



(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 I673269 B

(45)公告日：中華民國 108 (2019) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：103134993

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 10 月 08 日

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

A61K31/439 (2006.01)

(30)優先權：2013/10/08 日本

2013-211242

(71)申請人：明治製菓藥業股份有限公司 (日本) MEIJI SEIKA PHARMA CO., LTD. (JP)
日本(72)發明人：阿部隆夫 ABE, TAKAO (JP)；古内剛 FURUUCHI, TAKESHI (JP)；坂卷儀晃
SAKAMAKI, YOSHIAKI (JP)；三橋那佳子 MITSUHASHI, NAKAKO (JP)；齋藤
由美子 SAITO, YUMIKO (JP)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

(56)參考文獻：

US 2013/0225554A1

審查人員：傅玉妃

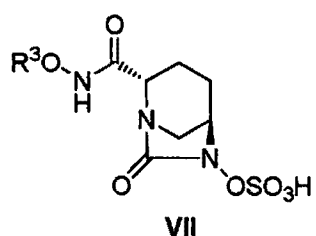
申請專利範圍項數：30 項 圖式數：4 共 129 頁

(54)名稱

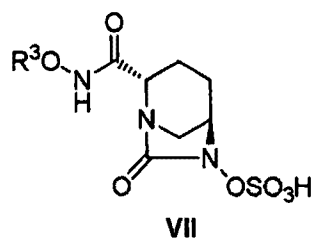
二氮雜二環辛烷衍生物的結晶及其製法

(57)摘要

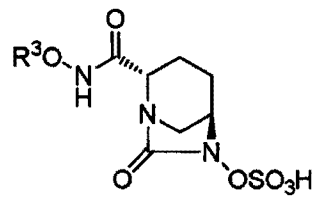
本發明係提供下述式(VII)，尤其是(VII-1)表示之二氮雜二環辛烷衍生物的結晶及其製法。

VII-1: R³ = -CH₂CH₂NH₂

The present invention provides a crystal of diazabicyclooctane derivate represented by the following formula (VII), especially formula (VII-1), and a method for producing the same.

VII-1: R³ = -CH₂CH₂NH₂

特徵化學式：



VII

VII-1: R³ = -CH₂CH₂NH₂

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

二氮雜二環辛烷衍生物的結晶及其製法

CRYSTAL OF DIAZABICYCLOOCTANE DERIVATE

AND METHOD FOR PRODUCING THE SAME

【技術領域】

【0001】 本發明係有關式(VII)，尤其是(VII-1)表示之二氮雜二環辛烷衍生物的結晶及其製法。

【先前技術】

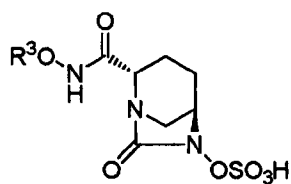
【0002】 於專利 4515704(專利文獻 1)揭示作為代表化合物之反式-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-甲醯胺鈉(NXL104)之新穎雜環化合物、製法及該等之醫藥用途。於日本特開 2010-138206(專利文獻 2)及日本特表 2010-539147(專利文獻 3)揭示對於作為中間體之特定的哌啶衍生物之製法，另，於 WO2011/042560(專利文獻 4)揭示 NXL104 及其結晶體之製法。

【0003】 又，於專利 5038509(專利文獻 5)揭示(2S,5R)-7-側氧基-N-(哌啶-4-基)-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-甲醯胺(MK7655)，於日本特開 2011-207900(專利文獻 6)及 WO2010/126820(專利文獻 7)揭示特定之哌啶衍生物及 MK7655 之製法。

【0004】 本發明人等於日本特願 2012-122603(專利文獻 8)中揭示下述式(VII)表示之新穎的二氮雜二環辛烷衍

生物。

【0005】



VII

VII-1: $R^3 = -CH_2CH_2NH_2$

(上述式中， R^3 與後述者相同)

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0006】

[專利文獻 1]日本專利第 4515704 號說明書

[專利文獻 2]日本專利公開 2010-138206 號說明書

[專利文獻 3]日本專利公表 2010-539147 號說明書

[專利文獻 4]國際公開第 WO2011/042560 號

[專利文獻 5]日本專利第 5038509 號說明書

[專利文獻 6]日本專利公開 2011-207900 號說明書

[專利文獻 7]國際公開第 WO2010/126820 號

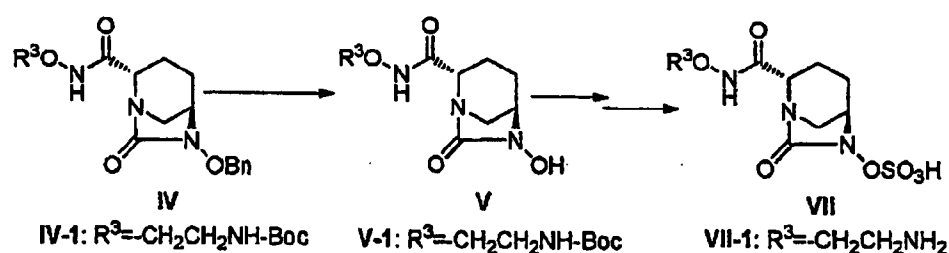
[專利文獻 8]日本專利申請 2012-122603 號說明書

【發明內容】

[發明解決課題]

【0007】

流程圖 1



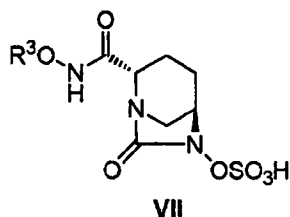
(上述式中， R^3 與後述者相同、OBn 為苯甲氧基，Boc 為第三丁氧基羰基)

【0008】 隨著進行上述式(VII)，尤其是式(VII-1)表示之(2S,5R)-N-(2-胺基乙氧基)-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-甲醯胺的工業化研究，提出下述各種製造上的問題等：(1)非晶質形態之原料藥(API：active pharmaceutical ingredients)，尤其是冷凍乾燥品在製造上操作不易而難以確保安定性，故需以安定之結晶形態供給；(2)必需確立將含有側鏈 $\text{R}^3\text{ONHC}(=\text{O})$ -基中之保護基脫保護後獲得之酸之粗原料藥分離及調整其安定 pH 值領域之步驟；(3)於式(V)表示之化合物之硫酸化中，必需控制側鏈 $\text{R}^3\text{ONHC}(=\text{O})$ -基亦硫酸化之過反應、提昇收率及避免副生成物的混入；(4)上述式(V)表示之化合物除了溶液中之安定性，尤其是反應溶劑濃縮中之安定性低之外，亦不能忽視分離耗損；(5)上述式(IV)表示之化合物的收率亦不盡人意。尤其是從將含有酸之式(VII-1-CR)表示的粗化合物之分離/pH 值的調整至式(VII-1)表示之化合物的結晶化之步驟，因化合物之安定性、高溶解度及分解物或混入物之影響成為複雜因素，故極為困難。

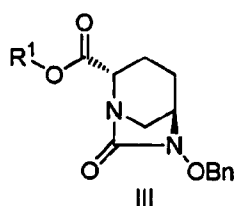
[解決課題之方法]

【0009】 本發明人等詳細研究上述式(VII)表示之化合物之製法，爲了不影響式(VII)表示之化合物的結晶，供給高純度之式(VII)表示之化合物之溶液，而確立一連串製法及安定性佳之結晶之製法。

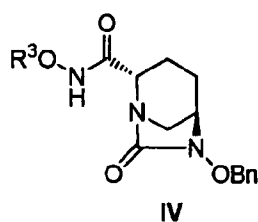
【0010】 亦即，(1)本發明係有關下述式(VII)表示之化合物之製法，



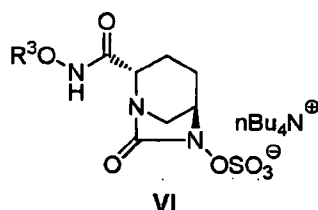
其係將下述式(III)表示之化合物



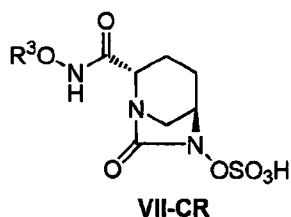
與化合物： R^3ONH_2 進行反應，作成下述式(IV)表示之化合物，



在氫氣環境下與鈀碳催化劑進行處理，同時或連續在含水溶劑中，在催化劑量之鹼的存在下，藉由三氧化硫-三甲胺錯合物進行硫酸化反應，並以硫酸氫四丁銨處理，作成下述式(VI)表示之化合物，

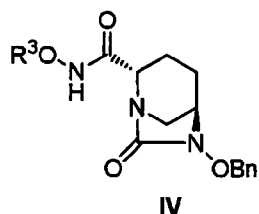


於側鏈 $R^3ONHC(=O)-$ 具有保護基時，以酸除去該保護基，接著於反應液中加入弱溶劑，使粗生成物沉澱，作成下述式(VII-CR)表示之粗化合物後，

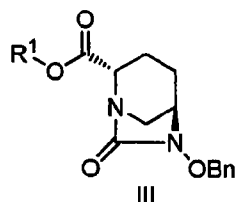


交互加入式(VII-CR)表示之粗化合物及經冰冷之緩衝液，作成 pH 值為 4 至 5.5 之溶液，視需要以合成吸附劑脫鹽後濃縮，調溫後視需要接種，並加入弱溶劑而進行結晶化者(上述各式中，OBn 表示苯甲氧基， R^1 表示 2,5-二側氧基吡咯啉-1-基、1,3-二側氧基-3a,4,7,7a-四氫-1H-異吲哚-2(3H)-基、1,3-二側氧基六氫-1H-異吲哚-2(3H)-基或 3,5-二側氧基-4-氮雜三環[5.2.1.0^{2,6}]癸-8-烯-4-基、 R^3 表示 C_{1-6} 烷基或雜環基。 R^3 可經 0 至 5 個 R^4 修飾， R^4 可連續取代。此處， R^4 為 C_{1-6} 烷基、雜環基、 $R^5(R^6)N-$ 或保護基。又， R^5 及 R^6 各自獨立地表示氫原子或 C_{1-6} 烷基，或一起形成雜環基。另外， R^3 、 R^5 及 R^6 可在任意位置閉環。)

【0011】 (2)本發明之另一態樣係有關下述式(IV)表示之化合物之製法，



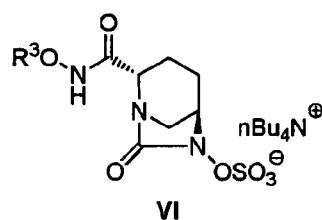
其係將下述式(III)表示之化合物



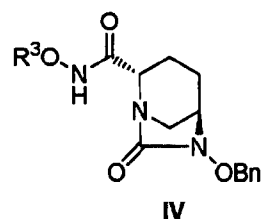
(上述各式中， R^1 、 R^3 及 OBn 爲如上所述者)

● 與化合物： R^3ONH_2 進行反應者。

【0012】 (3)本發明之另一態樣係有關下述式(VI)表示之化合物之製法，



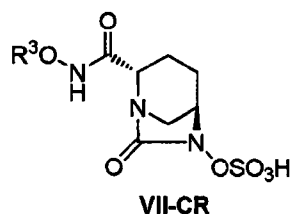
其係將下述式(IV)表示之化合物：



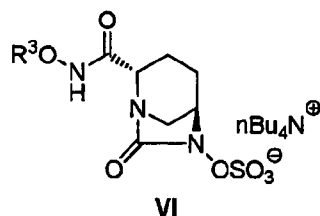
(上述各式中， R^3 及 OBn 爲如上所述者)

於氫氣環境下與鈀碳催化劑進行處理，同時或連續於含水溶劑中，於催化劑量之鹼的存在下，藉由三氧化硫-三甲胺錯合物進行硫酸化反應，並以硫酸氫四丁銨處理者。

【0013】 (4)本發明之另一態樣係有關下述式(VII-CR)表示之粗化合物之製法，



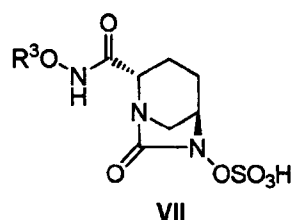
其係將下述式(VI)表示之化合物



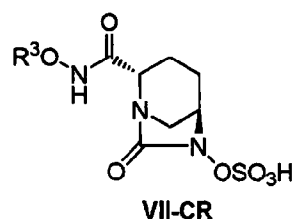
(上述各式中， R^3 為如上所述者)

於側鏈 $R^3ONHC(=O)-$ 具有保護基時，以酸除去該保護基，接著，於反應液中加入酯系弱溶劑使粗生成物沉澱者。

【0014】 (5) 本發明之另一態樣係有關下述式(VII)表示之化合物之製法，



其係交互加入下述式(VII-CR)表示之粗化合物



(上述各式中， R^3 為如上所述者)

及經冰冷之緩衝液，作成 pH 值為 4 至 5.5 之溶液，視需要以合成吸附劑脫鹽後濃縮，調溫後視需要接種，並加入醇系弱溶劑使其結晶化者。

【0015】 (6) 本發明之另一態樣係有關(1)至(5)中任

一項所述之製法，其中，該製法係製造於上述式(IV)、(VI)、
(VII-CR)、(VII)中， R^3 為選自下述之化合物者，

2-(第三丁氧基羰基胺基)乙基、

2-胺基乙基、

2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)乙基、

2-(甲胺基)乙基、

2-((第三丁氧基羰基)(異丙基)胺基)乙基、

2-(異丙胺基)乙基、

2-(二甲胺基)乙基、

(2S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基、

(2S)-2-(胺基)丙基、

(2R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基、

(2R)-2-(胺基)丙基、

3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基、

3-(胺基)丙基、

(2S)-第三丁氧基羰基氮雜環丁烷-2-基甲基、

(2S)-氮雜環丁烷-2-基甲基、

(2R)-第三丁氧基羰基吡咯啉-2-基甲基、

(2R)-吡咯啉-2-基甲基、

(3R)-第三丁氧基羰基哌啶-3-基甲基、

(3R)-哌啶-3-基甲基、

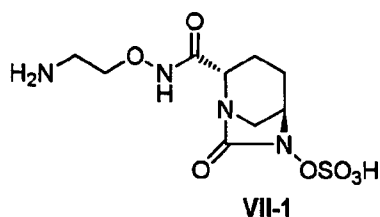
(3S)-第三丁氧基羰基吡咯啉-3-基、

(3S)-吡咯啉-3-基、

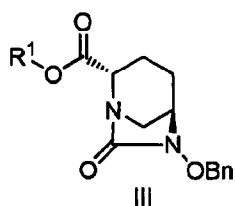
1-(第三丁氧基羰基)氮雜環丁烷-3-基、

氮雜環丁烷-3-基。

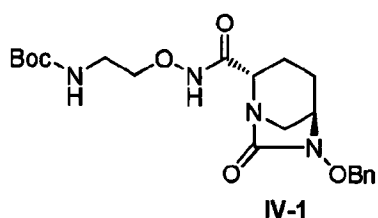
【0016】 (7)本發明之另一態樣係有關下述式(VII-1)表示之化合物之製法，



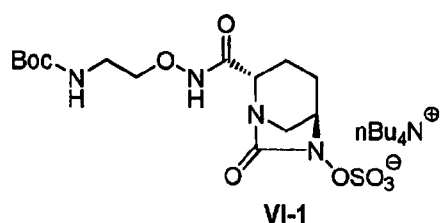
其係將下述式(III)表示之化合物



於鹼的存在下，與 2-(胺基氧基)乙基胺基甲酸第三丁酯進行反應，作成下述式(IV-1)表示之化合物

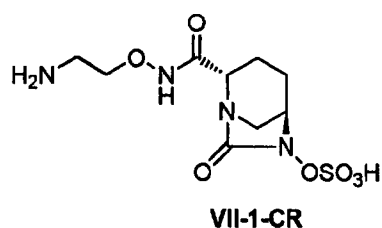


於氫氣環境下與鈀碳催化劑進行處理，同時或連續於含水溶劑中，於催化劑量之鹼的存在下，藉由三氧化硫-三甲胺錯合物進行硫酸化反應，與硫酸氫四丁銨進行處理，作成下述式(VI-1)表示之化合物後，



以三氟乙酸除去第三丁氧基羰基(Boc)，接著，於反應液中滴入乙酸乙酯使粗生成物沉澱，作成下述式(VII-1-CR)表示

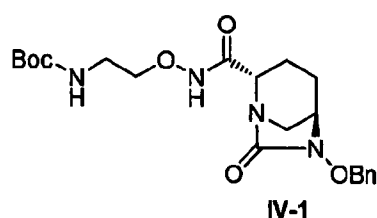
之粗化合物後，



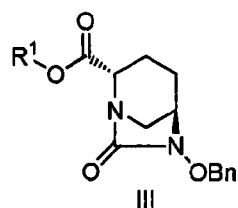
(上述各式中， R^1 及 OBn 為如上所述者)

交互加入式(VII-1-CR)表示之粗化合物及經冰冷之磷酸緩衝液，作成 pH 值為 4 至 5.5 之溶液，視需要以合成吸附劑脫鹽後濃縮，調溫後視需要接種，並加入異丙醇使其結晶化者。

【0017】 (8)本發明之另一態樣係有關下述式(IV-1)表示之化合物之製法，



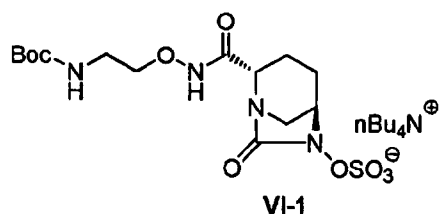
其係將下述式(III)表示之化合物



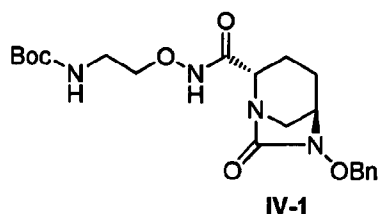
(上述各式中， R^1 及 OBn 為如上所述者)

於鹼的存在下，與 2-(胺基氧基)乙基胺基甲酸第三丁酯進行反應者。

【0018】 (9)本發明之另一態樣係有關下述式(VI-1)表示之化合物之製法：



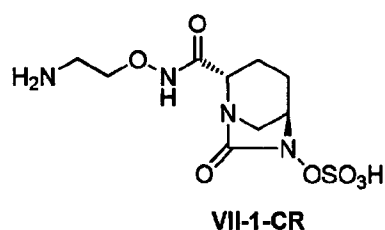
其係將下述式(IV-1)表示之化合物



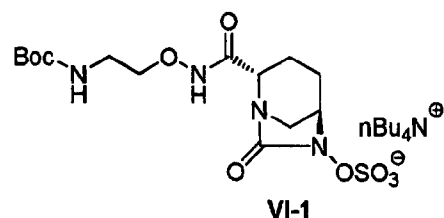
(上述各式中，OBn 爲如上所述者)

於氫氣環境下與鈀碳催化劑進行處理，同時或連續於含水溶劑中，於催化劑量之鹼的存在下，藉由三氧化硫-三甲胺錯合物進行硫酸化反應，與硫酸氫四丁銨進行處理者。

【0019】 (10)本發明之另一態樣係有關下述式(VII-1-CR)表示之粗化合物之製法，



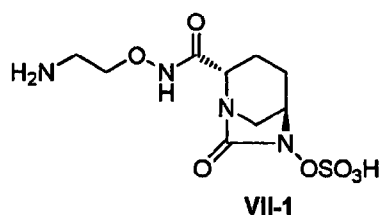
其係將下述式(VI-1)表示之化合物



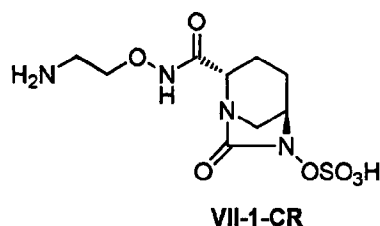
以三氟乙酸除去第三丁氧基羰基(Boc)，接著，於反應液中滴入乙酸乙酯使粗生成物沉澱者。

【0020】 (11)本發明之另一態樣係有關下述式(VII-1)

表示之化合物之製法，

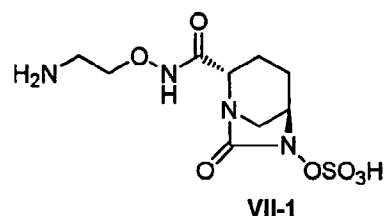


其係交互加入下述式(VII-1-CR)表示之粗化合物



及經冰冷之磷酸緩衝液，作成 pH 值為 4 至 5.5 之溶液，視需要以合成吸附劑脫鹽後濃縮，調溫後視需要接種，並加入異丙醇使其結晶化者。

【0021】 (12)本發明之另一態樣係有關下述式(VII-1)表示之化合物之 I 型結晶



其係於粉末 X 射線繞射圖形，於晶面間距(d)7.34、5.66、5.53、5.30、5.02、4.66、4.37、4.28、4.06、3.68、3.62、3.47、3.36、3.30、3.16、3.11、3.03、2.99、及 2.50 Å 具有特徵性波峰。

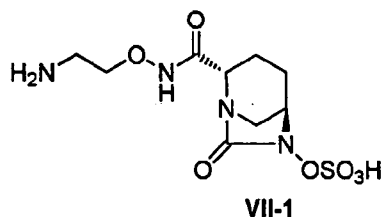
【0022】 (13)本發明之另一態樣係有關(1)至(11)中任一項所述之製法，其中，該製法係製造(12)所述之 I 型結晶。

【0023】 (14)本發明之另一態樣係有關(12)所述之 I 型結晶之製法，其係將上述式(VII-1)表示之化合物之溶液調溫為 20 至 25℃，將 I 型結晶接種、攪拌後另加入異丙醇者。

【0024】 (15)本發明之另一態樣係有關(12)所述之 I 型結晶之用途，其係用於製造根據情況含有醫學上容許之載體的醫藥組成物。

【0025】 (16)本發明之另一態樣係有關(12)所述之 I 型結晶之用途，其係用於製造含有選自由安比西林(Ampicillin)、安莫西林(Amoxicillin)、哌拉西林(Piperacillin)、替卡西林(Ticarcillin)、氟莫克西(Flomoxef)、西弗士林(Cefotaxime)、西弗曲松(Ceftriaxone)、西弗塔瑞定(Ceftazidime)、西菲平(Cefepime)、西弗塔洛林(Ceftaroline)、西弗托洛贊(Ceftolozane)、亞胺培南(Imipenem)、美羅培南(Meropenem)、比阿培南(Biapenem)、德利培南(Doripenem)、厄他培南(Ertapenem)、氨曲南(Aztreonam)所成群組之 β -內醯胺系抗生素，及根據情況之醫學上容許之載體的醫藥組成物。

【0026】 (17)本發明之另一態樣係有關下述式(VII-1)表示之化合物之 II 型結晶



其係於粉末 X 射線繞射圖形中，於晶面間距(d)9.46、5.62、

5.23、5.10、5.00、4.91、4.67、4.45、4.29、3.96、3.78、3.71、3.52、3.24、3.18、3.10、3.02、2.88、2.81、2.77、2.67、2.50 及 2.45 Å 具有特徵性波峰。

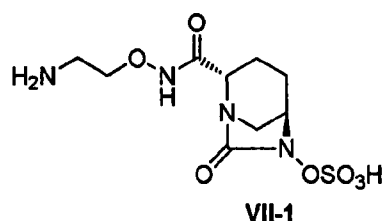
【0027】 (18)本發明之另一態樣係有關(17)所述之 II 型結晶之製法，其係(1)至(11)中任一項所述之方法。

【0028】 (19)本發明之另一態樣係有關(17)所述之 II 型結晶之製法，其係將上述式(VII-1)表示之化合物之溶液調溫為 10 至 15°C，並加入異丙醇進行攪拌者。

【0029】 (20)本發明之另一態樣係有關(17)所述之 II 型結晶之用途，其係用於製造根據情況含有醫學上容許之載體的醫藥組成物。

【0030】 (21)本發明之另一態樣係有關(17)所述之 II 型結晶之用途，其係用於製造含有選自由安比西林、安莫西林、哌拉西林、替卡西林、氟莫克西、西弗士林、西弗曲松、西弗塔瑞定、西菲平、西弗塔洛林、西弗托洛贊、亞胺培南、美羅培南、比阿培南、德利培南、厄他培南、氨曲南所成群組之 β -內醯胺系抗生素，及根據情況之醫學上容許之載體的醫藥組成物。

【0031】 (22)本發明之另一態樣係有關下述式(VII-1)表示之化合物之 III 型結晶，



其係於粉末 X 射線繞射圖形中，於晶面間距 (d)8.32、6.10、

5.98、5.51、5.16、5.07、4.85、4.70、4.61、4.35、4.20、4.06、4.00、3.95、3.77、3.73、3.65、3.42、3.39、3.36、3.26、3.23、3.13、3.09、2.99、2.81 及 2.52 Å 具有特徵性波峰。

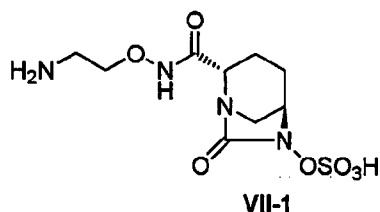
【0032】 (23)本發明之另一態樣係有關(22)所述之Ⅲ型結晶之製法，其係(1)至(11)中任一項所述之方法。

【0033】 (24)本發明之另一態樣係有關(22)所述之Ⅲ型結晶之製法，其係將上述式(VII-1)表示之化合物之溶液調溫為 20 至 25℃，將Ⅲ形結晶接種，並加入異丙醇進行攪拌者。

【0034】 (25)本發明之另一態樣係有關(22)所述之Ⅲ型結晶之用途，其係用於製造根據情況含有醫學上容許之載體的醫藥組成物。

【0035】 (26)本發明之另一態樣係有關(22)所述之Ⅲ型結晶之用途，其係用於製造含有選自由安比西林、安莫西林、哌拉西林、替卡西林、氟莫克西、西弗士林、西弗曲松、西弗塔瑞定、西菲平、西弗塔洛林、西弗托洛贊、亞胺培南、美羅培南、比阿培南、德利培南、厄他培南、氨曲南所成群組之 β -內醯胺系抗生素，及根據情況之醫學上容許之載體的醫藥組成物。

【0036】 (27)本發明之另一態樣係有關下述式(VII-1)表示之化合物之Ⅳ型結晶，



其係於粉末 X 射線繞射圖形中，於晶面間距(d)7.88、6.41、5.20、4.67、4.50、4.02、3.81、3.75、3.70、3.62、3.38、3.23、3.20 及 2.74 Å 具有特徵性波峰。

【0037】 (28)本發明之另一態樣係有關(27)所述之 IV 型結晶之製法，其係(1)至(11)中任一項所述之方法。

● 【0038】 (29)本發明之另一態樣係有關(27)所述之 IV 型結晶之製法，其係藉由將上述式(VII-1)表示之化合物之溶液調溫為 20 至 25℃，並加入甲醇進行攪拌。

【0039】 (30)本發明之另一態樣係有關(27)所述之 IV 形結晶之製法，其係將(12)、(17)或(22)所述之 I、II 或 III 形結晶於甲醇、乙醇或異丙醇中進行攪拌者。

● 【0040】 (31)本發明之另一態樣係有關(27)所述之 IV 型結晶之用途，其係用於製造根據情況含有醫學上容許之載體的醫藥組成物。

【0041】 (32)本發明之另一態樣係有關(27)所述之 IV 型結晶之用途，其係用於製造含有選自由安比西林、安莫西林、哌拉西林、替卡西林、氟莫克西、西弗士林、西弗曲松、西弗塔瑞定、西菲平、西弗塔洛林、西弗托洛贊、亞胺培南、美羅培南、比阿培南、德利培南、厄他培南、氨曲南所成群組之 β -內醯胺系抗生素，及根據情況之醫學上容許之載體的醫藥組成物。

