



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201725205 A

(43)公開日：中華民國 106 (2017) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：105131810

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 09 月 30 日

(51)Int. Cl.：

C07D471/08 (2006.01)

C07D519/00 (2006.01)

A61K31/439 (2006.01)

A61P31/04 (2006.01)

(30)優先權：2015/10/02

美國

62/236,228

(71)申請人：樂高化學生物科學股份有限公司 (南韓) LEGO CHEM BIOSCIENCES, INC. (KR)
南韓

(72)發明人：張惠卿 CHANG, HYE KYUNG (KR)；白城玟 BAEK, SUNG YOON (KR)；金民靜 KIM, MIN JUNG (KR)；吳圭萬 OH, KYU MAN (KR)；崔增洵 CHOI, JEUNG SOON (KR)；河秀奉 HA, SOO BONG (KR)；金星民 KIM, SUNG MIN (KR)；鄭哲雄 CHUNG, CHUL-WOONG (KR)；姜大赫 KANG, DAE HYUCK (KR)；權鉉珍 KWON, HYUN JIN (KR)；曹榮珞 CHO, YOUNG LAG (KR)；金容柱 KIM, YONG ZU (KR)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：10 項 圖式數：1 共 67 頁

(54)名稱

用於抑制 β -內酰胺酶之組合物及方法

COMPOSITIONS AND METHODS FOR INHIBITING BETA-LACTAMASE

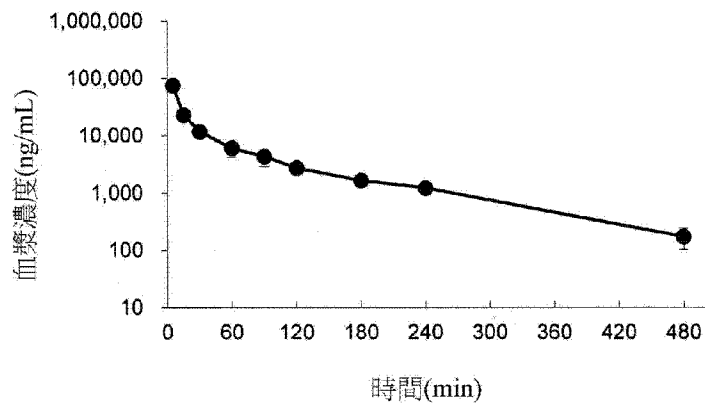
(57)摘要

本發明提供經取代二氫異噁唑衍生物，其可適用作 β -內酰胺酶之抑制劑。本發明進一步提供經取代二氫異噁唑衍生物之醫療用途，例如作為抗細菌劑。

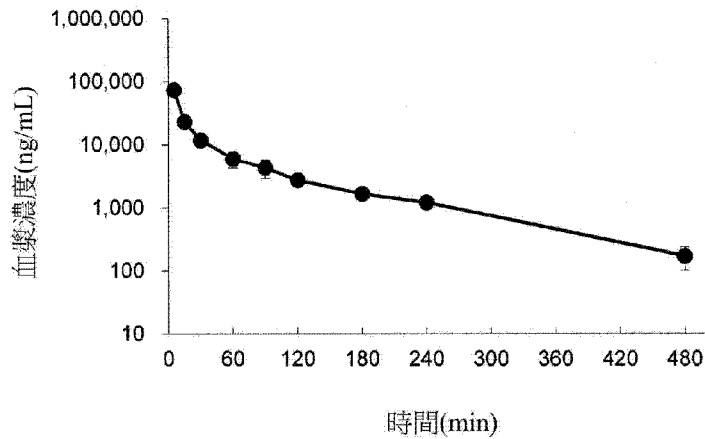
Provided herein are substituted dihydroisoxazole derivatives useful as inhibitors of β -lactamases. The invention further provides medical uses of substituted dihydroisoxazole derivatives, for example, as antibacterial agents.

指定代表圖：

A

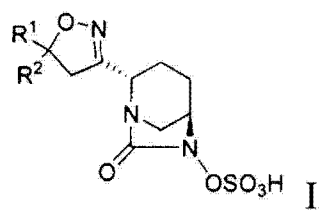


B



【圖1】

特徵化學式：





201725205

申請日: 105/09/30

【發明摘要】

IPC分類: **C07D 471/08** (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

【中文發明名稱】

用於抑制 β -內醯胺酶之組合物及方法

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS AND METHODS FOR INHIBITING BETA-LACTAMASE

【中文】

本發明提供經取代二氫異噁唑衍生物，其可適用作 β -內醯胺酶之抑制劑。本發明進一步提供經取代二氫異噁唑衍生物之醫療用途，例如作為抗細菌劑。

【英文】

Provided herein are substituted dihydroisoxazole derivatives useful as inhibitors of β -lactamases. The invention further provides medical uses of substituted dihydroisoxazole derivatives, for example, as antibacterial agents.

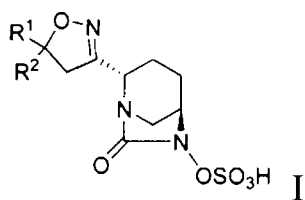
【指定代表圖】

圖1A

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於抑制 β -內醯胺酶之組合物及方法

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS AND METHODS FOR INHIBITING BETA-LACTAMASE

【技術領域】

本發明提供經取代二氫異噁唑衍生物，其可適用作 β -內醯胺酶之抑制劑。本發明進一步提供經取代二氫異噁唑衍生物之醫療用途，例如作為抗細菌劑。

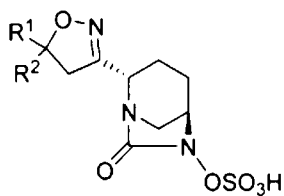
【先前技術】

細菌對抗生素之耐藥性嚴重威脅到現代醫療。細菌對新穎性抗生素具有顯著發展出耐受性之能力，致使其等快速地失效。例如，青黴素及頭孢菌素之廣泛使用已經造成 β -內醯胺酶的出現， β -內醯胺酶是一種催化許多抗生素所共有之 β -內醯胺環之水解作用的細菌酶家族。 β -內醯胺環之水解作用會導致抗生素失活，並使細菌抵抗抗生素。 β -內醯胺酶抑制劑會去活(deactivate)或減緩 β -內醯胺酶之酵素活性，因而減低 β -內醯胺抗生素被細菌的降解。抗菌耐藥性之持續演化造成細菌菌株抵抗，現今可用之抗細菌劑將失效。

因此，持續需要發現及發展抑制 β -內醯胺酶且可適用於治療細菌感染之化合物。

【發明內容】

在某些實施例中，本發明係關於具有式I結構之化合物：



I,

及其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 及 R^2 係如本文所定義。

本發明亦關於抑制 β -內醯胺酶之方法，其包括使 β -內醯胺酶與本發明化合物接觸。

本發明進一步關於抑制細菌生長之方法，其包括使細菌與 β -內醯胺抗生素及本發明化合物接觸。

本發明亦關於治療細菌感染之方法，其包括將本發明化合物投與給需要治療之個體。在某些實施例中，治療細菌感染之該方法進一步包括投與 β -內醯胺抗生素。

【圖式簡單說明】

圖1包括顯示代表性本發明化合物之藥物動力學的3個圖片(圖片A至C)。圖片A為實例2化合物之藥物動力學之圖。圖片B為實例5化合物之藥物動力學之圖。圖片C為實例17化合物之藥物動力學之圖。

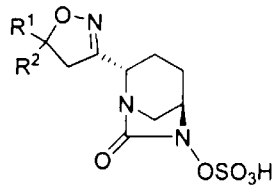
【實施方式】

本申請案主張2015年10月2日申請之美國臨時專利申請案序號62/236,228之優先權。此申請案以全文引用之方式併入本文中。

在某些態樣中，本發明提供經取代之二氫異噁唑衍生物及其醫藥組合物。在某些態樣中，該等化合物及其醫藥上可接受之鹽為 β -內醯胺酶之抑制劑。在其他態樣中，該等化合物及其醫藥上可接受之鹽係適於與 β -內醯胺抗生素組合使用(或單獨使用)來抑制細菌之生長及治療細菌感染，其包括由抗藥性生物(包括抗多種藥性生物)引起之感染。

I.化合物

在某些實施例中，本發明係關於具有式I之結構的化合物或其醫藥上可接受之鹽：



I

其中

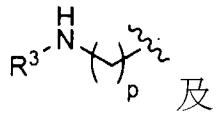
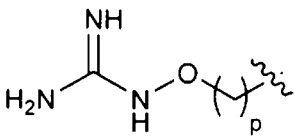
R¹及R²係獨立地選自H，羥烷基，-C(O)-NH₂，經醯胺基、胺基或胍基取代之烷基，經醯胺基、胺基或胍基取代之烷氧基烷基及-(CH₂)_p-O-NHR³，或

R¹及R²合併形成經胺基或胍基取代之環烷基環或可視情況取代之含氮雜環基環；

p為1至6之整數；且

R³係(每次出現獨立地)選自H、低碳數烷基及-C(=NH)NH₂。

在某些實施例中，R¹及R²中之至少一者為獨立地選自



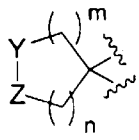
及

其中

p為1至5之整數。在某些此等實施例中，R₁及R₂兩者係獨立地選自此列表，然而在其他此等實施例中，R₁及R₂中之另一者為H。

在某些實施例中，p獨立地為1至5、1至4、2至5、1至3、2至4或2至3之整數。

在某些實施例中， R^1 及 R^2 合併形成式A結構



A

其中

Y及Z各自獨立地為 CHR^4 、 NR^5 或不存在；

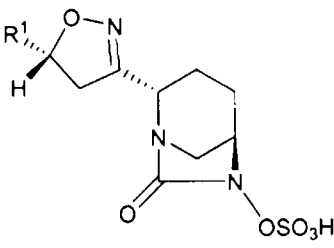
R^4 係(每次出現獨立地)選自H，經醯胺基、胺基或胍基取代之低碳數烷基及 NHR^3 ；

R^5 係(每次出現獨立地)選自H，經醯胺基、胺基或胍基取代之低碳數烷基及 $-C(=NH)NH_2$ ；且

m及n各自獨立地為1至3之整數；

限制條件係Y及Z兩者不是都不存在。

在某些實施例中，該化合物具有式II之結構或其醫藥上可接受之鹽：

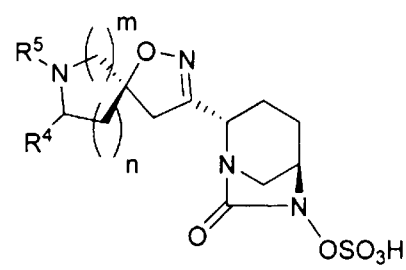


II

其中 R^1 為經醯胺基、胺基或胍基取代之烷基，經醯胺基、胺基或胍基取代之烷氧基烷基或 $-(CH_2)_p-O-NHR^3$ ，且

R^3 係如式I所定義。

在某些實施例中，該化合物具有式III之結構或其醫藥上可接受之鹽：



III

其中R⁴及R⁵係如式I所定義，且
m為小於或等於n。

在某些實施例中，該化合物係選自硫酸氫[(2S,5R)-2-[5-(2-胺基乙基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯、硫酸氫[(2S,5R)-2-[5-(胺基甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯、硫酸氫[(2S,5R)-2-[5-(3-胺基丙基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯、硫酸氫[(2S,5R)-2-[5-(胍基氧甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯、硫酸氫[(2S,5R)-2-[5,5-雙(胺基甲基)-4H-異噁唑-3-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯、硫酸氫[(2S,5R)-2-(1-氧雜-2,7,8-三氮雜螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯、硫酸氫[(2S,5R)-2-(5-氧雜-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯、硫酸氫[(2S,5R)-2-(2-胺基-5-氧雜-6-氮雜螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯、硫酸氫[(2S,5R)-2-(1-氧雜-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯、硫酸氫[(2S,5R)-2-(1-氧雜-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯、硫酸氫[(2S,5R)-2-(8-甲脒基-1-氧雜-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯、硫

酸氫[(2S,5R)-2-[7-(2-胺基-2-側氧基-乙基)-1-氧雜-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-烯-3-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯、硫酸氫[(2S,5R)-2-[5-(胺基甲基)-5-(羥甲基)-4H-異噁唑-3-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯、硫酸氫[(2S,5R)-2-[5-(胺基甲基)-5-胺甲醯基-4H-異噁唑-3-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯、硫酸氫[(2S)-2-[(5R)-5-(胺基甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯、硫酸氫[(2S)-2-[(5S)-5-(胺基甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯、硫酸氫[(2S,5R)-2-[(5R)-1-氧雜-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-烯-3-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯、硫酸氫[(2S,5R)-2-[(5S)-1-氧雜-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-烯-3-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯或其醫藥上可接受之鹽。

在某些實施例中，本發明化合物可為外消旋。在某些實施例中，本發明化合物可以一種對映異構體富集。例如，本發明化合物可具有大於30%之ee、40%之ee、50%之ee、60%之ee、70%之ee、80%之ee、90%之ee或甚至95%或更大之ee。本發明化合物具有一個以上立構中心。因此，本發明化合物可以一或多種非對映異構體富集。例如，本發明化合物可具有大於30%之de、40%之de、50%之de、60%之de、70%之de、80%之de、90%之de或甚至95%或更大之de。

本發明包括本發明化合物之醫藥上可接受之鹽在本發明組合物及方法中之用途。本文所用之術語「醫藥上可接受之鹽」包括衍生自無機酸或有機酸(包括，例如，鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、高氯酸、磷酸、甲酸、乙酸、乳酸、馬來酸、富馬酸、琥珀酸、酒石酸、乙醇酸、水楊酸、

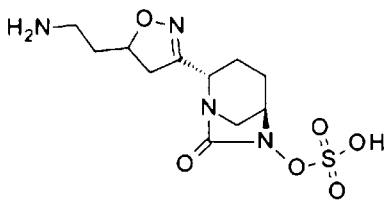
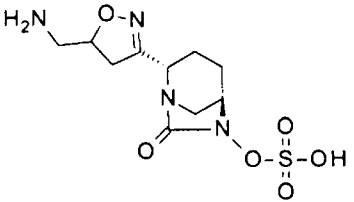
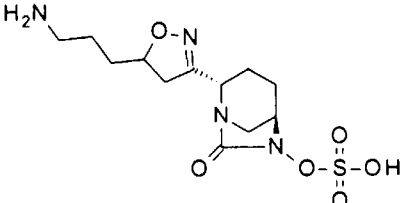
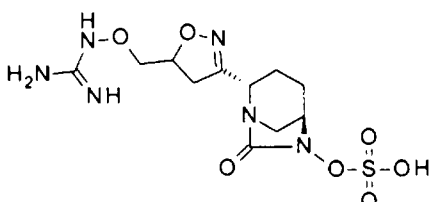
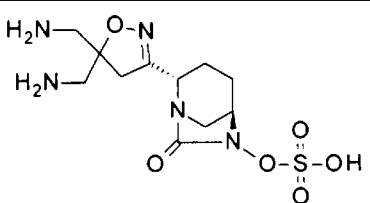
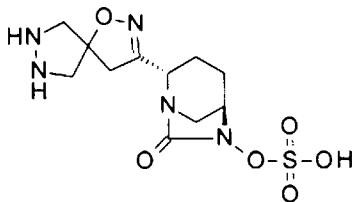
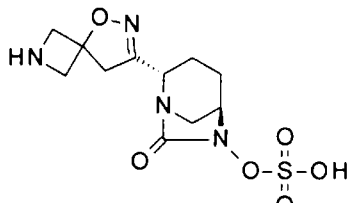
檸檬酸、甲磺酸、苯磺酸、苯甲酸、丙二酸、三氟乙酸、三氯乙酸、萘-2-磺酸及其他酸)之鹽。醫藥上可接受之鹽形式可包括其中之包括該鹽之分子的比率不為1:1之形式。例如，該鹽可包括一個以上之無機或有機酸分子每個基礎分子，諸如兩個鹽酸分子每個式I化合物分子。作為另一實例，該鹽可每個基礎分子包括一個以下之無機或有機酸，諸如兩個式I化合物分子每個酒石酸分子。

