

198721

公告本

916-9759

申請日期	80.2.7
案 號	80105863
類 別	607D 47 1/2, A61K 31/40

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發明 專利 說明 書

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

一、發明名稱	中 文	1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸化合物
	英 文	1-AZABICYCLO[3.2.0]HEPT-2-ENE-2-CARBOXYLIC ACID COMPOUNDS
二、發明人	姓 名	1. 村田正好 2. 千葉敏行 3. 津津美秀雄 4. 山田明 5. 服部浩二
	籍 貫 (國籍)	1-5 皆為日本
	住、居所	1. 豐能郡豐能町東ときわ台7-7-17 2. 大阪市東成區中本2-5-1-212 3. 豐中市夕日丘2-16-3-301 4. 藤井寺市林5-3-16 5. 寶塚市すみれが丘1-7-1-915
三、申請人	姓 名 (名稱)	日商・藤澤藥品工業股份有限公司 藤沢藥品工業株式會社
	籍 貫 (國籍)	日本
	住、居所 (事務所)	大阪市中心區道修町三丁目4番7號
	代表人 姓 名	藤澤友吉郎

經濟部中央標準局印製

裝

訂

線

五、發明說明 (1)

本發明為有關新穎之 1-吡雙環 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸化合物及其製藥容許鹽。

詳言之，為有關具有抗菌活性之新穎 1-吡雙環 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸化合物及其製藥容許鹽，其製法，其製藥組成物，當作醫藥之用途，及人或動物感染症之治療。

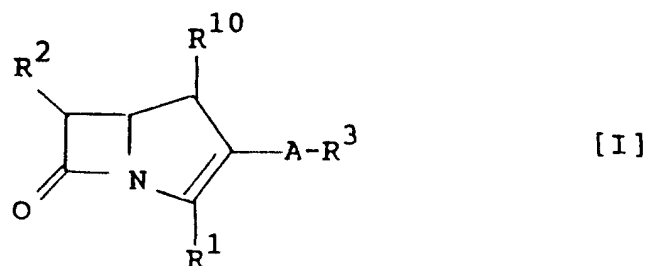
故本發明之目的為提供新穎之 1-吡雙環 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸化合物及其製藥容許鹽，此對一些病原菌有高活性，可當作抗菌劑。

本發明之另一目的為提供一種製法，以製造新穎之 1-吡雙環 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸化合物及其鹽。

本發明之另一目的為提供一種製藥組成物，內含當作有效成分為該 1-吡雙環 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸化合物及其製藥容許鹽。

本發明之另一目的為提供用該 1-吡雙環 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸化合物及其製藥容許鹽當作醫藥，以治療人或動物病原菌感染症。

本發明之 1-吡雙環 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸化合物為新穎者，乃呈如下式



五、發明說明 (2)

式中 R^1 為羧基，被保護羧基或羧酸根，

R^2 為羥低烷基或被保護羥低烷基，

R^3 為吡啶基，吡咯基，咪唑基，四氫嘧啶基，哌啶基，1, 1-二低烷基哌啶基，3-低烷基-1-(2-咪唑基)，3-[羥低烷基]-1-(2-咪唑基) 或 3-低烷基-1, 4, 5, 6-四氫-1-嘧啶基；其中各雜環基可有一以上適當取代基，

R^{10} 為氫或低烷基，

A 為低伸烷基，

但若 R^3 為低烷基吡咯基時， R^{10} 為氫。

在目的物 (I) 及下述中間體中，由於不對稱碳原子及 / 或雙鍵而可有一以上立體異構物對，如光學及 / 或幾何異構物，這種異構物也包括在本發明之範圍內。

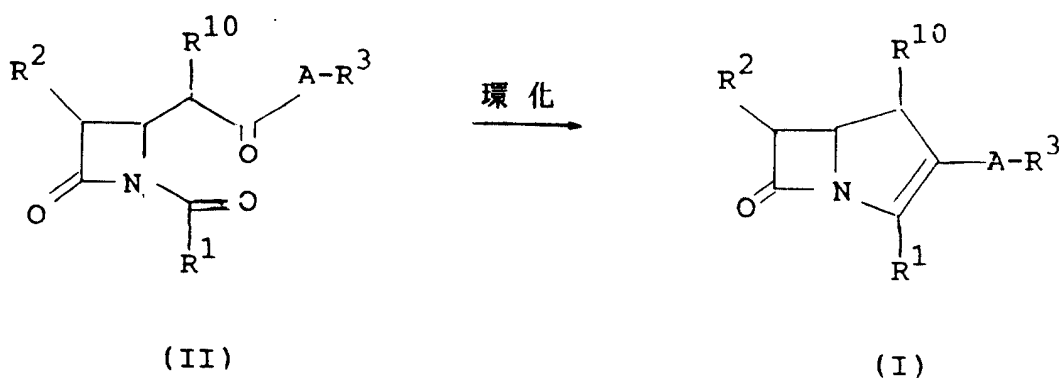
目的物 (I) 之適當鹽為習用之製藥容許無毒鹽，可包括與鹼之鹽，諸如無機鹼鹽，例如鹼金屬鹽（如鈉鹽，鉀鹽等），鹼土金屬鹽（如鈣鹽，鎂鹽等），銨鹽，有機鹼鹽，例如有機胺鹽（如三乙胺鹽，吡啶鹽，甲基吡啶鹽，乙醇胺鹽，三乙醇胺鹽，二環己胺鹽，N, N'-二苄基乙二胺鹽等）；與酸之鹽，例如無機酸加成鹽（如鹽酸鹽，氫溴酸鹽，硫酸鹽，磷酸鹽等），有機酸加成鹽（如甲酸鹽，乙酸鹽，三氟乙酸鹽，順丁烯二酸鹽，酒石酸鹽，甲磺酸鹽，苯磺酸鹽等），與鹼或酸性胺基酸之鹽（如魚精胺酸鹽，天門冬酸鹽，麩胺酸鹽等）

五、發明說明 (3)

等。

依本發明，目的物 (I) 或其製藥容許鹽可依如下反應圖製造。

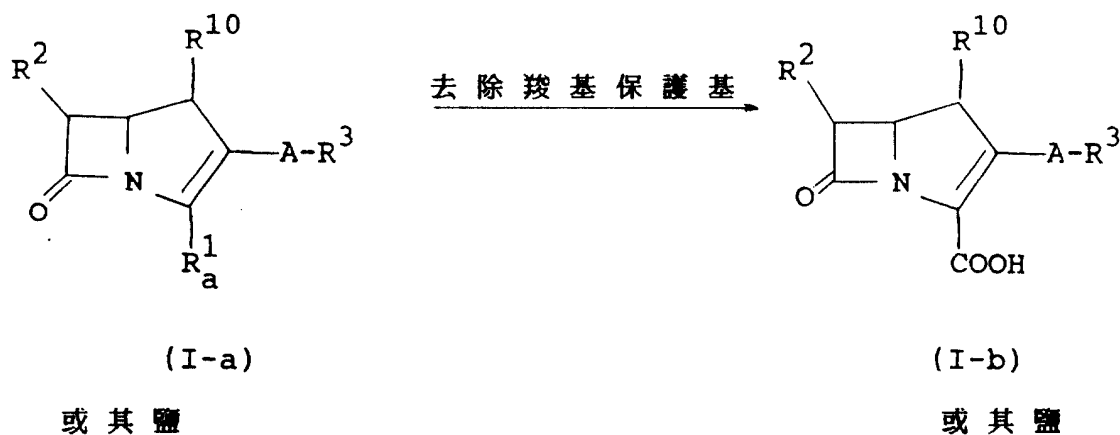
製法 1：

或其鄰近 R^1 之羰基

或其鹽

之反應性衍生物或其鹽

製法 2：

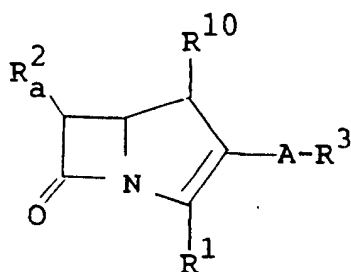


(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · · · · · 訂 · · · · · 線

五、發明說明 (4)

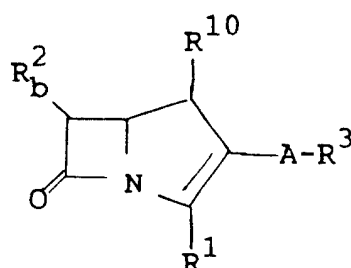
製法 3 :



(I-c)

或其鹽

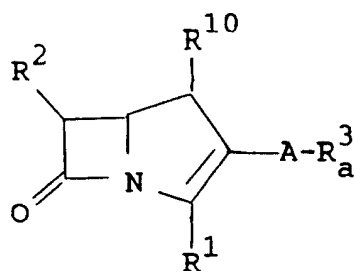
去除羧基保護基



(I-d)

或其鹽

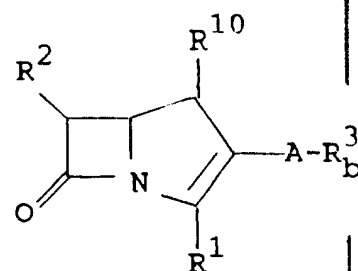
製法 4 :



(I-e)

或其鹽

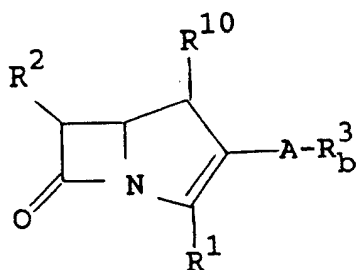
去除亞胺基保護基



(I-f)

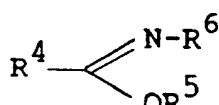
或其鹽

製法 5 :



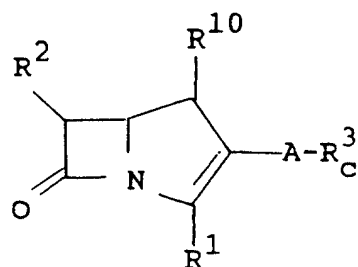
(I-f)

或其鹽



(III)

或其鹽



(I-g)

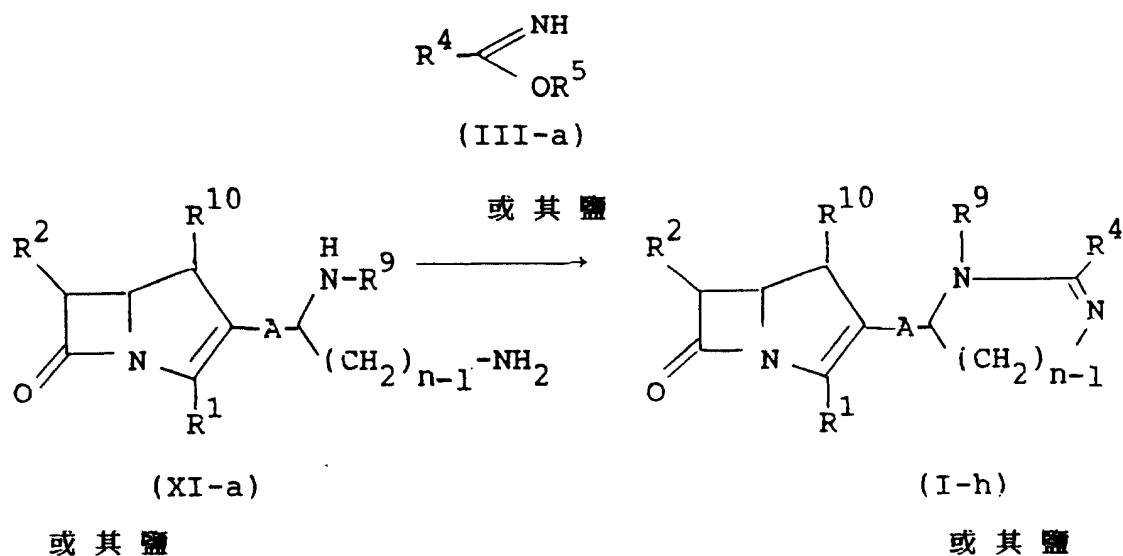
或其鹽

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

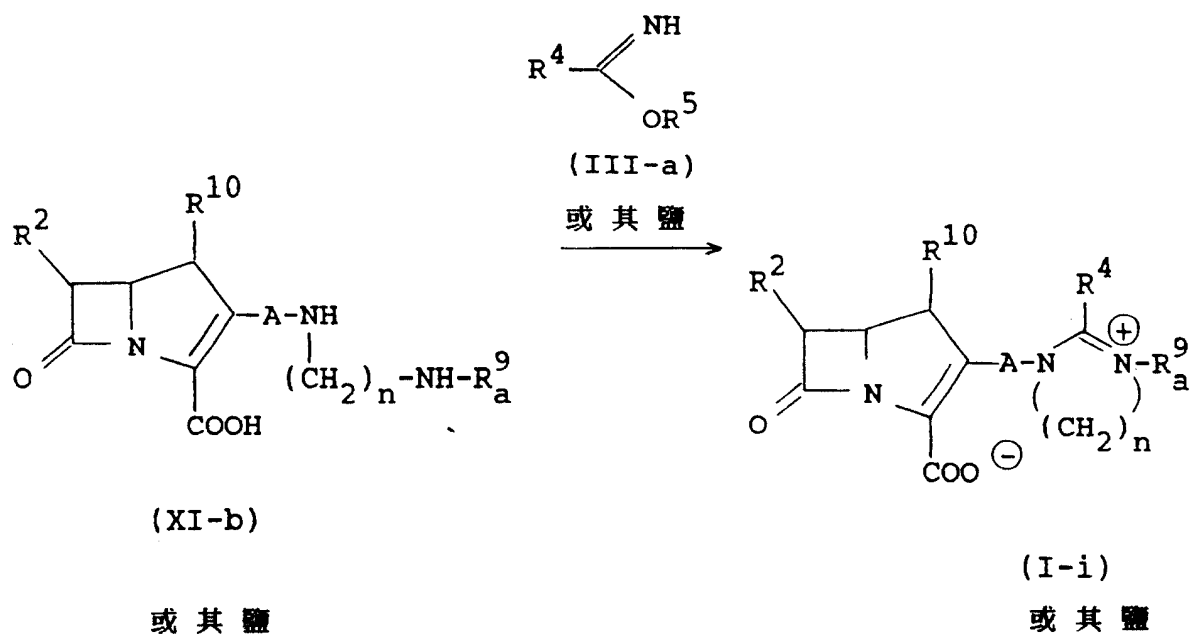
裝 · · · · · 訂 · · · · · 線 · · · · ·

五、發明說明 (5)

製法 6 :



製法 7 :

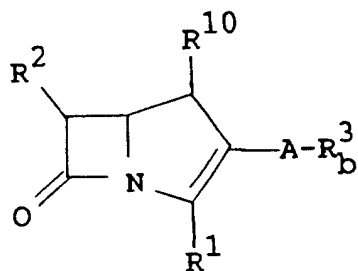


(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · · · · · 訂 · · · · · 線 · · · · ·

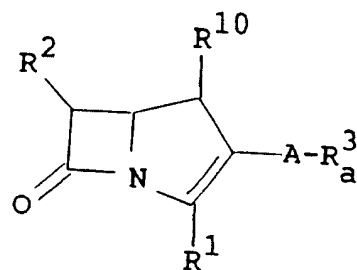
五、發明說明 (6)

製法 8 :



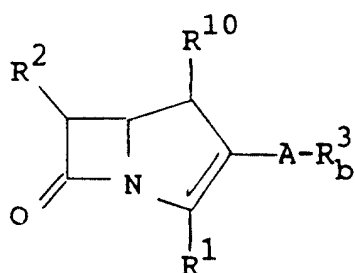
(I-f)
或其鹽

引入亞胺基保護基



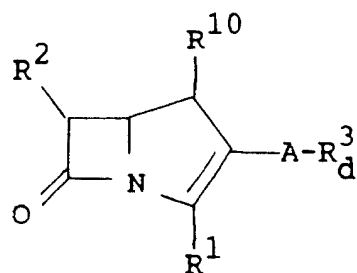
(I-e)
或其鹽

製法 9 :



(I-f)
或其鹽

低烷化劑



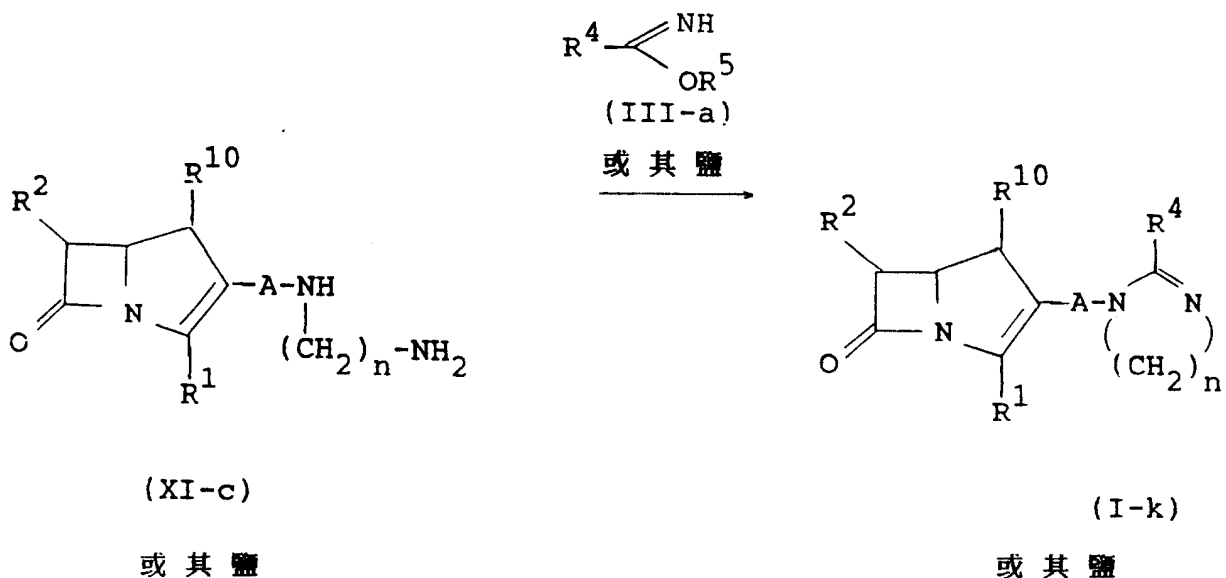
(I-j)
或其鹽

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 . . . 訂 . . . 線 . . .

五、發明說明 (7)

製法 10:



式中 R^1 , R^2 , R^3 , R^{10} 及 A 各同前,

R_a^1 為被保護羧基,

R_a^2 為被保護羥低烷基,

R_b^2 為羥低烷基,

R_a^3 為吡啶基, 吡咯基, 咪唑基, 四氫嘧啶基或哌啶基, 其中環碳原子可取代著一以上適當取代基, 環氮原子取代著亞胺基保護基,

R_b^3 為吡啶基, 吡咯基, 咪唑基, 四氫嘧啶基或哌啶基, 其中環碳原子可取代著一以上適當取代基,

R_c^3 為吡啶基, 吡咯基, 咪唑基, 四氫嘧啶基或哌啶基, 其中環碳原子可取代著一以上適當取代基, 環氮原子取代著低烷醯亞胺基或 N-低烷低烷醯亞胺基,

R_d^3 為吡啶基, 吡咯基, 咪唑基, 四氫嘧啶基或哌啶基, 其中環碳原子可取代著一以上適當取代基, 環氮原子單或雙取代著低烷基,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 . . . 訂 . . . 線 . . .

