



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107580595 B

(45)授权公告日 2020.09.18

(21)申请号 201680026527.9

(22)申请日 2016.05.06

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 107580595 A

(43)申请公布日 2018.01.12

(30)优先权数据

15305701.3 2015.05.07 EP

16305144.4 2016.02.08 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.11.07

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2016/060142 2016.05.06

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/177862 EN 2016.11.10

(73)专利权人 拜欧蒂姆公司

地址 法国巴黎

(72)发明人 朱利安·巴比欧

奥德丽·卡拉瓦诺 索菲·查赛特

弗朗西斯·切弗勒依

尼古拉·莱科因特

伯诺瓦·勒杜萨尔

弗雷德里克·勒斯塔特

塞巴斯蒂安·理查德

克利斯朵夫·西蒙

苏菲·沃米思德 朱莉·布利亚

索菲娅·布里埃特

法比安·费弗尔

杰拉尔丁·勒弗拉里克

克里斯泰·奥利韦拉

(74)专利代理机构 北京派特恩知识产权代理有限公司 11270

代理人 陈万青 姚开丽

(51)Int.Cl.

C07D 471/08(2006.01)

A61K 31/439(2006.01)

A61K 31/444(2006.01)

A61K 31/497(2006.01)

A61P 31/04(2006.01)

(56)对比文件

WO 0210172 A1,2002.02.07

WO 0210172 A1,2002.02.07

WO 2013150296 A1,2013.10.10

US 2014315876 A1,2014.10.23

审查员 韩涛

权利要求书5页 说明书113页

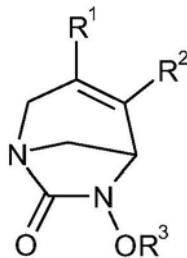
(54)发明名称

杂环化合物及它们在预防或治疗细菌感染
中的应用

(57)摘要

本发明涉及杂环化合物、其制备方法、包括这些化合物的药物组合物，以及可选地与其它抗菌剂和/或 β -内酰胺化合物组合用于预防或治疗细菌感染的用途。本发明还涉及这些化合物用作 β -内酰胺酶抑制剂和/或抗菌剂的用途。

1. 一种化合物, 及其外消旋体、对映异构体、非对映异构体、几何异构体或者药学上可接受的盐, 所述化合物选自由R¹表示A且R²表示B的式(I)的化合物以及R¹表示B且R²表示A的式(I)的化合物所组成的组,



(I)

其中:

A, 未被取代或取代有一个或多个T¹, 表示饱和、或部分不饱和、或芳香族的4-至10-元杂环;

B, 表示氢原子; 或者

未被取代或取代有一个或多个T²的(C₁-C₃)-烷基、(C₁-C₃)-氟代烷基;

R³表示-SO₃H、-CFHCOOH或-CF₂COOH;

T¹, 相同或不同, 独立地表示氟原子、-(CH₂)_mOQ¹、-(CH₂)_m-CN、-(CH₂)_m-C(O)OQ¹、-(CH₂)_m-C(O)NQ¹Q²、-(CH₂)_m-C(O)NQ¹OQ²、-(CH₂)_m-NQ¹C(O)Q²、-(CH₂)_m-NQ¹Q²、-(CH₂)_m-NH-C(NHQ³)=NQ⁴, 或者

T¹, 相同或不同, 独立地表示未被取代或取代有一个或多个T²的-(CH₂)_m-(4-、5-或6-元饱和、或部分不饱和、或芳香族的杂环)、(C₁-C₃)-烷基;

Q¹和Q², 相同或不同, 独立地表示氢原子、-(CH₂)_r-NHQ³、-(CH₂)_r-OQ³、-(CH₂)_n-CONHQ³; 或者

未被取代或取代有一个或多个T²的(C₁-C₃)-烷基, 饱和、或部分不饱和、或芳香族-(CH₂)_m-(含至少一个氮原子的4-、5-或6-元杂环);

Q³和Q⁴, 相同或不同, 独立地表示氢原子;

T², 相同或不同, 独立地表示-OH;

m, 相同或不同, 独立地表示0、1、2或3;

n, 相同或不同, 独立地表示1、2或3;

当(CH₂)_r直接连接至碳原子时, r为1、2或3, 否则r为2或3;

其中,

选自烷基、环烷基、氟代烷基、氟代环烷基和杂环的基团中存在的任何碳原子可被氧化而形成C=O基团;

杂环中存在的任何硫原子可被氧化而形成S=O基团或S(O)₂基团;

在三元取代而形成叔胺基团的基团中存在的任何氮原子或者杂环中存在的任何氮原子可进一步被甲基季铵化。

2. 根据权利要求1所述的化合物, 其中, r为2或3。

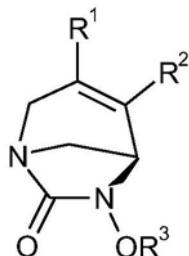
3. 根据权利要求1所述的化合物, 其中, A表示:

未被取代或取代有一个或多个T¹的,饱和、或部分不饱和、或芳香族的含至少一个氮原子的4-、5-或6-元杂环。

4. 根据权利要求1所述的化合物,其中,A表示:

未被取代或取代有一个或多个T¹的,表示饱和、或部分不饱和、或芳香族的含至少一个氮原子以及至少一个其它杂原子或杂原子基团的4-、5-或6-元杂环,所述至少一个其它杂原子或杂原子基团选自O、S、S(0)、S(0)₂和N。

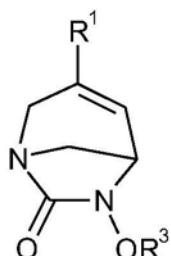
5. 根据权利要求1或2所述的化合物,所述化合物选自式(I*)的化合物:



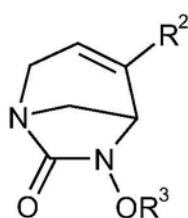
(I*)

其中,R¹、R²和R³根据权利要求1或2所限定。

6. 根据权利要求1或2所述的化合物,所述化合物选自式(A)和式(B)的化合物:



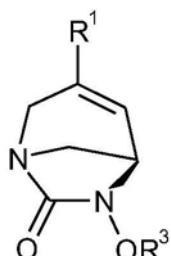
(A)



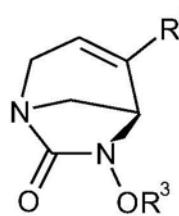
(B)

其中,R¹和R²分别表示A,其中A根据权利要求1或2所限定;和R³根据权利要求1所限定。

7. 根据权利要求6所述的化合物,所述化合物选自式(A*)和式(B*)的化合物:



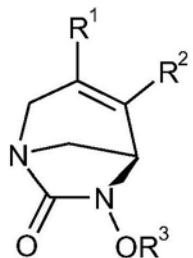
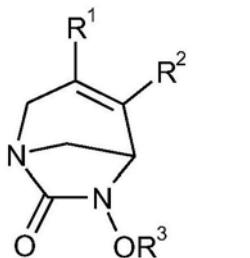
(A*)



(B*)

其中,R¹和R²分别表示A,其中A根据权利要求1或2所限定;和R³根据权利要求1所限定。

8. 根据权利要求1或2所述的化合物,所述化合物选自式(C)和式(C*)的化合物:



其中, R¹、R²和R³根据权利要求1或2所限定,前提是B不表示氢原子。

9. 根据权利要求1或2所述的化合物,其中,T¹表示未被取代或取代有一个或多个T²的(C₁-C₃)-烷基;(CH₂)_mOQ¹、(CH₂)_mC(O)OQ¹、-(CH₂)_m-C(O)NQ¹Q²; (CH₂)_mNQ¹Q²,其中T²、m、Q¹和Q²如权利要求1所限定。

10. 根据权利要求1或2所述的化合物,其中,T¹表示(C₁-C₃)-烷基;OQ¹、C(O)OQ¹、(CH₂)_mNQ¹Q²、-C(O)NQ¹Q²;其中,m、Q¹和Q²如权利要求1所限定。

11. 根据权利要求10所述的化合物,其中,Q¹和Q²表示H。

12. 根据权利要求1或2所述的化合物,其中,

A表示未被取代或取代有一个或多个T¹的,表示含至少一个氮原子且进一步含选自O、S、S(0)、S(0)₂和N的至少一个其它杂原子或杂原子基团的5-或6-元单环杂环,或者含至少一个氮原子以及选自O、S、S(0)、S(0)₂和N的至少一个其它杂原子或杂原子基团的8-至10-元双环杂环;以及

B表示H,或者未被取代或取代有一个或多个T²的(C₁-C₃)-烷基;以及

T¹表示-(C₁-C₃)-烷基、-(CH₂)_mOQ¹、-(CH₂)_m-C(O)OQ¹、-(CH₂)_m-C(O)NQ¹Q²、-(CH₂)_m-NQ¹C(O)Q²、-(CH₂)_m-NQ¹Q²;

其中,T²、m、Q¹和Q²如权利要求1所限定。

13. 根据权利要求1或2所述的化合物,其中,T¹表示未被取代或取代有一个或多个T²的(C₁-C₃)-烷基;(CH₂)_mOQ¹、-(CH₂)_m-C(O)NQ¹Q²; (CH₂)_mC(O)OQ¹、(CH₂)_mNQ¹Q²,其中T²、m、Q¹和Q²如权利要求1所限定。

14. 根据权利要求13所述的化合物,其中,T¹表示(C₁-C₃)-烷基;OQ¹、C(O)OQ¹、(CH₂)_mNQ¹Q²、-C(O)NQ¹Q²;其中,m、Q¹和Q²根据权利要求1所限定。

15. 根据权利要求14所述的化合物,其中,Q¹和Q²表示H或(C₁-C₃)-烷基。

16. 根据权利要求1或2所述的化合物,其中,B为H。

17. 一种药物组合物,所述药物组合物包括至少一种根据权利要求1-16中任一项所述的化合物,以及药学上可接受的赋形剂。

18. 根据权利要求17所述的药物组合物,所述药物组合物进一步包括选自抗菌化合物的至少一种化合物。

19. 根据权利要求18所述的药物组合物,其中所述抗菌化合物是β-内酰胺化合物。

20. 根据权利要求17或18所述的药物组合物,所述药物组合物包括:

根据权利要求1-16中任一项所述的单一化合物。

21. 根据权利要求17或18所述的药物组合物,所述药物组合物包括:

根据权利要求1-16中任一项所述的化合物、一种或多种抗菌化合物以及一种或多种β-

内酰胺化合物。

22. 根据权利要求18所述的药物组合物，其中，

所述抗菌化合物选自氨基糖苷类、 β -内酰胺类、甘氨酰环素类、四环素类、喹诺酮类、氟喹诺酮类、糖肽类、脂肽类、大环内酯类、酮内酯类、林可酰胺类、链霉素类、噁唑烷酮类和多粘菌素类以及它们的混合物。

23. 根据权利要求19所述的药物组合物，其中，所述 β -内酰胺化合物选自 β -内酰胺类以及它们的混合物。

24. 根据权利要求19所述的药物组合物，其中，所述 β -内酰胺化合物选自青霉素、头孢菌素、青霉烯类、碳青霉烯类和单菌霉素。

25. 一种药物组合物，所述药物组合物包括根据权利要求1-16中任一项所述的化合物，以及头孢他啶。

26. 一种套件，所述套件包括根据权利要求17-19中任一项所述的第一药物组合物，以及根据权利要求17-19中任一项所述的至少一种第二药物组合物。

27. 一种套件，所述套件包括：

含有至少一种根据权利要求1-16中任一项所述的化合物的药物组合物；以及含有头孢他啶的药物组合物。

28. 根据权利要求1-16中任一项所述的化合物在制备药物中的用途。

29. 根据权利要求28所述的用途，其中所述药物用于治疗或预防细菌感染。

30. 根据权利要求28所述的用途，其中所述药物为抗菌剂和/或 β -内酰胺酶抑制剂。

31. 根据权利要求28所述的用途，其中所述药物用于治疗或预防由产生一种或多种 β -内酰胺酶的细菌所引起的细菌感染。

32. 根据权利要求28所述的用途，其中所述药物用于治疗或预防由革兰氏阳性细菌或革兰氏阴性细菌所引起的细菌感染。

33. 根据权利要求28所述的用途，其中所述药物用于治疗或预防由革兰氏阴性细菌所引起的细菌感染。

34. 根据权利要求17-19中任一项所述的组合物在制备药物中的用途。

35. 根据权利要求34所述的用途，其中所述药物用于治疗或预防细菌感染。

36. 根据权利要求34所述的用途，其中所述药物为抗菌剂和/或 β -内酰胺酶抑制剂。

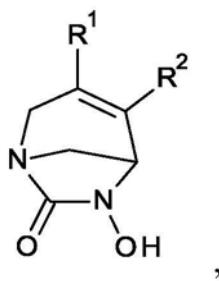
37. 根据权利要求34所述的用途，其中所述药物用于治疗或预防由产生一种或多种 β -内酰胺酶的细菌所引起的细菌感染。

38. 根据权利要求34所述的用途，其中所述药物用于治疗或预防由革兰氏阳性细菌或革兰氏阴性细菌所引起的细菌感染。

39. 根据权利要求34所述的用途，其中所述药物用于治疗或预防由革兰氏阴性细菌所引起的细菌感染。

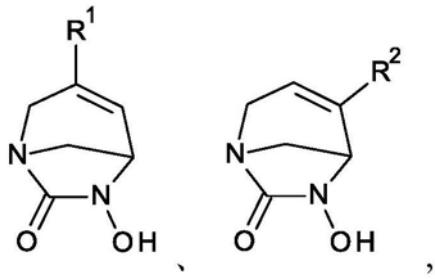
40. 根据权利要求26或27所述的套件，用于同时、间隔或依次地给药至有需要的患者以用于治疗或预防细菌感染。

41. 具有下式的化合物：



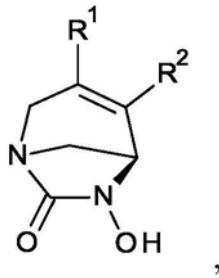
其中, R¹、R²如权利要求1所限定。

42. 根据权利要求41所述的化合物, 所述化合物选自具有下式的化合物:



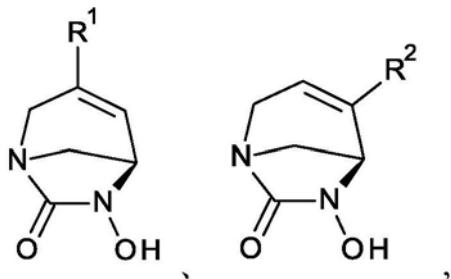
其中, R¹和R²分别为A, 其中A如权利要求1所限定。

43. 根据权利要求41所述的化合物, 所述化合物选自具有下式的化合物:



其中, R¹、R²如权利要求1所限定。

44. 根据权利要求43所述的化合物, 所述化合物选自具有下式的化合物:



其中, R¹和R²分别为A, 其中A如权利要求1所限定。

杂环化合物及它们在预防或治疗细菌感染中的应用

技术领域

[0001] 本发明涉及一种杂环化合物、其制备方法、包括这些化合物的药物组合物，以及可选地与其它抗菌剂和/或 β -内酰胺化合物组合用于预防或治疗细菌感染的用途。本发明还涉及这些化合物用作 β -内酰胺酶抑制剂和/或抗菌剂的用途。

背景技术

[0002] 已有记载，抗菌耐药性的持续演变会导致已知抗菌化合物针对细菌菌株的效率低下。

[0003] 因此，需要提供能够克服细菌抗生素耐性的有效的化合物以及组合物。

发明内容

[0004] 本发明的目的是提供一种杂环化合物，该杂环化合物能够用作抗菌剂和/或 β -内酰胺酶抑制剂。

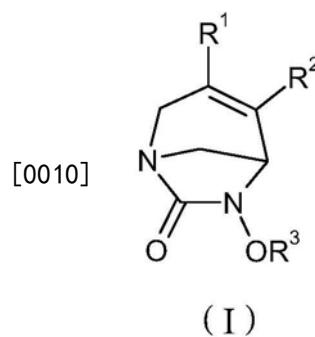
[0005] 本发明的目的还在于提供一种杂环化合物，该杂环化合物能够用于预防或治疗细菌感染。

[0006] 本发明的另一目的在于提供能够克服细菌抗生素耐性的杂环化合物。

[0007] 本发明的目的还在于提供一种用于预防或治疗细菌感染，并且能够克服细菌抗生素耐性的药物组合物，所述药物组合物包括这些杂环化合物，可选地与一种或多种其它抗菌剂组合。

[0008] 通过本发明的描述将知晓其它目的。

[0009] 因此，本发明提供了一种化合物，及其外消旋体、对映异构体、非对映异构体、几何异构体或者药学上可接受的盐，所述化合物选自由R¹表示A且R²表示B的式(I)的化合物以及R¹表示B且R²表示A的式(I)的化合物所组成的组，



[0011] 其中：

[0012] A，未被取代或取代有一个或多个T¹，表示饱和、完全或部分不饱和、或芳香族的4-至10-元杂环；

[0013] B，表示氢原子、氟原子、-(CH₂)_mOQ¹、-(CH₂)_mCN、-(CH₂)_m-OC(O)Q¹、-(CH₂)_m-C(O)OQ¹、-(CH₂)_m-OC(O)OQ¹、-(CH₂)_m-OC(O)NQ¹Q²、-(CH₂)_m-C(O)NQ¹Q²、-(CH₂)_m-C(O)ONQ¹Q²、-(CH₂)_m-C(O)NQ¹OQ²、-(CH₂)_m-C(O)NQ¹-NQ¹Q²、-(CH₂)_m-NQ¹C(O)Q²、-(CH₂)_m-NQ¹S(O)₂NQ¹Q²、-

$(CH_2)_m-NQ^1S(O)_{2Q^2} - (CH_2)_m-NQ^1C(O)_{OQ^2} - (CH_2)_m-NQ^1C(O)_{NQ^1Q^2}$ 、 $(CH_2)_n-NQ^1Q^2$ 、 $(CH_2)_n-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$ 、 $(CH_2)_n-NH-CH=NQ^3$ 、 $(CH_2)_m-C(NHQ^3)=NQ^4$ ；或者

[0014] 未被取代或取代有一个或多个T²的(C₁-C₃)-烷基、(C₁-C₃)-氟代烷基、0-(C₁-C₃)-氟代烷基、-(CH₂)_m-(C₃-C₆)-环烷基、-(CH₂)_m-(C₃-C₆)-氟代环烷基；

[0015] R³表示-SO₃H、-CFHCOOH或-CF₂COOH；

[0016] Q^1 和 Q^2 , 相同或不同, 独立地表示氢原子、 $-(CH_2)_r-NHQ^3$ 、 $-(CH_2)_r-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$ 、 $-(CH_2)_r-NH-CH=NQ^3$ 、 $(CH_2)_n-C(NHQ^3)=NQ^4$ 、 $-(CH_2)_r-OQ^3$ 、 $-(CH_2)_n-CONHQ^3$; 或者

[0017] 未被取代或取代有一个或多个T²的(C₁-C₃)-烷基,(C₁-C₃)-氟代烷基,饱和、部分或完全不饱和、或芳香族-(CH₂)_m-(至少一个氮原子的4-、5-或6-元杂环);或者

[0018] Q^1 、 Q^2 以及它们所键合的氮原子一起形成未被取代或取代有一个或多个T²的含1个、2个或3个杂原子的饱和或部分不饱和的4-、5-或6-元杂环；

[0019] Q^3 和 Q^4 ,相同或不同,独立地表示氢原子或(C_1-C_3)-烷基;

[0020] T¹, 相同或不同, 独立地表示氟原子、-(CH₂)_mOQ¹、-(CH₂)_m-CN、-(CH₂)_m-OC(0)Q¹、-(CH₂)_m-C(0)OQ¹、-(CH₂)_m-OC(0)OQ¹、-(CH₂)_m-OC(0)NQ¹Q²、-(CH₂)_m-C(0)NQ¹Q²、-(CH₂)_m-C(0)ONQ¹Q²、-(CH₂)_m-C(0)NQ¹OQ²、-(CH₂)_m-C(0)NQ¹-NQ¹Q²、-(CH₂)_m-NQ¹C(0)Q²、-(CH₂)_m-NQ¹S(0)2NQ¹Q²、-(CH₂)_m-NQ¹S(0)2Q²、-(CH₂)_m-NQ¹C(0)OQ²、-(CH₂)_m-NQ¹C(0)NQ¹Q²、-(CH₂)_m-NQ¹Q²、-(CH₂)_m-NH-C(NHQ³)=NQ⁴、-(CH₂)_m-NH-CH=NQ³、-(CH₂)_m-C(NHQ³)=NQ⁴、-(X)-(CH₂)_pOQ¹、-(X)-(CH₂)_n-CN、-(X)-(CH₂)_p-OC(0)Q¹、-(X)-(CH₂)_n-C(0)OQ¹、-(X)-(CH₂)_p-OC(0)OQ¹、-(X)-(CH₂)_p-OC(0)NQ¹Q²、-(X)-(CH₂)_n-C(0)NQ¹Q²、-(X)-(CH₂)_n-C(0)ONQ¹Q²、-(X)-(CH₂)_n-C(0)NQ¹OQ²、-(X)-(CH₂)_n-C(0)NQ¹-NQ¹Q²、-(X)-(CH₂)_p-NQ¹C(0)Q²、-(X)-(CH₂)_p-NQ¹S(0)2NQ¹Q²、-(X)-(CH₂)_p-NQ¹S(0)2Q²、-(X)-(CH₂)_p-NQ¹C(0)OQ²、-(X)-(CH₂)_p-NQ¹C(0)NQ¹Q²、-(X)-(CH₂)_p-NQ¹Q²、-(X)-(CH₂)_p-NH-C(NHQ³)=NQ⁴、-(X)-(CH₂)_p-NH-CH=NQ³、-(X)-(CH₂)_n-C(NHQ³)=NQ⁴、-C(0)-(CH₂)_nOQ¹、-C(0)-(CH₂)_n-CN、-C(0)-(CH₂)_n-OC(0)Q¹、-C(0)-(CH₂)_n-C(0)OQ¹、-C(0)-(CH₂)_n-OC(0)OQ¹、-C(0)-(CH₂)_n-OC(0)NQ¹Q²、-C(0)-(CH₂)_n-C(0)NQ¹Q²、-C(0)-(CH₂)_n-C(0)ONQ¹Q²、-C(0)-(CH₂)_n-C(0)NQ¹OQ²、-C(0)-(CH₂)_n-C(0)NQ¹-NQ¹Q²、-C(0)-(CH₂)_n-NQ¹C(0)NQ¹Q²、-C(0)-(CH₂)_n-NQ¹Q²、-C(0)-(CH₂)_n-NH-C(NHQ³)=NQ⁴、-C(0)-(CH₂)_n-NH-CH=NQ³、-C(0)-(CH₂)_n-C(NHQ³)=NQ⁴; 或者

[0021] T^1 , 相同或不同, 独立地表示未被取代或取代有一个或多个 T^2 的- $(CH_2)_m$ - (4-、5-或6-元饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的杂环)、-(X)- $(CH_2)_m$ - (4-、5-或6-元饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的杂环)、(C_1-C_3)-烷基、(C_1-C_3)-氟代烷基、-(X)-(C_1-C_3)-烷基、-(X)-(C_1-C_3)-氟代烷基、- $(CH_2)_m$ - (C_3-C_6)-环烷基、-(X)- $(CH_2)_m$ - (C_3-C_6)-环烷基、- $(CH_2)_m$ - (C_3-C_6)-氟代环烷基、-(X)- $(CH_2)_m$ - (C_3-C_6)-氟代环烷基、-C(0)- $(CH_2)_m$ - (4-、5-或6-元饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的杂环)、-C(0)-(C_1-C_3)-烷基、-C(0)-(C_1-C_3)-氟代烷基、-C(0)-(C_1-C_3)-氟代烷基、-C(0)- $(CH_2)_m$ - (C_3-C_6)-环烷基、-C(0)- $(CH_2)_m$ - (C_3-C_6)-氟代环烷基、-C(0)- $(CH_2)_m$ - (C_3-C_6)-氟代环烷基;

[0022] T^2 , 相同或不同, 独立地表示- OH 、- NH_2 、- CONH_2 ;

[0023] m , 相同或不同, 独立地表示0、1、2或3;

[0024] n, 相同或不同, 独立地表示1、2或3:

- [0025] p, 相同或不同, 独立地表示2或3;
- [0026] 当 $(\text{CH}_2)_r$ 直接连接至碳原子时, r为1、2或3, 否则r为2或3, 优选地, r为2或3;
- [0027] X, 相同或不同, 独立地表示O、S、S(0)、S(0)₂或N(Q³);
- [0028] 其中,
- [0029] 选自烷基、环烷基、氟代烷基、氟代环烷基和杂环的基团中存在的任何碳原子可被氧化而形成C=O基团;
- [0030] 杂环中存在的任何硫原子可被氧化而形成S=O基团或S(0)₂基团;
- [0031] 在三元取代而形成叔胺基团的基团中存在的任何氮原子或者杂环中存在的任何氮原子可进一步被甲基季铵化。
- [0032] 优选地, 在根据本发明的化合物中:
- [0033] A, 未被取代或取代有一个或多个T¹, 表示饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的4-至10-元杂环;
- [0034] B, 表示氢原子、氟原子、 $-(\text{CH}_2)_m\text{Q}^1$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CN}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{OC(O)Q}^1$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{C(O)Q}^1$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{OC(O)OQ}^1$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{OC(O)NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{C(O)NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{C(O)ONQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{C(O)NQ}^1\text{OQ}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{C(O)NQ}^1-\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NQ}^1\text{C(O)Q}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NQ}^1\text{S(O)2NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NQ}^1\text{S(O)2Q}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NQ}^1\text{C(O)OQ}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NQ}^1\text{C(O)NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH-C(NHQ)}^3=\text{NQ}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH-CH=NQ}^3$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{C(NHQ)}^3=\text{NQ}^4$; 或者
- [0035] 未被取代或取代有一个或多个T²的(C₁-C₃)-烷基、(C₁-C₃)-氟代烷基、0-(C₁-C₃)-氟代烷基、-(CH₂)_m-(C₃-C₆)-环烷基、-(CH₂)_m-(C₃-C₆)-氟代环烷基;
- [0036] R³表示-SO₃H、-CFHCOOH或-CF₂COOH;
- [0037] Q¹和Q², 相同或不同, 独立地表示氢原子、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{NHQ}^3$ 、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{NH-C(NHQ)}^3=\text{NQ}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{NH-CH=NQ}^3$ 、 $(\text{CH}_2)_n-\text{C(NHQ)}^3=\text{NQ}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_p-\text{OQ}^3$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CONHQ}^3$; 或者
- [0038] 未被取代或取代有一个或多个T²的(C₁-C₃)-烷基, (C₁-C₃)-氟代烷基, 饱和、部分或完全不饱和、或芳香族-(CH₂)_m-(含至少一个氮原子的4-、5-或6-元杂环); 或者
- [0039] Q¹、Q²以及它们所键合的氮原子一起形成未被取代或取代有一个或多个T²的含1个、2个或3个杂原子的饱和或部分不饱和的4-、5-或6-元杂环;
- [0040] Q³和Q⁴, 相同或不同, 独立地表示氢原子或(C₁-C₃)-烷基;
- [0041] T¹, 相同或不同, 独立地表示氟原子、 $-(\text{CH}_2)_m\text{Q}^1$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CN}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{OC(O)Q}^1$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{C(O)OQ}^1$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{OC(O)OQ}^1$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{OC(O)NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{C(O)NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{C(O)ONQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{C(O)NQ}^1\text{OQ}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{C(O)NQ}^1-\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NQ}^1\text{C(O)Q}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NQ}^1\text{S(O)2NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NQ}^1\text{S(O)2Q}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NQ}^1\text{C(O)OQ}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NQ}^1\text{C(O)NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NH-C(NHQ)}^3=\text{NQ}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NH-CH=NQ}^3$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{C(NHQ)}^3=\text{NQ}^4$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_p\text{OQ}^1$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_n-\text{CN}$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_p-\text{OC(O)Q}^1$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_n-\text{C(O)OQ}^1$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_p-\text{OC(O)OQ}^1$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_p-\text{OC(O)NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_n-\text{C(O)NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_n-\text{C(O)ONQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_n-\text{C(O)NQ}^1\text{OQ}^2$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_n-\text{C(O)NQ}^1-\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_p-\text{NQ}^1\text{C(O)Q}^2$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_p-\text{NQ}^1\text{S(O)2NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_p-\text{NQ}^1\text{S(O)2Q}^2$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_p-\text{NQ}^1\text{C(O)OQ}^2$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_p-\text{NQ}^1\text{C(O)NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_p-\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_p-\text{NH-C(NHQ)}^3=\text{NQ}^4$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_p-\text{NH-CH=NQ}^3$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_n-\text{C(NHQ)}^3=\text{NQ}^4$; 或者
- [0042] T¹, 相同或不同, 独立地表示未被取代或取代有一个或多个T²的-(CH₂)_m-(4-、5-或

6-元饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的杂环)、-(X)-(CH₂)_m-(4-、5-或6-元饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的杂环)、(C₁-C₃)-烷基、(C₁-C₃)-氟代烷基、0-(C₁-C₃)-氟代烷基、-(CH₂)_m-(C₃-C₆)-环烷基、-(X)-(CH₂)_m-(C₃-C₆)-环烷基、-(CH₂)_m-(C₃-C₆)-氟代环烷基、-(X)-(CH₂)_m-(C₃-C₆)-氟代环烷基;

[0043] T^2 , 相同或不同, 独立地表示-0H、-NH₂、-CONH₂;

[0044] m, 相同或不同, 独立地表示0、1、2或3;

[0045] n, 相同或不同, 独立地表示1、2或3;

[0046] p, 相同或不同, 独立地表示2或3;

[0047] X, 相同或不同, 独立地表示0、S、S(0)、S(0)₂或N(Q³)；

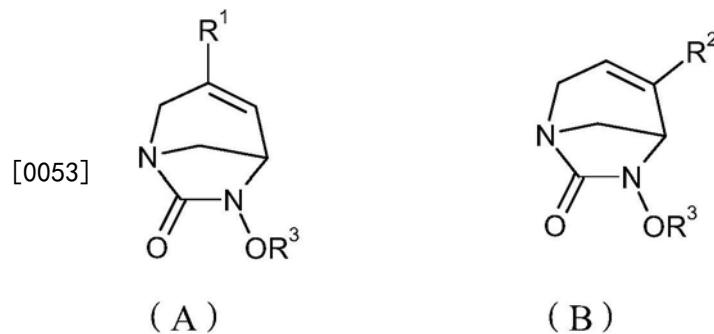
[0048] 其中，

[0049] 选自烷基、环烷基、氟代烷基、氟代环烷基和杂环的基团中存在的任何碳原子可被氧化而形成C=O基团；

[0050] 杂环中存在的任何硫原子可被氧化而形成S=O基团或S(0)2基团；

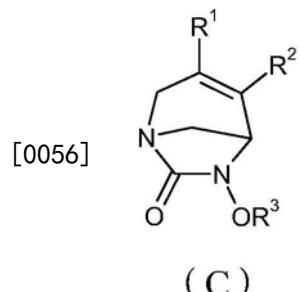
[0051] 在三元取代而形成叔胺基团的基团中存在的任何氮原子或者杂环中存在的任何氮原子可进一步被甲基季铵化。

[0052] 优选地，根据本发明的化合物选自式(A)和式(B)的化合物：



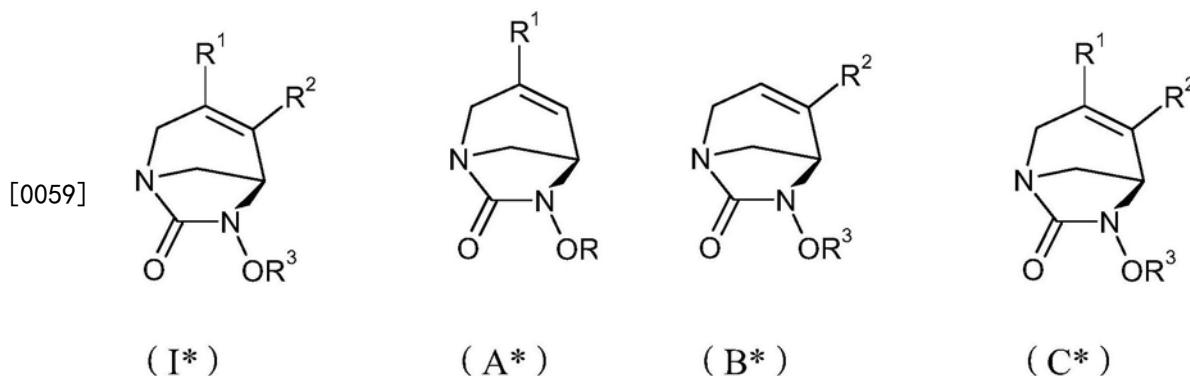
[0054] 其中, R^1 、 R^2 和 R^3 根据式(I) 所限定。

[0055] 同样优选地，根据本发明的化合物选自式(C)的化合物：



[0057] 其中,若B不代表氢原子,则 R^1 、 R^2 和 R^3 根据式(I)所限定。

[0058] 更优选地，根据本发明的化合物选自式(I*)、式(A*)、式(B*)和式(C*)的化合物：



[0060] 其中, R¹、R²和R³分别根据式(I)、式(A)、式(B)和式(C)所限定。

[0061] 对于根据本发明的化合物,A,未被取代或取代有一个或多个T¹,表示饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的4-至10-元杂环。在优选的方式中,A,未被取代或取代有一个或多个T¹,表示碳连接的饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的4-至10-元杂环。

[0062] 优选地,A,未被取代或取代有一个或多个T¹,表示4-、5-或6-元单环杂环或者8-至10-元双环杂环。更优选地,A,未被取代或取代有一个或多个T¹,表示含至少一个氮原子的4-、5-或6-元单环杂环或者含至少一个氮原子的8-至10-元双环杂环。

[0063] 同样优选地,A,未被取代或取代有一个或多个T¹,表示含至少一个氮原子且进一步含选自O、S、S(0)、S(0)₂和N的至少一个其它杂原子或杂原子基团的5-或6-元单环杂环,或者含至少一个氮原子以及含选自O、S、S(0)、S(0)₂和N的至少一个其它杂原子或杂原子基团的8-至10-元双环杂环。这种杂环可有利地含有选自O、S、S(0)、S(0)₂和N的1个、2个或3个其它杂原子或杂原子基团

[0064] 更优选地,A,未被取代或取代有一个或多个T¹,表示4-、5-或6-元单环杂环;且甚至更优选表示含至少一个氮原子且可能含至少一个其它杂原子或杂原子基团(例如,选自O、S、S(0)、S(0)₂和N的1个、2个或3个其它杂原子或杂原子基团)的4-、5-或6-元单环杂环。

[0065] 本发明尤其提供了一种化合物,其中,A表示:

[0066] 未被取代或取代有一个或多个T¹,表示饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的含至少一个氮原子的4-、5-或6-元杂环;或者

[0067] 未被取代或取代有一个或多个T¹,表示饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的含至少一个氮原子以及选自O、S、S(0)、S(0)₂和N的至少一个其它杂原子或杂原子基团的4-、5-或6-元杂环。

[0068] 根据本发明的优选化合物是式(A)和式(B)的化合物,其中,A,未被取代或取代有一个或多个T¹,表示选自以下项的基团:氮杂环丁基(azetidinyl)、氧杂环丁基(oxetanyl)、氧氮茂基、噁唑烷基、噁二氮杂唑基(oxadiazolyl)、吡咯基、吡咯烷基、吡啶基、四氢吡啶基、哌啶基、吗啉基、吡唑基、嘧啶基、吡嗪基、四唑基、咪唑基、噻吩基、呋喃基、噻二唑基、异噻唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、异噁唑基、2-吡咯烷酮基、咪唑-2,4-二酮、1,2,4-噁二唑基-5-酮、1,5-二氢吡咯基-2-酮、吡嗪酮、哒嗪酮、吡啶酮、嘧啶酮、二噁烷基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡喃基、四氢呋喃基、二氧戊环基、四氢吡喃基。根据本发明的式(A*)和式(B*)的相应化合物是同等优选的。

[0069] 根据本发明同等优选的化合物是式(C)的化合物,其中,A,未被取代或取代有一个或多个T¹,表示选自以下项的基团:氮杂环丁基、氧杂环丁基、氧氮茂基、噁唑烷基、噁二氮

杂唑基、吡咯基、吡咯烷基、吡啶基、四氢吡啶基、哌啶基、吗啉基、吡唑基、嘧啶基、吡嗪基、四唑基、咪唑基、噻吩基、噻唑基、呋喃基、噻二唑基、异噻唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、异噁唑基、2-吡咯烷酮基、咪唑-2,4-二酮、1,2,4-噁二唑基-5-酮、1,5-二氢吡咯基-2-酮、吡嗪酮、哒嗪酮、吡啶酮、嘧啶酮、二噁烷基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡喃基、四氢呋喃基、二氧戊环基、四氢吡喃基。根据本发明的式(C*)的相应化合物是同等优选的。

[0070] 优选地，在根据本发明的化合物中，B表示H，或者未被取代或取代有一个或多个T²的(C₁-C₃)-烷基、-(CH₂)_m-C(O)NQ¹Q²、-(CH₂)_m-NQ¹C(O)Q²；其中，T²、m、Q¹和Q²如上所限定，优选地，Q¹和Q²为H或(C₁-C₃)-烷基。优选地，在本发明的化合物，B表示H或(C₁-C₃)-烷基。

[0071] 优选地，在本发明的化合物中，B表示H，或者未被取代或取代有一个或多个T²的(C₁-C₃)-烷基、-(CH₂)_m-C(O)NQ¹Q²；其中，T²、m、Q¹和Q²如上所限定，优选地，Q¹和Q²为H或(C₁-C₃)-烷基。优选地，在本发明的化合物中，B表示H或(C₁-C₃)-烷基。

[0072] 优选地，在本发明的化合物中，T¹表示未被取代或取代有一个或多个T²的(C₁-C₃)-烷基；-(CH₂)_mOQ¹；-(CH₂)_mC(O)OQ¹；(CH₂)_mNQ¹Q²、-(CH₂)_m-C(O)NQ¹OQ²；-(CH₂)_m-C(O)NQ¹-NQ¹Q²；-(CH₂)_m-NQ¹C(O)Q²；-(CH₂)_m-NQ¹S(O)NQ¹Q²；-(CH₂)_m-C(O)NQ¹Q²；-(CH₂)_m-NQ¹C(O)NQ¹Q²；-(CH₂)_m-NH-C(NHQ³)=NQ⁴；未被取代或取代有一个或多个T²的-C(O)(C₁-C₃)-烷基；-C(O)(CH₂)_nOQ¹、-C(O)(CH₂)_nC(O)OQ¹、-C(O)(CH₂)_nNQ¹Q²、-C(O)-(CH₂)_n-C(O)NQ¹OQ²；-C(O)(CH₂)_n-C(O)NQ¹-NQ¹Q²；-C(O)(CH₂)_n-NQ¹C(O)Q²；-C(O)(CH₂)_n-NQ¹S(O)NQ¹Q²；-C(O)(CH₂)_n-NQ¹C(O)NQ¹Q²；-C(O)(CH₂)_n-NQ¹Q²；-C(O)(CH₂)_n-NH-C(NHQ³)=NQ⁴；-(X)-(C₁-C₃)-烷基；-(X)-(CH₂)_pOQ¹、-(X)-(CH₂)_nC(O)OQ¹、-(X)-(CH₂)_pNQ¹Q²、-(X)-(CH₂)_n-C(O)NQ¹OQ²；-(X)-(CH₂)_n-C(O)NQ¹-NQ¹Q²；-(X)-(CH₂)_p-NQ¹C(O)Q²；-(X)-(CH₂)_p-NQ¹S(O)NQ¹Q²；-(X)-(CH₂)_p-NQ¹C(O)NQ¹Q²；-(X)-(CH₂)_p-NQ¹Q²；-(X)-(CH₂)_p-NH-C(NHQ³)=NQ⁴；其中，T²、m、n、p、Q¹、Q²、Q³和Q⁴如上所限定；优选地，Q¹、Q²、Q³和Q⁴各自相同或不同地表示H或-(C₁-C₃)-烷基。优选地，在本发明的化合物中，T¹表示-(C₁-C₃)-烷基、-(CH₂)_mOQ¹；-(CH₂)_m-C(O)OQ¹；-(CH₂)_m-C(O)NQ¹Q²；-(CH₂)_m-NQ¹C(O)Q²；-(CH₂)_m-NQ¹C(O)NQ¹Q²；-(CH₂)_m-NQ¹Q²；-C(O)-(C₁-C₃)-烷基、-C(O)-(CH₂)_nOQ¹；-C(O)-(CH₂)_n-C(O)OQ¹；-C(O)-(CH₂)_n-C(O)NQ¹Q²；-C(O)-(CH₂)_n-NQ¹C(O)Q²；-C(O)-(CH₂)_n-NQ¹C(O)NQ¹Q²；-C(O)-(CH₂)_n-NQ¹Q²；-C(O)-(CH₂)_n-NH-C(NHQ³)=NQ⁴；-(X)-(C₁-C₃)-烷基；-(X)-(CH₂)_pOQ¹；-(X)-(CH₂)_n-C(O)OQ¹；-(X)-(CH₂)_n-C(O)NQ¹Q²；-(X)-(CH₂)_n-NQ¹C(O)Q²；-(X)-(CH₂)_n-NQ¹C(O)NQ¹Q²；-(X)-(CH₂)_n-NQ¹Q²；-(X)-(CH₂)_n-NH-C(NHQ³)=NQ⁴；其中，T²、m、n、p、Q¹、Q²、Q³和Q⁴如上所限定；优选地，Q¹、Q²、Q³和Q⁴各自相同或不同地表示H或-(C₁-C₃)-烷基。优选地，在本发明的化合物中，T¹表述未被取代或取代有一个或多个T²的(C₁-C₃)-烷基；(CH₂)_mOQ¹、(CH₂)_mC(O)OQ¹、(CH₂)_mNQ¹Q²，其中，T²、m、Q¹和Q²如上所限定。优选地，在本发明的化合物中，T¹表示(C₁-C₃)-烷基、OQ¹、C(O)OQ¹、(CH₂)_mNQ¹Q²；其中，m、Q¹和Q²如上所限定，优选地，Q¹和Q²表示H或(C₁-C₃)-烷基。

[0073] 优选地，在本发明的化合物中，T¹表示未被取代或取代有一个或多个T²的(C₁-C₃)-烷基；(CH₂)_mOQ¹、-(CH₂)_m-C(O)NQ¹Q²；(CH₂)_mC(O)OQ¹、(CH₂)_mNQ¹Q²，其中，T²、m、Q¹和Q²如上所限定。优选地，在本发明的化合物中，T¹表示(C₁-C₃)-烷基；OQ¹、C(O)OQ¹、(CH₂)_mNQ¹Q²、C(O)NQ¹Q²；其中，m、Q¹和Q²如上所限定；优选地，Q¹和Q²表示H或(C₁-C₃)-烷基。

[0074] 本发明还涉及取代基的每个优选特征的组合。

[0075] 优选地，在本发明的化合物中：

[0076] A表示未被取代或取代有一个或多个T¹，表示饱和、部分或完全不饱和、或芳香族

的4-至10-元杂环。在优选的方式中,A,未被取代或取代有一个或多个T¹,表示碳连接的饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的4-至10-元杂环;或者

[0077] A表示未被取代或取代有一个或多个T¹,表示含至少一个氮原子且进一步含选自O、S、S(0)、S(0)₂和N的至少一个其它杂原子或杂原子基团的5-或6-元单环杂环,或者含至少一个氮原子以及选自O、S、S(0)、S(0)₂和N的至少一个其它杂原子或杂原子基团的8-至10-元双环杂环。这种杂环可有利地含有选自O、S、S(0)、S(0)₂和N的1个、2个或3个其它杂原子或杂原子基团;以及

[0078] B表示H,或者未被取代或取代有一个或多个T²的(C₁-C₃)-烷基、-(CH₂)_m-C(0)NQ¹Q²、-(CH₂)_m-NQ¹C(0)Q²;其中,T²、m、Q¹和Q²如上所限定;优选地,Q¹和Q²为H或(C₁-C₃)-烷基。优选地,在本发明的化合物中,B表示H或(C₁-C₃)-烷基;以及

[0079] T¹表示未被取代或取代有一个或多个T²的(C₁-C₃)-烷基;(CH₂)_mOQ¹、(CH₂)_mC(0)OQ¹、(CH₂)_mNQ¹Q²、-(CH₂)_m-C(0)NQ¹OQ²、-(CH₂)_m-C(0)NQ¹-NQ¹Q²、-(CH₂)_m-NQ¹C(0)Q²、-(CH₂)_m-C(0)NQ¹Q²、-(CH₂)_m-NQ¹S(0)NQ¹Q²、-(CH₂)_m-NQ¹C(0)NQ¹Q²、-(CH₂)_m-NQ¹Q²、-(CH₂)_m-NH-C(NHQ³)=NQ⁴;未被取代或取代有一个或多个T²的-C(0)(C₁-C₃)-烷基;-C(0)(CH₂)_nOQ¹、-C(0)(CH₂)_nC(0)OQ¹、-C(0)(CH₂)_nNQ¹Q²、-C(0)-(CH₂)_n-C(0)NQ¹OQ²、-C(0)(CH₂)_n-C(0)NQ¹-NQ¹Q²、-C(0)(CH₂)_n-NQ¹C(0)Q²、-C(0)(CH₂)_n-NQ¹S(0)NQ¹Q²、-C(0)(CH₂)_n-NQ¹C(0)NQ¹Q²、-C(0)(CH₂)_n-NQ¹Q²、-C(0)(CH₂)_n-NH-C(NHQ³)=NQ⁴;-(X)-(C₁-C₃)-烷基;-(X)-(CH₂)_pOQ¹、-(X)-(CH₂)_nC(0)OQ¹、-(X)-(CH₂)_pNQ¹Q²、-(X)-(CH₂)_n-C(0)NQ¹OQ²、-(X)-(CH₂)_n-C(0)NQ¹-NQ¹Q²、-(X)-(CH₂)_p-NQ¹C(0)Q²、-(X)-(CH₂)_p-NQ¹S(0)NQ¹Q²、-(X)-(CH₂)_p-NQ¹C(0)NQ¹Q²、-(X)-(CH₂)_p-NQ¹Q²、-(X)-(CH₂)_p-NH-C(NHQ³)=NQ⁴;其中,T²、m、n、p、Q¹、Q²、Q³和Q⁴如上所限定;优选地,Q¹、Q²、Q³和Q⁴各自相同或不同地表示H或-(C₁-C₃)-烷基。优选地,在本发明的化合物中,T¹表示-(C₁-C₃)-烷基、-(CH₂)_mOQ¹、-(CH₂)_m-C(0)OQ¹、-(CH₂)_m-C(0)NQ¹Q²、-(CH₂)_m-NQ¹C(0)Q²、-(CH₂)_m-NQ¹C(0)NQ¹Q²、-(CH₂)_m-NQ¹Q²、-C(0)-(C₁-C₃)-烷基、-C(0)-(CH₂)_nOQ¹、-C(0)-(CH₂)_nC(0)OQ¹、-C(0)-(CH₂)_n-C(0)NQ¹Q²、-C(0)-(CH₂)_n-NQ¹C(0)Q²、-C(0)-(CH₂)_n-NQ¹C(0)NQ¹Q²、-C(0)-(CH₂)_n-NQ¹Q²、-(X)-(C₁-C₃)-烷基;-(X)-(CH₂)_pOQ¹、-(X)-(CH₂)_n-C(0)OQ¹、-(X)-(CH₂)_nC(0)NQ¹Q²、-(X)-(CH₂)_p-NQ¹C(0)Q²、-(X)-(CH₂)_p-NQ¹C(0)NQ¹Q²、-(X)-(CH₂)_p-NQ¹Q²;其中,T²、m、n、p、Q¹、Q²、Q³和Q⁴如上所限定;优选地,Q¹、Q²、Q³和Q⁴各自相同或不同地表示H或-(C₁-C₃)-烷基。优选地,在本发明的化合物中,T¹表示未被取代或取代有一个或多个T²的(C₁-C₃)-烷基;(CH₂)_mOQ¹、(CH₂)_mC(0)OQ¹、(CH₂)_mNQ¹Q²;其中,T²、m、Q¹和Q²如上所限定。优选地,在本发明的化合物中,T¹表示(C₁-C₃)-烷基;OQ¹、C(0)OQ¹、-(C(0)NQ¹Q²);其中,m、Q¹和Q²如上所限定;优选地,Q¹和Q²表示H或(C₁-C₃)-烷基。

[0080] 优选地,在本发明的化合物中,T¹表示未被取代或取代有一个或多个T²的(C₁-C₃)-烷基;(CH₂)_mOQ¹、-(CH₂)_m-C(0)NQ¹Q²;(CH₂)_mC(0)OQ¹、(CH₂)_mNQ¹Q²;其中,T²、m、Q¹和Q²如上所限定。优选地,在本发明的化合物中,T¹表示(C₁-C₃)-烷基;OQ¹、C(0)OQ¹、-(C(0)NQ¹Q²);(CH₂)_mNQ¹Q²;其中,m、Q¹和Q²如上所限定;优选地Q¹和Q²表示H或(C₁-C₃)-烷基。

[0081] 优选地,在本发明的化合物中:

[0082] A表示未被取代或取代有一个或多个T¹,表示含至少一个氮原子且进一步含选自O、S、S(0)、S(0)₂和N的至少一个其它杂原子或杂原子基团的5-或6-元单环杂环,或者含至少一个氮原子以及选自O、S、S(0)、S(0)₂和N的至少一个其它杂原子或杂原子基团的8-至

10-元双环杂环。这种杂环可有利地含有选自O、S、S(0)、S(0)₂和N的1个、2个或3个其它杂原子或杂原子基团；以及

[0083] B表示H，或者未被取代或取代有一个或多个T²的(C₁-C₃)-烷基、-(CH₂)_m-C(0)NQ¹Q²、-(CH₂)_m-NQ¹C(0)Q²；其中，T²、m、Q¹和Q²如上所限定；优选地，Q¹和Q²为H或(C₁-C₃)-烷基。优选地，B表示H或(C₁-C₃)-烷基；以及

[0084] T¹表示-(C₁-C₃)-烷基、-(CH₂)_mOQ¹、-(CH₂)_m-C(0)OQ¹、-(CH₂)_m-C(0)NQ¹Q²、-(CH₂)_m-NQ¹C(0)Q²、-(CH₂)_m-NQ¹Q²、-C(0)-(C₁-C₃)-烷基、-C(0)-(CH₂)_nOQ¹、-C(0)-(CH₂)_n-C(0)OQ¹、-C(0)-(CH₂)_n-C(0)NQ¹Q²、-C(0)-(CH₂)_n-NQ¹C(0)Q²、-C(0)-(CH₂)_n-NQ¹Q²、-C(0)-(CH₂)_n-NQ¹Q²、-(X)-(C₁-C₃)-烷基、-(X)-(CH₂)_pOQ¹、-(X)-(CH₂)_n-C(0)OQ¹、-(X)-(CH₂)_n-C(0)NQ¹Q²、-(X)-(CH₂)_p-NQ¹C(0)Q²、-(X)-(CH₂)_p-NQ¹C(0)NQ¹Q²、-(X)-(CH₂)_p-NQ¹Q²；其中，T²、m、n、p、Q¹、Q²、Q³和Q⁴如上所限定；优选地，Q¹、Q²、Q³和Q⁴各自相同或不同地表示H或-(C₁-C₃)-烷基。优选地，T¹表示未被取代或取代有一个或多个T²的(C₁-C₃)-烷基；(CH₂)_mOQ¹、(CH₂)_mC(0)OQ¹、(CH₂)_mNQ¹Q²；其中，T²、m、Q¹和Q²如上所限定。优选地，在本发明的化合物中，T¹表示(C₁-C₃)-烷基；OQ¹、C(0)OQ¹、(CH₂)_mNQ¹Q²；其中，m、Q¹和Q²如上所限定；优选地，Q¹和Q²表示H或(C₁-C₃)-烷基。优选地，T¹表示未被取代或取代有一个或多个T²的(C₁-C₃)-烷基、(CH₂)_mOQ¹、-(CH₂)_m-C(0)NQ¹Q²、(CH₂)_mC(0)OQ¹、(CH₂)_mNQ¹Q²；其中，T²、m、Q¹和Q²如上所限定。优选地，在本发明的化合物中，T¹表示(C₁-C₃)-烷基；OQ¹、C(0)OQ¹、(CH₂)_mNQ¹Q²、-C(0)NQ¹Q²；其中，m、Q¹和Q²如上所限定；优选地，Q¹和Q²表示H或(C₁-C₃)-烷基。

[0085] 优选地，在本发明的化合物中：

[0086] A表示未被取代或取代有一个或多个T¹，表示饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的4-至10-元杂环。在优选的方式中，A，未被取代或取代有一个或多个T¹，表示碳连接的饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的4-至10-元杂环；或者

[0087] A表示未被取代或取代有一个或多个T¹，表示含至少一个氮原子且进一步含选自O、S、S(0)、S(0)₂和N的至少一个其它杂原子或杂原子基团的5-或6-元单环杂环，或者含至少一个氮原子以及选自O、S、S(0)、S(0)₂和N的至少一个其它杂原子或杂原子基团的8-至10-元双环杂环。这种杂环可有利地含有选自O、S、S(0)、S(0)₂和N的1个、2个或3个其它杂原子或杂原子基团；以及

[0088] B表示H，或者未被取代或取代有一个或多个T²的(C₁-C₃)-烷基、-(CH₂)_m-C(0)NQ¹Q²，其中，T²、m、Q¹和Q²如上所限定；优选地，Q¹和Q²为H或(C₁-C₃)-烷基。优选地，在本发明的化合物中，B表示H或(C₁-C₃)-烷基；以及

[0089] T¹表示未被取代或取代有一个或多个T²的(C₁-C₃)-烷基；(CH₂)_mOQ¹、(CH₂)_mC(0)OQ¹、(CH₂)_mNQ¹Q²、-(CH₂)_m-C(0)NQ¹OQ²、-(CH₂)_m-C(0)NQ¹-NQ¹Q²、-(CH₂)_m-NQ¹C(0)Q²、-(CH₂)_m-NQ¹Q²、-(CH₂)_m-NQ¹S(0)NQ¹Q²、-(CH₂)_m-NQ¹C(0)NQ¹Q²、-(CH₂)_m-NQ¹Q²、-(CH₂)_m-NH-C(NHQ³)=NQ⁴；未被取代或取代有一个或多个T²，-C(0)(C₁-C₃)-烷基；-C(0)(CH₂)_nOQ¹、-C(0)(CH₂)_nOQ¹、-C(0)(CH₂)_nNQ¹Q²、-C(0)(CH₂)_n-C(0)NQ¹OQ²、-C(0)(CH₂)_n-C(0)NQ¹-NQ¹Q²、-C(0)(CH₂)_n-NQ¹Q²、-C(0)(CH₂)_n-NH-C(NHQ³)=NQ⁴；-(X)-(C₁-C₃)-烷基；-(X)-(CH₂)_pOQ¹、-(X)-(CH₂)_nC(0)OQ¹、(X)-(CH₂)_pNQ¹Q²、(X)-(CH₂)_n-C(0)NQ¹OQ²、-(X)-(CH₂)_n-C(0)NQ¹-NQ¹Q²、-(X)-(CH₂)_p-NQ¹C(0)NQ¹Q²、-(X)-(CH₂)_p-NQ¹C(0)NQ¹Q²；其中，T²、m、n、p、Q¹、Q²、Q³和Q⁴如上所限定；优选地，Q¹、Q²、Q³和Q⁴各自相同或不同地表示H或-(C₁-C₃)-烷基。优选地，T¹表示未被取代或取代有一个或多个T²的(C₁-C₃)-烷基；(CH₂)_mOQ¹、(CH₂)_mC(0)OQ¹、(CH₂)_mNQ¹Q²；其中，T²、m、Q¹和Q²如上所限定。优选地，在本发明的化合物中，T¹表示(C₁-C₃)-烷基；OQ¹、C(0)OQ¹、(CH₂)_mNQ¹Q²；其中，m、Q¹和Q²如上所限定；优选地，Q¹和Q²表示H或(C₁-C₃)-烷基。

NQ^1Q^2 ; - (X) - $(CH_2)_p-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$; 其中, $T^2, m, n, p, Q^1, Q^2, Q^3$ 和 Q^4 如上所限定; 优选地, Q^1, Q^2, Q^3 和 Q^4 各自相同或不同地表示 H 或 (C_1-C_3) -烷基。优选地, 在本发明的化合物中, T^1 表示 (C_1-C_3) -烷基、 $(CH_2)_mOQ^1$; $(CH_2)_m-C(O)OQ^1$; $(CH_2)_m-C(O)NQ^1Q^2$; $(CH_2)_m-NQ^1C(O)Q^2$; $(CH_2)_m-NQ^1C(O)NQ^1Q^2$; $(CH_2)_m-NQ^1Q^2$; $-C(O)-(C_1-C_3)$ -烷基、 $-C(O)-(CH_2)_nOQ^1$; $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)OQ^1$; $-C(O)-(CH_2)_nNQ^1Q^2$; $-C(O)-(CH_2)_n-NQ^1C(O)Q^2$; $-C(O)-(CH_2)_n-NQ^1C(O)NQ^1Q^2$; $-C(O)-(CH_2)_n-NQ^1Q^2$; $-(X)-(C_1-C_3)$ -烷基; $-(X)-(CH_2)_pOQ^1$; $-(X)-(CH_2)_n-C(O)OQ^1$; $-(X)-(CH_2)_n-C(O)NQ^1Q^2$; $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1C(O)Q^2$; $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1C(O)NQ^1Q^2$; $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1Q^2$; 其中, $T^2, m, n, p, Q^1, Q^2, Q^3$ 和 Q^4 如上所限定; 优选地, Q^1, Q^2, Q^3 和 Q^4 各自相同或不同地表示 H 或 (C_1-C_3) -烷基。优选地, 在本发明的化合物中, T^1 表示未被取代或取代有一个或多个 T^2 的 (C_1-C_3) -烷基; $(CH_2)_mOQ^1$ 、 $(CH_2)_mC(O)OQ^1$ 、 $(CH_2)_mNQ^1Q^2$; 其中, T^2, m, Q^1 和 Q^2 如上所限定。优选地, 在本发明的化合物中, T^1 表示 (C_1-C_3) -烷基; $OQ^1, C(O)OQ^1, (CH_2)_mNQ^1Q^2$; 其中, m, Q^1 和 Q^2 如上所限定; 优选地, Q^1 和 Q^2 表示 H 或 (C_1-C_3) -烷基。

[0090] 优选地, 在本发明的化合物中, T^1 表示未被取代或取代有一个或多个 T^2 的 (C_1-C_3) -烷基; $(CH_2)_mOQ^1$ 、 $(CH_2)_m-C(O)NQ^1Q^2$; $(CH_2)_mC(O)OQ^1$ 、 $(CH_2)_mNQ^1Q^2$; 其中, T^2, m, Q^1 和 Q^2 如上所限定。优选地, 在本发明的化合物中, T^1 表示 (C_1-C_3) -烷基; $OQ^1, C(O)OQ^1, -C(O)NQ^1Q^2$; $(CH_2)_mNQ^1Q^2$, 其中, m, Q^1 和 Q^2 如上所限定, 优选地, Q^1 和 Q^2 表示 H 或 (C_1-C_3) -烷基。

[0091] 优选地, 在本发明的化合物中:

[0092] A 表示未被取代或取代有一个或多个 T^1 , 表示含至少一个氮原子且进一步含选自 O、S、S(0)、S(0)2 和 N 的至少一个其它杂原子或杂原子基团的 5-或 6-元单环杂环, 或者含至少一个氮原子以及选自 O、S、S(0)、S(0)2 和 N 的至少一个其它杂原子或杂原子基团的 8-至 10-元双环杂环。这种杂环可有利地含有选自 O、S、S(0)、S(0)2 和 N 的 1 个、2 个或 3 个其它杂原子或杂原子基团; 以及

[0093] B 表示 H, 或者未被取代或取代有一个或多个 T^2 的 (C_1-C_3) -烷基、 $(CH_2)_m-C(O)NQ^1Q^2$; 其中, T^2, m, Q^1 和 Q^2 如上所限定; 优选地, Q^1 和 Q^2 为 H 或 (C_1-C_3) -烷基。优选地, B 表示 H 或 (C_1-C_3) -烷基; 以及

