



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201925201 A

(43) 公開日：中華民國 108 (2019) 年 07 月 01 日

(21) 申請案號：107139925

(22) 申請日：中華民國 107 (2018) 年 11 月 09 日

(51) Int. Cl. :

*C07D471/18 (2006.01)**A61K31/551 (2006.01)**A61P31/04 (2006.01)*

(30) 優先權：2017/11/10

日本

2017-217375

2018/06/29

日本

2018-125014

2018/07/18

日本

2018-135317

2018/10/05

日本

2018-189694

(71) 申請人：日商鹽野義製藥股份有限公司 (日本) SHIONOGI & CO., LTD. (JP)

日本

(72) 發明人：橫尾克己 YOKOO, KATSUKI (JP)；藤生基弘 FUJIIU, MOTOHIRO (JP)；渋谷聰

SHIBUYA, SATORU (JP)；佐藤淳 SATO, JUN (JP)；青木俊明 AOKI, TOSHIAKI

(JP)

(74) 代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：10 項 圖式數：0 共 101 頁

(54) 名稱

二氮雜二環辛烷衍生物

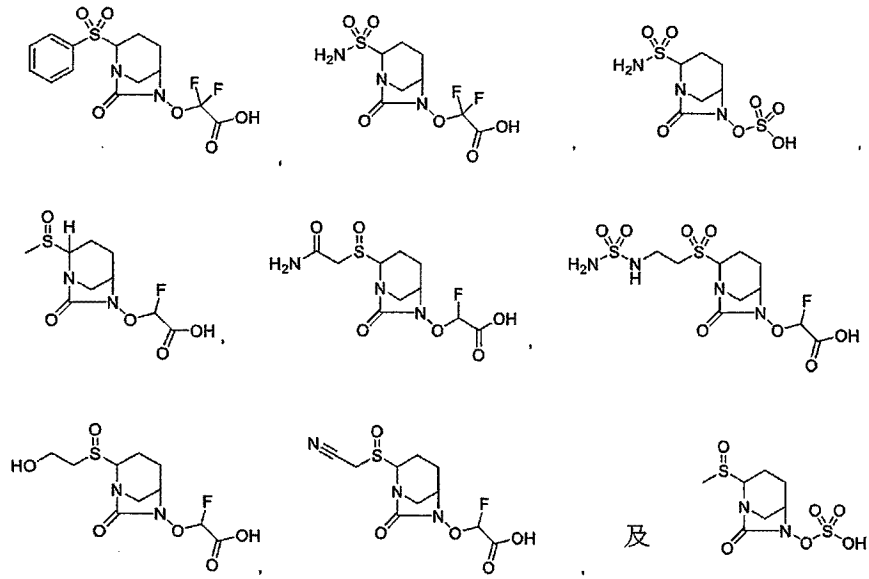
DIAZABICYCLOOCTANE DERIVATIVES

(57) 摘要

本發明係提供對於種種 β -內醯胺酶具有廣泛且有效抑制活性之化合物、其製藥上容許之鹽或前驅藥物。

It is intended to provide a compound that exhibit having widely potent inhibitory activity against various beta-lactamase, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a prodrug form thereof.

特徵化學式：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

二氮雜二環辛烷衍生物

DIAZABICYCLOOCTANE DERIVATIVES

【技術領域】

【0001】 本發明係有關具有 β -內醯胺酶抑制作用之新穎之二氮雜二環辛烷衍生物、其製藥上容許之鹽或於其 6 位為羧酸之前驅藥物。

【先前技術】

【0002】 至今，已開發種種 β -內醯胺抗菌藥，為臨床上非常重要之細菌感染症之治療藥之一。另一方面，由於產生將 β -內醯胺抗菌藥分解之 β -內醯胺酶，對於 β -內醯胺抗菌藥獲得耐性之革蘭氏陰性菌增加。根據安布勒 (Ambler) 之分子分類法， β -內醯胺酶分為 4 大類。亦即，類別 A (TEM 型、SHV 型、CTX-M 型、KPC 型等)、類別 B (NDM 型、IMP 型、VIM 型、L-1 型等)、類別 C (AmpC 型、CMY 型、ADC 型等)、類別 D (OXA 型等)。已知該等中分成二大類，大致區分為類別 A，C 及 D 型為絲胺酸型 β -內醯胺酶、類別 B 型為金屬型 β -內醯胺酶，根據各個不同之作用機轉將 β -內醯胺抗菌藥水解 (非專利文獻 1)。

【0003】 至今，為了支援提昇 β -內醯胺抗菌藥之有效性，已開發數種 β -內醯胺酶抑制劑。惟，現在於臨床使用最普遍，為絲胺酸型 β -內醯胺酶抑制劑之克拉維酸

(clavulanic acid)、泰榮巴坦 (tazobactam) 及舒巴坦 (sulbactam) 只對於屬於類別 A 之特定酵素具有抑制活性，其有用性受到限制。又，阿維巴坦 (avibactam) 主要抑制包含在現在臨床上成為問題之克雷伯肺炎桿菌碳青黴烯酶 (Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC)) (非專利文獻 2) 之類別 A 及 C 之酵素。阿維巴坦雖然在臨床作為與為頭孢菌素類 (cefem) 抗菌藥之頭孢他啶 (ceftazidime) 之合劑 (AVYCAZ) 使用，惟，於產生為類別 A 酵素之 KPC 之一部分克雷伯肺炎桿菌 (Klebsiella pneumoniae) 有成為獲得耐性之株之報告 (非專利文獻 3)。又，對於類別 D 之酵素之有效性亦受到限制。今後，為了與重大之 β -內醯胺耐性挑戰，迫切期待能廣泛且強力抑制類別 A、C 及 D 之絲胺酸型 β -內醯胺酶，藉由單獨或與種種 β -內醯胺抗菌藥併用，不僅對於既存之 β -內醯胺抗菌藥，對於既存之 β -內醯胺抗菌藥 / β -內醯胺酶抑制劑構成之合劑顯示耐性之革蘭氏陰性菌亦顯示有效性之絲胺酸型 β -內醯胺酶抑制劑。

[先前技術文獻]

[非專利文獻]

【0004】

[非專利文獻 1] Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 54(3), 969-976, 2010

[非專利文獻 2] The Lancet Infectious diseases, 13(9), 785-796, 2013

[非專利文獻 3] Antimicrobial Agents and

Chemotherapy, 61(3), 1-11, 2017

【發明內容】

[發明所欲解決之課題]

【0005】 本發明之目的為提供對於種種 β -內醯胺酶具有廣泛且有效之抑制活性之化合物。較佳係提供對於各種 β -內醯胺酶具有廣泛且有效之抑制活性且可經口投予之化合物。又，本發明之另一目的為藉由將對於種種 β -內醯胺酶具有廣泛且有效之抑制活性之化合物進行前驅藥化，投予後於體內可效率佳的被吸收，顯示高藥理效果之化合物。本發明之另一目的為提供將該化合物、其製藥上容許之鹽或其前驅藥物，單獨或與 β -內醯胺抗菌藥組合作為用於治療及／或預防細菌感染症(包含由包括多劑耐性菌之藥劑耐性菌引起之感染症)之醫藥組成物。較佳係提供可經口投予，可用於治療細菌感染症(包含由包括多劑耐性菌之藥劑耐性菌引起之感染症)之醫藥組成物。又，較佳提供對於革蘭氏陰性菌產生之屬於類別 A、C 及 D 之 β -內醯胺酶顯示廣泛之抑制作用，尤其是對於 TEM 型、SHV 型、KPC 型等代表之 ESBL(基質特異性擴張型 β -內醯胺酶)具有有效之抑制作用之化合物。尤其是提供由於對屬於類別 A、C 或 D 之絲胺酸型 β -內醯胺酶亦顯示有效之抑制作用，單獨或與 β -內醯胺抗菌藥組合，對於包含頭孢菌素或碳青黴烯(carbapenem)之各種藥劑耐性革蘭氏陰性菌亦有效之化合物。再提供由於對於屬於類別 A、C 或 D 之絲胺酸型 β -內醯胺酶亦顯示有效之抑制作用，單獨或與 β -內醯胺抗

菌藥組合，對於包含頭孢菌素或碳青黴烯之各種 β -內醯胺
 抗菌藥耐性革蘭氏陰性菌亦有效之化合物。

[解決課題之方法]

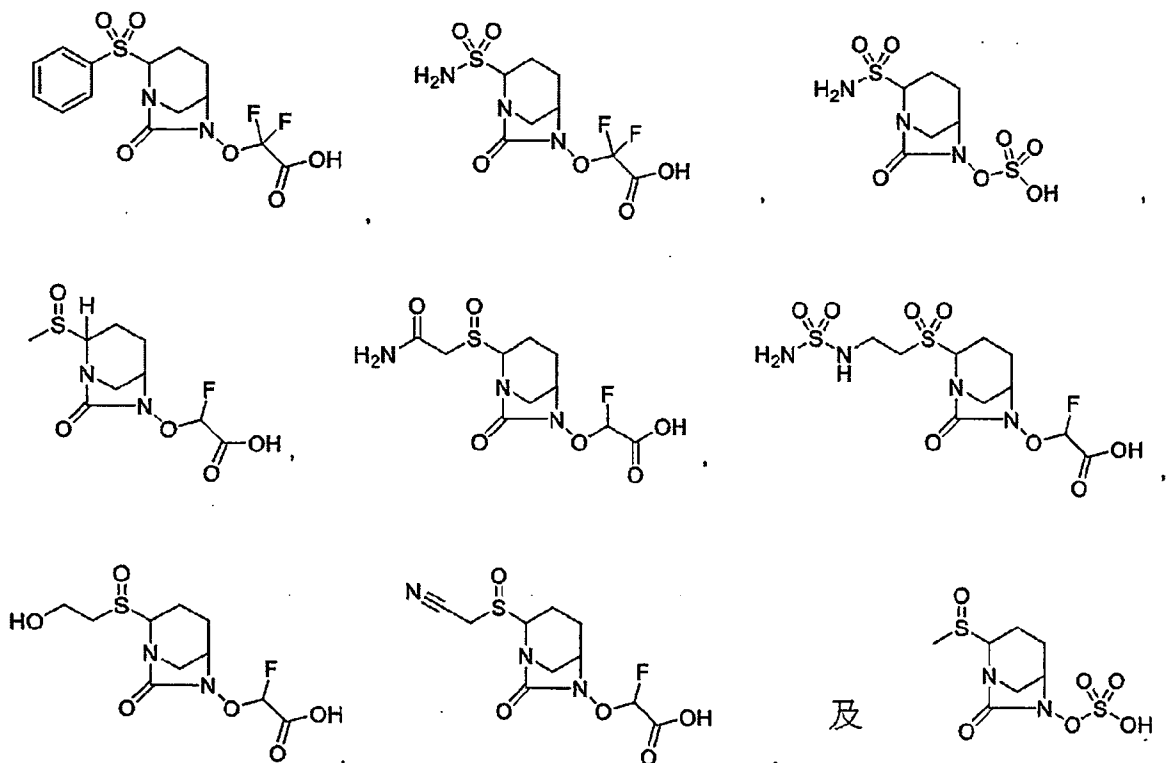
【0006】 本發明提供藉由至少具有以下之構造特
 徵，可解決上述課題之化合物或用於治療細菌感染症(包含
 由包括多劑耐性菌之藥劑耐性菌引起之感染症)之醫藥組
 成物。

1) 於二氫雜二環辛烷骨架之 2 位具有含有硫原子之連結
 基。

2) 於二氫雜二環辛烷骨架之 6 位具有 $-\text{OCR}^{21}\text{R}^{22}\text{COOH}$ 或
 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OH}$ 表示之基。

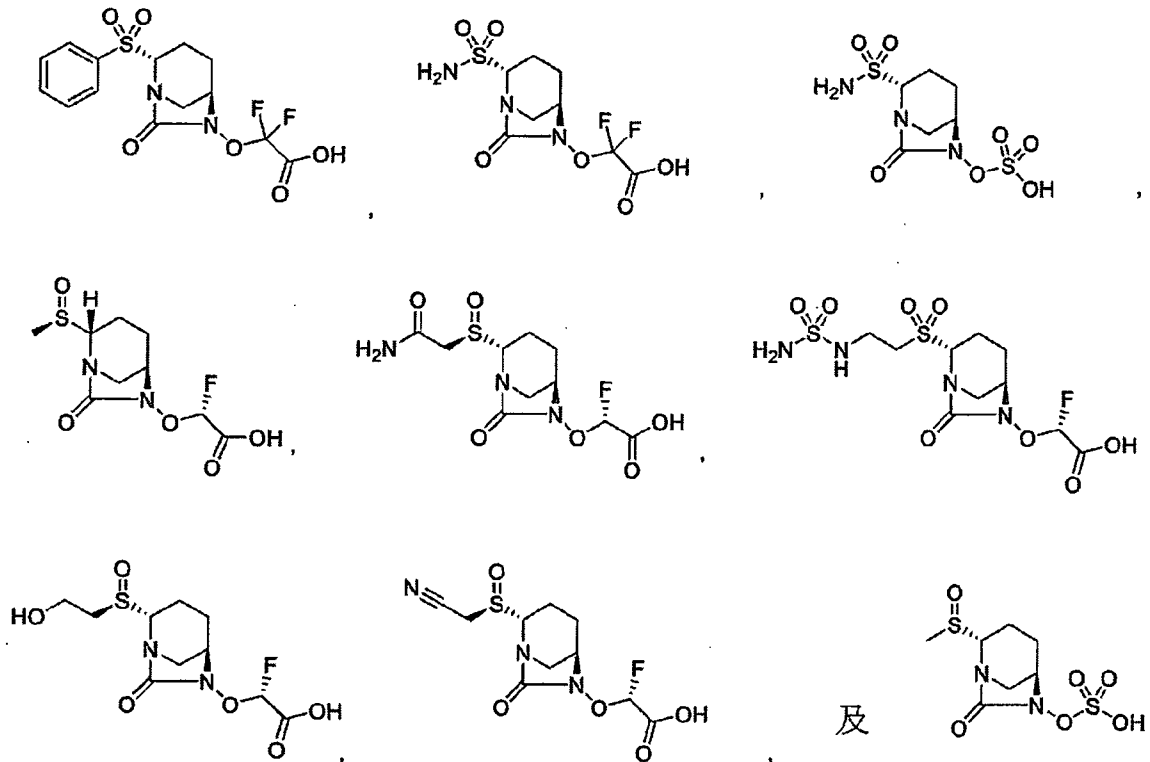
【0007】 本發明提供以下所示之發明。

(項目 1) 一種化合物、其製藥上容許之鹽或於其 6 位為羧
 酸或磺酸之前驅藥物，該化合物為下式：



中之任一者。

(項目 2) 如項目 1 所述之化合物、其製藥上容許之鹽或於其 6 位為羧酸或磺酸之前驅藥物，該化合物係下式：



中之任者。

(項目 3) 一種 β -內醯胺酶抑制劑，含有項目 1 或 2 所述之化合物、其製藥上容許之鹽或其 6 位為羧酸或磺酸之前驅藥物。

(項目 4) 一種醫藥組成物，含有項目 1 或 2 所述之化合物、其製藥上容許之鹽或其 6 位為羧酸或磺酸之前驅藥物。

(項目 5) 如項目 4 所述之醫藥組成物，係用於與 β -內醯胺抗菌藥併用投予。

(項目 6) 一種含有 β -內醯胺抗菌藥之醫藥組成物，係用於與項目 3 所述之 β -內醯胺酶抑制劑併用投予。

(項目 7) 一種醫藥組成物，含有項目 3 所述之 β -內醯胺酶

抑制劑及 β -內醯胺抗菌藥。

(項目 8) 如項目 5 至項目 7 中任一項所述之醫藥組成物，其中，該 β -內醯胺抗菌藥為任何一種選自安比西林 (Ampicillin)、哌拉西林 (Piperacillin)、阿莫西林 (Amoxicillin)、羧苄青黴素 (Carbenicillin)、舒巴坦 (Sulbactam)、頭孢吡肟 (Cefepime)、頭孢齊定 (Ceftazidime)、頭孢克肟 (Cefixime)、頭孢布烯 (Ceftibuten)、頭孢泊肟 (Cefpodoxime)、頭孢地爾 (Cefiderocol)、頭孢克洛 (Cefaclor)、頭孢地尼 (Cefdinir)、頭孢妥侖 (Cefditore)、頭孢呋辛 (Cefuroxime)、頭孢卡品 (Cefcapene)、頭孢曲松 (Ceftriaxone)、亞胺培南 (Imipenem)、美羅培南 (Meropenem)、多尼培南 (Doripenem)、替比培南 (Tebipenem)、厄他培南 (Ertapenem)、氨曲南 (Aztreonam)、卡蘆莫南 (Carumonam)、拉氧頭孢 (Latamoxef)、氟氧頭孢 (Flomoxef)、法羅培南 (Faropenem)、硫培南 (Sulopenem)、頭孢美唑 (Cefmetazole)、頭孢西丁 (Cefoxitin) 及頭孢替坦 (Cefotetan) 之化合物、該等之製藥上容許之鹽或該等之前驅藥物。

(項目 9) 一種用於與 β -內醯胺抗菌藥併用投予，治療及／或預防細菌感染症之如項目 1 或項目 2 所述之化合物、其製藥上容許之鹽或其 6 位為羧酸或磺酸之前驅藥物。

(項目 10) 一種用於與任一種選自安比西林、哌拉西林、阿莫西林、羧苄青黴素、舒巴坦、頭孢吡肟、頭孢齊定、頭

孢克肟、頭孢布烯、頭孢泊肟、頭孢地爾、頭孢克洛、頭孢地尼、頭孢妥侖、頭孢呋辛、頭孢卡品、頭孢曲松、亞胺培南、美羅培南、多尼培南、替比培南、厄他培南、氨曲南、卡蘆莫南、拉氧頭孢、氟氧頭孢、法羅培南、硫培南、頭孢美唑、頭孢西丁及頭孢替坦之化合物、該等之製藥上容許之鹽或該等之前驅藥物之 β -內醯胺抗菌藥併用投予，治療及／或預防細菌感染症之如項目 1 或項目 2 所述之化合物、其製藥上容許之鹽或其 6 位為羧酸或磺酸之前驅藥物。

[發明之效果]

【0008】 本發明相關之化合物從單獨或與 β -內醯胺抗菌藥組合，至少具有一種下述任何一種特徵之點而言，可用於作為醫藥品。

A) 對於各種 β -內醯胺酶(尤其是絲胺酸型 β -內醯胺酶(例如類別 A, C, D))顯示有效之抑制活性。

B) 對於革蘭氏陰性菌之種種細菌顯示良好之抗菌譜。

C) 對於產生 β -內醯胺酶之革蘭氏陰性菌顯示強抗菌活性。

D) 對於多劑耐性菌，尤其是產生絲胺酸型 β -內醯胺酶之革蘭氏陰性菌顯示強抗菌活性。

E) 對於基質特異性擴張型 β -內醯胺酶(ESBL)產生菌顯示強抗菌活性。

F) 對於產生類別 A, C 及／或 D 之 β -內醯胺酶之革蘭氏陰性菌顯示強抗菌活性。

G) 對於碳青黴烯耐性菌顯示強抗菌活性。

- H) 對於市售藥具耐性之腸內細菌科細菌顯示強抗菌活性。
- I) 對於產生克雷伯肺炎桿菌碳青黴烯酶 (*Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase(KPC))或新德里金屬- β -內醯胺酶 (New Delhi metallo-beta-lactamase (NDM))等碳青黴烯酶之碳青黴烯耐性腸內細菌科細菌 (CRE)顯示強抗菌活性。
- J) 與既存之 β -內醯胺抗菌藥，尤其是頭孢菌素系抗菌藥及／或碳青黴烯系抗菌藥未顯示交叉耐性。
- K) 生體內投予後未顯示副作用 (例如發燒、過敏性反應 (anaphylaxis)、藥疹等)。
- L) 化合物之安定性 (例如於各種液性之溶液安定性、光安定性等) 及／或對於水之溶解性高。
- M) 具有血中濃度高、經口吸收性高、膜透過性高、效果持續時間長、血中持續性長、生體可用率高或組織移行性高等藥物動態方面優越之特徵。
- N) 對於 CYP 酵素 (例如 CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 等) 之抑制作用弱。
- O) 代謝安定性高。
- P) 不會引起消化道障礙 (例如下痢、出血性腸炎、消化道潰瘍、消化道出血等)。
- Q) 不會引起腎毒性、肝毒性、心毒性 (例如 QTc 延長等)、痙攣等。

【圖式簡單說明】

無。

【實施方式】

【0009】 以下，對於本發明之發明實施形態加以說明。本說明書全文中單數形式之表現(例如為英語時之「a」、「an」、「the」等、於其他語言之對應冠詞、形容詞等)若無特別說明，可理解亦包含其複數形式之概念。又，說明書中使用之用語若無特別說明，可理解為於該領域通常使用之意義。因此，若無其他定義，本說明書中使用之所有專門用語及化學技術用語為與本發明所屬領域之業者一般所理解者具有相同意義，於有矛盾之情況時以本說明書(包含定義)為優先。以下，記載本說明書中具體使用之用語之具體定義。

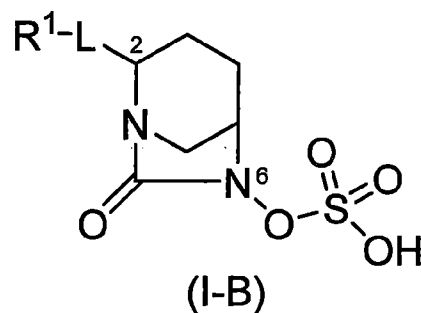
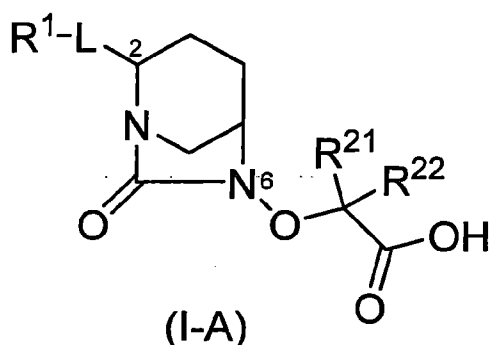
「構成」之用語係指只具有構成要件之意。

「包含」之用語係指不只限於構成要件，不排除未記載之要素。

【0010】 本說明書中之各用語若無特別說明，為單獨或與其他用語組合，以如下所述定義之。「取代或未取代之」之取代基為可經 1 個以上之下述例示之基取代。又，以複數取代基取代時，取代基可相同亦可不同。

【0011】 本發明化合物中之「前驅藥物」係指「於式表示之化合物之 6 位為羧酸之前驅藥物」或「於式表示之化合物之 6 位為磺酸之前驅藥物」。

本發明化合物中之「親化合物」係指例如本發明化合物以通式(I-A)或(I-B)表示時，如式(I-A)或(I-B)所示，於 6 位側鏈末端具有羧酸或磺酸之化合物：



(式中，-L-為-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-或-S(=O)(=NH)-；

R¹為取代或未取代之烷基、取代或未取代之烯基、取代或未取代之非芳族碳環基、取代或未取代之非芳族雜環基、取代或未取代之芳族碳環基、取代或未取代之芳族雜環基、取代或未取代之胺基或 R¹³R¹⁴C=N-；

關於 R¹³ 及 R¹⁴

a) R¹³ 及 R¹⁴ 各自獨立，為氫原子、取代或未取代之烷基、取代或未取代之胺基或

b) R¹³ 及 R¹⁴ 與隣接之碳原子一同形成取代或未取代之非芳族碳環或取代或未取代之非芳族雜環；

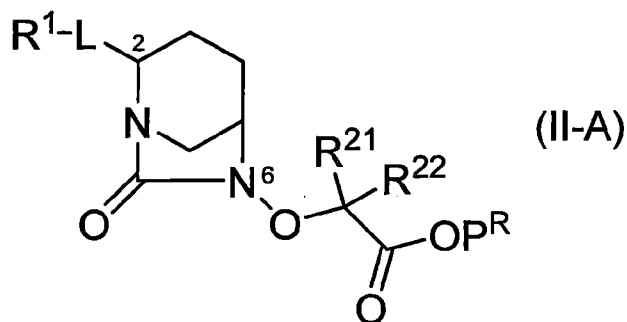
關於 R²¹ 及 R²²

a) R²¹ 及 R²² 各自獨立，為氫原子、鹵素、取代或未取代之烷基或

b) R²¹ 及 R²² 與隣接之碳原子一同形成取代或未取代之亞甲基、取代或未取代之非芳族碳環、取代或未取代之非芳族雜環)。

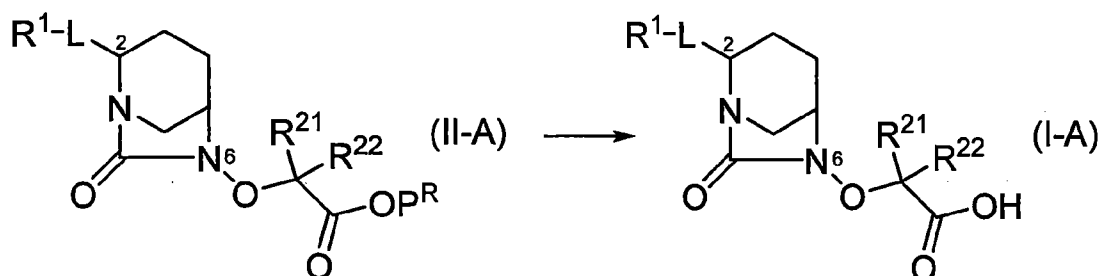
「於式表示之化合物之 6 位羧酸」係指結合於式表示之化合物之母核(二氮雜二環辛烷)之 6 位氮原子之取代基 -COOH 基。

「於式表示之化合物之 6 位為羧酸之前驅藥物」係指例如本發明化合物以通式(I-A)表示時之下式(II-A)表示之化合物：



(式中， P^R 為形成前驅藥之基，其他符號與上述者同意義)。

【0012】 本說明書中之「於式表示之化合物之 6 位為羧酸之前驅藥物」係指以下之反應式中式(II-A)表示之化合物或其製藥上容許之鹽，



(式中，各符號與上述者同意義)