五、發明說明 (8)

R^4 為適當取代基，

R^5 為低烷基或芳低烷基，

R^6 為氫或低烷基，

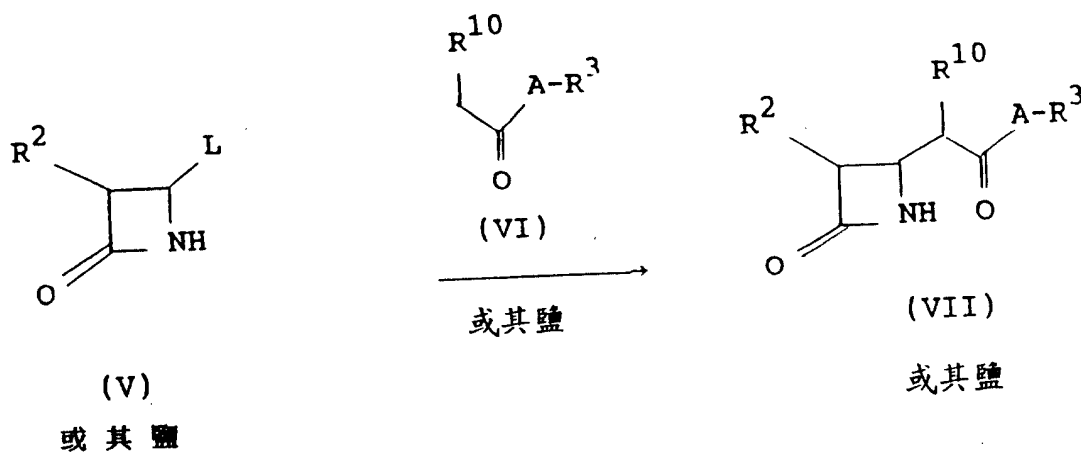
R^7 為氫，低烷基或經低烷基，

R^8 為低烷基或經低烷基，

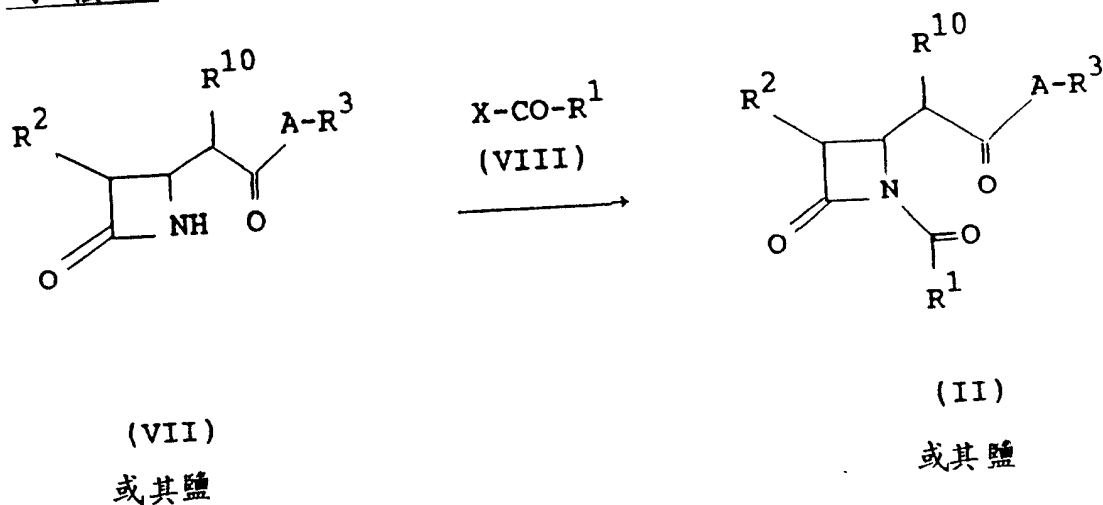
n 為 2 或 3。

用於以上製法之若干出發化合物為新穎者，可依如下方法製造。

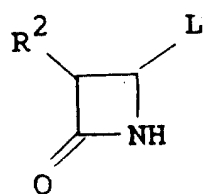
方法 A：



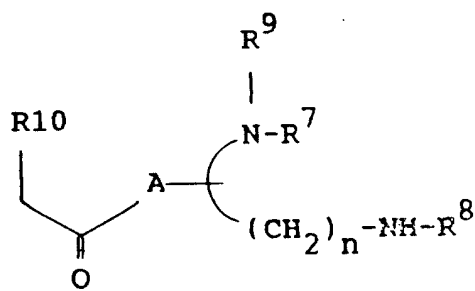
方法 B：



五、發明說明 (9)

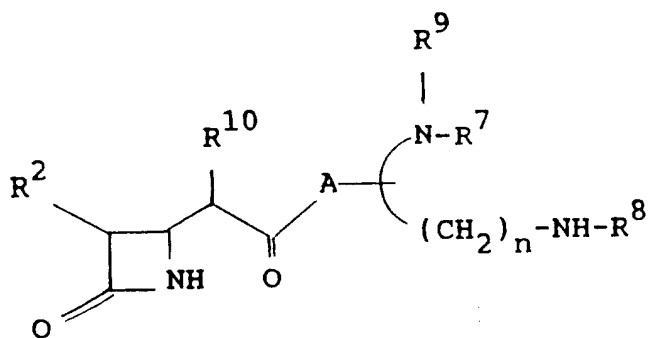
方法 C :

(V)



(IX)

或其鹽



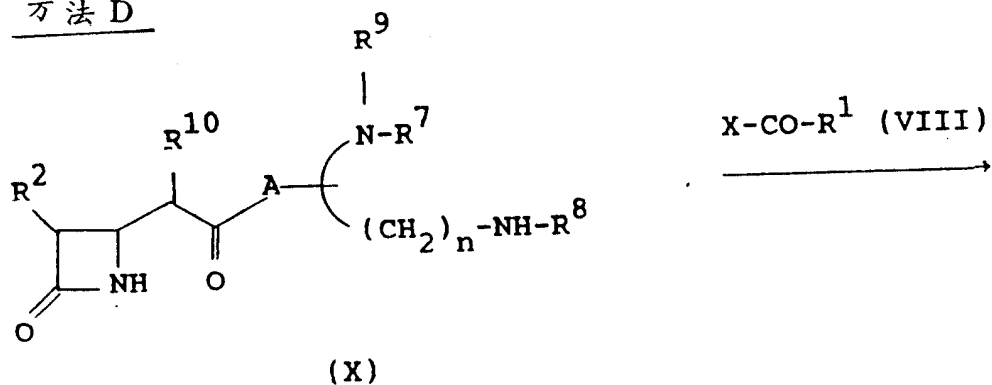
(X)

或其鹽

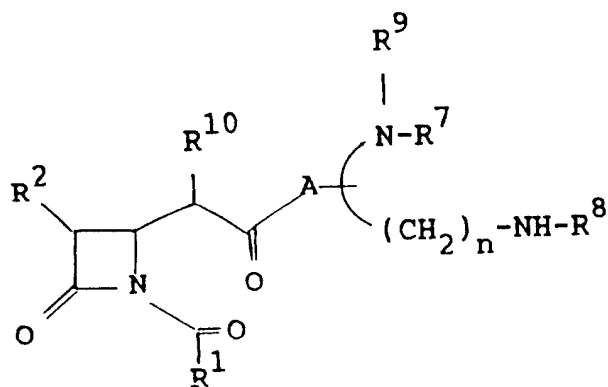
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

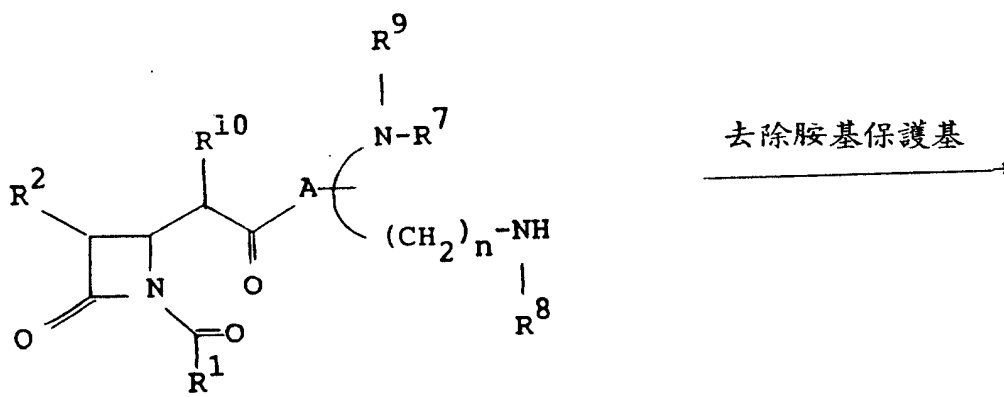
五、發明說明 (10)

方法 D

或其鹽



或其鹽

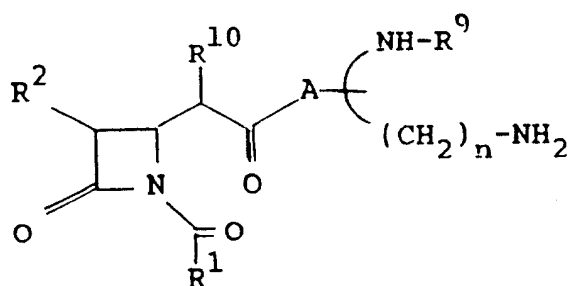
方法 E :

或其鹽

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

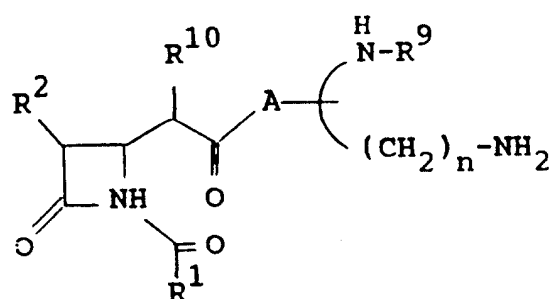
裝 · · · · · 訂 · · · · · 線

五、發明說明 (10A)



(IV-a)

或其鹽

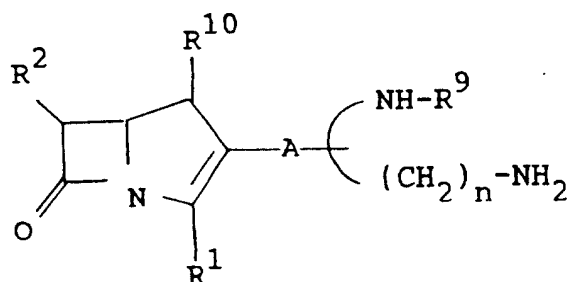
方法 F :

(IV-a)

或其鹽

環 化

五、發明說明 (11)



(XI)

或其鹽

式中 R¹ , R² , R³ , R⁹ , R¹⁰ , A 及 n 各同前 ,

R⁷ 及 R⁸ 各為胺基保護基 ,

L 為離基 ,

X 為酸殘基。

本文中 , 包括在本發明範圍內之種種定義之適例及說明如下。

除另行規定外 , "低"乃指 C₁ - 6 , 宜 C₁ - 4 。

適當之 "被保護羧基" 可包括 "酯化羧基" , 可參照如下 :

酯化羧基之酯部分之適例可為低烷酯 (如甲酯 , 乙酯 , 丙酯 , 異丙酯 , 丁酯 , 異丁酯 , 第三丁酯 , 戊酯 , 己酯等) , 此可有至少一個適當之取代基 , 如低烷酯氧低烷酯 [如乙酯氧甲酯 , 丙酯氧甲酯 , 丁酯氧甲酯 , 戊酯氧甲酯 , 特戊酯氧甲酯 , 己酯氧甲酯 , 1- (或 2-) 乙酯氧乙酯 , 1- (或 2-或 3-) 乙酯氧丙酯 , 1- (或 2-或 3-或 4-) 乙酯氧丁酯 , 1- (或 2) 丙酯氧乙酯 , 1- (或 2-或

五、發明說明 (12)

3-) 丙醯氧丙酯，1-(或2-) 丁醯氧乙酯，1-(或2-) 異丁醯氧乙酯，1-(或2-) 特戊醯氧乙酯，1-(或2-) 己醯氧乙酯，異丁醯氧甲酯，2-乙基丁醯氧甲酯，3, 3-二甲基丁醯氧甲酯，1-(或2-) 戊醯氧乙酯等〕，低烷磺醯低烷酯(如2-甲磺醯乙酯等)，單(或二或三)鹵低烷酯(如2-鹵乙酯，2, 2, 2-三氯乙酯等)，低烷氧羰氧低烷酯(如甲氧羰氧甲酯，乙氧羰氧甲酯，丙氧羰氧甲酯，第三丁氧羰氧甲酯，1-(或2-) 甲氧羰氧乙酯，1-(或2-) 乙氧羰氧乙酯，1-(或2-) 異丙氧羰氧乙酯等)，亞酞醯低烷酯，或(5-低烷基-2-氧-1, 3-二噁茂-4-基)低烷酯〔如(5-甲基-2-氧-1, 3-二噁茂-4-基)甲酯，(5-乙基-2-氧-1, 3-二噁茂-4-基)甲酯，(5-丙基-2-氧-1, 3-二噁茂-4-基)乙酯等〕；低烯酯(如乙烯酯，烯丙酯等)；低炔酯(如乙炔酯，丙炔酯等)；可有至少一個適當取代基之芳低烷酯(如苄酯，4-甲氧苄酯，4-硝苄酯，苯乙酯，三苯甲酯，二苯甲酯，雙(甲氧苯基)甲酯，3, 4-二甲氧苄酯，4-羥基-3, 5-二第三丁苄酯等)；可有至少一個適當取代基之芳酯(如苯酯，4-氯苯酯，甲苯酯，第三丁苯酯，二甲苯酯，三甲苯酯，異丙苯酯)；酞酯等。

如此定義之被保護羧基之更適例可為可有硝基之苯基 C_{1-4} 烷氧羰基，及 C_{2-4} 烯氧羰基，尤宜烯丙氧羰基。

五、發明說明 (13)

適當之"羥低烷基"可包括羥基直或分歧低烷基，如羥甲基，羥乙基，羥丙基，1-(羥甲基)乙基，1-羥基-1-甲基乙基，羥丁基，羥戊基，羥己基等，尤宜羥C₁-4烷基，最好為羥甲基，2-羥乙基及1-羥乙基。

適當之"被保護羥低烷基"乃指上述羥低烷基，其中羥基乃保護著如在下述亞胺基保護基之說明所舉之習用羥基保護基；宜低烯氧羰基及苯基（或硝苯基）低烷氧羰基，及C₆-10芳低烷基，如一或二或三苯低烷基（如苄基，二苯甲基，三苯甲基等）等；三取代矽烷基，如三低烷矽烷基（如三甲矽烷基，三乙矽烷基，異丙基二甲矽烷基，第三丁基二甲矽烷基，二異丙基甲矽烷基等），三C₆-10芳矽烷基（如三苯矽烷基等），參〔C₆-10芳低烷基〕矽烷基，如參〔苯低烷基〕矽烷基（如三苄矽烷基等）等。

如此規定之被保護羥基低烷基之更適宜例可為〔苯基（或硝苯基）C₁-4烷氧基〕羰氧基C₁-4烷基，C₂-4烯氧羰氧C₁-4烷基及〔三C₁-4烷矽烷基〕氧C₁-4烷基，最好為1-第三丁基二甲基矽烷氧乙基。

適當之"低烷基"可包括直或分歧鏈者，如甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，第三丁基，戊基，己基等，其中更適例可為C₁-4烷基，最好為甲基。

適當之酸殘基可包括無機酸殘基，如疊氮基，鹵素（

五、發明說明 (14)

如氯，溴，氟或碘）等，有機酸殘基，如醯氧基（苯醯醯氧基，甲苯醯醯氧基，甲醯醯氧基，乙醯醯氧基等）等，其中尤宜鹵素，最好為氯。

適當之離基可包括如上述酸殘基，尤宜低烷醯氧基，最好為乙醯氧基。

適當之芳低烷基可包括 $C_6 - 10$ 芳低烷基，如苯低烷基（如苄基，苯乙基等），甲苯低烷基，二甲苯低烷基，萘低烷基（如萘甲基等）等。

適當之亞胺基保護基可包括從羧酸，磺酸，磺酸及胺甲酸衍生之醯基，如脂族醯基，芳族醯基，雜環醯基及取代替芳族或雜環基之脂族醯基。

此脂族醯基可包括飽和或不飽和非環狀或環狀者，如烷醯基，如低烷醯基（如甲醯基，乙醯基，丙醯基，丁醯基，異丁醯基，戊醯基，異戊醯基，特戊醯基，己醯基等），烷磺醯基，如低烷磺醯基（如甲磺醯基，乙磺醯基，丙磺醯基，異丙磺醯基，丁磺醯基，異丁磺醯基，戊磺醯基，己磺醯基等），胺甲醯基，N-低烷胺甲醯基（如甲胺甲醯基，乙胺甲醯基等），烷氧羰基，如低烷氧羰基（如甲氧羰基，乙氧羰基，丙氧羰基，丁氧羰基，第三丁氧羰基等），烯氧羰基，如低烯氧羰基（如乙烯氧羰基，烯丙氧羰基等），烯醯基，如低烯醯基（如丙烯醯基，甲基丙烯醯基，巴豆醯基等），環烷羰基，如環低烷羰基（如環丙羰基，環戊羰基，環己羰基等

五、發明說明 (15)

) 等。

芳族醯基可包括芳醯基 (如苄醯基, 甲苄醯基, 二甲苄醯基等), N-芳胺甲醯基 (如 N-苯胺甲醯基, N-甲苄胺甲醯基, N-萘胺甲醯基等), 芳磺醯基 (如苯磺醯基, 甲苯磺醯基等) 等。

雜環醯基可包括雜環羧基 (如呋喃甲醯基, 噻吩甲醯基, 菸酸醯基, 異菸酸醯基, 噻唑羧基, 噻二唑羧基, 四唑羧基等) 等。

取代替芳基之脂族醯基可包括芳烷醯基, 如苯低烷醯基 (如苯乙醯基, 苯丙醯基, 苯己醯基等), 芳烷氧羧基, 如苯低烷氧羧基 (如苄氧羧基, 苯乙氧羧基等), 芳氧烷醯基, 如苯氧低烷醯基 (如苯氧乙醯基, 苯氧丙醯基等) 等。

取代替雜環基之脂族醯基可包括雜環烷醯基, 如雜環低烷醯基 (如噻吩乙醯基, 咪唑乙醯基, 呋喃乙醯基, 四唑乙醯基, 噻唑乙醯基, 噻二唑乙醯基, 噻吩丙醯基, 噻二唑丙醯基等) 等。

這些醯基更取代替一以上適當取代基, 如低烷基 (如甲基, 乙基, 丙基, 異丙基, 丁基, 戊基, 己基等), 鹵素 (如氯, 溴, 碘, 氟), 低烷氧基 (如甲氧基, 乙氧基, 丙氧基, 異丙氧基, 丁氧基, 戊氧基, 己氧基等), 低烷硫基 (如甲硫基, 乙硫基, 丙硫基, 異丙硫基, 丁硫基, 戊硫基, 己硫基等), 硝基, 低烷基胺基 (如

五、發明說明 (16)

甲胺基，乙胺基，丙胺基，異丙胺基等），被保護低烷胺基（如 N-烯丙氧羰基-N-甲胺基等）等，有這種取代基之適宜鹼基可為一（或二或三）鹵烷鹼基（如氯乙鹼基，溴乙鹼基，二氯乙鹼基，三氯乙鹼基等），一（或二或三）鹵烷氧羰基（如氯甲氧羰基，二氯甲氧羰基，2, 2, 2-三氯乙氧羰基等），硝基（或鹵或低烷氧羰基）芳烷氧羰基（如硝苄氧羰基，氯苄氧羰基，甲氧苄氧羰基，等），一（或二或三）鹵低烷磺鹼基（如氟甲磺鹼基，二氟甲磺鹼基，三氟甲磺鹼基，三氯甲磺鹼基，等）等。

如此規定之亞胺基-保護基之更適宜之例為 $C_1 - 4$ 烷鹼基， $C_2 - 4$ 烯氧羰基及可取代著硝基之苯 $C_1 - 4$ 烷氧羰基，尤宜乙鹼基及烯丙鹼氧羰基。

適當之胺基保護基可如同亞胺基保護基者，如此規定之胺基-保護基之更適宜之例為 $C_2 - 4$ 烯氧羰基及可取代著硝基之苯 $C_1 - 4$ 烷氧羰基，尤宜烯丙鹼氧羰基。

適當之「吡啶啉基，吡咯啉基，咪唑啉基，四氫嘧啶基，哌啶基，1, 1-二低烷基哌啶基，3-低烷基-1-（2-咪唑啉基），3-〔經低烷基〕-1-（2-咪唑啉基）或3-低烷基-1, 4, 5, 6-四氫-1-嘧啶基；其中各雜環基可有一以上適當取代基可包括吡啶啉基，吡咯啉基，咪唑啉基，四氫嘧啶基，哌啶基，1, 1-二低烷基哌啶基，3-低烷基-1-（2-咪唑啉基），3-〔經低烷基〕-1-（