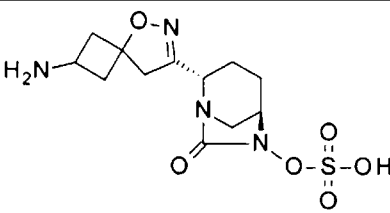
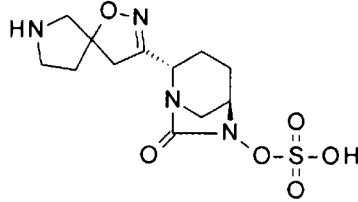
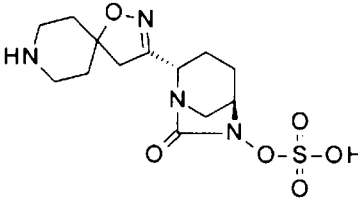
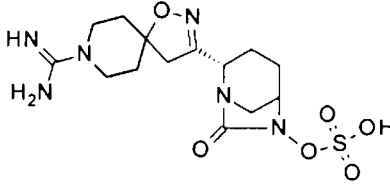
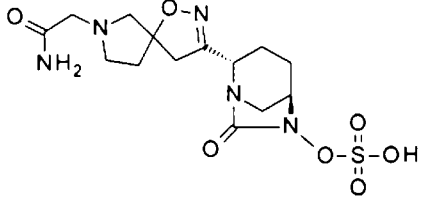
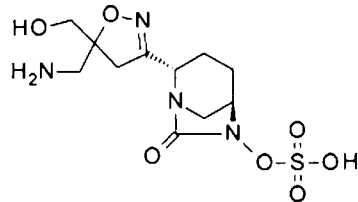
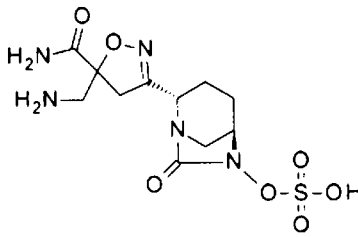
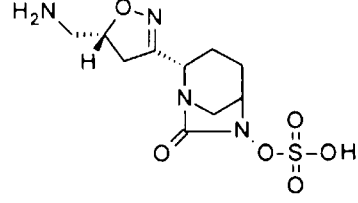
在其他實施例中，所預期之本發明鹽包括(但不限於)烷基、二烷基、三烷基或4烷基銨鹽。在某些實施例中，所預期之本發明鹽包括(但不限於)L-精胺酸、苯乙苳胺(benenthamine)、苳星、甜菜鹼、氫氧化鈣、膽鹼、二甲胺乙醇、二乙醇胺、二乙胺、2-(二乙胺基)乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-甲基葡糖胺、海巴明(hydrabamine)、1H-咪唑、鋰、L-離胺酸、鎂、4-(2-羥乙基)嗎啉、哌嗪、鉀、1-(2-羥乙基)吡咯啉、鈉、三乙醇胺、胺丁三醇及鋅鹽。在某些實施例中，所預期之本發明鹽包括(但不限於)Na、Ca、K、Mg、Zn或其他金屬鹽。

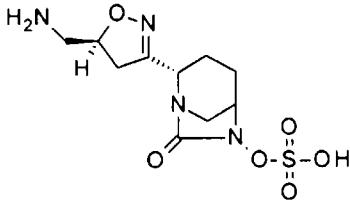
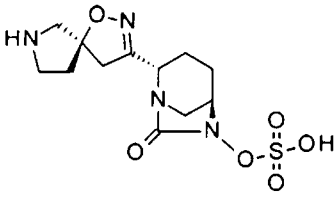
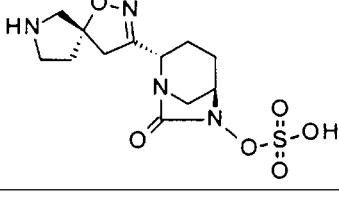
醫藥上可接受之酸加成鹽亦可呈多種溶劑合物(諸如與水、甲醇、乙醇、二甲基甲醯胺及其類似物)存在。亦可製備此等溶劑合物之混合物。此種溶劑合物之來源可來自溶劑之結晶，其為溶劑之製備或結晶中所固有或為此等溶劑之外來源。

表1中描述例示性式I化合物。表1化合物可描述為游離鹼或共軛酸。化合物可以游離鹼形式、呈鹽(例如鈉鹽)形式或以兩種形式進行單離。在如下所示之化學結構式中，有時使用標準化學縮寫。

表1. 例示性式I化合物

化合物	結構式
實例1	
實例2	
實例3	
實例4	
實例5	
實例6	
實例7	

化合物	結構式
實例8	
實例9	
實例10	
實例11	
實例12	
實例13	
實例14	
實例15	

化合物	結構式
實例16	
實例17	
實例18	

II. 化合物之用途

在某些態樣中，本發明提供抑制β-內醯胺酶之方法，該方法包括使β-內醯胺酶與式I化合物接觸。

在某些態樣中，本發明提供抑制細菌生長之方法，該方法包括使該細菌與β-內醯胺抗生素及式I化合物接觸。

在某些實施例中，β-內醯胺抗生素包括(但不限於)屬於(但不限於)以下類別之任何抗生素：克拉維(clavam)、碳青黴烯、單醯胺菌素(monobactam)、青黴素、及或頭孢菌素、或對絲胺酸β-內醯胺酶易感性之任何其他化合物。

在某些實施例中，該β-內醯胺抗生素為頭孢菌素。頭孢菌素之實例包括(但不限於)頭孢乙腈(Cefacetrile，cephacetrile)、頭孢羥胺苄(Cefadroxil，cefadroxyl)、頭孢力新(Cefalexin，cephalexin)、頭孢來星(Cefaloglycin，cephaloglycin)、頭孢羅寧(Cefalonium，cephalonium)、頭孢噻啉(Cefaloridine，cephaloradine)、頭孢噻吩(Cefalotin，

cephalothin)、頭孢匹林(Cefapirin, cepapirin)、頭孢曲嗪(cefatrizine)、頭孢氮氟(Cefazaflur)、頭孢西酮(cefazedone)、頭孢唑林(Cefazolin, cepazolin)、頭孢拉定(Cefradine, cephradine)、頭孢沙定(Cefroxadine)、頭孢替唑(Ceftezole)、頭孢克洛(Cefaclor)、頭孢孟多(Cefamandole)、頭孢美唑(Cefmetazole)、頭孢尼西(Cefonicid)、頭孢替坦(Cefotetan)、頭孢西丁(Cefoxitin)、頭孢丙烯(Cefprozil, cefproxil)、頭孢呋辛(Cefuroxime)、頭孢唑南(Cefuzonam)、頭孢卡品(Cefcapene)、頭孢達肱(Cefdaloxime)、頭孢地尼(Cefdinir)、頭孢托倫(Cefditoren)、頭孢他美(Cefetamet)、頭孢克肱(Cefixime)、頭孢甲肱(Cefmenoxime)、頭孢地秦(Cefodizime)、頭孢噻肱(Cefotaxime)、頭孢咪唑(Cefpimizole)、頭孢泊肱(Cefpodoxime)、頭孢特倫(Cefteram)、頭孢布烯(Ceftibuten)、頭孢噻呋(Ceftiofur)、頭孢噻林(Ceftiolene)、頭孢唑肱(Ceftizoxime)、頭孢曲松(Ceftriaxone)、頭孢哌酮(Cefoperazone)、頭孢他啶(Ceftazidime)、頭孢克定(Cefclidine)、頭孢吡肱(Cefepime)、頭孢瑞南(Cefluprenam)、頭孢噻利(Cefoselis)、頭孢唑蘭(Cefozopran)、頭孢匹羅(Cefpirome)、頭孢喹肱(Cefquinome)、頭孢氯嗪(Cefaclomezine)、頭孢洛倫(Cefaloram)、頭孢帕羅(Cefaparole)、頭孢卡奈(Cefcanel)、頭孢屈洛(Cefedrolor)、頭孢吡酮(Cefempidone)、頭孢三唑(Cefetrizole)、頭孢維曲(Cefivitril)、頭孢替林(Cefmatilen)、頭孢鉍鹽(Cefmepidium)、頭孢維星(Cefovecin)、頭孢噁唑(Cefoxazole)、頭孢羅替(Cefrotil)、頭孢舒米(Cefsumide)、頭孢他洛林(Ceftaroline)、頭孢噻氧(Ceftioxide)、頭孢呋汀(Cefuracetime)、頭孢拉宗(cefbuperazone)、頭孢米諾(cefminox)、頭孢雷特(ceforanide)、頭孢替安(cefotiam)、頭孢匹胺(cefpiramide)、頭孢

磺胺(cefsulodin)、頭孢吡普拉氫頭孢(ceftobiprole latamoxef)、氯磺頭孢(loracarbef)及頭孢洛占(Ceftolozane)。在一實施例中，頭孢菌素為頭孢洛占或頭孢他啶。

在某些實施例中， β -內醯胺抗生素為碳青黴烯。碳青黴烯抗生素之實例包括(但不限於)亞胺培南(Imipenem)、亞胺培南/西司他丁(Cilastatin)、比阿培南(Biapenem)、多尼培南(Doripenem)、美羅培南(Meropenem)、厄他培南(Ertapenem)及帕尼培南(Panipenem)。在一實施例中，碳青黴烯為亞胺培南/西司他丁或美羅培南。

在本發明之某些實施例中， β -內醯胺抗生素為單醯胺菌素。單醯胺菌素抗生素之實例包括(但不限於)胺曲南(Aztreonam)、替吉莫南(Tigemonam)、卡蘆莫南(Carumonam)、BAL30072及諾卡菌素A(Nocardicin A)。

在本發明之某些實施例中， β -內醯胺抗生素為青黴烯。在本發明之一實施例中， β -內醯胺抗生素為青黴素。青黴素抗生素之實例包括(但不限於)阿莫西林(Amoxicillin)、胺苄西林(Ampicillin)、阿洛西林(Azlocillin)、美洛西林(Mezlocillin)、阿帕西林(Apalcillin)、海他西林(Hetacillin)、巴胺西林(Bacampicillin)、羧苄西林(Carbenicillin)、磺苄西林(Sulbenicillin)、替卡西林(Ticarcillin)、哌拉西林(Piperacillin)、阿洛西林(Azlocillin)、美西林(Mecillinam)、匹美西林(Pivmecillinam)、甲氧西林(Methicillin)、環己西林(Ciclacillin)、酞胺西林(Talampicillin)、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)。

在某些態樣中，本發明提供治療細菌感染之方法，其包括將式I化合物投與給需要治療之個體。

在一態樣中，細菌感染係指體內任何器官或組織中由 β -內醯胺抗性細菌(較佳格蘭氏陰性 β -內醯胺抗性細菌)引起之細菌感染。該等器官或組織包括(但不限於)骨骼肌、皮膚、血流、腎、心臟、肺及骨。例如，併用 β -內醯胺抗生素之本發明化合物可投與給個體以治療(但不限於)皮膚及軟組織感染(例如，複雜皮膚感染)、菌血症、腹內感染及尿道感染(例如，UTI)。另外，本發明化合物可用於治療社區型感染呼吸道感染，其包括(但不限於)中耳炎、鼻竇炎、慢性支氣管炎及肺炎(包括社區型感染肺炎、醫院型感染肺炎及呼吸器相關性肺炎)、包括由耐藥性綠膿桿菌引起之肺炎。在某些實施例中，併用 β -內醯胺抗生素之本發明化合物可投與給個體以治療包含不同類型之格蘭氏陰性細菌或包含格蘭氏陽性及格蘭氏陰性細菌兩者之混合感染。此等類型之感染包括腹內感染及產科/婦科感染。在某些實施例中，併用 β -內醯胺抗生素之本發明化合物亦可投與給個體以治療感染，其包括(但不限於)心內膜炎、腎炎、濃毒性關節炎、腹內敗血症、骨及關節感染及骨髓炎。在某些實施例中，併用 β -內醯胺抗生素之本發明化合物亦可直接注射或投與至膿腫、室或關節中。

在一些實施例中，感染可為婦科感染、呼吸道感染(RTI)、性傳染病、梅毒、尿道感染、慢性支氣管炎急性發作(ACEB)、急性中耳炎、急性鼻竇炎、由耐藥性細菌引起之感染、敗血症、導管相關敗血症、下疳、衣原體屬(chlamydia)、社區型感染肺炎(CAP)、併發性皮膚及皮膚結構感染、非併發性皮膚及皮膚結構感染、心內膜炎、發熱性嗜中性球減少症、淋菌性子宮頸炎(gonococcal cervicitis)、淋菌性尿道炎(gonococcal

urethritis)、醫院型感染肺炎(HAP)、骨髓炎或腹內感染(IAI)。

在某些實施例中，細菌感染係指由格蘭氏陰性細菌引起之感染，亦稱為「格蘭氏陰性感染」。在一態樣中，格蘭氏陰性感染為對一或多種抗生素具耐藥性之感染。在一態樣中，格蘭氏陰性感染為耐多種藥性感染。已知表現 β -內醯胺酶之代表性格蘭氏陰性病原體包括(但不限於)不動桿菌屬(*Acinetobacter* spp.)(包括鮑氏不動桿菌(*Acinetobacter baumannii*))、檸檬酸桿菌屬(*Citrobacter* spp.)、埃希氏菌屬(*Escherichia* spp.)(包括埃希氏大腸桿菌(*Escherichia coli*))、流感嗜血桿菌(*Haemophilus influenzae*)、摩氏摩根菌(*Morganella morganii*)、綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、克雷伯氏菌屬(*Klebsiella* spp.)(包括克雷伯氏肺炎菌(*Klebsiella pneumoniae*))、腸桿菌屬(*Enterobacter* spp.)(包括陰溝腸桿菌(*Enterobacter cloacae*)及產氣腸桿菌(*Enterobacter aerogenes*))、巴斯德桿菌屬(*Pasteurella* spp.)、變形菌屬(*Proteus* spp.)(包括奇異變形桿菌(*Proteus mirabilis*))、沙雷氏菌屬(*Serratia* spp.)(包括黏質沙雷氏菌(*Serratia marcescens*))及普羅威登斯菌屬(*Providencia* spp.)。細菌感染可由格蘭氏陰性細菌引起或加劇，該等細菌包括表現可賦予對青黴素、頭孢菌素、單醯胺菌素及/或碳青黴烯之耐藥性之 β -內醯胺酶的菌株。

在本發明之一實施例中，一種治療上文所列感染中之一或多者之方法包括與額外抗生素劑組合投與罹患細菌感染之個體有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。在某些實施例中，該額外抗生素為 β -內醯胺抗生素。在一態樣中，該額外抗生素為青黴素結合蛋白質抑制劑。