[0094] T^1 表示 (C_1-C_3) -烷基、 $(CH_2)_mOQ^1$; $(CH_2)_m-C(O)OQ^1$; $(CH_2)_m-C(O)NQ^1Q^2$; $(CH_2)_m-NQ^1C(O)Q^2$; $(CH_2)_m-NQ^1C(O)NQ^1Q^2$; $(CH_2)_m-NQ^1Q^2$; $-C(O)-(C_1-C_3)$ -烷基、 $-C(O)-(CH_2)_nOQ^1$; $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)OQ^1$; $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)NQ^1Q^2$; $-C(O)-(CH_2)_n-NQ^1C(O)Q^2$; $-C(O)-(CH_2)_n-NQ^1C(O)NQ^1Q^2$; $-C(O)-(CH_2)_n-NQ^1Q^2$; $-(X)-(C_1-C_3)$ -烷基; $-(X)-(CH_2)_pOQ^1$; $-(X)-(CH_2)_n-C(O)OQ^1$; $-(X)-(CH_2)_n-C(O)NQ^1Q^2$; $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1C(O)Q^2$; $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1C(O)NQ^1Q^2$; $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1Q^2$; 其中, $T^2, m, n, p, Q^1, Q^2, Q^3$ 和 Q^4 如上所限定; 优选地, Q^1, Q^2, Q^3 和 Q^4 各自相同或不同地表示 H 或 (C_1-C_3) -烷基。优选地, T^1 表示未被取代或取代有一个或多个 T^2 的 (C_1-C_3) -烷基; $(CH_2)_mOQ^1$ 、 $(CH_2)_mC(O)OQ^1$ 、 $(CH_2)_mNQ^1Q^2$, 其中, T^2, m, Q^1 和 Q^2 如上所限定。优选地, 在本发明的化合物中, T^1 表示 (C_1-C_3) -烷基; $OQ^1, C(O)OQ^1, (CH_2)_mNQ^1Q^2$, 其中, m, Q^1 和 Q^2 如上所限定; 优选地, Q^1 和 Q^2 表示 H 或 (C_1-C_3) -烷基。优选地, T^1 表示未被取代或取代有一个或多个 T^2 的 (C_1-C_3) -烷基; $(CH_2)_mOQ^1$; $(CH_2)_m-C(O)NQ^1Q^2$; $(CH_2)_mC(O)OQ^1$; $(CH_2)_mNQ^1Q^2$, 其中, T^2, m, Q^1 和 Q^2 如上所限定。优选地, 在本发明的化合物中, T^1 表示 (C_1-C_3) -烷基; $OQ^1, C(O)OQ^1, (CH_2)_mNQ^1Q^2$; $-C(O)NQ^1Q^2$; 其中, m, Q^1 和 Q^2 如上所限定; 优选地, Q^1 和 Q^2 表示 H 或 (C_1-C_3) -烷基。

[0095] 优选地, 在本发明的化合物中:

[0096] A表示未被取代或取代有一个或多个T¹,表示含至少一个氮原子且进一步含选自O、S、S(0)、S(0)₂和N的至少一个其它杂原子或杂原子基团的5-或6-元单环杂环,或者含至少一个氮原子以及选自O、S、S(0)、S(0)₂和N的至少一个其它杂原子或杂原子基团的8-至10-元双环杂环。这种杂环可有利地含有选自O、S、S(0)、S(0)₂和N的1个、2个或3个其它杂原子或杂原子基团;以及

[0097] B表示H或(C₁-C₃)-烷基;以及

[0098] T¹表示未被取代或取代有一个或多个T²的(C₁-C₃)-烷基;(CH₂)_mOQ¹、(CH₂)_mC(O)OQ¹、(CH₂)_mNQ¹Q²、-(CH₂)_m-C(O)NQ¹Q²;其中,T²、m、Q¹和Q²如上所限定。优选地,在本发明的化合物中,T¹表示(C₁-C₃)-烷基;OQ¹、C(O)OQ¹、(CH₂)_mNQ¹Q²、-C(O)NQ¹Q²,其中,m、Q¹和Q²如上所限定,优选地,Q¹和Q²表示H或(C₁-C₃)-烷基。优选地,T¹表示未被取代或取代有一个或多个T²的(C₁-C₃)-烷基;(CH₂)_mOQ¹、(CH₂)_mC(O)OQ¹、(CH₂)_mNQ¹Q²,其中,T²、m、Q¹和Q²如上所限定。优选地,在本发明的化合物中,T¹表示(C₁-C₃)-烷基;OQ¹、C(O)OQ¹、(CH₂)_mNQ¹Q²,其中,m、Q¹和Q²如上所限定,优选地,Q¹和Q²表示H或(C₁-C₃)-烷基。

[0099] 优选地,在本发明的化合物中:

[0100] A表示未被取代或取代有一个或多个T¹,表示饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的4-至10-元杂环。在优选的方式中,A,未被取代或取代有一个或多个T¹,表示碳连接的饱和、部分或完全不饱和、或芳香族的4-至10-元杂环;或者

[0101] A表示未被取代或取代有一个或多个T¹,表示含至少一个氮原子且进一步含选自O、S、S(0)、S(0)₂和N的至少一个其它杂原子或杂原子基团的5-或6-元单环杂环,或者含至少一个氮原子以及选自O、S、S(0)、S(0)₂和N的至少一个其它杂原子或杂原子基团的8-至10-元双环杂环。这种杂环可有利地含有选自O、S、S(0)、S(0)₂和N的1个、2个或3个其它杂原子或杂原子基团;以及

[0102] B表示H;以及

[0103] T¹表示未被取代或取代有一个或多个T²的(C₁-C₃)-烷基;(CH₂)_mOQ¹、(CH₂)_mC(O)OQ¹、(CH₂)_mNQ¹Q²、-(CH₂)_m-C(O)NQ¹Q²、-(CH₂)_m-NQ¹C(O)Q²、-(CH₂)_m-NQ¹S(O)₂NQ¹Q²、-(CH₂)_m-NQ¹C(O)NQ¹Q²、-(CH₂)_m-NQ¹Q²、-(CH₂)_m-NH-C(NHQ³)=NQ⁴;未被取代或取代有一个或多个T²的-C(O)(C₁-C₃)-烷基; -C(O)(CH₂)_nOQ¹、-C(O)(CH₂)_nC(O)OQ¹、-C(O)(CH₂)_nNQ¹Q²、-C(O)-(CH₂)_n-C(O)NQ¹Q²、-C(O)(CH₂)_n-C(O)NQ¹-NQ¹Q²、-C(O)(CH₂)_n-NQ¹C(O)Q²、-C(O)(CH₂)_n-NQ¹S(O)₂NQ¹Q²、-C(O)(CH₂)_n-NQ¹C(O)NQ¹Q²、-C(O)(CH₂)_n-NQ¹Q²、-C(O)(CH₂)_n-NH-C(NHQ³)=NQ⁴;-(X)-(C₁-C₃)-烷基; -(X)-(CH₂)_pOQ¹、-(X)-(CH₂)_nC(O)OQ¹、-(X)-(CH₂)_pNQ¹Q²、-(X)-(CH₂)_n-C(O)NQ¹Q²、-(X)-(CH₂)_n-C(O)NQ¹-NQ¹Q²、-(X)-(CH₂)_p-NQ¹C(O)Q²、-(X)-(CH₂)_p-NQ¹S(O)₂NQ¹Q²、-(X)-(CH₂)_p-NQ¹C(O)NQ¹Q²、-(X)-(CH₂)_p-NQ¹Q²、-(X)-(CH₂)_p-NH-C(NHQ³)=NQ⁴;其中,T²、m、n、p、Q¹、Q²、Q³和Q⁴如上所限定,优选地,Q¹、Q²、Q³和Q⁴各自相同或不同地表示H或-(C₁-C₃)-烷基。优选地,在本发明的化合物中,T¹表示-(C₁-C₃)-烷基;-(CH₂)_mOQ¹、-(CH₂)_m-C(O)OQ¹、-(CH₂)_m-C(O)NQ¹Q²、-(CH₂)_m-NQ¹C(O)Q²、-(CH₂)_m-NQ¹C(O)NQ¹Q²、-(CH₂)_m-NQ¹Q²、-C(O)-(C₁-C₃)-烷基; -C(O)-(CH₂)_nOQ¹、-C(O)-(CH₂)_n-C(O)OQ¹、-C(O)-(CH₂)_n-C(O)NQ¹Q²、-C(O)-(CH₂)_n-NQ¹C(O)Q²、-C(O)-(CH₂)_n-NQ¹C(O)NQ¹Q²、-C(O)-(CH₂)_n-NQ¹Q²、-(X)-(C₁-C₃)-烷基; -(X)-(CH₂)_pOQ¹、-(X)-(CH₂)_n-C(O)OQ¹、-(X)-(CH₂)_n-C(O)NQ¹Q²、-(X)-(CH₂)_p-NQ¹C(O)Q²、-(X)-(CH₂)_p-NQ¹C(O)NQ¹Q²、-(X)-(CH₂)_p-NQ¹Q²;其中,T²、m、n、p、Q¹、

Q^2 、 Q^3 和 Q^4 如上所限定，优选地， Q^1 、 Q^2 、 Q^3 和 Q^4 各自相同或不同地表示H或 $-(C_1-C_3)-$ 烷基。优选地，在本发明的化合物中， T^1 表示未被取代或取代有一个或多个 T^2 的 $(C_1-C_3)-$ 烷基； $(CH_2)_mOQ^1$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1Q^2$ ； $(CH_2)_mC(O)OQ^1$ 、 $(CH_2)_mNQ^1Q^2$ ，其中， T^2 、 m 、 Q^1 和 Q^2 如上所限定。优选地，在本发明的化合物中， T^1 表示 $(C_1-C_3)-$ 烷基； OQ^1 、 $C(O)OQ^1$ 、 $(CH_2)_mNQ^1Q^2$ 、 $-C(O)NQ^1Q^2$ ；其中， m 、 Q^1 和 Q^2 如上所限定，优选地， Q^1 和 Q^2 表示H或 $(C_1-C_3)-$ 烷基。

[0104] 优选地，在本发明的化合物中：

[0105] A表示未被取代或取代有一个或多个 T^1 ，表示含至少一个氮原子且进一步含选自0、S、S(0)、S(0)₂和N的至少一个其它杂原子或杂原子基团的5-或6-元单环杂环，或者含至少一个氮原子且进一步含选自0、S、S(0)、S(0)₂和N的至少一个其它杂原子或杂原子基团的8-至10-元双环杂环。这种杂环可有利地含有选自0、S、S(0)、S(0)₂和N的1个、2个或3个其它杂原子或杂原子基团；以及

[0106] B表示H；以及

[0107] T^1 表示 $-(C_1-C_3)-$ 烷基、 $-(CH_2)_mOQ^1$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)OQ^1$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-NQ^1C(O)Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-NQ^1C(O)NQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-NQ^1Q^2$ 、 $-C(O)-(C_1-C_3)-$ 烷基、 $-C(O)-(CH_2)_nOQ^1$ 、 $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)OQ^1$ 、 $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)NQ^1Q^2$ 、 $-C(O)-(CH_2)_n-NQ^1C(O)Q^2$ 、 $-C(O)-(CH_2)_n-NQ^1C(O)NQ^1Q^2$ 、 $-C(O)-(CH_2)_n-NQ^1Q^2$ 、 $-(X)-(C_1-C_3)-$ 烷基、 $-(X)-(CH_2)_pOQ^1$ 、 $-(X)-(CH_2)_p-C(O)OQ^1$ 、 $-(X)-(CH_2)_p-C(O)NQ^1Q^2$ 、 $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1C(O)Q^2$ 、 $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1C(O)NQ^1Q^2$ 、 $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1Q^2$ ；其中， T^2 、 m 、 n 、 p 、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 和 Q^4 如上所限定，优选地， Q^1 、 Q^2 、 Q^3 和 Q^4 各自相同或不同地表示H或 $-(C_1-C_3)-$ 烷基。优选地， T^1 表示未被取代或取代有一个或多个 T^2 的 $(C_1-C_3)-$ 烷基； $(CH_2)_mOQ^1$ 、 $(CH_2)_mC(O)OQ^1$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1Q^2$ ； $(CH_2)_mNQ^1Q^2$ ，其中， T^2 、 m 、 Q^1 和 Q^2 如上所限定。优选地，在本发明的化合物中， T^1 表示 $(C_1-C_3)-$ 烷基； OQ^1 、 $C(O)OQ^1$ 、 $(CH_2)_mNQ^1Q^2$ 、 $-C(O)NQ^1Q^2$ ；其中， m 、 Q^1 和 Q^2 如上所限定，优选地， Q^1 和 Q^2 表示H或 $(C_1-C_3)-$ 烷基。

[0108] 优选地，在本发明的化合物中：

[0109] A表示未被取代或取代有一个或多个 T^1 ，表示含至少一个氮原子且进一步含选自0、S、S(0)、S(0)₂和N的至少一个其它杂原子或杂原子基团的5-或6-元单环杂环，或者含至少一个氮原子以及选自0、S、S(0)、S(0)₂和N的至少一个其它杂原子或杂原子基团的8-至10-元双环杂环。这种杂环可有利地含有选自0、S、S(0)、S(0)₂和N的1个、2个或3个其它杂原子或杂原子基团；以及

[0110] B表示H；以及

[0111] T^1 表示未被取代或取代有一个或多个 T^2 的 $(C_1-C_3)-$ 烷基； $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1Q^2$ ； $(CH_2)_mOQ^1$ 、 $(CH_2)_mC(O)OQ^1$ 、 $(CH_2)_mNQ^1Q^2$ ，其中， T^2 、 m 、 Q^1 和 Q^2 如上所限定。优选地，在本发明的化合物中， T^1 表示 $(C_1-C_3)-$ 烷基； OQ^1 、 $C(O)OQ^1$ 、 $(CH_2)_mNQ^1Q^2$ 、 $-C(O)NQ^1Q^2$ ；其中， m 、 Q^1 和 Q^2 如上所限定，优选地， Q^1 和 Q^2 表示H或 $(C_1-C_3)-$ 烷基。

[0112] 如本文中所使用的，除非另有说明，术语“烷基”是指脂肪族烃基，该脂肪族烃基可为直链或支链的，且链中具有1至3个碳原子。优选的烷基在链中具有1或2个碳原子。烷基的具体实例包括但不限于：甲基、乙基、正丙基、异丙基。优选地，烷基为甲基或乙基。

[0113] 如本文中所使用的，术语“氟代烷基”是指取代有至少一个氟原子的烷基。术语“烷基”如上所限定。氟代烷基的具体实例包括但不限于：三氟甲基、二氟甲基、氟代甲基。

[0114] 术语“环烷基”是指3至6个碳原子、优选3至4个碳原子的饱和单环或双环的非芳香

性烃环,其可具有一个或多个不饱和键。单环环烷基的具体实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基。优选地,环烷基为环丙基或环丁基。

[0115] 术语“氟代环烷基”是指取代有至少一个氟原子的环烷基。术语“环烷基”如上所限定。氟代环烷基的具体实例包括氟代环丙基、二氟代环丙基、氟代环丁基、二氟代环丁基。

[0116] 如本文所使用的且没有具体提及的相反限时,术语“杂环”在单独或者与其它基团结合时,是指含至少一个杂原子(诸如N、O、S、S(0)或S(0)₂)的饱和、部分不饱和或完全不饱和、或者芳烃基的单环烃基,优选为4-至10-元烃基。优选地,杂环为含至少一个氮原子的饱和、部分不饱和或完全不饱和、或者芳烃基的单环烃基,优选为4-至6-元烃基,并且所述杂环可包括至少一个额外的杂原子,诸如N、O、S、S(0)或S(0)₂。杂环的碳原子也可被氧化而形成C(0)基。合适的杂环公开在Handbook of Chemistry and Physics, 76th Edition, CRC Press, Inc., 1995-1996, pages 2-25 to 2-26中。示例性的杂环基包括但不限于:氮杂环丁基、氧杂环丁基、氧氮茂基、噁唑烷基、噁二氮杂唑基、吡咯基、吡咯烷基、吡啶基、四氢吡啶基、哌啶基、吗啉基、吡唑基、嘧啶基、吡嗪基、四唑基、咪唑基、噻吩基、噻唑基、呋喃基、噻二唑基、异噻唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、异噁唑基、2-吡咯烷酮基、咪唑-2,4-二酮、1,2,4-噁二唑基-5-酮、1,5-二氢吡咯基-2-酮、吡嗪酮、哒嗪酮、吡啶酮、嘧啶酮、二噁烷基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡喃基、四氢呋喃基、二氧戊环基、四氢吡喃基。优选地,在根据本发明的化合物中,杂环通过杂环的碳原子与化合物的结构连接(也被称为碳连接的杂环)。

[0117] 此外,根据本发明的一些化合物可含有碱性氨基团,从而与酸性基团(R³)₂OSO₃H、-OCFHCO₂H或-OCF₂CO₂H形成内部两性离子盐(或两性离子),并且这种内部两性离子盐也被涵盖在本发明内。

[0118] 表述“可选取代的”是指“未取代的或被进一步限定的化学基团取代”或者“未取代的或取代有进一步限定的化学基团”。

[0119] 本文中所使用的术语“外消旋体”是指等量的两种特定对映异构体。

[0120] 本文中所使用的术语“对映异构体”是指两种特定立体异构体之一,其彼此是不可重叠的镜像,但是通过映像彼此相关。

[0121] 根据本发明的化合物可具有一个或多个不对称碳原子,从而可存在光学异构体的形式以及外消旋混合物或非外消旋混合物。根据本发明的化合物可以以单一异构体或者以立体化学异构形式的混合物来使用。非对映异构体,即不可重叠的立体化学异构体可通过常规方法,诸如色谱法、蒸馏、结晶或升华来分离。光学异构体(对映异构体)可通过光学活性起始材料获得,通过常规方法拆分外消旋混合物获得,例如通过用光学活性酸或碱来处理而形成非对映异构体盐或通过利用手性色谱柱处理来得到。

[0122] 如本文中所使用的,术语“药学上可接受的盐”是指所公开的化合物的衍生物,其中,通过形成母体化合物的酸性盐或碱性盐来对该母体化合物进行改性。药学上可接受的盐的实例包括但不限于:碱性残基(诸如胺)的矿物酸盐或有机酸盐;酸性残基(诸如羧酸)的碱性盐或有机盐等。本发明的药学上可接受的盐可由包括碱性部分和酸性部分的母体化合物通过常规化学方法来合成。此外,表述“药学上可接受的盐”是指本发明的化合物的相对无毒的、无机和有机酸或碱加成盐。这些盐可在化合物的最终分离和纯化期间来原位制备。具体地,酸加成盐可通过单独使纯化形式的经纯化的化合物与有机或无机酸反应,并通过分离所形成的盐来制备。酸加成盐的实例为氢溴酸盐、盐酸盐、氢碘酸盐、氨基磺酸盐

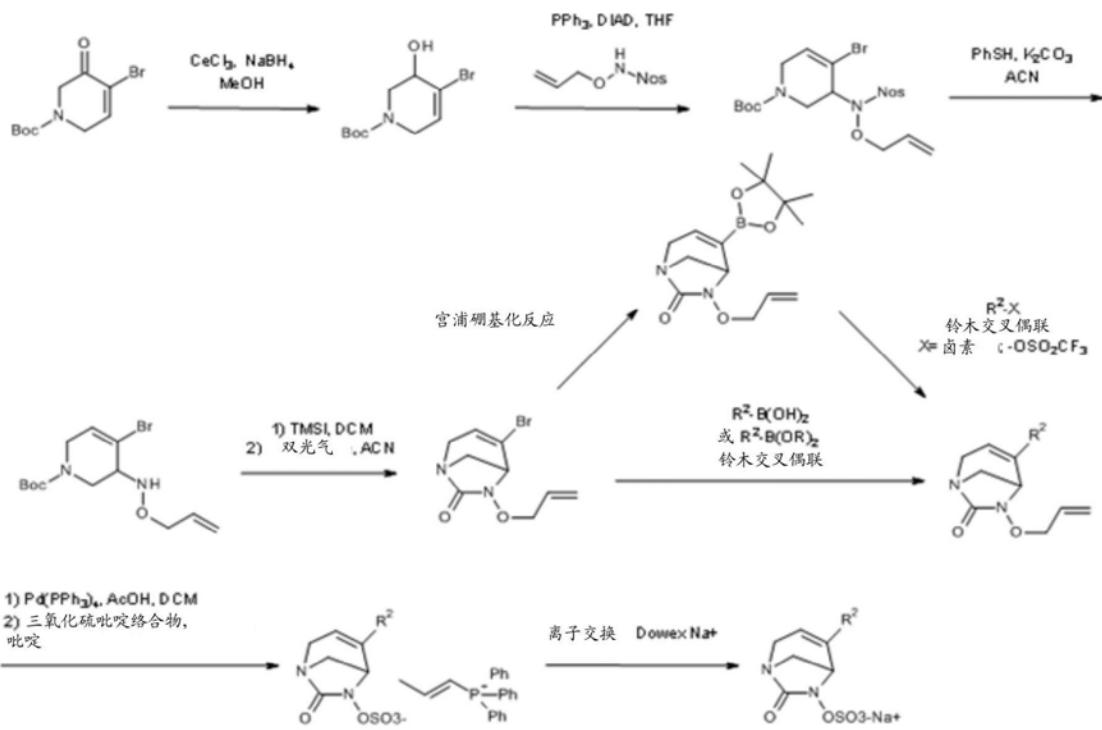
(sulfamate)、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、硝酸盐、乙酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、草酸盐、戊酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、月桂酸盐、硼酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、甲苯磺酸盐(tosylate)、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、萘酸盐、甲磺酸盐、葡萄糖酸盐(glucoheptanate)、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、乳糖酸盐、丙二酸盐、水杨酸盐、亚甲基双-β-羟基萘甲酸盐、龙胆酸、羟乙基磺酸盐、二对甲苯甲酰酒石酸盐(di-p-toluoyltartrate)、乙磺酸盐、苯磺酸盐、环己基氨基磺酸盐、季戊基磺酸盐(quinateslaurylsulfonate salts)等。碱加成盐的实例包括与有机碱的铵盐、金属盐，所述铵盐，诸如氨基丁三醇、葡甲胺、吡咯乙醇(epolamine)；所述金属盐，诸如钠盐、锂盐、钾盐、钙盐、锌盐或镁盐，所述有机碱诸如二环己基胺盐、N-甲基-D-葡萄糖胺。合适的盐的列表可参见Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p.1418, P.H. Stahl, C.G. Wermuth, Handbook of Pharmaceutical salts-Properties, Selection and Use, Wiley-VCH, 2002 and S.M. Berge et al."Pharmaceutical Salts"J.Pharm.Sci, 66:p.1-19 (1977)。

[0123] 根据本发明的化合物还可包括同位素标记的化合物，其中一个或多个原子被自然界中通常发现的原子数相同但原子质量或质量数不同于其原子质量或质量数的原子所替代。适用于上述化合物的同位素的实例包括但不限于²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁸F、¹⁹F、¹³N、¹⁵N、³³S、³⁴S、³⁵S、³⁶S、¹⁷O或¹⁸O。同位素标记的化合物用于药物和/或底物的组织分布研究中。在另一实施方式中，较重同位素诸如氘(²H)的替代提供更优的代谢稳定性(例如，增长了体内的半衰期或降低了剂量需求)。同位素标记的化合物通过任何合适的方法或利用在合适的同位素标记的试剂来代替否则会使用的非标记反应物来制备。

[0124] 本发明提供了具有抗菌性质的化合物和/或用作β-内酰胺酶抑制剂的化合物。

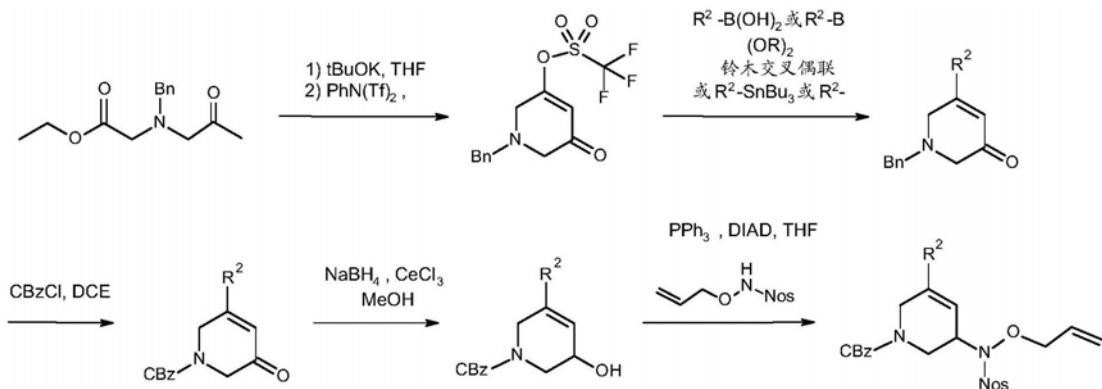
[0125] 本发明还提供了用于制备根据本发明的化合物的方法。具体地，本发明提供了用于制备选自根据本发明式(I)、式(A)、式(B)、式(C)、式(I*)、式(A*)、式(B*)、式(C*)的化合物的化合物的方法。

[0126] 在图示1、图示2、图示3和图示4中示出了根据本发明的通用方法，其中，R²表示各种取代基。

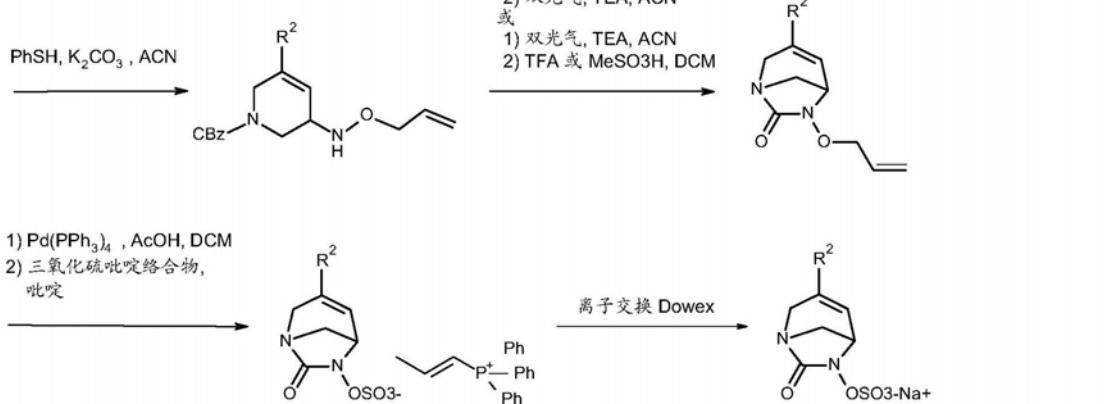


[0128]

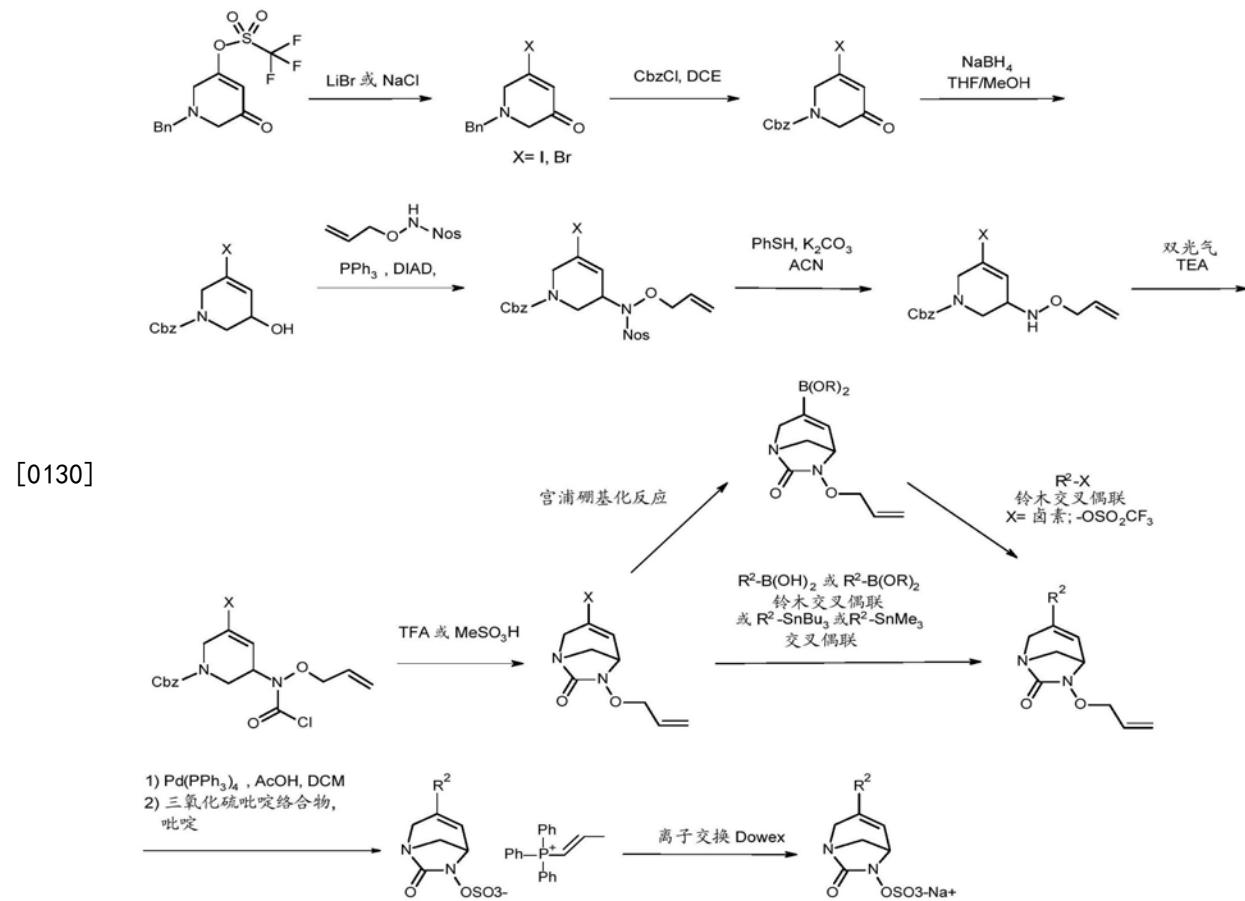
图示 1



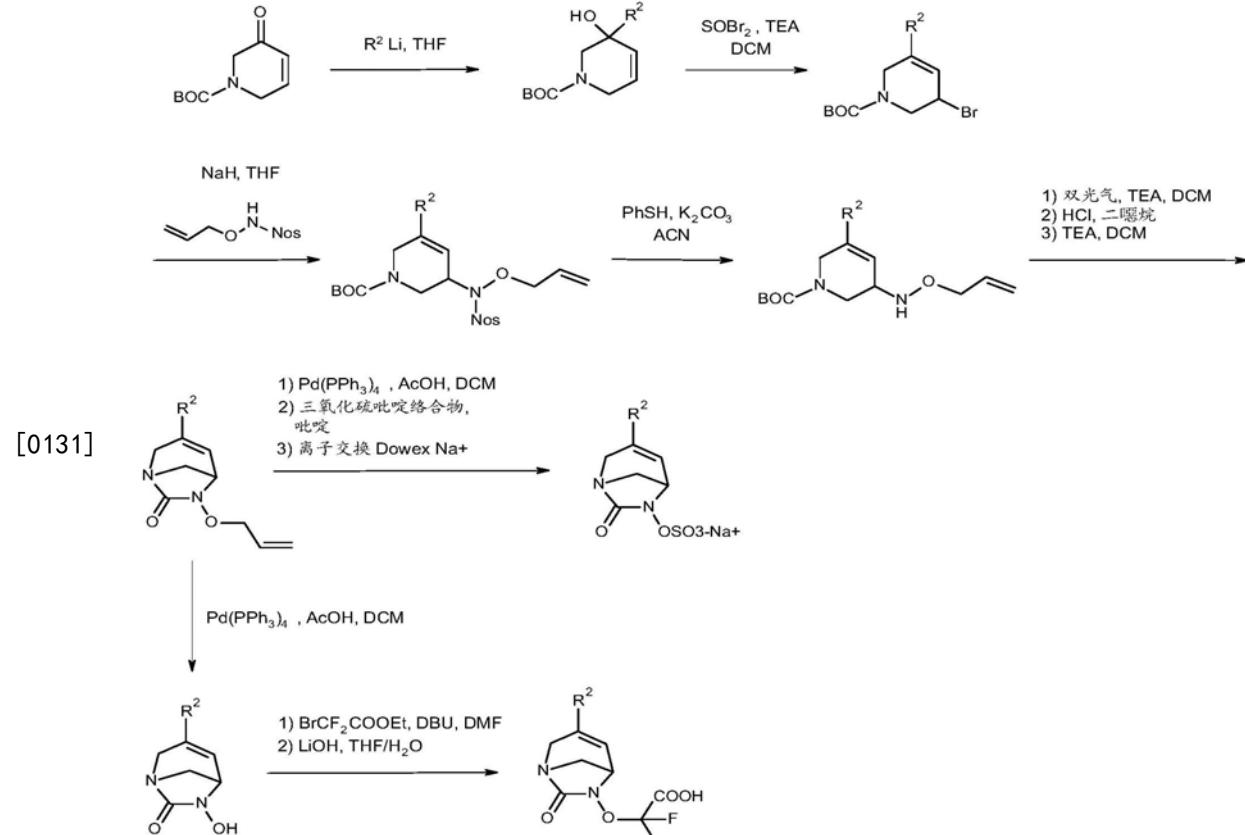
[0129]



图示 2



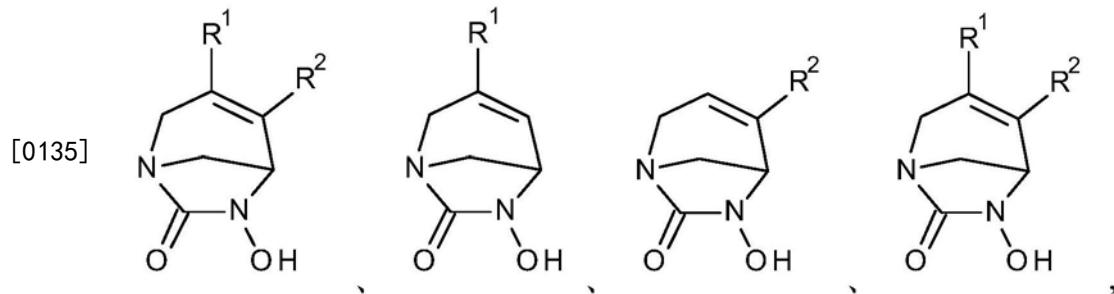
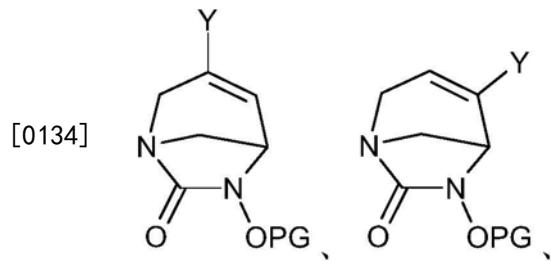
图示 3



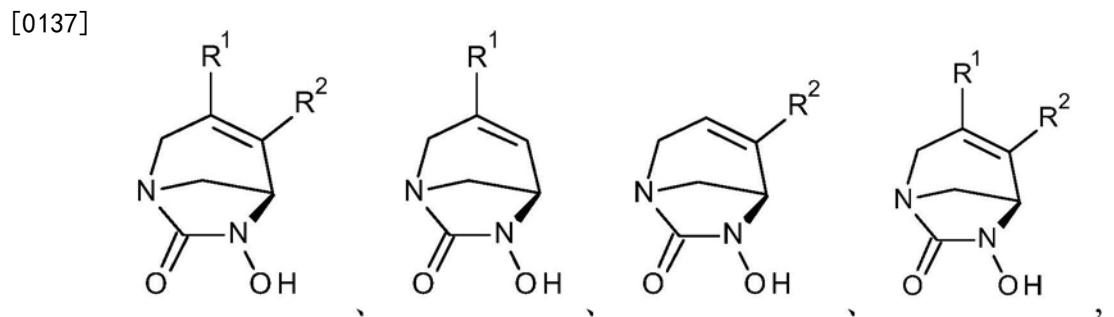
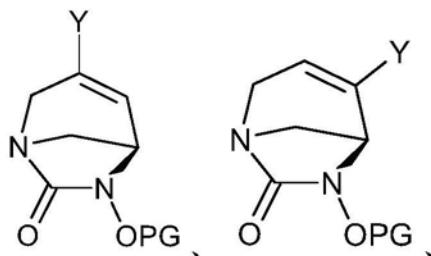
图示 4

[0132] 图示1、图示2、图示3和图示4的方法适用于制备根据本发明的其它化合物。根据图示1、图示2、图示3和图示4的方法可推导出制备根据本发明的化合物的其它方法。

[0133] 本发明还涉及具有下式的化合物，



[0136] 优选，具有下式的化合物，



[0138] 其中， R^1 、 R^2 如上所限定；Y为氢、-B(OR)₂或SnR₃，其中，R为烷基，或者OR以及它们所键合的B形成例如5元的环；并且PG为选自例如烯丙基、苄基、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS)、叔丁氧羰基(Boc)等的保护基。化合物尤其为用于制备根据本发明的式(I)、式(A)、式(B)、式(C)、式(B1)、式(I*)、式(A*)、式(B*)、式(C*)的化合物的中间体化合物。

[0139] 本发明还提供了由本文所提供的实施例部分的图示所代表的具体方法，来制备根据本发明的化合物，其中， R^1 、 R^2 和 R^3 表示各种取代基。这些方法也适用于制备根据本发明的其它化合物。由这些方法可推导出制备根据本发明的化合物的其它方法。

[0140] 本发明还提供了根据本发明的化合物控制细菌中的应用。根据本发明的化合物则通常通过与至少一种药学上可接受的赋形剂组合使用。

[0141] 本文中所使用的表述“药学上可接受的”是指这样的化合物、材料、组合物和/或剂型：在合理的医学判断范围内，适用于接触人类和动物的组织，而没有过度毒性、刺激、过敏反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

[0142] 本发明还提供了一种组合物，优选药物组合物，所述组合物包括至少一种根据本发明的化合物与药学上可接受的赋形剂的混合物。根据本发明的组合物从而可包括至少一种选自式(I)、式(A)、式(B)、式(C)、式(I*)、式(A*)、式(B*)、式(C*)的化合物的化合物与药学上可接受的赋形剂的混合物。

[0143] 根据本发明的组合物可进一步包括至少一种或多种抗菌剂，优选地，这些抗菌剂中的至少一种为 β -内酰胺。

[0144] 术语“贝塔-内酰胺”或“ β -内酰胺”是指包括 β -内酰胺单元，即 β -内酰胺化学基团或部分的抗菌化合物。

[0145] 所使用的术语“药学上可接受的载体”或“药学上可接受的赋形剂”用于表示任何的赋形剂、溶剂、分散介质、吸收阻滞剂、稀释剂或佐剂等，诸如防腐剂或抗氧化剂、填充剂、粘合剂、崩解剂、润湿剂、乳化剂、悬浮剂、溶剂、分散介质、包衣剂、抗菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等，其不会在人或动物中导致例如过敏反应的二次反应。典型地，赋形剂的非限制性实例包括：甘露醇、乳糖、硬脂酸镁、糖类钠盐(sodium saccharide)、滑石、纤维素、交联羧甲纤维素钠、葡萄糖、明胶、淀粉、乳糖、磷酸二钙、蔗糖、高岭土、碳酸镁、润湿剂、乳化剂、增溶剂、无菌水、盐水、pH缓冲剂、非离子表面活性剂、润滑剂、稳定剂、粘合剂和食用油(诸如花生油、芝麻油)等。此外，可包括本领域常规使用的各种赋形剂。药学上可接受的载体或赋形剂是本领域技术人员所熟知的，并且包括在Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company, Easton, USA, 1985)、Merck Index (Merck&Company, Rahway, N.J.)、Gilman等人(Eds. The pharmacological basis of therapeutics, 8th Ed., Pergamon press., 1990)中所公开的那些。除了与根据本发明的活性成分不相容的常规介质或添加剂外，其在治疗组合物中的用途是可预期的。

[0146] 如本文中所使用的，表述“抗菌剂”是指能够抑制、降低或阻止细菌生长，抑制或降低细菌在对象中产生感染的能力，或者抑制或降低细菌在环境中繁殖或保持感染的能力，或者降低细菌的感染性或毒力的任何物质、化合物或它们的组合。

[0147] 抗菌剂可选自以下家族中一种或它们的混合物：氨基糖苷类、 β -内酰胺类、甘氨酰环素类(glycylcyclines)、四环素类、喹诺酮类、氟喹诺酮类、糖肽类、脂肽类、大环内酯类、酮内酯类、林可酰胺类、链霉素类(streptogramins)、噁唑烷酮类和多粘菌素类。优选地，额外的抗菌剂选自 β -内酰胺家族，并且更优选地选自青霉素、头孢菌素、青霉烯类、碳青霉烯类和单菌霉素中的一种或它们的混合物。

[0148] 在青霉素中，抗菌剂优选选自由阿莫西林、氨比西林、阿洛西林、美洛西林(mezcillin)、阿帕西林、海他西林、巴卡西林、羧苄西林(carbenicillin)、磺苄西林、替莫西林、替卡西林、哌拉西林、美西林、匹美西林、甲氧西林、环己西林(cyclacillin)、塔帕西林(talampacillin)、阿朴匹林、苯唑西林、氯唑西林、双氯西林、氟氯西林、萘夫西林和匹氨西林所组成的组中的一种或它们的混合物。

[0149] 在头孢菌素中，抗菌剂优选地选自由头孢曲秦(cefatriazine)、头孢唑啉、头孢西丁、头孢氨苄、头孢拉啶、头孢唑肟、头孢乙腈，头孢拉宗、头孢丙烯、头孢吡普、头孢托罗、头

孢托罗酯、头孢洛林、头孢洛林酯(ceftaroline fosamanyl)、头孢洛宁、头孢米诺、头孢雷特、头孢替坦、头孢布烯、头孢卡品酯(cefcapene pivoxil)、头孢托仑酯(cefditoren pivoxil)、头孢达肟、头孢沙啶、头孢洛扎和S-649266(ceftolozane and S-649266)、头孢噻吩、头孢噻啶、头孢克洛、头孢羟氨苄、头孢羟唑、头孢唑啉、头孢氨苄、头孢拉啶、头孢唑肟、头孢乙腈、头孢替安、头孢噻肟、头孢磺啶、头孢哌酮、头孢甲肟、头孢美唑、头孢来星、头孢尼西、头孢地嗪、头孢匹罗、头孢他啶、头孢曲松、头孢匹胺、头孢拉宗、头孢唑兰、头孢吡肟、头孢噻利、头孢瑞喃、头孢唑喃、头孢咪唑、头孢克啶(cefclidine)、头孢克肟、头孢布烯、头孢地尼、头孢泊肟乙酰氧乙酯(cefpodoxime axetil)、头孢泊肟酯(cefpodoxime proxetil)、头孢特仑酯(cefteram pivoxil)、头孢他美酯(cefetamet pivoxil)、头孢卡品酯(cefcapene pivoxil)、头孢托仑酯(cefditoren pivoxil)、头孢呋辛、头孢呋辛酯(cefuroxime axetil)氯碳头孢和拉氧头孢所组成的组中的一种或它们的混合物。

[0150] 在碳青霉烯类中,抗菌剂优选选自由亚胺培南、多利培南、美罗培南、比阿培南、厄他培南和帕尼培南所组成的组中一种或它们的混合物。

[0151] 在单霉菌素类中,抗菌剂优选选自由氨曲南、替吉莫南、卡芦莫南、BAL30072和诺卡霉素A所组成的组中的一种或它们的混合物。

[0152] 本发明还涉及一种组合物,所述组合物包括至少一种根据本发明的式(I)、式(A)、式(B)、式(C)、式(I*)、式(A*)、式(B*)、式(C*)的化合物以及头孢他啶。

[0153] 本发明还提供了一种套件,所述套件包括:

[0154] 根据本发明的药物组合物;以及

[0155] 包括一种或多种抗菌剂的至少一种其它组合物,优选地,这些抗菌剂中的至少一种为 β -内酰胺。

[0156] 这两种组合物可通过一种具体的药学上可接受的载体来分别制备,并且可尤其即用即混。

[0157] 本发明还涉及一种套件,所述套件包括:

[0158] 含有至少一种根据本发明的式(I)、式(A)、式(B)、式(C)、式(I*)、式(A*)、式(B*)、式(C*)的化合物的药物组合物;以及

[0159] 含有头孢他啶的组合物。

[0160] 本发明还涉及选自根据本发明的式(I)、式(A)、式(B)、式(C)、式(I*)、式(A*)、式(B*)、式(C*)的化合物的化合物用作药物。

[0161] 本发明还涉及选自根据本发明的式(I)、式(A)、式(B)、式(C)、式(I*)、式(A*)、式(B*)、式(C*)的化合物的化合物用于制备药物。

[0162] 本发明还涉及选自根据本发明的式(I)、式(A)、式(B)、式(C)、式(I*)、式(A*)、式(B*)、式(C*)的化合物的化合物用作抗菌剂。

[0163] 本发明还涉及选自根据本发明的式(I)、式(A)、式(B)、式(C)、式(I*)、式(A*)、式(B*)、式(C*)的化合物的化合物或根据本发明的药物组合物在制备包括药物的抗菌剂中的应用。

[0164] 本发明还涉及选自根据本发明的式(I)、式(A)、式(B)、式(C)、式(I*)、式(A*)、式(B*)、式(C*)的化合物的化合物或根据本发明的药物组合物在制备包括药物的 β -内酰胺酶抑制剂中的应用。

[0165] 本发明还涉及选自根据本发明的式(I)、式(A)、式(B)、式(C)、式(I*)、式(A*)、式(B*)、式(C*)的化合物的化合物或根据本发明的药物组合物在制备含抗菌剂或 β -内酰胺酶抑制剂的药物中的应用。

[0166] 本发明还涉及选自根据本发明的式(I)、式(A)、式(B)、式(C)、式(I*)、式(A*)、式(B*)、式(C*)的化合物的化合物或根据本发明的药物组合物或根据本发明的套件在治疗或预防至少一种细菌感染中的应用。

[0167] 本发明还涉及选自根据本发明的式(I)、式(A)、式(B)、式(C)、式(I*)、式(A*)、式(B*)、式(C*)的化合物的化合物或根据本发明的药物组合物或根据本发明的套件在制备用于治疗或预防至少一种细菌感染的药物中的应用。

[0168] 如本文中所使用的术语“预防 (prevention)”、“预防 (prevent)”和“预防 (preventing)”用于表示施用根据本发明的化合物或组合物以预防细菌引起的感染或预防相关感染和/或疾病的发生。术语“预防 (prevention)”、“预防 (prevent)”和“预防 (preventing)”还涵盖通过对易被细菌感染的患者或有被细菌感染风险的患者给药,根据本发明的化合物或组合物的施用来预防至少一种细菌感染。

[0169] 如本文中所使用的术语“治疗 (treatment)”、“治疗 (treat)”和“治疗 (treating)”用于具体表示将包括根据本发明的化合物或组合物的治疗物给药至已患有感染的患者。如本文中所使用的术语“治疗 (treatment)”、“治疗 (treat)”和“治疗 (treating)”还涉及将根据本发明的化合物或组合物,可选地与一种或多种额外的抗菌剂组合施用以:

[0170] 减轻或缓解细菌感染或与细菌感染相关的一种或多种症状;或者

[0171] 减缓细菌感染或与细菌感染相关的一种或多种症状的发展;或者

[0172] 减轻细菌感染的严重性或与细菌感染相关的一种或多种症状的严重性;或者

[0173] 抑制细菌感染的临床表现;或者

[0174] 抑制细菌感染引起的不良症状的表现。

[0175] 如本文中所使用的表述“感染”或“细菌感染”包括在对象中或对象上存在细菌,其中如果抑制了该细菌的生长,将会对该对象有益。因此,术语“感染”或“细菌感染”除了涉及细菌的存在之外,还涉及不期望的正常菌群。术语“感染”包括由细菌所引用的感染。这种细菌感染的实例为尿路感染(UTI)、肾感染(肾盂肾炎)、妇科和产科感染、呼吸道感染(RTI)、慢性支气管炎急性发作(AECB)、社区获得性肺炎(CAP)、医院获得性肺炎(HAP)、呼吸机相关性肺炎(VAP)、腹内肺炎(IAI)、急性中耳炎、急性鼻窦炎、败血症、导管相关性败血症、软性下疳(chancroid)、衣原体、皮肤感染、菌血症。

[0176] 如本文中所使用的术语“生长”是指一种或多种微生物的生长,并且包括微生物(诸如细菌)的繁殖或种群扩展。该术语还包括维持微生物持续的代谢过程,包括使微生物保持存活的过程。

[0177] 根据本发明,细菌选自革兰氏阳性细菌或革兰氏阴性细菌,优选革兰氏阴性细菌。根据本发明,细菌可选自产生“贝塔-内酰胺酶”或“ β -内酰胺酶”的细菌。这些细菌是本领域技术人员所熟知的。如本文中所使用的术语“贝塔-内酰胺酶”或“ β -内酰胺酶”是指能够断开 β -内酰胺环的任何酶或蛋白或任何其它物质。术语“贝塔-内酰胺酶”或“ β -内酰胺酶”包括由细菌产生的、且具有使化合物(诸如抗菌剂)中存在的 β -内酰胺部分地或完全地水解的能力的酶。

[0178] 在革兰氏阳性细菌中,根据本发明的细菌优选选自葡萄球菌(*Staphylococcus*)、链球菌(*Streptococcus*)、葡萄球菌属(*Staphylococcus species*) (包括金黄色葡萄糖菌*Staphylococcus aureus*,表皮葡萄球菌*Staphylococcus epidermidis*)、链球菌属(*Streptococcus species*) (包括肺炎链球菌*Streptococcus pneumonia*,无乳链球菌*Streptococcus agalactiae*)、肠球菌属(*Enterococcus species*) (包括粪肠球菌*Enterococcus faecalis*和屎肠球菌*Enterococcus faecium*)。

[0179] 在革兰氏阴性细菌中,根据本发明的细菌优选选自不动杆菌属(*Acinetobacter species*) (包括鲍氏不动杆菌*Acinetobacter baumannii*)、柠檬酸杆菌属(*Citrobacter species*)、埃希氏菌属(*Escherichia species*) (包括大肠杆菌*Escherichia coli*)、流行性嗜血杆菌(*Haemophilus influenza*)、摩根氏菌(*Morganella morganii*)、克雷伯杆菌(*Klebsiella species*) (包括肺炎克雷伯杆菌*Klebsiella pneumonia*)、肠杆菌属(*Enterobacter species*) (包括阴沟肠杆菌*Enterobacter cloacae*)、淋病奈瑟氏球菌(*Neisseria gonorrhoeae*)、伯克霍尔德氏菌属(*Burkholderia species*) (包括伯克霍尔德菌*Burkholderia cepacia*)、变形杆菌属(*Proteus species*) (包括奇异变形杆菌*Proteus mirabilis*)、沙雷氏菌属(*Serratia species*) (包括粘质沙雷氏菌*Serratia marcescens*)、铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)。

[0180] 因此,本发明优选涉及选自根据本发明的式(I)、式(A)、式(B)、式(C)、式(I*)、式(A*)、式(B*)、式(C*)的化合物的化合物或根据本发明的药物组合物或根据本发明的套件用于治疗或预防细菌感染,尤其是由产生一种或多种 β -内酰胺酶的细菌所引起的细菌感染。优选地,细菌选自革兰氏阳性细菌或革兰氏阴性细菌,更优选为革兰氏阴性细菌。

[0181] 本发明还涉及选自根据本发明的式(I)、式(A)、式(B)、式(C)、式(I*)、式(A*)、式(B*)、式(C*)的化合物的化合物或根据本发明的药物组合物在制备用于治疗或预防细菌感染,尤其是由产生一种或多种 β -内酰胺酶的细菌所引起的细菌感染的药物中的应用。优选地,细菌选自革兰氏阳性细菌或革兰氏阴性细菌,更优选为革兰氏阴性细菌。

[0182] 本发明还涉及根据本发明的套件用于同时、间隔或依次地对有需要的患者给药以治疗或预防细菌感染,尤其是由产生一种或多种 β -内酰胺酶的细菌所引起的细菌感染。优选地,细菌选自革兰氏阳性细菌或革兰氏阴性细菌,更优选为革兰氏阴性细菌。

[0183] 本发明还涉及选自根据本发明的式(I)、式(A)、式(B)、式(C)、式(I*)、式(A*)、式(B*)、式(C*)的化合物的化合物与一种或多种额外的抗菌剂(优选地,额外的抗菌剂中的至少一种为 β -内酰胺化合物)组合使用以治疗或预防细菌感染,优选治疗或预防由产生一种或多种 β -内酰胺酶的细菌所导致的细菌感染。优选地,细菌选自革兰氏阳性细菌或革兰氏阴性细菌,更优选为革兰氏阴性细菌,并且其中,选自根据本发明的式(I)、式(A)、式(B)、式(C)、式(I*)、式(A*)、式(B*)、式(C*)的化合物的化合物以及额外的抗菌剂同时、间隔或依次给药。

[0184] 本发明还涉及选自根据本发明的式(I)、式(A)、式(B)、式(C)、式(I*)、式(A*)、式(B*)、式(C*)的化合物的化合物或根据本发明的药物组合物或根据本发明的套件在预防或治疗细菌感染,优选治疗或预防由产生一种或多种 β -内酰胺酶的细菌所导致的细菌感染中的应用。优选地,细菌选自革兰氏阳性细菌或革兰氏阴性细菌,更优选为革兰氏阴性细菌,

[0185] 本发明还涉及一种用于治疗或预防细菌感染,优选治疗或预防由产生一种或多种

β -内酰胺酶的细菌所导致的细菌感染的方法,所述方法包括将治疗有效量的选自根据本发明的式(I)、式(A)、式(B)、式(C)、式(I*)、式(A*)、式(B*)、式(C*)的化合物的化合物,或根据本发明的药物组合物,或根据本发明的套件对有需要的患者给药。优选地,细菌选自革兰氏阳性细菌或革兰氏阴性细菌,更优选为革兰氏阴性细菌。

[0186] 术语“患者”是指处于被细菌感染风险的人或动物,或者被细菌感染的人和动物,优选细菌为革兰氏阳性细菌和/或革兰氏阴性细菌感染,更优选为革兰氏阴性细菌。如本文中所使用的,术语“患者”是指患有或者潜在患有本文所公开的一种或多种感染或症状的温血的人或动物,诸如哺乳动物,优选人类或人类小孩。本领域技术人员在其能力和知识范围内,完全能够确定需要进行本文所述疾病的治疗那些对象以及症状。本领域的兽医或医师通过使用临床测试、身体检查、药物史或家族史、生物和诊断测试能够容易地确定那些需要这种治疗的对象。

[0187] 如本文中所使用的表述“治疗有效量”或“药学上的有效量”是指对有需要的患者给药时,根据本发明的化合物的量足以有效地治疗疾病状态、症状或失调,从而化合物具有有效性。这种量将足以引起组织系统或者患者的生物学响应或药物响应,这是研究者或临床医师所追求的。称之为“治疗有效量”的根据本发明的化合物的量可变化,尤其取决于化合物自身及其生物学活性、用于施用的组合物、施用的时间、施用的途径、化合物的排泄途径率、治疗的持续时间、待治疗的疾病状态或失调的类型及其严重性、与根据本发明的化合物组合使用或一同使用的药物、以及患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食。本领域的普通技术人员可通过其自身知识和本公开来确定该“治疗有效量”。优选地,根据本发明的化合物以每天0.1g至30g的量来施用。

[0188] 根据本发明的化合物可提供在水性生理缓冲溶液中以进行肠胃外给药。根据本发明的化合物还能够以单位剂量的形式施用,其中,表述“单位剂量”是指这样的单一剂量:其能够给药至患者,且能够容易处理和包装,保持作为包括活性化合物本身或药学上可接受的组合物的物理且化学稳定的单位剂量,如下所述。通过与一种或多种药学上可接受的赋形剂混合,本文中所提出的化合物可配制成药物组合物。这种单位剂量的组合物可制备用于口服给药,尤其是以片剂、简单胶囊或软凝胶胶囊的形式;或者用于鼻内施用,尤其是以粉末、滴鼻剂或气雾剂的形式;或者用于皮肤使用,例如局部用软膏、乳膏、乳液、凝胶或喷雾剂,或经由透皮贴剂。

[0189] 该药物组合物可方便地以单位剂型来施用,并且可通过制药领域中熟知的任何方法来制备,例如Remington:The Science and Practice of Pharmacy,20th ed.;Gennaro,A.R.,Ed.;Lippincott Williams&Wilkins:Philadelphia,PA,2000中所述的那些方法。

[0190] 优选的制剂包括药物组合物,其中,根据本发明的化合物配制用于口服给药或肠胃外给药。

[0191] 对于口服给药,片剂、丸剂、粉剂、胶囊、锭剂等可含有一种多种以下成分或相似性质的化合物:粘合剂,诸如微晶纤维素或黄芪胶;稀释剂,诸如淀粉或乳糖;崩解剂,诸如淀粉和纤维素衍生物;润滑剂,诸如硬脂酸镁;助滑剂,诸如胶体二氧化硅;甜味剂,诸如蔗糖或糖精;或者调味剂,诸如薄荷或水杨酸甲酯。胶囊可为淀粉胶囊以及通常由可选地共混有增塑剂的明胶共混物制成的硬胶囊或软胶囊的形式。此外,单位剂型可包括改性该单位剂型的物理形式的各种其他材料,例如,糖、虫胶或肠溶剂的包衣。其他口服剂型糖浆或酏剂

可含有甜味剂、防腐剂、染料、着色剂和调味剂。此外，活性化合物可掺入至速释、改性释放或缓释的制剂和配方中，并且其中，缓释制剂优选为双峰的。优选的片剂含有乳糖、玉米淀粉、硅酸镁、交联羧甲基纤维素钠、聚维酮、硬脂酸镁或滑石以及它们的任意组合。

[0192] 用于肠胃外施用的液体制剂包括无菌水性溶液或非水性溶液，悬浮液和乳液。液体组合物还可包括粘合剂、缓冲剂、防腐剂、螯合剂、甜味剂、调味剂和着色剂等。非水性溶剂包括醇、丙二醇、聚乙二醇、植物油(诸如橄榄油)以及有机酯(诸如油酸乙酯)。水性载剂包括醇和水的混合物、缓冲介质和盐水。具体地，生物相容的、生物可降解的丙交酯聚合物、丙交酯/乙交酯共聚物或聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物可用作控制活性化合物释放的赋形剂。静脉注射的载剂可包括流体和营养补充剂、电解质补充剂(诸如基于林格氏葡萄糖的那些)等。用于活性化合物的其它潜在有用的胃肠外递送体系包括乙烯-乙酸乙烯酯共聚物颗粒、渗透泵、可植入的输注系统和脂质体。

[0193] 替代的给药模式包括用于吸入的制剂，其包括干粉、气雾剂或滴剂等制剂。它们可为：含有例如聚氧乙烯-9-月桂基醚、甘胆酸和脱氧胆酸的水性溶液，或者用于以鼻滴剂形式使用的油性溶液，或者用于鼻内使用的凝胶形式。用于口腔给药的制剂包括例如含片或锭剂，并且还可包括调味基质(诸如蔗糖或阿拉伯树胶)以及其它的赋形剂(诸如甘胆酸盐)。适用于直肠给药的制剂优选具有固体基载体的单体剂量栓剂形式，并且可包括水杨酸盐。用于局部施用至皮肤的制剂优选地采用软膏、霜剂、洗液、糊剂、凝胶、喷雾剂、气雾剂或油的形式。可使用的载体包括凡士林、羊毛脂、聚乙二醇、醇或它们的组合。

[0194] 适用于经皮给药的制剂可以以离散的贴剂存在，并且可为溶解和/或分散在聚合物或粘合剂的亲脂性乳液或缓冲的水性溶液。

具体实施方式

[0195] 实施例

[0196] 所提供的下列实施例用于说明本发明的目的，而并不应解释为对本发明的范围的限制。

[0197] 第一部分表示化合物(中间体和最终化合物)的制备，第二部分描述对根据本发明的化合物的抗菌活性的评价。

[0198] 化合物的制备和生物学活性：

[0199] 本文中使用的缩写词或符号包括：

[0200] ACHN: 1,1'-偶氮(环己甲腈)