五、發明說明 (17)

2-咪唑啉基) 或 3-低烷基-1, 4, 5, 6-四氫-1-嘧啶基; 其中各雜環基可取代替 1~3 個適當取代基選自低烷基, 吡啶低烷基, 胺甲醯基, 一 (或二) 低烷胺甲醯基, 胺甲醯低烷基, 一 (或二) 低烷胺甲醯低烷基, 脛低烷基, 低烷氧低烷基, 胺甲醯氧低烷基, 一 (或二) 低烷胺甲醯氧低烷基, 低烷硫低烷基, 低烷亞磺醯低烷基, 低烯硫低烷基, 低烷氧低烷硫低烷基, 胺甲醯氧低烷硫低烷基, 一 (或二) 低烷胺甲醯低烷硫低烷基, 低烷磺醯低烷基, 一 (或二或三) 鹵低烷硫低烷基, 低烷氧低烷醯胺低烷基, 低烷醯胺低烷基, 脲低烷基, 低烷磺醯胺低烷基, 低烷氧羰胺低烷基, (1-吡啶基) 低烷基, 1-低烷基吡啶低烷基及含 N 雜環硫低烷基而該雜環基可取代替低烷基, 且環氮原子可取代替低烷基, 低烷醯亞胺基, N-低烷低烷醯亞胺基及亞胺基保護基。

上述適當取代基之各項說明可參照上文及下文。

適當之「一 (或二) 低烷胺甲醯基」乃指取代替如前述直或分岐低烷基之胺甲醯基, 如甲胺甲醯基, 二甲胺甲醯基, 乙胺甲醯基, 二乙胺甲醯基, N-甲基-N-乙胺甲醯基, 丙胺甲醯基, 二丙胺甲醯基, 異丙胺甲醯基, 丁胺甲醯基, 戊胺甲醯基, 己胺甲醯基等, 尤宜一 (或二) $C_1 - 4$ 烷胺甲醯基, 最好二甲胺甲醯基。

適當之「胺甲醯低烷基」可包括上述低烷基而取代替胺甲醯基, 尤宜胺甲醯 $C_1 - 4$ 烷基, 最好胺甲醯甲基。

五、發明說明 (18)

適當之「一（或二）低烷胺甲醯低烷基」乃指上述胺甲醯低烷基，其中氮原子取代著前述低烷基，尤宜二 $C_1 - 4$ 烷胺甲醯 $C_1 - 4$ 烷基，最好 N，N-二甲胺甲醯甲基。

適當之「吡啶低烷基」可包括如前述低烷基而取代著吡啶基，尤宜吡啶 $C_1 - 4$ 烷基，最好吡啶-3-基甲基。

適當之「低烷氧低烷基」乃指前述低烷基而取代著低烷氧基，如甲氧基，乙氧基，丙氧基，異丙氧基，丁氧基，戊氧基，己氧基等。最好為甲氧甲基及甲氧乙基。

適當之「胺甲醯氧低烷基」乃指前述低烷基而取代著胺甲醯氧基，最好為胺甲醯氧甲基及 2-胺甲醯氧乙基。

適當之「一（或二）低烷胺甲醯氧低烷基」乃指前述低烷基取代著一（或二）低烷胺甲醯氧基，其中一（或二）低烷胺甲醯基部分同上述。最好為 N-乙胺甲醯氧甲基。

適當之「低烷硫低烷基」乃指前述低烷基取代著低烷硫基，如甲硫基，乙硫基，丙硫基，異丙硫基，丁硫基，戊硫基，己硫基等。最好為甲硫甲基及第三丁硫甲基。

適當之「低烷亞磺醯低烷基」乃指前述低烷基取代著低烷亞磺醯基，如甲亞磺醯基，乙亞磺醯基，丙亞磺醯基，異丙亞磺醯基，丁亞磺醯基，戊亞磺醯基，己亞磺醯基等。最好為甲亞磺醯甲基。

五、發明說明 (19)

適當之「低烯硫低烷基」乃指前述低烷基取代著低烯硫基，如烯丙硫基，乙烯硫基等。最好為烯丙硫甲基。

適當之「低烷氧低烷硫低烷基」乃指前述低烷基取代著低烷氧低烷硫基，其中低烷氧低烷基部分可如同前述。最好為甲氧甲硫甲基及2-甲氧乙硫甲基。

適當之「胺甲醯氧低烷硫低烷基」乃指前述低烷基取代著胺甲醯氧低烷硫基，其中胺甲醯氧低烷基部分可如同前述。最好為胺甲醯氧甲硫甲基。

適當之「一（或二）低烷胺甲醯低烷硫低烷基」乃指前述低烷基取代著一（或二）低烷胺甲醯低烷硫基，其中一（或二）低烷胺甲醯低烷基部分可如同前述。最好為N，N-二甲胺甲醯甲硫甲基。

適當之「低烷醯胺低烷基」乃指前述低烷基取代著低烷醯胺基，其中低烷醯胺基部分如同前在醯基所述者。最好為乙醯胺甲基。

適當之「脲低烷基」乃指前述低烷基取代著脲基。最好為脲甲基。

適當之「低烷磺醯胺低烷基」乃指前述低烷基取代著低烷磺醯胺基，如甲磺醯胺基，乙磺醯胺基，丙磺醯胺基，異丙磺醯胺基，丁磺醯胺基，戊磺醯胺基，己磺醯胺基等。最好為甲磺醯胺甲基。

適當之「低烷氧羰胺低烷基」乃指前述低烷基取代著低烷氧羰胺基，其中低烷氧羰基部分可如同前在被保護

五、發明說明 (20)

羧基所述。最好為甲氧羰胺甲基。

適當之「(1-吡啶基)低烷基」乃指前述低烷基取代著1-吡啶基。最好為3-(1-吡啶基)丙基。

適當之「1-低烷基吡啶低烷基」乃指前述低烷基取代著1-低烷基吡啶基。最好為3-(1-甲基-3-吡啶基)丙基。

適當之「低烷醯亞胺基」可包括直或分歧鏈者，如甲醯亞胺基，乙醯亞胺基，丙醯亞胺基，丁醯亞胺基，戊醯亞胺基，異戊醯亞胺基，己醯亞胺基等，尤宜甲醯亞胺基，乙醯亞胺基。

適當之「N-低烷低烷醯亞胺基」乃指前述低烷醯亞胺基在N原子取代著低烷基。最好為N-甲基甲醯亞胺基。

在「任意取代之含N雜環疏低烷基」中適當之含N-雜環基乃指飽和或不飽和單環或多環雜環基，含至少一個N，任意有其他雜原子，如O，S，N等。

適當之含N雜環基部分可為下列雜環基：

含1~4個N之不飽和3~8員（尤宜5~6員）雜單環基，例如，吡咯基，吡咯啉基，咪唑基，吡唑基，吡啶基及其N-氧化物，噁啶基，吡嗪基，噻嗪基，三唑基（如4H-1, 2, 4-三唑基，1H-1, 2, 3-三唑基，2H-1, 2, 3-三唑基等），四唑基（如1H-四唑基，2H-四唑基等），二氫三嗪基（如2, 5-二氫-1, 2, 4-三嗪基，2, 5-二氫-1, 2, 4-三嗪基等）等；

五、發明說明 (21)

含 1~4 個 N 之飽和 3~8 員 (尤宜 5~6 員) 雜單環基, 如吡啶基, 吡咯基, 咪唑基, 哌啶基, 吡嗪基, 哌嗪基等;

含 1~5 個 N 之不飽和 7~12 員稠合雜環基, 如吡啶基, 異吡啶基, 吡嗪基, 苯駢咪唑基, 噻吩基, 異噻吩基, 吡嗪基, 苯駢三唑基, 四唑駢吡啶基, 四唑駢噻吩基 (如四唑駢 [1, 5-b] 噻吩基等), 二氫三唑駢噻吩基等;

含 1~2 個 O 及 1~3 個 N 之不飽和 3~8 員 (尤宜 5~6 員) 雜單環基, 如噁唑基, 異噁唑基, 噁二唑基 (如 1, 2, 4-噁二唑基, 1, 3, 4-噁二唑基, 1, 2, 5-噁二唑基等) 等;

含 1~2 個 O 及 1~3 個 N 之飽和 3~8 員 (尤宜 5~6 員) 雜單環基, 如嗎福啉基等;

含 1~2 個 O 及 1~3 個 N 之不飽和 7~12 員稠合雜環基, 如苯駢噁唑基, 苯駢噁二唑基等;

含 1~2 個 S 及 1~3 個 N 之不飽和 3~8 員 (尤宜 5~6 員) 雜單環基, 如 1, 3-噻唑基, 1, 2-噻唑基, 噻唑啉基, 噻二唑基 (如 1, 2, 4-噻二唑基, 1, 3, 4-噻二唑基, 1, 2, 5-噻二唑基, 1, 2, 3-噻二唑基) 等;

含 1~2 個 S 及 1~3 個 N 之飽和 3~8 員 (尤宜 5~6 員) 雜單環基, 如噻啶基等;

含 1~2 個 S 及 1~3 個 N 之不飽和 7~12 員稠合雜環基

五、發明說明 (22)

，如苯駢噻唑基，苯駢噻二唑基等；

其中雜環基任意取代著一以上，宜1或2個適當取代基，如：

經基，

被如在被保護經低烷基所述習用經基保護基所保護之經基，

經低烷基或如前述被保護經低烷基，

鹵素（如氯，溴，碘或氟），

如前述低烷基氧基，

如前述低烷基（如甲基等），

如前述低烷基氧低烷基，

低烷基胺基，其中低烷基部分可如同前在低烷基所舉者

，

被保護低烷基胺基，即前述低烷基胺基，其中胺基以前述習用胺基保護來保護。

如此定義之「任意取代含N雜環烷硫低烷基」之適例可為硫低烷基取代著1~4個N之不飽和5~6員雜單環基，如吡咯基，吡咯啉基，咪唑基，吡唑基，吡啶基及其N-氧化物，噻啶基，吡嗪基，噻嗪基，三唑基，四唑基，二氫三嗪基，而任意取代著低烷基，其中尤宜低烷基咪唑低烷基及低烷基四唑低烷基，最好1-甲基咪唑-2-基及1-甲基四唑-5-基。

適當之低烷基磺醯低烷基乃指上述低烷基取代著低烷基磺

五、發明說明 (23)

醯基，如甲磺醯基，乙磺醯基，丙磺醯基，丁磺醯基，戊磺醯基，己磺醯基等。最適例為甲磺醯甲基。

適當之「一（或二或三）鹵低烷基硫低烷基」乃指上述低烷基取代著鹵低烷基硫基，其中鹵低烷基部分可為有1~3個鹵素（如氯，溴，碘，氟）之直或分歧鏈低烷基，如氯甲基，氟甲基，二氯甲基，二溴甲基，二碘甲基，二氟甲基，三氟甲基，氯乙基，氯氟乙基，二氟乙基，三氟乙基，氯丙基，二氟丙基，三氯丁基，氯戊基，氯己基等。最適例為二氟甲硫甲基。

適當之「低烷基氧低烷基醯胺低烷基」乃指上述低烷基取代著低烷基氧低烷基醯胺基，其中低烷基氧基及低烷基醯基部分可如前述。最適例為甲氧乙醯胺甲基。

適當之「3-低烷基-1-（2-咪唑啉基）」乃指2-咪唑啉-1-基在3位取代著前述低烷基。最適例為3-甲基-1-（2-咪唑啉基）。

適當之「3-〔經低烷基〕-1-（2-咪唑啉基）」乃指2-咪唑啉-1-基在3位取代著前述經低烷基。最適例為3-（2-經乙基）-1-（2-咪唑啉基）。

適當之「3-低烷基-1，4，5，6-四氫-1-嘧啶基」乃指1，4，5，6-四氫嘧啶-1-基在3位取代著前述低烷基。最適例可為3-甲基-1，4，5，6-四氫-1-嘧啶基。

適當之「1，1-二低烷基嘧啶基」乃指嘧啶基在1位雙取代著前述低烷基。最適例可為1，1-二甲基-4-嘧啶基。

五、發明說明 (24)

R³ 之適例可為：

咪唑啉基 [如 2-咪唑啉基 -1 (或 4) 基等] ；

低烷咪唑啉基，如 2-C₁ - 4 烷基 -2-咪唑啉基 [如 2-甲基 -2-咪唑啉 -1 (或 4) -基等] 等。

[胺甲醯低烷基] 咪唑啉基，如 2-胺甲醯 C₁ - 4 烷基 -2-咪唑啉基 [如 2-胺甲醯甲基 -2-咪唑啉 -1 (或 4) -基等] 等；

[N, N-二低烷胺甲醯低烷基] 咪唑啉基，如 2- [N, N-二 C₁ - 4 烷胺甲醯 C₁ - 4 烷基] -2-咪唑啉基 [如 2- (N, N-二甲胺甲醯甲基) -2-咪唑啉 -4-基等] 等；

(吡啶低烷基) 咪唑啉基，如 2- { 3-吡啶 C₁ - 4 烷基 } -2-咪唑啉基 [如 2- (3-吡啶甲基) -2-咪唑啉 -1 (或 4) -基等] 等；

吡丁啶基 (如 吡丁啶 -3-基等) ；

1-低烯氧羰吡丁啶基，如 1-C₂ - 4 烯氧羰吡丁啶基 (如 1-烯丙氧羰吡丁啶 -3-基等) ；

1-低烷醯亞胺吡丁啶基，如 1-C₁ - 4 烷醯亞胺吡丁啶基 (如 1-甲醯亞胺吡丁啶 -3-基等) ；

吡咯啶基 (如 吡咯啶 -2 (或 3) -基等) ；

1-低烯氧羰吡咯啶基，如 1-C₂ - 4 烯氧羰吡咯啶基 (如 1-烯丙氧羰吡咯啶 -2 (或 3) -基等) ；

1-低烷醯亞胺吡咯啶基，如 1-C₁ - 4 烷醯亞胺吡咯

五、發明說明 (25)

啉基 (如 1-甲醯亞胺吡咯啉-2-基等) ;

1-[N-低烷低烷醯亞胺基]吡咯啉基, 如 1-[N-C₁-4 烷 C₁-4 烷醯亞胺基]吡咯啉基 [如 1-(N-甲基甲醯亞胺基)吡咯啉-2-基等] ;

[N, N-二低烷胺甲醯基]吡咯啉基如 N, N-二 C₁-4 烷胺甲醯基]吡咯啉基 [如 2-(N, N-二甲胺甲醯基)吡咯啉-4-基等] ;

1-低烷醯亞胺基-[N, N-二低烷胺甲醯基]吡咯啉基, 如 1-C₁-4 烷醯亞胺基-2-[N, N-二 C₁-4 烷胺甲醯基]吡咯啉基 [如 1-甲醯亞胺基-2-(N, N-二甲胺甲醯基)吡咯啉基-4-基等] 等 ;

[羥低烷基]咪唑啉基, 如 [羥 C₁-4 烷基]-2-咪唑啉基 [如 2-(羥甲基)-2-咪唑啉-4-基, 2-(2-羥乙基)-2-咪唑啉-4-基等] ;

[低烷氧低烷基]咪唑啉基, 如 C₁-4 烷氧 C₁-4 烷基]-2-咪唑啉基 [如 2-(甲氧甲基)-2-咪唑啉-4-基, 2-(2-甲氧乙基)-2-咪唑啉-4-基等] ;

[胺甲醯氧低烷基]咪唑啉基, 如 [胺甲醯氧 C₁-4 烷基]-2-咪唑啉基 [如 2-(胺甲醯氧乙基)-2-咪唑啉-4-基, 2-(胺甲醯氧甲基)-2-咪唑啉-4-基等] ;

[一或二低烷胺甲醯氧低烷基]咪唑啉基, 如 N-C₁-4 烷胺甲醯氧 C₁-4 烷基-2-咪唑啉基 [如 2-(N

五、發明說明 (26)

-乙 胺 甲 醯 氧 甲 基) -2-咪 唑 啉 -4-基 等] ；

[低 烷 硫 低 烷 基] 咪 唑 啉 基 ， 如 [C₁ - 4 烷 硫
C₁ - 4 烷 基] -2-咪 唑 啉 基 [如 2- (甲 硫 甲 基) -2-咪
唑 啉 -4-基 ， 2- (第 三 丁 硫 甲 基) -2-咪 唑 啉 -4-基 等]
；

[低 烷 亞 磺 醯 低 烷 基] 咪 唑 啉 基 ， 如 [C₁ - 4 烷 亞
磺 醯 C₁ - 4 烷 基] -2-咪 唑 啉 基 [如 2- (甲 亞 磺 醯 甲 基
) -2-咪 唑 啉 -4-基 等] ；

[低 烯 硫 低 烷 基] 咪 唑 啉 基 ， 如 [C₂ - 4 烯 硫
C₁ - 4 烷 基] -2-咪 唑 啉 基 [如 2- (烯 丙 硫 甲 基) -2-
咪 唑 啉 -4-基 等] ；

[低 烷 氧 低 烷 硫 低 烷 基] 咪 唑 啉 基 ， 如 [C₁ - 4 烷
氧 C₁ - 4 烷 硫 C₁ - 4 烷 基] -2-咪 唑 啉 基 [如 2- (2-
甲 氧 乙 硫 甲 基) -2-咪 唑 啉 -4-基 等] ；

[胺 甲 醯 氧 低 烷 硫 低 烷 基] 咪 唑 啉 基 ， 如 [胺 甲 醯 氧
C₁ - 4 烷 硫 C₁ - 4 烷 基] -2-咪 唑 啉 基 [如 2- (2-胺
甲 醯 氧 乙 基) 硫 甲 基 -2-咪 唑 啉 -4-基 等] ；

[一 或 二 低 烷 胺 甲 醯 低 烷 硫 低 烷 基] 咪 唑 啉 基 ， 如 [
N, N-二 C₁ - 4 烷 胺 甲 醯 C₁ - 4 烷 硫 C₁ - 4 烷 基] -2
-咪 唑 啉 基 [如 N, N-二 甲 胺 甲 醯 甲 硫 甲 基 -2-咪 唑 啉 -4-
基 等] ；

[低 烷 咪 唑 硫 低 烷 基] 咪 唑 啉 基 ， 如 [C₁ - 4 烷 咪
唑 硫 C₁ - 4 烷 基] -2-咪 唑 啉 基 [如 2- (1-甲 咪 唑 -2-

五、發明說明 (27)

基硫甲基) -2-咪唑啉-4-基等] ;

[低烷四唑硫低烷基] 咪唑啉基, 如 [C₁ - 4 烷四唑硫 C₁ - 4 烷基] -2-咪唑啉基 [如 2-(1-甲四唑-5-基硫甲基) -2-咪唑啉-4-基等] ;

[低烷醯胺低烷基] 咪唑啉基, 如 [C₁ - 4 烷醯胺 C₁ - 4 烷基] -2-咪唑啉基 [如 2-(乙醯胺甲基) -2-咪唑啉-4-基等] ;

[脲低烷基] 咪唑啉基, 如 [脲 C₁ - 4 烷基] -2-咪唑啉基 [如 2-(脲甲基) -2-咪唑啉-4-基等] ;

[低烷磺醯胺低烷基] 咪唑啉基, 如 [C₁ - 4 烷磺醯胺 C₁ - 4 烷基] -2-咪唑啉基, 如 [2-(甲磺醯胺甲基) -2-咪唑啉-4-基等] ;

[低烷氧羰胺低烷基] 咪唑啉基, 如 [C₁ - 4 烷氧羰胺 C₁ - 4 烷基] -2-咪唑啉基 [如 2-(甲氧羰胺甲基) -2-咪唑啉-4-基等] ;

[低烷基] [低烷氧低烷基] 咪唑啉基, 如 N-[C₁ - 4 烷基] [C₁ - 4 烷氧 C₁ - 4 烷基] -2-咪唑啉基 [如 1-甲基-2-(甲氧甲基) -2-咪唑啉-5-基等] ;

N-[低烷醯基] [胺甲醯低烷基] 咪唑啉基, 如 N-[C₁ - 4 烷醯基] [胺甲醯 C₁ - 4 烷基] -2-咪唑啉基 [如 1-乙醯基-2-(胺甲醯甲基) -2-咪唑啉-4-(或5)-基等] ;