係指於生體內之生理條件下，藉由藥物代謝酵素、水解酵素、胃酸、腸內細菌等引起之分解反應，變換為式(I-A)表示之親化合物而顯示 β -內醯胺酶抑制活性之化合物。該前驅藥物有本身具有活性之情況。

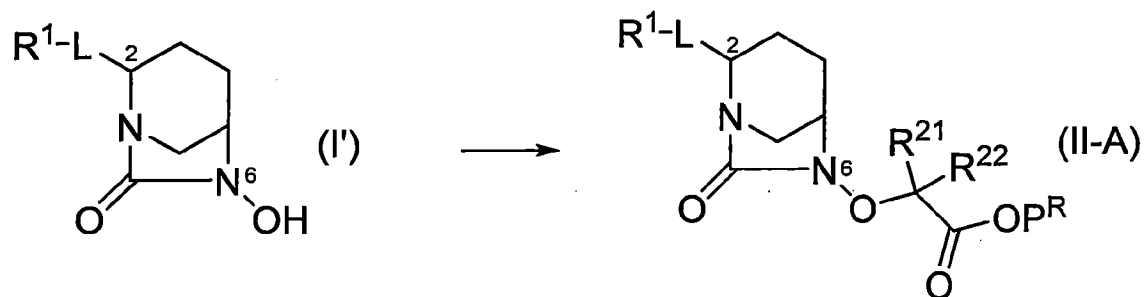
於式(I)表示之化合物之 6 位為羧酸之前驅藥物更佳可列舉於生體內投予時之生體可用率及／或 AUC(血中濃度曲線化面積)比式(I-A)表示之化合物提昇之化合物。

因此，該前驅藥物於生體內投予(例如經口投予)後在胃及／或腸等效率佳的於體內被吸收，之後由於轉換為式(I-A)表示之親化合物，較佳於經口投予，可成為比式(I-A)表示之親化合物更有效之 β -內醯胺酶抑制劑及／或抗菌劑。

【0013】 本發明化合物之 6 位為羧酸之前驅藥物可列舉例如將具有羧基之式(I-A)表示之親化合物導入醯基鹵化物、酸酐及混合酸酐等活性中間體後與適當之醇進行反應，或使用縮合劑與適當之醇進行反應，或在鹼存在下與適當之烷基鹵化物行反應製造之取代或未取代之烷氧基羰基衍生物、取代或未取代之烯氧基羰基衍生物、取代或未取代之環烷氧基羰基衍生物、取代或未取代之非芳族雜環基衍生物等前驅藥物。

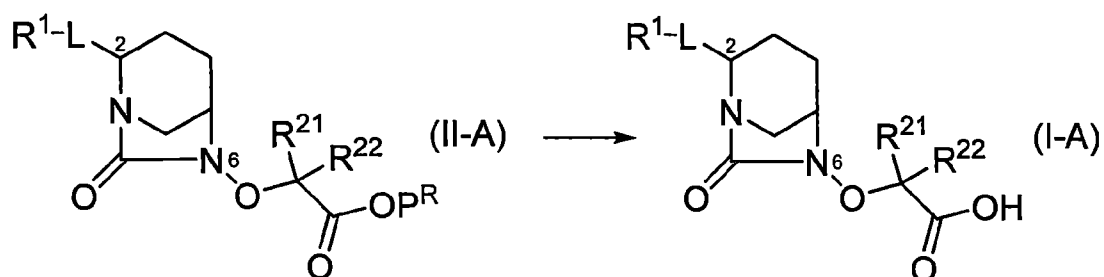
或將下述式表示之具有羥基之式(I')表示之化合物在鹼存在下與適當之烷基鹵化物進行反應而製造，

可例示如取代或未取代之烷氧基羰基衍生物、取代或未取代之烯氧基羰基衍生物、取代或未取代之環烷氧基羰基衍生物、取代或未取代之非芳族雜環基衍生物等前驅藥物。於「取代或未取代之烷氧基羰基衍生物」及「取代或未取代之烯氧基羰基衍生物」中之取代基可列舉鹵素、羥基、烷氧基、環烷基、非芳族雜環基等。「取代或未取代之烯氧基羰基衍生物」、「取代或未取代之環烷氧基羰基衍生物」及「取代或未取代之非芳族雜環基衍生物」中之取代基可列舉鹵素、烷基、烷氧基等。



例如，式(II-A)中之 $P^R O$ -基可列舉 CH_3O -、 C_2H_5O -、 $iso-Pro$ -、 $tert-BuO$ -、 $sec-BuO$ -、 PhO -、 $tert-BuCH_2O$ -、 $(C_2H_5)_2CH_2O$ -、 $tert-BuCOOCH_2O$ -、 $MeCOOCH(CH_3)O$ -、 $iso-ProCOCH(CH_3)O$ -、環己基 O -、二甲基環己基 O -、2-異丙基-5-甲基-環己基 O -、環己基 CH_2O -、環戊基 CH_2O -、環庚基 O -、環辛基 O -、四氫吡喃 O -、4-((5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基) CH_2O -、環己基 $OCOOCH(CH_3)O$ -、 CF_3CH_2O -、 FCH_2CH_2O -、 $CH_3OCH_2CH_2O$ -、 $CH_3CH(CH_3)=CHCH_2O$ -、 $CH_3CH(CH_3)=CHCH_2CH_2CH(CH_3)=CHCH_3O$ -等。

【0014】 本說明書中之「形成式表示之化合物之 6 位為羧酸之前驅藥物之基」係指以下之反應式之式(II-A)中之「 P^R 」基：



(式中，各符號與上述者同意義)

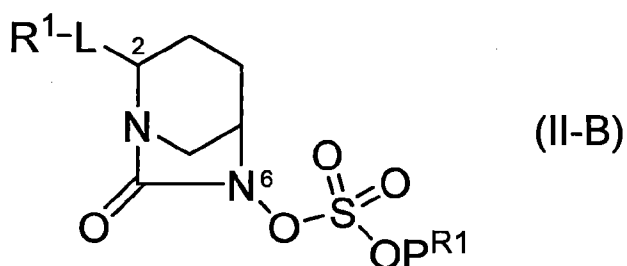
$-COOP^R$ 基之部分於生體內之生理條件下，藉由藥物代謝酵素、水解酵素、胃酸、腸內細菌等引起之分解反應，

轉換為式(I-A)中之-COOH基之基。

該「形成前驅藥物之基」更佳係指藉由加成於式(I-A)表示之親化合物，提高式(I-A)表示之親化合物之生體可用率及／或AUC(血中濃度曲線下面積)之基。

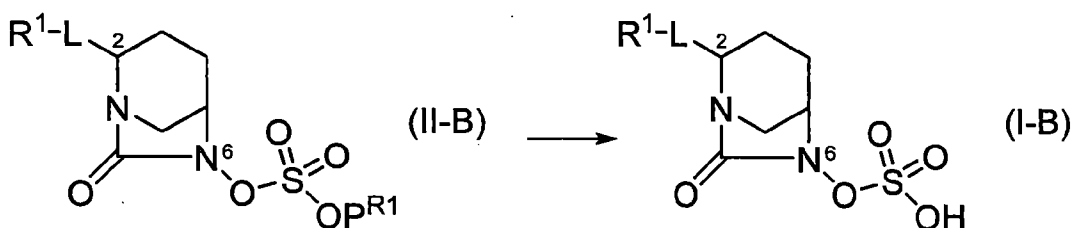
【0015】 「式表示之化合物之6位磺酸」係指結合於式表示之化合物母核(二氮雜二環辛烷)之6位氮原子之側鏈之-S(=O)₂OH基。

「於式表示之化合物之6位為磺酸之前驅藥物」係指例如將本發明化合物以通式(I-B)表示時之下式(II-B)之化合物：



(式中，P^{R1}為形成前驅藥物之基，其他符號與上述者同意義)

【0016】 於本說明書中之「於式表示之化合物之6位為磺酸之前驅藥物」係指於以下反應式中之式(II-B)表示之化合物或其製藥上容許之鹽：



(式中，各符號與上述者同意義)

於生體內之生理條件下，藉由藥物代謝酵素、水解酵

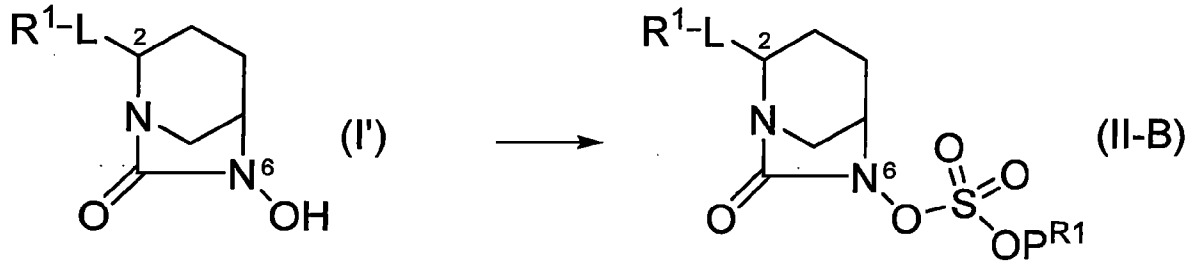
素、胃酸、腸內細菌等引起之分解反應，轉換為式(I-B)表示之親化合物而顯示 β -內醯胺酶抑制活性之化合物。該前驅藥物亦有本身即具有活性之情況。

於式表示之化合物 6 位為磺酸之前驅藥物更佳可列舉於生體內投予時，生體可用率及／或 AUC(血中濃度曲線化面積)比式(I-B)表示之親化合物提昇之化合物。

因此，該前驅藥物為於生體內投予(例如經口投予)後於胃及／或腸等效率佳的被體內吸收，之後由於轉換為式(I-B)表示之親化合物，較佳於經口投予，可成為比式(I-B)表示之親化合物更有效的 β -內醯胺酶抑制劑及／或抗菌劑。

【0017】 作為於式表示之化合物 6 位為磺酸之前驅藥物可例示例如將具有磺酸基之式(I-B)表示之親化合物導入磺醯鹵化物、酸酐及混合酸酐等活性中間體後與適當之醇進行反應製造之取代或未取代之烷氧基磺醯衍生物類之前驅藥物。

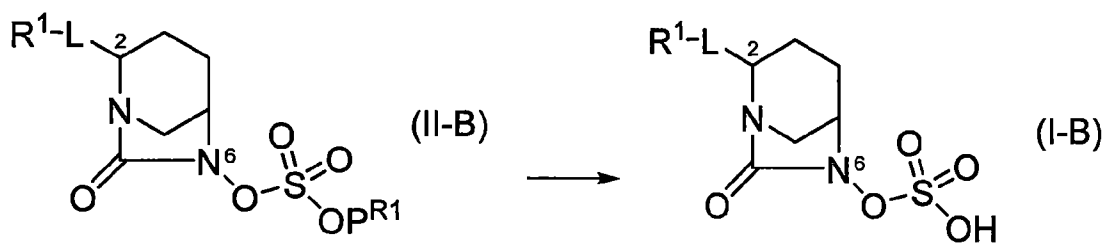
或可例示如將下式表示之具有羥基之式(I')表示之化合物必要時在鹼存在下與適當之磺醯鹵化物、磺酸酐或混合酸酐進行反應製造之取代或未取代之烷氧基磺醯衍生物類之前驅藥物。「取代或未取代之烷氧基磺醯衍生物」中之取代基可列舉鹵素、烷氧基、環烷基、非芳族雜環基、取代或未取代之烷氧基羰基(取代基之例：鹵素、烷氧基、環烷基、非芳族雜環基、取代非芳族雜環基(取代基之例：鹵素、烷基、側氧基)、烷基羰基硫醇基)等。



(式中，各符號與上述者同意義)

例如，式(II-B)中之 $P^{R1}O$ -基可列舉 CH_3O -、 C_2H_5O -、 $iso-PrO$ -、 $sec-BuO$ -、 PhO -、 $tert-BuCH_2O$ -、 $(C_2H_5)_2CH_2O$ -、 $tert-BuCOOCH_2O$ -、 $MeCOOCH(CH_3)O$ -、 $iso-PrOCOCH(CH_3)O$ -、環己基 O -、環戊基 CH_2O -、4-((5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基) CH_2O -、環己基 $OCOOCH(CH_3)O$ -、 CF_3CH_2O -、 FCH_2CH_2O -、 $CH_3OCH_2CH_2O$ -等。

【0018】 本說明書中之「形成式表示之化合物之 6 位為磺酸之前驅藥物之基」係指以下之反應式之式(II-B)中之「 P^{R1} 」基：



(式中，各符號與上述者同意義)，

$-S(=O)_2OP^{R1}$ 基之部分於生體內之生理條件下，藉由藥物代謝酵素、水解酵素、胃酸、腸內細菌等引起之分解反應轉換為式(I-B)中之 $-S(=O)_2OH$ 基之基。

該「形成前驅藥之基」更佳係指藉由加成於式(I-B)表

示之親化合物，提昇式(I-B)表示之親化合物之生體可用率及／或 AUC(血中濃度曲線下面積)之基。

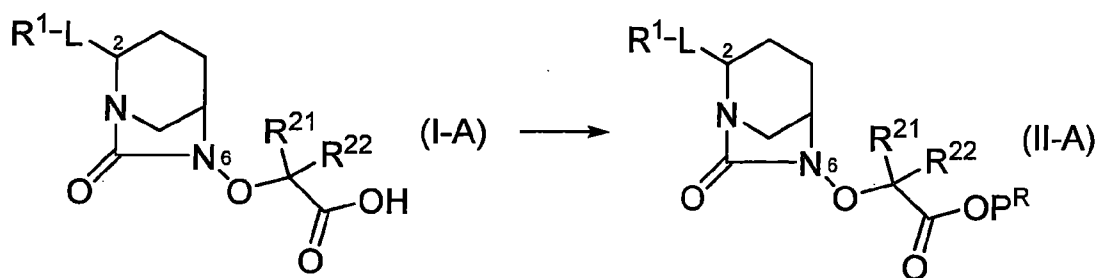
【0019】 形成前驅藥物之基可列舉例如 Prog.Med.5 : 2157-2161(1985)及 Supplied by The British Library-“The world’s Knowledge”中記載之基。

式(II-A)之 $-\text{COOP}^{\text{R}}$ 基中之「 P^{R} 」基只要於生體內可轉換為 $-\text{COOH}$ 基之基者即可，較佳可例示取代或未取代之烷基(取代基之例：鹵素、羥基、烷氧基、烷基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳族碳環基、非芳族碳環基、芳族碳環氧基、非芳族碳環氧基、芳族雜環基、非芳族雜環基、取代之非芳族雜環基(取代基之例：側氧基、烷基等)、非芳族碳環氧基羰基等)、取代或未取代之非芳族碳環基(取代基之例：鹵素、烷基、烷氧基、側氧基等)、取代或未取代之芳族碳環基(取代基之例：鹵素、烷基、烷氧基、硝基等)、取代或未取代之非芳族雜環基(取代基之例：鹵素、烷基、烷氧基、側氧基等)、取代或未取代之芳族雜環基(取代基之例：鹵素、烷基、烷氧基、硝基等)等。更佳可例示取代或未取代之烷基(取代基之例：鹵素、羥基、烷氧基、環烷基、非芳族雜環基等)、取代或未取代之烯基(取代基之例：鹵素、羥基、烷氧基、環烷基、非芳族雜環基等)、取代或未取代之非芳族雜環基(取代基之例：鹵素、烷基、烷氧基等)等。

於式(II-B)之 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OP}^{\text{R}1}$ 基中之「 $\text{P}^{\text{R}1}$ 」基只要於生體內可轉換為 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ 基之基者即可，較佳可例示取代或

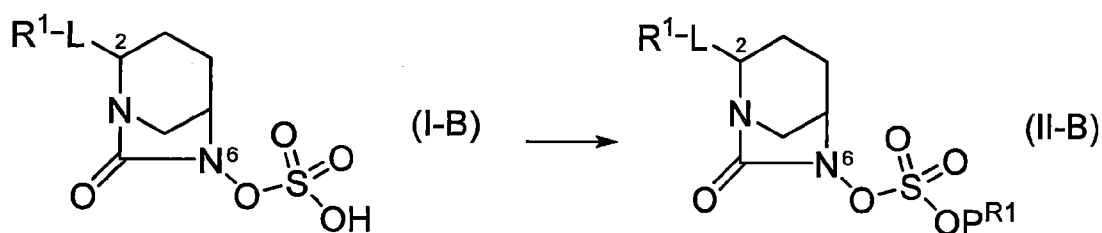
未取代之烷基(取代基之例：鹵素、烷氧基、烷氧基羰基、取代烷氧基羰基(取代基之例：鹵素、烷氧基、非芳族碳環基、非芳族雜環基、取代非芳族雜環基(取代基之例：烷基、側氧基)、烷基羰基硫醇基)、烷氧基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳族碳環基、非芳族碳環基、芳族碳環氧基、非芳族碳環氧基、芳族雜環基、非芳族雜環基、取代非芳族雜環基(取代基之例：側氧基、烷基等)、非芳族碳環氧基羰基等)、取代或未取代之非芳族碳環基(取代基之例：鹵素、烷基、烷氧基、側氧基等)、取代或未取代之芳族碳環基(取代基之例：鹵素、烷基、烷氧基、硝基等)、取代或未取代之非芳族碳環基(取代基之例：鹵素、烷基、烷氧基、側氧基等)、取代或未取代之芳族雜環基(取代基之例：鹵素、烷基、烷氧基、硝基等)等。更佳可例示取代或未取代之烷基(取代基之例：鹵素、烷氧基、環烷基、非芳族雜環基、取代或未取代之烷氧基羰基(取代基之例：鹵素、烷氧基、環烷基、非芳族雜環基、取代非芳族雜環基(取代基之例：鹵素、烷基、側氧基)、烷基羰基硫醇基))等。

【0020】 本說明書中之「式表示之化合物之 6 位為羧酸之前驅藥化」係指如以下反應式所示，將式(I-A)表示之親化合物或其製藥上容許之鹽之-COOH 基轉換為-COOP^R基之意：



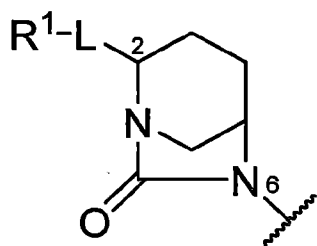
(式中，各符號與上述者同意義)。

【0021】 本說明書中之「式表示之化合物之 6 位為磺酸之前驅藥化」係指將如以下之反應式所示，將式(I-B)表示之親化合物或其製藥上容許之鹽之 $-S(=O)_2OH$ 基轉換為 $-S(=O)_2OP^{R1}$ 基之意：

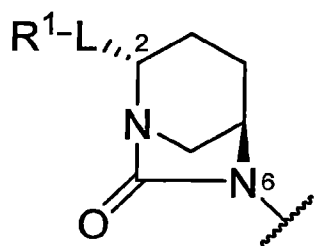


(式中，各符號與上述者同意義)。

【0022】 例如，將本發明之親化合物或其 6 位為羧酸或磺酸之前驅藥物以式(I-A)、(I-B)、(II-A)或(II-B)表示時，以下式表示之部分構造：

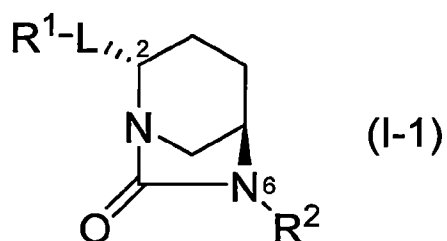


之較佳形態可列舉以下之式表示之部分構造：



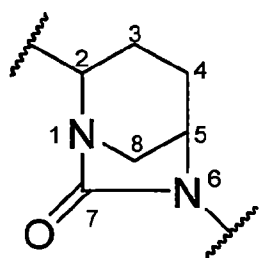
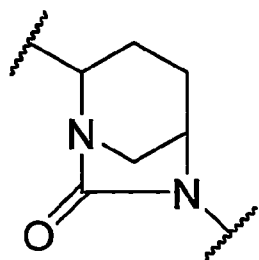
(式中，各符號與上述者同意義)。

例如，式表示之化合物之較佳態樣可列舉式(I-1)表示之化合物：



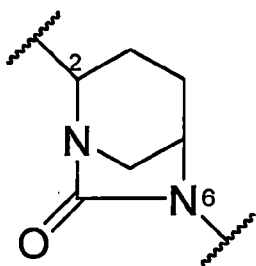
(式中， R^2 為 $-OCR^{21}R^{22}COOH$ 或 $-OS(=O)_2OH$ ；其他符號與上述者同意義)。

【0023】 例如，將本發明化合物以式(I-A)、(I-B)、(I-1)、(II-A)或(II-B)表示時，該式中下式表示之母核(二氮雜二環辛烷)上取代位置之命名如下所述：



本說明書中之 2 位之取代基及 6 位之取代基係指各自結合於下述母核之 2 位及 6 位之基。

本說明書中、式：



表示之數字係指於為母核之二氮雜二環辛烷骨架之取代位置。

【0024】 本發明化合物並未限定於特定之異構體，包含所有可能之異構體(例如酮-烯醇異構體、亞胺-烯胺異構體、非對映異構體、光學異構體、旋轉異構體等)、消旋體或該等之混合物。

本發明化合物之一個以上之氫、碳及／或其他原子可分別以氫、碳及／或其他原子之同位體取代。該等同位體之例分別如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{123}I 及 ^{36}Cl ，包含氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘及氯。本發明化合物亦包含以該等同位體取代之化合物。以該同位體取代之化合物亦可作為醫藥品使用，包含本發明化合物之所有放射性標識體。又，用於製造該「放射性標識體」之「放射性標識化方法」亦包含於本發明中，該「放射性標識體」可作為代謝藥物動態研究、結合分析中之研究及／或診斷之工具使用。

【0025】 本發明化合物之放射性標識體可以該技術

領域周知之方法調製。例如，本發明化合物之氙標識化合物可藉由使用氙之觸媒脫鹵素化反應，於特定之本發明化合物中導入氙調製之。該方法包含於適當之觸媒，例如於Pd/C存在下、鹼存在下或不存在下將本發明化合物經適當鹵素取代之前驅體及氙氣體進行反應。用於調製氙標識化合物之其他適當方法可參照“Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol.1, Labeled Compounds(Part A), Chapter 6(1987年)。¹⁴C-標識化合物可藉由使用具有¹⁴C碳之原料調製之。

【0026】 本發明化合物之製藥上容許之鹽可列舉例如本發明化合物與鹼金屬(例如鋰、鈉、鉀等)、鹼土金屬(例如鈣、鎂等)、鎂、過渡金屬(例如鋅、鐵等)、氨、有機鹼(例如三甲胺、三乙胺、二環己胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、甲基葡胺、乙二胺、吡啶、甲基吡啶、喹啉等)及胺基酸所成之鹽或與無機酸(例如鹽酸、硫酸、硝酸、碳酸、氫溴酸、磷酸、氫碘酸等)及有機酸(例如甲酸、乙酸、丙酸、三氟乙酸、檸檬酸、乳酸、酒石酸、草酸、馬來酸、富馬酸、苦杏仁酸、戊二酸、蘋果酸、苯甲酸、苯二甲酸、抗壞血酸、苯磺酸、對-甲苯磺酸、甲磺酸、乙磺酸等)所成之鹽。尤其可列舉與鹽酸、硫酸、磷酸、酒石酸、甲磺酸所成之鹽等。該等之鹽可藉由通常進行之方法形成。

【0027】 本發明化合物或其製藥上容許之鹽有形成溶劑化物(例如水合物等)、共結晶及/或結晶多形體之情況，本發明亦包含該等之各種溶劑化物、共結晶及結晶多

形體。「溶劑化物」係對於本發明化合物可與任意數之溶劑分子(例如水分子等)配位。將本發明化合物或其製藥上容許之鹽藉由放置於大氣中，有吸收水分而吸著水附著的情況或形成水合物之情況。又，有將本發明化合物或其製藥上容許之鹽進行再結晶，形成結晶多形體之情況。「共結晶」係指本發明化合物或鹽與相對分子存在於同一結晶格子內，亦可與任意數之相對分子形成。

【0028】 「 β -內醯胺酶抑制劑」只要具有 β -內醯胺酶抑制作用者即可。該「 β -內醯胺酶抑制劑」包含由於生體內之生理條件下引起之分解反應而產生之化合物具有 β -內醯胺酶抑制作用之前驅藥物。具體而言，例如於以下記載之評估方法等，較佳 IC_{50} 為 $5\mu M$ 以下者，更佳為 $1\mu M$ 以下，更佳為 $0.5\mu M$ 以下。最佳為 $0.1\mu M$ 以下。較佳為具有可作為醫藥使用程度之 β -內醯胺酶抑制作用者。

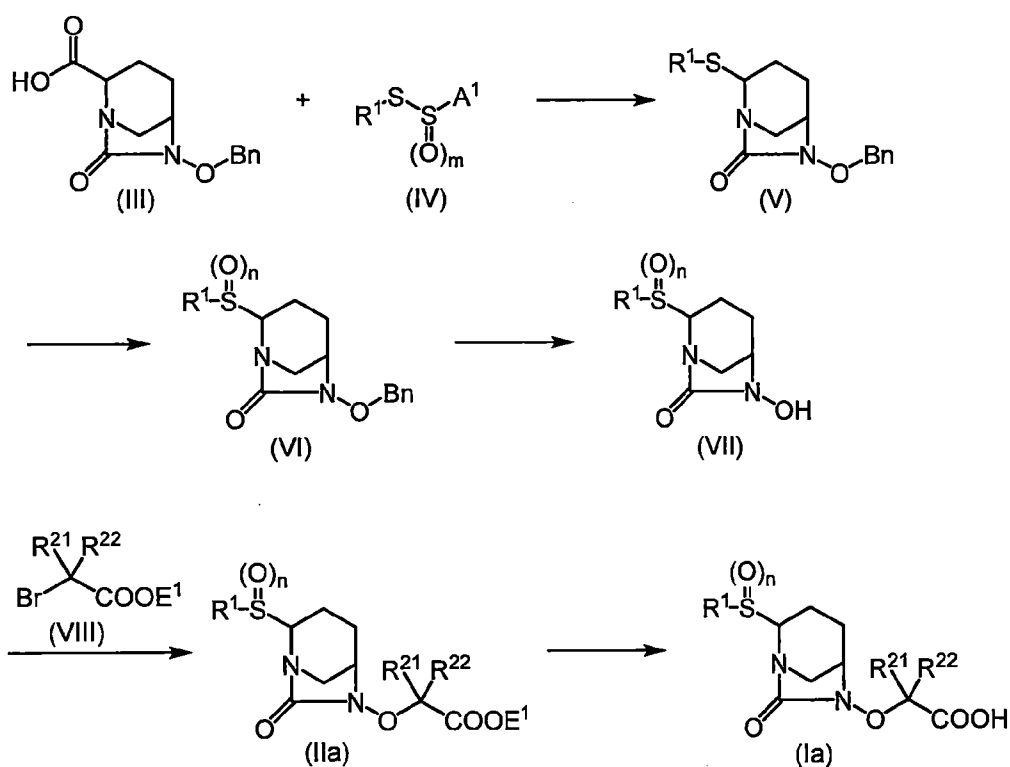
【0029】 以下表示本發明化合物之一般合成方法。該等合成中使用之起始物質及反應試藥都使用商業上可購得者或使用商業上可購得之化合物，依照於該領域所周知之方法製造。又，萃取、精製等只要進行有機化學實驗進行之通常處理即可。