[0201] ACN: 乙腈

[0202] AcOH: 乙酸

[0203] Bn: 苄基

[0204] Boc: 叔丁氧羰基

[0205] Boc₂O: 叔丁氧羰基酐

[0206] BocON: [2-(叔丁氧羰基氨基)亚氨基]-2-苯乙腈

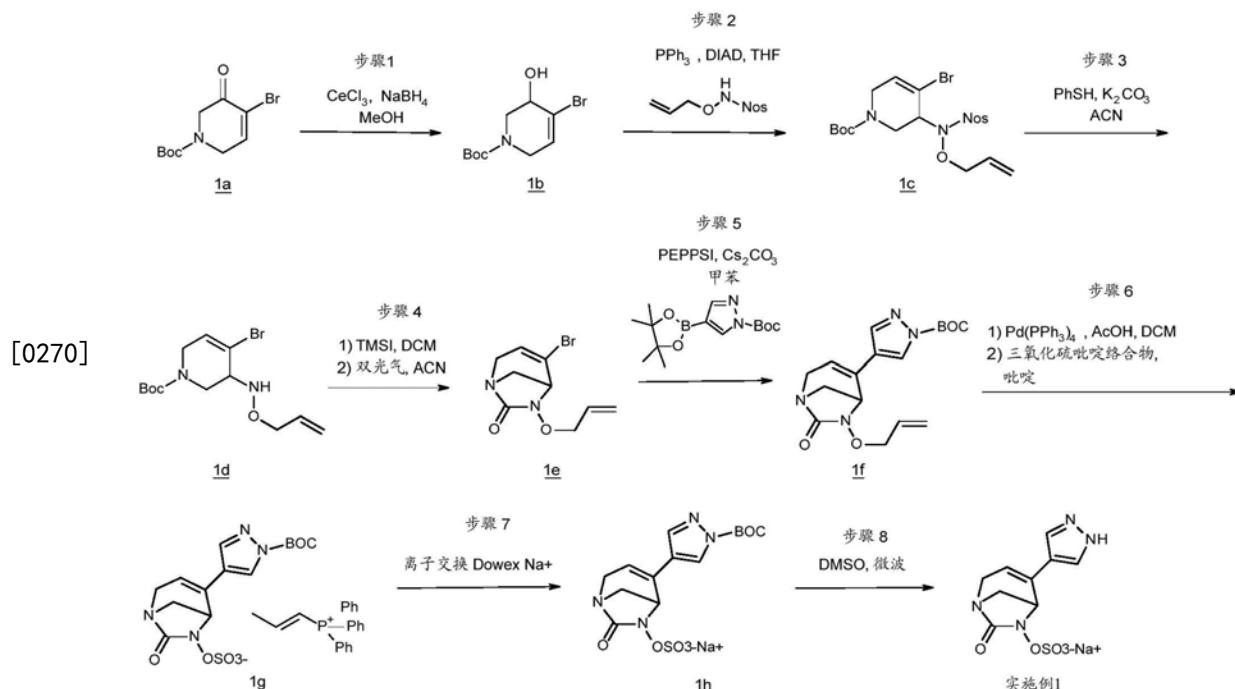
[0207] bs: 宽的单峰

[0208] 伯吉斯试剂: N-(三乙基铵磺酰基)氨基甲酸甲酯

[0209] Cbz: 苄氧羰基

[0210]	CbzCl:	氯甲酸苄基酯
[0211]	CFU:	菌落形成单位
[0212]	CLSI:	临床实验室标准研究所
[0213]	d:	二重峰
[0214]	DBU:	1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯
[0215]	DCM:	二氯甲烷
[0216]	DCE:	1,2-二氯乙烷
[0217]	dd:	双二重峰
[0218]	ddd:	双二倍二重峰
[0219]	ddt:	双二倍三重峰
[0220]	dq:	双四重峰
[0221]	dt:	双三重峰
[0222]	DTA:	偶氮二甲酸二叔丁酯
[0223]	DEAD:	偶氮二羧酸二乙酯
[0224]	戴斯-马丁高碘烷:	1,1,1-三(乙酰氧基)-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3-(1H)-酮
[0225]	DIAD:	偶氮二甲酸二异丙酯
[0226]	DIPEA:	N,N-二异丙基乙胺
[0227]	DMAP:	4-二甲基氨基吡啶
[0228]	DMF:	N,N-二甲基甲酰胺
[0229]	DMSO:	二甲亚砜
[0230]	EtOAc:	乙酸乙酯
[0231]	Et ₂ O:	乙醚
[0232]	h:	小时
[0233]	HATU:	1-[双(二甲氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑[4,5-b]吡啶3-氧化物六氟磷酸盐
[0234]	iPrOH:	异丙醇
[0235]	m:	多重峰
[0236]	min:	分钟
[0237]	MeOH:	甲醇
[0238]	MeONa:	甲醇钠
[0239]	MIC:	最低抑制浓度
[0240]	MS:	质谱
[0241]	MsCl:	甲磺酰氯
[0242]	NBS:	N-溴代丁二酰亚胺
[0243]	NMR:	核磁共振谱
[0244]	Ns:	对硝基苯磺酰基(nosyl), 硝基苯磺酰基
[0245]	Pd(Ph ₃) ₄ :	四(三苯基膦)钯(0)
[0246]	PG:	保护基
[0247]	PhSH:	苯硫酚

- [0248] PMe₃: 三甲基膦
 [0249] PPh₃: 三苯基膦
 [0250] Ppm: 百万分之一
 [0251] q: 四重峰
 [0252] rt: 室温
 [0253] s: 单峰
 [0254] SEM: [2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基
 [0255] t: 三重峰
 [0256] td: 三双重峰
 [0257] TBAF: 四正丁基氟化铵
 [0258] TBDMSOTf: 叔丁基二甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯
 [0259] TBSOTf: 三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯
 [0260] tBuOK: 叔丁醇钾
 [0261] TEA: 三乙胺
 [0262] Tf: 三氟甲磺酸酯
 [0263] TFA: 三氟乙酸
 [0264] THF: 四氢呋喃
 [0265] THP: 四氢吡喃基
 [0266] TLC: 薄层色谱法
 [0267] TMSI: 三甲基碘硅烷
 [0268] Tr: 三苯甲基(三苯基甲基)
 [0269] 实施例1: (7-氧-4-吡唑-4-基-1,6-二氮杂-双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸钠的合成



[0271] 步骤1: 中间体4-溴-3-羟基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(1b)的制备

[0272] 在惰性气氛下,于250mL圆底烧瓶中,用无水MeOH(50mL)稀释4-溴-3-氧-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(1a,根据Tetrahedron Lett.,1994,35,3589-3592来制备)(2.875g,10.41mmol)。用冰浴将该澄清溶液冷却至0℃,随后加入七水氯化铈(III)(4.46g,11.97mmol)。在20分钟内,分几份加入NaBH₄(0.492g,13.01mmol)。搅拌所得到的悬浮液,直至起始材料完全转化。在Celite®上过滤反应混合物,用MeOH(50mL)洗涤。用EtOAc(250mL)稀释滤液,并且冷却至0℃。加入0.1M盐酸水性溶液以得到pH 5~6。用EtOAc(3×75mL)萃取水性层。用Na₂SO₄干燥合并的有机层,过滤并在减压下进行浓缩。在硅胶上通过快速色谱法(庚烷/EtOAc:60/40)对粗残余物进行纯化以得到所需的4-溴-3-羟基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(1b)(2.85g,10.24mmol,98%)。

[0273] MS m/z ([M-(叔丁基)+H]⁺) 222-224。

[0274] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1.49 (s, 9H), 2.50 (bs, 1H), 3.66 (dd, J=13.7/4.0Hz, 1H), 3.73-3.90 (m, 2H), 4.08 (d, J=18.3Hz, 1H), 4.24 (bs, 1H), 6.20 (bs, 1H)。

[0275] 步骤2:中间体3-[烯丙氧基-(4-硝基苯基)磺酰基-氨基]-4-溴-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(1c)的制备

[0276] 在惰性气氛下,将N-(烯丙氧基)-2-硝基苯磺酰胺(3.97g,15.37mmol)、PPh₃(8.06g,30.74mmol)和DIAD(6.05mL,30.74mmol)加入到4-溴-3-羟基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(1b)(2.85g,10.25mmol)的THF(100mL)溶液中。浅黄色溶液变为橘色悬浮液。在室温下,搅拌反应12小时,随后在减压下进行浓缩。将浅橘色残余物置于DCM(50mL)中,并在减压下进行浓缩以得到橘色油状物。在硅胶上通过快速色谱法(甲苯/Et₂O:85/15)进行纯化以得到为浅黄色油状物的纯的3-[烯丙氧基-(4-硝基苯基)磺酰基-氨基]-4-溴-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(1c)(3.73g,7.20mmol,71%)。

[0277] MS m/z ([M-(叔丁基)+H]⁺) 462-464。

[0278] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1.39 (bs, 9H), 3.11-3.42 (m, 1H), 3.64 (d, J=18.8Hz, 1H), 3.93-4.56 (m, 4H), 4.64 (bs, 1H), 5.17-5.33 (m, 2H), 5.75-5.92 (m, 1H), 6.43 (bs, 1H), 7.64 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.72-7.87 (m, 2H), 8.18 (d, J=7.1Hz, 1H)。

[0279] 步骤3:中间体3-烯丙氧基氨基-4-溴-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(1d)的制备

[0280] 在室温、惰性气氛下,于100mL圆底烧瓶中,用ACN(70mL)稀释3-[烯丙氧基-(4-硝基苯基)磺酰基-氨基]-4-溴-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(1c)(3.72g,7.18mmol)。将苯硫酚(3.68mL,35.88mmol)和K₂CO₃(7.44g,53.82mmol)加入到黄色澄清溶液中。所得到的黄色悬浮液变为橘色,并搅拌12小时。在0.45μm PTFE膜上过滤混合物,并在减压下对滤液进行浓缩。在硅胶上通过快速色谱法(甲苯/丙酮:98/2)对粗化合物进行纯化以得到所需的3-烯丙氧基氨基-4-溴-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(1d)(1.84g,5.51mmol,77%)。

[0281] MS m/z ([M+H]⁺) 331-333。

[0282] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1.52 (bs, 9H), 3.32 (dd, J=13.6/3.7Hz, 1H), 3.57-3.83 (m, 2H), 4.05-4.40 (m, 4H), 5.17-5.39 (m, 2H), 5.82 (bs, 1H), 5.90-6.08 (m, 1H), 6.26 (bs, 1H)。

[0283] 步骤4:中间体6-烯丙氧基-4-溴-1,6-二氮杂-双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(1e)的制备

[0284] 在惰性气氛下,于250mL圆底烧瓶中,将3-烯丙氧基氨基-4-溴-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(1d)(1.84g,5.51mmol)稀释在无水DCM(150mL)中。随后,在10分钟内缓慢加入TMSI(1.23mL,8.26mmol)。在室温下,搅拌所得到的黄色悬浮液10分钟,直至起始材料完全转化。用冰浴将该反应混合物冷却至0℃,并用MeOH(10mL)淬灭。在减压下对所得到的浅黄色溶液进行浓缩至干燥,以得到含粗3-烯丙氧基氨基-4-溴-5,6-二氢吡啶的棕色胶状物(2.09g),其无需进一步纯化便可用于下一步。

[0285] 在惰性气氛下,于500mL圆底烧瓶中,用无水ACN(150mL)稀释粗3-烯丙氧基氨基-4-溴-5,6-二氢吡啶。将黄色溶液冷却至0℃,并加入TEA(3.07mL,22.03mmol)。在1小时内,缓慢加入稀释在ACN(60mL)中的双光气(366μL,3.03mmol)。在0℃下,搅拌反应混合物1小时,直至起始材料完全转化。在减压下对浅棕色溶液进行浓缩,并且将棕色残余物置于EtOAc(200mL)中,随后用饱和碳酸氢钠水性溶液(50mL)和盐水(50mL)洗涤。用Na₂SO₄干燥有机层,过滤并在减压下进行浓缩。在硅胶上通过快速色谱法(甲苯/EtOAc:85/15)对粗材料进行纯化,并得到为浅黄色固体的纯的6-烯丙氧基-4-溴-1,6-二氮杂-双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(1e)(638mg,2.46mmol,2步共计45%)。

[0286] MS m/z ([M+H]⁺) 259–261。

[0287] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3.20 (d, J=10.9Hz, 1H), 3.53 (dd, J=10.9/3.1Hz, 1H), 3.72 (dd, J=18.0/2.1Hz, 1H), 3.85 (dd, J=18.0/3.4Hz, 1H), 4.05–4.09 (m, 1H), 4.39–4.56 (m, 2H), 5.31–5.46 (m, 2H), 6.00–6.13 (m, 2H)。

[0288] 步骤5:中间体4-(6-烯丙氧基-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-4-基)吡唑-1-羧酸叔丁酯(1f)的制备

[0289] 在室温、惰性气氛下,于5mL的密封管中,将6-烯丙氧基-4-溴-1,6-二氮杂-双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(1e)(79.3mg,0.306mmol)稀释在无水甲苯(3.1mL)中。加入无水Cs₂CO₃(133mg,0.408mmol)和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)吡唑-1-羧酸叔丁酯(60mg,0.204mmol)。用氩气鼓泡通过所得到的白色悬浮液10分钟,随后加入PEPPSI催化剂(10.4mg,0.015mmol)。在微波下,于100℃下,加热混合物50分钟,以使起始材料达到最大的转化。通过0.45μm膜过滤该混合物,用EtOAc(10mL)稀释棕色滤液,并用盐水(2×2mL)洗涤。用EtOAc(2×2mL)萃取水性层。用Na₂SO₄干燥有机层,过滤并在减压下进行浓缩以得到粗材料(148mg)。在硅胶上通过快速色谱法(DCM/EtOAc:100/0至70/30)进行进一步纯化以得到为淡黄色油状物的纯的4-(6-烯丙氧基-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-4-基)吡唑-1-羧酸叔丁酯(1f)(34mg,0.098mmol,32%)。

[0290] MS m/z ([M+H]⁺) 347。

[0291] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1.51 (s, 9H), 3.04 (d, J=10.8Hz, 1H), 3.45 (dd, J=10.9/2.8Hz, 1H), 3.68 (dd, J=18.8/2.0Hz, 1H), 3.80 (dd, J=18.8/2.8Hz, 1H), 3.93 (bd, J=2.7Hz, 1H), 4.21–4.38 (m, 2H), 5.13–5.28 (m, 2H), 5.68–5.72 (m, 1H), 5.80–5.95 (m, 1H), 7.58 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.87 (bs, 1H)。

[0292] 步骤6:中间体三苯基-(丙烯基)-季膦盐4-(7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-4-基)吡唑-1-羧酸叔丁酯硫酸盐(1g)的制备

[0293] 将冰AcOH(9μL,0.156mmol)和Pd(PPh₃)₄(45mg,0.039mmol)加入到4-(6-烯丙氧基-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-4-基)吡唑-1-羧酸叔丁酯(1f)(27mg,0.078mmol)

的无水DCM(1mL)溶液中。在室温下搅拌45分钟后,将吡啶(1mL)和三氧化硫吡啶络合物(62mg,0.390mmol)加入到反应混合物中。保护所得到的白色悬浮液使其免受光的影响并搅拌过夜直至反应完全。过滤悬浮液,用DCM($3 \times 5\text{mL}$)洗涤固体,在真空下对滤液进行浓缩,且随后在硅胶上通过快速色谱法(DCM/丙酮:100/0至25/75)进行纯化以得到三苯基-(丙烯基)-季膦盐4-(7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-4-基)吡唑-1-羧酸叔丁酯硫酸盐(1g)(35mg)。

[0294] MS m/z ([M-H]⁻) 385。

[0295] MS m/z ([M+H]⁺) 303(三苯基-丙烯基-季膦盐)。

[0296] 步骤7:中间体4-(7-氧-1,6-二氮杂-双环[3.2.1]辛-3-烯-4-基)吡唑-1-羧酸叔丁酯硫酸钠(1h)的制备

[0297] 将溶解在H₂O(200μL)中的三苯基-(丙烯基)-季膦盐4-(7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-4-基)吡唑-1-羧酸叔丁酯硫酸盐(1g)(35mg)施加在Dowex钠型柱(储存在2N NaOH的水性溶液中并且用H₂O清洗至中性pH的Dowex® 50WX8氢型)。合并含所需化合物的部分,冷冻并冻干以得到为白色非晶状固体的4-(7-氧-1,6-二氮杂-双环[3.2.1]辛-3-烯-4-基)吡唑-1-羧酸叔丁酯硫酸钠(1h)(17.5mg,0.265mmol,2步共计55%)。

[0298] MS m/z ([M-H]⁻) 385。

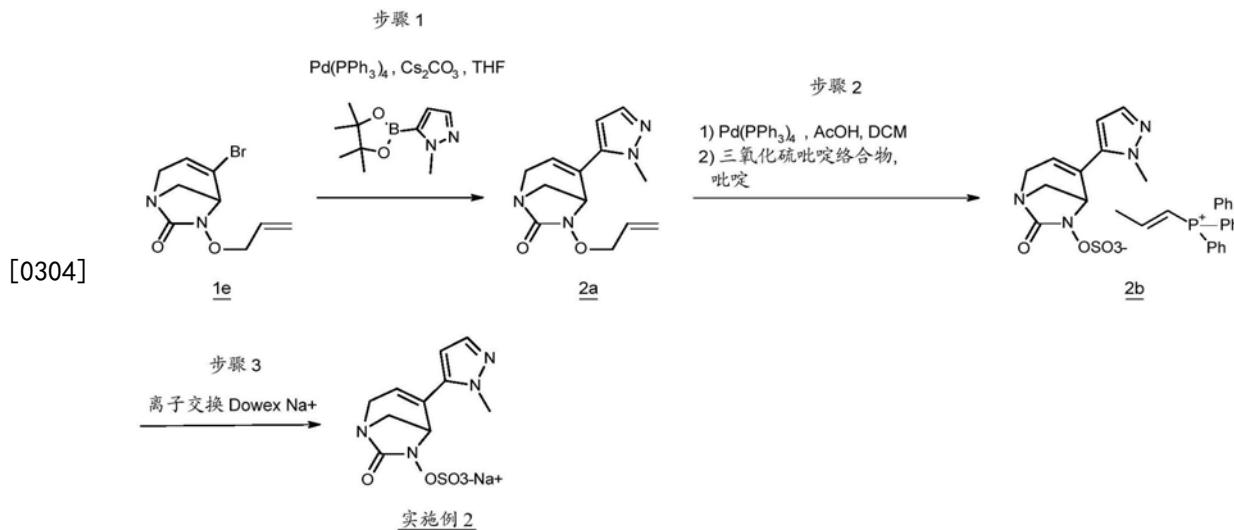
[0299] 步骤8:(7-氧-4-吡唑-4-基-1,6-二氮杂-双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸钠(实施例1)的制备

[0300] 在2mL密封管中,用DMSO(600μL)稀释4-(7-氧-1,6-二氮杂-双环[3.2.1]辛-3-烯-4-基)吡唑-1-羧酸叔丁酯硫酸钠(1h)(14.4mg,0.035mmol)。用氩气饱和所得到的溶液,并在微波下于140°C下加热5分钟。溶液变为黄色,并直接冷冻并冻干。将残余物置于H₂O(2mL)中,在0.20μm膜上过滤,并再一次冻干。将浅黄色固体溶于H₂O(200μL)中,并施加在Dowex钠型柱(储存在2N NaOH的水性溶液中并且用H₂O清洗至中性pH的Dowex® 50WX8氢型)。合并含所需化合物的部分,冷冻并冻干以得到为浅黄色固体的(7-氧-4-吡唑-4-基-1,6-二氮杂-双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸钠(实施例1)(5.4mg,0.018mmol,49%)。

[0301] MS m/z ([M-H]⁻) 285。

[0302] ¹H NMR(400MHz,D₂O):δ(ppm) 3.46(d,J=11.2Hz,1H),3.71(dd,J=11.2/3.6Hz,1H),3.82(dd,J=18.6/3.6Hz,1H),3.99(dd,J=18.6/1.7Hz,1H),4.65-4.67(m,1H),5.91-5.94(m,1H),7.78-7.83(bs,2H)。

[0303] 实施例2:[4-(2-甲基吡唑-3-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠的合成

实施例 2

[0305] 步骤1: 中间体6-烯丙氧基-4-(2-甲基吡唑-3-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(2a)的制备

[0306] 在惠顿瓶(Wheaton vial)中,将6-烯丙氧基-4-溴-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(1e)(30mg,0.116mmol)、1-甲基-1H-吡唑-5-硼酸频那醇酯(28.9mg,0.139mmol)和无水 CsCO_3 (75.4mg,0.232mmol)溶解在无水THF(1.3mL)中。通过鼓泡氩气10分钟来对溶液进行脱气,并加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (4.0mg,0.003mmol)。在60℃下,加热反应混合物90分钟。加入 H_2O (1mL),并用 EtOAc (2×1mL)萃取混合物。用 Na_2SO_4 干燥有机层,过滤并在真空下进行浓缩以得到粗材料,该粗材料通过制备型TLC(甲苯/丙酮:8/2)进行纯化后得到所需产物6-烯丙氧基-4-(2-甲基吡唑-3-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(2a)(8.8mg,0.034mmol,29%)。

[0307] MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 261。

[0308] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3.23 (m, 1H), 3.58–3.63 (m, 1H), 3.83–4.05 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.28–4.44 (m, 2H), 5.23–5.31 (m, 2H), 5.74–5.77 (m, 1H), 5.82–5.96 (m, 1H), 6.17 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.43 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H)。

[0309] 步骤2: 中间体三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(2-甲基吡唑-3-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(2b)的制备

[0310] 利用实施例1(步骤6)中所述的过程,在硅胶上通过快速色谱法(DCM/丙酮:80/20至0/100)纯化后,中间体6-烯丙氧基-4-(2-甲基吡唑-3-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(2a)(52mg,0.198mmol)转化为非晶状固体的三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(2-甲基吡唑-3-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(2b)(56.7mg)。

[0311] MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 301。

[0312] MS m/z ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 299。

[0313] MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 303(三苯基-丙烯基-季膦盐)。

[0314] 步骤3:[4-(2-甲基吡唑-3-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例2)的制备

[0315] 利用实施例1(步骤7)中所述的过程,在离子交换(Dowex钠型柱)后,使三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(2-甲基吡唑-3-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸

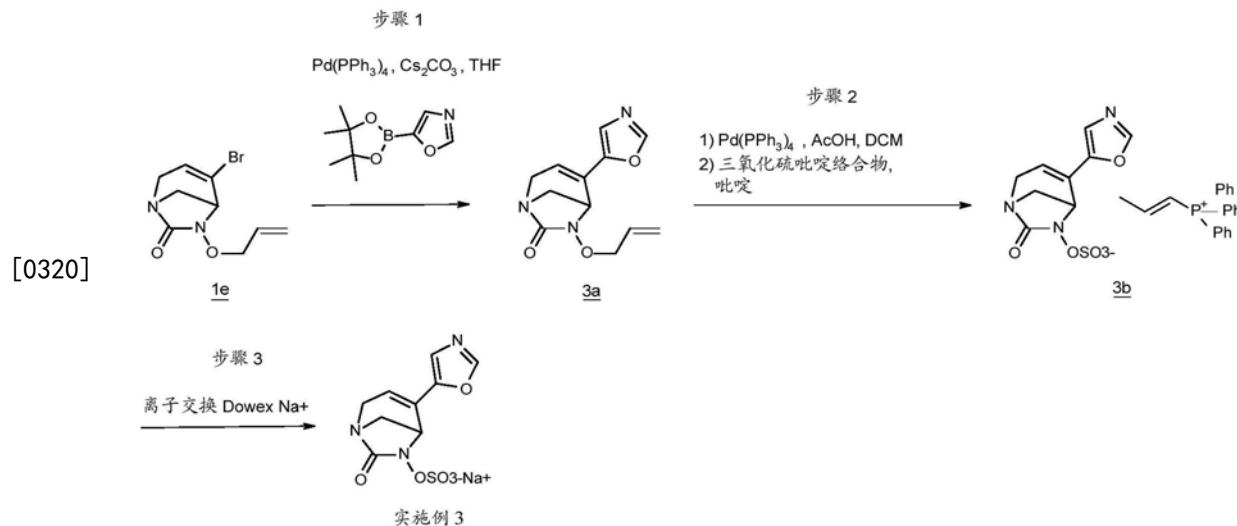
盐(2b)(56.7mg)转化为在冻干后为白色非晶状固体的[4-(2-甲基吡唑-3-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例2)(34.6mg,0.107mmol,2步共计54%)。

[0316] MS m/z ([M+H]⁺) 301。

[0317] MS m/z ([M-H]⁻) 299。

[0318] ¹H NMR (300MHz, D₂O) : δ (ppm) 3.53–357 (m, 1H), 3.73–3.95 (m, 5H), 4.07–4.14 (m, 1H), 4.53–4.54 (m, 1H), 6.00 (bs, 1H), 6.41 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.52 (d, J=2.2Hz, 1H)。

[0319] 实施例3:[4-(噁唑-5-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠的合成



[0321] 步骤1:中间体6-烯丙氧基-4-(噁唑-5-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(3a)的制备

[0322] 利用实施例2(步骤1)中所述的过程,利用5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)噁唑(27.1mg,0.139mmol)且通过制备型TLC(甲苯/丙酮:8/2)纯化后,中间体6-烯丙氧基-4-溴-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(1e)(30mg,0.116mmol)转化为6-烯丙氧基-4-(噁唑-5-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(3a)(2.4mg,0.010mmol,8.4%)。

[0323] MS m/z ([M+H]⁺) 248, ([M+Na]⁺) 270。

[0324] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 3.17 (d, J=10.9Hz, 1H), 3.60 (dd, J=10.9/3.0Hz, 1H), 3.84–4.00 (m, 2H), 4.17–4.18 (m, 1H), 4.35–4.46 (m, 2H), 5.29–5.36 (m, 2H), 5.94–6.07 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.81 (s, 1H)。

[0325] 步骤2:中间体三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(噁唑-5-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(3b)的制备

[0326] 利用实施例1(步骤6)中所述的过程,在硅胶上通过快速色谱法(DCM/丙酮:80/20至10/90)纯化后,中间体6-烯丙氧基-4-(噁唑-5-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(3a)(47mg,0.190mmol)转化为非晶状固体的三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(噁唑-5-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(3b)(60.6mg)。

[0327] MS m/z ([M+H]⁺) 288。

[0328] MS m/z ([M-H]⁻) 286。

[0329] MS m/z ([M+H]⁺) 303 (三苯基-丙烯基-季膦盐)。

[0330] 步骤3: [4-(噁唑-5-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例3)的制备

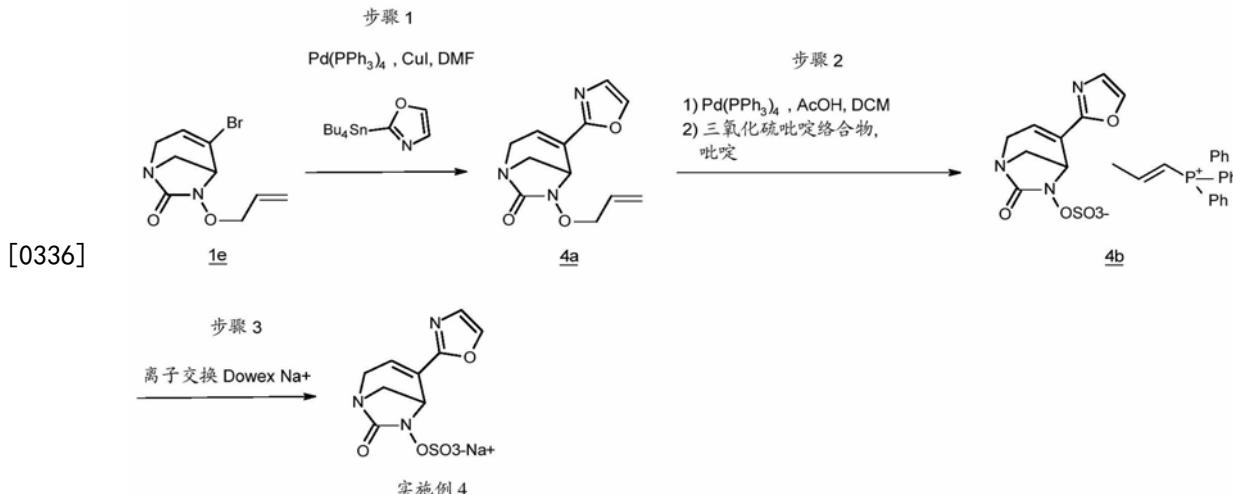
[0331] 利用实施例1(步骤7)中所述的过程,在离子交换(Dowex钠型柱)后,使三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(噁唑-5-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(3b)(60.6mg)转化为在冻干后为白色非晶状固体的[4-(噁唑-5-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例3)(25.2mg,0.081mmol,2步共计43%)。

[0332] MS m/z ([M+H]⁺) 288。

[0333] MS m/z ([M-H]⁻) 286。

[0334] ¹H NMR (300MHz, D₂O): δ (ppm) 3.49 (dd, J=11.4/0.7Hz, 1H), 3.75 (ddd, J=11.4/3.1/0.7Hz, 1H), 3.87-4.12 (m, 2H), 4.73-4.74 (m, 1H), 6.22-6.24 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 8.12 (s, 1H)。

[0335] 实施例4:[4-(噁唑-2-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠的合成



[0337] 步骤1: 中间体6-烯丙氧基-4-(噁唑-2-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(4a)的制备

[0338] 在惠顿瓶中,将6-烯丙氧基-4-溴-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(1e)(30mg,0.116mmol)、2-(三正丁基甲锡烷基)噁唑(53.9mg,0.0.151mmol)和无水CuI(22.0mg,0.116mmol)溶解在无水DMF(1.2mL)中。通过鼓泡氩气5分钟来对溶液进行脱气,并加入Pd(PPh₃)₄(13.4mg,0.012mmol)。在80℃下,搅拌反应混合物2小时。加入EtOAc(1mL),随后加入氟化钾的饱和溶液(1mL)。在室温下,搅拌混合物1小时。分离有机层,用盐水(2mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤并在真空下进行浓缩以得到粗材料,该粗材料通过制备型TLC(甲苯/丙酮:7/3)进行纯化后得到所需的6-烯丙氧基-4-(噁唑-2-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(4a)(8.4mg,0.034mmol,29%)。

[0339] MS m/z ([M+H]⁺) 248, ([M+Na]⁺) 270。

[0340] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3.14 (d, J=11.0Hz, 1H), 3.60 (dd, J=11.0/3.0Hz, 1H), 3.83-4.03 (m, 2H), 4.36-4.46 (m, 2H), 4.75-4.76 (m, 1H), 5.24-5.35 (m, 2H), 5.95-6.05 (m, 1H), 6.50-6.51 (m, 1H), 7.14 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.60 (bs, 1H)。

[0341] 步骤2: 中间体三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(噁唑-2-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(4b)的制备

[0342] 利用实施例1(步骤6)中所述的过程,在硅胶上通过快速色谱法(DCM/丙酮:80/20至10/90)纯化后,中间体6-烯丙氧基-4-(噁唑-2-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(4a)(71mg,0.287mmol)转化为非晶状固体的三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(噁唑-2-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(4b)。

[0343] MS m/z ([M+H]⁺) 288。

[0344] MS m/z ([M-H]⁻) 286。

[0345] MS m/z ([M+H]⁺) 303 (三苯基-丙烯基-季膦盐)。

[0346] 步骤3:[4-(噁唑-2-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例4)的制备

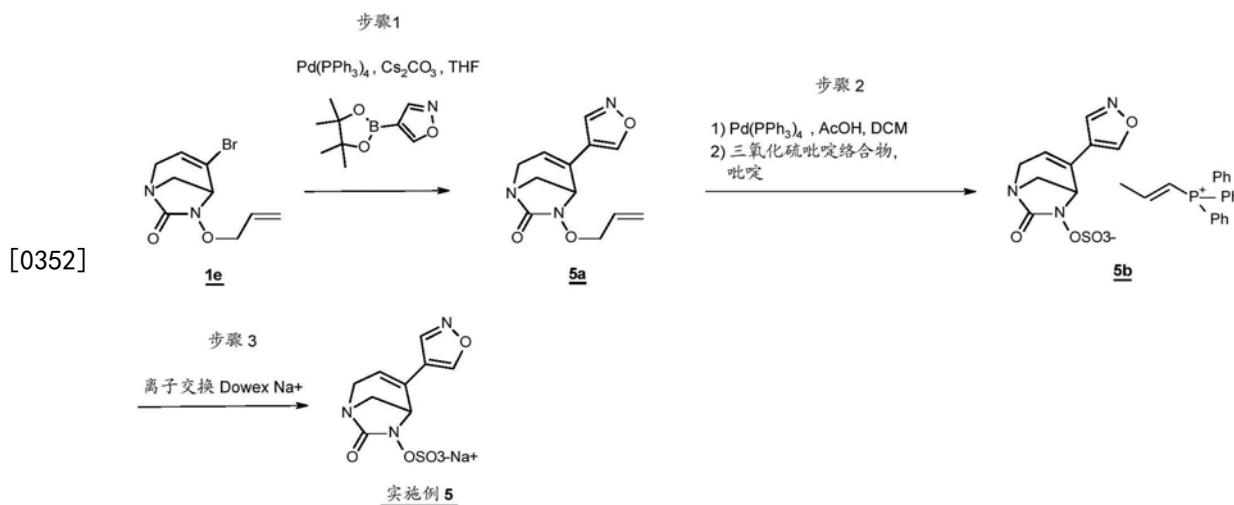
[0347] 利用实施例1(步骤7)中所述的过程,在离子交换(Dowex钠型柱)后,使三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(噁唑-2-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(4b)转化为在冻干后为白色非晶状固体的[4-(噁唑-2-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例4)(24.4mg,0.079mmol,2步共计27%)。

[0348] MS m/z ([M+H]⁺) 288。

[0349] MS m/z ([M-H]⁻) 286。

[0350] ¹H NMR (300MHz,D₂O): δ (ppm) 3.47 (dd,J=11.4/0.7Hz 1H), 3.79 (ddd,J=11.4/3.7/0.7Hz 1H), 3.92-4.16 (m,2H), 5.01-5.02 (m,1H), 6.69-6.71 (m,1H), 7.23 (d,J=0.9Hz,1H), 7.86 (d,J=0.9Hz,1H)。

[0351] 实施例5:(7-氧-4-异噁唑-4-基-1,6-二氮杂-双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸钠的合成



[0353] 步骤1: 中间体6-烯丙氧基-4-异噁唑-4-基-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(5a)的制备

[0354] 在惠顿瓶中,将6-烯丙氧基-4-溴-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(1e)(30mg,0.116mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)异噁唑(27.1mg,0.139mmol)和无水Cs₂CO₃(75.4mg,0.232mmol)溶解在无水THF(1.3mL)中。通过鼓泡氩气10分钟来对溶液进行脱气,并加入Pd(PPh₃)₄(4.0mg,0.003mmol)。在室温下,搅拌反应混合物

45分钟。加入H₂O (1mL), 并用EtOAc (2×1mL) 萃取混合物。用Na₂SO₄干燥有机层, 过滤并在真空中进行浓缩以得到粗材料, 该粗材料通过制备型TLC (甲苯/丙酮:8/2) 进行纯化后得到所需产物6-烯丙氧基-4-异噁唑-4-基-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(5a) (3.0mg, 0.012mmol, 10%)。

[0355] MS m/z ([M+H]⁺) 248。

[0356] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3.23 (dd, J=10.9/0.4Hz, 1H), 3.64 (ddd, J=10.9/3.4/0.4Hz, 1H), 3.87 (dd, J=18.8/2.1Hz, 1H), 3.99 (dd, J=18.8/3.4Hz, 1H), 4.04–4.08 (m, 1H), 4.39–4.57 (m, 2H), 5.34–5.48 (m, 2H), 5.85–5.90 (m, 1H), 5.96–6.13 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.42 (s, 1H)。

[0357] 步骤2: 中间体三苯基-(丙烯基)-季膦盐(7-氧-4-异噁唑-4-基-1,6-二氮杂-双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸盐(5b)的制备

[0358] 利用实施例1(步骤6)中所述的过程, 在硅胶上通过快速色谱法(DCM/丙酮:100/0至0/100)纯化后, 中间体6-烯丙氧基-4-异噁唑-4-基-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(5a) (35mg, 0.142mmol) 转化为非晶状固体的三苯基-(丙烯基)-季膦盐(7-氧-4-异噁唑-4-基-1,6-二氮杂-双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸盐(5b) (57mg)。

[0359] MS m/z ([M+H]⁺) 288。

[0360] MS m/z ([M-H]⁻) 286。

[0361] MS m/z ([M+H]⁺) 303 (三苯基-丙烯基-季膦盐)。

[0362] 步骤3: (7-氧-4-异噁唑-4-基-1,6-二氮杂-双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸钠(实施例5)的制备

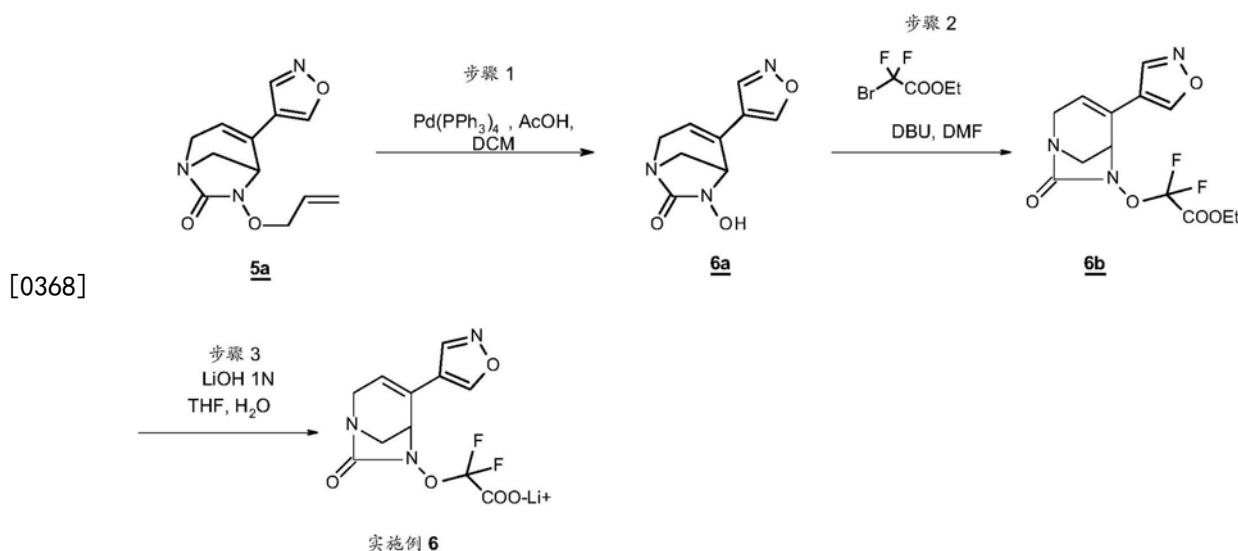
[0363] 利用实施例1(步骤7)中所述的过程, 在离子交换(Dowex钠型柱)后, 使三苯基-(丙烯基)-季膦盐(7-氧-4-异噁唑-4-基-1,6-二氮杂-双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸盐(5b) (57mg) 转化为在冻干后为白色非晶状固体的(7-氧-4-异噁唑-4-基-1,6-二氮杂-双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸钠(实施例5) (19.4mg, 0.062mmol, 2步共计44%)。

[0364] MS m/z ([M+H]⁺) 288。

[0365] MS m/z ([M-H]⁻) 286。

[0366] ¹H NMR (400MHz, D₂O): δ (ppm) 3.50 (d, J=11.4Hz, 1H), 3.74 (dd, J=11.4/3.0Hz, 1H), 3.87 (dd, J=18.8/3.5Hz, 1H), 4.04 (dd, J=18.8/2.0Hz, 1H), 4.65–4.69 (m, 1H), 6.06–6.11 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.75 (s, 1H)。

[0367] 实施例6: 二氟-(4-异噁唑-4-基-7-氧-1,6-二氮杂-双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基氧基)-乙酸锂的合成



[0369] 步骤1：中间体6-羟基-4-异噁唑-4-基-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(6a)的制备

[0370] 在室温下,将Pd(PPh₃)₄(935mg,0.81mmol)一次性加入到6-烯丙氧基-4-异噁唑-4-基-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(5a)(400mg,1.62mmol)和冰AcOH(185μL,3.24mmol)的无水DCM(16mL)溶液中。搅拌20分钟后,在氮气流下蒸发混合物。在硅胶上通过色谱法(DCM/丙酮:7/3)对油状残余物进行纯化以得到6-羟基-4-异噁唑-4-基-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(6a)(275mg,1.33mmol,82%)。

[0371] MS m/z ([M+H]⁺) 208。

[0372] ¹H NMR(300MHz,CDCl₃):δ(ppm) 3.22(d,J=11.3Hz,1H),3.63(dd,J=3.2/11.3Hz,1H),3.84(dd,J=2.2/18.8Hz,1H),3.93(dd,J=3.2/18.8Hz,1H),4.07(dd,J=1.1/2.5Hz,1H),5.84-5.86(m,1H),8.35(s,1H),8.47(s,1H)。

[0373] 步骤2：中间体2,2-二氟-2-[4-异噁唑-4-基-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧基]乙酸乙酯(6b)的制备

[0374] 在-20℃下,将6-羟基-4-异噁唑-4-基-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(6a)(227mg,1.09mmol)和DBU(179μL,1.20mmol)以及2-溴-2,2-二氟-乙酸乙酯(702μL,5.48mmol)溶解在DMF(12mL)中。在搅拌1小时后,在氮气流下蒸发反应混合物。在硅胶上通过色谱法(DCM/Et₂O:9/1)对残余物进行纯化以得到2,2-二氟-2-[4-异噁唑-4-基-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧基]乙酸乙酯(6b)(214mg,0.65mmol,59%),其被MTBE碎化。

[0375] MS m/z ([M+H]⁺) 330。

[0376] ¹H NMR(300MHz,CDCl₃):δ(ppm) 1.34(t,J=7.2Hz,3H),3.29(d,J=11.4Hz,1H),3.70(dd,J=2.7/11.4Hz,1H),3.93(dd,J=2.1/18.8Hz,1H),4.05(dd,J=3.4/18.8Hz,1H),4.28(d,J=2.7Hz,1H),4.36(q,J=7.2Hz,2H),5.91-5.95(m,1H),8.37(s,1H),8.52(s,1H)。

[0377] 步骤3：二氟-(4-异噁唑-4-基-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)乙酸乙酯(实施例6)的制备

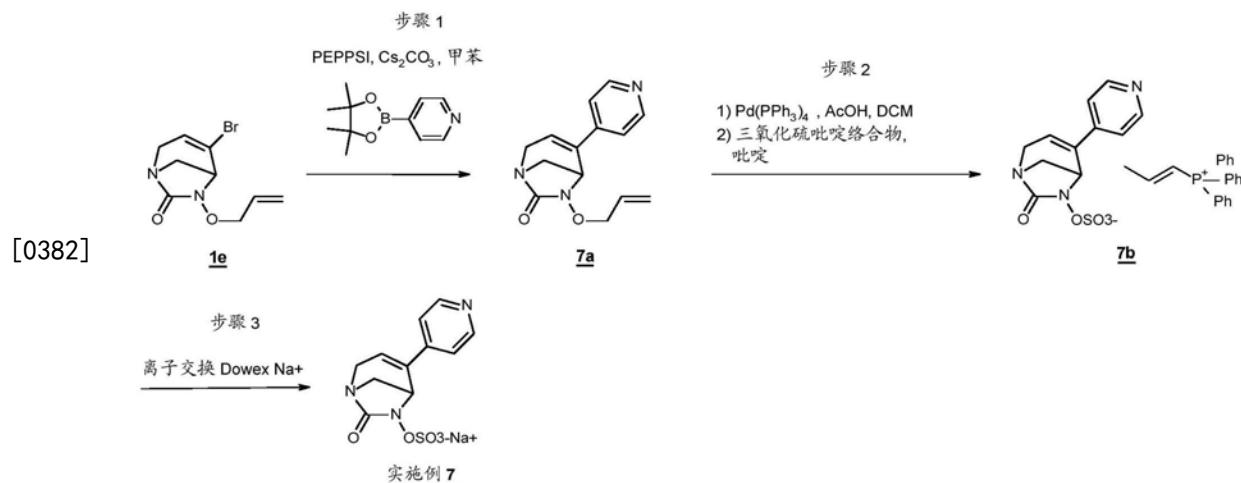
[0378] 在0℃下,将2,2-二氟-2-[4-异噁唑-4-基-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-

烯-6-基) 氧基]乙酸乙酯(6b) (188mg, 0.57mmol) 溶解在THF (3.3mL) 和H₂O (2.1mL) 中。然后滴加1N LiOH (730μL, 0.73mmol) 的溶液。在0℃下, 搅拌混合物1小时。用0.5N HCl (330μL, 0.16mmol) 酸化反应混合物, 并进行浓缩以去除THF。冷冻并冻干所得到的水性层。用iPrOH 溶解所得到的盐, 并在硅胶饼上进行过滤。对滤液进行浓缩, 并用MTBE碎化残余物以得到为白色固体的二氟-(4-异噁唑-4-基-7-氧-1,6-二氮杂-双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基氧基)-乙酸锂(实施例6) (131mg, 0.43mmol, 76%)。

[0379] MS m/z ([M+H]⁺) 208。

[0380] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm) 3.29 (d, J=11.2Hz, 1H), 3.42 (dd, J=2.8/11.3Hz, 1H), 3.73-3.81 (m, 1H), 3.92 (dd, J=1.7/18.6Hz, 1H), 4.44 (d, J=2.3Hz, 1H), 6.03-6.07 (m, 1H), 8.96 (s, 1H), 9.28 (s, 1H)。

[0381] 实施例7: [4-(4-吡啶基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠的合成



[0383] 步骤1: 中间体6-烯丙氧基-4-(4-吡啶基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(7a)的制备

[0384] 在惠顿瓶中, 将6-烯丙氧基-4-溴-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(1e) (30mg, 0.116mmol)、4-吡啶硼酸频那醇酯(28.5mg, 0.139mmol) 和CsCO₃ (75.4mg, 0.232mmol) 溶解在无水甲苯(1.2mL) 中。通过鼓泡氩气10分钟来对溶液进行脱气, 并加入PEPPSI催化剂(3.9mg, 0.004mmol)。在100℃下, 于微波下搅拌反应混合物2小时。加入H₂O (1mL), 并用EtOAc (2×1mL) 萃取混合物。用Na₂SO₄干燥有机层, 过滤并在减压下进行浓缩以得到粗材料, 该粗材料通过制备型TLC(甲苯/丙酮:55/45) 进行纯化后得到所需产物6-烯丙氧基-4-(4-吡啶基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(7a) (6.0mg, 0.023mmol, 20%)。

[0385] MS m/z ([M+H]⁺) 258。

[0386] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 3.21 (d, J=10.9Hz, 1H), 3.69 (dd, J=10.9/3.0Hz, 1H), 3.90 (dd, J=19.0/2.0Hz, 1H), 4.03 (dd, J=19.0/2.0Hz, 1H), 4.29 (d, J=2.3Hz, 1H), 4.43-4.58 (m, 2H), 5.34-5.36 (m, 1H), 5.37-5.42 (m, 1H), 6.00-6.10 (m, 1H), 6.13-6.17 (m, 1H), 7.26-7.30 (m, 2H), 8.59-8.63 (m, 2H)。

[0387] 步骤2: 中间体三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(4-吡啶基)-7-氧-1,6-二氮杂双环

[3.2.1] 辛-3-烯-6-基]硫酸盐 (7b) 的制备

[0388] 利用实施例1(步骤6)中所述的过程,在硅胶上通过快速色谱法(DCM/丙酮50/50至丙酮/吡啶96/4)纯化后,中间体6-烯丙氧基-4-(4-吡啶基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(7a)(50mg,0.194mmol)转化为非晶状固体的三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(4-吡啶基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(7b)。

[0389] MS m/z ([M+H]⁺) 298。

[0390] MS m/z ([M-H]⁻) 296。

[0391] MS m/z ([M+H]⁺) 303 (三苯基-丙烯基-季膦盐)。

[0392] 步骤3:[4-(4-吡啶基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例7)的制备

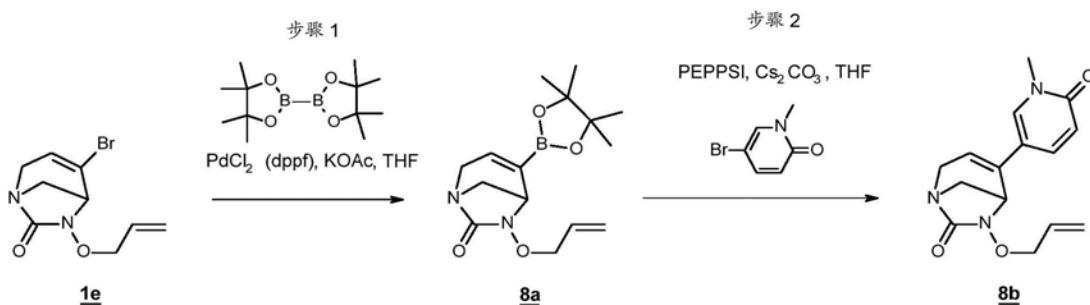
[0393] 利用实施例1(步骤7)中所述的过程,在离子交换(Dowex钠型柱)后,使三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(4-吡啶基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(7b)转化为在冻干后为白色非晶状固体的[4-(4-吡啶基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例7)(3.9mg,0.013mmol,2步共计7%)。

[0394] MS m/z ([M+H]⁺) 298。

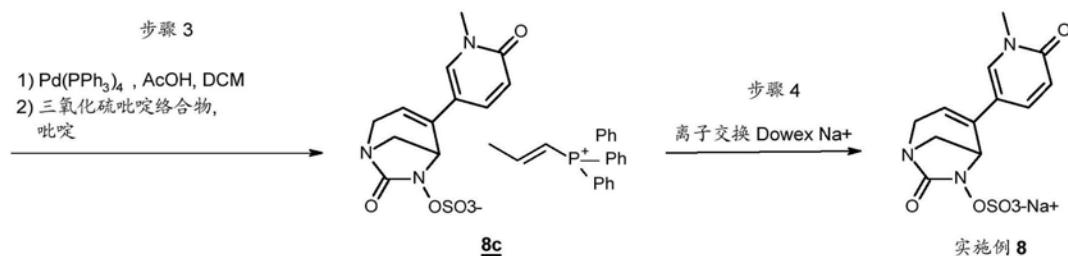
[0395] MS m/z ([M-H]⁻) 296。

[0396] ¹H NMR (400MHz, D₂O): δ (ppm) 3.47 (d, J=11.3Hz, 1H), 3.78 (dd, J=11.3/3.2Hz, 1H), 3.92 (dd, J=19.2/3.5Hz, 1H), 4.07 (dd, J=19.2/2.2Hz, 1H), 4.82-4.85 (m, 1H), 6.39-6.42 (m, 1H), 7.47-7.50 (m, 2H), 8.47-8.51 (m, 2H)。

[0397] 实施例8:[4-(N-甲基-6-氧-3-吡啶基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠的合成



[0398]



[0399] 步骤1: 中间体(6-烯丙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(8a)的制备

[0400] 在惠顿瓶中,将6-烯丙氧基-4-溴-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(1e)(10.0mg,0.039mmol)、KOAc(11.4mg,0.116mmol)和双(频那醇)硼酸酯(11.8mg,0.046mmol)

溶解在无水THF (0.5mL) 中。通过鼓泡氩气10分钟来对溶液进行脱气，并加入Pd (dppf) Cl₂ (1.6mg, 0.002mmol)。在80℃下，于微波下搅拌反应60分钟。加入H₂O (1mL)，并用EtOAc (2×1mL) 萃取混合物。用Na₂SO₄干燥有机层，过滤并在真空下进行浓缩以得到粗材料，该粗材料在硅胶上通过色谱法(环己烷/EtOAc:8/2)纯化后得到所需产物(6-烯丙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(8a) (2.2mg, 0.007mmol, 19%)。

[0401] MS m/z ([M+H]⁺) 307。

[0402] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1.24 (s, 6H), 1.25 (s, 6H), 3.04 (d, J=10.7Hz, 1H), 3.45 (dd, J=10.7/2.9Hz, 1H), 3.74 (dd, J=19.2/1.9Hz, 1H), 3.86 (dd, J=19.2/3.1Hz, 1H), 4.10 (d, J=2.9Hz, 1H), 4.34-4.48 (m, 2H), 5.25 (dq, J=10.4/1.2Hz, 1H), 5.35 (dq, J=17.2/1.5Hz, 1H), 5.96-6.08 (m, 1H), 6.41-6.45 (m, 1H)。

[0403] 步骤2: 中间体6-烯丙氧基-4-(N-甲基-6-氧-3-吡啶基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(8b)的制备

[0404] 在惠顿瓶中，将(6-烯丙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(8a) (30mg, 0.098mmol)、5-溴-N-甲基吡啶-2(1H)-酮(22.1mg, 0.118mmol)和Cs₂CO₃ (63.8mg, 0.196mmol)溶解在无水THF (0.7mL) 中。通过鼓泡氩气10分钟来对溶液进行脱气，并加入PEPPSI催化剂(3.3mg, 0.005mmol)。在80℃下，于微波下搅拌反应2小时。过滤混合物并在减压下进行浓缩以得到粗材料，该粗材料通过制备型TLC (DCM/EtOAc:60/40) 纯化后得到6-烯丙氧基-4-(N-甲基-6-氧-3-吡啶基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(8b) (4.0mg, 0.014mmol, 14%)。

[0405] MS m/z ([M+H]⁺) 288。

[0406] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 3.09 (d, J=10.8Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.55 (dd, J=10.8/3.0Hz, 1H), 3.74 (dd, J=18.7/2.1Hz, 1H), 3.87 (dd, J=18.7/3.4Hz, 1H), 3.98-4.01 (m, 1H), 4.33-4.51 (m, 2H), 5.25-5.36 (m, 2H), 5.60-5.64 (m, 1H), 5.89-6.05 (m, 1H), 6.47-6.52 (m, 1H), 7.20-7.35 (m, 2H)。

[0407] 步骤3: 中间体三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(N-甲基-6-氧-3-吡啶基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(8c)的制备

[0408] 利用实施例1(步骤6)中所述的过程，在硅胶上通过快速色谱法(DCM/丙酮:50/50至0/100)纯化后，中间体6-烯丙氧基-4-(N-甲基-6-氧-3-吡啶基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(8b) (33mg, 0.115mmol)转化为非晶状固体的三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(N-甲基-6-氧-3-吡啶基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(8c)。

[0409] MS m/z ([M+H]⁺) 328。

[0410] MS m/z ([M-H]⁻) 326。

[0411] MS m/z ([M+H]⁺) 303 (三苯基-丙烯基-季膦盐)。

[0412] 步骤4: [4-(N-甲基-6-氧-3-吡啶基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例8)的制备

[0413] 利用实施例1(步骤7)中所述的过程，在离子交换(Dowex钠型柱)后，使三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(N-甲基-6-氧-3-吡啶基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]

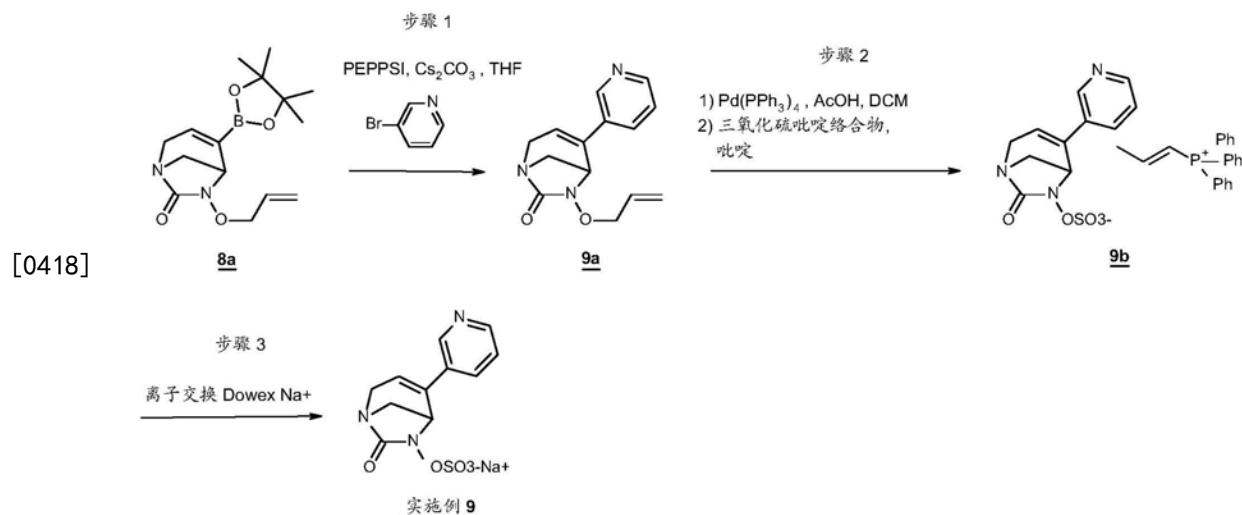
硫酸盐(8c)转化为在冻干后为白色非晶状固体的[4-(N-甲基-6-氧-3-吡啶基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例8)(10.8mg,0.031mmol,2步共计27%)。

[0414] MS m/z ([M+H]⁺) 328。

[0415] MS m/z ([M-H]⁻) 326。

[0416] ¹H NMR (400MHz, D₂O) : δ (ppm) 3.46 (d, J=11.3Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.71-3.76 (m, 1H), 3.85 (dd, J=18.9/3.6Hz, 1H), 4.02 (dd, J=18.8/2.1Hz, 1H), 4.68-4.71 (m, 1H), 5.96-6.00 (m, 1H), 6.61-6.65 (m, 1H), 7.74-7.78 (m, 2H)。

[0417] 实施例9:[4-(3-吡啶基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠的合成



[0419] 步骤1:中间体6-烯丙氧基-4-(3-吡啶基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(9a)的制备

[0420] 在瓶中,将(6-烯丙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(8a)(200mg,0.653mmol)、3-溴吡啶(155mg,0.980mmol)、干燥的Cs₂CO₃(424mg,1.306mmol)溶解在无水THF(4mL)中。在氩气下,对溶液进行5分钟脱气,并加入PEPPSI催化剂(89mg,0.130mmol)。在80℃下,于微波下搅拌反应1小时。过滤混合物并在减压下进行浓缩以得到粗材料,该粗材料在硅胶上通过色谱法(DCM/丙酮:100/0至50/50)纯化后得到为胶状物(gum)的所需产物6-烯丙氧基-4-(3-吡啶基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(9a)(68mg,0.264mmol,27%)。

[0421] MS m/z ([M+H]⁺) 258。

[0422] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 3.21 (d, J=10.8Hz, 1H), 3.65 (dd, J=10.8/3.0Hz, 1H), 3.86 (dd, J=18.8/2.1Hz, 1H), 3.99 (dd, J=18.8/3.4Hz, 1H), 4.22-4.24 (m, 1H), 4.41-4.54 (m, 2H), 5.29-5.33 (m, 1H), 5.33-5.40 (m, 1H), 5.94-5.97 (m, 1H), 5.98-6.07 (m, 1H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.66-7.70 (m, 1H), 8.52 (dd, J=4.8/1.6Hz, 1H), 8.61-8.64 (m, 1H)。

[0423] 步骤2:中间体三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(3-吡啶基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(9b)的制备

[0424] 利用实施例1(步骤6)中所述的过程,中间体6-烯丙氧基-4-(3-吡啶基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(9a)(102mg,0.397mmol)转化为非晶状固体的三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(3-吡啶基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(9b)。该

粗产物无需纯化便可用于下一步。

[0425] MS m/z ([M+H]⁺) 298。

[0426] MS m/z ([M-H]⁻) 296。

[0427] MS m/z ([M+H]⁺) 303 (三苯基-丙烯基-季膦盐)。

[0428] 步骤3: [4-(3-吡啶基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例9)的制备

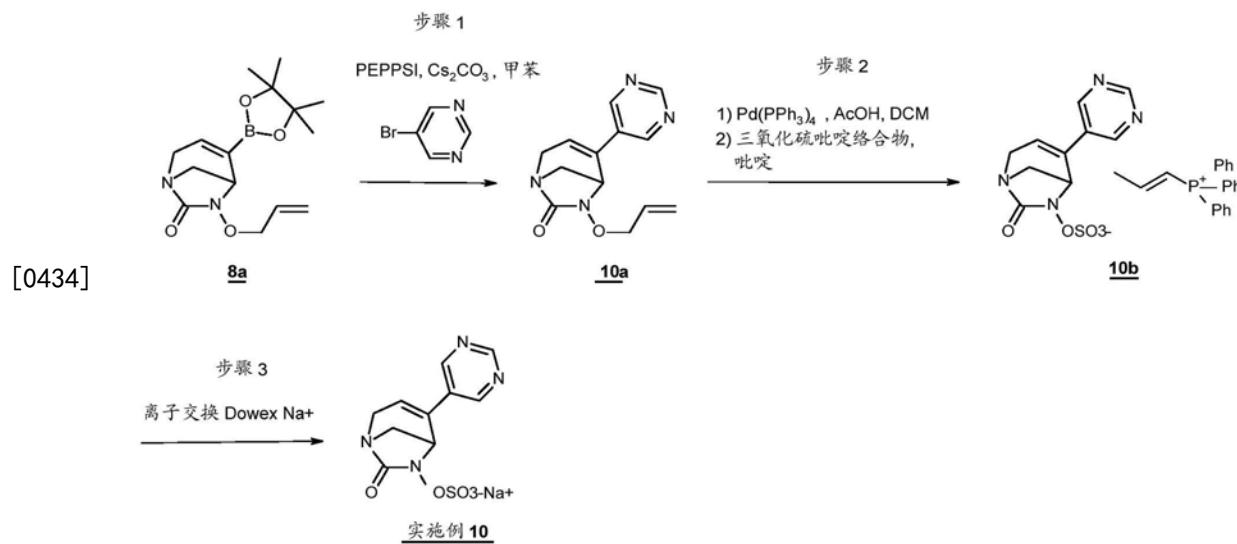
[0429] 利用实施例1(步骤7)中所述的过程,在离子交换(Dowex钠型柱)后,使三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(3-吡啶基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(9b)转化为[4-(3-吡啶基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠。在冻干后,在C18上通过色谱法(H₂O/ACN 99/1)对残余物进行纯化。在通过G10柱(H₂O洗脱)后,回收在冻干后为白色非晶状固体的[4-(3-吡啶基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例9)(5.3mg,0.017mmol,2步共计5%)。

