



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I754613 B

(45)公告日：中華民國 111 (2022) 年 02 月 11 日

(21)申請案號：105114242

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 05 月 06 日

(51)Int. Cl. : C07D471/08 (2006.01)

A61K31/551 (2006.01)

A61P31/04 (2006.01)

(30)優先權：2015/05/07 歐洲專利局

15305701.3

2016/02/08 歐洲專利局

16305144.4

(71)申請人：法商木塔比利斯公司 (法國) MUTABILIS (FR)

法國

(72)發明人：巴比昂 茱莉安 BARBION, JULIEN (FR)；卡拉維諾 奧黛莉 CARAVANO, AUDREY (FR)；捷斯特 蘇非 CHASSET, SOPHIE (FR)；查凡羅爾 法蘭西斯 CHEVREUIL, FRANCIS (FR)；雷克印地 尼可拉斯 LECOINTE, NICOLAS (FR)；里道索爾 班諾特 LEDOUSSAL, BENOIT (FR)；雷 史崔特 費德力克 (FR)；里查 賽巴斯汀 (FR)；賽門 克里斯多夫 SIMON, CHRISTOPHE (FR)；沃斯查德 蘇非 VOMSCHEID, SOPHIE (FR)；布亞斯 茱莉 BRIAS, JULIE (FR)；比里特 蘇非 BRIET, SOPHIE (FR)；費為爾 法賓 FAIVRE, FABIEN (FR)；雷 佛立克 吉瑞爾丁 (FR)；奧利維亞 克里斯戴爾 OLIVEIRA, CHRYSTELLE (FR)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2013/150296A1

審查人員：魏鳳鳳

申請專利範圍項數：22 項 圖式數：0 共 195 頁

(54)名稱

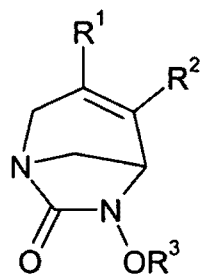
雜環化合物及其用於預防或治療細菌感染之用途

(57)摘要

本發明係關於雜環化合物、其製備方法、包含此等化合物之醫藥組合物及其視情況與其他抗細菌劑及/或  $\beta$ -內醯胺化合物組合用於預防或治療細菌感染之用途。本發明亦關於此等化合物作為  $\beta$ -內醯胺酶抑制劑及/或抗細菌劑之用途。

The present invention relates to heterocyclic compounds, their process of preparation, pharmaceutical compositions comprising these compounds and use thereof, optionally in combination with other antibacterial agents and/or beta-lactam compounds, for the prevention or treatment of bacterial infections. The present invention also relates to the use of these compounds as  $\beta$ -lactamase inhibitors and/or as antibacterial agents.

特徵化學式：



(I)

# 發明摘要

I754613

※ 申請案號：105114242

※ 申請日：

※IPC 分類：

## 【發明名稱】

雜環化合物及其用於預防或治療細菌感染之用途

HETEROCYCLIC COMPOUNDS AND THEIR USE IN

PREVENTING OR TREATING BACTERIAL INFECTIONS

## 【中文】

本發明係關於雜環化合物、其製備方法、包含此等化合物之醫藥組合物及其視情況與其他抗細菌劑及/或 $\beta$ -內醯胺化合物組合用於預防或治療細菌感染之用途。本發明亦關於此等化合物作為 $\beta$ -內醯胺酶抑制劑及/或抗細菌劑之用途。

## 【英文】

The present invention relates to heterocyclic compounds, their process of preparation, pharmaceutical compositions comprising these compounds and use thereof, optionally in combination with other antibacterial agents and/or beta-lactam compounds, for the prevention or treatment of bacterial infections. The present invention also relates to the use of these compounds as  $\beta$ -lactamase inhibitors and/or as antibacterial agents.

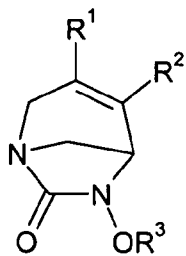
**【代表圖】**

**【本案指定代表圖】：**(無)。

**【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】：**



(I)



# 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】

雜環化合物及其用於預防或治療細菌感染之用途

HETEROCYCLIC COMPOUNDS AND THEIR USE IN  
PREVENTING OR TREATING BACTERIAL INFECTIONS

本發明係關於雜環化合物、其製備方法、包含此等化合物之醫藥組合物及其視情況與其他抗細菌劑及/或 $\beta$ -內醯胺組合用於預防或治療細菌感染之用途。本發明亦關於此等化合物作為 $\beta$ -內醯胺酶抑制劑及/或抗細菌劑之用途。

已描述抗細菌抗性存在不斷地演化，此演化可使得針對細菌菌株的已知抗細菌化合物效率低。

因此需要提供可克服細菌抗生素抗性之有效化合物及組合物。

本發明之目標為提供可用作抗細菌劑及/或 $\beta$ -內醯胺酶抑制劑之雜環化合物。

本發明之目標亦為提供可用於預防或治療細菌感染之雜環化合物。

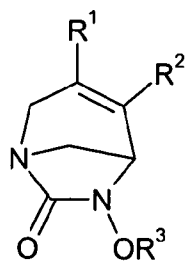
本發明之另一目標為提供可克服細菌抗生素抗性之雜環化合物。

本發明之一目標亦為提供包含此類雜環化合物之醫藥組合物，視情況與一或多種其他抗細菌劑組合，用於預防或治療細菌感染且其可克服細菌抗生素抗性。

其他目標將在本發明之通篇說明書中呈現。

本發明因此提供選自由以下組成之群的化合物：其中 $R^1$ 表示A且

$R^2$ 表示B的式(I)化合物；及其中 $R^1$ 表示B且 $R^2$ 表示A的式(I)化合物



(I)

其中

- 未經取代或經一或多個 $T^1$ 取代之A表示飽和、部分或完全不飽和或芳族4員至10員雜環；

- B表示氫原子、氟原子、 $-(CH_2)_mOQ^1$ 、 $-(CH_2)_m-CN$ 、 $-(CH_2)_m-OC(O)Q^1$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)OQ^1$ 、 $-(CH_2)_m-OC(O)OQ^1$ 、 $-(CH_2)_m-OC(O)NQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)ONQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1OQ^2$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1-NQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-NQ^1C(O)Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-NQ^1S(O)_2NQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-NQ^1S(O)_2Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-NQ^1C(O)OQ^2$ 、 $-(CH_2)_m-NQ^1C(O)NQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_n-NQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_n-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$ 、 $-(CH_2)_n-NH-CH=NQ^3$ 、 $-(CH_2)_m-C(NHQ^3)=NQ^4$ ；或

未經取代或經一或多個 $T^2$ 取代的 $(C_1-C_3)$ 烷基、 $(C_1-C_3)$ 氟烷基、 $O-(C_1-C_3)$ 氟烷基、 $-(CH_2)_m-(C_3-C_6)$ 環烷基、 $-(CH_2)_m-(C_3-C_6)$ 環氟烷基；

- $R^3$ 表示 $-SO_3H$ 、 $-CFHCOOH$ 或 $-CF_2COOH$ ；

- 相同或不同的 $Q^1$ 及 $Q^2$ 獨立地表示氫原子、 $-(CH_2)_r-NHQ^3$ 、 $-(CH_2)_r-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$ 、 $-(CH_2)_r-NH-CH=NQ^3$ 、 $(CH_2)_n-C(NHQ^3)=NQ^4$ 、 $-(CH_2)_r-OQ^3$ 、 $-(CH_2)_n-CONHQ^3$ ；或

未經取代或經一或多個 $T^2$ 取代的 $(C_1-C_3)$ 烷基、 $(C_1-C_3)$ 氟烷基、飽和、部分或完全不飽和或芳族 $-(CH_2)_m-$ (包含至少一個氮原子的4員、5員或6員雜環)；或

$Q^1$ 、 $Q^2$ 與其所鍵結的氮原子一起形成未經取代或經一或多個 $T^2$ 取代之包含1、2或3個雜原子的飽和或部分不飽和4員、5員或6員雜環；

• 相同或不同的 $Q^3$ 及 $Q^4$ 獨立地表示氫原子或 $(C_1-C_3)$ 烷基；

• 相同或不同的 $T^1$ 獨立地表示氟原子、 $-(CH_2)_mOQ^1$ 、 $-(CH_2)_m-CN$ 、 $-(CH_2)_m-OC(O)Q^1$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)OQ^1$ 、 $-(CH_2)_m-OC(O)OQ^1$ 、 $-(CH_2)_m-OC(O)NQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)ONQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1OQ^2$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1-NQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-NQ^1C(O)Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-NQ^1S(O)_2NQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-NQ^1S(O)_2Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-NQ^1C(O)OQ^2$ 、 $-(CH_2)_m-NQ^1C(O)NQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-NQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$ 、 $-(CH_2)_m-NH-CH=NQ^3$ 、 $-(CH_2)_m-C(NHQ^3)=NQ^4$ 、 $-(X)-(CH_2)_pOQ^1$ 、 $-(X)-(CH_2)_n-CN$ 、 $-(X)-(CH_2)_p-OC(O)Q^1$ 、 $-(X)-(CH_2)_n-C(O)OQ^1$ 、 $-(X)-(CH_2)_p-OC(O)OQ^1$ 、 $-(X)-(CH_2)_p-OC(O)NQ^1Q^2$ 、 $-(X)-(CH_2)_n-C(O)NQ^1Q^2$ 、 $-(X)-(CH_2)_n-C(O)ONQ^1Q^2$ 、 $-(X)-(CH_2)_n-C(O)NQ^1OQ^2$ 、 $-(X)-(CH_2)_n-C(O)NQ^1-NQ^1Q^2$ 、 $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1C(O)Q^2$ 、 $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1S(O)_2NQ^1Q^2$ 、 $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1S(O)_2Q^2$ 、 $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1C(O)OQ^2$ 、 $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1C(O)NQ^1Q^2$ 、 $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1Q^2$ 、 $-(X)-(CH_2)_p-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$ 、 $-(X)-(CH_2)_p-NH-CH=NQ^3$ 、 $-(X)-(CH_2)_n-C(NHQ^3)=NQ^4$ 、 $-C(O)-(CH_2)_nOQ^1$ 、 $-C(O)-(CH_2)_n-CN$ 、 $-C(O)-(CH_2)_n-OC(O)Q^1$ 、 $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)OQ^1$ 、 $-C(O)-(CH_2)_n-OC(O)OQ^1$ 、 $-C(O)-(CH_2)_n-OC(O)NQ^1Q^2$ 、 $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)ONQ^1Q^2$ 、 $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)NQ^1OQ^2$ 、 $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)NQ^1-NQ^1Q^2$ 、 $-C(O)-(CH_2)_n-NQ^1C(O)Q^2$ 、 $-C(O)-(CH_2)_n-NQ^1S(O)_2NQ^1Q^2$ 、 $-C(O)-(CH_2)_n-NQ^1S(O)_2Q^2$ 、 $-C(O)-(CH_2)_n-NQ^1C(O)OQ^2$ 、 $-C(O)-(CH_2)_n-NQ^1C(O)NQ^1Q^2$ 、 $-C(O)-(CH_2)_n-NQ^1Q^2$ 、 $-C(O)-(CH_2)_n-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$ 、 $-C(O)-(CH_2)_n-NH-CH=NQ^3$ 、 $-C(O)-(CH_2)_n-C(NHQ^3)=NQ^4$ ；或

相同或不同的  $T^1$  獨立地表示未經取代或經一或多個  $T^2$  取代的-  
 $(CH_2)_m$ -(4員、5員或6員飽和、部分或完全不飽和或芳族雜環)；-(X)-  
 $(CH_2)_m$ -(4員、5員或6員飽和、部分或完全不飽和或芳族雜環)、 $(C_1$ -  
 $C_3)$ 烷基、 $(C_1-C_3)$ 氟烷基、-(X)- $(C_1-C_3)$ 烷基、-(X)- $(C_1-C_3)$ 氟烷基、-  
 $(CH_2)_m$ -( $C_3-C_6$ )環烷基、-(X)- $(CH_2)_m$ -( $C_3-C_6$ )環烷基、- $(CH_2)_m$ -( $C_3-C_6$ )  
環氟烷基、-(X)- $(CH_2)_m$ -( $C_3-C_6$ )環氟烷基、-C(O)- $(CH_2)_m$ -(4員、5員或  
6員飽和、部分或完全不飽和或芳族雜環)、-C(O)- $(C_1-C_3)$ 烷基、-  
C(O)- $(C_1-C_3)$ 氟烷基、-C(O)O- $(C_1-C_3)$ 氟烷基、-C(O)- $(CH_2)_m$ -( $C_3-C_6$ )環  
烷基、-C(O)- $(CH_2)_m$ -( $C_3-C_6$ )環烷基、-C(O)- $(CH_2)_m$ -( $C_3-C_6$ )環氟烷基、  
-C(O)- $(CH_2)_m$ -( $C_3-C_6$ )環氟烷基；

- 相同或不同的  $T^2$  獨立地表示-OH、-NH<sub>2</sub>、-CONH<sub>2</sub>；
- 相同或不同的  $m$  獨立地表示0、1、2或3；
- 相同或不同的  $n$  獨立地表示1、2或3；
- 相同或不同的  $p$  獨立地表示2或3；
- 當  $(CH_2)_r$  與碳原子直接連接時， $r$  為1、2或3，或否則為2或3， $r$

較佳為2或3；

- 相同或不同的  $X$  獨立地表示O、S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>或N(Q<sup>3</sup>)；

其中

- 選自烷基、環烷基、氟烷基、環氟烷基及雜環之基團內存在之  
任何碳原子可經氧化以形成C=O基團；

- 雜環內存在之任何硫原子可經氧化以形成S=O基團或S(O)<sub>2</sub>基  
團；

- 雜環內存在之任何氮原子或其中氮原子經三取代、從而形成三  
級胺基之基團內存在的任何氮原子可進一步藉由甲基發生四級銨化；

及其外消旋物、對映異構體、非對映異構體、幾何異構體或醫  
藥學上可接受之鹽。

較佳地，在本發明化合物中：

- 未經取代或經一或多個 $T^1$ 取代之A表示飽和、部分或完全不飽和或芳族4員至10員雜環；

- B表示氫原子、氟原子、 $-(CH_2)_mOQ^1$ 、 $-(CH_2)_m-CN$ 、 $-(CH_2)_m-OC(O)Q^1$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)OQ^1$ 、 $-(CH_2)_m-OC(O)OQ^1$ 、 $-(CH_2)_m-OC(O)NQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)ONQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1OQ^2$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1-NQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_n-NQ^1C(O)Q^2$ 、 $-(CH_2)_n-NQ^1S(O)_2NQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_n-NQ^1S(O)_2Q^2$ 、 $-(CH_2)_n-NQ^1C(O)OQ^2$ 、 $-(CH_2)_n-NQ^1C(O)NQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_n-NQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_n-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$ 、 $-(CH_2)_n-NH-CH=NQ^3$ 、 $-(CH_2)_m-C(NHQ^3)=NQ^4$ ；或

未經取代或經一或多個 $T^2$ 取代的 $(C_1-C_3)$ 烷基、 $(C_1-C_3)$ 氟烷基、 $O-(C_1-C_3)$ 氟烷基、 $-(CH_2)_m-(C_3-C_6)$ 環烷基、 $-(CH_2)_m-(C_3-C_6)$ 環氟烷基；

- $R^3$ 表示 $-SO_3H$ 、 $-CFHCOOH$ 或 $-CF_2COOH$ ；

- 相同或不同的 $Q^1$ 及 $Q^2$ 獨立地表示氫原子、 $-(CH_2)_p-NHQ^3$ 、 $(CH_2)_p-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$ 、 $-(CH_2)_p-NH-CH=NQ^3$ 、 $(CH_2)_n-C(NHQ^3)=NQ^4$ 、 $-(CH_2)_p-OQ^3$ 、 $-(CH_2)_n-CONHQ^3$ ；或

未經取代或經一或多個 $T^2$ 取代的 $(C_1-C_3)$ 烷基、 $(C_1-C_3)$ 氟烷基、飽和、部分或完全不飽和或芳族 $-(CH_2)_m$ -(包含至少一個氮原子的4員、5員或6員雜環)；或

$Q^1$ 、 $Q^2$ 與其所鍵結的氮原子一起形成未經取代或經一或多個 $T^2$ 取代之包含1、2或3個雜原子的飽和或部分不飽和4員、5員或6員雜環；

- 相同或不同的 $Q^3$ 及 $Q^4$ 獨立地表示氫原子或 $(C_1-C_3)$ 烷基；

- 相同或不同的 $T^1$ 獨立地表示氟原子、 $-(CH_2)_mOQ^1$ 、 $-(CH_2)_m-CN$ 、 $-(CH_2)_m-OC(O)Q^1$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)OQ^1$ 、 $-(CH_2)_m-OC(O)OQ^1$ 、

$(\text{CH}_2)_m\text{-OC(O)NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-C(O)NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-C(O)ONQ}^1\text{Q}^2$ 、  
 $(\text{CH}_2)_m\text{-C(O)NQ}^1\text{OQ}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-C(O)NQ}^1\text{-NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-NQ}^1\text{C(O)Q}^2$ 、  
 $(\text{CH}_2)_m\text{-NQ}^1\text{S(O)}_2\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-NQ}^1\text{S(O)}_2\text{Q}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-NQ}^1\text{C(O)OQ}^2$ 、  
 $(\text{CH}_2)_m\text{-NQ}^1\text{C(O)NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-NH-C(NHQ}^3)=\text{NQ}^4$ 、  
 $(\text{CH}_2)_m\text{-NH-CH=NQ}^3$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-C(NHQ}^3)=\text{NQ}^4$ 、 $-(\text{X})\text{-(CH}_2)_p\text{OQ}^1$ 、 $-(\text{X})\text{-(CH}_2)_n\text{-CN}$ 、  
 $-(\text{X})\text{-(CH}_2)_p\text{-OC(O)Q}^1$ 、 $-(\text{X})\text{-(CH}_2)_n\text{-C(O)OQ}^1$ 、 $-(\text{X})\text{-(CH}_2)_p\text{-OC(O)OQ}^1$ 、  
 $-(\text{X})\text{-(CH}_2)_p\text{-OC(O)NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{X})\text{-(CH}_2)_n\text{-C(O)NQ}^1\text{Q}^2$ 、  
 $(\text{X})\text{-(CH}_2)_n\text{-C(O)ONQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{X})\text{-(CH}_2)_n\text{-C(O)NQ}^1\text{OQ}^2$ 、 $-(\text{X})\text{-(CH}_2)_n\text{-C(O)NQ}^1\text{-NQ}^1\text{Q}^2$ 、  
 $-(\text{X})\text{-(CH}_2)_p\text{-NQ}^1\text{C(O)Q}^2$ 、 $-(\text{X})\text{-(CH}_2)_p\text{-NQ}^1\text{S(O)}_2\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、  
 $-(\text{X})\text{-(CH}_2)_p\text{-NQ}^1\text{S(O)}_2\text{Q}^2$ 、 $-(\text{X})\text{-(CH}_2)_p\text{-NQ}^1\text{C(O)OQ}^2$ 、 $-(\text{X})\text{-(CH}_2)_p\text{-NQ}^1\text{C(O)NQ}^1\text{Q}^2$ 、  
 $-(\text{X})\text{-(CH}_2)_p\text{-NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{X})\text{-(CH}_2)_p\text{-NH-C(NHQ}^3)=\text{NQ}^4$ 、  
 $(\text{X})\text{-(CH}_2)_p\text{-NH-CH=NQ}^3$ 、 $-(\text{X})\text{-(CH}_2)_n\text{-C(NHQ}^3)=\text{NQ}^4$ ，或

相同或不同的  $\text{T}^1$  獨立地表示未經取代或經一或多個  $\text{T}^2$  取代之  
 $(\text{CH}_2)_m$ -(4員、5員或6員飽和、部分或完全不飽和或芳族雜環)、 $-(\text{X})\text{-(CH}_2)_m$ -(4員、5員或6員飽和、部分或完全不飽和或芳族雜環)、 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 氟烷基、 $\text{O-(C}_1\text{-C}_3)$ 氟烷基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-(C}_3\text{-C}_6)$ 環烷基、  
 $-(\text{X})\text{-(CH}_2)_m\text{-(C}_3\text{-C}_6)$ 環烷基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-(C}_3\text{-C}_6)$ 環氟烷基、 $-(\text{X})\text{-(CH}_2)_m\text{-(C}_3\text{-C}_6)$ 環氟烷基；

- 相同或不同的  $\text{T}^2$  獨立地表示  $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CONH}_2$ ；
- 相同或不同的  $m$  獨立地表示 0、1、2 或 3；
- 相同或不同的  $n$  獨立地表示 1、2 或 3；
- 相同或不同的  $p$  獨立地表示 2 或 3；
- 相同或不同的  $X$  獨立地表示  $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{S(O)}$ 、 $\text{S(O)}_2$  或  $\text{N(Q}^3)$ ；

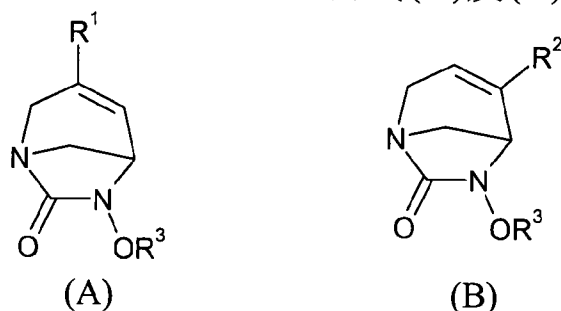
其中

- 選自烷基、環烷基、氟烷基、環氟烷基及雜環之基團內存在之任何碳原子可經氧化以形成  $\text{C=O}$  基團；

• 雜環內存在之任何硫原子可經氧化以形成S=O基團或S(O)<sub>2</sub>基團；

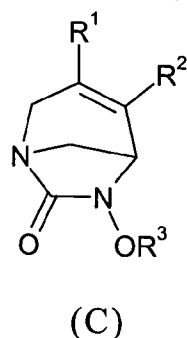
• 雜環內存在之任何氮原子或其中氮原子經三取代、從而形成三級胺基之基團內存在的任何氮原子可進一步藉由甲基發生四級胺化；

較佳地，根據本發明之化合物選自式(A)及(B)之化合物



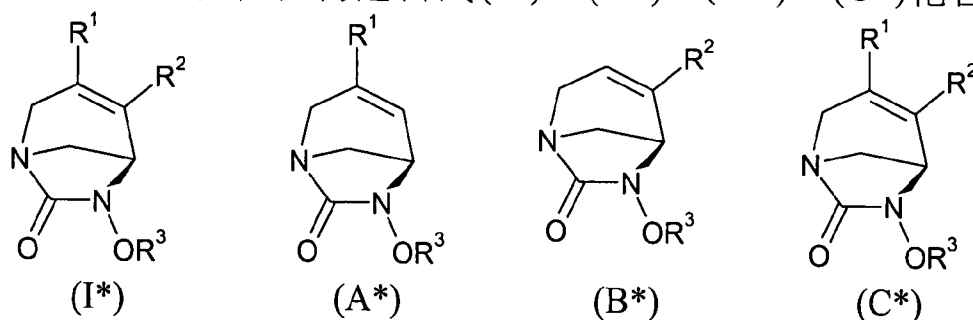
其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及R<sup>3</sup>係根據式(I)定義。

亦較佳地，本發明化合物係選自式(C)化合物



其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及R<sup>3</sup>根據式(I)定義，其限制條件為B不表示氫原子。

更佳地，本發明化合物選自式(I\*)、(A\*)、(B\*)、(C\*)化合物



其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及R<sup>3</sup>分別根據式(I)、(A)、(B)及(C)定義。

在本發明化合物中，未經取代或經一或多個T<sup>1</sup>取代之A表示飽和、部分或完全不飽和或芳族4員至10員雜環。在較佳方式中，未經取代或經一或多個T<sup>1</sup>取代之A表示碳連接型飽和、部分或完全不飽和

或芳族4員至10員雜環。

較佳地，未經取代或經一或多個 $T^1$ 取代之A表示4員、5員或6員單環雜環或8員至10員雙環雜環。更佳地，未經取代或經一或多個 $T^1$ 取代之A表示包含至少一個氮原子的4員、5員或6員單環雜環或包含至少一個氮原子的8員至10員雙環雜環。

同樣較佳地，未經取代或經一或多個 $T^1$ 取代之A表示包含至少一個氮原子且進一步包含至少一個選自O、S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>及N之其他雜原子或雜原子基團的5員或6員單環雜環或包含至少一個氮原子及至少一個選自O、S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>及N之其他雜原子或雜原子基團的8員至10員雙環雜環。此類雜環可有利地包含1、2或3個選自O、S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>及N的其他雜原子或雜原子基團。

更佳地，未經取代或經一或多個 $T^1$ 取代之A表示4員、5員或6員單環雜環，且甚至更佳地，表示包含至少一個氮原子且可能包含至少一個其他雜原子或雜原子基團(例如1、2或3個選自O、S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>及N之其他雜原子或雜原子基團)的4員、5員或6員單環雜環。

值得注意的是，本發明提供一種化合物，其中A表示

- 未經取代或經一或多個 $T^1$ 取代之包含至少一個氮原子的飽和、部分或完全不飽和或芳族4員、5員或6員雜環；或
- 未經取代或經一或多個 $T^1$ 取代之包含至少一個氮原子及至少一個選自O、S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>及N之其他雜原子或雜原子基團的飽和、部分或完全不飽和或芳族4員、5員或6員雜環。

根據本發明之較佳化合物為式(A)及(B)之化合物，其中未經取代或經一或多個 $T^1$ 取代之A表示選自以下之基團：氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、噁唑基、噁唑啉基、噁二唑基、吡咯基、吡咯啉基、吡啉基、四氫吡啉基、哌啉基、嗎啉基、吡嗪基、嘧啶基、吡嗪基、四唑基、咪唑基、噻吩基、呋喃基、噻二唑基、異噻唑基、三唑基、四唑



基、吡唑基、異噁唑基、2-吡咯啉酮基、咪唑-2,4-二酮、1,2,4-噁二唑-5-酮、1,5-二氫吡咯基-2-酮、吡嗪酮、噻嗪酮、吡啶酮、嘧啶酮、二噁烷基、吡咯啉基、咪唑啉基、哌喃基、四氫呋喃基、二氧雜環戊烷基、四氫哌喃基。根據本發明之式(A\*)及(B\*)之相應化合物同樣為較佳的。

同樣較佳的本發明化合物為式(C)化合物，其中未經取代或經一或多個 $T^1$ 取代之A表示選自以下之基團：氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、噁唑基、噁唑啉基、噁二唑基、吡咯基、吡咯啉基、吡啶基、四氫吡啶基、哌啶基、嗎啉基、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、異噻唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、異噁唑基、2-吡咯啉酮基、咪唑-2,4-二酮、1,2,4-噁二唑-5-酮、1,5-二氫吡咯基-2-酮、吡嗪酮、噻嗪酮、吡啶酮、嘧啶酮、二噁烷基、吡咯啉基、咪唑啉基、哌喃基、四氫呋喃基、二氧雜環戊烷基、四氫哌喃基。根據本發明之式(C\*)之相應化合物同樣為較佳的。

較佳地，在本發明化合物中，B表示H或未經取代或經一或多個 $T^2$ 取代之 $(C_1-C_3)$ 烷基、 $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-NQ^1C(O)Q^2$ ，其中 $T^2$ 、 $m$ 、 $Q^1$ 及 $Q^2$ 如上文所定義， $Q^1$ 及 $Q^2$ 較佳為H或 $(C_1-C_3)$ 烷基。較佳地，在本發明化合物中，B表示H或 $(C_1-C_3)$ 烷基。

較佳地，在本發明化合物中，B表示H或未經取代或經一或多個 $T^2$ 取代之 $(C_1-C_3)$ 烷基、 $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1Q^2$ ，其中 $T^2$ 、 $m$ 、 $Q^1$ 及 $Q^2$ 如上文所定義， $Q^1$ 及 $Q^2$ 較佳為H或 $(C_1-C_3)$ 烷基。較佳地，在本發明化合物中，B表示H或 $(C_1-C_3)$ 烷基。

較佳地，在本發明化合物中， $T^1$ 表示未經取代或經一或多個 $T^2$ 取代之 $(C_1-C_3)$ 烷基、 $-(CH_2)_mOQ^1$ 、 $-(CH_2)_mC(O)OQ^1$ 、 $(CH_2)_mNQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1OQ^2$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1-NQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-NQ^1C(O)Q^2$ 、-

$(\text{CH}_2)_m\text{-NQ}^1\text{S}(\text{O})_2\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-C}(\text{O})\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-NQ}^1\text{C}(\text{O})\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、  
 $-(\text{CH}_2)_m\text{-NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-NH-C}(\text{NHQ}^3)=\text{NQ}^4$ ；未經取代或經一或多個 $\text{T}^2$   
 取代之 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{OQ}^1$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OQ}^1$ 、  
 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n\text{-C}(\text{O})\text{NQ}^1\text{OQ}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{-C}(\text{O})\text{NQ}^1\text{-}$   
 $\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{-NQ}^1\text{C}(\text{O})\text{Q}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{-NQ}^1\text{S}(\text{O})_2\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、  
 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{-NQ}^1\text{C}(\text{O})\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{-NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{-NH-}$   
 $\text{C}(\text{NHQ}^3)=\text{NQ}^4$ 、 $-(\text{X})-(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 烷基、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_p\text{OQ}^1$ 、 $-(\text{X})-$   
 $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OQ}^1$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_p\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_n\text{-C}(\text{O})\text{NQ}^1\text{OQ}^2$ 、 $-(\text{X})-$   
 $(\text{CH}_2)_n\text{-C}(\text{O})\text{NQ}^1\text{-NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_p\text{-NQ}^1\text{C}(\text{O})\text{Q}^2$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_p\text{-}$   
 $\text{NQ}^1\text{S}(\text{O})_2\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_p\text{-NQ}^1\text{C}(\text{O})\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_p\text{-NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{X})-$   
 $(\text{CH}_2)_p\text{-NH-C}(\text{NHQ}^3)=\text{NQ}^4$ ，其中 $\text{T}^2$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $p$ 、 $\text{Q}^1$ 、 $\text{Q}^2$ 、 $\text{Q}^3$ 及 $\text{Q}^4$ 如上文所定義，較佳地， $\text{Q}^1$ 、 $\text{Q}^2$ 、 $\text{Q}^3$ 及 $\text{Q}^4$ 各自相同或不同地表示H或 $-(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 烷基。較佳地，在本發明化合物中， $\text{T}^1$ 表示 $-(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 烷基、  
 $(\text{CH}_2)_m\text{OQ}^1$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-C}(\text{O})\text{OQ}^1$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-C}(\text{O})\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-}$   
 $\text{NQ}^1\text{C}(\text{O})\text{Q}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-NQ}^1\text{C}(\text{O})\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 烷基、  
 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n\text{OQ}^1$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n\text{-C}(\text{O})\text{OQ}^1$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n\text{-}$   
 $\text{C}(\text{O})\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n\text{-NQ}^1\text{C}(\text{O})\text{Q}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n\text{-}$   
 $\text{NQ}^1\text{C}(\text{O})\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n\text{-NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{X})-(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 烷基、 $-(\text{X})-$   
 $(\text{CH}_2)_p\text{OQ}^1$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_n\text{-C}(\text{O})\text{OQ}^1$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_n\text{-C}(\text{O})\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{X})-$   
 $(\text{CH}_2)_p\text{-NQ}^1\text{C}(\text{O})\text{Q}^2$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_p\text{-NQ}^1\text{C}(\text{O})\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_p\text{-NQ}^1\text{Q}^2$ ，  
 其中 $\text{T}^2$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $p$ 、 $\text{Q}^1$ 、 $\text{Q}^2$ 、 $\text{Q}^3$ 及 $\text{Q}^4$ 如上文所定義，較佳地， $\text{Q}^1$ 、  
 $\text{Q}^2$ 、 $\text{Q}^3$ 及 $\text{Q}^4$ 各自相同或不同地表示H或 $-(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 烷基。較佳地，在本  
 發明化合物中， $\text{T}^1$ 表示未經取代或經一或多個 $\text{T}^2$ 取代之 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 烷基、  
 $(\text{CH}_2)_m\text{OQ}^1$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OQ}^1$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{NQ}^1\text{Q}^2$ ，其中 $\text{T}^2$ 、 $m$ 、 $\text{Q}^1$ 及 $\text{Q}^2$ 如  
 上文所定義。較佳地，在本發明化合物中， $\text{T}^1$ 表示 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 烷基、  
 $\text{OQ}^1$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OQ}^1$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{NQ}^1\text{Q}^2$ ，其中 $m$ 、 $\text{Q}^1$ 及 $\text{Q}^2$ 如上文所定義，較佳

地， $Q^1$ 及 $Q^2$ 表示H或 $(C_1-C_3)$ 烷基。

較佳地，在本發明化合物中， $T^1$ 表示未經取代或經一或多個 $T^2$ 取代之 $(C_1-C_3)$ 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 $T^2$ 、 $m$ 、 $Q^1$ 及 $Q^2$ 如上文所定義。較佳地，在本發明化合物中， $T^1$ 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 $m$ 、 $Q^1$ 及 $Q^2$ 如上文所定義，較佳地， $Q^1$ 及 $Q^2$ 表示H或 $(C_1-C_3)$ 烷基。

本發明亦關於針對取代基之各較佳特徵之組合。

較佳地，在本發明化合物中：

A表示未經取代或經一或多個 $T^1$ 取代，表示飽和、部分或完全不飽和或芳族4員至10員雜環；在較佳方式中，未經取代或經一或多個 $T^1$ 取代之A表示碳連接型飽和、部分或完全不飽和或芳族4員至10員雜環；或

A表示未經取代或經一或多個 $T^1$ 取代，表示包含至少一個氮原子且進一步包含至少一個選自O、S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>及N之其他雜原子或雜原子基團的5員或6員單環雜環或包含至少一個氮原子及至少一個選自O、S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>及N之其他雜原子或雜原子基團的8員至10員雙環雜環。此類雜環可有利地包含1、2或3個選自O、S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>及N的其他雜原子或雜原子基團；及

B表示H或未經取代或經一或多個 $T^2$ 取代之 $(C_1-C_3)$ 烷基、 $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-NQ^1C(O)Q^2$ ，其中 $T^2$ 、 $m$ 、 $Q^1$ 及 $Q^2$ 如上文所定義，較佳地， $Q^1$ 及 $Q^2$ 為H或 $(C_1-C_3)$ 烷基。較佳地，在本發明化合物中，B表示H或 $(C_1-C_3)$ 烷基；及

$T^1$ 表示未經取代或經一或多個 $T^2$ 取代之 $(C_1-C_3)$ 烷基、 $(CH_2)_mOQ^1$ 、 $(CH_2)_mC(O)OQ^1$ 、 $(CH_2)_mNQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1OQ^2$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1-NQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-NQ^1C(O)Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1Q^2$ 、-

$(\text{CH}_2)_m\text{-NQ}^1\text{S}(\text{O})_2\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-NQ}^1\text{C}(\text{O})\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-NH-C}(\text{NHQ}^3)=\text{NQ}^4$ ；未經取代或經一或多個 $\text{T}^2$ 取代之 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{OQ}^1$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OQ}^1$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n\text{-C}(\text{O})\text{NQ}^1\text{OQ}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{-C}(\text{O})\text{NQ}^1\text{-NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{-NQ}^1\text{C}(\text{O})\text{Q}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{-NQ}^1\text{S}(\text{O})_2\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{-NQ}^1\text{C}(\text{O})\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{-NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C}(\text{NHQ}^3)=\text{NQ}^4$ 、 $-(\text{X})-(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 烷基、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_p\text{OQ}^1$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OQ}^1$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_p\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_n\text{-C}(\text{O})\text{NQ}^1\text{OQ}^2$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_n\text{-C}(\text{O})\text{NQ}^1\text{-NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_p\text{-NQ}^1\text{C}(\text{O})\text{Q}^2$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_p\text{-NQ}^1\text{S}(\text{O})_2\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_p\text{-NQ}^1\text{C}(\text{O})\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_p\text{-NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_p\text{-NH-C}(\text{NHQ}^3)=\text{NQ}^4$ ，其中 $\text{T}^2$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $p$ 、 $\text{Q}^1$ 、 $\text{Q}^2$ 、 $\text{Q}^3$ 及 $\text{Q}^4$ 如上文所定義，較佳地， $\text{Q}^1$ 、 $\text{Q}^2$ 、 $\text{Q}^3$ 及 $\text{Q}^4$ 各自相同或不同地表示H或 $-(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 烷基。較佳地，在本發明化合物中， $\text{T}^1$ 表示 $-(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{OQ}^1$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-C}(\text{O})\text{OQ}^1$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-C}(\text{O})\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-NQ}^1\text{C}(\text{O})\text{Q}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-NQ}^1\text{C}(\text{O})\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n\text{OQ}^1$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n\text{-C}(\text{O})\text{OQ}^1$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n\text{-C}(\text{O})\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n\text{-NQ}^1\text{C}(\text{O})\text{Q}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n\text{-NQ}^1\text{C}(\text{O})\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n\text{-NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{X})-(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 烷基、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_p\text{OQ}^1$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_n\text{-C}(\text{O})\text{OQ}^1$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_n\text{-C}(\text{O})\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_p\text{-NQ}^1\text{C}(\text{O})\text{Q}^2$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_p\text{-NQ}^1\text{C}(\text{O})\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_p\text{-NQ}^1\text{Q}^2$ ，其中 $\text{T}^2$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $p$ 、 $\text{Q}^1$ 、 $\text{Q}^2$ 、 $\text{Q}^3$ 及 $\text{Q}^4$ 如上文所定義，較佳地， $\text{Q}^1$ 、 $\text{Q}^2$ 、 $\text{Q}^3$ 及 $\text{Q}^4$ 各自相同或不同地表示H或 $-(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 烷基。較佳地，在本發明化合物中， $\text{T}^1$ 表示未經取代或經一或多個 $\text{T}^2$ 取代之 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 烷基、 $(\text{CH}_2)_m\text{OQ}^1$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OQ}^1$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{NQ}^1\text{Q}^2$ ，其中 $\text{T}^2$ 、 $m$ 、 $\text{Q}^1$ 及 $\text{Q}^2$ 如上文所定義。較佳地，在本發明化合物中， $\text{T}^1$ 表示 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 烷基、 $\text{OQ}^1$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OQ}^1$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{NQ}^1\text{Q}^2$ ，其中 $m$ 、 $\text{Q}^1$ 及 $\text{Q}^2$ 如上文所定義，較佳地， $\text{Q}^1$ 及 $\text{Q}^2$ 表示H或 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 烷基。

較佳地，在本發明化合物中， $T^1$ 表示未經取代或經一或多個 $T^2$ 取代之 $(C_1-C_3)$ 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 $T^2$ 、 $m$ 、 $Q^1$ 及 $Q^2$ 如上文所定義。較佳地，在本發明化合物中， $T^1$ 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 $m$ 、 $Q^1$ 及 $Q^2$ 如上文所定義，較佳地， $Q^1$ 及 $Q^2$ 表示H或 $(C_1-C_3)$ 烷基。

較佳地，在本發明化合物中：

A表示未經取代或經一或多個 $T^1$ 取代，表示包含至少一個氮原子且進一步包含至少一個選自O、S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>及N之其他雜原子或雜原子基團的5員或6員單環雜環或包含至少一個氮原子及至少一個選自O、S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>及N之其他雜原子或雜原子基團的8員至10員雙環雜環。此類雜環可有利地包含1、2或3個選自O、S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>及N的其他雜原子或雜原子基團；及

B表示H或未經取代或經一或多個 $T^2$ 取代之 $(C_1-C_3)$ 烷基、 $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-NQ^1C(O)Q^2$ ，其中 $T^2$ 、 $m$ 、 $Q^1$ 及 $Q^2$ 如上文所定義，較佳地， $Q^1$ 及 $Q^2$ 為H或 $(C_1-C_3)$ 烷基。較佳地，B表示H或 $(C_1-C_3)$ 烷基；及

$T^1$ 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 $T^2$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $p$ 、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 及 $Q^4$ 如上文所定義，較佳地， $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 及 $Q^4$ 各自相同或不同地表示H或 $-(C_1-C_3)$ 烷基。較佳

地， $T^1$ 表示未經取代或經一或多個 $T^2$ 取代之 $(C_1-C_3)$ 烷基、 $(CH_2)_mOQ^1$ 、 $(CH_2)_mC(O)OQ^1$ 、 $(CH_2)_mNQ^1Q^2$ ，其中 $T^2$ 、 $m$ 、 $Q^1$ 及 $Q^2$ 如上文所定義。較佳地，在本發明化合物中， $T^1$ 表示 $(C_1-C_3)$ 烷基、 $OQ^1$ 、 $C(O)OQ^1$ 、 $(CH_2)_mNQ^1Q^2$ ，其中 $m$ 、 $Q^1$ 及 $Q^2$ 如上文所定義，較佳地， $Q^1$ 及 $Q^2$ 表示H或 $(C_1-C_3)$ 烷基。較佳地， $T^1$ 表示未經取代或經一或多個 $T^2$ 取代之 $(C_1-C_3)$ 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 $T^2$ 、 $m$ 、 $Q^1$ 及 $Q^2$ 如上文所定義。較佳地，在本發明化合物中， $T^1$ 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 $m$ 、 $Q^1$ 及 $Q^2$ 如上文所定義，較佳地， $Q^1$ 及 $Q^2$ 表示H或 $(C_1-C_3)$ 烷基。

較佳地，在本發明化合物中：

A表示未經取代或經一或多個 $T^1$ 取代，表示飽和、部分或完全不飽和或芳族4員至10員雜環；在較佳方式中，未經取代或經一或多個 $T^1$ 取代之A表示碳連接型飽和、部分或完全不飽和或芳族4員至10員雜環；或

A表示未經取代或經一或多個 $T^1$ 取代，表示包含至少一個氮原子且進一步包含至少一個選自O、S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>及N之其他雜原子或雜原子基團的5員或6員單環雜環或包含至少一個氮原子及至少一個選自O、S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>及N之其他雜原子或雜原子基團的8員至10員雙環雜環。此類雜環可有利地包含1、2或3個選自O、S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>及N的其他雜原子或雜原子基團；及

B表示H或未經取代或經一或多個 $T^2$ 取代之 $(C_1-C_3)$ 烷基、 $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1Q^2$ ，其中 $T^2$ 、 $m$ 、 $Q^1$ 及 $Q^2$ 如上文所定義，較佳地， $Q^1$ 及 $Q^2$ 為H或 $(C_1-C_3)$ 烷基。較佳地，在本發明化合物中，B表示H或 $(C_1-C_3)$ 烷基；及

$T^1$ 表示未經取代或經一或多個 $T^2$ 取代之 $(C_1-C_3)$ 烷基、

$(\text{CH}_2)_m\text{OQ}^1$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{C(O)OQ}^1$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{C(O)NQ}^1\text{OQ}^2$ 、  
 $(\text{CH}_2)_m-\text{C(O)NQ}^1-\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NQ}^1\text{C(O)Q}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{C(O)NQ}^1\text{Q}^2$ 、  
 $(\text{CH}_2)_m-\text{NQ}^1\text{S(O)}_2\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NQ}^1\text{C(O)NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、  
 $(\text{CH}_2)_m-\text{NH}-\text{C}(\text{NHQ}^3)=\text{NQ}^4$ ；未經取代或經一或多個 $\text{T}^2$ 取代之 $-\text{C(O)}(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷基、  
 $-\text{C(O)}(\text{CH}_2)_n\text{OQ}^1$ 、 $-\text{C(O)}(\text{CH}_2)_n\text{C(O)OQ}^1$ 、 $-\text{C(O)}(\text{CH}_2)_n\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、  
 $-\text{C(O)}-(\text{CH}_2)_n-\text{C(O)NQ}^1\text{OQ}^2$ 、 $-\text{C(O)}(\text{CH}_2)_n-\text{C(O)NQ}^1-\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-\text{C(O)}(\text{CH}_2)_n-$   
 $\text{NQ}^1\text{C(O)Q}^2$ 、 $-\text{C(O)}(\text{CH}_2)_n-\text{NQ}^1\text{S(O)}_2\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-\text{C(O)}(\text{CH}_2)_n-$   
 $\text{NQ}^1\text{C(O)NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-\text{C(O)}(\text{CH}_2)_n-\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-\text{C(O)}(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{C}(\text{NHQ}^3)=\text{NQ}^4$ 、  
 $(\text{X})-(\text{C}_1-\text{C}_3)$  烷基、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_p\text{OQ}^1$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_n\text{C(O)OQ}^1$ 、 $-(\text{X})-$   
 $(\text{CH}_2)_p\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_n-\text{C(O)NQ}^1\text{OQ}^2$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_n-\text{C(O)NQ}^1-$   
 $\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_p-\text{NQ}^1\text{C(O)Q}^2$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_p-\text{NQ}^1\text{S(O)}_2\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{X})-$   
 $(\text{CH}_2)_p-\text{NQ}^1\text{C(O)NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_p-\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_p-\text{NH}-$   
 $\text{C}(\text{NHQ}^3)=\text{NQ}^4$ ；其中 $\text{T}^2$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $p$ 、 $\text{Q}^1$ 、 $\text{Q}^2$ 、 $\text{Q}^3$ 及 $\text{Q}^4$ 如上文所定義，  
較佳地， $\text{Q}^1$ 、 $\text{Q}^2$ 、 $\text{Q}^3$ 及 $\text{Q}^4$ 各自相同或不同地表示H或 $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷基。  
較佳地，在本發明化合物中， $\text{T}^1$ 表示 $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{OQ}^1$ 、  
 $(\text{CH}_2)_m-\text{C(O)OQ}^1$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{C(O)NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NQ}^1\text{C(O)Q}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-$   
 $\text{NQ}^1\text{C(O)NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-\text{C(O)}-(\text{C}_1-\text{C}_3)$  烷基、 $-\text{C(O)}-$   
 $(\text{CH}_2)_n\text{OQ}^1$ 、 $-\text{C(O)}-(\text{CH}_2)_n-\text{C(O)OQ}^1$ 、 $-\text{C(O)}-(\text{CH}_2)_n-\text{C(O)NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-\text{C(O)}-$   
 $(\text{CH}_2)_n-\text{NQ}^1\text{C(O)Q}^2$ 、 $-\text{C(O)}-(\text{CH}_2)_n-\text{NQ}^1\text{C(O)NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-\text{C(O)}-(\text{CH}_2)_n-\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、  
 $-(\text{X})-(\text{C}_1-\text{C}_3)$  烷基、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_p\text{OQ}^1$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_n-\text{C(O)OQ}^1$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_n-$   
 $\text{C(O)NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_p-\text{NQ}^1\text{C(O)Q}^2$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_p-\text{NQ}^1\text{C(O)NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{X})-$   
 $(\text{CH}_2)_p-\text{NQ}^1\text{Q}^2$ ，其中 $\text{T}^2$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $p$ 、 $\text{Q}^1$ 、 $\text{Q}^2$ 、 $\text{Q}^3$ 及 $\text{Q}^4$ 如上文所定義，  
較佳地， $\text{Q}^1$ 、 $\text{Q}^2$ 、 $\text{Q}^3$ 及 $\text{Q}^4$ 各自相同或不同地表示H或 $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷基。  
較佳地，在本發明化合物中， $\text{T}^1$ 表示未經取代或經一或多個 $\text{T}^2$ 取代之  
 $(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷基、 $(\text{CH}_2)_m\text{OQ}^1$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{C(O)OQ}^1$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{NQ}^1\text{Q}^2$ ，其中 $\text{T}^2$ 、  
 $m$ 、 $\text{Q}^1$ 及 $\text{Q}^2$ 如上文所定義。較佳地，在本發明化合物中， $\text{T}^1$ 表示 $(\text{C}_1-$

$C_3$ )烷基、 $OQ^1$ 、 $C(O)OQ^1$ 、 $(CH_2)_mNQ^1Q^2$ ，其中 $m$ 、 $Q^1$ 及 $Q^2$ 如上文所定義，較佳地， $Q^1$ 及 $Q^2$ 表示H或 $(C_1-C_3)$ 烷基。

較佳地，在本發明化合物中， $T^1$ 表示未經取代或經一或多個 $T^2$ 取代之 $(C_1-C_3)$ 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 $T^2$ 、 $m$ 、 $Q^1$ 及 $Q^2$ 如上文所定義。

較佳地，在本發明化合物中， $T^1$ 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 $m$ 、 $Q^1$ 及 $Q^2$ 如上文所定義，較佳地， $Q^1$ 及 $Q^2$ 表示H或 $(C_1-C_3)$ 烷基。

較佳地，在本發明化合物中：

A表示未經取代或經一或多個 $T^1$ 取代，表示包含至少一個氮原子且進一步包含至少一個選自O、S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>及N之其他雜原子或雜原子基團的5員或6員單環雜環或包含至少一個氮原子及至少一個選自O、S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>及N之其他雜原子或雜原子基團的8員至10員雙環雜環。此類雜環可有利地包含1、2或3個選自O、S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>及N的其他雜原子或雜原子基團；及

B表示H或未經取代或經一或多個 $T^2$ 取代之 $(C_1-C_3)$ 烷基、 $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1Q^2$ ，其中 $T^2$ 、 $m$ 、 $Q^1$ 及 $Q^2$ 如上文所定義，較佳地， $Q^1$ 及 $Q^2$ 為H或 $(C_1-C_3)$ 烷基。較佳地，B表示H或 $(C_1-C_3)$ 烷基；及

$T^1$ 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 $T^2$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $p$ 、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 及 $Q^4$ 如上文所定義，較佳地， $Q^1$ 、 $Q^2$ 、



$Q^3$ 及 $Q^4$ 各自相同或不同地表示H或 $-(C_1-C_3)$ 烷基。較佳地， $T^1$ 表示未經取代或經一或多個 $T^2$ 取代之 $(C_1-C_3)$ 烷基、 $(CH_2)_mOQ^1$ 、 $(CH_2)_mC(O)OQ^1$ 、 $(CH_2)_mNQ^1Q^2$ ，其中 $T^2$ 、 $m$ 、 $Q^1$ 及 $Q^2$ 如上文所定義。較佳地，在本發明化合物中， $T^1$ 表示 $(C_1-C_3)$ 烷基、 $OQ^1$ 、 $C(O)OQ^1$ 、 $(CH_2)_mNQ^1Q^2$ ，其中 $m$ 、 $Q^1$ 及 $Q^2$ 如上文所定義，較佳地， $Q^1$ 及 $Q^2$ 表示H或 $(C_1-C_3)$ 烷基。較佳地， $T^1$ 表示未經取代或經一或多個 $T^2$ 取代之 $(C_1-C_3)$ 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 $T^2$ 、 $m$ 、 $Q^1$ 及 $Q^2$ 如上文所定義。較佳地，在本發明化合物中， $T^1$ 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 $m$ 、 $Q^1$ 及 $Q^2$ 如上文所定義，較佳地， $Q^1$ 及 $Q^2$ 表示H或 $(C_1-C_3)$ 烷基。

較佳地，在本發明化合物中：

A表示未經取代或經一或多個 $T^1$ 取代，表示包含至少一個氮原子且進一步包含至少一個選自O、S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>及N之其他雜原子或雜原子基團的5員或6員單環雜環或包含至少一個氮原子及至少一個選自O、S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>及N之其他雜原子或雜原子基團的8員至10員雙環雜環。此類雜環可有利地包含1、2或3個選自O、S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>及N的其他雜原子或雜原子基團；及

B表示H或 $(C_1-C_3)$ 烷基；及

$T^1$ 表示未經取代或經一或多個 $T^2$ 取代之 $(C_1-C_3)$ 烷基、 $(CH_2)_mOQ^1$ 、 $(CH_2)_mC(O)OQ^1$ 、 $(CH_2)_mNQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1Q^2$ ，其中 $T^2$ 、 $m$ 、 $Q^1$ 及 $Q^2$ 如上文所定義。較佳地，在本發明化合物中， $T^1$ 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 $m$ 、 $Q^1$ 及 $Q^2$ 如上文所定義，較佳地， $Q^1$ 及 $Q^2$ 表示H或 $(C_1-C_3)$ 烷基。較佳地， $T^1$ 表示未經取代或經一或多個 $T^2$ 取代之 $(C_1-C_3)$ 烷基、 $(CH_2)_mOQ^1$ 、 $(CH_2)_mC(O)OQ^1$ 、 $(CH_2)_mNQ^1Q^2$ ，其中 $T^2$ 、 $m$ 、 $Q^1$ 及 $Q^2$ 如

上文所定義。較佳地，在本發明化合物中， $T^1$ 表示 $(C_1-C_3)$ 烷基、 $OQ^1$ 、 $C(O)OQ^1$ 、 $(CH_2)_mNQ^1Q^2$ ，其中 $m$ 、 $Q^1$ 及 $Q^2$ 如上文所定義，較佳地， $Q^1$ 及 $Q^2$ 表示H或 $(C_1-C_3)$ 烷基。

較佳地，在本發明化合物中：

A表示未經取代或經一或多個 $T^1$ 取代，表示飽和、部分或完全不飽和或芳族4員至10員雜環；在較佳方式中，未經取代或經一或多個 $T^1$ 取代之A表示碳連接型飽和、部分或完全不飽和或芳族4員至10員雜環；或

A表示未經取代或經一或多個 $T^1$ 取代，表示包含至少一個氮原子且進一步包含至少一個選自O、S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>及N之其他雜原子或雜原子基團的5員或6員單環雜環或包含至少一個氮原子及至少一個選自O、S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>及N之其他雜原子或雜原子基團的8員至10員雙環雜環。此類雜環可有利地包含1、2或3個選自O、S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>及N的其他雜原子或雜原子基團；及

B表示H；及

$T^1$ 表示未經取代或經一或多個 $T^2$ 取代之 $(C_1-C_3)$ 烷基、 $(CH_2)_mOQ^1$ 、 $(CH_2)_mC(O)OQ^1$ 、 $(CH_2)_mNQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1OQ^2$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1-NQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-NQ^1C(O)Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-NQ^1S(O)_2NQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-NQ^1C(O)NQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-NQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$ ；未經取代或經一或多個 $T^2$ 取代之 $-C(O)(C_1-C_3)$ 烷基、 $-C(O)(CH_2)_nOQ^1$ 、 $-C(O)(CH_2)_nC(O)OQ^1$ 、 $-C(O)(CH_2)_nNQ^1Q^2$ 、 $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)NQ^1OQ^2$ 、 $-C(O)(CH_2)_n-C(O)NQ^1-NQ^1Q^2$ 、 $-C(O)(CH_2)_n-NQ^1C(O)Q^2$ 、 $-C(O)(CH_2)_n-NQ^1S(O)_2NQ^1Q^2$ 、 $-C(O)(CH_2)_n-NQ^1C(O)NQ^1Q^2$ 、 $-C(O)(CH_2)_n-NQ^1Q^2$ 、 $-C(O)(CH_2)_n-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$ 、 $-(X)-(C_1-C_3)-$ 、 $-(X)-(CH_2)_pOQ^1$ 、 $-(X)-(CH_2)_nC(O)OQ^1$ 、 $-(X)-(CH_2)_pNQ^1Q^2$ 、 $-(X)-(CH_2)_n-C(O)NQ^1OQ^2$ 、 $-(X)-(CH_2)_n-C(O)NQ^1-NQ^1Q^2$ 、 $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1C(O)Q^2$ 、 $-(X)-(CH_2)_p-$

$\text{NQ}^1\text{S}(\text{O})_2\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_p-\text{NQ}^1\text{C}(\text{O})\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_p-\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_p-\text{NH}-\text{C}(\text{NHQ}^3)=\text{NQ}^4$ ，其中 $\text{T}^2$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $p$ 、 $\text{Q}^1$ 、 $\text{Q}^2$ 、 $\text{Q}^3$ 及 $\text{Q}^4$ 如上文所定義，較佳地， $\text{Q}^1$ 、 $\text{Q}^2$ 、 $\text{Q}^3$ 及 $\text{Q}^4$ 各自相同或不同地表示H或 $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷基。較佳地，在本發明化合物中， $\text{T}^1$ 表示 $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{OQ}^1$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})\text{OQ}^1$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NQ}^1\text{C}(\text{O})\text{Q}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NQ}^1\text{C}(\text{O})\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n\text{OQ}^1$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})\text{OQ}^1$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{NQ}^1\text{C}(\text{O})\text{Q}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{NQ}^1\text{C}(\text{O})\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{X})-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷基、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_p\text{OQ}^1$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})\text{OQ}^1$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_p-\text{NQ}^1\text{C}(\text{O})\text{Q}^2$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_p-\text{NQ}^1\text{C}(\text{O})\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_p-\text{NQ}^1\text{Q}^2$ ，其中 $\text{T}^2$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $p$ 、 $\text{Q}^1$ 、 $\text{Q}^2$ 、 $\text{Q}^3$ 及 $\text{Q}^4$ 如上文所定義，較佳地， $\text{Q}^1$ 、 $\text{Q}^2$ 、 $\text{Q}^3$ 及 $\text{Q}^4$ 各自相同或不同地表示H或 $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷基。較佳地，在本發明化合物中， $\text{T}^1$ 表示未經取代或經一或多個 $\text{T}^2$ 取代之 $(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷基、 $(\text{CH}_2)_m\text{OQ}^1$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OQ}^1$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{NQ}^1\text{Q}^2$ ，其中 $\text{T}^2$ 、 $m$ 、 $\text{Q}^1$ 及 $\text{Q}^2$ 如上文所定義。較佳地，在本發明化合物中， $\text{T}^1$ 表示 $(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷基、 $\text{OQ}^1$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OQ}^1$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{NQ}^1\text{Q}^2$ ，其中 $m$ 、 $\text{Q}^1$ 及 $\text{Q}^2$ 如上文所定義，較佳地， $\text{Q}^1$ 及 $\text{Q}^2$ 表示H或 $(\text{C}_1-\text{C}_3)$ 烷基。

較佳地，在本發明化合物中：

$\text{A}$ 表示未經取代或經一或多個 $\text{T}^1$ 取代，表示包含至少一個氮原子且進一步包含至少一個選自O、S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>及N之其他雜原子或雜原子基團的5員或6員單環雜環或包含至少一個氮原子及至少一個選自O、S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>及N之其他雜原子或雜原子基團的8員至10員雙環雜環。此類雜環可有利地包含1、2或3個選自O、S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>及N的其他雜原子或雜原子基團；及

$\text{B}$ 表示H；及

$T^1$ 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  $T^2$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $p$ 、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$  及  $Q^4$  如上文所定義，較佳地， $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$  及  $Q^4$  各自相同或不同地表示 H 或  $-(C_1-C_3)$  烷基。較佳地， $T^1$  表示未經取代或經一或多個  $T^2$  取代之  $(C_1-C_3)$  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  $T^2$ 、 $m$ 、 $Q^1$  及  $Q^2$  如上文所定義。較佳地，在本發明化合物中， $T^1$  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  $m$ 、 $Q^1$  及  $Q^2$  如上文所定義，較佳地， $Q^1$  及  $Q^2$  表示 H 或  $(C_1-C_3)$  烷基。

較佳地，在本發明化合物中：

A 表示未經取代或經一或多個  $T^1$  取代，表示包含至少一個氮原子且進一步包含至少一個選自 O、S、S(O)、S(O)<sub>2</sub> 及 N 之其他雜原子或雜原子基團的 5 員或 6 員單環雜環或包含至少一個氮原子及至少一個選自 O、S、S(O)、S(O)<sub>2</sub> 及 N 之其他雜原子或雜原子基團的 8 員至 10 員雙環雜環。此類雜環可有利地包含 1、2 或 3 個選自 O、S、S(O)、S(O)<sub>2</sub> 及 N 的其他雜原子或雜原子基團；及

