



(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 201345907 A

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 11 月 16 日

(21)申請案號：102111953

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 04 月 02 日

(51)Int. Cl.：

C07D471/08 (2006.01)

A61K31/439 (2006.01)

A61K31/444 (2006.01)

A61K31/4545 (2006.01)

A61P31/04 (2006.01)

(30)優先權：2012/04/02

美國

61/618,993

(71)申請人：阿斯特捷利康公司 (瑞典) ASTRAZENECA AB (SE)

瑞典

(72)發明人：胡英 紅安 凱 HUYNH, HOAN, KHAI (CA)；卡蒙塔 派沃爾 珍奈爾 COMITA-

PREVOIR, JANELLE (US)；陳 布蘭登 CHEN, BRENDAN (US)；杜蘭 瑞弗爾

湯瑪士 DURAND-REVILLE, THOMAS (FR)；古勒 塞特尼 GULER, SATENIG

(US)；宋惠 XIONG, HUI (CN)；杜索特 丹米安 大衛 DUSSAULT, DAEMIAN,

DAVID (US)；吉恩 保林 GENG, BOLIN (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：23 項 圖式數：0 共 287 頁

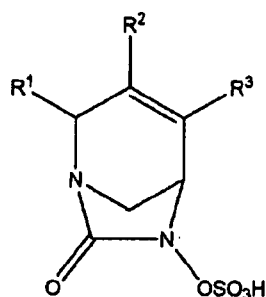
(54)名稱

β -內醯胺酶抑制劑化合物

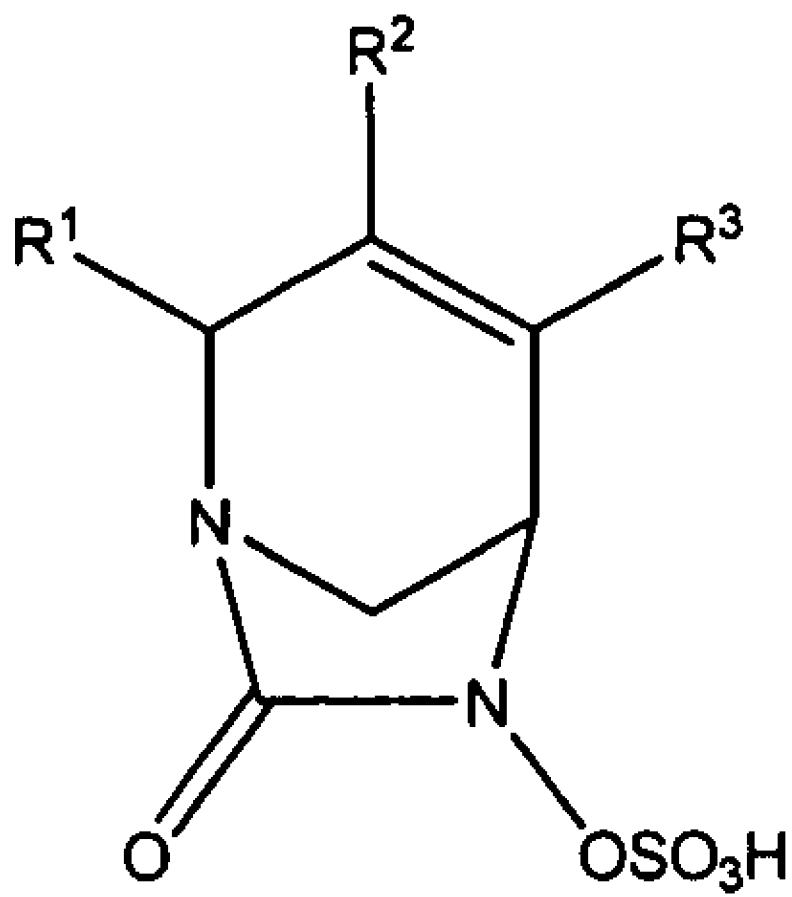
BETA-LACTAMASE INHIBITOR COMPOUNDS

(57)摘要

本發明係關於 s-內醯胺酶抑制劑化合物。該等化合物及其醫藥學上可接受之鹽適合與 s-內醯胺抗生素組合或單獨用於治療細菌感染，包括由耐藥生物體(包括多重耐藥生物體)所引起之感染。本發明包括式(Ia)之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 之值描述於本文中。





(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 201345907 A

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 11 月 16 日

(21)申請案號：102111953

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 04 月 02 日

(51)Int. Cl.：

C07D471/08 (2006.01)

A61K31/439 (2006.01)

A61K31/444 (2006.01)

A61K31/4545 (2006.01)

A61P31/04 (2006.01)

(30)優先權：2012/04/02

美國

61/618,993

(71)申請人：阿斯特捷利康公司 (瑞典) ASTRAZENECA AB (SE)

瑞典

(72)發明人：胡英 紅安 凱 HUYNH, HOAN, KHAI (CA)；卡蒙塔 派沃爾 珍奈爾 COMITA-

PREVOIR, JANELLE (US)；陳 布蘭登 CHEN, BRENDAN (US)；杜蘭 瑞弗爾

湯瑪士 DURAND-REVILLE, THOMAS (FR)；古勒 塞特尼 GULER, SATENIG

(US)；宋惠 XIONG, HUI (CN)；杜索特 丹米安 大衛 DUSSAULT, DAEMIAN,

DAVID (US)；吉恩 保林 GENG, BOLIN (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：23 項 圖式數：0 共 287 頁

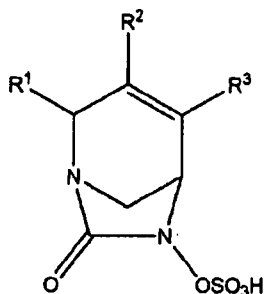
(54)名稱

β -內醯胺酶抑制劑化合物

BETA-LACTAMASE INHIBITOR COMPOUNDS

(57)摘要

本發明係關於 s-內醯胺酶抑制劑化合物。該等化合物及其醫藥學上可接受之鹽適合與 s-內醯胺抗生素組合或單獨用於治療細菌感染，包括由耐藥生物體(包括多重耐藥生物體)所引起之感染。本發明包括式(Ia)之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 之值描述於本文中。

發明摘要

※ 申請案號：102111953

※ 申請日：102. 4. 02

※IPC 分類：C07D 401 (2006.01)

A61K 31/455 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61K 31/455 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

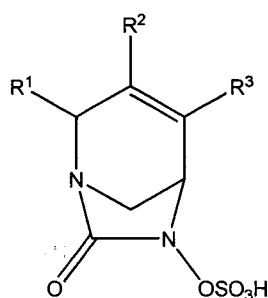
【發明名稱】

β-內醯胺酶抑制劑化合物

BETA-LACTAMASE INHIBITOR COMPOUNDS

【中文】

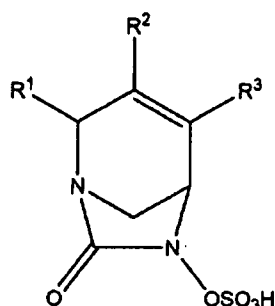
本發明係關於β-內醯胺酶抑制劑化合物。該等化合物及其醫藥學上可接受之鹽適合與β-內醯胺抗生素組合或單獨用於治療細菌感染，包括由耐藥生物體(包括多重耐藥生物體)所引起之感染。本發明包括式(Ia)之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 之值描述於本文中。

【英文】

The present invention is directed to compounds which are beta-lactamase inhibitors. The compounds and their pharmaceutically acceptable salts, are useful in combination with beta-lactam antibiotics, or alone, for the treatment of bacterial infections, including infections caused by drug resistant organisms, including multi-drug resistant organisms. The present invention includes compounds according to formula (Ia):



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the values of R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are described herein.

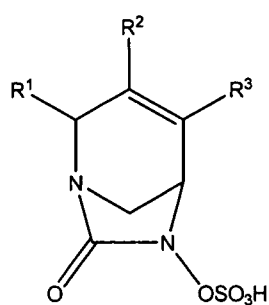
【代表圖】

【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】：



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】

β -內醯胺酶抑制劑化合物

BETA-LACTAMASE INHIBITOR COMPOUNDS

【技術領域】

本發明係關於新穎 β -內醯胺酶抑制劑、其醫藥組合物及使用方法。此外，本發明係關於治療細菌感染之治療方法，包括克服細菌抗生素抗性。

【先前技術】

國際微生物及傳染性疾病研究團體對抗菌藥抗性之繼續演化可導致現行抗細菌劑無效對抗細菌株繼續表示嚴重關注。該事件之後果可導致相當大的發病率及死亡率。一般而言，細菌性病原體可分類為革蘭氏陽性(Gram-positive)或革蘭氏陰性病原體。通常認為具有抗革蘭氏陽性病原體與革蘭氏陰性病原體之有效活性的抗生素化合物具有廣譜活性。

在對抗細菌感染時， β -內醯胺抗生素為必不可少的。 β -內醯胺類為核心分子結構中均具有 β -內醯胺之一類廣譜藥物，且通常藉由抑制細菌細胞壁合成展示針對廣譜革蘭氏陽性細菌及革蘭氏陰性細菌之有效性。由於藥物目標不具有真核類似物，故其毒性較低且一般耐受良好。 β -內醯胺類仍屬於可用於對抗細菌感染的最廣泛處方、安全且有效的藥物。然而，其有效性受高抗性感染菌株，諸如二甲氧苯青黴素抗性金黃色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*，MRSA)，及綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、鮑氏不動桿菌(*Acinetobacter baumannii*)、大腸桿菌(*Escherichia coli*)、肺炎克雷伯

氏桿菌(*Klebsiella pneumonia*)及其他腸內菌科(*Enterobacteriaceae*)之多重抗藥性(MDR)菌株限制。該等抗性細菌為患者發病及死亡之主要原因。Helfand, *β -lactams Against Emerging 'Superbugs' : Progress and Pitfalls*, Expert Rev. Clin. Pharmacol. 1(4):559-571 (2008)。

β -內醯胺抗生素單獨及與 β -內醯胺酶抑制劑組合繼續代表用於對抗疾病之抗細菌劑之必需部分。革蘭氏陰性感染之 β -內醯胺抗性主要受 β -內醯胺酶活性驅動；且與 β -內醯胺抗生素之顯著相關性已導致 β -內醯胺酶之多樣化及流行率增加。此等 β -內醯胺酶甚至驅動針對最新 β -內醯胺抗生素之抗性。Llarrull, 等人, *The Future of Beta-Lactams*, Current Opinion in Microbiology, 13:551-557 (2010)。

對此等藥物功效之主要威脅為廣譜 β -內醯胺酶(ESBL)之流行率增加。 β -內醯胺酶為一些細菌分泌的酶，其使 β -內醯胺抗生素之 β -內醯胺部分開環且藉此使其去活化。當前存在四類 β -內醯胺酶，指示為A類、B類、C類及D類。A類、C類及D類 β -內醯胺酶為絲胺酸 β -內醯胺酶抑制劑，而B類 β -內醯胺酶為金屬 β -內醯胺酶(MBL)。Bush及Jacoby, *Updated Functional Classification of β -Lactamases*, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 54(3):969-976 (2010年3月)。

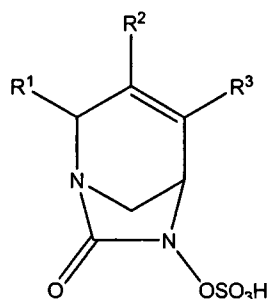
為有助於改良 β -內醯胺抗生素之有效性，已開發一些 β -內醯胺酶抑制劑。然而，現行 β -內醯胺酶抑制劑在許多情形中不足以對抗多樣性不斷增加的 β -內醯胺酶。當前使用的三種最常見絲胺酸 β -內醯胺酶藥劑克拉維酸(clavulanic acid)、他唑巴坦(tazobactam)及舒巴坦(sulbactam)具有僅針對某些A類酶之活性，嚴重限制其效用。另外，當前處於臨床試驗中之 β -內醯胺酶抑制劑(諸如阿維巴坦(Avibactam)及MK7655)主要對A類及C類酶起作用，而針對D類 β -內醯胺酶之有效性最小。Bebrone 等人, *Current Challenges in Antimicrobial Chemotherapy: Focus on β -Lactamase Inhibition*, Drugs, 70(6):651-679

(2010)。雖然此等藥劑相對於現行 β -內醯胺酶抑制劑代表相當大的改良，但對抗現今所見的顯著 β -內醯胺抗性需要有效打擊全部三種絲胺酸 β -內醯胺酶之藥劑。目前，尚無經核准之有效針對D類 β -內醯胺酶之 β -內醯胺酶抑制劑，且對習知抗生素之抗性率繼續升高。

因此，需要有效針對至少D類 β -內醯胺酶之新 β -內醯胺酶抑制劑。明確需要有效針對A類、C類及/或D類 β -內醯胺酶中之一者以上之新穎 β -內醯胺酶抑制劑。

【發明內容】

本發明係關於 β -內醯胺酶抑制劑化合物。該等化合物及其醫藥學上可接受之鹽適合與 β -內醯胺抗生素組合或單獨用於治療細菌感染，包括由耐藥生物體(包括多重耐藥生物體)所引起之感染。更特定言之，本發明係關於式(Ia)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $-\text{CN}$ 或 C_1 - C_3 烷基，其中各烷基視情況經 C_1 - C_3 烷氧基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 或 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 取代； R^2 及 R^3 係獨立地選自 H 、鹵基、 $-\text{CN}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 或 $\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ ；其中由 R^2 或 R^3 表示之烷基、烯基、環烷基及烷氧基獨立地且視情況經一或多個鹵基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 鹵烷基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 鹵烷氧基、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、5-7員雜環、-

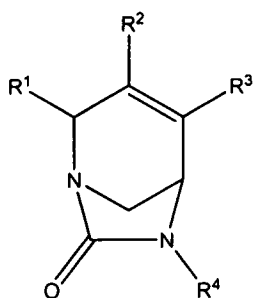
C(O)NR'R"或-NR'C(O)R"取代；且各R'及R"係獨立地選自氫、C₁-C₆烷基、C₃-C₆環烷基、苯基、5至6員雜環基或5至6員雜芳基；其中各烷基、環烷基、苯基、雜環基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個鹵基、-CN、-OH、C₁-C₃烷基、C₁-C₃鹵烷基、C₃-C₆環烷基、C₁-C₃烷氧基、C₁-C₃鹵烷氧基、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)(C₁-C₆烷氧基)、-NH₂、-NH(C₁-C₃烷基)、-N(C₁-C₃烷基)₂、5-7員雜環基或5-7員雜芳基取代；其限制條件為R²與R³不均為氫；且當R¹為-C(O)NR'R"時，則R²或R³皆不為-C(O)NR'R"。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

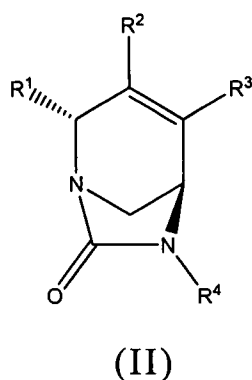
本發明之一個態樣為式(I)之β-內醯胺酶抑制劑化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中R¹為-CONR'R"、-CN、C₁-C₃烷基或C₁-C₂烷氧基，其中各烷基及烷氧基獨立地且視情況經C₁-C₃烷氧基、-OH、-CN、-NR'R"、-CONR'R"或5-7員雜環取代；R²及R³係獨立地選自H、鹵基、-CN、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基、C₁-C₆烷氧基、-CONR'R"、C(O)₂R'、苯基、5-6員雜環基或5-6員雜芳基；其中由R²或R³表示之烷基、烯基、環烷基、烷氧基、苯基、雜環基及雜芳基獨立地且視情況經一或多個鹵基、-CN、-OH、C₁-C₃烷基、C₁-C₃鹵烷基、C₃-C₆環烷基、C₁-C₃烷氧基、C₁-C₃鹵烷氧

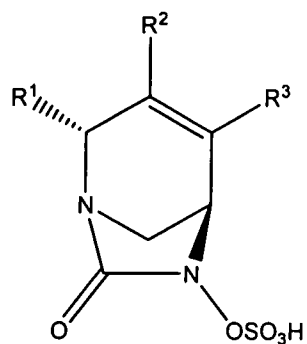
基、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、5-7員雜環基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ 或 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}''$ 取代； R^4 為 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-\text{OP}(\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-\text{P}(\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 $-\text{OCHFCO}_2\text{H}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{CO}_2\text{H}$ 或 $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ； R^5 為 $\text{NR}'\text{R}''$ 、苯基、5-6員雜環基或5至6員雜芳基；且各 R' 及 R'' 係獨立地選自氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 環烷基、苯基、5-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中各烷基、環烷基、苯基、雜環基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個鹵基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 鹵烷基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 鹵烷氧基、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{烷氧基})$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_3\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_3\text{烷基})_2$ 、5-6員雜環基或5-6員雜芳基取代；或 R' 及 R'' 結合在一起形成5-6員雜環基或雜芳基，其中各雜環基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個鹵基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 鹵烷基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 鹵烷氧基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_3\text{烷基})$ 或 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_3\text{烷基})_2$ 取代；其限制條件為 R^2 與 R^3 不均為氫；且當 R^1 為 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ 時，則 R^2 及 R^3 皆不為 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ 。

本發明之另一態樣為式(II)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中變數 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 係如上文關於式(I)所定義。

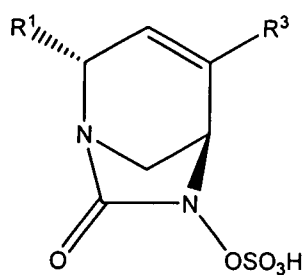
本發明之一個態樣為式(III)化合物：



(III)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中變數R¹、R²及R³係如上文關於式(Ia)所定義。

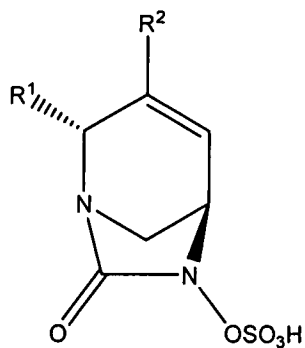
本發明之一個態樣為式(IV)化合物：



(IV)

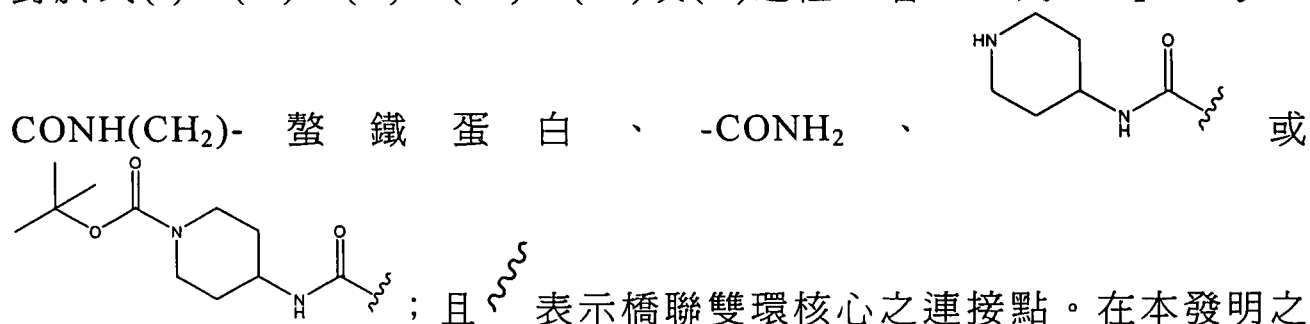
或其醫藥學上可接受之鹽，其中變數R¹及R³係如式(Ia)所定義。

本發明之一個態樣為式(V)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中變數 R^1 及 R^2 係如式(Ia)所定義。

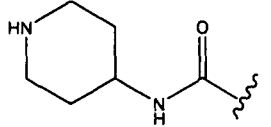
在本發明之一個態樣中，對於式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)之任一者， R^1 為 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $-\text{CN}$ 或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基，其中各烷基視情況經 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基或 $-\text{OH}$ 取代；且 R^1 之 R' 及 R'' 係獨立地選自由 H 、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基或5-7員雜環基組成之群，其中 R' 及 R'' 之各烷基及雜環基視情況且獨立地經一或多個 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{烷基})_2$ 或5-7員雜環基取代。在本發明之一個態樣中，對於式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)之任一者， R^1 為 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、-

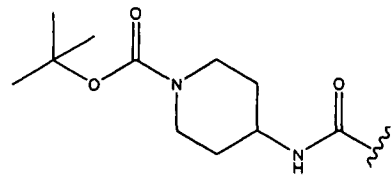


在本發明之一個態樣中，對於式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)之任一者， R^1 為 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 或 $-\text{CONH}_2$ 。

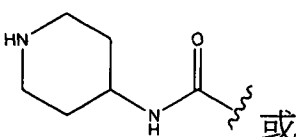
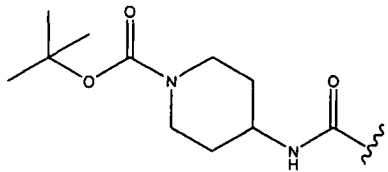
在本發明之一個態樣中，對於式(I)、(II)、(III)或(IV)之任一者， R^1 為 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 或視情況經一或多個 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基、鹵基、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ 、螯鐵蛋白或 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (螯鐵蛋白)取代之 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基，其中 R' 及 R'' 係如關於式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)之任一者所定義。在本發明之一個態樣中，對於式(I)、(II)、(III)或(IV)之任一者， R^1 為 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 或視情況經甲氧基、 $-\text{OH}$ 或 $-\text{CN}$ 取代之 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 烷基。在本發明之一個態樣中，對於式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)之任一者， R^1 為 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 或 $-\text{CN}$ ；且 R^1 之 R' 及 R'' 獨立地為 $-\text{H}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基或5-7員雜環基，其中 R' 及 R'' 之各烷基及雜環基視情況且獨立地經一或多個鹵基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 鹵烷氧基、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6$

烷氧基)、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{烷基})_2$ 或5-7員雜環基取代。在本發明之一個態樣中，對於式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)

之任一者， R^1 為 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 、或



； n 為1至3之整數；且表示橋聯雙環核心之連接點。在本發明之一個態樣中，對於式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或

(V)之任一者， R^1 為 $-\text{CONH}_2$ 、或。●

在本發明之一個態樣中，對於式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)之任一者， R^1 為 $-\text{CONH}_2$ 。在本發明之一個態樣中，對於式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)之任一者， R^1 為 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 。在本發明之一個態樣中，對於式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)之任一者， R^1 為 $-\text{CN}$ 。在本發明之一個態樣中，對於式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)之任一者， R^1 為 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 。

在本發明之一個態樣中，對於式(I)、(Ia)、(II)、(III)或(V)之任一者， R^2 係選自由H、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基及 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 組成之群，其中由 R^2 及/或 R^3 表示之烷基及環烷基獨立地且視情況經一或多個選自鹵基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 鹵烷氧基、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、螯鐵蛋白、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ 及 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}''$ 之基團取代。在本發明之一個態樣中，對於式(I)、(Ia)、(II)、(III)或(V)之任一者， R^2 為甲基、乙基、異丙基或環丙基，其中各 R^2 視情況且獨立地經一或多個選自 $-\text{OH}$ 及 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基之基團取代。在本發明之一個態樣中，對於式(I)、(Ia)、(II)、(III)或(V)之任一者， R^2 為甲基。

在本發明之一個態樣中，對於式(I)、(Ia)、(II)、(III)或(V)之任一者，

一者， R^2 為-H、-CN、 C_1 - C_3 烷基、 C_3 - C_6 環烷基、 $-\text{CO}_2R'$ 、 $-\text{CONR}'R''$ 或5-6員雜環基，其中 R^2 之各烷基、環烷基、雜環基、 R' 及 R'' 視情況且獨立地經一或多個選自鹵基、-CN、-OH、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 鹵烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 鹵烷氧基、 $-\text{NR}'R''$ 、嗎啉基、吡咯啉基、哌啉基、哌嗪基、螯鐵蛋白、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'R''$ 及 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})R''$ 之基團取代。在本發明之一個態樣中，對於式(I)、(Ia)、(II)、(III)或(V)之任一者， R^2 為H、-CN、甲基、乙基、異丙基、環丙基、 $-\text{CO}_2(C_1\text{-}C_3\text{烷基})$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONH}(C_1\text{-}C_3\text{烷基})$ 、 $-\text{CON}(C_1\text{-}C_3\text{烷基})_2$ 、嗎啉基或噻唑基，其中當 R^2 不為氫或氰基時，各 R^2 視情況且獨立地經一或多個選自鹵基、-CN、-OH、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 鹵烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 鹵烷氧基、 $-\text{NR}'R''$ 、嗎啉基、吡咯啉基、哌啉基、哌嗪基、螯鐵蛋白、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'R''$ 及 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})R''$ 之基團取代。在本發明之一個態樣中，對於式(I)、(Ia)、(II)、(III)或(V)之任一者， R^2 為H、-CN、甲基、乙基、丙基、異丙基、噻唑基、 $-\text{CONR}'R''$ 或 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ，其中當 R^2 不為氫或氰基時，各 R^2 視情況且獨立地經一或多個氟、氯、溴、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 鹵烷基、 C_1 - C_3 烷氧基或 $-\text{NR}'R''$ 取代；且 R' 及 R'' 當存在於 R^2 中時，獨立地選自H及甲基。在本發明之一個態樣中，對於式(I)、(Ia)、(II)、(III)或(V)之任一者， R^2 為H、-CN、甲基、異丙基、 $-\text{CONHCH}_3$ 、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ 或噻唑基。在本發明之一個態樣中，對於式(I)、(Ia)、(II)或(III)之任一者， R^2 為氫。

在本發明之一個態樣中，對於式(I)、(Ia)、(II)、(III)或(IV)之任一者， R^3 係選自由H、 C_1 - C_3 烷基、 C_3 - C_6 環烷基及 $-\text{CONR}'R''$ 組成之群，其中由 R^2 及/或 R^3 表示之烷基及環烷基獨立地且視情況經一或多個選自鹵基、-CN、-OH、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 鹵烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 鹵烷氧基、 $-\text{NR}'R''$ 、螯鐵蛋白、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'R''$ 及 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})R''$ 之基

團取代。在本發明之一個態樣中，對於式(I)、(Ia)、(II)、(III)或(IV)之任一者， R^3 為 C_1 - C_3 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_3 - C_6 環烷基或-CONR'R"，其每一者視情況且獨立地經一或多個選自由鹵基、-CN、-OH、 C_1 - C_3 烷基、環丙基、 C_1 - C_3 鹵烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 鹵烷氧基、-NR'R"、螯鐵蛋白、-C(O)NR'R"及-NR'C(O)R"組成之群之取代基取代；且各R'及R"係獨立地選自H及 C_1 - C_3 烷基。在本發明之一個態樣中，對於式(I)、(Ia)、(II)、(III)或(IV)之任一者， R^3 為甲基、乙基、異丙基、環丙基、-CONH₂、-CONH(C_1 - C_3 烷基)或-CON(C_1 - C_3 烷基)₂，其每一者視情況且獨立地經一或多個選自-OH、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、-NR'R"、C(O)NR'R"及-NR'C(O)R"之基團取代；且各R'及R"係獨立地選自H及 C_1 - C_3 烷基。在本發明之一個態樣中，對於式(I)、(Ia)、(II)、(III)或(IV)之任一者， R^3 為 C_1 - C_3 烷基、環丙基、-CONR'R"，其中各烷基及環丙基視情況且獨立地經一或多個-OH、 C_1 - C_3 烷氧基、-NH₂或-NHC(O)(C_1 - C_3 烷基)取代；且各R'及R"係獨立地選自H、 C_1 - C_3 烷基及5-6員雜環基，其中由R'或R"表示之各烷基及雜環基視情況且獨立地經一或多個-OH、 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 烷氧基取代。在本發明之一個態樣中，對於式(I)、(Ia)、(II)、(III)或(IV)之任一者， R^3 為甲基、-CH₂OCH₃或-CONH₂。

在本發明之一個態樣中，對於式(I)、(Ia)、(II)、(III)或(IV)之任一者， R^3 為H、 C_1 - C_3 烷基、 C_3 - C_6 環烷基、-CO₂R'、-CONR'R"或5-6員雜環基，其每一者視情況且獨立地經一或多個選自鹵基、-CN、-OH、 C_1 - C_3 烷基、環丙基、 C_1 - C_3 鹵烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 鹵烷氧基、-NR'R"、嗎啉基、吡咯啉基、哌啉基、哌嗪基、-C(O)NR'R"及-NR'C(O)R"之基團取代；且其中各R'及R"當存在於 R^3 中時，獨立地選自H及 C_1 - C_3 烷基。在本發明之一個態樣中，對於式(I)、(Ia)、(II)、(III)或(IV)之任一者， R^3 為H、甲基、乙基、異丙基、環丙基、-

$\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_3\text{烷基})$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{烷基})$ 、 $-\text{CON}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{烷基})_2$ 、嗎啉基或噻唑基，其每一者視情況且獨立地經一或多個選自鹵基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{鹵烷基}$ 、環丙基、 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{烷氧基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{鹵烷氧基}$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、嗎啉基、吡咯啉基、哌啉基、哌嗪基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ 及 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}''$ 之基團取代；且其中當存在於 R^3 中時，各 R' 及 R'' 係獨立地選自 H 及 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{烷基}$ 。在本發明之一個態樣中，對於式(I)、(Ia)、(II)、(III)或(IV)之任一者， R^3 為 H 、 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{烷基}$ 、 $\text{C}_2\text{-C}_4\text{烯基}$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_6\text{環烷基}$ 、 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 或雜環基，其中各烷基、烯基及雜環基視情況且獨立地經一或多個鹵基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{鹵烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{烷氧基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{鹵烷氧基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷氧基})$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{烷基})$ 或 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{烷基})_2$ 取代；且當存在於 R^3 中時，各 R' 及 R'' 視情況且獨立地經一或多個鹵基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{烷基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{鹵烷基}$ 、環丙基、 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{烷氧基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{鹵烷氧基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷氧基})$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{烷基})$ 或 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{烷基})_2$ 取代。在本發明之一個態樣中，對於式(I)、(Ia)、(II)、(III)或(IV)之任一者， R^3 為 $-\text{CONR}'\text{R}''$ ；且 R' 及 R'' 中之一者為 H 且另一者為 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{烷基}$ ，視情況經一或多個鹵基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{烷氧基}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3\text{鹵烷氧基}$ 、環丙基、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷氧基})$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{烷基})$ 或 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{烷基})_2$ 取代。在本發明之一個態樣中，對於式(I)、(Ia)、(II)、(III)或(IV)之任一者， R^3 為 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_n\text{NHR}'$ ； R' 為 H 、甲基、乙基、丙基、異丙基或環丙基；且 n 為1-3之整數。在本發明之一個態樣中，對於式(I)、(Ia)、(II)、(III)或(IV)之任一者， R^3 為 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ 。在本發明之一個態樣中，對於式(I)、(Ia)、(II)、(III)或(IV)之任一者， R^3 為甲基、異丙基、異丙烯基、 $-\text{CONH}_2$ 或 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 。在本發明之一個態樣中，對於式(I)、(Ia)、(II)、(III)或(IV)之任一者， R^3 為 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 。在本發明

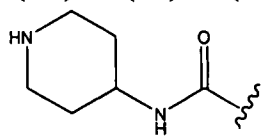
之一個態樣中，對於式(I)、(Ia)、(II)或(III)之任一者， R^3 為氫。

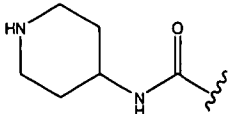
在本發明之一個態樣中，對於式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)之任一者，各 R' 及 R'' 係獨立地選自氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 環烷基、苯基、5至6員雜環基或5至6員雜芳基；其中各烷基、環烷基、苯基、雜環基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個鹵基、-CN、-OH、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 鹵烷基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 鹵烷氧基、-C(O)(C_1 - C_6 烷基)、-C(O)(C_1 - C_6 烷氧基)、-NH₂、-NH(C_1 - C_3 烷基)、-N(C_1 - C_3 烷基)₂、5-7員雜環基或5-7員雜芳基取代。在本發明之一個態樣中，對於式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)之任一者，各 R' 及 R'' 係獨立地選自H、 C_1 - C_3 烷基及5-6員雜環基，其中由 R' 或 R'' 表示之各烷基及雜環基視情況且獨立地經一或多個-OH、 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 烷氧基取代。在本發明之一個態樣中，對於式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)之任一者，各 R' 及 R'' 係獨立地選自H及 C_1 - C_3 烷基。

在本發明之一個態樣中，對於式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)之任一者，各 R' 及 R'' 係獨立地選自氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 環烷基、苯基、5-7員雜環基或5-6員雜芳基；其中各烷基、環烷基、苯基、雜環基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個鹵基、-CN、-OH、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 鹵烷基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 鹵烷氧基、-C(O)(C_1 - C_6 烷基)、-C(O)(C_1 - C_6 烷氧基)、-NH₂、-NH(C_1 - C_3 烷基)、-N(C_1 - C_3 烷基)₂、5-6員雜環基或5-6員雜芳基取代；或 R' 及 R'' 結合在一起形成5-6員雜環基或雜芳基，其中各雜環基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個鹵基、-CN、-OH、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 鹵烷基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 鹵烷氧基、-NH₂、-NH(C_1 - C_3 烷基)或-N(C_1 - C_3 烷基)₂取代。在本發明之一個態樣中，對於式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)之任一者，各 R' 及 R'' 係獨立地選自氫及 C_1 - C_6 烷基。在本發明之一個態樣中，對於式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)之任一者，各 R' 及 R'' 係獨立地選自氫及 C_1 - C_6 烷基。

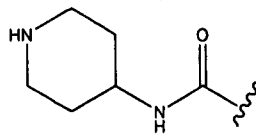
一者，各R'及R"係獨立地選自氫、甲基、乙基、丙基及異丙基。在本發明之一個態樣中，對於式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)之任一者，各R'及R"係獨立地選自氫及甲基。在本發明之一個態樣中，對於式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)之任一者，各R'及R"係獨立地選自視情況經甲氧基、乙氧基、-OH、-NH₂、NH(CH₃)、-N(CH₃)₂或螯鐵蛋白中之一或多者取代的C₁-C₃烷基。在本發明之一個態樣中，對於式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)之任一者，R'及R"中之一者為氫，而另一者係選自以上列出之任何可能值。

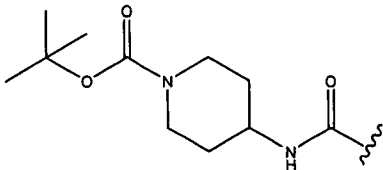
在本發明之一個態樣中，對於式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)

之任一者，R¹為-CH₂OCH₃；-CONH₂或 ；R²為-H或-CH₃；且R³為-H、-CH₃或-CONH₂；其限制條件為R²與R³不均為H；且

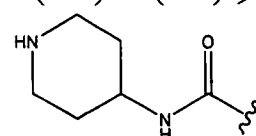
當R¹為-CONH₂或 時，則R³不為-CONH₂。

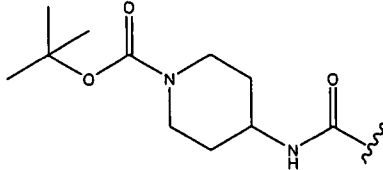
在本發明之一個態樣中，對於式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)

之任一者，R¹為-CH₂OCH₃；-CONH₂、 或

；R²為-H或甲基；R³為-H、-CH₃或-CONH₂；且R⁴為-OSO₂OH。

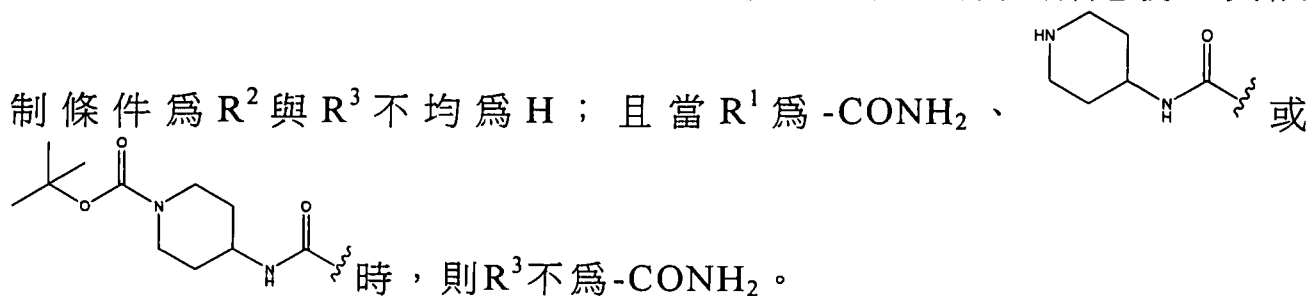
在本發明之一個態樣中，對於式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)

之任一者，R¹為-CH₂OCH₃；-CONR'R"、 或

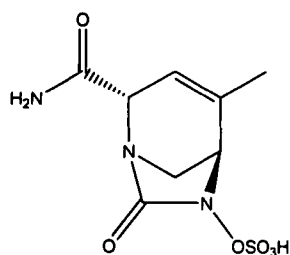
；R²為-H、C₁-C₃烷基或C₃-C₆環烷基；R³為-H、

C₁-C₃烷基、C₃-C₆環烷基或-CONR'R"；R⁴為-OSO₂OH；且各R'及R"獨立地為-H或C₁-C₃烷基。

在本發明兩個上述態樣之任一者中，化合物係如所定義，其限制條件為R²與R³不均為H；且當R¹為-CONH₂、

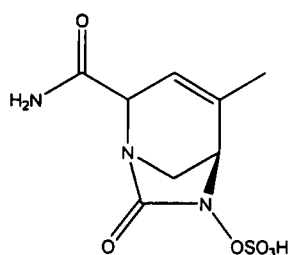


本發明之一個態樣為化合物：



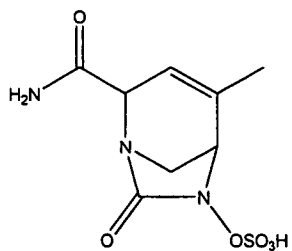
或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之一個態樣為化合物：



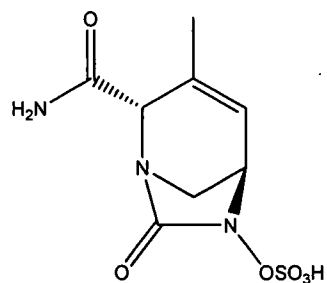
或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之一個態樣為化合物：



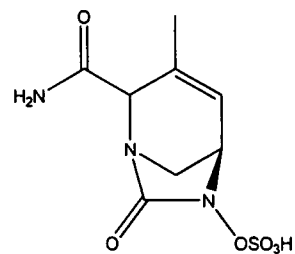
或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之另一態樣為化合物：



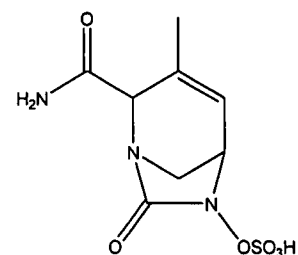
或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之一個態樣為化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之一個態樣為化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽。

本文所述之任何實施例可與本文所述之任何其他合適實施例組合以提供額外實施例。舉例而言，當一個實施例單獨或總體描述 R^1 之可能基團且另一實施例描述 R^2 之可能基團時，應瞭解此等實施例可經組合以提供使用 R^1 之可能基團及 R^2 之可能基團的額外實施例。類似地，本發明涵蓋單獨說明 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R' 及 R'' 之任何實施例與說明各其餘變數之任何特定實施例組合。

式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)及(V)之化合物具有有利的功效、代謝、毒理學及/或藥效學性質。

在本發明之一個態樣中，式(Ia)化合物係選自由以下組成之群：

(2S,5R)-2-胺甲醯基-4-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸氫鈉鹽；

(2S,5R)-2-氰基-4-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸氫鈉鹽；

(2S,5R)-4-甲基-7-側氧基-2-(哌啶鎰-4-基胺甲醯基)-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸鹽；

(2S,5R)-2-胺甲醯基-4-異丙基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸氫鈉鹽；

(2S,5R)-2-氰基-4-異丙基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸氫鈉鹽；

(2S,5R)-2-(2-胺基乙基胺甲醯基)-4-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸氫鈉鹽；

(2S,5R)-2-(甲氧基甲基)-7-側氧基-4-(丙-1-烯-2-基)-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸氫鈉鹽；

(2S,5R)-2-((5-羥基-4-側氧基-1,4-二氫吡啶-2-基)甲基胺甲醯基)-4-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸氫鈉鹽；

(2S,5R)-2-胺甲醯基-4-(甲氧基甲基)-7-側氧基-1,6-二氮二環
[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸氫鈉鹽；

(2S,5R)-2-胺甲醯基-3-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-
烯-6-基硫酸鈉；

(2S,5R)-2-胺甲醯基-3-異丙基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-
烯-6-基硫酸鈉；

(2S,5R)-4-胺甲醯基-2-(甲氧基甲基)-7-側氧基-1,6-二氮二環
[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸氫鈉鹽；

(2S,5R)-2,4-雙(甲氧基甲基)-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-
烯-6-基硫酸鈉鹽；

(2S,5R)-2-(1-(第三丁氧羰基)哌啶-4-基胺甲醯基)-7-側氧基-1,6-
二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸鈉鹽；

(2S,5R)-4-(二甲基胺甲醯基)-2-(甲氧基甲基)-7-側氧基-1,6-二氮
二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸鈉鹽；

(2S,5R)-2-(羥甲基)-4-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-
6-基硫酸氫鈉鹽；

(2S,5R)-3-甲基-7-側氧基-2-(哌啶-1-鎗-4-基胺甲醯基)-1,6-二氮二
環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸鹽；

(2S,5R)-2-胺甲醯基-3-(羥甲基)-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-
3-烯-6-基硫酸氫鈉鹽；

(2S,5R)-4-(2-胺基-2-側氧基乙基)-2-胺甲醯基-7-側氧基-1,6-二氮
二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸氫鈉鹽；

(2S,5R)-4-胺甲醯基-2-(羥甲基)-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-
3-烯-6-基硫酸氫鈉鹽；

(2S,5R)-2-胺甲醯基-3,4-二甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-
3-烯-6-基硫酸氫鈉鹽；

(2S,5R)-2-胺甲醯基-3-乙基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸氫鈉鹽；

(2S,5R)-4-(2-胺基乙基)-2-胺甲醯基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸氫鹽；

(2S,5R)-2-胺甲醯基-3-環丙基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸氫鈉鹽；

(2S,5R)-4-(2-乙醯胺基乙基)-2-胺甲醯基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸鈉鹽；

(2S,5R)-2-(甲氧基甲基)-4-(甲基胺甲醯基)-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸氫鈉鹽；

(2S,5R)-2-胺甲醯基-4-環丙基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸氫鈉鹽；

(2S,5R)-3-(2-甲氧基乙基)-2-(甲氧基甲基)-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸氫鈉鹽；及

(2S,5R)-2-(((1,5-二羥基-4-側氧基-1,4-二氫吡啶-2-基)甲基)胺甲醯基)-4-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸氫鈉鹽；

或其醫藥學上可接受之鹽。

烷基-如本文中所用，術語「烷基」係指具有規定數目碳原子之直鏈及分支鏈飽和烴基。提及個別烷基(諸如「丙基」)特定針對僅直鏈版本且提及個別分支鏈烷基(諸如『異丙基』)特定針對僅分支鏈版本。在一個態樣中，「烷基」為甲基。

烯基-如本文中所用，術語「烯基」係指具有規定數目碳原子且含有至少一個碳碳雙鍵之直鏈及分支鏈烴基。舉例而言，「C₂₋₆烯基」包括以下基團，諸如C₂₋₅烯基、C₂₋₄烯基、乙烯基、2-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、3-丁烯基、4-戊烯基、5-己烯基、2-庚烯基及2-甲基-1-庚烯基。

炔基-如本文中所用，術語「炔基」係指具有規定數目碳原子且含有至少一個碳碳參鍵之直鏈及分支鏈烴基。舉例而言，「C₂₋₈炔基」包括以下基團，諸如C₂₋₆炔基、C₂₋₄炔基、乙炔基、2-丙炔基、2-甲基-2-丙炔基、3-丁炔基、4-戊炔基、5-己炔基、2-庚炔基及4-甲基-5-庚炔基。

鹵基-如本文中所用，術語「鹵基」意欲包括氟、氯、溴及碘。在一個態樣中，「鹵基」可指氟、氯及溴。在另一態樣中，「鹵基」可指氟及氯。在另一態樣中，「鹵基」可指氟。在另一態樣中，「鹵基」可指氯。

環烷基-在一個態樣中，「環烷基」係指飽和或部分飽和單環碳環，其中一或多個-CH₂-基團可視情況經相應數目之-C(O)-基團置換。「環烷基」之說明性實例包括環丙基、環丁基、環戊基及環戊烯基。在一個態樣中，「3至5員碳環基」可為環丙基。

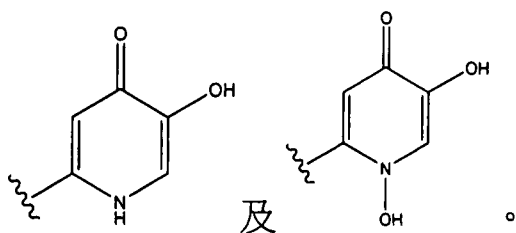
5-7員雜環基-術語「5-7員雜環基」係指含有5至7個環原子之飽和或部分飽和非芳族單環，其中至少一個環原子係選自氮、硫及氧，且其中-CH₂-基團可視情況經-C(O)-基團置換。類似地，「5-6員雜環基」係指含有5至6個環原子之飽和或部分飽和非芳族單環，其中至少一個環原子係選自氮、硫及氧，且其中-CH₂-基團可視情況經-C(O)-基團置換。除非另外指定，否則「5-7員雜環基」及「5-6員雜環基」可為碳或氮連接。可視情況氧化環氮原子形成N-氧化物。可視情況氧化環硫原子形成S-氧化物或砜。「5-7員雜環基」及「5-6員雜環基」之說明性實例包括(但不限於)氮雜環丁烷基、二氧四氫噻吩基、2,4-二側氧基咪唑啉基、3,5-二側氧基嘧啶基、呋喃基、咪唑基、異噻唑基、異噁唑基、嗎啉基、噁唑基、氧雜環丁烷基、側氧基咪唑啉基、3-側氧基-1-嘧啶基、2-側氧基吡咯啉基、2-側氧基四氫呋喃基、側氧基-1,3-噻唑啉基、嘧啶基、嘧啉基、2H-嘧啉基、吡唑基、吡啶基、

吡咯基、吡咯啉基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、噻嗪基、4-吡啶酮基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、噻唑基、1,3,4-噻二唑基、噻唑啉基、硫代嗎啉基、噻吩基、4*H*-1,2,4-三唑基、吡啶-N-氧基、四唑基、噁二唑基、三唑基、吡嗪基、三嗪基及高嘧啶基。在一個實施例中，術語「5-7員雜環基」及「5-6員雜環基」包括含有至少一個雜原子之5-7或5-6員螯鐵蛋白。

5員或6員雜芳基-術語「5-6員雜芳基」係指含有5或6個環原子之單環芳族雜環基環，其中至少一個環原子係選自氮、硫及氧。除非另外指定，否則「5-6員雜芳基」可為碳或氮連接。可視情況氧化環氮原子形成N-氧化物。可視情況氧化環硫原子形成S-氧化物。「5-6員雜芳基」之說明性實例包括呋喃基、咪唑基、異噻唑基、異噁唑、噁唑基、吡嗪基、吡唑基、噻嗪基、嘧啶基、吡啶基、吡咯基、四唑基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基及三唑基。

6員雜芳基-在一個態樣中，「雜環基」、「5員或6員雜環基」、「6員雜環基」及「5員或6員雜芳基」可為「6員雜芳基」。術語「6員雜芳基」意欲指含有6個環原子之單環芳族雜環基。可視情況氧化環氮原子形成N-氧化物。「6員雜芳基」之說明性實例包括吡嗪基、噻嗪基、嘧啶基及吡啶基。

螯鐵蛋白-在一個態樣中，「螯鐵蛋白」為可結合三價鐵離子之低分子量部分。在結合後，此等「鐵載體」可有助於分子運輸至細菌細胞中。術語「螯鐵蛋白」包括(但不限於)以下雜環基：



視情況經取代-如本文中所用，片語「視情況經取代」表明取代為視情況的且因此指定基團可能經取代或未經取代。若需要取代，指定基團上合適數目之氫可經指示取代基之選擇物置換，其限制條件為不超過特定取代基上原子之正常價且取代產生穩定化合物。

在一個態樣中，當特定基團指定為視情況經一或多個取代基取代時，該特定基團可未經取代。在另一態樣中，該特定基團可攜帶一個取代基。在另一態樣中，該特定取代基可攜帶兩個取代基。在再另一態樣中，該特定基團可攜帶三個取代基。在又另一態樣中，該特定基團可攜帶四個取代基。在另一態樣中，該特定基團可攜帶一或兩個取代基。在再另一態樣中，該特定基團可未經取代，或可攜帶一或兩個取代基。

醫藥學上可接受-如本文中所用，片語「醫藥學上可接受」係指在正確醫學判斷之範疇內，與合理效益/風險比相稱的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的彼等化合物、物質、組合物及/或劑型。

有效量-如本文中所用，片語「有效量」意指足以顯著且明確改善欲治療之症狀及/或病狀(例如提供陽性臨床反應)之化合物或組合物之量。適用於醫藥組合物之活性成分之有效量隨以下因素而變化：所治療之特定病狀、病狀嚴重程度、治療持續時間、並行療法之屬性、所用特定活性成分、所用特定醫藥學上可接受之賦形劑/載劑及主治醫師之知識及專門技能內之類似因素。

離去基-如本文中所用，片語「離去基」意欲指易於由親核試劑(諸如胺親核試劑、醇親核試劑或硫醇親核試劑)置換之基團。合適離去基之實例包括鹵基，諸如氟、氯、溴；及磺醯基氧基，諸如甲烷磺醯基氧基及甲苯-4-磺醯基氧基。

保護基-如本文中所用，術語「保護基」意欲指用於防止所選反

應性基團(諸如羧基、胺基、羥基及巯基)進行不希望有的反應的彼等基團。羥基之合適保護基的說明性實例包括醯基；烷醯基，諸如乙醯基；芳醯基，諸如苯甲醯基；矽烷基，諸如三甲基矽烷基；及芳基甲基，諸如苯甲基。以上羥基保護基之去保護條件將必需隨保護基之選擇而變化。因此，舉例而言，諸如烷醯基或芳醯基之醯基可例如藉由用諸如鹼金屬氫氧化物(例如，氫氧化鋰或氫氧化鈉)之合適鹼進行水解來移除。或者，諸如三甲基矽烷基之矽烷基可例如由氟化物或由含水酸來移除；或諸如苯甲基之芳基甲基可例如藉由在諸如鈀/碳之催化劑存在下氫化來移除。胺基之合適保護基的說明性實例包括醯基；烷醯基，諸如乙醯基；烷氧羰基，諸如甲氧羰基、乙氧羰基及第三丁氧羰基；芳基甲氧羰基，諸如苯甲氧羰基；及芳醯基，該等苯甲醯基。以上胺基保護基之去保護條件必需隨保護基之選擇而變化。因此，舉例而言，諸如烷醯基或烷氧羰基或芳醯基之醯基可例如藉由用諸如鹼金屬氫氧化物(例如，氫氧化鋰或氫氧化鈉)之合適鹼進行水解來移除。或者，諸如第三丁氧羰基之醯基可例如藉由用如鹽酸、硫酸或磷酸或三氟乙酸之合適酸處理而移除，且諸如苯甲氧羰基之芳基甲氧羰基可例如藉由經諸如鈀/碳之催化劑之氫化作用而移除或藉由用例如三氯化硼之路易斯酸(Lewis acid)處理而移除。第一胺基之合適替代性保護基為例如酞醯基，其可藉由以烷基胺(例如二甲基胺基丙胺或2-羥基乙胺)或以肼處理來移除。胺之另一合適保護基為例如環醚(諸如四氫呋喃)，其可藉由用諸如三氟乙酸之合適酸處理來移除。保護基可在合成中之任何便利階段使用化學技術中熟知之習知技術來移除，或其可在稍後反應步驟或處理期間移除。

式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)之化合物可形成穩定的醫藥學上可接受之酸式鹽或鹼式鹽，且在該等情況下投與鹽形式之化合物可為適當的。酸加成鹽之實例包括乙酸鹽、己二酸鹽、抗壞血酸鹽、苯

甲酸鹽、苯磺酸鹽、碳酸氫鹽、硫酸氫鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、膽鹼、檸檬酸鹽、環己基胺基磺酸鹽、二乙二胺、乙烷磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、麩胺酸鹽、羥乙酸鹽、半硫酸鹽、2-羥乙基磺酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫氰酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、羥基順丁烯二酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、甲烷磺酸鹽、葡甲胺、2-萘磺酸鹽、硝酸鹽、乙二酸鹽、雙羥萘酸鹽、過氧硫酸鹽、苯乙酸鹽、磷酸鹽、二磷酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、奎尼酸鹽(quininate)、水楊酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、胺基磺酸鹽、磺胺酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽(對甲苯磺酸鹽)、三氟乙酸鹽及十一烷酸鹽。鹼式鹽之實例包括銨鹽；鹼金屬鹽，諸如鈉鹽、鋰鹽及鉀鹽；鹼土金屬鹽，諸如鋁鹽、鈣鹽及鎂鹽；有機鹼之鹽，諸如二環己胺鹽及N-甲基-D-葡萄糖胺；及諸如精胺酸、離胺酸、鳥胺酸等之胺基酸之鹽。鹼性含氮基團亦可用諸如以下之藥劑四級銨化：低碳烷基鹵化物，諸如甲基鹵化物、乙基鹵化物、丙基鹵化物及丁基鹵化物；硫酸二烷基酯，諸如硫酸二甲酯、硫酸二乙酯、硫酸二丁酯、硫酸二戊酯；長鏈鹵化物，諸如癸基鹵化物、月桂基鹵化物、十四烷基鹵化物及硬脂醯基鹵化物；芳基烷基鹵化物，諸如苄基溴等。非毒性生理學可接受之鹽較佳，儘管可使用其他鹽，例如產物分離或純化中的鹽。

鹽可由習知方式形成，諸如藉由將游離鹼形式之產物與一或多個當量之適當酸在鹽不溶性溶劑或介質中或在真空下移除之溶劑(諸如水)中反應，或藉由冷凍乾燥，或藉由在合適之離子交換樹脂上將現有鹽之陰離子交換成另一陰離子。

式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)之化合物具有一或多個對掌性中心，且應瞭解本發明涵蓋所有該等立體異構體，包括對映異構體及非對映異構體。因此，應瞭解，在可由於一或多個不對稱碳原子而以

光學活性形式或外消旋形式存在之某些式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)之化合物範圍內，本發明在其定義中包括具有上述活性之任何該光學活性形式或外消旋形式。本發明涵蓋具有如本文中所定義之活性的所有該等立體異構體。

光學活性形式之合成可藉由此項技術中熟知的有機化學標準技術來進行，例如藉由自光學活性起始物質合成或藉由解析外消旋形式。可使用已知程序將外消旋物分成個別對映異構體(參見例如 *Advanced Organic Chemistry*: 第3版: 作者J March, 第104-107頁)。合適程序涉及藉由外消旋物質與對掌性助劑反應形成非對映體衍生物，隨後例如藉由層析分離非對映異構體且接著裂解輔助物質。類似地，可使用下文提及之標準實驗室技術評估上述活性。

因此，在通篇本說明書中，當提及式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)之化合物時，應瞭解術語化合物包括 β -內醯胺酶抑制劑之異構體、異構體混合物及立體異構體。

可使用習知技術分離立體異構體，例如層析或分步結晶。對映異構體可藉由例如藉由分步結晶、解析或HPLC分離外消旋物來分離。非對映異構體可藉由憑藉非對映異構體之不同物理性質例如藉由分步結晶、HPLC或急驟層析分離而經分離。或者，特定立體異構體可在不會引起外消旋化或差向異構化之條件下藉由對掌性起始物質之對掌性合成，或藉由使用對掌性試劑之衍生作用來製造。

當提供特定立體異構體(無論藉由分離、藉由對掌性合成或藉由其他方法提供)時，宜提供與相同化合物之其他立體異構體實質上分離的。在一個態樣中，含有式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)之化合物之特定立體異構體的混合物可含有小於30重量%、尤其小於20重量%且更特定言之小於10重量%之相同化合物的其他立體異構體。在另一態樣中，含有式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)之化合物之特定立

體異構體的混合物可含有小於6重量%、尤其小於3重量%且更特定言之小於2重量%之該化合物的其他立體異構體。在另一態樣中，含有式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)之化合物之特定立體異構體的混合物可含有小於1重量%、尤其小於0.5重量%、且更特定言之小於0.3重量%且再更特定言之較小0.1重量%之該化合物的其他立體異構體。

應瞭解，在可以互變異構形式存在之上述定義之某些式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)之化合物的範圍內，本發明在其定義中包括具有上述活性之任何該互變異構形式。因此，本發明係關於式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)之化合物之全部互變異構形式，無論說明書是否明確詳述。

亦應瞭解，某些式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)之化合物及其醫藥學上之鹽可以溶劑化形式以及非溶劑化形式(諸如例如水合形式)存在。應瞭解，本發明涵蓋所有該等溶劑化形式。為清楚明瞭，其包括溶劑化(例如水合)形式之游離態化合物以及溶劑化(例如水合)形式之化合物之鹽。

為清楚明瞭，應瞭解式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)之化合物之原子及本文中所揭示之任何實例或實施例之原子意欲涵蓋原子之全部同位素。舉例而言，H(或氫)包括任何同位素形式之氫，包括 ^1H 、 ^2H (D)及 ^3H (T)；C包括任何同位素形式之碳，包括 ^{12}C 、 ^{13}C 及 ^{14}C ；O包括任何同位素形式之氧，包括 ^{16}O 、 ^{17}O 及 ^{18}O ；N包括任何同位素形式之氮，包括 ^{13}N 、 ^{14}N 及 ^{15}N ；P包括任何同位素形式之磷，包括 ^{31}P 及 ^{32}P ；S包括任何同位素形式之硫，包括 ^{32}S 及 ^{35}S ；F包括任何同位素形式之氟，包括 ^{19}F 及 ^{18}F ；Cl包括任何同位素形式之氯，包括 ^{35}Cl 、 ^{37}Cl 及 ^{36}Cl ；及其類似物。在一個態樣中，式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)之化合物包括其中涵蓋之原子的同位素，量與同位素天然存在之豐度對應。然而，在某些情況下，可能需要增濃一或多種原子之特

定同位素，該同位素通常以較低豐度存在。舉例而言， ^1H 通常以大於99.98%之豐度存在；然而，在一個態樣中，本發明之化合物可在H存在的一或多個位置增濃 ^2H 或 ^3H 。在另一態樣中，當本發明之化合物增濃放射性同位素(例如 ^3H 及 ^{14}C)時，該化合物可適用於藥物及/或受質組織分佈分析。應瞭解，本發明涵蓋所有該等適用於治療細菌感染之同位素形式。

在一個態樣中，術語「感染」及「細菌感染」可指婦科感染。在另一態樣中，術語「感染」及「細菌感染」可指呼吸道感染(RTI)。在再另一態樣中，術語「感染」及「細菌感染」可指性傳播疾病。在又另一態樣中，術語「感染」及「細菌感染」可指泌尿道感染(UTI)。在另一態樣中，術語「感染」及「細菌感染」可指慢性支氣管炎急性加重(ACEB)。在又另一態樣中，術語「感染」及「細菌感染」可指急性中耳炎。在一個態樣中，術語「感染」及「細菌感染」可指急性竇炎。在另一態樣中，術語「感染」及「細菌感染」可指由耐藥細菌所引起之感染。在再另一態樣中，術語「感染」及「細菌感染」可指導管相關敗血症。在又另一態樣中，術語「感染」及「細菌感染」可指軟下疳。在另一態樣中，術語「感染」及「細菌感染」可指衣原體。在再另一態樣中，術語「感染」及「細菌感染」可指社區型感染肺炎(CAP)。在另一態樣中，術語「感染」及「細菌感染」可指複雜性皮膚與皮膚結構感染。在一個態樣中，術語「感染」及「細菌感染」可指非複雜性皮膚及皮膚結構感染。在另一態樣中，術語「感染」及「細菌感染」可指心內膜炎。在再另一態樣中，術語「感染」及「細菌感染」可指發熱性嗜中性球減少症。在又另一態樣中，術語「感染」及「細菌感染」可指淋球菌性子宮頸炎。在另一態樣中，術語「感染」及「細菌感染」可指淋球菌性尿道炎。在再另一態樣中，術語「感染」及「細菌感染」可指醫院型感染肺炎(HAP)。

在又另一態樣中，術語「感染」及「細菌感染」可指骨髓炎。在另一態樣中，術語「感染」及「細菌感染」可指敗血症。在再另一態樣中，術語「感染」及「細菌感染」可指梅毒。在另一態樣中，術語「感染」及「細菌感染」可指腹內感染(IAI)。

在本發明之一個實施例中，術語「感染」及「細菌感染」指由革蘭氏陰性細菌所引起之感染，亦稱為「革蘭氏陰性感染」。在此實施例之一個態樣中，革蘭氏陰性感染為對一或多種抗生素具有抗性之感染。在此實施例之一個態樣中，革蘭氏陰性感染為多重耐藥感染。

所有上述感染可由多種細菌引起，可能用所主張之藥劑與青黴素結合蛋白抑制劑組合或單獨治療。本發明之一個實施例為一種治療一或多種以上列出之感染的方法，包含向罹患細菌感染之個體投與有效量式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及額外抗生素藥劑。在此實施例之一個態樣中，該額外抗生素藥劑為 β -內醯胺抗生素。在此實施例之一個態樣中，該額外抗生素藥劑為青黴素結合蛋白抑制劑。

在一個態樣中，提供式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製造單獨或與青黴素結合蛋白抑制劑組合在溫血動物(諸如人類)中產生細菌肽聚糖抑制作用之藥物。

在另一態樣中，提供式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製造供治療溫血動物(諸如人類)之細菌感染的藥物。在一個態樣中，式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係與額外抗生素藥劑(諸如 β -內醯胺抗生素)組合投與。在此實施例之一個態樣中，該額外抗生素藥劑為青黴素結合蛋白抑制劑。

在再另一態樣中，提供式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)之化合

物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製造供治療溫血動物(諸如人類)之泌尿道感染、肺炎、前列腺炎、皮膚及軟組織感染、敗血症及腹內感染之藥物。在此實施例之一個態樣中，式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)之化合物係與額外抗生素藥劑組合投與。在此實施例之一個態樣中，該額外抗生素藥劑為青黴素結合蛋白抑制劑。

在另一態樣中，提供一種單獨或與青黴素結合蛋白抑制劑組合在溫血動物(諸如人類)中產生細菌肽聚糖抑制作用之方法，該方法包含向該動物投與有效量式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

在另一態樣中，提供一種用於治療溫血動物(諸如人類)之細菌感染之方法，該方法包含向該動物投與有效量之式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在此實施例之一個態樣中，式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係與額外抗生素藥劑組合投與。在此實施例之一個態樣中，該額外抗生素藥劑為青黴素結合蛋白抑制劑。在一個態樣中，該額外抗生素藥劑為β-內醯胺抗生素。

在再另一態樣中，提供一種用於治療溫血動物(諸如人類)之泌尿道感染、肺炎、前列腺炎、皮膚及軟組織感染、敗血症及腹內感染之方法，該方法包含向該動物投與有效量之式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在此實施例之一個態樣中，式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係與額外抗生素藥劑組合投與。在此實施例之一個態樣中，該額外抗生素藥劑為青黴素結合蛋白抑制劑。在一個態樣中，該額外抗生素藥劑為β-內醯胺抗生素。

在又另一態樣中，提供式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於單獨或與青黴素結合蛋白抑制

劑組合在溫血動物(諸如人類)中產生細菌肽聚糖抑制作用。在一個態樣中，提供式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於單獨或與 β -內醯胺抗生素組合治療革蘭氏陰性細菌感染。

在本發明之一個態樣中，提供一種抑制一或多種 β -內醯胺酶之方法，包含向有需要之動物投與式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在另一態樣中，該一或多種 β -內醯胺酶為絲胺酸 β -內醯胺酶。在另一態樣中，該一或多種 β -內醯胺酶係選自由A類、C類及D類組成之群。在另一態樣中，該一或多種 β -內醯胺酶為A類酶。在另一態樣中，該一或多種 β -內醯胺酶為C類酶。在另一態樣中，該一或多種 β -內醯胺酶為D類酶。在另一態樣中，該一或多種 β -內醯胺酶為D類酶及一或多種A類及C類酶。

式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)之 β -內醯胺酶抑制劑可與任何 β -內醯胺抗生素組合或與對絲胺酸 β -內醯胺酶敏感之任何其他化合物組合投與，該 β -內醯胺抗生素屬於(但不限於)克拉維烷類(clavams)、碳青黴烯類(carbapenems)、單環 β -內醯胺類(monobactams)、青黴素類(penicillins)及或頭孢菌素類(cephalosporins)。在本發明之一個態樣中，式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)之化合物與以下一或多者組合：青黴素(penicillin)、二甲氧苯青黴素(methicillin)、苯唑青黴素(oxacillin)、萘夫西林(nafcillin)、氯唑西林(cloxacillin)、雙氯西林(dicloxacillin)、氟氯西林(flucloxacillin)、替莫西林(temocillin)、阿莫西林(amoxicillin)、胺苄西林(ampicillin)、阿莫克拉(co-amoxiclav)、阿洛西林(azlocillin)、卡本西林(carbenicillin)、替卡西林(ticarcillin)、美洛西林(mezlocillin)、哌拉西林(piperacillin)、頭孢胺苄(cephalexin)、頭孢噻吩(cephalothin)、CXA-101、頭孢唑林(cefazolin)、頭孢克洛(cefaclor)、頭孢呋辛(cefuroxime)、頭孢孟多

(cefamandole)、頭孢替坦(cefotetan)、頭孢西丁(cefoxitin)、頭孢曲松(ceftriaxone)、頭孢噻肟(cefotaxime)、頭孢泊肟(cefpodoxime)、頭孢克肟(cefixime)、頭孢他啶(ceftazidime)、頭孢托羅酯(ceftobiprole medocaryl)、頭孢吡肟(cefepime)、頭孢匹羅(cefpirome)、頭孢洛林(ceftaroline)、亞胺培南(imipenem)、美羅培南(meropenem)、厄他培南(ertapenem)、法羅培南(faropenem)、硫培南(sulopenem)、多利培南(doripenem)、PZ-601(Protez Pharmaceuticals)、ME1036(Forest Labs)、BAL30072、MC-1、頭茂培南(tomopenem)、泰比培南(tebipenem)、胺曲南(aztreonam)、替吉莫南(tigemonam)、諾卡黴素A(nocardicin A)或菸草毒素- β -內醯胺(tabtoxinine- β -lactam)。在本發明之一個態樣中，式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)之化合物與美羅培南、胺曲南或頭孢他啶組合。在本發明之一個態樣中，式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)之化合物與美羅培南組合。在本發明之一個態樣中，式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)之化合物與胺曲南組合。在本發明之一個態樣中，式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)之化合物與頭孢他啶組合。在本發明之一個態樣中，式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)之化合物與頭孢洛林酯(ceftaroline fosamil)組合。

在本發明之另一態樣中，式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)之化合物與 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。在本發明之一個態樣中，額外抗生素藥劑係選自以下類別之一者胺基糖苷類(aminoglycosides)、大觀黴素(spectinomycins)、大環內酯類(macrolides)、酮內酯類(ketolides)、鏈黴殺陽菌素類(streptogramins)、噁唑烷酮類(oxazolidinones)、四環素類(tetracyclines)、氟喹諾酮類(fluoroquinolones)、香豆素抗生素類(coumarin antibiotics)、糖肽類(glycopeptides)、脂糖肽類(lipoglycopeptides)、硝基咪唑類(nitroimidazoles)、安沙黴素類

(ansamycins)、利膽醇類(phenicols)、莫匹羅星(mupirocyn)、磷黴素(fosfomycin)、托普黴素(tobramycin)、利奈唑胺(linezolid)、達托黴素(daptomycin)、萬古黴素(vancomycin)及 ANTIMICROBIAL AGENTS (ASM Press, 編輯: A. Bryskier (2005))中提及之類別。

在本發明之一個態樣中，式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)之化合物與 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。在本發明之一個態樣中，式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)之化合物與 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。在本發明之一個態樣中，第二 β -內醯胺酶抑制劑係選自舒巴坦、他唑巴坦、阿維巴坦、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。

在一個態樣中，提供式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於治療溫血動物(諸如人類)之細菌感染。