於下述之步驟，於具有會成為反應障礙之取代基(例如羥基、巯基、胺基、甲醯基、羰基、羧基等)時，可以 Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Greene, John Wiley & Sons(以下，稱為文獻 A)等記載之方法預先保護，於所期待之階段除去該保護基。又，於下述之所有步驟，

可適當變更實施之步驟之順序，亦可將各中間體分離，於下一個步驟使用。反應時間、反應溫度、溶劑、試藥、保護基等全都只是為例示，只要對反應無障礙者即可，並無特別限制。

【0030】 本發明化合物以式(I-A)、(I-B)、(I-1)、(II-A)或(II-B)表示時，本發明化合物可藉由以下表示之合成路徑製造。以下表示之化合物亦可為其製藥上容許之鹽。

【0031】 (製法 A-1)



(式中， R^1 、 R^{21} 及 R^{22} 與上述者同意義， A^1 為與 R^1 同意義或為取代或未取代之苯基， E^1 為於前驅藥亦可利用之取代基， m 為 0 至 2 之整數， n 為 1 至 2 之整數)。

步驟 1

將化合物(III)或將化合物(III)轉換為酯體後以光照射等脫碳酸並與化合物(IV)進行反應，獲得化合物(V)。反應

溶劑可列舉例如醚類(例如：茴香醚、二噁烷、四氫呋喃、二乙醚、第三丁基甲醚、二異丙醚)、酯類(例如：甲酸乙酯、乙酸乙酯、乙酸正丁酯)、鹵化烴類(例如：二氯甲烷、氯仿、四氯化碳)、烴類(例如：正己烷、苯、甲苯)、醯胺類(例如：甲醯胺、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮)、酮類(例如：丙酮、甲基乙基酮)、腈類(例如：乙腈、丙腈)、硝基類(例如：硝基甲烷、硝基乙烷、硝基苯)、二甲亞碲、水等。該等溶劑可單獨使用，亦可將 2 種以上混合使用。酯體之代表例可列舉 2-側硫基吡啶-1(2H)-基酯。該酯體可藉由將化合物(III)在鹼存在下與 2-側氧基-[1,4,2]噁嗪啞并[2,3-a]吡啶-4-鎘氯化物進行反應或是與 1-羥基吡啶-2(1H)-硫酮進行縮合而生成。縮合劑可列舉 1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽、二環己基碳二亞胺等。鹼可列舉有機鹼等。例如，三乙胺、吡啶、三異丙基乙胺、N-甲基咪唑、N-甲基嗎啉等。較佳為三乙胺。反應溫度通常為約-100 至 100℃，較佳為約-20 至 40℃，更佳為約 10 至 30℃。反應時間係根據溶劑或反應溫度而異，通常為 0.5 至 48 小時。

步驟 2

藉由將化合物(V)氧化，獲得化合物(VI)。反應溶劑可例示例如醚類(例如：茴香醚、二噁烷、四氫呋喃、二乙醚、第三丁基甲醚、二異丙醚)、酯類(例如：甲酸乙酯、乙酸乙酯、乙酸正丁酯)、鹵化烴類(例如：二氯甲烷、氯仿、四氯化碳)、烴類(例如：正己烷、苯、甲苯)、醯胺類(例如：

甲醯胺、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮)、酮類(例如：丙酮、甲基乙基酮)、腈類(例如：MeCN、丙腈)、硝基類(例如：硝基甲烷、硝基乙烷、硝基苯)、二甲亞碲、水等。該等溶劑可單獨使用，亦可將 2 種以上混合使用。氧化劑可列舉過氧乙酸、間-氯過氧苯甲酸、過氧化氫、鎢酸鈉、N-溴琥珀醯亞胺等。反應溫度通常為約 -100 至 100°C，較佳為約 -50 至 60°C，更佳為約 -50 至 30°C。反應時間係根據使用之試藥、溶劑或反應溫度而異，通常為 0.5 至 48 小時。

此處，於化合物(VI)之 R^1 例如有胺基、羥基、羧基或該等之保護體等存在時，必要時依照周知之方法進行脫保護後再依照周知之方法進行烷基化、醯基化、亞胺基化、醯胺基化、環化、氧化及／或還原反應進行化學修飾。化學修飾後於之後之步驟有具有成為反應障礙之取代基時，可依照周知之方法進行保護後於下一個步驟使用。

步驟 3

將化合物(VI)於觸媒存在下，在氫大氣中藉由還原，獲得化合物(VII)。反應溶劑可例示例如醚類(例如：茴香醚、二噁烷、四氫呋喃、二乙醚、第三丁基甲醚、二異丙醚)、酯類(例如：甲酸乙酯、乙酸乙酯、乙酸正丁酯)、鹵化烴類(例如：二氯甲烷、氯仿、四氯化碳)、烴類(例如：正己烷、苯、甲苯)、醯胺類(例如：甲醯胺、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮)、酮類(例如：丙酮、甲基乙基酮)、腈類(例如：MeCN、丙腈)、硝

基類(例如：硝基甲烷、硝基乙烷、硝基苯)、二甲亞砷、水等。該等溶劑可單獨使用，亦可將 2 種以上混合使用。觸媒可列舉 5% 鈀碳、10% 鈀碳。氫氧化鈀、氧化鈀等。反應溫度通常為約 -100 至 100°C，較佳約 -20 至 40°C，更佳約 10 至 30°C。氫大氣之壓力通常為約 1 至 20 氣壓，較佳約 1 至 5 氣壓。反應時間係根據使用之試藥、溶劑或反應溫度而異，通常為 0.5 至 48 小時。

步驟 4

將化合物(VII)於鹼存在下與化合物(VIII)進行反應獲得化合物(IIa)。反應溶劑可例示例如醚類(例如：茴香醚、二噁烷、四氫呋喃、二乙醚、第三丁基甲醚、二異丙醚)、酯類(例如：甲酸乙酯、乙酸乙酯、乙酸正丁酯)、鹵化烴類(例如：二氯甲烷、氯仿、四氯化碳)、烴類(例如：正己烷、苯、甲苯)、醯胺類(例如：甲醯胺、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮)、酮類(例如：丙酮、甲基乙基酮)、腈類(例如：乙腈、丙腈)、硝基類(例如：硝基甲烷、硝基乙烷、硝基苯)、二甲亞砷、水等。該等溶劑可單獨使用，亦可將 2 種以上混合使用。鹼可列舉無機鹼及有機鹼等。例如，碳酸鉀、碳酸鈉、氫化鈉、第三丁醇鉀、三乙胺、二異丙基乙胺等。較佳為碳酸鉀。反應溫度通常為約 -100 至 100°C，較佳約 -20 至 40°C，更佳約 10 至 30°C。反應時間係根據溶劑或反應溫度而異，通常為 0.5 至 24 小時。 E^1 中「於前驅藥亦可利用之取代基」可列舉上述 P^R 基例示之基。較佳可列舉取代或未取代之烷

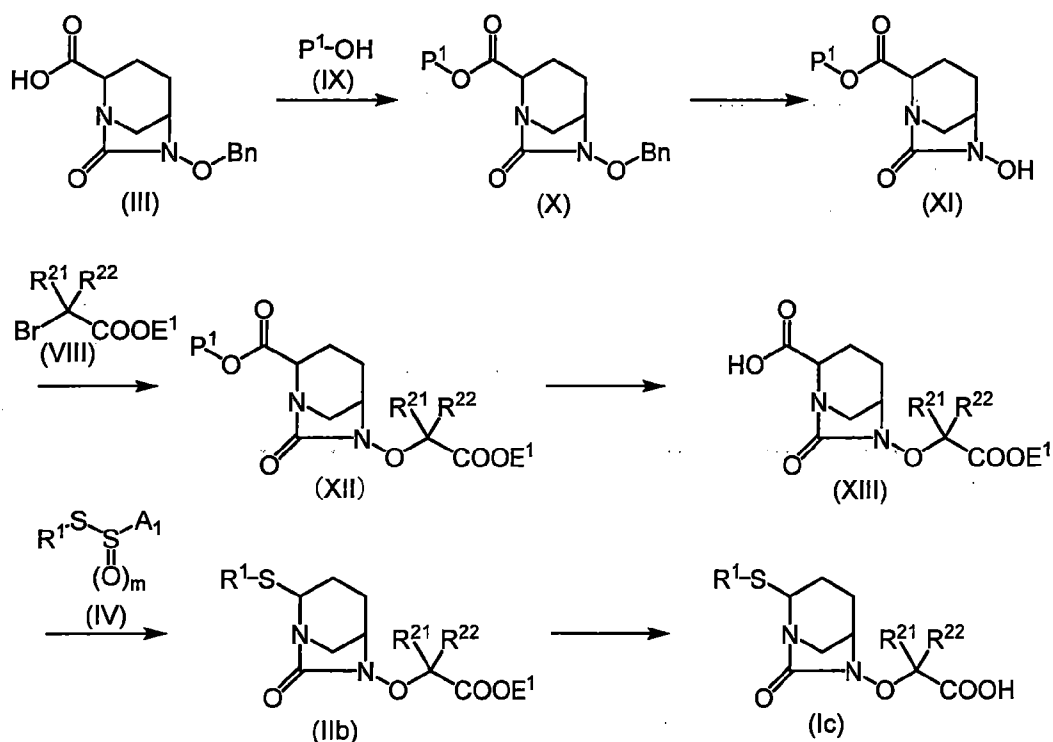
基(取代基之例：鹵素、烷氧基、芳族碳環、非芳族碳環等)、取代或未取代之非芳族碳環(取代基之例：鹵素、烷基、烷氧基等)等。

此處，於化合物(IIa)之 R^1 例如有胺基、羥基、羧基或該等之保護體等存在時，必要時依照周知之方法進行脫保護後再依照周知之方法進行烷基化、醯基化、亞胺基化、醯胺基化、環化、氧化及／或還原反應進行化學修飾。化學修飾後於之後之步驟有具有成為反應障礙之取代基時，可依照周知之方法進行保護後於下一個步驟使用。

步驟 5

將化合物(IIa)進行水解，獲得化合物(Ia)。反應溶劑可例示例如醚類(例如：茴香醚、二噶烷、四氫呋喃、二乙醚、第三丁基甲醚、二異丙醚)、酯類(例如：甲酸乙酯、乙酸乙酯、乙酸正丁酯)、鹵化烴類(例如：二氯甲烷、氯仿、四氯化碳)、烴類(例如：正己烷、苯、甲苯)、醯胺類(例如：甲醯胺、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮)、酮類(例如：丙酮、甲基乙基酮)、腈類(例如：乙腈、丙腈)、硝基類(例如：硝基甲烷、硝基乙烷、硝基苯)、二甲亞砷、水等。該等溶劑可單獨使用，亦可將 2 種以上混合使用。水解反應中使用之無機鹼可列舉氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、碳酸鉀、碳酸鈉等。較佳為氫氧化鈉。反應溫度通常為約 -100 至 100°C ，較佳約 -20 至 40°C ，更佳約 -10 至 10°C 。反應時間係根據溶劑或反應溫度而異，通常為 0.5 至 24 小時。

【0032】 (製法 B-1)



(式中， R^1 、 R^{21} 及 R^{22} 與上述者同意義， A^1 與 R^1 同意義或為取代或未取代之苯基， E^1 為於前驅藥亦可利用之取代基， m 為 0 至 2 之整數， E^1 為羧酸之保護基，為於前驅藥亦可利用之取代基。例如為二苯基甲基、三甲基矽基乙基、第三丁基、對甲氧基苯甲基)

步驟 1

將化合物 (III) 於鹼存在下，藉由與化合物 (IX) 進行縮合反應或與酯化劑進行反應，獲得化合物 (IX)。反應溶劑可例示例如醚類(例如：茴香醚、二噁烷、四氫呋喃、二乙醚、第三丁基甲醚、二異丙醚)、酯類(例如：甲酸乙酯、乙酸乙酯、乙酸正丁酯)、鹵化烴類(例如：二氯甲烷、氯仿、四氯化碳)、烴類(例如：正己烷、苯、甲苯)、醯胺類(例如：甲醯胺、 N,N -二甲基甲醯胺、 N,N -二甲基乙醯胺、

N-甲基吡咯啉酮)、酮類(例如：丙酮、甲基乙基酮)、腈類(例如：MeCN、丙腈)、硝基類(例如：硝基甲烷、硝基乙烷、硝基苯)、二甲亞碲、水等。該等溶劑可單獨使用，亦可將 2 種以上混合使用。縮合劑可列舉 1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽、磷醯氯、甲烷磺醯氯、二環己基碳二亞胺、羰基二咪唑、二氯磷酸苯酯等。鹼可列舉三乙胺、吡啶、二異丙基乙胺、N-甲基咪唑、N-甲基嗎啉、二甲基胺基吡啶等。該等鹼可單獨使用，亦可將 2 種以上混合使用。又，作為單獨使用之酯化劑可列舉二苯基重氮甲烷及第三丁基-1,3-二異丙基異脲等。反應溫度通常為約-100 至 100°C，較佳約-80 至 30°C，更佳約-20 至 30°C。反應時間係根據使用之試藥、溶劑或反應溫度而異，通常為 0.5 至 24 小時。

步驟 2

從化合物(X)進行與製法 A-1 步驟 3 相同之操作，獲得化合物(XI)。

步驟 3

從化合物(XI)進行與製法 A-1 步驟 4 相同之操作，與化合物(VIII)進行反應，獲得化合物(XII)。

步驟 4

藉由將化合物(XII)進行脫保護反應，獲得化合物(XIII)。反應溶劑可例示例如醚類(例如：茴香醚、二噁烷、四氫呋喃、二乙醚、第三丁基甲醚、二異丙醚)、酯類(例如：甲酸乙酯、乙酸乙酯、乙酸正丁酯)、鹵化烴類(例如：

二氯甲烷、氯仿、四氯化碳)、烴類(例如：正己烷、苯、甲苯)、醯胺類(例如：甲醯胺、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮)、酮類(例如：丙酮、甲基乙基酮)、腈類(例如：MeCN、丙腈)、硝基類(例如：硝基甲烷、硝基乙烷、硝基苯)、二甲亞砷、水等。該等溶劑可單獨使用，亦可將 2 種以上混合使用。脫保護劑可列舉四正丁基氟化銨、氟氫酸吡啶錯合物、二氟三甲基矽酸三(二甲胺基)鎂、三氟乙酸、氯化鋁、四氯化鈦。反應溫度通常為約 -100 至 100°C，較佳約 -80 至 20°C，更佳約 -20 至 20°C。反應時間係根據使用之試藥、溶劑或反應溫度而異，通常為 0.5 至 24 小時。

步驟 5

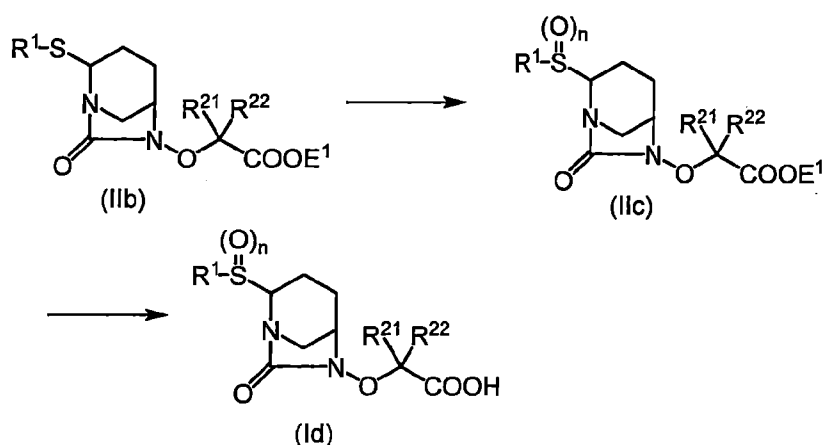
從化合物(XIII)進行與製法 A-1 步驟 1 相同之操作，藉由與化合物(IV)進行反應，獲得化合物(IIb)。

此處，於化合物(IIb)之 R¹例如有胺基、羥基、羧基或該等之保護體等存在時，必要時依照周知之方法進行脫保護後再依照周知之方法進行烷基化、醯基化、亞胺基化、醯胺基化、環化、氧化及／或還原反應進行化學修飾。化學修飾後於之後之步驟有具有成為反應障礙之取代基時，可依照周知之方法進行保護後於下一個步驟使用。

步驟 6

從化合物(IIb)進行與製法 A-1 步驟 5 相同之操作，獲得化合物(Ic)。

【0033】 (製法 B-2)



(式中， R^1 、 R^{21} 及 R^{22} 與上述者同意義， $E1$ 為於前驅藥亦可利用之取代基， n 為 1 至 2 之整數。)

步驟 1

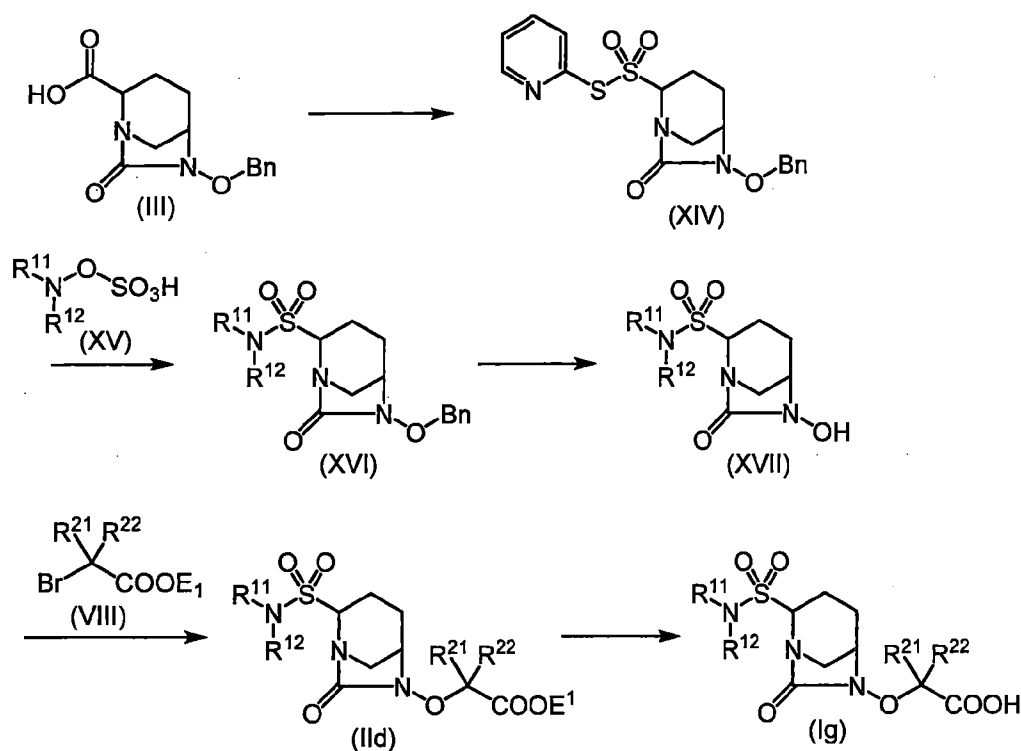
從化合物 (IIb) 進行與製法 A-1 步驟 2 相同之操作，獲得化合物 (IIc)。

此處，於化合物 (IIc) 之 R^1 例如有胺基、羥基、羧基或該等之保護體等存在時，必要時依照周知之方法進行脫保護後再依照周知之方法進行烷基化、醯基化、亞胺基化、醯胺基化、環化、氧化及／或還原反應等進行化學修飾。化學修飾後於之後之步驟有具有成為反應障礙之取代基時，可依照周知之方法進行保護後於下一個步驟使用。

步驟 2

從化合物 (IIc) 進行與製法 A-1 步驟 5 相同之操作，獲得化合物 (Id)。

【0034】 (製法 C-1)



(式中， R^{21} 及 R^{22} 與上述者同意義， R^{11} 及 R^{12} 各自獨立，為氫原子、甲醯基、羧基、取代或未取代之烷基、取代或未取代之烯基、取代或未取代之炔基、取代或未取代之烷基羰基、取代或未取代之烯基羰基、取代或未取代之炔基羰基、取代或未取代之碳環基、取代或未取代之雜環基、取代或未取代之碳環烷基、取代或未取代之雜環烷基、取代或未取代之碳環羰基或取代或未取代之雜環羰基，或是 R^{11} 及 R^{12} 與隣接之氮原子一同形成取代或未取代之雜環基或取代或未取代之亞胺基。 E^1 為於前驅藥亦可利用之取代基)

步驟 1

將化合物(III)轉換為 2-側硫基吡啶-1(2H)-基酯體後以光照射等脫碳酸並與 2 個氧化硫反應，獲得化合物(XIV)。反應溶劑可例示例如醚類(例如：茴香醚、二噁烷、四氫呋

喃、二乙醚、第三丁基甲醚、二異丙醚)、酯類(例如：甲酸乙酯、乙酸乙酯、乙酸正丁酯)、鹵化烴類(例如：二氯甲烷、氯仿、四氯化碳)、烴類(例如：正己烷、苯、甲苯)、醯胺類(例如：甲醯胺、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮)、酮類(例如：丙酮、甲基乙基酮)、腈類(例如：乙腈、丙腈)、硝基類(例如：硝基甲烷、硝基乙烷、硝基苯)、二甲亞碲、水等。該等溶劑可單獨使用，亦可將 2 種以上混合使用。中間體酯可藉由將化合物(III)在鹼存在下與 2-側氧基-[1,4,2]嘔噻唑并[2,3-a]吡啶-4-鎘氯化物進行反應，或是與 1-羥基吡啶-2(1H)-硫酮進行縮合而生成。縮合劑可列舉 1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽、二環己基碳二亞胺等。鹼可列舉有機鹼等。可列舉例如三乙胺、吡啶、二異丙基乙胺、N-甲基咪唑、N-甲基嗎啉等。較佳為三乙胺。反應溫度通常為約 -100 至 100°C，較佳約 -40 至 40°C，更佳約 -20 至 20°C。反應時間係根據溶劑或反應溫度而異，通常為 0.5 至 48 小時。

步驟 2

將化合物(XIV)與硫醇鹽進行反應，接著，在鹼存在下與化合物(XV)進行反應，獲得化合物(XVI)。反應溶劑可例示例如醚類(例如：茴香醚、二噁烷、四氫呋喃、二乙醚、第三丁基甲醚、二異丙醚)、酯類(例如：甲酸乙酯、乙酸乙酯、乙酸正丁酯)、鹵化烴類(例如：二氯甲烷、氯仿、四氯化碳)、烴類(例如：正己烷、苯、甲苯)、醯胺類(例如：

甲醯胺、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮)、酮類(例如：丙酮、甲基乙基酮)、腈類(例如：乙腈、丙腈)、硝基類(例如：硝基甲烷、硝基乙烷、硝基苯)、二甲亞碲、水等。該等溶劑可單獨使用，亦可將 2 種以上混合使用。硫醇鹽可列舉硫氫化鈉、甲硫醇鈉、苯硫酚鈉等。較佳為苯硫酚鈉。鹼可列舉無機及有機鹼等。可列舉例如碳酸鉀、碳酸鈉、氫化鈉、第三丁醇鉀、乙酸鈉、三乙胺、二異丙基乙胺等。較佳為乙酸鈉。反應溫度通常為約-100 至 100°C，較佳約-40 至 40°C，更佳約-20 至 20°C。反應時間係根據溶劑或反應溫度而異，通常為 0.5 至 48 小時。

此處，於化合物(VI)之 R^{11} 及 / 或 R^{12} 例如有胺基、羥基、羧基或該等之保護體等存在時，必要時依照周知之方法進行脫保護後再依照周知之方法進行烷基化、醯基化、亞胺基化、醯胺基化、環化、氧化及 / 或還原反應進行化學修飾。或化合物(VI)之 R^{11} 及 R^{12} 為氫時，可依照周知之方法進行烷基化、醯基化、亞胺基化、醯胺基化、環化、氧化及 / 或還原反應進行化學修飾。化學修飾後於之後之步驟有具有成為反應障礙之取代基時，可依照周知之方法進行保護後於下一個步驟使用。

步驟 3

從化合物(XVI)進行與製法 A-1 步驟 3 相同之操作，獲得化合物(XVII)。

步驟 4

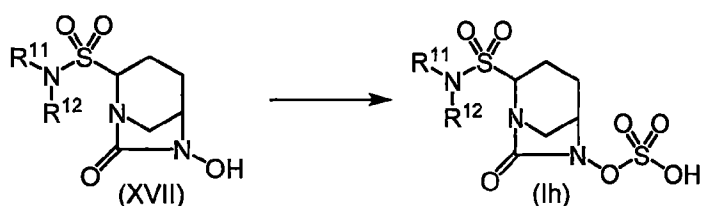
從化合物(XVII)進行與製法 A-1 步驟 4 相同之操作，與化合物(VIII)進行反應，獲得化合物(IIId)。

