



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I801353 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 05 月 11 日

(21)申請案號：106133607

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 09 月 29 日

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

A61K31/437 (2006.01)

A61P31/04 (2006.01)

(30)優先權：2016/09/30

歐洲專利局

16306261.5

(71)申請人：法商木塔比利斯公司 (法國) MUTABILIS (FR)

法國

(72)發明人：巴比昂 茱莉安 BARBION, JULIEN (FR)；卡拉維諾 奧黛莉 CARAVANO, AUDREY (FR)；捷斯特 蘇非 CHASSET, SOPHIE (FR)；查凡羅爾 法蘭西斯 CHEVREUIL, FRANCIS (FR)；費為爾 法賓 FAIVRE, FABIEN (FR)；雷伯 瑞明 LEBEL, REMI (FR)；雷克印地 尼可拉斯 LECOINTE, NICOLAS (FR)；里道索爾 班諾特 LEDOUSSAL, BENOIT (FR)；勒 史達克 佛德瑞克 LE-STRAT, FREDERIC (FR)；賽門 克里斯多夫 SIMON, CHRISTOPHE (FR)；奧利維亞 克里斯戴爾 OLIVEIRA, CHRYSTELLE (FR)；雷 佛立克 吉瑞爾丁 LEFRALLIEC, GERALDINE (FR)；布亞斯 茱莉 BRIAS, JULIE (FR)；菲芮索 拉宏思 FARESCOUR, LAURENCE (FR)；沃斯查德 蘇非 VOMSCHEID, SOPHIE (FR)；瑞查 賽巴斯汀 RICHART, SEBASTIEN (FR)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 2014/0315876A1

WO 2013/150296A1

審查人員：官速貞

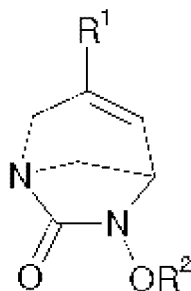
申請專利範圍項數：23 項 圖式數：0 共 278 頁

(54)名稱

雜環化合物及其預防或治療細菌感染之用途

(57)摘要

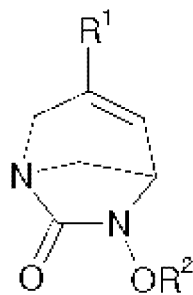
本發明係關於式(I)化合物，



(I)

及其外消旋物、鏡像異構物、非鏡像異構物、幾何異構物或醫藥上可接受之鹽，及其作為抗細菌劑之用途。

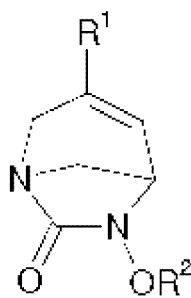
The invention relates to a compound of formula (I)



(I)

and a racemate, an enantiomer, a diastereoisomer, a geometric isomer or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and its use as antibacterial agent.

特徵化學式：



(I)



I801353

【發明摘要】

【中文發明名稱】

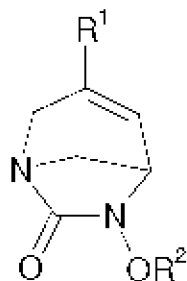
雜環化合物及其預防或治療細菌感染之用途

【英文發明名稱】

HETEROCYCLIC COMPOUNDS AND THEIR USE IN PREVENTING
OR TREATING BACTERIAL INFECTIONS

【中文】

本發明係關於式(I)化合物，

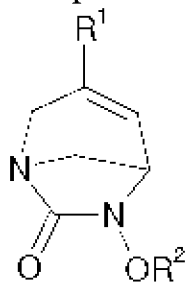


(I)

及其外消旋物、鏡像異構物、非鏡像異構物、幾何異構物或醫藥上可接受之鹽，及其作為抗細菌劑之用途。

【英文】

The invention relates to a compound of formula (I)



(I)

and a racemate, an enantiomer, a diastereoisomer, a geometric isomer or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and its use as antibacterial agent.

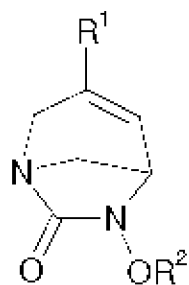
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

雜環化合物及其預防或治療細菌感染之用途

【英文發明名稱】

HETEROCYCLIC COMPOUNDS AND THEIR USE IN PREVENTING
OR TREATING BACTERIAL INFECTIONS

【技術領域】

本發明係關於雜環化合物、其製備方法、包含該等化合物之醫藥組合物及其用途，其視情況與其他抗細菌劑及/或 β -內醯胺化合物組合來預防或治療細菌感染。本發明亦係關於該等化合物作為 β -內醯胺酶抑制劑及/或作為抗細菌劑之用途。

【先前技術】

咸已闡述，存在著抗細菌抗性之連續進化，從而導致已知抗細菌化合物對這些細菌菌株是無效的。

因此，業內需要提供可克服細菌抗生素抗性之有效化合物及組合物。

【發明內容】

【實施方式】

本發明之目標係提供可用作抗細菌劑及/或 β -內醯胺酶抑制劑之雜環化合物。

本發明之目標亦係提供可用於預防或治療細菌感染之雜環化合物。

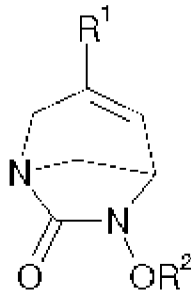
本發明之另一目標係提供可克服細菌抗生素抗性之雜環化合物。

本發明之目標亦係提供包含該等雜環化合物之醫藥組合物，該等雜

環化合物視情況與一或多種其他抗細菌劑組合來預防或治療細菌感染且其可克服細菌抗生素抗性。

在本發明之整個說明中將顯現其他目標。

本發明因此提供式(I)化合物，



(I)

其中

- R¹代表視情況經一或多個T¹取代之飽和、部分不飽和或芳香族之5員雜環，該雜環包含至少一個氮原子，該雜環藉由氮原子連接至該結構，氮原子中之至少一者可經四級銨化；
- R²代表-SO₃H、-CFHCOOH或-CF₂COOH；
- T¹相同或不同且獨立地代表氟原子；=O；-C(O)Q¹；-(CH₂)ₘ-S(O)₂-NQ¹Q²；-(CH₂)ₘ-C(=NOQ¹)Q³；-(X)-(CH₂)ₚ-S(O)₂NQ¹Q²；-C(O)-(CH₂)ₙ-S(O)₂NQ¹Q²；-(CH₂)ₘ-O-(CH₂)ₚ-O-(CH₂)ₚ-NQ¹Q²；-(CH₂)ₘOQ¹；-(CH₂)ₘ-CN；-(CH₂)ₘ-OC(O)Q¹；-(CH₂)ₘ-C(O)OQ¹；-(CH₂)ₘ-OC(O)OQ¹；-(CH₂)ₘ-OC(O)NQ¹Q²；-(CH₂)ₘ-C(O)NQ¹Q²；-(CH₂)ₘ-C(O)ONQ¹Q²；-(CH₂)ₘ-C(O)NQ¹OQ²；-(CH₂)ₘ-C(O)NQ¹-NQ¹Q²；-(CH₂)ₘ-NQ¹C(O)Q²；-(CH₂)ₘ-NQ¹S(O)₂NQ¹Q²；-(CH₂)ₘ-NQ¹S(O)₂Q²；-(CH₂)ₘ-NQ¹C(O)OQ²；-(CH₂)ₘ-NQ¹C(O)NQ¹Q²；-(CH₂)ₘ-NQ¹Q²；-(CH₂)ₘ-NH-C(NHQ³)=NQ⁴；-(CH₂)ₘ-NH-CH=NQ³；-

$(CH_2)_m-C(NHQ^3)=NQ^4$; $-(X)-(CH_2)_pOQ^1$; $-(X)-(CH_2)_n-CN$; $-(X)-(CH_2)_p-OC(O)Q^1$; $-(X)-(CH_2)_n-C(O)OQ^1$; $-(X)-(CH_2)_p-OC(O)OQ^1$; $-(X)-(CH_2)_p-OC(O)NQ^1Q^2$; $-(X)-(CH_2)_n-C(O)NQ^1Q^2$; $-(X)-(CH_2)_n-C(O)ONQ^1Q^2$; $-(X)-(CH_2)_n-C(O)NQ^1OQ^2$; $-(X)-(CH_2)_n-C(O)NQ^1-NQ^1Q^2$; $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1C(O)Q^2$; $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1S(O)_2NQ^1Q^2$; $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1S(O)_2Q^2$; $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1C(O)OQ^2$; $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1C(O)NQ^1Q^2$; $-(X)-(CH_2)_p-NQ^1Q^2$; $-(X)-(CH_2)_p-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$; $-(X)-(CH_2)_p-NH-CH=NQ^3$; $-(X)-(CH_2)_n-C(NHQ^3)=NQ^4$; $-C(O)-(CH_2)_nOQ^1$; $-C(O)-(CH_2)_n-CN$; $-C(O)-(CH_2)_n-OC(O)Q^1$; $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)OQ^1$; $-C(O)-(CH_2)_n-OC(O)OQ^1$; $-C(O)-(CH_2)_n-OC(O)NQ^1Q^2$; $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)NQ^1Q^2$; $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)ONQ^1Q^2$; $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)NQ^1OQ^2$; $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)NQ^1-NQ^1Q^2$; $-C(O)-(CH_2)_n-NQ^1C(O)Q^2$; $-C(O)-(CH_2)_n-NQ^1S(O)_2NQ^1Q^2$; $-C(O)-(CH_2)_n-NQ^1S(O)_2Q^2$; $-C(O)-(CH_2)_n-NQ^1C(O)OQ^2$; $-C(O)-(CH_2)_n-NQ^1C(O)NQ^1Q^2$; $-C(O)-(CH_2)_n-NQ^1Q^2$; $-C(O)-(CH_2)_n-NH-C(NHQ^3)=NQ^4$; $-C(O)-(CH_2)_n-NH-CH=NQ^3$; $-C(O)-(CH_2)_n-C(NHQ^3)=NQ^4$ 或

T¹相同或不同且獨立地代表未經取代或經一或多個T²取代之 $-(CH_2)_m-$ (4員、5員或6員飽和、部分或完全不飽和或芳香族雜環)； $-(X)-(CH_2)_m-$ (4員、5員或6員飽和、部分或完全不飽和或芳香族雜環)； $(C_1-C_3)-$ 烷基； $(C_1-C_3)-$ 氟烷基； $-(X)-(C_1-C_3)-$ 烷基； $-(X)-(C_1-C_3)-$ 氟烷基； $-(CH_2)_m-(C_3-C_6)-$ 環烷基； $-(X)-(CH_2)_m-(C_3-C_6)-$ 環烷基； $-(CH_2)_m-(C_3-C_6)-$ 環氟烷基； $-(X)-(CH_2)_m-(C_3-C_6)-$ 環氟烷基； $-C(O)-(CH_2)_m-$ (4員、5員或6員飽和、部

分或完全不飽和或芳香族雜環)； $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -烷基； $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -氟烷基； $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -氟烷基； $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_m-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ -環烷基； $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_m-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ -環烷基； $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_m-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ -環氟烷基； $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_m-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ -環氟烷基；

- T^2 相同或不同且獨立地代表 $-\text{OH}$ ； $-\text{NH}_2$ ； $-\text{CONH}_2$ ；

- Q^1 及 Q^2 相同或不同且獨立地代表氮原子； $-(\text{CH}_2)_r-\text{NHQ}^3$ ； $-(\text{CH}_2)_r-\text{NH}-\text{C}(\text{NHQ}^3)=\text{NQ}^4$ ； $-(\text{CH}_2)_r-\text{NH}-\text{CH}=\text{NQ}^3$ ； $(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{NHQ}^3)=\text{NQ}^4$ ； $-(\text{CH}_2)_r-\text{OQ}^3$ ； $-(\text{CH}_2)_n-\text{CONHQ}^3$ ；或

未經取代或經一或多個 T^2 取代之 (C_1-C_3) -烷基； (C_1-C_3) -氟烷基；飽和、部分或完全不飽和或芳香族 $-(\text{CH}_2)_m$ -(包含至少一個氮原子之4員、5員或6員雜環)；或

Q^1 、 Q^2 及其所鍵結之氮原子一起形成未經取代或經一或多個 T^2 取代之包含1個、2個或3個雜原子之飽和或部分不飽和4員、5員或6員雜環；

- Q^3 及 Q^4 相同或不同且獨立地代表氮原子或 (C_1-C_3) -烷基；

- m 相同或不同且獨立地代表0、1、2或3；

- n 相同或不同且獨立地代表1、2或3；

- p 相同或不同且獨立地代表2或3；

- 當 $(\text{CH}_2)_r$ 直接連接至碳原子時 r 為1、2或3，否則為2或3，較佳地 r 為2或3；

- X 相同或不同且獨立地代表 O ； S ； $\text{S}(\text{O})$ ； $\text{S}(\text{O})_2$ 或 $\text{N}(\text{Q}^3)$ ；

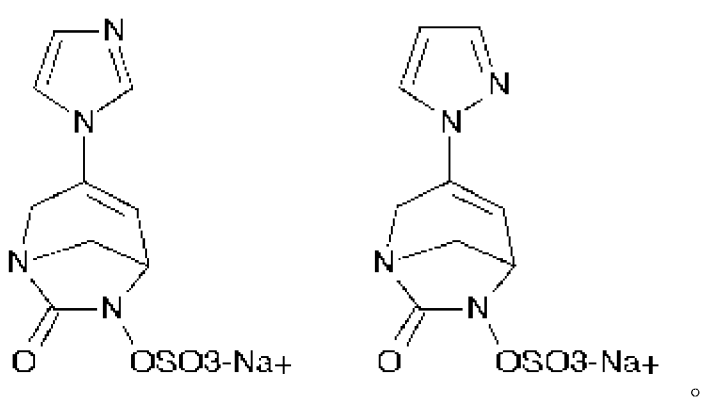
其中

- 存在於選自烷基、環烷基、氟烷基、環氟烷基及雜環之基團內之任一碳原子可經氧化以形成 $\text{C}=\text{O}$ 基團；

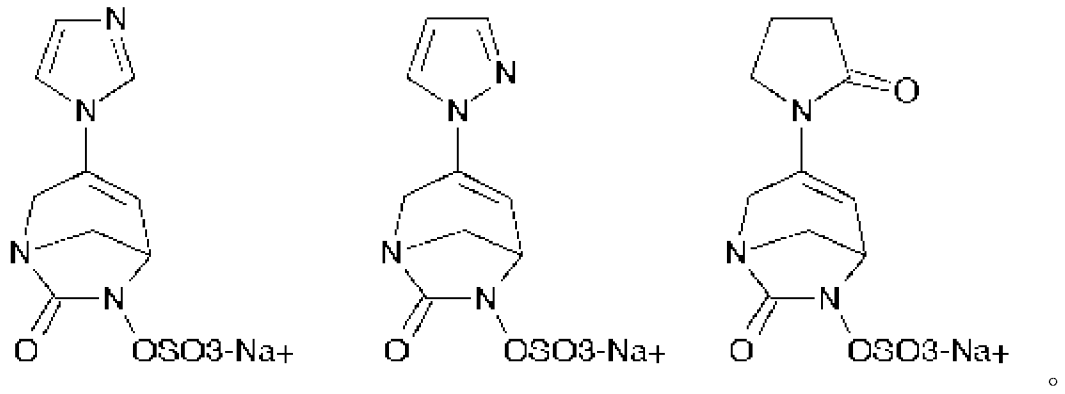
- 存在於雜環內之任一硫原子可經氧化以形成S=O基團或S(O)₂基團；
- 存在於雜環內或存在於其中其經三取代由此形成三級胺基之基團內之任一氮原子可藉由甲基進一步四級銨化；

及其外消旋物、鏡像異構物、非鏡像異構物、幾何異構物或醫藥上可接受之鹽，

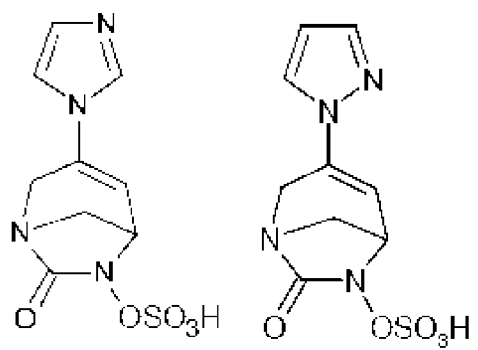
以下化合物除外：



在一個實施例中，本發明係關於除以下化合物外之如上文所定義之式(I)化合物：

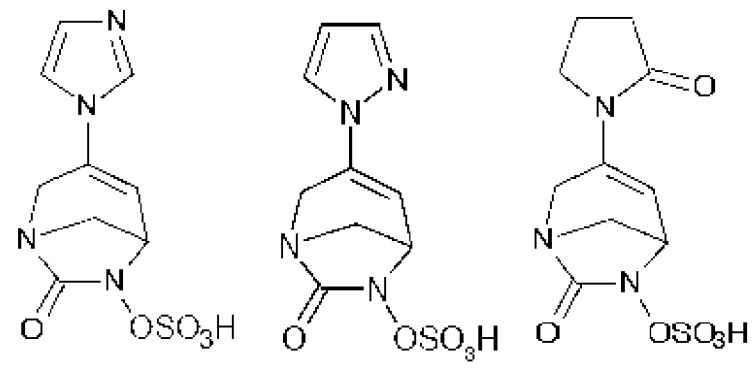


較佳地，本發明係關於除以下化合物外之式(I)化合物：



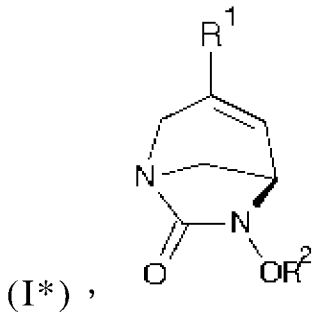
及其外消旋物、鏡像異構物、非鏡像異構物、幾何異構物或醫藥上可接受之鹽。

在一個實施例中，本發明係關於除以下化合物外之式(I)化合物：



及其外消旋物、鏡像異構物、非鏡像異構物、幾何異構物或醫藥上可接受之鹽。

本發明亦係關於式(I*)化合物，



其中R¹及R²係如針對式(I)化合物所定義。

較佳地，在式(I)或(I*)之化合物中，R¹代表視情況經一或多個T¹取代之不飽和、部分飽和或芳香族雜環，該雜環包含至少一個氮原子及視情況一個、兩個或三個、較佳一或兩個、其他雜原子係選自其中N、O或S中，該雜環藉由氮原子連接至該結構，氮原子中之至少一者可經四級鉍化。

較佳地，在式(I)或(I*)之化合物中，T¹代表=O、氟原子、-(CH₂)_m-

NQ^1Q^2 ; $-\text{CN}$; $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})\text{NQ}^1\text{Q}^2$; $-(\text{CH}_2)_m-\text{OQ}^1$; $-(\text{CH}_2)_m-\text{COOQ}^1$; $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})\text{NQ}^1\text{NQ}^1\text{Q}^2$; $-(\text{CH}_2)_m-\text{NQ}^1\text{NQ}^1\text{Q}^2$; $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-\text{NQ}^1\text{Q}^2$; $-(\text{CH}_2)_m-\text{NQ}^1\text{S}(\text{O})_2\text{Q}^2$; 未經取代或經一或多個 T^2 取代之 $-(\text{CH}_2)_m$ -(4員、5員或6員飽和、部分或完全不飽和或芳香族雜環) ; $-(\text{X})-(\text{CH}_2)_m$ -(4員、5員或6員飽和、部分或完全不飽和或芳香族雜環) ; (C_1-C_3) -氟烷基 ; $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{NOQ}^1)\text{Q}^3$; $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})\text{NQ}^1\text{OQ}^2$, 其中 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 m 及 n 係如上文所定義。

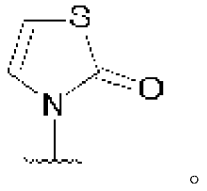
較佳地，在式(I)或(I*)之化合物中， T^1 代表 $=\text{O}$ 、氟原子、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{COOH}$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHNHC}(\text{O})\text{Het}$ 、 $-\text{NHCONH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH-S}(\text{O}_2)-\text{NH}_2$ 、 $-\text{Het}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{NOH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CONHO}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{OHet}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{Het}$ ，其中Het係包含4個、5個或6員及至少一個選自其中N、O或S中之雜原子之飽和、部分不飽和或芳香族雜環，其中 m 係如上文所定義。

較佳地，在式(I)或(I*)之化合物中， T^1 代表氟原子； $=\text{O}$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{Q}^1$ ； $-(\text{CH}_2)_m-\text{S}(\text{O})_2-\text{NQ}^1\text{Q}^2$ ； $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(=\text{NOQ}^1)\text{Q}^3$ ； $-(\text{CH}_2)_m\text{OQ}^1$ ； $-(\text{CH}_2)_m-\text{CN}$ ； $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})\text{OQ}^1$ ； $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})\text{NQ}^1\text{Q}^2$ ； $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})\text{NQ}^1\text{OQ}^2$ ； $-(\text{CH}_2)_m-\text{NQ}^1\text{C}(\text{O})\text{Q}^2$ ； $-(\text{CH}_2)_m-\text{NQ}^1\text{Q}^2$ ；或

T^1 相同或不同且獨立地代表未經取代或經一或多個 T^2 取代之 $-(\text{CH}_2)_m$ -(4員、5員或6員飽和、部分或完全不飽和或芳香族雜環)； (C_1-C_3) -烷基； (C_1-C_3) -氟烷基。

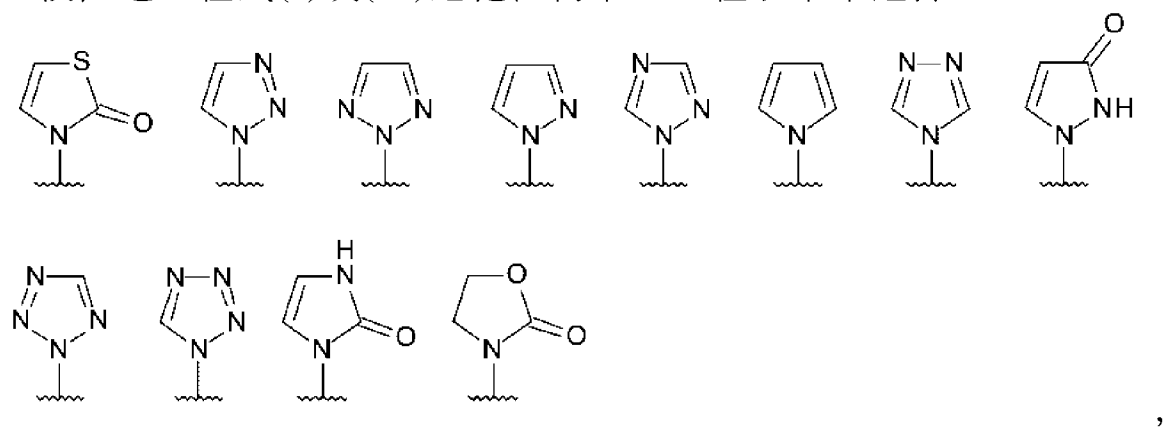
較佳地， R^1 未經取代或當 R^1 不為芳香族雜環時 T^1 可為 $=\text{O}$ 。

在一個實施例中，當 R^1 不為芳香族雜環時，其具有以下式：



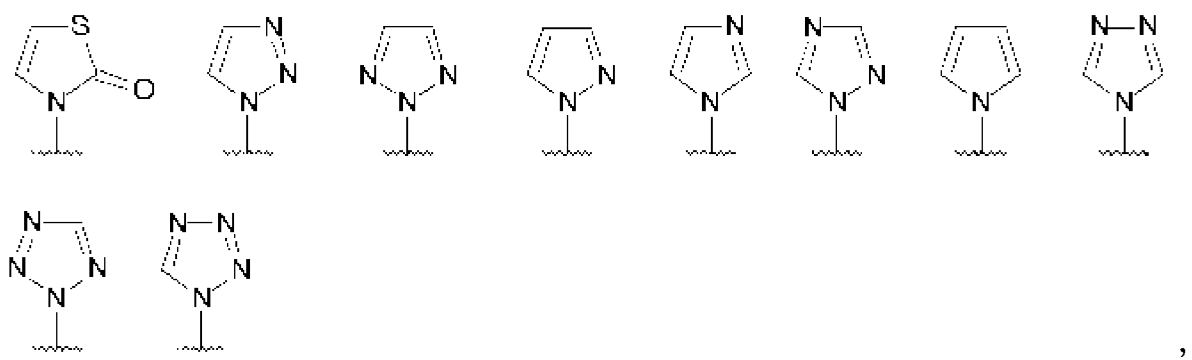
在一個實施例中， R^1 代表視情況經一或多個 T^1 取代且包含至少一個氮原子之5員芳香族雜環，該雜環藉由氮原子或2-側氧基-噻唑-3-基連接至該結構，其中氮原子中之至少一者可經四級銨化。

較佳地，在式(I)或(I*)之化合物中， R^1 在以下中選擇：



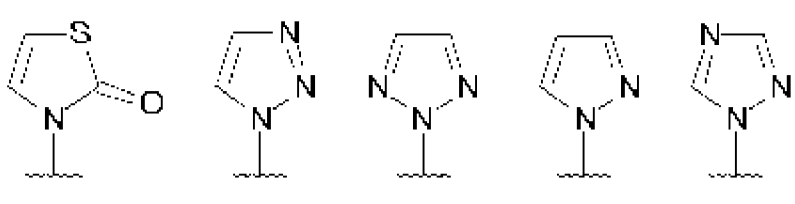
該環視情況經一或多個如上文所定義之 T^1 取代，較佳地無 T^1 。

在一個實施例中，在式(I)或(I*)之化合物中， R^1 在以下中選擇：



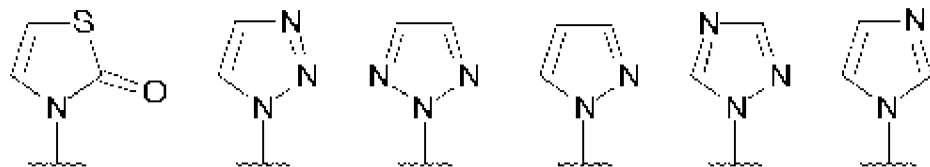
該環視情況經一或多個如上文所定義之 T^1 取代，較佳地無 T^1 。

較佳地，在式(I)或(I*)之化合物中， R^1 在以下中選擇：



該環視情況經一或多個如上文所定義之 T^1 取代，較佳地不存在取代基。

在一個實施例中，在式(I)或(I*)之化合物中， R^1 在以下中選擇：



該環視情況經一或多個如上文所定義之 T^1 取代，較佳地不存在取代基 T^1 。

較佳地，在式(I)或(I*)之化合物中， R^2 代表 $-SO_3H$ 或 $-CF_2COOH$ 。

在一個實施例中， R^2 為 $-SO_3H$ 或其醫藥上可接受之鹽中之一者。

R^1 及 R^2 之所有參數選擇皆可組合以得到本發明之實施例。

在一個實施例中， Q^1 及 Q^2 相同或不同且獨立地代表氫原子； $-(CH_2)_r-NHQ^3$ ； $-(CH_2)_r-OQ^3$ ； $-(CH_2)_n-CONHQ^3$ ；或

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

Q^1 、 Q^2 及其所鍵結之氮原子一起形成包含1個、2個或3個雜原子之未經取代或經一或多個 T^2 取代之飽和或部分不飽和4員、5員或6員雜環。

較佳地，式(I)或(I*)之化合物在以下中選擇：

[7-側氧基-3-(2-側氧基-噻唑-3-基)-1,6-二氮雜-二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉

[7-側氧基-3-(三唑-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉

[7-側氧基-3-(三唑-2-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉

二氟-(7-側氧基-3-吡唑-1-基-1,6-二氮雜-二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基氧基)-乙酸鋰

[7-側氧基-3-(1,2,4-三唑-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]

硫酸鈉

[(5R)-7-側氧基-3-(三唑-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]

硫酸鈉

在一個實施例中，式(I)或(I*)之化合物在以下中選擇：

[3-(4-胺甲醯基吡唑-1-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(7)

[3-(4-氰基吡唑-1-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(8)

[7-側氧基-3-(4-甲氧基吡唑-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(9)

[3-[3-(2-胺基乙基)吡唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸氫鹽(10)

[3-[3-(2-羥基乙基胺甲醯基)吡唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(11)

[3-[3-(羥基甲基)吡唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸三乙銨(12)

[3-[3-[(2-胺基噻唑-5-羰基)胺基]吡唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(13)

(7-側氧基-3-(4-氟吡唑-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸鈉(14)

[3-(4-亞甲基銨吡唑-1-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉2,2,2-三氟乙酸鹽(15)

[7-側氧基-3-(4-胺磺醯基吡唑-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(16)

[3-(3-甲脞吡唑-1-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(17)

[7-側氧基-3-(3-氟吡唑-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(18)

[3-(3-胺甲醯基吡唑-1-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(19)

[7-側氧基-3-[4-(N-嗎啉)-吡唑-1-基]]-1,6-二氮雜-二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(20)

[3-(4-乙醯胺吡唑-1-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(21)

[7-側氧基-3-[4-(三氟甲基)吡唑-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(22)

(7-側氧基-3-(3-甲醯胺-5-甲基-吡唑-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸鈉(23)

[7-側氧基-3-[4-甲醯胺,*N*-(2-鉸基乙氧基)-吡唑-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉2,2,2-三氟乙酸鹽(24)

[7-側氧基-3-[3-(噻唑-2-基胺甲醯基)吡唑-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(25)

(7-側氧基-3-(3-甲醯胺-4-氟-吡唑-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸鈉(26)

(7-側氧基-3-(3-(甲氧基胺甲醯基)-吡唑-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]

辛-3-烯-6-基)硫酸鈉(27-1)

(7-側氧基-3-(5-(甲氧基胺甲醯基)-吡唑-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]

辛-3-烯-6-基)硫酸鈉(27-2)

(7-側氧基-3-(3-乙醯基吡唑-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸鈉(28)

(7-側氧基-3-(3-[(*Z,E*)-*N*-(2-胺基乙氧基)-*C*-甲基-碳醯亞胺基]-吡唑-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸氫鹽(29)

(7-側氧基-3-(3-甲醯胺-5-氟-吡唑-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸鈉(30)

(7-側氧基-3-[3-(嗎啉-4-羰基)吡唑-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)鈉(31)

(7-側氧基-3-[3-(4-六氫吡啶基胺甲醯基)吡唑-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸氫鹽(32)

{[3-(*N*-乙醯胺基)吡唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基}硫酸三乙銨(33)

{7-側氧基-3-[3-(噻唑-2-羰基胺基)吡唑-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基}硫酸鈉(34)

[7-側氧基-3-[3-(亞甲基-2-銨噻唑)吡唑-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(35-1)

[7-側氧基-3-[3-(亞甲基-2-銨噻唑)吡唑-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸2,2,2-三氟乙酸鹽(35-2)

[7-側氧基-3-[3-(噁唑-2-基胺甲醯基)吡唑-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(37)

3[3-[4-(2-胺基乙基胺甲醯基)吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環
[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸氫鹽(38)

[3-[4-[(Z,E)-N-羥基-C-甲基-碳醯亞胺基]吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-
二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(39)

[3-(4-乙醯基吡啶-1-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-
基]硫酸鈉(40)

[3-[4-(2-胺基乙基)吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-
烯-6-基]硫酸氫鹽(41)

[7-側氧基-3-(4-六氫吡嗪-4-鎗-1-基吡啶-1-基)-1,6-二氮雜二環
[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸氫2,2,2-三氟乙酸鹽(42)

[7-側氧基-3-(3,4,5-三氫吡啶-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-
基]硫酸鈉(43)

[7-側氧基-3-(四唑-2-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉
(44)

[3-[3-(2-胺基-2-側氧基-乙基)吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環
[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(45)

[3-[3-(2-胺基乙氧基胺甲醯基)吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環
[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸氫鹽(46)

[3-[3-(2-羥基乙氧基胺甲醯基)吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環
[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(47)

[3-[3-[2-(2-銨甲基胺基)-2-側氧基-乙基]吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二
氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(48-1)

[3-[3-[2-(2-銨甲基胺基)-2-側氧基-乙基]吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二

氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸2,2,2-三氟乙酸鹽(48-2)

[3-[3-(鉍甲基)吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(49-1)

[3-[3-(鉍甲基)吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸2,2,2-三氟乙酸鹽(49-2)

[3-[3-[(2-羥基乙醯基)胺基]吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(50)

[3-[3-(3-羥基丙醯基胺基)吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(51)

[3-[3-[(2-胺基-2-側氧基-乙氧基)胺甲醯基]吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(52)

[7-側氧基-3-(4-噻啶-2-基三唑-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(55)

[3-(4-胺甲醯基三唑-1-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(56)

[3-[4-(鉍甲基)三唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(57-1)

[3-[4-(鉍甲基)三唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸2,2,2-三氟乙酸鹽(57-2)

[3-[4-(二甲基胺基)甲基三唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(59)

[3-[4-(甲基胺基甲基)三唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸氫鹽(60)

[[3-[4-(羧基甲基)三唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸二鈉(61)

[3-[4-(2-胺基乙氧基胺甲醯基)三唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸氫鹽(63)

[3-[4-(羥基甲基)三唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(64)

[3-[4-(丙酸根基)三唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸二鈉(65)

[3-(4-(2-(甲基胺基)乙醯胺)三唑-1-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸氫鹽(66)

[3-(4-(2-(甲基胺基)乙醇)三唑-1-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸氫鹽(67)

[3-[5-(2-羥基乙基)吡唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(68)

[3-[3-[2-[第三丁基(二甲基)矽基]氧乙基]吡唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(69)

[3-[2-(羥基甲基)咪唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(70)

[3-[4-(羥基甲基)吡唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(71)

[3-[3-(2-嗎啉基乙基胺甲醯基)吡唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸氫鹽(72)

[3-[2-(3-胺基-3-側氧基-丙基)咪唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環

[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸三甲基銨(73)

[3-[4-(2-羥基乙基胺磺基)吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環

[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(74)

[3-[3-[(1S)-1,2-二羥基乙基]吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環

[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(76)

[3-[3-[噻唑-5-羰基]胺基]吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環

[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸氫鹽(77)

[3-(2-噁唑基)吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸鈉(78)

[7-側氧基-3-[3-(1,2,4-噻二唑-5-基胺甲磺基)吡啶-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸氫鹽(79)

[7-側氧基-3-[3-(2-吡啶基胺甲磺基)吡啶-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(80)

[7-側氧基-3-[3-[(3S)-吡咯啉-3-基]胺甲磺基]吡啶-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸氫鹽(82)

[7-側氧基-3-[3-[(3R)-吡咯啉-3-基]胺甲磺基]吡啶-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸氫鹽(83)

[7-側氧基-3-[3-(1,3,4-噻二唑-2-基胺甲磺基)吡啶-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(84)

[7-側氧基-3-[3-(吡啶-3-基胺甲磺基)吡啶-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(85)。

除非另有所指，否則如本文所用術語「烷基」係指可為直鏈或具支鏈且在鏈中具有1至3個碳原子之脂肪族-羥基團。較佳烷基在鏈中具有1或

2個碳原子。烷基之特定實例包括(但不限於)甲基、乙基、正丙基、異丙基。較佳地，烷基為甲基或乙基。

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

術語「環烷基」係指具有3至6個碳原子、較佳3至4個碳原子之飽和單環或二環非芳香族烴環，其可包含一或多個不飽和。單環環烷基之特定實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基。較佳地，環烷基為環丙基或環丁基。

術語「環氟烷基」係指經至少一個氟原子取代之環烷基。術語「環烷基」係如上文所定義。環氟烷基之特定實例包括環氟丙基、環二氟丙基、環氟丁基、環二氟丁基。

如本文所用且無特定提及之相反定義之術語「雜環」在單獨或與另一基團組合時係指包含至少一個雜原子(例如N、O、S、S(O)或S(O)₂)之單環飽和、部分或完全不飽和或芳香族烴基團，較佳地4至10員烴基團。較佳地，雜環係包含至少一個氮原子及至少一個其他雜原子(例如N、O、S、S(O)或S(O)₂)之單環飽和、部分或完全不飽和或芳香族烴基團，較佳4至6員烴基團。雜環之碳原子亦可經氧化以形成C(O)基團。適宜雜環亦揭示於Handbook of Chemistry and Physics, 第76版, CRC Press, Inc., 1995-1996, 第2-25至2-26頁中。實例性雜環基團包括(但不限於)氮雜環丁基、氧雜環丁基、噁唑基、噁唑啉基、噁二唑基、吡咯基、吡咯啉基、吡啶基、四氫吡啶基、六氫吡啶基、嗎啉基、吡唑基、嘧啶基、吡嗪基、四唑基、咪唑基、噻吩基、噻唑基、呋喃基、噻二唑基、異噻唑基、三唑

基、四唑基、吡唑基、異噁唑基、2-吡咯啉酮基、咪唑-2,4-二酮、1,2,4-噁二唑-5-酮、1,5-二氫吡咯基-2-酮、吡嗪酮、嗒嗪酮、吡啶酮、嘧啶酮、二噁烷基、吡咯啉基、咪唑啉基、吡喃基、四氫呋喃基、二氧戊環基、四氫吡喃基。較佳地，雜環包含1至4個在N、O或S中選擇之雜原子，較佳地1個、2個或3個雜原子。

此外，本發明之一些化合物可含有鹼性胺基且因此可與酸性基團-OSO₃H、-OCFHCO₂H或-OCF₂CO₂H形成內部兩性離子鹽(或兩性離子)且該等內部兩性離子鹽亦包括在本發明中。

表述「視情況經取代」意指「未經取代或經另外定義之化學基團取代」或「未經取代或經另外定義之化學基團取代」。

術語「外消旋物」在本文中用於指等量之兩種特定鏡像異構物。

術語「鏡像異構物」在本文中用於指兩種特定立體異構物中之一者，其彼此為不重疊鏡像但藉由反射彼此相關。

本發明之化合物可包括一或多個不對稱碳原子且可因此可以光學異構物之形式以及以其外消旋或非外消旋混合物之形式存在。本發明化合物可作為單一異構物或作為立體化學異構形式之混合物來使用。非鏡像異構物(亦即非重疊立體化學異構物)可藉由習用方式(例如層析、蒸餾、結晶或昇華)來分離。光學異構物(鏡像異構物)可藉由使用光學活性起始材料、藉由根據習用製程拆分外消旋混合物(例如藉由用光學活性酸或鹼處理或藉由使用手性層析管柱形成非鏡像異構物鹽)獲得。

如本文所用表述「醫藥上可接受之鹽」係指所揭示化合物之衍生物，其中藉由製備其酸式或鹼式鹽來修飾母體化合物。醫藥上可接受之鹽之實例包括(但不限於)鹼性殘基(例如胺)之無機酸鹽或有機酸鹽；酸性殘

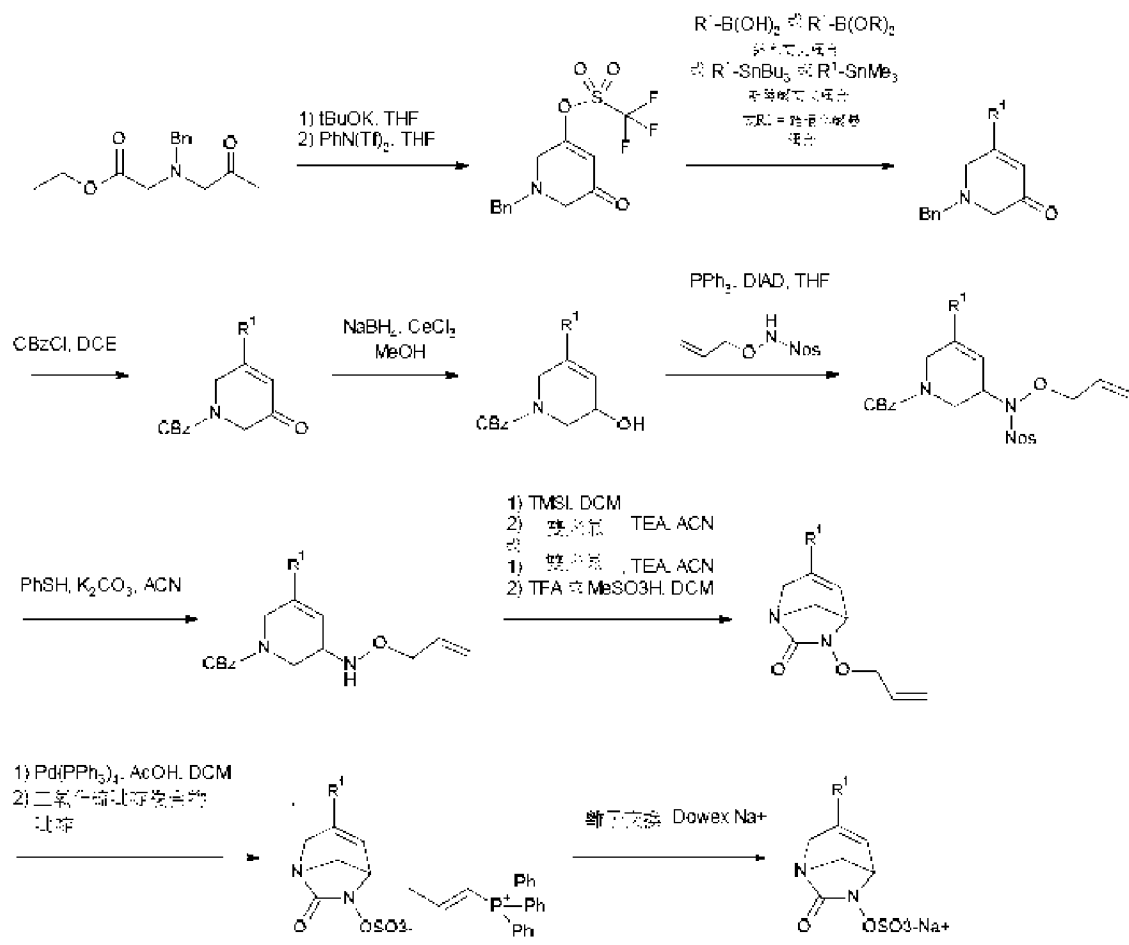
基(例如羧酸或胺基羥基-*O*-磺酸)之鹼金屬鹽或有機鹽；及諸如此類。本發明之醫藥上可接受之鹽可藉由習用化學方法自包含鹼性或酸性部分之母體化合物來合成。此外，表述「醫藥上可接受之鹽」係指本發明化合物之相對無毒、無機及有機的酸或鹼加成鹽。該等鹽可在化合物之最終分離及純化期間進行原位製備。具體而言，酸加成鹽可藉由使呈純化形式之經純化化合物與有機或無機酸分開反應且藉由分離由此形成之鹽來製備。酸加成鹽之實例尤其係氫溴酸鹽、鹽酸鹽、氫碘酸鹽、胺磺酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、硝酸鹽、乙酸鹽、丙酸鹽、琥珀酸鹽、草酸鹽、戊酸鹽、油酸鹽、棕櫚酸鹽、硬脂酸鹽、月桂酸鹽、硼酸鹽、苯甲酸鹽、乳酸鹽、甲苯磺酸鹽、檸檬酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、酒石酸鹽、萘酸鹽、甲磺酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡糖醛酸鹽、麩胺酸鹽、乳糖酸鹽、丙二酸鹽、柳酸鹽、亞甲基雙-*b*-羥基萘酸鹽、龍膽酸、羥乙基磺酸鹽、二-對-甲苯甲醯基酒石酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、環己基胺磺酸鹽、奎尼酸月桂基磺酸鹽及諸如此類。鹼加成鹽之實例包括銨鹽(例如胺丁三醇、葡甲胺、依泊胺(epolamine)等)、與有機鹼形成之金屬鹽(例如鈉、鋰、鉀、鈣、鋅或鎂鹽)，例如二環己基胺鹽、*N*-甲基-*D*-葡萄糖胺。適宜鹽之清單可參見 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 17 版, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, 第 1418 頁, P.H. Stahl, C.G. Wermuth, Handbook of Pharmaceutical salts - Properties, Selection and Use, Wiley-VCH, 2002 及 S.M. Berge 等人「Pharmaceutical Salts」J. Pharm. Sci, 66: 第 1-19 頁(1977)。

本發明化合物亦包括其中一或多個原子由具有相同原子數但原子質量或質量數與在自然界中通常發現之原子質量或質量數不同的原子替代之

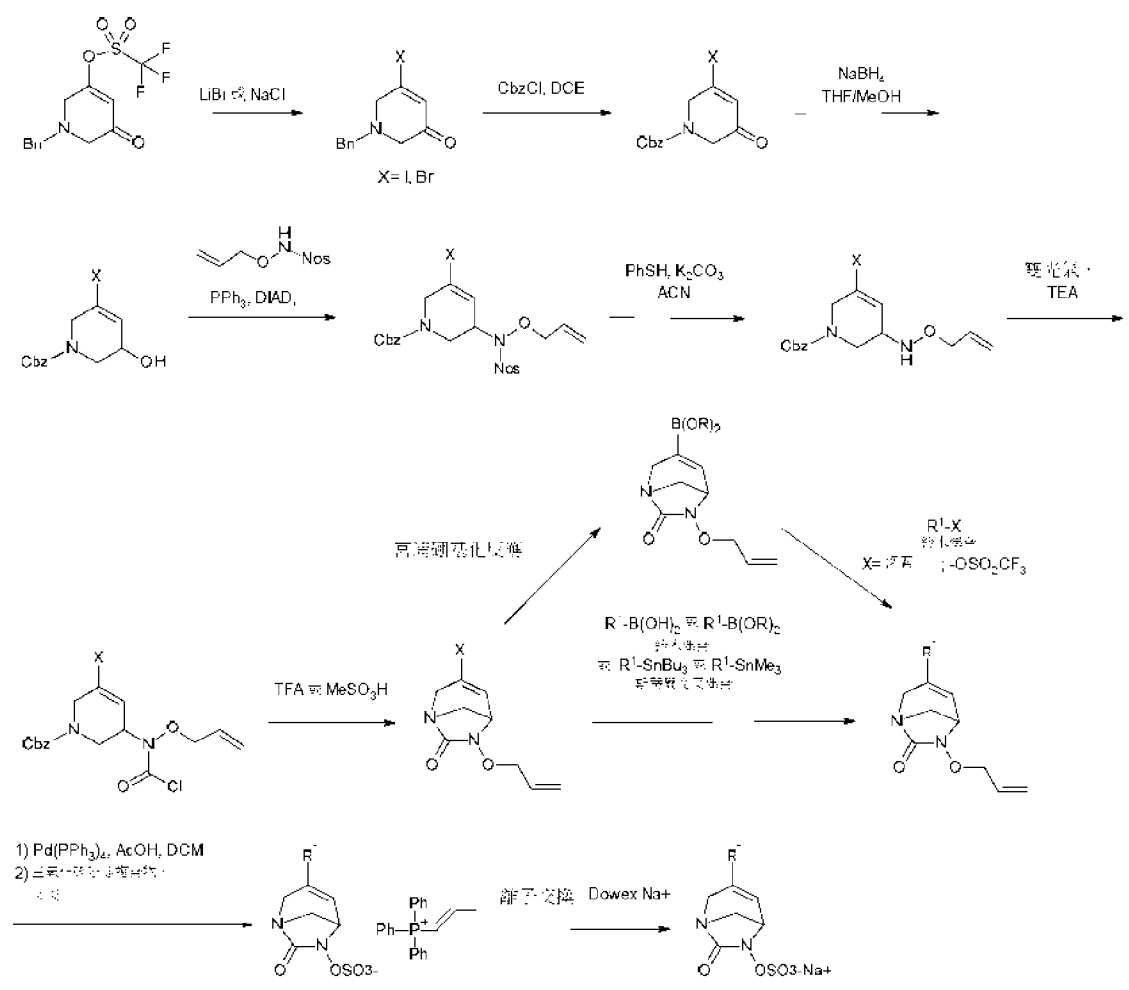
經同位素標記之化合物。適於納入上述化合物中之同位素之實例包括且不限於²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁸F、¹⁹F、¹³N、¹⁵N、³³S、³⁴S、³⁵S、³⁶S、¹⁷O或¹⁸O。經同位素標記之化合物可用於藥物及/或基質組織分佈研究中。經較重同位素(例如氘(²H))取代得到較大代謝穩定性(例如延長之活體內半衰期或降低之劑量需求)。經同位素標記之化合物可藉由任何適宜方法或藉由使用適當的經同位素標記之試劑替代另外使用之未標記試劑之製程來製備。

本發明提供具有抗細菌性質之化合物及/或用作β-內醯胺酶抑制劑之化合物。

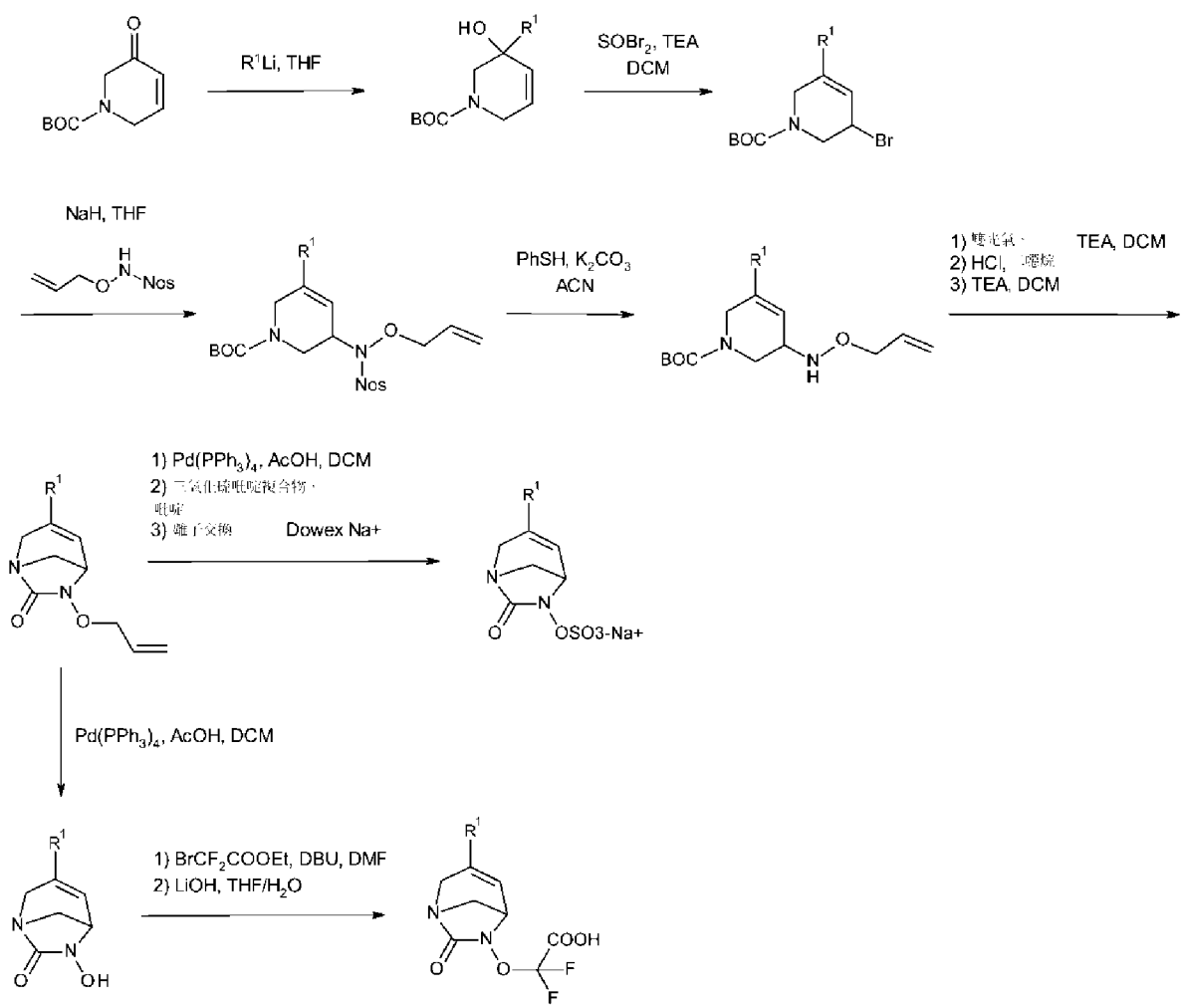
本發明亦提供製備本發明化合物之製程。



方案1



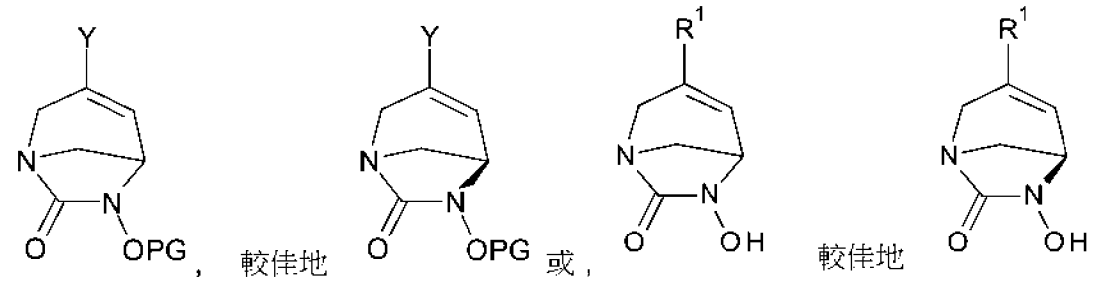
方案3



方案4

本發明亦提供在本文提供用於製備本發明化合物(其中 R^1 、 R^2 代表各個取代基)之實驗部分之方案中代表之具體製程。該等製程亦可適於製備本發明之其他化合物。自該等製程可衍生出用於製備本發明化合物之其他製程。

本發明亦係關於下式化合物，



其中

R^1 係如針對式(I)或(I*)之化合物所定義，

Y為鹵素、 $-B(OR)_2$ 或 SnR_3 ，其中R為烷基或OR與B連接一起以形成包含例如5員之環；且

PG係例如在烯丙基、苄基、第三丁基二甲基矽基(TBDMS)、第三丁氧基羰基(Boc)中選擇之保護基團。

該等化合物尤其係用於製備本發明之式(I)、(I*)化合物之中間體化合物。

本發明亦提供本發明化合物在控制細菌中之用途。本發明化合物則通常與至少一種醫藥上可接受之賦形劑組合使用。

本文所用表述「醫藥上可接受」係指彼等在合理醫學判斷範圍內適於與人類及動物組織接觸使用且無過度毒性、刺激性、過敏反應或其他問題或併發症且與合理益處/風險比率相稱之化合物、材料、組合物及/或劑型。

本發明亦提供組合物、較佳醫藥組合物，其包含至少一種本發明化合物與醫藥上可接受之賦形劑之混合物。本發明組合物由此可包含至少一種選自式(I)、(I*)化合物之化合物與醫藥上可接受之賦形劑之混合物。

本發明組合物可進一步包含至少一或多種抗細菌劑，較佳該等抗細菌劑中之至少一者係 β -內醯胺。

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

術語「醫藥上可接受之載劑」或「醫藥上可接受之賦形劑」用於任何在人類或動物中不產生二級反應(例如過敏反應)之賦形劑、溶劑、分散介質、吸收延緩劑、稀釋劑或佐劑等，例如防腐劑或抗氧化劑、填充劑、

黏合劑、崩解劑、潤濕劑、乳化劑、懸浮劑、溶劑、分散介質、包衣、抗細菌劑、等滲劑及吸收延遲劑及諸如此類。賦形劑之典型非限制性實例包括甘露醇、乳糖、硬脂酸鎂、鈉糖、滑石粉、纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、葡萄糖、明膠、澱粉、乳糖、磷酸二鈣、蔗糖、高嶺土、碳酸鎂、潤濕劑、乳化劑、增溶劑、無菌水、鹽水、pH緩衝液、非離子表面活性劑、潤滑劑、穩定劑、結合劑及可食用油(例如花生油、芝麻油及諸如此類)。另外，業內常用之多種賦形劑可包括在內。醫藥上可接受之載劑或賦形劑為熟習此項技術者熟知且包括闡述於Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company, Easton, USA, 1985), Merck Index (Merck & Company, Rahway, N.J.), Gilman 等人 (編輯 The pharmacological basis of therapeutics, 第8版, Pergamon press., 1990)中之彼等。除任何與本發明之活性成份不相容之習用介質或佐劑之外，涵蓋其於治療組合物中之使用。

如本文所用表述「抗細菌劑」係指任何能抑制、減少或預防細菌生長、抑制或降低細菌在個體中產生感染之能力、或抑制或降低細菌在環境中繁殖或保持感染性之能力、或降低細菌之感染力或毒力的物質、化合物或其組合。

抗細菌劑可在以下家族中選擇：單獨或混合物形式之胺基糖苷、 β -內醯胺、甘胺醯環素、四環素、喹啉酮、氟喹啉酮、醣肽、脂肽、巨環內酯、酮內酯、林可醯胺(lincosamide)、鏈黴殺陽素(streptogramin)、噁唑啉酮及多黏菌素(polymyxin)。較佳地，其他抗細菌劑在 β -內醯胺家族中選擇，且更佳地在單獨或混合物形式之青黴素(penicillin)、頭孢菌素(cephalosporin)、青黴烯(penem)、碳青黴烯(carbapenem)及單環 β -內醯

胺(monobactam)中選擇。

在青黴素中，抗細菌劑較佳在由以下組成之群中選擇：單獨或混合物形式之阿莫西林(amoxicillin)、胺苄青黴素(ampicillin)、阿洛西林(azlocillin)、美洛西林(mezocillin)、阿帕西林(apalcillin)、海他西林(hetacillin)、巴胺西林(bacampicillin)、卡本西林(carbenicillin)、磺苄西林(sulbenicillin)、替莫西林(temocillin)、替卡西林(ticarcillin)、必倍西林(piperacillin)、美西林(mecillinam)、匹美西林(pivmecillinam)、甲氧西林(methicillin)、環己西林(ciclacillin)、酞胺西林(talampacillin)、阿撲西林(aspoxicillin)、扼煞西林(oxacillin)、氯噻青黴素(cloxacillin)、雙氯西林(dicloxacillin)、氟氯西林(flucloxacillin)、蔡夫西林(nafcillin)及匹胺西林(pivampicillin)。

在頭孢菌素中，抗細菌劑較佳在由以下組成之群中選擇：單獨或混合物形式之頭孢三嗪(cefatrizine)、頭孢若林(cefazolin)、頭孢西丁(cefoxitin)、頭孢力新(cephalexin)、頭孢拉定(cephradine)、頭孢唑肟(ceftizoxime)、頭孢乙腈(cephacetrile)、頭孢拉宗(cefbuperazone)、頭孢丙烯(cefprozil)、頭孢比普(ceftobiprole)、頭孢比普酯(ceftobiprole medocaril)、頭孢洛林(ceftaroline)、頭孢洛林酯(ceftaroline fosaminyI)、頭孢羅寧(cefalonium)、頭孢米諾(cefminox)、頭孢雷特(ceforanide)、西弗特坦(cefotetan)、頭孢布烯(ceftibuten)、頭孢卡品匹伏酯(cefcapene pivoxil)、頭孢托侖酯(cefditoren pivoxil)、頭孢達肟(cefdaloxime)、頭孢沙定(cefroxadine)、頭孢洛芬(ceftolozane)及 S-649266、噻吩頭孢菌素(cephalothin)、頭孢噻啉(cephaloridine)、頭孢可若(cefaclor)、頭孢羥胺苄(cefadroxil)、頭孢孟多(cefamandole)、頭孢若

林(cefazolin)、頭孢力新(cephalexin)、頭孢拉定、頭孢唑肟、頭孢乙肟、頭孢替安(cefotiam)、頭孢噻肟(cefotaxime)、頭孢磺啉(cefsulodin)、頭孢哌酮(cefoperazone)、頭孢甲肟(cefmenoxime)、頭孢美唑(cefmetazole)、頭孢來星(cephaloglycin)、頭孢尼西(cefonicid)、頭孢地秦(cefodizime)、頭孢匹羅(cefpirome)、頭孢他啉(ceftazidime)、頭孢曲松(ceftriaxone)、頭孢匹胺(cefpiramide)、頭孢拉宗、頭孢唑蘭(cefazopran)、頭孢吡肟(cefepime)、頭孢噻利(cefoselis)、頭孢瑞南(cefluprenam)、頭孢唑南(cefuzonam)、頭孢咪唑(cefpimizole)、頭孢克定(cefclidine)、希復欣敏(cefixime)、頭孢布烯、頭孢地尼(cefdinir)、頭孢泊肟醋氧乙酯(cefpodoxime axetil)、頭孢泊肟酯(cefpodoxime proxetil)、頭孢特侖新戊酯(cefteram pivoxil)、頭孢他美酯(cefetamet pivoxil)、頭孢卡品匹伏酯、頭孢托侖酯、頭孢呋辛(cefuroxime)、頭孢呋辛酯(cefuroxime axetil)、氯碳頭孢(loracarbef)及拉氧頭孢(latamoxef)。

在碳青黴烯中，抗細菌劑較佳在由以下組成之群中選擇：單獨或混合物形式之亞胺培南(imipenem)、多尼培南(doripenem)、美羅培南(meropenem)、比阿培南(biapenem)、厄他培南(ertapenem)及帕尼培南(panipenem)。

在單環 β -內醯胺中，抗細菌劑較佳在由以下組成之群中選擇：單獨或混合物形式之胺曲南(aztreonam)、替吉莫南(tigemonam)、卡蘆莫南(carumonam)、BAL30072及諾卡菌素A(nocardicin A)。

本發明亦係關於包含本發明之至少一種式(I)、(I*)之化合物及頭孢他啉之組合物。

本發明亦提供套組，其包含：

- 本發明之醫藥組合物，及
- 至少一種包含一或多種抗細菌劑之其他組合物，較佳該等抗細菌劑中之至少一者係 β -內醯胺。

該兩種組合物可各自與一種特定的醫藥上可接受之載劑分開製備，且然後可尤其臨時混合。

本發明亦係關於套組，其包含：

- 包含至少一種本發明之式(I)或(I*)之化合物之醫藥組合物；及
- 包含頭孢他啶之醫藥組合物。

本發明亦係關於在本發明之式(I)或(I*)之化合物內選擇之化合物，其係用作醫藥。

本發明亦係關於在本發明之式(I)或(I*)之化合物內選擇之化合物，其用於製備醫藥。

本發明亦係關於在本發明之式(I)或(I*)之化合物內選擇之化合物，其用作抗細菌劑。

本發明亦係關於在本發明之式(I)或(I*)之化合物內選擇之化合物之用途或關於本發明醫藥組合物用於製備包含抗細菌劑之醫藥之用途。

本發明亦係關於在本發明之式(I)或(I*)之化合物內選擇之化合物之用途或關於本發明醫藥組合物用於製備包含 β -內醯胺酶抑制劑之醫藥之用途。

本發明亦係關於在本發明之式(I)或(I*)之化合物內選擇之化合物之用途或關於本發明醫藥組合物用於製備包含抗細菌劑及 β -內醯胺酶抑制劑之醫藥之用途。

本發明亦係關於在本發明之式(I)或(I*)之化合物內選擇之化合物之用途或關於本發明醫藥組合物之用途或關於本發明套組用於治療或預防至少一種細菌感染之用途。

本發明亦係關於在本發明之式(I)或(I*)之化合物內選擇之化合物之用途或關於本發明醫藥組合物之用途或關於本發明套組用於製備可用於治療或預防至少一種細菌感染之醫藥之用途。

如本文所用術語「預防(prevention、prevent及preventing)」意欲指投與本發明之化合物或組合物以便預防細菌感染或預防相關感染及/或疾病之發生。術語「預防(prevention、prevent及preventing)」亦涵蓋藉由投與易於感染或換言之具有被此細菌感染之風險之患者投與本發明之化合物或組合物以便預防至少一種細菌感染。

如本文所用術語「治療(treatment、treat及treating)」具體而言意欲指向罹患感染之患者投與包含本發明之化合物或組合物之治療。如本文所用術語「治療(treatment、treat及treating)」亦係指視情況與一或多種其他抗細菌劑組合投與本發明之化合物或組合物，以便：

- 減少或消除細菌感染或一或多種與細菌感染相關之症狀，或
- 延緩細菌感染或一或多種與細菌感染相關之症狀之進展，或
- 降低細菌感染或一或多種與細菌感染相關之症狀之嚴重性，或
- 抑制細菌感染之臨床表現，或
- 抑制由細菌感染所造成之不利症狀之表現。

如本文所用表述「感染」或「細菌感染」包括在個體中或上存在細菌，若該細菌生長受到抑制，則此可為個體帶來益處。因此，術語「感染」或「細菌感染」除指存在細菌以外亦指並非不合意之正常菌群。術語

「感染」包括由細菌所造成之感染。該等細菌感染之實例係尿路感染(UTI)、腎感染(腎盂腎炎)、婦科及產科感染、呼吸道感染(RTI)、慢性支氣管炎之急性惡化(AECB)、社區型肺炎(CAP)、醫院獲得性肺炎(HAP)、呼吸機相關性肺炎(VAP)、腹內肺炎(IAI)、急性中耳炎、急性竇炎、敗血症、導管相關性敗血症、軟下疳、披衣菌屬、皮膚感染、菌血症。

如本文所用術語「生長」係指一或多種微生物之生長且包括微生物(例如細菌)之繁殖或群體擴增。該術語亦包括維持微生物之持續代謝過程，包括保持微生物活著的過程。

根據本發明，細菌在革蘭氏陽性(gram-positive)細菌或革蘭氏陰性細菌、較佳革蘭氏陰性細菌中選擇。根據本發明，細菌亦可在產生「 β -內醯胺酶」或「 β -內醯胺酶」之細菌中選擇。該等細菌已為熟習此項技術者熟知。如本文所用術語「 β -內醯胺酶」或「 β -內醯胺酶」係指能斷裂 β -內醯胺環之任何酶或蛋白質或任何其他物質。術語「 β -內醯胺酶」或「 β -內醯胺酶」包括由細菌產生且能部分地或完全地水解存在於諸如抗細菌劑等化合物中之 β -內醯胺環之酶。

在革蘭氏陽性細菌中，本發明之細菌較佳在以下各項中選擇：葡萄球菌屬(*Staphylococcus*)、鏈球菌屬(*Streptococcus*)、葡萄球菌屬(包括金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、表皮葡萄球菌(*Staphylococcus epidermidis*))、鏈球菌屬(包括肺炎鏈球菌(*Streptococcus pneumonia*)、無乳鏈球菌(*Streptococcus agalactiae*))、腸球菌屬(*Enterococcus species*) (包括糞腸球菌(*Enterococcus faecalis*)及屎腸球菌(*Enterococcus faecium*))。

在革蘭氏陰性細菌中，本發明細菌較佳在以下各項中選擇：不動桿

菌屬 (*Acinetobacter species*) (包括鮑氏不動桿菌 (*Acinetobacter baumannii*))、檸檬酸桿菌屬 (*Citrobacter species*)、埃希氏菌屬 (*Escherichia species*) (包括大腸桿菌)、流感嗜血桿菌 (*Haemophilus influenza*)、摩氏摩根菌 (*Morganella morganii*)、克雷伯氏菌屬 (*Klebsiella species*) (包括克雷伯氏肺炎菌 (*Klebsiella pneumonia*))、腸桿菌屬 (*Enterobacter species*) (包括陰溝腸桿菌 (*Enterobacter cloacae*))、淋病雙球菌 (*Neisseria gonorrhoeae*)、伯克氏菌屬 (*Burkholderia species*) (包括洋蔥伯克氏菌 (*Burkholderia cepacia*))、變形桿菌屬 (*Proteus species*) (包括奇異變形桿菌 (*Proteus mirabilis*))、沙雷氏菌屬 (*Serratia species*) (包括黏質沙雷氏菌 (*Serratia marcescens*))、綠膿桿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)。

因此，本發明較佳係指在本發明之式(I)或(I*)之化合物內選擇之化合物或本發明醫藥組合物或本發明套組，其用於治療或預防較佳會產生一或多種 β -內醯胺酶之細菌所造成之細菌感染。較佳地，該等細菌在革蘭氏陽性細菌或革蘭氏陰性細菌中選擇，更佳為革蘭氏陰性細菌。

本發明亦係關於在本發明之式(I)或(I*)之化合物內選擇之化合物或本發明醫藥組合物之用途，其用於製備用以治療或預防較佳會產生一或多種 β -內醯胺酶之細菌所造成之細菌感染之醫藥。較佳地，該等細菌在革蘭氏陽性細菌或革蘭氏陰性細菌中選擇，更佳為革蘭氏陰性細菌。

本發明亦係關於本發明之套組，其係同時、分開或依序投與有需要之患者以治療或預防較佳會產生一或多種 β -內醯胺酶之細菌所造成之細菌感染。較佳地，該等細菌在革蘭氏陽性細菌或革蘭氏陰性細菌中選擇，更佳為革蘭氏陰性細菌。

本發明亦係關於在本發明之式(I)或(I*)之化合物內選擇之化合物，其與一或多種其他抗細菌劑(較佳該等其他抗細菌劑中之至少一者為 β -內醯胺化合物)組合使用，用於治療或預防較佳會產生一或多種 β -內醯胺酶之細菌所造成之細菌感染。較佳地，該等細菌在革蘭氏陽性細菌或革蘭氏陰性細菌中選擇，更佳為革蘭氏陰性細菌，且其中在本發明之式(I)或(I*)之化合物內選擇之化合物及其他抗細菌劑係同時、分開或依序投與。

本發明亦係關於在本發明之式(I)或(I*)之化合物內選擇之化合物或本發明醫藥組合物或本發明套組之用途，其用於預防或治療細菌感染、較佳地預防或治療較佳會產生一或多種 β -內醯胺酶之細菌所造成之細菌感染。較佳地，該等細菌在革蘭氏陽性細菌或革蘭氏陰性細菌中選擇，更佳為革蘭氏陰性細菌。

本發明亦係關於治療或預防較佳會產生一或多種 β -內醯胺酶之細菌所造成之細菌感染之方法，該方法包含向有需要之患者投與治療有效量之在本發明之式(I)或(I*)之化合物內選擇之化合物或本發明醫藥組合物或本發明套組。較佳地，該等細菌在革蘭氏陽性細菌或革蘭氏陰性細菌中選擇，更佳為革蘭氏陰性細菌。

術語「患者」意指具有被細菌感染之風險之人或動物、被細菌、較佳被革蘭氏陽性及被革蘭氏陰性細菌、更佳被革蘭氏陰性細菌感染之人或動物。如本文所用術語「患者」係指患有一或多種本文所闡述之感染及病況或具有患有該等感染及病況之潛能之溫血人或動物(例如哺乳動物)、較佳人類或人類兒童。彼等需要本文所述疾病及病況之治療之個體之鑑別完全在熟習此項技術者之能力及知識內。熟習此項技術之獸醫師或醫師藉由使用臨床測試、體檢、醫學或家族史或生物學及診斷測試可容易地鑑別彼

等需要此一治療之個體。

如本文所用表述「治療有效量」或「醫藥有效量」係指本發明化合物在投與有需要之患者時足以實現該化合物對其具有效用之疾病狀態、病況或病症之治療之量。此一量可足以引發研究者或臨床醫師所尋找組織系統或患者之生物學或醫學反應。構成「治療有效量」之本發明化合物之量將特別端視以下各項而變化：化合物自身及其生物學活性、投與所使用之組合物、投與時間、投與途徑、化合物之排泄速率、治療之持續時間、所治療疾病狀態或病症之類型及其嚴重性、與本發明化合物組合或同時使用之藥物，及患者之年齡、體重、一般健康狀況、性別及飲食。此一「治療有效量」可由熟習此項技術者根據其自身知識及此揭示內容來確定。較佳地，本發明化合物係以包含於0.1 g/天至30 g/天之間之量來投與。

本發明化合物可以水性生理緩衝液溶液提供用於非經腸投與。本發明化合物亦能以單位劑量形式投與，其中表述「單位劑量」意指能投與患者且可易於處置及包裝且作為包含活性化合物本身之物理及化學穩定之單位劑量或作為如本文所闡述之醫藥可接受組合物存在的單一劑量。可藉由與一或多種醫藥上可接受之賦形劑混合將本文所提供之化合物調配成醫藥組合物。該等單位劑量組合物可經製備以藉由以下使用：經口投與，具體而言以錠劑、簡單膠囊或軟凝膠膠囊之形式；或經鼻內，具體而言以粉劑、滴鼻劑或氣溶膠之形式；或經皮，例如，以軟膏劑、乳霜、洗劑、凝膠或噴霧劑或經由經皮貼劑進行局部投與。

醫藥組合物可以單位劑型便捷地投與且可藉由醫藥界熟知之任一方法來製備，例如，如Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第20版；Gennaro, A. R. 編輯；Lippincott Williams & Wilkins:

Philadelphia, PA, 2000中所闡述。

較佳調配物包括其中本發明化合物經調配用於經口或非經腸投與之醫藥組合物。

對於經口投與，錠劑、丸劑、粉劑、膠囊、糖錠劑及諸如此類可含有以下成分中之一或多者或具有類似性質之化合物：黏合劑，例如微晶纖維素或黃耆膠；稀釋劑，例如澱粉或乳糖；崩解劑，例如澱粉及纖維素衍生物；潤滑劑，例如硬脂酸鎂；助流劑，例如膠體二氧化矽；甜味劑，例如蔗糖或糖精；或矯味劑，例如薄荷或柳酸甲酯。膠囊可呈通常自視情況經塑化劑摻和之明膠摻合物製得之硬膠囊或軟膠囊以及澱粉膠囊之形式。另外，劑量單位形式可含有多種改變劑量單位之物理形式之其他材料，例如，糖包衣、蟲膠或腸內吸收劑。其他口服劑型糖漿或酏劑可含有甜味劑、防腐劑、染料、著色劑及矯味劑。另外，可將活性化合物納入快速溶解、控釋或持續釋放型製劑及調配物中，且其中該等持續釋放型調配物較佳為雙模態的。較佳錠劑含有乳糖、玉米澱粉、矽酸鎂、交聯羧甲基纖維素鈉、聚維酮(povidone)、硬脂酸鎂或滑石之任一組合。

用於非經腸投與之液體製劑包括無菌水性或非水性溶液、懸浮液及乳液。液體組合物亦可包括黏合劑、緩衝液、防腐劑、螯合劑、甜味劑、矯味劑及著色劑及諸如此類。非水性溶劑包括醇、丙二醇、聚乙二醇、植物油(例如橄欖油)及有機酯(例如油酸乙酯)。水性載劑包括醇及水之混合物、緩衝介質及鹽水。具體而言，生物相容性、生物可降解交酯聚合物、交酯/乙交酯共聚物或聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物可為可用於控制活性化合物之釋放之賦形劑。靜脈內媒劑可包括體液及營養補充劑、電解質補充劑(例如之彼等基於林格氏右旋糖(Ringer's dextrose))及諸如此類。活性化合

物之其他潛在有用之非經腸遞送系統包括乙烯-乙酸乙烯酯共聚物粒子、滲透幫浦、可植入輸注系統及脂質體。

替代投與模式包括用於吸入之調配物，該等調配物包括諸如乾粉劑、氣溶膠或滴劑等形式。其可為包含(例如)聚氧乙烯-9-月桂基醚、甘膽酸鹽及去氧膽酸鹽之水溶液，或以滴鼻劑形式投與之油性溶液，或作為欲在鼻內施用之凝膠。用於經頰投與之調配物包括(例如)菱形錠劑或軟錠劑且亦可包括矯味基質(例如蔗糖或阿拉伯樹膠)及其他賦形劑(例如甘膽酸鹽)。適於直腸投與之調配物較佳以利用基於固體之載劑之單位劑量栓劑呈現，且可包括柳酸鹽。用於局部施用至皮膚之調配物較佳採用軟膏劑、乳霜、洗劑、糊劑、凝膠、噴霧劑、氣溶膠或油之形式。可使用之載劑包括石油凝膠、羊毛脂、聚乙二醇、醇或其組合。

適於經皮投與之調配物可以離散貼劑呈現，且可為溶解及/或分散於聚合物或黏著劑中之親脂性乳液或經緩衝之水溶液。

實例

以下實例係出於闡釋本發明之目的來提供且絕不應理解為限制本發明之範圍。

第一部分代表化合物(中間體及最終化合物)之製備，而第二部分闡述本發明化合物之抗細菌活性之評估。

化合物之製備及生物學活性：

本文所使用之縮寫或符號包括：

ACN： 乙腈

AcOH： 乙酸

Bn： 苄基

Boc：	第三丁氧基羰基
Boc ₂ O：	第三丁氧基羰基酸酐
br：	寬峰(NMR信號)
Cbz：	羧基苄基
CbzCl：	氯甲酸苄基酯
CFU：	群落形成單位
CLSI：	臨床實驗室標準研究所(clinical laboratory standards institute)
d：	雙重峰
DBU：	1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一-7-烯
DCM：	二氯甲烷
DCE：	1,2-二氯乙烷
dd：	雙重峰之雙重峰
ddd：	雙重峰之雙重峰之雙重峰
ddt：	三重峰之雙重峰之雙重峰
dq：	四重峰之雙重峰
dt：	三重峰之雙重峰
DIAD：	偶氮二甲酸二異丙基酯
DIPEA：	N,N-二異丙基乙胺
DMA：	二甲基乙醯胺
DMAP：	N,N-二甲基-4-胺基吡啶
DMCyDA：	反式-N,N'-二甲基環己-1,2-二胺
DMF：	N,N-二甲基甲醯胺

DMSO：二甲亞砜

EDC·HCl：*N*-(3-二甲基胺基丙基)-*N*'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽

EtOAc：乙酸乙酯

Et₂O：乙醚

h：小時

HATU：1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶

鎢3-氧化物六氟磷酸鹽

HOBt：1-羥基苯并三唑水合物

*i*PrOH：異丙醇

m：多重峰

min：分鐘

MeOH：甲醇

MeONa：甲醇鈉

MIC：最小抑制濃度

MS：質譜法

MsCl：甲磺醯氯

NMR：核磁共振光譜

Nos：硝基苯磺醯基(nosyl、nitrobenzenesulfonyl)

Pd(Ph₃)₄：四(三苯基膦)鈀(0)

PG：保護基團

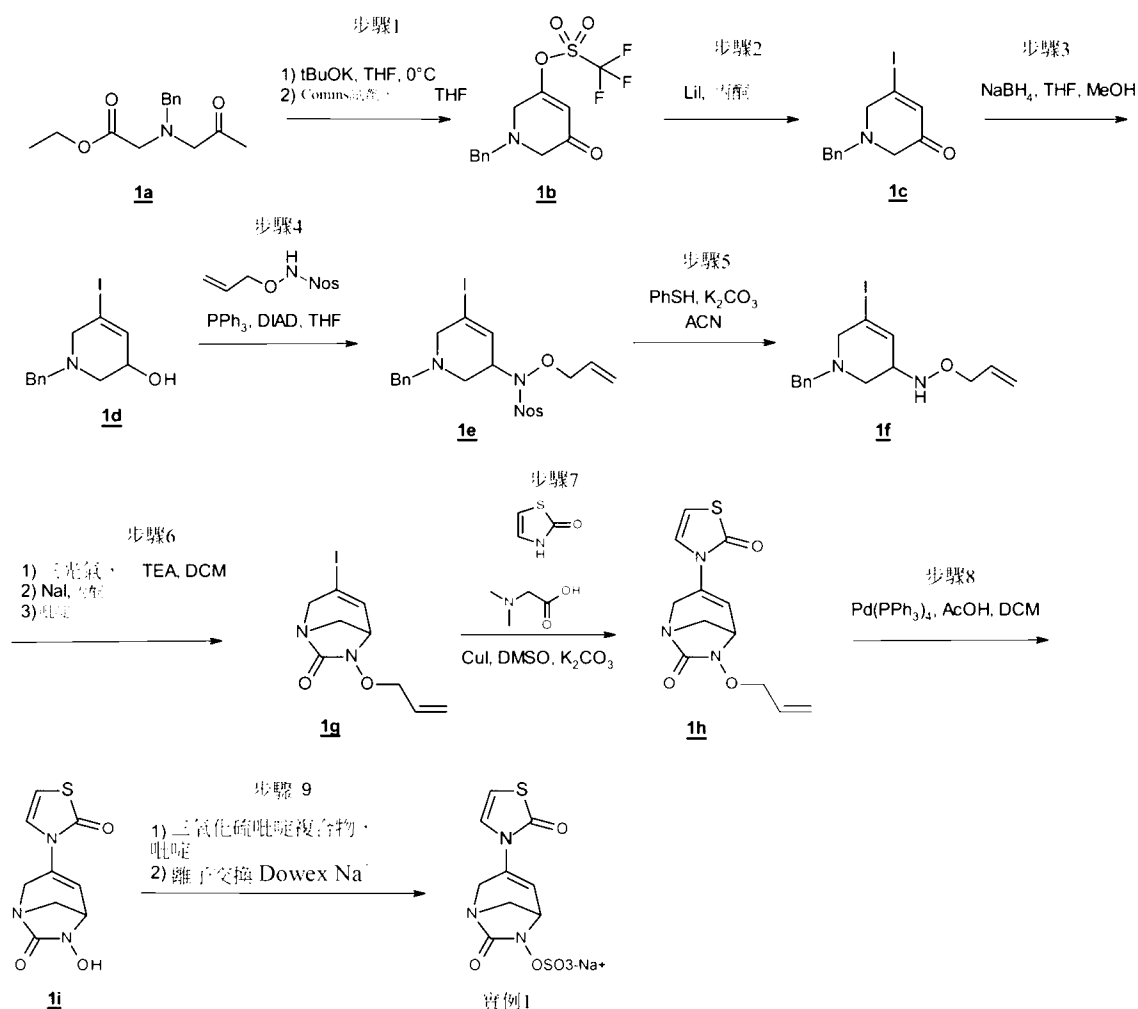
PhSH：苯硫酚

PhSiH₃：苯基矽烷

PPh₃：三苯基膦

Ppm :	百萬份數
q :	四重峰
rt :	室溫
s :	單峰
t :	三重峰
td :	雙重峰之三重峰
TBDMSCl :	第三丁基二甲基矽基氯
TBDPSCl :	第三丁基二苯基氯矽烷
<i>t</i> BuOH :	第三丁醇
<i>t</i> BuOK :	第三丁醇鉀
TEA :	三乙胺
Tf :	三氟甲烷磺酸鹽
TFA :	三氟乙酸
THF :	四氫呋喃
TLC :	薄層層析
Tr :	三苯甲基(三苯基甲基)

實例1：[7-側氧基-3-(2-側氧基-噻唑-3-基)-1,6-二氮雜-二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉之合成