【0042】 (33)本發明之另一態樣係有關(12)、(17)、(22)或(27)所述之 I 、 II 、 III 或 IV 形結晶之混合物之之用途，其係用於製造根據情況含有醫學上容許之載體的醫藥組成物。

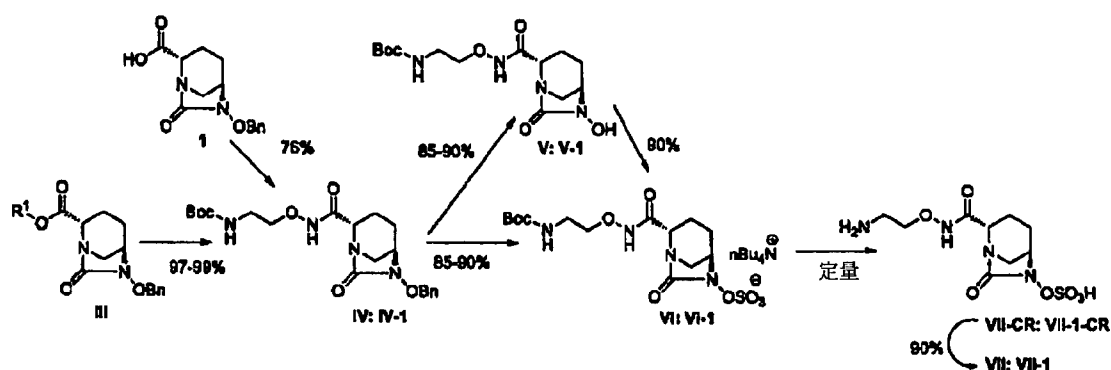
【0043】 (34)本發明之另一態樣係有關(12)、(17)、(22)或(27)所述之 I 、 II 、 III 或 IV 形結晶之混合物之用途，其係用於製造含有選自由安比西林、安莫西林、哌拉西林、替卡西林、氟莫克西、西弗士林、西弗曲松、西弗塔瑞定、西菲平、西弗塔洛林、西弗托洛贊、亞胺培南、美羅培南、比阿培南、德利培南、厄他培南、氨曲南所成群組之 β -內醯胺系抗生素，及根據情況之醫學上容許之載體的醫藥組成物。

[發明之效果]

【0044】 根據本發明一連串之製法，可以再現性佳、高收率製造上述式(VII)表示之化合物之結晶，尤其是式(VII-1)表示之化合物及其安定性佳之結晶。

【0045】

流程圖 2



【0046】 作為直接抑制式(VII)表示之化合物結晶化之因子，於一連串步驟副生成之分解物帶入下一步驟及調整 pH 值時，式(VII)表示之化合物會分解，此次建立之式(VI)表示之化合物及式(VII-CR)表示之化合物之製法，另藉由含有酸之式(VII-CR)表示之化合物分離/中和/脫鹽之一連串步驟，完全抑制式(VII)表示之化合物分解，可以高收率獲得可結晶化之高純度的上述式(VII)表示之化合物之溶液。

【0047】 上述式(III)表示之化合物，尤其是 R^1 為 2,5-二側氧基吡咯啉-1-基、1,3-二側氧基-3a,4,7,7a-四氫-1H-異吲哚-2(3H)-基、1,3-二側氧基六氫-1H-異吲哚-2(3H)-基或 3,5-二側氧基-4-氮雜三環[5.2.1.0^{2,6}]癸-8-烯-4-基表示之化合物與從上述式(1)表示之化合物合成式(IV)表示之化合物相比，純度及收率更高。

【0048】 於溶液中不安定之上述式(V)表示之化合物有隨著比例上昇，收率降低之傾向，從式(IV)表示之化合物藉由一鍋(one-pot)或連續反應，導入式(VI)表示之化合物，可避免：式(V)表示之化合物在濃縮中生成分解物、分離損耗導至收率的降低、於硫酸化步驟中過反應物的混入。作為式(IV)表示之化合物之脫苯甲基化反應之溶劑，以醇系溶劑較佳，惟，於下一步驟之硫酸化，一般使用之三氧化硫-吡啶錯合物於醇系溶劑中失活，而不適用。此次發現之三氧化硫-三甲胺錯合物，於醇系溶劑中之安定性優越，可將硫酸化反應以一鍋或連續實施。

【0049】 於式(VII-CR)表示之化合物之製造步驟，於

反應液中藉由吸濕性低之酯系溶劑或於醚系溶劑中代表之弱溶劑沉澱化，尤其是藉由廣泛使用之乙酸乙酯的沉澱化，可製造再現性佳之作爲吸濕性低、分解物少、操作容易之固體之式(VII-CR)表示之化合物。影響中和步驟之酸成分的混入比率亦可由將濕狀固體懸濁洗淨，以 10 至 30 莫耳%納入下一步驟之容許範圍，HPLC 面積之面積比亦可控制在 99%以上之高純度。

【0050】 本發明獲得之式(VII-1)表示之化合物之結晶形於含水溶劑中之懸濁條件下，長時間攪拌或於固體狀態中 40℃ 安定性試驗，未觀察到結晶形之轉移。另，將式(VII-1)表示之化合物之Ⅲ形結晶賦予 XRD-DSC 實驗，以 60%RH、加熱至 160℃，接著放冷至 63℃ 時，於約 145℃ 左右轉移爲無水結晶後以原狀推移，於放冷後約 90℃ 左右回到Ⅲ形結晶。從該等見解，式(VII-1)表示之化合物之結晶形，尤其是Ⅲ形結晶於一般條件下爲安定形。

【0051】 式(VII-1)表示之化合物之非晶體與 I、II、Ⅲ及 IV 形結晶之水分、相關物質總量及含量之經時變化於 40℃ (75%RH)條件下同時進行比較時，如下述表 1 所示，非晶體之相關物質總量相對於實驗開始時之 0.5%，於 1 個月爲 6.6%，於 3 個月爲 12.3%，係顯著增加，含量亦相對於開始時之 99.4%，於 1 個月爲 93.3%，於 3 個月爲 87.5%，則變差。另一方面，I、II、Ⅲ及 IV 形結晶之相關物質總量相對於實驗開始時之 0.0 至 0.1%，於 1 個月爲 0.0%，於 3 個月爲 0.0 至 0.5%，並無變化，含量亦相對於實驗開始

時之 99.8 至 99.9%，於 1 個月為 99.8 至 100.0%，於 3 個月為 99.3 至 99.9%，且 I、II、III 及 IV 形結晶之水分相對於實驗開始時之 5.3 至 5.7%、0.1%，於 3 個月、1 個月為 5.5 至 5.9%、0.1%，並無變化而為安定。

【0052】 [表 1]

保存條件：40℃ /75%RH、氣密容器

結晶形	開始時			1 個月			3 個月		
	水分 (%)	相關物 質總量 (%)	含量 (%)	水分 (%)	相關物 質總量 (%)	含量 (%)	水分 (%)	相關物 質總量 (%)	含量 (%)
非晶體	1.3	0.5	99.4	3.3	6.6	93.3	3.8	12.3	87.5
I 形	5.4	0.1	99.9	5.4	0.0	99.9	5.6	0.1	99.8
II 形	5.7	0.1	99.8	5.6	0.0	99.8	5.9	0.5	99.3
III 形	5.3	0.0	99.9	5.3	0.0	100.0	5.5	0.0	99.9
IV 形	0.1	0.0	99.9	0.1	0.0	99.8	NT	NT	NT

【0053】 另，經時觀察 III 形結晶原藥包裝容器中之接觸安定性時，如下述表 2、表 3 所示，實驗開始時之含量、相關物質總量、水分，相對於 99.9%、0.09%、5.20%，於 40℃ (75%RH、3 個月)為 99.9%、0.06%、5.29%，於 60℃ (1 個月)為 99.9%、0.04%、5.08%，並無變化而為安定。

【0054】 [表 2]

內袋：單層低密度聚乙烯袋/尼龍製捆紮帶

保存條件：40℃/75%RH 外袋：單層鋁層壓袋/熱封

檢 查 項 目	開 始 時	1 個 月	2 個 月	3 個 月
相 關 物 質 總 量 (%)	0.09	0.07	0.04	0.06
水 分 (%)	5.20	5.51	5.27	5.29
含 量 (%)	99.9	99.9	99.9	99.9

【0055】 [表 3]

內袋：單層低密度聚乙烯袋/尼龍製捆紮帶

保存條件：60℃ 外袋：單層鋁層壓袋/熱封

檢 查 項 目	開 始 時	2 週 間	4 週 間
相 關 物 質 總 量 (%)	0.09	0.02	0.04
水 分 (%)	5.20	5.20	5.08
含 量 (%)	99.9	99.9	99.9

【圖式簡單說明】

【0056】

第 1 圖 為 I 型結晶之粉末 X 射線結晶繞射。

第 2 圖 為 II 型結晶之粉末 X 射線結晶繞射。

第 3 圖 為 III 形結晶之粉末 X 射線結晶繞射。

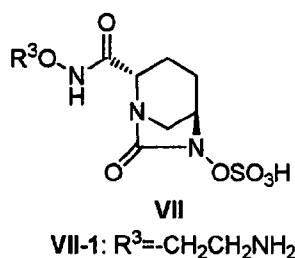
第 4 圖 為 IV 形結晶之粉末 X 射線結晶繞射。

【實施方式】

【0057】 如上所述，本發明提供上述式(VII)表示之化合物，尤其是式(VII-1)表示之化合物安定性佳之結晶及其

製法。

【0058】



(上述式(VII)中，R³表示C₁₋₆烷基或雜環基。R³可經0至5個R⁴修飾，R⁴可經連續取代。此處，R⁴為C₁₋₆烷基、雜環基、R⁵(R⁶)N-或保護基。又，R⁵及R⁶各自獨立地表示氫原子或C₁₋₆烷基或一起形成雜環基。另，R³、R⁵及R⁶可在任意位置進行閉環。)

【0059】 以下，對於結晶形態式(VII)表示之化合物之製法加以詳細說明，惟，本發明不只限於提示之具體例範圍。

【0060】 「C₁₋₆烷基」表示碳原子數1至6之烷基，可為直鏈狀、分枝狀、環狀。

【0061】 「雜環基」表示具有1至3個選自氮原子、氧原子、硫原子之雜原子一起作為環成員之3至7員的單環性雜飽和環或非芳香環。

【0062】 「R⁵(R⁶)N-」表示經R⁵及R⁶取代之胺基，亦即胺基、單C₁₋₆烷基胺基或二C₁₋₆烷基胺基，或表示R⁵及R⁶與氮原子一起形成之雜環基。

【0063】 「修飾」係R³中之氫原子經R⁴取代、結合。

【0064】 「R³可經0至5個R⁴修飾，R⁴可經連續取

代」表示修飾 R^3 之 R^4 可進一步以 R^4 修飾，可列舉如：
 $R^3-(R^4)_{0-5}$ 、 $R^3-(R^4-R^4_{0-4})$ 、 $R^3-(R^4-R^4_{0-3})_2$ 、 $R^3-(R^4-R^4_{0-2})_3$ 、
 $R^3-(R^4-R^4_{0-1})_4$ 等。

【0065】 「保護基」之具體例可列舉如：Protective Groups in Organic Synthesis(T. W. Greene et al., Wiley, New York(1999))中記載之為胺基與羥基保護基之胺基甲酸酯型保護基及三烷基矽基，較好可列舉如：三異丙基矽基(TIPS)、第三丁基二甲基矽基(TBDMS 或 TBS)、第三丁氧基羰基(Boc)、三甲基矽基乙氧基羰基(Teoc)、4-甲氧基苯甲氧基羰基(PMZ、Moz)或二苯基甲氧基羰基。

【0066】 「 C_{1-6} 烷基」之具體例可列舉如：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第三丁基、第二丁基、異丁基、戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、新戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、異戊基或己基等之鏈狀或分枝狀 C_{1-6} 烷基；環丙基、環丁基、環戊基或環己基等 C_{3-6} 環烷基；環丙基甲基、環丁基甲基或環戊基甲基等經 C_{3-5} 環烷基取代之甲基，較好為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第三丁基、環丙基、環丁基、環丙基甲基或環丁基甲基。

【0067】 「雜環」之具體例可列舉如：氮環丙烷、環氧乙烷、硫環丙烷(thiirane)、氮雜環丁烷(azetidine)、氧雜環丁烷(oxetane)、硫雜環丁烷(thietane)、吡咯啉、四氫呋喃、四氫噻吩、咪唑啉、噁唑啉、噻唑啉、吡唑啉、哌啉、四氫-2H-哌喃、四氫-2H-噻喃、六氫噻嗪、哌嗪、嗎福林、硫代嗎福林、1,2-噁唑啉、1,3-噁唑啉、1,2-氧氮雜

環己烷(oxazinane)、1,3-氧氮雜環己烷、1,4-二噁烷、1,2-四氫噻唑、1,3-四氫噻唑、1,2-硫氮雜環己烷(thiazinane)、1,3-硫氮雜環己烷、氮雜環庚烷(azepane)、氧雜環庚烷(oxepane)、硫雜環庚烷(thiepane)、1,4-二氮雜環庚烷、1,4-氧雜氮雜環庚烷(oxazepane)、1,4-硫雜氮雜環庚烷(thiazepane)、1,2,5-三氮雜環庚烷、1,4,5-氧雜二氮雜環庚烷、1,2,5-氧雜二氮雜環庚烷、1,4,5-硫雜二氮雜環庚烷、1,5,2-二氧雜氮雜環庚烷、1,5,2-氧雜硫雜氮雜環庚烷、3,4-二氫-2H-吡咯、4,5-二氫-1H-吡唑、4,5-二氫-1H-咪唑、4,5-二氫-1,2-噁唑、4,5-二氫-1,3-噁唑、4,5-二氫-1,3-噻唑、2,3,4,5-四氫吡啶、1,2,3,6-四氫吡嗪、5,6-二氫-4H-1,2-噁嗪或3,6-二氫-2-H-1,4-噁嗪等，較好為氮雜環丁烷、吡咯啉、四氫呋喃、哌啶、四氫-2H-哌喃、咪唑啉、1,3-噁唑啉、1,3-噻唑啉、六氫噻嗪、哌嗪、嗎福林、1,2-氧氮雜環己烷、氮雜環庚烷、1,4-二氮雜環庚烷或1,2-氧雜氮雜環庚烷。此處，於上述具體例中當然亦包含作為保護基之例如第三丁氧基羰基(Boc)所結合者。

【0068】 「 $R^5(R^6)N-$ 」之具體例可列舉如：胺基、甲胺基、乙胺基、丙胺基、異丙胺基、丁胺基、第三丁胺基、第二丁胺基、異丁胺基、戊胺基、1,1-二甲基丙胺基、1,2-二甲基丙胺基、新戊胺基、1-甲基丁胺基、2-甲基丁胺基、異戊胺基、己胺基、N,N-二甲胺基、N,N-二乙胺基、N,N-二丙胺基、N,N-二(異丙基)胺基、N,N-二丁胺基、N,N-二(第三丁基)胺基、N,N-二(第二丁基)胺基、N,N-二(異丁基)胺

基、N,N-二戊胺基、N,N-二(1,1-二甲基丙基)胺基、N,N-二(1,2-二甲基丙基)胺基、N,N-二(新戊基)胺基、N,N-二(1-甲基丁基)胺基、N,N-二(2-甲基丁基)胺基、N,N-二(異戊基)胺基或 N,N-二(己基)胺基等，較好為胺基、甲胺基、乙胺基、丙胺基、異丙胺基、N,N-二甲胺基或 N,N-二乙胺基。此處，於上述具體例中當然亦包含作為保護基之例如第三丁氧基羰基(Boc)所結合者。

【0069】 $R^5(R^6)N$ -之 R^5 與 R^6 結合，形成雜環基時之具體例可列舉如：氮雜環丁烷-1-基、吡咯啉-1-基、哌啉-1-基或氮雜環庚烷-1-基。此處，上述具體例中當然亦包含作為保護基之例如第三丁氧基羰基(Boc)所結合者。

「 R^3 、 R^5 及 R^6 可於任意位置閉環」係指 R^3 表示 C_{1-6} 烷基且修飾 R^3 之 R^4 ，亦即含於 $R^5(R^6)N$ -之 R^5 或 R^6 表示 C_{1-6} 烷基時， R^3 及 R^5 或 R^6 可一起形成 3 至 7 員之飽和環。

【0070】 接著，將對形成 R^3O -之 C_{1-6} 烷基及雜環基以 R^4 規定之取代基修飾時之具體例進一步列舉更詳細之代表例加以說明，惟，當然不只限於例示之具體例範圍。

【0071】 「 C_{1-6} 烷基」中經 $R^5(R^6)N$ -代表例之胺基(H_2N -)修飾之具體例可列舉如：2-胺基乙基、2-胺基丙基、3-胺基丙基、2-胺基-1-甲基乙基、2-胺基丁基、3-胺基丁基、4-胺基丁基、2-胺基-1,1-二甲基乙基、2-胺基-1-甲基丙基或 3-胺基-2-甲基丙基等。此處，於上述具體例中當然亦包含作為保護基之例如含於 R^5OCO -之第三丁氧基羰基(Boc)所結合者。

【0072】 雜環基中經 C_{1-6} 烷基之代表例之甲基修飾時之具體例可列舉如：1-甲基氮雜環丁烷、3-甲基氮雜環丁烷、1-甲基吡咯啉、3-甲基吡咯啉、1-甲基咪唑啉、3-甲基噁唑啉、1-甲基吡唑啉、1-甲基哌啉、4-甲基哌啉、2-甲基四氫-2H-吡喃、4-甲基四氫-2H-吡喃、1-甲基六氫吡嗪、1,4-二甲基六氫吡嗪、4-甲基嗎福林、4-甲基-硫代嗎福林、1-甲基氮雜環庚烷、1-甲基-1,4-二氮雜環庚烷或 1,4-二甲基-1,4-二氮雜環庚烷等。此處，於上述具體例當然亦包含作為保護基之例如第三丁氧基羰基(Boc)所結合者。

【0073】 雜環基中經 $R^5(R^6)N$ -代表例之胺基(H_2N -)修飾之具體例可列舉如：3-胺基氮雜環丁烷、3-胺基吡咯啉、3-胺基-四氫呋喃、3-胺基-四氫噻吩、4-胺基吡唑啉、4-胺基哌啉、4-胺基-四氫-2H-哌喃、4-胺基-四氫-2H-噻喃、4-胺基-六氫噻嗪、4-胺基-1,2-噁唑啉、4-胺基-1,2-氧氮雜環己烷、4-胺基氮雜環庚烷、4-胺基氧雜環庚烷或 6-胺基-1,4-二氮雜環庚烷等。此處，於上述具體例當然亦包含作為保護基之例如第三丁氧基羰基(Boc)者所結合。

【0074】 於 C_{1-6} 烷基的代表例之甲基或乙基中經雜環基修飾之具體例可列舉如：氮雜環丁烷-2-基甲基、氮雜環丁烷-3-基甲基、吡咯啉-2-基甲基、吡咯啉-3-基甲基、四氫呋喃-3-基甲基、四氫噻吩-3-基甲基、吡唑啉-4-基甲基、1,2-噁唑啉-3-基甲基、哌啉-2-基甲基、哌啉-3-基甲基、哌啉-4-基甲基、四氫-2H-哌喃-4-基甲基、四氫-2H-噻喃-4-基甲基、六氫噻嗪-4-基甲基、六氫吡嗪-2-基甲基、1,2-氧

氮雜環己烷-3-基甲基、嗎福林-2-基甲基、嗎福林-3-基甲基、硫代嗎福林-2-基甲基、硫代嗎福林-3-基甲基、氮雜環庚烷-2-基甲基、氮雜環庚烷-4-基甲基、氧雜環庚烷-2-基甲基、氧雜環庚烷-4-基甲基、1,4-二氮雜環庚烷-2-基甲基、1,4-二氮雜環庚烷-6-基甲基、2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基、2-(吡咯啉-1-基)乙基、2-(吡啶啉-1-基)乙基、2-(哌啶-1-基)乙基、2-(六氫噻嗪-1-基)乙基、2-(六氫吡嗪-1-基)乙基、2-(嗎福林-4-基)乙基、2-(硫代嗎福林-4-基)乙基、2-(1,2-噁唑啉-2-基)乙基、2-(1,2-氧氮雜環己烷-2-基)乙基、2-(氮雜環庚烷-1-基)乙基或 2-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基)乙基等。此處，於上述具體例中當然亦包含作為保護基之例如第三丁氧基羰基(Boc)所結合者。

【0075】 本發明更提供之化學式(IV)、(VI)、(VII-CR)、(VII)表示之化合物之具體例為選自下述化合物：

{2-[(([(2S,5R)-6-苯甲氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基)胺基)氧基]乙基}胺基甲酸第三丁酯、

{2-[(([(2S,5R)-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基)胺基)氧基]乙基}胺基甲酸四丁銨第三丁酯、

(2S,5R)-N-(2-胺基乙氧基)-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-甲醯胺、

{2-[(([(2S,5R)-6-苯甲氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基)胺基)氧基]乙基}(甲基)胺基甲酸第三丁酯、

{2-[(([(2S,5R)-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環

[3.2.1]辛-2-基]羰基}胺基)氧基]乙基}(甲基)胺基甲酸四丁
鉍 第三丁酯、

(2S,5R)-N-[2-(甲胺基)乙氧基]-7-側氧基-6-(磺酸基氧
基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-甲醯胺、

{2-[(][(2S,5R)-6-苯甲氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]
辛-2-基]羰基}胺基)氧基]乙基}(丙烷-2-基)胺基甲酸第三
丁酯、

{2-[(][(2S,5R)-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環
[3.2.1]辛-2-基]羰基}胺基)氧基]乙基}(丙烷-2-基)胺基甲酸
四丁鉍 第三丁酯、

(2S,5R)-7-側氧基-N-[2-(丙烷-2-基胺基)乙氧基]-6-(磺酸基
氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-甲醯胺、

(2S,5R)-6-苯甲氧基-N-[2-(二甲胺基)乙氧基]-7-側氧基
-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-甲醯胺、

四丁鉍 (2S,5R)-N-[2-(二甲胺基)乙氧基]-7-側氧基-6-(磺酸
基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-甲醯胺、

(2S,5R)-N-[2-(二甲胺基)乙氧基]-7-側氧基-6-(磺酸基氧
基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-甲醯胺、

{(2S)-1-[(][(2S,5R)-6-苯甲氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環
[3.2.1]辛-2-基]羰基}胺基)氧基]丙烷-2-基}胺基甲酸第三
丁酯、

{(2S)-1-[(][(2S,5R)-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜
二環[3.2.1]辛-2-基]羰基}胺基)氧基]丙烷-2-基}胺基甲酸
四丁鉍 第三丁酯、

(2S,5R)-N-{[(2S)-2-胺基丙基]氧基}-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-甲醯胺、

{(2R)-1-[({(2S,5R)-6-苯甲氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基}胺基)氧基]丙烷-2-基}胺基甲酸第三丁酯、

{(2R)-1-[({(2S,5R)-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基}胺基)氧基]丙烷-2-基}胺基甲酸四丁銨 第三丁酯、

● (2S,5R)-N-{[(2R)-2-胺基丙基]氧基}-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-甲醯胺、

{3-[({(2S,5R)-6-苯甲氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基}胺基)氧基]丙基}胺基甲酸第三丁酯、

{3-[({(2S,5R)-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基}胺基)氧基]丙基}胺基甲酸四丁銨 第三丁酯、

● (2S,5R)-N-(3-胺基丙氧基)-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-甲醯胺、

(2S)-2-[({(2S,5R)-6-苯甲氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基}胺基)氧基]甲基}氮雜環丁烷-1-羧酸第三丁酯、

(2S)-2-[({(2S,5R)-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基}胺基)氧基]甲基}氮雜環丁烷-1-羧酸四丁銨 第三丁酯、

(2S,5R)-N-[(2S)-氮雜環丁烷-2-基甲氧基]-7-側氧基-6-(磺

酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-甲醯胺、

(2R)-2-{{{[(2S,5R)-6-苯甲氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基}胺基)氧基}甲基}吡咯啉-1-羧酸第三丁酯、

(2R)-2-{{{[(2S,5R)-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基}胺基)氧基}甲基}吡咯啉-1-羧酸四丁銨 第三丁酯、

(2S,5R)-7-側氧基-N-[(2R)-吡咯啉-2-基甲氧基]-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-甲醯胺、

(3R)-3-{{{[(2S,5R)-6-苯甲氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基}胺基)氧基}甲基}哌啶-1-羧酸第三丁酯、

(3R)-3-{{{[(2S,5R)-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基}胺基)氧基}甲基}哌啶-1-羧酸四丁銨 第三丁酯、

(2S,5R)-7-側氧基-N-[(3R)-哌啶-3-基甲氧基]-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-甲醯胺、

(3S)-3-{{{[(2S,5R)-6-苯甲氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基}胺基)氧基}吡咯啉-1-羧酸第三丁酯、

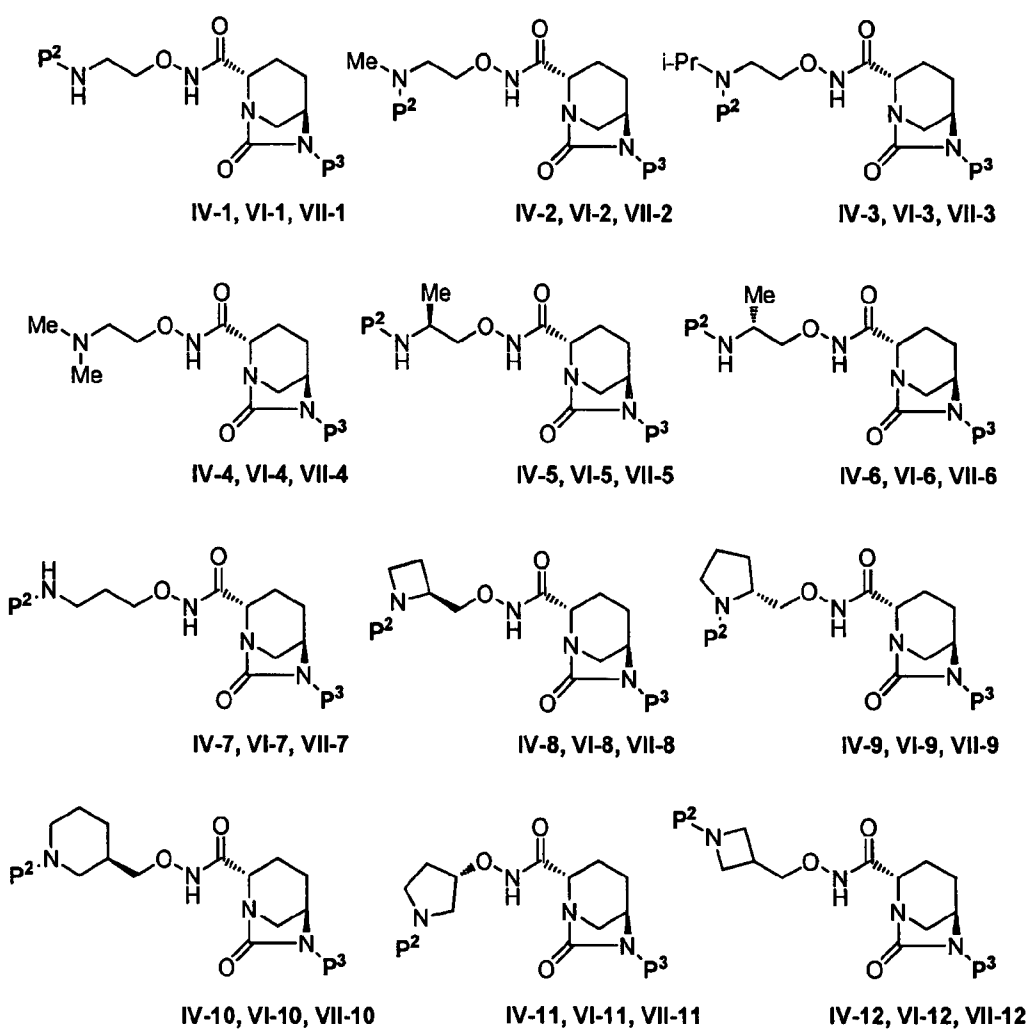
(3S)-3-{{{[(2S,5R)-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基}胺基)氧基}吡咯啉-1-羧酸四丁銨 第三丁酯、