B 表示 H；及

$T^1$  表示未經取代或經一或多個  $T^2$  取代之  $(C_1-C_3)$  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  $T^2$ 、 $m$ 、 $Q^1$  及  $Q^2$  如上文所定義。較佳地，在本發明化合物中， $T^1$  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  $m$ 、 $Q^1$

及 $Q^2$ 如上文所定義，較佳地， $Q^1$ 及 $Q^2$ 表示H或( $C_1$ - $C_3$ )烷基。

除非另外規定，否則如本文所用，術語「烷基」係指可為直鏈或分支鏈、在鏈中具有1至3個碳原子之脂族烴基。較佳烷基在鏈中具有1或2個碳原子。烷基之特定實例包括(但不限於)甲基、乙基、正丙基、異丙基。較佳地，烷基為甲基或乙基。

如本文所用，術語「氟烷基」係指經至少一個氟原子取代之烷基。術語「烷基」如上文所定義。氟烷基之特定實例包括(但不限於)三氟甲基、二氟甲基、氟甲基。

術語「環烷基」係指3至6個碳原子、較佳3至4個碳原子之飽和單環或雙環非芳族烴環，其可包含一或多個不飽和基團。單環環烷基之特定實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基。較佳地，環烷基為環丙基或環丁基。

術語「氟環烷基」係指經至少一個氟原子取代之環烷基。術語「環烷基」如上文所定義。氟環烷基之特定實例包括氟環丙基、二氟環丙基、氟環丁基、二氟環丁基。

如本文所用且未具體提及相反定義，單獨或與另一基團組合的術語「雜環」係指單環飽和、部分或完全不飽和或芳族烴基團，較佳指4員至10員烴基，其包含至少一個雜原子，諸如N、O、S、S(O)或S(O)<sub>2</sub>。較佳地，雜環為單環飽和、部分或完全不飽和或芳族烴基團，較佳為4員至6員烴基，其包含至少一個氮原子及至少一個其他雜原子，諸如N、O、S、S(O)或S(O)<sub>2</sub>。雜環中之碳原子亦可經氧化以形成C(O)基團。適合雜環亦揭示於Handbook of Chemistry and Physics, 第76版, CRC Press, Inc., 1995-1996, 第2-25至2-26頁中。例示性雜環基團包括(但不限於)氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、噁唑基、噁唑啉基、噁二唑基、吡咯基、吡咯啉基、吡啉基、四氫吡啉基、哌啉基、嗎啉基、吡唑基、嘧啉基、吡嗪基、四唑基、咪唑基、

噻吩基、噻唑基、呋喃基、噻二唑基、異噻唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、異噁唑基、2-吡咯啉酮基、咪唑-2,4-二酮、1,2,4-噁二唑-5-酮、1,5-二氫吡咯基-2-酮、吡嗪酮、噻嗪酮、吡啶酮、嘧啶酮、二噁烷基、吡咯啉基、咪唑啉基、哌喃基、四氫呋喃基、二氧雜環戊烷基、四氫哌喃基。較佳地，在本發明之化合物中，雜環藉由雜環之碳原子連接至化合物之結構(亦稱碳連接型雜環)。

此外，一些根據本發明之化合物可含有鹼性胺基且因此可與酸性基團( $R^3$ )-OSO<sub>3</sub>H、-OCFHCO<sub>2</sub>H或-OCF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H形成內部兩性離子鹽(或兩性離子)且此類內部兩性離子鹽亦包括於本發明中。

表述「視情況經取代」意謂「非取代或經進一步定義之化學基團取代」或「未經取代或經進一步定義之化學基團取代」。

術語「外消旋物」在本文中用於指等量的兩種特定對映異構體。

術語「對映異構體」在本文中用於指彼此為不可重疊鏡像、但彼此藉由映射相關之兩種特定立體異構體之一。

本發明化合物可包括一或多個不對稱碳原子且因此可以光學異構體形式以及其外消旋或非外消旋混合物形式存在。本發明化合物可用作單一異構體或立體化學異構體形式之混合物。非對映異構體(亦即非可重疊立體化學異構體)可藉由習知方法(諸如層析、蒸餾、結晶或昇華)分離。光學異構體(對映異構體)可藉由使用光學活性起始物質、藉由根據習知方法解析外消旋混合物來獲得，例如藉由用光學活性酸或鹼處理而形成非對映異構鹽或藉由使用對掌性層析管柱。

如本文所用，表述「醫藥學上可接受之鹽」係指所揭示化合物之衍生物，其中母化合物係藉由製備其酸或鹼鹽來修飾。醫藥學上可接受之鹽的實例包括(但不限於)鹼性殘基(諸如胺)之無機或有機酸鹽；酸性殘基(諸如羧酸)之鹼鹽或有機鹽；及其類似鹽。本發明之醫

藥學上可接受之鹽可藉由習知化學方法、自包含鹼性或酸性部分之母化合物合成。此外，表述「醫藥學上可接受之鹽」係指本發明化合物之相對無毒、無機及有機酸或鹼加成鹽。可在化合物之最終分離及純化期間當場製備此等鹽。特定言之，酸加成鹽可藉由使純化化合物以其純化形式分別與有機或無機酸反應及分離由此形成之鹽來製備。酸加成鹽之實例有氫溴酸鹽、鹽酸鹽、氫碘酸鹽、胺基磺酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、硝酸鹽、乙酸鹽、丙酸鹽、丁二酸鹽、草酸鹽、戊酸鹽、油酸鹽、棕櫚酸鹽、硬脂酸鹽、月桂酸鹽、硼酸鹽、苯甲酸鹽、乳酸鹽、甲苯磺酸鹽、檸檬酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、酒石酸鹽、萘二甲酸鹽、甲磺酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡糖醛酸鹽、麩胺酸鹽、乳糖酸鹽、丙二酸鹽、水楊酸鹽、亞甲基雙-b-羥基萘甲酸鹽、龍膽酸、羥乙磺酸鹽、二-對甲苯醯酒石酸鹽、乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、環己基胺基磺酸鹽、奎尼酸月桂基磺酸鹽及其類似物。鹼加成鹽之實例包括銨鹽，諸如緩血酸胺、葡甲胺、尹波胺(epolamine)等；金屬鹽，諸如與有機鹼形成之鈉、鋰、鉀、鈣、鋅或鎂鹽，諸如二環己胺鹽、N-甲基-D-葡糖胺。適合鹽之清單可見於Remington's Pharmaceutical Sciences, 第17版, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, 第1418頁, P.H. Stahl, C.G. Wermuth, Handbook of Pharmaceutical salts - Properties, Selection and Use, Wiley-VCH, 2002及S.M. Berge等人, "Pharmaceutical Salts" J. Pharm. Sci, 66: 第1-19頁(1977)。

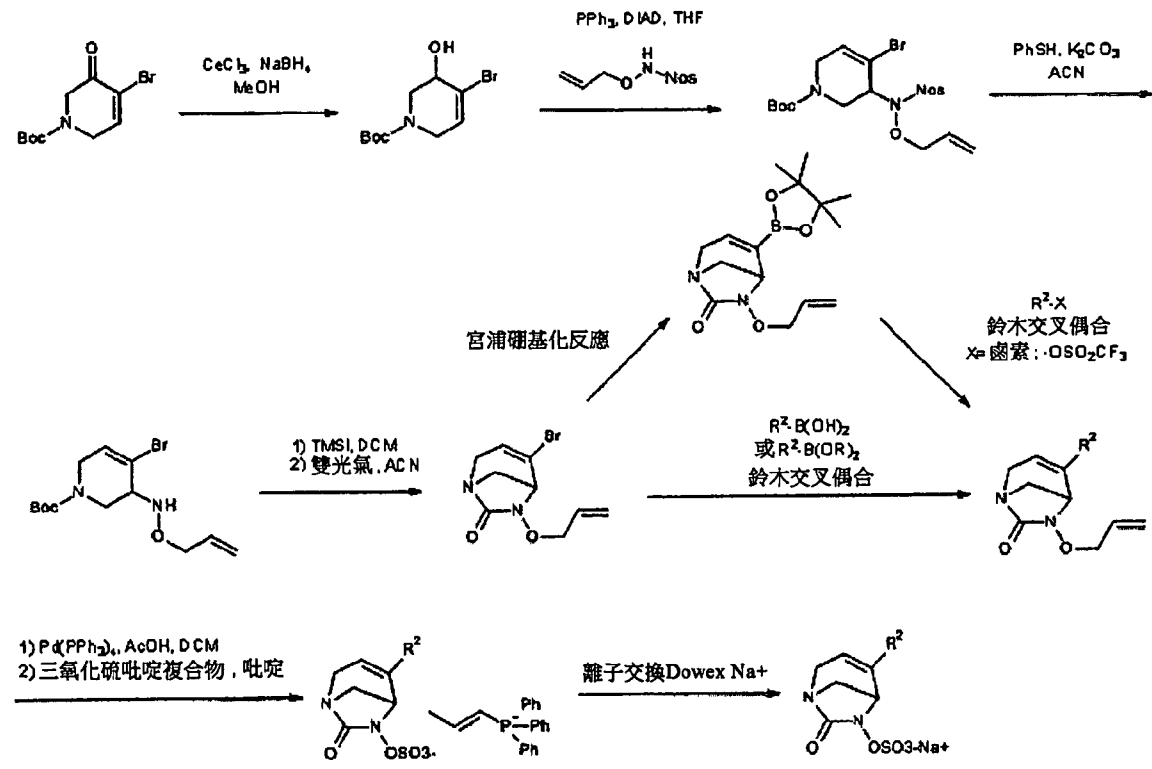
本發明之化合物亦包括經同位素標記之化合物，其中一或多個原子經具有相同原子數，但原子質量或質量數不同於通常發現於自然界中之原子質量或質量數之原子置換。適合包括於上述化合物中之同位素之實例且不限於 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{19}\text{F}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{33}\text{S}$ 、 $^{34}\text{S}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{36}\text{S}$ 、 $^{17}\text{O}$ 或 $^{18}\text{O}$ 。經同位素標記之化合物適用於藥物及/

或受質組織分佈研究。經較重同位素(諸如氘( $^2\text{H}$ ))取代提供較大代謝穩定性(例如活體內半衰期延長或劑量需求降低)。藉由任何適合方法或藉由使用適當經同位素標記之試劑置換另外使用之未標記試劑之方法製備經同位素標記之化合物。

本發明提供具有抗細菌特性之化合物及/或充當 $\beta$ -內醯胺酶抑制劑之化合物。

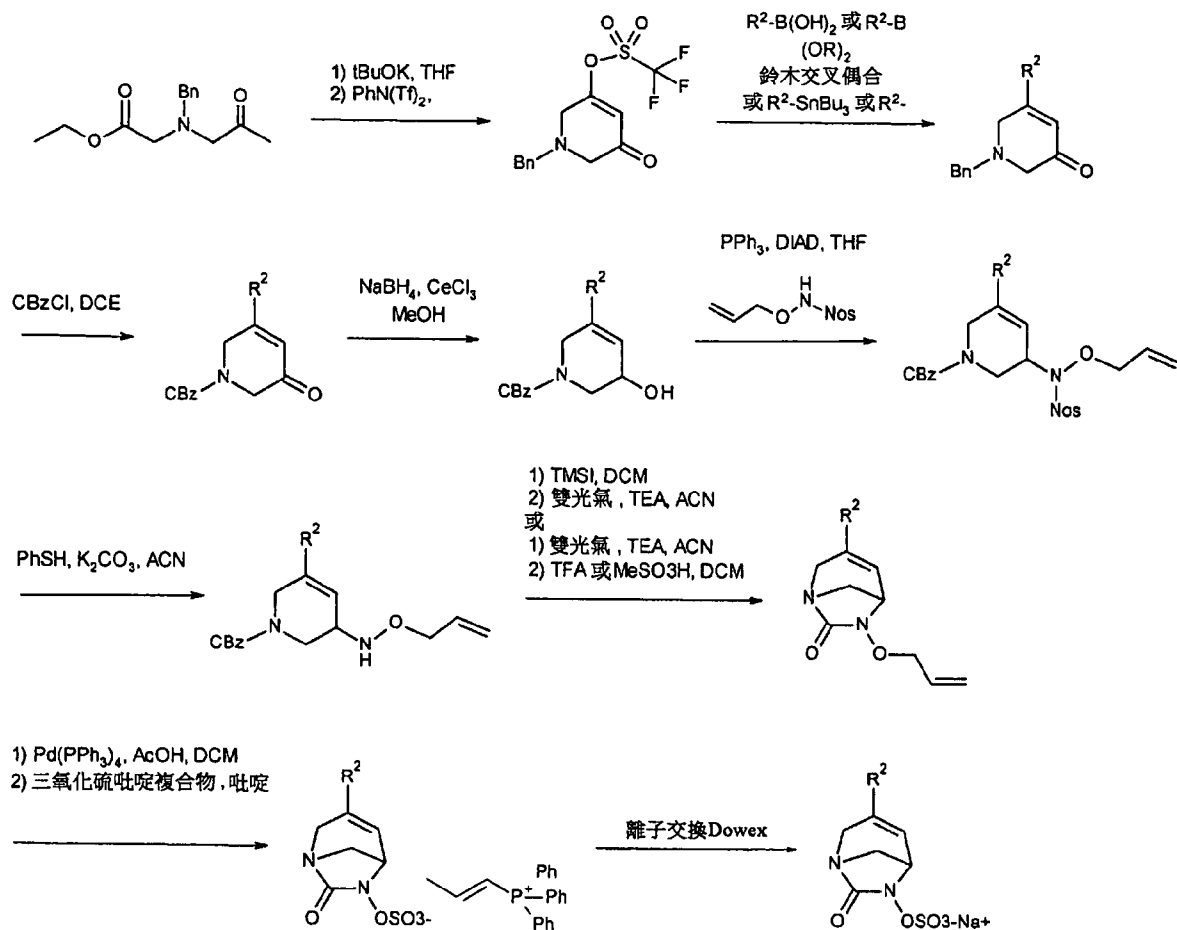
本發明亦提供製備本發明化合物之方法。特定而言，本發明提供一種製備選自本發明之式(I)、(A)、(B)、(C)、(I\*)、(A\*)、(B\*)、(C\*)化合物之化合物的方法。

根據本發明之通用方法表示於流程1、2、3及4中，其中 $\text{R}^2$ 表示各種取代基。

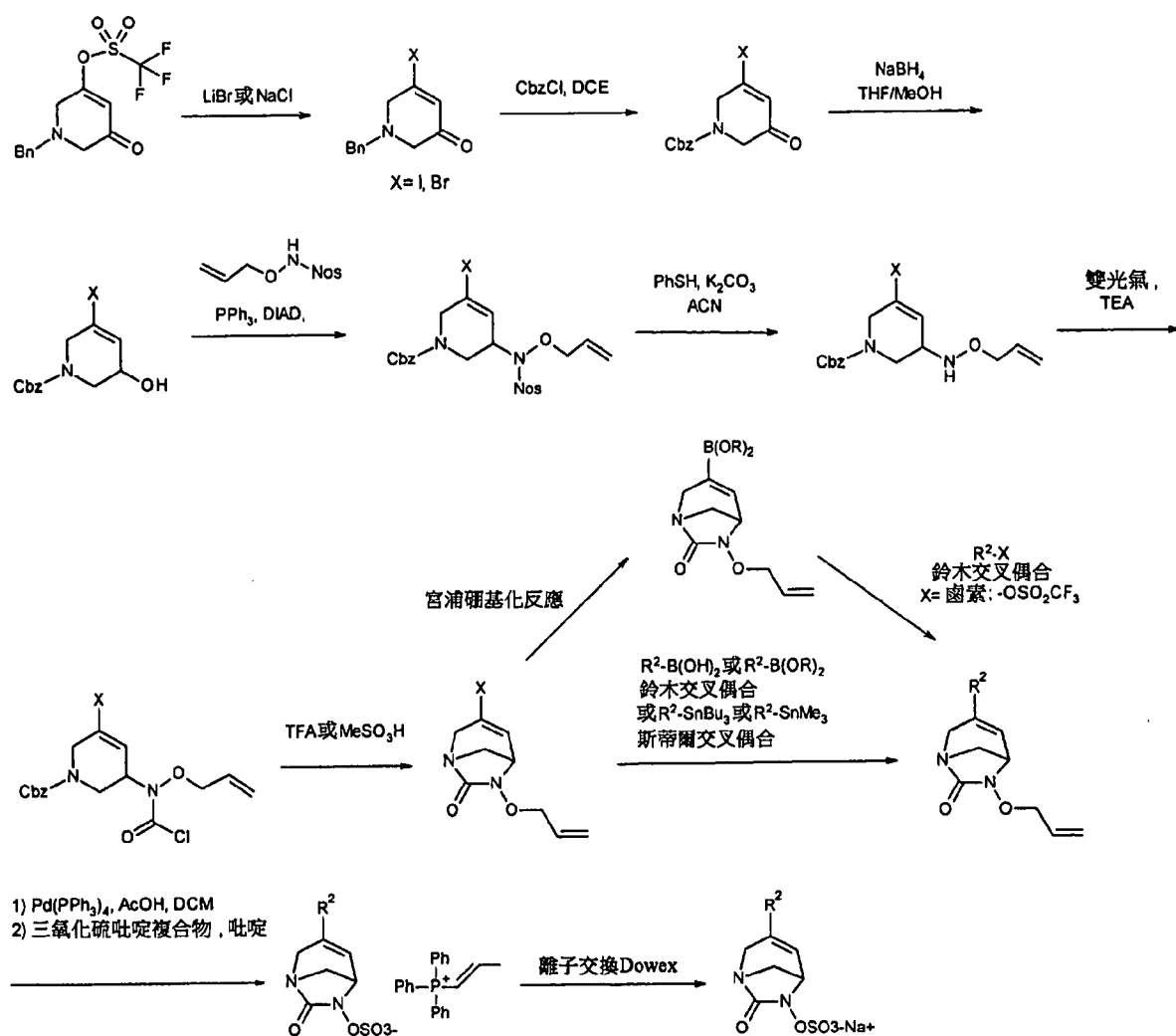


流程1

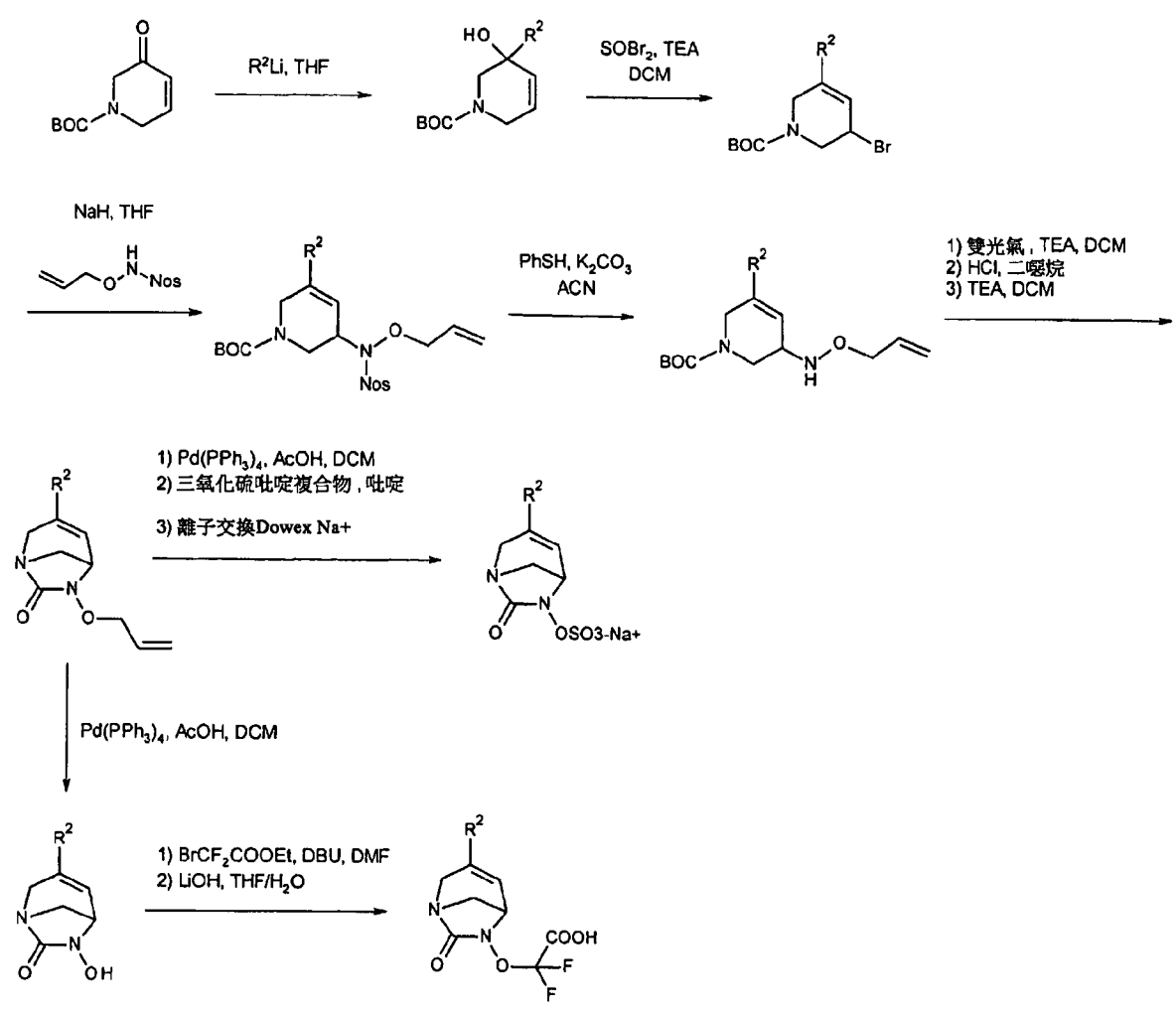




流程2



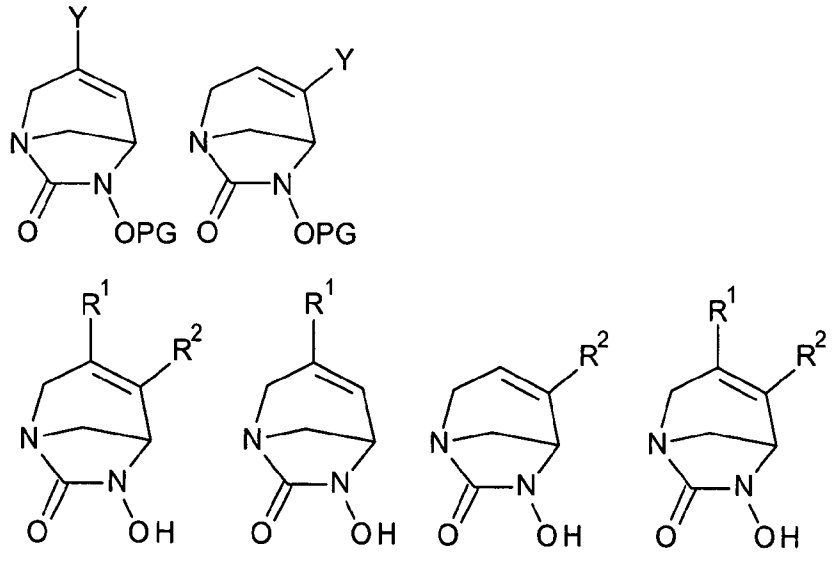
流程3



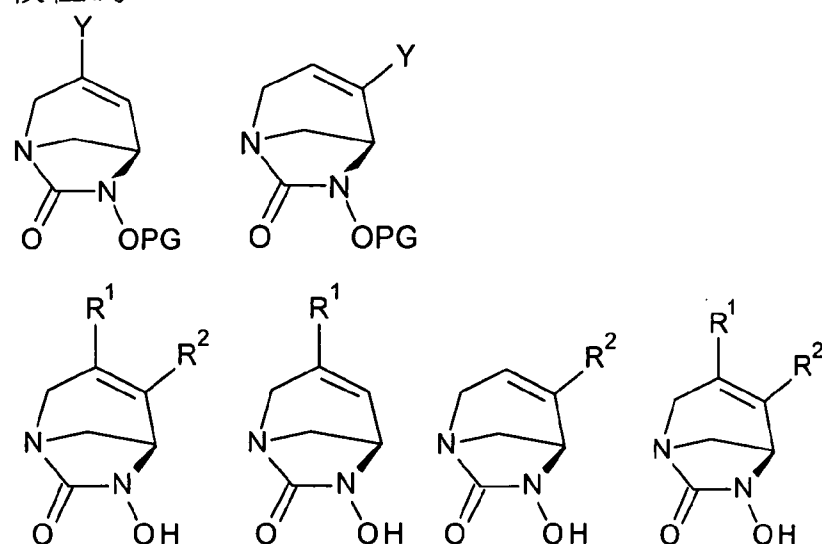
流程4

流程1、2、3及4之方法可適於製備本發明之其他化合物。製備本發明化合物之其他方法可利用流程1、2、3及4之方法推導。

本發明亦關於下式之化合物



較佳為



其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>如上文所定義，Y為鹵素、-B(OR)<sub>2</sub>或SnR<sub>3</sub>，其中R為烷基或OR與B連接在一起以形成包含例如5個成員的環；且PG為保護基，例如選自烯丙基、苯甲基、第三丁基二甲基矽烷基(TBDMS)、第三丁氧基羰基(Boc)等的保護基。化合物尤其為用於製備根據本發明之式(I)、(A)、(B)、(C)、(B1)、(I\*)、(A\*)、(B\*)、(C\*)化合物的中間物化合物。

本發明亦提供實驗性部分之方案中所呈現的特定方法，其在本文中為了製備本發明化合物(其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及R<sup>3</sup>表示各種取代基)而提供。此等方法亦可經調適用於製備本發明之其他化合物。製備本發明化合物之其他方法可利用此等方法推導。

本發明亦提供本發明化合物用於控制細菌的用途。本發明之化合物接著通常與至少一種醫藥學上可接受之賦形劑組合使用。

表述「醫藥學上可接受」在本文中用於指在合理醫藥判斷之範疇內適用於與人類及動物組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏性反應或其他問題或併發症，與合理效益/風險比相匹配的彼等化合物、物質、組合物及/或劑型。

本發明亦提供組合物，較佳為醫藥組合物，其包含至少一種本

發明化合物與醫藥學上可接受之賦形劑的混合物。本發明組合物因此可包含至少一種選自式(I)、(A)、(B)、(C)、(I\*)、(A\*)、(B\*)及(C\*)化合物之化合物與醫藥學上可接受之賦形劑的混合物。

本發明之組合物可進一步包含至少一或多種抗細菌劑，較佳地，此等抗細菌劑中之至少一者為 $\beta$ -內醯胺。

術語「 $\beta$ -內醯胺 (beta-lactam/ $\beta$ -lactam)」係指包含 $\beta$ -內醯胺單元(亦即 $\beta$ -內醯胺化學基團或部分)之抗細菌化合物。

術語「醫藥學上可接受之載劑」或「醫藥學上可接受之賦形劑」用於在人類或動物中不產生二次反應，例如過敏性反應的任何賦形劑、溶劑、分散介質、吸收阻滯劑、稀釋劑或佐劑等，諸如防腐劑或抗氧化劑、填充劑、黏合劑、崩解劑、濕潤劑、乳化劑、懸浮劑、溶劑、分散介質、包衣、抗細菌劑、等張劑及吸收延遲劑及其類似物。賦形劑之典型非限制性實例包括甘露糖醇、乳糖、硬脂酸鎂、糖精鈉、滑石、纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、葡萄糖、明膠、澱粉、乳糖、磷酸二鈣、蔗糖、高嶺土、碳酸鎂、濕潤劑、乳化劑、增溶劑、無菌水、生理食鹽水、pH緩衝液、非離子界面活性劑、潤滑劑、穩定劑、結合劑及可食用油，諸如花生油、芝麻油及其類似物。另外，可包括此項技術中常用之各種賦形劑。醫藥學上可接受之載劑或賦形劑為熟習此項技術者所熟知，且包括以下文獻中所述之彼等物：Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company, Easton, USA, 1985), Merck Index (Merck & Company, Rahway, N.J.), Gilman等人(編, The pharmacological basis of therapeutics, 第8版, Pergamon press., 1990)。除非任何習知介質或佐劑與本發明之活性成分不相容，否則涵蓋其在治療組合物中之用途。

如本文所用，表述「抗細菌劑」係指能夠抑制、減少或防止細菌生長、抑制或降低細菌在個體中產生感染之能力，或抑制或降低細

菌在環境中增殖或保持感染性之能力，或降低細菌之感染力或毒性之任何物質、化合物或其組合。

抗細菌劑可選自以下家族：單獨或混合的胺基糖苷、 $\beta$ -內醯胺、甘胺醯環素 (glycylcycline)、四環素 (tetracycline)、喹諾酮 (quinolone)、氟喹諾酮 (fluoroquinolone)、糖肽 (glycopeptide)、脂肽 (lipopeptide)、巨環內酯 (macrolide)、酮內酯 (ketolide)、林可醯胺 (lincosamide)、鏈黴殺陽菌素 (streptogramin)、噁唑啉酮 (oxazolidinone) 及多黏菌素 (polymyxin)。較佳地，其他抗細菌劑選自  $\beta$ -內醯胺家族，且更佳選自單獨或混合的青黴素 (penicillin)、頭孢菌素 (cephalosporin)、青黴烯類 (penems)、碳青黴烯類 (carbapenems) 及單醯胺菌素 (monobactam)。

在青黴素中，抗細菌劑較佳選自由以下組成之群：單獨或混合的阿莫西林 (amoxicillin)、安比西林 (ampicillin)、阿洛西林 (azlocillin)、美洛西林 (mezocillin)、阿帕西林 (apalcillin)、海他西林 (hetacillin)、巴胺西林 (bacampicillin)、卡本西林 (carbenicillin)、磺苄西林 (sulbenicillin)、替莫西林 (temocillin)、替卡西林 (ticarcillin)、哌拉西林 (piperacillin)、美西林 (mecillinam)、匹美西林 (pivmecillinam)、甲氧西林 (methicillin)、環己西林 (ciclacillin)、酞氨西林 (talampacillin)、阿撲西林 (aspoxicillin)、苯唑西林 (oxacillin)、氯唑西林 (cloxacillin)、雙氯西林 (dicloxacillin)、氟氯西林 (flucloxacillin)、萘夫西林 (nafcillin) 及匹胺西林 (pivampicillin)。

在頭孢菌素中，抗細菌劑較佳選自由以下組成之群：單獨或混合的頭孢三嗪 (ceftriaxone)、頭孢唑林 (cefazolin)、頭孢西丁 (cefoxitin)、頭孢力新 (cephalexin)、頭孢拉定 (cephradine)、頭孢唑肟 (ceftizoxime)、頭孢賽曲 (cephacetrile)、頭孢拉宗 (cefbuperazone)、頭孢羅齊 (cefprozil)、頭孢吡普 (ceftobiprole)、頭孢比普酯 (ceftobiprole)。

medocaril)、頭孢洛林(ceftaroline)、頭孢洛林酯(ceftaroline fosaminy)、頭孢洛寧(cefalonium)、頭孢米諾(cefminox)、頭孢雷特(ceforanide)、頭孢替坦(cefotetan)、頭孢布坦(ceftibuten)、頭孢卡品酯(cefcapene pivoxil)、頭孢托侖酯(cefditoren pivoxil)、頭孢達肟頭孢沙定(cefdaloxime cefroxadine)、頭孢洛紮(ceftolozane)及S-649266、先鋒黴素(cephalothin)、頭孢噻啉(cephaloridine)、頭孢克洛(cefaclor)、頭孢羥胺苄(cefadroxil)、頭孢孟多(cefamandole)、頭孢唑林(cefazolin)、頭孢力新(cephalexin)、頭孢拉定(cephradine)、頭孢唑肟(ceftizoxime)、頭孢賽曲(cephacetrile)、頭孢替安(cefotiam)、頭孢噻肟(cefotaxime)、頭孢磺啉(cefsulodin)、頭孢哌酮(cefoperazone)、頭孢甲肟(cefmenoxime)、頭孢美唑(cefmetazole)、頭孢來星(cephaloglycin)、頭孢尼西(cefonicid)、頭孢地秦(cefodizime)、頭孢匹羅(cefpirome)、頭孢他啉(ceftazidime)、頭孢曲松(ceftriaxone)、頭孢匹胺(cefpiramide)、頭孢拉宗(cefbuperazone)、頭孢唑蘭(cefzopran)、頭孢吡肟(cefepime)、頭孢噻利(cefoselis)、頭孢瑞南(cefluprenam)、頭孢唑喃(cefuzonam)、頭孢咪唑(cefpimizole)、頭孢克定(cefclidine)、頭孢克肟(cefixime)、頭孢布坦(ceftibuten)、頭孢地尼(cefdinir)、頭孢泊肟酯(cefpodoxime axetil)、頭孢泊肟酯(cefpodoxime proxetil)、頭孢特侖酯(cefteram pivoxil)、頭孢他美酯(cefetamet pivoxil)、頭孢卡品酯(cefcapene pivoxil)、頭孢托侖酯(cefditoren pivoxil)、頭孢呋辛(cefuroxime)、頭孢呋辛酯(cefuroxime axetil)、氯碳頭孢(loracarbef)及拉氧頭孢(latamoxef)。

在碳青黴烯類中，抗細菌劑較佳選自由以下組成之群：單獨或混合的亞胺培南(imipenem)、多尼培南(doripenem)、美羅培南(meropenem)、比阿培南(biapenem)、厄他培南(ertapenem)及帕尼培南(panipenem)。

在單醯胺菌素中，抗細菌劑較佳選自由以下組成之群：單獨或混合的安曲南 (aztreonam)、替吉莫南 (tigemonam)、卡蘆莫南 (carumonam)、BAL30072及諾卡菌素A (nocardicin A)。

本發明亦關於包含至少本發明之式(I)、(A)、(B)、(C)、(I\*)、(A\*)、(B\*)、(C\*)化合物及頭孢他啶(ceftazidime)之組合物。

本發明亦提供一種套組，其包含：

- 根據本發明之醫藥組合物，及
- 包含一或多種抗細菌劑之至少一種其他組合物，較佳地，此等抗細菌劑中之至少一者為 $\beta$ -內醯胺。

兩種組合物可各自分別藉由一種特定的醫藥學上可接受之載劑製備，且接著可混合，尤其臨時地混合。

本發明亦關於一種套組，其包含：

- 包含至少本發明之式(I)、(A)、(B)、(C)、(I\*)、(A\*)、(B\*)、(C\*)化合物的醫藥組合物；及
- 包含頭孢他啶之醫藥組合物。

本發明亦關於一種選自本發明之式(I)、(A)、(B)、(C)、(I\*)、(A\*)、(B\*)及(C\*)化合物的化合物，其用作藥物。

本發明亦關於選自本發明之式(I)、(A)、(B)、(C)、(I\*)、(A\*)、(B\*)及(C\*)化合物的化合物，其用於製備藥物。

本發明亦關於選自本發明之式(I)、(A)、(B)、(C)、(I\*)、(A\*)、(B\*)及(C\*)化合物的化合物，其用作抗細菌劑。

本發明亦關於一種選自本發明之式(I)、(A)、(B)、(C)、(I\*)、(A\*)、(B\*)及(C\*)化合物之化合物的用途或本發明之醫藥組合物的用途，係用於製備包含抗細菌劑之藥物。

本發明亦關於選自本發明之式(I)、(A)、(B)、(C)、(I\*)、(A\*)、(B\*)及(C\*)化合物之化合物的用途或本發明之醫藥組合物的用途，係



用於製備包含 $\beta$ -內醯胺酶抑制劑之藥物。

本發明亦關於選自本發明之式(I)、(A)、(B)、(C)、(I\*)、(A\*)、(B\*)及(C\*)化合物之化合物的用途或本發明之醫藥組合物的用途，係用於製備包含抗細菌劑及 $\beta$ -內醯胺酶抑制劑的藥物。

本發明亦關於選自式(I)、(A)、(B)、(C)、(I\*)、(A\*)、(B\*)及(C\*)化合物之化合物的用途或本發明之醫藥組合物的用途或本發明之套組的用途，係用於治療或預防至少一種細菌感染。

本發明亦關於選自本發明式(I)、(A)、(B)、(C)、(I\*)、(A\*)、(B\*)及(C\*)化合物之化合物的用途或本發明之醫藥組合物的用途或本發明之套組的用途，係用於治療或預防至少一種細菌感染。

如本文所用，術語「預防(prevention/prevent/preventing)」意指投與本發明之化合物或組合物以預防細菌感染或預防相關感染及/或疾病之發生。術語「預防」亦涵蓋投與本發明之化合物或組合物以預防至少一種細菌感染，其藉由向易患感染，或另外處於受此細菌感染之風險下之患者投藥。

如本文所用，術語「治療(treatment/treat/treating)」尤其意指向罹患感染之患者投與包含本發明之化合物或組合物之療法。如本文所用，術語「治療」亦指依序投與本發明之化合物或組合物視情況與一或多種其他抗細菌劑的組合：

- 減少或消除細菌感染或一或多種與細菌感染相關之症狀，或
  - 阻滯細菌感染或一或多種與細菌感染相關之症狀之進展，或
  - 減輕細菌感染或一或多種與細菌感染相關之症狀之嚴重程度，
- 或
- 抑制細菌感染之臨床表現，或
  - 抑制由細菌感染引起之不良症狀之表現。

如本文所用，表述「感染」或「細菌感染」包括個體體內或體

表上存在細菌，若細菌生長被抑制，則將對個體有益。因此，術語「感染」或「細菌感染」除了指存在非所要的細菌以外，亦指存在非所要的正常菌群。術語「感染」包括由細菌引起之感染。此類細菌感染之實例為泌尿道感染(UTI)、腎臟感染(腎盂腎炎)、婦科及產科感染、呼吸道感染(RTI)、慢性支氣管炎之急性惡化(AECB)、社區獲得性肺炎(CAP)、醫院獲得性肺炎(HAP)、呼吸器相關肺炎(VAP)、腹內肺炎(IAI)、急性中耳炎、急性鼻竇炎、敗血症、導管相關性敗血症、軟下疳、衣原體、皮膚感染、菌血症。

如本文所用，術語「生長」係指一或多種微生物之生長且包括微生物(諸如細菌)之繁殖或群體擴增。術語亦包括維持正在進行的微生物代謝過程，包括保持微生物存活之過程。

根據本發明，細菌選自革蘭氏陽性細菌(gram-positive bacteria)或革蘭氏陰性細菌，較佳革蘭氏陰性細菌。根據本發明，細菌亦可選自產生「 $\beta$ -內醯胺酶」之細菌。此等細菌已為熟習此項技術者所熟知。如本文所用，術語「 $\beta$ -內醯胺酶」係指能夠分解 $\beta$ -內醯胺環之任何酶或蛋白質或任何其他物質。術語「 $\beta$ -內醯胺酶」包括由細菌產生且具有使存在於諸如抗細菌劑之化合物中之 $\beta$ -內醯胺環部分或完全水解之能力的酶。

在革蘭氏陽性細菌中，根據本發明之細菌較佳選自葡萄球菌(*Staphylococcus*)、鏈球菌(*Streptococcus*)、葡萄球菌種(包括金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、表皮葡萄球菌(*Staphylococcus epidermidis*))、鏈球菌種(包括肺炎鏈球菌(*Streptococcus pneumonia*)、無乳鏈球菌(*Streptococcus agalactiae*))、腸球菌種(包括糞腸球菌(*Enterococcus faecalis*)及屎腸球菌(*Enterococcus faecium*))。

在革蘭氏陰性細菌中，根據本發明之細菌較佳選自不動桿菌種(包括鮑氏不動桿菌(*Acinetobacter baumannii*))、檸檬酸桿菌

(*Citrobacter*)種、埃希氏菌(*Escherichia*)種(包括大腸桿菌(*Escherichia coli*))、流感嗜血桿菌(*Haemophilus influenza*)、摩氏摩根菌(*Morganella morganii*)、克雷伯氏菌(*Klebsiella*)種(包括肺炎克雷伯氏菌(*Klebsiella pneumonia*))、腸桿菌種(包括陰溝腸桿菌(*Enterobacter cloacae*))、淋病奈瑟氏菌(*Neisseria gonorrhoeae*)、伯克霍爾德氏菌種(包括洋葱伯克霍爾德氏菌(*Burkholderia cepacia*))、(變形桿菌(*Proteus*)種(包括奇異變形桿菌(*Proteus mirabilis*))、沙雷菌(*Serratia*)種(包括黏質沙雷氏菌(*Serratia marcescens*))、綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)。

因此較佳地，本發明亦關於選自本發明之式(I)、(A)、(B)、(C)、(I\*)、(A\*)、(B\*)及(C\*)化合物之化合物或本發明之醫藥組合物或本發明之套組，其用於治療或預防細菌感染，較佳為由產生一或多種 $\beta$ -內醯胺酶之細菌引起的細菌感染。細菌較佳選自革蘭氏陽性細菌或革蘭氏陰性細菌，更佳為革蘭氏陰性細菌。

本發明亦關於選自本發明之式(I)、(A)、(B)、(C)、(I\*)、(A\*)、(B\*)及(C\*)化合物之化合物的用途或本發明之醫藥組合物的用途，係用於製備藥物，該藥物用於治療或預防細菌感染，較佳為由產生一或多種 $\beta$ -內醯胺酶之細菌引起的細菌感染。細菌較佳選自革蘭氏陽性細菌或革蘭氏陰性細菌，更佳為革蘭氏陰性細菌。

本發明亦關於根據本發明之套組，其在治療或預防細菌感染(較佳為由產生一或多種 $\beta$ -內醯胺酶之細菌引起之細菌感染)時同時、分開或依序投與有需要之患者。細菌較佳選自革蘭氏陽性細菌或革蘭氏陰性細菌，更佳為革蘭氏陰性細菌。

本發明亦關於選自本發明之式(I)、(A)、(B)、(C)、(I\*)、(A\*)、(B\*)及(C\*)化合物之化合物，其與一或多種其他抗細菌劑組合使用，其他抗細菌劑中的至少一者較佳為 $\beta$ 內醯胺化合物，用於治療或預防

細菌感染，較佳為由產生一或多種 $\beta$ -內醯胺酶之細菌引起的細菌感染。較佳地，細菌選自革蘭氏陽性細菌或革蘭氏陰性細菌，更佳為革蘭氏陰性細菌，且其中選自本發明之式(I)、(A)、(B)、(C)、(I\*)、(A\*)、(B\*)及(C\*)化合物之化合物及其他抗細菌劑係同時、分開或依序投與。

本發明亦關於本發明之式(I)、(A)、(B)、(C)、(I\*)、(A\*)、(B\*)及(C\*)化合物之化合物的用途或本發明之醫藥組合物的用途或本發明之套組的用途，係用於預防或治療細菌感染，較佳為較佳由產生一或多種 $\beta$ -內醯胺酶之細菌引起的細菌感染。細菌較佳選自革蘭氏陽性細菌或革蘭氏陰性細菌，更佳為革蘭氏陰性細菌。

本發明亦關於一種治療或預防細菌感染(較佳為由產生一或多種 $\beta$ -內醯胺酶之細菌引起的細菌感染)的方法，包含向有需要之患者投與治療有效量之選自本發明之式(I)、(A)、(B)、(C)、(I\*)、(A\*)、(B\*)及(C\*)化合物的化合物或本發明之醫藥組合物或本發明之套組。細菌較佳選自革蘭氏陽性細菌或革蘭氏陰性細菌，更佳為革蘭氏陰性細菌。

術語「患者」意謂處於細菌感染風險下之個人或動物，或受細菌(較佳為革蘭氏陽性及革蘭氏陰性細菌，更佳為革蘭氏陰性細菌)感染之個人或動物。如本文所用，術語「患者」係指溫血個人或動物，諸如哺乳動物，較佳為人類或人類兒童，其罹患或可能罹患一或多種本文所述之感染及病狀。鑑別需要治療本文所述疾病及病狀之之彼等個體完全在熟習此項技術者之能力及知識範圍內。此項技術中熟練的獸醫或醫師可容易使用臨床測試、身體檢查、醫藥或家族病史或生物學及診斷測試來鑑別需要此類治療之彼等個體。

如本文所用，表述「治療有效量」或「醫藥學上有效量」係指本發明化合物的量，當投與有需要之患者時，其足以對化合物具有有效

用之疾病狀態、病狀或病症達成治療。此類量將足以引發研究人員或臨床醫師所尋求之組織系統或患者之生物學或醫學反應。構成「治療有效量」之本發明化合物之量明顯根據以下因素來變化：化合物本身及其生物活性、用於投與之組合物、投與時間、投與途徑、化合物之分泌速率、治療持續時間、治療之疾病狀態或病症之類型及其嚴重程度、與本發明化合物組合或同時使用之藥物及患者之年齡、體重、一般健康狀況、性別及膳食。此類「治療有效量」可藉由熟習此項技術者考慮自身知識及本發明來確定。本發明化合物的投與量較佳包含每天0.1 g至30 g。

本發明化合物可以生理緩衝水溶液提供以便非經腸投與。本發明化合物亦能夠以單位劑型投與，其中表述「單位劑量」意謂能夠投與患者的單次劑量，且其可容易處置及包裝，從而保持包含活性化合物本身或醫藥學上可接受之組合物的物理及化學穩定單位劑量形式，如本文所述。本文提供之化合物可藉由與一或多種醫藥學上可接受之賦形劑混合而調配為醫藥組合物。此類單位劑量組合物可製備成藉由經口投與使用，特定言之，呈錠劑、簡單膠囊或軟凝膠膠囊形式；或鼻內，特定言之，呈散劑、鼻滴劑或氣溶膠形式；或真皮，例如呈軟膏、乳膏、洗劑、凝膠或噴霧劑局部投與，或經由經皮貼片。

醫藥組合物宜以單位劑型投與且可藉由醫藥技術中熟知的任何方法製備，例如如以下文獻中所述：*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 第20版; Gennaro, A. R.編; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2000。

較佳調配物包括其中本發明化合物針對經口或非經腸投與而調配的醫藥組合物。

對於經口投與而言，錠劑、丸劑、散劑、膠囊、糖衣錠及其類似物可含有任何以下成分中之一或多者，或具有類似性質之化合物：

黏合劑，諸如微晶纖維素或黃耆膠；稀釋劑，諸如澱粉或乳糖；崩解劑，諸如澱粉及纖維素衍生物；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂；滑動劑，諸如膠態二氧化矽；甜味劑，諸如蔗糖或糖精；或調味劑，諸如胡椒薄荷或水楊酸甲酯。膠囊可呈硬膠囊或軟膠囊形式，其一般由視情況與塑化劑摻合之明膠摻合物製得，以及澱粉膠囊。另外，單位劑型可含有修改劑量單位之物理形式的各種其他物質，例如糖、蟲膠或腸溶劑之包衣。其他口服劑型糖漿或酏劑可含有甜味劑、防腐劑、染料、著色劑及調味劑。另外，活性化合物可併入快速溶解型、調節釋放型或持續釋放型製劑及調配物中，且其中此類持續釋放型調配物較佳為雙峰的。較佳錠劑含有乳糖、玉米澱粉、矽酸鎂、交聯羧甲纖維素鈉、聚維酮、硬脂酸鎂或滑石的任何組合。

用於非經腸投與的液體製劑包括無菌水溶液或非水溶液、懸浮液及乳液。液體組合物亦可包括黏合劑、緩衝劑、防腐劑、螯合劑、甜味劑、調味劑及著色劑，及其類似物。非水性溶劑包括醇、丙二醇、聚乙二醇、植物油(諸如橄欖油)及有機酯(諸如油酸乙酯)。水性載劑包括醇及水、緩衝介質及生理食鹽水之混合物。特定言之，生物相容性、可生物降解交酯聚合物、丙交酯/乙交酯共聚物、或聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物可為控制活性化合物釋放的適用賦形劑。靜脈內媒劑可包括流體及營養物補充劑、電解質補充劑，諸如基於林格氏右旋糖(Ringer's dextrose)的彼等物，及其類似物。活性化合物之其他潛在適用非經腸遞送系統包括乙烯-乙酸乙烯酯共聚物顆粒、滲透泵、可植入輸注系統及脂質體。

替代投藥方式包括用於吸入之調配物，其包括諸如乾粉、氣溶膠或滴劑之方式。其可為包含例如聚氧乙烯-9-月桂基醚、甘膽酸鹽及去氧膽酸鹽之水溶液，或以滴鼻劑形式或鼻內施用之凝膠形式投與的油性溶液。頰內投與之調配物包括例如口含錠或片劑且亦可包括調

味基質，諸如蔗糖或阿拉伯膠，及其他賦形劑，諸如甘膽酸鹽。適合直腸投與之調配物較佳使用基於固體之載劑、以單位劑量栓劑呈遞，且可包括水楊酸酯。局部施用於皮膚之調配物較佳呈軟膏、乳膏、洗劑、膏劑、凝膠、噴霧劑、氣溶膠或油之形式。可使用之載劑包括石油膏、羊毛脂、聚乙二醇、醇或其組合。

適合經皮投與之調配物可以不連續貼片形式呈遞且可為親脂性乳液或緩衝水溶液，其溶解及/或分散於聚合物或黏著劑中。

## 實例

以下實例係為了說明本發明之目的而提供且決不應解釋為限制本發明之範疇。

第一部分表示化合物(中間物及最終化合物)之製備，而第二部分描述本發明化合物之抗細菌活性之評估。

## 化合物製備及生物活性：

本文所使用的縮寫或符號包括：

|                              |                            |
|------------------------------|----------------------------|
| ACHN:                        | 1,1'-偶氮雙(環己烷甲腈)            |
| ACN:                         | 乙腈                         |
| AcOH:                        | 乙酸                         |
| Bn:                          | 苯甲基                        |
| Boc:                         | 第三丁氧基羰基                    |
| Boc <sub>2</sub> O:          | 第三丁氧基羰基酸酐                  |
| BocON:                       | [2-(第三丁氧基羰基氧基亞胺基)-2-苯乙腈]   |
| bs:                          | 寬單峰                        |
| 柏傑士試劑<br>(Burgess reagent) : | <i>N</i> -(三乙基銨基磺醯基)胺基甲酸甲酯 |
| Cbz:                         | 羧基苯甲基                      |

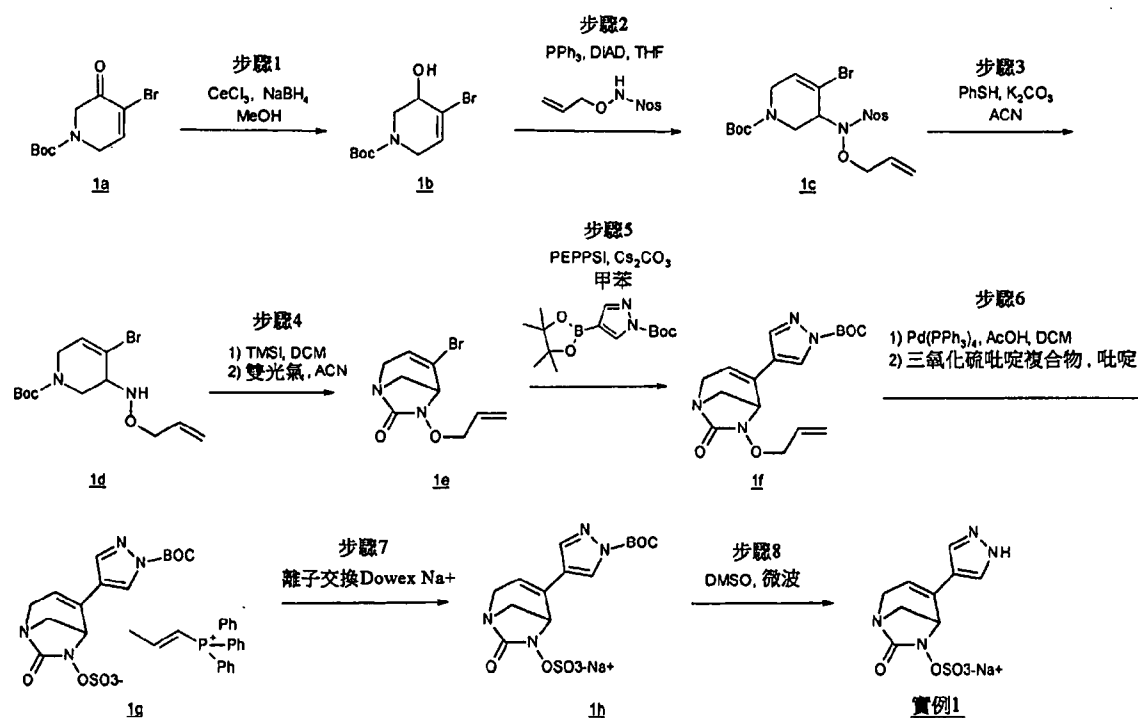
|                                     |                                                                       |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| CbzCl:                              | 氯甲酸苄甲酯                                                                |
| CFU:                                | 群落形成單位                                                                |
| CLSI:                               | 臨床實驗室標準研究所                                                            |
| d:                                  | 二重峰                                                                   |
| DBU:                                | 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳烷-7-烯                                              |
| DCM:                                | 二氯甲烷                                                                  |
| DCE:                                | 1,2-二氯乙烷                                                              |
| dd:                                 | 雙二重峰                                                                  |
| ddd :                               | 雙重雙二重峰                                                                |
| ddt :                               | 雙重雙三重峰                                                                |
| dq:                                 | 雙四重峰                                                                  |
| dt :                                | 雙三重峰                                                                  |
| DTA:                                | 偶氮二甲酸二-第三丁酯                                                           |
| DEAD:                               | 偶氮二甲酸二乙酯                                                              |
| 戴斯-馬丁高碘烷(Dess-Martin periodinane) : | 1,1,1-三(乙醯氧基)-1,1-二氫-1,2-苯并碘<br>氧雜環戊-3-(1 <i>H</i> )-酮                |
| DIAD:                               | 偶氮二甲酸二異丙酯                                                             |
| DIPEA:                              | <i>N,N</i> -二異丙基乙胺                                                    |
| DMAP:                               | 4-二甲胺基吡啶                                                              |
| DMF:                                | <i>N,N</i> -二甲基甲醯胺                                                    |
| DMSO:                               | 二甲亞碲                                                                  |
| EtOAc:                              | 乙酸乙酯                                                                  |
| Et <sub>2</sub> O:                  | 乙醚                                                                    |
| h:                                  | 小時                                                                    |
| HATU:                               | 六氟磷酸1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1 <i>H</i> -<br>1,2,3-三唑并[4,5- <i>b</i> ]吡啶-3-氧化物 |



|                                     |                   |
|-------------------------------------|-------------------|
| <i>i</i> PrOH:                      | 異丙醇               |
| m :                                 | 多重峰               |
| min:                                | 分鐘                |
| MeOH:                               | 甲醇                |
| MeONa:                              | 甲醇鈉               |
| MIC:                                | 最低抑制濃度            |
| MS:                                 | 質譜                |
| MsCl:                               | 甲磺醯氯              |
| NBS:                                | <i>N</i> -溴丁二醯亞胺  |
| NMR:                                | 核磁共振光譜學           |
| Ns:                                 | 硝基苯磺醯基            |
| Pd(Ph <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> : | 四(三苯基膦)鈀(0)       |
| PG:                                 | 保護基               |
| PhSH:                               | 硫酚                |
| PMe <sub>3</sub> :                  | 三甲膦               |
| PPh <sub>3</sub> :                  | 三苯膦               |
| Ppm:                                | 百萬分率              |
| q:                                  | 四重峰               |
| rt:                                 | 室溫                |
| s:                                  | 單峰                |
| SEM:                                | [2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基 |
| t:                                  | 三重峰               |
| td:                                 | 三聯二重峰             |
| TBAF:                               | 氟化肆正丁基銨           |
| TBDMSOTf:                           | 三氟甲磺酸第三丁基二甲基矽烷酯   |
| TBSOTf:                             | 三氟甲磺酸三甲基矽烷酯       |

|        |         |
|--------|---------|
| tBuOK: | 第三丁醇鉀   |
| TEA:   | 三乙胺     |
| Tf:    | 三氟甲烷磺酸鹽 |
| TFA:   | 三氟乙酸    |
| THF:   | 四氫呋喃    |
| THP:   | 四氫吡喃基   |
| TLC:   | 薄層層析法   |
| TMSI:  | 碘基三甲基矽烷 |
| Tr:    | 三苯甲基    |

**實例1：合成(7-側氧基-4-吡啶-4-基-1,6-二氮-雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸鈉**



**步驟1：製備中間物4-溴-3-羟基-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸第三丁酯 (1b)**

在惰性氛圍下，在250mL圓底燒瓶中，4-溴-3-側氧基-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸第三丁酯(1a，根據 *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35, 3589-3592製備)(2.875 g，10.41 mmol)用無水MeOH (50 mL)稀釋。透明溶

液用冰浴冷卻至0℃且接著添加七水合氯化銻(III)(4.46 g, 11.97 mmol)。歷經20分鐘，分多份添加NaBH<sub>4</sub> (0.492 g, 13.01 mmol)。攪拌所得懸浮液，直至起始物質完全轉化。反應混合物在celite®上過濾，用MeOH (50 mL)洗滌。濾液用EtOAc (250 mL)稀釋且冷卻至0℃。添加0.1 M鹽酸水溶液以達到pH 5-6。用EtOAc (3×75 mL)萃取水層。合併之有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且在減壓下濃縮。粗殘餘物藉由矽膠急驟層析(庚烷/EtOAc 60/40)純化，得到所要4-溴-3-羥基-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸第三丁酯(1b)(2.85 g, 10.24 mmol, 98%)。

MS *m/z* ([M-(第三丁基)+H]<sup>+</sup>) 222-224.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) 1.49 (s, 9H), 2.50 (bs, 1H), 3.66 (dd, *J* = 13.7/4.0 Hz, 1H), 3.73-3.90 (m, 2H), 4.08 (d, *J* = 18.3 Hz, 1H), 4.24 (bs, 1H), 6.20 (bs, 1H)。

**步驟2：製備中間物3-[烯丙氧基-(4-硝基苯基)磺醯基-胺基]-4-溴-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸第三丁酯(1c)**

在惰性氛圍下，向4-溴-3-羥基-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸第三丁酯(1b)(2.85 g, 10.25 mmol)於THF (100 mL)中之溶液中添加*N*-(烯丙氧基)-2-硝基苯磺醯胺(3.97 g, 15.37 mmol)、PPh<sub>3</sub> (8.06 g, 30.74 mmol)及DIAD (6.05 mL, 30.74 mmol)。淡黃色溶液變為橙色懸浮液。反應物在室溫下攪拌12小時且接著在減壓下濃縮。將淡橙色殘餘物溶解於DCM (50 mL)中且在減壓下濃縮，得到橙色油狀物。藉由矽膠急驟層析(甲苯/Et<sub>2</sub>O 85/15)純化，得到呈淡黃色油狀之純3-[烯丙氧基-(4-硝基苯基)磺醯基-胺基]-4-溴-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸第三丁酯(1c)(3.73 g, 7.20 mmol, 71%)。

MS *m/z* ([M-(第三丁基)+H]<sup>+</sup>) 462-464.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) 1.39 (bs, 9H), 3.11-3.42 (m, 1H), 3.64 (d, *J* = 18.8 Hz, 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,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.72-7.87 (m, 2H), 8.18 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H)。

### 步驟3：製備中間物3-烯丙氧基胺基-4-溴-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(1d)

在惰性氛圍下，在100 mL圓底燒瓶中，在室溫下，用ACN (70 mL)稀釋3-[烯丙氧基-(4-硝基苯基)磺醯基-胺基]-4-溴-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸第三丁酯(1c)(3.72 g, 7.18 mmol)。向透明的黃色溶液中添加硫酚(3.68 mL, 35.88 mmol)及 $K_2CO_3$  (7.44 g, 53.82 mmol)。所得黃色懸浮液變為橙色且攪拌12小時。在0.45  $\mu$ m PTFE膜上過濾混合物且在減壓下濃縮濾液。粗化合物藉由矽膠急驟層析法(甲苯/丙酮98/2)純化，得到所要3-烯丙氧基胺基-4-溴-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(1d)(1.84 g, 5.51 mmol, 77%)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 331-333.