步驟1：中間體三氟甲烷磺酸(1-苄基-5-側氧基-2,6-二氫吡啶-3-基)酯(1b)之製備

在500 mL圓底燒瓶中，在氮氣氛下，將 $t\text{BuOK}$ (2.7 g, 24.07 mmol) 溶解於無水THF (180 mL)中並將所得溶液在 0°C 下冷卻。經5 min利用滴液漏斗添加溶解於無水THF (60 mL)中之 N -苄基- N -丙酮基甘胺酸乙酯(1a) (根據文獻(*J.Org.Chem.* 2006, 71(21), 8256, *J.Med.Chem.* 2012, 55(11), 5403, WO2013/181741中所闡述之程序合成) (6 g, 24.07 mmol)。將所得黏性溶液在 0°C 下攪拌30 min (LC/MS顯示相應二酮之形成， m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$ 204, $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 222, $[\text{M}-\text{H}]^-$ 202)。

在0℃下，添加溶解於THF (20 mL)中之*N*-(5-氯-2-吡啶基)雙(三氟甲烷黃鹽亞胺) (Comins試劑) (9.7 g, 24.07 mmol)並將反應物再攪拌30 min。用Et₂O稀釋反應混合物並用H₂O洗滌溶液。經Na₂SO₄乾燥有機層，過濾並在真空中濃縮。藉由在矽膠上急速層析(甲苯/丙酮100/0至95/5或環己烷/EtOAc 100/0至50/50)純化殘餘物以得到中間體(1b)，將該中間體在-78℃下在石油醚及乙醚(9/1)之混合物中研磨。在過濾之後，獲得白色固體狀中間體(1b) (5.80 g, 17.29 mmol, 71%)並在凍庫中儲存。

MS *m/z* ([M+H]⁺) 336。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3.27 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 6.17 (t, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.27-7.40 (m, 5H)。

步驟2：中間體1-苄基-5-碘-2,6-二氫吡啶-3-酮(1c)之製備

在1 L圓底燒瓶中在氮氣氛下，將中間體(1b) (16.1 g, 48.02 mmol)溶解於丙酮(480 mL)中。添加無水LiI (12.9 g, 96.03 mmol)並將所得淺黃色溶液在45℃下攪拌3.5 h。在減壓下將混合物濃縮至乾燥。用DCM (350 mL)稀釋殘餘物，使得鹽沈澱，經由矽藻土®墊過濾該等鹽。用H₂O (2 × 100 mL)洗滌濾液，經Na₂SO₄乾燥並在真空中濃縮以得到淺黃色固體狀中間體(1c) (15.3 g，預計15.0 g)。

MS *m/z* ([M+H]⁺) 314。

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

步驟3：中間體1-苄基-5-碘-3,6-二氫-2*H*-吡啶-3-醇(1d)之製備

在1 L三頸圓底燒瓶中在氮氣氛下，將中間體(1c) (15.3 g, 48.02 mmol，理論上)溶解於5/1 MeOH/THF混合物中(0.16 M)且冷卻至0℃。在

15 min之後，經10 min藉由小份添加 NaBH_4 (2.1 g, 55.2 mmol)。反應在10 min內完成。在真空中在環境溫度下去除溶劑至約60 mL之體積。然後用DCM (500 mL)稀釋混合物並用碎冰/ H_2O (100 mL)洗滌。用DCM (2×30 mL)萃取水層。將合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，將其蒸發至乾燥且獲得固體狀粗製中間體(1d) (15.4 g，預計15.1 g)，其不經進一步純化即使用。

MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 316。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 2.36 (br s, 1H), 2.57 (dd, $J = 12.0, 2.4$ Hz, 1H), 2.86 (dd, $J = 12.0, 2.4$ Hz, 1H), 3.04 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 3.43 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 3.61 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.66 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.99-4.06 (m, 1H), 6.52-6.57 (m, 1H), 7.28-7.38 (m, 5H)。

步驟4：中間體*N*-烯丙氧基-*N*-(1-苄基-5-碘-3,6-二氫-2*H*-吡啶-3-基)-2-硝基-苯磺醯胺(1e)之製備

向中間體(1d) (15.4 g, 48.02 mmol，理論上)於無水THF (400 mL)中之溶液中接續添加 PPh_3 (15.1 g, 57.6 mmol)、*N*-烯丙氧基-2-硝基-苯磺醯胺(18.6 g, 72.0 mmol)及DIAD (11.3 mL, 57.6 mmol)。在室溫下攪拌15 min後，在真空中濃縮混合物。藉由在矽膠(石油醚/ Et_2O 100/0至40/60)上急速層析純化殘餘物以得到中間體(1e) (39.0 g，預計26.7 g)，其經過量未反應之*N*-烯丙氧基-2-硝基-苯磺醯胺及經還原DIAD污染。用冷二異丙基醚覆蓋油性殘餘物，使得經還原DIAD部分地沈澱。在過濾白色固體之後，回收中間體(1e) (34 g)且其不經進一步純化即用於下一步驟中。

MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 556。

步驟5：中間體*N*-烯丙氧基-1-苄基-5-碘-3,6-二氫-2*H*-吡啶-3-胺(1f)之製備

在氮氣氛下，在PhSH (25.0 mL, 240.1 mmol)存在下將K₂CO₃ (50.0 g, 360.1 mmol)添加至中間體(1e) (48.02 mmol，理論上)於ACN (400 mL)中之溶液中。在rt下攪拌3 h之後，在矽藻土®上過濾反應混合物並用DCM (3 × 150 mL)洗滌濾餅。濃縮濾液並將粗製黃色漿液(60 g)倒入庚烷 (500 mL)中，使得經還原DIAD沈澱。在過濾及濃縮濾液之後，獲得澄清黃色油狀物(51 g)。藉由在矽膠(石油醚/ Et₂O 100/0至40/60)上急速層析進行第一次純化，隨後進行第二次純化(DCM 100%，然後DCM/EtOAc 15/85)，在研磨之後得到淺黃色固體狀中間體(1f) (12.2 g, 68%經4個步驟)。

MS *m/z* ([M+H]⁺) 371。

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

步驟6：中間體6-烯丙氧基-3-碘-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(1g)之製備

在2 L三頸圓底燒瓶中在惰性氣氛下利用加料漏斗及H₂O冷凝器，在無水DCE (350 mL)中稀釋中間體(1f) (12.2 g, 32.96 mmol)。經5 min在rt下添加三光氣(12.7 g, 42.84 mmol)於DCE (150 mL)中之溶液並攪拌溶液直至淺黃色溶液變為白色懸浮液為止。然後將反應混合物在55°C下加熱20 min。

然後逐滴添加乾燥NaI (49.2 g, 329.6 mmol)於無水丙酮(170 mL)中之溶液且黃色懸浮液變為褐色漿液，將其在65℃下加熱25 min。經10 min小心地逐滴添加吡啶(66 mL, 823.9 mmol)。將反應物在65℃下攪拌30 min。使反應物冷卻至0℃，用DCM (600 mL)稀釋，在矽藻土®上過濾並在真空中濃縮至乾燥。用DCM (600 mL)稀釋褐色殘餘物，在矽藻土®上過濾並用0.2M NaH₂PO₄水溶液(2 × 200 mL)及1M Na₂S₂O₃水溶液(2×200 mL)洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機層並在真空中濃縮。藉由在矽膠上急速層析(石油醚/Et₂O 100/0至40/60)純化殘餘物(14.5 g)以得到橙色油狀中間體(1g) (7.1 g, 23.2 mmol, 70%)。

MS *m/z* ([M+H]⁺) 307。

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

步驟7：中間體6-烯丙氧基-3-(2-側氧基-噻唑-3-基)-1,6-二氮雜-二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(1h)之製備。

將中間體(1g) (0.1 g, 0.33 mmol)、3*H*-噻唑-2-酮(0.05 g, 0.49 mmol)、*N,N*-二甲基甘胺酸鹽酸鹽(0.007 g, 0.05 mmol)、CuI (0.006 g, 0.033 mmol)及乾燥K₂CO₃ (0.137 g, 0.99 mmol)於DMSO (6 mL)中之混合物在氬下加熱(80-100℃)幾小時(1 h至18 h)。將混合物倒入H₂O中，然後用DCM萃取。經Na₂SO₄乾燥有機層，過濾並在真空中濃縮。在矽膠(DCM/丙酮：100/0至90/10)上純化殘餘物以得到中間體(1h) (0.092 g, 0.33 mmol，定量產率)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 280

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3.18 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 3.48 (dd, $J = 2.6, 10.9$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.07-4.08 (m, 1H), 4.25 (dd, $J = 2.0, 17.6$ Hz, 1H), 4.37-4.48 (m, 2H), 5.31-5.42 (m, 2H), 5.91-6.09 (m, 1H), 6.16 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.44-6.50 (m, 1H), 6.58 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H)。

步驟8：中間體6-羥基-3-(2-側氧基-噻唑-3-基)-1,6-二氮雜-二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(1i)之製備。

將中間體(1h) (0.098 g, 0.35 mmol)於無水DCM (3.5 mL)中之溶液在氬氣氛下脫氣 10 min。接續添加 AcOH (0.040 mL, 0.7 mmol) 及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.203 g, 0.175 mmol)。在室溫下攪拌 30 min 後，在真空中濃縮混合物。藉由在 C-18 反相上急速層析($\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ 99/1 至 80/20)純化殘餘物。合併含有期望化合物之流份，冷凍並凍乾以得到中間體(1i) (0.083 g, 0.35 mmol，定量產率)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 240

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3.05 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.42 (dd, $J = 2.4, 10.6$ Hz, 1H), 3.94 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 4.13 (dd, $J = 2.7, 5.4$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 1.9, 17.7$ Hz, 1H), 6.11 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H)。

步驟9：[7-側氧基-3-(2-側氧基-噻唑-3-基)-1,6-二氮雜-二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例1)之製備。

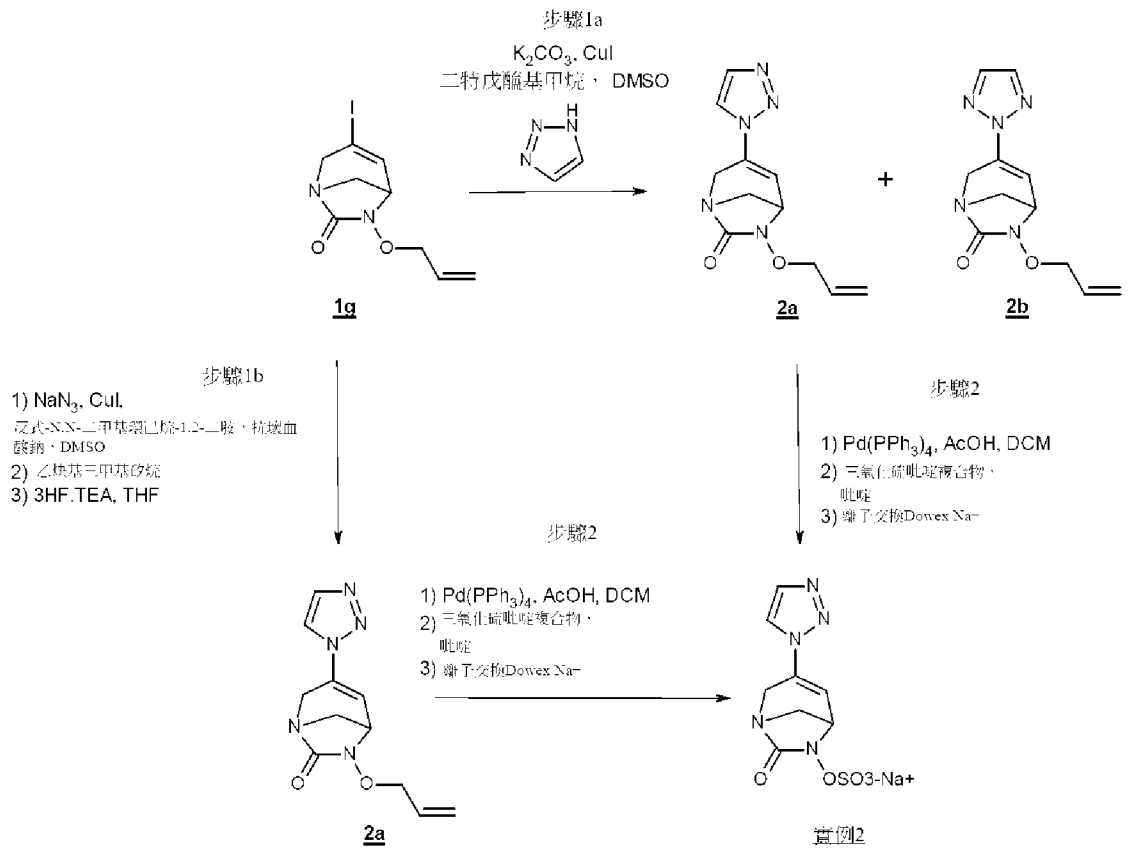
在惰性氣氛下向中間體(1i) (0.083 g, 0.35 mmol)於無水吡啶(4 mL)中之溶液中添加三氧化硫吡啶複合物(0.225 g, 1.42 mmol)。在攪拌 18 h

後，在真空中濃縮異質混合物。將DCM添加至殘餘物中並過濾固體。藉由在矽膠上急速層析(DCM/MeOH: 100/0至80/20)純化濾液以得到0.017 g 固體，將該固體施加於Dowex鈉形式管柱(Dowex® 50WX8氫形式，用2N NaOH水溶液儲存並用H₂O洗滌直至中性pH為止)上。合併含有期望化合物之流份，冷凍並凍乾以得到實例(1) (0.0074 g, 0.02 mmol, 6%)。

MS *m/z* ([M-H]⁻) 318。

¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ (ppm) 3.45 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 2.6, 11.4 Hz, 1H), 4.13 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H), 4.27 (dd, *J* = 2.1, 17.8 Hz, 1H), 4.55 (dd, *J* = 2.7, 5.5 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 6.55-6.70 (m, 1H), 6.87 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H)。

實例2：[7-側氧基-3-(三唑-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉之合成



步驟1a：中間體6-烯丙氧基-3-(三唑-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(2a)及6-烯丙氧基-3-(三唑-2-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(2b)之製備

將中間體(1g) (629 mg, 2.05 mmol)、1*H*-1,2,3-三唑(237 μ L, 4.10 mmol)、二特戊醯基甲烷(86 μ L, 0.41 mmol)、CuI (37 mg, 0.20 mmol)及乾燥K₂CO₃ (567 mg, 4.40 mmol)於DMSO (20 mL)中之混合物在氬下加熱(80-100°C)幾個小時(1 h至30 h)。將混合物在氬通量下濃縮至乾燥。在矽膠(DCM/EtOAc：100/0至0/100)上純化殘餘物以得到黃色油狀中間體(2a) (243 mg, 0.982 mmol, 48%)及黃色油狀中間體(2b) (131 mg, 0.530 mmol, 26%)。

6-烯丙氧基-3-(三唑-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(2a)

MS *m/z* ([M+H]⁺) 248, ([2M+H]⁺) 495。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3.20 (dd, *J* = 11.0, 0.7 Hz, 1H), 3.58 (ddd, *J* = 11.0, 2.9, 1.1 Hz, 1H), 4.16 (dd, *J* = 5.4, 2.8 Hz, 1H), 4.30-4.55 (m, 4H), 5.30-5.41 (m, 2H), 5.95-6.08 (m, 1H), 6.64-6.68 (m, 1H), 7.72 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H)。

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 134.1, 133.7, 132.5, 120.6, 120.4, 116.4, 77.3, 75.5, 56.7, 53.1, 49.8。

6-烯丙氧基-3-(三唑-2-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(2b)

MS *m/z* ([M+H]⁺) 248。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3.17 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.52-3.60 (m, 1H), 4.16 (dd, *J* = 5.6, 2.7 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* = 17.9, 2.0 Hz, 1H), 4.44 (qd, *J* = 12.3, 6.3 Hz, 2H), 4.63 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H),

5.27-5.43 (m, 2H), 6.03 (ddt, $J = 16.9, 10.3, 6.4$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.69 (s, 2H)。

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 170.1, 135.6, 135.3, 132.8, 120.3, 114.2, 76.7, 60.4, 56.8, 52.7, 50.1。

步驟1b：中間體6-烯丙氧基-3-(三唑-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(2a)之製備

在100 mL密封燒瓶中在惰性氣氛下，用無水DMSO (40 mL)稀釋中間體(1g) (4g, 13.07 mmol)。接續添加CuI (249 mg, 1.31 mmol)、疊氮化鈉(1.27g, 19.60 mmol)、抗壞血酸鈉(259 mg, 1.31 mmol)及DMCyDA (309 μL , 1.96 mmol)。綠色溶液迅速變為褐色。將混合物在rt下攪拌30 min，直至起始材料完全轉化為止。然後將乙炔基三甲基矽烷(2.21mL, 15.68 mmol)添加至混合物中，將其在rt下攪拌30 min，直至中間體疊氮化物完全轉化為止。用 H_2O (400 mL)稀釋混合物並用EtOAc (3 $\times$ 200 mL)萃取。乾燥(Na_2SO_4)合併之有機層並在真空中濃縮以得到4.50 g褐色油狀物。將此油狀物溶解於無水THF (87 mL)中並將3HF.TEA (2.13 mL, 13.07 mmol)添加至溶液中，將其在50 $^\circ\text{C}$ 下攪拌1h。在真空中濃縮混合物並藉由在矽膠上急速層析(環己烷/EtOAc: 100/0至0/100)純化粗製物(6.35 g)以得到黃色油狀中間體(2a) (1.30 g, 5.25 mmol, 40%)，其結晶為黃色固體。

MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 248, ($[2\text{M}+\text{H}]^+$) 495。

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3.20 (dd, $J = 11.0, 0.7$ Hz, 1H), 3.58 (ddd, $J = 11.0, 2.9, 1.1$ Hz, 1H), 4.16 (dd, $J = 5.4, 2.8$ Hz, 1H), 4.30-4.55 (m, 4H), 5.30-5.41 (m, 2H), 5.95-6.08 (m, 1H), 6.64-6.68

(m, 1H), 7.72 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H)。

步驟2：[7-側氧基-3-(三唑-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例2)之製備

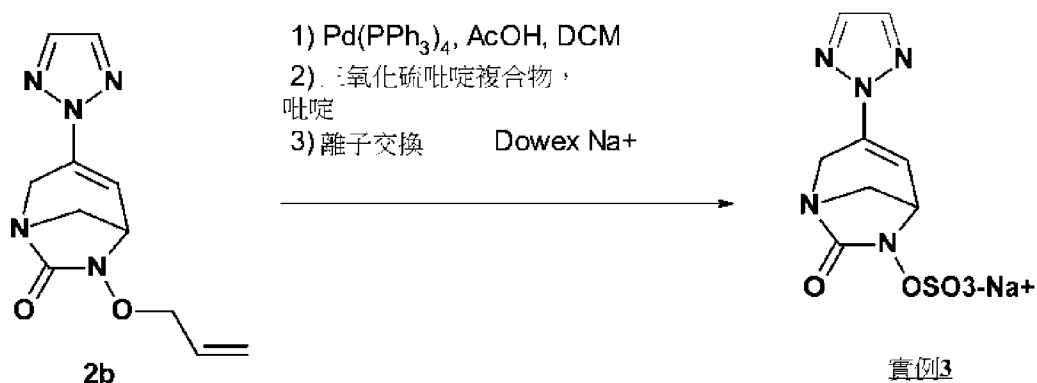
向中間體(2a)(150 mg, 0.607 mmol)於無水DCM (6.1 mL)中之溶液中添加冰AcOH (69 μ L, 1.21 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (351 mg, 0.303 mmol)。在rt下攪拌45 min之後，將吡啶(6.1 mL)及三氧化硫吡啶複合物(483 mg, 3.03 mmol)添加至反應混合物中。使所得懸浮液避光並攪拌過夜，直至完成反應為止。濃縮反應混合物，然後用DCM稀釋並過濾。在真空下濃縮濾液且然後藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮: 100/0至0/100)進行純化以得到淺黃色泡沫狀三苯基-(丙烯基)-磷7-側氧基-3-(三唑-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(215.7 mg)。將此泡沫狀物溶解於最少混合物H₂O/ACN 20/80中並將其施加於Dowex鈉形式管柱(Dowex® 50WX8 氫形式，用2N NaOH水溶液儲存並用H₂O洗滌直至中性pH為止)上。合併含有期望化合物之流份並濃縮(浴溫 < 30°C)。在H₂O中稀釋化合物，在Millipore 0.22 μ M上過濾，冷凍並凍乾以得到米色非晶形固體狀實例(2) (96 mg, 0.310 mmol, 51% (經3個步驟)，純度95%)。

MS m/z ([M-H]⁻) 286。

¹H-NMR (300 MHz, D₂O): δ (ppm) 3.52 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.73 (dd, $J = 11.5, 2.8$ Hz, 1H), 4.42-4.56 (m, 2H), 4.65 (dd, $J = 5.6, 2.9$ Hz, 1H), 6.91-6.93 (m, 1H), 7.85 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H)。

實例3：[7-側氧基-3-(三唑-2-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉之合成

步驟1



步驟1：[7-側氧基-3-(三唑-2-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例3)之製備

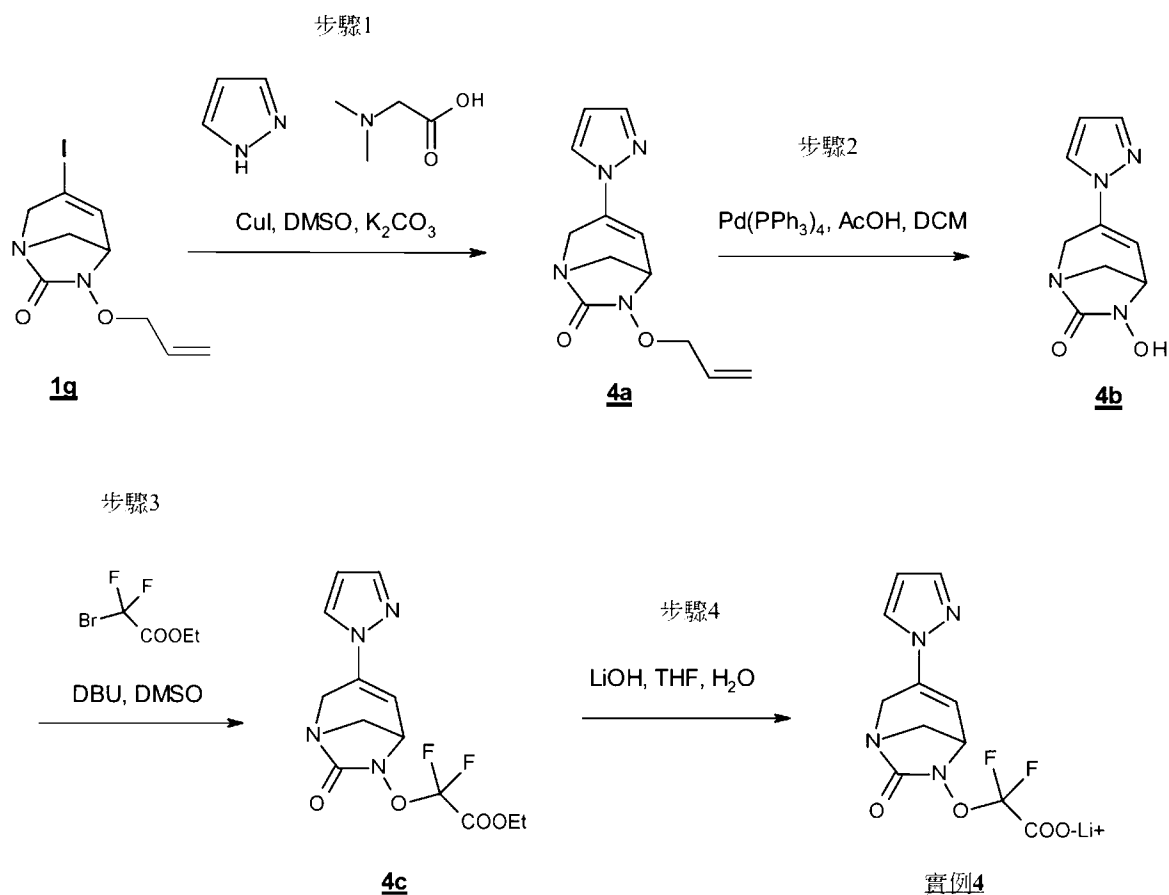
使用闡述於實例2 (步驟2)中之程序，將中間體(2b) (180 mg, 0.725 mmol)轉化為實例(3) (102 mg, 0.330 mmol, 46%)，其在凍乾之後呈白色固體。

MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 288。

MS m/z ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 286。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, D_2O): δ (ppm) 3.39 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.58-3.66 (m, 1H), 4.40 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 4.54 (dd, $J = 5.7, 2.7$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 5.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.81 (s, 2H)。

實例4：二氟-(7-側氧基-3-吡啶-1-基-1,6-二氮雜-二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基氧基)-乙酸鋰之合成



步驟1：中間體6-烯丙氧基-3-吡唑-1-基-1,6-二氮雜-二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(4a)之製備。

使用闡述於實例1（步驟7）中之程序，藉由與1*H*-吡唑(0.169 g, 2.45 mmol)反應，將中間體(1g) (0.5 g, 1.63 mmol)轉化為中間體(4a) (0.349 g, 1.42 mmol, 86%)，之後藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮: 100/0至90/10)進行純化。

MS m/z ($[M+H]^+$) 247。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 3.15 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.53 (dd, $J = 2.1, 10.8$ Hz, 1H), 4.10 (dd, $J = 2.5, 5.5$ Hz, 1H), 4.21 (dd, $J = 1.9, 17.6$ Hz, 1H), 4.34-4.53 (m, 3H), 5.28-5.33 (m, 1H), 5.37 (dq, $J = 1.3, 17.2$ Hz, 1H), 6.02 (ddt, $J = 6.4, 10.3, 17.0$ Hz, 1H), 6.32-6.37 (m, 1H), 6.46 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H)。

步驟2：中間體6-羥基-3-吡啶-1-基-1,6-二氮雜-二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(4b)之製備。

在氬氣氛下將中間體(4a) (0.100 g, 0.41 mmol)於無水DCM (4 mL)中之溶液脫氣 10 min。接續添加 AcOH (0.047 mL, 0.81 mmol) 及 Pd(PPh₃)₄ (0.237 g, 0.205 mmol)。在rt下攪拌30 min之後，過濾沈澱物並用DCM洗滌以得到0.05 mg白色固體。藉由在矽膠上進行製備型TLC (DCM/丙酮60/40)純化濾液以得到另外0.013 g。合併固體以得到中間體(4b) (0.063 g, 0.31 mmol, 75%)。

MS *m/z* ([M+H]⁺) 207。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm): 3.22 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.36 (dd, *J* = 2.0, 10.8 Hz, 1H), 4.02 (dd, *J* = 2.5, 5.6 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 1.1 Hz, 2H), 6.43-6.47 (m, 1H), 6.65 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.65 (s, 1H)。

步驟3：中間體二氟-(7-側氧基-3-吡啶-1-基-1,6-二氮雜-二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基氧基)-乙酸乙酯(4c)之製備。

將中間體(4b) (0.154 g, 0.75 mmol)與DBU (0.123 mL, 0.825 mmol)及溴-二氟-乙酸乙酯(0.250 mL, 1.94 mmol)一起溶解於DMSO (7.5 mL)中並攪拌30 min。用NaH₂PO₄ 2M洗滌混合物並用EtOAc萃取產物。在二氧化矽墊上過濾有機層，然後在真空中濃縮。在Et₂O中研磨殘餘物並在PTFE膜上過濾以得到中間體(4c) (0.155 g, 0.47 mmol, 63%)。

MS *m/z* ([M+H]⁺) 329。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 1.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 3.25 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 1.7, 11.1 Hz, 1H), 4.24-4.44 (m, 4H),

4.59 (dd, $J = 0.9$, 17.7 Hz, 1H), 6.39 (dd, $J = 1.8$, 2.5 Hz, 1H), 6.40-6.45 (m, 1H), 7.60 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H)。

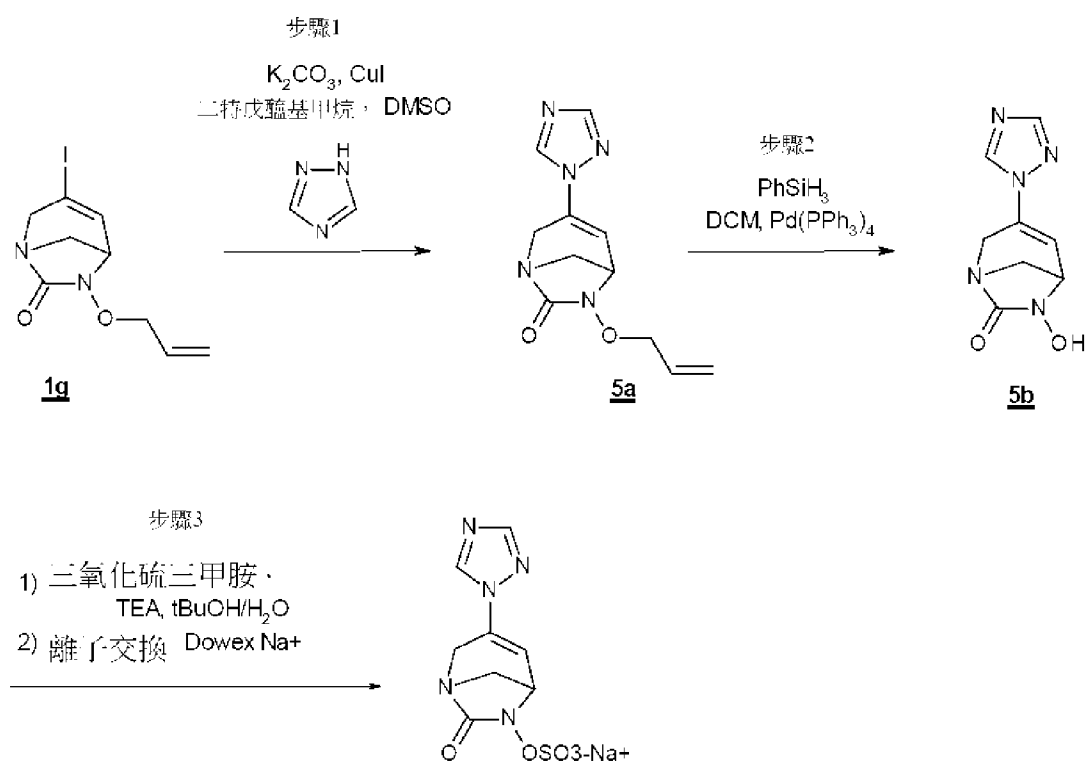
步驟4：二氟-(7-側氧基-3-吡啶-1-基)-1,6-二氮雜-二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基氧基)-乙酸鋰(實例4)之製備。

在0°C下向中間體(4c) (0.143 g, 0.435 mmol)於THF (4 mL)及H₂O (0.4 mL)中之溶液中逐滴添加0.1 N LiOH溶液(4.8 mL, 0.48 mmol)。當監測指示反應完成時，在0°C下用HCl (0.1 N) (0.7 mL)中和混合物。冷凍溶液以在真空中蒸發THF並凍乾水溶液。在Et₂O中研磨殘餘物並在PTFE膜上過濾。然後在矽膠(*i*PrOH)上純化固體。在真空中濃縮含有期望產物之流份。在Et₂O中研磨固體並將所得固體溶解於H₂O中以凍乾並提供實例(4) (0.88 g, 0.286 mmol, 66%)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 301。

¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ (ppm) : 3.44 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.66 (ddd, $J = 0.9$, 2.7, 11.3 Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 1.4$ Hz, 2H), 4.49 (dd, $J = 2.5$, 5.6 Hz, 1H), 6.48 (dd, $J = 2.0$, 2.6 Hz, 1H), 6.56-6.61 (m, 1H), 7.69 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H)。

實例5：[7-側氧基-3-(1,2,4-三唑-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉之合成



實例5

步驟1：中間體6-烯丙氧基-3-(1,2,4-三唑-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(5a)之製備

使用闡述於實例2 (步驟1a)中之程序，藉由與1,2,4-三唑(54 mg, 0.78 mmol)反應，將中間體(1g) (200 mg, 0.65 mmol)轉化為中間體(5a) (110 mg, 0.44 mmol, 48%)，藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮：100/0至50/50)進行純化之後呈橙色油狀物。

MS m/z ($[M+H]^+$) 248。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 3.17 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.57 (dd, $J = 10.9, 2.0$ Hz, 1H), 4.14 (dd, $J = 5.5, 2.6$ Hz, 1H), 4.18 (dd, $J = 17.6, 2.6$ Hz, 1H), 4.35-4.50 (m, 3H), 5.30-5.34 (m, 1H), 5.37 (dq, $J = 17.2, 1.4$ Hz, 1H), 5.96-6.07 (m, 1H), 6.68 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.26 (s, 1H)。

步驟2：中間體6-羥基-3-(1,2,4-三唑-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-

7-酮(5b)之製備

在惰性氣氛下，將 PhSiH_3 (32 μL , 0.308 mmol)及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (7 mg, 0.006 mmol)添加至中間體(5a) (51 mg, 0.154 mmol)於無水DCM (2 mL)中之溶液中。將反應混合物在rt下攪拌1 h並過濾。用DCM (2 mL)洗滌沈澱物以得到中間體(5b) (26 mg, 0.125 mmol, 81%)，其不經進一步純化即使用。

MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 208。

步驟3：[7-側氧基-3-(1,2,4-三唑-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例5)之製備

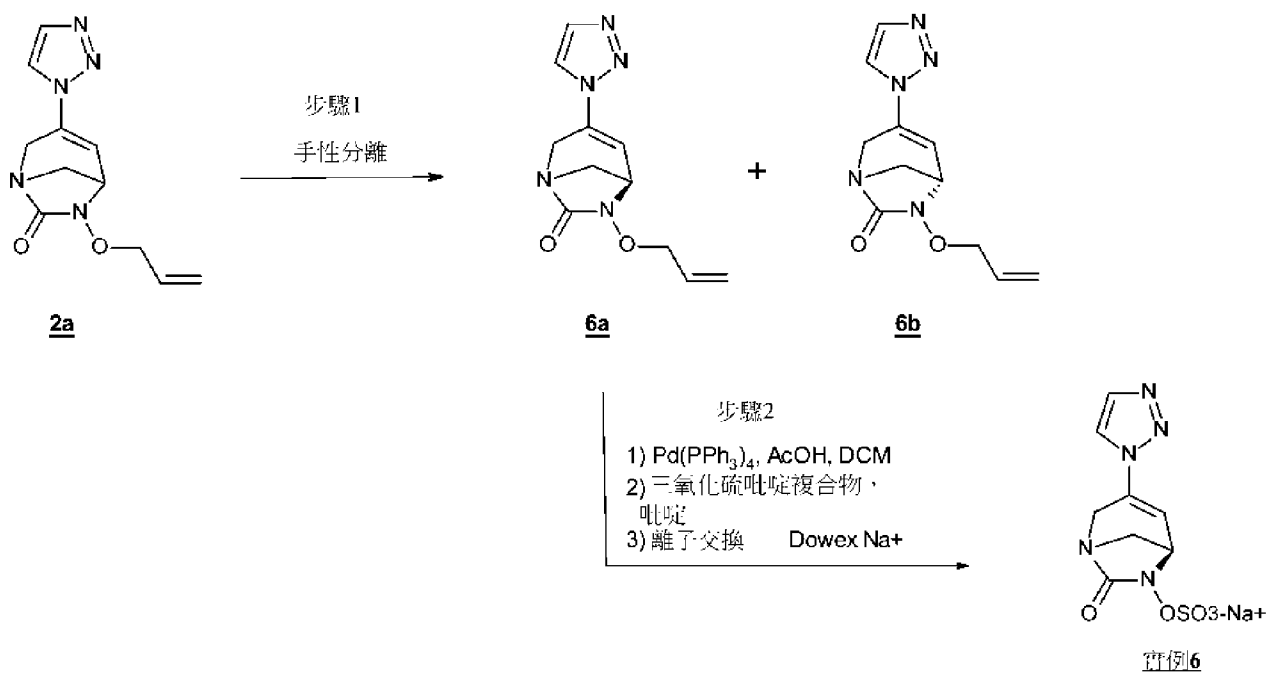
將中間體(5b) (13 mg, 0.063 mmol)溶解於 $t\text{BuOH}$ (0.3 mL)及 H_2O (0.3 mL)之混合物中。添加TEA (2.2 μL , 0.016 mmol)及三氧化硫三甲胺複合物(10 mg, 0.075 mmol)。在rt下將混合物攪拌2 h，然後在真空中濃縮。過濾反應混合物且在真空中濃縮濾液。藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮：100/0至0/100)純化殘餘物。合併含有期望中間體之流份並在真空中濃縮。將殘餘物溶解於 H_2O 中，且在用Dowex鈉形式管柱(Dowex® 50WX8氫形式，用2N NaOH水溶液儲存並用 H_2O 洗滌直至中性pH為止)進行離子交換之後轉化為實例(5 (5 mg, 0.016 mmol, 26%)。

MS m/z ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 286。

^1H NMR (400 MHz, D_2O): δ (ppm): 3.47 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.71 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 4.41 (dd, $J = 17.5, 1.9$ Hz, 1H), 4.61 (dd, $J = 5.6, 2.8$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.71 (s, 1H)。

實例6：[(5R)-7-側氧基-3-(三唑-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-

基]硫酸鈉之合成



步 驟 1：中間體(5*R*)-6-烯丙氧基-3-(三唑-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(6a)及(5*S*)-6-烯丙氧基-3-(三唑-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(6b)之製備

使用超臨界流體層析(LUX C4 5 μm, 250×21.2 mm, *i*PrOH/CO₂ 35/65, 50 mL/min)分離中間體(2a) (1021 mg, 4.13 mmol)之兩種鏡像異構物，以得到中間體(6a) (455 mg, 1.84 mmol, 44%, 98.9% ee, 滯留時間 2.23 min)及中間體(6b) (482 mg, 1.95 mmol, 47%, 97.6% ee, 滯留時間 2.48 min)。

MS *m/z* ([M+H]⁺) 248。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3.20 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.54-3.63 (m, 1H), 4.16 (dd, *J* = 5.5, 2.7 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J* = 17.9, 2.0 Hz, 1H), 4.38-4.57 (m, 3H), 5.30-5.35 (m, 1H), 5.38 (dq, *J* = 17.2, 1.4 Hz, 1H), 5.95-6.10 (m, 1H), 6.62-6.70 (m, 1H), 7.73 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H),

7.76 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H)。

^1H NMR (300 MHz, D_2O): δ (ppm) 3.49 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.71 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 4.42 (dd, $J = 17.7, 1.3$ Hz, 1H), 4.51 (dd, $J = 17.7, 1.9$ Hz, 1H), 4.63 (dd, $J = 5.6, 2.7$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H)。

製備型方法

管柱：Lux C4 (21.2mm $\times$ 250mm, 5 μ m)

等度條件35:65 IPA:CO₂

流速：50ml/min

檢測：UV 242 nm

BPR 125 BarG

分析型方法：

管柱：Lux C4 (4.6mm $\times$ 250mm, 5 μ m)

等度條件35:65 IPA:CO₂

流速：4 ml/min

檢測：210-400 nm

BPR 125 BarG

管柱溫度40°C

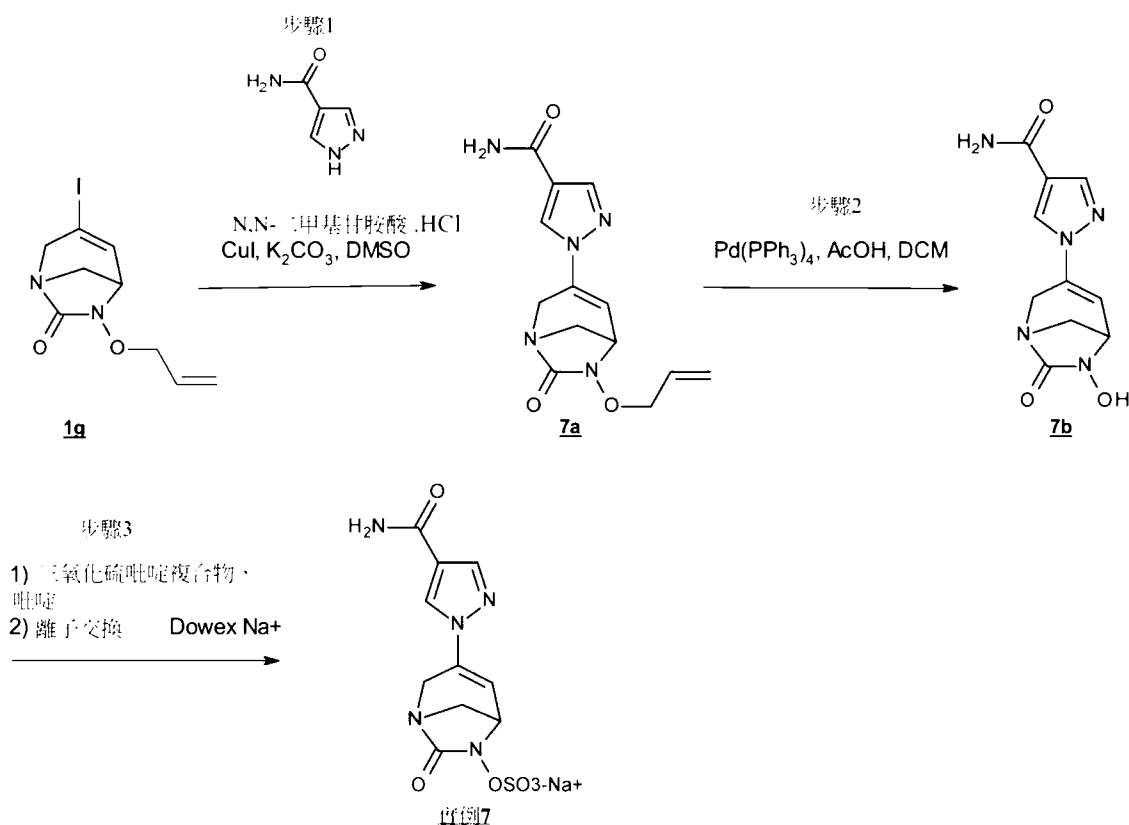
步驟2：[(5R)-7-側氧基-3-(三唑-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例6)之製備

使用闡述於實例2 (步驟2)中之程序，將中間體(6a) (422 mg, 1.70 mmol)轉化為實例(6) (0.243 g, 0.785 mmol, 46%)，之後凍乾。

MS m/z ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 286。

^1H NMR (300 MHz, D_2O): δ (ppm) 3.49 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.71 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 4.42 (dd, $J = 17.7, 1.3$ Hz, 1H), 4.51 (dd, $J = 17.7, 1.9$ Hz, 1H), 4.63 (dd, $J = 5.6, 2.7$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H)。

實例7：[3-(4-胺甲醯基吡唑-1-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉之合成



步驟1：中間體1-(6-烯丙氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)吡唑-4-甲醯胺(7a)之製備

將中間體(1g) (0.250 g, 0.817 mmol)、1*H*-吡唑-4-甲酸醯胺(0.182 g, 1.633 mmol)、*N,N*-二甲基甘胺酸鹽酸鹽(0.017 g, 0.122 mmol)、CuI (0.016 g, 0.082 mmol)及 K_2CO_3 (0.339 g, 2.45 mmol)於DMSO (8.2 mL)中之混合物在氬下在80℃下加熱18 h。然後用 H_2O 稀釋混合物並用DCM

及 *n*-BuOH 萃取產物。在真空中濃縮有機層。將粗產物溶解於 IPA 中。在 PTFE 膜上過濾不溶性物並在真空中濃縮濾液以得到中間體(7a) (0.220 g, 0.760 mmol, 93%)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 290。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.27 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.32-3.35 (m, 1H), 4.15 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.26 (dd, $J = 1.9, 17.4$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J = 2.4, 5.7$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 5.27 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 5.33-5.41 (m, 1H), 5.90-6.01 (m, 1H), 6.68 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.54 (s, 1H)。

步驟2：中間體1-(6-羥基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)吡啶-4-甲醯胺(7b)之製備

將中間體(7a) (0.100 g, 0.345 mmol)於無水DCM (5 mL)中之溶液在氬氣氛下脫氣 10 min。接續添加 AcOH (0.040 mL, 0.69 mmol) 及 $Pd(PPh_3)_4$ (0.090 g, 0.345 mmol)。在 rt 下攪拌 30 min 之後，濃縮混合物。在 Et_2O 中研磨殘餘物並過濾以得到中間體(7b) (0.558 g, 0.224 mmol, 64%)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 250。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.22 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.34-3.38 (m, 1H), 4.05 (dd, $J = 2.5, 5.5$ Hz, 1H), 4.11 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.21 (dd, $J = 1.7, 17.4$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.17 (br s, 1H), 7.63 (br s, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.72 (br s, 1H)。

步驟3：[3-(4-胺甲醯基吡啶-1-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-

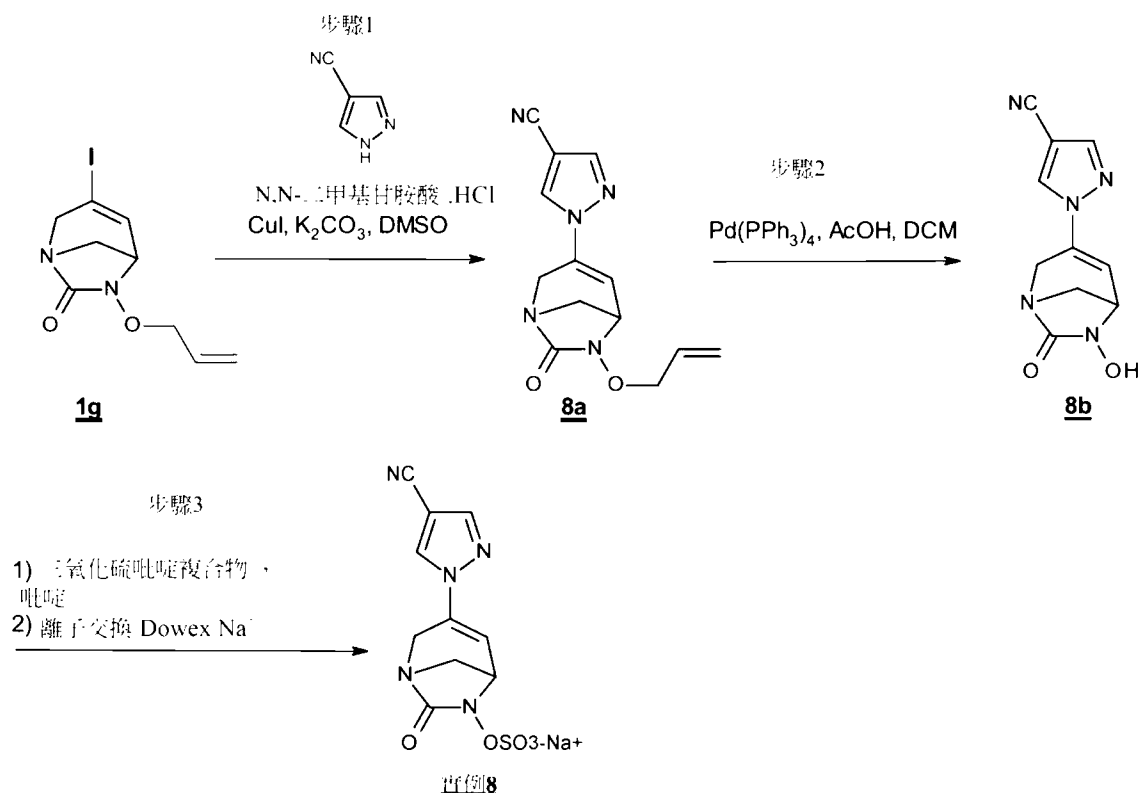
烯-6-基]硫酸鈉(實例7)之製備

在惰性氣氛下向中間體(7b) (0.537 g, 0.215 mmol)於無水吡啶(2.5 mL)中之溶液中添加三氧化硫吡啶複合物(0.139 g, 0.872 mmol)。在攪拌 18 h後，在真空中濃縮異質混合物。將DCM添加至殘餘物中且過濾不溶性物。在真空中濃縮濾液並將產物施加於Dowex鈉形式管柱(Dowex® 50WX8氫形式，用2N NaOH水溶液儲存並用水洗滌直至中性pH為止)上。合併含有期望化合物之流份，冷凍並凍乾以得到固體，將其在C18-反相矽膠上純化(H₂O/ACN：98/2)並將其再次施加於Dowex鈉形式管柱上以得到實例(7) (0.117 g, 0.033 mmol, 15%)。

MS m/z ([M-H]⁻) 328。

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ (ppm) : 3.46 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.70 (dd, *J* = 2.5, 11.2 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.41 (dd, *J* = 1.6, 17.6 Hz, 1H), 4.60 (dd, *J* = 2.5, 5.6 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.37 (s, 1H)。

實例8：[3-(4-氟基吡啶-1-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉之合成



步驟1：中間體1-(6-烯丙氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜-二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲腈(8a)之製備。

使用闡述於實例1 (步驟7)中之程序，藉由與1*H*-吡唑-4-甲腈(0.122 g, 1.307 mmol)反應將中間體(1g) (0.2 g, 0.653 mmol)轉化為含有約30% 1*H*-吡唑-4-甲腈之中間體(8a) (0.177 g, 0.653 mmol，定量產率)，之後藉由在矽膠上急速層析(*i*-PrOH)進行純化。

MS m/z ($[M+H]^+$) 272。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 3.13 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.54 (dd, $J = 2.2, 11.0$ Hz, 1H), 4.12-4.19 (m, 2H), 4.31-4.51 (m, 3H), 5.21-5.45 (m, 2H), 5.88-6.11 (m, 1H), 6.63 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.05 (s, 1H)。

步驟2：中間體1-(6-羥基-7-側氧基-1,6-二氮雜-二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲腈(8b)之製備。

使用闡述於實例7 (步驟2)中之程序，將中間體(8a) (177 mg, 0.65 mmol)轉化為含有約30%氧化三苯膦之中間體(8b) (0.132 g, 0.57 mmol, 88%)，之後在矽膠(DCM/丙酮100/0至70/30)上純化，隨後在Et₂O中研磨。

MS m/z ($[M+H]^+$) 232。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 3.10 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.42-3.53 (m, 1H), 4.08 (dd, J = 2.6, 5.5 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 17.7, 1.8 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.09 (s, 1H)。

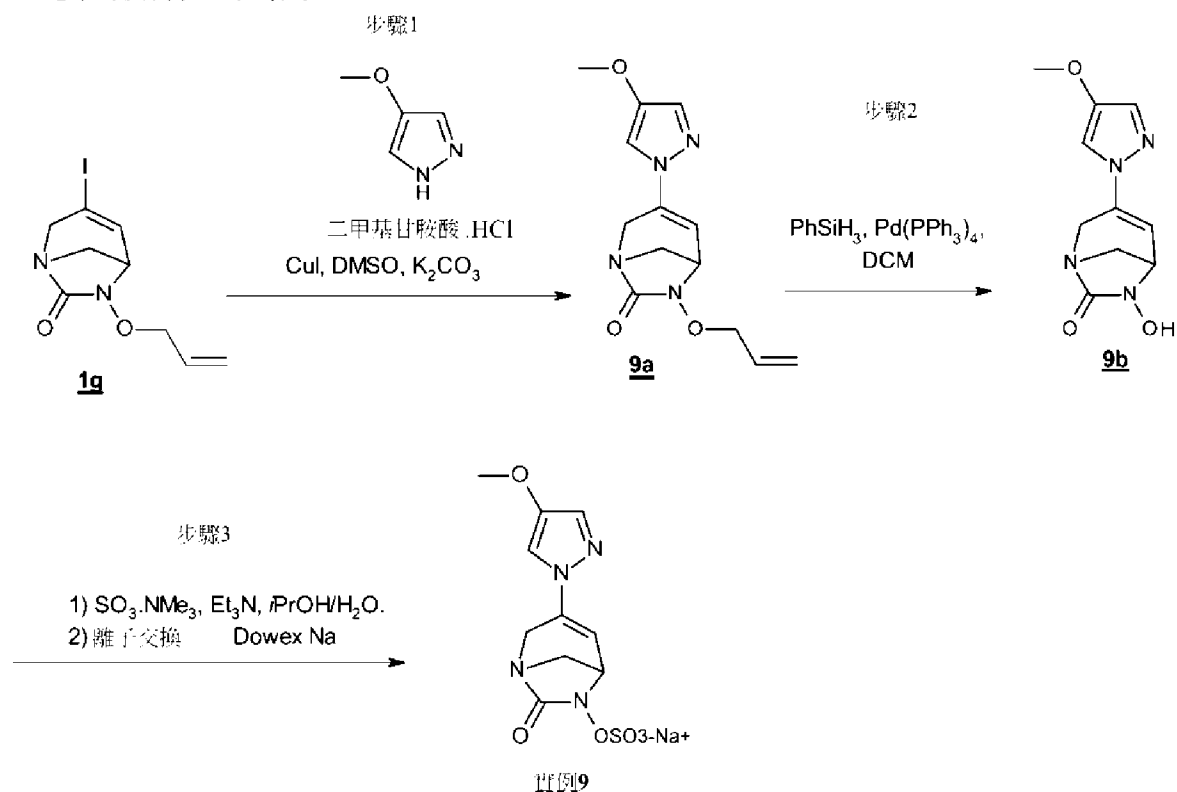
步驟3：[3-(4-氰基吡啶-1-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例8)之製備。

在惰性氣氛下向中間體(8b) (0.132 g, 0.57 mmol)於無水吡啶(5.7 mL)中之溶液中添加三氧化硫吡啶複合物(0.368 g, 3.31 mmol)。在rt下攪拌18 h後，在真空中濃縮異質混合物。將DCM添加至殘餘物中並過濾掉固體。藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮100/0至0/100)純化濾液以得到固體，將該固體施加於Dowex鈉形式管柱(Dowex® 50WX8氫形式，用2N NaOH水溶液儲存並用水洗滌直至中性pH為止)上。合併含有期望化合物之流份，冷凍並凍乾以得到實例(8) (0.334 g, 0.010 mmol, 17%)。

MS m/z ($[M-H]^-$) 310。

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ (ppm) : 3.45 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 2.4, 11.4 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 2.6, 5.6 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)。

實例9：[7-側氧基-3-(4-甲氧基吡啶-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉之合成



步驟1：中間體6-烯丙氧基-3-(4-甲氧基吡啶-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(9a)之製備

使用闡述於實例1 (步驟7)中之程序，藉由與4-甲氧基-1*H*-吡啶(125 mg, 1.27 mmol)反應將中間體(1g) (0.26 g, 0.85 mmol)轉化為中間體(9a) (114 mg, 0.41 mmol, 49%)，其在藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮：100/0至0/100)進行純化之後呈黃色固體。

MS *m/z* ([M+H]⁺) 277。

¹H NMR (300 MHz, 丙酮-*d*₆) δ 3.26 (dd, *J* = 10.8, 0.7 Hz, 1H), 3.39-3.44 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.17 (dd, *J* = 17.5, 1.9 Hz, 1H), 4.24 (ddd, *J* = 5.6, 2.7, 0.7 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J* = 0.7, 17.4 Hz, 1H), 4.37-4.41 (m, 2H), 5.20-5.25 (m, 1H), 5.32-5.39 (m, 1H), 5.93-6.07 (m, 1H),

6.40-6.44 (m, 1H), 7.34 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H)。

步驟2：中間體6-羥基-3-(4-甲氧基吡啶-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(9b)之製備

在惰性氣氛下，將 PhSiH_3 (100 μL , 0.80 mmol)及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (18.6 mg, 0.02 mmol)接續添加至中間體(9a) (111 mg, 0.40 mmol)於無水DCM (3.7 mL)中之溶液中。將反應混合物在rt下攪拌30 min。然後在氬通量下濃縮混合物並藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮: 100/0至0/100)純化殘餘物以得到中間體(9b) (142 mg, 0.60 mmol)。

MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 237。

步驟3：[7-側氧基-3-(4-甲氧基吡啶-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例9)之製備。

在惰性氣氛下向中間體(9b) (142 mg, 0.60 mmol)於 $i\text{PrOH}/\text{H}_2\text{O}$ (3.2 mL/1.2 mL)中之溶液中添加三氧化硫三甲胺複合物(67 mg, 0.48 mmol)及TEA (14 μL , 0.1 mmol)。將混合攪拌過夜。在氬通量下濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於最少 $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ (1:1)中並使其穿過裝填有Dowex鈉形式(Dowex[®] 50WX8氬形式，用2N NaOH水溶液儲存並用 H_2O 洗滌直至中性pH為止)之離子交換管柱。將含有期望化合物之流份凍乾且然後藉由在C18-反相矽膠上急速層析($\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 99/1)純化殘餘物以得到白色固體狀實例(9) (28 mg, 0.06 mmol, 20%)。

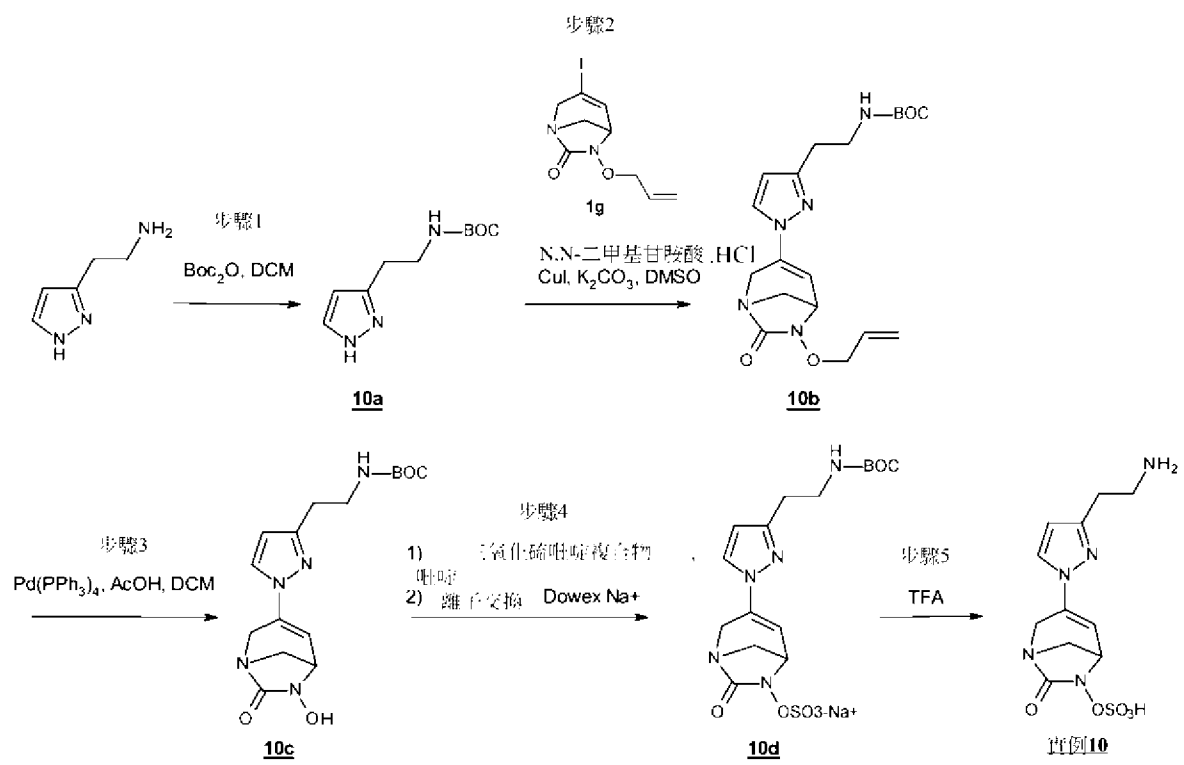
MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 317

MS m/z ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 315。

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 3.45 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.69 (dd, $J = 11.3, 2.9$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.36 (s, 2H), 4.57 (dd, $J = 5.7, 2.7$ Hz,

1H), 6.49 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.73 (s, 1H)。

實例10：[3-[3-(2-胺基乙基)吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸氫鹽之合成



步驟1：中間體N-[2-(1H-吡啶-3-基)乙基]胺基甲酸第三丁基酯(10a)之製備。

在氬下向2-(1H-吡啶-3-基)乙胺(0.15 g, 1.35 mmol)於DCM (15 mL)中之溶液中添加 Boc_2O (0.295 g, 1.35 mmol)。將混合物攪拌18h然後用水及鹽水洗滌。在矽膠(DCM/丙酮100/0至0/100)上純化殘餘物以得到中間體(10a) (0.186 g, 0.88 mmol, 65%)。

MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 212。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.43 (s, 9H), 2.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.31-3.56 (m, 2H), 4.94 (br s, 1H), 6.13 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H)。

步驟2：中間體*N*-[2-[1-(6-烯丙氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)吡啶-3-基]乙基]胺基甲酸第三丁基酯(10b)之製備。

使用闡述於實例1 (步驟7)中之程序，藉由與中間體(10a) (0.186 g, 0.88 mmol)反應將中間體(1g) (0.207 g, 0.68 mmol)轉化為中間體(10b) (0.158 g, 0.405 mmol, 59%)，之後藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮 100/0至90/10)進行純化。

MS m/z ($[M+H]^+$) 390。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.44 (s, 9H), 2.78 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.14 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.42 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.53 (dd, $J = 2.1, 10.8$ Hz, 1H), 4.09 (dd, $J = 2.5, 5.5$ Hz, 1H), 4.16 (dd, $J = 1.8, 17.5$ Hz, 1H), 4.37-4.50 (m, 3H), 4.84 (br s, 1H), 5.27-5.41 (m, 2H), 5.96-6.08 (m, 1H), 6.17 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H)。

步驟3：中間體*N*-[2-[1-(6-羥基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)吡啶-3-基]乙基]胺基甲酸第三丁基酯(10c)之製備。

使用闡述於實例8 (步驟2)中之程序，將中間體(10b) (158 mg, 0.405 mmol)轉化為中間體(10c) (118 mg, 0.338 mmol, 83%)，之後在矽膠 (DCM/丙酮100/0至70/30)上純化。

MS m/z ($[M+H]^+$) 350。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.39 (s, 9H), 2.75 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.07 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.30-3.48 (m, 3H), 4.02 (dd, $J = 2.6, 5.5$ Hz, 1H), 4.10 (dd, $J = 1.5, 17.6$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 5.00 (br s, 1H), 6.14 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H)。

步驟4：中間體[3-[3-[2-(第三丁氧基羰基胺基)乙基]吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉鹽(10d)之製備。

使用闡述於實例8 (步驟3)中之程序，將中間體(10c) (118 mg, 0.338 mmol)轉化為中間體(10d) (57 mg, 0.126 mmol, 37%)，之後在矽膠 (DCM/MeOH 100/0至90/10)上純化並使其穿過Dowex鈉形式管柱。

^1H NMR (300 MHz, D_2O): δ (ppm) 1.35 (br s, 9H), 2.77 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.34 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.42 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.68 (dd, $J = 2.2, 11.3$ Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.56 (dd, $J = 2.5, 5.6$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H)。

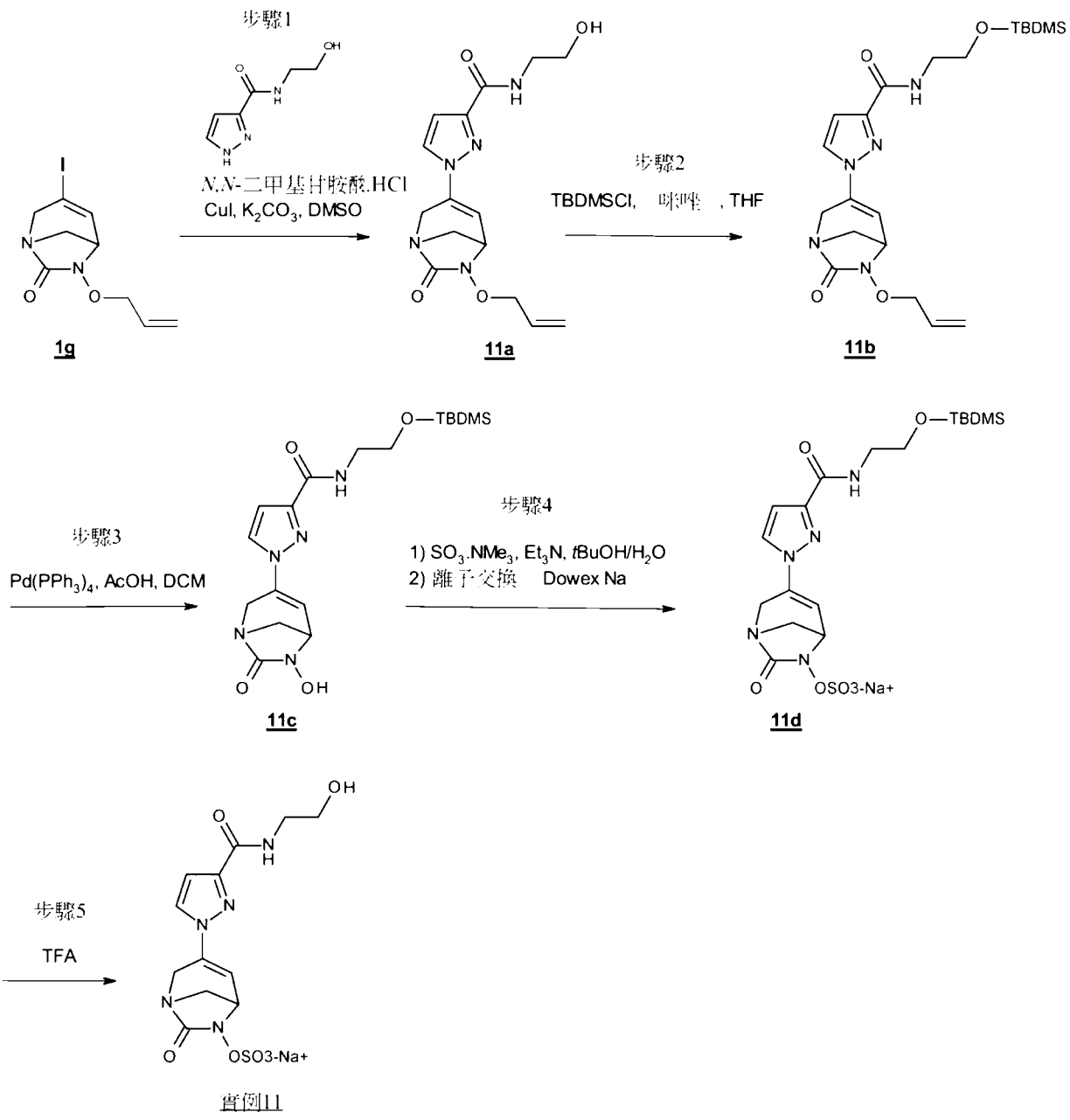
步驟5：[3-[3-(2-胺基乙基)吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸氫鹽(實例10)之製備。

在惰性氣氛下在 0°C 下將中間體(10d) (57 mg, 0.126 mmol)溶解於TFA (1 mL)中。在攪拌15 min之後，在氮通量下乾燥混合物。用ACN研磨固體，在PTFE膜上過濾並在真空下在 P_2O_5 存在下乾燥以得到實例(10) (25.7 mg, 0.078 mmol, 82%)。

MS m/z ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 328。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 2.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.10 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.23 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.39 (dd, $J = 2.5, 11.0$ Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.35 (dd, $J = 2.4, 5.6$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.72 (br s, 3H), 8.14 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H)。

實例11：[3-[3-(2-羥基乙基胺甲醯基)吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉之合成



步驟1：中間體1-(6-烯丙氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)-*N*-(2-羥基乙基)吡唑-3-甲醯胺(**11a**)之製備。

使用闡述於實例1（步驟7）中之程序，藉由與*N*-(2-羥基乙基)-1*H*-吡唑-3-甲醯胺(0.165 g, 1.062 mmol)反應將中間體(**1g**) (0.250 g, 0.817 mmol)轉化為中間體(**11a**) (0.272 g, 0.817 mmol，定量產率)，該中間體不經進一步純化即使用。

MS *m/z* ([*M*+*H*]⁺) 334。

步驟2：中間體**1-(6-烯丙氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)-N-[2-[第三丁基(二甲基)矽基]氧乙基]吡啶-3-甲醯胺(11b)**之製備。

在惰性氣氛下向中間體(11a) (0.272 g, 0.817 mmol)於無水THF (8 mL)中之溶液中添加TBDMSCl (0.185 g, 1.225 mmol)及咪啉(0.945 g, 1.390 mmol)。在攪拌18h之後，用水稀釋反應物並用AcOEt萃取產物並在真空中濃縮。藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮: 100/0至85/15)純化殘餘物以得到中間體(11b) (0.126 g, 0.281 mmol, 34%)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 448。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.04 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 3.11 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.46-3.54 (m, 3H), 3.73 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 4.07-4.17 (m, 2H), 4.33-4.46 (m, 3H), 5.25-5.37 (m, 2H), 5.93-6.03 (m, 1H), 6.48 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H)。

步驟3：中間體**N-[2-[第三丁基(二甲基)矽基]氧乙基]-1-(6-羥基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)吡啶-3-甲醯胺(11c)**之製備。

在氬氣氛下將中間體(11b) (0.126 g, 0.281 mmol)於無水DCM (2.9 mL)中之溶液脫氣10 min。接續添加AcOH (0.032 mL, 0.562 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.049 g, 0.042 mmol)及 PPh_3 (0.074 g, 0.281 mmol)。在rt下攪拌30 min後，在真空中濃縮混合物。在矽膠(DCM/丙酮100/0至70/30)上純化殘餘物以得到中間體(11c) (63 mg, 0.154 mmol, 55%)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 408。

步驟4：中間體**[3-[3-[2-[第三丁基(二甲基)矽基]氧乙基胺甲醯基]吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(11d)**之製備。

向中間體(11c) (63 mg, 0.155 mmol)於tBuOH/H₂O: 1/1之混合物(1.7 mL)中之溶液中添加三氧化硫三乙胺複合物(26 mg, 0.185 mmol)及Et₃N (6 µL, 0.039 mmol)。在攪拌2h之後，在真空中濃縮混合物。藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮100/0至0/100)純化殘餘物以得到固體，將該固體施加於Dowex鈉形式管柱(Dowex® 50WX8氫形式，用2N NaOH水溶液儲存並用水洗滌直至中性pH為止)上。合併含有期望化合物之流份，冷凍並凍乾以得到中間體(11d) (37 mg, 0.072 mmol, 46%)。

MS *m/z* ([M+H]⁺) 488。

步驟5：[3-[3-(2-羥基乙基胺甲醯基)吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例11)之製備。

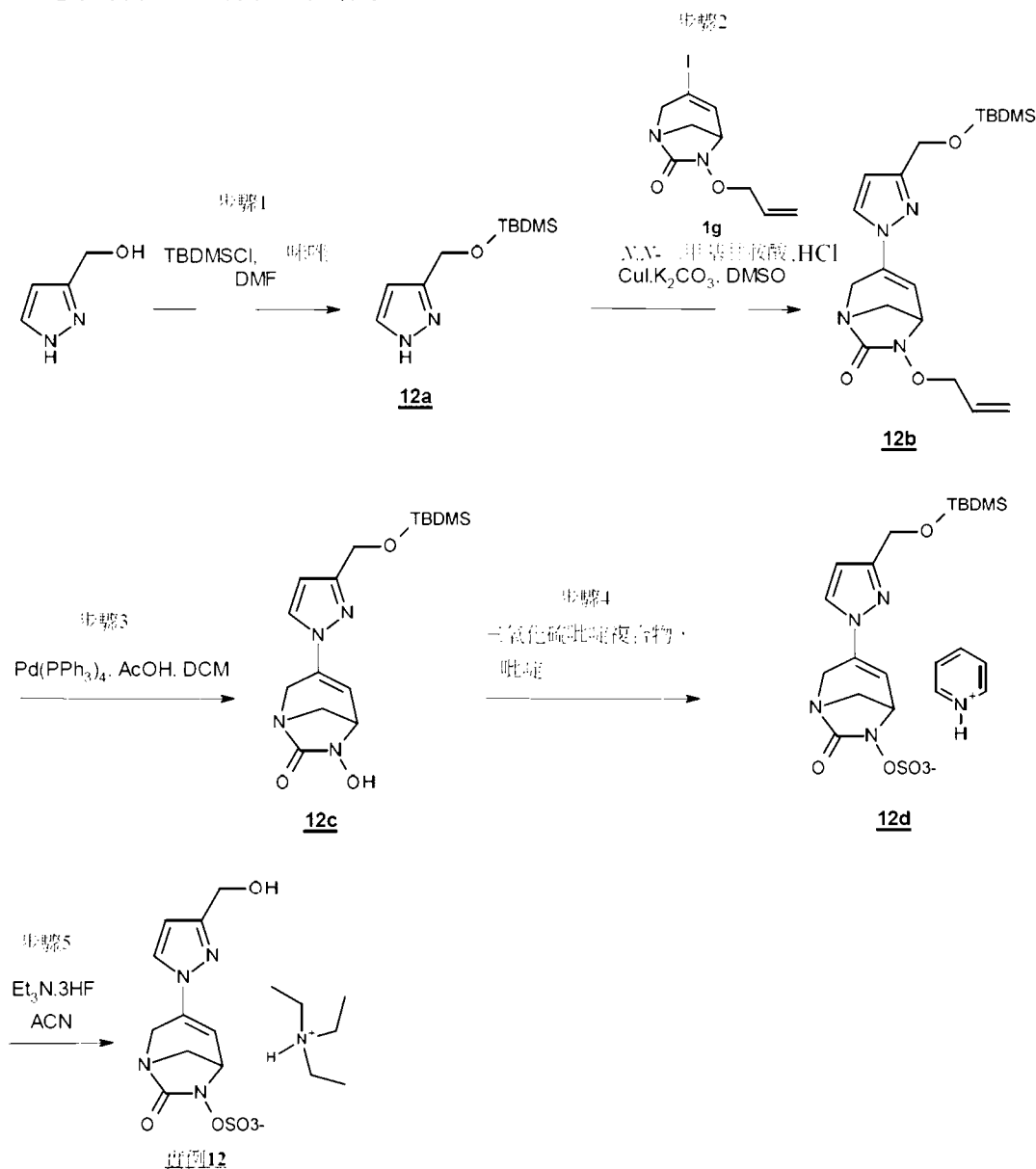
在0℃下在惰性氣氛下將中間體(11d)溶解於TFA (0.037 g, 0.072 mmol)中。在攪拌1h之後，在氮通量中乾燥混合物。在Et₂O中研磨殘餘物，然後藉由在C18-反相矽膠上急速層析(水/ACN: 98/2)進行純化。合併含有期望化合物之流份，冷凍並凍乾。將固體施加於Dowex鈉形式管柱(Dowex® 50WX8氫形式，用2N NaOH水溶液儲存並用水洗滌直至中性pH為止)上。合併含有期望化合物之流份，冷凍並凍乾以得到實例(11) (15 mg, 0.029 mmol, 40%)。

MS *m/z* ([M-H]⁻) 372。

¹H RMN (300 MHz, D₂O): δ (ppm) 3.44 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.51 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.70 (dd, *J* = 2.8, 11.2 Hz, 1H), 3.74 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.58 (dd, *J* = 2.5, 5.5 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H)。

實例12：[3-[3-(羥基甲基)吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-

3-烯-6-基]硫酸三乙銨之合成



步驟1：中間體3-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基甲基)-1H-吡啶(12a)之製備。

在氬下向(1H-吡啶-3-基)-甲醇(0.150 g, 1.53 mmol)於無水DMF (8 mL)中之溶液中添加TBDMSCl (0.345 g, 2.29 mmol)及咪唑(0.177 g, 2.60 mmol)。在rt下將混合物攪拌18h。用EtOAc/Et₂O: 1/1之混合物萃取混合物並用水洗滌以得到中間體(12a) (0.324 g, 1.53 mmol, 定量產率)，其不經進一步純化即使用。

MS m/z ($[M+H]^+$) 213。

步驟2：中間體**6-烯丙氧基-3-[3-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]吡啶-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(12b)**之製備。

使用闡述於實例1 (步驟7)中之程序，藉由與中間體(12a) (0.324 g, 1.526 mmol)反應將中間體(1g) (0.292 g, 0.95 mmol)轉化為中間體(12b) (0.124 g, 0.317 mmol, 33%)，之後藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮 100/0至95/5)進行純化。

MS m/z ($[M+H]^+$) 391。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0.08 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 3.13 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.52 (dd, $J = 2.2, 10.7$ Hz, 1H), 4.08 (dd, $J = 2.4, 5.5$ Hz, 1H), 4.17 (dd, $J = 1.8, 17.6$ Hz, 1H), 4.36-4.49 (m, 3H), 4.69 (s, 2H), 5.22-5.44 (m, 2H), 5.96-6.07 (m, 1H), 6.35 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H)。

步驟3：中間體**3-[3-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]吡啶-1-基]-6-羥基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(12c)**之製備。

使用闡述於實例11 (步驟3)中之程序，將中間體(12b) (124 mg, 0.317 mmol)轉化為中間體(12c) (111 mg, 0.317 mmol，定量產率)，之後在矽膠(DCM/丙酮100/0至70/30)上進行純化。

MS m/z ($[M+H]^+$) 351。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.08 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 3.12 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.50 (dd, $J = 2.3, 10.7$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $J = 2.5, 5.5$ Hz, 1H), 4.16 (dd, $J = 1.8, 17.6$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 6.36 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H),

7.54 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H)。

步驟4：中間體吡啶鎗[3-[3-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(12d)之製備。

在惰性氣氛下向中間體(12c) (0.111 g, 0.317 mmol)於無水吡啶(3.2 mL)中之溶液中添加三氧化硫吡啶複合物(0.204 g, 1.28 mmol)。在攪拌18h之後，在真空中濃縮異質混合物。將DCM添加至殘餘物中並過濾掉固體。藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮100/0至0/100)純化濾液以得到中間體(12d) (0.067 g, 0.131 mmol, 41%)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 431。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0.08 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 3.17 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.72 (dd, $J = 2.1, 10.9$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 1.7, 17.9$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 17.9$ Hz, 1H), 4.57 (dd, $J = 2.5, 5.6$ Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 6.34 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J = 6.7, 6.7$ Hz, 2H), 8.43 (ddd, $J = 1.5, 6.7, 6.7$ Hz, 1H), 9.02 (dd, $J = 1.5, 6.7$ Hz, 2H)。

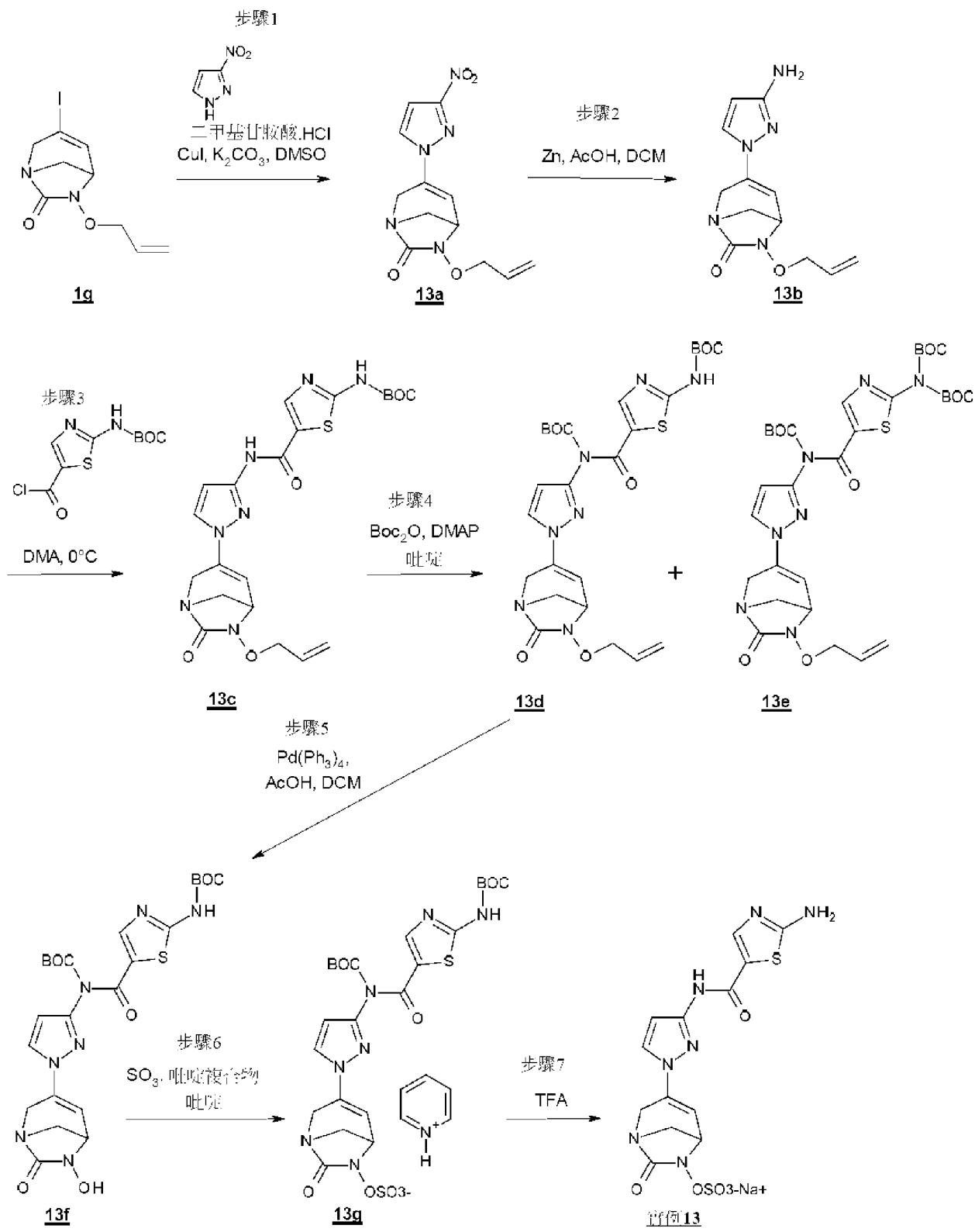
步驟5：[3-[3-(羥基甲基)吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸三乙銨(實例12)之製備。

在惰性氣氛下向中間體(12d) (0.067 g, 0.131 mmol)於無水ACN (1.3 mL)中之溶液中添加三乙胺三氫氟酸鹽(0.022 mL, 0.131 mmol)。在40°C下攪拌140 min之後，在氮通量中濃縮混合物。藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮100/0至0/100)純化殘餘物以得到實例(12) (0.031 g, 0.074 mmol, 56%)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 317。

^1H NMR (400 MHz, 丙酮- d_6): δ (ppm) 1.32 (t, $J = 7.3$ Hz, 9H), 3.30 (qd, $J = 4.8, 14.6$ Hz, 6H), 3.33 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.51 (dd, $J = 2.1, 11.0$ Hz, 1H), 4.16-4.28 (m, 2H), 4.34 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.45 (dd, $J = 2.5, 5.6$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 6.42 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.44 (br s, 1H)。

