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
Ts	對甲苯磺醯基-(甲苯磺醯基-) (如在 p-TsCl : 對甲苯磺醯氣 中)

通用合成方法：

通用合成方法1：醇之活化：

在諸如 TEA、DIPEA 或吡啶之有機鹼存在下，在諸如 DCM、THF 或吡啶之溶劑中，在 -10°C 與 25°C 之間使醇衍生物與 MsCl、TfCl、TsCl 反應。或者，亦可使醇與 Ms₂O 或 Tf₂O 反應。藉由使活化醇與 NaI 或 NaBr 在諸如丙酮之溶劑中反應可進一步將活化中間物轉化為其相應碘或溴衍生

物。

通用合成方法2：烷基化

在諸如 K_2CO_3 、 $CsCO_3$ 之無機鹼或諸如 TEA 之有機鹼存在下，在諸如 THF、DMF 或 DMSO 之溶劑中，在 $0^\circ C$ 與 $+80^\circ C$ 之間，使胺衍生物與式烷基-L¹、VI、XII 或 XIV 之化合物(其中 L¹、L² 及 L³ 表示 OMs、OTf、OTs、Cl、Br 或 I) 反應。其他細節可見於 *Comprehensive Organic Transformations. A guide to Functional Group Preparations*; 第2版，R. C. Larock, Wiley-VC; New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, (1999). Section Amines, 第779頁中。

通用合成方法3：還原性胺化：

在 rt 下，將第一胺 (1 mmol) 及醛或酮 (1 mmol) 於 DCE/MeOH 1:1 (10 mL) 中之溶液攪拌隔夜。添加 $NaBH_4$ (2-5 eq.) 且使反應再進行一小時。以 DCM 及 NH_4OH 水溶液稀釋反應。以水洗滌有機相，經 $MgSO_4$ 乾燥且濃縮。或者，以 $NaBH(OAc)_3$ (2 eq.) 處理第二胺 (1 mmol) 及醛或酮 (1 mmol) 於 DCE/MeOH 1:1 (10 mL) 中之溶液。在 rt 下攪拌混合物直至完全轉化。以 DCM 及 NH_4OH 水溶液稀釋反應。以水洗滌有機相，經 $MgSO_4$ 乾燥且濃縮。

通用合成方法4：醯胺偶合：

在諸如 DCC、EDC、HOBT、正丙基膦酸環酐、HATU 或二(*N*-丁二醯亞胺基)-碳酸酯之活化劑存在下，在諸如 DCM、MeCN 或 DMF 之無水非質子性溶劑中，在 $-20^\circ C$ 與

+60°C之間，使羧酸與胺反應(參看G. Benz, *Comprehensive Organic Synthesis*, B.M. Trost, I. Fleming編; Pergamon Press: New York (1991), 第6卷, 第381頁)。或者，藉由使羧酸與純乙二醯氯或亞硫醯氯反應或在如DCM之溶劑中在-20°C與+60°C之間與乙二醯氯或亞硫醯氯反應而將其轉化為其相應酸氯化物，藉此可活化羧酸。其他活化劑可見於 *Comprehensive Organic Transformations. A guide to Functional Group Preparations*; 第2版, R. C. Larock, Wiley-VC; New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, 1999. Section nitriles, carboxylic acids and derivatives, 第1941-1949頁中。

通用合成方法5：順二羥基化：

使用催化量之四氧化錳，在諸如NMO之共氧化劑存在下，在諸如丙酮-水或DCM-水混合物之水性溶劑中，藉由相應烯系衍生物之二羥基化獲得二醇(參看Cha, J.K. *Chem. Rev.* 1995, 95, 1761-1795)。如 *Chem. Rev.* (1994), 94, 2483中所述，在水/2-甲基-2-丙醇混合物中之甲烷磺醯胺存在下，藉由使用AD混合物 α 或AD混合物 β 獲得對掌性順二醇。誘導之含義依賴於AD混合物中所含之對掌性配位體，即AD混合物 α 中之二氫奎寧基配位體或AD混合物 β 中之二氫奎尼丁基配位體。

通用合成方法6：經由酯還原獲得之醇：

在-20°C與40°C之間，在諸如THF之溶劑中，以諸如LiBH₄或LiAlH₄之硼氫化物或鋁氫化物還原劑還原酯。或

者，在 -10°C 與 50°C 之間，在水中或在水與極性質子或非質子性有機溶劑(諸如THF或MeOH)之混合物中，使用諸如NaOH、KOH或LiOH之鹼金屬氫氧化物使酯官能水解為其相應酸。在 -10°C 與 40°C 之間，在諸如THF之溶劑中，使用諸如 $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ 複合物之硼烷衍生物使所得羧酸進一步還原為相應醇。

通用合成方法7：經由酯還原獲得之醛

在 -20°C 與 40°C 之間，在諸如THF之溶劑中，以大量氫化物試劑DIBAL還原酯。

通用合成方法8：酯水解為羧酸：

當酯側鏈為直鏈烷基時，通常藉由在 0°C 與 $+80^{\circ}\text{C}$ 之間在水-二噁烷或水-THF混合物中以諸如LiOH、KOH或NaOH之鹼金屬氫氧化物處理來進行水解。當酯側鏈為第三丁基時，亦可在純TFA或諸如醚或THF之有機溶劑中之稀TFA或HCl中進行水解。當酯側鏈為烯丙基時，在 0°C 與 $+50^{\circ}\text{C}$ 之間，在肆(三苯膦)鈀(0)存在下，在諸如嗎啉、雙甲酮或氫化三丁基錫之 Π 烯丙基陽離子淨化劑存在下，在諸如THF之溶劑中進行反應。當酯側鏈為苯甲基時，在氫下在諸如Pd/C之貴金屬催化劑存在下在諸如MeOH、THF或EA之溶劑中進行反應。引入其他酸保護基之其他策略及將其移除之通用方法已描述於*Protecting Groups in Organic Synthesis*，第3版，1999，369-441；T.W. Greene, P.G.M. Wuts; (出版者：John Wiley and Sons, Inc., New York, N.Y.) 中。

通用合成方法9：胺基去保護：

藉由經貴金屬催化劑(例如Pd/C或Pd(OH)₂/C)氫解使胺基甲酸苯甲酯去保護。在酸性條件下(諸如在諸如MeOH或二噁烷之有機溶劑中之HCl，或純TFA或在諸如DCM之溶劑中之稀TFA)移除Boc基團。移除胺保護基之其他通用方法已描述於*Protecting Groups in Organic Synthesis*，第3版(1999)，494-653；T.W. Greene, P.G.M. Wuts；(出版者：John Wiley and Sons, Inc., New York, N.Y.)中。

通用合成方法10：羥基去保護：

使用氟陰離子源，諸如THF中之TBAF(0°C與+40°C之間)或MeCN中之HF(0°C與+40°C之間)，或使用酸性條件(諸如THF/MeOH中之AcOH或MeOH中之HCl)來移除矽烷基醚基團。在*Protecting Groups in Organic Synthesis*，第3版，1999，分別133-139頁及142-143頁，T.W. Greene, P.G.M. Wuts；(出版者：John Wiley and Sons, Inc., New York, N.Y.)中給出移除TBDMS及TBDPS基團之其他方法。移除醇保護基之其他通用方法係描述於*Protecting Groups in Organic Synthesis*，第3版，1999，23-147頁，T.W. Greene, P.G.M. Wuts；(出版者：John Wiley and Sons, Inc., New York, N.Y.)中。

通用合成方法11：疊氮化物還原為胺：

在諸如MeOH或EA之溶劑中，經諸如Pd/C之貴金屬催化劑氫化疊氮化物。若分子含有不飽和雙鍵或參鍵，則可如*J. Med. Chem.* (1993), **36**, 2558-68中所述使用PPh₃在水存

在下進行還原。

通用合成方法 12：縮酮去保護：

在酸性條件下(諸如 MeOH 中之稀 HCl 水溶液，稀 AcOH 水溶液)，或藉由使用在諸如 MeOH/水或 THF/水之水-溶劑混合物中的諸如 Amberlite IR120H 或 DOWEX 50W8 之酸性樹脂將縮酮轉化為其相應酮。

根據上述通用製備方法獲得之式(I)化合物可接著在必要時轉化為其鹽，且尤其轉化為其醫藥學上可接受之鹽。無論何時以對映異構體之混合物形式獲得式(I)化合物，均可使用熟習此項技術者已知之方法來分離對映異構體：例如，藉由形成及分離非對映異構鹽；或藉由經由對掌性固定相(諸如 Regis Whelk-O1(R,R)(10 μm)管柱、Daicel ChiralCel OD-H(5-10 μm)管柱，或 Daicel ChiralPak IA(10 μm)或 AD-H(5 μm)管柱)進行 HPLC。對掌性 HPLC 之典型條件為溶離劑 A(EtOH，存在或不存在諸如 TEA、二乙胺之胺)與溶離劑 B(hex)之等度混合物，0.8 mL/min 至 150 mL/min 之流動速率。

通用合成方法 13：醇/醛氧化為酸：

可藉由如 *Comprehensive Organic Transformations. A guide to Functionnal Group Preparations*；第 2 版，R. C. Larock, Wiley-VC; New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, 1999. Section nitriles, carboxylic acids and derivatives，第 1646-1648 頁中所述之多種方法將醇直接氧化為其相應酸。其中，經常使用[雙

(乙醯氧基)碘]苯(在TEMPO存在下)、瓊斯試劑(Jones reagents)($\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$)、 NaIO_4 (在 RuCl_3 、 KMnO_4 或 $\text{Pyr.H}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 存在下)。

可藉由如 *Comprehensive Organic Transformations. A guide to Functionnal Group Preparations* ; 第2版, R. C. Larock, Wiley-VC; New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, 1999. Section nitriles, carboxylic acids and derivatives, 第1653-1655頁中所述之多種方法將醛氧化為其相應酸。其中, 經常使用丙酮-水混合物中之 KMnO_4 (參看 *Synthesis* (1987), 85)或2-甲基-2-丙醇中之亞氯酸鈉(在2-甲基-2-丁烯存在下)(參看 *Tetrahedron* (1981), 37, 2091-2096)。

通用合成方法14: 醇之保護:

將醇保護呈矽烷基醚(通常TBDMS或TBDPS醚)之形式。醇與所需矽烷基氯試劑(TBDMSCl或TBDPSCl)在諸如咪唑或TEA之鹼存在下在諸如DCM或DMF之溶劑中在 $+10^\circ\text{C}$ 與 $+40^\circ\text{C}$ 之間反應。引入其他醇保護基之其他策略已描述於T.W. Greene, P.G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第3版(1999), 23-147(出版者: John Wiley and Sons, Inc., New York, N.Y.)中。

通用合成方法15: (雙鍵之氫化):

使溶於諸如MeOH、EA或THF之溶劑中之不飽和衍生物經諸如Pd/C或 $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ 之貴金屬催化劑或經阮尼(Raney)Ni氫化。在反應結束時, 濾出催化劑且在減壓下

蒸發濾液。或者，可由使用Pd/C及甲酸銨作為氫源催化轉移氫化來進行還原。

通用製備方法：

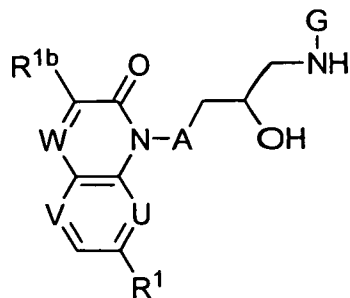
式(I)化合物之製備：

可藉由下文所示之方法，藉由實例中所述之方法或藉由類似方法製造式(I)化合物。最佳反應條件可隨所用之特定反應物或溶劑而改變，但此等條件可由熟習此項技術者藉由常規最佳化程序確定。

下文a)至h)部分描述製備式(I)化合物之通用方法。其後描述精細中間物及基本組份之製備。此部分最後提及且描述下文流程中重複使用之通用合成方法。若未另外指出，則通用基團及整數U、V、W、R¹、R²、R³、R⁴、A、B、G及m係如式(I)所定義。其他所用縮寫係在實驗部分中定義。在一些情況下，通用基團R¹、R²、R³、R⁴、A、B、W及G可能與下文流程中所說明之裝配不相容且因此將需要使用保護基(PG)。此項技術中熟知保護基之使用(參看例如「Protective Groups in Organic Synthesis」, T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999)。

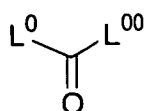
可根據本發明，使用下文所述之程序來製造式(I)化合物，其係藉由以下步驟來實現：

a) 使式(II)化合物：



(II)

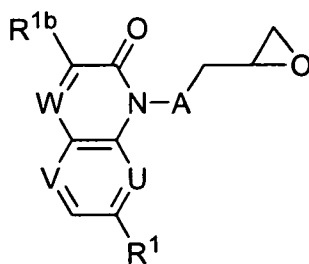
與式(III)之甲酸衍生物反應：



(III)

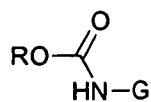
其中L⁰及L⁰⁰均表示氯、OCCl₃、咪唑基或丁二醯亞胺基氧基，或L⁰表示氯且L⁰⁰表示OCCl₃。此反應較佳在諸如DCM或THF之無水非質子性溶劑中在諸如TEA或吡啶之有機鹼存在下且在-30°C與+80°C之間的溫度範圍下進行；或

b) 使式(IV)化合物：



(IV)

其陰離子係自式(V)化合物產生：

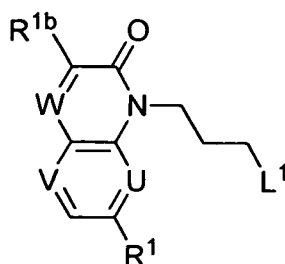


(V)

其中R表示烷基或苯甲基，與諸如KHMDs或第三丁基

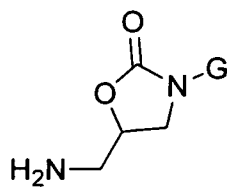
化鋰之鹼反應；或

c) 使式(VI)化合物：



(VI)

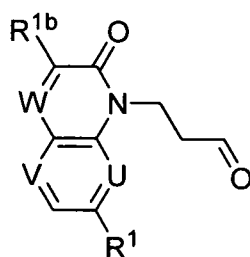
其中L¹表示諸如氯或溴之鹵素或OSO₂R^a基團，其中R^a為烷基、甲苯基或三氟甲基，與式(VII)化合物根據通用合成方法2來反應：



(VII)

或

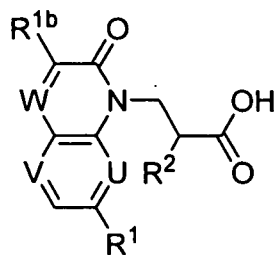
d) 使式(VIII)化合物：



(VIII)

與式(VII)化合物根據通用合成方法3在還原性胺化條件下反應；或

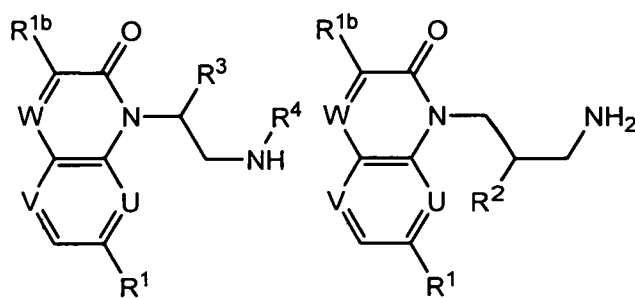
e) 使式(IX)化合物：



(IX)

其中 R^2 為 H、OH 或 NH_2 ，與式 (VII) 化合物根據通用合成方法 4 來反應；或

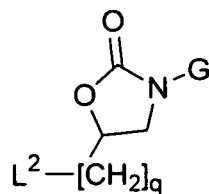
f) 使式 (X) 或 (XI) 化合物：



(X)

(XI)

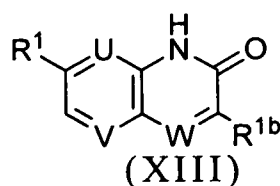
與式 (XII) 化合物根據通用合成方法 2 來反應，



(XII)

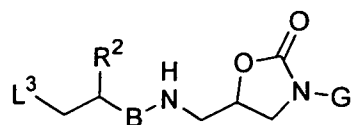
其中 L^2 表示諸如碘或溴之鹵素或 OSO_2R^a 基團，其中 R^a 為烷基、甲苯基或三氟甲基，且 q 表示整數 1、2 或 3；或

g) 使式 (XIII) 化合物：



(XIII)

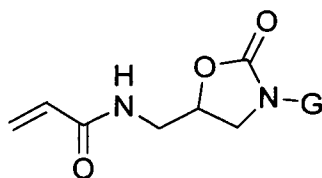
與式(XIV)化合物根據通用合成方法2來反應，



(XIV)

其中 L^3 表示諸如碘或溴之鹵素或 OSO_2R^a 基團，其中 R^a 為烷基、甲苯基或三氟甲基；或

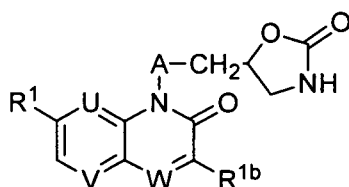
h) 使式(XIII)化合物與式(XV)化合物在CsF存在下在諸如MeCN之有機溶劑中在 20°C 與 80°C 之間反應；



(XV)

或

i) 使式(XXX)化合物：



(XXX)

與式(XXXI)化合物反應，

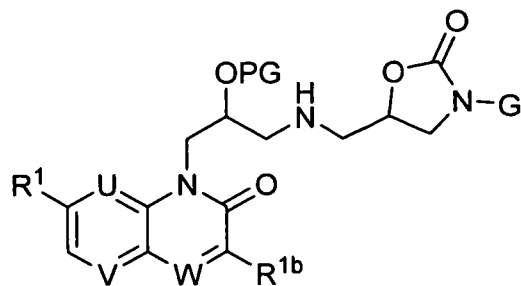


(XXXI)

其中X表示鹵素，藉此在式(XXXI)化合物(其中M為N)之情況下，可在NaH存在下進行反應且此反應亦可在關

於2-噁唑啉酮或醯胺之金屬催化N-芳基化所述之條件下進行，尤其藉由在Cs₂CO₃存在下使用CuI及1,1,1-參(羥甲基)乙烷(*Org. Lett.* 2006, 8, 5609-5612)，或在K₃PO₄存在下使用Pd(OAc)₂及DPEphos來進行；或

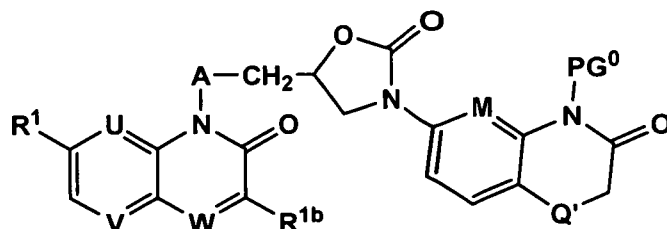
j) 根據通用合成方法10將式(XXXII)化合物去保護；



(XXXII)

或

k) 將式(XXXIII)化合物去保護，



(XXXIII)

其中M為N或CH，Q'為O或S且PG⁰表示諸如4-甲氧基苯甲基、2,4-二甲氧基苯甲基或3,4-二甲氧基苯甲基之基團，藉此可藉由以TFA或硝酸銻銨處理來進行該去保護。

可經由經諸如Pd/C之貴金屬催化劑氫化「----」為一鍵之式(I)化合物(例如參看通用合成方法15)，或經由使用諸如EtOH之溶劑中的NaBH₄還原「----」為一鍵之式(I)化合

物來獲得不存在「----」之式(I)化合物。或者，可如上所述來還原下文所述之適當中間物且根據上文方法a)至k)將其轉化為式(I)化合物。

式(II)化合物之製備：

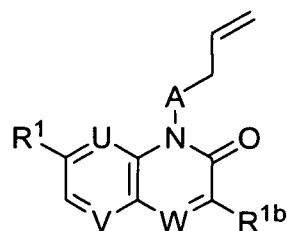
可藉由使式(IV)化合物與式(XVI)之胺反應來獲得式(II)化合物。



(XVI)

式(IV)化合物之製備：

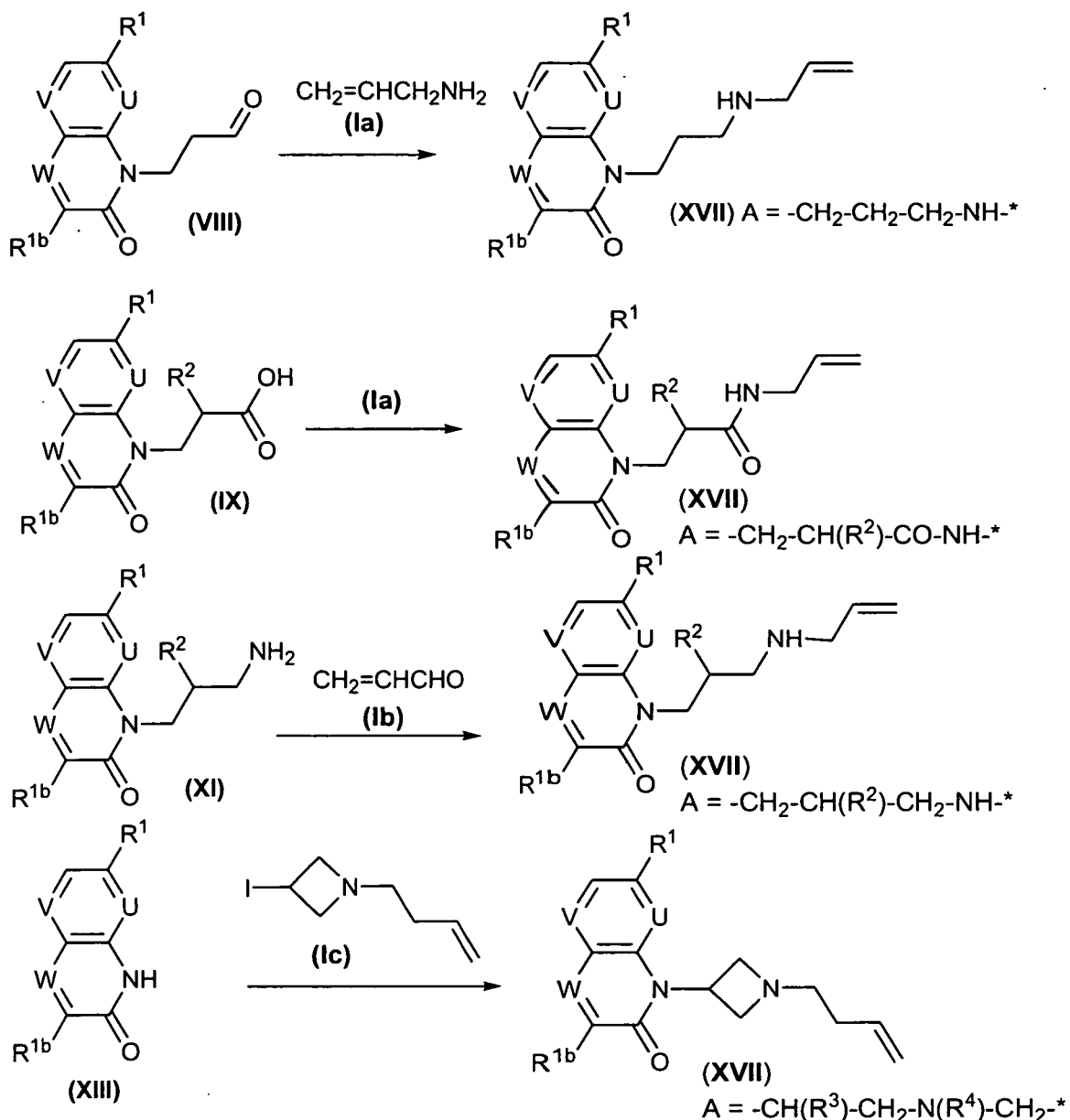
可藉由根據通用合成方法5使式(XVII)化合物順二羥基化，



(XVII)