(2S,5R)-7-側氧基-N-[(3S)-吡咯啉-3-基氧基]-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-甲醯胺、

3-{{{[(2S,5R)-6-苯甲氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛

-2-基]羰基}胺基)氧基]甲基}氮雜環丁烷-1-羧酸第三丁酯、
3-{[({[(2S,5R)-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環
[3.2.1]辛-2-基]羰基}胺基)氧基]甲基}氮雜環丁烷-1-羧酸
四丁銨 第三丁酯、
(2S,5R)-N-(氮雜環丁烷-3-基甲氧基)-7-側氧基-6-(磺酸基
氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-甲醯胺，
可列舉如：下述之化合物群。

【0076】



(上述式中，P²表示第三丁氧基羰基(Boc)等保護基或氫原子，P³表示苯甲氧基(Obn)、四丁銨磺酸基氧基或磺酸基氧

基。)

【0077】 更好為 {2-[([(2S,5R)-6-苯甲氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基)胺基)氧基]乙基}胺基甲酸第三丁酯、

{2-[([(2S,5R)-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基)胺基)氧基]乙基}胺基甲酸四丁銨第三丁酯、

(2S,5R)-N-(2-胺基乙氧基)-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-甲醯胺，

以上述式(IV-1)、(VI-1)、(VII-1-CR)、(VII-1)表示。

【0078】 本發明提供之化合物為 β -內醯胺酶抑制劑，顯示阻止藉由 β -內醯胺系抗菌劑之同酵素分解之作用。因此，本發明提供之醫藥，其前提係與 β -內醯胺系抗菌劑合併使用。

本發明提供之醫藥之特徵為含有將選自式(VII)表示之化合物及醫學上容許之鹽、該等水合物或其溶劑化物所成群組之物質作為有效成分，可經口或非經口投予，較好為非經口投予。本發明之化合物與 β -內醯胺系抗生素可併用個別調製之各個藥劑，同時或各別投予之方法或使用預先混合兩者藥劑之一般為 1 或 2 種以上的製劑用添加物(載體)製造醫藥組成物並投予。

【0079】 經口投予之醫藥組成物之具體例可列舉如：錠劑、膠囊劑、顆粒劑、散劑、丸劑、水性及非水性經口用溶液及懸濁液等。

【0080】 非經口投予之投予路徑可列舉如：鼻腔內、點眼、點耳、經皮、呼吸道內、直腸內、泌尿器內、皮下、肌肉內及靜脈內投予等。

【0081】 非經口投予之醫藥組成物之具體例，作為靜脈投予用，可列舉如：使用粉末化形態之醫藥組成物容許之溶劑之靜脈注射溶液等。容許之溶劑為例如注射用滅菌水、生理食鹽水溶液、葡萄糖液、林格氏液(Ringer's solution)液、放入對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯之注射用抑菌水或放入苯甲醇之注射用抑菌水等。

【0082】 靜脈投予用之粉末形態醫藥組成物係將作為原料藥之本發明化合物與 β -內醯胺系抗生素經過無菌步驟後分注於密封小瓶而製造。

【0083】 此處，可與本發明化合物併用之 β -內醯胺系抗生素可列舉如：青黴素(Penicillin)、頭孢烯(Cephem)、碳青黴烯(Carbapenem)等。

【0084】 青黴素類之具體例可列舉如：苯甲基青黴素、苯氧乙基青黴素、鄰氯青黴素(Cloxacillin)、二鄰氯青黴素、安比西林、環己西林(Ciclacillin)、安莫西林、酞胺西林(Talampicillin)、巴胺西林(Bacampicillin)、崙胺西林(Lenampicillin)、阿撲西林(Aspoxicillin)、哌拉西林、磺苄西林(Sulbenicillin)、匹美西林(Pivmecillinam)、舒他西林(Sultamicillin)、苯氧基甲基青黴素(Phenoxymethylpenicillin)、卡苯尼西林(carbenicillin)、疊氮西林(Azidocillin)、丙匹西林(Propicillin)、依匹西林(Epicillin)、替卡西林、吡苄西林

(Pirbenicillin)、阿洛西林(Azlocillin)、美洛西林(Mezlocillin)及其他公知之青黴素等。

【0085】 頭孢烯類之具體例可列舉如：西華克樂(Cefaclor)、西華樂林(Cefazolin)、西華三嗪(Cefatrizine)、西華卓西(Cefadroxil)、西華匹林(Cefapirin)、西華孟多甲酸酯(Cephmandole nafate)、西華定(Cephradine)、西華力欣(Cephalexin)、西華洛汀(Cefalotin)、西菲平、西弗西汀(Cefoxitin)、西弗賜欣(Cefixime)、西弗瑞定(Cefzidime)、西弗妥崙(Cefditoren)、西弗地尼(Cefdinir)、西弗速洛定(Cefsulodin)、頭孢噻利(Cefoselis)、頭孢唑蘭(Cefzopran)、頭孢噻肟(Ceftaxime)、西弗塔瑞定、西弗塔洛林、西弗替安(Ceftiam)、西弗替若欣(Ceftizoxime)、西弗替布坦(Ceftibuten)、西弗替唑(Ceftezole)、西弗特侖(Cefteram)、西弗曲松、西弗尼西(Cefonicid)、西弗匹胺(Cefpiramide)、西弗匹羅(Cefpirome)、西弗普拉宗(Cefbuperazone)、西弗普齊(Cefprozil)、西弗匹拉宗(Cefperazone)、西弗泊肟(Cefpodoxime)、西弗米諾(Cefminox)、西弗美他唑(Cefmetazole)、西弗美諾欣(Cefmenoxime)、西華拉定(Cefradine)、西弗沙汀(Cefroxadine)、西弗洛欣(Cefuroxime)、西弗托洛贊 CXA101、(6R,7R)-3-[5-胺基-4-[3-(2-胺基乙基)脲基]-1-甲基-1H-吡唑-2-鎗-2-基甲基]-7-[2-(5-胺基-1,2,4-噻二唑-3-基)-2-[(Z)-1-羧基-1-甲基乙氧基亞胺基]乙醯胺]-3-頭孢烯-4-羧酸 硫酸氫鹽)及其他公知之頭孢烯類等。

【0086】 碳青黴烯類之例有亞胺培南、帕尼培南

(Panipenem)、美羅培南、比阿培南、德利培南、厄他培南、替比培南(Tebipenem)等，視需要，可併用西拉司丁鈉(Cilastatin sodium)等之 DHP-1 抑制劑。

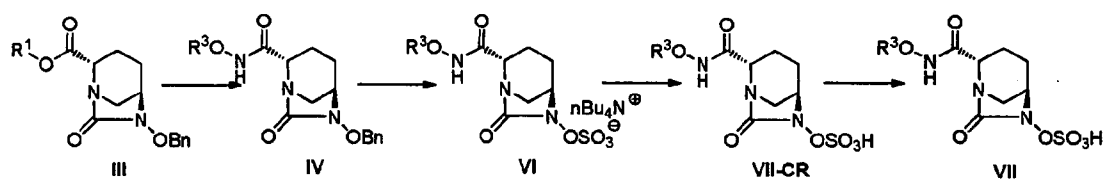
【0087】 碳青黴烯類、青黴素類及頭孢烯類以外之 β -內醯胺系抗生素之例可列舉如：如氨曲南、卡蘆莫南(Carumonam)、拉塔莫昔(Latamoxef)、氟莫克西、羅拉卡倍芙(Loracarbef)、法蘿培南(Faropenem)、雷替培南(Ritipenem)之 β -內醯胺系抗生素等。

● 【0088】 與本發明化合物併用投予之較佳青黴素類為安比西林、安莫西林、卡苯尼西林、哌拉西林、阿洛西林、美洛西林及替卡西林等。該等青黴素類可以例如鈉鹽之醫藥上容許之鹽之形態使用。其他形態為可將安比西林或安莫西林以注射用懸濁液或注入用懸濁液用之兩性離子型(安比西林三水合物或安莫西林三水合物)微粒子形態與式(VII)表示之化合物併用。與本發明化合物併用投予較佳之頭孢烯類為西弗士林、西弗曲松、西弗塔瑞定及西菲平等，該等可使用如鈉鹽之醫藥上容許之鹽之形態。與本發明化合物併用投予之較佳碳青黴烯類為亞胺培南、美羅培南、比阿培南、德利培南及厄他培南。

● 【0089】 與本發明化合物併用投予較佳之碳青黴烯類、青黴素類及頭孢烯類以外之 β -內醯胺系抗生素之例可列舉如：氨曲南。

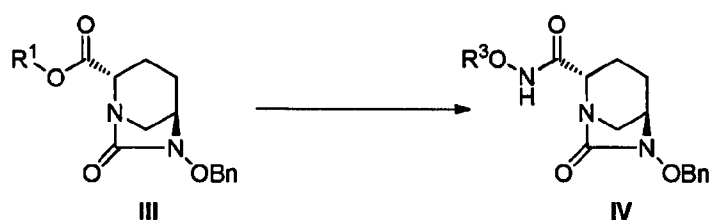
【0090】 以下，對於本發明提供之下述式(VII)表示之化合物及其結晶之製法依序加以說明。

【0091】



(上述式(Ⅲ)、(Ⅳ)、(Ⅵ)、(Ⅶ-CR)、(Ⅶ)中，OBn、R¹及R³與上述者相同。)

【0092】 從下述式(Ⅲ)表示之化合物



(上述式(Ⅳ)中，OBn、R¹及R³與上述者相同。)

作成式(Ⅳ)表示之化合物之步驟以如下所述實施。

【0093】 使用之溶劑可列舉如：水、甲醇、乙醇、異丙醇、乙酸乙酯、四氫呋喃、二噁烷、二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷、2,2,2-三氟乙醇等，較好為乙酸乙酯、二噁烷、二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷，可單獨或混合使用。

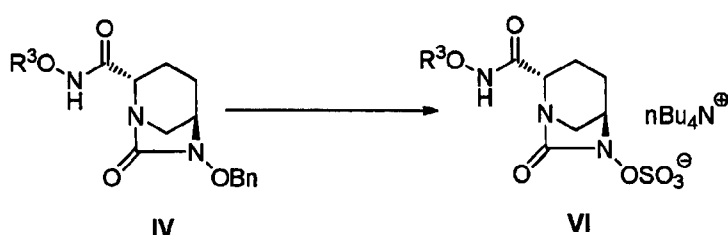
【0094】 反應中使用之化合物：R³ONH₂ 較好為選自R³之具體例所例示者，相對於式(Ⅲ)表示之化合物，在 1 至 2 當量之範圍使用，以 1 至 1.3 當量為佳。

【0095】 反應中使用之鹼可列舉如：碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨、氫氧化鈉、氫氧化鉀、三乙胺、二異丙基乙胺、二甲基丁胺、三丁胺、N-甲基嗎福林、吡啶、N-甲基咪唑、4-二甲胺基吡啶等，較好為三乙胺，無機鹼可作為水溶液使用。相對於式(Ⅲ)表示之化

合物，鹼可在 0 至 2 當量之範圍使用，較好使用 0 至 1.5 當量實施。反應溫度在 -25 至 50°C 之範圍，較好在 -10 至 10°C 之範圍。反應時間在 1 小時至 24 小時之範圍，較好在 1 小時至 16 小時之範圍實施。

【0096】 式(IV)表示之化合物在反應完成後可將反應液以適當溶劑稀釋，依序以水、經稀釋之酸、鹼水溶液(例如稀鹽酸、硫酸氫鉀、檸檬酸或碳酸氫鈉水、飽和食鹽水等)洗淨，再將溶劑濃縮，分離。稀釋中使用之有機溶劑可列舉如：二乙醚、乙酸乙酯、乙酸丁酯、甲苯、二氯甲烷、氯仿，較好為乙酸乙酯。生成物雖可以一般之後處理操作及精製操作分離，惟，只有後處理可供給下一步驟。

【0097】 將下述式(IV)表示之化合物



作成上述式(VI)表示之化合物之步驟以如下所述實施。

【0098】 反應中使用之溶劑可列舉如：水、甲醇、乙醇、異丙醇、乙腈，可單獨或混合使用。脫苯甲基化反應與硫酸化同時實施時，較好為含水溶劑，於連續進行時，較好在硫酸化時加水。加水量在溶劑之 50 至 200 vol% 之範圍，較好為 75 至 125 vol%。

【0099】 相對於式(IV)表示之化合物，鈀碳之量可在 5 至 100 wt% 之範圍使用，較好為 5 至 30 wt%。

加氫裂解中使用之氫原子之供給源爲氫氣體，氫氣壓在大氣壓至 1MPa 之範圍選擇，較好爲大氣壓至 0.5MPa。氫之供給量至少使用化學計量量以上之量。

【0100】 加氫裂解之反應溫度在 10 至 50℃ 之範圍，較好在 20 至 30℃ 之範圍。反應時間在 0.5 至 3 小時之範圍，較好在 0.5 至 2 小時之範圍實施。

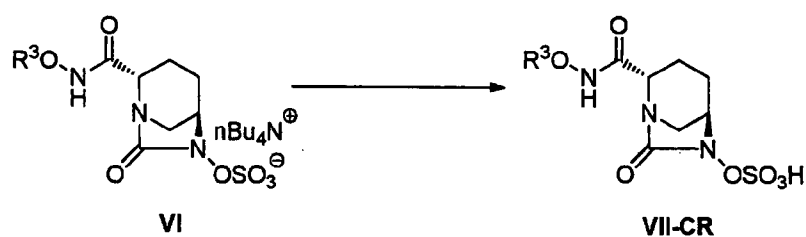
【0101】 作爲硫酸化試藥使用之三氧化硫-三甲胺錯合物對於式(IV)表示之化合物，在 1 至 2 當量之範圍使用，較好使用 1 至 1.3 當量。

【0102】 硫酸化使用之鹼可列舉如：三乙胺、三丁胺、二異丙基乙胺、N-甲基嗎福林、磷酸氫二鈉，較好爲三乙胺，相對於式(IV)表示之化合物可使用 0.1 至 1 當量，較好在 0.1 至 0.3 當量之範圍使用。

【0103】 硫酸化之反應溫度在 0 至 50℃ 之範圍，較好爲 15 至 30℃。反應時間在 12 至 48 小時之範圍，較好在 12 至 24 小時之範圍實施。

【0104】 反應完成後將催化劑等不溶物過濾，於磷酸二氫鈉水溶液中投入將溶劑濃縮之濃縮液，接著，於水溶液中加入 1 至 3 莫耳當量之硫酸氫四丁銨，藉由乙酸乙酯等有機溶劑萃取，將溶劑濃縮，可獲得式(VI)表示之化合物。獲得之式(VI)表示之化合物不進行分離精製，可作爲濃縮溶液於下一步驟使用。

【0105】 將下述式(VI)表示之化合物



作成上述式(VII -CR)表示之化合物之步驟以如下所述實施。

【0106】 於 $R^3O-NH-C(=O)-$ 基中，根據情況將含有之保護基，尤其是第三丁氧基羰基(Boc)脫保護之步驟中使用之溶劑可列舉如：乙酸乙酯、四氫呋喃、二噁烷、二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷、2,2,2-三氟乙醇等，較好為二氯甲烷或乙酸乙酯，可單一或混合使用。使用之溶劑量相對於式(VI)表示之化合物之淨重可在 2 至 10 vol/wt 之範圍使用，較好為 2 至 6 vol/wt。

【0107】 脫保護使用之酸可列舉如：鹽酸、硫酸、磷酸、甲酸、三氟乙酸、甲磺酸、三氟甲磺酸、氯甲磺酸、四氟硼酸等，較好為三氟乙酸。相對於式(VI)表示之化合物之淨重，酸可在 2 至 10 vol/wt 之範圍使用，較好為 2 至 6 vol/wt。酸之添加可在 -50 至 $0^{\circ}C$ 之範圍實施，較好在 -20 至 $0^{\circ}C$ 之範圍。反應溫度在 -5 至 $20^{\circ}C$ 之範圍，較好為 -5 至 $5^{\circ}C$ 。反應時間在 0.5 至 5 小時之範圍，較好在 0.5 至 3 小時之範圍實施。

【0108】 脫保護完成後將反應液冷卻，加入弱溶劑作成式(VII -CR)表示之化合物之步驟以如下所述實施。使用之弱溶劑可列舉如：醚系弱溶劑或酯系弱溶劑，較好為酯系弱溶劑，可列舉例如：乙酸乙酯、乙酸異丙酯、乙酸丁



【0111】 pH 值之調整係將 5 至 7 vol/wt 之磷酸緩衝液預先冷卻至 0 至 10℃，每次少量交互添加式(VII-CR)表示之化合物及經冷卻之磷酸緩衝液，溶解使 pH 值在 4 至 5.5，較好 pH 值在 4.2 至 4.8 之間，調整最終之 pH 值為 4.6，接著，全體量對於式(VII-CR)表示之化合物之力價低於 25 vol/wt 時，加水稀釋至 25 vol/wt，於液溫 15℃ 以下減壓濃

縮至 20 vol/wt。另外，以 0.2M 磷酸氫二鈉水溶液將水溶液之 pH 值作成 pH 值為 5.4，以水稀釋，作成 36 vol/wt 之水溶液而實施。

【0112】 上述 pH 值調整後水溶液之脫鹽，視需要可藉由使用合成吸附劑之管柱精製實施。合成吸附劑可使用三菱化成 Diaion HP-20 或 Sepabeads SP-207 等，較好為 Sepabeads SP-207。合成吸附劑量相對於式(VII-CR)表示之化合物之力價，可在 55 至 65 vol/wt 之範圍使用。將上述水溶液吸附於合成吸附劑，在水 65 至 70 vol/wt 中脫鹽，以 10%異丙醇 150 至 200 vol/wt 析出實施。以 20 至 25 vol/wt 之範圍收集活性部分。將獲得之活性部分使用以液溫 20℃ 以下減壓濃縮至 5 至 7 vol/wt 之濃縮液並實施結晶化。

【0113】 結晶多形可為溶劑化或無水(例如無水物、一水合物、二水合物)。式(VII-1)表示之化合物之結晶多形中存在 I、II、III 及 IV 形結晶。I 及 III 形結晶可於 0 至 35℃，較好於 20 至 25℃ 之室溫，更好藉由晶種之接種而結晶化，II 型結晶以於 15℃ 以下冷卻及藉由添加弱溶劑之過飽和條件使晶種消失進行結晶化。IV 形結晶可藉由將式(VII-1)表示之化合物的溶解性佳之醇系溶劑，例如甲醇作為弱溶劑，於室溫結晶化或是將 I 至 III 型結晶於醇系溶劑中，於脫水條件下再結晶而獲得。

I、II 及 III 形結晶以 DSC、於含水異丙醇之溶解度、粉末 X 射線繞射圖形之晶面間距圖形區別。於含水異丙醇之溶解度以 I 型結晶最低，II 及 III 形結晶為同程度。

【0114】 上述式(VII)表示之化合物之結晶化以如下所述實施。初期藥液量調整為可使溶解度最低之結晶形充分溶解之濃度。於式(VII-1)表示之化合物為 10 至 30%，較好在 10 至 20%之範圍。接種較好結晶形於事前準備晶種。I 型結晶之晶種於室溫取得，III 形結晶之晶種以在 15 至 25%範圍之濃度反覆操作繼代結晶化，可使無混入。晶種之量可使用 0.01 至 20%，較好使用 0.01 至 2%。

【0115】 使用之弱溶劑可列舉如：甲醇、乙醇、異丙醇、丙酮、乙腈、四氫呋喃，較好為醇系弱溶劑，可列舉例如：甲醇、乙醇、異丙醇。弱溶劑之量可從溶解度調整，使分離損耗在 1%以下。式(VII-1)表示之化合物相對於初期藥液量可使用 1 至 10 倍量，較好使用 6 至 7 倍量。添加弱溶劑之時機，I 型結晶於接種後之混合物成為淤漿狀態時添加，II 及 III 形結晶於接種後立即添加，IV 形結晶在未接種時滴入。

關於 IV 形結晶可不做成水溶液，藉由將 I、II 或 III 形結晶懸濁於甲醇、乙醇或異丙醇中攪拌獲得。

【0116】 藥液溫度之調節在控制所期待之結晶多形為重要因子，參考設定溫度中之結晶多形的析出速度而決定。式(VII-1)表示之化合物中，I、III、IV 形結晶係於 20 至 25℃之範圍管理，II 型結晶係於 15℃以下管理。又，不從水溶液，而是將 I、II 或 III 形結晶懸濁於溶劑中攪拌之 IV 形結晶時，合併 I、II 或 III 形結晶於溶劑之溶解度，於 20 至 100℃之範圍，較好於 20 至 65℃之範圍管理。

攪拌時間依賴析出速度，為攪拌 1 至 24 小時，較好係攪拌 1 至 15 小時。

析出之結晶以一般之過濾、洗淨、通氣乾燥或真空乾燥，可獲得結晶形態之式(VII)表示之化合物。為溶劑化之結晶時，藉由產品溫度、乾燥減量、加濕限定真空乾燥、加濕通氣乾燥等之管理方法以避免過度乾燥。

[實施例]

【0117】 以下。藉由實施例對本發明作更詳細之說明，惟，本發明不只限於實施例，可為各種變更例。

【0118】 參考例 1

(2S,5R)-5-(苯甲氧基胺基)哌啶-2-羧酸甲酯之二鹽酸鹽

步驟 1

(2S,5S)-5-羥基哌啶-2-羧酸甲酯

在 2M 氯化氫-甲醇溶液(12.8L)中加入市售之(2S,5S)-5-羥基哌啶-2-羧酸(預先標記 HPLC 含量 84%、淨重 912.22g、精洗 2M 氯化氫-甲醇 3.1L)，回流 3 小時(內溫 63 至 67℃)。將反應液冷卻後加入 1,4-二噁烷(12.8L)，減壓餾除溶劑。殘渣(4.1kg)中加入乙酸乙酯(18.3L)及冰冷 44%碳酸鉀水溶液(23.7L)，將有機層分層，水層另以乙酸乙酯(3×18.3L)萃取。將 50%碳酸鉀水溶液(7.3L)於各個有機層分液，合併有機層，以無水碳酸鉀(2.37kg)乾燥，過濾、減壓餾除溶劑。將殘渣溶解於甲苯(9.1L)，加入活性碳 9.2g，攪拌 30 分鐘，過濾、減壓餾除溶劑。將殘渣以乙酸乙酯(9.1L)置換、濃縮，獲得淡黃色油狀之標題化合物 1130g(預先標記 HPLC

含量 78.9%、淨重 891.57g、收率 89%)。

【0119】 步驟 2

(2S,5S)-5-羥基-1-(2,2,2-三氟乙醯基)哌啶-2-羧酸甲酯

將(2S,5S)-5-羥基哌啶-2-羧酸甲酯(預先標記 HPLC 含量 78.8%、淨重 459.48g)之脫水乙酸乙酯溶液(7.4L)冷卻至 -40℃，加入三乙胺(1300g)，接著於 -40 至 -12℃，以 30 分鐘滴入三氟乙酸酐(1349g，精洗脫水乙酸乙酯 100mL)。滴入完成後以 15 分鐘昇溫至 -2℃，攪拌 75 分鐘，進一步於混合物中加入水(1277mL)，於 25℃ 攪拌 1 小時。將混合物投入水(8.4L)中(以乙酸乙酯 4.5L 精洗)，另以乙酸乙酯(2×9.8L)萃取，將合併之有機層依序以 1M 鹽酸(8.5L)、飽和碳酸氫鈉水(8.5L)、飽和食鹽水(8.5L)洗淨，以無水硫酸鈉(1.8kg)乾燥，過濾。減壓餾除有機層之溶劑後於殘渣中加入乙酸乙酯(3.6L)，置換濃縮，將殘渣真空乾燥，獲得標題化合物 793.4g(HPLC 含量 81.5%、淨重 648.66g、收率 88%)。

【0120】 步驟 3

(2S,5R)-5-(苯甲氧基胺基)-1-(2,2,2-三氟乙醯基)哌啶-2-羧酸甲酯

將(2S,5S)-5-羥基-1-(2,2,2-三氟乙醯基)哌啶-2-羧酸甲酯(HPLC 含量 81.5%，淨重 556.23g)之脫水乙腈溶液 4.0L 冷卻至 -40℃，加入 2,6-二甲基吡啶(259.24g)(以乙腈 100mL 洗淨)，於 -43 至 -37℃，以 1 小時 10 分鐘滴入三氟甲磺酸酐(645.72g)(以乙腈 100mL 洗淨)。將反應液於 -35℃ 攪拌 50 分鐘後於 -35℃ 以下滴入苯甲氧基胺(550.27g)，以乙腈(500mL)

精洗。反應液慢慢昇溫至 -5°C 後加入 2,6-二甲基吡啶(259.24g)，於 5°C 攪拌 40 小時。將混合物濃縮至 1.8L 後以乙酸乙酯(12.4L)稀釋，依序以水(12.4L)、10%檸檬酸水溶液(4×8L+4.7L)、飽和碳酸氫鈉水(6.3L)、飽和食鹽水(7.2L)洗淨。有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後減壓濃縮。將殘渣真空乾燥，獲得標題化合物 867.73g(HPLC 含量 71.56%、收率 79%)。

【0121】 步驟 4

(2S,5R)-5-(苯甲氧基胺基)-1-(2,2,2-三氟乙醯基)哌啶-2-羧酸甲酯 鹽酸鹽

將 (2S,5R)-5-(苯甲氧基胺基)-1-(2,2,2-三氟乙醯基)哌啶-2-羧酸甲酯(HPLC 含量 70.13%，淨重 673.20g)以乙酸乙酯(4.8L)稀釋，投入活性碳 48g，攪拌 1 小時，將混合物過濾，以乙酸乙酯 2L 洗淨。濾液以乙酸乙酯 4.7L 稀釋，於室溫添加 1M 氯化氫-乙酸乙酯溶液(2.7L)，攪拌 15 分鐘，接著投入己烷 28.6L，冷卻至 0°C 。攪拌 3 小時後將結晶過濾，以己烷/乙酸乙酯 = 4/1(3L)洗淨後真空乾燥，獲得標題化合物 724.0g(HPLC 含量 91.72%、收率 90%)。

【0122】 步驟 5

(2S,5R)-5-(苯甲氧基胺基)哌啶-2-羧酸甲酯之二鹽酸鹽

將 (2S,5R)-5-(苯甲氧基胺基)-1-(2,2,2-三氟乙醯基)哌啶-2-羧酸甲酯 鹽酸鹽(HPLC 含量 92.01%、淨重 732.25g)溶解於 2M 氯化氫-甲醇溶液(15L)，加熱回流 27 小時。將混合物冷卻至室溫，減壓濃縮至 3L。將混合物以甲醇 2.7L 稀釋，接著加入乙酸乙酯 16.3L，攪拌 1 小時。過濾析出

之結晶，以乙酸乙酯(3×1.1L)洗淨，真空乾燥，獲得標題化合物 572.0g(HPLC 含量 98.06%、收率 92%)。

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1.40-1.51 (m, 1H), 1.61-1.72 (m, 1H), 1.90-1.94 (m, 1H), 2.25-2.30 (m, 1H), 2.80 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.19-3.27 (m, 1H), 3.51-3.55 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.87-3.91 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 7.27 (s, 5H); MS m/z 265 $[\text{M}-2\text{HCl}+\text{H}]^+$.