此處，於化合物(IIId)之 R^{11} 及 / 或 R^{12} 例如有胺基、羥基、羧基或該等之保護體等存在時，必要時依照周知之方法進行脫保護後再依照周知之方法進行烷基化、醯基化、亞胺基化、醯胺基化、環化、氧化及 / 或還原反應進行化學修飾。或化合物(VI)之 R^{11} 及 R^{12} 為氫時，可依照周知之方法進行烷基化、醯基化、亞胺基化、醯胺基化、環化、氧化及 / 或還原反應進行化學修飾。化學修飾後於之後之步驟有具有成為反應障礙之取代基時，可依照周知之方法進行保護後於下一個步驟使用。

步驟 5

從化合物(IIId)進行與製法 A-1 步驟 5 相同之操作，獲得化合物(Ig)。

【0035】 (製法 C-3)



(R^{11} 及 R^{12} 與上述者同意義)

步驟 1

從化合物(XVII)進行與製法 A-2 步驟 1 相同之操作，獲得(Ih)。

【0036】 (製法 A-3)

(取代基例：鹵素、烷基、烷氧基等)等。

步驟 2

將化合物(IIe)藉由使用硫醇之鹽進行脫烷基化，獲得化合物(Ij)。反應溶劑可列示例如醚類(例如：茴香醚、二噁烷、四氫呋喃、二乙醚、第三丁基甲醚、二異丙醚)、酯類(例如：甲酸乙酯、乙酸乙酯、乙酸正丁酯)、鹵化烴類(例如：二氯甲烷、氯仿、四氯化碳)、烴類(例如：正己烷、苯、甲苯)、醯胺類(例如：甲醯胺、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮)、酮類(例如：丙酮、甲基乙基酮)、腈類(例如：乙腈、丙腈)、硝基類(例如：硝基甲烷、硝基乙烷、硝基苯)、二甲亞砷、水等。該等溶劑可單獨使用，亦可將 2 種以上混合使用。使用之硫醇可列舉甲硫醇、苯硫酚、吡啶硫醇、5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-硫醇、1-甲基-1H-四唑-5-硫醇等，該等鹽可列舉鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、三乙胺鹽等。較佳為 5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-硫醇之鈉鹽。反應溫度通常為約-100 至 100℃，較佳約-20 至 40℃，更佳約 0 至 30℃。反應時間根據溶劑或反應溫度而異，通常為 0.5 至 24 小時。

【0037】 本發明化合物對於種種 β -內醯胺酶具有抑制活性及／或具有廣譜抗菌活性，單獨或與 β -內醯胺抗菌藥組合，可用於預防或治療包含人類之各種哺乳動物由於病原性細菌產生之種種疾病，例如氣管感染症、尿道感染症、呼吸器感染症、敗血症、腎炎、膽囊炎、口腔內感染症、心內膜炎、肺炎、骨髓膜炎、中耳炎、腸炎、蓄膿、

創傷感染、伺機性感染等。

【0038】 本發明化合物對於革蘭氏陰性菌產生之屬於類別 A、C 及 D 之 β -內醯胺酶顯示廣泛之抑制作用，尤其對於以 TEM 型、SHV 型、KPC 型等代表之 ESBL 具有有效之抑制作用。由於對於屬於類別 A、C 或 D 之絲胺酸型 β -內醯胺酶亦顯示有效之抑制作用，對於包含頭孢菌素類抗菌藥或碳青黴烯系抗菌藥之各種 β -內醯胺抗菌藥耐性革蘭氏陰性菌亦有效。又，本申請專利之化合物單獨或與 β -內醯胺抗菌藥組合，對於革蘭氏陰性菌，較佳為腸內細菌科之革蘭氏陰性菌（大腸菌、克雷伯氏菌 (*Klebsiella*)、萎垂桿菌 (*Serratia*)、腸桿菌 (*Enterobacter*)、檸檬酸桿菌 (*Citrobacter*)、莫根氏桿菌 (*Morganella*)、普羅威登斯菌 (*Providencia*)、變形桿菌 (*Proteus*) 等)、固定於呼吸器之革蘭氏陰性菌 (嗜血桿菌 (*Haemophilus*)、莫拉菌 (*Moraxella*) 等) 及葡萄糖非發酵之革蘭氏陰性菌 (綠膿菌以外之假單胞菌 (*Pseudomonas*)、寡養單胞菌 (*Stenotrophomonas*)、伯克氏菌 (*Burkholderia*)、不動桿菌 (*Acinetobacter*) 等) 顯示高抗菌活性。由於對屬於類別 A、C 或 D 之絲胺酸型 β -內醯胺酶亦顯示效果，對於含有頭孢菌素類抗菌藥或碳青黴烯系抗菌藥之各種 β -內醯胺抗菌藥耐性革蘭氏陰性菌亦有效。更佳之化合物亦具有作為體內動態之血中濃度高、經口吸收性高、膜透過性高、效果持續時間長、血中持續性長及／或組織移行性高等特徵。又，較佳之化合物係就未顯示發熱、未顯示消化

道障礙、未顯示腎毒性等副作用之點為安全。又，較佳之化合物為水溶性高、體內動態良好，適合作為注射藥及／或經口藥。

【0039】 本發明之醫藥組成物可以經口、非經口之任何一種方法投予。非經口投予之方法可列舉經皮、皮下、靜脈內、動脈內、肌肉內、腹腔內、經黏膜、吸入、經鼻、點眼、點耳、陰道內投予等。

為經口投予時，本發明化合物可作成通常之製劑，例如錠劑、散劑、顆粒劑、膠囊劑等固形劑；水劑、油性懸濁劑、糖漿劑或酏劑等液劑中之任一種劑型使用。為非經口投予時，本發明化合物可作成水性或油性懸濁注射劑、點鼻液使用。於其調製時，可任意使用慣用之賦形劑、黏合劑、潤滑劑、水性溶劑、油性溶劑、乳化劑、懸濁化劑、保存劑、安定劑等。本發明之製劑可藉由將治療有效量之本發明化合物與製藥上容許之載體或稀釋劑一同組合(例如混合)製造之。

【0040】 本發明化合物可作為注射劑、膠囊劑、錠劑、顆粒劑，非經口或經口投予，較佳作為注射劑投予。投予量為病患或動物體重每 1kg 約 0.1 至 100mg／日，較佳約 0.5 至 50mg／日，根據所期望，1 日分成 2 至 4 次投予即可。作為注射劑用時之載體為例如蒸餾水、生理食鹽水等，亦可使用用於調節 pH 值之鹼等。作為膠囊劑、顆粒劑、錠劑使用時之載體為公知之賦形劑(例如澱粉、乳糖、白糖、碳酸鈣、磷酸鈣等)、黏合劑(例如澱粉、阿拉

伯膠、羧甲基纖維素、羥丙基纖維素、結晶纖維素等)、潤滑劑(例如硬脂酸鎂、滑石等)等。

【0041】 必要時可將本發明化合物之有效量與適用於該劑型之賦形劑、黏合劑、崩壞劑、潤滑劑等各種醫藥用添加劑混合，作成醫藥組成物。該醫藥組成物可藉由適當變更本發明化合物之有效量、劑型及／或各種醫藥用添加劑，作成小兒用、高齡者用、重症病患用或手術用之醫藥組成物。小兒用醫藥組成物較佳於 12 歲或未達 15 歲之病患投予。又，小兒用醫藥組成物可於出生後未達 27 日、出生後 28 日至 23 個月、2 歲至 11 歲、12 歲至 17 歲或 18 歲之病患投予。高齡者用醫藥組成物較佳於 65 歲以上之病患投予。

【0042】 本發明化合物之投予量較佳在考慮病患之年齡、體重、疾病之種類或程度、投予路徑等上設定之，為經口投予時通常為 0.5 至 300mg/kg/日，較佳 1 至 50mg/kg/日之範圍內。為非經口投予時會因投予路徑而有大差異，通常為 0.5 至 300mg/kg/日，較佳為 1 至 50mg/kg/日之範圍內。可將該等分成 1 日 1 次至數次投予。

【0043】 本發明化合物以增強抗菌作用、補強或減少該化合物之投予量為目的，可與 β -內醯胺抗菌藥(以下，稱為併用藥劑)併用，亦即組合使用。此時，本發明化合物與併用藥劑之投予時期並無特別限制，可將該等於投予對象同時投予，亦可以時間差投予。併用藥劑可使用 1 種或 2 種以上之藥劑。較佳將 1 種或 2 種併用藥劑與本發明化

合物組合使用。更佳將 1 種併用藥劑與本發明化合物組合使用。本發明化合物與併用藥劑可作為含有各個成分之 2 種以上之製劑投予，亦可作為含有本發明化合物及併用藥劑活性成分之單一製劑投予。

【0044】 併用藥劑之投予量可以臨床上使用之用量為基準適當選擇。又，本發明化合物與併用藥劑之調配比可根據投予對象、投予路徑、對象疾病、症狀、組合等適當選擇。例如，投予對象為人類時，對於本發明化合物 1 重量份，併用藥劑可使用 0.01 至 100 重量份。

【0045】 β -內醯胺抗菌藥包含具有 β -內醯胺構造(例如盤尼西林(penicillin)、頭孢菌素、碳青黴烯、單環內醯胺(monobactam)、氧頭孢烯(oxacephem))之具有抗菌作用之化合物、其製藥上容許之鹽或該等之前驅藥物。 β -內醯胺抗菌藥可列舉例如盤尼西林系抗菌藥(例如安比西林、哌拉西林、阿莫西林、羧苄青黴素、舒巴坦)、頭孢菌素類抗菌藥(例如：頭孢吡肟、頭孢齊定、頭孢曲松、頭孢克肟、頭孢布烯、頭孢泊肟、頭孢地爾、頭孢克洛、頭孢地尼、頭孢妥侖、頭孢呋辛、頭孢卡品、頭孢曲松)、碳青黴烯系抗菌藥(例如：亞胺培南、美羅培南、多尼培南、替比培南、厄他培南)、單環內醯胺系抗菌藥(例如：氨曲南、卡蘆莫南)、氧頭孢烯類抗菌藥(例如：拉氧頭孢、氟氧頭孢)、青黴烯(penem)系抗菌藥(例如法羅培南、硫培南)、頭孢黴素(cephamycine)系抗菌藥(例如頭孢美唑、頭孢西丁、頭孢替坦)等，包含該等之製藥上容許之鹽或該等之前驅藥物。 β -

內醯胺抗菌藥之較佳例為任何 1 種或 2 種選自安比西林、哌拉西林、阿莫西林、羧苄青黴素、舒巴坦、頭孢吡肟、頭孢齊定、頭孢克肟、頭孢布烯、頭孢泊肟、頭孢地爾、頭孢克洛、頭孢地尼、頭孢妥侖、頭孢呋辛、頭孢卡品、頭孢曲松、亞胺培南、美羅培南、多尼培南、替比培南、厄他培南、氨曲南、卡蘆莫南、拉氧頭孢、氟氧頭孢、法羅培南、硫培南、頭孢美唑、頭孢西丁及頭孢替坦之化合物、該等之製藥上容許之鹽或該等之前驅藥物。更佳為任何 1 種選自安比西林、哌拉西林、阿莫西林、羧苄青黴素、舒巴坦、頭孢吡肟、頭孢齊定、頭孢克肟、頭孢布烯、頭孢泊肟、頭孢地爾、頭孢克洛、頭孢地尼、頭孢妥侖、頭孢呋辛、頭孢卡品、頭孢曲松、亞胺培南、美羅培南、多尼培南、替比培南、厄他培南、氨曲南、卡蘆莫南、拉氧頭孢、氟氧頭孢、法羅培南、硫培南、頭孢美唑、頭孢西丁及頭孢替坦之化合物、該等之製藥上容許之鹽或該等之前驅藥物。

β -內醯胺抗菌藥之另一較佳例為任何 1 種或 2 種以上選自安比西林、哌拉西林、阿莫西林、羧苄青黴素、舒巴坦、頭孢吡肟、頭孢齊定、頭孢克肟、頭孢布烯、頭孢泊肟、頭孢泊肟酯(cefepodoxime proxetil)、頭孢地爾、頭孢克洛、頭孢地尼、頭孢妥侖、頭孢妥侖酯、頭孢呋辛、頭孢呋辛酯(cefuroxime axetil)、頭孢卡品、頭孢卡品酯(Cefcapene pivoxil)、頭孢曲松、亞胺培南、美羅培南、多尼培南、替比培南、替比培南酯、厄他培南、氨曲南、卡

蘆莫南、拉氧頭孢、氟氧頭孢、法羅培南、硫培南、頭孢美唑、頭孢西丁及頭孢替坦者。更佳之例為任何 1 種選自安比西林、哌拉西林、阿莫西林、羧苄青黴素、舒巴坦、頭孢吡肟、頭孢齊定、頭孢克肟、頭孢布烯、頭孢泊肟、頭孢泊肟酯、頭孢地爾、頭孢克洛、頭孢地尼、頭孢妥侖、頭孢妥侖酯、頭孢呋辛、頭孢呋辛酯、頭孢卡品、頭孢卡品酯、頭孢曲松、亞胺培南、美羅培南、多尼培南、替比培南、替比培南酯、厄他培南、氨曲南、卡蘆莫南、拉氧頭孢、氟氧頭孢、法羅培南、硫培南、頭孢美唑、頭孢西丁及頭孢替坦者。

[實施例]

【0046】 以下列舉實施例及試驗例對本發明作更詳細之說明，惟，本發明不只限於該等例。

【0047】 又，本說明書中使用之簡語為以下之意思。

Bn：苯甲基

Boc：第三丁氧基羰基

DMAP：N,N-二甲基-4-胺基吡啶

DMF：N,N-二甲基甲醯胺

EDC：1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺

Et：乙基

mCPBA：間-氯過氧苯甲酸

Me：甲基

ODS：十八烷基矽基

Ph：苯基

TFA：三氟乙酸

TMS：三甲基矽基

【0048】 於各實施例之 NMR 分析係於 400MHz 進行，使用 DMSO-d₆、CDCl₃ 測定。又，表示 NMR 值時有未記載測定之所有高峰之情況存在。

說明書中有 RT 時表示以 LC/MS：液體層析/質量分析之保持時間(滯留時間)，以下述之條件測定之。

LC/MS(液體層析/質量分析)條件

管柱：ACQUITY UPLC(註冊商標)BEH C18(1.7μm i.d.2.1x50mm) (Waters)

流速：0.8mL/分

UV 檢出波長：254nm

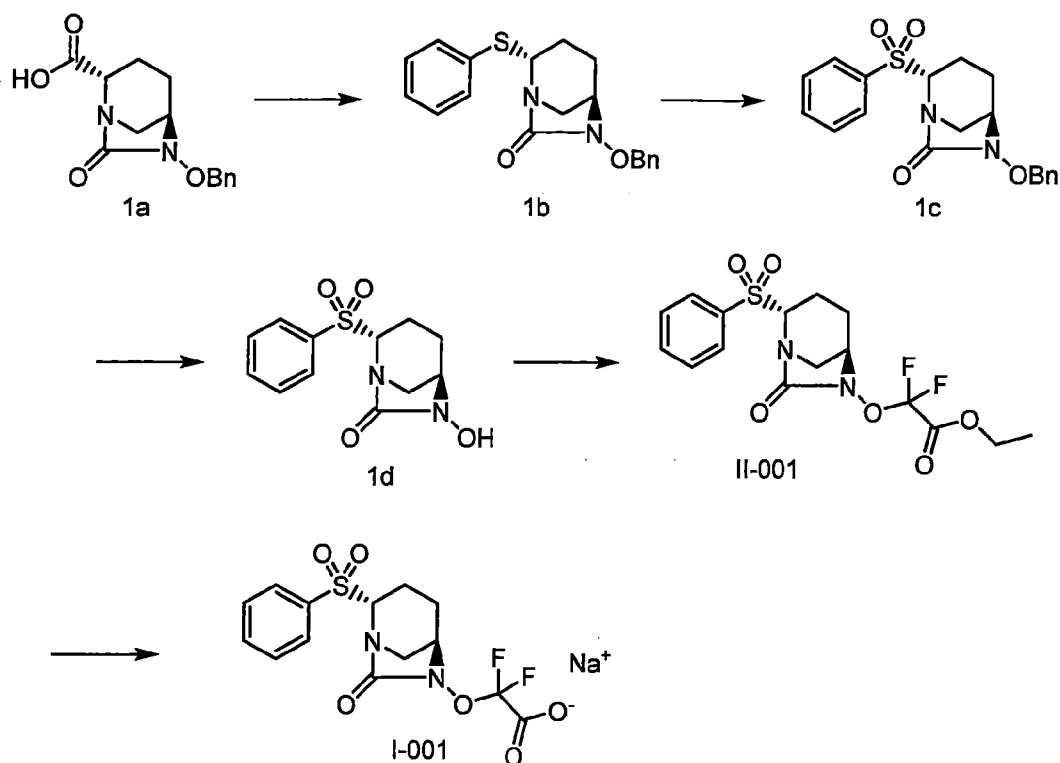
移動相：[A]為含有 0.1% 甲酸之水溶液、[B]為含有 0.1% 甲酸之乙腈溶液

梯度：於 3.5 分鐘進行 5%-100% 溶劑[B]之線性梯度後維持 100% 溶劑[B]0.5 分鐘。

又，說明書中 MS、MS(m+1)或 MS(m-1)之記載係表示以質量分析觀測到之值。

(實施例 1)

【0049】 化合物 II-001 及 I-001 之合成



步驟 1 化合物 1b 之合成

於氮氣大氣下將化合物 1a(3.00g、10.9mmol)溶解於二氯甲烷(78mL)，加入 2-側氧基-[1,4,2]噁嗪啉并[2,3-a]吡啶-4-鎊氯化物(2.47g、13.0mmol)、三乙胺(2.26ml、16.3mmol)，於遮光下於室溫攪拌 1 小時。加入 1,2-二硫化二苯(7.35g、33.7mmol)，於光照射下於室溫攪拌 1 小時。減壓蒸餾除去溶劑，獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)精製，獲得化合物 1b(1.61g，收率 44%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.69-1.78 (2H, m), 2.01-2.08 (1H, m), 2.36-2.47 (1H, m), 2.90 (1H, dt, $J = 11.5, 3.0$ Hz), 3.35-3.36 (1H, m), 3.82 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 4.90 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 5.03-5.06 (2H, m), 7.20-7.49 (10H, m).

【0050】 步驟 2 化合物 1c 之合成

將化合物 1b(500mg、1.47mmol)溶解於二氯甲烷

(10mL)，冰冷之。加入 72% 含水 mCPBA(880mg、3.67mmol)，於室溫攪拌 2 小時。將反應溶液冰冷之，加入 5% 硫代硫酸鈉水溶液及飽和碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取 2 次。以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸餾除去溶劑。獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)精製，獲得化合物 1c(509mg，收率 93%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.84-1.93 (1H, m), 2.05-2.22 (2H, m), 2.44-2.48 (1H, m), 3.02 (1H, d, $J = 11.9$ Hz), 3.42-3.43 (1H, m), 3.73 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 4.40-4.42 (1H, m), 4.81 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 4.94 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 7.35-7.37 (5H, m), 7.56 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.67 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.91 (2H, d, $J = 7.2$ Hz).

【0051】 步驟 3 化合物 1d 之合成

將化合物 1c(258mg、0.693mmol)溶解於四氫呋喃/甲醇($v/v=1/1$)(10mL)，加入 5% 鈀碳(50mg、0.023mmol)，於 1 氣壓氫大氣下於室溫攪拌 2 小時。將反應溶液以矽藻土過濾後減壓蒸餾除去溶劑，獲得化合物 1d(218mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.98-2.01 (1H, m), 2.18-2.21 (2H, m), 2.47-2.58 (1H, m), 3.17 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 3.83-3.86 (2H, m), 4.41 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.58 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.68 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.93 (2H, d, $J = 7.3$ Hz).

【0052】 步驟 4 化合物 II-001 之合成

將化合物 1d(98.0mg、0.347mmol)溶解於 DMF (2.0mL)，加入 2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(106mg、

0.521mmol)、碳酸鉀(62.4mg、0.451mmol)，於室溫攪拌 3 小時。於反應溶液中加入乙酸乙酯、10%檸檬酸水溶液，以乙酸乙酯萃取 2 次後將有機層進行水洗 2 次。以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸餾除去溶劑。獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)精製，獲得化合物 II-001(93.0mg，收率 66%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.27-2.04 (3H, m), 2.57-2.47 (1H, m), 3.29 (1H, d, $J = 12.3$ Hz), 3.90 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 4.05 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 4.36 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.50 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.58 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.69 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.92 (2H, d, $J = 7.3$ Hz).

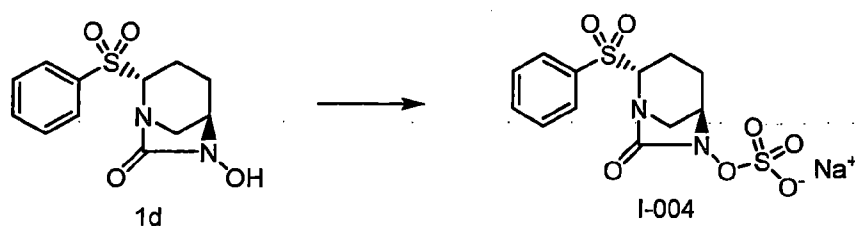
【0053】 步驟 5 化合物 I-001 之合成

將化合物 II-001(92.0mg、0.228mmol)溶解於四氫呋喃/水($v/v=2/1$)(3mL)，冰冷之。加入 1.0mol/L 氫氧化鈉水溶液(0.228mL)，於 0°C 攪拌 30 分鐘。加入二異丙醚，進行分液後將水層濃縮，進行 ODS 管柱層析(水-乙腈)，將所期待之區分濃縮、凍結乾燥，獲得化合物 I-001 (55.4mg，收率 61%)。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 2.20-2.06 (3H, m), 2.40-2.34 (1H, m), 3.33 (1H, dd, $J = 12.5, 2.5$ Hz), 3.56 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 4.19 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 4.89 (1H, t, $J = 8.3$ Hz), 7.73 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.87 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 8.00 (2H, d, $J = 7.7$ Hz).

(參考例 2)

【0054】 化合物 I-004 之合成



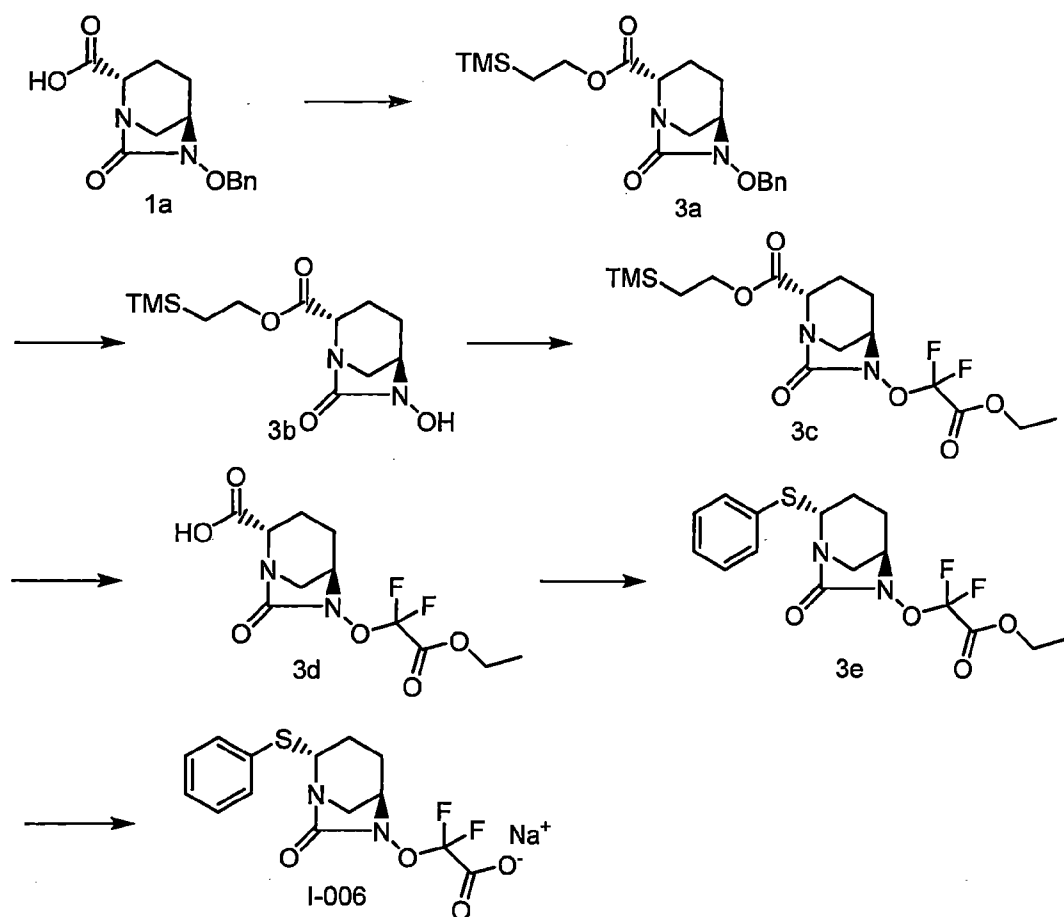
步驟 1 化合物 I-004 之合成

將化合物 1d(98.0mg、0.347mmol)溶解於二氯甲烷(4mL)，加入 2,6-二甲基吡啶(0.121mL，1.04mmol)、三氧化硫-吡啶(138mg、0.868mmol)，於室溫攪拌整晚。將不溶物過濾後添加飽和碳酸氫鈉水溶液，水層以二氯甲烷洗淨 2 次。水層中加入二氯甲烷(4mL)及硫酸氫四丁銨(134mg、0.396mmol)，於室溫攪拌 30 分鐘。以二氯甲烷萃取 3 次後以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸餾除去溶劑。將獲得之殘渣溶解於水，通過預先以氫氧化鈉水溶液處理過之陽離子交換樹脂後進加濃縮、凍結乾燥，獲得 I-004 (104mg，收率 77%)。

¹H-NMR (D₂O) δ: 2.08-2.04 (2H, m), 2.19-2.11 (1H, m), 2.40-2.35 (1H, m), 3.33 (1H, dd, J = 12.4, 3.1 Hz), 3.57 (1H, d, J = 12.3 Hz), 4.27 (1H, q, J = 3.3 Hz), 4.85 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.73 (2H, t, J = 7.9 Hz), 7.87 (1H, t, J = 7.5 Hz), 8.00 (2H, d, J = 7.4 Hz).