接著根據通用合成方法1使一級醇官能甲磺醯化或甲苯磺醯化，及在鹼性條件下形成環氧化物來獲得式(IV)化合物。

式(XVII)化合物可如下文流程1中所述來獲得。



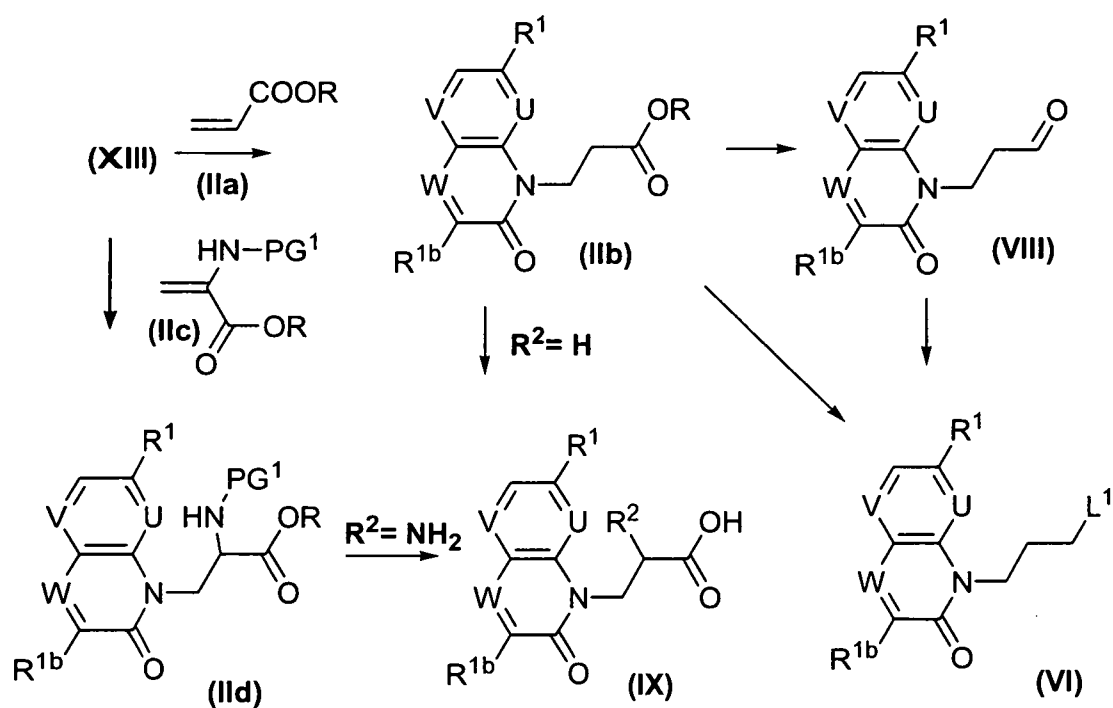
流程 1

A 表示 -CH₂-CH₂-CH₂-NH-* 之式 (XVII) 化合物可根據通用合成方法 3 藉由以式 (Ia) 之烯丙胺使式 (VIII) 之醛還原性胺化來獲得。A 表示 -CH₂-CH(R²)-CO-NH-* 之式 (XVII) 化合物可根據通用合成方法 4 藉由式 (IX) 之酸與式 (Ia) 之烯丙胺之間的醯胺偶合來獲得。A 表示 -CH₂-CH(R²)-CH₂-NH-* 之式 (XVII) 化合物可根據通用合成方法 3 藉由以式 (XI) 之胺使丙烯酸 (acroleine) (Ib) 還原性胺化來獲得。A 表示 -CH(R³)-

CH₂-N(R⁴)-CH₂-*且R³與R⁴一起形成亞甲基橋之式(XVII)化合物係根據通用合成方法2藉由以式(Ic)之碘衍生物取代式(XIII)化合物來獲得。替代性條件為諸如DMF之溶劑中之NaH、K₂CO₃或Ag₂CO₃(例如參看 *Heteroat. Chem.*, 17, 2006, 280-288, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16, 2006, 658-662 或 *J. Heterocycl. Chem.*, 42, 2005, 883-888)。

式(VI)、(VIII)及(IX)化合物之製備：

式(VI)、(VIII)及(IX)化合物可根據下文流程2來獲得。



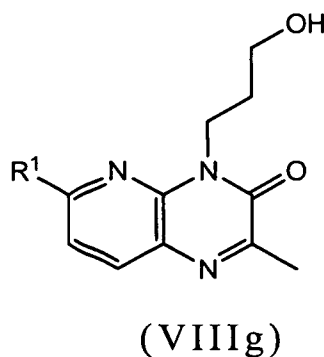
流程 2

在流程2中，R表示烷基或苯甲基，PG表示胺基保護基，諸如Cbz或Boc，且L¹表示OH、諸如溴之鹵素或OSO₂R^a，其中R^a為甲基、三氟甲基或甲苯基。

可藉由使式(XIII)之衍生物在式(IIa)之丙烯酸酯衍生物上進行CsF催化的加成來獲得式(IIb)化合物。直接根據通

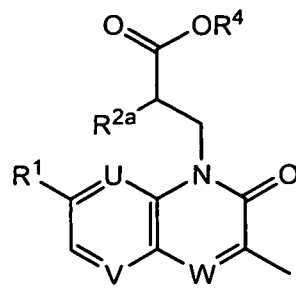
用合成方法6或經由式(VIII)之醛，可將此等酯還原為 L^1 為OH之式(VI)之相應醇。根據通用合成方法1，可將 L^1 為OH之式(VI)之醇轉化為相應甲磺酸酯、三氟甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或鹵化物($L^1=OMs$ 、OTf、OTs、Br、Cl或I)。 R^2 為H之式(IX)化合物可根據通用合成方法8藉由式(IIb)之酯之水解來獲得。 R^2 為 NH_2 之式(IX)化合物可藉由根據通用合成方法8使式(XIII)之衍生物在式(IIc)之丙烯酸酯衍生物上進行CsF催化的加成，接著使相應酯水解為相應羧酸，且根據通用合成方法9移除胺基保護基來獲得。

在U及W各自表示N，V表示CH且 R^{1b} 表示甲基之特定情況下，式(VIII)化合物亦可藉由式(VIIIg)化合物之氧化來製備，



該氧化可(例如)使用Swern條件及其類似條件(例如，在諸如DIPEA之鹼存在下，DMSO中之Pyr. SO_3 複合物)來進行。

同樣地，在U及W各自表示N，V表示CH且 R^{1b} 表示甲基之特定情況下，式(IX)化合物亦可藉由酯水解及(需要時)移除式(VIIIf)化合物之胺基或羥基保護基來製備，

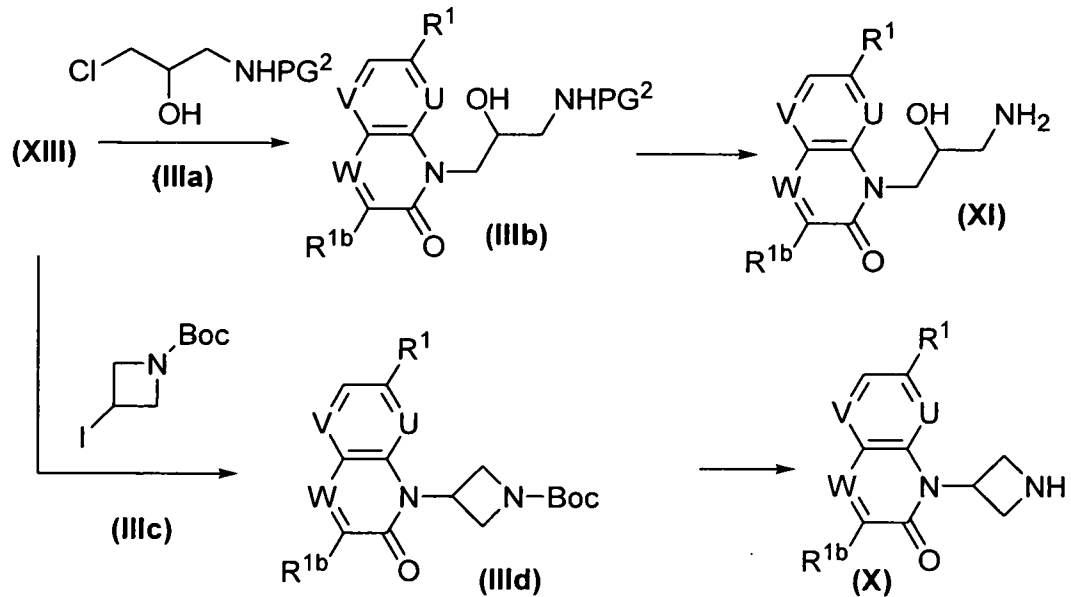


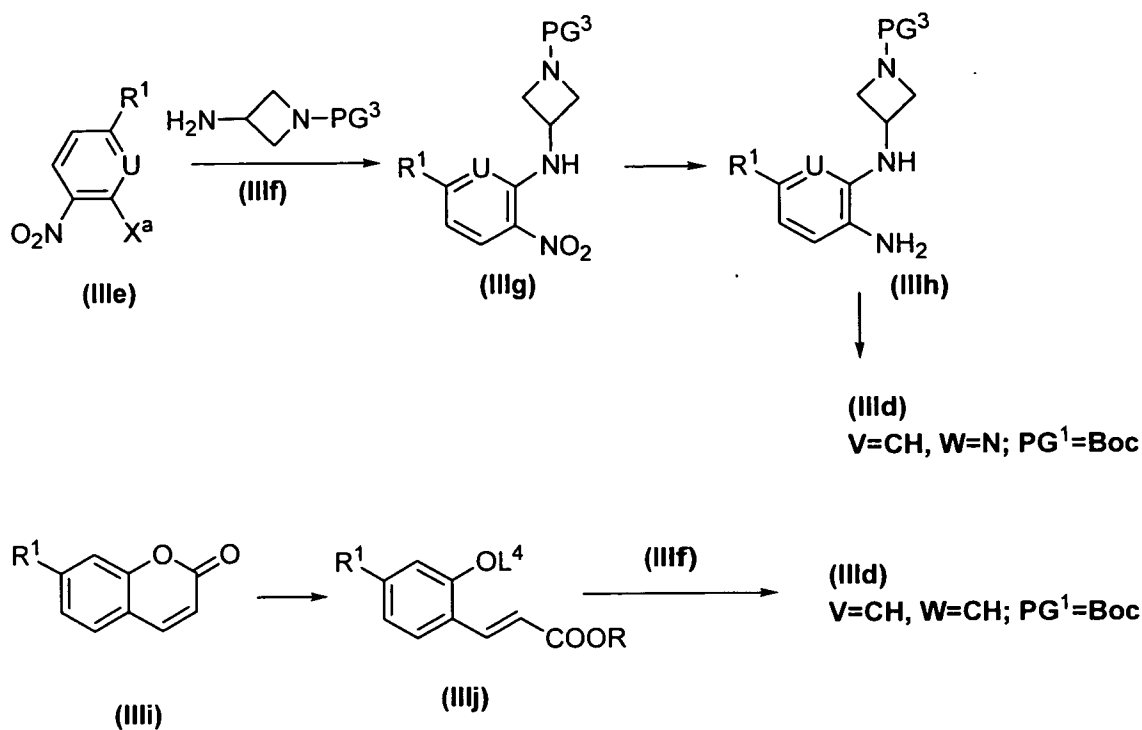
(VIIIf')

其中 R^{2a} 表示 H、NHPG⁷ 或 OPG⁸ 且 R^4 表示烷基或苯甲基。

式 (X) 及式 (XI) 化合物之製備：

式 (X) 及式 (XI) 化合物可如下文流程 3 中所述來製備。





流程 3

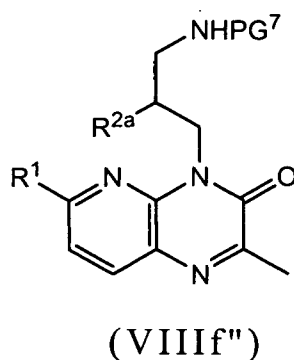
在流程 3 中，PG²及 PG³彼此獨立地表示諸如 Boc 或 Cbz 之胺基保護基，X^a表示鹵素，L⁴表示 SO₂CF₃且 R 表示烷基或苯甲基。

式 (XI) 化合物可藉由使式 (XIII) 之衍生物與式 (III a) 之中間物反應，接著移除式 (III b) 之中間物的胺基保護基來獲得。式 (X) 化合物可藉由根據通用合成方法 2 以 3-碘-1-氮雜環丁烷甲酸第三丁酯 (III c) 使式 (XIII) 之衍生物烷基化，接著根據通用合成方法 9 移除式 (III d) 之中間物的胺基保護基來獲得。

或者，可藉由使式 (III e) 之已知硝基衍生物與式 (III f) 之已知氮雜環丁烷衍生物在諸如 K₂CO₃ 之鹼存在下在 80°C 與 150°C 之間與 US 5,245,037 類似地反應來獲得 V 為 CH 且 W 為 N 之式 (III d) 化合物。藉由還原 (例如經 Pd/C 氫化)，接著與乙醛酸烷酯反應使硝基衍生物轉化為相應胺衍生物。在使

式(IIIi)之衍生物於鹼性條件下連續開環、使羧酸官能酯化且形成式(IIIj)之相應三氟甲磺酸酯之後，可獲得V為CH且W為CH之式(IIIId)化合物。類似於 *Tetrahedron Letters* (2003), 44(22), 4207-4211，可接著使此等三氟甲磺酸酯與式(IIIIf)之氮雜環丁烷衍生物反應，從而得到式(IIIId)之相應衍生物。

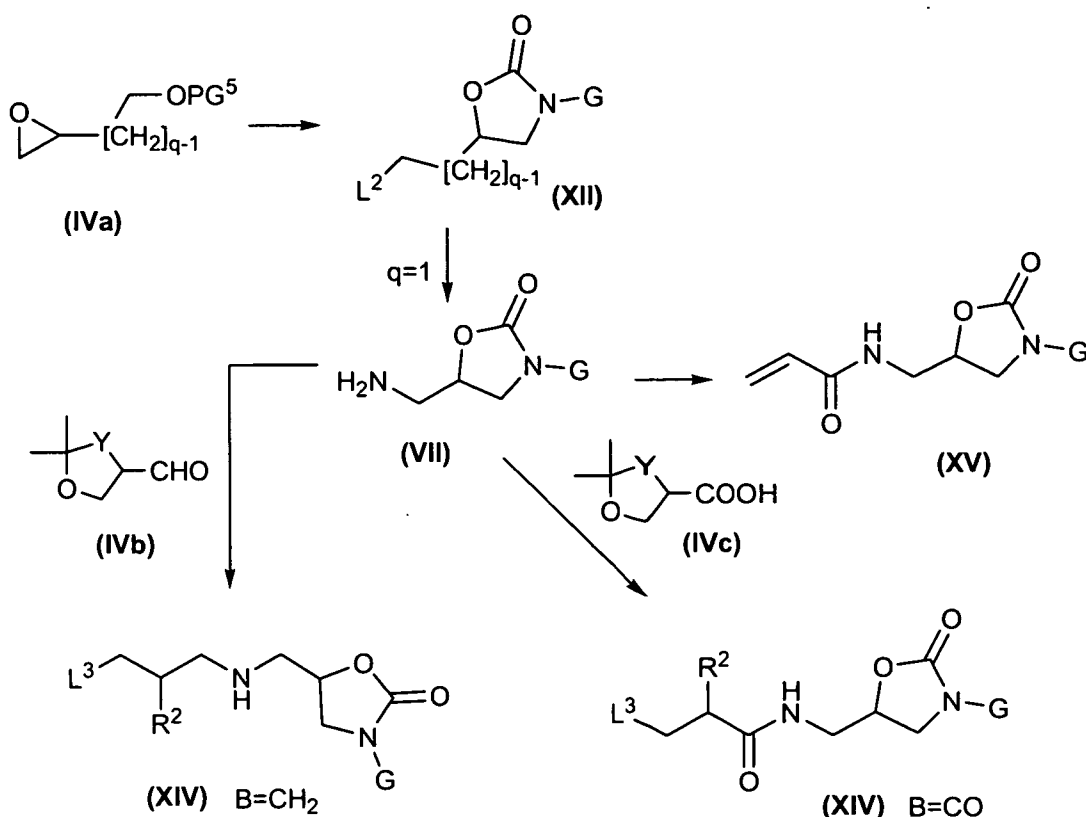
在U及W各自表示N，V表示CH且R^{1b}表示甲基之特定情況下，式(XI)化合物亦可藉由移除式(VIIIIf')化合物之保護基來製備，



其中R^{2a}表示H、NHPG⁷或OPG⁸且PG⁷表示諸如Cbz、Fmoc或Boc之胺基保護基。

式(VII)、(XII)、(XIV)及(XV)化合物之製備：

式(VII)、(XII)、(XIV)及(XV)化合物可根據下文流程4來製備。



流程 4

在流程 4 中， PG^5 表示諸如 TBDMS、TBDPS 之醇保護基；Y 表示 O 或 N- PG^6 ； PG^6 表示諸如 Cbz 或 Boc 之胺基保護基； L^2 表示 OH、 OPG^5 、鹵素(諸如溴)或 OSO_2R^a ，其中 R^a 為甲基、三氟甲基或甲苯基；且 q 表示整數 1、2 或 3。

式 (IVa) 之已知環氧化物可藉由與自式 (V) 之胺基甲酸酯產生之陰離子反應(參看標題為「式 (I) 化合物之製備」之部分的 b) 部分) 而轉化為 L^2 表示 OPG^1 之式 (XII) 之相應噁唑啉酮。可根據通用合成方法 10 移除醇保護基且可根據通用合成方法 1 使中間物醇轉化為式 (XII) 之相應化合物，其中 L^2 表示鹵素或 OSO_2R^a ， R^a 為甲基、三氟甲基或甲苯基。在 q 為 1 之情況下，相應活化醇可在與疊氮化鈉反應且根據通用合成方法 11 還原為相應胺之後轉化為式 (VII) 之相應胺。式 (VII) 之胺可根據通用合成方法 4 藉由與丙烯酸反應而轉

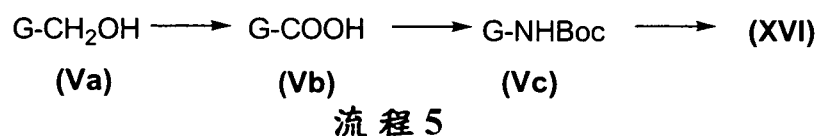
化為式(XV)之醯胺。可藉由使式(VII)之胺與式(IVc)之已知酸(其中Y為O或N-Boc)反應，接著根據通用合成方法12進行酸處理且根據通用合成方法1使一級醇活化為甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、三氟甲磺酸酯或鹵化物來獲得B=CO之式(XIV)之醯胺。可藉由根據通用合成方法3以式(VII)之胺使式(IVd)之已知醛還原性胺化，接著根據通用合成方法12進行酸處理且根據通用合成方法1使一級醇活化為甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、三氟甲烷磺酸酯(三氟甲磺酸酯)或鹵化物來獲得B為CH₂之式(XIV)化合物。

式(XIII)化合物之製備：

R^{1b}為H之式(XIII)之2-喹諾酮及喹啉-2-酮衍生物為市售的，或可根據WO 2006/134378來製備。R^{1b}為(C₁-C₃)烷基之式(XIII)之2-喹諾酮喹啉-2-酮及喹啉-2-酮衍生物可與*Gazzetta Chimica Italiana* (1967), 97(7), 1061-75、WO 2006/112464及WO 2006/134378類似地製備。

式(XVI)化合物之製備：

式(XVI)之式G-NH₂之衍生物為市售的，或可如下文流程5中所述自式(Va)之已知苯甲基醇獲得。

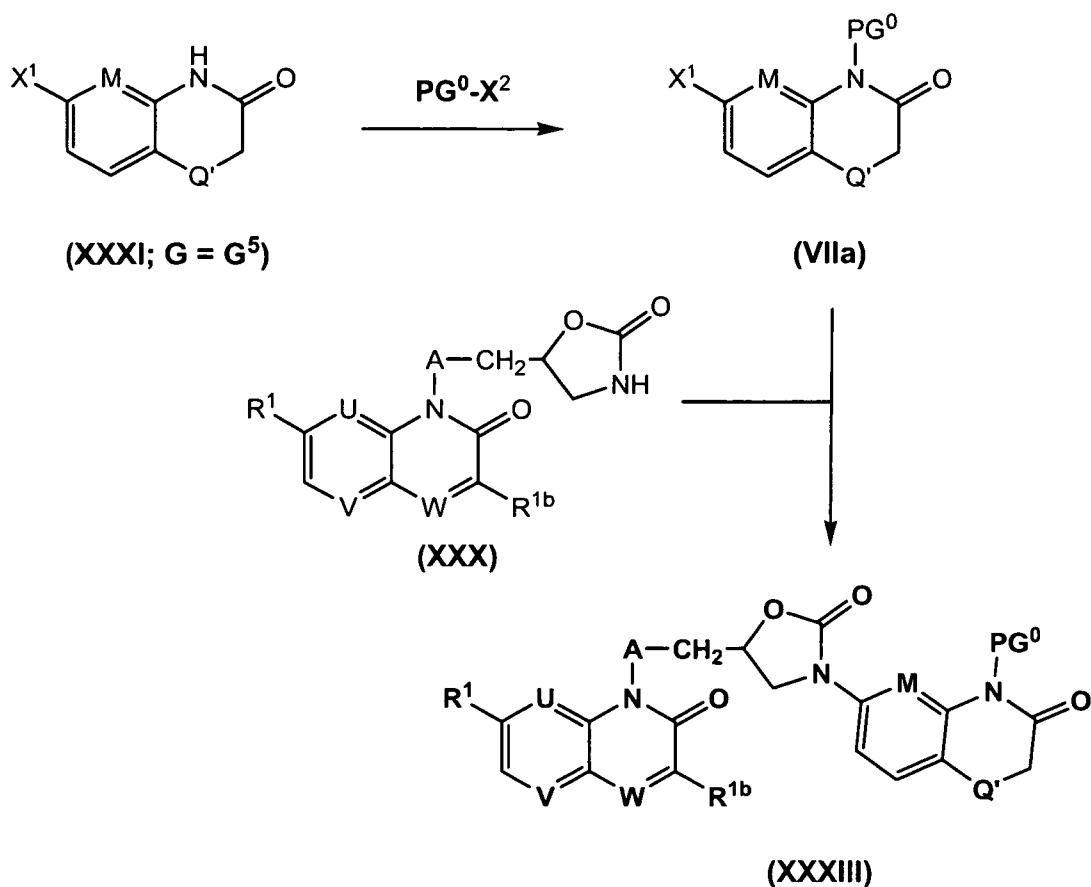


可根據通用合成方法13使式(Va)之已知苯甲基醇氧化為相應羧酸。接著，可使式(Vb)之所得羧酸與二苯基磷醯基疊氮化物在t-BuOH存在下在40°C與100°C之間反應，從而得到式(Vc)之胺基甲酸酯。根據通用合成方法9獲得式