四氫嘧啶基, 如 1, 4, 5, 6-四氫嘧啶基 (如 1, 4, 5

五、發明說明 (28)

， 6-四氫嘧啶-1-基等)；

(低烷基)四氫嘧啶基，如(C₁-4烷基)-1, 4, 5, 6-四氫嘧啶基〔如2-甲基-1, 4, 5, 6-四氫嘧啶-1-基等〕；

〔吡啶低烷基〕咪唑啉基，如〔(1-吡啶基)C₁-4烷基〕-2-咪唑啉基〔如2-{3-(1-吡啶基)丙基}-2-咪唑啉-4-基等〕；

〔1-低烷基吡啶低烷基〕咪唑啉基，如〔1-C₁-4烷基吡啶C₁-4烷基〕-2-咪唑啉基〔如2-(1-甲基-3-吡啶基)甲基-2-咪唑啉-1(或4)-基等〕；

3-〔羥低烷基〕-1-(2-咪唑啉基)，如3-〔羥C₁-4烷基〕-1-(2-咪唑啉基)〔如3-(2-羥乙基)-1-(2-咪唑啉基)等〕；

2, 3-二低烷基-1-(2-咪唑啉基)，如2, 3-二C₁-4烷基-1-(2-咪唑啉基)〔如2, 3-二甲基-1-(2-咪唑啉基)等〕；

3-低烷基-1, 4, 5, 6-四氫-1-嘧啶基任意取代替低烷基，如3-C₁-4烷基-1, 4, 5, 6-四氫-1-嘧啶基任意取代替C₁-4烷基〔如3-甲基-1, 4, 5, 6-四氫-1-嘧啶基，2, 3-二甲基-1, 4, 5, 6-四氫-1-嘧啶基，2, 3-二甲基-1, 4, 5, 6-四氫-1-嘧啶基等〕；

1, 1-二低烷嘧啶基，如1, 1-二C₁-4烷嘧啶基(如1, 1-二甲基-4-嘧啶基等)；

五、發明說明 (29)

[低烷磺醯低烷基]咪唑啉基，如[$C_1 - 4$ 烷磺醯 $C_1 - 4$ 烷基]-2-咪唑啉基[如2-(甲磺醯甲基)-2-咪唑啉-4-基等]；

[二鹵低烷硫低烷基]咪唑啉基，如[二鹵 $C_1 - 4$ 烷硫 $C_1 - 4$ 烷基]-2-咪唑啉基[如2-(二氟甲硫甲基)-2-咪唑啉-4-基等]；

[低烷氧低烷醯胺低烷基]咪唑啉基，如[$C_1 - 4$ 烷氧 $C_1 - 4$ 烷醯胺 $C_1 - 4$ 烷基]-2-咪唑啉基[如2-(甲氧乙醯胺甲基)-2-咪唑啉-4-基等]；

哌啶基[如4-哌啶基等]；

[低烷氧低烷基]吡咯啶基，如[$C_1 - 4$ 烷氧 $C_1 - 4$ 烷基]吡咯啶基[如2-甲氧甲吡咯啶-3-(或4)-基等]；

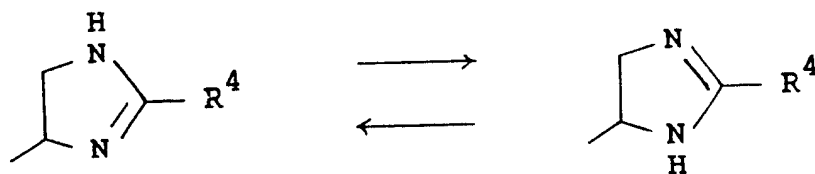
[經低烷基]吡咯啶基，如[經 $C_1 - 4$ 烷基]吡咯啶基[如2-(經甲基)吡咯啶-4基等]；

1-(低烷醯亞胺基)哌啶基，如1- $C_1 - 4$ 烷醯亞胺哌啶基(如1-甲醯亞胺基-4-哌啶基等)。

適當之低伸烷基可為直或分岐者，如亞甲基，伸乙基，三亞甲基，四亞甲基，五亞甲基，六亞甲基，甲基亞甲基，乙基伸乙基，伸丙基等，尤宜 $C_1 - 4$ 伸烷基，最好為亞甲基及伸乙基。

至於本發明之咪唑啉環，一些 R^3 中，有如下平衡所示之互變異構物：

五、發明說明 (30)

(式中 R^4 同前)

所有上述互變異構物均包括在本發明之範圍內，但在目的物及中間體中該咪唑啉基環以其一表示而依其命名。

下面詳述本發明目的物 (I) 之製法。

(1) 製法 1 :

化合物 (I) 或其鹽可令化合物 (II) 或其在鄰近 R^1 之巰基之反應性衍生物或基鹽環化來製造。

化合物 (II) 之適當鹽可如同化合物 (I) 者。

化合物 (II) 之適當反應性衍生物可包括其三低烷氧基磷陸園叉化合物 (如三乙氧基磷陸園叉化合物等)，三芳基磷陸園叉化合物 (如三苯基磷陸園叉化合物等) 等，各可令化合物 (II) 分別與亞磷酸三低烷酯或三芳磷反應來製備。

此反應宜令化合物 (II) 在對反無不良影響之習用溶劑中加熱來進行，如二噁烷，六甲基磷醯胺，苯，甲苯，二甲苯，二甲亞碲，N, N-二甲基甲醯胺，吡啶等，或其混液。

此反應也可在氫醌之存在下進行。

五、發明說明 (31)

反應溫度無嚴格限定，常在加溫～加熱下進行。

(2) 製法 2：

化合物 (I-b) 或其鹽可令化合物 (I-a) 或其鹽去除羧基保護基來製造。

化合物 (I-a) 及 (I-b) 之適當鹽可如同化合物 (I) 者。

本反應常在習用方法，如水解，還原等來進行。

(i) 水解：

水解宜在鹼或酸之存在下進行，適當之鹼可包括鹼金屬氫氧化物（如 NaOH, KOH 等），鹼土金屬氫氧化物（如氫氧化鎂，氫氧化鈣等），鹼金屬氫化物（如氫化鈉，氫化鉀等），鹼土金屬氫化物（如氫化鈣等），鹼金屬烷氧化物（如甲醇鈉，乙醇鈉，第三丁醇鉀等），鹼金屬碳酸鹽（如碳酸鈉，碳酸鉀等），鹼土金屬碳酸鹽（如碳酸鎂，碳酸鈣等），鹼金屬重碳酸鹽（如重碳酸鈉，重碳酸鉀等）等。

適當酸可包括有機酸（如甲酸，乙酸，丙酸，三氟乙酸，苯磺酸，對甲苯磺酸等），及無機酸（如鹽酸，氫溴酸，硫酸，磷酸等）。用三氟乙酸之酸水解常以陽離子吸收劑（如酚，大茴香醚等）來加速。

若羥基-保護基為三低烷基矽烷基時，水解可在鹵化三低烷基銨（如氟化三丁基銨等）之存在下進行。

此反應常在對反應無不良影響之習用溶劑中進行，諸

五、發明說明 (32)

如水，二氯甲烷，醇（甲醇，乙醇等），四氫呋喃，二噁烷，丙酮等，或其混液。液體鹼或酸也可當作溶劑。

反應溫度無關緊要，常在冷卻～加熱下進行。

(ii) 還原：

還原方法可用於本發明者，包括如用金屬（如鋅，鋅合金等）或鉻化合物之鹽（如氯化亞鉻，乙酸亞鉻等）與有機或無機酸（如乙酸，丙酸，鹽酸，硫酸等）之合劑來還原，及在習用金屬觸媒之存在下進行習用觸媒還原，諸如鈀觸媒（如海綿鈀，鈀黑，氧化鈀，鈀／碳，氫氧化鈀／碳，膠體鈀，鈀／硫酸鋇，鈀／碳酸鋇等），鎳觸媒（如還原鎳，氧化鎳，阮來鎳等），鉑觸媒（如鉑板，海綿鉑，鉑黑，膠體鉑，氧化鉑，鉑線等）等。

若採用觸媒還原，反應宜在約中性條件下進行。

此反應常在對反應無不良影響之習用溶劑中進行。諸如水，醇（如甲醇，乙醇，丙醇等），二噁烷，四氫呋喃，乙酸，緩衝液（如磷酸鹽緩衝液，乙酸鹽緩衝液等）等或其混液。

反應溫度無關緊要，常在冷卻～加溫下進行。

若羧基保護基為烯丙基時，可用鈀化合物水解來解保護。

適用於本反應之鈀化合物可為鈀／碳，氫氧化鈀／碳，氯化鈀，鈀-配基錯合物，如膦（三苯膦）鈀(0)，雙

五、發明說明 (33)

(二亞苄基丙酮) 鈹(0)，二〔1, 2-雙(二苯膦)乙烷鈹(0)，肆(亞磷酸三苯酯)鈹(0)，肆亞磷酸三乙酯)鈹(0)等。

此反應宜在當場產生之烯丙基之吸收劑之存在下進行，諸如胺(如嗎福啉，N-甲基苯胺等)，活化亞甲基化合物(如雙甲酮，乙酸苯甲醯酯，2-甲基-3-氧戊酸等)，偕醇腓(如 α -四氫吡喃氧苄基氧等)，低烷酸或其鹽(如甲酸，乙酸，甲酸鈹，乙酸鈉等)，N-羥基丁二醯亞胺等。

此反應可在鹼，如低烷胺(如丁胺，三乙胺等)，吡啶等之存在下進行。

若鈹-配基錯合物用於本反應時，反應宜在對應配基(如三苯膦，亞磷酸三苯酯，亞磷酸三乙酯等)之存在下進行。

此反應常在對反應無不良影響之習用溶劑之存在下進行，諸如水，甲醇，乙醇，丙醇，二噁烷，四氫呋喃，乙腈，氯仿，二氯甲烷，二氯乙烷，乙酸乙酯等或其混液。

消去反應可依待消去之羧基保護基之種類來選擇。

(3) 製法 3：

化合物(I-d)或其鹽可令化合物(I-c)或其鹽消去羥基保護基來製造。

化合物(I-c)及(I-d)之適當鹽可為如化合物(I)者。

五、發明說明 (34)

此反應常在水解，還原等常法進行。

水解及還原之方法，及反應條件（如反應溫度，溶劑等）實質上如同在製法 2 中消去化合物 (I-a) 之羧基保護基者，故可參照其說明。

若羧基保護基為三低烷基矽烷基時，此保護基之消去也可在氟化四低烷基銨（如氟化四丁基銨等）之存在下進行。

(4) 製法 4：

化合物 (I-f) 或其鹽可令化合物 (I-e) 或其鹽消去亞胺基保護基來製造。

化合物 (I-e) 之適當鹽可為如在化合物 (I) 所舉與鹼之鹽。

化合物 (I-f) 之適當鹽之鹽可如同化合物 (I) 者。

此反應常在水解，還原等常法進行。

水解及還原之方法，及反應條件（如反應溫度，溶劑等）實質上同在製法 2 中消去化合物 (I-a) 之羧基保護基所述者，故可參照該說明。

(5) 製法 5：

化合物 (I-g) 或其鹽可令化合物 (I-f) 或其鹽與化合物 (III) 反應來製造。

化合物 (I-g) 之適當鹽可如同化合物 (I) 者。

化合物 (III) 之適當鹽可如同在化合物 (I) 之酸加

五、發明說明 (35)

成鹽。

此反應常在對反應無不良影響之習用溶劑，如四氫呋喃，二噁烷，水，甲醇，乙醇，緩衝液（如磷酸鹽緩衝液等）等，或其混液。

此反應可在如製法 2 所舉有機或無機鹼之存在下進行。

反應溫度不重要，常在冷卻～加溫下進行。

(6) 製法 6：

化合物 (I-h) 或其鹽可令化合物 (XI-a) 或其鹽與化合物 (III-a) 反應來製造。

化合物 (XI-a) 之適當鹽可如同化合物 (I) 者。

化合物 (III-a) 之適當鹽可如同化合物 (III) 者。

反應方法及條件（如反應溫度，溶劑等）幾同製法 5，故可參照之。

(7) 製法 7：

化合物 (I-i) 或其鹽可令化合物 (XI-b) 或其鹽與化合物 (III-a) 反應來製造。

化合物 (XI-b) 之適當鹽可如同化合物 (I) 者。

反應方法及條件（如反應溫度，溶劑等）幾同製法 5，故可參照之。

(8) 製法 8：

化合物 (I-e) 或其鹽可令化合物 (I-f) 或其鹽引入亞胺基保護基來製造。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (36)

用於此反應之亞胺基保護基之適當引入劑可為能引入前述鹼基之習用鹼化劑，如羧酸，磺酸，磷酸及其反應性衍生物，例如鹼基鹵，酐，活化鹼胺，活化酯等。反應性衍生物之適例可為鹼基氯，鹼基溴，與如取代磷酸（如二烷基磷酸，苯基磷酸，二苯基磷酸，二苄基磷酸，鹵磷酸等），二烷基亞磷酸，亞硫酸，硫代硫酸，硫酸，磺酸烷酯（如磺酸甲酯，磺酸乙酯，磺酸丙酯等），脂族羧酸（如特戊酸，戊酸，異戊酸，2-乙基丁酸，三氯乙酸等），芳族羧酸（如苯甲酸等）等酸之混合酐，對稱酐，與含亞胺基官能之雜環化合物，如咪唑，4-取代咪唑，二甲基吡唑，三唑或四唑之活化鹼胺，或活化酯（如對硝苯酯，2，4-二硝苯酯，三氯苯酯，五氯苯酯，甲磺酸苯酯，苯偶氮苯酯，苯硫酯，對硝苯硫酯，對甲酚硫酯，羧甲硫酯，吡啶酯，哌啶酯，8-喹啉硫酯等），或與N-羟基化合物（如N，N-二甲基羟胺，1-羟基-2-(1H)-吡啶酮，N-羟基-丁二醯亞胺，N-羟基酞醯亞胺，1-羟基苯駢三唑，1-羟基-6-氯苯駢三唑等）之酯等。

此反應可在有機或無機鹼之存在下進行，如鹼金屬（如鋰，鈉，鉀等），鹼土金屬（如鈣等），鹼金屬氫化物（如NaH等），鹼土金屬氫化物（如CaH₂等），鹼金屬氫氧化物（如NaOH，KOH等），鹼金屬磺酸鹽（如磺酸鈉，磺酸鉀等），鹼金屬重磺酸鹽（如重磺酸鈉，重

五、發明說明 (37)

碳酸鉀等)，鹼金屬烷氧化物（如甲醇鈉，乙醇鈉，第三丁醇鉀等），鹼金屬烷酸鹽（如乙酸鈉等），三烷胺（如三乙胺等），吡啶化合物（如吡啶，二甲吡啶，甲基吡啶，4-二甲胺基吡啶等），喹啉等。

反應中若亞胺基保護基之引入劑以自由酸型或其鹽型使用時，反應宜在習用縮合劑，如碘化二亞胺化合物〔如N，N'-二環己基碘化二亞胺，N-環己基-N'-（4-二乙胺環己基）碘化二亞胺，N，N'-二乙基碘化二亞胺，N，N'-二異丙基碘化二亞胺，N-乙基-N'-（3-二甲胺丙基）碘化二亞胺等〕，烯酮亞胺化合物（如N，N'-羰基雙（2-甲基咪唑），五亞甲基烯酮-N-環己基亞胺，二苯基烯酮-N-環己基亞胺等），烯烴或炔烴醚化合物（如乙氧乙炔， β -氯乙烯基乙醚），N-羥基苯駢三唑衍生物之磺酸酯〔如1-（4-氯苯磺酰氧基）-6-氯-1H-苯駢三唑等〕，亞磷酸三烷酯或三苯磷與四氯化碳，二硫化物或重氮烷二羧酸酯（如重氮烷二羧酸二乙酯等）之合劑，磷化合物（如多磷酸乙酯，多磷酸異丙酯，磷酰氯，三氯化磷等），亞磺酰氯，草酰氯，N-乙基苯駢異噁唑鎂鹽，N-乙基-5-苯基異噁唑鎂-3-磺酸鹽，由如N，N-二低烷基甲酰胺（如二甲基甲酰胺等），N-甲基甲酰胺等酰胺化合物與鹵素化合物，如亞磺酰氯，磷酰氯，光氣等反應生成之Vilsmeier試劑。

反應常在對反應無不良影響之習用溶劑進行，如水，

五、發明說明 (38)

丙酮，二氯甲烷，醇（如甲醇，乙醇等），四氫呋喃，吡啶，N，N-二甲基甲醯胺等，或其混液，若亞胺基引入劑為液體時，也可常作溶劑。

反應溫度無嚴格限定，常在冷卻～加熱下進行。

(9) 製法 9

化合物 (I-j) 或其鹽可令化合物 (I-f) 或其鹽與烷化劑反應來製造。

化合物 (I-j) 之適當鹽可如同化合物 (I) 者。

用於此反應之適當烷化劑可包括能將羥基烷化成烷氧基之習用劑，如硫酸二烷酯（如硫酸二甲酯，硫酸二乙酯等），磷酸烷酯（如磷酸甲酯等），烷基鹵（如甲基碘，乙基碘，丙基溴等），重氮烷（如重氮甲烷，重氮乙烷等）等。

此反應宜在如製法 2 所述無機或有機鹼之存在下進行。

此反應常在對反應無不良影響之習用溶劑進行，如水，丙酮，二氯甲烷，甲醇，乙醇，丙醇，吡啶，N，N-二甲基甲醯胺或其混液中進行。

反應溫度無嚴格限定，常在冷卻～加溫下進行。

(10) 製法 10：

化合物 (I-k) 或其鹽可令化合物 (XI-c) 或其鹽與化合物 (III-a) 或其鹽反應來製造。

化合物 (XI-c) 之適當鹽可如同化合物 (XI-a) 者。

五、發明說明 (39)

化合物 (I-k) 之適當鹽可如同化合物 (I) 者。

反應方法及條件 (如反應溫度, 溶劑等) 幾同製法 6, 故可參照之。

下面詳述新穎出發化合物 (II) 及 (IV-a) 或其鹽之製法。

(A) 方法 A

化合物 (VI) 或其鹽可令化合物 (V) 與化合物 (VI) 或其鹽反應來製造。

化合物 (VI) 及 (VII) 之適當鹽可如同化合物 (I) 之酸加成鹽。

化合物 (VI) 或其鹽可從已知化合物依常法或本文製備例來製造。

此反應可在鹼之存在下進行, 如無機鹼, 例如鹼金屬氫氧化物 (如 NaOH, KOH 等), 鹼土金屬氫氧化物 (如氫氧化鎂, 氫氧化鈣等), 鹼金屬氫化物 (如 NaH, KH 等), 鹼土金屬氫化物 (如氫化鈣等), 鹼金屬烷氧化物 (如甲醇鈉, 乙醇鈉, 第三丁醇鉀等), 鹼金屬碳酸鹽 (如碳酸鈉, 碳酸鉀等), 鹼土金屬碳酸碳酸鹽 (如碳酸鎂, 碳酸鈣等), 鹼金屬重碳酸鹽 (如重碳酸鈉, 重碳酸鉀等); 有機鹼, 如有機胺 (如三乙胺, 吡啶, 甲基吡啶, 乙醇銨, 三乙醇胺, 二環己胺, N, N'-二苄基乙二胺等) 等。

此反應宜在烯醇化劑之存在下進行。適當之烯醇劑可

五、發明說明 (40)

包括三鹵低烷基磺酸三低烷基矽烷酯，宜三鹵 $C_1 - 4$ 烷基磺酸三 $C_1 - 4$ 烷基矽烷酯（如三氟甲磺酸三甲基矽烷酯等），錫化合物，如可有鹵素之低烷基磺酸亞錫，宜多鹵 $C_1 - 4$ 烷基磺酸亞錫（如三氟甲磺酸亞錫等）等。