(參考例 3)

【0055】 化合物 I-006 之合成



步驟 1 化合物 3a 之合成

將化合物 1a(3.00g、10.9mmol) 溶解於二氯甲烷 (30mL)，於冰冷下加入吡啶(1.75mL、21.7mmol)、2-(三甲基矽基)乙烷-1-醇(1.28g、10.9mmol)、DMAP(0.133g、1.09mmol)、EDC 鹽酸鹽(2.45g、13.0mmol)，於室溫攪拌 2 小時。減壓蒸餾除去溶劑，加入乙酸乙酯，以 1.0mol/L 鹽酸水溶液洗淨 3 次。以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸餾除去溶劑。獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)精製，獲得化合物 3a(3.93g，收率 96%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.04 (9H, s), 0.99-1.07 (2H, m), 1.62-1.71 (1H, m), 2.04-2.12 (4H, m), 2.93 (1H, d, $J = 11.9$ Hz), 3.06 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 3.31 (1H, s), 4.07-4.10 (1H,

m), 4.25-4.28 (2H, m), 4.90 (1H, d, $J = 11.3$ Hz), 5.06 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 7.35-7.40 (3H, m), 7.43 (2H, dd, $J = 7.6, 1.9$ Hz).

步驟 2 化合物 3b 之合成

使用化合物 3a(3.93g、10.4mmol)，藉由與參考例 2 步驟 3 相同之方法，獲得化合物 3b(2.95g，收率 99%)。

步驟 3 化合物 3c 之合成

使用化合物 3b(2.95g、10.3mmol)，藉由與實施例 1 步驟 3 相同之方法，獲得化合物 3c(1.21g，收率 29%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.06 (9H, s), 1.04-1.07 (2H, m), 1.39 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.85-1.90 (1H, m), 2.12-2.21 (3H, m), 3.16 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 3.30 (1H, dd, $J = 12.2, 2.4$ Hz), 3.95-3.96 (1H, m), 4.18 (1H, t, $J = 4.5$ Hz), 4.27-4.34 (2H, m), 4.35-4.45 (2H, m).

步驟 4 化合物 3d 之合成

將化合物 3c(8.31g、20.3mmol)溶解於 DMF(40mL)，於冰冷下加入二氟三甲基矽酸三(二甲胺基)鎢(6.73g、24.4mmol)，於室溫攪拌 1 小時。於反應溶液中加入乙酸乙酯、10%檸檬酸水溶液，以乙酸乙酯萃取 2 次後將有機層進行水洗 2 次。以無水硫酸鈉乾燥、減壓蒸餾除去溶劑，獲得化合物 3d(5.65g，收率 90%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.85-1.89 (1H, m), 2.11-2.31 (3H, m), 3.11 (1H, d, $J = 12.3$ Hz), 3.37 (1H, d, $J = 12.3$ Hz), 3.99-4.00 (1H, m), 4.23-4.25 (1H, m),

4.34-4.46 (2H, m).

步驟 5 化合物 3e 之合成

使用化合物 3d(562mg、1.82mmol)，藉由與實施例 1 步驟 1 相同之方法，獲得化合物 3e(176mg，收率 26%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.81 (1H, dd, $J = 15.6, 7.0$ Hz), 1.89-1.97 (1H, m), 2.14-2.21 (1H, m), 2.40-2.50 (1H, m), 3.10-3.14 (1H, m), 3.99-4.00 (1H, m), 4.04 (1H, d, $J = 11.9$ Hz), 4.39 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.14 (1H, d, $J = 6.3$ Hz), 7.25 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.31 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.48 (2H, d, $J = 7.2$ Hz).

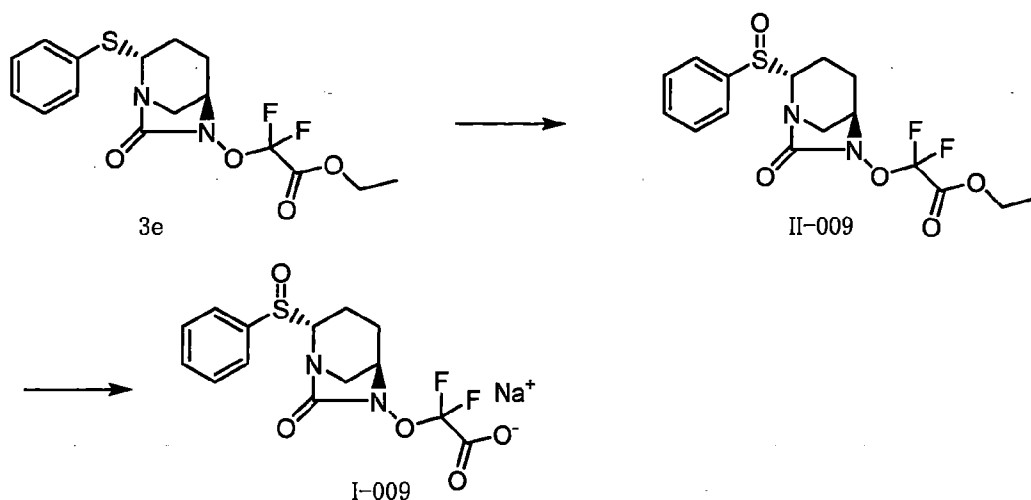
步驟 6 化合物 I-006 之合成

使用化合物 3e(35.6mg、0.096mmol)，藉由與實施例 1 步驟 5 相同之方法，獲得化合物 I-006(16.6mg，收率 47%)。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 2.01-1.92 (2H, m), 2.15-2.13 (1H, m), 2.37-2.23 (1H, m), 3.09 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 4.14 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 4.18 (1H, s), 5.18 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.46-7.38 (3H, m), 7.60 (2H, dd, $J = 7.8, 1.3$ Hz).

(參考例 4)

【0056】 化合物 II-009 及 I-009 之合成



步驟 1 化合物 II-009 之合成

將化合物 3e(136mg、0.366mmol)溶解於二氯甲烷(4.0mL)，於 -78°C 冷卻。加入 mCPBA(96.0mg、0.403mmol)，慢慢昇溫至室溫。反應完成後加入 5% 硫代硫酸鈉水溶液及飽和碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取 2 次。以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸餾除去溶劑。獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)精製，獲得化合物 II-009(110mg，收率 77%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.46-1.55 (1H, m), 1.98-2.01 (1H, m), 2.07-2.15 (1H, m), 2.34-2.38 (1H, m), 3.40 (1H, d, $J = 12.3$ Hz), 3.80 (1H, d, $J = 12.3$ Hz), 4.02 (1H, s), 4.24 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.35-4.41 (2H, m), 7.52-7.54 (3H, m), 7.60-7.62 (2H, m).

步驟 2 化合物 I-009 之合成

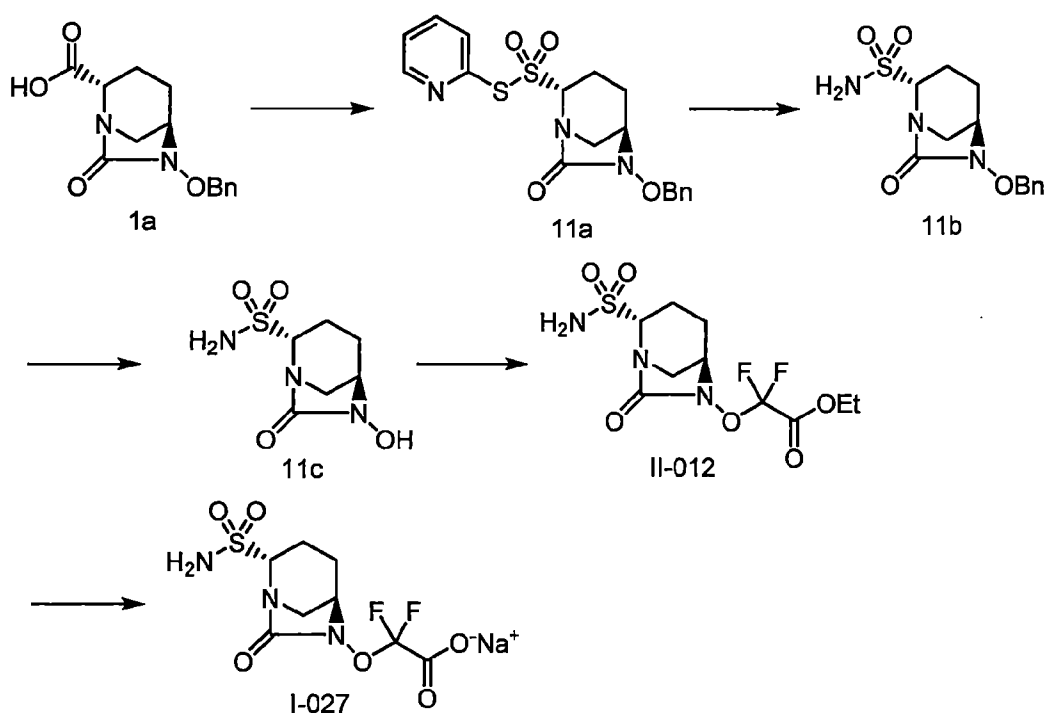
將化合物 II-009(23.3mg、0.060mmol)溶解於四氫呋喃/水($v/v=2/1$)(1.5mL)，冰冷之。加入 1.0mol/L 氫氧化鈉水溶液(0.060mL)，於 0°C 攪拌 30 分鐘。加入二異丙

醚，分液後將水層以逆相管柱層析(ODS)(水-乙腈)精製，獲得 I-009(20.9mg，收率 91%)。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1.95-1.93 (1H, m), 2.13-2.06 (2H, m), 2.33-2.26 (1H, m), 3.36 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 3.46 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 4.20 (1H, s), 4.51 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.70-7.66 (3H, m), 7.77 (2H, d, $J = 6.3$ Hz).

(實施例 11)

【0057】 化合物 II-012 及 I-027 之合成



步驟 1 化合物 11a 之合成

於氮氣大氣下將化合物 1a(10.00g、36.2mmol)溶解於二氯甲烷(50mL)，加入 2-側氧基-[1,4,2]嘔噻啶并[2,3-a]吡啶-4-鎘氯化物(8.24g、43.4mmol)、三乙胺(7.53ml、54.3mmol)，於遮光下於室溫攪拌 1 小時，獲得溶液 A。另一方面，將於別的容器準備之二氯甲烷(200mL)於氮氣大

氣下，冷卻至於 -40°C ，添加液體亞硫酸(70mL)。將該溶液昇溫至 -10°C ，於光照射下滴加溶液 A。滴加完成後於光照射條件下邊昇溫至室溫邊攪拌 1 小時。於溶液中通過氫氣，除去液體亞硫酸及二氯甲烷後減壓蒸餾除去殘留之溶劑。獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)精製，獲得化合物 11a(1.18g，收率 8.0%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.79-1.84 (1H, m), 2.08-2.15 (1H, m), 2.17-2.25 (1H, m), 2.31-2.37 (1H, m), 3.13 (1H, d, $J = 12.3$ Hz), 3.46-3.47 (1H, m), 3.53 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 4.88 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 5.00 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 5.09 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.35-7.39 (6H, m), 7.74-7.79 (2H, m), 8.67 (1H, d, $J = 4.6$ Hz).

步驟 2 化合物 11b 之合成

於氫氣大氣下將化合物 11a(250mg、0.617mmol)溶解於四氫呋喃(2.5mL)、水(0.25mL)，加入苯硫酚鈉(91mg、0.617mmol、純度 90%)。於室溫攪拌 5 小時後於獲得之溶液中加入乙酸乙酯，以水萃取。水層以乙酸乙酯洗淨，將水溶液減壓濃縮至約 3mL。獲得之水溶液以水(9.8mL)、四氫呋喃(3.9mL)稀釋，於冰冷下加入乙酸鈉(127mg、1.543mmol)、羥基胺-O-磺酸(87mg、0.771mmol)。將混合液於室溫攪拌一晚後加入 10% 硫代硫酸鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取。有機層依序以 0.5N 鹽酸水溶液、8.4% 碳酸氫鈉水溶液、水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。過濾除去無機物，減壓濃縮之。獲得之殘渣以矽膠管柱層析

(己烷-乙酸乙酯)精製，獲得無色透明油之化合物 11b (128.5mg，收率 66.9%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.79-1.83 (1H, m), 2.06-2.33 (3H, m), 3.07 (1H, dt, $J = 12.1, 1.5$ Hz), 3.46 (1H, dd, $J = 5.5, 3.2$ Hz), 3.55 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 4.37 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 4.82 (2H, s), 4.88 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 5.01 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 7.38-7.42 (5H, m).

步驟 3 化合物 11c 之合成

使用化合物 11b(128.5mg、0.413mmol)，藉由與實施例 1 步驟 3 相同之方法，獲得化合物 11c(91mg，收率 100%)。

MS ($m+1$) = 222.12、保持時間：0.30 分

步驟 4 化合物 II-012 之合成

使用化合物 11c(91mg、0.413mmol)，藉由與實施例 1 步驟 4 相同之方法，獲得化合物 II-012(12.9mg，收率 9.1%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34-1.39 (3H, m), 1.57-1.88 (1H, m), 2.07-2.43 (3H, m), 3.34 (1H, d, $J = 12.3$ Hz), 3.75 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 4.08-4.10 (1H, m), 4.34-4.44 (3H, m), 5.00 (2H, s).

步驟 5 化合物 I-027 之合成

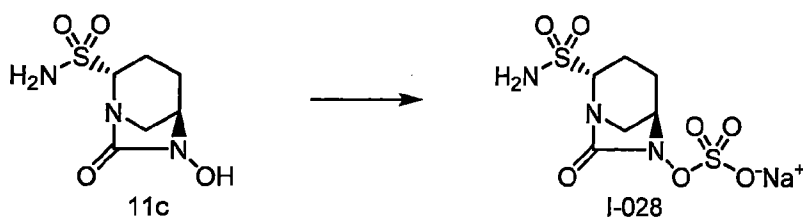
使用化合物 II-012(12.9mg、0.038mmol)，藉由與實施例 1 步驟 5 相同之方法，獲得化合物 I-027(5.6mg，收率 44.2%)。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 2.05-2.17 (2H, m), 2.26-2.30 (2H, m), 3.39-3.42 (1H, m), 3.71 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 4.22-4.25 (1H, br m), 4.64-4.67 (1H, m).

MS ($m+1$) = 316.98、保持時間：0.43 分

(實施例 12)

【0058】 化合物 I-028 之合成



步驟 1 化合物 I-028 之合成

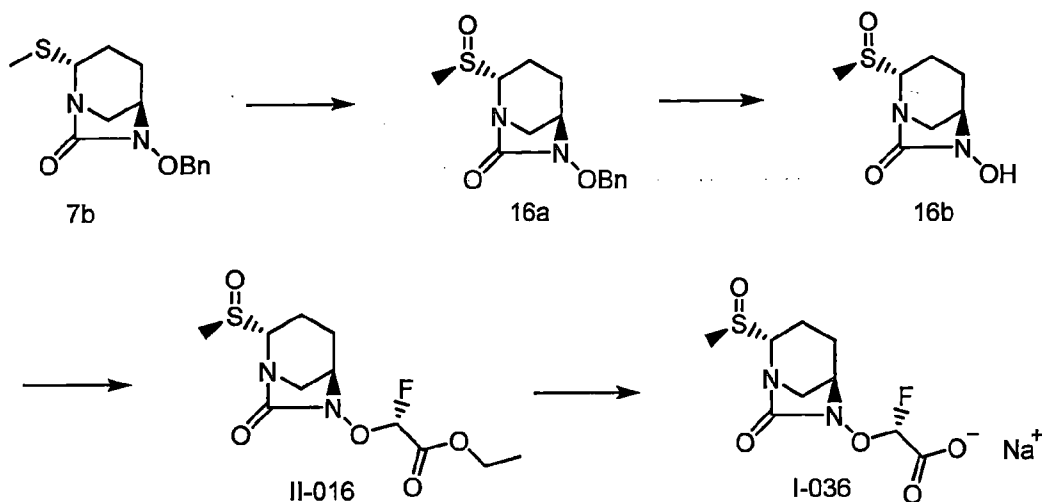
使用化合物 11c(119mg、0.538mmol)，藉由與參考例 2 步驟 1 相同之方法，獲得化合物 I-028(133.1mg，收率 76.5%)。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 2.04-2.10 (2H, m), 2.24-2.30 (2H, m), 3.41 (1H, dd, $J = 12.0; 2.1$ Hz), 3.72 (1H, d, $J = 12.3$ Hz), 4.29-4.32 (1H, br m), 4.60 (1H, t, $J = 8.1$ Hz).

MS ($m-1$) = 299.99、保持時間：0.29 分

(實施例 16)

【0059】 化合物 II-016、I-036 之合成



步驟 1 化合物 16a 之合成

將化合物 7b(508mg、1.83mmol)溶解於二氯甲烷(10mL)。將溶液於 -78°C 冷卻，加入 72% 含水 Mcpba (459mg、1.92mmol)，於 -78°C 攪拌 1 小時。於反應溶液中加入 10% 硫代硫酸鈉水溶液及 5% 碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取 3 次。以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸餾除去溶劑，獲得之殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯-甲醇)精製，獲得化合物 16a(360mg，收率 67%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.73-1.83 (1H, m), 2.10-2.15 (2H, m), 2.33-2.42 (1H, m), 2.67 (3H, s), 3.02 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 3.18 (1H, d, $J = 11.9$ Hz), 3.40-3.41 (1H, m), 4.02 (1H, dd, $J = 7.6, 4.5$ Hz), 4.90 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 5.03 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 7.38-7.41 (5H, m).

步驟 2 化合物 16b 之合成

將化合物 16a(630mg、2.14mmol)溶解於甲醇(63mL)，加入 5% 鈰碳(4.56g、2.14mmol)，於 1 氣壓氫大氣下，於室溫攪拌 1 小時。將反應溶液以矽藻土過濾後減壓蒸餾除

去溶劑，獲得化合物 16b(403mg，收率 92%)。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1.96-1.99 (1H, m), 2.15-2.20 (2H, m), 2.34-2.37 (1H, m), 2.79 (3H, s), 3.29-3.38 (2H, m), 3.95-3.95 (1H, m), 4.21 (1H, t, $J = 5.9$ Hz).

步驟 3 化合物 II-016 之合成

將化合物 16b(3.50g、17.1mmol)溶解於 DMF(70mL)，於 -35°C 加入 (R)-2-溴-2-氟乙酸乙酯(3.81g、20.6mmol)、碳酸鉀(2.84g、20.6mmol)，於 -20°C 攪拌 3 小時。於反應溶液中加入乙酸乙酯、10%檸檬酸水溶液，以乙酸乙酯萃取 4 次後減壓蒸餾除去有機溶劑，獲得之殘渣以 ODS 管柱層析(水-乙腈)精製，獲得化合物 II-016(2.26g，收率 43%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.94-2.02 (1H, m), 2.11-2.29 (2H, m), 2.39-2.48 (1H, m), 2.68 (3H, s), 3.20 (1H, d, $J = 12.1$ Hz), 3.36 (1H, d, $J = 12.1$ Hz), 4.06-4.11 (2H, m), 4.29-4.35 (2H, m); 5.88 (1H, d, $J = 52.5$ Hz).

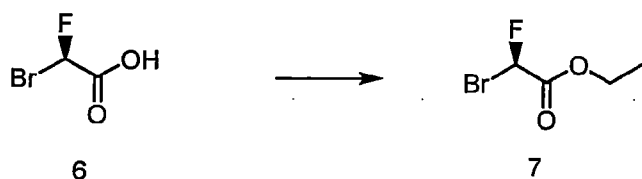
步驟 4 化合物 I-036 之合成

使用化合物 II-016(100mg、0.324mmol)，藉由與實施例 1 步驟 5 相同之方法，獲得化合物 I-036(97.0mg，收率 89%)。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1.98-2.07 (1H, m), 2.16-2.22 (2H, m), 2.33-2.37 (1H, m), 2.78 (3H, s), 3.32 (1H, d, $J = 12.1$ Hz), 3.44 (1H, d, $J = 12.1$ Hz), 4.23-4.26 (1H, m), 4.33 (1H, t, $J = 6.3$ Hz), 5.82 (1H, d, $J = 58.9$ Hz).

【0060】 (參考例 18)

中間體之合成(3)：化合物 7 之合成

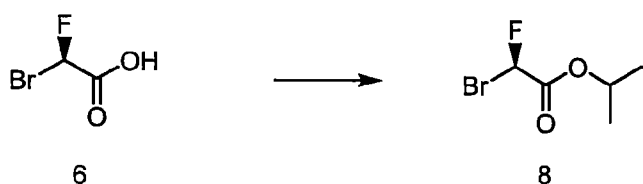


步驟 1 化合物 7 之合成

將化合物 6(Tetrahedron : Asymmetry, 2002, 13, 975.) (17.6g、112mmol)溶解於二氯甲烷(225mL)，於冰冷下加入乙醇(32.7mL、560mmol)、WSCD HCl(23.6g、123mmol)，於 0°C 攪拌 30 分鐘。有機層以 0.3mol/L 硫酸水溶液、水洗淨，以硫酸鈉乾燥。減壓蒸餾除去溶劑，獲得化合物 7 (21.4g，收率 100%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.36 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.57 (1H, d, $J = 50.6$ Hz).

【0061】 中間體之合成(4)：化合物 8 之合成



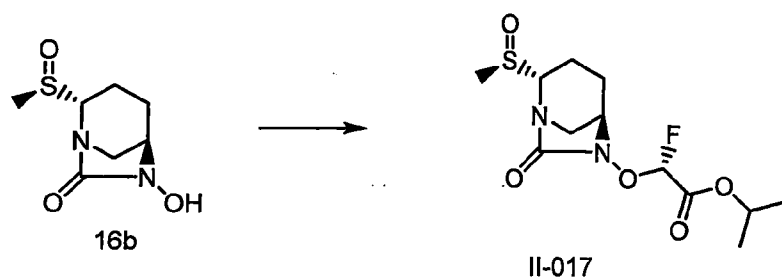
步驟 1 化合物 8 之合成

使用化合物 6(4.71g、30.0mmol)，進行與中間體之合成(3)步驟 1 相同之操作，獲得化合物 8(5.85g，收率 98%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (3H, d, $J = 2.6$ Hz), 1.34 (3H, d, $J = 2.6$ Hz), 5.13-5.22 (1H, m), 6.53 (1H, d, $J = 50.8$ Hz).

(實施例 19)

【0062】 化合物 II-017 之合成



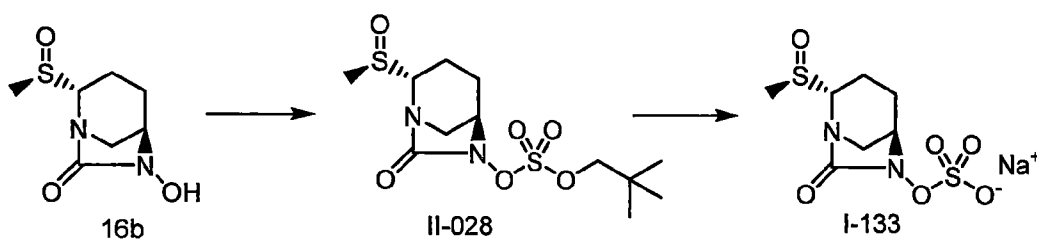
步驟 1 化合物 II-017 之合成

使用化合物 16b(3.50g、17.1mmol)，進行與實施例 1 步驟 4 相同之操作，獲得化合物 II-017(2.66g，收率 48%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.33 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.96-2.00 (1H, m), 2.11-2.28 (2H, m), 2.42-2.45 (1H, m), 2.68 (3H, s), 3.19 (1H, d, $J = 12.3$ Hz), 3.36 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 4.06-4.11 (2H, m), 5.11-5.19 (1H, m), 5.85 (1H, d, $J = 52.3$ Hz).

(實施例 24)

【0063】 化合物 II-028、I-133 之合成



步驟 1 化合物 II-028 之合成

將化合物 16b(200mg、0.979mmol)懸濁於四氫呋喃(4mL)，於氮氣大氣下冰冷之，加入三乙胺(0.190mL、1.37mmol)、氯磺酸新戊酯(0.218mL，1.37mmol)，於室溫攪拌整晚。於反應溶液中加入乙酸乙酯、水，以乙酸乙酯萃取 2 次後將有機層以飽和食鹽水洗淨。有機層以無水硫

酸鎂乾燥，減壓蒸餾除去溶劑。殘渣中加入己烷／二異丙醚，粉末化，濾取獲得之粉末，獲得化合物 II-028 (42.3mg，收率 12%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00 (9H, s), 2.08-1.99 (1H, m), 2.11-2.29 (2H, m), 2.43-2.52 (1H, m), 2.69 (3H, s), 3.34 (1H, d, $J = 12.1$ Hz), 3.45 (1H, d, $J = 12.1$ Hz), 4.10 (1H, dd, $J = 7.3, 5.1$ Hz), 4.18 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 4.26 (1H, br s), 4.42 (1H, d, $J = 8.8$ Hz).

MS=355 (M+H)、保持時間：1.80 min.

步驟 2 化合物 I-133 之合成

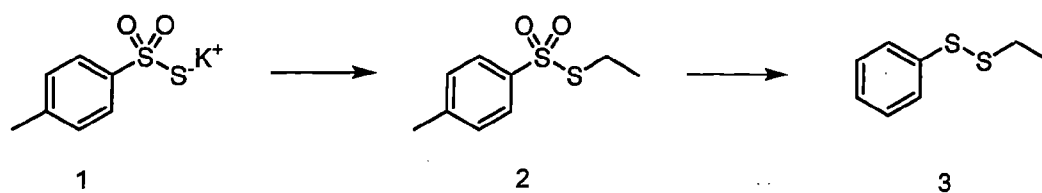
將化合物 II-028(286mg、0.807mmol)溶解於二甲基甲醯胺(2.9mL)，於氮氣大氣下加入 5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-硫醇鈉鹽(187mg，1.21mmol)，於室溫攪拌 5 小時後於 5 °C 庫靜置整晚。將反應液於減壓下濃縮至乾固，將獲得之殘渣溶解於水／乙腈。於獲得之溶液中加入 HP20SS 濃縮後，HP20SS 接著藉由連結 ODS 之管柱層析精製。只以水洗提，收集含有所期望化合物之區分，減壓下濃縮後進行凍結乾燥，獲得化合物 I-133(188mg，收率 76%)。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 2.01-2.07 (1H, m), 2.13-2.21 (2H, m), 2.42-2.29 (1H, m), 2.80 (3H, s), 3.35-3.49 (2H, m), 4.27-4.35 (2H, m).