在本發明之另一態樣中，式I化合物係與 β -內醯胺抗生素及額外抗生

素及/或額外 β -內醯胺酶抑制劑組合投與。在本發明之一態樣中，該額外抗生素劑係選自以下類別中之一者：胺基糖苷、壯觀黴素(spectinomycin)、大環、酮內酯(ketolide)、鏈陽性菌素、噁唑烷酮、四環素、氟喹諾酮、香豆素抗生素、醣肽、脂醣肽、硝基咪唑、安沙黴素(ansamycin)、氯黴素、莫匹羅星(mupirocyn)、磷黴素(fosfomycin)、妥布黴素(tobramycin)、利奈唑胺(linezolid)、達託黴素(daptomycin)及萬古黴素(vancomycin)。

在本發明之一態樣中，式I化合物係與 β -內醯胺抗生素及經設計以解決 β -內醯胺抗性之第二藥劑組合投與。在本發明之一態樣中，式I化合物係與 β -內醯胺抗生素及第二絲胺酸 β -內醯胺酶抑制劑組合投與。在本發明之一態樣中，該第二 β -內醯胺酶抑制劑係選自舒巴坦(sulbactam)、他唑巴坦(tazobactam)、阿維巴坦(avibactam)、克拉維酸、LK-157、LK-176、SA-1-204、SA-2-13、BLI-489(Pfizer/Wyeth)、BAL0029880及MK7655。在本發明之另一態樣中，經設計以解決 β -內醯胺抗性之第二藥劑可為金屬- β -內醯胺酶(MBL)抑制劑，亦稱為B類抑制劑。

在某些實施例中，該個體為哺乳動物，例如人類。

在某些實施例中，同時投與 β -內醯胺酶抑制劑及 β -內醯胺抗生素。在替代性實施例中，該一或多種額外 β -內醯胺抗生素係於投與 β -內醯胺酶抑制劑之前或之後約5分鐘內至約168小時內進行投與。

III. 定義

術語「醯基」係經相關技術確認(art-recognized)且係指由通式 C(O)- ，較佳烷基 C(O)- 表示之基團。

術語「醯基胺基」係經相關技術確認且係指經醯基取代之胺基且可

由(例如)化學式烴基C(O)NH-表示。

術語「醯氧基」係經相關技術確認且係指由通式烴基C(O)O-，較佳烷基C(O)O-表示之基團。

術語「烷氧基」係指具有連接至其上之氧之烷基，較佳低碳數烷基。代表性烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、第三丁氧基及其類似物。

術語「烷氧基烷基」係指經烷氧基取代之烷基且可由通式烷基-O-烷基表示。

如本文所用，術語「烯基」係指含有至少一個雙鍵之脂肪族基團且旨在包括「未經取代之烯基」及「經取代之烯基」兩者，後者係指在烯基之一或多個碳上具有替代氫之取代基的烯基部分。此等取代基可出現在一或多個碳上，該等碳係包括或不包括於一或多個雙鍵中。此外，此等取代基包括除穩定性所禁止之外(如下文所討論)之所有預期用於烷基之彼等。例如，預期由一或多個烷基、碳環基、芳基、雜環基或雜芳基取代烯基。

「烷基」或「烷烴」為完全飽和之直鏈或分支鏈非芳族烴。通常，除非另有定義，否則直鏈或分支鏈烷基具有1至約20個，較佳1至約10個碳原子。直鏈及分支鏈烷基之實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、己基、戊基及辛基。C₁-C₆直鏈或分支鏈烷基亦稱為「低碳數烷基」。

此外，如整篇說明書、實例及申請專利範圍所用之術語「烷基」(或「低碳數烷基」)旨在包括「未經取代之烷基」及「經取代之烷基」，後者係指在烴主鏈之一或多個碳上具有替代氫之取代基的烷基部分。若未另列出，則此等取代基可包括(例如)鹵素、烴基、羰基(諸如羧基、烷氧基

羰基、甲醯基或醯基)、硫羰基(諸如硫酯、硫代乙酸酯或硫代甲酸酯)、烷氧基、磷醯基、磷酸酯、膦酸酯、次膦酸酯、胺基、醯胺基、脒基、亞胺基、氰基、硝基、疊氮基、巯基、烷硫基、硫酸酯、磺酸酯、胺磺醯基、磺醯胺基、磺醯基、雜環基、芳烷基或芳族或雜芳族部分。熟習此項技術者將瞭解，若適當，則可取代在烴鏈上取代之部分本身。例如，經取代之烷基之取代基可包括經取代及未經取代形式之胺基、疊氮基、亞胺基、醯胺基、磷醯基(包括膦酸酯及次膦酸酯)、磺醯基(包括硫酸酯、磺醯胺基、胺磺醯基及磺酸酯)及甲矽烷基以及醚、烷硫基、羰基(包括酮、醛、羧酸酯及酯)、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 及類似物。下文描述例示性經取代之烷基。環烷基可進一步經烷基、烯基、烷氧基、烷硫基、胺基烷基、經羰基取代之烷基、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 及類似物取代。

當與化學部分(諸如醯基、醯氧基、烷基、烯基、炔基或烷氧基)併用時，術語「 C_{x-y} 」意指包括在鏈中含有x至y個碳原子之基團。例如，術語「 C_{x-y} 烷基」係指包括在鏈中含有x至y個碳原子之直鏈烷基及分支鏈烷基之經取代或未經取代的飽和烴基團，其等包括鹵代烷基諸如三氟甲基及2,2,2-三氟乙基等。 C_0 烷基指示當基團處於末端位置之情況下之氫，若處於內部之情況則為單鍵。術語「 C_{2-y} 烯基」及「 C_{2-y} 炔基」係指在長度及可能取代上與上述烷基類似，但各自含有至少一個雙鍵或三鍵之經取代或未經取代的不飽和脂肪族基團。

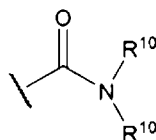
如本文所用，術語「烷基胺基」係指經至少一個烷基取代之胺基。

如本文所用，術語「烷硫基」係指經烷基取代之硫醇基且可由通式烷基S-表示。

如本文所用，術語「炔基」係指含有至少一個三鍵之脂肪族基團且

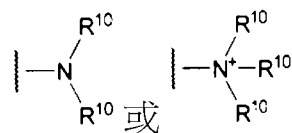
旨在包括「未經取代之炔基」及「經取代之炔基」兩者，後者係指在炔基之一或多個碳上具有替代氫之取代基的炔基部分。此等取代基可出現在一或多個碳上，該等碳係包括或不包括於一或多個三鍵中。此外，此等取代基包括除穩定性所禁止之外(如上文所討論)之所有預期用於烷基之彼等。例如，預期由一或多個烷基、碳環基、芳基、雜環基或雜芳基取代炔基。

如本文所用，術語「醯胺基」係指以下基團



其中各 R^{10} 獨立地表示氫或烴基，或兩個 R^{10} 與其等所連接之N原子一起完成在環結構中具有4至8個原子之雜環。

術語「胺」及「胺基」係經相關技術確認且係指未經取代及經取代兩者之胺及其鹽，例如可由下式表示之部分：



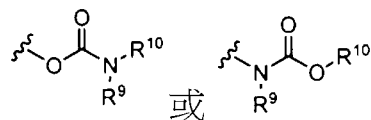
其中各 R^{10} 獨立地表示氫或烴基，或兩個 R^{10} 與其等所連接之N原子一起完成在環結構中具有4至8個原子之雜環。

如本文所用，術語「胺基烷基」係指經胺基取代之烷基。

如本文所用，術語「芳烷基」係指經芳基取代之烷基。

如本文所用，術語「芳基」包括經取代或未經取代之單環芳族基團，其中該環中之每個原子皆為碳。較佳地，該環為5至7員環，更佳6員環。術語「芳基」亦包括具有兩個或更多個環狀環之多環環系，其中之兩個或更多個碳為兩個相鄰環所共有，其中該等環中之至少一者為芳族，例如其他環狀環可為環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基及/或雜環基。芳基包括苯、萘、菲、苯酚、苯胺及類似物。

如本文所用，術語「胺基甲酸酯」係經相關技術確認且係指以下基團



其中 R^9 及 R^{10} 獨立地表示氫或烴基(諸如烷基)，或 R^9 及 R^{10} 與插入原子一起完成在環結構中具有4至8個原子之雜環。

如本文所用，術語「碳環(carbocycle)」及「碳環的(carbocyclic)」係指飽和或不飽和環，其中該環之每個原子皆為碳。術語碳環包括芳族碳環及非芳族碳環兩者。非芳族碳環包括環烷環(其中所有碳原子皆為飽和)及環烯環(其含有至少一個雙鍵)兩者。「碳環」包括5至7員單環及8至12員雙環。雙環碳環之各環可係選自飽和、不飽和及芳族環。碳環包括其中之一個、兩個或三個或更多個原子在該等兩個環之間共享的雙環分子。術語「稠合碳環」係指其中之各環與其他環共享兩個相鄰原子的雙環碳環。稠合碳環之各環可係選自飽和、不飽和及芳族環。在一例示性實施例中，芳族環(例如苯基)可稠合至飽和或不飽和環(例如環己烷、環戊烷或環己烯)。飽和、不飽和及芳族雙環之任何組合(若價態允許)係包括於碳環之定義中。例示性「碳環」包括環戊烷、環己烷、雙環[2.2.1]庚烷、1,5-環辛二烯、1,2,3,4-四氫萘、雙環[4.2.0]辛-3-烯、萘及金剛烷。例示性稠合碳環包括十氫萘、萘、1,2,3,4-四氫萘、雙環[4.2.0]辛烷、4,5,6,7-四氫-1H-茚及雙環[4.1.0]庚-3-烯。「碳環」可於能夠攜帶氫原子之任何一或多個位置上進行取代。

「環烷基」為完全飽和之環狀烴。「環烷基」包括單環及雙環。通常，除非另有定義，否則單環環烷基具有3至約10個碳原子，更通常3至8個碳原子。雙環環烷基之第二環可係選自飽和、不飽和及芳族環。環烷基

包括其中之一個、兩個或三個或更多個原子在該等兩個環之間共享的雙環分子。術語「稠合環烷基」係指其中之各環與其他環共享兩個相鄰原子的雙環環烷基。稠合雙環環烷基之第二環可係選自飽和、不飽和及芳族環。

「環烯基」為含有一或多個雙鍵之環狀烴。

如本文所用，術語「碳環基烷基」係指經碳環基取代之烷基。

術語「碳酸酯」係經相關技術確認且係指基團-OCO₂-R¹⁰，其中R¹⁰表示烴基。

如本文所用，術語「羧基」係指由化學式-CO₂H所表示之基團。

如本文所用，術語「酯」係指基團-C(O)OR¹⁰，其中R¹⁰表示烴基。

如本文所用，術語「醚」係指經由氧連接至另一烴基的烴基。因此，烴基之醚取代基可為烴基-O-。醚可為對稱或不對稱。醚之實例包括(但不限於)雜環-O-雜環及芳基-O-雜環。醚包括可由通式烷基-O-烷基表示之「烷氧基烷基」。

如本文所用，術語「鹵基」及「鹵素」意指鹵素，且包括氯、氟、溴及碘。

如本文所用，術語「雜芳烷基(hetaralkyl)」及「雜芳烷基(heteroaralkyl)」係指經雜芳基取代之烷基。

如本文所用，術語「雜烷基」係指碳原子及至少一個雜原子之飽和或不飽和鏈，其中沒有兩個雜原子是相鄰的。

術語「雜芳基(heteroaryl)」及「雜芳基(hetaryl)」包括經取代或未經取代之芳族單環結構，較佳5至7員環，更佳5至6員環，其環結構包括至少一個雜原子，較佳一至四個雜原子，更佳一或兩個雜原子。術語「雜芳基(heteroaryl)」及「雜芳基(hetaryl)」亦包括具有兩個或更多個環狀環

之多環體系，其中之兩個或兩個以上之碳為兩個相鄰環所共有，其中該等環中之至少一者為雜芳族，例如其他環狀環可為環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基及/或雜環基。雜芳基包括(例如)吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、噁唑、噻唑、吡唑、吡啶、吡嗪、噻嗪及嘧啶及其類似物。

如本文所用，術語「雜原子」意指除碳或氫外之任何元素之原子。較佳雜原子為氮、氧及硫。

術語「雜環基(heterocyclyl)」、「雜環(heterocycle)」及「雜環的(heterocyclic)」係指經取代或未經取代之非芳族環結構，較佳3至10員環，更佳3至7員環，其環結構包括至少一個雜原子，較佳一至四個雜原子，更佳一或兩個雜原子。術語「雜環基(heterocyclyl)」及「雜環狀(heterocyclic)」亦包括具有兩個或更多個環狀環之多環體系，其中之兩個或兩個以上之碳為兩個相鄰環所共有，其中該等環中之至少一者為雜環基，例如其他環狀環可為環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基及/或雜環基。雜環基包括(例如)哌啶、哌嗪、吡咯啶、嗎啉、內酯、內鹽胺及其類似物。雜環基亦可經側氧基取代。例如，「雜環基」包括吡咯啶及吡咯啶酮兩者。

如本文所用，術語「雜環基烷基」係指經雜環基取代之烷基。

如本文所用，術語「烴基」係指經由無=O或=S取代基之碳原子鍵連之基團，且通常具有至少一個碳-氫鍵及一個主碳鏈(primarily carbon backbone)，但可視情況包括雜原子。因此，出於本申請案之目的，認為如甲基、乙氧基乙基、2-吡啶基及三氟甲基之基團係烴基，而諸如乙醯基(其在連接碳上具有=O取代基)及乙氧基(其經由氧連接，而不是碳)之取代基則不是烴基。烴基包括(但不限於)芳基、雜芳基、碳環、雜環基、烷

基、烯基、炔基及其組合。

如本文所用，術語「羧烷基」係指經羧基取代之烷基。

當與化學部分（諸如醯基、醯氧基、烷基、烯基、炔基或烷氧基）併用時，術語「低碳數」意指包括在取代基中有十個或更少個非氫原子，較佳六個或更少個非氫原子之基團。例如，術語「低碳數烷基」係指含有十個或更少個碳原子，較佳六個或更少個碳原子之烷基。在某些實施例中，本文所定義之醯基、醯氧基、烷基、烯基、炔基或烷氧基取代基各自為低碳數醯基、低碳數醯氧基、低碳數烷基、低碳數烯基、低碳數炔基或低碳數烷氧基，不管其等單獨出現還是與其他取代基組合出現，諸如在陳述羧烷基及芳烷基（在該情況下，例如，當計算烷基取代基中之碳原子時，不計算芳基中之原子）中。

如文中所使用，術語「側氧基」係指羰基。當側氧基出現在原本飽和之基團上時，諸如經側氧基取代之環烷基（例如3-側氧基-環丁基），該經取代之基團仍視為飽和基團。當稱基團經「側氧基」取代時，此可意指羰基（即， $-\text{C}(=\text{O})-$ ）替代亞甲基單元（即， $-\text{CH}_2-$ ）。

術語「多環基(polycyclyl)」、「多環(polycycle)」及「多環的(polycyclic)」係指兩個或更多個環（例如，環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基及/或雜環基），其中之兩個或更多個原子為兩個相鄰環所共有，例如該等環為「稠合環」。多環之各環可經取代或未經取代。在某些實施例中，多環之各環在環中含有3至10個原子，較佳5至7個。