此反應常在對反應無不良影響之習用溶劑進行，如水，二氯甲烷，醇（如甲醇，乙醇等），四氫呋喃，二噁烷，丙酮等，或其混液。液體鹼也可當作溶劑。

反應溫度無嚴格限定，常在冷卻～加溫下進行。

(B) 方法 B

化合物 (II) 或其鹽可令化合物 (VI) 或其鹽與化合物 (VIII) 反應來製造。

此反應常在對反應無不良影響之習用溶劑進行，如水，二氯甲烷，醇（如甲醇，乙醇等），四氫呋喃，二噁烷，丙酮，苯，甲苯，二甲苯等或其混液。

反應溫度無嚴格限定，常在加溫～加熱下進行。

(C) 方法 C

化合物 (X) 或其鹽可令化合物 (V) 與化合物 (IX) 反應來製造。

化合物 (X) 之適當鹽可如同化合物 (VI) 者。

反應方法及條件（如反應溫度，溶劑等）幾同方法 A，故可參照之。

(D) 方法 D

化合物 (IV) 或其鹽可令化合物 (V) 或其鹽與化合

五、發明說明 (41)

物 (VII) 反應來製造。

化合物 (IV) 之適當鹽可如同化合物 (IV-a) 者。

反應方法及條件 (如反應溫度, 溶劑等) 幾同方法 B, 故可參照之。

(E) 方法 E

化合物 (IV-a) 或其鹽可令化合物 (IV) 或其鹽去除胺基保護基來製造。

化合物 (IV-a) 之適當鹽可如同化合物 (IV) 者。

反應方法及條件 (如反應溫度, 溶劑等) 幾同製法 4, 故可參照之。

(F) 方法 F

化合物 (XI) 或其鹽可令化合物 (IV-a) 或其鹽環化來製造。

反應方法及條件 (如反應溫度, 溶劑等) 幾同製法 1, 故可參照之。

依以上製法製造之目的物可依常法單離及精製, 諸如萃取, 沉澱, 分步結晶, 再結晶, 層析等。

本發明之目的化合物 (I) 及其製藥容許鹽為新穎而具有強力抗菌活性, 能抑制包括革蘭陽性及革蘭陰性菌等廣泛病原菌之生長, 且對脫氫肽水解酶極安定而尿排泄性高, 故對治療種種感染症效力高。

茲為顯示目的化合物 (I) 之有用性, 就本發明目的化合物 (I) 中代表性化合物之抗菌活性之試驗數據如

五、發明說明 (42)

下。

玻璃內抗菌活性

試驗方法

玻璃內抗菌活性乃依如下述二倍洋菜板稀釋法測定。

將供試菌株在 Trypticase- 大豆液培養過夜 (每 ml 10^6 活菌體) 而以白金鈎勾取劃在含遞增濃度供試化合物之心臟浸液洋菜基 (HI-洋菜基), 在 37°C 培養 20 小時後, 最低抑制濃度以 $\mu\text{g/ml}$ 表示。

供試化合物: 例 22 之化合物。

試驗結果:

實驗菌株

MIC ($\mu\text{g/ml}$)

表皮葡萄球菌 89

≤ 0.025

試驗化合物

(a) 試驗化合物 A (實施例 2 化合物)

(b) 試驗化合物 B (實施例 7-5 化合物)

(c) 試驗化合物 C (實施例 12 化合物)

(d) 試驗化合物 D (實施例 18 化合物)

(e) 試驗化合物 E (實施例 19 化合物)

五、發明說明 (424)

(f) 試驗化合物 F (實施例 2 1 化合物)

(g) 試驗化合物 G (實施例 3 7 化合物)

(h) 試驗化合物 H (實施例 4 5 - 3) 化合物)

(i) 試驗化合物 I (實施例 4 5 - 6) 化合物)

(j) 試驗化合物 J (實施例 4 9 化合物)

試驗菌株

肺炎桿菌 1690

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (42b)

試驗結果 (MIC、 $\mu\text{l}/\text{ml}$)

試驗化合物	MIC
試驗化合物 A	0.39
試驗化合物 B	0.39
試驗化合物 C	0.2
試驗化合物 D	0.2
試驗化合物 E	0.2
試驗化合物 F	0.2
試驗化合物 G	0.2
試驗化合物 H	0.39
試驗化合物 I	0.39
試驗化合物 J	0.2

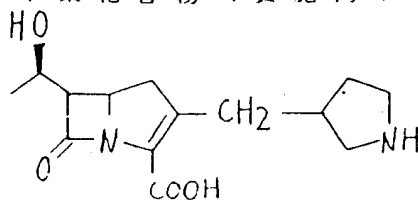
(抗菌力比較試驗)

1. 試驗方法

同上

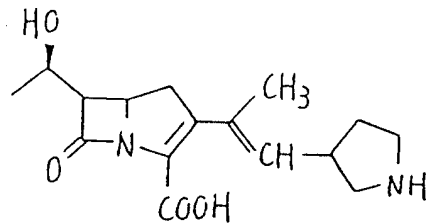
2. 試驗化合物

(A) 本案化合物 (實施例 7-3) 之化合物:



五、發明說明 (A2C)

(B) 公知化合物 (第 78100874 號之實施例 11-8) 之化合物)

3. 試驗結果 [MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)]

試驗菌株	本案化合物	公知化合物
金色葡萄球菌 IAM 1095	12.5	50.0
表皮葡萄球菌 89	≤ 0.025	0.1
肺炎桿菌 1690	0.39	1.56
綠膿桿菌 2	6.25	25.0
綠膿桿菌 26	0.78	12.5

治療投藥時，本發明之目的化合物 (I) 及其製藥容許鹽乃以習用製藥製劑使用，以該化合物為有效成分，摻和製藥容許載體，如有機或無機固體或液體賦形劑，適合口服，非經腸及外用。此製劑可呈如錠，顆粒，粉末，膠囊，等固體劑型，或如溶液，懸浮液，糖漿，乳液，檸檬水等液體劑型。

在上述製劑中必要時可包含輔助劑，安定劑，潤濕劑及其他如乳糖，硬脂酸，硬脂酸鎂，白土，蔗糖，玉米澱粉，滑石，明膠，洋菜，果膠，花生油，橄欖油，可可脂，乙二醇，酒石酸，檸檬酸，及反丁烯二酸等。

五、發明說明 (43)

化合物 (I) 之劑量可依病人之年齡，狀況，病及所用化合物 (I) 之種類等而異，但一般每日 1 ~ 約 4000 mg 以上。平均單一劑量約 1, 10, 50, 100, 250, 500, 1000, 2000 mg 本發明目的化合物 (I) 可用以治療病原菌感染病。

下面舉製備例及實施例說明本發明。

製備例 1-1)

將 L-天門冬酸 781.4 克懸浮於四氫呋喃 4 公升及水 4 公升之混液，而在 20°C 滴加氯甲酸烯丙酯 685 ml 與四氫呋喃 0.3 公升之溶液，並以 NaOH 水調整為約 pH 10。在 10°C 攪拌 30 分後，加食鹽，分取水層而以鹽酸調整為約 pH 1.5 後，以乙酸乙酯 6 公升萃取而以食鹽水洗濯，以硫酸鎂乾燥，蒸除溶劑，得 N-烯丙氧羰基-L-天門冬酸 1690 克。

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.48-2.78 (2H, m), 3.38 (1H, br s), 4.25-4.38 (1H, m), 4.38-4.49 (2H, m), 5.10-5.34 (2H, m), 5.79-6.00 (1H, m), 7.52 (1H, d, J=8Hz), 12.6 (2H, br s)

製備例 1-2)

將 N-烯丙氧羰基-L-天門冬酸 2.0 克溶在乙醇 20 ml 而加硫酸 0.15 ml，加熱 100°C 1.5 小時。冷卻至室溫後，加三乙胺 0.9 ml 而蒸發。將殘渣收入乙酸乙酯 20 ml 而輪流以鹽酸 1N，重碳酸鈉水及食鹽水洗濯後，以硫酸鎂乾燥而

五、發明說明 (44)

蒸除溶劑，得 N-烯丙氧羰基-L-天門叉酸二乙酯 2.28 克。

IR (淨) : 3350, 1710 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.25 (3H, t, $J=4\text{Hz}$), 1.27 (3H, t, $J=4\text{Hz}$), 2.76-3.08 (2H, m), 4.09-4.28 (4H, m), 4.57-4.65 (3H, m), 5.18-5.38 (2H, m), 5.83 (1H, m), 5.88-6.00 (1H, m)

製備例 1-3)

將 N-烯丙氧羰基-L-天門冬酸二乙酯 100 克溶在乙醇 0.6 公升，而在 2°C 分添硼氫化鈉 31.9 克。在 2°C 攪拌 3.5 小時後，以乙酸乙酯 1.8 公升稀釋，而以食鹽水 (2.5 公升, 0.6 公升 $\times 2$) 洗濯，以硫酸鎂乾燥，蒸除溶劑，在 0.5 公升矽膠柱層析 (正己烷 : 乙酸乙酯 = 1 : 9 ~ 6 : 4 v/v)，得 (3S)-3-烯丙氧羰胺基-4-羥基丁酸乙酯 50.5 克。

IR (淨) : 3320, 1710 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.26 (3H, t, $J=6\text{Hz}$), 2.63 (2H, d, $J=5\text{Hz}$), 2.78 (1H, br s), 3.60-3.80 (2H, m), 3.80-4.30 (3H, m), 4.35-4.68 (2H, m), 5.05-5.42 (2H, m), 5.42-5.65 (1H, m), 5.65-6.15 (1H, m)

製備例 1-4)

將 (3S)-3-烯丙氧羰胺基-4-羥基丁酸乙酯 (12.8 克) 溶在二氯甲烷 130 ml，而在 -20°C 加三乙胺 8.50 ml 及甲磺醯氯 4.50 ml。在 0°C 攪拌 10 分後，以乙酸乙酯 500 ml 稀釋，

五、發明說明 (45)

而輪流以鹽酸 (1N)，重碳酸鈉水及食鹽水洗濯，以硫酸鎂乾燥，蒸除溶劑，得 (3S)-3-烯丙氧羰胺基-4-甲磺醯氧丁酸乙酯 17.12 克。

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.27 (3H, t, $J=6\text{Hz}$),
2.67 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 3.03 (3H, s),
4.05-4.44 (5H, m), 4.44-4.62 (2H, m),
5.15-5.60 (3H, m), 5.78-6.02 (1H, m)

製備例 1-5)

將 (3S)-3-烯丙氧羰胺基-4-甲磺醯氧丁酸乙酯 17.1 克溶在 N, N-二甲基甲醯胺 100 ml，而加氯化銨 4.42 克及疊氮化銨 5.38 克。在 80°C 加熱 2.5 小時後，以乙酸乙酯 400 ml 稀釋，而輪流以水 (200 ml $\times$ 4) 及食鹽水洗濯，以硫酸鎂乾燥，蒸除溶劑，得 (3S)-3-烯丙氧羰胺基-4-疊氮基丁酸乙酯 15.47 克。

IR (淨) : 3320, 2100, 1720 cm^{-1} 。

製備例 1-6)

將 (3S)-3-烯丙氧羰胺基-4-疊氮基丁酸乙酯 (15.4 克) 溶在四氫呋喃 70 ml，而加三苯膦 17.34 克。在室溫攪拌 5 小時後，加 NH_4OH (28%, 7.5 ml)。在室溫攪拌 12 小時後，蒸發而殘渣收入四氫呋喃 100 ml 及水 100 ml 之混液。次在 5°C 滴加氯甲酸烯丙酯 6.4 ml 並以碳酸鈉水調整為約 pH 10，而以乙酸乙酯 300 ml 釋後，輪流以水，鹽酸 (1N)，重碳酸鈉水及食鹽水洗濯，以硫酸鎂乾燥。蒸發而在 150 ml 矽膠柱層析 (正己烷 : 乙酸乙酯 = 5 : 95 ~ 30

五、發明說明 (46)

: 70v/v) , 得 (3S)-3, 4-雙 (烯丙氧羰胺基) 丁酸乙酯 5.13 克。

IR (石油蠟) : 3310, 1730, 1680 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.27 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.59 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 3.39 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.85-4.33 (3H, m), 4.35-4.70 (4H, m), 5.00-6.20 (8H, m)

製備例 1-7)

將 (3S)-3, 4-雙 (烯丙氧羰胺基) 丁酸乙酯 57.87 克溶在乙醇 460ml 而加 2N KOH 水 110ml。在室溫攪拌 3 小時後，加乙酸 12.0ml，而以乙酸乙酯 1 公升及水 0.8 公升稀釋。分取水層而冷卻至 10°C 後，以乙酸乙酯 1 公升稀釋，以 6N 鹽酸調整為 pH 約 1.5。分取有機層而以食鹽水洗濯，以硫酸鎂乾燥，蒸除溶劑，得 (3S)-3, 4-雙 (烯丙氧羰胺基) 丁酸 63.97 克。

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 2.05-2.30 (2H, m), 2.85-3.22 (2H, m), 3.68-4.05 (1H, m), 4.25-4.60 (4H, m), 5.00-5.20 (4H, m), 5.78-6.02 (2H, m), 7.00-7.20 (2H, m), 12.1 (1H, br s)

製備例 1-8)

將 (3S)-3, 4-雙 (烯丙氧羰胺基) 丁酸 63.95 克懸浮於二氯甲烷 750ml，而在 5°C 先後加 Meldrum 氏酸 27.85 克，二環己基碘化二亞胺 39.86 克及 4-二甲胺基吡啶 25.18 克。在室溫攪拌 12 小時後，輪流以 1N 鹽酸 220ml，冷水

五、發明說明 (47)

200ml及食鹽水200ml洗濯而蒸發。殘渣收入乙酸250ml及水250ml之混液，而加熱回流1小時後，蒸除溶劑。殘渣溶在乙酸乙酯而先後以重碳酸鈉水及食鹽水洗濯，以硫酸鎂乾燥，蒸除溶劑。殘渣收入異丙醚而濾集沉澱，真空乾燥，得(4S)-4, 5-雙(烯丙氧羰胺基)戊-2-酮31.0克。

IR(石油蠟): 3310, 1710, 1680 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 2.16 (3H, s), 2.45-2.87 (2H, m), 3.30-3.45 (2H, m), 3.95-4.10 (1H, m), 4.50-4.60 (4H, m), 5.10-5.36 (5H, m), 5.50-5.80 (1H, m), 5.80-6.02 (2H, m)

製備例 1-9)

(4S)-4, 5-雙(烯丙氧羰胺基)戊-2-酮29.67克溶在二氯甲烷300ml，而在 -10°C 加N-乙基哌啶43.0ml及三氟甲磺酸三甲基矽烷酯60.5ml，在室溫攪拌2.5小時。另於(3R, 4R)-4-乙醯氧基-3-[(1R)-1-第三丁基二甲基矽烷氧乙基]-2-氧吡丁啶44.99克與二氯甲烷270ml之溶液中在 -10°C 加N-乙基哌啶21.5ml及三氟甲磺酸三甲基矽烷酯30.3ml，而在 0°C 攪拌1小時後，混合溴化鋅94.4克，而在 0°C 加前述溶液。次在室溫攪拌3小時後，以乙酸乙酯1.5公升及水1.5公升之混液稀釋，以6N鹽酸調整為pH 1。在室溫攪拌1小時後，分取有機層而水洗，以水1.5公升稀釋，以重碳酸鈉水調整為pH 7。有機

五、發明說明 (48)

層以食鹽水洗濯而以硫酸鎂乾燥後，蒸除溶劑，殘渣在 1.8 公升矽膠柱層析（正己烷：乙酸乙酯 = 1：9 ~ 9：1 v/v），得 (3S, 4R)-4-[(4S)-4, 5-雙(烯丙氧羰胺基)-2-氧戊基]-3-[(1R)-1-第三丁基二甲基矽烷氧乙基]-2-氧吡啶 17.12 克。

IR (CH₂Cl₂) : 3430, 1760, 1720 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 0.07 (6H, s), 0.87 (9H, s),
1.21 (3H, d, J=6Hz), 2.50-3.10 (5H, m),
3.20-3.41 (2H, m), 3.90-4.21 (3H, m),
4.49-4.57 (4H, m), 5.10-5.40 (5H, m),
5.60-5.80 (1H, m), 5.80-6.00 (2H, m),
6.39 (1H, br s)

製備例 1-10)

將 (3S, 4R)-4-[(4S)-4, 5-雙(烯丙氧羰胺基)-2-氧戊基]-3-[(1R)-1-第三丁基二甲基矽烷氧乙基]-2-氧吡啶 16.88 克及三乙胺 9.2 ml 溶在二氯甲烷 140 ml，而在 -20℃ 加烯丙基草酸氯 6.5 ml，在 -20℃ 攪拌 30 分後，收入乙酸乙酯 500 ml 及水 500 ml 之混液。分取有機層而輪流以水，重碳酸鈉水及食鹽水洗濯。以硫酸鎂乾燥，蒸除溶劑，殘渣溶在亞磷酸三乙酯 19.8 ml，而在氮氣下加熱 90℃ 2 小時後，加氫醌 5.45 克及甲苯 170 ml，而加熱回流 4.5 小時。冷卻至室溫後，以碳酸鈉水 (10%，80 ml × 5)，冷水 (80 ml × 2) 及食鹽水 (80 ml × 2) 輪流洗濯，以硫酸鎂乾燥，蒸除溶劑，在 320 ml 矽膠柱

五、發明說明 (49)

層析 (正己烷 : 乙酸乙酯 = 1 : 9 ~ 3 : 7 v/v) , 得 (5R, 6S)-3-[(2S)-2, 3-雙(烯丙氧羰胺基)丙基]-6-[(1R)-1-第三丁基二甲基矽烷氧乙基]-7-氧-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸烯丙酯 19.56克。

IR (CH₂Cl₂) : 3430, 1770, 1720 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 0.08 (6H, s), 0.90 (9H, s),
1.20 (3H, d, J=6Hz), 1.80-4.35 (10H, m),
4.35-4.82 (6H, m), 4.95-5.60 (8H, m),
5.60-6.15 (3H, m)

製備例 1-11)

製備例 1-10)之產物 19.56克及乙酸 3.97ml溶在四氫呋喃 70ml, 而加氟化四丁基銨水溶液 (70%, 25.9克)。在室溫放置 15小時後, 以乙酸乙酯 200ml稀釋, 先後以水 (200ml×4) 及食鹽水洗滌, 以硫酸鎂乾燥, 蒸除溶劑。殘渣在 300ml矽膠柱層析 (正己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 8 ~ 10 : 0 v/v) , 得 (5R, 6S)-3-[(2S)-2, 3-雙(烯丙氧羰胺基)丙基]-6-[(1R)-1-羥乙基]-7-氧-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸烯丙酯 4.52克。

IR (CH₂Cl₂) : 3600, 3420, 1770, 1720 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.30 (3H, d, J=6Hz),
2.00-4.15 (11H, m), 4.18-4.82 (6H, m),
5.10-5.55 (8H, m), 5.85-6.10 (3H, m)

製備例 2-1)

仿製備例 1-1)製得 N-烯丙氧羰基-D-天門冬酸, 產率

五、發明說明 (50)

82.0%。

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.48-2.78 (2H, m), 3.38 (1H, br s), 4.25-4.38 (1H, m), 4.38-4.49 (2H, m), 5.10-5.34 (2H, m), 5.79-6.00 (1H, m), 7.52 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 12.6 (2H, br s)

製備例 2-2)

仿製備例 1-2) 製得 N-烯丙氧羰基-D-天門冬酸二乙酯, 產率 89.1%。

IR (淨) : 3350, 1710 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.25 (3H, t, $J=4\text{Hz}$), 1.27 (3H, t, $J=4\text{Hz}$), 2.76-3.08 (2H, m), 4.09-4.28 (4H, m), 4.57-4.65 (3H, m), 5.18-5.38 (2H, m), 5.83 (1H, m), 5.88-6.00 (1H, m)

製備例 2-3)

仿製備例 1-3) 製得 (3R)-3-烯丙氧羰胺基-4-羥基丁酸乙酯, 產率 46.8%。

IR (淨) : 3320, 1710 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.26 (3H, t, $J=6\text{Hz}$), 2.63 (2H, d, $J=5\text{Hz}$), 2.78 (1H, br s), 3.60-3.80 (2H, m), 3.80-4.30 (3H, m), 4.35-4.68 (2H, m), 5.05-5.42 (2H, m), 5.42-5.65 (1H, m), 5.65-6.15 (1H, m)

製備例 2-4)

仿製備例 1-4) 製得 (3R)-3-烯丙氧羰胺基-4-甲磺醯氧基] 酸乙酯, 產率定量。

五、發明說明 (51)