在另一態樣中，提供式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於治療溫血動物(諸如人類)之泌尿道感染、肺炎、前列腺炎、皮膚及軟組織感染、敗血症及腹內感染。

在再另一態樣中，提供一種醫藥組合物，包含式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

本發明之組合物可呈適於以下各者之形式：經口使用(例如呈錠劑、口含劑、硬膠囊或軟膠囊、水性或油性懸浮液、乳液、可分散性散劑或顆粒劑、糖漿或酏劑)、局部使用(例如呈乳膏、軟膏、凝膠或水性或油性溶液或懸浮液)、吸入投與(例如呈細粉狀散劑或液體氣霧

劑)、吹入投與(例如呈細粉狀散劑)或非經腸投與(例如呈供靜脈內、皮下、肌肉內或肌肉內給藥之無菌水性或油性溶液或呈供直腸給藥之栓劑)。在本發明之一個態樣中，式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係經靜脈內投與。在本發明之另一態樣中，式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與一或多種其他抗細菌劑組合經靜脈內投與。在此實施例之一個態樣中，式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與一或多種其他抗細菌劑同時投與。

本發明之組合物可藉由習知程序，使用此項技術中所熟知之習知醫藥賦形劑獲得。因此，意欲經口使用之組合物可含有例如一或多種著色劑、甜味劑、調味劑及/或防腐劑。

用於錠劑調配物的醫藥學上可接受之合適賦形劑包括例如惰性稀釋劑，諸如乳糖、碳酸鈉、磷酸鈣或碳酸鈣；造粒劑及崩解劑，諸如玉米澱粉或褐藻酸；黏合劑，諸如澱粉；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石；防腐劑，諸如對羥基苯甲酸乙酯或對羥基苯甲酸丙酯；及抗氧化劑，諸如抗壞血酸。錠劑調配物可未經包衣或經包衣以改變其崩解及隨後活性成分在胃腸道內之吸收，或改良其穩定性及/或外觀，在任一情況下，均使用在此項技術中熟知之習知包衣劑及程序。

供經口使用之組合物可呈活性成分與惰性固體稀釋劑(例如碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土)混合之硬明膠膠囊形式，或呈活性成分與水或油(諸如花生油、液體石蠟或橄欖油)混合之軟明膠膠囊形式。

水性懸浮液一般含有呈細粉形式或呈奈米或微米尺寸化粒子形式之活性成分連同一或多種懸浮劑，諸如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、褐藻酸鈉、聚乙烯-吡咯啉酮、黃耆膠及阿拉伯膠(gum acacia)；分散劑或濕潤劑，諸如卵磷脂，或氧化烯與脂

肪酸之縮合產物(例如，聚氧乙烯硬脂酸酯)，或氧化乙烯與長鏈脂族醇之縮合產物(例如，十七伸乙基氧基十六醇)，或氧化乙烯與衍生自脂肪酸及己醣醇之偏酯的縮合產物(諸如，聚氧乙烯山梨糖醇單油酸酯)，或氧化乙烯與長鏈脂族醇之縮合產物(例如，十七伸乙基氧基十六醇)，或氧化乙烯與衍生自脂肪酸及己醣醇之偏酯的縮合產物(諸如，聚氧乙烯山梨糖醇單油酸酯)，或氧化乙烯與衍生自脂肪酸及己醣醇酐之偏酯的縮合產物(例如，聚乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯)。該等水性懸浮液亦可含有一或多種防腐劑(諸如對羥基苯甲酸乙酯或對羥基苯甲酸丙酯)、抗氧化劑(諸如抗壞血酸)、著色劑、調味劑及/或甜味劑(諸如蔗糖、糖精或阿斯巴甜糖)。

可藉由將活性成分懸浮於植物油(諸如花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油)或礦物油(諸如液體石蠟)中來調配油性懸浮液。油性懸浮液亦可含有增稠劑，諸如蜂蠟、硬石蠟或十六醇。可添加甜味劑(諸如上文所列之甜味劑)及調味劑以提供可口之口服製劑。此等組合物可藉由添加抗氧化劑(諸如抗壞血酸)來防腐。

適於藉由添加水來製備水性懸浮液之可分散性散劑及顆粒劑一般含有活性成分連同分散劑或潤濕劑、懸浮劑及一或多種防腐劑。合適分散劑或濕潤劑及懸浮劑由以上已提及之彼等試劑例示。亦可存在其他賦形劑，諸如甜味劑、調味劑及著色劑。

本發明之醫藥組合物亦可呈水包油型乳液形式。油相可為諸如橄欖油或花生油之植物油，或諸如液體石蠟之礦物油，或此等物質之任意混合物。合適乳化劑可為例如天然存在之膠(諸如阿拉伯膠或黃蓍膠)、天然存在之磷脂(諸如大豆、卵磷脂)、衍生自脂肪酸及己醣醇酐之酯或偏酯(例如脫水山梨糖醇單油酸酯)及該等偏酯與氧化乙烯之縮合產物，諸如聚氧乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯。乳液亦可含有甜味劑、調味劑及防腐劑。

糖漿及醃劑可以甜味劑(諸如甘油、丙二醇、山梨糖醇、阿斯巴甜糖或蔗糖)調配，且亦可含有緩和劑、防腐劑、調味劑及/或著色劑。

醫藥組合物亦可呈無菌可注射水性或油性懸浮液之形式，其可根據已知程序使用上述適當分散劑或濕潤劑及懸浮劑中之一或多者來調配。無菌可注射製劑亦可為在無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，例如在1,3-丁二醇中之溶液。

供吸入投與之組合物可呈經配置以作為含有細粉狀固體或液體小滴之氣霧劑分配活性成分之習知加壓氣霧劑形式。可使用諸如揮發性氟化烴或烴之習知氣霧劑推進劑，且便利地配置氣霧劑裝置以分配定量之活性成分。

有關調配物之其他資訊，請讀者參考Comprehensive Medicinal Chemistry(Corwin Hansch；編輯委員會主席)，Pergamon Press 1990之第5卷，第25.2章。

與一或多種賦形劑組合以產生單一劑型之活性成分的量將必需隨所治療主體及特定投藥途徑而變化。舉例而言，意欲用於向人類經口投與之調配物將一般含有例如0.5 mg至4 g活性劑與可在總組合物之約5重量%至約98重量%之間變化之適當且便利量之賦形劑混配。單位劑型將一般含有約1 mg至約1,000 mg之活性成分。有關投藥途徑及給藥方案之其他資訊，請讀者參考Comprehensive Medicinal Chemistry(Corwin Hansch；編輯委員會主席)，Pergamon Press 1990之第5卷，第25.3章。

除本發明化合物之外，本發明之醫藥組合物亦可含有一或多種選自其他臨床上有用之抗細菌劑(例如大環內酯類、喹諾酮類、 β -內醯胺類或胺基糖苷類)及/或其他抗感染劑(例如，抗真菌三唑或兩性黴素(amphotericin))之已知藥或與該或該等藥共投與(同時地、按順序地

或獨立地)。該等醫藥組合物可包括碳青黴烯類(例如美羅培南或亞胺培南)以擴大治療有效性。本發明化合物亦可含有殺細菌性/通透性增加性蛋白(BPI)產物或流出泵抑制劑或與該等BPI產物或流出泵抑制劑共投與以提高抗革蘭氏陰性細菌及對抗微生物劑有抗藥性之細菌的活性。

如上所述，特殊疾病病況之治療性或預防性治療所需的劑量大小將必要地視治療主體、投藥途徑及正治療疾病之嚴重程度而改變。較佳採用在1-50 mg/kg範圍內之日劑量。因此，最佳劑量可由治療任何特定患者之從業者來確定。

除在治療性藥物中之用途之外，式(I)、(II)、(III)或(IV)之化合物及其醫藥學上可接受之鹽亦在用於評估DNA旋轉酶抑制劑在實驗動物(諸如貓、犬、兔、猴、大鼠及小鼠)中之效應的活體外及活體內測試系統之開發及標準化中用作藥理學工具，作為搜尋新治療劑之一部分。

式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)之化合物可以多種方式來製備。展示如下之製程說明一種合成式(Ia)化合物(除非另作定義，否則其中 R^1 、 R^2 及 R^3 係如上文所定義)之方法。反應係在適於所採用之試劑及物質之溶劑中執行且適於所實施之轉化。同樣，在下文所述之對合成方法之描述中，應瞭解所有建議之反應條件，包括溶劑之選擇、反應氛圍、反應溫度、實驗持續時間及處理程序係選擇為用於該反應之標準條件，其應易於由熟習此項技術者鑑別。熟習有機合成技術者應瞭解，存在於分子之各個部分上之官能基須與所建議之試劑及反應相容。此等對與反應條件相容之取代基限制對於熟習此項技術者將顯而易見，且因而必須使用替代方法。流程及製程不意欲提供製備式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)之化合物之詳細清單；實際上，技術熟練的化學工作者意識到的額外技術亦可用於化合物合成。申請專利

範圍不意欲侷限於流程及製程中所展示之結構。

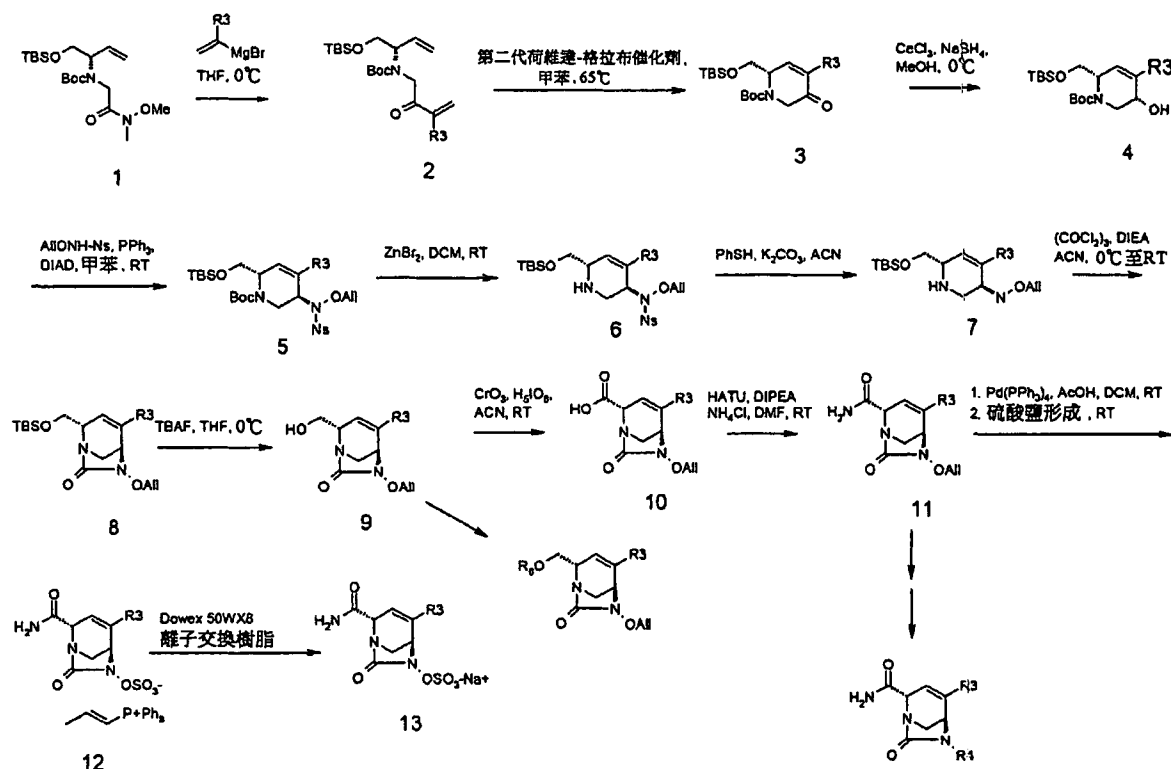
亦應瞭解，在本文提及之流程及製程中所示之一些反應中，可能必需/需要保護化合物中之任何敏感性基團。熟習此項技術者已知必需或需要保護之情況，以及用於此保護之合適方法。可根據標準操作規程(關於說明參見由 John Wiley and Sons 出版之 T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, (1991))且如上文所述使用習知保護基。

技術熟練的化學工作者將能使用且調整以上參考文獻、及其中隨附之實例以及本文之實例及流程內含有且提及之資訊，以獲得必需起始物質及產物。

若並非市售，則用於諸如本文所述之程序之程序的必需起始物質可藉由選自標準有機化學技術、類似於合成結構上類似之已知化合物之技術，或類似於所述程序或實例中所述程序之技術的程序製得。

應注意，用於如本文所述之合成方法的許多起始物質為市售的及/或在科學文獻中經廣泛報導，或可使用科學文獻中報導之製程的改適方法自市售化合物製得。關於對反應條件及試劑之通用指南，請讀者另外參考由 John Wiley & Sons 出版之 Jerry March 及 Michael Smith 編著的 *Advanced Organic Chemistry*, 第5版(2001)。

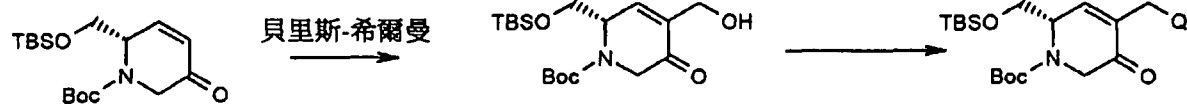
流程1：



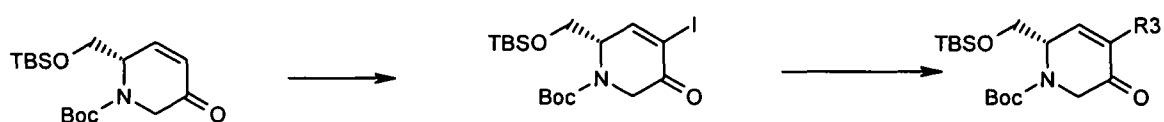
在一個態樣中，式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可藉由流程1中概述之製程來製備。以溫勒伯醯胺(Weinreb amide)化合物1為起始物，可經由格林納反應(Grignard reaction)在式(I)、(Ia)、(II)、(III)、(IV)或(V)之 R^3 位置處引入取代基，隨後進行上方所示之其餘合成步驟，產生最終化合物。在 R^4 位置處具有不同取代基之化合物可以化合物11為起始物，藉由N-O還原及去烯丙基化，接著藉由與胺之後續反應，諸如烷基化或與經取代之碘或經取代之異氰酸酯反應來合成。類似地， $\text{R}^1=\text{CH}_2\text{OR}$ 之化合物可使用標準烷基化技術由中間物9製成。

合成在 R^3 處具有取代基之化合物的替代性方式利用烯酮之貝里斯-希爾曼產物(Baylis-Hillman product)，繼之以展示如下之標準官能基轉化，其中氫氧化物基團可轉化成離去基Q，該離去基Q可隨後由

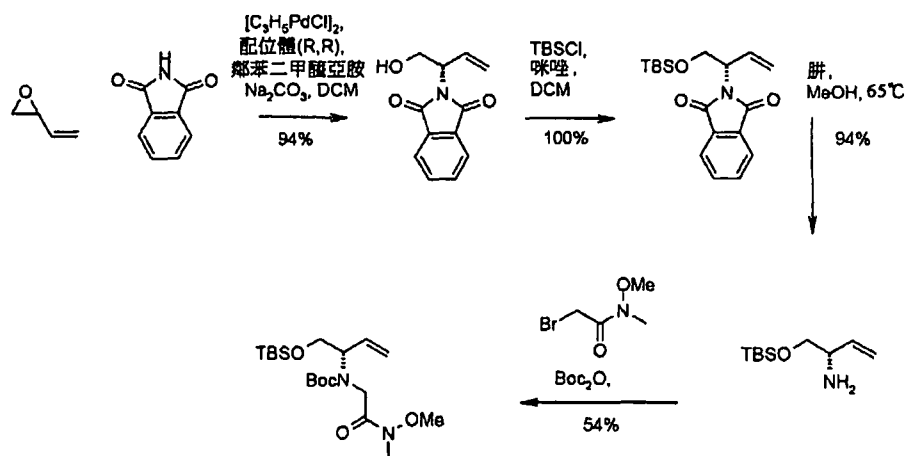
適當親核試劑置換。



其他 R^3 類似物可經由如下所示之相應鹵化烯酮之交叉偶合來製得。

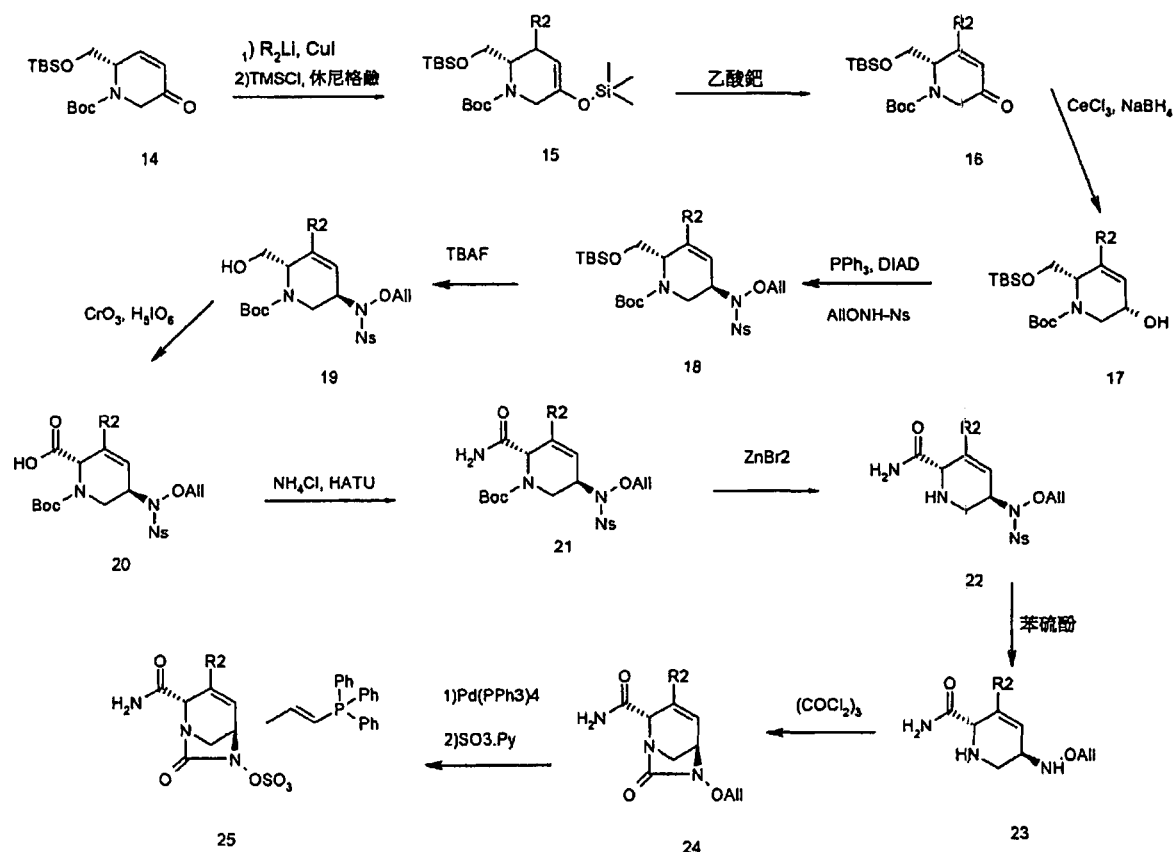


如下所示，溫勒伯醯胺化合物1可易於由相應胺經烷基化製備而得。



在 R^2 處具有取代之化合物可根據以下流程2，經由邁克爾加成 (Michael Addition) 而產生。

流程2



在任何上述本發明之醫藥組合物、製程、方法、用途、藥物及製造特徵中，亦應用本文所述之本發明化合物之任何替代實施例。

實例

現將參考以下說明性實例來進一步描述本發明，除非另外說明，否則在說明性實例中：

(i) 溫度以攝氏溫度($^{\circ}C$)為單位給出；操作在室溫或環境溫度下(亦即在 $18-25^{\circ}C$ 之範圍內)進行；

(ii) 有機溶液經無水硫酸鎂乾燥；使用旋轉蒸發器在減壓(4.5-30 mmHg)及至多 $60^{\circ}C$ 之浴溫下蒸發有機溶劑；

(iii) 層析意謂矽膠急驟層析；薄層層析(TLC)係在矽膠板上進行；

(iv) 通常，繼反應過程之後為TLC或液相層析/質譜分析(LC/MS)且反應時間僅為說明而給出；

(v) 最終產物具有令人滿意的質子核磁共振(NMR)譜及/或質譜資料；

(vi) 產率僅為說明而給出且不一定為可藉由努力製程開發所獲得之彼等產率；若需要更多物質則重複製備；

(vii) 當給出時，NMR資料為主要診斷質子之 δ 值形式，以相對於作為內標之四甲矽烷(TMS)的百萬分率(ppm)給出，在DMSO- d_6 中在300 MHz下測定，除非另外說明；

(viii) 化學符號具有其常用含義；

(ix) 溶劑比以體積:體積(v/v)給出；

(x) ISCO Combiflash係指使用Isco Combiflash®分離系統：RediSep正相急驟管柱，流動速率30-40 ml/min之矽膠急驟層析；

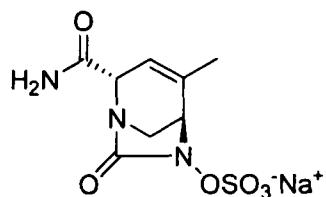
(xi) 可使用以下縮寫：

ACN	乙腈
BINAP	2,2'-雙(二苯膦基)-1,1'-聯萘
Boc ₂ O	第三丁氧基羰基酐
DAST	三氟化二乙基胺基硫
DCM	二氯甲烷
DIPEA/DIEA	<i>N,N</i> -二異丙基乙胺
DMAc	<i>N,N</i> -二甲基乙醯胺
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲醯胺
DMAP	4-二甲基胺基吡啶
DMSO	二甲亞砜
ee	對映異構體過量
EtOAc/EA	乙酸乙酯

Et ₂ O	乙醚
GC	氣相層析
HATU	六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'- 四甲錄
Hex	己烷
HPLC	高效液相層析
hr/h	小時
LDA	二異丙胺基鋰
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
mins/min	分鐘
o/n	隔夜
Pd ₂ (dba) ₃	參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)
<i>i</i> PrOH	異丙醇
rac.	外消旋
TBAF	四正丁基氟化鉍
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TMS	三甲矽烷基
Tosyl, Ts	對甲苯磺醯基

實例1

(2S,5R)-2-胺甲醯基-4-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-
烯-6-基硫酸氫鈉鹽



Dowex (R) 50WX8-100離子交換樹脂(39 g)藉由於2 N氫氧化鈉(95 mL)中攪拌3小時而經調節。接著將樹脂裝入濾筒中且用水洗滌直至pH 7為止。接著將其用(1/1)丙酮/水洗滌，隨後再用水洗滌。將(E)-三苯基(丙-1-烯基)磷(2S,5R)-2-胺甲醯基-4-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸鹽(中間物17, 0.2997 g, 0.52 mmol)溶解於丙酮中且用水稀釋。將溶液裝載於樹脂上且用水溶離。合併含有所需產物之溶離份且凍乾。獲得呈淡黃色固體狀之所需產物(140 mg, 90%)。

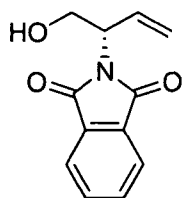
旋光度：(0.1 g/dL, MeOH) = -219

MS: 278 ES⁺ (C₈H₁₁N₃O₆S)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.78 (m, 3H); 3.20 (m, 2H); 3.96 (m, 1H); 4.11 (m, 1H); 5.42 (m, 1H); 7.25 (bs, 1H); 7.51 (bs, 1H)。

途徑1

中間物1：(S)-2-(1-羥基丁-3-烯-2-基)異吲哚啉-1,3-二酮



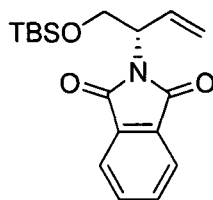
將含有攪拌棒及碳酸鈉(1.981 g, 18.69 mmol)之2 L反應燒瓶置放在高真空下且用加熱槍乾燥十分鐘。在冷卻後，用氮氣回填燒瓶。向其中添加氯化烯丙基鉀二聚體(0.553 g, 1.53 mmol)、(1R,2R)-(+)-1,2-二胺基環己烷-N,N'-雙(2-二苯磷基-1-蔡甲醯基)(CAS 174810-09-

4)(3.36 g, 4.25 mmol)及鄰苯二甲醯亞胺(50 g, 339.83 mmol)。接著用氮氣淨化燒瓶十分鐘。接著添加先前用氮氣管線脫氣十分鐘之1.4 L二氯甲烷。此懸浮液置放在氮氣氛圍下；其或者經十分鐘時間攪拌及音波處理以促進溶劑化。此時，其為含有白色固體之黃色或淺橙色溶液。向此混合物中添加2-乙烯基環氧乙烷(24.06 g, 343.23 mmol)。在氮氣氛圍下，在環境溫度下攪拌所得混合物約48小時。在此期間藉由LCMS及TLC(1:1己烷:乙酸乙酯)分析表明反應進程，且藉由彼等方法之最終分析表明起始物質澈底轉化為一種主要產物。過濾反應混合物，且在減壓下濃縮濾液。將黃色黏性流體注入330 g二氧化矽管柱上：使用最小體積之二氯甲烷稀釋粗物質。使用矽膠層析(15-75%乙酸乙酯/己烷，40分鐘，330 g管柱)在減壓下經數小時之時間分離出呈黏性黃色流體狀之所需產物，其變成淺黃色白色固體(69.6 g, 94%)。

旋光度：(2.02 g/100 mL, 二氯甲烷)文獻值 = -72.2，獲得值 = -71。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.66 (ddd, $J=11.00, 6.47, 5.76$ Hz, 1 H) 3.97 (ddd, $J=10.95, 9.63, 5.67$ Hz, 1 H) 4.69 - 4.79 (m, 1 H) 5.01 (dd, $J=6.52, 5.76$ Hz, 1 H) 5.18 (dt, $J=2.79, 1.35$ Hz, 1 H) 5.23 (dt, $J=9.44, 1.42$ Hz, 1 H) 6.07 (ddd, $J=17.28, 10.67, 6.42$ Hz, 1 H) 7.86 (q, $J=1.83$ Hz, 4 H)

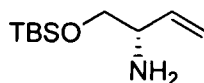
中間物2：(S)-2-(1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丁-3-烯-2-基)異吲哚啉-1,3-二酮



在氮氣氛圍下，在環境溫度下，向(S)-2-(1-羥基丁-3-烯-2-基)異吲哚啉-1,3-二酮(中間物1，69.4 g，319.49 mmol)及咪唑(26.1 g，383.39 mmol)於二氯甲烷(160 mL)中之攪拌溶液中添加呈固體狀之第三丁基二甲基矽烷(55.4 g，367.41 mmol)。經約十分鐘進行此添加。在此添加期間觀察到混合物升溫。在兩小時攪拌後，將溶液傾入碳酸氫鈉飽和水溶液(約150 mL)中；振盪此兩相混合物且分離有機層。每次用200 mL二氯甲烷反萃取水層三次。合併有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。在高真空下乾燥隔夜後，獲得呈淺黃色固體狀之所需產物(107 g，101%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : -0.13 (s, 3 H) -0.04 (s, 3 H) 0.67 (s, 9 H) 3.85 (dd, $J=10.20, 5.85$ Hz, 1 H) 4.08 (t, $J=10.01$ Hz, 1 H) 4.76 - 4.86 (m, 1 H) 5.20 - 5.33 (m, 1 H) 5.25 (dt, $J=2.79, 1.35$ Hz, 1 H) 6.08 (ddd, $J=17.23, 10.53, 6.42$ Hz, 1 H) 7.86 (dq, $J=4.51, 2.21$ Hz, 4 H)。

中間物3：(S)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丁-3-烯-2-胺



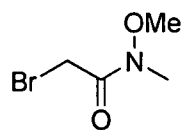
在氮氣氛圍下，在環境溫度下，向(S)-2-(1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丁-3-烯-2-基)異吲哚啉-1,3-二酮(中間物2，108.28 g，326.65 mmol)於甲醇(1000 mL)中之攪拌溶液中添加胼(35.9 mL，1143.29 mmol)。加熱黃色溶液至65°C。在達到反應溫度30分鐘內，在反應混合物中觀察到白色沈澱物；該固體迅速成為混合物之主體，且在此時添加水(約150 mL)至反應混合物中。繼續不間斷攪拌反應物且固體在幾分鐘內溶解。在如LCMS分析所指示完全轉化後(起始物質及產物產生強烈的UV信號且易於藉由LCMS識別)，移除熱量且添加更多水(總

水含量為600 mL)。使混合物達到環境溫度。

在35℃下(適度減壓)真空移除甲醇；移除真空且使水溶液升溫至約50℃且隨後用4×200 mL二氯甲烷萃取。此方法可導致水與有機物難以分離，因此應使用大量鹽水作為最後的處理步驟。合併有機萃取物，用飽和碳酸氫鈉(水溶液)洗滌，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在不超過30℃下真空濃縮。獲得呈黃色液體狀之所需產物(58.5 g，94%)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.03 (s, 6 H) 0.86 (s, 9 H) 1.51 (br. s., 2 H) 3.22 - 3.30 (m, 1 H) 3.33 - 3.48 (m, 2 H) 4.98 - 5.05 (m, 1 H) 5.17 (dt, *J*=17.28, 1.84 Hz, 1 H) 5.79 (ddd, *J*=17.37, 10.39, 5.67 Hz, 1 H)。

中間物4：2-溴-N-甲氧基-N-甲基乙醯胺

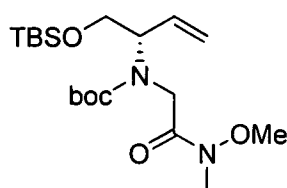


製備碳酸鉀(343 g，2.48 mol)於水(約800 mL)中之攪拌溶液，且在氮氣下於冰浴中冷卻15分鐘。向其中添加O,N-二甲基羥胺鹽酸鹽(110 g，1.13 mol)及乙醚(約800 mL)。接著，藉由加料漏斗經二十分鐘向此混合物中添加溴乙醯溴(273 g，1.35 mol)。移除冰浴且在氮氣下攪拌混合物兩小時。分離各層且用乙醚(約350 mL)萃取水層。合併有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。獲得呈黃色液體狀之所需產物(143 g，70%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 3.24 (s, 3H); 3.80 (s, 3H); 4.01 (s, 2H)。

中間物5：(S)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丁-3-烯-2-基(2-(甲氧

基(甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁基酯

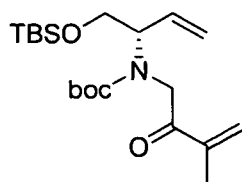


製備(S)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丁-3-烯-2-胺(中間物3, 60.4 g, 300 mmol)及碳酸銨(103 g, 315 mmol)於乙腈(約700 mL)及水(約120 mL)中之懸浮液, 且在氮氣下於冰浴中攪拌5分鐘。混合物為兩相且在反應過程中仍如此。接著, 藉由加料漏斗經10分鐘向此混合物中添加2-溴-N-甲氧基-N-甲基乙醯胺(中間物4, 57.0 g, 285 mmol)。攪拌混合物兩天, 同時溫度維持在接近0°C。將混合物保留於冷凍機中隔夜。藉由TLC分析(乙酸乙酯, 高錳酸鉀染色, 起始胺 R_f 為約0.25)指示起始胺高度轉化但並不完全。再添加0.05當量之親電子劑。藉由TLC顯示起始胺從未完全消失。

向混合物中添加二碳酸二第三丁酯(165 mL, 2M於THF中之溶液); 攪拌混合物直至藉由TLC分析(乙酸乙酯, 高錳酸鉀染色)指示中間物耗盡為止。使有機層與水溶液分離(TLC指示無產物保留於水溶液中), 且真空濃縮有機層。矽膠層析(含5-55%乙酸乙酯之己烷)分成3批, 得到呈淺黃色油狀之所需產物(80 g, 66%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.02 (d, $J=5.10$ Hz, 6 H) 0.84 (s, 9 H) 1.33 (s, 6 H) 1.38 (s, 3 H) 3.02 - 3.15 (m, 3 H) 3.61 - 3.68 (m, 3 H) 3.70 - 3.86 (m, 2 H) 3.95 - 4.12 (m, 2 H) 4.23 - 4.68 (m, 1 H) 5.08 - 5.31 (m, 2 H) 5.75 - 5.96 (m, 1 H)。

中間物6: (S)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丁-3-烯-2-基(3-甲基-2-側氧基丁-3-烯基)胺基甲酸第三丁基酯

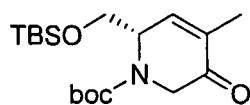


在0℃下，向(S)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丁-3-烯-2-基(2-(甲氧基(甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁基酯(中間物5，30.79 g，76.48 mmol)於THF(200 mL)中之溶液中添加丙-1-烯-2-基溴化鎂(0.5M於THF中)(300 mL，149.90 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物1小時。用200 mL 10%檸檬酸淬滅反應混合物，用100 mL水進一步稀釋且用乙醚萃取。濃縮有機物且將所得油狀物溶解於乙醚中且用水及鹽水洗滌。經硫酸鎂乾燥有機物，過濾且濃縮。矽膠層析(0%-20%乙酸乙酯/己烷)得到呈無色油狀之所需產物(26.2 g，89%)。

MS: 384 ES⁺ (C₂₀H₃₇NO₄Si)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.02 (d, 6H); 0.83 (s, 9H); 1.27-1.38 (m, 9H); 1.80 (m, 3H); 3.71 (m, 2H); 4.34 (m, 2H); 4.61 (m, 1H); 5.17 (m, 2H); 5.77 (m, 1H); 5.85 (m, 1H); 6.03 (m, 1H)。

中間物7：(S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-4-甲基-5-側氧基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯



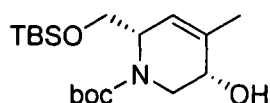
用氮氣淨化(S)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丁-3-烯-2-基(3-甲基-2-側氧基丁-3-烯基)胺基甲酸第三丁基酯(中間物6，26.18 g，68.25 mmol)於甲苯(600 mL)中之溶液15分鐘。接著添加(1,3-雙-(2,4,6-三甲基苯基)-2-咪唑啉亞基)二氯(鄰異丙氧基苯基亞甲基)鈦(0.987 g，1.57

mmol)。在65℃下加熱反應混合物1.5小時。於矽膠上濃縮反應混合物。矽膠層析(0%-15%乙酸乙酯/己烷)得到呈無色油狀之所需產物(21.18 g, 87%)。

MS: 356 ES+ ($C_{18}H_{33}NO_4Si$)

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.01 (d, 6H); 0.81 (s, 9H); 1.42 (s, 9H); 1.75 (m, 3H); 3.74-3.89 (m, 3H); 4.04-4.32 (m, 1H); 4.67 (m, 1H); 6.88 (m, 1H)。

中間物8: (2S,5S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-5-羥基-4-甲基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯

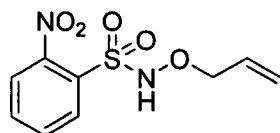


在0℃下，向氯化銻(III)(14.68 g, 59.57 mmol)及(S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-4-甲基-5-側氧基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物7, 21.18 g, 59.57 mmol)於甲醇(300 mL)中之溶液中逐份添加硼氫化鈉(2.254 g, 59.57 mmol)。在15分鐘後，用飽和氯化銨(100 mL)及水(100 mL)稀釋反應混合物，接著用乙醚萃取兩次。用鹽水洗滌有機萃取物，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。矽膠層析(0%-20%乙酸乙酯/己烷)得到呈無色油狀之所需產物(19.45 g, 91%)。

MS: 358 ES+ ($C_{18}H_{35}NO_4Si$)

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.02 (s, 6H); 0.86 (s, 9H); 1.39 (s, 9H); 1.69 (m, 3H); 2.63-2.72 (m, 1H); 3.59 (m, 2H); 3.82 (m, 1H); 4.03 (m, 1H); 4.21 (m, 1H); 5.04 (d, 1H); 5.38 (m, 1H)。

中間物9: *N*-(烯丙氧基)-2-硝基苯磺醯胺

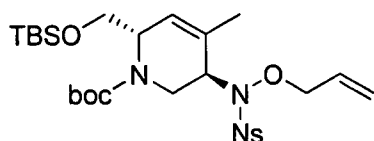


在0℃下，向O-烯丙基脛胺鹽酸鹽(147.05 g，1341.59 mmol)於DCM(2.5 L)中之攪拌溶液中添加吡啶(318 mL，3948 mmol)，接著逐份添加呈固體狀之2-硝基苯-1-磺醯氯(250 g，1128.05 mmol)。接著在相同溫度下攪拌反應混合物1小時。藉由TLC監測反應完全。用1.5 N HCl(1 L)淬滅反應混合物。分離有機層，用水(250 mL)、鹽水(250 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮，產生殘餘物。藉由使用EtOAc:石油醚(1:3)(800 mL)結晶純化粗物質且得到202 g呈淺棕色固體狀之標題化合物。濃縮母液且藉由使用石油醚:EtOAc(7:3)之矽膠管柱層析(篩目60-120)純化，再產生19.1 g呈黃色固體狀之標題化合物。總產率為76%。

UPLC：對於C₉H₁₀N₂O₅S，257 (M-1)

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4.36-4.38 (m, 2H), 5.22-5.32 (m, 2H), 5.84-5.91 (m, 1H), 7.92-7.96 (m, 2H), 8.02-8.05 (m, 2H), 11.07 (s, 1H)。

中間物 10：(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-4-甲基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯



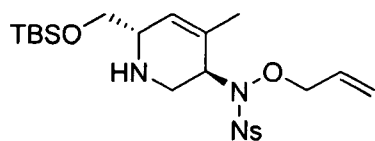
在室溫下，向(2S,5S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-5-羥基-4-甲基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物8，19.45 g，

54.40 mmol)於甲苯(300 mL)中之溶液中添加三苯基膦(17.06 g, 65.28 mmol)、N-(烯丙氧基)-2-硝基苯磺醯胺(中間物9, 14.05 g, 54.40 mmol)及偶氮二甲酸二異丙酯(12.85 mL, 65.28 mmol)。在2小時後於矽膠上濃縮反應混合物且純化。矽膠層析(0%-50%乙酸乙酯/己烷)得到呈黃色油狀之所需產物(25.2 g, 78%)。

MS: 598 ES⁺ (C₂₇H₄₃N₃O₈SSi)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.00 (s, 6H); 0.83 (s, 9H); 1.31 (m, 9H); 1.34 (m, 3H); 3.10-3.25 (m, 1H); 3.59 (m, 2H); 3.99-4.41 (m, 5H); 5.17 (m, 2H); 5.72 (m, 2H); 7.93-8.16 (m, 4H)。

中間物11: N-(烯丙氧基)-N-((3R,6S)-6-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-4-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-3-基)-2-硝基苯磺醯胺

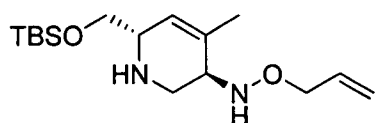


在室溫下，向(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-4-甲基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物10, 13.38 g, 22.38 mmol)於DCM(200 mL)中之溶液中添加溴化鋅(3.36 mL, 67.15 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜，隨後用DCM稀釋且用飽和碳酸氫鈉及鹽水洗滌。經硫酸鎂乾燥有機層，過濾且濃縮，得到呈橙色油狀之所需產物(11.14 g, 100%)。

MS: 498 ES⁺ (C₂₂H₃₅N₃O₆SSi)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.01 (s, 6H); 0.85 (s, 9H); 1.61 (m, 3H); 2.67 (m, 1H); 2.81 (m, 1H); 3.20 (m, 1H); 3.44 (m, 2H); 4.05 (m, 1H); 4.30 (m, 1H); 4.40 (m, 1H); 5.22 (m, 2H); 5.82 (m, 2H); 7.90-8.15 (m, 4H)。

中間物12：O-烯丙基-N-((3R,6S)-6-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-4-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-3-基)脛胺

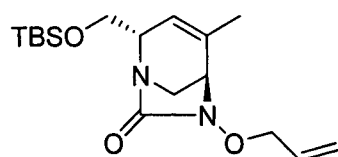


在室溫下，向N-(烯丙氧基)-N-((3R,6S)-6-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-4-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-3-基)-2-硝基苯磺醯胺(中間物11，11.58 g，23.27 mmol)及碳酸鉀(16.08 g，116.34 mmol)於乙腈(200 mL)中之溶液中添加苯硫酚(11.95 mL，116.34 mmol)。在3小時後，濃縮反應混合物至乾且添加DCM。藉由過濾移除所得固體。於矽膠上濃縮濾液。矽膠層析(0%-100%乙酸乙酯/己烷)得到呈橙色油狀之所需產物(5.06 g，69.6%)。

MS: 313 ES⁺ (C₁₆H₃₂N₂O₂Si)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.03 (s, 6H); 0.86 (s, 9H); 1.71 (m, 3H); 2.17 (m, 1H); 2.81 (m, 2H); 3.11 (m, 2H); 3.43 (m, 2H); 4.09 (m, 2H); 5.10-5.25 (m, 2H); 5.48 (m, 1H); 5.87-5.96 (m, 1H); 6.35 (d, 1H)。

中間物13：(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-4-甲基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮



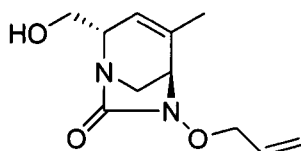
在0℃下，向O-烯丙基-N-((3R,6S)-6-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-4-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-3-基)脛胺(中間物12，2 g，6.40 mmol)

及N,N-二異丙基乙基胺(4.46 mL, 25.60 mmol)於乙腈(555 mL)中之溶液中添加三光氣(0.760 g, 2.56 mmol)於乙腈(45 mL)中之溶液。三光氣溶液經由注射泵以0.1 mL/min之速率添加。在添加完成後，在室溫下攪拌反應物隔夜。濃縮反應混合物至乾，用乙酸乙酯稀釋，用水及鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。水性洗滌液經發現含有一些產物且用乙酸乙酯萃取兩次。經硫酸鎂乾燥所合併之有機物，過濾且與先前萃取物合併。矽膠層析(0%-20%乙酸乙酯/己烷)得到呈淺橙色油狀之所需產物(1.980 g, 91%)。

MS: 339 ES+ ($C_{17}H_{30}N_2O_3Si$)

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 0.07 (s, 6H); 0.89 (s, 9H); 1.87 (m, 3H); 3.24 (m, 1H); 3.41 (m, 1H); 3.61 (m, 1H); 3.86 (m, 3H); 4.43 (m, 2H); 5.33 (m, 3H); 6.01 (m, 1H)。

中間物14：(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-2-(羥甲基)-4-甲基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮



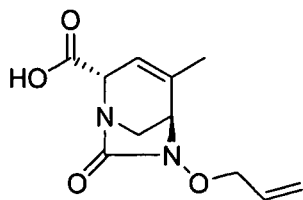
在0°C下，向(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-4-甲基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(中間物13, 1.76 g, 5.20 mmol)於THF(20 mL)中之溶液中添加氟化四丁銨(1M於THF中)(6.76 mL, 6.76 mmol)。在0°C下攪拌1小時。於矽膠上濃縮反應混合物。矽膠層析(50%-100%乙酸乙酯/己烷)得到呈無色油狀之所需產物(1.070 g, 92%)。

MS: 225 ES+ ($C_{11}H_{16}N_2O_3$)

^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 1.77 (m, 3H); 3.03 (m, 1H);

3.23 (m, 1H); 3.49-3.60 (m, 3H); 3.78 (m, 1H); 4.36 (m, 2H); 4.84 (m, 1H); 5.24-5.39 (m, 3H); 5.90-6.01 (m, 1H)。

中間物15：(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-4-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酸

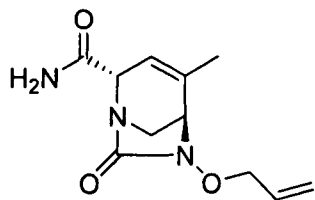


在室溫下，向過碘酸(2 g, 10.42 mmol)於濕潤乙腈(20 mL)(0.75體積%之水)中之溶液中添加氧化鉻(VI)(4 mg, 0.04 mmol)。攪拌混合物直至實現完全溶解為止。在0°C下，向(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-2-(羥甲基)-4-甲基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(中間物14, 0.212 g, 0.95 mmol)於濕潤乙腈(10 mL)(0.75體積%)中之溶液中逐滴添加此溶液(5.47 mL, 3當量)。反應混合物自澄清橙色變成混濁淡褐色至混濁綠色懸浮液。在30分鐘後，LC/MS展示所需產物質譜及一些剩餘起始物質。再添加1當量氧化劑溶液(1.82 mL)。30分鐘後，用乙酸乙酯稀釋反應混合物且用1:1鹽水/水洗滌。經硫酸鎂乾燥有機物，過濾且濃縮，得到綠色泡沫(0.193 g, 86%)。

MS: 239 ES⁺ (C₁₁H₁₄N₂O₄)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.80 (m, 3H); 3.19 (m, 2H); 3.85 (m, 1H); 4.27 (m, 1H); 3.37 (m, 2H); 5.28-5.43 (m, 3H); 5.89-6.00 (m, 1H)。

中間物16：(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-4-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-2-甲醯胺

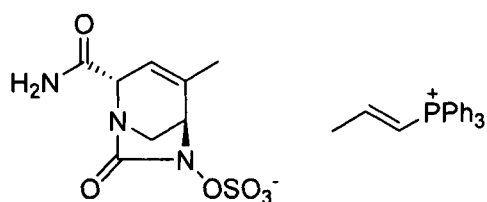


在室溫下，向(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-4-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酸(中間物 **15**，0.193 g，0.81 mmol)於DMF(4 mL)中之溶液中添加氯化銨(0.130 g，2.43 mmol)、六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲銲(0.462 g，1.22 mmol)及N,N-二異丙基乙基胺(0.564 mL，3.24 mmol)。在10分鐘後，用乙酸乙酯稀釋反應混合物且用飽和碳酸氫鈉及鹽水洗滌。用乙酸乙酯萃取所合併之水性洗滌液一次。經硫酸鎂乾燥所合併之有機萃取物，過濾且濃縮。矽膠層析(0%-100%乙酸乙酯/己烷)產生棕色油狀物。將該油狀物溶解於乙酸乙酯中且用1:1鹽水/水混合物洗滌兩次以移除DMF。經硫酸鎂乾燥有機層，過濾且濃縮，得到淺棕色泡沫(0.048 g，25%)。

MS: 238 ES⁺ (C₁₁H₁₅N₃O₃)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.79 (m, 3H); 3.19 (m, 2H); 3.81 (m, 1H); 4.12 (m, 1H); 4.36 (m, 2H); 5.24-5.45 (m, 3H); 5.89-6.00 (m, 1H); 7.28 (bs, 1H); 7.49 (bs, 1H)。

中間物 **17**: (E)-三苯基(丙-1-烯基)鎂(2S,5R)-2-胺甲鹽基-4-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸鹽



在室溫下，向(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-4-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二

環[3.2.1]辛-3-烯-2-甲醯胺(中間物16, 196.9 mg, 0.83 mmol)及乙酸(0.095 mL, 1.66 mmol)(經硫酸鈉乾燥)於DCM(9 mL)中之溶液中添加肆(三苯基磷)鈰(0)(959 mg, 0.83 mmol)。在室溫下攪拌溶液約45分鐘且變成暗橙色。向反應混合物中添加吡啶(9.00 mL)及三氧化硫-吡啶複合物(793 mg, 4.98 mmol)。在室溫下攪拌懸浮液隔夜。將懸浮液蒸發至乾且隨後再懸浮於DCM中。經由0.45 μ nalgene過濾器濾出固體。濃縮濾液, 產生橙色油狀物。矽膠層析(0%-100%丙酮/DCM)產生呈黃色泡沫狀之所需產物(300 mg, 62.3%)。

MS: 278 ES+, 303 ES+ ($C_8H_{10}N_3O_6S$, $C_{21}H_{20}P$)

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.78 (m, 3H); 2.17 (m, 3H); 3.20 (m, 2H); 3.96 (m, 1H); 4.11 (m, 1H); 5.42 (m, 1H); 6.57-6.74 (m, 1H); 7.22-7.30 (m, 2H); 7.50 (m, 1H); 7.68-7.92 (m, 15H)。

途徑2

中間物18: (2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-(羥甲基)-4-甲基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯

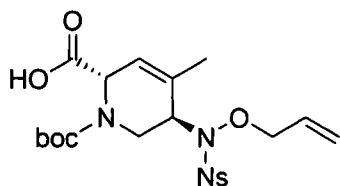


在0°C下, 向(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-4-甲基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物10, 1 g, 1.67 mmol)於THF(11 mL)中之溶液中添加氟化四丁銨(1M於THF中)(2.175 mL, 2.17 mmol)。90分鐘後於矽膠上濃縮反應混合物。矽膠層析(0%-70%乙酸乙酯/己烷)得到呈棕褐色泡沫狀之所需產物(0.732 g, 90%)。

MS: 484 ES+ ($C_{21}H_{29}N_3O_8S$)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.31 (m, 9H); 1.35 (m, 3H); 3.20 (m, 1H); 3.41 (m, 2H); 3.96-4.37 (m, 5H); 4.76 (m, 1H); 5.19 (m, 2H); 5.66-5.84 (m, 2H); 7.94-8.18 (m, 4H)。

中間物19：(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-1-(第三丁氧羰基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲酸



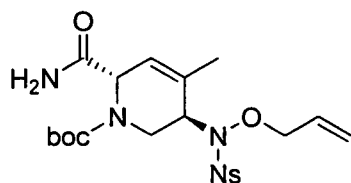
在室溫下，向過碘酸(6 g, 31.26 mmol)於濕潤乙腈(60 mL)(0.75體積%之水)中之溶液中添加氧化鉻(VI)(10 mg, 0.10 mmol)。攪拌混合物直至實現完全溶解為止。

在0℃下，向(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-(羥甲基)-4-甲基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物18, 5 g, 10.34 mmol)於濕潤乙腈(60 mL)(0.75體積%)中之溶液中逐滴添加先前形成的過碘酸/氧化鉻溶液(60 mL, 3當量)。30分鐘後，藉由LC/MS證實反應完全。用乙醚稀釋反應混合物且用10%檸檬酸、飽和碳酸氫鈉及鹽水洗滌。經硫酸鎂乾燥有機物，過濾且濃縮，得到橙色泡沫(4.16 g, 81%)。

MS: 498 ES⁺ (C₂₁H₂₇N₃O₉S)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.26 (m, 9H); 1.31 (m, 3H); 3.02-3.25 (m, 1H); 3.90 (m, 1H); 4.17 (m, 3H); 4.65-4.77 (m, 1H); 5.12-5.21 (m, 2H); 5.68 (m, 1H); 5.88 (m, 1H); 7.92-8.17 (m, 4H)。

中間物20：(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-胺甲醯基-4-甲基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯

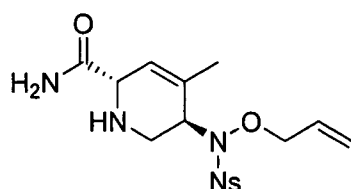


在室溫下，向(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-1-(第三丁氧羰基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲酸(中間物19，4.16 g，8.36 mmol)於DMF(35 mL)中之溶液中添加氯化銨(0.895 g，16.72 mmol)、HATU(4.77 g，12.54 mmol)及DIEA(5.84 mL，33.45 mmol)。15分鐘後，用乙酸乙酯稀釋反應混合物，用飽和碳酸氫鈉洗滌且用1:1鹽水:水洗滌兩次。經硫酸鎂乾燥有機物，過濾且濃縮。矽膠層析(0%-80%乙酸乙酯/己烷)進行兩次，產生呈黃色泡沫狀之所需產物(2.16 g，52%)。

MS: 497 ES⁺ (C₂₁H₂₈N₄O₈S)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.26 (m, 9H); 1.37 (m, 3H); 3.12-3.35 (m, 1H); 3.80 (m, 1H); 4.18 (m, 3H); 4.64-4.79 (m, 1H); 5.13-5.22 (m, 2H); 5.68 (m, 1H); 5.88 (m, 1H); 7.04 (m, 1H); 7.45 (bs, 1H); 7.90-8.18 (m, 4H)。

中間物21：(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲醯胺



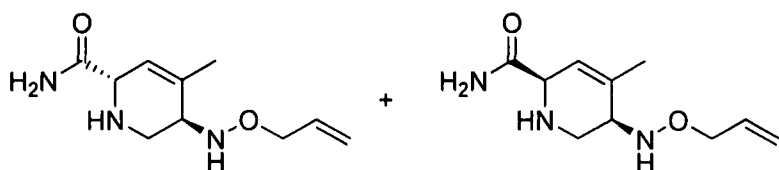
在室溫下，向(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-胺甲醯基-4-甲基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物20，2.16 g，4.35 mmol)於DCM(20 mL)中之溶液中添加溴化鋅(0.700 mL，

13.05 mmol)。在室溫下攪拌隔夜後，用二氯甲烷稀釋反應混合物且用飽和碳酸氫鈉及鹽水洗滌。經硫酸鎂乾燥有機物，過濾且濃縮，得到呈黃色泡沫狀之所需產物(1.450 g，84%)。

MS: 397 ES⁺ (C₁₆H₂₀N₄O₆S)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.65 (m, 3H); 2.71 (m, 3H); 3.76 (m, 1H); 3.95 (m, 1H); 4.18-4.42 (m, 2H); 5.23 (m, 2H); 5.82 (m, 1H); 6.02 (m, 1H); 7.05 (bs, 1H); 7.30 (bs, 1H); 7.93-8.18 (m, 4H)。

中間物22：(2S,5R)-5-(烯丙氧基胺基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲醯胺及(2R,5R)-5-(烯丙氧基胺基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲醯胺



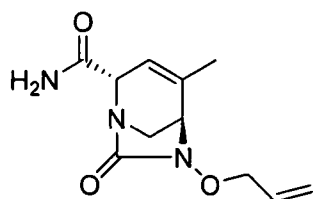
在室溫下，向(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲醯胺(中間物21，1.4 g，3.53 mmol)及碳酸鉀(9.21 g，28.25 mmol)於THF(100 mL)中之溶液中添加PS-苯硫酚(3-(3-巯基苯基)丙醯胺甲基聚苯乙烯)(1.55 mmol/g)(9.12 g，14.13 mmol)。在室溫下攪拌隔夜後，經由燒結漏斗過濾反應混合物且用DCM洗滌樹脂兩次。濃縮濾液，產生黃色油狀物。矽膠層析(0%-5% 甲醇/二氯甲烷)產生呈淡黃色油狀之反式異構體與順式異構體之3:1混合物(0.473 g，63.4%)。混合物未經分離即可繼續使用。

MS: 212 ES⁺ (C₁₀H₁₇N₃O₂)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.73 (m, 3H); 2.63 (m, 1H); 2.97 (m, 1H); 3.01 (m, 1H); 3.60 (m, 1H); 4.12 (m, 2H); 5.11-5.26 (m,

2H); 5.92 (m, 1H); 6.45 (m, 1H); 7.00 (m, 1H); 7.33 (bs, 1H)。

中間物16：(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-4-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環
[3.2.1]辛-3-烯-2-甲醯胺



在0℃下，向(2S,5R)-5-(烯丙氧基胺基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲醯胺及(2R,5R)-5-(烯丙氧基胺基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲醯胺(中間物22，0.429 g，2.03 mmol)及N,N-二異丙基乙基胺(1.415 mL，8.12 mmol)於乙腈(170 mL)中之溶液中添加三光氣(0.241 g，0.81 mmol)於乙腈(1.5 mL)中之溶液。以0.1 mL/min之速率添加三光氣。在添加完成後，使反應物升溫至室溫且經2天攪拌。用乙酸乙酯稀釋反應混合物，用飽和碳酸氫鈉及鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。矽膠層析(0%-20%乙酸乙酯/己烷)產生呈淡黃色油狀之(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-4-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-2-甲醯胺(0.312 g，64.8%)。

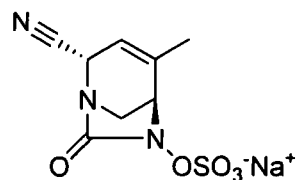
MS: 238 ES⁺ (C₁₁H₁₅N₃O₃)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.79 (m, 3H); 3.19 (m, 2H); 3.81 (m, 1H); 4.12 (m, 1H); 4.36 (m, 2H); 5.24-5.45 (m, 3H); 5.89-6.00 (m, 1H); 7.28 (bs, 1H); 7.49 (bs, 1H)。

產生實例1之途徑2的最後兩步與上文途徑1所示之彼等者等效。

實例2

(2S,5R)-2-氰基-4-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸氫鈉鹽



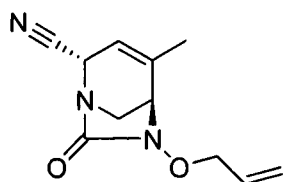
依循上文實例1所述之程序，由(E)-三苯基(丙-1-烯基)磷(2S,5R)-2-氰基-4-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸鹽(中間物24，0.1167 g，0.21 mmol)製得該標題化合物。獲得呈白色固體狀之所需產物(53.6 mg，91%)。

旋光度：(0.1 g/dL, DMSO) = -262

MS: 258 ES- (C₈H₉N₃O₅S)

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.82 (s, 3H); 3.26 (m, 1H); 3.44 (m, 1H); 4.08 (m, 1H); 4.95 (m, 1H); 5.33 (m, 1H)。

中間物23：(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-4-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-2-甲腈

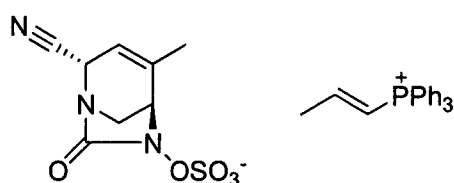


在氮氣下，在室溫下，經2小時向(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-4-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-2-甲腈(中間物16，146 mg，0.62 mmol)於DCM(6 mL)中之溶液中逐份添加甲氧基羰基胺磺醯基)三乙基-氫氧化銨內鹽(伯吉斯試劑，Burgess Reagent)(660 mg，2.77 mmol)。再在室溫下攪拌反應物30分鐘。用1:1鹽水:水洗滌反應混合物。經硫酸鎂乾燥有機層，過濾且濃縮。矽膠層析(0%-25%乙酸乙酯/己烷)產生呈無色油狀之(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-4-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-甲腈(112 mg，83%)。

MS: 220 ES⁺ (C₁₁H₁₃N₃O₂)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.83 (m, 3H); 3.27 (m, 1H); 3.40 (m, 1H); 3.97 (m, 1H); 4.38 (m, 2H); 4.97 (m, 1H); 5.26-5.39 (m, 3H); 5.88-5.99 (m, 1H)。

中間物 24：(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-4-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環 [3.2.1]辛-3-烯-2-甲腈



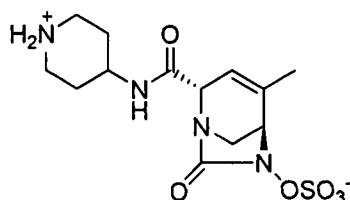
依循中間物 17 所述之程序，由(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-4-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環 [3.2.1]辛-3-烯-2-甲腈(中間物 23，111.8 mg，0.51 mmol)製得該標題化合物。獲得呈灰白色泡沫狀之所需產物(117 mg，40.8%)。

MS: 258 ES⁻, 303 ES⁺ (C₈H₈N₃O₅S, C₂₁H₂₀P)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.83 (m, 3H); 2.17 (m, 3H); 3.26 (m, 1H); 3.45 (m, 1H); 4.08 (m, 1H); 4.94 (m, 1H); 5.33 (m, 1H); 6.59-6.72 (m, 1H); 7.22-7.39 (m, 1H); 7.68-7.92 (m, 15H)。

實例 3

(2S,5R)-4-甲基-7-側氧基-2-(哌啶鎧-4-基胺甲醯基)-1,6-二氮二環 [3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸鹽



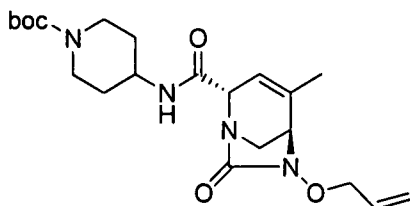
在0℃下，向(E)-三苯基(丙-1-烯基)磷(2S,5R)-2-(1-(第三丁氧羰基)哌啶-4-基胺甲醯基)-4-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸鹽(中間物26，0.1521 g，0.20 mmol)於DCM(3 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(0.031 mL，0.40 mmol)。30分鐘後再添加三氟乙酸(0.031 mL，0.40 mmol)。再30分鐘後，在0℃下再添加6當量TFA。使反應混合物升溫至室溫。在1小時後，反應未完全。將反應混合物儲存於冷凍機中隔夜。在早晨，在0℃下再添加5當量TFA。使反應物升溫至室溫。4小時後，濃縮反應混合物且與DCM一起共蒸發三次。隨後，用乙醚濕磨黏性油狀物且濃縮，產生黃色固體。將固體溶解於水中且用DCM洗滌兩次。凍乾水相。藉由逆相HPLC(0-10%甲醇/水，YMC Carotenoid C30，19 mm×150 mm，5 μm)進行純化，產生呈白色固體狀之標題化合物(3 mg，4.3%)。

MS: 361 ES⁺ (C₁₃H₂₀N₄O₆S)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.53 (m, 3H); 1.73 (m, 3H); 1.78 (m, 3H); 2.82 (m, 3H); 3.16 (m, 2H); 3.77 (m, 1H); 3.97 (m, 1H); 4.14 (m, 1H); 5.37 (m, 1H); 6.49 (m, 1H); 8.13 (m, 1H)。

途徑1

中間物25：4-((2S,5R)-6-(烯丙氧基)-4-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯甲醯胺基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯



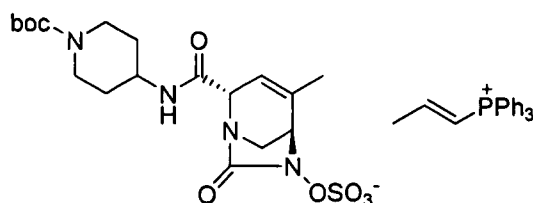
在室溫下，向(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-4-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酸(中間物15，0.407 g，1.71 mmol)於DMF(7

mL)中之溶液中添加1-Boc-4-胺基-哌啶鹽酸鹽(0.809 g, 3.42 mmol)、六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲錄(1.299 g, 3.42 mmol)及N,N-二異丙基乙基胺(1.190 mL, 6.83 mmol)。30分鐘後，用乙酸乙酯稀釋反應混合物且用飽和碳酸氫鈉、鹽水及1/1鹽水/水洗滌。經硫酸鎂乾燥有機物，過濾且濃縮。矽膠層析(0%-60%乙酸乙酯/己烷)得到呈灰白色泡沫狀之所需產物(0.502 g, 69.9%)。

MS: 421 ES⁺ (C₂₁H₃₂N₄O₅)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.32 (m, 2H); 1.39 (s, 9H); 1.66 (m, 2H); 1.79 (m, 3H); 2.81 (m, 2H); 3.14 (m, 1H); 3.32 (m, 1H); 3.73 (m, 1H); 3.84 (m, 3H); 4.14 (m, 1H); 4.36 (m, 2H); 5.24-5.42 (m, 3H); 5.88-6.02 (m, 1H); 8.00 (m, 1H)。

中間物26：(E)-三苯基(丙-1-烯基)鎘(2S,5R)-2-(1-(第三丁氧羰基)哌啶-4-基胺甲醯基)-4-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸鹽



在室溫下，向4-((2S,5R)-6-(烯丙氧基)-4-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯甲醯胺基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯(中間物25, 0.502 g, 1.19 mmol)及乙酸(0.137 mL, 2.39 mmol)(經硫酸鈉乾燥)於DCM(15 mL)中之溶液中添加肆(三苯基鎘)鈹(0)(0.690 g, 0.60 mmol)。溶液在室溫下攪拌30分鐘且自黃色變為橙色。向反應混合物中添加吡啶(15 mL)及三氧化硫-吡啶複合物(1.520, 9.55 mmol)。在室溫下攪拌懸浮液隔夜。將懸浮液蒸發至乾且隨後再懸浮於DCM中。

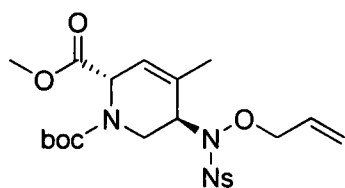
經由0.45 μ nalgene過濾器濾出固體。濃縮濾液，產生橙色油狀物。矽膠層析(0%-50%丙酮/DCM)產生呈白色泡沫狀之所需產物(0.152 g, 16.7%)。

MS: 459 ES⁻, 303 ES⁺ (C₁₈H₂₇N₄O₈S, C₂₁H₂₀P)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.36 (m, 2H); 1.41 (s, 9H); 1.68 (m, 2H); 1.78 (m, 3H); 2.11 (m, 2H); 2.18 (m, 2H); 2.83 (m, 2H); 3.20 (m, 1H); 3.31 (m, 1H); 3.76 (m, 1H); 3.87 (m, 2H); 3.98 (m, 1H); 4.14 (m, 1H); 5.40 (m, 1H); 6.59-6.74 (m, 1H); 7.24-7.33 (m, 1H); 7.69-8.01 (m, 15H)。

途徑2

中間物27：(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-4-甲基-5,6-二氫吡啶-1,2(2H)-二甲酸1-第三丁基2-甲基酯



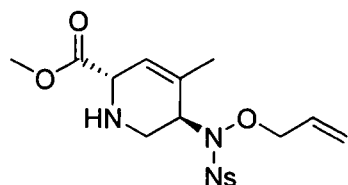
在室溫下，向(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-1-(第三丁氧羰基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲酸(中間物19, 3 g, 6.03 mmol)及碳酸鉀(3.33 g, 24.12 mmol)於DMF(30 mL)中之溶液中添加碘代甲烷(0.454 mL, 7.24 mmol)。1小時後，用乙酸乙酯稀釋反應混合物且用水洗滌三次。經硫酸鎂乾燥有機物，過濾且濃縮。矽膠層析(0%-30%乙酸乙酯/己烷)得到呈灰白色泡沫狀之所需產物(2.060 g, 66.8%)。

MS: 512 ES⁺ (C₂₂H₂₉N₃O₉S)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.27 (m, 9H); 1.71 (m, 3H);

2.98-3.19 (m, 1H); 3.65 (m, 3H); 3.91 (m, 1H); 4.17 (m, 3H); 4.81-4.96 (m, 1H); 5.12-5.21 (m, 2H); 5.67 (m, 1H); 5.86 (m, 1H); 7.94-8.17 (m, 4H)。

中間物28：(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲酸甲酯

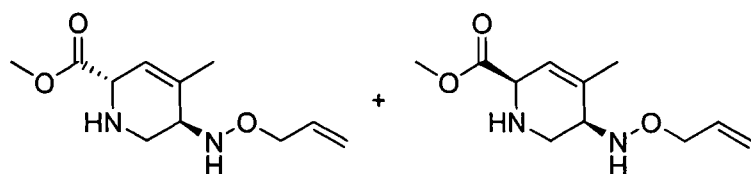


在室溫下，向(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-4-甲基-5,6-二氫吡啶-1,2(2H)-二甲酸1-第三丁基2-甲基酯(中間物27，2.06 g，4.03 mmol)於DCM(20 mL)中之溶液中添加溴化鋅(0.648 mL，12.08 mmol)。在攪拌隔夜後，用二氯甲烷稀釋反應混合物且用飽和碳酸氫鈉及鹽水洗滌。經硫酸鎂乾燥有機物，過濾且濃縮，得到呈淡黃色泡沫狀之所需產物(1.650 g，100%)。

MS: 412 ES+ (C₁₇H₂₁N₃O₇S)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.56 (m, 3H); 2.68 (m, 1H); 2.91 (m, 1H); 3.61 (s, 3H); 4.01 (m, 2H); 4.28 (m, 1H); 4.48 (m, 1H); 5.18-5.28 (m, 2H); 5.85 (m, 2H); 7.91-8.17 (m, 4H)。

中間物29：(2S,5R)-5-(烯丙氧基胺基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲酸甲酯及(2R,5R)-5-(烯丙氧基胺基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲酸甲酯