[0430] MS m/z ([M+H]⁺) 298。

[0431] MS m/z ([M-H]⁻) 296。

[0432] ¹H NMR (400MHz,D₂O): δ (ppm) 3.49 (d,J=11.3Hz,1H), 3.76 (dd,J=11.3/3.1Hz,1H), 3.90 (dd,J=18.9/3.4Hz,1H), 4.05 (dd,J=18.9/1.9Hz,1H), 4.76-4.78 (m,1H), 6.16-6.19 (m,1H), 7.44 (dd,J=8.0/4.9Hz,1H), 7.86-7.91 (m,1H), 8.40-8.44 (m,1H), 8.56-8.59 (m,1H)。

[0433] 实施例10: [4-(嘧啶-5-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠的合成



[0435] 步骤1: 中间体6-烯丙氧基-4-(嘧啶-5-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(10a)的制备

[0436] 在惠顿瓶中,将(6-烯丙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(8a)(250mg,0.816mmol)、5-溴嘧啶(156mg,0.980mmol)、干燥的CsCO₃(530mg,1.630mmol)溶解在无水甲苯(5mL)中。在氩气下,对溶液进行5分钟脱气,并加入PEPPSI催化剂(28mg,0.041mmol)。在100℃下,于微波下搅拌反应1.5小时。过滤混合物并在减压下进行浓缩以得到粗材料,该粗材料通过在硅胶上通过色谱

法 (DCM/丙酮:100/0至50/50) 纯化后得到为胶状物的所需产物6-烯丙氧基-4-(嘧啶-5-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(10a) (55mg, 0.213mmol, 26%)。

[0437] MS m/z ([M+H]⁺) 259。

[0438] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 3.21 (d, J=10.9Hz, 1H), 3.66 (dd, J=10.9/3.0Hz, 1H), 3.86 (dd, J=19.0/2.1Hz, 1H), 4.00 (dd, J=19.0/3.4Hz, 1H), 4.18-4.21 (m, 1H), 4.39-4.54 (m, 2H), 5.29-5.40 (m, 2H), 5.94-6.06 (m, 2H), 8.73 (s, 2H), 9.11 (s, 1H)。

[0439] 步骤2: 中间体三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(嘧啶-5-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(10b)的制备

[0440] 利用实施例1(步骤6)中所述的过程,中间体6-烯丙氧基-4-(嘧啶-5-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(10a) (102mg, 0.397mmol) 转化为非晶状固体的三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(嘧啶-5-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(10b)。该粗产物无需纯化便可用于下一步。

[0441] MS m/z ([M+H]⁺) 299。

[0442] MS m/z ([M-H]⁻) 297。

[0443] MS m/z ([M+H]⁺) 303 (三苯基-丙烯基-季膦盐)。

[0444] 步骤3:[4-(嘧啶-5-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例10)的制备

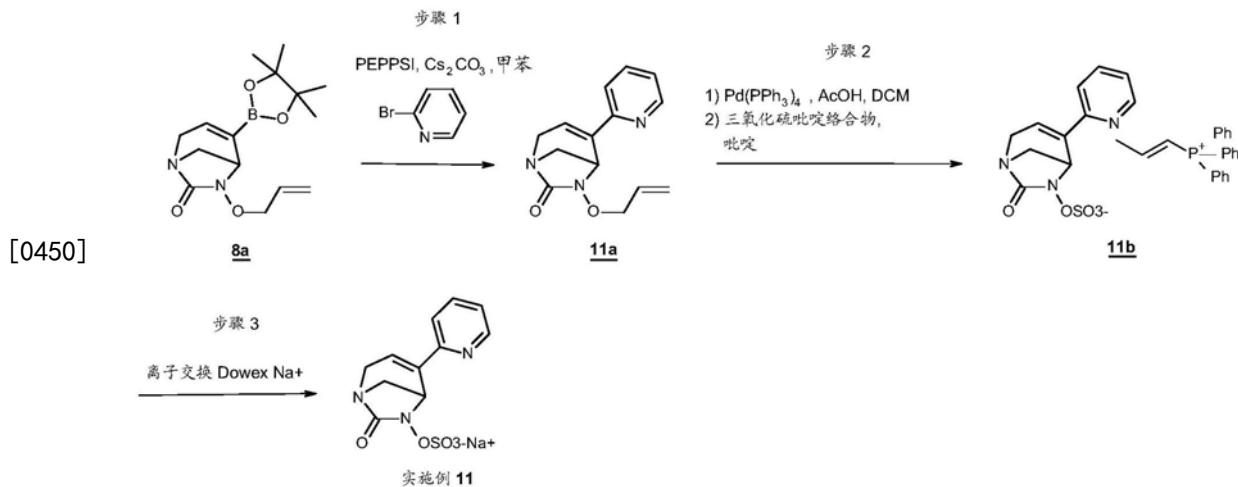
[0445] 利用实施例1(步骤7)中所述的过程,在离子交换(Dowex钠型柱)后,使三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(嘧啶-5-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(10b)转化为[4-(嘧啶-5-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠。在冻干后,在C18上通过色谱法(H₂O/ACN 99/1)对残余物进行纯化以得到冻干后为白色非晶状固体的[4-(嘧啶-5-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例10) (2.4mg, 0.007mmol, 2步共计4%)。

[0446] MS m/z ([M+H]⁺) 299。

[0447] MS m/z ([M-H]⁻) 297。

[0448] ¹H NMR (400MHz, D₂O) : δ (ppm) 3.53 (d, J=11.4Hz, 1H), 3.81 (dd, J=11.4/3.2Hz, 1H), 3.96 (dd, J=19.2/3.5Hz, 1H), 4.10 (dd, J=19.2/2.1Hz, 1H), 4.82-4.85 (m, 1H), 6.34-6.37 (m, 1H), 8.87 (s, 2H), 9.04 (s, 1H)。

[0449] 实施例11:[4-(2-吡啶基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠的合成



[0451] 步骤1: 中间体6-烯丙氧基-4-(2-吡啶基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(11a)的制备

[0452] 利用实施例10(步骤1)中所述的过程, 使用2-溴吡啶(31mg, 0.196mmol)和PEPPSI催化剂(22mg, 0.032mmol), 并在硅胶上通过色谱法(DCM/丙酮:100/0至80/20)纯化后, 中间体(6-烯丙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(8a)(50mg, 0.163mmol)转化为6-烯丙氧基-4-(2-吡啶基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(11a)(19mg, 0.074mmol, 45%)。

[0453] MS m/z ([M+H]⁺) 258。

[0454] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3.17 (d, J=10.9Hz, 1H), 3.63 (dd, J=10.9/3.1Hz, 1H), 3.87 (dd, J=19.0/2.2Hz, 1H), 4.00 (dd, J=19.0/3.4Hz, 1H), 4.31-4.45 (m, 2H), 4.98-5.02 (m, 1H), 5.19-5.25 (m, 1H), 5.28-5.30 (m, 1H), 5.84-5.99 (m, 1H), 6.30-6.34 (m, 1H), 7.16 (ddd, J=7.5/4.9Hz, J=1.0Hz, 1H), 7.43-7.48 (m, 1H), 7.65 (dd, J=7.7/1.8Hz, 1H), 8.54 (ddd, J=4.9/1.8/1.0Hz, 1H)。

[0455] 步骤2: 中间体三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(2-吡啶基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(11b)的制备

[0456] 利用实施例1(步骤6)中所述的过程, 中间体6-烯丙氧基-4-(2-吡啶基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(11a)(100mg, 0.389mmol)转化为非晶状固体的三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(2-吡啶基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(11b), 其无需纯化便可用于下一步。

[0457] MS m/z ([M+H]⁺) 298。

[0458] MS m/z ([M-H]⁻) 296。

[0459] MS m/z ([M+H]⁺) 303 (三苯基-丙烯基-季膦盐)。

[0460] 步骤3:[4-(2-吡啶基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例11)的制备

[0461] 利用实施例1(步骤7)中所述的过程, 在离子交换(Dowex钠型柱)后, 使三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(2-吡啶基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(11b)转化为[4-(2-吡啶基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠。在冻干后, 在C18上通过色谱法(H₂O/ACN:99/1)对残余物进行纯化以得到冻干后为白色非晶状固体的

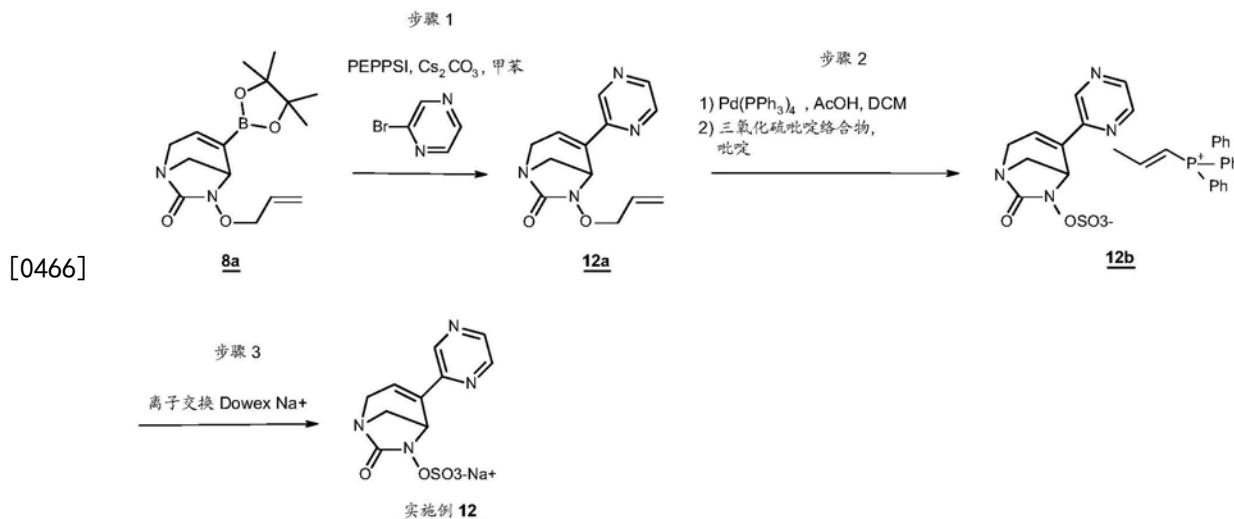
[4-(2-吡啶基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例11) (1.2mg, 0.004mmol, 2步共计1%)。

[0462] MS m/z ([M+H]⁺) 298。

[0463] MS m/z ([M-H]⁻) 296。

[0464] ¹H NMR (400MHz, D₂O) : δ (ppm) 3.49 (d, J=11.3Hz, 1H), 3.80 (dd, J=11.3/3.2Hz, 1H), 3.94 (dd, J=19.1/3.5Hz, 1H), 4.10 (dd, J=19.1/2.1Hz, 1H), 5.02-5.04 (m, 1H), 6.48-6.51 (m, 1H), 7.35-7.40 (m, 1H), 7.58-7.63 (m, 1H), 7.87-7.92 (m, 1H), 8.48-8.51 (m, 1H)。

[0465] 实施例12: [4-(吡嗪-2-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠的合成



[0467] 步骤1: 中间体6-烯丙氧基-4-(吡嗪-2-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(12a)的制备

[0468] 利用实施例10(步骤1)中所述的过程, 使用2-溴吡嗪(195mg, 1.220mmol)和PEPPSI催化剂(111mg, 0.163mmol), 并在硅胶上通过色谱法(DCM/丙酮: 100/0至80/20)进行纯化后, 中间体(6-烯丙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(8a) (250mg, 0.817mmol)转化为6-烯丙氧基-4-(吡嗪-2-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(12a) (57mg, 0.221mmol, 27%)。

[0469] MS m/z ([M+H]⁺) 259。

[0470] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 3.18 (d, J=10.9Hz, 1H), 3.67 (dd, J=10.9/2.9Hz, 1H), 3.91 (dd, J=19.2/2.2Hz, 1H), 4.04 (dd, J=19.2/3.4Hz, 1H), 4.32-4.45 (m, 2H), 4.91-4.94 (m, 1H), 5.21-5.32 (m, 2H), 5.86-6.00 (m, 1H), 6.48-6.52 (m, 1H), 8.44 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.50 (dd, J=2.5/1.5Hz, 1H), 8.77 (d, J=1.5Hz, 1H)。

[0471] 步骤2: 中间体三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(吡嗪-2-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(12b)的制备

[0472] 利用实施例1(步骤6)中所述的过程, 中间体6-烯丙氧基-4-(吡嗪-2-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(12a) (57mg, 0.220mmol))转化为非晶状固体的三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(吡嗪-2-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(12b), 其无需纯化便可用于下一步。

[0473] MS m/z ([M+H]⁺) 298。

[0474] MS m/z ([M-H]⁻) 296。

[0475] MS m/z ([M+H]⁺) 303 (三苯基-丙烯基-季膦盐)。

[0476] 步骤3: [4-(吡嗪-2-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例12)的制备

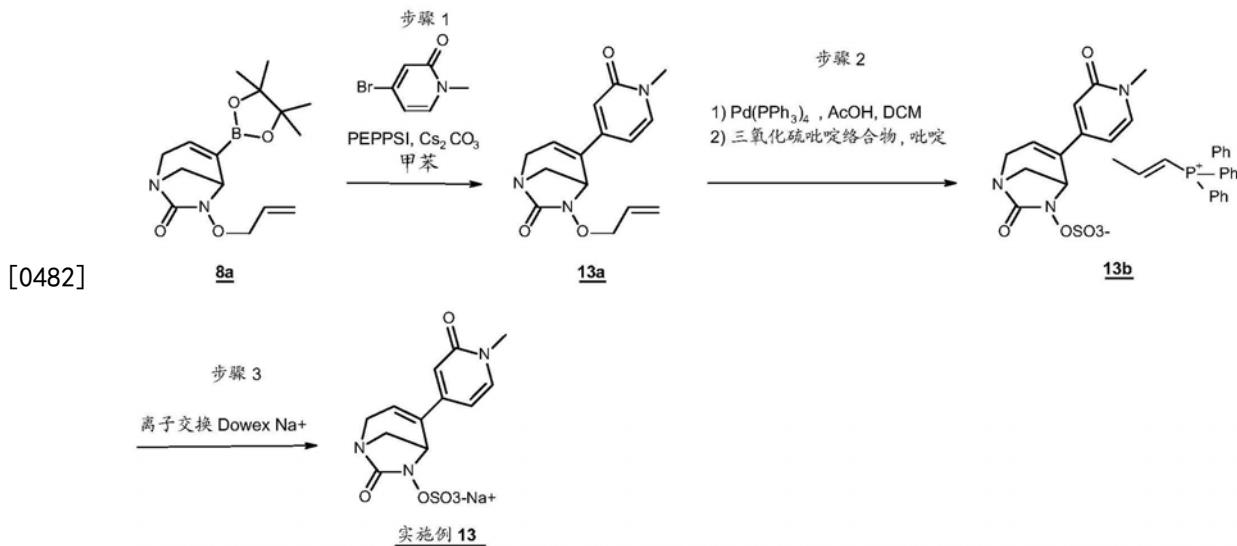
[0477] 利用实施例1(步骤7)中所述的过程,在离子交换(Dowex钠型柱)后,使三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(吡嗪-2-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(12b)转化为[4-(吡嗪-2-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠。在冻干后,在C18上通过色谱法(H₂O/ACN:99/1)对残余物进行纯化以得到冻干后为白色非晶状固体的[4-(吡嗪-2-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例12)(1.2mg,0.004mmol,2步共计2%)。

[0478] MS m/z ([M+H]⁺) 298。

[0479] MS m/z ([M-H]⁻) 296。

[0480] ¹H NMR (400MHz, D₂O): δ (ppm) 3.50 (d, J=11.4Hz, 1H), 3.82 (dd, J=11.4/3.1Hz, 1H), 3.98 (dd, J=19.4/3.5Hz, 1H), 4.13 (dd, J=19.4/2.0Hz, 1H), 5.12-5.15 (m, 1H), 6.65-6.68 (m, 1H), 8.49-8.52 (m, 1H), 8.58-8.61 (m, 1H), 8.79-8.81 (m, 1H)。

[0481] 实施例13:[4-(N-甲基-2-氧-4-吡啶基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠的合成



[0483] 步骤1: 中间体6-烯丙氧基-4-(N-甲基-2-氧-4-吡啶基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(13a)的制备

[0484] 利用实施例10(步骤1)中所述的过程,使用4-溴-N-甲基-吡啶-2-酮(230mg,1.220mmol)和PEPPSI催化剂(111mg,0.163mmol),并在硅胶上通过色谱法(DCM/丙酮:100/0至50/50)进行纯化后,中间体(6-烯丙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(8a)(250mg,0.817mmol)转化为6-烯丙氧基-4-(N-甲基-2-氧-4-吡啶基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(13a)(100mg,0.348mmol,43%)。

[0485] MS m/z ([M+H]⁺) 288。

[0486] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3.12 (d, J=10.9Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.61 (dd, J=

10.9/3.0Hz, 1H), 3.83 (dd, $J=19.1/2.0$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J=19.1/3.4$ Hz, 1H), 4.19–4.22 (m, 1H), 4.37–4.48 (m, 2H), 5.28–5.39 (m, 2H), 5.96–6.05 (m, 1H), 6.05–6.08 (m, 1H), 6.19 (dd, $J=7.1/2.0$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=7.1$ Hz, 1H)。

[0487] 步骤2: 中间体三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(N-甲基-2-氧-4-吡啶基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(13b)的制备

[0488] 利用实施例1(步骤6)中所述的过程,在硅胶上通过快速色谱法(DCM/丙酮:50/50至0/100)进行纯化后,中间体6-烯丙氧基-4-(N-甲基-2-氧-4-吡啶基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(13a)(57mg,0.220mmol)转化为非晶状固体的三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(N-甲基-2-氧-4-吡啶基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(13b)。

[0489] MS m/z ([M+H]⁺) 328。

[0490] MS m/z ([M-H]⁻) 326。

[0491] MS m/z ([M+H]⁺) 303 (三苯基-丙烯基-季膦盐)。

[0492] 步骤3:[4-(N-甲基-2-氧-4-吡啶基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例13)的制备

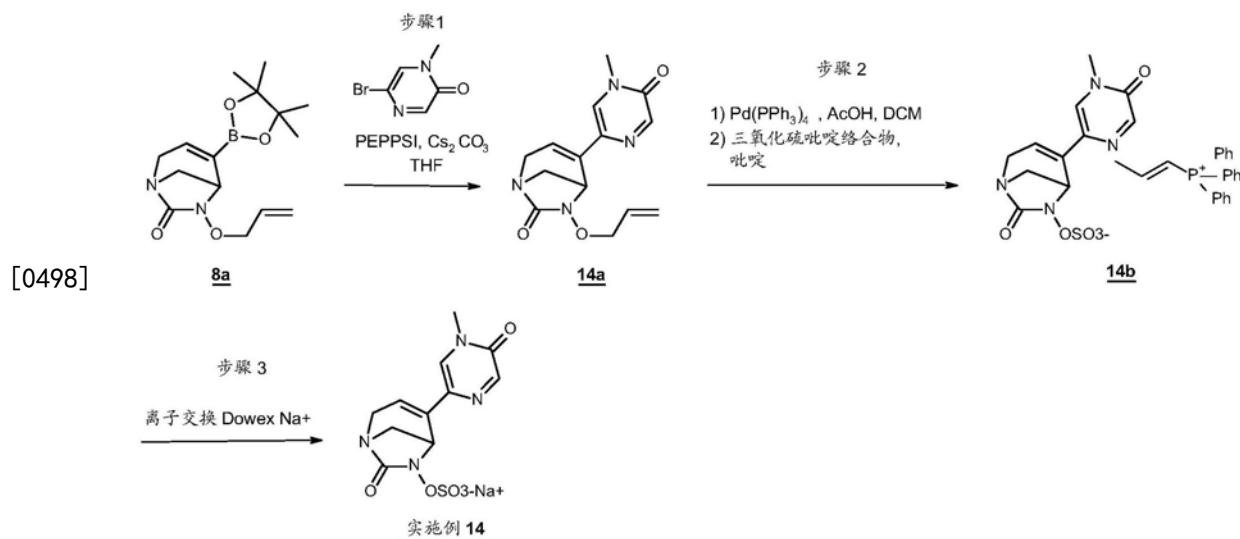
[0493] 利用实施例1(步骤7)中所述的过程,在离子交换(Dowex钠型柱)后,使三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(N-甲基-2-氧-4-吡啶基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(13b)转化为在冻干后为白色非晶状固体的[4-(N-甲基-2-氧-4-吡啶基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例13)(18.2mg,0.052mmol,2步共计15%)。

[0494] MS m/z ([M+H]⁺) 328。

[0495] MS m/z ([M-H]⁻) 326。

[0496] ¹H NMR (400MHz, D₂O): δ (ppm) 3.40 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.75 (dd, $J=10.8/3.1$ Hz, 1H), 3.87 (dd, $J=19.4/3.4$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $J=19.4/2.0$ Hz, 1H), 4.69–4.72 (m, 1H), 6.30–6.33 (m, 1H), 6.51–6.55 (m, 1H), 6.55–6.58 (m, 1H), 7.52 (d, $J=7.1$ Hz, 1H)。

[0497] 实施例14:[4-(4-甲基-5-氧-吡嗪-2-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠的合成



[0499] 步骤1: 中间体6-烯丙氧基-4-(4-甲基-5-氧-吡嗪-2-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(14a)的制备

[0500] 利用实施例9(步骤1)中所述的过程, 使用5-溴-1-甲基-吡嗪-2-酮(150mg, 0.790mmol)、PEPPSI催化剂(89mg, 0.130mmol), 并在硅胶上通过色谱法(DCM/丙酮:100/0至50/50)进行纯化后, 中间体(6-烯丙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(8a)(200mg, 0.653mmol)转化为6-烯丙氧基-4-(4-甲基-5-氧-吡嗪-2-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(14a)(65mg, 0.225mmol, 35%)。

[0501] MS m/z ([M+H]⁺) 289。

[0502] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3.15 (d, J=10.9Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.58-3.64 (m, 1H), 3.82-3.97 (m, 2H), 4.32-4.47 (m, 2H), 4.51 (d, J=2.7Hz, 1H), 5.26-5.36 (m, 2H), 5.90-6.01 (m, 1H), 6.04-6.08 (m, 1H), 7.24 (bs, 1H), 8.10 (bs, 1H)。

[0503] 步骤2: 中间体三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(4-甲基-5-氧-吡嗪-2-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(14b)的制备

[0504] 利用实施例1(步骤6)中所述的过程, 在硅胶上通过快速色谱法(DCM/丙酮:50/50至0/100)纯化后, 中间体6-烯丙氧基-4-(4-甲基-5-氧-吡嗪-2-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(14a)(65mg, 0.225mmol)转化为非晶状固体的三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(4-甲基-5-氧-吡嗪-2-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(14b)。

[0505] MS m/z ([M+H]⁺) 329。

[0506] MS m/z ([M-H]⁻) 327。

[0507] MS m/z ([M+H]⁺) 303 (三苯基-丙烯基-季膦盐)。

[0508] 步骤3:[4-(4-甲基-5-氧-吡嗪-2-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例14)的制备

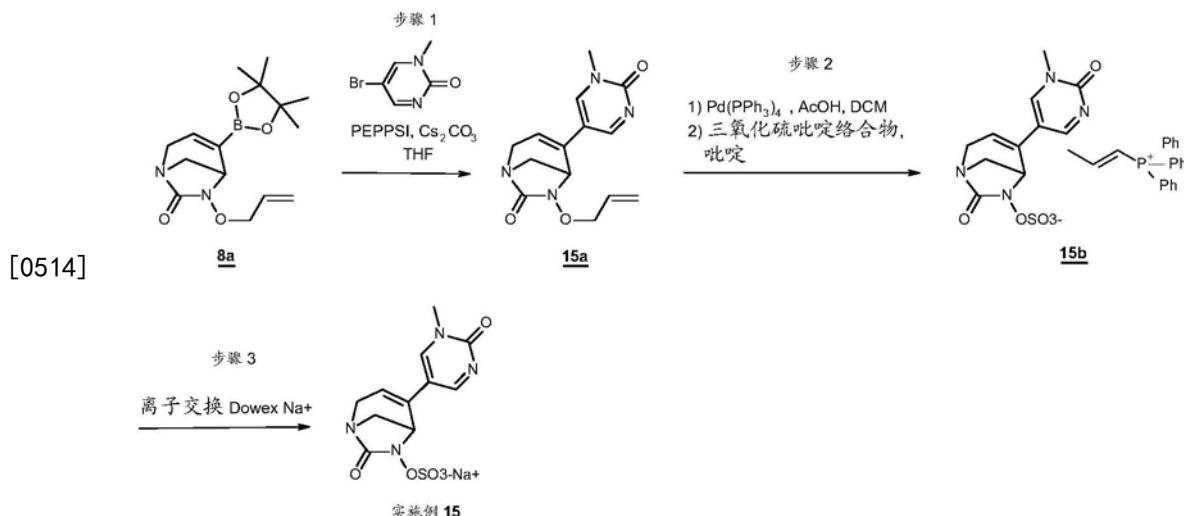
[0509] 利用实施例1(步骤7)中所述的过程, 在离子交换(Dowex钠型柱)后, 使三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(4-甲基-5-氧-吡嗪-2-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(14b)转化为在冻干后为白色非晶状固体的[4-(4-甲基-5-氧-吡嗪-2-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例14)(20mg, 0.057mmol, 2步共计26%)。

[0510] MS m/z ([M+H]⁺) 329。

[0511] MS m/z ([M-H]⁻) 327。

[0512] ¹H NMR (400MHz, DMSO): δ (ppm) 3.21 (d, J=11.0Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.45 (dd, J=11.0/3.0Hz, 1H), 3.68 (dd, J=18.7/3.6Hz, 1H), 3.80 (dd, J=18.7/1.9Hz, 1H), 4.62 (d, J=1.9Hz, 1H), 6.18-6.22 (m, 1H), 7.94 (bs, 1H), 8.01 (d, J=0.9Hz, 1H)。

[0513] 实施例15:[4-(N-甲基-2-氧-嘧啶-5-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠的合成



[0515] 步骤1：中间体6-烯丙氧基-4-(N-甲基-2-氧-嘧啶-5-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(15a)的制备

[0516] 利用实施例9(步骤1)中所述的过程,使用5-溴-N-甲基-嘧啶-2-酮(150mg,0.790mmol)、PEPPSI催化剂(89mg,0.130mmol),并在硅胶上通过色谱法(DCM/丙酮:100/0至50/50)纯化后,中间体(6-烯丙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(8a)(200mg,0.653mmol)转化为6-烯丙氧基-4-(N-甲基-2-氧-嘧啶-5-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(15a)(55mg,0.190mmol,30%)。

[0517] MS m/z ([M+H]⁺) 289。

[0518] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3.18 (d, J=10.6Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.62 (dd, J=10.9/2.9Hz, 1H), 3.83 (dd, J=18.8/2.0Hz, 1H), 3.95 (dd, J=18.8/3.3Hz, 1H), 4.00-4.04 (m, 1H), 4.39-4.57 (m, 2H), 5.33-5.43 (m, 2H), 5.77-5.81 (m, 1H), 5.95-6.10 (m, 1H), 7.68 (d, J=3.3Hz, 1H), 8.63 (d, J=3.3Hz, 1H)。

[0519] 步骤2：中间体三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(N-甲基-2-氧-嘧啶-5-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(15b)的制备

[0520] 利用实施例1(步骤6)中所述的过程,在硅胶上通过快速色谱法(DCM/丙酮:50/50至0/100)纯化后,中间体6-烯丙氧基-4-(N-甲基-2-氧-嘧啶-5-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(15a)(55mg,0.190mmol)转化为非晶状固体的三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(N-甲基-2-氧-嘧啶-5-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(15b)。

[0521] MS m/z ([M+H]⁺) 329。

[0522] MS m/z ([M-H]⁻) 327。

[0523] MS m/z ([M+H]⁺) 303(三苯基-丙烯基-季膦盐)。

[0524] 步骤3:[4-(N-甲基-2-氧-嘧啶-5-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例15)的制备

[0525] 利用实施例1(步骤7)中所述的过程,在离子交换(Dowex钠型柱)后,使三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(N-甲基-2-氧-嘧啶-5-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(15b)转化为在冻干后为白色非晶状固体的[4-(N-甲基-2-氧-嘧啶-5-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例15)(5.9mg,0.017mmol,2步共计

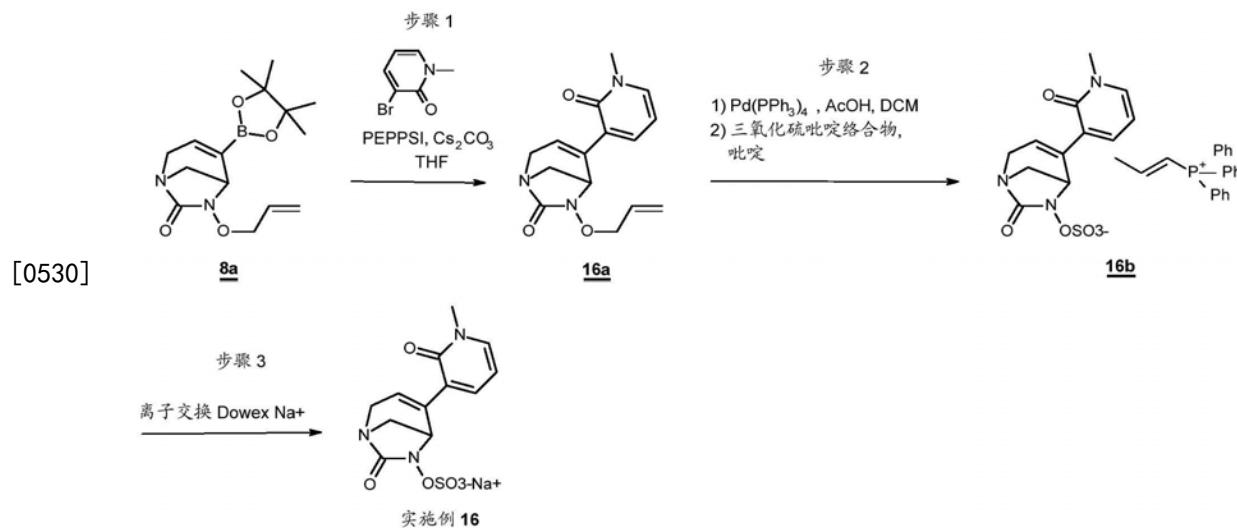
9%）。

[0526] MS m/z ([M+H]⁺) 329。

[0527] MS m/z ([M-H]⁻) 327。

[0528] ¹H NMR (400MHz, D₂O) : δ (ppm) 3.49 (d, J=11.3Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.75 (dd, J=11.4/3.1Hz, 1H), 3.89 (dd, J=18.9/3.5Hz, 1H), 4.04 (dd, J=18.9/2.0Hz, 1H), 4.66–4.69 (m, 1H), 6.07–6.11 (m, 1H), 8.22 (d, J=3.2Hz, 1H), 8.74 (d, J=3.2Hz, 1H)。

[0529] 实施例16：[4-(N-甲基-2-氧-3-吡啶基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠的合成



[0531] 步骤1：中间体6-烯丙氧基-4-(N-甲基-2-氧-3-吡啶基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(16a)的制备

[0532] 利用实施例9(步骤1)中所述的过程, 使用3-溴-N-甲基-吡啶-2-酮(149mg, 0.790mmol)、PEPPSI催化剂(89mg, 0.130mmol), 并在硅胶上通过色谱法(DCM/丙酮:100/0至50/50)纯化后, 中间体(6-烯丙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(8a)(200mg, 0.653mmol)转化为6-烯丙氧基-4-(N-甲基-2-氧-3-吡啶基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(16a)(117mg, 0.407mmol, 63%)。

[0533] MS m/z ([M+H]⁺) 288。

[0534] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 3.32 (d, J=10.8Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.55–3.59 (m, 1H), 3.87 (d, J=2.6Hz, 2H), 4.25–4.40 (m, 2H), 4.51 (d, J=2.6Hz, 1H), 5.18–5.28 (m, 2H), 5.82–5.95 (m, 2H), 6.18 (t, J=6.8Hz, 1H), 7.27 (dd, J=6.8/2.0Hz, 1H), 7.37 (dd, J=6.9/2.0Hz, 1H)。

[0535] 步骤2：中间体三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(N-甲基-2-氧-3-吡啶基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(16b)的制备

[0536] 利用实施例1(步骤6)中所述的过程, 在硅胶上通过快速色谱法(DCM/丙酮:50/50至0/100)纯化后, 中间体6-烯丙氧基-4-(N-甲基-2-氧-3-吡啶基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(16a)(117mg, 0.407mmol)转化为非晶状固体的三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(N-甲基-2-氧-3-吡啶基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(16b)。

[0537] MS m/z ([M+H]⁺) 328。

[0538] MS m/z ([M-H]⁻) 326。

[0539] MS m/z ([M+H]⁺) 303 (三苯基-丙烯基-季膦盐)。

[0540] 步骤3: [4-(N-甲基-2-氧-3-吡啶基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例16)的制备

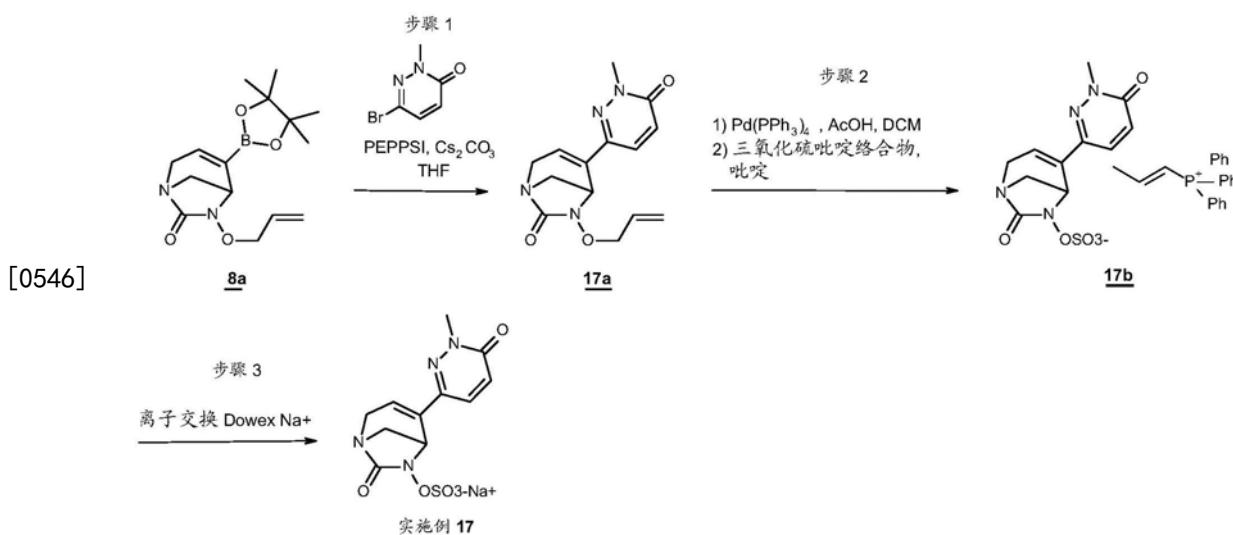
[0541] 利用实施例1(步骤7)中所述的过程,在离子交换(Dowex钠型柱)后,使三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(N-甲基-2-氧-3-吡啶基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(16b)转化为在冻干后为白色非晶状固体的[4-(N-甲基-2-氧-3-吡啶基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例16)(24mg, 0.068mmol, 2步共计17%)。

[0542] MS m/z ([M+H]⁺) 328。

[0543] MS m/z ([M-H]⁻) 326。

[0544] ¹H NMR (400MHz, D₂O): δ (ppm) 3.54 (d, J=11.2Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.74 (dd, J=11.2/3.2Hz, 1H), 3.84 (dd, J=18.8/3.4Hz, 1H), 4.07 (dd, J=18.8/2.0Hz, 1H), 4.74-4.76 (m, 1H), 6.15-6.18 (m, 1H), 6.50 (t, J=6.9Hz, 1H), 7.58-7.63 (m, 2H)。

[0545] 实施例17: [4-(1-甲基-6-氧-哒嗪-3-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠的合成



[0547] 步骤1: 中间体6-烯丙氧基-4-(1-甲基-6-氧-哒嗪-3-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(17a)的制备

[0548] 利用实施例9(步骤1)中所述的过程, 使用6-溴-2-甲基-哒嗪-3-酮(150mg, 0.790mmol)、PEPPSI催化剂(89mg, 0.130mmol), 并在硅胶上通过色谱法(DCM/丙酮:100/0至50/50)纯化后, 中间体(6-烯丙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(8a)(200mg, 0.653mmol)转化为6-烯丙氧基-4-(1-甲基-6-氧-哒嗪-3-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(17a)(140mg, 0.486mmol, 75%)。

[0549] MS m/z ([M+H]⁺) 289。

[0550] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3.10 (d, J=11.0Hz, 1H), 3.61 (dd, J=11.0/3.0Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.85 (dd, J=19.1/2.1Hz, 1H), 3.98 (dd, J=19.1/3.4Hz, 1H), 4.33-4.45 (m, 2H), 4.90 (d, J=2.4Hz, 1H), 5.24-5.34 (m, 2H), 5.89-6.00 (m, 1H), 6.09-6.12 (m, 1H),

6.91 (d, $J=9.7\text{Hz}$, 1H), 7.43 (d, $J=9.7\text{Hz}$, 1H)。

[0551] 步骤2: 中间体三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(1-甲基-6-氧-哒嗪-3-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(17b)的制备

[0552] 利用实施例1(步骤6)中所述的过程,在硅胶上通过快速色谱法(DCM/丙酮:50/50至0/100)纯化后,中间体6-烯丙氧基-4-(1-甲基-6-氧-哒嗪-3-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(17a)(140mg,0.486mmol)转化为非晶状固体的三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(1-甲基-6-氧-哒嗪-3-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(17b)。

[0553] MS m/z ([M+H]⁺) 329。

[0554] MS m/z ([M-H]⁻) 327。

[0555] MS m/z ([M+H]⁺) 303 (三苯基-丙烯基-季膦盐)。

[0556] 步骤3:[4-(1-甲基-6-氧-哒嗪-3-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例17)的制备

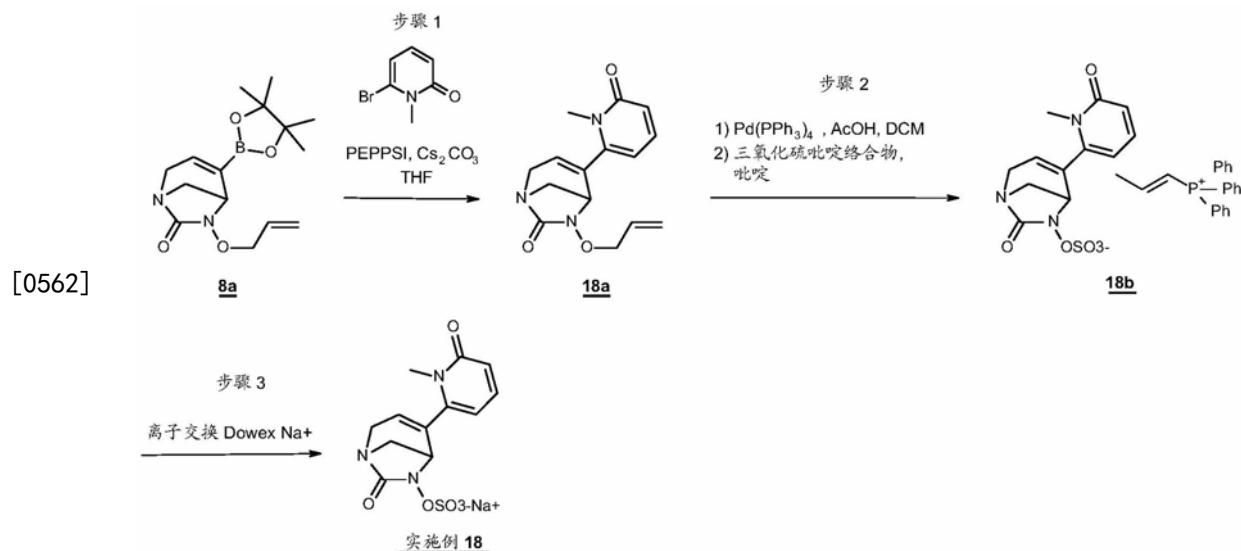
[0557] 利用实施例1(步骤7)中所述的过程,在离子交换(Dowex钠型柱)后,使三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(1-甲基-6-氧-哒嗪-3-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(17b)转化为在冻干后为白色非晶状固体的[4-(1-甲基-6-氧-哒嗪-3-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例17)(36mg,0.103mmol,2步共计22%)。

[0558] MS m/z ([M+H]⁺) 329。

[0559] MS m/z ([M-H]⁻) 327。

[0560] ¹H NMR (400MHz, D₂O): δ (ppm) 3.44 (d, $J=11.3\text{Hz}$, 1H), 3.78 (dd, $J=11.4/3.1\text{Hz}$, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.93 (dd, $J=19.2/3.5\text{Hz}$, 1H), 4.09 (dd, $J=19.2/2.1\text{Hz}$, 1H), 5.20 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 6.41-6.44 (m, 1H), 7.05 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H)。

[0561] 实施例18:[4-(N-甲基-6-氧-2-吡啶基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠的合成



[0563] 步骤1: 中间体6-烯丙氧基-4-(N-甲基-6-氧-2-吡啶基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(18a)的制备

[0564] 利用实施例9(步骤1)中所述的过程,使用6-溴-N-甲基-吡啶-2-酮(150mg,0.790mmol)、PEPPSI催化剂(89mg,0.130mmol),并在硅胶上通过色谱法(DCM/丙酮:100/0至50/50)纯化后,中间体(6-烯丙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(8a)(200mg,0.653mmol)转化为6-烯丙氧基-4-(N-甲基-6-氧-2-吡啶基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(18a)(51mg,0.177mmol,28%)。

[0565] MS m/z ([M+H]⁺) 288。

[0566] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3.23 (d, J=10.9Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.65 (dd, J=10.9/2.9Hz, 1H), 3.86 (dd, J=18.9/1.9Hz, 1H), 3.94-4.01 (m, 2H), 4.23-4.40 (m, 2H), 5.20-5.28 (m, 2H), 5.76-5.87 (m, 2H), 6.15 (dd, J=6.8/1.3Hz, 1H), 6.54 (dd, J=9.1/1.3Hz, 1H), 7.28 (dd, J=9.1/6.8Hz, 1H)。

[0567] 步骤2:中间体三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(N-甲基-6-氧-2-吡啶基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(18b)的制备

[0568] 利用实施例1(步骤6)中所述的过程,在硅胶上通过快速色谱法(DCM/丙酮:50/50至0/100)纯化后,中间体6-烯丙氧基-4-(N-甲基-6-氧-2-吡啶基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(18a)(51mg,0.177mmol)转化为非晶状固体的三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(N-甲基-6-氧-2-吡啶基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(18b)。

[0569] MS m/z ([M+H]⁺) 328。

[0570] MS m/z ([M-H]⁻) 326。

[0571] MS m/z ([M+H]⁺) 303 (三苯基-丙烯基-季膦盐)。

[0572] 步骤3:[4-(N-甲基-6-氧-2-吡啶基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例18)的制备

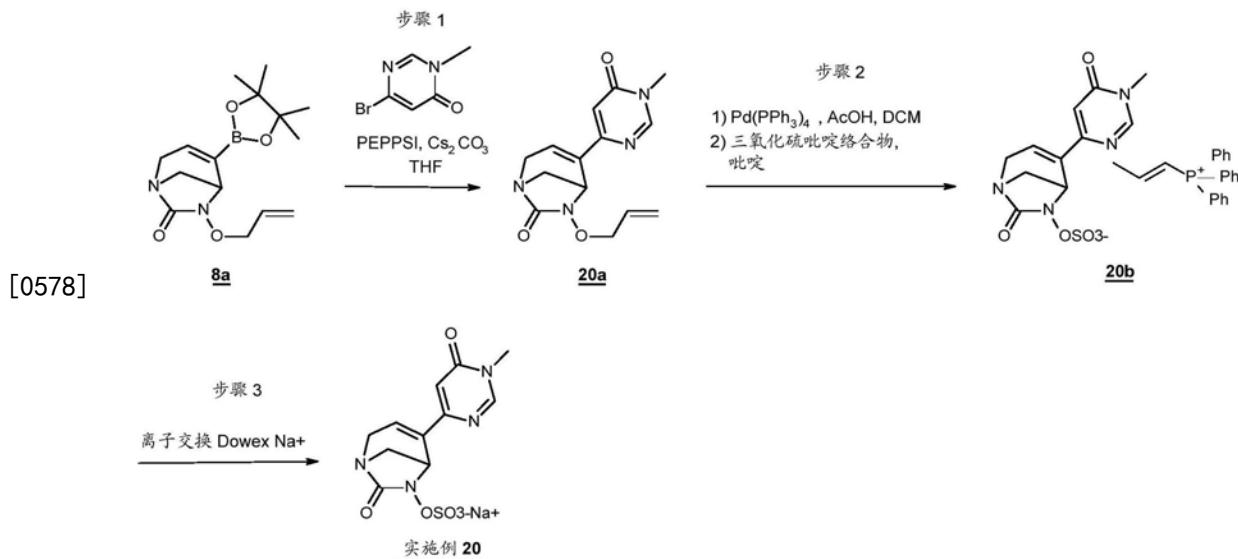
[0573] 利用实施例1(步骤7)中所述的过程,在离子交换(Dowex钠型柱)后,使三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(N-甲基-6-氧-2-吡啶基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(18b)转化为在冻干后为白色非晶状固体的[4-(N-甲基-6-氧-2-吡啶基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例18)(7.5mg,0.021mmol,2步共计12%)。

[0574] MS m/z ([M+H]⁺) 328。

[0575] MS m/z ([M-H]⁻) 326。

[0576] ¹H NMR (400MHz, D₂O): δ (ppm) 3.49 (s, 3H), 3.68 (d, J=11.4Hz, 1H), 3.80 (dd, J=11.4/2.9Hz, 1H), 3.94 (dd, J=19.0/3.3Hz, 1H), 4.11 (dd, J=19.0/1.8Hz, 1H), 4.54 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.08-6.11 (m, 1H), 6.56 (dd, J=7.0/0.8Hz, 1H), 6.63 (dd, J=9.0/0.8Hz, 1H), 7.63 (dd, J=9.0/7.0Hz, 1H)。

[0577] 实施例19:[4-(1-甲基-6-氧-哒嗪-4-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠的合成



[0579] 步骤1：中间体6-烯丙氧基-4-(1-甲基-6-氧-哒嗪-4-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(19a)的制备

[0580] 利用实施例9(步骤1)中所述的过程,使用5-溴-2-甲基-哒嗪-3-酮(186mg,0.790mmol)、PEPPSI催化剂(89mg,0.130mmol),并在硅胶上通过色谱法(DCM/丙酮:100/0至20/80)纯化后,中间体(6-烯丙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(8a)(200mg,0.653mmol)转化为6-烯丙氧基-4-(1-甲基-6-氧-哒嗪-4-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(19a)(65mg,0.225mmol,35%)。

[0581] MS m/z ([M+H]⁺) 289。

[0582] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 3.10 (d, J=10.8Hz, 1H), 3.63 (dd, J=10.8/3.2Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.86 (dd, J=19.6/2.0Hz, 1H), 3.98 (dd, J=19.2/3.2Hz, 1H), 4.15 (d, J=2.0Hz, 1H), 4.38-4.48 (m, 2H), 5.30-5.38 (m, 2H), 5.95-6.05 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.78 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.80 (d, J=2.0Hz, 1H)。

[0583] 步骤2：中间体三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(1-甲基-6-氧-哒嗪-4-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(19b)的制备

[0584] 利用实施例1(步骤6)中所述的过程,在硅胶上通过快速色谱法(DCM/丙酮:50/50至0/100)纯化后,中间体6-烯丙氧基-4-(1-甲基-6-氧-哒嗪-4-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(19a)(65mg,0.225mmol)转化为非晶状固体三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(1-甲基-6-氧-哒嗪-4-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(19b)。

[0585] MS m/z ([M+H]⁺) 329。

[0586] MS m/z ([M-H]⁻) 327。

[0587] MS m/z ([M+H]⁺) 303(三苯基-丙烯基-季膦盐)。

[0588] 步骤3:[4-(1-甲基-6-氧-哒嗪-4-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例19)的制备

[0589] 利用实施例1(步骤7)中所述的过程,在离子交换(Dowex钠型柱)后,使三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(1-甲基-6-氧-哒嗪-4-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(19b)转化为在冻干后为白色非晶状固体的[4-(1-甲基-6-氧-哒嗪-4-基)-7-

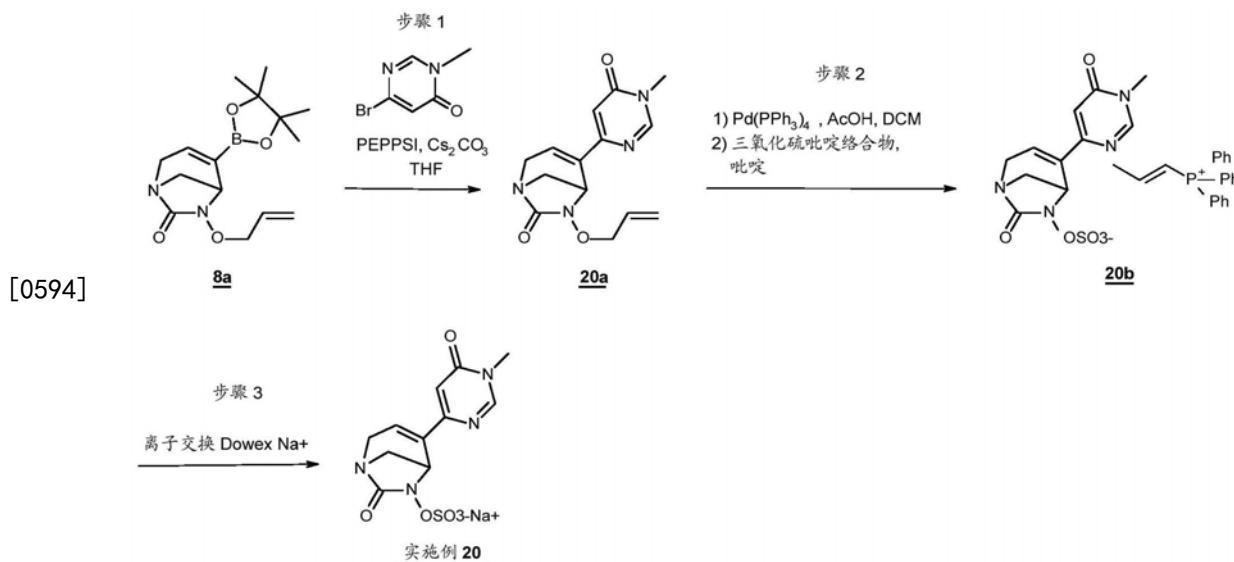
氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例19) (7.4mg, 0.021mmol, 2步共计10%)。

[0590] MS m/z ($[M+H]^+$) 329.

[0591] MS m/z ($[M-H]^-$) 327.

[0592] ^1H NMR (400MHz, D_2O) : δ (ppm) 3.48 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.79 (dd, $J=11.6/2.8\text{Hz}$, 1H), 3.96 (dd, $J=19.2/2.8\text{Hz}$, 1H), 4.12 (dd, $J=19.2/2.0\text{Hz}$, 1H), 4.80 (m, 1H), 6.53-6.58 (m, 1H), 7.04 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.18 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H)。

[0593] 实施例20: [4-(N-甲基-6-氧-嘧啶-4-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠的合成



[0595] 步骤1: 中间体6-烯丙氧基-4-(N-甲基-6-氧-嘧啶-4-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(20a)的制备

[0596] 利用实施例9(步骤1)中所述的过程,使用4-溴-N-甲基-嘧啶-6-酮(149mg,0.790mmol)、PEPPSI催化剂(89mg,0.130mmol),并在硅胶上通过色谱法(DCM/丙酮:100/0至40/60)进行纯化后,中间体(6-烯丙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(8a)(200mg,0.653mmol)转化为6-烯丙氧基-4-(N-甲基-6-氧-嘧啶-4-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(20a)(10mg,0.035mmol,6%)。

[0597] MS m/z ([M+H]⁺) 289.