實例13：[3-[3-[(2-胺基噻唑-5-羧基)胺基]吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉之合成



步驟1：中間體6-烯丙氧基-3-(3-硝基-吡唑-1-基)-1,6-二氮雜-二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(13a)之製備。

使用闡述於實例1（步驟7）中之程序，藉由與3-硝基-1H-吡唑(0.960

g, 8.49 mmol)反應將中間體(1g) (2 g, 6.53 mmol)轉化為中間體(13a) (1.42 g, 4.875 mmol, 74%)，之後藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮 100/0至94/6)進行純化，然後在Et₂O中研磨。

MS *m/z* ([M+H]⁺) 292。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 3.15 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.56 (dd, *J* = 2.1, 11.0 Hz, 1H), 4.16 (dd, *J* = 2.4, 5.5 Hz, 1H), 4.24 (dd, *J* = 1.9, 17.7 Hz, 1H), 4.34-4.49 (m, 3H), 5.28-5.41 (m, 2H), 5.94-6.06 (m, 1H), 6.71 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H)。

步驟2：中間體6-烯丙氧基-3-(3-胺基-吡啶-1-基)-1,6-二氮雜-二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(13b)之製備。

在0℃下向中間體(13a) (1.42 g, 4.875 mmol)於無水DCM (48 mL)中之溶液中添加鋅(3.19 g, 48.75 mmol)及AcOH (2.8 mL, 48.75 mmol)。在0℃下攪拌1h之後，在矽藻土餅上過濾混合物且在10℃下將濾液立即倒入環己烷中。在氮通量下蒸發混合物之DCM且在PTFE膜上過濾沈澱物以得到中間體(13b) (1.27 g, 4.87 mmol，定量產率)。

MS *m/z* ([M+H]⁺) 262。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3.11 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.50 (dd, *J* = 2.2, 10.7 Hz, 1H), 3.77 (br s, 2H), 4.03-4.11 (m, 2H), 4.34 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H), 4.36-4.48 (m, 2H), 5.27-5.39 (m, 2H), 5.73 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.96-6.06 (m, 1H), 6.28 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H)。

步驟3：中間體N-[5-[[1-[6-烯丙氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-

3-烯-3-基]吡啶-3-基]胺甲酯基]噻唑-2-基]胺基甲酸第三丁基酯(13c)之製備。

在惰性氣氛下在0℃下向中間體(13b) (0.214 g, 0.818 mmol)於DMA (8 mL)中之溶液中逐滴添加*N*-(5-氯羰基噻唑-2-基)胺基甲酸第三丁基酯(如專利WO2014102759中所闡述製備) (0.215 g, 0.818 mmol)於DMA (1.5 mL)中之溶液。在攪拌35 min之後，在氮通量下濃縮混合物。藉由在矽膠上急速層析(DCM/EtOAc 100/0至0/100)純化殘餘物並用Et₂O研磨以得到中間體(13c) (0.399 g, 0.818 mmol，定量產率)。

MS *m/z* ([M+H]⁺) 488。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 1.50 (s, 9H), 3.27 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.30-3.36 (m, 1H), 4.16-4.29 (m, 3H), 4.39 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 5.23-5.26 (m, 1H), 5.32-5.40 (m, 1H), 5.90-6.01 (m, 1H), 6.53 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 11.80 (s, 1H)。

步驟4：中間體*N*-[1-(6-烯丙氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)吡啶-3-基]-*N*-[2-(第三丁氧基羰基胺基)噻唑-5-羰基]胺基甲酸第三丁基酯(13d)及*N*-[1-(6-烯丙氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)吡啶-3-基]-*N*-[2-[雙(第三丁氧基羰基)胺基]噻唑-5-羰基]胺基甲酸第三丁基酯(13e)之製備

在惰性氣氛下在0℃下向中間體(13c) (0.030 g, 0.061 mmol)於無水吡啶(0.3 mL)中之溶液中添加Boc₂O (0.133 g, 0.61 mmol)及DMAP (0.008 g, 0.006 mmol)。在攪拌1h之後，在氮通量下濃縮混合物。藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮：100/0至90/10)純化殘餘物以得到中間體

(13d) (0.014 g, 0.024 mmol, 39%)及中間體(13e) (0.020 g, 0.029 mmol, 47%)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 588。

中間體(13d)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.45 (s, 9H), 1.56 (s, 9H), 3.10 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.49 (dd, $J = 2.7, 10.7$ Hz, 1H), 4.06 (dd, $J = 2.4, 5.6$ Hz, 1H), 4.12 (dd, $J = 1.8, 17.7$ Hz, 1H), 4.32 (dd, $J = 1.1, 17.7$ Hz, 1H), 4.33-4.49 (m, 2H), 5.26-5.39 (m, 2H), 5.93-6.08 (m, 1H), 6.40 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.42 (br s, 1H), 7.57 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 11.03 (br s, 1H)。

中間體(13e)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.45 (s, 9H), 1.47 (s, 9H), 1.53 (s, 9H), 1.56 (s, 9H), 1.59 (s, 9H), 1.61 (s, 9H), 3.10 (2d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.47-3.54 (m, 1H), 4.04-4.16 (m, 2H), 4.28-4.49 (m, 3H), 5.27-5.40 (m, 2H), 5.93-6.08 (m, 1H), 6.36 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.93 (s, 1H)。

步驟5：中間體*N*-[1-(6-羥基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)吡啶-3-基]-*N*-[2-(第三丁氧基羰基胺基)噻唑-5-羰基]胺基甲酸第三丁基酯(13f)之製備。

使用闡述於實例7 (步驟2)中之程序，將中間體(13d) (132 mg, 0.225 mmol)轉化為中間體(13f) (0.59 mg, 0.108 mmol, 48%)，之後在矽膠(DCM/丙酮100/0至70/30)上純化。

MS m/z ($[M+H]^+$) 548。

步驟6：中間體吡啶鎗[3-[3-[第三丁氧基羰基-[2-(第三丁氧基羰基胺基)噻唑-5-羰基]胺基]吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(13g)之製備。

在惰性氣氛下向中間體(13f) (0.224 g, 0.346 mmol)於無水吡啶(3.5 mL)中之溶液中添加三氧化硫吡啶複合物(0.223 g, 1.40 mmol)。在攪拌16h後，在真空中濃縮異質混合物。將DCM添加至殘餘物中並過濾掉固體。藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮100/0至0/100)純化濾液以得到中間體(13g) (0.141 g, 0.199 mmol, 57%)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 628。

^1H NMR (400 MHz, 丙酮- d_6) δ (ppm) : 1.45 (s, 9H), 1.54 (s, 9H), 3.31 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 2.2, 10.8 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 1.8, 17.6 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 1.2, 17.6 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 2.6, 5.6 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.15-8.20 (m, 1H), 8.68-8.73 (m, 2H), 9.06 (dd, J = 1.6, 6.8 Hz, 2H), 10.69 (br s, 1H)。

步驟7：[3-[3-[(2-胺基噻唑-5-羰基)胺基]吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例13)之製備。

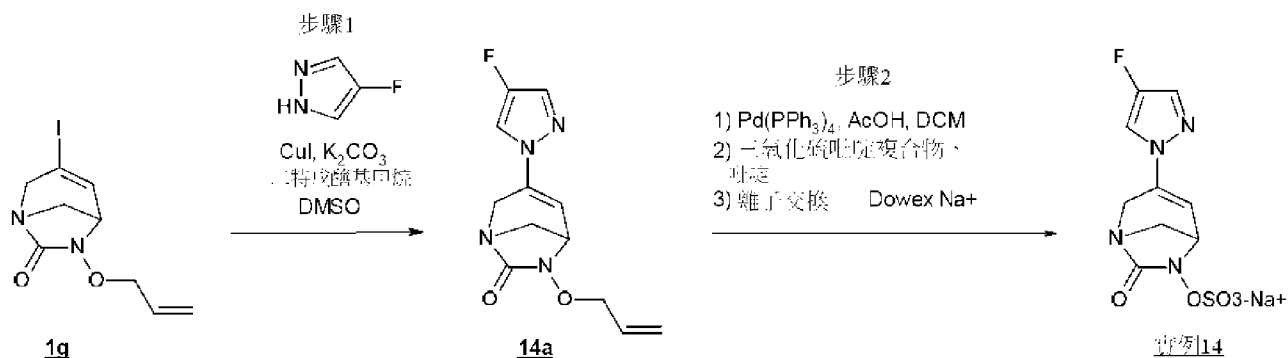
將中間體(13g) (0.064 g, 0.090 mmol)於TFA (0.5 mL)中之溶液在惰性氣氛下在-14°C下攪拌30 min，然後在0°C下攪拌4h。在氫通量下濃縮混合物。用Et₂O及ACN研磨固體以得到黃色固體，將該黃色固體施加於Dowex鈉形式管柱(Dowex® 50WX8氫形式，用2N NaOH水溶液儲存並用水洗滌直至中性pH為止)上。合併含有期望化合物之流份，冷凍並凍乾。

藉由在C18-反相矽膠上急速層析(水至ACN)純化固體。合併含有期望化合物之流份，冷凍並凍乾以得到實例(13) (2.7 mg, 0.006 mmol, 6%)。

MS m/z ($[M-H]^-$) 428。

^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ (ppm) : 3.45 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.71 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.58 (dd, $J = 2.1, 5.7$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H)。

實例14：(7-側氧基-3-(4-氟吡啶-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸鈉之合成



步驟1：中間體6-烯丙氧基-3-(4-氟吡啶-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(14a)之製備

使用闡述於實例2 (步驟1a)中之程序，藉由與4-氟-1H-吡啶(84.4 mg, 0.980 mmol)反應將中間體(1g) (250 mg, 0.817 mmol)轉化為中間體(14a) (179 mg, 0.678 mmol, 83%)，其在藉由在矽膠上急速層析(環己烷/EtOAc: 100/0至50/50)進行純化之後呈油狀物。

MS m/z ($[M+H]^+$) 264, ($[2M+H]^+$) 529。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3.12 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.52 (ddd, $J = 11.0, 2.9, 1.1$ Hz, 1H), 4.09 (dd, $J = 5.6, 2.8$ Hz, 1H), 4.16 (dd, $J = 17.7, 1.9$ Hz, 1H), 4.36-4.50 (m, 3H), 5.29-5.40 (m, 2H),

5.95-6.08 (m, 1H), 6.31-6.33 (m, 1H), 7.42 (dd, $J = 4.2, 0.7$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 4.8, 0.7$ Hz, 1H)。

步驟2：(7-側氧基-3-(4-氟吡啶-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸鈉(實例14)之製備

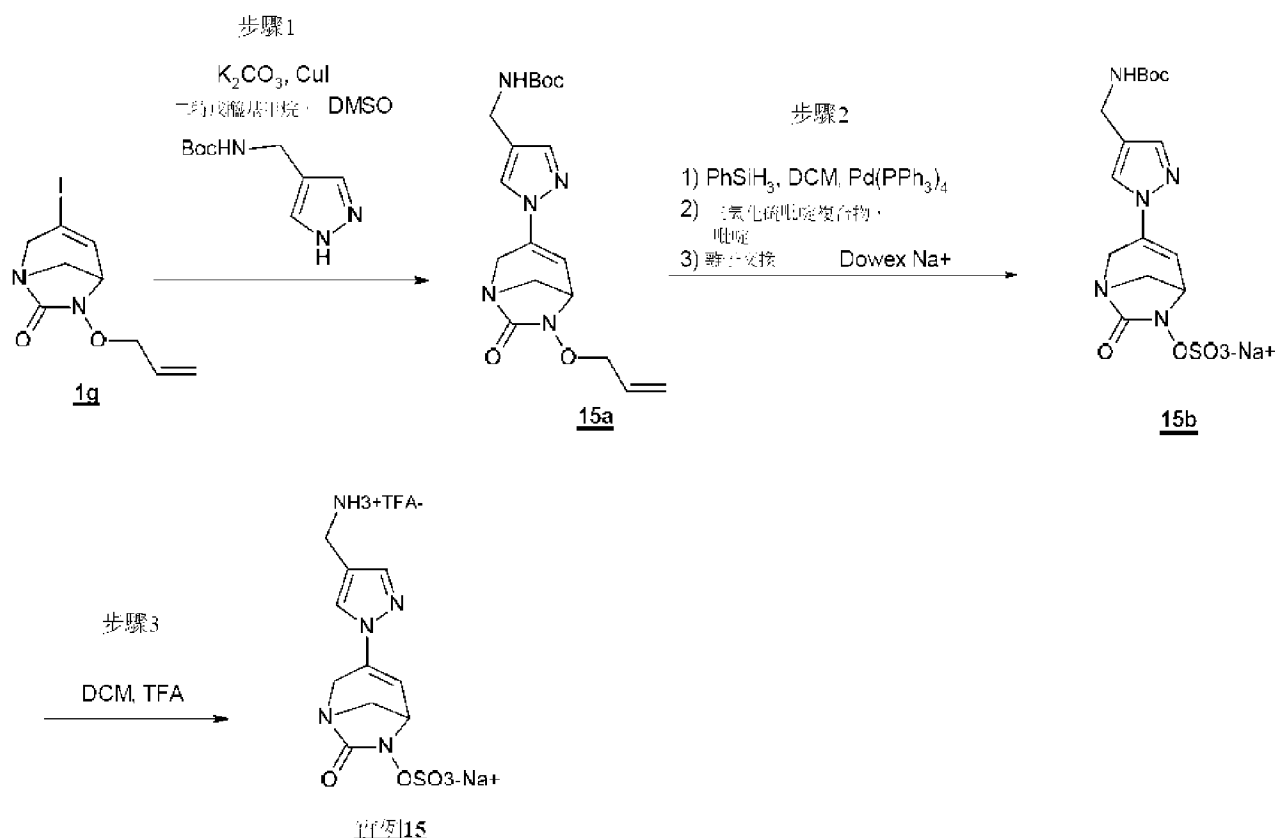
使用闡述於實例2 (步驟2)中之程序，將中間體(14a) (179 mg, 0.678 mmol)轉化為實例(14) (115 mg, 0.352 mmol, 52%)，其在凍乾之後呈白色固體。

MS m/z ($[M-H]^-$) 303。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, D_2O): δ (ppm) 3.44 (dd, $J = 11.3, 0.7$ Hz, 1H), 3.69 (ddd, $J = 11.3, 2.9, 1.1$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 1.5$ Hz, 2H), 4.58-4.60 (m, 1H), 6.53-6.57 (m, 1H), 7.62 (dd, $J = 4.0, 0.7$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 4.4, 0.8$ Hz, 1H)。

$^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, D_2O): δ (ppm) -174.56 (t, $J = 4.2$ Hz, 1F)。

實例15：[3-(4-亞甲基銨吡啶-1-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉2,2,2-三氟乙酸鹽之合成



步驟1：中間體*N*-[*N*-(6-烯丙氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)吡啶-4-基甲基]胺基甲酸第三丁基酯(15a)之製備

使用闡述於實例2 (步驟1a)中之程序，藉由與*N*-(1*H*-吡啶-4-基甲基)胺基甲酸第三丁基酯(387 mg, 1.96 mmol)反應將中間體(1g) (500 mg, 1.63 mmol)轉化為中間體(15a) (362 mg, 0.869 mmol, 53%)，其在藉由在矽膠上急速層析(環己烷/EtOAc: 100/0至50/50)進行純化之後呈黃色油狀物。

MS m/z ($[M+H]^+$) 376。

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.45 (s, 9H), 3.13 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.53 (dd, $J = 10.8, 2.3$ Hz, 1H), 4.07-4.21 (m, 5H), 4.38-4.46 (m, 2H), 4.74 (br s, 1H), 5.28-5.40 (m, 2H), 5.95-6.08 (m, 1H), 6.40 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.56 (s, 1H)。

步驟2：中間體[3-[4-[(第三丁氧基羰基胺基)甲基]吡啶-1-基]-7-側氧基-

第 80 頁(發明說明書)

1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(15b)之製備

在惰性氣氛下，將 PhSiH_3 (238 μL , 1.93 mmol)及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (45 mg, 0.039 mmol)添加至中間體(15a) (362 mg, 0.869 mmol)於無水DCM (35 mL)中之溶液中。將反應混合物在rt下攪拌2小時。將吡啶(35 mL)及三氧化硫吡啶複合物(769 mg, 4.83 mmol)添加至反應混合物中。使所得懸浮液避光並攪拌過夜直至完成反應為止。在減壓下濃縮反應混合物，然後用DCM稀釋並過濾。在減壓下濃縮濾液且然後藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮: 100/0至80/20)進行純化。合併含有期望中間體之流份並濃縮以得到褐色固體。將此固體溶解於最少混合物 $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ 中且在用Dowex鈉形式管柱(Dowex[®] 50WX8氫形式，用2N NaOH水溶液儲存並用 H_2O 洗滌直至中性pH為止)離子交換之後將其轉化為褐色固體狀中間體(15b) (142 mg, 0.300 mmol, 31%)。

MS m/z ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 414。

^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 1.41 (s, 9H), 3.43 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.67 (dd, $J = 11.3, 2.6$ Hz, 1H), 4.12-4.15 (m, 2H), 4.32-4.36 (m, 2H), 4.55 (dd, $J = 5.7, 2.6$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.84 (s, 1H)。

步驟3：[3-(4-亞甲基銨吡啶-1-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉2,2,2-三氟乙酸鹽(實例15)之製備

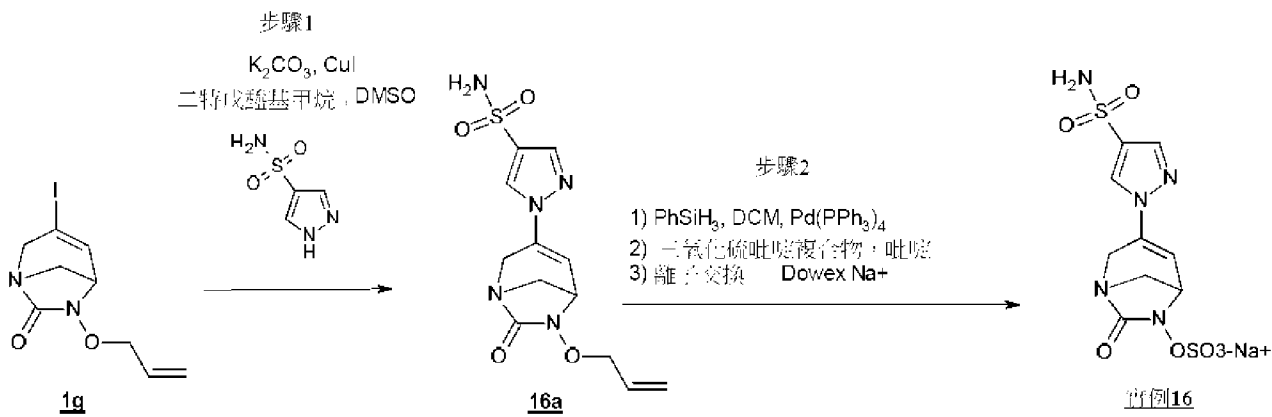
將中間體(15b) (10 mg, 0.021 mmol)溶解於DCM/TFA (2:1)之混合物(0.5 mL)中。將混合物在 0°C 下攪拌30 min。在 Et_2O 及DCM中研磨殘餘物。在 H_2O 中稀釋固體並凍乾以得到白色固體狀實例(15) (1.4 mg, 0.003 mmol, 12%)。

MS m/z ($[M-H]^-$) 314。

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 3.46 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.70 (dd, $J = 11.3, 2.0$ Hz, 1H), 4.12-4.18 (m, 2H), 4.36-4.40 (m, 2H), 4.59 (dd, $J = 5.7, 2.7$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.08 (s, 1H)。

^{19}F NMR (367 MHz, D_2O) δ -75.54 (s, 3F)。

實例16：[7-側氧基-3-(4-胺磺醯基吡唑-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉之合成



步驟1：中間體N-(6-烯丙氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)吡唑-4-磺醯胺(16a)之製備

使用闡述於實例2 (步驟1a)中之程序，藉由與1H-吡唑-4-磺醯胺(231 mg, 1.57 mmol)反應將中間體(1g) (400 mg, 1.31 mmol)轉化為中間體(16a) (362 mg, 0.869 mmol, 53%)，其在藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮: 100/0至80/20)進行純化之後呈黃色油狀物。

MS m/z ($[M+H]^+$) 326。

MS m/z ($[M-H]^-$) 324。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.15 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.53 (dd, $J = 10.9, 2.0$ Hz, 1H), 4.13-4.18 (m, 2H), 4.35 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.37-4.48 (m, 2H), 5.30-5.34 (m, 2H), 5.33-5.40 (m, 2H), 5.95-6.05 (m, 1H),

6.62 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.10 (s, 1H)。

步驟2：[7-側氧基-3-(4-胺磺醯基吡啶-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例16)之製備

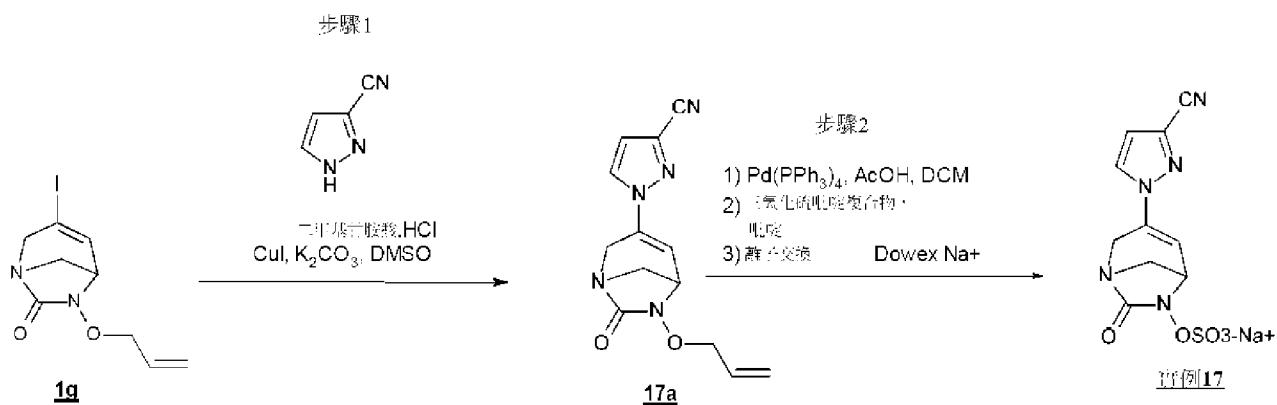
在惰性氣氛下，將 PhSiH_3 (99 μL , 0.805 mmol)及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (19 mg, 0.016 mmol)添加至中間體(16a) (131 mg, 0.403 mmol)於無水DCM (13 mL)中之溶液中。將反應混合物在rt下攪拌2h。過濾所得懸浮液以得到褐色固體狀中間體*N*-(6-羥基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)吡啶-4-磺醯胺。在惰性氣氛下，在無水吡啶(4 mL)中稀釋此中間體*N*-(6-羥基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)吡啶-4-磺醯胺(31 mg, 0.109 mmol)。將三氧化硫吡啶複合物(87 mg, 0.543 mmol)添加至反應混合物中。使所得懸浮液避光並攪拌過夜直至完成反應為止。濃縮反應混合物且藉由在C18-反相矽膠上急速層析($\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$: 100/0至98/2)來純化殘餘物。彙集含有期望化合物之流份且在用Dowex鈉形式管柱(Dowex[®] 50WX8氫形式，用2N NaOH水溶液儲存並用 H_2O 洗滌直至中性pH為止)離子交換之後將其轉化為白色固體狀實例(16) (1.4 mg, 0.003 mmol, 3%)。

MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 366。

MS m/z ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 364。

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 3.48 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.72 (dd, $J = 11.4, 2.7$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 4.43 (dd, $J = 17.5, 1.9$ Hz, 1H), 4.63 (dd, $J = 5.6, 2.7$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.51 (s, 1H)。

實例17：[3-(3-甲腈吡啶-1-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉之合成



步驟1：中間體N-(6-烯丙氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)-3-甲腈吡唑(17a)之製備

在惰性氣氛下，用無水DMSO (6.5 mL)稀釋中間體(1g) (200 mg, 0.653 mmol)。接續添加NH-吡唑-3-甲腈(122 mg, 1.31 mmol)、乾燥 K_2CO_3 (271 mg, 1.96 mmol)、CuI (12 mg, 0.065 mmol)及N,N-二甲基甘胺酸鹽酸鹽(14 mg, 0.098 mmol)。在 100°C 下加熱藍色懸浮液。在18h之後，在 H_2O (10 mL)中稀釋混合物並添加EtOAc (20 mL)。使用EtOAc (3×20 mL)萃取水層，且經 Na_2SO_4 乾燥合併之有機層，過濾並濃縮。藉由在矽膠上急速層析(環己烷/EtOAc: 100/0至50/50)純化粗製化合物以得到黃色油狀中間體(17a) (66 mg, 0.243 mmol, 37%)。

使用闡述於實例1 (步驟7)中之程序，藉由與NH-吡唑-3-甲腈(122 mg, 1.31 mmol)反應將中間體(1g) (0.2 g, 0.653 mmol)轉化為中間體(17a) (66 mg, 0.243 mmol, 37%)，其在藉由在矽膠上急速層析(環己烷/EtOAc 100/0至50/50)進行純化之後呈黃色油狀物。

MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 272。

MS m/z ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 270。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.14 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.56 (ddd, $J = 10.9, 2.7, 1.1$ Hz, 1H), 4.14 (dd, $J = 5.6, 2.7$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J =$

17.8, 2.0 Hz, 1H), 4.38-4.49 (m, 3H), 5.32 (ddd, $J = 10.3, 1.4, 1.1$ Hz, 1H), 5.38 (ddd, $J = 17.2, 1.4, 1.1$ Hz, 1H), 5.96-6.08 (m, 1H), 6.62 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H)。

步驟2：[3-(3-甲腈吡啶-1-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例17)之製備

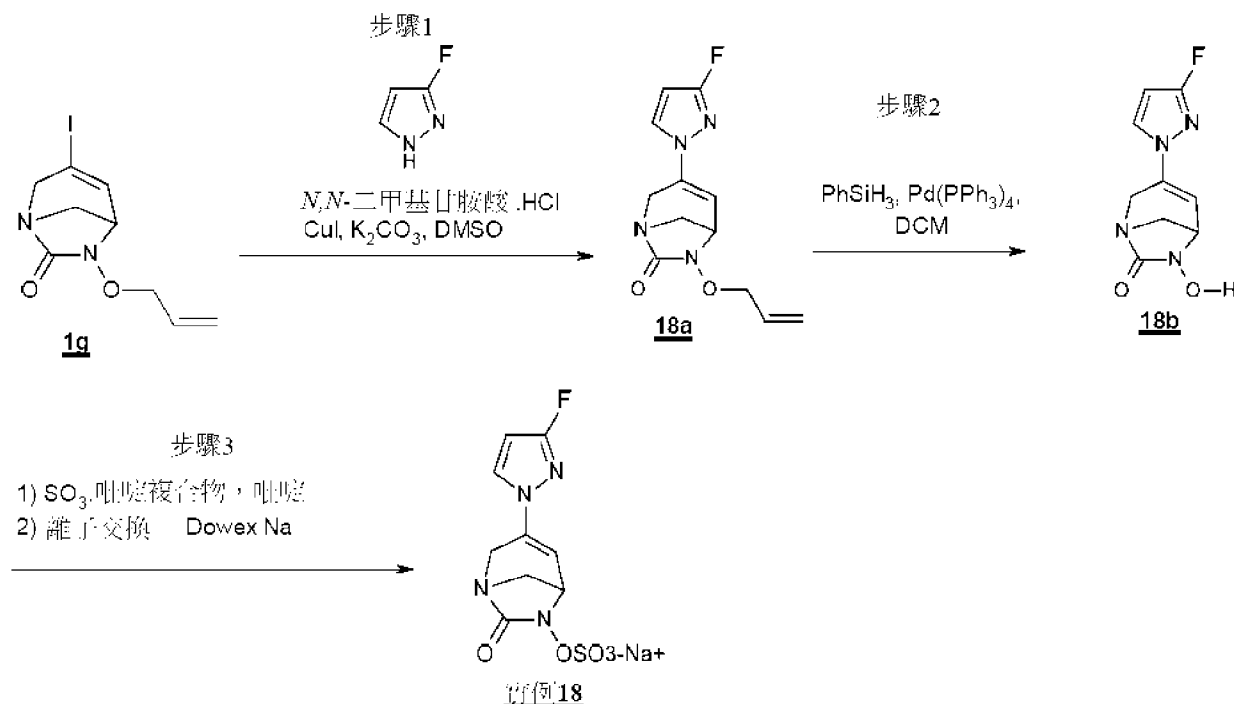
在惰性氣氛下，在無水DCM (2.5 mL)中稀釋中間體(17a) (66 mg, 0.243 mmol)。接續添加AcOH (28 μ L, 0.487 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (141 mg, 0.122 mmol)。將反應混合物於rt下攪拌2h。濃縮混合物並在矽膠(DCM/丙酮: 100/0至70/30)上純化以得到中間體*N*-(6-羥基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)-3-甲腈吡啶。在惰性氣氛下，在無水吡啶(2.5 mL)中稀釋此中間體*N*-(6-羥基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)-3-甲腈吡啶。將三氧化硫吡啶複合物(194 mg, 1.21 mmol)添加至反應混合物中。使所得懸浮液避光並攪拌過夜直至完成反應為止。濃縮反應混合物，然後將其溶解於最少H₂O (及一些ACN)中且在用Dowex鈉形式管柱(Dowex[®] 50WX8氫形式，用2N NaOH水溶液儲存並用H₂O洗滌直至中性pH為止)離子交換之後將其轉化為白色固體狀實例(17) (12.5 mg, 0.038 mmol, 15%)。

MS m/z ([M+H]⁺) 312。

MS m/z ([M-H]⁻) 310。

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 3.47 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.71 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.42 (dd, $J = 17.4, 1.4$ Hz, 1H), 4.62 (dd, $J = 5.7, 2.8$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H)。

實例18：[7-側氧基-3-(3-氟吡唑-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉之合成



步驟1：中間體6-烯丙氧基-3-(3-氟吡唑-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(18a)之製備

使用闡述於實例1 (步驟7)中之程序，藉由與3-氟-1*H*-吡唑(110 mg, 1.27 mmol)反應將中間體(1g) (0.26 g, 0.85 mmol)轉化為中間體(18a) (186 mg, 0.70 mmol, 82%)，其在藉由在矽膠上急速層析(石油醚/丙酮：100/0至0/100)進行純化之後呈黃色油狀物。

MS *m/z* ([M+H]⁺) 265。

¹H NMR (400 MHz, 丙酮) δ 3.27 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.43 (ddd, *J* = 0.6, 2.6, 10.9 Hz, 1H), 4.17 (dd, *J* = 17.4, 1.8 Hz, 1H), 4.21-4.30 (m, 2H), 4.36-4.45 (m, 2H), 5.20-5.26 (m, 1H), 5.32-5.39 (m, 1H), 5.95-6.06 (m, 1H), 6.10 (dd, *J* = 5.8, 2.7 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.91 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H)。

步驟2：中間體3-(3-氟吡啶-1-基)-6-羥基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(18b)之製備

使用闡述於實例9 (步驟2)中之程序，將中間體(18a) (190 mg, 0.73 mmol)轉化為中間體(18b) (56 mg, 0.25 mmol, 34%)，之後在矽膠(DCM/丙酮: 100/0至0/100)上進行純化。

MS m/z ($[M+H]^+$) 225。

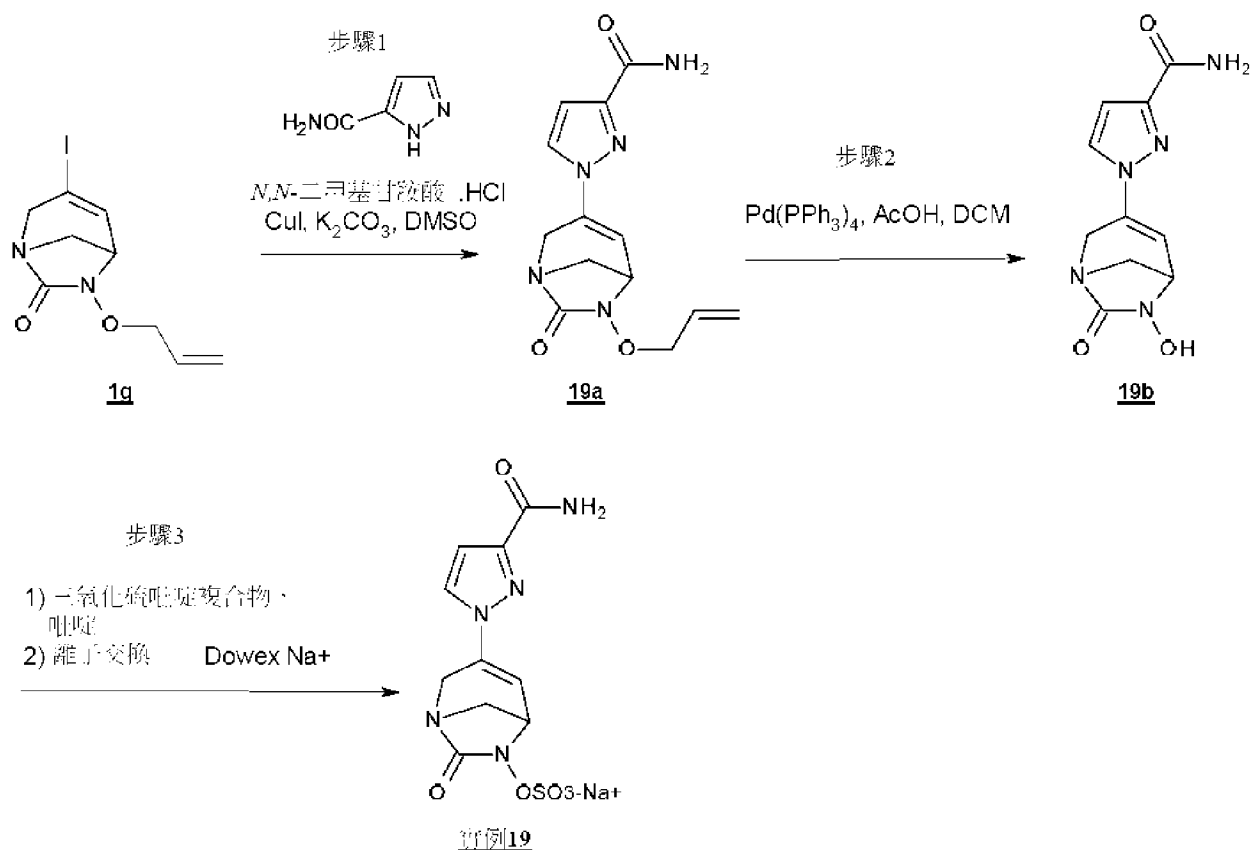
步驟3：[7-側氧基-3-(3-氟吡啶-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例18)之製備。

在惰性氣氛下向中間體(18b) (56 mg, 0.25 mmol)於無水吡啶(5.68 mL)中之溶液中添加三氧化硫吡啶複合物(193 mg, 3.27 mmol)。將所得懸浮液攪拌過夜。在氫通量下濃縮混合物。將殘餘物溶解於最少的H₂O/ACN (1:1)中並使其穿過裝填有Dowex鈉形式管柱(Dowex[®] 50WX8 氫形式，用2N NaOH水溶液儲存並用H₂O洗滌直至中性pH為止)之離子交換管柱。將含有期望化合物之流份凍乾並藉由在C18-反相矽膠上急速層析(H₂O/MeCN 99/1)來純化殘餘物以得到白色固體狀實例(18) (19 mg, 0.06 mmol, 8%)。

MS m/z ($[M-H]^-$) 303。

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 3.43 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 11.3, 2.4 Hz, 1H), 4.26-4.36 (m, 2H), 4.56 (dd, J = 5.7, 2.7 Hz, 1H), 6.11 (dd, J = 5.7, 2.7 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 2.7 Hz, 1H)。

實例19：[3-(3-胺甲醯基吡啶-1-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉之合成



步驟1：中間體1-(6-烯丙氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)吡啶-3-甲醯胺(19a)之製備

使用闡述於實例1 (步驟7)中之程序，藉由與1*H*-吡啶-3-甲醯胺(44 mg, 0.39 mmol)反應將中間體(1g) (100 mg, 0.33 mmol)轉化為中間體(19a) (30 mg, 0.10 mmol, 31%)，其在藉由在丙酮中再結晶進行純化之後呈白色固體。

MS m/z ($[M+H]^+$) 290。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.25-3.36 (m, 2H), 4.16-4.35 (m, 3H), 4.39 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 5.27(d, $J = 10.6$, 1H), 5.32-5.42 (m, 1H), 5.92-6.00 (m, 1H), 6.63-6.84 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H)。

步驟2：中間體1-(6-羟基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)吡啶-3-甲醯胺(19b)之製備

向中間體(19a) (26 mg, 0.09 mmol)於無水DCM (1 mL)中之脫氣懸浮液中添加 PhSiH_3 (22 μL , 0.18 mmol) 及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (4 mg, 0.0034 mmol)。將混合物在rt下攪拌5h並過濾固體。用 $i\text{Pr}_2\text{O}$ 洗滌固體以得到純的中間體(19b) (19 mg, 0.076 mmol, 86%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.23 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.37 (dd, $J = 10.8, 2.8$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $J = 5.6, 2.6$ Hz, 1H), 4.18 (dd, $J = 17.6, 1.9$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 6.69-6.86 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 9.68 (s, 1H)。

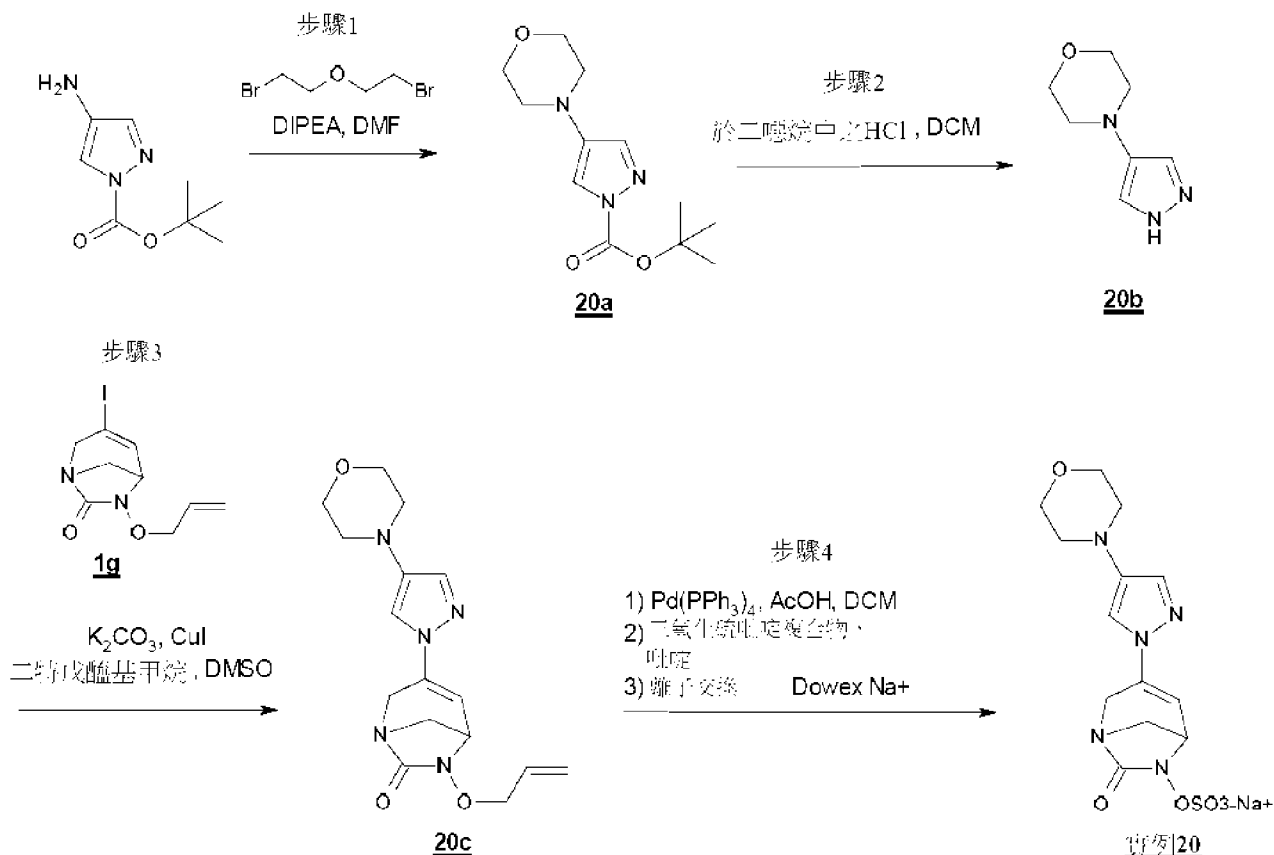
步驟3：[3-(3-胺甲醯基吡啶-1-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例19)之製備

在惰性氣氛下向中間體(19b) (14 mg, 0.056 mmol)於無水吡啶(0.4 mL)中之溶液中添加三氧化硫吡啶複合物(45 mg, 0.28 mmol)。在rt下攪拌18h後，在真空中濃縮異質混合物。將THF添加至殘餘物中並過濾固體。在乙腈中研磨固體且然後在真空中濃縮濾液以得到固體，將該固體溶解於水及乙腈之混合物中並將其施加於Dowex鈉形式管柱(Dowex® 50WX8氫形式，用2N NaOH水溶液儲存並用水洗滌直至中性pH為止)上。合併含有期望化合物之流份，冷凍並凍乾。然後藉由在C18反相矽膠上管柱層析(水/乙腈98/2至0/100)純化固體以得到實例(19) (4.1 mg, 0.011 mmol, 20%)。

MS m/z ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 328

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1.89 (s, 1H), 3.45 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.61-3.75 (m, 1H), 4.31-4.49 (m, 2H), 4.58 (dd, $J = 5.7, 2.7$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H)。

實例20：[7-側氧基-3-[4-(N-嗎啉)-吡唑-1-基]]-1,6-二氮雜-二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉之合成



步驟1：中間體4-(N-嗎啉)-1H-吡唑-1-甲酸第三丁基酯(20a)之製備

向4-胺基-1H-吡唑-1-甲酸第三丁基酯(512 mg, 2.795 mmol)及雙(2-溴乙基)醚(778 mg, 3.354 mmol)於DMF (28 mL)中之攪拌混合物中添加DIPEA (1.46 mL, 8.384 mmol)，並將所得溶液在90℃下攪拌16h。用AcOEt稀釋反應混合物，用水洗滌兩次且然後用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。在矽膠(DCM/丙酮: 100/0至80/20)上純化殘餘物以得到淺褐色固體狀中間體(20a) (282 mg, 1.113 mmol, 40%)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 254。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 1.55 (s, 9H), 2.93 (dd, J = 5.1, 4.2 Hz, 4H), 3.69 (dd, J = 5.1, 4.2 Hz, 4H), 7.62 (d, J = 0.7 Hz,

1H), 7.74 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H)。

步驟2：中間體4-(*N*-嗎啉)-1*H*-吡啶(20b)之製備

向中間體(20a) (282 mg, 1.113 mmol)於DCM (5.6 mL)中之攪拌混合物中添加4M HCl於二噁烷中之溶液(2.78 mL, 11.13 mmol)並將所得混合物在室溫下攪拌1h。藉由用空氣流蒸發來濃縮所形成之沈澱物。用DCM、Et₂O、丙酮及然後AcOEt洗滌殘餘物以獲得淺褐色固體(113 mg)。將吡啶鹽酸鹽分配於AcOEt與飽和NaHCO₃水溶液之間並在室溫下攪拌5 min。然後分離有機層並用AcOEt將水層萃取三次。將合併之有機層經Na₂SO₄乾燥並在減壓下濃縮以得到淺褐色固體狀中間體(20b) (90 mg, 0.588 mmol, 53%)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 154。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 2.91-2.95 (m, 4H), 3.80-3.84 (m, 4H), 7.74 (s, 2H)。

步驟3：中間體6-烯丙氧基-3-[4-(*N*-嗎啉)-吡啶-1-基]-1,6-二氮雜-二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(20c)之製備

使用闡述於實例2 (步驟1a)中之程序，藉由與中間體(20b) (90 mg, 0.587 mmol)反應將中間體(1g) (171 mg, 0.559 mmol)轉化為中間體(20c) (181 mg, 0.546 mmol, 98%)，其在藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮：100/0至70/30)進行純化之後呈褐色泡沫狀物。

MS m/z ($[M+H]^+$) 332。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) : 2.88-2.93 (m, 4H), 3.11 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.49 (dd, $J = 10.7, 2.2$ Hz, 1H), 3.78-3.82 (m, 4H), 4.06 (dd, $J = 5.6, 2.4$ Hz, 1H), 4.16 (dd, $J = 17.6, 1.8$ Hz, 1H), 4.34-4.48 (m,

3H), 5.26-5.30 (m, 1H), 5.31-5.38 (m, 1H), 5.93-6.06 (m, 1H), 6.22 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.28 (s, 1H)。

步驟4：[7-側氧基-3-[4-(N-嗎啉)-吡啶-1-基]]-1,6-二氮雜-二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例20)之製備

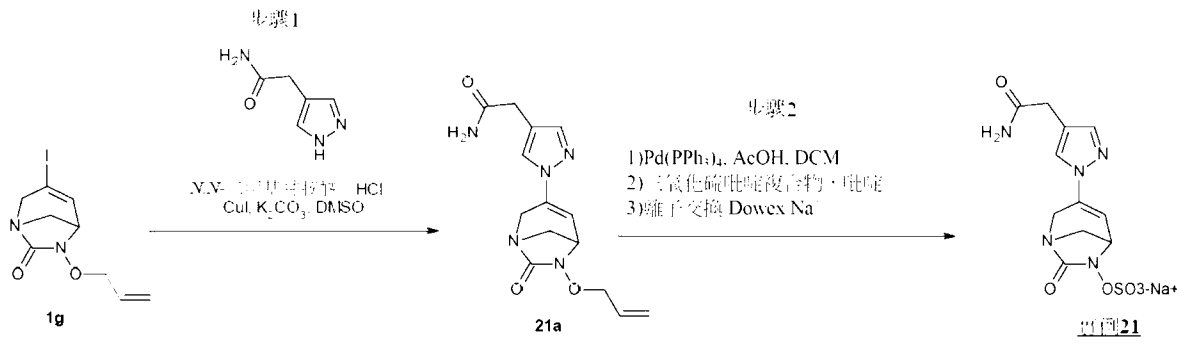
使用闡述於實例2 (步驟2)中之程序，將中間體(20c) (181 mg, 0.546 mmol)轉化為實例(20) (40 mg, 0.102 mmol, 19%經3個步驟)，其在凍乾之後呈淺褐色固體。

MS m/z ($[M+H]^+$) 372。

MS m/z ($[M-H]^-$) 370。

^1H NMR (400 MHz, D_2O): δ (ppm) 2.98-3.03 (m, 4H), 3.43 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.84-3.89 (m, 4H), 4.34 (s, 2H), 4.57 (dd, $J = 5.9, 2.5$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.65 (s, 1H)。

實例21：[3-(4-乙醯胺吡啶-1-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉之合成



步驟1：中間體N-(6-烯丙氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)-4-乙醯胺吡啶(21a)之製備

使用闡述於實例1 (步驟7)中之程序，藉由與1H-吡啶-4-乙醯胺(99

mg, 0.791 mmol)反應將中間體(1g) (121 g, 0.395 mmol)轉化為中間體(21a) (50.5 mg, 0.166 mmol, 42%)，其在藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮: 100/0至40/60)進行純化之後呈黃色油狀物。

MS m/z ($[M+H]^+$) 304。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.14 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.43 (s, 2H), 3.53 (dd, $J = 10.8, 2.9$ Hz, 1H), 4.10 (dd, $J = 5.6, 2.6$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 17.6, 1.9$ Hz, 1H), 4.37-4.49 (m, 3H), 5.31 (ddd, $J = 10.3, 1.5, 1.4$ Hz, 1H), 5.37 (ddd, $J = 17.2, 1.5, 1.4$ Hz, 1H), 5.42 (br s, 1H), 5.57 (br s, 1H), 5.96-6.06 (m, 1H), 6.43 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.62 (s, 1H)。

步驟2：[3-(4-乙醯胺吡啶-1-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例21)之製備

在惰性氣氛下，在無水DCM (1.7 mL)中稀釋中間體(21a) (50 mg, 0.165 mmol)。接續添加AcOH (19 μL , 0.330 mmol)及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (95 mg, 0.082 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌2h。在減壓下濃縮混合物。用DCM研磨粗產物並過濾以得到中間體 N -(6-羥基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)-4-乙醯胺吡啶。在惰性氣氛下，在無水吡啶(0.8 mL)中稀釋此中間體(20 mg, 0.076 mmol)。將三氧化硫吡啶複合物(60.5 mg, 0.380 mmol)添加至反應混合物中。使所得懸浮液避光並攪拌過夜直至完成反應為止。濃縮反應混合物且然後藉由在C18-反相矽膠上急速層析($\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$: 100/0至98/2)進行純化。合併含有產物之流份並濃縮。將殘餘物溶解於最少 H_2O 中且在用Dowex鈉形式管柱(Dowex[®] 50WX8氫形式，用2N NaOH水溶液儲存並用 H_2O 洗滌直至中性pH為止)離子交換之後將其

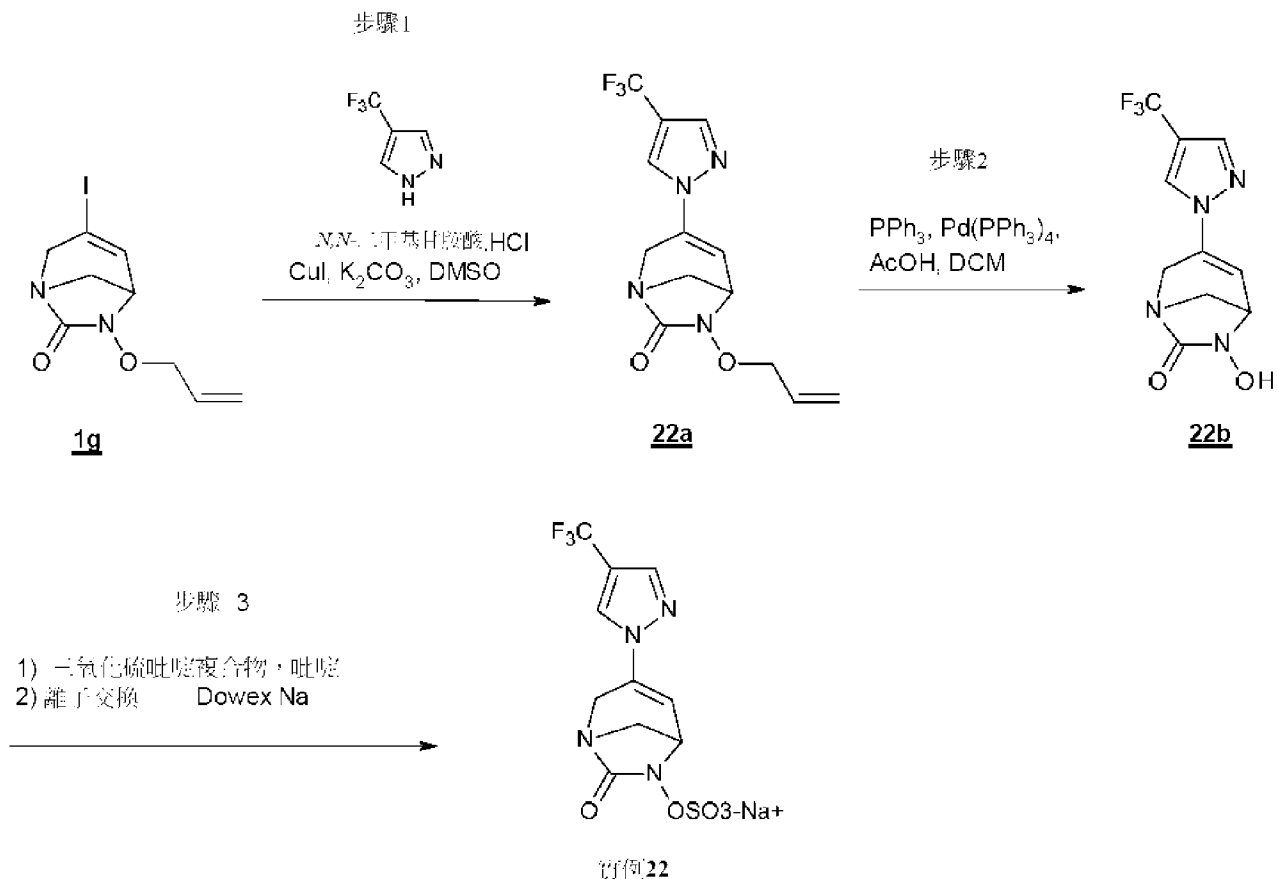
轉化為白色固體狀實例(21) (3 mg, 0.008 mmol, 5% , 經3個步驟)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 344。

MS m/z ($[M-H]^-$) 342。

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 3.46 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.69 (dd, $J = 11.3, 2.7$ Hz, 1H), 4.35 (dd, $J = 17.4, 1.1$ Hz, 1H), 4.39 (dd, $J = 17.4, 1.6$ Hz, 1H), 4.58 (dd, $J = 5.6, 2.7$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.90 (s, 1H)。

實例22：[7-側氧基-3-[4-(三氟甲基)吡唑-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉之合成



步驟1：中間體6-烯丙氧基-3-[4-(三氟甲基)吡唑-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(22a)之製備

使用闡述於實例1 (步驟7)中之程序，藉由與4-(三氟甲基)-1H-吡唑

(165 mg, 1.19 mmol)反應將中間體(1g) (0.26 g, 0.85 mmol)轉化為中間體(22a) (0.181 g, 0.58 mmol, 68%)，其在藉由在矽膠上急速層析(庚烷/AcOEt 100/0至0/100)進行純化之後呈白色固體。

MS m/z ($[M+H]^+$) 315。

^1H NMR (400 MHz, 丙酮) δ 3.62 (dd, $J = 11.0, 0.7$ Hz, 1H), 3.46 (ddd, $J = 10.9, 2.8, 1.0$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $J = 17.5, 1.9$ Hz, 1H), 4.31-4.43 (m, 4H), 5.22-5.26 (m, 1H), 5.34-5.39 (m, 1H), 5.96-6.06 (m, 1H), 6.83-6.86 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.56 (s, 1H)。

步驟2：中間體6-羥基-3-[4-(三氟甲基)吡啶-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(22b)之製備

在惰性氣氛下，向中間體(22a) (119 mg, 0.38 mmol)於無水DCM (3.8 mL)中之溶液中接續添加AcOH (43 μL , 0.76 mmol)、 PPh_3 (99 mg, 0.38 mmol)及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (66 mg, 0.06 mmol)。將反應混合物在rt下攪拌30 min。然後在氬通量下濃縮混合物並藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮：100/0至0/100)純化殘餘物以得到中間體(22b) (105 mg, 0.38 mmol)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 275。

步驟3：[7-側氧基-3-[4-(三氟甲基)吡啶-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例22)之製備

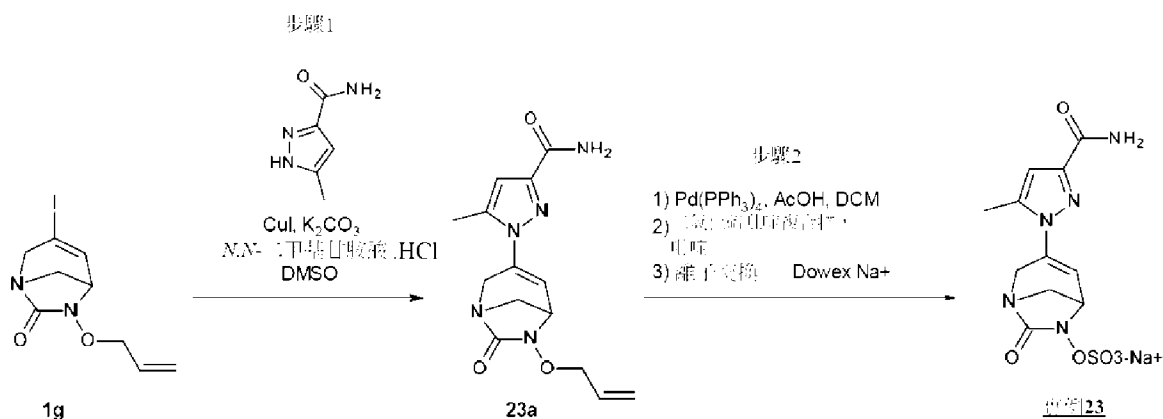
使用闡述於實例1 (步驟9)中之程序，將中間體(22b) (100 mg, 0.36 mmol)轉化為白色固體狀實例(22) (0.181 g, 0.58 mmol, 78%)，之後使其穿過離子交換管柱並在C18-反相矽膠($\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 99/1)上純化。

MS m/z ($[M+H]^+$) 355。

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 3.44 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.68 (dd, $J =$

11.4, 2.8 Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 4.39 (dd, $J = 1.2, 17.5$ Hz, 1H), 4.58 (dd, $J = 5.7, 2.7$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.40 (s, 1H)。

實例 23：(7-側氧基-3-(3-甲醯胺-5-甲基-吡唑-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸鈉之合成



步驟 1：中間體 6-烯丙氧基-3-(3-甲醯胺-5-甲基-吡唑-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(23a)之製備

使用闡述於實例 1 (步驟 7) 中之程序，藉由與 5-甲基-1*H*-吡唑-3-甲醯胺(123 mg, 0.98 mmol)反應將中間體(1g) (0.25 g, 0.817 mmol)轉化為中間體(23a) (95.7 mg, 0.315 mmol, 39%)，其在藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮: 100/0至50/50)進行純化然後在丙酮中研磨之後呈米色固體。

MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 304, ($[\text{2M}+\text{H}]^+$) 607。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 2.33 (s, 3H), 3.28-3.36 (m, 2H), 4.01 (dd, $J = 17.6, 2.0$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.31 (dd, $J = 5.6, 2.3$ Hz, 1H), 4.38-4.40 (m, 2H), 5.24-5.39 (m, 2H), 5.91-6.01 (m, 1H), 6.46 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.56 (s, 1H)。

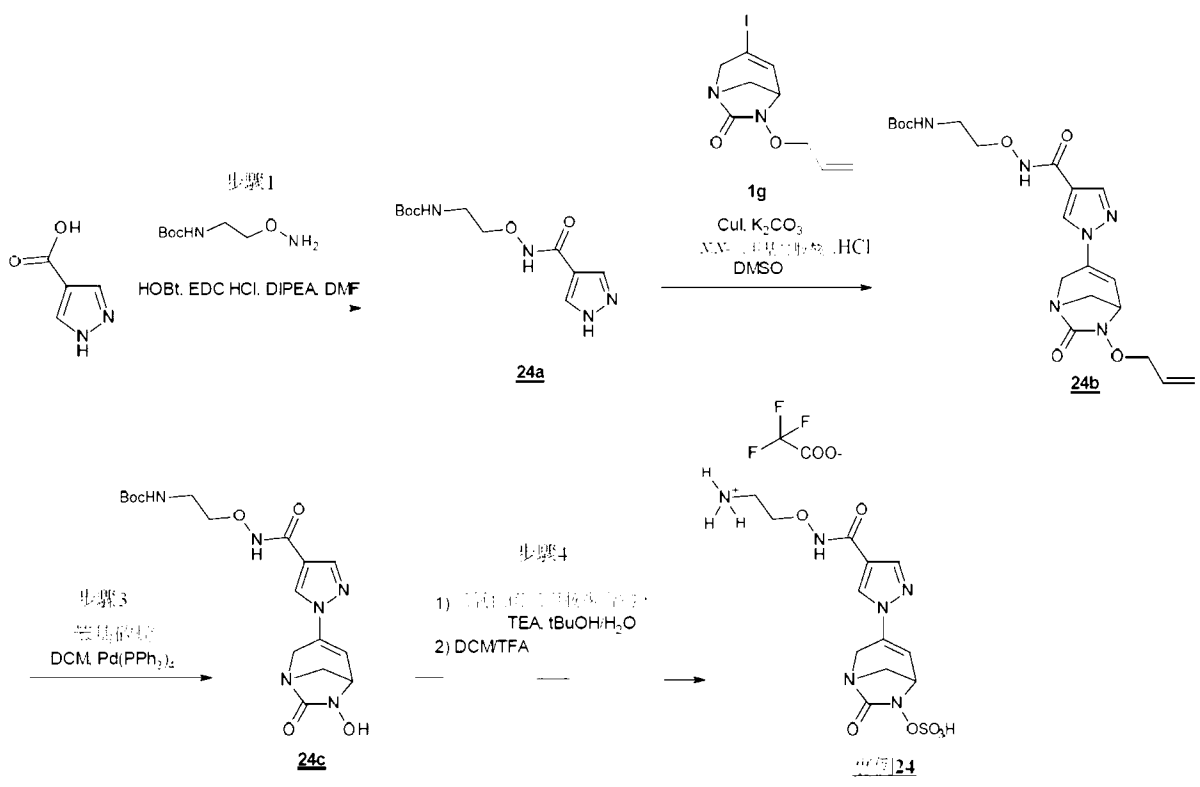
步驟2：(7-側氧基-3-(3-甲醯胺-5-甲基-吡唑-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸鈉(實例23)之製備

使用闡述於實例2 (步驟2)中之程序，將中間體(23a) (76 mg, 0.251 mmol)轉化為實例(23) (58.4 mg, 0.160 mmol, 52%)，其在凍乾之後呈白色固體。

MS *m/z* ([M-H]⁻) 342, ([2M-H]⁻) 685。

¹H-NMR (300 MHz, D₂O): δ (ppm) 2.32 (s, 3H), 3.51 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.69 (dd, *J* = 11.5, 2.8 Hz, 1H), 4.12-4.29 (m, 2H), 4.61 (dd, *J* = 5.5, 2.6 Hz, 1H), 6.50-6.59 (m, 2H)。

實例24：[7-側氧基-3-[4-甲醯胺,N-(2-鉸基乙氧基)-吡唑-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉2,2,2-三氟乙酸鹽之合成



步驟1：中間體[4-甲醯胺，N-(2-胺基乙氧基)-吡唑]胺基甲酸第三丁基酯(24a)之製備

在惰性氣氛下，在無水DMF (19 mL)中稀釋*NH*-吡啶-4-甲酸(207 mg, 1.87 mmol)。接續添加HOBt·H₂O (367 mg, 2.40 mmol)及EDC·HCl (460 mg, 2.40 mmol)。將反應混合物在rt下攪拌10 min。添加*N*-(2-胺基氧基乙基)胺基甲酸第三丁基酯(325 mg, 1.87 mmol)及DIPEA (420 μL, 2.40 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌16h。在真空中濃縮反應混合物並藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮: 100/0至20/80)進行純化以得到白色固體狀中間體(24a) (198 mg, 0.72 mmol, 39%)。

MS *m/z* ([M+H]⁺) 271。

MS *m/z* ([M-H]⁻) 269。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.42 (s, 9H), 3.38-3.41 (m, 2H), 3.92-3.95 (m, 2H), 5.56 (br s, 1H), 8.02 (s, 2H), 10.52 (s, 1H)。

步驟2：中間體[1-(6-烯丙氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)]吡啶-4-甲醯胺, *N*-(2-胺基乙氧基)]氧基丁酸第三丁基酯(24b)之製備

使用闡述於實例1 (步驟7)中之程序，藉由與中間體(24a) (198 mg, 0.73 mmol)反應將中間體(1g) (112 mg, 0.37 mmol)轉化為中間體(24b) (83 mg, 0.18 mmol, 49%)，其在藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮: 100/0至30/70)進行純化之後呈黃色油狀物。

MS *m/z* ([M+H]⁺) 449。

MS *m/z* ([M-H]⁻) 447。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.46 (s, 9H), 3.15 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.43 (dd, *J* = 5.7, 5.7 Hz, 2H), 3.54 (dd, *J* = 11.2, 2.0 Hz, 1H), 3.93 (dd, *J* = 4.9, 4.9 Hz, 2H), 4.13 (dd, *J* = 5.6, 2.6 Hz, 1H), 4.18 (dd, *J* = 17.8, 1.9 Hz, 1H), 4.37-4.49 (m, 3H), 5.21 (br s, 1H), 5.31 (dd, *J* = 10.2,

1.5 Hz, 1H), 5.37 (ddt, $J = 17.2, 1.5, 1.4$ Hz, 1H), 5.96-6.06 (m, 1H), 6.59 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 10.05 (s, 1H)。

步驟3：中間體[1-(6-羥基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)]吡啶-4-甲醯胺, *N*-(2-胺基乙氧基)氧基丁酸第三丁基酯(24c)之製備

在惰性氣氛下，將 PhSiH_3 (45 μL , 0.368 mmol)及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (11 mg, 0.009 mmol)添加至中間體(24b) (83 mg, 0.181 mmol)於DCM (1.8 mL)中之溶液中。將反應混合物於室溫下攪拌2h。濃縮混合物且然後藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮: 100/0至20/80)進行純化。合併含有期望中間體之流份並濃縮以得到中間體(24c) (30 mg, 0.074 mmol, 41%)。

MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 409。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.41 (s, 9H), 3.09 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.27-3.41 (m, 2H), 3.46 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.86-4.00 (m, 2H), 4.03-4.10 (m, 2H), 4.03-4.34 (m, 1H), 5.79 (br s, 1H), 6.60 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 10.69 (s, 1H)。

步驟4：[7-側氧基-3-[4-甲醯胺, *N*-(2-胺基乙氧基)-吡啶-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉2,2,2-三氟乙酸鹽(實例24)之製備

在水/*t*BuOH (1:1) (0.74 mL)中稀釋中間體(24c) (30 mg, 0.074 mmol)。接續添加三氧化硫三甲胺複合物(12 mg, 0.089 mmol)及TEA (3 μL , 0.043 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌過夜。在真空中濃縮粗製化合物並藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮: 100/0至0/100)進行純化以得到相應的無色油狀硫酸鹽中間體。在0°C下將此中間體(10 mg, 0.020 mmol)溶解於DCM/TFA (5:1)之混合物(0.4 mL)中並將混合物在0°C下攪拌30 min。在 Et_2O 及DCM中研磨殘餘物。在 H_2O 中稀釋固體並凍乾以得

到實例(24) (3.4 mg, 0.007 mmol, 9%經2個步驟)。

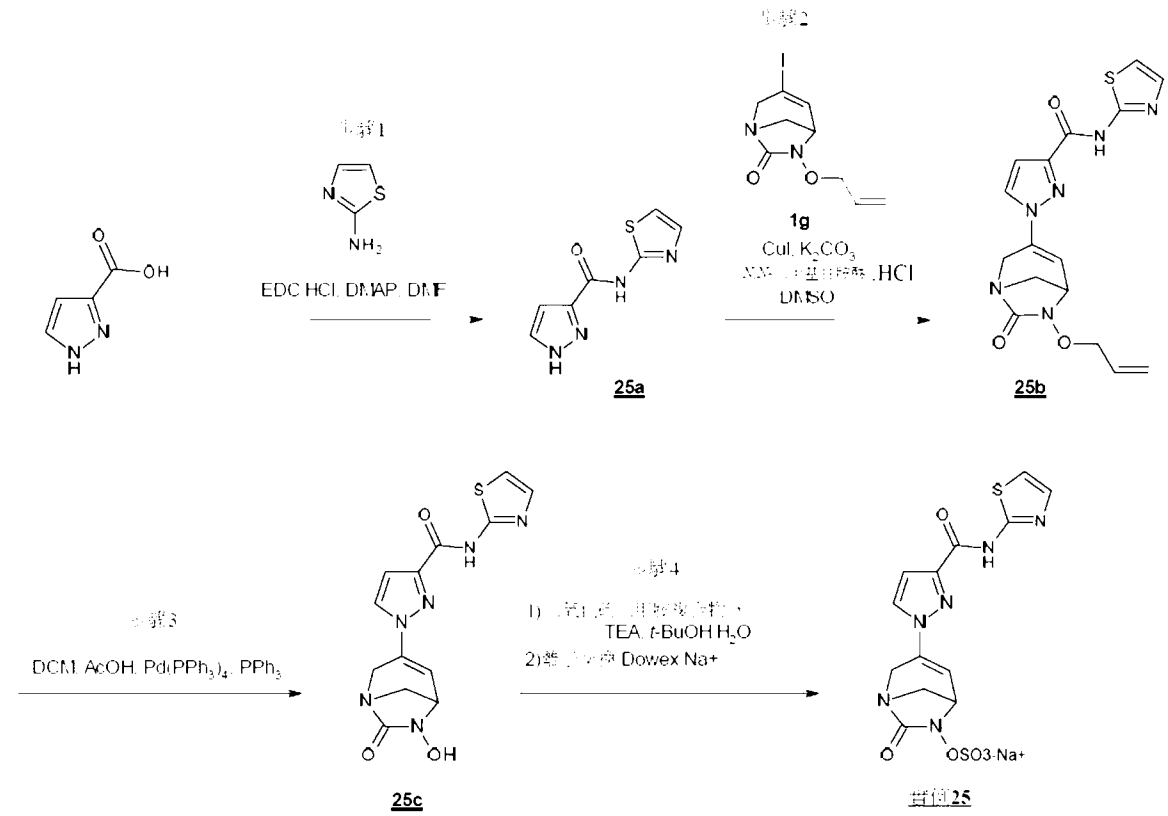
MS m/z ($[M+H]^+$) 389。

MS m/z ($[M-H]^-$) 387。

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 3.31-3.35 (m, 2H), 3.45 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.69 (dd, $J = 11.5, 2.1$ Hz, 1H), 4.22-4.26 (m, 2H), 4.34 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.40 (dd, $J = 17.6, 1.8$ Hz, 1H), 4.60 (dd, $J = 5.7, 2.6$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.37 (s, 1H)。

^{19}F NMR (367 MHz, D_2O) δ -75.56 (s, 3F)。

實例25：[7-側氧基-3-[3-(噻唑-2-基胺甲醯基)吡唑-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉之合成



步驟1：中間體N-噻唑-2-基-1H-吡唑-3-甲醯胺(25a)之製備

在惰性氣氛下，於無水DMF (10 mL)中稀釋1H-吡唑-3-甲酸(245 mg, 2.19 mmol)及DMAP (668 mg, 5.46 mmol)。逐份添加EDC·HCl (1.05

g, 5.46 mmol)。將反應混合物在rt下攪拌10 min。逐滴添加2-胺基噻唑(219 mg, 2.19 mmol)於DMF (5 mL)中之混合物。將反應混合物於室溫下攪拌16h。濃縮反應混合物並用DCM研磨以得到白色固體狀中間體(25a)(168 mg, 0.865 mmol, 39%)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 195。

MS m/z ($[M-H]^-$) 193。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.98 (br s, 1H), 7.26 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.91 (br s, 1H), 12.02 (br s, 1H), 13.58 (br s, 1H)。

步驟2：中間體*N*-(6-烯丙氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)-3-(*N*-噻唑-2-基-甲醯胺)吡唑(25b)之製備

使用闡述於實例1 (步驟7)中之程序，藉由與中間體(25a) (156 mg, 0.804 mmol)反應將中間體(1g) (123 mg, 0.402 mmol)轉化為中間體(25b) (71 mg, 0.191 mmol, 48%)，其在藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮：100/0至0/100)進行純化之後呈白色固體。

MS m/z ($[M+H]^+$) 373。

MS m/z ($[M-H]^-$) 371。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.18 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.58 (ddd, $J = 11.0, 2.9, 1.1$ Hz, 1H), 4.16 (dd, $J = 5.5, 2.6$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J = 17.6, 1.9$ Hz, 1H), 4.39-4.51 (m, 3H), 5.33 (dd, $J = 10.3, 1.6$ Hz, 1H), 5.39 (ddd, $J = 17.6, 1.6, 1.4$ Hz, 1H), 5.98-6.08 (m, 1H), 6.63 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 10.04 (br s, 1H)。

步驟3：中間體*N*-(6-羥基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)-3-(*N*-噻唑-2-基-甲醯胺)吡唑(25c)之製備

在惰性氣氛下，在無水DCM (2.3 mL)中稀釋中間體(25b) (71 mg, 0.191 mmol)。接續添加AcOH (27 μ L, 0.466 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (40 mg, 0.035 mmol)及PPh₃ (61 mg, 0.233 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌3h。在減壓下濃縮混合物且然後藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮: 100/0至30/70)進行純化。合併含有期望中間體之流份並濃縮以得到白色固體狀中間體(25c) (51 mg, 0.153 mmol, 80%)。

MS m/z ([M+H]⁺) 333。

MS m/z ([M-H]⁻) 331。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.24 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.38 (dd, J = 11.0, 2.6 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 5.6, 2.6 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 17.7, 2.0 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 17.7, 1.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 9.70 (s, 1H), 12.36 (s, 1H)。

步驟4：[7-側氧基-3-[3-(噻唑-2-基胺甲醯基)吡唑-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例25)之製備

在水/*t*BuOH (1:1) (1.4 mL)中稀釋中間體(25c) (45.5 mg, 0.137 mmol)。接續添加三氧化硫三甲胺複合物(23 mg, 0.164 mmol)及TEA (5 μ L, 0.034 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌過夜。在真空中濃縮粗製化合物並藉由在C18-反相矽膠上急速層析(H₂O/ACN: 100/0至80/20)進行純化。合併含有期望中間體之流份並濃縮以得到白色固體。將此固體溶解於最少H₂O中並在用Dowex鈉形式管柱(Dowex[®] 50WX8氫形式，用2N

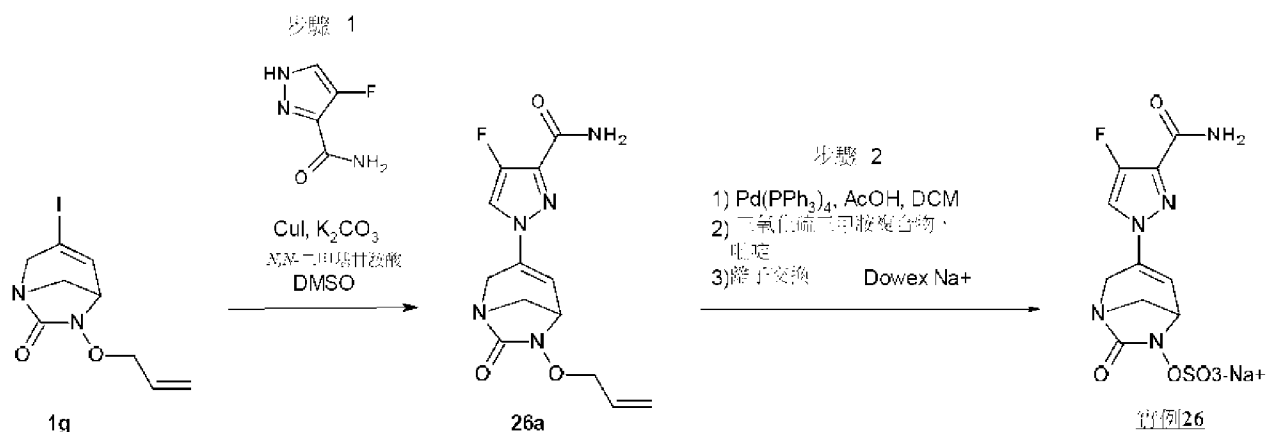
NaOH水溶液儲存並用H₂O洗滌直至中性pH為止)離子交換之後將其轉化為白色固體狀實例(25) (25 mg, 0.056 mmol, 41%)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 413。

MS m/z ($[M-H]^-$) 411。

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 3.44 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.71 (dd, $J = 11.4, 2.6$ Hz, 1H), 4.36 (dd, $J = 17.6, 1.6$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.60 (dd, $J = 5.7, 2.6$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H)。

實例26：(7-側氧基-3-(3-甲醯胺-4-氟-吡唑-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸鈉之合成



步驟1：中間體6-烯丙氧基-3-(3-甲醯胺-4-氟-吡唑-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(26a)之製備

使用闡述於實例1 (步驟7)中之程序，藉由與3-甲醯胺-4-氟-1H-吡唑 (111 mg, 0.862 mmol)反應將中間體(1g) (220 mg, 0.719 mmol)轉化為中間體(26a) (63 mg, 0.206 mmol, 29%)，其在藉由在矽膠上急速層析 (DCM/丙酮: 100/0至50/50)進行純化然後在丙酮中研磨之後呈白色固體。

MS m/z ($[M+H]^+$) 308, ($[2M+H]^+$) 615。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 3.24-3.35 (m, 2H), 4.17-4.40 (m, 5H), 5.25-5.40 (m, 2H), 5.91-6.01 (m, 1H), 6.71-6.73 (m, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.66 (br s, 1H), 8.50 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H)。

^{19}F -NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) -169.53 (d, $J = 4.4$ Hz, 1F)。

步驟2：(7-側氧基-3-(3-甲醯胺-4-氟-吡啶-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸鈉(實例26)之製備

使用闡述於實例2 (步驟2)中之程序，將中間體(26a) (63 mg, 0.203 mmol)轉化為實例(26) (20.6 mg, 0.056 mmol, 27%)，其在凍乾之後呈白色固體。

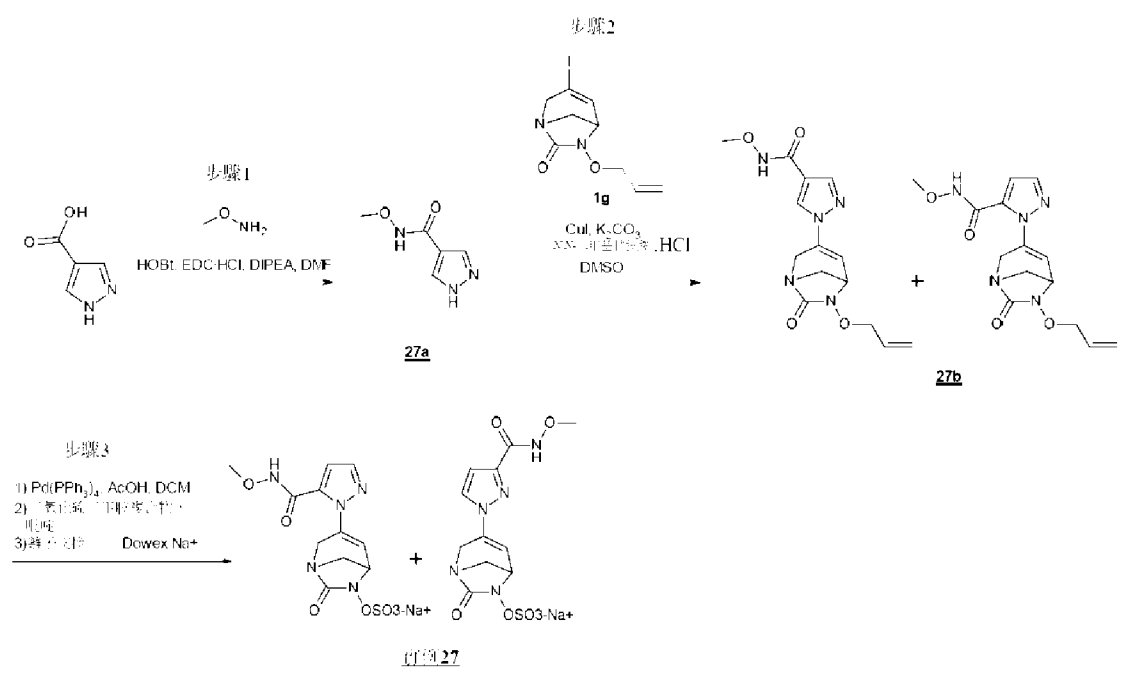
MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 348。

MS m/z ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 346, ($[2\text{M}-\text{H}]^-$) 693。

^1H -NMR (300 MHz, D_2O): δ (ppm) 3.42 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.66-3.71 (m, 1H), 4.35-4.39 (m, 2H), 4.59 (dd, $J = 5.6, 2.6$ Hz, 1H), 6.66-6.68 (m, 1H), 7.99 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H)。

^{19}F -NMR (282 MHz, D_2O): δ (ppm) -168.25 (d, $J = 4.6$ Hz, 1F)。

實例27：(7-側氧基-3-(3-(甲氧基胺甲醯基)-吡啶-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸鈉及(7-側氧基-3-(5-(甲氧基胺甲醯基)-吡啶-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸鈉之合成



步驟1：中間體N-甲氧基-1*H*-吡唑-3-甲醯胺(27a)之製備

在惰性氣氛下，在無水DMF (7.4 mL)中稀釋1*H*-吡唑-3-甲酸(250 mg, 2.23 mmol)且接續添加HOBt·H₂O (444 mg, 2.90 mmol)及EDC·HCl (556 mg, 2.90 mmol)。將反應混合物在rt下攪拌10 min。添加甲氧基胺鹽酸鹽(335 mg, 4.01 mmol)及DIPEA (1.17 mL, 6.69 mmol)並將反應混合物在rt下攪拌16h。在真空中濃縮反應混合物並藉由在矽膠上急速層析(DCM/ 甲醇：100/0 至 90/10)、然後藉由C-18反相(H₂O/ACN: 98/2 至 50/50)純化以得到白色固體狀中間體(27a) (297.5 mg, 2.11 mmol, 94%)。

MS m/z ([M+H]⁺) 142。

MS m/z ([M-H]⁻) 140。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 3.65 (s, 3H), 6.63 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 2.4, 1.4 Hz, 1H), 11.49 (s, 1H), 13.27 (s, 1H)。

步驟2：中間體6-烯丙氧基-3-(3-(甲氧基胺甲醯基)-吡唑-1-基)-1,6-二氮雜

二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮及6-烯丙氧基-3-(5-(甲氧基胺甲醯基)-吡啶-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(27b)之製備

使用闡述於實例1 (步驟7)中之程序，藉由與中間體(27a) (127 mg, 0.898 mmol)反應將中間體(1g) (250 mg, 0.817 mmol)轉化為區域異構物之不可分離混合物(27b) (58 mg, 0.181 mmol, 22%, 區域異構物比率：55/45)，其在藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮：100/0至0/100)進行純化之後呈黃色膠狀物。

MS m/z ($[M+H]^+$) 320, ($[2M+H]^+$) 639。

MS m/z ($[M-H]^-$) 318。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3.13 (d, $J = 11.0$ Hz, 0.45H), 3.28 (d, $J = 10.8$ Hz, 0.55H), 3.43-3.61 (m, 1H), 3.83 (s, 1.35H), 3.86 (s, 1.65H), 4.02-4.31 (m, 2H), 4.32-4.53 (m, 3H), 5.15-5.46 (m, 2H), 5.79-6.16 (m, 1H), 6.39 (d, $J = 5.5$ Hz, 0.55H), 6.52 (d, $J = 5.6$ Hz, 0.45H), 6.61 (d, $J = 1.9$ Hz, 0.55H), 6.89 (d, $J = 2.6$ Hz, 0.45H), 7.50 (d, $J = 1.8$ Hz, 0.55H), 7.65 (d, $J = 2.6$ Hz, 0.45H), 9.37 (br s, 0.55H), 9.51 (s, 0.45H)。