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.27 (3H, t, $J=6\text{Hz}$),
2.67 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 3.03 (3H, s),
4.05-4.44 (5H, m), 4.44 -4.62 (2H, m),
5.15-5.60 (3H, m), 5.78-6.02 (1H, m)

製備例 2-5)

仿製備例 1-5) 製得 (3R)-3-烯丙氧羰胺基-4-疊氮基丁酸乙酯。

IR (淨) : 3320, 2100, 1720 cm^{-1} 。

製備例 2-6)

仿製備例 1-6) 製得 (3R)-3, 4-雙 (烯丙氧羰胺基) 丁酸乙酯, 產率 55.9% (按 (3R)-3-烯丙氧羰胺基-4-羥基丁酸乙酯計算)。

IR (石油蠟) : 3310, 1730, 1680 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.27 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.59 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 3.39 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.85-4.33 (3H, m), 4.35-4.70 (4H, m), 5.00-6.20 (8H, m)

製備例 2-7)

仿製備例 1-7) 製得 (3R)-3, 4-雙 (烯丙氧羰胺基) 丁酸, 產率 95.6%。

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 2.05-2.30 (2H, m), 2.85-3.22 (2H, m), 3.68-4.05 (1H, m), 4.25-4.60 (4H, m), 5.00-5.20 (4H, m), 5.78-6.02 (2H, m), 7.00-7.20 (2H, m), 12.1 (1H, br s)

五、發明說明 (52)

製備例 2-8)

仿製備例 1-8) 製得 (4R)-4, 5-雙 (烯丙氧羰胺基) 戊-2-酮, 產率 72.9%。

IR (石油蠟) : 3310, 1710, 1680 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.16 (3H, s), 2.45-2.87 (2H, m),
3.30-3.45 (2H, m), 3.95-4.10 (1H, m),
4.50-4.60 (4H, m), 5.10-5.36 (5H, m),
5.50-5.80 (1H, m), 5.80-6.02 (2H, m)

製備例 2-9)

仿製備例 1-9) 製得 (3S, 4R)-4-[(4R)-4, 5-雙 (烯丙氧羰胺基) -2-氧戊基] -3-[(1R)-1-第三丁基二甲基矽烷氧乙基] -2-氧吡丁啶, 產率 39.4%。

IR (CH_2Cl_2) : 3410, 1760, 1720 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.07 (6H, s), 0.89 (9H, s),
1.20 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2.50-3.00 (5H, m),
3.35 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.90-4.25 (3H, m),
4.50-4.60 (4H, m), 5.10-5.40 (5H, m),
5.50-5.70 (1H, m), 5.80-6.00 (2H, m),
6.28 (1H, br s)

製備例 2-10)

仿製備例 1-10) 製得 (5R, 6S)-3-[(2R)-2, 3-雙 (烯丙氧羰胺基) 丙基] -6-[(1R)-1-第三丁基二甲基矽烷氧乙基] -7-氧-1-吡雙環 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸烯丙酯, 產率 77.9%。

五、發明說明 (53)

IR (CH_2Cl_2) : 3430, 1770, 1720 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.06 (6H, s), 0.89 (9H, s),
1.22 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 1.70-4.30 (10H, m),
4.30-4.90 (6H, m), 4.95-5.60 (8H, m)
5.60-6.12 (3H, m)

製備例 2-11)

仿製備例 1-11) 製得 (5R, 6S)-3-[(2R)-2, 3-雙(烯丙氧羰胺基)丙基]-6-[(1R)-1-羥乙基]-7-氧-1-吡
雙環[3.2.0]-庚-2-烯-2-羧酸烯丙酯, 產率 56.5%。

IR (石油蠟) : 3410, 3320, 1760, 1700 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 ,) : 1.32 (3H, d, $J=6\text{Hz}$),
2.00-4.15 (11H, m),
4.15-4.82 (6H, m),
5.00-5.55 (8H, m),
5.85-6.10 (3H, m).

製備例 3-1)

將 1, 3-二胺基-2-羥丙烷 10 克溶在四氫呋喃 200ml 及
水 100ml 之混液而加三乙胺 34ml 及二磺酸二第三丁酯

五、發明說明 (54)

51克。在室溫攪拌12小時後，以乙酸乙酯400ml及水400ml稀釋。有機層以鹽酸(1N)，重碳酸鈉水及食鹽水輪流洗濯，以硫酸鎂乾燥，蒸除溶劑。殘渣收入乙酸乙酯350ml，而在0℃加三乙胺39ml及甲磺醯氯10.3ml。在0℃攪拌30分後，以水，1N鹽酸，重碳酸鈉水及食鹽水洗濯，以硫酸鎂乾燥，蒸除溶劑。濾集結晶而以正己烷洗淨，得1, 3-雙(第三丁氧羰胺基)-2-甲磺醯氯丙烷34克。

IR(石油蠟): 3460, 3400, 1700 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1.44 (18H, s), 3.09 (3H, s),
3.15-3.60 (4H, m), 4.60-4.75 (1H, m),
5.20-5.40 (2H, m)

製備例 3-2)

1, 3-雙(第三丁氧羰胺基)-2-甲磺醯氯丙烷58.4克溶在二甲亞碸475ml，而加氰化鈉31克後，加熱90℃3小時。冷卻至室溫後，以乙酸乙酯1.5公升及水1.5公升稀釋。有機層以水及食鹽水輪流洗濯，以硫酸鎂乾燥，蒸除溶劑，得3, 4-雙(第三丁氧羰胺基)丁腈26.5克。

IR(石油蠟): 3370, 2260, 1680 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1.44 (18H, s), 2.64 (2H, d,
J=6Hz), 3.20-3.44 (2H, m), 3.80-3.98 (1H, m),
5.00 (1H, br s), 5.50 (1H, br s)

五、發明說明 (55)

製備例 3-3)

3, 4-雙 (第三丁氧羰胺基) 丁腈 2.0克溶在甲醇 10ml 而加硫酸 5ml 後, 加熱 100°C 5 小時。冷卻至室溫後, 倒入冰與水之混合物 30 克中而加四氫呋喃 30ml, 在 0 °C 加氯甲酸烯丙酯 1.5ml, 並以碳酸鉀水調整為約 pH 9, 以乙酸乙酯 150ml 稀釋, 以食鹽水洗滌, 以硫酸鎂乾燥, 蒸除溶劑, 在 60ml 矽膠柱層析 (正己烷: 乙酸乙酯 = 95 : 5 ~ 6 : 4 v/v), 得 3, 4-雙 (烯丙氧羰胺基) 丁酸甲酯 1.90 克。

NMR (CDCl_3 , δ): 2.60 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 3.38 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.70 (3H, s), 3.85-4.35 (1H, m), 4.40-4.70 (4H, m), 5.03-5.60 (5H, m), 5.60-6.20 (3H, m)

製備例 3-4)

仿製備例 1-7) 製得 3, 4-雙 (烯丙氧羰胺基) 丁酸, 產率 96.7%。

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 2.05-2.30 (2H, m), 2.85-3.22 (2H, m), 3.68-4.05 (1H, m), 4.25-4.60 (4H, m), 5.00-5.20 (4H, m), 5.78-6.02 (2H, m), 7.00-7.20 (2H, m), 12.1 (1H, br s)

製備例 3-5)

仿製備例 1-8) 製得 4, 5-雙 (烯丙氧羰胺基) 戊-2-酮, 產率: 54.7%。

五、發明說明 (56)

IR (石油蠟) : 3310, 1710, 1680 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.16 (3H, s), 2.45-2.87 (2H, m),
3.30-3.45 (2H, m), 3.95-4.10 (1H, m), 4.50-4.60
(4H, m), 5.10-5.36 (5H, m), 5.50-5.80 (1H, m),
5.80-6.02 (2H, m)

製備例 3-6)

仿製備例 1-9) 製得 (3S, 4R)-4-[4, 5-雙(烯丙氧羰胺基)-2-氧戊基]-3-[(1R)-1-第三丁基二甲基矽烷氧乙基]-2-氧吡丁啶, 產率 31.0%。

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.07 (6H, s), 0.87 (9H, s),
1.21 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2.40-3.10 (5H, m),
3.17-3.46 (2H, m), 3.80-4.25 (3H, m),
4.49-4.57 (4H, m), 5.05-5.40 (5H, m),
5.40-6.20 (3H, m), 6.40 (1H, br s)

製備例 3-7)

仿製備例 1-10) 定量製得 (5R, 6S)-3-[2, 3-雙(烯丙氧羰胺基)丙基]-6-[(1R)-1-第三丁基二甲基矽烷氧乙基]-7-氧-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸烯丙酯。

IR (CH_2Cl_2) : 3430, 1770, 1720 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.06 (6H, s), 0.89 (9H, s),
1.22 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 1.70-4.30 (10H, m),
4.30-4.90 (6H, m), 4.95-5.60 (8H, m),
5.60-6.12 (3H, m)

製備例 3-8)

五、發明說明 (57)

仿製備例 1-11) 製得 (5R, 6S)-3-[2, 3-雙(烯丙氧羰胺基)丙基]-6-[(1R)-1-羥乙基]-7-氧-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸烯丙酯, 產率 67.1%。

NMR (CDCl_3 , δ): 1.30 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2.00-4.35 (11H, m), 4.35-4.82 (6H, m), 5.00-5.60 (8H, m), 5.85-6.20 (3H, m)

製備例 4-1)

仿製備例 1-1) 從 N-(2-胺乙基) 胺基乙酸 9.33 克, 製得 N-烯丙氧羰基-N-(2-烯丙氧羰胺乙基) 胺基乙酸, 產率 80.9%。

IR (CH_2Cl_2): 3440, 3300-2200, 1710 cm^{-1}
NMR (CDCl_3 , δ): 3.20-3.65 (4H, m), 4.11 (2H, s), 4.45-4.75 (4H, m), 5.10-5.50 (4H, m), 5.60-6.30 (3H, m)

製備例 4-2)

仿製備例 1-8) 製得 3-[N-烯丙氧羰基-N-(2-烯丙氧羰胺乙基) 胺基] 丙-2-酮, 產率 81.6%。

IR (CH_2Cl_2): 3430, 1700 cm^{-1}
NMR (CDCl_3 , δ): 2.17 (3H, s), 3.13-3.57 (4H, m), 4.07 (2H, s), 4.40-4.65 (4H, m), 5.00-5.60 (5H, m), 5.60-6.14 (2H, m)

製備例 4-3)

將 3-[2-烯丙氧羰基-N-(2-烯丙氧羰胺乙基) 胺基] 丙-2-酮 11.40 克溶在二氯甲烷 100 ml, 而在 -10°C 加三

五、發明說明 (58)

乙胺 12.3 ml 及三氟甲磺酸三甲基矽烷酯 15.5 ml, 在 0 °C 攪拌 1 小時。另將 (3R, 4R)-4-乙醯氧基-3-[(1R)-1-第三丁基二甲基矽烷氧乙基]-2-氧吡啶 11.54 克溶在二氯甲烷 60 ml, 而在 -10 °C 加三乙胺 5.6 ml 及三氟甲磺酸三甲基矽烷酯 7.76 ml, 在 0 °C 攪拌 1 小時後, 在 0 °C 加前述溶液及三氟甲磺酸三甲基矽烷酯 3.8 ml。在 0 °C 攪拌 2 小時後, 以乙酸乙酯 500 ml 及水 500 ml 稀釋, 而以 6N 鹽酸調整為 pH 1。在室溫攪拌 1 小時後, 以重碳酸鈉水調整為 pH 7。分取有機相而以食鹽水洗滌, 以硫酸鎂乾燥, 蒸除溶劑。殘渣在 600 ml 矽膠層析 (正己烷: 乙酸乙酯 = 7: 3 ~ 0: 10 v/v), 得 (3S, 4R)-4-[3-{N-烯丙氧羰基-N-(2-烯丙氧羰胺乙基)胺基}-2-氧丙基]-3-[(1R)-1-第三丁基二甲基矽烷氧乙基]-2-氧吡啶 11.8 克。

IR (CH₂Cl₂): 3400, 1760, 1720 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 0.09 (6H, s), 0.89 (9H, s),
1.23 (3H, d, J=6Hz), 2.55-2.90 (3H, m),
3.10-3.60 (4H, m), 3.80-4.35 (4H, m),
4.35-4.67 (4H, m), 5.00-5.50 (5H, m),
5.55-6.25 (2H, m), 6.30 (1H, br s)

製備例 4-4)

仿製備例 1-10) 製得 (5R, 6S)-3-[N-烯丙氧羰基-N-(2-烯丙氧羰胺乙基)胺甲基]-6-[(1R)-1-第三丁基二甲基矽烷氧乙基]-7-氧-1-吡雙環 [3.2.0] 庚-2-烯

五、發明說明 (59)

-2-羧酸烯丙酯，產率80.2%。

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.06 (6H, s), 0.87 (9H, s),
1.19 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2.77 (2H, d, $J=9\text{Hz}$),
3.03 (1H, dd, $J=3, 6\text{Hz}$), 3.17-3.42 (4H, m),
3.88-4.30 (2H, m), 4.30-4.70 (8H, m),
4.70-5.50 (7H, m), 5.55-6.10 (3H, m)

製備例 4-5)

仿製備例 1-11) 製得 (5R, 6S)-3-[N-烯丙氧羰基-N-(2-烯丙氧羰胺乙基)胺甲基]-6-[(1R)-1-羥乙基]-7-氧-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸烯丙酯，產率62.1%。

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.35 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2.89 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 3.18 (1H, dd, $J=3, 6\text{Hz}$), 3.26-3.50 (4H, m), 3.98-4.40 (2H, m), 4.40-4.83 (8H, m), 4.83-5.60 (7H, m), 5.66-6.22 (3H, m)

製備例 5

將 LDA (二異丙胺化鋰) 溶在四氫呋喃 0.0135 莫耳，而在 -78°C 氮氣下加 (5S)-8-氧-2-苯基-1-吡-3-吡雙環[3.3.0]辛烷 2.5 克與四氫呋喃 50 ml 之溶液。在 -78°C 攪拌 30 分後，在 -78°C 加烯丙基溴 1.3 ml。以 30 分昇至 -20°C 後，倒入冰水中，而加食鹽使水相飽和。分離有機相，水相以乙酸乙酯萃取。合併有機層而以硫酸鎂乾燥後，濃縮而在矽膠層析 (正己烷：乙酸乙酯 = 4 : 1 ~ 2 : 1, v/v)，得 (5S, 7S)-7-烯丙基-8-氧-2-苯基-1-

五、發明說明 (60)

吡 - 3 - 噁 雙 環 [3.3.0] 辛 烷 1.1 克。

IR (淨) : 1700, 1640 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.0-3.0 (5H, m), 3.41 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 3.9-4.4 (2H, m), 5.0-5.2 (2H, m), 5.7-6.0 (1H, m), 6.32 (1H, s), 7.2-7.4 (5H, m)

繼續溶離，得 (5S, 7R)-7-烯丙基-8-氧-2-苯基-1-吡-3-噁雙環 [3.3.0] 辛烷 1.3 克。

IR (淨) : 1700, 1640 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.4-1.8 (1H, m), 2.0-3.0 (5H, m), 3.3-3.6 (1H, m), 4.0-4.3 (2H, m), 5.0-5.2 (2H, m), 5.6-5.9 (1H, m), 6.32 (1H, s), 7.2-7.5 (5H, m)

製備例 6-1)

將 (5S, 7S)-7-烯丙基-2-苯基-8-氧-1-吡-3-噁雙環 [3.3.0] 辛烷 11.8 克溶在二氯甲烷 200 ml，而加間氯過苯甲酸 15.7 克。在室溫攪拌 12 小時後，輪流以飽和重碳酸鈉及食鹽水洗滌。乾燥而蒸發。殘渣在矽膠層析 (正己烷：乙酸乙酯 = 2:1, v/v)，得 (5S, 7R)-(2, 3-環氧丙基)-8-氧-2-苯基-1-吡-3-噁雙環 [3.3.0] 辛烷 8.38 克。

IR (淨) : 1700 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.6-3.2 (8H, m), 3.5-3.7 (1H, m), 4.0-4.4 (2H, m), 6.32, 6.34 (1H, each s), 7.2-7.6 (5H, m)

製備例 6-2)

將 (5S, 7R)-7-(2, 3-環氧丙基)-8-氧-2-苯基-1-吡-3-噁雙環 [3.3.0] 辛烷 13.51 克溶在四氫呋喃 300 ml

五、發明說明 (61)

，而加氫化鋁 3.0 克。攪拌回流 1 小時後，冷卻至 0℃ 而加飽和酒石酸鉀鈉溶液。攪拌 1 小時後，濾除沉澱。溶液以硫酸鎂乾燥而蒸發，得 (2S, 4R)-1-苄基-2-羥甲基-4-(2-羥丙基)吡咯啉 14 克。

IR(淨) : 3350 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.1-1.3 (3H, m), 3.1-4.0 (7H, m), 7.1-7.5 (5H, m)。

製備例 6-3)

將 (2S, 4R)-1-苄基-2-羥甲基-4-(2-羥丙基)吡咯啉 14.0 克溶在甲醇 300 ml 而加 10% Pd-C (50% 濕, 5 克)。在室溫攪拌 2 小時後，濾除沉澱而蒸發。殘渣溶在四氫呋喃 100 ml 與水 100 ml 之混液，而在 0℃ 滴加烯丙氧羰基氯 7.1 ml，並以 4N NaOH 保持 pH 9.0~10.0。次以乙酸乙酯萃取而蒸發後，在矽膠層析 (正己烷：乙酸乙酯 = 1:2, v/v)，得 (2S, 4R)-1-烯丙氧羰基-2-羥甲基-4-(2-羥丙基)吡咯啉 9.4 克。

IR(淨) : 3400, 1630 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.20, 1.21 (3H, each d, J=6Hz), 1.3-1.9 (3H, m), 2.1-2.4 (2H, m), 2.8-3.0 (1H, m), 3.5-4.1 (5H, m), 4.5-4.7 (2H, m), 5.1-5.4 (2H, m), 5.8-6.1 (1H, m)

製備例 6-4)

(2S, 4R)-1-烯丙氧羰基-2-羥甲基-4-(2-羥丙基)

五、發明說明 (62)

吡咯啉 6.34克溶在丙酮 150ml，而在 0℃ 加 2.6N瓊斯試劑 40ml。在 0℃ 攪拌 1 小時後，濾除沉澱，蒸除溶劑。殘渣溶在乙酸乙酯而以食鹽水洗滌後，蒸除溶劑，得 (2S, 4R)-1-烯丙氧羰基-2-羧基-4-(2-氧丙基)吡咯啉 7.0克。

IR(淨): 1680-1700 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 2.15 (3H, s), 2.4-2.8 (4H, m),
3.0-3.2 (1H, m), 3.8-4.0 (1H, m), 4.3-4.4 (1H, m),
4.5-4.7 (2H, m), 5.1-5.4 (2H, m),
5.7-6.0 (1H, m)

製備例 6-5)

(2S, 4R)-1-烯丙氧羰基-2-羧基-4-(2-氧丙基)吡咯啉 7.0克溶在二氯甲烷 140ml，而在 0℃ 加無水 1-羥基苯駢三唑 3.9克，二甲胺鹽酸鹽 2.35克及 1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳化二亞胺 5.3ml。在室溫攪拌 5 小時後，以飽和重碳酸鈉水及食鹽水洗滌，以硫酸鎂乾燥，蒸除溶劑。所得之油在矽膠層析 (二氯甲烷：甲醇 = 20：1, V/V)，得 (2S, 4R)-1-烯丙氧羰基-2-(N, N-二甲胺甲醯基)-4-(2-氧丙基)吡咯啉 6.46克。

IR(淨): 1700, 1650 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 2.13 (3H, s), 2.4-2.8 (4H, m),
2.95 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.8-4.0 (1H, m),
4.4-4.7 (3H, m), 5.0-5.5 (2H, m),
5.7-6.0 (1H, m)

製備例 6-6)

五、發明說明 (63)

仿製備例 1-9) 製得 (3S, 4R)-4- { 3- [(2S, 4R)-1-烯丙氧羰基-2- (N, N-二甲胺甲醯基) 吡咯啉-4-基] -2-氧丙基 } -3- [(1R)-1-第三丁基二甲基矽烷氧乙基] -2-氧吡啶, 產率 66.6%。