在連續保護式(IIIb)化合物之羥基(參看流程3)、根據通用合成方法9移除胺基保護基且根據通用反應方法2與q為1之式(XII)之中間物反應之後，可獲得式(XXXII)之中間物。

式(XXXIII)化合物之製備：

式(XXXIII)化合物可如下文流程7中所概述來製備。



流程 7

在流程7中， X^1 及 X^2 各自獨立地表示諸如溴或氯之鹵素且 PG^0 表示(4-甲氧基苯基)甲基、(2,4-二甲氧基苯基)甲基或(3,4-二甲氧基苯基)甲基。

藉由在諸如 CS_2CO_3 之鹼存在下以式 PG^0-X^2 之鹵化物使G為 G^5 且X為 X^1 之式(XXXI)化合物烷基化來獲得式(VIIa)化

合物。與標題為「式(I)化合物之製備」之部分的i)部分之方法類似地，可接著藉由使式(XXX)化合物與式(VIIa)化合物反應來獲得式(XXXIII)化合物。

特定起始化合物之製備：

式(Ic)之中間物可藉由使3-羥基氮雜環丁烷與4-溴-丁-1-烯反應，接著根據[通用合成方法1]使醇官能活化為甲磺酸酯且與丙酮中之NaI反應來獲得，或與*Heterocycles* (2002), 56(1-2), 433-442類似地自市售2,3-二溴-1-丙胺及高苯甲基溴獲得。

R為Me且PG為Boc或Cbz之式(IIc)之烯胺為市售的(CAS 55477-80-0及21149-17-7)。

PG為Boc或Cbz之式(IIIa)之氣醇衍生物為市售的(CAS 641617-19-8、641617-18-7及415684-05-8)。

式(IIIc)化合物為市售的(CAS 254454-54-1)。

式(IIIi)化合物為市售的($R^1=MeO$: CAS 531-59-9)，或根據EP 185319來製備(例如 $R^1=F$: CAS 71428-25-6)。

式(IIIe)之硝基衍生物為市售的(例如 $R^1=OMe$ ， $U=CH$ 且 $X^a=Br$: CAS 98447-30-4； $R^1=OMe$ ， $U=N$ 且 $X^a=Br$: CAS 3442996-05-5； $R^1=F$ ， $U=CH$ 且 $X^a=Br$: CAS 700-36-7； $R^1=Cl$ ， $U=N$ 且 $X^a=Cl$: CAS 58602-02-1)。

式(III f)之氮雜環丁烷為市售的(例如 $PG^1=Cbz$ 或Boc: CAS 112257-20-2及193269-78-2)。

式(IVa)之環氧化物為市售的($q=1$ ， $PG^1=TBDMS$: CAS 78906-15-7)，或根據已知程序來製備(例如 $q=3$ ，

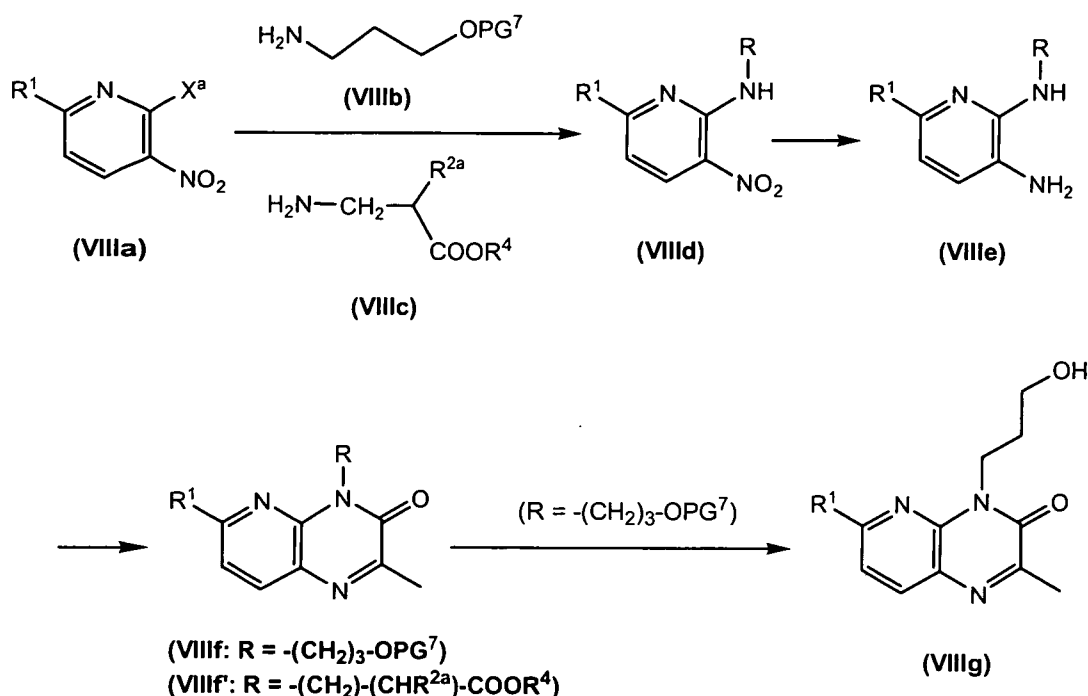
PG¹=TBDMS: EP 518672 ; q=2 , PG¹=TBDMS: WO 2007/144423)。

式 (IVb) 化合物為市售的 (Y=NBoc: CAS 127589-93-9 ; Y=O: CAS 5736-03-8)。

式 (IVc) 化合物為市售的 (Y=O: CAS 5736-06-1 ; Y=NH: CAS 159585-65-6)。

式 (Va) 之醇為市售的，或可根據 WO 03/087098、WO 02/056882 及 WO 2007/071936 來製備。

式 (VIII f)、(VIII f') 及 (VIII g) 化合物可如下文流程 8 中所述來製備。



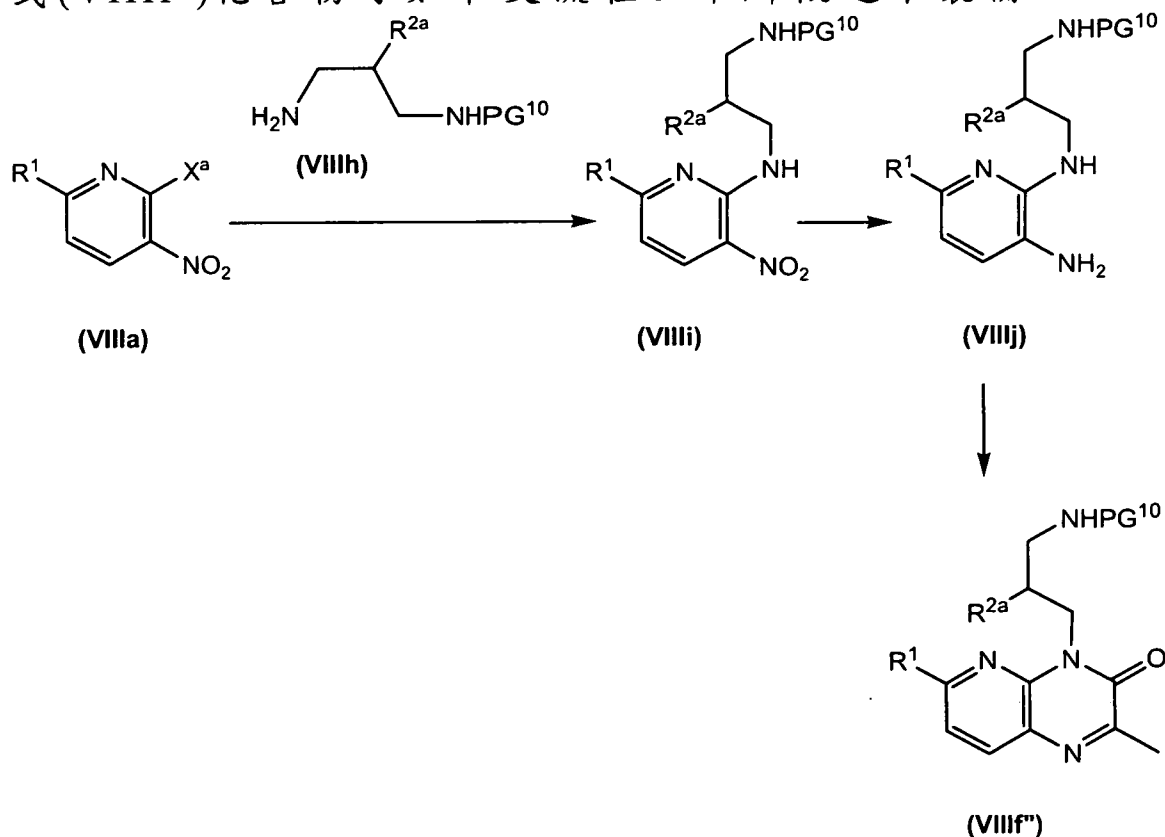
流程 8

在流程 8 中，X^a 表示諸如氯之鹵素，R 表示 -(CH₂)₃-OPG⁷ 或 -CH₂-(CHR^{2a})-COOR⁴，R^{2a} 表示 H、-OPG⁸ 或 -NHPG⁹，R⁴ 表示烷基或苯甲基，PG⁷ 及 PG⁸ 各自表示諸如 TBDMS 之羥基保護基，且 PG⁹ 表示諸如 Cbz、Fmoc 或 Boc 之胺基保護

基。

因此，可使式(VIIIa)化合物與式(VIIIb)或(VIIIc)之中間物反應，從而得到式(VIIId)化合物，其中R為 $-(\text{CH}_2)_3\text{-OPG}^7$ 或 $-\text{CH}_2\text{-(CHR}^{2a}\text{)-COOR}^4$ 。接著，可將式(VIIId)化合物還原為式(VIIIe)之相應二胺基衍生物。接著，可使該等二胺基衍生物與丙酮酸烷酯反應，從而得到式(VIIIf)或(VIIIf')之吡啶并[2,3-b]吡嗪-3-酮衍生物。接著，可將式(VIIIf)化合物去保護以產生式(VIIIg)化合物。

式(VIIIf'')化合物可如下文流程8a中所概述來製備。



流程 8a

在流程8a中， X^a 表示諸如氯之鹵素， R^{2a} 表示H、 $-\text{OPG}^{11}$ 或 $-\text{NHPG}^{12}$ ， PG^{11} 表示諸如TBDMS之羥基保護基，且 PG^{10} 及 PG^{12} 各自表示諸如Cbz、Fmoc或Boc之胺基保護基。

因此，可使式(VIIIa)化合物與式(VIIIh)之中間物反應，

從而得到式(VIIIi)化合物。接著，可將式(VIIIi)化合物還原為式(VIIIj)之相應二胺基衍生物。接著，可使該等二胺基衍生物與丙酮酸烷酯反應，從而得到式(VIIIf")之吡啶并[2,3-b]吡嗪-3-酮衍生物。

式(VIIIb)、(VIIIc)及(VIIIh)之中間物為市售的(例如，3-胺基-N-[(苯基甲氧基)羰基]-L-丙胺酸第三丁酯)，或根據文獻程序來獲得(例如，(2S)-3-胺基-2-[[[(第三丁基)二甲基矽烷基]氧基]-丙酸甲酯：*Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2008), 18(3), 1058-1062；N-[(2S)-3-胺基-2-[[[(第三丁基)二苯基矽烷基]氧基]丙基]-胺基甲酸第三丁酯：*J. Am. Chem. Soc.* (2008), 130(6), 1836-1838)。

在以下實例中描述本發明之特定實施例，其用以更詳細地說明本發明而不以任何方式限制其範疇。

實驗部分

所有溫度均以 $^{\circ}\text{C}$ 陳述。藉由 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz)(Varian Oxford)；或藉由 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz)(Bruker Advance 400)表徵化合物。化學位移 δ 係相對於所用溶劑以ppm形式給出；多重性：s=單峰，d=雙重峰，t=三重峰，q=四重峰，p=五重峰，hex=六重峰，hep=七重峰，m=多重峰，br=寬峰，偶合常數係以Hz給出。或者，化合物係藉由LC-MS(Sciex API 2000，其具有Agilent 1100二元泵與DAD及ELSD；或Agilent四極MS 6140，其具有Agilent 1200二元泵、DAD及ELSD)；藉由TLC(來自Merck之TLC板，矽膠60 F₂₅₄)；或藉由熔點來表徵。化合物係藉由矽膠60A層析

來純化。NH₄OH在用於CC時為25%水溶液。

在固定相(諸如快速分離 Zorbax SB C18(1.8 μm)管柱或快速分離 Zorbax Eclipse Plus C18(1.8 μm)管柱)上進行 HPLC。HPLC之典型條件為溶離劑A(水:乙腈 95:5與0.1%甲酸, 存在或不存在5 mmol/L 甲酸銨)與溶離劑B(乙腈:水 95:5與0.1%甲酸, 存在或不存在5 mmol/L 甲酸銨)之梯度, 流動速率為0.8 mL/min至5 mL/min。可將外消旋體分離為其如上所述之對映異構體。對掌性 HPLC之較佳條件為: ChiralPak AD(4.6×250 mm, 5 μm)管柱, 在rt下使用溶離劑A(EtOH, 在二乙胺(其量為例如0.1%)存在下)與溶離劑B(Hex)之等度混合物(例如比率為10/90), 流動速率例如為0.8 mL/min。

程序:

程序A: 環氧化物開環:

在80°C下, 將環氧化物(1 mmol)及胺(1 mmol)於EtOH/H₂O(9:1, 1至5 mL)中之溶液加熱12 h。在減壓下移除揮發物且藉由CC層析來純化殘餘物。若環氧化物含有TBDMS基團, 則亦可在MeCN中在3 eq. LiClO₄存在下進行反應。

程序B: 以CDI形成嘔啞啉酮

在50°C下加熱胺基醇(1 mmol)及CDI(1-2 eq.)於THF(2 mL)中之溶液, 直至反應完成。使混合物在EA(20 mL)與水(20 mL)之間分溶, 以鹽水(20 mL)洗滌有機相, 經MgSO₄乾燥且濃縮。

程序 C：胺之 Cbz 保護：

以 Cbz-Cl(1.05 eq.) 逐滴處理胺(1 mmol)、NaHCO₃ 飽和水溶液(2 mL)及丙酮(2 mL)之混合物。在 CO₂ 停止放出之後，使混合物在 EA 與碳酸氫鹽水溶液之間分溶，經 MgSO₄ 乾燥有機層且濃縮。

程序 D：甲磺酸酯之形成：

將醇(4 mmol)於 DCM(20 mL)中之溶液冷卻至 0°C。添加 DIPEA(1.2 eq)及 MsCl(1.1 eq.) 且在 0°C 下將混合物攪拌 1 h。將混合物以 DCM 稀釋且以水洗滌。使有機相經 MgSO₄ 乾燥且濃縮以得到呈無色固體之所需甲磺酸酯，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

程序 E：Boc 去保護：

將經 Boc 保護之胺(1 mmol)溶解於 DCM(5 mL)中且以 TFA(2 mL)處理。將混合物在 rt 下攪拌 1 h，在真空中濃縮且溶解於 DCM/NH₄OH 中。以水洗滌有機層，經 MgSO₄ 乾燥且濃縮。視情況在 Et₃SiH 存在下進行反應。

程序 F：矽烷基醚移除：

以 TBAF 溶液(1 M 於 THF 中，1 eq.) 處理矽烷基醚(4 mmol)於 THF(10 mL)中之溶液。將溶液在 0°C 下攪拌 2 h 且在 rt 下攪拌 1-12 h 直至反應完成，之後添加水及 EA。以 EA 萃取水相。以鹽水洗滌經合併之有機層，經 MgSO₄ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。使殘餘物自醚/EA 結晶以得到所需醇。

程序 G：自丁酸縮水甘油酯及經 Cbz 保護之胺獲得之嗎啉

啞酮：

將經Cbz保護之胺(10 mmol，根據程序C製備)於THF(60 mL)中之溶液冷卻至-78°C，隨後逐滴添加n-BuLi(己烷中之2.5 M溶液，1.2 eq.)。將混合物在-78°C下攪拌1 h且接著溫至-15°C。在此溫度下，逐滴添加(S或R)-丁酸縮水甘油酯(1.2 eq.)。在rt下，將混合物攪拌隔夜。添加Cs₂CO₃(刮勺之尖)且在40°C下加熱混合物直至完全轉化。將混合物以EA稀釋且以NH₄Cl飽和溶液及水洗滌。使有機層經MgSO₄乾燥，在減壓下濃縮且藉由CC純化。或者，亦可在rt下使用DMF中之3 eq. LiOtBu來進行反應。

程序H：丙烯酸酯上之邁克爾加成(Michael addition)

在所需丙烯酸酯衍生物(1 eq.)及CsF(0.1 eq.)存在下，使喹啉酮衍生物(3.5 mmol)於MeCN(7 mL)中之溶液回流。將反應混合物以EA(35 mL)稀釋且以水(40 mL)萃取。以EA反洗有機層且經MgSO₄乾燥經合併之有機層，在減壓下蒸發。將殘餘物原樣用於以下步驟中。

程序I：還原性胺化

在rt下，將第一胺(1 mmol)及醛或酮(1 mmol)於DCE/MeOH 1:1(10 mL)中之溶液攪拌隔夜。添加NaBH₄(2-5 eq.)且使反應再進行一小時。以DCM及NH₄OH水溶液稀釋反應。以水洗滌有機相，經MgSO₄乾燥且濃縮。

程序J：自酯形成醛

將酯(1.46 mmol)於甲苯(22 mL)中之溶液冷卻至-78°C且以DI BAH(2.6 mL，4.38 mmol，3 eq.)，甲苯中之約1.7 M

溶液)逐滴處理。在此溫度下進一步將混合物攪拌2 h且藉由逐滴添加洛瑟耳鹽(飽和溶液, 4 mL)來中止。使反應混合物達到室溫。將溶液以EA(20 mL)稀釋且以洛瑟耳鹽之飽和溶液(15 mL)處理。分離有機相且以EA萃取水層。以洛瑟耳鹽之飽和溶液(15 mL)洗滌經合併之有機層, 經MgSO₄乾燥, 過濾且在減壓下濃縮。藉由CC純化粗產物。

程序K: 酯水解

在50°C下, 在4 N HCl於二噁烷中之混合物(7.5 mL; 2:1)中將酯(304 mg)之溶液攪拌8 h。以EA(20 mL)及水(20 mL)稀釋溶液。分離兩相, 以EA(20 mL)洗滌水層。以鹽水(20 mL)洗滌經合併之有機層且經MgSO₄乾燥, 過濾, 在減壓下濃縮且將其用於下一步驟中。

程序L: 使用丙基膦酸酐進行醯胺偶合:

以T3P(EA中之約50%丙基膦酸酐溶液, 0.162 mL, 0.275 mmol, 1.1 eq.)逐滴處理DIPEA(0.124 mL, 0.75 mmol, 3 eq.)、酸(0.25 mmol, 1 eq.)及胺(70 mg, 0.25 mmol, 1 eq.)於DMF(2 mL)中之溶液。將反應混合物在rt下攪拌6 h, 以EA(2 mL)及水(2 mL)稀釋, 且過濾。在水、EA/MeOH(1:2)中濕磨粗產物且過濾。依次以DCM/醚(1:1)及醚洗滌固體, 且在HV下乾燥, 從而得到所需醯胺。

程序M: 胺之烷基化

在70°C下, 將胺(0.5 mmol)、甲磺酸酯或碘化物(0.5 mmol)及DIPEA(1.2 eq.)於DMSO(3 mL)中之溶液加熱24

h。使混合物在EA與水之間分溶。將有機層以水及鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且在減壓下濃縮。藉由CC純化殘餘物。

實例之製備

中間物之製備：

中間物A：*(R)*-5-胺基甲基-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-嘓唑啉-2-酮：

A.i. *(S)*-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-5-羥甲基-嘓唑啉-2-酮：

根據程序G，自(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-胺基甲酸苯甲酯(3.0 g, 10.5 mmol)及*(S)*-丁酸縮水甘油酯(1.98 g, 1.2 eq.)製備標題化合物。產量為1.09 g(41%；米色固體)。

¹H NMR (DMSO d₆) δ: 7.13 (d, J=2.5 Hz, 1H), 6.96 (dd, J=2.5, 8.9 Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.9 Hz, 1H), 5.16 (t, J=5.8 Hz, 1H), 4.70-4.50 (m, 1H), 4.30-4.10 (m, 4H), 4.10-3.90 (m, 1H), 4.80-4.70 (m, 1H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.60-4.50 (m, 1H)。

A.ii. 甲烷磺酸*(S)*-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2-側氧基-嘓唑啉-5-基甲酯：

根據程序D，自中間物A.i(1 g, 4 mmol)製備化合物。產量為1.26 g(97%；無色固體)。中間物未經進一步純化即用於下一步驟中。

MS (ESI, m/z): 329.8 [M+H⁺]。

A.iii. *(S)*-5-疊氮基甲基-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己

烯-6-基)-嘓唑啉-2-酮：

以 NaN_3 (0.3 g, 1.2 eq.) 處理中間物 A.ii (1.26 g, 3.8 mmol) 於 DMF (20 mL) 中之溶液且將混合物在 80°C 下加熱隔夜。使混合物冷卻且在醚與水之間分溶。以水及鹽水洗滌有機相，經 MgSO_4 乾燥且濃縮以得到呈無色固體之所需疊氮化物 (0.95 g, 90% 產率)。