【0123】 參考例 2

(2S,5R)-6-(苯甲氧基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸

步驟 1

(2S,5R)-5-(苯甲氧基胺基)哌啶-2-羧酸甲酯

於(2S,5R)-5-(苯甲氧基胺基)哌啶-2-羧酸甲酯 二鹽酸鹽(參考例 1, 1.319g)中加入乙酸乙酯(20mL)、50%碳酸鉀水溶液(20mL)後分液，水層以乙酸乙酯(15mL)萃取 3 次。有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥，過濾後減壓濃縮，真空乾燥整晚，獲得標題化合物 975mg(收率 94%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.25-1.35 (m, 1H), 1.49-1.59 (m, 1H), 1.89-2.11 (m, 2H), 2.45 (t, $J = 11.7$ Hz, 1H), 2.96-3.03 (m, 1H), 3.28-3.39 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.68 (s, 2H), 7.26-7.35 (m, 5H); MS m/z 265 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0124】 步驟 2

(2S,5R)-6-(苯甲氧基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸甲酯

於(2S,5R)-5-(苯甲氧基氨基)哌啶-2-羧酸甲酯(1.154g、4.37mmol)中加入脫水乙腈(198mL)後冰冷。於 5°C 以下依序滴入三乙胺(1.60mL)、雙光氣(0.389mL)，於 2°C 攪拌 20 分鐘。接著，於反應液中加入 4-二甲氨基吡啶(70.0mg)，於室溫攪拌 10 小時。將反應液減壓濃縮，藉由乙酸乙酯進行置換濃縮 3 次後將溶液濃縮至 30mL。於此加入乙酸乙酯(20mL)、水(40mL)後分液，將分離之水層以乙酸乙酯(30mL)萃取 2 次。合併之有機層依序以 5%檸檬酸水溶液(40mL)、6.5%碳酸氫鈉水(30mL)、5%食鹽水(30mL)洗淨，以無水硫酸鈉乾燥，過濾後減壓濃縮。獲得之殘渣 1.16g 以乙酸乙酯(5.5mL)稀釋，加入正己烷(11mL)，將晶種接種使結晶化。另加入正己烷(49mL)，於 0°C 攪拌 1 小時後將結晶過濾，以正己烷(60mL)洗淨後真空乾燥，獲得無色結晶性粉末之標題化合物 882.3mg(收率 71%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.65-1.70 (m, 1H), 2.03-2.12 (m, 3H), 2.90 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.07 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 4.12 (dd, $J = 4.6\&4.4$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 7.35-7.44 (m, 5H); MS m/z 291 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0125】 步驟 3

(2S,5R)-6-(苯甲氧基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸

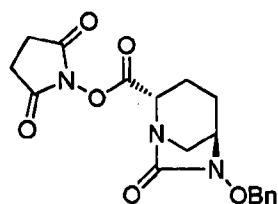
於(2S,5R)-6-(苯甲氧基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸甲酯(809.0mg、2.79mmol)中加入四氫呋喃(8mL)、水(3.6mL)，於 4.9°C 以下，以 10 分鐘滴入 0.5M

氫氧化鋰水溶液(6.41mL)。反應液於 2℃ 攪拌 2 小時後加入水(30mL)，以乙酸乙酯(25mL)洗淨。於分離之水層中加入乙酸乙酯(15mL)，以 1M 鹽酸水溶液將水層之 pH 值調整為 4.0，以乙酸乙酯萃取 2 次(乙酸乙酯共 65mL)。分離之水層以 1M 鹽酸水溶液將 pH 值調整為 3.4，以乙酸乙酯萃取 1 次後將水層之 pH 值調整為 2.4，以乙酸乙酯萃取 2 次。將合計 5 次之乙酸乙酯萃取液(175mL)以飽和食鹽水(40mL)洗淨，以無水硫酸鈉乾燥，過濾後減壓濃縮。獲得之殘渣 759.1mg 以乙酸乙酯(5mL)稀釋，加入正己烷(3mL)，將晶種接種使結晶化。進一步加入乙酸乙酯/正己烷(5/3)溶液(8mL)，攪拌後加入正己烷(20mL)，於 4℃ 攪拌 14 小時。過濾結晶，以正己烷(55mL)洗淨後進行真空乾燥，獲得無色結晶性粉末之標題化合物 633.6mg(收率 82%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.67 (m, 1H), 2.04-2.26 (m, 3H), 2.85 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.91 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 7.37-7.44 (m, 5H); MS m/z 277 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0126】 參考例 3

(2S,5R)-6-(苯甲氧基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸 2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯



步驟 1

(2S,5R)-5-((苯甲氧基)胺基)-1-(第三丁氧基羰基)哌啶-2-羧酸

將(2S,5R)-5-(苯甲氧基胺基)哌啶-2-羧酸甲酯二鹽酸鹽(參考例 1, 65.4g、200mmol)溶解於水(400mL)、1,4-二噁烷(270mL)後冰冷，加入 5M 氫氧化鈉水溶液(132mL)，攪拌 1 小時。反應液中加入 5M 鹽酸(12mL)、碳酸鉀(27.6g)、二羧酸二-第三丁酯(48g)，昇溫至室溫，攪拌整晚。將反應液濃縮之水溶液以乙酸乙酯洗淨，以檸檬酸一水合物將 pH 值調整為 3.3，以乙酸乙酯(500mL)萃取 2 次，以飽和食鹽水洗淨，再以無水硫酸鈉乾燥，過濾，將溶劑減壓濃縮，進一步以乙酸乙酯置換濃縮，獲得標題化合物 68.7g(定量的)。本化合物不經精製，於下一步驟中使用。將一部分藉由乙酸乙酯/己烷結晶化，確認其構造。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.46 (s, 9H), 1.50-1.72 (m, 2H), 1.98-2.10 (m, 2H), 3.12-3.19 (m, 2H), 4.13-4.20 (m, 1H), 4.76 (d, $J = 11.5$ Hz), 4.70 (d, $J = 11.5$ Hz), 4.85-4.92 (m, 1H), 7.26-7.35 (m, 5H); MS m/z 351 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0127】 步驟 2

(2S,5R)-6-(苯甲氧基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸 2,5-二側氧基吡咯啶-1-基酯

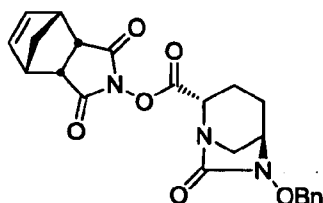
將(2S,5R)-5-((苯甲氧基)胺基)-1-(第三丁氧基羰基)哌啶-2-羧酸(參考例 3 之步驟 1, 700mg, 2mmol)溶解於脫水四氫呋喃(10mL)，冷卻至 -20°C 。混合物中依序滴入氯甲酸異丁酯(300mg)及三乙胺(444mg)，攪拌 15 分鐘。反應液中

加入 1-羥基吡咯啉-2,5-二酮(253mg)，攪拌 30 分鐘，再於室溫另攪拌 30 分鐘。反應液以乙酸乙酯(35mL)稀釋，依序以 10%檸檬酸(10mL)、飽和碳酸氫鈉水(10mL)、飽和食鹽水(10mL)洗淨，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，減壓餾除溶劑，獲得殘渣 985mg。將本殘渣全量溶解於脫水氯仿(10mL)，加入三乙胺(303mg)後冰冷。混合物中加入三光氣(237mg)，攪拌 30 分鐘，加入甲醇(0.1mL)，攪拌 30 分鐘。接著，滴入甲磺酸(1.3mL)之二氯甲烷(4.0mL)溶液，進一步攪拌 30 分鐘。於冰冷 1M 碳酸氫鉀水溶液(2.4g/20mL)中滴入混合物，攪拌 30 分鐘，加入氯仿(10mL)進行分層，有機層依序以 1M 鹽酸(10mL)、飽和碳酸氫鈉水(10mL)、飽和食鹽水(10mL)洗淨。有機層以無水硫酸鎂乾燥，經過濾，減壓濃縮。於殘渣中接種，於固體中加入己烷/乙酸乙酯(1/2, 3mL)後攪拌、過濾，依序以己烷/乙酸乙酯(1/1, 3mL)、己烷(3mL)洗淨，獲得結晶之標題化合物 556mg(總收率 75%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.70-1.77 (m, 1H), 2.04-2.27 (m, 3H), 2.80-2.90 (m, 4H), 3.09-3.19 (m, 2H), 3.35 (br.s., 1H), 4.48 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.92 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 7.35-7.45 (m, 5H); MS m/z 374 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0128】 參考例 4

(2S,5R)-6-(苯甲氧基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸 (1R,2S,6R,7S)-3,5-二側氧基-4-氮雜三環[5.2.1.0^{2,6}]癸-8-烯-4-基酯



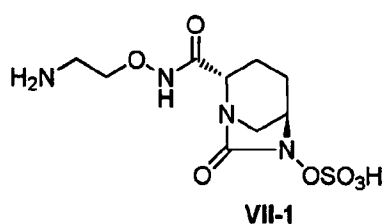
將(2S,5R)-5-((苯甲氧基)胺基)-1-(第三丁氧基羰基)哌啶-2-羧酸(參考例 3 之步驟 1, 14.0g、41.09mmol)溶解於脫水四氫呋喃(200mL), 冷卻至 -20°C 左右。於混合物中滴入氯甲酸異丁酯(6.11g), 接著, 滴入三乙胺(8.86g), 於同溫度攪拌 15 分鐘。接著, 於反應液中加入(1R,2S,6R,7S)-4-羥基-4-氮雜三環[5.2.1.0^{2,6}]癸-8-烯-3,5-二酮(7.87g), 於同溫度攪拌 30 分鐘, 再於室溫攪拌 30 分鐘。反應液以乙酸乙酯(700mL)稀釋, 依序以冰冷 10%檸檬酸(200mL)、飽和碳酸氫鈉水(200mL)、飽和食鹽水(200mL)洗淨, 以無水硫酸鎂乾燥, 過濾。減壓餾除溶劑, 再次以乙酸乙酯置換濃縮, 將獲得之殘渣 25.1g(淨收率 92%)全量溶解於脫水氯仿(180mL), 加入三乙胺(5.5g)後冰冷。混合物中加入三光氣(4.29g), 攪拌 30 分鐘, 接著加入甲醇(1mL), 攪拌 30 分鐘。反應液中滴入甲磺酸(23.5mL)之二氯甲烷(30mL)溶液, 進一步攪拌 30 分鐘。於冰冷 1M 碳酸氫鉀水溶液(43.5g/200mL)中滴入混合物, 攪拌 30 分鐘, 加入氯仿(100mL)後分層, 有機層依序以 1M 鹽酸(200mL)、飽和碳酸氫鈉水(200mL)、飽和食鹽水(200mL)洗淨。各水層依序以氯仿(100mL)逆萃取(back extraction)。合併有機層, 以無水硫酸鎂乾燥, 過濾。將溶劑減壓濃縮, 將獲得之殘渣溶解於氯仿(70mL), 加入己烷(100mL), 攪拌 30 分鐘, 晶析, 進一

步加入己烷(100mL)，攪拌 1 小時。濾取結晶，乾燥，獲得標題化合物 15.4g(含量 100%，總收率 88%)。

HPLC：COSMOSIL 5C18 MS-II 4.6×150mm, 35℃, 0.02M TFA/CH₃CN=50/50, 1.0mL/min, UV210nm, RT 7.1min；鏡像異構體過剩率 99.9%ee 以上：CHIRALPAK AD-H、4.6×150 mm、40℃, Hexane/EtOH=1/1、UV210nm、1mL/min、RT 37.3min (cf. enantiomer 16.5min); Mp 196℃; $[\alpha]^{26}_D +12.686$ (c 0.885, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.52 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.78 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.01-2.26 (m, 3H), 3.04-3.17 (m, 2H), 3.32 (m, 3H), 3.45 (br.s., 2H), 4.41 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 6.19 (br.s., 2H), 7.33-7.46 (m, 5H); MS m/z 438 [M+H]⁺.

【0129】參考例 5

(2S,5R)-N-(2-胺基乙氧基)-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-甲醯胺 (VII-1)



步驟 1

{2-[(2S,5R)-6-苯甲氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基}胺基)氧基]乙基}胺基甲酸第三丁酯 (IV-1)

將(2S,5R)-6-(苯甲氧基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸(4.30g、15.56mmol)之脫水乙酸乙酯(47mL)溶液冷卻至-30℃，依序滴入氯甲酸異丁酯(2.17g、

精洗脫水乙酸乙酯 1mL)、三乙胺(1.61g、精洗脫水乙酸乙酯 1mL), 於 -30℃ 攪拌 1 小時。於反應液中加入 2-(胺基氧基)乙基胺基甲酸第三丁酯(3.21g)之脫水乙酸乙酯(4mL)溶液(精洗脫水乙酸乙酯 1mL), 以 1.5 小時昇溫至 0℃, 進一步攪拌整晚。混合物依序以 8%檸檬酸水溶液(56mL)、飽和碳酸氫鈉水(40mL)、飽和食鹽水(40mL)洗淨, 以無水硫酸鎂乾燥後過濾, 濃縮至 5mL, 進一步以乙醇(10mL)置換濃縮至 6mL。於獲得之溶液中加入乙醇(3mL)、己烷(8mL), 冰冷、接種, 攪拌 15 分鐘。於混合物中以 2 小時滴入己烷(75mL)後攪拌整晚。濾取析出之結晶, 以己烷洗淨, 真空乾燥, 獲得標題化合物 5.49g(淨重 4.98g、收率 74%)。

HPLC: COSMOSIL 5C18 MS-II 4.6×150mm, 33.3mM phosphate buffer/MeCN = 50/50, 1.0mL/min, UV210nm, RT 4.4 min; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 1.44(s, 9H), 1.56-1.70 (m, 1H), 1.90-2.09 (m, 2H), 2.25-2.38 (m, 1H), 2.76 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.03 (br.d., J = 11.6 Hz, 1H), 3.24-3.47 (m, 3H), 3.84-4.01 (m, 3H), 4.90 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.44 (br.s., 1H), 7.34-7.48 (m, 5H), 9.37 (br.s., 1H); MS m/z 435 [M+H]⁺.

【0130】 步驟 2

{2-[([{(2S,5R)-6-羥基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基}胺基)氧基]乙基}胺基甲酸第三丁酯 (V-1)

於 {2-[([{(2S,5R)-6-苯甲氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基}胺基)氧基]乙基}胺基甲酸第三丁酯

(3.91g、9.01mmol)之甲醇溶液(80mL)中加入 10%鈀碳催化劑(含水 50%、803mg)，於氫氣環境下攪拌 45 分鐘。反應液以矽藻土過濾，減壓濃縮後，獲得標題化合物 3.11g(定量的)。

HPLC: COSMOSIL 5C18 MS-II 4.6×150mm, 33.3mM phosphate buffer/MeCN=75/25, 1.0mL/min, UV210nm, RT 3.9 min; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.44 (s, 9H), 1.73-1.83 (m, 1H), 1.86-1.99 (m, 1H), 2.01-2.12 (m, 1H), 2.22 (br.dd., J = 15.0, 7.0 Hz, 1H), 3.03 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.12 (br.d., J = 12.0 Hz, 1H), 3.25-3.35 (m, 2H), 3.68-3.71 (m, 1H), 3.82-3.91 (m, 3H); MS m/z 345 [M+H]⁺.

【0131】 步驟 3

{2-[(¹[(2S,5R)-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基}胺基)氧基]乙基}胺基甲酸四丁銨 第三丁酯 (VI-1)

於{2-[(¹[(2S,5R)-6-羥基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基}胺基)氧基]乙基}胺基甲酸第三丁酯(3.09g、8.97mmol)之二氯甲烷(80mL)溶液中加入 2,6-二甲基吡啶(3.20mL)、三氧化硫-吡啶錯合物(3.58g)，於室溫攪拌整晚。將反應液倒入半飽和碳酸氫鈉水中，水層以氯仿洗淨後於水層中加入硫酸氫四丁銨(3.47g)及氯仿(30mL)，攪拌 10 分鐘。水層以氯仿萃取後將獲得之有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後減壓濃縮，獲得標題化合物 5.46g(收率 91%)。

HPLC: COSMOSIL 5C18 MS-II 4.6×150mm, 33.3mM phosphate

buffer/MeCN = 80/20, 1.0mL/min, UV210nm, RT 2.0 min; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.01 (t, J = 7.4 Hz, 12H), 1.37-1.54 (m, 8H), 1.45 (s, 9H), 1.57-1.80 (m, 9H), 1.85-1.98 (m, 1H), 2.14-2.24 (m, 1H), 2.30-2.39 (m, 1H), 2.83 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.20-3.50 (m, 11H), 3.85-3.99 (m, 3H), 4.33-4.38 (m, 1H), 5.51 (br s, 1H), 9.44 (br.s., 1H); MS m/z 425 $[\text{M}-\text{Bu}_4\text{N}+2\text{H}]^+$.

【0132】 步驟 4

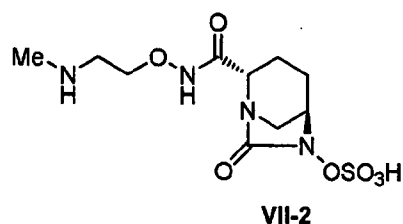
(2S,5R)-N-(2-胺基乙氧基)-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-甲醯胺 (VII-1)

於{2-[({(2S,5R)-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基}胺基)氧基]乙基}胺基甲酸四丁銨第三丁酯(5.20g, 7.82mmol)之二氯甲烷(25mL)溶液中，於冰冷下加入三氟乙酸(25mL)，於 0℃ 攪拌 1 小時。將反應液減壓濃縮，獲得之殘渣以二乙醚洗淨後以碳酸氫鈉水調整 pH 值為 7，進行十八烷基矽膠管柱層析法精製(水)，冷凍乾燥後，獲得標題化合物 1.44g(收率 57%)。

HPLC: COSMOSIL 5C18 MS-II 4.6×150mm, 33.3mM phosphate buffer/MeCN = 99/1, 1.0mL/min, UV210nm, RT 3.1 min; ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1.66-1.76 (m, 1H), 1.76-1.88 (m, 1H), 1.91-2.00 (m, 1H), 2.00-2.08 (m, 1H), 3.02(d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.15 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.18 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 7.8, 2.2 Hz, 1H), 4.04 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 4.07 (dd, J = 6.4&3.2 Hz, 1H); MS m/z 325 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0133】 參考例 6

(2S,5R)-N-[2-(甲胺基)乙氧基]-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-甲醯胺 (VII-2)



步驟 1

{2-[(2S,5R)-6-苯甲氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基}胺基)氧基]乙基}(甲基)胺基甲酸第三丁酯 (IV-2)

以與參考例 5 相同之方法，將藉由(2S,5R)-6-(苯甲氧基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸(390mg，1.41mmol)及(2-(胺基氧基)乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(436mg)獲得之粗生成物賦予矽膠管柱層析法，獲得標題化合物 347.8mg(收率 55%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.46 (s, 9H), 1.58-1.70 (m, 1H), 1.88-2.07 (m, 2H), 2.25-2.36 (m, 1H), 2.70-3.08 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 3.23-3.41 (m, 2H), 3.51-3.68 (m, 1H), 3.83-4.10 (m, 3H), 4.90 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 7.32-7.47 (m, 5H), 10.11 (br s, 1H); MS m/z 449 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0134】 步驟 2

{2-[(2S,5R)-6-羥基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基}胺基)氧基]乙基}(甲基)胺基甲酸第三丁酯 (V-2)

以與參考例 5 相同之方法，藉由上述步驟 1 之化合物全量，獲得標題化合物(定量的)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.46 (s, 9H), 1.73-1.83 (m, 1H), 1.86-2.00 (m, 1H), 2.01-2.13 (m, 1H), 2.14-2.28 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 3.04 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.08-3.18 (m, 1H), 3.43-3.55 (m, 2H), 3.65-3.72 (m, 1H), 3.79-3.88 (m, 1H), 3.92-4.05 (m, 2H); MS m/z 359 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0135】 步驟 3

(2S,5R)-N-[2-(甲胺基)乙氧基]-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-甲醯胺 (VII-2)

以與參考例 5 相同之方法，藉由上述步驟 2 之化合物全量，獲得 {2-[({(2S,5R)-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基 }胺基)氧基]乙基 }(甲基)胺基甲酸四丁銨 第三丁酯(定量的)。

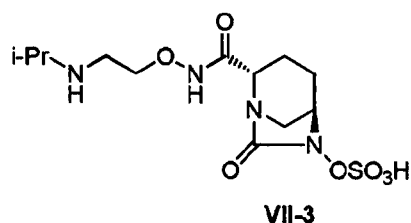
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.01 (t, $J = 7.2$ Hz, 12H), 1.36-1.53(m, 8H), 1.47 (s, 9H), 1.57-1.77(m, 9H), 1.83-1.98(m, 1H), 2.13-2.25(m, 1H), 2.28-2.40 (m, 1H), 2.82-2.96 (m, 4H), 3.22-3.42(m, 11H), 3.60-4.08 (m, 3H), 4.34 (br.s., 1H), 10.15 (br.s., 1H); MS m/z 437 $[\text{M}-\text{Bu}_4\text{N}]^-$.

【0136】 將上述四丁銨鹽全量以三氟乙酸進行脫保護，以十八烷基矽膠管柱層析法精製，獲得標題化合物 149.4mg(3 步驟收率 57%)。

^1H NMR (500 MHz, D_2O) δ 1.73-1.97 (m, 2H), 1.98-2.07 (m, 1H), 2.08-2.18 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 3.09 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.21-3.32 (m, 3H), 4.04 (dd, $J = 7.5, 2.0$ Hz, 1H), 4.10-4.23 (m, 3H); MS m/z 337 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

【0137】 參考例 7

(2S,5R)-7-側氧基-N-[2-(丙烷-2-基胺基)乙氧基]-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-甲醯胺 (VII-3)



步驟 1

{2-[[{[(2S,5R)-6-苯甲氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基}胺基)氧基]乙基}(丙烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯 (IV-3)

將(2S,5R)-6-(苯甲氧基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸(414mg、1.50mmol)之脫水二氯甲烷(14.1mL)溶液於氬氣環境下，冷卻至 0℃，依序加入氯甲酸異丁酯(245.9mg)，接著加入三乙胺(197mg)，攪拌 30 分鐘。於該反應混合物中滴入(2-(胺基氧基)乙基)(異丙基)胺基甲酸第三丁酯(596mg)，投入完成後昇溫至室溫，攪拌一小時。將該反應混合物依序以 0.5M 鹽酸、飽和食鹽水洗淨，有機層以硫酸鎂乾燥後減壓濃縮，獲得之殘渣賦予矽膠管柱層析法，獲得標題化合物 578.4mg(收率 81%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.15 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.46 (s, 9H), 1.55-1.70 (m, 1H), 1.89-2.07 (m, 2H), 2.25-2.37 (m, 1H), 2.73-2.90 (m, 1H), 2.98-3.08 (m, 1H), 3.22-3.38 (m, 2H), 3.40-3.60 (m, 1H), 3.83-4.06 (m, 4H), 4.90 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 7.35-7.46 (m, 5H), 10.29 (br.s.,

1H); MS m/z 477 $[M+H]^+$.

【0138】 步驟 2

{2-[[{[(2S,5R)-6-羥基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基}胺基)氧基]乙基}(丙烷-2-基)胺基甲酸第三丁酯 (V-3)

以與參考例 5 相同之方法，藉由上述步驟 1 之化合物全量，獲得標題化合物(定量的)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.09-1.23 (m, 6H), 1.46 (s, 9H), 1.73-2.27(m, 4H), 3.06 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.08-3.50 (m, 4H), 3.64-3.73 (m, 1H), 3.79-3.98 (m, 3H); MS m/z 387 $[M+H]^+$.

【0139】 步驟 3

(2S,5R)-7-側氧基-N-[2-(丙烷-2-基胺基)乙氧基]-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-甲醯胺 (VII-3)

以與參考例 5 相同之方法，藉由上述步驟 2 之化合物全量，獲得{2-[[{[(2S,5R)-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基}胺基)氧基]乙基}(丙烷-2-基)胺基甲酸四丁銨 第三丁酯(定量的)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.01 (d, $J = 7.4$ Hz, 12H), 1.10-1.20 (m, 6H), 1.33-1.77 (m, 17H), 1.46 (s, 9H), 1.84-1.97 (m, 1H), 2.12-2.25 (m, 1H), 2.28-2.40 (m, 1H), 2.79-2.95 (m, 1H), 3.17-3.45 (m, 9H), 3.50-3.67 (m, 1H), 3.80-4.07 (m, 5H), 4.34 (br.s., 1H), 10.36 (br.s., 1H); MS m/z 465 $[M-\text{Bu}_4\text{N}]^-$.