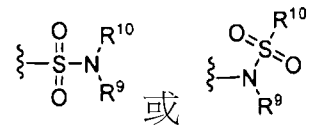
術語「甲矽烷基」係指具有三個連接至其上之烴基部分之矽基部分。

術語「經取代」係指在主鏈之一或多個碳上具有替代氫之取代基之

部分。應瞭解，「取代」或「經...取代」包括隱含條件：此種取代係按照所允許之經取代原子及取代基的化合價，且該取代產生穩定化合物，例如，其不自發地經歷(諸如)藉由重排、環化、消除等之轉化。如本文所用，術語「經取代」預期包括有機化合物之所有可容許取代基。在一寬泛態樣中，可容許取代基包括有機化合物之非環狀及環狀、分支鏈及未分支鏈、碳環及雜環、芳族及非芳族取代基。用於適當有機化合物之可容許取代基可為一或多個且可為相同或不同。出於本發明之目的，雜原子(諸如氮)可具有氫取代基及/或本文所述之有機化合物之任何可容許取代基，其等滿足該等雜原子之化合價。取代基可包括本文所述之任何取代基，例如，鹵素、羥基、羰基(諸如羧基、烷氧基羰基、甲醯基或醯基)、硫羰基(諸如硫酯、硫代乙酸酯或硫代甲酸酯)、烷氧基、磷醯基、磷酸酯、膦酸酯、次膦酸酯、胺基、醯胺基、脒基、亞胺基、、硝基、疊氮基、巯基、烷巯基、硫酸酯、磺酸酯、胺磺醯基、磺醯胺基、磺醯基、雜環基、芳烷基或芳族或雜芳族部分。熟習此項技術者將瞭解，若適當，則可取代取代基本身。除非特別說明為「未經取代」，否則本文所引用之化學部分應理解為包括經取代之變體。例如，所引用之「芳基」基團或部分隱含包括經取代之變體及未經取代之變體兩者。

術語「硫酸酯」係經相關技術確認且係指基團-OSO₃H，或其醫藥上可接受之鹽。

術語「磺醯胺」係經相關技術確認且係指由以下通式表示之基團



其中R⁹及R¹⁰獨立地表示氫或烴基(諸如烷基)，或R⁹及R¹⁰與插入原子一起完成在環結構中具有4至8個原子之雜環。

術語「亞磺」係經相關技術確認且係指基團-S(O)-R¹⁰，其中R¹⁰表示烴基。

術語「磺酸酯」係經相關技術確認且係指基團SO₃H，或其醫藥上可接受之鹽。

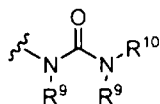
術語「磺」係經相關技術確認且係指基團-S(O)₂-R¹⁰，其中R¹⁰表示烴基。

如本文所用，術語「硫代烷基」係指經硫醇基取代之烷基。

如本文所用，術語「硫酯」係指基團-C(O)SR¹⁰或-SC(O)R¹⁰，其中R¹⁰表示烴基。

如本文所用，術語「硫醚」相當於其中由硫替代氧的醚。

術語「脲」係經相關技術確認且可由以下通式表示



其中R⁹及R¹⁰獨立地表示氫或烴基(諸如烷基)，或每次出現之R⁹與R¹⁰及插入原子一起完成在環結構中具有4至8個原子之雜環。

「保護基」係指當連接至分子中之反應性官能團時，遮蔽、降低或阻止該官能團之反應性的原子團。通常，在合成過程期間可如所需般選擇性移除保護基。保護基之實例可參見Greene及Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 第三版, 1999, John Wiley & Sons, NY及Harrison等人, *Compendium of Synthetic Organic Methods*, 第1至8卷, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY。代表性氮保護基包括(但不限於)甲醯基、乙醯基、三氟乙醯基、苄基、苄氧基羰基(「CBZ」)、第三丁氧基羰基(「Boc」)、三甲基甲矽烷基(「TMS」)、2-三甲基甲矽烷基-乙磺醯基(「TES」)、三苯甲基及經取代之三苯甲基、烯丙氧基羰基、9-芴甲氧基

羰基(「Fmoc」)、硝基-藜蘆氧基羰基(「NVOC」)及其類似物。代表性羥基保護基包括(但不限於)彼等將羥基醯基化(酯基化)或烷基化者，諸如苄基及三苯甲基醚以及烷基醚、四氫吡喃基醚、三烷基甲矽烷基醚(例如TMS或TIPS基團)、二醇醚(諸如乙二醇及丙二醇衍生物)及烯丙基醚。

如本文所用，「預防」疾病或病症之治療劑係指(在統計樣本中)相對於未經治療之對照樣本而言減少經治療之樣本發生疾病或病症，或相對於未經治療之對照樣本而言使疾病或病症之一或多種症狀之發作延遲或降低其嚴重性之化合物。

術語「治療」包括預防性及/或治療性治療。術語「預防性或治療性」治療係經相關技術確認且包括投與主體組合物之一或多者給宿主。若在非所欲病症(例如，宿主動物之疾病或其他非所欲狀態)之臨床表現前進行投與，則該治療為預防性(即其防止宿主發展非所欲病症)，而若在非所欲病症顯示後進行投與，則該治療為治療性(即其旨在減少、改善或穩定已存在的非所欲病症或其副作用)。

術語「前藥」旨在包括在生理條件下轉化為本發明治療活性劑(例如，式I化合物)之化合物。用於製造前藥之常見方法為包括在生理條件下水解而顯露所需分子之一或多種選擇部分。在其他實施例中，該前藥係藉由宿主動物之酶活性進行轉化。例如，酯或碳酸酯(例如醇或羧酸之酯或碳酸酯)為本發明之較佳前藥。在某些實施例中，呈上文所表示之化學式之一些或所有式I化合物皆可由對應的合適前藥所替代，例如，其中在原化合物中之羥基作為酯或碳酸酯存在或存在於原化合物中之羧酸作為酯存在。

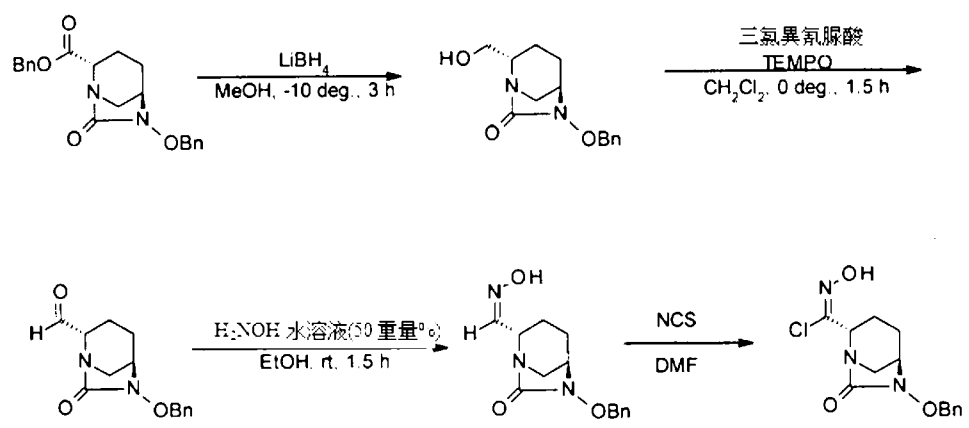
實例

式I化合物或其醫藥上可接受之鹽之實例係列於上表1中。使用以下所述之分析，以列於表1及表2中之代表性式I化合物確立式I化合物或其醫藥上可接受之鹽抑制細菌生長之能力。

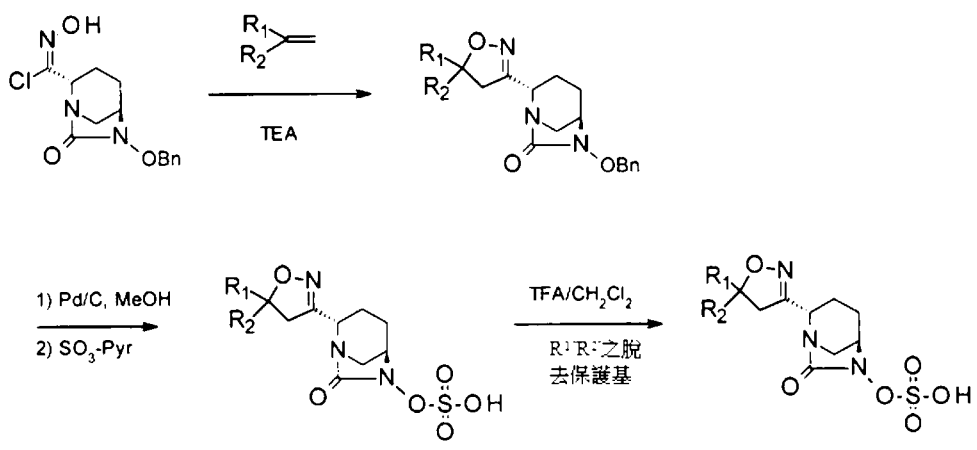
A.化學合成

製備本發明化合物之方法中所使用之一般步驟係概述於反應圖1及2中且描述於下文中。

反應圖1

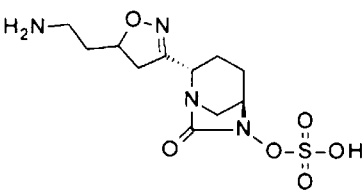


反應圖2



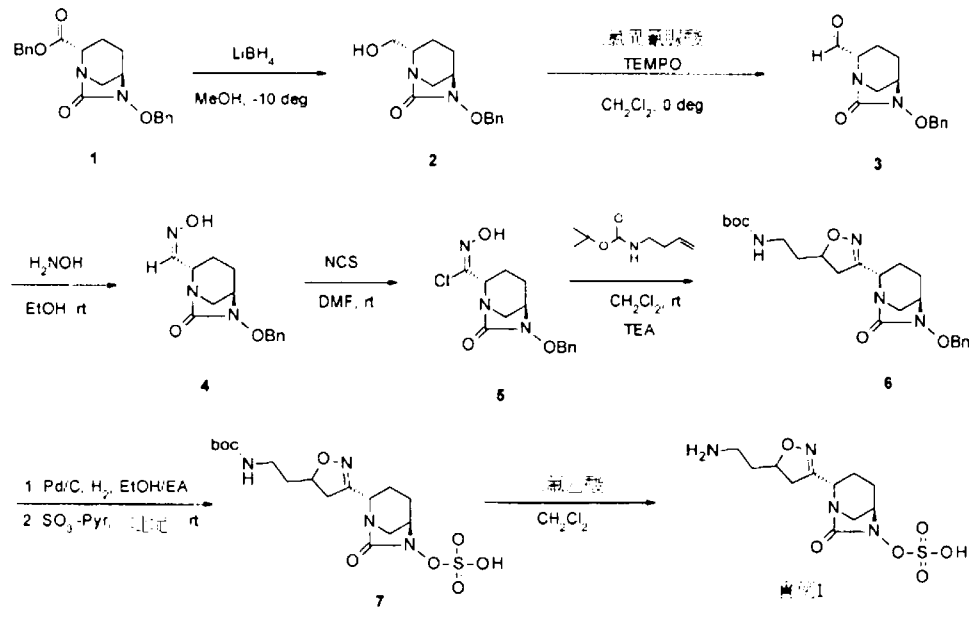
實例1：

硫酸氫[(2S,5R)-2-[5-(2-胺基乙基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯

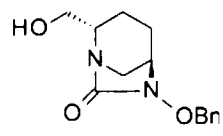


根據反應圖3且如於下文步驟中所概述般進行硫酸氫[(2S,5R)-2-[5-(2-胺基乙基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯之合成。

反應圖3



步驟1：(2S,5R)-6-苄氧基-2-(羥甲基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-7-酮



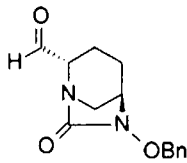
2

在-10℃下，將2.0M LiBH₄之THF溶液(20.5 mL，40.9 mmol)添加至(2S,5R)-6-(苄氧基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-2-甲酸苄酯(10 g，27.3 mmol)含於MeOH (70 mL)之溶液。10分鐘後，添加另一部分之2.0M LiBH₄之THF溶液(20.5 mL，40.9 mmol)並在-10℃至0℃下攪拌混

化合物2 h。藉由在0℃下添加飽和NaH₂PO₄溶液(100 mL)將反應混合物小心地淬滅。用水稀釋反應混合物並用二氯甲烷(250 mL x 3)萃取。濃縮經合併之有機層並藉由矽膠管柱層析法(50至100% EtOAc/正己烷)純化以獲得化合物-2 (5.8 g, 81%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.37 (m, 5H), 5.07 (d, *J* = 11.6Hz, 1H), 4.92 (d, *J*=11.6Hz, 1H), 3.73 (br, 1H), 3.62-3.57 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.01 (d, *J* = 11.6Hz, 1H), 2.93 (br d, *J* = 11.6Hz, 1H) 2.23 (br, 1H), 2.07-1.93(m, 2H), 1.57-1.35 (m, 2H)。

步驟2：(2S,5R)-6-苄氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-2-甲醛



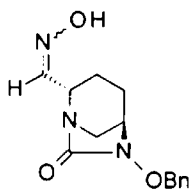
3

在0℃下，將含於二氯甲烷(100 mL)中之TEMPO (0.3 g, 1.9 mmol)及三氯異氰尿酸(5.3 g, 22.8 mmol)添加至化合物-2 (5 g, 19.1 mmol)之溶液。在0℃下攪拌該混合物2 h，並通過矽藻土過濾。用飽和NaHCO₃ (200 mL)及鹽水(50 mL)清洗該混合物，經無水硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮以定量產率獲得呈黃色油之化合物-3。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.74 (s, 1H), 7.44-7.37 (m, 5H), 5.07 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.90 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.28 (br, 1H), 3.14 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.56 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.20-1.91 (m, 3H), 1.46 (m, 1H)。

步驟3：(2S,5R)-6-苄氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-2-

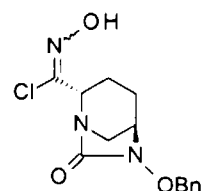
甲醛肟



4

在0℃下，將羥基胺(1.25 mL，19.1 mmol，50%水溶液)添加至化合物-3 (19.1 mmol)含於EtOH (50 mL)之溶液。在0℃下攪拌反應混合物1 h 並在減壓下濃縮以定量產率獲得呈淺黃色發泡體之化合物-4。

步驟4：(2S,5R)-6-苄氧基-N-羥基-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-2-碳亞胺鹽氮

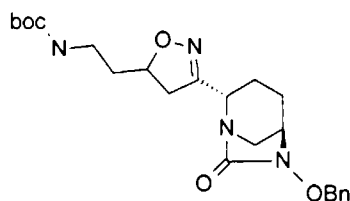


5

在室溫下，將(N-氯琥珀醯亞胺)(0.15 g，1.14 mmol)添加至化合物-4 (0.3 g，1.09 mmol)含於DMF (5 mL)之溶液。在室溫下攪拌1 h後，用EA (20 mL)稀釋反應混合物，用水(20 mL)清洗兩次，經無水硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮以定量產率獲得淺黃色發泡體。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (s, 1H), 7.44-7.35 (m, 5H), 5.07 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.92 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.34 (bs, 1H), 2.97 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.87 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.14-2.01 (m, 3H), 1.75 (m, 1H)。

步驟5：N-[2-[3-[(2S,5R)-6-苄氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-2-基]-4,5-二氫異噁唑-5-基]乙基]胺基甲酸第三丁酯

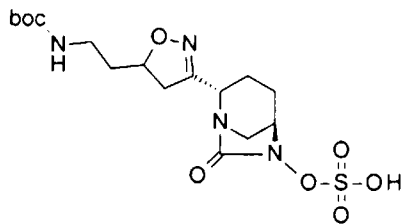


6

在室溫下，將TEA (0.18 mL，1.3 mmol)滴加至化合物-5 (1.09 mmol)及丁-3-烯基胺基甲酸第三丁酯(0.72 g，4.2 mmol)含於二氯甲烷 (10 mL)之溶液。在室溫下攪拌該混合物過夜。用飽和NaHCO₃ (10 mL)清洗該混合物並經無水硫酸鈉乾燥。在減壓下濃縮經合併之有機層並藉由矽膠管柱層析法(30% EA/正己烷)純化以獲得化合物-6 (0.23 g，47%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.46-7.36 (m, 5H), 6.87 (m, 1H), 4.97-4.91 (m, 2H), 4.56 (m, 1H), 4.05 (d, *J* = 6.40 Hz, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.09-2.82 (m, 4H), 2.75-2.57 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.86-1.61 (m, 5H), 1.37 (s, 9H)。

步驟6：N-[2-[3-[(2S,5R)-7-側氧基-6-磺醯氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-2-基]-4,5-二氫異噁唑-5-基]乙基]胺基甲酸第三丁酯



7

將Pd/C (0.1 g)添加至化合物-6 (0.23 g，0.52 mmol)含於EtOH/EA (4 mL/4 mL)之溶液。在氫氣氛圍下攪拌反應混合物1 h。通過Celite®過濾該混合物。用乙酸乙酯(4 mL)清洗濾液並在減壓下濃縮。所得中間產物無需純化即可用於下一步驟。

將SO₃·Pyr (0.41 g，2.6 mmol)添加至粗製中間產物含於吡啶(2 mL)

之溶液。在室溫下攪拌反應混合物過夜。將所得混合物過濾、濃縮並藉由矽膠管柱層析法(5% MeOH/MC)純化以獲得化合物-7 (0.15 g, 66%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4.56 (m, 1H), 4.03 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.00 (br, 1H), 3.11-2.91 (m, 4H), 2.78-2.62 (m, 2H), 2.00-1.86 (m, 2H), 1.83-1.61 (m, 4H), 1.37 (s, 9H) .