IR (CH₂Cl₂) : 1750, 1700, 1650 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 0.06 (6H, s), 0.88 (9H, s),
1.19 (3H, d, J=7Hz), 2.95 (3H, s),
3.08 (3H, s), 3.5-3.7 (1H, m),
3.8-4.0 (2H, m), 4.4-4.8 (3H, m),
5.1-5.4 (2H, m), 5.7-6.0 (1H, m),
6.11 (1H, br s)

製備例 7-1)

仿製備例 6-1) 製得 (5S, 7S)-2-苯基-7- (2, 3-環氧丙基) -8-氧-1-吡-3-嗎雙環 [3.3.0] 辛烷, 產率 99.3%。

IR (淨) : 1700 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.4-3.1 (8H, m),
3.43 (1H, dt, J=2, 8Hz), 4.0-4.4 (2H, m),
6.32, 6.33 (1H, each s), 7.2-7.5 (5H, m)

製備例 7-2)

仿製備例 6-2) 定量製得 (2S, 4S)-1-苄基-2-羥甲基-4- (2-羥丙基) 吡咯啉。

IR (淨) : 3400 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.1-1.3 (3H, m), 1.9-2.4 (3H, m),
2.7-2.9 (1H, m), 3.0-3.2 (1H, m),
3.3-3.9 (6H, m), 7.1-7.5 (5H, m)

五、發明說明 (64)

製備例 7-3)

仿製備例 6-3) 製得 (2S, 4S)-1-烯丙氧羰基-2-羥甲基-4-(2-羥丙基) 吡咯啉, 產率 64.7%。

IR(淨): 3400, 1685 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1.20, 1.21 (3H, each d, $J=6\text{Hz}$),
2.3-2.7 (3H, m), 3.07 (1H, t, $J=10\text{Hz}$),
3.5-4.2 (5H, m), 4.60 (2H, d, $J=6\text{Hz}$),
5.1-5.4 (2H, m), 5.8-6.0 (1H, m)。

製備例 7-4)

仿製備例 6-4) 製得 (2S, 4S)-1-烯丙氧羰基-2-羧基-4-(2-氧丙基) 吡咯啉, 產率 78.0%。

IR(淨): 1710 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 2.16 (3H, s), 2.2-2.8 (4H, m),
2.9-3.1 (1H, m), 3.8-3.9 (1H, m),
4.3-4.5 (1H, m), 4.6-4.8 (2H, m),
5.1-5.5 (2H, m), 5.8-6.0 (1H, m)

製備例 7-5)

仿製備例 6-5) 製得 (2S, 4S)-1-烯丙氧羰基-2-(N, N-二甲胺甲醯基)-4-(2-氧丙基) 吡咯啉, 產率 77.7%。

IR(淨): 1700, 1650 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 2.14 (3H, s), 2.95 (3H, s),
3.10 (3H, s), 3.8-4.0 (1H, s), 4.5-4.8 (3H, m),
5.1-5.5 (2H, m), 5.8-6.0 (1H, m)

製備例 7-6)

仿製備例 6-6) 製得 (3S, 4R)-4-{3-[(2S, 4S)-1-

五、發明說明 (65)

烯丙氧羰基-2-(N,N-二甲胺甲醯基)吡咯啉-4-基]-2-氧丙基}-3-[(1R)-1-第三丁基二甲基矽烷氧乙基]-2-氧吡啶，產率82.0%。

IR (CH₂Cl₂) : 1750, 1700, 1650 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 0.06 (6H, s), 0.91 (9H, s),
1.19 (3H, d, J=7Hz), 2.98 (3H, s), 3.07 (3H, s),
3.8-4.0 (2H, m), 4.5-4.8 (3H, m),
5.1-5.4 (2H, m), 5.8-6.0 (1H, m),
6.05 (1H, br s)

製備例 8-1)

仿製備例 1-4) 定量製得 1-第三丁氧羰基-3-甲磺醯氧甲基吡咯啉。

IR (淨) : 1700 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.46 (9H, s), 1.6-2.2 (4H, m),
2.5-2.8 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.0-3.7 (4H, m),
4.0-4.4 (2H, m)

製備例 8-2)

將 1-第三丁氧羰基-3-甲磺醯氧甲基吡咯啉 24 克溶在二甲亞碸 200 ml，而在氮及室溫下加氟化鈉 10 克。在氮，100°C 攪拌 1 小時後，收入乙酸乙酯及水之混液中。有機層以水及食鹽水輪流洗濯而蒸除溶劑後，在矽膠層析（正己烷：乙酸乙酯 = 1：1 V/V），得 1-第三丁氧羰基-3-氟甲基吡咯啉 17.0 克。

五、發明說明 (66)

IR (淨) : 2260, 1700 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.46 (9H, s), 1.5-2.2 (2H, m),
2.4-2.7 (3H, m), 3.0-3.2 (1H, m),
3.2-3.8 (3H, m)

製備例 8-3)

將 1-第三丁氧羰基-3-氧甲基吡咯啉 17.0 克溶在乙酸 70 ml 及濃鹽酸 70 ml 之混液，而在 100°C 攪拌 3 小時後，真空蒸除溶劑。殘渣溶在水 80 ml 及四氫呋喃 80 ml 之混液，而在 0 °C 滴加氧甲酸烯丙酯 10.3 ml，並以 30% NaOH 調整為 pH 8.5。攪拌 10 分後，以 1N 鹽酸調整為 pH 2.0。次以乙酸乙酯萃取而以食鹽水洗滌後，以硫酸鎂乾燥，蒸除溶劑，得烯丙氧羰基-3-羧甲基吡咯啉 17.0 克。

IR (淨) : 1720 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.4-1.8 (1H, m), 2.0-2.2 (1H, m),
2.4-2.8 (3H, m), 3.0-3.2 (1H, m), 3.3-3.9 (3H, m),
4.61 (2H, m), 5.1-5.4 (2H, m), 5.8-6.0 (1H, m)

製備例 8-4)

仿製備例 1-8) 製得 1-烯丙氧羰基-3-(2-氧丙基) 吡咯啉，產率 66.0%。

IR (淨) : 1710 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.16 (3H, s), 2.4-2.7 (3H, m),
2.9-3.0 (1H, m), 3.3-3.8 (3H, m), 4.57 (2H, m),
5.1-5.4 (2H, m), 5.8-6.0 (1H, m)

五、發明說明 (67)

製備例 8-5)

仿製備例 1-9) 製得 (3S, 4R)-4-[3-(1-烯丙氧羰基吡咯啉-3-基)-2-氧丙基]-3-[(1R)-1-第三丁基二甲基矽烷氧乙基]-2-氧吡啶, 產率 55.9%。

IR(淨): 3400, 1700, 1755 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 0.07 (6H, s), 0.94 (9H, s),
1.16 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2.4-3.0 (6H, m),
4.4-4.5 (2H, m), 5.0-5.3 (2H, m),
5.8-6.0 (1H, m), 6.07 (1H, br s)

製備例 9-1)

將 (2S)-1-第三丁氧羰基-2-羧基吡咯啉 17.6 克溶在四氫呋喃 200 ml, 而在 -30°C 加三乙胺 13.7 ml 及氯甲酸異丁酯 11.7 ml。在 0°C 攪拌 30 分後, 濾除沉澱, 滴至硼氫化鈉 7 克與水 70 ml 0°C 溶液。在 0°C 攪拌 1 小時後, 加氯化鈉。分取有機層而乾燥後, 蒸發而在矽膠層析 (正己烷: 乙酸乙酯 = 2:1 ~ 1:2, V/V), 得 (2S)-1-第三丁氧羰基-2-羥甲基吡咯啉 14.6 克。

IR(淨): 3400, 1700 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1.47 (9H, s), 1.6-2.2 (4H, m),
3.2-3.7 (5H, m)

製備例 9-2)

仿製備例 1-4) 定量製得 (2S)-1-第三丁氧羰基-2-甲磺醯氧甲基吡咯啉。

五、發明說明 (68)

IR (淨) : 1690 cm^{-1} NMR (CDCl_3 , δ) : 1.47 (9H, s), 1.7-2.2 (4H, m),
3.01 (3H, s), 3.35 (2H, m)製備例 9-3)

仿製備例 8-2) 製得 (2S)-1-第三丁氧羰基-2-氟甲基吡咯啉，產率 88.8%。

IR (淨) : 2250, 1690 cm^{-1} NMR (CDCl_3 , δ) : 1.47 (9H, s), 1.7-2.3 (4H, m),
2.5-2.9 (2H, m), 3.4 (2H, m), 4.06 (1H, m)製備例 9-4)

仿製備例 8-3) 製得 (2S)-1-烯丙氧羰基-2-羧甲基吡咯啉，產率 96.5%。

IR (淨) : 1700 cm^{-1} NMR (CDCl_3 , δ) : 3.43 (2H, m), 4.1-4.3 (1H, m),
4.60 (2H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.1-5.3 (2H, m),
5.8-6.0 (1H, m)製備例 9-5)

仿製備例 1-8) 製得 (2S)-1-烯丙氧羰基-2-(2-氟丙基)吡咯啉，產率 38.7%。

IR (淨) : 1700 cm^{-1} NMR (CDCl_3 , δ) : 2.21 (3H, s), 3.3-3.5 (2H, m),
4.1-4.3 (1H, m), 4.58 (2H, d, $J=5\text{Hz}$),
5.1-5.3 (2H, m), 5.8-6.0 (1H, m)製備例 9-6)

五、發明說明 (69)

仿製備例 1-9) 製得 (3S, 4R)-4- { 3- [(2S)-1-烯丙氧
羰基吡咯啉-2-基] -2-氧丙基 } -3- [(1R)-1-第三丁基
二甲基矽烷氧乙基] -2-氧吡丁啉, 產率 69.5%。

IR (淨): 3300, 1760, 1700 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 0.03 (6H, s), 0.85 (9H, s),
3.34 (2H, m), 4.4-4.6 (2H, m), 5.1-5.3 (2H, m),
5.8-6.0 (1H, m)

製備例 10-1)

仿製備例 1-4) 定量製得 1-第三丁氧羰基-3-甲磺酰氧
基吡丁啉 (從 1-第三丁氧羰基-3-羥基吡丁啉)。

IR (CH_2Cl_2): 1710 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1.44 (9H, s), 3.06 (3H, s),
4.0-4.4 (4H, m), 5.1-5.3 (1H, m)

製備例 10-2)

仿製備例 8-2) 製得 1-第三丁氧羰基-3-氧基吡丁啉,
產率 80.0%。

IR (淨): 2250, 1700 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1.44 (9H, s), 3.3-3.4 (1H, m),
4.0-4.3 (4H, m).

製備例 10-3)

仿製備例 8-3) 定量製得 1-第三丁氧羰基-3-羧基吡丁
啉,

IR (淨): 1700 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1.44 (9H, s), 4.0-4.2 (4H, m).

五、發明說明 (70)

製備例 10-4)

仿製備例 1-2) 及 1-3) 製得 1-第三丁氧羰基-3-(羥甲基) 吡啶, 產率 98.8%。

IR(淨): 3400, 1680 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1.42 (9H, S), 3.7-4.2 (4H, m).

製備例 10-5)

仿製備例 1-4) 定量製得 1-第三丁氧羰基-3-(甲磺醯氧甲基) 吡啶。

IR(淨): 1690 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1.44 (9H, S), 3.03 (3H, s),
3.9-4.2 (4H, m)。

製備例 10-6)

仿製備例 8-2) 製得 1-第三丁氧羰基-3-(氟甲基) 吡啶, 產率 56.6%。

IR(淨): 2250, 1700 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1.44 (9H, s), 2.64 (2H, d, $J=7\text{Hz}$),
2.7-3.0 (1H, m), 3.6-3.7 (2H, m), 4.0-4.2 (2H, m)

製備例 10-7)

仿製備例 8-3) 定量製得 1-烯丙氧羰基-3-(羧甲基) 吡啶。

IR(淨): 1700 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 2.68 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 2.8-3.1 (1H, m),
3.6-3.8 (2H, m), 4.1-4.3 (2H, m), 4.5-4.6 (2H, m), 5.1-5.4 (2H, m), 5.8-6.0 (1H, m)

五、發明說明 (71)

製備例 10-8)

仿製備例 1-8) 製得 1-烯丙氧羰基-3-(2-氧丙基) 吡
丁啶，產率 53.6%。

IR (淨) : 1700 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.15 (3H, s), 2.7-3.1 (3H, m),
3.3-3.6 (2H, m), 4.0-4.2 (2H, m),
4.5-4.6 (2H, m), 5.1-5.4 (2H, m),
5.8-6.0 (1H, m)

製備例 10-9)

仿製備例 1-9) 製得 (3S, 4R)-4-[3-(1-烯丙氧羰基
吡丁啶-3-基)-2-氧丙基]-3-[(1R)-1-第三丁基二甲
基矽烷氧乙基]-2-氧吡丁啶，產率 26.1%。

IR (淨) : $1760, 1700\text{ cm}^{-1}$

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.06 (6H, s), 0.91 (9H, s),
1.21 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2.6-3.0 (6H, m),
3.5-3.7 (2H, m), 4.0-4.3 (3H, m),
4.5-4.6 (2H, m), 5.1-5.3 (2H, m),
5.8-6.0 (1H, m), 6.04 (1H, br s)

製備例 11

將氧乙醯胺 5.0 克懸浮於乙醇 3.5 ml，而在 0°C 引入 HCl
2.2 克，所得固體在 0°C 放置 48 小時，得胺甲醯亞胺乙酸
乙酯鹽酸鹽 9.87 克。

IR (石油蠟) : $1680, 1650\text{ cm}^{-1}$ 。

製備例 12-1)

混合氧基乙酸 15.0 克，二環己基碘化二亞胺 36.4 克，

五、發明說明 (72)

鹽酸鹽 14.4 克及三乙胺 24.6 ml 於二氯甲烷 300 ml，而在室溫攪拌 12 小時後，濾除沉澱。將濾液真空濃縮，而在矽膠層析（正己烷：乙酸乙酯（6：4 ~ 0：10，V/V）得二甲胺甲醯乙腈 16.09 克。

IR (淨) : 1660 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 3.00 (3H, s), 3.08 (3H, s),
3.50 (2H, s)

製備例 12-2)

二甲胺甲醯乙腈 15.0 克溶在乙醇 7.85 ml 及氯仿 10 ml 之混液，在 0°C 引入 HCl 4.88 克，而在 0°C 放置 24 小時後，濾集沉澱而以乙醚洗淨，真空乾燥，得二甲胺甲醯亞胺乙酸乙酯鹽酸鹽 27.10 克。

NMR (DMSO-d_6 , δ) : 1.36 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.86 (3H, s), 3.00 (3H, s), 4.01 (2H, s), 4.50 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 12.0 (1H, br s)

製備例 13-1)

混合 4-溴丁腈 35 ml，苯 175 ml 及吡啶 35 ml，而加熱 70°C 5 小時。濾集結晶而以乙醚洗淨，減壓乾燥，得溴化 4-(1-吡啶基) 丁腈 5.74 克。

NMR (DMSO-d_6 , δ) : 2.00-3.00 (4H, m), 4.80 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 8.00-8.35 (2H, m), 8.35-8.80 (1H, m), 8.95-9.32 (2H, m)

製備例 13-2)

五、發明說明 (73)

仿製備例 11 定量製得溴化 4-(1-吡啶基)亞胺丁酸乙酯鹽酸鹽。

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.36 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.00-2.85 (4H, m), 4.43 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.60-4.80 (2H, m), 8.00-9.25 (5H, m)

製備例 14

將 3-吡啶基乙腈 5.0 克溶在乙醇 2.50 ml 及氯仿 30 ml 之混液，而在 0°C 引入 HCl 3.12 克。在 0°C 放置 12 小時後，濾集結晶而以乙醚洗淨，減壓乾燥，得 3-吡啶基亞胺乙酸乙酯鹽酸鹽 12.85 克。

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.30 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.26-4.70 (4H, m), 7.80-8.13 (1H, m), 8.35-8.62 (1H, m), 8.70-9.02 (2H, m), 10.5 (2H, br s)

製備例 15-1)

將碘酸甲酯 13.2 ml 而加含 3-吡啶乙腈 5.0 克之丙酮 20 ml。在室溫放置 15 小時後，濾集結晶而以丙酮及乙醚洗淨，減壓乾燥，得碘化 3-氰甲基-1-甲基吡啶 10.57 克。

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 4.37 (3H, s), 4.39 (2H, s), 8.10-8.25 (1H, m), 8.50-8.65 (1H, m), 8.95-9.10 (2H, m)

製備例 15-2)

仿製備例 11 定量製得碘化 1-甲基-3-吡啶亞胺乙酸乙酯鹽酸鹽。

五、發明說明 (74)

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.00-1.50 (3H, m), 3.30-4.80 (7H, m), 6.85-9.20 (6H, m)

製備例 16-1)

將 N-苄氧羰基甘胺酸 100 克及三乙胺 86.6ml 攪拌溶在四氫呋喃 1000ml, 而在 $-20 \sim -15^\circ\text{C}$ 以 15 分添加氯甲酸異丁酯 73.0ml 後, 在 $-55 \sim -50^\circ\text{C}$ 以 30 分加 3-胺基-1-丙醇 54.9ml 與四氫呋喃 50ml 之溶液, 而倒入水 2 公升及乙酸乙酯 3 公升中。分取有機層而輪流以 1N 鹽酸 1 公升, 1N NaOH 1 公升及食鹽水 1 公升洗濯, 去除溶劑, 得 N-苄氧羰基甘胺酸 3-羥丙胺鹽 90.5 克。

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.54 (2H, tt, $J=6.0\text{Hz}$, 6.4Hz), 3.11 (2H, dt, $J=6.0\text{Hz}$, 6.4Hz), 3.40 (2H, dt, $J=5.3\text{Hz}$, 6.0Hz), 3.57 (2H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 4.43 (1H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 5.03 (2H, s), 7.35 (5H, s), 7.42 (1H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 7.81 (1H, t, $J=6.0\text{Hz}$)

製備例 16-2)

將硼氫化鈉 33.6 克攪拌懸浮於四氫呋喃 1.5 公升, 而在 $5 \sim 10^\circ\text{C}$ 以 20 分添加三氟化硼-乙醚 109 ml, 在同溫攪拌 30 分後, 在 15°C 以 15 分加 N-苄氧羰基甘胺酸 3-羥基丙胺 94.5 克。在室溫攪拌 1 日後, 在 $5 \sim 10^\circ\text{C}$ 加濃鹽酸 140 ml。在室溫攪拌 2 小時後, 在 $5 \sim 10^\circ\text{C}$ 加水 500ml 及苄氧羰基氯 40.5ml, 並以 1N NaOH 維持 $9.5 \sim 10.5$ 。在 $5 \sim 10^\circ\text{C}$ 攪拌 30 分後, 以乙酸乙酯 (1 公升 $\times$ 2) 萃取, 而輪流以 1N 鹽酸 500ml, 飽和重碳酸鈉水 500ml 及食鹽水 500ml

五、發明說明 (75)

洗濯，蒸除溶劑，在2000ml矽膠層析（正己烷：乙酸乙酯 = 5：5~1：9，V/V），得4，7-雙（苄氧羰基）-4，7-二吡庚-1-醇及4，7-雙（苄氧羰基）-4，7-二吡辛-1-醇89.4克（3：2）之混合物。

IR（薄膜）：3750-3100，1690 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ)：1.44-1.94 (2H, m), 2.90 (1.2H, s),
3.12-3.70 (8H, m), 5.03 (2H, s), 5.06 (2H, s),
7.26 (10H, s)

製備例 16-3)

將4，7-雙（苄氧羰基）-4，7-二吡庚-1-醇及4，7-雙（苄氧羰基）-4，7-二吡辛-1-醇（共89.4克）攪拌溶在丙酮1000ml，而在30~40°C加瓊斯試劑（2、67毫莫耳/ml）140ml。攪拌30分後，加異丙醇5ml，而在Florisil (Floridin公司商品名) (100~200篩號) 300ml層析（乙酸乙酯），得3-〔N-（苄氧羰基）-N-〔2-（苄氧羰基）乙基〕胺基〕丙酸及3-〔N-（苄氧羰基）-N-〔2-（N-苄氧羰基-N-甲胺基）乙基〕胺基〕丙酸94.5克（3：2）之混合物。