MS=285 (M+H)、保持時間：0.25 min.

【0064】 (參考例 25)

中間體之合成(1)：化合物 3 之合成



步驟 1 化合物 2 之合成

將化合物 1(10.0g、44.2mmol)溶解於(50mL)，加入碘乙烷(5.36mL，66.3mmol)，於室溫攪拌 1 小時。於反應溶液中加入乙酸乙酯，以水洗淨 2 次後以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸餾除去溶劑。獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)精製，獲得化合物 2(9.49g，收率 99%)。

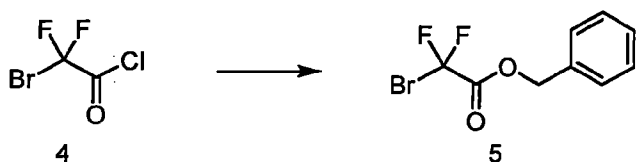
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.45 (3H, s), 3.01 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 7.34 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.82 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).

步驟 2 化合物 3 之合成

將化合物 2(9.49g、43.9mmol)溶解於乙腈/水(v/v=2/1)(75mL)，加入苯硫酚鈉(6.76g、46.1mmol)，於室溫攪拌 2 小時。反應完成後加入飽和食鹽水，以乙酸乙酯萃取 2 次後以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸餾除去溶劑。獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)精製，獲得化合物 3(6.78g，收率 91%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.75 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 7.21 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.32 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.54 (2H, d, $J = 7.4$ Hz).

【0065】 中間體之合成(2)：化合物 5 之合成

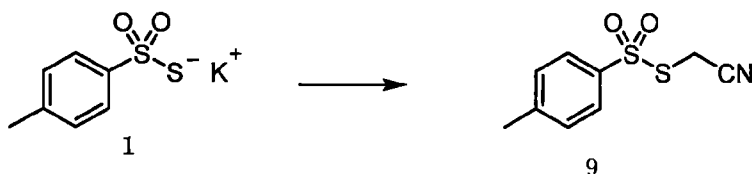


步驟 1 化合物 5 之合成

將化合物 4(3.00g、15.5mmol)溶解於二乙醚(30mL)，於冰冷下加入苯甲醇(1.69mL、16.3mmol)、三乙胺(3.23mL、23.3mmol)，於 0°C 攪拌 1 小時。於反應溶液中加入水，以二乙醚萃取 2 次後以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸餾除去溶劑。獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)精製，獲得化合物 5(2.44g，收率 59%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.36 (2H, s), 7.38-7.40 (5H, m).

【0066】 中間體之合成(3)：化合物 9 之合成



步驟 1 化合物 9 之合成

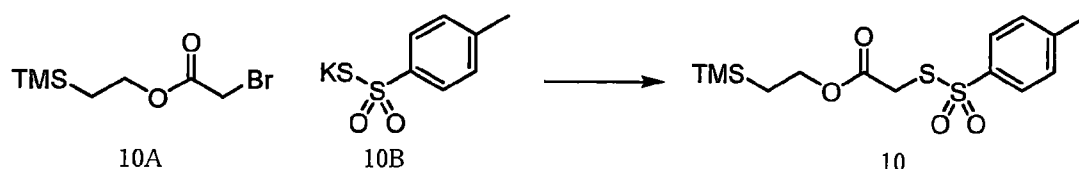
將化合物 1(10.0g、44.2mmol)溶解於 DMF(50mL)，加入溴乙腈(5.30g、44.2mmol)，於室溫攪拌 1 小時。於反應溶液中加入水，以乙酸乙酯萃取 2 次。有機層以水洗淨 2 次，以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸餾除去溶劑。獲得之固體以二異丙酯(diisopropyl ester)洗淨，獲得化合物 9(5.93g，收率 59%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.48 (3H, s), 3.87 (2H, s), 7.41 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.87 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

(實施例 26)

【0067】 化合物 I-095 之合成

【0068】 中間體之合成 化合物 10 之合成

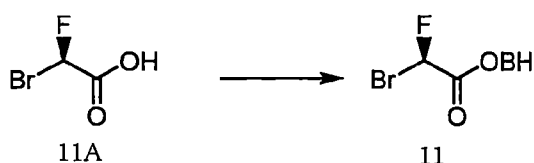


步驟 1 化合物 10 之合成

將化合物 10A(116g、493mmol、JACS.2008, 130, 14942) 溶解於 DMF(826mL)，於氮氣大氣下冰冷之，加入化合物 10B(106g，469mmol)。於 50°C 攪拌 1.5 小時。將反應溶液放冷至室溫後加入乙酸乙酯、水，以乙酸乙酯萃取 2 次後將有機層以水、飽和食鹽水洗淨。有機層以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸餾除去溶劑。獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)精製、濃縮，獲得化合物 10(115g，收率 67%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.03 (9H, s), 0.89-0.94 (2H, m), 2.45 (3H, s), 3.78 (2H, s), 4.07-4.11 (2H, m), 7.35 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.82 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).

【0069】 中間體之合成 化合物 11 之合成



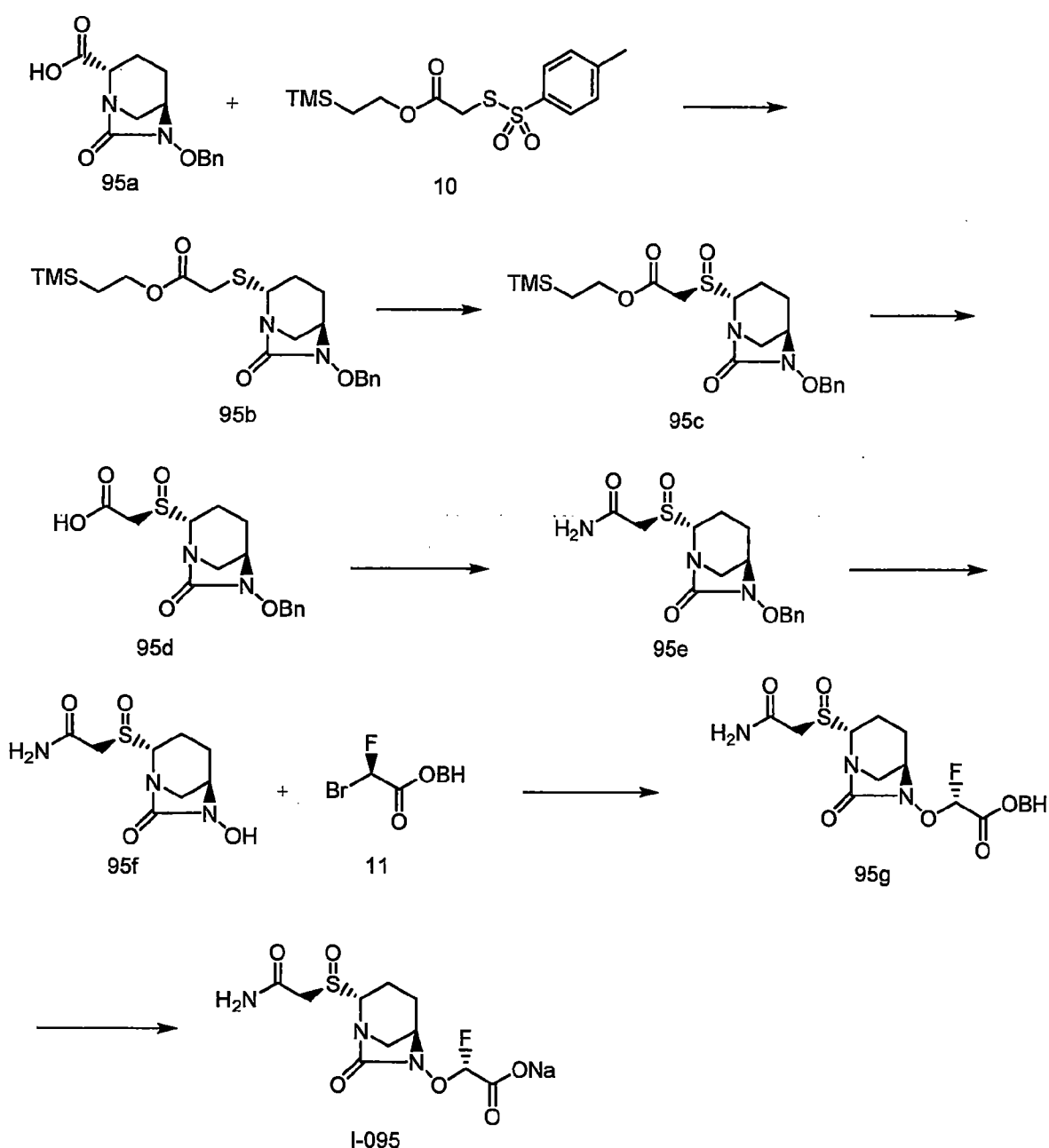
步驟 1 化合物 11 之合成

將化合物 11A(82g、383mmol)溶解於二氯甲烷(1L)，

於 -20°C 冷卻後加入二苯基重氮甲烷 (86g, 440mmol) 之二氯甲烷 (200ml) 溶液。於 -20°C 攪拌 15 分鐘後減壓蒸餾除去溶劑。獲得之殘渣以矽膠管柱層析 (己烷-乙酸乙酯) 精製、濃縮，獲得化合物 11 (109g, 收率 88%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.66 (1H, d, $J = 50.4$ Hz), 6.98 (1H, s), 7.31-7.37 (10H, m).

【0070】 化合物 I-095 之合成



步驟 1 化合物 95b 之合成

使用化合物 95a(30g、109mmol)及化合物 10(113g、326mmol)，藉由與實施例 1 步驟 1 相同之方法，獲得化合物 95b(21.5g，收率 47%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.04 (9H, s), 1.00-1.04 (2H, m), 1.60-1.69 (2H, m), 1.94-2.01 (1H, m), 2.25-2.35 (1H, m), 2.79-2.83 (1H, m), 3.25 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 3.32-3.34 (1H, m), 3.47 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 3.73 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 4.18-4.23 (2H, m), 4.76 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.90 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 5.04 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 7.34-7.44 (5H, m).

步驟 2 化合物 95c 之合成

使用化合物 95b(21.3g、50.4mmol)，藉由與實施例 16 步驟 1 相同之方法，獲得化合物 95c(18.7g，收率 85%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.05 (9H, s), 1.02-1.07 (2H, m), 1.60-1.62 (1H, m), 1.74-1.83 (1H, m), 2.11-2.21 (2H, m), 2.30-2.39 (1H, m), 3.02 (1H, d, $J = 11.9$ Hz), 3.15 (1H, d, $J = 11.9$ Hz), 3.39-3.41 (1H, m), 3.65 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 3.99 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 4.24-4.33 (2H, m), 4.89 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 5.03 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 7.37-7.42 (5H, m).

步驟 3 化合物 95d 之合成

將化合物 95c(1.0g、2.28mmol)溶解於四氫呋喃(5ml)，冰冷後加入 TBAF 之 1mol/L 四氫呋喃溶液(3.42ml、3.42mmol)，於室溫攪拌 2 小時。於反應溶液中加入乙酸乙酯、10%檸檬酸水溶液、食鹽，以乙酸乙酯萃取 2 次後將

有機層以飽和食鹽水洗淨。有機層以無水硫酸鎂乾燥，減壓蒸餾除去溶劑，獲得粗生成物之化合物 95d(1.22g，收率 158%)。化合物 95d 不經精製，於下一步驟中使用。

步驟 4 化合物 95e 之合成

將化合物 95d(1.00g、相當於 1.87mmol)溶解於二氯甲烷(20ml)，加入 HOBt(479mg、3.55mmol)、28% 胺水(0.40ml、5.91mmol)、EDC(680mg、3.55mmol)，於室溫攪拌 2 小時。於反應溶液中加入二氯甲烷、10% 檸檬酸水溶液、食鹽，以二氯甲烷萃取 2 次後將有機層以加入食鹽之飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨。有機層以無水硫酸鎂乾燥，減壓蒸餾除去溶劑。獲得之殘渣以矽膠管柱層析(己烷-乙酸乙酯)精製、濃縮後以乙酸異丙酯及二異丙醚進行粉末化，獲得化合物 95e(448.8mg，收率 71%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.74-1.84 (1H, m), 2.12-2.36 (3H, m), 3.04 (1H, d, $J = 12.7$ Hz), 3.10 (1H, d, $J = 12.7$ Hz), 3.41 (1H, br s), 3.57 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 3.86 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 4.29-4.32 (1H, m), 4.89 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 5.03 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 5.54 (1H, br s), 6.57 (1H, br s), 7.37-7.43 (5H, m).

步驟 5 化合物 95f 之合成

將化合物 95e(448.8mg、1.33mmol)溶解於 DMF/ 甲醇 ($v/v=1/1$)(10mL)，加入氫氧化鈾(93mg、0.067mmol)、DABCO(2.98mg、0.027mmol)，於 1 氣壓氫大氣下，於室溫攪拌 1 小時。加入氫氧化鈾(374mg、0.266mmol)，於

1 氣壓氫大氣下，於室溫再攪拌 1 小時。加入氫氧化鈮(374mg、0.266mmol)，於 1 氣壓氫大氣下，於室溫再攪拌 1 小時。將反應溶液以矽藻土過濾後將溶劑減壓蒸餾除去至成為約 5g 之溶液，獲得化合物 95f 之溶液。化合物 95f 不經精製，於下一個步驟使用。

步驟 6 化合物 95g 之合成

於化合物 95f 之溶液(約 5g、相當於 1.33mmol)中加入化合物 11(473mg、1.46mmol)之 DMF(5ml)溶液。冰冷之，加入 DBU(0.20ml、1.33mmol)，於冰冷下攪拌 10 分鐘。於反應溶液中加入乙酸乙酯、2mol/L 鹽酸(2ml、4mmol)、水，以乙酸乙酯萃取 2 次後將有機層以水、飽和食鹽水洗淨。有機層以無水硫酸鎂乾燥，減壓蒸餾除去溶劑。獲得之殘渣以矽膠管柱層析(乙酸乙酯-甲醇)精製、濃縮，獲得化合物 95g(510mg，收率 78%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.88-1.97 (1H, m), 2.13-2.35 (3H, m), 2.67 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 3.09 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 3.53 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 3.80 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 3.99 (1H, br s), 4.35 (1H, t, $J = 6.3$ Hz), 5.56 (1H, s), 5.98 (1H, d, $J = 53.2$ Hz), 6.53 (1H, s), 6.95 (1H, s), 7.28-7.41 (10H, m).

步驟 7 化合物 I-095 之合成

使用化合物 95g(510mg、1.04mmol)，藉由與實施例 1 步驟 5 相同之方法，獲得化合物 I-095(261mg，收率 73%)。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 2.04-2.08 (1H, m), 2.16-2.26 (2H, m), 2.32-2.39 (1H, m), 3.33 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 3.42 (1H, d, J

= 12.4 Hz), 4.26 (1H, s), 4.58 (1H, t, J = 6.3 Hz), 5.81 (1H, d, J = 58.6 Hz).

MS(m+1)=325, 保持時間：0.25 分

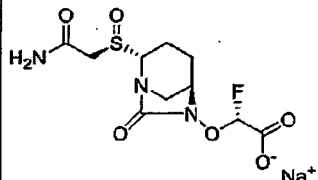
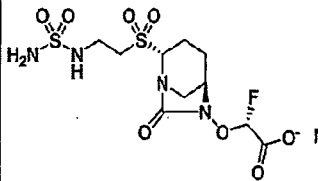
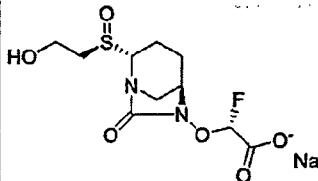
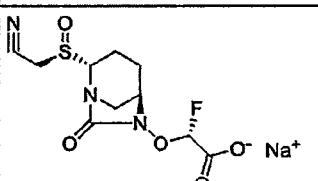
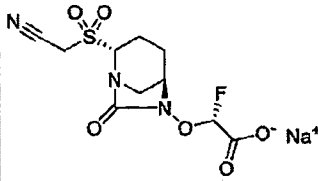
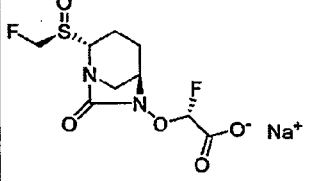
元素分析：C₁₀H₁₃FN₃O₆SNa(H₂O)_{1.5}(NaHCO₃)_{0.07}

計算值：C,31.98; H,4.28; F,5.02; N,11.11; S,8.48; Na,6.50 (%)

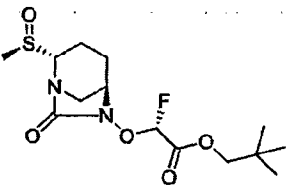
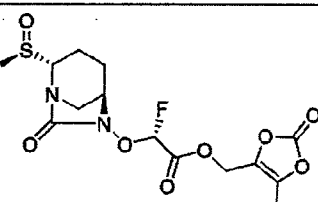
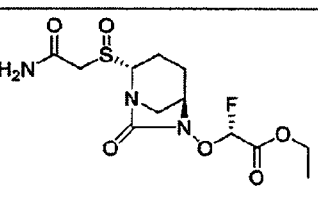
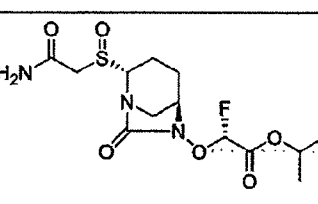
實測值：C,32.03; H,4.27; F,4.92; N,11.30; S,8.08; Na,6.49 (%)

【0071】 以通常之製造法及實施例中記載之方法為基準，獲得以下之化合物。構造及物性(LC/MS 值及/或 NMR)示於以下之表。於以下之表中，「min」係指分鐘(minutes)。

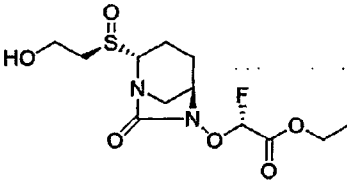
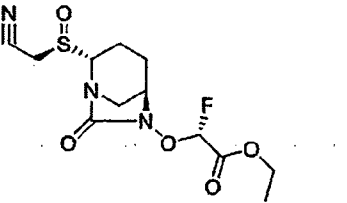
【0072】 [表 1]

實施例 編號	構造式	NMR	MS	保持時間 (min)	評論
I-095		$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 2.01-2.41 (4H, m), 3.33 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 3.42 (1H, d, $J = 12.3$ Hz), 3.85 (1H, s), 4.26 (1H, s), 4.59 (1H, t, $J = 6.5$ Hz), 5.82 (1H, d, $J = 58.6$ Hz).	324	0.3	
I-118		$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 2.11-2.15 (3H, m), 2.32-2.38 (1H, m), 3.36 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 3.58-3.80 (5H, m), 4.25-4.27 (1H, m), 4.76-4.84 (1H, m), 5.80 (1H, d, $J = 58.6$ Hz).	405	0.46	
I-122		$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 1.97-2.12 (1H, m), 2.12-2.28 (2H, m), 2.34 (1H, m), 3.06 (1H, m), 3.33 (2H, m), 3.47 (1H, d, $J = 12.3$ Hz), 4.07 (2H, m), 4.25 (1H, m), 4.49 (1H, m), 5.82 (1H, d, $J = 58.6$ Hz).	311	0.27	
I-125		$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 2.06-2.10 (1H, m), 2.18-2.44 (3H, m), 3.34-3.37 (2H, m), 4.26-4.28 (1H, m), 4.59 (1H, t, $J = 6.7$ Hz), 5.82 (1H, d, $J = 58.5$ Hz).	306	0.46	
I-126		$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 2.07-2.26 (3H, m), 2.36-2.42 (1H, m), 3.38-3.40 (1H, m), 3.66 (1H, d, $J = 12.5$ Hz), 4.27-4.30 (1H, m), 5.05 (1H, t, $J = 8.5$ Hz), 5.80 (1H, d, $J = 58.5$ Hz).	322	0.69	
I-129		$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 2.04-2.11 (1H, m), 2.17-2.39 (3H, m), 3.34 (1H, d, $J = 12.3$ Hz), 3.45 (1H, dd, $J = 12.4, 5.0$ Hz), 4.26-4.28 (1H, m), 4.62-4.73 (1H, m), 5.61 (1H, dd, $J = 24.0, 10.0$ Hz), 5.73 (1H, dd, $J = 25.2, 10.0$ Hz), 5.82 (1H, d, $J = 58.4$ Hz).	299	0.27	

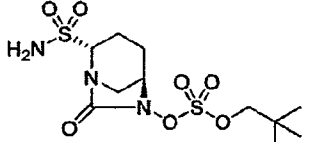
【0073】 [表 2]

實施例編號	構造式	NMR	MS	保持時間 (min)	評論
II-020		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.98 (9H, s), 1.96-2.01 (1H, m), 2.11-2.29 (2H, m), 2.39-2.48 (1H, m), 2.68 (3H, s), 3.19 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.37 (1H, d, J = 12.2 Hz), 3.90 (1H, d, J = 10.4 Hz), 3.98 (1H, d, J = 10.4 Hz), 4.07-4.12 (2H, m), 5.91 (1H, d, J = 52.7 Hz).	351	1.51	
II-021		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.99-2.02 (1H, m), 2.11-2.26 (5H, m), 2.36-2.45 (1H, m), 2.69 (3H, s), 3.19 (1H, d, J = 12.2 Hz), 3.36 (1H, d, J = 12.2 Hz), 4.04-4.09 (2H, m), 4.99 (1H, d, J = 13.8 Hz), 5.04 (1H, d, J = 13.8 Hz), 5.93 (1H, d, J = 51.3 Hz).	393	0.93	
II-022		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.00 (1H, m), 2.14-2.32 (2H, m), 2.37 (1H, m), 3.23 (1H, m), 3.27 (1H, d, J = 12.1 Hz), 3.57 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.84 (1H, d, J = 14.0 Hz), 4.08 (1H, m), 4.32 (2H, m), 4.40 (1H, m), 5.62 (1H, s), 5.87 (1H, d, J = 52.3 Hz), 6.56 (1H, s).	352	0.9	
II-023		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.33 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.00 (1H, m), 2.15-2.31 (2H, m), 2.37 (1H, m), 3.21 (1H, m), 3.27 (1H, d, J = 12.2 Hz), 3.56 (1H, d, J = 14.2 Hz), 3.84 (1H, d, J = 14.2 Hz), 4.09 (1H, m), 4.39 (1H, m), 5.14 (1H, sept, J = 6.3 Hz), 5.57 (1H, s), 5.84 (1H, d, J = 52.3 Hz), 6.53 (1H, s).	366	0.96	

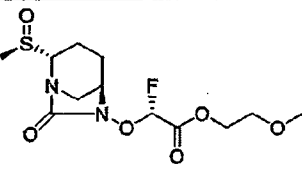
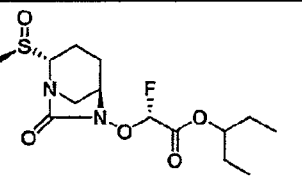
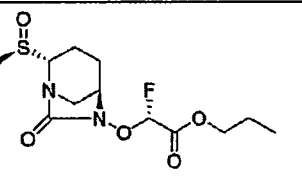
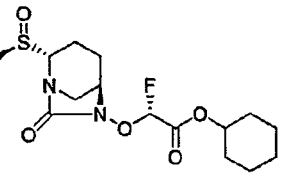
【0074】 [表 3]

II-024		¹ H-NMR (MeOD) δ: 1.30 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.97-2.21 (3H, m), 2.35-2.40 (1H, m), 2.88 (1H, dt, J = 13.5, 4.2 Hz), 3.17-3.23 (2H, m), 3.47 (1H, d, J = 12.2 Hz), 3.99 (2H, dd, J = 7.3, 4.3 Hz), 4.07-4.10 (1H, m), 4.22-4.33 (2H, m), 4.35-4.38 (1H, m), 6.05 (1H, d, J = 53.8 Hz).	339	0.79	
II-026		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.34 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.97-2.06 (1H, m), 2.28-2.37 (3H, m), 3.22-3.27 (2H, m), 3.74 (1H, d, J = 16.2 Hz), 3.98 (1H, d, J = 16.2 Hz), 4.10-4.12 (1H, m), 4.28-4.36 (2H, m), 4.42 (1H, t, J = 6.8 Hz), 5.87 (1H, d, J = 52.0 Hz).	334	1.04	

【0075】 [表 4]

實施例 編號	構造式	NMR	MS	保持時間 (min)	評論
II-030		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.00 (9H, s), 2.03-2.39 (4H, m), 3.41-3.37 (1H, m), 3.78 (1H, d, J = 12.5 Hz), 4.16 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.30 (1H, dd, J = 5.5, 2.6 Hz), 4.37 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.43-4.47 (1H, m), 4.76 (2H, br s).	372	2.00	

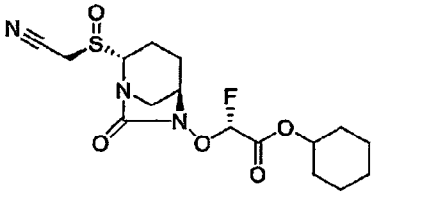
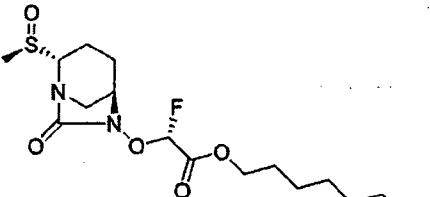
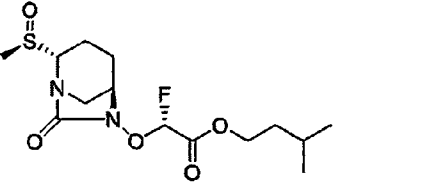
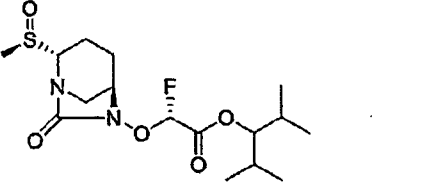
【0076】 [表 5]