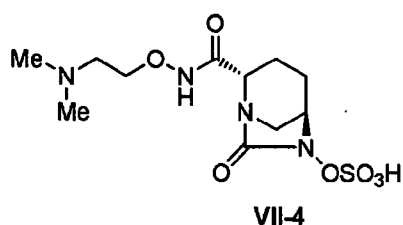
【0140】 將上述四丁銨鹽全量以三氟乙酸進行脫保護，以十八烷基矽膠管柱層析法精製，獲得標題化合物

252.1mg(3 步驟收率 57%)。

^1H NMR(500 MHz, D_2O) δ 1.28(d, $J=6.5$ Hz, 6H), 1.74-1.83 (m, 1H), 1.85-1.96 (m, 1H), 1.98-2.14 (m, 2H), 3.11 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.22-3.30 (m, 3H), 3.40 (quint, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.01 (br d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.09-4.18 (m, 3H); MS m/z 367 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0141】 參考例 8

(2S,5R)-N-[2-(二甲胺基)乙氧基]-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-甲醯胺 (VII-4)



步驟 1

(2S,5R)-6-苯甲氧基-N-[2-(二甲胺基)乙氧基]-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-甲醯胺 (IV-4)

將 (2S,5R)-6-(苯甲氧基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸(553mg、2.00mmol)之脫水二氯甲烷(10mL)溶液於氬氣環境下，冷卻至 0°C ，滴入氯甲酸異丁酯(289 μL 、2.20mmol)。接著，加入三乙胺(293 μL)，攪拌 30 分鐘，於反應系內調製混合酸酐。於該反應混合物中，將 2-(胺基氧基)-N,N-二甲基乙胺 2 鹽酸鹽(591mg)及三乙胺(930 μL)邊以脫水二氯甲烷(7.0mL)精洗邊慢慢加入，於原溫度攪拌一小時。將該反應混合物過濾後，殘渣以甲醇洗淨，將濾液減壓濃縮。將獲得之殘渣溶解於二氯甲烷及水，以二氯甲烷萃取之有機層以硫酸鎂乾燥後減壓濃縮。

獲得之殘渣賦予矽膠管柱層析法(胺基矽球(aminosilica)、氯仿/甲醇 = 10/1), 獲得無色油狀之標題化合物 291.1mg(收率 40%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.45-1.85 (m, 4H), 2.29 (s, 6H), 2.60 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.81 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 2.97 (br.d., $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.28-3.34 (m, 1H), 3.92-4.07 (m, 3H), 4.90 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 7.35-7.48 (m, 5H); MS m/z 363 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

● 【0142】 步驟 2

(2S,5R)-N-[2-(二甲胺基)乙氧基]-6-羥基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-甲醯胺 (V-4)

以與參考例 5 相同之方法, 藉由上述步驟 1 之化合物全量, 獲得標題化合物(定量的)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.74-1.84 (m, 1H), 1.87-1.98 (m, 1H), 2.03-2.12 (m, 1H), 2.15-2.24 (m, 1H), 2.36 (s, 6H), 2.67-2.74 (m, 2H), 3.07 (br.d., $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.12 (br.d., $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.67-3.72 (m, 1H), 3.83 (br.d., $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.96-4.06 (m, 2H); MS m/z 273 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

● 【0143】 步驟 3

(2S,5R)-N-[2-(二甲胺基)乙氧基]-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-甲醯胺 (VII-4)

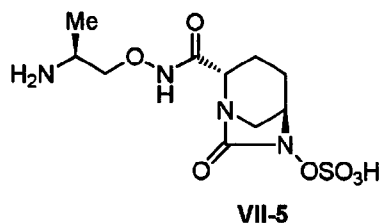
將以與參考例 5 相同之方法獲得之反應混合物以氯仿稀釋, 水洗後獲得吡啶鎊 (2S,5R)-N-[2-(二甲胺基)乙氧基]-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷

-2-甲醯胺，以飽和碳酸氫鈉水中和後再以十八烷基矽膠管柱層析法精製，獲得標題化合物 130.7mg(2 步驟收率 43%)。

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1.68-1.84 (m, 2H), 1.86-2.04 (m, 2H), 2.80 (s, 6H), 3.09-3.17 (m, 2H), 3.17-3.29 (m, 2H), 3.80-3.90 (m, 1H), 4.02-4.13 (m, 3H); MS m/z 353 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0144】 參考例 9

(2S,5R)-N-{[(2S)-2-胺基丙基]氧基}-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-甲醯胺 (VII-5)



步驟 1

{(2S)-1-[({(2S,5R)-6-苯甲氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基}胺基)氧基]丙烷-2-基}胺基甲酸第三丁酯 (IV-5)

以與參考例 7 相同之方法，將藉由(2S,5R)-6-(苯甲氧基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸(414mg、1.50mmol)及(1-(胺基氧基)丙烷-2-基)胺基甲酸(S)-第三丁酯(550mg)獲得之粗生成物賦予矽膠管柱層析法，獲得標題化合物 585.6mg(收率 87%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.17 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.55-1.70 (m, 1H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.26-2.34 (m, 1H), 2.80 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.06 (br.d., $J = 12.0$ Hz, 1H),

3.27-3.34 (m, 1H), 3.64-3.74 (m, 1H), 3.86-3.98 (m, 3H), 4.81 (br.d., $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 7.34-7.45 (m, 5H), 9.68 (br.s., 1H); MS m/z 449 $[M+H]^+$.

【0145】 步驟 2

{(2S)-1-[($\{[(2S,5R)$ -6-羥基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基}胺基)氧基]丙烷-2-基}胺基甲酸第三丁酯 (V-5)

以與參考例 5 相同之方法，藉由上述步驟 1 之化合物全量，獲得標題化合物(定量的)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.16 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.74-1.84 (m, 1H), 1.86-1.98 (m, 1H), 2.03-2.12 (m, 1H), 2.21 (br.dd., $J = 15.2, 6.8$ Hz, 1H), 3.06 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.14 (br.d., $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.68-3.72 (m, 1H), 3.74-3.87 (m, 4H); MS m/z 359 $[M+H]^+$.

【0146】 步驟 3

(2S,5R)-N-{[(2S)-2-胺基丙基]氧基}-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-甲醯胺 (VII-5)

以與參考例 5 相同之方法，藉由上述步驟 2 之化合物全量，獲得 {(2S)-1-[($\{[(2S,5R)$ -7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基}胺基)氧基]丙烷-2-基}胺基甲酸四丁銨第三丁酯(定量的)。MS m/z 437 $[M-\text{Bu}_4\text{N}]^+$.

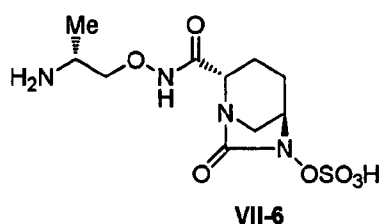
將上述四丁銨鹽全量以三氟乙酸進行脫保護，以十八

烷基矽膠管柱層析法精製，獲得標題化合物 117.1mg(3 步驟收率 26%)。

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1.17 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.66-1.89 (m, 2H), 1.91-2.08 (m, 2H), 3.02 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.18 (br.d., $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.47-3.58 (m, 1H), 3.82 (dd, $J = 11.8$, 9.4 Hz, 1H), 3.92-4.02 (m, 2H), 4.05-4.10 (m, 1H); MS m/z 339 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0147】 參考例 10

(2S,5R)-N-{[(2R)-2-胺基丙基]氧基}-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-甲醯胺 (VII-6)



步驟 1

{(2R)-1-[({(2S,5R)-6-苯甲氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基}胺基)氧基]丙烷-2-基}胺基甲酸第三丁酯 (IV-6)

以與參考例 7 相同之方法，將藉由(2S,5R)-6-(苯甲氧基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸(414mg、1.50mmol)及(1-(胺基氧基)丙烷-2-基)胺基甲酸(R)-第三丁酯(569mg)獲得之粗生成物賦予矽膠管柱層析法，獲得標題化合物 625mg(收率 93%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.14 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.53-1.70 (m, 1H), 1.90-2.06 (m, 2H), 2.28-2.36 (m, 1H),

2.79 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.02 (br.d., $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.28-3.33 (m, 1H), 3.56-3.68 (m, 1H), 3.84 (dd, $J = 11.2, 3.6$ Hz, 1H), 3.92-4.04 (m, 2H), 4.66 (br d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 7.35-7.45 (m, 5H), 9.94 (br.s., 1H); MS m/z 449 $[M+H]^+$.

【0148】 步驟 2

{(2R)-1-[({(2S,5R)-6-羥基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基}胺基)氧基]丙烷-2-基}胺基甲酸第三丁酯 (V-6)

以與參考例 5 相同之方法，藉由上述步驟 1 之化合物全量，獲得標題化合物(定量的)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.15 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.73-1.84 (m, 1H), 1.86-2.00 (m, 1H), 2.01-2.12 (m, 1H), 2.19-2.29 (m, 1H), 3.06 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.10-3.20 (m, 1H), 3.67-3.72 (m, 1H), 3.73-3.92 (m, 4H); MS m/z 359 $[M+H]^+$.

【0149】 步驟 3

(2S,5R)-N-{[(2R)-2-胺基丙基]氧基}-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-甲醯胺 (VII-6)

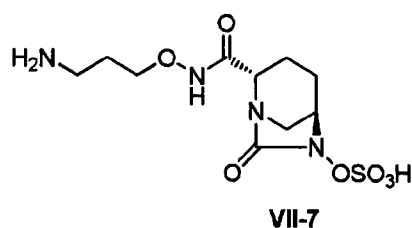
以與參考例 5 相同之方法，藉由上述步驟 2 之化合物全量，獲得 {(2R)-1-[({(2S,5R)-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基}胺基)氧基]丙烷-2-基}胺基甲酸四丁銨 第三丁酯(定量的)。MS m/z 437 $[M-\text{Bu}_4\text{N}]^+$.

【0150】 將上述四丁銨鹽全量以三氟乙酸進行脫保護，以十八烷基矽膠管柱層析法精製後，獲得標題化合物 212.6mg(3 步驟收率 45%)。

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1.17 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.66-1.78 (m, 1H), 1.78-1.88 (m, 1H), 1.90-2.06 (m, 2H), 3.02 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.18 (br.d., $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.48-3.58 (m, 1H), 3.83 (dd, $J = 11.8, 9.0$ Hz, 1H), 3.94 (br.d., $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.98 (dd, $J = 11.8, 3.4$ Hz, 1H), 4.06-4.10 (m, 1H); MS m/z 339 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0151】 參考例 11

(2S,5R)-N-(3-胺基丙氧基)-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-甲醯胺 (VII-7)



步驟 1

{3-[(2S,5R)-6-苯甲氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基}胺基)氧基]丙基}胺基甲酸第三丁酯 (IV-7)

以與參考例 5 相同之方法，將藉由(2S,5R)-6-(苯甲氧基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸(390mg, 1.41mmol)及(3-(胺基氧基)丙基)胺基甲酸第三丁酯(730mg)獲得之粗生成物賦予矽膠管柱層析法，獲得標題化合物 398.1mg(收率 63%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.44 (s, 9H), 1.50-1.67 (m, 1H),

1.75-1.86 (m, 2H), 1.88-2.07 (m, 2H), 2.28-2.37 (m, 2H), 2.77 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.01 (br.d., $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.20-3.38 (m, 3H), 3.89-4.04 (m, 3H), 4.90 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 5.17 (br.s., 1H), 7.36-7.45 (m, 5H), 9.21 (br.s., 1H); MS m/z 449 $[M+H]^+$.

【0152】 步驟 2

{3-[($[(2S,5R)$ -6-羥基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基)胺基)氧基]丙基}胺基甲酸第三丁酯 (V-7)

以與參考例 5 相同之方法，藉由上述步驟 1 之化合物 (392.8mg、876 μ mol)，獲得標題化合物(定量的)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.43 (s, 9H), 1.73-1.99 (m, 4H), 2.01-2.12 (m, 1H), 2.13-2.24 (m, 1H), 3.07 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.09-3.21 (m, 3H), 3.69 (br.s., 1H), 3.80-3.96 (m, 3H); MS m/z 359 $[M+H]^+$.

【0153】 步驟 3

(2S,5R)-N-(3-胺基丙氧基)-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-甲醯胺 (VII-7)

以與參考例 5 相同之方法，藉由上述步驟 2 之化合物全量，獲得{3-[($[(2S,5R)$ -7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基)胺基)氧基]丙基}胺基甲酸四丁銨 第三丁酯(定量的)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.01 (t, $J = 7.4$ Hz, 12H), 1.33-1.53 (m, 8H), 1.47 (s, 9H), 1.55-1.96 (m, 12H), 2.14-2.23 (m, 1H), 2.31-2.41 (m, 1H), 2.85 (br.d., $J = 11.2$ Hz, 1H),

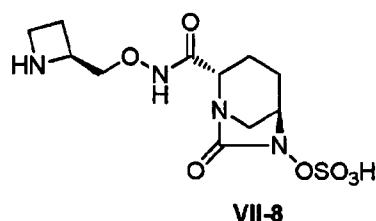
3.15-3.42 (m, 11H), 3.88-4.07 (m, 3H), 4.35 (br.s., 1H), 5.27 (br s, 1H), 9.26 (br.s., 1H); MS m/z 437 [M-Bu₄N]⁺.

【0154】 將上述四丁銨鹽全量以三氟乙酸進行脫保護，以十八烷基矽膠管柱層析法精製，獲得標題化合物 138.4mg(3 步驟收率 47%)。

¹H NMR(400 MHz, D₂O) δ 1.67-2.05(m, 6H), 3.00-3.19 (m, 4H), 3.82-3.94 (m, 3H), 4.05-4.10(m, 1H); MS m/z 337 [M-H]⁺.

【0155】 參考例 12

(2S,5R)-N-[(2S)-氮雜環丁烷-2-基甲氧基]-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-甲醯胺 (VII-8)



步驟 1

(2S)-2-[[[[(2S,5R)-6-苯甲氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基]胺基]氧基]甲基]氮雜環丁烷-1-羧酸第三丁酯 (IV-8)

以與參考例 8 相同之方法，將藉由(2S,5R)-6-(苯甲氧基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸(553mg、2.00mmol)及 2-((胺基氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-羧酸(S)-第三丁酯(578mg)獲得之粗生成物賦予矽膠管柱層析法，獲得標題化合物 760.1mg(收率 83%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.46 (s, 9H), 1.56-1.70 (m, 1H), 1.88-2.07 (m, 3H), 2.23-2.34 (m, 2H), 2.84 (d, J = 11.6 Hz,

1H), 3.02 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.28 (br s, 1H), 3.77-4.03 (m, 4H), 4.06-4.15 (m, 1H), 4.37-4.48 (m, 1H), 4.89 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 7.34-7.44 (m, 5H), 10.63 (br.s., 1H); MS m/z 461 $[M+H]^+$.

【0156】 步驟 2

(2S)-2-{{[({[(2S,5R)-6-羥基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基}胺基)氧基]甲基}氮雜環丁烷-1-羧酸第三丁酯 (V-8)

以與參考例 5 相同之方法，藉由上述步驟 1 之化合物 (699mg、1.52mmol)，獲得標題化合物(定量的)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.44 (s, 9H), 1.74-1.85 (m, 1H), 1.86-1.99 (m, 1H), 2.02-2.14 (m, 1H), 2.16-2.40 (m, 3H), 3.06 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.10-3.17 (m, 1H), 3.67-3.74 (m, 1H), 3.75-3.93 (m, 3H), 4.01 (dd, $J = 10.6, 10.6$ Hz, 1H), 4.14 (dd, $J = 10.6, 10.6$ Hz, 1H), 4.37-4.47 (m, 1H); MS m/z 371 $[M+H]^+$.

【0157】 步驟 3

(2S,5R)-N-[(2S)-氮雜環丁烷-2-基甲氧基]-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-甲醯胺 (VII-8)

以與參考例 5 相同之方法，藉由上述步驟 2 之化合物全量，獲得 (2S)-2-{{[({[(2S,5R)-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基}胺基)氧基]甲基}氮雜環丁烷-1-羧酸四丁銨 第三丁酯(定量的)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.01 (t, $J = 7.2$ Hz, 12H), 1.30-2.10 (m, 19H), 1.46 (s, 9H), 2.12-2.39 (m, 3H), 2.89 (br.d., J

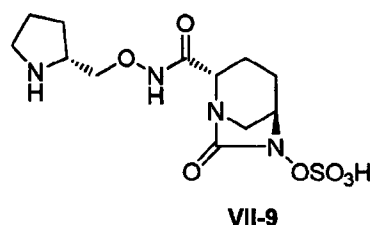
=12.0Hz, 1H), 3.23-3.39 (m, 9H), 3.76-3.93 (m, 3H), 3.95-4.06 (m, 1H), 4.08-4.18 (m, 1H), 4.33 (br.s., 1H), 4.37-4.50 (m, 1H); MS m/z 449 [M-Bu₄N]⁺.

【0158】 將上述四丁銨鹽全量以三氟乙酸進行脫保護，以十八烷基矽膠管柱層析法精製，獲得標題化合物 172.3mg(3 步驟收率 32%)。

¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ 1.71-1.83 (m, 1H), 1.84-1.97 (m, 1H), 1.98-2.16 (m, 2H), 2.36-2.49 (m, 1H), 2.50-2.61 (m, 1H), 3.10(d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.22-3.30 (m, 1H), 3.92-4.12 (m, 5H), 4.25-4.36 (m, 1H), 4.68-4.77 (m, 1H); MS m/z 351 [M+H]⁺.

【0159】 參考例 13

(2S,5R)-7-側氧基-N-[(2R)-吡咯啉-2-基甲氧基]-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-甲醯胺 (VII-9)



步驟 1

(2R)-2-[[[[(2S,5R)-6-苯甲氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基]胺基)氧基]甲基]吡咯啉-1-羧酸第三丁酯 (IV-9)

以與參考例 5 相同之方法，將藉由(2S,5R)-6-(苯甲氧基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸(390mg、1.41mmol)及 2-((胺基氧基)甲基)吡咯啉-1-羧酸(R)-第三丁酯(796mg)獲得之粗生成物賦予矽膠管柱層析法，獲得標題

化合物 336mg(收率 50%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.45 (s, 9H), 1.52-1.72 (m, 1H), 1.80-2.09 (m, 6H), 2.27-2.39 (m, 1H), 2.84 (br.d., $J = 12.4$ Hz, 1H), 2.96-3.08 (m, 1H), 3.28-3.44 (m, 3H), 3.60-3.86 (m, 2H), 3.89-4.06 (m, 1H), 4.14-4.29 (m, 1H), 4.90 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 7.32-7.47 (m, 5H), 10.56 (s, 1H); MS m/z 475 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0160】 步驟 2

(2R)-2-{[($[(2\text{S},5\text{R})$ -6-羥基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基)胺基)氧基]甲基}吡咯啉-1-羧酸第三丁酯 (V-9)

以與參考例 5 相同之方法，藉由上述步驟 1 之化合物全量，獲得標題化合物(定量的)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.46 (s, 9H), 1.73-2.27 (m, 8H), 3.06 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.09-3.18 (m, 1H), 3.24-3.40 (m, 2H), 3.67-3.71 (m, 1H), 3.73-4.12 (m, 4H); MS m/z 385 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0161】 步驟 3

(2S,5R)-7-側氧基-N-[(2R)-吡咯啉-2-基甲氧基]-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-甲醯胺 (VII-9)

以與參考例 5 相同之方法，藉由上述步驟 2 之化合物全量，獲得 (2R)-2-{[($[(2\text{S},5\text{R})$ -7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基)胺基)氧基]甲基}吡咯啉-1-羧酸四丁銨 第三丁酯(定量的)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.01 (t, $J = 7.4$ Hz, 12H), 1.34-

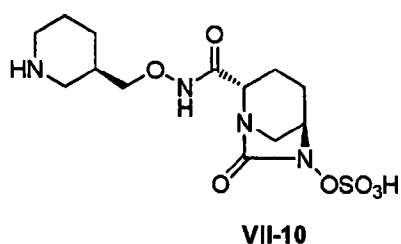
1.51 (m, 8H), 1.46 (s, 9H), 1.55-1.78 (m, 10H), 1.80-2.01 (m, 4H), 2.11-2.23 (m, 1H), 2.29-2.42 (m, 1H), 2.88 (br.d., $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.21-3.43 (m, 10H), 3.60-3.86 (m, 2H), 3.88-4.07 (m, 2H), 4.16-4.28 (m, 1H), 4.34 (br.s., 1H), 10.62 (br s, 1H); MS m/z 463 $[M-Bu_4N+2H]^+$.

【0162】 將上述四丁銨鹽全量以三氟乙酸進行脫保護，以十八烷基矽膠管柱層析法精製，獲得標題化合物 77.4mg(3 步驟收率 30%)。

1H NMR (500 MHz, D_2O) δ 1.66-2.18 (m, 8H), 3.14 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.23 (br.d., $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.30 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.89 (ddd, $J = 8.2, 8.2, 3.4$ Hz, 1H), 3.92-4.01 (m, 2H), 4.09-4.18 (m, 2H); MS m/z 365 $[M+H]^+$.

【0163】 參考例 14

(2S,5R)-7-側氧基-N-[(3R)-哌啶-3-基甲氧基]-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-甲醯胺 (VII-10)



步驟 1

(3R)-3-[[[[(2S,5R)-6-苯甲氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基]胺基)氧基]甲基]哌啶-1-羧酸第三丁酯 (IV-10)

以與參考例 8 相同之方法，將藉由(2S,5R)-6-(苯甲氧

基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸(390mg、1.41mmol)及 3-((胺基氧基)甲基)哌啶-1-羧酸(R)-第三丁酯(527mg)獲得之粗生成物賦予矽膠管柱層析法，獲得標題化合物 333mg(收率 48%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.15-2.10 (m, 8H), 1.45 (s, 9H), 2.25-2.40(m, 1H), 2.70-3.08 (m, 4H), 3.27-3.37 (m, 1H), 3.65-4.00 (m, 5H), 4.90 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 7.34-7.46 (m, 5H), 9.22 (br.s., 1H); MS m/z 489 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0164】 步驟 2

(3R)-3-{{{[(2S,5R)-6-羥基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基}胺基}氧基}甲基}哌啶-1-羧酸第三丁酯(V-10)

以與參考例 5 相同之方法，藉由上述步驟 1 之化合物全量，獲得標題化合物(定量的)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.24-1.37 (m, 1H), 1.40-1.56 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.64-1.73 (m, 1H), 1.75-2.00 (m, 4H), 2.03-2.13 (m, 1H), 2.15-2.26 (m, 1H), 2.65-2.95 (m, 2H), 3.06 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.13 (br.d., $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.67-3.91 (m, 5H), 4.01-4.08 (m, 1H); MS m/z 399 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0165】 步驟 3

(2S,5R)-7-側氧基-N-[(3R)-哌啶-3-基甲氧基]-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-甲醯胺 (VII-10)

以與參考例 5 相同之方法，藉由上述步驟 2 之化合物全量，獲得(3R)-2-{{{[(2S,5R)-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基}胺基}氧基}甲基}哌啶

-1-羧酸四丁銨 第三丁酯(定量的)。

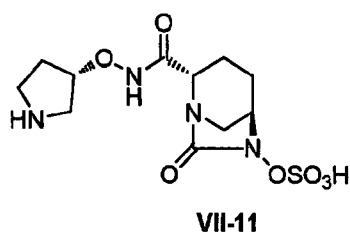
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.01 (dd, $J = 7.6\&6.8$ Hz, 12H), 1.11-1.99 (m, 23H), 1.46 (s, 9H), 2.12-2.24 (m, 1H), 2.30-2.42 (m, 1H), 2.67-2.96 (m, 3H), 3.19-3.38 (m, 9H), 3.70-3.99 (m, 5H), 4.35 (br.s., 1H), 9.16 (br.s., 1H); MS m/z 477 $[\text{M}-\text{Bu}_4\text{N}]^-$.

【0166】 將上述四丁銨鹽全量以三氟乙酸進行脫保護，以十八烷基矽膠管柱層析法精製後，獲得標題化合物 106mg(3 步驟收率 41%)。

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1.16-1.28 (m, 1H), 1.54-1.88 (m, 5H), 1.92-2.16 (m, 3H), 2.72 (t, $J = 12.2$ Hz, 1H), 2.81 (ddd, $J = 12.8\&12.8\&3.5$ Hz, 1H), 3.02 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.15-3.28 (m, 2H), 3.37-3.44 (m, 1H), 3.70 (dd, $J = 10.3\&7.6$ Hz, 1H), 3.79 (dd, $J = 10.3\&5.0$ Hz, 1H), 3.88-3.94 (m, 1H), 4.06-4.10 (m, 1H); MS m/z 377 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

【0167】 參考例 15

(2S,5R)-7-側氧基-N-[(3S)-吡咯啉-3-基氧基]-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-甲醯胺 (VII-11)



步驟 1

(3S)-3-[(3-[(2S,5R)-6-苯甲氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基)胺基)氧基]吡咯啉-1-羧酸第三丁酯

(IV -11)

以與參考例 5 相同之方法，將藉由(2S,5R)-6-(苯甲氧基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸(553mg、2.00mmol)及 3-(胺基氧基)吡咯啉-1-羧酸(S)-第三丁酯(606mg)獲得之粗生成物賦予矽膠管柱層析法，獲得標題化合物 920.4mg(定量的)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.46 (s, 9H), 1.61-1.68 (m, 1H), 1.89-2.09 (m, 3H), 2.15-2.19 (m, 1H), 2.28-2.34 (m, 1H), 2.75 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 2.95-3.06 (m, 1H), 3.31 (br s, 1H), 3.35-3.68 (m, 4H), 3.97 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.60 (br.d., $J = 23.2$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 7.26-7.43 (m, 5H), 9.08 (br.d., $J = 23.2$ Hz, 1H); MS m/z 461 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0168】 步驟 2

(3S)-3-[($\{[(2S,5R)$ -6-羥基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基}胺基)氧基]吡咯啉-1-羧酸第三丁酯 (V-11)

以與參考例 5 相同之方法，藉由上述步驟 1 之化合物(869mg、1.89mmol)，獲得標題化合物(定量的)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.47 (s, 9H), 1.75-2.12 (m, 4H), 2.13-2.25 (m, 2H), 3.05 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.13 (br.d., $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.25-3.50 (m, 2H), 3.61 (br.d., $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.70 (br.s., 1H), 3.86 (br d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.32-4.38 (m, 1H), 4.54-4.62 (m, 1H); MS m/z 371 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0169】 步驟 3

(2S,5R)-7-側氧基-N-[(3S)-吡咯啉-3-基氧基]-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-甲醯胺 (VII-11)

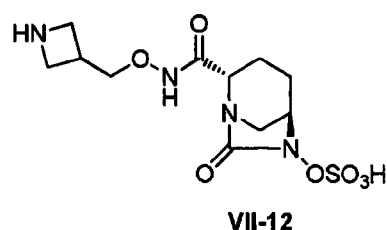
以與參考例 5 相同之方法，藉由上述步驟 2 之化合物全量，獲得 (3S)-3-[({(2S,5R)-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基} 胺基) 氧基]吡咯啉-1-羧酸四丁銨 第三丁酯 (定量的)。MS m/z 449 $[M-Bu_4N]^+$ 。

將上述四丁銨鹽全量以三氟乙酸進行脫保護，以十八烷基矽膠管柱層析法精製後，獲得標題化合物 170.7mg (3 步驟收率 26%)。

1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1.71-1.92 (m, 2H), 1.95-2.18 (m, 3H), 2.21-2.30 (m, 1H), 3.07 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 3.24 (br.d., $J = 12.2$ Hz, 1H), 3.31-3.45 (m, 3H), 3.51 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.99 (br.d., $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.10-4.14 (m, 1H), 4.72-4.77 (m, 1H); MS m/z 349 $[M-H]^+$ 。

【0170】 參考例 16

(2S,5R)-N-(氮雜環丁烷-3-基甲氧基)-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-甲醯胺 (VII-12)



步驟 1

3-[({(2S,5R)-6-苯甲氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基} 胺基) 氧基]甲基}氮雜環丁烷-1-羧酸第三丁

酯 (IV-12)

以與參考例 8 相同之方法，將藉由(2S,5R)-6-(苯甲氧基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸(553mg、2.00mmol)及 3-((胺基氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-羧酸第三丁酯(564mg)獲得之粗生成物賦予矽膠管柱層析法，獲得標題化合物 699.7mg(收率 76%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.43 (s, 9H), 1.54-1.70 (m, 1H), 1.87-2.06 (m, 2H), 2.27-2.35 (m, 1H), 2.75 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 2.80-2.90 (m, 1H), 3.01 (br.d., $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.32 (br.s., 1H), 3.68-3.76 (m, 2H), 3.94 (br.d., $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.00-4.15 (m, 4H), 4.90 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 7.35-7.44 (m, 5H), 9.08 (br s, 1H); MS m/z 461 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0171】 步驟 2

3-[[[[(2S,5R)-6-羥基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-基]羰基]胺基]氧基]甲基]氮雜環丁烷-1-羧酸第三丁酯 (V-12)

以與參考例 5 相同之方法，藉由上述步驟 1 之化合物 (642mg、1.39mmol)，獲得標題化合物(定量的)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.43 (s, 9H), 1.74-1.85 (m, 1H), 1.86-1.97 (m, 1H), 2.04-2.13 (m, 1H), 2.16-2.24 (m, 1H), 2.84-2.94 (m, 1H), 3.05 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.13 (br.d., $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.68-3.82 (m, 3H), 3.83 (br.d., $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.97-4.06 (m, 4H); MS m/z 371 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0172】 步驟 3

(2S,5R)-N-(氮雜環丁烷-3-基甲氧基)-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-甲醯胺 (VII-12)

以與參考例 5 相同之方法，藉由上述步驟 2 之化合物全量，獲得 3-{{{[(2S,5R)-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基}胺基)氧基]甲基}氮雜環丁烷-1-羧酸四丁銨 第三丁酯(定量的)。

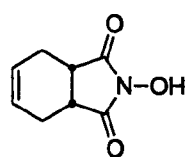
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.01 (t, $J = 7.2$ Hz, 12H), 1.37-1.51 (m, 8H), 1.46 (s, 9H), 1.54-1.75 (m, 9H), 1.82-1.97 (m, 1H), 2.13-2.25 (m, 1H), 2.29-2.40 (m, 1H), 2.77-2.95 (m, 2H), 3.24-3.40 (m, 9H), 3.64-4.16 (m, 7H), 4.36 (br.s., 1H), 9.16 (br.s., 1H); MS m/z 449 $[\text{M}-\text{Bu}_4\text{N}]^-$.