MS (ESI, m/z): 277.1 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

A.iv. (R)-5-胺基甲基-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-嘓唑啉-2-酮：

在 1 巴 H_2 下，經 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (0.18 g, 0.1 eq.) 使中間物 A.iii (0.95 g, 3.4 mmol) 於 EtOH/THF (1:1, 40 mL) 中之溶液氫化 3 h。濾出催化劑且在真空中濃縮濾液以得到呈無色固體之所需胺 (0.62 g, 72% 產率)。

^1H NMR (DMSO d_6) δ : 7.12 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J=2.5, 8.9$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 4.60-4.50 (m, 1H), 4.30-4.10 (m, 4H), 3.99 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.79 (dd, $J=6.5, 8.8$ Hz, 1H), 3.90-3.75 (m, 2H)。

MS (ESI, m/z): 251.0 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

中間物 B：6-((R)-5-胺基甲基-2-側氧基-嘓唑啉-3-基)-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮：

B.i. (R)-3-氯-2-羥基-丙基)-胺基甲酸第三丁酯：

根據文獻 (*Org. Process Research and Development* (2003), 7, 533-546)，自 (R)-表氯醇 (25 g, 270 mmol) 起始製備此中間物 (25.6 g, 45% 產率)。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 4.95 (br, 1H), 4.00-3.80 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 2H), 3.50-3.35 (m, 2H), 3.30-3.20 (m, 1H), 1.42 (s, 9H)。

B.ii. (R)-1-環氧乙基(oxiranyl)甲基-胺基甲酸第三丁酯：

將 NaOMe(1.9 g, 34.9 mmol) 添加至中間物 *B.i*(3.66 g, 17.4 mmol) 於 MeOH 中之溶液中。將混合物在 rt 下攪拌 6 h，在真空中濃縮且在水與醚之間分溶。以 NH_4Cl 飽和溶液洗滌有機層，經 MgSO_4 乾燥且濃縮以得到呈無色油狀物之標題環氧化物(1.38 g, 45%產率)。

^1H NMR ($\text{DMSO } d_6$) δ : 4.71 (br, 1 H), 3.52 (m, 1 H), 3.21 (m, 1 H), 3.08 (m, 1 H), 2.77 (m, 1 H), 1.42 (s, 9H)。

B.iii. [(S)-2-羥基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-基胺基)-丙基]-胺基甲酸第三丁酯：

根據程序 A，自中間物 *B.ii*(0.78 g, 4.5 mmol) 及 6-胺基-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮(0.68 g, 4.5 mmol) 起始來合成此胺基醇。在 CC(hex/EA 2:1, 1:1, 1:2) 之後，分離呈米色泡沫之化合物(1.08 g, 68%產率)。

MS (ESI, m/z): 354.2 [$\text{M}+\text{H}^+$]。

B.iv. [(R)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-呋唑啉-5-基甲基]-胺基甲酸第三丁酯：

根據程序 B(為推動反應完成，添加 NaH(1 eq.)，在 rt 下繼續攪拌隔夜)，自 *B.iii*(1.5 g, 4.2 mmol) 及 CDI(0.78 g, 1.1 eq.) 獲得化合物。藉由 CC(hex/EA 1:2) 純化化合物，得到呈粉紅色泡沫之呋唑啉酮(0.61 g, 38%產率)。

^1H NMR (DMSO d_6) δ : 10.56 (s, 1 H), 7.30 (m, 2 H), 7.18 (m, 1 H), 7.08 (dd, $J=8.5, 2.3$ Hz, 1 H), 4.66 (m, 1 H), 4.02 (m, 1 H), 3.73 (dd, $J=8.8, 6.2$ Hz, 1 H), 3.40 (s, 2H), 3.30-3.20 (m, 2H), 1.34 (s, 9 H)。

B.v. 6-((R)-5-胺基甲基-2-側氧基-嘓唑啉-3-基)-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮：

根據程序E移除中間物 *B.iv* (0.6 g, 1.58 mmol) 之 Boc 基團。分離呈米色泡沫之標題胺 (0.37 g, 85% 產率)。

MS (ESI, m/z): 280.2 [$M+H^+$]。

中間物 C：甲烷磺酸 (*S*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-嘓唑啉-5-基甲酯：

C.i 6-[(*S*)-3-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基)-2-羥基-丙胺基]-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮：

向第三丁基-二甲基-((*S*)-1-環氧乙基甲氧基)-矽烷(商業；10.0 g, 53 mmol)於 MeCN (160 mL) 中之溶液中添加 LiClO_4 (16.9 g, 159 mmol)。添加 6-胺基-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮(商業；8.72 g, 53.1 mmol)且將混合物在 50°C 下攪拌 6 h。在真空中移除溶劑且藉由 CC(DCM/MeOH/ NH_4OH 1000:25:2 \rightarrow 1000:100:2) 純化殘餘物以得到呈淡棕色泡沫之標題化合物 (10.24 g, 55% 產率)。

MS (ESI, m/z): 353.3 [$M+H^+$]。

C.ii. 6-[(*S*)-5-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基甲基)-2-側氧基-嘓唑啉-3-基]-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮：

在 50°C 下，將中間物 *C.i* (10.24 g, 29 mmol) 及 CDI (9.71

g, 58.1 mmol)於THF(140 mL)中之溶液加熱2 h; 在真空中濃縮混合物且使其在EA與水之間分溶。以鹽水洗滌有機層, 經MgSO₄乾燥且在減壓下濃縮。以醚濕磨殘餘物以得到呈淡黃色固體之標題中間物(6.30 g, 57%產率)。

MS (ESI, m/z): 379.2 [M+H⁺]

C.iii. 6-((S)-5-羥甲基-2-側氧基-噁唑啉-3-基)-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮:

在0°C下, 以TBAF(1 M於THF中, 16.6 mL)處理中間物C.ii(6.30 g, 16.6 mmol)於THF(20 mL)中之懸浮液。將黃色溶液在0°C下攪拌3 h且接著在水與EA之間分溶。以EA萃取水相(3次)。以鹽水洗滌經合併之有機層, 經MgSO₄乾燥, 過濾且在減壓下濃縮。以EA濕磨粗產物以得到呈無色固體之標題中間物(3.49 g, 79%產率)。

MS (ESI, m/z): 265.5 [M+H⁺]

C.iv. 甲磺酸(S)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啉-5-基甲酯:

將中間物C.iii(2.44 g, 9.23 mmol)於DCM(50 mL)中之溶液冷卻至0°C。添加DIPEA(3.58 g, 3 eq.)及MS-Cl(1.27 g, 1.2 eq.)且將混合物在0°C下攪拌1 h。將混合物以DCM稀釋且以水洗滌。經MgSO₄乾燥有機相且濃縮。藉由CC(DCM/MeOH 1000:50:4)純化殘餘物以得到呈奶白色固體之標題化合物(1.40 g, 44%產率)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 10.72 (s, 1H), 7.29 (dd, J=2.1, 0.6 Hz, 1H), 6.94 (m, 2H), 4.95 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.49 (m,

2H), 4.11 (t, $J=9.1$ Hz, 1H), 3.73 (m, 2H), 3.23 (s, 3H)。

MS (ESI, m/z): 343.2 $[M+H^+]$ 。

中間物 D：(RS)-甲烷磺酸 2-[2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-呋啶-5-基]-乙酯：

D.i. (RS)-6-[4-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基)-2-羥基-丁胺基]-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮：

根據程序 A，自 EtOH/水 9:1 (140 mL) 中之 (RS)-第三丁基二甲基-(2-環氧乙基-乙氧基)-矽烷 (4 g, 20 mmol, 根據 *Heterocycles* (1987), 25(1), 329-32 製備) 及 6-胺基-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮 (4 g, 20 mmol) 起始獲得化合物。藉由 CC(DCM/MeOH/NH₄OH 1000:50:4) 純化化合物，得到棕色油狀物 (2.2 g, 29% 產率)。

MS (ESI, m/z): 383.2 $[M+H^+]$ 。

D.ii. (RS)-6-{5-[2-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基)-乙基]-2-側氧基-呋啶-3-基}-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮：

根據程序 B，自中間物 D.i 獲得標題中間物且在 CC(DCM/MeOH/NH₄OH 1000:50:4) 之後將其分離為橙色固體 (1.53 g, 65% 產率)。

MS (ESI, m/z): 409.4 $[M+H^+]$ 。

D.iii. (RS)-6-[5-(2-羥基-乙基)-2-側氧基-呋啶-3-基]-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮：

根據程序 F，自中間物 D.ii (1.50 g, 3.67 mmol) 起始來製備化合物。使殘餘物自 醚/EA 再結晶以得到呈米色固體之標題中間物 (730 mg, 68% 產率)。

MS (ESI, m/z): 295.1 $[M+H^+]$ 。

D.iv. (RS)-甲磺酸 2-[2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啉-5-基]-乙酯：

根據程序 D，自中間物 *D.iii* (700 mg, 2.34 mmol) 起始來獲得化合物。藉由 CC(DCM/MeOH/NH₄OH 1000:50:4) 純化黃色殘餘物，得到呈米色固體之標題中間物 (795 mg, 90% 產率)。

MS (ESI, m/z): 373.1 $[M+H^+]$ 。

中間物 E：6-((S)-5-碘甲基-2-側氧基-噁唑啉-3-基)-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮：

E.i. 6-[(S)-3-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基)-2-羥基-丙胺基]-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮：

向第三丁基-二甲基-((S)-1-環氧乙基甲氧基)-矽烷(商業；13.0 g, 69 mmol)於 MeCN(220 mL)中之溶液中添加 LiClO₄(22 g, 207 mmol)。添加 6-胺基-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮(商業；11.45 g, 64 mmol)且將混合物在 50°C 下攪拌 6 h。在真空中移除溶劑且藉由 CC(DCM/MeOH/NH₄OH 1000:25:2→1000:100:2)純化殘餘物以得到呈淡棕色泡沫之標題化合物(11.16 g, 44%產率)。

MS (ESI, m/z): 353.3 $[M+H^+]$ 。

E.ii. 6-[(S)-5-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基甲基)-2-側氧基-噁唑啉-3-基]-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮：

在 50°C 下，將中間物 *E.i* (11.16 g, 30 mmol) 及 CDI (5.57 g, 33 mmol) 於 THF (130 mL) 中之溶液加熱 2 h；在真空中

濃縮混合物且使其在EA與水之間分溶。將一些結晶產物過濾且以H₂O及EA洗滌以得到5.21 g固體。以鹽水洗滌有機層，經MgSO₄乾燥且在減壓下濃縮。藉由CC(DCM/MeOH 1000:50:4)純化殘餘物以得到額外2.28 g無色固體(總共7.49 g, 63%產率)。

MS (ESI, m/z): 379.2 [M+H⁺]

E.iii. 6-((S)-5-羥甲基-2-側氧基-噁唑啉-3-基)-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮：

在0°C下，以TBAF(1 M於THF中，29.1 mL)處理中間物E.ii(11.49 g, 29.1 mmol)於THF(30 mL)中之懸浮液。將黃色溶液在0°C下攪拌3 h且接著在水與EA之間分溶。將一些結晶產物過濾且以H₂O及EA洗滌以得到6.49 g固體。以EA萃取水相(3次)。以鹽水洗滌經合併之有機層，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。以EA濕磨粗產物以得到1.23 g(總共7.72 g奶白色固體，95%產率)。

MS (ESI, m/z): 265.5 [M+H⁺]

E.iv. 甲苯-4-磺酸(S)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啉-5-基甲酯：

向中間物E.iii(3.22 g, 11.5 mmol)及DMAP(1.40 g, 11.5 mmol)於冷卻至0°C之DCM(80 mL)中之溶液中添加TEA(4.6 mL, 33.3 mmol)及TsCl(2.19 g, 11.5 mmol)於DCM(15 mL)中之溶液。在rt下將混合物攪拌隔夜，之後添加水。將所得固體過濾且乾燥以得到呈米色固體之標題化合物(4.19 g, 84%產率)。

MS (ESI, m/z): 435.2 [M+H⁺].

E.v. 6-((S)-5-碘甲基-2-側氧基-噁唑啉-3-基)-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮：

將中間物 *E.iv* (4.19 g, 9.64 mmol) 及 NaI (5.78 g, 38.57 mmol) 於丙酮 (70 mL) 中之懸浮液回流 5 h。蒸發溶劑且以水/DCM 萃取殘餘物。藉此使所需產物沈澱為淡米色固體 (3.40 g; 90% 產率)。

MS (ESI, m/z): 391.1 [M+H⁺].

中間物 F：7-氟-6-((S)-5-碘甲基-2-側氧基-噁唑啉-3-基)-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮：

F.i. 6-胺基-7-氟-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮：

自 1,5-二氟-2,4-二硝基-苯 (5 g) 起始且根據文獻 (*Biosci. Biotechnol., Biochem.* 1994, 58, 788) 中所述之程序，分離呈米色固體之標題苯胺 (2 g, 55% 產率)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 10.28 (s, 1 H), 6.94 (d, J=10.8 Hz, 1H), 6.40 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.31 (s, 2H)。

F.ii. 7-氟-6-((S)-5-氟甲基-2-側氧基-噁唑啉-3-基)-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮：

自中間物 *F.i* (1 g, 5.05 mmol) 及 (S)-表氟醇 (0.4 ml) 起始且根據程序 A 及 B，分離呈棕色固體之標題中間物 (380 mg, 30% 產率)。

MS (ESI, m/z): 317.1 [M+H⁺].

F.iii 7-氟-6-((S)-5-碘甲基-2-側氧基-噁唑啉-3-基)-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮：

以 NaI 處理中間物 *F.ii* (0.38 g, 1.5 mmol) 於回流下之 2-丁酮 (3 mL) 中之飽和溶液且在回流下 (80°C) 加熱兩晚。將混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮且以水消化，劇烈攪拌 5 min 且過濾。藉由 CC(Hept/EA 1:1, EA/MeOH 9:1) 純化沈澱之產物以得到 390 mg (80% 產率) 米色固體。

MS (ESI, m/z): 409.1 [M+H⁺].

中間物 **G**: (*S*)-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-5-碘甲基-嘓唑啉-2-酮:

G.i. (*S*)-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-5-羥甲基-嘓唑啉-2-酮:

將 (2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-胺基甲酸苯甲酯 (13.0 g, 45.6 mmol) 於 THF (220 mL) 中之溶液冷卻至 -78°C，隨後逐滴添加 *n*-BuLi (29.5 mL 於 Hex 中之 2.36 M 溶液，1.1 eq.)。將混合物在 -78°C 下攪拌 1 h 且接著溫至 -15°C。在此溫度下，逐滴添加 (*S*)-丁酸縮水甘油酯 (7.37 g, 1.1 eq.)。在 rt 下將混合物攪拌隔夜。添加 Cs₂CO₃ (刮勺之尖) 且在 40°C 下加熱混合物直至完全轉化。將混合物以 EA 稀釋且以 NH₄Cl 飽和水溶液及水洗滌。經 MgSO₄ 乾燥有機層且濃縮。藉由 CC(Hex/EA 2:1, 1:1) 純化殘餘物以得到呈灰色固體之標題中間物 (7.04 g, 62% 產率)。

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ : 7.13 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J=2.5, 8.9$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 5.16 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 4.70-4.50 (m, 1H), 4.30-4.10 (m, 4H), 4.10-3.90 (m, 1H), 4.80-4.70 (m, 1H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.60-4.50

(m, 1H)。

G.ii. 甲烷磺酸(S)-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2-側氧基-嘓啞啉-5-基甲酯：

將中間物 *G.i* (7.0 g, 27.9 mmol) 於 DCM (140 mL) 中之溶液冷卻至 0°C。添加 DIPEA (5.70 mL, 1.2 eq.) 及 MsCl (2.40 mL, 1.1 eq.) 且在 0°C 下將混合物攪拌 1 h。將混合物以 DCM 稀釋且以水洗滌。將有機相經 MgSO₄ 乾燥且濃縮以得到呈無色固體之標題中間物 (9.0 g, 98% 產率)。

MS (ESI, m/z): 330.3 [M+H⁺]。

G.iii. (S)-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-5-碘甲基-嘓啞啉-2-酮：

在回流下，將中間物 *G.ii* (9.0 g, 27.3 mmol) 及 NaI (16.4 g, 4 eq.) 於丙酮 (150 mL) 中之混合物加熱 20 h。蒸發溶劑且以水/DCM 萃取殘餘物。以鹽水洗滌有機層，經 MgSO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。以醚/EA 濕磨殘餘物以得到呈奶白色固體之標題中間物 (6.91 g, 70% 產率)。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.07 (d, J=2.6 Hz, 1 H), 6.98 (dd, J=9.1, 2.6 Hz, 1 H), 6.85 (d, J=8.9 Hz, 1 H), 4.68 (m, 1 H), 4.24 (s, 4 H), 4.10 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 3.72 (dd, J=9.1, 5.9 Hz, 1 H), 3.46 (m, 1 H), 3.33 (m, 1 H)。

MS (ESI, m/z): 362.2 [M+H⁺]。

中間物 H：甲烷磺酸 2-[(R)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-嘓啞啉-5-基]-乙酯

H.i. 第三丁基-二甲基-((R)-2-環氧乙基-乙氧基)-矽烷及

(2S)-4-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基)-丁烷-1,2-二醇：

與 Kishi 等人, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3997(中間物 S2-3)類似地，經由 (*RS*)-第三丁基-二甲基-(2-環氧乙基-乙氧基)-矽烷(根據 *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1093 製備)之水解動力學拆分來製備標題中間物。在 CC(Hept/EA 2:1)之後分離兩種化合物：

第一溶離化合物：第三丁基-二甲基-((*R*)-2-環氧乙基-乙氧基)-矽烷(無色油狀物，25.3 g，48%產率)。¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.77 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.04 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.51 (dd, J=5.0, 2.9 Hz, 1H), 1.74 (m, 2H), 0.90 (d, J=0.6 Hz, 9H), 0.06 (s, 6H)。

第二溶離化合物：(2S)-4-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基)-丁烷-1,2-二醇(無色油狀物，24.9 g，43%產率)。¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.89 (m, 3H), 3.62 (s, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.42 (br. s, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.09 (s, 6H)。

H.ii. 6-[(*R*)-4-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基)-2-羥基-丁胺基]-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮：

在 80°C 下，將 6-胺基-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮(10.68 g，59.3 mmol；商業)及第三丁基-二甲基-((*R*)-2-環氧乙基-乙氧基)-矽烷(如 *H.i* 中所述，12.0 g，59.3 mmol)於 9-1 EtOH/H₂O(320 mL)中之溶液加熱 2 天。在減壓下濃縮混合物。可藉由添加醚/MeOH，接著過濾來移除殘餘之起始苯胺。在減壓下濃縮含有產物之母液以得到呈棕色油狀物之

標題中間物(18.8 g, 83%產率), 將其原樣用於下一步驟中。

MS (ESI, m/z): 383.2 $[M+H^+]$ 。

H.iii. 6- $\{(R)\text{-}5\text{-}[2\text{-}(\text{第三丁基-二甲基-矽烷基氧基})\text{-乙基}]\text{-}2\text{-側氧基-噁唑啉-3-基}\}$ -4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮:

在50°C下, 將中間物 *H.ii*(23.5 g, 49.1 mmol)及 CDI(9.57 g, 1.2 eq.)於 THF(250 mL)中之溶液加熱隔夜。在減壓下濃縮混合物且使其在EA與水之間分溶。以EA再一次萃取水層且使經合併之有機層經 $MgSO_4$ 乾燥且濃縮。藉由 CC(DCM/MeOH/ NH_4OH 1000:50:4)純化殘餘物以得到呈無色固體之標題中間物(8.4 g, 42%產率)。

MS (ESI, m/z): 409.3 $[M+H^+]$ 。

H.iv. 6- $[(R)\text{-}5\text{-}(2\text{-羥基-乙基})\text{-}2\text{-側氧基-噁唑啉-3-基}]\text{-}4H\text{-}$ 苯并[1,4]噻嗪-3-酮:

在0°C下, 以 TBAF(THF 中之 1 M 溶液, 24.7 mL, 1.2 eq.)處理中間物 *H.iii*(8.4 g, 20.6 mmol)於 THF(50 mL)中之溶液。在0°C下, 將溶液攪拌 6 h。使混合物在水與EA之間分溶且以EA萃取水相(3次)。將經合併之有機層以水及鹽水洗滌, 經 $MgSO_4$ 乾燥且濃縮。以醚/EA濕磨殘餘物以得到呈奶白色固體之標題中間物(4.79 g, 79%產率)。

MS (ESI, m/z): 295.5 $[M+H^+]$ 。

H.v. 甲烷磺酸 2- $[(R)\text{-}2\text{-側氧基-}3\text{-}(3\text{-側氧基-}3,4\text{-二氫-}2H\text{-}$ 苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啉-5-基]-乙酯:

將中間物 *H.iv*(4.7 g, 16.0 mmol)及 DIPEA(7.54 mL, 2.9

eq.)於無水DCM(80 mL)中之溶液冷卻至0°C且以MsCl(1.50 mL, 1.2 eq.)逐滴處理。在0°C下,將所得混合物攪拌1 h。添加水及DCM且分離各相。使有機層經MgSO₄乾燥且在減壓下濃縮。藉由CC(DCM/MeOH/ NH₄OH 1000:50:4)純化殘餘物以得到呈奶白色固體之標題中間物(5.80 g, 98%產率)。

MS (ESI, m/z): 373.4 [M+H⁺]

中間物 I: 甲烷磺酸 2-[(S)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]嘓嗪-6-基)-嘓唑啉-5-基]-乙酯:

I.i. 甲苯-4-磺酸(S)-4-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基)-2-羥基-丁酯:

向(2S)-4-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基)-丁烷-1,2-二醇(23.9 g, 108 mmol, *H.i*之第二溶離化合物)及DMAP(2.65 g, 0.2 eq.)於DCM(80 mL)中冷卻至0°C之溶液中添加TEA(43.8 mL, 2.9 eq.)及p-TsCl(20.7 g, 1 eq.)於DCM(15 mL)中之溶液。混合物在rt攪拌5 h,倒於NaHCO₃上且以DCM萃取。有機層經MgSO₄乾燥且濃縮。殘餘物藉由CC(Hept/EA 2:1)純化以得到呈無色油狀之標題中間物(31.3 g, 77%產率)。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.80 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.34 (d, J=7.6 Hz, 2H), 4.02 (m, 3H), 3.80 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.27 (m, 1H), 0.87 (s, 9H), 0.05 (s, 6H)。

I.ii. 第三丁基-二甲基-((S)-2-環氧乙基-乙氧基)-矽烷:

向中間物 *I.i*(31.1 g, 83.1 mmol)於THF(350 mL)中之溶

液中添加 2 M NaOH(35 mL)，混合物在 rt 劇烈攪拌 3 h。將混合物溶解於 1 M NaOH(200 mL) 中且以 TBME 萃取(2次)。合併之有機層以水及鹽水洗，經 MgSO₄ 乾燥且濃縮。所得油狀物由 Kugelrohr-蒸餾(約 70°C，在 0.1 毫巴下)純化以得到呈無色油狀之標題中間物(14.7 g，87%產率)。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.77 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.04 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.51 (dd, J=5.0, 2.9 Hz, 1H), 1.74 (m, 2H), 0.90 (d, J=0.6 Hz, 9H), 0.06 (s, 6H)。

I.iii. 6-[(S)-4-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基)-2-羥基-丁胺基]-4H-苯并[1,4]喹啉-3-酮：

6-胺基-4H-苯并[1,4]喹啉-3-酮(5.03 g，30.6 mmol；商業可得)及中間物 I.ii(6.2 g，1 eq.)於 9-1 EtOH/H₂O(180 mL)中之溶液在 80°C 加熱 2 天。在減壓下濃縮混合物。可由添加 醚/MeOH，接著過濾移除殘餘之起始苯胺。含有產物之母液在減壓下濃縮以得到呈棕色油狀之標題中間物(9.45 g，84%產率)，如此用於下一步驟中。

MS (ESI, m/z): 367.2 [M+H⁺]。

I.iv. 6-[(S)-5-[2-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基)-乙基]-2-側氧基-喹啉-3-基]-4H-苯并[1,4]喹啉-3-酮：

在 50°C 下，將中間物 I.iii(9.4 g，25.6 mmol)及 CDI(4.99 g，1.2 eq.)於 THF(100 mL)中之溶液加熱隔夜。在減壓下濃縮混合物且使其在 EA 與水之間分溶。以 EA 再一次萃取水層且以 0.5 M HCl(2次)及水洗滌經合併之有機層，經 MgSO₄ 乾燥且濃縮。濕磨殘餘物，濾出固體且濃縮母液。

再一次濕磨所得固體，濾出固體且濃縮母液。藉由CC(DCM/MeOH/NH₄OH 1000:50:4)純化殘餘物以得到呈米色固體之標題中間物(2.40 g, 24%產率)。

MS (ESI, m/z): 393.4 [M+H⁺]

I.v. 6-[(S)-5-(2-羥基-乙基)-2-側氧基-喹啉-3-基]-4H-苯并[1,4]喹啉-3-酮：

在0°C下，以TBAF(THF中之1 M溶液，7.33 mL，1.2 eq.)處理中間物I.iv(2.40 g, 6.11 mmol)於THF(12 mL)中之溶液。在0°C下，將溶液攪拌6 h。使混合物在水與EA之間分溶且以EA萃取水相(3次)。以水(3次)及鹽水洗滌經合併之有機層，經MgSO₄乾燥且濃縮。以醚/EA濕磨殘餘物以得到呈奶白色固體之標題中間物(0.82 g, 48%產率)。

MS (ESI, m/z): 279.5 [M+H⁺]

I.vi. 甲烷磺酸2-[(S)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]喹啉-6-基)-喹啉-5-基]-乙酯：

將中間物I.v(0.82 g, 2.95 mmol)及DIPEA(1.4 mL, 2.9 eq.)於無水DCM(15 mL)中之溶液冷卻至0°C且以MsCl(0.28 mL, 1.2 eq.)逐滴處理。在0°C下，將所得混合物攪拌1 h。添加水及DCM且分離各相。使有機層經MgSO₄乾燥且在減壓下濃縮。以MeOH濕磨殘餘物以得到呈米色固體之標題中間物(0.61 g, 58%產率)。

MS (ESI, m/z): 357.3 [M+H⁺]

中間物J：6-[(R)-5-(2-碘-乙基)-2-側氧基-喹啉-3-基]-4H-苯并[1,4]喹啉-3-酮：

在 85°C 下，將中間物 H.v (3.5 g, 9.4 mmol) 及 NaI (4.23 g, 3 eq.) 於 2-丁酮 (35 mL) 中之懸浮液加熱隔夜。在冷卻之後，以 醚/EA (20 mL) 稀釋混合物且以 10% Na₂S₂O₃ 水溶液 (60 mL) 處理。在攪拌 10 min 之後，分離各相且以 EA 洗滌水層。以水 (2 次) 洗滌經合併之有機層，經 MgSO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。以 醚/EA 濕磨殘餘物以得到呈奶白色固體之標題中間物 (3.52 g, 93% 產率)。

MS (ESI, m/z): 405.0 [M+H⁺].

中間物 K: 甲烷磺酸 3-[(R)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-呋啶-5-基]-丙酯

K.i. 6-[(R)-5-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基)-2-羥基-戊基胺基]-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮:

在回流下，將第三丁基-二甲基-((R)-3-環氧乙基-丙氧基)-矽烷 (13 g, 60 mmol, 根據 *Org. Lett.* 2005, 7, 3997 製備) 及 6-胺基-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮 (10.8 g) 於 EtOH/H₂O (9:1, 325 mL) 中之混合物加熱隔夜。在減壓下移除揮發物且藉由 CC (Hept/EA 1:) 純化殘餘物以得到呈棕色油狀物之所需中間物 (6.8 g, 28% 產率)。

MS (ESI, m/z): 397.1 [M+H⁺].

K.ii. 6-[(R)-5-[3-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基)-丙基]-2-側氧基-呋啶-3-基]-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮:

以中間物 K.i (6.7 g, 17 mmol) 起始且使用程序 B，獲得呈橙色固體之標題中間物 (7.8 g, 定量)。

MS (ESI, m/z): 423.4 [M+H⁺].

K.iii. 6-[(R)-5-(3-羥基-丙基)-2-側氧基-噁唑啉-3-基]-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮：

以中間物 *K.ii* (7.1 g, 16.8 mmol) 起始且使用程序 F，獲得呈淡黃色固體之標題中間物 (3.1 g, 60% 產率)。

MS (ESI, *m/z*): 309.1 [M+H⁺].

K.iv. 甲烷磺酸 3-[(R)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啉-5-基]-丙酯：

以中間物 *K.iii* (0.42 g, 1.36 mmol) 起始且使用程序 D，獲得呈米色固體之標題中間物 (0.4 g, 76% 產率)。

MS (ESI, *m/z*): 387.2 [M+H⁺].

中間物 L：甲烷磺酸 2-[(S)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啉-5-基]-乙酯：

L.i. 6-[(S)-4-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基)-2-羥基-丁胺基]-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮：

在 60°C 下，將 6-胺基-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮 (24.5 g, 136 mmol; 商業) 及中間物 *L.ii* (6.2 g, 1 eq.) 及 LiClO₄ (43.4 g, 3 eq.) 於乙腈 (400 mL) 中之懸浮液加熱 4 h。在減壓下濃縮混合物。使混合物在 EA 與水之間分溶。以水及鹽水洗滌有機相，經 MgSO₄ 乾燥且濃縮。藉由 CC (Hept/EA 2:1, 1:1) 純化殘餘物以得到呈黃色固體之所需中間物 (20.6 g, 40% 產率)，將其原樣用於下一步驟中。

MS (ESI, *m/z*): 383.2 [M+H⁺].

L.ii. 6-[(S)-5-[2-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基)-乙基]-2-側氧基-噁唑啉-3-基]-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮：

以中間物 *L.i* (20.0 g, 52.2 mmol) 起始且使用程序 B, 獲得呈米色固體之標題中間物 (18.2 g, 85% 產率)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.39 (s, 1 H), 7.40 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 6.95 (dd, $J=8.5, 2.3$ Hz, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.08 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.79 (m, 4H), 3.41 (s, 2H), 2.01 (m, 2H), 0.90 (m, 9H), 0.07 (d, $J=2.9$ Hz, 6H)。

L.iii. 6-[(*S*)-5-(2-羥基-乙基)-2-側氧基-嘓啞啞-3-基]-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮:

以中間物 *L.ii* (18.0 g, 44 mmol) 起始且使用程序 F, 獲得呈奶白色固體之標題中間物 (7.6 g, 60% 產率)。

MS (ESI, m/z): 295.5 [$\text{M}+\text{H}^+$]。

L.iv. 甲烷磺酸 2-[(*S*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-嘓啞啞-5-基]-乙酯:

以中間物 *L.iii* (3.0 g, 10.2 mmol) 起始且使用程序 D, 獲得呈米色固體之標題中間物 (3.6 g, 96% 產率)。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.56 (s, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.07 (dd, $J=8.8, 2.3$ Hz, 1H), 4.78 (dd, $J=8.2, 6.7$ Hz, 1H), 4.34 (td, $J=6.2, 2.9$ Hz, 2H), 4.12 (t, $J=8.5$ Hz, 1H), 3.73 (dd, $J=8.8, 7.0$ Hz, 1H), 3.42 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.17 (q, $J=6.4$ Hz, 2H)。

MS (ESI, m/z): 373.3 [$\text{M}+\text{H}^+$]。

中間物 M: 外消旋-甲烷磺酸 2-[3-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-*c*]吡啞啞-7-基)-2-側氧基-嘓啞啞-5-基]-乙酯:

M.i. (2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-*c*]吡啞啞-7-基)-胺

基甲酸第三丁酯：

在 80°C 下，將 2,3-二氫-1,4-二氧雜環己烯并[2,3-*c*]吡啶-7-甲酸 (3.2 g；根據 WO 03/042210 製備)、TEA (3 mL) 及 DPPA (4.6 mL) 於 *t*-BuOH 中之懸浮液攪拌隔夜。在減壓下蒸發溶劑且使殘餘物在 EA 與水之間分溶。以鹽水洗滌有機相，經 MgSO₄ 乾燥且在減壓下蒸發。使殘餘物自醚結晶，得到米色固體 (2.9 g；65% 產率)。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.95 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.31 (m, 2H), 4.23 (m, 2H), 1.52 (s, 9H)。

M.ii. 外消旋-5-[2-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基)-乙基]-3-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-*c*]吡啶-7-基)-喹啉-2-酮：

將中間物 *M.i* (3.3 g) 及 2-[2-[[[(第三丁基)二甲基矽烷基]氧基]乙基]-環氧乙烷 (2.65 g；根據 WO 2007/144423 製備) 於 DMF (40 mL) 中之溶液冷卻至 0°C 且以第三丁醇鋰 (2.2 M 於 THF 中，17.8 mL) 之溶液處理。使反應混合物達到室溫且在 80°C 下進一步攪拌 2 天。使反應混合物在 EA 與水之間分溶。以鹽水洗滌有機相，經 MgSO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。藉由 CC (Hex-EA 2:1 至 1:1) 純化殘餘物，得到黃色油狀物 (2.7 g，54% 產率)。

MS (ESI, *m/z*): 381.0 [M+H⁺]。

M.iii. 外消旋-3-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-*c*]吡啶-7-基)-5-(2-羥基-乙基)-喹啉-2-酮：

以 TBAF 溶液 (1 M 於 THF 中；7.5 mL) 處理中間物 *M.ii* (2.7

g, 7.3 mmol)於THF(40 mL)中之懸浮液，且在rt下進一步攪拌2.5 h。使反應混合物在EA與33% NH₄OH水溶液之間分溶。以鹽水洗滌有機相，經MgSO₄乾燥且在減壓下蒸發。使殘餘物自醚結晶，得到黃色固體(1.1 g, 58%產率)。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.74 (d, J=8.5 Hz, 1H) 7.24 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.43 (m, 2H), 4.28 (m, 4H), 3.88 (m, 3H), 2.03 (m, 2H)。

MS (ESI, m/z): 267.1 [M+H⁺]。

M.iv. 外消旋-甲烷磺酸2-[3-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-c]吡啶-7-基)-2-側氧基-嘓啶-5-基]-乙酯：

自中間物M.iii(1.0 g)起始且根據程序D，獲得呈米色固體之標題化合物(1.3 g; 100%產率)。

MS (ESI, m/z): 345.2 [M+H⁺]。

中間物N：外消旋-甲烷磺酸2-[3-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-側氧基-嘓啶-5-基]-乙酯：

N.i. (2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-6-基)-胺基甲酸苯甲酯：

自2,3-二氫-1,4-二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-6-胺(2.7 g; 根據*Chemische Berichte* (1990), 123(12), 2453-2454製備)起始且根據程序C，獲得呈米色固體之標題化合物(5.3 g; 100%產率)。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.50 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.35 (m, 5H), 7.22 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.37 (m, 2H), 4.19 (m, 2H)。

N.ii. 外消旋-5-[2-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基)-乙基]-3-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-6-基)-喹啉-2-酮：

自中間物 *N.i* (3.0 g) 及 2-[2-[[[(第三丁基)二甲基矽烷基]氧基]乙基]-環氧乙烷 (2.12 g；根據 WO 2007/144423 製備) 起始且根據程序 A，獲得呈棕色油狀物之標題化合物 (2.9 g；73% 產率)。

MS (ESI, m/z): 380.1 [M+H⁺].

N.iii. 外消旋-3-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-6-基)-5-(2-羥基-乙基)-喹啉-2-酮：

自中間物 *N.ii* (2.8 g) 起始且根據程序 F，獲得呈黃色固體之標題化合物 (1.1 g；56% 產率)。

MS (ESI, m/z): 266.8 [M+H⁺].

N.iv. 外消旋-甲烷磺酸 2-[3-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-b]吡啶-6-基)-2-側氧基-喹啉-5-基]-乙酯：

自中間物 *N.iii* (1.0 g) 起始且根據程序 D，獲得呈米色固體之標題化合物 (1.24 g；96% 產率)。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 7.71 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.43 (m, 4H), 4.33 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.20 (m, 2H)。

中間物 O：甲烷磺酸 2-[(*R*)-3-(4-乙氧基-苯基)-2-側氧基-喹啉-5-基]-乙酯：

O.i. (*R*)-4-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基)-1-(4-乙氧基-苯胺基)-丁-2-醇：

自 4-乙氧基苯胺 (3.2 mL ; 商業) 及 第三丁基 - 二甲基 - ((*R*)-2-環氧乙基 - 乙氧基) - 矽烷 (5.0 g ; 根據 WO 2007/144423 製備) 起始且根據程序 A , 在 CC(EA/Hept 1:1) 之後獲得呈棕色油狀物之標題化合物 (5.22 g ; 62% 產率)。

MS (ESI, m/z): 340.2 [M+H⁺]₀。

O.ii. (*R*)-5-[2-(第三丁基 - 二甲基 - 矽烷基氧基) - 乙基] - 3-(4-乙氧基 - 苯基) - 喹啉 - 2-酮 :

自中間物 *O.i* (5.2 g) 起始且根據程序 B , 獲得呈奶白色固體之標題化合物 (4.3 g ; 76.5% 產率)。

MS (ESI, m/z): 366.1 [M+H⁺]₀。

O.iii. (*R*)-3-(4-乙氧基 - 苯基) - 5-(2-羥基 - 乙基) - 喹啉 - 2-酮 :

自中間物 *O.ii* (4.3 g) 起始且根據程序 F , 獲得呈奶白色固體之標題化合物 (1.53 g ; 52%)。

MS (ESI, m/z): 251.9 [M+H⁺]₀。

O.iv. 甲烷磺酸 2-[(*R*)-3-(4-乙氧基 - 苯基) - 2-側氧基 - 喹啉 - 5-基] - 乙酯 :

自中間物 *O.iii* (1.5 g) 起始且根據程序 D (然而 , 使用 1.5 eq. Ms₂O 來替代 1.1 eq. MsCl) , 獲得呈奶白色固體之標題化合物 (1.89 g ; 96% 產率)。

MS (ESI, m/z): 330.0 [M+H⁺]₀。

最終化合物之製備 :

實例 1 : 6-((*R*)-5-{{3-(7-甲氧基 - 2-側氧基 - 2*H*-喹啉 - 1-基) - 丙胺基} - 甲基} - 2-側氧基 - 喹啉 - 3-基) - 4*H*-苯并 [1,4] 噻嗪 -

3-酮：

1.i. 3-(7-甲氧基-2-側氧基-2H-喹啉-1-基)-丙酸乙酯：

根據程序H，自7-甲氧基-2(1H)-喹啉酮(614 mg，3.5 mmol)及丙烯酸乙酯(0.4 mL)起始獲得化合物。將粗棕色油狀物(0.96 g；100%產率)原樣用於下一步驟中。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7.81 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J=8.8, 2.3$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 4.45 (m, 2H), 4.03 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.62 (m, 2H), 1.13 (t, $J=7.0$ Hz, 3H)。

MS (ESI, m/z): 276.3 [$M+H^+$]。

1.ii. 3-(7-甲氧基-2-側氧基-2H-喹啉-1-基)-丙醛：

根據程序J，自中間物1.i(402 mg，1.46 mmol)及DIBAH(2.6 mL，4.38 mmol，3 eq.，甲苯中之約1.7 M溶液)起始來獲得化合物。藉由CC(Hept/EA 1:1，至含有1% NH_4OH -EA)純化粗產物，得到104 mg橙色油狀物(31%產率)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.72 (t, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J=8.8, 2.3$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 4.50 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.78 (td, $J=7.0, 1.8$ Hz, 2H)。

MS (ESI, m/z): 232.2 [$M+H^+$]。

1.iii. 6-((R)-5-{[3-(7-甲氧基-2-側氧基-2H-喹啉-1-基)-丙胺

基]-甲基}-2-側氧基-嘓啞啞-3-基)-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮：

根據程序I，自中間物 1.ii (60 mg, 0.26 mmol) 及中間物 B (73 mg, 0.26 mmol) 起始來獲得化合物。藉由 CC(EA/MeOH 9:1 至 4:1, 含有 1% NH₄OH) 純化產物，得到 24 mg (19% 產率) 無色泡沫。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 10.53 (m, 1H), 7.79 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 6.99 (dd, J=1.2, 0.6 Hz, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.39 (d, J=9.4 Hz, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.82 (m, 4H), 3.41 (s, 2H), 2.83 (m, 2H), 2.63 (m, 3H), 1.75 (m, 2H)。

MS (ESI, m/z): 495.1 [M+H⁺]。

實例 2：6-((R)-5-{[3-(7-溴-2-側氧基-2H-噻啞啞-1-基)-丙胺基]-甲基}-2-側氧基-嘓啞啞-3-基)-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮：

2.i. 3-(7-溴-2-側氧基-2H-噻啞啞-1-基)-丙酸乙酯：

根據程序H，自7-溴噻啞啞-2(1H)-酮(商業；561 mg, 2.5 mmol)及丙烯酸乙酯(0.27 mL, 2.5 mmol, 1 eq.)起始來獲得化合物。將粗橙色油狀物(0.76 g; 94%產率)原樣用於下一步驟中。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 7.90 (d, J=9.7 Hz, 1H), 7.83 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.43 (dd, J=8.2, 1.5 Hz, 1H), 6.61 (d, J=9.4 Hz, 1H), 4.44 (m, 2H), 4.03 (q, J=7.3 Hz,

2H), 2.61 (m, 2H), 1.14 (t, $J=7.0$ Hz, 3H)。

MS (ESI, m/z): 326.0 $[M+H^+]$ 。

2.ii 3-(7-溴-2-側氧基-2H-喹啉-1-基)-丙醛：

根據程序J，自中間物 2.i(444 mg, 1.37 mmol)起始來獲得化合物。藉由CC(Hept/EA 2:1至1:1，至含有1% NH_4OH 之EA)純化粗產物，得到橙色固體(178 mg, 46%產率)。

1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.71 (s, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.67 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.43 (m, 1H), 6.61 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 4.48 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.76 (m, 2H)。

MS (ESI, m/z): 280.2 $[M+H^+]$ 。

2.iii. 6-((R)-5-{{3-(7-溴-2-側氧基-2H-喹啉-1-基)-丙胺基}-甲基}-2-側氧基-嘮啶-3-基)-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮：

根據程序I，自中間物 2.ii(100 mg, 0.357 mmol)及中間物 B(100 mg, 0.357 mmol)起始來獲得化合物。藉由CC(EA/MeOH 9:1, 4:1, 含有1% NH_4OH)純化粗產物，得到無色固體(50 mg, 26%產率)。

1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.53 (s, 1H), 7.89 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J=8.2, 1.5$ Hz, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.10 (dd, $J=8.8, 2.3$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.06 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.80 (dd, $J=8.8, 6.7$ Hz, 1H), 3.41 (s, 2H), 2.83 (d, $J=5.3$ Hz, 2H), 2.62 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 1.73 (m, 2H)。

MS (ESI, m/z): 545.1 $[M+H^+]$ 。

實例 3：1-(3-{[(*R*)-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2-側氧基-嘓唑啉-5-基甲基]-胺基}-丙基)-7-甲氧基-1*H*-喹啉-2-酮：

根據程序 I，自中間物 1.ii 及中間物胺 A 起始來獲得化合物。藉由 CC(EA/MeOH 9:1，含有 1% NH₄OH) 純化粗產物，得到無色泡沫 (680 mg，72% 產率)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 7.79 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.97 (m, 2H), 6.85 (m, 2H), 6.39 (d, J=9.7 Hz, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.23 (m, 6H), 4.02 (t, J=9.1 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (m, 1H), 2.81 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 1.74 (m, 2H)。

MS (ESI, m/z): 465.9 [M+H⁺]。

實例 4：7-溴-1-(3-{[(*R*)-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2-側氧基-嘓唑啉-5-基甲基]-胺基}-丙基)-1*H*-喹啉-2-酮：

根據程序 I，自中間物 2.ii (0.357 mmol) 及中間物胺 A 起始來獲得化合物。藉由 CC(EA/MeOH 9:1，含有 1% NH₄OH) 純化粗產物，得到無色泡沫 (104 mg，57% 產率)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 7.89 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.10 (dd, J=1.5, 0.6 Hz, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.61 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.22 (m, 6H), 4.04 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 2.81 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 1.73 (m, 2H)。

MS (ESI, m/z): 516.0 [M+H⁺]。

實例 5：(RS)-6-(5-{2-[3-(7-甲氧基-2-側氧基-2H-喹啉-1-基)-氮雜環丁-1-基]-乙基}-2-側氧基-嘓唑啉-3-基)-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮：

5.i. 3-(7-甲氧基-2-側氧基-2H-喹啉-1-基)-氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯：

在 80°C 下，將 7-甲氧基-2(1H)-喹啉酮(商業；290 mg；1.65 mmol)及 3-碘-1-氮雜環丁烷甲酸第三丁酯(商業；391 mg；1.38 mmol)及 Cs₂CO₃(613 mg；1.88 mmol)於 DMF(2 mL)中之混合物加熱 4 h。將反應混合物以水稀釋且以 EA 萃取。以水及鹽水洗滌經合併之有機層，經 MgSO₄ 乾燥，在減壓下濃縮且藉由 CC(Hept/EA 1:1)純化，得到淺黃色油狀物(271 mg，65%產率)。