實施例 編號	構造式	NMR	MS	保持時間 (min)	評論
II-031		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl ₃) δ : 1.98-2.00 (1H, m), 2.16-2.23 (2H, m), 2.39-2.46 (1H, m), 2.67 (3H, s), 3.20 (1H, d, J = 11.6 Hz), 3.35 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.37 (3H, s), 3.63 (2H, t, J = 4.4 Hz), 4.05-4.11 (2H, m), 4.34-4.47 (2H, m), 5.92 (1H, d, J = 52.3 Hz).	379	0.77	
II-032		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl ₃) δ : 0.89-0.91 (6H, m), 1.63-1.67 (4H, m), 1.96-2.01 (1H, m), 2.11-2.29 (2H, m), 2.40-2.45 (1H, m), 2.67 (3H, s), 3.18 (1H, d, J = 12.1 Hz), 3.37 (1H, d, J = 12.1 Hz), 4.08-4.13 (2H, m), 4.86-4.93 (1H, m), 5.88 (1H, d, J = 52.8 Hz).	351	1.53	
II-033		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl ₃) δ : 0.97 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.71-1.75 (2H, m), 1.96-2.00 (1H, m), 2.11-2.29 (2H, m), 2.39-2.48 (1H, m), 2.68 (3H, s), 3.20 (1H, d, J = 12.1 Hz), 3.36 (1H, d, J = 12.1 Hz), 4.06 (1H, s), 4.10 (1H, dd, J = 7.5, 4.9 Hz), 4.21 (2H, t, J = 6.8 Hz), 5.88 (1H, d, J = 52.5 Hz).	323	1.15	
II-035		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl ₃) δ : 1.24-1.56 (6H, m), 1.75-1.78 (2H, m), 1.90-1.98 (3H, m), 2.11-2.28 (2H, m), 2.39-2.48 (1H, m), 2.68 (3H, s), 3.18 (1H, d, J = 12.1 Hz), 3.36 (1H, d, J = 12.1 Hz), 4.07-4.11 (2H, m), 4.86-4.93 (1H, m), 5.86 (1H, d, J = 52.3 Hz).	363	1.57	

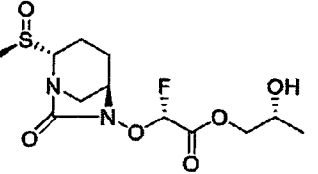
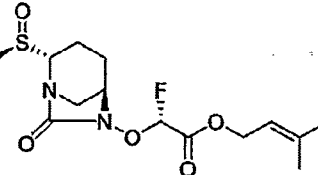
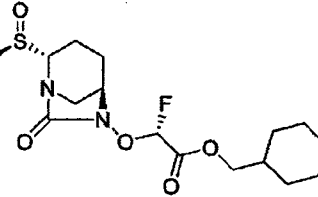
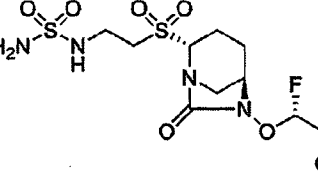
【0077】 [表 6]

II-036		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.24-1.50 (6H, m), 1.74-2.03 (5H, m), 2.17-2.41 (3H, m), 3.18-3.23 (1H, m), 3.27 (1H, d, J = 12.2 Hz), 3.55 (1H, d, J = 14.2 Hz), 3.84 (1H, d, J = 14.2 Hz), 4.09 (1H, br s), 4.37-4.40 (1H, m), 4.85-4.92 (1H, m), 5.53 (1H, br s), 5.86 (1H, d, J = 52.3 Hz), 6.52 (1H, br s).	406	1.42	
II-037		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.51 (9H, s), 1.93-2.02 (1H, m), 2.11-2.28 (2H, m), 2.39-2.47 (1H, m), 2.69 (3H, s), 3.16-3.19 (1H, m), 3.36 (1H, d, J = 12.2 Hz), 4.07-4.11 (2H, m), 5.78 (1H, d, J = 52.7 Hz).	281	1.26	
II-038		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.72-1.82 (2H, m), 1.93-2.03 (3H, m), 2.13-2.18 (1H, m), 2.22-2.28 (1H, m), 2.42-2.48 (1H, m), 2.67 (3H, s), 3.19-3.22 (1H, m), 3.38-3.39 (1H, m), 3.53-3.58 (2H, m), 3.92-3.96 (2H, m), 4.07-4.10 (2H, m), 5.07-5.12 (1H, m), 5.78-5.92 (1H, m).	365	0.88	
II-041		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.90 (3H, t, J = 6.6 Hz), 1.34-1.35 (4H, m), 1.67-1.71 (2H, m), 1.96-2.00 (1H, m), 2.11-2.27 (2H, m), 2.39-2.47 (1H, m), 2.67 (3H, s), 3.19 (1H, d, J = 11.9 Hz), 3.36 (1H, d, J = 12.1 Hz), 4.04-4.06 (1H, m), 4.10 (1H, t, J = 6.2 Hz), 4.24 (2H, t, J = 6.8 Hz), 5.87 (1H, d, J = 52.8 Hz).	351	1.59	

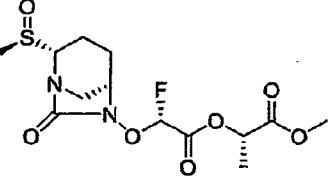
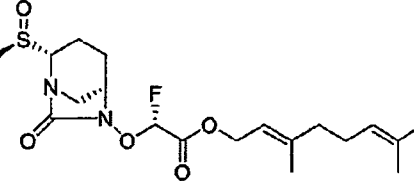
【0078】 [表 7]

II-044		<p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.22-1.51 (6H, m), 1.75-2.03 (5H, m), 2.23-2.42 (3H, m), 3.19-3.27 (2H, m), 3.73 (1H, d, J = 16.2 Hz), 3.99 (1H, d, J = 16.2 Hz), 4.12 (1H, br s), 4.41 (1H, t, J = 6.8 Hz), 4.86-4.93 (1H, m), 5.86 (1H, d, J = 52.2 Hz).</p>	388	1.71	
II-045		<p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.88 (3H, t, J = 6.7 Hz), 1.27-1.32 (10H, m), 1.66-1.73 (2H, m), 1.94-2.02 (1H, m), 2.11-2.28 (2H, m), 2.39-2.47 (1H, m), 2.68 (3H, s), 3.19 (1H, d, J = 11.9 Hz), 3.36 (1H, d, J = 12.1 Hz), 4.04-4.07 (1H, m), 4.10 (1H, dd, J = 7.5, 4.9 Hz), 4.24 (2H, t, J = 6.8 Hz), 5.87 (1H, d, J = 52.5 Hz).</p>	393	2.18	
II-047		<p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 5.87 (1H, d, J = 52.6 Hz), 4.33-4.23 (2H, m), 4.10 (2H, dd, J = 7.2, 4.8 Hz), 4.07-4.03 (2H, m), 3.37 (1H, d, J = 12.0 Hz), 3.21-3.18 (1H, m), 2.68 (3H, s), 2.47-2.39 (1H, m), 2.28-2.11 (2H, m), 2.02-1.94 (1H, m), 1.76-1.66 (1H, m), 1.62-1.57 (2H, m), 0.93 (6H, d, J = 6.5 Hz).</p>	351	1.52	
II-048		<p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.88-0.91 (12H, m), 1.93-2.03 (3H, m), 2.13-2.19 (1H, m), 2.23-2.29 (1H, m), 2.41-2.47 (1H, m), 2.67 (3H, s), 3.16-3.19 (1H, m), 3.37-3.40 (1H, m), 4.10-4.13 (2H, m), 4.73 (1H, t, J = 6.2 Hz), 5.89 (1H, d, J = 53.8 Hz).</p>	379	1.85	

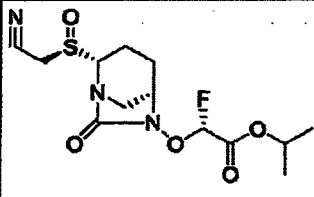
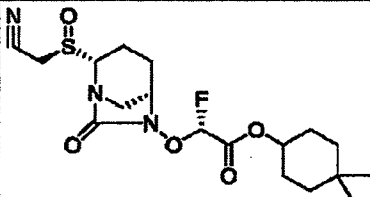
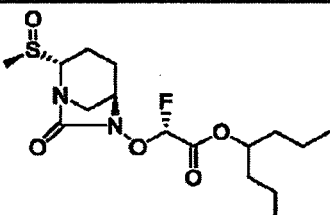
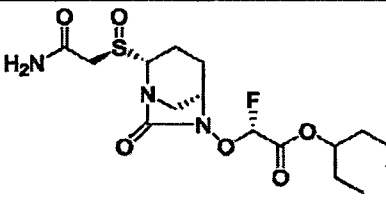
【0079】 [表 8]

II-049		¹ H-NMR (D ₂ O) δ: 1.22 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.99 (1H, m), 2.10-2.30 (2H, m), 2.44 (1H, m), 2.68 (3H, s), 3.22 (1H, m), 3.37 (1H, d, J = 12.2 Hz), 3.87 (1H, dd, J = 10.9, 8.0 Hz), 3.96 (1H, m), 4.04-4.13 (2H, m), 4.52 (1H, dd, J = 10.9, 2.4 Hz), 5.94 (1H, d, J = 50.6 Hz).	339	0.72	
II-051		¹ H-NMR (D ₂ O) δ: 1.73 (3H, s), 1.76 (3H, s), 1.98 (1H, m), 2.10-2.30 (2H, m), 2.42 (1H, m), 2.68 (3H, s), 3.17 (1H, m), 3.35 (1H, d, J = 12.0 Hz), 4.05 (1H, m), 4.10 (1H, dd, J = 7.4, 4.9 Hz), 4.74 (2H, m), 5.37 (1H, m), 5.87 (1H, d, J = 52.8 Hz).	281	1.42	
II-052		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.96-1.02 (2H, m), 1.12-1.30 (3H, m), 1.68-1.74 (6H, m), 1.96-2.00 (1H, m), 2.11-2.28 (2H, m), 2.41-2.47 (1H, m), 2.67 (3H, s), 3.19 (1H, d, J = 12.1 Hz), 3.37 (1H, d, J = 12.1 Hz), 4.04-4.08 (4H, m), 5.88 (1H, d, J = 52.8 Hz).	377	1.8	
II-053		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.34 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.01-2.08 (1H, m), 2.09-2.24 (2H, m), 2.33-2.41 (1H, m), 3.22-3.25 (1H, m), 3.40 (1H, ddd, J = 14.8, 7.6, 3.6 Hz), 3.50 (1H, ddd, J = 14.8, 7.6, 3.6 Hz), 3.70 (1H, d, J = 12.4 Hz), 3.79-3.95 (2H, m), 4.12 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.29-4.37 (2H, m), 4.45 (1H, t, J = 8.4 Hz), 5.85 (1H, d, J = 52.8 Hz), 6.43 (1H, brs), 8.20 (1H, brs).	433	1.05	

【0080】 [表 9]

II-054		<p>¹H-NMR (CDCB) δ: 1.58 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.98-2.05 (1H, m), 2.12-2.27 (2H, m), 2.40-2.48 (1H, m), 2.68 (3H, s), 3.27 (1H, d, J = 12.2 Hz), 3.37 (1H, d, J = 11.9 Hz), 3.74 (3H, s), 4.06-4.09 (1H, m), 4.13 (1H, dd, J = 7.6, 5.0 Hz), 5.17 (1H, q, J = 7.0 Hz), 5.97 (1H, d, J = 52.6 Hz).</p>	367	0.96	
II-055		<p>¹H-NMR (CDCB) δ: 1.60 (3H, s), 1.68 (3H, s), 1.73 (3H, s), 1.93-2.28 (7H, m), 2.38-2.46 (1H, m), 2.68 (3H, s), 3.16-3.19 (1H, m), 3.35-3.38 (1H, m), 4.03-4.06 (1H, m), 4.08-4.13 (1H, m), 4.72-4.81 (2H, m), 5.06-5.08 (1H, m), 5.36-5.37 (1H, m), 5.77-5.91 (1H, m), 7.36 (3H, s).</p>	417	2.14	

[表 10]

實施例 編號	構造式	NMR	MS	保持時間 (min)	評論
II-057		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.33 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.01 (1H, m), 2.22–2.43 (3H, m), 3.18–3.28 (2H, m), 3.73 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 3.98 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 4.12 (1H, m), 4.41 (1H, m), 5.14 (1H, sept, $J = 6.3$ Hz), 5.84 (1H, d, $J = 52.1$ Hz).	348	1.23	
II-058		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.92 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.27 (2H, m), 1.46 (2H, m), 1.66 (2H, m), 1.76 (2H, m), 2.01 (1H, m), 2.21–2.44 (3H, m), 3.19–3.28 (2H, m), 3.73 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 3.98 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 4.12 (1H, m), 4.41 (1H, m), 4.88 (1H, sept, $J = 4.5$ Hz), 5.86 (1H, d, $J = 52.2$ Hz).	416	2.04	
II-059		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 0.91 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.31–1.37 (4H, m), 1.48–1.68 (4H, m), 1.96–2.01 (1H, m), 2.11–2.28 (2H, m), 2.41–2.44 (1H, m), 2.67 (3H, s), 3.16 (1H, d, $J = 12.1$ Hz), 3.38 (1H, d, $J = 12.1$ Hz), 4.09–4.12 (2H, m), 5.01–5.07 (1H, m), 5.80–5.93 (1H, br m).	379	1.9	
II-060		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 0.91 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.62 (4H, m), 2.00 (1H, m), 2.16–2.32 (2H, m), 2.37 (1H, m), 3.21 (1H, m), 3.29 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 3.56 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 3.85 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 4.11 (1H, m), 4.40 (1H, m), 4.90 (1H, m), 5.57 (1H, s), 5.87 (1H, d, $J = 52.8$ Hz), 6.54 (1H, s).	394	1.36	

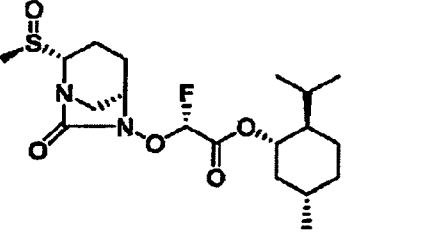
[表 11]

II-061		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} \delta$: 0.92 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.27 (2H, m), 1.46 (2H, m), 1.65 (2H, m), 1.76 (2H, m), 1.99 (1H, m), 2.15–2.32 (2H, m), 2.37 (1H, m), 3.21 (1H, m), 3.27 (1H, d, $J = 12.1$ Hz), 3.56 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 3.84 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 4.09 (1H, m), 4.38 (1H, m), 4.88 (1H, sept, $J = 4.5$ Hz), 5.58 (1H, s), 5.86 (1H, d, $J = 52.4$ Hz), 6.54 (1H, s).	434	1.71	
II-062		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} \delta$: 0.97 (9H, s), 2.00 (1H, m), 2.16–2.32 (2H, m), 2.37 (1H, m), 3.22 (1H, m), 3.28 (1H, d, $J = 12.1$ Hz), 3.56 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 3.83 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 3.91 (1H, d, $J = 10.6$ Hz), 3.97 (1H, d, $J = 10.6$ Hz), 4.09 (1H, m), 4.39 (1H, m), 5.56 (1H, s), 5.89 (1H, d, $J = 52.7$ Hz), 6.53 (1H, s).	394	1.38	
II-063		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} \delta$: 0.98 (9H, s), 2.02 (1H, m), 2.22–2.44 (3H, m), 3.19–3.29 (2H, m), 3.73 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 3.91 (1H, d, $J = 10.6$ Hz), 3.98 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 3.98 (1H, d, $J = 10.6$ Hz), 4.12 (1H, m), 4.42 (1H, m), 5.90 (1H, d, $J = 52.5$ Hz).	376	1.71	
II-064		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} \delta$: 5.84 (d, $J = 52.8$ Hz, 1H), 5.35–5.27 (m, 1H), 4.12–4.06 (m, 2H), 3.37 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 3.19 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.50–2.39 (m, 1H), 2.28–2.05 (m, 2H), 2.03–1.59 (m, 9H).	349	1.36	

[表 12]

II-065		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ : 5.85 (d, $J = 52.3$ Hz, 1H), 5.09–5.03 (m, 1H), 4.11–4.06 (m, 2H), 3.36 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.18 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.50–2.39 (m, 1H), 2.28–2.11 (m, 2H), 2.02–1.90 (m, 3H), 1.79–1.67 (m, 4H), 1.62–1.52 (m, 4H), 1.46–1.34 (m, 2H).	377	1.73	
II-066		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ : 5.84 (d, $J = 52.5$ Hz, 1H), 5.11–5.05 (m, 1H), 4.12–4.03 (m, 2H), 3.36 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 3.19 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.47–2.39 (m, 1H), 2.28–1.93 (m, 3H), 1.87–1.69 (m, 6H), 1.61–1.48 (m, 8H).	391	1.87	
II-067		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ : 5.87 (d, $J = 51.5$ Hz, 1H), 4.92–4.85 (m, 1H), 4.13–4.04 (m, 2H), 3.37 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.19 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.50–2.39 (m, 1H), 2.29–2.22 (m, 1H), 2.18–2.13 (m, 1H), 2.04–1.94 (m, 1H), 1.70 (dtt, $J = 48.3, 15.4, 5.0$ Hz, 4H), 1.46 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 1.30–1.22 (m, 2H), 0.95 (s, 3H), 0.92 (s, 3H).	391	1.88	
II-068		$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ : 5.87 (d, $J = 53.1$ Hz, 1H), 4.84 (td, $J = 10.9, 4.4$ Hz, 1H), 4.07 (dt, $J = 21.5, 9.0$ Hz, 2H), 3.38 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.21–3.12 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.50–2.39 (m, 1H), 2.28–2.11 (m, 2H), 1.98 (ddd, $J = 25.0, 14.4, 7.2$ Hz, 2H), 1.85 (tt, $J = 10.5, 3.5$ Hz, 1H), 1.70 (dt, $J = 13.3, 3.5$ Hz, 2H), 1.56–1.43 (m, 2H), 1.14–1.01 (m, 2H), 0.94–0.87 (m, 7H), 0.77 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).	419	2.21	

[表 13]

II-069		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 5.85 (d, J = 53.1 Hz, 1H), 4.84 (td, J = 10.9, 4.5 Hz, 1H), 4.14–4.09 (m, 2H), 3.39 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.49–2.38 (m, 1H), 2.28–2.11 (m, 2H), 2.04–1.94 (m, 2H), 1.88–1.80 (m, 1H), 1.70 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.56–1.42 (m, 2H), 1.07 (tt, J = 14.7, 7.4 Hz, 2H), 0.93–0.84 (m, 7H), 0.75 (dd, J = 20.1, 6.9 Hz, 3H).	419	2.21
--------	---	--	-----	------

【0081】 試驗例 1 β-內醯胺酶抑制活性(IC₅₀)

(試驗方法)

使用頭孢硝噻吩(nitrocefin)作為報導基質，藉由分光光度測定決定對 KPC-2 及 CMY-2 抑制之 IC₅₀ 值。於 96 洞盤依序添加種種濃度之評估化合物、頭孢硝噻吩(最終濃度 50 μg/ml)、各粗精製酵素後混合之，於 35°C 培養 20 分鐘。之後測定 492nm 之吸光度，藉由測定值計算頭孢硝噻吩之分解降低 50% 之化合物濃度(IC₅₀ 值)。

(結果)

以下表示試驗結果。表中抑制活性(IC₅₀)之單位為 μM。

[表 14]

化合物 編號	IC ₅₀ (μ M)	
	KPC-2	CMY-2
I-001		0.024
I-027	0.052	
I-028	0.044	
I-036	0.014	
I-095	0.035	
I-118	0.051	
I-122	0.036	0.057
I-125	0.039	
I-133	0.006	0.041

從上述之試驗結果明瞭本發明化合物具有高的 β -內醯胺酶抑制活性。

【0082】 試驗例 2 與 β -內醯胺抗菌藥併用之效果 (MIC)

試驗例 2-1：與頭孢克肟(CFIX)併用之效果(MIC)

(試驗方法)

評估與對於被驗物質細菌之 β -內醯胺抗菌藥併用之效果。使用頭孢克肟(CFIX)作為 β -內醯胺抗菌藥，藉由以臨床與實驗室標準協會(Clinical and Laboratory Standards Institute)(CLSI 法)為基準之微量液體稀釋法測定 CFIX 之最小發育阻止濃度(MIC)。亦即，製作含有最終濃度 $4\mu\text{g}/\text{mL}$ 之被驗物質及調整為 2 倍公比稀釋系列之各濃度之 CFIX 之 cation-adjusted Muller-Hinton broth (CAMHB)。將於瓊脂培養基上培養一晚之細菌以 CAMHB 調整之，接種於含有藥劑之液體培養基使成為約 5×10^5 CFU/mL。將該培養基於 35°C 培養 16 小時至 20 小時，將以目視未看到菌

發育之最小藥劑濃度作為 MIC。

使用之菌株為如下述之表所示。

[表 15]

No.	菌株名稱	株種名稱	產生酵素	性質
1	克雷伯肺炎桿菌	ATCC BAA-1705	KPC-2	碳青黴烯耐性
2	大腸桿菌	SR09613	CMY-2 type	頭孢他啶耐性、頭孢吡肟感性
3	克雷伯肺炎桿菌	SR09603	CMY-8 type	頭孢他啶感性、頭孢吡肟感性

(結果)

以下表示試驗結果。表中，「cpds No.」係指化合物編號，「CFIX」係指單獨使用頭孢克肟(CFIX)時之結果。又，表中之 MIC 數值之單位為 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

[表 16]

化合物 編號	菌株 No.		
	No.1	No.2	No.3
I-001			2
I-027			≤ 0.0313
I-028	0.125	0.063	1
I-036	0.25	0.125	0.125
I-095	0.25	0.125	0.25
I-118	0.5	0.125	0.125
I-122	0.25	0.125	0.125
I-125	0.25	0.125	0.125
I-133	0.125	≤ 0.0313	0.5
CFIX	>32	>32	>32

從上述試驗之結果明瞭本發明化合物藉由與頭孢克肟併用，顯示高抗菌活性。

【0083】 試驗例 2-2：與各種 β -內醯胺抗菌藥併用之效果(MIC)

(試驗方法)

評估對於細菌被驗物質與 β -內醯胺抗菌藥併用之效果。使用安比西林(ABPC)、阿莫西林(AMPC)、頭孢齊定(CAZ)、頭孢布烯(CETB)、頭孢泊肱(CPDX)、頭孢克肟(CFIX)、頭孢地尼(CFDN)、氨曲南(AZT)、美羅培南(MEPM)、頭孢地爾(CFDC)、法羅培南(FRPM)、氟氧頭孢(FMOX)及頭孢美唑(CMZ)作為 β -內醯胺抗菌藥，藉由以 Clinical and Laboratory Standards Institute(CLSI 法)為基準之微量液體稀釋法測定各 β -內醯胺抗菌藥之最小發育阻止濃度(MIC)。亦即，製作含有最終濃度 $4\mu\text{g}/\text{mL}$ 之被驗物質及調整為 2 倍公比稀釋系列之各濃度之 CFDC 以外之 β -內醯胺抗菌藥之 cation-adjusted Muller-Hinton broth (CAMHB)。為 CFDC 時，製作含有最終濃度 $4\mu\text{g}/\text{mL}$ 之被驗物質及調整為 2 倍公比稀釋系列之各濃度之 CFDC 之 iron-depleted cation-adjusted Muller-Hinton broth (ID-CAMHB)。將於瓊脂培養基上培養一晚之細菌以 CAMHB 或生理食鹽水調整，接種於含有藥劑之液體培養基使成為約 $5\times 10^5\text{CFU}/\text{mL}$ 。將該培養基於 35°C 培養 16 至 20 小時，將 CFDC 以外以目視未看到菌發育之最小藥劑濃度作為 MIC。對於 CFDC，將與未添加藥劑時菌之生育比較，生育顯著降低之最小藥劑濃度作為 MIC。

使用之菌株為如下述之表所示。

[表 17]

No.	菌株名稱	株種名稱	產生酵素	性質
4	克雷伯肺炎桿菌	1201843	OXA-48, VEB-8, CTX-M-15, CMY-16	頭孢他啶耐性
5	<i>K. oxytoca</i>	1299180	KPC-3, FOX-type	碳青黴烯耐性
6	<i>C. freundii</i>	511131	CTX-M-15, VEB-1, CFE-1-like	頭孢他啶耐性
7	克雷伯肺炎桿菌	1297572	OXA-48, CTX-M-15	碳青黴烯耐性

[表 18]

No.	菌株名稱	株種名稱	產生酵素	性質
8	綠濃桿菌 (<i>P. aeruginosa</i>)	SR08641	KPC-5	碳青黴烯耐性
9	綠濃桿菌	1145602	PER-3	頭孢他啶耐性
10	綠濃桿菌	1205534	OXA-50 like, OXA 40_partial	頭孢他啶耐性
11	鮑式不動桿菌 (<i>A. baumannii</i>)	1121546	OXA-23, PER-1	碳青黴烯耐性
12	鮑式不動桿菌	1178137	GES-11, PER-1	碳青黴烯耐性
13	鮑式不動桿菌	1299176	ADC-25 like, OXA-82	頭孢他啶耐性

(結果)

本發明化合物藉由與選自安比西林(ABPC)、阿莫西林(AMPC)、頭孢齊定(CAZ)、頭孢布烯(CETB)、頭孢泊肟(CPDX)、頭孢克肟(CFIX)、頭孢地尼(CFDN)、氨基南(AZT)、美羅培南(MEPM)、頭孢地爾(CFDC)、法羅培南(FRPM)、氟氧頭孢(FMOX)及頭孢美唑(CMZ)之 β -內醯胺抗菌藥併用，確認顯示優越之抗菌活性，不論組合之 β -內醯胺抗菌藥之種類，藉由與 β -內醯胺抗菌藥併用，對於種種 β -內醯胺酶產生菌均顯示優越之抗菌活性。