步驟3：(7-側氧基-3-(3-(甲氧基胺甲醯基)-吡啶-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸鈉及(7-側氧基-3-(5-(甲氧基胺甲醯基)-吡啶-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸鈉(實例27)之製備

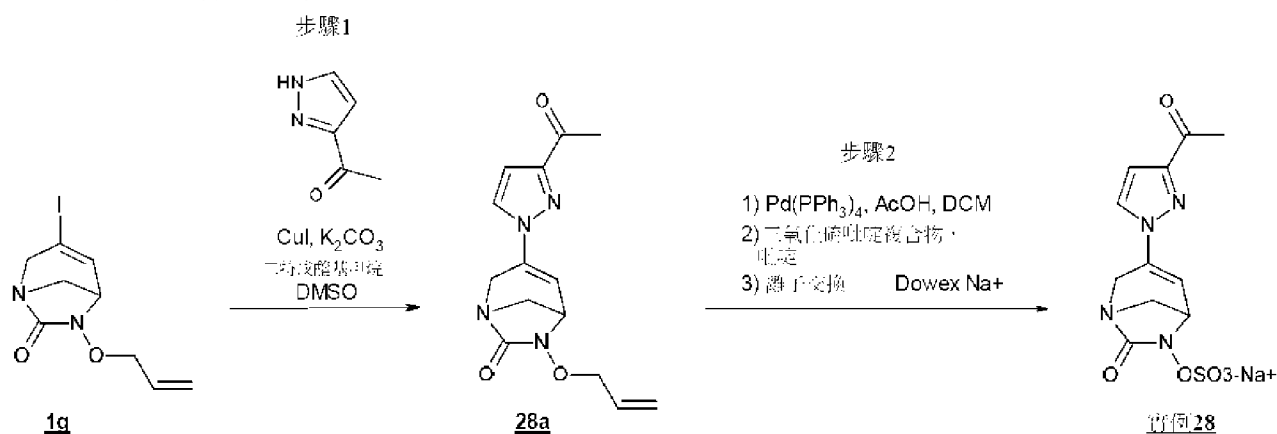
使用闡述於實例2 (步驟2)中之程序，將中間體(27b) (58 mg, 0.181 mmol)轉化為區域異構物之混合物形式之實例(36) (25.4 mg, 0.067 mmol, 37%, 區域異構物比率：56/44)，其在凍乾之後呈白色固體。

MS m/z ($[M-H]^-$) 358, ($[2M-H]^-$) 717。

MS m/z ($[M+H-SO_3H]^+$) 280, ($[M+H]^+$) 360。

^1H -NMR (400 MHz, D_2O): δ (ppm) 3.35 (d, $J = 8.6$ Hz, 0.44H), 3.38 (d, $J = 8.7$ Hz, 0.56H), 3.59 (dt, $J = 2.9, 1.6$ Hz, 0.56H), 3.62 (dt, $J = 2.9, 1.8$ Hz, 0.44H), 3.74 (s, 1.68H), 3.76 (s, 1.32H), 4.01-4.21 (m, 1H), 4.29 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 4.48 (dd, $J = 5.5, 2.6$ Hz, 0.44H), 4.51 (dd, $J = 5.7, 2.6$ Hz, 0.56H), 6.41 (d, $J = 5.3$ Hz, 0.44H), 6.63 (dt, $J = 5.6, 1.3$ Hz, 0.56H), 6.67 (d, $J = 2.1$ Hz, 0.44H), 6.72 (d, $J = 2.7$ Hz, 0.56H), 7.62 (d, $J = 2.1$ Hz, 0.44H), 7.88 (d, $J = 2.7$ Hz, 0.56H)。

實例28：(7-側氧基-3-(3-乙醯基吡唑-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸鈉之合成



步驟1：中間體6-烯丙氧基-3-(3-乙醯基吡唑-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(28a)之製備

使用闡述於實例2 (步驟1a)中之程序，藉由與1-(1*H*-吡唑-3-基)乙酮 (194 mg, 1.76 mmol)反應將中間體(1g) (450 mg, 1.47 mmol)轉化為中間體(28a) (336 mg, 1.17 mmol, 79%)，其在藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮: 100/0至50/50)進行純化之後呈油狀物。

MS m/z ($[M+H]^+$) 289, ($[2M+H]^+$) 577。

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 2.55 (s, 3H), 3.16 (d, $J = 10.9$

Hz, 1H), 3.54-3.58 (m, 1H), 4.11-4.17 (m, 1H), 4.22 (dd, $J = 17.8, 1.9$ Hz, 1H), 4.37-4.57 (m, 3H), 5.30-5.41 (m, 2H), 6.02 (dddd, $J = 17.1, 10.3, 6.7, 6.1$ Hz, 1H), 6.55-6.58 (m, 1H), 6.84 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H)。

步驟2：(7-側氧基-3-(3-乙醯基吡啶-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸鈉(實例28)之製備

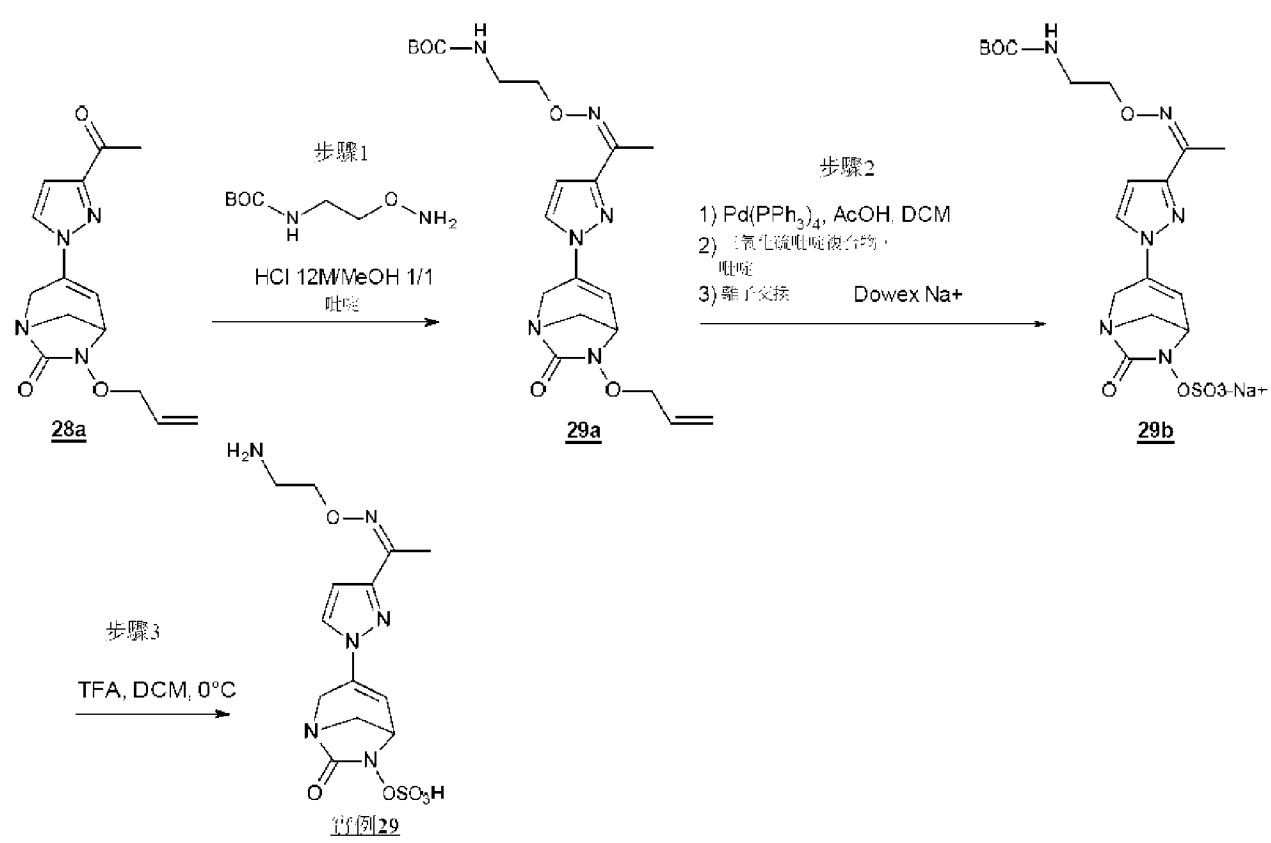
使用闡述於實例2 (步驟2)中之程序，將中間體(28a) (50 mg, 0.173 mmol)轉化為實例(28) (31.7 mg, 0.090 mmol, 52%)，其在凍乾之後呈白色固體。

MS m/z ($[M-H]^-$) 327, ($[2M-H]^-$) 655。

MS m/z ($[M+H-SO_3H]^+$) 249, ($[M+H]^+$) 329。

^1H -NMR (300 MHz, D_2O): δ (ppm) 2.59 (s, 3H), 3.46 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.67-3.72 (m, 1H), 4.42 (d, $J = 1.5$ Hz, 2H), 4.60 (dd, $J = 5.7, 2.6$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J = 5.8, 1.3$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H)。

實例29：(7-側氧基-3-(3-[(*Z,E*)-*N*-(2-胺基乙氧基)-*C*-甲基-碳醯亞胺基]-吡啶-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸氫鹽之合成



步驟1：中間體6-烯丙氧基-3-(3-[(Z,E)-N-[2-(第三丁氧基羰基氨基)乙氧基]-C-甲基-碳醯亞胺基]-吡啶-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮 (29a)之製備

在50 mL燒瓶中，在惰性氣氛下，將中間體(28a) (282 mg, 0.978 mmol)及[2-(胺基氧基)乙基]胺基甲酸第三丁基酯(189.6 mg, 1.076 mmol)溶解於無水吡啶(9.8 mL)中。添加一滴HCl 12M/MeOH 1/1之混合物並將反應混合物在rt下攪拌過夜。在真空下濃縮混合物並藉由在矽膠上急速層析(環己烷/EtOAc: 100/0至30/70)進行純化以得到黏性膠狀中間體(29a) (419 mg, 0.938 mmol, 96%, Z/E: 15/85)。

MS m/z ([M+H-Boc]⁺) 347, ([M+H-tBu]⁺) 391, ([M+H]⁺) 447。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1.49 (s, 9H), 2.26 (s, 3H), 3.19 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.50-3.60 (m, 3H), 4.12-4.27 (m, 4H), 4.39-4.60 (m, 3H), 4.97 (br s, 1H), 5.33-5.45 (m, 2H), 6.07 (dddd, J = 17.0,

10.3, 6.7, 6.0 Hz, 1H), 6.50 (dd, $J = 5.5, 1.2$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H)。

步驟2：中間體(7-側氧基-3-(3-[(Z,E)-N-[2-(第三丁氧基羰基胺基)乙氧基]-C-甲基-碳醯亞胺基]-吡啶-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸鈉(29b)之製備

使用闡述於實例2 (步驟2)中之程序，將中間體(29a) (441 mg, 0.988 mmol)轉化為中間體(29b) (129.7 mg, 0.255 mmol, 26%，比率Z/E: 17/83)，其在凍乾之後呈白色固體。

MS m/z ($[M-H]^-$) 485。

MS m/z ($[M+H-Boc-SO_3H]^+$) 307, ($[M+H-Boc]^+$) 387, ($[M+H]^+$) 487。

^1H -NMR (300 MHz, D_2O): δ (ppm) 1.33 (s, 9H), 2.21 (s, 3H), 3.30-3.48 (m, 3H), 3.67 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.18-4.22 (m, 2H), 4.36 (br s, 2H), 4.55 (dd, $J = 5.6, 2.6$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H)。

步驟3：(7-側氧基-3-(3-[(Z,E)-N-(2-胺基乙氧基)-C-甲基-碳醯亞胺基]-吡啶-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸氫鹽(實例29)之製備

在0°C下在惰性氣氛下將中間體(29b) (117 mg, 0.230 mmol)溶解於DCM/TFA之2.5/1混合物(2.8 mL, 0.08M)中。在攪拌45 min之後(藉由LC/MS監測起始材料之轉化)，在0°C下添加冷 Et_2O (3 mL)。在0°C下攪拌10 min之後，過濾沈澱物(Pall VWR 514-4084, 045 μ m, GH polypro, Nanosep®MF)並用冷 Et_2O 洗滌。然後在ACN中研磨固體以形成兩性離子化合物。過濾白色固體並用ACN洗滌。將固體溶解於水MilliQ®中並凍乾

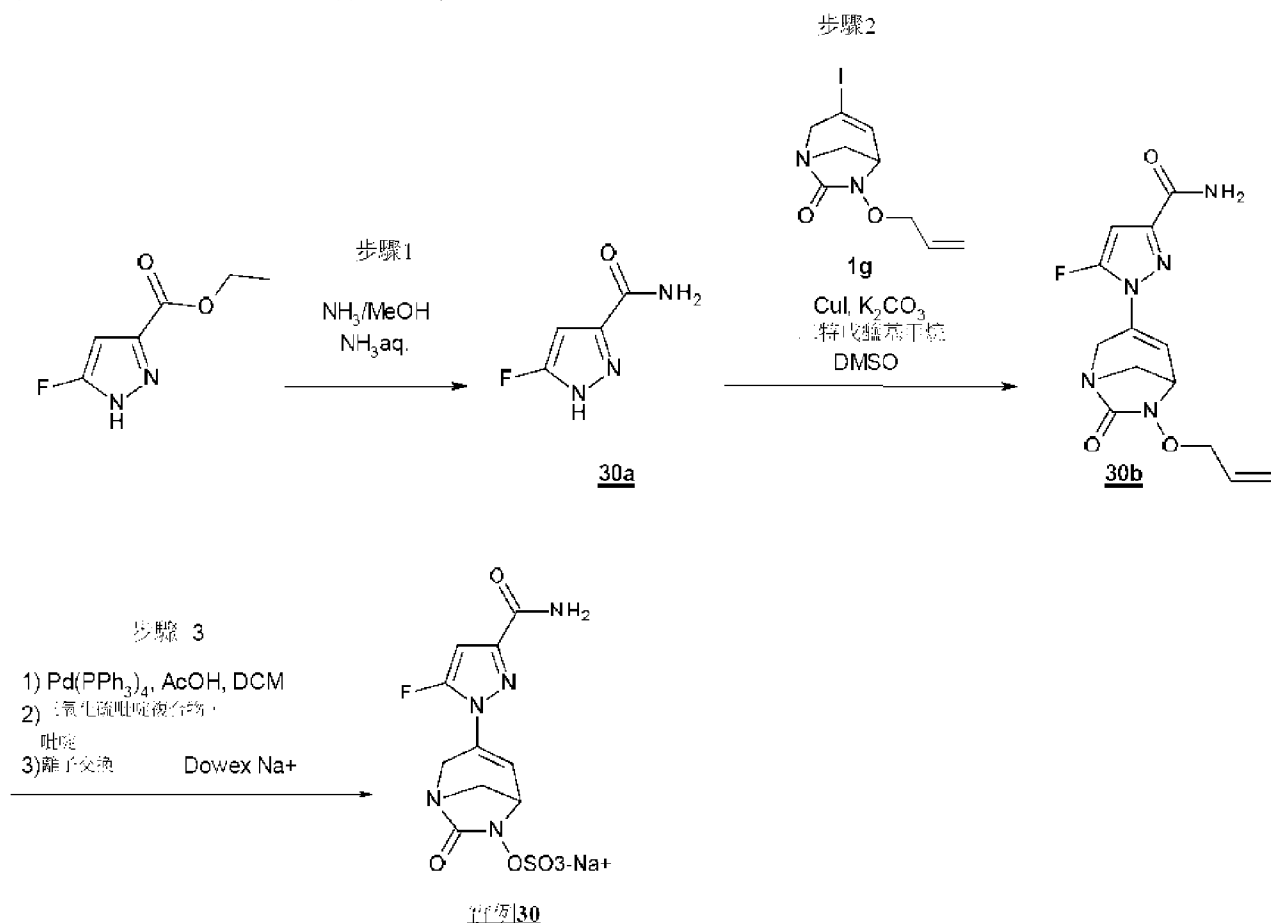
以得到白色固體狀實例(29) (58.8 mg, 0.177 mmol, 77%, 比率 *Z/E*: 14/86)。

MS *m/z* ([*M*-H]⁻) 385, ([2*M*-H]⁻) 771。

MS *m/z* ([*M*+H-SO₃H]⁺) 307, ([*M*+H]⁺) 387。

¹H-NMR (300 MHz, D₂O): δ (ppm) 2.17 (s, 3H), 3.30-3.45 (m, 3H), 3.64 (dd, *J* = 11.5, 2.6 Hz, 1H), 4.26-4.43 (m, 4H), 4.52 (dd, *J* = 5.8, 2.6 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H)。

實例30：(7-側氧基-3-(3-甲醯胺-5-氟-吡唑-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸鈉之合成



步驟1：中間體5-氟-1H-吡唑-3-甲醯胺(30a)之製備

將5-氟-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(200 mg, 1.26 mmol)溶解於存於MeOH

(3.6 mL)中之7 M NH_3 中並將濃氫氧化銨溶液(3.6 mL)及混合物在rt下攪拌過夜。在減壓下蒸發溶劑以得到白色固體狀中間體(30a) (150mg, 0.920 mmol, 92%)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 130。

MS m/z ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 128。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 6.49 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 13.10 (br s, 1H)。

^{19}F -NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) -131.06 (s, 1F)。

步驟2：中間體6-烯丙氧基-3-(3-甲醯胺-5-氟-吡唑-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(30b)之製備

使用闡述於實例2 (步驟1a)中之程序，藉由與中間體(30a) (123 mg, 0.956 mmol)反應將中間體(1g) (225 mg, 0.735 mmol)轉化為中間體(30b) (19 mg, 0.061 mmol, 8%)，其在藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮：100/0至0/100)進行純化之後呈米色固體。

MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 308, ($[\text{2M}+\text{H}]^+$) 615。

MS m/z ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 306。

^1H NMR (300 MHz, MeOD): δ (ppm) 3.33 (m, 1H), 3.48 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.04-4.53 (m, 5H), 5.25-5.45 (m, 2H), 6.03 (ddt, $J = 16.7$, 10.4, 6.3 Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H)。

^{19}F -NMR (282 MHz, MeOD): δ (ppm) -128.49 (s, 1F)。

步驟3：(7-側氧基-3-(3-甲醯胺-5-氟-吡唑-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸鈉(實例30)之製備

使用闡述於實例2 (步驟2)中之程序，將中間體(30b) (18 mg, 0.059

mmol)轉化為實例(30) (7.2 mg, 0.019 mmol, 33%)，其在凍乾之後呈白色固體。

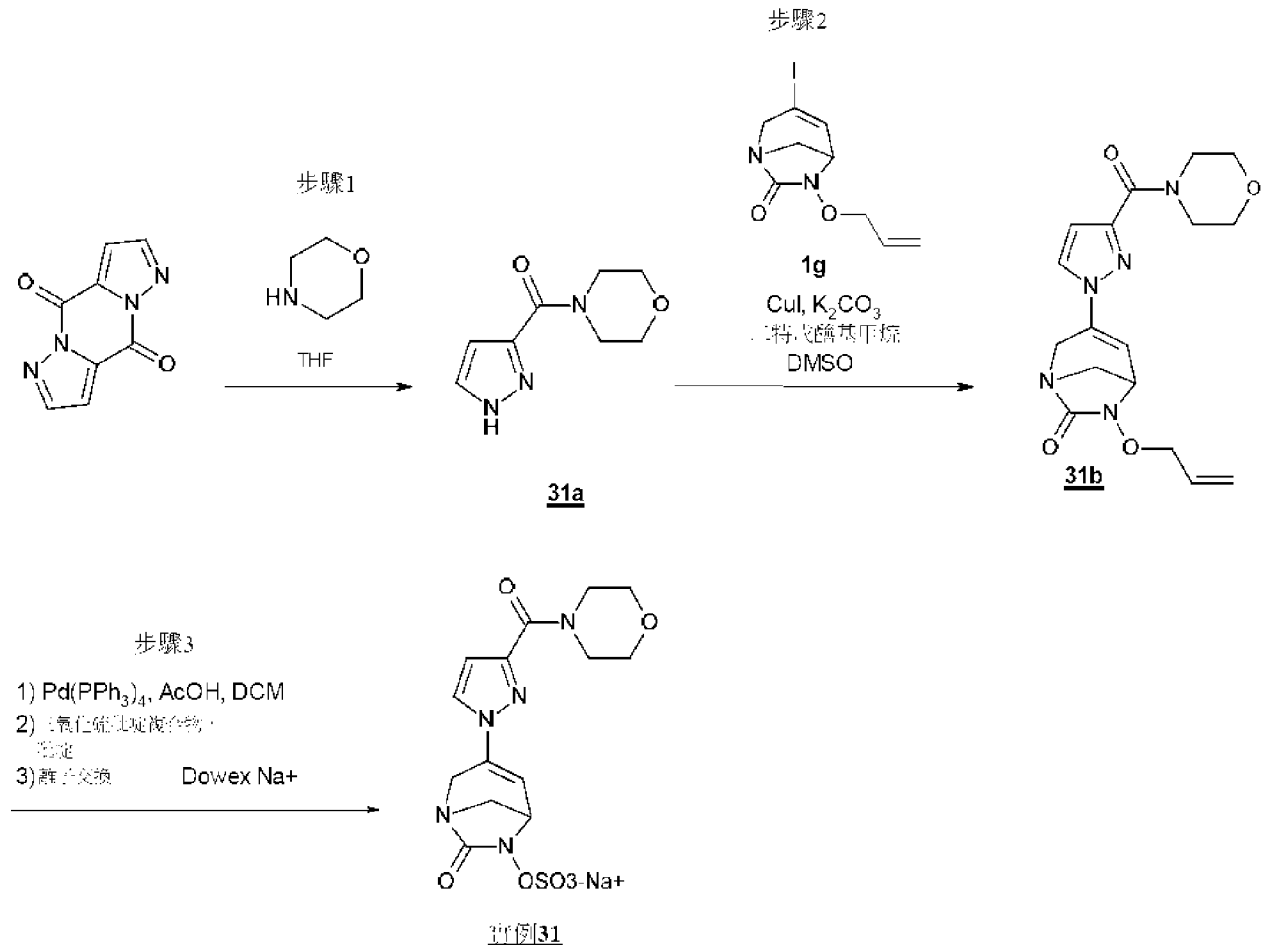
MS m/z ($[M+H]^+$) 348, ($[M+H-SO_3H]^+$) 268。

MS m/z ($[M-H]^-$) 347, ($[2M-H]^-$) 693。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 3.20-3.46 (m, 2H), 4.18 (br s, 2H), 4.41 (dd, $J = 5.7, 2.5$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.56-6.65 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.80 (s, 1H)。

$^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) -126.94 (s, 1F)。

實例31：(7-側氧基-3-[3-(嗎啉-4-羰基)吡啶-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸鈉之合成



步驟1：中間體嗎啉基(1H-吡啶-3-基)甲酮(31a)之製備

將二吡啶并[3,1-a:3',1'-d]吡嗪-4,9-二酮(根據 *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2015, 25(15), 3024-3029 製備)(300 mg, 1.59 mmol)及嗎啉(293 μ L, 3.35 mmol)溶解於無水THF (8 mL)中並在80 °C下攪拌1h30。過濾反應混合物並在減壓下蒸發濾液以得到米色固體狀中間體(31a) (500 mg, 2.75 mmol, 87%)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

MS m/z ($[M+H]^+$) 182。

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 3.49-4.17 (m, 8H), 6.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.3 Hz, 1H)。

步驟2：中間體6-烯丙氧基-3-[3-(嗎啉-4-羰基)吡啶-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(31b)之製備

使用闡述於實例2 (步驟1a)中之程序，藉由與中間體(31a) (192 mg, 1.062 mmol)反應將中間體(1g) (250 mg, 0.817 mmol)轉化為中間體(31b) (271 mg, 0.753 mmol, 92%)，其在藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮: 100/0至0/100)進行純化之後呈橙色膠狀物。

MS m/z ($[M+H]^+$) 360, ($[2M+H]^+$) 719。

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 3.14 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.49-3.61 (m, 1H), 3.68-3.80 (m, 6H), 4.02 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.08-4.23 (m, 2H), 4.35-4.53 (m, 3H), 5.25-5.44 (m, 2H), 6.02 (dddd, J = 17.1, 10.3, 6.7, 6.1 Hz, 1H), 6.49 (dt, J = 5.5, 1.2 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.6 Hz, 1H)。

步驟3：(7-側氧基-3-[3-(嗎啉-4-羰基)吡啶-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸鈉(實例31)之製備

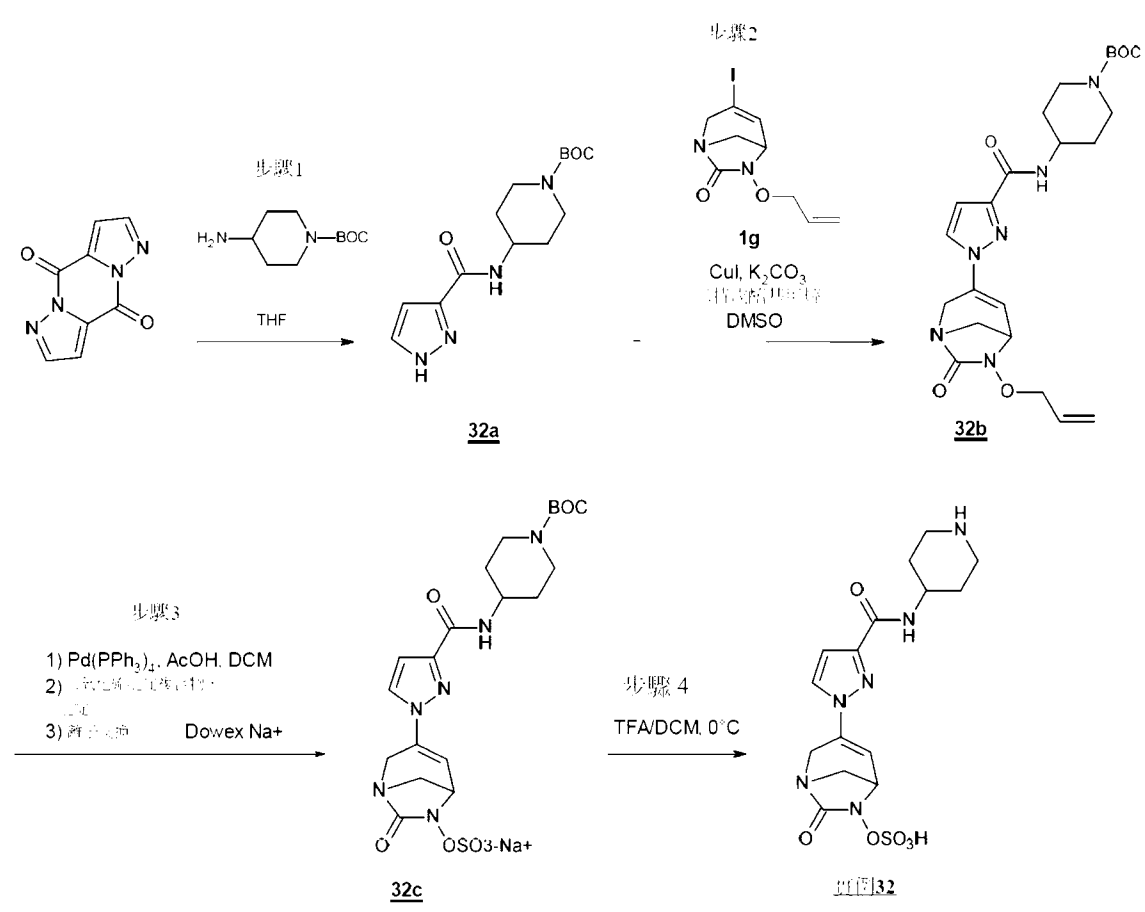
使用闡述於實例2 (步驟2)中之程序，將中間體(31b) (246 mg, 0.683 mmol)轉化為實例(31) (173 mg, 0.409 mmol, 60%)，其在凍乾之後呈白色固體。

MS *m/z* ([M+H]⁺) 400, ([M+H-SO₃H]⁺) 320。

MS *m/z* ([M-H]⁻) 398, ([2M-H]⁻) 797。

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ (ppm) 3.44 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.64-3.86 (m, 9H), 4.29-4.44 (m, 2H), 4.58 (dd, *J* = 5.7, 2.6 Hz, 1H), 6.70-6.71 (m, 2H), 7.99 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H)。

實例32：(7-側氧基-3-[3-(4-六氫吡啶基胺甲醯基)吡唑-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸氫鹽之合成



步驟1：中間體4-(1*H*-吡唑-3-羰基胺基)六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(32a)

之製備

將二吡唑并[3,1-a:3',1'-d]吡嗪-4,9-二酮(根據 *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2015, 25(15), 3024-3029 製備) (250 mg, 1.33 mmol) 及 4-胺基六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯 (532.2 mg, 2.66 mmol) 溶解於無水 THF (6.6 mL) 中並在 80°C 下攪拌 1h10。在減壓下蒸發反應混合物並在矽膠墊(DCM/丙酮: 50/50)上純化以得到米色固體狀中間體(32a) (755 mg, 2.56 mmol, 97%)。

MS m/z ($[M+H-Boc]^+$) 195, ($[M+H-tBu]^+$) 239, ($[M+H]^+$) 295。

MS m/z ($[M-H]^-$) 293。

^1H NMR (300 MHz, MeOD): δ (ppm) 1.46 (s, 9H), 1.47-1.56 (m, 2H), 1.92 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 2.92 (br s, 2H), 3.88-4.22 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 7.69 (s, 1H)。

步驟2：中間體6-烯丙氧基-3-[3-[(1-第三丁氧基羰基-4-六氫吡啶基)胺甲醯基]吡唑-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(32b)之製備

使用闡述於實例2 (步驟1a)中之程序，藉由與中間體(32a) (313 mg, 1.06 mmol)反應將中間體(1g) (250 mg, 0.817 mmol)轉化為中間體(32b) (289 mg, 0.611 mmol, 75%)，其在藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮: 100/0至0/100)進行純化之後呈橙色膠狀物。

MS m/z ($[M+H-tBu]^+$) 417, ($[M+H-Boc]^+$) 373, ($[2M+H]^+$) 945。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 1.46 (s, 9H), 1.46-1.48 (m, 2H), 1.97 (dd, $J = 12.7, 3.7$ Hz, 2H), 2.90 (t, $J = 12.5$ Hz, 2H), 3.14 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.55 (ddd, $J = 10.8, 2.8, 1.1$ Hz, 1H), 3.98-4.21 (m, 5H), 4.36-4.55 (m, 2H), 5.23-5.47 (m, 2H), 6.01 (dddd, $J = 17.1, 10.3, 6.7,$

6.1 Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H)。

步驟3：中間體(7-側氧基-3-[3-[(1-第三丁氧基羰基-4-六氫吡啶基)胺甲醯基]吡啶-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸鈉(32c)之製備

使用闡述於實例2 (步驟2)中之程序，將中間體(32b) (279 mg, 0.590 mmol)轉化為中間體(32c) (131.2 mg, 0.245 mmol, 41%)，其在凍乾之後呈白色固體。

MS m/z ($[M-H]^-$) 511。

MS m/z ($[M+H-tBu-SO_3H]^+$) 377, ($[M+H-SO_3H]^+$) 457

^1H -NMR (300 MHz, D_2O): δ (ppm) 1.34-1.48 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.89 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 2.90 (t, $J = 12.6$ Hz, 2H), 3.42 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.60-3.72 (m, 1H), 3.90-4.10 (m, 3H), 4.37 (br s, 2H), 4.55 (dd, $J = 5.7, 2.6$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H)。

步驟4：(7-側氧基-3-[3-(4-六氫吡啶基胺甲醯基)吡啶-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸氫鹽(實例32)之製備

在0℃下在惰性氣氛下將中間體(32c) (40 mg, 0.075 mmol)溶解於DCM/TFA之2.5/1混合物(0.93 mL, 0.08M)中。在攪拌45 min之後(藉由LC/MS監測起始材料之轉化)，在0℃下添加冷 Et_2O (1 mL)。在0℃下攪拌10 min之後，過濾沈澱物(Pall VWR 514-4084, 045 μ m, GH polypro, Nanosep®MF)並用冷 Et_2O 洗滌。然後於ACN中研磨固體以形成兩性離子化合物。過濾白色固體並用ACN洗滌。藉由C-18反相(H_2O /ACN: 98/2至30/70)純化固體以得到實例(32) (18 mg, 0.044 mmol, 59%)，其在凍乾之

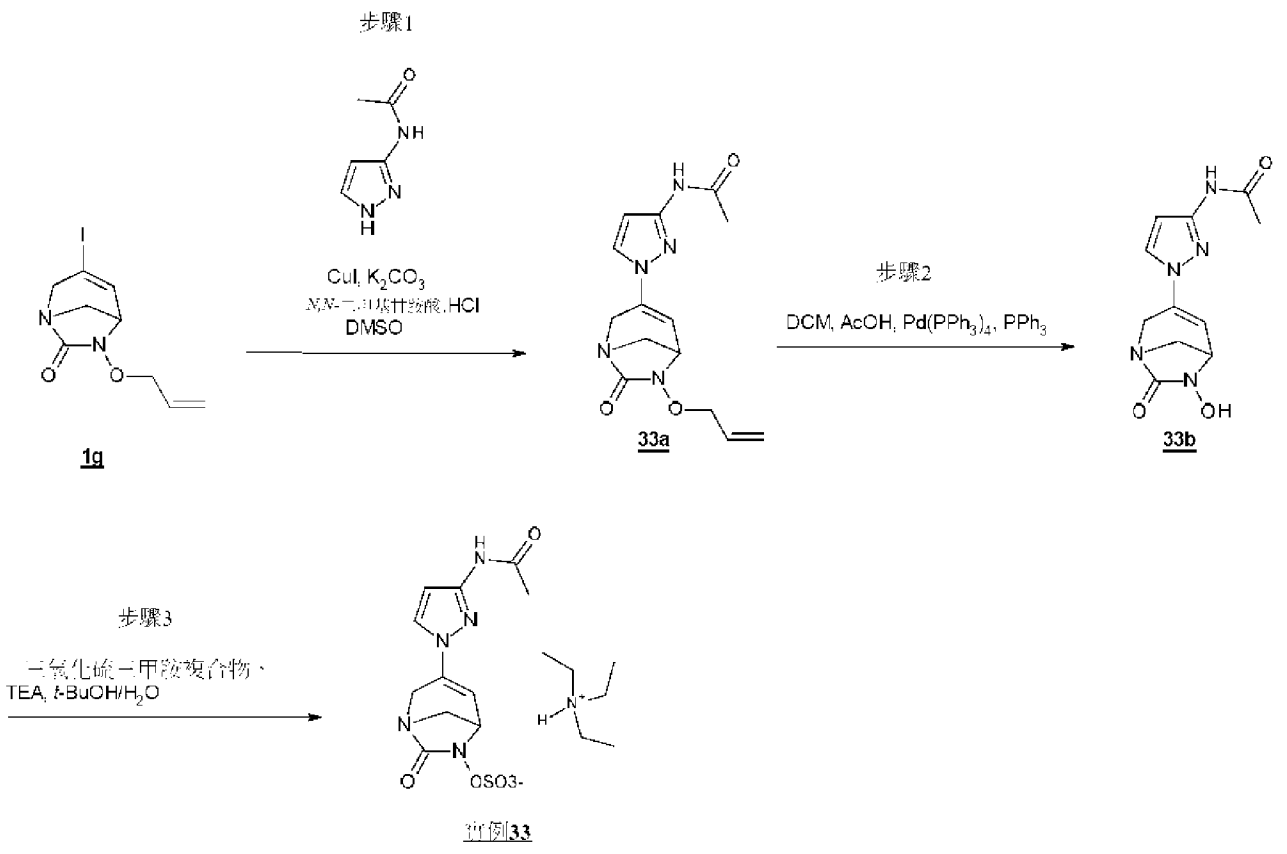
後呈白色固體。

MS *m/z* ([M+H]⁺) 413, ([M+H-SO₃H]⁺) 333。

MS *m/z* ([M-H]⁻) 411。

¹H-NMR (300 MHz, D₂O): δ (ppm) 1.71-1.95 (m, 2H), 2.09-2.28 (m, 2H), 3.13 (td, *J* = 12.9, 3.1 Hz, 2H), 3.40 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.44-3.56 (m, 2H), 3.60-3.73 (dd, *J* = 11.6, 3.7 Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 4.34 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 4.55 (dd, *J* = 5.7, 2.5 Hz, 1H), 6.63-6.71 (d, *J* = 5.6 Hz 1H), 6.76 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H)。

實例33：{[3-(*N*-乙醯胺基)吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基}硫酸三乙銨之合成



步驟1：中間體*N*-(6-烯丙氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)-3-(*N*-乙醯胺基)吡啶(33a)之製備

使用闡述於實例1 (步驟7)中之程序，藉由與*N*-(1*H*-吡啶-3-基)乙醯

胺(164 mg, 1.31 mmol)反應將中間體(1g) (200 mg, 0.653 mmol)轉化為中間體(33a) (72 mg, 0.237 mmol, 36%)，其在藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮: 100/0至50/50)進行純化之後呈橙色油狀物。

MS m/z ($[M+H]^+$) 304。

MS m/z ($[M-H]^-$) 302。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.10 (s, 3H), 3.10 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.47 (dd, $J = 10.8, 2.2$ Hz, 1H), 4.06 (dd, $J = 5.6, 2.6$ Hz, 1H), 4.13 (dd, $J = 17.7, 1.9$ Hz, 1H), 4.34-4.44 (m, 3H), 5.27 (dd, $J = 10.4, 1.1$ Hz, 1H), 5.33 (ddd, $J = 17.2, 1.4, 1.1$ Hz, 1H), 5.92-6.02 (m, 1H), 6.28 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.90 (s, 1H)。

步驟2：中間體*N*-(6-羥基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)-3-(*N*-乙醯胺基)吡啶(33b)之製備

在惰性氣氛下，在無水DCM (2.4 mL)中稀釋中間體(33a) (72 mg, 0.237 mmol)。接續添加AcOH (29 μL , 0.477 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (41 mg, 0.036 mmol)及 PPh_3 (63 mg, 0.238 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌2h。過濾混合物以得到灰白色固體狀中間體(33b) (50 mg, 0.190 mmol, 80%)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 264。

MS m/z ($[M-H]^-$) 262。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.00 (s, 3H), 3.20 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.34 (dd, $J = 10.7, 2.9$ Hz, 1H), 4.00 (dd, $J = 5.6, 2.6$ Hz, 1H), 4.10 (dd, $J = 17.5, 1.1$ Hz, 1H), 4.15 (dd, $J = 17.5, 1.6$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J =$

5.6 Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 9.64 (br s, 1H), 10.63 (s, 1H)。

步驟3：{[3-(N-乙醯胺基)吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基}硫酸三乙銨(實例33)之製備

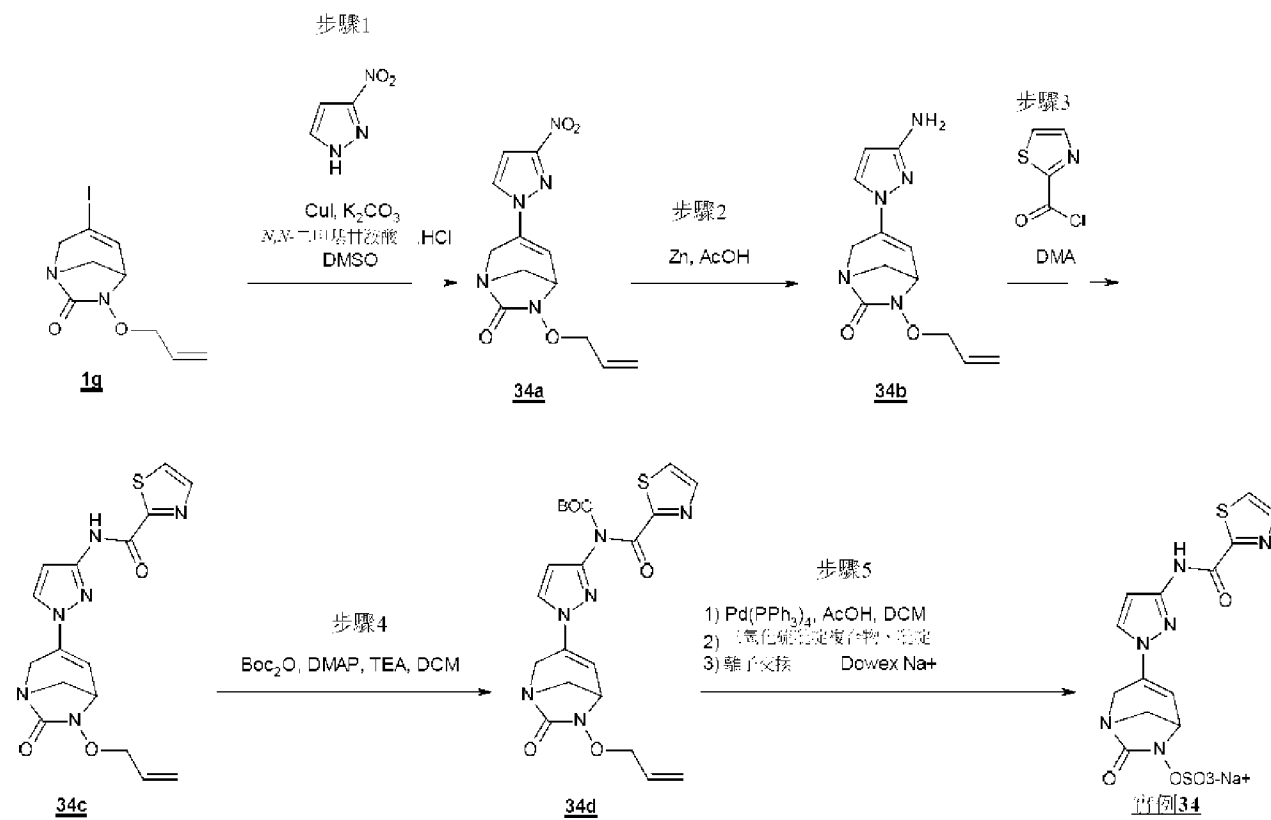
在水/*t*BuOH (1:1) (1.7 mL) 中稀釋中間體(33b) (46 mg, 0.175 mmol)。接續添加三氧化硫三甲胺複合物(29 mg, 0.208 mmol)及TEA (6 μ L, 0.043 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌過夜。濃縮粗製化合物並藉由在C18-反相矽膠上急速層析(H_2O/ACN : 100/0至90/10)進行純化，以得到灰白色固體狀實例(33) (24 mg, 0.054 mmol, 31%)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 344。

MS m/z ($[M-H]^-$) 342。

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1.24 (t, $J = 7.3$ Hz, 9H), 2.14 (s, 3H), 3.16 (q, $J = 7.3$ Hz, 6H), 3.40 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.65 (dd, $J = 11.2$, 2.5 Hz, 1H), 4.31 (m, 2H), 4.53 (dd, $J = 5.7$, 2.7 Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H)。

實例34：{7-側氧基-3-[3-(噻啶-2-羰基胺基)吡啶-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基}硫酸鈉之合成



步驟1：中間體6-烯丙氧基-3-(3-硝基吡唑-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(34a)之製備

使用闡述於實例1（步驟7）中之程序，藉由與3-硝基-1*H*-吡唑(961 mg, 8.49 mmol)反應將中間體(1g) (2.00 g, 6.53 mmol)轉化為中間體(34a) (1.07 g, 3.61 mmol, 55%)，其在藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮：100/0至70/30)進行純化然後在Et₂O中研磨之後呈白色固體。

MS *m/z* ([*M*+*H*]⁺) 292。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.15 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.57 (dd, *J* = 11.0, 2.8 Hz, 1H), 4.16 (dd, *J* = 5.5, 2.5 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 17.7, 1.9 Hz, 1H), 4.38-4.49 (m, 3H), 5.33 (ddd, *J* = 10.3, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 5.38 (ddd, *J* = 17.2, 1.7, 1.4 Hz, 1H), 5.96-6.06 (m, 1H), 6.72 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H)。

步驟2：中間體6-烯丙氧基-3-(3-胺基吡唑-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛

-3-烯-7-酮(34b)之製備

在惰性氣氛下，在DCM (37 mL)中稀釋中間體(34a) (1.07 g, 3.61 mmol)及AcOH (2.1 mL, 36.84 mmol)。在0℃下冷卻溶液且然後添加Zn粉末(2.4 g, 36.84 mmol)。將反應混合物於0℃下攪拌1.5h。過濾混合物，並濃縮濾液。用Et₂O研磨殘餘物以得到中間體(34b) (958 mg, 2.75 mmol, 76%)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 262。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.16 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.50 (dd, J = 10.7, 2.6 Hz, 1H), 4.04-4.06 (m, 1H), 4.08 (dd, J = 12.8, 2.2 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.36-4.48 (m, 2H), 5.30 (ddd, J = 10.3, 1.6, 1.3 Hz, 1H), 5.36 (ddd, J = 17.2, 1.6, 1.4 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.96-6.06 (m, 1H), 6.30 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.6 Hz, 1H)。

步驟3：中間體*N*-[*N*-(6-烯丙氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)吡啶-3-基]噻唑-2-甲醯胺(34c)之製備

在惰性氣氛下，在DMA (19 mL)中稀釋中間體(34b) (500 mg, 1.91 mmol)。添加1,3-噻唑-2-羰基氯(565 mg, 3.83 mmol)。將混合物於室溫下攪拌2h。過濾所形成之沈澱物並用Et₂O洗滌以得到灰白色固體狀中間體(34c) (386 mg, 1.01 mmol, 53%)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 373。

MS m/z ($[M-H]^-$) 371。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.27 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.33 (dd, J = 10.9, 2.4 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 17.4, 1.2 Hz, 1H), 4.24 (dd, J =

17.4, 1.5 Hz, 1H), 4.29 (dd, $J = 5.7, 2.4$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 5.26 (ddd, $J = 10.4, 1.6, 1.4$ Hz, 1H), 5.37 (ddd, $J = 17.3, 1.6, 1.6$ Hz, 1H), 5.91-6.01 (m, 1H), 6.57 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 10.99 (br s, 1H)。

步驟4：中間體*N*-[*N*-(6-烯丙氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)吡啶-3-基]噻唑-2-羧基胺基甲酸第三丁基酯(34d)之製備

在惰性氣氛下，在DCM (6 mL)中稀釋中間體(34c) (226 mg, 0.61 mmol)。添加Boc₂O (154 μ L, 0.67 mmol)、TEA (93 μ L, 0.67 mmol)及DMAP (7 mg, 0.06 mmol)。將混合物反應物於室溫下攪拌16h。藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮: 100/0至70/30)純化粗製化合物，以得到無色油狀中間體(34d) (295 mg, 0.54 mmol, 88%)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 473。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.39 (s, 9H), 3.10 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.50 (dd, $J = 10.8, 2.8$ Hz, 1H), 4.07 (dd, $J = 5.6, 2.6$ Hz, 1H), 4.14 (dd, $J = 17.6, 1.8$ Hz, 1H), 4.32 (dd, $J = 17.6, 1.0$ Hz, 1H), 4.38-4.48 (m, 2H), 5.30 (ddd, $J = 10.3, 1.6, 1.4$ Hz, 1H), 5.36 (dd, $J = 17.2, 1.4$ Hz, 1H), 5.96-6.06 (m, 1H), 6.41 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H)。

步驟5：{7-側氧基-3-[3-(噻唑-2-羧基胺基)吡啶-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基}硫酸鈉(實例34)之製備

在惰性氣氛下，在無水DCM (6 mL)中稀釋中間體(34d) (290 mg,

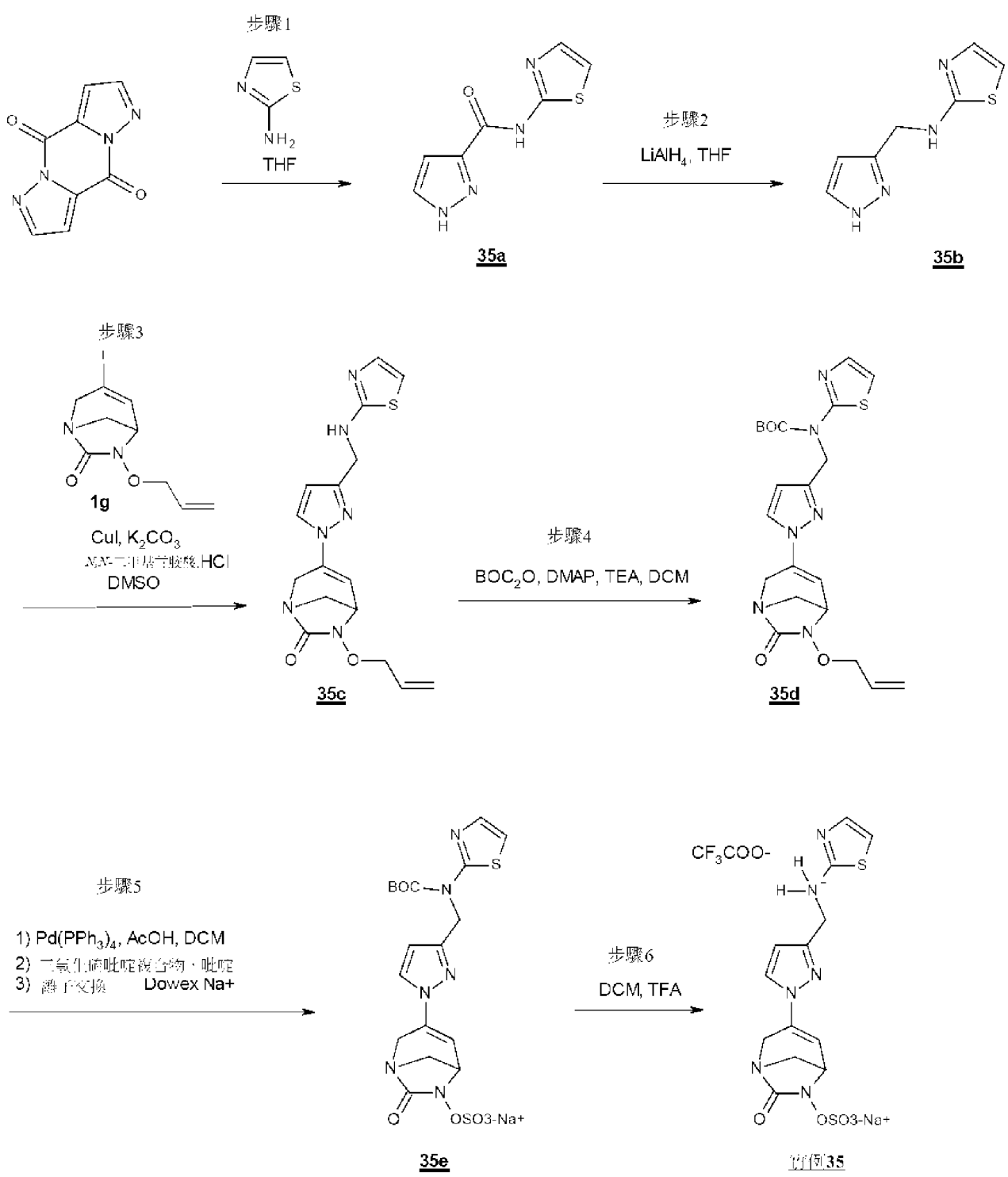
0.61 mmol)。接續添加AcOH (70 μ L, 1.23 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (354 mg, 0.31 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌2h。2h後，將無水吡啶(6 mL)及三氧化硫吡啶複合物(488 mg, 3.06 mmol)添加至反應混合物中。使所得懸浮液避光並攪拌過夜直至完成反應為止。濃縮反應混合物且然後藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮: 100/0至0/100)進行純化。合併含有產物之部分並濃縮。將所獲得之中間體(195 mg, 0.24 mmol)溶解於最少H₂O/丙酮(1:1)中且在用Dowex鈉形式管柱(Dowex[®] 50WX8氫形式，用2N NaOH水溶液儲存並用H₂O洗滌直至中性pH為止)離子交換之後將其轉化。合併含有產物之流份並凍乾。在水(5 mL)中研磨所獲得之固體且在0℃下攪拌8h。過濾混合物並藉由在C18-反相矽膠上急速層析(H₂O/ACN: 100/0至60/40)進行純化。合併含有產物之流份並凍乾，以得到黃色固體狀實例(34) (5 mg, 0.11 mmol, 18%，經3個步驟)。

MS m/z ([M+H]⁺) 413。

MS m/z ([M-H]⁻) 411。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.27 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.39 (dd, J = 11.0, 2.3 Hz, 1H), 4.19-4.23 (m, 2H), 4.37 (dd, J = 5.7, 2.4 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 11.02 (br s, 1H)。

實例35：[7-側氧基-3-[3-(亞甲基-2-銨噻唑)吡啶-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉2,2,2-三氟乙酸鹽之合成



步驟1：中間體N-噻唑-2-基-1H-吡唑-3-甲醯胺(35a)之製備

在THF (5 mL)中稀釋二吡啶并[3,1-a:3',1'-d]吡嗪-4,9-二酮(根據 *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2015, 25(15), 3024-3029製備) (500 mg, 2.66 mmol)及2-胺基噻唑(532 mg, 5.32 mmol)。將混合物反

應物在60°C下加熱2h。在冷卻至rt後，過濾混合物，用ACN及Et₂O洗滌以得到灰白色固體狀中間體(35a) (843 mg, 4.34 mmol, 82%)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 195。

MS m/z ($[M-H]^-$) 193。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.00 (s, 1H), 7.26 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 12.04 (br s, 1H), 13.57 (br s, 1H)。

步驟2：中間體*N*-(1*H*-吡啶-3-基甲基)噻唑-2-胺(35b)之製備

在惰性氣氛下，在0°C下向中間體(35a) (750 mg, 3.86 mmol)於THF (8 mL)中之溶液中，逐滴添加LiAlH₄於THF中之溶液(2M, 3.9 mL, 7.72 mmol)。將混合物在回流下加熱4h。在冷卻至rt後，在0°C下冷卻反應混合物且然後用水淬滅並過濾。使用EtOAc (5×50 mL)萃取濾液。用Na₂SO₄乾燥有機層，過濾並濃縮以得到灰白色固體狀中間體(35b) (342 mg, 1.89 mmol, 49%)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 181。

MS m/z ($[M-H]^-$) 179。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4.40 (m, 2H), 6.18 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 12.62 (br s, 1H)。

步驟3：中間體6-烯丙氧基-3-[3-[(噻唑-2-基胺基)甲基]吡啶-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(35c)之製備

使用闡述於實例1 (步驟7)中之程序，藉由與*N*-(1*H*-吡啶-3-基甲基)噻唑-2-胺(35b) (322 mg, 1.78 mmol)反應將中間體(1g) (420 mg, 1.37

mmol)轉化為中間體(35c) (194 mg, 0.49 mmol, 35%)，其在藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮: 100/0至0/100)進行純化之後呈橙色油狀物。

MS m/z ($[M+H]^+$) 359。

MS m/z ($[M-H]^-$) 357。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.14 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.53 (dd, $J = 10.8, 1.9$ Hz, 1H), 4.10 (dd, $J = 5.6, 2.6$ Hz, 1H), 4.17 (dd, $J = 17.6, 1.9$ Hz, 1H), 4.37-4.54 (m, 3H), 4.50 (m, 2H), 5.31 (m, 1H), 3.37 (ddd, $J = 17.2, 1.6, 1.4$ Hz, 1H), 5.97-6.07 (m, 1H), 6.35 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H)。

步驟4：中間體{[1-(6-烯丙氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)吡啶-3-基]亞甲基胺基}-*N*-噻唑-2-基-胺基甲酸第三丁基酯(35d)之製備

在惰性氣氛下，在DCM (5 mL)中稀釋中間體(35c) (166 mg, 0.46 mmol)。添加 Boc_2O (117 μL , 0.51 mmol)、TEA (71 μL , 0.51 mmol)及DMAP (6 mg, 0.05 mmol)。將混合物反應物於室溫下攪拌16h。藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮: 100/0至20/80)純化粗製化合物以得到黃色油狀中間體(35d) (137 mg, 0.29 mmol, 62%)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 459。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.53 (s, 9H), 3.11 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.51 (dd, $J = 10.7, 1.9$ Hz, 1H), 4.06 (dd, $J = 5.6, 2.6$ Hz, 1H), 4.15 (dd, $J = 17.6, 1.9$ Hz, 1H), 4.36-4.48 (m, 3H), 5.30 (dd, $J = 10.3, 1.3$ Hz, 1H), 5.33-5.35 (m, 2H), 5.38 (ddd, $J = 17.2, 1.6, 1.4$ Hz, 1H), 6.01 (dddd, $J = 17.6, 10.3, 6.7, 6.0$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.37 (d,

$J = 5.6$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H)。

步驟5：中間體{3-[第三丁氧基羰基-*N*-(噻唑-2-基)-3-胺基甲基吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基}硫酸鈉(35e)之製備

在惰性氣氛下，在無水DCM (2.8 mL)中稀釋中間體(35d) (127 mg, 0.28 mmol)。接續添加AcOH (32 μ L, 0.55 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (160 mg, 0.14 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌2h。然後將無水吡啶(2.8 mL)及三氧化硫吡啶複合物(220 mg, 1.38 mmol)添加至反應混合物中。使所得懸浮液避光並攪拌過夜直至完成反應為止。濃縮反應混合物且然後藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮: 100/0至0/100)進行純化。合併含有產物之流份並濃縮。將殘餘物溶解於最少H₂O/ACN (1:1)中並在用Dowex鈉形式管柱(Dowex[®] 50WX8氫形式，用2N NaOH水溶液儲存並用H₂O洗滌直至中性pH為止)離子交換之後轉化以得到黃色固體狀中間體(35e) (68 mg, 0.13 mmol, 47%)。

MS m/z ([M+H]⁺) 499。

MS m/z ([M-H]⁻) 497。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.48 (s, 9H), 3.24 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.35 (dd, $J = 10.9, 2.5$ Hz, 1H), 4.12-4.16 (m, 2H), 4.32 (dd, $J = 5.7, 2.5$ Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 6.20 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H)。

步驟6：[7-側氧基-3-[3-(亞甲基-2-銨噻唑)吡啶-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉2,2,2-三氟乙酸鹽(實例35)之製備

將中間體(35e) (57 mg, 0.11 mmol)溶解於DCM/TFA (3:2)之混合物 (2.2 mL)中並在0°C下攪拌。48h後，在0°C下，濃縮混合物。藉由在C18-反相矽膠上急速層析(H₂O/ACN: 100/0至70/30)純化殘餘物。合併含有期望化合物之流份並凍乾以得到淺粉色固體狀實例(35) (1.7 mg, 0.003 mmol, 3%)。

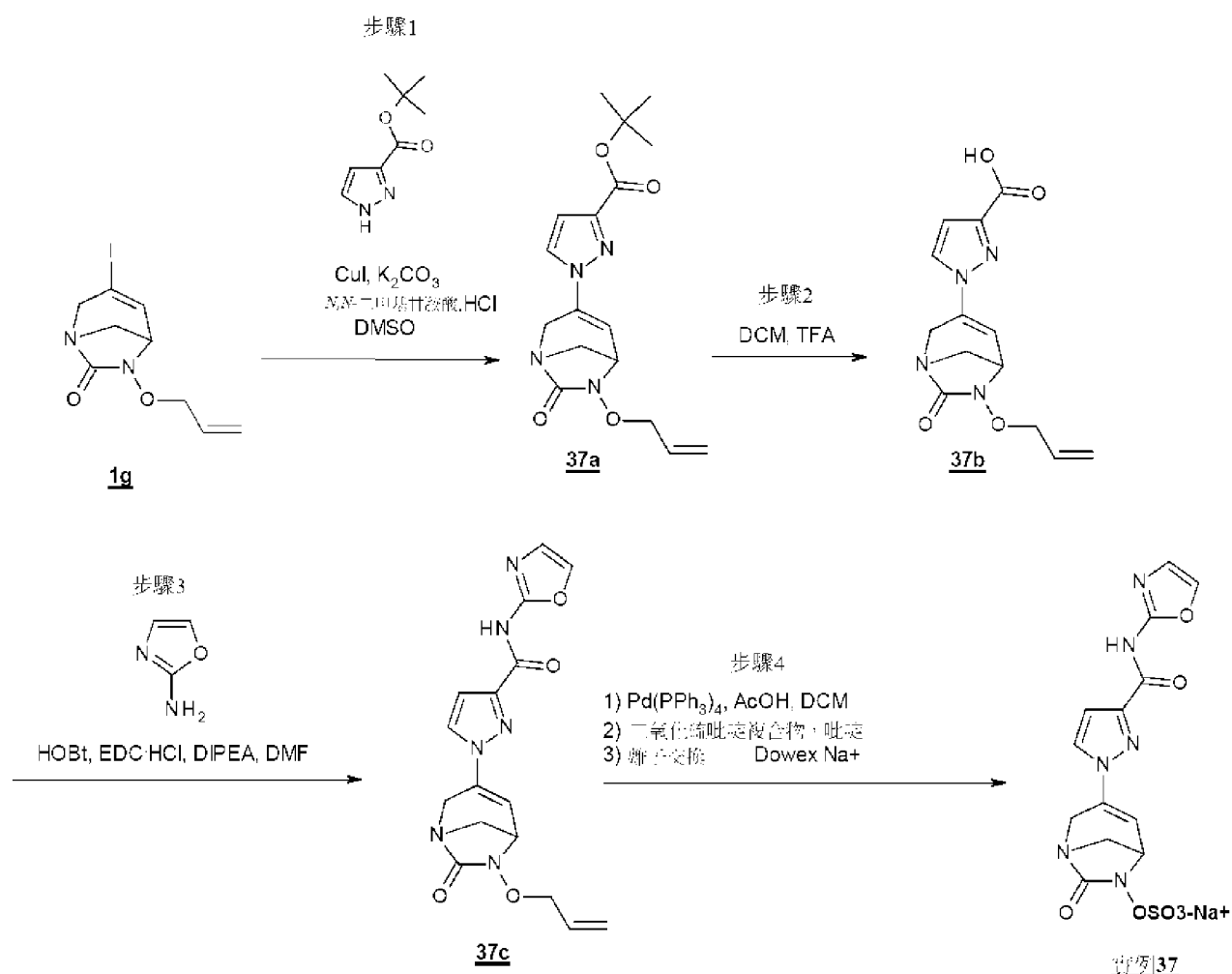
MS m/z ([M+H]⁺) 399。

MS m/z ([M-H]⁻) 397。

¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 3.44 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 11.4, 2.1 Hz, 1H), 4.34-4.37 (m, 2H), 4.49-4.51 (m, 2H), 4.56 (dd, J = 5.7, 2.6 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.38 (br s, 1H), 7.84 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.45 (br s, 1H)。

¹⁹F NMR (367 MHz, D₂O) δ -75.55 (s, 3F)。

實例37：[7-側氧基-3-[3-(噁唑-2-基胺甲醯基)吡唑-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉之合成



步驟1：中間體*N*-(6-烯丙氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)吡啶-3-甲酸第三丁基酯(37a)之製備

使用闡述於實例1 (步驟7)中之程序，藉由與1*H*-吡啶-3-甲酸第三丁基酯(550 mg, 3.27 mmol)反應將中間體(1g) (500 mg, 1.63 mmol)轉化為中間體(37a) (300 mg, 0.78 mmol, 48%)，其在藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮: 100/0至50/50)進行純化之後呈黃色油狀物。

MS m/z ($[M+H]^+$) 347 .MS m/z ($[M-H]^-$) 345 °

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.58 (s, 9H), 3.13 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* = 10.8, 1.8 Hz, 1H), 4.11 (dd, *J* = 5.6, 2.6 Hz, 1H), 4.27 (dd, *J* = 17.7, 1.8 Hz, 1H), 4.37-4.49 (m, 3H), 5.31 (dt, *J* = 10.4, 1.6 Hz,

1H), 5.37 (ddd, $J = 17.2, 1.6, 1.4$ Hz, 1H), 5.96-6.06 (m, 1H), 6.58 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H)。

步驟2：中間體*N*-(6-烯丙氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)吡啶-3-甲酸(37b)之製備

將中間體(37a) (300 mg, 0.78 mmol)溶解於DCM及TFA (5:1)之混合物(4.3 mL)中。將混合物在rt下攪拌4h。混合物濃縮且然後藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮: 100/0至60/40)進行純化。合併含有期望中間體之流份並濃縮以得到黃色固體狀中間體(37b) (162 mg, 0.53 mmol, 68%)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 291。

MS m/z ($[M-H]^-$) 289。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.27 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.34 (dd, $J = 11.0, 2.6$ Hz, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.32 (dd, $J = 5.6, 2.2$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 5.26 (dd, $J = 10.4, 1.9$ Hz, 1H), 5.36 (ddd, $J = 17.4, 1.9, 1.6$ Hz, 1H), 5.89-6.02 (m, 1H), 6.77 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 12.99 (br s, 1H)。

步驟3：中間體*N*-(6-烯丙氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)-3-(*N*-噁唑-2-基-甲醯胺)吡啶(37c)之製備

在惰性氣氛下，在無水DMF (10 mL)中稀釋中間體(37b) (300 mg, 1.03 mmol)。接續添加HOBt·H₂O (206 mg, 1.34 mmol)及EDC·HCl (258 mg, 1.34 mmol)。將反應混合物在rt下攪拌10 min。添加2-胺基噁唑(304 mg, 3.62 mmol)及DIPEA (451 μL , 2.58 mmol)。將反應混合物在rt下攪拌16 h。然後在H₂O (150 mL)中稀釋混合物。用EtOAc (3×150 mL)萃取水層。合併有機層，用飽和NaHCO₃洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。

藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮: 100/0至40/60)純化粗製化合物以得到無色油狀中間體(37c) (182 mg, 0.42 mmol, 41%)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 357。

MS m/z ($[M-H]^-$) 355。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.17 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.57 (dd, $J = 10.9, 1.9$ Hz, 1H), 4.16 (dd, $J = 5.5, 2.6$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J = 17.6, 1.9$ Hz, 1H), 4.29-4.50 (m, 3H), 5.33 (dd, $J = 10.3, 1.5$ Hz, 1H), 5.38 (ddd, $J = 17.6, 1.5, 1.4$ Hz, 1H), 5.98-6.08 (m, 1H), 6.65 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.02 (br s, 1H)。

步驟4：[7-側氧基-3-[3-(噁唑-2-基胺甲醯基)吡唑-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例37)之製備

使用闡述於實例2 (步驟2)中之程序，將中間體(37c) (106 mg, 0.30 mmol)轉化為實例(37) (46 mg, 0.11 mmol, 40%，經三個步驟)，其藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮: 100/0至0/100)進行純化後且在Dowex上進行離子交換之後呈淺黃色固體。

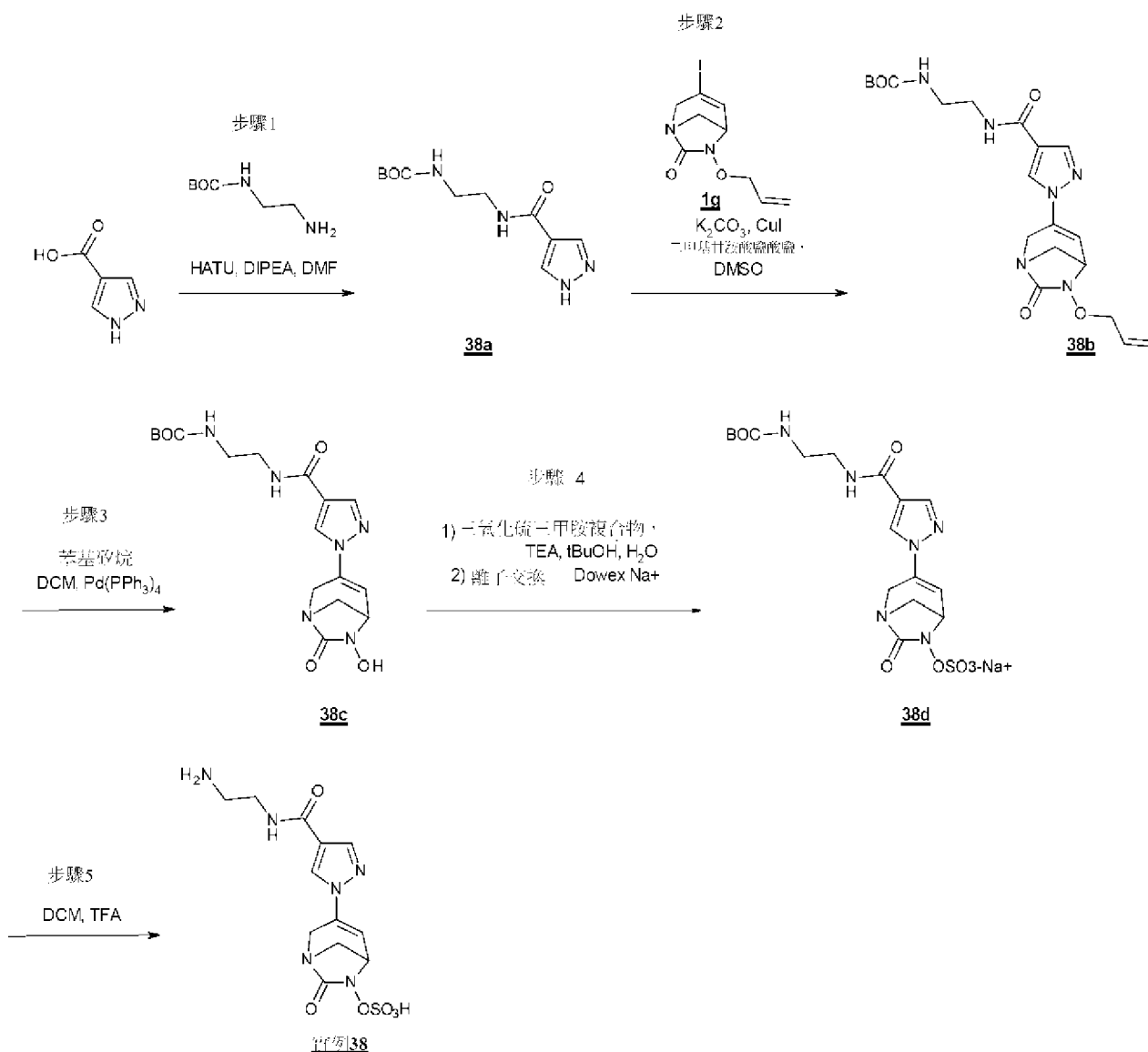
MS m/z ($[M+H]^+$) 397。

MS m/z ($[M-H]^-$) 395。

^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 3.45 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 3.70 (dd, $J = 11.1, 1.9$ Hz, 1H), 4.40-4.46 (m, 2H), 4.60 (dd, $J = 5.6, 2.5$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H)。

實例38：3[3-[4-(2-胺基乙基胺甲醯基)吡唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二

環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸氫鹽之合成



步驟1：N-[2-(1H-吡唑-4-羰基氨基)乙基]胺基甲酸第三丁基酯之製備

將1H-吡唑-4-甲酸(50 mg, 4.46 mmol)溶解於DMF (45 mL)中。添加N-(2-胺基乙基)胺基甲酸第三丁基酯(1.44 mL, 9.82 mmol)、HATU (1.87g, 4.91 mmol)及DIPEA (2.33 mL, 13.4 mmol)並將混合物在50℃下攪拌過夜。在濃縮後，在矽膠(DCM/MeOH: 100/0至80/20)上純化殘餘物以得到中間體(38a) (408 mg, 1.61 mmol, 36%)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 255。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ (ppm) 1.42 (s, 9H), 3.25 (t, $J = 6.1$

Hz, 2H), 3.41 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 8.04 (s, 2H)。

步驟2：中間體N-[2-[[1-(6-烯丙氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)吡啶-4-羰基]胺基]乙基]胺基甲酸第三丁基酯(38b)之製備

使用闡述於實例1 (步驟7)中之程序，藉由與中間體(38a) (0.14 g, 0.55 mmol)反應，將中間體(1g) (0.15 g, 0.49 mmol)轉化為中間體(38b) (0.138 g, 0.32 mmol, 66%)，之後藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮：100/0至0/100)進行純化。

MS m/z ($[2M+H]^+$) 865。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.40 (s, 9H), 3.13 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.28-3.38 (m, 2H), 3.39-3.57 (m, 3H), 4.07-4.21 (m, 2H), 4.31-4.51 (m, 3H), 5.20-5.42 (m, 3H), 5.89-6.08 (m, 1H), 6.54 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.07 (s, 1H)。

步驟3：中間體N-[2-[[1-(6-烯基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)吡啶-4-羰基]胺基]乙基]胺基甲酸第三丁基酯(38c)之製備

在惰性氣氛下，將苯基矽烷(68 μL , 0.546 mmol)及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (16 mg, 0.014 mmol)添加至中間體(38b) (118 mg, 0.273 mmol)於無水DCM (2.8 mL)中之溶液中。將反應混合物於rt下攪拌1h30並濃縮。在矽膠(DCM/丙酮：100/0至0/100)上純化粗製產物以得到中間體(38c) (52 mg, 0.132 mmol, 48%)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 393。

步驟4：中間體[3-[4-[2-(第三丁氧基羰基胺基)乙基胺甲醯基]吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(38d)之製備

將中間體(38c) (52 mg, 0.132 mmol)溶解於 $t\text{BuOH}$ (0.7 mL)及 H_2O

(0.7 mL)之混合物中。添加TEA (4.6 μ L, 0.032 mmol)及三氧化硫三甲胺複合物(22 mg, 0.158 mmol)。在室溫下將混合物攪拌2 h，然後在真空中濃縮。藉由在C18-反相矽膠上急速層析($\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ 98/2至0/100)純化殘餘物。合併含有期望中間體之流份並在真空中濃縮。將殘餘物溶解於 H_2O 中並在用Dowex鈉形式管柱(Dowex® 50WX8氫形式，用2N NaOH水溶液儲存並用 H_2O 洗滌直至中性pH為止)離子交換之後將其轉化為中間體(38d) (25 mg, 0.050 mmol, 39%)。

MS m/z ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 471。

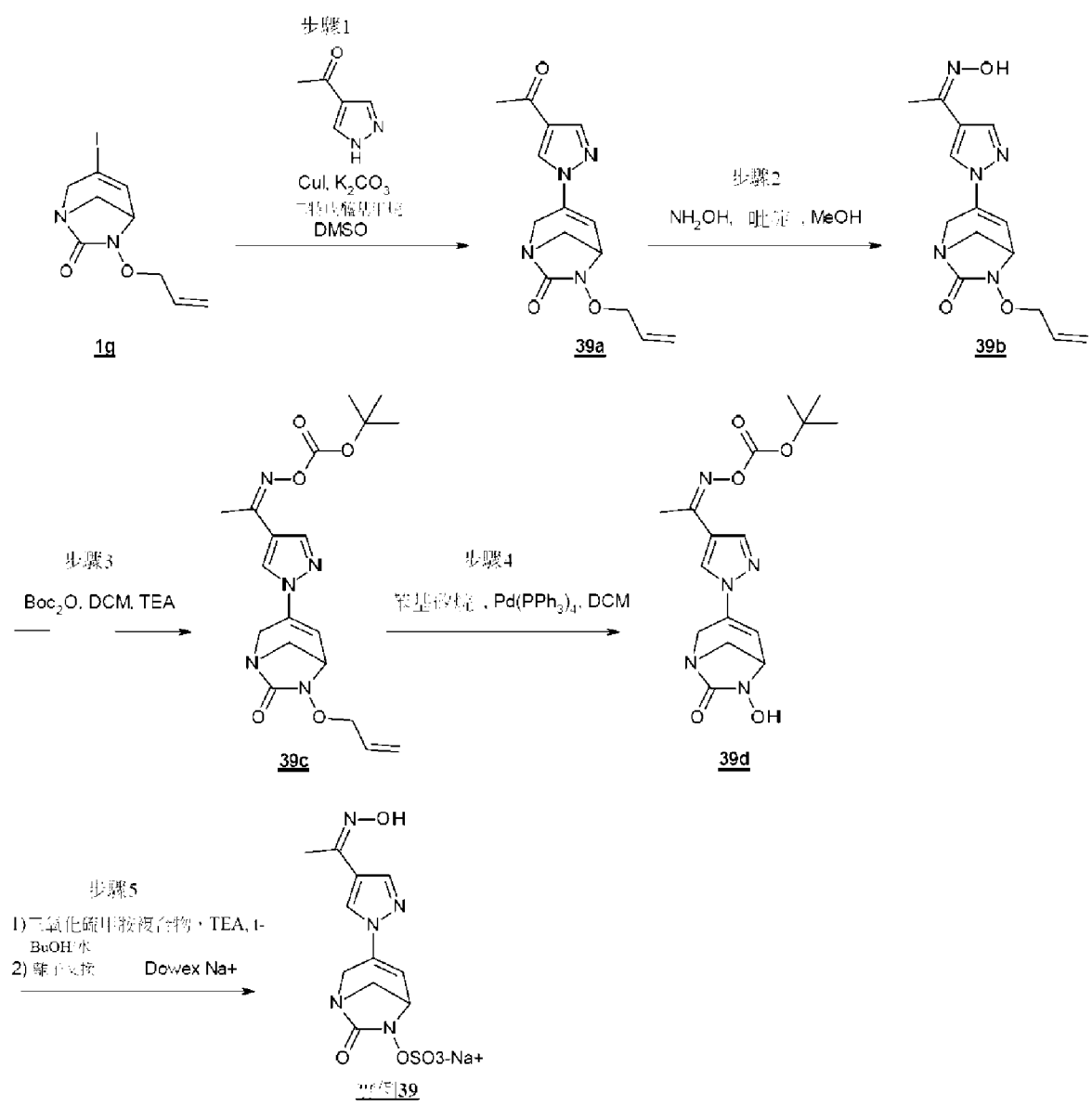
步驟5：[3-[4-(2-胺基乙基胺甲醯基)吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸氫鹽(實例38)之製備

將中間體(38d) (25 mg, 0.050 mmol)溶解於DCM (0.5 mL)中。在0 $^{\circ}\text{C}$ 下，添加TFA (0.25 mL)並將混合物在0 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌20 min。添加 Et_2O 以得到沈澱物並去除醚相。將殘餘物於ACN中研磨若干次並在氮下乾燥所獲得固體。藉由在C18-反相矽膠上急速層析($\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ 98/2至0/100)純化殘餘物。合併含有期望產物之流份並在真空中濃縮，以得到實例(38) (6.1 mg, 0.016 mmol, 34%)。

MS m/z ($[\text{M}-\text{H}]^+$) 373。

^1H NMR (400 MHz, D_2O): δ (ppm) 3.24 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.45 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.66 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.67-3.72 (m, 1H), 4.34 (dd, $J = 17.5, 1.2$ Hz, 1H), 4.40 (dd, $J = 17.5, 1.8$ Hz, 1H), 4.60 (dd, $J = 5.7, 2.6$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.35 (s, 1H)。

實例39：[3-[4-[(Z,E)-N-羥基-C-甲基-碳醯亞胺基]吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉之合成



步驟1：中間體3-(4-乙醯基吡唑-1-基)-6-烯丙氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(39a)之製備

使用闡述於實例2 (步驟1a)中之程序，藉由與1-(1*H*-吡唑-4-基)乙酮 (108 mg, 0.98 mmol)反應將中間體(1g) (250 mg, 0.817 mmol)轉化為中間體(39a) (197 mg, 0.553 mmol, 68%)，之後藉由在矽膠上急速層析(環己烷/EtOAc: 100/0至100/0)進行純化。

MS *m/z* ([M+H]⁺) 289。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 2.46 (s, 3H), 3.17 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.57 (dd, $J = 1.8, 10.9$ Hz, 1H), 4.10-4.25 (m, 2H), 4.39-4.52 (m, 3H), 5.30-5.43 (m, 2H), 5.97-6.09 (m, 1H), 6.65 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.08 (s, 1H)。

步驟2：中間體6-烯丙氧基-3-[4-[(Z,E)-N-羥基-C-甲基-碳醯亞胺基]吡啶-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(39b)之製備

向中間體(39a) (25 mg, 0.867 mmol)於MeOH (8.7 mL)中之溶液中添加羥胺鹽酸鹽(90 mg, 1.302 mmol)及吡啶(141 μL , 1.735 mmol)。在室溫下攪拌2 h後，在真空中濃縮混合物。藉由在矽膠上急速層析(環己烷/EtOAc: 100/0至100/0)純化殘餘物以得到黃色油狀中間體(39b) (100 mg, 0.330 mmol, 38%)。

MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 304。

步驟3：中間體碳酸[(Z,E)-1-[1-(6-烯丙氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)吡啶-4-基]亞乙基胺基]酯第三丁基酯(39c)之製備

向中間體(39b) (100 mg, 0.33 mmol)於DCM (3.3 mL)中之溶液中添加 Boc_2O (108 mg, 0.495 mmol)、TEA (70 μL , 0.495 mmol)及DMAP (40 mg, 0.33 mmol)。在室溫下攪拌1 h後，在真空中濃縮混合物。藉由在矽膠上急速層析(環己烷/EtOAc: 100/0至100/0)純化殘餘物以得到無色油狀中間體(39c) (110 mg, 0.273 mmol, 比率Z/E: 62/38, 83%)。

MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 404, ($[2\text{M}+\text{H}]^+$) 807。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.58 (s, 9H), 2.30 (s, 1.86H), 2.34 (s, 1.14H), 3.16 (d, $J = 10.9$ Hz, 0.62H), 3.19 (d, $J = 10.9$ Hz, 0.38H), 3.52-3.62 (m, 1H), 4.13-4.27 (m, 2H), 4.38-4.53 (m, 3H), 5.29-

5.44 (m, 2H), 5.98-6.10 (m, 1H), 6.56 (d, $J = 5.4$ Hz, 0.62H), 6.64 (d, $J = 5.4$ Hz, 0.38H), 7.90 (s, 0.62H), 7.99 (s, 0.38H), 8.00 (s, 0.62H), 8.21 (s, 0.38H)。

步驟4：中間體碳酸第三丁基酯[(Z,E)-1-[1-(6-羥基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)吡啶-4-基]亞乙基胺基]酯(39d)之製備

在氬氣氛下將中間體(39c) (110 mg, 0.273 mmol)於無水DCM (2.7 mL)中之溶液脫氣10 min。接續添加苯基矽烷(67 μ L, 0.546 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (13 mg, 0.011 mmol)。在室溫下攪拌2 h後，在真空中濃縮混合物。藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮: 100/0至100/0)純化殘餘物以得到橙色粉末狀中間體(39d) (31 mg, 0.062 mmol, 22%)，該中間體經氧化三苯膦污染。