MS (ESI, m/z): 331.3 [M+H⁺]。

5.ii. 1-氮雜環丁-3-基-7-甲氧基-1H-喹啉-2-酮：

根據程序 E，自中間物 5.i 起始來獲得化合物。藉由 CC(DCM/MeOH/NH₄OH 1000:100:8)純化粗產物，得到無色油狀物(137 mg，73%產率)。

MS (ESI, m/z): 231.4 [M+H⁺]。

5.iii. (RS)-6-(5-{2-[3-(7-甲氧基-2-側氧基-2H-喹啉-1-基)-氮雜環丁-1-基]-乙基}-2-側氧基-嘓唑啉-3-基)-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮：

在 70°C 下，將中間物 5.ii(68 mg；0.3 mmol)及中間物 D(110 mg；1 eq.)及 DIPEA(56 μL；1.1 eq.)於 DMSO(1 mL)中之溶液攪拌 2 天。以 EA 稀釋反應混合物且在減壓下濃縮

水層且藉由HPLC純化，得到30 mg(20%產率)黃色固體。

^1H NMR (DMSO d_6) δ : 10.66 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.34 (m, 1H), 7.94 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.34 (m, 3H), 7.22 (dd, $J=8.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.08 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.52 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.95-3.58 (m, 5H), 3.42 (s, 2H), 2.17 (m, 2H)。

MS (ESI, m/z): 506.9 [$M+H^+$]。

實例 6：3-(7-甲氧基-2-側氧基-2*H*-喹啉-1-基)-*N*-[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啉-5-基甲基]-丙醯胺：

6.i. 3-(7-甲氧基-2-側氧基-2*H*-喹啉-1-基)-丙酸乙酯：

根據程序H，自7-甲氧基喹啉-2(1*H*)-酮(商業；617 mg，3.5 mmol)及丙烯酸乙酯(0.4 mL，3.5 mmol，1 eq.)起始來獲得化合物。藉由CC(EA)純化粗油狀物，得到644 mg(67%產率)棕色油狀物。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8.02 (s, 1H), 7.73 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J=8.8, 2.3$ Hz, 1H), 4.44 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 4.03 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.67 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.12 (t, $J=7.6$ Hz, 3H)。

MS (ESI, m/z): 277.2 [$M+H^+$]。

6.ii. 3-(7-甲氧基-2-側氧基-2*H*-喹啉-1-基)-丙酸：

根據程序K，自中間物6.i起始來獲得化合物。在減壓下濃縮粗濾液，得到橙色固體(267 mg，98%產率)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12.41 (m, 1 H), 8.02 (s, 1 H),

7.73 (d, $J=9.1$ Hz, 1 H), 7.08 (d, $J=2.6$ Hz, 1 H), 6.98 (dd, $J=8.8, 2.6$ Hz, 1 H), 4.41 (m, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 2.60 (m, 2 H)。

MS (ESI, m/z): 249.4 $[M+H^+]$ 。

6.iii. 3-(7-甲氧基-2-側氧基-2H-喹啉-1-基)-N-[(R)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啉-5-基甲基]-丙醯胺：

根據程序L，自中間物6.ii(63 mg, 0.25 mmol, 1 eq.)及中間物B(70 mg, 0.25 mmol, 1 eq.)起始來獲得化合物。產量為25 mg(20%；橙色固體)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.55 (s, 1H), 8.40 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.72 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.01 (m, 3H), 4.66 (m, 1H), 4.38 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.65 (m, 1H), 3.40 (m, 4H), 2.51 (m, 2H)。

MS (ESI, m/z): 509.9 $[M+H^+]$ 。

實例7：N-[(R)-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2-側氧基-噁唑啉-5-基甲基]-3-(7-甲氧基-2-側氧基-2H-喹啉-1-基)-丙醯胺：

7.i. N-[(R)-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2-側氧基-噁唑啉-5-基甲基]-丙烯醯胺：

將中間物A(1 g, 4 mmol)於DCM(19 mL)中之溶液冷卻至0°C且依次以TEA(0.62 mL, 4.4 mmol, 1.1 eq.)，及丙烯醯氯(0.33 mL, 4 mmol, 1 eq.)於DCM(1 mL)中之溶液處理。在rt下，將反應混合物進一步攪拌12 h。將溶液以

DCM稀釋，依次以稀HCl及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮。藉由CC(EA, EA/MeOH 19:1, 含有1% NH₄OH)純化粗產物，得到1.033 g(85%產率)無色泡沫。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.45 (m, 1H), 7.07 (d, J=2.6 Hz, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.25 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.09 (m, 1H), 5.60 (dd, J=10.0, 2.3 Hz, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.20 (m, 4H), 4.05 (t, J=9.1 Hz, 1H), 3.67 (dd, J=9.1, 6.2 Hz, 1H), 3.48 (t, J=5.6 Hz, 2H)。

7.ii. N-[(R)-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2-側氧基-噁唑啉-5-基甲基]-3-(7-甲氧基-2-側氧基-2H-喹啉-1-基)-丙醯胺：

根據程序H，自中間物7.i(183 mg, 0.6 mmol, 1.05 eq.)及7-甲氧基-2(1H)-喹啉酮(100 mg, 0.57 mmol)起始來獲得化合物。藉由CC(EA/MeOH 9:1, 含有1% NH₄OH)純化粗產物，得到47 mg無色泡沫(17%產率)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.39 (t, J=5.6 Hz, 1 H), 7.79 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.04 (m, 2H), 6.87 (m, 3H), 6.39 (d, J=9.4 Hz, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.39 (t, J=7.3 Hz, 2H), 4.20 (m, 4H), 3.97 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.63 (dd, J=9.1, 6.4 Hz, 1H), 3.39 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.49 (m, 2H)。

MS (ESI, m/z): 480.3[M+H⁺]。

實例8：3-(7-溴-2-側氧基-2H-喹啉-1-基)-N-[(R)-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2-側氧基-噁唑啉-5-基甲

基]-丙醯胺：

8.i. 3-(7-溴-2-側氧基-2H-喹啉-1-基)-丙酸：

根據程序K，自中間物2.i(200 mg，0.62 mmol)起始來獲得化合物(無色固體；166 mg，91%產率)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 7.90 (d, J=9.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.62 (d, J=9.7 Hz, 1H), 4.40 (m, 2H), 2.54 (m, 2H)。

MS (ESI, m/z): 296.4 [M+H⁺]。

8.ii. 3-(7-溴-2-側氧基-2H-喹啉-1-基)-N-[(R)-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2-側氧基-噁唑啉-5-基甲基]-丙醯胺：

根據程序L，自中間物8.i.(75 mg，0.25 mmol，1 eq.)及中間物A(63 mg，0.25 mmol，1 eq.)起始來獲得化合物(無色固體；82 mg，62%產率)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.39 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.60 (d, J=9.7 Hz, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.37 (m, 2H), 4.20 (m, 4H), 3.98 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.39 (m, 2H), 2.45 (m, 2H)。

MS (ESI, m/z): 528.3 [M+H⁺]。

實例9：3-(7-溴-2-側氧基-2H-喹啉-1-基)-N-[(R)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啉-5-基甲基]-丙醯胺：

根據程序L，自中間物 8.i(1 eq.)及中間物 B(1 eq.)起始來獲得化合物(無色固體；43 mg，31%產率)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 10.55 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.88 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J=8.2, 1.8$ Hz, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.05 (dd, $J=8.5, 2.1$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.37 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 4.02 (t, $J=9.1$ Hz, 1H), 3.66 (dd, $J=9.4, 6.7$ Hz, 1H), 3.41 (m, 4H), 2.49 (m, 2H)。

MS (ESI, m/z): 559.1 [$M+H^+$]。

實例 10：N-[(R)-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2-側氧基-嘓啞啉-5-基甲基]-3-(7-甲氧基-2-側氧基-2H-喹啉-1-基)-丙醯胺：

根據程序L，自中間物 6.ii(1 eq.)及中間物 A(1 eq.)起始來獲得化合物(橙色固體；57 mg，47%產率)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.39 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.72 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.06 (m, 2H), 6.97 (m, 1H), 6.87 (m, 2H), 4.61 (m, 1H), 4.38 (m, 2H), 4.20 (m, 4H), 3.95 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.62 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 2.53 (m, 2H)。

MS (ESI, m/z): 481.2 [$M+H^+$]。

實例 11：3-(7-甲氧基-2-側氧基-2H-喹啉-1-基)-N-[(R)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-嘓啞啉-5-基甲基]-丙醯胺：

11.i. 3-(7-甲氧基-2-側氧基-2H-喹啉-1-基)-丙酸：

根據程序K，自中間物 1.i.(0.402 g，1.46 mmol)起始來

獲得化合物(黃色固體 ; 0.319 g , 88%產率)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12.37 (m, 1H), 7.81 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J=8.8, 2.3$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 4.42 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.55 (m, 2H)。

MS (ESI, m/z): 248.2 [$M+H^+$]。

11.ii. 3-(7-甲氧基-2-側氧基-2H-喹啉-1-基)-N-[(R)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-咪唑啉-5-基甲基]-丙醯胺 :

根據程序L, 自中間物B及11.i起始來獲得化合物(無色固體 ; 63 mg , 50%產率)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.55 (s, 1H), 8.40 (m, 1H), 7.79 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.04 (m, 2H), 6.87 (dd, $J=8.8, 2.3$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 4.68 (m, $J=5.0, 5.0, 2.9, 0.6$ Hz, 1H), 4.38 (m, 2H), 4.01 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.67 (dd, $J=9.1, 6.7$ Hz, 1H), 3.42 (m, 4H), 2.50 (m, 2H)。

MS (ESI, m/z): 509.0 [$M+H^+$]。

實例 12 : (RS)-2-胺基-N-[(R)-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2-側氧基-咪唑啉-5-基甲基]-3-(7-甲氧基-2-側氧基-2H-喹啉-1-基)-丙醯胺 :

12.i. (RS)-2-第三丁氧基羰基胺基-3-(7-甲氧基-2-側氧基-2H-喹啉-1-基)-丙酸甲酯 :

根據程序H, 自7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮(根據WO

2006/134378 製備)及 *N*-(第三丁氧羰基)去氫丙胺酸甲酯起始來獲得化合物(黃色固體; 370 mg, 20%產率)。

MS (ESI, *m/z*): 378.2 [M+H⁺]

12.ii. (RS)-2-第三丁氧基羰基胺基-3-(7-甲氧基-2-側氧基-2H-喹啶-1-基)-丙酸:

以 LiOH(83 mg, 2 mmol, 2 eq.)處理中間物 12.i(370 mg, 0.98 mmol)於 THF/H₂O(5:1; 6 mL)中之溶液且在 rt 下進一步攪拌 7 h。將反應混合物在減壓下部分濃縮且以水稀釋殘餘物且以 HCl 將其酸化至 pH 3。藉由過濾來收集所得固體且以水及醚洗滌，在乾燥之後得到 231 mg(65%產率)粉紅色固體。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 13.01 (m, 1 H), 8.01 (s, 1H), 7.70 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.96 (dd, J=8.8, 2.3 Hz, 1H), 4.49 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 1.13 (s, 9H)。

MS (ESI, *m/z*): 364.3 [M+H⁺]

12.iii. (RS)-[1-{(R)-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2-側氧基-嘓啶-5-基甲基]-胺甲醯基}-2-(7-甲氧基-2-側氧基-2H-喹啶-1-基)-乙基]-胺基甲酸第三丁酯:

根據程序 L，自中間物 12.ii(102 mg, 0.28 mmol, 1 eq.)及中間物 A(71 mg, 0.28 mmol, 1 eq.)起始來獲得化合物。藉由 CC(EA)純化粗產物，得到 149 mg(89%產率)黃色固體。

MS (ESI, *m/z*): 596.2 [M+H⁺]

12.iv. (RS)-2-胺基-N-[(R)-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2-側氧基-嘓啞啉-5-基甲基]-3-(7-甲氧基-2-側氧基-2H-喹啉-1-基)-丙醯胺

根據程序E，自中間物 12.iii (148 mg, 0.25 mmol) 起始來獲得化合物。藉由 CC(EA/MeOH 19:1 至 9:1 至 4:1, 含有 1% NH₄OH) 純化粗產物，得到 84 mg (68% 產率) 橙色固體。

MS (ESI, m/z): 496.4 [M+H⁺].

實例 13: 6-((R)-5-{[(R)-2-羥基-3-(7-甲氧基-2-側氧基-2H-喹啉-1-基)-丙胺基]-甲基}-2-側氧基-嘓啞啉-3-基)-4H-苯并[1,4]嘓嗪-3-酮鹽酸鹽:

13.i. [(R)-2-羥基-3-(7-甲氧基-2-側氧基-2H-喹啉-1-基)-丙基]-胺基甲酸第三丁酯:

以 Cs₂CO₃ (1.63 g, 1 eq.) 處理 7-甲氧基-2(1H)-喹啉酮 (875 mg) 及 [(2R)-3-氯-2-羥丙基]胺基甲酸第三丁酯 (1.2 eq.) 於 DMF (1 mL) 中之溶液且在 75°C 下加熱 1.5 h。在冷卻至室溫之後，使混合物在 EA 與水之間分溶。以水及鹽水洗滌有機相，經 MgSO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。藉由 CC(EA/Hept 2:1, EA) 純化殘餘物以得到呈淡黃色泡沫 (808 mg, 46% 產率) 之標題中間物 (第二溶離化合物)。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.65 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.85 (dd, J=8.5, 2.3 Hz, 1H), 6.54 (d, J=9.1 Hz, 1H), 5.55 (br., 1H), 4.51 (m, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 4.09 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.62 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 1.45 (m, 9H)。

MS (ESI, m/z): 349.1 $[M+H^+]$ 。

13.ii. 1-((R)-3-胺基-2-羥基-丙基)-7-甲氧基-1H-喹啉-2-酮：

根據程序E，自中間物 13.i(800 mg)起始來獲得化合物。藉由CC(DCM/MeOH 9:1，含有0.5% NH_4OH)純化粗產物，得到272 mg(48%產率)淡黃色固體。

1H NMR (DMSO- d_6) δ : 7.79 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J=8.5, 2.3$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 4.91 (br., 1H), 4.36 (dd, $J=13.8, 5.9$ Hz, 1H), 4.07 (dd, $J=13.8, 6.4$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 2.51 (m, 2H)。

MS (ESI, m/z): 249.4 $[M+H^+]$ 。

13.iii. 6-((R)-5-{[(R)-2-羥基-3-(7-甲氧基-2-側氧基-2H-喹啉-1-基)-丙胺基]-甲基}-2-側氧基-噁唑啉-3-基)-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮鹽酸鹽：

在70°C下，將中間物 13.ii(124 mg; 0.5 mmol)、中間物 C(171 mg; 0.5 mmol)及DIPEA(1.2 eq.)於DMSO(3 mL)中之溶液加熱24 h。使混合物在EA與水之間分溶。將有機層以水及鹽水洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥且在減壓下濃縮。藉由CC(EA/MeOH 9:1，含有1% NH_4OH)純化殘餘物，得到60 mg(24%產率)膠狀物(游離鹼)。將此物質溶解於MeOH(0.5 mL)及DCM(0.5 mL)中，以0.25 mL於MeOH中之0.5 M HCl處理，且藉由添加2 mL醚使其沈澱。藉由過濾來收集所得晶體，得到25 mg(9%產率)呈無色固體之標題鹽酸鹽。

MS (ESI, m/z): 495.1 $[M+H^+]$ 。

實例 14：6-((*R*)-5-{[(*R*)-2-羥基-3-(7-甲氧基-2-側氧基-2*H*-喹啉-1-基)-丙胺基]-甲基}-2-側氧基-噁唑啉-3-基)-4*H*-苯并[1,4]噻嗪-3-酮鹽酸鹽：

與實例 13 步驟 13.iii 類似地，自中間物 E (210 mg；0.54 mmol) 及中間物 13.ii (124 mg；0.5 mmol) 起始來製備此鹽。獲得 85 mg (31% 產率) 無色固體。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.52 (s, 1H), 7.79 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 6.86 (dd, $J=8.5, 2.1$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.63 (m, 2H)。

MS (ESI, m/z): 511.2 $[M+H^+]$ 。

實例 15：6-((*R*)-5-{[(*S*)-2-羥基-3-(7-甲氧基-2-側氧基-2*H*-喹啉-1-基)-丙胺基]-甲基}-2-側氧基-噁唑啉-3-基)-4*H*-苯并[1,4]噻嗪-3-酮：

與實例 13 步驟 13.i 至 13.iii 類似地，自 [(2*S*)-3-氯-2-羥丙基]胺基甲酸第三丁酯 (商業) 起始來製備化合物，然而在最終步驟中以中間物 E 替代中間物 C 且在該步驟結束時未進行游離鹼之溶解及 HCl 處理。獲得淡黃色泡沫 (105 mg, 41% 產率)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.52 (s, 1H), 7.79 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 6.86 (dd, $J=8.5, 2.1$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 4.99

(d, $J=5.3$ Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.63 (m, 2H)。

MS (ESI, m/z): 511.2 $[M+H^+]$ 。

實例 16：7-氟-6-((*R*)-5-{{(*S*)-2-羥基-3-(7-甲氧基-2-側氧基-2*H*-喹啉-1-基)-丙胺基]-甲基}-2-側氧基-嘓唑啉-3-基)-4*H*-苯并[1,4]噻嗪-3-酮：

與實例 13 步驟 13.i 至 13.iii 類似地，將中間物 F 用於最終步驟且在該步驟結束時未進行游離鹼之溶解及 HCl 處理來製備化合物。獲得米色泡沫 (10 mg, 23% 產率)。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 9.18 (s, 1H), 7.69 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J=8.8, 2.3$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 4.84 (dd, $J=3.8, 2.1$ Hz, 1H), 4.57 (dd, $J=14.6, 8.5$ Hz, 1H), 4.32 (dd, $J=14.6, 4.1$ Hz, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.88 (m, 5H), 3.43 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.15 (dd, $J=13.5, 3.2$ Hz, 1H), 3.03 (dd, $J=12.3, 4.7$ Hz, 1H), 2.84 (m, 2H)。

MS (ESI, m/z): 529.3 $[M+H^+]$ 。

實例 17：6-甲氧基-4-(3-{{(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-嘓唑啉-5-基甲基]-胺基}-丙基)-4*H*-吡啶并[2,3-*b*]吡嗪-3-酮：

17.i. [3-(6-甲氧基-3-硝基-吡啶-2-基胺基)-丙基]-胺基甲酸第三丁酯：

在 40°C 下，將 2-氯-6-甲氧基-3-硝基吡啶 (5.9 g; 商業)、

N-(第三丁氧基羰基)-1,3-丙二胺 (4.48 g ; 商業) 及 K_2CO_3 (3.55 g) 於 MeCN (90 mL) 及 DMF (25 mL) 中之混合物加熱 30 min。過濾反應混合物且在減壓下蒸發濾液。將殘餘物溶解於 EA 中，依次以水及鹽水洗滌且在減壓下蒸發，得到 8.1 g (96% 產率) 粗黃色固體，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

MS (ESI, m/z): 327.4 $[M+H^+]$ 。

17.ii. [3-(3-胺基-6-甲氧基-吡啶-2-基胺基)-丙基]-胺基甲酸第三丁酯：

使中間物 17.i (8.1 g) 於 EtOH (170 mL) 中之溶液經 10% Pd/C (2.6 g) 氫化。4 h 之後，濾出催化劑且在減壓下蒸發濾液，得到 7.37 g (100% 產率) 深棕色油狀物，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

MS (ESI, m/z): 297.4 $[M+H^+]$ 。

17.iii. [2-(3-第三丁氧基羰基胺基-丙胺基)-6-甲氧基-吡啶-3-基胺基]-乙酸乙酯：

在 rt 下，在 K_2CO_3 (6.87 g) 存在下將中間物 17.ii (7.37 g) 及溴乙酸乙酯 (2.75 mL) 於 MeCN (130 mL) 及 DMF (65 mL) 中之溶液攪拌隔夜。過濾反應混合物且在減壓下蒸發濾液。將殘餘物溶解於 EA/MeOH (19:1; 200 mL) 中，依次以水及鹽水洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥且藉由 CC (Hept/EA, 2:1 至 1:1) 純化，得到 5.69 g (60% 產率) 黑色油狀物。

MS (ESI, m/z): 383.2 $[M+H^+]$ 。

17.iv. [3-(6-甲氧基-3-側氧基-3H-吡啶并[2,3-b]吡嗪-4-基)-

丙基]-胺基甲酸第三丁酯：

將中間物 17.iii(5.69 g)於含有 AcOH(1 mL)之甲苯(350 mL)中之溶液回流一天。將所得溶液以 DCM(300 mL)稀釋，以 MnO₂(24 g)處理且進一步攪拌隔夜。過濾懸浮液，在減壓下蒸發濾液且藉由 CC(Hept/EA 2:1至 1:2)純化，得到棕色油狀物(4.02 g；81%產率)。

MS (ESI, m/z): 335.1 [M+H⁺]。

17.v. 4-(3-胺基-丙基)-6-甲氧基-4H-吡啶并[2,3-b]吡嗪-3-酮：

根據程序 E，將中間物 17.iv(1.7 g)去保護以得到呈棕色固體之所需胺(85%產率)。

MS (ESI, m/z): 235.1 [M+H⁺]。

17.vi. 6-甲氧基-4-(3-{(R)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啉-5-基甲基}-胺基)-丙基)-4H-吡啶并[2,3-b]吡嗪-3-酮：

自胺 17.v(169 mg)及中間物 E(294 mg)起始且根據程序 M，獲得呈淺橙色泡沫之標題化合物(57 mg；16%產率)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 10.53 (s, 1H), 8.11 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.09 (dd, J=8.5, 2.3 Hz, 1H), 6.82 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.34 (t, J=7.0 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.75 (dd, J=8.8, 6.4 Hz, 1H), 3.41 (s, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 1.83 (m, 2H)。

MS (ESI, m/z): 497.4 [M+H⁺]。

實例 18：4-(3-{(R)-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-

基)-2-側氧基-喹啉-5-基甲基]-胺基}-丙基)-6-甲氧基-4*H*-吡啶并[2,3-*b*]吡嗪-3-酮

自胺 17.v (169 mg) 及中間物 G (272 mg) 起始且根據程序 M，獲得呈黃色泡沫之標題化合物 (126 mg；39% 產率)。

MS (ESI, *m/z*): 468.1 [M+H⁺].

實例 19：6-甲氧基-4-(3-{[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-喹啉-5-基甲基]-胺基}-丙基)-4*H*-吡啶并[2,3-*b*]吡嗪-3-酮

自胺 17.v (157 mg) 及中間物 C (239 mg) 起始且根據程序 M，獲得呈黃色泡沫之標題化合物 (30 mg；9% 產率)。

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 10.69 (s, 1H), 8.11 (m, 2H), 7.30 (d, *J*=0.6 Hz, 1H), 6.92 (s, 2H), 6.82 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.34 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 2.79 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 1.84 (m, 2H)。

MS (ESI, *m/z*): 481.3 [M+H⁺].