[表 19]

化合物	菌株			化合物	菌株		
	No.4	No.5	No.6		No.4	No.5	No.6
Ampicillin	>256	>256	>256	Ceftazidime	>64	>64	>64
Ampicillin+I-028	32		8	Ceftazidime+I-028	16	1	16
Ampicillin+I-036	16	16	4	Ceftazidime+I-036	2	0.5	4
Ampicillin+I-122	32	32	4	Ceftazidime+I-122	2	0.5	4
Ampicillin+I-125	8	16	4	Ceftazidime+I-125	2	1	2
Ampicillin+I-133	8	8	4	Ceftazidime+I-133	2	0.25	2
Amoxicillin	>256	>256	>256	Ceftibuten	>64	8	>64
Amoxicillin+I-028	128		16	Ceftibuten +I-028	0.5	≤0.063	0.25
Amoxicillin+I-036	32	32	4	Ceftibuten +I-036	0.5	0.25	0.25
Amoxicillin+I-122	32	128	4	Ceftibuten +I-122	0.5	0.25	0.5
Amoxicillin+I-125	16	32	4	Ceftibuten +I-125	0.5	0.5	0.5
Amoxicillin+I-133	8	16	4	Ceftibuten +I-133	0.5	0.125	0.25
Cefpodoxime	>64	>64	>64	Cefdinir	>128	>128	>128
Cefpodoxime+I-028	1	0.5	2	Cefdinir+I-028	8	2	2
Cefpodoxime+I-036	2		2	Cefdinir+I-036	1	0.5	0.25
Cefpodoxime+I-122	0.5	1	1	Cefdinir+I-122	2	0.5	0.25
Cefpodoxime+I-125	0.5	1	1	Cefdinir+I-125	1	0.5	0.5
Cefpodoxime+I-133	0.5	0.25	0.5	Cefdinir+I-133	0.25		
Cefixime	>64	>64	>64				
Cefixime+I-028	2	1	2				
Cefixime+I-036	0.5	0.25	0.5				
Cefixime+I-122	1	0.5	1				
Cefixime+I-125	1	0.5	1				
Cefixime+I-133	0.5	0.5	0.5				

[表 20]

化合物	菌株			
	No.4	No.5	No.6	No.7
Aztreonam	>64	>64	>64	>64
Aztreonam+I-028	8	0.125	4	0.5
Aztreonam+I-036	1	0.25	1	0.5
Aztreonam+I-122	0.5	0.5	2	0.5
Aztreonam+I-125	0.5	0.5	0.5	0.5
Aztreonam+I-133	0.5	0.125	0.5	0.5
Meropenem	0.5	8	0.063	>8
Meropenem+I-028	0.031	0.016	0.016	
Meropenem+I-036	0.063	0.031	0.031	1
Meropenem+I-122	0.031	0.016	0.016	1
Meropenem+I-125	0.063	0.016	0.016	0.5
Meropenem+I-133	0.031	≤0.008	0.016	0.5

[表 21]

化合物	菌株			化合物	菌株		
	No.4	No.5	No.6		No.4	No.5	No.6
Cefmetazole	32	32	64	Cefiderocol	8	0.25	32
Cefmetazole+I-028		8		Cefiderocol+I-028	0.125		≤0.031
Cefmetazole+I-036	4	4	2	Cefiderocol+I-036	0.063	≤0.031	≤0.031
Cefmetazole+I-122	4			Cefiderocol+I-122	0.125		
Cefmetazole+I-125	4	8		Cefiderocol+I-125	0.063		≤0.031
Cefmetazole+I-133	4	4	2	Cefiderocol+I-133	≤0.031	≤0.031	≤0.031

[表 22]

化合物	菌株			
	No.4	No.5	No.6	No.7
Faropenem	16	>64	2	32
Faropenem+I-028	4	2	0.5	16
Faropenem+I-036	4	2		16
Faropenem+I-122	2	2	0.5	8
Faropenem+I-125	4	2	0.5	8
Faropenem+I-133	2	1	0.5	8
Flomoxef	16	32	32	32
Flomoxef+I-028	0.5		0.5	
Flomoxef+I-036	0.5	0.5	0.25	16
Flomoxef+I-122	0.25	0.5	0.125	16
Flomoxef+I-125	0.5	0.5	0.125	16
Flomoxef+I-133	0.25	-	≤0.063	16

[表 23]

化合物	菌株					
	No.8	No.9	No.11	No.12	No.13	
Cefiderocol	0.5	1	>32	32	4	
Cefiderocol+I-028			0.063			
Cefiderocol+I-036		0.5	0.125	0.063		
Cefiderocol+I-122		0.125	0.063	0.063	0.25	
Cefiderocol+I-125	0.125	0.25	0.063	0.125		
Cefiderocol+I-133	0.125	0.063	0.063	0.063	0.125	
化合物	菌株					
	No.8	No.9	No.10	No.11	No.12	No.13
Meropenem	>32	8	1	32	32	16
Meropenem+I-028	16	8				2
Meropenem+I-036		8	≤0.031	8	8	1
Meropenem+I-122	16	8	0.063	2	4	2
Meropenem+I-125	16	8				2
Meropenem+I-133	16	4		4	8	2

[表 24]

化合物	菌株			
	No.8	No.9	No.11	No.12
Ceftazidime	>32	>32	>32	>32
Ceftazidime+I-028		4		
Ceftazidime+I-036	8	8	32	32
Ceftazidime+I-122		16	32	32
Ceftazidime+I-125	8	8	32	>32
Ceftazidime+I-133	4	2	8	16
Aztreonam	>32	>32		
Aztreonam+I-028	32	32		
Aztreonam+I-036	32	16		
Aztreonam+I-122	32	16		
Aztreonam+I-125	32	16		
Aztreonam+I-133	16	16		

【0084】 試驗例 3 PK 試驗

檢討經口吸收性之實驗材料及方法

(1) 使用動物：使用小鼠、大鼠、狗或猴子。

(2) 飼養條件：小鼠或大鼠自由攝取固形飼料及自來

水。狗或猴子 1 日給固形飼料餌 1 次，自由攝取自來水。

(3) 投予量、分組之設定：將本發明化合物之親化合物或其前驅藥物以規定之投予量經口投予及靜脈內投予。設定如以下所示之群。(每種化合物之投予量有變更。絕食投予時為從投予日前一天起絕食 1 晚，給餌係於投予日最終篩選後進行。)

經口投予 5 至 30mg/kg(n=2 至 3)

靜脈內投予 1 至 10mg/kg(n=2 至 3)

(4) 投予液之調製：經口投予為作成溶液或懸濁液投予。靜脈內投予係作成可溶化投予。

(5) 投予方法：經口投予小鼠或大鼠係藉由經口探針，投予狗或猴子係藉由經口導管強制性胃內投予。靜脈內投予係藉由附有注射針之注射器，投予小鼠或大鼠係從尾靜脈，投予狗或猴子係從前腳或後腳靜脈投予。

(6) 評估項目：經時性採血，使用 LC/MS/MS 測定血漿中本發明化合物之濃度。

(7) 統計分析：對於血漿中本發明化合物之濃度推移係藉由梯形法算出血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)，從經口投予群與靜脈內投予群之投予量比及 AUC 比(投予化合物為前驅藥物時為對應之親化合物之 AUC 比)算出本發明化合物之親化合物或其前驅藥物之生體可用率(BA)。

其結果確認本發明之前驅藥化合物投予後於體內快速變換為對應之親化合物。

藉由大鼠 PK 試驗之生體可用率(BA)之結果示於下述

之表。

[表 25]

投予化合物	評估化合物	BA (%)	投予化合物	評估化合物	BA (%)
II-016	I-036	74.4	II-036	I-095	22.7
II-017	I-036	67.6	II-037	I-036	21.7
II-020	I-036	74.4	II-038	I-036	53.7
II-022	I-095	11.2	II-041	I-036	45.6
II-023	I-095	30.4	II-044	I-125	23.9
II-024	I-122	58.4	II-047	I-036	56.6
II-026	I-125	22.1	II-048	I-036	36.9
II-031	I-036	64.7	II-052	I-036	42.1
II-035	I-036	37.9			

如上所述，本發明之前驅藥化合物不論親化合物之構造，均顯示良好之生體可用率。

【0085】 試驗例 3-1 大鼠小腸及肝 S9 安定性試驗
檢討 S9 安定性之實驗材料及方法

(1) 使用 S9：使用從大鼠採取之小腸及肝 S9。

(2) 溶液調製：秤量本發明化合物之前驅藥物，溶解於適當之溶劑，調製含有化合物之溶液。

(3) 反應溶液之調製：於小腸或肝 S9 溶液(0.8mg/mL)中以 10 μ M 之濃度添加上述調製之含有化合物之溶液。

(4) 反應：將上述反應溶液於 37 $^{\circ}$ C 保溫 0 及 60 分鐘。於設定之時間添加適當之溶劑，停止反應。

(5) 評估項目：使用 LC/MS/MS 測定反應停止後溶液中本發明化合物之前驅藥物及對應之親化合物。

(6) 分析：比較保溫 0 分鐘及 60 分鐘後本發明化合物之前驅藥物之質量層析高峰面積，算出 60 分鐘保溫後相對

於 0 分鐘保溫後之殘存率。確認有無合併對應之親化合物之質量層析高峰，定性地確認轉換為對應各前驅藥物之親化合物。

其結果確認本發明化合物之前驅藥物於大鼠小腸及肝 S9 快速地被分解(尤其是肝 S9)，轉換為對應之親化合物。

大鼠小腸及肝 S9 安定性試驗之結果示於下述之表。

表中，「cpds.No.」係指化合物編號，「rat intestine S9」係指使用大鼠小腸 S9 時之結果，「rat liver S9」係指使用大鼠肝 S9 時之結果。

[表 26]

前驅藥 cpds No.	檢出親化合物 cpds No.	前驅藥的殘存率 (%)	
		rat intestine S9	rat liver S9
II-016	I-036	28.7%	0.0%
II-017	I-036	49.5%	0.1%
II-022	I-095	34.8%	5.3%
II-035	I-036	0.9%	0.0%
II-036	I-095	6.4%	0.0%
II-037	I-036	58.2%	4.2%
II-038	I-036	25.2%	2.2%
II-048	I-036	28.3%	0.0%
II-049	I-036	10.0%	0.6%
II-051	I-036	0.0%	0.0%
II-026	I-125	20.0%	0.0%
II-028	I-133	0.0%	0.0%

【0086】 試驗例 4 廓清率評估試驗

實驗材料及方法

(1) 使用動物：使用 SD 大鼠。

(2) 飼養條件：SD 大鼠係自由攝取固形飼料及滅菌自

來水。

(3) 投予量、分組之設定：將本發明化合物之親化合物以靜脈內投予，投予規定之投予量。設定如下所述之群。

靜脈內投予 1 至 10mg/kg(n=2 至 3)

(4) 投予液之調製：使用生理食鹽水溶化，投予。

(5) 投予方法：藉由附有注射針之注射器從尾靜脈投予。

(6) 評估項目：經時性採血，使用 LC/MS/MS 測定血漿中本發明化合物之濃度。

(7) 統計分析：對於血漿中本發明化合物之濃度推移，藉由矩分析法(moment analysis)算出全身廓清率(CL_{tot})。

(結果)本發明化合物顯示良好之全身廓清率。

【0087】 試驗例 5 hERG 試驗

以評估本發明化合物之心電圖 QT 間隔延長風險為目的，使用表現 human ether-a-go-go related gene(hERG)通道之 CHO 細胞，研究本發明之化合物在心室再極化過程占重要角色之遲延整流 K⁺電流(I_{Kr})之作用。

使用全自動膜片箝制系統(Patch Clamp system)(QPatch; Sophion Bioscience A/S)，藉由全細胞膜片箝制法，將細胞保持在-80mV 之膜電位，給予-50mV 之洩漏電位後記錄於+20mV 之去極化刺激 2 秒鐘，再給予-50mV 之再極化刺激 2 秒鐘時所誘發之 I_{Kr}。將二甲亞砷調整為 0.1% 之細胞外液(NaCl: 145 mmol/L、KCl: 4 mmol/L、

CaCl₂ : 2 mmol / L、MgCl₂ : 1 mmol / L、葡萄糖 : 10 mmol / L、HEPES(4-(2-羥乙基)-1-哌啶乙磺酸)、4-(2-羥乙基)-1-哌啶乙磺酸) : 10mmol / L、pH=7.4)作為介質，將介質及本發明化合物以目的之濃度溶解之細胞外液分別於室溫條件下使用於細胞 7 分以上。從獲得之 I_{Kr} 使用分析軟體 (Qpatch Assay software ; Sophion Bioscience A / S)，計測以於保持膜電位之電流值為基準之最大尾電流之絕對值。再將相對於使用介質後之最大尾電流之本發明化合物使用後之最大尾電流作為抑制率算出，評估本發明化合物對 I_{Kr} 之影響。

【0088】 以下表示之製劑例只是為例示，本發明之範圍不只限於該等例。

本發明化合物可藉由以往之任意路徑，例如於經口為例如錠劑或膠囊劑之形態，於非經口為例如注射液劑或懸濁劑之形態，於局部為例如洗劑、凝膠劑、軟膏劑或乳膏劑之形態、經鼻形態或栓劑形態作為醫藥組成物投予。與至少 1 種藥學上容許之載體或稀釋劑一同，包含遊離形態或藥學上容許之鹽之形態之本發明化合物之醫藥組成物可藉由以往之方法混合、造粒或塗覆法製造之。例如作為經口用組成物可作成含有賦形劑、崩解劑、黏合劑、潤滑劑等及有效成分等之錠劑、顆粒劑、膠囊劑。又，作為注射用組成物可作成溶液劑或懸濁劑，可進行滅菌，亦可含有保存劑、安定化劑、緩衝化劑等。

[產業上利用之可能性]

【0089】 本發明相關之化合物對於各種 β -內醯胺酶具有廣泛且有效之抑制活性，單獨或與 β -內醯胺抗菌藥組合，可作為用於治療及／或預防細菌感染症(包含由包含多劑耐性菌之藥劑耐性菌引起之感染症)之醫藥組成物

【符號說明】

無。

發明摘要

【發明名稱】(中文/英文)

二氮雜二環辛烷衍生物

DIAZABICYCLOOCTANE DERIVATIVES

【中文】

本發明係提供對於種種 β -內醯胺酶具有廣泛且有效抑制活性之化合物、其製藥上容許之鹽或前驅藥物。

【英文】

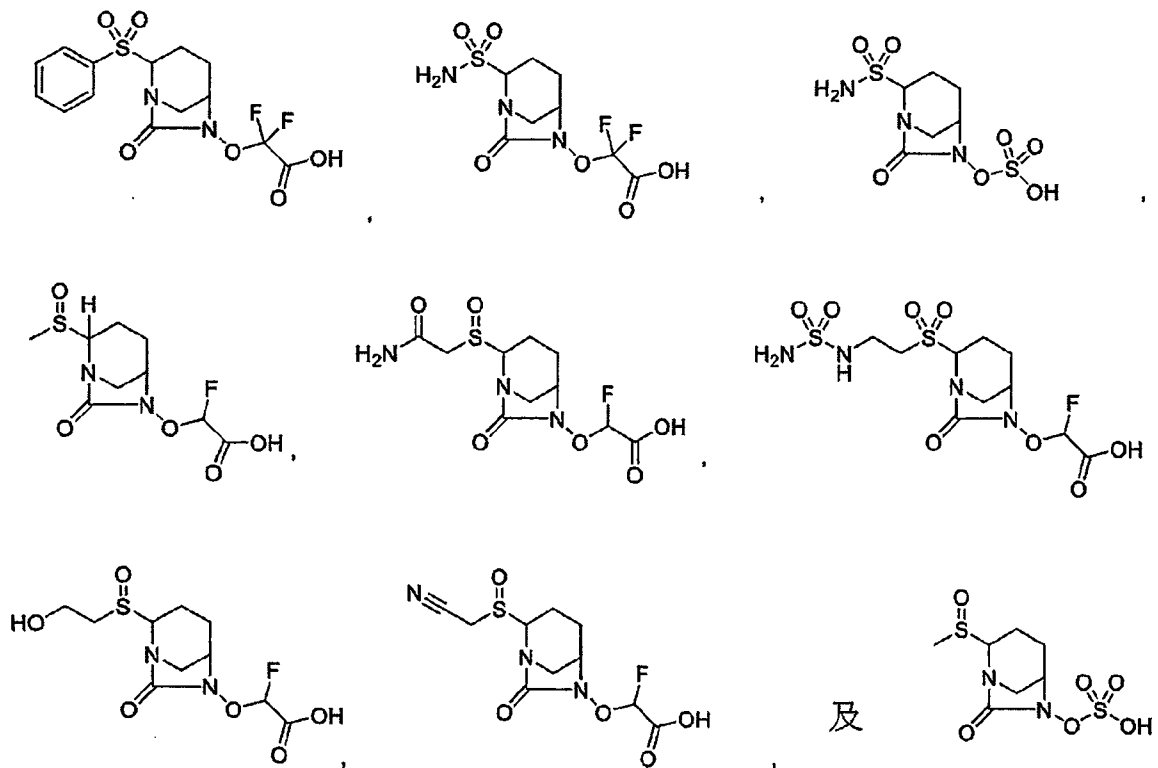
It is intended to provide a compound that exhibit having widely potent inhibitory activity against various beta-lactamase, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a prodrug form thereof.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：本案無圖式。

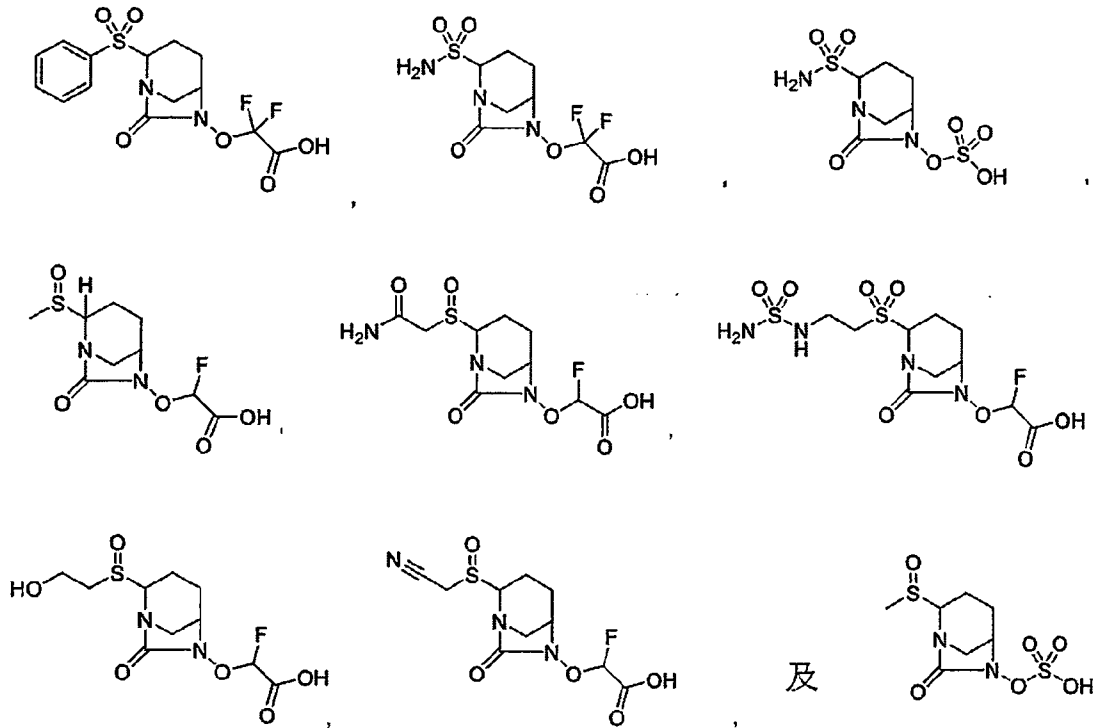
【本代表圖之符號簡單說明】：無。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



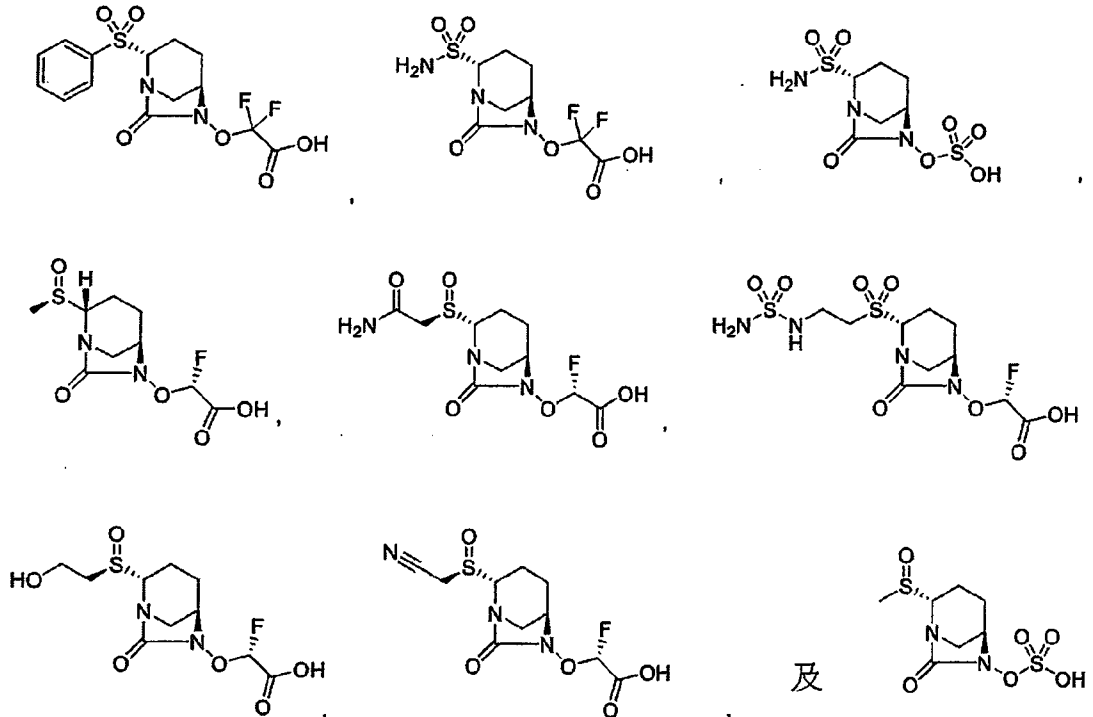
申請專利範圍

1. 一種化合物、其製藥上容許之鹽或於其 6 位為羧酸或磺酸之前驅藥物，該化合物係下式：



中之任一者。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物、其製藥上容許之鹽或於其 6 位為羧酸或磺酸之前驅藥物，該化合物係下式：



中之任一者。

3. 一種 β -內醯胺酶抑制劑，含有如申請專利範圍第 1 項或第 2 項所述之化合物、其製藥上容許之鹽或其 6 位為羧酸或磺酸之前驅藥物。
4. 一種醫藥組成物，含有如申請專利範圍第 1 項或第 2 項所述之化合物、其製藥上容許之鹽或其 6 位為羧酸或磺酸之前驅藥物。
5. 如申請專利範圍第 4 項所述之醫藥組成物，係用於與 β -內醯胺抗菌藥併用投予。
6. 一種含有 β -內醯胺抗菌藥之醫藥組成物，係用於與如申請專利範圍第 3 項所述之 β -內醯胺酶抑制劑併用投予。
7. 一種醫藥組成物，含有如申請專利範圍第 3 項所述之 β -內醯胺酶抑制劑及 β -內醯胺抗菌藥。

8. 如申請專利範圍第 5 項至第 7 項中任一項所述之醫藥組成物，其中，該 β -內醯胺抗菌藥為任何一種選自安比西林(Ampicillin)、哌拉西林(Piperacillin)、阿莫西林(Amoxicillin)、羧苄青黴素(Carbenicillin)、舒巴坦(Sulbactam)、頭孢吡肅(Cefepime)、頭孢齊定(Ceftazidime)、頭孢克肅(Cefixime)、頭孢布烯(Ceftibuten)、頭孢泊肅(Cefpodoxime)、頭孢地爾(Cefiderocol)、頭孢克洛(Cefaclor)、頭孢地尼(Cefdinir)、頭孢妥侖(Cefditore)、頭孢呋辛(Cefuroxime)、頭孢卡品(Cefcapene)、頭孢曲松(Ceftriaxone)、亞胺培南(Imipenem)、美羅培南(Meropenem)、多尼培南(Doripenem)、替比培南(Tebipenem)、厄他培南(Ertapenem)、氮曲南(Aztreonam)、卡蘆莫南(Carumonam)、拉氧頭孢(Latamoxef)、氟氧頭孢(Flomoxef)、法羅培南(Faropenem)、硫培南(Sulopenem)、頭孢美唑(Cefmetazole)、頭孢西丁(Cefoxitin)及頭孢替坦(Cefotetan)之化合物、該等之製藥上容許之鹽或該等之前驅藥物者。
9. 一種用於與 β -內醯胺抗菌藥併用投予，治療及／或預防細菌感染症之如申請專利範圍第 1 項或第 2 項所述之化合物、其製藥上容許之鹽或其 6 位為羧酸或磺酸之前驅藥物。
10. 一種用於與任一種選自安比西林、哌拉西林、阿莫西

林、羧苄青黴素、舒巴坦、頭孢吡肟、頭孢齊定、頭孢克肟、頭孢布烯、頭孢泊肟、頭孢地爾、頭孢克洛、頭孢地尼、頭孢妥侖、頭孢呋辛、頭孢卡品、頭孢曲松、亞胺培南、美羅培南、多尼培南、替比培南、厄他培南、氨曲南、卡蘆莫南、拉氧頭孢、氟氧頭孢、法羅培南、硫培南、頭孢美唑、頭孢西丁及頭孢替坦之化合物、該等之製藥上容許之鹽或該等之前驅藥物之 β -內醯胺抗菌藥併用投予，治療及／或預防細菌感染症之如申請專利範圍第 1 項或第 2 項所述之化合物、其製藥上容許之鹽或其 6 位為羧酸或磺酸之前驅藥物。