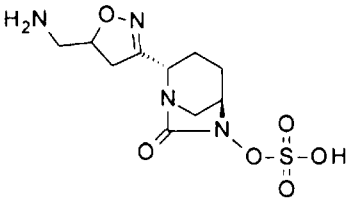
步驟7：硫酸氫[(2S,5R)-2-[5-(2-胺基乙基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯

在0℃下，將三氟乙酸(1 mL)添加至化合物-7 (0.15 g, 0.35 mmol)含於二氯甲烷(2 mL)之溶液。在室溫下攪拌1 h後，用乙醚(6 mL)稀釋反應混合物並在室溫下再攪拌0.5 h。藉由過濾收集所得沉澱物以獲得呈白色固體之實例1 (0.10 g, 85%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.70 (br, 3H), 4.69 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 4.03 (br, 1H), 3.15 (dd, *J* = 17.6, 10.8 Hz, 1H), 2.97-2.86 (m, 3H), 2.77-2.71 (m, 2H), 2.02-1.68 (m, 6H) .

實例2：

硫酸氫[(2S,5R)-2-[5-(胺基甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯



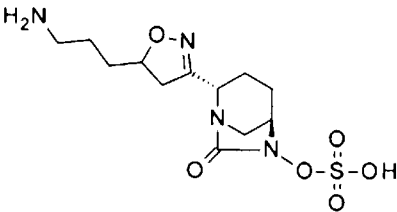
藉由按照實例1中之步驟5至7，使用N-烯丙基胺基甲酸第三丁酯作為烯烴來製備硫酸氫[(2S,5R)-2-[5-(胺基甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.97 (br, 2H), 7.92 (br, 1H), 4.81

(m, 1H), 4.09 (br, 1H), 4.03 (br, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.97-2.72 (m, 5H), 2.03-1.65 (m, 4H)。

實例3：

硫酸氫[(3S,5R)-2-[5-(胺基丙基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯

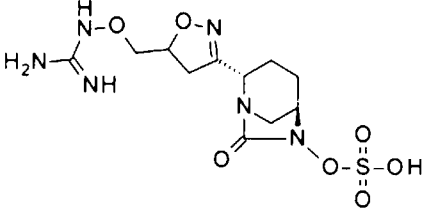


按照實例1中之步驟5至7，使用N-戊-4-烯基胺基甲酸第三丁酯作為烯烴來製備硫酸氫[(3S,5R)-2-[5-(胺基丙基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.66 (br, 3H), 4.62 (m, 1H), 4.07-4.12 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.82-2.60 (m, 4H), 2.02-1.88 (m, 2H), 1.79-1.58 (m, 6H)。

實例4：

硫酸氫[(2S,5R)-2-[5-(胍氧基甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯



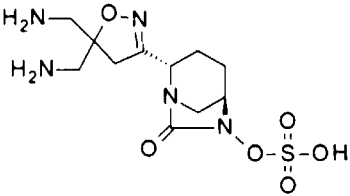
按照實例1中之步驟5至7，使用N-烯丙基胺基甲酸第三丁酯作為烯烴來製備硫酸氫[(2S,5R)-2-[5-(胍氧基甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.64 (br, 3H), 4.88 (m, 1H), 4.07

(d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.01 (br, 1H), 3.92-3.83 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 2.95-2.83 (m, 2H), 2.75 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 2.02-1.69 (m, 4H)。

實例5：

硫酸氫[(2S,5R)-2-[5,5-雙(胺基甲基)-4H-異噁唑-3-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯

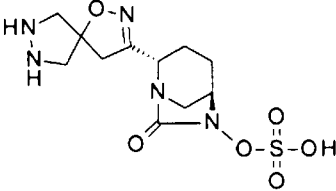


按照實例1中之步驟5至7，使用N-[2-[(第三丁氧基羰基胺基)甲基]烯丙基]胺基甲酸第三丁酯作為烯烴來製備硫酸氫[(2S,5R)-2-[5,5-雙(胺基甲基)-4H-異噁唑-3-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.13 (br, 3H), 8.03 (br, 3H), 4.14 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.28-3.07 (m, 6H), 2.95-2.83 (m, 2H), 2.03-1.66 (m, 4H)。

實例6：

硫酸氫[(2S,5R)-2-(1-氧雜-2,7,8-三氮雜螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯



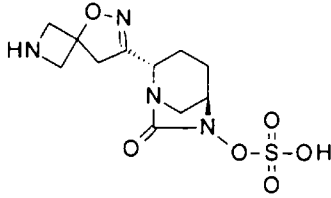
按照實例1中之步驟5至7，使用4-亞甲基吡啶啉-1,2-二甲酸二第三丁酯作為烯烴來製備硫酸氫[(2S,5R)-2-(1-氧雜-2,7,8-三氮雜螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4.10 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.01 (br,

1H), 3.50-3.22 (m, 6H), 2.99-2.77 (m, 2H), 2.02-1.68 (m, 4H)。

實例7：

硫酸氫[(2S,5R)-2-(5-氧雜-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯

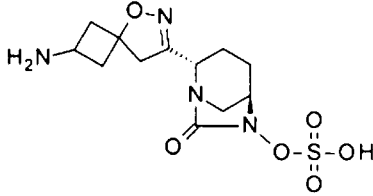


按照實例1中之步驟5至7，使用3-亞甲基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯作為烯烴來製備硫酸氫[(2S,5R)-2-(5-氧雜-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.85 (br, 1H), 8.62 (br, 1H), 4.31-4.13 (m, 4H), 4.05 (d, *J* = 7.6Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.37 (s, 2H), 2.95-2.72 (m, 2H), 1.97-1.50 (m, 4H)。

實例8：

硫酸氫[(2S,5R)-2-(2-胺基-5-氧雜-6-氮雜螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯



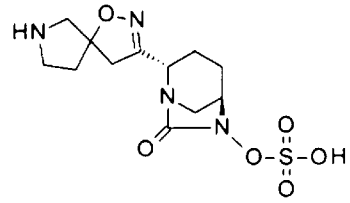
按照實例1中之步驟5至7，使用N-(3-亞甲基環丁基)胺基甲酸第三丁酯作為烯烴來製備硫酸氫[(2S,5R)-2-(2-胺基-5-氧雜-6-氮雜螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.02 (br, 3H), 4.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.78-3.11 (m, 3H), 2.96-2.54 (m, 6H), 2.03-1.66 (m,

4H)。

實例9：

硫酸氫[(2S,5R)-2-(1-氧雜-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯

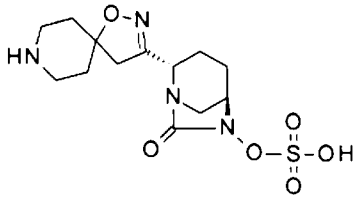


按照實例1中之步驟5至7，使用3-亞甲基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯作為烯烴來製備硫酸氫[(2S,5R)-2-(1-氧雜-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.13 (br, 1H), 8.97 (br, 1H), 4.10 (br, 1H), 4.03 (br, 1H), 3.49-3.15 (m, 6H), 2.98-2.76 (m, 2H), 2.24-1.70 (m, 6H)。

實例10：

硫酸氫[(2S,5R)-2-(1-氧雜-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯

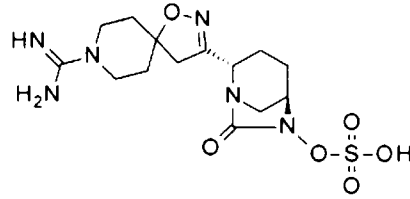


按照實例1中之步驟5至7，使用4-亞甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯作為烯烴來製備硫酸氫[(2S,5R)-2-(1-氧雜-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.55 (br, 2H), 4.06 (m, 1H), 4.02 (br, 1H), 3.16 (m, 4H), 2.94 (m, 3H), 2.75 (d, 1H), 2.04-1.69 (m, 8H)。

實例11：

硫酸氫[(2S,5R)-2-(8-甲脒基-1-氧雜-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯

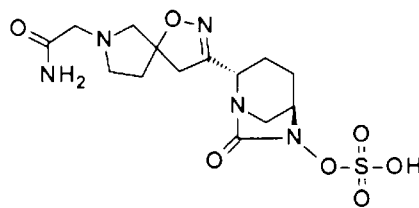


按照實例1中之步驟5至7，使用(NE)-N-[(第三丁氧基羰基胺基)-(4-亞甲基-1-哌啶基)亞甲基]胺基甲酸第三丁酯作為烯烴來製備硫酸氫[(2S,5R)-2-(8-甲脒基-1-氧雜-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯。

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 4.32 (d, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.36-3.55 (m, 4H), 3.29 (m, 1H), 3.04 (m, 3H), 2.16 (m, 2H), 1.94 (m, 6H)。

實例12：

硫酸氫[(2S,5R)-2-[7-(2-胺基-2-側氧基-乙基)-1-氧雜-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-烯-3-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯

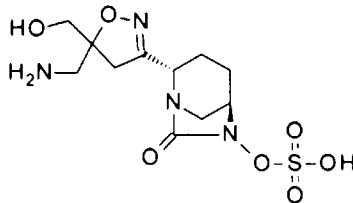


按照實例1中之步驟5至7，使用2-(3-亞甲基吡咯啶-1-基)乙醯胺作為烯烴來製備硫酸氫[(2S,5R)-2-[7-(2-胺基-2-側氧基-乙基)-1-氧雜-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-烯-3-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.89 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 4.02 (m, 4H), 3.75 (m, 2H), 3.46-3.12 (m, 4H), 2.95(m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.33 (m, 2H), 2.02-1.70 (m, 4H)

實例13：

硫酸氫[(2S,5R)-2-[5-(胺基甲基)-5-(羥甲基)-4H-異噁唑-3-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯

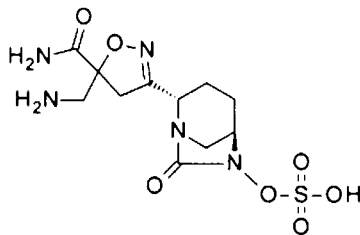


按照實例1中之步驟5至7，使用N-[2-[[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基甲基]烯丙基]胺基甲酸第三丁酯作為烯烴來製備硫酸氫[(2S,5R)-2-[5-(胺基甲基)-5-(羥甲基)-4H-異噁唑-3-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯。

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 4.15 (m, 1H), 4.08 (br, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.29-3.07 (m, 4H), 2.92 (m, 2H), 2.12- 1.74 (m, 4H)。

實例14：

硫酸氫[(2S,5R)-2-[5-(胺基甲基)-5-胺甲醯基-4H-異噁唑-3-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯



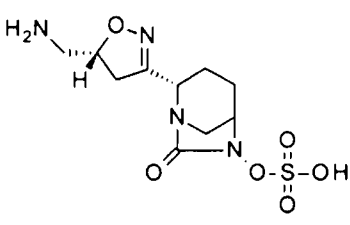
按照實例1中之步驟5至7，使用N-(2-胺甲醯基烯丙基)胺基甲酸第三丁酯作為烯烴來製備硫酸氫[(2S,5R)-2-[5-(胺基甲基)-5-胺甲醯基-4H-異噁唑-3-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯。

^1H NMR (400MHz, D_2O) δ 4.18 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.57-3.51 (m, 1H), 3.45-3.41 (m, 1.6H), 3.32-3.25 (m, 2.4H), 3.13 (t, $J =$

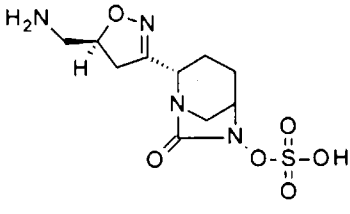
12.4 Hz, 1H), 2.94 (d, *J* = 12.4 Hz, 0.6H), 2.83 (d, *J* = 11.6Hz, 0.4H), 2.06-1.77 (m, 4H)。

實例15及16

硫酸氫[(2*S*)-2-[(5*R*)-5-(胺基甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯

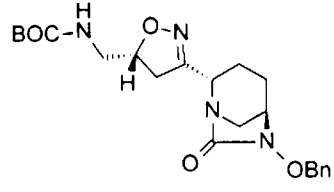


硫酸氫[(2*S*)-2-[(5*S*)-5-(胺基甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯

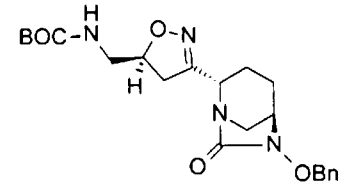


步驟1：用對掌性管柱分離實例2之中間產物之立體異構體

N-[(5*R*)-3-[(2*S*,5*R*)-6-苄氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-2-基]-4,5-二氫異噁唑-5-基]甲基]胺基甲酸第三丁酯



N-[(5*S*)-3-[(2*S*,5*R*)-6-苄氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-2-基]-4,5-二氫異噁唑-5-基]甲基]胺基甲酸第三丁酯



層析條件

管柱：Chiralpak[®] IB，5 μm ，20 x 250 mm

柱溫：25 $^{\circ}\text{C}$

移動相：2-丙醇(10%)/正己烷(90%)

流速：20 mL/min

檢測：254 nm

注射體積：2 mL

樣品製備：將中間產物-A (100 mg)溶於二氯甲烷(2 mL)中

滯留時間：較低極性異構體22分鐘，較高極性異構體27分鐘

較低極性異構體-¹H NMR (400 MHz CDCl_3) δ 7.44-7.35 (m, 5H), 5.08 (d, J = 11.2Hz, 1H), 4.09 (d, J = 11.2Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.13 (d, J = 6.8Hz, 1H), 3.37-3.26 (m, 3H), 3.05-2.70 (m, 4H), 2.20-1.75 (m, 4H), 1.42 (s, 9H)。