[0598] ^1H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 3.10 (d, J=11.2Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.50 (d, J=11.2Hz, 1H), 3.62 (dd, J=11.2/3.2Hz, 1H), 3.88 (dd, J=19.6/2.0Hz, 1H), 4.00 (dd, J=19.6/3.2Hz, 1H), 4.36–4.46 (m, 2H), 5.29–5.37 (m, 2H), 5.95–6.06 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.72 (m, 1H), 8.04 (s, 1H)。

[0599] 步骤2: 中间体三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(N-甲基-6-氧-嘧啶-4-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(20b)的制备

[0600] 利用实施例1(步骤6)中所述的过程,在硅胶上通过快速色谱法(DCM/丙酮:50/50至0/100)纯化后,中间体6-烯丙氧基-4-(N-甲基-6-氧-嘧啶-4-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(20a)(49mg,0.170mmol)转化为非晶状固体的三苯基-(丙烯基)-季

膦盐[4-(N-甲基-6-氧-嘧啶-4-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(20b)。

[0601] MS m/z ([M+H]⁺) 329。

[0602] MS m/z ([M-H]⁻) 327。

[0603] MS m/z ([M+H]⁺) 303 (三苯基-丙烯基-季膦盐)。

[0604] 步骤3:[4-(N-甲基-6-氧-嘧啶-4-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例20)的制备

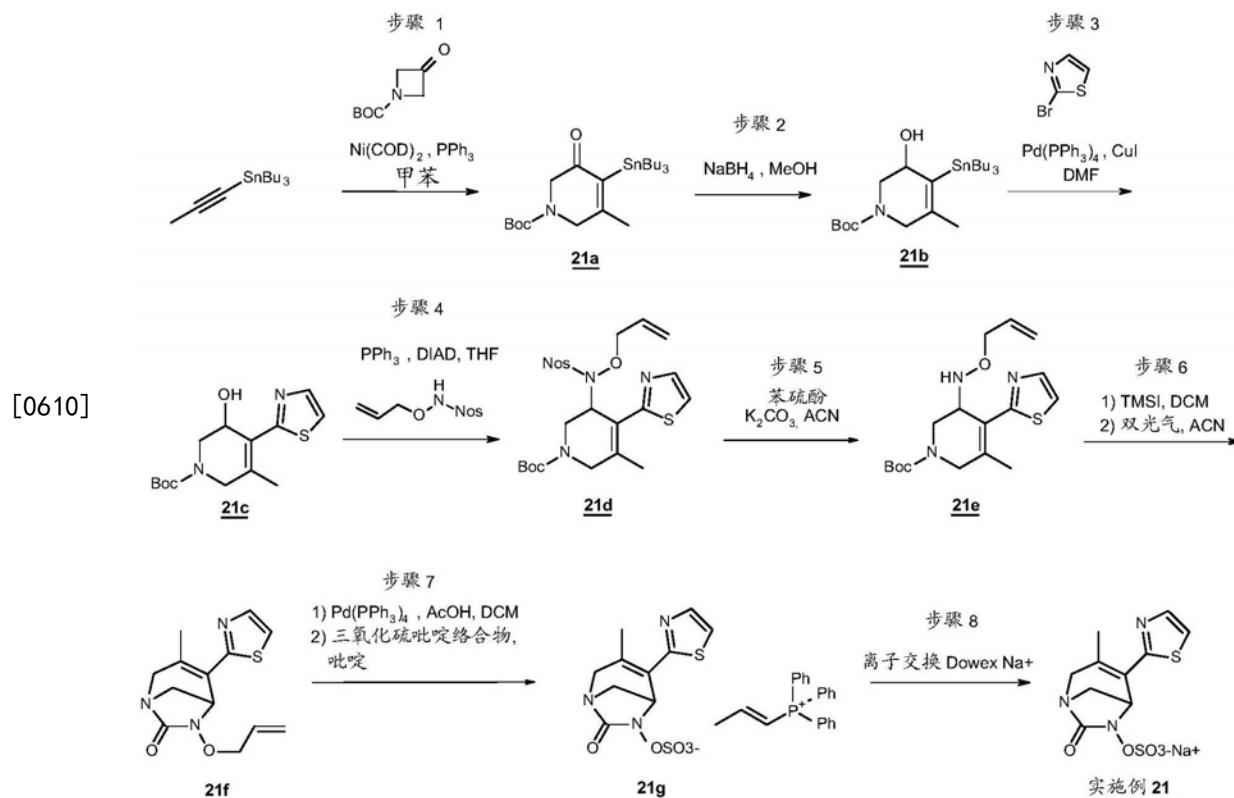
[0605] 利用实施例1(步骤7)中所述的过程,在离子交换(Dowex钠型柱)后,使三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(N-甲基-6-氧-嘧啶-4-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(20b)转化为在冻干后为白色非晶状固体的[4-(N-甲基-6-氧-嘧啶-4-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例20)(2.5mg,0.007mmol,2步共计5%)。

[0606] MS m/z ([M+H]⁺) 329。

[0607] MS m/z ([M-H]⁻) 327。

[0608] ¹H NMR (400MHz,D₂O):δ (ppm) 3.45 (d,J=11.2Hz,1H),3.53 (s,3H),3.79 (dd,J=11.2/3.2Hz,1H),3.96 (dd,J=19.6/3.2Hz,1H),4.13 (dd,J=19.6/2.0Hz,1H),4.91 (d,J=2.0Hz,1H),6.68 (s,1H),6.76-6.80 (m,1H),8.38 (s,1H)。

[0609] 实施例21:(7-氧-3-噻唑-2-基-4-甲基-1,6-二氮杂-双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸钠的合成



[0611] 步骤1:中间体4-甲基-5-氧-3-(三丁基甲锡烷基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(21a)的制备

[0612] 在惰性气氛下,将Ni (COD)₂(322mg,1.20mmol)和PPh₃(613mg,2.34mmol)加入至在

经脱气的甲苯(140mL)中的3-Boc-氮杂环丁酮(4g, 23.36mmol)和三丁基(丙-1-炔)锡烷(8.9g, 26.87mmol)中。在60℃下, 搅拌反应混合物1小时, 在真空下进行浓缩, 并在硅胶上通过快速色谱法(石油醚/Et₂O:100/0至80/20)进行纯化以得到为无色油状物的4-甲基-5-氧-3-(三丁基甲锡烷基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(21a)(6.45g, 12.89mmol, 55%)。

[0613] MS m/z ([M+Na]⁺) 524。

[0614] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0.88–1.47 (m, 36H), 2.01 (t, J=2.5Hz, 3H), 4.00 (bs, 2H), 4.06 (bs, 2H)。

[0615] 步骤2: 中间体4-甲基-5-羟基-3-(三丁基甲锡烷基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(21b)的制备

[0616] 在惰性气氛下, 用冰浴将4-甲基-5-氧-3-(三丁基甲锡烷基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(21a)(3g, 6.00mmol)的干燥的MeOH(50mL)溶液冷却至0℃。在15分钟内, 分批加入NaBH₄(295mg, 7.80mmol)。在0℃下, 搅拌反应1小时。将另一部分的NaBH₄加入至黄色澄清溶液(90mg, 2.40mmol)中。3小时后, 停止反应, 并在减压下浓缩至约20mL。用EtOAc(100mL)稀释所得到的溶液, 用盐水(30mL)洗涤。用Na₂SO₄干燥有机层, 过滤并在真空下进行浓缩。在硅胶上通过快速色谱法(庚烷/EtOAc:100/0至70/30)对粗残余物进行纯化以得到所需的为白色固体的4-甲基-5-羟基-3-(三丁基甲锡烷基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(21b)(1.62g, 3.23mmol, 54%)以及回收有起始酮衍生物的澄清部分(21a)(703mg, 1.41mmol, 23%)。

[0617] MS m/z ([M+Na]⁺) 526。

[0618] 步骤3: 中间体4-甲基-3-羟基-5-(噻唑-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(21c)的制备

[0619] 在两支25mL的密封管中, 装入4-甲基-5-羟基-3-(三丁基甲锡烷基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(21b)(810mg, 1.613mmol), 并用DMF(16mL)进行稀释。在每个管中, 加入2-溴噻唑(397mg, 2.42mmol), 随后加入CuI(I)(307mg, 1.61mmol)。用氩气对两个悬浮液进行脱气, 并加入Pd(PPh₃)₄(186mg, 0.161mmol)。在50℃、氩气下, 搅拌反应直至起始材料完全转化。合并所得到的绿色澄清溶液, 在减压下进行浓缩。将残余物置于DCM(20mL)中, 在0.45μm PTFE上过滤。在减压下对滤液进行浓缩, 并在硅胶上通过快速色谱法(庚烷/EtOAc:100/0至30/70)进行纯化, 随后在反相柱(H₂O/CAN:98/2至40/60)上进行纯化以得到所需的中间体4-甲基-5-羟基-3-(噻唑-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(21c)(348mg, 1.17mmol, 36%)。

[0620] MS m/z ([M+H]⁺) 297。

[0621] 步骤4: 中间体4-甲基-3-[烯丙氧基-(2-硝基-苯磺酰基)-氨基]-5-(噻唑-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(21d)的制备

[0622] 利用实施例1(步骤2)中所述的过程, 在硅胶上通过快速色谱法(庚烷/EtOAc:100/0至50/50)纯化后, 中间体4-甲基-5-羟基-3-(噻唑-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(21c)(348mg, 1.17mmol)转化为浅黄色油状物的4-甲基-5-[烯丙氧基-(2-硝基-苯磺酰基)-氨基]-3-(噻唑-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(21d)(351mg, 0.654mmol, 56%)。

[0623] MS m/z ([M+H]⁺) 537。

[0624] 步骤5: 中间体4-甲基-3-烯丙氧基氨基-5-(噻唑-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(21e)的制备

[0625] 利用实施例1(步骤3)中所述的过程,在硅胶上通过快速色谱法(甲苯/Et₂O:90/10至20/80)纯化后,中间体4-甲基-5-[烯丙氧基-(2-硝基-苯磺酰基)-氨基]-3-(噻唑-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(21d)(533mg,0.933mmol)转化为4-甲基-5-烯丙氧基氨基-3-(噻唑-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(21e)(280mg,0.797mmol,80%)。

[0626] MS m/z ([M+H]⁺) 352。

[0627] 步骤6: 中间体3-烯丙氧基氨基-4-甲基-5-噻唑-2-基-5,6-二氢吡啶(21f)的制备

[0628] 利用实施例1(步骤4)中所述的过程,在硅胶上通过快速色谱法(庚烷/EtOAc:100/0至0/100)纯化后,中间体4-甲基-3-烯丙氧基氨基-5-(噻唑-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(21e)(280mg,0.797mmol)转化为浅黄色固体的6-烯丙氧基-4-甲基-3-噻唑-2-基-1,6-二氮杂-双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(21f)(140mg,0.505mmol,2步共计63%)。

[0629] MS m/z ([M+H]⁺) 278。

[0630] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm) 2.01 (s, 3H), 3.22 (d, J=10.6Hz, 1H), 3.62 (dd, J=10.7/2.5Hz, 1H), 3.81 (dd, J=18.2/1.0Hz, 1H), 3.91 (d, J=18.2Hz, 1H), 4.37-4.49 (m, 2H), 4.96 (d, J=3.1Hz, 1H), 5.25-5.35 (m, 2H), 5.91-6.04 (m, 1H), 7.42 (d, J=3.3Hz, 1H), 7.87 (d, J=3.3Hz, 1H)。

[0631] 步骤7: 中间体三苯基-(丙烯基)-季膦盐(7-氧-4-甲基-3-噻唑-2-基-1,6-二氮杂-双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸盐(21g)的制备

[0632] 利用实施例1(步骤6)中所述的过程,在硅胶上通过快速色谱法(DCM/丙酮:100/0至25/75)纯化后,中间体6-烯丙氧基-4-甲基-3-噻唑-2-基-1,6-二氮杂-双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(21f)(140mg,0.505mmol)转化为三苯基-(丙烯基)-季膦盐(7-氧-4-甲基-3-噻唑-2-基-1,6-二氮杂-双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸盐(21g)(245mg)。

[0633] MS m/z ([M+H]⁺) 317。

[0634] MS m/z ([M-H]⁻) 316。

[0635] MS m/z ([M+H]⁺) 303 (三苯基-丙烯基-季膦盐)。

[0636] 步骤8: (7-氧-4-甲基-3-噻唑-2-基-1,6-二氮杂-双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸钠(实施例21)的制备

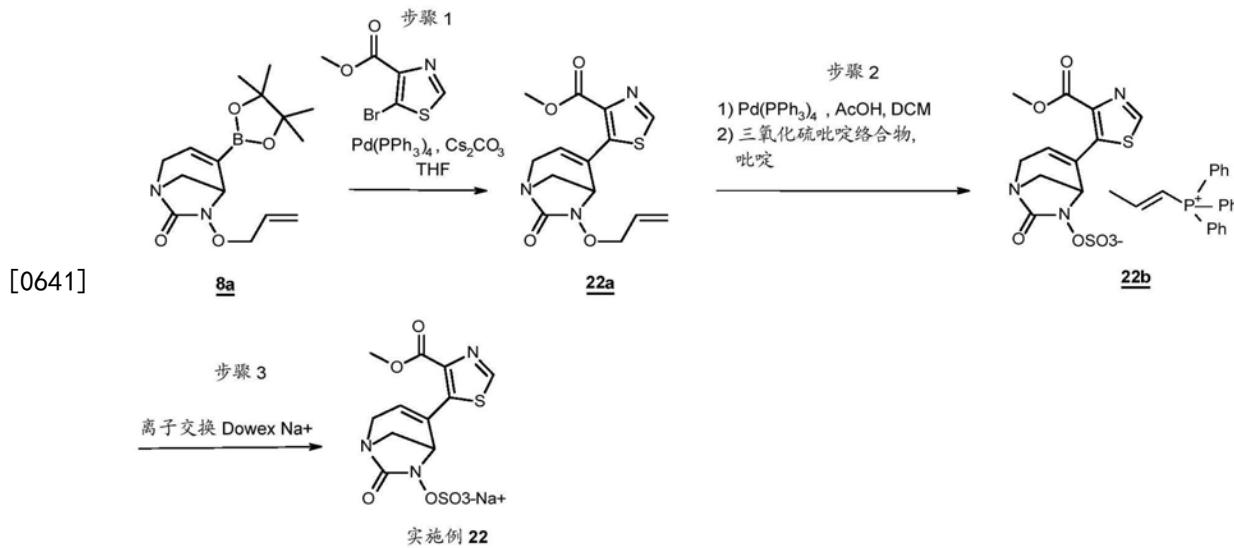
[0637] 利用实施例1(步骤7)中所述的过程,在离子交换(Dowex钠型柱)后,使三苯基-(丙烯基)-季膦盐(7-氧-4-甲基-3-噻唑-2-基-1,6-二氮杂-双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸盐(21g)(245mg)转化为在冻干后为白色非晶状固体的(7-氧-4-甲基-3-噻唑-2-基-1,6-二氮杂-双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸钠(实施例21)(89.8mg,0.265mmol,2步共计55%)。

[0638] MS m/z ([M-H]⁻) 316。

[0639] ¹H NMR (400MHz, D₂O): δ (ppm) 1.89 (s, 3H), 3.49 (d, J=11.0Hz, 1H), 3.75 (dd, J=11.0/3.0Hz, 1H), 3.83 (d, J=18.6Hz, 1H), 4.04 (d, J=18.6Hz, 1H), 4.88 (d, J=3.1Hz, 1H), 7.64 (d, J=3.3Hz, 1H), 7.83 (d, J=3.3Hz, 1H)。

[0640] 实施例22: [4-(4-(2-甲氧基-2-氧-甲基)-噻唑-5-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环

[3.2.1] 辛-3-烯-6-基]硫酸钠的合成



[0641] 步骤1: 中间体6-烯丙氧基-4-(4-(2-甲氧基-2-氧-甲基)-噻唑-5-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(22a)的制备

[0643] 在惠顿瓶中, 将(6-烯丙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(8a)(300mg, 0.980mmol)、5-溴噻唑-4-羧酸甲酯(261mg, 1.176mmol)、干燥的 CsCO_3 (639mg, 1.96mmol)溶解在无水THF(9.8mL)中。在氩气下对溶液进行脱气5分钟, 并加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 催化剂(226mg, 0.196mmol)。在80℃下, 于微波下搅拌反应8小时。过滤混合物并在减压下进行浓缩以得到粗材料, 该粗材料在硅胶上通过色谱法(环己烷/EtOAc:60/40至0/100)纯化后得到为胶状物的所需产物6-烯丙氧基-4-(4-(2-甲氧基-2-氧-甲基)-噻唑-5-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(22a)(177mg, 0.551mmol, 56%)。

[0644] MS m/z ([M+H]⁺) 322。

[0645] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3.48 (d, $J=11.0\text{Hz}$, 1H), 3.61–3.68 (m, 1H), 3.81–4.01 (m, 5H), 4.16–4.20 (m, 1H), 4.20–4.39 (m, 2H), 5.13–5.28 (m, 2H), 5.71–5.90 (m, 2H), 8.68 (s, 1H)。

[0646] 步骤2: 中间体三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(4-(2-甲氧基-2-氧-甲基)-噻唑-5-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(22b)的制备

[0647] 利用实施例1(步骤6)中所述的过程, 在硅胶上通过快速色谱法(DCM/丙酮:50/50至0/100)纯化后, 中间体6-烯丙氧基-4-(4-(2-甲氧基-2-氧-甲基)-噻唑-5-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(22a)(155mg, 0.482mmol)转化为非晶状固体的三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(4-(2-甲氧基-2-氧-甲基)-噻唑-5-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(22b)。

[0648] MS m/z ([M+H]⁺) 362。

[0649] MS m/z ([M-H]⁻) 360。

[0650] MS m/z ([M+H]⁺) 303 (三苯基-丙烯基-季膦盐)。

[0651] 步骤3: [4-(4-(2-甲氧基-2-氧-甲基)-噻唑-5-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例22)的制备

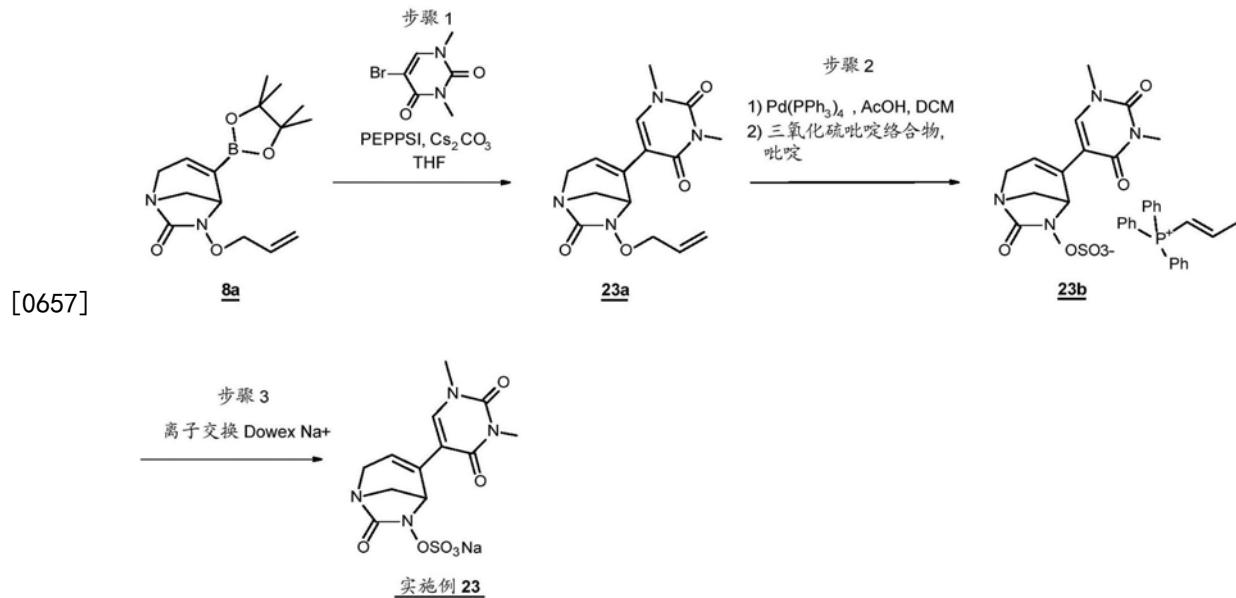
[0652] 利用实施例1(步骤7)中所述的过程,在离子交换(Dowex钠型柱)后,使三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(4-(2-甲氧基-2-氧-甲基)-噻唑-5-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(22b)转化为在冻干后为白色非晶状固体的[4-(4-(2-甲氧基-2-氧-甲基)-噻唑-5-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例22)(36mg,0.094mmol,2步共计19%)。

[0653] MS m/z ([M+H]⁺) 362。

[0654] MS m/z ([M-H]⁻) 360。

[0655] ¹H NMR (400MHz,D₂O): δ (ppm) 3.63-3.68 (m,1H), 3.82 (dd,J=11.3/3.1Hz,1H), 3.90-3.96 (m,5H), 4.61 (dd,J=2.8/1.2Hz,1H), 5.95-6.09 (m,1H), 8.94 (s,1H)。

[0656] 实施例23:[4-(1,3-二甲基脲嘧啶-5-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠的合成



[0658] 步骤1: 中间体6-烯丙氧基-4-(1,3-二甲基脲嘧啶-5-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(23a)的制备

[0659] 利用实施例9(步骤1)中所述的过程,使用5-溴-1,3-二甲基脲嘧啶(353mg,1.611mmol)、PEPPSI催化剂(182mg,0.268mmol),并在硅胶上通过色谱法(DCM/丙酮:100/0至30/70)纯化后,中间体(6-烯丙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(8a)(411mg,1.342mmol)转化为6-烯丙氧基-4-(1,3-二甲基脲嘧啶-5-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(23a)(73mg,0.229mmol,17%)。

[0660] MS m/z ([M+H]⁺) 319。

[0661] ¹H NMR (300MHz,CDCl₃): (ppm) 3.35 (s,3H), 3.36 (s,3H), 3.85 (d,J=2.7Hz,2H), 4.32-4.40 (m,3H), 5.24-5.33 (m,2H), 5.72-5.75 (m,2H), 5.87-6.00 (m,1H), 7.12 (d,J=7.8Hz,1H), 7.25 (d,J=3.9Hz,1H)。

[0662] 步骤2: 中间体三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(1,3-二甲基脲嘧啶-5-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(23b)的制备

[0663] 利用实施例1(步骤6)中所述的过程,在硅胶上通过快速色谱法(DCM/丙酮:90/10

至50/50) 纯化后, 中间体6-烯丙氧基-4-(1,3-二甲基脲嘧啶-5-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(23a)(73mg, 0.229mmol) 转化为黄色非晶状固体的三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(1,3-二甲基脲嘧啶-5-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(23b)(26mg)。

[0664] MS m/z ([M-H]⁻) 357。

[0665] MS m/z ([M+H]⁺) 303 (三苯基-丙烯基-季膦盐)。

[0666] 步骤3:[4-(1,3-二甲基脲嘧啶-5-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例23)的制备

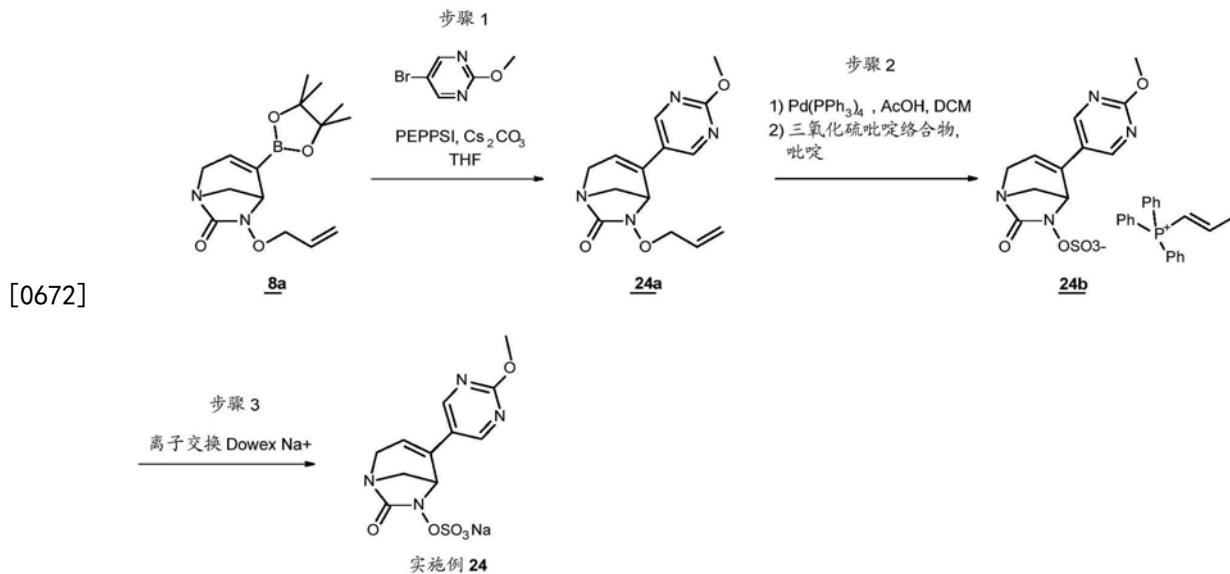
[0667] 利用实施例1(步骤7)中所述的过程, 在离子交换(Dowex钠型柱)后, 使三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(1,3-二甲基脲嘧啶-5-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(23b)(26mg)转化为在冻干后为白色非晶状固体的[4-(1,3-二甲基脲嘧啶-5-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例23)(10mg, 0.027mmol, 2步共计11%)。

[0668] MS m/z ([M+H]⁺) 359。

[0669] MS m/z ([M-H]⁻) 357。

[0670] ¹H NMR (400MHz, D₂O): δ (ppm) 3.30 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.51 (d, J=11.2Hz, 1H), 3.71 (dd, J=11.2/3.2Hz, 1H), 3.81 (dd, J=18.8/3.2Hz, 1H), 4.04 (dd, J=18.8/2.0Hz, 1H), 4.65 (d, J=2.8Hz, 1H), 6.07 (m, 1H), 7.69 (s, 1H)。

[0671] 实施例24:[4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠的合成



[0673] 步骤1:中间体6-烯丙氧基-4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(24a)的制备

[0674] 利用实施例9(步骤1)中所述的过程, 使用5-溴-2-甲氧基嘧啶(300mg, 1.589mmol)、PEPPSI催化剂(180mg, 0.265mmol), 并在硅胶上通过色谱法(DCM/丙酮:100/0至70/30)纯化后, 中间体(6-烯丙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(8a)(404mg, 1.324mmol)转化为黄色油状物的6-烯丙

氧基-4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(24a)(111mg,0.385mmol,29%)。

[0675] MS m/z ([M+H]⁺) 289。

[0676] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 3.20 (d, J=11.2Hz, 1H), 3.64 (dd, J=10.8/3.0Hz, 1H), 3.75–3.88 (m, 1H), 3.98 (dd, J=10.8/3.0Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 4.14 (m, 1H), 4.37–4.53 (m, 2H), 5.22–5.40 (m, 2H), 5.88–5.90 (m, 1H), 5.94–6.09 (m, 1H), 8.51 (s, 2H)。

[0677] 步骤2: 中间体三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(24b)的制备

[0678] 利用实施例1(步骤6)中所述的过程,在硅胶上通过快速色谱法(DCM/丙酮:90/10至50/5)纯化后,中间体6-烯丙氧基-4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(24a)(111mg,0.385mmol)转化为黄色非晶状固体的三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(24b)(60mg)。

[0679] MS m/z ([M-H]⁻) 327。

[0680] MS m/z ([M+H]⁺) 303 (三苯基-丙烯基-季膦盐)。

[0681] 步骤3:[4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例24)的制备

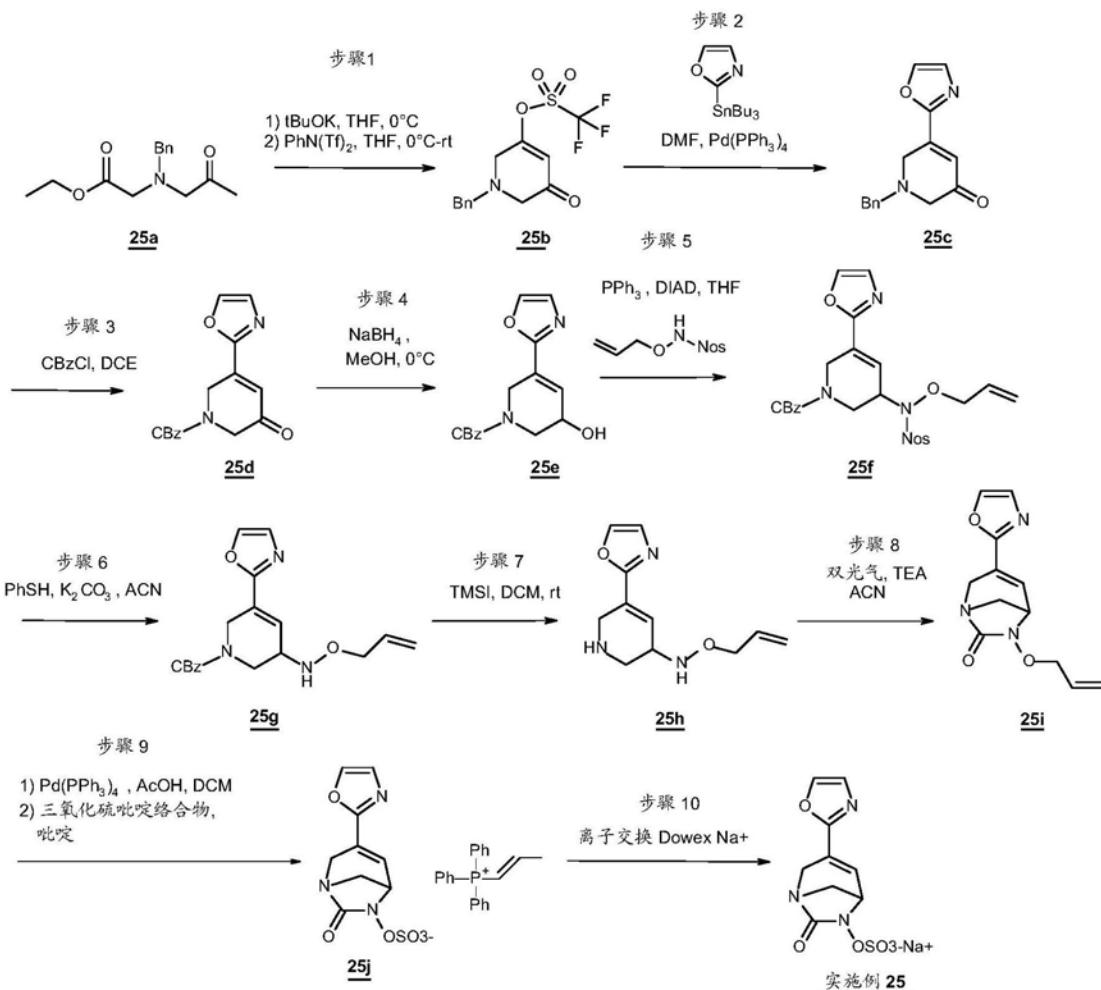
[0682] 利用实施例1(步骤7)中所述的过程,在离子交换(Dowex钠型柱)后,使三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(24b)(60mg)转化为在冻干后为微黄色非晶状固体的[4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例24)(31mg,0.088mmol,2步共计25%)。

[0683] MS m/z ([M+H]⁺) 329。

[0684] MS m/z ([M-H]⁻) 327。

[0685] ¹H NMR (400MHz, D₂O) : δ (ppm) 3.52 (d, J=11.2Hz, 1H), 3.78 (dd, J=11.2/3.2Hz, 1H), 3.92 (dd, J=18.8/3.2Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 4.07 (dd, J=18.8/2.0Hz, 1H), 4.77 (m, 1H), 6.18 (m, 1H), 8.63 (s, 2H)。

[0686] 实施例25:[3-(噁唑-2-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠的合成



[0688] 步骤1: 中间体(1-苄基-5-氧-2,6-二氢吡啶-3-基)三氟甲磺酰酯(25b)的制备

[0689] 在氮气氛围下,于500mL圆底烧瓶中,将tBuOK (2.7g, 24.07mmol)溶解在无水THF (180mL)中,并将所得到的溶液冷却至0℃。用滴液漏斗在5分钟内加入溶解在无水THF (60mL)中的化合物N-苄基-N-丙酮基甘氨酸酯(25a) (根据文献(J.Org.Chem.2006, 71 (21), 8256, J.Med.Chem.2012, 55 (11), 5403, WO2013/181741中描述的过程来合成) (6g, 24.07mmol)。在0℃下,搅拌所得到的粘稠溶液(LC/MS表明形成相应的二酮([M+H]⁺204, [M+H₂O+H]⁺222, [M-H]⁻202))。

[0690] 在0℃下,加入溶解在THF (20mL)的N-(5-氯-2-吡啶基)双(三氟甲烷磺酰亚胺)(9.7g, 24.07mmol),并再搅拌反应30分钟。用Et₂O稀释反应混合物,并用水洗涤该溶液。用Na₂SO₄干燥有机层,过滤并在真空下进行浓缩。在硅胶上通过色谱法(甲苯/丙酮:100/0至95/5或者环己烷/乙酸乙酯:100/0至50/50)对残余物进行纯化以得到(1-苄基-5-氧-2,6-二氢吡啶-3-基)三氟甲磺酰酯(25a),其在-78℃下用石油醚/醚(9/1)的混合物碎化。在过滤后,得到白色晶状固体的化合物(25b) (5.80g, 17.29mmol, 71%)并储存在冰箱中。

[0691] MS m/z ([M+H]⁺) 336。

[0692] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3.27 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 6.17 (t, J=1.3Hz, 1H)。

[0693] 步骤2: 中间体1-苄基-5-噁唑-2-基-2,6-二氢吡啶-3-酮(25c)的制备

[0694] 在密封烧瓶中,将(1-苄基-5-氧-2,6-二氢吡啶-3-基)三氟甲磺酸酯(25b)

(3.12g, 9.305mmol) 和 2-(三丁基甲锡烷基)-1,3-噁唑 (5g, 13.96mmol) 溶解在无水DMF (93mL) 中。在氩气下对该溶液脱气10分钟，并加入Pd(PPh₃)₄ (1.08g, 0.931mmol)。在60℃下，搅拌反应45分钟，直至起始材料(25b)完全转化。在减压下浓缩混合物以得到粗材料，该粗材料在硅胶上通过快速色谱法(甲苯/丙酮:100/0至70/30)纯化后得到所需的为黄色油状物的偶联化合物1-苄基-5-噁唑-2-基-2,6-二氢吡啶-3-酮 (1.35g, 5.31mmol, 57%)。

[0695] MS m/z ([M+H]⁺) 255。

[0696] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 3.26 (bs, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.82 (bs, 2H), 6.83 (t, J = 1.7Hz, 1H), 7.31 (d, J=0.6Hz, 1H), 7.32-7.38 (m, 5H), 7.77 (d, J=0.6Hz, 1H)。

[0697] 步骤3:中间体3-噁唑-2-基-5-氧-2,6-二氢吡啶-1-羧酸苄基酯(25d)的制备

[0698] 将1-苄基-5-噁唑-2-基-2,6-二氢吡啶-3-酮(25c) (649mg, 2.55mmol)溶解在DCE (25mL)，并加入氯甲酸苄基酯 (1.1mL, 7.66mmol)。在室温下，搅拌反应混合物4天。在真空下浓缩反应，并且在硅胶上通过快速色谱法(甲苯/丙酮:100/0至70/30)对粗残余物进行纯化以得到3-噁唑-2-基-5-氧-2,6-二氢吡啶-1-羧酸苄基酯(25d) (663mg, 2.22mmol, 87%)。

[0699] MS m/z ([M+H]⁺) 299。

[0700] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 4.28 (s, 2H), 4.81 (bs, 2H), 5.22 (bs, 2H), 6.87 (t, J = 1.6Hz, 1H), 7.32-7.44 (m, 6H), 7.79 (d, J=0.6Hz, 1H)。

[0701] 步骤4:中间体3-羟基-5-噁唑-2-基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸苄基酯(25e)的制备

[0702] 在0℃下，将3-噁唑-2-基-5-氧-2,6-二氢吡啶-1-羧酸苄基酯(25d) (680mg, 2.28mmol)溶解在MeOH (23mL)中。一小部分一小部分地加入NaBH₄ (103mg, 2.74mmol)，并且在0℃下，搅拌反应混合物30分钟。在真空下将反应浓缩至约4至5mL的MeOH，随后用EtOAc稀释，并用盐水洗涤。用Na₂SO₄干燥有机层，过滤并浓缩。无需进一步纯化便可在下一步中使用3-羟基-5-噁唑-2-基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸苄基酯(25e)。

[0703] MS m/z ([M+H]⁺) 301。

[0704] 步骤5:中间体3-[烯丙氧基-(2-硝基苯基)磺酰基-氨基]-5-噁唑-2-基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸苄基酯(25f)的制备

[0705] 在惰性气氛、室温下，于N-烯丙氧基-2-硝基-苯磺酰胺 (813mg, 3.15mmol) 和 PPh₃ (718mg, 2.74mmol) 的存在下，将在无水THF (2mL) 中的DIAD (539μL, 2.74mmol) 一滴一滴地加入至溶解在干燥的THF (23mL) 的3-羟基-5-噁唑-2-基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸苄基酯(25e) (2.28mmol) 溶液中。在室温下搅拌1小时后，在真空下浓缩反应混合物，并在硅胶上通过快速色谱法(甲苯/丙酮:100/0至70/30)进行纯化，随后在C18反相柱上通过色谱法(H₂O/ACN:80/20至0/100)进行纯化以得到为白色泡沫形式的3-[烯丙氧基-(2-硝基苯基)磺酰基-氨基]-5-噁唑-2-基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸苄基酯(25f) (1.08g, 2.00mmol, 88%)。

[0706] MS m/z ([M+H]⁺) 541。

[0707] 步骤6:中间体3-(烯丙氧基氨基)-5-噁唑-2-基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸苄基酯(25g)的制备

[0708] 在惰性气氛下，在PhSH (238μL, 2.32mmol) 的存在下，将K₂CO₃ (481mg, 3.48mmol) 加入至3-[烯丙氧基-(2-硝基苯基)磺酰基-氨基]-5-噁唑-2-基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸苄基酯(25f) (251mg, 0.464mmol) 的无水ACN (8mL) 溶液中。在室温下搅拌12小时后，在

Celite®上过滤反应混合物，并用DCM(10mL)洗涤滤饼。浓缩滤液，并在硅胶上通过快速色谱法(甲苯/丙酮:100/0至80/20)对反应混合物进行纯化以得到为黄色泡沫形式的3-(烯丙氧基氨基)-5-噁唑-2-基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸苄基酯(25g)(138mg,0.388mmol,84%)。

[0709] MS m/z ([M+H]⁺) 356。

[0710] 步骤7:中间体N-烯丙氧基-5-噁唑-2-基-1,2,3,6-四氢吡啶3-胺(25h)的制备

[0711] 在惰性气氛下，将TMSI(87μL,0.582mmol)加入至3-(烯丙氧基氨基)-5-噁唑-2-基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸苄基酯(25g)(138mg,0.388mmol)的无水DCM(3.9mL)溶液中。在室温下搅拌3小时后，在Celite®上过滤反应混合物，并用DCM(10mL)洗涤滤饼。浓缩滤液，用EtOAc(50mL)稀释粗残余物，并用饱和NaHCO₃水性溶液(15mL)和盐水(15mL)洗涤。用Na₂SO₄干燥有机层，过滤并在减压下进行干燥。在C18反相柱上通过快速色谱法(H₂O/ACN:98/2至30/70)对粗残余物进行纯化以得到为无色油状物的N-烯丙氧基-5-噁唑-2-基-1,2,3,6-四氢吡啶3-胺(25h)(81mg,0.366mmol,94%)。

[0712] MS m/z ([M+H]⁺) 222。

[0713] 步骤8:中间体6-烯丙氧基-3-噁唑-2-基-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(25i)的制备

[0714] 在惰性气氛下，将N-烯丙氧基-5-噁唑-2-基-1,2,3,6-四氢吡啶3-胺(25h)(80mg,0.362mmol)溶解在无水ACN(30mL)，并用冰浴冷却至0℃。加入TEA(201μL,1.45mmol)，随后加入双光气(24μL,0.199mmol的双光气溶解在5mL的无水ACN中)。在0℃下搅拌1小时且在室温下搅拌3小时后，在减压下浓缩反应混合物。将残余物稀释在EtOAc(15mL)中，用NaHCO₃饱和水性溶液(5mL)洗涤。用EtOAc(5mL)萃取水性层，并用Na₂SO₄干燥有机层，过滤并在减压下进行干燥。在C18反相柱上通过快速色谱法(H₂O/ACN:80/20至0/100)对粗混合物进行纯化以得到6-烯丙氧基-3-噁唑-2-基-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(25i)(19mg,0.077mmol,21%)。

[0715] MS m/z ([M+H]⁺) 248。

[0716] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ(ppm) 3.17(d,J=10.9Hz,1H),3.56-3.54(m,1H),4.07-4.17(m,2H),4.34-4.51(m,3H),5.31-5.45(m,2H),5.97-6.14(m,1H),7.16(d,J=0.7Hz,1H),7.17-7.19(m,1H),7.62(d,J=0.7Hz,1H)。

[0717] 步骤9:中间体三苯基-(丙烯基)-季膦盐[3-(噁唑-2-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(25j)的制备

[0718] 利用实施例1(步骤6)中所述的过程，在硅胶上通过快速色谱法(DCM/丙酮:100/0至0/100)纯化后，中间体6-烯丙氧基-3-噁唑-2-基-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(25i)(19mg,0.077mmol)转化为三苯基-(丙烯基)-季膦盐[3-(噁唑-2-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(25j)。

[0719] MS m/z ([M-H]⁻) 286。

[0720] MS m/z ([M+H]⁺) 303(三苯基-丙烯基-季膦盐)。

[0721] 步骤10:[3-(噁唑-2-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例25)的制备

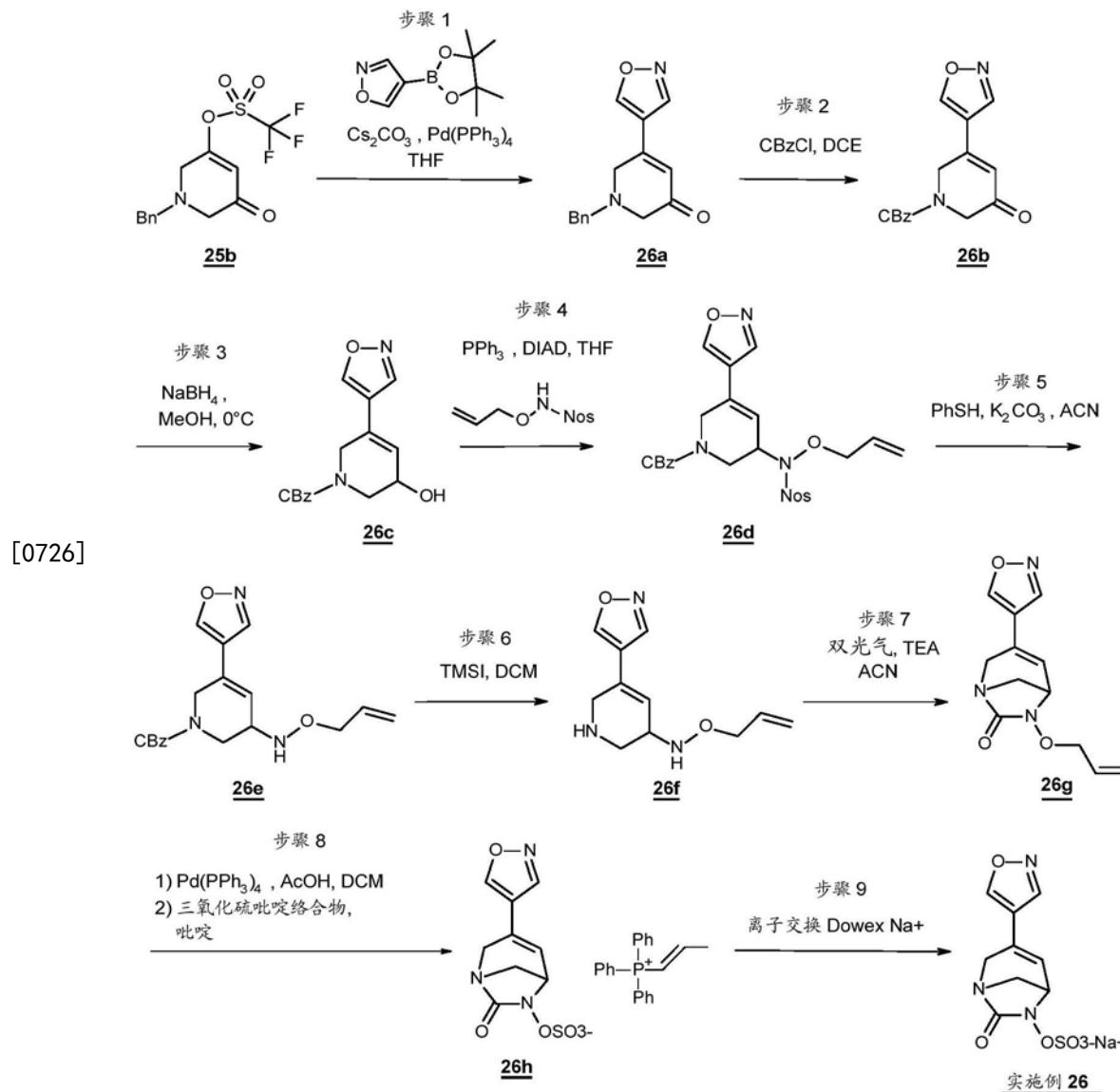
[0722] 利用实施例1(步骤7)中所述的过程，在离子交换(Dowex钠型柱)后，使三苯基-(丙

烯基)-季膦盐[3-(噁唑-2-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(25j)转化为在冻干后为白色固体的[3-(噁唑-2-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例25)(3.9mg,0.013mmol,2步共计17%)。

[0723] MS m/z ([M-H]⁻) 286。

[0724] ¹H NMR (400MHz, D₂O): δ (ppm) 3.23 (d, J=11.3Hz, 1H), 3.45–3.53 (m, 1H), 3.96 (dd, J=17.8/1.5Hz, 1H), 4.05 (dd, J=17.8/2.0Hz, 1H), 4.34 (dd, J=5.2/2.5Hz, 1H), 6.97 (d, J=0.8Hz, 1H), 6.99–7.04 (m, 1H), 7.62 (d, J=0.8Hz, 1H)。

[0725] 实施例26:[3-(异噁唑-4-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠的合成



[0727] 步骤1:中间体1-苄基-5-异噁唑-4-基-2,6-二氢吡啶-3-酮(26a)的制备

[0728] 在密封烧瓶中,在Cs₂CO₃(1.46g,4.47mmol)的存在下,将(1-苄基-5-氧-2,6-二氢吡啶-3-基)三氟甲磺酸酯(25b)(750mg,2.24mmol)和4-异噁唑硼酸频那醇酯(1.62g,3.58mmol)溶解在无水THF(23mL)中。在氩气下,对悬浮液脱气10分钟,并加入Pd(PPh₃)₄(124mg,0.108mmol)。在55℃下,搅拌反应30分钟,直至起始材料(25b)完全转化。过滤混合

物，并在减压下浓缩以得到粗材料，该粗材料在硅胶上通过快速色谱法(甲苯/丙酮：100/0至70/30)纯化后得到为黄色油状物的所需偶联化合物1-苄基-5-异噁唑-4-基-2,6-二氢吡啶-3-酮(26a)(445mg,1.74mmol,78%)。

[0729] MS m/z ([M+H]⁺) 255。

[0730] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 3.31 (bs, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 6.40 (t, J = 1.4Hz, 1H), 7.34–7.42 (m, 5H), 8.49 (s, 1H), 8.60 (s, 1H)。

[0731] 步骤2：中间体3-异噁唑-4-基-5-氧-2,6-二氢吡啶-1-羧酸苄基酯(26b)的制备

[0732] 将1-苄基-5-异噁唑-4-基-2,6-二氢吡啶-3-酮(26a)(601mg,2.36mmol)溶解在DCE(20mL)，并加入氯甲酸苄基酯(1.7mL,11.82mmol)。在室温下搅拌反应混合物16小时。在真空下浓缩反应，并且在硅胶上通过快速色谱法(甲苯/丙酮：100/0至70/30)对粗残余物进行纯化，且随后在C18反相柱上通过色谱法(H₂O/ACN:80/20至0/100)进行纯化以得到化合物3-异噁唑-4-基-5-氧-2,6-二氢吡啶-1-羧酸苄基酯(26b)(632mg,2.12mmol,90%)。

[0733] MS m/z ([M+H]⁺) 299。

[0734] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 4.26 (s, 2H), 4.57 (bs, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.43 (t, J = 1.7Hz, 1H), 7.32–7.42 (m, 5H), 8.53 (s, 1H), 8.77 (bs, 1H)。

[0735] 步骤3：中间体3-羟基-5-异噁唑-4-基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸苄基酯(26c)的制备

[0736] 在0℃下，将3-异噁唑-4-基-5-氧-2,6-二氢吡啶-1-羧酸苄基酯(26b)(632mg,2.12mmol)溶解在MeOH(20mL)中。一小部分一小部分地加入NaBH₄(96mg,2.54mmol)，并且在0℃下，搅拌反应混合物5分钟。在真空下将反应浓缩至约4至5mL的MeOH，随后用EtOAc稀释，并用盐水洗涤。用Na₂S0₄干燥有机层，过滤并浓缩。残余物3-羟基-5-异噁唑-4-基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸苄基酯(26c)无需进一步纯化便可用于下一步。

[0737] MS m/z ([M+H]⁺) 301。

[0738] 步骤4：中间体-3-[烯丙氧基-(2-硝基苯基)磺酰基-氨基]-5-异噁唑-4-基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸苄基酯(26d)的制备

[0739] 利用实施例25(步骤5)中所述的过程，在硅胶上通过快速色谱法(DCM/丙酮：90/10至50/50)纯化后，中间体3-羟基-5-异噁唑-4-基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸苄基酯(26c)(2.10mmol)转化为黄色泡沫形式的3-[烯丙氧基-(2-硝基苯基)磺酰基-氨基]-5-异噁唑-4-基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸苄基酯(26d)(632mg,1.17mmol,56%)。

[0740] MS m/z ([M+H]⁺) 541。

[0741] 步骤5：中间体3-(烯丙氧基氨基)-5-异噁唑-4-基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸苄基酯(26e)的制备

[0742] 利用实施例25(步骤6)中所述的过程，在硅胶上通过快速色谱法(甲苯/丙酮：100/0至80/20)纯化且在C18反相柱上通过色谱法(H₂O/ACN:80/20至15/85)纯化后，中间体3-[烯丙氧基-(2-硝基苯基)磺酰基-氨基]-5-异噁唑-4-基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸苄基酯(26d)(632mg,1.17mmol)转化为黄色泡沫形式的3-(烯丙氧基氨基)-5-异噁唑-4-基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸苄基酯(26e)(92mg,0.259mmol,22%)。

[0743] MS m/z ([M+H]⁺) 356。

[0744] 步骤6：中间体N-烯丙氧基-5-异噁唑-4-基-1,2,3,6-四氢吡啶-3-胺(26f)的制备

[0745] 利用实施例25(步骤7)中所述的过程,在C18反相柱上通过色谱法(H₂O/ACN:98/2至30/70)纯化后,中间体3-(烯丙氧基氨基)-5-异噁唑-4-基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸苄基酯(26e)(92mg,0.259mmol)转化为淡黄色油状物的N-烯丙氧基-5-异噁唑-4-基-1,2,3,6-四氢吡啶-3-胺(26f)(45mg,0.203mmol,79%)。

[0746] MS m/z ([M+H]⁺) 222。

[0747] 步骤7:中间体6-烯丙氧基-3-异噁唑-4-基-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(26g)的制备

[0748] 利用实施例25(步骤8)中所述的过程,在C18反相柱上通过色谱法(H₂O/ACN:100/0至20/80)纯化后,中间体N-烯丙氧基-5-异噁唑-4-基-1,2,3,6-四氢吡啶-3-胺(26f)(45mg,0.203mmol)转化为6-烯丙氧基-3-异噁唑-4-基-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(26g)(9mg,0.036mmol,18%)。

[0749] MS m/z ([M+H]⁺) 248。

[0750] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3.17 (d, J=10.6Hz, 1H), 3.54–3.60 (m, 1H), 3.94 (dd, J=17.3/2.2Hz, 1H), 4.02 (dd, J=5.3/2.2Hz, 1H), 4.08 (dd, J=17.3/0.9Hz, 1H), 4.36–4.50 (m, 2H), 5.29–5.42 (m, 2H), 5.97–6.08 (m, 1H), 6.54–6.58 (m, 1H), 8.34 (s, 2H)。

[0751] 步骤8:中间体三苯基-(丙烯基)-季膦盐[3-(异噁唑-4-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(26h)的制备

[0752] 利用实施例1(步骤6)中所述的过程,在硅胶上通过快速色谱法(DCM/丙酮:100/0至0/100)纯化后,中间体6-烯丙氧基-3-异噁唑-4-基-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(26g)(9mg,0.036mmol)转化为三苯基-(丙烯基)-季膦盐[3-(异噁唑-4-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(26h)。

[0753] MS m/z ([M-H]⁻) 286。

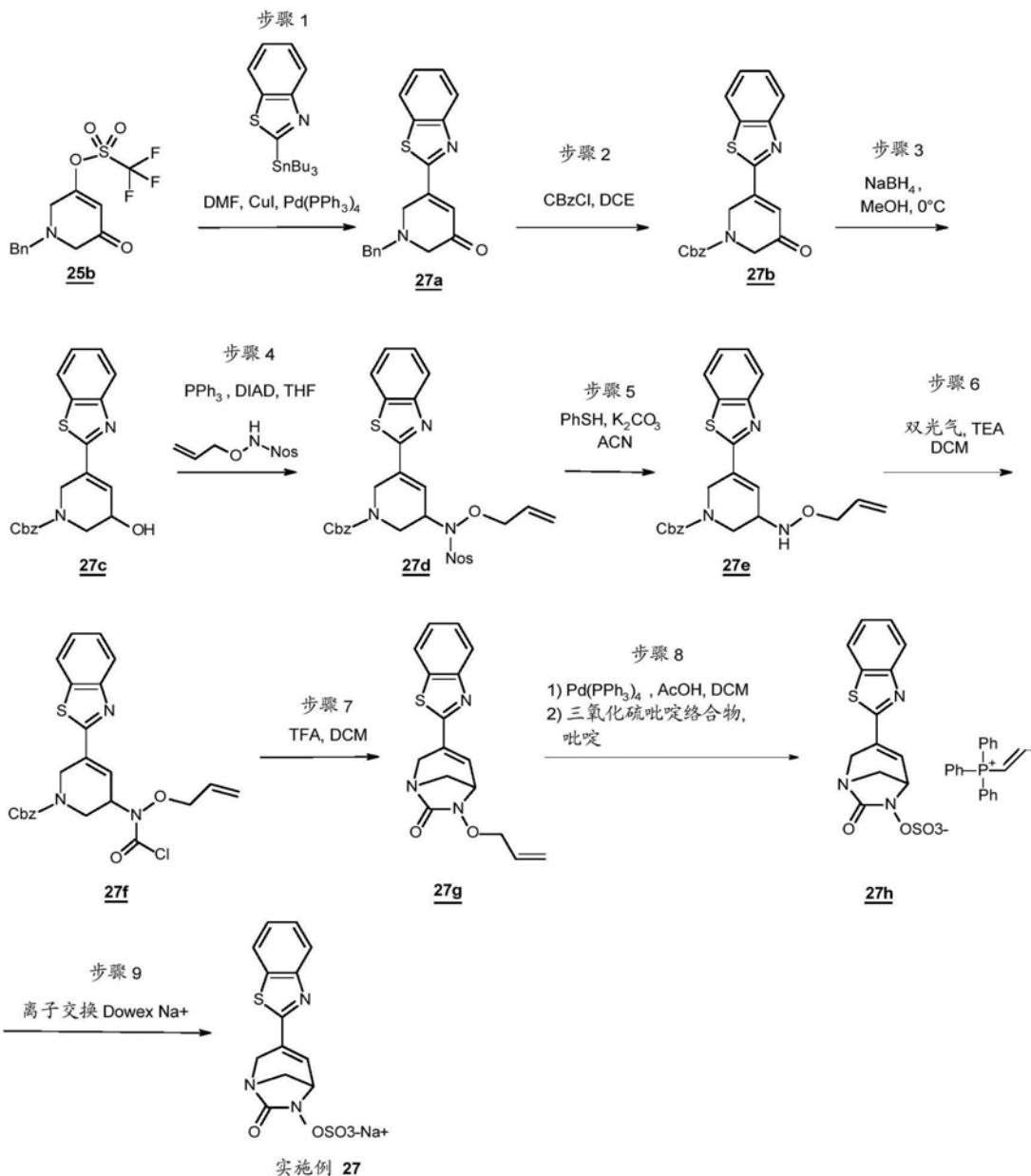
[0754] 步骤9:[3-(异噁唑-4-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠盐(实施例26)的制备

[0755] 利用实施例1(步骤7)中所述的过程,在离子交换(Dowex钠型柱)后,使三苯基-(丙烯基)-季膦盐[3-(异噁唑-4-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(26h)转化为在冻干后为白色固体的[3-(异噁唑-4-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠盐(实施例26)(3.8mg,0.012mmol,2步共计34%)。

[0756] MS m/z ([M-H]⁻) 286。

[0757] ¹H NMR (400MHz, D₂O): δ (ppm) 3.36 (d, J=11.4Hz, 1H), 3.58 (dd, J=11.4/2.4Hz, 1H), 3.96 (dd, J=17.7/0.6Hz, 1H), 4.11 (dd, J=17.7/2.2Hz, 1H), 4.36 (dd, J=5.3/2.7Hz, 1H), 6.57–6.64 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.59 (s, 1H)。

[0758] 实施例27:[3-(1,3-苯并噁唑-2-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠的合成



[0760] 步骤1: 中间体5-(1,3-苯并噻唑-2-基)-1-苄基-2,6-二氢吡啶-3-酮(27a)的制备

[0761] 在密封烧瓶中, 将(1-苄基-5-氧-2,6-二氢吡啶-3-基)三氟甲磺酸酯(25b)(1.51g, 4.503mmol)和2-(三丁基甲锡烷基)-1,3-苯并噻唑(2.1g, 4.954mmol)溶解在无水DMF(45mL)中。在氩气下, 对溶液脱气10分钟, 并依次加入CuI(I)(0.858g, 4.503mmol)和Pd(Ph_3)₄(0.520g, 0.45mmol)。在60℃下, 搅拌反应45分钟, 直至起始材料(25b)完全转化。在Isolute Si-TMT上过滤反应混合物, 在减压下浓缩滤液以得到粗材料, 该粗材料在硅胶上通过快速色谱法(甲苯/丙酮:100/0至70/30)纯化后得到为黄色固体的所需偶联化合物5-(1,3-苯并噻唑-2-基)-1-苄基-2,6-二氢吡啶-3-酮(27a)(0.761g, 2.375mmol, 53%)。

[0762] MS m/z ([M+H]⁺) 321。

[0763] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ(ppm) 3.28(bs, 2H), 3.84(s, 2H), 4.05(bs, 2H), 6.79(t, J=1.7Hz, 1H), 7.28-7.37(m, 5H), 7.44-7.54(m, 2H), 7.87-7.94(m, 1H), 8.03-8.09(m, 1H)。

[0764] 步骤2: 中间体3-(1,3-苯并噻唑-2-基)-5-氧-2,6-二氢吡啶-1-羧酸苄基酯(27b)

的制备

[0765] 利用实施例26(步骤2)中所述的过程,在硅胶上通过快速色谱法(环己烷/乙酸乙酯:100/0至70/30)纯化后,中间体5-(1,3-苯并噻唑-2-基)-1-苄基-2,6-二氢吡啶-3-酮(27a)(761mg,2.375mmol)转化为黄色固体3-(1,3-苯并噻唑-2-基)-5-氧-2,6-二氢吡啶-1-羧酸苄基酯(27b)(621mg,1.704mmol,72%)。

[0766] MS m/z ([M+H]⁺) 365。

[0767] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) :δ (ppm) 4.32 (bs, 2H), 5.02 (bs, 2H), 5.23 (bs, 2H), 6.82 (t, J=1.8Hz, 1H), 7.32-7.39 (m, 5H), 7.46-7.58 (m, 2H), 7.91-7.94 (m, 1H), 8.10-8.13 (m, 1H)。

[0768] 步骤3:中间体5-(1,3-苯并噻唑-2-基)-3-羟基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸苄基酯(27c)的制备

[0769] 在0℃下,将3-(1,3-苯并噻唑-2-基)-5-氧-2,6-二氢吡啶-1-羧酸苄基酯(27b)(0.798g,2.19mmol)溶解在THF/MeOH 1/5(26mL)的混合物中。一小部分一小部分地加入NaBH₄(99mg,2.628mmol),并且在0℃下,搅拌反应混合物30分钟。在真空下将反应浓缩至约4至5mL的MeOH,随后用EtOAc稀释,并用盐水洗涤。用Na₂SO₄干燥有机层,过滤并浓缩。在硅胶上通过快速色谱法(环己烷/EtOAc:95/5至40/60)对粗残余物进行纯化以得到为黄色胶状物的化合物5-(1,3-苯并噻唑-2-基)-3-羟基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸苄基酯(27c)(434mg,1.184mmol,54%)。

[0770] MS m/z ([M+H]⁺) 367。

[0771] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) :δ (ppm) 3.53-3.96 (m, 2H), 4.40-4.78 (m, 3H), 5.20 (s, 2H), 6.74-6.79 (m, 1H), 7.30-7.49 (m, 7H), 7.82-7.85 (m, 1H), 7.98-8.01 (m, 1H)。

[0772] 步骤4:中间体3-[烯丙氧基-(2-硝基苯基)磺酰基-氨基]-5-(1,3-苯并噻唑-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-碳酸苄基酯(27d)的制备

[0773] 利用实施例25(步骤5)中所述的过程,在硅胶上通过快速色谱法(环己烷/EtOAc:100/0至50/50)且在C18反相柱上通过色谱法(H₂O/ACN:70/30至0/100)纯化后,中间体5-(1,3-苯并噻唑-2-基)-3-羟基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸苄基酯(27c)(434mg,1.184mmol)转化为白色泡沫形式的3-[烯丙氧基-(2-硝基苯基)磺酰基-氨基]-5-(1,3-苯并噻唑-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-碳酸苄基酯(27d)(631mg,1.040mmol,88%)。

[0774] MS m/z ([M+H]⁺) 607, ([2M+H]⁺) 1213。

[0775] 步骤5:中间体3-(烯丙氧基氨基)-5-(1,3-苯并噻唑-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸苄基酯(27e)的制备

[0776] 利用实施例25(步骤6)中所述的过程,在硅胶上通过快速色谱法(环己烷/EtOAc:100/0至0/100)纯化后,中间体3-[烯丙氧基-(2-硝基苯基)磺酰基-氨基]-5-(1,3-苯并噻唑-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-碳酸苄基酯(27d)(752mg,1.24mmol)转化为黄色胶状物形式的3-(烯丙氧基氨基)-5-(1,3-苯并噻唑-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸苄基酯(27e)(355mg,0.842mmol,68%)。

[0777] MS m/z ([M+H]⁺) 422, ([2M+H]⁺) 843。

[0778] 步骤6:3-[烯丙氧基(氯甲酰基)氨基]-5-(1,3-苯并噻唑-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸苄基酯(27f)的制备

[0779] 在0℃、氮气气氛下,将TEA(200μL,1.433mmol)加入至3-(烯丙氧基氨基)-5-(1,3-

苯并噻唑-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸苄基酯(27e) (302mg, 0.716mmol)的无水DCM (7.2mL) 溶液中, 随后加入双光气(112μL, 0.931mmol)。在0℃下搅拌5分钟, 用DCM (10mL) 稀释, 用盐水(5mL) 洗涤。用Na₂SO₄干燥有机层, 在减压下进行浓缩以得到化合物3-[烯丙氧基(氯甲酰基)氨基]-5-(1,3-苯并噻唑-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸苄基酯(27f), 其无需进一步纯化便可用于下一步。

[0780] MS m/z ([M+H]⁺) 484/486。

[0781] 步骤7: 中间体6-烯丙氧基-3-(1,3-苯并噻唑-2-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(27g)的制备

[0782] 在氮气气氛下, 将TFA (5.8mL) 一滴一滴地加入至3-[烯丙氧基(氯甲酰基)氨基]-5-(1,3-苯并噻唑-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸苄基酯(27f) (0.716mmol) 的无水DCM (1.4mL) 溶液中。在室温下搅拌过夜后, 在40℃下, 加热反应混合物20小时。在真空下浓缩反应混合物, 并且直接在硅胶上通过快速色谱法(环己烷/EtOAc: 100/0至50/50) 进行纯化以得到为橘色胶状物形式的化合物6-烯丙氧基-3-(1,3-苯并噻唑-2-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(27g) (85.6mg, 0.273mmol, 2步共计38%)。

[0783] MS m/z ([M+H]⁺) 314, ([2M+H]⁺) 627。

[0784] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3.21 (d, J=10.9Hz, 1H), 3.62 (dd, J=10.9/2.9Hz, 1H), 4.14 (dd, J=5.2/2.7Hz, 1H), 4.31 (dd, J=18.0/2.1Hz, 1H), 4.42-4.57 (m, 3H), 5.31-5.42 (m, 2H), 5.96-6.10 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.37-7.49 (m, 2H), 7.82-7.85 (m, 1H), 7.96-7.99 (m, 1H)。

[0785] 步骤8: 中间体三苯基-(丙烯基)-季膦盐[3-(1,3-苯并噻唑-2-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(27h)的制备

[0786] 利用实施例1(步骤6)中所述的过程, 在硅胶上通过快速色谱法(DCM/丙酮: 100/0至0/100) 纯化后, 中间体6-烯丙氧基-3-(1,3-苯并噻唑-2-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(27g) (98mg, 0.313mmol) 转化为三苯基-(丙烯基)-季膦盐[3-(1,3-苯并噻唑-2-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(27h)。

[0787] MS m/z ([M-H]⁻) 352。

[0788] MS m/z ([M+H]⁺) 303 (三苯基-丙烯基-季膦盐)。

[0789] 步骤9: [3-(1,3-苯并噻唑-2-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例27)的制备

[0790] 利用实施例1(步骤7)中所述的过程, 在离子交换(Dowex钠型柱)后, 使三苯基-(丙烯基)-季膦盐[3-(1,3-苯并噻唑-2-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(27h) 转化为在冻干后为白色固体的[3-(1,3-苯并噻唑-2-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例27) (53mg, 0.141mmol, 3步共计45%)。