實例 20：6-甲氧基-4-(2-{2-[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-喹啉-5-基]-乙胺基}-乙基)-4*H*-吡啶并[2,3-*b*]吡嗪-3-酮：

20.i. [2-(6-甲氧基-3-硝基-吡啶-2-基胺基)-乙基]-胺基甲酸第三丁酯：

自 2-氯-6-甲氧基-3-硝基吡啶 (5.0 g；商業) 及 *N*-Boc-乙二胺 (4.15 mL；商業) 起始，且與實例 17 步驟 17.i 類似地進行，獲得呈黃色固體之標題化合物 (4.79 g；59% 產率)。

MS (ESI, *m/z*): 313.3 [M+H⁺].

20.ii. [2-(3-胺基-6-甲氧基-吡啶-2-基胺基)-乙基]-胺基甲酸第三丁酯：

自中間物 20.i(4.78 g)起始且與實例 17 步驟 17.ii 類似地進行，獲得呈灰藍色固體之標題化合物(4.21 g；97%產率)。

MS (ESI, m/z): 283.3 [M+H⁺]。

20.iii. [2-(2-第三丁氧基羰基胺基-乙胺基)-6-甲氧基-吡啶-3-基胺基]-乙酸乙酯：

自中間物 20.ii(4.17 g)及溴乙酸乙酯(1.64 mL)起始且與實例 17 步驟 17.iii 類似地進行，獲得呈棕色油狀物之標題化合物(3.85 g；70%產率)。

MS (ESI, m/z): 369.3 [M+H⁺]。

20.iv. [2-(6-甲氧基-3-側氧基-3H-吡啶并[2,3-b]吡嗪-4-基)-乙基]-胺基甲酸第三丁酯：

自中間物 20.iii(3.83 g)起始且與實例 17 步驟 17.iv 類似地進行，獲得呈橙色固體之標題化合物(2.50 g；75%產率)。

MS (ESI, m/z): 321.3 [M+H⁺]。

20.v. 4-(2-胺基-乙基)-6-甲氧基-4H-吡啶并[2,3-b]吡嗪-3-酮：

自中間物 20.iv(2.49 g)起始且與實例 17 步驟 17.v 類似地進行，獲得呈橙色油狀物之標題化合物(760 mg；44%產率)。

MS (ESI, m/z): 221.1 [M+H⁺]。

20.vi. 6-甲氧基-4-(2-{2-[(R)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基]-乙胺基}-乙基)-

4H-吡啶并[2,3-b]吡嗪-3-酮：

自中間物 20.v(275 mg)及中間物 H(465 mg)起始且根據程序 M，獲得呈棕色固體之標題化合物(122 mg；19%產率)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.54 (s, 1H), 8.11 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.03 (dd, $J=8.8, 2.3$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.39 (m, 2H), 3.98 (m, 3H), 3.65 (m, 1H), 3.41 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 1.82 (m, 2H)。

MS (ESI, m/z): 497.4 [$M+H^+$]。

實例 21：6-甲氧基-4-(2-{2-[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啉-5-基]-乙胺基}-乙基)-4*H*-吡啶并[2,3-*b*]吡嗪-3-酮：

自中間物 20.v(275 mg)及中間物 H(534 mg)起始且根據程序 M，獲得呈棕色泡沫之標題化合物(24 mg；4%產率)。

MS (ESI, m/z): 481.4 [$M+H^+$]。

實例 22：6-甲氧基-4-(1-{2-[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啉-5-基]-乙基}-氮雜環丁-3-基)-4*H*-吡啶并[2,3-*b*]吡嗪-3-酮：

22.i. 4-氮雜環丁-3-基-6-甲氧基-4*H*-吡啶并[2,3-*b*]吡嗪-3-酮：

自 2-氯-6-甲氧基-3-硝基吡啶(7.7 g；商業)及 3-胺基-1-Boc-氮雜環丁烷(6.9 g，商業)起始且根據實例 17 步驟 17.i 至 17.v 之程序，獲得呈黃色固體之標題化合物(1 g；歷經 5

個步驟，產率為10%)。

MS (ESI, m/z): 233.1 [M+H⁺]。

22.ii. 6-甲氧基-4-(1-{2-[(R)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-呋唑啉-5-基]-乙基}-氮雜環丁-3-基)-4H-吡啶并[2,3-b]吡嗪-3-酮：

自中間物 22.i(100 mg)及中間物J(175 mg)起始且根據程序M，獲得呈米色固體之標題化合物(70 mg；31%產率)。

MS (ESI, m/z): 509.2 [M+H⁺]。

實例 23：6-甲氧基-4-(1-{3-[(R)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-呋唑啉-5-基]-丙基}-氮雜環丁-3-基)-4H-吡啶并[2,3-b]吡嗪-3-酮：

自中間物 22.i(100 mg)及中間物K(167 mg)起始且根據程序M，獲得呈米色固體之標題化合物(16 mg；7%產率)。

MS (ESI, m/z): 523.2 [M+H⁺]。

實例 24：6-甲氧基-4-(1-{2-[(S)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-呋唑啉-5-基]-乙基}-氮雜環丁-3-基)-4H-吡啶并[2,3-b]吡嗪-3-酮：

自中間物 22.i(100 mg)及中間物L(161 mg)起始且根據程序M，獲得呈米色固體之標題化合物(27 mg；12%產率)。

MS (ESI, m/z): 509.2 [M+H⁺]。

實例 25：4-((R)-2-羥基-3-{[(R)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-呋唑啉-5-基甲基]-胺基}-丙基)-6-甲氧基-4H-吡啶并[2,3-b]吡嗪-3-酮：

25.i. [(S)-2-羥基-3-(6-甲氧基-3-硝基-吡啶-2-基胺基)-丙

基]-胺基甲酸第三丁酯：

自 2-氯-6-甲氧基-3-硝基吡啶 (5.4 g；商業) 及 ((S)-3-胺基-2-羥基-丙基)-胺基甲酸第三丁酯 (5.3 g，1 eq.；根據 *Adv. Synth. Catal.* 2004, 346, 1195 製備) 起始且與實例 17 步驟 17.i 類似地進行，獲得呈黃色固體之標題化合物 (8.20 g；86% 產率)。

MS (ESI, m/z): 343.2 [M+H⁺].

25.ii. [(S)-3-(3-胺基-6-甲氧基-吡啶-2-基胺基)-2-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基)-丙基]-胺基甲酸第三丁酯：

使中間物 25.i (8.0 g) 於 EtOH (200 mL) 中之溶液經 10% Pd/C (2.5 g) 氫化。3 h 之後，濾出催化劑且在減壓下蒸發濾液。在 rt 下，向所得油狀物 (6.8 g) 及咪唑 (2.96 g) 於 THF (55 mL) 中之溶液中逐滴添加 TBDMSCl (6.56 g，2 eq.) 於 THF (50 mL) 中之溶液。在 rt 下，將所得混合物攪拌隔夜。濾出固體且以水及鹽水洗滌濾液，經 MgSO₄ 乾燥且在減壓下濃縮以得到呈深藍色油狀物之標題中間物 (10.0 g，定量)，將其立即用於下一步驟中。

MS (ESI, m/z): 427.1 [M+H⁺].

25.iii. {2-[(S)-3-第三丁氧基羰基胺基-2-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基)-丙胺基]-6-甲氧基-吡啶-3-基胺基}-乙酸乙酯：

在 rt 下，在 K₂CO₃ (6.00 g) 存在下，將中間物 25.ii (9.26 g) 及溴乙酸乙酯 (2.40 mL) 於 MeCN (110 mL) 及 DMF (50 mL) 中之溶液攪拌隔夜。過濾反應混合物且在減壓下蒸發濾液。

將殘餘物溶解於EA(200 mL)中，依次以水及鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且藉由CC(Hept/EA, 2:1至1:1)純化，得到9.60 g(86%產率)深藍色油狀物。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 6.92 (m, 1H), 5.91 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.21 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.99 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.40-3.05 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.28 (m, 5H), 0.91 (s, 9H), 0.10 (s, 6H)。

25.iv [(R)-2-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基)-3-(6-甲氧基-3-側氧基-3H-吡啶并[2,3-b]吡嗪-4-基)-丙基]-胺基甲酸第三丁酯：

將中間物25.iii(9.60 g)於含有AcOH(2.1 mL)之甲苯(360 mL)中之溶液回流隔夜。將所得溶液濃縮且以DCM(200 mL)稀釋，以MnO₂(20 g)處理且在rt下進一步攪拌5 h。過濾懸浮液且在減壓下蒸發濾液且藉由CC(Hept/EA 1:1)純化，得到淡黃色油狀物(5.30 g；47%產率)。

MS (ESI, m/z): 465.2 [M+H⁺]。

25.v. 4-[(R)-3-胺基-2-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基)-丙基]-6-甲氧基-4H-吡啶并[2,3-b]吡嗪-3-酮：

根據程序E，將中間物25.iv(1.0 g)去保護以得到呈棕色油狀物之所需胺(定量)。

MS (ESI, m/z): 365.0 [M+H⁺]。

25.vi. 4-((R)-2-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基)-3-{[(R)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-嘓啶-5-基甲基]-胺基}-丙基)-6-甲氧基-4H-吡啶并[2,3-b]吡

嗪-3-酮：

自中間物 25.v(270 mg)及中間物 E(289 mg)起始且根據程序 M，獲得呈米色泡沫之標題化合物(57 mg；16%產率)。

MS (ESI, m/z): 627.1 [M+H⁺]。

25.vii. 4-((R)-2-羥基-3-{[(R)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啉-5-基甲基]-胺基}-丙基)-6-甲氧基-4H-吡啶并[2,3-b]吡嗪-3-酮：

自中間物 25.vi(180 mg)起始且使用程序 F，獲得呈黃色固體之標題化合物(70 mg，48%產率)。

MS (ESI, m/z): 513.3 [M+H⁺]。

實例 26：4-((R)-3-{[(R)-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2-側氧基-噁唑啉-5-基甲基]-胺基}-2-羥基-丙基)-6-甲氧基-4H-吡啶并[2,3-b]吡嗪-3-酮

26.i. 4-((R)-2-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基)-3-{[(R)-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2-側氧基-噁唑啉-5-基甲基]-胺基}-丙基)-6-甲氧基-4H-吡啶并[2,3-b]吡嗪-3-酮：

自中間物 25.i(270 mg)及中間物 G(267 mg)起始且根據程序 M，獲得呈米色泡沫之標題化合物(220 mg；50%產率)。

MS (ESI, m/z): 598.2 [M+H⁺]。

26.ii. 4-((R)-3-{[(R)-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2-側氧基-噁唑啉-5-基甲基]-胺基}-2-羥基-丙基)-6-甲氧基-4H-吡啶并[2,3-b]吡嗪-3-酮：

自中間物 26.i (200 mg) 起始且使用程序 F，獲得呈黃色固體之標題化合物 (60 mg，37% 產率)。

MS (ESI, m/z): 484.1 [M+H⁺]

實例 27： 4-((R)-2-羥基-3-{{(R)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]喹嗪-6-基)-喹啉-5-基甲基}-胺基}-丙基)-6-甲氧基-4H-吡啶并[2,3-b]吡嗪-3-酮：

27.i. 4-((R)-2-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基)-3-{{(R)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]喹嗪-6-基)-喹啉-5-基甲基}-胺基}-丙基)-6-甲氧基-4H-吡啶并[2,3-b]吡嗪-3-酮：

自中間物 25.i (240 mg) 及中間物 C (225 mg) 起始且根據程序 M，獲得呈黃色樹脂之標題化合物 (130 mg；32% 產率)。

MS (ESI, m/z): 611.2 [M+H⁺]

27.ii. 4-((R)-2-羥基-3-{{(R)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]喹嗪-6-基)-喹啉-5-基甲基}-胺基}-丙基)-6-甲氧基-4H-吡啶并[2,3-b]吡嗪-3-酮：

自中間物 27.i (110 mg) 起始且使用程序 F，獲得呈黃色固體之標題化合物 (60 mg，74% 產率)。

MS (ESI, m/z): 497.3 [M+H⁺]

實例 28： 1-(3-{{(R)-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2-側氧基-喹啉-5-基甲基}-胺基}-丙基)-7-甲氧基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮：

在 40°C 下，使實例 3 之化合物於 MeOH/AcOH (1:1，3 mL)

中之溶液經Pd/C(59 mg)氫化4 h。在冷卻至室溫之後，濾出催化劑且以MeOH及MeOH/DCM洗滌濾餅。濃縮經合併之濾液。添加水及NH₄OH且以DCM/MeOH 9:1萃取混合物。經MgSO₄乾燥經合併之有機層且在減壓下濃縮以得到呈無色樹脂之標題化合物(22 mg, 84%產率)。

MS (ESI, m/z): 468.0 [M+H⁺]。

實例 29：4-(3-{{(R)-3-(3-氟-4-甲基-苯基)-2-側氧基-噁唑啶-5-基甲基}-胺基}-丙基)-6-甲氧基-4*H*-吡啶并[2,3-*b*]吡嗪-3-酮：

以(5*S*)-3-(3-氟-4-甲基苯基)-5-(碘甲基)-2-噁唑啶酮(107 mg；根據WO 2008/126034製備)及中間物17.v(75 mg)起始且使用程序M，獲得呈淺黃色樹脂之標題化合物(35 mg；25%產率)。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.12 (s, 1H), 7.99 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 6.71 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.49 (t, J=7.0 Hz, 2H), 3.99 (m, 4H), 3.85 (dd, J=8.5, 7.0 Hz, 1H), 2.93 (m, 2H), 2.75 (td, J=6.7, 3.2 Hz, 2H), 2.21 (d, J=1.8 Hz, 3H), 1.99 (m, 2H), 1.73 (s, 1H)。

MS (ESI, m/z): 442.1 [M+H⁺]。

實例 30：6-甲氧基-4-{{1-[(R)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啶-5-基甲基]-氮雜環丁-3-基}-4*H*-吡啶并[2,3-*b*]吡嗪-3-酮：

以6-[(5*S*)-5-(碘甲基)-2-側氧基-3-噁唑啶基]-2*H*-1,4-苯并噻嗪-3(4*H*)-酮(337 mg；根據WO 2008/126034製備)及中

間物 22.i (200 mg) 起始且使用程序 M，獲得呈淺黃色泡沫之標題化合物 (130 mg；30% 產率)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.55 (s, 1H), 8.10 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.12 (dd, $J=8.5, 2.3$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.73 (m, 2H), 4.08 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.74 (m, 2H)。

MS (ESI, m/z): 459.1 [$M+H^+$]。

實例 31： 外消旋-4-(2-{2-[3-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-*c*]吡啶-7-基)-2-側氧基-噁唑啶-5-基]-乙胺基}-乙基)-6-甲氧基-4*H*-吡啶并[2,3-*b*]吡嗪-3-酮：

自中間物 M (100 mg) 及中間物 20.v (63.8 mg) 起始且使用程序 D，在 CC(DCM/MeOH 19:1 至 9:1) 之後獲得呈米色泡沫之標題化合物 (42 g；31% 產率)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8.10 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.81 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.37 (m, 6H), 4.25 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 2.88 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 1.80 (m, 2H)。

MS (ESI, m/z): 468.9 [$M+H^+$]。

實例 32： 外消旋-4-(2-{2-[3-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-*b*]吡啶-6-基)-2-側氧基-噁唑啶-5-基]-乙胺基}-乙基)-6-甲氧基-4*H*-吡啶并[2,3-*b*]吡嗪-3-酮：

自中間物 N (100 mg) 及中間物 20.v (63.9 mg) 起始且使用程序 M，獲得呈米色固體之標題化合物 (44 mg；32% 產率)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8.66 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.34 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.37 (m, 2H), 4.16 (m, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 1.88 (m, 2H)。

MS (ESI, m/z): 452.0 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

實例 33：外消旋-6-(5-{2-[2-(6-甲氧基-3-側氧基-3*H*-吡啶并[2,3-*b*]吡嗪-4-基)-乙胺基]-乙基}-2-側氧基-噁唑啉-3-基)-4*H*-吡啶并[3,2-*b*][1,4]噁嗪-3-酮：

33.i. 6-溴-4-(4-甲氧基-苯甲基)-4*H*-吡啶并[3,2-*b*][1,4]噁嗪-3-酮：

以 4-甲氧基苯甲基氯(1.18 mL)及 Cs_2CO_3 (8.5 g)處理 6-溴-2*H*-吡啶并[3,2-*b*]-1,4-噁嗪-3(4*H*)-酮(2.0 g；根據 WO 01/30782 製備)於 DMF(40 mL)中之懸浮液且在 rt 下攪拌 2 h。在減壓下蒸發溶劑且使殘餘物在 EA 與水之間分溶。以鹽水洗滌有機層，經 MgSO_4 乾燥且在減壓下蒸發。以 Hept 濕磨殘餘物，得到米色固體(2.8 g，92%產率)。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.49 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.05 (s, 2H), 6.83 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.77 (s, 3H)。

33.ii. 外消旋-1-疊氮基-4-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基)-丁-2-醇：

使 2-[2-[[[(第三丁基)二甲基矽烷基]氧基]乙基]-環氧乙烷(5.0 g；根據 WO 2007/144423 製備)於 MeOH(150 mL)中之

溶液與 NaN_3 (3.95 g) 及 NH_4Cl (2.37 g) 反應。在 80°C 下，將反應混合物進一步攪拌隔夜。在減壓下蒸發溶劑且使殘餘物在 EA 與水之間分溶。以鹽水洗滌有機層，經 Na_2SO_4 乾燥且在減壓下蒸發，得到黃色油狀物 (4.9 g, 81% 產率)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.01 (m, 1 H), 3.87 (m, 2 H), 3.30 (m, 2 H), 1.72 (m, 2 H), 0.90 (m, 9 H), (m, 6 H)。

33.iii. 外消旋 -1-胺基 -4-(第三丁基 - 二甲基 - 矽烷基氧基) - 丁 -2-醇：

使中間物 33.ii (4.85 g) 於 THF (100 mL) 中之溶液經 10% Pd/C (1.0 g) 氫化 3 h。濾出催化劑且在減壓下蒸發濾液，得到黃色油狀物 (4.1 g, 94.5% 產率)。

MS (ESI, m/z): 219.8 [$\text{M}+\text{H}^+$]。

33.iv. 外消旋 -5-[2-(第三丁基 - 二甲基 - 矽烷基氧基) - 乙基] - 噁唑啉 -2-酮：

自中間物 33.iii (4.0 g) 起始且使用程序 B，獲得呈淺黃色油狀物之標題化合物 (3.3 g; 73.8% 產率)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.22 (br., 1H), 4.80 (m, 1H), 3.74 (m, 3H), 3.33 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 0.89 (m, 9H), 0.07 (m, 6H)。

33.v. 外消旋 -6-{5-[2-(第三丁基 - 二甲基 - 矽烷基氧基) - 乙基] - 2-側氧基 - 噁唑啉 -3-基} -4-(4-甲氧基 - 苯甲基) -4H-吡啶并 [3,2-b][1,4] 噁嗪 -3-酮：

將中間物 33.iv (1.97 g) 及 33.i (2.8 g)、CuI (305 mg) 及 K_2CO_3 (2.2 g) 置於圓底燒瓶中且以氫沖洗該燒瓶。將反 1,2-

二胺基環己烷(1.2 mL)及二噁烷(60 mL)添加至混合物中且再次以氫沖洗反應燒瓶。將反應混合物在100°C下攪拌2天且使其在EA與水之間分溶。以鹽水洗滌有機層，經MgSO₄乾燥且在減壓下蒸發。藉由CC(DCM/MeOH 19:1)純化殘餘物，在自Hept結晶之後得到無色固體(1.7 g, 41%產率)。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.81 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.28 (m, 3H), 6.81 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.82 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.85 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.07 (s, 6H)。

33.vi. 外消旋-6-[5-(2-羥基-乙基)-2-側氧基-噁唑啉-3-基]-4-(4-甲氧基-苯甲基)-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-3-酮：

自中間物33.v(1.7 g)起始且使用程序F，在藉由CC(EA，接著EA/MeOH 9:1)純化後獲得呈黃色油狀物之標題化合物(1.4 g；100%產率)。

MS (ESI, m/z): 400.0 [M+H⁺]。

33.vii. 外消旋-甲烷磺酸2-{3-[4-(4-甲氧基-苯甲基)-3-側氧基-3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-6-基]-2-側氧基-噁唑啉-5-基}-乙酯：

自中間物33.vi(1.32 g)起始且使用程序D，獲得呈無色泡沫之標題化合物(1.3 g；82.5%產率)。

MS (ESI, m/z): 477.8 [M+H⁺]。

33.viii. 外消旋-4-(4-甲氧基-苯甲基)-6-(5-{2-[2-(6-甲氧基-3-側氧基-3H-吡啶并[2,3-b]吡嗪-4-基)-乙胺基]-乙基}-2-側氧基-噁唑啉-3-基)-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-3-酮：

自中間物 33.vii(433 mg)及 20.v(200 mg)起始且根據程序 M，在藉由 CC(DCM/MeOH 19:1)純化後獲得呈橙色油狀物之標題化合物(200 mg，36%產率)。

MS (ESI, m/z): 602.1 [M+H⁺]。

33.ix. 外消旋 -6-(5-{2-[2-(6-甲氧基-3-側氧基-3H-吡啶并[2,3-b]吡嗪-4-基)-乙胺基]-乙基}-2-側氧基-噁唑啉-3-基)-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-3-酮：

在 70°C 下，將中間物 33.viii(200 mg)於 TFA(5 mL)中之溶液加熱 5 天。在減壓下蒸發溶劑且使殘餘物在 DCM 與 33% NH₄OH 水溶液之間分溶。將有機相以水洗滌，經 MgSO₄ 乾燥且在減壓下蒸發。藉由 CC(DCM/MeOH 19:1)純化殘餘物且使其自醚/EA 結晶，得到鏽色固體(62 mg，39%產率)。

MS (ESI, m/z): 482.1 [M+H⁺]。

實例 34：4-(1-{2-[(R)-3-(4-乙氧基-苯基)-2-側氧基-噁唑啉-5-基]-乙基}-氮雜環丁-3-基)-6-甲氧基-4H-吡啶并[2,3-b]吡嗪-3-酮：

自中間物 22.i(74.5 mg)及中間物 O(105.6 mg)起始且使用程序 M，在藉由 CC(DCM/MeOH/NH₄OH 1000:50:4 至 1000:100:8)純化後獲得呈黃色泡沫之標題化合物(20 mg；14%產率)。

MS (ESI, m/z): 466.1 [M+H⁺]。

實例 35：6-甲氧基-2-甲基-4-(3-{[(R)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啉-5-基甲基]-胺基}-丙基)-4H-吡啶并[2,3-b]吡嗪-3-酮：