【0173】 將上述四丁銨鹽全量以三氟乙酸進行脫保護，以十八烷基矽膠管柱層析法精製後，獲得標題化合物 164.7mg(3 步驟收率 34%)。

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1.65-1.89 (m, 2H), 1.92-2.06 (m, 2H), 3.06 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 3.10-3.22 (m, 2H), 3.90-4.00 (m, 5H), 4.07-4.14 (m, 3H); MS m/z 351 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0174】 參考例 17

(3aR,7aS)-2-羥基-3a,4,7,7a-四氫-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮



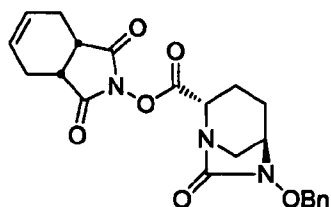
【0175】 將硫酸羥胺(24.975g、0.152mol)溶解於水

(100mL)中，加入(3aR,7aS)-3a,4,7,7a-四氫異苯并呋喃-1,3-二酮(45.228g)，於混合物中，以 15 分鐘每次少量加入 25% 氫氧化鈉水溶液(50g)，於 90℃ 攪拌 2 小時。將混合物冷卻至室溫，通過抽濾收集所析出之結晶，進行脫液 30 分鐘。將濕結晶於 50℃ 真空乾燥 2 日，獲得標題化合物 42.87g(收率 87%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.20-2.31 (m, 2H), 2.56-2.65 (m, 2H), 3.08-3.14 (m, 2H), 5.91 (dt, $J = 0.9, 2.7$ Hz, 2H); MS m/z 166 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

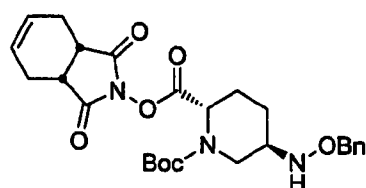
【0176】 參考例 18

(2S,5R)-6-(苯甲氧基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸(3aR,7aS)-1,3-二側氧基-3a,4,7,7a-四氫-1H-異吡啶-2(3H)-基酯



【0177】 步驟 1

(2S,5R)-5-((苯甲氧基)胺基)哌啶-1,2-二羧酸 1-第三丁酯 2-((3aR,7aS)-1,3-二側氧基-3a,4,7,7a-四氫-1H-異吡啶-2(3H)-基)酯



【0178】 將(2S,5R)-5-((苯甲氧基)胺基)-1-(第三丁氧

基羰基)哌啶-2-羧酸(參考例 3 之步驟 1, 3.504g、10mmol)溶解於脫水四氫呋喃(50mL), 冷卻至 -20℃ 左右。混合物中滴入氯甲酸異丁酯(1.51g), 接著, 滴入三乙胺(2.17g), 於同溫度攪拌 15 分鐘。接著, 於反應液中加入(3aR,7aS)-2-羥基-3a,4,7,7a-四氫-1H-異吡啶-1,3(2H)-二酮(參考例 17, 1.84g), 於同溫度攪拌 30 分鐘, 再於室溫攪拌 30 分鐘。反應液以乙酸乙酯(200mL)稀釋, 依序以冰冷 10%檸檬酸(60mL)、飽和碳酸氫鈉水(60mL)、飽和食鹽水(60mL)洗淨, 以無水硫酸鎂乾燥, 過濾。將濾液減壓濃縮, 將獲得之殘渣賦予矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯 = 2/1), 獲得無色泡狀固體之標題化合物 4.689g(收率 94%)。

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 1.47 (bs, 9H), 1.59-1.75 (m, 2H), 2.04-2.32(m, 2H), 2.16-2.35 (m, 2H), 2.61 (d, $J = 15.2$ Hz, 2H), 3.14-3.24 (m, 4H), 4.15-4.22 (m, 1H), 4.71 (q, $J=11.6$ Hz, 2H), 5.03(bs, 1H), 5.97 (bs, 2H), 7.26-7.38 (m, 5H); MS m/z 500 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0179】 步驟 2

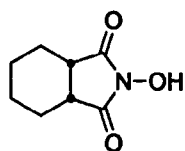
將上述步驟 1 之化合物(4.689g、9.386mmol)溶解於脫水氯仿(50mL), 加入三乙胺(1.40g)後冰冷。混合物中加入三光氣(1.09g), 攪拌 0.5 小時, 以 TLC 確認標題化合物的聚斂。於冰冷下, 於混合物中加入甲醇(0.255mL), 攪拌 30 分鐘後加入甲磺酸(8.89g), 攪拌 30 分鐘, 以 TLC 確認標題化合物的聚斂。於冰冷 1M 碳酸氫鉀水溶液(11.1g/100mL)中滴入混合物, 攪拌 0.5 小時, 加入氯仿(30mL)後分層,

有機層依序以 1M 鹽酸(70mL)、飽和碳酸氫鈉水(70mL)、飽和食鹽水(70mL)洗淨，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，減壓濃縮。將殘渣溶解於氯仿(16mL)，加入己烷(24mL)，攪拌 15 分鐘，再加入己烷(8mL)，攪拌 15 分鐘使老化。濾取析出之固體，以氯仿/己烷(2/3)之混合液洗淨，進行減壓乾燥，獲得無色結晶性粉末之標題化合物 3.51g(收率 88%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.67-1.77 (m, 1H), 2.08 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 2.14-2.26 (m, 2H), 2.30 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 2.55-2.66 (m, 2H), 3.10-3.24 (m, 4H), 3.34 (bs, 1H), 4.45 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 5.97 (bs, 2H), 7.34-7.45 (m, 5H); MS m/z 426 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0180】 參考例 19

(3aR,7aS)-2-羥基六氫-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮



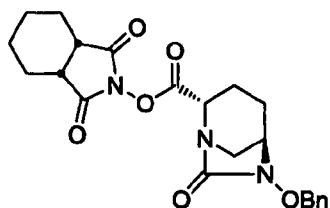
【0181】 將硫酸羥胺(24.975g、0.152mol)溶解於水(75mL)中，加入(3aR,7aS)-六氫異苯并呋喃-1,3-二酮(48.000g)。於混合物中，以 15 分鐘每次少量加入 25%氫氧化鈉水溶液(50g)，於 90℃攪拌 1 小時。將混合物冷卻至室溫，以氯仿 50mL 萃取 2 次，以無水硫酸鈉乾燥過濾。將濾液減壓濃縮，將殘渣溶解於氯仿，過濾不溶物，將溶劑減壓濃縮。殘渣中加入乙酸乙酯使溶解，再將溶液減壓濃縮，進一步真空乾燥 2 日，獲得無色固體之標題化合物

49.35g(收率 94%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.45 (dt, $J = 3.0, 5.9$ Hz, 4H), 1.71-1.90 (m, 4H), 2.84-2.92 (m, 2H), 6.01 (brs, 1H); MS m/z 168 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

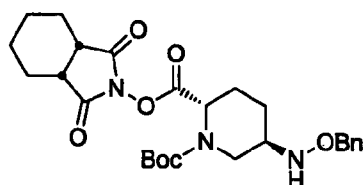
【0182】 參考例 20

(2S,5R)-6-(苯甲氧基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸(3aR,7aS)-1,3-二側氧基六氫-1H-異吲哚-2(3H)-基酯



【0183】 步驟 1

(2S,5R)-5-((苯甲氧基)胺基)哌啶-1,2-二羧酸 1-第三丁酯 2-((3aR,7aS)-1,3-二側氧基六氫-1H-異吲哚-2(3H)-基)酯



【0184】 將(2S,5R)-5-((苯甲氧基)胺基)-1-(第三丁氧基羰基)哌啶-2-羧酸(參考例 3 之步驟 1, 3.504g、10mmol)溶解於脫水四氫呋喃(50mL), 冷卻至 -20°C 左右。混合物中滴入氯甲酸異丁酯(1.51g), 接著滴入三乙胺(2.17g), 於同溫度攪拌 15 分鐘。接著, 於反應液中加入(3aR,7aS)-2-羥基六氫-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(參考例 19, 1.86g), 於同溫度攪拌 30 分鐘, 再於室溫攪拌 30 分鐘。反應液以乙酸乙酯(200mL)稀釋, 依序以冰冷 10%檸檬酸(60mL)、飽和碳

酸氫鈉水(60mL)、飽和食鹽水(60mL)洗淨，以無水硫酸鎂乾燥，過濾。將濾液減壓濃縮，獲得之殘渣賦予矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯 = 2/1)，獲得無色泡狀固體之標題化合物 4.521g(收率 90%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.35-1.58 (m, 13H), 1.62 (bs, 1H), 1.76 (bs, 2H), 1.90 (bs, 4H), 1.95-2.15 (m, 2H), 3.00 (bs, 2H), 3.15-3.30 (m, 2H), 4.16-4.25 (m, 1H), 4.72 (q, $J = 11.6$ Hz, 2H), 5.30-5.53 (m, 1H), 7.26-7.38 (m, 5H); MS m/z 502 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0185】 步驟 2

將上述步驟 1 之化合物(4.521g、9.01mmol)溶解於脫水氯仿(50mL)，加入三乙胺(1.350g)後冰冷。混合物中加入三光氣(1.043g)後攪拌 0.5 小時，以 TLC 確認標題化合物的聚斂。於冰冷下，於混合物中加入甲醇(0.245mL)攪拌 30 分鐘後加入甲磺酸(8.53g)，攪拌 30 分鐘，以 TLC 確認標題化合物的聚斂。於冰冷 1M 碳酸氫鉀水溶液(10.668g/90mL)中滴入混合物，攪拌 0.5 小時，加入氯仿(33mL)後分層，有機層依序以 1M 鹽酸(70mL)、飽和碳酸氫鈉水(70mL)、飽和食鹽水(70mL)洗淨，以無水硫酸鎂乾燥，過濾，減壓濃縮。將殘渣賦予矽膠管柱層析法(氯仿/乙酸乙酯 = 6/1)，獲得無色固體之標題化合物 3.106g(收率 81%)。

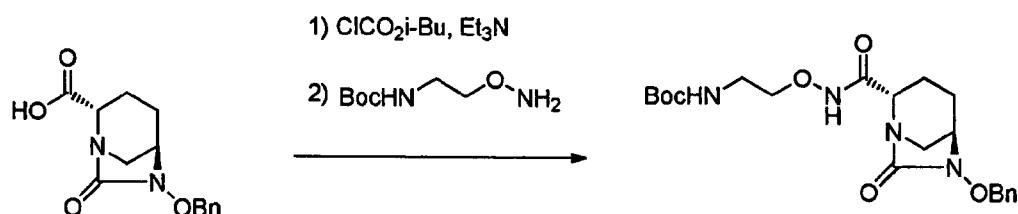
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.50 (bs, 4H), 1.62 (bs, 1H), 1.68-1.84 (m, 1H), 1.91 (bs, 4H), 2.04-2.27 (m, 2H), 3.02 (bs, 2H), 3.15 (s, 2H), 3.35 (bs, 1H), 4.47 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.92

(d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.34-7.45 (m, 5H); MS m/z 428 [M+H]⁺.

【0186】 實施例 1

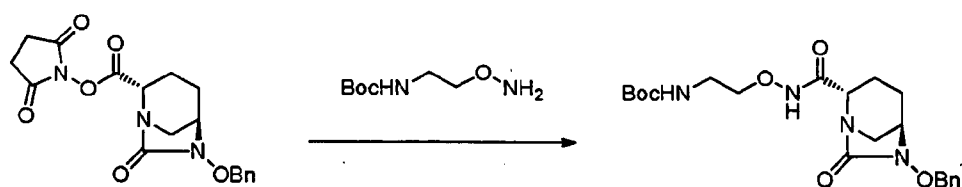
{2-[(2S,5R)-6-苯甲氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基}胺基)氧基]乙基}胺基甲酸第三丁酯 (IV-1)

實施例 1a



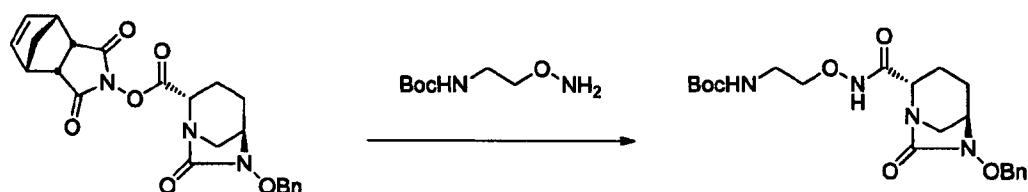
將 (2S,5R)-6-(苯甲氧基)-7- 側氧基 -1,6- 二氮雜二環 [3.2.1]辛烷 -2-羧酸 (4.80kg、17.373mol) 之脫水乙酸乙酯 (62L) 溶液冷卻至 -30℃，依序滴入氯甲酸異丁酯 (2.52kg)、三乙胺 (1.85kg)，於 -30℃ 攪拌 15 分鐘。反應液中以 30 分鐘加入 2-(胺基氧基)乙基胺基甲酸第三丁酯之脫水乙酸乙酯溶液 (15 wt%、23.45kg) (精洗脫水乙酸乙酯 2L)，以 1 小時昇溫至 0℃。混合物依序以 8%檸檬酸水溶液 (65L)、5%碳酸氫鈉水 (60L)、水 (60L) 洗淨，濃縮至 24L。濃縮液中加入乙酸乙酯 (24L)，進行置換濃縮操作 2 次至 24L，於獲得之濃縮液中加入乙酸乙酯 (29L)、己烷 (72L)，攪拌整晚。於混合物中滴入己烷 (82L)，攪拌 2 小時。濾取析出之結晶，以己烷洗淨進行真空乾燥，獲得標題化合物 5.51kg (收率 76%)。本化合物之機器值與參考例 5 的步驟 1 之化合物一致。

【0187】 實施例 1b



將 (2S,5R)-6-(苯甲氧基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環 [3.2.1]辛烷-2-羧酸 2,5-二側氧基吡咯啉-1-基酯(參考例 3, 373mg, 1mmol)溶解於脫水二氯甲烷(5mL), 於冰冷下加入 2-(胺基氧基)乙基胺基甲酸第三丁酯(194mg)之脫水二氯甲烷(2mL, 精洗 1mL)溶液, 攪拌 1 小時。反應液以乙酸乙酯(65mL)稀釋, 依序以 10%檸檬酸(20mL)、飽和碳酸氫鈉水(20mL)、飽和食鹽水(20mL)洗淨, 以無水硫酸鎂乾燥, 過濾、減壓濃縮, 獲得標題化合物 362mg(收率 83%)。本化合物之機器值與參考例 5 的步驟 1 之化合物一致。

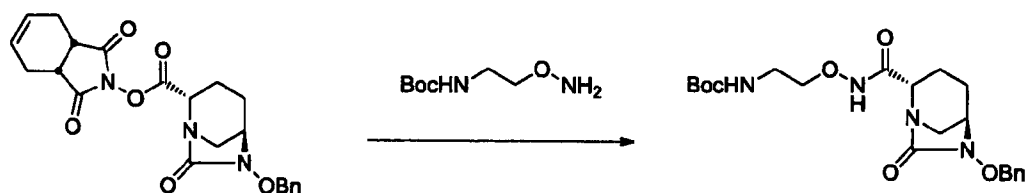
【0188】 實施例 1c



將 (2S,5R)-6-(苯甲氧基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環 [3.2.1]辛烷-2-羧酸 (1R,2S,6R,7S)-3,5-二側氧基-4-氮雜三環 [5.2.1.0^{2,6}]癸-8-烯-4-基酯(參考例 4, 49.7g、113.6mmol)懸濁於脫水乙酸乙酯(650mL), 於室溫加入 2-(胺基氧基)乙基胺基甲酸第三丁酯(24.2g)之脫水乙酸乙酯(134mL)溶液及三乙胺(13.8g), 攪拌 2.5 小時。反應液以乙酸乙酯(0.8L)稀釋, 依序以冰冷 0.25M 鹽酸(1L)、飽和碳酸氫鈉水(1L)、水(1L)洗淨, 減壓濃縮, 獲得標題化合物 48.08g(收率 98%,

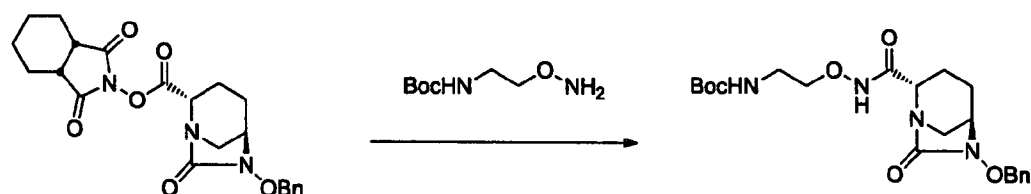
HPLC 面積之面積比 99%以上)。本化合物之機器值與參考例 5 的步驟 1 之化合物一致。

【0189】 實施例 1d



【0190】 將(2S,5R)-6-(苯甲氧基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸(3aR,7aS)-1,3-二側氧基-3a,4,7,7a-四氫-1H-異吲哚-2(3H)-基酯(參考例 18, 425mg, 1mmol)溶解於脫水氯仿(5mL), 於冰冷下加入 2-(胺基氧基)乙基胺基甲酸第三丁酯(211mg)之脫水乙酸乙酯溶液(1.41g)及三乙胺(121mg), 攪拌 30 分鐘。反應液以乙酸乙酯(75mL)稀釋, 依序以 10%檸檬酸水溶液(35mL)、飽和碳酸氫鈉水(35mL)、飽和食鹽水(35mL)洗淨, 以無水硫酸鎂乾燥, 將濾液減壓濃縮。將殘渣賦予矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯 = 1/2), 獲得標題化合物 481mg(定量的)。本化合物之機器值與參考例 5 的步驟 1 之化合物一致。

【0191】 實施例 1e

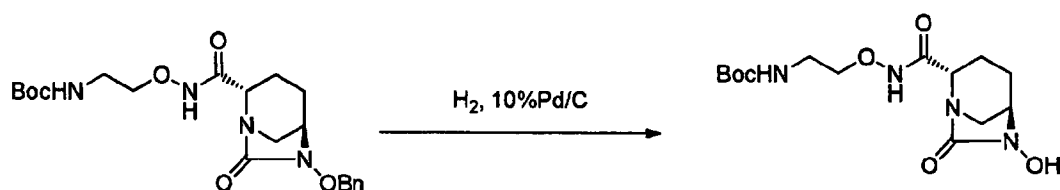


【0192】 將(2S,5R)-6-(苯甲氧基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸(3aR,7aS)-1,3-二側氧基六氫-1H-異吲哚-2(3H)-基酯(參考例 20, 427mg, 1mmol)溶解於脫水

氯仿(5mL)，於冰冷下加入 2-(胺基氧基)乙基胺基甲酸第三丁酯(211mg)之脫水乙酸乙酯溶液(1.41g)及三乙胺(121mg)，攪拌 30 分鐘。反應液以乙酸乙酯(75mL)稀釋，依序以 10%檸檬酸水溶液(35mL)、飽和碳酸氫鈉水(35mL)、飽和食鹽水(35mL)洗淨，以無水硫酸鎂乾燥，將濾液減壓濃縮。將殘渣賦予矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯 = 1/2)，獲得標題化合物 418mg(收率 96%)。本化合物之機器值與參考例 5 的步驟 1 之化合物一致。

【0193】 實施例 2

{2-[(2S,5R)-6-羥基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基}胺基)氧基]乙基}胺基甲酸第三丁酯 (V-1)



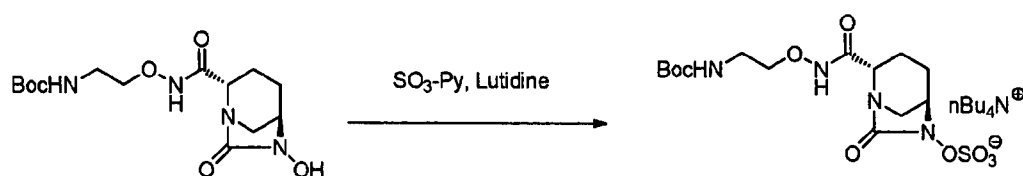
於 {2-[(2S,5R)-6-苯甲氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基}胺基)氧基]乙基}胺基甲酸第三丁酯(IV-1, 5.52kg、12.705mol)之甲醇溶液(85L)中加入 10%鈀碳催化劑(含水 50%，0.55kg)，於氫氣加壓(0.1MPa)下攪拌 1 小時。將催化劑過濾，固體以甲醇(25L)洗淨。合併濾液，於液溫 10℃ 以下減壓濃縮至 39L。濃縮液中加入乙腈(44L)，於液溫 10℃ 以下進行置換濃縮操作 2 次至 39L，將混合物冷卻至 0℃，攪拌整晚。濾取所析出之結晶，以乙腈(24L)洗淨進行真空乾燥，獲得標題化合物 3.63kg(收率 83%)。本化合物之機器值與參考例 5 的步驟 2 之化合物一

致。

【0194】 實施例 3

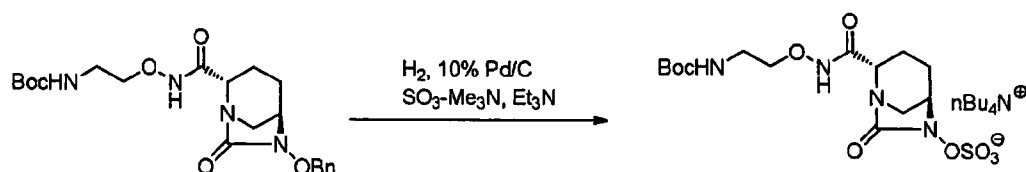
{2-[(2S,5R)-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基}胺基)氧基]乙基}胺基甲酸四丁銨第三丁酯 (VI-1)

實施例 3a



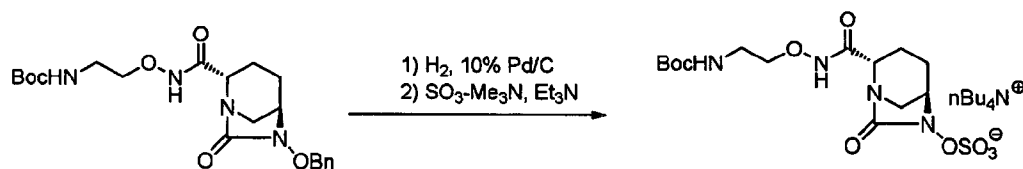
於乙腈(51L)中依序加入水(51mL)、{2-[(2S,5R)-6-羥基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基}胺基)氧基]乙基}胺基甲酸第三丁酯(V-1, 3.53kg、10.251mol)、三氧化硫-吡啶錯合物(3.95kg)、2,6-二甲基吡啶(2.21kg), 於 35 至 45°C 攪拌整晚。將混合物過濾, 除去不溶物, 固體以乙腈(11L)洗淨, 合併濾液, 濃縮至 17L。濃縮液於 10°C 以下冷卻, 以 9%磷酸二氫鈉水溶液(60L)、乙酸乙酯(113L)分層, 有機層再次以 9%磷酸二氫鈉水溶液(11L)萃取。獲得之水層中加入乙酸乙酯(113L)、30%硫酸氫四丁銨之水溶液(12.87kg)、37%磷酸二氫鈉水溶液(56.5kg), 攪拌 15 分鐘。將有機層分層, 以 20%磷酸二氫鈉水溶液(60L)洗淨, 以無水硫酸鎂(2.5kg)乾燥, 過濾後減壓濃縮。將濃縮液中析出之標題化合物之結晶以乙酸乙酯溶解, 將全液量調整為 20L, 獲得標題化合物之乙酸乙酯溶液 32.55kg(淨重 6.25kg、收率 92%)。本溶液不經精製而賦予下一步驟。

【0195】 實施例 3b 從 {2-[([{(2S,5R)-6-苯甲氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基}胺基)氧基]乙基}胺基甲酸第三丁酯 (IV-1)之一鍋合成



於 {2-[([{(2S,5R)-6-苯甲氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基}胺基)氧基]乙基}胺基甲酸第三丁酯 (IV-1, 515mg, 1.16mmol)之異丙醇(7mL)溶液中加入水(5mL)、三氧化硫-三甲胺錯合物(196mg)、三乙胺(0.0407mL)、10%鈀碳催化劑(含水 53.3%, 95.0mg), 於氫氣環境下, 於室溫攪拌 2 小時。追加 10%鈀碳催化劑(含水 53.3%, 63.5mg), 於氫氣環境下, 於室溫攪拌 3 小時後以氫氣置換, 於室溫攪拌 1 小時。將反應液之催化劑以矽藻土過濾, 以異丙醇/水(1/1, 40mL)洗淨後經微孔過濾, 以異丙醇/水(1/1, 15mL)洗淨, 減壓餾除異丙醇。於獲得之水溶液中加入磷酸二氫鈉(5.29g)、乙酸乙酯(20mL)、硫酸氫四丁銨(476mg), 於室溫攪拌 10 分鐘後以乙酸乙酯萃取 2 次。有機層以硫酸鈉乾燥, 過濾, 濃縮, 獲得標題化合物 702mg(收率 91%)。

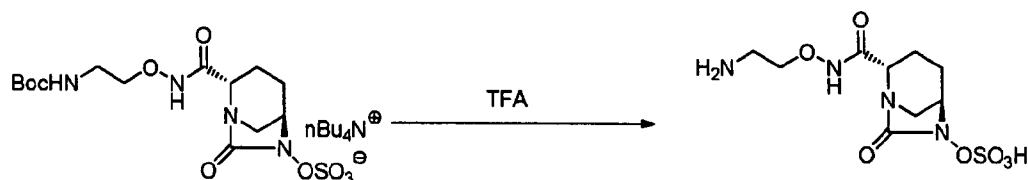
【0196】 實施例 3c 從 {2-[([{(2S,5R)-6-苯甲氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基}胺基)氧基]乙基}胺基甲酸第三丁酯 (IV-1)之連續合成



於 {2-[[{[(2S,5R)-6-苯甲氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基}胺基)氧基]乙基}胺基甲酸第三丁酯 (IV-1, 5.0g、11.51mmol) 之異丙醇(80mL)溶液中加入 10% 鈀碳催化劑(含水 50%, 0.5g), 於氫氣環境下攪拌 2 小時。將反應液之催化劑以矽藻土過濾, 將固體以異丙醇(15mL)洗淨, 合併濾液, 加入水(47.5mL)、三氧化硫-三甲胺錯合物(1.8g)、三乙胺(0.237g), 於 25 至 30℃ 攪拌 24 小時。將混合物減壓濃縮至 47mL, 加入磷酸二氫鈉(11.87g)、乙酸乙酯(200mL)、硫酸氫四丁銨(4.688g), 攪拌 10 分鐘。將有機層分層, 水層再以乙酸乙酯(2×100mL)萃取, 合併有機相, 以硫酸鎂乾燥, 過濾。將濾液之有機溶劑減壓濃縮, 獲得標題化合物之乙酸乙酯溶液(淨重 6.522g、收率 85%)

【0197】 實施例 4

(2S,5R)-N-(2-胺基乙氧基)-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-甲醯胺 (VII-1-CR)