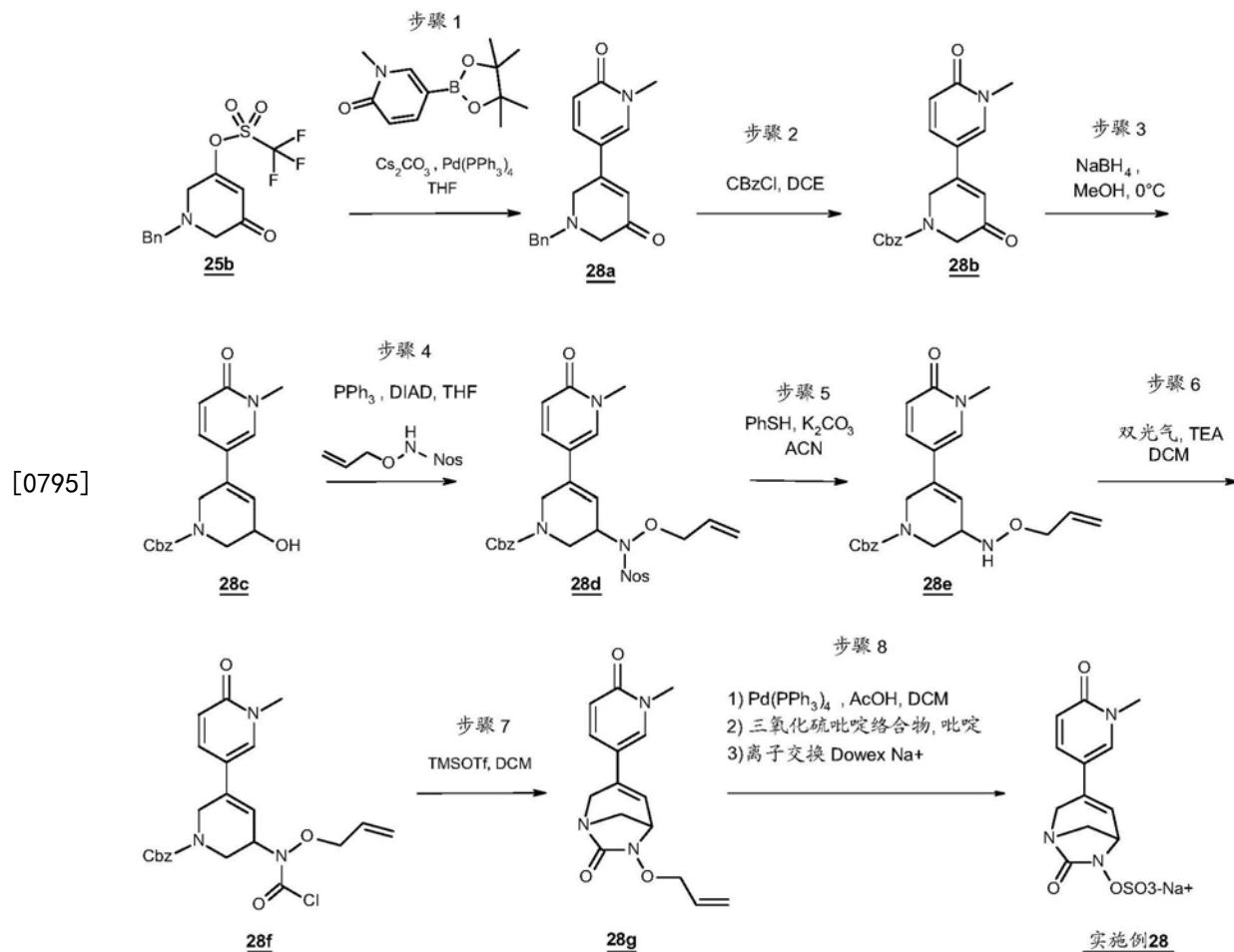
[0791] MS m/z ([M+H]⁺) 354。

[0792] MS m/z ([M-H]⁻) 352。

[0793] ¹H NMR (300MHz, D₂O): δ (ppm) 3.41 (d, J=11.4Hz, 1H), 3.73 (dd, J=11.4/2.9Hz, 1H), 4.22 (d, J=1.7Hz, 2H), 4.57 (dd, J=5.3/2.6Hz, 1H), 7.14 (dd, J=5.4/1.3Hz, 1H), 7.39-7.48 (m, 2H), 7.61-7.65 (m, 1H), 7.79-7.82 (m, 1H)。

[0794] 实施例28: [3-(1-甲基-6-氧-3-吡啶基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-

6-基]硫酸钠的合成



[0796] 步骤1: 中间体1-苄基-5-(1-甲基-6-氧-3-吡啶基)-2,6-二氢吡啶-3-酮 (28a) 的制备

[0797] 利用实施例26(步骤1)中所述的过程, 使用1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)吡啶-2-酮(785mg, 3.34mmol)并在硅胶上通过快速色谱法(DCM/iPrOH: 100/0至80/20)纯化后, 中间体(1-苄基-5-氧-2,6-二氢吡啶-3-基)三氟甲磺酰酯(25b)(800mg, 2.39mmol)转化为黄色油状物形式的1-苄基-5-(1-甲基-6-氧-3-吡啶基)-2,6-二氢吡啶-3-酮(28a)(395mg, 1.34mmol, 56%)。

[0798] MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 295。

[0799] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3.25 (bs, 2H), 3.54 (bs, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.78 (bs, 2H), 6.33 (t, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 6.63 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.41 (m, 5H), 7.47 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.52 (dd, $J=9.5/2.7\text{Hz}$, 1H)。

[0800] 步骤2: 中间体3-(1-甲基-6-氧-3-吡啶基)-5-氧-2,6-二氢吡啶-1-羧酸苄基酯(28b)的制备

[0801] 将1-苄基-5-(1-甲基-6-氧-3-吡啶基)-2,6-二氢吡啶-3-酮(28a)(395mg, 1.34mmol)溶解在DCE(15mL), 并加入CbzCl(0.67mL, 4.70mmol)。在55°C下, 搅拌反应混合物1小时。在真空下浓缩反应, 并且在硅胶上通过快速色谱法(甲苯/丙酮: 100/0至50/50)对粗残余物进行纯化以得到化合物3-(1-甲基-6-氧-3-吡啶基)-5-氧-2,6-二氢吡啶-1-羧酸苄

基酯(28b) (341mg, 1.01mmol, 75%)。

[0802] MS m/z ([M+H]⁺) 339。

[0803] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 3.62 (s, 3H), 4.22 (bs, 2H), 4.56 (bs, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.37 (t, J=1.6Hz, 1H), 6.65 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.31-7.44 (m, 5H), 7.53-7.75 (m, 2H)。

[0804] 步骤3: 中间体3-羟基-5-(1-甲基-6-氧-3-吡啶基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸苄基酯(28c)的制备

[0805] 在0℃下, 将3-(1-甲基-6-氧-3-吡啶基)-5-氧-2,6-二氢吡啶-1-羧酸苄基酯(28b) (341mg, 1.01mmol) 溶解在含CeCl₃七水合物(431mg, 1.16mmol) 的MeOH (10mL) 和THF (3mL) 中。一小部分一小部分地加入NaBH₄ (44mg, 1.16mmol), 并且在0℃下, 搅拌反应混合物15分钟。在真空下将反应浓缩至约4至5mL的MeOH, 随后用EtOAc稀释。过滤混合物, 冷却至0℃。用0.2N HCl水性溶液将pH调节至4~5。用Na₂SO₄干燥有机层, 过滤并并浓缩。3-羟基-5-(1-甲基-6-氧-3-吡啶基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸苄基酯(28c) (341mg, 1.00mmol, 99%) 无需进一步纯化便可用于下一步。

[0806] MS m/z ([M+H]⁺) 341。

[0807] 步骤4: 中间体3-[烯丙氧基-(2-硝基苯基)磺酰基-氨基]-5-(1-甲基-6-氧-3-吡啶基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-碳酸苄基酯(28d)的制备

[0808] 利用实施例25(步骤5)中所述的过程, 在硅胶上通过快速色谱法(DCM/iPrOH:100/0至70/30)纯化后, 中间体3-羟基-5-(1-甲基-6-氧-3-吡啶基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸苄基酯(28c) (1.00mmol) 转化为黄色泡沫形式的3-[烯丙氧基-(2-硝基苯基)磺酰基-氨基]-5-(1-甲基-6-氧-3-吡啶基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-碳酸苄基酯(28d) (431mg, 0.74mmol, 74%)。

[0809] MS m/z ([M+H]⁺) 581。

[0810] 步骤5: 中间体3-(烯丙氧基氨基)-5-(1-甲基-6-氧-3-吡啶基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸苄基酯(28e)的制备

[0811] 利用实施例25(步骤6)中所述的过程, 在C18反相柱上通过色谱法(H₂O/ACN:90/10至0/100)纯化后, 中间体3-[烯丙氧基-(2-硝基苯基)磺酰基-氨基]-5-(1-甲基-6-氧-3-吡啶基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-碳酸苄基酯(28d) (431mg, 0.74mmol) 转化为黄色泡沫形式的3-(烯丙氧基氨基)-5-(1-甲基-6-氧-3-吡啶基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸苄基酯(28e) (199mg, 0.503mmol, 68%)。

[0812] MS m/z ([M+H]⁺) 396。

[0813] 步骤6: 中间体N-烯丙氧基-N-[1-甲基-5-(1-甲基-6-氧-3-吡啶基)-3,6-二氢-2H-吡啶-3-基]氨基甲酰氯(28f)的制备

[0814] 在0℃、惰性气氛下, 在TEA (140μL, 1.01mmol) 的存在下, 将双光气 (79μL, 0.654mmol) 加入至3-(烯丙氧基氨基)-5-(1-甲基-6-氧-3-吡啶基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸苄基酯(28e) (199mg, 0.503mmol) 的无水DCM (5mL) 溶液中。在室温下搅拌30分钟后, 用DCM (5mL) 稀释反应, 并用2M NaH₂PO₄水性溶液 (3mL) 洗涤。用Na₂SO₄干燥有机层, 过滤并浓缩。在C18反相柱上通过色谱法(H₂O/ACN:98/2至50/50) 对粗材料进行纯化以得到浅黄色泡沫形式的N-烯丙氧基-N-[1-甲基-5-(1-甲基-6-氧-3-吡啶基)-3,6-二氢-2H-吡啶-3-基]氨基甲酰氯(28f) (183mg, 0.400mmol, 80%)。

[0815] MS m/z ([M+H]⁺) 458/460。

[0816] 步骤7: 中间体6-烯丙氧基-3-(1-甲基-6-氧-3-吡啶基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(28g)的制备

[0817] 在惰性气氛下, 将中间体N-烯丙氧基-N-[1-甲基-5-(1-甲基-6-氧-3-吡啶基)-3,6-二氢-2H-吡啶-3-基]氨基甲酰氯(28f) (120mg, 0.262mmol) 溶解在无水DCM (2.6mL) 中。加入TBDMSOTf (237μL, 1.31mmol), 并且将所得到的溶液升温至45℃, 并持续24小时。将反应混合物冷却至0℃, 加入TEA ((1.18mL, 8.50mmol), 并在减压下进行浓缩。用DCM (5mL) 稀释残余物, 并用2M NaH₂PO₄水性溶液 (3mL) 洗涤。用Na₂SO₄干燥有机层, 过滤并在减压下进行干燥, 在C18反相柱上通过色谱法 (H₂O/ACN: 98/2至50/50) 对粗残余物进行纯化以得到6-烯丙氧基-3-(1-甲基-6-氧-3-吡啶基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(28g) (41mg, 0.143mmol, 54%)

[0818] MS m/z ([M+H]⁺) 288。

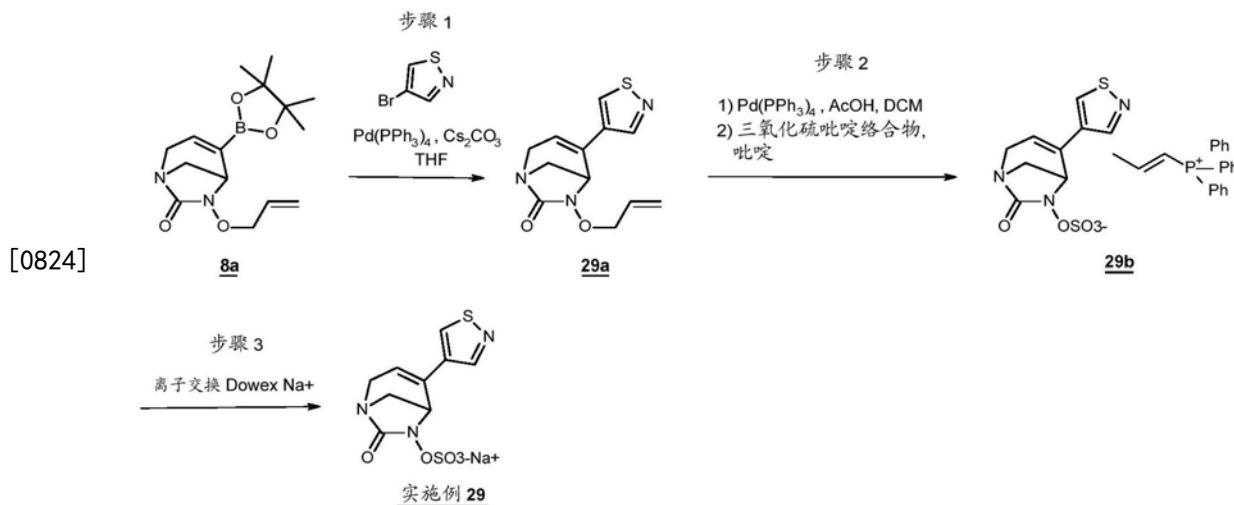
[0819] 步骤8: [3-(1-甲基-6-氧-3-吡啶基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例28)的制备

[0820] 在惰性气氛下, 将Pd(PPh₃)₄ (81mg, 0.070mmol) 一次性加入至6-烯丙氧基-3-(1-甲基-6-氧-3-吡啶基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(28g) (40mg, 0.140mmol) 和冰AcOH (16μL, 0.279mmol) 的无水DCM (2.8mL) 溶液中。在室温下搅拌2小时后, 反应完全。将无水吡啶 (2.8mL) 加入至该溶液中, 随后加入三氧化硫吡啶络合物 (111mg, 0.698mmol), 并保护所得到的悬浮液使其免受光的影响且在室温下搅拌过夜。在真空下浓缩反应混合物, 用DCM稀释, 并过滤。在真空下, 干燥滤液, 并稀释在ACN (0.5mL), 施加至Dowex钠型柱(储存在2N NaOH的水性溶液中并且用H₂O清洗至中性pH的 Dowex® 50WX8氢型)。合并含所需化合物的部分, 冷冻并冻干以最终得到为钠盐形式的所需化合物与非硫酸化的化合物的混合物 (16mg)。用吡啶稀释该混合物, 并且加入三氧化硫吡啶络合物 (52mg, 0.324mmol)。保护所得到的悬浮液使其免受光的影响并升温至45℃, 持续60小时。在减压下去除溶剂, 用H₂O (5mL) 稀释残余物, 并浓缩至约400μL。将该悬浮液施加至Dowex钠型柱(储存在2N NaOH的水性溶液中并且用H₂O清洗至中性pH的 Dowex® 50WX8氢型)。合并各部分, 浓缩至干, 并在C18反相柱上通过色谱法 (H₂O/ACN: 98/2至80/20) 进行纯化。将合并的部分冷冻干燥以得到[3-(1-甲基-6-氧-3-吡啶基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例28) (3.8mg, 0.011mmol, 7%)。

[0821] MS m/z ([M-H]⁻) 326。

[0822] ¹H NMR (400MHz, D₂O) : δ (ppm) 3.29 (d, J=11.1Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.55 (dd, J=11.1/2.4Hz, 1H), 3.96 (d, J=17.7Hz, 1H), 4.08 (dd, J=17.7/2.4Hz, 1H), 4.35 (dd, J=5.6/2.7Hz, 1H), 6.48 (d, J=9.4Hz, 1H), 6.52-6.54 (m, 1H), 7.51 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.61 (d, J=9.4/2.4Hz, 1H)。

[0823] 实施例29: [4-(异噻唑-4-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠的合成



[0825] 步骤1: 中间体6-烯丙氧基-4-(异噻唑-4-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(29a)的制备

[0826] 在惠顿瓶中,将(6-烯丙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(8a)(150mg,0.490mmol)、4-溴-异噻唑(121mg,0.735mmol)、干燥的Cs₂CO₃(319mg,0.98mmol)溶解在无水THF(9.8mL)中。在氩气下,对溶液脱气5分钟,并加入Pd(PPh₃)₄催化剂(113mg,0.098mmol)。在80℃下,于微波下搅拌反应混合物2小时。过滤混合物并在减压下进行浓缩以得到粗材料,该粗材料通过制备型TLC(DCM/EtOAc:80/20)纯化后得到为胶状物形式的6-烯丙氧基-4-(异噻唑-4-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(29a)(61.5mg,0.233mmol,48%)。

[0827] MS m/z ([M+H]⁺) 264。

[0828] MS m/z ([M-H]⁻) 262。

[0829] ¹H NMR(300MHz,CDCl₃):δ(ppm) 3.15(d,J=10.8Hz,1H),3.62(dd,J=10.8/3.0Hz,1H),3.81-4.01(m,2H),4.17-4.18(m,1H),4.39-4.53(m,2H),5.29-5.39(m,2H),5.95-6.08(m,2H),8.45(s,1H),8.53(s,1H)。

[0830] 步骤2: 中间体三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(异噻唑-4-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(29b)的制备

[0831] 利用实施例1(步骤6)中所述的过程,在硅胶上通过快速色谱法(DCM/丙酮:100/0至20/80)纯化后,中间体6-烯丙氧基-4-(异噻唑-4-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(29a)(61.5mg,0.233mmol)转化为非晶状固体三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(异噻唑-4-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(29b)(95mg)。

[0832] MS m/z ([M+H]⁺) 304。

[0833] MS m/z ([M-H]⁻) 302。

[0834] MS m/z ([M+H]⁺) 303(三苯基-丙烯基-季膦盐)。

[0835] 步骤3:[4-(异噻唑-4-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例29)的制备

[0836] 利用实施例1(步骤7)中所述的过程,在离子交换(Dowex钠型柱)后,使三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(异噻唑-4-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(29b)(95mg)转化为在冻干后为白色非晶状固体的[4-(异噻唑-4-基)-7-氧-1,6-二氮杂双

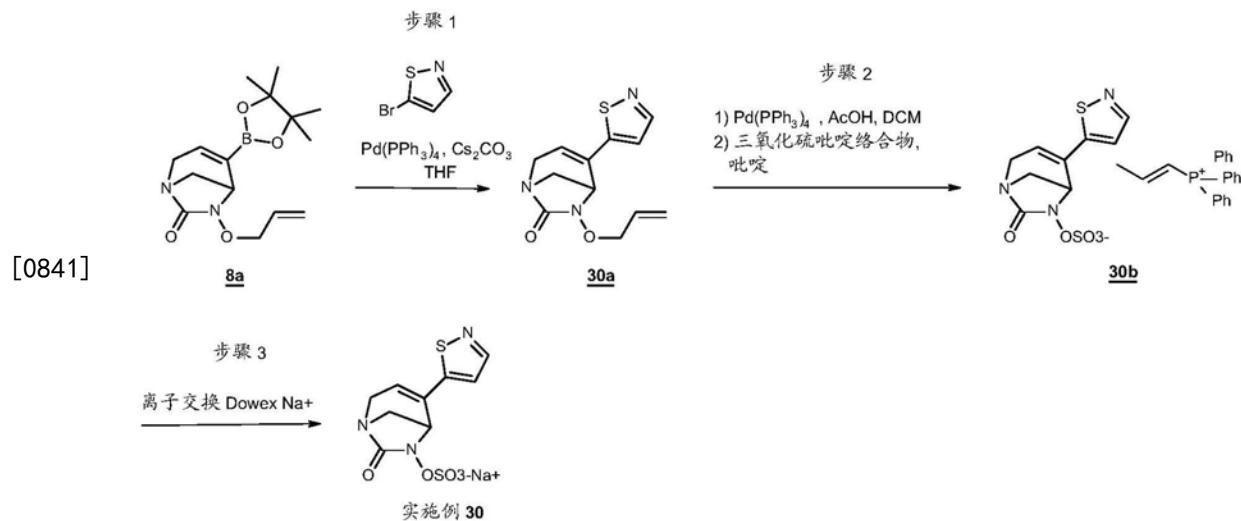
环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(48mg,0.147mmol,2步共计63%)。

[0837] MS m/z ([M+H]⁺) 304。

[0838] MS m/z ([M-H]⁻) 302。

[0839] ¹H NMR (300MHz,D₂O): δ (ppm) 3.47 (d, J=11.3Hz, 1H), 3.74 (dd, J=11.4/3.1Hz, 1H), 3.86 (dd, J=19.0/3.5Hz, 1H), 4.04 (dd, J=19.0/2.1Hz, 1H), 4.76 (d, J=3.6Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.80 (s, 1H)。

[0840] 实施例30: [4-(异噻唑-5-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠的合成



[0842] 步骤1: 中间体6-烯丙氧基-4-(异噻唑-5-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(30a)的制备

[0843] 在惠顿瓶中,将(6-烯丙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(8a)(150mg,0.490mmol)、5-溴-异噻唑(121mg,0.735mmol)、干燥的Cs₂CO₃(319mg,0.98mmol)溶解在无水THF(4.9mL)中。在氩气下,对溶液脱气5分钟,并加入Pd(PPh₃)₄催化剂(113mg,0.098mmol)。在微波下,于80℃下搅拌反应混合物1小时30分钟并于100℃下搅拌反应混合物2小时。用EtOAc稀释反应混合物,用H₂O洗涤。用Na₂S₂O₄干燥,过滤并在减压下进行浓缩以得到粗材料,该粗材料通过制备型TLC(环己烷/EtOAc:40/60)纯化后得到无色胶状物形式的所需产物6-烯丙氧基-4-(异噻唑-5-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(30a)(64.8mg,0.246mmol,50%)。

[0844] MS m/z ([M+H]⁺) 264。

[0845] ¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ (ppm) 3.21 (d, J=10.9Hz, 1H), 3.62 (dd, J=10.9/3.0Hz, 1H), 3.81-4.02 (m, 2H), 4.18-4.20 (m, 1H), 4.38-4.52 (m, 2H), 5.29-5.39 (m, 2H), 5.95-6.10 (m, 2H), 7.13 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.39 (d, J=1.8Hz, 1H)。

[0846] 步骤2: 中间体三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(异噻唑-5-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(30b)的制备

[0847] 利用实施例1(步骤6)中所述的过程,在硅胶上通过快速色谱法(DCM/丙酮:100/0至30/70)纯化后,中间体6-烯丙氧基-4-(异噻唑-5-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(30a)(65mg,0.246mmol)转化为苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(异噻唑-5-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(30b)(79.3mg)。

[0848] MS m/z ([M+H]⁺) 304。

[0849] MS m/z ([M-H]⁻) 302。

[0850] MS m/z ([M+H]⁺) 303 (三苯基-丙烯基-季膦盐)。

[0851] 步骤3: [4-(异噻唑-5-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例30)的制备

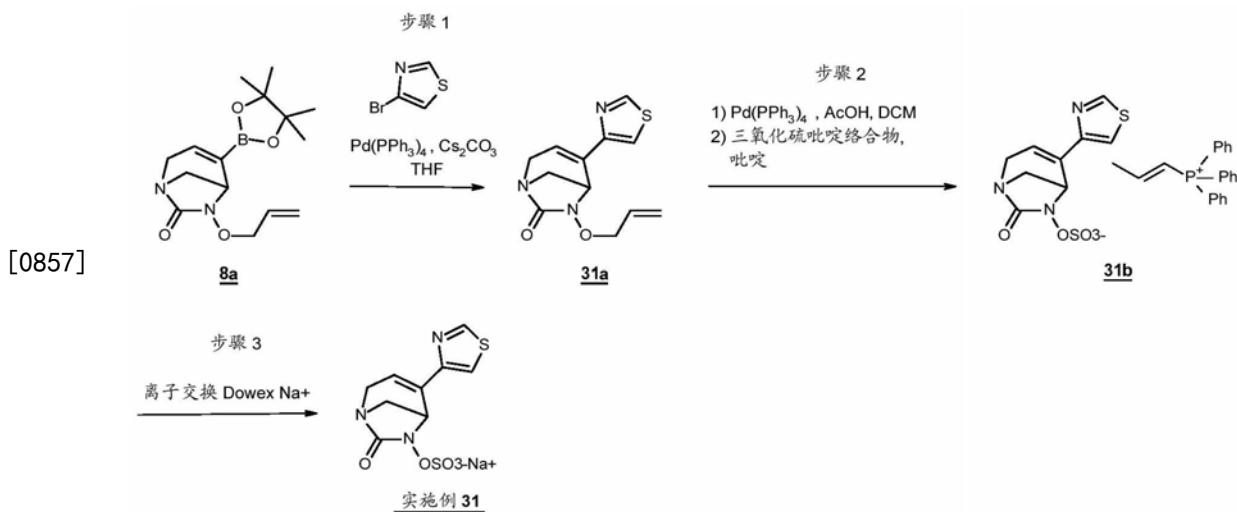
[0852] 利用实施例1(步骤7)中所述的过程,在离子交换(Dowex钠型柱)后,使三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(异噻唑-5-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(31b)转化为在冻干后为白色非晶状固体的[4-(异噻唑-5-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例30)(36mg,0.111mmol,2步共计45%)。

[0853] MS m/z ([M+H]⁺) 304。

[0854] MS m/z ([M-H]⁻) 302。

[0855] ¹H NMR (300MHz,D₂O): δ (ppm) 3.50 (d,J=11.4Hz,1H), 3.74-3.79 (m,1H), 3.90 (dd,J=19.4/3.6Hz,1H), 4.06 (dd,J=19.4/2.3Hz,1H), 4.76-4.77 (m,1H), 6.15-6.30 (m,1H), 7.37 (d,J=1.9Hz,1H), 8.43 (d,J=1.9Hz,1H)。

[0856] 实施例31: [4-(噻唑-4-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠的合成



[0858] 步骤1: 中间体6-烯丙氧基-4-(噻唑-4-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(31a)的制备

[0859] 在惠顿瓶中,将(6-烯丙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(8a)(114mg,0.372mmol)、4-溴噻唑(91mg,0.558mmol)、干燥的Cs₂CO₃(242mg,0.74mmol)溶解在无水THF(3.7mL)中。在氩气下,对溶液脱气5分钟,并加入Pd(PPh₃)₄催化剂(86mg,0.074mmol)。在100℃下,于微波下搅拌反应混合物5小时。用EtOAc稀释反应混合物,用H₂O洗涤。用Na₂SO₄干燥有机相,过滤并在减压下进行浓缩以得到粗材料,该粗材料通过制备型TLC(二氯甲烷/EtOAc:60/40)纯化后得到为无色胶状物形式的所需产物6-烯丙氧基-4-(噻唑-4-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(31a)(31mg,0.118mmol,32%)。

[0860] MS m/z ([M+H]⁺) 264。

[0861] ¹H NMR (300MHz,CDCl₃): δ (ppm) 3.21 (d,J=10.8Hz,1H), 3.63 (dd,J=10.8/3.1Hz,

1H), 3.85–4.04 (m, 2H), 4.36–4.49 (m, 2H), 4.52–4.53 (m, 1H), 5.26–5.36 (m, 2H), 5.93–6.06 (m, 1H), 6.36–6.39 (m, 1H), 7.22 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.77 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H)。

[0862] 步骤2: 中间体三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(噻唑-4-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(31b)的制备

[0863] 利用实施例1(步骤6)中所述的过程,在硅胶上通过快速色谱法(DCM/丙酮:100/0至30/70)纯化后,中间体6-烯丙氧基-4-(噻唑-4-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(31a)(30mg,0.114mmol)转化为非晶状固体三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(噻唑-4-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(31b)(34.6mg)。

[0864] MS m/z ([M+H]⁺) 304。

[0865] MS m/z ([M-H]⁻) 302。

[0866] MS m/z ([M+H]⁺) 303 (三苯基-丙烯基-季膦盐)。

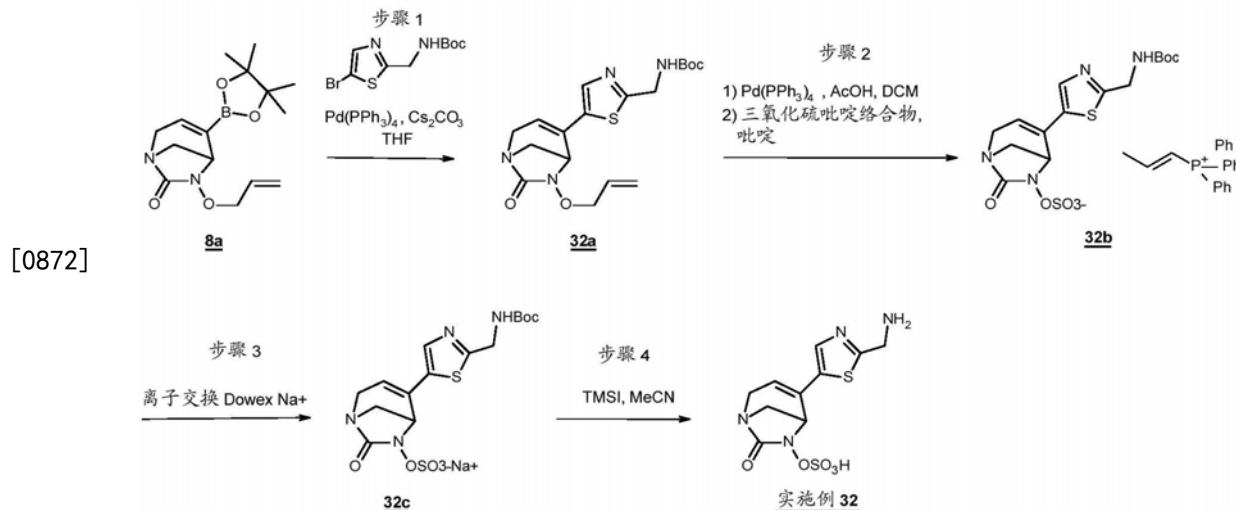
[0867] 步骤3: [4-(噻唑-4-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例31)的制备

[0868] 利用实施例1(步骤7)中所述的过程,在离子交换(Dowex钠型柱)后,使三苯基-(丙烯基)-季膦盐[4-(噻唑-4-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(31b)(34.6mg)转化为在冻干后为白色非晶状固体的[4-(噻唑-4-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例31)(13mg,0.040mmol,2步共计35%)。

[0869] MS m/z ([M-H]⁻) 302。

[0870] ¹H NMR (300MHz, D₂O): δ (ppm) 3.49 (d, $J=11.3\text{Hz}$, 1H), 3.74–3.79 (m, 1H), 3.91 (dd, $J=19.1/3.6\text{Hz}$, 1H), 4.10 (dd, $J=19.1/2.2\text{Hz}$, 1H), 4.90–4.91 (m, 1H), 6.40–6.43 (m, 1H), 7.60 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.98 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H)。

[0871] 实施例32: [4-[2-(氨甲基)噻唑-5-基]-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠的合成



[0873] 步骤1: 中间体6-烯丙氧基-4-[2-[(叔丁氧羰基氨基)甲基]噻唑-5-基]-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(32a)的制备

[0874] 在惠顿瓶中,将(6-烯丙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(8a)(269mg,0.879mmol)、叔丁基((2-溴噻唑-5-基)甲基)氨基甲酸酯(309mg,1.054mmol)、干燥的Cs₂CO₃(573mg,1.76mmol)溶解在无水THF

(8.8mL) 中。在氩气下,对溶液脱气5分钟,并加入Pd (PPh₃)₄ (203mg,0.176mmol)。在80℃下,于微波下搅拌反应5小时。用EtOAc稀释反应混合物,用H₂O洗涤。用Na₂SO₄干燥有机相,过滤并在减压下进行浓缩以得到粗材料,该粗材料通过制备型TLC(环己烷/EtOAc:70/30至30/70)纯化后得到无色胶状物形式的所需产物6-烯丙氧基-4-[2-[(叔丁氧羰基氨基)甲基]噻唑-5-基]-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(32a) (132mg,0.336mmol,38%)。

[0875] MS m/z ([M+H]⁺) 393。

[0876] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1.39 (s, 9H), 3.08 (d, J=11.0Hz, 1H), 3.54 (dd, J=11.0/3.0Hz, 1H), 3.78 (dd, J=19.4/2.4Hz, 1H), 3.91 (dd, J=19.4/3.4Hz, 1H), 4.31-4.42 (m, 4H), 4.78-4.79 (m, 1H), 4.91 (bs, 1H), 5.16-5.28 (m, 2H), 5.85-5.99 (m, 1H), 6.20-6.22 (m, 1H), 7.48-7.49 (m, 1H)。

[0877] 步骤2:中间体三苯基-(丙烯基)季膦盐[4-[2-[(叔丁氧羰基氨基)甲基]噻唑-5-基]-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(32b)的制备

[0878] 利用实施例1(步骤6)中所述的过程,在硅胶上通过快速色谱法(DCM/丙酮:100/0至30/70)纯化后,中间体6-烯丙氧基-4-[2-[(叔丁氧羰基氨基)甲基]噻唑-5-基]-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(32a) (150mg,0.382mmol)转化为非晶状固体三苯基-(丙烯基)季膦盐[4-[2-[(叔丁氧羰基氨基)甲基]噻唑-5-基]-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(32b)。

[0879] MS m/z ([M+H]⁺) 432。

[0880] MS m/z ([M-H]⁻) 431。

[0881] MS m/z ([M+H]⁺) 303 (三苯基-丙烯基-季膦盐)。

[0882] 步骤3:[4-[2-[(叔丁氧羰基氨基)甲基]噻唑-5-基]-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(32c)的制备

[0883] 利用实施例1(步骤7)中所述的过程,在离子交换(Dowex钠型柱)后,使三苯基-(丙烯基)季膦盐[4-[2-[(叔丁氧羰基氨基)甲基]噻唑-5-基]-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(32b)转化为在冻干后为白色非晶状固体的[4-[2-[(叔丁氧羰基氨基)甲基]噻唑-5-基]-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(32c) (43.4mg,0.092mmol,2步共计24%)。

[0884] MS m/z ([M-H]⁻) 431。

[0885] ¹H NMR (300MHz, D₂O) : δ (ppm) 1.41 (s, 9H), 3.43 (d, J=11.3Hz, 1H), 3.75-3.80 (m, 1H), 3.88 (dd, J=19.6/3.6Hz, 1H), 4.06 (dd, J=19.6/2.3Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.94 (dd, J=2.8/1.2Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 7.60 (bs, 1H)。

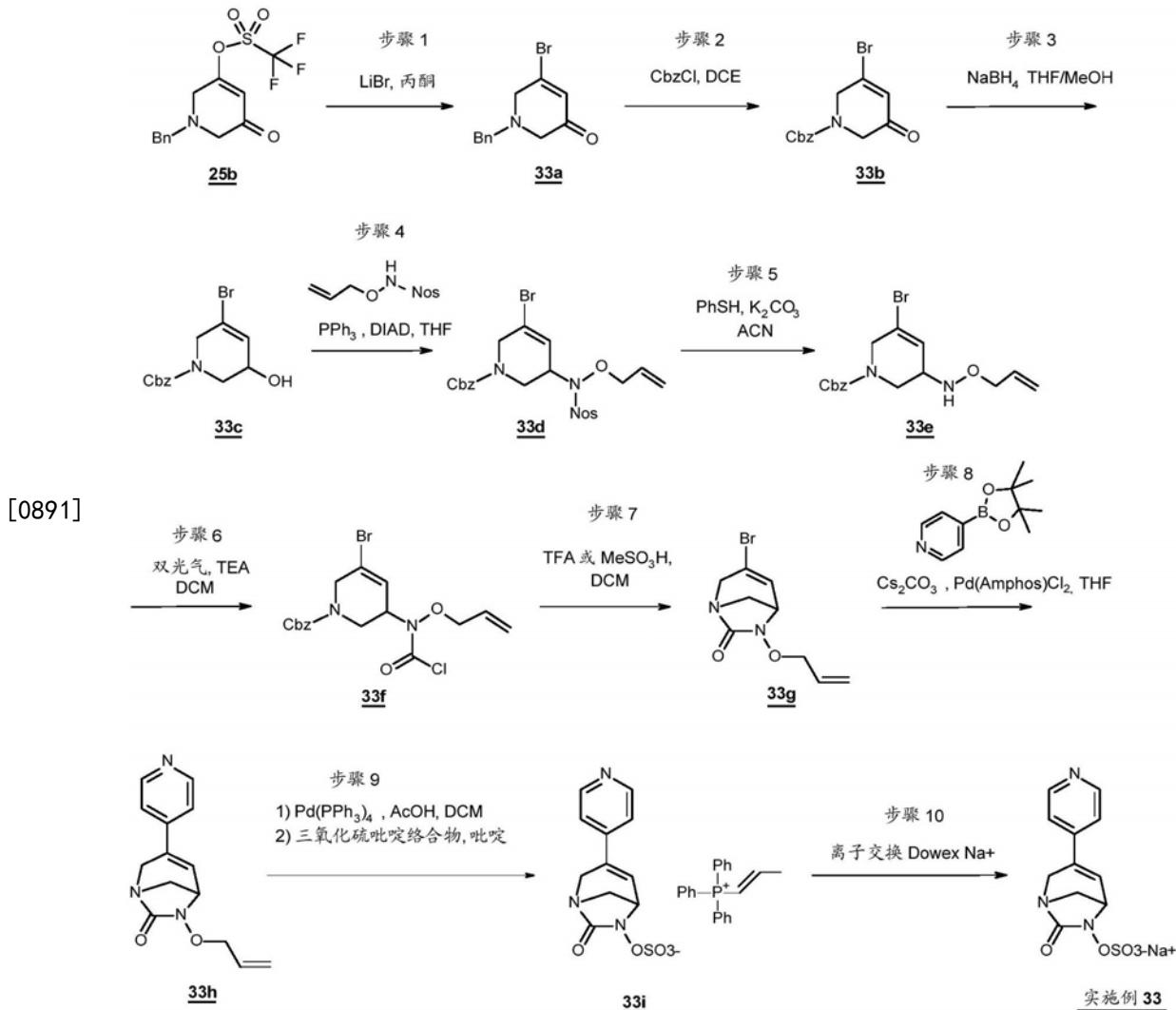
[0886] 步骤4:[4-[2-(氨甲基)噻唑-5-基]-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸氢盐(实施例32)的制备

[0887] 在惠顿瓶中,将[4-[2-[(叔丁氧羰基氨基)甲基]噻唑-5-基]-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(32c) (20mg,48.4μmol)溶解在无水ACN (0.485mL)中,并加入TMSI (25μL,0.174mmol)。在室温下6小时后,过滤所形成的固体,并用冷ACN洗涤。随后,在C18反相柱上通过快速色谱法(H₂O/CAN:98/2)进行纯化以得到冻干后为白色非晶状固体的所需化合物[4-[2-(氨甲基)噻唑-5-基]-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸氢盐(实施例32) (3.4mg,10.2μmol,21%)。

[0888] MS m/z ([M-H]⁻) 331。

[0889] ¹H NMR (300MHz, D₂O) : δ (ppm) 3.49 (d, J=11.4Hz, 1H), 3.72–4.16 (m, 3H), 4.42 (s, 2H), 4.97 (dd, J=2.8/1.3Hz, 1H), 6.59–6.62 (m, 1H), 7.82 (s, 1H)。

[0890] 实施例33: [3-(4-吡啶基)-7-氧-1,6-二氢杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠的合成



[0892] 步骤1: 中间体1-苄基-5-溴-2,6-二氢吡啶-3-酮(33a)的制备

[0893] 在氮气气氛下,于250mL圆底烧瓶中,用丙酮(142mL)稀释(1-苄基-5-氧-2,6-二氢吡啶-3-基)三氟甲磺酸酯(25b)(4.77g,14.22mmol)。加入无水LiBr(3.71g,42.68mmol)。在45℃下,搅拌所得到的浅黄色溶液2小时,随后在减压下蒸发至干燥。用EtOAc稀释残余物,并用H₂O洗涤。在真空下浓缩有机层,随后用DCM稀释,在0.45μm PTFE上过滤。在浓缩后,得到黄色油状物1-苄基-5-溴-2,6-二氢吡啶-3-酮(33a)。在-20℃下放置一晚后,产物为浅黄色晶状固体,且无需进一步纯化便可用在下一步。

[0894] MS m/z ([M+H]⁺) 266/268。

[0895] 步骤2: 中间体3-溴-5-氧-2,6-二氢吡啶-1-羧酸苄基酯(33b)的制备

[0896] 将1-苄基-5-溴-2,6-二氢吡啶-3-酮(33a)(14.22mmol)溶解在DCE(142mL),并加入CbzCl(10.1mL,71mmol)。在室温下,搅拌反应混合物24小时。在真空下(在~30℃的低温

下)浓缩反应,并且在硅胶上通过快速色谱法(环己烷/EtOAc:100/0至40/60)对粗残余物进行纯化以得到无色胶状物形式的3-溴-5-氧-2,6-二氢吡啶-1-羧酸苄基酯(33b)(2.43g,7.83mmol,2步共计55%)。

[0897] MS m/z ([M-H]⁻) 308/310。

[0898] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 4.17 (bs, 2H), 4.52 (bs, 2H), 5.18 (bs, 2H), 6.60-6.61 (m, 1H), 7.36 (bs, 5H)。

[0899] 步骤3:中间体5-溴-3-羟基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸苄基酯(33c)的制备

[0900] 在0℃下,将3-溴-5-氧-2,6-二氢吡啶-1-羧酸酯(33b)(2.277g,7.342mmol)溶解在THF/MeOH(2/1,73mL)的混合物中。一小部分一小部分地加入NaBH₄(277mg,7.342mmol),并且随后在0℃下,搅拌反应混合物10分钟。在真空下浓缩反应混合物以去除过量的MeOH,随后用EtOAc稀释,并用盐水洗涤。用Na₂SO₄干燥有机层,过滤并浓缩。中间体5-溴-3-羟基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸苄基酯(33c)无需进一步纯化便可用在下一步。

[0901] MS m/z ([M+H]⁺) 312/314, ([M+H-H₂O]⁺) 294/296。

[0902] 步骤4:中间体3-[烯丙氧基-(2-硝基苯基)磺酰基-氨基]-5-溴-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸苄基酯(33d)的制备

[0903] 在室温、氮气气氛下,在N-烯丙氧基-2-硝基-苯磺酰胺(2.27g,8.81mmol)和PPh₃(2.31g,8.81mmol)的存在下,将DIAD(1.73mL,8.81mmol)一滴一滴地加入至化合物5-溴-3-羟基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸苄基酯(33c)(7.342mmol)溶解在干燥THF(73mL)中的溶液中。在搅拌过夜后,在真空下浓缩反应混合物,并在硅胶上通过色谱法(庚烷/EtOAc:100/0至40/60)进行纯化以得到无色胶状物形式的3-[烯丙氧基-(2-硝基苯基)磺酰基-氨基]-5-溴-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸苄基酯(33d),其被污染有过量未反应的N-烯丙氧基-2-硝基-苯磺酰胺,可如此用于下一步。

[0904] MS m/z ([M+H]⁺) 552/554。

[0905] 步骤5:中间体3-(烯丙氧基氨基)-5-溴-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸苄基酯(33e)的制备

[0906] 利用实施例25(步骤6)中所述的过程,在硅胶上通过快速色谱法(庚烷/EtOAc:100/0至40/60)纯化后,中间体3-[烯丙氧基-(2-硝基苯基)磺酰基-氨基]-5-溴-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸苄基酯(33d)(7.342mmol)转化为无色胶状物形式的3-(烯丙氧基氨基)-5-溴-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸苄基酯(33e)(2.04g,5.55mmol,3步共计76%)。

[0907] MS m/z ([M+H]⁺) 367/369。

[0908] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 3.31-3.44 (m, 1H), 3.65 (bs, 1H), 3.93-4.42 (m, 5H), 5.12-5.40 (m, 5H), 5.89 (bs, 1H), 6.13 (bs, 1H), 7.34-7.37 (m, 5H)。

[0909] 步骤6:中间体3-[烯丙氧基(氯甲酰基)氨基]-5-溴-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸苄基酯(33f)的制备

[0910] 在0℃、氮气气氛下,将TEA(106μL,0.757mmol)加入至3-(烯丙氧基氨基)-5-溴-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸苄基酯(33e)(139mg,0.378mmol)的无水DCM(3.8mL)溶液中,随后加入双光气(59μL,0.492mmol)。在0℃下,搅拌混合物5分钟至10分钟,用DCM(10mL)稀释,并用盐水(4mL)洗涤。用Na₂SO₄干燥有机层,并在真空下进行浓缩以得到化合物3-[烯丙氧基(氯甲酰基)氨基]-5-溴-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸苄基酯(33f),其无需进一步纯化便可

用在下一步。

[0911] MS m/z ([M+H]⁺) 429/431。

[0912] 步骤7:中间体6-烯丙氧基-3-溴-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(33g)的制备

[0913] 在氮气气氛下,将甲磺酸(0.443mL,6.82mmol)一滴一滴地加入至3-[烯丙氧基(氯甲酰基)氨基]-5-溴-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸苄基酯(33f)(0.341mmol)的无水DCM(3.4mL)溶液中。在室温下2小时后,将反应混合物冷却至0℃,并加入TEA(2.4mL,17.05mmol)。在0℃下搅拌30分钟后,浓缩并直接在硅胶上通过快速色谱法(环己烷/EtOAc:100/0至0/100)进行纯化以得到为无色油状物的化合物6-烯丙氧基-3-溴-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(33g)(77.5mg,0.299mmol,2步共计88%)。

[0914] MS m/z ([M+H]⁺) 259/261。

[0915] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3.11 (d, J=10.9Hz, 1H), 3.44 (ddd, J=10.9/2.8/1.0Hz, 1H), 3.82-4.01 (m, 3H), 4.34-4.47 (m, 2H), 5.28-5.38 (m, 2H), 5.93-6.06 (m, 1H), 6.58-6.62 (m, 1H)。

[0916] 步骤8:中间体6-烯丙氧基-3-(4-吡啶基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(33h)的制备

[0917] 在惠顿瓶中,将6-烯丙氧基-3-溴-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(33g)(78mg,0.301mmol)、吡啶-4-硼酸频那醇酯(86mg,0.421mmol)、干燥的Cs₂CO₃(196mg,0.60mmol)溶解在无水THF(3mL)中。在氩气下,对溶液脱气5分钟,并加入双(二叔丁基(4-二甲氨基苯基)膦)二氯化钯(II)催化剂(Pd (Amphos) Cl₂)(21mg,0.030mmol)。在55℃下,搅拌反应30分钟。在isolute Si-TMT树脂上过滤反应混合物,并在减压下进行浓缩以得到粗材料,该粗材料在C-18反相柱上通过快速色谱法(H₂O/CAN:98/2至20/80)纯化而得到澄清的黄色胶状物6-烯丙氧基-3-(4-吡啶基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(33h)(48mg,0.185mmol,62%)。

[0918] MS m/z ([M+H]⁺) 258。

[0919] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3.12 (d, J=10.8Hz, 1H), 3.50-3.59 (m, 1H), 4.00-4.24 (m, 3H), 4.35-4.48 (m, 2H), 5.28-5.38 (m, 2H), 5.94-6.07 (m, 1H), 6.82 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.14-7.16 (m, 2H), 8.53-8.55 (m, 2H)。

[0920] 步骤9:三苯基-(丙烯基)-季膦盐[3-(4-吡啶基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(33i)的制备

[0921] 利用实施例1(步骤6)中所述的过程,在硅胶上通过快速色谱法(DCM/丙酮100/0至0/100,随后丙酮/iPrOH 100/0至50/50)纯化后,中间体6-烯丙氧基-3-(4-吡啶基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(33h)(48mg,0.185mmol)转化为三苯基-(丙烯基)-季膦盐[3-(4-吡啶基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(33i)。

[0922] MS m/z ([M-H]⁻) 296。

[0923] MS m/z ([M+H]⁺) 303(三苯基-丙烯基-季膦盐)。

[0924] 步骤10:[3-(4-吡啶基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例33)的制备

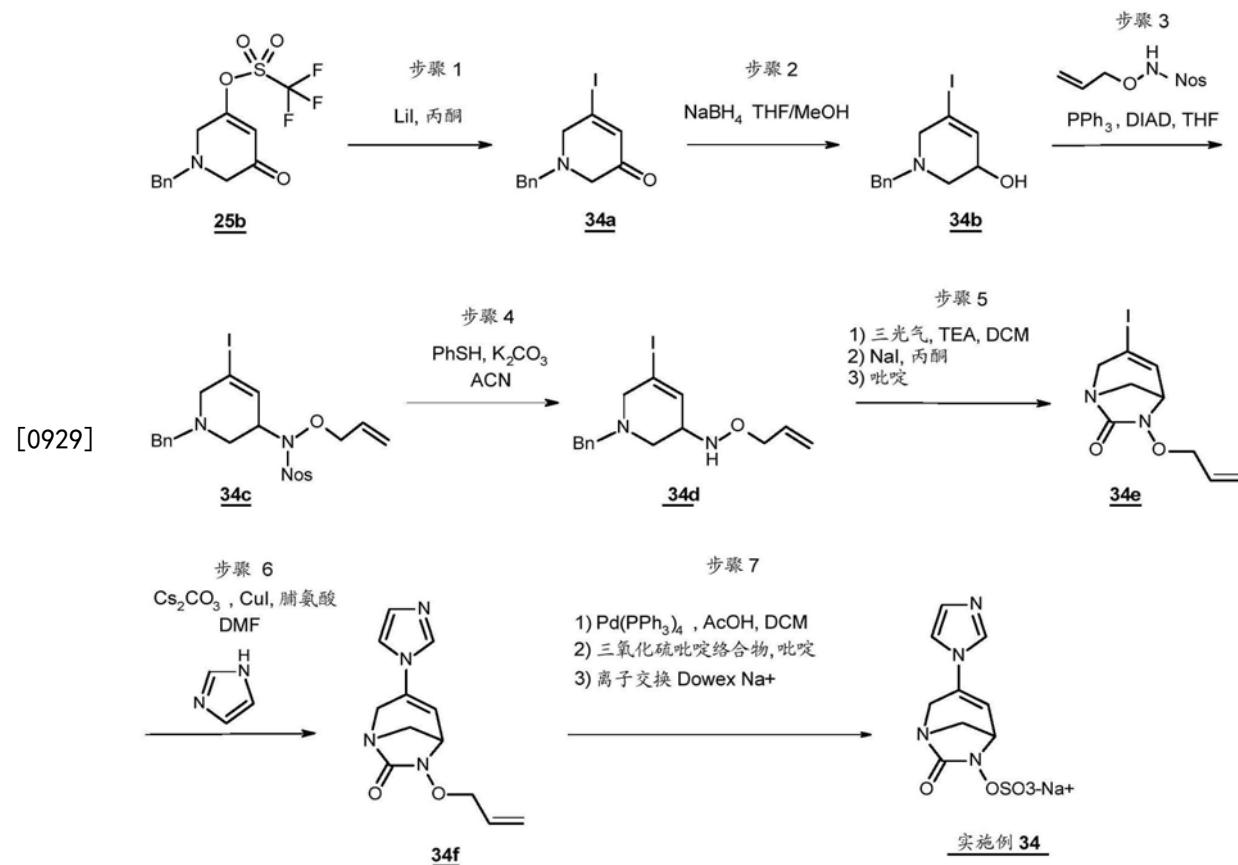
[0925] 将三苯基-(丙烯基)-季膦盐[3-(4-吡啶基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-

烯-6-基]硫酸盐 (33i) 施加至钠型柱 (储存在2N NaOH的水性溶液中并且用H₂O清洗至中性pH的Dowex® 50WX8氢型) 上。合并含所需化合物的部分,冷冻并冻干以得到白色固体[3-(4-吡啶基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例33) (6.1mg, 0.019mmol,3步共计10%)。

[0926] MS m/z ([M-H]⁻) 296。

[0927] ¹H NMR (300MHz, D₂O) : δ (ppm) 3.43 (d, J=11.2Hz, 1H), 3.69 (dd, J=11.2/3.2Hz, 1H), 4.15 (d, J=18.3Hz, 1H), 4.33 (dd, J=17.7/2.2Hz, 1H), 4.52 (dd, J=5.4/2.7Hz, 1H), 6.94-7.00 (m, 1H), 7.34-7.36 (m, 2H), 8.44-8.46 (m, 2H)。

[0928] 实施例34: [3-咪唑-1-基-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠的合成



[0930] 步骤1:中间体1-苄基-5-碘-2,6-二氢吡啶-3-酮(34a)的制备

[0931] 在氮气气氛下,于1L圆底烧瓶中,用丙酮(480mL)稀释乙烯基三氟酯(vinyl triflate,25b) (16.1g,48.02mmol)。加入无水LiI (12.9g,96.03mmol),并在45℃下搅拌所得到的浅黄色溶液3.5小时。在减压下蒸发至干燥。用DCM(350mL)稀释残余物,从而形成盐沉淀物,该盐沉淀物在Celite®垫上过滤。用H₂O(2×100mL)洗涤滤液,用Na₂SO₄干燥。浓缩后,一经碎化即得到浅黄色固体1-苄基-5-碘-2,6-二氢吡啶-3-酮(34a) (15.3g,预计15.0g)。

[0932] MS m/z ([M+H]⁺) 314。

[0933] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 3.29 (bs, 2H), 3.66 (bs, 2H), 3.73 (bs, 2H), 6.89 (t, J=1.7Hz, 1H), 7.29-7.37 (m, 5H)。

[0934] 步骤2:中间体1-苄基-5-碘-3,6-二氢-2H-吡啶-3-醇(34b)的制备

[0935] 在氮气气氛下,于1L三颈圆底烧瓶中,将1-苄基-5-碘-2,6-二氢吡啶-3-酮(34a)(15.3g,理论上48.02mmol)溶解在5/1MeOH/THF混合物(0.16M)中,并冷却至0℃。15分钟后,在10分钟内,一小部分一小部分地加入NaBH₄(2.1g,55.2mmol)。反应在10分钟内完成。在室温、减压下,去除溶剂至约60mL的体积。随后,用DCM(500mL)稀释混合物,并用碎冰/水(100mL)洗涤。将水性层置于DCM(2×30mL)中。用Na₂SO₄干燥合并的有机层,蒸发至干燥,并且得到灰白色固体的粗1-苄基-5-碘-3,6-二氢-2H-吡啶-3-醇(34b)(15.4g,预计15.1g),并且其无需进一步纯化便可用于下一步。

[0936] MS m/z ([M+H]⁺) 316。

[0937] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm) 2.36 (bs, 1H), 2.57 (dd, J=12.0/2.4Hz, 1H), 2.86 (dd, J=12.0/2.4Hz, 1H), 3.04 (d, J=16.3Hz, 1H), 3.43 (d, J=16.3Hz, 1H), 3.61 (d, J=11.5Hz, 1H), 3.66 (d, J=11.5Hz, 1H), 3.99–4.06 (m, 1H), 6.52–6.57 (m, 1H), 7.28–7.38 (m, 5H)。

[0938] 步骤3:中间体N-烯丙氧基-N-(1-苄基-5-碘-3,6-二氢-2H-吡啶-3-基)-2-硝基-苯磺酰胺(34c)的制备

[0939] 利用实施例33(步骤4)所述的过程,在硅胶上通过快速色谱法(石油醚/Et₂O:100/0至40/60)纯化后,中间体1-苄基-5-碘-3,6-二氢-2H-吡啶-3-醇(34b)(15.4g,理论上48.02mmol)转化为N-烯丙氧基-N-(1-苄基-5-碘-3,6-二氢-2H-吡啶-3-基)-2-硝基-苯磺酰胺(34c)(39.0g,预计26.7g),其被污染有过量未反应的N-烯丙氧基-2-硝基-苯磺酰胺和经还原的DIAD。用冷的异丙基醚覆盖油状残余物,使部分还原的DIAD沉淀物。在过滤白色固体后,回收34g,并且可如此用于下一步。

[0940] MS m/z ([M+H]⁺) 556。

[0941] 步骤4:中间体N-烯丙氧基-1-苄基-5-碘-3,6-二氢-2H-吡啶-3-胺(34d)的制备

[0942] 在氮气气氛下,在PhSH(25.0mL,240.1mmol)的存在下,将K₂CO₃(50.0g,360.1mmol)加入至N-烯丙氧基-N-(1-苄基-5-碘-3,6-二氢-2H-吡啶-3-基)-2-硝基-苯磺酰胺(34c)(理论上48.02mmol)的ACN(400mL)溶液中。在室温下搅拌3小时后,在Celite®上过滤反应混合物,并且用DCM(3×150mL)洗涤滤饼。浓缩滤液,将黄色粗浆液(60g)倒入庚烷(500mL)中,从而还原的DIAD沉淀物。过滤且蒸发后,得到澄清的黄色油状物(51g)。在硅胶上通过快速色谱法(石油醚/Et₂O:100/0至40/60)进行第一纯化后,进行第二次纯化(DCM 100%,随后DCM/EtOAc 15/85),来得到在碎化后为浅黄色固体的所需的N-烯丙氧基-1-苄基-5-碘-3,6-二氢-2H-吡啶-3-胺(34d)(12.2g,4步共计68%)。

[0943] MS m/z ([M+H]⁺) 371。

[0944] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm) 2.48 (dd, J=11.7/3.4Hz, 1H), 2.96–3.08 (m, 2H), 3.34 (d, J=16.5Hz, 1H), 3.57 (bs, 1H), 3.60 (d, J=13.5Hz, 1H), 3.65 (d, J=13.5Hz, 1H), 4.09–4.22 (m, 2H), 5.15–5.30 (m, 2H), 5.73 (bs, 1H), 5.84–5.96 (m, 1H), 6.37–6.43 (m, 1H), 7.25–7.38 (m, 5H)。

[0945] 步骤5:中间体6-烯丙氧基-3-碘-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(34e)的制备

[0946] 在配有加液漏斗和水冷凝器的2L三颈圆底烧瓶中,在惰性气氛下,将N-烯丙氧基-

1-苄基-5-碘-3,6-二氢-2H-吡啶-3-胺(34d)(12.2g,32.96mmol)稀释在无水DCE(350mL)中。在室温下,在5分钟内加入三光气(12.7g,42.84mmol)的DCE(150mL)溶液,并且搅拌溶液直至浅黄色溶液变为白色悬浮液。随后在55℃下加热反应混合物20分钟。

[0947] 随后滴加干燥的NaI(49.2g,329.6mmol)在干燥的丙酮(170mL)中的溶液,并且黄色悬浮液变为棕色浆液,在65℃下加热该棕色浆液25分钟。10分钟内,小心地滴加吡啶(66mL,823.9mmol)。在65℃下,搅拌反应30分钟。将反应冷却至0℃,用DCM(600mL)稀释,在celite®上过滤,并在减压下浓缩至干燥。用DCM(600mL)稀释棕色残余物,再一次在celite®上过滤,并且用0.2M NaH₂PO₄溶液(2×200mL)和1M Na₂S₂O₃水性溶液(2×200mL)洗涤。用Na₂SO₄干燥有机层,在减压下浓缩。在硅胶上通过快速色谱法(石油醚/醚:100/0至40/60)对粗化合物(14.5g)进行纯化以得到为橘色油状物的6-烯丙氧基-3-碘-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(34e)(7.1g,23.2mmol,70%)。还回收了400mg的起始材料(34d)。

[0948] MS m/z ([M+H]⁺) 307。

[0949] ¹H NMR(300MHz,CDCl₃):δ(ppm) 3.21(d,J=10.8Hz,1H),3.51-3.58(m,1H),3.83-3.86(m,1H),3.90(dd,J=18.0/2.2Hz,1H),4.07(dd,J=18.0/1.4Hz,1H),4.36-4.53(m,2H),5.28-5.46(m,2H),5.95-6.13(m,1H),6.87-6.97(m,1H)。

[0950] 步骤6:中间体6-烯丙氧基-3-咪唑-1-基-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(34f)的制备

[0951] 在2mL密封管中,在惰性气氛下,用无水DMF(650μL)稀释6-烯丙氧基-3-碘-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(34e)(10mg,0.033mmol)。依次加入咪唑(5.6mg,0.082mmol)、脯氨酸(1.5mg,0.013mmol)和干燥的Cs₂CO₃(21.3mg,0.065mmol),并且用氩气对混合物脱气5分钟。加入CuI(1.2mg,0.007mmol)。在85℃下,加热蓝色悬浮液,并且其快速地变为绿色。1.5小时后,LCMS表明起始材料完全转化。将混合物冷却至室温,用DCM(3mL)稀释,在0.20μm PTFE上过滤。将滤液倒在TMT清除剂预填充的树脂(500mg)上,并用DCM洗脱。将RP18二氧化硅(200mg)加入至溶液。在减压下蒸发后,在C-18反相柱上通过色谱法(H₂O/ACN:95/5至50/50)对固态物进行纯化以得到为淡黄色油状物的所需6-烯丙氧基-3-咪唑-1-基-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(34f)(3mg,0.012mmol,38%)。

[0952] MS m/z ([M+H]⁺) 247。

[0953] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ(ppm) 3.16(d,J=11.1Hz,1H),3.58(dd,J=11.1/2.5Hz,1H),4.06(dd,J=17.3/1.8Hz,1H),4.12(dd,J=5.6/2.5Hz,1H),4.27(d,J=17.3Hz,1H),4.38-4.52(m,2H),5.31-5.53(m,2H),5.98-6.09(m,1H),6.35-6.39(m,1H),7.05(bs,1H),7.12(bs,1H),7.63(bs,1H)。

[0954] 步骤7:[3-咪唑-1-基-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例34)的制备