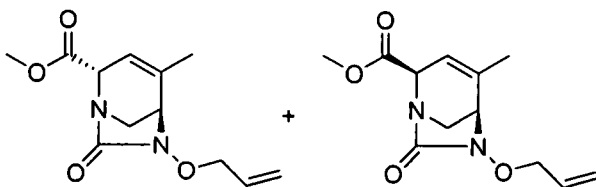


在室溫下，向(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲酸甲酯(中間物28，1.65 g，4.01 mmol)及碳酸鉍(7.84 g，24.06 mmol)於THF(100 mL)中之溶液中添加PS-苯硫酚(3-(3-巯基苯基)丙磺胺甲基聚苯乙烯)(1.55 mmol/g)(7.76 g，12.03 mmol)。3小時後，過濾反應混合物且用DCM洗滌樹脂。濃縮濾液，產生黃色油狀物。矽膠層析(0%-50%甲醇/DCM)產生呈橙色油狀之(2S,5R)-5-(烯丙氧基胺基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲酸甲酯及(2R,5R)-5-(烯丙氧基胺基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲酸甲酯(0.680 g，74.9%)之1:1混合物。混合物未經分離即可繼續使用。

MS: 227 ES⁺ (C₁₁H₁₈N₂O₃)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.74 (m, 6H); 2.70 (m, 3H); 3.03 (m, 4H); 3.61 (s, 3H); 3.64 (s, 3H); 3.90 (m, 2H); 4.10 (m, 4H); 5.11-5.25 (m, 5H); 5.60 (m, 2H); 5.91 (m, 2H); 6.25 (m, 1H); 6.41 (m, 1H)。

中間物30及中間物31：(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-4-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酸甲酯及(2R,5R)-6-(烯丙氧基)-4-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酸甲酯



在0℃下，向(2S,5R)-5-(烯丙氧基胺基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲酸甲酯及(2R,5R)-5-(烯丙氧基胺基)-4-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲酸甲酯(1:1混合物)(中間物29，0.68 g，3.01 mmol)及N,N-二異丙基乙基胺(2.094 mL，12.02 mmol)於乙腈(250 mL)中之溶液中添加三光氣

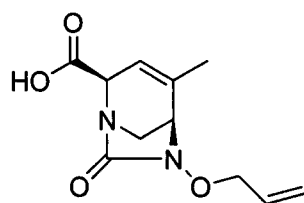
(0.357 g, 1.20 mmol)於乙腈(3 mL)中之溶液。三光氣溶液經由注射泵以1 mL/hr之速率添加。在添加完成後，使反應物升溫至室溫且攪拌隔夜。用乙酸乙酯稀釋反應混合物，用飽和碳酸氫鈉及鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。矽膠層析(0%-60%乙酸乙酯/己烷)產生所需反式產物(中間物30, 0.292 g, 38%)及不希望有的順式產物(中間物31, 0.191 g, 25%)。順式異構體可藉由於乙腈中與3當量三乙胺一起攪拌1小時而轉化為反式異構體，繼之以與反應混合物類似的操作。

MS: 對於順式及反式兩者，253 ES⁺ (C₁₂H₁₆N₂O₄)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)反式中間物30 δ: 1.80 (m, 3H); 3.12 (m, 1H); 3.22 (m, 1H); 3.69 (s, 3H); 3.87 (m, 1H); 4.38 (m, 3H); 5.24-5.42 (m, 3H); 5.94 (m, 1H)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)順式中間物31 δ: 1.82 (m, 3H); 3.19 (m, 1H); 3.34 (m, 1H); 3.64 (s, 3H); 3.89 (m, 1H); 4.34 (m, 2H); 4.61 (m, 1H), 5.23-5.37 (m, 2H); 5.50 (m, 1H); 5.92 (m, 1H)。

中間物32: (2R,5R)-6-(烯丙氧基)-4-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酸



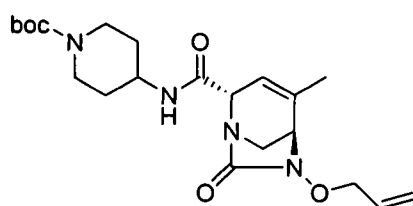
在0°C下，向(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-4-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酸甲酯(中間物30, 0.479 g, 1.90 mmol)於THF(10 mL)及水(5 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.045 g, 1.90 mmol)。在0°C下攪拌反應物2小時。再添加0.5當量氫氧化鋰。2小時後，在0°C下用1 N HCl小心地中和反應混合物且蒸發THF。冷凍且凍

乾水溶液，產生淺橙色固體(0.464 g，103%粗物質)。

MS: 239 ES⁺ (C₁₁H₁₄N₂O₄)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.72 (m, 3H); 2.38 (m, 1H); 3.00 (m, 1H); 3.47 (m, 1H); 3.68 (m, 1H); 3.83 (m, 1H); 4.33 (m, 1H); 5.15-5.55 (m, 4H); 5.94 (m, 1H)。

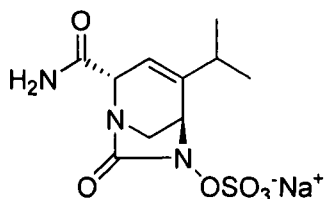
中間物**25**：4-((2S,5R)-6-(烯丙氧基)-4-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯甲醯胺基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯



依循途徑1中關於中間物**25**所述之程序，由(2R,5R)-6-(烯丙氧基)-4-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酸(中間物**32**)製得該標題化合物。參見途徑1之最後2個步驟。

實例4

(2S,5R)-2-胺甲醯基-4-異丙基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸氫鈉鹽



依循實例1所述之程序，由(E)-三苯基(丙-1-烯基)磷(2S,5R)-2-胺甲醯基-4-異丙基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸鹽(中間物**44**，71.1 mg，0.12 mmol)製得該標題化合物。獲得呈淡黃色固體

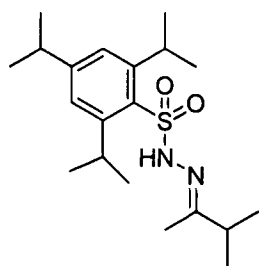
狀之所需產物(31.9 mg, 83%)。

旋光度：(0.1 g/dL, MeOH) = -212

MS: 306 ES+ (C₁₀H₁₅N₃O₆S)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.99 (m, 6H); 2.27 (m, 1H); 3.15 (m, 1H); 3.26 (m, 1H); 4.12 (m, 2H); 5.38 (m, 1H); 7.26 (bs, 1H); 7.52 (bs, 1H)。

中間物33：(E)-2,4,6-三異丙基-N'-(3-甲基丁-2-亞基)苯磺醯肼

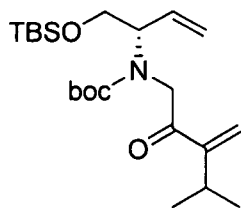


向2,4,6-三異丙基苯磺醯基醯肼(5.06 g, 16.95 mmol)及3-甲基丁-2-酮(1.814 mL, 16.95 mmol)於乙醇(20 mL)中之懸浮液中添加2滴濃鹽酸。懸浮液變成溶液且白色固體在一兩分鐘內開始沈澱。將反應混合物置於冰箱中2小時。藉由過濾收集白色沈澱物，得到所需產物(4.44 g, 71%)。

MS: 367 ES+ (C₂₀H₃₄N₂O₂S)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.87 (d, 6H); 1.17 (m, 18H); 1.75 (s, 3H); 2.31 (m, 1H); 2.90 (m, 1H); 4.24 (m, 2H); 7.19 (s, 2H); 9.96 (s, 1H)。

中間物34：(S)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丁-3-烯-2-基(4-甲基-3-亞甲基-2-側氧基戊基)胺基甲酸第三丁基酯

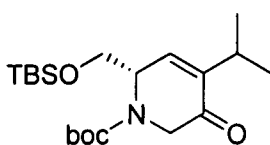


在 -78°C 下，向(E)-2,4,6-三異丙基-N'-(3-甲基丁-2-亞基)苯磺醯肼(中間物33，8 g，21.82 mmol)於己烷(65 mL)及TMEDA(6.50 mL)中之懸浮液中逐滴添加正丁基鋰(1.6M於己烷中)(34.1 mL，54.56 mmol)。反應混合物變成橙色且在 -78°C 下攪拌30分鐘，接著升溫至 0°C 且即刻開始鼓泡。懸浮液變成黃色溶液。約15分鐘後停止鼓泡且添加(S)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丁-3-烯-2-基(2-(甲氧基(甲基)-胺基)-2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁基酯(中間物5，4.39 g，10.91 mmol)於己烷(2 mL)中之溶液。約15分鐘後，LC/MS顯示所需產物且無剩餘溫勒伯醯胺起始物質。用飽和碳酸氫鈉淬滅反應混合物且用乙醚萃取兩次。經硫酸鎂乾燥乙醚萃取物，過濾且濃縮，產生黃色油狀物。矽膠層析(0%-10%乙酸乙酯/己烷)得到呈淡黃色油狀之所需產物(2.219 g，49.4%)。

MS: 412 ES⁺ ($\text{C}_{22}\text{H}_{41}\text{NO}_4\text{Si}$)

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.01 (m, 6H); 0.82 (m, 9H); 0.98 (m, 6H); 1.28-1.38 (m, 9H); 2.77 (m, 1H); 3.71 (m, 2H); 4.33 (m, 2H); 4.62 (m, 1H); 5.16 (m, 2H); 5.77 (m, 2H); 6.06 (m, 1H)。

中間物35：(S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-4-異丙基-5-側氧基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯

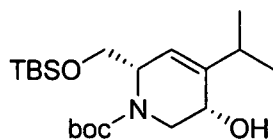


依循中間物7所述之程序，使用0.32當量(1,3-雙-(2,4,6-三甲基苯基)-2-咪唑啉亞基)二氯(鄰異丙氧基苯亞甲基)釕由(S)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丁-3-烯-2-基(4-甲基-3-亞甲基-2-側氧基戊基)胺基甲酸第三丁基酯(中間物34，0.839 g，2.04 mmol)製得該標題化合物。獲得呈無色油狀之所需產物(0.667 g，85%)。

MS: 384 ES+ (C₂₀H₃₇NO₄Si)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.00 (m, 6H); 0.80 (s, 9H); 1.00 (m, 6H); 1.42 (s, 9H); 2.77 (m, 1H); 3.85 (m, 3H); 4.26 (m, 1H); 4.69 (m, 1H); 6.80 (m, 1H)。

中間物36：(2S,5S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-5-羥基-4-異丙基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯

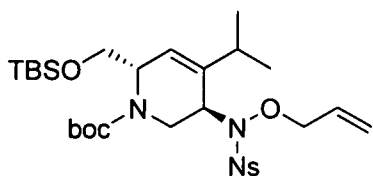


依循中間物8所述之程序，由(S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-4-異丙基-5-側氧基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物35，0.667 g，1.74 mmol)製得該標題化合物。獲得呈無色油狀之所需產物(0.464 g，69%)。

MS: 386 ES+ (C₂₀H₃₉NO₄Si)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.02 (s, 6H); 0.86 (s, 9H); 0.98 (s, 6H); 1.39 (s, 9H); 2.64 (m, 2H); 3.59 (m, 2H); 3.99 (m, 2H); 4.21 (m, 1H); 5.04 (d, 1H); 5.36 (m, 1H)。

中間物37：(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-4-異丙基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯

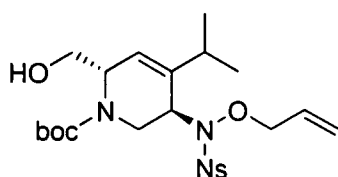


依循中間物**10**所述之程序，使用各2.4當量之三苯基膦及偶氮二甲酸二異丙酯，由(2S,5S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-5-羥基-4-異丙基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物**36**，1.2 g，3.11 mmol)製得該標題化合物。獲得呈黃色泡沫狀之所需產物(1.22 g，62%)。

MS: 626 ES⁺ (C₂₉H₄₇N₃O₈SSi)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.00 (s, 6H); 0.83 (s, 9H); 1.00 (m, 6H); 1.34 (m, 9H); 3.18 (m, 1H); 3.59 (m, 2H); 4.22 (m, 4H); 4.46 (m, 1H); 5.18 (m, 2H); 5.73 (m, 2H); 7.91-8.18 (m, 4H)。

中間物**38**: (2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-(羥甲基)-4-異丙基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯



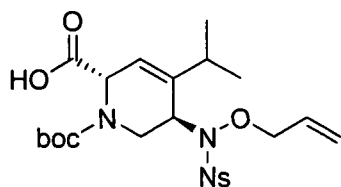
依循中間物**18**所述之程序，由(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-4-異丙基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物**37**，0.361 g，0.58 mmol)製得該標題化合物。獲得呈棕褐色泡沫狀之所需產物(0.257 g，87%)。

MS: 512 ES⁺ (C₂₃H₃₃N₃O₈S)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.93 (m, 6H); 1.35 (m, 9H); 3.13 (m, 1H); 3.40 (m, 2H); 4.18 (m, 3H); 4.41 (m, 1H); 4.75 (m, 1H);

5.20 (m, 2H); 5.74 (m, 2H); 7.92-8.19 (m, 4H)。

中間物39：(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-1-(第三丁氧羰基)-4-異丙基-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲酸

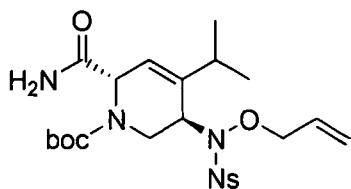


依循中間物19所述之程序，由(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-(羥甲基)-4-異丙基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物38，0.727 g，1.42 mmol)製得該標題化合物。獲得呈灰白色泡沫狀之所需產物(0.65 g，87%)。

MS: 526 ES+ (C₂₃H₃₁N₃O₉S)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.00 (m, 6H); 1.26 (m, 9H); 2.95-3.13 (m, 1H); 3.95 (m, 1H); 4.10-4.34 (m, 3H); 4.77-4.91 (m, 1H); 5.19 (m, 2H); 5.67-5.87 (m, 2H); 7.92-8.20 (m, 4H)。

中間物40：(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-胺甲醯基-4-異丙基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯



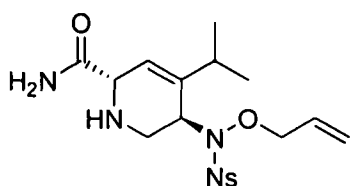
依循中間物20所述之程序，由(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-1-(第三丁氧羰基)-4-異丙基-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲酸(中間物39，0.65 g，1.24 mmol)製得該標題化合物。獲得呈灰白色固體

狀之所需產物(0.322 g, 51%)。

MS: 525 ES⁺ (C₂₃H₃₂N₄O₈S)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.00 (m, 6H); 1.31 (m, 9H); 3.20 (m, 1H); 4.20 (m, 3H); 4.70-4.87 (m, 1H); 5.19 (m, 2H); 5.69 (m, 1H); 5.86 (m, 1H); 7.03 (m, 1H); 7.47 (m, 1H); 7.94-8.21 (m, 4H)。

中間物 41：(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-4-異丙基-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲醯胺

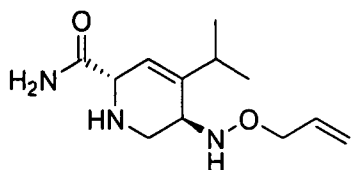


依循中間物 21 所述之程序，由(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-胺甲醯基-4-異丙基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物 40, 0.427 g, 0.81 mmol)製得該標題化合物。獲得呈黃色泡沫狀之所需產物(0.247 g, 71%)。

MS: 425 ES⁺ (C₁₈H₂₄N₄O₆S)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.95 (m, 6H); 2.25 (m, 1H); 2.67 (m, 2H); 3.81 (m, 1H); 4.07 (m, 1H); 4.30 (m, 2H); 5.24 (m, 2H); 5.83 (m, 1H); 6.03 (m, 1H); 7.03 (m, 1H); 7.32 (m, 1H); 7.93-8.18 (m, 4H)。

中間物 42：(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基胺基)-4-異丙基-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲醯胺

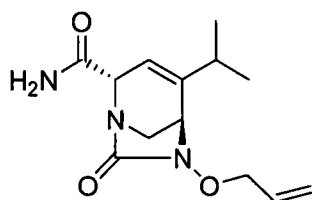


依循中間物**22**所述之程序，由(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-4-異丙基-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲醯胺(中間物**41**，0.247 g，0.58 mmol)製得該標題化合物。獲得呈淡黃色固體狀之所需產物(98 mg，71%)。

MS: 240 ES⁺ (C₁₂H₂₁N₃O₂)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.99 (m, 6H); 2.37 (m, 1H); 3.04 (m, 1H); 3.17 (m, 1H); 3.60 (m, 1H); 4.11 (m, 2H); 5.11-5.26 (m, 2H); 5.78 (m, 1H); 5.86-6.00 (m, 1H); 6.31 (m, 1H); 7.01 (bs, 1H); 7.36 (bs, 1H)。

中間物**43**：(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-4-異丙基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-2-甲醯胺

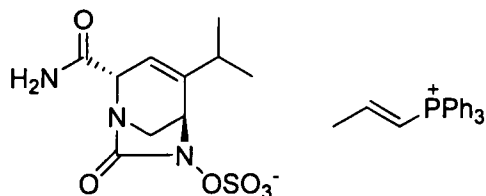


依循中間物**16**所述之程序，由(2S,5R)-5-(烯丙氧基胺基)-4-異丙基-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲醯胺(0.0981 g，0.41 mmol)及N,N-二異丙基乙基胺(中間物**42**，0.286 mL，1.64 mmol)製得該標題化合物。獲得呈淡黃色油狀之所需產物(69 mg，63%)。

MS: 266 ES⁺ (C₁₃H₁₉N₃O₃)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.00 (m, 6H); 2.28 (m, 1H); 3.19 (m, 2H); 4.02 (m, 1H); 4.14 (m, 1H); 4.37 (m, 2H); 5.28-5.42 (m, 3H); 5.90-6.01 (m, 1H); 7.28 (bs, 1H); 7.51 (bs, 1H)。

中間物**44**：(E)-三苯基(丙-1-烯基)膦(2S,5R)-2-胺甲醯基-4-異丙基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸鹽

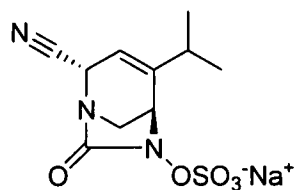


依循中間物 17 所述之程序，使用 1 當量肆(三苯基磷)-鈹，由 (2S,5R)-6-(烯丙氧基)-4-異丙基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-2-甲醯胺(中間物 43，68.7 mg，0.26 mmol)製得該標題化合物。獲得呈黃色油狀之所需產物(71 mg，45%)。

MS: 306 ES⁺, 303 ES⁺ (C₁₀H₁₅N₃O₆S, C₂₁H₂₀P)

實例 5

(2S,5R)-2-氰基-4-異丙基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸氫鈉鹽



依循實例 1 所述之程序，由(E)-三苯基(丙-1-烯基)磷(2S,5R)-2-氰基-4-異丙基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸鹽(中間物 46，47.2 mg，0.08 mmol)製得該標題化合物。獲得呈白色固體狀之所需產物(18.2 mg，73%)。

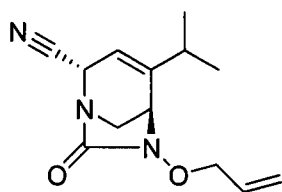
旋光度：(0.1 g/dL, DMSO) = -168

MS: 286 ES⁻ (C₁₀H₁₃N₃O₅S)

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.00 (m, 6H); 2.30 (m, 1H); 3.20 (m, 1H); 3.50 (m, 1H); 4.24 (m, 1H); 4.97 (m, 1H); 5.25 (m, 1H)。

中間物 45：(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-4-異丙基-7-側氧基-1,6-二氮二

環[3.2.1]辛-3-烯-2-甲腈

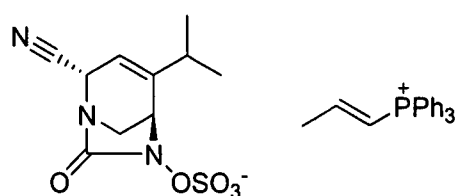


依循中間物**23**所述之程序，由(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-4-異丙基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-甲醯胺(中間物**43**，143.9 mg，0.54 mmol)製得該標題化合物。獲得呈無色油狀之所需產物(114 mg，85%)。

MS: 248 ES⁺ (C₁₃H₁₇N₃O₂)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.00 (m, 6H); 2.32 (m, 1H); 3.21 (m, 1H); 3.45 (m, 1H); 4.18 (m, 1H); 4.38 (m, 2H); 4.98 (m, 1H); 5.25-5.39 (m, 3H); 5.86-6.00 (m, 1H)。

中間物**46**：(E)-三苯基(丙-1-烯基)鎘(2S,5R)-2-氰基-4-異丙基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸鹽



依循中間物**17**所述之程序，使用0.75當量之肆(三苯基鎘)鈹，由(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-4-異丙基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-2-甲腈(中間物**45**，114.1 mg，0.46 mmol)製得該標題化合物。獲得呈淡黃色油狀之所需產物(47.2 mg，17%)。

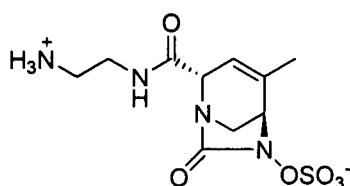
MS: 286 ES⁻, 303 ES⁺ (C₁₀H₁₂N₃O₅S, C₂₁H₂₀P)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.01 (m, 6H); 2.17 (m, 3H);

3.21 (m, 1H); 3.50 (m, 1H); 4.24 (m, 1H); 4.98 (m, 1H); 5.26 (m, 1H); 6.64-6.73 (m, 1H); 7.23-7.37 (m, 1H); 7.51-7.65 (m, 1H); 7.68-7.95 (m, 15H)。

實例6

(2S,5R)-2-(2-胺基乙基胺甲鹽基)-4-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸氫鹽



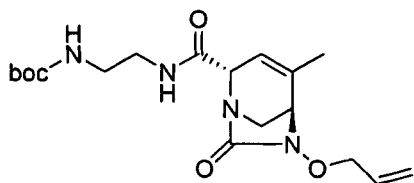
在0℃下，向(E)-三苯基(丙-1-烯基)磷(2S,5R)-2-(2-(第三丁氧羰基胺基)乙基胺甲鹽基)-4-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸鹽(中間物48，0.238 g，0.33 mmol)於DCM(2 mL)中之溶液中添加TFA(2 mL)。30分鐘後，濃縮反應混合物，產生橙色油狀物。該油狀物用乙醚濕磨三次且用乙酸乙酯濕磨三次，產生橙色固體。藉由逆相HPLC(0-10%乙腈/水，YMC Carotenoid C30，19 mm×150 mm，5 μm)進行純化，產生呈白色固體狀之標題化合物(25.4 mg，13%)。

旋光度：(0.1 g/dL, DMSO) = -120。

MS: 321 ES+ (C₁₀H₁₆N₄O₆S)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.80 (m, 3H); 2.88 (m, 2H); 3.17 (m, 1H); 3.24 (m, 1H); 3.39 (m, 2H); 3.99 (m, 1H); 4.21 (m, 1H); 4.48 (m, 1H); 7.43 (m, 2H); 8.25 (m, 1H)。

中間物47：2-((2S,5R)-6-(烯丙氧基)-4-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯甲鹽胺基)乙基胺基甲酸第三丁基酯

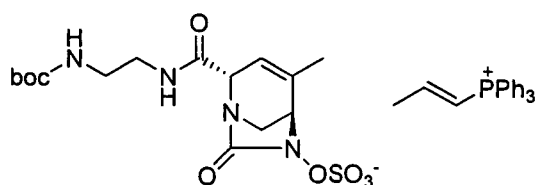


依循中間物**25**所述之程序，由(2R,5R)-6-(烯丙氧基)-4-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酸(中間物**15**，0.348 g，1.46 mmol)及N-Boc-乙二胺鹽酸鹽(0.287 g，1.46 mmol)製得該標題化合物。獲得呈淡粉色泡沫狀之所需產物(230 mg，41%)。

MS: 381 ES⁺ (C₁₈H₂₈N₄O₅)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.37 (s, 9H); 1.79 (m, 3H); 3.00 (m, 2H); 3.16 (m, 4H); 3.82 (m, 1H); 4.14 (m, 1H); 4.37 (m, 2H); 5.24-5.47 (m, 3H); 5.90-6.00 (m, 1H); 6.81 (m, 1H); 8.07 (m, 1H)。

中間物**48**：(E)-三苯基(丙-1-烯基)磷(2S,5R)-2-(2-(第三丁氧基-羰基胺基)乙基胺甲醯基)-4-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸鹽



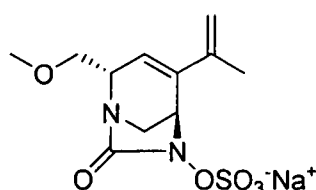
在室溫下，向2-((2S,5R)-6-(烯丙氧基)-4-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯甲醯胺基)乙基胺基甲酸第三丁基酯(中間物**47**，230 mg，0.60 mmol)及乙酸(0.069 mL，1.21 mmol)(經硫酸鈉乾燥)於DCM(9 mL)中之溶液中添加肆(三苯基磷)鈰(0)(349 mg，0.30 mmol)。在室溫下攪拌溶液1小時。向反應混合物中添加吡啶(9.00 mL)及三氧化硫-吡啶複合物(577 mg，3.63 mmol)。在室溫下攪拌懸浮液隔夜。

將懸浮液蒸發至乾且隨後再懸浮於DCM中。經由0.45 μ nalgene過濾器濾出固體。濃縮濾液，產生橙色油狀物。將其再溶解於DCM中且經由0.45 μ 過濾器過濾。濃縮濾液，產生橙色油狀物。粗物質未經純化即可用於下一步驟。

MS: 419 ES-, 303 ES+ ($C_{15}H_{23}N_4O_8S$, $C_{21}H_{20}P$)

實例7

(2S,5R)-2-(甲氧基甲基)-7-側氧基-4-(丙-1-烯-2-基)-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸氫鈉鹽



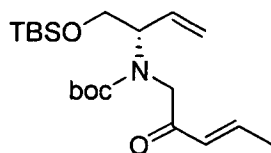
依循實例1所述之程序，由(E)-三苯基(丙-1-烯基)磷(2S,5R)-2-(甲氧基甲基)-7-側氧基-4-(丙-1-烯-2-基)-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸鹽(中間物60，0.283 g，0.47 mmol)製得該標題化合物。在逆相HPLC純化(2-10%乙腈/水，Synergi Hydro RP，19 mm×150 mm，5 μ m)後，獲得呈白色固體狀之所需產物(40 mg，26%)。

旋光度：(0.1 g/dL, MeOH) = -170。

MS: 305 ES+ ($C_{11}H_{16}N_2O_6S$)

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.80 (s, 3H); 3.24 (m, 5H); 3.57 (m, 2H); 3.82 (m, 1H); 4.48 (m, 1H); 5.02 (m, 1H); 5.43 (m, 1H); 5.57 (m, 1H)。

中間物49：(S)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丁-3-烯-2-基(2-側氧基戊-3-烯基)胺基甲酸第三丁基酯

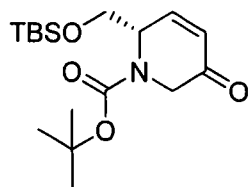


在氮氣下，在0℃下，向(S)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丁-3-烯-2-基(2-(甲氧基(甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁基酯(中間物5，32.5 g，80.73 mmol)於THF(400 mL)中之溶液中逐滴添加丙-1-烯基溴化鎂(323 mL，161.45 mmol)。反應混合物在0℃下攪拌1小時，接著用400 mL 10%檸檬酸淬滅，用100 mL水進一步稀釋且用乙醚萃取。濃縮有機物且將所得油狀物溶解於乙醚中且用水及鹽水洗滌。經硫酸鎂乾燥有機物，過濾且濃縮。矽膠層析(5%-20%乙酸乙酯/己烷)產生呈無色油狀之所需產物(27 g，87%)。

MS: 384 ES⁺ (C₂₀H₃₇NO₄Si)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.05 (2, 6H); 0.88 (s, 9H); 1.39-1.47 (m, 9H); 1.90 (m, 3H); 3.80 (m, 2H); 4.05-4.18 (m, 2H); 4.43-4.76 (m, 1H); 5.22 (m, 2H); 5.86 (m, 1H); 6.21 (m, 1H); 6.91 (m, 1H)。

中間物50：(S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-5-側氧基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯



將(S)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丁-3-烯-2-基(2-側氧基戊-3-烯基)胺基甲酸第三丁基酯(中間物49，27.0 g，70.39 mmol)溶解於甲苯(650 mL)中。用氮氣淨化溶液15分鐘，隨後添加第二代荷維達-格拉布催化劑(0.885 g，1.41 mmol)。在氮氣下，在65℃下加熱反應混合

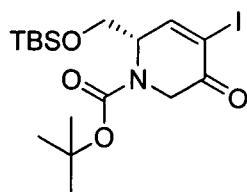
物。2小時後，LCMS展示產物完全形成。在減壓下濃縮反應混合物。矽膠層析(10%-35%乙酸乙酯/己烷)產生呈固體狀之所需產物(17.0 g, 70%)。

旋光度：0.1 g/dL，二氯甲烷 = -175

MS: 342 ES⁺ (C₁₇H₃₁NO₄Si)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.01 (s, 6H); 0.82 (s, 9H); 1.43 (s, 9H); 3.78-3.93 (m, 3H); 4.29 (m, 1H); 4.70 (m, 1H); 6.19 (dd, 1H); 7.15 (m, 1H)。

中間物51：(S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-4-碘-5-側氧基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯



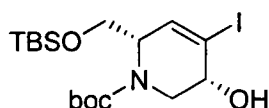
在室溫下，向(S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-5-側氧基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物50, 10 g, 29.28 mmol)及4-二甲基氨基吡啶(0.894 g, 7.32 mmol)於THF(100 mL)/水(100 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(3.24 g, 23.42 mmol)及碘(8.92 g, 35.14 mmol)。在攪拌15分鐘後，反應混合物用乙醚稀釋且用飽和硫代硫酸鈉洗滌兩次，接著用檸檬酸及鹽水洗滌。經硫酸鎂乾燥有機物，過濾且濃縮。矽膠層析(0%-15%乙酸乙酯/己烷)產生呈棕褐色油狀之所需產物(11.6 g, 85%)。

MS: 468 ES⁺ (C₁₇H₃₀INO₄Si)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.04 (s, 6H); 0.86 (s, 9H); 1.49 (s, 9H); 3.81 (m, 1H); 3.95 (m, 1H); 4.17 (m, 1H); 4.79 (m, 2H); 7.67

(m, 1H)

中間物52：(2S,5R)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-5-羥基-4-碘-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯

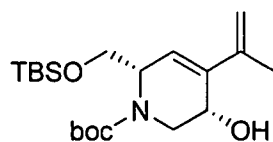


依循中間物8所述之程序，由(S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-4-碘-5-側氧基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物51，10 g，21.39 mmol)製得該標題化合物。獲得呈無色油狀之所需產物(8.87 g，88%)。

MS: 470 ES⁺ (C₁₇H₃₂INO₄Si)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.03 (s, 6H); 0.86 (s, 9H); 1.40 (s, 9H); 2.87 (m, 1H); 3.65 (m, 2H); 3.79 (m, 1H); 4.21 (m, 2H); 5.74 (d, 1H); 6.44 (m, 1H)。

中間物53：(2S,5S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-5-羥基-4-(丙-1-烯-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯

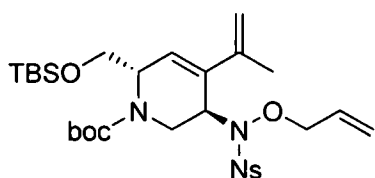


(2S,5R)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-5-羥基-4-碘-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物52，8.57 g，18.26 mmol)、三氟(丙-1-烯-2-基)硼酸鉀(5.40 g，36.51 mmol)、碳酸鉀(3.11 mL，54.77 mmol)及二氯[1,1'-雙(二第三丁基膦基)二茂鐵]鈹(II)(1.190 g，1.83 mmol)於二噁烷(200 mL)及水(66.7 mL)中之溶液在室溫下用氬氣

淨化5分鐘，隨後在70℃下加熱。於矽膠上濃縮反應混合物。矽膠層析(0%-20%乙酸乙酯/己烷)產生呈棕色油狀之所需產物與起始物質之2比1混合物(5.36 g, 77%)。

MS: 384 ES+ ($\text{C}_{20}\text{H}_{37}\text{NO}_4\text{Si}$)₂

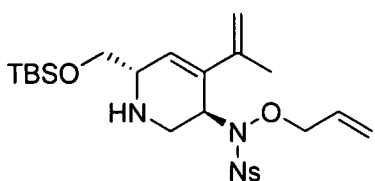
中間物 54: (2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-4-(丙-1-烯-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯



依循中間物10所述之程序，由(2S,5S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-5-羥基-4-(丙-1-烯-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物53, 3.86 g, 10.06 mmol)製得該標題化合物。獲得呈淡黃色泡沫狀之所需產物(3.25 g, 52%)。

MS: 624 ES+ ($\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_8\text{SSi}$)

中間物 55: N-(烯丙氧基)-N-((3R,6S)-6-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-4-(丙-1-烯-2-基)-1,2,3,6-四氫吡啶-3-基)-2-硝基苯磺醯胺

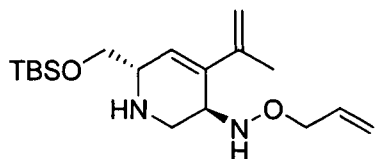


依循中間物21所述之程序，由(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-4-(丙-1-烯-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物54, 3.04 g, 4.87 mmol)

製得該標題化合物。獲得呈橙色油狀之所需產物(2.53 g, 99%)。

MS: 524 ES+ ($C_{24}H_{37}N_3O_6SSi$)

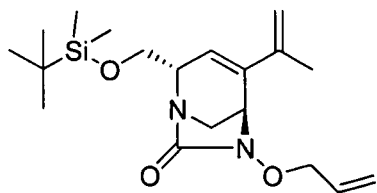
中間物**56**: O-烯丙基-N-((3R,6S)-6-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-4-(丙-1-烯-2-基)-1,2,3,6-四氫吡啶-3-基)脛胺



依循中間物**22**所述之程序，由N-(烯丙氧基)-N-((3R,6S)-6-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-4-(丙-1-烯-2-基)-1,2,3,6-四氫吡啶-3-基)-2-硝基苯磺醯胺(中間物**55**, 2.45 g, 4.68 mmol)製得所需產物。獲得呈黃色油狀之所需產物(1.19 g, 75%)。

MS: 339 ES+ ($C_{18}H_{34}N_2O_2Si$)

中間物**57**: (2S,5R)-6-(烯丙氧基)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-4-(丙-1-烯-2-基)-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮

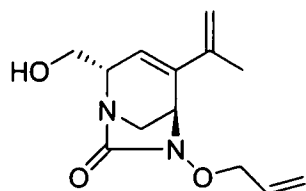


依循中間物**16**所述之程序，由O-烯丙基-N-((3R,6S)-6-((第三丁基二甲基矽烷氧基)-甲基)-4-(丙-1-烯-2-基)-1,2,3,6-四氫吡啶-3-基)脛胺(中間物**56**, 1.22 g, 3.60 mmol)製得該標題化合物。獲得呈淡黃色油狀之所需產物(1.16 g, 88%)。

MS: 365 ES+ ($C_{18}H_{32}N_2O_3Si$)

中間物**58**: (2S,5R)-6-(烯丙氧基)-2-(脛甲基)-4-(丙-1-烯-2-基)-

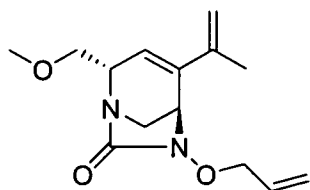
1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮



依循中間物14所述之程序，由(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)-甲基)-4-(丙-1-烯-2-基)-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(中間物57，1.16 g，3.18 mmol)獲得該標題化合物。獲得呈無色油狀之所需產物(741 mg，93%)。

MS: 251 ES⁺ (C₁₃H₁₈N₂O₃)

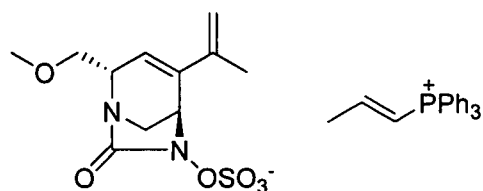
中間物59：(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-2-(甲氧基甲基)-4-(丙-1-烯-2-基)-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮



在0℃下，向(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-2-(羥甲基)-4-(丙-1-烯-2-基)-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(中間物58，0.289 g，1.15 mmol)於DMF(10 mL)中之溶液中添加碘代甲烷(0.435 mL，6.93 mmol)，繼之以氫化鈉(60%於礦物油中)(0.051 g，1.27 mmol)。在0℃下攪拌反應物1.5小時。反應混合物用乙酸乙酯稀釋且用水洗滌兩次。經硫酸鎂乾燥有機物，過濾且濃縮。矽膠層析(0%-50%乙酸乙酯/己烷)產生呈淺黃色油狀之所需產物(233 mg，76%)。

MS: 265 ES⁺ (C₁₄H₂₀N₂O₃)

中間物60：(E)-三苯基(丙-1-烯基)磷(2S,5R)-2-(甲氧基甲基)-7-側氧基-4-(丙-1-烯-2-基)-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸鹽

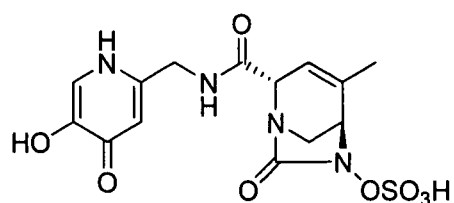


依循中間物17所述之程序，由(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-2-(甲氧基甲基)-4-(丙-1-烯-2-基)-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(中間物59，233 mg，0.88 mmol)製得該標題化合物。獲得呈灰白色泡沫狀之所需產物(283 mg，53%)。

MS: 305 ES⁺, 303 ES⁺ (C₁₁H₁₆N₂O₆S, C₂₁H₂₀P)

實例8

(2S,5R)-2-((5-羥基-4-側氧基-1,4-二氫吡啶-2-基)甲基胺甲鹽基)-4-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸氫鈉鹽



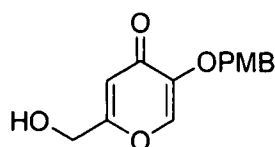
在室溫下，向(2S,5R)-2-((4,5-雙(4-甲氧基苯甲氧基)吡啶-2-基)甲基胺甲鹽基)-4-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸氫鹽(中間物68，58 mg，0.09 mmol)於DCM(2 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(0.505 mL，6.55 mmol)。攪拌反應混合物10分鐘且隨後濃縮。將所得殘餘物溶解於DCM中且再濃縮兩次。藉由C18 RediSepRf Gold管柱(15.5 g)使用注射器手動用水溶離純化產物兩次。在凍乾後獲得呈

白色固體狀之所需產物(3.4 mg, 9%)。

MS: 401 ES⁺ (C₁₄H₁₆N₄O₈S)

¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ : 1.93 (m, 3H); 3.25 (m, 1H); 3.58 (m, 1H); 4.20 (m, 1H); 4.50 (m, 2H); 4.59 (m, 1H); 5.67 (m, 1H); 6.76 (s, 1H); 7.77 (s, 1H)。

中間物61: 2-(羥甲基)-5-(4-甲氧基苯甲氧基)-4H-嘓喃-4-酮

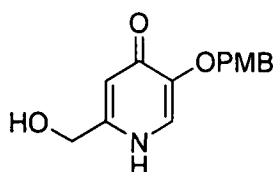


在室溫下，向5-羥基-2-(羥甲基)-4H-嘓喃-4-酮(Alfa Aesar, 5.11 g, 35.96 mmol)於DMF(70 mL)中之溶液中逐滴添加碳酸鉀(9.94 g, 71.92 mmol)及1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(5.86 mL, 43.15 mmol)。在80℃下加熱反應混合物1小時，隨後濃縮。向所得漿液中添加冰水。藉由過濾收集沈澱物，隨後用乙酸乙酯濕磨且再次過濾。獲得呈棕褐色固體狀之標題化合物(6.44 g, 68%)。

MS: 263 ES⁺ (C₁₄H₁₄O₅)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 3.76 (s, 3H); 4.28 (s, 2H); 4.86 (s, 2H); 5.75 (m, 1H); 6.31 (s, 1H); 6.94 (m, 2H); 7.33 (m, 2H); 8.13 (s, 1H)。

中間物62: 2-(羥甲基)-5-(4-甲氧基苯甲氧基)吡啶-4(1H)-酮

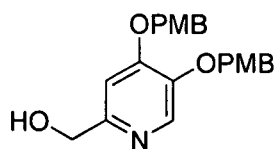


在壓力反應容器中合併2-(羥甲基)-5-(4-甲氧基苯甲氧基)-4H-嘓喃-4-酮(中間物63, 6.44 g, 24.56 mmol)及氨(7N於MeOH中)(59.6 ml, 417.45 mmol)且在90°C下加熱5小時。將反應混合物冷卻隔夜, 隨後濃縮。將固體懸浮於水中, 隨後藉由過濾收集。獲得呈棕色固體狀之標題化合物(3.48 g, 54%)。

MS: 262 ES⁺ (C₁₄H₁₅NO₄)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 3.75 (s, 3H); 4.32 (s, 2H); 4.93 (s, 2H); 5.53 (m, 1H); 6.07 (m, 1H); 6.92 (m, 2H); 7.26 (m, 1H); 7.32 (m, 2H); 11.02 (m, 1H)。

中間物63: (4,5-雙(4-甲氧基苯甲氧基)吡啶-2-基)甲醇



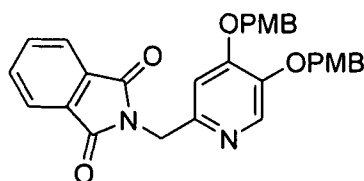
在室溫下, 向2-(羥甲基)-5-(4-甲氧基苯甲氧基)吡啶-4(1H)-酮(中間物62, 3.48 g, 13.32 mmol)於DMF(100 mL)中之溶液中添加4-甲氧基氯化甲苯(1.987 mL, 14.65 mmol)繼之以碳酸鉀(2.273 mL, 39.96 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時, 隨後在80°C下加熱1.5小時。將反應混合物冷卻至室溫, 傾入水中且用乙酸乙酯萃取兩次。用水及鹽水洗滌所合併之萃取物。濃縮乙酸乙酯層, 產生油狀物。向該油狀物中添加1N HCl且迅速出現淺棕色固體。藉由過濾收集此固體。將該固體溶解於乙酸乙酯中且用飽和碳酸氫鈉洗滌。經硫酸鎂乾燥有機物, 過濾且濃縮, 產生呈棕色固體狀之標題化合物(2.62 g, 52%)。

MS: 382 ES⁺ (C₂₂H₂₃NO₅)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 3.74 (s, 3H); 3.76 (s, 3H);

4.42 (m, 2H); 5.05 (s, 2H); 5.12 (s, 2H); 5.27 (m, 1H); 6.93 (m, 4H); 7.17 (s, 1H); 7.32 (m, 4H); 8.07 (s, 1H)。

中間物 **64**：2-((4,5-雙(4-甲氧基苯甲氧基)吡啶-2-基)甲基)異吲哚啉-1,3-二酮

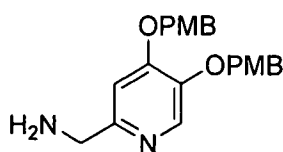


在室溫下，向(4,5-雙(4-甲氧基苯甲氧基)吡啶-2-基)甲醇(中間物 **63**，1.5 g，3.93 mmol)、鄰苯二甲醯亞胺(0.579 g，3.93 mmol)及三苯基膦(1.028 g，3.93 mmol)於THF(15 mL)中之溶液中添加偶氮二甲酸二異丙酯(2.091 mL，10.62 mmol)。在室溫下攪拌反應物隔夜，隨後於矽膠上濃縮。矽膠層析(0%-70%乙酸乙酯)產生呈淺棕色固體狀之標題化合物(1.1 g，55%)。

MS: 511 ES⁺ (C₃₀H₂₆N₂O₆)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 3.73 (s, 3H); 3.74 (s, 3H); 4.78 (s, 2H); 5.01 (s, 2H); 5.10 (s, 2H); 6.89 (m, 4H); 7.16 (s, 1H); 7.32 (m, 4H); 7.89 (m, 4H); 8.01 (s, 1H)。

中間物 **65**：(4,5-雙(4-甲氧基苯甲氧基)吡啶-2-基)甲胺



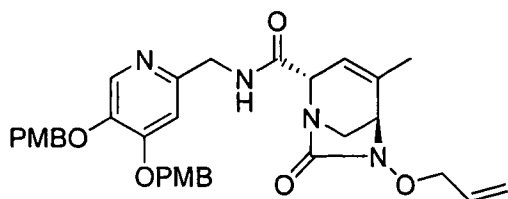
在室溫下，向2-((4,5-雙(4-甲氧基苯甲氧基)吡啶-2-基)甲基)異吲哚啉-1,3-二酮(中間物 **64**，1.1 g，2.15 mmol)於氯仿(20 mL)及甲醇(10

mL)中之溶液中添加水合肼(0.328 mL, 4.31 mmol)。在室溫下攪拌反應物隔夜。再添加1當量水合肼。4小時後，過濾反應混合物以移除固體。濃縮濾液，產生橙色油狀物。將該油狀物溶解於甲醇中，及添加乙醚以迅速出現更多固體。重複此舉直至無2,3-二氫酞嗪-1,4-二酮副產物剩餘為止。獲得呈橙色泡沫狀之標題化合物(0.82 g, 100%)。

MS: 381 ES⁺ (C₂₂H₂₄N₂O₄)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 3.66 (s, 2H); 3.74 (s, 3H); 3.76 (s, 3H); 5.03 (s, 2H); 5.11 (s, 2H); 6.92 (m, 4H); 7.20 (s, 1H); 7.35 (m, 4H); 8.05 (s, 1H)。

中間物 66: (2S,5R)-6-(烯丙氧基)-N-((4,5-雙(4-甲氧基苯甲氧基)吡啶-2-基)甲基)-4-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-2-甲醯胺

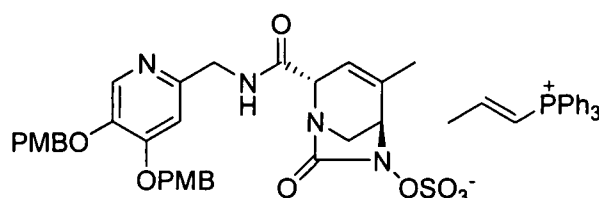


在室溫下，向(R)-6-(烯丙氧基)-4-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酸(中間物 32, 0.469 g, 1.97 mmol)於DMF(10 mL)中之溶液中添加(4,5-雙(4-甲氧基苯甲氧基)吡啶-2-基)甲胺(中間物 65, 0.824 g, 2.17 mmol)、六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲錄(1.497 g, 3.94 mmol)及N,N-二異丙基乙基胺(1.372 mL, 7.87 mmol)。30分鐘後，用乙酸乙酯稀釋反應混合物且用飽和碳酸氫鈉、鹽水及1/1鹽水/水洗滌兩次。經硫酸鎂乾燥有機物，過濾且濃縮。矽膠層析(0%-50%乙酸乙酯/己烷)產生呈淡粉色泡沫狀之標題化合物(0.427 g, 36%)。

MS: 601 ES⁺ (C₃₃H₃₆N₄O₇)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.80 (m, 3H); 3.20 (m, 2H); 3.74 (s, 3H); 3.76 (s, 3H); 3.80 (m, 1H); 4.28 (m, 3H); 4.38 (m, 2H); 5.05 (s, 2H); 5.08 (s, 2H); 5.26 (m, 2H); 5.49 (m, 1H); 5.95 (m, 1H); 6.93 (m, 4H); 7.03 (s, 1H); 7.35 (m, 4H); 8.09 (s, 1H); 8.53 (m, 1H)。

中間物67：(E)-三苯基(丙-1-烯基)鏷(2S,5R)-2-((4,5-雙(4-甲氧基-苯甲氧基)吡啶-2-基)甲基胺甲醯基)-4-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸鹽

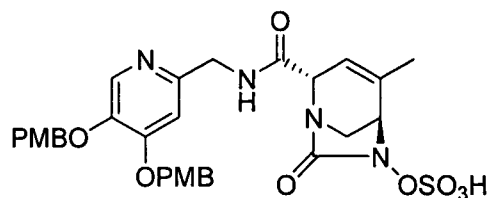


在室溫下，向(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-N-((4,5-雙(4-甲氧基苯甲氧基)吡啶-2-基)甲基)-4-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-2-甲醯胺(中間物66，0.427 g，0.71 mmol)及乙酸(0.081 mL，1.42 mmol)(經硫酸鈉乾燥)於DCM(10 mL)中之溶液中添加肆(三苯基鏷)鈹(0)(0.821 g，0.71 mmol)。在室溫下攪拌溶液1小時。向反應混合物中添加吡啶(10.00 mL)及三氧化硫-吡啶複合物(0.679 g，4.27 mmol)。在室溫下攪拌懸浮液隔夜。將懸浮液蒸發至乾且隨後再懸浮於DCM中。經由0.45 μ nalgene過濾器濾出固體。經由0.45 μ nalgene過濾器，將濾液濃縮且裝載於24 g RediSep二氧化矽管柱上。矽膠層析(0%-100%丙酮/DCM)產生呈黃色泡沫狀之標題化合物(0.393 g，59%)。

MS: 639 ES⁻, 303 ES⁺ (C₃₀H₃₂N₄O₁₀S, C₂₁H₂₀P)

中間物68：(2S,5R)-2-((4,5-雙(4-甲氧基苯甲氧基)吡啶-2-基)甲基胺甲醯基)-4-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸氫鈉

鹽



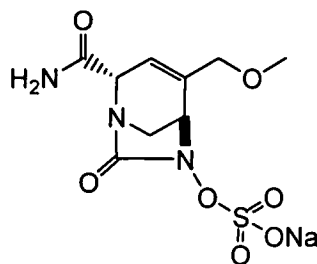
Dowex (R) 50WX8-100離子交換樹脂(35 g)藉由於2N氫氧化鈉(80 mL)中攪拌3小時而經調節。隨後，將樹脂裝入玻璃管柱(2×12吋)中且用水洗滌直至pH值為7。接著，將其用(1/1)丙酮/水(約500 mL)洗滌，隨後用水(約500 mL)洗滌。將(E)-三苯基(丙-1-烯基)磷(2S,5R)-2-((4,5-雙(4-甲氧基苯甲氧基)吡啶-2-基)甲基胺甲醯基)-4-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸鹽(中間物67，0.393 g，0.42 mmol)溶解於丙酮(約2 mL)中且用水(約4 mL)稀釋。將此黃色溶液裝載於樹脂上且用水溶離。凍乾後獲得呈灰白色固體狀之標題化合物(124 mg，45%)。

MS: 641 ES⁺ (C₃₀H₃₂N₄O₁₀S)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.79 (m, 3H); 3.23 (m, 2H); 3.75 (m, 6H); 3.98 (m, 1H); 4.27 (m, 3H); 5.07 (m, 4H); 5.47 (m, 1H); 6.93 (m, 4H); 7.03 (s, 1H); 7.34 (m, 4H); 8.10 (s, 1H)。

實例9

(2S,5R)-2-胺甲醯基-4-(甲氧基甲基)-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸氫鈉鹽

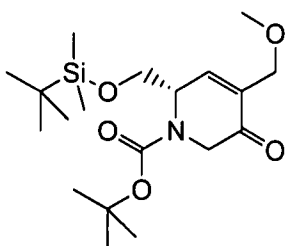


Dowex (R) 50WX8-100離子交換樹脂(10 g)藉由於2N氫氧化鈉(30 mL)中攪拌3小時而經調節。接著將樹脂裝入濾筒中且用水洗滌直至pH值為7。接著，將其用(1/1)丙酮/水(約100 mL)洗滌，隨後用水(約100 mL)洗滌。將(E)-三苯基(丙-1-烯基)磷(2S,5R)-2-胺甲鹽基-4-(甲氧基甲基)-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸鹽(中間物76，131 mg，mmol)溶解於水(約1 mL)及最小量乙腈中。將此黃色溶液裝載於樹脂上且用水澈底洗滌。凍乾後獲得呈灰白色固體狀之標題化合物(38 mg，50%)。

MS: 308 ES⁺ (C₉H₁₂N₃NaO₇S)

¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ: 3.43 (d, 1H); 3.53 (s, 3H); 3.59 (m, 1H); 3.80 (m, 1H); 4.24 (q, 2H); 4.45 (m, 1H); 6.11 (m, 1H)。

中間物69：(S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-4-(甲氧基甲基)-5-側氧基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯



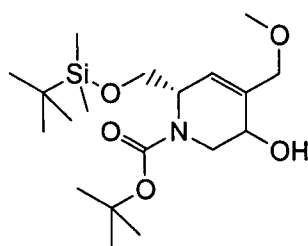
向(S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-4-(羥甲基)-5-側氧基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(17.37 g，46.75 mmol)於DCM(480 mL)中之攪拌溶液中添加N1,N1,N8,N8-四甲基萘-1,8-二胺

(60.1 g, 280.51 mmol)。接著，將其冷卻至0℃且添加四氟硼酸三甲基氧鎢(20.74 g, 140.25 mmol)。接著，在室溫下將其攪拌6小時。接著，在減壓下將其濃縮。接著，將殘餘物溶解於100 mL Et₂O中且過濾，用400 mL Et₂O洗滌。接著用10%檸檬酸、NaHCO₃水溶液、鹽水洗滌有機層，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮，產生呈油狀之所需產物(16.73 g, 93%)。

MS: 386 ES⁺ (C₁₉H₃₅NO₅Si)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.01 (s, 6H); 0.81 (s, 9H); 1.42 (s, 9H); 3.28 (s, 3H); 3.91 (m, 5H); 4.33 (d, 1H); 4.78 (m, 1H); 7.01 (s, 1H)。

中間物70：(2S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-5-羥基-4-(甲氧基甲基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯



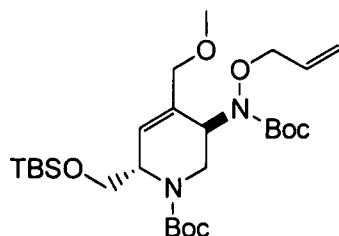
將(S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-4-(甲氧基甲基)-5-側氧基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物69，粗物質，16.73 g, 43.39 mmol)溶解於MeOH(100 mL)中，冷卻至0℃且添加CeCl₃(10.69 g, 43.39 mmol)，得到溶液。接著緩慢添加呈固體狀之NaBH₄(1.642 g, 43.39 mmol)，且自0℃至室溫攪拌混合物30分鐘。移除揮發性溶劑。將白色固體再溶解於200 mL EtOAc中且用飽和NaHCO₃、鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱(0-100% EA/Hex)純化殘餘物，產生呈無色油狀之標題化合物(13.78 g,

82%)。

MS: 410 ES⁺ (C₁₉H₃₇NO₅Si + Na⁺)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.04 (s, 6H); 0.89 (s, 9H); 1.46 (s, 9H); 3.10 (m, 1H); 3.36 (s, 3H); 3.68 (m, 1H); 3.72 (m, 1H); 4.11 (m, 2H); 4.24 (m, 2H); 4.39 (m, 1H); 5.75 (m, 1H)。

中間物71：(2S,5R)-5-(烯丙氧基(第三丁氧羰基)胺基)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-4-(甲氧基甲基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯



在0℃下，向(2S,5S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-5-羥基-4-(甲氧基甲基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物70，13.78 g，35.55 mmol)於DCM(200 mL)中之攪拌溶液中添加吡啶(14.38 mL，177.77 mmol)及N,N-二甲基吡啶-4-胺(217 mg，1.78 mmol)。接著添加甲磺酸酐(9.29 g，53.33 mmol)。接著，將混合物自0℃至室溫攪拌2小時。將其用DCM(200 mL)稀釋且用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮，得到呈淺黃色油狀之(2S,5S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-4-(甲氧基甲基)-5-(甲基磺醯基氧基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(粗物質，16.9 g)。將其直接用於下一步驟。

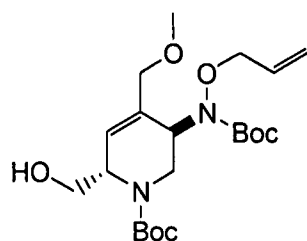
在室溫下，向烯丙氧基胺基甲酸第三丁基酯(7.39 g，42.66 mmol)於DMF(150 mL)中之攪拌溶液中添加2-甲基丙-2-醇鉀(42.66 mL，42.66 mmol)，且得到紫色溶液。在室溫下30分鐘後，冷卻混合

物至0℃且添加含(2S,5S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-4-(甲氧基甲基)-5-(甲基磺醯基氧基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(粗物質, 16.55 g, 35.55 mmol)之50.0 mL DMF。接著使混合物升溫至室溫, 維持1小時。接著, 將其用乙酸乙酯(200 mL)稀釋且用飽和NaHCO₃水溶液、鹽水洗滌, 經MgSO₄乾燥, 過濾且濃縮, 得到含有一些起始物質之殘餘物。於矽膠管柱上純化粗物質, 產生無色油狀物(19.3 g)。¹H NMR仍顯示混合物(具有羥胺起始物質)。直接將其用於TBS去保護。

MS: 565 ES⁺ (C₂₇H₅₀N₂O₇Si + Na⁺)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.04 (s, 6H); 0.89 (s, 9H); 1.47 (s, 9H); 1.52 (s, 9H); 3.14 (m, 1H); 3.31 (s, 3H); 3.72 (m, 3H); 4.15 (m, 3H); 4.44 (m, 3H); 5.28 (m, 2H); 5.97 (m, 2H)。

中間物72: (2S,5R)-5-(烯丙氧基(第三丁氧羰基)胺基)-2-(羥甲基)-4-(甲氧基甲基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯

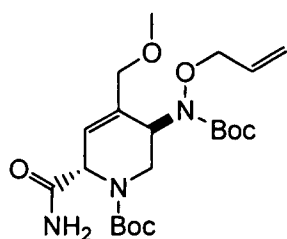


在0℃下, 向(2S,5R)-5-(烯丙氧基(第三丁氧羰基)胺基)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-4-(甲氧基甲基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物71, 35.55 mmol)於THF(100 mL)中之攪拌溶液中添加TBAF(39.11 mL, 39.11 mmol)。在0℃下1小時後, 接著將其濃縮得到殘餘物, 藉由矽膠管柱(0-100% EA/Hex)純化殘餘物, 得到呈無色油狀之所需產物(8.82 g, 經3個步驟之57.9%)。

MS: 451 ES⁺ (C₂₁H₃₆N₂O₇ + Na⁺)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.47 (s, 9H); 1.52 (s, 9H); 3.14 (dd, 1H); 3.34 (s, 3H); 3.71 (m, 3H); 3.98 (d, 1H), 4.18 (m, 2H); 4.40 (m, 2H); 4.67 (m, 1H); 5.20 (m, 2H); 5.79 (m, 1H); 5.97 (s, 1H)。

中間物73：(2S,5R)-5-(烯丙氧基(第三丁氧羰基)胺基)-2-胺甲醯基-4-(甲氧基甲基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯



氧化儲備溶液：在室溫下，將約480 mg濃HNO₃及約160 mg Na₂Cr₂O₇·2H₂O溶解於32 mL H₂O中。

在0℃下，向(2S,5R)-5-(烯丙氧基(第三丁氧羰基)胺基)-2-(羥甲基)-4-(甲氧基甲基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物72，8.82 g，20.58 mmol)於100 mL MeCN中之攪拌溶液中添加過碘酸鈉(19.37 g，90.56 mmol)。接著添加12 mL氧化儲備溶液。接著在室溫下攪拌懸浮液2天。再添加16 mL上述儲備溶液且再攪拌2天。用150 mL乙酸乙酯、50 mL 1M pH 7緩衝液及50 mL 2M NaHSO₃稀釋混合物。用20 mL乙酸乙酯萃取水溶液。接著用鹽水洗滌乙酸乙酯層。藉由LCMS檢查水層且發現含有所需甲酸。接著，用50 mL乙酸乙酯萃取水層且用鹽水洗滌。經MgSO₄乾燥所合併之有機層，過濾且濃縮，產生黃色乾膜(粗物質7.11 g，78%)，其未進一步純化即可直接使用。

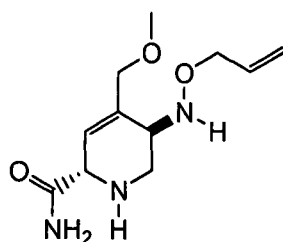
在室溫下，向(2S,5R)-5-(烯丙氧基(第三丁氧羰基)胺基)-1-(第三丁氧羰基)-4-(甲氧基甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲酸(粗物質，7.11 g，

16.07 mmol)、氯化銨(1.719 g, 32.14 mmol)、HATU(12.22 g, 32.14 mmol)於DMF(50.0 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA(8.31 g, 64.27 mmol)。在室溫下攪拌1小時後，添加100 mL EtOAc。用水、鹽水洗滌有機層。藉由矽膠管柱(0-100% Hex/EA)純化殘餘物，產生呈灰白色固體狀之所需產物(3.07 g, 43.3%)。

MS: 442 ES⁺ (C₂₁H₃₅N₃O₇)

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ: 1.47 (s, 9H); 1.52 (s, 9H); 3.17 (d, 1H); 3.34 (s, 3H); 4.04 (m, 1H); 4.12 (m, 4H); 4.44 (m, 2H); 5.21 (m, 2H); 5.77 (m, 1H); 6.22 (s, 1H)。

中間物 74：(2S,5R)-5-(烯丙氧基胺基)-4-(甲氧基甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲醯胺

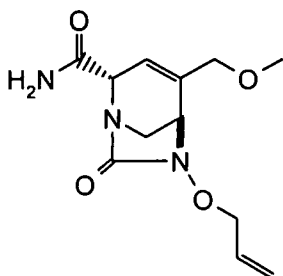


將(2S,5R)-5-(烯丙氧基(第三丁氧羰基)胺基)-2-胺甲醯基-4-(甲氧基甲基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物 73, 3.07 g, 6.95 mmol)溶解於20 mL DCM中。接著，在0℃下逐滴添加5.36 mL TFA。在室溫下攪拌混合物3小時。真空移除溶劑且與5 mL MeOH一起共蒸發兩次。將殘餘物溶解於MeOH(10 mL)中且添加氫氧化銨(30%於水中)直至其為鹼性。在室溫下旋轉蒸發混合物且冷凍乾燥殘餘物隔夜，得到固體。將其溶解於DCM中且於矽膠上用0-100% MeOH/DCM溶離純化，得到灰白色固體(1.12 g, 66.8%)。

MS: 242 ES⁺ (C₁₁H₁₉N₃O₃)

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ : 3.31 (s, 3H); 3.55 (m, 3H); 4.05 (m, 4H); 4.58 (m, 1H); 5.20 (m, 2H); 5.96 (m, 2H)。

中間物75：(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-4-(甲氧基甲基)-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-2-甲醯胺

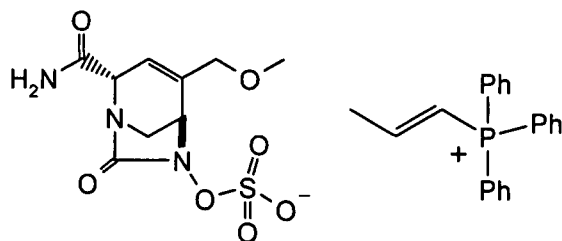


向(2S,5R)-5-(烯丙氧基胺基)-4-(甲氧基甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲醯胺(中間物74, 1.12 g, 4.64 mmol)於乙腈(100 mL)中之攪拌溶液中添加N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(4.04 mL, 3.00 g, 23.21 mmol), 接著在0°C下, 經由注射泵緩慢添加含三光氣(551 mg, 1.86 mmol)之20 mL乙腈歷時4 h。將其自0°C至室溫攪拌隔夜。濃縮溶液得到殘餘物, 接著將殘餘物溶解於50 mL EtOAc中且用鹽水洗滌, 經 MgSO_4 乾燥, 過濾且濃縮。於矽膠管柱上用0-100%乙酸乙酯/己烷溶離純化殘餘物, 得到黃色油狀物(420 mg, 34%)。

MS: 268 ES+ ($\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$)

^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ : 3.03 (d, 1H); 3.28 (s, 3H); 3.40 (m, 2H); 3.95 (m, 3H); 4.38 (m, 2H); 5.30 (m, 2H); 5.98 (m, 2H); 6.83 (bs, 2H)。

中間物76：(E)-三苯基(丙-1-烯基)鎘(2S,5R)-2-胺甲醯基-4-(甲氧基甲基)-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基鹽酸鹽

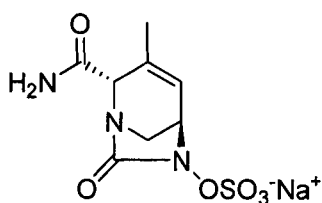


在室溫下，向(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-4-(甲氧基甲基)-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-2-甲醯胺(中間物75，120 mg，0.45 mmol)及乙酸(0.051 mL，0.90 mmol)(經硫酸鈉乾燥)於DCM(4.0 mL)中之溶液中添加肆(三苯基磷)鈰(0)(519 mg，0.45 mmol)。在室溫下攪拌溶液1小時。向反應混合物中添加吡啶(2.0 mL)及三氧化硫-吡啶複合物(429 mg，2.69 mmol)。在室溫下攪拌懸浮液隔夜。將懸浮液蒸發至乾且隨後再懸浮於DCM中。經由0.45 μ nalgene過濾器濾出固體。經由0.45 μ nalgene過濾器，將濾液濃縮且裝載於24 g RediSep矽膠管柱上。矽膠層析(0%-100%丙酮/DCM)產生呈黃色泡沫狀之標題化合物(0.131 g，48%)。

MS: 304 ES⁺ (C₃₀H₃₂N₃O₇PS, C₂₁H₂₀P)

實例10

(2S,5R)-2-胺甲醯基-3-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸鈉



Dowex (R) 50WX8-100離子交換樹脂(25 g，0.33 mmol)藉由於2N氫氧化鈉(61 mL，0.33 mmol)中攪拌3小時而經調節。接著將樹脂裝

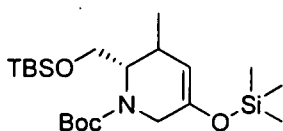
入濾筒中且用水洗滌直至pH值為7。接著將其用(1/1)丙酮/水洗滌，隨後用水洗滌。將(E)-三苯基(丙-1-烯基)磷(2S,5R)-2-胺甲醯基-3-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸鹽(中間物87, 68 mg, 0.12mmol)溶解於水中。逐滴添加丙酮直至全部溶解為止。將此黃色溶液裝載於樹脂上且用水徹底洗滌。合併含有所需產物之溶離份且凍乾，產生白色固體(25 mg, 79%)。

旋光度：(0.1 g/dL, MeOH) = -287。

MS: 276 ES- ($C_8H_{10}N_3O_6SNa$)

^1H NMR (300 MHz, 氧化氬) δ : 1.76 (dd, $J=1.41, 0.85$ Hz, 3 H) 3.40 - 3.49 (m, 1 H) 3.50 - 3.58 (m, 1 H) 4.27 (dd, $J=5.09, 2.45$ Hz, 1 H) 4.44 (s, 1 H) 6.23 - 6.31 (m, 1 H)。

中間物 77：(6S)-6-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-5-甲基-3-(三甲基矽烷氧基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯

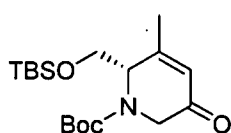


經20分鐘逐滴添加含甲基鋰之 Et_2O (73.2 mL, 117.12 mmol)至碘化亞銅(I)(11.15 g, 58.56 mmol)於 Et_2O (160 mL)中之懸浮液中，且在 $0^\circ C$ 下在氮氣下攪拌。45分鐘後，逐滴添加含(S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-5-側氧基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(10 g, 29.28 mmol)之 Et_2O (20 mL)且繼續攪拌45分鐘。添加含TMS-Cl之THF(58.6 mL, 58.56 mmol)，隨後添加三乙胺(8.16 mL, 58.56 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物2小時，用乙酸乙酯稀釋，用冰冷的飽和 $NaHCO_3$ (3 $\times$)及鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈粗物質黃色油狀之所需產物(約12.58 g, 29.27 mmol)。

MS: 330 ES⁺ (C₂₁H₄₃NO₄Si₂)

¹H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ : 0.05 - 0.08 (m, 6 H) 0.21 (br. s., 9 H) 0.89 (br. s., 9 H) 1.04 (d, *J*=6.40 Hz, 2 H) 1.48 (s, 9 H) 2.34 (br. s., 1 H) 3.42 (br. s., 2 H) 3.54 (dd, *J*=7.44, 3.67 Hz, 1 H) 3.91 - 4.04 (m, 1 H) 4.07 - 4.20 (m, 1 H) 4.87 (br. s., 1 H)。