較高極性異構體-¹H NMR (400 MHz CDCl_3) δ 7.52-7.35 (m, 5H), 5.07 (d, J = 11.6Hz, 1H), 4.89 (d, J = 11.6Hz, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.14 (d, J = 7.2Hz, 1H), 3.37-3.08 (m, 4H), 2.92-2.68 (m, 3H), 2.20-1.72 (m, 4H), 1.44 (s, 9H)。

步驟2：根據與實例1中之步驟6及7相同之程序處理經分離之對掌性異構體以獲得實例15(來自LP)及實例16(來自MP)。

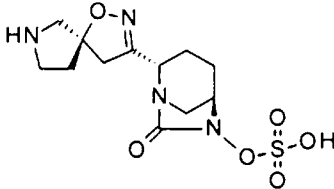
來自LP之異構體(實例15)-¹H NMR (400MHz, D_2O) δ 5.04 (m, 1H), 4.30 (d, J = 6.8Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.42-2.96 (m, 6H), 2.19-1.87 (m, 4H)。

來自MP之異構體(實例16)-¹H NMR (400MHz, D_2O) δ 5.04 (m, 1H),

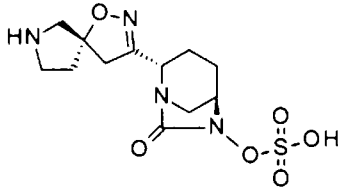
4.30 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.47-2.90 (m, 6H), 2.05-1.87 (m, 4H)。

實例17及18：

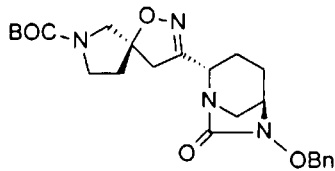
硫酸氫[(2S,5R)-2-[(5R)-1-氧雜-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-烯-3-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯



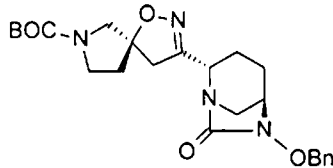
硫酸氫[(2S,5R)-2-[(5S)-1-氧雜-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-烯-3-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯



步驟1：用對掌性管柱分離實例9之中間產物之立體異構體(5R)-3-[(2S,5R)-6-苄氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-2-基]-1-氧雜-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-烯-7-胺基甲酸第三丁酯



(5S)-3-[(2S,5R)-6-苄氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-2-基]-1-氧雜-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-烯-7-胺基甲酸第三丁酯



管柱：Chiralpak® IB，5 μm ，20 x 250 mm

柱溫：25°C

移動相：乙醇(20%)/正己烷(80%)

流速：20 mL/min

檢測：254 nm

注射體積：2 mL

樣品製備：將中間產物-A (50 mg)溶於二氯甲烷(2 mL)中

滯留時間：較低極性異構體10分鐘，較高極性異構體13分鐘

較低極性異構體-¹H NMR (400 MHz CDCl₃) δ 7.42-7.37 (m, 5H), 5.07 (d, *J* = 11.2Hz, 1H), 4.91 (d, *J* = 11.2Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.71-3.33 (m, 5H), 3.11-2.71 (m, 4H), 2.21-1.76 (m, 6H), 1.46 (s, 9H)。

較高極性異構體-¹H NMR (400 MHz CDCl₃) δ 7.42-7.37 (m, 5H),), 5.06 (d, *J* = 11.2Hz, 1H), 4.91 (d, *J* = 11.2Hz, 1H), 3.68-3.33 (m, 5H), 3.07-2.74 (m, 4H), 2.20-1.78 (m, 6H), 1.46 (s, 9H)。

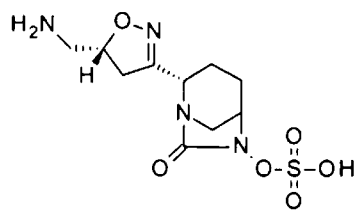
步驟2：根據與實例1中之步驟6及7相同之程序處理經單離之對掌性異構體以獲得實例17(來自LP)及實例18(來自MP)。

來自LP之異構體(實例17)-¹H NMR (400MHz, D₂O) δ 4.26(d, *J* = 7.2Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.64-2.96 (m, 8H), 2.41-1.77(m, 6H)。

來自MP之異構體(實例18)-¹H NMR (400MHz, D₂O) δ 4.32 (d, *J* = 6.4Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.69-3.04 (m, 8H), 2.47-1.89(m, 6H)。

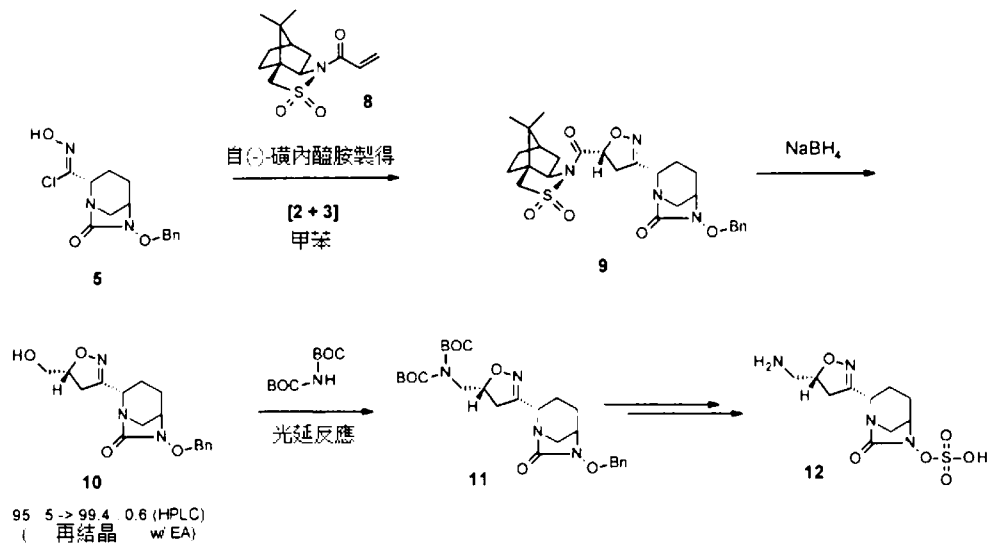
實例19：實例15之對掌性合成

硫酸氫[(2S)-2-[(5R)-5-(胺基甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯

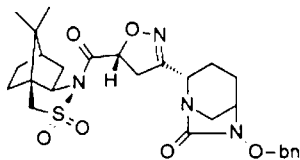


根據反應圖4且如於下文步驟中所概述般進行硫酸氫[(2S,5R)-2-[-5-(2-胺基乙基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯之合成。藉由以下已知刊物將在5處之碳原子上之對掌性中心指定為(R)：1) Tetrahedron Letters, 29, (1988), 3555-3558，2) European Journal of Medicinal Chemistry 42 (2007) 1044-1048。

反應圖4



步驟1：(2S)-6-(苄氧基)-2-((R)-5-((3aS,6R,7aR)-8,8-二甲基-2,2-二氧六氫-3H-3a,6-甲橋并苯并[c]異噻唑-1-羰基)-4,5-二氫異噻唑-3-基)-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-7-酮

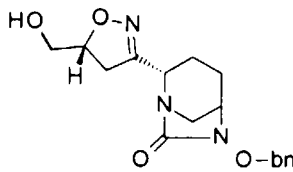


9

在室溫下，將TEA (2.2 mL, 15.9 mmol)滴加至化合物-**5** (3.3 g, 10.6 mmol)及化合物-**8(R)**-2-丙烯鹽基-2,10-樟腦磺內鹽胺(4.28 g, 15.9 mmol, 自(1S)-(-)-2,10-樟腦磺內鹽胺與2-丙烯鹽基製得)含於二氯甲烷(10 mL)中之溶液。在室溫下攪拌該混合物過夜。用飽和NaHCO₃ (100

mL)清洗該混合物並經無水硫酸鈉乾燥。在減壓下濃縮經合併之有機層並藉由矽膠管柱層析法(30% EA/正己烷)純化以獲得化合物-9 (2.7 g, 47%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44-7.36 (m, 5H), 5.62 (m, 1H),), 5.06 (d, *J* = 11.2Hz, 1H), 4.90 (d, *J* = 11.2Hz, 1H), 4.14 (d, *J* = 6.8Hz, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.56-3.20 (m, 5H), 2.88 (m, 2H), 2.22-1.77 (m, 10H), 1.44-1.25 (m, 4H), 1.87 (s, 3H), 0.98 (s, 3H)。

步驟2：(2S)-6-苄氧基-2-[(5R)-5-(羥甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-7-酮

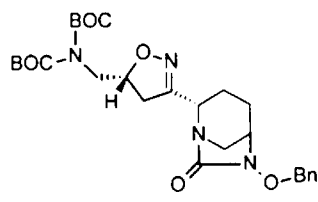


10

在0℃下，將含於THF (3 mL)之化合物-9 (1 g, 1.84 mmol)滴加至NaBH₄ (140 mg, 3.69 mmol)及水(2 mL)含於THF (6 mL)中之溶液。在0℃下攪拌該混合物1 h。藉由在0℃下添加飽和NaH₂PO₄溶液(30 mL)將反應混合物小心地淬滅。用水稀釋反應混合物並用EA(50 mL x 2)萃取。濃縮經合併之有機層並藉由矽膠管柱層析法(50至100% EtOAc/正己烷)純化以獲得化合物-10 (500 mg, 82%)。在經EtOAc再結晶之後，¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.36 (m, 5H), 5.07 (d, *J* = 11.2Hz, 1H), 4.91 (d, *J* = 11.2Hz, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.14 (d, *J* = 9.0Hz, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.55(m, 1H), 3.29 (s, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.90 (d, *J* = 12Hz, 1H), 2.78 (d, *J* = 19.2Hz, 1H), 2.21-1.73 (m, 4H)。

步驟3：N-[[[(5R)-3-[(2S)-6-苄氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-2-基]-4,5-二氫異噁唑-5-基]甲基]-N-第三丁氧基羰基-胺基甲酸第三

丁酯



11

在0℃下，將二氮雜甲酸二異丙酯(0.36 mL，1.84 mmol)添加至化合物-10 (300 mg，0.9 mmol)、亞胺基二甲酸二第三丁酯(0.4 g，1.8mmol)及三苯基膦(0.47 g，1.8mmol)含於THF (5 mL)中之溶液。在室溫下攪拌該混合物過夜。濃縮反應混合物並藉由矽膠管柱層析法(20至50% EtOAc/正己烷)純化以獲得化合物-11 (280 mg，59%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.37 (m, 5H), 5.05 (m, 1H), 4.93-4.86 (m, 2H), 4.14 (dd, *J* = 16.0, 6.8Hz, 1H), 3.81-3.66 (m, 2H), 3.32(s, 1H), 3.07-2.72 (m, 4H), 2.22-1.76 (m, 4H), 1.58 (s, 18H)。

步驟4：化合物-11係根據與實例1中步驟6及7相同之程序進行處理以獲得實例15。

B.生物檢驗

使用以下檢驗方法來評估式I化合物之抗細菌活性。

實例20：活體外抗細菌活性檢驗

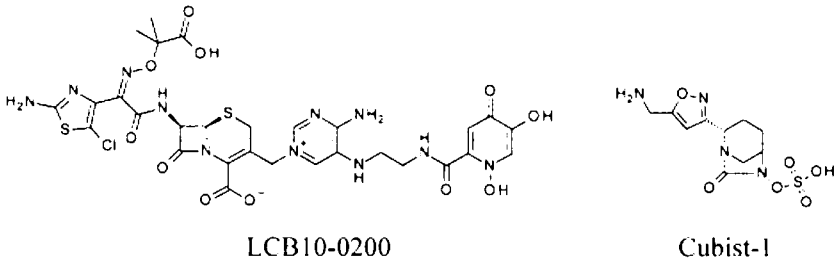
藉由量測實例1至10化合物各者之MIC₉₀ (μg/mL)來評估其等之活體外抗細菌活性。MIC₉₀ (μg/mL)係在培育後與不經抗生素處理之對照組相比，將抑制90%之微生物的可見生長之抗生素的最低濃度。

藉由臨床和實驗室標準協會(Clinical and Laboratory Standards Institute，CLSI)所開發之微量培養液稀釋法(參見CLSI M07-A9，Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bacteria that

Grow Aerobically; Approved Standard-第九版(2012): CLSI, Villanova, PA)量測MIC值。活體外抗細菌活性係針對以下9個臨床分離株進行量測：綠膿桿菌(3個菌株)；克雷伯氏肺炎菌(6個菌株)。選定化合物之活體外抗細菌活性係針對以下15個臨床分離株進行量測：克雷伯氏肺炎菌(15個菌株)。

簡言之，將化合物(頭孢他啶、美羅培南及LCB10-0200)以5,120 $\mu\text{g/mL}$ 之濃度溶於DMSO，藉由以DMSO兩倍稀釋，並隨後藉由以滅菌蒸餾水二十倍稀釋。在抗細菌活性測試中之最終濃度為在0.03125 $\mu\text{g/mL}$ 至64 $\mu\text{g/mL}$ 之範圍內，且作為佐劑使用之DMSO之最終濃度為2.5% (v/v)。對於頭孢他啶、美羅培南或LCB10-0200之組合研究，係使用加倍稀釋之各化合物與固定4 $\mu\text{g/mL}$ 濃度之實例1至18化合物各者之組合。

9個臨床分離株：綠膿桿菌(3個菌株)；克雷伯氏肺炎菌(6個菌株)對於頭孢他啶的檢驗結果係匯總於表2及3中，對於LCB10-0200 (LegoChem Biosciences, US 2012 0264727)的檢驗結果係匯總於表4、5及6中，及對於美羅培南的檢驗結果係匯總於表7中。15個臨床分離株：克雷伯氏肺炎菌(15個菌株)對於美羅培南的結果係匯總於表8及9中，對於LCB10-0200的結果係匯總於表10及11中，及對於美羅培南及LCB10-0200與含異噁唑環(Cubist-1, WO 2013/149136)之Cubist β -內醯胺酶抑制劑組合的結果係匯總於表12中。



在表12中，與美羅培南及LCB10-0200組合，實例15化合物顯示比

Cubist-1更寬之對於多種β-內醯胺酶的覆蓋率。

表2：與頭孢他啶組合對抗一組表現β-內醯胺酶之臨床菌株之標準
BLI增強MIC檢驗。

菌株		β-內醯胺酶內含物	化合物						
培育19 h			頭孢他啶						
與BLI (4 µg/ml)			單用	OP-595	實例1	實例2	實例3	實例4	實例5
綠膿桿菌	ATCC27853	PoxB、AmpC	2	2	2	2	2	2	2
	ARC3506	VEB-1、OXA-10、 OprD ⁺ 、AmpC	>64	32	16	32	32	>64	64
	ARC3514	KPC-2、OprD ⁻ 、 AmpC	>64	8	8	16	ND	ND	32
克雷伯氏肺炎菌	ATCC700603	SHV-3	32	0.125	1	0.5	1	2	0.25
	NDM-506		>64	0.125	4	1	8	4	0.5
	5576	SHV-11、CMY-2、 DHA-1、TEM-1	>64	0.125	16	1	4	8	0.5
	3784	SHV-11、SHV-12、 DHA-1	>64	0.5	4	2	ND	ND	1
	4006	SHV-12、CTX-M- 15、TEM-1、OXA-9	>64	0.125	4	0.5	ND	ND	0.125
	4248	SHV-11、CTX-M- 15、TEM-1、OXA-1	64	0.0625	1	0.125	ND	ND	0.0625