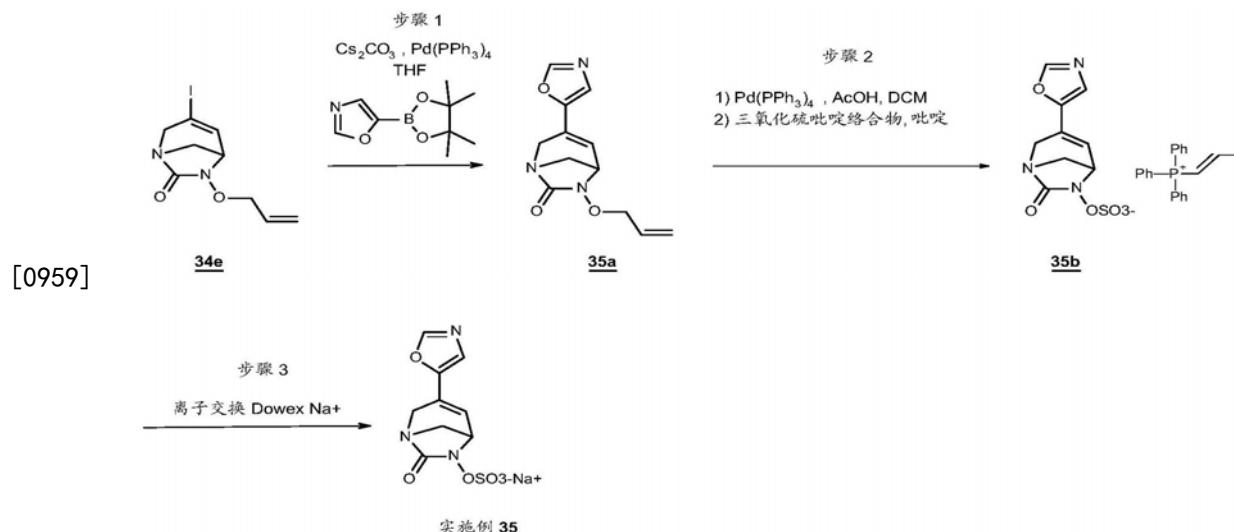
[0955] 将Pd(PPh₃)₄(6mg,0.005mmol)一次性加入至化合物6-烯丙氧基-3-咪唑-1-基-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(34f)(3mg,0.010mmol)含冰AcOH(1.2μL,0.023mmol)的无水DCM(210μL)溶液中。在室温、惰性气氛下搅拌30分钟后,反应完全。将无水吡啶(210μL)加入至该溶液中,随后加入三氧化硫吡啶络合物(8.3mg,0.052mmol),并且保护所得到的悬浮液使其免受光的影响并搅拌过夜直至完全硫酸化。过滤反应混合物,并在真空下浓缩,

用DCM稀释，并过滤。将残余物置于ACN(500μL)中，并施加至Dowex钠型柱(储存在2N NaOH的水性溶液中并且用H₂O清洗至中性pH的 Dowex® 50WX8氢型)。合并含所需化合物的部分，冷冻并冻干以得到为白色固体的[3-咪唑-1-基-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例34)(1.5mg, 0.005mmol, 2步共计47%)。

[0956] MS m/z ([M-H]⁻) 285。

[0957] ¹H NMR (300MHz, D₂O) : δ (ppm) 3.46 (d, J=11.1Hz, 1H), 3.67 (dd, J=11.1/2.5Hz, 1H), 4.23 (d, J=17.5Hz, 1H), 4.36 (dd, J=17.5/1.9Hz, 1H), 4.52–4.58 (m, 1H), 6.58–6.60 (m, 1H), 7.07 (bs, 1H), 7.34 (bs, 1H), 7.88 (bs, 1H)。

[0958] 实施例35: [3-(噁唑-5-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠的合成



[0960] 步骤1: 中间体6-烯丙氧基-3-噁唑-5-基-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(35a)的制备

[0961] 在25mL密封管中，在惰性气氛下，用无水THF(9mL)稀释6-烯丙氧基-3-碘-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(34e)(250mg, 0.817mmol)。依次加入5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)噁唑(203mg, 1.307mmol)和干燥的Cs₂CO₃(266mg, 0.817mmol)，并且用氩气对混合物脱气5分钟。加入Pd(PPh₃)₄(76mg, 0.065mmol)。在60℃下，加热黄色悬浮液，并且其快速地变为橘色。5小时后，LCMS表明起始材料完全转化。将混合物冷却至室温，在0.20μm PTFE上过滤。将滤液倒在TMT清除剂预填充的树脂(500mg)上，并用DCM洗脱。将二氧化硅(3g)加入至溶液。在减压下蒸发后，在硅胶上通过快速色谱法(DCM/丙酮:100/0至70/30)进行纯化以得到为黄色固体的6-烯丙氧基-3-噁唑-5-基-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(35a)(186mg, 0.752mmol, 92%)。

[0962] MS m/z ([M+H]⁺) 248。

[0963] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 3.16 (d, J=11.1Hz, 1H), 3.58 (dd, J=11.1/2.5Hz, 1H), 4.06 (dd, J=17.3/1.8Hz, 1H), 4.12 (dd, J=5.6/2.5Hz, 1H), 4.27 (d, J=17.3Hz, 1H), 4.38–4.52 (m, 2H), 5.31–5.53 (m, 2H), 5.98–6.09 (m, 1H), 6.74–6.77 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.82 (s, 1H)。

[0964] 步骤2: 中间体三苯基-(丙烯基)-季膦盐[3-(噁唑-5-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环

[3.2.1] 辛-3-烯-6-基]硫酸盐 (35b) 的制备

[0965] 利用实施例1(步骤6)中所述的过程,在硅胶上通过快速色谱法(DCM/丙酮:100/0至0/100)纯化后,中间体6-烯丙氧基-3-噁唑-5-基-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(35a)(186mg,0.752mmol)转化为三苯基-(丙烯基)-季膦盐[3-(噁唑-5-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(35b)。

[0966] MS m/z ([M-H]⁻) 286。

[0967] MS m/z ([M+H]⁺) 303 (三苯基-丙烯基-季膦盐)。

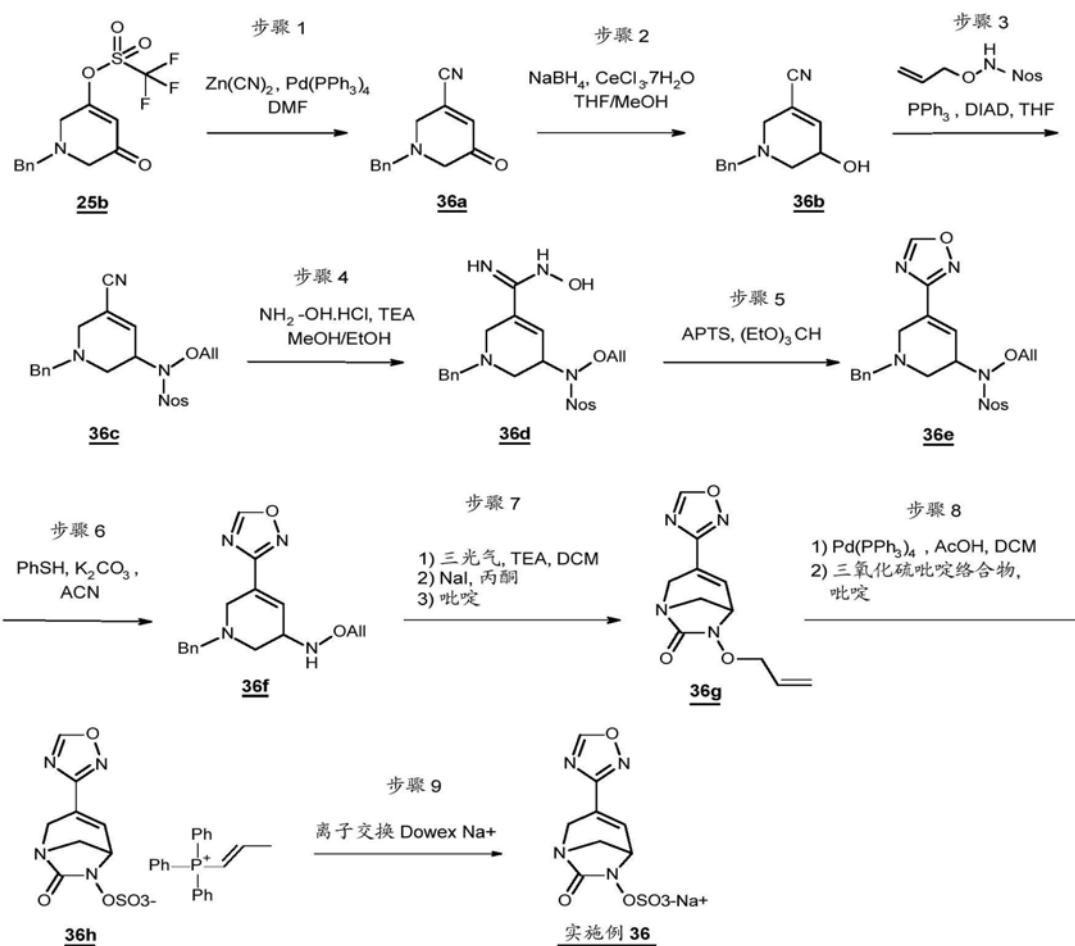
[0968] 步骤3:[3-(噁唑-5-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例35)的制备

[0969] 利用实施例1(步骤7)中所述的过程,在离子交换(Dowex钠型柱)后,使三苯基-(丙烯基)-季膦盐[3-(噁唑-5-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(35b)转化为在冻干后为白色固体的[3-(噁唑-5-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例35)(67mg,0.217mmol,3步共计29%)。

[0970] MS m/z ([M-H]⁻) 286。

[0971] ¹H NMR (400MHz, D₂O): δ (ppm) 3.35 (d, J=11.3Hz, 1H), 3.58-3.62 (m, 1H), 3.98 (dd, J=17.8/1.5Hz, 1H), 4.11 (dd, J=17.8/2.0Hz, 1H), 4.40 (dd, J=5.2/2.5Hz, 1H), 6.71-6.74 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 8.02 (s, 1H)。

[0972] 实施例36:[3-(1,2,4-噁二唑-3-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠的合成



[0974] 步骤1:中间体1-苄基-5-氧-2,6-二氢吡啶-3-腈(36a)的制备

[0975] 在50mL密封的圆底烧瓶中,在惰性气氛下,将(1-苄基-5-氧-2,6-二氢吡啶-3-基)三氟甲磺酸酯(25b)(1.6g,4.772mmol)稀释在无水DMF(23.9mL)中。用氩气对反应混合物脱气5分钟,并加入氯化锌(0.672mg,5.726mmol),随后加入Pd(PPh₃)₄(276mg,0.239mmol)。在60℃下,加热黄色悬浮液2小时。将棕色混合物冷却至室温,并在celite®垫上过滤,用DCM洗涤。在减压下蒸发滤液后,在硅胶上通过快速色谱法(环己烷/EtOAc:100/0至60/40)对粗产物进行纯化以得到为黄色胶状物形式的1-苄基-5-氧-2,6-二氢吡啶-3-腈(36a)(487.1mg,2.295mmol,48%)。

[0976] MS m/z ([M+H]⁺) 213。

[0977] MS m/z ([M-H]⁻) 211。

[0978] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3.27 (bs, 2H), 3.39–3.42 (m, 2H), 3.71 (bs, 2H), 6.60 (t, J=2.0Hz, 1H), 7.26–7.36 (m, 5H)。

[0979] 步骤2:中间体1-苄基-3-羟基-3,6-二氢-2H-吡啶-5-腈(36b)的制备

[0980] 在0℃,将1-苄基-5-氧-2,6-二氢吡啶-3-腈(36a)(0.487g,2.294mmol)和CeCl₃七水合物(0.940g,2.524mmol)溶解在THF/MeOH混合物(2/1,22.9mL)中。一小部分一小部分地加入NaBH₄(0.095g,2.524mmol),并在0℃下搅拌混合物15分钟。在真空下浓缩反应混合物以去除过量的MeOH,随后用EtOAc稀释,用盐水洗涤。用Na₂SO₄干燥合并的有机层,过滤并浓缩。中间体1-苄基-3-羟基-3,6-二氢-2H-吡啶-5-腈(36b)无需进一步纯化便可用于下一步。

[0981] MS m/z ([M+H]⁺) 215, ([M+H-H₂O]⁺) 197。

[0982] 步骤3:中间体N-烯丙氧基-N-(1-苄基-5-氰基-3,6-二氢-2H-吡啶-3-基)-2-硝基-苯磺酰胺(36c)的制备

[0983] 在室温、氮气气氛下,在N-烯丙氧基-2-硝基-苯磺酰胺(652mg,2.523mmol)和PPh₃(722mg,2.753mmol)的存在下,将DIAD(0.542mL,2.753mmol)一滴一滴地加入至1-苄基-3-羟基-3,6-二氢-2H-吡啶-5-腈(36b)(2.294mmol)溶解在干燥的THF(22.9mL)的溶液中。在搅拌3小时后,在真空下浓缩反应混合物,并在硅胶上通过快速色谱法(环己烷/EtOAc:100/0至50/50)进行纯化以得到为澄清黄色胶状物形式的N-烯丙氧基-N-(1-苄基-5-氰基-3,6-二氢-2H-吡啶-3-基)-2-硝基-苯磺酰胺(36c),其污染有过量未反应的N-烯丙氧基-2-硝基-苯磺酰胺,可如此用于下一步。

[0984] MS m/z ([M+H]⁺) 455。

[0985] 步骤4:中间体3-[烯丙氧基-(2-硝基苯基)磺酰基-氨基]-1-苄基-N-羟基-3,6-二氢-2H-吡啶-5-甲脒(36d)的制备

[0986] 在室温下,搅拌N-烯丙氧基-N-(1-苄基-5-氰基-3,6-二氢-2H-吡啶-3-基)-2-硝基-苯磺酰胺(36c)(1.73mmol)、NH₂OH·HCl(162mg,2.33mmol)和TEA(1.30mL,9.33mmol)的MeOH(3.9mL)和EtOH(3.9mL)的溶液18小时。在真空下浓缩反应混合物,用DCM稀释并用H₂O洗涤。用Na₂SO₄干燥有机层,过滤、浓缩并在硅胶上通过快速色谱法(环己烷/EtOAc:90/10至0/90)进行纯化以得到为浅黄色泡沫形式的3-[烯丙氧基-(2-硝基苯基)磺酰基-氨基]-1-苄基-N-羟基-3,6-二氢-2H-吡啶-5-甲脒(36d)(415mg,0.851mmol,3步共计49%)。

[0987] MS m/z ([M+H]⁺) 488。

[0988] ^1H NMR (300MHz, MeOD) : δ (ppm) 2.36–2.64 (m, 2H), 3.00–3.12 (m, 1H), 3.24–3.50 (m, 2H), 3.66 (d, J =12.9Hz, 1H), 4.43–4.60 (m, 2H), 4.68–4.75 (m, 1H), 5.23–5.33 (m, 2H), 5.84–5.98 (m, 1H), 6.05 (bs, 1H), 7.23–7.33 (m, 3H), 7.64–8.19 (m, 6H)。

[0989] 步骤5: 中间体N-烯丙氧基-N-[1-苄基-5-(1,2,4-噁二唑-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-3-基]-2-硝基-苯磺酰胺(36e)的制备

[0990] 将3-[烯丙氧基-(2-硝基苯基)磺酰基-氨基]-1-苄基-N-羟基-3,6-二氢-2H-吡啶-5-甲脒(36d) (396mg, 0.812mmol) 和对甲苯磺酸一水合物(15.5mg, 0.081mmol) 溶解在原甲酸三乙酯(4.05mL, 24.4mmol) 中。在50°C下, 搅拌反应混合物2小时, 随后在真空下进行浓缩。在硅胶上通过快速色谱法(环己烷/EtOAc:100/0至50/50) 对残余物进行纯化以得到为无色胶状物形式的N-烯丙氧基-N-[1-苄基-5-(1,2,4-噁二唑-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-3-基]-2-硝基-苯磺酰胺(36e) (294mg, 0.591mmol, 73%)。

[0991] MS m/z ([M+H]⁺) 498。

[0992] ^1H NMR (300MHz, MeOD) : δ (ppm) 2.55–2.90 (m, 2H), 3.25–3.38 (m, 1H), 3.47–3.65 (m, 2H), 3.77 (d, J =12.8Hz, 1H), 4.45–4.60 (m, 2H), 4.79–4.86 (m, 1H), 5.19–5.30 (m, 2H), 5.81–5.94 (m, 1H), 6.61 (bs, 1H), 7.20–7.37 (m, 5H), 7.67–8.14 (m, 4H), 9.11 (s, 1H)。

[0993] 步骤6: 中间体N-烯丙氧基-1-苄基-5-(1,2,4-噁二唑-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-3-胺(36f)的制备

[0994] 在氮气气氛下, 在PhSH(303 μ L, 2.95mmol) 的存在下, 将K₂C₀₃ (612mg, 4.43mmol) 加入至N-烯丙氧基-N-[1-苄基-5-(1,2,4-噁二唑-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-3-基]-2-硝基-苯磺酰胺(36e) (294mg, 0.591mmol) 的无水ACN(8.9mL) 溶液中。在室温下搅拌4小时后, 过滤反应混合物, 并且用DCM洗涤滤饼。浓缩滤液, 并在硅胶上通过快速色谱法(环己烷/乙酸乙酯:100/0至20/80) 对粗残余物进行纯化以得到为黄色胶状物形式的N-烯丙氧基-1-苄基-5-(1,2,4-噁二唑-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-3-胺(36f) (157mg, 0.503mmol, 85%)。

[0995] MS m/z ([M+H]⁺) 313。

[0996] ^1H NMR (300MHz, MeOD) : δ (ppm) 2.73 (dd, J =11.6/4.4Hz, 1H), 2.83 (dd, J =11.6/5.3Hz, 1H), 3.35–3.54 (m, 2H), 3.71–3.85 (m, 3H), 4.15–4.19 (m, 2H), 5.14–5.29 (m, 2H), 5.85–5.99 (m, 1H), 6.95 (dt, J =3.8/1.9Hz, 1H), 7.28–7.45 (m, 5H), 9.15 (s, 1H)。

[0997] 步骤7: 中间体6-烯丙氧基-3-(1,2,4-噁二唑-3-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(36g)的制备

[0998] 在20mL微波管中, 在惰性气氛下, 将N-烯丙氧基-1-苄基-5-(1,2,4-噁二唑-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-3-胺(36f) (152mg, 0.485mmol) 稀释在无水DCE(9.7mL) 中。加入三光气(187mg, 0.631mmol), 并搅拌该溶液直至浅黄色溶液变为白色悬浮液。随后在55°C下, 加热该混合物20分钟, 直至通过LCMS观察到近乎完全形成季苄基铵(MS m/z [M]⁺339)。

[0999] 随后, 加入干燥的NaI(726mg, 4.85mmol) 在干燥的丙酮(2.4mL) 中的溶液。黄色悬浮液变为棕色浆液, 在55°C下, 加热该棕色浆液25分钟。

[1000] 在5分钟内, 小心滴加吡啶(980 μ L, 12.13mmol)。在65°C下, 搅拌反应4小时。过滤反应, 在减压下浓缩至干燥, 并直接在硅胶上通过快速色谱法(环己烷/EtOAc:100/0至30/70) 进行纯化以得到为棕色胶状物形式的6-烯丙氧基-3-(1,2,4-噁二唑-3-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(36g) (78.7mg, 0.317mmol, 65%)。

[1001] MS m/z ([M+H]⁺) 249, ([2M+H]⁺) 497。

[1002] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 3.17 (d, J=10.9Hz, 1H), 3.55–3.62 (m, 1H), 4.06–4.15 (m, 2H), 4.32–4.50 (m, 3H), 5.28–5.41 (m, 2H), 5.94–6.08 (m, 1H), 7.38–7.43 (m, 1H), 8.63 (s, 1H)。

[1003] 步骤8:三苯基-(丙烯基)-季膦盐[3-(1,2,4-噁二唑-3-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(36h)的制备

[1004] 利用实施例1(步骤6)中所述的过程,在硅胶上通过快速色谱法(DCM/丙酮:100/0至0/100)纯化后,中间体6-烯丙氧基-3-(1,2,4-噁二唑-3-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(36g)(79mg,0.317mmol)转化为三苯基-(丙烯基)-季膦盐[3-(1,2,4-噁二唑-3-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(36h)。

[1005] MS m/z ([M-H]⁻) 287。

[1006] MS m/z ([M+H]⁺) 303 (三苯基-丙烯基-季膦盐)。

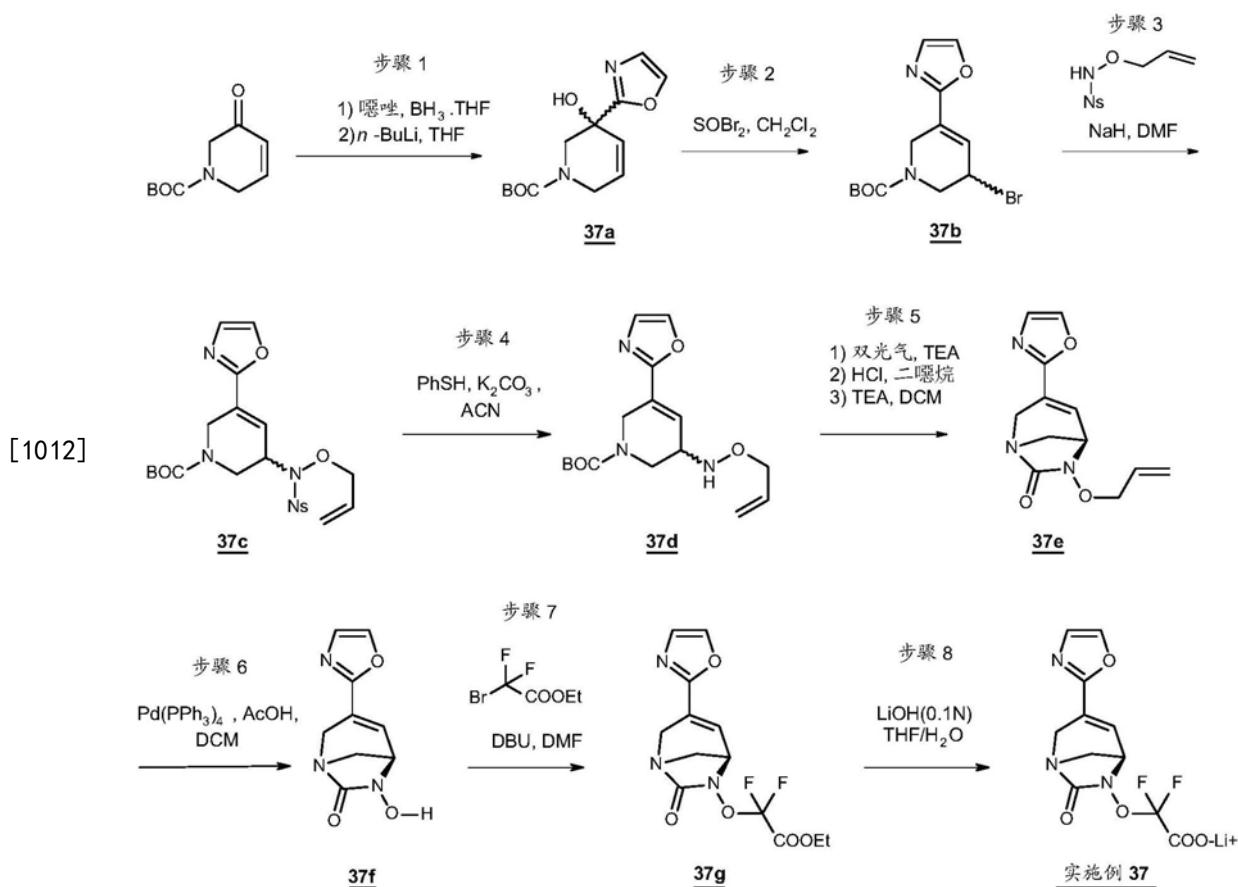
[1007] 步骤9:[3-(1,2,4-噁二唑-3-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例36)的制备

[1008] 利用实施例1(步骤7)中所述的过程,在离子交换(Dowex钠型柱)后,使三苯基-(丙烯基)-季膦盐[3-(1,2,4-噁二唑-3-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(36h)转化为在C-18反相柱上通过色谱法(H₂O/ACN:95/5至80/20)后进行冻干后为白色固体的[3-(1,2,4-噁二唑-3-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例36)(31mg,0.100mmol,3步共计32%)。

[1009] MS m/z ([M-H]⁻) 287。

[1010] ¹H NMR (300MHz, D₂O) : δ (ppm) 3.45 (d, J=11.4Hz, 1H), 3.67–3.73 (m, 1H), 4.18 (dd, J=17.8/1.2Hz, 1H), 4.29 (dd, J=17.9/2.1Hz, 1H), 4.55 (dd, J=5.3/2.7Hz, 1H), 7.35–7.39 (m, 1H), 9.14 (s, 1H)。

[1011] 实施例37:二氟-(3-噁唑-3-基-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基氧基]-乙酸锂的合成



[1013] 步骤1: 中间体3-羟基-3-噁唑-2-基-2,6-二氢吡啶-1-羧酸叔丁酯(**37a**)的制备

[1014] 在室温、氩气气氛下,将噁唑(0.133mL,2.0mmol)滴加至1.0M硼烷四氢呋喃络合物溶液在THF(2mL,2.0mmol)的溶液中。在室温下,搅拌混合物1小时,随后冷却至-78℃。滴加在己烷中的1.6M正丁基锂(1.33ml,2.13mmol),并且使得混合物在该温度下保持30分钟。滴加1-甲基-2,6-二氢吡啶-3-酮(200mg,1.01mmol)的无水THF(0.7mL)溶液。在-78℃下,搅拌混合物2小时。加入含5%AcOH(2.6mL)的EtOH,并且在室温下搅拌混合物5小时。加入水。用EtOAc萃取水性层。用NaHCO₃饱和溶液洗涤合并的有机层,用Na₂SO₄干燥,且在真空下进行浓缩。在硅胶上通过快速色谱法(石油醚/丙酮:100/0至80/20)对残余物进行纯化以得到3-羟基-3-噁唑-2-基-2,6-二氢吡啶-1-羧酸叔丁酯(**37a**) (68mg,0.26mmol,25%)。

[1015] MS m/z ([M+H]⁺) 267。

[1016] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.41–1.44 (m, 9H), 3.70–4.11 (m, 5H), 6.03 (s, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.65 (s, 1H)。

[1017] 步骤2: 中间体3-溴-5-噁唑-2-基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(**37b**)的制备

[1018] 在0℃下,将亚硫酰溴(32μL,0.41mmol)滴加至TEA(58μL,0.41mmol)和3-羟基-3-噁唑-2-基-2,6-二氢吡啶-1-羧酸叔丁酯(**37a**) (100mg,0.38mmol)的无水DCM(1.38mL)溶液中。在0℃下,搅拌混合物50分钟,随后倒入冰和H₂O的混合物中。分离各个层。用DCM萃取水性层。用盐水洗涤合并的有机层,用Na₂SO₄干燥,并且在真空下进行浓缩以得到为棕色油状物的3-溴-5-噁唑-2-基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(**37b**) (124mg,0.38mmol,99%),其无需进一步纯化便可使用。

[1019] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.51 (s, 9H), 3.78–3.89 (m, 2H), 3.98–4.06 (m, 1H),

4.20–4.36 (m, 1H) , 4.80–4.83 (m, 1H) , 6.90–6.91 (m, 1H) , 7.18 (s, 1H) , 7.63 (s, 1H)。

[1020] 步骤3: 中间体3-[烯丙氧基-(2-硝基苯基)磺酰基-氨基]-5-噁唑-2-基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(37c)的制备

[1021] 在0℃、氮气气氛下,将N-烯丙氧基-2-硝基-苯磺酰胺(624mg, 2.42mmol)分批滴加至在油中60%NaH(97mg, 2.42mmol)在无水DMF(4mL)中的悬浮液中。在0℃下,搅拌混合物15分钟,随后逐滴加入3-溴-5-噁唑-2-基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(37b)(692mg, 2.10mmol)的无水DMF(2mL)溶液。在0℃下,搅拌混合物90分钟,随后加入H₂O。用EtOAc萃取混合物两次。用盐水洗涤有机层,用Na₂SO₄干燥,并且在真空下进行浓缩。在硅胶上通过快速色谱法(石油醚/丙酮:100/0至80/20)对残余物进行纯化以得到固体形式的3-[烯丙氧基-(2-硝基苯基)磺酰基-氨基]-5-噁唑-2-基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(37c)(513mg, 1.01mmol, 48%)。

[1022] MS m/z ([M+H]⁺) 507。

[1023] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.46 (s, 9H) , 3.68–3.80 (m, 2H) , 4.25–4.50 (m, 4H) , 4.68–4.75 (m, 1H) , 5.16–5.27 (m, 2H) , 5.71–5.83 (m, 1H) , 6.48 (bs, 1H) , 7.13 (s, 1H) , 7.57 (s, 1H) , 7.64 (dd, J=7.9/1.3Hz, 1H) , 7.75 (td, J=7.7/1.4Hz, 1H) , 7.82 (td, J=7.7/1.5Hz, 1H) , 8.16 (dd, J=7.9/1.4Hz, 1H)。

[1024] 步骤4: 中间体3-(烯丙氧基氨基)-5-噁唑-2-基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(37d)的制备

[1025] 将3-[烯丙氧基-(2-硝基苯基)磺酰基-氨基]-5-噁唑-2-基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(37c)(512mg, 1.01mmol)溶解在ACN(6.3mL)中,并加入K₂CO₃(978mg, 7.08mmol)和苯硫酚(415μL, 4.04mmol)。在室温下,搅拌混合物5小时,用DCM稀释混合物,并在硅胶垫上过滤以去除过量的苯硫酚。随后,用(9/1) DCM/MeOH洗涤该垫,并在真空下浓缩滤液。在硅胶上通过快速色谱法(DCM/丙酮:100/0至90/10)对残余物进行纯化以得到3-(烯丙氧基氨基)-5-噁唑-2-基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(37d)(263mg, 0.82mmol, 81%)。

[1026] MS m/z ([M+H]⁺) 322。

[1027] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.50 (s, 9H) , 3.35–3.95 (m, 3H) , 4.17–4.27 (m, 3H) , 4.35–4.60 (m, 1H) , 5.17–5.23 (m, 1H) , 5.25–5.33 (m, 1H) , 5.44 (bs, 1H) , 5.89–6.00 (m, 1H) , 6.72 (s, 1H) , 7.15 (s, 1H) , 7.60 (s, 1H)。

[1028] 步骤5: 中间体6-烯丙氧基-3-噁唑-2-基-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(37e)的制备

[1029] 在0℃、氩气下,将TEA(223μL, 1.60mmol)和双光气(125.5μL, 1.04mmol)加入至化合物3-(烯丙氧基氨基)-5-噁唑-2-基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯(37d)(257mg, 0.80mmol)的无水DCM(4mL)溶液中。在0℃下,搅拌混合物1小时,用DCM稀释,并用盐水洗涤。用Na₂SO₄干燥有机层,并在真空下进行浓缩。将残余物溶解在无水二噁烷(1mL)中,并滴加至4M HCl的二噁烷(8mL)溶液中。在室温下,搅拌混合物1小时,并在真空下进行浓缩。将残余物溶解在无水二氯甲烷(8mL)中,冷却至0℃,并加入三乙胺(446μL, 3.20mmol)。在室温下搅拌混合物1小时,随后用盐水洗涤。用Na₂SO₄干燥有机层,并在真空下进行浓缩。在硅胶上通过快速色谱法(DCM/丙酮:100/0至80/20)对残余物进行纯化以得到6-烯丙氧基-3-噁唑-2-

基-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(37e)(155mg,0.63mmol,78%)。

[1030] MS m/z ([M+H]⁺) 248。

[1031] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3.14 (d, J=10.8Hz, 1H), 3.54–3.59 (m, 1H), 4.05–4.12 (m, 2H), 4.36 (dd, J=18.2/1.1Hz, 1H), 4.37–4.49 (m, 2H), 5.28–5.40 (m, 2H), 5.96–6.07 (m, 1H), 7.11–7.15 (m, 2H), 7.58 (s, 1H)。

[1032] 步骤6:中间体3-噁唑-2-基-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(37f)的制备

[1033] 在室温下,将Pd(PPh₃)₄(374mg,0.32mmol)一次性加入至6-烯丙氧基-3-噁唑-2-基-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(37e)(160mg,0.65mmol)和冰AcOH(59.5μL,1.04mmol)的无水DCM(6.5mL)溶液中。在搅拌30分钟后,在氮气流下,对混合物进行浓缩。在硅胶上通过色谱法(DCM/丙酮:100/0至50/50)对残余物进行纯化以得到3-噁唑-2-基-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(37f)(122mg,0.59mmol,91%)。

[1034] MS m/z ([M+H]⁺) 208。

[1035] 步骤7:中间体2,2-二氟-2-[(3-噁唑-2-基-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基) 氧基]-乙酸乙酯(37g)的制备

[1036] 在-20C下,将3-噁唑-2-基-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(37f)(122mg,0.59mmol)和DBU(97μL,0.65mmol)以及2-溴-2,2-二氟-乙酸乙酯(340μL,2.65mmol)溶解在DMF(6.5mL)中。在-20℃下,搅拌反应1小时15分钟。加入H₂O,并用EtOAc萃取混合物两次。用Na₂SO₄干燥有机层,过滤并在真空下浓缩。在硅胶上通过快速色谱法(石油醚/丙酮:100/0至70/30)对残余物进行纯化以得到2,2-二氟-2-[(3-噁唑-2-基-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基) 氧基]-乙酸乙酯(37g)(121mg,0.37mmol,63.5%)。

[1037] MS m/z ([M+H]⁺) 330。

[1038] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1.37 (t, J=7.2Hz, 3H), 3.23 (d, J=11.2Hz, 1H), 3.67–3.70 (m, 1H), 4.17 (dd, J=18.0/2.1Hz, 1H), 4.28 (dd, J=5.3/2.5Hz, 1H), 4.33–4.41 (m, 2H), 4.45 (dd, J=18.0/1.4Hz, 1H), 7.08–7.11 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.62 (s, 1H)。

[1039] 步骤8:2,2-二氟-2-[(3-噁唑-2-基-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基 氧基]乙酸锂(实施例37)的制备

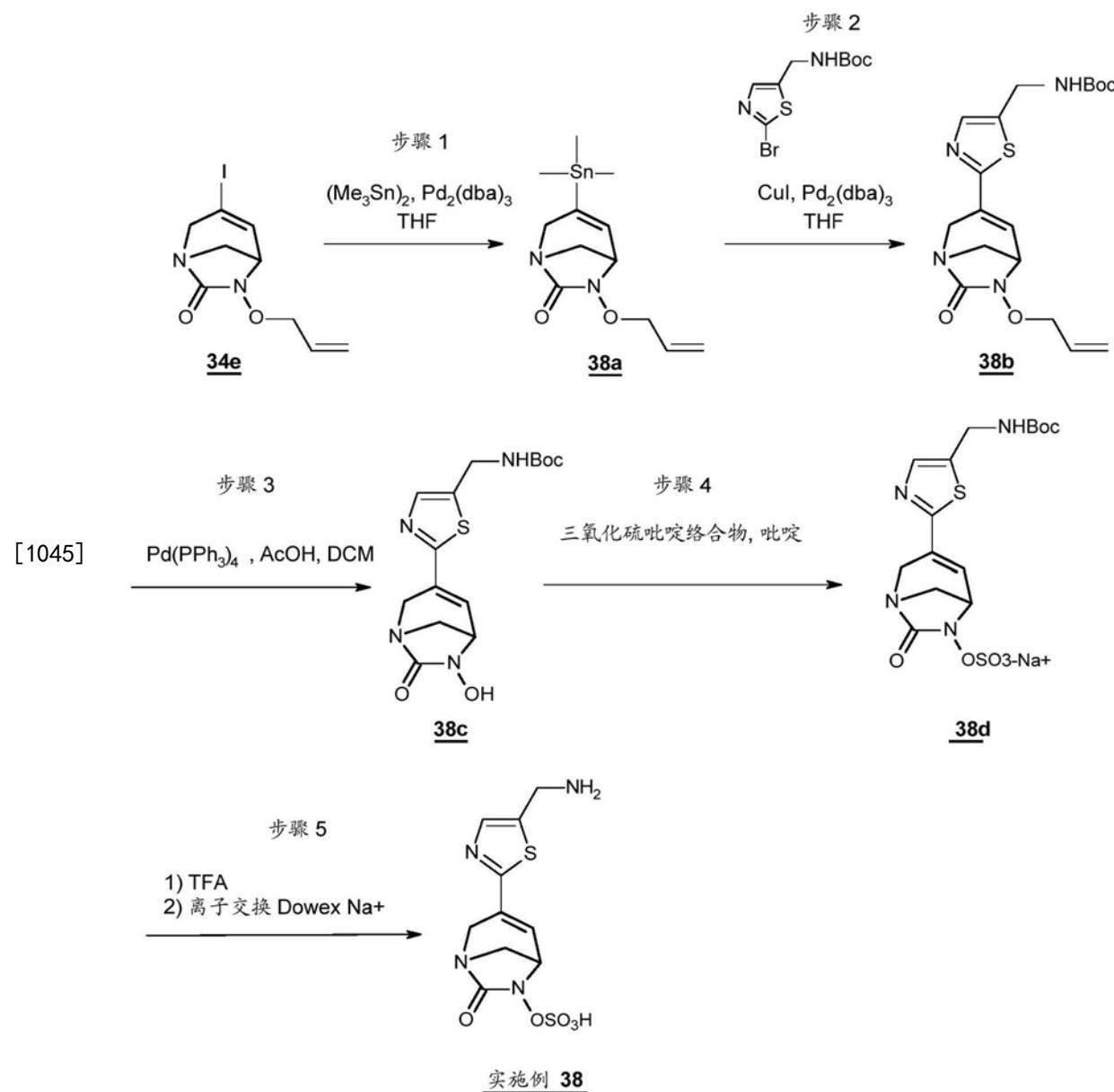
[1040] 在0C下,将2,2-二氟-2-[(3-噁唑-2-基-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基) 氧基]-乙酸乙酯(37g)(10mg,0.03mmol)溶解在THF(0.25mL)和H₂O(2μL)中。随后逐滴加入0.1N LiOH(320μL,0.73mmol)溶液。在0C下,搅拌混合物2小时。加入H₂O(0.5mL),并且用EtOAc洗涤水性层。冷冻并冻干所得到的水性层以得到为白色固体的2,2-二氟-2-[(3-噁唑-2-基-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基) 氧基]乙酸锂(实施例37)(8mg,0.03mmol,86%)。

[1041] MS m/z ([M+H]⁺) 302。

[1042] MS m/z ([M-H]⁻) 300。

[1043] ¹H NMR (400MHz, D₂O): δ (ppm) 3.44 (d, J=11.4Hz, 1H), 3.67–3.71 (m, 1H), 4.21 (dd, J=17.8/1.5Hz, 2H), 4.28 (dd, J=17.8/2.1Hz, 1H), 4.48 (dd, J=5.4/2.7Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.20–7.24 (m, 1H), 7.83 (s, 1H)。

[1044] 实施例38:[3-[5-(氨甲基) 噁唑-2-基]-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氢硫酸钠的合成



[1046] 步骤1：中间体6-烯丙氧基-3-三甲基甲锡烷基-1,6-二氮杂-双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(38a)的制备

[1047] 在密封管中，在惰性气氛下，将6-烯丙氧基-3-碘-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(34e)(250mg, 0.817mmol)和六甲基二锡烷(340μL, 1.633mmol)溶解在无水THF(8.2mL)中。使氩气鼓泡通过溶液10分钟，并且加入三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(112mg, 0.123mmol)。在微波下，于80℃下加热混合物45分钟。通过0.20μm膜过滤反应混合物，并在减压下进行浓缩以得到粗材料，该粗材料在硅胶上通过快速色谱法(庚烷/丙酮:95/5至90/10)纯化后得到6-烯丙氧基-3-三甲基甲锡烷基-1,6-二氮杂-双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(38a)(144mg, 0.420mmol, 51%)。

[1048] MS m/z ([M+H]⁺) 341/343/345。

[1049] 步骤2：中间体[2-(6-烯丙氧基-7-氧-1,6-二氮杂-双环[3.2.1]辛-3-烯-3-基)-噻唑-5-基甲基]-氨基甲酸叔丁酯(38b)的制备

[1050] 将6-烯丙氧基-3-三甲基甲锡烷基-1,6-二氮杂-双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(38a)

(0.095g, 0.28mmol) 和 (2-溴-噻唑-5-基甲基)-氨基甲酸叔丁酯 (97mg, 0.33mmol) 溶解在 THF (6mL) 中，并且在氩气下对溶液脱气15分钟。加入三(二亚苄基丙酮)二钯 (0) (0.038g, 0.04mmmol) 和干燥的CuI (0.008g, 0.04mmol)。在100℃下，于微波下加热混合物1小时。在 PTFE 上过滤反应物，并且在氮气流下蒸发滤液。在硅胶(庚烷/丙酮:100/0至60/40)上对粗产物进行纯化以得到[2-(6-烯丙氧基-7-氧-1,6-二氮杂-双环[3.2.1]辛-3-烯-3-基)-噻唑-5-基甲基]-氨基甲酸叔丁酯 (1b) (43mg, 0.11mmol, 40%)。

[1051] MS m/z ([M+H]⁺) 393。

[1052] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.45 (s, 9H), 3.13 (d, J=10.8Hz, 1H), 3.54 (dd, J=1.6/10.8Hz, 1H), 4.04 (dd, J=2.6/5.2Hz, 1H), 4.14 (dd, J=2.0/18.0Hz, 1H), 4.33-4.44 (m, 5H), 4.93 (bs, 1H), 4.29-4.31 (m, 1H), 5.26-5.40 (m, 1H), 5.94-6.02 (m, 1H), 6.83-6.94 (m, 1H), 7.52 (s, 1H)。

[1053] 步骤3: 中间体2-(6-羟基-7-氧-1,6-二氮杂-双环[3.2.1]辛-3-烯-3-基)-噻唑-5-基甲基]-氨基甲酸叔丁酯 (38c) 的制备

[1054] 在惰性气氛下，将AcOH (0.015mL, 0.264mmol) 和Pd (PPh₃)₄ (0.076g, 0.066mmol) 依次加入至[2-(6-烯丙氧基-7-氧-1,6-二氮杂-双环[3.2.1]辛-3-烯-3-基)-噻唑-5-基甲基]-氨基甲酸叔丁酯 (38b) (52mg, 0.132mmol) 的无水DCM (3mL) 溶液。在室温下搅拌20分钟，在真空下浓缩混合物。在硅胶上通过快速色谱法 (DCM/丙酮:80/20至0/100) 对残余物进行纯化以得到2-(6-羟基-7-氧-1,6-二氮杂-双环[3.2.1]辛-3-烯-3-基)-噻唑-5-基甲基]-氨基甲酸叔丁酯 (38c) (25mg, 0.07mmol, 54%)。

[1055] MS m/z ([M+H]⁺) 353。

[1056] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.44 (s, 9H), 3.12 (d, J=10.8Hz, 1H), 3.55 (dd, J=1.7/10.9Hz, 1H), 4.04 (dd, J=5.2/2.7Hz, 1H), 4.10 (dd, J=17.9/2.1Hz, 1H), 4.32 (dd, J=18.0/1.2Hz, 1H), 4.40 (m, 2H), 5.25 (bs, 1H), 6.96 (d, J=4.9Hz, 1H), 7.53 (s, 1H)。

[1057] 步骤4: 中间体[2-(7-氧-6-磺氧酯钠盐(sulfooxy)-1,6-二氮杂-双环[3.2.1]辛-3-烯-3-基)-噻唑-5-基甲基]-氨基甲酸叔丁酯 (38d) 的制备

[1058] 在惰性气氛下，将三氧化硫吡啶络合物 (0.046g, 0.287mmol) 加入至2-(6-羟基-7-氧-1,6-二氮杂-双环[3.2.1]辛-3-烯-3-基)-噻唑-5-基甲基]-氨基甲酸叔丁酯 (38c) (25mg, 0.07mmol) 的无水吡啶 (1mL) 溶液中。在搅拌16小时后，在真空下浓缩非均质混合物。将DCM加入至残余物，并过滤固体。在硅胶上通过快速色谱法 (DCM/MeOH:100/0至80/20) 对粗残余物进行纯化以得到0.04g的固体，将该固体施加至在Dowex钠型柱(储存在2N NaOH的水性溶液中并且用H₂O清洗至中性pH的Dowex® 50WX8氢型)。合并含所需化合物的部分，冷冻并冻干以得到[2-(7-氧-6-磺氧酯钠盐-1,6-二氮杂-双环[3.2.1]辛-3-烯-3-基)-噻唑-5-基甲基]-氨基甲酸叔丁酯 (38d) (17mg, 0.04mmol, 53%)。

[1059] MS m/z ([M+H]⁺) 433。

[1060] 步骤5: [3-[5-(氨甲基)噻唑-2-基]-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸氢盐(实施例38)的制备

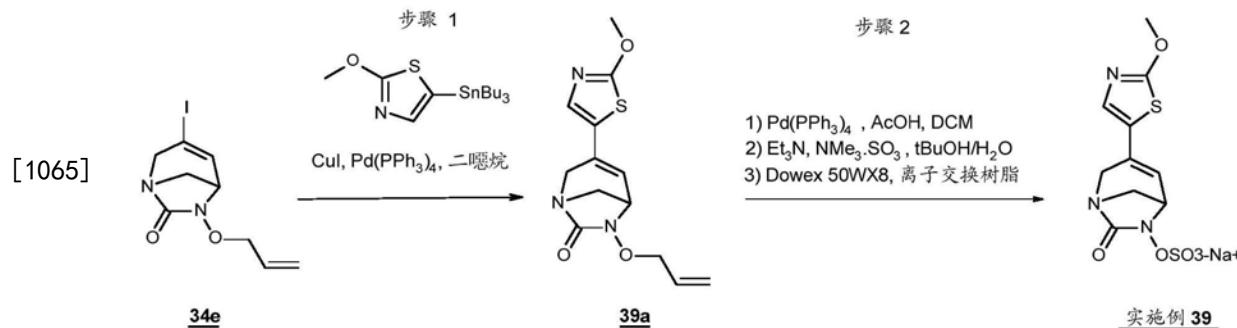
[1061] 在0℃、惰性气氛下，将[2-(7-氧-6-磺氧酯钠盐-1,6-二氮杂-双环[3.2.1]辛-3-烯-3-基)-噻唑-5-基甲基]-氨基甲酸叔丁酯 (38d) (17mg, 0.037mmol) 溶解在TFA (0.3mL, 3.92mmol) 中。在室温下搅拌10分钟，在真空下浓缩混合物。在ACN中使固体碎化20分钟。过

滤白色固体，并用ACN洗涤。用MilliQ®水碎化固体，并冻干以得到[3-[5-(氨甲基)噻唑-2-基]-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸氢盐(实施例38)(11.4g,0.034mmol,95%)。

[1062] MS m/z ([M-H]⁻) 331。

[1063] ¹H NMR (300MHz, DMSO) δ (ppm): 3.27 (d, J=10.8Hz, 1H), 3.41-3.46 (m, 1H), 4.03 (dd, J=0.6/17.4Hz, 1H), 4.16 (dd, J=2.1/17.4Hz, 1H), 4.32 (bs, 2H), 4.35 (dd, J=5.4/2.5Hz, 1H), 7.06 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.18bs, 3H)。

[1064] 实施例39:[3-(2-甲氧基噻唑-5-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠的合成



[1066] 步骤1: 中间体6-烯丙氧基-3-(2-甲氧基噻唑-5-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(39a)的制备

[1067] 在惠顿瓶中，将6-烯丙氧基-3-碘-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(34e)(500mg, 1.63mmol)、2-甲氧基-5-(三丁基甲锡烷基)噻唑(725mg, 2.45mmol)、CuI(325mg, 1.63mmol)溶解在无水二噁烷(12.5mL)中。在氩气下，对溶液脱气5分钟，并且加入Pd(PPh₃)₄(188mg, 0.163mmol)。在70C下，搅拌反应过夜。在减压下浓缩反应混合物以得到粗材料，该粗材料在硅胶上通过快速色谱法(庚烷/丙酮:50/50)纯化后得到6-烯丙氧基-3-(2-甲氧基噻唑-5-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(39a)(240mg, 0.818mmol, 50%)。

[1068] MS m/z ([M+H]⁺) 294。

[1069] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3.14 (d, J=10.7Hz, 1H), 3.47-3.57 (m, 1H), 3.95-4.03 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.22 (dd, J=17.3/1.1Hz, 1H), 4.37-4.49 (m, 2H), 5.25-5.43 (m, 2H), 5.98-6.08 (m, 1H), 6.28 (dd, J=5.4/1.6Hz, 1H), 6.92 (s, 1H)。

[1070] 步骤2:[3-(2-甲氧基噻唑-5-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例39)的制备

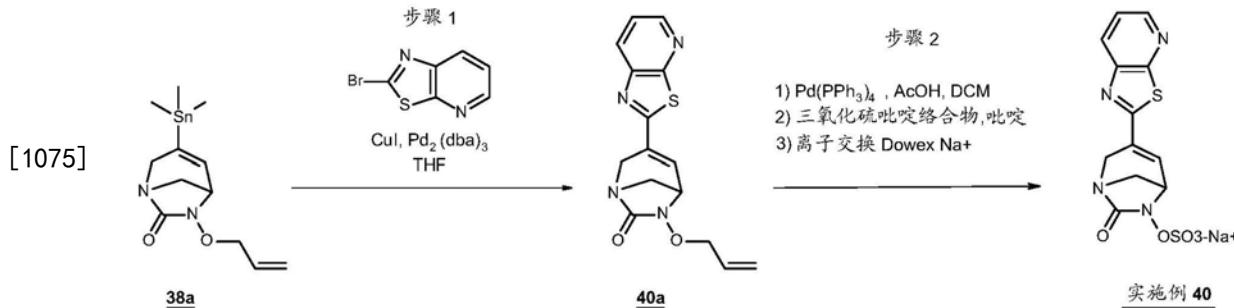
[1071] 在氮气气氛下，将AcOH(94μL, 0.818mmol)和Pd(PPh₃)₄(476mg, 0.082mmol)依次加入至6-烯丙氧基-3-(2-甲氧基噻唑-5-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(39a)(240mg, 0.818mmol)的无水DCM(12mL)溶液中。在室温下搅拌混合物2小时，随后在真空下进行浓缩。在硅胶上通过快速色谱法(DCM/丙酮:75/25至50/50)对残余物进行纯化以得到预期的中间体和三苯基膦氧化物的混合物。将混合物溶解在t-BuOH(2.6mL)和H₂O(2.6mL)的混合物中。加入TEA(28.4μL, 0.204mmol)和三氧化硫三甲胺络合物(136mg, 0.982mmol)。在室温下，搅拌混合物过夜，随后在真空下进行浓缩。过滤反应混合物。浓缩滤液，并在制备型TLC(DCM/丙酮:50/50)上对残余物进行纯化。合并含预期中间体的部分，并在真空下进行浓

缩。将残余物溶解在H₂O(1mL),并在离子交换(Dowex钠型柱)后转化为[3-(2-甲氧基噻唑-5-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例39)(10mg,0.028mmol,3.4%)。

[1072] MS m/z ([M-H]⁻) 332。

[1073] ¹H NMR (400MHz,D₂O):δ (ppm) 3.35 (d,J=11.2Hz,1H),3.59 (dd,J=11.2/2.3Hz,1H),3.97 (s,3H),4.08 (d,J=17.4Hz,1H),4.17 (dd,J=17.4/1.8Hz,1H),4.34 (dd,J=5.4/2.7Hz,1H),6.36 (d,J=5.3Hz,1H),7.00 (s,1H)。

[1074] 实施例40:(7-氧-3-噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸钠的合成



[1076] 步骤1: 中间体6-烯丙氧基-3-噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(40a)的制备

[1077] 在密封管中,在惰性气氛下,将6-烯丙氧基-3-三甲基甲锡烷基-1,6-二氮杂-双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(38a)(144mg,0.420mmol)和2-溴噻唑[5,4-b]吡啶(108mg,0.504mmol)溶解在无水THF(4.2mL)中。将氩气鼓泡通过溶液10分钟,随后加入碘化铜(12mg,0.063mmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(58mg,0.063mmol)。在80℃下,于微波下加热混合物60分钟。通过0.20μm膜过滤反应混合物,并在减压下进行浓缩以得到粗材料,该粗材料在硅胶上通过快速色谱法(庚烷/丙酮:90/10至50/50)纯化后得到6-烯丙氧基-3-噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(40a)(20mg,0.064mmol,15%)。

[1078] MS m/z ([M+H]⁺) 315。

[1079] ¹H NMR (300MHz,CDCl₃):δ (ppm) 3.17 (d,J=10.8Hz,1H),3.60 (dd,J=10.8/2.1Hz,1H),4.13 (dd,J=5.4/2.7Hz,1H),4.26 (dd,J=18.0/2.1Hz,1H),4.40-4.57 (m,3H),5.33-5.37 (m,2H),6.00-6.06 (m,1H),7.16-7.19 (m,1H),7.40 (dd,J=8.1/4.5Hz,1H),8.18 (dd,J=8.1/1.5Hz,1H),8.55 (dd,J=4.5/1.5Hz,1H)。

[1080] 步骤2: (7-氧-3-噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸钠(实施例40)的制备

[1081] 在惰性气氛下,将Pd(PPh₃)₄(92mg,0.080mmol)一次性加入至6-烯丙氧基-3-噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(40a)(50mg,0.159mmol)和冰AcOH(20μL,0.318mmol)的无水DCM(1.6mL)溶液中。在室温下搅拌30分钟后,反应完全。将无水吡啶(1.6mL)加入至该溶液中,随后加入三氧化硫吡啶络合物(127mg,0.795mmol),并且保护所得到的悬浮液使其免受光的影响,并在40℃下搅拌过夜。在真空下浓缩反应混合物,用DCM稀释,并过滤。在真空下浓缩滤液,随后在硅胶上通过快速色谱法(DCM/丙酮:100/0至

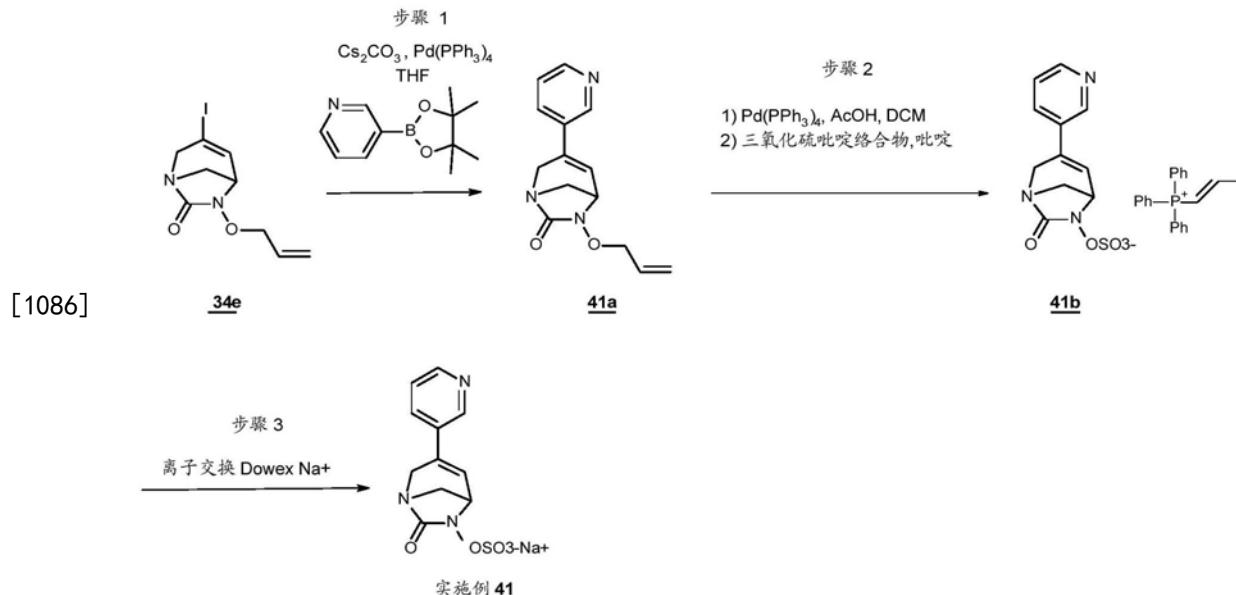
0/100) 进行纯化。合并含预期中间体的部分，并在真空下进行浓缩。将残余物溶解在ACN/水混合物中，并施加至Dowex钠型柱（储存在2NNaOH的水性溶液中并且用H₂O清洗至中性pH的Dowex® 50WX8氢型）。合并含所需化合物的部分，冷冻并冻干以得到为微黄色固体的(7-氧-3-噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸钠（实施例40）(23mg, 0.061mmol, 2步共计38%)。

[1082] MS m/z ([M-H]⁻) 353。

[1083] MS m/z ([M+H]⁺) 355。

[1084] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ (ppm) 3.30–3.36 (m, 1H), 3.47 (dd, J=11.0/1.8Hz, 1H), 4.18 (d, J=17.6Hz, 1H), 4.29 (dd, J=17.6/1.8Hz, 1H), 4.43 (dd, J=5.2/2.5Hz, 1H), 7.35 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.58 (dd, J=8.2/4.7Hz, 1H), 8.40 (dd, J=8.2/1.4Hz, 1H), 8.62 (dd, J=4.7/1.4Hz, 1H)。

[1085] 实施例41：[3-(3-吡啶基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠的合成



[1087] 步骤1：中间体6-烯丙氧基-3-(3-吡啶基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(41a)的制备

[1088] 在惠顿瓶中，将6-烯丙氧基-3-碘-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(34e)(200mg, 0.653mmol)、吡啶-3-硼酸频那醇酯(161mg, 0.784mmol)、干燥的Cs₂CO₃(426mg, 1.31mmol)溶解在无水THF(6.5mL)中。在氩气下，对溶液脱气5分钟，并且加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁](II)(107mg, 0.131mmol)。在60℃下，搅拌反应过夜。在isolute Si-TMT树脂上过滤反应混合物，并在减压下浓缩以得到粗材料，该粗材料在C-18反相柱上通过快速色谱法(H₂O/ACN:90/10至0/100)纯化而得到为澄清黄色胶状物形式的6-烯丙氧基-3-(3-吡啶基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(41a)(85mg, 0.329mmol, 50%)。

[1089] MS m/z ([M+H]⁺) 258。

[1090] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 3.15 (d, J=10.1Hz, 1H), 3.55 (ddd, J=10.7/2.9/1.2Hz, 1H), 4.04 (ddd, J=11.2/6.0/2.1Hz, 2H), 4.24 (dd, J=17.6/1.2Hz, 1H), 4.35–4.50 (m, 2H), 5.26–5.32 (m, 1H), 5.36 (dq, J=17.6/1.5Hz, 1H), 5.94–6.10 (m, 1H), 6.64–6.70 (m,

1H), 7.25 (ddd, $J=8.0/4.8, 0.8\text{Hz}$, 1H), 7.57 (ddd, $J=8.0/2.4, 1.6\text{Hz}$, 1H), 8.52 (dd, $J=4.8/1.6\text{Hz}$, 1H), 8.56 (dd, $J=2.4/0.8\text{Hz}$, 1H)。

[1091] 步骤2: 三苯基-(丙烯基)-季膦盐[3-(3-吡啶基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(41b)的制备

[1092] 利用实施例1(步骤6)中所述的过程,在硅胶上通过快速色谱法(DCM/丙酮:100/0至0/100)纯化后,中间体6-烯丙氧基-3-(3-吡啶基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(41a)(85mg,0.329mmol)转化为三苯基-(丙烯基)-季膦盐[3-(3-吡啶基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(41b)。

[1093] MS m/z ([M-H]⁻) 296。

[1094] MS m/z ([M+H]⁺) 303 (三苯基-丙烯基-季膦盐)。

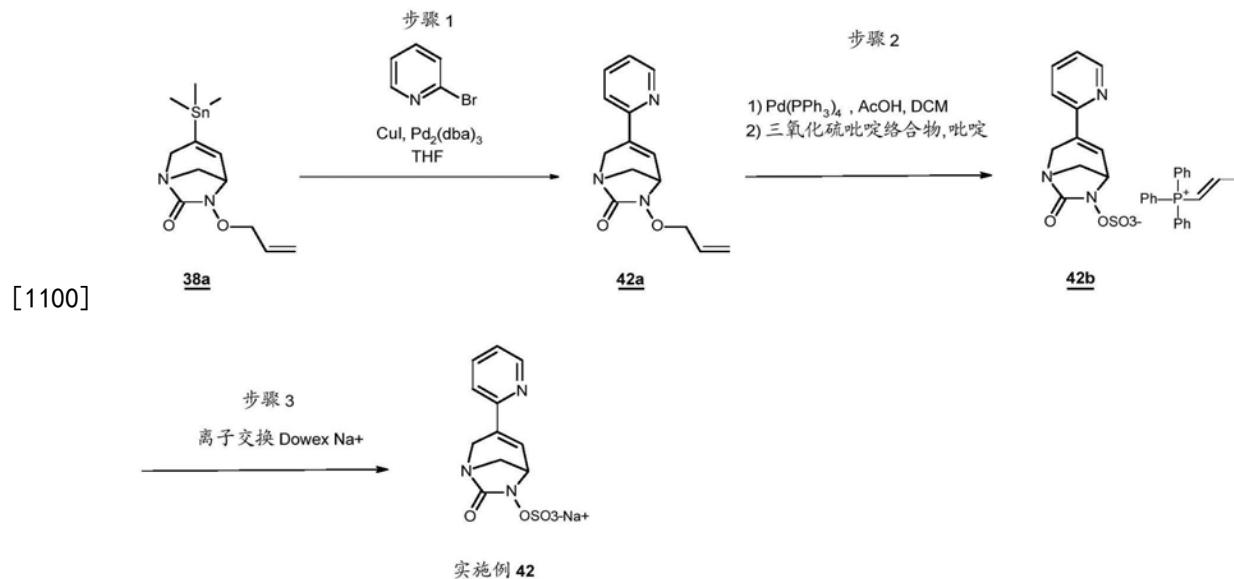
[1095] 步骤3:[3-(3-吡啶基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例41)的制备