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) 1.52 (bs, 9H), 3.32 (dd,  $J = 13.6/3.7$  Hz, 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)。

### 步驟4：製備中間物6-烯丙氧基-4-溴-1,6-二氫雜-雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(1e)

在250 mL圓底燒瓶中，在惰性氛圍下，3-烯丙氧基胺基-4-溴-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(1d)(1.84 g, 5.51 mmol)於無水DCM (150 mL)中稀釋。接著歷經10分鐘緩慢添加TMSI (1.23 mL, 8.26 mmol)。所得黃色懸浮液在室溫下攪拌10分鐘直至起始物質完全轉化。反應混合物用冰浴冷卻至0°C且用MeOH (10 mL)淬滅。所得淡黃色溶液在減壓下濃縮至乾燥，得到含有粗3-烯丙氧基胺基-4-溴-5,6-二氫吡啶的褐色膠狀物(2.09 g)，其不經進一步純化即參與下一步驟。

在惰性氛圍下，在500 mL圓底燒瓶中，用無水ACN (150 mL)稀釋粗3-烯丙氧基胺基-4-溴-5,6-二氫吡啶。將黃色溶液冷卻至0℃且添加TEA (3.07 mL, 22.03 mmol)。歷經1小時緩慢添加ACN (60 mL)中稀釋的雙光氣(366  $\mu$ L, 3.03 mmol)。反應混合物在0℃攪拌1小時直至起始物質完全轉化。淡褐色溶液在減壓下濃縮且將褐色殘餘物溶解於EtOAc (200 mL)中，接著用碳酸氫鈉飽和水溶液(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌。有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且在減壓下濃縮。粗物質藉由矽膠急驟層析法(甲苯/EtOAc 85/15)純化且得到呈淡黃色固體狀的純6-烯丙氧基-4-溴-1,6-二氫雜-雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(1e)(638 mg, 2.46 mmol, 45%，歷經2個步驟)。

MS  $m/z$  ([M+H]<sup>+</sup>) 259-261.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) 3.20 (d,  $J$  = 10.9 Hz, 1H), 3.53 (dd,  $J$  = 10.9/ 3.1 Hz, 1H), 3.72 (dd,  $J$  = 18.0/ 2.1 Hz, 1H), 3.85 (dd,  $J$  = 18.0/ 3.4 Hz, 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)。

**步驟5：製備中間物4-(6-烯丙氧基-7-側氧基-1,6-二氫雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-4-基)吡啶-1-甲酸第三丁酯(1f)**

在惰性氛圍下，在5 mL密封管中，在室溫下，用無水甲苯(3.1 mL)稀釋6-烯丙氧基-4-溴-1,6-二氫雜-雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(1e)(79.3 mg, 0.306 mmol)。添加無水Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (133 mg, 0.408 mmol)及4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡啶-1-甲酸第三丁酯(60 mg, 0.204 mmol)。使氫氣鼓泡通過所得白色懸浮液10分鐘且接著添加PEPPSI催化劑(10.4 mg, 0.015 mmol)。混合物在微波下、在100℃加熱50分鐘以使起始物質達到最大轉化。經由0.45  $\mu$ m膜過濾混合物，褐色濾液用EtOAc (10 mL)稀釋且用鹽水(2x 2 mL)洗滌。用EtOAc (2x2 mL)萃取水層。有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且在減壓下濃

縮，得到粗物質(148 mg)。藉由矽膠急驟層析法(DCM/EtOAc 100/0至70/30)進一步純化，得到呈淡黃色油狀之純4-(6-烯丙氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-4-基)吡啶-1-甲酸第三丁酯(1f)(34 mg，0.098 mmol，32%)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 347.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 1.51 (s, 9H), 3.04 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 3.45 (dd,  $J = 10.9/ 2.8$  Hz, 1H), 3.68 (dd,  $J = 18.8/ 2.0$  Hz, 1H), 3.80 (dd,  $J = 18.8/ 2.8$  Hz, 1H), 3.93 (bd,  $J = 2.7$  Hz, 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,  $J = 0.9$  Hz, 1H), 7.87 (bs, 1H)。

**步驟6：製備中間物三苯基-(丙烯基)-磷4-(7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-4-基)吡啶-1-甲酸第三丁酯硫酸鹽(1g)**

向4-(6-烯丙氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-4-基)吡啶-1-甲酸第三丁酯(1f)(27 mg，0.078 mmol)於無水DCM (1 mL)中之溶液中添加冰AcOH (9  $\mu\text{L}$ ，0.156 mmol)及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (45 mg，0.039 mmol)。在室溫下攪拌45分鐘之後，向反應混合物中添加吡啶(1 mL)及三氧化硫吡啶複合物(62 mg，0.390 mmol)。所得白色懸浮液避光攪拌隔夜直至反應完成。過濾懸浮液，用DCM (3 $\times$ 5 mL)洗滌固體，在真空下濃縮濾液且接著藉由矽膠急驟層析法(DCM/丙酮：100/0至25/75)純化，得到三苯基-(丙烯基)-磷4-(7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-4-基)吡啶-1-甲酸第三丁酯硫酸鹽(1g)(35 mg)。

MS  $m/z$  ( $[M-H]^-$ ) 385.

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 303 (三苯基-丙烯基-磷)。

**步驟7：製備中間物4-(7-側氧基-1,6-二氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-烯-4-基)吡啶-1-甲酸第三丁酯硫酸鈉(1h)**

將溶解於 $\text{H}_2\text{O}$  (200  $\mu\text{L}$ )中的三苯基-(丙烯基)-磷4-(7-側氧基-1,6-

二氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-烯-4-基)吡啶-1-甲酸第三丁酯硫酸鹽(1g)(35 mg)施加於Dowex鈉型管柱(Dowex® 50WX8氫型，用2 N NaOH水溶液儲存且經H<sub>2</sub>O洗滌直至中性pH)上。將含有所需化合物之溶離份合併，冷凍且凍乾，得到呈白色非晶型固體狀之4-(7-側氧基-1,6-二氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-烯-4-基)吡啶-1-甲酸第三丁酯硫酸鈉(1h)(17.5 mg，0.265 mmol，55%，歷經2個步驟)。

MS  $m/z$  ([M-H]<sup>-</sup>) 385.

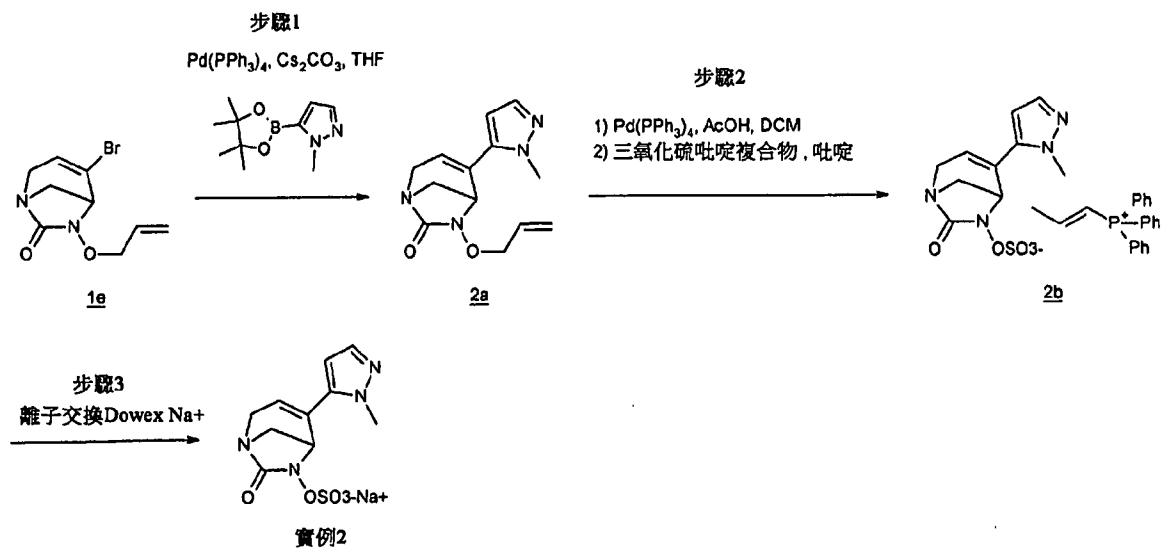
**步驟8：製備(7-側氧基-4-吡啶-4-基-1,6-二氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸鈉(實例1)**

在2 mL密封管中，用DMSO (600 μL)稀釋4-(7-側氧基-1,6-二氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-烯-4-基)吡啶-1-甲酸第三丁酯硫酸鈉(1h)(14.4 mg，0.035 mmol)。所得溶液用氫氣飽和且在微波下、在140℃加熱5分鐘。溶液變為黃色且直接冷凍且凍乾。殘餘物用H<sub>2</sub>O (2 mL)溶解，經0.20 μm膜過濾且再次凍乾。將淡黃色固體溶解於H<sub>2</sub>O (200 μL)中且施加於Dowex鈉型管柱(Dowex® 50WX8氫型，用2 N NaOH水溶液儲存且用H<sub>2</sub>O洗滌直至中性pH)上。將含有所需化合物之溶離份合併，冷凍且凍乾，得到呈淡黃色固體狀的(7-側氧基-4-吡啶-4-基-1,6-二氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸鈉(實例1)(5.4 mg，0.018 mmol，49%)。

MS  $m/z$  ([M-H]<sup>-</sup>) 285.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  (ppm) 3.46 (d,  $J$  = 11.2 Hz, 1H), 3.71 (dd,  $J$  = 11.2/ 3.6 Hz, 1H), 3.82 (dd,  $J$  = 18.6/ 3.6 Hz, 1H), 3.99 (dd,  $J$  = 18.6/ 1.7 Hz, 1H), 4.65-4.67 (m, 1H), 5.91-5.94 (m, 1H), 7.78-7.83 (bs, 2H)。

**實例2：合成[4-(2-甲基吡啶-3-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉**



### 步驟1：製備中間物6-烯丙氧基-4-(2-甲基吡唑-3-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(2a)

在Wheaton小瓶中，將6-烯丙氧基-4-溴-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(1e)(30 mg, 0.116 mmol)、1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸頻哪醇酯(28.9 mg, 0.139 mmol)及無水 $\text{CsCO}_3$  (75.4 mg, 0.232 mmol)溶解於無水THF (1.3 mL)中。藉由使氫氣鼓泡10分鐘來使溶液脫氣且添加 $\text{Pd(PPh}_3)_4$  (4.0 mg, 0.003 mmol)。反應混合物在60°C加熱90分鐘。添加 $\text{H}_2\text{O}$  (1 mL)且用EtOAc (2×1 mL)萃取混合物。有機層經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到粗物質，藉由製備性TLC (甲苯/丙酮：8/2)純化，得到所要產物6-烯丙氧基-4-(2-甲基吡唑-3-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(2a)(8.8 mg, 0.034 mmol, 29%)。

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

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (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,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.43 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H)。

### 步驟2：製備中間物三苯基-(丙烯基)-鎘[4-(2-甲基吡唑-3-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(2b)



使用實例1 (步驟6)中所述的程序，在藉由矽膠急驟層析(DCM/丙酮 80/20至 0/100)純化之後，將中間物 6-烯丙氧基-4-(2-甲基吡啶-3-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(2a)(52 mg, 0.198 mmol)轉化成呈非晶型固體狀之三苯基-(丙烯基)-磷[4-(2-甲基吡啶-3-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(2b)(56.7 mg)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 301.

MS  $m/z$  ( $[M-H]^-$ ) 299.

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 303 (三苯基-丙烯基-磷)。

**步驟3：製備[4-(2-甲基吡啶-3-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例2)**

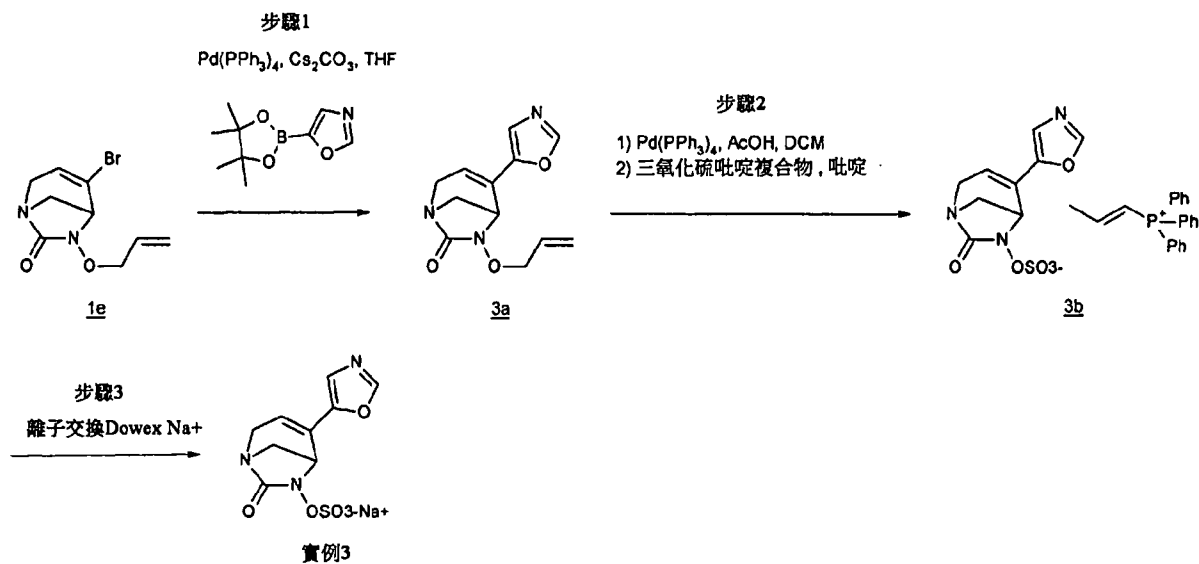
使用實例1 (步驟7)中所述的程序，在離子交換(Dowex鈉型管柱)之後，在凍乾之後，將三苯基-(丙烯基)-磷[4-(2-甲基吡啶-3-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(2b)(56.7 mg)轉化成呈白色非晶型固體狀之[4-(2-甲基吡啶-3-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例2)(34.6 mg, 0.107 mmol, 54%，歷經2個步驟)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 301.

MS  $m/z$  ( $[M-H]^-$ ) 299.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) 3.53-3.57 (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,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.52 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H)。

**實例3：合成[4-(噁唑-5-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉**



### 步驟1：製備中間物6-烯丙氧基-4-(噁唑-5-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(3a)

使用實例2 (步驟1)中所述的程序，使用5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)噁唑(27.1 mg, 0.139 mmol)且在藉由製備性TLC (甲苯/丙酮：8/2)純化之後，將中間物6-烯丙氧基-4-溴-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(1e)(30 mg, 0.116 mmol)轉化成6-烯丙氧基-4-(噁唑-5-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(3a)(2.4 mg, 0.010 mmol, 8.4%)。

MS  $m/z$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 248, ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) 270.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 3.17 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 3.60 (dd,  $J = 10.9/3.0$  Hz, 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)。

### 步驟2：製備中間物三苯基-(丙烯基)-磷[4-(噁唑-5-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(3b)

使用實例1 (步驟6)中所述的程序，在藉由矽膠急驟層析(DCM/丙酮80/20至10/90)純化之後，將中間物6-烯丙氧基-4-(噁唑-5-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(3a)(47 mg, 0.190 mmol)轉化成呈非晶型

固體狀之三苯基-(丙烯基)-磷[4-(噁唑-5-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(3b)(60.6 mg)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 288.

MS  $m/z$  ( $[M-H]^-$ ) 286.

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 303 (三苯基-丙烯基-磷)。

**步驟3：製備[4-(噁唑-5-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例3)**

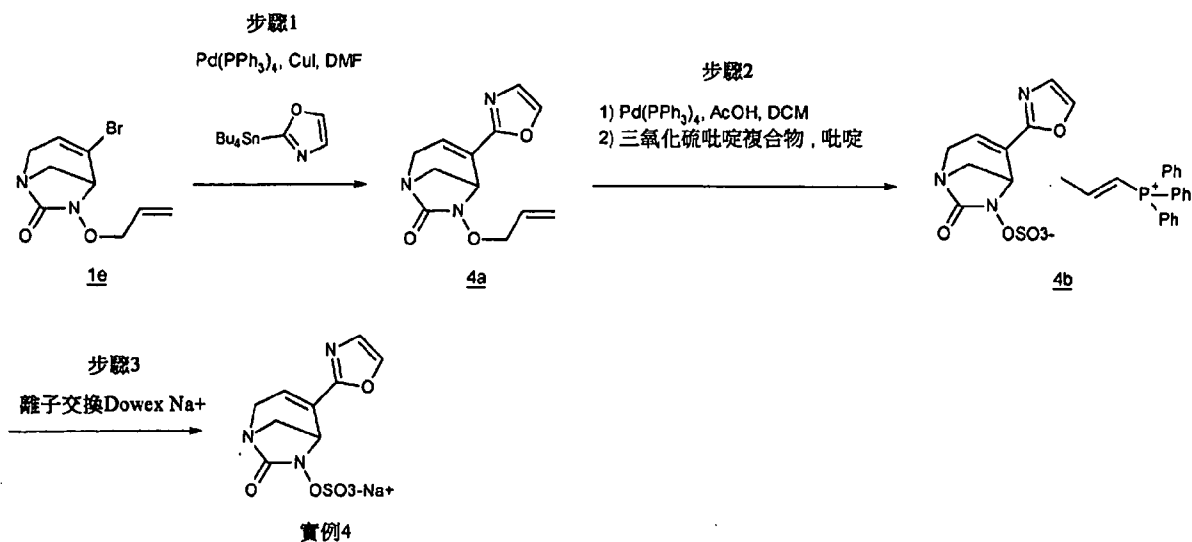
使用實例1 (步驟7)中所述的程序，在離子交換(Dowex鈉型管柱)之後，在凍乾之後，將三苯基-(丙烯基)-磷[4-(噁唑-5-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(3b)(60.6 mg)轉化成呈白色非晶型固體狀之[4-(噁唑-5-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例3)(25.2 mg, 0.081 mmol, 43%，歷經2個步驟)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 288

MS  $m/z$  ( $[M-H]^-$ ) 286.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) 3.49 (dd,  $J = 11.4/0.7$  Hz, 1H), 3.75 (ddd,  $J = 11.4/3.1/0.7$  Hz, 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)。

**實例4：合成[4-(噁唑-2-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉**



**步驟1：製備中間物6-烯丙氧基-4-(噁唑-2-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(4a)。**

在Wheaton小瓶中，將6-烯丙氧基-4-溴-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(1e)(30 mg, 0.116 mmol)、2-(三-正丁基錫烷基)噁唑(53.9 mg, 0.151 mmol)及無水CuI (22.0 mg, 0.116 mmol)溶解於無水DMF (1.2 mL)中。藉由使氫氣鼓泡5分鐘來使溶液脫氣且添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (13.4 mg, 0.012 mmol)。在80℃攪拌反應物2小時。添加EtOAc (1 mL)，隨後氟化鉀飽和溶液(1 mL)。在室溫下攪拌混合物1小時。分離有機層，用鹽水(2 mL)洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到粗物質，藉由製備性TLC (甲苯/丙酮：7/3)純化，得到所要6-烯丙氧基-4-(噁唑-2-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(4a)(8.4 mg, 0.034 mmol, 29%)。

MS *m/z* ([M+H]<sup>+</sup>) 248, ([M+Na]<sup>+</sup>) 270.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 3.14 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J* = 11.0/3.0 Hz, 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* = 0.8 Hz, 1H), 7.60 (bs, 1H)。

**步驟2：製備中間物三苯基-(丙烯基)-磷[4-(噁唑-2-基)-7-側氧基-1,6-**

### 二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(4b)

使用實例1 (步驟6)中所述的程序，在藉由矽膠急驟層析(DCM/丙酮80/20至10/90)純化之後，將中間物6-烯丙氧基-4-(噁唑-2-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(4a)(71 mg, 0.287 mmol)轉化成呈非晶型固體狀之三苯基-(丙烯基)-磷[4-(噁唑-2-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(4b)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 288.

MS  $m/z$  ( $[M-H]^-$ ) 286.

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 303 (三苯基-丙烯基-磷)。

### 步驟3：製備[4-(噁唑-2-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例4)

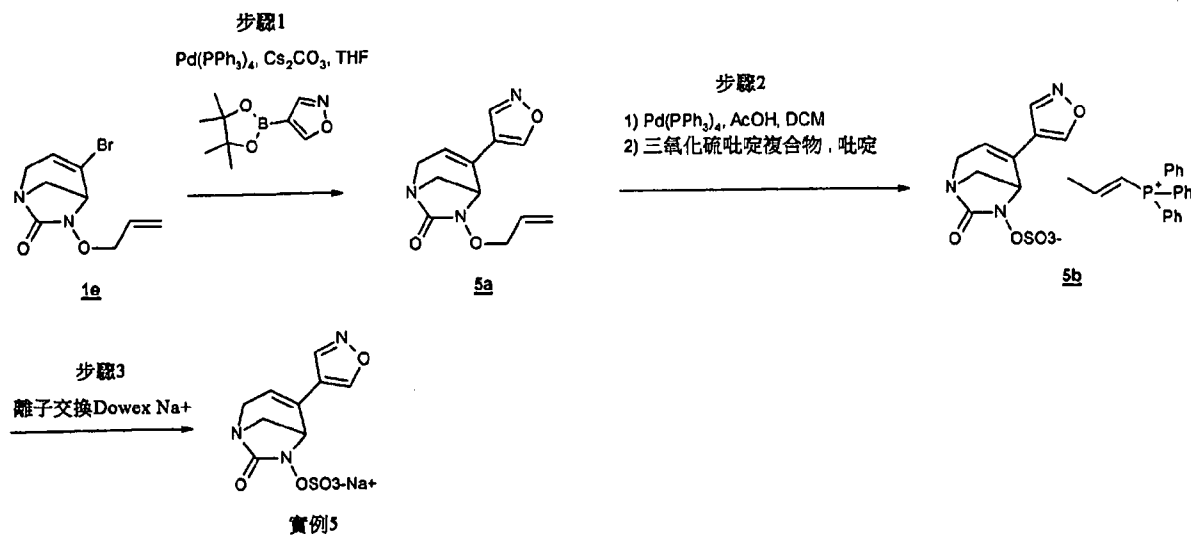
使用實例1 (步驟7)中所述的程序，在離子交換(Dowex鈉型管柱)之後，在凍乾之後，將三苯基-(丙烯基)-磷[4-(噁唑-2-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(4b)轉化成呈白色非晶型固體狀之[4-(噁唑-2-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例4)(24.4 mg, 0.079 mmol, 27%，歷經2個步驟)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 288.

MS  $m/z$  ( $[M-H]^-$ ) 286.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) 3.47 (dd,  $J = 11.4/0.7$  Hz 1H), 3.79 (ddd,  $J = 11.4/3.7/0.7$  Hz 1H), 3.92-4.16 (m, 2H), 5.01-5.02 (m, 1H), 6.69-6.71 (m, 1H), 7.23 (d,  $J = 0.9$  Hz, 1H), 7.86 (d,  $J = 0.9$  Hz, 1H)。

### 實例5：合成(7-側氧基-4-異噁唑-4-基-1,6-二氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸鈉



### 步驟1：製備中間物6-烯丙氧基-4-異噁唑-4-基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(5a)

在Wheaton小瓶中，將6-烯丙氧基-4-溴-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(1e)(30 mg, 0.116 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)異噁唑(27.1 mg, 0.139 mmol)及無水CsCO<sub>3</sub> (75.4 mg, 0.232 mmol)溶解於無水THF (1.3 mL)中。藉由使氬氣鼓泡10分鐘來使溶液脫氣且添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (4.0 mg, 0.003 mmol)。將反應物在室溫下攪拌45分鐘。添加H<sub>2</sub>O (1 mL)且用EtOAc (2×1 mL)萃取混合物。有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到粗物質，藉由製備性TLC (甲苯/丙酮：8/2)純化，得到所要產物6-烯丙氧基-4-異噁唑-4-基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(5a)(3.0 mg, 0.012 mmol, 10%)。

MS *m/z* ([M+H]<sup>+</sup>) 248.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 3.23 (dd, *J* = 10.9/0.4 Hz, 1H), 3.64 (ddd, *J* = 10.9/3.4/0.4 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J* = 18.8/2.1 Hz, 1H), 3.99 (dd, *J* = 18.8/3.4 Hz, 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)。

步驟2：製備中間物三苯基-(丙烯基)-磷(7-側氧基-4-異噁唑-4-基-1,6-

### 二氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸鹽(5b)

使用實例1 (步驟6)中所述的程序，在藉由矽膠急驟層析(DCM/丙酮100/0至0/100)純化之後，將中間物6-烯丙氧基-4-異噁唑-4-基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(5a)(35 mg, 0.142 mmol)轉化成呈非晶型固體狀之三苯基-(丙烯基)-磷(7-側氧基-4-異噁唑-4-基-1,6-二氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸鹽(5b)(57 mg)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 288.

MS  $m/z$  ( $[M-H]^-$ ) 286.

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 303 (三苯基-丙烯基-磷)。

### 步驟3：製備(7-側氧基-4-異噁唑-4-基-1,6-二氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸鈉(實例5)

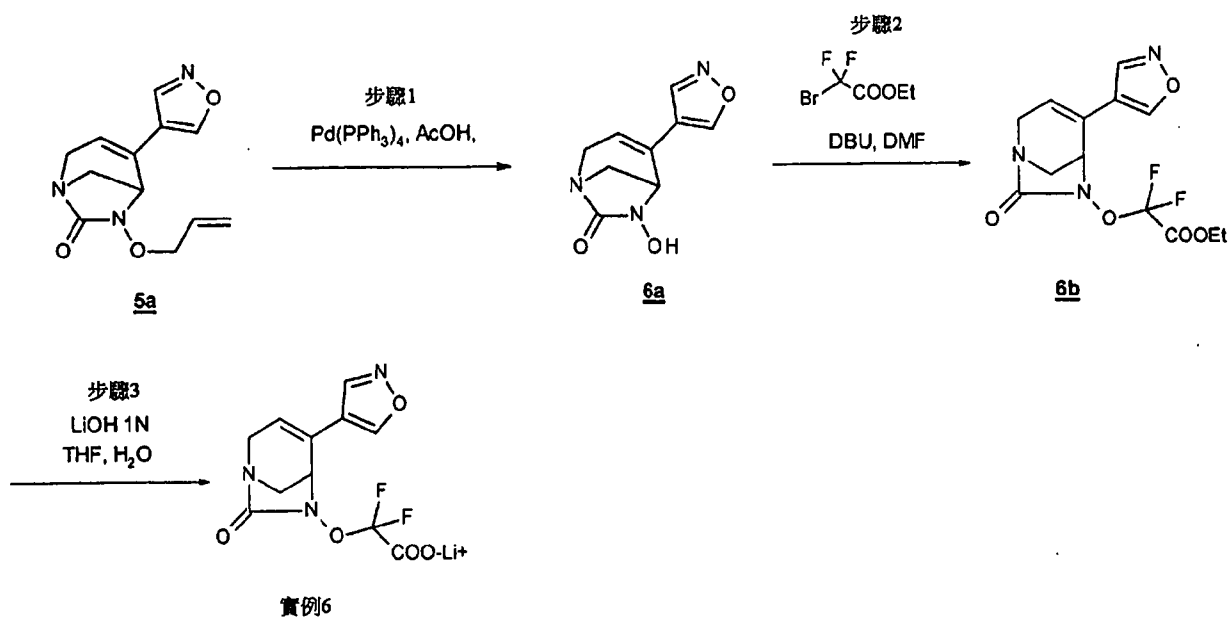
使用實例1 (步驟7)中所述的程序，在離子交換(Dowex鈉型管柱)之後，在凍乾之後，將三苯基-(丙烯基)-磷(7-側氧基-4-異噁唑-4-基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸鹽(5b)(57 mg)轉化成呈白色非晶型固體狀之(7-側氧基-4-異噁唑-4-基-1,6-二氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸鈉(實例5)(19.4 mg, 0.062 mmol, 44%，歷經2個步驟)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 288.

MS  $m/z$  ( $[M-H]^-$ ) 286.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) 3.50 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 3.74 (dd,  $J = 11.4/3.0$  Hz, 1H), 3.87 (dd,  $J = 18.8/3.5$  Hz, 1H), 4.04 (dd,  $J = 18.8/2.0$  Hz, 1H), 4.65-4.69 (m, 1H), 6.06-6.11 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.75 (s, 1H)。

### 實例6：合成二氟-(4-異噁唑-4-基-7-側氧基-1,6-二氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基氧基)-乙酸鋰



**步驟1：製備中間物6-羥基-4-異噁唑-4-基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(6a)**

在室溫下，向6-烯丙氧基-4-異噁唑-4-基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(5a)(400 mg, 1.62 mmol)及冰AcOH (185  $\mu$ L, 3.24 mmol)於無水DCM (16 mL)中之溶液中一次性添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (935 mg, 0.81 mmol)。攪拌20分鐘之後，在氮氣流動下蒸發混合物。油性殘餘物藉由矽膠層析(DCM/丙酮7/3)純化，得到6-羥基-4-異噁唑-4-基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(6a)(275 mg, 1.33 mmol, 82%)。

MS  $m/z$  ([M+H]<sup>+</sup>) 208.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) 3.22 (d,  $J$  = 11.3 Hz, 1H), 3.63 (dd,  $J$  = 3.2/11.3 Hz, 1H), 3.84 (dd,  $J$  = 2.2/18.8 Hz, 1H), 3.93 (dd,  $J$  = 3.2/18.8 Hz, 1H), 4.07 (dd,  $J$  = 1.1/2.5 Hz, 1H), 5.84-5.86 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.47 (s, 1H)。

**步驟2：製備中間物2,2-二氟-2-[(4-異噁唑-4-基-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧基]乙酸乙酯(6b)**

在-20°C，將6-羥基-4-異噁唑-4-基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(6a)(227 mg, 1.09 mmol)與DBU (179  $\mu$ L, 1.20 mmol)及2-溴-2,2-



二氟-乙酸酯(702  $\mu\text{L}$ , 5.48 mmol)一起溶解於DMF (12 mL)中。攪拌1小時之後，在氮氣流動下蒸發反應混合物。殘餘物藉由矽膠層析(DCM/Et<sub>2</sub>O 9/1)純化，得到2,2-二氟-2-[(4-異噁唑-4-基-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧基]乙酸乙酯(6b)，其隨MTBE (214 mg, 0.65 mmol, 59%)一起濕磨。

MS  $m/z$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 330.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) 1.34 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 3.29 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 3.70 (dd,  $J = 2.7/11.4$  Hz, 1H), 3.93 (dd,  $J = 2.1/18.8$  Hz, 1H), 4.05 (dd,  $J = 3.4/18.8$  Hz, 1H), 4.28 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 4.36 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 5.91-5.95 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.52 (s, 1H)。

**步驟3：製備二氟-(4-異噁唑-4-基-7-側氧基-1,6-二氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基氧基)-乙酸鋰(實例6)**

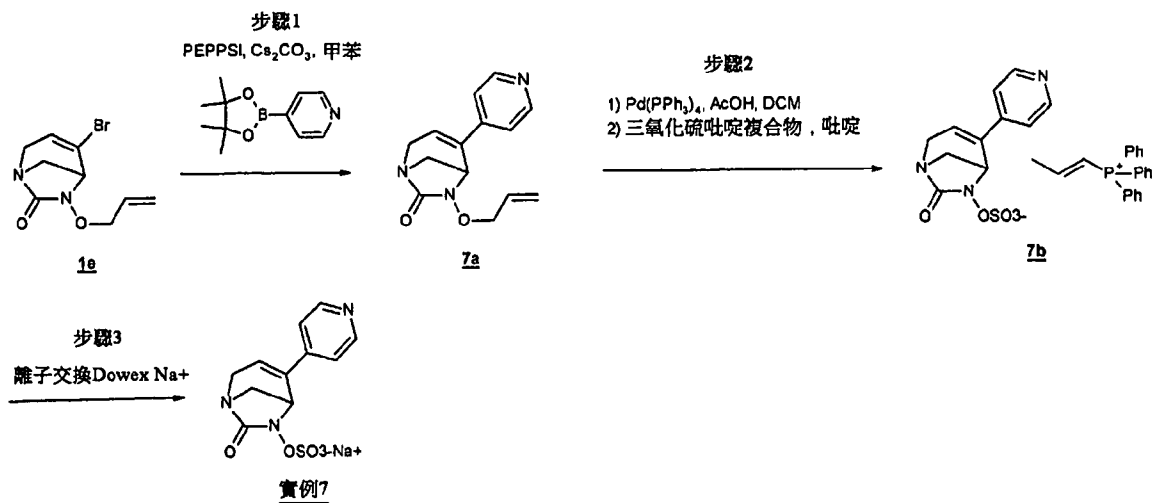
在0°C，將2,2-二氟-2-[(4-異噁唑-4-基-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧基]乙酸乙酯(6b)(188 mg, 0.57 mmol)溶解於THF (3.3 mL)及H<sub>2</sub>O (2.1 mL)中。接著滴入1 N LiOH溶液(730  $\mu\text{L}$ , 0.73 mmol)。在0°C攪拌混合物1小時。反應混合物用0.5 N HCl (330  $\mu\text{L}$ , 0.16 mmol)酸化且濃縮以移除THF。所得水層經冷凍及凍乾。所得鹽用*i*PrOH溶解且在矽膠餅上過濾。濃縮濾液且殘餘物隨MTBE一起濕磨，得到呈白色固體狀之二氟-(4-異噁唑-4-基-7-側氧基-1,6-二氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基氧基)-乙酸鋰(實例6)(131 mg, 0.43 mmol, 76%)。

MS  $m/z$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 208.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) 3.29 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 3.42 (dd,  $J = 2.8/11.3$  Hz, 1H), 3.73-3.81 (m, 1H), 3.92 (dd,  $J = 1.7/18.6$  Hz, 1H), 4.44 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.03-6.07 (m, 1H), 8.96 (s, 1H), 9.28

(s, 1H)。

**實例7：合成[4-(4-吡啶基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉**



**步驟1：製備中間物6-烯丙氧基-4-(4-吡啶基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(7a)**

在Wheaton小瓶中，將6-烯丙氧基-4-溴-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(1e)(30 mg, 0.116 mmol)、4-吡啶硼酸頻哪醇酯(28.5 mg, 0.139 mmol)及Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (75.4 mg, 0.232 mmol)溶解於無水甲苯(1.2 mL)中。藉由使氫氣鼓泡10分鐘來使溶液脫氣且添加PEPPSI催化劑(3.9 mg, 0.004 mmol)。反應物在微波下、在100℃攪拌2小時。添加H<sub>2</sub>O (1 mL)且用EtOAc (2×1 mL)萃取混合物。有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗物質，藉由製備性TLC (甲苯/丙酮55/45)純化，得到所要6-烯丙氧基-4-(4-吡啶基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(7a)(6.0 mg, 0.023 mmol, 20%)。

MS *m/z* ([M+H]<sup>+</sup>) 258.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 3.21 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.69 (dd, *J* = 10.9/3.0 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 19.0/2.0 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 19.0/2.0 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 2.3 Hz, 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)。

**步驟2：製備中間物三苯基-(丙烯基)-鎘[4-(4-吡啶基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(7b)**

使用實例1 (步驟6)中所述的程序，在藉由矽膠急驟層析(DCM/丙酮50/50至丙酮/吡啶96/4)純化之後，將中間物6-烯丙氧基-4-(4-吡啶基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(7a)(50 mg, 0.194 mmol)轉化成呈非晶型固體狀之三苯基-(丙烯基)-鎘[4-(4-吡啶基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(7b)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 298.

MS  $m/z$  ( $[M-H]^-$ ) 296.

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 303 (三苯基-丙烯基-鎘)。

**步驟3：製備[4-(4-吡啶基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例7)**

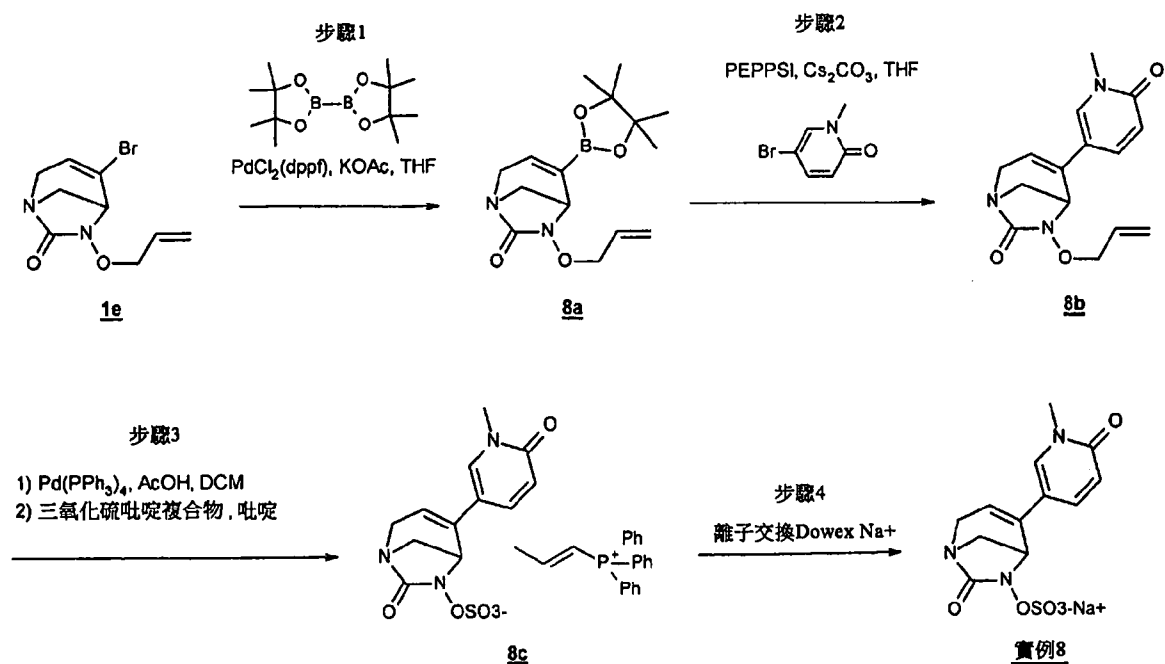
使用實例1 (步驟7)中所述的程序，在離子交換(Dowex鈉型管柱)之後，在凍乾之後，將三苯基-(丙烯基)-鎘[4-(4-吡啶基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(7b)轉化成呈白色非晶型固體狀之[4-(4-吡啶基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例7)(3.9 mg, 0.013 mmol, 7%，歷經2個步驟)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 298.

MS  $m/z$  ( $[M-H]^-$ ) 296.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) 3.47 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 3.78 (dd,  $J = 11.3/3.2$  Hz, 1H), 3.92 (dd,  $J = 19.2/3.5$  Hz, 1H), 4.07 (dd,  $J = 19.2/2.2$  Hz, 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)。

**實例8：合成[4-(*N*-甲基-6-側氧基-3-吡啶基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉**



**步驟1：製備中間物(6-烯丙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(8a))**

在Wheaton小瓶中，將6-烯丙氧基-4-溴-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(**1e**)(10.0 mg, 0.039 mmol)、 $\text{KOAc}$  (11.4 mg, 0.116 mmol)及雙(頻哪醇根基)二硼(11.8 mg, 0.046 mmol)溶解於無水THF (0.5 mL)中。藉由使氫氣鼓泡10分鐘來使溶液脫氣且添加 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (1.6 mg, 0.002 mmol)。反應物在微波下、在 $80^\circ\text{C}$ 攪拌60分鐘。添加 $\text{H}_2\text{O}$  (1 mL)且用 $\text{EtOAc}$  (2×1 mL)萃取混合物。有機層經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到粗物質，藉由矽膠層析(環己烷/ $\text{EtOAc}$  8/2)純化，得到所要產物(6-烯丙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(**8a**))(2.2 mg, 0.007 mmol, 19%)。

MS  $m/z$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 307.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 1.24 (s, 6H), 1.25 (s, 6H), 3.04 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H), 3.45 (dd,  $J = 10.7/2.9$  Hz, 1H), 3.74 (dd,  $J = 19.2/1.9$  Hz, 1H), 3.86 (dd,  $J = 19.2/3.1$  Hz, 1H), 4.10 (d,  $J = 2.9$  Hz,

1H), 4.34-4.48 (m, 2H), 5.25 (dq,  $J = 10.4/1.2$  Hz, 1H), 5.35 (dq,  $J = 17.2/1.5$  Hz, 1H), 5.96-6.08 (m, 1H), 6.41-6.45 (m, 1H)。

**步驟2：製備中間物6-烯丙氧基-4-(*N*-甲基-6-側氧基-3-吡啶基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(8b)**

在Wheaton小瓶中，將(6-烯丙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(8a)(30 mg, 0.098 mmol)、5-溴-*N*-甲基吡啶-2(1*H*)-酮(22.1 mg, 0.118 mmol)及Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(63.8 mg, 0.196 mmol)溶解於無水THF (0.7 mL)中。藉由使氫氣鼓泡10分鐘來使溶液脫氣且添加PEPPSI催化劑(3.3 mg, 0.005 mmol)。反應物在微波下、在80℃攪拌2小時。過濾混合物且在減壓下濃縮，得到粗物質，藉由製備性TLC (DCM/EtOAc 60/40)純化，得到6-烯丙氧基-4-(*N*-甲基-6-側氧基-3-吡啶基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(8b)(4.0 mg, 0.014 mmol, 14%)。

MS  $m/z$  ([M+H]<sup>+</sup>) 288.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) 3.09 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.55 (dd,  $J = 10.8/3.0$  Hz, 1H), 3.74 (dd,  $J = 18.7/2.1$  Hz, 1H), 3.87 (dd,  $J = 18.7/3.4$  Hz, 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)。

**步驟3：製備中間物三苯基-(丙烯基)-磷[4-(*N*-甲基-6-側氧基-3-吡啶基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(8c)**

使用實例1 (步驟6)中所述的程序，在藉由矽膠急驟層析(DCM/丙酮50/50至0/100)純化之後，將中間物6-烯丙氧基-4-(*N*-甲基-6-側氧基-3-吡啶基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(8b)(33 mg, 0.115 mmol)轉化成呈非晶型固體狀之三苯基-(丙烯基)-磷[4-(*N*-甲基-6-側氧基-3-吡啶基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽

(8c)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 328.

MS  $m/z$  ( $[M-H]^-$ ) 326.

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 303 (三苯基-丙烯基-鎧)。

#### 步驟4：製備[4-(*N*-甲基-6-側氧基-3-吡啶基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例8)

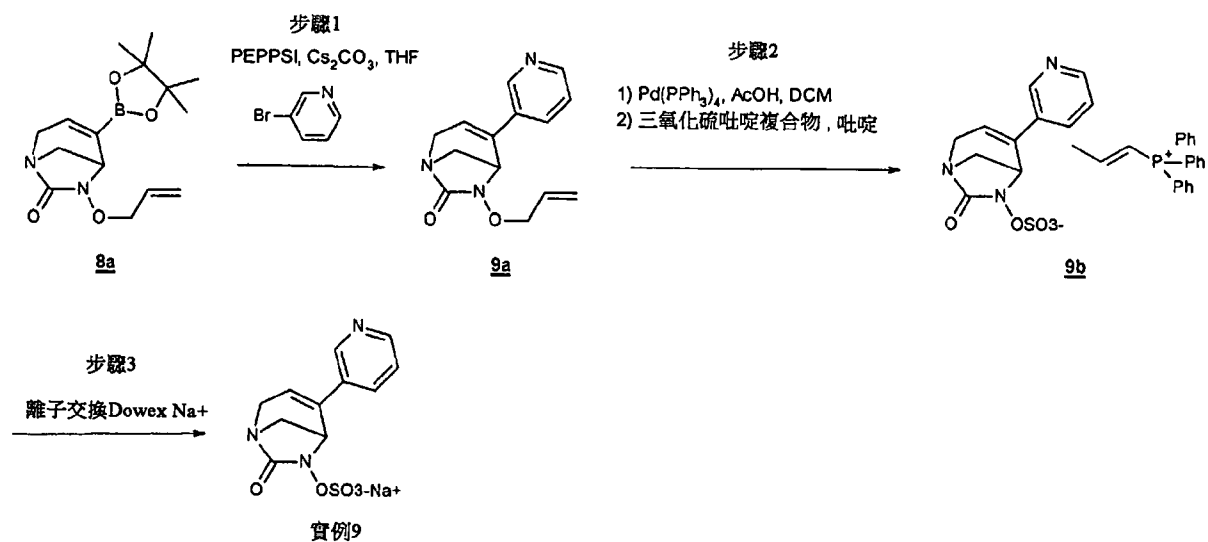
使用實例1 (步驟7)中所述的程序，在離子交換(Dowex鈉型管柱)之後，在凍乾之後，將三苯基-(丙烯基)-鎧[4-(*N*-甲基-6-側氧基-3-吡啶基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(8c)轉化成呈白色非晶型固體狀之[4-(*N*-甲基-6-側氧基-3-吡啶基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例8)(10.8 mg, 0.031 mmol, 27%，歷經2個步驟)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 328.

MS  $m/z$  ( $[M-H]^-$ ) 326.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) 3.46 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.71-3.76 (m, 1H), 3.85 (dd,  $J = 18.9/3.6$  Hz, 1H), 4.02 (dd,  $J = 18.8/2.1$  Hz, 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)。

實例9：合成[4-(3-吡啶基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉



### 步驟1：製備中間物6-烯丙氧基-4-(3-吡啶基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(9a)

在小瓶中，將(6-烯丙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(8a)(200 mg, 0.653 mmol)、3-溴吡啶(155 mg, 0.980 mmol)、乾燥Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (424 mg, 1.306 mmol)溶解於無水THF (4 mL)中。溶液在氬氣下脫氣5分鐘且添加PEPPSI催化劑(89 mg, 0.130 mmol)。反應物在微波下、在80℃攪拌1小時。過濾混合物且在減壓下濃縮，得到粗物質，藉由矽膠層析(DCM/丙酮100/0至50/50)純化，得到呈膠狀之所要產物6-烯丙氧基-4-(3-吡啶基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(9a)(68 mg, 0.264 mmol, 27%)。

MS *m/z* ([M+H]<sup>+</sup>) 258.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 3.21 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 10.8/3.0 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J* = 18.8/2.1 Hz, 1H), 3.99 (dd, *J* = 18.8/3.4 Hz, 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* = 4.8/1.6 Hz, 1H), 8.61-8.64 (m, 1H)。

**步驟2：製備中間物三苯基-(丙烯基)-磷[4-(3-吡啶基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(9b)**

使用實例1 (步驟6)中所述的程序，使用中間物6-烯丙氧基-4-(3-吡啶基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(9a)(102 mg, 0.397 mmol)轉化成呈非晶型固體狀之三苯基-(丙烯基)-磷[4-(3-吡啶基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(9b)。粗產物不經純化即用於下一步驟中。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 298.

MS  $m/z$  ( $[M-H]^-$ ) 296.

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 303 (三苯基-丙烯基-磷)。

**步驟3：製備[4-(3-吡啶基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例9)**

使用實例1 (步驟7)中所述的程序，在離子交換(Dowex鈉型管柱)之後，將三苯基-(丙烯基)-磷[4-(3-吡啶基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(9b)轉化成[4-(3-吡啶基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉。凍乾之後，殘餘物藉由C18層析( $H_2O/ACN$  99/1)純化。通過G10管柱( $H_2O$ 溶離)之後，凍乾之後，回收呈白色非晶型固體狀之[4-(3-吡啶基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例9)(5.3 mg, 0.017 mmol, 5%，歷經2個步驟)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 298.

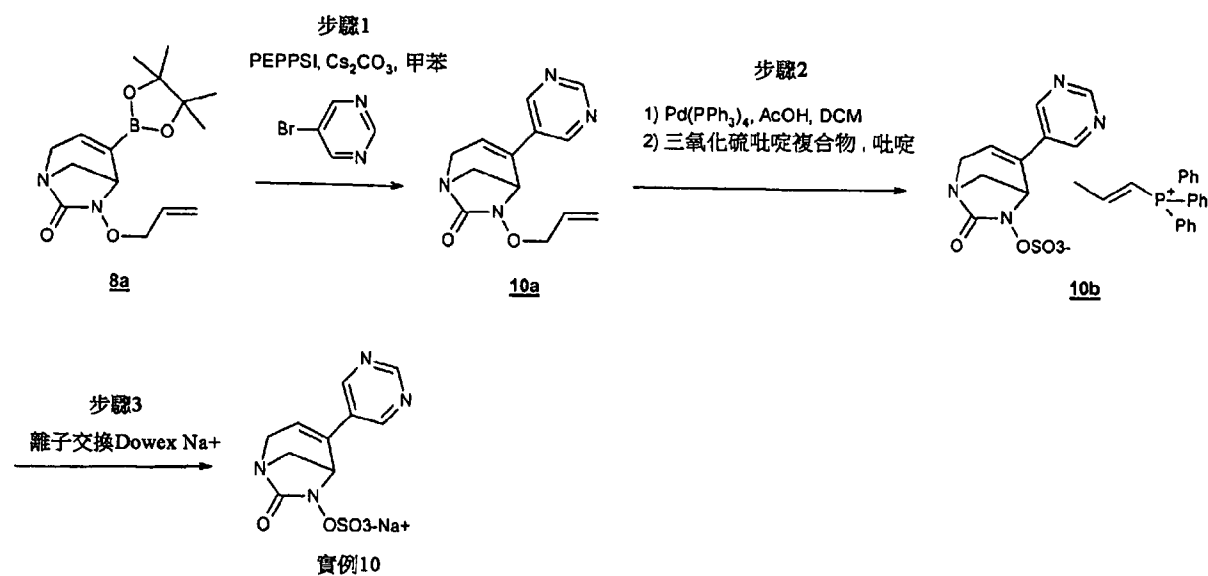
MS  $m/z$  ( $[M-H]^-$ ) 296.

$^1H$  NMR (400 MHz,  $D_2O$ ):  $\delta$  (ppm) 3.49 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 3.76 (dd,  $J = 11.3/3.1$  Hz, 1H), 3.90 (dd,  $J = 18.9/3.4$  Hz, 1H), 4.05 (dd,  $J = 18.9/1.9$  Hz, 1H), 4.76-4.78 (m, 1H), 6.16-6.19 (m, 1H), 7.44 (dd,  $J = 8.0/4.9$  Hz, 1H), 7.86-7.91 (m, 1H), 8.40-8.44 (m, 1H), 8.56-8.59 (m,



1H)。

實例10：合成[4-(嘧啶-5-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉



步驟1：製備中間物6-烯丙氧基-4-(嘧啶-5-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(10a)

在Wheaton小瓶中，將(6-烯丙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(8a)(250 mg, 0.816 mmol)、5-溴嘧啶(156 mg, 0.980 mmol)、無水Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (530 mg, 1.630 mmol)溶解於無水甲苯(5 mL)中。溶液在氬氣下脫氣5分鐘且添加PEPPSI催化劑(28 mg, 0.041 mmol)。反應物在微波下、在100℃攪拌1.5小時。過濾混合物且在減壓下濃縮，得到粗物質，藉由矽膠層析(DCM/丙酮100/0至50/50)純化，得到呈膠狀之所要產物6-烯丙氧基-4-(嘧啶-5-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(10a)(55 mg, 0.213 mmol, 26%)。

MS *m/z* ([M+H]<sup>+</sup>) 259.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 3.21 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 10.9/3.0 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J* = 19.0/2.1 Hz, 1H), 4.00 (dd, *J* = 19.0/3.4 Hz, 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)。

**步驟2：製備中間物三苯基-(丙烯基)-磷[4-(嘧啶-5-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(10b)**

使用實例1 (步驟6)中所述的程序，使用中間物6-烯丙氧基-4-(嘧啶-5-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(10a)(102 mg, 0.397 mmol)轉化成呈非晶型固體狀之三苯基-(丙烯基)-磷[4-(嘧啶-5-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(10b)。粗產物不經純化即用於下一步驟中。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 299.

MS  $m/z$  ( $[M-H]^-$ ) 297.

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 303 (三苯基-丙烯基-磷)。

**步驟3：製備[4-(嘧啶-5-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例10)**

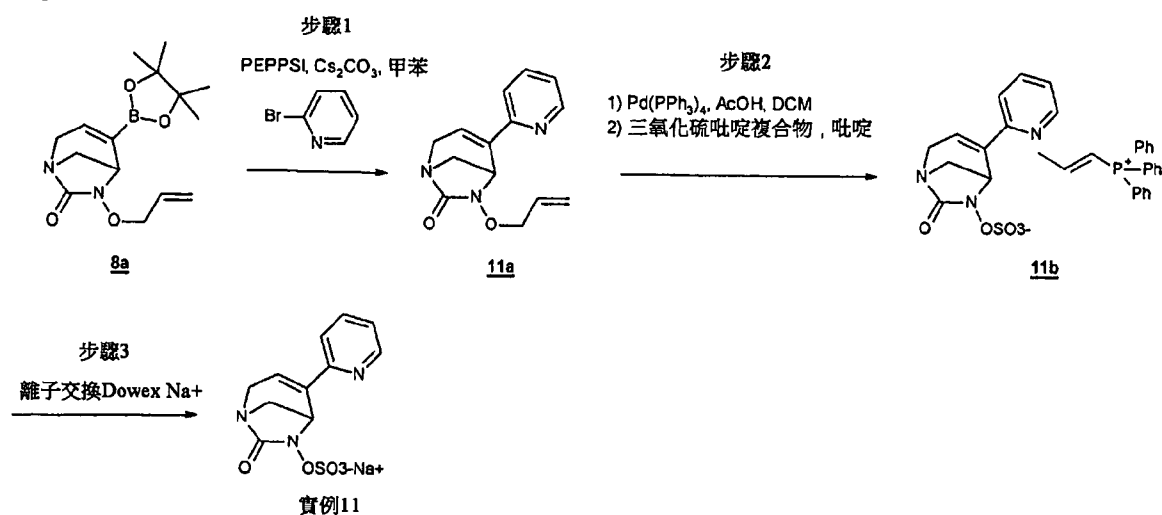
使用實例1 (步驟7)中所述的程序，在離子交換(Dowex鈉型管柱)之後，將三苯基-(丙烯基)-磷[4-(嘧啶-5-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(10b)轉化成[4-(嘧啶-5-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉。凍乾之後，殘餘物藉由C18層析( $H_2O/ACN$  99/1)純化，凍乾之後，得到呈白色非晶型固體狀之[4-(嘧啶-5-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例10)(2.4 mg, 0.007 mmol, 4%，歷經2個步驟)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 299.

MS  $m/z$  ( $[M-H]^-$ ) 297.

$^1H$  NMR (400 MHz,  $D_2O$ ):  $\delta$  (ppm) 3.53 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 3.81 (dd,  $J = 11.4/3.2$  Hz, 1H), 3.96 (dd,  $J = 19.2/3.5$  Hz, 1H), 4.10 (dd,  $J = 19.2/2.1$  Hz, 1H), 4.82-4.85 (m, 1H), 6.34-6.37 (m, 1H), 8.87 (s, 2H), 9.04 (s, 1H)。

實例 11：合成 [4-(2-吡啶基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉



步驟1：製備中間物6-烯丙氧基-4-(2-吡啶基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(11a)

使用實例10 (步驟1)中所述的程序，使用2-溴吡啶(31 mg, 0.196 mmol)、PEPPSI催化劑(22 mg, 0.032 mmol)且藉由矽膠層析(DCM/丙酮100/0至80/20)純化之後，將中間物(6-烯丙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(8a)(50 mg, 0.163 mmol)轉化成6-烯丙氧基-4-(2-吡啶基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(11a)(19 mg, 0.074 mmol, 45%)。

MS  $m/z$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 258.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 3.17 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 3.63 (dd,  $J = 10.9/3.1$  Hz, 1H), 3.87 (dd,  $J = 19.0/2.2$  Hz, 1H), 4.00 (dd,  $J = 19.0/3.4$  Hz, 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,  $J = 7.5/4.9$  Hz,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 7.43-7.48 (m, 1H), 7.65 (dd,  $J = 7.7/1.8$  Hz, 1H), 8.54 (ddd,  $J = 4.9/1.8/1.0$  Hz, 1H)。

步驟2：製備中間物三苯基-(丙烯基)-磷[4-(2-吡啶基)-7-側氧基-1,6-二

**氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(11b)**

使用實例1 (步驟6)中所述的程序，將中間物6-烯丙氧基-4-(2-吡啶基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(11a)(100 mg, 0.389 mmol)轉化成呈非晶型固體狀之三苯基-(丙烯基)-磷[4-(2-吡啶基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(11b)，其不經純化即用於下一步驟中。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 298.

MS  $m/z$  ( $[M-H]^-$ ) 296.

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 303 (三苯基-丙烯基-磷)。

**步驟3：製備[4-(2-吡啶基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例11)**

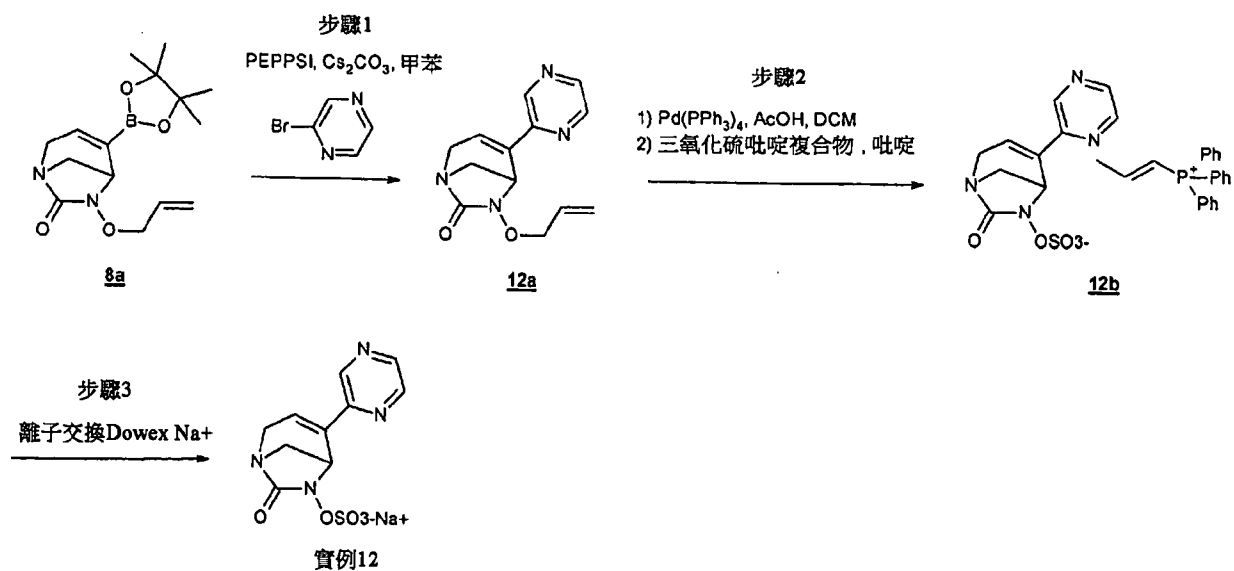
使用實例1 (步驟7)中所述的程序，在離子交換(Dowex鈉型管柱)之後，將三苯基-(丙烯基)-磷[4-(2-吡啶基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(11b)轉化成[4-(2-吡啶基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉。凍乾之後，殘餘物藉由C18層析( $H_2O/ACN$  99/1)純化，凍乾之後，得到呈白色非晶型固體狀之[4-(2-吡啶基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例11)(1.2 mg, 0.004 mmol, 1%，歷經2個步驟)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 298.