MS m/z ([M+H]⁺) 364。

步驟5：[3-[4-[(Z,E)-N-羥基-C-甲基-碳醯亞胺基]吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例39)之製備

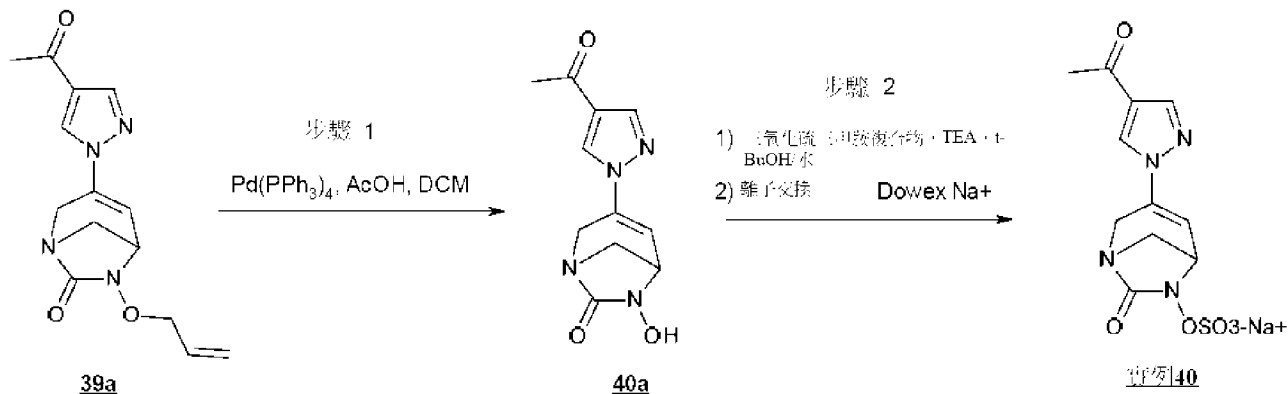
在惰性氣氛下向中間體(39d) (31 mg, 0.062 mmol)於*t*BuOH (0.427 mL)及水(0.427 mL)中之溶液中添加三氧化硫三甲胺複合物(14.3 mg, 0.102 mmol)及TEA (3.0 μ L, 0.021 mmol)。在攪拌2 h後，在真空中濃縮異質混合物。藉由在C18-反相矽膠上急速層析(H₂O/ACN：梯度98/2至0/100)純化粗製物。合併含有期望化合物之流份以得到14 mg固體，將該固體施加於上Dowex鈉形式管柱(Dowex® 50WX8氫形式，用2N NaOH水溶液儲存並用H₂O洗滌直至中性pH為止)上。合併含有期望化合物之流份並在真空中濃縮。藉由在C18-反相矽膠上急速層析(H₂O/ACN：梯度98/2至0/100)純化粗製物。合併含有期望化合物之流份，冷凍並凍乾以得到白

色粉末狀實例(39) (5.8 mg, 0.015 mmol, 比率Z/E 50/50, 18%)。

MS m/z ($[M-H]^-$) 342。

^1H NMR (400 MHz, D_2O): δ (ppm) 2.12 (s, 1.5H), 2.13 (s, 1.5H), 3.39 (dd, $J = 11.3, 3.9$ Hz, 1H), 3.60-3.67 (m, 1H), 4.24-4.37 (m, 2H), 4.50-4.56 (m, 1H), 6.58 (d, $J = 5.7$ Hz, 0.5H), 6.64 (d, $J = 5.7$ Hz, 0.5H), 7.83 (s, 0.5H), 8.11 (s, 1H), 8.47 (s, 0.5H)。

實例40：[3-(4-乙醯基吡唑-1-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉之合成



步驟1：中間體3-(4-乙醯基吡唑-1-基)-6-羟基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(40a)之製備。

在氬氣氛下將中間體(39a) (145 mg, 0.407 mmol)於無水DCM (4.1 mL)中之溶液脫氣10 min。接續添加AcOH (47 μL , 0.815 mmol)及 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (236 mg, 0.204 mmol)。在室溫下攪拌2 h後，在真空中濃縮混合物。藉由在矽膠上急速層析純化殘餘物(DCM/丙酮: 100/0至100/0)以得到黃色粉末狀中間體(40a) (90 mg, 0.150 mmol, 37%)，該中間體經氧化三苯膦污染。

MS m/z ($[M+H]^+$) 249

^1H NMR (400 MHz, 丙酮- d_6): δ (ppm) 2.42 (s, 3H), 3.31 (d, $J =$

10.9 Hz, 1H), 3.47 (dd, $J = 10.8, 2.8$ Hz, 1H), 4.15 (dd, $J = 5.5, 2.7$ Hz, 1H), 4.26 (dd, $J = 17.4, 1.9$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.61 (s, 1H)。

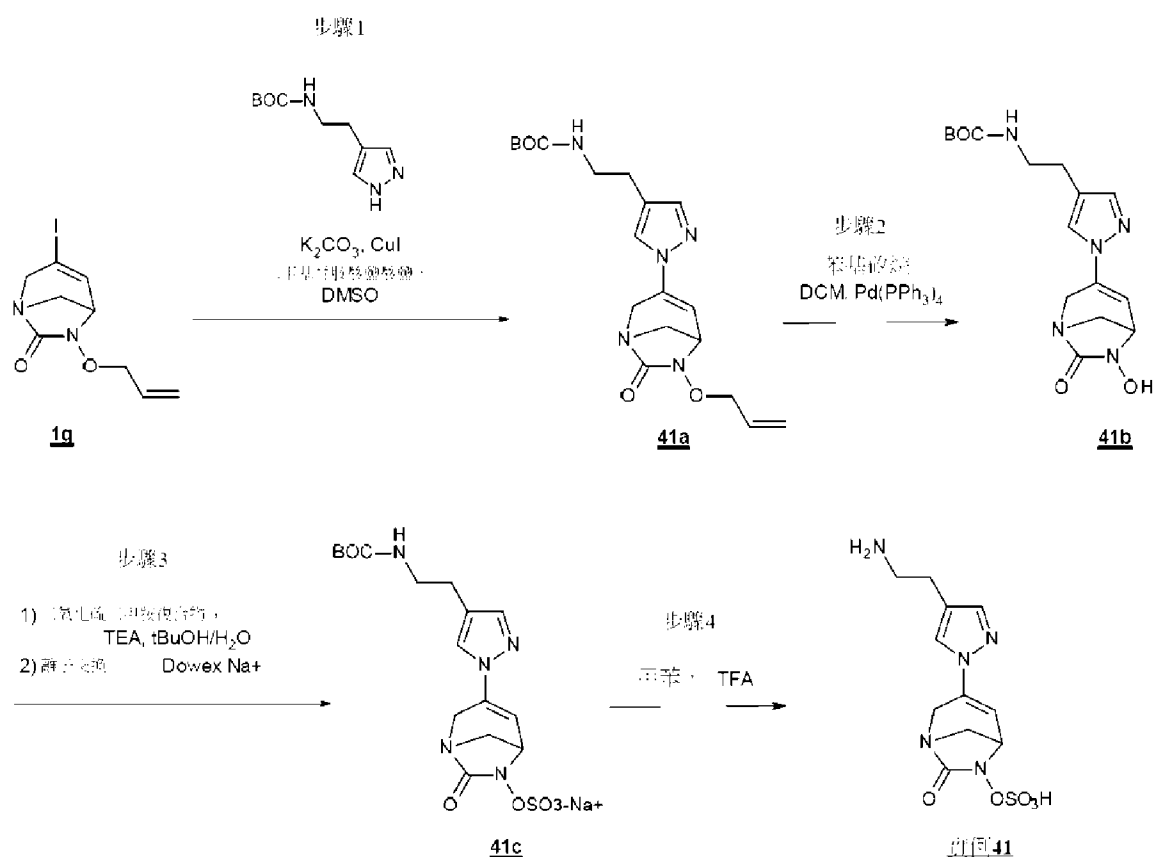
步驟2：[3-(4-乙醯基吡啶-1-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例40)之製備

在惰性氣氛下向中間體(40a) (85 mg, 0.20 mmol)於*t*BuOH (1.01 mL)及H₂O (1.01 mL)中之溶液中添加三氧化硫三甲胺複合物(33.8 mg, 0.243 mmol)及TEA (7.1 μ L, 0.051 mmol)。在攪拌1 h後，在真空中濃縮異質混合物。藉由在C18-反相矽膠上急速層析(H₂O/ACN: 98/2至0/100)純化粗製物。合併含有期望化合物之流份以得到67 mg固體，將該固體施加於上Dowex鈉形式管柱(Dowex® 50WX8氫形式，用2N NaOH水溶液儲存並用H₂O洗滌直至中性pH為止)上。合併含有期望化合物之流份，冷凍並凍乾以得到35 mg固體，藉由在C18-反相矽膠上急速層析(H₂O/ACN: 98/2至0/100)再次純化該固體。合併含有期望化合物之流份以得到白色粉末狀實例(40) (22.8 mg, 0.065 mmol, 30%)。

MS m/z ([M-H]⁻) 327。

¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ (ppm): 2.46 (s, 3H), 3.41 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.65 (dd, $J = 11.4, 2.1$ Hz, 1H), 4.33 (dd, $J = 7.2, 1.3$ Hz, 2H), 4.55 (dd, $J = 5.6, 2.5$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.49 (s, 1H)。

實例41：[3-[4-(2-胺基乙基)吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸氫鹽之合成



步驟1：中間體*N*-[2-[1-(6-烯丙氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)吡啶-4-基]乙基]胺基甲酸第三丁基酯(41a)之製備

使用闡述於實例1 (步驟7)中之程序，藉由與*N*-[2-(1*H*-吡啶-4-基)乙基]胺基甲酸第三丁基酯(0.275 g, 1.31 mmol)反應將中間體(1g) (0.25 g, 0.82 mmol)轉化為中間體(41a) (0.208 g, 0.53 mmol, 66%)，之後藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮: 100/0至80/20)進行純化。

MS m/z ($[M+H]^+$) 390。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 1.44 (s, 9H), 2.64 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.14 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.25-3.34 (m, 2H), 3.52 (dd, $J = 10.8, 2.2$ Hz, 1H), 4.09 (dd, $J = 5.5, 2.5$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 17.6, 1.8$ Hz, 1H), 4.26-4.54 (m, 3H), 4.57 (br s, 1H), 5.27-5.42 (m, 2H), 5.96-6.08 (m, 1H), 6.37 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.45 (s, 1H)。

步驟2：中間體*N*-[2-[1-(6-羥基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)吡啶-4-基]乙基]胺基甲酸第三丁基酯(41b)之製備

在惰性氣氛下，將苯基矽烷(123 μ L, 1.028 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (30 mg, 0.026 mmol)添加至中間體(41a) (200 mg, 0.514 mmol)於無水DCM (3.4 mL)中之溶液中。將反應混合物在rt下攪拌1 h並濃縮。在矽膠(DCM/丙酮: 100/0至80/20)上純化粗製產物以得到中間體(41b) (85 mg, 0.244 mmol, 48%)，該中間體經氧化三苯膦污染。

MS m/z ([M+H]⁺) 350。

步驟3：[3-[4-[2-(第三丁氧基羰基胺基)乙基]吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(41c)之製備

將中間體(41b) (33 mg, 0.094 mmol)溶解於*t*BuOH (0.47 mL)及H₂O (0.47 mL)之混合物中。添加TEA (3.3 μ L, 0.024 mmol)及三氧化硫三甲胺複合物(16 mg, 0.113 mmol)。在室溫下將混合物攪拌2 h，然後在真空中濃縮。藉由在C18-反相矽膠上急速層析(H₂O/ACN 98/2至0/100)純化殘餘物。合併含有期望中間體之流份並在真空中濃縮。將殘餘物溶解於H₂O中並在用Dowex鈉形式管柱(Dowex® 50WX8氫形式，用2N NaOH水溶液儲存並用H₂O洗滌直至中性pH為止)離子交換之後將其轉化為中間體(41c) (18 mg, 0.040 mmol, 43%)。

MS m/z ([M-H]⁻) 428。

步驟4：[3-[4-(2-胺基乙基)吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸氫鹽(實例41)之製備

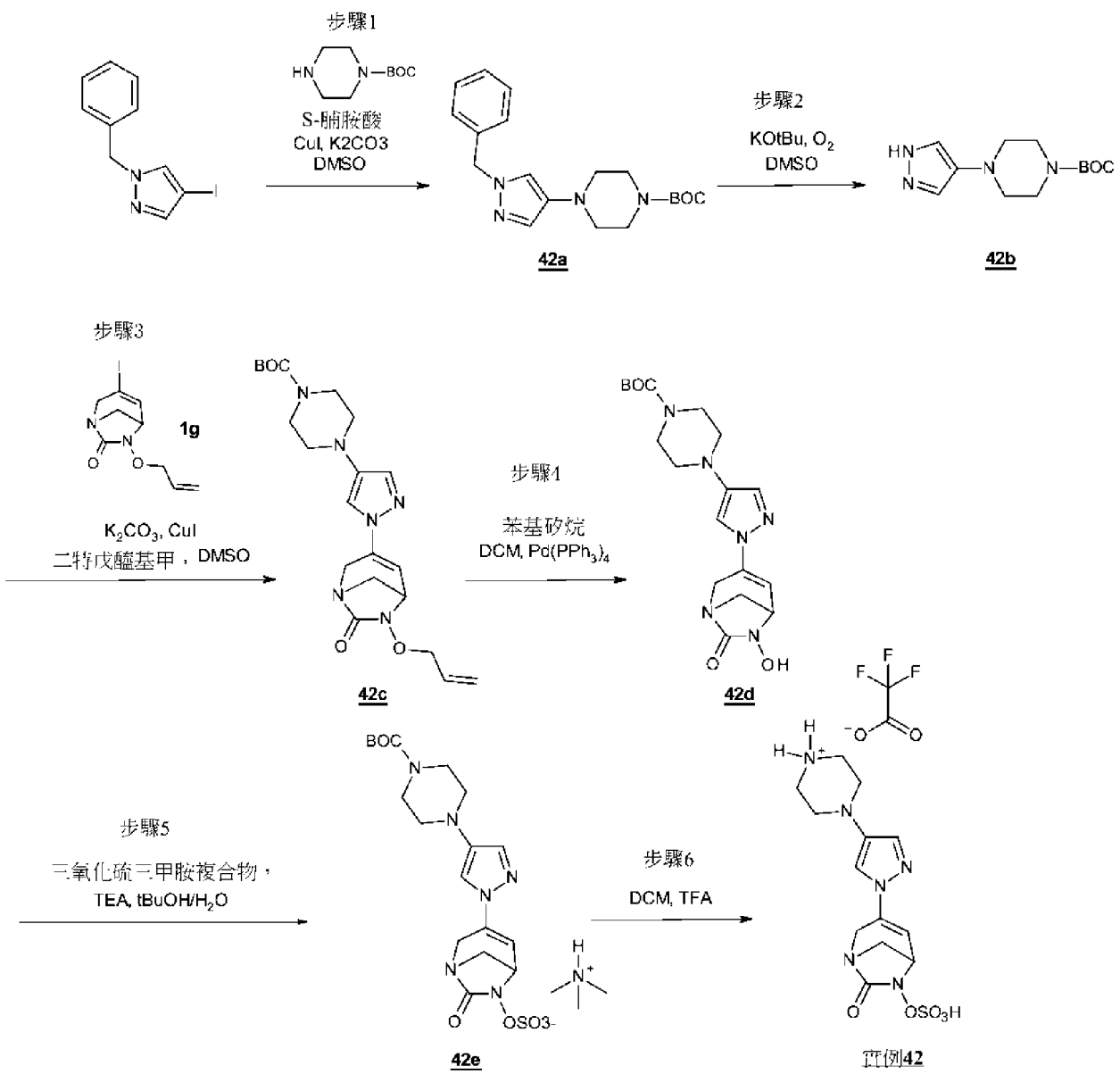
將TFA (300 μ L)添加至中間體(41c) (18 mg, 0.040 mmol)於甲苯 (600 μ L)中之溶液中。將混合物在rt下攪拌30min，然後在氮下濃縮。藉

由在C18-反相矽膠上急速層析H₂O/ACN 98/2至0/100)純化殘餘物(。合併含有期望產物之流份並在真空中濃縮，以得到實例(41) (1.6 mg, 0.005 mmol, 13%)。

MS m/z ([M-H]⁻) 328。

¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ (ppm) 2.89 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.45 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.66-3.73 (m, 1H), 4.33 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 17.5, 1.8 Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 5.7, 2.7 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.89 (s, 1H)。

實例42：[7-側氧基-3-(4-六氫吡嗪-4-鎗-1-基吡啶-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸氫2,2,2-三氟乙酸鹽之合成



步驟1：中間體4-(1-苄基吡唑-4-基)六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(42a)之製備

在密封燒瓶中，將1-苄基-4-碘-吡唑(7.2 g, 25.35 mmol)溶解於DMSO (72 mL)中。將溶液在氬下脫氣5 min。然後添加六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(5.67 g, 30.42 mmol)、*S*-脯氨酸(1.17g, 10.14 mmol)、CuI (0.965 g, 5.07 mmol)及K₂CO₃ (10.51 g, 76.05 mmol)並將混合物在100℃下攪拌過夜。將混合物倒入H₂O中，然後用DCM萃取。經Na₂SO₄乾燥有機層，過濾並在真空中濃縮。在矽膠(DCM/丙酮: 100/0至80//20)上純化粗製產物以得到中間體(42a) (3.88g, 11.34 mmol, 45%)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 343。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.46 (s, 9H), 2.86 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 3.53 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 5.22 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.16-7.21 (m, 2H), 7.25-7.37 (m, 4H)。

步驟2：中間體4-(1*H*-吡啶-4-基)六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(42b)之製備

將中間體(42a) (0.3 g, 0.88 mmol)溶解於DMSO (0.6 mL)中。添加 *t*BuOK 1M於THF中之溶液(8.8 mmol, 8.8 mL)並將混合物在氧鼓泡下攪拌30 min。再次添加*t*BuOK 1M於THF中之溶液(5 mmol, 5 mL)並將混合物在氧鼓泡下攪拌20 min。藉由添加氯化銨溶液淬滅反應混合物，用水稀釋並用AcOEt萃取。經 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾並在真空中濃縮。在矽膠(DCM/丙酮：100/0至0/100)上純化粗製產物以得到中間體(42b) (156 mg, 0.62 mmol, 71%)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 253。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.47 (s, 9H), 2.91 (t, $J = 5.2$ Hz, 4H), 3.57 (t, $J = 5.2$ Hz, 4H), 7.25 (s, 2H)。

步驟3：中間體4-[1-(6-烯丙氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)吡啶-4-基]六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(42c)之製備

使用闡述於實例2 (步驟1a)中之程序，藉由與中間體(42b) (0.53 g, 2.08 mmol)反應將中間體(1g) (0.53 g, 1.74 mmol)轉化為中間體(42c) (0.5 g, 1.16 mmol, 67%)，之後藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮：100/0至50/50)進行純化。

MS m/z ($[M+H]^+$) 431。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.47 (s, 9H), 2.87 (t, $J = 5.2$

Hz, 4H), 3.13 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.47-3.59 (m, 5H), 4.07 (dd, $J = 5.6$, 2.6 Hz, 1H), 4.18 (dd, $J = 17.6$, 1.8 Hz, 1H), 4.35-4.50 (m, 3H), 5.26-5.42 (m, 2H), 5.96-6.07 (m, 1H), 6.24 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.10 (br s, 1H), 7.31 (br s, 1H)。

步驟4：中間體4-[1-(6-羥基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)吡啶-4-基]六氫吡嗪-1-甲酸第三丁基酯(42d)之製備

在惰性氣氛下，將乙酸(133 μ L, 2.32 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (335 mg, 0.29 mmol)添加至中間體(42c) (250 mg, 0.581 mmol)於無水DCM (5.8 mL)中之溶液中。將反應混合物於rt下攪拌1h30並濃縮。在矽膠(DCM/丙酮：100/0至0/100)上純化粗製產物以得到中間體(42d) (180 mg, 0.461 mmol, 80%)。

MS m/z ([M+H]⁺) 391。

步驟5：[3-[4-(4-第三丁氧基羰基六氫吡嗪-1-基)吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸三甲銨(42e)之製備

將中間體(42d) (180 mg, 0.461 mmol)溶解於*t*BuOH (2.3 mL)及H₂O (2.3 mL)之混合物中。添加TEA (16 μ L, 0.115 mmol)及三氧化硫三甲胺複合物(77 mg, 0.553 mmol)。在室溫下將混合物攪拌過夜，然後濃縮。藉由在C18-反相矽膠上急速層析(H₂O/ACN 98/2至0/100)純化殘餘物以得到中間體(42e) (154 mg, 0.291 mmol, 64%)。

MS m/z ([M-H]⁻) 469。

步驟6：[7-側氧基-3-(4-六氫吡嗪-4-鎗-1-基吡啶-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸氫2,2,2-三氟乙酸鹽(實例42)之製備

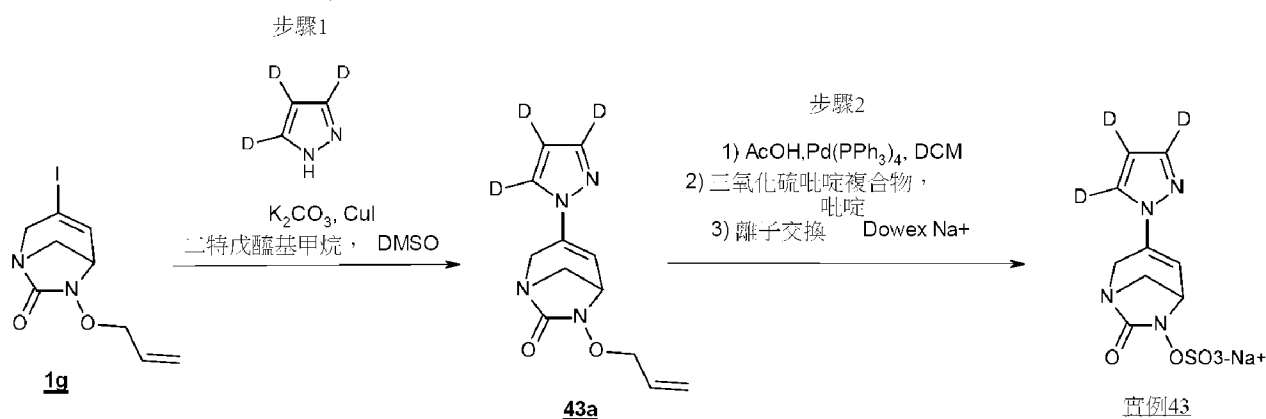
將中間體(42e) (130 mg, 0.245 mmol)溶解於DCM (1.2 mL)中。在0

℃下，添加TFA (0.6 mL)並將混合物在0℃下攪拌45min。添加Et₂O以得到沈澱物，去除醚相。於ACN中將殘餘物研磨若干次且在氮下乾燥所獲得固體。藉由在C18-反相矽膠上急速層析(H₂O/ACN 98/2至0/100)純化殘餘物。合併含有期望產物之流份並在真空中濃縮，以得到實例(42) (5.4 mg, 0.012 mmol, 5%)。

MS m/z ([M-H]⁻) 369。

¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ (ppm) 3.20-3.29 (m, 4H), 3.35-3.46 (m, 5H), 3.61-3.70 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.55 (dd, $J = 5.7, 2.6$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.62 (s, 1H)。

實例43：[7-側氧基-3-(3,4,5-三氘吡啶-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉之合成



步驟1：中間體6-烯丙氧基-3-(3,4,5-三氘吡啶-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(43a)之製備

使用闡述於實例2 (步驟1a)中之程序，藉由與3,4,5-三氘-1H-吡啶(如 *Catalysis Communication*, 2001, 2: 125-128中所闡述製備) (56 mg, 0.78 mmol)反應將中間體(1g) (200 mg, 0.65 mmol)轉化為中間體(43a) (101 mg, 0.41 mmol, 63%)，之後藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮: 100/0至90/10)進行純化。

MS m/z ($[M+H]^+$) 250。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3.14 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.52 (dd, $J = 10.8, 2.3$ Hz, 1H), 4.09 (dd, $J = 5.6, 2.7$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J = 17.5, 1.9$ Hz, 1H), 4.35-4.50 (m, 3H), 5.27-5.31 (m, 1H), 5.32-5.39 (m, 1H), 5.94-6.06 (m, 1H), 6.45 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H)。

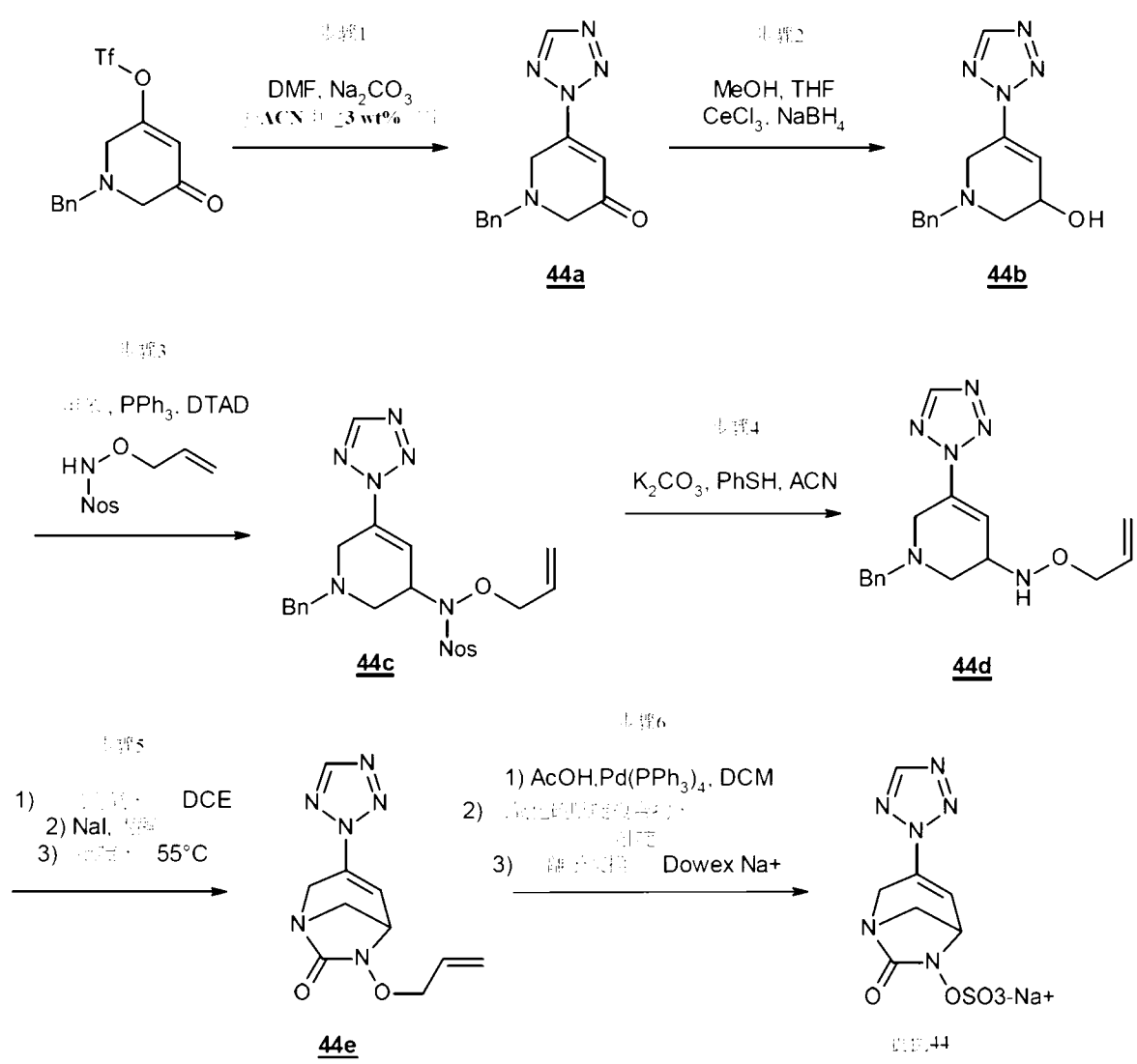
步驟2：[7-側氧基-3-(3,4,5-三氬吡啶-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例43)之製備

使用闡述於實例2 (步驟2)中之程序，將中間體(43a) (100 mg, 0.40 mmol)轉化為實例(43) (43 mg, 0.14 mmol, 35%)，之後藉由在矽膠上在 C18-反相上急速層析($\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ 98/2至 ACN)進行純化，隨後凍乾。

MS m/z ($[M-H]^-$) 288。

^1H NMR (400 MHz, D_2O): δ (ppm) 3.43 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.66 (dd, $J = 11.3, 2.1$ Hz, 1H), 4.32-4.37 (m, 2H), 4.55 (dd, $J = 5.6, 2.6$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H)。

實例44：[7-側氧基-3-(四唑-2-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉之合成



步驟1：中間體1-苄基-5-(四唑-2-基)-2,6-二氫吡啶-3-酮(44a)之製備

在0℃下，將3 wt%四唑(於ACN中) (57.4 g, 32.8 mmol)及Na₂CO₃ (4.14 g, 39.42 mmol)添加至三氟甲烷磺酸(1-苄基-5-側氧基-2,6-二氫吡啶-3-基)酯(2.2 g, 6.57 mmol)於DMF (16.4 mL)中之溶液中。將混合物在0℃下攪拌4h，然後用水稀釋並用AcOEt萃取。經Na₂SO₄乾燥有機層，過濾並在真空中濃縮。藉由在矽膠上急速層析(DCM/MeOH: 100/0至90/10)純化粗製產物以得到中間體(44a) (370 mg, 1.45 mmol, 22%)。

MS m/z ([M-H]⁻) 254。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3.36 (br s, 2H), 3.86 (s, 2H),

4.15 (br s, 2H), 7.00 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.28-7.42 (m, 5H), 8.66 (s, 1H)。

步驟2：中間體1-苄基-5-(四唑-2-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-3-醇(44b)之製備

將中間體(44a) (428 mg, 1.68 mmol)溶解於MeOH (15 mL)及THF (3 mL)之混合物中。在0℃下，添加乾燥CeCl₃ (163 mg, 1.68 mmol)及NaBH₄ (70 mg, 1.85 mmol)。將混合物在0℃下攪拌30 min，然後接續添加丙酮及H₂O。濃縮混合物。將H₂O及NH₄Cl溶液添加至殘餘物中並用AcOEt萃取期望之產物。經Na₂SO₄乾燥有機層，過濾並在真空中濃縮。在矽膠(DCM/丙酮：100/0至70/30)上純化粗製產物以得到中間體(44b) (407 mg, 1.58 mmol, 95%)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 258。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 2.40 (br s, 1H), 2.67 (dd, $J = 11.8, 2.9$ Hz, 1H), 2.96 (dd, $J = 11.9, 3.2$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 3.72-3.88 (m, 2H), 4.03 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 4.38 (br s, 1H), 6.91 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.27-7.41 (m, 5H), 8.53 (s, 1H)。

步驟3：中間體N-烯丙氧基-N-[1-苄基-5-(四唑-2-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-3-基]-2-硝基-苯磺醯胺(44c)之製備

在氬氣氛下，將中間體(44b) (400 mg, 1.56 mmol)溶解於甲苯(16 mL)中，添加N-烯丙氧基-2-硝基-苯磺醯胺(402 mg, 1.56 mmol)及PPh₃ (409 mg, 1.56 mmol)。在0℃下，將DTAD (395 mg, 1.71 mmol)一次性添加至混合物中，將該混合物在rt下攪拌4h。在濃縮後，藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮：100/0至80/20)純化殘餘物以得到中間體(44c) (714 mg, 1.44 mmol, 92%)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 498。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 2.85 (br s, 2H), 3.53-3.90 (m, 4H), 4.46-4.58 (m, 2H), 4.94 (br s, 1H), 5.16-5.29 (m, 2H), 5.82 (ddt, $J = 16.8, 10.4, 6.4$ Hz, 1H), 6.48 (br s, 1H), 7.27-7.38 (m, 5H), 7.49-7.84 (m, 3H), 8.09 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.47 (s, 1H)。

步驟4：中間體*N*-烯丙氧基-1-苄基-5-(四唑-2-基)-3,6-二氫-2*H*-吡啶-3-胺(44d)之製備

在0℃下，將 K_2CO_3 (1.48 g, 10.72 mmol)及苯硫酚(732 μL , 7.14 mmol)添加至中間體(44c) (710 mg, 1.43 mmol)於ACN (14 mL)中之溶液中。將混合物在rt下攪拌3h30。在矽藻土上過濾粗產物，用ACN及DCM洗滌。濃縮濾液並藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮: 100/0至70/30)純化殘餘物以得到中間體(44d) (368 mg, 1.18 mmol, 83%)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 313。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 2.58 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.09 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 3.70-4.00 (m, 4H), 4.20 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 5.14-5.33 (m, 2H), 5.75 (br s, 1H), 5.92 (ddt, $J = 16.5, 11.0, 5.9$ Hz, 1H), 6.82 (br s, 1H), 7.28-7.43 (m, 5H), 8.51 (s, 1H)。

步驟5：中間體6-烯丙氧基-3-(四唑-2-基)-1,6-二氫雜二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(44e)之製備

將三光氣(455 mg, 1.53 mmol)於DCE (2 mL)中之溶液添加至中間體(44d) (368 mg, 1.18 mmol)於DCE (12mL)中之溶液中。將混合物在rt下攪拌30 min。添加NaI (1.77g, 11.8 mmol)於丙酮(7.5 mL)中之溶液並將

混合物在rt下攪拌15 min。然後將溶液在55°C下加熱15 min並添加吡啶(2.38 mL, 29.5 mmol)。將混合物在55°C下攪拌2h30。在冷卻及用DCM稀釋之後，在矽藻土上過濾混合物並濃縮濾液。將殘餘物溶解於DCM中。用Na₂S₂O₃溶液洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由在矽膠上急速層析(甲苯/丙酮: 100/0至80/20)純化粗製產物以得到中間體(44e) (132 mg, 0.53 mmol, 45%)。

MS *m/z* ([M+H]⁺) 249。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3.20 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.61 (ddd, *J* = 11.2, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 4.23 (dd, *J* = 5.5, 2.3 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J* = 18.0, 2.0 Hz, 1H), 4.38-4.52 (m, 2H), 4.65 (dd, *J* = 18.0, 1.2 Hz, 1H), 5.28-5.43 (m, 2H), 5.94-6.10 (m, 1H), 7.25-7.29 (m, 1H), 8.54 (s, 1H)。

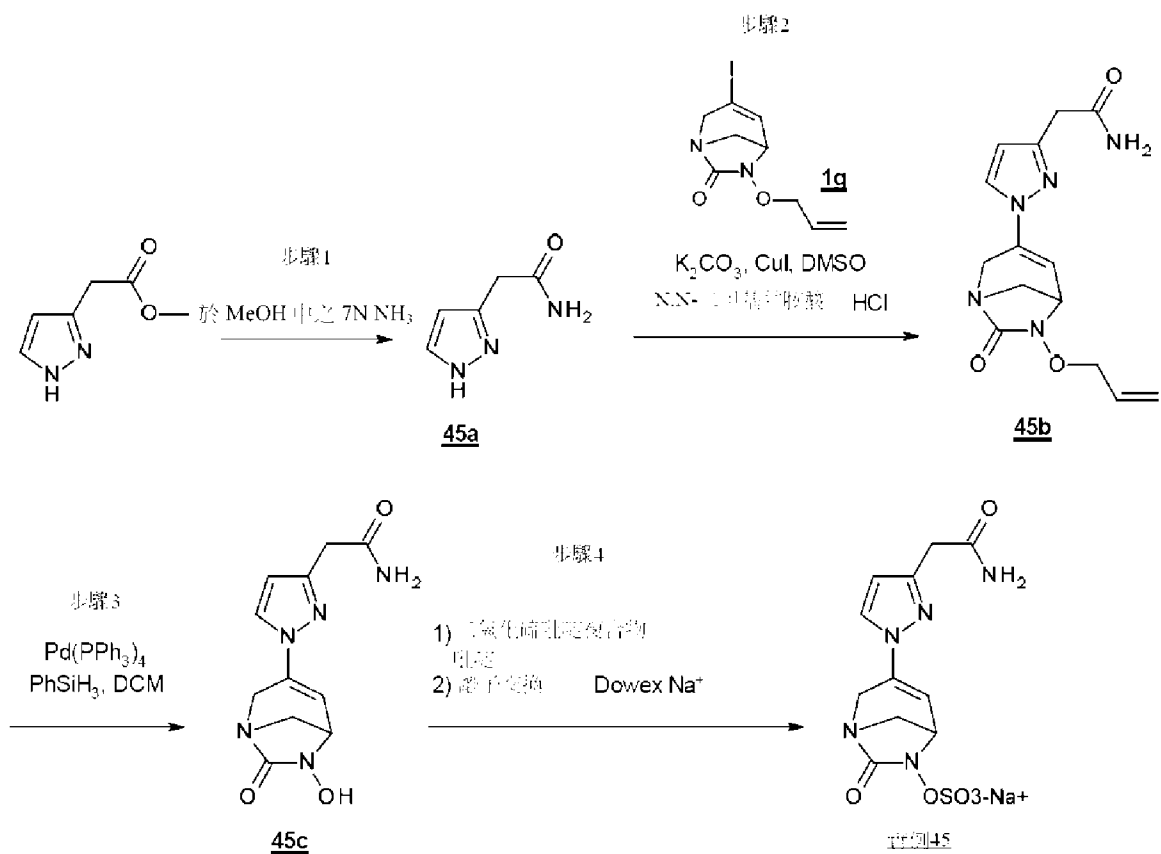
步驟6：[7-側氧基-3-(四唑-2-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例44)之製備

使用闡述於實例2 (步驟2)中之程序，將中間體(44e) (130 mg, 0.52mmol)轉化為實例(44) (5 mg, 0.02 mmol, 8%)，之後藉由在矽膠上在C18-反相上急速層析(H₂O/ACN 99/1至0/100)進行純化，隨後凍乾。

MS *m/z* ([M-H]⁻) 287。

¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ (ppm) 3.52 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.75 (ddd, *J* = 11.5, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 4.57 (dd, *J* = 3.6, 1.6 Hz, 2H), 4.70 (dd, *J* = 5.6, 2.7 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 5.6, 1.5 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H)。

實例45：[3-[3-(2-胺基-2-側氧基-乙基)吡唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉之合成



步驟1：中間體2-(1H-吡唑-3-基)乙醯胺(45a)之製備。

將(1H-吡唑-3-基)-乙酸甲基酯(0.50 g, 3.57 mmol)於7M氨(於MeOH中) (20 mL, 140 mmol)中之混合物在55℃下加熱4天。在真空中濃縮反應混合物以得到粉色粉末狀中間體(45a) (0.44 g, 3.52 mmol, 98%)。

MS *m/z* ([M+H]⁺) 126。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 3.39 (s, 2H), 6.10 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 12.52 (br s, 1H)。

步驟2：中間體2-[1-(6-烯丙氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)吡唑-3-基]乙醯胺(45b)之製備。

使用闡述於實例1 (步驟7)中之程序，藉由與中間體(45a) (490 mg, 3.27 mmol)反應將中間體(1g) (600 mg, 1.96 mmol)轉化為中間體(45b) (200 mg, 0.66 mmol, 34%)，該中間體為兩種區域異構物之混合物之主要

產物(比率83/16)，之後藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮：60/40至30/70)進行純化。

MS m/z ($[M+H]^+$) 304。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3.15 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.49-3.55 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 4.12 (dd, $J = 2.6, 5.6$ Hz, 1H), 4.17 (dd, $J = 2.0, 17.5$ Hz, 1H), 4.37-4.51 (m, 3H), 5.29-5.44 (m, 2H), 5.53 (s, 1H), 5.97-6.08 (m, 1H), 6.30 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.46-6.48 (m, 1H), 7.57 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H)。

步驟3：中間體2-[1-(6-羥基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)吡啶-3-基]乙醯胺(45c)之製備。

在惰性氣氛下，在無水DCM (18 mL)中稀釋中間體(45b) (130 mg, 0.66 mmol)中之溶液。接續添加 PhSiH_3 (326 μL , 2.64 mmol)及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (76 mg, 0.066 mmol)。在攪拌1h之後，添加DCM並過濾固體以得到中間體(45c) (70 mg, 0.26 mmol, 63%)。

MS m/z ($[M-H]^-$) 263。

步驟4：[3-[3-(2-胺基-2-側氧基-乙基)吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例45)之製備

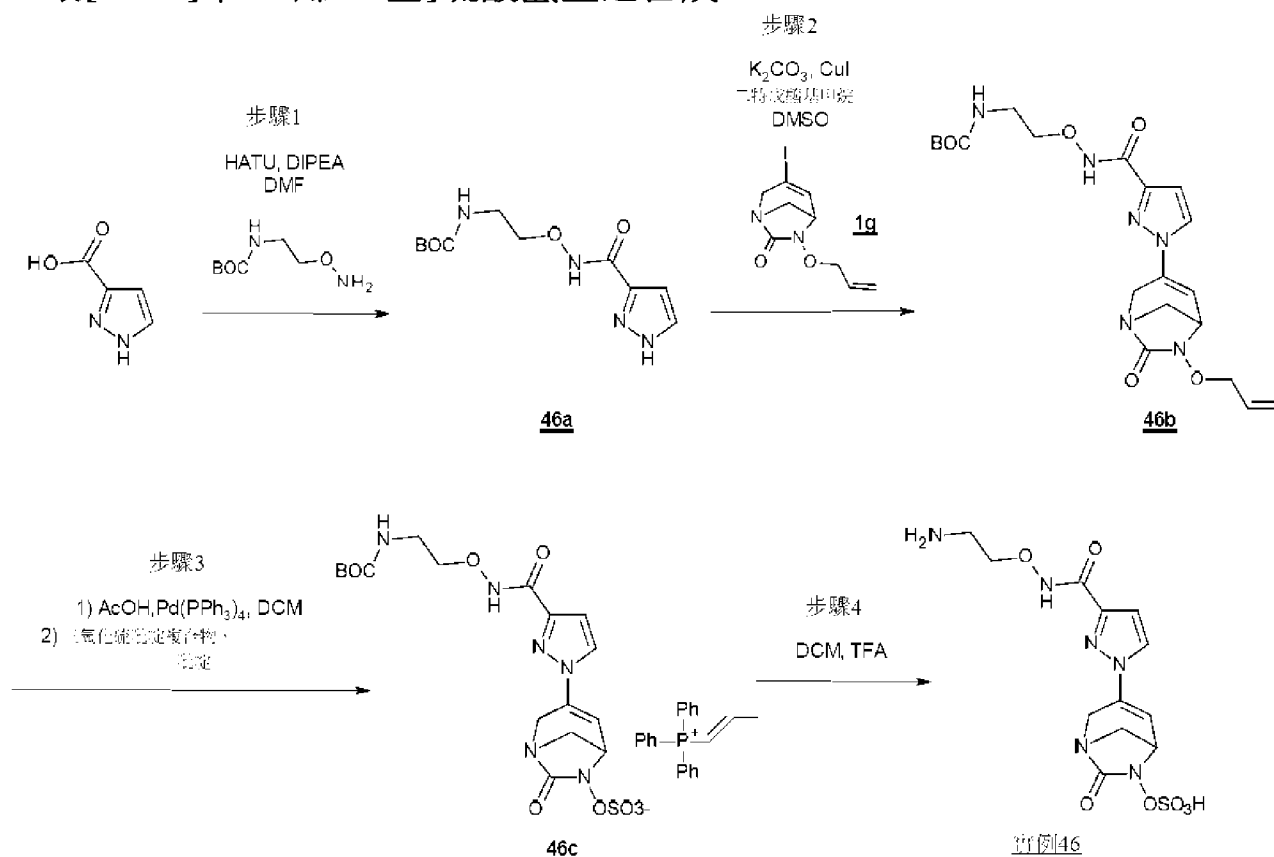
在惰性氣氛下向中間體(45c) (70 mg, 0.26 mmol)於無水吡啶(3 mL)中之溶液中添加三氧化硫吡啶複合物(212 mg, 1.33 mmol)。在攪拌18 h之後，將DCM添加至殘餘物中並過濾固體並用DCM/丙酮(50/50)洗滌。蒸發濾液以得到固體，將該固體施加於Dowex鈉形式管柱(Dowex® 50WX8 氫形式，用2N NaOH水溶液儲存並用水洗滌直至中性pH為止)上。合併含有期望化合物之流份，冷凍並凍乾以得到兩種區域異構物之混合物，其中

實例(45)為主要產物(比率91/9) (46 mg, 0.13 mmol, 51%, 白色粉末)。

MS m/z ($[M-H]^-$) 342。

^1H NMR (400 MHz, D_2O): δ (ppm) 3.35 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 4.26 (t, $J = 1.7$ Hz, 2H), 4.46 (dd, $J = 5.7, 2.7$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.46-6.53 (m, 1H), 7.77 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H)。

實例46：[3-[3-(2-胺基乙氧基胺甲醯基)吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸氫鹽之合成



步驟1：中間體N-[2-(1H-吡啶-3-羰基胺基)氧乙基]胺基甲酸第三丁基酯(46a)之製備

將N-(2-胺基氧乙基)胺基甲酸第三丁基酯(510 mg, 2.90 mmol)、HATU (932 mg, 2.45 mmol)及DIPEA (1.16mL, 6.69 mmol)添加至1H-吡啶-3-甲酸(250 mg, 2.23 mmol)於DMF (11mL)中之溶液中。在40℃下將混合物攪拌過夜。在濃縮後，添加水並用AcOEt萃取，經 Na_2SO_4 乾燥有

機層，過濾並在真空中濃縮並藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮: 100/0至70/30)純化殘餘物以得到中間體(46a) (575 mg, 2.13 mmol, 95%)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 271。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 1.39 (s, 9H), 3.14-3.22 (m, 2H), 3.80 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.82 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 11.37 (s, 1H), 13.31 (s, 1H)。

步驟2：中間體*N*-[2-[[1-(6-烯丙氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)吡啶-3-羰基]胺基]氧乙基]胺基甲酸第三丁基酯(46b)之製備

使用闡述於實例2 (步驟1a)中之程序，藉由與中間體(46a) (0.32 g, 1.17 mmol)反應將中間體(1g) (0.30 g, 0.98 mmol)轉化為中間體(46b) (0.147 g, 0.33 mmol, 25%)，其中比率為8/2且有利於期望之異構物，之後藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮: 100/0至60/40)進行純化。

MS m/z ($[M+H]^+$) 449。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 1.45 (s, 9H), 3.13 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.27-3.57 (m, 3H), 3.90-4.02 (m, 2H), 4.09-4.21 (m, 2H), 4.35-4.50 (m, 3H), 5.25-5.40 (m, 2H), 5.50-5.72 (m, 1H), 5.90-6.07 (m, 1H), 6.42 (d, $J = 5.4$ Hz, 0.2H), 6.54 (d, $J = 5.5$ Hz, 0.8H), 6.64 (d, $J = 1.9$ Hz, 0.2H), 6.88 (d, $J = 2.6$ Hz, 0.8H), 7.52 (br s, 0.2H), 7.66 (d, $J = 2.6$ Hz, 0.8H), 9.71 (br s, 0.8H), 10.37 (br s, 0.2H)。

步驟3：中間體三苯基-[(*E*)-丙-1-烯基]磷[3-[3-[2-(第三丁氧基羰基胺基)乙氧基胺甲醯基]吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(46c)之製備

在惰性氣氛下，將乙酸(46 μ L, 0.80 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (231 mg,

0.20 mmol)添加至中間體(46b) (180 mg, 0.40 mmol)於無水DCM (4 mL)中之溶液中。將反應混合物在rt下攪拌2h，然後添加吡啶(4mL)及三氧化硫吡啶複合物(319 mg, 2.00 mmol)。將混合物在黑暗中在rt下攪拌過夜。用DCM稀釋混合物並過濾。濃縮濾液並藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮: 100/0至0/100)純化粗製產物以得到中間體(46c) (135 mg, 0.17 mmol, 43%)，其中比率為8/2且有利於期望之異構物。

MS m/z ($[M-H]^-$) 487。

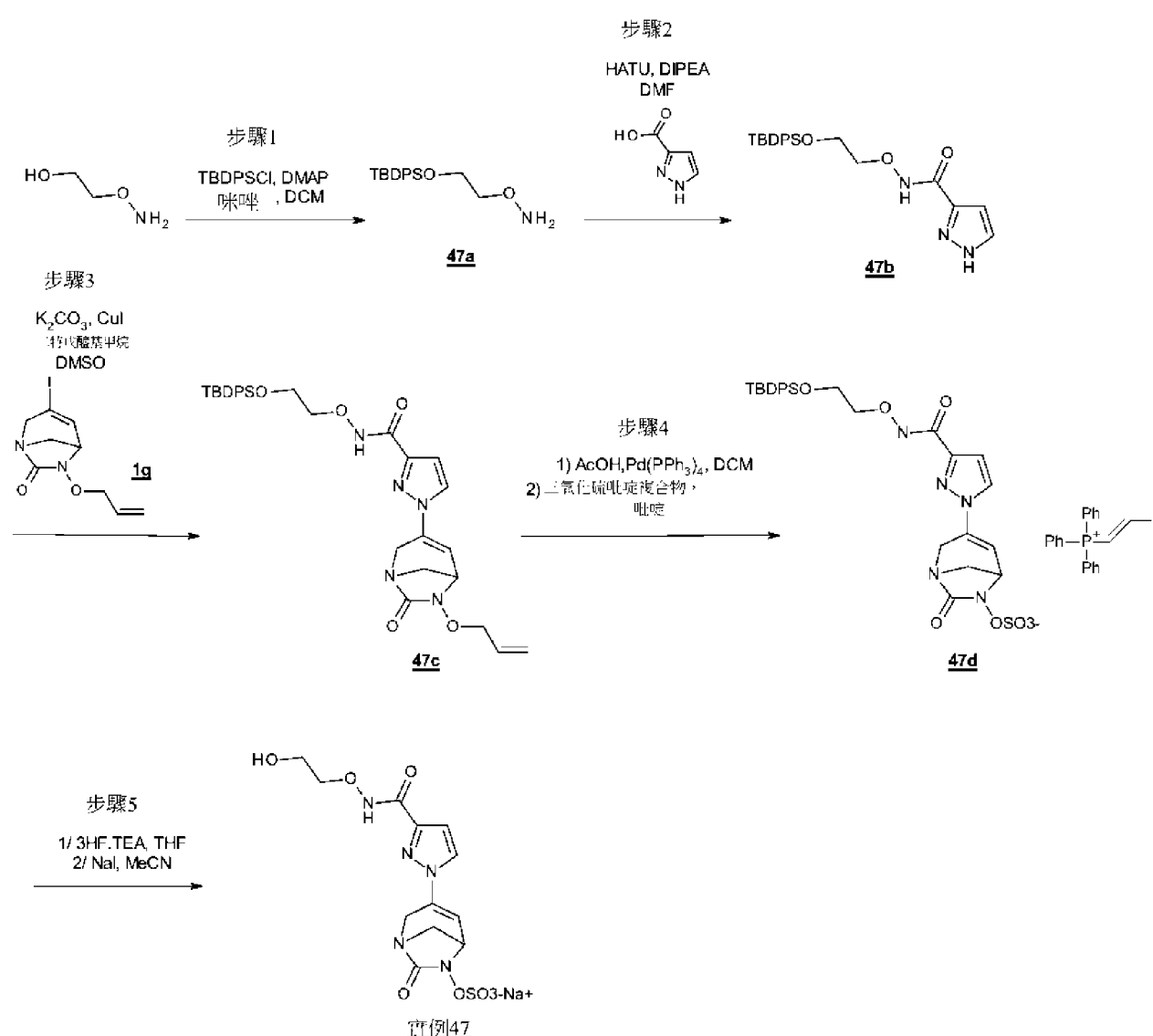
步驟5：[3-[3-(2-胺基乙氧基胺甲醯基)吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸氫鹽(實例46)之製備

在0°C下，將TFA (0.2mL)添加至中間體(46c) (70 mg, 0.063 mmol)於DCM (0.6 mL)中之溶液中。將混合物在0°C下攪拌40 min。添加Et₂O以得到沈澱物，去除醚相。於ACN中將殘餘物研磨若干次且在氮下乾燥所獲得之固體。藉由在C18-反相矽膠上急速層析(H₂O/ACN 98/2至0/100)純化殘餘物。合併含有期望產物之流份並在真空中濃縮，以得到實例(46) (10 mg, 0.026 mmol, 42%)。

MS m/z ($[M-H]^-$) 387。

¹H NMR (300 MHz, D₂O): δ (ppm) 3.25-3.35 (m, 2H), 3.38-3.49 (m, 1H), 3.66 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 17.7 Hz, 0.2H), 4.18-4.26 (m, 2.2H), 4.36 (d, J = 1.5 Hz, 1.6H), 4.49-4.61 (m, 1H), 6.51 (d, J = 5.4 Hz, 0.2H), 6.69-6.74 (m, 1H), 6.83 (d, J = 2.7 Hz, 0.8H), 7.67 (d, J = 2.0 Hz, 0.2H), 7.98 (d, J = 2.7 Hz, 0.8H)。

實例47：[3-[3-(2-羥基乙氧基胺甲醯基)吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉之合成



步驟1：中間體O-[2-[第三丁基(二苯基)矽基]氧乙基]羟基胺(47a)之製備

將 DMAP (80 mg, 0.65 mmol)、咪唑 (1.10 g, 16.22 mmol) 及 TBDPSCl (2.2 mL, 8.44 mmol)接續添加至2-胺基氧基乙醇(500 mg, 6.49 mmol)於DCM (33 mL)中之溶液中。將混合物在rt下攪拌18h。過濾不溶性物並濃縮濾液。藉由在矽膠上急速層析(DCM/MeOH: 100/0至80/20)純化粗製產物以得到中間體(47a) (2.1g, 6.49 mmol, 100%)。

MS m/z ([M+H]⁺) 316。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1.06 (s, 9H), 3.80-3.91 (m, 4H), 7.34-7.46 (m, 6H), 7.64-7.73 (m, 4H)。

步驟2：中間體*N*-[2-[第三丁基(二苯基)矽基]氧基乙氧基]-1*H*-吡啶-3-甲醯胺 (47b)之製備

將中間體(47a) (1.052 g, 3.34 mmol)、HATU (932 mg, 2.45 mmol) 及DIPEA (1.16mL, 6.69 mmol)接續添加至1*H*-吡啶-3-甲酸(250 mg, 2.23 mmol)於DMF (11mL)中之溶液中。在40°C下將混合物攪拌過夜且然後濃縮。將殘餘物溶解於水中且然後用AcOEt萃取。經Na₂SO₄乾燥有機層，過濾並在真空中濃縮。藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮: 100/0至70/30)純化殘餘物以得到中間體(47b) (600 mg, 1.47 mmol, 66%)。

MS *m/z* ([*M*-H]⁻) 408。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 1.00 (s, 9H), 3.87 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 4.01 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 7.37-7.51 (m, 6H), 7.60-7.69 (m, 4H), 7.83 (s, 1H), 11.47 (s, 1H), 13.27 (s, 1H)。

步驟3：中間體1-(6-烯丙氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)-*N*-[2-[第三丁基(二苯基)矽基]氧基乙氧基]吡啶-3-甲醯胺(47c)之製備

使用闡述於實例2 (步驟1a)中之程序，藉由與中間體(47b) (0.32 g, 0.78 mmol)反應將中間體(1g) (0.20 g, 0.65 mmol)轉化為中間體(47c) (0.089 g, 0.15 mmol, 24%)，其中比率為6/4且有利於期望之異構物，之後藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮: 100/0至50/50)進行純化。

MS *m/z* ([*M*+H]⁺) 588。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.03-1.09 (m, 9H), 2.65-2.87 (m, 2H), 3.06-3.33 (m, 1H), 3.44-3.56 (m, 1H), 3.84-3.98 (m, 2H), 3.98-4.18 (m, 3H), 4.25-4.52 (m, 3H), 5.22-5.42 (m, 2H), 5.89-6.09 (m, 1H), 6.29-6.53 (m, 1H), 6.89 (d, *J* = 2.6 Hz, 0.6H), 7.31-7.49 (m, 6H), 7.62 (d, *J* =

2.6 Hz, 0.4H), 7.64-7.72 (m, 4H), 8.83 (br s, 0.4H), 9.29 (s, 0.6H)。

步驟4：中間體三苯基-[(E)-丙-1-烯基]磷[3-[3-[2-[第三丁基(二苯基)矽基]氧基乙氧基胺甲醯基]吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(47d)之製備

在惰性氣氛下，將乙酸(18 μ L, 0.30 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (87 mg, 0.07 mmol)添加至中間體(47c) (89 mg, 0.15 mmol)於無水DCM (1.5 mL)中之溶液中。將反應混合物在rt下攪拌2h30，然後添加吡啶(1.5 mL)及三氧化硫吡啶複合物(120 mg, 0.75 mmol)並將混合物在黑暗中在rt下攪拌過夜。用DCM稀釋混合物並過濾。濃縮濾液。藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮: 100/0至0/100)純化粗製產物以得到中間體(47d) (38 mg, 0.04 mmol, 28%)，其中比率為6/4且有利於期望之異構物。

MS m/z ([M-H]⁻) 626。

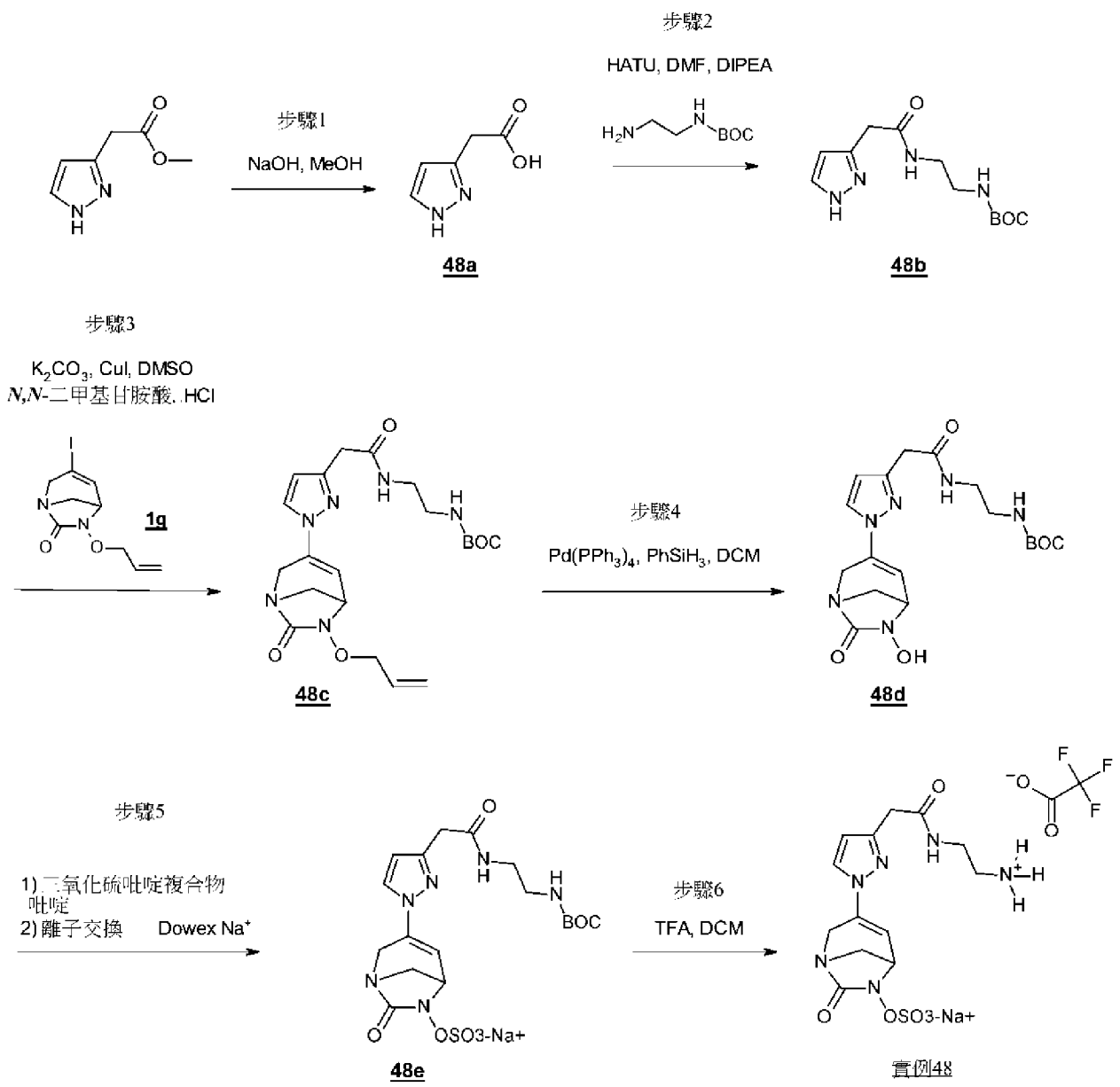
步驟5：[3-[3-(2-羥基乙氧基胺甲醯基)吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例47)之製備

在0℃下，將3HF.NEt₃ (6.7 μ L, 0.041mmol)添加至中間體(47d) (38 mg, 0.041 mmol)於THF (0.2 mL)中之溶液中。將混合物在室溫下攪拌1h。添加更多3HF.NEt₃ (26.8 μ L, 0.164 mmol)並將混合物在rt下攪拌過夜。在濃縮後，添加Et₂O以得到沈澱物，將該沈澱物過濾。將沈澱物溶解於ACN (0.2mL)中。添加NaI (60 mg, 0.40 mmol)於ACN (0.3mL)中之溶液並將混合物在rt下攪拌2h。過濾沈澱物，用ACN洗滌並藉由在C18-反相矽膠上急速層析(H₂O/ACN 98/2至0/100)進行純化。合併含有期望產物之流份並在真空中濃縮，以得到實例(47) (7.7 mg, 0.019 mmol, 47%)，其中比率為7/3且有利於期望異構物。

MS m/z ($[M-H]^-$) 388。

^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 3.38-3.47 (m, 1H), 3.59-3.72 (m, 1H), 3.78-3.85 (m, 2H), 4.03-4.41 (m, 4H), 4.50-4.59 (m, 1H), 6.44-6.85 (m, 2H), 7.68 (d, $J = 2.1$ Hz, 0.3H), 7.97 (d, $J = 2.7$ Hz, 0.7H)。

實例48：[3-[3-[2-(2-銨甲基胺基)-2-側氧基-乙基]吡唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉2,2,2-三氟乙酸鹽之合成



步驟1：中間體2-(1H-吡唑-3-基)乙酸(48a)之製備

在MeOH (17 mL)中稀釋(1*H*-吡啶-3-基)-乙酸甲基酯(0.85 g, 6.07 mmol)及NaOH 6N (1.27 mL, 7.65 mmol)之混合物。在攪拌一夜後，在真空中濃縮反應混合物。用水稀釋殘餘物並用HCl 37%酸化直至pH 1為止。在氮通量下濃縮混合物。添加ACN並過濾固體以得到中間體(48a) (200 mg, 6.07 mmol, 100%)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 127。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 4.61 (s, 2H), 6.14 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H)。

步驟2：中間體*N*-[2-[[2-(1*H*-吡啶-3-基)乙醯基]胺基]乙基]胺基甲酸第三丁基酯(48b)之製備

向中間體(48a) (0.75 g, 5.79 mmol)於無水DMF (30 mL)中之溶液中添加HATU (1.7 g, 6.37 mmol)、DIPEA (6.1 mL, 34.74 mmol)及*N*-(2-胺基乙基)胺基甲酸第三丁基酯(1.2 mL, 7.52 mmol)。將懸浮液在rt下攪拌1夜。在真空中濃縮殘餘物並在矽膠(DCM/丙酮: 70/30至30/70)上純化以得到褐色粉末狀中間體(XXb) (620 mg, 2.31 mmol, 40%)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 269。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ (ppm) 1.44 (s, 9H), 3.16 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.26-3.30 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 6.26 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H)。

步驟3：中間體*N*-[2-[[2-[1-(6-烯丙氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)吡啶-3-基]乙醯基]胺基]乙基]胺基甲酸第三丁基酯(48c)之製備

使用闡述於實例1 (步驟7)中之程序，藉由與中間體(48b) (620 mg, 2.32 mmol)反應將中間體(1g) (352 mg, 1.15 mmol)轉化為中間體(48c)

(220 mg, 0.49 mmol, 43%)，之後藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮: 70/30至30/70)進行純化。

MS m/z ($[M+H]^+$) 347。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.45 (s, 9H), 3.12-3.43 (m, 5H), 3.50-3.66 (m, 3H), 4.14-4.24 (m, 2H), 4.40-4.55 (m, 3H), 4.92 (br s, 1H), 5.33-5.47 (m, 2H), 5.96-6.12 (m, 1H), 6.31 (br s, 1H), 6.49 (br s, 1H), 6.60 (br s, 1H), 7.57 (br s, 1H)。

步驟4：中間體*N*-[2-[2-[1-(6-羥基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)吡啶-3-基]乙醯基]胺基]乙基]胺基甲酸第三丁基酯(48d)之製備

在惰性氣氛下，在無水DCM (2.8 mL)中稀釋中間體(48c)之溶液(50 mg, 0.11 mmol)。接續添加AcOH (13 μL , 0.22 mmol)及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (64 mg, 0.055 mmol)。在攪拌2h後，在真空中濃縮殘餘物並藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮: 70/30至50/50)進行純化以得到中間體(48d) (30 mg, 0.073 mmol, 67%)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 407。

步驟5：中間體[3-[3-[2-[2-(第三丁氧基羰基胺基)乙基胺基]-2-側氧基-乙基]吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(48e)之製備

在惰性氣氛下向中間體(48d) (30 mg, 0.073 mmol)於無水吡啶(3 mL)中之溶液中添加三氧化硫吡啶複合物(58 mg, 0.365 mmol)。在攪拌18h之後，將DCM添加至殘餘物中並過濾固體。蒸發濾液以得到固體，將該固體施加於Dowex鈉形式管柱(Dowex® 50WX8氫形式，用2N NaOH水溶液儲存並用水洗滌直至中性pH為止)上。合併含有期望化合物之流份，

冷凍並凍乾以得到區域異構物之混合物，其中中間體(48e)為主要產物(比率80/20) (20 mg, 0.039 mmol, 54%)。

MS m/z ($[M-H]^-$) 485。

^1H NMR (300 MHz, D_2O): δ (ppm) 1.33 (s, 9H), 3.13-3.18 (m, 2H), 3.23-3.30 (m, 2H), 3.41 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.57-3.68 (m, 3H), 4.32 (s, 2H), 4.53 (dd, $J = 2.6, 5.7$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H)。

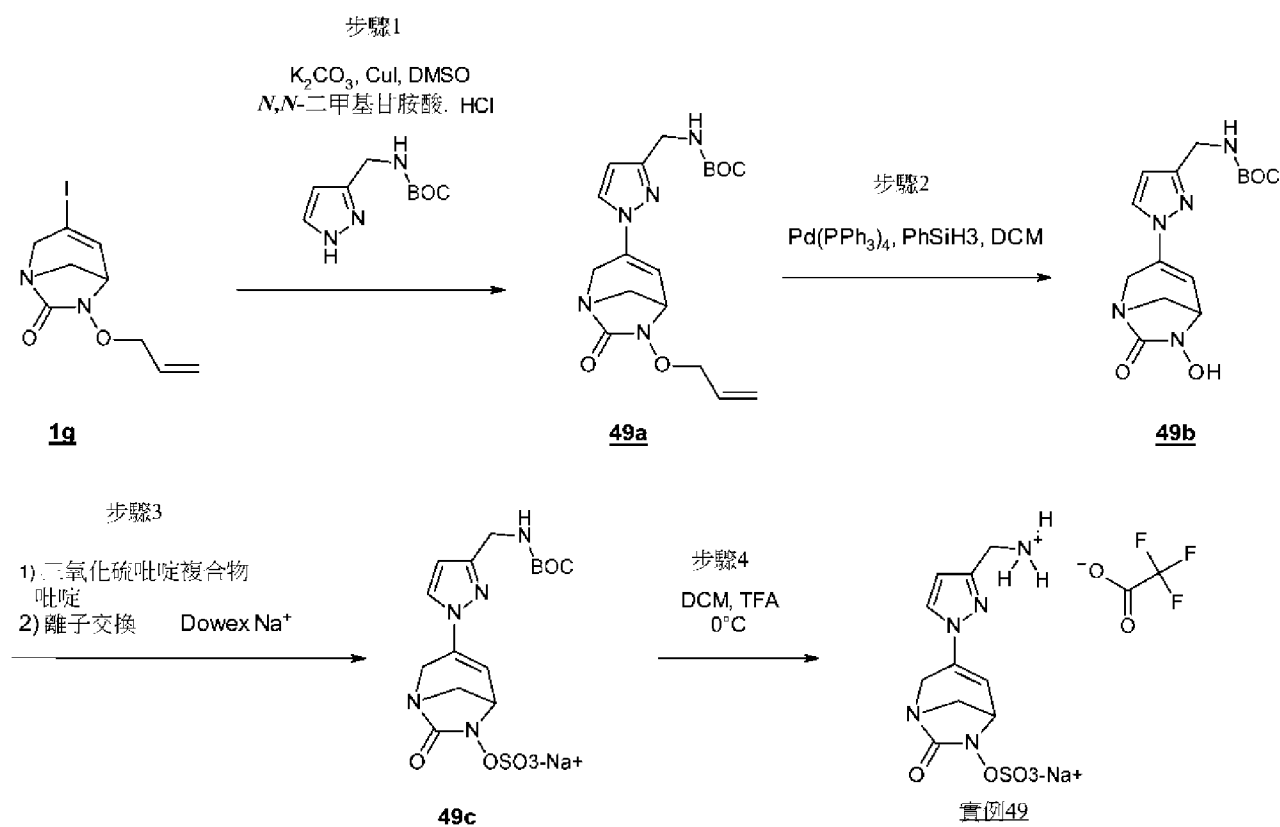
步驟6：[3-[3-[2-(2-銨甲基胺基)-2-側氧基-乙基]吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉2,2,2-三氟乙酸鹽(實例48)之製備

在0°C下在惰性氣氛下將中間體(48e) (20 mg, 0.04 mmol)溶解於TFA (350 μ L)及DCM (1.25 mL)中。在攪拌1h之後，添加 Et_2O 。用 Et_2O 且然後用ACN研磨將沈澱物研磨若干次，以得到黃色粉末狀實例48 (4.7 mg, 0.011 mmol, 30%)。

MS m/z ($[M-H]^-$) 385。

^1H NMR (400 MHz, D_2O): δ (ppm) 3.05-3.08 (m, 2H), 3.35-3.38 (m, 1H), 3.42-3.45 (m, 2H), 3.58-3.63 (m, 2H), 4.15-4.19 (m, 1H), 4.27-4.30 (m, 2H), 4.49 (dd, $J = 5.6, 2.7$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H)。

實例49：[3-[3-(銨甲基)吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉2,2,2-三氟乙酸鹽之合成



步驟1：中間體*N*-[[1-(6-烯丙氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)吡啶-3-基]甲基]胺基甲酸第三丁基酯(49a)之製備

使用闡述於實例1 (步驟7)中之程序，藉由與*N*-(1*H*-吡啶-3-基甲基)胺基甲酸第三丁基酯(910 mg, 4.60 mmol)反應將中間體(1g) (700 mg, 2.30 mmol)轉化為中間體(49a) (380 mg, 1.01 mmol, 44%)，之後藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮: 100/0至80/20)進行純化。

MS m/z ($[M+H]^+$) 376。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) δ 1.41 (s, 9H), 3.08 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 2.8, 10.9 Hz, 1H), 4.03-4.15 (m, 2H), 4.19-4.24 (m, 2H), 4.32-4.43 (m, 3H), 5.14 (br s, 1H), 5.23-5.35 (m, 2H), 5.96 (ddt, J = 6.3, 10.3, 16.8 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.6 Hz, 1H)。

步驟2：中間體*N*-[[1-(6-羟基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-

基)吡啶-3-基]甲基]胺基甲酸第三丁基酯(49b)之製備

在惰性氣氛下，在無水DCM (1 mL)中稀釋中間體(49a)之溶液(50 mg, 0.11 mmol)。接續添加PhSiH₃ (7.4 μ L, 0.08 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (2.4 mg, 0.002 mmol)。在攪拌2h30後，在真空中濃縮殘餘物並藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮: 100/0至70/30)進行純化以得到中間體(49b) (13 mg, 0.038 mmol, 98%)。

MS m/z ([M+H]⁺) 336。

步驟3：[3-[3-[(第三丁氧基羰基胺基)甲基]吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(49c)之製備

在惰性氣氛下向中間體(49b) (13 mg, 0.04 mmol)於無水吡啶(0.5 mL)中之溶液中添加三氧化硫吡啶複合物(26 mg, 0.20 mmol)。在攪拌18 h之後，將DCM添加至殘餘物中並過濾固體並用DCM洗滌。蒸發濾液以得到固體，將該固體施加於上Dowex鈉形式管柱(Dowex® 50WX8氫形式，用2N NaOH水溶液儲存並用水洗滌直至中性pH為止)上。合併含有期望化合物之流份，冷凍並凍乾以得到中間體(49c) (10 mg, 0.02 mmol, 50%)。

MS m/z ([M-H]⁻) 415。

¹H NMR (300 MHz, D₂O): δ (ppm) 1.38 (s, 9H), 3.40 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.59-3.68 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.52 (dd, J = 2.6, 5.7 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.52 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.7 Hz, 1H)。

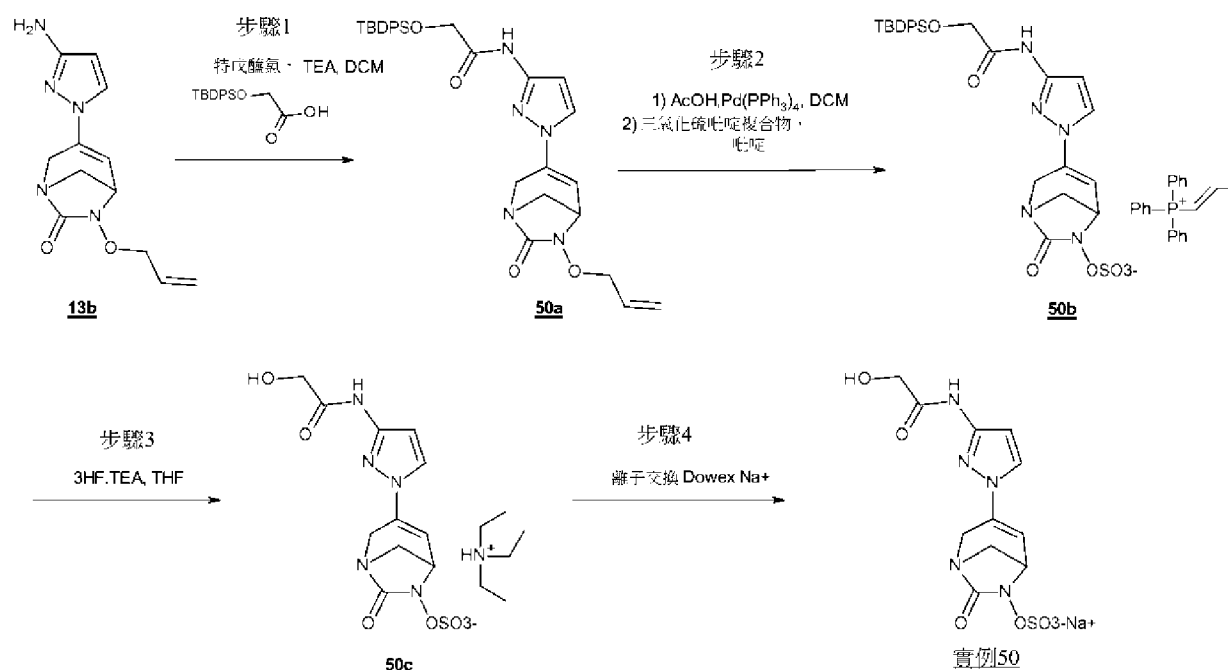
步驟4：[3-[3-(銨甲基)吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉2,2,2-三氟乙酸鹽(實例49)之製備

在0°C下在惰性氣氛下將中間體(49c) (10 mg, 0.02 mmol)溶解於TFA (250 μ L)及DCM (750 μ L)中。在攪拌1h之後，在0°C下用Et₂O及ACN將殘餘物研磨若干次，以得到黃色粉末狀實例(49) (2.5 mg, 0.0079 mmol, 33%)。

MS m/z ([M-H]⁻) 314。

¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ (ppm) δ 3.42-3.48 (m, 1H), 3.67-3.72 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.38 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 4.58 (dd, J = 2.5, 5.7 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.53 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.7 Hz, 1H)。

實例50：[3-[3-[(2-羥基乙醯基)胺基]吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉之合成



步驟1：中間體N-[1-(6-烯丙氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)吡啶-3-基]-2-[第三丁基(二苯基)矽基]氧基-乙醯胺(**50a**)之製備

在0°C下，將TEA (0.24mL, 1.78 mmol)及特戊醯氯(88 μ L, 0.71 mmol)添加至2-[第三丁基(二苯基)矽基]氧基乙酸(224 mg, 0.71 mmol)於

DCM (6mL)中之溶液中。將混合物在0℃下攪拌45 min。然後，添加中間體(13b) (155mg, 0.59 mmol)於DCM (2.5 mL)中之溶液並將混合物在rt下攪拌過夜。在濃縮後，藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮: 100/0至80/20)純化粗製產物以得到中間體(50a) (260 mg, 0.47 mmol, 79%)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 558。

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 1.14 (s, 9H), 3.14 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.50-3.58 (m, 1H), 4.07-4.19 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.36-4.53 (m, 3H), 5.30-5.43 (m, 2H), 5.95-6.10 (m, 1H), 6.43 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.37-7.48 (m, 6H), 7.50 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.60-7.69 (m, 4H), 9.03 (s, 1H)。

步驟2：中間體三苯基-[(*E*)-丙-1-烯基]鎘[3-[3-[[2-[第三丁基(二苯基)矽基]氧基乙醯基]胺基]吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(50b)之製備

在惰性氣氛下，將乙酸(52 μ L, 0.90 mmol)及 $Pd(PPh_3)_4$ (260 mg, 0.22 mmol)添加至中間體(50a) (250 mg, 0.45 mmol)於無水DCM (4.5 mL)中之溶液中。將反應混合物在rt下攪拌2h30，然後添加吡啶(4.5 mL)及三氧化硫吡啶複合物(357 mg, 2.25 mmol)並在黑暗中將混合物在rt下攪拌過夜。用DCM稀釋混合物，過濾所獲得之沈澱物並濃縮濾液。藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮: 100/0至0/100)純化粗製產物以得到中間體(50b) (269 mg, 0.30 mmol, 67%)。

MS m/z ($[M-H]^-$) 596。

步驟3：[3-[3-[(2-羥基乙醯基)胺基]吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸三乙銨(50c)之製備

將中間體(50b) (269 mg ; 0.30 mmol)溶解於ACN (1.5 mL)中。然後，添加3HF.NEt₃ (98 µL, 0.59 mmol)並將混合物在rt下攪拌過夜。過濾所獲得固體以得到中間體(50c) (89 mg, 0.19 mmol, 65%)。

MS *m/z* ([M-H]⁻) 358。

¹H NMR (300 MHz, D₂O): δ (ppm) 1.26 (t, *J* = 7.3 Hz, 9H), 3.18 (q, *J* = 7.3 Hz, 6H), 3.43 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.62-3.72 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.34 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H), 4.55 (dd, *J* = 5.7, 2.6 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H)。

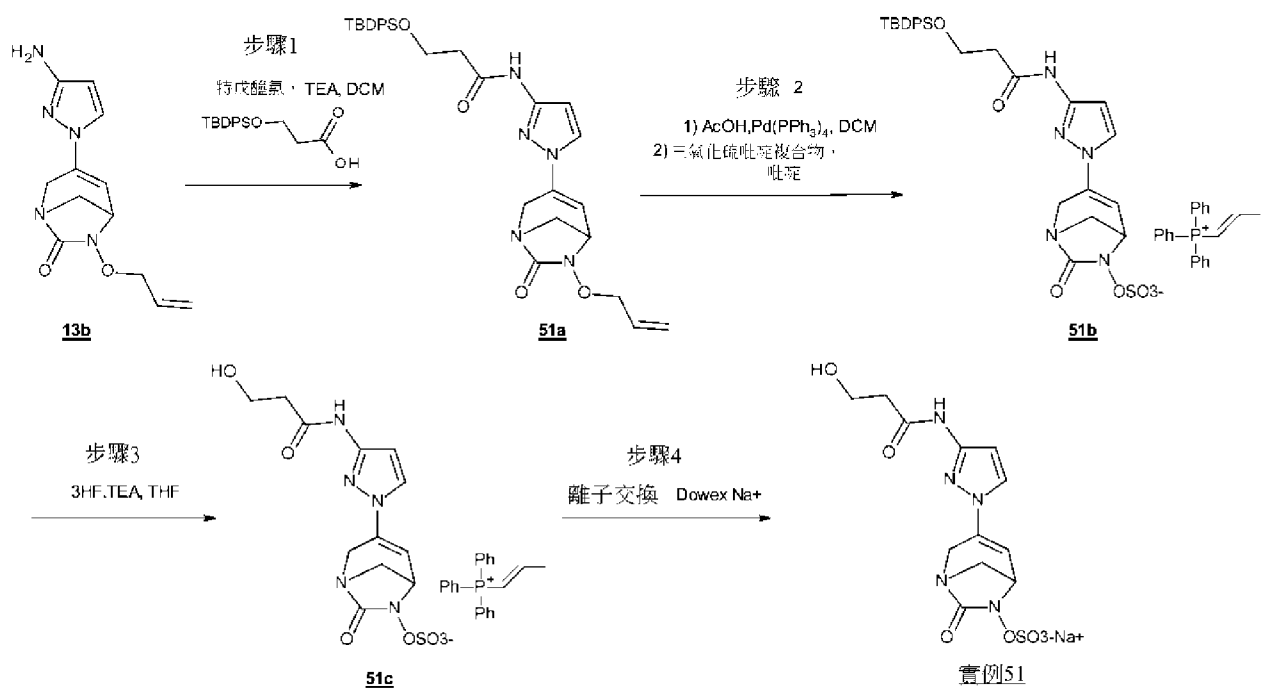
步驟4：[3-[3-[(2-羥基乙醯基)胺基]吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例50)之製備