中間物78：(S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-3-甲基-5-側氧基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯

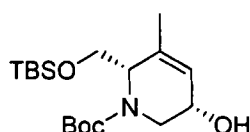


含粗物質(6S)-6-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-5-甲基-3-(三甲基矽烷氧基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物77, 12.58 g, 29.27 mmol)之 8 mL ACN與Pd(OAc)₂(6.57 g, 29.27 mmol)一起在室溫下攪拌2天。混合物用160 mL EtOAc稀釋，經由矽藻土過濾，真空濃縮且經受急驟層析(220 g, 0-30% EA/Hex)，獲得呈米色固體狀之所需產物(6.07 g, 58.3%)(經兩個步驟)。

MS: 256 ES⁺ (C₁₈H₃₃NO₄Si)

¹H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ -0.02 - 0.07 (m, 6 H) 0.80 - 0.91 (m, 9 H) 1.49 (s, 9 H) 2.04 (d, *J*=1.13 Hz, 3 H) 3.69 - 4.06 (m, 3H) 4.32 - 4.73 (m, 2 H) 6.08 (s, 1 H)

中間物79：(2S,5S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-5-羥基-3-甲基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯

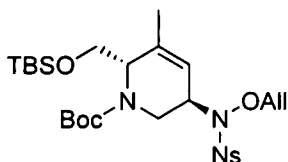


在0℃下，向七水合氯化銻(III)(6.36 g, 17.07 mmol)及(S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-3-甲基-5-側氧基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物78, 6.07 g, 17.07 mmol)於MeOH(100 mL)中之攪拌溶液中添加呈固體狀之硼氫化鈉(0.646 g, 17.07 mmol)。在環境溫度下攪拌混合物1小時。濃縮混合物且用NH₄Cl(水溶液)、H₂O稀釋且用乙醚萃取。分離乙醚層且用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮，得到呈黃色油狀之所需產物(5.48 g, 90%)。

MS: 258 ES⁺ (C₁₈H₃₅NO₄Si)

¹H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ : 0.06 (s, 6 H) 0.78 - 0.94 (m, 9 H) 1.38 - 1.50 (m, 9 H) 1.56 (br. s., 1 H) 1.78 (s, 3 H) 2.90 - 3.39 (m, 1 H) 3.67 - 4.28 (m, 5 H) 5.80 (br. s., 1 H)。

中間物 80：(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-3-甲基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯

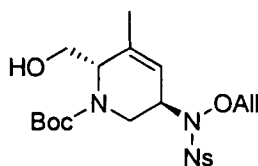


於冰浴中冷卻(2S,5S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-5-羥基-3-甲基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物79, 5.48 g, 15.33 mmol)、N-(烯丙氧基)-2-硝基苯磺醯胺(7.92 g, 30.65 mmol)及三苯基膦(12.06 g, 45.98 mmol)於甲苯(20 mL)中之攪拌懸浮液，且向其中逐滴添加(E)-二氮烯-1,2-二甲酸二異丙酯(8.91 ml, 45.98 mmol)。使反應物升溫至室溫且在室溫下繼續攪拌2小時。蒸發反應混合物且將粗產物裝載於矽膠上，經由急驟層析(750 g, 0-50%)純

化，獲得呈黃色油狀之所需產物(7.05 g，77%)。

MS: 598 ES⁺ (C₂₇H₄₃N₃O₈SSi)

中間物 **81**：(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-(羥甲基)-3-甲基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯

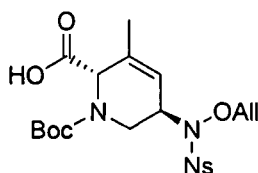


用氮氣填充含(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-3-甲基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物 **80**，7.05 g，11.79 mmol)之 THF(100 mL)且於冰浴中冷卻。將含氟化四丁銨之 THF(14.15 mL，14.15 mmol)添加至溶液中且在室溫下攪拌。蒸發反應混合物且將粗產物裝載於二氧化矽上並經由急驟層析(30-100%EA/己烷，40 g管柱)純化，獲得呈淺黃色泡沫狀之所需產物(4.52 g，79%)。

MS: 484 ES⁺ (C₂₁H₂₉N₃O₈S)

¹H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ : 1.43 (br. s., 9 H) 1.80 (br. s., 3 H) 3.35 (br. s., 1 H) 3.73 (d, *J*=6.22 Hz, 1 H) 3.88 (br. s., 1 H) 4.35 (br. s., 5 H) 5.15 - 5.29 (m, 2 H) 5.45 (s, 1 H) 5.77 (br. s., 1 H) 7.61 (d, *J*=7.35 Hz, 1 H) 7.76 (dd, *J*=12.62, 7.54 Hz, 2 H) 8.13 (d, *J*=7.72 Hz, 1 H)

中間物 **82**：(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-1-(第三丁氧羰基)-3-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲酸



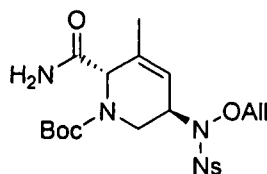
在室溫下，向過碘酸(4.10 g, 17.99 mmol)於濕潤乙腈(25 mL)(0.75體積%之水)中之溶液中添加氧化鉻(VI)(0.490 g, 4.90 mmol)。攪拌混合物直至實現完全溶解為止。

在0℃下，向(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-(羥甲基)-3-甲基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物81, 4.52 g, 9.35 mmol)於濕潤乙腈(25 mL)(0.75體積%)中之溶液中逐滴添加先前形成的過碘酸/氧化鉻溶液。在室溫下攪拌反應物隔夜。反應混合物用CHCl₃稀釋且用濃檸檬酸/水洗滌且隨後用鹽水(2×)洗滌。經硫酸鎂乾燥有機物，過濾且濃縮，獲得呈米色泡沫狀之所需產物(3.98 g, 86%)。

MS: 498 ES⁺ (C₂₁H₂₇N₃O₉S)

¹H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ: 1.43 (s, 9 H) 1.88 (br. s., 3 H) 3.43 (d, *J*=15.07 Hz, 1 H) 4.09 - 4.51 (m, 5 H) 4.60 - 4.92 (m, 1 H) 5.14 - 5.28 (m, 2 H) 5.46 (br. s., 1 H) 5.74 (br. s., 1 H) 7.63 (d, *J*=6.03 Hz, 1 H) 7.69 - 7.85 (m, 2 H) 8.12 (d, *J*=7.72 Hz, 1 H)

中間物83：(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-胺甲醯基-3-甲基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯



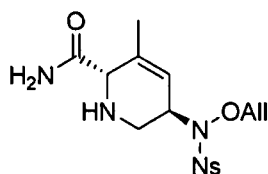
在室溫下，向(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-1-(第三丁氧羰基)-3-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲酸(中間物82, 3.98 g, 8.00 mmol)於DMF(20 mL)中之溶液中添加氫鹽酸鹽(0.856 g, 16.00 mmol)、六氟磷酸2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲

基異錄(V)(4.56 g, 12.00 mmol)及N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(5.57 mL, 32.00 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。用乙酸乙酯稀釋反應混合物且用飽和碳酸氫鈉洗滌並用1:1鹽水:水洗滌三次。經硫酸鎂乾燥有機物，過濾且濃縮。使用矽膠層析(220 g, 10%-80%乙酸乙酯/己烷)純化粗產物，產生呈黃色泡沫狀之所需產物(2.79 g, 70.2%)。

MS: 497 ES⁺ (C₂₁H₂₈N₄O₈S)

¹H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ : 1.40 - 1.48 (m, 9 H) 1.81 (s, 3 H) 3.34 (d, *J*=12.43 Hz, 1 H) 4.19 - 4.53 (m, 4 H) 4.84 (br. s., 1 H) 5.14 - 5.38 (m, 3 H) 5.52 (br. s., 1 H) 5.74 (br. s., 1 H) 6.45 (br. s., 1 H) 7.58 - 7.64 (m, 1 H) 7.76 (dtd, *J*=14.01, 7.69, 7.69, 6.22 Hz, 2 H) 8.11 (d, *J*=7.72 Hz, 1 H)

中間物84：(2*S*,5*R*)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-3-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲醯胺

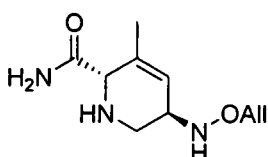


將(2*S*,5*R*)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-胺甲醯基-3-甲基-5,6-二氫吡啶-1(2*H*)-甲酸第三丁基酯(中間物83, 2.785 g, 5.61 mmol)及溴化鋅(II)(2.53 g, 11.22 mmol)添加至DCM(10 mL)中且在室溫下攪拌隔夜。用二氯甲烷稀釋反應混合物且用飽和碳酸氫鈉及鹽水洗滌。經硫酸鎂乾燥有機物，過濾且濃縮，得到呈米色泡沫狀之所需產物(2.015 g, 91%)。

MS: 397 ES⁺ (C₁₆H₂₀N₄O₆S)

^1H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ : 1.97 (s, 3 H) 2.96 (br. s., 2 H) 3.77 (br. s., 1 H) 4.29 (br. s., 1 H) 4.34 - 4.52 (m, 2 H) 5.21 - 5.44 (m, 4 H) 5.55 (br. s., 1 H) 5.75 - 5.94 (m, 1 H) 7.13 (br. s., 1 H) 7.63 (dd, $J=7.82$, 1.41 Hz, 1 H) 7.70 - 7.88 (m, 2 H) 8.15 (dd, $J=7.72$, 1.51 Hz, 1 H)

中間物85: (2S,5R)-5-(烯丙氧基胺基)-3-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲醯胺

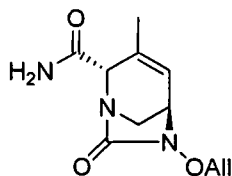


向含 (2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-3-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲醯胺(中間物84, 2.01 g, 5.07 mmol)及碳酸鉀(2.172 g, 15.72 mmol)之乙腈(10 mL)中添加苯硫酚(1.557 mL, 15.21 mmol), 且在室溫下攪拌2小時。在30℃下蒸發溶劑, 在30℃下再溶解於DCM及一點MeOH中, 過濾且裝載於矽膠上。經由急驟層析(220 g管柱, 0-20%MeOH/DCM)純化粗混合物, 在35℃下濃縮溶離份且在高真空下乾燥, 獲得呈灰白色固體狀之所需產物(0.759 g, 70.9%)。

MS: 212 ES+ ($\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$)

^1H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ : 1.94 (s, 3 H) 2.93 - 3.09 (m, 2 H) 3.40 (br. s., 1 H) 3.78 (s, 1 H) 4.17 - 4.23 (m, 2 H) 5.19 - 5.25 (m, 1 H) 5.25 - 5.33 (m, 1 H) 5.37 (br. s., 1 H) 5.53 (br. s., 1 H) 5.94 (ddt, $J=17.00$, 10.60, 5.98, 5.98 Hz, 1 H) 7.14 (br. s., 1 H)

中間物86: (2S,5R)-6-(烯丙氧基)-3-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-2-甲醯胺

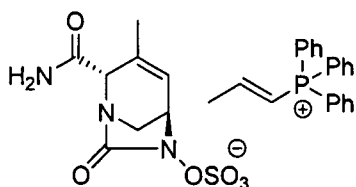


在冰鹽浴中將(2S,5R)-5-(烯丙氧基胺基)-3-甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲醯胺(中間物**85**，0.758 g，3.59 mmol)及N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(2.507 mL，14.35 mmol)於乙腈(350 mL)中之溶液冷卻至0℃以下，且以0.1 mL/min之速率添加碳酸雙(三氯甲基)酯(0.426 g，1.44 mmol)於ACN(15 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。在30℃下蒸發溶劑，且將粗混合物再溶解於EtOAc中。粗物質有機溶液用飽和NaHCO₃、鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且過濾。蒸發有機物且在30℃下將粗產物裝載於矽膠上，且經由急驟層析(80 g，0-100% EtOAc/己烷)純化，獲得呈淺黃色油狀之所需產物(0.700 g，82%)。

MS: 238 ES⁺ (C₁₁H₁₅N₃O₃)

¹H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ : 1.92 (d, *J*=0.75 Hz, 3 H) 3.12 - 3.20 (m, 1 H) 3.26 - 3.34 (m, 1 H) 3.82 (dd, *J*=4.99, 2.73 Hz, 1 H) 4.30 (s, 1 H) 4.34 - 4.50 (m, 2 H) 5.28 - 5.41 (m, 2 H) 5.44 (br. s., 1 H) 5.94 - 6.09 (m, 1 H) 6.09 - 6.15 (m, 1 H) 6.68 (br. s., 1 H)

中間物**87**：(E)-三苯基(丙-1-烯基)鎂(2S,5R)-2-胺甲醯基-3-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基鹽酸鹽



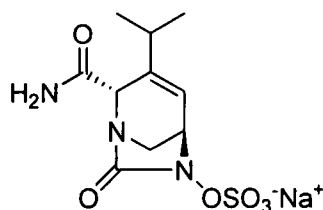
在室溫下，向(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-3-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-2-甲醯胺(中間物**86**，200 mg，0.84 mmol)及乙酸

(0.097 mL, 1.69 mmol)(經硫酸鈉乾燥)於CH₂Cl₂(7 mL)中之溶液中添加Pd(Ph₃P)₄(450 mg, 0.39 mmol)。在室溫下攪拌溶液45分鐘。向此反應混合物中添加吡啶(7.00 mL)及三氧化硫吡啶複合物(496 mg, 3.12 mmol)，且在N₂下在室溫下繼續攪拌隔夜。在39°C下將懸浮液蒸發至乾且隨後再懸浮於DCM中。經由0.45 μ nalgene過濾器濾出固體。將濾液裝載於管柱上。矽膠層析(80 g管柱, 0%-100%丙酮/DCM)產生呈灰白色泡沫狀之所需產物(68.0 mg, 13.92%)。

MS: 276 ES⁻ (C₂₉H₃₀N₃O₆PS)

實例11

(2S,5R)-2-胺甲醯基-3-異丙基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸鈉

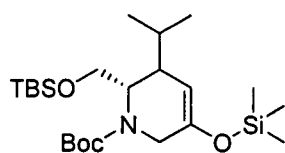


使用(E)-三苯基(丙-1-烯基)磷(2S,5R)-2-胺甲醯基-3-異丙基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸鹽(中間物98, 9 mg, 0.12 mmol)，以與實例10中所述類似的方式製得呈白色固體狀之(2S,5R)-2-胺甲醯基-3-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸氫鹽(4.02 mg, 89%)。

MS: 304 ES⁻ (C₁₀H₁₄N₃O₆SNa)

¹H NMR (600 MHz, 氧化氫) δ: 0.95 (d, *J*=7.15 Hz, 3 H) 1.01 (d, *J*=6.78 Hz, 3 H) 2.13 (spt, *J*=6.78 Hz, 1 H) 3.38 (dd, *J*=11.29, 2.26 Hz, 1 H) 3.54 (d, *J*=11.29 Hz, 1 H) 4.27 (dd, *J*=5.27, 2.64 Hz, 1 H) 4.49 (s, 1 H) 6.26 (d, *J*=5.27 Hz, 1 H)

中間物88：(6S)-6-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-5-異丙基-3-(三甲基矽烷氧基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯

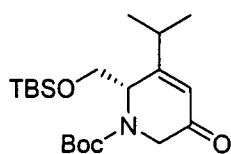


使用(S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-5-側氧基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物50，5 g，14.64 mmol)作為起始物質，以與中間物77中所述類似的方式製得呈黃色油狀之(2S,5R)-2-胺甲醯基-3-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸氫鹽(理論上6.7 g)。

MS: 330 ES+ (C₂₃H₄₇NO₄Si₂)

¹H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ: 0.05 - 0.08 (m, 6 H) 0.21 (br. s., 9 H) 0.89 (br. s., 9 H) 1.04 (d, *J*=6.40 Hz, 2 H) 1.48 (s, 9 H) 2.34 (br. s., 1 H) 3.42 (br. s., 2 H) 3.54 (dd, *J*=7.44, 3.67 Hz, 1 H) 3.91 - 4.04 (m, 1 H) 4.07 - 4.20 (m, 1 H) 4.87 (br. s., 1 H)

中間物89：(S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-3-異丙基-5-側氧基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯



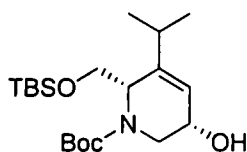
使用(6S)-6-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-5-異丙基-3-(三甲基矽烷氧基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物88，理論上6.7 g，14.64 mmol)，如中間物78中所述製得呈黃色油狀之(S)-2-((第

三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-3-異丙基-5-側氧基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(804 mg, 14.32%)(經兩步)。

MS: 384 ES⁺ (C₂₀H₃₇NO₄Si)

¹H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ : 0.01 (d, *J*=3.96 Hz, 6 H) 0.84 (s, 9 H) 1.14 - 1.23 (m, 6 H) 1.49 (s, 9 H) 2.35 - 2.50 (m, 1 H) 3.77 - 3.94 (m, 2H) 3.96 - 4.05 (m, 1 H) 4.32 - 4.85 (m, 2 H) 6.05 - 6.14 (m, 1 H)

中間物90：(2S,5S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-5-羥基-3-異丙基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯



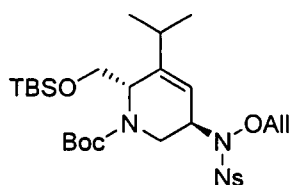
使用(S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)-甲基)-3-異丙基-5-側氧基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物89, 804 mg, 2.10 mmol)及N-(烯丙氧基)-2-硝基苯磺醯胺(0.979 g, 3.79 mmol)作為起始物質, 以與中間物79所述類似的方式製得呈無色油狀之(2S,5S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-5-羥基-3-異丙基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(0.732 g, 91%)。

MS: 286 ES⁺ (C₂₀H₃₉NO₄Si)

¹H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ : 0.06 (d, *J*=1.51 Hz, 6 H) 0.89 (s, 9 H) 1.09 (dd, *J*=10.55, 6.78 Hz, 6 H) 1.48 (s, 9 H) 2.13 - 2.26 (m, 1 H) 2.86 (br. s., 1 H) 3.36 - 3.52 (m, 1 H) 3.60 - 3.78 (m, 2 H) 3.82 - 4.42 (m, 3 H) 5.73 - 5.91 (m, 1 H)

中間物91：(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-3-異丙基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸

第三丁基酯

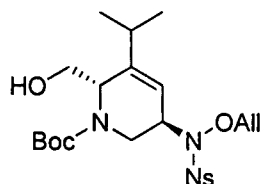


使用(2S,5S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-5-羥基-3-異丙基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物90, 0.731 g, 1.90 mmol)作為起始物質, 如中間物80中所述製得呈淺黃色油狀之 (2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-3-異丙基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(0.928 g, 78%)。

MS: 626 ES⁺ (C₂₉H₄₇N₃O₈SSi)

¹H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ : 0.01 (s, 6 H) 0.86 (s, 9 H) 0.95 - 1.09 (m, 6 H) 1.42 (br. s., 9 H) 2.14 - 2.37 (m, 1 H) 3.50 (dd, $J=14.60$, 4.43 Hz, 1 H) 3.64 - 3.89 (m, 2 H) 4.21 - 4.61 (m, 5 H) 5.12 - 5.53 (m, 3 H) 5.66 - 5.88 (m, 1 H) 7.61 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 7.68 - 7.83 (m, 2H) 8.13 (d, $J=8.10$ Hz, 1 H)

中間物92: (2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-(羥甲基)-3-異丙基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯

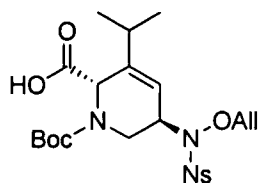


使用(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-((第三丁基

二甲基矽烷氧基)甲基)-3-異丙基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物91, 0.928 g, 1.48 mmol)作為起始物質, 以與中間物81中所述類似的方式製得呈黃色油狀之(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-(羥甲基)-3-異丙基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(660 mg, 87%)。

MS: 512 ES⁺ (C₂₃H₃₃N₃O₈S)

中間物93: (2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-1-(第三丁氧羰基)-3-異丙基-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲酸

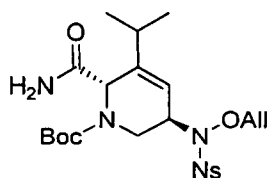


使用(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-(羥甲基)-3-異丙基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物92, 660 mg, 1.29 mmol)作為起始物質, 以與中間物82中所述類似的方式製得呈黃色油狀之((2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-1-(第三丁氧羰基)-3-異丙基-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲酸(0.595 g, 87.76%)。

MS: 526 ES⁺ (C₂₃H₃₁N₃O₉S)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*⁶) δ : 0.62 - 1.02 (m, 6 H) 1.36 (br. s, 9 H) 2.78 - 3.26 (m, 1 H) 3.34 - 3.62 (m, 1 H) 3.65 - 4.10 (m, 1 H) 4.10 - 4.45 (m, 3 H) 4.46 - 4.84 (m, 1 H) 5.01 - 5.64 (m, 3 H) 5.64 - 5.99 (m, 1 H) 7.87 - 8.14 (m, 4 H) 13.03 (br. s, 1 H)

中間物94: (2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-胺甲醯基-3-異丙基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯

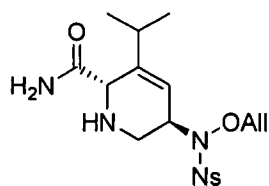


使用(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-1-(第三丁氧羰基)-3-異丙基-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲酸(中間物93, 0.595 g, 1.13 mmol)作為起始物質, 以與中間物83中所述類似的方式製得呈淺黃色油狀之(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-胺甲醯基-3-異丙基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(0.260 g, 43.7%)。

● **MS:** 525 ES⁺ (C₂₃H₃₂N₄O₈S)

¹H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ : 1.02 (d, *J*=6.97 Hz, 6 H) 1.44 (br. s., 9 H) 2.24 (s, 1 H) 3.29 - 3.40 (m, 1 H) 4.18 - 4.50 (m, 4 H) 5.02 (br. s., 1 H) 5.15 - 5.28 (m, 3 H) 5.73 (s, 2 H) 6.44 (s, 1 H) 7.60 - 7.64 (m, 1 H) 7.76 (dq, *J*=14.76, 7.54, 7.54, 7.54, 1.60 Hz, 2 H) 8.11 (dd, *J*=7.91, 1.32 Hz, 1 H)

中間物95: (2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-3-異丙基-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲醯胺



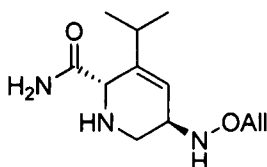
● 使用(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-胺甲醯基-3-異丙基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物94, 260 mg, 0.5 mmol)作為起始物質, 以與中間物84中所述類似的方式製得呈米色固體狀之(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-3-異丙基-

1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲醯胺(160 mg, 86%)。

MS: 425 ES⁺ (C₁₈H₂₄N₄O₆S)

¹H NMR (300 MHz, 氘仿-*d*) δ : 1.01 - 1.12 (m, 6 H) 2.64 - 2.77 (m, 1 H) 2.82 - 3.06 (m, 2 H) 3.93 (s, 1 H) 4.33 (br. s., 1 H) 4.35 - 4.55 (m, 2 H) 5.21 - 5.31 (m, 3 H) 5.59 (br. s., 1 H) 5.76 - 5.93 (m, 1 H) 7.04 (br. s., 1 H) 7.62 (dd, $J=7.54, 1.51$ Hz, 1 H) 7.71 - 7.85 (m, 2 H) 8.14(dd, $J=7.82, 1.41$ Hz, 1 H)

中間物 96：(2*S*,5*R*)-5-(烯丙氧基胺基)-3-異丙基-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲醯胺



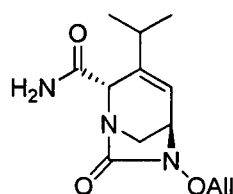
使用(2*S*,5*R*)-5-(*N*-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-3-異丙基-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲醯胺(中間物 95, 160 mg, 0.38 mmol)作為起始物質, 以與中間物 85 中所述類似的方式製得呈灰白色固體狀之(2*S*,5*R*)-5-(烯丙氧基胺基)-3-異丙基-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲醯胺(55.0 mg, 61.0%)。

MS: 340 ES⁺ (C₁₂H₂₁N₃O₂)

¹H NMR (300 MHz, 氘仿-*d*) δ : 1.05 (d, $J=6.97$ Hz, 3 H) 1.11 (d, $J=6.78$ Hz, 3 H) 2.54 - 2.68 (m, 1 H) 2.94 - 3.11 (m, 2 H) 3.45 (br. s, 1 H) 3.95 (br. s., 1 H) 4.20 (d, $J=5.84$ Hz, 2 H) 5.22 (d, $J=10.36$ Hz, 1 H) 5.29 (dd, $J=17.14, 1.51$ Hz, 1 H) 5.38 (br. s., 1 H) 5.58 (d, $J=3.58$ Hz, 1H) 5.87 - 6.02 (m, 1 H) 7.00 (br. s., 1 H)

中間物 97：(2*S*,5*R*)-6-(烯丙氧基)-3-異丙基-7-側氧基-1,6-二氮二

環[3.2.1]辛-3-烯-2-甲醯胺

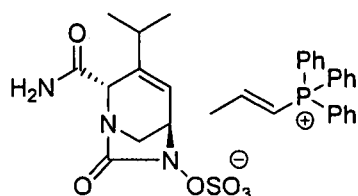


使用(2S,5R)-5-(烯丙氧基胺基)-3-異丙基-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲醯胺(中間物96, 0.54 mg, 0.23 mmol)作為起始物質, 以與中間物86中所述類似的方式製得呈淺黃色油狀之(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-3-異丙基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-2-甲醯胺(0.46 mg, 77%)。

MS: 266 ES⁺ (C₁₃H₁₉N₃O₃)

¹H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ: 1.02 (d, *J*=6.78 Hz, 3 H) 1.10 (d, *J*=6.78 Hz, 3 H) 2.60 (quin, *J*=6.69 Hz, 1 H) 3.14 - 3.22 (m, 1 H) 3.24 - 3.32 (m, 1 H) 3.86 (dd, *J*=5.27, 2.83 Hz, 1 H) 4.33 - 4.50 (m, 3 H) 5.26 - 5.52 (m, 3 H) 5.94 - 6.15 (m, 2 H) 6.63 (br. s., 1 H)

中間物98: (E)-三苯基(丙-1-烯基)鎂(2S,5R)-2-胺甲醯基-3-異丙基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸鹽



使用(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-3-異丙基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-2-甲醯胺(中間物97, 45 mg, 0.17 mmol)作為起始物質, 以與中間物87中所述類似的方式製得呈無色油狀之(E)-三苯基(丙-1-烯基)鎂(2S,5R)-2-胺甲醯基-3-異丙基-7-側氧基-1,6-二氮二環

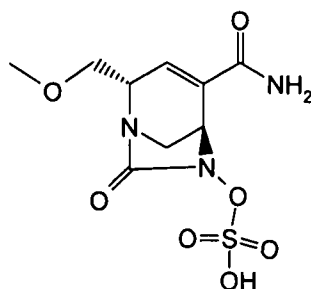
[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸鹽(9.00 mg , 8.73%)。

MS: 304 ES- ($C_{31}H_{34}N_3O_6PS$)

實例12

(2S,5R)-4-胺甲醯基-2-(甲氧基甲基)-7-側氧基-1,6-二氮二環

[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸氫鈉鹽

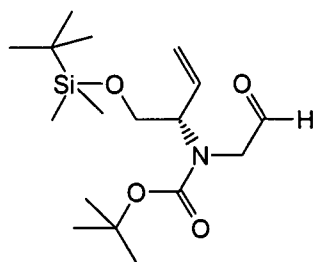


製備 (2S,5R)-6-羥基-2-(甲氧基甲基)-7-側氧基-1,6-二氮二環
[3.2.1]辛-3-烯-4-甲醯胺(中間物116, 21 mg, 0.09 mmol)於吡啶(2 mL)
中之攪拌溶液且置放在氮氣氛圍下。向其中添加三氧化硫-吡啶複合
物(6當量, 88 mg, 0.55 mmol)。在環境溫度下攪拌此混合物隔夜；接
著在減壓下濃縮混合物且將殘餘物溶解於少量水中。Dowex管柱製備
如下：Dowex (R) 50WX8-160離子交換樹脂(16 g)藉由於2N氫氧化鈉
(34 mL)中攪拌3小時而經調節。接著將樹脂裝入濾筒中且用水洗滌直
至pH 7為止。接著將其用(1/1)丙酮/水洗滌，隨後再用水洗滌。將粗
產物水溶液施加於此管柱頂部；用水溶離所需產物。合併含有所需產
物之溶離份且凍乾。用甲醇濕磨所得物質且濃縮濾液並再次冷凍乾
燥。獲得呈白色固體狀之所需產物(19 mg, 62%)。

MS: 308 ES+ ($C_9H_{13}N_3O_7S$)

^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ : 3.37 - 3.50 (m, 4 H) 3.51 - 3.63 (m, 2 H)
3.72 - 3.88 (m, 3 H) 4.26 (ddd, $J=7.79, 4.67, 3.21$ Hz, 1 H) 4.77 (d,
 $J=1.51$ Hz, 1 H) 6.61 (d, $J=2.83$ Hz, 1 H)

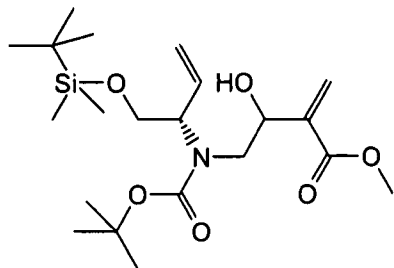
中間物99：(S)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丁-3-烯-2-基(2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁基酯



製備(S)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丁-3-烯-2-基(2-(甲氧基(甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁基酯(中間物5，28.36 g，70.44 mmol)於二氯甲烷(247 mL)中之攪拌溶液，於乾冰/丙酮浴中冷卻且置放在氮氣下。向其中添加二異丁基氫化鋁(1.0 M於二氯甲烷中)(106 mL，105.66 mmol)；使混合物維持在該溫度下約2.5小時。藉由TLC(於DCM中之25%乙酸乙酯)監測反應。在起始物質完全轉化後，用甲醇淬滅反應物。用二氯甲烷(約400 mL)稀釋所得混合物且用羅謝爾鹽(Rochelle's salt)之10%水溶液(w/w)洗滌。分離有機層且用二氯甲烷(約250 mL)反萃取水層。合併兩個有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。使用正相層析(330 g管柱，45分鐘，5-45%乙酸乙酯/己烷)分離所需產物。藉由正相層析(0-20%丙酮/己烷，120 g管柱)再次純化所得產物，產生16.1 g黃色油狀物(66%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.03 (s, 6 H) 0.84 (s, 9 H) 1.30 - 1.46 (m, 9 H) 3.65 - 3.91 (m, 4 H) 4.43 - 4.73 (m, 1 H) 5.17 (dt, $J=8.12$, 1.61 Hz, 1 H) 5.21 (dd, $J=1.70$, 0.76 Hz, 1 H) 5.69 - 5.87 (m, 1 H) 9.38 - 9.50 (m, 1 H)

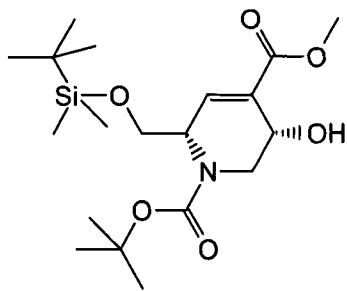
中間物100：4-(第三丁氧羰基((S)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丁-3-烯-2-基)胺基)-3-羥基-2-亞甲基丁酸甲酯



在氮氣下，在環境溫度下，向(S)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丁-3-烯-2-基(2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁基酯(中間物99，16.1 g，46.8 mmol)、丙烯酸甲酯(6.3 mL，70 mmol)及甲醇(約2 mL)之攪拌溶液中添加呈固體狀之吡啶(2.1 g，19 mmol)。接著攪拌混合物1天；藉由TLC(15%乙酸乙酯於己烷中)之分析指示起始物質轉化不完全。每24小時再添加0.8當量吡啶；每兩天再添加0.75當量丙烯酸甲酯及1 mL甲醇。在總共6天後，用水稀釋反應物且用乙酸乙酯萃取。TLC指示僅一次使用約250 mL乙酸乙酯之萃取必須使得所有粗產物進入有機層，接著用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。正相層析(5-30%乙酸乙酯/己烷，220 g管柱，35分鐘)產生呈非對映異構體混合物形式之所需化合物(16 g，80%，淺色油狀物)，根據質子NMR分析存在約10 mol%之起始醛。繼續採用此狀態之物質。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0.03 (s, 6 H) 0.85 (s, 9 H) 1.37 (s, 9 H) 3.19 - 3.47 (m, 2 H) 3.68 (s, 3 H) 3.73 - 3.92 (m, 2 H) 3.95 - 4.19 (m, 1 H) 4.47 - 4.61 (m, 1 H) 5.03 - 5.25 (m, 3 H) 5.78 - 5.95 (m, 2 H) 6.16 (br. s, 1 H)

中間物101：(2S,5S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-5-羥基-5,6-二氫吡啶-1,4(2H)-二甲酸1-第三丁基4-甲基酯

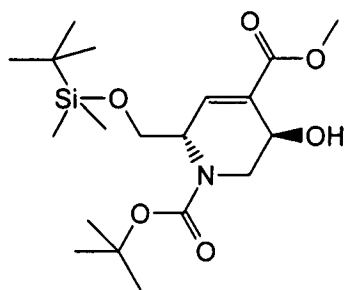


在環境溫度下，使用氬氣使加熱乾燥之燒瓶中4-(第三丁氧羰基((S)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丁-3-烯-2-基)胺基)-3-羥基-2-亞甲基丁酸甲酯(中間物100，16 g，37 mmol)於甲苯(約300 mL)中之攪拌溶液澈底脫氣且將其置放在氮氣氛圍下。向其中添加第2代荷維達-格拉布催化劑(460 mg，0.74 mmol)。3.5小時後藉由LCMS及TLC(15%乙酸乙酯於己烷中)分析混合物指示起始物質極高得轉化成兩種主要產物。在足夠矽膠存在下真空濃縮反應混合物，在達到乾燥後得到易流動粉末。使用正相層析(0-100%乙酸乙酯/己烷，330 g管柱，45分鐘)分離兩種化合物；上方展示之非對映異構體(6.4 g，43%，深色油狀物)首先溶離。

MS: 402 ES⁺ (C₁₉H₃₅NO₆Si)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 0.01 (s, 6 H) 0.83 (s, 9 H) 1.41 (s, 9 H) 2.81 - 3.10 (m, 1 H) 3.68 - 3.78 (m, 5 H) 3.93 - 4.15 (m, 1 H) 4.34 (br. s., 1 H) 4.42 - 4.64 (m, 1 H) 4.99 (d, *J*=5.48 Hz, 1 H) 6.94 (d, *J*=6.80 Hz, 1 H)

中間物102：(2S,5R)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-5-羥基-5,6-二氫吡啶-1,4(2H)-二甲酸1-第三丁基4-甲基酯

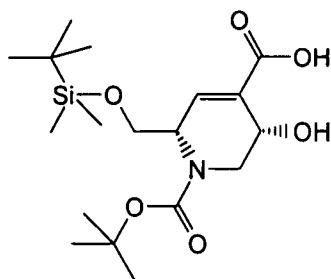


此產物(6.6 g, 44%, 深色油狀物)在與中間物**101**相同的反應中製備，且在彼程序所述之層析純化中第二個溶離。

MS: 402 ES⁺ (C₁₉H₃₅NO₆Si)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 0.04 (s, 6 H) 0.86 (s, 9 H) 1.40 (s, 9 H) 2.80 (br. s., 1 H) 3.68 (s, 3 H) 3.76 (d, *J*=5.67 Hz, 2 H) 4.03 (m, *J*=7.20 Hz, 1 H) 4.20 - 4.33 (m, 1 H) 4.42 (br. s., 1 H) 5.24 (d, *J*=5.85 Hz, 1 H) 6.64 (br. d, *J*=1.00 Hz, 1 H)

中間物**103**：(3*S*,6*S*)-1-(第三丁氧羰基)-6-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-3-羥基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-甲酸



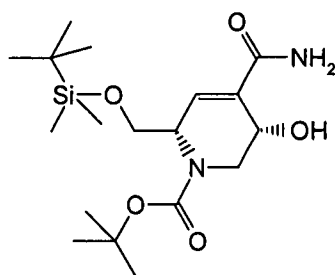
在環境條件下製備(2*S*,5*S*)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-5-羥基-5,6-二氫吡啶-1,4(2*H*)-二甲酸1-第三丁基4-甲基酯(中間物**101**，5.9 g, 15 mmol)於THF(55 mL)及水(18 mL)中之攪拌溶液。向其中添加呈固體狀之氫氧化鋰(700 mg, 29 mmol)。在氮氣氛圍下，在環境溫度下攪拌混合物。固體物質在幾分鐘內溶解。在30分鐘藉由TLC(25%乙酸乙酯/己烷)分析混合物指示起始物質完全消耗。在攪拌

時添加約20 mL 1N HCl水溶液至混合物中。使用10%檸檬酸水溶液使pH值達到4-5範圍。用約60 mL水稀釋混合物且用乙酸乙酯萃取兩次。合併有機萃取物，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。藉由質子NMR及LCMS表徵作為所需產物之深棕色膠狀殘餘物(5.5 g, 96%, 深色油狀物)，且未經進一步純化即可繼續使用。

MS: 386 ES⁻ (C₁₈H₃₃NO₆Si)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 0.04 (s, 6 H) 0.86 (s, 9 H) 1.40 (s, 9 H) 2.82 (br. s., 1 H) 3.30 (br. s., 2 H) 3.75 (d, *J*=6.04 Hz, 2 H) 3.96 - 4.11 (m, 1 H) 4.25 (t, *J*=7.55 Hz, 1 H) 4.41 (br. s., 1 H) 6.65 (d, *J*=3.59 Hz, 1 H)

中間物104: (2S,5S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-4-胺甲醯基-5-羥基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯



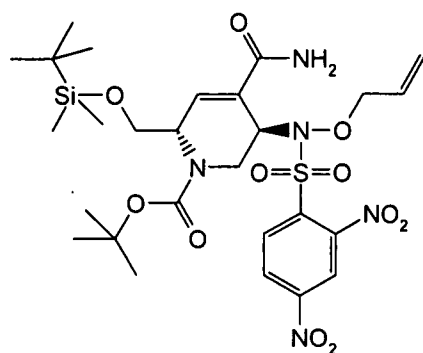
在環境條件下製備(3S,6S)-1-(第三丁氧羰基)-6-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-3-羥基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-甲酸(中間物103, 5.5 g, 14 mmol)及N,N-二異丙基乙基胺(7.4 mL, 42 mmol)於DMF(約50 mL)中之攪拌溶液。向其中添加六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲錄(8.0 g, 21 mmol)。用氬氣淨化反應容器一分鐘，且在氮氣下在環境溫度下攪拌深色澄清混合物5分鐘。接著向混合物中添加氯化銨(1.5 g, 22 mmol)。在氮氣下，在環境溫度下攪拌混合物隔夜。在早晨，藉由LCMS分析指示起始物質之消耗且出現具有較長

滯留時間及所需質量之一種主要產物。使用乙醚之水性處理使粗產物與水溶性物質分離。合併有機相，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且真空濃縮。正相層析(1-6%甲醇/二氯甲烷，220 g，約50分鐘)產生所需產物(2.4 g，44%，棕褐色固體)。

MS: 387 ES⁺ (C₁₈H₃₄N₂O₅Si)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 0.04 (s, 6 H) 0.86 (s, 9 H) 1.40 (s, 9 H) 2.74 (br. s., 1 H) 3.72 (d, *J*=5.48 Hz, 2 H) 4.09 (br. s., 1 H) 4.18 - 4.32 (m, 1 H) 4.40 (br. s., 1 H) 5.59 (d, *J*=5.48 Hz, 1 H) 6.54 (d, *J*=3.02 Hz, 1 H) 7.15 (br. s., 1 H) 7.36 (br. s., 1 H)

中間物105：(2*S*,5*R*)-5-(*N*-(烯丙氧基)-2,4-二硝基苯基磺醯胺基)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-4-胺甲醯基-5,6-二氫吡啶-1(2*H*)-甲酸第三丁基酯



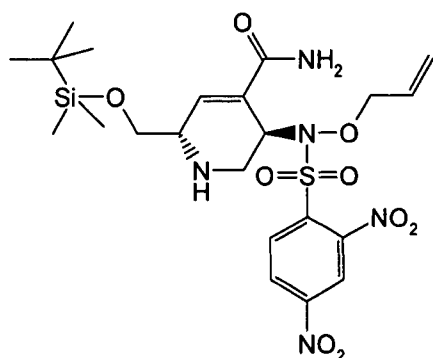
製備(2*S*,5*S*)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-4-胺甲醯基-5-羥基-5,6-二氫吡啶-1(2*H*)-甲酸第三丁基酯(中間物104，1.4 g，3.6 mmol)於甲苯(35 mL)中之溶液，且在氮氣下在環境溫度下攪拌。向其中添加三苯基膦(1.1 g，4.3 mmol)及*N*-(烯丙氧基)-2,4-二硝基苯磺醯胺(1.1 g，3.6 mmol)。在此等物質溶解後，再攪拌混合物十分鐘。接著，藉由注射器向混合物中添加偶氮二甲酸二異丙酯(840 μ l，4.3 mmol)。在混合物頂部上吹氬氣且接著將混合物置放在氮氣下並攪拌

隔夜。在早晨藉由LCMS以及藉由TLC(5%甲醇/二氯甲烷)分析指示起始醇之消耗。將反應混合物吸附於矽膠上且正相層析(15-75%乙酸乙酯/己烷，220 g管柱)產生所需產物(橙色固體；約100%產率)。

MS: 673 ES⁺ (C₂₇H₄₁N₅O₁₁SSi)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 0.02 (s, 6 H) 0.84 (s, 9 H) 1.29 - 1.49 (m, 9 H) 3.62 - 3.78 (m, 2 H) 4.00 (s, 1 H) 4.15 - 4.87 (m, 4 H) 5.16 - 5.36 (m, 2 H) 5.67 - 5.90 (m, 1 H) 6.76 - 6.88 (m, 1 H) 6.99 - 7.80 (m, 2 H) 8.24 - 8.38 (m, 1 H) 8.62 (ddd, *J*=8.64, 6.18, 2.36 Hz, 1 H) 9.04 (d, *J*=2.27 Hz, 1 H)

中間物106：(3R,6S)-3-(N-(烯丙氧基)-2,4-二硝基苯基磺醯胺基)-6-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-甲醯胺



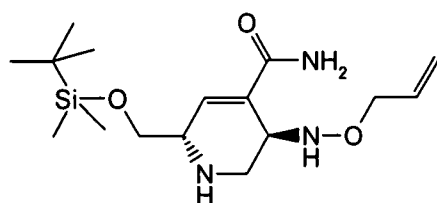
在環境條件下製備(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2,4-二硝基苯基磺醯胺基)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-4-胺甲醯基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物105，1.8 g，2.6 mmol)於二氯甲烷(約25 mL)中之攪拌溶液；在溶液上方吹氬氣30秒，且接著在環境溫度下攪拌溶液。向其中添加溴化鋅(4.1 g，18 mmol)。將混合物攪拌隔夜。在早晨，將固體膠狀黃色物質塗佈於燒瓶底部，且藉由LCMS分析指示轉化不完全。添加少量THF(約2 mL)。接著經25秒，混合物變均勻。接著經幾小時之分析指示反應速率增加，而副產物形成很少或

不增加。在此期間再分數份添加溴化鋅(另外5 g)。若溴化鋅添加後沈澱，則再添加少量THF。到當天結束時，起始物質之消耗仍不完全，而且較高。將反應物小心轉移至碳酸氫鈉飽和溶液中。觀察到大量氣體逸出。使用乙酸乙酯萃取粗產物直至TLC(5%甲醇/二氯甲烷)指示水溶液中不殘留UV活性物質為止。合併有機萃取物，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物溶解於二氯甲烷中進行正相層析(0-4%甲醇/二氯甲烷，經35分鐘，80 g管柱)，產生所需化合物(1.1 g，72%，淺黃色固體)。

MS: 573 ES+ ($C_{22}H_{33}N_5O_9SSi$)

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : -0.01 - 0.10 (m, 6 H) 0.78 - 0.91 (m, 9 H) 2.85 (br. s., 2 H) 3.38 - 3.66 (m, 3 H) 4.31 - 4.49 (m, 2 H) 4.60 (br. s., 1 H) 5.17 - 5.39 (m, 3 H) 5.78 - 5.97 (m, 1 H) 6.73 - 6.91 (m, 2 H) 7.36 (br. s., 1 H) 8.32 (d, $J=8.69$ Hz, 1 H) 8.62 (dd, $J=8.88, 2.27$ Hz, 1 H) 9.01 (d, $J=2.27$ Hz, 1 H)

中間物107：(3R,6S)-3-(烯丙氧基氨基)-6-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-甲醯胺



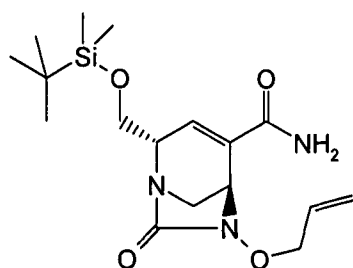
在氬氣層下，在環境溫度下，向(3R,6S)-3-(N-(烯丙氧基)-2,4-二硝基苯基-磺醯胺基)-6-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-甲醯胺(中間物106，1.1 g，1.9 mmol)及碳酸鉍(3.1 g，9.5 mmol)於THF(約45 mL)中之紅褐色攪拌懸浮液中添加苯硫酚(聚合物結合試劑，1.55 mmol/g)(4.5 g，7.0 mmol)。在環境溫度下攪拌此混

合物隔夜。在早晨，藉由LCMS分析指示起始物質完全消耗，藉由TLC(5%甲醇/二氯甲烷)分析亦如此指示。過濾混合物且用THF沖洗過濾物質，直至二氧化矽板上無對UV或I₂染色起反應的物質剩餘為止。濃縮所得橘紅色溶液且再溶解於二氯甲烷中。正相層析(0-6%甲醇/二氯甲烷，80 g，25分鐘)產生所需化合物(510 mg，80%，橙棕色固體)。

MS: 343 ES⁺ (C₁₆H₃₁N₃O₃Si)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 0.04 (s, 6 H) 0.87 (s, 9 H) 2.39 (br. s., 1 H) 2.74 (dd, *J*=12.84, 3.40 Hz, 1 H) 2.94 (dd, *J*=12.84, 3.40 Hz, 1 H) 3.31 - 3.37 (m, 1 H) 3.49 - 3.57 (m, 2 H) 3.57 - 3.66 (m, 1 H) 4.11 (dt, *J*=5.62, 1.16 Hz, 2 H) 5.13 (ddt, *J*=10.50, 2.10, 1.16, 1.16 Hz, 1 H) 5.22 (dq, *J*=17.37, 1.70 Hz, 1 H) 5.92 (ddt, *J*=17.37, 10.39, 5.67, 5.67 Hz, 1 H) 6.41 (d, *J*=8.50 Hz, 1 H) 6.68 (dd, *J*=3.21, 0.57 Hz, 1 H) 6.98 (br. s., 1 H) 7.36 (br. s., 1 H)

中間物108：(2*S*,5*R*)-6-(烯丙氧基)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-4-甲醯胺



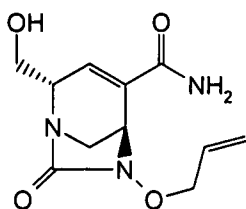
製備(3*R*,6*S*)-3-(烯丙氧基胺基)-6-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-甲醯胺(中間物107，505 mg，1.48 mmol)及N,N-二異丙基乙基胺(1.03 mL，5.91 mmol)於乙腈(150 mL)中之攪拌溶液。在其上方吹氬氣一分鐘。接著，將溶液置放在氬氣氛圍下且於

冰浴中冷卻15分鐘。使用經設定傳遞0.1 mL/min之注射泵，經由注射器向其中添加三光氣(180 mg, 0.59 mmol)於乙腈(10 mL)中之溶液。在添加期間，溫度保持在0°C或接近0°C。在添加全部三光氣後，在0°C下再攪拌橙色溶液30分鐘。接著移除冰浴且在環境溫度下再攪拌混合物30分鐘。在此時藉由LCMS分析指示轉化為所需產物。真空濃縮反應混合物且將殘餘物溶解於二氯甲烷中。使用正相層析(15-65% 乙酸乙酯/二氯甲烷，40 g管柱，25分鐘)分離所需產物(454 mg, 84%，白色固體)。

MS: 349 ES+ (C₁₇H₂₉N₃O₄Si)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 0.06 (s, 6 H) 0.87 (s, 9 H) 3.11 - 3.20 (m, 1 H) 3.25 - 3.35 (m, 1 H) 3.71 - 3.79 (m, 1 H) 3.79 - 3.95 (m, 2 H) 4.34 (dt, *J*=5.90, 1.20 Hz, 2 H) 4.51 (d, *J*=2.83 Hz, 1 H) 5.23 (ddt, *J*=10.43, 1.89, 1.01, 1.01 Hz, 1 H) 5.33 (dq, *J*=17.30, 1.60 Hz, 1 H) 5.80 - 6.00 (m, 1 H) 6.49 (dd, *J*=2.83, 0.94 Hz, 1 H) 7.08 (br. s., 1 H) 7.51 (br. s., 1 H)

中間物109：(2*S*,5*R*)-6-(烯丙氧基)-2-(羥甲基)-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-4-甲醯胺



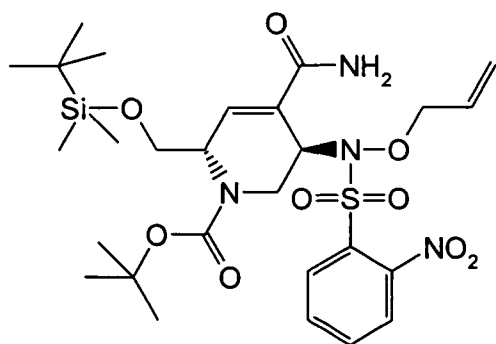
將(2*S*,5*R*)-6-(烯丙氧基)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-4-甲醯胺(中間物108，450 mg, 1.2 mmol)溶解於THF(約7 mL)中；抽空反應容器中之氛圍且回填以氬氣，且於冰浴中攪拌溶液十分鐘。接著，向其中逐滴添加氟化四丁銨

(1 M於THF中)(1.5 mL, 1.5 mmol)。在一小時後，藉由LCMS分析混合物指示起始物質之消耗及一種主要產物之形成。濃縮混合物且溶解於二氯甲烷中。使用正相層析(0-10%甲醇/二氯甲烷，25 g管柱，25分鐘)分離所需產物(284 mg, 92%，白色固體)。

MS: 254 ES⁺ (C₁₁H₁₅N₃O₄)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 3.04 - 3.28 (m, 2 H) 3.54 - 3.80 (m, 3 H) 4.34 (dt, *J*=6.00, 1.16 Hz, 2 H) 4.50 (d, *J*=2.83 Hz, 1 H) 5.01 - 5.10 (m, 1 H) 5.18 - 5.27 (m, 1 H) 5.33 (dq, *J*=17.28, 1.54 Hz, 1 H) 5.78 - 6.02 (m, 1 H) 6.52 (d, *J*=1.70 Hz, 1 H) 7.06 (br. s., 1 H) 7.49 (br. s., 1 H)

中間物 110：(2*S*,5*R*)-5-(*N*-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-4-胺甲醯基-5,6-二氫吡啶-1(2*H*)-甲酸第三丁基酯

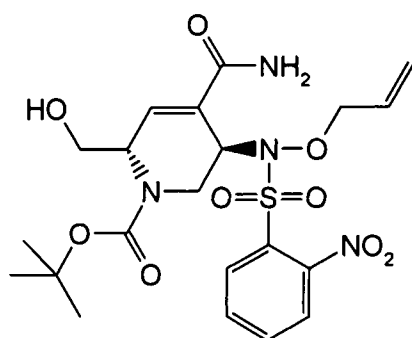


使用由中間物 104 製備中間物 105 之相同程序，但使用 *N*-(烯丙氧基)-2-硝基苯磺醯胺(中間物 9, 2.24 g, 8.69 mmol)作為代替 *N*-(烯丙氧基)-2,4-二硝基苯磺醯胺之試劑，由(2*S*,5*S*)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-4-胺甲醯基-5-羥基-5,6-二氫吡啶-1(2*H*)-甲酸第三丁基酯(中間物 104, 3.36 g, 8.69 mmol)製得該標題化合物(4.0 g, 74%)。

MS: 627 ES⁺ (C₂₇H₄₂N₄O₉SSi)

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.02 (s, 6 H) 0.84 (s, 9 H) 1.36 (br. s., 9 H) 2.84 - 3.22 (m, 1 H) 3.59 - 3.77 (m, 2 H) 4.10 - 4.46 (m, 3 H) 4.64 (br. s., 1 H) 4.82 (d, $J=13.22$ Hz, 1 H) 5.08 - 5.42 (m, 2 H) 5.63 - 5.93 (m, 1 H) 6.72 - 6.83 (m, 1 H) 7.37 (br. s., 1 H) 7.49 - 7.71 (m, 1 H) 7.85 (dt, $J=8.21, 4.01$ Hz, 1 H) 7.97 (br. s., 2 H) 8.00 - 8.11 (m, 1 H)

中間物111：(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-4-胺甲醯基-2-(羥甲基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯

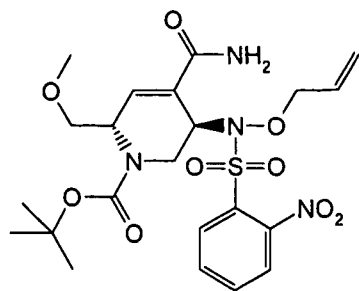


使用由中間物108製備中間物109之相同程序，由(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-4-胺甲醯基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物110，1.2 g，1.80 mmol)製得該標題化合物(617 mg，67%)。

MS: 513 ES+ ($\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$)

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.19 - 1.56 (m, 9 H) 2.86 - 3.20 (m, 1 H) 3.44 - 3.55 (m, 2 H) 3.89 - 4.65 (m, 4 H) 4.82 (d, $J=11.14$ Hz, 1 H) 4.94 - 5.07 (m, 1 H) 5.12 - 5.36 (m, 2 H) 5.57 - 5.92 (m, 1 H) 6.70 - 7.10 (m, 2 H) 7.36 (br. s., 1 H) 7.78 - 7.89 (m, 1 H) 7.96 (d, $J=2.83$ Hz, 2 H) 8.00 - 8.14 (m, 1 H)

中間物112：(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-4-胺甲醯基-2-(甲氧基甲基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯

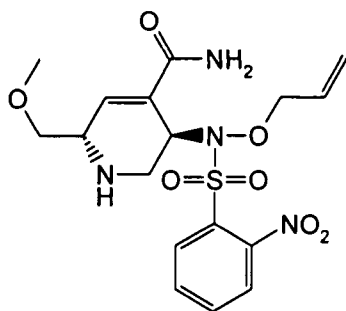


在環境條件下，製備中間物**111**(427 mg, 0.83 mmol)及碘代甲烷(6當量)(311 μ l, 5.00 mmol)於乙腈(約4 mL)中之溶液，且置放在氮氣氛圍下。使氧化銀(1.1當量)(212 mg, 0.92 mmol)懸浮於此混合物中。經由使用鋁箔使混合物避光保存，且攪拌直至藉由TLC(1:1 乙腈:DCM)及LCMS分析指示起始物質完全消耗為止(約3天)。經由0.45 μ 過濾器過濾反應混合物，得到青銅色溶液。將其真空濃縮且再溶解於二氯甲烷中。藉由正相層析(10-50%乙腈/DCM)純化粗混合物，得到呈無色殘餘物狀之所需產物(109 mg, 25%)。為便於表徵，凍乾經分離之物質(白色粉末)。

MS: 527 ES⁺ (C₂₂H₃₀N₄O₉S)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 1.38 (d, *J*=6.99 Hz, 9 H) 2.82 - 3.15 (m, 1 H) 3.26 (s, 3 H) 3.44 (d, *J*=3.02 Hz, 2 H) 3.90 - 4.39 (m, 3 H) 4.46 - 4.94 (m, 2 H) 5.13 - 5.33 (m, 2 H) 5.64 - 5.89 (m, 1 H) 6.71 - 6.84 (m, 1 H) 6.86 - 7.15 (m, 1 H) 7.35 (br. s., 1 H) 7.85 (t, *J*=8.03 Hz, 1 H) 7.90 - 8.15 (m, 3 H)

中間物**113**：(3*R*,6*S*)-3-(*N*-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-6-(甲氧基甲基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-甲醯胺

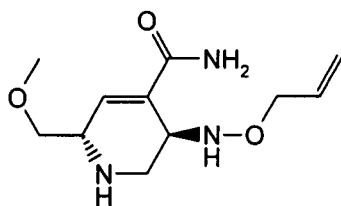


向中間物**112**(729 mg, 1.38 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(2133 μ l, 27.69 mmol)。在添加後，此溶液顏色略微變深。將反應物置放在氮氣氛圍下且攪拌直至LCMS分析指示起始物質消耗為止(約45分鐘)。在此時，真空移除溶劑。將殘餘物溶解於甲苯中且經音波處理，且隨後真空移除甲苯。此舉重複兩次，產生藉由質子NMR顯示高純度之橙色固體。該產物未經進一步純化即可繼續使用。

MS: 427 ES⁺ (C₁₇H₂₂N₄O₇S)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 3.24 - 3.38 (m, 5 H) 3.53 - 3.71 (m, 2 H) 4.28 (m, *J*=11.10, 6.40 Hz, 2 H) 4.34 - 4.44 (m, 1 H) 5.11 (br. s., 1 H) 5.20 - 5.35 (m, 2 H) 5.84 (ddt, *J*=17.14, 10.43, 6.42, 6.42 Hz, 1 H) 6.61 (d, *J*=1.70 Hz, 1 H) 7.28 (br. s., 1 H) 7.65 (br. s., 1 H) 7.88 - 7.99 (m, 1 H) 8.01 - 8.15 (m, 3 H) 8.85 - 9.45 (m, 1 H)

中間物**114**：(3R,6S)-3-(烯丙氧基胺基)-6-(甲氧基甲基)-1,2,3,6-四氫-吡啶-4-甲醯胺



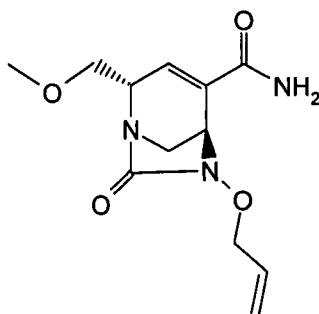
使用由中間物**106**製備中間物**107**之相同程序及分離技術，由

(3R,6S)-3-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-6-(甲氧基甲基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-甲醯胺(中間物113, 734 mg, 1.36 mmol)製備此中間物。該標題化合物為橙色油狀物(173 mg, 53%)。

MS: 242 ES⁺ (C₁₁H₁₉N₃O₃)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2.70 - 2.79 (m, 1 H) 2.70 - 2.78 (m, 1 H) 2.89 - 2.99 (m, 1 H) 2.94 (dd, *J*=12.94, 3.30 Hz, 1 H) 3.22 - 3.53 (m, 4 H) 3.26 (s, 3 H) 3.61 (br. s., 1 H) 4.11 (dt, *J*=5.62, 1.25 Hz, 2 H) 5.09 - 5.29 (m, 2 H) 5.92 (ddt, *J*=17.33, 10.48, 5.74, 5.74 Hz, 1 H) 6.34 - 6.49 (m, 1 H) 6.65 (dd, *J*=3.21, 0.76 Hz, 1 H) 7.00 (br. s., 1 H) 7.39 (br. s., 1 H)

中間物115: (2S,5R)-6-(烯丙氧基)-2-(甲氧基甲基)-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-4-甲醯胺



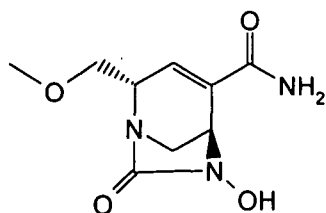
製備(3R,6S)-3-(烯丙氧基胺基)-6-(甲氧基甲基)-1,2,3,6-四氫-吡啶-4-甲醯胺(中間物114, 125 mg, 0.52 mmol)及三乙胺(210 mg, 2.07 mmol)於乙腈(45 mL)中之溶液。在其上方吹氬氣一分鐘。接著, 將溶液置放在氬氣氛圍下且於冰浴中冷卻15分鐘。經由注射泵以0.1 mL/min之速率向其中緩慢添加雙光氣(56 mg, 0.28 mmol)於5 mL乙腈中之溶液。在添加完成後, 在室溫下攪拌反應物隔夜。接著將反應混合物真空濃縮。將殘餘物溶解於二氯甲烷中且經受正相層析(0-7%甲

醇/DCM)，在施加高真空後產生60 mg(43%)淺黃色泡沫。

MS: 268 ES⁺ (C₁₂H₁₇N₃O₄)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 3.27 - 3.42 (m, 5 H) 3.59 - 3.77 (m, 2 H) 4.07 - 4.15 (m, 1 H) 4.36 - 4.55 (m, 3 H) 5.27 - 5.31 (m, 1 H) 5.32 - 5.36 (m, 1 H) 5.38 - 5.70 (m, 2 H) 5.92 - 6.13 (m, 1 H) 6.39 (dd, *J*=3.02, 1.13 Hz, 1 H)

中間物116：(2*S*,5*R*)-6-羥基-2-(甲氧基甲基)-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-4-甲醯胺



製備中間物115(60 mg, 0.22 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之攪拌溶液且置放在氮氣氛圍下。向其中添加乙酸(25.7 μ l, 0.45 mmol)，繼之以肆(三苯基膦)鈀(0)(259 mg, 0.22 mmol)。在氮氣下，在環境溫度下攪拌混合物約60分鐘。如LCMS分析所指示，在起始物質完全消耗後，真空移除溶劑。添加MeCN沈澱棕褐色固體，過濾棕褐色固體且棄去。將濾液吸附於矽藻土上，且使用逆相層析(100%水)分離所需產物(21 mg, 41%，白色固體)，隨後冷凍乾燥。

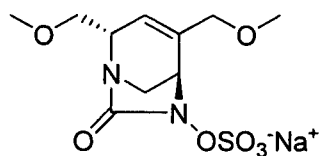
MS: 228 ES⁺ (C₉H₁₃N₃O₄)

¹H NMR (300 MHz, 甲醇-*d*₄) δ : 3.38 (dt, *J*=3.26, 1.68 Hz, 2 H) 3.46 (s, 3 H) 3.68 - 3.83 (m, 2 H) 4.05 (td, *J*=5.76, 3.02 Hz, 1 H) 4.38 - 4.44 (m, 1 H) 6.58 (dd, *J*=2.93, 1.04 Hz, 1 H)

實例13

(2*S*,5*R*)-2,4-雙(甲氧基甲基)-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-

烯-6-基硫酸鈉鹽

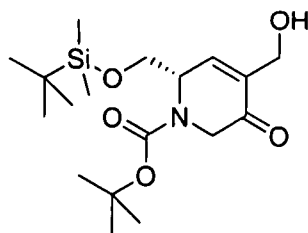


在氬氣下，在室溫下，向中間物 **124** (100 mg, 0.37 mmol) 於 DCM (3 mL) 中之溶液中添加乙酸 (0.043 mL, 0.75 mmol) (經 Na_2SO_4 乾燥) 及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (215 mg, 0.19 mmol)。在室溫下攪拌此黃色溶液 1 小時。TLC 及 LCMS 展示起始物質完全轉化成產物。濃縮反應混合物且在真空下乾燥。接著，將其用 5 mL 含 10% CH_3CN 之水溶液稀釋且裝載於 30 g ISCO gold C18 管柱上，且用 0% CH_3CN 溶離 5 分鐘，隨後經 15 分鐘用 0-50% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 溶離。收集前幾個溶離份且凍乾，得到黃色油狀物 (126 mg)。在室溫下將該油狀物溶解於吡啶 (3 mL) 中。接著添加呈固體狀之 $\text{SO}_3\text{-Pyr}$ (353 mg, 2.22 mmol)。接著在室溫下攪拌混合物隔夜。LCMS 顯示反應完全。將反應溶液濃縮至乾且與 2×5 mL 甲苯一起共沸。接著，將粗物質施加於約 30 g 預處理之 dowex 樹脂 (200 mL 2N NaOH 處理 2 小時，接著填料且用 H_2O 洗滌直至中性 pH)。且使用重力管柱及 H_2O 純化，每 10 mL 收集一次。合併含有所需化合物之溶離份且凍乾得到白色固體，接著藉由 RP-HPLC 純化得到約 20 mg 白色固體。

MS: 309 ES⁺ ($\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$)

^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ : 3.31 (s, 3 H) 3.40 (s, 3 H) 3.44 (s, 2 H) 3.57 - 3.77 (m, 2 H) 3.96 - 4.12 (m, 3 H) 4.24 (s, 1 H) 5.62 (br. s., 1 H)

中間物 **117**: (S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-4-(羥甲基)-5-側氧基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯

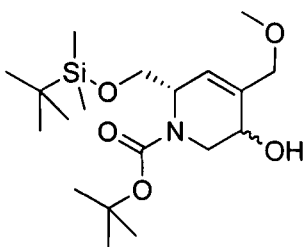


在室溫下，向(S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-5-側氧基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物7，18 g，52.71 mmol)於DCM(900 mL)及MeOH(350 mL)之混合物中之溶液中依次添加甲醛(42.8 mL，527.06 mmol)及三丁基磷(0.692 mL，3.16 mmol)。在室溫下攪拌溶液2-3小時，直至TLC(4:1 Hex/EA)展示反應完全為止。將其減壓濃縮且藉由120 g矽膠管柱(0-50% Hex/EA)純化，得到呈油狀之標題化合物(20.00 g，102%)。

MS: 372 ES⁺ (C₁₈H₃₃NO₅Si)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : -0.13 - 0.08 (m, 6 H) 0.73 - 0.97 (m, 9 H) 1.43 (s, 9 H) 3.87 (m, 3 H) 4.11 (m, 2 H) 4.22 - 4.39 (m, 1 H) 4.69 - 4.86 (m, 1 H) 5.01 (m, 1 H) 6.92 - 7.07 (m, 1 H)。

中間物118：(S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-5-羥基-4-(甲氧基甲基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯

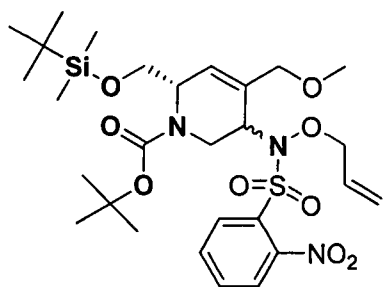


向中間物117(7.3 g，19.65 mmol)於DCM(180 mL)中之攪拌溶液中添加N1,N1,N8,N8-四甲基萘-1,8-二胺(25.3 g，117.89 mmol)。接著將其冷卻至0℃且添加四氟硼酸三甲基氧鎂(8.72 g，58.94 mmol)。接

著，在室溫下攪拌反應物若干小時，直至LCMS顯示起始物質全部消耗為止。接著，在減壓下將其濃縮。接著，將殘餘物溶解於100 mL Et₂O中且過濾，用100 mL Et₂O洗滌。接著，用10%檸檬酸、NaHCO₃水溶液、鹽水洗滌有機層，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。接著，將殘餘物溶解於MeOH(180 mL)中，冷卻至0℃且接著添加氯化銻(III)(7.32 g, 19.65 mmol)，得到澄清溶液。接著，添加呈固體狀之NaBH₄(0.743 g, 19.65 mmol)，且自0℃至室溫攪拌混合物1小時。真空濃縮反應混合物。將白色固體再溶解於200 mL Et₂O中且用10%檸檬酸、NaHCO₃、鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱(20-80% Hex/EA, 80 g)純化殘餘物，得到呈無色油狀之標題化合物(6.20 g, 81%)(2種非對映異構體之約3.8:1混合物)。

MS: 388 ES⁺ (C₁₉H₃₇NO₅Si)

中間物119：(S)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-4-(甲氧基甲基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯

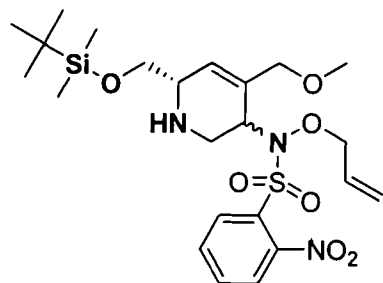


在室溫下，向中間物118(6.2 g, 16.00 mmol)、N-(烯丙氧基)-2-硝基苯磺醯胺(4.34 g, 16.80 mmol)及三苯基膦(5.03 g, 19.20 mmol)於甲苯(140 mL)中之攪拌溶液中添加(E)-二氮烯-1,2-二甲酸二異丙基酯(3.67 g, 17.60 mmol)。在室溫下，經兩天攪拌反應物。接著濃縮混合物，且藉由矽膠管柱(120 g, 0-100% Hex/EA)純化殘餘物，得到

呈油狀之標題化合物(8.80 g, 88%)。

MS: 628 ES⁺ (C₂₈H₄₅N₃O₉SSi)

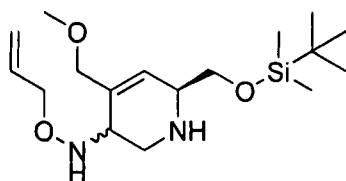
中間物120：(S)-N-(烯丙氧基)-N-(6-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-4-(甲氧基甲基)-1,2,3,6-四氫吡啶-3-基)-2-硝基苯磺醯胺



在室溫下，向中間物119(8.8 g, 14.02 mmol)於DCM(120 mL)中之溶液中添加溴化鋅(9.47 g, 42.05 mmol)。在N₂下，在室溫下攪拌反應混合物隔夜。LCMS顯示反應完成，得到二級胺。將其過濾且用DCM洗滌。用NaHCO₃水溶液、鹽水洗滌DCM層，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮，得到殘餘物，使殘餘物吸附於矽膠上且藉由矽膠管柱(40 g, 20-80% hex/EA)純化，得到呈油狀之標題化合物(5.00 g, 67.6%)。

MS: 528 ES⁺ (C₂₃H₃₇N₃O₇SSi)

中間物121：(S)-O-烯丙基-N-(6-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-4-(甲氧基甲基)-1,2,3,6-四氫吡啶-3-基)脛胺

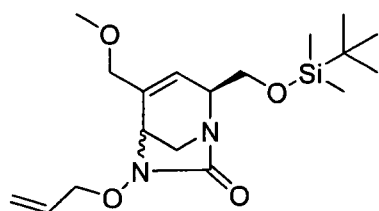


向中間物120(5 g, 9.47 mmol)及K₂CO₃(7.86 g, 56.85 mmol)於乙

腈(100 mL)中之攪拌懸浮液中添加PhSH(3.90 mL, 37.90 mmol)。在室溫下攪拌反應物隔夜。將其過濾且濃縮，接著用DCM稀釋且經由拋棄式過濾器過濾。濃縮濾液且藉由矽膠管柱(0-100% Hex/EA, 80 g ISCO)純化，產生呈油狀之標題化合物(2.04 g, 63%)。

MS: 343 ES⁺ (C₁₇H₃₄N₂O₃Si)

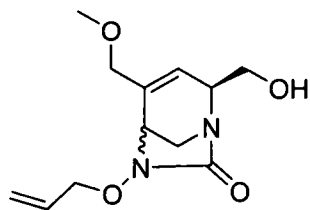
中間物122：(S)-6-(烯丙氧基)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-4-(甲氧基甲基)-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮



在0°C下，經由注射泵(0.1 mL/min)向中間物121(2.04 g, 5.96 mmol)於乙腈(500 mL)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(4.15 mL, 23.82 mmol)中之攪拌溶液中添加三光氣(0.721 g, 2.38 mmol)於20 mL CH₃CN中之溶液。攪拌反應物且使其自0°C溫至室溫隔夜。LCMS展示完全轉化成產物。濃縮溶液得到殘餘物，接著將殘餘物溶解於150 mL EtOAc中且用5%檸檬酸、NaHCO₃、鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱(40 g, 0-60% Hex/EA)純化殘餘物，得到呈油狀之標題化合物(1.700 g, 77%)。

MS: 369 ES⁺ (C₁₈H₃₂N₂O₄Si)

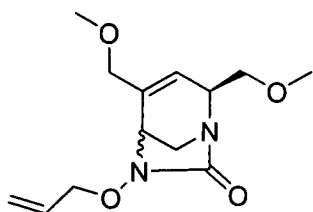
中間物123：(S)-6-(烯丙氧基)-2-(羥甲基)-4-(甲氧基甲基)-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮



在0℃下，向中間物**122**(1.7 g, 4.61 mmol)於THF(40 mL)中之攪拌溶液中添加TBAF(6.92 mL, 6.92 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物1小時。LCMS指示起始物質之消失及所需產物之形成。濃縮混合物且藉由矽膠管柱(40 g, 50-100% Hex/EA)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(1.050 g, 90%)。

MS: 255 ES⁺ (C₁₂H₁₈N₂O₄)

中間物**124**：(S)-6-(烯丙氧基)-2,4-雙(甲氧基甲基)-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮

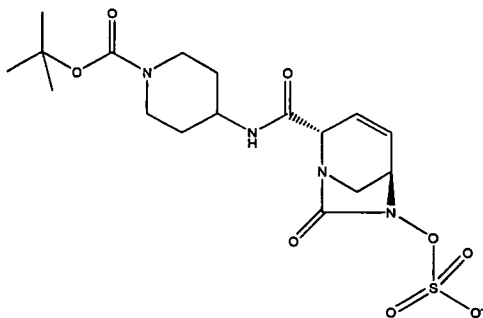


向中間物**123**(0.3 g, 1.18 mmol)於ACN(12 mL)中之攪拌溶液中添加碘甲烷(0.734 mL, 11.80 mmol)及氧化銀(1.094 g, 4.72 mmol)。在室溫下，在周圍包裹鋁箔的情況下攪拌反應物隔夜。LCMS展示產物。將混合物過濾且濃縮。接著，藉由矽膠管柱(40 g, 0-100% Hex/EA)純化殘餘物，得到呈油狀之標題化合物(0.100 g, 31.6%)。

MS: 269 ES⁺ (C₁₃H₂₀N₂O₄)

實例14

(2S,5R)-2-(1-(第三丁氧羰基)哌啶-4-基胺甲醯基)-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸鈉鹽

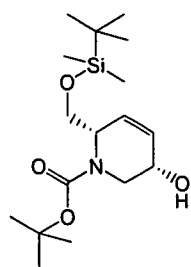


在燒杯中，DOWEX樹脂50WX8(15 g)藉由於2N氫氧化鈉(39.3 mL, 78.69 mmol)中攪拌20分鐘而經調節，將其裝載於濾筒上，用水洗滌直至pH值等於7，且隨後用丙酮/水(1/1)沖洗接著再用水洗滌。使用水及最低量丙酮裝載磷鹽(中間物132, 140 mg)且用水溶離。將溶離份直接冷凍且凍乾，得到呈白色固體狀之所需鈉鹽(39 mg)。

MS: 445 (M-H) (C₁₇H₂₆N₄O₈S·[Na⁺])

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*) δ: 1.31 - 1.40 (m, 2 H) 1.40 - 1.45 (s, 9 H) 1.70 (m., 2 H) 2.79 - 2.86 (m, 2 H) 3.21 (d, 1 H) 3.85 (dd, , 2 H) 3.75 (m, 1 H) 3.80 - 3.93 (m, 2 H) 4.01 - 4.12 (m, 1 H) 4.25 (s, 1 H) 5.82 (d, 1 H) 6.30 - 6.36 (m, 1 H)

中間物125：(2*S*,5*S*)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-5-羥基-5,6-二氫吡啶-1(2*H*)-甲酸第三丁基酯



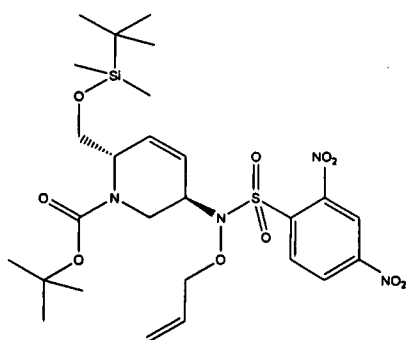
在0°C下，向氯化鈰(4.36 g, 11.71 mmol)及(*S*)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-5-側氧基-5,6-二氫吡啶-1(2*H*)-甲酸第三丁基酯(中間物50, 4.00 g, 11.71 mmol)於50 mL MeOH中之攪拌溶液中添加呈

固體狀之 NaBH_4 (0.443 g, 11.71 mmol)。在環境溫度下攪拌混合物15分鐘。濃縮混合物且用10%檸檬酸(水溶液)、 H_2O 及乙酸乙酯稀釋。分離有機層且用鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾且濃縮，得到殘餘物，藉由矽膠管柱(25 g, 20-40% Hex/EA)純化殘餘物，得到呈無色油狀之所需產物(2.6 g)。

MS: 344 ES+ ($\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{Si}$)

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : -0.10 - 0.07 (m, 6 H) 0.65 - 0.88 (m, 9 H) 1.25 (br. s., 6 H) 3.60 (d, $J=5.67$ Hz, 3 H) 5.08 (d, $J=5.10$ Hz, 1 H) 5.67 (br. s., 1H) 5.72 - 5.86 (m, 1 H)

中間物**126**：(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2,4-二硝基苯基磺醯胺基)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯

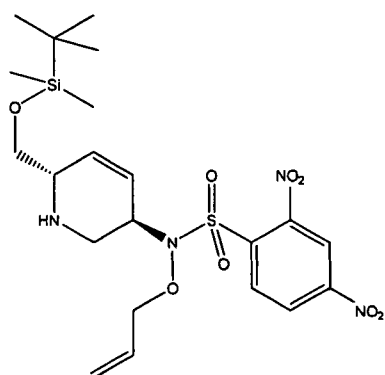


在室溫下，向(2S,5S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-5-羥基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物**125**, 17.50 g, 50.94 mmol)、三苯基磷(14.70 g, 56.04 mmol)、N-(烯丙氧基)-2,4-二硝基苯磺醯胺(16.22 g, 53.49 mmol)於甲苯(380 mL)中之攪拌溶液中添加偶氮二甲酸二異丙酯(11.03 ml, 56.04 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。濃縮混合物且藉由矽膠管柱(220 g, 0-40% Hex/EA)純化殘餘物，得到呈黃色膠狀之所需產物(30.8 g)。

MS: 429 ES+ (C₂₆H₄₀N₄O₁₀SSi)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : -0.10 - 0.07 (m, 6 H) 0.65 - 0.88 (m, 9 H) 1.25 (br. s., 6 H) 1.32 (s, 4 H) 5.14 (d, *J*=10.01 Hz, 2 H) 8.01 (dd, *J*=9.25, 1.89 Hz, 4 H) 8.10 (s, 1 H)

中間物127：N-(烯丙氧基)-N-((3R,6S)-6-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-1,2,3,6-四氫吡啶-3-基)-2,4-二硝基苯磺醯胺

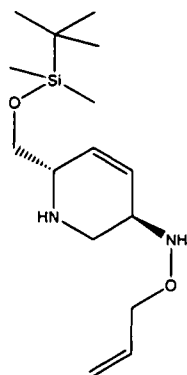


在氮氣下，在室溫下，向(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2,4-二硝基苯基磺醯胺基)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物126，19.5 g，31.01 mmol)於DCM(250 mL)中之攪拌溶液中添加溴化鋅(20.95 g，93.04 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物6小時，(lcms指示反應物為純淨的反應物)且用50 mL DCM稀釋並用飽和NaHCO₃、鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮，得到呈橙色油狀之所需產物(17.5 g)。

MS: 529 ES+ (C₂₁H₃₂N₄O₈SSi)

¹H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ : -0.17 - 0.11 (m, 6 H) 0.65 - 0.87 (m, 9 H) 3.1(m, 2H), 3.75(m, 3H) 4.6(m 3H) 5.26 (d, *J*=8.69 Hz, 2 H) 5.86 (m, *J*=8.69 Hz, 3 H) 8.17 - 8.57 (m, 3 H)

中間物128：O-烯丙基-N-((3R,6S)-6-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-1,2,3,6-四氫吡啶-3-基)脛胺

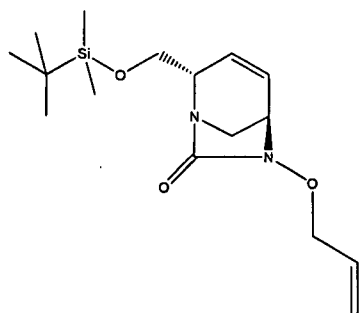


向N-(烯丙氧基)-N-((3R,6S)-6-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-1,2,3,6-四氫吡啶-3-基)-2,4-二硝基苯磺醯胺(中間物127, 17.50 g, 33.10 mmol)及碳酸鉀(13.73 g, 99.31 mmol)於乙腈(700 mL)中之攪拌懸浮液中添加苯硫酚(5.10 ml, 49.65 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2.5小時。LCMS顯示反應完全。濃縮反應物, 用EtOAc稀釋且經由拋棄式過濾器過濾。濃縮濾液且於矽膠管柱(0-4% MeOH/DCM)上純化粗產物, 得到呈黃色油狀之所需產物(5.6 g)。

MS: 299 ES+ (C₁₅H₃₀N₂O₂Si)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : -0.08 - 0.09 (m, 6 H) 0.75 - 0.92 (m, 9 H) 2.53 - 2.62 (m, 1 H) 3.03 (dd, *J*=11.71, 4.72 Hz, 1 H) 3.15 - 3.25 (m, 1 H) 3.29 (s, 1 H) 3.37 (td, *J*=4.58, 2.36 Hz, 1 H) 3.41 - 3.49 (m, 2 H) 4.08 (dt, *J*=5.57, 1.37 Hz, 2 H) 5.04 - 5.27 (m, 2 H) 5.61 - 5.80 (m, 2 H) 5.80 - 6.00 (m, 1 H) 6.40 (d, *J*=7.37 Hz, 1 H)

中間物129: (2S,5R)-6-(烯丙氧基)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮

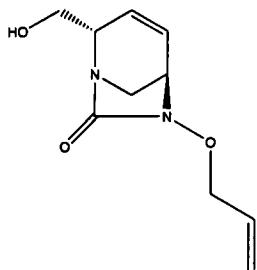


向 O-烯丙基-N-((3R,6S)-6-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-1,2,3,6-四氫吡啶-3-基)羥胺(中間物 **128**，2.0 g，6.70 mmol)於乙腈(560 mL)中之攪拌溶液中添加N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(4.67 mL，26.80 mmol)。在0℃下經由注射泵(以0.1 mL/min之速率)添加溶解於40 mL CH₃CN中之碳酸雙(三氯甲基)酯(0.795 g，2.68 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物1小時。接著，使其在室溫下攪拌隔夜。接著濃縮混合物且用EtOAc(50 mL)稀釋。用水、鹽水洗滌有機層，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱(12 g，0-25% Hex/EA)純化殘餘物，得到呈無色油狀之所需產物(1.64 g)。

MS: 325 ES⁺ (C₁₆H₂₈N₂O₃Si)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: -0.05 - 0.07 (m, 6 H) 0.67 - 0.87 (m, 9 H) 2.92 - 3.08 (m, 1 H) 3.32 (d, *J*=11.14 Hz, 1 H) 3.48 - 3.62 (m, 1 H) 3.68 - 3.82 (m, 2 H) 3.87 (dd, *J*=5.00, 2.74 Hz, 1 H) 4.29 (dt, *J*=6.00, 1.25 Hz, 2 H) 5.09 - 5.39 (m, 2 H) 5.50 - 6.02 (m, 2 H) 6.11 - 6.39 (m, 1 H)

中間物 **130**：(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-2-(羥甲基)-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮

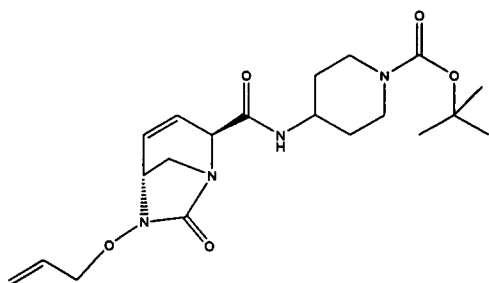


在0°C下，向(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(中間物 **129**，1.64 g，5.05 mmol)於THF(40 mL)中之攪拌溶液中添加氟化四丁銨(6.06 mL，6.06 mmol)。在0°C下攪拌反應混合物1小時。濃縮混合物且藉由矽膠管柱(40 g，50-100% Hex/EA)純化，得到呈黃色油狀之所需產物(1.03 g)。

MS: 211 ES⁺ (C₁₀H₁₄N₂O₃)

¹H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ : 3.31 - 3.37 (m, 2 H) 3.69 - 3.81 (m, 2 H) 3.88 (dd, *J*=4.34, 1.51 Hz, 1 H) 3.97 - 4.11 (m, 1 H) 4.46 (ddt, *J*=7.86, 6.63, 1.06, 1.06 Hz, 2 H) 5.24 - 5.45 (m, 2 H) 5.56 - 5.72 (m, 1 H) 5.92 - 6.18 (m, 1 H) 6.30 - 6.49 (m, 1 H)

中間物 **131**：4-((2S,5R)-6-(烯丙氧基)-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯甲醯胺基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯



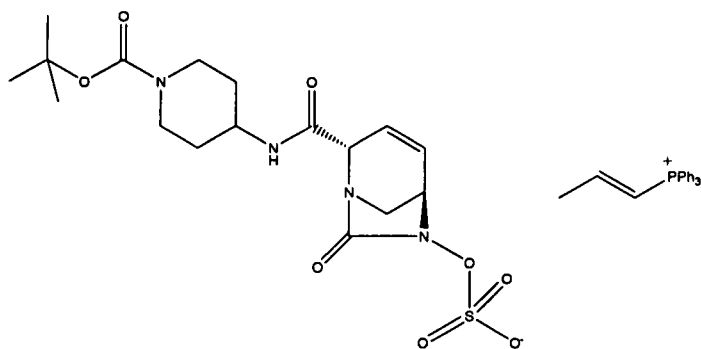
在室溫下，向過碘酸(6 g，31.26 mmol)於濕潤乙腈(60 mL)(0.75 體積%之水)中之溶液中添加氧化鉻(VI)(10 mg，0.10 mmol)。攪拌混合物直至實現完全溶解為止。此原過碘酸溶液用於下一步驟。

在室溫下，向(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-2-(羥甲基)-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(中間物 130，216 mg，1.03 mmol)於濕潤CH₃CN(10 mL)(0.75體積%之水)中之攪拌溶液中逐滴添加9 mL先前形成的原過碘酸溶液。接著在室溫下攪拌混合物50分鐘，此時添加50 mL EtOAc。有機溶液用少量水及鹽水洗滌，接著經MgSO₄乾燥，過濾，濃縮得到呈淡黃色狀之粗酸(200 mg)。在0℃下，向粗酸於DMF(5 mL)中之溶液中添加4-胺基吡啶-1-甲酸第三丁基酯(214 mg，1.07 mmol)、六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲錄(509 mg，1.34 mmol)及TEA(497 μl，3.57 mmol)。在0℃下攪拌反應物35分鐘，接著用乙酸乙酯稀釋混合物且用鹽水及水洗滌。用乙酸乙酯萃取所合併之水性洗滌液一次。經硫酸鎂乾燥所合併之有機萃取物，過濾且濃縮。矽膠層析(12 g管柱，50%-100% EtOAc)產生呈無色油狀之所需產物(110 mg)。

MS: 407 ES⁺(C₂₀H₃₀N₄O₅)

¹H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ: 1.31 - 1.43 (m, 2 H) 1.42 - 1.51 (m, 9 H) 1.90 (br. s., 2 H) 2.79 - 2.96 (m, 2 H) 3.01 (d, *J*=10.39 Hz, 1 H) 3.38 (dd, *J*=10.48, 1.61 Hz, 1 H) 3.85 (dd, *J*=5.00, 3.12 Hz, 1 H) 3.89 - 3.98 (m, 1 H) 4.01 - 4.12 (m, 2 H) 4.35 - 4.52 (m, 3 H) 5.22 - 5.45 (m, 2 H) 5.93 - 6.08 (m, 1 H) 6.15 (dd, *J*=9.35, 3.30 Hz, 1 H) 6.32 - 6.50 (m, 1 H) 6.84 (d, *J*=7.55 Hz, 1 H)

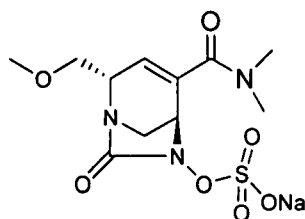
中間物 132：(E)-三苯基(丙-1-烯基)磷(2S,5R)-2-(1-(第三丁氧羰基)吡啶-4-基胺甲醯基)-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸鹽



在氮氣下，在室溫下，向4-((2S,5R)-6-(烯丙氧基)-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯甲醯胺基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯(中間物 **131**，110 mg，0.52 mmol)於DCM(5 mL)中之溶液中添加AcOH(59.2 μ l，1.03 mmol)(經Na₂SO₄乾燥)及肆(三苯基-膦)鈀(0)(597 mg，0.52 mmol)。在室溫下攪拌此黃色溶液1小時。向混合物中添加吡啶(10 mL)，繼之以吡啶/三氧化硫複合物(493 mg，3.10 mmol)。在室溫下，在氮氣下攪拌懸浮液隔夜。將反應混合物濃縮至乾($\leq 30^{\circ}\text{C}$)且隨後於矽膠管柱(5至100%丙酮/己烷)上純化，產生灰白色固體(140 mg)。

實例15

(2S,5R)-4-(二甲基胺甲醯基)-2-(甲氧基甲基)-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸鈉鹽



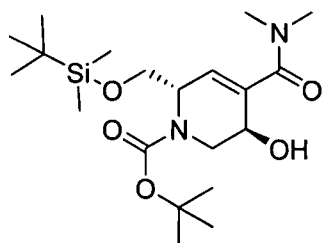
Dowex (R) 50WV8 100-200篩目離子交換樹脂(0.63 g，9.41 μ mol)藉由於2N NaOH(1.6 mL，3.20 mmol)中攪拌3小時而經調節。接著將樹脂裝入濾筒中且用水洗滌直至pH值為7。接著將其用(1/1)丙酮/水洗滌，隨後用水洗滌。將(E)-三苯基(丙-1-烯基)膦(2S,5R)-4-(二甲基胺

甲醯基)-2-(甲氧基甲基)-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸鹽(中間物144, 6 mg, 9.41 μmol)溶解於水中。將此黃色溶液裝載於樹脂上且用水澈底洗滌。收集產物。於凍乾器上乾燥, 獲得呈灰白色固體狀之所需產物(3.3 mg, 98%)。

MS: 334 ES- ($\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_7\text{SNa}$)

^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ : 2.99 (s, 7 H) 3.13 (s, 7 H) 3.44 (s, 6 H) 3.56 (d, $J=1.70$ Hz, 4 H) 3.65 - 3.79 (m, 5 H) 4.24 (ddd, $J=8.34, 4.47, 3.01$ Hz, 2 H) 4.47 (s, 2 H) 5.97 (d, $J=1.88$ Hz, 2 H)

中間物133: (2S,5R)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-4-(二甲胺甲醯基)-5-羥基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯



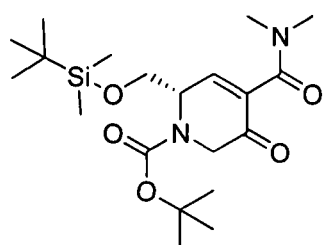
配備有在頂部裝有氮氣入口之回流冷凝器、橡膠隔片及磁力攪拌棒的乾燥兩頸圓底燒瓶用甲苯(7.5 mL)填充, 且用氮氣簡單沖洗, 之後將含三甲基鋁之己烷(3.5 mL, 7.0 mmol)穿過隔片注入燒瓶中。攪拌溶液且於 -10° 至 -15° 之冰-鹽浴中冷卻, 且使用注射器緩慢添加含二甲胺之THF(3.36 mL, 6.72 mmol)。在添加完成後二十分鐘, 移除冷卻浴, 且使燒瓶內容物攪拌且經45分鐘時間緩慢溫熱至室溫。製備(2S,5R)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-5-羥基-5,6-二氫吡啶-1,4(2H)-二甲酸1-第三丁基4-甲基酯(中間物102, 2.25 g, 5.60 mmol)於甲苯(3 mL)中之溶液, 且在氮氣下穿過隔片注入兩頸燒瓶, 即刻觀察到鼓泡。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。LCMS顯示極少量起始物質

殘留。使用 0.6 mL 胺及 0.6 mL AlMe_3 於 1 mL 甲苯中製備另一批 $\text{Me}_2\text{AlNMe}_2$ 且轉移至反應混合物中。再攪拌反應物 3 小時。接著，藉由緩慢謹慎的添加 7.82 mL (7.82 mmol) 1M HCl 水解反應物。接著，攪拌混合物 30 分鐘以確保完全水解。分離上部有機層，且用三份 50 mL EtOAc 萃取水層。合併有機萃取物，用鹽水洗滌，用無水 Na_2SO_4 乾燥且減壓蒸發，獲得呈澄清棕色油狀之所需產物 (2.194 g, 94%)。

MS: 415 ES^+ ($\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}$)

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.01 (s, 6 H) 0.83 - 0.86 (m, 9 H) 1.40 - 1.44 (m, 9 H) 2.91 (br. s., 7 H) 3.66 - 3.73 (m, 2 H) 4.04 (m, $J=7.00$ Hz, 1 H) 4.15 - 4.22 (m, 1 H) 4.33 - 4.51 (m, 1 H) 4.98 (d, $J=6.22$ Hz, 1 H) 5.88 (d, $J=3.58$ Hz, 1 H)

中間物 **134**: (S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-4-(二甲基胺甲醯基)-5-側氧基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯

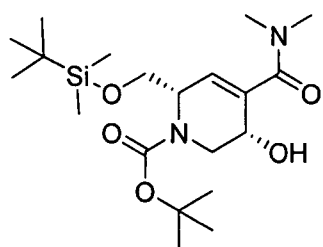


於冰浴中冷卻含 (2S,5R)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-4-(二甲基胺甲醯基)-5-羥基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯 (中間物 **133**, 2.194 g, 5.29 mmol) 之 DCM (65 mL)，接著添加含戴斯-馬丁高碘烷 (Dess-Martin periodinane) 之 DCM (26.5 mL, 7.94 mmol) 且在室溫下攪拌反應物隔夜。有機溶液用飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 、飽和 NaHCO_3 、鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾且蒸發。經由急驟層析 (10-75% EA/EtOAc) 純化粗產物，獲得所需產物 (1.050 g, 48.1%)。

MS: 413 ES⁺ (C₂₀H₃₆N₂O₅Si)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.02 (s, 6 H) 0.83 (s, 9 H) 1.44 (s, 9 H) 2.81 (s, 3 H) 2.89 (s, 3 H) 3.79 - 4.02 (m, 3 H) 4.30 - 4.48 (m, 1 H) 4.72 - 4.87 (m, 1 H) 7.10 - 7.22 (m, 1 H)

中間物135：(2S,5S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-4-(二甲基胺甲醯基)-5-羥基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯

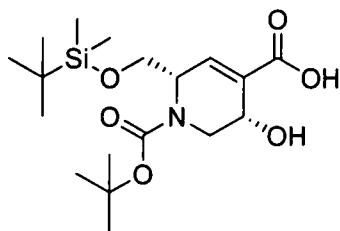


在0℃下，向七水合氯化鈰(III)(0.948 g，2.54 mmol)及(S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-4-(二甲基胺甲醯基)-5-側氧基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物134，1.05 g，2.54 mmol)於1 mL MeOH中之攪拌溶液中添加呈固體狀之硼氫化鈉(0.096 g，2.54 mmol)。在環境溫度下攪拌混合物15分鐘。濃縮混合物且用NH₄Cl(水溶液)、H₂O及乙醚稀釋。分離乙醚層且用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮，得到呈米色固體狀之所需產物(1.034 g，98%)。

MS: 415 ES⁺ (C₂₀H₃₈N₂O₅Si)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.03 (s, 6 H) 0.76 - 0.92 (m, 9 H) 1.30 - 1.48 (m, 9 H) 2.71 - 3.05 (m, 7 H) 3.74 (d, *J*=4.71 Hz, 2 H) 4.18 (br. s., 3 H) 5.34 (d, *J*=5.46 Hz, 1 H) 5.66 (br. s., 1 H)

中間物136：(3S,6S)-1-(第三丁氧羰基)-6-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-3-羥基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-甲酸

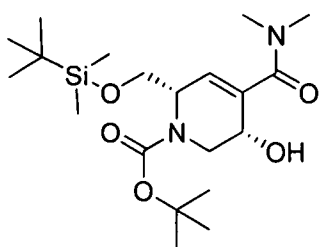


將(2S,5S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-5-羥基-5,6-二氫吡啶-1,4(2H)-二甲酸 1-第三丁基 4-甲基酯(中間物 **101** , 4.22 g , 10.51 mmol)溶解於THF(64.0 mL)及水(32 mL)中，且隨後添加LiOH(0.277 g , 11.56 mmol)並在室溫下攪拌隔夜。使用1N HCl酸化反應混合物，用EtOAc萃取，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮，獲得呈透明油狀之所需產物(4.07 g , 100%)。

MS: 386 ES- (C₁₈H₃₃NO₆Si)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 0.04 (s, 6 H) 0.84 - 0.90 (m, 9 H) 1.40 (s, 9 H) 2.73 - 2.88 (m, 1 H) 3.75 (d, *J*=5.46 Hz, 2 H) 4.25 (t, *J*=7.16 Hz, 1 H) 4.41 (br. s., 1 H) 5.15 (br. s., 1 H) 6.65 (d, *J*=3.96 Hz, 1 H) 12.46 (br. s., 1 H)

中間物**137**：(2S,5S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-4-(二甲胺甲醯基)-5-羥基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯



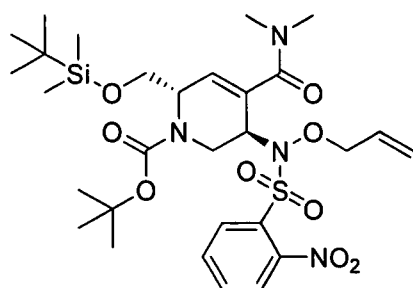
在室溫下，向(3S,6S)-1-(第三丁氧羰基)-6-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-3-羥基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-甲酸(中間物 **136** , 4.07 g , 10.50 mmol)於DMF(20 mL)中之溶液中添加2M含二甲胺之THF(5.25

mL, 10.50 mmol)、HATU(5.99 g, 15.75 mmol)且隨後添加DIEA(5.50 mL, 31.51 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物。進行反應直至起始物質耗盡, 接著將其用水淬滅且用EtOAc萃取。接著用鹽水洗滌有機溶液, 且經由急驟層析(35-100% EA/Hex)純化以分離呈粉紅色玻璃固體狀之所需產物(3.05 g, 70.0%)。

MS: 415 ES⁺ (C₂₀H₃₈N₂O₅Si)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 0.03 (s, 6 H) 0.76 - 0.92 (m, 9 H) 1.30 - 1.48 (m, 9 H) 2.71 - 3.05 (m, 7 H) 3.74 (d, *J*=4.71 Hz, 2 H) 4.18 (br. s., 3 H) 5.34 (d, *J*=5.46 Hz, 1 H) 5.66 (br. s., 1 H)

中間物 138: (2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-4-(二甲基胺甲醯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯

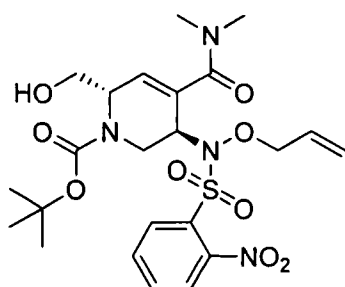


於鹽-冰浴中冷卻(2S,5S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-4-(二甲基胺甲醯基)-5-羥基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物 137, 3.09 g, 7.45 mmol)、N-(烯丙氧基)-2-硝基苯磺醯胺(2.348 g, 9.09 mmol)及三苯基磷(2.150 g, 8.20 mmol)於甲苯(65 mL)中之攪拌懸浮液, 且隨後逐滴添加(E)-二氮烯-1,2-二甲酸二異丙基酯(1.588 mL, 8.20 mmol)。使反應物升溫至室溫且再攪拌2小時。移除溶劑且將粗產物裝載於矽膠上, 經由急驟層析(25-75% EA/Hex)純化, 獲得呈灰白色固體狀之所需產物(4.0 g, 82%)。

MS: 655 ES⁺ (C₂₉H₄₆N₄O₉SSi)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: -0.01 (s, 6 H) 0.82 (s, 9 H) 1.37 (d, *J*=12.24 Hz, 9 H) 2.56 - 3.06 (m, 6 H) 3.06 - 3.25 (m, 1 H) 3.60 - 3.81 (m, 2 H) 4.07 - 4.41 (m, 3 H) 4.41 - 4.68 (m, 1 H) 4.73 (br. s., 1 H) 5.14 - 5.33 (m, 2 H) 5.70 - 5.92 (m, 1 H) 6.18 - 6.31 (m, 1 H) 7.83 - 8.09 (m, 4 H)

中間物 139：(2*S*,5*R*)-5-(*N*-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-((第三丁基二甲基-矽烷氧基)甲基)-4-(二甲基胺甲醯基)-5,6-二氫吡啶-1(2*H*)-甲酸第三丁基酯

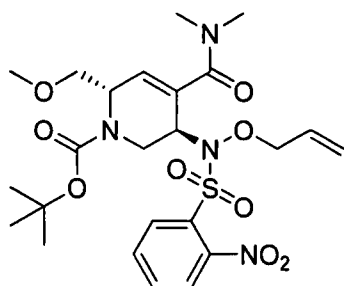


用氮氣填充含(2*S*,5*R*)-5-(*N*-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-((第三丁基二甲基-矽烷氧基)甲基)-4-(二甲基胺甲醯基)-5,6-二氫吡啶-1(2*H*)-甲酸第三丁基酯(中間物 138, 4 g, 6.11 mmol)之 THF(20 mL)且於冰浴中冷卻。向此溶液中逐滴添加 1M 含 TBAF 之 THF(7.33 mL, 7.33 mmol)且攪拌 1 小時。接著移除溶劑且將粗產物裝載於矽膠上並經由急驟層析(0-20% MeOH-DCM)純化, 獲得呈米色固體狀之所需產物(2.98 g, 90%)。

MS: 541 ES⁺ (C₂₃H₃₂N₄O₉S)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1.38 (d, *J*=6.03 Hz, 9 H) 2.85 (br. s., 6 H) 3.04 - 3.27 (m, 1 H) 3.51 (br. s., 2 H) 4.27 (br. s., 3 H) 4.39 - 4.64 (m, 1 H) 4.75 (br. s., 1 H) 4.87 - 4.99 (m, 1 H) 5.24 (t, *J*=3.96 Hz, 2 H) 5.73 - 5.91 (m, 1 H) 6.18 - 6.35 (m, 1 H) 8.00 (br. s., 4 H)

中間物 140：(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-4-(二甲基胺甲醯基)-2-(甲氧基甲基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯

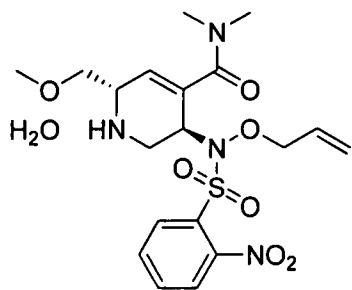


將(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-4-(二甲基胺甲醯基)-2-(羥甲基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物 139，1.64 g，3.03 mmol)及氧化銀(2.81 g，12.13 mmol)溶解於乙腈(40 mL)中。在N₂下，向此溶液中添加碘甲烷(1.897 mL，30.34 mmol)且經5天避光攪拌。接著經由矽藻土過濾反應混合物，用EtOAc沖洗且將粗產物裝載於矽膠上。藉由急驟層析(0-20% MeOH/DCM)純化產物，產生呈灰白色固體狀之所需產物(1.643 g，98%)。

MS: 555 ES⁺ (C₂₄H₃₄N₄O₉S)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1.38 (d, *J*=7.35 Hz, 9 H) 2.57 - 3.20 (m, 7 H) 3.22 (s, 3 H) 3.44 (d, *J*=3.58 Hz, 2 H) 4.08 - 4.35 (m, 3 H) 4.57 - 4.82 (m, 2 H) 5.17 - 5.31 (m, 2 H) 5.73 - 5.90 (m, 1 H) 6.16 - 6.32 (m, 1 H) 7.82 - 7.92 (m, 1 H) 7.99 (d, *J*=6.22 Hz, 3 H)

中間物 141：(3R,6S)-3-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-6-(甲氧基甲基)-N,N-二甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-甲醯胺

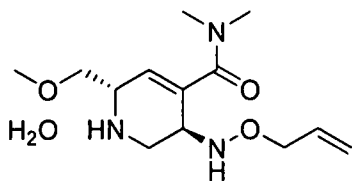


向(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-4-(二甲基胺甲醯基)-2-(甲氧基甲基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物 **140** , 1.642 g , 2.96 mmol)於DCM(8 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(4.33 mL , 56.25 mmol)且在室溫下攪拌30分鐘。在添加後，溶液顏色即刻變成粉紅色。接著蒸發溶劑，且將粗產物再溶解於DCM中並用0.5N NaOH、鹽水洗滌，過濾且濃縮，獲得呈米色泡沫狀之所需產物(1.346 g , 100%)。

MS: 455 ES⁺ (C₁₉H₂₆N₄O₇S)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 2.62 - 3.03 (m, 9 H) 3.20 - 3.28 (m, 5 H) 3.55 (br. s., 1 H) 4.31 - 4.44 (m, 1 H) 4.48 (d, *J*=6.97 Hz, 1 H) 4.65 (br. s., 1 H) 5.19 - 5.33 (m, 2 H) 5.81 - 5.97 (m, 1 H) 6.12 (s, 1 H) 7.86 - 7.92 (m, 1 H) 7.95 - 8.09 (m, 2 H)

中間物**142**：(3R,6S)-3-(烯丙氧基胺基)-6-(甲氧基甲基)-N,N-二甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-甲醯胺



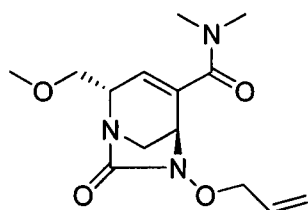
向(3R,6S)-3-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-6-(甲氧基甲基)-N,N-二甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-甲醯胺(中間物 **141** , 1.346 g ,

2.96 mmol)及碳酸鉀(2.456 g, 17.77 mmol)於乙腈(50 mL)中之溶液中添加苯硫酚(1.825 mL, 17.77 mmol)且在室溫下攪拌隔夜。蒸發溶劑，接著將粗混合物再溶解於DCM及少量MeOH中，過濾，裝載於矽膠上。粗產物經由急驟層析(0-20% MeOH/DCM)純化且在高真空下乾燥，獲得呈淺黃色油狀之所需產物(0.725 g, 91%)。

MS: 270 ES⁺ (C₁₃H₂₃N₃O₃)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 2.78 - 3.00 (m, 9 H) 3.20 - 3.28 (m, 5 H) 3.46 (br. s., 1 H) 3.58 (d, *J*=8.10 Hz, 1 H) 4.02 (dt, *J*=5.51, 1.39 Hz, 2 H) 5.08 - 5.23 (m, 2 H) 5.79 - 5.92 (m, 2 H) 6.36 - 6.41 (m, 1 H)

中間物143：(2*S*,5*R*)-6-(烯丙氧基)-2-(甲氧基甲基)-*N,N*-二甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-4-甲醯胺

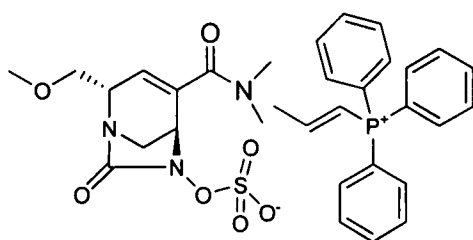


將(3*R*,6*S*)-3-(烯丙氧基胺基)-6-(甲氧基甲基)-*N,N*-二甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-甲醯胺(中間物142, 725 mg, 2.69 mmol)及休尼格鹼(1.880 mL, 10.77 mmol)於乙腈(350 mL)中之溶液於冰-鹽浴中冷卻至0°C以下，且隨後以0.1 mL/min之速率添加三光氣(320 mg, 1.08 mmol)於ACN(22 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應物隔夜。在反應完全後，移除溶劑且將粗混合物再溶解於EtOAc中，用飽和NaHCO₃及鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮，獲得呈淺黃色油狀之所需產物(658 mg, 83%)。

MS: 296 ES⁺ (C₁₄H₂₁N₃O₄)

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.92 (br. s., 6 H) 3.16 - 3.22 (m, 1 H) 3.28 (s, 3 H) 3.32 - 3.38 (m, 1 H) 3.51 - 3.65 (m, 2 H) 3.92 (ddd, $J=6.40, 4.99, 2.92$ Hz, 1 H) 4.16 (d, $J=2.64$ Hz, 1 H) 4.34 (dd, $J=5.84, 1.32$ Hz, 2 H) 5.20 - 5.35 (m, 2 H) 5.80 (dd, $J=2.92, 1.04$ Hz, 1 H) 5.81 - 5.95 (m, 1 H)

中間物144：(E)-三苯基(丙-1-烯基)磷(2S,5R)-4-(二甲基胺甲鹽基)-2-(甲氧基甲基)-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸鹽

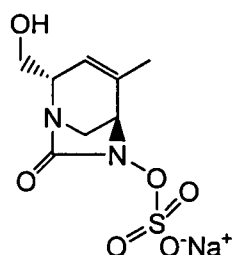


在室溫下，在氮氣氛圍下，向(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-2-(甲氧基甲基)-N,N-二甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-4-甲鹽胺(中間物143，115 mg，0.39 mmol)及AcOH(0.045 mL，0.78 mmol)(經硫酸鈉乾燥)於 CH_2Cl_2 (3 mL)中之溶液中添加 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (450 mg，0.39 mmol)。在室溫下攪拌溶液1小時。向此反應物中添加吡啶(3.00 mL)及三氧化硫吡啶複合物(496 mg，3.12 mmol)，且在室溫下在 N_2 下繼續攪拌隔夜。藉由LC/MS於反應混合物中觀察到所需質譜。將懸浮液蒸發至乾且隨後再懸浮於DCM中。經由0.2 μ nalgene過濾器濾出固體。濃縮濾液，產生黃色油狀物。使用製備性HPLC使用水/甲酸純化80 mg粗物質。接著凍乾產物，獲得6 mg略微不純的產物，將其保存在惰性氛圍下直至下一步驟為止。

實例16

(2S,5R)-2-(羥甲基)-4-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-

6-基硫酸氫鈉鹽

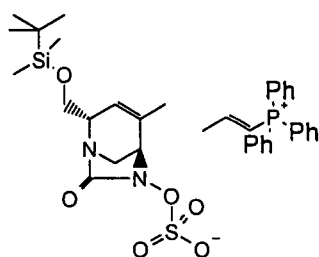


在150 mL燒杯中，DOWEX樹脂50WX8(50 g)藉由於2N氫氧化鈉(40 mL)中攪拌20分鐘而經調節，將其裝載於濾筒上，用水洗滌直至pH值為7，接著用丙酮/水(1/1)洗滌且再用水洗滌。使用水及最低量丙酮裝載(2S,5R)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)-甲基)-4-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸-(E)-三苯基(丙-1-烯基)鎂(中間物145，190 mg)且用水溶離。將溶離份直接冷凍且凍乾，得到呈白色固體狀之化合物(130 mg)，將其藉由逆相層析(0-4% MeCN/水)純化，得到呈所需產物狀之白色固體(31 mg)。

MS: 263 ES- (C₈H₁₂N₂O₆S·[Na⁺])

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1.76 (t, *J*=1.70 Hz, 3 H) 3.02 - 3.14 (m, 1 H) 3.15 - 3.25 (m, 1 H) 3.41 - 3.52 (m, 1 H) 3.52 - 3.62 (m, 2 H) 3.92 (d, *J*=2.83 Hz, 1 H) 4.72 - 4.89 (m, 1 H) 5.27 (s, 1 H)

中間物145：(2S,5R)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-4-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸-(E)-三苯基(丙-1-烯基)鎂



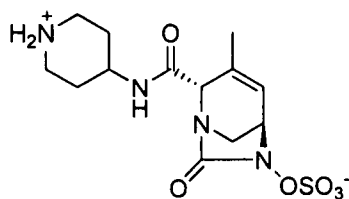
在室溫下，在氮氣下，向(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-4-甲基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(中間物 13, 0.40 g, 1.18 mmol)於DCM(20 mL)中之溶液中添加無水乙酸(0.135 mL, 2.36 mmol)及肆(三苯基膦)鈰(0)(1.365 g, 1.18 mmol)。在室溫下攪拌此黃色溶液4小時，LC/MS指示起始物質耗盡。接著向混合物中添加吡啶(20 mL)，繼之以吡啶-三氧化硫(1.128 g, 7.09 mmol)。在室溫下，在氮氣下攪拌懸浮液隔夜。將混合物濃縮至乾($\leq 30^{\circ}\text{C}$)，再溶解於DCM中且過濾。於矽膠管柱(10-40%丙酮/DCM)上純化粗產物，得到呈白色固體狀之所需產物(190 mg)。

MS: 377 ES- ($\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_6\text{SSi}$)

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : ppm -0.11 - 0.09 (m, 6 H) 0.73 - 0.88 (m, 9 H) 1.21 - 1.22 (m, 0 H) 1.71 (t, $J=1.89$ Hz, 3 H) 2.06 - 2.19 (m, 2 H) 3.03 (dd, $J=11.05, 2.93$ Hz, 1 H) 3.42 - 3.57 (m, 1 H) 3.60 - 3.79 (m, 2 H) 3.88 (d, $J=3.02$ Hz, 1 H) 5.20 (dt, $J=2.74, 1.46$ Hz, 1 H) 6.44 - 6.73 (m, 1 H) 7.08 - 7.36 (m, 1 H) 7.51 - 7.79 (m, 10 H) 7.80 - 7.98 (m, 3 H)

實例17

(2S,5R)-3-甲基-7-側氧基-2-(哌啶-1-鎗-4-基胺甲醯基)-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸鹽



在 0°C 下，向(E)-三苯基(丙-1-烯-1-基)膦(2S,5R)-2-((1-(第三丁氧羰基)哌啶-4-基)胺甲醯基)-3-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-

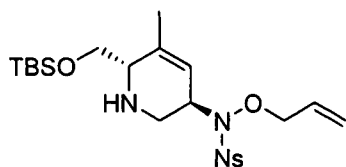
烯-6-基硫酸鹽(中間物**152**，0.2 g，0.26 mmol)於DCM(3 mL)中之溶液中添加TFA(0.5 mL)。攪拌反應混合物30分鐘且濃縮，產生黃色油狀物。將殘餘物再溶解於DCM中且用水萃取。凍乾水相。於逆相HPLC(0%-20%乙腈/水，Synergi Polar RP 21.2 mm×100 mm，4 μm與YMC C30, 20 mm×150 mm, 5 μm耦接)上進行純化，產生呈白色固體狀之標題化合物(18.7 mg，20%)。

旋光度：(0.16 g/dL, DMSO) = -291

MS: 359 ES- ($C_{13}H_{20}N_4O_6S$)

^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ : 1.74 (m, 3H); 1.82 (m, 2H); 2.19 (m, 2H); 3.15 (m, 2H); 3.47 (m, 3H); 3.61 (m, 1H); 4.05 (m, 1H); 4.29 (m, 1H); 4.39 (m, 1H); 6.30 (m, 1H)

中間物**146**：N-[(3R,6S)-6-[[第三丁基二甲基矽烷基]氧基]甲基]-5-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-3-基]-2-硝基-N-(丙-2-烯-1-基氧基)苯-1-磺醯胺

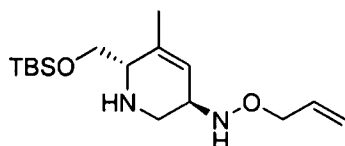


將(3R,6S)-6-[[第三丁基二甲基矽烷基]氧基]甲基]-5-甲基-3-[N-(丙-2-烯-1-基氧基)(2-硝基苯)磺醯胺基]-1,2,3,6-四氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(中間物**80**，13.6 g，22.75 mmol，1.00當量)於二氯甲烷(100 mL)中之溶液置放於經淨化且維持氮氣惰性氛圍之250 mL圓底燒瓶中。此後分若干批添加 $ZnBr_2$ (10.2 g，45.29 mmol，2.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。用500 mL二氯甲烷稀釋所得溶液。用2×200 mL碳酸氫鈉(水溶液)及2×200 mL NH_4Cl (水溶液)洗滌所得混合物。混

合物經無水硫酸鈉乾燥且真空濃縮。此產生12 g呈黃色油狀之標題化合物(粗產物)。

MS: 498 ES+ ($C_{22}H_{35}N_3O_6SSi$)

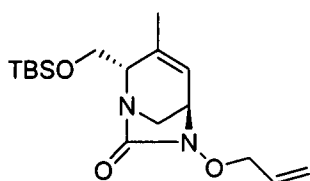
中間物147：(3R,6S)-6-[[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]-5-甲基-N-(丙-2-烯-1-基氧基)-1,2,3,6-四氫吡啶-3-胺



將N-[(3R,6S)-6-[[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]-5-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-3-基]-2-硝基-N-(丙-2-烯-1-基氧基)苯-1-磺醯胺(中間物146, 12 g, 24.11 mmol, 1.00當量)於N,N-二甲基甲醯胺(100 mL)、2-巯基乙酸(4.4 g, 47.77 mmol, 2.00當量)中之溶液置放於經淨化且維持氮氣惰性氛圍之250 mL圓底燒瓶中。接著分多份添加LiOH(5.8 g, 242.17 mmol, 10.00當量)。在室溫下攪拌所得溶液2小時。用500 mL水稀釋所得溶液。用5×200 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層。用3×200 mL鹽水及2×200 mL碳酸氫鈉(水溶液)洗滌所得混合物。混合物經無水硫酸鈉乾燥且真空濃縮。此產生8.4 g呈黃色油狀之標題化合物(粗產物)。

MS: 313 ES+ ($C_{16}H_{32}N_2O_2Si$)

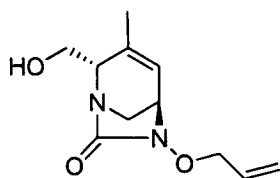
中間物148：(2S,5R)-2-[[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]-3-甲基-6-(丙-2-烯-1-基氧基)-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮



將(3R,6S)-6-[[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]-5-甲基-N-(丙-2-烯-1-基氧基)-1,2,3,6-四氫吡啶-3-胺(中間物147, 8.4 g, 26.88 mmol, 1.00當量)於乙腈(1600 mL)、N,N-二異丙基乙基胺(14.2 g, 109.87 mmol, 4.00當量)中之溶液置放於經淨化且維持氮氣惰性氛圍之2000 mL 3頸圓底燒瓶中。接著逐滴添加碳酸二-三氫甲基酯(2.9 g, 9.77 mmol, 0.40當量)於乙腈(100 mL)中之溶液, 同時在-15°C下攪拌3小時。在室溫下攪拌所得溶液隔夜。在真空下濃縮所得混合物。用500 mL乙酸乙酯稀釋所得溶液。用2×400 mL NH₄Cl(水溶液)及2×400 mL鹽水洗滌所得混合物。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物與乙酸乙酯/石油醚(1:10)一起施加於矽膠管柱上。此產生3.9 g呈黃色油狀之標題化合物(43%)。

MS: 339 ES⁺ (C₁₇H₃₀N₂O₃Si)

中間物149: (2S,5R)-2-(羥甲基)-3-甲基-6-(丙-2-烯-1-基氧基)-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮

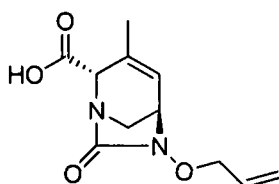


將四氫呋喃(30 mL)、(2S,5R)-2-[[[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]甲基]-3-甲基-6-(丙-2-烯-1-基氧基)-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(中間物148, 3.2 g, 9.45 mmol, 1.00當量)置放於100 mL圓底燒瓶中, 且將其冷卻至0°C, 隨後逐滴添加TBAF(14.2 mL 1N於THF中, 1.50當量)。在0°C下水/冰浴中攪拌所得溶液1小時。在真空下濃縮所得混合物。將殘餘物與乙酸乙酯/石油醚(1:5-1:2)一起施加於矽膠管柱上。此產生1.6 g(75%)呈淡黃色固體狀之標題化合物。

MS: 225 ES⁺ (C₁₁H₁₆N₂O₃)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.63 (3H, d), 3.20 (2H, d), 3.62 - 3.84 (2H, m), 3.85 - 3.90 (2H, m), 4.35 - 4.48 (2H, m), 5.28 - 5.39 (2H, m), 5.95 - 6.08 (2H, m)。

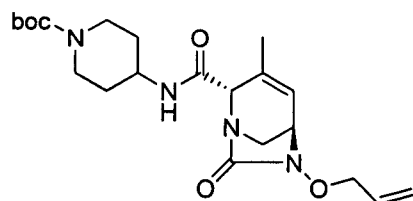
中間物150：(2S,5R)-3-甲基-7-側氧基-6-(丙-2-烯-1-基氧基)-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酸



在室溫下，向H₅IO₆(12.93 g，56.71 mmol)於濕潤CH₃CN(150 mL，0.75% H₂O v/v)中之溶液中添加CrO₃(128 mg，1.28 mmol)。攪拌混合物直至實現完全溶解為止。將濕潤乙腈(35 mL)、(2S,5R)-2-(羥甲基)-3-甲基-6-(丙-2-烯-1-基氧基)-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(中間物149，740 mg，3.30 mmol，1.00當量)置放於100 mL圓底燒瓶中，且將其冷卻至0℃，接著在0℃下在30分鐘期間逐滴添加上述氧化溶液(35 mL，3.00當量)。在0℃下水/冰浴中攪拌所得溶液1小時且藉由TLC監測，直至物質完全消耗為止。接著，將其用200 mL氯仿及50 mL檸檬酸溶液(25%)稀釋。分離有機層且由3×50 mL鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥且真空濃縮。此產生0.700 g呈黃色油狀之標題化合物(粗物質)。

MS: 239 ES⁺ (C₁₁H₁₆N₂O₄)

中間物151：4-[(2S,5R)-3-甲基-7-側氧基-6-(丙-2-烯-1-基氧基)-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-2-醯胺基]哌啶-1-甲酸第三丁基酯

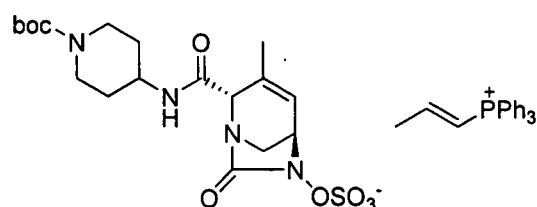


在0℃下，將N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)、粗物質(2S,5R)-3-甲基-7-側氧基-6-(丙-2-烯-1-基氧基)-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酸(中間物150，700 mg，2.94 mmol，1.00當量)、4-胺基哌啶-1-甲酸第三丁基酯(1.17 g，5.84 mmol，1.99當量)、HATU(1.67 g，4.39 mmol，1.49當量) DIEA (1.51 g，11.68 mmol，3.98當量)置放於100 mL圓底燒瓶中。在25℃下攪拌所得溶液12小時。所得溶液用150 mL乙酸乙酯稀釋且用3×100 mL鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且真空濃縮。將殘餘物與乙酸乙酯/石油醚(1:5-1:2)一起施加於矽膠管柱上。此產生0.500 g(40%)呈白色固體狀之標題化合物。

MS: = 421 ES⁺ (C₂₁H₃₂N₄O₅)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.36 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.88 - 2.05 (5H, m), 2.90 (2H, m), 3.07 (1H, m), 3.24 (1H, m), 3.79 - 3.92 (2H, m), 4.06 (2H, m), 4.23 (1H, s), 4.44 (2H, m), 5.29 - 5.39 (2H, m), 5.96 - 6.10 (2H, m), 6.73 (1H, d)。

中間物152：(E)-三苯基(丙-1-烯-1-基)鎂(2S,5R)-2-((1-(第三丁氧羰基)哌啶-4-基)胺甲醯基)-3-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸鹽



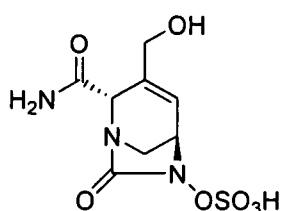
依循中間物17所述之程序，由4-((2S,5R)-6-(烯丙氧基)-3-甲基-7-

側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-2-甲醯胺基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯(中間物15, 0.763 g, 1.81 mmol)製得標題化合物。矽膠層析(0%-5%甲醇/二氯甲烷)產生呈黃色泡沫狀之所需產物(1.22 g, 88%)。

MS: 459 ES-, 303 ES+ ($C_{18}H_{27}N_4O_8S$, $C_{21}H_{20}P$)

實例18

(2S,5R)-2-胺甲醯基-3-(羥甲基)-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸氫鈉鹽



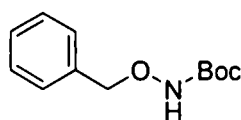
根據實例1之程序，由(2S,5R)-2-胺甲醯基-3-(羥甲基)-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸氫鹽(中間物167, 來自離子交換管柱之溶液)製得標題化合物。獲得5.6 mg呈灰白色蓬鬆固體狀之所需產物。

MS: 292 ES- ($C_8H_{10}N_3O_7S$)

^1H NMR (300 MHz, 氫氧化氫 -d) δ : 3.44 - 3.58 (m, 2 H) 4.14 (s, 2 H) 4.37 (d, $J=5.09$ Hz, 1 H) 4.63 (s, 1 H) 6.52 (d, $J=4.90$ Hz, 1 H)。

實例18之中間物製備如下：

中間物153：苯甲氧基胺基甲酸第三丁基酯

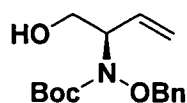


向O-苯甲基羥胺鹽酸鹽(225 g, 1.44 mol)於二氯甲烷(300 mL)中

之溶液中添加碳酸氫鈉溶液(261 g, 3.11 mol, 300 ml)。1小時後，在0℃下添加二碳酸二第三丁基酯(375 g, 1.72 mol)。在0℃下水/冰浴中攪拌所得溶液60分鐘且隨後在室溫下攪拌反應物16小時。接著，藉由添加300 mL碳酸氫鈉水溶液淬滅反應物。用3×500 mL二氯甲烷萃取水相，合併有機層，經無水硫酸鈉乾燥且真空濃縮。於矽膠上急驟層析(PE:EA = 10:1)產生220 g(69%)呈黃色油狀之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (9H, s), 4.85 (2H, s), 7.19-7.21 (1H, brs), 7.30-7.40 (5H, m)。

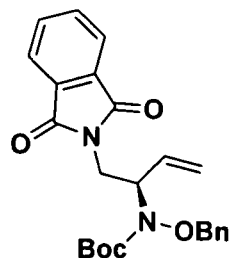
中間物154：(R)-苯甲氧基(1-羥基丁-3-烯-2-基)胺基甲酸第三丁基酯



在3 L RBF中，用 N_2 鼓泡苯甲氧基胺基甲酸第三丁基酯(中間物153, 86.9 g, 389.22 mmol)、N,N(1S,2S)-環己烷-1,2-二基)雙(2-(二苯磷基)-1-萘甲醯胺)(18.5 g, 23.39 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{-CHCl}_3$ (8.05 g, 7.78 mmol)及TBAB(150.5 g, 466.81 mmol)於乙腈(1.8 L)中之溶液30分鐘，且用橡膠隔片封閉燒瓶。接著，將溶液保存在-20℃冷凍機中2小時。添加2-乙基環氧乙烷(30 g, 428.02 mmol, 1.10當量)且在冷凍機(-20-25℃)中攪拌混合物3天。過濾混合物且蒸發濾液。藉由矽膠管柱使用EtOAc/己烷(0-40%)溶離純化殘餘物，得到呈淺黃色油狀之標題化合物(106 g, 93%)。

MS: 194 ES+ ($\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_4$)

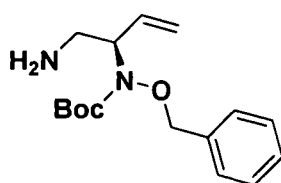
中間物155：(R)-苯甲氧基(1-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)丁-3-烯-2-基)胺基甲酸第三丁基酯



在氮氣下，用冰冷卻(R)-苯甲氧基(1-羥基丁-3-烯-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(中間物**154**，74 g，252.25 mmol)、鄰苯二甲醯亞胺(66.8 g，454.02 mmol)及三苯基膦(119 g，453.70 mmol)於甲苯/THF(200/200 mL)中之懸浮液。經20分鐘逐滴添加DIAD(91.8 g，453.98 mmol)且在0℃下攪拌混合物20分鐘，無需冷卻2小時。過濾混合物且蒸發濾液。將殘餘物溶解於乙醚中且過濾。蒸發濾液，藉由矽膠管柱純化且用EtOAc/己烷(0-50%)溶離殘餘物，得到呈無色油狀之標題化合物(74 g，79%)。

MS: 323 ES+ ($C_{24}H_{26}N_2O_5$)

中間物**156**：(R)-1-胺基丁-3-烯-2-基(苯甲氧基)胺基甲酸第三丁基酯

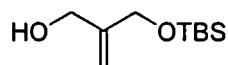


在室溫下，攪拌(R)-苯甲氧基(1-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)丁-3-烯-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(中間物**155**，80 g，189.36 mmol)及水合肼(47.4 g，946.86 mmol)於MeOH(800 mL)中之溶液隔夜。用乙醚稀釋混合物且過濾。蒸發濾液，藉由矽膠管柱純化且用MeOH/DCM(0-10%)溶離殘餘物，得到呈無色油狀之標題化合物(44.3

g, 80%)。

^1H NMR (300 MHz, 甲醇-*d*) δ : 7.36-7.40 (m, 5H), 5.76-5.88 (m, 1H), 5.14-5.21 (m, 2H), 4.83 (q, 2H), 4.27-4.30 (m, 1H), 2.81-2.88 (m, 1H), 2.67-2.73 (m, 1H), 1.45 (s, 9H)。

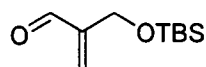
中間物157：2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)丙-2-烯-1-醇



在 N_2 下，在 0°C 下，向含有氫化鈉(2.270 g, 56.75 mmol)之THF(150 mL)溶液的乾燥燒瓶中緩慢添加2-亞甲基丙-1,3-二醇(5 g, 56.75 mmol)。將反應物升溫至室溫且攪拌45分鐘。分一批添加TBS-Cl(8.55 g, 56.75 mmol)且再繼續攪拌45分鐘，直至藉由TLC展示完成為止。向反應物中添加水，且用EtOAc萃取混合物三次且用鹽水洗滌。經硫酸鎂乾燥有機物，過濾且在約 10 - 15°C 下濃縮。矽膠層析(20%-50% EtOAc/Hex)產生呈澄清油狀之標題化合物(11.36 g, 99%)。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.03 (s, 6 H) 0.88 (s, 10 H) 3.91 (d, $J=5.65$ Hz, 2 H) 4.10 (s, 2 H) 4.74 (t, $J=5.46$ Hz, 1 H) 5.00 (t, $J=1.51$ Hz, 2 H)。

中間物158：2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)丙烯醛

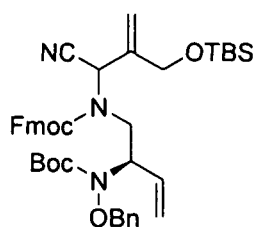


向2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)丙-2-烯-1-醇(中間物157, 11.35 g, 56.09 mmol)於DCM(150 mL)中之溶液中添加二氧化錳

(活化, 5 μ)(28.7 g, 280.43 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物三天。再添加MnO₂且繼續攪拌直至TLC顯示最少起始物質為止。經由二氧化矽墊過濾反應混合物，在約15℃下蒸發且於矽膠管柱(5-20%，EA/Hex)上純化，得到呈無色油狀之標題化合物(6.70 g, 59.6%)。

¹H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ : 0.06 - 0.13 (m, 6 H) 0.89 - 0.97 (m, 9 H) 4.41 (t, J=2.07 Hz, 2 H) 6.11 (q, J=1.88 Hz, 1 H) 6.50 - 6.56 (m, 1 H) 9.63 (s, 1 H)。

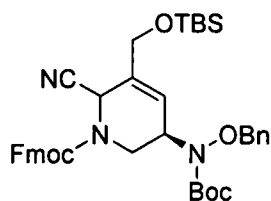
中間物159：((2R)-1-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)(2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-1-氰基烯丙基)胺基)丁-3-烯-2-基)(苯甲氧基)胺基甲酸第三丁基酯



將2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)丙烯醛(中間物158, 4.76 g, 23.76 mmol)添加至(R)-(1-胺基丁-3-烯-2-基)(苯甲氧基)胺基甲酸第三丁基酯(中間物156, 5.79 g, 19.80 mmol)於THF(100 mL)中之溶液中，隨後添加氰化三甲基矽烷(10.62 mL, 79.19 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。再添加TMS-CN且攪拌較長時間，直至藉由LCMS發現的起始物質更少為止。將MgSO₄添加至反應混合物中且攪拌1小時。添加碳酸氫鈉(3.33 g, 39.58 mmol)，繼之以氰甲酸(9H-芴-9-基)甲酯(7.68 g, 29.69 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。再添加0.3當量FmocCl且再攪拌5小時。過濾混合物且蒸發濾液。於矽膠管柱(0-22%，EtOAc/己烷)上純化殘餘物，產生呈淺黃色稠油狀之標題化合物(3.32 g, 23.18%)。

MS: 724 ES⁺ (C₄₂H₅₃N₃O₆Si)

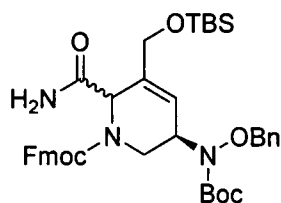
中間物 **160** : (5R)-5-((苯甲氧基)(第三丁氧羰基)胺基)-3-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-2-氰基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸(9H-芴-9-基)甲酯



● 使用氮氣鼓泡((2R)-1-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)(2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-1-氰基烯丙基)胺基)丁-3-烯-2-基)(苯甲氧基)胺基甲酸第三丁基酯(中間物 **159** , 3.32 g , 4.59 mmol)於甲苯(150 mL)中之溶液15分鐘。添加第2代荷維達-格拉布催化劑(0.288 g , 0.46 mmol)且用氮氣再鼓泡混合物15分鐘。在氮氣下，在90℃下加熱所得溶液2天。蒸發反應混合物。於矽膠管柱(0-30% EtOAc/己烷)上純化殘餘物，產生呈淺棕色膜狀之標題化合物(1.300 g , 40.7%)。

MS: 596 ES⁺ (C₄₀H₄₉N₃O₆Si)

● 中間物 **161** : (5R)-5-((苯甲氧基)(第三丁氧羰基)胺基)-3-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-2-胺甲醯基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸(9H-芴-9-基)甲酯



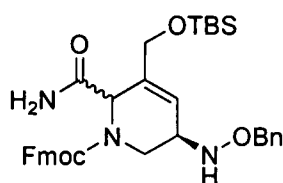
於4 Å分子篩上製備氯化銅(II)：將4 Å分子篩(2 g , 2.00 mmol)添

加至二水合氯化銅(II)(0.341 g, 2.00 mmol)於水(200 mL)中之溶液中且攪拌懸浮液隔夜。過濾固體，用水及丙酮洗滌且在140℃下烘箱中乾燥1小時，獲得2.104 g藍色固體。該物質需要藉由經兩小時達到140℃來活化且在使用之前於乾燥器中冷卻至室溫。

在氮氣下，在65℃下，攪拌(5R)-5-((苯甲氧基)(第三丁氧羰基)胺基)-3-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-2-氰基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸(9H-芴-9-基)甲酯(中間物160, 1.3 g, 1.87 mmol)、乙醛肟(0.569 mL, 9.34 mmol)及新活化的氯化銅(II)/4 Å MS(187 mg, 0.15 mmol)(每1 mmol受質使用100 mg CuCl₂/莫耳分子篩)於MeOH(5 mL)中之混合物6小時。過濾混合物且蒸發。於矽膠管柱(0-60%, EtOAc/己烷)上純化殘餘物。將兩種非對映異構體合併在一起，產生呈淺黃色泡沫狀固體之標題化合物(1.190 g, 89%)。

MS: 714 ES⁺ (C₄₀H₅₁N₃O₇Si)

中間物162: (5R)-5-((苯甲氧基)胺基)-3-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-2-胺甲醯基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸(9H-芴-9-基)甲酯