[1096] 利用实施例1(步骤7)中所述的过程,在离子交换(Dowex钠型柱)后,使三苯基-(丙烯基)-季膦盐[3-(3-吡啶基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(41b)转化为在冻干后为白色固体的[3-(3-吡啶基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例41)(19.8mg,0.062mmol,3步共计19%)。

[1097] MS m/z ([M-H]⁻) 296。

[1098] ¹H NMR (300MHz, D₂O): δ (ppm) 3.43 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 3.65–3.72 (m, 1H), 4.12 (d, $J=17.8\text{Hz}$, 1H), 4.28 (dd, $J=17.8/2.1\text{Hz}$, 1H), 4.50 (dd, $J=5.4/2.7\text{Hz}$, 1H), 6.72 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.38 (dd, $J=8.2/4.9\text{Hz}$, 1H), 7.74 (dt, $J=8.2/2.0\text{Hz}$, 1H), 8.37–8.44 (m, 2H)。

[1099] 实施例42:[7-氧-3-(2-吡啶基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠的合成



[1101] 步骤1: 中间体6-烯丙氧基-3-(2-吡啶基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(42a)的制备

[1102] 将6-烯丙氧基-3-三甲基甲锡烷基-1,6-二氮杂-双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(38a)(150mg,0.437mmol)和2-溴吡啶(83mg,0.525mmol)溶解在无水THF(4.5mL)中,随后在氩气

下对溶液脱气15分钟。加入三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(60mg,0.066mmol)和干燥的CuI(12.5mg,0.066mmol)。在70℃下,加热混合物16小时。将反应物倒在SiTMT清除剂盒(500mg)上,并用DCM(3×2mL)洗脱。在减压下蒸发滤液至干燥。在硅胶(DCM/丙酮:100/0至80/20)上对粗产物进行纯化以得到6-烯丙氧基-3-(2-吡啶基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(42a)(35mg,0.136mmol,31%)。

[1103] MS m/z ([M+H]⁺) 258。

[1104] 步骤2:中间体三苯基-(丙烯基)-季膦盐[3-(2-吡啶基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(42b)的制备

[1105] 利用实施例1(步骤6)中所述的过程,在硅胶上通过快速色谱法(DCM/丙酮:100/0至0/100)纯化后,中间体6-烯丙氧基-3-(2-吡啶基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(42a)(85mg,0.329mmol)转化为白色泡沫形式的三苯基-(丙烯基)-季膦盐[3-(2-吡啶基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(42b)。

[1106] MS m/z ([M-H]⁻) 296。

[1107] MS m/z ([M+H]⁺) 298。

[1108] MS m/z ([M+H]⁺) 303(三苯基-丙烯基-季膦盐)。

[1109] 步骤3:[7-氧-3-(2-吡啶基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例42)的制备

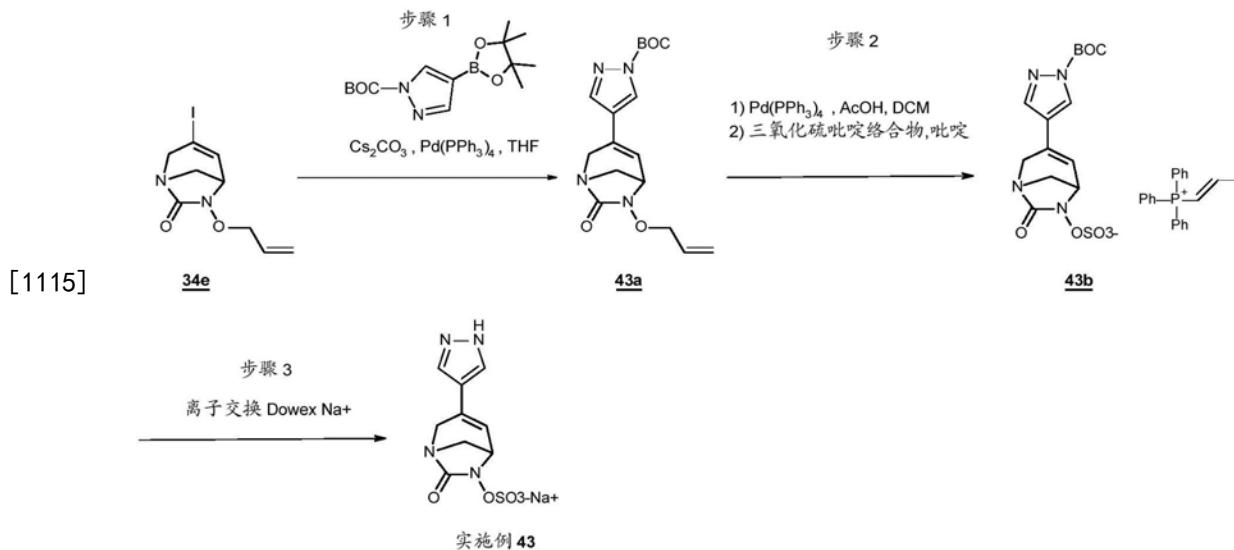
[1110] 利用实施例1(步骤7)中所述的过程,在离子交换(Dowex钠型柱)后,使三苯基-(丙烯基)-季膦盐[3-(2-吡啶基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(42b)转化为白色固体的[7-氧-3-(2-吡啶基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例42)(17.7mg,0.055mmol,3步共计41%)。

[1111] MS m/z ([M-H]⁻) 296, ([2M-H]⁻) 593。

[1112] MS m/z ([M+H]⁺) 298。

[1113] ¹H NMR (400MHz,D₂O): δ (ppm) 3.35 (d,J=11.2Hz,1H), 3.62 (dd,J=11.2/2.1Hz,1H), 4.16 (d,J=17.8Hz,1H), 4.26 (dd,J=17.8/1.6Hz,1H), 4.44-4.48 (m,1H), 6.98 (d,J=5.1Hz,1H), 7.34 (dd,J=7.9/5.4Hz,1H), 7.49 (d,J=7.9Hz,1H), 7.78-7.84 (m,1H), 8.35 (d,J=4.8Hz,1H)。

[1114] 实施例43:[7-氧-3-(1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠的合成



[1116] 步骤1：中间体4-(6-烯丙氧基-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-3-基)吡唑-1-羧酸叔丁酯(43a)的制备

[1117] 在惠顿瓶中，将6-烯丙氧基-3-碘-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(34e)(200mg, 0.653mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)吡唑-1-羧酸叔丁酯(230mg, 0.784mmol)、干燥的Cs₂CO₃(425mg, 1.30mmol)溶解在无水THF(6.5mL)中。在氮气下，对溶液脱气5分钟，并加入Pd(PPh₃)₄(37mg, 0.032mmol)。在55C下，搅拌反应22小时。过滤反应混合物，并在减压下进行浓缩以得到粗材料，该粗材料在硅胶上通过快速色谱法(二氯甲烷/EtOAc:100/0至80/20)纯化而得到为白色固体的4-(6-烯丙氧基-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-3-基)吡唑-1-羧酸叔丁酯(43a)(107mg, 0.309mmol, 47%)。

[1118] MS m/z ([M+H]⁺) 347。

[1119] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1.63 (s, 9H), 3.13 (d, J=10.7Hz, 1H), 3.53 (ddd, J=10.7/2.8/1.3Hz, 1H), 3.84-4.02 (m, 2H), 4.08 (dt, J=17.4/1.3Hz, 1H), 4.30-4.51 (m, 2H), 5.23-5.42 (m, 2H), 5.91-6.11 (m, 1H), 6.49-6.59 (m, 1H), 7.73 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.92 (d, J=0.9Hz, 1H)。

[1120] 步骤2：中间体三苯基-(丙烯基)-季膦盐[3-(1-叔丁氧羰基吡唑-4-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(43b)的制备

[1121] 利用实施例1(步骤6)中所述的过程，在硅胶上通过快速色谱法(二氯甲烷/丙酮:100/0至0/100，随后丙酮/iPrOH:100/0至50/50)纯化后，中间体4-(6-烯丙氧基-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-3-基)吡唑-1-羧酸叔丁酯(43a)(83mg, 0.240mmol)转化为30mg的无色油状物形式的三苯基-(丙烯基)-季膦盐[3-(1-叔丁氧羰基吡唑-4-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(43b)。

[1122] MS m/z ([M-H]⁻) 385。

[1123] MS m/z ([M+H]⁺) 303(三苯基-丙烯基-季膦盐)。

[1124] 步骤3：[7-氧-3-(1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例43)的制备

[1125] 将三苯基-(丙烯基)-季膦盐[3-(1-叔丁氧羰基吡唑-4-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸盐(43b)施加在Dowex钠型柱(储存在2N NaOH的水性溶液中

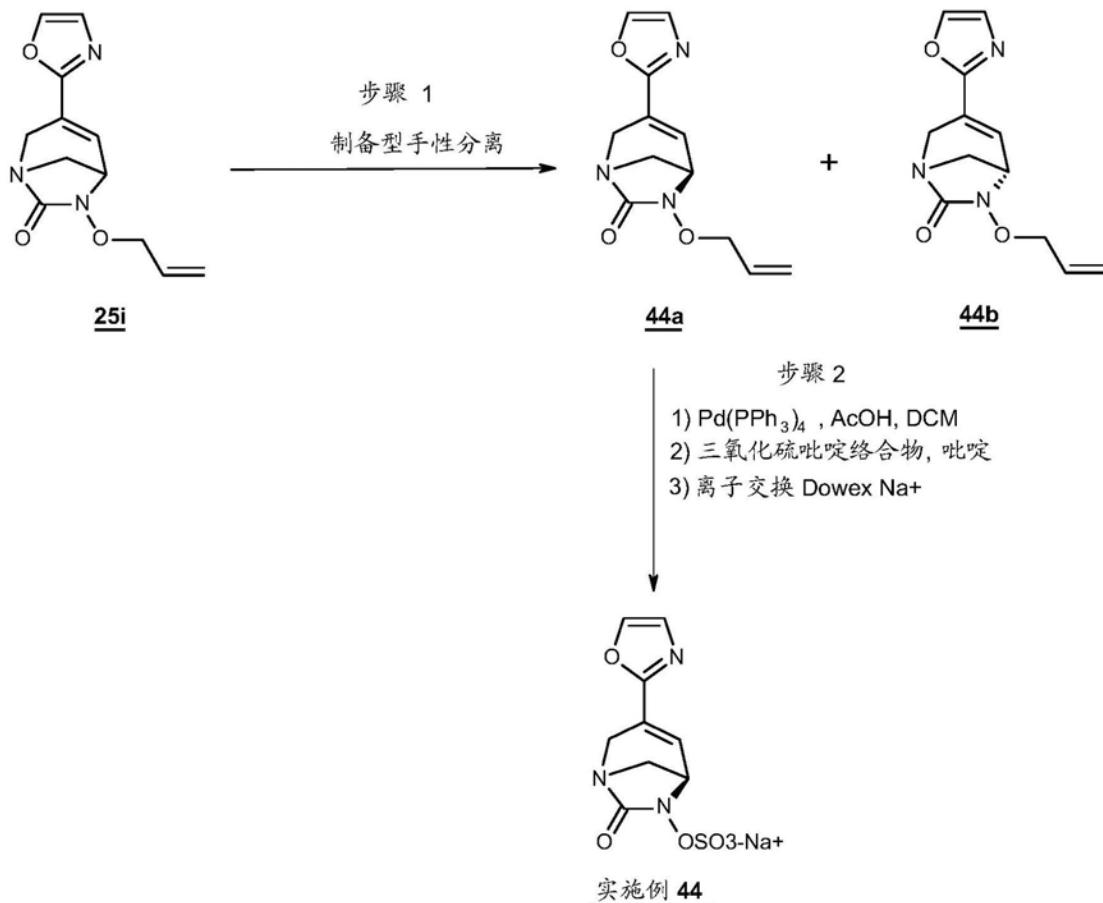
并且用H₂O清洗至中性pH的Dowex® 50WX8氢型)上。合并含所需化合物的部分，并浓缩以得到10mg的白色固体。该固体在C-18反相柱上通过快速色谱法(水/乙腈:95/5至0/100)进行纯化。合并含所需化合物的部分，冷冻并冻干以得到为白色固体的[7-氧-3-(1H-吡唑-4-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例43)(3mg, 0.010mmol, 3步共计4%)。

[1126] MS m/z ([M-H]⁻) 285, ([2M-H]⁻) 571。

[1127] MS m/z ([M+H]⁺) 287。

[1128] ¹H NMR (400MHz, D₂O) : δ (ppm) 3.33–3.53 (m, 1H), 3.63–3.73 (m, 1H), 4.09 (dd, J=17.6/1.3Hz, 1H), 4.21 (dd, J=17.6/2.1Hz, 1H), 4.42 (dd, J=5.3/2.8Hz, 1H), 6.58 (dt, J=4.9/1.4Hz, 1H), 7.79 (s, 2H)。

[1129] 实施例44: [(5R)-3-(噁唑-2-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例44)的合成



[1130]

[1131] 步骤1: 中间体(5R)-6-烯丙氧基-3-噁唑-2-基-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(44a)和(5S)-6-烯丙氧基-3-噁唑-2-基-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(44b)的制备

[1132] 利用制备型手性色谱法(CHIRALPAK® ID 5μm, 250*30mm, 庚烷/DCM30/70, 42.5mL/min)分离6-烯丙氧基-3-噁唑-2-基-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(25i)(3.94g, 15.9mmol)的两种对映异构体以得到(5R)-6-烯丙氧基-3-噁唑-2-基-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(44a)(1.70g, 6.88mmol, 43%, 98.7ee)和(5S)-6-烯丙氧基-3-

[1133] MS m/z ([M+H]⁺) 248。

[1134] (44a) (44b) ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 3.17 (d, $J=10.9\text{Hz}$, 1H), 3.56–3.54 (m, 1H), 4.07–4.17 (m, 2H), 4.34–4.51 (m, 3H), 5.31–5.45 (m, 2H), 5.97–6.14 (m, 1H), 7.16 (d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H), 7.17–7.19 (m, 1H), 7.62 (d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H)。

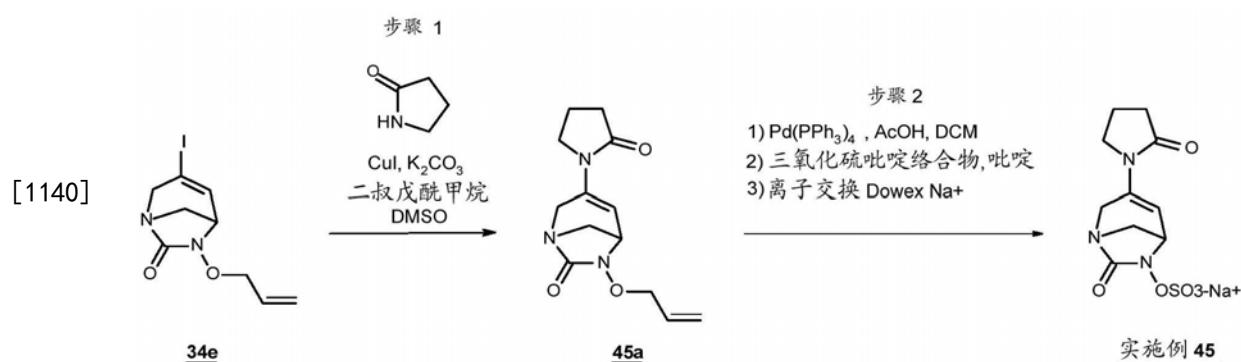
[1135] 步骤2: [(5R)-3-(噁唑-2-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例44)的制备

[1136] 利用实施例34(步骤7)中所述的过程,在冻干后,中间体(5R)-6-烯丙氧基-3-噁唑-2-基-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(44a)(1.60g,6.47mmol)转化为[(5R)-3-(噁唑-2-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例44)(0.82g,2.65mmol,41%)。

[1137] MS m/z ([M-H]⁻) 286.

[1138] ^1H NMR (400MHz, D_2O) : δ (ppm) 3.23 (d, $J=11.3\text{Hz}$, 1H), 3.45–3.53 (m, 1H), 3.96 (dd, $J=17.8/1.5\text{Hz}$, 1H), 4.05 (dd, $J=17.8/2.0\text{Hz}$, 1H), 4.34 (dd, $J=5.2/2.5\text{Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J \equiv 0.8\text{Hz}$, 1H), 6.99–7.04 (m, 1H), 7.62 (d, $J \equiv 0.8\text{Hz}$, 1H).

[1139] 实施例45:[7-氧-3-(2-氧杂吡咯烷-1-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠的合成



[1141] 步骤1: 中间体6-烯丙氧基-3-(2-氧杂吡咯烷-1-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(45a)的制备

[1142] 在惠顿瓶中,在氩气气氛下,将6-烯丙氧基-3-碘-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(34e)(206mg,0.67mmol)、2-吡咯烷(86mg,1.01mmol)、干燥的CuI(13mg,0.067mmol)、K₂C₀₃(186mg,1.35mmol)和二叔戊酰甲烷(27μL,0.13mmol)溶解在DMSO(3.3mL)中。在100℃下,搅拌反应过夜、过滤,并用DCM洗涤,并在真空下浓缩。在硅胶上通过快速色谱法(DCM/MeOH:100/0至95/5)对粗产物进行纯化,随后通过制备型TLC(DCM/MeOH:97/3)进行纯化以得到为浅色油状物的6-烯丙氧基-3-(2-氧杂吡咯烷-1-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(45a)(47mg,0.179mmol,27%)。

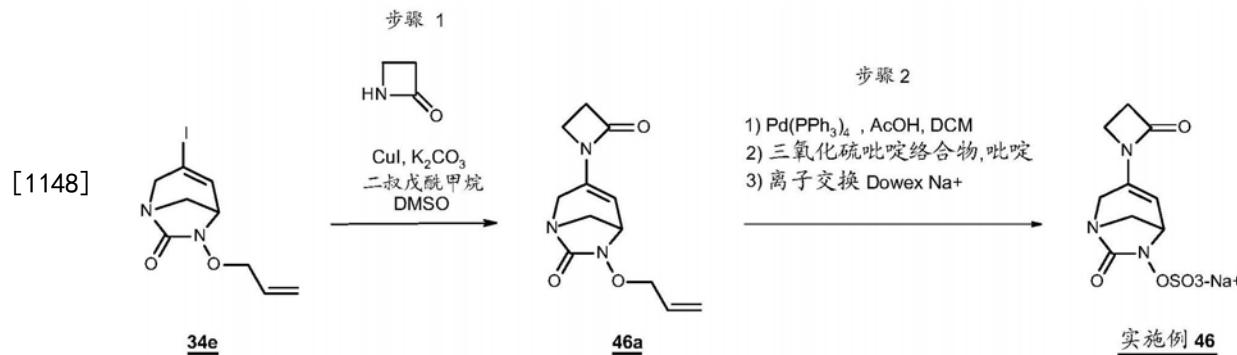
[1143] MS m/z ([M+H]⁺) 264, ([2M+H]⁺) 527.

[1144] ^1H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 1.99–2.11 (m, 2H), 2.38–2.46 (m, 2H), 3.04 (d, J = 10.5Hz, 1H), 3.38–3.54 (m, 3H), 3.96 (dd, J = 5.4/2.5Hz, 1H), 4.33–4.44 (m, 2H), 4.44–4.49 (m, 2H), 5.25–5.30 (m, 1H), 5.34 (dq, J = 17.2/1.4Hz, 1H), 5.50 (dd, J = 5.6/1.3Hz, 1H), 5.92–6.08 (m, 1H)。

[1145] 步骤2: [7-氧-3-(2-氧杂吡咯烷-1-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例45)的制备

[1146] 利用实施例34(步骤7)中所述的过程,能够使中间体6-烯丙氧基-3-(2-氧杂吡咯烷-1-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(Xa)(47mg,0.179mmol)转化为[7-氧-3-(2-氧杂吡咯烷-1-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例45)。

[1147] 实施例46:[7-氧-3-(2-氧杂吡咯烷-1-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠的合成



[1149] 步骤1: 中间体6-烯丙氧基-3-(2-氧杂吡咯烷-1-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(46a)的制备

[1150] 利用实施例45(步骤1)中所述的过程,使用2-氮杂环丁酮(87mg,1.224mmol)并且在硅胶上通过快速色谱法(DCM/丙酮:98/2至0/100)纯化且随后在制备型TLC(DCM/丙酮75/25)纯化后,中间体6-烯丙氧基-3-碘-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(34e)(250mg,0.817mmol)转化为浅色油状物形式的6-烯丙氧基-3-(2-氧杂吡咯烷-1-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(46a)(114mg,0.457mmol,56%)。

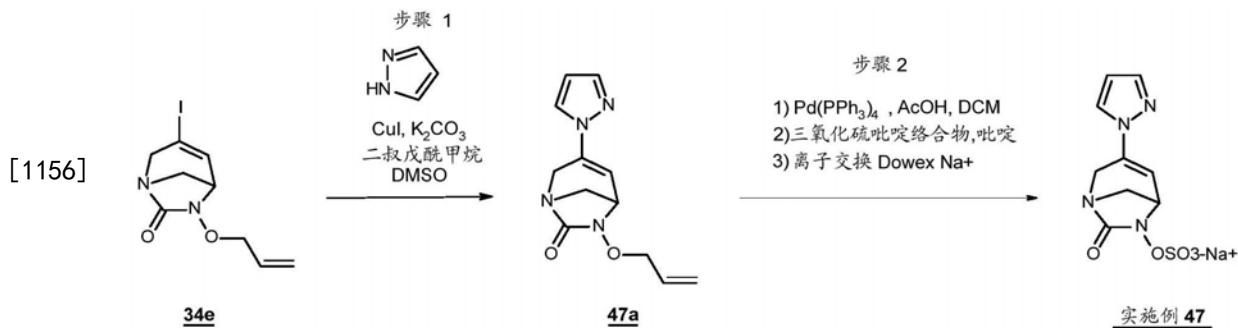
[1151] MS m/z ([M+H]⁺) 250。

[1152] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm) 2.91–2.95 (m, 2H), 3.10 (d, J=10.7Hz, 1H), 3.25–3.32 (m, 1H), 3.32–3.38 (m, 1H), 3.44 (dd, J=10.8/2.8Hz, 1H), 3.93 (dd, J=5.4/2.8Hz, 1H), 4.07 (dd, J=17.8/1.8Hz, 1H), 4.28–4.47 (m, 3H), 5.23–5.38 (m, 2H), 5.42 (d, J=5.4Hz, 1H), 5.92–6.05 (m, 1H)。

[1153] 步骤2:[7-氧-3-(2-氧杂氮杂环丁-1-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例46)的制备

[1154] 利用实施例34(步骤7)中所述的过程,能够使中间体6-烯丙氧基-3-(2-氧杂吡咯烷-1-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(46a)(114mg,0.457mmol)转化为[7-氧-3-(2-氧杂氮杂环丁-1-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例46)。

[1155] 实施例47:(7-氧-3-吡唑-1-基-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸钠的合成



[1157] 步骤1：中间体6-烯丙氧基-3-吡唑-1-基-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(47a)的制备

[1158] 利用实施例45(步骤1)中所述的过程,使用吡唑(5mg,0.078mmol)并在制备型TLC(环己烷/EtOAc:50/50)纯化后,中间体6-烯丙氧基-3-碘-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(34e)(20mg,0.065mmol)转化为6-烯丙氧基-3-吡唑-1-基-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(47a)(5mg,0.020mmol,31%)。

[1159] MS m/z ([M+H]⁺) 247。

[1160] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 3.15 (d, J=10.8Hz, 1H), 3.53 (dd, J=10.8/2.2Hz, 1H), 4.10 (dd, J=5.6/2.7Hz, 1H), 4.22 (dd, J=17.6/1.9Hz, 1H), 4.37-4.50 (m, 3H), 5.28-5.31 (m, 1H), 5.34-5.41 (m, 1H), 5.97-6.08 (m, 1H), 6.35 (dd, J=2.4/1.9Hz, 1H), 6.46 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.57 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.61 (d, J=2.5Hz, 1H)。

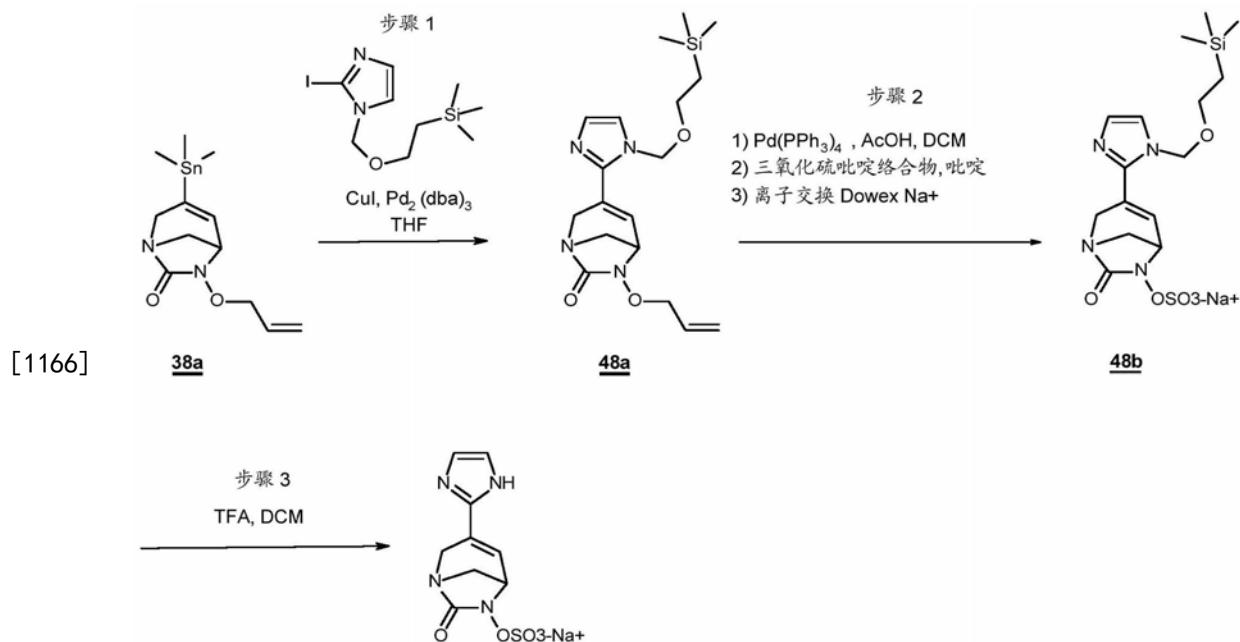
[1161] 步骤2：(7-氧-3-吡唑-1-基-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸钠(实施例47)的制备

[1162] 利用实施例34(步骤7)中所述的过程,在冻干后,中间体6-烯丙氧基-3-吡唑-1-基-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(47a)(105mg,0.427mmol)转化为微黄色固体(7-氧-3-吡唑-1-基-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸钠(实施例47)(69mg,0.224mmol,52%)。

[1163] MS m/z ([M-H]⁻) 285。

[1164] ¹H NMR (400MHz, D₂O) : δ (ppm) 3.48 (d, J=11.3Hz, 1H), 3.71 (dd, J=11.3/2.8Hz, 1H), 4.34-4.46 (m, 2H), 4.60 (dd, J=5.6/2.7Hz, 1H), 6.52 (t, J=2.3Hz, 1H), 6.63 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.73 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.95 (d, J=2.7Hz, 1H)。

[1165] 实施例48：[3-(1H-咪唑-2-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠的合成

实施例 48

[1167] 步骤1: 中间体6-烯丙氧基-3-[1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(48a)的制备

[1168] 在密封管中,在惰性气氛下,将6-烯丙氧基-3-三甲基甲锡烷基-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(38a)(100mg,0.291mmol)和2-[2-(2-碘咪唑-1-基)甲氧基]乙基-三甲基-硅烷(114mg,0.349mmol)溶解在无水THF(2.9mL)中。使氩气鼓泡通过溶液10分钟,随后,加入CuI(9mg,0.043mmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(40mg,0.043mmol)。在80℃下,加热该混合物过夜。在Si-TMT树脂上过滤反应混合物,并在减压下浓缩以得到粗材料,该粗材料在硅胶上通过快速色谱法(DCM/丙酮:100/0至0/100)纯化来得到6-烯丙氧基-3-[1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(48a)(15mg,0.040mmol,14%)。

[1169] MS m/z ([M+H]⁺) 377。

[1170] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0.00 (s, 9H), 0.82–0.99 (m, 2H), 3.25 (d, J=10.8Hz, 1H), 3.50–3.62 (m, 3H), 4.04 (dd, J=5.3/2.6Hz, 1H), 4.13 (dd, J=17.9/0.9Hz, 1H), 4.29 (dd, J=17.9/2.1Hz, 1H), 4.35–4.51 (m, 2H), 5.18 (d, J=11.0Hz, 1H), 5.26–5.41 (m, 3H), 5.94–6.10 (m, 1H), 6.78–6.87 (m, 1H), 7.02 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.05 (d, J=1.4Hz, 1H)。

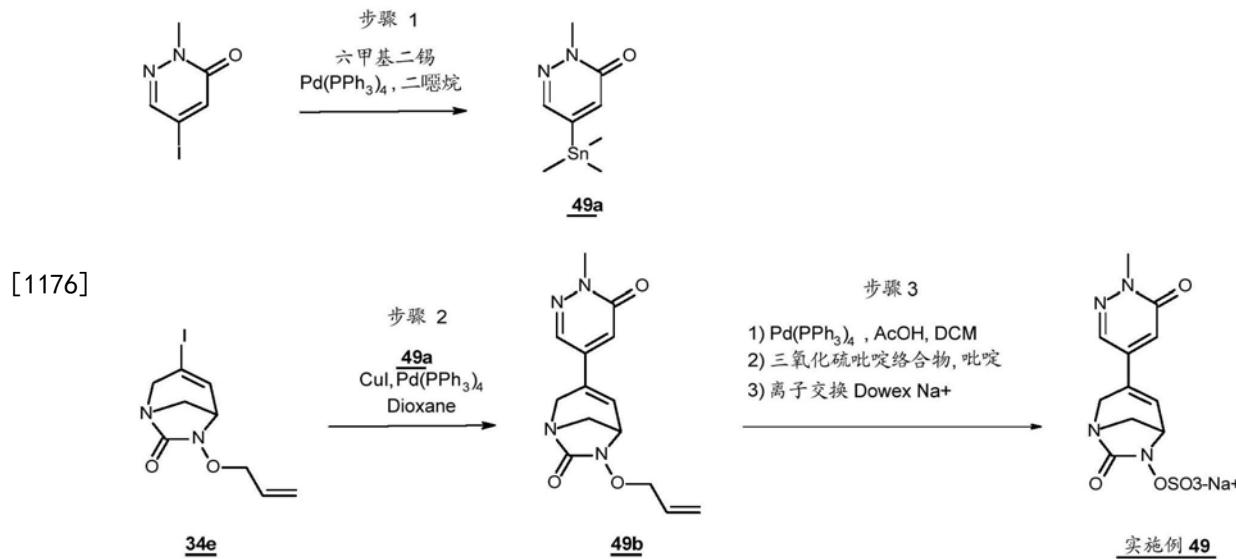
[1171] 步骤2: 中间体[7-氧-3-[1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(48b)的制备

[1172] 利用实施例34(步骤7)中所述的过程,能够使中间体6-烯丙氧基-3-[1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(48a)(15mg,0.040mmol)转化为[7-氧-3-[1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(48b)。

[1173] 步骤3:[3-(1H-咪唑-2-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例48)的制备

[1174] 利用实施例39(步骤5)中所述的过程,能够使中间体[7-氧-3-[1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(48b)转化为[3-(1H-咪唑-2-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例48)。

[1175] 实施例49:[3-(1-甲基-6-氧-哒嗪-4-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠的合成



[1177] 步骤1: 中间体2-甲基-5-三甲基甲锡烷基-哒嗪-3-酮(49a)的制备

[1178] 在惠顿瓶中,将六甲基二锡(hexamethylditin)(0.26mL,1.27mmol)和Pd(PPh₃)₄(24mg,0.02mmol)加入至5-碘-2-甲基-哒嗪-3-酮(100mg,0.42mmol)的二噁烷(2.5mL)溶液中。在110℃下,加热反应5小时,并在真空下进行浓缩。在硅胶上通过快速色谱法(DCM/丙酮:100/0至40/60)对粗产物进行纯化以得到2-甲基-5-三甲基甲锡烷基-哒嗪-3-酮(49a)(106mg,0.39mmol,92%)。

[1179] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ(ppm)0.37(s,9H),3.78(s,3H),7.06(d,J=1.4Hz,1H),7.71(d,J=1.4Hz,1H)。

[1180] 步骤2: 中间体6-烯丙氧基-3-(1-甲基-6-氧-哒嗪-4-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(49b)的合成

[1181] 在惠顿瓶中,将6-烯丙氧基-3-碘-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(34e)(99mg,0.323mmol)、2-甲基-5-三甲基甲锡烷基(trimethylstannyl)-哒嗪-3-酮(49a)(106mg,0.388mmol)溶解在二噁烷(4mL)中。在氩气下,对该溶液脱气5分钟,随后加入CuI(61mg,0.323mmol)和Pd(PPh₃)₄(45mg,0.039mmol)。在70℃下,加热反应4小时,并在室温下搅拌过夜。在真空下浓缩混合物,并在硅胶上通过快速色谱法(DCM/丙酮:100/0至0/100)进行纯化以得到6-烯丙氧基-3-(1-甲基-6-氧-哒嗪-4-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(49b)(20mg,0.068mmol,18%)。

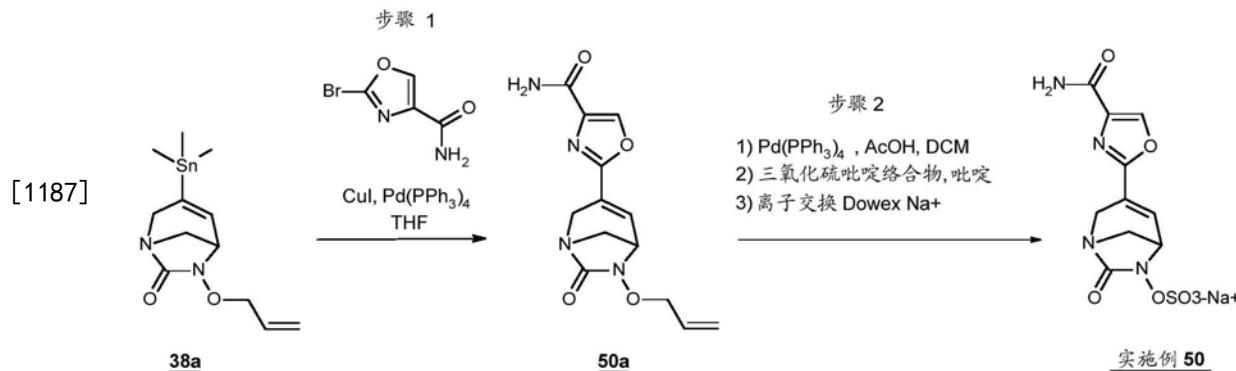
[1182] MS m/z ([M+H]⁺) 289。

[1183] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ(ppm)3.11(d,J=10.9Hz,1H),3.54-3.60(m,1H),3.75(s,3H),3.96(dd,J=17.6/2.1Hz,1H),4.06-4.15(m,2H),4.38-4.48(m,2H),5.31-5.41(m,2H),5.97-6.07(m,1H),6.63(d,J=2.3Hz,1H),6.90(d,J=5.3Hz,1H),7.79(d,J=2.3Hz,1H)。

[1184] 步骤3:[3-(1-甲基-6-氧-哒嗪-4-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例49)的制备

[1185] 利用实施例34(步骤7)中所述的过程,中间体6-烯丙氧基-3-(1-甲基-6-氧-哒嗪-4-基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(49b)(47mg,0.179mmol)能够转化为[3-(1-甲基-6-氧-哒嗪-4-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例49)。

[1186] 实施例50:[3-(4-氨基甲酰噁唑-2-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠的合成



[1188] 步骤1:中间体2-(6-烯丙氧基-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-3-基)噁唑-4-酰胺(50a)的制备

[1189] 将6-烯丙氧基-3-三甲基甲锡烷基-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(38a)(0.160g,0.47mmol)和2-溴噁唑-4-酰胺(107mg,0.56mmol)溶解在THF(10mL)中,并且在氩气下,对溶液脱气15分钟。加入Pd(PPh₃)₄(0.081g,0.07mmol)和干燥的CuI(0.013g,0.07mmol)。在80℃下,加热该混合物过夜。在PTFE上过滤反应物,并在氮气流下蒸发滤液以得到2-(6-烯丙氧基-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-3-基)噁唑-4-酰胺(50a)(44mg,0.15mmol,32%)。

[1190] MS m/z ([M+H]⁺) 291。

[1191] 步骤2:[3-(4-氨基甲酰噁唑-2-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例50)的制备

[1192] 利用实施例34(步骤7)中所述的过程,在冻干后,中间体2-(6-烯丙氧基-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-3-基)噁唑-4-酰胺(50a)(44mg,0.151mmol)转化为[3-(4-氨基甲酰噁唑-2-基)-7-氧-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸钠(实施例50)(10.5mg,0.030mmol,20%)。

[1193] MS m/z ([M-H]⁻) 329。

[1194] ¹H NMR(300MHz,D₂O):δ(ppm) 3.46(d,J=11.4Hz,1H),3.69-3.77(m,1H),4.21(dd,J=18.0/1.5Hz,1H),4.29(dd,J=15.9/2.0Hz,1H),4.58(dd,J=5.3/2.7Hz,1H),7.29-7.35(m,1H),8.34(s,1H)。

[1195] **实施例51:生物学活性**

[1196] **方法1: β -内酰胺酶抑制活性, IC₅₀的测定(表1)**

[1197] 通过在室温下,在485nm处分光光度测量头孢硝噻(NCF-TOKU-E,N005)在测定缓冲液A(100mM磷酸盐pH7、2%丙三醇和0.1mg/mL牛血清蛋白(Sigma,B4287))中的水解来监测酶的活性。使酶在大肠杆菌(E.coli)表达载体中克隆、表达并且利用经典方法在内部进行

纯化。将5 μ L DMSO或在DMSO中的抑制剂稀释液以及80 μ L在缓冲液A中的酶加入至透明聚苯乙烯板(Corning, 3628)的每个孔中。立即在微孔板分光光度计(BioTek, PowerWaveHT)中，在485nm处读取该板以进行背景减除。在室温下预孵育30分钟后，在每个孔中最终加入15 μ L的NCF(终浓度200 μ M)。最终酶浓度为0.1nM(TEM-1)、0.075nM(SHV-1)、0.4nM(CTX-M-15)、1nM(KPC-2)、0.2nM(P99AmpC)、0.2nM(CMY-37)、0.4nM(AmpC铜绿假单胞菌)、0.2nM(OXA-1)、1.2nM(OXA-11)、0.4nM(OXA-15)和0.3nM(OXA-48)。在室温下孵育20分钟后，再一次在485nm处读取板。通过从最终信号中减去背景来获得酶活性，并且利用未被抑制的孔来转化为酶抑制作用。利用XLFIT(IDBS)将IC₅₀曲线拟合为Hill slope的经典朗格缪尔均衡模型。

[1198]

	IC ₅₀ β -内酰胺酶(μ M)										
	(A)				(C)			(D)			
	TEM-1	SHV-1	CTX-M-15	KPC-2	AmpC (P99)	CMY-37	AmpC (PAE)	OXA-1	OXA-11	OXA-15	OXA-48
实施例 1	0.013	0.029	0.026	0.77	6.1	2.7	9.3	1.4	2.9	0.59	0.0089
实施例 2	0.0027	0.0064	0.033	1.2	0.67	0.28	0.96	0.064	0.91	0.0098	0.0028
实施例 3	0.0034	0.0069	0.0028	0.29	0.77	0.39	2.0	0.21	1.1	0.033	0.0035
实施例 4	0.0029	0.0084	0.0075	0.39	1.5	0.59	0.94	0.26	0.80	0.046	0.0029
实施例 5	0.011	0.025	0.0069	0.27	0.67	0.38	1.5	0.45	2.2	0.094	0.0057
实施例 6	0.0073	0.018	0.0017	0.46	1.8	2.4	4.2	1.7	0.18	0.028	0.0037
实施例 7	0.012	0.030	0.013	0.15	1.7	0.75	2.2	0.25	2.3	0.095	0.0049
实施例 8	0.0082	0.019	0.012	0.17	1.9	0.87	3.3	0.69	1.4	0.14	0.0022

实施例 9	0.0038	0.011	0.0048	0.068	0.77	0.27	0.81	0.13	0.73	0.052	0.0014
实施例 10	0.0077	0.021	0.0083	0.13	1.1	0.43	2.6	0.20	1.3	0.14	0.0061
实施例 11	0.027	0.056	0.029	1.8	8.9	2.1	4.6	1.3	6.4	0.31	0.0051
实施例 12	0.0031	0.0069	0.0057	0.31	1.4	0.55	1.6	0.35	1.2	0.066	0.0032
实施例 13	0.0061	0.0088	0.0060	0.063	2.8	1.5	3.2	0.82	0.73	0.23	0.0023
实施例 14	0.0016	0.0029	0.0027	0.052	0.89	0.73	1.9	0.73	0.92	0.033	0.0014
实施例 15	0.0099	0.012	0.0063	0.11	2.0	1.0	3.5	1.1	2.6	0.29	0.0079
实施例 16	0.056	0.12	0.10	4.5	7.3	3.6	7.1	0.72	7.4	0.027	0.010
实施例 17	0.0012	0.0028	0.0057	0.13	2.3	0.92	0.91	0.33	1.4	0.057	0.0039
实施例 18	0.0027	0.011	0.017	1.8	0.23	0.13	2.7	0.035	0.54	0.014	0.020
实施例 19	0.0040	0.0089	0.0054	0.046	0.94	0.64	1.8	0.38	0.29	0.075	0.0047
实施例 20	0.0010	0.0067	0.0035	0.087	1.9	1.2	3.2	1.9	0.43	0.094	0.0022
实施例 21	0.0052	0.030	0.014	3.5	0.18	0.14	0.73	0.17	1.6	0.057	0.0010
实施例 22	0.0050	0.019	0.0065	0.34	0.16	0.084	5.5	0.068	0.37	0.012	0.0039
实施例 23	0.0015	0.0031	0.012	0.097	0.58	0.31	1.6	0.87	2.2	0.11	0.0048
实施例 24	0.012	0.020	0.014	0.16	1.1	0.50	1.4	0.38	1.2	0.048	0.0036
实施例 25	0.0038	0.015	0.015	0.030	0.064	0.043	0.097	0.31	0.19	0.30	0.0066
实施例 26	0.0048	0.013	0.0057	0.0042	0.051	0.042	0.074	0.37	0.14	0.21	0.0066
实施例 27	0.00021	0.0021	0.0014	0.0027	0.0091	0.0092	0.068	0.56	0.15	0.099	0.0064
实施例 28	0.0016	0.0038	0.0044	0.0065	0.077	0.073	0.52	1.0	0.43	0.018	0.054
实施例 29	0.011	0.020	0.0058	0.15	0.95	0.48	1.2	0.33	1.7	0.091	0.0028
实施例 30	0.0052	0.015	0.0018	0.063	0.20	0.16	0.78	0.15	0.72	0.023	0.0025
实施例 31	0.0049	0.011	0.0055	0.36	0.94	0.79	1.5	1.1	0.99	0.097	0.0023
实施例 32	0.0075	0.033	0.014	0.30	4.4	2.2	3.2	0.67	3.5	0.17	0.0089
实施例 33	0.0010	0.0023	0.00079	0.0090	0.031	0.029	0.090	0.69	0.21	0.11	0.012
实施例 34	0.0072	0.021	0.0027	0.024	0.059	0.13	0.50	0.41	0.65	0.22	0.22
实施例 35	0.0023	0.0084	0.00081	0.0082	0.051	0.058	0.21	1.4	0.30	0.074	0.0025
实施例 36	0.0023	0.016	0.0011	0.039	0.043	0.056	0.16	2.4	0.92	0.66	0.0021
实施例 37	0.0016	0.013	0.00057	0.053	0.63	0.52	0.24	7.4	0.21	0.059	0.0018
实施例 38	0.00070	0.0043	0.00079	0.019	0.031	0.037	0.32	0.63	0.56	0.28	0.0077
实施例 39	0.0014	0.0032	0.00062	0.011	0.046	0.022	0.24	0.22	0.14	0.079	0.00099
实施例 40	0.00035	0.0011	0.0012	0.0022	0.010	0.022	0.23	0.12	0.061	0.077	0.0027
实施例 41	0.0018	0.0036	0.0026	0.0090	0.040	0.054	0.19	1.4	0.84	0.15	0.0014
实施例 42	0.0024	0.0029	0.00089	0.0080	0.025	0.023	0.075	0.64	0.12	0.37	0.031
实施例 43	0.00077	0.0017	0.0029	0.030	0.18	0.11	0.44	1.2	0.37	0.54	0.0094
实施例 44	0.00069	0.0060	0.00061	0.011	0.010	0.017	0.075	0.087	0.046	0.067	0.0015

[1200] 表1:用于 β -内酰胺酶抑制活性的IC₅₀ (μM)

[1201] 方法2:针对各细菌菌株(bacterial isolates),化合物的MIC以及与头孢他啶的协同作用(表2和表3)

[1202] 针对基因分型的细菌菌株,对单独使用或与 β -内酰胺头孢他啶(CAZ)的组合使用下的本发明的化合物进行评价。在测定中,通过临床实验室标准研究所(CLSI-M7-A7)的微

量液基稀释法来测定所述化合物的MIC,或者在固定浓度的所述化合物下头孢他啶的MIC。简单地说,根据本发明的化合物单独制备在DMSO中,并在无菌苯乙烯板(Corning,3788)上进行点样(每次2μL)。化合物和头孢他啶的稀释液制备在DMSO中,并在无菌苯乙烯板(Corning,3788)上进行点样(每次1μL)。在阳离子调节的Mueller-Hinton broth(Becton-Dickinson)中将指数期的细菌悬浮液调节至 5×10^5 cfu/mL的最终浓度,并加入至各个孔(98μL)中。在35℃下环境气氛中,孵育微孔板16至20小时。化合物的MIC被定义为根据目视检查读取的所述化合物阻止细菌生长的最小浓度。在每个化合物浓度下,头孢他啶的MIC被定义为根据目视检查读取的头孢他啶阻止细菌生长的最小浓度。

菌株		耐药机制
阴沟肠杆菌 (<i>E. cloacae</i>)	260508	TEM-1, CTX-M-15
大肠杆菌 (<i>E. coli</i>)	UFR61O	TEM-1, KPC-2
肺炎克雷伯杆菌 (<i>K. pneumoniae</i>)	BAA-1898	TEM-1, SHV-11, SHV-12, KPC-2
肺炎克雷伯杆菌 (<i>K. pneumoniae</i>)	160143	TEM-1, SHV-1, CTX-M-15, KPC-2, OXA-1
肺炎克雷伯杆菌 (<i>K. pneumoniae</i>)	UFR68	TEM-1, SHV-11, CTX-M-15, KPC-3
阴沟肠杆菌 (<i>E. cloacae</i>)	P99	AmpC
阴沟肠杆菌 (<i>E. cloacae</i>)	UFR85	TEM-1, CTX-M-15, AmpC
阴沟肠杆菌 (<i>E. cloacae</i>)	UFR70	TEM-1, CTX-M-15, CMY-2, OXA-1, 孔蛋白损失
肺炎克雷伯杆菌 (<i>K. pneumoniae</i>)	UFR77	CMY-2
大肠杆菌 (<i>E. coli</i>)	UFR74	SHV-1, DHA-1
大肠杆菌 (<i>E. coli</i>)	UFR18	CTX-M-15, OXA-204
大肠杆菌 (<i>E. coli</i>)	131119	TEM-1, OXA-48
产酸克雷伯氏菌 (<i>K. oxytoca</i>)	UFR21	TEM-1, CTX-M-15, OXA-48
肺炎克雷伯杆菌 (<i>K. pneumoniae</i>)	UFR24	TEM-1, SHV-2, SHV-11, OXA-1, OXA-48, OXA-47
肺炎克雷伯杆菌 (<i>K. pneumoniae</i>)	6299	TEM-1, SHV-11, OXA-163
大肠杆菌 (<i>E. coli</i>)	RGN238	OXA-1
肺炎克雷伯杆菌 (<i>K. pneumoniae</i>)	200047	TEM-1, SHV-32, CTX-M-15, OXA-1
大肠杆菌 (<i>E. coli</i>)	190317	TEM-1, SHV-12, CTX-M-15, OXA-1
大肠杆菌 (<i>E. coli</i>)	UFR32	TEM-1, VEB-1, OXA-10
肺炎克雷伯杆菌 (<i>K. pneumoniae</i>)	UFR39	CTX-M-15, NDM-1
大肠杆菌 (<i>E. coli</i>)	UFR41	TEM-1, CTX-M-15, CMY-2, OXA-1, NDM-4
阴沟肠杆菌 (<i>E. cloacae</i>)	UFR51	SHV-12, IMP-8
铜绿假单胞菌 (<i>P. aeruginosa</i>)	CIP107051	TEM-24

[1203]

[1204]

[1205]

表2:在MIC测定中所使用的细菌种类

菌株	本发明的化合物单独的 MIC ($\mu\text{g/mL}$)											
	实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5	实施例 6	实施例 7	实施例 8	实施例 9	实施例 10	实施例 11	实施例 12
260508			16		16	4						
UFR61O			16		8	8						
BAA-1898	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
160143			>32		>32	>32						
UFR68			>32		>32	>32						
P99	>32	>32	8	16	8	4	>32	>32	>32	16	>32	>32
UFR85			>32		>32	>32						
UFR70			8		16	16						
UFR77			>32		>32	>32						
UFR74			>32		>32	>32						
UFR18			2		1	2						
131119	>32	>32	4	16	16	4	>32	>32	16	16	>32	16
UFR21			>32		>32	>32						
UFR24			>32		>32	>32						
6299	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
RGN238	>32	>32	16	32	>32	16	>32	>32	>32	>32	>32	>32
200047			>32		>32	32						
190317	32	>32	2	8	16	2	8	8	16	>32	>32	>32
UFR32			>32		1	2						
UFR39			4		2	4						
UFR41			>32		>32	>32						
UFR51			2		2	2						
CIP107051	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32

菌株	本发明的化合物单独的 MIC ($\mu\text{g/mL}$)											
	实施例 13	实施例 14	实施例 15	实施例 16	实施例 17	实施例 18	实施例 19	实施例 20	实施例 21	实施例 22	实施例 23	实施例 24
260508			2				8					
UFR61O			8				>32					
BAA-1898	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
160143			>32				>32					
UFR68			>32				>32					
P99	16	8	2	>32	16	16	8	32	>32	>32	>32	>32
UFR85			>32				>32					
UFR70			8				16					
UFR77			>32				>32					
UFR74			>32				>32					
UFR18			0.5				4					
131119	8	8	4	>32	16	>32	2	32	>32	>32	32	>32
UFR21			32				>32					

UFR24			>32				>32					
6299	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
RGN238	>32	>32	16	>32	32	>32	32	>32	>32	>32	>32	>32
200047			>32				>32					
190317	8	8	1	>32	4	>32	2	8	>32	>32	>32	16
UFR32			1				>32					
UFR39			0.5				4					
UFR41			>32				>32					
UFR51			0.5				4					
CIP107051	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32

[1206]

[1207]

[1208]

菌株	本发明的化合物单独的 MIC ($\mu\text{g/mL}$)											
	实施例 25	实施例 26	实施例 27	实施例 28	实施例 29	实施例 30	实施例 31	实施例 32	实施例 33	实施例 34	实施例 35	实施例 36
260508	4								16			
UFR61O	8								16			
BAA-1898	4	8	>32	>32	>32	>32	>32	>32	8	16	4	8
160143	4								8			
UFR68	4								16			
P99	8	8	>32	>32	>32	8	16	16	8	8	8	8
UFR85	2								8			
UFR70	2								4			
UFR77	4								16			
UFR74	4								8			
UFR18	2								4			
131119	2	2	>32	>32	>32	4	16	>32	4	8	2	1
UFR21	4								32			
UFR24	4								32			
6299	8	8	>32	>32	>32	>32	>32	>32	16	32	8	16
RGN238	2	4	>32	>32	>32	>32	>32	>32	4	16	4	4
200047	2								8			
190317	2	2	>32	>32	>32	4	16	8	4	8	2	1
UFR32	2								8			
UFR39	8								16			
UFR41	16								16			
UFR51	4								16			
CIP107051	>128	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32

菌株	本发明的化合物单独的 MIC ($\mu\text{g/mL}$)							
	实施例 37	实施例 38	实施例 39	实施例 40	实施例 41	实施例 42	实施例 43	实施例 44
260508	4	>32			16			4
UFR61O	8	2			16			4
BAA-1898	4	>32	>32	>32	8	32	>32	4
160143	4	8			8			1
UFR68	4	32			16			4
P99	8	4	>32	>32	8	>32	>32	4
UFR85	2	1			16			2
UFR70	2	4			8			1
UFR77	4	32			8			2
UFR74	4	32			16			2
UFR18	2	0.5			4			1
131119	2	4			4			0.5
UFR21	4	16			16			4

UFR24	4	>32			16			2
6299	8	>32	>32	>32	16	>32	>32	4
RGN238	2	32			32			1
200047	2	8			8			1
190317	2	1	>32	>32	8	16	>32	0.5
UFR32	2	32			8			1
UFR39	8	0.5	>32	>32	4	32	>32	4
UFR41	16	1			8			4
UFR51	4	1			4			1
CIP107051	>128	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32

[1212] 表3: 化合物的MIC

说 明 书

CN 107580595 B

110/113 页

菌株	CA Z	CAZ 和本发明的化合物的 MIC 组合: 4 μg/mL										
		实施 例 1	实施 例 2	实施 例 3	实施 例 4	实施 例 5	实施 例 6	实施 例 7	实施 例 8	实施 例 9	实施 例 10	实施 例 11
260508	128			<=0.12 5		<=0.25	<=0.25					
UFR61O	128			0.5		<0.25	<0.25					
BAA-18 98	256	32	32	<=0.12 5	2	0.5	8	4	32	16	4	32
160143	128			<=0.12 5		<=0.25	<=0.25					
UFR68	>12 8			0.5		<=0.25	32					
P99	128	16	16	<=0.12 5	4	<=0.12 5	<0.25	1	2	32	2	64
UFR85	128			<=0.12 5		<=0.25	1					
UFR70	>12 8			0.25		0.5	8					
UFR77	64			1		<=0.25	2					
UFR74	64			0.5		<=0.25	1					
UFR18	>12 8			<0.25		<=0.25	<=0.25					
131119	0.5			<0.25		<=0.25	<=0.25					
UFR21	128			<=0.12 5		<=0.25	<=0.25					
UFR24	>12 8			2		0.5	0.5					
6299	256	1	2	0.25	0.25	1	<=0.12 5	4	1	4	0.5	4
RGN238	0.5			<=0.12 5		<=0.25	<=0.25					
200047	128			<=0.12 5		<=0.25	<=0.25					
190317	128	0.25	1	<0.25	<=0.12 5	<=0.12 5	<0.25	<=0.12 5	<=0.12 5	0.25	<=0.12 5	2
UFR32	>12 8			<0.25		<0.25	<0.25					
UFR39	>10 24			>64								
UFR41	>12 8			>64								
UFR51	>12 8			<0.25								
CIP1070 51	256	64	128	8	16	32	16	64	64	64	32	>128

[1213]

菌株	CAZ	CAZ 和本发明的化合物的 MIC 组合: 4 μg/mL										
		实施例 12	实施例 13	实施例 14	实施例 15	实施例 16	实施例 17	实施例 18	实施例 19	实施例 20	实施例 21	实施例 22
260508	128				<0.25				<=0.125			
UFR61O	128				<=0.25				2			
BAA-1898	256	8	4	1	<=0.125	64	1	32	4	32	64	128
160143	128				<=0.25				<=0.125			
UFR68	>128				<=0.25				2			
P99	128	8	16	<=0.125	<=0.125	128	4	16	0.25	16	64	128
UFR85	128				0.5				0.25			
UFR70	>128				0.5				0.5			
UFR77	64				0.5				1			
UFR74	64				0.5				1			
UFR18	>128				<=0.25				<0.25			
131119	0.5				<=0.25				<0.25			
UFR21	128				<=0.25				8			
UFR24	>128				0.5				16			
6299	256	2	0.25	0.25	<=0.125	32	0.25	8	0.25	0.25	2	128
RGN238	0.5				<=0.25				<=0.125			
200047	128				<=0.25				<=0.125			
190317	128	<=0.1 25	<=0.1 25	<0.25	<=0.125	4	<=0.125	1	<=0.125	<=0.125	4	16
UFR32	>128				<0.25				0.25			
UFR39	>1024				>128				>64			
UFR41	>128				>128				>64			
UFR51	>128				1				<0.25			
CIP107051	256	64	64	32	16	128	16	128	64	32	>128	>128

菌株	CAZ	CAZ 和本发明的化合物的 MIC 组合: 4 μg/mL										
		实施例 23	实 施 例 24	实 施 例 25	实 施 例 26	实 施 例 27	实 施 例 28	实 施 例 29	实 施 例 30	实 施 例 31	实 施 例 32	实 施 例 33
260508	128			<0.25								0.5
UFR61O	128			<=0.125								<=0.25
BAA-1898	256	32	64	<=0.125	0.25	32	128	16	4	16	2	<=0.125
160143	128			<0.25								<=0.25
UFR68	>128			<0.25								0.5
P99	128	32	128	<0.25	0.5	32	32	8	<=0.125	8	0.25	0.5
UFR85	128			<0.25								<0.25
UFR70	>128			<0.25								<0.25
UFR77	64			<0.25								0.5
UFR74	64			<0.25								0.5
UFR18	>128			<0.25								<0.25
131119	0.5			<0.25								<0.25
UFR21	128			0.25								0.5
UFR24	>128			<0.25								0.5
6299	256	16	8	<=0.125	<=0.1 25	64	16	4	0.25	0.25	0.5	0.5
RGN238	0.5			<0.25								<0.25

[1214]

[1215]

[1216]

200047	128			<0.25								<0.25
190317	128	2	1	<0.25	<0.25	4	1	<=0.125	<0.25	0.25	<=0.125	<0.25
UFR32	>128			<=0.125								<0.25
UFR39	>1024			<=0.125								1
UFR41	>128			0.25								>128
UFR51	>128			<0.25								>128
CIP107 051	256	128	128	4	4	8	8	64	64	128	8	4

[1217]

菌株	CA Z	CAZ 和本发明的化合物的 MIC 组合: 4 μg/mL										
		实施 例 34	实施 例 35	实施 例 36	实施 例 37	实施 例 38	实施 例 39	实施 例 40	实施例 41	实施 例 42	实施 例 43	实施 例 44
260508	128					<=0.25			0.5			<0.25
UFR61 O	128					<0.25			0.5			<0.25
BAA-1 898	256	0.5	<=0.125	<=0.125	1	<=0.125	32	8	<=0.125	2	32	<0.25
160143	128					<=0.25			<=0.25			<0.25
UFR68	>128					<=0.25			<=0.25			<0.25
P99	128	0.5	<=0.125	<=0.125	4	<0.25	64	32	0.5	4	16	<0.25
UFR85	128					<0.25			0.5			<0.25
UFR70	>128					<=0.25			<=0.25			<0.25
UFR77	64					<=0.25			0.5			<0.25
UFR74	64					<=0.25			<=0.25			<0.25
UFR18	>128					<0.25			<0.25			<0.25
131119	0.5					<=0.25			<0.25			<0.25
UFR21	128					<=0.25			1			<0.25
UFR24	>128					<=0.25			0.5			<0.25
6299	256	0.5	<=0.125	<=0.125	<=0.125	<=0.125	16	32	0.25	1	8	<0.25
RGN23 8	0.5					<=0.25			<=0.25			<0.25
200047	128					<=0.25			<=0.25			<0.25
190317	128	<=0.125	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25	1	1	<0.25	0.25	1	<0.25
UFR32	>128					<=0.25			<0.25			<0.25
UFR39	>1024					<0.25	>128	>128	<0.25	>128	>128	<0.25
UFR41	>128					<=0.25			<0.25			<0.25
UFR51	>12					<0.25			<0.25			<0.25

[1218]

	8											
CIP107 051	256	4	4	4	8	4	16	8	4	8	32	4

[1219] 表4:头孢他啶/化合物组合的MIC。