將中間體(50c) (75 mg, 0.16 mmol)溶解於H₂O中並在用Dowex鈉形式管柱(Dowex® 50WX8氫形式，用2N NaOH水溶液儲存並用H₂O洗滌直至中性pH為止)離子交換之後將其轉化為實例(50) (55 mg, 0.14 mmol, 89%)。

MS *m/z* ([M-H]⁻) 358。

¹H NMR (300 MHz, D₂O): δ (ppm) 3.43 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.61-3.73 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.34 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H), 4.55 (dd, *J* = 5.7, 2.6 Hz, 1H), 6.53-6.61 (m, 1H), 6.61 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H)。

實例51：[3-[3-(3-羥基丙醯基胺基)吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉之合成



步驟1：中間體N-[1-(6-烯丙氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)吡啶-3-基]-3-[第三丁基(二苯基)矽基]氧基-丙醯胺(51a)之製備

使用闡述於實例50 (步驟1)中之程序，藉由與3-[第三丁基(二苯基)矽基]氧基丙酸(151 mg, 0.46 mmol)反應將中間體(13b) (100 mg, 0.38 mmol)轉化為中間體(51a) (130 mg, 0.23 mmol, 50%)，之後藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮: 100/0至80/20)進行純化。

MS m/z ([M+H]⁺) 572。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1.11 (s, 9H), 2.57 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.13 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.52 (dd, J = 10.7, 2.7 Hz, 1H), 3.96 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.04-4.18 (m, 2H), 4.34-4.54 (m, 3H), 5.27-5.44 (m, 2H), 5.94-6.11 (m, 1H), 6.34 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.35-7.49 (m, 6H), 7.51 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.63-7.72 (m, 4H), 9.21 (s, 1H)。

步驟2：中間體三苯基-[(E)-丙-1-烯基]磷[3-[3-[3-[第三丁基(二苯基)矽

基]氧基丙醯基胺基]吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(51b)之製備

使用闡述於實例50 (步驟2)中之程序，將中間體(51a) (130 mg, 0.23 mmol)轉化為中間體(51b) (107 mg, 0.12 mmol, 52%)，之後藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮: 100/0至0/100)進行純化。

MS m/z ($[M-H]^-$) 610。

步驟3：三苯基-[(*E*)-丙-1-烯基]磷[3-[3-(3-羥基丙醯基胺基)吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(51c)之製備

將中間體(51b) (107 mg, 0.12 mmol)溶解於ACN (1.2 mL)中且然後添加3HF.NEt₃ (39 μ L, 0.23 mmol)。在室溫下將混合物攪拌過夜。在濃縮後，藉由在C18-反相矽膠上急速層析(H₂O/ACN: 99/1至0/100)純化粗產物以得到中間體(51c) (40mg, 0.059 mmol, 51%)。

MS m/z ($[M-H]^-$) 372。

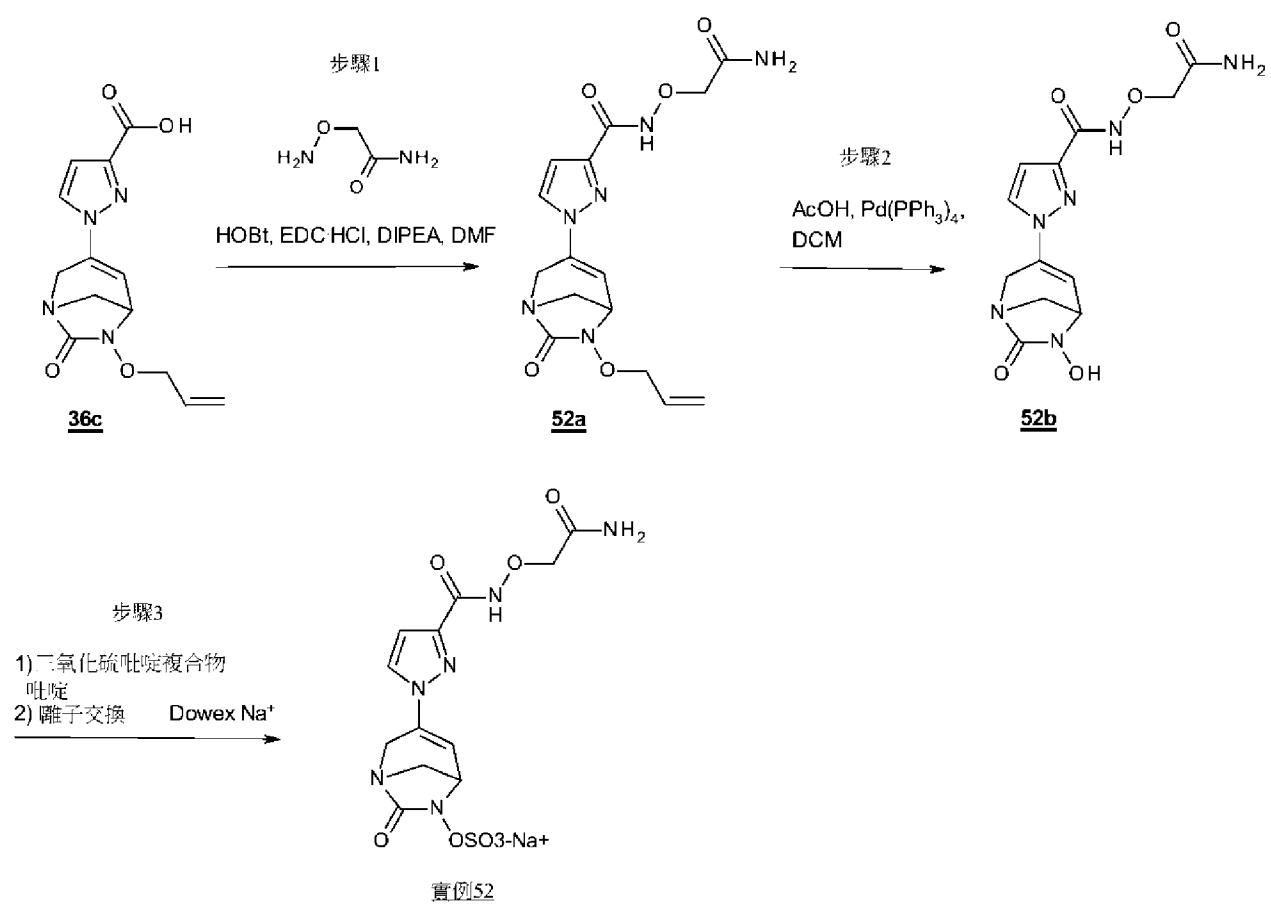
步驟4：[3-[3-(3-羥基丙醯基胺基)吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例51)之製備

在用Dowex鈉形式管柱(Dowex® 50WX8氫形式，用2N NaOH水溶液儲存並用H₂O洗滌直至中性pH為止)離子交換之後將中間體(51c) (40 mg, 0.059 mmol)轉化為實例(51) (12 mg, 0.03 mmol, 52%)。

MS m/z ($[M-H]^-$) 372。

¹H NMR (300 MHz, D₂O): δ (ppm) 2.66 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.42 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.63-3.71 (m, 1H), 3.91 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.33 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 4.55 (dd, J = 5.7, 2.6 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2.7 Hz, 1H)。

實例52：[3-[3-[(2-胺基-2-側氧基-乙氧基)胺甲醯基]吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉之合成



步驟1：1-(6-烯丙氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)-N-(2-胺基-2-側氧基-乙氧基)吡啶-3-甲醯胺(52a)之製備

使用闡述於實例36 (步驟4)中之程序，藉由與2-胺基氧基乙醯胺鹽酸鹽(51 mg, 0.659 mmol)反應將中間體(36c) (126 mg, 0.434 mmol)轉化為中間體(52a) (70 mg, 0.193 mmol, 44%)，之後藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮100/0至0/100)進行純化。

MS m/z ([M-H]⁻) 361。

MS m/z ([M+H]⁺) 363。

步驟2：N-(2-胺基-2-側氧基-乙氧基)-1-(6-羥基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)吡啶-3-甲醯胺(52b)之製備

將中間體(52a) (70 mg, 0.193 mmol)溶解於無水DCM (1.4 mL)中。在氬氣氛下將溶液脫氣10 min且接續添加AcOH (22 μ L, 0.386 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (111 mg, 0.097 mmol)。在rt下攪拌45 min之後，過濾白色固體以得到中間體(52b) (40 mg, 0.122 mmol, 28%經2個步驟)。

MS m/z ([M+H]⁺) 323。

MS m/z ([M-H]⁻) 321。

步驟3：[3-[3-[(2-胺基-2-側氧基-乙氧基)胺甲鹽基]吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例52)之製備

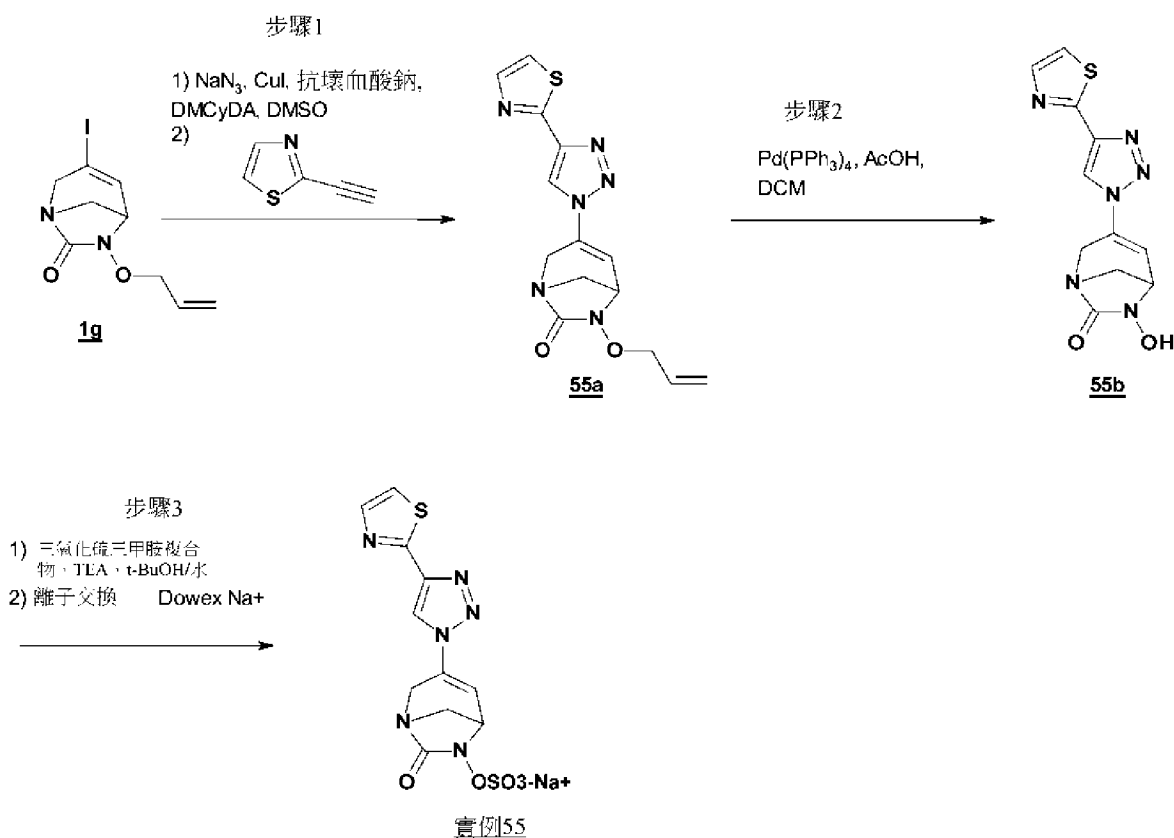
在惰性氣氛下向中間體(52b) (40 mg, 0.122 mmol)於無水吡啶(0.720 mL)中之溶液中添加三氧化硫吡啶複合物(98 mg, 0.613 mmol)。在攪拌18 h後，在真空中濃縮異質混合物。將DCM添加至殘餘物中並過濾混合物以去除鹽。利用丙酮及ACN實施同一操作。然後將濾液施加於Dowex鈉形式管柱(Dowex® 50WX8氫形式，用2N NaOH水溶液儲存並用水洗滌直至中性pH為止)上。合併含有期望化合物之流份，冷凍並凍乾並藉由在C18-反相矽膠上層析(水/ACN: 99/1)進行純化，以得到實例(52) (2 mg, 0.005 mmol, 4%)。

MS m/z ([M-H]⁻) 401。

MS m/z ([M+H]⁺) 403。

¹H NMR (300 MHz, D₂O) : δ (ppm) 3.44 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.65-3.72 (m, 1H), 4.39 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.56-4.60 (m, 1H), 6.73-6.75 (m, 1H), 6.85 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.7 Hz, 1H)。

實例55：[7-側氧基-3-(4-噻唑-2-基三唑-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉之合成



步驟1：中間體6-烯丙氧基-3-(4-噻唑-2-基三唑-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(55a)之製備

在5 mL密封燒瓶中，在惰性氣氛下，用無水DMSO (3 mL)稀釋中間體(1g)(250 mg, 0.82 mmol)。接續添加CuI (16 mg, 0.08 mmol)、疊氮化鈉(80 mg, 1.22 mmol)、抗壞血酸鈉(16 mg, 0.08 mmol)及DMCyDA (19 μ L, 0.12 mmol)。綠色溶液迅速變為褐色。在rt下攪拌混合物直至反應完成。1h後，將2-乙炔基噻唑(89 μ L, 0.98 mmol)添加至混合物中。將混合物在rt下攪拌直至中間體疊氮化物消失為止。30 min後，用H₂O (30 mL)稀釋混合物並用EtOAc (3 $\times$ 15mL)萃取。乾燥(Na₂SO₄)合併之有機相並在真空中濃縮以得到褐色油狀物，藉由在矽膠上急速層析(環己烷/EtOAc: 100/0至0/100)對其進行純化，以得到褐色固體狀中間體(55a) (80 mg, 0.24 mmol, 30%)。

MS m/z ([M+H]⁺) 331, ([2M+H]⁺) 661。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3.22 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.60 (dd, $J = 11.0, 2.8$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 5.5, 2.6$ Hz, 1H), 4.29-4.64 (m, 4H), 5.26 - 5.45 (m, 2H), 6.03 (ddt, $J = 16.8, 10.3, 6.4$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H)。

步驟2：中間體6-羥基-3-(4-噻唑-2-基三唑-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(55b)之製備

使用闡述於實例(4) (步驟2)中之程序，將中間體(55a) (80 mg, 0.24 mmol)轉化為中間體(55b) (32 mg, 0.11 mmol, 45%)，之後藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮: 100/0至0/100)進行純化。

MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 291。

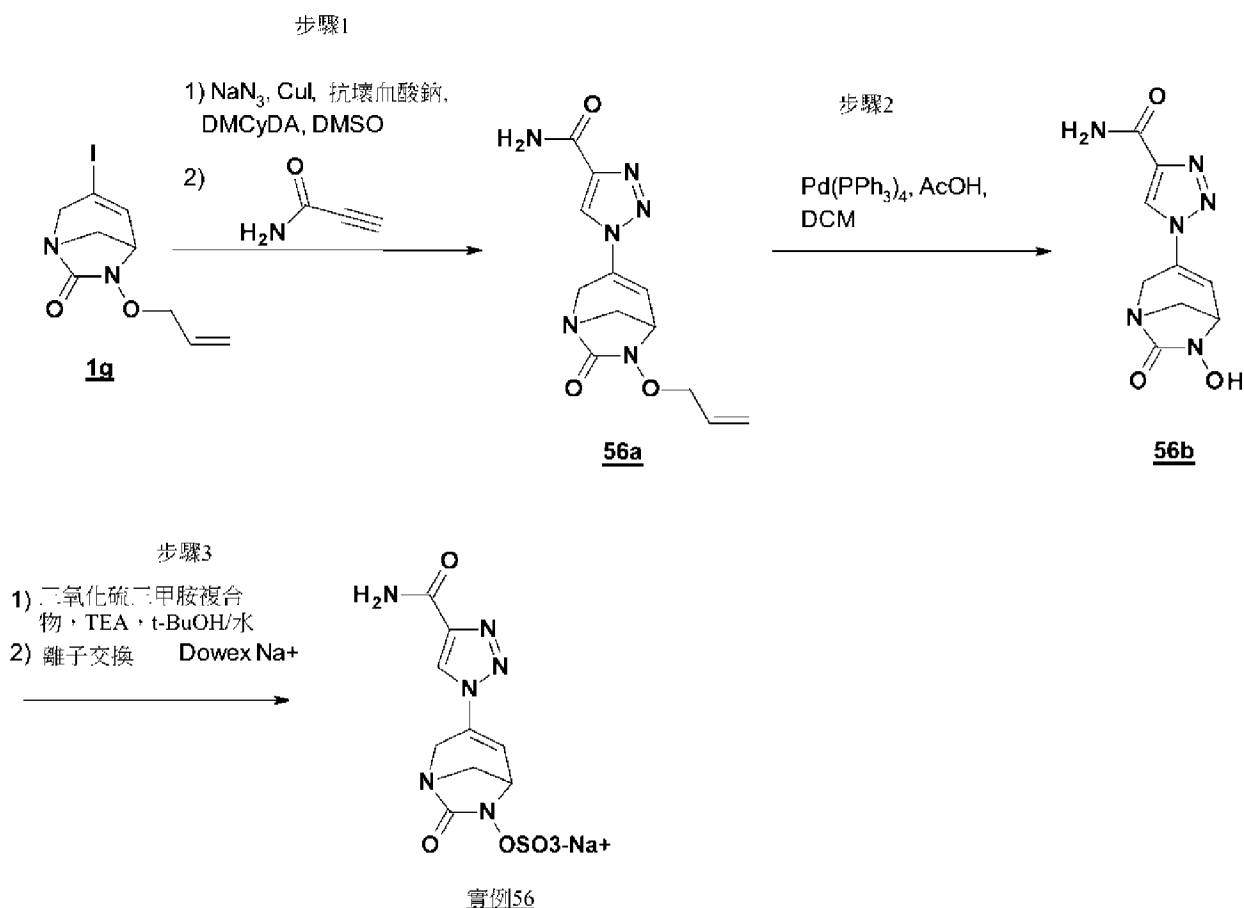
步驟3：[7-側氧基-3-(4-噻唑-2-基三唑-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例55)之製備

使用闡述於實例(5) (步驟3)中之程序，在離子交換(Dowex鈉形式管柱)之後將中間體(55b) (32 mg, 0.11 mmol)轉化為白色粉末狀實例(55) (31 mg, 0.08 mmol, 70%)。

MS m/z ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 369。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): δ (ppm) 3.53 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.77 (dd, $J = 11.6, 2.8$ Hz, 1H), 4.39-4.56 (m, 2H), 4.70 (dd, $J = 5.7, 2.6$ Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.59-7.69 (m, 1H), 7.77-7.82 (m, 1H), 8.40-8.48 (m, 1H)。

實例56：[3-(4-胺甲醯基三唑-1-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉之合成



步驟1：中間體1-(6-烯丙氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)三唑-4-甲醯胺(56a)之製備

在5 mL密封燒瓶中在惰性氣氛下，用無水DMSO (3 mL)稀釋中間體(1g)(250 mg, 0.82 mmol)。接續添加CuI (16 mg, 0.08 mmol)、疊氮化鈉(80 mg, 1.22 mmol)、抗壞血酸鈉(16 mg, 0.08 mmol)及DMCyDA (19 μ L, 0.12 mmol)。綠色溶液迅速變為褐色。將混合物在rt下攪拌直至反應完成為止。45 min後，添加丙炔醯胺(68 mg, 0.98 mmol)並將混合物在rt下攪拌直至中間體疊氮化物消失為止。1h後，在氮通量下濃縮反應混合物。藉由在矽膠上急速層析(環己烷/EtOAc: 100/0至0/100)純化粗製物並用Et₂O研磨以得到白色固體狀中間體(56a) (88 mg, 0.30 mmol, 37%)。

MS m/z ([M+H]⁺) 291, ([2M+H]⁺) 581。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3.19 (d, J = 11.0 Hz, 1H),

3.54-3.63 (m, 1H), 4.19 (dd, $J = 5.5, 2.6$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J = 17.8, 2.0$ Hz, 1H), 4.36-4.50 (m, 2H), 4.54 (dd, $J = 17.8, 1.1$ Hz, 1H), 5.28-5.42 (m, 2H), 5.85-6.09 (m, 2H), 6.74-6.80 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 8.36 (s, 1H)。

步驟2：中間體1-(6-羥基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)三唑-4-甲醯胺(56b)之製備

在氬氣氛下將中間體(56a) (88 mg, 0.30 mmol)於無水DCM (4 mL)中之溶液脫氣10 min。接續添加AcOH (35 μ L, 0.61 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (0.18 g, 0.15 mmol)。在rt下攪拌2h30之後，過濾沈澱物並用DCM洗滌以得到白色固體(45 mg)。藉由在C18-反相矽膠上急速層析(H₂O/ACN: 100/0至0/100)純化固體。合併含有期望化合物之流份，冷凍並凍乾以得到白色固體狀中間體(56b) (25 mg, 0.10 mmol, 33%)。

MS m/z ([M+H]⁺) 251。

步驟3：[3-(4-胺甲醯基三唑-1-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例56)之製備

使用闡述於實例(5) (步驟3)中之程序，在離子交換(Dowex鈉形式管柱)及在C18-反相矽膠上急速層析(H₂O/ACN: 98/2)之後，將中間體(56b) (25 mg, 0.10 mmol)轉化為白色粉末狀實例(56) (14 mg, 0.04 mmol, 39%)。

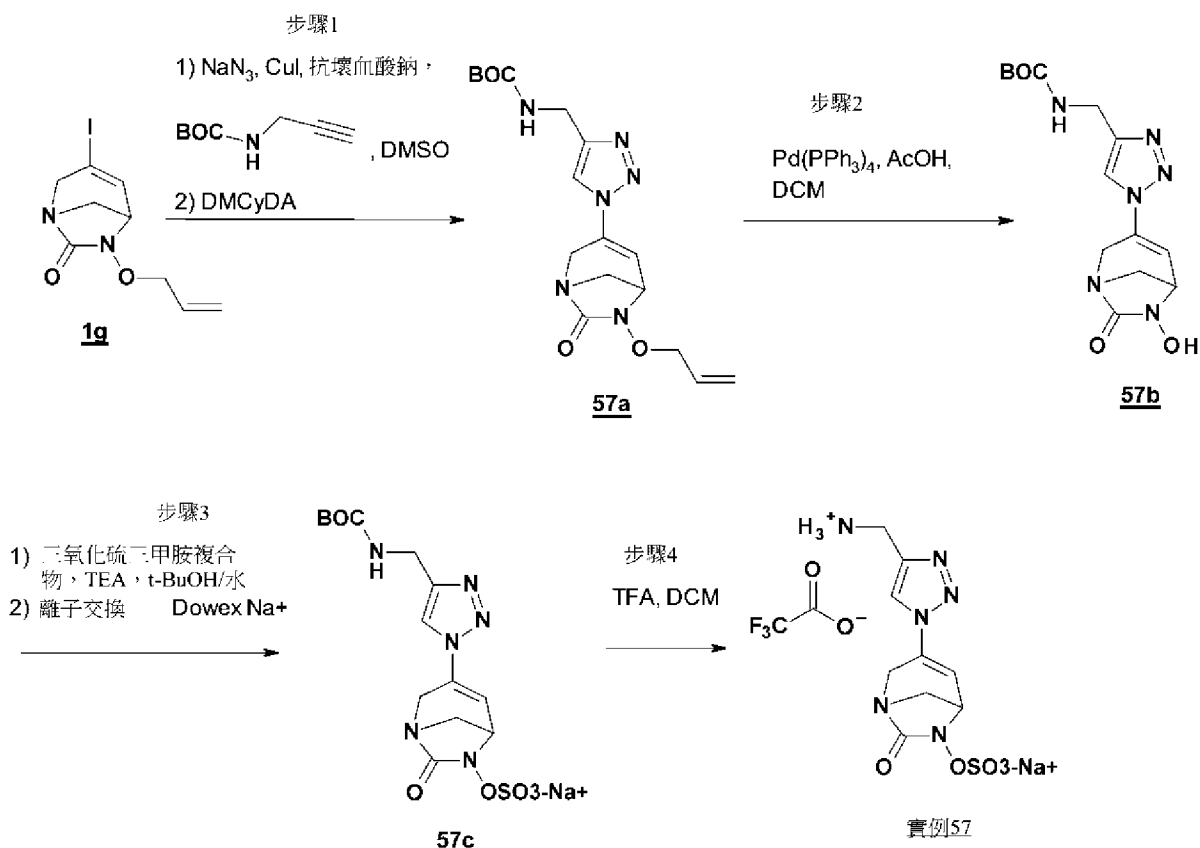
MS m/z ([M+H-SO₃H]⁺) 251, ([M+H]⁺) 331。

MS m/z ([M-H]⁻) 329。

¹H-NMR (300 MHz, D₂O): δ (ppm) 3.51 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.73 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 4.43 (dd, $J = 17.7, 1.3$ Hz, 1H), 4.52 (dd, $J =$

17.7, 1.9 Hz, 1H), (m, 1H), 4.66 (dd, $J = 5.6, 2.6$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.70 (s, 1H)。

實例57：[3-[4-(鉸甲基)三唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉2,2,2-三氟乙酸鹽之合成



步驟1：中間體N-[[1-(6-烯丙氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)三唑-4-基]甲基]胺基甲酸第三丁基酯(57a)之製備

在5 mL密封燒瓶中在惰性氣氛下，用無水DMSO (3 mL)稀釋中間體(1g)(250 mg, 0.82 mmol)。接續添加CuI (16 mg, 0.08 mmol)、疊氮化鈉(80 mg, 1.22 mmol)、抗壞血酸鈉(68 mg, 0.34 mmol)、N-Boc-炔丙基胺(152 mg, 0.98 mmol)及DMCyDA (19 μL , 0.12 mmol)。綠色溶液迅速變為褐色。將混合物在rt下攪拌直至反應完成為止。1h後，在H₂O (30 mL)中稀釋反應混合物並用EtOAc (3×15 mL)萃取。乾燥(Na_2SO_4)有機相，濃

縮並藉由在矽膠上急速層析(環己烷/EtOAc: 100/0至0/100)純化粗製物以得到黃色油狀中間體(57a) (259 mg, 0.69 mmol, 84%)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 377, ($[2M+H]^+$) 753。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.44 (s, 9H), 3.18 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.52-3.61 (m, 1H), 4.15 (dd, $J = 5.5, 2.6$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J = 17.9, 2.0$ Hz, 1H), 4.36-4.55 (m, 5H), 5.11 (br s, 1H), 5.28-5.43 (m, 2H), 6.01 (ddt, $J = 16.9, 10.3, 6.4$ Hz, 1H), 6.57-6.65 (m, 1H), 7.73 (s, 1H)。

步驟2：中間體*N*-[[1-(6-羥基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)三唑-4-基]甲基]胺基甲酸第三丁基酯(57b)之製備

使用闡述於實例(4) (步驟2)中之程序，將中間體(57a) (259 mg, 0.69 mmol)轉化為橙色油狀中間體(57b) (104 mg, 0.31 mmol, 45%)，該中間體經氧化三苯膦污染。

MS m/z ($[M+H]^+$) 337。

步驟3：[3-[4-[(第三丁氧基羰基胺基)甲基]三唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(57c)之製備

將中間體(57b) (104 mg, 0.31 mmol)溶解於 $t\text{BuOH}$ (1.5 mL)及 H_2O (1.5 mL)之混合物中。添加TEA (11 μL , 0.08 mmol)及三氧化硫三甲胺複合物(52 mg, 0.37 mmol)並將混合物在rt下攪拌過夜。在真空中濃縮反應混合物且藉由在C-18反相上層析($\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$: 98/2至0/100)進行直接純化。合併含有期望中間體之流份並在真空中濃縮。將殘餘物溶解於 H_2O 中，且在用Dowex鈉形式管柱(Dowex® 50WX8氫形式，用2N NaOH水溶液儲存並用 H_2O 洗滌直至中性pH為止)離子交換之後將其轉化為中間體(57c) (58 mg, 0.13 mmol, 42%)，其在凍乾之後呈白色粉末。

MS m/z ($[M+H]^+$) 331。

MS m/z ($[M-H]^-$) 329。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): δ (ppm) 1.39 (s, 9H), 3.48 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.70 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.40 (dd, $J = 17.7, 1.2$ Hz, 1H), 4.48 (dd, $J = 17.7, 1.9$ Hz, 1H), 4.62 (dd, $J = 5.6, 2.6$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H)。

步驟4：[3-[4-(鉸甲基)三唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉2,2,2-三氟乙酸鹽(實例57)之製備

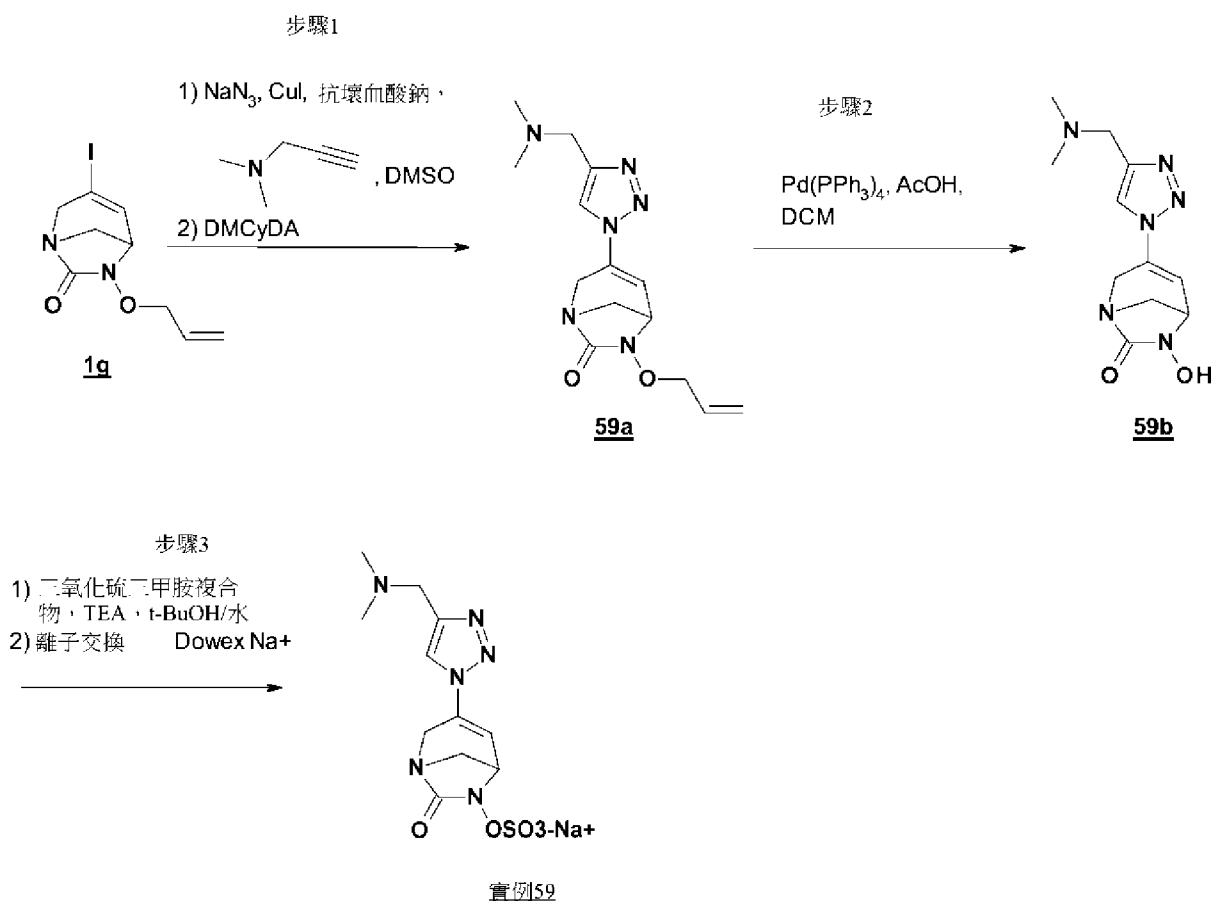
向中間體(57c) (46 mg, 0.11 mmol)於冷卻至 0°C 之無水DCM (2 mL)中之懸浮液中緩慢添加TFA (160 μL , 2.10 mmol)於無水DCM (1 mL)中之溶液。在 0°C 下攪拌1h且在rt下攪拌1h之後，在 Et_2O (5 mL)中稀釋混合物。分離所形成之沈澱物並用ACN及DCM洗滌，然後乾燥。藉由在C-18反相上急速層析($\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$: 99/1)純化殘餘物。合併含有期望化合物之流份，冷凍並凍乾以得到白色固體狀實例(57) (4.9 mg, 0.01 mmol, 7%)。

MS m/z ($[M-H]^-$) 315。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): δ (ppm) 3.49 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.71 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 4.33-4.55 (m, 4H), 4.63 (dd, $J = 5.6, 2.6$ Hz, 1H), 6.88-6.95 (m, 1H), 8.37 (s, 1H)。

^{19}F NMR (367 MHz, D_2O) δ -75.54 (s, 3F)。

實例59：[3-[4-(二甲基胺基)甲基三唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉之合成



步驟1：中間體6-烯丙氧基-3-[4-(二甲基胺基)甲基三唑-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(59a)之製備

在5 mL密封燒瓶中在惰性氣氛下，用無水DMSO (3 mL)稀釋中間體(1g)(250 mg, 0.82 mmol)。接續添加CuI (16 mg, 0.08 mmol)、疊氮化鈉(80 mg, 1.22 mmol)、抗壞血酸鈉(16 mg, 0.08 mmol)、3-二甲基胺基-1-丙炔(105 μ L, 0.98 mmol)及DMCyDA (19 μ L, 0.12 mmol)。綠色溶液迅速變為褐色。將混合物在rt下攪拌直至反應完成為止。1h後，在氮通量下濃縮反應混合物。藉由在C18-反相矽膠上急速層析(H₂O/ACN：梯度98/2至0/100)純化粗製物。合併含有期望化合物之流份以得到褐色油狀中間體(59a) (196 mg, 0.64 mmol, 79%)。

MS m/z ([M+H]⁺) 305。

MS m/z ([M-H]⁻) 303。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 2.24 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 3.18 (dd, $J = 11.0, 2.2$ Hz, 1H), 3.51-3.64 (m, 3H), 4.14 (dt, $J = 5.4, 2.0$ Hz, 1H), 4.25-4.34 (m, 1H), 4.36-4.56 (m, 3H), 5.27-5.42 (m, 2H), 5.92-6.08 (m, 1H), 6.61 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H)。

步驟2：中間體3-[4-(二甲基氨基)甲基三唑-1-基]-6-羥基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(59b)之製備

使用闡述於實例(4) (步驟2)中之程序，將中間體(59a) (196 mg, 0.64 mmol)轉化為褐色油狀中間體(59b) (150 mg, 0.57 mmol, 88%)。

MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 265。

步驟3：[3-[4-(二甲基氨基)甲基三唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例59)之製備

將中間體(59b) (150 mg, 0.57 mmol)溶解於 $t\text{BuOH}$ (1 mL)及 H_2O (1 mL)之混合物中。添加TEA (20 μL , 0.14 mmol)及三氧化硫三甲胺複合物 (95 mg, 0.68 mmol)。將混合物在rt下攪拌過夜並在真空中濃縮。在C18-反相矽膠上急速層析($\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$: 98/2至0/100)純化殘餘物。合併含有期望中間體之流份並在真空中濃縮。將殘餘物溶解於 H_2O 中且在用Dowex鈉形式管柱(Dowex® 50WX8氫形式，用2N NaOH水溶液儲存並用 H_2O 洗滌直至中性pH為止)離子交換之後轉化為實例(59) (3.8 mg, 0.01 mmol, 1.8%)，其在凍乾之後呈白色粉末。

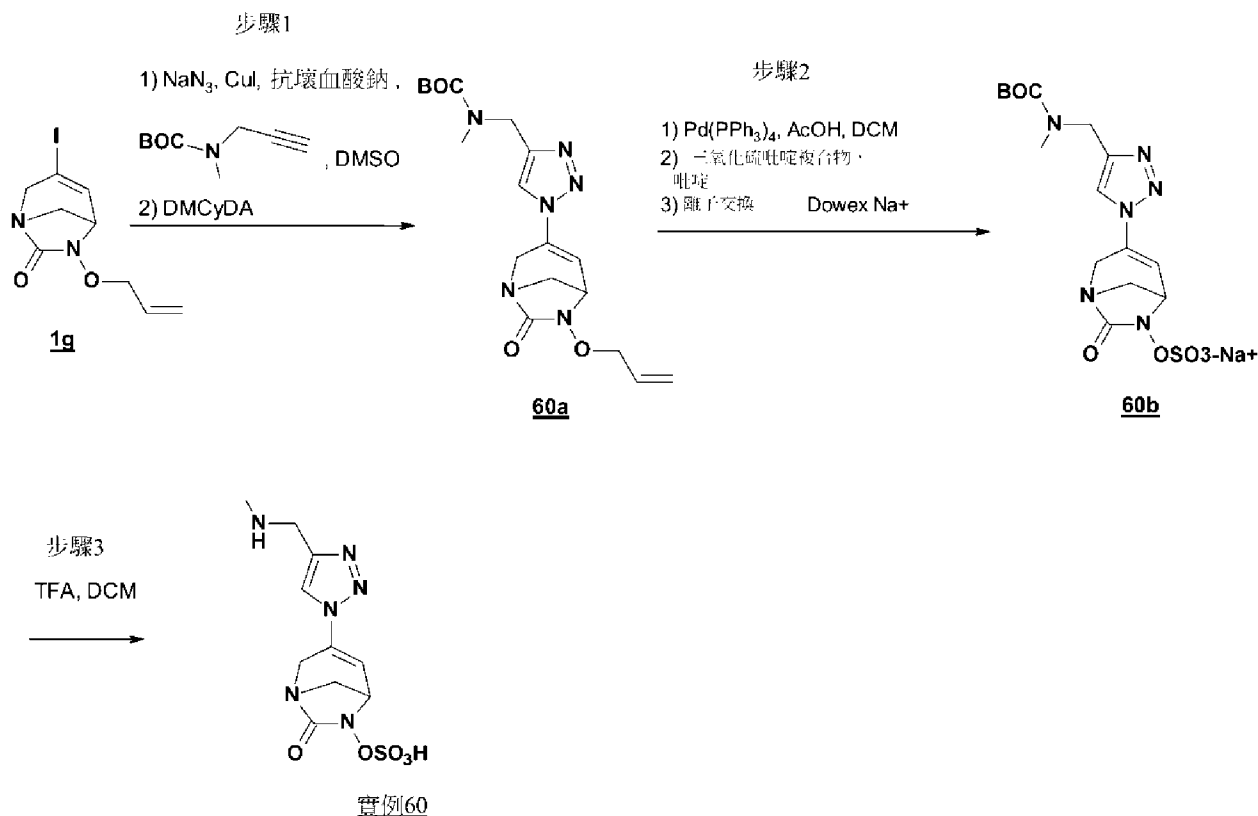
MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 345。

MS m/z ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 343。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, D_2O): δ (ppm) 2.83 (s, 6H), 3.48 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.70 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 4.35-4.57 (m, 4H), 4.63 (dd, J

= 5.6, 2.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H)。

實例 60：[3-[4-(甲基胺基甲基)三唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸氫鹽之合成



步驟1：中間體*N*-[[1-(6-烯丙氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)三唑-4-基]胺基甲基]-*N*-甲基-胺基甲酸第三丁基酯(60a)之製備

在5 mL密封燒瓶中在惰性氣氛下，用無水DMSO (3 mL)稀釋中間體(1g)(250 mg, 0.82 mmol)。接續添加CuI (16 mg, 0.08 mmol)、疊氮化鈉(80 mg, 1.22 mmol)、抗壞血酸鈉(16 mg, 0.08 mmol)、Boc-*N*-甲基炔丙基胺(147 mg, 0.86 mmol)及DMCyDA (19 μ L, 0.12 mmol)。綠色溶液迅速變為褐色。將混合物在rt下攪拌直至反應完成為止。1h後，在H₂O (5 mL)中稀釋反應混合物並用EtOAc (3 $\times$ 5 mL)萃取。乾燥(Na₂SO₄)有機相並濃縮。藉由在矽膠上急速層析(環己烷/EtOAc: 100/0至0/100)純化粗製物以得到褐色油狀中間體(60a) (293 mg, 0.75 mmol, 92%)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 391。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.44 (s, 9H), 2.88 (s, 3H), 3.17 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.55 (dd, $J = 11.0, 2.7$ Hz, 1H), 4.05-4.19 (m, 1H), 4.29 (dd, $J = 17.9, 2.0$ Hz, 1H), 4.34-4.56 (m, 5H), 5.28-5.42 (m, 2H), 5.89-6.09 (m, 1H), 6.54-6.64 (m, 1H), 7.64 (br s, 1H)。

步驟2：中間體[3-[4-[[第三丁氧基羰基(甲基)胺基]甲基]三唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(60b)之製備

使用闡述於實例(2) (步驟2)中之程序，將中間體(60a) (250 mg, 0.64 mmol)轉化為米色固體狀中間體(60b) (72 mg, 0.16 mmol, 25%)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 431。

MS m/z ($[M-H]^-$) 429。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, D_2O): δ (ppm) 1.36 (s, 9H), 2.89 (s, 3H), 3.47 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.64-3.76 (m, 1H), 4.33-4.54 (m, 4H), 4.62 (dd, $J = 5.6, 2.5$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H)。

步驟3：[3-[4-(甲基胺基甲基)三唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸氫鹽(實例60)之製備

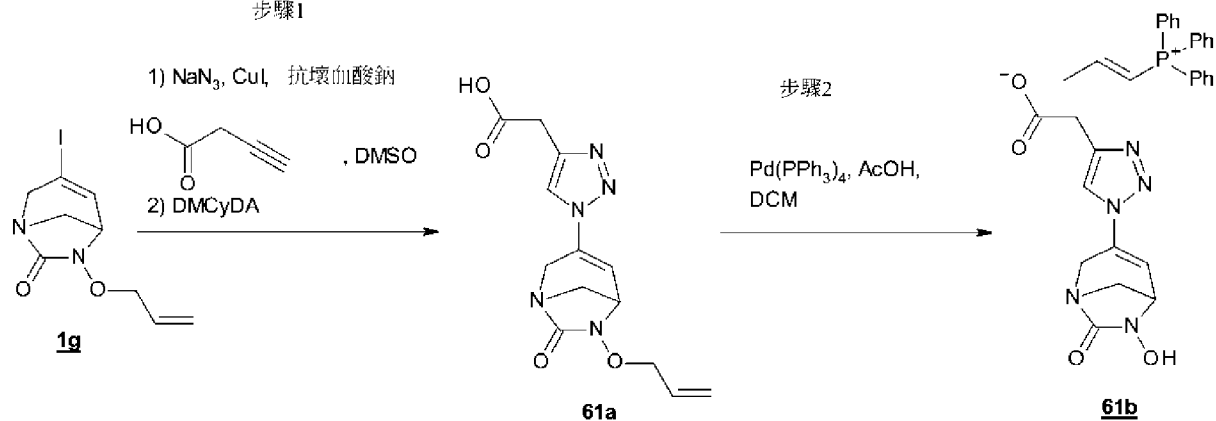
使用闡述於實例(15) (步驟3)中之程序，將中間體(60b) (88 mg, 0.19 mmol)轉化為實例(60) (15 mg, 0.05 mmol, 24%)。

MS m/z ($[M-H]^-$) 330。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 2.61 (s, 3H), 3.35 (m, 1H), 3.45 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.41 (dd, $J = 17.5, 2.0$ Hz, 1H), 4.47 (dd, $J = 5.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.89 (br s, 1H)。

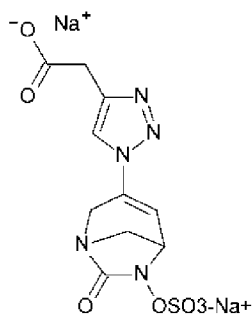
實例61：[[3-[4-(羧基甲基)三唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸二鈉之合成

步驟1



步驟3

- 1) 三氧化硫三甲胺複合物, TEA, $t\text{-BuOH}$ /水
- 2) 離子交換 Dowex Na^+



實例61

步驟1：中間體2-[1-(6-烯丙氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)三唑-4-基]乙酸(61a)之製備

在10 mL密封燒瓶中在惰性氣氛下，用無水DMSO (6 mL)稀釋中間體(1g)(500 mg, 1.63 mmol)。接續添加CuI (50 mg, 0.27 mmol)、疊氮化鈉(160 mg, 2.45 mmol)、抗壞血酸鈉(53 mg, 0.27 mmol)、丁-3-炔酸(164 mg, 1.95 mmol)及DMCyDA (38 μL , 0.24 mmol)。綠色溶液迅速變為褐色。將混合物在rt下攪拌直至反應完成為止。5h後，用HCl 1N (10 mL)處理反應物並用EtOAc (5 $\times$ 5 mL)萃取。乾燥(Na_2SO_4)合併之有機相，濃縮並藉由在C18-反相矽膠上急速層析($\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ ：梯度95/5至0/100)進行純化。合併含有期望化合物之流份並凍乾以得到綠色固體狀中

間體(61a) (189 mg, 0.62 mmol, 38%)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 306。

MS m/z ($[M-H]^-$) 304。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD): δ (ppm) 3.32-3.39 (m, 1H), 3.44-3.55 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 4.28-4.48 (m, 5H), 5.24-5.46 (m, 2H), 5.93-6.13 (m, 1H), 6.83 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.16 (br s, 1H)。

步驟2：中間體丙烯基三苯基磷2-[1-(6-羥基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)三唑-4-基]乙酸鹽(61b)之製備

使用闡述於實例(4) (步驟2)中之程序，將中間體(61a) (185 mg, 0.61 mmol)轉化為褐色油狀中間體(61b) (321 mg, 0.57 mmol, 93%)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 266。

MS m/z ($[M-H]^-$) 264, ($[2M-H]^-$) 529。

步驟3：[[3-[4-(羧基甲基)三唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸二鈉(實例61)之製備

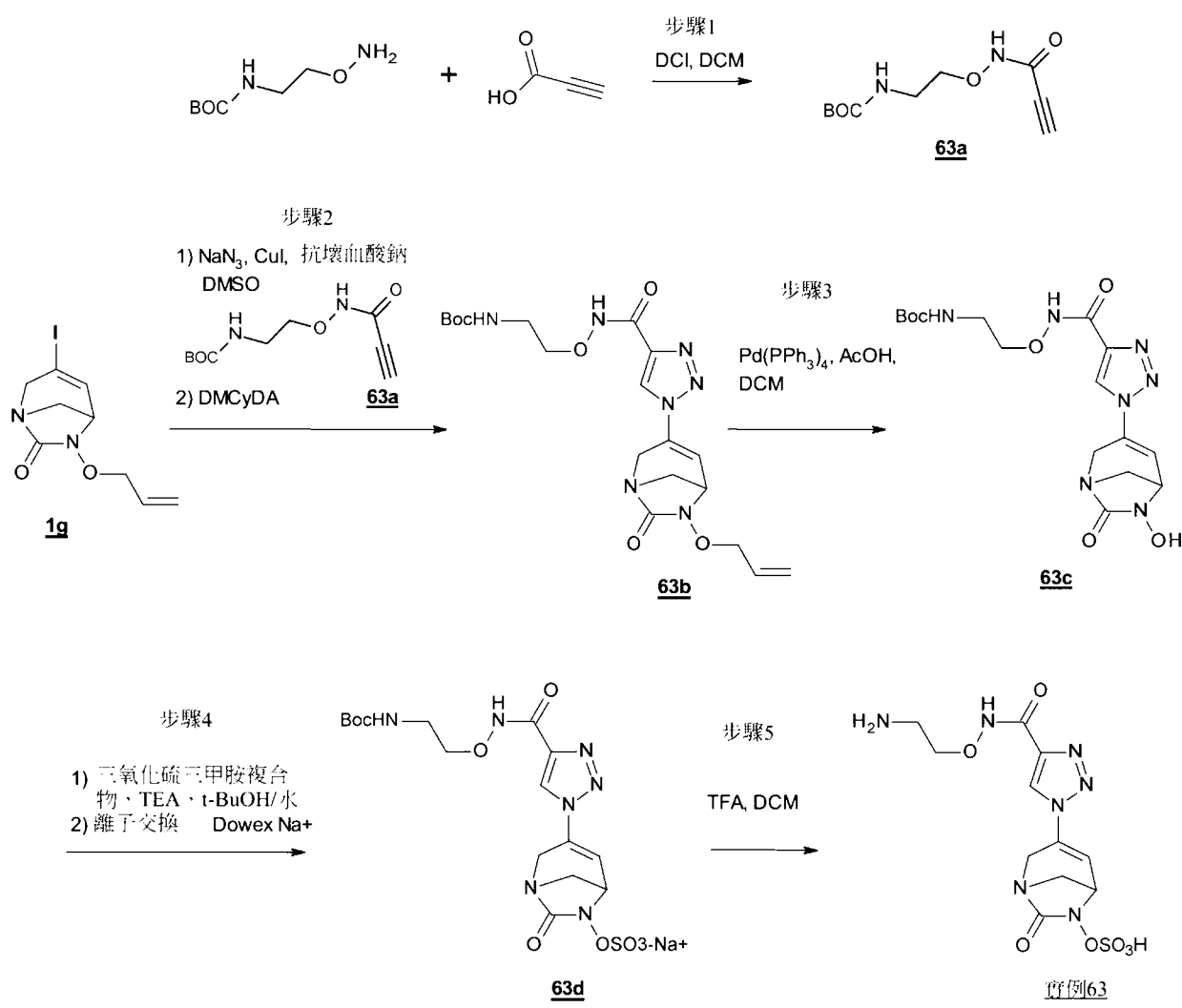
使用闡述於實例(5) (步驟3)中之程序，將中間體(61b) (300 mg, 0.53 mmol)轉化為米色粉末狀實例(61) (26 mg, 0.07 mmol, 13%)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 346。

MS m/z ($[M-H]^-$) 344。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): δ (ppm) 3.51 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.72 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 4.39-4.60 (m, 2H), 4.63 (dd, $J = 5.6, 2.6$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.17 (br s, 1H)。

實例63：[3-[4-(2-胺基乙氧基胺甲醯基)三唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸氫鹽之合成



步驟1：中間體*N*-[2-(丙-2-炔基胺基)氧乙基]胺基甲酸第三丁基酯(63a)之製備

在0℃下向丙-2-炔酸(62 μL, 1.00 mmol)及EDC·HCl (206 mg, 1.00 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加*N*-(2-胺基氧乙基)胺基甲酸第三丁基酯(176 mg, 1.00 mmol)於DCM (3 mL)中之溶液。將反應物在rt下攪拌過夜。然後過濾反應混合物以去除固體。在Et₂O (5 mL)中稀釋濾液，過濾並在減壓下濃縮以得到褐色油狀中間體(63a) (229 mg, 1.00 mmol，定量產率)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

MS *m/z* ([M+Na]⁺) 251。
MS *m/z* ([M-H]⁻) 227。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.45 (s, 9H), 2.88 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.35-3.44 (m, 2H), 3.91 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 5.09 (s, 1H), 9.51 (s, 1H)。

步驟2：N-[2-[[1-(6-烯丙氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)三唑-4-羰基]胺基]氧乙基]胺基甲酸第三丁基酯(63b)之製備

在5 mL密封燒瓶中在惰性氣氛下，用無水DMSO (3 mL)稀釋中間體(1g)(250 mg, 0.82 mmol)。接續添加CuI (32 mg, 0.16 mmol)、疊氮化鈉 (80 mg, 1.22 mmol)、抗壞血酸鈉(32 mg, 0.16 mmol)、中間體(63a) (229 mg, 0.98 mmol)及DMCyDA (19 μL , 0.12 mmol)。綠色溶液迅速變為褐色。將混合物在rt下攪拌1h且然後在氮通量下濃縮。藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮: 100/0至0/100)純化粗製物以得到褐色固體狀中間體(63b) (251 mg, 0.56 mmol, 68%)。

MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 450, ($[2\text{M}+\text{H}]^+$) 899。

MS m/z ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 448, ($[2\text{M}-\text{H}]^-$) 897。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 1.39 (s, 9H), 3.16-3.26 (m, 2H), 3.28-3.43 (m, 2H), 3.86 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 4.25 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.33-4.46 (m, 4H), 5.33-5.46 (m, 2H), 5.88-6.07 (m, 1H), 6.84 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 9.13 (s, 1H), 11.94 (s, 1H)。

步驟3：中間體N-[2-[[1-(6-羥基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)三唑-4-羰基]胺基]氧乙基]胺基甲酸第三丁基酯(63c)之製備

使用闡述於實例(4) (步驟2)中之程序，將中間體(63b) (251 mg, 0.56 mmol)轉化為黃色固體狀中間體(63c) (68 mg, 0.17 mmol, 30%)，該中間

體經氧化三苯膦污染。

MS m/z ($[M+H]^+$) 410。

MS m/z ($[M-H]^-$) 408。

步驟4：中間體[3-[4-[2-(第三丁氧基羰基胺基)乙氧基胺甲醯基]三唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(63d)之製備

使用闡述於實例(5) (步驟3)中之程序，將中間體(63c) (76 mg, 0.19 mmol)轉化為米色固體狀中間體(63d) (11 mg, 0.02 mmol, 11%)。

MS m/z ($[M-H]^-$) 488。

步驟5：[3-[4-(2-胺基乙氧基胺甲醯基)三唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸氫鹽(實例63)之製備

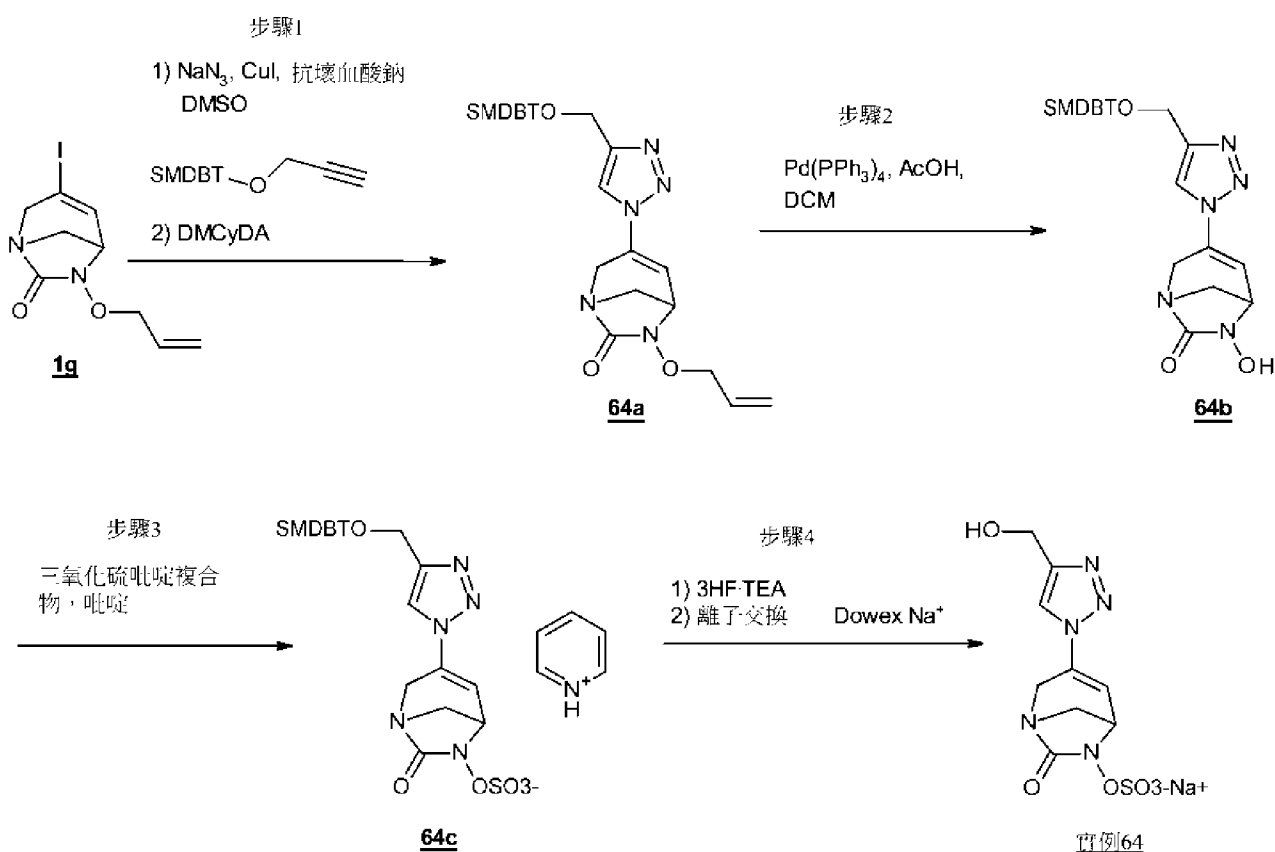
使用闡述於實例(15) (步驟3)中之程序，將中間體(63d) (11 mg, 0.02 mmol)轉化為白色固體狀實例(63) (1.9 mg, 0.005 mmol, 23%)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 390。

MS m/z ($[M-H]^-$) 388。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, D_2O): δ (ppm) 3.27-3.37 (m, 2H), 3.49 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.72 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 4.17-4.27 (m, 2H), 4.37-4.58 (m, 2H), 4.64 (dd, $J = 5.6, 2.6$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H)。

實例64：[3-[4-(羥基甲基)三唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉之合成



步驟1：中間體6-烯丙氧基-3-[4-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]三唑-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(64a)之製備

在5 mL密封燒瓶中在惰性氣氛下，用無水DMSO (3 mL)稀釋中間體(1g)(250 mg, 0.82 mmol)。接續添加CuI (16 mg, 0.08 mmol)、疊氮化鈉 (80 mg, 1.22 mmol)、抗壞血酸鈉(16 mg, 0.08 mmol)、第三丁基-二甲基(2-丙炔基氧基)矽烷(192 μL , 0.95 mmol)及DMCyDA (19 μL , 0.12 mmol)。綠色溶液迅速變為橙色。將混合物在rt下攪拌直至反應完成為止。1h30後，用H₂O (5 mL)稀釋反應混合物並用EtOAc (5×5 mL)萃取。乾燥(Na_2SO_4)有機相並濃縮。藉由在矽膠上急速層析(環己烷/EtOAc: 100/0至0/100)純化粗製物以得到黃色油狀中間體(64a) (252 mg, 0.64 mmol, 79%)。

MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 392, ($[\text{2M}+\text{H}]^+$) 783。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0.09 (s, 3H), 0.13 (s, 3H),

0.92 (s, 9H), 3.19 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.52-3.63 (m, 1H), 4.15 (dd, $J = 5.6, 2.6$ Hz, 1H), 4.32 (dd, $J = 17.9, 2.0$ Hz, 1H), 4.36-4.58 (m, 3H), 4.84 (d, $J = 0.9$ Hz, 2H), 5.26-5.45 (m, 2H), 5.92-6.12 (m, 1H), 6.57-6.66 (m, 1H), 7.65 (m, 1H)。

步驟2：中間體3-[4-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]三唑-1-基]-6-羥基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(64b)之製備

使用闡述於實例(4) (步驟2)中之程序，將中間體(64a) (252 mg, 0.64 mmol)轉化為經氧化三苯膦污染之中間體(64b) (0.64 mmol，估計定量產率)，其在矽膠(DCM/丙酮：100/0至0/100)上進行純化之後呈橙色油狀物。混合物未經進一步純化即用於下一步驟中。

MS m/z ($[M+H]^+$) 352。

步驟3：[3-[4-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]三唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸吡啶鎓(64c)之製備

在惰性氣氛下向中間體(64b) (0.64 mmol)於無水吡啶(6 mL)中之溶液中添加三氧化硫吡啶複合物(512 mg, 3.22 mmol)。在攪拌1h30之後，在真空中濃縮異質混合物。將DCM添加至殘餘物中且過濾固體。藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮：100/0至0/100)純化濾液以得到白色固體狀中間體(64c) (110 mg, 0.22 mmol, 33%，經2個步驟)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 432。

MS m/z ($[M-H]^-$) 430。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0.09 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 3.15-3.25 (m, 1H), 3.78 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.81

(s, 2H), 6.64 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.92-8.01 (m, 2H), 8.45 (ddd, $J = 7.8, 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.99-9.06 (m, 2H)。

步驟4：[3-[4-(羥基甲基)三唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例64)之製備

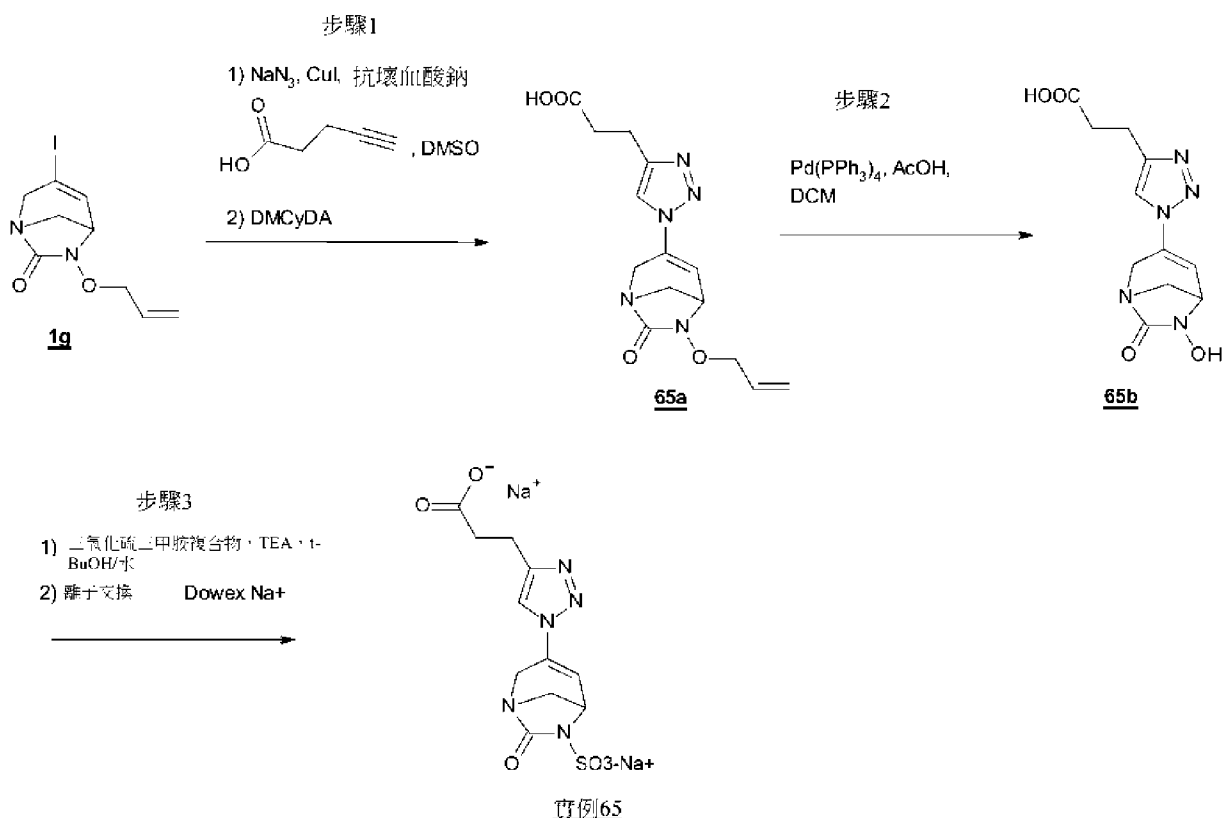
向中間體(64c) (110 mg, 0.22 mmol)於無水THF (4.5 mL)中之懸浮液中緩慢添加3HF·TEA (70 μ L, 0.43 mmol)。在20°C下攪拌2h且在50°C下攪拌3h之後，將混合物濃縮至乾燥。將油狀物施加於Dowex鈉形式管柱(Dowex® 50WX8氫形式，用2N NaOH水溶液儲存並用H₂O洗滌直至中性pH為止)上。合併含有期望化合物之流份，冷凍並凍乾以得到白色固體狀實例(64) (72 mg, 0.21 mmol, 99%)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 318。

MS m/z ($[M-H]^-$) 316。

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ (ppm) 3.50 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.72 (ddd, $J = 11.4, 2.8, 1.0$ Hz, 1H), 4.44 (dd, $J = 17.7, 1.3$ Hz, 1H), 4.51 (dd, $J = 17.7, 1.9$ Hz, 1H), 4.64 (dd, $J = 5.6, 2.7$ Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 6.90 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H)。

實例65：[3-[4-(丙酸根基)三唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸二鈉之合成



步驟1：中間體3-[1-(6-烯丙氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)三唑-4-基]丙酸(65a)之製備

在5 mL密封燒瓶中在惰性氣氛下，用無水DMSO (3 mL)稀釋中間體(1g)(250 mg, 0.82 mmol)。接續添加CuI (50 mg, 0.26 mmol)、疊氮化鈉(80 mg, 1.22 mmol)、抗壞血酸鈉(50 mg, 0.25 mmol)、4-戊炔酸(92 mg, 0.94 mmol)及DMCyDA (20 μ L, 0.12 mmol)。綠色溶液迅速變為褐色。將混合物於室溫下攪拌2h。然後用HCl 1N (10 mL)處理反應混合物並用EtOAc (5 $\times$ 5 mL)萃取。乾燥(Na_2SO_4)有機相並濃縮。藉由在C18-反相矽膠上急速層析($\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$: 100/0至0/100)純化粗製物以得到褐色油狀中間體(65a) (137 mg, 0.43 mmol, 52%)。

MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 320, ($[2\text{M}+\text{H}]^+$) 639。

MS m/z ($[2\text{M}-\text{H}]^-$) 637。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 2.69 (dd, $J = 7.1, 7.1$ Hz,

2H), 2.96 (dd, $J = 7.1, 7.1$ Hz, 2H), 3.16 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.45-3.53 (m, 1H), 4.15 (dd, $J = 5.6, 2.6$ Hz, 1H), 4.22 (dd, $J = 17.8, 1.9$ Hz, 1H), 4.31-4.45 (m, 3H), 5.26 (dd, $J = 10.2, 1.4$ Hz, 1H), 5.29-5.37 (m, 1H), 5.94 (ddt, $J = 16.9, 10.3, 6.4$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 8.95 (br s, 1H)。

步驟2：中間體3-[1-(6-羥基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)三唑-4-基]丙酸(65b)之製備

將中間體(65a) (137 mg, 0.43 mmol)於無水DCM (4 mL)中之溶液在氬氣氛下脫氣10 min。接續添加AcOH (49 μ L, 0.86 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (248 mg, 0.22 mmol)。在rt下攪拌1h之後，過濾沈澱物並用DCM洗滌以得到中間體(65b) (120 mg, 0.43 mmol，定量產率)。

MS m/z ([M+H]⁺) 280。

MS m/z ([M-H]⁻) 278, ([2M-H]⁻) 557。

步驟3：[3-[4-(丙酸根基)三唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸二鈉(實例65)之製備

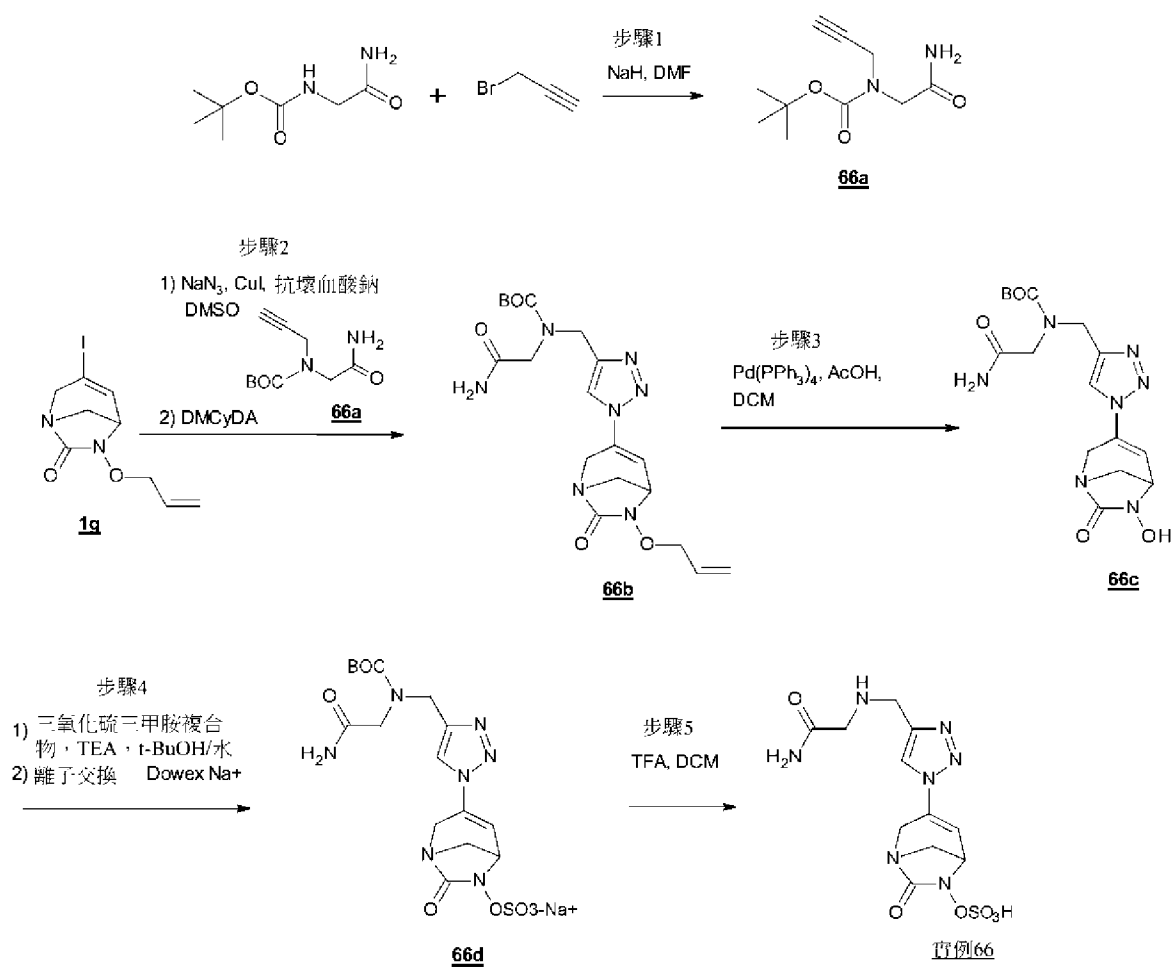
將中間體(65b) (0.43 mmol)溶解於*t*BuOH (2 mL)及H₂O (2 mL)之混合物中。添加TEA (15 μ L, 0.10 mmol)及三氧化硫三甲胺複合物(72 mg, 0.52 mmol)。在室溫下將混合物攪拌19h，然後在真空中濃縮。藉由在C18-反相矽膠上急速層析(H₂O/ACN: 98/2至0/100)純化殘餘物。合併含有期望中間體之流份並在真空中濃縮。將殘餘物溶解於H₂O中並在用Dowex鈉形式管柱(Dowex® 50WX8氫形式，用2N NaOH水溶液儲存並用H₂O洗滌直至中性pH為止)離子交換之後將其轉化為實例(65) (10 mg, 0.03 mmol, 6%經2個步驟)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 360。

MS m/z ($[M-H]^-$) 358。

^1H NMR (300 MHz, D_2O): δ (ppm) 2.64-2.79 (m, 2H), 2.91-3.09 (m, 2H), 3.46 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.62-3.82 (m, 1H), 4.21-4.48 (m, 2H), 4.48-4.64 (m, 1H), 6.77-6.86 (m, 1H), 7.99-8.16 (m, 1H)。

實例66：[3-(4-(2-(甲基胺基)乙醯胺)三唑-1-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸氫鹽之合成



步驟1：中間體N-乙醯胺-N-丙-2-炔基-胺基甲酸第三丁基酯(66a)之製備

在 0°C 下向N-(2-胺基-2-側氧基-乙基)胺基甲酸第三丁基酯(300 mg, 1.72 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加於油中之氫化鈉60% (103 mg, 2.58 mmol)。將混合物攪拌30 min，然後添加炔丙基溴(323 μL , 4.30

mmol)。在引入結束時，將反應物在rt下攪拌過夜。將MeOH (1mL)、然後H₂O (10 mL)添加至混合物中。用Et₂O (3 × 10 mL)萃取溶液。乾燥(Na₂SO₄)合併之有機相經，並在減壓下濃縮。藉由在矽膠上急速層析(環己烷/EtOAc: 100/0至0/100)純化粗製物，以得到以得到黃色油狀中間體(66a) (146 mg, 0.69 mmol, 40%)。

MS *m/z* ([M+H]⁺) 213。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1.47 (s, 9H), 2.28 (s, 1H), 3.96 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 5.62 (s, 1H), 6.06 (s, 1H)。

步驟2：N-[[1-(6-烯丙氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)三唑-4-基]甲基]-N-乙醯胺基胺基甲酸第三丁基酯(66b)之製備

在5 mL密封燒瓶中在惰性氣氛下，用無水DMSO (2.5 mL)稀釋中間體(1g)(188 mg, 0.61 mmol)。接續添加CuI (58 mg, 0.31 mmol)、疊氮化鈉(60 mg, 0.92 mmol)、抗壞血酸鈉(58 mg, 0.31 mmol)、中間體(66a) (150 mg, 0.71 mmol)及DMCyDA (14 μL, 0.09 mmol)。綠色溶液迅速變為褐色。將混合物在rt下攪拌直至反應完成為止。1h後，用HCl 1N (10 mL)處理反應混合物並用EtOAc (5×5 mL)萃取。乾燥(Na₂SO₄)有機相，濃縮並藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮: 100/0至0/100)純化粗製物以得到褐色油狀中間體(66b) (136 mg, 0.31 mmol, 51%)。

MS *m/z* ([M+H]⁺) 434。

步驟3：中間體N-乙醯胺-N-[[1-(6-羟基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)三唑-4-基]甲基]胺基甲酸第三丁基酯(66c)之製備

將中間體(66b) (136 mg, 0.31 mmol)於無水DCM (4 mL)中之溶液在氬氣氛下脫氣10 min。接續添加AcOH (36 μL, 0.63 mmol)及Pd(PPh₃)₄

(181 mg, 0.16 mmol)。1h後，在減壓下濃縮反應物。藉由在C18-反相矽膠上急速層析(H₂O/ACN: 95/5至0/100)純化粗製物以得到白色固體狀中間體(66c) (38 mg, 0.10 mmol, 30%)。

MS m/z ([M+H]⁺) 394。

MS m/z ([2M-H]⁻) 785。

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ (ppm) 1.38 (s, 9H), 3.37 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.59 (dd, J = 11.1, 2.9 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 5.4, 2.6 Hz, 2H), 4.22-4.43 (m, 3H), 4.58 (s, 2H), 6.92 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H)。

步驟4：中間體[3-[4-[(2-胺基-2-側氧基-乙基)-第三丁氧基羰基-胺基]甲基]三唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(66d)之製備

將中間體(66c) (38 mg, 0.10 mmol)溶解於*t*BuOH (1 mL)及H₂O (1 mL)之混合物中。添加TEA (3 μ L, 0.02 mmol)及三氧化硫三甲胺複合物 (16 mg, 0.12 mmol)。在室溫下將混合物攪拌1h，然後在真空中濃縮。將殘餘物溶解於H₂O中並在離子交換Dowex鈉形式管柱(Dowex® 50WX8氫形式，用2N NaOH水溶液儲存並用H₂O洗滌直至中性pH為止)上溶析。合併具有期望化合物之流份並濃縮。藉由在C18-反相矽膠上急速層析(H₂O/ACN: 100/0至0/100)純化殘餘物，在凍乾後得到白色固體狀中間體(66d) (27 mg, 0.06 mmol, 56%)。

MS m/z ([M+H]⁺) 474。

MS m/z ([M-H]⁻) 472。

¹H-NMR (300 MHz, D₂O): δ (ppm) 1.41 (s, 9H), 3.49 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 15.1 Hz, 2H), 4.37-4.54

(m, 2H), 4.57-4.67 (m, 3H), 6.87 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H)。

**步驟5：[3-(4-(2-(甲基胺基)乙醯胺)三唑-1-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環
[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸氫鹽(實例66)之製備**

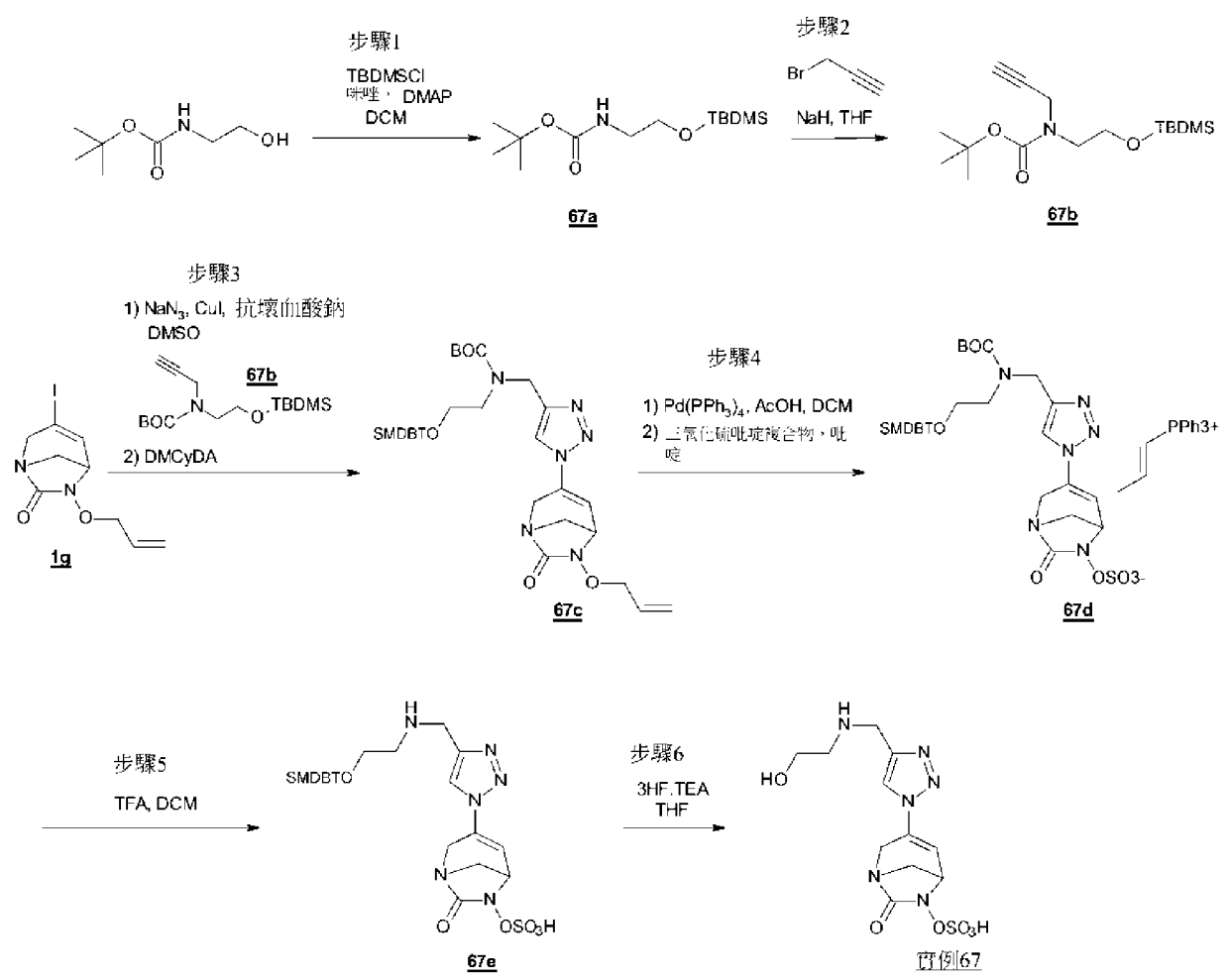
使用闡述於實例(15) (步驟3)中之程序，將中間體(66d) (27 mg, 0.06 mmol)轉化為白色固體狀實例(66) (4.6 mg, 0.01 mmol, 22%)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 374。

MS m/z ($[M-H]^-$) 372。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, D_2O): δ (ppm) 3.48 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.70 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 4.34-4.45 (m, 3H), 4.50 (dd, $J = 17.8, 1.9$ Hz, 1H), 4.62 (dd, $J = 5.6, 2.6$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.41 (s, 1H)。

**實例67：[3-(4-(2-(甲基胺基)乙醇)三唑-1-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環
[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸氫鹽之合成**



步驟1：中間體N-[2-[第三丁基(二甲基)矽基]氧乙基]胺基甲酸第三丁基酯 (67a)之製備

向Boc-Glycinol (520 mg, 3.22 mmol)於DCM (7 mL)中之溶液中添加TBDMSCl (533 mg, 3.54 mmol)、咪唑(329 mg, 4.83 mmol)及DMAP (59 mg, 0.48 mmol)。將混合物在rt下攪拌過夜。將飽和NH₄Cl水溶液(20 mL)添加至混合物中並用DCM (3×20 mL)萃取溶液。乾燥(Na₂SO₄)合併之有機相經，並在減壓下濃縮。藉由在矽膠上急速層析(環己烷/EtOAc: 70/30至0/100)純化粗製物以得到黃色油狀中間體(67a) (336 mg, 1.22 mmol, 38%)。

MS m/z ([M+H-Boc]⁺) 176。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0.06 (s, 6H), 0.89 (s, 9H),

1.45 (s, 9H), 3.23 (dd, $J = 5.6, 5.2$ Hz, 2H), 3.66 (dd, $J = 5.6, 5.2$ Hz, 2H), 4.83 (s, 1H)。

步驟2：中間體*N*-[2-[第三丁基(二甲基)矽基]氧乙基]-*N*-丙-2-炔基-胺基甲酸第三丁基酯(67b)之製備

在0℃下向中間體(67a) (336 mg, 1.22 mmol)於THF (3 mL)中之溶液中添加於油中之氫化鈉60% (73 mg, 1.83 mmol)。將混合物攪拌1h30，然後添加炔丙基溴(229 μ L, 3.05 mmol)。在引入結束時，將反應物在rt下攪拌過夜。將MeOH (1mL)且然後H₂O (10 mL)添加至混合物中。用Et₂O (3 $\times$ 10 mL)萃取溶液。乾燥(Na₂SO₄)合併之有機相，並在減壓下濃縮。藉由在矽膠上急速層析(環己烷/EtOAc: 90/10至0/100)純化粗製物以得到黃色油狀中間體(67b) (130 mg, 0.41 mmol, 34%)。

MS m/z ([M+H-Boc]⁺) 214, ([M+Na]⁺) 336。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0.04 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 1.47 (s, 9H), 2.18 (s, 1H), 3.42 (dd, $J = 5.9, 5.4$ Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 4.13 (m, 2H)。