MS  $m/z$  ( $[M-H]^-$ ) 296.

$^1H$  NMR (400 MHz,  $D_2O$ ):  $\delta$  (ppm) 3.49 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 3.80 (dd,  $J = 11.3/3.2$  Hz, 1H), 3.94 (dd,  $J = 19.1/3.5$  Hz, 1H), 4.10 (dd,  $J = 19.1/2.1$  Hz, 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)。

**實例12：合成[4-(吡嗪-2-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉**



### 步驟1：製備中間物6-烯丙氧基-4-(吡嗪-2-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(12a)

使用實例10 (步驟1)中所述的程序，使用2-溴吡嗪(195 mg，1.220 mmol)、PEPPSI催化劑(111 mg，0.163 mmol)且藉由矽膠層析(DCM/丙酮100/0至80/20)純化之後，將中間物(6-烯丙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(8a)(250 mg，0.817 mmol)轉化成6-烯丙氧基-4-(吡嗪-2-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(12a)(57 mg，0.221 mmol，27%)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 259.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 3.18 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 3.67 (dd,  $J = 10.9/2.9$  Hz, 1H), 3.91 (dd,  $J = 19.2/2.2$  Hz, 1H), 4.04 (dd,  $J = 19.2/3.4$  Hz, 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,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 8.50 (dd,  $J = 2.5/1.5$  Hz, 1H), 8.77 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H)。

### 步驟2：製備中間物三苯基-(丙烯基)-磷[4-(吡嗪-2-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(12b)

使用實例1 (步驟6)中所述的程序，將中間物6-烯丙氧基-4-(吡嗪-2-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(12a)(57 mg，0.220 mmol)轉

化成呈非晶型固體狀之三苯基-(丙烯基)-磷[4-(吡嗪-2-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(12b)，其不經純化即用於下一步驟中。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 298.

MS  $m/z$  ( $[M-H]^-$ ) 296.

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 303 (三苯基-丙烯基-磷)。

**步驟3：製備[4-(吡嗪-2-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例12)**

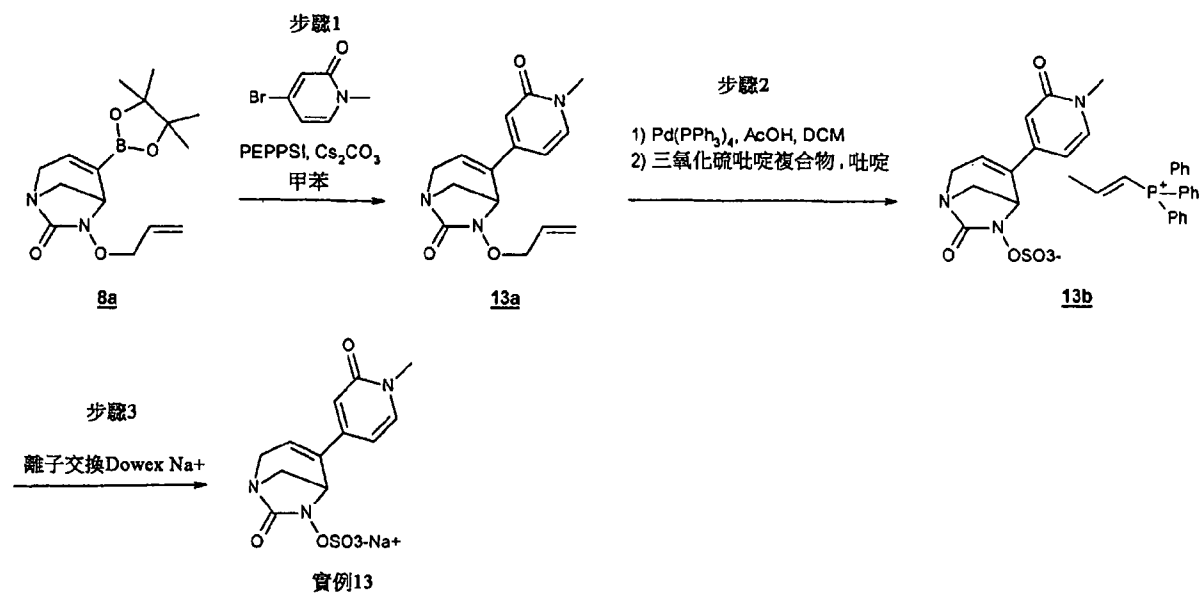
使用實例1 (步驟7)中所述的程序，在離子交換(Dowex鈉型管柱)之後，將三苯基-(丙烯基)-磷[4-(吡嗪-2-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(12b)轉化成[4-(吡嗪-2-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉。凍乾之後，殘餘物藉由C18層析( $H_2O/ACN$  99/1)純化，凍乾之後，得到呈白色非晶型固體狀之[4-(吡嗪-2-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例12)(1.2 mg, 0.004 mmol, 2%，歷經2個步驟)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 298.

MS  $m/z$  ( $[M-H]^-$ ) 296.

$^1H$  NMR (400 MHz,  $D_2O$ ):  $\delta$  (ppm) 3.50 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 3.82 (dd,  $J = 11.4/3.1$  Hz, 1H), 3.98 (dd,  $J = 19.4/3.5$  Hz, 1H), 4.13 (dd,  $J = 19.4/2.0$  Hz, 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)。

**實例13：合成[4-(*N*-甲基-2-側氧基-4-吡啶基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉**



**步驟1：製備中間物6-烯丙氧基-4-(*N*-甲基-2-側氧基-4-吡啶基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(13a)**

使用實例10 (步驟1)中所述的程序，使用4-溴-*N*-甲基-吡啶-2-酮 (230 mg, 1.220 mmol)、PEPPSI催化劑(111 mg, 0.163 mmol)且藉由矽膠層析(DCM/丙酮100/0至50/50)純化之後，將中間物(6-烯丙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(8a)(250 mg, 0.817 mmol)轉化成6-烯丙氧基-4-(*N*-甲基-2-側氧基-4-吡啶基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(13a)(100 mg, 0.348 mmol, 43%)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 288.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 3.12 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.61 (dd,  $J = 10.9/3.0$  Hz, 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)。

**步驟2：製備中間物三苯基-(丙烯基)-磷[4-(*N*-甲基-2-側氧基-4-吡啶基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(13b)**

使用實例1 (步驟6)中所述的程序，在藉由矽膠急驟層析(DCM/丙酮50/50至0/100)純化之後，將中間物6-烯丙氧基-4-(*N*-甲基-2-側氧基-4-吡啶基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(13a)(57 mg, 0.220 mmol)轉化成呈非晶型固體狀之三苯基-(丙烯基)-磷[4-(*N*-甲基-2-側氧基-4-吡啶基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(13b)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 328.

MS  $m/z$  ( $[M-H]^-$ ) 326.

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 303 (三苯基-丙烯基-磷)。

### 步驟3：製備[4-(1-甲基-2-側氧基-4-吡啶基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例13)

使用實例1 (步驟7)中所述的程序，在離子交換(Dowex鈉型管柱)之後，在凍乾之後，將三苯基-(丙烯基)-磷[4-(*N*-甲基-2-側氧基-4-吡啶基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(13b)轉化成呈白色非晶型固體狀之[4-(*N*-甲基-2-側氧基-4-吡啶基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例13)(18.2 mg, 0.052 mmol, 15%，歷經2個步驟)。

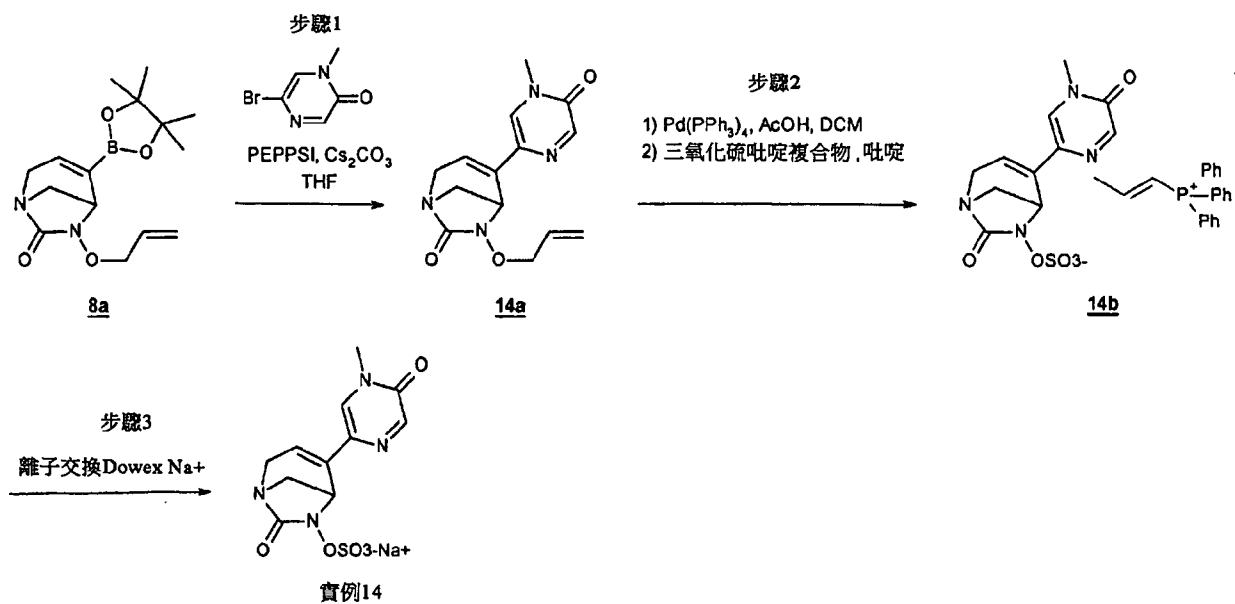
MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 328.

MS  $m/z$  ( $[M-H]^-$ ) 326.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (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)。

### 實例14：合成[4-(4-甲基-5-側氧基-吡嗪-2-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉





**步驟1：製備中間物6-烯丙氧基-4-(4-甲基-5-側氧基-吡嗪-2-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(14a)**

使用實例9 (步驟1)中所述的程序，使用5-溴-1-甲基-吡嗪-2-酮(150 mg, 0.790 mmol)、PEPPSI催化劑(89 mg, 0.130 mmol)且藉由矽膠層析(DCM/丙酮100/0至50/50)純化之後，將中間物(6-烯丙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(8a)(200 mg, 0.653 mmol)轉化成6-烯丙氧基-4-(4-甲基-5-側氧基-吡嗪-2-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(14a)(65 mg, 0.225 mmol, 35%)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 289.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 3.15 (d,  $J = 10.9$  Hz, 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,  $J = 2.7$  Hz, 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)。

**步驟2：製備中間物三苯基-(丙烯基)-磷[4-(4-甲基-5-側氧基-吡嗪-2-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(14b)**

使用實例1 (步驟6)中所述的程序，在藉由矽膠急驟層析(DCM/丙

酮50/50至0/100)純化之後，將中間物6-烯丙氧基-4-(4-甲基-5-側氧基-吡嗪-2-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(14a)(65 mg, 0.225 mmol)轉化成呈非晶型固體狀之三苯基-(丙烯基)-磷[4-(4-甲基-5-側氧基-吡嗪-2-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(14b)。

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

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

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 303 (三苯基-丙烯基-磷)。

### 步驟3：製備[4-(4-甲基-5-側氧基-吡嗪-2-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例14)

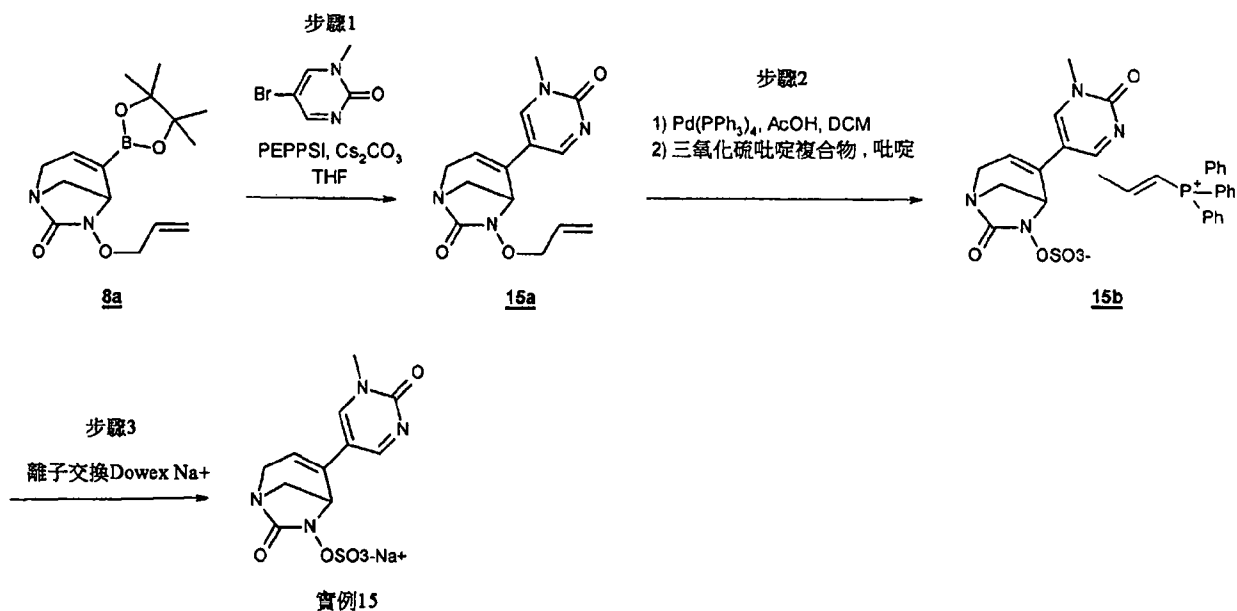
使用實例1 (步驟7)中所述的程序，在離子交換(Dowex鈉型管柱)之後，在凍乾之後，將三苯基-(丙烯基)-磷[4-(4-甲基-5-側氧基-吡嗪-2-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(14b)轉化成呈白色非晶型固體狀之[4-(4-甲基-5-側氧基-吡嗪-2-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例14)(20 mg, 0.057 mmol, 26%，歷經2個步驟)。

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

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

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO):  $\delta$  (ppm) 3.21 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.45 (dd,  $J = 11.0/3.0$  Hz, 1H), 3.68 (dd,  $J = 18.7/3.6$  Hz, 1H), 3.80 (dd,  $J = 18.7/1.9$  Hz, 1H), 4.62 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 6.18-6.22 (m, 1H), 7.94 (bs, 1H), 8.01 (d,  $J = 0.9$  Hz, 1H)。

### 實例15：合成[4-(*N*-甲基-2-側氧基-嘧啶-5-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉



**步驟1：製備中間物6-烯丙氧基-4-(*N*-甲基-2-側氧基-嘓啶-5-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(15a)**

使用實例9 (步驟1)中所述的程序，使用5-溴-*N*-甲基-嘓啶-2-酮(150 mg, 0.790 mmol)、PEPPSI催化劑(89 mg, 0.130 mmol)且藉由矽膠層析(DCM/丙酮100/0至50/50)純化之後，將中間物(6-烯丙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(8a)(200 mg, 0.653 mmol)轉化成6-烯丙氧基-4-(*N*-甲基-2-側氧基-嘓啶-5-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(15a)(55 mg, 0.190 mmol, 30%)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 289.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 3.18 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.62 (dd,  $J = 10.9/2.9$  Hz, 1H), 3.83 (dd,  $J = 18.8/2.0$  Hz, 1H), 3.95 (dd,  $J = 18.8/3.3$  Hz, 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,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 8.63 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H)。

**步驟2：製備中間物三苯基-(丙烯基)-磷[4-(*N*-甲基-2-側氧基-嘓啶-5-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(15b)**

使用實例1 (步驟6)中所述的程序，在藉由矽膠急驟層析(DCM/丙酮50/50至0/100)純化之後，將中間物6-烯丙氧基-4-(*N*-甲基-2-側氧基-嘓啶-5-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(15a)(55 mg, 0.190 mmol)轉化成呈非晶型固體狀之三苯基-(丙烯基)-磷[4-(*N*-甲基-2-側氧基-嘓啶-5-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(15b)。

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

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

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 303 (三苯基-丙烯基-磷)。

**步驟3：製備[4-(*N*-甲基-2-側氧基-嘓啶-5-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例15)**

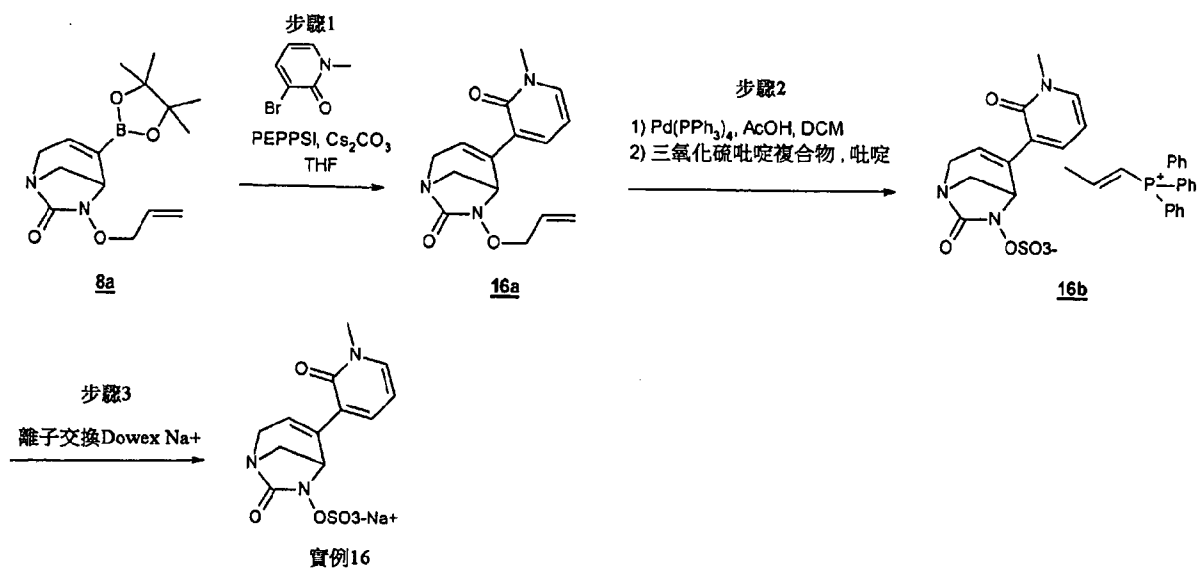
使用實例1 (步驟7)中所述的程序，在離子交換(Dowex鈉型管柱)之後，在凍乾之後，將三苯基-(丙烯基)-磷[4-(*N*-甲基-2-側氧基-嘓啶-5-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(15b)轉化成呈白色非晶型固體狀之[4-(*N*-甲基-2-側氧基-嘓啶-5-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例15)(5.9 mg, 0.017 mmol, 9%，歷經2個步驟)。

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

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

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) 3.49 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.75 (dd,  $J = 11.4/3.1$  Hz, 1H), 3.89 (dd,  $J = 18.9/3.5$  Hz, 1H), 4.04 (dd,  $J = 18.9/2.0$  Hz, 1H), 4.66-4.69 (m, 1H), 6.07-6.11 (m, 1H), 8.22 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 8.74 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H)。

**實例16：合成[4-(*N*-甲基-2-側氧基-3-吡啶基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉**



**步驟1：製備中間物6-烯丙氧基-4-(N-甲基-2-側氧基-3-吡啶基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(16a)**

使用實例9 (步驟1)中所述的程序，使用3-溴-N-甲基-吡啶-2-酮(149 mg, 0.790 mmol)、PEPPSI催化劑(89 mg, 0.130 mmol)且藉由矽膠層析(DCM/丙酮100/0至50/50)純化之後，將中間物(6-烯丙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(8a)(200 mg, 0.653 mmol)轉化成6-烯丙氧基-4-(N-甲基-2-側氧基-3-吡啶基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(16a)(117 mg, 0.407 mmol, 63%)。

MS  $m/z$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 288.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 3.32 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.55-3.59 (m, 1H), 3.87 (d,  $J = 2.6$  Hz, 2H), 4.25-4.40 (m, 2H), 4.51 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 5.18-5.28 (m, 2H), 5.82-5.95 (m, 2H), 6.18 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 7.27 (dd,  $J = 6.8/2.0$  Hz, 1H), 7.37 (dd,  $J = 6.9/2.0$  Hz, 1H)。

**步驟2：製備中間物三苯基-(丙烯基)-鏷[4-(N-甲基-2-側氧基-3-吡啶基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(16b)**

使用實例1 (步驟6)中所述的程序，在藉由矽膠急驟層析(DCM/丙

酮50/50至0/100)純化之後，將中間物6-烯丙氧基-4-(*N*-甲基-2-側氧基-3-吡啶基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(16a)(117 mg, 0.407 mmol)轉化成呈非晶型固體狀之三苯基-(丙烯基)-磷[4-(*N*-甲基-2-側氧基-3-吡啶基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(16b)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 328.

MS  $m/z$  ( $[M-H]^-$ ) 326.

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 303 (三苯基-丙烯基-磷)。

**步驟3：製備[4-(*N*-甲基-2-側氧基-3-吡啶基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例16)**

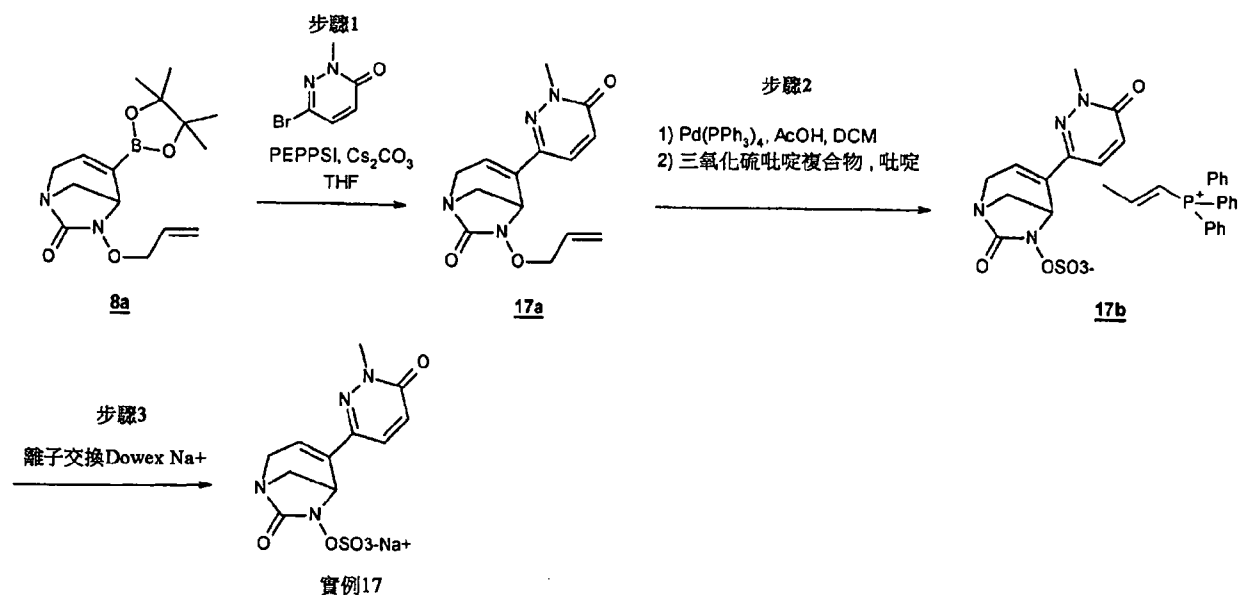
使用實例1 (步驟7)中所述的程序，在離子交換(Dowex鈉型管柱)之後，在凍乾之後，將三苯基-(丙烯基)-磷[4-(*N*-甲基-2-側氧基-3-吡啶基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(16b)轉化成呈白色非晶型固體狀之[4-(*N*-甲基-2-側氧基-3-吡啶基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例16)(24 mg, 0.068 mmol, 17%，歷經2個步驟)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 328.

MS  $m/z$  ( $[M-H]^-$ ) 326.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) 3.54 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.74 (dd,  $J = 11.2/3.2$  Hz, 1H), 3.84 (dd,  $J = 18.8/3.4$  Hz, 1H), 4.07 (dd,  $J = 18.8/2.0$  Hz, 1H), 4.74-4.76 (m, 1H), 6.15-6.18 (m, 1H), 6.50 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 7.58-7.63 (m, 2H)。

**實例17：合成[4-(1-甲基-6-側氧基-噁嗪-3-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉**



**步驟1：製備中間物6-烯丙氧基-4-(1-甲基-6-側氧基-噻嗪-3-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(17a)**

使用實例9 (步驟1)中所述的程序，使用6-溴-2-甲基-噻嗪-3-酮(150 mg, 0.790 mmol)、PEPPSI催化劑(89 mg, 0.130 mmol)且藉由矽膠層析(DCM/丙酮100/0至50/50)純化之後，將中間物(6-烯丙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(8a)(200 mg, 0.653 mmol)轉化成6-烯丙氧基-4-(1-甲基-6-側氧基-噻嗪-3-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(17a)(140 mg, 0.486 mmol, 75%)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 289.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 3.10 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 3.61 (dd,  $J = 11.0/3.0$  Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.85 (dd,  $J = 19.1/2.1$  Hz, 1H), 3.98 (dd,  $J = 19.1/3.4$  Hz, 1H), 4.33-4.45 (m, 2H), 4.90 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 5.24-5.34 (m, 2H), 5.89-6.00 (m, 1H), 6.09-6.12 (m, 1H), 6.91 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 7.43 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H)。

**步驟2：製備中間物三苯基-(丙烯基)-磷[4-(1-甲基-6-側氧基-噻嗪-3-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(17b)**

使用實例1 (步驟6)中所述的程序，在藉由矽膠急驟層析(DCM/丙酮50/50至0/100)純化之後，將中間物6-烯丙氧基-4-(1-甲基-6-側氧基-噻嗪-3-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(17a)(140 mg, 0.486 mmol)轉化成呈非晶型固體狀之三苯基-(丙烯基)-磷[4-(1-甲基-6-側氧基-噻嗪-3-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(17b)。

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

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

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 303 (三苯基-丙烯基-磷)。

**步驟3：製備[4-(1-甲基-6-側氧基-噻嗪-3-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例17)**

使用實例1 (步驟7)中所述的程序，在離子交換(Dowex鈉型管柱)之後，在凍乾之後，將三苯基-(丙烯基)-磷[4-(1-甲基-6-側氧基-噻嗪-3-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(17b)轉化成呈白色非晶型固體狀之[4-(1-甲基-6-側氧基-噻嗪-3-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例17)(36 mg, 0.103 mmol, 22%，歷經2個步驟)。

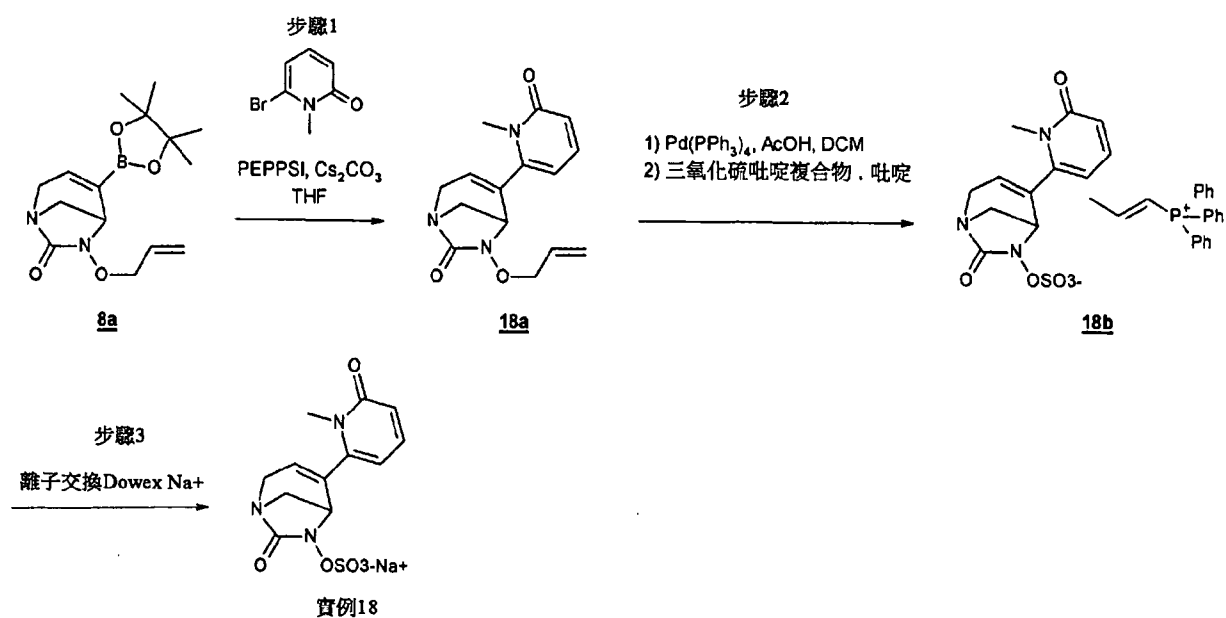
MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 329.

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

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) 3.44 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 3.78 (dd,  $J = 11.4/3.1$  Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.93 (dd,  $J = 19.2/3.5$  Hz, 1H), 4.09 (dd,  $J = 19.2/2.1$  Hz, 1H), 5.20 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 6.41-6.44 (m, 1H), 7.05 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H)。

**實例18：合成[4-(*N*-甲基-6-側氧基-2-吡啶基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉**





**步驟1：製備中間物6-烯丙氧基-4-(*N*-甲基-6-側氧基-2-吡啶基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(18a)**

使用實例9 (步驟1)中所述的程序，使用6-溴-*N*-甲基-吡啶-2-酮(150 mg, 0.790 mmol)、PEPPSI催化劑(89 mg, 0.130 mmol)且藉由矽膠層析(DCM/丙酮100/0至50/50)純化之後，將中間物(6-烯丙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(8a)(200 mg, 0.653 mmol)轉化成6-烯丙氧基-4-(*N*-甲基-6-側氧基-2-吡啶基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(18a)(51 mg, 0.177 mmol, 28%)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 288.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 3.23 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.65 (dd,  $J = 10.9/2.9$  Hz, 1H), 3.86 (dd,  $J = 18.9/1.9$  Hz, 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,  $J = 6.8/1.3$  Hz, 1H), 6.54 (dd,  $J = 9.1/1.3$  Hz, 1H), 7.28 (dd,  $J = 9.1/6.8$  Hz, 1H)。

**步驟2：製備中間物三苯基-(丙烯基)-磷[4-(*N*-甲基-6-側氧基-2-吡啶基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(18b)**

使用實例1 (步驟6)中所述的程序，在藉由矽膠急驟層析(DCM/丙酮50/50至0/100)純化之後，將中間物6-烯丙氧基-4-(*N*-甲基-6-側氧基-2-吡啶基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(18a)(51 mg, 0.177 mmol)轉化成呈非晶型固體狀之三苯基-(丙烯基)-磷[4-(*N*-甲基-6-側氧基-2-吡啶基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(18b)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 328.

MS  $m/z$  ( $[M-H]^-$ ) 326.

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 303 (三苯基-丙烯基-磷)。

### 步驟3：製備[4-(*N*-甲基-6-側氧基-2-吡啶基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例18)

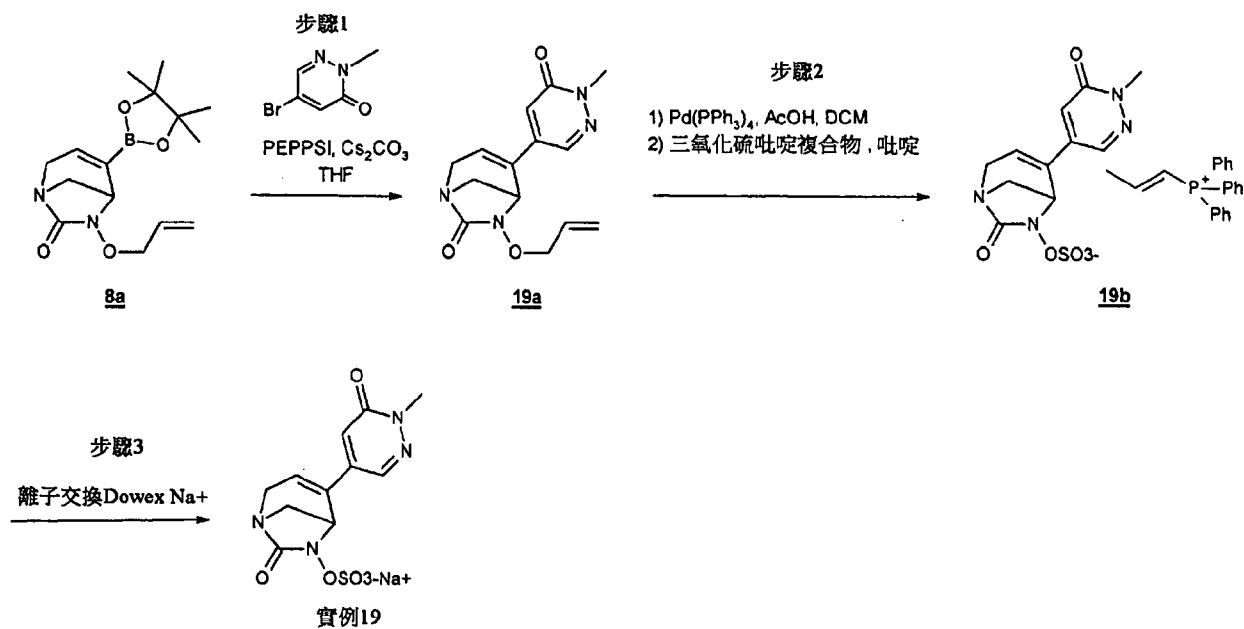
使用實例1 (步驟7)中所述的程序，在離子交換(Dowex鈉型管柱)之後，在凍乾之後，將三苯基-(丙烯基)-磷[4-(*N*-甲基-6-側氧基-2-吡啶基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(18b)轉化成呈白色非晶型固體狀之[4-(*N*-甲基-6-側氧基-2-吡啶基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例18)(7.5 mg, 0.021 mmol, 12%，歷經2個步驟)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 328.

MS  $m/z$  ( $[M-H]^-$ ) 326.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) 3.49 (s, 3H), 3.68 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 3.80 (dd,  $J = 11.4/2.9$  Hz, 1H), 3.94 (dd,  $J = 19.0/3.3$  Hz, 1H), 4.11 (dd,  $J = 19.0/1.8$  Hz, 1H), 4.54 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 6.08-6.11 (m, 1H), 6.56 (dd,  $J = 7.0/0.8$  Hz, 1H), 6.63 (dd,  $J = 9.0/0.8$  Hz, 1H), 7.63 (dd,  $J = 9.0/7.0$  Hz, 1H)。

### 實例19：合成[4-(1-甲基-6-側氧基-噻嗪-4-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉



**步驟1：製備中間物6-烯丙氧基-4-(1-甲基-6-側氧基-噻嗪-4-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(19a)**

使用實例9 (步驟1)中所述的程序，使用5-溴-2-甲基-噻嗪-3-酮(186 mg, 0.790 mmol)、PEPPSI催化劑(89 mg, 0.130 mmol)且藉由矽膠層析(DCM/丙酮100/0至20/80)純化之後，將中間物(6-烯丙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(8a)(200 mg, 0.653 mmol)轉化成6-烯丙氧基-4-(1-甲基-6-側氧基噻嗪-4-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(19a)(65 mg, 0.225 mmol, 35%)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 289.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 3.10 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 3.63 (dd,  $J = 10.8/3.2$  Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.86 (dd,  $J = 19.6/2.0$  Hz, 1H), 3.98 (dd,  $J = 19.2/3.2$  Hz, 1H), 4.15 (d,  $J = 2.0$  Hz, 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,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.80 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H)。

**步驟2：製備中間物三苯基-(丙烯基)-磷[4-(1-甲基-6-側氧基-噻嗪-4-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(19b)**

使用實例1 (步驟6)中所述的程序，在藉由矽膠急驟層析(DCM/丙酮50/50至0/100)純化之後，將中間物6-烯丙氧基-4-(1-甲基-6-側氧基-噻嗪-4-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(19a)(65 mg, 0.225 mmol)轉化成呈非晶型固體狀之三苯基-(丙烯基)-磷[4-(1-甲基-6-側氧基-噻嗪-4-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(19b)。

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

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

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 303 (三苯基-丙烯基-磷)。

### 步驟3：製備[4-(1-甲基-6-側氧基-噻嗪-4-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例19)

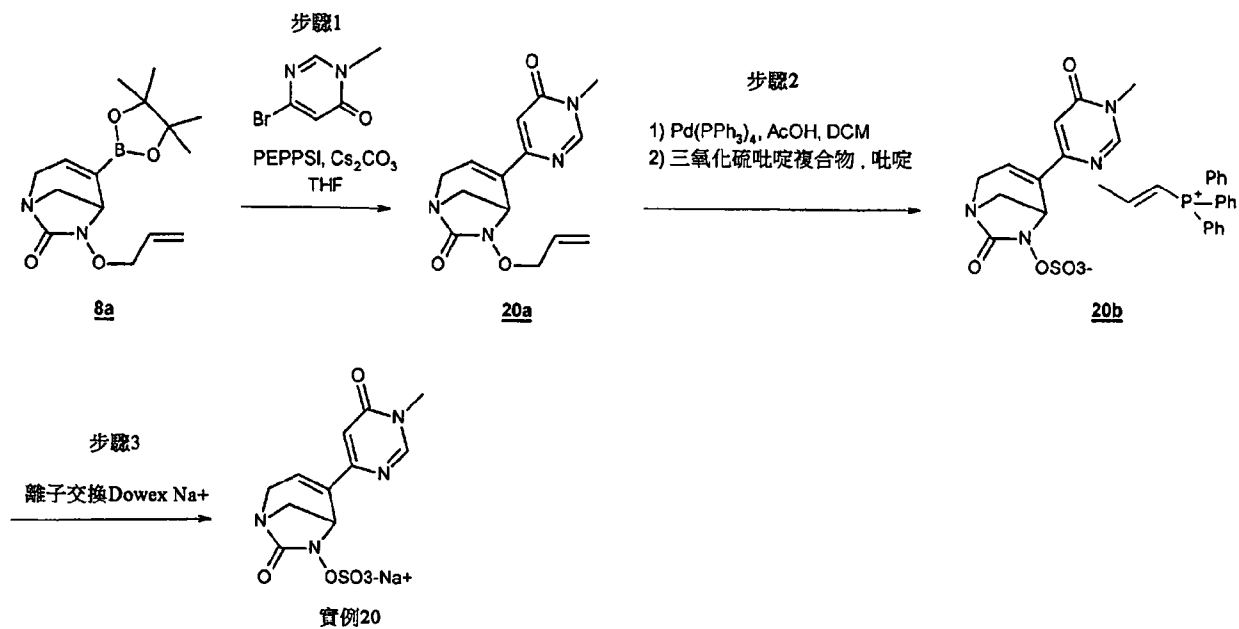
使用實例1 (步驟7)中所述的程序，在離子交換(Dowex鈉型管柱)之後，在凍乾之後，將三苯基-(丙烯基)-磷[4-(1-甲基-6-側氧基-噻嗪-4-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(19b)轉化成呈白色非晶型固體狀之[4-(1-甲基-6-側氧基-噻嗪-4-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例19)(7.4 mg, 0.021 mmol, 10%，歷經2個步驟)。

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

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

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) 3.48 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.79 (dd,  $J = 11.6 / 2.8$  Hz, 1H), 3.96 (dd,  $J = 19.2 / 2.8$  Hz, 1H), 4.12 (dd,  $J = 19.2 / 2.0$  Hz, 1H), 4.80 (m, 1H), 6.53-6.58 (m, 1H), 7.04 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.18 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H)。

### 實例20：合成[4-(N-甲基-6-側氧基-嘓啶-4-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉



**步驟1：製備中間物6-烯丙氧基-4-(*N*-甲基-6-側氧基-嘓啶-4-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(20a)**

使用實例9 (步驟1)中所述的程序，使用4-溴-*N*-甲基-嘓啶-6-酮(149 mg, 0.790 mmol)、PEPPSI催化劑(89 mg, 0.130 mmol)且藉由矽膠層析(DCM/丙酮100/0至40/60)純化之後，將中間物(6-烯丙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(8a)(200 mg, 0.653 mmol)轉化成6-烯丙氧基-4-(*N*-甲基-6-側氧基-嘓啶-4-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(20a)(10 mg, 0.035 mmol, 6%)。

MS  $m/z$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 289.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 3.10 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.50 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 3.62 (dd,  $J = 11.2 / 3.2$  Hz, 1H), 3.88 (dd,  $J = 19.6 / 2.0$  Hz, 1H), 4.00 (dd,  $J = 19.6 / 3.2$  Hz, 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)。

**步驟2：製備中間物三苯基-(丙烯基)-磷[4-(*N*-甲基-6-側氧基-嘓啶-4-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(20b)**

使用實例1 (步驟6)中所述的程序，在藉由矽膠急驟層析(DCM/丙酮50/50至0/100)純化之後，將中間物6-烯丙氧基-4-(*N*-甲基-6-側氧基-嘓啶-4-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(20a)(49 mg, 0.170 mmol)轉化成呈非晶型固體狀之三苯基-(丙烯基)-磷[4-(*N*-甲基-6-側氧基-嘓啶-4-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(20b)。

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

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

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 303 (三苯基-丙烯基-磷)。

**步驟3：製備[4-(*N*-甲基-6-側氧基-嘓啶-4-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例20)**

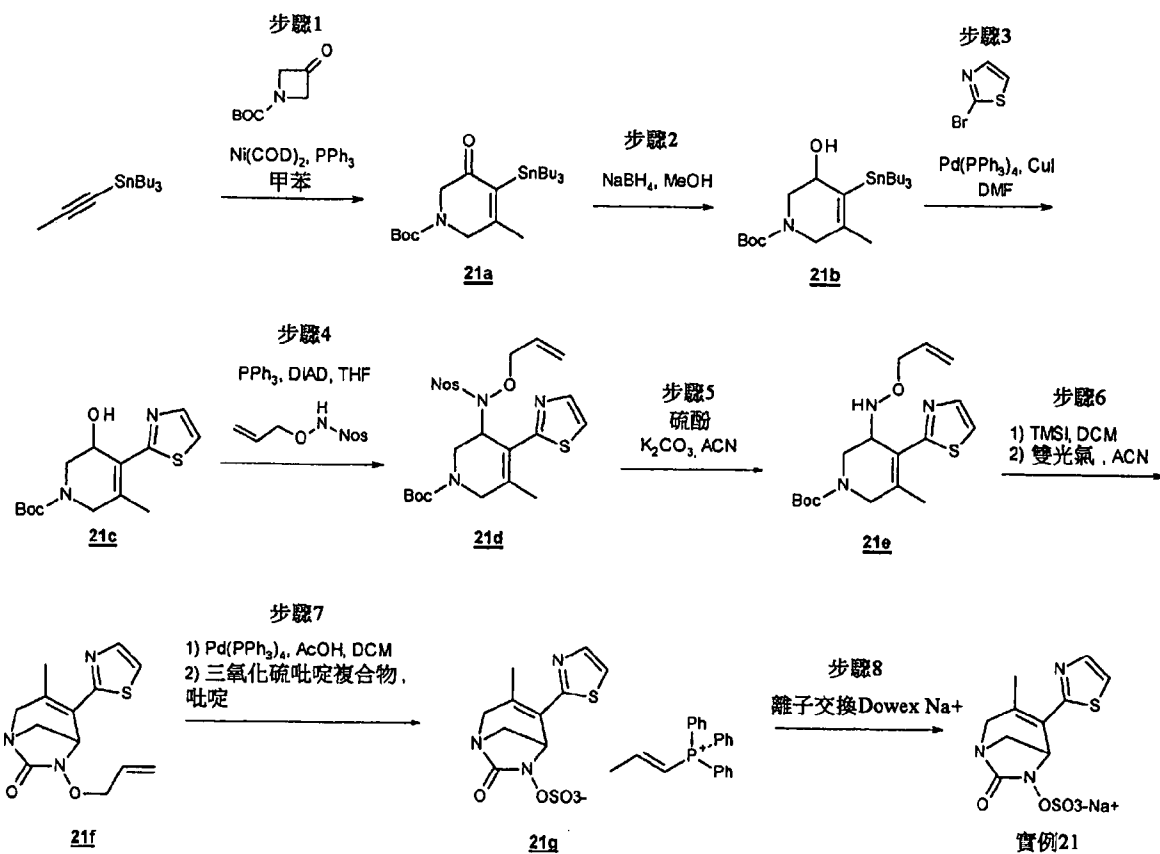
使用實例1 (步驟7)中所述的程序，在離子交換(Dowex鈉型管柱)之後，在凍乾之後，將三苯基-(丙烯基)-磷[4-(*N*-甲基-6-側氧基-嘓啶-4-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(20b)轉化成呈白色非晶型固體狀之[4-(*N*-甲基-6-側氧基-嘓啶-4-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例20)(2.5 mg, 0.007 mmol, 5%，歷經2個步驟)。

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

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

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) 3.45 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.79 (dd,  $J = 11.2/3.2$  Hz, 1H), 3.96 (dd,  $J = 19.6/3.2$  Hz, 1H), 4.13 (dd,  $J = 19.6/2.0$  Hz, 1H), 4.91 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.76-6.80 (m, 1H), 8.38 (s, 1H)。

**實例21：合成(7-側氧基-3-噻唑-2-基-4-甲基-1,6-二氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸鈉**



**步驟1：製備中間物4-甲基-5-側氧基-3-(三丁基錫烷基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(21a)**

在惰性氛圍下，將 $\text{Ni(COD)}_2$  (322 mg, 1.20 mmol)及 $\text{PPh}_3$  (613 mg, 2.34 mmol)添加至3-Boc-氮雜環丁酮(4 g, 23.36 mmol)及三丁基(丙-1-炔基)錫烷(8.9 g, 26.87 mmol)於經脫氣甲苯(140 mL)中之溶液中。反應混合物在 $60^\circ\text{C}$ 攪拌2小時，真空濃縮且藉由矽膠急驟層析法(石油醚/ $\text{Et}_2\text{O}$  100/0至80/20)純化，得到呈無色油狀之4-甲基-5-側氧基-3-(三丁基錫烷基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(21a)(6.45 g, 12.89 mmol, 55%)。

MS  $m/z$  ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) 524.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 0.88-1.47 (m, 36H), 2.01 (t,  $J = 2.5$  Hz, 3H), 4.00 (bs, 2H), 4.06 (bs, 2H)。

**步驟2：製備中間物4-甲基-5-羥基-3-(三丁基錫烷基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(21b)**

4-甲基-5-側氧基-3-(三丁基錫烷基)-5,6-二氫吡啶-1(2*H*)-甲酸第三丁酯(21a)(3 g, 6.00 mmol)於無水MeOH (50 mL)中之溶液在惰性氛圍下經由冰浴冷卻至0℃。歷經15分鐘分多份添加NaBH<sub>4</sub> (295 mg, 7.80 mmol)。反應物在0℃攪拌1小時。將另一份NaBH<sub>4</sub>添加至黃色透明溶液(90 mg, 2.40 mmol)中。3小時之後，停止反應，在減壓下濃縮至約20 mL。所得溶液用EtOAc (100 mL)稀釋，用鹽水(30 mL)洗滌。有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且在減壓下濃縮。粗殘餘物藉由矽膠急驟層析(庚烷/EtOAc 100/0至70/30)純化，得到呈白色固體狀之所要4-甲基-5-羥基-3-(三丁基錫烷基)-5,6-二氫吡啶-1(2*H*)-甲酸第三丁酯(21b)(1.62 g, 3.23 mmol, 54%)及經回收之起始酮基衍生物(21a)之純淨溶離份(703 mg, 1.41 mmol, 23%)。

MS *m/z* ([M+Na]<sup>+</sup>) 526.

**步驟3：製備中間物4-甲基-3-羥基-5-(噻唑-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2*H*)-甲酸第三丁酯(21c)**

將4-甲基-5-羥基-3-(三丁基錫烷基)-5,6-二氫吡啶-1(2*H*)-甲酸第三丁酯(21b)(810 mg, 1.613 mmol)裝入兩個25 mL密封管中且用DMF (16 mL)稀釋。在每個管中添加2-溴噻唑(397 mg, 2.42 mmol)，隨後添加CuI(I) (307 mg, 1.61 mmol)。兩種懸浮液用氫氣脫氣且添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (186 mg, 0.161 mmol)。反應物在氫氣下、在50℃攪拌直至起始物質完全轉化。合併所得透明綠色溶液，在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於DCM (20 mL)中，在PTFE 0.45 μm上過濾。在減壓下濃縮濾液且藉由矽膠急驟層析法(庚烷/EtOAc 100/0至30/70)純化，接著藉由逆相急驟層析法(H<sub>2</sub>O/ACN 98/2至40/60)純化，得到所要中間物4-甲基-5-羥基-3-(噻唑-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2*H*)-甲酸第三丁酯(21c)(348 mg, 1.17 mmol, 36%)。

MS *m/z* ([M+H]<sup>+</sup>) 297.



**步驟4：製備中間物4-甲基-3-[烯丙氧基-(2-硝基-苯磺醯基)-胺基]-5-(噻唑-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(21d)**

使用實例1 (步驟2)中所述的程序，在藉由矽膠急驟層析(庚烷/EtOAc 100/0至50/50)純化之後，將中間物4-甲基-5-羥基-3-(噻唑-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(21c)(348 mg, 1.17 mmol)轉化成呈淡黃色油狀之4-甲基-5-[烯丙氧基-(2-硝基-苯磺醯基)-胺基]-3-(噻唑-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(21d)(351 mg, 0.654 mmol, 56%)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 537.

**步驟5：製備中間物4-甲基-3-烯丙氧基胺基-5-(噻唑-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(21e)**

使用實例1 (步驟3)中所述的程序，在藉由矽膠急驟層析(甲苯/Et<sub>2</sub>O 90/10至20/80)純化之後，將中間物4-甲基-5-[烯丙氧基-(2-硝基-苯磺醯基)-胺基]-3-(噻唑-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(21d)(533 mg, 0.933 mmol)轉化成4-甲基-5-烯丙氧基胺基-3-(噻唑-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(21e)(280 mg, 0.797 mmol, 80%)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 352.

**步驟6：製備中間物3-烯丙氧基胺基-4-甲基-5-噻唑-2-基-5,6-二氫吡啶(21f)**

使用實例1 (步驟4)中所述的程序，在藉由矽膠急驟層析(庚烷/EtOAc 100/0至0/100)純化之後，將中間物4-甲基-3-烯丙氧基胺基-5-(噻唑-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯(21e)(280 mg, 0.797 mmol)轉化成呈淡黃色固體狀的6-烯丙氧基-4-甲基-3-噻唑-2-基-1,6-二氫雜-雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(21f)(140 mg, 0.505 mmol, 63%，歷經2個步驟)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 278.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 2.01 (s, 3H), 3.22 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1H), 3.62 (dd,  $J = 10.7/2.5$  Hz, 1H), 3.81 (dd,  $J = 18.2/1.0$  Hz, 1H), 3.91 (d,  $J = 18.2$  Hz, 1H), 4.37-4.49 (m, 2H), 4.96 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 5.25-5.35 (m, 2H), 5.91-6.04 (m, 1H), 7.42 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 7.87 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H)。

**步驟7：製備中間物三苯基-(丙烯基)-磷(7-側氧基-4-甲基-3-噁唑-2-基-1,6-二氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸鹽(21g)**

使用實例1 (步驟6)中所述的程序，在藉由矽膠急驟層析(DCM/丙酮100/0至25/75)純化之後，將中間物6-烯丙氧基-4-甲基-3-噁唑-2-基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(21f)(140 mg, 0.505 mmol)轉化成呈非晶型固體狀之三苯基-(丙烯基)-磷(7-側氧基-4-甲基-3-噁唑-2-基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸鹽(21g)(245 mg)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 317.

MS  $m/z$  ( $[M-H]^-$ ) 316.

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 303 (三苯基-丙烯基-磷)。

**步驟8：製備(7-側氧基-4-甲基-3-噁唑-2-基-1,6-二氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸鈉(實例21)**

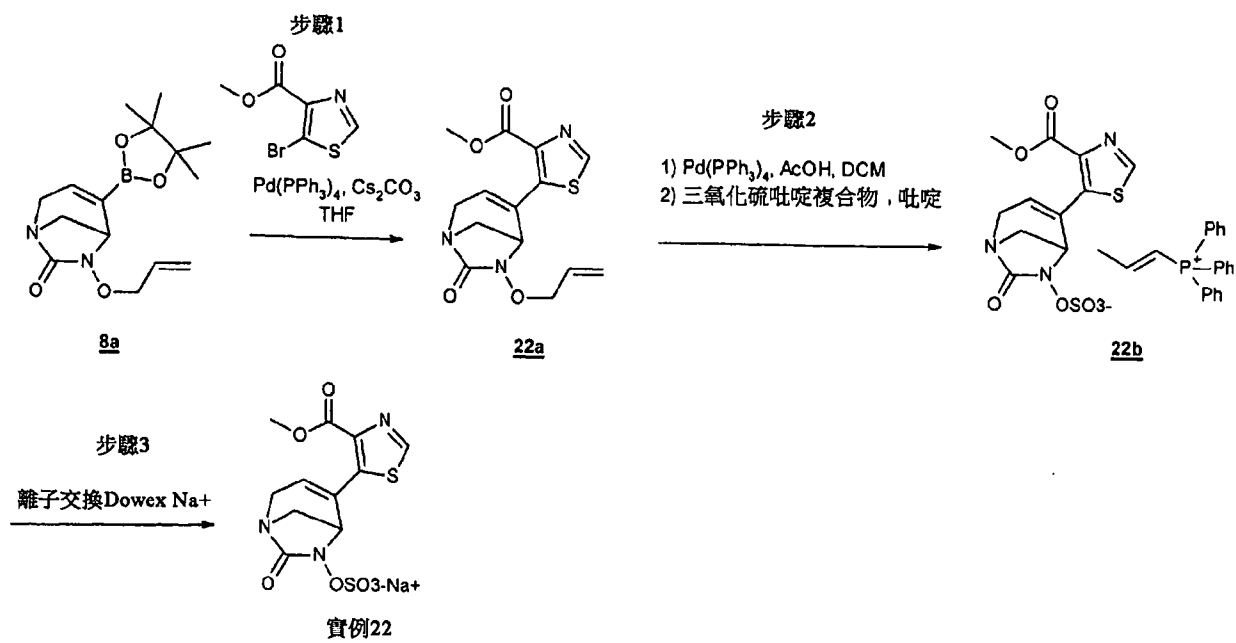
使用實例1 (步驟7)中所述的程序，在離子交換(Dowex鈉型管柱)之後，在凍乾之後，將三苯基-(丙烯基)-磷(7-側氧基-4-甲基-3-噁唑-2-基-1,6-二氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸鹽(21g)(245 mg)轉化成呈白色非晶型固體狀之(7-側氧基-4-甲基-3-噁唑-2-基-1,6-二氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸鹽(實例21)(89.8 mg, 0.265 mmol, 55%，歷經2個步驟)。

MS  $m/z$  ( $[M-H]^-$ ) 316.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) 1.89 (s, 3H), 3.49 (d,  $J = 11.0$

Hz, 1H), 3.75 (dd,  $J = 11.0/3.0$  Hz, 1H), 3.83 (d,  $J = 18.6$  Hz, 1H), 4.04 (d,  $J = 18.6$  Hz, 1H), 4.88 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 7.83 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H)。

**實例22：合成[4-(4-(2-甲氧基-2-側氧基-甲基)-噻唑-5-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉**



**步驟1：製備中間物6-烯丙氧基-4-(4-(2-甲氧基-2-側氧基-甲基)-噻唑-5-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(22a)**

在Wheaton小瓶中，將(6-烯丙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(8a)(300 mg, 0.980 mmol)、5-溴噻唑-4-甲酸甲酯(261 mg, 1.176 mmol)、無水 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (639 mg, 1.96 mmol)溶解於無水THF (9.8 mL)中。溶液在氬氣下脫氣5分鐘且添加 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 催化劑(226 mg, 0.196 mmol)。反應物在微波下、在80℃攪拌8小時。過濾混合物且在減壓下濃縮，得到粗物質，藉由矽膠層析(環己烷/EtOAc 60/40至0/100)純化，得到呈膠狀之所要產物6-烯丙氧基-4-(4-(2-甲氧基-2-側氧基-甲基)-噻唑-5-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(22a)(177 mg, 0.551 mmol, 56%)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 322.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 3.48 (d,  $J = 11.0$  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)。

**步驟2：製備中間物三苯基-(丙烯基)-磷[4-(4-(2-甲氧基-2-側氧基-甲基)-噻唑-5-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(22b)**

使用實例1 (步驟6)中所述的程序，在藉由矽膠急驟層析(DCM/丙酮50/50至0/100)純化之後，將中間物6-烯丙氧基-4-(4-(2-甲氧基-2-側氧基-甲基)-噻唑-5-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(22a)(155 mg, 0.482 mmol)轉化成呈非晶型固體狀之三苯基-(丙烯基)-磷[4-(4-(2-甲氧基-2-側氧基-甲基)-噻唑-5-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(22b)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 362.

MS  $m/z$  ( $[M-H]^-$ ) 360.

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 303 (三苯基-丙烯基-磷)。

**步驟3：製備[4-(4-(2-甲氧基-2-側氧基-甲基)-噻唑-5-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例22)**

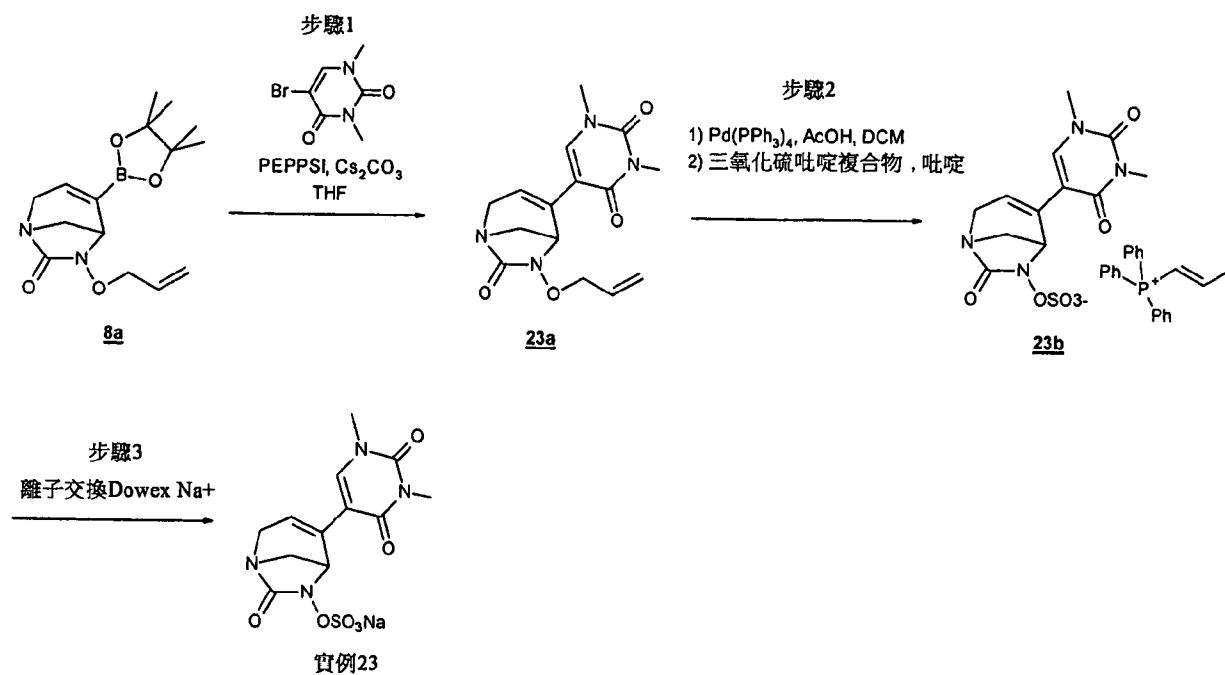
使用實例1 (步驟7)中所述的程序，在離子交換(Dowex鈉型管柱)之後，在凍乾之後，將三苯基-(丙烯基)-磷[4-(4-(2-甲氧基-2-側氧基-甲基)-噻唑-5-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(22b)轉化成呈白色非晶型固體狀之[4-(4-(2-甲氧基-2-側氧基-甲基)-噻唑-5-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例22)(36 mg, 0.094 mmol, 19%，歷經2個步驟)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 362.