表3：與頭孢他啶組合對抗一組表現β-內醯胺酶之臨床菌株之標準

BLI增強MIC檢驗。

菌株		β-內醯胺酶內含物	化合物						
培育19 h			頭孢他啶						
與BLI (4 µg/ml)			單用	OP-595	實例6	實例7	實例8	實例9	實例10
綠膿桿菌	ATCC27853	PoxB、AmpC	2	2	2	2	2	2	2
	ARC3506	VEB-1、OXA-10、OprD、AmpC	>64	32	>64	32	64	32	32
	ARC3514	KPC-2、OprD、AmpC	>64	8	64	8	16	16	16
克雷伯氏肺炎菌	ATCC700603	SHV-3	32	0.125	1	0.125	2	0.125	0.25
	NDM-506		>64	0.125	8	0.25	8	0.25	0.5
	5576	SHV-11、CMY-2、DHA-1、TEM-1	>64	0.125	32	0.25	16	0.25	0.25
	3784	SHV-11、SHV-12、DHA-1	>64	0.5	4	1	4	0.5	1
	4006	SHV-12、CTX-M-15、TEM-1、OXA-9	>64	0.125	4	0.25	4	0.0625	0.25
	4248	SHV-11、CTX-M-15、TEM-1、OXA-1	64	0.0625	1	0.0625	1	0.03125	0.0625

表4：與LCB10-0200組合對抗一組表現β-內醯胺酶之臨床菌株之標準BLI增強MIC檢驗。

菌株		β-內醯胺酶內含物	化合物						
培育19 h			LCB10-0200						
與BLI (4 µg/ml)			單用	OP-595	實例1	實例2	實例3	實例4	實例5
綠膿桿菌	ATCC27853	PoxB、AmpC	0.25	0.25	0.125	0.25	0.125	0.125	0.25
	ARC3506	VEB-1、OXA-10、OprD ⁻ 、AmpC	2	0.25	0.5	1	2	8	0.25
	ARC3514	KPC-2、OprD ⁻ 、AmpC	0.25	0.125	0.125	0.25	0.0625	0.0625	0.125
克雷伯氏肺炎菌	ATCC700603	SHV-3	1	0.125	0.125	0.125	0.125	0.25	0.125
	NDM-506		>64	0.125	4	0.25	4	4	0.5
	5576	SHV-11、CMY-2、DHA-1、TEM-1	>64	<0.03125	0.25	0.0625	<0.03125	0.0625	<0.03125
	3784	SHV-11、SHV-12、DHA-1	32	0.0625	8	0.0625	16	16	0.125
	4006	SHV-12、CTX-M-15、TEM-1、OXA-9	32	<0.03125	0.0625	<0.03125	0.0625	0.0625	<0.03125
	4248	SHV-11、CTX-M-15、TEM-1、OXA-1	2	<0.03125	<0.03125	<0.03125	<0.03125	<0.03125	<0.03125

表5：與LCB10-0200組合對抗一組表現β-內醯胺酶之臨床菌株之標準BLI增強MIC檢驗。

菌株		β-內醯胺酶內含物	化合物						
培育19 h			LCB10-0200						
與BLI (4 µg/ml)			單用	OP-595	來自實例6	實例7	實例8	實例9	實例10
綠膿桿菌	ATCC27853	PoxB、AmpC	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
	ARC3506	VEB-1、OXA-10、OprD ⁻ 、AmpC	2	0.25	0.5	2	2	0.25	0.5
	ARC3514	KPC-2、OprD ⁻ 、AmpC	0.25	0.125	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
克雷伯氏肺炎菌	ATCC700603	SHV-3	1	0.125	0.25	0.125	0.25	0.125	0.125
	NDM-506		>64	0.125	16	0.125	8	0.125	0.5
	5576	SHV-11、CMY-2、DHA-1、TEM-1	>64	<0.03125	0.5	<0.03125	0.25	<0.03125	<0.03125
	3784	SHV-11、SHV-12、DHA-1	32	0.0625	4	0.0625	16	0.0625	0.25
	4006	SHV-12、CTX-M-15、TEM-1、OXA-9	32	<0.03125	0.125	<0.03125	0.125	<0.03125	<0.03125
	4248	SHV-11、CTX-M-15、TEM-1、OXA-1	2	<0.03125	0.0625	<0.03125	0.125	<0.03125	<0.03125

表6：與LCB10-0200組合對抗一組表現β-內醯胺酶之臨床菌株之標準BLI增強MIC檢驗

菌株		β-內醯胺酶內含物	化合物					
培育19 h			LCB10-0200					
與BLI (4 µg/ml)			單用	OP-595	實例11	實例12	實例13	實例14
綠膿桿菌	ATCC27853	PoxB、AmpC	0.5	0.5	0.25	1	0.5	0.5
	ARC3506	VEB-1、OXA-10、OprD ⁻ 、AmpC	2	0.25	0.5	2	1	4
	ARC3514	KPC-2、OprD ⁻ 、AmpC	0.5	0.25	0.125	0.5	0.25	0.25
克雷伯氏肺炎菌	ATCC700603	SHV-3	2	0.125	0.25	1	0.25	0.25
	NDM-506		>64	>64	4	>64	>64	>64
	5576	SHV-11、CMY-2、DHA-1、TEM-1	>64	0.0625	1	16	0.0625	1
	3784	SHV-11、SHV-12、DHA-1	64	0.0625	0.25	64	0.125	0.25
	4006	SHV-12、CTX-M-15、TEM-1、OXA-9	8	<0.03125	1	1	0.0625	0.25
	4248	SHV-11、CTX-M-15、TEM-1、OXA-1	4	<0.03125	<0.0312	0.25	<0.03125	<0.03125

表7：與美羅培南組合對抗一組表現β-內醯胺酶之臨床菌株之標準

BLI增強MIC檢驗

菌株		β-內醯胺酶內含物	化合物				
培育19 h			美羅培南				
與BLI (4 µg/ml)			單用	OP-595	實例12	實例13	實例14
綠膿桿菌	ATCC27853	PoxB、AmpC	2	2	2	2	2
	ARC3506	VEB-1、OXA-10、 OprD ^r 、AmpC	64	64	64	32	64
	ARC3514	KPC-2、OprD ^r 、 AmpC	>64	>64	>64	>64	>64
克雷伯氏肺炎菌	ATCC700603	SHV-3	0.125	0.125	0.25	0.125	0.125
	NDM-506		>64	>64	>64	>64	>64
	5576	SHV-11、CMY-2、 DHA-1、TEM-1	1	0.03125	0.25	0.0625	0.0625
	3784	SHV-11、SHV-12、 DHA-1	2	0.25	1	0.25	0.25
	4006	SHV-12、CTX-M- 15、TEM-1、OXA-9	0.5	0.0625	1	0.0625	0.0625
	4248	SHV-11、CTX-M- 15、TEM-1、OXA-1	0.125	0.0625	0.125	0.0625	0.0625

表8：與美羅培南組合對抗一組表現β-內醯胺酶之克雷伯氏肺炎菌臨
床菌株之標準BLI增強MIC檢驗。

菌株		β-內醯胺酶內含物	化合物				
培育19 h			美羅培南				
與BLI (4 µg/ml)			單用	OP-595	實例12	實例13	實例14
克雷伯氏肺炎菌	ATCC700603		0.25	0.125	0.25	0.125	0.025
	4006	SHV-12、CTX-M-15、TEM-1、OXA-9	1	0.0625	0.5	0.125	0.25
	5216	TEM-1A	64	2	64	32	32
	7586		64	8	64	32	16
	6540		1	0.125	1	0.25	0.125
	6839	SHV-11、SHV-12、DHA-1	4	0.25	4	0.5	0.5
	89		8	4	4	4	4
	100		4	4	8	4	4
	101		>64	0.125	8	0.125	0.125
	23		16	16	16	16	16
	5971(KOX)		64	16	64	16	16
	KU2		>64	>64	>64	>64	>64
	MP14		>64	0.5	>64	1	1
	5117	SHV-11、TEM-1	8	0.5	8	2	2
	5576	SHV-11、CMY-2、DHA-1、TEM-1	1	0.0625	2	0.0625	0.25

表9：與美羅培南組合對抗一組表現β-內醯胺酶之克雷伯氏肺炎菌臨
床菌株之標準BLI增強MIC檢驗。

菌株		β-內醯胺酶內 含物	化合物							
培育19 h			美羅培南							
與BLI (4 µg/ml)			單用	阿維巴坦	OP-595	實例15	實例16	實例17	實例18	實例5
克雷伯氏 肺炎菌	ATCC700603		0.125	0.0625	0.0625	0.0625	0.0625	0.0625	0.0625	< 0.0312
	4006	SHV-12、 CTX-M-15、 TEM-1、 OXA-9	0.5	0.125	0.0625	0.0625	0.125	0.0625	0.125	< 0.0312
	5216	TEM-1A	32	8	2	2	8	2	8	8
	7586		16	8	2	2	4	2	4	4
	6540		0.5	0.0625	0.0625	0.0625	0.0625	0.0625	0.0625	< 0.0312
	6839	SHV-11、 SHV-12、 DHA-1	2	0.5	0.0625	0.0625	0.0625	0.0625	0.0625	0.25
	89		4	2	2	1	2	1	1	2
	100		4	4	2	2	2	2	2	2
	101		64	0.125	0.0625	0.0625	0.0625	0.0625	0.0625	< 0.0312
	23		1	1	2	1	1	1	1	4
	5971(KOX)		64	64	4	4	16	4	4	4
	KU2		>64	32	8	32	32	8	16	> 64
	MP14		64	0.125	0.125	0.125	0.125	0.125	0.125	0.125
	5117	SHV-11、 TEM-1	4	1	0.25	0.25	1	0.25	1	0.5
	5576	SHV-11、 CMY-2、 DHA-1、 TEM-1	1	0.0625	<0.0312	<0.0312	0.0625	<0.0312	<0.0312	< 0.0312

表10：與LCB10-0200組合對抗一組表現β-內醯胺酶之克雷伯氏肺炎
菌臨床菌株之標準BLI增強MIC檢驗。

菌株		β-內醯胺酶內含物	化合物				
培育19 h			LCB10-0200				
與BLI (4 µg/ml)			單用	OP-595	實例12	實例13	實例14
克雷伯氏肺炎菌	ATCC700603		0.5	0.125	0.5	0.25	0.125
	4006	SHV-12、CTX-M-15、TEM-1、OXA-9	4	0.03125	4	0.125	0.125
	5216	TEM-1A	>64	0.25	>64	64	>64
	7586		4	0.03125	2	0.5	0.25
	6540		0.5	<0.03125	0.25	0.0625	0.03125
	6839	SHV-11、SHV-12、DHA-1	32	<0.03125	64	0.125	0.125
	89		0.125	0.0625	0.0625	0.0625	0.0625
	100		0.0625	0.0625	0.0625	0.0625	0.125
	101		16	<0.03125	8	0.0625	<0.03125
	23		1	1	1	1	1
	5971(KOX)		32	8	64	64	16
	KU2		32	8	32	32	32
	MP14		0.125	0.03125	0.25	0.125	0.0625
	5117	SHV-11、TEM-1	0.125	0.0625	0.25	0.0625	0.0625
	5576	SHV-11、CMY-2、DHA-1、TEM-1	>64	<0.03125	16	0.125	1

表11：與LCB10-0200組合對抗一組表現β-內醯胺酶之克雷伯氏肺炎
菌臨床菌株之標準BLI增強MIC檢驗。

菌株		β-內醯胺酶 內含物	化合物							
培育19 h			LCB10-0200							
與BLI (4 µg/ml)			單用	阿維巴坦	OP-595	實例15	實例16	實例17	實例18	實例5
克雷伯氏 肺炎菌	ATCC700603		0.5	0.25	0.125	0.125	0.25	0.125	0.125	0.125
	4006	SHV-12、 CTX-M-15、TEM-1、OXA-9	4	<0.0312	<0.0312	<0.0312	0.25	<0.0312	0.0312	0.0312
	5216	TEM-1A	64	4	0.5	0.5	16	0.25	2	2
	7586		4	0.125	0.0625	0.0625	0.5	<0.0312	0.25	0.25
	6540		4	0.125	0.0625	0.0625	0.125	<0.0312	<0.0312	<0.0312
	6839	SHV-11、 SHV-12、 DHA-1	16	8	<0.0312	<0.0312	8	<0.0312	0.0625	0.0625
	89		0.125	0.0625	0.0625	0.0625	0.125	<0.0312	0.0312	0.0312
	100		0.0625	0.0625	0.0625	0.0625	0.125	0.0625	<0.0312	<0.0312
	101		32	1	0.25	0.25	0.25	<0.0312	<0.0312	<0.0312
	23		0.125	0.125	<0.0312	<0.0312	<0.0312	<0.0312	0.0312	0.0312
	5971(KOX)		64	64	16	16	64	8	16	16
	KU2		32	16	2	2	16	2	16	16
	MP14		0.125	<0.0312	<0.0312	<0.0312	0.0625	<0.0312	<0.0312	<0.0312
	5117	SHV-11、 TEM-1	0.125	0.125	<0.0312	<0.0312	0.0625	<0.0312	0.0625	0.0625
	5576	SHV-11、 CMY-2、 DHA-1、 TEM-1	64	0.25	0.0625	0.0625	0.25	<0.0312	<0.0312	<0.0312

表12：與美羅培南/LCB10-0200組合對抗一組表現β-內醯胺酶之克
雷伯氏肺炎菌臨床菌株之標準BLI增強MIC檢驗。

(異噁唑啉相對於異噁唑)

菌株		β-內醯胺酶 內含物	化合物							
培育19 h			美羅培南				LCB10-0200			
與BLI(4 µg/ml)			單用	OP-595	實例15	Cubist-1	單用	OP-595	實例15	Cubist-1
克雷伯氏 肺炎菌	ATCC700603		0.125	0.0625	0.0625	0.0625	0.5	0.125	0.125	0.25
	4006	SHV-12、 CTX-M-15、TEM-1、OXA-9	0.5	<0.0312	0.0625	0.125	8	<0.0312	<0.0312	0.25
	5216	TEM-1A	32	2	2	8	32	0.25	0.5	1
	7586		16	1	2	16	2	<0.0312	0.0625	0.5
	6540		0.5	0.0625	0.0625	0.0625	2	<0.0312	0.0625	0.0625
	6839	SHV-11、 SHV-12、 DHA-1	2	0.125	0.0625	0.25	32	0.0625	<0.0312	16
	89		2	1	1	0.125	0.0625	<0.0312	0.0625	<0.0312
	100		4	1	2	0.5	0.0625	0.0625	0.0625	0.0625
	101		32	<0.0312	0.0625	0.0625	32	<0.0312	0.25	4
	23		2	2	1	2	0.25	<0.0312	<0.0312	0.125
	5971(KOX)		32	2	4	32	32	8	16	32
	KU2		>64	8	32	16	32	2	2	16
	MP14		64	0.125	0.125	0.125	0.25	<0.0312	<0.0312	0.0625
	5117	SHV-11、 TEM-1	4	0.25	0.25	4	0.25	<0.0312	<0.0312	0.125
	5576	SHV-11、 CMY-2、 DHA-1、 TEM-1	1	<0.0312	<0.0312	<0.0625	64	<0.0312	0.0625	0.25