步驟3：*N*-[[1-(6-烯丙氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)三唑-4-基]甲基]-*N*-[2-[第三丁基(二甲基)矽基]氧乙基]胺基甲酸第三丁基酯(67c)之製備

在5 mL密封燒瓶中在惰性氣氛下，用無水DMSO (2.5 mL)稀釋中間體(1g)(194 mg, 0.64 mmol)。接續添加CuI (18 mg, 0.10 mmol)、疊氮化鈉(62 mg, 0.95 mmol)、抗壞血酸鈉(18 mg, 0.10 mmol)、中間體(67b) (229 mg, 0.73 mmol)及DMCyDA (15 μ L, 0.10 mmol)。綠色溶液迅速變為褐色。將混合物在rt下攪拌直至反應完成為止。1h30後，用H₂O (5 mL)

處理反應混合物並用EtOAc (3×5 mL)萃取。乾燥(Na_2SO_4)有機相，濃縮並藉由在矽膠上急速層析(環己烷/EtOAc: 100/0至0/100)純化粗製物以得到無色油狀中間體(67c) (186 mg, 0.35 mmol, 55%)。

MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 535。

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0.05 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 3.17 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.33-3.41 (m, 2H), 3.57 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.66-3.79 (m, 2H), 4.12-4.17 (m, 1H), 4.31 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H), 4.37-4.62 (m, 5H), 5.28-5.43 (m, 3H), 5.94-6.09 (m, 1H), 6.59 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H)。

步驟4：中間體丙烯基三苯基磷[3-[4-[[第三丁氧基羰基]-2-[第三丁基(二甲基)矽基]氧乙基]胺基]甲基]三唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(67d)之製備

向中間體(67c) (186 mg, 0.35 mmol)於無水DCM (4 mL)中之溶液中添加冰AcOH (40 μL , 0.70 mmol)及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (201 mg, 0.17 mmol)。在rt下攪拌1h後，在減壓下濃縮反應物。添加吡啶(4 mL)及三氧化硫吡啶複合物(277 mg, 1.74 mmol)。使所得懸浮液避光且攪拌直至完成反應為止。1h30後，濃縮反應混合物，然後用DCM稀釋並過濾。在真空下濃縮濾液且然後藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮: 100/0至0/100)進行純化以得到黃色油狀中間體(67d) (117 mg, 0.13 mmol, 38%)。

MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 575。

MS m/z ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 573。

步驟5：中間體[3-[4-[[2-[第三丁基(二甲基)矽基]氧乙基胺基]甲基]三唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸氫鹽(67e)之製備

向中間體(67d) (117 mg, 0.13 mmol)於冷卻至0℃之無水DCM (3 mL)中之溶液中緩慢添加TFA (225 μ L, 2.94 mmol)於無水DCM (2 mL)中之溶液。在0℃下攪拌1h之後，在Et₂O (10 mL)中稀釋混合物。在氮通量下濃縮溶液。藉由在矽膠上急速層析(梯度DCM/丙酮/MeOH: 100/0/0至0/100/0至0/0/100)純化殘餘物。合併含有期望化合物之流份並在減壓下濃縮以得到米色固體狀中間體(67e) (26 mg, 0.06 mmol, 41%)。

MS m/z ([M+H]⁺) 475。

MS m/z ([M-H]⁻) 473。

步驟6：[3-(4-(2-(甲基胺基)乙醇)三唑-1-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸氫鹽(實例67)之製備

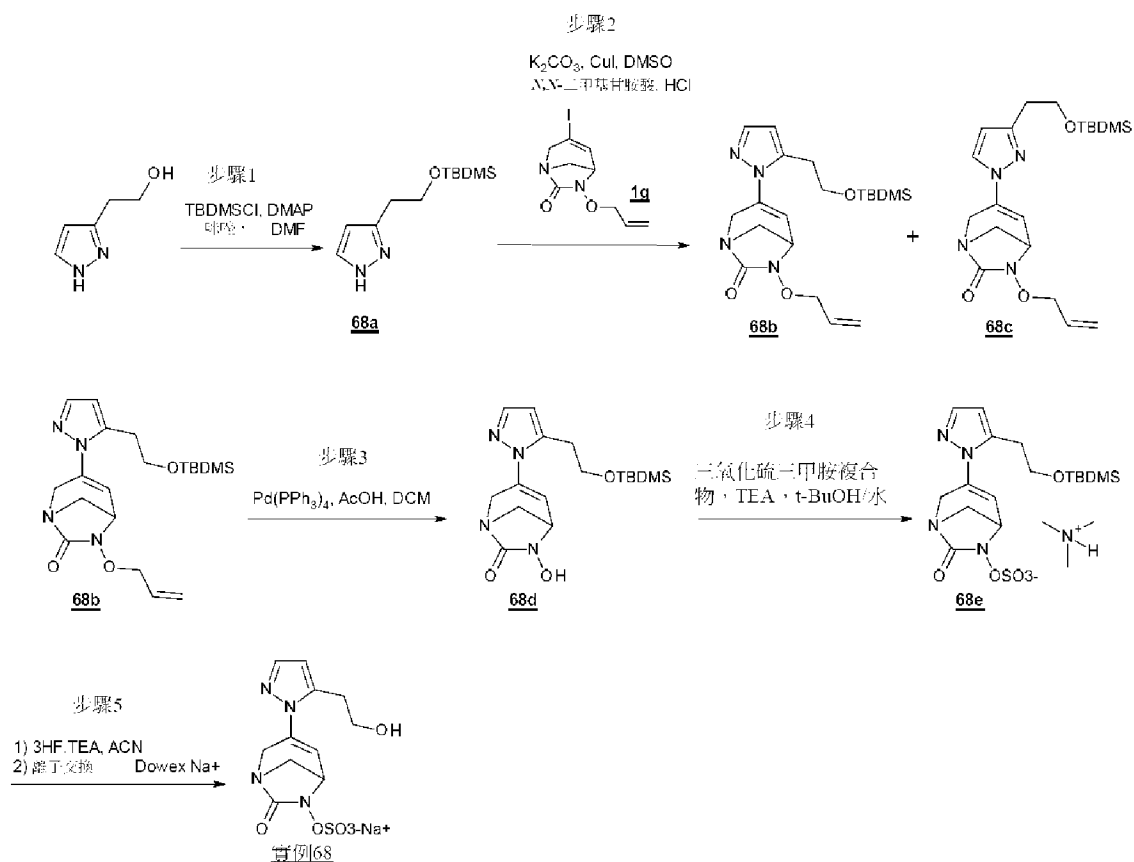
向中間體(67e) (26 mg, 0.06 mmol)於無水THF (2 mL)中之懸浮液中緩慢添加3HF·TEA (9 μ L, 0.06 mmol)並將反應物在rt下攪拌過夜。濃縮混合物以得到褐色油狀物。將此油狀物施加於Dowex鈉形式管柱(Dowex® 50WX8氫形式，用2N NaOH水溶液儲存並用H₂O洗滌直至中性pH為止)上。合併含有期望化合物之流份並濃縮。藉由在C18-反相矽膠上急速層析(H₂O/ACN: 98/2至95/5)純化殘餘物。合併含有期望化合物之流份，冷凍並凍乾以得到白色固體狀實例(67) (1.4 mg, 0.004 mmol, 7%)。

MS m/z ([M+H]⁺) 361。

MS m/z ([M-H]⁻) 359。

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ (ppm) 3.16-3.26 (m, 2H), 3.48 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 3.78-3.88 (m, 2H), 4.35-4.57 (m, 4H), 4.63 (dd, J = 5.6, 2.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H)。

實例68：[3-[5-(2-羥基乙基)吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉之合成。



步驟1：中間體第三丁基-二甲基-[2-(1H-吡啶-3-基)乙氧基]矽烷(68a)之製備

將2-(1H-吡啶-3-基)乙醇(400 mg, 3.57 mmol)、TBDMSCl (928 μ L, 5.35 mmol)、咪唑(389 mg, 5.71 mmol)及DMAP (480 mg, 3.93 mmol)於DMF (17.8 mL)中之混合物在氬下在50°C下加熱1h。在真空中濃縮混合物且藉由在矽膠上急速層析(環己烷/EtOAc: 100/0至100/0)純化殘餘物以得到無色油狀中間體(68a) (744 mg, 3.29 mmol, 92 %)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 227。

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 0.00 (s, 6H), 0.85 (s, 9H), 2.82 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 6.03 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 1.9 Hz, 1H)。

步驟2：中間體6-烯丙氧基-3-[5-[2-[第三丁基(二甲基)矽基]氧乙基]吡啶-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(68b)及6-烯丙氧基-3-[3-[2-[第三丁基(二甲基)矽基]氧乙基]吡啶-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(68c)之製備

使用闡述於實例1 (步驟7)中之程序，藉由與中間體(68a) (355 mg, 1.57 mmol)反應將中間體(1g) (400 mg, 1.31 mmol)轉化為中間體(68b) (42 mg, 0.105 mmol, 8%)及中間體(68c) (130 mg, 0.32 mmol, 25%)，其在藉由在矽膠上急速層析(環己烷/EtOAc，然後DCM/丙酮)進行純化之後分別呈橙色油狀物及黃色粉末狀物。

中間體68b

MS m/z ($[M+H]^+$) 405。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0.00 (d, $J = 3.1$ Hz, 6H), 0.84 (s, 9H), 2.88 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.20 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.44-3.51 (m, 1H), 3.75-3.90 (m, 2H), 4.05 (dd, $J = 5.5, 2.5$ Hz, 1H), 4.11 (dd, $J = 17.8, 1.1$ Hz, 1H), 4.21 (dd, $J = 17.8, 1.9$ Hz, 1H), 4.34-4.50 (m, 2H), 5.23-5.38 (m, 2H), 6.00 (dddd, $J = 17.1, 10.3, 6.6, 6.0$ Hz, 1H), 6.16 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.26-6.33 (m, 1H), 7.45 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H)。

中間體68c

MS m/z ($[M+H]^+$) 405。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0.00 (s, 6H), 0.85 (s, 9H), 2.80 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.11 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.46-3.52 (m, 1H), 3.80 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.05 (dd, $J = 5.6, 2.5$ Hz, 1H), 4.13 (dd, $J = 17.5, 1.9$ Hz, 1H), 4.32-4.49 (m, 3H), 5.23-5.39 (m, 2H), 6.00 (dddd, $J =$

17.0, 10.3, 6.7, 6.0 Hz, 1H), 6.18 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.35-6.40 (m, 1H), 7.44 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H)。

步驟3：中間體3-[5-[2-[第三丁基(二甲基)矽基]氧乙基]吡啶-1-基]-6-羥基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(68d)之製備

將中間體(68b) (42 mg, 0.093 mmol)於無水DCM (4.1 mL)中之溶液在氬氣氛下脫氣 10 min。接續添加 AcOH (12 μ L, 0.208 mmol) 及 Pd(PPh₃)₄ (60 mg, 0.052 mmol)。在rt下攪拌2h之後，添加AcOH (6 μ L, 0.10 mmol)。在室溫下攪拌3h30後，在真空中濃縮混合物。藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮: 100/0至0/100)純化殘餘物以得到黃色油狀中間體(68d) (30 mg)，該中間體經氧化三苯膦污染。

MS m/z ([M+H]⁺) 365。

步驟4：[3-[5-[2-[第三丁基(二甲基)矽基]氧乙基]吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸三甲銨(68e)之製備

在惰性氣氛下向中間體(68d) (30 mg)於 *t*BuOH (0.412 mL) 及 H₂O (0.412 mL) 中之溶液中添加三氧化硫三甲胺複合物(14 mg, 0.099 mmol) 及 TEA (2.9 μ L, 0.021 mmol)。在rt下攪拌1 h之後，添加三氧化硫三甲胺複合物(7 mg, 0.045 mmol)。在室溫下攪拌16h後，在真空中濃縮混合物。藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮: 100/0至0/100)純化殘餘物以得到白色粉末狀中間體(68e) (15 mg, 0.026 mmol, 28 %，經2個步驟)。

MS m/z ([M+H]⁺) 445。

MS m/z ([M-H]⁻) 443。

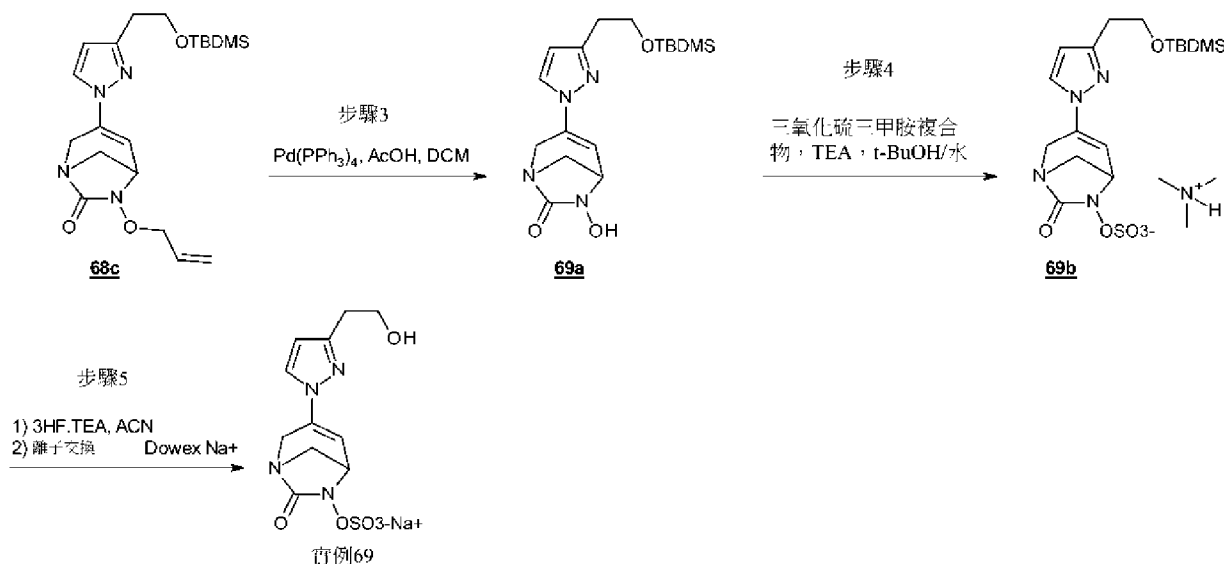
步驟5：[3-[5-(2-羥基乙基)吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例68)之製備

向中間體(68e) (15 mg, 0.030 mmol)於無水ACN (0.3 mL)中之懸浮液中緩慢添加3HF.TEA (4.9 μ L, 0.030 mmol)。在40°C下攪拌7h之後，濃縮混合物以得到黃色粉末。將此粉末施加於Dowex鈉形式管柱(Dowex® 50WX8氫形式，用2N NaOH水溶液儲存並用H₂O洗滌直至中性pH為止)上。合併含有期望化合物之流份，冷凍並凍乾以得到白色固體狀實例(68) (7.5 mg, 0.021 mmol, 75 %)。

MS m/z ([M-H]⁻) 329。

¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ (ppm) 2.94 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.52 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.66-3.73 (m, 1H), 3.83 (td, J = 6.3, 1.7 Hz, 2H), 4.04 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 17.9, 2.1 Hz, 1H), 4.60 (dd, J = 5.5, 2.6 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.49-6.59 (m, 1H), 7.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H)。

實例69：[3-[3-[2-[第三丁基(二甲基)矽基]氧乙基]吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉之合成



步驟1：中間體3-[3-[2-[第三丁基(二甲基)矽基]氧乙基]吡啶-1-基]-6-羥基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(69a)之製備

將中間體(68c) (125 mg, 0.309 mmol)於無水DCM (3.1 mL)中之溶液在氬氣氛下脫氣10 min。接續添加AcOH (0.036 mL, 0.618 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (179 mg, 0.154 mmol)。在室溫下攪拌1h後，在真空中濃縮混合物。藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮: 100/0至0/100)純化殘餘物以得到無色油狀中間體(69a) (51 mg)，該中間體經氧化三苯膦污染。

MS m/z ([M]⁺) 365。

步驟2：[3-[3-[2-[第三丁基(二甲基)矽基]氧乙基]吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸三甲銨(69b)之製備

在惰性氣氛下向中間體(69a) (76 mg)於*t*BuOH (1.05 mL)及H₂O (1.05 mL)中之溶液中添加三氧化硫三甲銨複合物(35 mg, 0.251 mmol)及三乙胺(7.3 μL, 0.052 mmol)。在rt下攪拌1h之後，添加三氧化硫三甲銨複合物(16 mg, 0.0115 mmol)。在rt下攪拌16 h之後，在真空中濃縮混合物並藉由在矽膠上層析(DCM/丙酮: 100/0至0/100)純化殘餘物以得到白色粉末狀[3-[3-[2-[第三丁基(二甲基)矽基]氧乙基]吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸三甲銨(69b) (39 mg, 0.077 mmol, 25%，經2個步驟)。

MS m/z ([M-H]⁻) 443。

步驟3：[3-[3-[2-[第三丁基(二甲基)矽基]氧乙基]吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例69)之製備

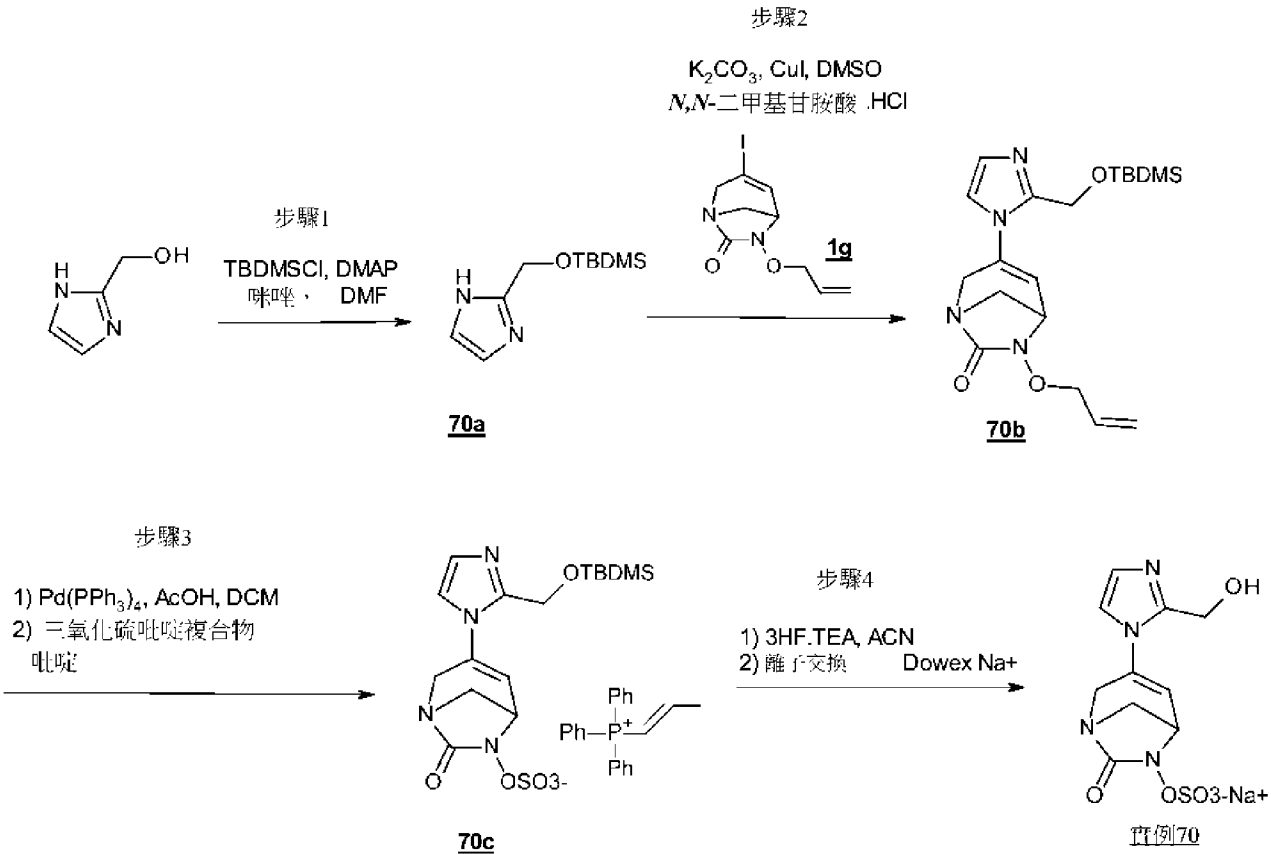
向中間體(69b)(39 mg, 0.077 mmol)於無水ACN (0.775 mL)中之懸浮液中緩慢添加3HF.TEA (12.6 μL, 0.078 mmol)。在40℃下攪拌2h30之後，添加3HF.TEA (12.6 μL, 0.078 mmol)。在40℃下攪拌4h30之後，添加3HF.TEA (12.6 μL, 0.078 mmol)。在40℃下攪拌8h且在rt下攪拌16h之

後，濃縮混合物以得到黃色粉末。將此粉末施加於Dowex鈉形式管柱(Dowex® 50WX8氫形式，用2N NaOH水溶液儲存並用H₂O洗滌直至中性pH為止)上。合併含有期望化合物之流份，冷凍並凍乾以得到白色固體，藉由在C18-反相矽膠上急速層析(H₂O/ACN: 98/2至95/5)將該固體純化兩次。合併含有期望化合物之流份，冷凍並凍乾以得到米色粉末狀實例(69) (3 mg, 0.0085 mmol, 11%)。

MS *m/z* ([M-H]⁻) 329。

¹H NMR (300 MHz, D₂O): δ (ppm) 2.85 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.43 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 11.3, 2.4 Hz, 1H), 3.83 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.55 (dd, *J* = 5.7, 2.6 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H)。

實例70：[3-[2-(羥基甲基)咪唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉之合成



步驟1：中間體第三丁基-(1*H*-咪唑-2-基甲氧基)-二甲基-矽烷(70a)之製備

在氬下將1*H*-咪唑-2-基甲醇(30 mg, 3.06 mmol)、TBDMSCl (795 μ L, 4.59 mmol)、咪唑(0.333 g, 4.89 mmol)及DMAP (411 mg, 3.366 mmol)於DMF (15.3 mL)中之混合物在rt下攪拌4h30並在40°C下加熱1 h以完全轉化起始材料。在真空中濃縮混合物並藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮：100/0至50/50)純化殘餘物以得到無色油狀中間體(70a) (592 mg, 2.45 mmol, 80 %)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 213。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0.11 (s, 6H), 0.93 (s, 9H), 4.82 (s, 2H), 7.01 (s, 2H)。

步驟2：中間體6-烯丙氧基-3-[2-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]咪唑-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(70b)之製備

使用闡述於實例2 (步驟1a)中之程序，藉由與中間體(70a) (0.32 g, 0.78 mmol)反應將中間體(1g) (300 mg, 0.98 mmol)轉化為中間體(70b) (239 mg, 0.50 mmol, 51 %)，其在藉由在矽膠上急速層析(環己烷/EtOAc：100/0至50/50)進行純化之後呈黃色油狀物。

MS m/z ($[M+H]^+$) 391。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0.00 (d, $J = 2.3$ Hz, 6H), 0.80 (s, 9H), 3.10 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.46 (ddd, $J = 10.9, 2.8, 1.2$ Hz, 1H), 3.92-4.09 (m, 3H), 4.27-4.45 (m, 2H), 4.50-4.68 (m, 2H), 5.20-5.36 (m, 2H), 5.94 (dddd, $J = 17.1, 10.3, 6.7, 6.0$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J = 5.7, 1.4$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H)。

步驟3：中間體烯丙基(三苯基)磷[3-[2-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲

基]咪唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(70c)之製備

將中間體(70b) (120 mg, 0.252 mmol)於無水DCM (2.52 mL)中之溶液在氬氣氛下脫氣 10 min。接續添加 AcOH (29 μ L, 0.504 mmol) 及 Pd(PPh₃)₄ (146 mg, 0.126 mmol)。在rt下攪拌1h30後，將吡啶(2.52 mL)及三氧化硫吡啶複合物(200 mg, 1.26 mmol)添加至反應混合物中。使所得懸浮液避光並攪拌過夜直至完成反應為止。濃縮反應混合物，然後用 DCM 稀釋並過濾。在真空下濃縮濾液且然後藉由在矽膠上急速層析 (DCM/丙酮: 100/0至0/100)進行純化以得到黃色粉末狀中間體(70c) (78 mg, 0.106 mmol, 42 %)。

MS m/z ([M+H]⁺) 431。

步驟4：[3-[2-(羥基甲基)咪唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例70)之製備

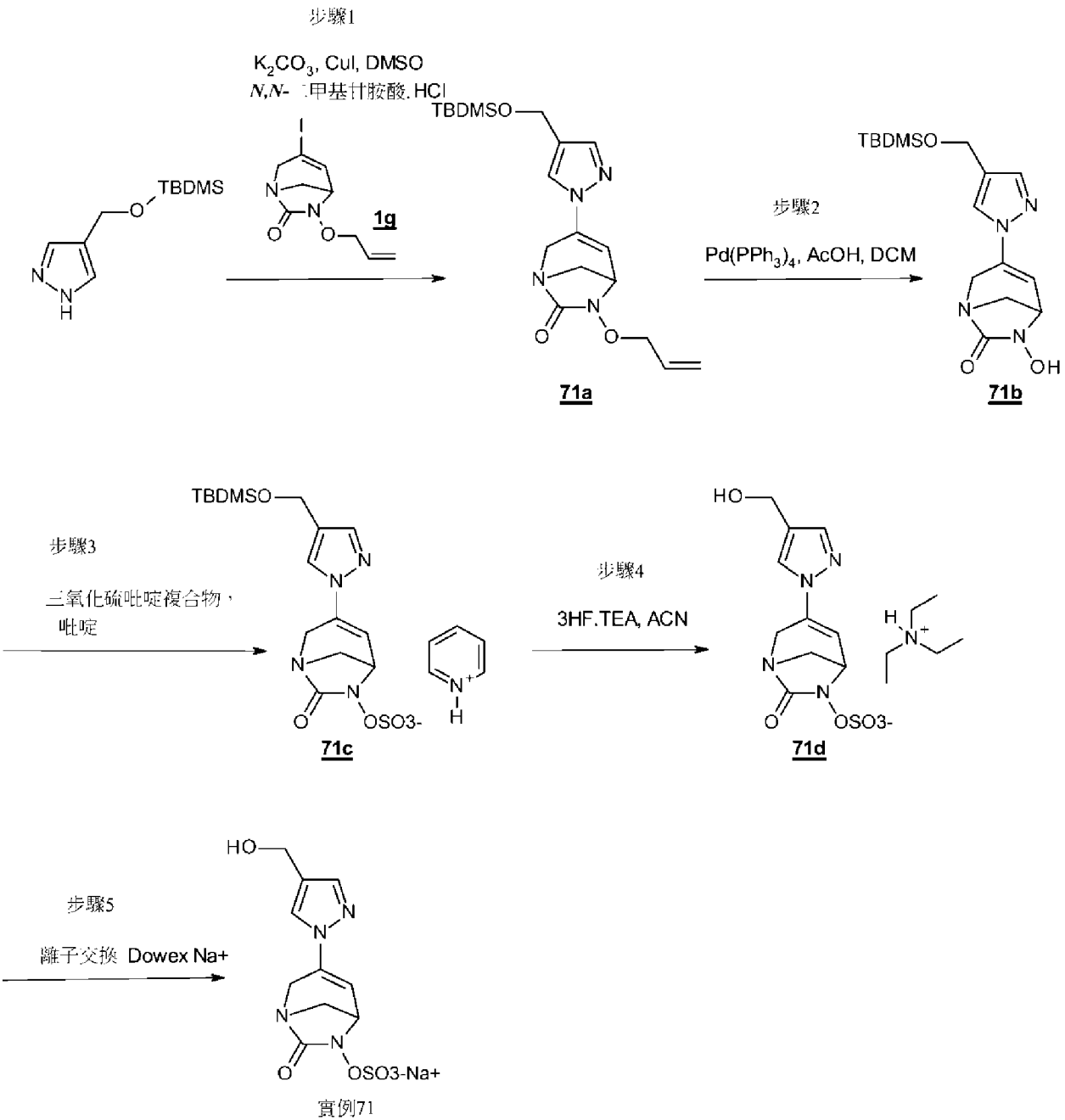
向中間體(70c) (78 mg, 0.107 mmol)於無水ACN (1.06 mL)中之懸浮液中緩慢添加3HF.TEA (17.4 μ L, 0.107 mmol)。在40°C攪拌7h且在rt下攪拌17h之後，濃縮混合物以得到黃色油狀物。藉由在C18-反相矽膠上急速層析(H₂O/ACN: 98/2至0/100)純化粗製物。合併含有期望化合物之流份以得到27 mg固體，將該固體施加於Dowex鈉形式管柱(Dowex® 50WX8 氫形式，用2N NaOH水溶液儲存並用H₂O洗滌直至中性pH為止)上。合併含有期望化合物之流份，冷凍並凍乾以得到白色固體狀實例(70) (5.8 mg, 0.017 mmol, 16 %)。

MS m/z ([M-H]⁻) 315。

¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ (ppm) 3.50 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.70

(dd, $J = 11.6, 2.8$ Hz, 1H), 4.02 (dd, $J = 18.0, 1.1$ Hz, 1H), 4.27 (dd, $J = 17.9, 2.2$ Hz, 1H), 4.61 (dd, $J = 5.4, 2.6$ Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 6.80 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H)。

實例71：[3-[4-(羥基甲基)吡唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉之合成



步驟1：中間體6-烯丙氧基-3-[4-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]吡唑-

1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(71a)之製備

使用闡述於實例1 (步驟7)中之程序，藉由與第三丁基-二甲基-(1H-吡啶-4-基甲氧基)矽烷(根據闡述於WO 2010/108902中之方案獲得) (239 mg, 1.113 mmol)反應將中間體(1g) (230 mg, 0.751 mmol)轉化為中間體(71a) (209 mg, 0.535 mmol, 71%)，之後藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮: 100/0至95/5)進行純化。

MS m/z ($[M+H]^+$) 391。

^1H RMN (300MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0.07 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 3.13 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.52 (dd, $J = 10.4, 2.3$ Hz, 1H), 4.08 (dd, $J = 2.4, 5.5$ Hz, 1H), 4.18 (dd, $J = 1.8, 17.6$ Hz, 1H), 4.40-4.48 (m, 3H), 4.60 (s, 2H), 5.30-5.40 (m, 2H), 5.96-6.08 (m, 1H), 6.40 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.52 (s, 1H)。

步驟2：中間體3-[4-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]吡啶-1-基]-6-羥基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(71b)之製備

將中間體(71a) (140 mg, 0.358 mmol)溶解於無水DCM (2.6 mL)中。將溶液在氬氣氛下脫氣10 min且接續添加AcOH (41 μL , 0.717 mmol)及 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (207 mg, 0.179 mmol)。在rt下攪拌1h之後，蒸發混合物。藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮: 100/0至0/100)純化殘餘物以得到中間體(71b) (55 mg, 0.158 mmol, 44%)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 351。

步驟3：中間體吡啶-1-鎗[3-[4-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(71c)之製備

在惰性氣氛下向中間體(71b) (55 mg, 0.157 mmol)於無水吡啶(0.920

mL)中之溶液中添加三氧化硫吡啶複合物(125 mg, 0.783 mmol)。在室溫下攪拌18 h後，在真空中濃縮異質混合物。將DCM添加至殘餘物中且過濾掉混合物。藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮: 100/0至0/100)純化濾液以得到中間體(71c) (62 mg, 0.122 mmol, 77%)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 431。

MS m/z ($[M-H]^-$) 429。

步驟4：中間體[3-[4-(羥基甲基)吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸三乙銨(71d)之製備

在惰性氣氛下向中間體(71c) (60 mg, 0.118 mmol)於ACN (1.2 mL)中之溶液中添加三乙胺三氫氟酸鹽(19 μ L, 0.118 mmol)。在40℃下攪拌2.5h之後，在真空中濃縮混合物且藉由在C18-反相矽膠上急速層析(H₂O/ACN: 98/2至0/100)進行純化以得到白色固體狀中間體(71d) (49 mg, 0.117 mmol，定量產率)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 317。

MS m/z ($[M-H]^-$) 315。

步驟5：[3-[4-(羥基甲基)吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例71)之製備

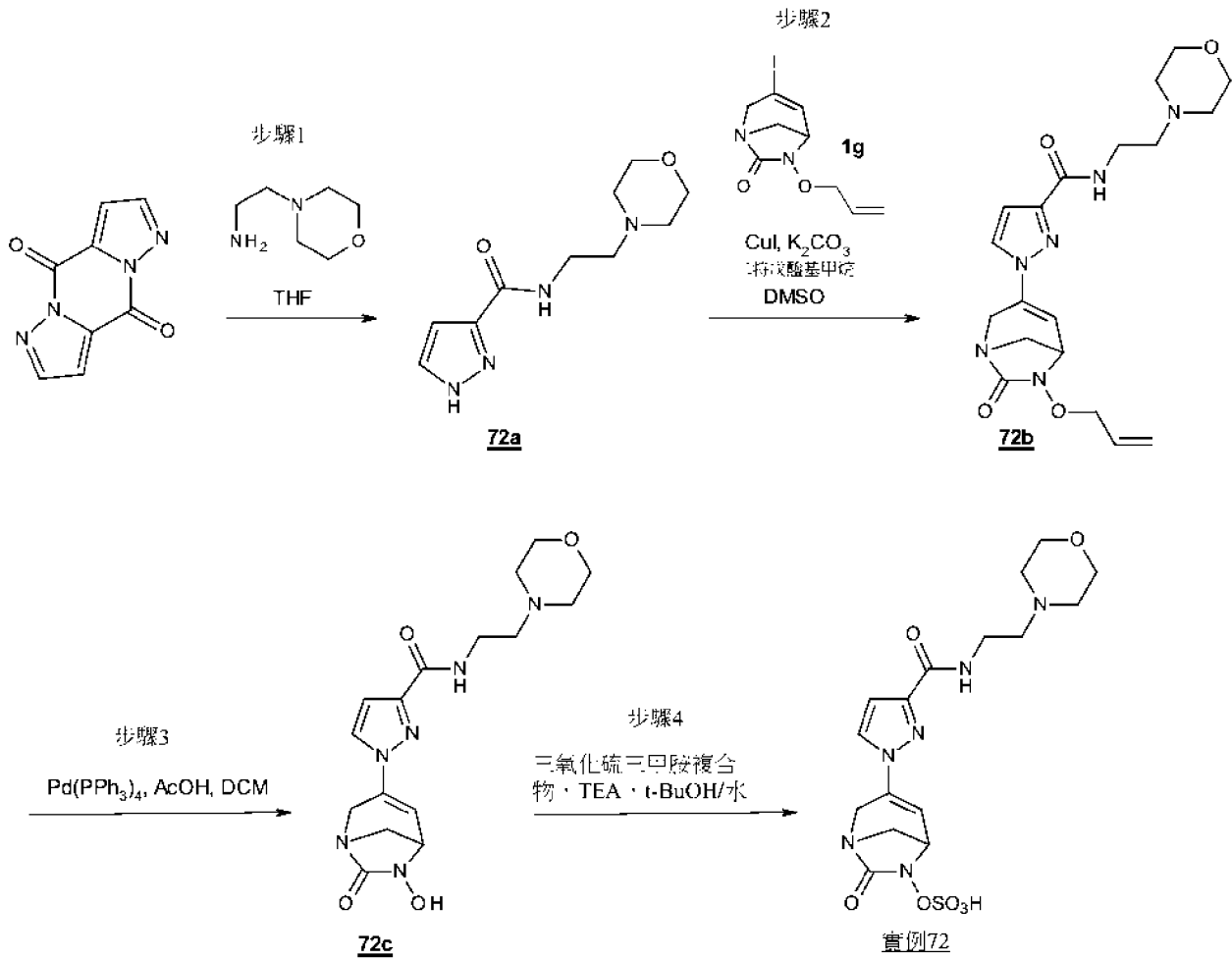
將中間體(71d) (49 mg, 0.117 mmol)溶解於最少H₂O及幾滴ACN中並將其施加於Dowex鈉形式管柱(Dowex[®] 50WX8氫形式，用2N NaOH水溶液儲存並用H₂O洗滌直至中性pH為止)上。合併含有期望化合物之流份，冷凍並凍乾。將MeOH添加至殘餘物中並過濾掉固體。在真空中濃縮濾液以得到實例(71) (22 mg, 0.066 mmol, 56%)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 317。

MS m/z ($[M-H]^-$) 315。

^1H RMN (300MHz, D_2O): δ (ppm) 3.44 (d, $J = 11.1\text{Hz}$, 1H), 3.65-3.70 (m, 1H), 4.35-4.36 (m, 2H), 4.54-4.57 (m, 3H), 6.56-6.63 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.95-7.85 (m, 1H)。

實例72：[3-[3-(2-嗎啉基乙基胺甲醯基)吡唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸氫鹽之合成



步驟1：中間體N-(2-嗎啉基乙基)-1H-吡唑-3-甲醯胺(72a)之製備

將二吡唑并[3,1-a:3',1'-d]吡嗪-4,9-二酮(根據 *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2015, 25(15), 3024-3029製備))(30 mg, 0.159 mmol)、2-嗎啉基乙胺(42 mg, 0.319 mmol)於THF (0.32 mL)中之混合物在80℃下加熱18 h。在真空中濃縮混合物以得到褐色油狀中間體

(72a) (70 mg, 0.313 mmol, 98 %)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 225。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 2.48 (s, 4H), 2.58 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.52 (q, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.60-3.77 (m, 4H), 6.74 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.69 (br s, 1H)。

步驟2：中間體1-(6-烯丙氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)-*N*-(2-嗎啉基乙基)吡啶-3-甲醯胺(72b)之製備

使用闡述於實例2 (步驟1a)中之程序，藉由與中間體(72a) (185 mg, 0.824 mmol)反應將中間體(1g) (168 mg, 0.55 mmol)轉化為中間體(72b) (217 mg, 0.54 mmol, 99 %)，其在藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮：100/0至100/0)進行純化之後呈黃色油狀物。

MS m/z ($[M+H]^+$) 403。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 2.50-2.63 (m, 4H), 2.60-2.69 (m, 2H), 3.18 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.50-3.63 (m, 3H), 3.78 (q, $J = 4.5$ Hz, 4H), 4.13-4.26 (m, 2H), 4.36-4.59 (m, 3H), 5.31-5.48 (m, 2H), 6.04 (ddt, $J = 17.0, 10.3, 6.5$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H)。

步驟3：中間體1-(6-羟基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)-*N*-(2-嗎啉基乙基)吡啶-3-甲醯胺(72c)之製備

將中間體(72b) (149 mg, 0.296 mmol)於無水DCM (2.9 mL)中之溶液在氬氣氛下脫氣10 min。接續添加AcOH (34 μL , 0.59 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (172 mg, 0.148 mmol)。在室溫下攪拌1h30後，在真空中濃縮混合物。藉由在C18-反相矽膠上急速層析(H₂O/ACN: 98/2至0/100)純化

殘餘物以得到黃色粉末狀中間體(72c) (46 mg, 0.127 mmol, 43 %)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 363。

步驟4：[3-[3-(2-嗎啉基乙基胺甲醯基)吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸氫鹽(實例72)之製備

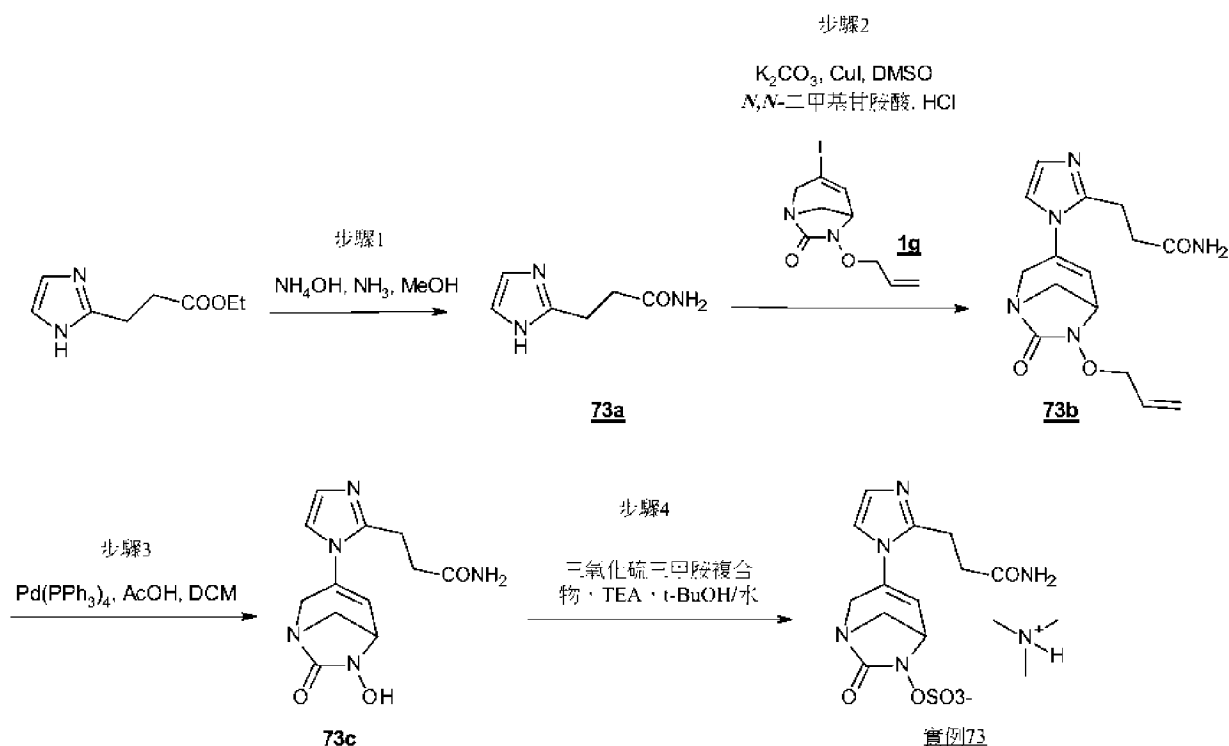
在惰性氣氛下向中間體(72c) (28 mg, 0.077 mmol)於*t*BuOH (0.39 mL)及H₂O (0.39 mL)中之溶液中添加三氧化硫三甲胺複合物(12.9 mg, 0.093 mmol)及TEA (2.7 μ L, 0.019 mmol)。在攪拌23 h後，在真空中濃縮異質混合物。藉由在C18-反相矽膠上急速層析(H₂O/ACN: 98/2至0/100)純化粗製物。合併含有期望化合物之流份以得到白色粉末狀實例(72) (14 mg, 0.031 mmol, 41 %)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 443。

MS m/z ($[M-H]^-$) 441。

¹H NMR (300 MHz, D₂O): δ (ppm) 3.11-3.29 (m, 6H), 3.44 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.63-3.77 (m, 2H), 3.84-3.96 (m, 5H), 4.39 (br s, 2H), 4.58 (dd, J = 5.7, 2.6 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.7 Hz, 1H)。

實例73：[3-[2-(3-胺基-3-側氧基-丙基)咪啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸三甲銨之合成



步驟1：中間體3-(1H-咪唑-2-基)丙烯醯胺(73a)之製備

接續添加3-(1H-咪唑-2-基)丙酸乙酯(0.50 g, 2.826 mmol)、30%氨水溶液(2 mL)及7M甲醇氨溶液(2 mL)。在rt下攪拌42 h之後，過濾反應混合物。在真空中濃縮濾液以得到白色粉末狀中間體(73a) (0.318 g, 2.28 mmol, 81%)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 140。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 2.41-2.49 (m, 2H), 2.75-2.83 (m, 2H), 6.70-6.95 (m, 3H), 7.37 (br s, 1H), 11.65 (br s, 1H)。

步驟2：中間體3-[1-(6-烯丙氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)咪唑-2-基]丙烯醯胺(73b)之製備

使用闡述於實例1 (步驟7)中之程序，藉由與中間體(73a) (218 mg, 1.57 mmol)反應將中間體(1g) (400 mg, 1.31 mmol)轉化為中間體(73b) (261 mg, 0.823 mmol, 63 %)，其在藉由在C18-反相矽膠上急速層析($\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$: 98/2至0/100)進行純化之後呈綠色油狀物。

MS m/z ($[M+H]^+$) 318。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 2.42-2.61 (m, 2H), 2.70-2.90 (m, 2H), 3.27-3.43 (m, 3H), 3.81 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 4.03 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.40 (dt, $J = 6.0, 1.3$ Hz, 1H), 5.23-5.44 (m, 2H), 5.89-6.06 (m, 1H), 6.44 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.79 (br s, 2H), 7.15 (br s, 1H), 7.32 (br s, 1H)。

步驟3：中間體3-[1-(6-羥基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)咪唑-2-基]丙烯醯胺(73c)之製備

將中間體(73b) (60 mg, 0.189 mmol)於無水DCM (1.89 mL)中之溶液在氬氣氛下脫氣10 min。接續添加AcOH (22 μL , 0.378 mmol)及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (109 mg, 0.095 mmol)。在rt下攪拌2h30之後，濃縮混合物。藉由在C18-反相在矽膠上急速層析($\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$: 98/2至0/100)純化粗製物。合併含有期望化合物之流份，冷凍並凍乾以得到黃色粉末狀中間體(73c) (70 mg)，該中間體具有氧化三苯膦。

MS m/z ($[M+H]^+$) 278。

步驟4：[3-[2-(3-胺基-3-側氧基-丙基)咪唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸三甲基銨(實例73)之製備

在惰性氣氛下向中間體(73c) (70 mg, 0.25 mmol)於 $t\text{BuOH}$ (1.26 mL)及 H_2O (1.26 mL)中之溶液中添加三氧化硫三甲胺複合物(42.2 mg, 0.303 mmol)及TEA (8.9 μL , 0.063 mmol)。在攪拌2h20之後，在真空中濃縮異質混合物。藉由在C18-反相矽膠上急速層析($\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$: 98/2至0/100)純化粗製物。合併含有期望化合物之流份且藉由在C18反相矽膠上急速層析($\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$: 99/1至95/5)再次純化以得到白色粉末狀實例(73) (4

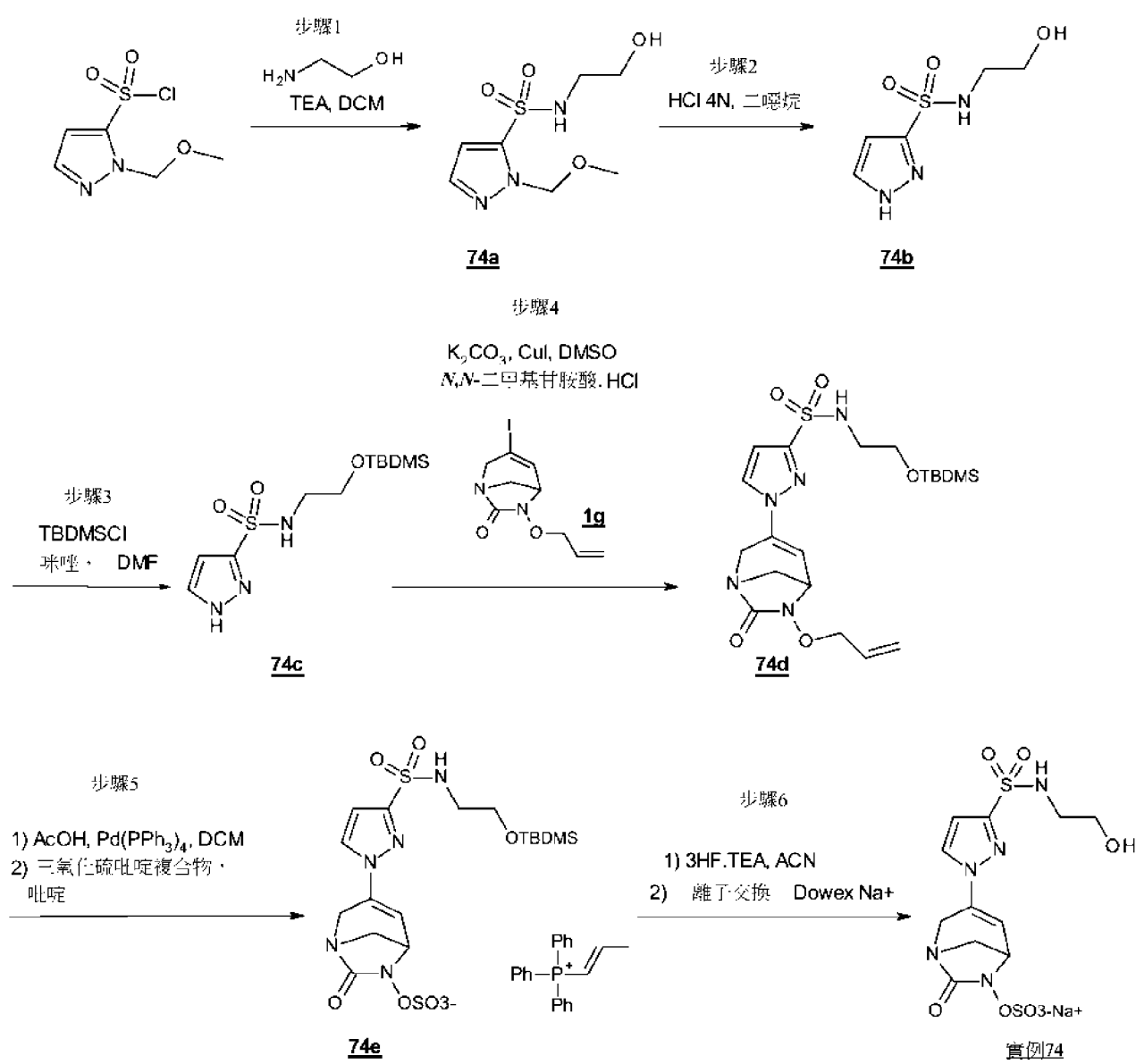
mg, 0.0055 mmol, 2 %) , 該實例經三氧化硫三甲胺複合物污染。

MS m/z ($[M+H]^+$) 358。

MS m/z ($[M-H]^-$) 356。

^1H NMR (300 MHz, D_2O): δ (ppm) 2.69-2.82 (m, 2H), 3.15 (td, $J = 7.1, 3.1$ Hz, 2H), 3.23 (s, 9H), 3.55 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.72 (dd, $J = 11.5, 2.6$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $J = 18.1, 2.2$ Hz, 1H), 4.64 (dd, $J = 5.4, 2.6$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.30-7.32 (m, 1H), 7.35 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H)。

實例74：[3-[4-(2-羥基乙基胺磺醯基)吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉之合成



步驟1：中間體N-(2-羥基乙基)-2-(甲氧基甲基)吡唑-3-磺醯胺(74a)之製備

在惰性氣氛下向2-胺基乙醇(223 mg, 3.652 mmol)於無水DCM (36.5 mL)中之溶液中添加2-(甲氧基甲基)吡唑-3-磺醯氯(1.0 g, 4.747 mmol)及TEA (1.02 mL, 7.304 mmol)。在室溫下將混合物攪拌1 h，且然後在真空中濃縮。藉由在矽膠上急速層析(DCM/MeOH: 95/5至0/100)純化殘餘物，得到中間體(74a) (0.733 g, 3.116 mmol, 85%)。

MS *m/z* ([M+H]⁺) 236。

MS *m/z* ([M-H]⁻) 234。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 2.6-2.66 (m, 1H), 3.29-3.33

(m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.69-3.74 (m, 2H), 5.33 (br s, 1H), 5.44 (s, 2H), 6.80 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.65 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H)。

步驟2：中間體*N*-(2-羥基乙基)-1*H*-吡啶-3-磺醯胺(74b)之製備

在惰性氣氛下向中間體(74a) (0.673 g, 2.86 mmol)於4N HCl (於二噁烷中) (28.6 mL)中之溶液中添加HCl 4N (8 mL)。使混合物在50°C下溫熱4h。在真空中濃縮異質混合物並藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮：100/0至95/5)進行純化以得到中間體(74b) (310mg, 1.62 mmol, 56%)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 192。

MS m/z ($[M-H]^-$) 191。

^1H NMR (300 MHz, MeOD): δ (ppm) 3.09 (t, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 3.57 (t, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 6.71 (d, $J = 2.4\text{ Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J = 2.4\text{ Hz}$, 1H)。

步驟3：中間體*N*-[2-[第三丁基(二甲基)矽基]氧乙基]-1*H*-吡啶-3-磺醯胺(74c)之製備

在惰性氣氛下向中間體(74b) (0.264 g, 1.381 mmol)於無水DMF中之溶液中添加TBDMSCl (312 mg, 0.207 mmol)、咪啉(160 mg, 0.235 mmol)及DMAP (169 mg, 1.381 mmol)。在rt下攪拌1.5 h之後，用EtOAc及Et₂O稀釋異質混合物。用H₂O洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮。蒸發混合物以得到中間體(74c) (374 mg, 1.224 mmol, 88%)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 306。

MS m/z ($[M-H]^-$) 304。

步驟4：中間體1-(6-烯丙氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)-*N*-[2-[第三丁基(二甲基)矽基]氧乙基]吡啶-4-磺醯胺(74d)之製備

使用闡述於實例1 (步驟7)中之程序，藉由與中間體(74c) (371 mg, 1.273 mmol)反應將中間體(1g) (266 mg, 0.868 mmol)轉化為中間體(74d) (96 mg, 0.198 mmol, 23%)，之後藉由在C18-反相矽膠上急速層析(DCM/丙酮: 100/0至70/30)進行純化。

MS m/z ($[M+H]^+$) 484。

MS m/z ($[M-H]^-$) 482。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 0.05 (s, 6H), 0.08 (s, 9H), 3.13 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.20 (q, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.55 (dd, $J = 10.6$, 2.4 Hz, 1H), 3.69-3.74 (m, 2H), 4.13 (dd, $J = 5.5$, 2.5 Hz, 1H), 4.16-4.25 (m, 1H), 4.38-4.50 (m, 3H), 4.99 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 5.31-5.41 (m, 2H), 5.97-6.07 (m, 1H), 6.61 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H)。

步驟5：中間體三苯基-[(*E*)-丙-1-烯基]磷[3-[4-[2-[第三丁基(二甲基)矽基]氧乙基胺磺醯基]吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(74e)之製備

將中間體(74d) (100 mg, 0.207 mmol)溶解於無水DCM (1.5 mL)中。接續添加AcOH (2 μL , 0.414 mmol)及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (120 mg, 0.103 mmol)並在rt下攪拌45 min。添加吡啶(1.2 mL)及三氧化硫吡啶複合物 (165 mg, 1.036 mmol)並攪拌18h。在真空中濃縮異質混合物，將DCM添加至殘餘物中並過濾鹽。藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮: 100/0至0/100)純化濾液以得到中間體(74e) (49 mg, 0.059 mmol, 28%，經2個步驟)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 524。

MS m/z ($[M-H]^-$) 522。

步驟6：[3-[4-(2-羥基乙基胺磺鹽基)吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例74)之製備

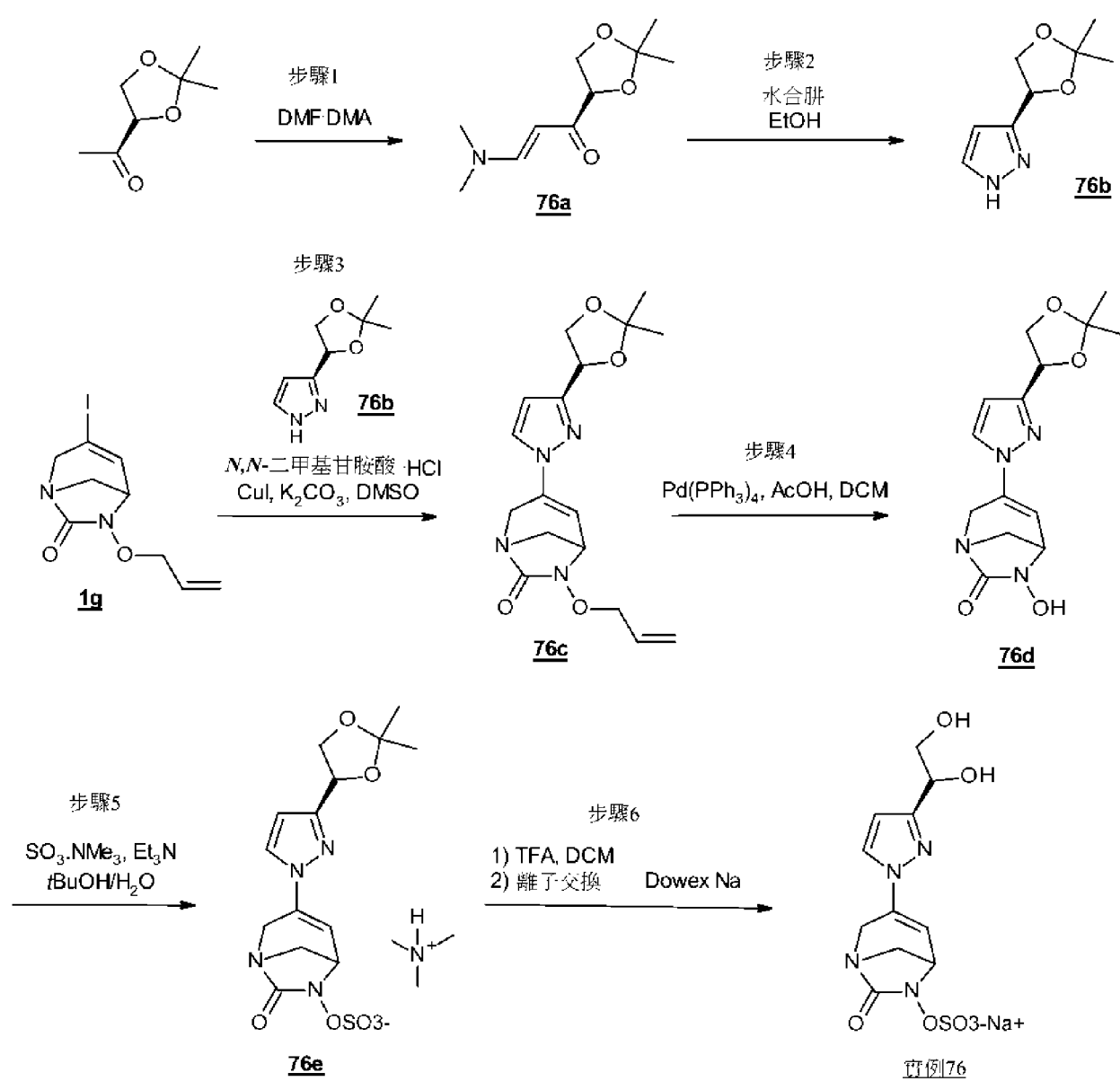
在惰性氣氛下向中間體(74e) (49 mg, 0.059 mmol)於ACN (590 μ L)中之溶液中添加3HF.TEA (10 μ L, 0.059 mmol)。在室溫下攪拌18h後，在真空中濃縮混合物。將粗製物溶解於混合物8/2 H₂O/ACN中並將其施加於Dowex鈉形式管柱(Dowex[®] 50WX8氫形式，用2N NaOH水溶液儲存並用H₂O洗滌直至中性pH為止)上。合併含有期望化合物之流份，冷凍並凍乾。將MeOH添加至殘餘物中並過濾掉固體。在真空中濃縮濾液以得到實例(74)(22 mg, 0.050 mmol, 85%)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 410。

MS m/z ($[M-H]^-$) 408。

¹H NMR (400MHz, D₂O): δ (ppm) 3.12 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.42 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.59 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.67 (dd, J = 11.4, 2.2 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 4.58 (dd, J = 5.6, 2.6 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.7 Hz, 1H)。

實例76：[3-[3-[(1S)-1,2-二羥基乙基]吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉之合成



步驟1：中間體(E)-3-(二甲基胺基)-1-[(4R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]丙-2-烯-1-酮(76a)之製備

將於N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛(9.6 mL)中之1-[(4R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]乙酮(根據闡述於*Organic Letters*, **1999**, 1(7), 1067中之方案獲得)(1.27 g, 8.64 mmol)在100℃下加熱23h。將反應物倒入水(50 mL)中並用DCM (4×20 mL)萃取混合物。用Na₂SO₄乾燥合併之有機層，且在減壓下去除溶劑。藉由在矽膠上層析(DCM/丙酮: 100/0至50/50)純化殘餘物以得到橙色油狀中間體(76a) (3.31 g, 6.32 mmol, 73%)，其經DMF

污染。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.43 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.99 (dd, $J = 8.4, 6.4$ Hz, 1H), 4.27 (dd, $J = 8.4, 7.5$ Hz, 1H), 4.48 (dd, $J = 7.5, 6.4$ Hz, 1H), 5.49 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H)。

步驟2：中間體3-[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]-1H-吡啶(76b)之製備

將中間體(76a) (3.31 g, 6.32 mmol)及50%水合肼水溶液(1.23 mL, 12.6 mmol)之混合物溶解於EtOH (63 mL)中。在90℃下攪拌1h後，在真空中濃縮混合物。藉由在矽膠上急速層析(環己烷/EtOAc: 100/0至0/100)純化殘餘物以得到黃色油狀中間體(76b) (832 mg, 4.45 mmol, 70%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.40 (br s, 3H), 1.43 (br s, 3H), 3.92 (dd, $J = 8.2, 7.2$ Hz, 1H), 4.25 (dd, $J = 8.2, 6.3$ Hz, 1H), 5.16 (dd, $J = 7.2, 6.3$ Hz, 1H), 6.27 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H)。

步驟3：中間體6-烯丙氧基-3-[3-[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]吡啶-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(76c)之製備

使用闡述於實例1 (步驟7)中之程序，藉由與中間體(76b) (165 mg, 0.98 mmol)反應將中間體(1g) (250 mg, 0.82 mmol)轉化為中間體(76c) (163 mg, 0.36 mmol, 44%)，其在藉由在矽膠上層析(環己烷/EtOAc: 100/0至0/100)進行純化之後呈褐色油狀物。

MS m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 347。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.46 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 3.15 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.54 (ddd, $J = 10.8, 3.1, 1.0$ Hz, 1H), 3.99

(dd, $J = 8.4, 7.2$ Hz, 1H), 4.10 (dd, $J = 5.6, 2.7$ Hz, 1H), 4.14-4.22 (m, 1H), 4.27-4.36 (m, 1H), 4.38-4.52 (m, 3H), 5.14 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.30-5.42 (m, 2H), 5.97-6.11 (m, 1H), 6.40-6.43 (m, 1H), 6.43-6.48 (m, 1H), 7.54-7.59 (m, 1H)。

步驟4：中間體6-羥基-3-[3-[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]吡啶-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(76d)之製備

在氬氣氛下將中間體(76c) (163 mg, 0.36 mmol)於無水DCM (3.6 mL)中之溶液脫氣 10 min。接續添加 AcOH (41 μ L, 0.72 mmol) 及 Pd(PPh₃)₄ (210 mg, 0.18 mmol)。在rt下攪拌1h30之後，接續添加AcOH (10 μ L, 0.17 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (50 mg, 0.04 mmol)。在rt下再攪拌2h之後，在真空中濃縮混合物。藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮: 100/0至0/100)純化殘餘物以得到黃色油狀中間體(76d) (95 mg)，其經氧化三苯膦污染。

MS m/z ([M+H]⁺) 307。

步驟5：中間體[3-[3-[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸三甲銨(76e)之製備

在惰性氣氛下向中間體(76d) (95 mg)於*t*BuOH (1.1 mL)及水(1.1 mL)中之溶液中添加三氧化硫三甲胺複合物(36 mg, 0.26 mmol)及三乙胺 (8 μ L, 0.05 mmol)。在攪拌16 h後，在真空中濃縮異質混合物。藉由在C18-反相矽膠上急速層析(水/ACN: 98/2至0/100)純化粗製物以得到褐色粉末狀中間體(76e) (46 mg, 0.10 mmol, 28%，經2個步驟)。

MS m/z ([M+H]⁺) 387/307。

MS m/z ([M-H]⁻) 385。

步驟6：[3-[3-[(1S)-1,2-二羥基乙基]吡唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例76)之製備

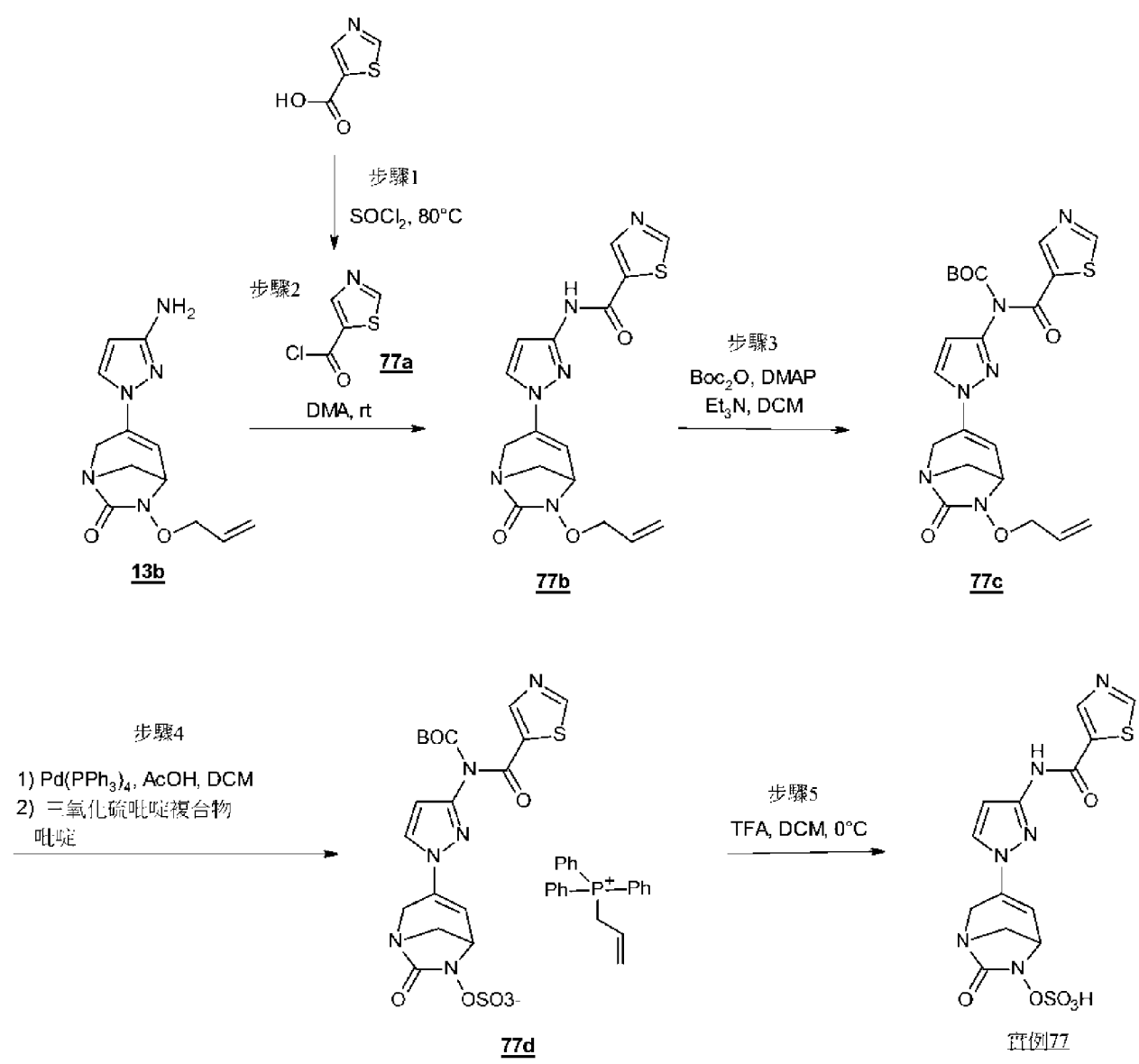
在0℃下在惰性氣氛下將中間體(76e) (46 mg, 0.10 mmol)溶解於混合物DCM/TFA (3:1) (260 µL)中。在攪拌1h15之後，在0℃下添加冷Et₂O (3 mL)。在0℃下攪拌10 min之後，過濾沈澱物並用冷Et₂O及冷ACN洗滌。在真空中濃縮濾液。將此固體施加於Dowex鈉形式管柱(Dowex® 50WX8氫形式，用2N NaOH水溶液儲存並用H₂O洗滌直至中性pH為止)上。合併含有期望化合物之流份，冷凍並凍乾以得到白色固體，藉由在C18-反相矽膠上急速層析(水/ACN: 99/1至95/5)對其進行純化以得到白色粉末狀實例(76) (0.5 mg, 0.0001 mmol, 1%)，其經(1S)-1-(1*H*-吡唑-3-基)乙烷-1,2-二醇污染。

MS *m/z* ([M+H]⁺) 347。

MS *m/z* ([M-H]⁻) 345。

¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ(ppm) 3.39 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.63 (dd, *J* = 11.4, 2.7 Hz, 1H), 3.70-3.82 (m, 2H), 4.29-4.33 (m, 2H), 4.51 (dd, *J* = 5.7, 2.7 Hz, 1H), 4.74-4.86 (m, 1H), 6.44 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H)。

實例77：[3-[3-[噻唑-5-羰基]胺基]吡唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸氫鹽之合成



步驟1：中間體5-噻唑羧基氯(77a)之製備

在密封管中，將5-噻唑甲酸(400 mg, 3.10 mmol)於亞硫醯氯(2.3 mL)中之溶液在80°C下加熱5h。然後在減壓下濃縮混合物(與甲苯一起共蒸發兩次)以得到黃色固體狀中間體(77a) (422 mg, 2.87 mmol, 92%)，其不經進一步純化即使用。

步驟2：中間體5-[[N-[6-烯丙氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基]吡啶-3-基]胺甲醯基]噻唑-2-基(77b)之製備

在惰性氣氛下在0°C下向中間體(13b) (100 mg, 0.38 mmol)於DMA (1 mL)中之溶液中逐滴添加中間體(77a) (84 mg, 0.57 mmol)於DMA (0.9

mL)中之溶液。在rt下攪拌45 min之後，用水(20 mL)淬滅混合物並在0℃下攪拌10 min。過濾所形成之沈澱物，用水及然後戊烷洗滌兩次，在減壓下乾燥以得到灰白色固體狀中間體(77b) (87 mg, 0.23 mmol, 61%)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 373。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.28 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.33 (dd, J = 10.8, 2.1 Hz, 1H), 4.21-4.25 (m, 2H), 4.29 (dd, J = 5.6, 2.4 Hz, 1H), 4.37-4.41 (m, 2H), 5.27 (dd, J = 10.4, 1.6 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 17.3, 1.6 Hz, 1H), 5.91-6.01 (m, 1H), 6.55 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 11.43 (br s, 1H)。

步驟3：中間體*N*-[5-[[*N*-[6-烯丙氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基]吡啶-3-基]胺甲醯基]噻唑-2-基]胺基甲酸第三丁基酯(77c)之製備

在惰性氣氛下在rt下向中間體(77b) (72 mg, 0.19 mmol)於DCM (1.9 mL)中之溶液中接續添加Boc₂O (63 mg, 0.29 mmol)、Et₃N (41 μ L, 0.29 mmol)及DMAP (24 mg, 0.19 mmol)。在室溫下攪拌4h後，將混合物濃縮至乾燥。藉由在矽膠上急速層析(DCM/EtOAc: 100/0至0/100)純化殘餘物以得到橙色固體狀中間體(77c) (63 mg, 0.13 mmol, 64%)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 473。

^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.45 (s, 9H), 3.10 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.51 (dd, J = 10.8, 1.8 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 5.6, 2.5 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 17.8, 1.8 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 17.8, 1.1 Hz, 1H), 4.36-4.48 (m, 2H), 5.31 (dd, J = 10.3, 1.5 Hz, 1H), 5.36 (dd, J = 17.2, 1.5 Hz, 1H), 5.96-6.06 (m, 1H), 6.37 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 5.6

Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 8.91 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H)。

步驟4：中間體三苯基(烯丙基)磷[3-[3-[第三丁氧基羰基-[噻唑-5-羰基]胺基]吡唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鹽(77d)之製備

使用闡述於實例(2) (步驟2)中之程序，將中間體(77c) (63 mg, 0.13 mmol)轉化為中間體(77d) (9 mg, 0.011 mmol, 98%)，其在矽膠(DCM/丙酮100/0至0/100)上純化之後呈白色固體。

MS m/z ($[M+H]^+$) 513/433。

MS m/z ($[M-H]^-$) 511。

步驟5：[3-[3-[噻唑-5-羰基]胺基]吡唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸氫鹽(實例77)之製備

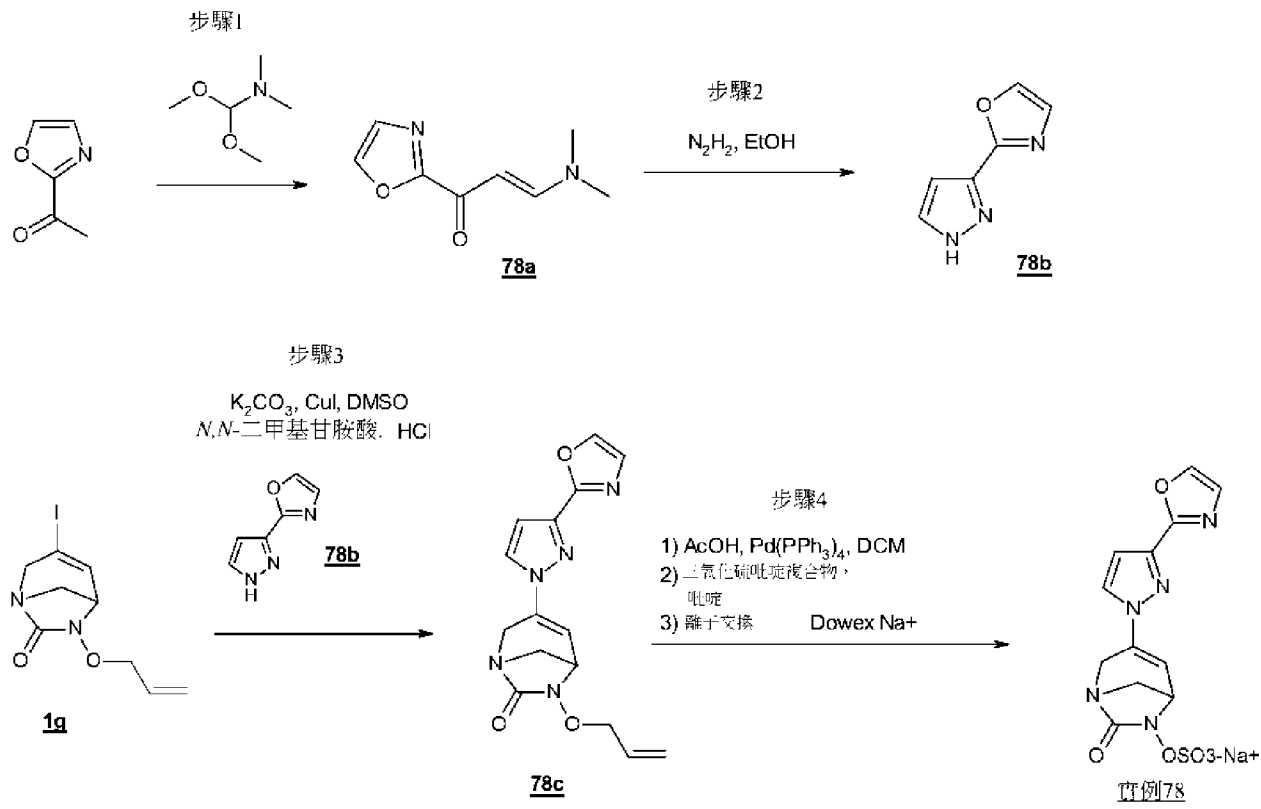
將中間體(77d) (9 mg, 0.011 mmol)於混合物DCM/TFA (3:1) (0.6 mL)中之溶液在惰性氣氛下在0℃下攪拌1h，然後添加Et₂O (1 mL)並在0℃下繼續攪拌5 min。然後將溶劑自混合物脫離並將Et₂O (1 mL)添加至殘餘物中且在rt下繼續攪拌5 min。用Et₂O (1 mL)將此序列進行兩次且然後用ACN (1 mL)進行兩次以得到實例(77) (0.5 mg, 0.001 mmol, 1%)，其在藉由在C18-反相矽膠上急速層析(ACN/水: 2/98至30/70)進行純化之後呈白色固體。

MS m/z ($[M+H]^+$) 413。

¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ (ppm) : 2.94 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.25 (d, $J = 12.8, 1.8$ Hz, 1H), 3.47 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.72 (dd, $J = 11.2, 1.8$ Hz, 1H), 4.60 (dd, $J = 5.7, 2.6$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H),

6.73 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.22 (s, 1H)。

實例78：[3-(2-噁唑基)吡唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸鈉之合成



步驟1：中間體(E)-3-(二甲基胺基)-1-(2-噁唑基)-丙-2-烯-1-酮(78a)之製備

在惰性氣氛下，在 N,N -二甲基甲醯胺二甲基縮醛(0.74 mL, 5.60 mmol)中稀釋1-(噁唑-2-基)乙酮(500 mg, 4.50 mmol)。將混合物反應物在 $100^{\circ}C$ 下加熱16h。然後用 H_2O (5 mL)稀釋混合物並添加DCM (5 mL)。用DCM (5×5 mL)萃取水層並將合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮以得到橙色固體狀中間體(78a) (656 mg, 3.95 mmol, 88%)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 167。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.96 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 6.01 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.93

(d, $J = 10.3$ Hz, 1H)。

步驟2：中間體3-(2-噁唑基)-1*H*-吡唑(78b)之製備

在配備有冷凝器之燒瓶中，將中間體(78a) (656 mg, 3.95 mmol)溶解於EtOH (39 mL)中。添加胼(0.76 mL, 7.77 mmol)並在90°C下加熱混合物。在1h反應之後，濃縮混合物。藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮: 100/0至20/80)純化殘餘物以得到黃色固體狀中間體(78b) (374 mg, 2.77 mmol, 70%)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 136。

MS m/z ($[M-H]^-$) 134。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.92 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.22 (bs, 1H)。

步驟3：中間體6-烯丙氧基-3-[3-(2-噁唑基)吡唑-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(78c)之製備

在惰性氣氛下，用無水DMSO (6.5 mL)稀釋中間體(1g) (200 mg, 0.653 mmol)。接續添加中間體(78b) (106 mg, 0.784 mmol)、乾燥 K_2CO_3 (271 mg, 1.96 mmol)、CuI (12 mg, 0.065 mmol)及*N,N*-二甲基甘胺酸鹽酸鹽(14 mg, 0.098 mmol)。在100°C下加熱藍色懸浮液。在18h之後，在 H_2O (20 mL)中稀釋混合物並添加EtOAc (20 mL)。用EtOAc(5×20 mL)萃取水層，且用 H_2O 洗滌合併之有機層，且然後經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮: 100/0至50/50)純化粗製化合物以得到黃色油狀中間體(78c) (55 mg, 0.176 mmol, 25%)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 314。

MS m/z ($[M-H]^-$) 312。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.16 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.56 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.13 (dd, $J = 5.5/2.5$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J = 17.8/2.5$ Hz, 1H), 4.38-4.50 (m, 2H), 4.51 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H), 5.31 (ddd, $J = 10.3/1.7/1.0$ Hz, 1H), 5.38 (ddd, $J = 17.2/1.7/1.4$ Hz, 1H), 5.97-6.07 (m, 1H), 6.62 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H)。

步驟4：[3-(2-噁唑基)吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸鈉(實例78)之製備

在惰性氣氛下，在無水DCM (1.6 mL)中稀釋中間體(78c) (49 mg, 0.156 mmol)。接續添加AcOH (18 μL , 0.316 mmol)及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (91 mg, 0.078 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌2h。然後，將無水吡啶(1.6 mL)及三氧化硫吡啶複合物(125 mg, 0.782 mmol)添加至反應混合物中。使所得懸浮液避光並攪拌過夜直至完成反應為止。濃縮反應混合物並用DCM研磨，然後過濾。濃縮濾液，然後藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮: 100/0至0/100)進行純化。合併含有產物之流份並濃縮。將殘餘物溶解於最少 $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ (2:1)中且在用Dowex鈉形式管柱(Dowex[®] 50WX8氫形式，用2N NaOH水溶液儲存並用 H_2O 洗滌直至中性pH為止)離子交換之後進行轉化以得到灰白色固體狀實例(78) (18 mg, 0.043 mmol, 36%)。

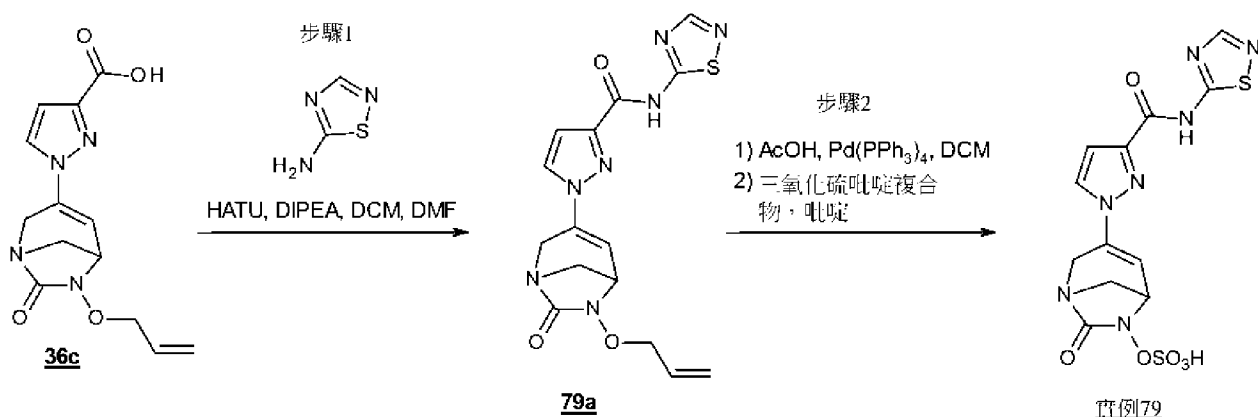
MS m/z ($[M+H]^+$) 354/274。

MS m/z ($[M-H]^-$) 352。

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 3.50 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.74 (dd, $J = 11.3/2.6$ Hz, 1H), 4.42-4.48 (m, 2H), 4.64 (dd, $J = 5.6/2.6$ Hz, 1H), 6.78

(d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H)。

實例79：[7-側氧基-3-[3-(1,2,4-噻二唑-5-基)胺甲醯基]吡唑-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸氫鹽之合成



步驟1：中間體1-(6-烯丙氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)-N-(1,2,4-噻二唑-5-基)吡唑-3-甲醯胺(79a)之製備