實施例 4a

於氮氣氣流下, 將 {2-[[{[(2S,5R)-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基}胺基)氧基]乙基}

胺基甲酸四丁銨 第三丁酯 (VI-1, 788g, 淨重 467.1g、0.701mol) 之二氯甲烷 (934mL) 溶液冷卻至 -20℃, 以 15 分鐘滴入三氟乙酸 (934mL) 昇溫至 0℃ 後攪拌 1 小時。將反應液冷卻至 -20℃, 滴入二異丙醚 (4.17L), 將混合物昇溫至 -6℃ 後攪拌 1 小時。將沉澱過濾, 以二異丙醚 (2×1L) 懸濁洗淨, 將濕固體真空乾燥, 獲得標題化合物 342.08g (淨重 222.35g, 收率 98%, HPLC 面積之面積比 96.1%, CE/TFA 27mol%)。

● 【0198】 實施例 4b

將 {2-[(2S,5R)-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基}胺基)氧基]乙基}胺基甲酸四丁銨 第三丁酯 (VI-1, 乙酸乙酯溶液 15.60kg、淨重 2.98kg) 冷卻, 於液溫 0℃ 以下濃縮至 9L。濃縮液中加入二氯甲烷 (9L), 於氮氣氣流下將混合物冷卻至 -20℃。於 -5℃ 以下以約 1 小時於混合物中滴入三氟乙酸 (16.5L), 於 -5 至 0℃ 攪拌 1 小時。於 7℃ 以下, 於反應液中分開添加冷卻至 0℃ 之乙酸乙酯 (4×8.3L、24.6L, 合計 57.8L), 於 0℃ 攪拌整晚。將沉澱過濾, 以乙酸乙酯 (13.5L、9L) 懸濁洗淨, 真空乾燥整晚, 獲得標題化合物 1.74kg (淨重 1.43kg、收率 99%, HPLC 面積之面積比 99.1%、CE/TFA 10mol%、GC/EtOAc 14%)。

● 【0199】 實施例 5

(2S,5R)-N-(2-胺基乙氧基)-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-甲醯胺 (VII-1) 之 I 型結晶

實施例 5a

將 0.5M 乙酸緩衝液(pH5.5, 35mL)冰冷, 交互加入 (2S,5R)-N-(2-胺基乙氧基)-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-甲醯胺 (VII-1-CR, 36g)及經冷卻之 5M 氫氧化鈉水溶液, 將 pH 值調整為 5.5, 賦予十八烷基矽膠管柱層析法(3.6L), 以水溶析。收集活性部分, 於水浴溫度 35℃ 減壓濃縮, 將析出之結晶真空乾燥整晚。將獲得之結晶 2.10g 粉碎後於冰冷下加入異丙醇/水(19/1, 13mL), 於 0℃ 攪拌 1 小時。將懸濁液過濾, 以冷異丙醇/水(19/1, 80mL)洗淨, 獲得之結晶經真空泵乾燥, 獲得標題化合物 1.68g(收率 80%)。DSC 吸熱峰 111℃。於 60%異丙醇水溶液之溶解度: 0.44%(10℃)、0.48%(20℃)。標題化合物於粉末 X 射線繞射圖形顯示如下述表 4 及第 1 圖表示之特徵性波峰圖形。又, 測定時粉末 X 射線繞射裝置係使用 Rigaku(股)公司之 RINT 2100, 作為 X 射線源係以 $\text{CuK}\alpha 1$ 、管電壓 40kV、管電流 40mA、掃描速度 4°/分鐘、掃描範圍為 $2\theta = 3$ 至 40°測定。

【0200】 [表 4]

粉末 X 射線值		
I 型結晶之粉末 X 射線繞射		
波峰位置		相對強度
2 θ	晶面間距 (d)	
(CuK α)	Å	I/I0
12.04	7.34	13
15.64	5.66	53
16.02	5.53	26
16.70	5.30	58
17.66	5.02	49
19.02	4.66	100
20.30	4.37	46
20.74	4.28	11
21.88	4.06	10
24.16	3.68	11
24.56	3.62	15
25.66	3.47	18
26.54	3.36	17
26.96	3.30	13
28.18	3.16	12
28.72	3.11	14
29.44	3.03	16
29.86	2.99	13
35.90	2.50	10

【0201】 實施例 5b

將 (2S,5R)-N-(2-胺基乙氧基)-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-甲醯胺 (VII-1-CR, 淨重 4.253g) 溶解於 0.2M 磷酸緩衝液 (pH6.5, 73mL), 作成 pH 值為 5.5, 以水 (20mL) 稀釋。將混合物濃縮至 130mL, 賦予樹脂精製 (SP207, 260mL), 以水 (238mL)、10% 異丙醇水溶液 (780mL) 溶析。收集活性部分, 減壓濃縮至 30mL, 投入活性碳 (精製白鷺、87mg)。於室溫攪拌 30 分鐘。將活性碳以膜濾器過濾, 將濾液冷凍乾燥, 獲得非晶質形態之 (2S,5R)-N-(2-胺基乙氧基)-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-甲醯胺 (VII-1) 4.07g (收率 95.7%)。將本非晶質形態之化合物 (0.2g) 溶解於水 (0.8mL), 於室溫加入異丙醇 (1.2mL), 將 I 型結晶 (實施例 5a, 1mg) 接種, 以攪拌子攪拌 3 小時, 將析出之結晶過濾、乾燥, 獲得標題化合物 0.1g (收率 50%)。本結晶於粉末 X 射線繞射圖形顯示與實施例 5a 之結晶相同之波峰圖形。

【0202】 實施例 5c

交互加入 (2S,5R)-N-(2-胺基乙氧基)-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-甲醯胺 (VII-1-CR, 淨重 2.113g) 及 0.2M 磷酸緩衝液 (pH6.5, 73mL), 將 pH 值調整為 4.6, 以水 (27mL) 稀釋。將混合物減壓濃縮至 80mL 後以 0.2M 磷酸緩衝液 (pH6.5, 16mL) 作成 pH5.4, 以水 (48mL) 稀釋。將本混合物進行樹脂精製 (SP207, 240mL), 以水 (276mL)、10% 異丙醇水溶液 (720mL) 溶析。收集活性部分, 減壓濃縮至 12mL, 投入活性碳 (精製白鷺、40mg), 於室溫

攪拌 30 分鐘。將活性碳以膜濾器過濾，以水稀釋為 14mL。將 I 型結晶(實施例 5b, 6mg)接種於水溶液，於室溫以攪拌子攪拌而獲得之懸濁液中以 1 小時滴入異丙醇(84mL)。滴入完成後攪拌 3 小時，將析出之結晶過濾、乾燥，獲得標題化合物 1.834g(收率 86.8%)。水分：5.37%，脫水物換算含量 95.3%，HPLC 面積之面積比 99.3%。本結晶於粉末 X 射線繞射圖形顯示與實施例 5a 之結晶相同之波峰圖形。

【0203】 實施例 6

(2S,5R)-N-(2-胺基乙氧基)-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-甲醯胺 (VII-1)之 II 型結晶

實施例 6a

將 0.2M 磷酸緩衝液(pH6.5, 0.8L) 冷卻至 10℃ 以下，邊攪拌同時以少量交互加入(2S,5R)-N-(2-胺基乙氧基)-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-甲醯胺 (VII-1-CR、淨重 49.96g)及經冷卻之 0.2M 磷酸緩衝液(pH6.5)，將 pH 值調整於 4.2 至 5.5 之間，最終將 pH 值調整為 5.5。將混合物以水稀釋(全量 1.8L)，於液溫 18℃ 以下減壓濃縮至 1.6L。濃縮液以水稀釋為 1.8L(HPLC 面積之面積比 96.7%)，進行樹脂(Sepabeads SP207, 3L)精製，以水(0.83L)及 10%異丙醇水溶液溶析後收集活性部分。合併活性部分(1.5L)，於液溫 15℃ 以下減壓濃縮至 0.5L，加入活性碳(0.88g)，攪拌 30 分鐘。將活性碳以膜濾器過濾，以水(0.05L ×2)洗淨。合併濾液，於液溫 15℃ 以下減壓濃縮至 0.2L，將液溫調整為 10 至 15℃，於混合物中以 10 分鐘滴

入異丙醇(0.25L)，攪拌 1 小時後再以 15 分鐘滴入異丙醇(0.6L)。將混合物攪拌 1 小時，濾取析出之結晶，以異丙醇(0.2L)洗淨，真空乾燥至濕結晶之產品溫度為 20℃，獲得標題化合物 44.69g(收率 85%、水分 5.9%，HPLC 面積之面積比 100%)。DSC 吸熱峰 92℃。於 60%異丙醇水溶液之溶解度：0.67%(10℃)、0.74%(20℃)。

【0204】 標題化合物於粉末 X 射線繞射圖形顯示如下述表 5 及第 2 圖表示之特徵性波峰圖形。又，測定時粉末 X 射線繞射裝置係使用 Rigaku(股)公司之 RINT 2100，作為 X 射線源，係以 $\text{CuK}\alpha 1$ 、管電壓 40kV、管電流 40mA、掃描速度 4°/分鐘、掃描範圍為 $2\theta = 3$ 至 40°測定。

【0205】 [表 5]

粉末 X 射線值

II 型結晶之粉末 X 射線繞射

波峰位置		相對強度
2θ	晶面間距(d)	
(CuK α)	Å	I/IO
9.34	9.46	62
15.76	5.62	28
16.94	5.23	42
17.38	5.10	49
17.74	5.00	100
18.04	4.91	37
18.98	4.67	11
19.92	4.45	56
20.68	4.29	40
22.42	3.96	16
23.52	3.78	19
23.94	3.71	31
25.30	3.52	14
27.50	3.24	26
28.06	3.18	12
28.74	3.10	12
29.54	3.02	12
31.08	2.88	14
31.82	2.81	11
32.24	2.77	19
33.50	2.67	11
35.92	2.50	10
36.62	2.45	13

【0206】 實施例 6b

(2S,5R)-N-(2-胺基乙氧基)-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-甲醯胺 (VII-1)之 II 型結晶之轉移實驗

秤取少量實施例 6a 之結晶懸濁液，藉由攪拌子於室溫攪拌 1 日，收出析出之結晶，進行粉末 X 射線結晶繞射時並未觀察到轉移為其他之結晶形。

【0207】 實施例 7

(2S,5R)-N-(2-胺基乙氧基)-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-甲醯胺 (VII-1)之 III 形結晶
實施例 7a

將 0.2M 磷酸緩衝液(pH6.5、3.0L)冷卻至 10℃ 以下，邊攪拌同時以少量交互加入(2S,5R)-N-(2-胺基乙氧基)-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-甲醯胺 (VII-1-CR、淨重 133.334g)及經冷卻之 0.2M 磷酸緩衝液(pH6.5，1.8L)，將 pH 值調整於 5.1 至 5.5 之間，最終將 pH 值調整為 5.3。將混合物於液溫 18℃ 以下減壓濃縮至 3.6L。以 0.2M 磷酸緩衝液(pH6.5)將濃縮液之 pH 值調整為 pH5.5，以水稀釋為 4.8L，進行樹脂(Sepabeads SP207，7L)精製，以水(7.2L)及 10%異丙醇水溶液溶析後收集活性部分。合併活性部分(3.1L)，於液溫 15℃ 以下減壓濃縮至 1.8L，加入活性碳(2.66g)，攪拌 30 分鐘。將活性碳以膜濾器過濾，以水(0.39L)洗淨。合併濾液，於液溫 18℃ 以下減壓濃縮至 0.6L，將濃縮液之液溫調整為 20 至 25℃，滴入異丙醇(0.77L)

後將 II 型結晶(實施例 6a, 0.63g)接種, 攪拌 1 小時。混合物再以 1.5 小時滴入異丙醇(1.93L), 攪拌 30 分鐘。濾取析出之結晶, 以異丙醇(1L)洗淨, 真空乾燥至濕結晶之產品溫度為 20℃, 獲得含有少量 II 型結晶之標題化合物 127.3g (收率 90%、水分 5.3%, HPLC 面積之面積比 99.9%)。將本步驟獲得之結晶作為晶種, 實施同樣之步驟, 再將獲得之結晶作為下次之晶種, 以粉末 X 射線結晶繞射, 獲得單一之 III 形結晶之標題化合物。DSC 吸熱高峰 102℃。於 60% 異丙醇水溶液之溶解度: 0.76%(10℃)、0.80%(20℃)。

標題化合物於粉末 X 射線繞射圖形顯示如下述表 6 及第 3 圖表示之特徵性波峰圖形。又, 測定時粉末 X 射線繞射裝置係使用 Rigaku(股)公司之 RINT 2100, 作為 X 射線源係以 $\text{CuK}\alpha 1$ 、管電壓 40kV、管電流 40mA、掃描速度 4°/分鐘、掃描範圍為 $2\theta = 3$ 至 40°測定。

【0208】 [表 6]

粉末 X 射線值

III 型結晶之粉末 X 射線繞射

波峰位置		相對強度
2θ	晶面間距 (d)	
(CuK α)	Å	I/IO
10.62	8.32	20
14.52	6.10	20
14.80	5.98	33
16.08	5.51	100
17.18	5.16	39
17.48	5.07	68
18.28	4.85	20
18.86	4.70	39
19.24	4.61	37
20.38	4.35	10
21.16	4.20	23
21.90	4.06	13
22.22	4.00	13
22.50	3.95	20
23.60	3.77	24
23.84	3.73	20
24.38	3.65	10
26.00	3.42	44
26.28	3.39	21
26.54	3.36	12
27.30	3.26	16
27.58	3.23	13
28.50	3.13	13

28.90	3.09	18
29.88	2.99	15
31.84	2.81	12
35.54	2.52	11

【0209】 實施例 7b

將 0.2M 磷酸緩衝液(pH6.5， 7.2L)冷卻至 10℃ 以下，邊攪拌同時以少量交互加入(2S,5R)-N-(2-胺基乙氧基)-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-甲醯胺(VII-1-CR，淨重 1.2kg)及經冰冷之 0.2M 磷酸緩衝液(pH6.5， 3.5L)，將 pH 值調整為 pH4.2 至 4.8 之間，最終將 pH 值調整為 4.6。將混合物以水(19.3L)稀釋(全量 30L)，於液溫 18℃ 以下減壓濃縮至 24L。以 0.2M 磷酸緩衝液(pH6.5， 2.4L)將濃縮液之 pH 值調整為 pH5.4(HPLC 面積之面積比 98.5%)，以水稀釋為 43.2L，進行樹脂(Sepabeads SP 207， 75L)精製，以水(83L)及 10%異丙醇水溶液溶析後收集活性部分。合併活性部分(33L)，於液溫 15℃ 以下減壓濃縮至 7.2L，加入活性碳(24g)，攪拌 30 分鐘。將活性碳以膜濾器過濾，以水(0.4L×2)洗淨。合併濾液，將液溫調整為 20 至 25℃，將Ⅲ形結晶(實施例 7a， 3.6g)接種。於混合物中以 1 小時滴入異丙醇(50.4L)，攪拌整晚。濾取析出之結晶，以異丙醇(4.8L)洗淨，真空乾燥至濕結晶之產品溫度為 20℃，獲得標題化合物 1.17kg(收率 90%、水分 5.3%，HPLC 面積之面積比 100%)。本結晶於粉末 X 射線繞射圖形

顯示與實施例 7a 之結晶相同之波峰圖形。

【0210】 實施例 7c

(2S,5R)-N-(2-胺基乙氧基)-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-甲醯胺 (VII-1)之Ⅲ形結晶之轉移實驗

秤取少量於實施例 7a 之步驟接種後及滴入異丙醇後之懸濁液，分別藉由攪拌子於室溫攪拌 1 日、4 日，收集析出之結晶，賦予粉末 X 射線結晶繞射時並未觀察到轉移為其他之結晶形。

● 【0211】 實施例 7d

(2S,5R)-N-(2-胺基乙氧基)-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-甲醯胺(VII-1)之Ⅲ形結晶之 XRD-DSC 實驗

藉由實施例 7a 之Ⅲ形結晶之加熱，以 XRD-DSC 觀察結晶相之變化。加熱、冷卻條件係 60%RH 一定，昇降溫速度 2℃/分鐘，從室溫昇溫至 160℃，冷卻至 63℃，經時測定試料之 DSC 及 XRD。又，測定時，粉末 X 射線繞射裝置係使用 Rigaku(股)公司之 SmartLab 及 XRD-DSC，作為 X 射線源係以 $\text{CuK}\alpha 1$ 、管電壓 45kV、管電流 200mA、掃描速度 80°/分鐘、掃描範圍為 $2\theta = 5$ 至 35°測定。

● 【0212】 實施例 8

(2S,5R)-N-(2-胺基乙氧基)-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-甲醯胺 (VII-1)之Ⅳ形結晶
實施例 8a

將實施例 7a 之Ⅲ形結晶 0.20g 溶解於水 2mL，邊攪拌

邊滴入甲醇(30mL)，於 20 至 25℃ 靜置整晚。將混合物過濾，以甲醇(2×2mL)洗淨，於室溫真空乾燥整晚，獲得標題化合物 0.13g(收率 68%)。

標題化合物於粉末 X 射線繞射圖形顯示如下述表 7 及第 4 圖表示之特徵性波峰圖形。又，測定時粉末 X 射線繞射裝置係使用 Rigaku(股)公司之 RINT 2100，作為 X 射線源係以 $\text{CuK}\alpha 1$ 、管電壓 40kV、管電流 40mA、掃描速度 $4^\circ/\text{分鐘}$ 、掃描範圍為 $2\theta = 3$ 至 40° 測定。

【0213】 [表 7]

粉末 X 射線值

IV 型結晶之粉末 X 射線繞射

波峰位置		相對強度
2 θ	晶面間距(d)	
(CuK α)	Å	I/IO
11.22	7.88	31
13.80	6.41	46
17.04	5.20	56
19.00	4.67	21
19.70	4.50	100
22.10	4.02	34
23.34	3.81	13
23.68	3.75	19
24.06	3.70	34
24.56	3.62	14
26.36	3.38	11
27.62	3.23	10
27.88	3.20	13
32.64	2.74	14

【0214】 實施例 8b

於實施例 7a 之Ⅲ形結晶 25g 中加入甲醇(200mL)，於 20 至 25℃ 攪拌 3.5 小時。將混合物過濾，以甲醇(2×20mL)洗淨，於室溫真空乾燥整晚，獲得標題化合物 23g (收率 99%)。本結晶於粉末 X 射線繞射圖形顯示與實施例 8a 之

結晶相同之波峰圖形。

【0215】 實施例 8c

於實施例 7a 之 III 形結晶 25g 中加入乙醇(200mL)，於 20 至 25℃ 攪拌 3.5 小時。將混合物過濾，以乙醇(2×20mL)洗淨，於室溫真空乾燥整晚，獲得標題化合物 23g(收率 99%)。本結晶於粉末 X 射線繞射圖形顯示與實施例 8a 之結晶相同之波峰圖形。

【0216】 實施例 8d

(2S,5R)-N-(2-胺基乙氧基)-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-甲醯胺 (VII-1)之 IV 形結晶之轉移實驗

秤取實施例 8a 至 c 之 IV 形結晶，加入異丙醇/水(6/1)，於 25℃ 或 40℃ 懸濁攪拌 1 週。於 12 小時後、24 小時後(1 日)、48 小時後(2 日)、72 小時後(3 日)、96 小時後(4 日)及 168 小時後(1 週)秤取試樣，通氣乾燥後進行粉末 X 射線繞射時，於任一個攪拌時間都未觀察到轉移為其他之結晶形。

【0217】 實施例 9a

(2S,5R)-N-(2-胺基乙氧基)-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-甲醯胺(VII-1)之 I 至 IV 形結晶之安定性評定

將實施例 7a 之 III 形結晶溶解於水進行冷凍乾燥，獲得非晶體之(2S,5R)-N-(2-胺基乙氧基)-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-甲醯胺(VII-1)。又，本非

晶體之化合物及實施例 5 至 8 之 I 至 IV 形結晶分別於螺旋管中稱量，實施各溫濕度條件下之安定性試驗。相關物質、含量、水分測定法為如下所述。結果表示於表 9。

【0218】 相關物質及含量測定

將被驗物質溶於水，作成試料溶液。對每個試料溶液 5 μ L 係以下述之條件，依照 JP16 液體層析法 <2.01> 進行試驗，尋求各個相關物質之量(%)、相關物質總量(%)及含量。

【0219】 試驗條件

- 管 柱：Waters Atlantis dc18 ,5 μ m ,4.6×250mm
- 管柱溫度：35℃ 左右之一定溫度
- 注 入 量：5 μ L
- 檢 測 器：紫外光吸光光度計(測定波長：210nm)
- 移動相 A：將磷酸氫二銨 1.32g 溶於水 900mL，加入磷酸將 pH 值調整為 3.0 後加入水，作成 1000mL。
- 移動相 B：液體層析法用乙腈
- 梯度圖形：將移動相 A 及移動相 B 之混合比以如下所述變更進行控制。

[表 8]

注入後之時間(分鐘)	移動相 A(vol%)	移動相 B(vol%)
0 至 5	100	0
5 至 20	100→90	0→10
20 至 30	90	10

流 量：1.0mL/分鐘

保持時間：約 6.5 分鐘

測定時間：30 分鐘

【0220】 水分測定

精秤本品約 20mg，依照 JP16 水分測定法 < 2.48 > 電量滴定法進行試驗。

【0221】 [表 9]

保存條件：40℃ /75%RH、氣密容器

結晶形	開始時			1 個月			3 個月		
	水分 (%)	相關物質總量 (%)	含量 (%)	水分 (%)	相關物質總量 (%)	含量 (%)	水分 (%)	相關物質總量 (%)	含量 (%)
非晶體	1.3	0.5	99.4	3.3	6.6	93.3	3.8	12.3	87.5
I 形	5.4	0.1	99.9	5.4	0.0	99.9	5.6	0.1	99.8
II 形	5.7	0.1	99.8	5.6	0.0	99.8	5.9	0.5	99.3
III 形	5.3	0.0	99.9	5.3	0.0	100.0	5.5	0.0	99.9
IV 形	0.1	0.0	99.9	0.1	0.0	99.8	NT	NT	NT

【0222】 實施例 9b

(2S,5R)-N-(2-胺基乙氧基)-7-側氧基-6-(磺酸基氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-甲醯胺 (VII-1)之Ⅲ形結晶於包裝容器之安定性評定

將Ⅲ形結晶以下述條件包裝，以實施例 9a 之分析條件實施各溫濕度條件下之安定性試驗。結果表示於表 10 至 12。

包裝容器

內裝：單層低密度聚乙烯/尼龍製捆紮帶

外裝：單層鋁層壓袋/熱封

【0223】 [表 10]

III 形結晶之安定性

內袋：單層低密度聚乙烯袋/尼龍製捆紮帶

保存條件：25℃ /60RH 外袋：單層鋁層壓袋/熱封

檢 查 項 目	開 始 時	3 個 月
相 關 物 質 總 量 (%)	0.09	0.07
水 分 (%)	5.32	5.23
含 量 (%)	99.9	99.9

【0224】 [表 11]

III 形結晶之安定性

內袋：單層低密度聚乙烯袋/尼龍製捆紮帶

保存條件：40℃ /75RH 外袋：單層鋁層壓袋/熱封

檢 查 項 目	開 始 時	1 個 月	2 個 月	3 個 月
相 關 物 質 總 量 (%)	0.09	0.07	0.04	0.06
水 分 (%)	5.20	5.51	5.27	5.29
含 量 (%)	99.9	99.9	99.9	99.9

【0225】 [表 12]

III 形結晶之安定性

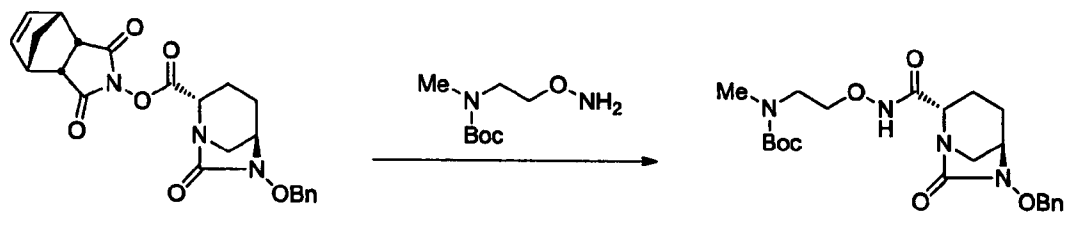
內袋：單層低密度聚乙烯袋/尼龍製捆紮帶

保存條件：60℃ 外袋：單層鋁層壓袋/熱封

檢 查 項 目	開 始 時	2 週	4 週
相 關 物 質 總 量 (%)	0.09	0.02	0.04
水 分 (%)	5.20	5.20	5.08
含 量 (%)	99.9	99.9	99.9

● 【0226】 實 施 例 10

{2-[[{[(2S,5R)-6-苯甲氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基}胺基)氧基]乙基}(甲基)胺基甲酸第三丁酯
(IV-2)

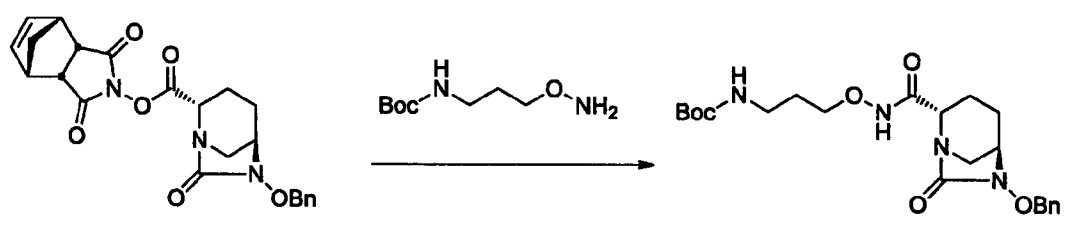


● 將 (2S,5R)-6-(苯甲氧基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸(1R,2S,6R,7S)-3,5-二側氧基-4-氮雜三環[5.2.1.0^{2,6}]癸-8-烯-4-基酯(參考例 4，144mg，0.329mmol)溶解於脫水二氯甲烷(2.5mL)，加入(2-(胺基氧基)乙基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(88.8mg)之脫水二氯甲烷(0.5mL)溶液，於室溫攪拌 18 小時。反應液以乙酸乙酯(10mL)稀釋，依序以 0.25M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮，獲得標題化合物 132mg(收

率 89%)。本化合物之機器值與參考例 6 的步驟 1 之化合物一致。

【0227】 實施例 11

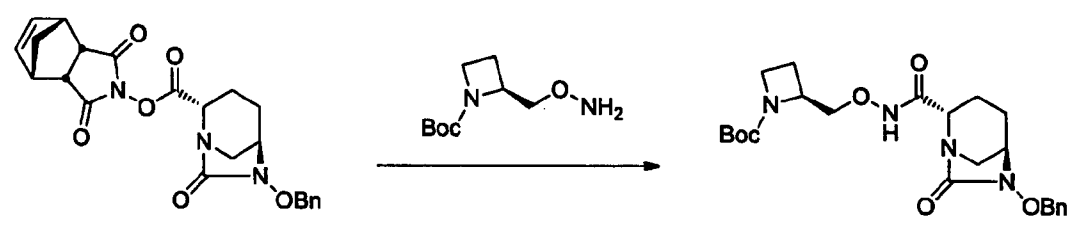
{3-[[{[(2S,5R)-6-苯甲氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基}胺基)氧基]丙基}胺基甲酸第三丁酯 (IV-7)