35.i. [3-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基)-丙基]-(6-甲氧基-3-硝基-吡啶-2-基)-胺：

在 50°C 下，在 K_2CO_3 (4.16 g) 存在下，將 2-氯-6-甲氧基-3-硝基吡啶 (商業；5.77 g) 及 胺基丙醇 (2.25 g) 於 MeCN/DMF (10:3, 130 mL) 中之溶液加熱 1 h。過濾反應混合物且在減壓下蒸發濾液。使殘餘物在水與醚之間分溶。依次以水及鹽水洗滌有機相，經 $MgSO_4$ 乾燥且蒸發至乾燥。將粗 3-(6-甲氧基-3-硝基-吡啶-2-基胺基)-丙-1-醇溶解於 THF (5 mL) 中且逐滴添加至 TBDMSCl (9.5 g) 及 咪唑 (4.5 g) 於 THF (100 mL) 中之溶液中。將混合物在 rt 下攪拌 1 h 且使其在水與醚之間分溶。依次以水及鹽水洗滌有機相，經 $MgSO_4$ 乾燥，在減壓下濃縮且藉由 CC(EA/Hept 1:9 至 1:4) 純化，得到黃色固體 (9.45 g, 92% 產率)。

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 8.76 (m, 1H), 8.30 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 6.03 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.74 (m, 4H), 1.89 (m, 2H), 0.90 (m, 9H), 0.07 (m, 6H)。

35.ii. N^2 -[3-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基)-丙基]-6-甲氧基-吡啶-2,3-二胺：

使中間物 35.i 於 MeOH/THF (300 mL; 1:1) 中之溶液經 10% Pd/C (733 mg) 氫化 3 h。濾出催化劑且在減壓下蒸發濾液，得到紫色空氣敏感性油狀物 (8.37 g, 97% 產率)。

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 6.86 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 5.88 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 4.75 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 2.80 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 0.91 (m, 9H), 0.07 (m, 6H)。

35.iii. 4-[3-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基)-丙基]-6-甲氧基-1,4-二氫-吡啶并[2,3-b]吡嗪-2,3-二酮：

在50°C下，將中間物35.ii(0.5 g)、丙酮酸乙酯(0.37 mL)於EtOH(12 mL)中之溶液攪拌隔夜。在減壓下濃縮混合物且藉由CC(Hept/EA 9:1至2:1)純化，得到呈深灰色固體之標題化合物(222 mg, 38%產率)。

MS (ESI, m/z): 364.1 [M+H⁺]。

35.iv. 4-(3-羥基-丙基)-6-甲氧基-2-甲基-4H-吡啶并[2,3-b]吡嗪-3-酮：

自中間物35.iii(218 mg)起始且使用程序F，在藉由CC(EA)純化後獲得呈黑色固體之標題化合物(152 mg; 100%產率)。

MS (ESI, m/z): 250.1 [M+H⁺]。

35.v. 3-(6-甲氧基-2-甲基-3-側氧基-3H-吡啶并[2,3-b]吡嗪-4-基)-丙醛：

將中間物35.iv(149 mg)及DIPEA(0.6 mL)於DCM(4 mL)中之溶液冷卻至0°C且以Pyr.SO₃複合物(7.6 g)於DMSO(29 mL)中之溶液處理。在此溫度下，將反應進一步攪拌2.5 h且以水(200 mL)中止。分離有機層且以DCM萃取水層。依次以水、鹽水洗滌經合併之有機層，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將化合物原樣用於以下步驟中。

MS (ESI, m/z): 248.3 [M+H⁺]。

35.vi. 6-甲氧基-2-甲基-4-(3-{(R)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-噁唑啉-5-基甲基]-胺

基}-丙基)-4H-吡啶并[2,3-b]吡嗪-3-酮：

自中間物35.v(74 mg)及中間物B(83.8 mg)起始且使用程序I，在CC(EA，接著DCM/MeOH 19:1至9:1)之後獲得呈米色泡沫之標題化合物(34 mg；22%產率)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO d_6) δ : 10.53 (m, 1H), 8.03 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.09 (m, 1H), 6.78 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.35 (m, 2H), 3.99 (m, 4H), 3.76 (m, 1H), 3.41 (s, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 1.83 (m, 2H)。

MS (ESI, m/z): 511.0 [$M+H^+$]。

本發明化合物之藥理學特性

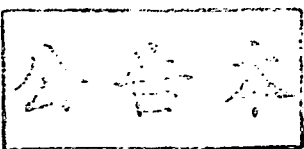
實驗程序：

在陽離子調節之 Mueller-Hinton Broth 中，根據「Procedures for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically」(核准標準，第7版，Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Document M7-A7, Wayne, PA, USA, 2006)中給出之描述藉由微量稀釋程序來測定最小抑制濃度(MIC；mg/l)。

結果：

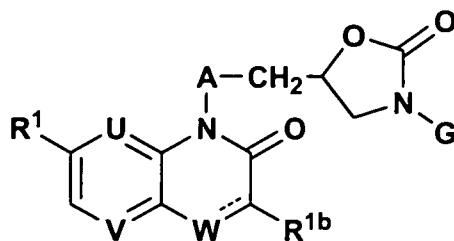
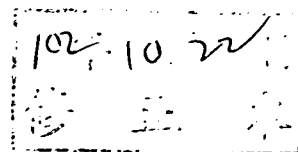
針對若干革蘭氏陽性及革蘭氏陰性細菌(諸如金黃素葡萄球菌、糞腸球菌、肺炎鏈球菌、卡他莫拉菌、鮑曼不動菌(*A. baumannii*)、大腸桿菌或綠膿桿菌)來測試所有實例化合物。下表中給出針對卡他莫拉菌 A894 之抗菌測試結果(MIC，以 mg/l 計)。

實例化 合物	卡他莫拉 菌A894	實例化 合物	卡他莫拉菌 A894	實例化 合物	卡他莫拉菌 A894
1	≤ 0.031	13	≤ 0.031	25	≤ 0.031
2	≤ 0.031	14	≤ 0.031	26	0.25
3	≤ 0.031	15	≤ 0.031	27	≤ 0.031
4	≤ 0.031	16	≤ 0.031	28	1
5	0.25	17	≤ 0.031	29	0.063
6	≤ 0.031	18	≤ 0.031	30	≤ 0.016
7	0.5	19	≤ 0.031	31	1
8	0.25	20	≤ 0.031	32	1
9	≤ 0.031	21	≤ 0.031	33	≤ 0.031
10	0.125	22	≤ 0.031	34	8
11	≤ 0.031	23	≤ 0.031	35	≤ 0.016
12	1	24	≤ 0.031		



七、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物：



式(I)

其中

「-----」為一鍵或不存在；

R^1 表示(C₁-C₄)烷氧基或鹵素；

R^{1b} 表示H或(C₁-C₃)烷基；

U及V各自獨立地表示CH或N；

W表示CH或N，或若「-----」不存在，則W表示CH₂或NH；

限制條件為U、V及W中之至少一者表示CH或CH₂；

A表示-CH₂-CH(R²)-B-NH-* 或 -CH(R³)-CH₂-N(R⁴)-[CH₂]_m-*；其中該等星號表示該鍵經由CH₂-基團與嘔啞啞酮部分鍵聯；

B表示CH₂或CO；

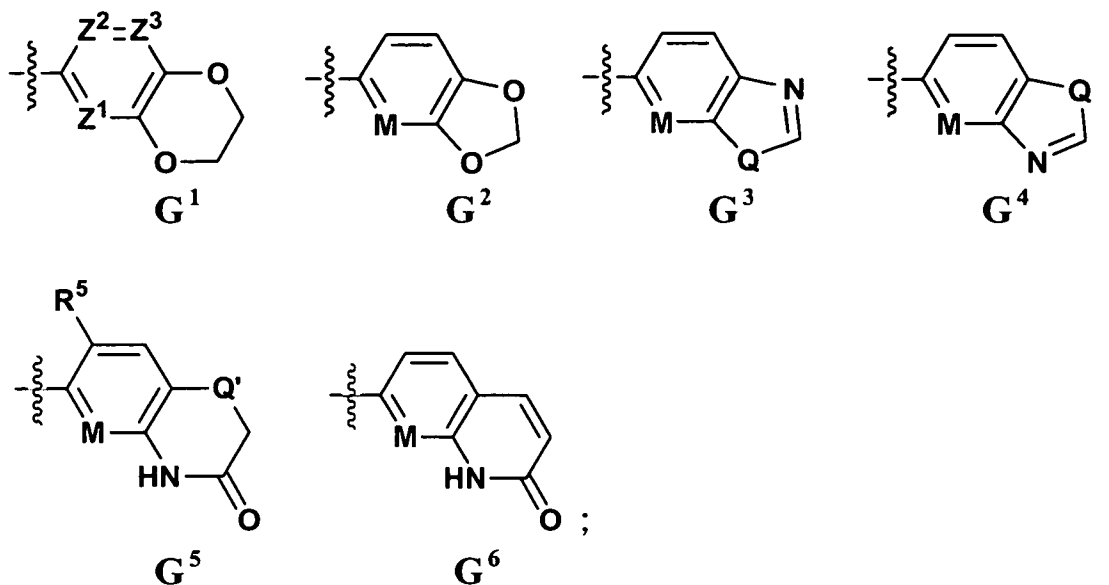
R^2 表示氫、OH或NH₂；

R^3 及 R^4 均表示氫，或 R^3 與 R^4 一起形成亞甲基橋；

m表示整數0、1或2；及

G表示在位置3或4經單取代或在位置3及4經雙取代之苯基，其中各取代基係獨立地選自由(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₃)烷氧基及鹵素組成之群；或

G表示選自由下列基團 G^1 、 G^2 、 G^3 、 G^4 、 G^5 及 G^6 組成之群的基團：



其中

M表示CH或N；

Q及Q'獨立地表示S或O；

- Z^1 表示N， Z^2 表示CH， Z^3 表示CH；或
- Z^1 表示CH， Z^2 表示N， Z^3 表示CH或N；或
- Z^1 表示CH， Z^2 表示 CR^5 ， Z^3 表示CH；或
- Z^1 表示CH， Z^2 表示CH， Z^3 表示N；及

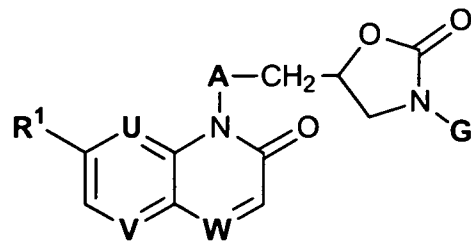
R^5 表示氫或氟；

或該化合物醫學上可接受之鹽。

2. 如請求項1之式(I)化合物，其中 R^{1b} 表示H，m若存在，則表示1或2；

或該化合物醫學上可接受之鹽。

3. 如請求項1之式(I)化合物，其亦為式(I_{P1})化合物：

式 (I_{P1})

其中

R^1 表示 (C₁-C₄) 烷氧基或鹵素；

U 表示 CH 或 N；

V 表示 CH；

W 表示 CH 或 N；

A 表示 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}^2)-\text{B}-\text{NH}-*$ 或 $-\text{CH}(\text{R}^3)-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^4)-\text{CH}_2-*$ ；

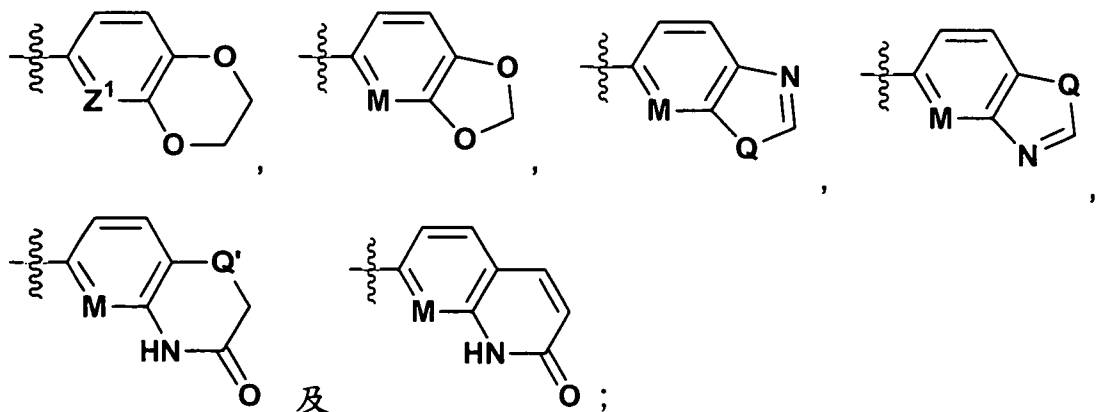
其中該等星號表示該鍵經由 CH_2 -基團與嘓唑啉酮部分鍵聯；

R^2 表示氫、OH 或 NH_2 ；

R^3 與 R^4 一起表示 CH_2 ；

B 表示 CH_2 或 CO；及

G 表示 6,7-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并 (dioxino)[2,3-c] 噻嗪-3-基；或



其中

M及Z¹表示CH或N；及

Q及Q'獨立地表示S或O；

或該化合物醫學上可接受之鹽。

4. 如請求項1至3中任一項之式(I)化合物，其中嘔唑啉-2-酮環之位置5的立體中心呈(R)-構型；

或該化合物醫學上可接受之鹽。

5. 如請求項1至3中任一項之式(I)化合物，其中U、V及W各表示CH，或U及V各表示CH且W表示N，或U及W各表示N且V表示CH；

或該化合物醫學上可接受之鹽。

6. 如請求項1至3中任一項之式(I)化合物，其中R¹表示(C₁-C₄)烷氧基；

或該化合物醫學上可接受之鹽。

7. 如請求項1至3中任一項之式(I)化合物，其中A表示-CH₂-CH(R²)-B-NH-*；

或該化合物醫學上可接受之鹽。

8. 如請求項7之式(I)化合物，其中B表示CH₂，R²表示氫或OH；

或該化合物醫學上可接受之鹽。

9. 如請求項1至3中任一項之式(I)化合物，其中A表示-CH(R³)-CH₂-N(R⁴)-[CH₂]_m-*，其中R³與R⁴一起形成亞甲基橋，m表示整數1或2；

或該化合物醫學上可接受之鹽。

10. 如請求項1至3中任一項之式(I)化合物，其中G表示選自

以下之基團：3-氟-4-甲基-苯基、4-乙氧基-苯基、2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基、2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-*c*]吡啶-7-基、2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-*b*]吡啶-6-基、3-側氧基(oxo)-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]喹啉-6-基、3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-吡啶并[3,2-*b*][1,4]喹啉-6-基、3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基及7-氟-3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基；或該化合物醫學上可接受之鹽。

11. 如請求項1之式(I)化合物，其係選自以下化合物：

6-((*R*)-5-{[3-(7-甲氧基-2-側氧基-2*H*-喹啉-1-基)-丙胺基]-甲基}-2-側氧基-喹啉-3-基)-4*H*-苯并[1,4]噻嗪-3-酮；

6-((*R*)-5-{[3-(7-溴-2-側氧基-2*H*-喹啉-1-基)-丙胺基]-甲基}-2-側氧基-喹啉-3-基)-4*H*-苯并[1,4]噻嗪-3-酮；

1-(3-{[(*R*)-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2-側氧基-喹啉-5-基甲基]-胺基}-丙基)-7-甲氧基-1*H*-喹啉-2-酮；

7-溴-1-(3-{[(*R*)-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2-側氧基-喹啉-5-基甲基]-胺基}-丙基)-1*H*-喹啉-2-酮；

6-(5-{2-[3-(7-甲氧基-2-側氧基-2*H*-喹啉-1-基)-氮雜環丁(azetidín)-1-基]-乙基}-2-側氧基-喹啉-3-基)-4*H*-苯并[1,4]噻嗪-3-酮；

3-(7-甲氧基-2-側氧基-2*H*-喹啉-1-基)-*N*-[(*R*)-2-側氧

基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-嘓唑啉-5-基甲基]-丙醯胺；

N-[(*R*)-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2-側氧基-嘓唑啉-5-基甲基]-3-(7-甲氧基-2-側氧基-2*H*-喹啉-1-基)-丙醯胺；

3-(7-溴-2-側氧基-2*H*-喹啉-1-基)-*N*-[(*R*)-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2-側氧基-嘓唑啉-5-基甲基]-丙醯胺；

3-(7-溴-2-側氧基-2*H*-喹啉-1-基)-*N*-[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-嘓唑啉-5-基甲基]-丙醯胺；

N-[(*R*)-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2-側氧基-嘓唑啉-5-基甲基]-3-(7-甲氧基-2-側氧基-2*H*-喹啉-1-基)-丙醯胺；

3-(7-甲氧基-2-側氧基-2*H*-喹啉-1-基)-*N*-[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-嘓唑啉-5-基甲基]-丙醯胺；

(*S*)-2-胺基-*N*-[(*R*)-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2-側氧基-嘓唑啉-5-基甲基]-3-(7-甲氧基-2-側氧基-2*H*-喹啉-1-基)-丙醯胺；

(*R*)-2-胺基-*N*-[(*R*)-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2-側氧基-嘓唑啉-5-基甲基]-3-(7-甲氧基-2-側氧基-2*H*-喹啉-1-基)-丙醯胺；

6-((*R*)-5-{[(*R*)-2-羥基-3-(7-甲氧基-2-側氧基-2*H*-喹啉-1-

基)-丙胺基]-甲基}-2-側氧基-喹啉-3-基)-4*H*-苯并[1,4]噻嗪-3-酮；

6-((*R*)-5-{[(*R*)-2-羥基-3-(7-甲氧基-2-側氧基-2*H*-喹啉-1-基)-丙胺基]-甲基}-2-側氧基-喹啉-3-基)-4*H*-苯并[1,4]噻嗪-3-酮；

6-((*R*)-5-{[(*S*)-2-羥基-3-(7-甲氧基-2-側氧基-2*H*-喹啉-1-基)-丙胺基]-甲基}-2-側氧基-喹啉-3-基)-4*H*-苯并[1,4]噻嗪-3-酮；

7-氟-6-((*R*)-5-{[(*S*)-2-羥基-3-(7-甲氧基-2-側氧基-2*H*-喹啉-1-基)-丙胺基]-甲基}-2-側氧基-喹啉-3-基)-4*H*-苯并[1,4]噻嗪-3-酮；

6-甲氧基-4-(3-{[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-喹啉-5-基甲基]-胺基}-丙基)-4*H*-吡啶并[2,3-*b*]吡嗪-3-酮；

4-(3-{[(*R*)-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2-側氧基-喹啉-5-基甲基]-胺基}-丙基)-6-甲氧基-4*H*-吡啶并[2,3-*b*]吡嗪-3-酮；

6-甲氧基-4-(3-{[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-喹啉-5-基甲基]-胺基}-丙基)-4*H*-吡啶并[2,3-*b*]吡嗪-3-酮；

6-甲氧基-4-(2-{2-[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-喹啉-5-基]-乙胺基}-乙基)-4*H*-吡啶并[2,3-*b*]吡嗪-3-酮；

6-甲氧基-4-(2-{2-[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-

2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啉-5-基]-乙胺基}-乙基)-4*H*-吡啶并[2,3-*b*]吡嗪-3-酮；

6-甲氧基-4-(1-{2-[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啉-5-基]-乙基}-氮雜環丁-3-基)-4*H*-吡啶并[2,3-*b*]吡嗪-3-酮；

6-甲氧基-4-(1-{3-[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啉-5-基]-丙基}-氮雜環丁-3-基)-4*H*-吡啶并[2,3-*b*]吡嗪-3-酮；

6-甲氧基-4-(1-{2-[(*S*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啉-5-基]-乙基}-氮雜環丁-3-基)-4*H*-吡啶并[2,3-*b*]吡嗪-3-酮；

4-((*R*)-2-羥基-3-{[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啉-5-基甲基]-胺基}-丙基)-6-甲氧基-4*H*-吡啶并[2,3-*b*]吡嗪-3-酮；

4-((*R*)-3-{[(*R*)-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2-側氧基-噁唑啉-5-基甲基]-胺基}-2-羥基-丙基)-6-甲氧基-4*H*-吡啶并[2,3-*b*]吡嗪-3-酮；

4-((*R*)-2-羥基-3-{[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-噁唑啉-5-基甲基]-胺基}-丙基)-6-甲氧基-4*H*-吡啶并[2,3-*b*]吡嗪-3-酮；及

1-(3-{[(*R*)-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-2-側氧基-噁唑啉-5-基甲基]-胺基}-丙基)-7-甲氧基-3,4-二氫-1*H*-喹啉-2-酮；

4-(3-{[(*R*)-3-(3-氟-4-甲基-苯基)-2-側氧基-噁唑啉-5-基甲

基]-胺基}-丙基)-6-甲氧基-4*H*-吡啶并[2,3-*b*]吡嗪-3-酮；

6-甲氧基-4-{1-[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-二氫-2*H*-
 苯并[1,4]噻嗪-6-基)-喹啉-5-基甲基]-氮雜環丁-3-基}-
 4*H*-吡啶并[2,3-*b*]吡嗪-3-酮；

4-(2-{2-[3-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-*c*]吡啶-7-
 基)-2-側氧基-喹啉-5-基]-乙胺基}-乙基)-6-甲氧基-4*H*-
 吡啶并[2,3-*b*]吡嗪-3-酮；

4-(2-{2-[3-(2,3-二氫-[1,4]二氧雜環己烯并[2,3-*b*]吡啶-6-
 基)-2-側氧基-喹啉-5-基]-乙胺基}-乙基)-6-甲氧基-4*H*-
 吡啶并[2,3-*b*]吡嗪-3-酮；

6-(5-{2-[2-(6-甲氧基-3-側氧基-3*H*-吡啶并[2,3-*b*]吡嗪-4-
 基)-乙胺基]-乙基}-2-側氧基-喹啉-3-基)-4*H*-吡啶并
 [3,2-*b*][1,4]噻嗪-3-酮；

4-(1-{2-[(*R*)-3-(4-乙氧基-苯基)-2-側氧基-喹啉-5-基]-
 乙基}-氮雜環丁-3-基)-6-甲氧基-4*H*-吡啶并[2,3-*b*]吡嗪-
 3-酮；及

6-甲氧基-2-甲基-4-(3-{[(*R*)-2-側氧基-3-(3-側氧基-3,4-
 二氫-2*H*-苯并[1,4]噻嗪-6-基)-喹啉-5-基甲基]-胺基}-
 丙基)-4*H*-吡啶并[2,3-*b*]吡嗪-3-酮；

或該化合物醫學上可接受之鹽。

12. 如請求項1至3中任一項之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其作為用於治療細菌感染之藥物。
13. 一種醫藥組合物，其含有如請求項1至11中任一項之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽作為有效成份，及至

少一種治療惰性賦形劑。

14. 一種如請求項1至11中任一項之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製造用以治療細菌感染的藥物。
15. 如請求項1至3中任一項之式(I)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療細菌感染。