MS  $m/z$  ( $[M-H]^-$ ) 360.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) 3.63-3.68 (m, 1H), 3.82 (dd,  $J$  = 11.3/3.1 Hz, 1H), 3.90-3.96 (m, 5H), 4.61 (dd,  $J$  = 2.8/1.2 Hz, 1H), 5.95-6.09 (m, 1H), 8.94 (s, 1H)。

**實例23**：合成[4-(1,3-二甲基尿嘧啶-5-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉



**步驟1**：製備中間物6-烯丙氧基-4-(1,3-二甲基尿嘧啶-5-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(23a)

使用實例9 (步驟1)中所述的程序，使用5-溴-1,3-二甲基尿嘧啶(353 mg, 1.611 mmol)、PEPPSI催化劑(182 mg, 0.268 mmol)且藉由矽膠層析(DCM/丙酮100/0至30/70)純化之後，將中間物(6-烯丙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(8a))(411 mg, 1.342 mmol)轉化成呈黃色油狀之6-烯丙氧基-4-(1,3-二甲基尿嘧啶-5-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(23a)(73 mg, 0.229 mmol, 17%)。

MS  $m/z$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 319.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 3.35 (s, 3H), 3.36 (s, 3H),

3.85 (d,  $J = 2.7$  Hz, 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,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.25 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H)。

**步驟2：製備中間物三苯基-(丙烯基)-磷[4-(1,3-二甲基尿嘧啶-5-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(23b)**

使用實例1 (步驟6)中所述的程序，在藉由矽膠急驟層析(DCM/丙酮90/10至50/50)純化之後，將中間物6-烯丙氧基-4-(1,3-二甲基尿嘧啶-5-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(23a)(73 mg, 0.229 mmol)轉化成呈黃色非晶型固體狀之三苯基-(丙烯基)-磷[4-(1,3-二甲基尿嘧啶-5-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(23b)(26 mg)。

MS  $m/z$  ( $[M-H]^-$ ) 357.

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 303 (三苯基-丙烯基-磷)。

**步驟3：製備[4-(1,3-二甲基尿嘧啶-5-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例23)**

使用實例1 (步驟7)中所述的程序，在離子交換(Dowex鈉型管柱)之後，在凍乾之後，將三苯基-(丙烯基)-磷[4-(1,3-二甲基尿嘧啶-5-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(23b)(26 mg)轉化成呈白色非晶型固體狀之[4-(1,3-二甲基尿嘧啶-5-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例23)(10 mg, 0.027 mmol, 11%，歷經2個步驟)。

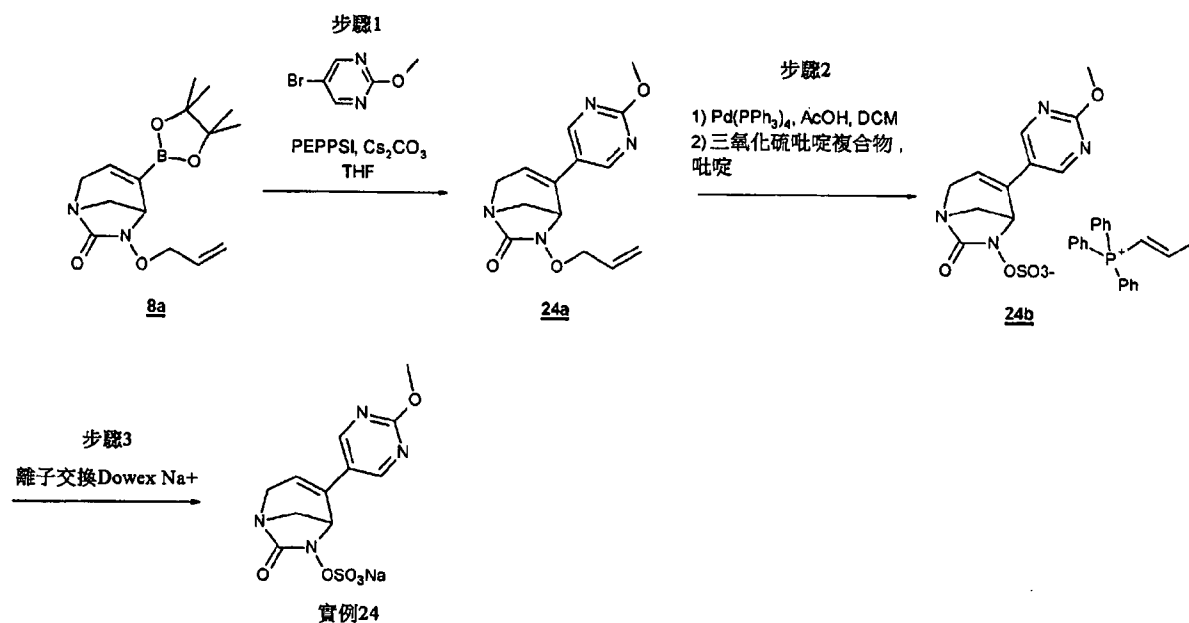
MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 359.

MS  $m/z$  ( $[M-H]^-$ ) 357.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) 3.30 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.51 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 3.71 (dd,  $J = 11.2/ 3.2$  Hz, 1H), 3.81 (dd,  $J = 18.8/ 3.2$  Hz, 1H), 4.04 (dd,  $J = 18.8/ 2.0$  Hz, 1H), 4.65 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H),

6.07 (m, 1H), 7.69 (s, 1H)。

實例24：合成[4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉



步驟1：製備中間物6-烯丙氧基-4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(24a)

使用實例9 (步驟1)中所述的程序，使用5-溴-2-甲氧基嘧啶(300 mg, 1.589 mmol)、PEPPSI催化劑(180 mg, 0.265 mmol)且藉由矽膠層析(DCM/丙酮100/0至70/30)純化之後，將中間物(6-烯丙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(8a)(404 mg, 1.324 mmol)轉化成呈黃色油狀之6-烯丙氧基-4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(24a)(111 mg, 0.385 mmol, 29%)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 289.

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) 3.20 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 3.64 (dd,  $J = 10.8/3.0$  Hz, 1H), 3.75-3.88 (m, 1H), 3.98 (dd,  $J = 10.8/3.0$  Hz, 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)。

**步驟2：製備中間物三苯基-(丙烯基)-磷[4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(24b)**

使用實例1 (步驟6)中所述的程序，在藉由矽膠急驟層析(DCM/丙酮90/10至50/50)純化之後，將中間物6-烯丙氧基-4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(24a)(111 mg, 0.385 mmol)轉化成呈黃色非晶型固體狀之三苯基-(丙烯基)-磷[4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(24b)(60 mg)。

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

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 303 (三苯基-丙烯基-磷)。

**步驟3：製備[4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例24)**

使用實例1 (步驟7)中所述的程序，在離子交換(Dowex鈉型管柱)之後，在凍乾之後，將三苯基-(丙烯基)-磷[4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(24b)(60 mg)轉化成呈淡黃色非晶型固體狀之[4-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例24)(31 mg, 0.088 mmol, 25%，歷經2個步驟)。

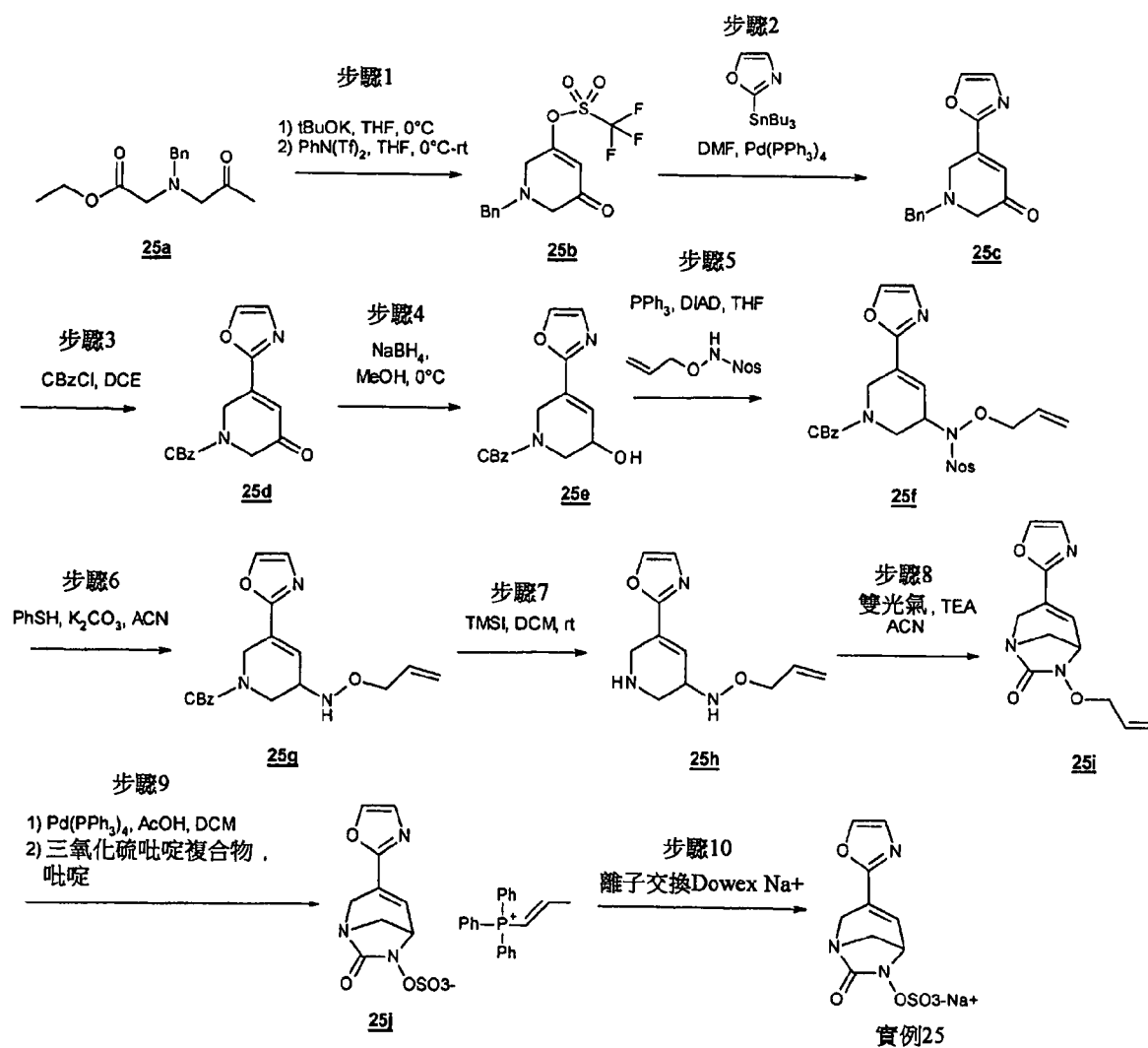
MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 329.

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

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) 3.52 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 3.78 (dd,  $J = 11.2/ 3.2$  Hz, 1H), 3.92 (dd,  $J = 18.8/ 3.2$  Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 4.07 (dd,  $J = 18.8/ 2.0$  Hz, 1H), 4.77 (m, 1H), 6.18 (m, 1H), 8.63 (s, 2H)。

**實例25：合成[3-(噁唑-2-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉**





### 步驟1：製備中間物(1-苯甲基-5-側氧基-2,6-二氫吡啶-3-基)三氟甲烷磺酸鹽(25b)

在500 mL圓底燒瓶中，在氮氣氛圍下，將 $t\text{BuOK}$  (2.7 g, 24.07 mmol)溶解於中無水THF (180 mL)中且所得溶液在 $0^\circ\text{C}$ 冷卻。歷經5分鐘，經由滴液漏斗添加溶解於無水THF (60 mL)中的化合物 $N$ -苯甲基- $N$ -丙酮基丙胺酸鹽(25a)(根據文獻(*J.Org.Chem.* **2006**, 71(21), 8256, *J.Med.Chem.* **2012**, 55(11), 5403; WO2013/181741)中所述的程序合成)(6 g, 24.07 mmol)。所得黏稠溶液在 $0^\circ\text{C}$ 攪拌30分鐘(LC/MS顯示形成相應二酮 $m/z$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$  204,  $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$  222,  $[\text{M}-\text{H}]^-$  202)。

在 $0^\circ\text{C}$ ，添加溶解於THF (20 mL)中的 $N$ -(5-氯-2-吡啶基)雙(三氟甲烷磺醯亞胺)(9.7 g, 24.07 mmol)，且反應物另攪拌30分鐘。反應混

合物用Et<sub>2</sub>O稀釋且溶液用H<sub>2</sub>O洗滌。有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(甲苯/丙酮100/0至95/5或環己烷/乙酸乙酯100/0至50/50)純化，得到(1-苯甲基-5-側氧基-2,6-二氫吡啶-3-基)三氟甲烷磺酸鹽(25b)，將其在石油醚/乙醚(9/1)之混合物中、在-78℃濕磨。過濾之後，獲得呈白色結晶固體狀之化合物(25b)(5.80 g，17.29 mmol，71%)且在冷凍機中儲存。

MS *m/z* ([M+H]<sup>+</sup>) 336.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 3.27 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 6.17 (t, *J* = 1.3 Hz, 1H)。

### 步驟2：製備中間物1-苯甲基-5-噁唑-2-基-2,6-二氫吡啶-3-酮(25c)

在密封燒瓶中，將(1-苯甲基-5-側氧基-2,6-二氫吡啶-3-基)三氟甲烷磺酸鹽(25b)(3.12 g，9.305 mmol)及2-(三丁基錫烷基)-1,3-噁唑(5 g，13.96 mmol)溶解於無水DMF (93 mL)中。溶液在氬氣下脫氣10分鐘且添加Pd(Ph<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1.08 g，0.931 mmol)。反應物在60℃攪拌45分鐘直至起始物質(25b)完全轉化。在減壓下濃縮混合物，得到粗物質，藉由矽膠急驟層析法(甲苯/丙酮100/0至70/30)純化，得到呈黃色油狀之所要偶合化合物1-苯甲基-5-噁唑-2-基-2,6-二氫吡啶-3-酮(25c)(1.35 g，5.31 mmol，57%)。

MS *m/z* ([M+H]<sup>+</sup>) 255.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 3.26 (bs, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.82 (bs, 2H), 6.83 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.32-7.38 (m, 5H), 7.77 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H)。

### 步驟3：製備中間物3-噁唑-2-基-5-側氧基-2,6-二氫吡啶-1-甲酸苯甲酯(25d)

將1-苯甲基-5-噁唑-2-基-2,6-二氫吡啶-3-酮(25c)(649 mg，2.55 mmol)溶解於DCE (25 mL)中且添加氯甲酸苯甲酯(1.1 mL，7.66

mmol)。在室溫下攪拌反應混合物4天。真空濃縮反應物且藉由矽膠急驟層析(甲苯/丙酮100/0至70/30)純化粗殘餘物，得到3-噁唑-2-基-5-側氧基-2,6-二氫吡啶-1-甲酸苯甲酯(25d)(663 mg, 2.22 mmol, 87%)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 299.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 4.28 (s, 2H), 4.81 (bs, 2H), 5.22 (bs, 2H), 6.87 (t,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.32-7.44 (m, 6H), 7.79 (d,  $J = 0.6$  Hz, 1H)。

**步驟4：製備中間物3-羥基-5-噁唑-2-基-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸苯甲酯(25e)**

在0℃將3-噁唑-2-基-5-側氧基-2,6-二氫吡啶-1-甲酸苯甲酯(25d)(680 mg, 2.28 mmol)溶解於MeOH (23 mL)中。小份添加 $\text{NaBH}_4$  (103 mg, 2.74 mmol)且反應混合物在0℃攪拌30分鐘。反應物真空濃縮至約4-5 mL MeOH，接著用EtOAc稀釋且用鹽水洗滌。有機層經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥，過濾且濃縮。3-羥基-5-噁唑-2-基-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸苯甲酯(25e)不經進一步純化即用於下一步驟中。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 301.

**步驟5：製備中間物3-[烯丙氧基-(2-硝基苯基)磺醯基-胺基]-5-噁唑-2-基-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸苯甲酯(25f)**

在惰性氛圍下，在室溫下，在*N*-烯丙氧基-2-硝基-苯磺醯胺(813 mg, 3.15 mmol)及 $\text{PPh}_3$  (718 mg, 2.74 mmol)存在下，將含有DIAD(539  $\mu\text{L}$ , 2.74 mmol)的無水THF (2 mL)逐滴添加至3-羥基-5-噁唑-2-基-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸苯甲酯(25e)(2.28 mmol)溶解於無水THF (23 mL)中的溶液中。在室溫下攪拌1小時之後，反應混合物在真空下濃縮且藉由矽膠急驟層析法(甲苯/丙酮100/0至70/30)純化，接著藉由C18逆相層析( $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$  80/20至0/100)純化，得到呈白色泡沫狀

之3-[烯丙氧基-(2-硝基苯基)磺醯基-胺基]-5-噁唑-2-基-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸苯甲酯(25f)(1.08 g, 2.00 mmol, 88%)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 541.

**步驟6：製備中間物3-(烯丙氧基胺基)-5-噁唑-2-基-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸苯甲酯(25g)**

在惰性氛圍下，在PhSH (238  $\mu$ L, 2.32 mmol)存在下，將 $K_2CO_3$  (481 mg, 3.48 mmol)添加至3-[烯丙氧基-(2-硝基苯基)磺醯基-胺基]-5-噁唑-2-基-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸苯甲酯(25f)(251 mg, 0.464 mmol)於無水ACN (8 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌12小時之後，反應混合物在celite®上過濾且用DCM (10 mL)洗滌濾餅。濃縮濾液且粗殘餘物藉由矽膠急驟層析(甲苯/丙酮100/0至80/20)純化，得到呈黃色泡沫狀之3-(烯丙氧基胺基)-5-噁唑-2-基-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸苯甲酯(25g)(138 mg, 0.388 mmol, 84%)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 356.

**步驟7：製備中間物N-烯丙氧基-5-噁唑-2-基-1,2,3,6-四氫吡啶-3-胺(25h)**

在惰性氛圍下，將TMSI (87  $\mu$ L, 0.582 mmol)添加至3-(烯丙氧基胺基)-5-噁唑-2-基-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸苯甲酯(25g)(138 mg, 0.388 mmol)於無水DCM (3.9 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌3小時之後，反應混合物在celite®上過濾且用DCM (10 mL)洗滌濾餅。濃縮濾液且粗殘餘物用EtOAc (50 mL)稀釋且用 $NaHCO_3$ 飽和水溶液(15 mL)及鹽水(15 mL)洗滌。有機層經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下乾燥。粗殘餘物藉由C18逆相急驟層析( $H_2O$ /ACN 98/2至30/70)純化，得到呈無色油狀之N-烯丙氧基-5-噁唑-2-基-1,2,3,6-四氫吡啶-3-胺(25h)(81 mg, 0.366 mmol, 94%)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 222.

**步驟8：製備中間物6-烯丙氧基-3-噁唑-2-基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(25i)**

在惰性氛圍下，將*N*-烯丙氧基-5-噁唑-2-基-1,2,3,6-四氫吡啶-3-胺(25h)(80 mg, 0.362 mmol)溶解於無水ACN (30 mL)中且用冰浴冷卻至0℃。添加TEA (201 μL, 1.45 mmol)，隨後添加雙光氣(24 μL, 0.199 mmol，溶解於5 mL無水ACN中)。在0℃攪拌1小時且在室溫下攪拌3小時之後，在減壓下濃縮反應混合物。殘餘物在EtOAc (15 mL)中稀釋，用NaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液(5 mL)洗滌。水層用EtOAc (5 mL)萃取且合併之有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且在減壓下乾燥。粗混合物藉由C18逆相急驟層析(H<sub>2</sub>O/ACN 80/20至0/100)純化，得到6-烯丙氧基-3-噁唑-2-基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(25i)(19 mg, 0.077 mmol, 21%)。

MS *m/z* ([M+H]<sup>+</sup>) 248

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 3.17 (d, *J* = 10.9 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 Hz, 1H), 7.17-7.19 (m, 1H), 7.62 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H)。

**步驟9：製備中間物三苯基-(丙烯基)-磷[3-(噁唑-2-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(25j)**

使用實例1 (步驟6)中所述的程序，在藉由矽膠急驟層析(DCM/丙酮100/0至0/100)純化之後，將中間物6-烯丙氧基-3-噁唑-2-基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(25i)(19 mg, 0.077 mmol)轉化成三苯基-(丙烯基)-磷[3-(噁唑-2-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(25j)。

MS *m/z* ([M-H]<sup>-</sup>) 286

MS *m/z* ([M+H]<sup>+</sup>) 303 (三苯基-丙烯基-磷)。

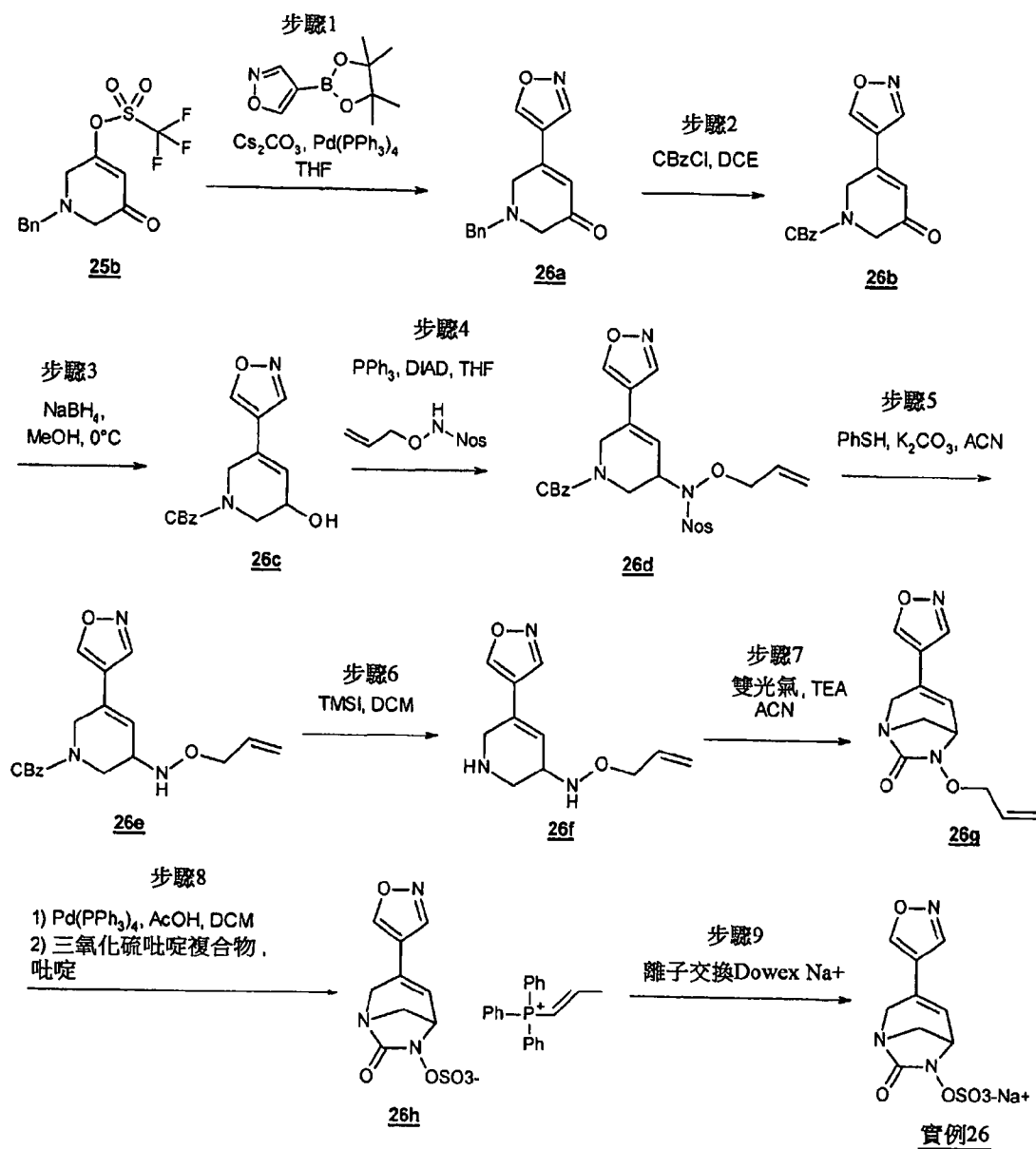
**步驟10：製備[3-(噁唑-2-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例25)**

使用實例1 (步驟7)中所述的程序，在離子交換(Dowex鈉型管柱)之後，在凍乾之後，將三苯基-(丙烯基)-磷[3-(噁唑-2-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(25j)轉化成呈白色固體狀之[3-(噁唑-2-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例25)(3.9 mg, 0.013 mmol, 17%，歷經2個步驟)。

MS  $m/z$  ( $[M-H]^+$ ) 286.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) 3.23 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 3.45-3.53 (m, 1H), 3.96 (dd,  $J = 17.8/1.5$  Hz, 1H), 4.05 (dd,  $J = 17.8/2.0$  Hz, 1H), 4.34 (dd,  $J = 5.2/2.5$  Hz, 1H), 6.97 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 6.99-7.04 (m, 1H), 7.62 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H)。

**實例26：合成[3-(異噁唑-4-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉**



### 步驟1：製備中間物1-苯甲基-5-異噁唑-4-基-2,6-二氫吡啶-3-酮(26a)

在密封燒瓶中，在 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1.46 g, 4.47 mmol)存在下，將(1-苯甲基-5-側氧基-2,6-二氫吡啶-3-基)三氟甲烷磺酸鹽(25b)(750 mg, 2.24 mmol)及4-異噁唑硼酸頻哪醇酯(1.62 g, 3.58 mmol)溶解於無水THF (23 mL)中。懸浮液在氬氣下脫氣10分鐘且添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (124 mg, 0.108 mmol)。反應物在 $55^\circ\text{C}$ 攪拌30分鐘直至起始物質(25b)完全轉化。過濾混合物且在減壓下濃縮，得到粗物質，藉由矽膠急驟層析法(甲苯/丙酮100/0至70/30)純化，得到呈黃色油狀之所要偶合化合物1-苯甲基-5-異噁唑-4-基-2,6-二氫吡啶-3-酮(26a)(445 mg, 1.74

mmol, 78%)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 255.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 3.31 (bs, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 6.40 (t,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.34-7.42 (m, 5H), 8.49 (s, 1H), 8.60 (s, 1H)。

**步驟2：製備中間物3-異噁唑-4-基-5-側氧基-2,6-二氫吡啶-1-甲酸苯甲酯(26b)**

將1-苯甲基-5-異噁唑-4-基-2,6-二氫吡啶-3-酮(26a)(601 mg, 2.36 mmol)溶解於DCE (20 mL)中且添加氯甲酸苯甲酯(1.7 mL, 11.82 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物16小時。真空濃縮反應物且粗殘餘物藉由矽膠急驟層析(甲苯/丙酮100/0至70/30)純化且藉由C18逆相層析( $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$  80/20至0/100)純化，得到化合物3-異噁唑-4-基-5-側氧基-2,6-二氫吡啶-1-甲酸苯甲酯(26b)(632 mg, 2.12 mmol, 90%)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 299.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 4.26 (s, 2H), 4.57 (bs, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.43 (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.32-7.42 (m, 5H), 8.53 (s, 1H), 8.77 (bs, 1H)。

**步驟3：製備中間物3-羥基-5-異噁唑-4-基-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸苯甲酯(26c)**

在0°C將3-異噁唑-4-基-5-側氧基-2,6-二氫吡啶-1-甲酸苯甲酯(26b)(632 mg, 2.12 mmol)溶解於MeOH (20 mL)中。小份添加 $\text{NaBH}_4$  (96 mg, 2.54 mmol)且反應混合物在0°C攪拌5分鐘。反應物真空濃縮至約4-5 mL MeOH，接著用EtOAc稀釋且用鹽水洗滌。有機層經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥，過濾且濃縮。殘餘物3-羥基-5-異噁唑-4-基-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸苯甲酯(26c)不經進一步純化即用於下一步驟中。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 301.



**步驟4：製備中間物3-[烯丙氧基-(2-硝基苯基)磺醯基-胺基]-5-異噁唑-4-基-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸苯甲酯(26d)**

使用實例25 (步驟5)中所述的程序，在藉由矽膠急驟層析(DCM/丙酮90/10至50/50)純化之後，將中間物3-羥基-5-異噁唑-4-基-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸苯甲酯(26c)(2.10 mmol)轉化成呈黃色泡沫狀之3-[烯丙氧基-(2-硝基苯基)磺醯基-胺基]-5-異噁唑-4-基-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸苯甲酯(26d)(632 mg, 1.17 mmol, 56%)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 541.

**步驟5：製備中間物3-(烯丙氧基胺基)-5-異噁唑-4-基-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸苯甲酯(26e)**

使用實例25 (步驟6)中所述的程序，在藉由矽膠急驟層析(甲苯/丙酮100/0至80/20)且藉由C18逆相層析( $H_2O/ACN$  80/20至15/85)純化之後，將中間物3-[烯丙氧基-(2-硝基苯基)磺醯基-胺基]-5-異噁唑-4-基-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸苯甲酯(26d)(632 mg, 1.17 mmol)轉化成呈黃色泡沫狀之3-(烯丙氧基胺基)-5-異噁唑-4-基-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸苯甲酯(26e)(92 mg, 0.259 mmol, 22%)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 356

**步驟6：製備中間物N-烯丙氧基-5-異噁唑-4-基-1,2,3,6-四氫吡啶-3-胺(26f)**

使用實例25 (步驟7)中所述的程序，在藉由C18逆相層析( $H_2O/ACN$  98/2至30/70)純化之後，將中間物3-(烯丙氧基胺基)-5-異噁唑-4-基-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸苯甲酯(26e)(92 mg, 0.259 mmol)轉化成呈淡黃色油狀之N-烯丙氧基-5-異噁唑-4-基-1,2,3,6-四氫吡啶-3-胺(26f)(45 mg, 0.203 mmol, 79%)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 222.

**步驟7：製備中間物6-烯丙氧基-3-異噁唑-4-基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]**

**辛-3-烯-7-酮(26g)**

使用實例 25 (步驟 8)中所述的程序，在藉由 C18 逆相層析 (H<sub>2</sub>O/ACN 100/0 至 20/80)純化之後，將中間物 *N*-烯丙氧基-5-異噁唑-4-基-1,2,3,6-四氫吡啶-3-胺(26f)(45 mg, 0.203 mmol)轉化成 6-烯丙氧基-3-異噁唑-4-基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(26g)(9 mg, 0.036 mmol, 18%)。

MS *m/z* ([M+H]<sup>+</sup>) 248.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 3.17 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.54-3.60 (m, 1H), 3.94 (dd, *J* = 17.3/2.2 Hz, 1H), 4.02 (dd, *J* = 5.3/2.2 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J* = 17.3/0.9 Hz, 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)。

**步驟 8：製備中間物三苯基-(丙烯基)-磷[3-(異噁唑-4-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(26h)**

使用實例 1 (步驟 6)中所述的程序，在藉由矽膠急驟層析(DCM/丙酮 100/0 至 0/100)純化之後，將中間物 6-烯丙氧基-3-異噁唑-4-基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(26g)(9 mg, 0.036 mmol)轉化成三苯基-(丙烯基)-磷[3-(異噁唑-4-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(26h)。

MS *m/z* ([M-H]<sup>-</sup>) 286.

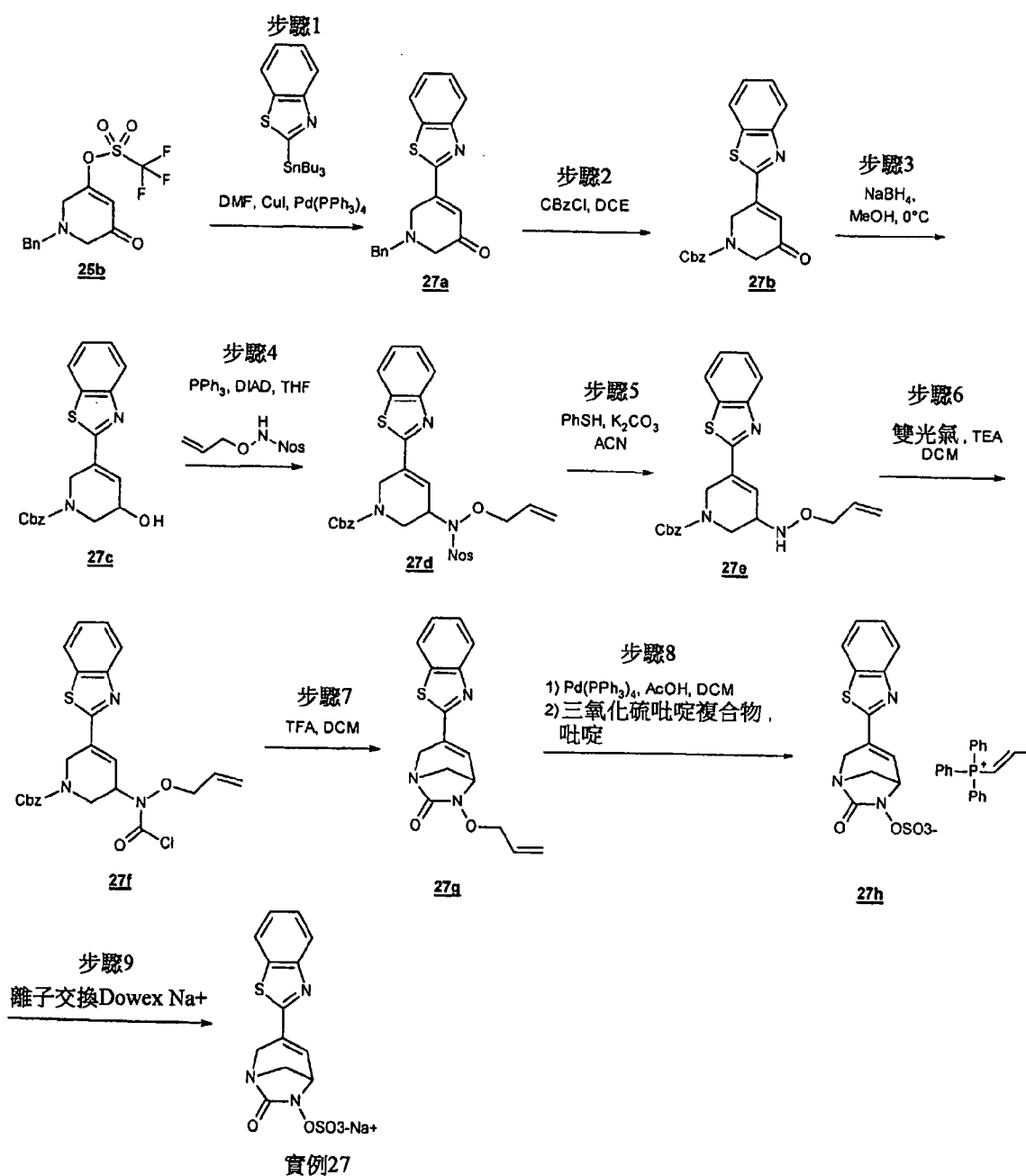
**步驟 9：製備[3-(異噁唑-4-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉鹽(實例 26)**

使用實例 1 (步驟 7)中所述的程序，在離子交換(Dowex 鈉型管柱)之後，在凍乾之後，將三苯基-(丙烯基)-磷[3-(異噁唑-4-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(26h)轉化成呈白色固體狀之[3-(異噁唑-4-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例 26)(3.8 mg, 0.012 mmol, 34%，歷經 2 個步驟)。

MS  $m/z$  ( $[M-H]^-$ ) 286.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) 3.36 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 3.58 (dd,  $J = 11.4/2.4$  Hz, 1H), 3.96 (dd,  $J = 17.7/0.6$  Hz, 1H), 4.11 (dd,  $J = 17.7/2.2$  Hz, 1H), 4.36 (dd,  $J = 5.3/2.7$  Hz, 1H), 6.57-6.64 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.59 (s, 1H)。

實例27：合成[3-(1,3-苯并噻唑-2-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉



步驟1：製備中間物5-(1,3-苯并噻唑-2-基)-1-苯甲基-2,6-二氮吡啶-3-

**酮(27a)**

在密封燒瓶中，將(1-苯甲基-5-側氧基-2,6-二氫吡啶-3-基)三氟甲烷磺酸鹽(25b)(1.51 g, 4.503 mmol)及2-(三丁基錫烷基)-1,3-苯并噻唑(2.1 g, 4.954 mmol)溶解於無水DMF (45 mL)中。溶液在氬氣下脫氣10分鐘且依次添加CuI(I) (0.858 g, 4.503 mmol)及Pd(Ph<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.520 g, 0.45 mmol)。反應物在60℃攪拌45分鐘直至起始物質(25b)完全轉化。反應混合物在Isolute Si-TMT上過濾，在減壓下濃縮濾液，得到粗物質，藉由矽膠急驟層析法(甲苯/丙酮100/0至70/30)純化，得到呈黃色固體狀之所要偶合化合物5-(1,3-苯并噻唑-2-基)-1-苯甲基-2,6-二氫吡啶-3-酮(27a)(0.761 g, 2.375 mmol, 53%)。

MS *m/z* ([M+H]<sup>+</sup>) 321.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) 3.28 (bs, 2H), 3.84 (s, 2H), 4.05 (bs, 2H), 6.79 (t, *J* = 1.7 Hz, 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)。

**步驟2：製備中間物3-(1,3-苯并噻唑-2-基)-5-側氧基-2,6-二氫吡啶-1-甲酸苯甲酯(27b)**

使用實例26 (步驟2)中所述的程序，在藉由矽膠急驟層析(環己烷/乙酸乙酯100/0至70/30)純化之後，將中間物5-(1,3-苯并噻唑-2-基)-1-苯甲基-2,6-二氫吡啶-3-酮(27a)(761 mg, 2.375 mmol)轉化成呈黃色固體狀之3-(1,3-苯并噻唑-2-基)-5-側氧基-2,6-二氫吡啶-1-甲酸苯甲酯(27b)(621 mg, 1.704 mmol, 72%)。

MS *m/z* ([M+H]<sup>+</sup>) 365.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) 4.32 (bs, 2H), 5.02 (bs, 2H), 5.23 (bs, 2H), 6.82 (t, *J* = 1.8 Hz, 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)。

**步驟3：製備中間物5-(1,3-苯并噻唑-2-基)-3-羥基-3,6-二氫-2H-吡啶-**

**1-甲酸苯甲酯(27c)**

在0℃，將3-(1,3-苯并噻唑-2-基)-5-側氧基-2,6-二氫吡啶-1-甲酸苯甲酯(27b)(0.798 g, 2.19 mmol)溶解於THF/MeOH 1/5混合物(26 mL)中。小份添加NaBH<sub>4</sub> (99 mg, 2.628 mmol)且反應混合物在0℃攪拌30分鐘。反應物真空濃縮至約4-5 mL MeOH，接著用EtOAc稀釋且用鹽水洗滌。有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且濃縮。粗殘餘物藉由矽膠急驟層析(環己烷/EtOAc 95/5至40/60)純化，得到呈黃色膠狀之化合物5-(1,3-苯并噻唑-2-基)-3-羥基-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸苯甲酯(27c)(434 mg, 1.184 mmol, 54%)。

MS *m/z* ([M+H]<sup>+</sup>) 367.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (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)。

**步驟4：製備中間物3-[烯丙氧基-(2-硝基苯基)磺醯基-胺基]-5-(1,3-苯并噻唑-2-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸苯甲酯(27d)**

使用實例25 (步驟5)中所述的程序，在藉由矽膠急驟層析(環己烷/EtOAc 100/0至50/50)純化、隨後C18逆相層析(H<sub>2</sub>O/ACN 70/30至0/100)之後，將中間物5-(1,3-苯并噻唑-2-基)-3-羥基-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸苯甲酯(27c)(434 mg, 1.184 mmol)轉化成呈白色泡沫狀之3-[烯丙氧基-(2-硝基苯基)磺醯基-胺基]-5-(1,3-苯并噻唑-2-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸苯甲酯(27d)(631 mg, 1.040 mmol, 88%)。

MS *m/z* ([M+H]<sup>+</sup>) 607, ([2M+H]<sup>+</sup>) 1213.

**步驟5：製備中間物3-(烯丙氧基胺基)-5-(1,3-苯并噻唑-2-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸苯甲酯(27e)**

使用實例25 (步驟6)中所述的程序，在藉由矽膠急驟層析(環己烷/EtOAc 100/0至0/100)純化之後，將中間物3-[烯丙氧基-(2-硝基苯基)

磺醯基-胺基]-5-(1,3-苯并噻唑-2-基)-3,6-二氫-2*H*-吡啶-1-甲酸苯甲酯(27d)(752 mg, 1.24 mmol)轉化成呈黃色膠狀之3-(烯丙氧基胺基)-5-(1,3-苯并噻唑-2-基)-3,6-二氫-2*H*-吡啶-1-甲酸苯甲酯(27e)(355 mg, 0.842 mmol, 68%)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 422, ( $[2M+H]^+$ ) 843.

**步驟6：製備3-[烯丙氧基(氯羰基)胺基]-5-(1,3-苯并噻唑-2-基)-3,6-二氫-2*H*-吡啶-1-甲酸苯甲酯(27f)**

在氮氣氛圍下，在0℃，向3-(烯丙氧基胺基)-5-(1,3-苯并噻唑-2-基)-3,6-二氫-2*H*-吡啶-1-甲酸苯甲酯(27e)(302 mg, 0.716 mmol)於無水DCM (7.2 mL)中之溶液中添加TEA (200  $\mu$ L, 1.433 mmol)，隨後添加雙光氣(112  $\mu$ L, 0.931 mmol)。在0℃下攪拌混合物5分鐘，用DCM (10 mL)稀釋且用鹽水(5 mL)洗滌。有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且真空濃縮，得到化合物3-[烯丙氧基(氯羰基)胺基]-5-(1,3-苯并噻唑-2-基)-3,6-二氫-2*H*-吡啶-1-甲酸苯甲酯(27f)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 484/486.

**步驟7：製備中間物6-烯丙氧基-3-(1,3-苯并噻唑-2-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(27g)**

在氮氣氛圍下，將TFA (5.8 mL)逐滴添加至3-[烯丙氧基(氯羰基)胺基]-5-(1,3-苯并噻唑-2-基)-3,6-二氫-2*H*-吡啶-1-甲酸苯甲酯(27f)(0.716 mmol)於無水DCM (1.4 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌隔夜之後，反應混合物在40℃加熱20小時。在真空下濃縮反應混合物且直接藉由矽膠急驟層析法(環己烷/EtOAc 100/0至50/50)純化，得到呈橙色膠狀之化合物6-烯丙氧基-3-(1,3-苯并噻唑-2-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(27g)(85.6 mg, 0.273 mmol, 38%，歷經2個步驟)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 314, ( $[2M+H]^+$ ) 627.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 3.21 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 3.62 (dd,  $J = 10.9/2.9$  Hz, 1H), 4.14 (dd,  $J = 5.2/2.7$  Hz, 1H), 4.31 (dd,  $J = 18.0/2.1$  Hz, 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)。

**步驟8：製備中間物三苯基-(丙烯基)-磷[3-(1,3-苯并噻唑-2-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(27h)**

使用實例1 (步驟6)中所述的程序，在藉由矽膠急驟層析(DCM/丙酮100/0至0/100)純化之後，將中間物6-烯丙氧基-3-(1,3-苯并噻唑-2-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(27g)(98 mg, 0.313 mmol)轉化成三苯基-(丙烯基)-磷[3-(1,3-苯并噻唑-2-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(27h)。

MS  $m/z$  ( $[M-H]^-$ ) 352.

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 303 (三苯基-丙烯基-磷)。

**步驟9：製備[3-(1,3-苯并噻唑-2-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例27)**

使用實例1 (步驟7)中所述的程序，在離子交換(Dowex鈉型管柱)之後，在凍乾之後，將三苯基-(丙烯基)-磷[3-(1,3-苯并噻唑-2-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(27h)轉化成呈白色固體狀之[3-(1,3-苯并噻唑-2-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例27)(53 mg, 0.141 mmol, 45%，歷經3個步驟)。

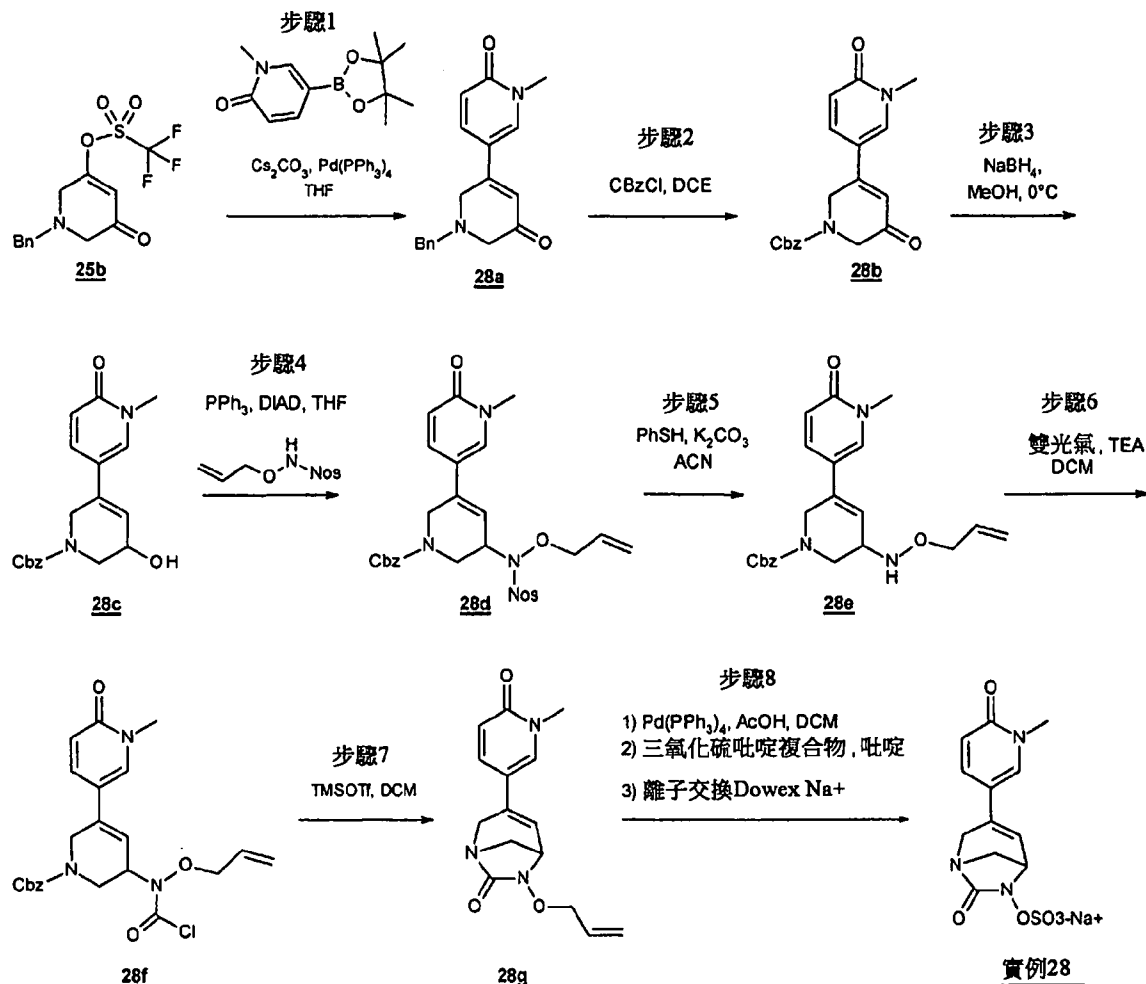
MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 354.

MS  $m/z$  ( $[M-H]^-$ ) 352.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) 3.41 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 3.73 (dd,  $J = 11.4/2.9$  Hz, 1H), 4.22 (d,  $J = 1.7$  Hz, 2H), 4.57 (dd,  $J = 5.3/2.6$

Hz, 1H), 7.14 (dd,  $J = 5.4/1.3$  Hz, 1H), 7.39-7.48 (m, 2H), 7.61-7.65 (m, 1H), 7.79-7.82 (m, 1H)。

**實例28：合成[3-(1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基)-7-側氧基-1,6-二氫雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉**



**步驟1：製備中間物1-苯甲基-5-(1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基)-2,6-二氫吡啶-3-酮(28a)**

使用實例26 (步驟1)中所述的程序，使用1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡啶-2-酮(785 mg, 3.34 mmol)且在藉由矽膠急驟層析(DCM/*i*PrOH 100/0至80/20)純化之後，將中間物(1-苯甲基-5-側氧基-2,6-二氫吡啶-3-基)三氟甲烷磺酸鹽(25b)(800 mg, 2.39 mmol)轉化成呈黃色油狀之1-苯甲基-5-(1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基)-2,6-二氫吡啶-3-酮(28a)(395 mg, 1.34 mmol, 56%)。



MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 295.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 3.25 (bs, 2H), 3.54 (bs, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.78 (bs, 2H), 6.33 (t,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 6.63 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 7.31-7.41 (m, 5H), 7.47 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 7.52 (dd,  $J = 9.5/2.7$  Hz, 1H)。

**步驟2：製備中間物3-(1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基)-5-側氧基-2,6-二氫吡啶-1-甲酸苯甲酯(28b)**

將1-苯甲基-5-(1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基)-2,6-二氫吡啶-3-酮(28a)(395 mg, 1.34 mmol)溶解於DCE (15 mL)及添加CbzCl (0.67 mL, 4.70 mmol)中。在55°C攪拌反應混合物1小時。真空濃縮反應物且粗殘餘物藉由矽膠急驟層析(甲苯/丙酮100/0至50/50)純化，得到化合物3-(1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基)-5-側氧基-2,6-二氫吡啶-1-甲酸苯甲酯(28b)(341 mg, 1.01 mmol, 75%)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 339.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 3.62 (s, 3H), 4.22 (bs, 2H), 4.56 (bs, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.37 (t,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 6.65 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 7.31-7.44 (m, 5H), 7.53-7.75 (m, 2H)。

**步驟3：製備中間物3-羥基-5-(1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸苯甲酯(28c)**

在0°C，將3-(1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基)-5-側氧基-2,6-二氫吡啶-1-甲酸苯甲酯(28b)(341 mg, 1.01 mmol)與七水合 $\text{CeCl}_3$  (431 mg, 1.16 mmol)一起溶解於MeOH (10 mL)及THF (3 mL)中。小份添加 $\text{NaBH}_4$  (44 mg, 1.16 mmol)且反應混合物在0°C攪拌15分鐘。反應物真空濃縮至約4-5 mL MeOH，接著用EtOAc稀釋。過濾混合物，冷卻至0°C。用0.2 N HCl水溶液將pH調節至4-5。有機層經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥，過濾且濃縮。3-羥基-5-(1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸

苯甲酯(28c)(341 mg, 1.00 mmol, 99%)不經進一步純化即用於下一步驟中。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 341.

**步驟4：製備中間物3-[烯丙氧基-(2-硝基苯基)磺醯基-胺基]-5-(1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸苯甲酯(28d)**

使用實例25 (步驟5)中所述的程序，在藉由矽膠急驟層析(DCM/*i*PrOH 100/0至70/30)純化之後，將中間物3-羥基-5-(1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸苯甲酯(28c)(1.00 mmol)轉化成呈黃色泡沫狀之3-[烯丙氧基-(2-硝基苯基)磺醯基-胺基]-5-(1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸苯甲酯(28d)(431 mg, 0.74 mmol, 74%)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 581.

**步驟5：製備中間物3-(烯丙氧基胺基)-5-(1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸苯甲酯(28e)**

使用實例25 (步驟6)中所述的程序，在藉由C18逆相層析(H<sub>2</sub>O/ACN 90/10至0/100)純化之後，將中間物3-[烯丙氧基-(2-硝基苯基)磺醯基-胺基]-5-(1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸苯甲酯(28d)(431 mg, 0.74 mmol)轉化成呈黃色泡沫狀之3-(烯丙氧基胺基)-5-(1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸苯甲酯(28e)(199 mg, 0.503 mmol, 68%)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 396.

**步驟6：製備中間物N-烯丙氧基-N-[1-甲基-5-(1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基)-3,6-二氫-2H-吡啶-3-基]胺甲磺醯(28f)**

在惰性氛圍下，在0℃，在TEA (140  $\mu$ L, 1.01 mmol)存在下，將雙光氣(79  $\mu$ L, 0.654 mmol)添加至3-(烯丙氧基胺基)-5-(1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸苯甲酯(28e)(199 mg, 0.503

mmol)於無水DCM (5 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌30分鐘之後，反應物用DCM (5 mL)稀釋且用2 M NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>水溶液(3 mL)洗滌。有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且濃縮。粗物質藉由C18逆相層析(H<sub>2</sub>O/ACN 98/2至50/50)純化，得到呈淡黃色泡沫狀之*N*-烯丙氧基-*N*-[1-甲基-5-(1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基)-3,6-二氫-2*H*-吡啶-3-基]胺甲醯氯(28f)(183 mg, 0.400 mmol, 80%)。

MS *m/z* ([M+H]<sup>+</sup>) 458/460.

**步驟7：製備中間物6-烯丙氧基-3-(1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(28g)**

在惰性氛圍下，將中間物*N*-烯丙氧基-*N*-[1-甲基-5-(1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基)-3,6-二氫-2*H*-吡啶-3-基]胺甲醯氯(28f)(120 mg, 0.262 mmol)溶解於無水DCM (2.6 mL)中。添加TBDMSOTf (237 μL, 1.31 mmol)且所得溶液溫熱至45°C維持24小時。將反應混合物冷卻至0°C，添加TEA (1.18 mL, 8.50 mmol)且在減壓下濃縮。殘餘物用DCM (5 mL)稀釋且用2 M NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>水溶液(3 mL)洗滌。有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾，在減壓下乾燥且粗殘餘物藉由C18逆相層析(H<sub>2</sub>O/ACN 98/2至50/50)純化，得到6-烯丙氧基-3-(1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(28g)(41 mg, 0.143 mmol, 54%)。

MS *m/z* ([M+H]<sup>+</sup>) 288.

**步驟8：製備[3-(1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例28)**

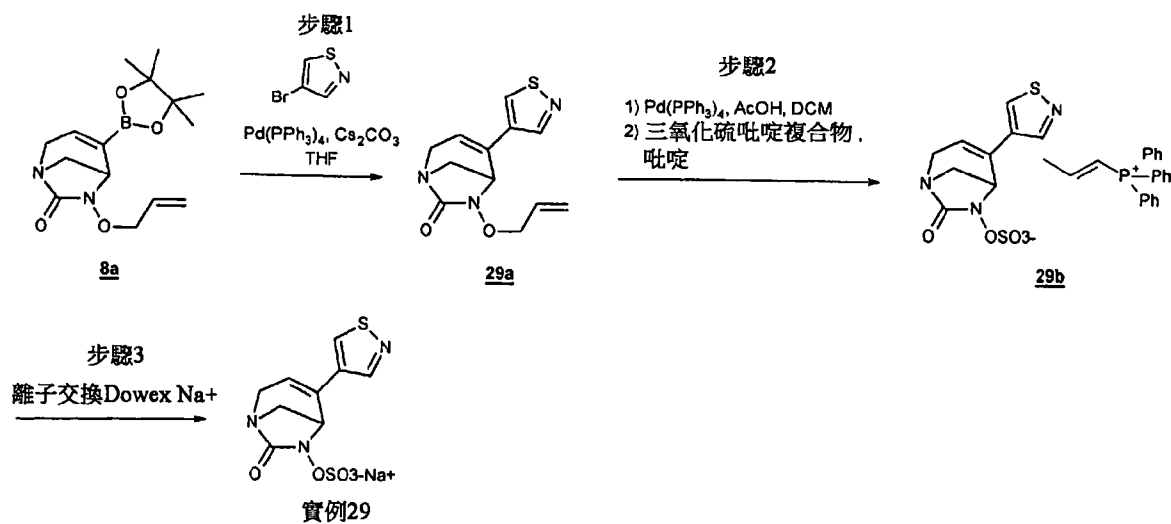
在惰性氛圍下，向6-烯丙氧基-3-(1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(28g)(40 mg, 0.140 mmol)與冰AcOH (16 μL, 0.279 mmol)於無水DCM (2.8 mL)中的溶液中一次性添加Pd(Ph<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (81 mg, 0.070 mmol)。在室溫下攪拌2小時之後，完成反應。向此溶液中添加無水吡啶(2.8 mL)，隨後添加三氧化硫吡啶複合

物(111 mg, 0.698 mmol)且所得懸浮液避光攪拌隔夜。反應混合物在真空下濃縮，用DCM稀釋且過濾。濾液在真空下乾燥且在ACN (0.5 mL)中稀釋且施加於Dowex鈉型管柱(Dowex® 50WX8氫型，用2 N NaOH水溶液儲存且用H<sub>2</sub>O洗滌直至中性pH)上。將含有所需化合物之溶離份合併，冷凍且凍乾，最後得到呈鈉鹽形式之所要化合物與非硫酸化化合物之混合物(16 mg)。此混合物用吡啶稀釋且添加三氧化硫吡啶複合物(52 mg, 0.324 mmol)。懸浮液避光溫熱至45°C維持60小時。在減壓下移除溶劑且用H<sub>2</sub>O (5 mL)稀釋殘餘物且濃縮至約400 µL。將此懸浮液施加於Dowex鈉型管柱(Dowex®50WX8氫型，用2 N NaOH水溶液儲存且用H<sub>2</sub>O洗滌直至中性pH)。合併溶離份，濃縮至乾燥且藉由C18逆相層析(H<sub>2</sub>O/ACN 98/2至80/20)純化。將合併的溶離份凍乾，得到[3-(1-甲基-6-側氧基-3-吡啶基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例28)(3.8 mg, 0.011 mmol, 7%)。

MS *m/z* ([M-H]<sup>-</sup>) 326.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  (ppm) 3.29 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.55 (dd, *J* = 11.1/2.4 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J* = 17.7/2.4 Hz, 1H), 4.35 (dd, *J* = 5.6/2.7 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.52-6.54 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 9.4/2.4 Hz, 1H)。

**實例29：合成[4-(異噻唑-4-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉**



### 步 驟 1：製備中間物 6-烯丙氧基-4-(異噻唑-4-基)-1,6-二氮雜雙環 [3.2.1]辛-3-烯-7-酮(29a)

在 Wheaton 小瓶中，將(6-烯丙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(8a)(150 mg，0.490 mmol)、4-溴-異噻唑(121 mg，0.735 mmol)、無水Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (319 mg，0.98 mmol)溶解於無水THF (9.8 mL)中。溶液在氬氣下脫氣5分鐘且添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>催化劑(113 mg，0.098 mmol)。反應物在微波下、在80℃攪拌4小時。過濾混合物且在減壓下濃縮，得到粗物質，藉由製備性TLC (DCM/EtOAc 80/20)純化，得到呈膠狀之所要產物6-烯丙氧基-4-(異噻唑-4-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(29a)(61.5 mg，0.233 mmol，48%)。

MS *m/z* ([M+H]<sup>+</sup>) 264.