實例21—對抗β-內醯胺酶之抑制活性(IC₅₀測定)

將四種化合物(阿維巴坦、OP-595、實例15及實例17)以10 mM溶於T.D.W中。若需要則製備更稀之儲備液。藉由Shimazu UV-1650PC分光光度計使用頭孢硝噻(nitrocefin)之特徵分子消光係數($\Delta\epsilon_{492} = 17,400 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)監測在492 nm之吸光度之改變，來測定酶活性。頭孢硝噻係購自OXOID。在30℃下在10 mM MES[2-(N-嗎啉基)乙磺酸]緩衝劑(pH 6.8)或10 mM MES[2-(N-嗎啉基)乙磺酸]緩衝劑(pH 6.8)、20 mg/ml BSA及50 mM碳酸氫鈉中運行動力學量測。在具有100 μM頭孢硝噻之2.5 mL比色槽中進行反應且藉由添加1.5 nM至2.5nM之酶來起始。使用各反應的前180 s來量測初始速率。使用微軟Excel評估數據。使用自兩倍稀釋系列所得之不同濃度的抑制劑來量測濃度相依性酶抑制作用。以一式三份量測在每個濃度之抑制劑下的反應進程。利用以下方程，使用針對Excel之XL擬合曲線擬合軟體(www.idbs.com)用4參數對數擬合來計算IC₅₀值：

$$y = A + \frac{B - A}{1 + \left(\frac{x}{IC_{50}}\right)^{\text{斜率}}}$$

其中y為剩餘酶活性(單位為%)且x為對應濃度。所擬合之IC₅₀參數為相對IC₅₀，且係定義為提供所擬合曲線之頂端(B)與底端(A)之間之一半反應的濃度。

表13：選定化合物之IC₅₀值(μM)

β-內醯胺酶	分子類別	阿維巴坦(μM)	OP-0595	實例17	實例15
KPC-3	A	3.4715	0.0637	2.74	3.03
CTX-M-15	A	NT	NT	NT	NT
NDM-1	B	NI	NI	1191	1652
CMY-10	C	0.013	42.58	0.185	0.123
OXA-48	D	5.10	44.17	29.54	6.42

表14：用於酶萃取之細菌菌株之MIC (BLI：4 µg/mL)

菌株		β-內醯胺酶內含物	美羅培南				LCB10-0200			
與BLI (4 mg/ml)			單用	阿維巴坦	OP-595	實例17	單用	阿維巴坦	OP-595	實例17
克雷伯氏肺炎菌	4006	SHV-12、CTX-M-15、TEM-1、OXA-9	1	0.5	0.0625	0.0625	4	0.25	0.0625	0.0625
	5576	SHV-11、CMY-2、DHA-1、TEM-1	2	0.25	0.0625	0.0625	32	0.125	<0.0312	<0.0312
	CL5761	KPC-3、TEM-216、SHV-5	>64	1	1	0.5	32	16	0.25	0.125
大腸桿菌	ECO200	NDM-1、TEM-1、CTX-M-15、EC (AmpC)、OXA-2型	>64	>64	<0.0312	<0.0312	>64	>64	<0.0312	<0.0312
	K0519020	CTX-M-15、TEM-1、OXA-1、AmpC (NC_000913)	1	0.25	0.125	0.0625	64	0.25	0.0625	<0.0312
	TOPOXA048	OXA-48、TEM-116、AmpC (NC_000913)	0.25	0.5	<0.0312	<0.0312	0.25	0.25	<0.0312	<0.0312
產氣腸桿菌	K9911729	CMY-10、TEM-1、SHV-12、AmpC (DQ478697)	0.5	0.5	<0.0312	<0.0312	2	2	<0.0312	<0.0312

實例22—小鼠藥物動力學

在小鼠模型中評估藥物動力學值。將測試化合物(50 mg/kg)注入8週齡ICR小鼠(體重約26至30 g)之尾部靜脈中。在投與後5分鐘、15分鐘、30分鐘、1 h、1.5 h、2 h、3 h、4 h及8 h時自下腔靜脈採取血樣，分離血漿並藉由使用LC-MS/MS進行量化。參見圖1，圖片A至C。實驗室條件係22 ± 3 °C之溫度及50 ± 20%之濕度。

實例2、5及17之化合物之結果係匯總於表15中。

表15

參數	小鼠(IV，50 mg/kg)		
	實例2 化合物	實例5 化合物	實例17 化合物
AUC _{inf} (mg*h/l)	34.54 ± 3.61	55.29 ± 4.16	30.96 ± 0.50
AUC _{norm} (kg*h/l)	0.69 ± 0.07	1.11 ± 0.08	0.62 ± 0.01
CL (l/h/kg)	1.46 ± 0.16	0.91 ± 0.07	1.62 ± 0.03
V _{ss} (l/kg)	1.57 ± 0.12	2.23 ± 0.61	1.81 ± 0.14
C _{max} (mg/l)	74.37 ± 3.44	103.2 ± 9.93	64.17 ± 3.88
C _{max, norm} (kg/l)	1.49 ± 0.07	2.06 ± 0.20	1.28 ± 0.08
T _{max} (h)	0.08 ± 0.00	0.08 ± 0.00	0.08 ± 0.00
T _{1/2} (h)	1.47 ± 0.16	3.19 ± 1.56	1.25 ± 0.15

以引用的方式併入

所有本文所提及之公開案及專利案係以引用的方式全文併入本文中，引用程度如同個別公開案或專利案特定地且個別地以引用的方式併入般。如有衝突，則將以本申請案(包括本文之任何定義)為準。

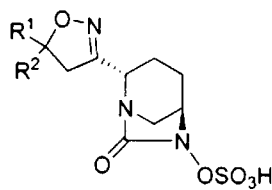
等效項

儘管已經討論本發明之特定實施例，但是以上說明書係說明性而非限制性。熟習此項技術者在評審此說明書及以下專利申請範圍後將明瞭本發明之許多變體。本發明之完整範圍應藉由參考專利申請範圍以及其等效項之完整範圍及本說明書以及此等變體進行判定。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種具有式I結構之化合物或其醫藥上可接受之鹽：



I

其中

R^1 及 R^2 係獨立地選自H，經烷基， $-C(O)-NH_2$ ，經醯胺基、胺基或胍基取代之烷基，經醯胺基、胺基或胍基取代之烷氧基烷基及 $-(CH_2)_p-O-NHR^3$ ，或

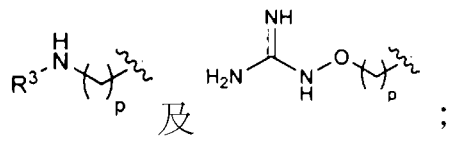
R^1 及 R^2 合併形成經胺基-或胍基取代之環烷基環，或可視情況經取代之含氮雜環基環；

p為1至6之整數；且

R^3 係(每次出現獨立地)選自H、低碳數烷基及 $-C(=NH)NH_2$ 。

【第2項】

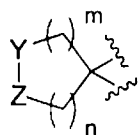
如請求項1之化合物，其中 R^1 及 R^2 中之至少一者係獨立地選自



其中p為1至5之整數。

【第3項】

如請求項1之化合物，其中 R^1 及 R^2 合併形成式A結構



A

其中

Y及Z各自獨立地為CHR⁴、NR⁵或不存在；

R⁴係(每次出現獨立地)選自H，經醯胺基、胺基或胍基取代之低碳數烷基及NHR³；

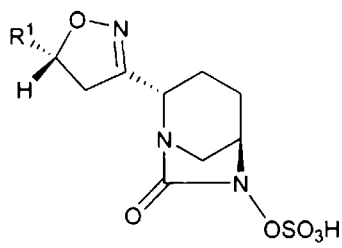
R⁵係(每次出現獨立地)選自H，經醯胺基、胺基或胍基取代之低碳數烷基及-C(=NH)NH₂；且

m及n各自獨立地為1至3之整數；

限制條件係Y及Z兩者非不存在。

【第4項】

如請求項1或2之化合物，其中該化合物具有式II之結構或其醫藥上可接受之鹽：

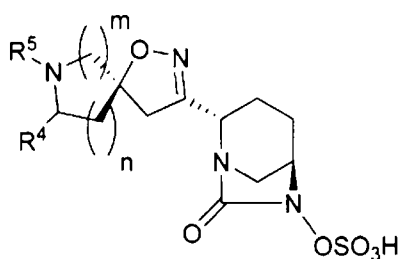


II

且R¹為經醯胺基-、胺基-或胍基-取代之烷基，經醯胺基、胺基或胍基取代之烷氧基烷基或-(CH₂)_p-O-NHR³。

【第5項】

如請求項1或3之化合物，其中該化合物具有式III之結構或其醫藥上可接受之鹽：



III

且m為小於或等於n。

【第6項】

如請求項1之化合物，其中該化合物係選自：

硫酸氫[(2S,5R)-2-[5-(2-胺基乙基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯、

硫酸氫[(2S,5R)-2-[5-(胺基甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯、

硫酸氫[(3S,5R)-2-[5-(胺基丙基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯、

硫酸氫[(2S,5R)-2-[5-(胍氧基甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯、

硫酸氫[(2S,5R)-2-[5,5-雙(胺基甲基)-4H-異噁唑-3-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯、

硫酸氫[(2S,5R)-2-(1-氧雜-2,7,8-三氮雜螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯、

硫酸氫[(2S,5R)-2-(5-氧雜-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯、

硫酸氫[(2S,5R)-2-(2-胺基-5-氧雜-6-氮雜螺[3.4]辛-6-烯-7-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯、

硫酸氫[(2S,5R)-2-(1-氧雜-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-烯-3-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯、

硫酸氫[(2S,5R)-2-(1-氧雜-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯、

硫酸氫[(2S,5R)-2-(8-甲脒基-1-氧雜-2,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯、

硫酸氫[(2S,5R)-2-[7-(2-胺基-2-側氧基-乙基)-1-氧雜-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-烯-3-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯、

硫酸氫[(2S,5R)-2-[5-(胺基甲基)-5-(羥甲基)-4H-異噁唑-3-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯、

硫酸氫[(2S,5R)-2-[5-(胺基甲基)-5-胺甲醯基-4H-異噁唑-3-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯、

硫酸氫[(2S)-2-[(5R)-5-(胺基甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯、

硫酸氫[(2S)-2-[(5S)-5-(胺基甲基)-4,5-二氫異噁唑-3-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯、

硫酸氫[(2S,5R)-2-[(5R)-1-氧雜-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-烯-3-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯、

硫酸氫[(2S,5R)-2-[(5S)-1-氧雜-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-烯-3-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷-6-基]酯，或其醫藥上可接受之鹽。

【第7項】

一種如請求項1至6中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用於抑制 β -內醯胺酶之藥劑。

【第8項】

一種如請求項1至6中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用於抑制細菌生長之藥劑，其中該藥劑進一步包含 β -內醯胺抗生素或與 β -內醯胺抗生素組合使用。

【第9項】

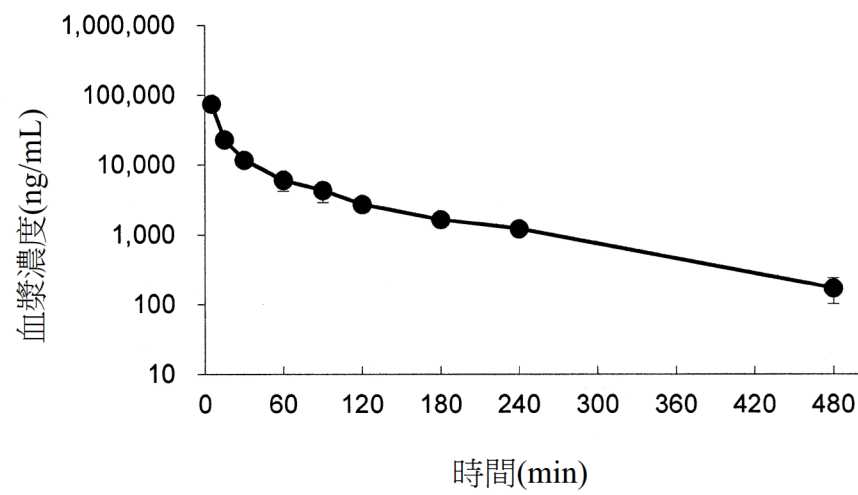
一種如請求項1至6中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用於治療細菌感染之藥劑。

【第10項】

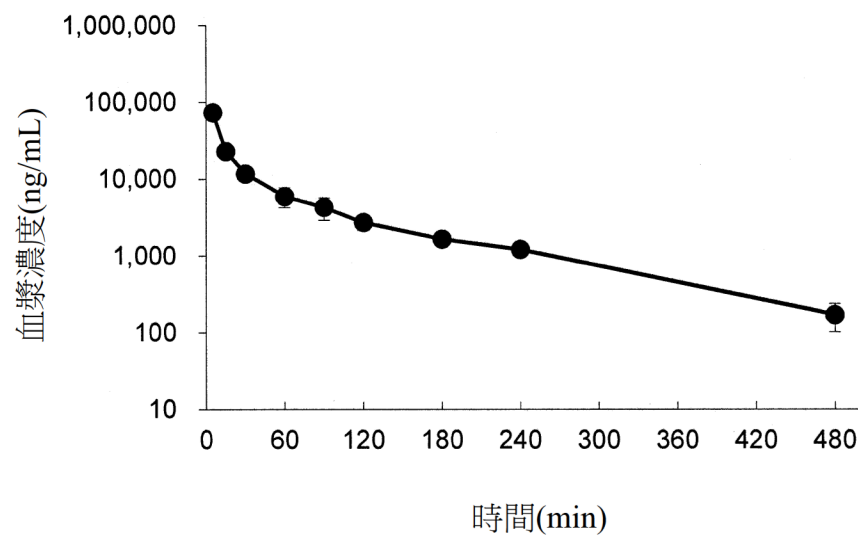
如請求項9之用途，其中該藥劑進一步包含 β -內醯胺抗生素或與 β -內醯胺抗生素組合使用。

【發明圖式】

A

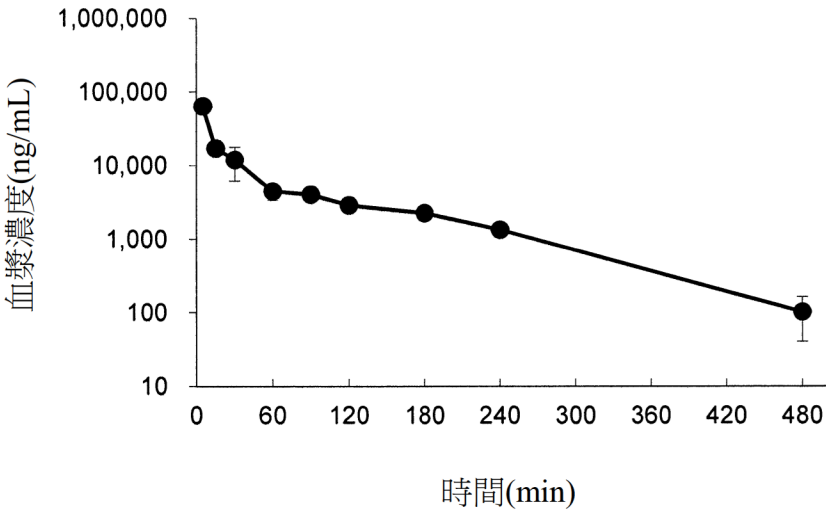


B



【圖1】

C



【圖1(續)】