在惰性氣氛下，在無水DMF之混合物(3 mL)中稀釋中間體(36c) (150 mg, 0.52 mmol)。接續添加HATU (198 mg, 0.52 mmol)、DIPEA (91 μ L, 0.52 mmol)及1,2,4-噻二唑-5-胺(53 mg, 0.52 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌過夜。然後使用H₂O稀釋混合物。用EtOAc萃取水層。合併有機層，用飽和NaHCO₃洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮: 100/0至60/40)純化粗製化合物以得到無色油狀中間體(79a) (194 mg, 0.71 mmol，定量產率)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 374。

MS m/z ($[M-H]^-$) 372。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 3.18 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.59 (dd, $J = 2.1, 11.0$ Hz, 1H), 4.18 (dd, $J = 2.6, 5.5$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J = 1.9, 17.6$ Hz, 1H), 4.40-4.50 (m, 3H), 5.30-5.42 (m, 2H), 5.98-6.08

(m, 1H), 6.67 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.68 (br s, 1H), 7.07 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.37 (s, 1H)。

步驟2：[7-側氧基-3-[3-(1,2,4-噻二唑-5-基胺甲醯基)吡唑-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸氫鹽(實例79)之製備

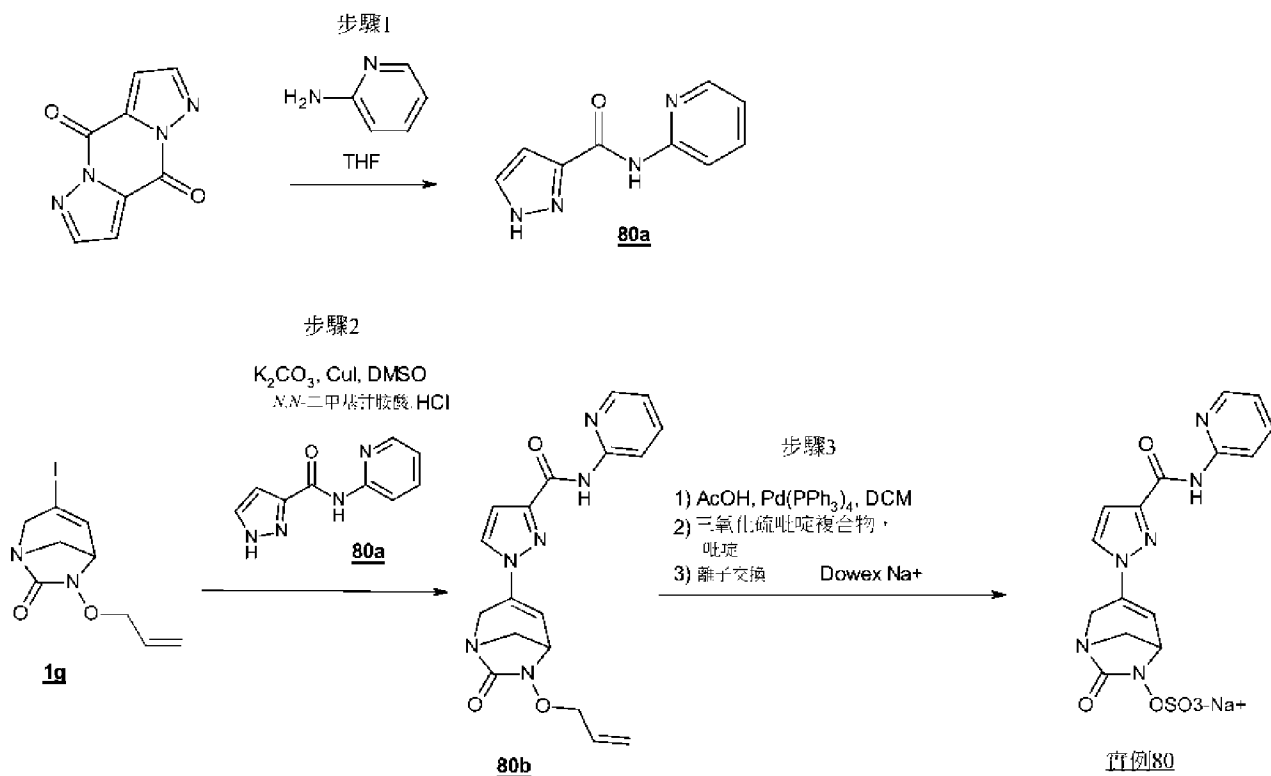
向中間體(79a)(130 mg, 0.35 mmol)於無水DCM (3 mL)中之溶液中添加冰AcOH (40 μ L, 0.70 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (203 mg, 0.18 mmol)。將混合物在rt下攪拌2h，然後添加吡啶(3 mL)及三氧化硫吡啶複合物(280 mg, 1.75 mmol)。使所得懸浮液避光並攪拌過夜。濃縮反應混合物，然後用DCM稀釋並過濾。在真空中濃縮濾液，然後藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮: 100/0至0/100)進行純化。用ACN研磨固體以得到米色固體狀實例(79) (14 mg, 0.03 mmol, 10%，經兩個步驟)。

MS m/z ([M+H]⁺) 414。

MS m/z ([M-H]⁻) 412。

¹H-NMR (300 MHz, D₂O): δ (ppm) 3.50 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.75 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.46 (m, 2H), 4.66 (dd, $J = 2.4, 5.6$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.41 (s, 1H)。

實例80：[7-側氧基-3-[3-(2-吡啶基胺甲醯基)吡唑-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉之合成



步驟1：中間體*N*-(2-吡啶基)-1*H*-吡唑-3-甲醯胺(80a)之製備

在THF (2 mL)中稀釋二酮六氫吡嗪(200 mg, 1.06 mmol)及2-胺基吡啶(300 mg, 3.19 mmol)。將混合物反應在70℃下加熱4h。在冷卻至rt後，過濾混合物，用ACN及Et₂O洗滌以得到白色固體狀中間體(80a) (129 mg, 0.62 mmol, 29%)。

MS *m/z* ([M+H]⁺) 189。

MS *m/z* ([M-H]⁻) 187。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.03 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.16 (ddd, *J* = 7.4/4.4/1.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.86 (ddd, *J* = 8.5/7.4/1.9 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 10.10 (bs, 1H)。

步驟2：中間體1-(6-烯丙氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)-*N*-(2-吡啶基)吡唑-3-甲醯胺(80b)之製備

在惰性氣氛下，用無水DMSO (4.9 mL)稀釋中間體(1g) (150 mg,

0.49 mmol)。接續添加中間體(80a) (111 mg, 0.59 mmol)、乾燥 K_2CO_3 (203 mg, 1.47 mmol)、CuI (9 mg, 0.05 mmol)及*N,N*-二甲基甘胺酸鹽酸鹽(10 mg, 0.07 mmol)。在100°C下加熱藍色懸浮液。在18h之後，在 H_2O (20 mL)中稀釋混合物且添加EtOAc (20 mL)。使用EtOAc (4×20 mL)萃取水層，且經 Na_2SO_4 乾燥合併之有機層，過濾並濃縮。藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮: 100/0至50/50)純化粗製化合物以得到黃色油狀中間體(80b) (79 mg, 0.19 mmol, 40%)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 367。

MS m/z ($[M-H]^-$) 365。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.17 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.57 (dd, $J = 10.9/1.7$ Hz, 1H), 4.14 (dd, $J = 5.6/2.6$ Hz, 1H), 4.24 (dd, $J = 17.6/1.9$ Hz, 1H), 4.39-4.51 (m, 2H), 4.50 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 5.32 (ddd, $J = 10.3/1.7/1.0$ Hz, 1H), 5.38 (ddd, $J = 17.2/1.7/1.4$ Hz, 1H), 5.98-6.08 (m, 1H), 6.63 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.06 (ddd, $J = 7.4/4.8/1.1$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.74 (ddd, $J = 8.9/7.4/1.7$ Hz, 1H), 8.32-8.34 (m, 2H), 9.21 (bs, 1H)。

步驟3：[7-側氧基-3-[3-(2-吡啶基胺甲醯基)吡啶-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例80)之製備

在惰性氣氛下，在無水DCM (2.2 mL)中稀釋中間體(80b) (79 mg, 0.19 mmol)。接續添加AcOH (25 μ L, 0.43 mmol)及 $Pd(PPh_3)_4$ (125 mg, 0.11 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌2h。然後將無水吡啶(2.2 mL)及三氧化硫吡啶複合物(2 mg, 1.08 mmol)添加至反應混合物中。使所得懸浮液避光並攪拌過夜直至完成反應為止。濃縮反應混合物並用DCM研

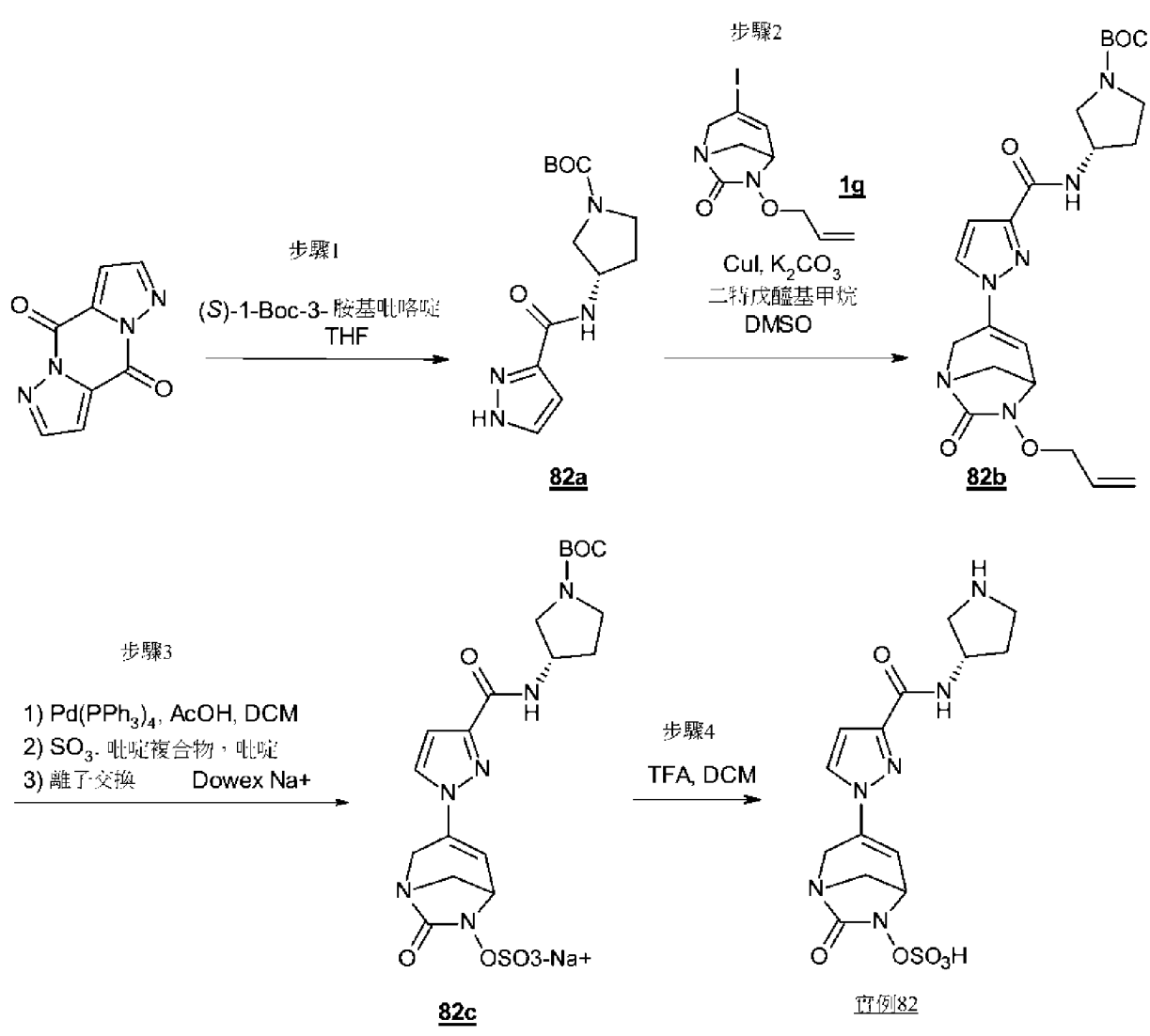
磨，然後過濾。濃縮濾液，然後藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮: 100/0至0/100)進行純化。合併含有產物之流份並濃縮。將殘餘物溶解於最少H₂O/ACN (1:1)中並在用Dowex鈉形式管柱(Dowex[®] 50WX8氫形式，用2N NaOH水溶液儲存並用H₂O洗滌直至中性pH為止)離子交換之後進行轉化，以得到黃色固體狀實例(80)(8 mg, 0.02 mmol, 8%)。

MS m/z ([M+H]⁺) 407/327。

MS m/z ([M-H]⁻) 405。

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 3.49 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 11.3/2.6 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 18.1/1.4 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 18.1 Hz, 1H), 4.64 (dd, J = 5.7/2.6 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.24-7.30 (m, 1H), 7.88-7.91 (m, 2H), 8.00 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 5.1 Hz, 1H)。

實例82：[7-側氧基-3-[3-[(3S)-吡咯啉-3-基]胺甲醯基]吡啶-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸氫鹽之合成



步驟1：中間體(3S)-3-(1H-吡啶-3-羰基胺基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(82a)之製備

將二吡啶并[3,1-a:3',1'-d]吡嗪-4,9-二酮(200 mg, 1.06 mmol)及(S)-1-Boc-3-胺基吡咯啉(396 mg, 2.12 mmol)於THF (10 mL)中之混合物在80℃下加熱1h。在真空中濃縮混合物以得到中間體(82a)，其不經進一步純化即使用。

MS m/z ([M-H]⁻) 279。

步驟2：中間體(3S)-3-[[1-(6-烯丙氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)吡啶-3-羰基]胺基]吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(82b)之製備

使用闡述於實例(2) (步驟1a)中之程序，藉由與中間體(82a) (192

mg, 0.69 mmol)反應將中間體(1g) (200 mg, 0.65 mmol)轉化為中間體(82b) (190 mg, 0.41 mmol, 63%)，之後藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮100/0至60/40)進行純化。

MS m/z ($[M+H-tBu]^+$) 403, ($[M+H-Boc]^+$) 359。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.47 (s, 9H), 1.87-2.05 (m, 1H), 2.19-2.31 (m, 1H), 3.15 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.19-3.37 (m, 1H), 3.39-3.61 (m, 3H), 3.66-3.79 (m, 1H), 4.04-4.22 (m, 2H), 4.33-4.55 (m, 3H), 4.56-4.68 (m, 1H), 5.23-5.46 (m, 2H), 5.93-6.11 (m, 1H), 6.56 (m, 1H), 6.83 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.62 (br s, 1H)。

步驟3：中間體[3-[3-[(3S)-1-第三丁氧基羰基吡咯啉-3-基]胺甲醯基]吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(82c)之製備

使用闡述於實例(2) (步驟2)中之程序，將中間體(82b) (190 mg, 0.41 mmol)轉化為白色固體狀中間體(82c) (103 mg, 0.20 mmol, 48%，經3個步驟)。

MS m/z ($[M]^+$) 497。

步驟4：[7-側氧基-3-[3-[(3S)-吡咯啉-3-基]胺甲醯基]吡啶-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸氫鹽(實例82)之製備

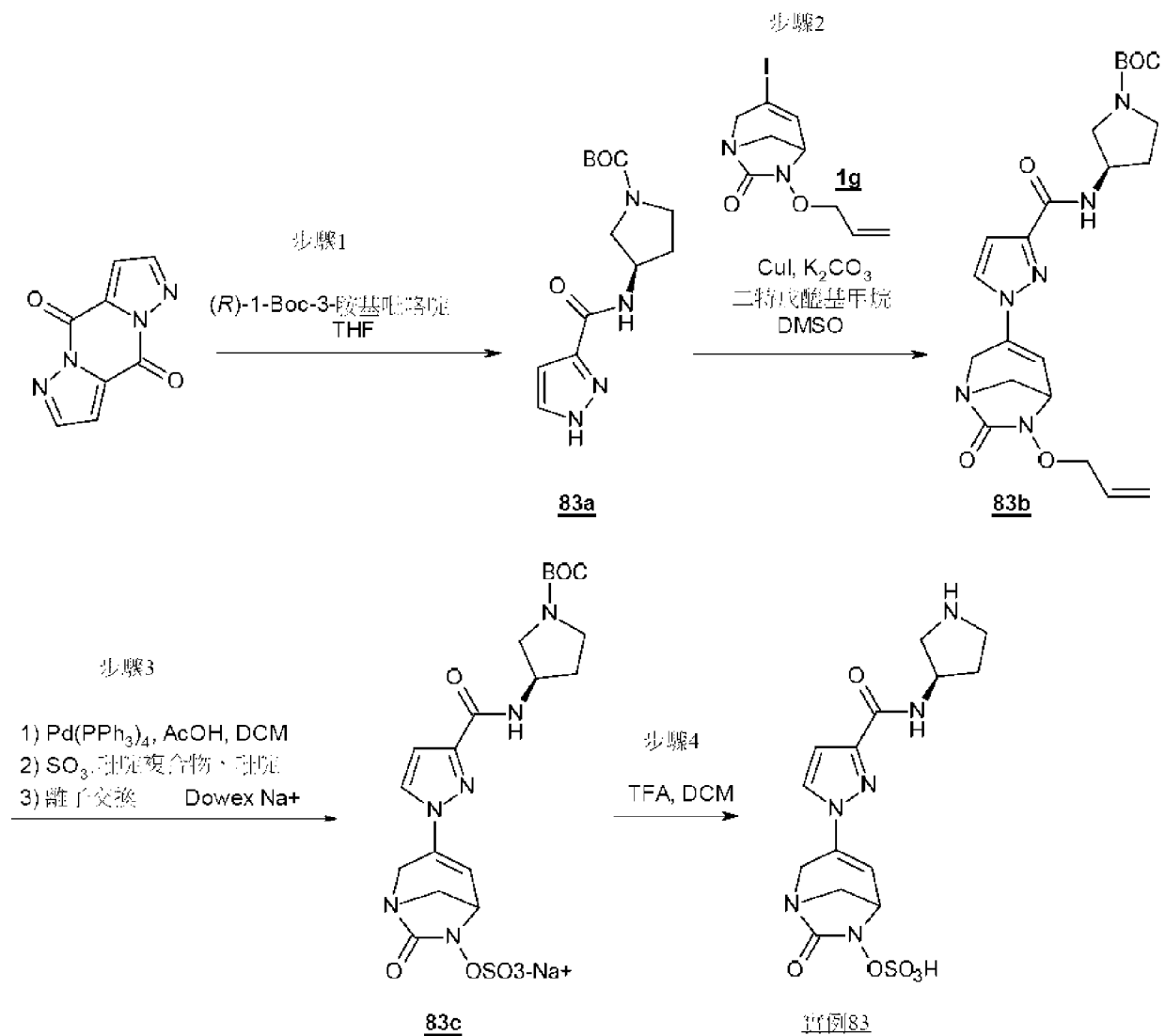
在0°C下向中間體(82c) (50 mg, 0.10 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液中添加TFA (0.5 mL)。將混合物在0°C下維持1h。添加 Et_2O 並過濾沈澱物。於ACN中研磨固體，然後過濾。然後藉由在C18-反相矽膠上急速層析(水/ACN: 98/2至0/100)純化固體以得到非鏡像異構物之混合物形式之實例(82) (8 mg, 0.02 mmol, 21%)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 399。

MS m/z ($[M-H]^-$) 397。

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ (ppm) 2.14-2.28 (m, 1H), 2.39-2.53 (m, 1H), 3.38-3.53 (m, 3H), 3.55-3.76 (m, 3H), 4.40 (s, 2H), 4.61 (dd, $J = 5.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.64-4.73 (m, 1H), 6.74 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.94及7.95 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H)。

實例83：[7-側氧基-3-[3-[(3*R*)-吡咯啉-3-基]胺甲醯基]吡啶-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸氫鹽之合成



步驟1：中間體(3*R*)-3-(1*H*-吡啶-3-羰基胺基)吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(83a)之製備

將二吡啶并[3,1-*a*:3',1'-*d*]吡嗪-4,9-二酮(200 mg, 1.06 mmol)及(*R*)-
第 241 頁(發明說明書)

1-Boc-3-胺基吡咯啉(396 mg, 2.12 mmol)於THF (10 mL)中之混合物在80 °C下加熱1h。在真空中濃縮混合物以得到中間體(83a)，其不經進一步純化即使用。

MS m/z ($[M-H]^-$) 279。

步驟2：中間體(3*R*)-3-[[1-(6-烯丙氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)吡啶-3-羰基]胺基]吡咯啉-1-甲酸第三丁基酯(83b)之製備

使用闡述於實例(2) (步驟1a)中之程序，藉由與中間體(83a) (192 mg, 0.69 mmol)反應將中間體(1g) (200 mg, 0.65 mmol)轉化為中間體(83b) (198 mg, 0.43 mmol, 66%)，之後藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮100/0至60/40)進行純化。

MS m/z ($[M+H-tBu]^+$) 403, ($[M+H-Boc]^+$) 359。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.47 (s, 9H), 1.87-2.05 (m, 1H), 2.19-2.31 (m, 1H), 3.15 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.19-3.37 (m, 1H), 3.39-3.61 (m, 3H), 3.66-3.79 (m, 1H), 4.04-4.22 (m, 2H), 4.33-4.55 (m, 3H), 4.56-4.68 (m, 1H), 5.23-5.46 (m, 2H), 5.93-6.11 (m, 1H), 6.56 (m, 1H), 6.83 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.62 (br s, 1H)。

步驟3：中間體[3-[3-[(3*R*)-1-第三丁氧基羰基吡咯啉-3-基]胺甲醯基]吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(83c)之製備

使用闡述於實例(2) (步驟2)中之程序，將中間體(83b) (198 mg, 0.43 mmol)轉化為白色固體狀中間體(83c) (98 mg, 0.19 mmol, 43%，經3個步驟)。

MS m/z ($[M]^-$) 497。

步驟4：[7-側氧基-3-[3-[(3*R*)-吡咯啉-3-基]胺甲醯基]吡啶-1-基]-1,6-二

氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸氫鹽(實例83)之製備

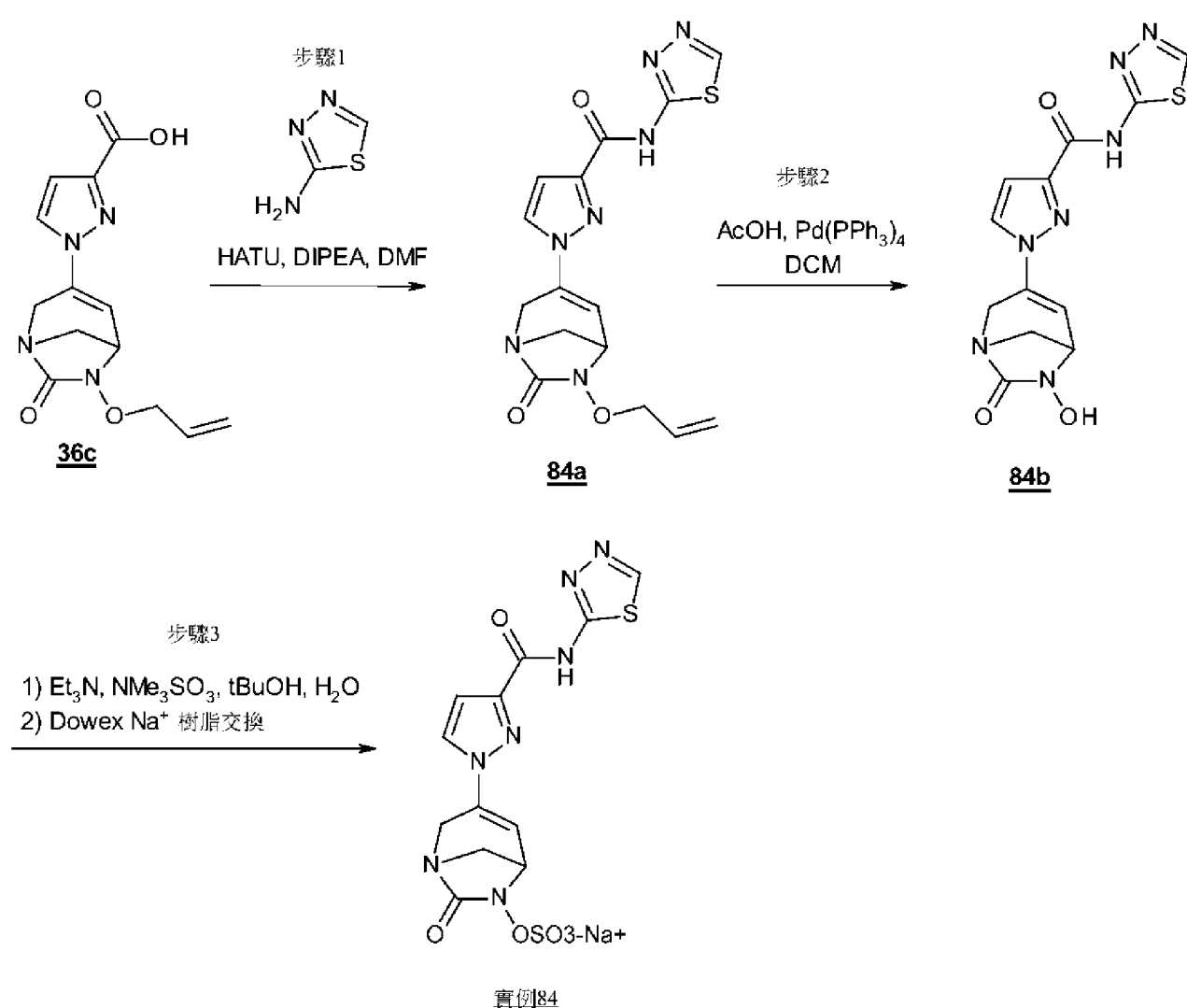
使用闡述於實例(82) (步驟4)中之程序，將中間體(83c) (80 mg, 0.15 mmol)轉化為非鏡像異構物之混合物形式之實例(83) (26 mg, 0.07 mmol, 42%)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 399。

MS m/z ($[M-H]^-$) 397。

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ (ppm) 2.10-2.29 (m, 1H), 2.35-2.57 (m, 1H), 3.34-3.54 (m, 3H), 3.56-3.76 (m, 3H), 4.37 (s, 2H), 4.59 (dd, $J = 5.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.62-4.71 (m, 1H), 6.70 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.79及6.80 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.89及7.90 (d, $J = 2.6$, 1H)。

實例84：[7-側氧基-3-[3-(1,3,4-噻二唑-2-基胺甲醯基)吡唑-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉之合成



步驟1：1-(6-烯丙氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)-N-(1,3,4-噻二唑-2-基)吡唑-3-甲醯胺(84a)之製備

使用闡述於實例(79) (步驟1)中之程序，藉由與1,3,4-噻二唑-2-胺(28 mg, 0.28 mmol)反應將中間體(36c) (80 mg, 0.28 mmol)轉化為中間體(84a) (8 mg, 0.02 mmol, 8%)，之後藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮: 100/0至0/100)進行純化並在DCM中研磨。

MS *m/z* ([M+H]⁺) 374。
MS *m/z* ([M-H]⁻) 372。

¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ (ppm) 3.33-3.35 (m, 1H), 3.52-3.54 (m, 1H), 4.32 (dd, *J* = 5.6, 2.6 Hz, 1H), 4.36 (dd, *J* = 2.1, 17.6 Hz, 1H),

4.42-4.46 (m, 2H), 4.49 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 5.28-5.42 (m, 2H), 6.01-6.08 (m, 1H), 6.83 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 9.09 (s, 1H)。

步驟2：1-(6-羥基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)-N-(1,3,4-噻二唑-2-基)吡唑-3-甲醯胺(84b)之製備

在惰性氣氛下，向中間體(84a) (8.1 mg, 0.02 mmol)於無水DCM (155 μ L)中之懸浮液中接續添加AcOH (3 μ L, 0.04 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (13 mg, 0.01 mmol)。將混合物於室溫下攪拌1小時。將Et₂O添加至所得懸浮液中並過濾沈澱物以得到白色固體狀中間體(84b) (5 mg, 0.016 mmol, 71%)。

MS m/z ([M+H]⁺) 334。

MS m/z ([M-H]⁻) 332。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 3.25 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.35-3.40 (m, 1H), 4.09 (dd, $J = 5.5, 2.5$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J = 17.6, 1.9$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 6.93 (br s, 1H), 7.11 (br s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.19 (br s, 1H), 11.93 (br s, 1H), 12.87 (br s, 1H)。

步驟3：[7-側氧基-3-[3-(1,3,4-噻二唑-2-基胺甲醯基)吡唑-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例84)之製備

向中間體(84b) (5 mg, 0.016 mmol)於混合物*t*BuOH/H₂O (1:1) (160 μ L)中之溶液中添加NMe₃SO₃ (3 mg, 0.018 mmol)及Et₃N (0.5 μ L, 0.004 mmol)。使所得懸浮液避光並在rt下攪拌45 min。在真空中濃縮混合物，然後藉由在C18-反相矽膠上急速層析(水/ACN: 95/5至0/100)進行純化。合併含有產物之流份，冷凍並凍乾。將殘餘物溶解於混合物水/ACN (9:1)

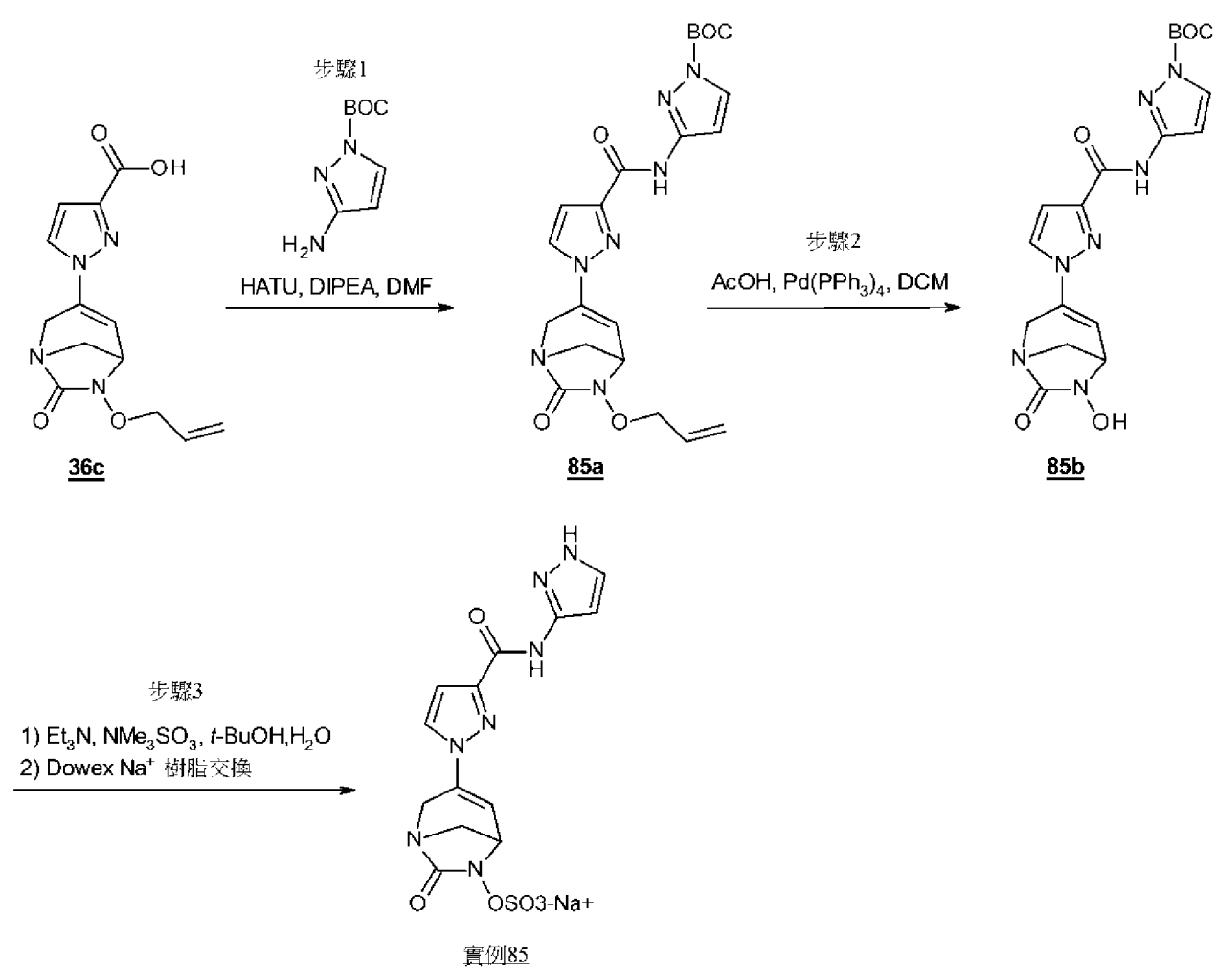
中且在用Dowex鈉形式管柱(Dowex[®] 50WX8氫形式，用2N NaOH水溶液儲存並用H₂O洗滌直至中性pH為止)離子交換之後進行轉化。合併含有期望化合物之流份，冷凍並凍乾以得到灰白色固體狀實例(84) (4 mg, 0.009 mmol, 69%，經2個步驟)。

MS m/z ($[M+H]^+$) 414。

MS m/z ($[M-H]^-$) 412。

¹H NMR (400MHz, D₂O): δ (ppm) 3.50 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.75 (dd, $J = 11.4, 2.4$ Hz, 1H), 4.46 (m, 2H), 4.65 (dd, $J = 5.6, 2.6$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 9.12 (s, 1H)。

實例85：[7-側氧基-3-[3-(吡啶-3-基胺甲醯基)吡啶-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉之合成



步驟1：3-[[1-(6-烯丙氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)吡唑-3-羰基]胺基]吡唑-1-甲酸第三丁基酯(85a)之製備

使用闡述於實例(79) (步驟1)中之程序，藉由與3-胺基吡唑-1-甲酸第三丁基酯(82 mg, 0.45 mmol)反應將中間體(36c) (130 mg, 0.45 mmol)轉化為中間體(85a) (117 mg, 0.26 mmol, 57%)，之後藉由在矽膠上急速層析(DCM/丙酮：100/0至0/100)進行純化。

MS *m/z* ([M+H]⁺) 456。
MS *m/z* ([M-H]⁻) 454。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1.66 (s, 9H), 3.18 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.57 (dd, *J* = 10.9, 2.1 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J* = 5.5, 2.5 Hz, 1H), 4.22 (dd, *J* = 17.6, 1.9 Hz, 1H), 4.39-4.52 (m, 3H), 5.30-5.43 (m, 2H), 5.98-6.09 (m, 1H),

6.60 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 9.31 (s, 1H)。

步驟2：3-[[1-(6-羥基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-3-基)吡啶-3-羰基]胺基]吡啶-1-甲酸第三丁基酯(85b)之製備

在惰性氣氛下，向中間體(85a) (115 mg, 0.25 mmol)於無水DCM (1.8 mL)中之溶液中接續添加AcOH (29 μ L, 0.51 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (146 mg, 0.13 mmol)。在攪拌1h之後，在真空中濃縮粗製物並藉由在矽膠上層析(DCM/丙酮：100/0至0/100)純化殘餘物以得到淺黃色固體狀中間體(85b) (105 mg, 0.25 mmol，定量產率)。

MS m/z ([M+H]⁺) 416。

MS m/z ([M-H]⁻) 414。

¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ (ppm) 1.65 (s, 9H), 3.30 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.53 (dd, $J = 10.9, 2.4$ Hz, 1H), 4.13 (dd, $J = 5.5, 2.6$ Hz, 1H), 4.33 (dd, $J = 17.7, 2.0$ Hz, 1H), 4.45 (dd, $J = 17.7, 1.1$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H)。

步驟3：[7-側氧基-3-[3-(吡啶-3-基胺甲醯基)吡啶-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉(實例85)之製備

向中間體(85b) (102 mg, 0.25 mmol)於混合物*t*-BuOH/H₂O (1:1) (1.2 mL)中之溶液中添加NMe₃·SO₃ (41 mg, 0.30 mmol)及TEA (9 μ L, 0.06 mmol)。使所得懸浮液避光並在rt下攪拌1h。在真空中濃縮混合物，然後藉由在C18-反相矽膠上急速層析(水/ACN：95/5至0/100)進行純化。合併含有產物之流份，冷凍並凍乾。將殘餘物溶解於混合物H₂O/ACN

(9:1)中且在用Dowex鈉形式管柱(Dowex[®] 50WX8氫形式，用2N NaOH水溶液儲存並用H₂O洗滌直至中性pH為止)離子交換之後進行轉化。合併含有期望化合物之流份，冷凍並凍乾。藉由在C18-反相矽膠上急速層析(H₂O/ACN: 98/2至0/100)純化殘餘物。在真空中濃縮含有期望中間體之流份以得到白色固體狀實例(85) (10 mg, 0.02 mmol, 6%，經2個步驟)。

MS m/z ([M+H]⁺) 396。

MS m/z ([M-H]⁻) 394。

¹H RMN (400MHz, D₂O) δ (ppm) 3.51 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 11.4, 2.4 Hz, 1H), 4.48-4.51 (m, 2H), 4.65 (dd, J = 5.6, 2.6 Hz, 1H), 6.55-6.60 (m, 1H), 6.83 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.7 Hz, 0.6H), 7.06 (d, J = 2.7 Hz, 0.4H), 7.73-7.78 (m, 1H), 8.09 (d, J = 2.7 Hz, 0.6H), 8.19 (d, J = 2.7 Hz, 0.4H)。

實例86：生物活性

方法1： β -內醯胺酶抑制活性，IC₅₀之測定(表1及2)

藉由在485nm下、在室溫下及在分析緩衝液A (100 mM磷酸鹽(pH 7)、2%甘油及0.1 mg/ mL牛血清白蛋白(Sigma, B4287))中分光光度量測頭孢硝噻吩(nitrocefin) (NCF - TOKU-E, N005)水解來監測酶活性。將酶選殖於大腸桿菌(*E. coli*)表現載體中，表現並使用古典程序在內部進行純化。向透明聚苯乙烯板(Corning, 3628)之每一孔中添加5 μ L DMSO或於DMSO中之抑制劑稀釋液及80 μ L於緩衝液A中之酶。在微板分光光度計(BioTek, PowerWave HT)中在485nm下立即讀取板以使得能夠扣除背景。在室溫下預培育30 min之後，在每一孔中最終添加15 μ L NCF (最終為200 μ M)。最終酶濃度為0.1 nM (TEM-1)、0.075 nM (SHV-1)、0.4 nM (CTX-M-15)、1

nM (KPC-2)、0.2 nM (P99 AmpC)、0.2nM (CMY-37)、0.4nM (AmpC銅綠假單胞菌(*P. aeruginosa*))、0.2 nM (OXA-1)、1.2 nM (OXA-11)、0.4 nM (OXA-15)及0.3 nM (OXA-48)。在室溫下培育20 min之後，在485nm下將板再讀取一次。藉由將最終信號扣除背景獲得酶活性並使用未抑制之孔將其轉化為酶抑制。使用XLFIT (IDBS)將IC₅₀曲線擬合至具有希爾斜率(Hill slope)之古典朗繆爾平衡模型(Langmuir equilibrium model)。

	IC ₅₀ β-內醯胺酶(μM)				
	(A)				(C)
	TEM-1	SHV-1	CTX-M-15	KPC-2	AmpC (P99)
實例1	0.00025	0.0015	0.00055	0.013	0.030
實例2	0.00056	0.0040	0.00067	0.0047	0.010
實例3	0.00073	0.0097	0.0021	0.012	0.016
實例4	0.00081	0.0060	0.00066	0.077	0.27
實例5	0.00080	0.0044	0.00066	0.0030	0.016
實例6	0.00036	0.0019	0.00058	0.0021	0.0087
實例7	0.00072	0.0047	0.0027	0.012	0.021
實例8	0.00035	0.0025	0.00078	0.0033	0.0076
實例9	0.00041	0.0019	0.00050	0.022	0.015
實例10	0.00030	0.0032	0.0011	0.050	0.022
實例11	0.0012	0.0076	0.0014	0.012	0.027
實例12	0.00041	0.0021	0.00053	0.026	0.015
實例13	0.00065	0.0032	0.00062	0.0025	0.0026
實例14	0.00087	0.0040	0.0018	0.017	0.017
實例15	0.00079	0.0065	0.0015	0.12	0.080
實例16	0.00056	0.0034	0.0014	0.0046	0.013
實例17	0.00023	0.0010	0.00076	0.0037	0.030
實例18	0.00043	0.0028	0.00065	0.013	0.024
實例19	0.00038	0.0018	0.00090	0.0062	0.019

實例20	0.0013	0.0051	0.0030	0.12	0.23
實例21	0.0061	0.024	0.0037	0.27	0.23
實例22	0.00021	0.0011	0.00055	0.0030	0.017
實例23	0.00019	0.00036	0.0010	0.0057	0.038
實例24	0.00037	0.0024	0.00075	0.0052	0.012
實例25	0.00029	0.0012	0.00043	0.0025	0.0094
實例26	0.00023	0.0012	0.00072	0.0032	0.014
實例27	0.0011	0.0048	0.0012	0.010	0.033
實例28	0.00037	0.0022	0.00050	0.0048	0.010
實例29	0.00021	0.0011	0.00055	0.0087	0.025
實例30	0.00033	0.0027	0.0010	0.0053	0.028
實例31	0.0013	0.0044	0.00062	0.011	0.015
實例32	0.0011	0.0082	0.0010	0.0069	0.029
實例33	0.00067	0.0017	0.00072	0.011	0.0071
實例34	0.0010	0.0031	0.00092	0.0085	0.010
實例35	0.00073	0.0032	0.00050	0.013	0.012
實例37	0.00050	0.0032	0.00046	0.0029	0.0097
實例38	0.00043	0.0025	0.00070	0.0075	0.034
實例39	0.00021	0.0013	0.00056	0.0041	0.0095
實例40	0.00035	0.0018	0.00091	0.0034	0.0075
實例41	0.00058	0.0045	0.00091	0.057	0.036
實例42	0.00031	0.0015	0.00047	0.076	0.086
實例43	0.00085	0.0036	0.00087	0.029	0.012
實例44	0.00048	0.0033	0.00086	0.0073	0.013
實例45	0.0014	0.0045	0.0013	0.047	0.032
實例46	0.00089	0.0040	0.00070	0.011	0.025
實例47	0.0015	0.0091	0.0011	0.012	0.032
實例48	0.0014	0.0053	0.0024	0.13	0.11
實例49	0.0012	0.0085	0.0026	0.18	0.16
實例50	0.0012	0.0056	0.00059	0.012	0.012

實例51	0.00030	0.0019	0.00028	0.018	0.017
實例52	0.0019	0.0091	0.00067	0.011	0.016
實例55	0.00014	0.00061	0.00041	0.00082	0.0063
實例56	0.00017	0.0010	0.00044	0.0024	0.012
實例57	0.00037	0.0026	0.00075	0.011	0.021
實例59	0.00069	0.0025	0.00055	0.012	0.034
實例60	0.00035	0.0020	0.00073	0.014	0.027
實例61	0.0017	0.0061	0.0018	0.017	0.020
實例63	0.00086	0.0069	0.00053	0.0047	0.019
實例64	0.00052	0.0029	0.0010	0.0070	0.013
實例65	0.00027	0.0028	0.00096	0.0060	0.011
實例66	0.00036	0.0031	0.00054	0.0061	0.014
實例67	0.0012	0.0084	0.0013	0.020	0.038
實例68	0.00073	0.0028	0.0071	0.30	0.17
實例69	0.00061	0.0023	0.00095	0.032	0.018
實例70	0.00063	0.0023	0.0035	0.051	0.094
實例71	0.0014	0.0096	0.00078	0.042	0.019
實例72	0.00091	0.0067	0.00057	0.0070	0.043
實例73	0.0019	0.0098	0.0044	0.078	0.092
實例74	0.00034	0.0022	0.0011	0.0030	0.0095
實例76	0.0018	0.0073	0.0021	0.073	0.029
實例77	0.0011	0.0052	0.0015	0.011	0.011
實例78	0.00037	0.0015	0.00046	0.0027	0.014
實例79	0.00036	0.00098	0.00046	0.0044	0.014
實例80	0.00027	0.0014	0.00029	0.0026	0.0079
實例82	0.00058	0.0049	0.00089	0.010	0.032
實例83	0.00027	0.0038	0.00064	0.0079	0.024
實例84	0.00078	0.0027	0.0010	0.0085	0.025
實例85	0.00035	0.0016	0.00059	0.0034	0.011

表1：β-內醯胺酶抑制活性之IC₅₀ (μM)

	IC ₅₀ β-內醯胺酶(μM)					
	(C)		(D)			
	CMY-37	AmpC (PAE)	OXA-1	OXA-11	OXA-15	OXA-48
實例1	0.033	0.12	0.12	0.092	0.092	0.0019
實例2	0.031	0.15	0.058	0.040	0.040	0.00059
實例3	0.024	0.059	0.20	0.085	0.19	0.0016
實例4	0.15	0.098	1.1	0.040	0.12	0.0051
實例5	0.036	0.14	0.049	0.014	0.027	0.00045
實例6	0.020	0.11	0.031	0.021	0.021	0.00038
實例7	0.022	0.40	0.25	0.093	0.055	0.0078
實例8	0.016	0.14	0.10	0.020	0.0053	0.0035
實例9	0.0093	0.029	0.41	0.31	0.055	0.0070
實例10	0.018	0.16	0.27	0.067	0.18	0.014
實例11	0.053	0.43	0.095	0.021	0.078	0.0077
實例12	0.014	0.052	0.20	0.070	0.19	0.012
實例13	0.0011	0.0087	0.027	0.0040	0.011	0.0019
實例14	0.010	0.021	0.082	0.034	0.052	0.0086
實例15	0.076	0.36	0.70	0.27	0.049	0.018
實例16	0.021	0.18	0.10	0.65	0.042	0.012
實例17	0.087	0.28	0.10	0.063	0.030	0.0058
實例18	0.018	0.043	0.096	0.046	0.078	0.0082
實例19	0.041	0.17	0.11	0.027	0.061	0.0052
實例20	0.14	0.91	6.2	7.1	0.14	0.068
實例21	0.099	0.32	2.1	1.4	0.29	0.045
實例22	0.012	0.078	0.18	0.22	0.0091	0.0046
實例23	0.054	0.22	1.5	1.1	0.76	0.11
實例24	0.016	0.16	0.076	0.095	0.048	0.0046
實例25	0.0092	0.13	0.037	0.0042	0.012	0.0017

實例26	0.036	0.13	0.033	0.0098	0.013	0.0078
實例27	0.028	0.35	0.13	0.069	0.11	0.0061
實例28	0.037	0.20	0.064	0.029	0.030	0.0038
實例29	0.035	0.19	0.15	0.031	0.051	0.0030
實例30	0.099	0.37	0.35	0.029	0.17	0.036
實例31	0.028	0.21	0.064	0.033	0.088	0.0030
實例32	0.059	0.21	0.079	0.027	0.039	0.0015
實例33	0.0032	0.032	0.068	0.0084	0.044	0.0031
實例34	0.0062	0.056	0.13	0.013	0.034	0.0094
實例35	0.0081	0.052	0.13	0.054	0.079	0.0060
實例37	0.015	0.20	0.073	0.021	0.032	0.0025
實例38	0.038	0.21	0.18	0.050	0.017	0.0032
實例39	0.0081	0.082	0.15	0.073	0.0085	0.0018
實例40	0.0083	0.26	0.15	0.095	0.0086	0.0063
實例41	0.021	0.088	0.75	0.18	0.040	0.0089
實例42	0.059	0.18	1.6	0.85	0.034	0.0091
實例43	0.0064	0.0094	0.098	0.039	0.14	0.0060
實例44	0.026	0.15	0.036	0.020	0.032	0.00029
實例45	0.019	0.066	0.30	0.092	0.31	0.018
實例46	0.016	0.16	0.14	0.049	0.17	0.0039
實例47	0.032	0.48	0.20	0.10	0.16	0.0067
實例48	0.080	0.31	0.94	0.20	0.51	0.036
實例49	0.15	1.3	0.67	0.38	0.51	0.046
實例50	0.0059	0.067	0.079	0.011	0.060	0.0057
實例51	0.0063	0.078	0.097	0.012	0.076	0.0038
實例52	0.0088	0.11	0.31	0.13	0.26	0.0075
實例55	0.035	0.23	0.026	0.025	0.0034	0.00027
實例56	0.038	0.29	0.030	0.037	0.0090	0.00048
實例57	0.031	0.55	0.066	0.17	0.0064	0.0011
實例59	0.072	0.59	0.21	0.17	0.0066	0.0012

實例60	0.068	0.33	0.13	0.13	0.0081	0.0012
實例61	0.041	1.1	0.11	0.36	0.019	0.00091
實例63	0.055	0.53	0.052	0.11	0.041	0.00097
實例64	0.043	0.37	0.086	0.096	0.0087	0.00070
實例65	0.013	0.49	0.053	0.27	0.0067	0.00080
實例66	0.026	0.25	0.087	0.14	0.0075	0.00064
實例67	0.10	0.72	0.27	0.25	0.018	0.0016
實例68	0.13	0.43	1.2	3.9	4.1	0.049
實例69	0.014	0.057	0.31	0.12	0.23	0.014
實例70	0.12	0.60	0.092	0.17	0.030	0.0062
實例71	0.010	0.047	0.45	0.26	0.055	0.012
實例72	0.086	0.54	0.10	0.036	0.043	0.0025
實例73	0.086	0.25	0.044	0.087	0.27	0.0037
實例74	0.025	0.11	0.022	0.020	0.048	0.0029
實例76	0.028	0.21	0.86	0.26	0.61	0.050
實例77	0.0071	0.058	0.14	0.016	0.046	0.0078
實例78	0.029	0.25	0.064	0.0065	0.024	0.0030
實例79	0.0086	0.095	0.065	0.019	0.046	0.0047
實例80	0.012	0.15	0.030	0.0055	0.011	0.00086
實例82	0.061	0.27	0.11	0.022	0.047	0.0032
實例83	0.063	0.23	0.037	0.024	0.032	0.0032
實例84	0.020	0.16	0.15	0.022	0.098	0.0072
實例85	0.014	0.13	0.022	0.0075	0.016	0.0017

表2：β-內醯胺酶抑制活性之IC₅₀ (μM) (續)

方法2：化合物之MIC及與頭孢他啶抵抗細菌分離物之協同(表3、4、5及6)

評價本發明化合物單獨或與β-內醯胺頭孢他啶(CAZ)組合對基因分型細菌菌株之抵抗。在該等分析中，藉由根據臨床實驗室標準研究所(CLSI - M7-A7)之肉湯微稀釋法測定該等化合物或在固定濃度之該等化合物下

之頭孢他啶之MIC。簡言之，在DMSO中製備本發明之單獨化合物並將其點樣(各2 μL)於無菌聚苯乙烯板(Corning, 3788)上。在DMSO中製備化合物及頭孢他啶稀釋液並將其點樣(各1 μL)於無菌聚苯乙烯板(Corning, 3788)上。將Log階段細菌懸浮液在陽離子調節之米勒-辛頓肉湯(Mueller-Hinton broth) (Becton-Dickinson)中調節至 5×10^5 cfu/mL之最終密度並將其添加至每一孔(98 μL)中。將微板在35°C下在環境空氣中培育16-20 h。將化合物之MIC定義為預防細菌生長之該等化合物最低濃度，如藉由目視檢查讀取。將每一化合物濃度下之頭孢他啶之MIC定義為預防細菌生長之頭孢他啶最低濃度，如藉由目視檢查讀取。

菌株		抗性機制
陰溝腸桿菌(<i>E. cloacae</i>)	260508	TEM-1, CTX-M-15
大腸桿菌	UFR61O	TEM-1, KPC-2
肺炎克雷伯氏菌(<i>K. pneumoniae</i>)	BAA-1898	TEM-1, SHV-11, SHV-12, KPC-2
肺炎克雷伯氏菌	160143	TEM-1, SHV-1, CTX-M-15, KPC-2, OXA-1
肺炎克雷伯氏菌	UFR68	TEM-1, SHV-11, CTX-M-15, KPC-3
陰溝腸桿菌	P99	AmpC
陰溝腸桿菌	UFR85	TEM-1, CTX-M-15, AmpC
陰溝腸桿菌	UFR70	TEM-1、CTX-M-15、CMY-2、OXA-1、孔蛋白損失
肺炎克雷伯氏菌	UFR77	CMY-2
大腸桿菌	UFR74	SHV-1, DHA-1
大腸桿菌	UFR18	CTX-M-15, OXA-204
大腸桿菌	131119	TEM-1, OXA-48
產酸克雷伯氏菌(<i>K. oxytoca</i>)	UFR21	TEM-1, CTX-M-15, OXA-48
肺炎克雷伯氏菌	UFR24	TEM-1, SHV-2, SHV-11, OXA-1, OXA-48, OXA-47
肺炎克雷伯氏菌	6299	TEM-1, SHV-11, OXA-163
大腸桿菌	RGN238	OXA-1

肺炎克雷伯氏菌	200047	TEM-1, SHV-32, CTX-M-15, OXA-1
大腸桿菌	190317	TEM-1, SHV-12, CTX-M-15, OXA-1
大腸桿菌	UFR32	TEM-1, VEB-1, OXA-10
大腸桿菌	UFR39	CTX-M-15, NDM-1
大腸桿菌	UFR41	TEM-1, CTX-M-15, CMY-2, OXA-1, NDM-4
陰溝腸桿菌	UFR51	SHV-12, IMP-8
銅綠假單胞菌	CIP107051	TEM-24

表3：MIC測定中所使用之細菌物種

菌株	單獨的本發明化合物之MIC (µg/mL)					
	實例1	實例2	實例3	實例4	實例5	實例6
260508	4	2	4	8	4	1
UFR610	16	4	8	16	8	2
BAA-1898	8	2	8	16	4	2
160143	4	2	4	4	2	1
UFR68	8	4	8	16	4	1
P99	4	1	8	16	4	1
UFR85	4	1	4	16	4	1
UFR70	4	1	4	8	2	0.5
UFR77	8	2	4	8	4	1
UFR74	16	2	8	8	4	1
UFR18	2	1	2	8	2	0.5
131119	2	1	1	4	2	0.5
UFR21	8	2	8	>32	4	1
UFR24	16	4	8	32	2	1
6299	32	4	16	16	4	2
RGN238	8	2	2	8	2	1
200047	8	2	4	4	2	1
190317	2	1	2	4	1	0.5
UFR32	4	1	2	8	2	0.5
UFR39	2	1	8	8	2	1
UFR41	4	2	16	8	4	2
UFR51	4	2	2	8	4	1
CIP107051	>32	>32	>32	>32	>32	32

表4：化合物之MIC

菌株	單獨CAZ之MIC (mg/L)	CAZ及4 µg/mL本發明化合物之組合之MIC					
		實例1	實例2	實例3	實例4	實例5*	實例6
260508	128	<0.25	<0.25	<0.25	≤0.25	<0.25	<0.25
UFR610	128	≤0.25	<0.25	≤0.25	<0.25	<0.25	<0.25
BAA-1898	256	≤0.25	<0.25	0.5	0.5	<0.25	<0.25
160143	128	≤0.25	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25
UFR68	>128	<0.25	<0.25	0.5	4	<0.25	<0.25
P99	128	<0.25	<0.25	≤0.25	≤0.25	<0.25	<0.25
UFR85	128	<0.25	<0.25	<0.25	1	<0.25	<0.25
UFR70	>128	≤0.25	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25
UFR77	64	≤0.25	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25
UFR74	64	≤0.25	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25
UFR18	>128	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25
131119	0.5	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25
UFR21	128	0.5	<0.25	0.5	4	<0.25	<0.25
UFR24	>128	0.5	≤0.25	≤0.25	0.5	<0.25	<0.25
6299	256	≤0.25	<0.25	<0.25	≤0.25	<0.25	<0.25
RGN238	0.5	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25
200047	128	≤0.25	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25
190317	128	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25
UFR32	>128	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25
UFR39	>1024	<0.25	<0.25	>128	<0.25	<0.25	<0.25
UFR41	>128	0.5	<0.25	>128	<0.25	<0.25	<0.25
UFR51	>128	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25
CIP107051	256	8	4	4	4	4	4

* CAZ及8 µg/mL化合物之組合之MIC

表5：頭孢他啉/化合物組合之MIC

菌株	單獨的本發明化合物 之MIC (µg/mL)					CAZ及4 µg/mL化合物本 發明之組合之MIC				
	190317	6299	BAA-1898	P99	CIP107051	190317	6299	BAA-1898	P99	CIP107051
無						128	256	256	128	256
實例7	16	>32	>32	>32	>32	0.25	0.5	32	2	4
實例8	8	>32	>32	>32	>32	0.25	0.5	0.5	2	8
實例9	>32	>32	>32	>32	>32	0.5	4	16	4	8
實例10	1	>32	16	8	32	<0.25	≤0.25	≤0.25	≤0.25	2
實例11	16	>32	>32	32	>32	≤0.25	1	32	4	16
實例12	1	16	8	4	>32	<0.25	≤0.25	≤0.25	≤0.25	4
實例13	32	>32	>32	>32	>32	0.5	4	16	4	4
實例14	4	16	8	16	>32	<0.25	≤0.25	1	0.5	4
實例15	2	>32	>32	8	16	<0.25	0.25	≤0.25	≤0.25	2
實例16	8	>32	32	32	>32	≤0.25	0.5	8	1	4
實例17	4	>32	16	16	>32	<0.25	0.25	0.25	1	8
實例18	1	4	8	8	>32	<0.25	≤0.25	≤0.25	<0.25	4
實例19	4	16	16	8	>32	<0.25	≤0.25	≤0.25	≤0.25	4
實例20	>32	>32	>32	>32	>32	128	>128	>128	>128	>128
實例21	16	>32	>32	>32	>32	0.25	4	64	16	4
實例22	>32	>32	>32	>32	>32	1	16	8	32	8
實例23	>32	>32	>32	>32	>32	0.5	4	4	8	16
實例24	2	>32	>32	16	>32	<0.25	0.25	1	0.25	4
實例25	>32	>32	>32	>32	>32	1	32	16	64	16
實例26	4	16	16	16	>32	<0.25	≤0.25	0.5	1	4
實例27	8	32	32	16	>32	0.25	0.5	16	2	16
實例28	16	>32	>32	>32	>32	≤0.25	1	1	2	8

實例29	8	>32	32	32	>32	<0.25	0.5	1	1	4
實例30	32	>32	>32	>32	>32	0.25	1	2	8	16
實例31	>32	>32	>32	>32	>32	0.5	4	64	16	32
實例32	8	32	16	16	>32	≤0.25	0.5	0.5	0.5	4
實例33	8	32	32	16	>32	≤0.25	0.25	16	1	8
實例34	>32	>32	>32	>32	>32	1	64	128	64	32
實例35	16	>32	>32	>32	>32	0.5	32	32	32	16
實例37	8	>32	>32	>32	>32	≤0.25	2	2	8	8
實例38	4	>32	>32	16	32	<0.25	≤0.25	≤0.25	0.25	8
實例39	>32	>32	>32	>32	>32	1	16	128	16	8
實例40	32	>32	>32	>32	>32	0.25	2	8	4	8
實例41	2	>32	>32	4	32	<0.25	≤0.25	≤0.25	<0.25	2
實例42	4	>32	>32	16	>32	≤0.25	1	8	0.5	4
實例43	1	8	8	4	>32	<0.25	≤0.25	≤0.25	<0.25	4
實例44	1	4	4	4	>32	<0.25	<0.25	<0.25	<0.25	8
實例45	4	>32	32	16	>32	<0.25	≤0.25	8	0.25	4
實例46	2	>32	16	16	>32	<0.25	≤0.25	0.25	≤0.25	4
實例47	8	32	32	32	>32	≤0.25	0.5	8	2	16
實例48	4	>32	>32	32	>32	<0.25	0.25	4	0.5	4
實例49	2	>32	>32	16	>32	<0.25	≤0.25	≤0.25	≤0.25	4
實例50	8	16	32	16	>32	<0.25	≤0.25	8	0.5	4
實例51	8	16	32	16	>32	≤0.25	0.5	32	1	8
實例52	8	16	32	16	>32	≤0.25	0.5	16	2	16
實例55	>32	>32	>32	>32	>32	0.25	4	1	8	8
實例56	4	32	32	8	>32	<0.25	≤0.25	≤0.25	≤0.25	8
實例57	0.5	>32	16	1	16	<0.25	≤0.25	≤0.25	<0.25	4
實例59	1	>32	>32	2	>32	<0.25	≤0.25	≤0.25	<0.25	8
實例60	0.5	>32	>32	1	32	<0.25	≤0.25	≤0.25	<0.25	8
實例61	32	32	>32	32	>32	0.5	4	64	8	4
實例63	8	>32	32	16	>32	≤0.25	0.25	≤0.25	1	8

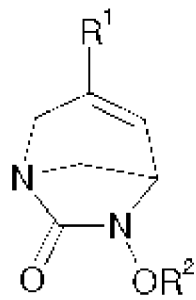
實例64	2	32	8	4	>32	<0.25	≤0.25	≤0.25	<0.25	8
實例65	32	32	32	32	>32	0.5	2	64	8	8
實例66	4	32	16	8	>32	≤0.25	≤0.25	≤0.25	≤0.25	8
實例67	2	>32	>32	4	>32	<0.25	0.25	≤0.25	≤0.25	8
實例68	>32	>32	>32	>32	>32	1	>128	32	16	16
實例69	4	32	32	32	>32	≤0.25	1	64	1	8
實例70	32	>32	32	>32	>32	0.5	1	2	4	8
實例71	4	32	16	16	>32	<0.25	≤0.25	0.5	0.25	2
實例72	>32	>32	>32	>32	>32	0.5	8	32	16	32
實例73	>32	>32	>32	>32	>32	0.5	4	1	4	8
實例74	8	16	16	16	>32	≤0.25	≤0.25	0.25	0.5	8
實例76	8	>32	>32	32	>32	0.25	0.5	128	2	16
實例77	>32	>32	>32	>32	>32	2	128	128	64	64
實例78	>32	>32	>32	>32	>32	0.5	2	16	8	8
實例79	>32	>32	>32	>32	>32	1	64	64	128	16
實例80	>32	>32	>32	>32	>32	0.5	16	32	64	16
實例82	2	32	32	4	>32	<0.25	≤0.25	≤0.25	≤0.25	4
實例83	2	32	8	8	>32	<0.25	≤0.25	≤0.25	≤0.25	4
實例84	>32	>32	>32	>32	>32	1	32	128	128	32
實例85	32	>32	>32	>32	>32	0.5	4	16	16	16

表6：化合物及頭孢他啶/化合物組合之MIC

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

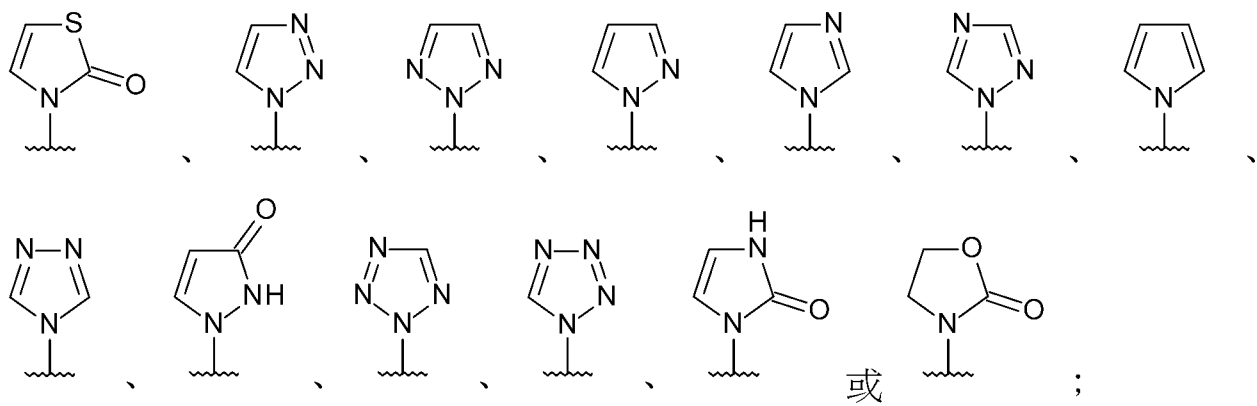
一種式(I)化合物或其外消旋物、鏡像異構物、非鏡像異構物、幾何異構物或醫藥上可接受之鹽，



(I)

其中

R¹代表未經取代或經一或多個T¹取代之選自下列之5員雜環：



R²代表-SO₃H或-CF₂COOH；

T¹為相同或不同，且獨立地代表氟原子；=O；-C(O)Q¹；-(CH₂)_m-S(O)₂-NQ¹Q²；-(CH₂)_m-C(=NOQ¹)Q³；-(CH₂)_mOQ¹；-(CH₂)_m-CN；-(CH₂)_m-C(O)OQ¹；-(CH₂)_m-C(O)NQ¹Q²；-(CH₂)_m-C(O)NQ¹OQ²；-(CH₂)_m-NQ¹C(O)Q²；-(CH₂)_m-NQ¹C(O)NQ¹Q²；-(CH₂)_m-NQ¹Q²；-(CH₂)_m-NH-C(NHQ³)=NQ⁴；或

T¹為相同或不同，且獨立地代表未經取代或經一或多個T²取代之-

(CH₂)_m-(4員、5員或6員飽和、部分或完全不飽和或芳香族雜環)；(C₁-C₃)-烷基；或(C₁-C₃)-氟烷基；

T²相同或不同，且獨立地代表-OH；-NH₂；-CONH₂；

Q¹及Q²相同或不同，且獨立地代表氫原子；-(CH₂)_r-NHQ³；-(CH₂)_r-NH-C(NHQ³)=NQ⁴；-(CH₂)_r-OQ³；-(CH₂)_n-CONHQ³；或

未經取代或經一或多個T²取代之(C₁-C₃)-烷基；(C₁-C₃)-氟烷基；飽和、部分或完全不飽和或芳香族-(CH₂)_m-(包含至少一個氮原子之4員、5員或6員雜環)；或

Q¹、Q²及其所鍵結之氮原子一起形成未經取代或經一或多個T²取代且包含1個、2個或3個雜原子之飽和或部分不飽和4員、5員或6員雜環；

Q³及Q⁴相同或不同，且獨立地代表氫原子或(C₁-C₃)-烷基；

m相同或不同，且獨立地代表0、1、2或3；

n相同或不同，且獨立地代表1、2或3；

r在(CH₂)_r直接連接至碳原子時為1、2或3，否則為2或3；

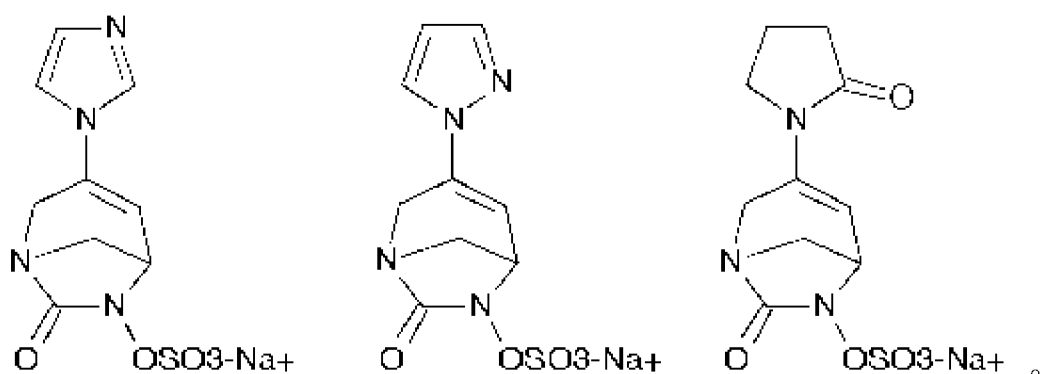
其中

存在於選自烷基、環烷基、氟烷基、環氟烷基及雜環之基團內之任一碳原子可經氧化以形成C=O基團；

存在於雜環內之任一硫原子可經氧化以形成S=O基團或S(O)₂基團；

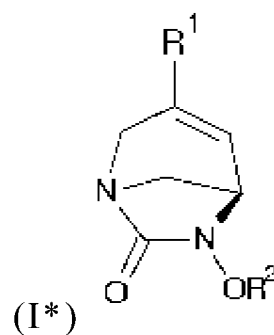
存在於雜環內或存在於其中其經三取代由此形成三級胺基之基團內之任一氮原子可藉由甲基進一步四級銨化；

以下化合物除外：



【請求項2】

如請求項1之化合物或其外消旋物、鏡像異構物、非鏡像異構物、幾何異構物或醫藥上可接受之鹽，其中該化合物具有式(I*)：



其中R¹及R²係如請求項1中所定義。

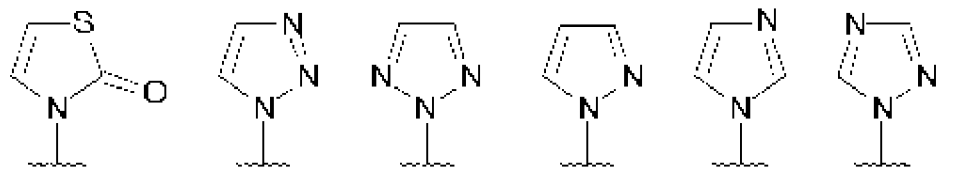
【請求項3】

如請求項1或2之化合物或其外消旋物、鏡像異構物、非鏡像異構物、幾何異構物或醫藥上可接受之鹽，其中T¹相同或不同，且獨立地代表氟原子；=O；-C(O)Q¹；-(CH₂)_m-S(O)₂-NQ¹Q²；-(CH₂)_m-C(=NOQ¹)Q³；-(CH₂)_mOQ¹；-(CH₂)_m-CN；-(CH₂)_m-C(O)OQ¹；-(CH₂)_m-C(O)NQ¹Q²；-(CH₂)_m-C(O)NQ¹OQ²；-(CH₂)_m-NQ¹C(O)Q²；-(CH₂)_m-NQ¹Q²；或

T¹相同或不同，且獨立地代表未經取代或經一或多個T²取代之-(CH₂)_m-(4員、5員或6員飽和、部分或完全不飽和或芳香族雜環)；(C₁-C₃)-烷基；或(C₁-C₃)-氟烷基。

【請求項4】

如請求項1或2之化合物或其外消旋物、鏡像異構物、非鏡像異構物、幾何異構物或醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 在以下中選擇：



該環未經取代或經一或多個如請求項1或3中所定義之 T^1 取代。

【請求項5】

如請求項1或2之化合物或其外消旋物、鏡像異構物、非鏡像異構物、幾何異構物或醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係選自：

[7-側氧基-3-(2-側氧基-噻唑-3-基)-1,6-二氮雜-二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉；

[7-側氧基-3-(三唑-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉；

[7-側氧基-3-(三唑-2-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉；

二氟-(7-側氧基-3-吡唑-1-基-1,6-二氮雜-二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基氧基)-乙酸鋰；

[7-側氧基-3-(1,2,4-三唑-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉；

[(5R)-7-側氧基-3-(三唑-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉；

[3-(4-胺甲醯基吡唑-1-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉；

[3-(4-氰基吡啶-1-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉；

[7-側氧基-3-(4-甲氧基吡啶-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉；

[3-[3-(2-胺基乙基)吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸氫鹽；

[3-[3-(2-羥基乙基胺甲醯基)吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉；

[3-[3-(羥基甲基)吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸三乙銨；

[3-[3-[(2-胺基噻唑-5-羰基)胺基]吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉；

(7-側氧基-3-(4-氟吡啶-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸鈉；

[3-(4-亞甲基銨吡啶-1-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉2,2,2-三氟乙酸鹽；

[7-側氧基-3-(4-胺磺醯基吡啶-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉；

[3-(3-甲脞吡啶-1-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉；

[7-側氧基-3-(3-氟吡啶-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉；

[3-(3-胺甲醯基吡啶-1-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-

6-基]硫酸鈉；

[7-側氧基-3-[4-(N-嗎啉)-吡唑-1-基]]-1,6-二氮雜-二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉；

[3-(4-乙醯胺吡唑-1-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉；

[7-側氧基-3-[4-(三氟甲基)吡唑-1-基]]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉；

(7-側氧基-3-(3-甲醯胺-5-甲基-吡唑-1-基))-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸鈉；

[7-側氧基-3-[4-甲醯胺,*N*-(2-胺基乙氧基)-吡唑-1-基]]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉2,2,2-三氟乙酸鹽；

[7-側氧基-3-[3-(噻唑-2-基胺甲醯基)吡唑-1-基]]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉；

(7-側氧基-3-(3-甲醯胺-4-氟-吡唑-1-基))-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸鈉；

(7-側氧基-3-(3-(甲氧基胺甲醯基)-吡唑-1-基))-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸鈉及

(7-側氧基-3-(5-(甲氧基胺甲醯基)-吡唑-1-基))-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸鈉；

(7-側氧基-3-(3-乙醯基吡唑-1-基))-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸鈉；

(7-側氧基-3-(3-[(*Z,E*)-*N*-(2-胺基乙氧基)-*C*-甲基-碳醯亞胺基]-吡唑-1-基))-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸氫鹽；

(7-側氧基-3-(3-甲醯胺-5-氟-吡唑-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸鈉；

(7-側氧基-3-[3-(嗎啉-4-羰基)吡唑-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)鈉；

(7-側氧基-3-[3-(4-六氫吡啶基胺甲醯基)吡唑-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基)硫酸氫鹽；

{[3-(N-乙醯胺基)吡唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基}硫酸三乙銨；

{7-側氧基-3-[3-(噻唑-2-羰基胺基)吡唑-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基}硫酸鈉；

[7-側氧基-3-[3-(亞甲基-2-銨噻唑)吡唑-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉及

[7-側氧基-3-[3-(亞甲基-2-銨噻唑)吡唑-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸2,2,2-三氟乙酸鹽；

[7-側氧基-3-[3-(噁唑-2-基胺甲醯基)吡唑-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉；

3[3-[4-(2-胺基乙基胺甲醯基)吡唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸氫鹽；

[3-[4-[(Z,E)-N-羥基-C-甲基-碳醯亞胺基]吡唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉；

[3-(4-乙醯基吡唑-1-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉；

[3-[4-(2-胺基乙基)吡唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-

烯-6-基]硫酸氫鹽；

[7-側氧基-3-(4-六氫吡嗪-4-鎗-1-基)吡啶-1-基]-1,6-二氮雜二環

[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸氫2,2,2-三氟乙酸鹽；

[7-側氧基-3-(3,4,5-三氫吡啶-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-

基]硫酸鈉；

[7-側氧基-3-(四唑-2-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸

鈉；

[3-[3-(2-胺基-2-側氧基-乙基)吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環

[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉；

[3-[3-(2-胺基乙氧基胺甲醯基)吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環

[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸氫鹽；

[3-[3-(2-羥基乙氧基胺甲醯基)吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環

[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉；

[3-[3-[2-(2-鉍甲基胺基)-2-側氧基-乙基]吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二

氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉及

[3-[3-[2-(2-鉍甲基胺基)-2-側氧基-乙基]吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二

氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸2,2,2-三氟乙酸鹽；

[3-[3-(鉍甲基)吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-

6-基]硫酸鈉；

[3-[3-(鉍甲基)吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-

6-基]硫酸2,2,2-三氟乙酸鹽；

[3-[3-[(2-羥基乙醯基)胺基]吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環

[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉；

[3-[3-(3-羥基丙醯基胺基)吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環
[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉；

[3-[3-[(2-胺基-2-側氧基-乙氧基)胺甲醯基]吡啶-1-基]-7-側氧基-1,6-
二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉；

[7-側氧基-3-(4-噻唑-2-基三唑-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-
6-基]硫酸鈉；

[3-(4-胺甲醯基三唑-1-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-
6-基]硫酸鈉；

[3-[4-(鉸甲基)三唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-
6-基]硫酸鈉及

[3-[4-(鉸甲基)三唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-
6-基]硫酸2,2,2-三氟乙酸鹽；

[3-[4-(二甲基胺基)甲基三唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]
辛-3-烯-6-基]硫酸鈉；

[3-[4-(甲基胺基甲基)三唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-
3-烯-6-基]硫酸氫鹽；

[[3-[4-(羧基甲基)三唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-
烯-6-基]硫酸二鈉；

[3-[4-(2-胺基乙氧基胺甲醯基)三唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環
[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸氫鹽；

[3-[4-(羥基甲基)三唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-
6-基]硫酸鈉；

[3-[4-(丙酸根基)三唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯

-6-基]硫酸二鈉；

[3-(4-(2-(甲基胺基)乙醯胺)三唑-1-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環

[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸氫鹽；

[3-(4-(2-(甲基胺基)乙醇)三唑-1-基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環

[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸氫鹽；

[3-[5-(2-羥基乙基)吡唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉；

[3-[3-[2-[第三丁基(二甲基)矽基]氧乙基]吡唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉；

[3-[2-(羥基甲基)咪唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉；

[3-[4-(羥基甲基)吡唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉；

[3-[3-(2-嗎啉基乙基胺甲醯基)吡唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸氫鹽；

[3-[2-(3-胺基-3-側氧基-丙基)咪唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸三甲基銨；

[3-[4-(2-羥基乙基胺磺醯基)吡唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉；

[3-[3-[(1S)-1,2-二羥基乙基]吡唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉；

[3-[3-[噻唑-5-羰基]胺基]吡唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸氫鹽；

[3-(2-噁唑基)吡唑-1-基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基硫酸鈉；

[7-側氧基-3-[3-(1,2,4-噁二唑-5-基胺甲醯基)吡唑-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸氫鹽；

[7-側氧基-3-[3-(2-吡啶基胺甲醯基)吡唑-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉；

[7-側氧基-3-[3-[(3*S*)-吡咯啉-3-基]胺甲醯基]吡唑-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸氫鹽；

[7-側氧基-3-[3-[(3*R*)-吡咯啉-3-基]胺甲醯基]吡唑-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸氫鹽；

[7-側氧基-3-[3-(1,3,4-噁二唑-2-基胺甲醯基)吡唑-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉；或

[7-側氧基-3-[3-(吡唑-3-基胺甲醯基)吡唑-1-基]-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉。

【請求項6】

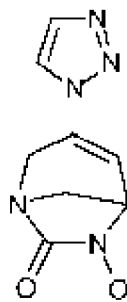
如請求項1或2之化合物或其外消旋物、鏡像異構物、非鏡像異構物、幾何異構物或醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係選自：

[7-側氧基-3-(三唑-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉或

[7-側氧基-3-(1,2,4-三唑-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉。

【請求項7】

如請求項1之化合物或其外消旋物、鏡像異構物、非鏡像異構物、幾何異構物或醫藥上可接受之鹽，其係具有下式之化合物：



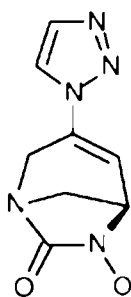
，或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項8】

如請求項7之化合物或其外消旋物、鏡像異構物、非鏡像異構物、幾何異構物或醫藥上可接受之鹽，其係[7-側氧基-3-(三唑-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉。

【請求項9】

如請求項1之化合物或其外消旋物、鏡像異構物、非鏡像異構物、幾何異構物或醫藥上可接受之鹽，其係具有下式之化合物：



，或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項10】

如請求項9之化合物或其外消旋物、鏡像異構物、非鏡像異構物、幾何異構物或醫藥上可接受之鹽，其係[(5R)-7-側氧基-3-(三唑-1-基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-3-烯-6-基]硫酸鈉。

【請求項11】

一種醫藥組合物，其包含至少一種如請求項1至10中任一項之化合物或其外消旋物、鏡像異構物、非鏡像異構物、幾何異構物或醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之賦形劑。

【請求項12】

如請求項11之醫藥組合物，其進一步包含至少一種選自抗細菌化合物。

【請求項13】

如請求項11或12之醫藥組合物，其包含

如請求項1至10中任一項之單一化合物或

如請求項1至10中任一項之化合物及一或多種抗細菌化合物。

【請求項14】

如請求項11或12之醫藥組合物，其包含如請求項1至10中任一項之化合物及一或多種 β -內醯胺化合物。

【請求項15】

如請求項11或12之醫藥組合物，其包含如請求項1至10中任一項之化合物、一或多種抗細菌化合物及一或多種 β -內醯胺化合物。

【請求項16】

如請求項12之醫藥組合物，其中

該抗細菌化合物係選自胺基糖苷、 β -內醯胺、甘胺醯環素、四環素、喹啉酮、氟喹啉酮、糖肽、脂肽、巨環內酯、酮內酯、林可醯胺、鏈黴殺陽素、噁唑啉酮、多黏菌素及其混合物；或

該 β -內醯胺化合物係選自 β -內醯胺及其混合物。

【請求項17】

一種醫藥組合物，其包含至少一種如1至10中任一項之化合物或其外消旋物、鏡像異構物、非鏡像異構物、幾何異構物或醫藥上可接受之鹽及頭孢他啶(ceftazidime)。

【請求項18】

一種套組，其包含至少兩種不同的如請求項11至15中任一項之醫藥組合物。

【請求項19】

一種套組，其包含：

包含至少一種如請求項1至10中任一項之化合物或其外消旋物、鏡像異構物、非鏡像異構物、幾何異構物或醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物；及

包含頭孢他啶之醫藥組合物。

【請求項20】

一種如請求項1或2之化合物或其外消旋物、鏡像異構物、非鏡像異構物、幾何異構物或醫藥上可接受之鹽或如請求項11至17中任一項之醫藥組合物之用途，其供製備用於以下之醫藥品：

治療或預防細菌感染；

作為抗細菌劑及/或 β -內醯胺酶抑制劑；

治療或預防會產生一或多種 β -內醯胺酶之細菌所造成之細菌感染；或

治療或預防由革蘭氏陽性(gram-positive)細菌或由革蘭氏陰性細菌造成之細菌感染。

【請求項21】

一種如請求項1或2之化合物或其外消旋物、鏡像異構物、非鏡像異構物、幾何異構物或醫藥上可接受之鹽或如請求項11至17中任一項之醫藥組合物之用途，其係用於製備治療或預防細菌感染之醫藥品。

【請求項22】

如請求項20之用途，其中該細菌感染係選自尿路感染(UTI)、腎感染

(腎盂腎炎)、婦科及產科感染、呼吸道感染(RTI)、慢性支氣管炎之急性惡化(AECB)、社區型肺炎(CAP)、醫院獲得性肺炎(HAP)、呼吸機相關性肺炎(VAP)、腹內肺炎(IAI)、急性中耳炎、急性竇炎、敗血症、軟下疳、披衣菌屬、皮膚感染或菌血症。

【請求項23】

如請求項18或19之套組，其係藉由其向有需要之患者以同時、分開或依序投與來治療或預防細菌感染。