將 (2S,5R)-6-(苯甲氧基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸(1R,2S,6R,7S)-3,5-二側氧基-4-氮雜三環[5.2.1.0^{2,6}]癸-8-烯-4-基酯(參考例 4, 148mg, 0.339mmol)溶解於脫水二氯甲烷(2.5mL), 加入 3-(胺基氧基)丙基胺基甲酸第三丁酯(90.9mg)之脫水二氯甲烷(0.5mL)溶液, 於室溫攪拌 18 小時。反應液以乙酸乙酯(10mL)稀釋, 依序以 0.25M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水、飽和食鹽水洗淨, 以無水硫酸鈉乾燥, 過濾、減壓濃縮, 獲得標題化合物 134mg(收率 88%)。本化合物之機器值與參考例 11 的步驟 1 之化合物一致。

【0228】 實施例 12

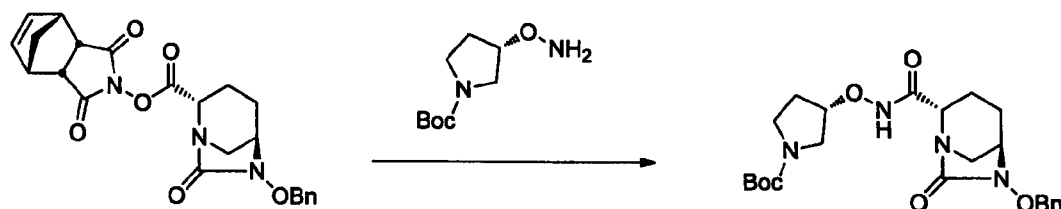
(2S)-2-[[{[(2S,5R)-6-苯甲氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基}胺基)氧基]甲基}氮雜環丁烷-1-羧酸第三丁酯 (IV-8)



將 (2S,5R)-6-(苯甲氧基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環 [3.2.1]辛烷-2-羧酸(1R,2S,6R,7S)-3,5-二側氧基-4-氮雜三環 [5.2.1.0^{2,6}]癸-8-烯-4-基酯(參考例 4, 145mg, 0.331mmol)溶解於脫水二氯甲烷(2.5mL), 加入 2-((胺基氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-羧酸(S)-第三丁酯(93.2mg)之脫水二氯甲烷(0.5mL)溶液, 於室溫攪拌 21 小時。反應液以乙酸乙酯(10mL)稀釋, 依序以 0.25M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水、飽和食鹽水洗淨, 以無水硫酸鈉乾燥, 過濾、減壓濃縮, 獲得標題化合物 127mg(收率 83%)。本化合物之機器值與參考例 12 的步驟 1 之化合物一致。

【0229】實施例 13

(3S)-3-[[{[(2S,5R)-6-苯甲氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環 [3.2.1]辛-2-基]羰基}胺基)氧基]吡咯啉-1-羧酸第三丁酯 (IV-11)

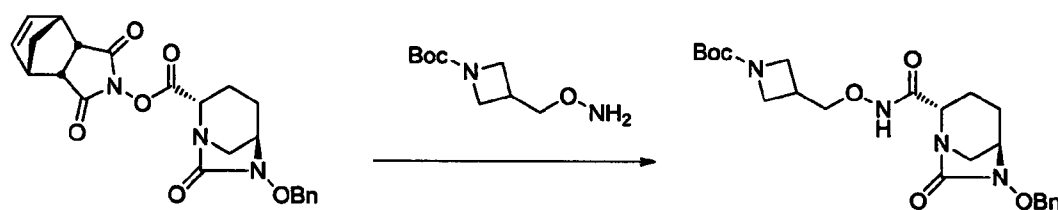


將 (2S,5R)-6-(苯甲氧基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環 [3.2.1]辛烷-2-羧酸(1R,2S,6R,7S)-3,5-二側氧基-4-氮雜三環 [5.2.1.0^{2,6}]癸-8-烯-4-基酯(參考例 4, 145mg, 0.332mmol)溶解於脫水二氯甲烷(2.5mL), 加入 3-(胺基氧基)吡咯啉-1-羧酸(S)-第三丁酯(91.6mg)之脫水二氯甲烷(0.5mL)溶液, 於室溫攪拌 19 小時。反應液以乙酸乙酯(10mL)稀釋, 依序以 0.25M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水、飽和食鹽水洗淨, 以無水

硫酸鈉乾燥，過濾、減壓濃縮，獲得標題化合物 145mg(收率 95%)。本化合物之機器值與參考例 15 的步驟 1 之化合物一致。

【0230】 實施例 14

3-[[[(2S,5R)-6-苯甲氧基-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛-2-基]羰基]胺基]氧基]甲基]氮雜環丁烷-1-羧酸第三丁酯 (IV-12)



將 (2S,5R)-6-(苯甲氧基)-7-側氧基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸 (1R,2S,6R,7S)-3,5-二側氧基-4-氮雜三環[5.2.1.0^{2,6}]癸-8-烯-4-基酯(實施例 4、140mg, 0.320mmol)溶解於脫水二氯甲烷(2.5mL)，加入 3-((胺基氧基)甲基)氮雜環丁烷-1-羧酸第三丁酯(91.5mg)之脫水二氯甲烷(0.5mL)溶液，於室溫攪拌 20 小時。反應液以乙酸乙酯(10mL)稀釋，依序以 0.25M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥，過濾、減壓濃縮，獲得標題化合物 132mg(收率 90%)。本化合物之機器值與參考例 16 的步驟 1 之化合物一致。

【符號說明】

無

I673269

發明摘要

※ 申請案號：103134993

※ 申請日：103年10月8日

※IPC分類：
C07D 471/08 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

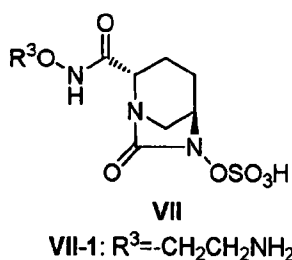
二氮雜二環辛烷衍生物的結晶及其製法

CRYSTAL OF DIAZABICYCLOOCTANE DERIVATE

AND METHOD FOR PRODUCING THE SAME

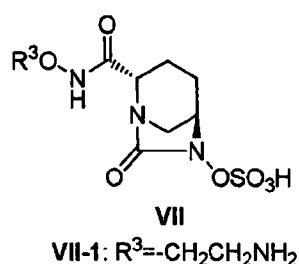
【中文】

本發明係提供下述式(VII)，尤其是(VII-1)表示之二氮雜二環辛烷衍生物的結晶及其製法。



【英文】

The present invention provides a crystal of diazabicyclooctane derivate represented by the following formula (VII), especially formula (VII-1), and a method for producing the same.



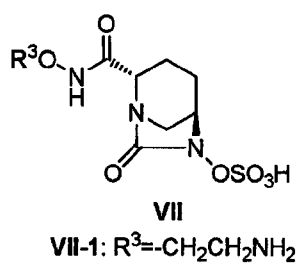
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無。

【本代表圖之符號簡單說明】：

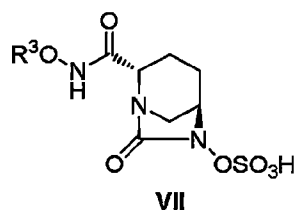
本案無指定代表圖。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

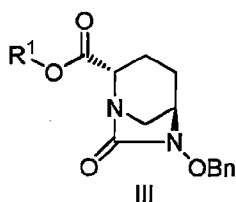


申請專利範圍

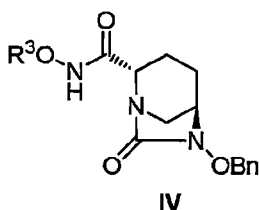
1. 一種下述式(VII)表示之化合物之製法，



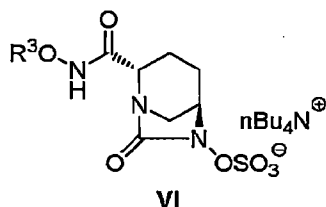
其係將下述式(III)表示之化合物



與化合物： R^3ONH_2 進行反應，作成下述式(IV)表示之化合物

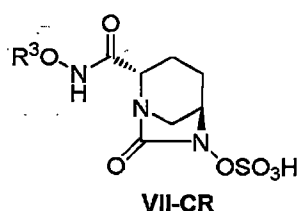


在氫氣環境下與鈀碳催化劑進行處理，同時或連續在含水溶劑中，在催化劑量之鹼的存在下藉由三氧化硫-三甲胺錯合物進行硫酸化反應，並以硫酸氫四丁銨處理，作成下述式(VI)表示之化合物後，



於側鏈 $R^3ONHC(=O)-$ 具有保護基時，以酸除去該保護基，接著於反應液中加入選自由乙酸乙酯、乙酸異丙酯及乙酸丁酯所構成之群組的弱溶劑使粗生成物沉澱，作

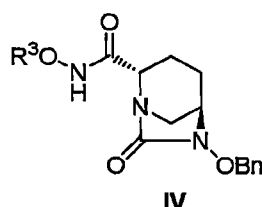
成下述式(VII-CR)表示之粗化合物後，



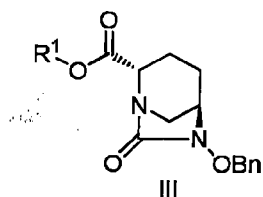
交互加入式(VII-CR)表示之粗化合物及經冰冷之緩衝液，作成 pH 值為 4 至 5.5 之溶液，視需要以合成吸附劑脫鹽後濃縮，調溫後視需要接種，並加入選自由甲醇、乙醇、異丙醇、丙酮、乙腈及四氫呋喃所構成之群組的弱溶劑而進行結晶化，藉此進行製造者，

上述各式中，OBn 表示苯甲氧基，R¹ 表示 2,5-二側氧基吡咯啶-1-基、1,3-二側氧基-3a,4,7,7a-四氫-1H-異吲哚-2(3H)-基、1,3-二側氧基六氫-1H-異吲哚-2(3H)-基或 3,5-二側氧基-4-氮雜三環[5.2.1.0^{2,6}]癸-8-烯-4-基，R³ 表示 C₁₋₆ 烷基或雜環基，R³ 可經 0 至 5 個 R⁴ 修飾，R⁴ 可連續地經取代，此處，R⁴ 為 C₁₋₆ 烷基、雜環基、R⁵(R⁶)N-或保護基，又，R⁵ 及 R⁶ 各自獨立地表示氫原子或 C₁₋₆ 烷基，或一起形成雜環基，另外，R³、R⁵ 及 R⁶ 可在任意位置閉環。

2. 一種下述式(IV)表示之化合物之製法，

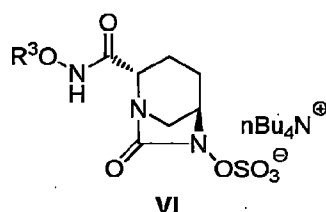


其係將下述式(III)表示之化合物

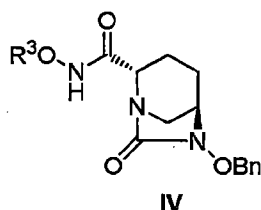


與化合物： R^3ONH_2 進行反應，藉此進行製造者，
上述各式中， R^1 、 R^3 及 OBn 為如申請專利範圍第 1 項所述者。

3. 一種下述式 (VI) 表示之化合物之製法，



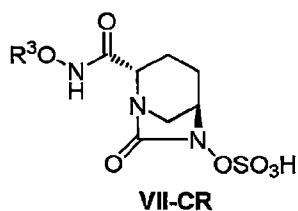
其係將下述式 (IV) 表示之化合物



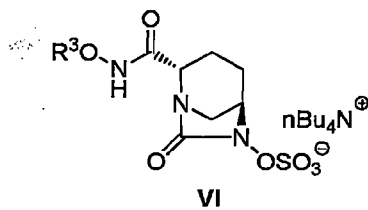
於氫氣環境下與鈀碳催化劑進行處理，同時或連續於含水溶劑中，於催化劑量之鹼的存在下，藉由三氧化硫-三甲胺錯合物進行硫酸化反應，並以硫酸氫四丁銨處理，藉此進行製造者，

上述各式中， R^3 及 OBn 為如申請專利範圍第 1 項所述者。

4. 一種下述式 (VII-CR) 表示之粗化合物之製法，



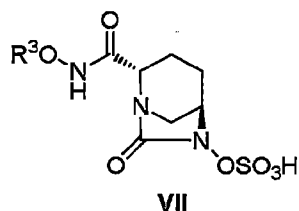
其係將下述式(VI)表示之化合物，



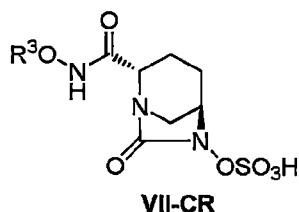
於側鏈 $R^3ONHC(=O)-$ 具有保護基時，以酸除去該保護基，接著，於反應液中加入選自由乙酸乙酯、乙酸異丙酯及乙酸丁酯所構成之群組的酯系弱溶劑使粗生成物沉澱，藉此進行製造者，

上述各式中， R^3 為如申請專利範圍第 1 項所述者。

5. 一種下述式(VII)表示之化合物之製法，



其係交互加入下述式(VII-CR)表示之粗化合物



及經冰冷之緩衝液，作成 pH 值為 4 至 5.5 之溶液，視需要以合成吸附劑脫鹽後濃縮，調溫後視需要接種，並加入選自由甲醇、乙醇及異丙醇所構成之群組的醇系弱溶劑而進行結晶化，藉此進行製造者，

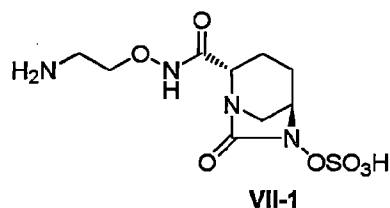
上述各式中， R^3 為如申請專利範圍第 1 項所述者。

6. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項所述之製法，其中，於式(IV)、(VI)、(VII-CR)、(VII)中， R^3 為選自下述

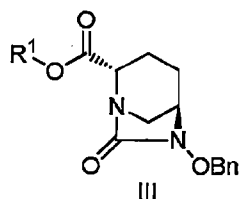
之化合物者，

2-(第三丁氧基羰基胺基)乙基、
2-胺基乙基、
2-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)乙基、
2-(甲胺基)乙基、
2-((第三丁氧基羰基)(異丙基)胺基)乙基、
2-(異丙胺基)乙基、
2-(二甲胺基)乙基、
(2S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基、
(2S)-2-(胺基)丙基、
(2R)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基、
(2R)-2-(胺基)丙基、
3-((第三丁氧基羰基)胺基)丙基、
3-(胺基)丙基、
(2S)-第三丁氧基羰基氮雜環丁烷-2-基甲基、
(2S)-氮雜環丁烷-2-基甲基、
(2R)-第三丁氧基羰基吡咯啉-2-基甲基
(2R)-吡咯啉-2-基甲基
(3R)-第三丁氧基羰基哌啶-3-基甲基、
(3R)-哌啶-3-基甲基、
(3S)-第三丁氧基羰基吡咯啉-3-基、
(3S)-吡咯啉-3-基、
1-(第三丁氧基羰基)氮雜環丁烷-3-基、
氮雜環丁烷-3-基。

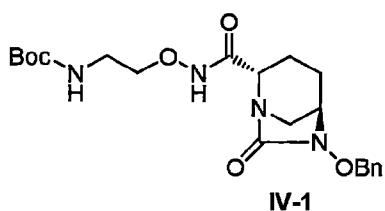
7. 一種下述式(VII-1)表示之化合物之製法，



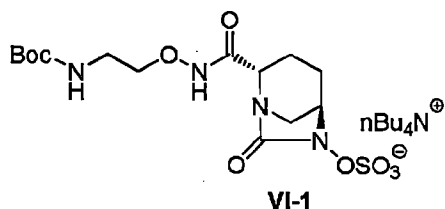
其係將下述式(III)表示之化合物



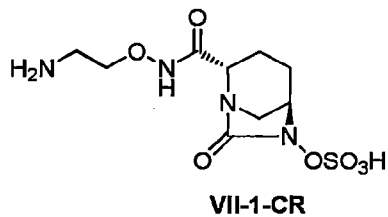
於鹼的存在下，與 2-(胺基氧基)乙基胺基甲酸第三丁酯進行反應，作成下述式(IV-1)表示之化合物



於氫氣環境下與鈀碳催化劑進行處理，同時或連續於含水溶劑中，於催化劑量之鹼的存在下，藉由三氧化硫-三甲胺錯合物進行硫酸化反應，與硫酸氫四丁銨進行處理，作成下述式(VI-1)表示之化合物後，



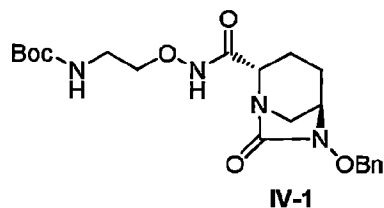
以三氟乙酸除去第三丁氧基羰(Boc)基，接著，於反應液中滴入乙酸乙酯，藉此使粗生成物沉澱，作成下述式(VII-1-CR)表示之粗化合物後，



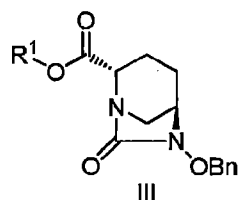
交互加入式(VII-1-CR)表示之粗化合物及經冰冷之磷酸緩衝液，作成 pH 值為 4 至 5.5 之溶液，視需要以合成吸附劑脫鹽後濃縮，調溫後視需要接種，並加入異丙醇而進行結晶化，藉此進行製造者，

上述各式中， R^1 及 OBn 為如申請專利範圍第 1 項所述者。

8. 一種下述式(IV-1)表示之化合物之製法，



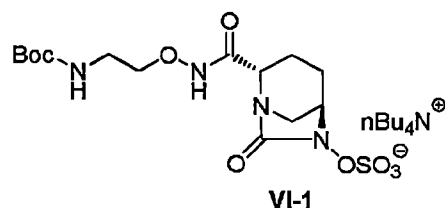
其係將下述式(III)表示之化合物



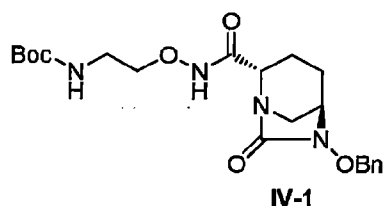
於鹼的存在下，與 2-(胺基氧基)乙基胺基甲酸第三丁酯進行反應，藉此進行製造者，

上述各式中， R^1 及 OBn 為如申請專利範圍第 1 項所述者。

9. 一種下述式(VI-1)表示之化合物之製法：



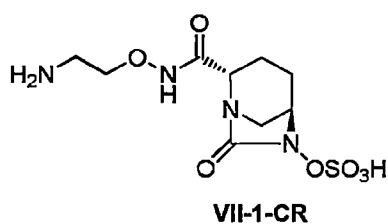
其係將下述式(IV-1)表示之化合物



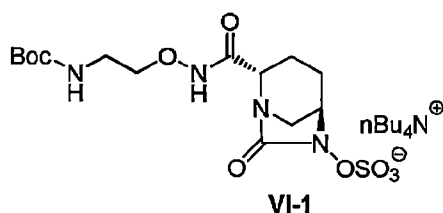
於氫氣環境下與鈀碳催化劑進行處理，同時或連續於含水溶劑中，於催化劑量之鹼的存在下，藉由三氧化硫-三甲胺錯合物進行硫酸化反應，與硫酸氫四丁銨進行處理，藉此進行製造者，

上述各式中，OBn 為如申請專利範圍第 1 項所述者。

10. 一種下述式(VII-1-CR)表示之粗化合物之製法，

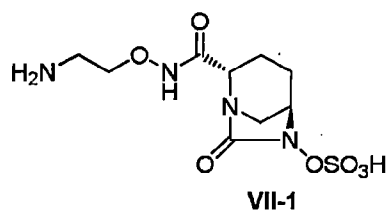


其係將下述式(VI-1)表示之化合物

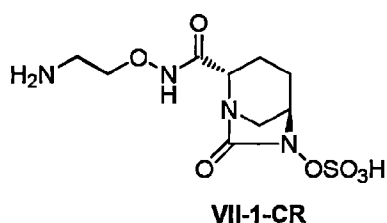


以三氟乙酸除去第三丁氧基羰(Boc)基，接著，於反應液中滴入乙酸乙酯，從而使粗生成物沉澱，藉此進行製造者。

11. 一種下述式(VII-1)表示之化合物之製法，

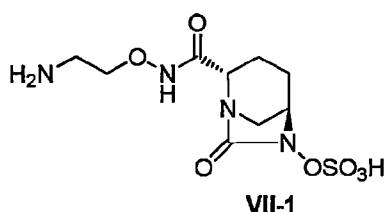


其係交互加入下述式(VII-1-CR)表示之粗化合物



及經冰冷之磷酸緩衝液，作成 pH 值為 4 至 5.5 之溶液，視需要以合成吸附劑脫鹽後濃縮，調溫後視需要接種，並加入異丙醇而進行結晶化，藉此進行製造者。

12. 一種式(VII-1)表示之化合物之 I 型結晶



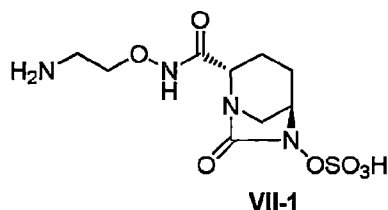
其係於粉末 X 射線繞射圖形中，於晶面間距(d) 7.34、5.66、5.53、5.30、5.02、4.66、4.37、4.28、4.06、3.68、3.62、3.47、3.36、3.30、3.16、3.11、3.03、2.99 及 2.50Å 具有特徵性波峰。

13. 一種如申請專利範圍第 12 項所述之 I 型結晶之製法，其係將式(VII-1)表示之化合物之溶液調溫為 20 至 25℃，將 I 型結晶接種、攪拌後另加入異丙醇，藉此進行者。
14. 一種如申請專利範圍第 12 項所述之 I 型結晶之用途，其係用於製造根據情況含有醫學上容許之載體的醫藥

組成物。

15. 一種如申請專利範圍第 12 項所述之 I 型結晶之用途，其係用於製造含有選自由安比西林、安莫西林、哌拉西林、替卡西林、氟莫克西、西弗士林、西弗曲松、西弗塔瑞定、西菲平、西弗塔洛林、西弗托洛贊、亞胺培南、美羅培南、比阿培南、德利培南、厄他培南、氨曲南所成群組之 β -內醯胺系抗生素，及根據情況之醫學上容許之載體的醫藥組成物。

16. 一種式(VII-1)表示之化合物之 II 型結晶，



其係於粉末 X 射線繞射圖形中，於晶面間距(d) 9.46、5.62、5.23、5.10、5.00、4.91、4.67、4.45、4.29、3.96、3.78、3.71、3.52、3.24、3.18、3.10、3.02、2.88、2.81、2.77、2.67、2.50 及 2.45Å 具有特徵性波峰。

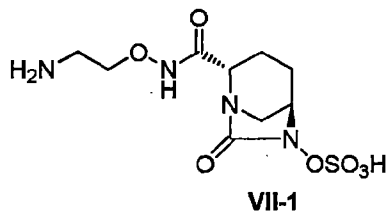
17. 一種如申請專利範圍第 16 項所述之 II 型結晶之製法，其係將式(VII-1)表示之化合物之溶液調溫為 10 至 15℃，並加入異丙醇進行攪拌，藉此進行製造者。

18. 一種如申請專利範圍第 16 項所述之 II 型結晶之用途，其係用於製造根據情況含有醫學上容許之載體的醫藥組成物。

19. 一種如申請專利範圍第 16 項所述之 II 型結晶之用途，其係用於製造含有選自由安比西林、安莫西林、哌拉西

林、替卡西林、氟莫克西、西弗士林、西弗曲松、西弗塔瑞定、西菲平、西弗塔洛林、西弗托洛贊、亞胺培南、美羅培南、比阿培南、德利培南、厄他培南、氨曲南所成群組之 β -內醯胺系抗生素，及根據情況之醫學上容許之載體的醫藥組成物。

20. 一種式(VII-1)表示之化合物之Ⅲ型結晶



其係於粉末 X 射線繞射圖形中，於晶面間距(d)8.32、6.10、5.98、5.51、5.16、5.07、4.85、4.70、4.61、4.35、4.20、4.06、4.00、3.95、3.77、3.73、3.65、3.42、3.39、3.36、3.26、3.23、3.13、3.09、2.99、2.81 及 2.52 Å 具有特徵性波峰。

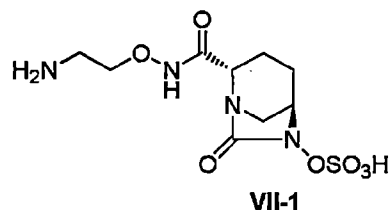
21. 一種如申請專利範圍第 20 項所述之Ⅲ型結晶之製法，其係將式(VII-1)表示之化合物之溶液調溫為 20 至 25℃，將Ⅲ形結晶接種，並加入異丙醇進行攪拌，藉此進行者。

22. 一種如申請專利範圍第 20 項所述之Ⅲ型結晶之用途，其係用於製造根據情況含有醫學上容許之載體的醫藥組成物。

23. 一種如申請專利範圍第 20 項所述之Ⅲ型結晶之用途，其係用於製造含有選自由安比西林、安莫西林、哌拉西林、替卡西林、氟莫克西、西弗士林、西弗曲松、西弗塔瑞定、西菲平、西弗塔洛林、西弗托洛贊、亞胺培南、

美羅培南、比阿培南、德利培南、厄他培南、氨曲南所成群組之 β -內醯胺系抗生素，及根據情況之醫學上容許之載體的醫藥組成物。

24. 一種式(VII-1)表示之化合物之IV型結晶



其係於粉末 X 射線繞射圖形中，於晶面間距(d)7.88、6.41、5.20、4.67、4.50、4.02、3.81、3.75、3.70、3.62、3.38、3.23、3.20 及 2.74Å 具有特徵性波峰。

25. 一種如申請專利範圍第 24 項所述之IV型結晶之製法，其係將式(VII-1)表示之化合物之溶液調溫為 20 至 25℃，並加入甲醇進行攪拌，藉此進行製造者。

26. 一種如申請專利範圍第 24 項所述之IV型結晶之製法，其係將如申請專利範圍第 12、16 或 20 項所述之 I、II 或 III 形結晶於甲醇、乙醇或異丙醇中進行攪拌，藉此進行製造者。

27. 一種如申請專利範圍第 24 項所述之IV型結晶之用途，其係用於製造根據情況含有醫學上容許之載體的醫藥組成物。

28. 一種如申請專利範圍第 24 項所述之IV型結晶之用途，其係用於製造含有選自由安比西林、安莫西林、哌拉西林、替卡西林、氟莫克西、西弗士林、西弗曲松、西弗塔瑞定、西菲平、西弗塔洛林、西弗托洛贊、亞胺培南、

美羅培南、比阿培南、德利培南、厄他培南、氨曲南所成群組之 β -內醯胺系抗生素，及根據情況之醫學上容許之載體的醫藥組成物。

29. 一種如申請專利範圍第 12、16、20 或 24 項所述之 I、II、III 或 IV 形結晶之混合物之用途，其係用於製造根據情況含有醫學上容許之載體的醫藥組成物。

30. 一種如申請專利範圍第 12、16、20 或 24 項所述之 I、II、III 或 IV 形結晶之混合物之用途，其係用於製造含有選自由安比西林、安莫西林、哌拉西林、替卡西林、氟莫克西、西弗士林、西弗曲松、西弗塔瑞定、西菲平、西弗塔洛林、西弗托洛贊、亞胺培南、美羅培南、比阿培南、德利培南、厄他培南、氨曲南所成群組之 β -內醯胺系抗生素，及根據情況之醫學上容許之載體的醫藥組成物。