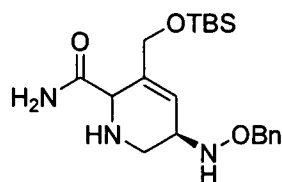


在室溫下，向(5R)-5-((苯甲氧基)(第三丁氧羰基)胺基)-3-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-2-胺甲醯基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸(9H-芴-9-基)甲酯(中間物161, 1.19 g, 1.67 mmol)於DCM(20 mL)中之溶液中添加溴化鋅(1.502 g, 6.67 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。反應混合物用二氯甲烷稀釋且用飽和碳酸氫鈉洗滌。再用DCM萃取水性洗滌液三至四次。用鹽水洗滌有機物，經硫酸鎂乾

燥，過濾且濃縮，產生呈灰白色泡沫狀之標題化合物(0.970 g，95%)。

MS: 614 ES⁺ (C₃₅H₄₃N₃O₅Si)

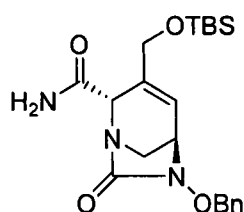
中間物**163**：(5R)-5-((苯甲氧基)胺基)-3-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲醯胺



將二乙胺(0.824 mL，7.89 mmol)添加至(5R)-5-((苯甲氧基)胺基)-3-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-2-胺甲醯基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸(9H-芴-9-基)甲酯(中間物**162**，0.968 g，1.58 mmol)於DCM(20 mL)中之溶液中，且在室溫下攪拌所得溶液隔夜。藉由蒸發移除揮發物且於矽膠(0-12%，MeOH/DCM，UV 220 nm)上純化殘餘物，產生呈黃色膜狀之標題化合物(0.564 g，91%)。

MS: 392 ES⁺ (C₂₀H₃₃N₃O₃Si)

中間物**164**：(2S,5R)-6-(苯甲氧基)-3-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-2-甲醯胺



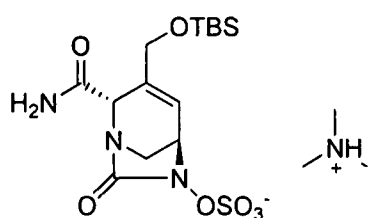
在0℃下，向(5R)-5-((苯甲氧基)胺基)-3-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲醯胺(中間物**163**，0.562 g，1.44

mmol)及二異丙基乙胺(1.000 mL, 5.74 mmol)於乙腈(200 mL)中之溶液中添加三光氣(0.145 g, 0.49 mmol)於乙腈(6 mL)中之溶液。以4 mL/h之速率添加三光氣溶液。在添加完成後，在0℃下攪拌反應物隔夜。反應混合物用乙酸乙酯稀釋且用飽和碳酸氫鈉洗滌。再用EtOAc且隨後用DCM萃取水層。所合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。矽膠層析(0%-100%，乙酸乙酯/己烷)產生呈無色膜狀之標題化合物(0.225 g, 37.5%)。

MS: 418 ES⁺ (C₂₁H₃₁N₃O₄Si)

¹H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ: -0.08 (s, 6 H) 0.76 (s, 9 H) 2.89 - 3.00 (m, 1 H) 3.04 - 3.13 (m, 1 H) 3.32 (dd, J=5.09, 2.45 Hz, 1 H) 4.01 - 4.09 (m, 1 H) 4.19 - 4.28 (m, 1 H) 4.30 (s, 1 H) 4.67 - 4.76 (m, 1 H) 4.83 - 4.93 (m, 1 H) 5.51 (br. s., 1 H) 6.09 - 6.21 (m, 1 H) 6.63 (br. s., 1 H) 7.19 - 7.36 (m, 5 H)。

中間物165: (2S,5R)-3-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-2-胺甲醯基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸三甲銨

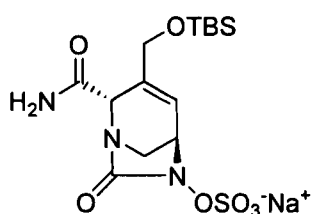


在N₂氛圍下，向(2S,5R)-6-(苯甲氧基)-3-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-2-甲醯胺(中間物164, 30 mg, 0.07 mmol)於EtOAc(1.33 mL)、水(1.995 mL)及EtOH(0.660 mL)中之溶液中添加Pd/C(濕潤, degussa型E101 NE/W)(7.65 mg, 7.18 μmol)、SO₃.TMA(12.00 mg, 0.09 mmol)及TEA(2.003 μl, 0.01 mmol)。使反應混合物脫氣且使用氣球以H₂填

充。在H₂氣球下，在室溫下攪拌反應混合物5小時。移除H₂氣球且攪拌反應混合物隔夜。過濾反應混合物且蒸發有機物。凍乾剩餘水性混合物且藉由製備型HPLC(與YMC C30 20 mm×100 mm 5 μm耦接之Synergi Polar RP 21.2 mm×100 mm 4 μm)純化所得殘餘物，產生呈白色固體狀之標題化合物(5 mg，15%)。

MS: 406 ES- (C₁₄H₂₄N₃O₇SSi)

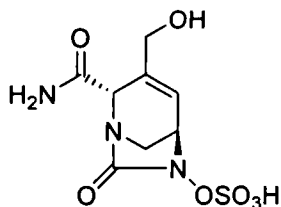
中間物166：(2S,5R)-2-胺甲醯基-3-(羥甲基)-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸氫鈉鹽



Dowex 50WX8，100-200篩目(0.75 g，0.01 mmol)藉由於2N NaOH(1.8 mL，3.60 mmol)中攪拌3小時來調節。接著將樹脂裝入濾筒中且用水洗滌直至pH值為7。接著將其用(1/1)丙酮/水洗滌，隨後用水洗滌。使(2S,5R)-3-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-2-胺甲醯基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸鹽(中間物165，5 mg，0.01 mmol)之水溶液流經樹脂5次，且隨後凍乾產生標題化合物(3.00 mg，56.7%)。

MS: 406 ES+ (C₁₄H₂₄N₃O₇SSi)

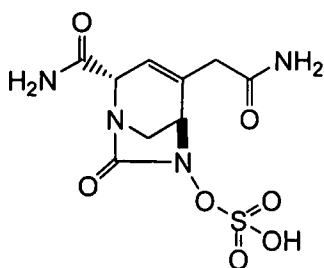
中間物167：(2S,5R)-2-胺甲醯基-3-(羥甲基)-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸氫鹽



將含Dowex 50WX8，100-200篩目(0.48 g，6.43 μ mol)樹脂之2 mL水裝入濾筒中且使水流出。使(2S,5R)-3-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-2-胺甲醯基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基三甲銨硫酸鈉鹽(中間物**166**，3 mg，6.43 μ mol)之水溶液流經樹脂2次(pH值為約3)。溶液轉移至最終離子交換管柱中，參見實例**18**。

實例19

(2S,5R)-4-(2-胺基-2-側氧基乙基)-2-胺甲醯基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸氫鈉鹽



根據實例**1**所述之程序，由(2S,5R)-2-胺甲醯基-4-(羥甲基)-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸鹽(中間物**179**，34 mg，0.04 mmol)製得標題化合物。使用與YMC C30(20×150 mm 5 μ m)耦接之Synergi Polar RP(21.2 mm×100 mm 4 μ m)，藉由逆相HPLC(移動相A 100% H₂O，移動相B 100%乙腈)將其進一步純化，產生淺黃色固體(1.6 mg，3%)。

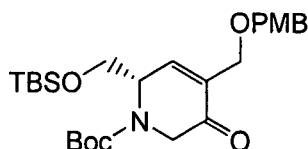
MS: 343 ES⁺ (C₉H₁₂N₄NaO₇S)

¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ : 3.17 (s, 2H); 3.37 (d, 1H); 3.70 (dd,

1H); 4.23 (d, 1H); 4.64 (d, 1H); 5.93 (d, 1H)。

實例19之中間物製備如下：

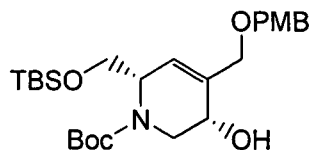
中間物168：(S)-2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-4-(((4-甲氧基苯甲基)-氧基)甲基)-5-側氧基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯



向(2S)-5-羥基-4-(羥甲基)-2-(異丙基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物117, 13.0 g, 34.99 mmol)於甲苯(150 mL)中之溶液中添加2,2,2-三氯乙醯亞胺4-甲氧基苯甲酯(7.65 mL, 10.42 g, 36.74 mmol)及La(OTf)₃(205 mg, 0.35 mmol)。在50℃下攪拌混合物4小時。使用乙酸乙酯水性處理且經MgSO₄乾燥有機層，產生粗產物。

MS: 492 ES⁺ (C₂₆H₄₁NO₆Si)

中間物169：(2S)-2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-5-羥基-4-(((4-甲氧基苯甲基)氧基)甲基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯



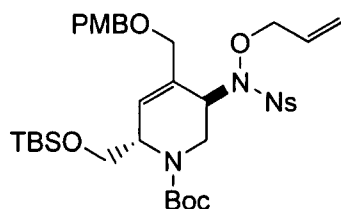
根據中間物8之程序，由(S)-2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-4-(((4-甲氧基苯甲基)氧基)甲基)-5-側氧基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物168, 34.99 mmol)製得標題化合物。濃縮反應混

合物且將白色固體再溶解於200 mL EtOAc中，用飽和NaHCO₃、鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱，用0-100%乙酸乙酯/己烷溶離純化殘餘物，產生無色油狀物(17.10 g，99%經2個步驟)。

MS: 494 ES⁺ (C₂₆H₄₃NO₆Si)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.01 (s, 6H); 0.83 (s, 9H); 1.41 (s, 9H); 3.62 (m, 1H); 3.75 (s, 3H); 3.75 (m, 1H); 4.14 (m, 4H); 4.34 (m, 1H); 4.41 (s, 2H); 5.70 (d, 1H); 6.83 (d, 2H); 7.21 (d, 2H)。

中間物170：(2S)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-(((第三丁基二甲基矽烷基)-氧基)甲基)-4-(((4-甲氧基苯甲基)氧基)甲基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯

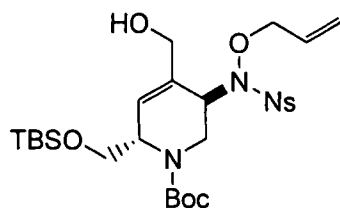


根據中間物10所述之程序，由(S)-2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-4-(((4-甲氧基苯甲基)-氧基)甲基)-5-側氧基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物169，17.10 g，34.78 mmol)及N-(烯丙氧基)-2-硝基苯磺醯胺(中間物9，9.88 g，38.26 mmol)製得標題化合物。獲得呈淺黃色油狀之所需產物(18.70 g，74%)。

MS: 734 ES⁺ (C₃₅H₅₁N₃O₁₀SSi)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.05 (s, 6H); 0.87 (s, 9H); 1.26 (s, 9H); 3.71 (m, 2H); 3.81 (s, 3H); 4.45 (m, 4H); 4.57 (d, 2H); 5.28 (m, 2H); 5.32 (m, 2H); 5.71 (m, 1H); 5.93 (m, 2H); 6.12 (d, 1H); 6.86 (m, 2H); 7.70 (m, 5H); 8.13 (m, 1H)。

中間物171：(2S)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-4-(羥甲基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯

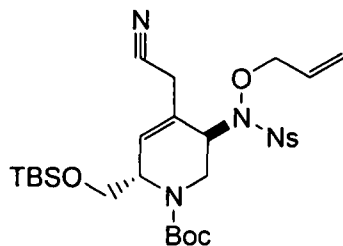


在0℃下，向(2S)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-4-(((4-甲氧基苯基)氧基)甲基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物170，18.70 g，25.48 mmol)於DCM/水(180 mL/20 mL)中之攪拌溶液中添加DDQ(6.94 g，30.57 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時，隨後將其濃縮。於矽膠管柱上用0-100%乙酸乙酯/己烷溶離純化殘餘物，得到淺黃色油狀物(12.38 g，79%)。

MS: 614 ES+ (C₂₇H₄₃N₃O₉SSi)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.05 (s, 6H); 0.87 (s, 9H); 1.40 (s, 9H); 1.81 (bs, 1H); 3.63 (d, 1H); 3.70 (m, 2H); 4.27 (m, 6H); 4.60 (m, 1H); 5.18 (m, 2H); 5.71 (m, 1H); 6.09 (m, 1H); 7.60 (t, 1H); 7.77 (m, 2H); 8.14 (t, 1H)。

中間物172：(2S)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-4-(氰基甲基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯



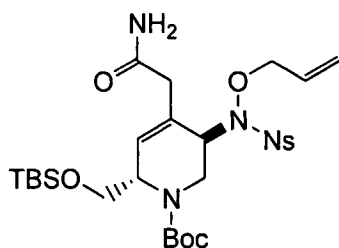
在0℃下，向(2S)-5-(N-(苯甲氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-4-(羥甲基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物171，12.38 g，20.17 mmol)於DCM(200 mL)中之攪拌溶液中添加吡啶(2.39 g，30.25 mmol)及N,N-二甲基吡啶-4-胺(123 mg，1.01 mmol)。接著添加甲磺酸酐(4.22 g，24.20 mmol)。接著自0℃至室溫攪拌混合物2小時。將其用DCM(100 mL)稀釋且用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮，得到呈淺黃色油狀之粗物質。將其直接用於下一步驟。

向氰化鈉(4.94 g，100.85 mmol)於水(20.0 mL)中之攪拌溶液中添加含(2S)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-4-(((甲磺醯基)氧基)甲基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(粗物質，20.17 mmol)之DMF(100 mL)。接著，在室溫下攪拌混合物15小時。其變成暗橙色溶液。接著，將其用飽和NaHCO₃及水稀釋且用乙酸乙酯萃取，經MgSO₄乾燥。粗物質經受矽膠管柱，用0-100%乙酸乙酯/己烷溶離，得到淺黃色油狀物(5.92 g，47.1%)。

MS: 623 ES⁺ (C₂₈H₄₂N₄O₈SSi)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.05 (s, 6H); 0.88 (s, 9H); 1.41 (s, 9H); 3.12 (m, 1H); 3.32 (m, 1H); 3.74 (m, 2H); 4.21 (m, 5H); 4.65 (s, 1H); 5.18 (m, 2H); 5.69 (m, 1H); 6.31 (bs, 1H); 7.65 (m, 1H); 7.81 (m, 2H); 8.15 (d, 1H)。

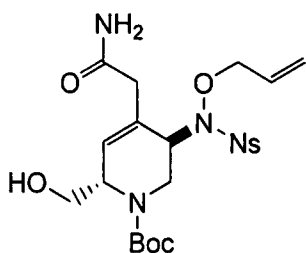
中間物173：(2S)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-4-(2-胺基-2-側氧基乙基)-2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯



催化劑製備：用相應金屬鹽($\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)浸漬4 Å分子篩(MS-4 Å)，如下：將1 mmol該等鹽溶解於100 ml去離子水中且在室溫下與1 g MS-4 Å一起攪拌6小時。過濾固體，用去離子水及丙酮洗滌，且在150°C下烘箱中乾燥1小時。在60°C下，攪拌(2S)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-4-(氰基甲基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物172，3.60 g，5.78 mmol)、 $\text{Cu(II)Cl}_2 \cdot 4 \text{ Å}$ 催化劑(200 mg)、乙醛肟(1.762 mL，28.90 mmol，5.0當量)及MeOH(40.0 mL)15小時。過濾固體，用MeOH洗滌且蒸發濾液，產生粗產物。

MS: 641 ES⁺ ($\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_8\text{SSi}$)

中間物174：(2S)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-4-(2-胺基-2-側氧基乙基)-2-(羥甲基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯

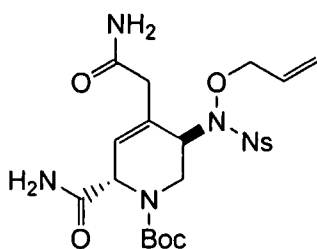


依循中間物**18**所述之程序，由(2S)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-4-(2-胺基-2-側氧基乙基)-2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物**173**，粗物質，5.78 mmol)製得標題化合物。用0-100%乙酸乙酯/己烷溶離之二氧化矽管柱得到淺黃色固體(2.61 g，86%)。

MS: 527 ES⁺ (C₂₂H₃₀N₄O₉S)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.39 (s, 9H); 3.03 (m, 2H); 3.33 (m, 2H); 3.70 (m, 2H); 4.20 (m, 1H); 4.35 (m, 2H); 4.68 (bs, 1H); 5.17 (m, 2H); 5.72 (m, 2H); 6.00 (s, 1H); 6.08 (bs, 1H); 6.32 (bs, 1H); 7.65 (d, 1H); 7.80 (m, 2H); 8.15 (d, 1H)。

中間物**175**：(2S)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-4-(2-胺基-2-側氧基乙基)-2-胺甲醯基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯



儲備溶液：在室溫下，將240 mg濃HNO₃及80 mg Na₂Cr₂O₇·2H₂O溶解於16 mL H₂O中。

在室溫下，向(2S)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-4-(2-胺基-2-側氧基乙基)-2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物**174**，2.61 g，4.96 mmol)於乙腈(50 mL)中之溶液中添加過碘酸鈉(4.66 g，21.81 mmol)及NaCr₂O₇之催化性溶液/HNO₃溶液(6.0 mL)，且攪拌15小時。用100 mL乙酸乙酯、25 mL 1M pH 7緩衝液、25 mL 2M NaHSO₃稀釋混合物。用50 mL乙酸

乙酯萃取水溶液。接著用鹽水洗滌乙酸乙酯層且經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮，產生(2S)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-4-(2-胺基-2-側氧基乙基)-1-(第三丁氧羰基)-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲酸，其未經進一步純化即可直接用於下一步驟中。淺黃色固體粗物質(2.79 g，104%)。

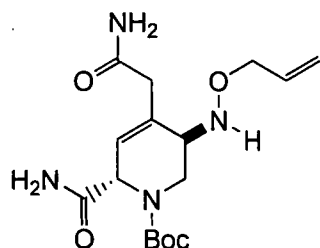
MS: 541 ES⁺ (C₂₂H₂₈N₄O₁₀S)

在0℃下，向(2S)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-4-(2-胺基-2-側氧基乙基)-1-(第三丁氧羰基)-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲酸(粗物質，2.79 g，5.16 mmol)、氯化銨(552 mg，10.32 mmol)、HATU(3.93 g，10.32 mmol)於DMF(20 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA(2.67 g，20.65 mmol)。在室溫下攪拌1小時後，添加50 mL EtOAc及50 mL水。有機層用水、鹽水洗滌且經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮得到殘餘物，於矽膠管柱上用0-100%乙酸乙酯/己烷溶離純化，產生灰白色固體(1.36 g，49%)。

MS: 540 ES⁺ (C₂₂H₂₉N₅O₉S)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.38 (s, 9H); 3.08 (m, 2H); 4.24 (m, 1H); 4.40 (m, 2H); 5.17 (m, 2H); 5.68 (m, 1H); 6.02 (m, 2H); 6.20 (m, 2H); 6.40 (bs, 1H); 6.51 (bs, 1H); 7.64 (d, 1H); 7.78 (m, 2H); 8.14 (d, 1H)。

中間物176：(2S)-5-((烯丙氧基)胺基)-4-(2-胺基-2-側氧基乙基)-2-胺甲醯基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯

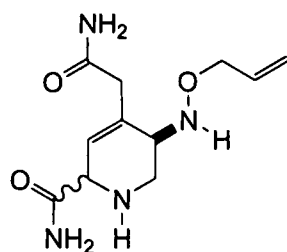


在0℃下，向(2S)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-4-(2-胺基-2-側氧基乙基)-2-胺甲醯基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物175, 1.36 g, 2.52 mmol)及碳酸鉀(1.742 g, 12.60 mmol)於乙腈(20.0 mL)中之溶液中添加苯硫酚(1.389 g, 12.60 mmol)。在室溫下攪拌混合物15小時。濃縮反應混合物且用DCM濕磨所得殘餘物。藉由過濾移除固體。將濾液濃縮成淺黃色膜，使其藉由矽膠管柱用0-50% MeOH/DCM溶離，得到淺黃色固體(330 mg, 36.9%)。

MS: 355 ES⁺ (C₁₆H₂₆N₄O₅)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.50 (s, 9H); 3.05 (m, 2H); 3.20 (m, 1H); 3.45 (bs, 1H); 4.23 (d, 2H); 4.500 (m, 1H); 5.03 (m, 1H); 5.24 (m, 2H); 5.88 (m, 2H); 5.94 (m, 2H); 6.57 (bs, 1H); 6.76 (bs, 1H)。

中間物177: (R)-5-(烯丙氧基胺基)-4-(2-胺基-2-側氧基乙基)-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲醯胺



在0℃下，向(2S)-5-((烯丙氧基)胺基)-4-(2-胺基-2-側氧基乙基)-2-胺甲醯基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物176, 粗物質, 330 mg, 0.93 mmol)於DCM(5.0 mL)中之溶液中添加HCl(4.0M於二噁烷中, 0.233 mL, 0.93 mmol)。接著自0℃至室溫攪拌混合物2小時。接著再添加0.233 mL HCl至混合物中且攪拌2小時。由K₂CO₃及TEA將其中和，過濾且在真空下移除溶劑。藉由二氧化矽管柱用0-50% MeOH/DCM溶離粗物質，得到呈白色固體狀之所需非對映異構

產物。100 mg非對映異構體1。32 mg非對映異構體2。56%產率。

非對映異構體1：

MS: 255 ES⁺ (C₁₁H₁₈N₄O₃)

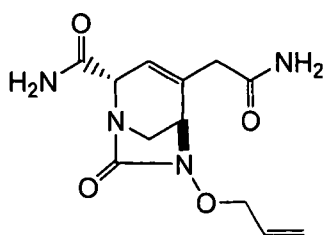
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ: 3.22 (m, 1H); 3.38 (m, 2H); 3.61 (m, 2H); 3.82 (m, 1H); 4.27 (d, 2H); 4.75 (m, 1H); 5.30 (m, 2H); 6.03 (m, 1H); 6.15 (d, 1H)。

非對映異構體2：

MS: 255 ES⁺ (C₁₁H₁₈N₄O₃)

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ: 3.16 (m, 2H); 3.33 (m, 2H); 3.58 (m, 2H); 4.16 (m, 2H); 4.38 (bs, 1H); 5.19 (m, 2H); 5.89 (d, 1H); 5.95 (m, 1H)。

中間物178：(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-4-(2-胺基-2-側氧基乙基)-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-2-甲醯胺



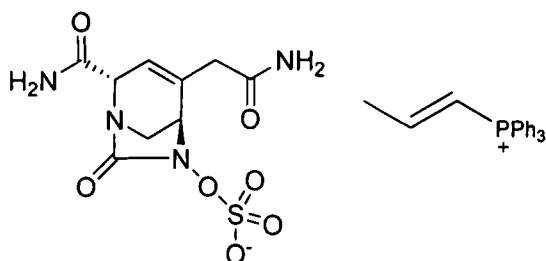
依循中間物16所述之程序，由(R)-5-(烯丙氧基胺基)-4-(2-胺基-2-側氧基乙基)-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲醯胺(中間物177，132 mg，0.52 mmol)製得標題化合物。在0℃下攪拌反應混合物2小時。真空移除揮發物且粗物質經二氧化矽管柱，用0-100%乙酸乙酯/己烷且隨後用95%乙酸乙酯/5% MeOH溶離，得到淺黃色固體(62 mg，43%)。

MS: 281 ES⁺ (C₁₂H₁₆N₄O₄)

¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl) δ: 3.13 (m, 3H); 3.43 (dd, 1H); 4.10

(d, 1H); 4.43 (m, 3H); 5.35 (m, 2H); 5.57 (bs, 1H); 5.80 (m, 2H); 5.90 (d, 1H); 6.01 (m, 1H); 6.86 (bs, 1H)。

中間物 179：(2S,5R)-4-(2-胺基-2-側氧基乙基)-2-胺甲醯基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸鹽



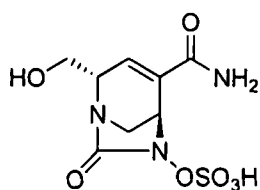
依循中間物 17 所述之程序，由(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-4-(2-胺基-2-側氧基乙基)-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-2-甲醯胺(中間物 178，62 mg，0.22 mmol)製得標題化合物。獲得呈淺黃色油狀之所需產物(34 mg，48%)。

MS: 304; 320 (C₂₁H₂₀P; C₉H₁₁N₄O₇S)。

¹H NMR (300 MHz, CD₃Cl) δ: 2.31 (m, 1H); 2.64 (s, 3H); 3.15 (m, 4H); 3.63 (dd, 1H); 4.22 (d, 1H); 4.45 (bs, 1H); 5.62 (bs, 1H); 5.96 (d, 1H); 6.01 (bs, 1H); 6.64 (bs, 1H); 6.96 (bs, 1H); 7.68 (m, 15H); 8.60 (bs, 1H)。

實例 20

(2S,5R)-4-胺甲醯基-2-(羥甲基)-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸氫鈉鹽



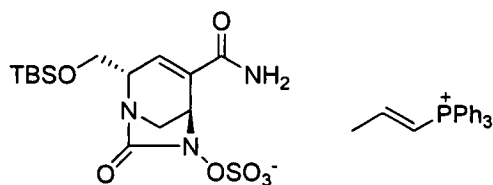
DOWEX樹脂50WX8(50 g)藉由於2N氫氧化鈉(40 ml)中攪拌20分鐘來調節。將DOWEX裝入濾筒中，用水洗滌直至pH = 7，接著用丙酮/水(1/1)洗滌且再用水洗滌。使用水及最低量丙酮裝載化合物(中間物180，0.31 g，0.76 mmol)且用水溶離。將溶離份再裝載於濾筒上且再用水徹底洗滌。將此裝載及洗滌過程重複五次，接著將最後一輪溶離份直接冷凍且凍乾，得到白色固體(130 mg)。逆相層析(0%-4% MeCN/水)產生呈白色固體狀之標題化合物(31 mg)。

MS: 292 ES⁻ (C₈H₁₀N₃O₇S)

¹H NMR (600 MHz, 氧化氘) δ: 3.56 (d, *J*=11.67 Hz, 1 H); 3.64 (br. s., 1 H); 3.69 - 3.81 (m, 1 H); 3.97 (d, *J*=6.40 Hz, 2 H); 4.18 (br. s., 1 H); 4.84 (br. s., 1 H); 6.73 (br. s., 1 H)。

實例20之中間物製備如下：

中間物180：(2*S*,5*R*)-2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-4-胺甲醯基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸-(*E*)-三苯基(丙-1-烯-1-基)鎂



在氮氣下，在室溫下，向(2*S*,5*R*)-6-(烯丙氧基)-2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-4-甲醯胺(中間物108，0.32 g，0.87 mmol)於DCM(15 mL)中之溶液中添加乙酸(經硫酸鈉乾燥)(0.100 mL，1.74 mmol)及肆(三苯基鎂)鈹(0)(1.006 g，0.87 mmol)。在室溫下攪拌黃色溶液3.5小時。向混合物中添加吡啶(10 ml)，繼之以三氧化硫吡啶複合物(0.832 g，5.22 mmol)。在氮

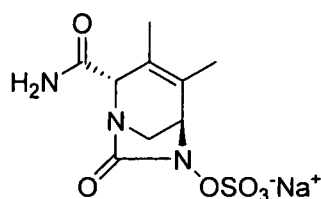
氣下，在室溫下攪拌懸浮液隔夜。將反應混合物濃縮至乾($\leq 30^{\circ}\text{C}$)，懸浮於DCM中，過濾，濃縮且於矽膠管柱(0%-100% MeOH/DCM)上純化，產生呈白色固體狀之標題化合物(0.31 g)。

MS: 406 ES- ($\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_7\text{SSi}$)

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : -0.07 - 0.05 (m, 6 H); 0.71 - 0.86 (m, 9 H); 2.10 (dt, $J=6.28$, 2.05 Hz, 3 H); 3.03 - 3.18 (m, 1 H); 3.22 - 3.32 (m, 1 H); 3.60 - 3.73 (m, 1 H); 3.79 (d, $J=6.42$ Hz, 2 H); 4.48 (d, $J=3.02$ Hz, 1 H); 6.40 (dd, $J=2.93$, 1.04 Hz, 1 H); 6.43 - 6.70 (m, 1 H); 7.17 (br. s., 2 H); 7.56 - 7.96 (m, 16 H)。

實例21

(2S,5R)-2-胺甲醯基-3,4-二甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸氫鈉鹽



依循實例1所述之程序，由(E)-三苯基(丙-1-烯基)磷(2S,5R)-2-胺甲醯基-3,4-二甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸鹽(中間物199，0.22 g，0.37 mmol)製得標題化合物。獲得呈白色固體狀之所需產物(99.6 mg，86%)。

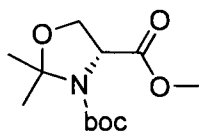
旋光度：(0.2 g/dL, MeOH)= -228

MS: 290.0 ES- ($\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$)

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.51 (s, 3 H); 1.75 (s, 3 H); 3.03 (dd, $J=10.76$, 3.02 Hz, 1 H); 3.70 (d, $J=10.76$ Hz, 1 H); 3.88 - 4.06 (m, 2 H); 7.23 (br. s., 1 H); 7.76 (br. s., 1 H)。

實例21之中間物製備如下：

中間物181：(R)-2,2-二甲基噁唑啉-3,4-二甲酸3-第三丁基4-甲基酯

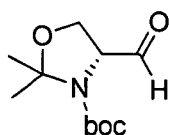


在冰-水浴中，將(R)-2-(第三丁氧羰基胺基)-3-羥基丙酸甲酯(Aldrich，9.26 mL，45.61 mmol)於二氯甲烷(18.10 mL)中之溶液冷卻至0℃。20分鐘後，在0℃下添加2,2-二甲氧基丙烷(Aldrich，28.6 mL，232.63 mmol)及單水合對甲苯磺酸(1.301 g，6.84 mmol)，且在25℃下攪拌隔夜。24小時後觀察到起始物質仍存在，再添加270 mg單水合對甲苯磺酸，且使反應混合物在25℃下攪拌3小時。將反應混合物傾入飽和NaHCO₃水溶液中且用乙醚萃取所得溶液。用碳酸氫鈉溶液及鹽水洗滌所合併之有機層。經硫酸鎂乾燥所得有機層，過濾且濃縮。矽膠層析(0%-70%乙酸乙酯/己烷)產生無色油狀固體(9.53 g，81%)。

MS: 260.1 ES⁺ (C₁₂H₂₁NO₅)

¹H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ: 1.37 - 1.57 (m, 12 H); 1.62 - 1.71 (m, 3 H); 3.70 - 3.81 (m, 3 H); 3.98 - 4.22 (m, 2 H); 4.33 - 4.54 (m, 1 H)。

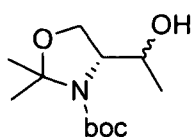
中間物182：(R)-4-甲醯基-2,2-二甲基噁唑啉-3-甲酸第三丁基酯



經1.5小時向(R)-2,2-二甲基噁唑啉-3,4-二甲酸3-第三丁基4-甲基酯(中間物**181**，18.80 g，72.50 mmol)於甲苯(153 mL)中之-78℃溶液中(經由加料漏斗)逐滴添加DIBAL-H(1.0 M於甲苯中)(116 mL，116.01 mmol)。在氮氣氛圍下，在-78℃下攪拌反應混合物2小時。用38 mL MeOH(約1.91 M)處理冷反應混合物且隨後將750 mL冷1N HCl(約0.09 M)傾倒於反應混合物中，自-78℃浴移除反應混合物，轉移至分液漏斗且用乙酸乙酯萃取。經硫酸鎂乾燥有機層，過濾，濃縮。由於難以分離，故需要兩種矽膠層析管柱(0%-50%乙酸乙酯/己烷)，產生呈無色油狀固體之標題化合物(10.2 g，61%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 氯仿-*d*) δ : 1.36 - 1.74 (m, 15 H); 3.95 - 4.49 (m, 3 H); 9.45 - 9.68 (m, 1 H)。

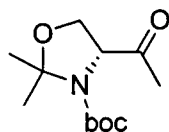
中間物**183**：(R)-4-(1-羥乙基)-2,2-二甲基噁唑啉-3-甲酸第三丁基酯



在-78℃下，向(R)-4-甲醯基-2,2-二甲基噁唑啉-3-甲酸第三丁基酯(中間物**182**，10.18 g，44.40 mmol)於THF(188 mL)中之溶液中逐滴添加溴化甲基鎂(16.28 mL，48.84 mmol)。使反應混合物升溫至室溫，且在氮氣氛圍下攪拌隔夜。將反應混合物再冷卻至-78℃且再逐滴添加13 mL(0.9當量，使總量達2當量)之溴化甲基鎂。使反應混合物在-78℃下攪拌3小時且升溫至室溫。反應混合物用水淬滅且用乙酸乙酯、飽和氯化鈉(鹽水)稀釋。經由矽藻土過濾所得乳液且分層。經硫酸鎂乾燥有機層，過濾，濃縮。矽膠層析(0%-20%乙酸乙酯/己烷)產生呈無色油狀固體之標題化合物(8.42 g，77%)。

^1H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ : 1.09 - 1.22 (m, 3 H); 1.36 - 1.64 (m, 15 H); 3.70 - 4.27 (m, 4 H)。

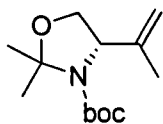
中間物184：(R)-4-乙醯基-2,2-二甲基噁唑啉-3-甲酸第三丁基酯



依循中間物231之程序，由(R)-4-(1-羥乙基)-2,2-二甲基噁唑啉-3-甲酸第三丁基酯(中間物183，8.42 g，34.32 mmol)製得標題化合物。矽膠層析(0%-50%乙酸乙酯/己烷)產生呈無色油狀固體之所需產物(8.16 g，98%)。

^1H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ : 1.37 - 1.57 (m, 12 H); 1.61 - 1.77 (m, 3 H); 2.20 (br. s., 3 H); 3.89 - 4.03 (m, 1 H); 4.07 - 4.21 (m, 1 H); 4.24 - 4.47 (m, 1 H)。

中間物185：(S)-2,2-二甲基-4-(丙-1-烯-2-基)噁唑啉-3-甲酸第三丁基酯

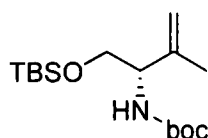


依循JC75之程序，由 (R)-4-乙醯基-2,2-二甲基噁唑啉-3-甲酸第三丁基酯(中間物184，8.16 g，33.54 mmol)製得標題化合物。矽膠層析(0%-20%乙酸乙酯/己烷)產生呈無色油狀固體之所需產物(7.25 g，90%)。

^1H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ : 1.37 - 1.54 (m, 12 H); 1.66 (br. s., 3 H); 1.74 (s, 3 H); 3.75 (dd, $J=9.06, 3.02$ Hz, 1 H); 4.02 - 4.19 (m, 1

H); 4.20 - 4.44 (m, 1 H); 4.86 (br. s., 2 H)。

中間物**186**：(S)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-3-甲基丁-3-烯-2-基胺基甲酸第三丁基酯

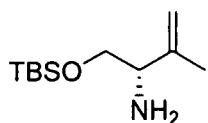


依循**JC76**之程序，由(S)-2,2-二甲基-4-(丙-1-烯-2-基)噁唑啉-3-甲酸第三丁基酯(中間物**185**，6.92 g，28.67 mmol)製得標題化合物。矽膠層析(0%-10%乙酸乙酯/己烷)產生呈無色油狀之所需產物(8.28 g，92%)。

MS: 316.3 ES⁺ (C₁₆H₃₃NO₃Si)

¹H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ : 0.05 (d, J =2.27 Hz, 6 H); 0.84 - 0.93 (m, 9 H); 1.45 (s, 9 H); 1.76 (s, 3 H); 3.59 - 3.81 (m, 2 H); 4.06 (d, J =6.99 Hz, 1 H); 4.81 - 5.05 (m, 2 H)。

中間物**187**：(S)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-3-甲基丁-3-烯-2-胺

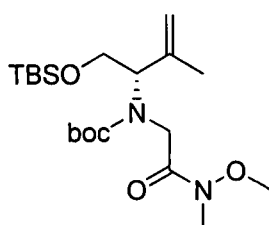


依循中間物**234**之程序，由(S)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-3-甲基丁-3-烯-2-基胺基甲酸第三丁基酯(中間物**186**，8.28 g，26.24 mmol)製得標題化合物。經硫酸鎂乾燥有機層，過濾且濃縮，產生呈灰白色固體狀之標題化合物(5.57 g，99%)。

MS: 216.2 ES⁺ (C₁₁H₂₅NOSi)

^1H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ : 0.06 - 0.15 (m, 6 H); 0.88 - 0.96 (m, 9 H); 1.78 - 1.88 (m, 3 H); 3.00 (br. s., 2 H); 3.53 - 3.64 (m, 1 H); 3.66 - 3.79 (m, 1 H); 3.91 (dd, $J=10.29, 3.30$ Hz, 1 H); 4.97 - 5.11 (m, 2 H)。

中間物188：(S)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-3-甲基丁-3-烯-2-基(2-(甲氧基(甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁基酯

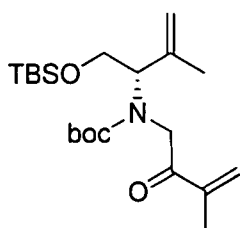


依循中間物5所述之程序，由(S)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-3-甲基丁-3-烯-2-胺(中間物187，5.57 g，25.86 mmol)及2-溴-N-甲氧基-N-甲基乙醯胺(中間物4，4.28 g，23.53 mmol)製得標題化合物。矽膠層析(0%-20%乙酸乙酯/己烷)產生呈無色油狀之所需產物(4.24 g，39%)。

MS: 417.3 ES+ ($\text{C}_{20}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}$)

^1H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ : -0.03 - 0.15 (m, 6 H); 0.81 - 0.97 (m, 9 H); 1.41 - 1.63 (m, 9 H); 1.72 - 1.82 (m, 3 H); 3.55 - 3.79 (m, 2 H); 3.92 - 4.23 (m, 1 H); 4.85 - 5.02 (m, 2 H)。

中間物189：(S)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-3-甲基丁-3-烯-2-基(3-甲基-2-側氧基丁-3-烯基)胺基甲酸第三丁基酯

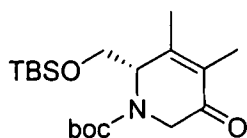


依循中間物**6**所述之程序，用相關溴化異戊烯基鎂(0.5 M於THF中)(204 mL, 101.77 mmol)代替，由(S)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-3-甲基丁-3-烯-2-基(2-(甲氧基(甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁基酯(中間物**188**, 4.24 g, 10.18 mmol)製得標題化合物。矽膠層析(0%-20%乙酸乙酯/己烷)產生呈淡黃色油狀之所需產物(3.72 g, 92%)。

MS: 398.3 ES⁺ (C₂₁H₃₉NO₄Si)

¹H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ : -0.02 - 0.08 (m, 6 H); 0.82 - 0.90 (m, 9 H); 1.35 - 1.51 (m, 9 H); 1.78 (s, 3 H); 1.90 (s, 3 H); 3.68 - 3.99 (m, 2 H); 4.23 - 4.75 (m, 3 H); 4.84 - 5.01 (m, 2 H); 5.84 - 5.98 (m, 2 H)。

中間物**190**: (S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-3,4-二甲基-5-側氧基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯



除在110-120°C下加熱反應混合物48小時且催化劑裝載量加倍(0.6當量)以外，依循中間物**7**所述之程序，由(S)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-3-甲基丁-3-烯-2-基(3-甲基-2-側氧基丁-3-烯基)胺基甲酸第三丁基酯(中間物**189**, 3.72 g, 9.36 mmol)製得標題化合物。矽膠層析(0%-15%乙酸乙酯/己烷)產生呈淡棕褐色油狀固體之所需產物(2.39 g, 69%)。

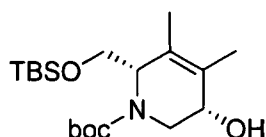
旋光度: (1 g/dL, MeOH) = -40

MS: 370.3 ES⁺ (C₁₉H₃₅NO₄Si)

¹H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ : 0.00 (d, *J* = 7.93 Hz, 6 H); 0.82 (s,

9 H); 1.48 (s, 9 H); 1.79 - 1.87 (m, 3 H); 1.98 (s, 3 H); 3.79 - 4.06 (m, 4 H); 4.36 - 4.58 (m, 1 H)。

中間物191：(2S,5S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-5-羥基-3,4-二甲基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯

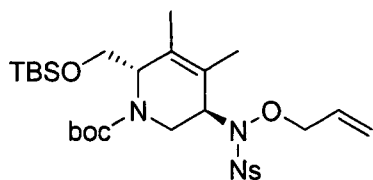


依循中間物8所述之程序，由(S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-3,4-二甲基-5-側氧基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物190，2.39 g，6.47 mmol)製得標題化合物。矽膠層析(0%-20%乙酸乙酯/己烷)產生呈無色油狀固體之所需產物(1.73 g，72%)。

MS: 372.3 ES+ (C₁₉H₃₇NO₄Si)

¹H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ: 0.01 - 0.12 (m, 6 H); 0.83 - 0.94 (m, 9 H); 1.48 (s, 9 H); 1.69 (s, 3 H); 1.84 (s, 3 H); 3.34 (d, *J*=12.84 Hz, 1 H); 3.68 (d, *J*=8.12 Hz, 2 H); 3.87 (br. s., 1 H); 4.00 - 4.29 (m, 2 H)。

中間物192：(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-3,4-二甲基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯



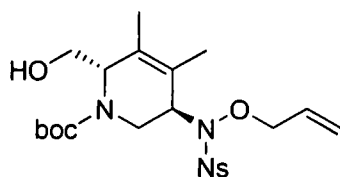
依循中間物10所述之程序，由(2S,5S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-5-羥基-3,4-二甲基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯

(中間物191, 1.73 g, 4.66 mmol)及N-(烯丙氧基)-2-硝基苯磺醯胺(中間物9, 1.26 g, 4.89 mmol)製得標題化合物。矽膠層析(0%-20%乙酸乙酯/己烷)產生呈灰白色固體狀之所需產物(3.15 g, 100%)。

MS: 612.3 ES+ ($C_{28}H_{45}N_3O_8SSi$)

^1H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ : -0.05 - 0.08 (m, 6 H); 0.78 - 0.91 (m, 9 H); 1.31 - 1.89 (m, 15 H); 3.17 - 3.86 (m, 4 H); 4.17 - 4.31 (m, 1 H); 4.39 (br. s., 1 H); 4.57 (dt, $J=6.23, 1.23$ Hz, 2 H); 5.05 - 5.43 (m, 2 H); 5.94 (ddt, $J=17.09, 10.48, 6.33, 6.33$ Hz, 1 H); 7.50 - 7.64 (m, 1 H); 7.66 - 8.00 (m, 1 H); 8.02 - 8.32 (m, 2 H)。

中間物193: (2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-(羥甲基)-3,4-二甲基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯

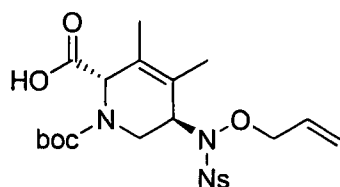


依循中間物18所述之程序, 由(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-3,4-二甲基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物192, 3.15 g, 5.15 mmol)製得標題化合物。兩種矽膠層析(0%-100%乙酸乙酯/己烷)產生呈白色泡沫狀固體之所需產物(1.68 g, 65.6%)。

MS: 498.2 ES+ ($C_{22}H_{31}N_3O_8S$)

^1H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ : 1.15 - 1.92 (m, 15 H); 2.98 - 3.46 (m, 1 H); 3.55 - 3.96 (m, 3 H); 4.01 - 4.35 (m, 3 H); 4.57 (d, $J=6.80$ Hz, 1 H); 5.09 - 5.35 (m, 2 H); 5.54 - 5.91 (m, 1 H); 7.61 (d, $J=7.37$ Hz, 1 H); 7.67 - 7.85 (m, 2 H); 8.08 - 8.22 (m, 1 H)。

中間物 **194** : (2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-1-(第三丁氧羰基)-3,4-二甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲酸

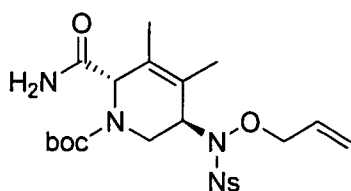


依循中間物 **19** 所述之程序，由 (2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-(羥甲基)-3,4-二甲基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯 (中間物 **193**，1.68 g，3.38 mmol) 製得標題化合物。處理產生之有機物經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮粗物質，產生淡橙色泡沫 (1.48 g，86%)。

MS: 512.2 ES⁺ (C₂₂H₂₉N₃O₉S)

¹H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ: 1.22 - 1.61 (m, 12 H); 1.86 (s, 3 H); 3.15 - 3.42 (m, 1 H); 3.82 - 4.07 (m, 1 H); 4.09 - 4.34 (m, 2 H); 4.92 (s, 1 H); 5.09 - 5.24 (m, 2 H); 5.31 (s, 1 H); 5.56 - 5.84 (m, 1 H); 7.52 - 7.67 (m, 1 H); 7.69 - 7.91 (m, 2 H); 8.13 (dd, *J*=7.84, 1.42 Hz, 1 H)

中間物 **195** : (2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-胺甲醯基-3,4-二甲基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯



依循中間物 **20** 所述之程序，由 (2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-1-(第三丁氧羰基)-3,4-二甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲酸 (中間物 **194**，1.48 g，2.89 mmol) 製得標題化合物。矽膠層析 (0%-80%

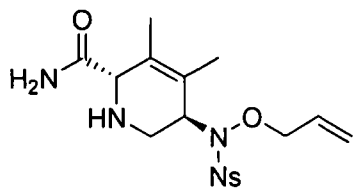
乙酸乙酯/己烷)產生呈淡黃色泡沫狀固體之所需產物(1.41 g, 95%)。

旋光度：(0.4 g/dL, MeOH)= -51

MS: 511.2 ES⁺ (C₂₂H₃₀N₄O₈S)

¹H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ: 1.15 - 1.48 (m, 9 H); 1.51 - 1.85 (m, 6 H); 2.93 - 3.36 (m, 2 H); 4.02 - 4.34 (m, 2 H); 4.83 (br. s., 1 H); 5.04 - 5.40 (m, 3 H); 5.51 - 5.77 (m, 1 H); 7.60 (d, *J*=7.36 Hz, 1 H); 7.65 - 7.85 (m, 2 H); 7.99 - 8.18 (m, 1 H)。

中間物196：(2*S*,5*R*)-5-(*N*-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-3,4-二甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲醯胺

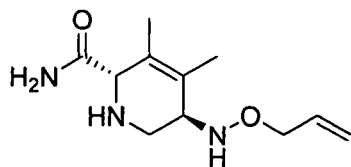


依循中間物21所述之程序，由(2*S*,5*R*)-5-(*N*-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-胺甲醯基-3,4-二甲基-5,6-二氫吡啶-1(2*H*)-甲酸第三丁基酯(中間物195, 1.36 g, 2.66 mmol)製得標題化合物。處理產生之有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮，產生呈淡粉色固體狀之所需產物(0.82 g, 75%)。

MS: 411.1 ES⁺ (C₁₇H₂₂N₄O₆S)

¹H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ: 1.87 (s, 3 H); 1.98 (s, 3 H); 2.67 - 2.89 (m, 2 H); 3.66 (s, 1 H); 3.92 - 4.31 (m, 2 H); 4.51 (dd, *J*=11.33, 6.04 Hz, 1 H); 5.15 - 5.34 (m, 2 H); 5.67 - 5.93 (m, 1 H); 7.61 (dd, *J*=7.84, 1.42 Hz, 1 H); 7.68 - 7.94 (m, 2 H); 8.05 - 8.18 (m, 1 H)。

中間物197：(2*S*,5*R*)-5-(烯丙氧基胺基)-3,4-二甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲醯胺

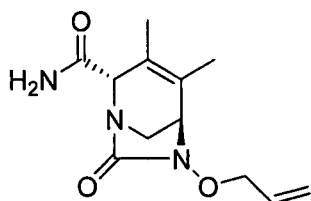


依循中間物**12**所述之程序，由(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-3,4-二甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲醯胺(中間物**196**，0.82 g，2.00 mmol)製得標題化合物。矽膠層析(0%-10%甲醇/二氯甲烷)產生呈白色固體狀之所需產物(0.31 g，68.9%)。

MS: 226.2 ES+ (C₁₁H₁₉N₃O₂)

¹H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ : 1.80 (s, 3 H); 1.86 (s, 3 H); 2.83 - 2.97 (m, 1 H); 3.12 (br. s., 1 H); 3.22 (d, *J*=13.79 Hz, 1 H); 3.76 (br. s., 1 H); 4.20 (dt, *J*=6.00, 1.25 Hz, 2 H); 5.16 - 5.35 (m, 2 H); 5.42 (br. s., 1 H); 5.95 (ddt, *J*=17.28, 10.34, 6.02, 6.02 Hz, 1 H); 7.06 - 7.20 (m, 1 H)。

中間物**198**：(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-3,4-二甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-2-甲醯胺

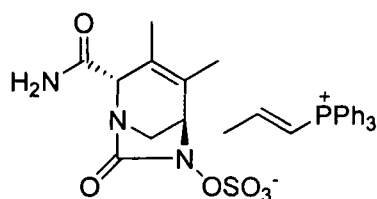


依循中間物**13**所述之程序，由(2S,5R)-5-(烯丙氧基胺基)-3,4-二甲基-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲醯胺(中間物**197**，0.31 g，1.38 mmol)製得標題化合物。矽膠層析(0%-70%乙酸乙酯/己烷)產生呈白色固體狀之所需產物(0.23 g，66.5%)。

MS: 252.2 ES+ (C₁₂H₁₇N₃O₃)

^1H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ : 1.76 - 1.82 (m, 3 H); 1.83 - 1.90 (m, 3 H); 3.10 - 3.33 (m, 1 H); 3.66 (d, $J=2.64$ Hz, 1 H); 4.23 (s, 1 H); 4.42 (qdt, $J=12.20, 12.20, 12.20, 6.35, 1.09, 1.09$ Hz, 2 H); 5.24 - 5.51 (m, 3 H); 6.02 (ddt, $J=17.00, 10.53, 6.35, 6.35$ Hz, 1 H); 6.61 (br. s., 2 H)。

中間物199：(E)-三苯基(丙-1-烯基)磷(2S,5R)-2-胺甲醯基-3,4-二甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸鹽



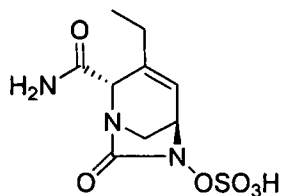
依循中間物17所述之程序，由(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-3,4-二甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-2-甲醯胺(中間物198，0.227 g，0.9 mmol)製得標題化合物。矽膠層析(0%-100%丙酮/二氯甲烷)產生呈淡黃色油狀固體之所需產物(0.5 g，93%)。

MS: 290 ES⁻, 303 ES⁺ (C₉H₁₂N₃O₆S, C₂₁H₂₀P)

^1H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ : 1.77 (s, 3 H); 1.86 - 1.95 (m, 3 H); 2.28 - 2.39 (m, 3 H); 3.14 (d, $J=10.76$ Hz, 1 H); 3.46 (dd, $J=10.76, 3.02$ Hz, 1 H); 4.29 (d, $J=2.83$ Hz, 1 H); 5.38 (br. s., 1 H); 6.51 - 6.80 (m, 1 H); 7.20 - 7.54 (m, 6 H); 7.58 - 7.91 (m, 10 H)。

實例22

(2S,5R)-2-胺甲醯基-3-乙基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸氫鈉鹽



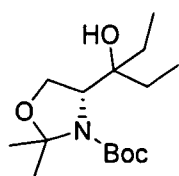
根據實例1之程序，由(E)-三苯基(丙-1-烯-1-基)磷(2S,5R)-2-胺甲醯基-3-乙基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸鹽(中間物216，0.77 g，1.30 mmol)製得標題化合物。合併且凍乾溶離份5-7，與黃色的溶離份8-17分離。由溶離份5-7獲得呈灰白色固體狀之標題化合物(0.275 g，67.5%)。

MS: 292 ES⁺ (C₉H₁₃N₃O₆S)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 0.94 (t, J=7.54 Hz, 3 H) 1.59 - 2.19 (m, 2 H) 3.07 (dd, J=10.93, 1.88 Hz, 1 H) 3.73 (d, J=10.55 Hz, 1 H) 4.06 (dd, J=4.52, 2.26 Hz, 1 H) 4.15 (s, 1 H) 6.03 (d, J=4.52 Hz, 1 H) 7.29 (br. s., 1 H) 7.83 (br. s., 1 H)。

實例22之中間物製備如下：

中間物200：(R)-4-(3-羥基戊-3-基)-2,2-二甲基噁唑啉-3-甲酸第三丁基酯



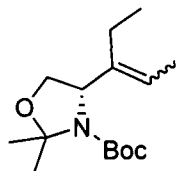
在室溫下，劇烈攪拌氯化銻(III)(119 g，482.07 mmol)於THF(350 mL)中之懸浮液2小時。將懸浮液冷卻至-78℃且逐滴添加溴化乙基鎂(482 mL，482.07 mmol)。在-78℃下攪拌混合物1.5小時。接著，在-78℃下，逐滴添加含(R)-2,2-二甲基噁唑啉-3,4-二甲酸3-第三丁基4-甲基酯(Aldrich，25 g，96.41 mmol)之THF(100 mL)。在-78℃下攪拌反

應物30分鐘，且隨後升溫至0℃維持15分鐘。反應物用飽和NH₄Cl淬滅，用水進一步稀釋且用乙醚萃取兩次。經硫酸鎂乾燥有機物，過濾且濃縮。矽膠層析(0%-20%乙酸乙酯/己烷)產生呈無色油狀之標題化合物(26.4 g, 95%)。

MS: 288 ES⁺ (C₁₅H₂₉NO₄)

¹H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ: 0.77 - 0.98 (m, 6 H) 1.24 - 1.81 (m, 19 H) 3.86 (d, J=8.29 Hz, 1 H) 3.95 - 4.07 (m, 1 H) 4.17 (d, J=7.35 Hz, 1 H) 4.97 (br. s., 1 H)。

中間物201：(S)-2,2-二甲基-4-(戊-2-烯-3-基)噁唑啉-3-甲酸第三丁基酯



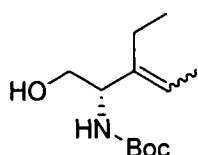
在0℃下，向(R)-4-(3-羥基戊-3-基)-2,2-二甲基噁唑啉-3-甲酸第三丁基酯(中間物200, 26.4 g, 91.86 mmol)於二氯甲烷(350 mL)中之溶液中添加三乙胺(128 mL, 918.60 mmol)，且隨後緩慢添加甲烷磺醯氯(35.8 mL, 459.30 mmol)。將黃色反應混合物升溫至室溫且攪拌隔夜(約16小時)。反應混合物用乙醚稀釋且傾入水中。有機層用10%檸檬酸、飽和碳酸氫鈉、飽和氯化鈉洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮，得到棕色油狀物。藉由急驟管柱層析(0-20%乙酸乙酯/己烷)純化，產生呈極淺黃色油狀之標題化合物(17.70 g, 71.5%)。

MS: 270 ES⁺ (C₁₅H₂₇NO₃)

¹H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ: 1.02 (q, J=7.47 Hz, 3 H) 1.38 -

1.54 (m, 12 H) 1.61 - 1.73 (m, 6 H) 1.83 - 2.29 (m, 2 H) 3.59 - 3.75 (m, 1 H) 4.03 - 4.16 (m, 1 H) 4.18 - 5.01 (m, 1 H) 5.32 (br. s., 1 H)。

中間物202：(S)-3-乙基-1-羥基戊-3-烯-2-基胺基甲酸第三丁基酯

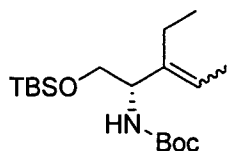


將(S)-2,2-二甲基-4-(戊-2-烯-3-基)噁唑啉-3-甲酸第三丁基酯(中間物201, 15.815 g, 58.71 mmol)及一水合對甲苯磺酸(3.35 g, 17.61 mmol)於甲醇(100 mL)中之溶液加熱至85℃維持3小時。將反應混合物冷卻至室溫且添加三乙胺(8.18 mL, 58.71 mmol)及二碳酸二第三丁酯(6.82 mL, 29.35 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。減壓濃縮反應混合物，得到黃色油狀物。藉由急驟管柱層析(0-100%乙酸乙酯/己烷)純化，產生呈白色固體狀之標題化合物(10.12 g, 75%)。

MS: 230 ES+ (C₁₂H₂₃NO₃)

¹H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ: 0.99 - 1.08 (m, 3 H) 1.46 (q, J=2.07 Hz, 9 H) 1.64 - 1.75 (m, 3 H) 1.92 - 2.22 (m, 3 H) 3.54 - 3.76 (m, 2 H) 4.15 - 4.89 (m, 2 H) 5.43 (q, J=6.84 Hz, 1 H)。

中間物203：(S,E)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-3-乙基戊-3-烯-2-基胺基甲酸第三丁基酯



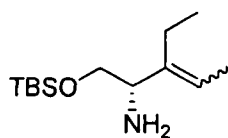
向(S)-3-乙基-1-羥基戊-3-烯-2-基胺基甲酸第三丁基酯(中間物202, 11.855 g, 51.70 mmol)於DCM(120 mL)中之溶液中添加咪唑

(5.28 g, 77.55 mmol)、DMAP(1.263 g, 10.34 mmol)及 TBDMS-Cl(9.35 g, 62.04 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。反應混合物用乙醚稀釋且用鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由急驟管柱層析(0-50%乙酸乙酯/己烷)純化，產生呈澄清油狀之標題化合物(17.20 g, 97%)。

MS: 344 ES+ ($C_{18}H_{37}NO_3Si$)

^1H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ : 0.06 (d, $J=1.13$ Hz, 6 H) 0.89 (dd, $J=2.83, 1.32$ Hz, 9 H) 0.96 - 1.08 (m, 3 H) 1.45 (s, 9 H) 1.54 - 1.76 (m, 3 H) 1.89 - 2.20 (m, 2 H) 3.50 - 3.76 (m, 2 H) 3.93 - 4.71 (m, 1 H) 4.87 (br. s., 1 H) 5.27 - 5.46 (m, 1 H)。

中間物204：(S)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-3-乙基戊-3-烯-2-胺

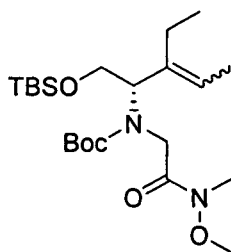


在室溫下，向(S)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-3-乙基戊-3-烯-2-基胺基甲酸第三丁基酯(中間物203, 17.2 g, 50.06 mmol)於DCM(300 mL)中之溶液中添加溴化鋅(45.1 g, 200.25 mmol)。攪拌反應混合物2天。反應混合物經由燒結漏斗過濾且用飽和碳酸氫鈉洗滌。用DCM再萃取水層兩次且合併有機物，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮，產生呈黃色油狀之標題化合物(12.19 g, 100%)。

MS: 244 ES+ ($C_{13}H_{29}NOSi$)

^1H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ : 0.02 - 0.12 (m, 6 H) 0.86 - 0.94 (m, 9 H) 0.95 - 1.05 (m, 3 H) 1.60 - 1.72 (m, 3 H) 1.87 - 2.22 (m, 2 H) 3.29 - 3.57 (m, 2 H) 3.58 - 4.00 (m, 1 H) 5.24 - 5.51 (m, 1 H)。

中間物 205：(S)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-3-乙基戊-3-烯-2-基(2-(甲氧基(甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁基酯



在室溫下，攪拌(S)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-3-乙基戊-3-烯-2-胺(中間物 204，14.14 g，58.08 mmol)及碳酸鉀(18.92 g，58.08 mmol)於DMF(140 mL)中之混合物1小時。添加2-溴-N-甲氧基-N-甲基乙醯胺(中間物 4，9.61 g，52.80 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物6小時。添加二碳酸二第三丁酯(12.74 mL，55.44 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。

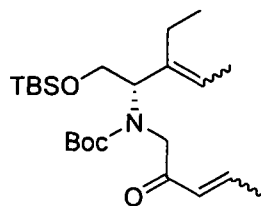
反應混合物用乙酸乙酯稀釋且過濾以移除無機鹽。濃縮濾液且將殘餘物溶解於乙醚中，並用飽和碳酸氫鈉水溶液、水、5%檸檬酸水溶液、水及鹽水洗滌。經硫酸鎂乾燥有機物，過濾且濃縮。矽膠層析(0%-30%乙酸乙酯/己烷)產生呈淡黃色油狀之標題化合物(13.71 g，58.4%)。

MS: 445 ES⁺ (C₂₂H₄₄N₂O₅Si)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: -0.05 - 0.05 (m, 6 H) 0.83 (s, 9 H) 0.87 - 0.98 (m, 3 H) 1.27 - 1.43 (m, 9 H) 1.59 (dd, J=8.57, 7.06 Hz, 3 H) 1.84 - 2.15 (m, 2 H) 3.01 - 3.11 (m, 3 H) 3.63 (d, J=6.03 Hz, 3 H) 3.69 - 3.92 (m, 3 H) 3.98 - 4.22 (m, 1 H) 4.43 - 4.91 (m, 1 H) 5.27 - 5.42 (m, 1 H)。

中間物 206：(S)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-3-乙基戊-3-烯-2-

基(2-側氧基戊-3-烯基)胺基甲酸第三丁基酯

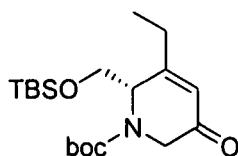


根據中間物**236**所述之程序，由(S)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-3-乙基戊-3-烯-2-基(2-(甲氧基(甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁基酯(中間物**205**，13.7 g，30.81 mmol)製得標題化合物。反應物用飽和NH₄Cl淬滅，用水進一步稀釋且用乙醚萃取兩次。經硫酸鎂乾燥有機物，過濾且濃縮。矽膠層析(0%-45%乙酸乙酯/己烷)產生呈無色油狀之標題化合物(10.95 g，83%)。

MS: 426 ES⁺ (C₂₃H₄₃NO₄Si)

¹H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ : -0.02 - 0.07 (m, 6 H) 0.83 - 0.91 (m, 9 H) 1.00 (t, *J*=7.35 Hz, 3 H) 1.33 - 1.51 (m, 9 H) 1.57 - 1.74 (m, 3 H) 1.82 - 1.92 (m, 3 H) 1.92 - 2.21 (m, 2 H) 3.65 - 3.97 (m, 3 H) 3.97 - 4.34 (m, 1 H) 4.54 - 5.08 (m, 1 H) 5.25 - 5.44 (m, 1 H) 6.12 - 6.35 (m, 1 H) 6.79 - 7.00 (m, 1 H)。

中間物**207**：(S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-3-乙基-5-側氧基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯



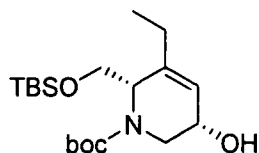
除在86℃下加熱反應物6天以外，根據中間物**7**所述之程序，由(S)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-3-乙基戊-3-烯-2-基(2-側氧基戊-3-

烯基)胺基甲酸第三丁基酯(中間物**206**，10.95 g，25.72 mmol)製得標題化合物。矽膠層析(0-10%乙酸乙酯/己烷)產生呈淡黃色油狀之標題化合物(5.15 g，54.1%)。

MS: 370 ES⁺ (C₁₉H₃₅NO₄Si)

¹H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ : -0.18 - 0.09 (m, 6 H) 0.70 - 0.94 (m, 9 H) 1.17 (t, *J*=7.35 Hz, 3 H) 1.48 (s, 9 H) 2.19 - 2.43 (m, 2 H) 3.68 - 4.06 (m, 3 H) 4.28 - 4.78 (m, 2 H) 6.08 (s, 1 H)。

中間物**208**：(2*S*,5*S*)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-3-乙基-5-羥基-5,6-二氫吡啶-1(2*H*)-甲酸第三丁基酯

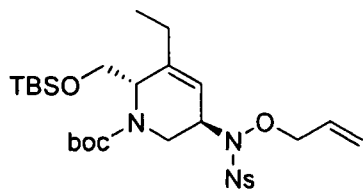


除在環境溫度下攪拌混合物1小時以外，根據中間物8所述之程序，由(S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-3-乙基-5-側氧基-5,6-二氫吡啶-1(2*H*)-甲酸第三丁基酯(中間物**207**，5.146 g，13.92 mmol)製得標題化合物。濃縮混合物且用NH₄Cl水溶液、水及EtOAc稀釋。分離有機層且用鹽水洗滌三次，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮，產生呈混濁油狀之標題化合物(5.19 g，100%)。

MS: 372 ES⁺ (C₁₉H₃₇NO₄Si)

¹H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ : 0.06 (s, 6 H) 0.80 - 0.93 (m, 9 H) 1.05 - 1.14 (m, 3 H) 1.48 (s, 9 H) 1.98 - 2.17 (m, 2 H) 2.83 - 3.53 (m, 2 H) 3.74 (d, *J*=11.30 Hz, 2 H) 4.06 - 4.35 (m, 3 H) 5.82 (br. s., 1 H)。

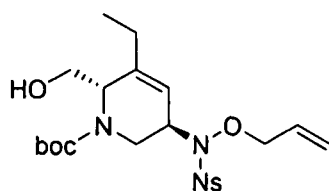
中間物**209**：(2*S*,5*R*)-5-(*N*-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-3-乙基-5,6-二氫吡啶-1(2*H*)-甲酸第三丁基酯



在0℃下，向(2S,5S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-3-乙基-5-羥基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物208，6.36 g，17.12 mmol)、N-(烯丙氧基)-2-硝基苯磺醯胺(中間物9)(8.84 g，34.23 mmol)及三苯基膦(13.47 g，51.35 mmol)於甲苯(25 mL)中之攪拌懸浮液中逐滴添加(E)-二氮烯-1,2-二甲酸二異丙酯(9.95 ml，51.35 mmol)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌30分鐘。矽膠層析(0-40%乙酸乙酯/己烷)產生呈黃色油狀之標題化合物(7.00 g，66.8%)。

MS: 612 ES+ (C₂₈H₄₅N₃O₈SSi)

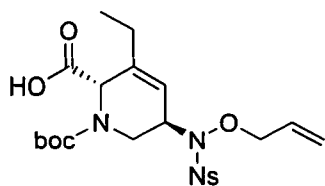
中間物210：(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-3-乙基-2-(羥甲基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯



依循中間物18所述之程序，由(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-3-乙基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物209，7 g，11.44 mmol)製得標題化合物。矽膠層析(30%-90%乙酸乙酯/己烷)產生呈棕褐色泡沫狀之標題化合物(4.93 g，87%)。

MS: 498 ES+ (C₂₂H₃₁N₃O₈S)

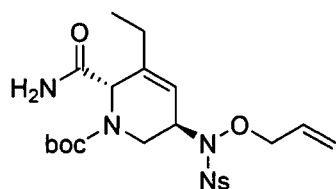
中間物211：(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-1-(第三丁氧羰基)-3-乙基-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲酸



依循中間物**19**所述之程序，由(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-3-乙基-2-(羥甲基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物**210**，2.35 g，4.72 mmol)製得標題化合物。獲得呈棕褐色泡沫狀之標題化合物(1.89 g，78%)。

MS: 512 ES+ (C₂₂H₂₉N₃O₉S)

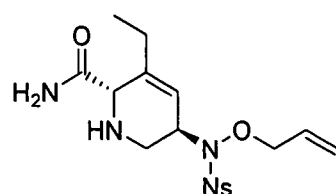
● 中間物**212**：(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-胺甲醯基-3-乙基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯



依循中間物**20**所述之程序，由(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-1-(第三丁氧羰基)-3-乙基-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲酸(中間物**211**，1.89 g，3.69 mmol)製得標題化合物。矽膠層析(0%-80%乙酸乙酯/己烷)產生呈米色泡沫狀之標題化合物(1.445 g，77%)。

MS: 511 ES+ (C₂₂H₂₉N₃O₉S)

中間物**213**：(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-3-乙基-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲醯胺

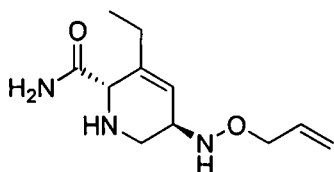


除在室溫下經兩天攪拌反應混合物以外，依循中間物**21**所述之程序，由(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-胺甲醯基-3-乙基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物**212**，1.44 g，2.82 mmol)製得標題化合物。反應混合物用二氯甲烷稀釋且用飽和碳酸氫鈉洗滌。形成乳液且用DCM再萃取水溶液三至四次。用鹽水洗滌有機物，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮，產生呈黃色泡沫狀之標題化合物(0.870 g，75%)。