MS *m/z* ([M-H]<sup>-</sup>) 262.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 3.15 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 10.8/ 3.0 Hz, 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)。

### 步 驟 2：製備中間物三苯基-(丙烯基)-磷[4-(異噻唑-4-基)-7-側氧基-

**1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(29b)**

使用實例1 (步驟6)中所述的程序，在藉由矽膠急驟層析(DCM/丙酮100/0至20/80)純化之後，將中間物6-烯丙氧基-4-(異噻唑-4-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(29a)(61.5 mg, 0.233 mmol)轉化成呈非晶型固體狀之三苯基-(丙烯基)-磷[4-(異噻唑-4-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(29b)(95 mg)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 304.

MS  $m/z$  ( $[M-H]^-$ ) 302.

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 303 (三苯基-丙烯基-磷)。

**步驟3：製備[4-(異噻唑-4-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例29)**

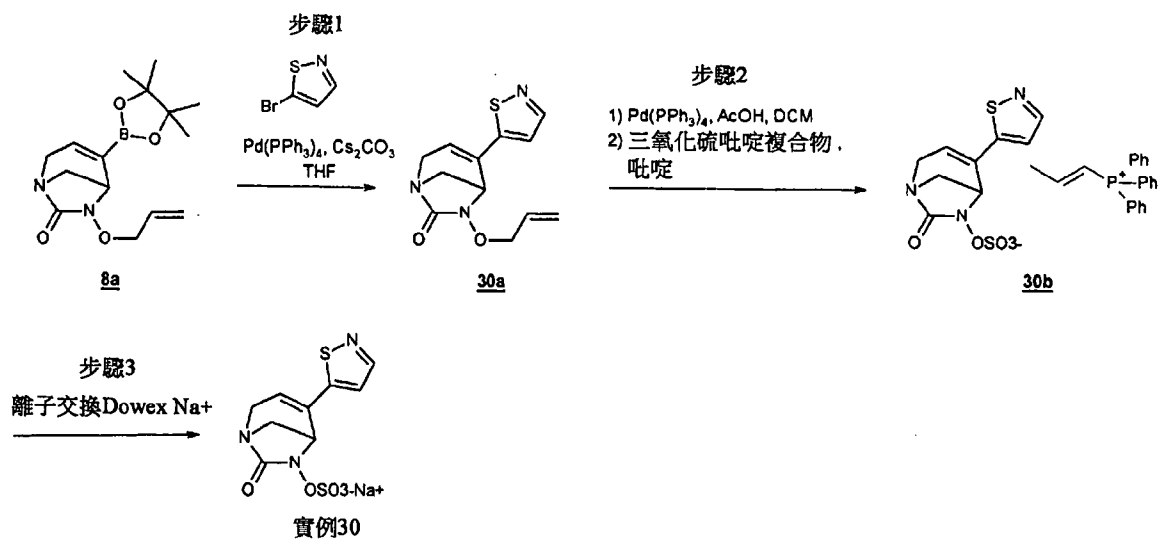
使用實例1 (步驟7)中所述的程序，在離子交換(Dowex鈉型管柱)之後，在凍乾之後，將三苯基-(丙烯基)-磷[4-(異噻唑-4-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(29b)(95 mg)轉化成呈白色非晶型固體狀之[4-(異噻唑-4-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例29)(48 mg, 0.147 mmol, 63%，歷經2個步驟)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 304.

MS  $m/z$  ( $[M-H]^-$ ) 302.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) 3.47 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 3.74 (dd,  $J = 11.4/3.1$  Hz, 1H), 3.86 (dd,  $J = 19.0/ 3.5$  Hz, 1H), 4.04 (dd,  $J = 19.0/ 2.1$  Hz, 1H), 4.76 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.80 (s, 1H)。

**實例30：合成[4-(異噻唑-5-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉**



### 步驟1：製備中間物6-烯丙氧基-4-(異噻唑-5-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(30a)

在Wheaton小瓶中，將(6-烯丙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(8a)(150 mg, 0.490 mmol)、5-溴-異噻唑(121 mg, 0.735 mmol)、無水Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (319 mg, 0.98 mmol)溶解於無水THF (4.9 mL)中。溶液在氬氣下脫氣5分鐘且添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>催化劑(113 mg, 0.098 mmol)。反應物在微波下、在80℃攪拌1小時30分鐘且在100℃攪拌2小時。反應混合物用EtOAc稀釋且用H<sub>2</sub>O洗滌。有機相經Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗物質，藉由製備性TLC (環己烷/EtOAc 40/60)純化，得到呈無色膠狀之所要產物6-烯丙氧基-4-(異噻唑-5-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(30a)(64.8 mg, 0.246 mmol, 50%)。

MS *m/z* ([M+H]<sup>+</sup>) 264.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 3.21 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 10.9/ 3.0 Hz, 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* = 1.8 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H)。

### 步驟2：製備中間物三苯基-(丙烯基)-磷[4-(異噻唑-5-基)-7-側氧基-

**1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(30b)**

使用實例1 (步驟6)中所述的程序，在藉由矽膠急驟層析(DCM/丙酮100/0至30/70)純化之後，將中間物6-烯丙氧基-4-(異噻唑-5-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(30a)(65 mg, 0.246 mmol)轉化成呈非晶型固體狀之三苯基-(丙烯基)-磷[4-(異噻唑-5-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(30b)(79.3 mg)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 304.

MS  $m/z$  ( $[M-H]^-$ ) 302.

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 303 (三苯基-丙烯基-磷)。

**步驟3：製備[4-(異噻唑-5-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例30)**

使用實例1 (步驟7)中所述的程序，在離子交換(Dowex鈉型管柱)之後，在凍乾之後，將三苯基-(丙烯基)-磷[4-(異噻唑-5-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(31b)轉化成呈白色非晶型固體狀之[4-(異噻唑-5-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例30)(36 mg, 0.111 mmol, 45%，歷經2個步驟)。

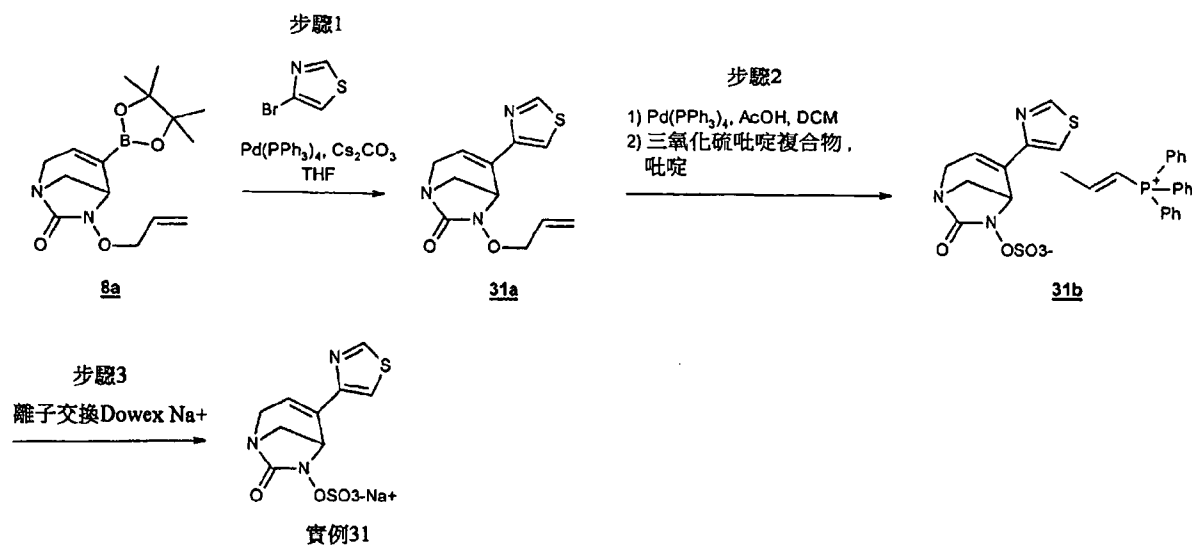
MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 304.

MS  $m/z$  ( $[M-H]^-$ ) 302.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) 3.50 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 3.74-3.79 (m, 1H), 3.90 (dd,  $J = 19.4/ 3.6$  Hz, 1H), 4.06 (dd,  $J = 19.4/ 2.3$  Hz, 1H), 4.76-4.77 (m, 1H), 6.15-6.30 (m, 1H), 7.37 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 8.43 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H)。

**實例31：合成[4-(噻唑-4-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉**





### 步驟1：製備中間物6-烯丙氧基-4-(噻唑-4-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(31a)

在Wheaton小瓶中，將(6-烯丙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(8a)(114 mg, 0.372 mmol)、4-溴噻唑(91 mg, 0.558 mmol)、無水Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(242 mg, 0.74 mmol)溶解於無水THF (3.7 mL)中。溶液在氬氣下脫氣5分鐘且添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>催化劑(86 mg, 0.074 mmol)。反應物在微波下、在100℃攪拌5小時。反應混合物用EtOAc稀釋且用H<sub>2</sub>O洗滌。有機相經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗物質，藉由製備性TLC (二氯甲烷/EtOAc 60/40)純化，得到呈無色膠狀之所要產物6-烯丙氧基-4-(噻唑-4-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(31a)(31 mg, 0.118 mmol, 32%)。

MS *m/z* ([M+H]<sup>+</sup>) 264.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 3.21 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.63 (dd, *J* = 10.8/ 3.1 Hz, 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 Hz, 1H), 8.77 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H)。

### 步驟2：製備中間物三苯基-(丙烯基)-磷[4-(噻唑-4-基)-7-側氧基-1,6-

### 二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(31b)

使用實例1 (步驟6)中所述的程序，在藉由矽膠急驟層析(DCM/丙酮100/0至30/70)純化之後，將中間物6-烯丙氧基-4-(噻唑-4-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(31a)(30 mg, 0.114 mmol)轉化成呈非晶型固體狀之三苯基-(丙烯基)-磷[4-(噻唑-4-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(31b)(34.6 mg)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 304.

MS  $m/z$  ( $[M-H]^-$ ) 302.

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 303 (三苯基-丙烯基-磷)。

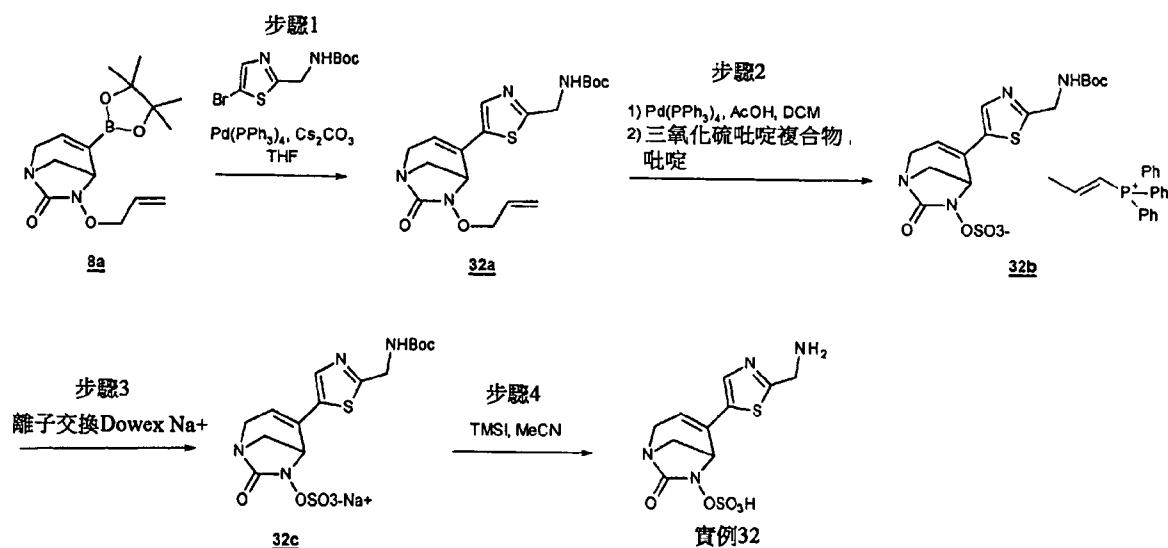
### 步驟3：製備[4-(噻唑-4-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例31)

使用實例1 (步驟7)中所述的程序，在離子交換(Dowex鈉型管柱)之後，在凍乾之後，將三苯基-(丙烯基)-磷[4-(噻唑-4-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(31b)(34.6 mg)轉化成呈白色非晶型固體狀之[4-(噻唑-4-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例31)(13 mg, 0.040 mmol, 35%，歷經2個步驟)。

MS  $m/z$  ( $[M-H]^-$ ) 302.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) 3.49 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 3.74-3.79 (m, 1H), 3.91 (dd,  $J = 19.1/ 3.6$  Hz, 1H), 4.10 (dd,  $J = 19.1/ 2.2$  Hz, 1H), 4.90-4.91 (m, 1H), 6.40-6.43 (m, 1H), 7.60 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 8.98 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H)。

### 實例32：合成[4-[2-(胺基甲基)噻唑-5-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉



### 步驟1：製備中間物6-烯丙氧基-4-[2-[(第三丁氧羰基胺基)甲基]噻唑-5-基]-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(32a)

在Wheaton小瓶中，將(6-烯丙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(8a)(269 mg, 0.879 mmol)、((2-溴噻唑-5-基)甲基)胺基甲酸第三丁酯(309 mg, 1.054 mmol)、無水CsCO<sub>3</sub> (573 mg, 1.76 mmol)溶解於無水THF (8.8 mL)中。溶液在氬氣下脫氣5分鐘且添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (203 mg, 0.176 mmol)。反應物在微波下、在80℃攪拌5小時。反應混合物用EtOAc稀釋且用H<sub>2</sub>O洗滌。有機相經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到粗物質，藉由矽膠急驟層析法(環己烷/EtOAc 70/30至30/70)純化，得到呈無色膠狀之所要產物6-烯丙氧基-4-[2-[(第三丁氧羰基胺基)甲基]噻唑-5-基]-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(32a)(132 mg, 0.336 mmol, 38%)。

MS  $m/z$  ([M+H]<sup>+</sup>) 393.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) 1.39 (s, 9H), 3.08 (d,  $J$  = 11.0 Hz, 1H), 3.54 (dd,  $J$  = 11.0/3.0 Hz, 1H), 3.78 (dd,  $J$  = 19.4/2.4 Hz, 1H), 3.91 (dd,  $J$  = 19.4/3.4 Hz, 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)。

**步驟2：**製備中間物三苯基-(丙烯基)磷[4-[2-[(第三丁氧基羰基胺基)甲基]噁唑-5-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(32b)

使用實例1 (步驟6)中所述的程序，將中間物6-烯丙氧基-4-[2-[(第三丁氧基羰基胺基)甲基]噁唑-5-基]-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(32a)(150 mg, 0.382 mmol)在藉由矽膠急驟層析(DCM/丙酮100/0至30/70)純化之後，轉化成呈非晶型固體狀之三苯基-(丙烯基)-磷[4-[2-[(第三丁氧基羰基胺基)甲基]噁唑-5-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(32b)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 432.

MS  $m/z$  ( $[M-H]^-$ ) 431.

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 303 (三苯基-丙烯基-磷)。

**步驟3：**製備[4-[2-[(第三丁氧基羰基胺基)甲基]噁唑-5-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(32c)

使用實例1 (步驟7)中所述的程序，將三苯基-(丙烯基)-磷[4-[2-[(第三丁氧基羰基胺基)甲基]噁唑-5-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(32b)在離子交換(Dowex鈉型管柱)之後，在凍乾之後，轉化成呈白色非晶型固體狀之[4-[2-[(第三丁氧基羰基胺基)甲基]噁唑-5-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(32c)(43.4 mg, 0.092 mmol, 24%，歷經2個步驟)。

MS  $m/z$  ( $[M-H]^-$ ) 431.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) 1.41 (s, 9H), 3.43 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 3.75-3.80 (m, 1H), 3.88 (dd,  $J = 19.6/3.6$  Hz, 1H), 4.06 (dd,  $J = 19.6/2.3$  Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.94 (dd,  $J = 2.8/1.2$  Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 7.60 (bs, 1H)。

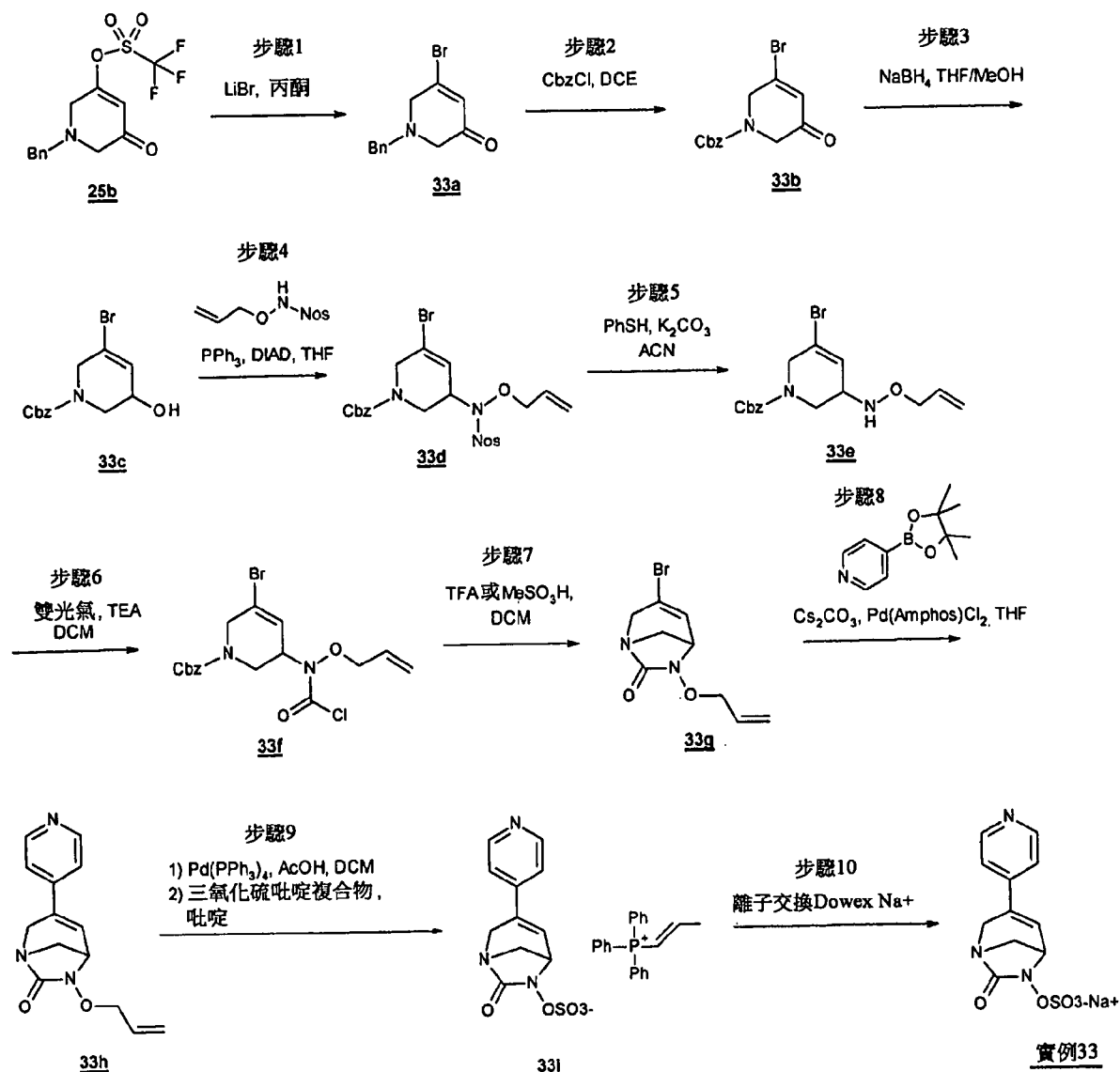
**步驟4：製備[4-[2-(胺基甲基)噻唑-5-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸氫鹽(實例32)**

在Wheaton小瓶中，將[4-[2-[(第三丁氧基羰基胺基)甲基]噻唑-5-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(32c)(20 mg, 48.4  $\mu$ mol)溶解於無水ACN (0.485 mL)中且添加TMSI (25  $\mu$ L, 0.174 mmol)。在室溫下6小時之後，將所形成的固體過濾且用冷ACN洗滌。接著藉由C18逆相急驟層析(H<sub>2</sub>O/ACN 98/2)純化，在凍乾之後，得到呈白色非晶型固體狀之所要化合物[4-[2-(胺基甲基)噻唑-5-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸氫鹽(實例32)(3.4 mg, 10.2  $\mu$ mol, 21%)。

MS  $m/z$  ([M-H]<sup>-</sup>) 331.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  (ppm) 3.49 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 1H), 3.72-4.16 (m, 3H), 4.42 (s, 2H), 4.97 (dd,  $J$  = 2.8/1.3 Hz, 1H), 6.59-6.62 (m, 1H), 7.82 (s, 1H)。

**實例33：合成[3-(4-吡啶基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉**



### 步驟1：製備中間物1-苯甲基-5-溴-2,6-二氫吡啶-3-酮(33a)

在氮氣氛圍下，在250 mL圓底燒瓶中，用丙酮(142 mL)稀釋(1-苯甲基-5-側氧基-2,6-二氫吡啶-3-基)三氟甲烷磺酸鹽(25b)(4.77 g, 14.22 mmol)。添加無水LiBr(3.71 g, 42.68 mmol)。所得淡黃色溶液在45°C攪拌2小時，接著在減壓下蒸發至乾。殘餘物用EtOAc稀釋且用H<sub>2</sub>O洗滌。真空濃縮有機層，接著用DCM稀釋且經0.45 μm PTFE過濾。濃縮之後，獲得呈黃色油狀之1-苯甲基-5-溴-2,6-二氫吡啶-3-酮(33a)。在-20°C一夜之後，產物為淡黃色結晶固體且不經進一步純化即用於下一步驟中。

MS *m/z* ([M+H]<sup>+</sup>) 266/268.

**步驟2：製備中間物3-溴-5-側氧基-2,6-二氫吡啶-1-甲酸苯甲酯(33b)**

將1-苯甲基-5-溴-2,6-二氫吡啶-3-酮(33a)(14.22 mmol)溶解於DCE (142 mL)中且添加CbzCl (10.1 mL, 71 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物24小時。真空濃縮反應物(在 $\sim 30^\circ\text{C}$ 低溫下)且粗殘餘物藉由矽膠急驟層析(環己烷/EtOAc 100/0至40/60)純化，得到呈無色膠狀之3-溴-5-側氧基-2,6-二氫吡啶-1-甲酸苯甲酯(33b)(2.43 g, 7.83 mmol, 55%，歷經2個步驟)。

MS  $m/z$  ( $[M-H]^-$ ) 308/310.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 4.17 (bs, 2H), 4.52 (bs, 2H), 5.18 (bs, 2H), 6.60-6.61 (m, 1H), 7.36 (bs, 5H)。

**步驟3：製備中間物5-溴-3-羥基-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸苯甲酯(33c)**

在 $0^\circ\text{C}$ ，將3-溴-5-側氧基-2,6-二氫吡啶-1-甲酸酯(33b)(2.277 g, 7.342 mmol)溶解於THF/MeOH混合物(2/1, 73 mL)中。小份添加 $\text{NaBH}_4$  (277 mg, 7.342 mmol)且反應混合物在 $0^\circ\text{C}$ 攪拌10分鐘。真空濃縮反應混合物，以移除過量的MeOH，接著用EtOAc稀釋且用鹽水洗滌。有機層經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥，過濾且濃縮。中間物5-溴-3-羥基-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸苯甲酯(33c)不經進一步純化即用於下一步驟中。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 312/314, ( $[M+H-H_2O]^+$ ) 294/296。

**步驟4：製備中間物3-[烯丙氧基-(2-硝基苯基)磺醯基-胺基]-5-溴-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸苯甲酯(33d)**

在氮氣氛圍下，在室溫下，在 $N$ -烯丙氧基-2-硝基-苯磺醯胺(2.27 g, 8.81 mmol)及 $\text{PPh}_3$  (2.31 g, 8.81 mmol)存在下，將DIAD (1.73 mL, 8.81 mmol)逐滴添加至化合物5-溴-3-羥基-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸苯甲酯(33c)(7.342 mmol)溶解於無水THF (73 mL)中之溶液中。攪拌隔夜之後，反應混合物在真空下濃縮且藉由矽膠層析(庚烷

/EtOAc 100/0至40/60)純化，得到呈無色膠狀之3-[烯丙氧基-(2-硝基苯基)磺醯基-胺基]-5-溴-3,6-二氫-2*H*-吡啶-1-甲酸苯甲酯(33d)，其被過量的未反應*N*-烯丙氧基-2-硝基-苯磺醯胺污染，其原樣用於下一步驟中。

MS *m/z* ( $[M+H]^+$ ) 552/554

**步驟5：製備中間物3-(烯丙氧基胺基)-5-溴-3,6-二氫-2*H*-吡啶-1-甲酸苯甲酯(33e)**

使用實例25 (步驟6)中所述的程序，在藉由矽膠急驟層析(庚烷/EtOAc 100/0至40/60)純化之後，將中間物3-[烯丙氧基-(2-硝基苯基)磺醯基-胺基]-5-溴-3,6-二氫-2*H*-吡啶-1-甲酸苯甲酯(33d)(7.342 mmol)轉化成呈無色膠狀之3-(烯丙氧基胺基)-5-溴-3,6-二氫-2*H*-吡啶-1-甲酸苯甲酯(33e)(2.04 g, 5.55 mmol, 76%, 歷經3步驟)。

MS *m/z* ( $[M+H]^+$ ) 367/369.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (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)。

**步驟6：製備中間物3-[烯丙氧基(氯羰基)胺基]-5-溴-3,6-二氫-2*H*-吡啶-1-甲酸苯甲酯(33f)**

在0°C，在氮氣氛圍下，向3-(烯丙氧基胺基)-5-溴-3,6-二氫-2*H*-吡啶-1-甲酸苯甲酯(33e)(139 mg, 0.378 mmol)於無水DCM (3.8 mL)中之溶液中添加TEA (106  $\mu\text{L}$ , 0.757 mmol)，隨後添加雙光氣(59  $\mu\text{L}$ , 0.492 mmol)。混合物在0°C攪拌5至10分鐘，用DCM (10 mL)稀釋且用鹽水(4 mL)洗滌。有機層經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥且真空濃縮，得到化合物3-[烯丙氧基(氯羰基)胺基]-5-溴-3,6-二氫-2*H*-吡啶-1-甲酸苯甲酯(33f)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

MS *m/z* ( $[M+H]^+$ ) 429/431.



**步驟7：製備中間物6-烯丙氧基-3-溴-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(33g)**

在氬氣氛圍下，將甲烷磺酸(0.443 mL, 6.82 mmol)逐滴添加至3-[烯丙氧基(氯羰基)胺基]-5-溴-3,6-二氮-2H-吡啶-1-甲酸苯甲酯(33f)(0.341 mmol)於無水DCM (3.4 mL)中之溶液中。在室溫下2小時之後，將反應混合物冷卻至0°C且添加TEA (2.4 mL, 17.05 mmol)。在0°C攪拌30分鐘之後，將其濃縮且直接藉由矽膠急驟層析法(環己烷/EtOAc 100/0至0/100)純化，得到呈無色油狀之化合物6-烯丙氧基-3-溴-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(33g)(77.5 mg, 0.299 mmol, 88%，歷經2個步驟)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 259/261.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 3.11 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 3.44 (ddd,  $J = 10.9/2.8/1.0$  Hz, 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).

**步驟8：製備中間物6-烯丙氧基-3-(4-吡啶基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(33h)**

在Wheaton小瓶中，將6-烯丙氧基-3-溴-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(33g)(78 mg, 0.301 mmol)、吡啶-4-酮酸頻哪醇酯(86 mg, 0.421 mmol)、無水 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (196 mg, 0.60 mmol)溶解於無水THF (3 mL)中。溶液在氬氣下脫氣5分鐘且添加雙(二第三丁基(4-二甲胺基苯基)膦)二氯鈣(II)催化劑( $\text{Pd}(\text{Amphos})\text{Cl}_2$ )(21 mg, 0.030 mmol)。在55°C攪拌反應物30分鐘。反應混合物在isolute Si-TMT樹脂上過濾且在減壓下濃縮，得到粗物質，藉由C-18逆相急驟層析( $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$  98/2至20/80)純化，得到呈透明黃色膠狀之6-烯丙氧基-3-(4-吡啶基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(33h)(48 mg, 0.185 mmol, 62%)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 258.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 3.12 (d,  $J = 10.8$  Hz, 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,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 7.14-7.16 (m, 2H), 8.53-8.55 (m, 2H)。

**步驟9：製備[3-(4-吡啶基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽之三苯基-(丙烯基)-鎂鹽(33i)**

使用實例1 (步驟6)中所述的程序，在藉由矽膠急驟層析(DCM/丙酮100/0至0/100，接著丙酮/iPrOH 100/0至50/50)純化之後，將中間物6-烯丙氧基-3-(4-吡啶基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(33h)(48 mg, 0.185 mmol)轉化成三苯基-(丙烯基)-鎂[3-(4-吡啶基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(33i)。

MS  $m/z$  ( $[\text{M}-\text{H}]^-$ ) 296.

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

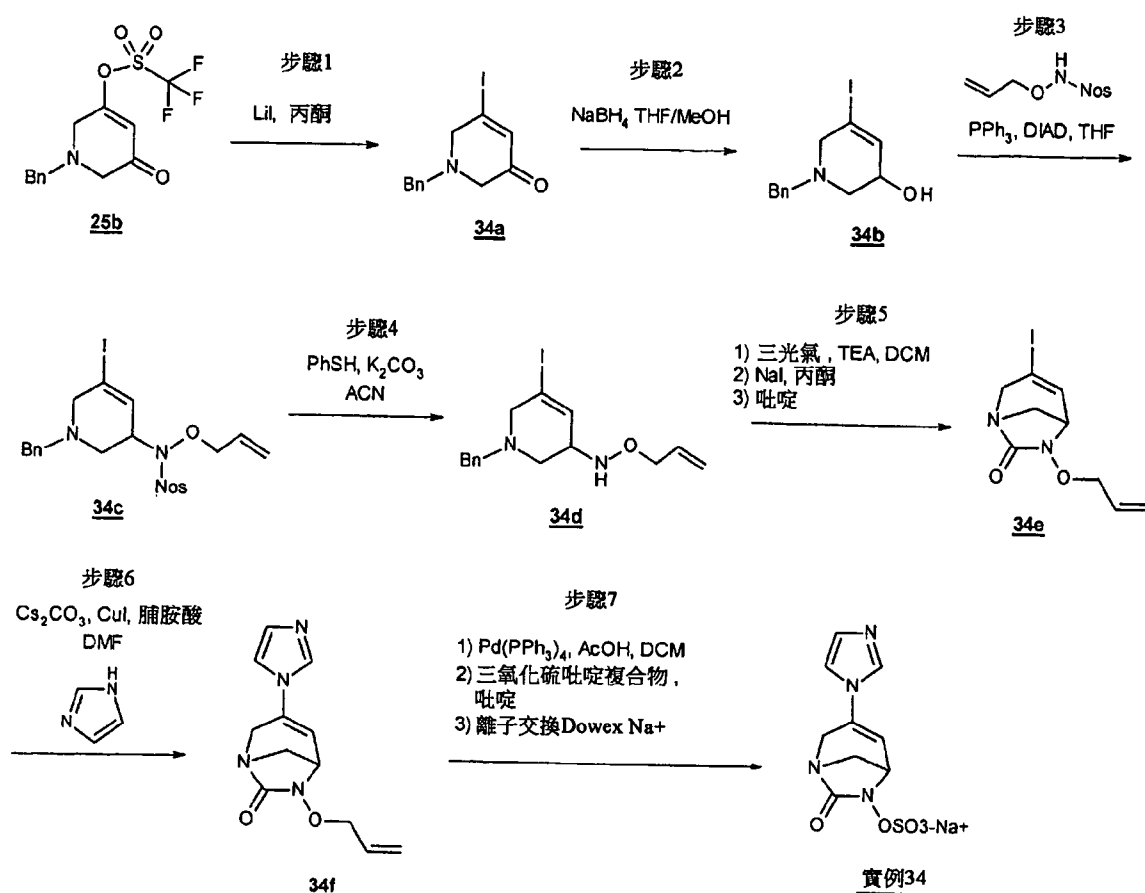
**步驟10：製備[3-(4-吡啶基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例33)**

將三苯基-(丙烯基)-鎂[3-(4-吡啶基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(33i)施加於Dowex鈉型管柱(Dowex® 50WX8氫型，用2 N NaOH水溶液儲存且用 $\text{H}_2\text{O}$ 洗滌直至中性pH)。將含有所需化合物之溶離份合併，冷凍且凍乾，得到呈白色固體狀之[3-(4-吡啶基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例33)(6.1 mg, 0.019 mmol, 10%，歷經3個步驟)。

MS  $m/z$  ( $[\text{M}-\text{H}]^-$ ) 296.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) 3.43 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 3.69 (dd,  $J = 11.2/3.2$  Hz, 1H), 4.15 (d,  $J = 18.3$  Hz, 1H), 4.33 (dd,  $J = 17.7/2.2$  Hz, 1H), 4.52 (dd,  $J = 5.4/2.7$  Hz, 1H), 6.94-7.00 (m, 1H), 7.34-7.36 (m, 2H), 8.44-8.46 (m, 2H)。

**實例34：合成[3-咪唑-1-基-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉**



**步驟1：製備中間物1-苯甲基-5-碘-2,6-二氫吡啶-3-酮(34a)**

在氮氣氛圍下，在1 L圓底燒瓶中，用丙酮(480 mL)稀釋三氟甲磺酸乙烯酯(25b)(16.1 g, 48.02 mmol)。添加無水LiI(12.9 g, 96.03 mmol)且所得淡黃色溶液在45℃攪拌3.5小時。在減壓下蒸發至乾。用DCM (350 mL)稀釋殘餘物，產生鹽沈澱物，經celite®墊過濾。濾液用H<sub>2</sub>O (2 × 100 mL)洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥。濃縮之後，一經濕磨便獲得呈淡黃色固體狀之1-苯甲基-5-碘-2,6-二氫吡啶-3-酮(34a)(15.3 g, 預期15.0 g)。

MS  $m/z$  ([M+H]<sup>+</sup>) 314.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) 3.29 (bs, 2H), 3.66 (bs, 2H), 3.73 (bs, 2H), 6.89 (t,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 7.29-7.37 (m, 5H)。

**步驟2：製備中間物1-苯甲基-5-碘-3,6-二氫-2H-吡啶-3-醇(34b)**

在氮氣氛圍下，在1 L三頸圓底燒瓶中，將1-苯甲基-5-碘-2,6-二氫吡啶-3-酮(34a)(15.3 g，理論值48.02 mmol)溶解於5/1 MeOH/THF混合物(0.16 M)中且冷卻至0°C。15分鐘之後，歷經10分鐘小份添加NaBH<sub>4</sub> (2.1 g，55.2 mmol)。10分鐘內完成反應。在環境溫度下，在減壓下移除溶劑，直至體積為約60 mL。混合物接著用DCM (500 mL)稀釋且用碎冰/水(100 mL)洗滌。水層用DCM (2×30 mL)吸收。合併之有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，蒸發至乾且獲得呈蒼白固體狀之粗1-苯甲基-5-碘-3,6-二氫-2H-吡啶-3-醇(34b)(15.4 g，預期15.1)且不經進一步純化即用於下一步驟中。

MS *m/z* ([M+H]<sup>+</sup>) 316.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) 2.36 (bs, 1H), 2.57 (dd, *J* = 12.0/2.4 Hz, 1H), 2.86 (dd, *J* = 12.0/2.4 Hz, 1H), 3.04 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 3.43 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 3.61 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.66 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.99-4.06 (m, 1H), 6.52-6.57 (m, 1H), 7.28-7.38 (m, 5H)。

**步驟3：製備中間物*N*-烯丙氧基-*N*-(1-苯甲基-5-碘-3,6-二氫-2H-吡啶-3-基)-2-硝基-苯磺醯胺(34c)**

使用實例33 (步驟4)中所述的程序，在藉由矽膠急驟層析(石油醚/Et<sub>2</sub>O 100/0至40/60)純化之後，將中間物1-苯甲基-5-碘-3,6-二氫-2H-吡啶-3-醇(34b)(15.4 g，理論48.02 mmol)轉化成*N*-烯丙氧基-*N*-(1-苯甲基-5-碘-3,6-二氫-2H-吡啶-3-基)-2-硝基-苯磺醯胺(34c)(39.0 g，預期26.7 g)，其被過量的未反應*N*-烯丙氧基-2-硝基-苯磺醯胺及經還原之DIAD污染。油性殘餘物被冷二異丙基醚覆蓋，部分地產生經還原之DIAD沈澱物。過濾白色固體之後，回收34 g且原樣用於下一步驟。

MS *m/z* ([M+H]<sup>+</sup>) 556.

**步驟4：製備中間物*N*-烯丙氧基-1-苯甲基-5-碘-3,6-二氫-2*H*-吡啶-3-胺(34d)**

在氮氣氛圍下，在PhSH (25.0 mL, 240.1 mmol)存在下，將K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50.0 g, 360.1 mmol)添加至*N*-烯丙氧基-*N*-(1-苯甲基-5-碘-3,6-二氫-2*H*-吡啶-3-基)-2-硝基-苯磺醯胺(34c)(理論48.02 mmol)於ACN (400 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌3小時之後，反應混合物在celite®上過濾且用DCM (3×150 mL)洗滌濾餅。濃縮濾液且將黃色粗漿液(60 g)傾注於庚烷(500 mL)中，產生經還原之DIAD沈澱物。過濾且蒸發之後，獲得黃色透明油狀物(51 g)。藉由矽膠急驟層析(石油醚/Et<sub>2</sub>O 100/0至40/60)進行第一次純化，隨後進行第二次純化(100% DCM，接著DCM/EtOAc 15/85)，濕磨之後，得到呈淡黃色固體狀的所要*N*-烯丙氧基-1-苯甲基-5-碘-3,6-二氫-2*H*-吡啶-3-胺(34d)(12.2 g, 68%，歷經4個步驟)。

MS *m/z* ([M+H]<sup>+</sup>) 371.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 2.48 (dd, *J* = 11.7/3.4 Hz, 1H), 2.96-3.08 (m, 2H), 3.34 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 3.57 (bs, 1H), 3.60 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.65 (d, *J* = 13.5 Hz, 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)。

**步驟5：製備中間物6-烯丙氧基-3-碘-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(34e)**

在惰性氛圍下，在配有加料漏斗及水冷凝器的2 L三頸圓底燒瓶中，將*N*-烯丙氧基-1-苯甲基-5-碘-3,6-二氫-2*H*-吡啶-3-胺(34d)(12.2 g, 32.96 mmol)在無水DCE (350 mL)中稀釋。在室溫下歷經5分鐘添加三光氣(12.7 g, 42.84 mmol)於DCE (150 mL)中之溶液且攪拌溶液直至淡黃色溶液變為白色懸浮液。反應混合物接著在55°C加熱20分

鐘。

接著逐滴添加無水NaI (49.2 g, 329.6 mmol)於無水丙酮(170 mL)中之溶液且黃色懸浮液變為褐色漿液，在65℃加熱25分鐘。歷經10分鐘小心地逐滴添加吡啶(66 mL, 823.9 mmol)。將反應物在65℃攪拌30分鐘。將反應物冷卻至0℃，用DCM (600 mL)稀釋，在celite®上過濾且在減壓下濃縮至乾燥。褐色殘餘物用DCM (600 mL)稀釋，在celite®上再次過濾且用0.2 M NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>水溶液(2×200 mL)及1 M Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液(2×200 mL)洗滌。有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，在減壓下濃縮。粗化合物(14.5 g)藉由矽膠急驟層析法(石油醚/乙醚100/0至40/60)純化，得到呈橙色油狀之6-烯丙氧基-3-碘-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(34e)(7.1 g, 23.2 mmol, 70%)。亦回收400 mg起始物質(34d)。

MS *m/z* ([M+H]<sup>+</sup>) 307.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 3.21 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.51-3.58 (m, 1H), 3.83-3.86 (m, 1H), 3.90 (dd, *J* = 18.0/2.2 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 18.0/1.4 Hz, 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)。

**步驟6：製備中間物6-烯丙氧基-3-咪唑-1-基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(34f)**

在惰性氛圍下，在2 mL密封管中，用無水DMF (650 μL)稀釋6-烯丙氧基-3-碘-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(34e)(10 mg, 0.033 mmol)。依次添加咪唑(5.6 mg, 0.082 mmol)、脯胺酸(1.5 mg, 0.013 mmol)及無水Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (21.3 mg, 0.065 mmol)且混合物用氬氣脫氣5分鐘。添加CuI (1.2 mg, 0.007 mmol)。藍色懸浮液在85℃加熱且快速變為綠色。1.5小時之後，LCMS顯示起始物質完全轉化。將混合物冷卻至室溫，用DCM (3 mL)稀釋且經0.20 μm PTFE過濾。將濾液傾注

於預裝填TMT清除劑的樹脂(500 mg)上且用DCM溶離。向溶液中添加RP18二氧化矽(200 mg)。在減壓下蒸發之後，固態藉由C-18逆相層析(H<sub>2</sub>O/ACN 95/5至50/50)純化，得到呈淡黃色油狀之所要6-烯丙氧基-3-咪唑-1-基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(34f)(3 mg, 0.012 mmol, 38%)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 247.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) 3.16 (d,  $J$  = 11.1 Hz, 1H), 3.58 (dd,  $J$  = 11.1/2.5 Hz, 1H), 4.06 (dd,  $J$  = 17.3/1.8 Hz, 1H), 4.12 (dd,  $J$  = 5.6/2.5 Hz, 1H), 4.27 (d,  $J$  = 17.3 Hz, 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)。

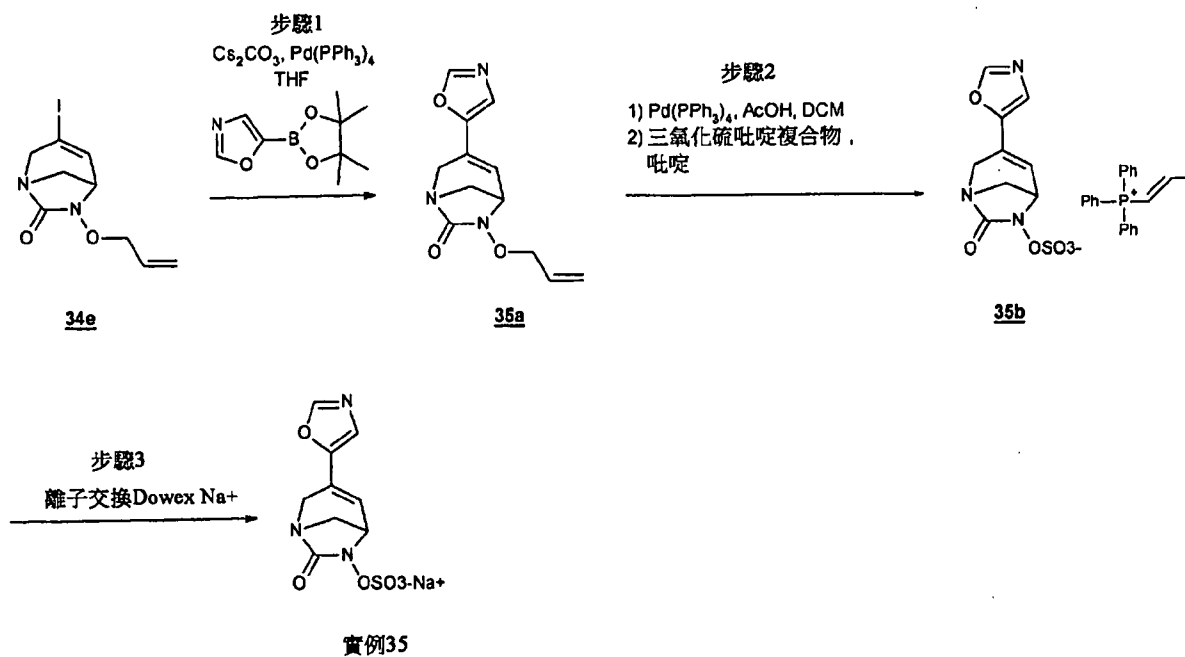
**步驟7：製備[3-咪唑-1-基-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例34)**

向化合物6-烯丙氧基-3-咪唑-1-基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(34f)(3 mg, 0.010 mmol)於含有冰AcOH (1.2  $\mu$ L, 0.023 mmol)之無水DCM (210  $\mu$ L)中的溶液中一次性添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (6 mg, 0.005 mmol)。在室溫下、在惰性氛圍下攪拌30分鐘之後，反應完成。向此溶液中添加無水吡啶(210  $\mu$ L)，隨後添加三氧化硫吡啶複合物(8.3 mg, 0.052 mmol)且所得懸浮液避光攪拌隔夜直至硫酸化完成。過濾反應混合物且在真空下濃縮，用DCM稀釋且過濾。將殘餘物溶解於ACN (500  $\mu$ L)中且施加於Dowex鈉型管柱(Dowex® 50WX8氫型，其用2 N NaOH水溶液儲存且用H<sub>2</sub>O洗滌直至中性pH)。將含有所需化合物之溶離份合併，冷凍且凍乾，得到呈白色固體狀之[3-咪唑-1-基-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例34)(1.5 mg, 0.005 mmol, 47%，歷經2個步驟)。

MS  $m/z$  ( $[M-H]^-$ ) 285.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) 3.46 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 3.67 (dd,  $J = 11.1/2.5$  Hz, 1H), 4.23 (d,  $J = 17.5$  Hz, 1H), 4.36 (dd,  $J = 17.5/1.9$  Hz, 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)。

**實例35：合成[3-(噁唑-5-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉**



**步驟1：製備中間物6-烯丙氧基-3-噁唑-5-基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(35a)**

在惰性氛圍下，在25 mL密封管中，用無水THF (9 mL)稀釋6-烯丙氧基-3-碘-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(34e)(250 mg, 0.817 mmol)。依次添加5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)噁唑(203 mg, 1.307 mmol)及無水 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (266 mg, 0.817 mmol)且混合物用氬氣脫氣5分鐘。添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (76 mg, 0.065 mmol)。黃色懸浮液在60°C加熱且快速變為橙色。5小時之後，LCMS顯示起始物質完全轉化。將混合物冷卻至室溫且經0.20  $\mu\text{m}$  PTFE過濾。將濾液傾注於預裝填TMT清除劑的樹脂(500 mg)上且用DCM溶離。向溶液中添加二氧



化矽(3 g)。在減壓下蒸發之後，固態藉由矽膠急驟層析法(DCM/丙酮100/0至70/30)純化，得到呈黃色固體狀之6-烯丙氧基-3-噁唑-5-基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(35a)(186 mg, 0.752 mmol, 92%)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 248.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 3.16 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 3.58 (dd,  $J = 11.1/2.5$  Hz, 1H), 4.06 (dd,  $J = 17.3/1.8$  Hz, 1H), 4.12 (dd,  $J = 5.6/2.5$  Hz, 1H), 4.27 (d,  $J = 17.3$  Hz, 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)。

**步驟2：製備中間物三苯基-(丙烯基)-磷[3-(噁唑-5-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(35b)**

使用實例1 (步驟6)中所述的程序，在藉由矽膠急驟層析(DCM/丙酮100/0至0/100)純化之後，將中間物6-烯丙氧基-3-噁唑-5-基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(35a)(186 mg, 0.752 mmol)轉化成三苯基-(丙烯基)-磷[3-(噁唑-5-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(35b)。

MS  $m/z$  ( $[M-H]^-$ ) 286.

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 303 (三苯基-丙烯基-磷)。

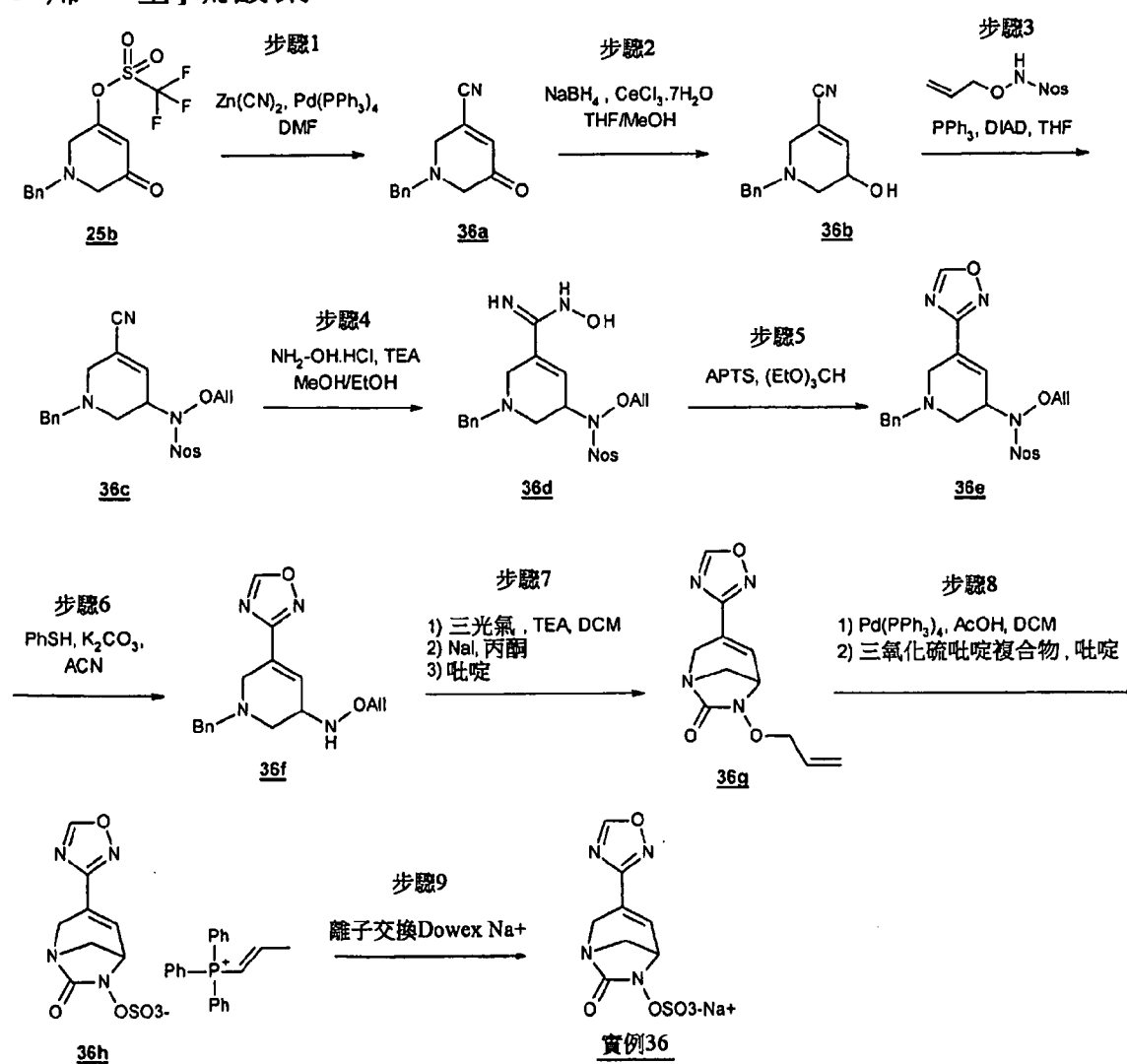
**步驟3：製備[3-(噁唑-5-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例35)**

使用實例1 (步驟7)中所述的程序，在離子交換(Dowex鈉型管柱)之後，在凍乾之後，將三苯基-(丙烯基)-磷[3-(噁唑-5-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(35b)轉化成呈白色固體狀之[3-(噁唑-5-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例35)(67 mg, 0.217 mmol, 29%，歷經3個步驟)。

MS  $m/z$  ( $[M-H]^-$ ) 286.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) 3.35 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 3.58-3.62 (m, 1H), 3.98 (dd,  $J = 17.8/1.5$  Hz, 1H), 4.11 (dd,  $J = 17.8/2.0$  Hz, 1H), 4.40 (dd,  $J = 5.2/2.5$  Hz, 1H), 6.71-6.74 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 8.02 (s, 1H)。

**實例36：合成[3-(1,2,4-噁二唑-3-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉**



**步驟1：製備中間物1-苯甲基-5-側氧基-2,6-二氫吡啶-3-甲腈(36a)**

在惰性氛圍下，在50 mL密封圓底燒瓶中，將(1-苯甲基-5-側氧基-2,6-二氫吡啶-3-基)三氟甲烷磺酸鹽(25b)(1.6 g, 4.772 mmol)在無水DMF (23.9 mL)中稀釋。反應混合物用氫氣脫氣5分鐘且添加氰化鋅

(0.672 mg, 5.726 mmol), 隨後添加  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  (276 mg, 0.239 mmol)。黃色懸浮液在  $60^\circ\text{C}$  加熱 2 小時。將褐色混合物冷卻至室溫且經 celite® 墊過濾且用 DCM 洗滌。在減壓下蒸發濾液之後, 粗物質藉由矽膠急驟層析法(環己烷/EtOAc 100/0 至 60/40)純化, 得到呈黃色膠狀之 1-苯甲基-5-側氧基-2,6-二氫吡啶-3-甲腈(36a)(487.1 mg, 2.295 mmol, 48%)。

MS  $m/z$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 213.

MS  $m/z$  ( $[\text{M}-\text{H}]^-$ ) 211.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 3.27 (bs, 2H), 3.39-3.42 (m, 2H), 3.71 (bs, 2H), 6.60 (t,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.26-7.36 (m, 5H)。

#### 步驟2：製備中間物1-苯甲基-3-羥基-3,6-二氫-2H-吡啶-5-甲腈(36b)

在  $0^\circ\text{C}$ , 將 1-苯甲基-5-側氧基-2,6-二氫吡啶-3-甲腈(36a)(0.487 g, 2.294 mmol)與七水合  $\text{CeCl}_3$  (0.940 g, 2.524 mmol)一起溶解於 THF/MeOH 混合物(2/1, 22.9 mL)中。小份添加  $\text{NaBH}_4$  (0.095 g, 2.524 mmol)且反應混合物在  $0^\circ\text{C}$  攪拌 15 分鐘。真空濃縮反應混合物, 以移除過量的 MeOH, 接著用 EtOAc 稀釋且用鹽水洗滌。有機層經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥, 過濾且濃縮。中間物 1-苯甲基-3-羥基-3,6-二氫-2H-吡啶-5-甲腈(36b)不經進一步純化即用於下一步驟中。

MS  $m/z$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 215, ( $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ ) 197.

#### 步驟3：製備中間物N-烯丙氧基-N-(1-苯甲基-5-氰基-3,6-二氫-2H-吡啶-3-基)-2-硝基-苯磺醯胺(36c)

在室溫下, 在氮氣氛圍下, 在 N-烯丙氧基-2-硝基-苯磺醯胺(652 mg, 2.523 mmol)及  $\text{PPh}_3$  (722 mg, 2.753 mmol)存在下, 將 DIAD (0.542 mL, 2.753 mmol)逐滴添加至 1-苯甲基-3-羥基-3,6-二氫-2H-吡啶-5-甲腈(36b)(2.294 mmol)溶解於無水 THF (22.9 mL)中之溶液中。攪拌 3 小時之後, 反應混合物在真空下濃縮且藉由矽膠急驟層析法(環

己烷/EtOAc 100/0至50/50)純化，得到呈透明黃色膠狀之*N*-烯丙氧基-*N*-(1-苯甲基-5-氰基-3,6-二氫-2*H*-吡啶-3-基)-2-硝基-苯磺醯胺(36c)，其被過量的未反應*N*-烯丙氧基-2-硝基-苯磺醯胺污染，其原樣用於下一步驟中。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 455.

**步驟4：製備中間物3-[烯丙氧基-(2-硝基苯基)磺醯基-胺基]-1-苯甲基-*N*-羥基-3,6-二氫-2*H*-吡啶-5-甲脒(36d)**

*N*-烯丙氧基-*N*-(1-苯甲基-5-氰基-3,6-二氫-2*H*-吡啶-3-基)-2-硝基-苯磺醯胺(36c)(1.73 mmol)、 $NH_2OH \cdot HCl$  (162 mg, 2.33 mmol)及TEA (1.30 mL, 9.33 mmol)於MeOH (3.9 mL)及EtOH (3.9 mL)中之溶液在室溫下攪拌18小時。反應混合物在真空下濃縮，用DCM稀釋且用 $H_2O$ 洗滌。有機層經 $Na_2SO_4$ 乾燥，過濾，濃縮且藉由矽膠急驟層析法(環己烷/EtOAc 90/10至0/90)純化，得到呈淡黃色泡沫狀之3-[烯丙氧基-(2-硝基苯基)磺醯基-胺基]-1-苯甲基-*N*-羥基-3,6-二氫-2*H*-吡啶-5-甲脒(36d)(415 mg, 0.851 mmol, 49%，歷經3個步驟)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 488.

$^1H$  NMR (300 MHz, MeOD):  $\delta$  (ppm) 2.36-2.64 (m, 2H), 3.00-3.12 (m, 1H), 3.24-3.50 (m, 2H), 3.66 (d,  $J = 12.9$  Hz, 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)。

**步驟5：製備中間物*N*-烯丙氧基-*N*-[1-苯甲基-5-(1,2,4-噁二唑-3-基)-3,6-二氫-2*H*-吡啶-3-基]-2-硝基-苯磺醯胺(36e)**

將3-[烯丙氧基-(2-硝基苯基)磺醯基-胺基]-1-苯甲基-*N*-羥基-3,6-二氫-2*H*-吡啶-5-甲脒(36d)(396 mg, 0.812 mmol)與單水合對甲苯磺酸 (15.5 mg, 0.081 mmol)溶解於原甲酸三乙酯(4.05 mL, 24.4 mmol)中。反應混合物在50°C攪拌2小時，接著在真空下濃縮。殘餘物藉由

矽膠急驟層析法(環己烷/EtOAc 100/0至50/50)純化，得到呈無色膠狀之*N*-烯丙氧基-*N*-[1-苯甲基-5-(1,2,4-噁二唑-3-基)-3,6-二氫-2*H*-吡啶-3-基]-2-硝基-苯磺醯胺(36e)(294 mg, 0.591 mmol, 73%)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 498.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, MeOD):  $\delta$  (ppm) 2.55-2.90 (m, 2H), 3.25-3.38 (m, 1H), 3.47-3.65 (m, 2H), 3.77 (d,  $J = 12.8$  Hz, 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)。

步驟6：製備中間物*N*-烯丙氧基-1-苯甲基-5-(1,2,4-噁二唑-3-基)-3,6-二氫-2*H*-吡啶-3-胺(36f)

在氮氣氛圍下，在PhSH (303  $\mu\text{L}$ , 2.95 mmol)存在下，將 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (612 mg, 4.43 mmol)添加至*N*-烯丙氧基-*N*-[1-苯甲基-5-(1,2,4-噁二唑-3-基)-3,6-二氫-2*H*-吡啶-3-基]-2-硝基-苯磺醯胺(36e)(294 mg, 0.591 mmol)於無水ACN (8.9 mL)之溶液中。在室溫下攪拌4小時之後，過濾反應混合物且用DCM洗滌濾餅。濃縮濾液且粗殘餘物藉由矽膠急驟層析(環己烷/乙酸乙酯100/0至20/80)純化，得到呈黃色膠狀之*N*-烯丙氧基-1-苯甲基-5-(1,2,4-噁二唑-3-基)-3,6-二氫-2*H*-吡啶-3-胺(36f)(157 mg, 0.503 mmol, 85%)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 313.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, MeOD):  $\delta$  (ppm) 2.73 (dd,  $J = 11.6/4.4$  Hz, 1H), 2.83 (dd,  $J = 11.6/5.3$  Hz, 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,  $J = 3.8/1.9$  Hz, 1H), 7.28-7.45 (m, 5H), 9.15 (s, 1H)。

步驟7：製備中間物6-烯丙氧基-3-(1,2,4-噁二唑-3-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(36g)

在惰性氛圍下，在20 mL微波管中，將*N*-烯丙氧基-1-苯甲基-5-

(1,2,4-噁二唑-3-基)-3,6-二氫-2*H*-吡啶-3-胺(36f)(152 mg, 0.485 mmol)在無水DCE (9.7 mL)中稀釋。添加三光氣(187 mg, 0.631 mmol)且攪拌溶液直至淡黃色溶液變為白色懸浮液。接著在55°C加熱混合物20分鐘，直至藉由LCMS觀測到四級苯甲銨幾乎完全形成(MS  $m/z$   $[M]^+$  339)。

接著添加無水NaI (726 mg, 4.85 mmol)於無水丙酮(2.4 mL)中之溶液。黃色懸浮液變為褐色漿液，在55°C加熱25分鐘。

歷經5分鐘小心地逐滴添加吡啶(980  $\mu$ L, 12.13 mmol)。在65°C攪拌反應物4小時。過濾反應物，在減壓下濃縮至乾且直接藉由矽膠急驟層析法(環己烷/EtOAc 100/0至30/70)純化，得到呈褐色膠狀之6-烯丙氧基-3-(1,2,4-噁二唑-3-基)-1,6-二氫雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(36g)(78.7 mg, 0.317 mmol, 65%)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 249, ( $[2M+H]^+$ ) 497.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 3.17 (d,  $J = 10.9$  Hz, 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)。

**步驟8：製備三苯基-(丙烯基)-磷[3-(1,2,4-噁二唑-3-基)-7-側氧基-1,6-二氫雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(36h)**

使用實例1 (步驟6)中所述的程序，在藉由矽膠急驟層析(DCM/丙酮100/0至0/100)純化之後，將中間物6-烯丙氧基-3-(1,2,4-噁二唑-3-基)-1,6-二氫雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(36g)(79 mg, 0.317 mmol)轉化成三苯基-(丙烯基)-磷[3-(1,2,4-噁二唑-3-基)-7-側氧基-1,6-二氫雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(36h)。

MS  $m/z$  ( $[M-H]^-$ ) 287.

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 303 (三苯基-丙烯基-磷)。

**步驟9：製備[3-(1,2,4-噁二唑-3-基)-7-側氧基-1,6-二氫雜雙環[3.2.1]辛**

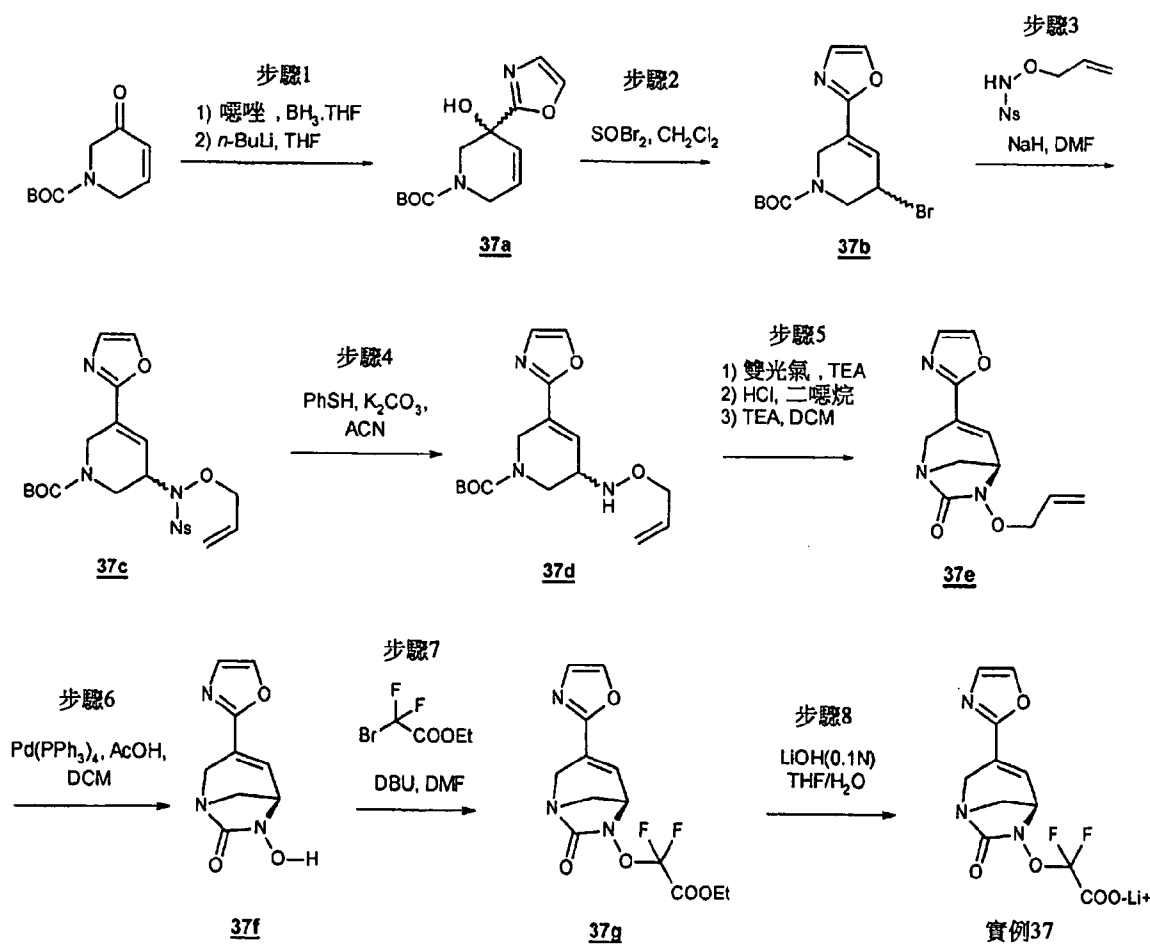
### -3-烯-6-基]硫酸鈉(實例36)

使用實例1 (步驟7)中所述的程序，在離子交換(Dowex鈉型管柱)之後，在凍乾、隨後進行C-18逆相層析(H<sub>2</sub>O/ACN 95/5至80/20)之後，將三苯基-(丙烯基)-磷[3-(1,2,4-噁二唑-3-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(36h)轉化成呈白色固體狀之[3-(1,2,4-噁二唑-3-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例36)(31 mg, 0.100 mmol, 32%，歷經3個步驟)。

MS  $m/z$  ([M-H]<sup>-</sup>) 287.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  (ppm) 3.45 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 1H), 3.67-3.73 (m, 1H), 4.18 (dd,  $J$  = 17.8/1.2 Hz, 1H), 4.29 (dd,  $J$  = 17.9/2.1 Hz, 1H), 4.55 (dd,  $J$  = 5.3/2.7 Hz, 1H), 7.35-7.39 (m, 1H), 9.14 (s, 1H)。

實例37：合成二氟-(3-噁唑-3-基-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基氧基]-乙酸鋰



**步驟1：製備中間物3-羥基-3-噁唑-2-基-2,6-二氫吡啶-1-甲酸第三丁酯 (37a)**

在室溫下，在氬氣氛圍下，向1.0 M硼烷四氫呋喃複合溶液於THF (2 mL, 2.0 mmol)中的溶液中逐滴添加噁唑(0.133 mL, 2.0 mmol)。混合物在室溫下攪拌1小時，接著冷卻至-78℃。逐滴添加正丁基鋰於己烷中之1.6 M溶液(1.33 mL, 2.13 mmol)且混合物在此溫度下維持30分鐘。逐滴添加1-甲基-2,6-二氫吡啶-3-酮(200 mg, 1.01 mmol)於無水THF (0.7 mL)中的溶液。混合物在-78℃攪拌2小時。添加含有5% AcOH的EtOH (2.6 mL)且混合物在室溫下攪拌5小時。添加水。用EtOAc萃取水層。合併之有機層用NaHCO<sub>3</sub>飽和溶液洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析法(石油醚/丙酮：100/0至80/20)純化，得到3-羥基-3-噁唑-2-基-2,6-二氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(37a)(68 mg, 0.26 mmol, 25%)。

MS *m/z* ([M+H]<sup>+</sup>) 267.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (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)。

**步驟2：製備中間物3-溴-5-噁唑-2-基-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸第三丁酯(37b)**

在0℃，將亞硫醯溴(32  $\mu$ L, 0.41 mmol)逐滴添加至TEA (58  $\mu$ L, 0.41 mmol)及3-羥基-3-噁唑-2-基-2,6-二氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(37a)(100 mg, 0.38 mmol)於無水DCM (1.38 mL)中之溶液中。在0℃攪拌混合物50分鐘，接著傾注於冰與H<sub>2</sub>O之混合物中。分離各層。用DCM萃取水層。合併之有機層用鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且真空濃縮，得到呈褐色油狀之3-溴-5-噁唑-2-基-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸第三丁酯(37b)(124 mg, 0.38 mmol, 99%)，其不經進一步純化即使用。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (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)。

**步驟3：製備中間物3-[烯丙氧基-(2-硝基苯基)磺醯基-胺基]-5-噁唑-2-基-3,6-二氫-2*H*-吡啶-1-甲酸第三丁酯(37c)**

在氮氣氛圍下，在0℃，向含60% NaH之油狀物(97 mg，2.42 mmol)於無水DMF (4 mL)中之懸浮液中逐份添加*N*-烯丙氧基-2-硝基-苯磺醯胺(624 mg，2.42 mmol)。混合物在0℃攪拌15分鐘，接著逐滴添加3-溴-5-噁唑-2-基-3,6-二氫-2*H*-吡啶-1-甲酸第三丁酯(37b)(692 mg，2.10 mmol)於無水DMF (2 mL)中的溶液。在0℃攪拌混合物90分鐘，接著添加H<sub>2</sub>O。用EtOAc萃取混合物兩次。有機層用鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析法(石油醚/丙酮：100/0至80/20)純化，得到呈固體狀之3-[烯丙氧基-(2-硝基苯基)磺醯基-胺基]-5-噁唑-2-基-3,6-二氫-2*H*-吡啶-1-甲酸第三丁酯(37c)(513 mg，1.01 mmol，48%)。

MS *m/z* ([M+H]<sup>+</sup>) 507.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (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/ 1.3 Hz, 1H), 7.75 (td, *J* = 7.7/ 1.4 Hz, 1H), 7.82 (td, *J* = 7.7/ 1.5 Hz, 1H), 8.16 (dd, *J* = 7.9/ 1.4 Hz, 1H)。

**步驟4：製備中間物3-(烯丙氧基胺基)-5-噁唑-2-基-3,6-二氫-2*H*-吡啶-1-甲酸第三丁酯(37d)**

將3-[烯丙氧基-(2-硝基苯基)磺醯基-胺基]-5-噁唑-2-基-3,6-二氫-2*H*-吡啶-1-甲酸第三丁酯(37c)(512 mg，1.01 mmol)溶解於ACN (6.3 mL)中且添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (978 mg，7.08 mmol)及硫酚(415  $\mu$ L，4.04 mmol)。在室溫下攪拌混合物5小時且混合物用DCM稀釋且在矽膠墊

上過濾以消除過量的硫酚。接著用(9/1) DCM/MeOH洗滌矽膠墊且真空濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠急驟層析法(DCM/丙酮：100/0至90/10)純化，得到3-(烯丙氧基胺基)-5-噁唑-2-基-3,6-二氫-2*H*-吡啶-1-甲酸第三丁酯(37d)(263 mg, 0.82 mmol, 81%)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 322.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (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)。

**步驟5：製備中間物6-烯丙氧基-3-噁唑-2-基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(37e)**

在0°C，在氬氣下，向化合物3-(烯丙氧基胺基)-5-噁唑-2-基-3,6-二氫-2*H*-吡啶-1-甲酸第三丁酯(37d)(257 mg, 0.80 mmol)於無水DCM (4 mL)中之溶液中添加TEA (223  $\mu\text{L}$ , 1.60 mmol)及雙光氣(125.5  $\mu\text{L}$ , 1.04 mmol)。混合物在0°C攪拌1小時，用DCM稀釋且用鹽水洗滌。有機層經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥且真空濃縮。將殘餘物溶解於無水二噁烷(1 mL)中且逐滴添加至4 M HCl於二噁烷中之溶液(8 mL)中。在室溫下攪拌混合物1小時且真空濃縮。將殘餘物溶解於在0°C冷卻之無水二氯甲烷(8 mL)中且添加三乙胺(446  $\mu\text{L}$ , 3.20 mmol)。混合物在室溫下攪拌1小時，接著用鹽水洗滌。有機層經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析法(DCM/丙酮：100/0至80/20)純化，得到6-烯丙氧基-3-噁唑-2-基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(37e)(155 mg, 0.63 mmol, 78%)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 248.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 3.14 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 3.54-3.59 (m, 1H), 4.05-4.12 (m, 2H), 4.36 (dd,  $J = 18.2/ 1.1$  Hz, 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)。

**步驟6：製備中間物3-噁唑-2-基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(37f)**

在室溫下，向6-烯丙氧基-3-噁唑-2-基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(37e)(160 mg, 0.65 mmol)及冰AcOH (59.5  $\mu$ L, 1.04 mmol)於無水DCM (6.5 mL)中的溶液中一次性添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (374 mg, 0.32 mmol)。攪拌30分鐘之後，在氮氣流動下濃縮混合物。殘餘物藉由矽膠層析(DCM/丙酮：100/0至50/50)純化，得到3-噁唑-2-基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(37f)(122 mg, 0.59 mmol, 91%)。

MS  $m/z$  ([M+H]<sup>+</sup>) 208.

**步驟7：製備中間物2,2-二氟-2-[(3-噁唑-2-基-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧基]-乙酸乙酯(37g)**

在-20℃，將3-噁唑-2-基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(37f)(122 mg, 0.59 mmol)與DBU (97  $\mu$ L, 0.65 mmol)及2-溴-2,2-二氟-乙酸乙酯(340  $\mu$ L, 2.65 mmol)溶解於DMF (6.5 mL)中。在-20℃攪拌反應物1小時15分鐘。添加H<sub>2</sub>O且用EtOAc萃取混合物兩次。有機層經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且真空濃縮。粗物質藉由矽膠急驟層析法(石油醚/丙酮100/0至70/30)純化，得到2,2-二氟-2-[(3-噁唑-2-基-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧基]-乙酸乙酯(37g)(121 mg, 0.37 mmol, 63.5%)。

MS  $m/z$  ([M+H]<sup>+</sup>) 330.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) 1.37 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 3.23 (d,  $J$  = 11.2 Hz, 1H), 3.67-3.70 (m, 1H), 4.17 (dd,  $J$  = 18.0/ 2.1 Hz, 1H), 4.28 (dd,  $J$  = 5.3/ 2.5 Hz, 1H), 4.33-4.41 (m, 2H), 4.45 (dd,  $J$  = 18.0/ 1.4 Hz, 1H), 7.08-7.11 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.62 (s, 1H)。

**步驟8：製備2,2-二氟-2-[(3-噁唑-2-基-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧基]-乙酸鋰(實例37)**

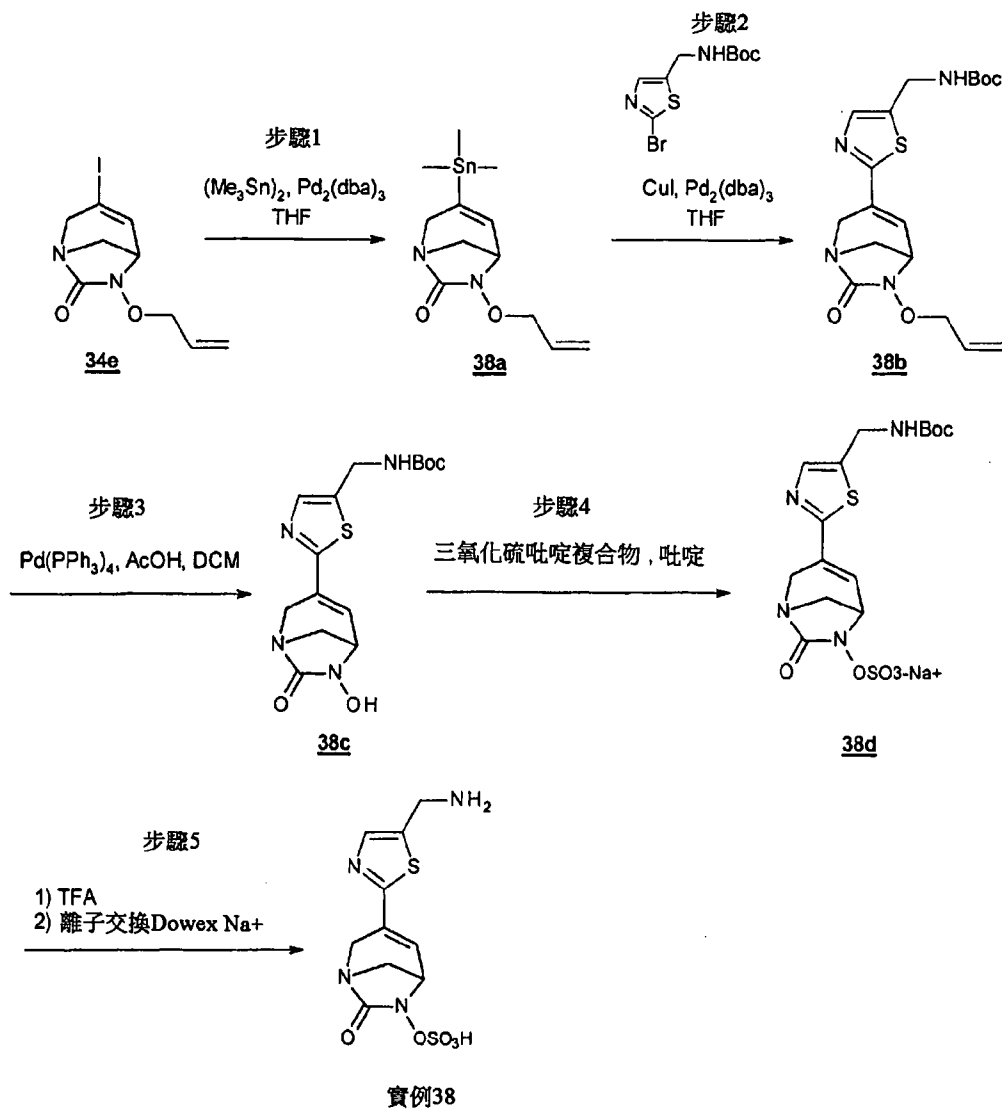
在0℃，將2,2-二氟-2-[(3-噁唑-2-基-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧基]-乙酸乙酯(37g)(10 mg, 0.03 mmol)溶解於THF (0.25 mL)及H<sub>2</sub>O (2 μL)中。接著逐滴添加0.1 N LiOH溶液(320 μL, 0.73 mmol)。在0℃攪拌混合物2小時。添加H<sub>2</sub>O (0.5 mL)且用EtOAc洗滌水層。將所得水層冷凍且凍乾，得到呈白色固體狀之2,2-二氟-2-[(3-噁唑-2-基-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧基]-乙酸鋰(實例37)(8 mg, 0.03 mmol, 86%)。

MS *m/z* ([M+H]<sup>+</sup>) 302.

MS *m/z* ([M-H]<sup>-</sup>) 300.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ (ppm) 3.44 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.67-3.71 (m, 1H), 4.21 (dd, *J* = 17.8/ 1.5 Hz, 2H), 4.28 (dd, *J* = 17.8/ 2.1 Hz, 1H), 4.48 (dd, *J* = 5.4/ 2.7 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.83 (s, 1H)。

**實例38：合成[3-[5-(胺基甲基)噁唑-2-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸氫鹽**



### 步 驟 1：製備中間物 6-烯丙氧基-3-三甲基錫烷基-1,6-二氮雜-雙環 [3.2.1]辛-3-烯-7-酮(38a)

在惰性氛圍下，在密封管中，將 6-烯丙氧基-3-碘-1,6-二氮雜雙環 [3.2.1]辛-3-烯-7-酮(34e)(250 mg，0.817 mmol)及六甲基二錫(340 μL，1.633 mmol)溶解於無水 THF (8.2 mL)中。使氫氣鼓泡通過溶液 10 分鐘且添加參(二苯亞甲基丙酮)二鉀(0)(112 mg，0.123 mmol)。在微波下、在 80℃ 加熱混合物 45 分鐘。反應混合物經由 0.20 μm 膜過濾且在減壓下濃縮，得到粗物質，藉由矽膠急驟層析法(庚烷/丙酮 95/5 至 90/10)純化，得到 6-烯丙氧基-3-三甲基錫烷基-1,6-二氮雜雙環 [3.2.1]辛-3-烯-7-酮(41a)(144 mg，0.420 mmol，51%)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 341/343/345.

**步驟2：製備中間物[2-(6-烯丙氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)-噻唑-5-基甲基]-胺基甲酸第三丁酯(38b)**

將6-烯丙氧基-3-三甲基錫烷基-1,6-二氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(38a)(0.095 g, 0.28 mmol)與(2-溴-噻唑-5-基甲基)-胺基甲酸第三丁酯(97 mg, 0.33 mmol)一起溶解於THF (6 mL)中且溶液在氬氣下脫氣15分鐘。添加參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(0.038 g, 0.04 mmol)及無水CuI (0.008 g, 0.04 mmol)。混合物在微波下、在100°C加熱1小時。反應物經PTFE過濾且在氬氣流動下蒸發濾液。粗產物在矽膠上純化(庚烷/丙酮：100/0至60/40)，得到[2-(6-烯丙氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)-噻唑-5-基甲基]-胺基甲酸第三丁酯(1b)(43 mg, 0.11 mmol, 40%)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 393

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.45 (s, 9H), 3.13 (d,  $J$  = 10.8 Hz, 1H), 3.54 (dd,  $J$  = 1.6/ 10.8 Hz, 1H), 4.04 (dd,  $J$  = 2.6/ 5.2 Hz, 1H), 4.14 (dd,  $J$  = 2.0/ 18.0 Hz, 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)。

**步驟3：製備中間物2-(6-羥基-7-側氧基-1,6-二氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)-噻唑-5-基甲基]-胺基甲酸第三丁酯(38c)**

在惰性氛圍下，向[2-(6-烯丙氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)-噻唑-5-基甲基]-胺基甲酸第三丁酯(38b)(52 mg, 0.132 mmol)於無水DCM (3 mL)中的溶液中依次添加AcOH (0.015 mL, 0.264 mmol)及Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.076 g, 0.066 mmol)。在室溫下攪拌20分鐘之後，真空濃縮混合物。殘餘物藉由矽膠急驟層析法(DCM/丙酮 80/20至0/100)純化，得到2-(6-羥基-7-側氧基-1,6-二氮雜-雙環

[3.2.1]辛-3-烯-3-基)-噻唑-5-基甲基]-胺基甲酸第三丁酯(38c)(25 mg, 0.07 mmol, 54%)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 353.

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.44 (s, 9H), 3.12 (d,  $J$  = 10.8 Hz, 1H), 3.55 (dd,  $J$  = 1.7/ 10.9 Hz, 1H), 4.04 (dd,  $J$  = 5.2/ 2.7 Hz, 1H), 4.10 (dd,  $J$  = 17.9/ 2.1 Hz, 1H), 4.32 (dd,  $J$  = 18.0/ 1.2 Hz, 1H), 4.40 (m, 2H), 5.25 (bs, 1H), 6.96 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H)。

步驟4：製備中間物鈉[2-(7-側氧基-6-磺醯氧基-1,6-二氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)-噻唑-5-基甲基]-胺基甲酸第三丁酯(38d)

在惰性氛圍下，向2-(6-羥基-7-側氧基-1,6-二氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)-噻唑-5-基甲基]-胺基甲酸第三丁酯(38c)(25 mg, 0.07 mmol)於無水吡啶(1 mL)中的溶液中添加三氧化硫吡啶複合物(0.046 g, 0.287 mmol)。攪拌16小時之後，真空濃縮異質混合物。將DCM添加至殘餘物中且過濾固體。粗殘餘物藉由矽膠急驟層析(DCM/MeOH : 100/0至80/20)純化，得到0.04 g固體，將其施加於Dowex鈉型管柱(Dowex® 50WX8氫型，其用2 N NaOH水溶液儲存且用水洗滌直至中性pH)。將含有所需化合物之溶離份合併，冷凍且凍乾，得到[2-(7-側氧基-6-磺醯氧基-1,6-二氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)-噻唑-5-基甲基]-胺基甲酸第三丁酯(38d)(17 mg, 0.04 mmol, 53%)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 433.

步驟5：製備[3-[5-(胺基甲基)噻唑-2-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸氫鹽(實例38)

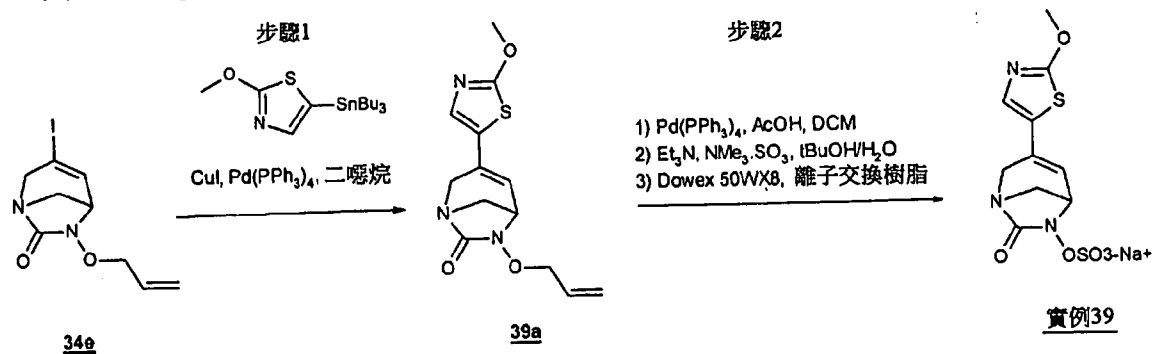
在惰性氛圍下，在0°C，將[2-(7-側氧基-6-磺醯氧基-1,6-二氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)-噻唑-5-基甲基]-胺基甲酸第三丁酯(38d)(17 mg, 0.037 mmol)溶解於TFA (0.3 mL, 3.92 mmol)中。在室溫下攪拌

10分鐘之後，真空濃縮混合物。固體於ACN中濕磨20分鐘。過濾白色固體且用ACN洗滌。固體用water MilliQ®濕磨且凍乾，得到[3-[5-(胺基甲基)噻唑-2-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸氫鹽(實例1)(11.4 g, 0.034 mmol, 95%)。

MS  $m/z$  ( $[M-H]^+$ ) 331

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

**實例39：合成[3-(2-甲氧基噻唑-5-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉**



**步驟1：製備中間物6-烯丙氧基-3-(2-甲氧基噻唑-5-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(39a)**

在Wheaton小瓶中，將6-烯丙氧基-3-碘-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(34e)(500 mg, 1.63 mmol)、2-甲氧基-5-(三丁基錫烷基)噻唑(725 mg, 2.45 mmol)、CuI (325 mg, 1.63 mmol)溶解於無水二噁烷(12.5 mL)中。溶液在氬氣下脫氣5分鐘且添加 $Pd(PPh_3)_4$  (188 mg, 0.163 mmol)。在70℃攪拌反應物隔夜。在減壓下濃縮反應混合物，得到粗物質，藉由矽膠急驟層析法(庚烷/丙酮50/50)純化，得到6-烯丙氧基-3-(2-甲氧基噻唑-5-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮



(39a)(240 mg, 0.818 mmol, 50%)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 294.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 3.14 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H), 3.47-3.57 (m, 1H), 3.95-4.03 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.22 (dd,  $J = 17.3/1.1$  Hz, 1H), 4.37-4.49 (m, 2H), 5.25-5.43 (m, 2H), 5.98-6.08 (m, 1H), 6.28 (dd,  $J = 5.4/1.6$  Hz, 1H), 6.92 (s, 1H)。

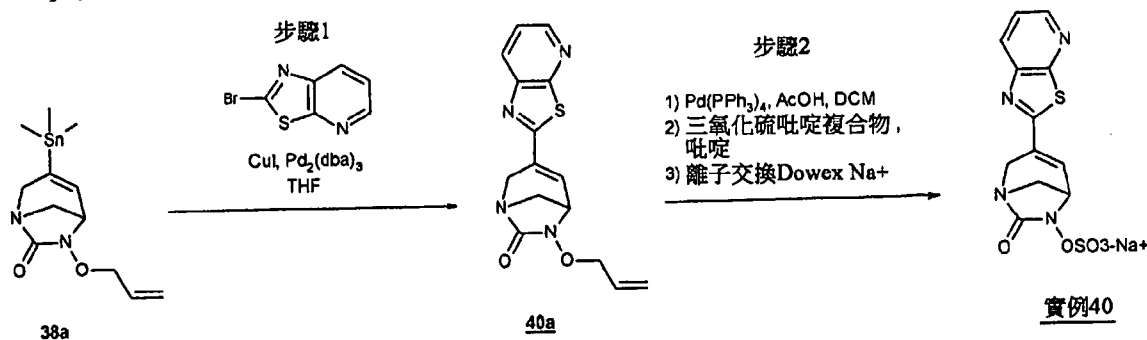
**步驟2：製備[3-(2-甲氧基噻唑-5-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例39)**

在氮氣氛圍下，向6-烯丙氧基-3-(2-甲氧基噻唑-5-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(39a)(240 mg, 0.818 mmol)於無水DCM (12 mL)中的溶液中依次添加AcOH (94  $\mu\text{L}$ , 0.818 mmol)及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (476 mg, 0.082 mmol)。混合物在室溫下攪拌2小時，接著真空濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析法(DCM/丙酮：75/25至50/50)純化，得到預期中間物與氧化三苯基膦之混合物。將混合物溶解於 $t\text{-BuOH}$  (2.6 mL)與 $\text{H}_2\text{O}$  (2.6 mL)之混合物中。添加TEA (28.4  $\mu\text{L}$ , 0.204 mmol)及三氧化硫三甲胺複合物(136 mg, 0.982 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜，接著真空濃縮。過濾反應混合物。濃縮濾液且藉由製備性TLC (DCM/丙酮：50/50)純化殘餘物。將含有預期中間物之溶離份合併且真空濃縮。將殘餘物溶解於 $\text{H}_2\text{O}$  (1 mL)中且在離子交換(Dowex鈉型管柱)之後轉化成[3-(2-甲氧基噻唑-5-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例39)(10 mg, 0.028 mmol, 3.4%)。

MS  $m/z$  ( $[M-H]^-$ ) 332.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) 3.35 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 3.59 (dd,  $J = 11.2/2.3$  Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.08 (d,  $J = 17.4$  Hz, 1H), 4.17 (dd,  $J = 17.4/1.8$  Hz, 1H), 4.34 (dd,  $J = 5.4/2.7$  Hz, 1H), 6.36 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 7.00 (s, 1H)。

實例40：合成(7-側氧基-3-噻唑并[5,4-*b*]吡啶-2-基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸鈉



步驟1：製備中間物6-烯丙氧基-3-噻唑并[5,4-*b*]吡啶-2-基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(40a)

在惰性氛圍下，在密封管中，將6-烯丙氧基-3-三甲基錫烷基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(38a)(144 mg, 0.420 mmol)及2-溴噻唑并[5,4-*b*]吡啶(108 mg, 0.504 mmol)溶解於無水THF (4.2 mL)中。使氫氣鼓泡通過溶液10分鐘，接著添加碘化銅(12 mg, 0.063 mmol)及參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(58 mg, 0.63 mmol)。在微波下、在80℃加熱混合物60分鐘。反應混合物經由0.20 μm膜過濾且在減壓下濃縮，得到粗物質，藉由矽膠急驟層析法(庚烷/丙酮90/10至50/50)純化，得到6-烯丙氧基-3-噻唑并[5,4-*b*]吡啶-2-基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(40a)(20 mg, 0.064 mmol, 15%)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 315.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 3.17 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 3.60 (dd,  $J = 10.8/2.1$  Hz, 1H), 4.13 (dd,  $J = 5.4/2.7$  Hz, 1H), 4.26 (dd,  $J = 18.0/2.1$  Hz, 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,  $J = 8.1/4.5$  Hz, 1H), 8.18 (dd,  $J = 8.1/1.5$  Hz, 1H), 8.55 (dd,  $J = 4.5/1.5$  Hz, 1H)。

步驟2：製備(7-側氧基-3-噻唑并[5,4-*b*]吡啶-2-基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸鈉(實例40)

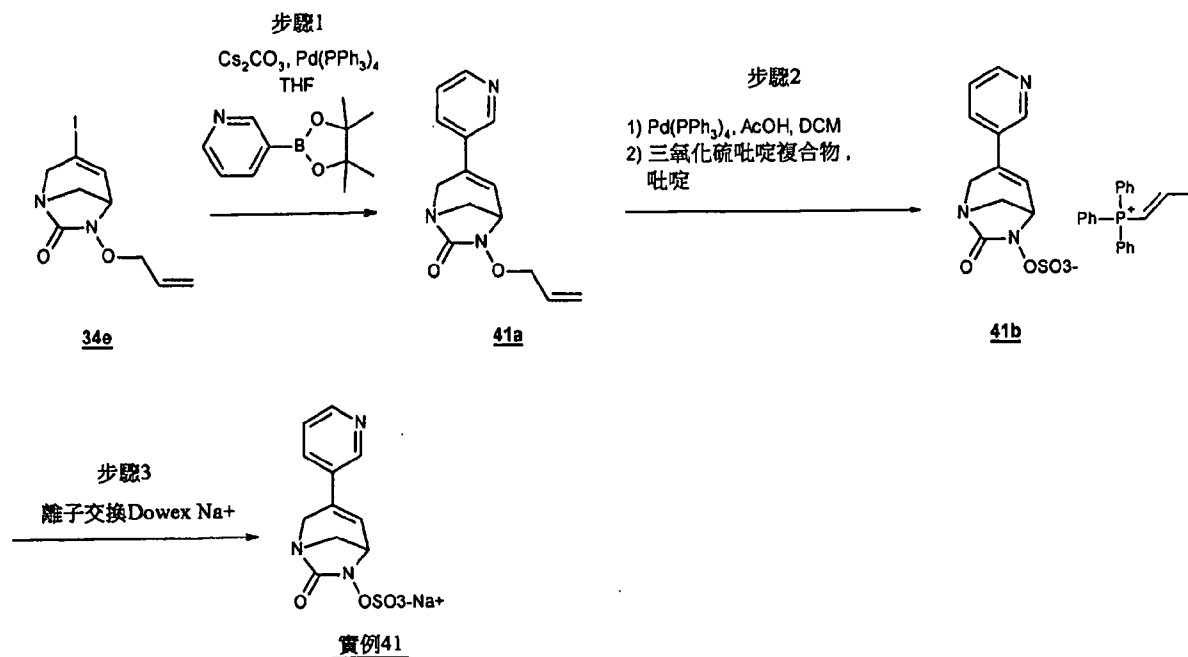
在惰性氛圍下，向6-烯丙氧基-3-噻唑并[5,4-*b*]吡啶-2-基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(40a)(50 mg, 0.159 mmol)與冰AcOH (20  $\mu$ L, 0.318 mmol)於無水DCM (1.6 mL)中的溶液中一次性添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (92 mg, 0.080 mmol)。在室溫下攪拌30分鐘之後，反應完成。向此溶液中添加無水吡啶(1.6 mL)，隨後添加三氧化硫吡啶複合物(127 mg, 0.795 mmol)且所得懸浮液在40°C避光攪拌隔夜。反應混合物在真空下濃縮，用DCM稀釋且過濾。在真空下濃縮濾液且接著藉由矽膠急驟層析法(DCM/丙酮：100/0至0/100)純化。將含有預期中間物之溶離份合併且真空濃縮。將殘餘物溶解於ACN/水混合物中且施加於Dowex鈉型管柱(Dowex® 50WX8氫型，其用2 N NaOH水溶液儲存且用水洗滌直至中性pH)。將含有所需化合物之溶離份合併，冷凍且凍乾，得到呈淡黃色固體狀之(7-側氧基-3-噻唑并[5,4-*b*]吡啶-2-基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸鈉(實例40)(23 mg, 0.061 mmol, 38%，歷經2個步驟)。

MS  $m/z$  ([M-H]<sup>-</sup>) 353.

MS  $m/z$  ([M+H]<sup>+</sup>) 355.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) 3.30-3.36 (m, 1H), 3.47 (dd,  $J$  = 11.0/ 1.8 Hz, 1H), 4.18 (d,  $J$  = 17.6 Hz, 1H), 4.29 (dd,  $J$  = 17.6/ 1.8 Hz, 1H), 4.43 (dd,  $J$  = 5.2/ 2.5 Hz, 1H), 7.35 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 7.58 (dd,  $J$  = 8.2/ 4.7 Hz, 1H), 8.40 (dd,  $J$  = 8.2/ 1.4 Hz, 1H), 8.62 (dd,  $J$  = 4.7/ 1.4 Hz, 1H)。

**實例41：合成[3-(3-吡啶基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉**



### 步驟1：製備中間物6-烯丙氧基-3-(3-吡啶基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(41a)

在Wheaton小瓶中，將6-烯丙氧基-3-碘-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(34e)(200 mg, 0.653 mmol)、吡啶-3-羧酸頻哪醇酯(161 mg, 0.784 mmol)、無水 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (426 mg, 1.31 mmol)溶解於無水THF (6.5 mL)中。溶液在氬氣下脫氣5分鐘且添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)(107 mg, 0.131 mmol)。在60℃攪拌反應物隔夜。反應混合物在isolute Si-TMT樹脂上過濾且在減壓下濃縮，得到粗物質，藉由C-18逆相急驟層析( $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$  90/10至0/100)純化，得到呈透明黃色膠狀之6-烯丙氧基-3-(3-吡啶基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(41a)(85 mg, 0.329 mmol, 50%)。

MS  $m/z$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 258.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 3.15 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 3.55 (ddd,  $J = 10.7/ 2.9/ 1.2$  Hz, 1H), 4.04 (ddd,  $J = 11.2/ 6.0/ 2.1$  Hz, 2H), 4.24 (dd,  $J = 17.6/ 1.2$  Hz, 1H), 4.35-4.50 (m, 2H), 5.26-5.32 (m, 1H), 5.36 (dq,  $J = 17.6/ 1.5$  Hz, 1H), 5.94-6.10 (m, 1H), 6.64-6.70 (m,

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

**步驟2：製備三苯基-(丙烯基)-磷[3-(3-吡啶基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(41b)**

使用實例1 (步驟6)中所述的程序，在藉由矽膠急驟層析(DCM/丙酮100/0至0/100)純化之後，將中間物6-烯丙氧基-3-(3-吡啶基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(41a)(85 mg, 0.329 mmol)轉化成三苯基-(丙烯基)-磷[3-(3-吡啶基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(41b)。

MS  $m/z$  ( $[M-H]^-$ ) 296.

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 303 (三苯基-丙烯基-磷)。

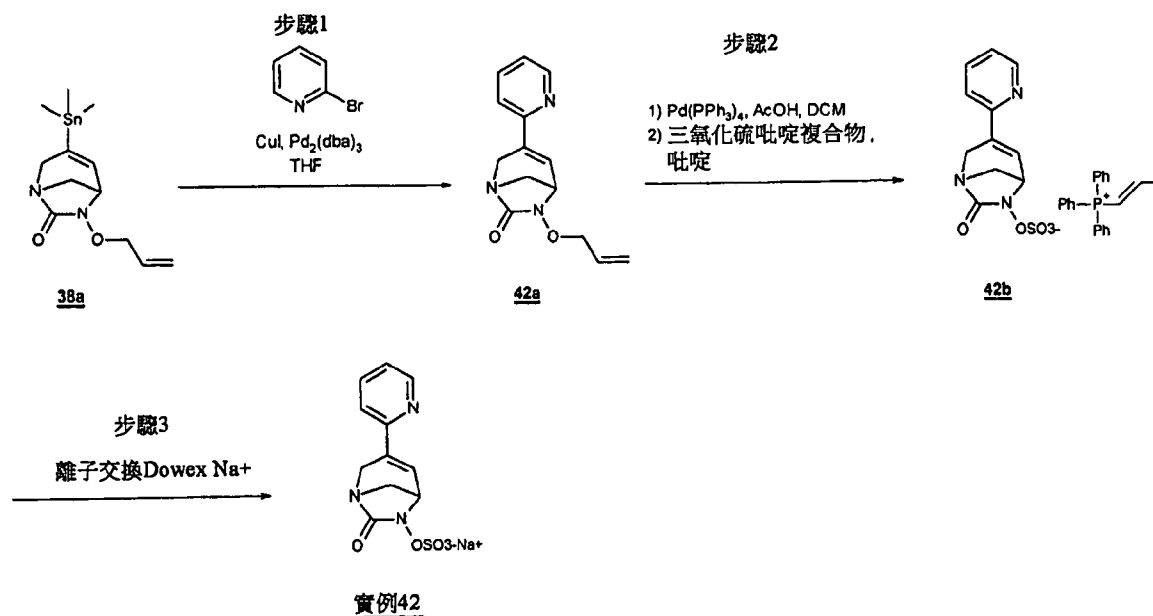
**步驟3：製備[3-(3-吡啶基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例41)**

使用實例1 (步驟7)中所述的程序，在離子交換(Dowex鈉型管柱)之後，在凍乾之後，將三苯基-(丙烯基)-磷[3-(3-吡啶基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(41b)轉化成呈白色固體狀之[3-(3-吡啶基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例41)(19.8 mg, 0.062 mmol, 19%，歷經3個步驟)。

MS  $m/z$  ( $[M-H]^-$ ) 296.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) 3.43 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 3.65-3.72 (m, 1H), 4.12 (d,  $J = 17.8$  Hz, 1H), 4.28 (dd,  $J = 17.8/2.1$  Hz, 1H), 4.50 (dd,  $J = 5.4/2.7$  Hz, 1H), 6.72 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 7.38 (dd,  $J = 8.2/4.9$  Hz, 1H), 7.74 (dt,  $J = 8.2/2.0$  Hz, 1H), 8.37-8.44 (m, 2H)。

**實例42：合成[7-側氧基-3-(2-吡啶基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉**



**步驟1：製備中間物6-烯丙氧基-3-(2-吡啶基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(42a)。**

將6-烯丙氧基-3-三甲基錫烷基-1,6-二氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(38a)(150 mg, 0.437 mmol)與2-溴吡啶(83 mg, 0.525 mmol)一起溶解於無水THF (4.5 mL)中且溶液在氬氣下脫氣15分鐘。添加參(二苯亞甲基丙酮)二鈣(0)(60 mg, 0.066 mmol)及無水CuI (12.5 mg, 0.066 mmol)。在70°C加熱混合物16小時。將反應物傾注於SiTMT清除劑濾筒(500 mg)上且用DCM (3×2 mL)溶離。濾液在減壓下蒸發至乾。粗產物在矽膠上純化(DCM/丙酮100/0至80/20)，得到6-烯丙氧基-3-(2-吡啶基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(42a)(35 mg, 0.136 mmol, 31%)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 258.

**步驟2：製備中間物三苯基-(丙烯基)-磷[3-(2-吡啶基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(42b)**

使用實例1 (步驟6)中所述的程序，在藉由矽膠急驟層析(DCM/丙酮100/0至0/100)純化之後，將中間物6-烯丙氧基-3-(2-吡啶基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(41a)(85 mg, 0.329 mmol)轉化成呈白色

泡沫狀之三苯基-(丙烯基)-鎂[3-(2-吡啶基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(42b)。

MS  $m/z$  ( $[M-H]^-$ ) 296.

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 298.

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 303 (三苯基-丙烯基-鎂)。

**步驟3：製備[7-側氧基-3-(2-吡啶基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例42)**

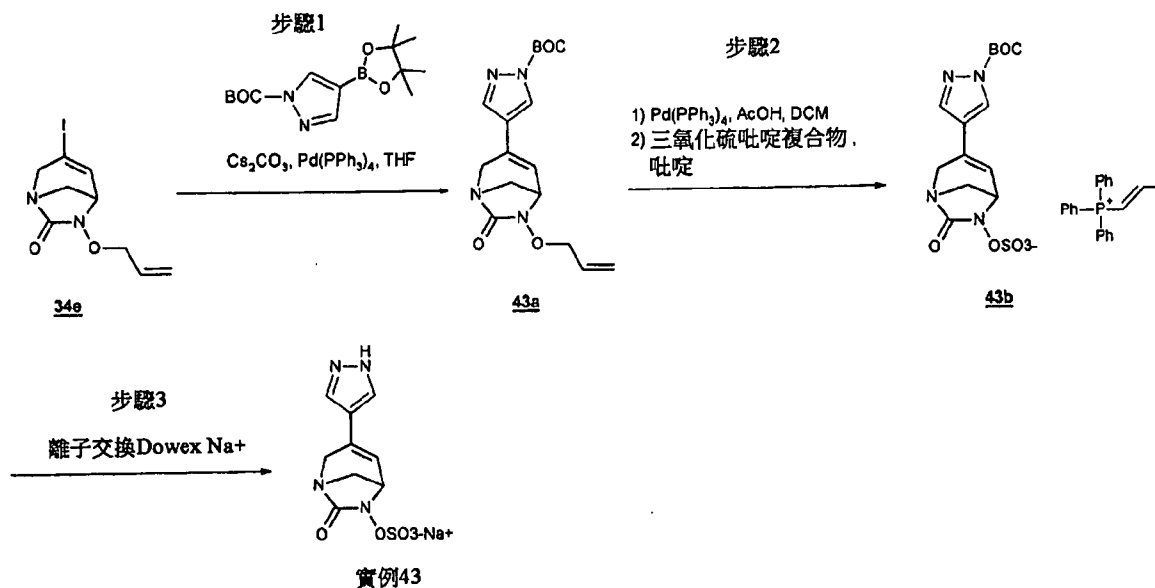
使用實例1 (步驟7)中所述的程序，在離子交換(Dowex鈉型管柱)之後，將三苯基-(丙烯基)-鎂[3-(2-吡啶基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(42b)轉化成呈白色固體狀之[7-側氧基-3-(2-吡啶基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例42)(17.7 mg, 0.055 mmol, 41%，歷經3個步驟)。

MS  $m/z$  ( $[M-H]^-$ ) 296, ( $[2M-H]^-$ ) 593.

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 298.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) 3.35 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 3.62 (dd,  $J = 11.2/2.1$  Hz, 1H), 4.16 (d,  $J = 17.8$  Hz, 1H), 4.26 (dd,  $J = 17.8/1.6$  Hz, 1H), 4.44-4.48 (m, 1H), 6.98 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 7.34 (dd,  $J = 7.9/5.4$  Hz, 1H), 7.49 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.78-7.84 (m, 1H), 8.35 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H)。

**實例43：合成[7-側氧基-3-(1*H*-吡啶-4-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉**



**步驟1：製備中間物4-(6-烯丙氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)吡唑-1-甲酸第三丁酯(43a)**

在Wheaton小瓶中，將6-烯丙氧基-3-碘-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(34e)(200 mg, 0.653 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡唑-1-甲酸第三丁酯(230 mg, 0.784 mmol)、無水Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (425 mg, 1.30 mmol)溶解於無水THF (6.5 mL)中。溶液在氮氣下脫氣5分鐘且添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (37 mg, 0.032 mmol)。反應物在55°C攪拌22小時。過濾反應混合物且在減壓下濃縮，得到粗物質，藉由矽膠急驟層析法(二氯甲烷/EtOAc 100/0至80/20)純化，得到呈白色固體狀之4-(6-烯丙氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)吡唑-1-甲酸第三丁酯(43a)(107 mg, 0.309 mmol, 47%)。

MS *m/z* ([M+H]<sup>+</sup>) 347.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 1.63 (s, 9H), 3.13 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.53 (ddd, *J* = 10.7/2.8/1.3 Hz, 1H), 3.84-4.02 (m, 2H), 4.08 (dt, *J* = 17.4/1.3 Hz, 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* = 0.9 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H)。



**步驟2：製備中間物三苯基-(丙烯基)-磷[3-(1-第三丁氧羰基吡啶-4-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(43b)**

使用實例1 (步驟6)中所述的程序，在藉由矽膠急驟層析(二氯甲烷/丙酮100/0至0/100，接著為丙酮/iPrOH 100/0至50/50)純化之後，將中間物4-(6-烯丙氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)吡啶-1-甲酸第三丁酯(43a)(83 mg, 0.240 mmol)轉化成30 mg呈無色油狀之三苯基-(丙烯基)-磷[3-(1-第三丁氧羰基吡啶-4-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(43b)。

MS  $m/z$  ( $[M-H]^-$ ) 385.

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 303 (三苯基-丙烯基-磷)。

**步驟3：製備[7-側氧基-3-(1H-吡啶-4-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例43)**

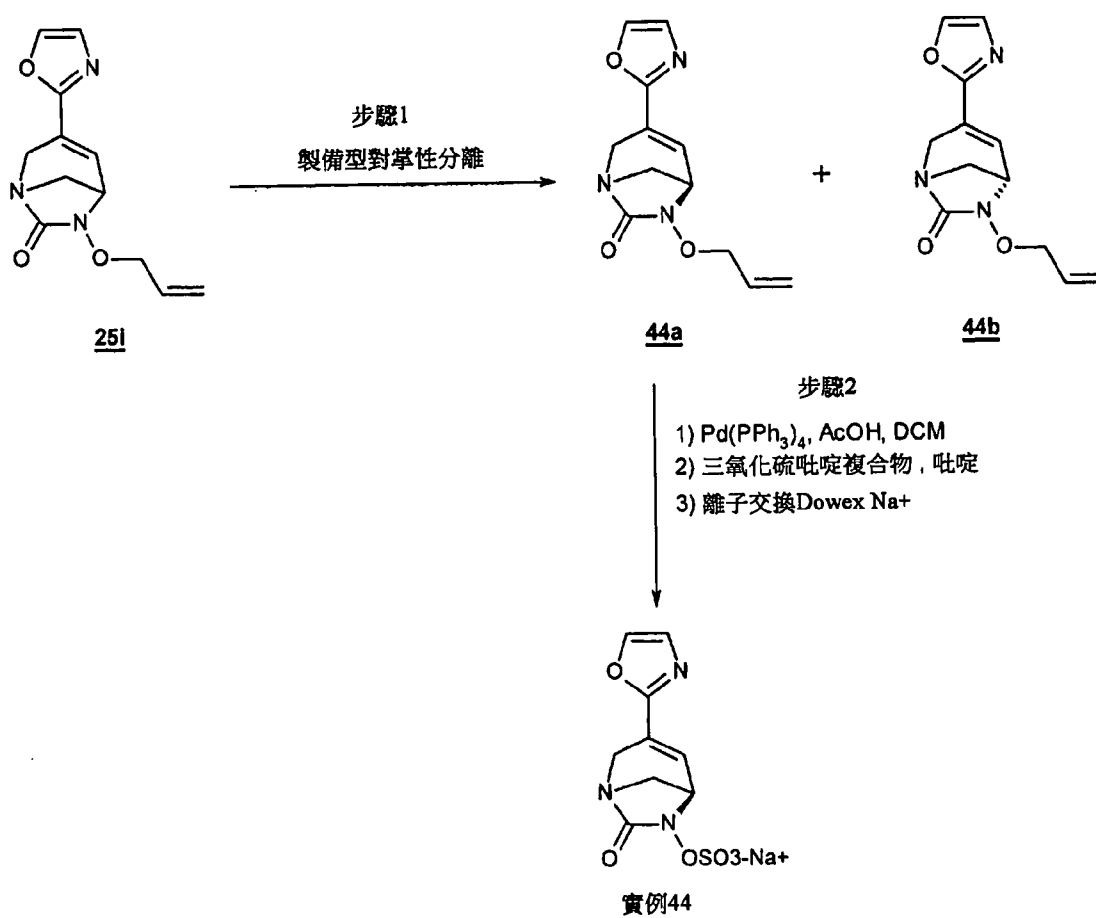
將三苯基-(丙烯基)-磷[3-(1-第三丁氧羰基吡啶-4-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(43b)施加於Dowex鈉型管柱(Dowex® 50WX8氫型，用2 N NaOH水溶液儲存且用水洗滌直至中性pH)。將含有所需化合物之溶離份合併且濃縮，得到10 mg白色固體。此固體藉由C-18逆相急驟層析(水/乙腈95/5至0/100)純化。將含有所需化合物之溶離份合併，冷凍且凍乾，得到呈白色固體狀之[7-側氧基-3-(1H-吡啶-4-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例43)(3 mg, 0.010 mmol, 4%，歷經3個步驟)。

MS  $m/z$  ( $[M-H]^-$ ) 285, ( $[2M-H]^-$ ) 571.

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 287.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) 3.33-3.53 (m, 1H), 3.63-3.73 (m, 1H), 4.09 (dd,  $J = 17.6/1.3$  Hz, 1H), 4.21 (dd,  $J = 17.6/2.1$  Hz, 1H), 4.42 (dd,  $J = 5.3/2.8$  Hz, 1H), 6.58 (dt,  $J = 4.9/1.4$  Hz, 1H), 7.79 (s, 2H)。

實例44：合成[(5*R*)-3-(噁唑-2-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例44)



步驟1：製備中間物(5*R*)-6-烯丙氧基-3-噁唑-2-基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(44a)及(5*S*)-6-烯丙氧基-3-噁唑-2-基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(44b)

使用製備型對掌性層析(CHIRALPAK<sup>®</sup> ID 5  $\mu\text{m}$ , 250\*30 mm, 庚烷/DCM 30/70, 42.5 mL/min)分離6-烯丙氧基-3-噁唑-2-基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(25i)(3.94 g, 15.9 mmol)之兩種對映異構體，得到(5*R*)-6-烯丙氧基-3-噁唑-2-基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(44a)(1.70 g, 6.88 mmol, 43%, 98.7 ee)及(5*S*)-6-烯丙氧基-3-噁唑-2-基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(44b)(1.55 g, 6.27 mmol, 39%, 99.4 ee)。

MS  $m/z$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 248.