MS: 411 ES⁺ (C₁₇H₂₂N₄O₆S)

¹H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ : 1.04 (t, J=7.54 Hz, 3 H) 2.17 - 2.35 (m, 1 H) 2.35 - 2.52 (m, 1 H) 2.94 (d, J=5.27 Hz, 2 H) 3.79 (s, 1 H) 4.29 (d, J=3.01 Hz, 1 H) 4.35 - 4.56 (m, 2 H) 5.18 - 5.39 (m, 3 H) 5.55 (br. s., 1 H) 5.74 - 5.94 (m, 1 H) 7.04 (br. s., 1 H) 7.55 - 7.67 (m, 1 H) 7.69 - 7.86 (m, 2 H) 8.06 - 8.23 (m, 1 H)。

中間物**214**：(R)-5-(烯丙氧基胺基)-3-乙基-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲醯胺



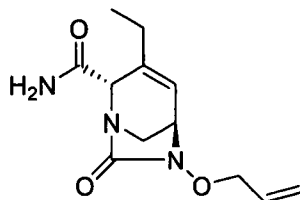
依循中間物**12**所述之程序，由(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-3-乙基-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲醯胺(中間物**213**，0.87 g，2.12 mmol)製得標題化合物。矽膠層析(0%-8%甲醇/二氯甲烷)產生在高真空乾燥後呈灰白色固體狀之標題化合物(0.355 g，74.3%)。

MS: 226 ES⁺ (C₁₁H₁₉N₃O₂)

¹H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ : 1.07 (t, J=7.54 Hz, 3 H) 2.10 -

2.48 (m, 3 H) 2.90 - 3.08 (m, 2 H) 3.43 (d, $J=2.26$ Hz, 1 H) 3.84 (s, 1 H) 4.21 (dd, $J=6.78, 1.51$ Hz, 2 H) 5.16 - 5.67 (m, 5 H) 5.95 (ddt, $J=17.14, 10.74, 6.03, 6.03$ Hz, 1 H) 7.08 (br. s., 1 H)。

中間物**215**：(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-3-乙基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-2-甲醯胺

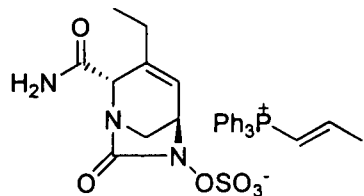


在0℃下，向(R)-5-(烯丙氧基氨基)-3-乙基-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲醯胺(中間物**214**，0.35 g，1.55 mmol)及二異丙基乙胺(1.082 mL，6.21 mmol)於乙腈(110 mL)中之溶液中添加三光氣(0.157 g，0.53 mmol)於乙腈(4 mL)中之溶液。以4 mL/h之速率添加三光氣溶液。在添加完成後，在0℃下攪拌反應物約1小時。反應混合物用乙酸乙酯稀釋，接著用飽和碳酸氫鈉及鹽水洗滌。用二氯甲烷萃取水性洗滌液一次。經硫酸鎂乾燥所合併之有機萃取物，過濾且濃縮。矽膠層析(0%-100%乙酸乙酯/己烷)產生呈無色油狀之標題化合物(0.340 g，87%)。

MS: 252 ES⁺ (C₁₂H₁₇N₃O₃)

¹H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ : 1.05 (t, $J=7.16$ Hz, 3 H) 2.08 - 2.47 (m, 2 H) 3.15 - 3.34 (m, 2 H) 3.85 (dd, $J=5.27, 3.01$ Hz, 1 H) 4.31 - 4.50 (m, 3 H) 5.27 - 5.51 (m, 3 H) 5.93 - 6.15 (m, 2 H) 6.65 (br. s., 1 H)。

中間物**216**：(E)-三苯基(丙-1-烯基)鏷(2S,5R)-2-胺甲醯基-3-乙基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸鹽



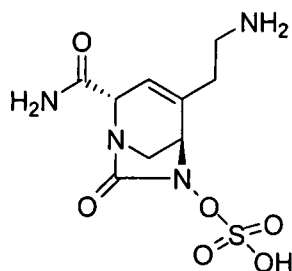
依循中間物17所述之程序，由(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-3-乙基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-2-甲醯胺(中間物215，340 mg，1.35 mmol)製得標題化合物。矽膠層析(0%-100%丙酮/DCM)產生呈黃色泡沫狀之標題化合物(770 mg，96%)。

MS: 303 ES+ ($\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{P}$)及290 ES- ($\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$)

^1H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ : 0.99 (t, $J=7.16$ Hz, 3 H) 2.05 - 2.16 (m, 1 H) 2.07 - 2.16 (m, 1 H) 2.34 (td, $J=4.33, 1.88$ Hz, 3 H) 2.36 - 2.47 (m, 1 H) 3.13 (d, $J=10.55$ Hz, 1 H) 3.45 - 3.55 (m, 1 H) 4.31 (s, 1 H) 4.42 (dd, $J=5.27, 3.01$ Hz, 1 H) 5.40 (br. s., 1 H) 6.18 (d, $J=5.27$ Hz, 1 H) 6.53 - 6.81 (m, 2 H) 7.35 - 7.47 (m, 2 H) 7.62 - 7.87 (m, 13 H)。

實例23

(2S,5R)-4-(2-胺基乙基)-2-胺甲醯基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸氫鹽



在0℃下，向(2S,5R)-4-(2-(第三丁氧羰基胺基)乙基)-2-胺甲醯基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸氫鹽(中間物229，0.060 g，0.15 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之懸浮液中添加三氟乙酸

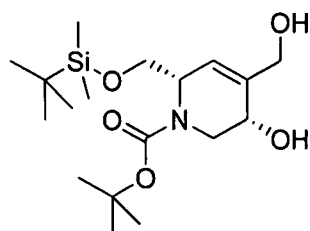
(0.100 mL)。15分鐘後真空移除溶劑且在高真空下乾燥殘餘物。藉由逆相層析使用乙腈/水純化，產生凍乾後呈白色固體狀之標題化合物 (0.006 g, 13%)。

MS: 305 ES- ($\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$)

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.19 - 2.33 (m, 2 H) 2.71 - 2.87 (m, 1 H) 2.93 (d, $J=9.80$ Hz, 1 H) 3.13 (br. s., 2 H) 3.89 - 4.14 (m, 2 H) 5.49 (br. s., 1 H) 7.27 (br. s., 1 H) 7.52 (d, $J=11.30$ Hz, 3 H)。

實例23之中間物製備如下：

中間物217：(2S,5S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-5-羥基-4-(羥甲基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯

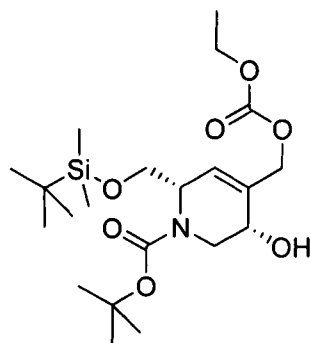


根據中間物79所述之程序，由(S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-4-(羥甲基)-5-側氧基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物117)製得呈無色油狀之標題化合物(13.7 g, 88%)。

MS: 374 ES+ ($\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{NO}_5\text{Si}$)

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.00 (s, 6 H) 0.75 - 0.89 (m, 9 H) 1.37 (s, 9 H) 3.59 (d, $J=5.27$ Hz, 2 H) 3.88 - 4.00 (m, 3 H) 4.15 - 4.36 (m, 1 H) 4.57 (t, $J=5.65$ Hz, 1 H) 5.00 (d, $J=5.27$ Hz, 1 H) 5.62 (d, $J=2.26$ Hz, 1 H)。

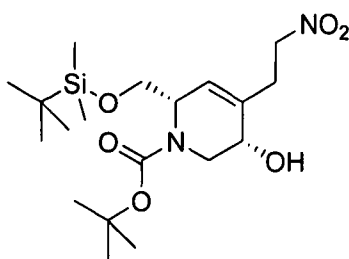
中間物218：(2S,5S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-4-((乙氧基羰基氧基)甲基)-5-羥基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯



在0℃下，向(2S,5S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-5-羥基-4-(羥甲基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物**217**，13.7 g，36.67 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中添加吡啶(5.93 mL，73.35 mmol)，隨後逐滴添加氯甲酸乙酯(3.87 mL，40.34 mmol)。使反應物經3小時升溫至室溫。用二氯甲烷稀釋且用飽和NH₄Cl洗滌。用二氯甲烷萃取三次，合併且經Na₂SO₄乾燥。移除溶劑，得到呈黃色油狀之標題化合物(14.5 g，89%)。

MS: 446 ES⁺ (C₂₁H₃₉NO₇Si)

中間物**219**：(2S,5S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-5-羥基-4-(2-硝基乙基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯

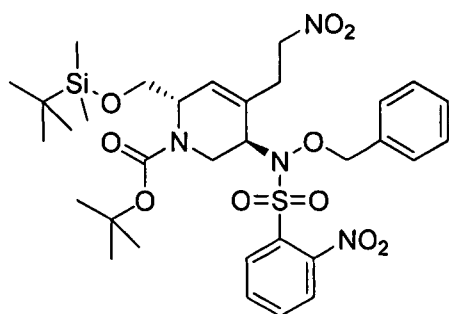


將(2S,5S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-4-((乙氧基羰基氧基)甲基)-5-羥基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物**218**，14.5 g，32.54 mmol)溶解於硝基甲烷(100 mL，1854.52 mmol)中且脫氣5分鐘。添加Pd₂(dba)₃(1.49 g，1.63 mmol)且在氮氣下，在室溫下攪拌反應混合物18小時。於二氧化矽上直接乾燥反應混合物且使用0-

50% EtOAc/己烷藉由急驟層析純化。獲得呈黃色油狀之標題化合物(6 g, 44.3%)。

MS: 417 ES+ ($C_{19}H_{36}N_2O_6Si$)

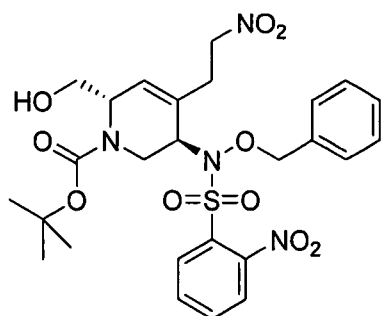
中間物 220：(2S,5R)-5-(N-(苯甲氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-4-(2-硝基乙基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯



根據中間物 80 所述之程序，由(2S,5S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-5-羥基-4-(2-硝基乙基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物 219, 6.73 g, 16.3 mmol)及N-(苯甲氧基)-2-硝基苯磺醯胺(7.40 g, 24.00 mmol)製得呈淺黃色油狀之標題化合物(5 g, 30%)。

MS: 707 ES+ ($C_{32}H_{46}N_4O_{10}SSi$)

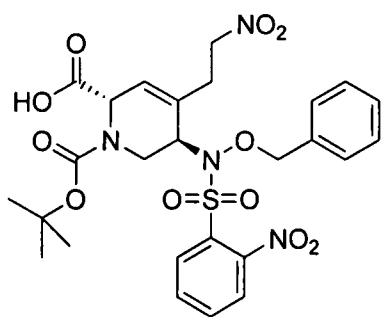
中間物 221：(2S,5R)-5-(N-(苯甲氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-(羥甲基)-4-(2-硝基乙基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯



將(2S,5R)-5-(N-(苯甲氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-4-(2-硝基乙基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物**220**，5 g，7.07 mmol)溶解於甲醇(150 mL)中，冷卻至0℃且添加乙醯氯(0.075 mL，1.06 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物3小時。真空移除溶劑且將殘餘物溶解於EtOAc中，用飽和碳酸氫鈉洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮，產生呈油狀之標題化合物(4.1 g，98%)。

MS: 593 ES+ (C₂₆H₃₂N₄O₁₀S)

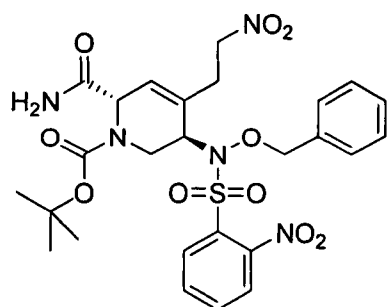
中間物**222**：(2S,5R)-5-(N-(苯甲氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-1-(第三丁氧羰基)-4-(2-硝基乙基)-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲酸



根據中間物**19**所述之程序，由(2S,5R)-5-(N-(苯甲氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-(羥甲基)-4-(2-硝基乙基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物**221**，4.1 g，6.92 mmol)製得標題化合物。獲得呈灰白色泡沫狀之所需產物(4.0 g，98%)。

MS: 606 ES+ (C₂₆H₃₀N₄O₁₁S)

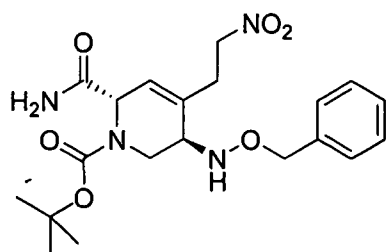
中間物**223**：(2S,5R)-5-(N-(苯甲氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-胺甲醯基-4-(2-硝基乙基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯



根據中間物20所述之程序，由(2S,5R)-5-(N-(苯甲氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-1-(第三丁氧羰基)-4-(2-硝基乙基)-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲酸(中間物222，4.0 g，6.59 mmol)製得標題化合物。獲得呈灰白色泡沫狀之所需產物(2 g，50%)。

MS: 606 ES+ ($C_{26}H_{31}N_5O_{10}S$)

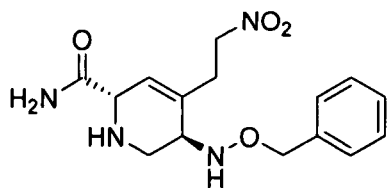
中間物224：(2S,5R)-5-(苯甲氧基胺基)-2-胺甲醯基-4-(2-硝基乙基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯



根據中間物22所述之程序，由(2S,5R)-5-(N-(苯甲氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-胺甲醯基-4-(2-硝基乙基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物223，2 g，3.30 mmol)製得所需產物。獲得呈黃色油狀之所需產物(0.8 g，68%)。

MS: 421 ES+ ($C_{20}H_{28}N_4O_6$)

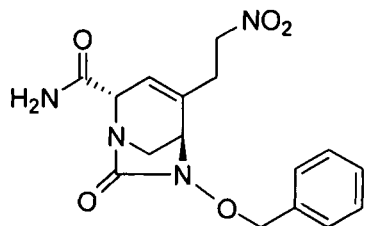
中間物225：(2S,5R)-5-(苯甲氧基胺基)-4-(2-硝基乙基)-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲醯胺



根據中間物**21**所述之程序，由(2S,5R)-5-(苯甲氧基胺基)-2-胺甲醯基-4-(2-硝基乙基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物**224**，0.800 g，3.30 mmol)製得標題化合物。獲得呈黃色油狀之所需產物(0.6 g，98%)。

MS: 321 ES⁺ (C₁₅H₂₀N₄O₄)

中間物**226**：(2S,5R)-6-(苯甲氧基)-4-(2-硝基乙基)-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-2-甲醯胺

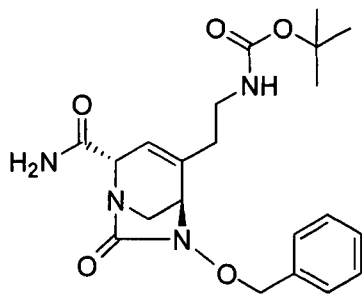


根據中間物**16**所述之程序，由(2S,5R)-5-(苯甲氧基胺基)-4-(2-硝基乙基)-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲醯胺(中間物**225**，0.600 g，1.87 mmol)製得標題化合物。獲得呈淡黃色油狀之所需產物(0.510 g，79%)。

MS: 347 ES⁺ (C₁₆H₁₈N₄O₅)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 2.69 (t, *J*=6.78 Hz, 2 H) 3.17 (s, 2 H) 3.88 (s, 1 H) 4.09 - 4.18 (m, 1 H) 4.55 - 4.70 (m, 2 H) 4.91 (d, *J*=3.01 Hz, 2 H) 5.56 (br. s., 1 H) 7.30 (br. s., 1 H) 7.35 - 7.46 (m, 5 H) 7.50 (br. s., 1 H)。

中間物**227**：2-((2S,5R)-6-(苯甲氧基)-2-胺甲醯基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-4-基)乙基胺基甲酸第三丁基酯

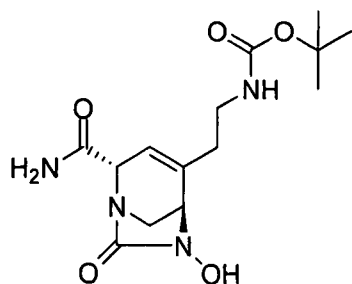


將(2S,5R)-6-(苯甲氧基)-4-(2-硝基乙基)-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-2-甲醯胺(中間物226, 0.420 g, 1.21 mmol)溶解於乙醇(無水, 99.5%)(20 mL)中, 且添加鋅粉(1.983 g, 30.32 mmol), 隨後添加乙酸(2.78 mL, 48.51 mmol)。在環境溫度下攪拌反應混合物1小時。添加DIPEA(2.118 mL, 12.13 mmol), 隨後添加BOC-酐(0.845 mL, 3.64 mmol)。攪拌反應混合物2小時, 接著用DCM稀釋, 用飽和碳酸氫鹽洗滌且濃縮至乾。急驟層析(0-10% MeOH/DCM)產生呈澄清油狀之標題化合物(0.31 g, 61%)。

MS: 417 ES⁺ (C₂₁H₂₈N₄O₅)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.10 - 1.26 (m, 3 H) 1.28 - 1.46 (m, 9 H) 2.17 (d, J =6.03 Hz, 1 H) 2.79 - 3.16 (m, 2 H) 3.18 - 3.26 (m, 1 H) 3.55 (br. s., 1 H) 4.21 (br. s., 1 H) 4.71 (s, 3 H) 4.76 - 4.95 (m, 2 H) 5.53 (d, J =2.26 Hz, 1 H) 7.23 - 7.46 (m, 4 H)。

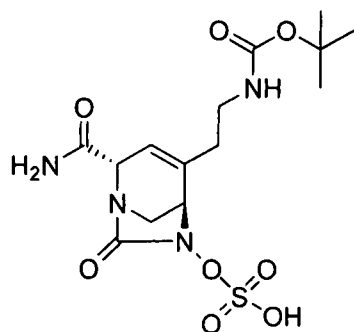
中間物228: 2-((2S,5R)-2-胺甲醯基-6-羥基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-4-基)乙基胺基甲酸第三丁基酯



向2-((2S,5R)-6-(苯甲氧基)-2-胺甲醯基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-4-基)乙基胺基甲酸第三丁基酯(中間物227, 0.300 g, 0.72 mmol)於EtOAc(5 mL)中之溶液中添加10% Pd/C(0.077 g, 0.72 mmol)。在氫氣下攪拌反應混合物30分鐘。反應混合物經由矽藻土過濾且用EtOAc洗滌。真空移除溶劑, 得到呈白色固體狀之標題化合物(0.23 g, 98%)。

MS: 327 ES+ ($C_{14}H_{22}N_4O_5$)

中間物229: (2S,5R)-4-(2-(第三丁氧羰基胺基)乙基)-2-胺甲醯基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸氫鹽



向2-((2S,5R)-2-胺甲醯基-6-羥基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-4-基)乙基胺基甲酸第三丁基酯(中間物228, 0.230 g, 0.70 mmol)於吡啶(5 mL)中之溶液中添加吡啶/三氧化硫複合物(0.673 g, 4.23 mmol)。在室溫下攪拌反應物隔夜。真空移除溶劑, 且使用乙腈/水藉由逆相層析純化殘餘物。合併所需溶離份且凍乾, 產生呈白色固體狀之標題化合物(0.23 g, 80%)。

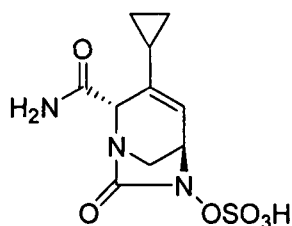
MS: 405 ES- ($C_{14}H_{22}N_4O_8S$)

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.36 (s, 9 H) 2.17 (t, $J=6.40$ Hz, 2 H) 2.90 - 3.27 (m, 4 H) 4.08 (d, $J=18.84$ Hz, 2 H) 5.43 (d, $J=2.26$ Hz, 1H) 6.61 (br. s., 1 H) 7.25 (br. s., 1 H) 7.47 (br. s., 1 H) 7.80 - 7.95 (m,

1 H) 8.38 (t, J=7.54 Hz, 1 H) 8.83 (d, J=5.27 Hz, 1 H)。

實例24

(2S,5R)-2-胺甲醯基-3-環丙基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸氫鈉鹽



依循實例1所述之程序，由(E)-三苯基(丙-1-烯基)磷(2S,5R)-2-胺甲醯基-3-環丙基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸鹽(中間物246，0.39 g，0.64 mmol)製得標題化合物。獲得呈灰白色固體狀之所需產物(158 mg，75%)。

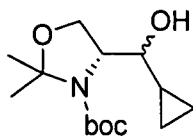
旋光度：(0.1 g/dL, MeOH) = -50

MS: 302 ES- ($C_{10}H_{13}N_3O_6S$)

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.38 (m, 2H); 0.59 (m, 2H); 1.19 (m, 1H); 3.03 (m, 1H); 3.78 (m, 1H); 4.02 (m, 1H); 4.20 (m, 1H); 5.91 (m, 1H); 7.28 (bs, 1H); 7.85 (bs, 1H)。

實例24之中間物製備如下：

中間物230：(R)-4-(環丙基(羥基)甲基)-2,2-二甲基噁唑啉-3-甲酸第三丁基酯

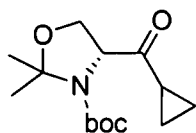


在-78°C下，向(R)-4-甲醯基-2,2-二甲基噁唑啉-3-甲酸第三丁基

酯(**Aldrich**, 12.44 g, 54.26 mmol)於THF(150 mL)中之溶液中逐滴添加溴化環丙基鎂(217 mL, 108.52 mmol)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌隔夜。反應物用水淬滅且用乙酸乙酯及鹽水稀釋。經由矽藻土過濾所得乳液且分層。經硫酸鎂乾燥有機物, 過濾且濃縮。矽膠層析(0%-20%乙酸乙酯/己烷)產生呈淡黃色油狀之標題化合物(12.47 g, 85%)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.16 (m, 2H); 0.37 (m, 2H); 0.82 (m, 1H); 1.45 (m, 15H); 2.87 (m, 1H); 3.86 (m, 2H); 3.97 (m, 1H); 4.74 (m, 1H)。

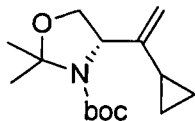
中間物 231: (R)-4-(環丙烷羰基)-2,2-二甲基噁唑啉-3-甲酸第三丁基酯



在室溫下, 向(R)-4-(環丙基(羥基)甲基)-2,2-二甲基噁唑啉-3-甲酸第三丁基酯(中間物 230, 12.47 g, 45.95 mmol)於DCM(300 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(29.2 g, 68.93 mmol)。將反應混合物攪拌隔夜, 接著用乙酸乙酯稀釋且用飽和碳酸氫鈉洗滌。形成乳液且經由矽藻土過濾。分離各層且用鹽水洗滌有機物。經硫酸鎂乾燥有機物, 過濾且濃縮。矽膠層析(0%-20%乙酸乙酯/己烷)產生呈無色油狀之標題化合物(11.15 g, 90%)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.90 (m, 4H); 1.38 (m, 12H); 1.54 (m, 3H); 2.12 (m, 1H); 3.94 (m, 1H); 4.18 (m, 1H); 4.56 (m, 1H)。

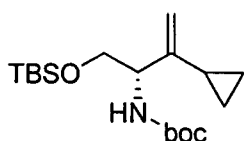
中間物 232: (S)-4-(1-環丙基乙烯基)-2,2-二甲基噁唑啉-3-甲酸第三丁基酯



在室溫下，向第三丁醇鉀(9.29 g，82.80 mmol)於乙醚(250 mL)中之懸浮液中添加溴化甲基三苯基磷(29.6 g，82.80 mmol)。混合物變成明黃色且加熱至40℃維持1小時。將混合物冷卻至室溫且添加(R)-4-(環丙烷羰基)-2,2-二甲基噁唑啉-3-甲酸第三丁基酯(中間物**231**，11.15 g，41.40 mmol)於乙醚(30 mL)中之溶液，且攪拌反應混合物2小時。反應物用水(10 mL)淬滅且分層。用乙醚萃取水溶液一次。經硫酸鎂乾燥所合併之有機萃取物，過濾且濃縮。矽膠層析(0%-15%乙酸乙酯/己烷)產生呈無色油狀之標題化合物(9.84 g，89%)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.42 (m, 2H); 0.65 (m, 2H); 1.43 (m, 16H); 3.76 (m, 1H); 4.09 (m, 1H); 4.27 (m, 1H); 4.66 (m, 2H)。

中間物**233**：(S)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-3-環丙基丁-3-烯-2-基胺基甲酸第三丁基酯



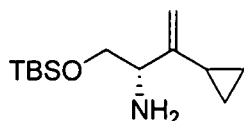
在室溫下，向(S)-4-(1-環丙基乙烯基)-2,2-二甲基噁唑啉-3-甲酸第三丁基酯(中間物**232**，8.25 g，30.86 mmol)於甲醇(100 mL)中之溶液中添加一水合對甲苯磺酸(1.174 g，6.17 mmol)。加熱反應混合物至80℃隔夜。再添加0.2當量對甲苯磺酸一水合物。在80℃下繼續加熱2小時。將反應混合物冷卻至室溫。添加三乙胺(4.29 mL，30.86 mmol)及二碳酸二第三丁酯(3.37 g，15.43 mmol)。反應混合物經兩天

攪拌，接著濃縮。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中且用飽和碳酸氫鈉洗滌一次。經硫酸鎂乾燥所合併之有機萃取物，過濾且濃縮。將所得油狀物溶解於DCM(100 mL)中。添加咪唑(2.73 g, 40.11 mmol)、4-二甲基胺基吡啶(0.754 g, 6.17 mmol)及第三丁基二甲基矽烷基氧基(4.65 g, 30.86 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。反應混合物過濾移除固體且用鹽水洗滌兩次。經硫酸鎂乾燥有機層，過濾並濃縮。矽膠層析(0%-10%乙酸乙酯/己烷)產生呈無色油狀之標題化合物(6.77 g, 64%)。

MS: 342 ES⁺ (C₁₈H₃₅NO₃Si)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 0.04 (s, 6H); 0.39 (m, 2H); 0.63 (m, 2H); 0.85 (s, 9H); 1.32 (m, 1H); 1.37 (m, 9H); 3.55 (m, 1H); 3.67 (m, 1H); 3.99 (m, 1H); 4.63 (s, 1H); 4.78 (s, 1H); 6.80 (m, 1H)。

中間物**234**：(S)-1-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-3-環丙基丁-3-烯-2-胺

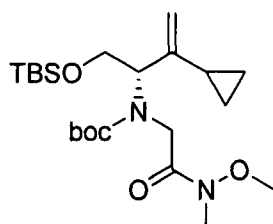


在室溫下，向(S)-1-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-3-環丙基丁-3-烯-2-基胺基甲酸第三丁基酯(中間物**233**, 6.77 g, 19.82 mmol)於DCM(100 mL)中之溶液中添加溴化鋅(17.86 g, 79.28 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。再添加1當量溴化鋅。幾小時後，過濾反應混合物且用飽和碳酸氫鈉洗滌。經由耐綸過濾器過濾所得乳液且分層。經硫酸鎂乾燥有機物，過濾且濃縮，產生呈黃色油狀之標題化合物(4.61 g, 96%)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 0.04 (s, 6H); 0.39 (m, 2H);

0.63 (m, 2H); 0.87 (s, 9H); 1.35 (m, 1H); 1.81 (m, 2H); 3.33 (m, 1H); 3.45 (m, 1H); 3.67 (m, 1H); 4.59 (s, 1H); 4.83 (m, 1H)。

中間物235：(S)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-3-環丙基丁-3-烯-2-基(2-(甲氧基(甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁基酯

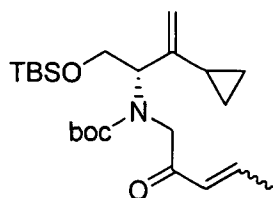


依循中間物5所述之程序，由(S)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-3-環丙基丁-3-烯-2-胺(中間物234，4.61 g，19.09 mmol)及2-溴-N-甲氧基-N-甲基乙醯胺(中間物4，3.16 g，17.36 mmol)製得標題化合物。獲得呈淡黃色油狀之所需產物(4.94 g，64%)。

MS: 443 ES⁺ (C₂₂H₄₂N₂O₅Si)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.03 (m, 6H); 0.35 (m, 1H); 0.48 (m, 1H); 0.61 (m, 2H); 0.83 (m, 9H); 1.35 (m, 9H); 3.07 (m, 3H); 3.65 (m, 3H); 3.84 (m, 2H); 4.02 (m, 2H); 4.54 (m, 1H); 4.83 (m, 2H)。

中間物236：(S)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-3-環丙基丁-3-烯-2-基(2-側氧基戊-3-烯基)胺基甲酸第三丁基酯



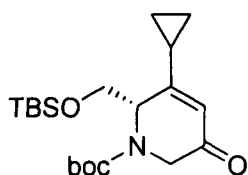
在室溫下，劇烈攪拌氯化銻(III)(27.8 g，112.95 mmol)於THF(100 mL)中之懸浮液2小時。將懸浮液冷卻至-78℃且逐滴添加

(E)-丙-1-烯基溴化鎂(0.5 M於THF中)(226 mL, 112.95 mmol)。在-78℃下攪拌混合物1.5小時。接著在-78℃下，逐滴添加含(S)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-3-環丙基丁-3-烯-2-基(2-(甲氧基(甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁基酯(中間物**235**, 5 g, 11.30 mmol)之THF(20 mL)。在-78℃下攪拌反應物30分鐘，且隨後升溫至0℃維持15分鐘。反應物用10%檸檬酸淬滅，用水進一步稀釋且用乙醚萃取兩次。有機物用鹽水洗滌一次，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。矽膠層析(0%-20%乙酸乙酯/己烷)產生呈淡黃色油狀之標題化合物(4.0 g, 84%)。

MS: 424 ES⁺ (C₂₃H₄₁NO₄Si)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.03 (m, 6H); 0.43 (m, 2H); 0.61 (m, 2H); 0.83 (m, 9H); 1.34 (m, 10H); 1.84 (m, 2H); 2.04 (m, 1H); 3.74 (m, 1H); 3.84 (m, 2H); 4.03 (m, 1H); 4.57 (m, 1H); 4.79 (m, 2H); 6.28 (m, 1H); 6.84 (m, 1H)。

中間物**237**: (S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-3-環丙基-5-側氧基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯

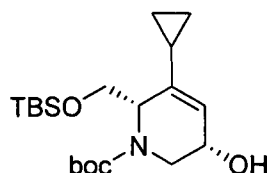


除在110℃下加熱反應混合物隔夜以外，依循中間物**7**所述之程序，由(S,E)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-3-環丙基丁-3-烯-2-基(2-側氧基戊-3-烯基)胺基甲酸第三丁基酯(中間物**236**, 4 g, 9.44 mmol)製得標題化合物。獲得呈淺棕色油狀之所需產物(2.97 g, 82%)。

MS: 382 ES⁺ (C₂₀H₃₅NO₄Si)

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.01 (m, 6H); 0.62 (m, 1H); 0.80 (s, 9H); 1.00 (m, 3H); 1.42 (s, 9H); 1.61 (m, 1H); 3.80 (m, 1H); 3.95 (m, 2H); 4.19 (m, 1H); 4.75 (m, 1H); 5.72 (s, 1H)。

中間物238：(2S,5S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-3-環丙基-5-羥基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯

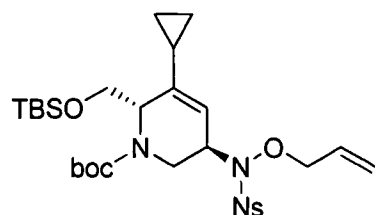


依循中間物8所述之程序，由(S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-3-環丙基-5-側氧基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物237，2.97 g，7.78 mmol)製得標題化合物。獲得呈棕褐色油狀之所需產物(2.74 g，92%)。

MS: 384 ES+ ($\text{C}_{20}\text{H}_{37}\text{NO}_4\text{Si}$)

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.02 (m, 6H); 0.34 (m, 1H); 0.47 (m, 1H); 0.64 (m, 2H); 0.85 (m, 9H); 1.26 (m, 1H); 1.39 (s, 9H); 2.65 (m, 1H); 3.89 (m, 3H); 4.05 (m, 1H); 4.95 (m, 1H); 5.34 (m, 1H)。

中間物239：(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-3-環丙基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯

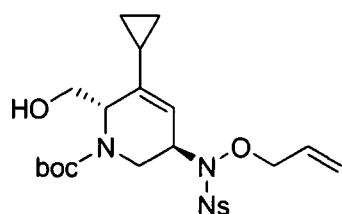


依循中間物**10**所述之程序，由(2S,5S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-3-環丙基-5-羥基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物**238**，2.74 g，7.14 mmol)及N-(烯丙氧基)-2-硝基苯磺醯胺(中間物**9**，1.85 g，7.14 mmol)製得標題化合物。獲得呈淡黃色油狀之所需產物(3.19 g，71%)。

MS: 624 ES⁺ (C₂₉H₄₅N₃O₈SSi)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.00 (m, 6H); 0.34 (m, 1H); 0.63 (m, 2H); 0.83 (m, 9H); 1.37 (m, 9H); 3.30 (m, 1H); 3.84 (m, 2H); 4.30 (m, 4H); 5.18 (m, 2H); 5.75 (m, 1H); 8.04 (m, 4H)。

中間物**240**：(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-3-環丙基-2-(羥甲基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯

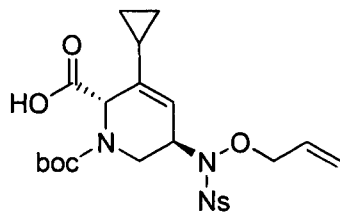


依循中間物**18**所述之程序，由(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-3-環丙基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物**239**，3.19 g，5.11 mmol)製得標題化合物。獲得呈棕褐色泡沫狀之所需產物(2.35 g，90%)。

MS: 510 ES⁺ (C₂₃H₃₁N₃O₈S)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.32 (m, 2H); 0.62 (m, 2H); 1.35 (m, 9H); 3.30 (m, 1H); 3.67 (m, 2H); 4.27 (m, 4H); 4.71 (m, 1H); 5.19 (m, 2H); 5.71 (m, 1H); 8.04 (m, 4H)。

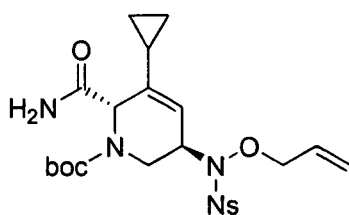
中間物**241**：(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-1-(第三丁氧羰基)-3-環丙基-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲酸



依循中間物**19**所述之程序，由(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-3-環丙基-2-(羥甲基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物**240**，2.35 g，4.61 mmol)製得標題化合物。獲得呈橙色泡沫狀之所需產物(2.28 g，94%)。

MS: 524 ES⁺ (C₂₃H₂₉N₃O₉S)

中間物**242**：(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-胺甲醯基-3-環丙基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯

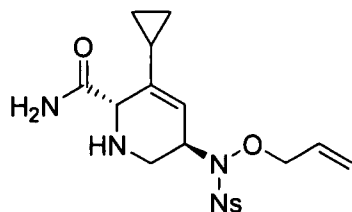


依循中間物**20**所述之程序，由(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-1-(第三丁氧羰基)-3-環丙基-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲酸(中間物**241**，2.28 g，4.35 mmol)製得標題化合物。獲得呈橙色泡沫狀之所需產物(1.07 g，47%)。

MS: 523 ES⁺ (C₂₃H₃₀N₄O₈S)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.23 (m, 2H); 0.59 (m, 2H); 1.35 (m, 9H); 3.58 (m, 1H); 4.23 (m, 3H); 4.72 (m, 1H); 5.19 (m, 2H); 5.71 (m, 1H); 7.18 (m, 1H); 7.59 (m, 1H); 8.04 (m, 4H)。

中間物**243**：(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-3-環丙基-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲醯胺

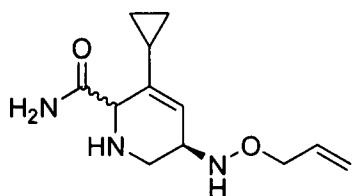


依循中間物**21**所述之程序，由(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-胺甲醯基-3-環丙基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物**242**，0.932 g，1.78 mmol)製得標題化合物。獲得呈橙色泡沫狀之所需產物(0.518 g，68%)。

MS: 423 ES⁺ (C₁₈H₂₂N₄O₆S)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.18 (m, 2H); 0.53 (m, 2H); 1.29 (m, 1H); 2.30 (m, 1H); 2.58 (m, 1H); 2.95 (m, 1H); 3.72 (m, 1H); 4.22 (m, 1H); 4.36 (m, 2H); 4.96 (m, 1H); 5.24 (m, 2H); 5.80 (m, 1H); 7.07 (bs, 1H); 7.39 (bs, 1H); 8.04 (m, 4H)。

中間物**244**：(R)-5-(烯丙氧基胺基)-3-環丙基-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲醯胺



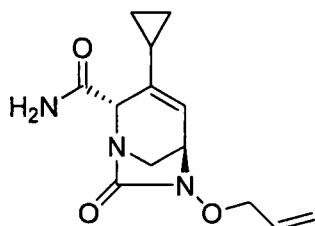
依循中間物**12**所述之程序，由(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-3-環丙基-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲醯胺(中間物**243**，0.518 g，1.23 mmol)製得標題化合物。獲得呈淡黃色油狀之所需產物(0.171 g，59%)。產物為非對映異構體之混合物。

MS: 238 ES⁺ (C₁₂H₁₉N₃O₂)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.28 (m, 2H); 0.41 (m, 2H);

0.54 (m, 2H); 1.33 (m, 1H); 2.49 (m, 1H); 2.64 (m, 1H); 2.93 (m, 1H); 3.23 (m, 1H); 3.65 (m, 1H); 4.07 (m, 2H); 5.19 (m, 3H); 5.89 (m, 1H); 6.26 (m, 1H); 6.97 (bs, 1H); 7.34 (bs, 1H)。

中間物**245**：(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-3-環丙基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-2-甲醯胺

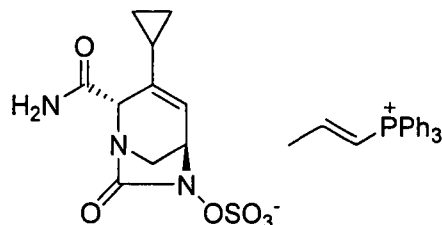


依循中間物**16**所述之程序，由(R)-5-(烯丙氧基胺基)-3-環丙基-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲醯胺(中間物**244**，0.316 g，1.33 mmol)製得標題化合物。獲得呈無色油狀之所需產物(0.261 g，74%)。

MS: 264 ES⁺ (C₁₃H₁₇N₃O₃)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.37 (m, 2H); 0.60 (m, 2H); 1.20 (m, 1H); 2.98 (m, 1H); 3.79 (m, 1H); 3.92 (m, 1H); 4.20 (m, 1H); 4.33 (m, 2H); 5.28 (m, 2H); 5.93 (m, 2H); 7.30 (bs, 1H); 7.86 (bs, 1H)。

中間物**246**：(E)-三苯基(丙-1-烯基)鎂(2S,5R)-2-胺甲醯基-3-環丙基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸鹽



依循中間物**17**所述之程序，由(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-3-環丙基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-2-甲醯胺(中間物**245**，0.261 g，

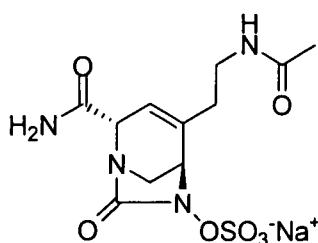
0.99 mmol)製得標題化合物。獲得呈黃色泡沫狀之所需產物(0.39 g, 65%)。

MS: 302 ES⁻, 303 ES⁺ (C₁₀H₁₂N₃O₆S⁻·C₂₁H₂₀P⁺)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.39 (m, 2H); 0.58 (m, 2H); 1.18 (m, 2H); 2.16 (m, 3H); 3.03 (m, 1H); 3.78 (m, 1H); 4.01 (m, 1H); 4.20 (m, 1H); 5.91 (m, 1H); 6.65 (m, 1H); 7.38 (m, 2H); 7.78 (m, 15H)。

實例25

(2S,5R)-4-(2-乙醯胺基乙基)-2-胺甲醯基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸鈉鹽



根據實例1所述之程序，由(2S,5R)-4-(2-乙醯胺基乙基)-2-胺甲醯基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸吡啶(中間物248, 0.007 g, 0.020 mmol)製得標題化合物。獲得呈白色固體狀之所需產物(3 mg, 58%)。

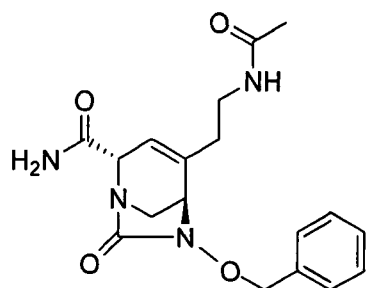
MS: 347 ES⁻ (C₁₁H₁₆N₄O₇S)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.85 (d, *J*=6.78 Hz, 1 H) 1.70 - 1.84 (m, 3 H) 2.18 (t, *J*=6.78 Hz, 1 H) 3.12 - 3.21 (m, 2 H) 3.97 - 4.17 (m, 2 H) 5.42 (br. s., 1 H) 7.27 (br. s., 1 H) 7.49 (s, 1 H) 7.71 (s, 1 H)。

實例25之中間物製備如下：

中間物247：(2S,5R)-4-(2-乙醯胺基乙基)-6-(苯甲氧基)-7-側氧基-

1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-2-甲醯胺

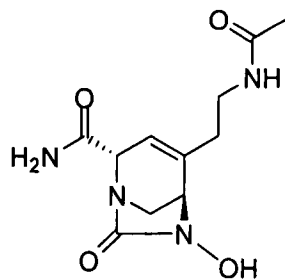


向(2S,5R)-6-(苯甲氧基)-4-(2-硝基乙基)-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-2-甲醯胺(中間物226, 0.300 g, 0.87 mmol)於乙醇(10 mL)中之溶液中添加鋅粉(1.416 g, 21.66 mmol)及乙酸(1.984 mL, 34.65 mmol)。在環境溫度下攪拌反應混合物1小時。接著將DIPEA(2.118 mL, 12.13 mmol)添加至反應混合物中, 隨後添加乙酸酐(0.245 mL, 2.60 mmol)。再攪拌反應混合物2小時, 接著用DCM稀釋, 用飽和碳酸氫鹽洗滌且濃縮至乾。急驟層析(0%-10% MeOH/DCM)產生呈澄清油狀之標題化合物(0.31 g, 61%)。

MS: 359 ES⁺ (C₁₈H₂₂N₄O₄)

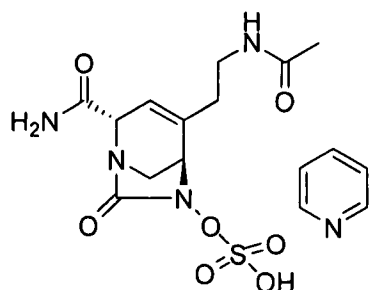
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.75 (s, 3 H) 2.08 - 2.21 (m, 2 H) 2.92 - 3.05 (m, 1 H) 3.09 - 3.24 (m, 3 H) 3.72 (s, 1 H) 4.12 (br. s., 1 H) 4.89 (s, 2 H) 5.44 (br. s., 1 H) 7.29 (br. s., 1 H) 7.34 - 7.51 (m, 6 H) 7.70 (br. s., 1 H)。

中間物248: (2S,5R)-4-(2-乙醯胺基乙基)-6-羥基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-2-甲醯胺



向 4-(2-乙醯胺基乙基)-6-(苯甲氧基)-7-側氧基-1,6-二氮二環 [3.2.1]辛-3-烯-2-甲醯胺(中間物**247**，0.120 g，0.33 mmol)於EtOAc(20 mL)及乙醇(6.67 mL)中之溶液中添加Pd/C(0.036 g，0.33 mmol)。在1大氣壓氫氣下攪拌反應混合物1小時，接著經由矽藻土過濾且濃縮至乾，產生呈白色固體狀之標題化合物(0.09 g，100%)。

中間物**249**：(2S,5R)-4-(2-乙醯胺基乙基)-2-胺甲醯基-7-側氧基-1,6-二氮二環 [3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸吡啶



向 (2S,5R)-4-(2-乙醯胺基乙基)-6-羥基-7-側氧基-1,6-二氮二環 [3.2.1]辛-3-烯-2-甲醯胺(中間物**248**，0.090 g，0.34 mmol)於吡啶(5 mL)中之溶液中添加吡啶/三氧化硫複合物(0.320 g，2.01 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。真空移除溶劑且藉由逆相HPLC純化殘餘物。在凍乾後獲得呈白色固體狀之標題化合物(0.007 g，6%)。

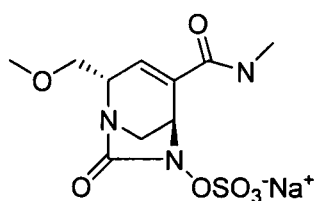
MS: 347 ES- ($C_{11}H_{16}N_4O_7S$)

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.85 (d, $J=6.78$ Hz, 1 H) 1.68 - 1.82 (m, 3 H) 2.18 (t, $J=7.16$ Hz, 2 H) 3.06 (dt, $J=12.81, 6.40$ Hz, 1 H)

3.47 (d, $J=6.78$ Hz, 1 H) 3.99 - 4.17 (m, 3 H) 5.42 (d, $J=1.51$ Hz, 1 H)
7.28 (br. s., 1 H) 7.49 (br. s., 1 H) 7.72 (t, $J=5.27$ Hz, 1 H) 7.91 - 8.02
(m, 1 H) 8.48 (t, $J=7.91$ Hz, 1 H) 8.89 (br. s., 1 H)。

實例26

(2S,5R)-2-(甲氧基甲基)-4-(甲基胺甲醯基)-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸氫鈉鹽



根據實例1所述之程序，由(E)-三苯基(丙-1-烯基)磷(2S,5R)-2-(甲氧基甲基)-4-(甲基胺甲醯基)-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸鹽(中間物260，0.33 g)作為起始物製得標題化合物(0.08 g，44%)。

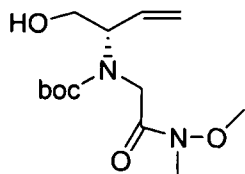
旋光度：(0.1 g/dL, MeOH) = -136

MS: 320 ES- ($C_{10}H_{15}N_3O_7S$)

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.65 (d, $J=4.52$ Hz, 3 H) 3.19 - 3.29 (m, 6 H) 3.53 - 3.69 (m, 2 H) 3.89 (td, $J=5.75, 3.01$ Hz, 1 H) 4.50 - 4.61 (m, 1 H) 6.38 (dd, $J=3.01, 0.94$ Hz, 1 H) 7.76 (d, $J=4.52$ Hz, 1 H)。

實例26之中間物製備如下：

中間物250：(S)-1-羥基丁-3-烯-2-基(2-(甲氧基(甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁基酯

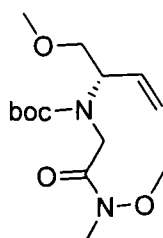


在0℃下，向(S)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丁-3-烯-2-基(2-(甲氧基(甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁基酯(中間物5，10.7 g，26.58 mmol)於THF(25 mL)中之溶液中添加TBAF(31.9 mL，31.89 mmol)。1小時後濃縮反應混合物，且藉由矽膠層析(己烷/乙酸乙酯)純化，產生呈淡黃色油狀之產物(5.9 g，77%)。

MS: 289 ES⁺ (C₁₃H₂₄N₂O₅)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.36 - 1.61 (m, 10 H) 3.25 (s, 3 H) 3.35 - 3.52 (m, 1 H) 3.57 - 3.72 (m, 2 H) 3.72 - 3.82 (m, 3 H) 4.26 - 4.56 (m, 1 H) 4.83 (ddd, *J*=8.24, 4.19, 2.07 Hz, 2 H) 5.10 - 5.34 (m, 2 H) 5.57 - 5.84 (m, 1 H)。

中間物251：(S)-2-(甲氧基(甲基)胺基)-2-側氧基乙基(1-甲氧基丁-3-烯-2-基)胺基甲酸第三丁基酯



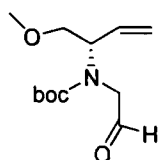
在0℃下，向(S)-1-羥基丁-3-烯-2-基(2-(甲氧基(甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁基酯(中間物250，7 g，24.28 mmol)於THF(75 mL)中之溶液中添加硫酸二甲酯(2.436 mL，25.49 mmol)，隨後添加LiHMDS(26.7 mL，26.70 mmol)。使反應混合物緩慢升溫至室溫且攪拌兩小時。接著在乙酸乙酯與水之間分配反應混合物。分離各

層且用飽和碳酸氫鈉、水及鹽水洗滌有機物。經硫酸鎂乾燥有機物，過濾且濃縮。矽膠層析(5%-30%乙酸乙酯/己烷)產生呈澄清油狀之標題化合物(6.89 g, 91%)。

MS: 303 ES⁺ (C₁₄H₂₆N₂O₅)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.18 - 1.42 (m, 9 H) 3.02 (s, 3 H) 3.14 (d, *J*=6.03 Hz, 3 H) 3.41 - 3.64 (m, 5 H) 3.76 - 4.13 (m, 2 H) 4.57 - 4.82 (m, 1 H) 4.93 - 5.13 (m, 2 H) 5.60 - 5.90 (m, 1 H)。

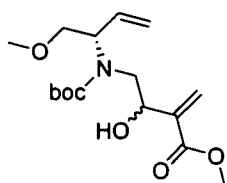
中間物**252**: (S)-1-甲氧基丁-3-烯-2-基(2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁基酯



在-78℃下，在氮氣下，向(S)-2-(甲氧基(甲基)胺基)-2-側氧基乙基(1-甲氧基丁-3-烯-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(中間物**251**, 3.35 g, 11.08 mmol)於二氯甲烷(60 ml)中之溶液中添加二異丁基氫化鋁(1.5當量, 1.0M於二氯甲烷中)(16.62 ml, 16.62 mmol)。在該溫度下攪拌反應混合物兩小時。反應物藉由在低溫下緩慢添加甲醇淬滅且緩慢升溫至環境溫度。反應混合物用二氯甲烷稀釋且用10%酒石酸鉀鈉水溶液洗滌兩次，隨後用水及鹽水洗滌。經硫酸鈉乾燥有機物，過濾且濃縮。矽膠層析(0%-50%乙酸乙酯/己烷)產生呈澄清油狀之標題化合物(1.8 g, 68%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.46 (s, 9 H) 3.31 (s, 3 H) 3.46 - 3.65 (m, 2 H) 3.65 - 3.80 (m, 1 H) 3.80 - 4.05 (m, 1 H) 4.65-5.01 (m, 1 H) 5.13 - 5.36 (m, 2 H) 5.64 - 5.90 (m, 1 H) 9.49 (s, 1 H)。

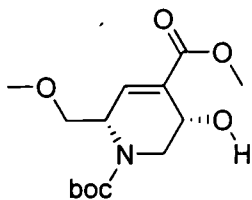
中間物**253**：4-(第三丁氧羰基((S)-1-甲氧基丁-3-烯-2-基)胺基)-3-羥基-2-亞甲基丁酸甲酯



在氮氣下，在室溫下，向(S)-1-甲氧基丁-3-烯-2-基(2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁基酯(中間物**252**，1.475 g，6.06 mmol)及丙烯酸甲酯(0.82 ml，9.09 mmol)於MeOH(0.2 ml)中之溶液中添加吡啶(0.337 g，3.03 mmol)。在該溫度下攪拌反應混合物隔夜。再添加100 mg吡啶且再攪拌反應物24小時。接著在水與乙酸乙酯之間分配反應混合物。分離各層且有機物用水及鹽水洗滌，接著經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。矽膠層析(0%-30%乙酸乙酯/己烷)產生呈澄清油狀之標題化合物(1.28 g，65%)。產物為兩種非對映異構體之混合物。

MS: 330 ES⁺ (C₁₆H₂₇NO₆)

中間物**254**：(2S,5S)-5-羥基-2-(甲氧基甲基)-5,6-二氫吡啶-1,4(2H)-二甲酸1-第三丁基4-甲基酯

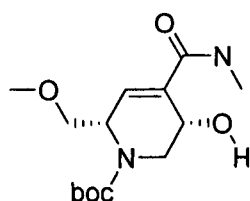


根據中間物**101**所述之程序，由4-(第三丁氧羰基((S)-1-甲氧基丁-3-烯-2-基)胺基)-3-羥基-2-亞甲基丁酸甲酯(中間物**253**，1.22 g)作為起始物製得標題化合物(0.45 g，40%)。

MS: 302 ES⁺ (C₁₄H₂₃NO₆)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.49 (s, 9 H) 2.96 - 3.18 (m, 1 H) 3.39 (s, 3 H) 3.52 - 3.73 (m, 2 H) 3.88 (s, 3 H) 3.99 - 4.19 (m, 1 H) 4.19 - 4.38 (m, 1 H) 4.52-4.59 (m, 1 H) 4.59 - 4.81 (m, 1 H) 7.01 (d, *J*=4.14 Hz, 1 H)。

中間物255：(2*S*,5*S*)-5-羥基-2-(甲氧基甲基)-4-(甲基胺甲醯基)-5,6-二氫吡啶-1(2*H*)-甲酸第三丁基酯

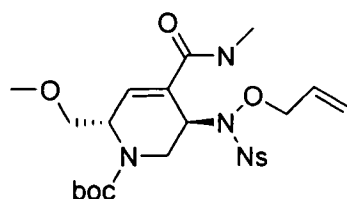


乾燥2頸圓底燒瓶安裝有磁力攪拌器且將其用氮氣沖洗兩次。接著添加三甲基鋁(0.191 ml, 0.38 mmol)，隨後添加甲苯(0.5 ml)。將溶液冷卻至-10℃且緩慢添加甲胺(0.183 ml, 0.37 mmol)。在該溫度下攪拌反應混合物20分鐘。在室溫下，緩慢添加(2*S*,5*S*)-5-羥基-2-(甲氧基甲基)-5,6-二氫吡啶-1,4(2*H*)-二甲酸1-第三丁基4-甲基酯(中間物254, 100 mg, 0.33 mmol)於甲苯(0.5 ml)中之溶液。在攪拌隔夜後，用1M HCl淬滅反應物且使其攪拌15分鐘以完全水解。用乙酸乙酯萃取反應混合物。有機物用飽和碳酸氫鈉洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。矽膠層析(MeOH/DCM)產生呈澄清油狀之標題化合物(53 mg)。

MS: 302 ES⁺ (C₁₄H₂₄N₂O₅)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.48 (s, 9 H) 1.69 (br. s., 2 H) 2.57 - 2.94 (m, 3 H) 3.08 (dd, *J*=13.00, 9.04 Hz, 1 H) 3.36 (s, 3 H) 3.40 - 3.56 (m, 1 H) 3.51 - 3.72 (m, 1 H) 4.13 (dd, *J*=13.00, 4.71 Hz, 1 H) 4.47 (t, *J*=6.78 Hz, 1 H) 4.60-4.66 (m, 1 H) 6.60 (d, *J*=4.14 Hz, 1 H)。

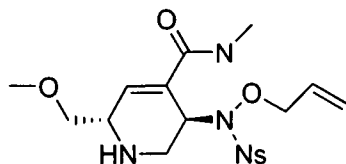
中間物256：(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-(甲氧基甲基)-4-(甲基胺甲醯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯



根據中間物10之程序，由(2S,5S)-5-羥基-2-(甲氧基甲基)-4-(甲基胺甲醯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物255，0.87 g)作為起始物製得呈灰白色固體狀之標題化合物(1 g，63%)。

MS: 541 ES+ ($C_{23}H_{32}N_4O_9S$)

中間物257：(3R,6S)-3-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-6-(甲氧基甲基)-N-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-甲醯胺

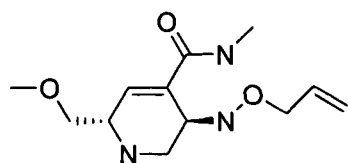


在室溫下，向(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-(甲氧基甲基)-4-(甲基胺甲醯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物256，1 g，1.85 mmol)於二噁烷(10 ml)中之溶液中添加4M含HCl之二噁烷(2 ml，57.16 mmol)。在該溫度下攪拌反應混合物4-5小時。濃縮反應混合物且將粗物質溶解於2M NaOH中且用二氯甲烷萃取。所合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。矽膠層析(增加百分比之甲醇/二氯甲烷)產生呈稠油狀之標題化合物(0.56 g，69%)。

MS: 441 ES+ ($C_{18}H_{24}N_4O_7S$)

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.58 (d, $J=3.96$ Hz, 3H); 2.77 (br. s., 1H); 3.14-3.26 (m, 2H); 3.24 (s, 3H) 3.48 (d, $J=4.52$ Hz, 1 H) 4.16 - 4.42 (m, 2 H) 4.66 (br. s., 1 H) 5.12 - 5.33 (m, 2 H) 5.83 (dd, $J=17.24, 10.46$ Hz, 1 H) 6.63 (d, $J=2.26$ Hz, 1 H) 7.77 - 7.94 (m, 2 H) 7.94 - 8.02 (m, 2 H) 8.08 (d, $J=7.91$ Hz, 1 H) (2個H峰值隱匿在水峰值下方)。

中間物258：(3R,6S)-3-(烯丙氧基胺基)-6-(甲氧基甲基)-N-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-甲醯胺

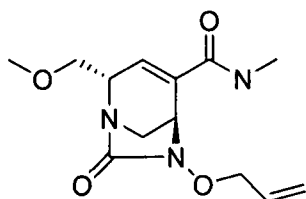


在室溫下，向(3R,6S)-3-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-6-(甲氧基甲基)-N-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-甲醯胺(中間物257，561 mg，1.27 mmol)及碳酸鉀(880 mg，6.37 mmol)於乙腈(15 mL)中之混合物中添加苯硫酚(0.654 mL，6.37 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。於矽膠上濃縮反應混合物。矽膠層析(0%-20%甲醇/二氯甲烷)產生呈灰白色固體狀之標題化合物(0.26 g，81%)。

MS: 256 ES⁺ ($\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$)

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.64 (d, $J=4.71$ Hz, 3 H) 2.73 (d, $J=9.04$ Hz, 1 H) 2.94 (dd, $J=12.90, 3.11$ Hz, 1 H) 3.20 - 3.28 (m, 2 H) 3.26 (s, 3 H) 3.37 - 3.52 (m, 1 H) 3.54 - 3.68 (m, 1 H) 4.12 (dt, $J=5.70, 1.39$ Hz, 2 H) 5.00 - 5.30 (m, 2 H) 5.79 - 6.04 (m, 1 H) 6.43 (d, $J=8.48$ Hz, 1 H) 6.53 - 6.65 (m, 1 H) 7.86 (d, $J=4.52$ Hz, 1 H) (1個H峰值隱匿在水峰值下方)。

中間物**259**：(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-2-(甲氧基甲基)-N-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-4-甲醯胺

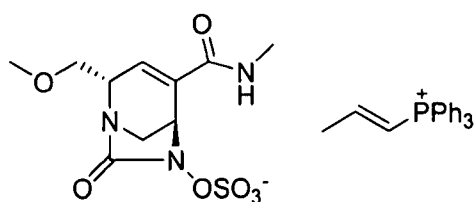


根據中間物**13**所述之程序，由(3R,6S)-3-(烯丙氧基胺基)-6-(甲氧基甲基)-N-甲基-1,2,3,6-四氫吡啶-4-甲醯胺(中間物**258**，0.52 g)作為起始物製得標題化合物(0.28 g，68%)。

MS: 282 ES⁺ (C₁₃H₁₉N₃O₄)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 2.88 (d, $J=4.90$ Hz, 3 H) 3.27 - 3.38 (m, 2 H) 3.40 (s, 3 H) 3.49 - 3.79 (m, 2 H) 4.11 (td, $J=5.79, 2.92$ Hz, 1 H) 4.36 - 4.41 (m, 1 H) 4.41 - 4.56 (m, 2 H) 5.14 - 5.46 (m, 2 H) 5.94 (br. s., 1 H) 5.96 - 6.14 (m, 1 H) 6.26 (d, $J=2.26$ Hz, 1 H)。

中間物**260**：(E)-三苯基(丙-1-烯基)鎂(2S,5R)-2-(甲氧基甲基)-4-(甲基胺甲醯基)-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸鹽



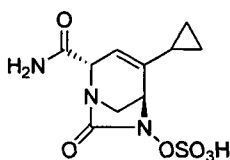
根據中間物**17**所述之程序，由(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-2-(甲氧基甲基)-N-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-4-甲醯胺(中間物**259**，0.19 g)作為起始物製得標題化合物(0.33 g，79%)。

MS: 319 ES⁻, 303 ES⁺ (C₁₀H₁₅N₃O₇S, C₂₁H₂₀P)

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.17 (dt, $J=6.36$, 2.00 Hz, 4 H) 2.65 (d, $J=4.71$ Hz, 3 H) 3.17 - 3.28 (m, 4 H) 3.51 - 3.69 (m, 2 H) 3.89 (td, $J=5.79$, 3.11 Hz, 1 H) 4.57 (d, $J=1.13$ Hz, 1 H) 6.38 (dd, $J=2.92$, 1.04 Hz, 1 H) 6.54 - 6.78 (m, 1 H) 7.18 - 7.41 (m, 1 H) 7.63 - 7.84 (m, 14 H) 7.85 - 8.00 (m, 3 H)。

實例27

(2S,5R)-2-胺甲醯基-4-環丙基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸氫鈉鹽



依循實例1所述之程序，由 (E)-三苯基(丙-1-烯基)磷(2S,5R)-2-胺甲醯基-4-環丙基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸鹽(中間物272，0.305 g，0.50 mmol)製得標題化合物。在HPLC純化(Synergi Polar RP 19mm×100mm 5 μ m)後，獲得呈白色固體狀之所需產物(66.4 mg，40%)。

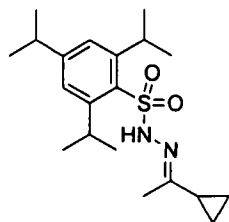
旋光度：(0.1 g/dL, MeOH) = -229

MS: 302 ES- ($\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$)

^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ : 0.56 (m, 1H); 0.78 (m, 3H); 1.56 (m, 1H); 3.28 (d, 1H); 3.59 (m, 1H); 4.07 (m, 1H); 4.51 (m, 1H); 5.63 (m, 1H)。

實例27之中間物製備如下：

中間物261：(E)-N'-(1-環丙基亞乙基)-2,4,6-三異丙基苯磺醯肼

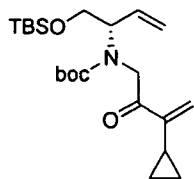


依循中間物 33 所述之程序，由 2,4,6-三異丙基苯磺醯肼 (Aldrich, 20 g, 67.01 mmol) 及 1-環丙基乙酮 (Aldrich, 6.28 mL, 67.01 mmol) 製得標題化合物。獲得呈白色固體狀之所需產物 (15 g, 61%)。

MS: 365 ES⁺ (C₂₀H₃₂N₂O₂S)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.56 (m, 3H); 0.75 (m, 1H); 1.17 (m, 18H); 1.47 (m, 1H); 1.61 (s, 3H); 2.91 (m, 1H); 4.25 (m, 2H); 7.20 (s, 2H); 9.97 (s, 1H)。

中間物 262: (S)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丁-3-烯-2-基(3-環丙基-2-側氧基丁-3-烯基)胺基甲酸第三丁基酯



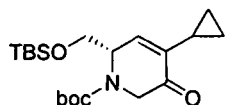
依循中間物 34 所述之程序，由 (E)-N'-(1-環丙基亞乙基)-2,4,6-三異丙基苯磺醯肼 (中間物 261, 17.58 g, 48.22 mmol) 及 (S)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丁-3-烯-2-基(2-(甲氧基(甲基)胺基)-2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁基酯 (中間物 5, 9.71 g, 24.11 mmol) 製得標題化合物。獲得呈淡黃色油狀之所需產物 (4.86 g, 49%)。

MS: 410 ES⁺ (C₂₂H₃₉NO₄Si)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.02 (m, 6H); 0.45 (m, 2H);

0.75 (m, 2H); 0.83 (m, 10H); 1.32 (m, 9H); 0.70 (m, 1H); 3.71 (m, 2H); 4.35 (m, 2H); 5.18 (m, 2H); 5.46 (m, 1H); 5.78 (m, 1H); 5.88 (m, 1H)。

中間物**263**：(S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-4-環丙基-5-側氧基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯

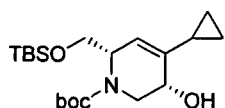


除在85℃下加熱反應混合物隔夜以外，依循中間物**7**所述之程序，由(S)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丁-3-烯-2-基(3-環丙基-2-側氧基丁-3-烯基)胺基甲酸第三丁基酯(中間物**262**，5.16 g，12.60 mmol)製得標題化合物。獲得呈淡黃色油狀之所需產物(3.82 g，79%)。

MS: 382 ES⁺ (C₂₀H₃₅NO₄Si)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.02 (m, 6H); 0.45 (m, 2H); 0.75 (m, 1H); 0.83 (m, 10H); 1.28 (m, 1H); 1.41 (m, 9H); 1.71 (m, 1H); 3.85 (m, 2H); 4.05 (m, 1H); 4.66 (m, 1H); 6.56 (m, 1H)。

中間物**264**：(2S,5S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-4-環丙基-5-羥基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯

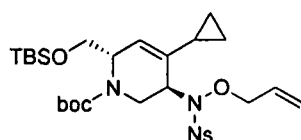


依循中間物**8**所述之程序，由(S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-4-環丙基-5-側氧基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物**263**，3.82 g，10.01 mmol)製備標題化合物。獲得呈無色油狀之所需產物(3 g，78%)。

MS: 384 ES⁺ (C₂₀H₃₇NO₄Si)

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.02 (s, 6H); 0.22 (m, 1H); 0.57 (m, 3H); 0.85 (s, 9H); 1.38 (s, 9H); 1.57 (m, 1H); 2.69 (m, 1H); 3.58 (m, 2H); 3.93 (m, 1H); 4.17 (m, 1H); 5.11 (d, 1H); 5.22 (m, 1H)。

中間物 265：(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-4-環丙基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯

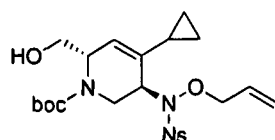


依循中間物 10 所述之程序，由(2S,5S)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-4-環丙基-5-羥基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物 264，3 g，7.82 mmol)及N-(烯丙氧基)-2-硝基苯磺醯胺(中間物 9，2.020 g，7.82 mmol)製得標題化合物。獲得呈黃色油狀之所需產物(3.62 g，74%)。

MS: 624 ES+ ($\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_8\text{SSi}$)

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.01 (s, 6H); 0.40 (m, 3H); 0.83 (s, 9H); 1.31 (m, 9H); 3.14 (m, 1H); 3.57 (m, 2H); 4.10 (m, 4H); 4.43 (m, 1H); 5.20 (m, 2H); 5.70 (m, 2H); 8.02 (m, 4H)。

中間物 266：(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-4-環丙基-2-(羥甲基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯



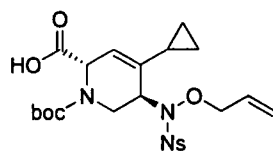
依循中間物 18 所述之程序，由含(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基

苯基磺醯胺基)-2-((第三丁基二甲基矽烷氧基)甲基)-4-環丙基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物**265**，3.62 g，5.80 mmol)之THF(30 mL)製得標題化合物。獲得呈灰白色泡沫狀之所需產物(2.64 g，89%)。

MS: 510 ES+ ($C_{23}H_{31}N_3O_8S$)

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.46 (m, 3H); 1.34 (m, 9H); 3.07 (m, 1H); 3.38 (m, 2H); 4.05 (m, 2H); 4.29 (m, 3H); 4.73 (m, 1H); 5.20 (m, 2H); 5.69 (m, 2H); 8.04 (m, 4H)。

中間物**267**：(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-1-(第三丁氧羰基)-4-環丙基-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲酸

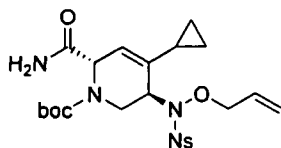


依循中間物**19**所述之程序，由(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-4-環丙基-2-(羥甲基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物**266**，2.64 g，5.18 mmol)製得標題化合物。獲得呈橙色泡沫狀之所需產物(2.33 g，86%)。

MS: 524 ES+ ($C_{23}H_{29}N_3O_9S$)

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.46 (m, 3H); 1.28 (m, 9H); 3.10 (m, 1H); 3.90 (m, 1H); 4.29 (m, 3H); 4.78 (m, 1H); 5.19 (m, 2H); 5.69 (m, 2H); 8.04 (m, 4H)。

中間物**268**：(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-胺甲醯基-4-環丙基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯

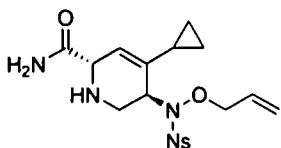


依循中間物**20**所述之程序，由(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-1-(第三丁氧羰基)-4-環丙基-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲酸(中間物**267**，2.33 g，4.45 mmol)製得標題化合物。獲得呈棕褐色泡沫狀之所需產物(1.47 g，63%)。

MS: 523 ES⁺ (C₂₃H₃₀N₄O₈S)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.53 (m, 4H); 1.28 (m, 9H); 3.15 (m, 1H); 3.93 (m, 1H); 4.27 (m, 3H); 4.73 (m, 1H); 5.19 (m, 2H); 5.73 (m, 2H); 7.03 (m, 1H); 7.43 (m, 1H); 8.05 (m, 4H)。

中間物**269**：(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-4-環丙基-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲醯胺

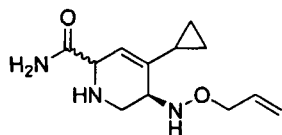


依循中間物**21**所述之程序，由(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-2-胺甲醯基-4-環丙基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物**268**，1.47 g，2.81 mmol)製得標題化合物。獲得呈淡黃色泡沫狀之所需產物(0.95 g，80%)。

MS: 423 ES⁺ (C₁₈H₂₂N₄O₆S)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.30 (m, 1H); 0.50 (m, 2H); 0.81 (m, 1H); 1.28 (m, 1H); 2.70 (m, 2H); 3.75 (m, 1H); 4.07 (m, 1H); 4.37 (m, 2H); 5.24 (m, 2H); 5.84 (m, 2H); 7.02 (m, 1H); 7.28 (m, 1H); 8.04 (m, 4H)。

中間物270：(R)-5-(烯丙氧基氨基)-4-環丙基-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲醯胺

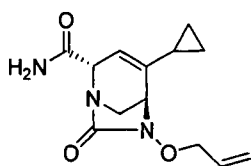


依循中間物22所述之程序，由(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-4-環丙基-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲醯胺(中間物269，0.95 g，2.25 mmol)製得標題化合物。獲得呈淡黃色油狀之所需產物(0.307 g，57%)。

MS: 238 ES⁺ (C₁₂H₁₉N₃O₂)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.52 (m, 4H); 1.43 (m, 2H); 2.46 (m, 1H); 3.04 (m, 2H); 3.59 (m, 1H); 4.13 (m, 2H); 5.20 (m, 2H); 5.39 (m, 1H); 5.92 (m, 1H); 6.39 (m, 1H); 7.00 (m, 1H); 7.34 (bs, 1H)。

中間物271：(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-4-環丙基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-2-甲醯胺



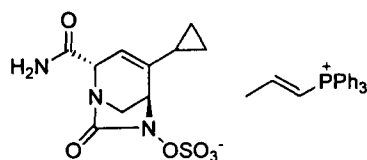
依循中間物16所述之程序，由(R)-5-(烯丙氧基氨基)-4-環丙基-1,2,5,6-四氫吡啶-2-甲醯胺(中間物270，0.307 g，1.29 mmol)製得標題化合物。獲得呈黃色油狀之所需產物(0.168 g，49%)。

MS: 264 ES⁺ (C₁₃H₁₇N₃O₃)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.56 (m, 4H); 1.43 (m, 1H); 3.17 (m, 2H); 3.71 (m, 1H); 4.11 (m, 1H); 4.36 (m, 2H); 5.34 (m, 3H);

5.94 (m, 1H); 7.27 (bs, 1H); 7.49 (bs, 1H)。

中間物272：(E)-三苯基(丙-1-烯基)鎂(2S,5R)-2-胺甲鹽基-4-環丙基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸鹽



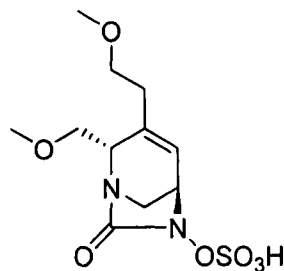
依循中間物17所述之程序，由(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-4-環丙基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-2-甲鹽胺(中間物271，0.168 g，0.64 mmol)製得標題化合物。獲得呈黃色泡沫狀之所需產物(0.305 g，79%)。

MS: 302 ES⁻, 303 ES⁺ (C₁₀H₁₂N₃O₆S⁻·C₂₁H₂₀P⁺)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.56 (m, 3H); 0.85 (m, 1H); 1.42 (m, 1H); 2.16 (m, 3H); 3.18 (m, 2H); 3.71 (m, 1H); 4.10 (m, 1H); 5.44 (m, 1H); 6.65 (m, 1H); 7.25 (m, 2H); 7.51 (m, 1H); 7.79 (m, 15H)。

實例28

(2S,5R)-3-(2-甲氧基乙基)-2-(甲氧基甲基)-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸氫鈉鹽



依循實例1所述之程序，由(E)-三苯基(丙-1-烯-1-基)鎂(2S,5R)-3-

(2-甲氧基乙基)-2-(甲氧基甲基)-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸鹽(中間物**288**，0.328 g，0.53 mmol)製得標題化合物。獲得呈灰白色固體狀之所需產物(146 mg，81%)。

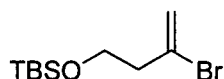
旋光度：(0.22 g/dL, DMSO) = -263

MS: 321 ES- ($C_{11}H_{18}N_2O_7S$)

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.13 (m, 2H); 3.07 (m, 1H); 3.22 (s, 3H); 3.28 (s, 3H); 3.36 (m, 3H); 3.68 (m, 3H); 4.00 (m, 1H); 6.03 (m, 1H)。

實例29之中間物製備如下：

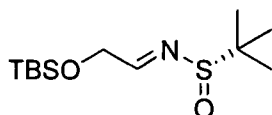
中間物**273**：((3-溴丁-3-烯-1-基)氧基)(第三丁基)二甲基矽烷



在室溫下，向3-溴丁-3-烯-1-醇(ACROS，15.18 g，100.53 mmol)於DCM(300 mL)中之溶液中添加咪唑(8.90 g，130.69 mmol)、4-二甲基胺基吡啶(2.456 g，20.11 mmol)及第三丁基二甲基矽烷基氯(16.67 g，110.58 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物3小時，接著過濾移除固體且用鹽水洗滌。經硫酸鎂乾燥有機物，過濾且濃縮。矽膠層析(0%-15%乙酸乙酯/己烷)產生呈無色油狀之標題化合物(24.67 g，93%)。

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.08 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 2.63 (t, 2H), 3.80 (t, 2H), 5.46 (m, 1H), 5.64 (m, 1H)。

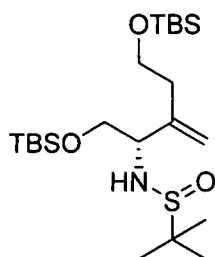
中間物**274**：(S,E)-N-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)亞乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺



在室溫下，向2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙醛(**Aldrich**，15 g，86.05 mmol)於DCM(200 mL)中之溶液中添加硫酸銅(II)(41.2 g，258.16 mmol)及(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(**Aldrich**，15.64 g，129.08 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜，接著經由矽藻土過濾，用DCM洗滌且濃縮，產生油狀物。矽膠層析(0%-25%乙酸乙酯/己烷)產生呈無色油狀之標題化合物(14.73 g，61.7%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.11 (s, 6H), 0.93 (s, 9H), 1.22 (s, 9H), 4.55 (d, 2H), 8.07 (t, 1H)。

中間物**275**：(S)-2-甲基-N-((S)-2,2,3,3,11,11,12,12-八甲基-7-亞甲基-4,10-二氧-3,11-二矽十三烷-6-基)丙烷-2-亞磺醯胺

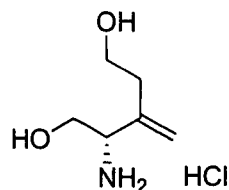


在 -78°C 下，經由插管向((3-溴丁-3-烯-1-基)氧基)(第三丁基)二甲基矽烷(中間物**273**，24.66 g，92.97 mmol)於THF(200 mL)中之溶液中逐滴添加第三丁基鋰(1.7M於戊烷中)(120 mL，204.54 mmol)。在 -78°C 下攪拌反應混合物45分鐘。逐滴添加含(S,E)-N-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)亞乙基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(中間物**274**，17.2 g，61.98 mmol)之THF(50 mL)。在 -78°C 下攪拌反應混合物約1.5小時。反應物用飽和碳酸氫鈉淬滅且用乙醚萃取兩次。經硫酸鎂乾燥所合併之有機萃取物，過濾且濃縮。矽膠層析(0%-15%乙酸乙酯/己烷)產生呈無色油狀之標題化合物(21.07 g，73.3%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.06 (m, 12H), 0.90 (m, 18H), 1.24

(s, 9H), 2.25 (m, 2H), 3.57 (m, 1H); 3.73 (m, 3H); 3.95 (m, 2H); 5.04 (m, 1H); 5.19 (m, 1H)。

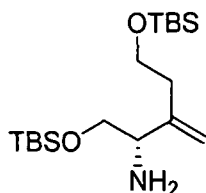
中間物**276**：(S)-2-胺基-3-亞甲基戊烷-1,5-二醇鹽酸鹽



在0℃下，向2-甲基-N-((S)-2,2,3,3,11,11,12,12-八甲基-7-亞甲基-4,10-二氧-3,11-二矽十三烷-6-基)丙烷-2-亞磺醯胺(中間物**275**，21.07 g，45.42 mmol)於甲醇(100 mL)中之溶液中添加鹽酸(4M於二噁烷中)(22.71 mL，90.85 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物約20分鐘。LC/MS展示無起始物質剩餘。濃縮反應混合物，產生油狀物(7.6 g，100%)。

MS: 132 ES⁺ (C₆H₁₃NO₂)

中間物**277**：(S)-2,2,3,3,11,11,12,12-八甲基-7-亞甲基-4,10-二氧-3,11-二矽十三烷-6-胺



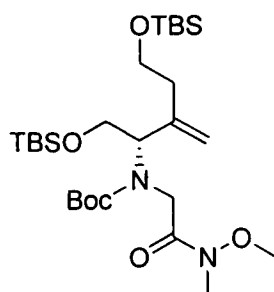
在室溫下，向(S)-2-胺基-3-亞甲基戊烷-1,5-二醇鹽酸鹽(中間物**276**，7.6 g，45.34 mmol)於DCM(200 mL)中之溶液中添加咪唑(12.35 g，181.35 mmol)、4-二甲基胺基吡啶(2.77 g，22.67 mmol)及第三丁基二甲基矽烷基氯(20.50 g，136.01 mmol)。在室溫下攪拌反應混合

物隔夜，接著過濾移除固體且用鹽水洗滌。經硫酸鎂乾燥有機物，過濾且濃縮。矽膠層析(0%-5%甲醇/二氯甲烷)產生呈黃色油狀之標題化合物(14.34 g, 88%)。

MS: 359 ES⁺ (C₁₈H₄₁NO₂Si₂)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.06 (m, 12H), 0.90 (m, 18H), 2.30 (m, 2H), 3.41 (m, 2H); 3.72 (m, 3H); 4.90 (m, 1H); 5.09 (m, 1H)。

中間物 278 : (S)-2-(甲氧基(甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(2,2,3,3,11,11,12,12-八甲基-7-亞甲基-4,10-二氧-3,11-二矽十三烷-6-基)胺基甲酸第三丁基酯



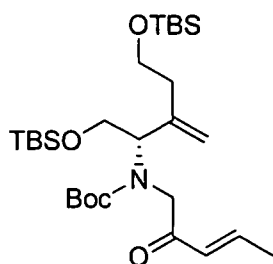
在室溫下攪拌(S)-2,2,3,3,11,11,12,12-八甲基-7-亞甲基-4,10-二氧-3,11-二矽十三烷-6-胺(14.34 g, 39.87 mmol)及碳酸鉀(中間物 277, 5.51 g, 39.87 mmol)於DMF(300 mL)中之混合物1小時。添加2-溴-N-甲氧基-N-甲基乙醯胺(中間物 4, 7.26 g, 39.87 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。反應混合物用乙酸乙酯稀釋且用飽和碳酸氫鈉洗滌。形成乳液且過濾移除固體。分離各層且用1:1鹽水:水洗滌有機物。經硫酸鎂乾燥有機物，過濾且濃縮。將所得黃色油狀物溶解於THF(100 mL)中且添加二碳酸二第三丁酯(17.40 g, 79.73 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌4小時，接著在50℃下攪拌約4小時，接著經兩天室溫。反應混合物用乙酸乙酯稀釋且用飽和碳酸氫鈉洗滌。分離各層且有機物用1:1鹽水:水洗滌兩次，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。矽

膠層析(0%-30%乙酸乙酯/己烷)產生呈淡黃色油狀之標題化合物(13.55 g, 60.6%)。

MS: 561 ES⁺ (C₂₇H₅₆N₂O₆Si₂)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.06 (m, 12H), 0.88 (m, 18H), 1.45 (m, 9H), 2.32 (m, 2H); 3.16 (s, 3H); 3.69 (m, 5H); 3.80 (m, 2H); 3.02 (m, 2H); 4.64 (m, 1H); 5.04 (m, 2H)。

中間物279：(S)-(2,2,3,3,11,11,12,12-八甲基-7-亞甲基-4,10-二氧-3,11-二矽十三烷-6-基)(2-側氧基戊-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯

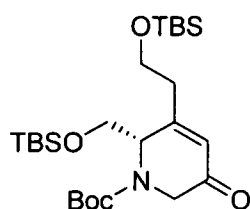


在室溫下，劇烈攪拌氯化銻(III)(47.6 g, 193.26 mmol)於THF(200 mL)中之懸浮液2小時。將懸浮液冷卻至-78℃且逐滴添加(E)-丙-1-烯基溴化鎂(0.5 M於THF中)(387 mL, 193.26 mmol)。在-78℃下攪拌混合物1.5小時。接著在-78℃下，逐滴添加含(S)-(2-(甲氧基(甲基)胺基)-2-側氧基乙基)(2,2,3,3,11,11,12,12-八甲基-7-亞甲基-4,10-二氧-3,11-二矽十三烷-6-基)胺基甲酸第三丁基酯(中間物278, 13.55 g, 24.16 mmol)之THF(50 mL)。反應物在-78℃下攪拌1小時且隨後升溫至0℃維持30分鐘。反應物用10%檸檬酸淬滅，用水進一步稀釋且用乙醚萃取兩次。經硫酸鎂乾燥有機物，過濾且濃縮。矽膠層析(0%-20%乙酸乙酯/己烷)產生呈無色油狀之標題化合物(10 g, 76%)。

MS: 542 ES⁺ (C₂₈H₅₅NO₅Si₂)

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.03 (m, 12H), 0.85 (m, 18H), 1.33 (m, 9H), 1.84 (m, 2H); 2.18 (m, 2H); 3.71 (m, 6H); 4.56 (m, 1H); 4.93 (m, 2H); 6.20 (m, 1H); 6.85 (m, 1H)。

中間物 280：(S)-3-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)-2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-5-側氧基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯



用氮氣淨化(S,E)-(2,2,3,3,11,11,12,12-八甲基-7-亞甲基-4,10-二氧-3,11-二矽十三烷-6-基)(2-側氧基戊-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(中間物 279，10 g，18.45 mmol)於甲苯(400 mL)中之溶液15分鐘。接著添加第2代荷維達-格拉布催化劑(2.320 g，3.69 mmol)。在100℃下加熱反應物隔夜。再添加0.05當量催化劑且在100℃下再加熱反應混合物2小時。於矽膠上濃縮反應混合物。矽膠層析(0%-15%乙酸乙酯/己烷)產生呈淺棕色油狀之標題化合物(8.55 g，93%)。

MS: 500 ES+ ($\text{C}_{25}\text{H}_{49}\text{NO}_5\text{Si}_2$)

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.01 (m, 12H), 0.81 (m, 18H), 1.42 (s, 9H), 2.50 (m, 2H); 3.79 (m, 5H); 4.20 (m, 1H); 4.67 (m, 1H); 6.07 (s, 1H)。

中間物 281：(2S,5S)-3-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)-2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-5-羥基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯



MS: 502 ES+ (C₂₅H₅₁NO₅Si₂)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.02 (m, 12H), 0.85 (m, 18H), 1.39 (s, 9H), 2.21 (m, 2H); 2.68 (m, 1H); 3.70 (m, 4H); 4.02 (m, 2H); 4.21 (m, 1H); 4.99 (m, 1H); 5.55 (s, 1H) °

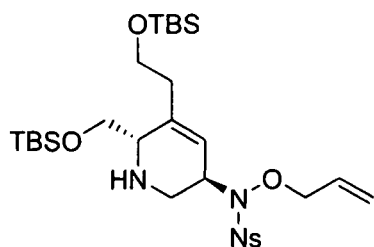
CC(C)(C)OC1=CC=C(C=C1)N2C(=CC=C(C=C2)C(C)C(C)C)N(C)C3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6C7=CC=CC=C7C8=CC=CC=C8C9=CC=CC=C9C10=CC=CC=C10C11=CC=CC=C11C12=CC=CC=C12C13=CC=CC=C13C14=CC=CC=C14C15=CC=CC=C15C16=CC=CC=C16C17=CC=CC=C17C18=CC=CC=C18C19=CC=CC=C19C20=CC=CC=C20C21=CC=CC=C21C22=CC=CC=C22C23=CC=CC=C23C24=CC=CC=C24C25=CC=CC=C25C26=CC=CC=C26C27=CC=CC=C27C28=CC=CC=C28C29=CC=CC=C29C30=CC=CC=C30C31=CC=CC=C31C32=CC=CC=C32C33=CC=CC=C33C34=CC=CC=C34C35=CC=CC=C35C36=CC=CC=C36C37=CC=CC=C37C38=CC=CC=C38C39=CC=CC=C39C40=CC=CC=C40C41=CC=CC=C41C42=CC=CC=C42C43=CC=CC=C43C44=CC=CC=C44C45=CC=CC=C45C46=CC=CC=C46C47=CC=CC=C47C48=CC=CC=C48C49=CC=CC=C49C50=CC=CC=C50C51=CC=CC=C51C52=CC=CC=C52C53=CC=CC=C53C54=CC=CC=C54C55=CC=CC=C55C56=CC=CC=C56C57=CC=CC=C57C58=CC=CC=C58C59=CC=CC=C59C60=CC=CC=C60C61=CC=CC=C61C62=CC=CC=C62C63=CC=CC=C63C64=CC=CC=C64C65=CC=CC=C65C66=CC=CC=C66C67=CC=CC=C67C68=CC=CC=C68C69=CC=CC=C69C70=CC=CC=C70C71=CC=CC=C71C72=CC=CC=C72C73=CC=CC=C73C74=CC=CC=C74C75=CC=CC=C75C76=CC=CC=C76C77=CC=CC=C77C78=CC=CC=C78C79=CC=CC=C79C80=CC=CC=C80C81=CC=CC=C81C82=CC=CC=C82C83=CC=CC=C83C84=CC=CC=C84C85=CC=CC=C85C86=CC=CC=C86C87=CC=CC=C87C88=CC=CC=C88C89=CC=CC=C89C90=CC=CC=C90C91=CC=CC=C91C92=CC=CC=C92C93=CC=CC=C93C94=CC=CC=C94C95=CC=CC=C95C96=CC=CC=C96C97=CC=CC=C97C98=CC=CC=C98C99=CC=CC=C99C100=CC=CC=C100C101=CC=CC=C101C102=CC=CC=C102C103=CC=CC=C103C104=CC=CC=C104C105=CC=CC=C105C106=CC=CC=C106C107=CC=CC=C107C108=CC=CC=C108C109=CC=CC=C109C110=CC=CC=C110C111=CC=CC=C111C112=CC=CC=C112C113=CC=CC=C113C114=CC=CC=C114C115=CC=CC=C115C116=CC=CC=C116C117=CC=CC=C117C118=CC=CC=C118C119=CC=CC=C119C120=CC=CC=C120C121=CC=CC=C121C122=CC=CC=C122C123=CC=CC=C123C124=CC=CC=C124C125=CC=CC=C125C126=CC=CC=C126C127=CC=CC=C127C128=CC=CC=C128C129=CC=CC=C129C130=CC=CC=C130C131=CC=CC=C131C132=CC=CC=C132C133=CC=CC=C133C134=CC=CC=C134C135=CC=CC=C135C136=CC=CC=C136C137=CC=CC=C137C138=CC=CC=C138C139=CC=CC=C139C140=CC=CC=C140C141=CC=CC=C141C142=CC=CC=C142C143=CC=CC=C143C144=CC=CC=C144C145=CC=CC=C145C146=CC=CC=C146C147=CC=CC=C147C148=CC=CC=C148C149=CC=CC=C149C150=CC=CC=C150C151=CC=CC=C151C152=CC=CC=C152C153=CC=CC=C153C154=CC=CC=C154C155=CC=CC=C155C156=CC=CC=C156C157=CC=CC=C157C158=CC=CC=C158C159=CC=CC=C159C160=CC=CC=C160C161=CC=CC=C161C162=CC=CC=C162C163=CC=CC=C163C164=CC=CC=C164C165=CC=CC=C165C166=CC=CC=C166C167=CC=CC=C167C168=CC=CC=C168C169=CC=CC=C169C170=CC=CC=C170C171=CC=CC=C171C172=CC=CC=C172C173=CC=CC=C173C174=CC=CC=C174C175=CC=CC=C175C176=CC=CC=C176C177=CC=CC=C177C178=CC=CC=C178C179=CC=CC=C179C180=CC=CC=C180C181=CC=CC=C181C182=CC=CC=C182C183=CC=CC=C183C184=CC=CC=C184C185=CC=CC=C185C186=CC=CC=C186C187=CC=CC=C187C188=CC=CC=C188C189=CC=CC=C189C190=CC=CC=C190C191=CC=CC=C191C192=CC=CC=C192C193=CC=CC=C193C194=CC=CC=C194C195=CC=CC=C195C196=CC=CC=C196C197=CC=CC=C197C198=CC=CC=C198C199=CC=CC=C199C200=CC=CC=C200C201=CC=CC=C201C202=CC=CC=C202C203=CC=CC=C203C204=CC=CC=C204C205=CC=CC=C205C206=CC=CC=C206C207=CC=CC=C207C208=CC=CC=C208C209=CC=CC=C209C210=CC=CC=C210C211=CC=CC=C211C212=CC=CC=C212C213=CC=CC=C213C214=CC=CC=C214C215=CC=CC=C215C216=CC=CC=C216C217=CC=CC=C217C218=CC=CC=C218C219=CC=CC=C219C220=CC=CC=C220C221=CC=CC=C221C222=CC=CC=C222C223=CC=CC=C223C224=CC=CC=C224C225=CC=CC=C225C226=CC=CC=C226C227=CC=CC=C227C228=CC=CC=C228C229=CC=CC=C229C230=CC=CC=C230C231=CC=CC=C231C232=CC=CC=C232C233=CC=CC=C233C234=CC=CC=C234C235=CC=CC=C235C236=CC=CC=C236C237=CC=CC=C237C238=CC=CC=C238C239=CC=CC=C239C240=CC=CC=C240C241=CC=CC=C241C242=CC=CC=C242C243=CC=CC=C243C244=CC=CC=C244C245=CC=CC=C245C246=CC=CC=C246C247=CC=CC=C247C248=CC=CC=C248C249=CC=CC=C249C250=CC=CC=C250C251=CC=CC=C251C252=CC=CC=C252C253=CC=CC=C253C254=CC=CC=C254C255=CC=CC=C255C256=CC=CC=C256C257=CC=CC=C257C258=CC=CC=C258C259=CC=CC=C259C260=CC=CC=C260C261=CC=CC=C261C262=CC=CC=C262C263=CC=CC=C263C264=CC=CC=C264C265=CC=CC=C265C266=CC=CC=C266C267=CC=CC=C267C268=CC=CC=C268C269=CC=CC=C269C270=CC=CC=C270C271=CC=CC=C271C272=CC=CC=C272C273=CC=CC=C273C274=CC=CC=C274C275=CC=CC=C275C276=CC=CC=C276C277=CC=CC=C277C278=CC=CC=C278C279=CC=CC=C279C280=CC=CC=C280C281=CC=CC=C281C282=CC=CC=C282C283=CC=CC=C283C284=CC=CC=C284C285=CC=CC=C285C286=CC=CC=C286C287=CC=CC=C287C288=CC=CC=C288C289=CC=CC=C289C290=CC=CC=C290C291=CC=CC=C291C292=CC=CC=C292C293=CC=CC=C293C294=CC=CC=C294C295=CC=CC=C295C296=CC=CC=C296C297=CC=CC=C297C298=CC=CC=C298C299=CC=CC=C299C300=CC=CC=C300C301=CC=CC=C301C302=CC=CC=C302C303=CC=CC=C303C304=CC=CC=C304C305=CC=CC=C305C306=CC=CC=C306C307=CC=CC=C307C308=CC=CC=C308C309=CC=CC=C309C310=CC=CC=C310C311=CC=CC=C311C312=CC=CC=C312C313=CC=CC=C313C314=CC=CC=C314C315=CC=CC=C315C316=CC=CC=C316C317=CC=CC=C317C318=CC=CC=C318C319=CC=CC=C319C320=CC=CC=C320C321=CC=CC=C321C322=CC=CC=C322C323=CC=CC=C323C324=CC=CC=C324C325=CC=CC=C325C326=CC=CC=C326C327=CC=CC=C327C328=CC=CC=C328C329=CC=CC=C329C330=CC=CC=C330C331=CC=CC=C331C332=CC=CC=C332C333=CC=CC=C333C334=CC=CC=C334C335=CC=CC=C335C336=CC=CC=C336C337=CC=CC=C337C338=CC=CC=C338C339=CC=CC=C339C340=CC=CC=C340C341=CC=CC=C341C342=CC=CC=C342C343=CC=CC=C343C344=CC=CC=C344C345=CC=CC=C345C346=CC=CC=C346C347=CC=CC=C347C348=CC=CC=C348C349=CC=CC=C349C350=CC=CC=C350C351=CC=CC=C351C352=CC=CC=C352C353=CC=CC=C353C354=CC=CC=C354C355=CC=CC=C355C356=CC=CC=C356C357=CC=CC=C357C358=

C171478A.doc

烷濕磨且過濾移除三苯基氧磷。於矽膠上濃縮濾液。矽膠層析(0%-20%乙酸乙酯/己烷)產生呈淡黃色油狀之標題化合物(7.5 g, 69.2%)。

MS: 743 ES+ ($C_{34}H_{59}N_3O_9SSi_2$)

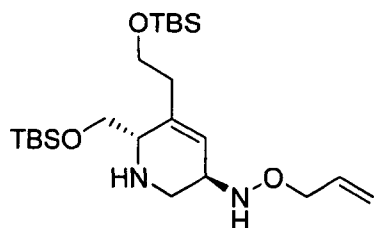
中間物**283**: N-(烯丙氧基)-N-((3R,6S)-5-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)-6-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-1,2,3,6-四氫吡啶-3-基)-2-硝基苯磺醯胺



在室溫下，向(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺醯胺基)-3-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)-2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁基酯(中間物**282**, 7.5 g, 10.11 mmol)於DCM(100 mL)中之溶液中添加溴化鋅(6.83 g, 30.32 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。再添加1當量溴化鋅且再攪拌反應混合物24小時。反應混合物用DCM稀釋且添加飽和碳酸氫鈉。兩相混合物經由矽藻土過濾移除固體且分離各層。有機物用鹽水洗滌一次，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮，產生橙色油狀物(6.49 g, 100%)。

MS: 642 ES+ ($C_{29}H_{51}N_3O_7SSi_2$)

中間物**284**: O-烯丙基-N-((3R,6S)-5-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)-6-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-1,2,3,6-四氫吡啶-3-基)脛胺

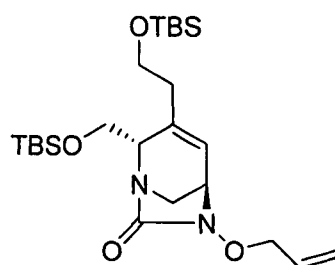


根據中間物**12**所述之程序，由N-(烯丙氧基)-N-((3R,6S)-5-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)-6-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-1,2,3,6-四氫吡啶-3-基)-2-硝基苯磺醯胺(中間物**283**，6.49 g，10.11 mmol)製得標題化合物。矽膠層析(0%-5%甲醇/二氯甲烷)產生呈黃色油狀之所需產物(3.95 g，86%)。

MS: 457 ES⁺ (C₂₃H₄₈N₂O₃Si₂)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.03 (m, 12H), 0.85 (m, 18H), 2.15 (m, 2H), 2.65 (m, 1H); 2.89 (m, 1H); 3.20 (m, 2H); 3.61 (m, 4H); 4.08 (m, 2H); 5.15 (m, 2H); 5.44 (m, 1H); 5.88 (m, 1H); 6.16 (m, 1H)。

中間物**285**：(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-3-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)-2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮



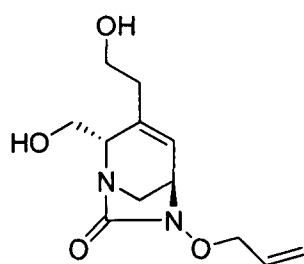
在0℃下，向O-烯丙基-N-((3R)-5-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)-6-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-1,2,3,6-四氫吡啶-3-基)脛胺(中間物**284**，3.95 g，8.65 mmol)及二異丙基乙胺(6.02 mL，34.58 mmol)於乙腈(600 mL)中之溶液中添加三光氣(0.871 g，2.94

mmol)於乙腈(26 mL)中之溶液。以4 mL/h之速率添加三光氣溶液。在添加完成後，使反應混合物升溫至室溫且攪拌隔夜。反應混合物用乙酸乙酯稀釋，用飽和碳酸氫鈉及1:1鹽水:水洗滌。經硫酸鎂乾燥有機物，過濾且濃縮。矽膠層析(0%-30%乙酸乙酯/己烷)產生呈黃色油狀之標題化合物(3.69 g, 88%)。由於體積較大，故此反應在兩個各別1 L燒瓶中進行且合併以便處理及純化。

MS: 483 ES⁺ (C₂₄H₄₆N₂O₄Si₂)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.04 (m, 12H), 0.85 (m, 18H), 2.11 (m, 2H), 3.01 (m, 1H); 3.44 (m, 1H); 3.63 (m, 3H); 3.93 (m, 2H); 4.32 (m, 2H); 5.28 (m, 2H); 5.93 (m, 1H); 6.05 (m, 1H)。

中間物**286**：(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-3-(2-羥乙基)-2-(羥甲基)-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮



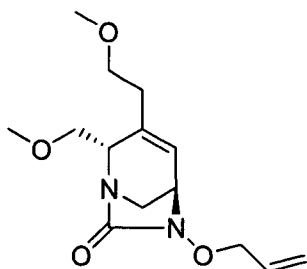
在0°C下，向(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-3-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)乙基)-2-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)甲基)-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(中間物**285**, 0.96 g, 1.99 mmol)於THF(6 mL)中之溶液中添加氟化四丁銨(1M於THF中)(5.97 mL, 5.97 mmol)。反應混合物攪拌約1小時且隨後於矽膠上濃縮。矽膠層析(0%-10%甲醇/二氯甲烷)產生呈混濁黃色油狀之標題化合物(0.446 g, 88%)。

MS: 255 ES⁺ (C₁₂H₁₈N₂O₄)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.06 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 3.42

(m, 3H), 3.60 (m, 1H); 3.71 (m, 2H); 3.88 (m, 1H); 4.33 (m, 2H); 4.51 (t, 1H); 4.84 (t, 1H); 5.27 (m, 2H); 5.96 (m, 2H)。

中間物287：(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-3-(2-甲氧基乙基)-2-(甲氧基甲基)-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮

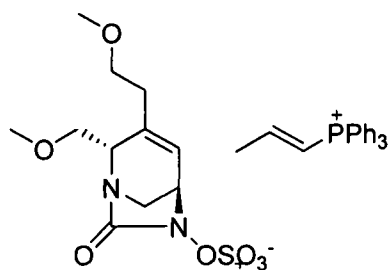


在0℃下，向(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-3-(2-羥乙基)-2-(羥甲基)-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(中間物286，0.446 g，1.75 mmol)及碘甲烷(0.655 mL，10.52 mmol)於DMF(8 mL)中之溶液中添加氫化鈉(60%於礦物油中)(0.210 g，5.26 mmol)。反應混合物在0℃下攪拌10分鐘，接著用水淬滅且用乙酸乙酯稀釋。分離各層且用DCM萃取水溶液一次。經硫酸鎂乾燥所合併之有機物，過濾且濃縮。矽膠層析(0%-50%乙酸乙酯/己烷)產生呈黃色油狀之標題化合物(0.138 g，28%)。

MS: 283 ES⁺ (C₁₄H₂₂N₂O₄)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.12 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.27 (s, 3H); 3.35 (m, 3H); 3.66 (m, 3H); 3.90 (m, 1H); 4.33 (m, 2H); 5.27 (m, 2H); 5.96 (m, 2H)。

中間物288：(E)-三苯基(丙-1-烯-1-基)麟(2S,5R)-3-(2-甲氧基乙基)-2-(甲氧基甲基)-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸鹽

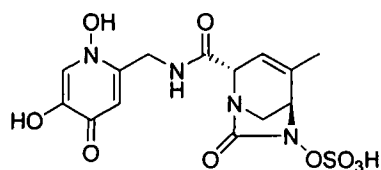


根據中間物17所述之程序，由(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-3-(2-甲氧基乙基)-2-(甲氧基甲基)-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(中間物287，0.177 g，0.63 mmol)製得標題化合物。獲得呈淡黃色泡沫狀之所需產物(0.328 g，84%)。

MS: 323, 303 ES⁺ (C₁₄H₂₂N₂O₄, C₂₁H₂₀P)

實例29

(2S,5R)-2-(((1,5-二羥基-4-側氧基-1,4-二氫吡啶-2-基)甲基)胺甲醯基)-4-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸氫鈉鹽



在0℃下，向(2S,5R)-2-(((1-(二苯甲氧基)-5-((4-甲氧基苯甲基)氧基)-4-側氧基-1,4-二氫吡啶-2-基)甲基)胺甲醯基)-4-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸氫鹽(中間物296，58.6 mg，0.08 mmol)於苯甲醚(906 μl，8.34 mmol)中之溶液中添加三氟乙酸(321 μl，4.17 mmol)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌2.5小時。用DCM及水稀釋反應混合物。分離各層且用DCM再萃取水溶液一次。將水層直接裝載於5.5 g RediSep Gold C18管柱上且用100%水徹底洗滌。溶離份1及2含有所需產物且將其合併且凍乾，產生淡橙色固體。化合物與水一起流經另一C18管柱且收集於管1及2中。將其合併且凍乾。

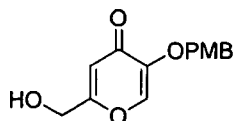
HPLC純化(YMC Carotenoid C30 21.2 mm×150 mm 5 μm與Synergi Polar RP 100 mm×21.2 mm 4 μm耦接，0%-15%乙腈/水)產生在凍乾後呈粉紅色固體狀之標題化合物(3.4 mg，9.3%)。

MS: 417 ES⁺ (C₁₄H₁₆N₄O₉S)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.93 (s, 3H); 3.31 (m, 1H); 3.61 (m, 1H); 4.22 (m, 1H); 4.49 (m, 2H); 4.61 (m, 1H); 5.69 (m, 1H); 6.49 (s, 1H); 7.64 (s, 1H)。

實例30之中間物製備如下：

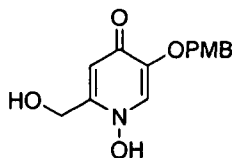
中間物289：2-(羥甲基)-5-[(4-甲氧基苯甲基)氧基]-4*H*-嘧喃-4-酮



在0℃下，向曲酸(500 g，3.518 mol)於無水DMF(5 L)中之攪拌漿液中添加無水碳酸鉀(972 g，7.036 mol)，隨後添加4-甲氧基苯甲基氯(661 g，4.221 mol)。將反應混合物升溫至室溫且隨後在80℃下加熱3小時。在冷卻至室溫後，將反應混合物傾入冰冷的水(15 L)中且劇烈攪拌。藉由過濾收集沈澱物且在真空下乾燥，產生呈淺棕色固體狀之標題化合物(687 g，75%)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.74 (s, 3H); 4.27 (s, 2H); 4.83 (s, 2H); 5.68 (bs, 1H); 6.29 (s, 1H); 6.93 (d, 2H); 7.33 (d, 2H); 8.12 (s, 1H)。

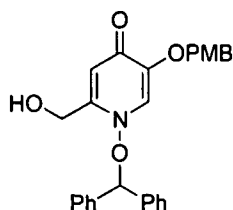
中間物290：1-羥基-2-(羥甲基)-5-[(4-甲氧基苯甲基)氧基]吡啶-4(1*H*)-酮



向2-(羥甲基)-5-[(4-甲氧基苯甲基)氧基]-4*H*-吡喃-4-酮(中間物 **289** , 101.7 g , 0.388 mol)於吡啶(1.35 L)中之攪拌溶液中添加羥胺鹽酸鹽(134.7 g , 1.94 mol)。反應混合物在85°C下加熱4小時，接著蒸發至乾且用水(700 mL)濕磨。藉由過濾收集沈澱物且用水(250 mL)洗滌。固體接著於異丙醇(100 mL)中攪拌12小時，藉由過濾收集且在真空下乾燥，產生呈白色固體狀之標題化合物(41.2 g , 38%)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.75 (s, 3H); 4.55 (s, 2H); 5.05 (s, 2H); 6.95 (d, 2H); 7.06 (s, 1H); 7.38 (d, 2H); 7.47 (m, 1H); 8.25 (s, 1H); 8.62 (d, 1H)。

中間物 **291** : 1-(聯苯甲氧基)-2-(羥甲基)-5-[(4-甲氧基苯甲基)氧基]吡啶-4(1*H*)-酮

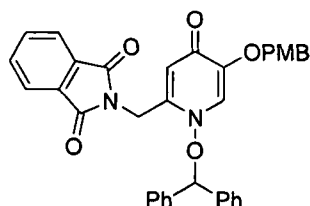


向1-羥基-2-(羥甲基)-5-[(4-甲氧基苯甲基)氧基]吡啶-4(1*H*)-酮(中間物 **290** , 45 g , 0.162 mol)之攪拌冰冷溶液中添加第三丁醇鉀(18.2 g , 0.162 mol)，隨後添加苯甲基氯(36.14 g , 0.178 mol)。反應混合物在室溫下攪拌12小時，接著傾入冰冷的水(3 L)中且攪拌1小時。藉由過濾收集沈澱物且在真空下乾燥，產生呈淺棕色固體狀之標題化合物(70.4 g , 98%)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.76 (s, 3H); 4.25 (d, 2H); 4.65

(s, 2H); 5.54 (bs, 1H); 6.05 (s, 1H); 6.51 (s, 1H); 6.94 (d, 2H); 7.25 (d, 2H); 7.41 (m, 11H)。

中間物**292**：2-((1-(二苯甲氧基)-5-((4-甲氧基苯甲基)氧基)-4-側氧基-1,4-二氫吡啶-2-基)甲基)異吲哚啉-1,3-二酮

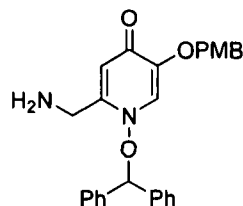


在室溫下，向1-(二苯甲氧基)-2-(羥甲基)-5-((4-甲氧基苯甲基)氧基)吡啶-4(1H)-酮(中間物**291**，2 g，4.51 mmol)、鄰苯二甲醯亞胺(0.664 g，4.51 mmol)及三苯基膦(1.178 g，4.51 mmol)於THF(20 mL)中之溶液中添加偶氮二甲酸二異丙酯(2.397 mL，12.18 mmol)。試劑為不可溶的。添加DMF(10 mL)。在室溫下攪拌反應物隔夜。過濾反應混合物且於矽膠上濃縮。矽膠層析(0%-4%甲醇/二氯甲烷)並未使所需產物與雜質分離。合併溶離份且再純化。矽膠層析(0%-30%丙酮/二氯甲烷)產生呈淡黃色泡沫狀之標題化合物(1.66 g，64.3%)。

MS: 573 ES⁺ (C₃₅H₂₈N₂O₆)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.76 (s, 3H); 4.51 (s, 2H); 4.70 (s, 2H); 5.71 (s, 1H); 6.63 (s, 1H); 6.94 (m, 2H); 7.26 (m, 2H); 7.45 (m, 10H); 7.62 (s, 1H); 7.88 (m, 4H)。

中間物**293**：2-(胺基甲基)-1-(二苯甲氧基)-5-((4-甲氧基苯甲基)氧基)吡啶-4(1H)-酮

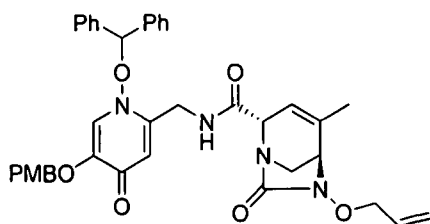


在室溫下，向2-((1-(二苯甲氧基)-5-((4-甲氧基苯甲基)氧基)-4-側氧基-1,4-二氫吡啶-2-基)甲基)異吲哚啉-1,3-二酮(中間物**292**，1.66 g，2.90 mmol)於氯仿(20 mL)及甲醇(10 mL)中之溶液中添加單水合肼(0.284 mL，5.80 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。再添加1當量單水合肼。3小時後仍看見起始物質。再添加1當量單水合肼。2小時後，過濾反應混合物以移除固體。濃縮濾液。用MeOH及乙醚濕磨殘餘物且濾出固體。再重複此舉兩次。用氯仿及MeOH濕磨所得固體一次且藉由過濾移除固體。濃縮濾液，產生黃色泡沫(1.01 g，79%)。

MS: 443 ES⁺ (C₂₇H₂₆N₂O₄)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.76 (s, 3H); 4.25 (d, 2H); 4.65 (s, 2H); 5.54 (bs, 1H); 6.05 (s, 1H); 6.51 (s, 1H); 6.94 (d, 2H); 7.25 (d, 2H); 7.29 (s, 1H); 7.41 (m, 11H)。

中間物**294**：(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-N-((1-(二苯甲氧基)-5-((4-甲氧基苯甲基)氧基)-4-側氧基-1,4-二氫吡啶-2-基)甲基)-4-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-2-甲醯胺



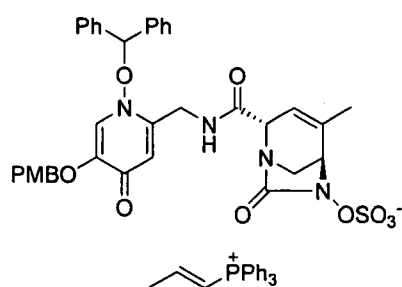
在室溫下，向(2R,5R)-6-(烯丙氧基)-4-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酸(中間物**32**，0.54 g，2.27 mmol)於DMF(10

mL)中之溶液中添加2-(胺基甲基)-1-(二苯甲氧基)-5-((4-甲氧基苯甲基)氧基)吡啶-4(1H)-酮(中間物**293**, 1 g, 2.27 mmol)、六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲銻(1.724 g, 4.53 mmol)及N,N-二異丙基乙基胺(1.579 mL, 9.07 mmol)。15分鐘後, 反應混合物用乙酸乙酯稀釋且用飽和碳酸氫鈉、鹽水及1/1鹽水/水洗滌兩次。經硫酸鎂乾燥有機物, 過濾且濃縮。矽膠層析(0%-70%丙酮/二氯甲烷)產生呈淡橙色泡沫狀之標題化合物(0.704 g, 47%)。

MS: 663 ES⁺ (C₃₈H₃₈N₄O₇)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.80 (m, 3H); 3.18 (m, 2H); 3.76 (s, 3H); 3.85 (m, 1H); 4.06 (m, 2H); 4.26 (m, 1H); 4.37 (m, 2H); 4.68 (s, 2H); 5.33 (m, 3H); 5.82 (s, 1H); 5.95 (m, 1H); 6.52 (s, 1H); 6.94 (m, 2H); 7.24 (m, 2H); 7.42 (m, 10H); 7.47 (s, 1H)。

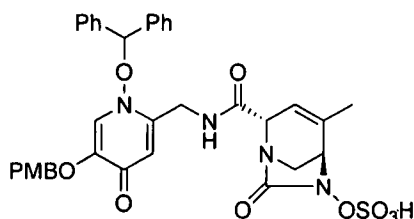
中間物**295**: (E)-三苯基(丙-1-烯-1-基)鎂(2S,5R)-2-(((1-(二苯甲氧基)-5-((4-甲氧基苯甲基)氧基)-4-側氧基-1,4-二氫吡啶-2-基)甲基)胺甲醯基)-4-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸鹽



根據中間物**17**所述之程序, 由(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-N-(((1-(二苯甲氧基)-5-((4-甲氧基苯甲基)氧基)-4-側氧基-1,4-二氫吡啶-2-基)甲基)-4-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-2-甲醯胺(中間物**294**, 0.704 g, 1.06 mmol)製得標題化合物。矽膠層析(0%-5%甲醇/二氯甲烷)產生呈黃色泡沫狀之標題化合物(0.379 g, 35.5%)。

MS: 703, 303 ES+ ($C_{35}H_{33}N_4O_{10}S$, $C_{21}H_{20}P$)

中間物**296**：(2S,5R)-2-(((1-(二苯甲氧基)-5-((4-甲氧基苯甲基)氧基)-4-側氧基-1,4-二氫吡啶-2-基)甲基)胺甲醯基)-4-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸氫鈉鹽



Dowex (R) 50WX8-100離子交換樹脂(35 g, 0.38 mmol)藉由於2N 氫氧化鈉(80 mL, 0.38 mmol)中攪拌2小時而經調節。接著將樹脂裝入管柱中且用水洗滌直至pH值為7。接著，將其用(1/1)丙酮/水(約100 mL)洗滌，隨後用水(約100 mL)洗滌。將(E)-三苯基(丙-1-烯-1-基)鎂(2S,5R)-2-(((1-(二苯甲氧基)-5-((4-甲氧基苯甲基)氧基)-4-側氧基-1,4-二氫吡啶-2-基)甲基)胺甲醯基)-4-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸鹽(中間物**295**, 0.379 g, 0.38 mmol)溶解於乙腈(約2 mL)中，裝載於樹脂上且用水澈底洗滌。觀察管1-2(混合溶離份)、3-14(純淨溶離份)中之所需產物質譜。兩種混合溶離份再次流經該管柱。凍乾管22-23(混合溶離份)及管24-31(純淨溶離份)。獲得呈灰白色固體狀之所需產物(113.4 mg, 43%)。

MS: 703 ES+ ($C_{35}H_{34}N_4O_{10}S$)

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.78 (m, 3H); 3.19 (m, 2H); 3.36 (s, 2H); 3.75 (s, 3H); 4.00 (m, 2H); 4.23 (m, 1H); 4.67 (m, 2H); 5.40 (m, 1H); 5.83 (s, 1H); 6.50 (s, 1H); 6.93 (m, 2H); 7.24 (m, 2H); 7.41 (m, 10H); 7.45 (s, 1H)。

實例30：生物活性

藉由培養液微量稀釋方法根據臨床及實驗室標準協會(Clinical and Laboratory Standards Institute ; CLSI)準則測定最低抑制濃度(MIC)。Clinical Laboratory Standards Institute: Methods for Dilution Antimicrobial Susceptability Tests for Bacteria That Grow Aerobically (第8版 (2009)) M07-A8。簡言之，將生物體懸浮液調節為0.5麥氏比濁標準(McFarland standard)且進一步稀釋，產生每毫升 3×10^5 至 7×10^5 個群落形成單位(CFU)之最終接種物。在無菌、陽離子調節之Mueller-Hinton培養液(Beckton Dickinson)中製得大腸桿菌(*Escherichia coli*)、肺炎桿菌(*Klebsiella pneumoniae*)或綠膿假單胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)之細菌接種物。在無菌、陽離子調節且含有0.5%酵母提取物(Beckton Dickinson)加15 µg/ml牛血色素(Sigma)及15 µg/ml β-菸醯胺腺嘌呤二核苷酸(Sigma)之Mueller-Hinton培養液(Beckton Dickinson)中製得流行性感嗜血桿菌(*Haemophilus influenzae*)細菌接種物。在無菌、陽離子調節之Mueller-Hinton培養液(Beckton Dickinson)中製得金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)之細菌接種物，或在無菌、陽離子調節且含有2.5%溶解馬血液(Hema Resource & Supply Inc.)之Mueller-Hinton培養液中製得肺炎鏈球菌(*Streptococcus pneumoniae*)及化膿鏈球菌(*Streptococcus pyogenes*)之細菌接種物。(使用Tecan EVO機器人)將100 µL體積之接種物添加至含有2 µL藥物於DMSO中之2倍連續稀釋液之孔中。(使用Tecan EVO機器人)將100 µL體積之接種物添加至含有2 µL藥物於DMSO中之2倍連續稀釋液之孔中。所有已接種的微量稀釋盤在環境空氣中在35°C下培育18-24小時。在培育後，在OD600 nm下讀取的防止可見生長之藥物最低濃度記錄為MIC。根據CLSI準則，藉由使用實驗室品質對照菌株及市售對照化合物、根據所定義之MIC範圍來監測分析效能。

MIC ($\mu\text{g/mL}$)

實 例 編 號	肺炎 鏈球 菌	化膿 鏈球 菌	金黃色葡 萄球菌 (MSSA)	金黃色葡 萄球菌 (MRSA)	流行性感 冒嗜血桿 菌	大腸 桿菌	肺炎 桿菌	綠膿 假單 胞菌
1	6.25	3.13	25	>200	ND	50	50	200
2	25	3.13	100	100	12.5	100	100	>200
14	100	100	100	>200	12.5	>200	>200	>200
3	50	50	>200	>200	3.13	>200	>200	>200
7	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
4	200	50	ND	>200	>200	>200	>200	>200
5	100	50	>200	>200	100	>200	>200	>200
12	25	25	ND	>200	100	100	50	>200
13	50	100	>200	>200	200	>200	>200	>200
10	0.39	<0.2	0.78	>200	0.78	12.5	12.5	200
6	25	25	200	>200	>200	>200	>200	25
8	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
9	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
15	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
11	25	25	100	>200	>200	>200	>200	>200
16	50	50	100	>200	50	100	100	>200

MIC ($\mu\text{g/mL}$)

	肺炎桿菌	綠膿假單胞菌	綠膿假單胞菌	綠膿假單胞菌
	KPC2	AmpC	PER-1、OXA-10	AmpC
頭孢他啶	256	128	256	32
實例13	>16	>16	>16	>16
實例10	1	>16	>16	>16
實例6	0.25	16	16	16
實例4	>64	>64	>64	>64
實例2	64	>64	>64	>64
實例1	8	64	>64	>64
實例11	>16	>16	>16	>16
實例12	64	>64	>64	>64
實例8	>16	>16	>16	>16
實例16	8	>16	>16	>16
實例9	>16	>16	>16	>16
實例5	ND	ND	ND	ND
實例15	ND	ND	ND	ND

實例7	ND	ND	ND	ND
實例3	ND	ND	ND	ND
實例14	ND	ND	ND	ND

實例31：

針對屬於不同種類的產生多種 β -內醯胺酶之若干生物體評估與 β -內醯胺之協同作用。Bush及Jacoby, *Updated Functional Classification of β -Lactamases*, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 54:969-76 (2010)。在分析中，在式(I)化合物之固定濃度下，使用搭配物 β -內醯胺之任一個兩倍稀釋液量測生長抑制活性(MIC)。在DMSO中製備化合物，且根據CLSI準則，使用式(I)化合物/ β -內醯胺組合進行MIC測定。Clinical Laboratory Standards Institute: Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically (第8版 (2009)) M07-A8。協同作用定義為：與單獨 β -內醯胺相比，在式(I)化合物存在下 β -內醯胺之MIC減小四倍或四倍以上。

MIC (μ M)

	肺炎桿菌	綠膿假單胞菌	綠膿假單胞菌	綠膿假單胞菌
	KPC2	AmpC	PER-1、OXA-10	AmpC
頭孢他啶	256	128	256	32
+實例13 (4 ug/ml)	≤ 0.50	64	64	16
+實例10 (4 ug/ml)	N	2	2	1
+實例6 (4 ug/ml)	N	4	2	2
+實例4 (4 ug/ml)	2	64	64	32
+實例2 (4 ug/ml)	2	64	128	64
+實例1 (4 ug/ml)	≤ 0.50	4	2	4
+實例11 (4 ug/ml)	1	32	16	4
+實例12 (4 ug/ml)	≤ 0.50	64	32	16
+實例8 (4 ug/ml)	≤ 0.50	64	4	8
+實例16 (4 ug/ml)	≤ 0.50	32	32	16
+實例9 (4 ug/ml)	≤ 0.50	64	16	32

+實例5 (4 ug/ml)	ND	ND	ND	ND
+實例15 (4 ug/ml)	ND	ND	ND	ND
+實例7 (4 ug/ml)	ND	ND	ND	ND
+實例3 (4 ug/ml)	ND	ND	ND	ND
+實例14 (4 ug/ml)	ND	ND	ND	ND
+實例17 (4 ug/ml)	16	ND	ND	ND
+實例18 (4 ug/ml)	16	ND	ND	ND
+實例19 (4 ug/ml)	>32	ND	ND	ND
+實例20 (4 ug/ml)	15	ND	ND	ND
+實例21 (4 ug/ml)	16	ND	ND	ND
+實例22 (4 ug/ml)	4	ND	ND	ND
+實例23 (4 ug/ml)	>256	ND	ND	ND
+實例24 (4 ug/ml)	8	ND	ND	ND
+實例25 (4 ug/ml)	>8	ND	ND	ND
+實例26 (4 ug/ml)	4	32	32	16
+實例27 (4 ug/ml)	16	64	4	8
+實例28 (4 ug/ml)	ND	ND	ND	ND
+實例29 (4 ug/ml)	ND	ND	ND	ND

	肺炎桿菌	綠膿假單胞菌	綠膿假單胞菌	綠膿假單胞菌
	KPC2	AmpC	PER-1、OXA-10	AmpC
哌拉西林	>512	256	64	256
+阿維巴坦(4 ug/ml)	8	32	32	32
+實例1 (4 ug/ml)	N	16	16	16
頭孢他啶	256	128	256	32
+阿維巴坦(4 ug/ml)	≤0.50	8	8	4
+實例1 (4 ug/ml)	≤0.50	4	2	4
+實例10 (4 ug/ml)	≤0.50	2	2	2
胺苄西林	>512	>512	>512	>512
+阿維巴坦(4 ug/ml)	16	512	512	>512
+實例1 (4 ug/ml)	128	512	512	>512
胺曲南	>512	64	128	32
+阿維巴坦(4 ug/ml)	≤0.50	8	16	8
+實例1 (4 ug/ml)	2	4	8	8
+實例10 (4 ug/ml)	≤0.50	8	16	8
頭孢吡肟	512	32	32	16
+阿維巴坦(4 ug/ml)	≤0.50	4	8	8

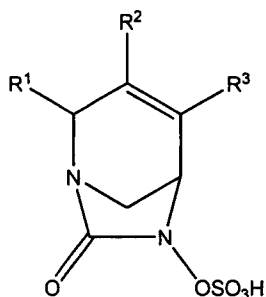
+實例1 (4 ug/ml)	≤0.50	4	8	8
頭孢洛林	>512	256	64	256
+阿維巴坦(4 ug/ml)	≤0.50	16	32	32
+實例1 (4 ug/ml)	1	8	32	16
頭孢曲松	>512	>512	128	512
+阿維巴坦(4 ug/ml)	≤0.50	128	16	64
+實例1 (4 ug/ml)	≤0.50	32	16	32
美羅培南	64	≤0.50	4	32
+阿維巴坦(4 ug/ml)	≤0.50	≤0.50	4	16
+實例1 (4 ug/ml)	≤0.50	≤0.50	4	8
+實例10 (4 ug/ml)	≤0.50	≤0.25	4	8

● 【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種式(Ia)化合物，



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

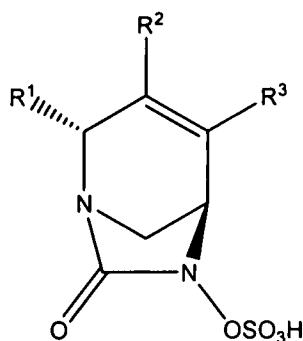
R¹為-CONR'R"、-CN或C₁-C₃烷基，其中各烷基視情況經C₁-C₃烷氧基、-OH、-CN、-NR'R"或-CONR'R"取代；

R²及R³係獨立地選自H、鹵基、-CN、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆環烷基、C₁-C₆烷氧基、-CONR'R"或C(O)₂R'；其中由R²或R³表示之烷基、烯基、環烷基及烷氧基獨立地且視情況經一或多個鹵基、-CN、-OH、C₁-C₃烷基、C₁-C₃鹵烷基、C₃-C₆環烷基、C₁-C₃烷氧基、C₁-C₃鹵烷氧基、-NR'R"、5-7員雜環、-C(O)NR'R"或-NR'C(O)R"取代；且

各R'及R"係獨立地選自氫、C₁-C₆烷基、C₃-C₆環烷基、苯基、5至6員雜環基或5至6員雜芳基；其中各烷基、環烷基、苯基、雜環基及雜芳基視情況且獨立地經一或多個鹵基、-CN、-OH、C₁-C₃烷基、C₁-C₃鹵烷基、C₃-C₆環烷基、C₁-C₃烷氧基、C₁-C₃鹵烷氧基、-C(O)(C₁-C₆烷基)、-C(O)(C₁-C₆烷氧基)、-NH₂、-NH(C₁-C₃烷基)、-N(C₁-C₃烷基)₂、5-7員雜環基或5-7員雜芳基取代；

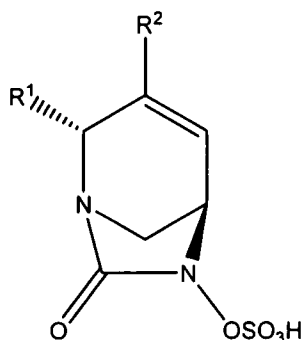
其限制條件為R²與R³不均為氫；且當R¹為-C(O)NR'R"時，則R²或R³皆不為-C(O)NR'R"。

2. 如請求項1之化合物，其為式(III)化合物：



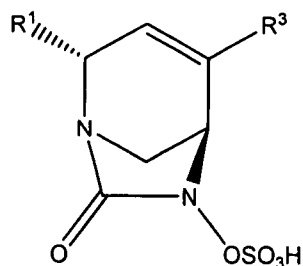
或其醫藥學上可接受之鹽。

3. 如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 及 R^3 係獨立地選自由 H、 C_1 - C_3 烷基、 C_3 - C_6 環烷基及 -CONR'R" 組成之群，其中由 R^2 及/或 R^3 表示之烷基及環烷基獨立地且視情況經一或多個選自鹵基、-CN、-OH、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 鹵烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 鹵烷氧基、-NR'R"、螯鐵蛋白、-C(O)NR'R" 及 -NR'C(O)R" 之基團取代。
4. 如請求項 1 之化合物，其為式(V)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽。

5. 如請求項 4 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 為甲基、乙基、異丙基或環丙基，其中各 R^2 視情況且獨立地經一或多個選自 -OH 及 C_1 - C_3 烷氧基之基團取代。
6. 如請求項 5 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2 為甲基。
7. 如前述請求項中任一項之化合物，其為式(IV)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽。

8. 如請求項7之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R^3 為 C_1 - C_3 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_3 - C_6 環烷基、或 $-\text{CONR}'\text{R}''$ ，其每一者視情況且獨立地經一或多個選自由鹵基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 C_1 - C_3 烷基、環丙基、 C_1 - C_3 鹵烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 鹵烷氧基、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、螯鐵蛋白、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ 及 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}''$ 組成之群之取代基取代；且

各 R' 及 R'' 係獨立地選自 H 及 C_1 - C_3 烷基。

9. 如請求項7或8之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R^3 為甲基、乙基、異丙基、環丙基、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONH}(C_1\text{-}C_3\text{ 烷基})$ 或 $-\text{CON}(C_1\text{-}C_3\text{ 烷基})_2$ ，其每一者視情況且獨立地經一或多個選自 $-\text{OH}$ 、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ 及 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}''$ 之基團取代；且

各 R' 及 R'' 係獨立地選自 H 及 C_1 - C_3 烷基。

10. 如請求項7至9中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R^3 為 C_1 - C_3 烷基、環丙基、 $-\text{CONR}'\text{R}''$ ，其中各烷基及環丙基視情況且獨立地經一或多個 $-\text{OH}$ 、 C_1 - C_3 烷氧基、 $-\text{NH}_2$ 或 $-\text{NHC}(\text{O})(C_1\text{-}C_3\text{ 烷基})$ 取代；且

各 R' 及 R'' 係獨立地選自 H 、 C_1 - C_3 烷基及 5-6 員雜環基，其中由 R' 或 R'' 表示之各烷基及雜環基視情況且獨立地經一或多個 $-\text{OH}$ 、 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 烷氧基取代。

11. 如請求項7至10中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其

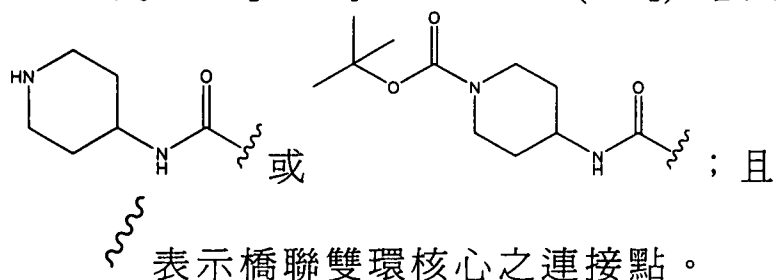
中 R^3 為甲基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 或 $-\text{CONH}_2$ 。

12. 如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $-\text{CN}$ 或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基，其中各烷基視情況經 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基或 $-\text{OH}$ 取代；且

R^1 之 R' 及 R'' 係獨立地選自由 H 、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基或5-7員雜環基組成之群，其中 R' 及 R'' 之各烷基及雜環基視情況且獨立地經一或多個 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{烷基})_2$ 或5-7員雜環基取代。

13. 如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

R^1 為 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)\text{-}$ 螯鐵蛋白、 $-\text{CONH}_2$ 、



14. 如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 或 $-\text{CONH}_2$ 。

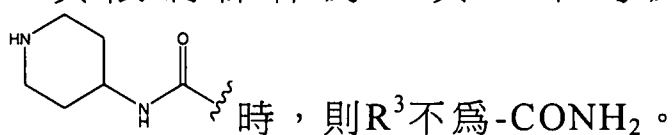
15. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 為 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ； $-\text{CONH}_2$ 或

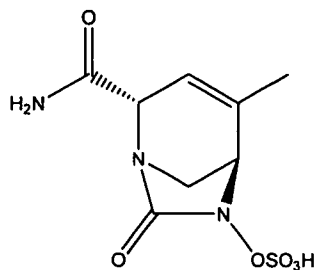
R^2 為 $-\text{H}$ 或 $-\text{CH}_3$ ；且

R^3 為 $-\text{H}$ 、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CONH}_2$ ；

其限制條件為 R^2 與 R^3 不均為 H ；且當 R^1 為 $-\text{CONH}_2$ 或

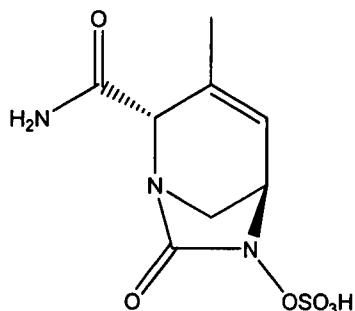


16. 一種化合物，



或其醫藥學上可接受之鹽。

17. 一種化合物，



或其醫藥學上可接受之鹽。

18. 如請求項1之化合物，其係選自由以下組成之群：

(2S,5R)-2-胺甲醯基-4-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸氫鈉鹽；

(2S,5R)-2-氰基-4-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸氫鈉鹽；

(2S,5R)-4-甲基-7-側氧基-2-(哌啶鎗-4-基胺甲醯基)-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸鹽；

(2S,5R)-2-胺甲醯基-4-異丙基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸氫鈉鹽；

(2S,5R)-2-氰基-4-異丙基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸氫鈉鹽；

(2S,5R)-2-(2-胺基乙基胺甲醯基)-4-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸氫鹽；

(2S,5R)-2-(甲氧基甲基)-7-側氧基-4-(丙-1-烯-2-基)-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸氫鈉鹽；

(2S,5R)-2-((5-羥基-4-側氧基-1,4-二氫吡啶-2-基)甲基胺甲醯基)-4-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸氫鈉鹽；

(2S,5R)-2-胺甲醯基-4-(甲氧基甲基)-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸氫鈉鹽；

(2S,5R)-2-胺甲醯基-3-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸鈉；

(2S,5R)-2-胺甲醯基-3-異丙基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸鈉；

(2S,5R)-4-胺甲醯基-2-(甲氧基甲基)-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸氫鈉鹽；

(2S,5R)-2,4-雙(甲氧基甲基)-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸鈉鹽；

(2S,5R)-2-(1-(第三丁氧羰基)哌啶-4-基胺甲醯基)-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸鈉鹽；

(2S,5R)-4-(二甲基胺甲醯基)-2-(甲氧基甲基)-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸鈉鹽；

(2S,5R)-2-(羥甲基)-4-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸氫鈉鹽；

(2S,5R)-3-甲基-7-側氧基-2-(哌啶-1-鎗-4-基胺甲醯基)-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸鹽；

(2S,5R)-2-胺甲醯基-3-(羥甲基)-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸氫鈉鹽；

(2S,5R)-4-(2-胺基-2-側氧基乙基)-2-胺甲醯基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸氫鈉鹽；

(2S,5R)-4-胺甲醯基-2-(羥甲基)-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]

辛-3-烯-6-基硫酸氫鈉鹽；

(2S,5R)-2-胺甲醯基-3,4-二甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]

辛-3-烯-6-基硫酸氫鈉鹽；

(2S,5R)-2-胺甲醯基-3-乙基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-

烯-6-基硫酸氫鈉鹽；

(2S,5R)-4-(2-胺基乙基)-2-胺甲醯基-7-側氧基-1,6-二氮二環

[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸氫鈉鹽；

(2S,5R)-2-胺甲醯基-3-環丙基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-

3-烯-6-基硫酸氫鈉鹽；

(2S,5R)-4-(2-乙醯胺基乙基)-2-胺甲醯基-7-側氧基-1,6-二氮二

環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸鈉鹽；

(2S,5R)-2-(甲氧基甲基)-4-(甲基胺甲醯基)-7-側氧基-1,6-二氮

二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸氫鈉鹽；

(2S,5R)-2-胺甲醯基-4-環丙基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-

3-烯-6-基硫酸氫鈉鹽；

(2S,5R)-3-(2-甲氧基乙基)-2-(甲氧基甲基)-7-側氧基-1,6-二氮

二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸氫鈉鹽；及

(2S,5R)-2-(((1,5-二羥基-4-側氧基-1,4-二氫吡啶-2-基)甲基)胺

甲醯基)-4-甲基-7-側氧基-1,6-二氮二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸氫鈉鹽；

或其醫藥學上可接受之鹽。

19. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至18中任一項之式(I)至(IV)中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。
20. 如請求項1至18中任一項之式(I)至(IV)中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用作藥物。

21. 一種如請求項1至18中任一項之式(I)至(IV)中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製造適用於治療諸如人類之溫血動物之細菌感染的藥物。
22. 一種用於治療諸如人類之溫血動物之細菌感染的方法，該方法包含向該動物投與有效量之如請求項1至18中任一項之式(I)至(IV)中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。
23. 如請求項1至18中任一項之式(I)至(IV)中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於治療諸如人類之溫血動物之細菌感染。