(44a) (44b)  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 3.17 (d,  $J$  = 10.9 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 Hz, 1H), 7.17-7.19 (m, 1H), 7.62 (d,  $J$  = 0.7 Hz, 1H)。

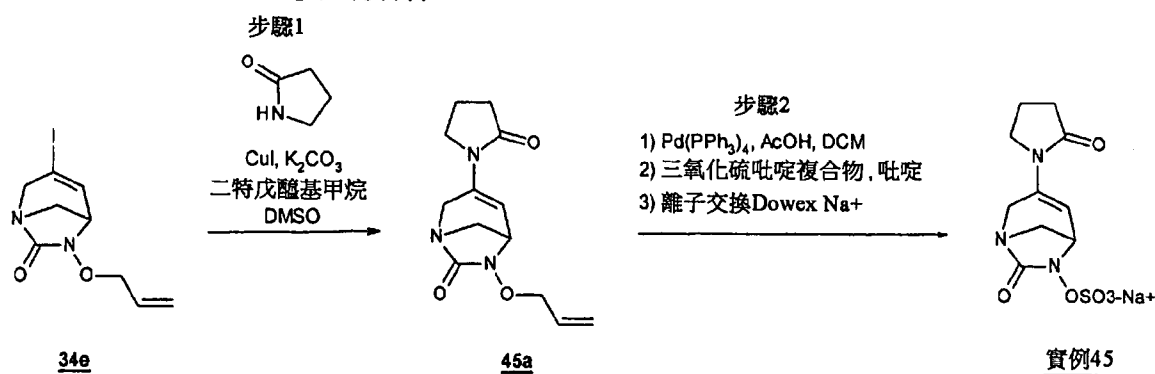
步驟2：製備[(5*R*)-3-(噁唑-2-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例44)

使用實例34 (步驟7)中所述的程序，在凍乾之後，將中間物(5*R*)-6-烯丙氧基-3-噁唑-2-基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(44a)(1.60 g, 6.47 mmol)轉化成[(5*R*)-3-(噁唑-2-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例44)(0.82 g, 2.65 mmol, 41%)。

MS  $m/z$  ( $[\text{M}-\text{H}]^-$ ) 286.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  (ppm) 3.23 (d,  $J$  = 11.3 Hz, 1H), 3.45-3.53 (m, 1H), 3.96 (dd,  $J$  = 17.8/1.5 Hz, 1H), 4.05 (dd,  $J$  = 17.8/2.0 Hz, 1H), 4.34 (dd,  $J$  = 5.2/2.5 Hz, 1H), 6.97 (d,  $J$  = 0.8 Hz, 1H), 6.99-7.04 (m, 1H), 7.62 (d,  $J$  = 0.8 Hz, 1H)。

實例45：合成[7-側氧基-3-(2-側氧基吡咯啶-1-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉



步驟1：製備中間物6-烯丙氧基-3-(2-側氧基吡咯啶-1-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(45a)

在氬氣氛圍下，在Wheaton小瓶中，將6-烯丙氧基-3-碘-1,6-二氮

雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(34e)(206 mg, 0.67 mmol)、2-吡咯啉酮(86 mg, 1.01 mmol)、無水CuI (13 mg, 0.067 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (186 mg, 1.35 mmol)及二特戊鹽基甲烷(27  $\mu$ L, 0.13 mmol)溶解於DMSO (3.3 mL)中。反應物在100°C攪拌隔夜，過濾，用DCM洗滌且真空濃縮。粗物質藉由矽膠急驟層析法(DCM/MeOH 100/0至95/5)純化，隨後藉由製備性TLC (DCM/MeOH 97/3)純化，得到呈淡色油狀之6-烯丙氧基-3-(2-側氧基吡咯啉-1-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(45a)(47 mg, 0.179 mmol, 27%)。

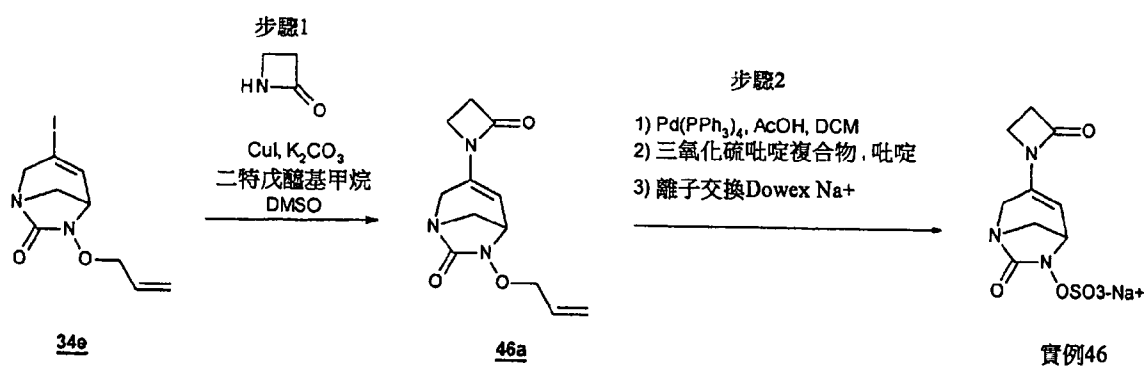
MS  $m/z$  ([M+H]<sup>+</sup>) 264, ([2M+H]<sup>+</sup>) 527.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) 1.99-2.11 (m, 2H), 2.38-2.46 (m, 2H), 3.04 (d,  $J$  = 10.5 Hz, 1H), 3.38-3.54 (m, 3H), 3.96 (dd,  $J$  = 5.4/2.5 Hz, 1H), 4.33-4.44 (m, 2H), 4.44-4.49 (m, 2H), 5.25-5.30 (m, 1H), 5.34 (dq,  $J$  = 17.2/1.4 Hz, 1H), 5.50 (dd,  $J$  = 5.6/1.3 Hz, 1H), 5.92-6.08 (m, 1H)。

**步驟2：製備[7-側氧基-3-(2-側氧基吡咯啉-1-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例45)**

使用實例34 (步驟7)中所述的程序，可將中間物6-烯丙氧基-3-(2-側氧基吡咯啉-1-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(Xa)(47 mg, 0.179 mmol)轉化成[7-側氧基-3-(2-側氧基吡咯啉-1-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例45)。

**實例46：合成[7-側氧基-3-(2-側氧基氮雜環丁烷-1-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉**



### 步驟1：製備中間物6-烯丙氧基-3-(2-側氧基氮雜環丁烷-1-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(46a)

使用實例45 (步驟1)中所述的程序，使用2-氮雜環丁酮(87 mg, 1.224 mmol)且在藉由矽膠急驟層析(DCM/丙酮98/2至0/100)、隨後藉由製備性TLC (DCM/丙酮75/25)純化之後，將中間物6-烯丙氧基-3-碘-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(34e)(250 mg, 0.817 mmol)轉化成呈淡色油狀之6-烯丙氧基-3-(2-側氧基氮雜環丁烷-1-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(46a)(114 mg, 0.457 mmol, 56%)。

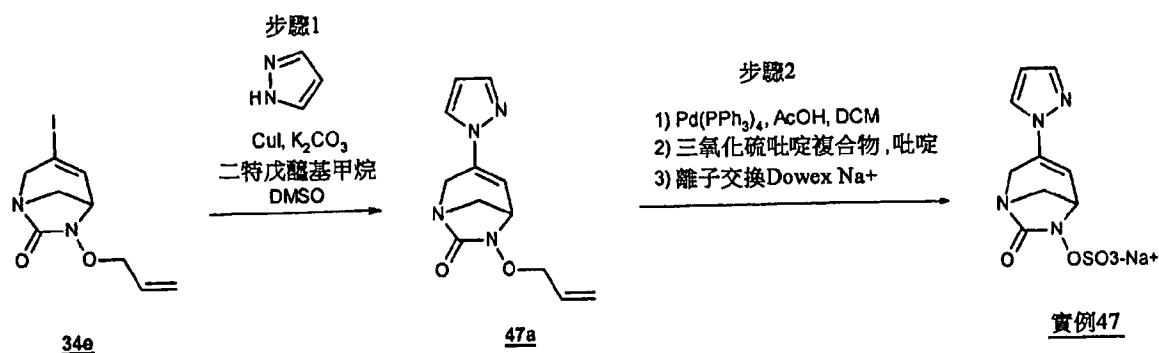
MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 250.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 2.91-2.95 (m, 2H), 3.10 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H), 3.25-3.32 (m, 1H), 3.32-3.38 (m, 1H), 3.44 (dd,  $J = 10.8/2.8$  Hz, 1H), 3.93 (dd,  $J = 5.4/2.8$  Hz, 1H), 4.07 (dd,  $J = 17.8/1.8$  Hz, 1H), 4.28-4.47 (m, 3H), 5.23-5.38 (m, 2H), 5.42 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 5.92-6.05 (m, 1H)。

### 步驟2：製備[7-側氧基-3-(2-側氧基氮雜環丁烷-1-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例46)

使用實例34 (步驟7)中所述的程序，可將中間物6-烯丙氧基-3-(2-側氧基氮雜環丁烷-1-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(46a)(114 mg, 0.457 mmol)轉化成[7-側氧基-3-(2-側氧基氮雜環丁烷-1-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例46)。

實例47：合成(7-側氧基-3-吡啶-1-基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸鈉



步驟1：製備中間物6-烯丙氧基-3-吡啶-1-基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(47a)

使用實例45 (步驟1)中所述的程序，使用吡啶(5 mg, 0.078 mmol)且在藉由製備性TLC (環己烷/EtOAc 50/50)純化之後，將6-烯丙氧基-3-碘-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(34e)(20 mg, 0.065 mmol)轉化成呈黃色油狀之6-烯丙氧基-3-吡啶-1-基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(47a)(5 mg, 0.020 mmol, 31%)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 247.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 3.15 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 3.53 (dd,  $J = 10.8/2.2$  Hz, 1H), 4.10 (dd,  $J = 5.6/2.7$  Hz, 1H), 4.22 (dd,  $J = 17.6/1.9$  Hz, 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,  $J = 2.4/1.9$  Hz, 1H), 6.46 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H)。

步驟2：製備(7-側氧基-3-吡啶-1-基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸鈉(實例47)

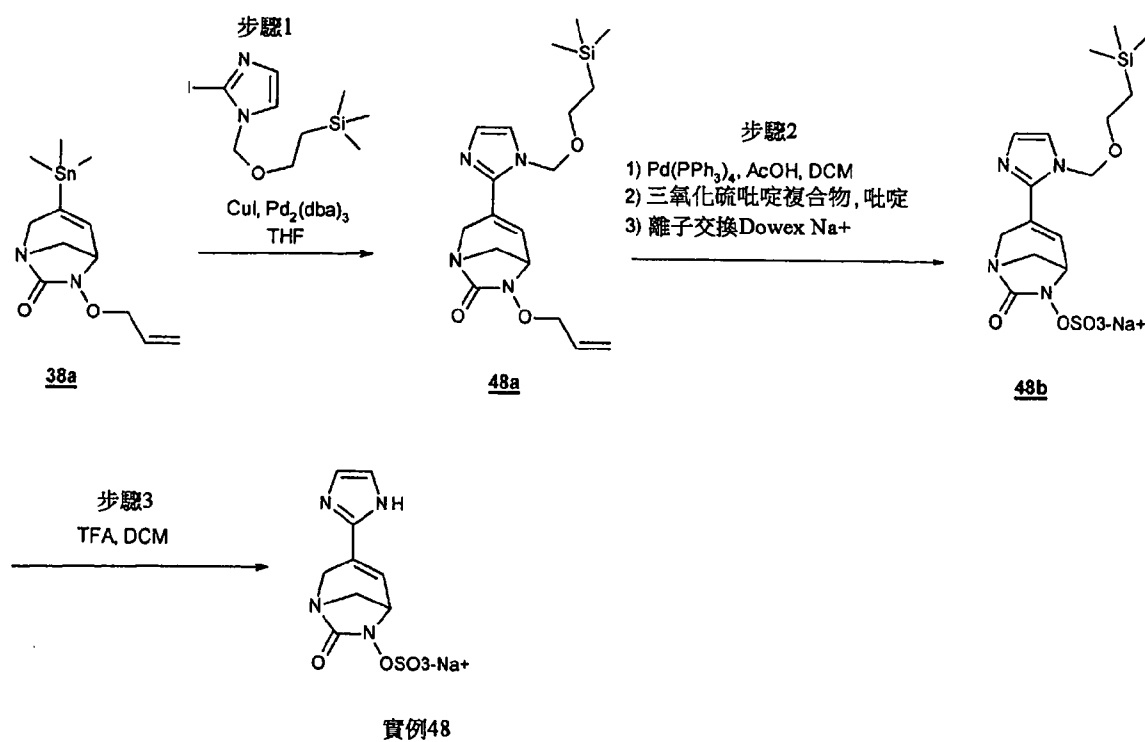
使用實例34 (步驟7)中所述的程序，在凍乾之後，將中間物6-烯丙氧基-3-吡啶-1-基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(47a)(105 mg, 0.427 mmol)轉化成呈淡黃色固體狀之(7-側氧基-3-吡啶-1-基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸鈉(實例47)(69 mg, 0.224 mmol，

52%)。

MS  $m/z$  ( $[M-H]^-$ ) 285.

$^1H$  NMR (400 MHz,  $D_2O$ ):  $\delta$  (ppm) 3.48 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 3.71 (dd,  $J = 11.3/2.8$  Hz, 1H), 4.34-4.46 (m, 2H), 4.60 (dd,  $J = 5.6/2.7$  Hz, 1H), 6.52 (t,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.63 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 7.73 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.95 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H)。

**實例48：合成[3-(1*H*-咪唑-2-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉**



**步驟1：製備中間物6-烯丙氧基-3-[1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(48a)**

在惰性氛圍下，在密封管中，將6-烯丙氧基-3-三甲基錫烷基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(38a)(100 mg, 0.291 mmol)及2-[(2-碘咪唑-1-基)甲氧基]乙基-三甲基-矽烷(114 mg, 0.349 mmol)溶解於無水THF (2.9 mL)中。使氫氣鼓泡通過溶液10分鐘，接著添加CuI (9 mg, 0.043 mmol)及參(二苯亞甲基丙酮)二鈣(0)(40 mg, 0.43 mmol)。

在80℃加熱混合物隔夜。反應混合物在Si-TMT樹脂上過濾且在減壓下濃縮，得到粗物質，藉由矽膠急驟層析法(DCM/丙酮100/0至0/100)純化，得到6-烯丙氧基-3-[1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(48a)(15 mg, 0.040 mmol, 14%)。

MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 377.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 0.00 (s, 9H), 0.82-0.99 (m, 2H), 3.25 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 3.50-3.62 (m, 3H), 4.04 (dd,  $J = 5.3/ 2.6$  Hz, 1H), 4.13 (dd,  $J = 17.9/ 0.9$  Hz, 1H), 4.29 (dd,  $J = 17.9/ 2.1$  Hz, 1H), 4.35-4.51 (m, 2H), 5.18 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 5.26-5.41 (m, 3H), 5.94-6.10 (m, 1H), 6.78-6.87 (m, 1H), 7.02 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.05 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H)。

**步驟2：製備中間物[7-側氧基-3-[1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(48b)**

使用實例34 (步驟7)中所述的程序，可將中間物6-烯丙氧基-3-[1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(48a)(15 mg, 0.040 mmol)轉化成[7-側氧基-3-[1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(48b)。

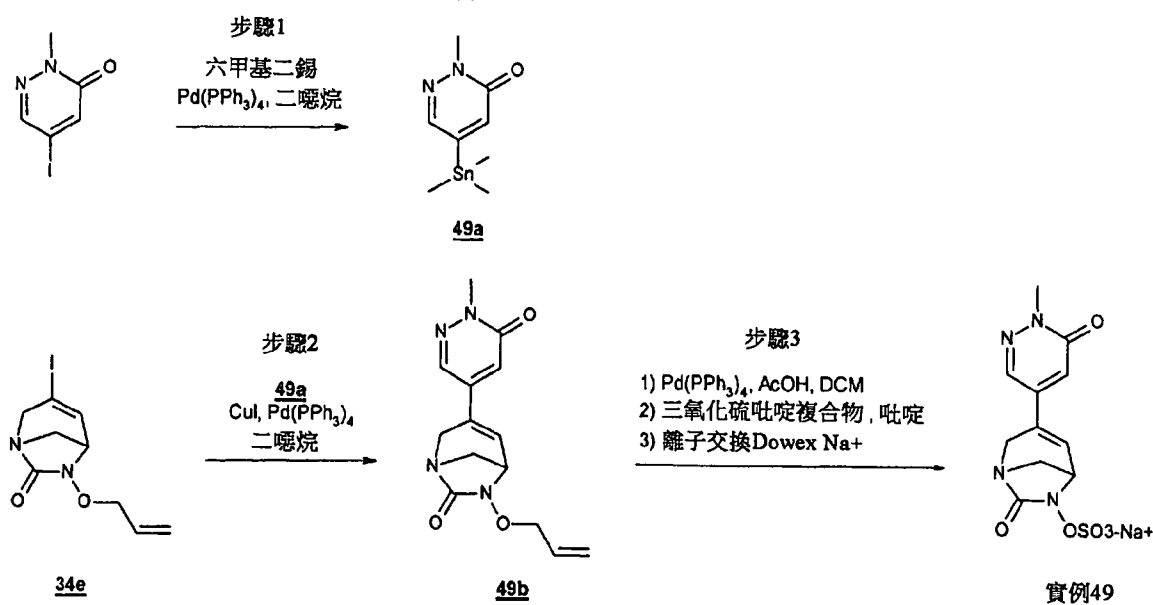
**步驟3：製備[3-(1H-咪唑-2-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例48)**

使用實例39 (步驟5)中所述的程序，可將中間物[7-側氧基-3-[1-(2-三甲基矽烷基乙氧基甲基)咪唑-2-基]-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(48b)轉化成[3-(1H-咪唑-2-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例48)。

**實例49：合成[3-(1-甲基-6-側氧基-噻嗪-4-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙**



環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉



步驟1：製備中間物2-甲基-5-三甲基錫烷基-噻嗪-3-酮(49a)

在 Wheaton 小瓶中，將六甲基二錫 (0.26 mL, 1.27 mmol) 及 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (24 mg, 0.02 mmol) 添加至 5-碘-2-甲基-噻嗪-3-酮 (100 mg, 0.42 mmol) 於二噁烷 (2.5 mL) 中之溶液中。反應物在 110°C 加熱 5 小時，且真空濃縮。粗物質藉由矽膠急驟層析法 (DCM/丙酮 100/0 至 40/60) 純化，得到 2-甲基-5-三甲基錫烷基-噻嗪-3-酮 (49a) (106 mg, 0.39 mmol, 92%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 0.37 (s, 9H), 3.78 (s, 3H), 7.06 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H)。

步驟2：製備中間物6-烯丙氧基-3-(1-甲基-6-側氧基-噻嗪-4-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(49b)

在 Wheaton 小瓶中，將 6-烯丙氧基-3-碘-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮 (34e) (99 mg, 0.323 mmol)、2-甲基-5-三甲基錫烷基-噻嗪-3-酮 (49a) (106 mg, 0.388 mmol) 溶解於二噁烷 (4 mL) 中。溶液在氬氣下脫氣 5 分鐘，接著添加 CuI (61 mg, 0.323 mmol) 及 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (45 mg, 0.039 mmol)。反應物在 70°C 加熱 4 小時且在室溫下攪拌隔夜。真空濃

縮混合物且藉由矽膠急驟層析法(DCM/丙酮100/0至0/100)純化，得到6-烯丙氧基-3-(1-甲基-6-側氧基-噻嗪-4-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(49b)(20 mg，0.068 mmol，18%)。

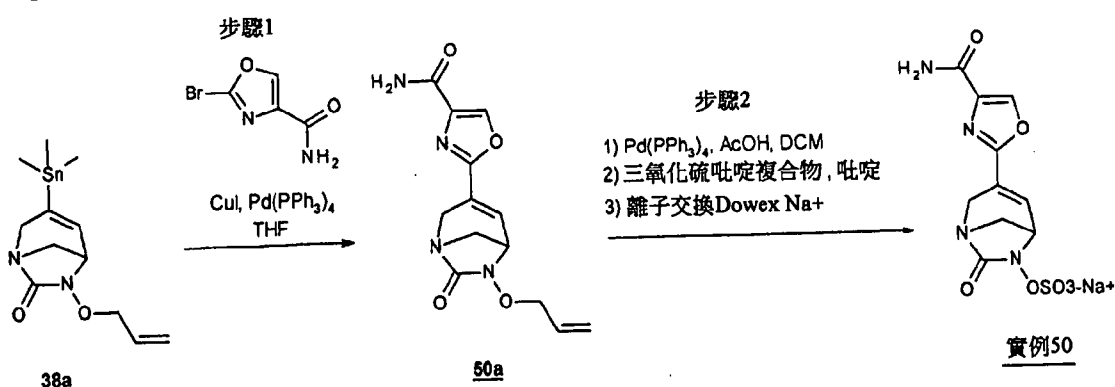
MS  $m/z$  ( $[M+H]^+$ ) 289.

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) 3.11 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 3.54-3.60 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.96 (dd,  $J = 17.6/2.1$  Hz, 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,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.90 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H)。

步驟3：製備[3-(1-甲基-6-側氧基-噻嗪-4-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例49)

使用實例34 (步驟7)中所述的程序，可將中間物6-烯丙氧基-3-(1-甲基-6-側氧基-噻嗪-4-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(49b)(47 mg，0.179 mmol)轉化成[3-(1-甲基-6-側氧基-噻嗪-4-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例49)。

實例50：合成[3-(4-胺甲醯基噁唑-2-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉



步驟1：製備中間物2-(6-烯丙氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)噁唑-4-甲醯胺(50a)

將6-烯丙氧基-3-三甲基錫烷基-1,6-二氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-烯-7-

酮(38a)(0.160 g, 0.47 mmol)與2-溴噁唑-4-甲醯胺(107 mg, 0.56 mmol)一起溶解於THF (10 mL)中且溶液在氬氣下脫氣15分鐘。添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.081 g, 0.07 mmol)及無水CuI (0.013 g, 0.07 mmol)。在80℃加熱混合物隔夜。反應物經PTFE過濾且在氬氣流動下蒸發濾液，得到2-(6-烯丙氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)噁唑-4-甲醯胺(50a)(44 mg, 0.15 mmol, 32%)。

MS *m/z* ([M+H]<sup>+</sup>) 291.

## 步驟2：製備[3-(4-胺甲醯基噁唑-2-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例50)

使用實例34 (步驟7)中所述的程序，在凍乾之後，將中間物2-(6-烯丙氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)噁唑-4-甲醯胺(50a)(44 mg, 0.151 mmol)轉化成[3-(4-胺甲醯基噁唑-2-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例50)(10.5 mg, 0.030 mmol, 20%)。

MS *m/z* ([M-H]<sup>-</sup>) 329.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  (ppm) 3.46 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.69-3.77 (m, 1H), 4.21 (dd, *J* = 18.0/1.5 Hz, 1H), 4.29 (dd, *J* = 15.9/2.0 Hz, 1H), 4.58 (dd, *J* = 5.3/2.7 Hz, 1H), 7.29-7.35 (m, 1H), 8.34 (s, 1H)。

## 實例51：生物活性

### 方法1：β-內醯胺酶抑制活性，IC<sub>50</sub>測定(表1)

藉由在室溫下及在分析緩衝液A：100 mM磷酸鹽pH 7、2%甘油及0.1 mg/mL牛血清白蛋白(Sigma, B4287)中、對頭孢硝噻吩(nitrocefin)(NCF-TOKU-E, N005)水解進行485 nm分光光度量測來監測酶活性。內部使用經典程序，在大腸桿菌表現載體中選殖、表現及純化酶。向透明聚苯乙烯盤(Corning, 3628)的各孔中添加5 μL DMSO或抑制劑於DMSO中之稀釋液及80 μL含有酶之緩衝液A。立即在微量

盤分光光度計(BioTek, PowerWave HT)中、在485 nm下讀盤以便達成背景扣除。在室溫下預培育30分鐘之後，最後在各孔中添加15  $\mu$ L NCF (200  $\mu$ M最終濃度)。最終酶濃度為0.1 nM (TEM-1)、0.075 nM (SHV-1)、0.4 nM (CTX-M-15)、1 nM (KPC-2)、0.2 nM (P99 AmpC)、0.2 nM (CMY-37)、0.4 nM (綠膿桿菌(*P.aeruginosa*) AmpC)、0.2 nM (OXA-1)、1.2 nM (OXA-11)、0.4 nM (OXA-15)及0.3 nM (OXA-48)。在室溫下培育20分鐘之後，再次在485 nm下讀盤。藉由扣除背景最終信號獲得酶活性，且使用非抑制孔換算為酶抑制。使用XLFIT (IDBS)，經由希爾斜率(Hill slope)將IC<sub>50</sub>曲線相對於經典朗格繆爾平衡模型(Langmuir equilibrium model)擬合。

| β-内酰胺酶IC <sub>50</sub> (μM) |        |          |        |            |        |            |       |        |        |        |        |  |
|-----------------------------|--------|----------|--------|------------|--------|------------|-------|--------|--------|--------|--------|--|
| (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 |        |  |
| 實例1                         | 0.013  | 0.029    | 0.026  | 0.77       | 6.1    | 2.7        | 9.3   | 1.4    | 2.9    | 0.59   | 0.0089 |  |
| 實例2                         | 0.0027 | 0.0064   | 0.033  | 1.2        | 0.67   | 0.28       | 0.96  | 0.064  | 0.91   | 0.0098 | 0.0028 |  |
| 實例3                         | 0.0034 | 0.0069   | 0.0028 | 0.29       | 0.77   | 0.39       | 2.0   | 0.21   | 1.1    | 0.033  | 0.0035 |  |
| 實例4                         | 0.0029 | 0.0084   | 0.0075 | 0.39       | 1.5    | 0.59       | 0.94  | 0.26   | 0.80   | 0.046  | 0.0029 |  |
| 實例5                         | 0.011  | 0.025    | 0.0069 | 0.27       | 0.67   | 0.38       | 1.5   | 0.45   | 2.2    | 0.094  | 0.0057 |  |
| 實例6                         | 0.0073 | 0.018    | 0.0017 | 0.46       | 1.8    | 2.4        | 4.2   | 1.7    | 0.18   | 0.028  | 0.0037 |  |
| 實例7                         | 0.012  | 0.030    | 0.013  | 0.15       | 1.7    | 0.75       | 2.2   | 0.25   | 2.3    | 0.095  | 0.0049 |  |
| 實例8                         | 0.0082 | 0.019    | 0.012  | 0.17       | 1.9    | 0.87       | 3.3   | 0.69   | 1.4    | 0.14   | 0.0022 |  |
| 實例9                         | 0.0038 | 0.011    | 0.0048 | 0.068      | 0.77   | 0.27       | 0.81  | 0.13   | 0.73   | 0.052  | 0.0014 |  |
| 實例10                        | 0.0077 | 0.021    | 0.0083 | 0.13       | 1.1    | 0.43       | 2.6   | 0.20   | 1.3    | 0.14   | 0.0061 |  |
| 實例11                        | 0.027  | 0.056    | 0.029  | 1.8        | 8.9    | 2.1        | 4.6   | 1.3    | 6.4    | 0.31   | 0.0051 |  |
| 實例12                        | 0.0031 | 0.0069   | 0.0057 | 0.31       | 1.4    | 0.55       | 1.6   | 0.35   | 1.2    | 0.066  | 0.0032 |  |
| 實例13                        | 0.0061 | 0.0088   | 0.0060 | 0.063      | 2.8    | 1.5        | 3.2   | 0.82   | 0.73   | 0.23   | 0.0023 |  |
| 實例14                        | 0.0016 | 0.0029   | 0.0027 | 0.052      | 0.89   | 0.73       | 1.9   | 0.73   | 0.92   | 0.033  | 0.0014 |  |
| 實例15                        | 0.0099 | 0.012    | 0.0063 | 0.11       | 2.0    | 1.0        | 3.5   | 1.1    | 2.6    | 0.29   | 0.0079 |  |
| 實例16                        | 0.056  | 0.12     | 0.10   | 4.5        | 7.3    | 3.6        | 7.1   | 0.72   | 7.4    | 0.027  | 0.010  |  |
| 實例17                        | 0.0012 | 0.0028   | 0.0057 | 0.13       | 2.3    | 0.92       | 0.91  | 0.33   | 1.4    | 0.057  | 0.0039 |  |
| 實例18                        | 0.0027 | 0.011    | 0.017  | 1.8        | 0.23   | 0.13       | 2.7   | 0.035  | 0.54   | 0.014  | 0.020  |  |
| 實例19                        | 0.0040 | 0.0089   | 0.0054 | 0.046      | 0.94   | 0.64       | 1.8   | 0.38   | 0.29   | 0.075  | 0.0047 |  |
| 實例20                        | 0.0010 | 0.0067   | 0.0035 | 0.087      | 1.9    | 1.2        | 3.2   | 1.9    | 0.43   | 0.094  | 0.0022 |  |
| 實例21                        | 0.0052 | 0.030    | 0.014  | 3.5        | 0.18   | 0.14       | 0.73  | 0.17   | 1.6    | 0.057  | 0.0010 |  |
| 實例22                        | 0.0050 | 0.019    | 0.0065 | 0.34       | 0.16   | 0.084      | 5.5   | 0.068  | 0.37   | 0.012  | 0.0039 |  |
| 實例23                        | 0.0015 | 0.0031   | 0.012  | 0.097      | 0.58   | 0.31       | 1.6   | 0.87   | 2.2    | 0.11   | 0.0048 |  |
| 實例24                        | 0.012  | 0.020    | 0.014  | 0.16       | 1.1    | 0.50       | 1.4   | 0.38   | 1.2    | 0.048  | 0.0036 |  |
| 實例25                        | 0.0038 | 0.015    | 0.015  | 0.030      | 0.064  | 0.043      | 0.097 | 0.31   | 0.19   | 0.30   | 0.0066 |  |
| 實例26                        | 0.0048 | 0.013    | 0.0057 | 0.0042     | 0.051  | 0.042      | 0.074 | 0.37   | 0.14   | 0.21   | 0.0066 |  |

|      |         |        |         |        |        |        |       |       |       |       |         |
|------|---------|--------|---------|--------|--------|--------|-------|-------|-------|-------|---------|
| 實例27 | 0.00021 | 0.0021 | 0.0014  | 0.0027 | 0.0091 | 0.0092 | 0.068 | 0.56  | 0.15  | 0.099 | 0.0064  |
| 實例28 | 0.0016  | 0.0038 | 0.0044  | 0.0065 | 0.077  | 0.073  | 0.52  | 1.0   | 0.43  | 0.018 | 0.054   |
| 實例29 | 0.011   | 0.020  | 0.0058  | 0.15   | 0.95   | 0.48   | 1.2   | 0.33  | 1.7   | 0.091 | 0.0028  |
| 實例30 | 0.0052  | 0.015  | 0.0018  | 0.063  | 0.20   | 0.16   | 0.78  | 0.15  | 0.72  | 0.023 | 0.0025  |
| 實例31 | 0.0049  | 0.011  | 0.0055  | 0.36   | 0.94   | 0.79   | 1.5   | 1.1   | 0.99  | 0.097 | 0.0023  |
| 實例32 | 0.0075  | 0.033  | 0.014   | 0.30   | 4.4    | 2.2    | 3.2   | 0.67  | 3.5   | 0.17  | 0.0089  |
| 實例33 | 0.0010  | 0.0023 | 0.00079 | 0.0090 | 0.031  | 0.029  | 0.090 | 0.69  | 0.21  | 0.11  | 0.012   |
| 實例34 | 0.0072  | 0.021  | 0.0027  | 0.024  | 0.059  | 0.13   | 0.50  | 0.41  | 0.65  | 0.22  | 0.22    |
| 實例35 | 0.0023  | 0.0084 | 0.00081 | 0.0082 | 0.051  | 0.058  | 0.21  | 1.4   | 0.30  | 0.074 | 0.0025  |
| 實例36 | 0.0023  | 0.016  | 0.0011  | 0.039  | 0.043  | 0.056  | 0.16  | 2.4   | 0.92  | 0.66  | 0.0021  |
| 實例37 | 0.0016  | 0.013  | 0.00057 | 0.053  | 0.63   | 0.52   | 0.24  | 7.4   | 0.21  | 0.059 | 0.0018  |
| 實例38 | 0.00070 | 0.0043 | 0.00079 | 0.019  | 0.031  | 0.037  | 0.32  | 0.63  | 0.56  | 0.28  | 0.0077  |
| 實例39 | 0.0014  | 0.0032 | 0.00062 | 0.011  | 0.046  | 0.022  | 0.24  | 0.22  | 0.14  | 0.079 | 0.00099 |
| 實例40 | 0.00035 | 0.0011 | 0.0012  | 0.0022 | 0.010  | 0.022  | 0.23  | 0.12  | 0.061 | 0.077 | 0.0027  |
| 實例41 | 0.0018  | 0.0036 | 0.0026  | 0.0090 | 0.040  | 0.054  | 0.19  | 1.4   | 0.84  | 0.15  | 0.0014  |
| 實例42 | 0.0024  | 0.0029 | 0.00089 | 0.0080 | 0.025  | 0.023  | 0.075 | 0.64  | 0.12  | 0.37  | 0.031   |
| 實例43 | 0.00077 | 0.0017 | 0.0029  | 0.030  | 0.18   | 0.11   | 0.44  | 1.2   | 0.37  | 0.54  | 0.0094  |
| 實例44 | 0.00069 | 0.0060 | 0.00061 | 0.011  | 0.010  | 0.017  | 0.075 | 0.087 | 0.046 | 0.067 | 0.0015  |

表1：關於β-內醯胺酶抑制活性之IC<sub>50</sub> (μM)

方法2：化合物之MIC及與頭孢他啶針對細菌分離株之協同作用(表2及3)

評估本發明化合物單獨或與β-內醯胺頭孢他啶(CAZ)組合針對基因分型之細菌菌株的作用。在分析中，藉由根據臨床實驗室標準研究所(Clinical Laboratory Standards Institute)之培養液微量稀釋方法(CLSI-M7-A7)測定該等化合物之MIC或該等化合物之固定濃度下之頭孢他啶之MIC。簡言之，本發明之單獨化合物在DMSO中製備且在無菌聚苯乙烯盤(Corning, 3788)上點樣(各2 μL)。化合物及頭孢他啶稀釋液在DMSO中製備且在無菌聚苯乙烯盤(Corning, 3788)上點樣(各1 μL)。對數期細菌懸浮液在陽離子調節性穆勒-辛頓培養液(Mueller-Hinton broth)(Becton-Dickinson)中調節至 $5 \times 10^5$  cfu/mL之最終密度且添加至各孔中(98 μL)。微量盤在35℃下、在環境空氣中培育16-20小時。化合物之MIC定義為該等化合物防止細菌生長之最低濃度，如藉由目視檢查所讀取。各種化合物濃度下之頭孢他啶之MIC定義為頭孢他啶之防止細菌生長之最低濃度，如藉由目視檢查所讀取。

| 菌株                              |          | 抗性機制                                        |
|---------------------------------|----------|---------------------------------------------|
| 陰溝腸桿菌( <i>E. cloacae</i> )      | 260508   | TEM-1, CTX-M-15                             |
| 大腸桿菌                            | UFR610   | TEM-1, KPC-2                                |
| 肺炎克雷伯氏菌( <i>K. pneumoniae</i> ) | BAA-1898 | TEM-1, SHV-11, SHV-12, KPC-2                |
| 肺炎克雷伯氏菌                         | 160143   | TEM-1, SHV-1, CTX-M-15, KPC-2, OXA-1        |
| 肺炎克雷伯氏菌                         | UFR68    | TEM-1, SHV-11, CTX-M-15, KPC-3              |
| 陰溝腸桿菌                           | P99      | AmpC                                        |
| 陰溝腸桿菌                           | UFR85    | TEM-1, CTX-M-15, AmpC                       |
| 陰溝腸桿菌                           | UFR70    | TEM-1, CTX-M-15, CMY-2, OXA-1, Porin loss   |
| 肺炎克雷伯氏菌                         | UFR77    | CMY-2                                       |
| 大腸桿菌                            | UFR74    | SHV-1, DHA-1                                |
| 大腸桿菌                            | UFR18    | CTX-M-15, OXA-204                           |
| 大腸桿菌                            | 131119   | TEM-1, OXA-48                               |
| 產酸克雷伯氏菌( <i>K. oxytoca</i> )    | UFR21    | TEM-1, CTX-M-15, OXA-48                     |
| 肺炎克雷伯氏菌                         | UFR24    | TEM-1, SHV-2, SHV-11, OXA-1, OXA-48, OXA-47 |
| 肺炎克雷伯氏菌                         | 6299     | TEM-1, SHV-11, OXA-163                      |
| 大腸桿菌                            | RGN238   | OXA-1                                       |
| 肺炎克雷伯氏菌                         | 200047   | TEM-1, SHV-32, CTX-M-15, OXA-1              |

|                                |           |                                      |
|--------------------------------|-----------|--------------------------------------|
| 大腸桿菌                           | 190317    | TEM-1, SHV-12, CTX-M-15, OXA-1       |
| 大腸桿菌                           | UFR32     | TEM-1, VEB-1, OXA-10                 |
| 肺炎克雷伯氏菌                        | UFR39     | CTX-M-15, NDM-1                      |
| 大腸桿菌                           | UFR41     | TEM-1, CTX-M-15, CMY-2, OXA-1, NDM-4 |
| 陰溝腸桿菌                          | UFR51     | SHV-12, IMP-8                        |
| 綠膿假單胞菌( <i>P. aeruginosa</i> ) | CIP107051 | TEM-24                               |

表2：MIC測定中所用之細菌菌種



| 菌株        | 單獨的本發明化合物MIC (μg/mL) |     |     |     |     |     |     |     |     |      |      |      |
|-----------|----------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|------|
|           | 實例1                  | 實例2 | 實例3 | 實例4 | 實例5 | 實例6 | 實例7 | 實例8 | 實例9 | 實例10 | 實例11 | 實例12 |
| 260508    |                      |     | 16  |     | 16  | 4   |     |     |     |      |      |      |
| UFR610    |                      |     | 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   |     |     |     |      |      |      |
| I31119    | >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        | 單獨的本發明化合物MIC (μg/mL) |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |  |
|-----------|----------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|--|
|           | 實例13                 | 實例14 | 實例15 | 實例16 | 實例17 | 實例18 | 實例19 | 實例20 | 實例21 | 實例22 | 實例23 | 實例24 |  |
| 260508    |                      |      | 2    |      |      |      | 8    |      |      |      |      |      |  |
| UFR610    |                      |      | 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  |  |

| 菌株        | 單獨的本發明化合物MIC (μg/mL) |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|-----------|----------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
|           | 實例25                 | 實例26 | 實例27 | 實例28 | 實例29 | 實例30 | 實例31 | 實例32 | 實例33 | 實例34 | 實例35 | 實例36 |
| 260508    | 4                    |      |      |      |      |      |      |      | 16   |      |      |      |
| UFR610    | 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        | 單獨的本發明化合物MIC (µg/mL) |      |      |      |      |      |      |      |  |  |
|-----------|----------------------|------|------|------|------|------|------|------|--|--|
|           | 實例37                 | 實例38 | 實例39 | 實例40 | 實例41 | 實例42 | 實例43 | 實例44 |  |  |
| 260508    | 4                    | >32  |      |      | 16   |      |      | 4    |  |  |
| UFR610    | 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  |  |  |

表3：化合物之MIC

| 菌株        | CAZ   | CAZ與4 µg/mL本發明化合物之組合MIC |     |         |         |         |         |         |         |      |         |      |
|-----------|-------|-------------------------|-----|---------|---------|---------|---------|---------|---------|------|---------|------|
|           |       | 實例1                     | 實例2 | 實例3     | 實例4     | 實例5     | 實例6     | 實例7     | 實例8     | 實例9  | 實例10    | 實例11 |
| 260508    | 128   |                         |     | <=0.125 |         | <=0.25  | <=0.25  |         |         |      |         |      |
| UFR610    | 128   |                         |     | 0.5     |         | <0.25   | <0.25   |         |         |      |         |      |
| BAA-1898  | 256   | 32                      | 32  | <=0.125 | 2       | 0.5     | 8       | 4       | 32      | 16   | 4       | 32   |
| 160143    | 128   |                         |     | <=0.125 |         | <=0.25  | <=0.25  |         |         |      |         |      |
| UFR68     | >128  |                         |     | 0.5     |         | <=0.25  | 32      |         |         |      |         |      |
| P99       | 128   | 16                      | 16  | <=0.125 | 4       | <=0.125 | <0.25   | 1       | 2       | 32   | 2       | 64   |
| UFR85     | 128   |                         |     | <=0.125 |         | <=0.25  | 1       |         |         |      |         |      |
| UFR70     | >128  |                         |     | 0.25    |         | 0.5     | 8       |         |         |      |         |      |
| UFR77     | 64    |                         |     | 1       |         | <=0.25  | 2       |         |         |      |         |      |
| UFR74     | 64    |                         |     | 0.5     |         | <=0.25  | 1       |         |         |      |         |      |
| UFR18     | >128  |                         |     | <0.25   |         | <=0.25  | <=0.25  |         |         |      |         |      |
| 131119    | 0.5   |                         |     | <0.25   |         | <=0.25  | <=0.25  |         |         |      |         |      |
| UFR21     | 128   |                         |     | <=0.125 |         | <=0.25  | <=0.25  |         |         |      |         |      |
| UFR24     | >128  |                         |     | 2       |         | 0.5     | 0.5     |         |         |      |         |      |
| 6299      | 256   | 1                       | 2   | 0.25    | 0.25    | 1       | <=0.125 | 4       | 1       | 4    | 0.5     | 4    |
| RGN238    | 0.5   |                         |     | <=0.125 |         | <=0.25  | <=0.25  |         |         |      |         |      |
| 200047    | 128   |                         |     | <=0.125 |         | <=0.25  | <=0.25  |         |         |      |         |      |
| 190317    | 128   | 0.25                    | 1   | <0.25   | <=0.125 | <=0.125 | <0.25   | <=0.125 | <=0.125 | 0.25 | <=0.125 | 2    |
| UFR32     | >128  |                         |     | <0.25   |         | <0.25   | <0.25   |         |         |      |         |      |
| UFR39     | >1024 |                         |     | >64     |         |         |         |         |         |      |         |      |
| UFR41     | >128  |                         |     | >64     |         |         |         |         |         |      |         |      |
| UFR51     | >128  |                         |     | <0.25   |         |         |         |         |         |      |         |      |
| CIP107051 | 256   | 64                      | 128 | 8       | 16      | 32      | 16      | 64      | 64      | 64   | 32      | >128 |

| 菌株        | CAZ   | CAZ與4 µg/mL本發明化合物之組合MIC |         |         |         |      |         |      |         |         |      |      |
|-----------|-------|-------------------------|---------|---------|---------|------|---------|------|---------|---------|------|------|
|           |       | 實例12                    | 實例13    | 實例14    | 實例15    | 實例16 | 實例17    | 實例18 | 實例19    | 實例20    | 實例21 | 實例22 |
| 260508    | 128   |                         |         |         | <0.25   |      |         |      | <=0.125 |         |      |      |
| UFR610    | 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   | <=0.125                 | <=0.125 | <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與4 µg/mL本發明化合物之組合MIC |      |         |         |      |      |         |         |      |         |         |
|-----------|-------|-------------------------|------|---------|---------|------|------|---------|---------|------|---------|---------|
|           |       | 實例23                    | 實例24 | 實例25    | 實例26    | 實例27 | 實例28 | 實例29    | 實例30    | 實例31 | 實例32    | 實例33    |
| 260508    | 128   |                         |      | <0.25   |         |      |      |         |         |      |         | 0.5     |
| UFR610    | 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 | <=0.125 | 64   | 16   | 4       | 0.25    | 0.25 | 0.5     | <=0.25  |
| RGN238    | 0.5   |                         |      | <0.25   |         |      |      |         |         |      |         | <0.25   |
| 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    |
| CIP107051 | 256   | 128                     | 128  | 4       | 4       | 8    | 8    | 64      | 64      | 128  | 8       | 4       |



| 菌株        | CAZ   | CAZ與4 µg/mL本發明化合物之組合MIC |         |         |         |         |      |      |         |      |      |       |  |
|-----------|-------|-------------------------|---------|---------|---------|---------|------|------|---------|------|------|-------|--|
|           |       | 實例34                    | 實例35    | 實例36    | 實例37    | 實例38    | 實例39 | 實例40 | 實例41    | 實例42 | 實例43 | 實例44  |  |
| 260508    | 128   |                         |         |         |         | <=0.25  |      |      | 0.5     |      |      | <0.25 |  |
| UFR610    | 128   |                         |         |         |         | <0.25   |      |      | 0.5     |      |      | <0.25 |  |
| BAA-1898  | 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 |  |
| RGN238    | 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     | >128  |                         |         |         |         | <0.25   |      |      | <0.25   |      |      | <0.25 |  |
| CIP107051 | 256   | 4                       | 4       | 4       | 8       | 4       | 16   | 8    | 4       | 8    | 32   | 4     |  |

表4：頭孢他啶/化合物組合之MIC



【圖式簡單說明】

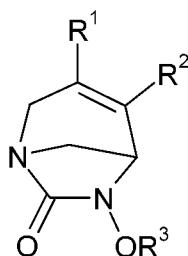
無

【符號說明】

無

# 申請專利範圍

1. 一種化合物，其選自由以下組成之群：其中 $R^1$ 表示A且 $R^2$ 表示B的式(I)化合物；及其中 $R^1$ 表示B且 $R^2$ 表示A的式(I)化合物



(I)

其中

未經取代或經一或多個 $T^1$ 取代之A表示飽和、部分或完全不飽和或芳族4員至10員雜環；

B表示氫原子、氟原子、 $-(CH_2)_mOQ^1$ 、 $-(CH_2)_m-CN$ 、 $-(CH_2)_m-OC(O)Q^1$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)OQ^1$ 、 $-(CH_2)_m-OC(O)OQ^1$ 、 $-(CH_2)_m-OC(O)NQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)ONQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1OQ^2$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1-NQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-NQ^1C(O)Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-NQ^1S(O)_2NQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-NQ^1S(O)_2Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-NQ^1C(O)OQ^2$ 、 $-(CH_2)_m-NQ^1C(O)NQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_n-NQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_n-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$ 、 $-(CH_2)_n-NH-CH=NQ^3$ 、 $-(CH_2)_m-C(NHQ^3)=NQ^4$ ；或

未經取代或經一或多個 $T^2$ 取代的 $(C_1-C_3)$ 烷基、 $(C_1-C_3)$ 氟烷基、 $O-(C_1-C_3)$ 氟烷基、 $-(CH_2)_m-(C_3-C_6)$ 環烷基、 $-(CH_2)_m-(C_3-C_6)$ 環氟烷基；

$R^3$ 表示 $-SO_3H$ 、 $-CFHCOOH$ 或 $-CF_2COOH$ ；

相同或不同的 $Q^1$ 及 $Q^2$ 獨立地表示氫原子、 $-(CH_2)_r-NHQ^3$ 、 $-(CH_2)_r-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$ 、 $-(CH_2)_r-NH-CH=NQ^3$ 、 $(CH_2)_n-$

$C(NHQ^3)=NQ^4$ 、 $-(CH_2)_r-OQ^3$ 、 $-(CH_2)_n-CONHQ^3$ ；或

未經取代或經一或多個 $T^2$ 取代的 $(C_1-C_3)$ 烷基、 $(C_1-C_3)$ 氟烷基、飽和、部分或完全不飽和或芳族 $-(CH_2)_m$ -(包含至少一個氮原子的4員、5員或6員雜環)；或

$Q^1$ 、 $Q^2$ 與其所鍵結的氮原子一起形成未經取代或經一或多個 $T^2$ 取代之包含1、2或3個雜原子的飽和或部分不飽和4員、5員或6員雜環；

相同或不同的 $Q^3$ 及 $Q^4$ 獨立地表示氮原子或 $(C_1-C_3)$ 烷基；

相同或不同的 $T^1$ 獨立地表示氟原子、

$-(CH_2)_mOQ^1$ 、 $-(CH_2)_m-CN$ 、 $-(CH_2)_m-OC(O)Q^1$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)OQ^1$ 、 $-(CH_2)_m-OC(O)OQ^1$ 、 $-(CH_2)_m-OC(O)NQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)ONQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1OQ^2$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1-NQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-NQ^1C(O)Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-NQ^1S(O)_2NQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-NQ^1S(O)_2Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-NQ^1C(O)OQ^2$ 、 $-(CH_2)_m-NQ^1C(O)NQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-NQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$ 、 $-(CH_2)_m-NH-CH=NQ^3$ 、 $-(CH_2)_m-C(NHQ^3)=NQ^4$ 、 $-(X)-(CH_2)_pOQ^1$ 、 $-(X)-(CH_2)_n-CN$ 、 $-(X)-(CH_2)_p-OC(O)Q^1$ 、 $-(X)-(CH_2)_n-C(O)OQ^1$ 、 $-(X)-(CH_2)_p-OC(O)OQ^1$ 、 $-(X)-(CH_2)_p-OC(O)NQ^1Q^2$ 、 $-(X)-(CH_2)_n-C(O)NQ^1Q^2$ 、 $-(X)-(CH_2)_n-C(O)ONQ^1Q^2$ 、 $-(X)-(CH_2)_n-C(O)NQ^1OQ^2$ 、 $-(X)-(CH_2)_n-C(O)NQ^1-NQ^1Q^2$ 、 $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1C(O)Q^2$ 、 $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1S(O)_2NQ^1Q^2$ 、 $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1S(O)_2Q^2$ 、 $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1C(O)OQ^2$ 、 $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1C(O)NQ^1Q^2$ 、 $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1Q^2$ 、 $-(X)-(CH_2)_p-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$ 、 $-(X)-(CH_2)_p-NH-CH=NQ^3$ 、 $-(X)-(CH_2)_n-C(NHQ^3)=NQ^4$ 、 $-C(O)-(CH_2)_nOQ^1$ 、 $-C(O)-(CH_2)_n-CN$ 、 $-C(O)-$

$(\text{CH}_2)_n\text{-OC(O)Q}^1$  、  $-\text{C(O)}-(\text{CH}_2)_n\text{-C(O)OQ}^1$  、  $-\text{C(O)}-(\text{CH}_2)_n\text{-OC(O)OQ}^1$  、  $-\text{C(O)}-(\text{CH}_2)_n\text{-OC(O)NQ}^1\text{Q}^2$  、  $-\text{C(O)}-(\text{CH}_2)_n\text{-C(O)NQ}^1\text{Q}^2$  、  $-\text{C(O)}-(\text{CH}_2)_n\text{-C(O)ONQ}^1\text{Q}^2$  、  $-\text{C(O)}-(\text{CH}_2)_n\text{-C(O)NQ}^1\text{OQ}^2$  、  $-\text{C(O)}-(\text{CH}_2)_n\text{-C(O)NQ}^1\text{-NQ}^1\text{Q}^2$  、  $-\text{C(O)}-(\text{CH}_2)_n\text{-NQ}^1\text{C(O)Q}^2$  、  $-\text{C(O)}-(\text{CH}_2)_n\text{-NQ}^1\text{S(O)}_2\text{NQ}^1\text{Q}^2$  、  $-\text{C(O)}-(\text{CH}_2)_n\text{-NQ}^1\text{S(O)}_2\text{Q}^2$  、  $-\text{C(O)}-(\text{CH}_2)_n\text{-NQ}^1\text{C(O)OQ}^2$  、  $-\text{C(O)}-(\text{CH}_2)_n\text{-NQ}^1\text{C(O)NQ}^1\text{Q}^2$  、  $-\text{C(O)}-(\text{CH}_2)_n\text{-NQ}^1\text{Q}^2$  、  $-\text{C(O)}-(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C(NHQ}^3\text{)=NQ}^4$  、  $-\text{C(O)}-(\text{CH}_2)_n\text{-NH-CH=NQ}^3$  、  $-\text{C(O)}-(\text{CH}_2)_n\text{-C(NHQ}^3\text{)=NQ}^4$  ; 或

相同或不同的 $\text{T}^1$ 獨立地表示未經取代或經一或多個 $\text{T}^2$ 取代之 $-(\text{CH}_2)_m$ -(4員、5員或6員飽和、部分或完全不飽和或芳族雜環)、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_m$ -(4員、5員或6員飽和、部分或完全不飽和或芳族雜環)、 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 氟烷基、 $-(\text{X})-(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 烷基、 $-(\text{X})-(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 氟烷基(較佳為 $\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 氟烷基)、 $-(\text{CH}_2)_m-(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 環烷基、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_m-(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 環烷基、 $-(\text{CH}_2)_m-(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 環氟烷基、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_m-(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 環氟烷基、 $-\text{C(O)}-(\text{CH}_2)_m$ -(4員、5員或6員飽和、部分或完全不飽和或芳族雜環)、 $-\text{C(O)}-(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 烷基、 $-\text{C(O)}-(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 氟烷基、 $-\text{C(O)O}-(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 氟烷基、 $-\text{C(O)}-(\text{CH}_2)_m-(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 環烷基、 $-\text{C(O)}-(\text{CH}_2)_m-(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 環烷基、 $-\text{C(O)}-(\text{CH}_2)_m-(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 環氟烷基、 $-\text{C(O)}-(\text{CH}_2)_m-(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 環氟烷基；

相同或不同的 $\text{T}^2$ 獨立地表示 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CONH}_2$ ；

相同或不同的 $m$ 獨立地表示0、1、2或3；

相同或不同的 $n$ 獨立地表示1、2或3；

相同或不同的 $p$ 獨立地表示2或3；

當該 $(\text{CH}_2)_r$ 與碳原子直接連接時， $r$ 為1、2或3，或否則為2

或3；

相同或不同的X獨立地表示O、S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>或N(Q<sup>3</sup>)；

其中

烷基為(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基；

選自烷基、環烷基、氟烷基、環氟烷基及雜環之基團內存在之任何碳原子可經氧化以形成C=O基團；

雜環為單環飽和、部分或完全不飽和或芳族烴基團，包含至少一個氮原子且其可包含至少一個其他雜原子，諸如N、O、S、S(O)或S(O)<sub>2</sub>；

雜環內存在之任何硫原子可經氧化以形成S=O基團或S(O)<sub>2</sub>基團；

雜環內存在之任何氮原子或其中氮原子經三取代、從而形成三級胺基之基團內存在的任何氮原子可進一步藉由甲基發生四級銨化；

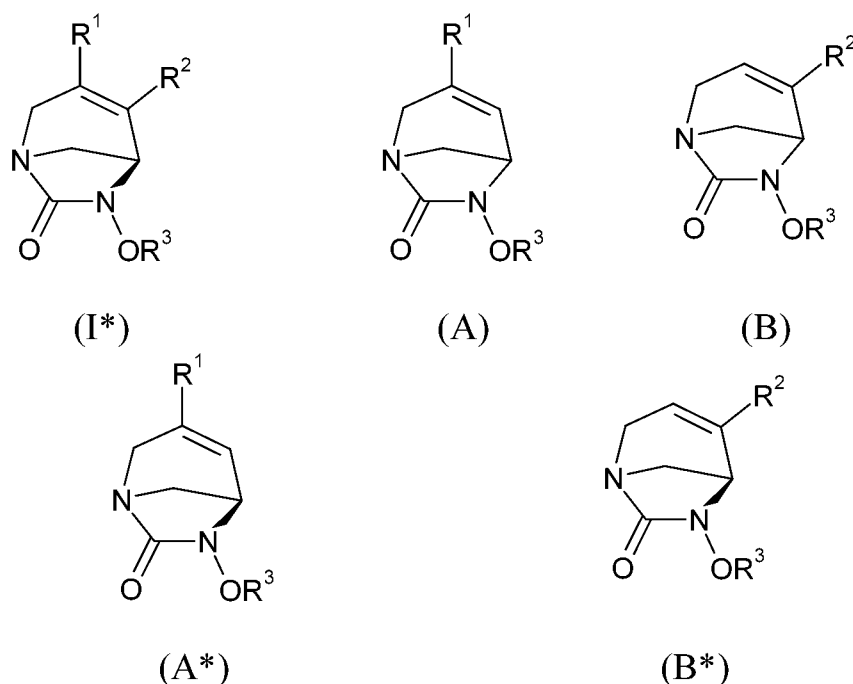
及其外消旋物、對映異構體、非對映異構體、幾何異構體或醫藥學上可接受之鹽。

2. 如請求項1之化合物，其中A表示

未經取代或經一或多個T<sup>1</sup>取代之包含至少一個氮原子的飽和、部分或完全不飽和或芳族4員、5員或6員雜環；或

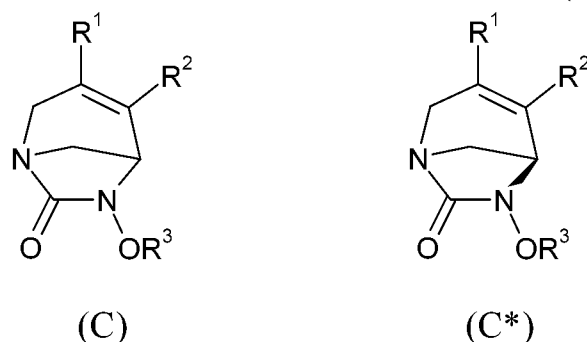
未經取代或經一或多個T<sup>1</sup>取代之包含至少一個氮原子及至少一個選自O、S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>及N之其他雜原子或雜原子基團的飽和、部分或完全不飽和或芳族4員、5員或6員雜環。

3. 如請求項1至2中任一項之化合物，其選自式(I\*)、(A)、(B)、(A\*)及(B\*)之化合物



其中 $R^1$ 、 $R^2$ 及 $R^3$ 根據請求項1或2定義。

4. 如請求項1及2中任一項之化合物，其選自式(C)及(C\*)之化合物



其中 $R^1$ 、 $R^2$ 及 $R^3$ 根據請求項1或2定義，其限制條件為B不表示氫原子。

5. 如請求項1至2中任一項之化合物，其中B表示H或未經取代或經一或多個 $T^2$ 取代之 $(C_1-C_3)$ 烷基、 $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-NQ^1C(O)Q^2$ ，其中 $T^2$ 、 $m$ 、 $Q^1$ 及 $Q^2$ 如請求項1中所定義。
6. 如請求項1至2中任一項之化合物，其中 $T^1$ 表示未經取代或經一或多個 $T^2$ 取代之 $(C_1-C_3)$ 烷基、 $(CH_2)_mOQ^1$ 、 $(CH_2)_mC(O)OQ^1$ 、 $(CH_2)_mNQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1OQ^2$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)NQ^1-NQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-NQ^1C(O)Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-NQ^1S(O)_2NQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-NQ^1C(O)NQ^1Q^2$ 、 $-(CH_2)_m-NQ^1Q^2$ 、-

$(\text{CH}_2)_m\text{-NH-C}(\text{NHQ}^3)=\text{NQ}^4$ ；未經取代或經一或多個 $\text{T}^2$ 取代之 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{OQ}^1$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OQ}^1$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n\text{-C}(\text{O})\text{NQ}^1\text{OQ}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{-C}(\text{O})\text{NQ}^1\text{-NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{-NQ}^1\text{C}(\text{O})\text{Q}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{-NQ}^1\text{S}(\text{O})_2\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{-NQ}^1\text{C}(\text{O})\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{-NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C}(\text{NHQ}^3)=\text{NQ}^4$ 、 $-(\text{X})-(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 烷基、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_p\text{OQ}^1$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OQ}^1$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_p\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_n\text{-C}(\text{O})\text{NQ}^1\text{OQ}^2$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_n\text{-C}(\text{O})\text{NQ}^1\text{-NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_p\text{-NQ}^1\text{C}(\text{O})\text{Q}^2$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_p\text{-NQ}^1\text{S}(\text{O})_2\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_p\text{-NQ}^1\text{C}(\text{O})\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_p\text{-NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_p\text{-NH-C}(\text{NHQ}^3)=\text{NQ}^4$ ，其中 $\text{T}^2$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $p$ 、 $\text{Q}^1$ 、 $\text{Q}^2$ 、 $\text{Q}^3$ 及 $\text{Q}^4$ 如請求項1中所定義。

7. 如請求項1至2中任一項之化合物，其中

$\text{A}$ 表示未經取代或經一或多個 $\text{T}^1$ 取代，表示包含至少一個氮原子且進一步包含至少一個選自 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{S}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ 及 $\text{N}$ 之其他雜原子或雜原子基團的5員或6員單環雜環或包含至少一個氮原子及至少一個選自 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{S}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ 及 $\text{N}$ 之其他雜原子或雜原子基團的8員至10員雙環雜環；且

$\text{B}$ 表示 $\text{H}$ 或未經取代或經一或多個 $\text{T}^2$ 取代之 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 烷基、 $(\text{CH}_2)_m\text{-C}(\text{O})\text{NQ}^1\text{Q}^2$ ，其中 $\text{T}^2$ 、 $m$ 、 $\text{Q}^1$ 及 $\text{Q}^2$ 如請求項1中所定義；且

$\text{T}^1$ 表示 $-(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_m\text{OQ}^1$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-C}(\text{O})\text{OQ}^1$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{-C}(\text{O})\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-NQ}^1\text{C}(\text{O})\text{Q}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-NQ}^1\text{C}(\text{O})\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n\text{OQ}^1$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n\text{-C}(\text{O})\text{OQ}^1$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n\text{-C}(\text{O})\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n\text{-NQ}^1\text{C}(\text{O})\text{Q}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n\text{-NQ}^1\text{C}(\text{O})\text{NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$

$(\text{CH}_2)_n\text{-NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{X})\text{-(C}_1\text{-C}_3\text{)烷基}$ 、 $-(\text{X})\text{-(CH}_2\text{)}_p\text{OQ}^1$ 、 $-(\text{X})\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-C(O)OQ}^1$ 、 $-(\text{X})\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-C(O)NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{X})\text{-(CH}_2\text{)}_p\text{-NQ}^1\text{C(O)Q}^2$ 、 $-(\text{X})\text{-(CH}_2\text{)}_p\text{-NQ}^1\text{C(O)NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $-(\text{X})\text{-(CH}_2\text{)}_p\text{-NQ}^1\text{Q}^2$ ，其中 $\text{T}^2$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $p$ 、 $\text{Q}^1$ 、 $\text{Q}^2$ 、 $\text{Q}^3$ 及 $\text{Q}^4$ 如請求項1中所定義。

8. 如請求項7之化合物，其中 $\text{T}^1$ 表示未經取代或經一或多個 $\text{T}^2$ 取代之 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 烷基、 $(\text{CH}_2)_m\text{OQ}^1$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-C(O)NQ}^1\text{Q}^2$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{C(O)OQ}^1$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{NQ}^1\text{Q}^2$ ，其中 $\text{T}^2$ 、 $m$ 、 $\text{Q}^1$ 及 $\text{Q}^2$ 如請求項1中所定義。
9. 如請求項1至2中任一項之化合物，其中 $\text{B}$ 為 $\text{H}$ 。
10. 一種醫藥組合物，其包含至少一種如請求項1至9中任一項之化合物及醫藥學上可接受之賦形劑。
11. 如請求項10之醫藥組合物，其進一步包含至少一種選自抗細菌化合物之化合物。
12. 如請求項10及11中任一項之醫藥組合物，其包含
  - 如請求項1至9中任一項之單一化合物；
  - 如請求項1至9中任一項之化合物及一或多種抗細菌化合物；
  - 如請求項1至9中任一項之化合物及一或多種 $\beta$ -內醯胺化合物；
  - 如請求項1至9中任一項之化合物、一或多種抗細菌化合物及一或多種 $\beta$ -內醯胺化合物。
13. 如請求項11之醫藥組合物，其中
  - 該抗細菌化合物選自胺基糖苷、 $\beta$ -內醯胺、甘胺醯環素(glycylcyclins)、四環素(tetracycline)、喹諾酮(quinolone)、氟喹諾酮(fluoroquinolone)、糖肽、脂肽、巨環內酯、酮內酯(ketolide)、林可醯胺(lincosamide)、鏈黴殺陽菌素(streptogramin)、噁唑啉酮(oxazolidinone)及多黏菌素(polymyxin)及其混合物；或



該 $\beta$ -內醯胺化合物選自 $\beta$ -內醯胺及其混合物。

14. 一種醫藥組合物，其至少包含如請求項1至9中任一項之化合物及頭孢他啶(ceftazidime)。
15. 一種套組，其包含如請求項10至12中任一項之醫藥組合物及至少一種如請求項10至12中任一項之第二組合物。
16. 一種套組，其包含：

包含至少一種如請求項1至9中任一項之化合物的醫藥組合物；及

包含頭孢他啶之醫藥組合物。
17. 一種如請求項1至9中任一項之化合物的用途，其用於製備供治療細菌感染用之藥物。
18. 一種如請求項1至9中任一項之化合物的用途，其用於製備供用作抗細菌劑。
19. 一種如請求項1至9中任一項之化合物的用途，其用於製備供用作 $\beta$ -內醯胺酶抑制劑的藥物。
20. 如請求項17之用途，其用於製備供治療細菌感染用之藥物，該細菌感染係由產生一或多種 $\beta$ -內醯胺酶的細菌引起。
21. 如請求項17之用途，其用於製備供治療細菌感染用之藥物，該細菌感染由革蘭氏陽性細菌(gram-positive bacteria)或革蘭氏陰性細菌引起。
22. 如請求項15或16之套組，其用於藉由同時、分開或依序投與有需要的患者來治療細菌感染。