IR（薄膜）：3700-2700，1690 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ)：2.57 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 2.92 (1.2H, s), 3.10-3.66 (6H, m), 5.02 (2H, s), 5.05 (2H, s), 5.60-6.55 (1H, br s), 7.25 (10H, s)

製備例 16-4)

將3-〔N-（苄氧羰基）-N-〔2-（苄氧羰基）乙基〕胺基〕丙酸及3-〔N-（苄氧羰基）-N-〔2-（N-苄氧

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝・訂・線

訂
・
・
・
・
線

線

線

線

五、發明說明 (77)

IR (CH_2Cl_2) : 1700 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.14 (3H, s), 2.62 (2H, t, $J=8\text{Hz}$),
2.91 (1.2H, s), 3.25-3.60 (6H, m), 4.45-4.70
(4H, m), 5.05-5.40 (4H, m), 5.62-6.13 (2H, m)

製備例 16-6)

將 4- [N- (烯丙氧羰基) -N- { 2- (烯丙氧羰胺基) 乙基 } 胺基] -丁-2-酮及 4- [N- (烯丙氧羰基) -N- { 2- (N-烯丙氧羰基 -N-甲胺基) 乙基 } 胺基] 丁-2-酮 (共 39.0克) 及 1-乙基哌啶 46.8ml 攪拌溶在二氯甲烷 300 ml, 而在 -20°C 加三氟甲磺酸三甲基矽烷酯 63.3ml, 在 0°C 攪拌 2 小時 (溶液 A) 。另將 (3R, 4R)-4-乙醯氧基 -3- [(1R)-1-第三丁基二甲基矽烷氧乙基] -2-氧吡丁啶 75.3克及 1-乙基哌啶 36.0ml 溶在二氯甲烷 300ml, 而在 -20°C 加三氟甲磺酸三甲基矽烷酯 50.6 ml 後, 在 0°C 加溴化鋅 118.0克及溶液 A, 而在室溫攪拌 1.5 小時。然後收入乙酸乙酯 2.1公升及水 1.4公升之混液中, 而以 6N 鹽酸調整為 pH 0.7 後, 攪拌 1 小時, 而以 4N NaOH 調整為 pH 7。分取有機層而以食鹽水洗滌, 以硫酸鎂乾燥而蒸除溶劑。殘渣在矽膠 (2.5公升) 層析 (正己烷 : 乙酸乙酯 = 4 : 6 ~ 2 : 8, V/V), 得 (3S, 4R)- [4- [N- (烯丙氧羰基) -N- { 2- (烯丙氧羰胺基) 乙基 } 胺基] -2-氧丁基] -3- [(1R)-1-第三丁基二甲基矽烷氧乙基] -2-氧吡丁啶及 (3S, 4R)-4- [4- [N-烯丙氧羰基) -N-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

. 裝 訂 線

五、發明說明 (78)

{ 2- (N-烯丙氧羰基 -N-甲胺基) 乙基 } 胺基 } -2-氧丁基 } -3- [(1R)-1-第三丁基二甲基矽烷氧乙基] -2-氧吡啶 (共 35.6克) (3 : 2) 之混合物。

IR (CH₂Cl₂) : 1760, 1700 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 0.07 (6H, s), 0.97 (9H, s),
2.54-3.05 (5H, m), 2.92 (1.2H, s), 3.20-3.70
(6H, m), 3.80-4.24 (2H, m), 4.42-4.71 (4H, m),
4.96-5.44 (4H, m), 5.63-6.35 (3H, m)

製備例 16-7)

從 (3S, 4R)-4- [4- [N- (烯丙氧羰基) -N- { 2- (烯丙氧羰胺基) 乙基 } 胺基] -2-氧丁基] -3- [(1R)-1-第三丁基二甲基矽烷氧乙基] -2-氧吡啶及 (3S, 4R)-4- [4- [N- (烯丙氧羰基) -N- { 2- (N-烯丙氧羰基 -N-甲胺基) 乙基 } 胺基] -2-氧丁基] -3- [(1R)-1-第三丁基二甲基矽烷氧乙基] -2-氧吡啶 (共 35.0克) 仿製備例 1-10) 製得 (5R, 6S)-3- [2- [N- (烯丙氧羰基 -N- { 2- (烯丙氧羰胺基) 乙基 } 胺基) 乙基] -6- [(1R)-1-第三丁基二甲基矽烷氧乙基] -7-氧-1-吡雙環 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸烯丙酯及 (5R, 6S)-3- [2- [N- (烯丙氧羰基) -N- { 2- (N-烯丙氧羰基 -N-甲胺基) 乙基 } 胺基] 乙基] -6- [(1R)-1-第三丁基二甲基矽烷氧乙基] -7-氧-1-吡雙環 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸烯丙酯 (共 35.0克) 。所得之混合物在 2.5 公升矽膠層析 (丙酮 : 二氯甲烷 = 0 : 100 ~ 11 : 89, V/V) , 得 (5R, 6S)-3-

五、發明說明 (79)

[2- [N- (烯丙氧羰基) -N- { 2- (烯丙氧羰胺基) 乙基 } 胺基] 乙基] -6- [(1R)-1-第三丁基二甲基矽烷氧乙基] -7-氧-1-吡雙環 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸烯丙酯 (17.0克) 。

IR (薄膜) : 1780, 1700 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.07 (6H, s), 0.88 (9H, s), 1.24 (3H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 2.63-3.19 (5H, m), 3.25-3.60 (6H, m), 4.01-4.24 (2H, m), 4.45-4.83 (6H, m), 5.18-5.48 (6H, m), 5.79-6.04 (3H, m)

次溶離得 (5R, 6S)-3- [2- [N- (烯丙氧羰基) -N- { 2- (N-烯丙氧羰基-N-甲胺基) 乙基 } 胺基] 乙基] -6- (1R)-1-第三丁基二甲基矽烷氧乙基] -7-氧-1-吡雙環 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸烯丙酯 (9.4克) 。

IR (薄膜) : 1780, 1700 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.07 (6H, s), 0.88 (9H, s), 1.24 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 2.63-3.19 (5H, m), 2.92 (3H, s), 3.28-3.57 (6H, m), 4.00-4.27 (2H, m), 4.49-4.84 (6H, m), 5.14-5.46 (6H, m), 5.81-6.05 (3H, m)

製備例 16-8)

仿製備例 1-11) 製得 (5R, 6S)-3- [2- [N- (烯丙氧羰基) -N- { 2- (烯丙氧羰胺基) 乙基 } 胺基] 乙基] -6- [(1R)-1-羥乙基] -7-氧-1-吡雙環 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸烯丙酯 (8.13克) 。

五、發明說明 (80)

IR (薄膜) : 3650-2750, 1770, 1700 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.34 (3H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 2.67-3.63
(11H, m), 4.04-4.32 (2H, m), 4.48-5.05 (6H, m),
5.14-5.52 (6H, m), 5.80-6.05 (3H, m)

製備例 16-9)

仿製備例 1-11) 製得 (5R, 6S)-3-[2-[N-(烯丙氧羰基)-N-{2-(N-烯丙氧羰基-N-甲胺基)乙基}胺基]乙基]-6-[(1R)-1-羥乙基]-7-氧-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸烯丙酯 (3.68克)。

IR (薄膜) : 3700-2800, 1770, 1690 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.33 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 2.60-3.67
(11H, m), 2.92 (3H, s), 4.04-4.32 (2H, m),
4.42-4.89 (6H, m), 5.13-5.52 (6H, m), 6.79-6.08
(3H, m)

製備例 17-1)

仿製備例 16-1) 製得 N-(2-羥乙基)-3-(苄氧羰胺基)丙醯胺 (124.7克)。

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 2.26 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.01-3.42
(6H, m), 4.64 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 5.00 (2H, s),
7.23 (1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 7.34 (5H, s), 7.86 (1H, t, $J=5.0\text{Hz}$)

製備例 17-2)

仿製備例 16-2) 製得 3, 7-雙(苄氧羰基)-3, 7-二吡庚-1-醇及 3, 7-雙(苄氧羰基)-3, 7-二吡辛-1-醇混合物 (共 145克) (1:1)。

五、發明說明 (81)

IR (薄膜) : 3400, 1680 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.70-2.00 (2H, m), 2.85 (1.5H, s),
2.90-3.82 (8H, m), 5.12 (4H, s), 7.34 (10H, s)

製備例 17-3)

仿製備例 16-3) 製得 2- [N- (苄 氧 羰 基) -N- { 3- (苄 氧 羰 胺 基) 丙 基 } 胺 基] 乙 酸 及 2- [N- (苄 氧 羰 基) -N- { 3- (N-苄 氧 羰 基 -N-甲 胺 基) 丙 基 } 胺 基] 乙 酸 之 混 合 物 (共 146 克) (1 : 1)。

IR (薄膜) : 3700-2550, 1690 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.49-1.98 (2H, m), 2.86 (1.5H, s),
3.03-3.52 (4H, m), 3.99 (2H, s), 5.10 (4H, s),
7.27 (10H, s)

製備例 17-4)

仿製備例 16-4) 製得 2- [N- (烯 丙 氧 羰 基) -N- { 3- (烯 丙 氧 羰 胺 基) 丙 基 } 胺 基] 乙 酸 及 2- [N- (烯 丙 氧 羰 基) -N- { 3- (N-烯 丙 氧 羰 基 -N-甲 胺 基) 丙 基 } 胺 基] 乙 酸 之 混 合 物 (共 100 克) (1 : 1)。

IR (薄膜) : 3750-2450, 1690 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.62-1.95 (2H, m), 2.92 (1.5H, s),
3.08-3.53 (4H, m), 4.02 (2H, d, $J=6.7\text{Hz}$),
4.56 (4H, d, $J=4.1\text{Hz}$), 5.02-5.40 (4H, m),
5.40-5.65 (1H, br s)

製備例 17-5)

仿製備例 16-5) 製得 3- [N- (烯 丙 氧 羰 基) -N- { 3- (烯 丙 氧 羰 胺 基) 丙 基 } 胺 基] 丙 -2-酮 及 3- [N- (烯 丙

五、發明說明 (82)

氧 羰 基) - N - { 3 - (N - 烯 丙 氧 羰 基 - N - 甲 胺 基) 丙 基 } 胺 基] 丙 - 2 - 酮 之 混 合 物 (共 61.4 克) (1 : 1)。

IR (CH₂Cl₂) : 1700, 1690 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 1.55-1.90 (2H, m), 2.14 (3H, s),
2.91 (1.5H, s), 3.12-3.43 (4H, m), 4.3-4.7 (4H, m), 5.05-5.43 (4H, m), 5.66-6.10 (2H, m)

製 備 例 17-6)

仿製備例 16-6)製得 (3S, 4R)-4-[3-[N-(烯丙氧羰基)-N-{3-(烯丙氧羰胺基)丙基}胺基]-2-氧丙基]-3-[(1R)-1-第三丁基二甲基矽烷氧乙基]-2-氧吡丁啶及 (3S, 4R)-4-[3-[N-(烯丙氧羰基)-N-{3-(N-烯丙氧羰基-N-甲胺基)丙基}胺基]-2-氧丙基]-3-[(1R)-1-第三丁基二甲基矽烷氧乙基]-2-氧吡丁啶之混合物 (共 92.52 克) (1:1)。

NMR (CDCl₃, δ) : 0.07 (6H, s), 0.87 (9H, s),
1.21 (3H, d, J=6Hz), 1.57-1.80 (2H, m),
2.52-2.93 (3H, m), 2.90 (1.5H, s), 3.17-3.29 (2H, m), 3.29-3.43 (2H, m), 3.88-4.26 (4H, m),
4.52-4.66 (4H, m), 5.13-5.39 (4H, m), 5.73-6.09 (2H, m)

製 備 例 17-7)

仿製備例 16-7)製得 (5R, 6S)-3-[[N-(烯丙氧羰基)-N-{3-(烯丙氧羰胺基)丙基}胺基] 甲基] -6-[(1R)-1-第三丁基二甲基矽烷氧乙基]-7-氧-1-吡雙環 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸烯丙酯及 (5R, 6S)-3-[[N-

五、發明說明 (83)

(烯丙氧羰基-N-{3-(N-烯丙氧羰基-1-N-甲胺基)丙基}胺基]甲基]-6-[(1R)-1-第三丁基二甲基矽烷氧乙基]-7-氧-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸烯丙酯之混合物(共59.13克)(1:1)。

IR(薄膜): 1780, 1700 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 0.07 (6H, s), 0.88 (9H, s),
1.23 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 1.63-1.88 (2H, m),
2.73-3.40 (7H, m), 2.90 (1.5H, s), 4.02-4.84
(10H, m), 5.17-5.52 (6H, m), 5.78-6.07 (3H, m)

製備例 17-8)

仿製備例 16-8)製得 (5R, 6S)-3-[[N-(烯丙氧羰基)-N-{3-(烯丙氧羰基)丙基}胺基]甲基]-6-[(1R)-1-羥乙基]-7-氧-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸烯丙酯及 (5R, 6S)-3-[[N-(烯丙氧羰基)-N-{3-(N-烯丙氧羰基-N-甲胺基)丙基}胺基]甲基]-6-[(1R)-1-羥乙基]-7-氧-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸烯丙酯之混合物(共7.96克)(1:1)。

NMR (CDCl_3 , δ): 1.33 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.60-1.94
(2H, m), 2.79-3.44 (7H, m), 2.90 (1.5H, s),
4.07-5.08 (10H, m), 5.13-5.57 (7H, m), 5.79-6.08
(3H, m)

製備例 18-1)

將 2-(2-胺乙胺基)乙醇 100克溶在四氫呋喃 500ml 及水 500ml 之混液, 而在 10°C 滴加氯甲酸烯丙酯 230ml 與四氫呋喃 100ml 之溶液, 並以 4N NaOH 調整為約 pH10。在 10

五、發明說明 (84)

℃ 攪拌 30 分後，加氯化鈉及乙酸乙酯 1 公升。分取有機層而先後以 1N 鹽酸 300ml，水 300ml 及食鹽水 300ml 洗濯，以硫酸鎂乾燥，去除溶劑，得 3, 6-雙 (烯丙氧羰基) -3, 6-二吡己 -1-醇 266.2 克。

IR (薄膜) : 3650-2700, 1680 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.61 (2H, br s), 3.18-3.56 (6H, m),
3.67-3.86 (2H, m), 4.45-4.66 (4H, m), 5.07-5.38
(4H, m), 5.76-6.04 (2H, m)

製備例 18-2)

將 3, 6-雙 (烯丙氧羰基) -3, 6-二吡己 -1-醇 100.0 克溶在二氯甲烷 800ml，而先後加第三丁基二甲基矽烷氧基 58.1 克，三乙胺 56.3ml 及 1, 8-二吡雙環 [5.4.0] 十一碳 -7-烯 5.5ml。在室溫攪拌 18 小時後，先後以 1N NaOH 500ml，飽和重碳酸鈉水 300ml 及食鹽水 300ml 洗濯，以硫酸鎂乾燥，蒸除溶劑，在 2 公升矽膠層析 (正己烷 : 乙酸乙酯 = 95 : 5 ~ 70 : 30, V/V)，得 3, 6-雙 (烯丙氧羰基) -1- (第三丁基二甲基矽烷氧基) -3, 6-二吡己烷 129.3 克。

IR (薄膜) : 3500-3100, 1680 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.05 (6H, s), 0.89 (9H, s),
3.26-3.54 (6H, m), 3.65-3.83 (2H, m),
4.59-4.63 (4H, m), 5.14-5.48 (3H, m),
5.82-6.05 (2H, m)

製備 18-3)

將 NaH (60% 分散於礦油) 18.16 克懸浮於四氫呋喃

五、發明說明 (85)

800ml及N, N-二甲基甲醯胺400ml之混液，而在5~10℃先後加快丙醯溴25.1ml，及3, 6-雙(烯丙氧羰基)-1-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-3, 6-二吡己烷117.0克在四氫呋喃100ml及N, N-二甲基甲醯胺50ml之溶液。在同溫攪拌30分後，加3%氯化銨水。分取有機層而先後以水500ml及食鹽水500ml洗濯，以硫酸鎂乾燥，蒸除溶劑，在2公升矽膠層析(正己烷：乙酸乙酯=95：5~80：20, V/V)，得4, 7-雙(烯丙氧羰基)-9-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-4, 7-二吡壬-1-炔107.1克。

IR (CH₂Cl₂) : 3350-3150, 1690 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 0.04 (6H, s), 0.84 (9H, s), 2.20 (1H, s), 3.26-3.40 (2H, m), 3.46-3.56 (4H, m), 3.60-3.76 (2H, m), 4.00-4.17 (2H, m), 4.49-4.61 (4H, m), 5.11-5.34 (4H, m), 5.77-6.03 (2H, m),

製備例 18-4)

將4, 7-雙(烯丙氧羰基)-9-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-4, 7-二吡壬-1-炔49.40克，硫酸汞(II) 5.19克，Florisil(商品名，100~200篩孔) 17.3克及硫酸1.75ml懸浮於四氫呋喃500ml及水100ml，而在50℃攪拌5小時後，在Florisil 500ml層析(乙酸乙酯)而去除溶劑，殘渣在1.3公升矽膠層析(正己烷：乙酸乙酯=70：30~0：100, V/V)，得3-[N-(烯丙氧羰基)-N-[2-{N-烯丙氧羰基-N-(2-羥乙基)胺基}乙基]胺

五、發明說明 (86)

基 } 丙 - 2 - 酮 26.81 克。

IR (CH_2Cl_2) : 3700-3250, 1690 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.13 (3H, s), 3.35-3.58 (6H, m),
3.64-3.84 (2H, m), 3.96-4.18 (2H, m),
4.43-4.67 (4H, m), 5.12-5.42 (4H, m),
5.75-6.06 (2H, m)

製備例 18-5)

仿製備例 18-2) 製得 3- [N- (烯丙氧羰基) - N- [2- {
N-烯丙氧羰基 - N- (2-第三丁基二甲基矽烷氧乙基) 胺
基 } 乙基] 胺基 } 丙 - 2 - 酮 (12.84 克)

IR (CH_2Cl_2) : 1690 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.04 (6H, s), 0.88 (9H, s),
2.14 (3H, s), 3.28-3.57 (6H, m), 3.64-3.83 (2H,
m), 3.96-4.14 (2H, m), 4.49-4.67 (4H, m),
5.12-5.42 (4H, m), 5.67-6.06 (2H, m).

製備例 18-6)

仿製備例 16-6) 製得 (3S, 4R)-4- [3- { N- (烯丙氧羰基) - N- [2- { N-烯丙氧羰基 - N- (2-第三丁基二甲基矽
烷氧乙基) 胺基 } 乙基] 胺基 } - 2-氧丙基] - 3- [(1R)
- 1-第三丁基二甲基矽烷氧乙基] - 2-氧吡啶 18.50 克。

IR (CH_2Cl_2) : 1760, 1690 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.03 (6H, s), 0.07 (6H, s),
0.87 (9H, s), 0.88 (9H, s), 1.17 (3H, d,
J=6.2Hz), 2.48-2.88 (3H, m), 3.24-3.52 (6H, m),
3.61-3.77 (2H, m), 3.89-4.24 (4H, m), 4.48-4.61
(4H, m), 5.10-5.36 (4H, m), 5.71-5.99 (2H, m)

五、發明說明 (87)

製備例 18-7)

仿製備例 16-7) 製得 (5R, 6S)-3-[N-(烯丙氧羰基)-N-[2-{N-烯丙氧羰基-N-(2-第三丁基二甲基矽烷氧乙基)胺基}乙基]胺基]甲基-6-[(1R)-1-第三丁基二甲基矽烷氧乙基]-7-氧-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸烯丙酯 (14.40克)。

IR (CH₂Cl₂) : 1780, 1700 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 0.04 (6H, s), 0.07 (6H, s),
0.88 (18H, s), 1.22 (3H, d, J=6.1Hz), 2.68-3.12
(3H, m), 3.04-3.82 (8H, m), 4.04-4.33 (2H, m),
4.52-4.97 (8H, m), 5.15-5.52 (6H, m), 5.80-6.08
(3H, m)

製備例 18-8)

仿製備例 16-8) 製得 (5R, 6S)-3-[N-(烯丙氧羰基)-N-[2-{N-烯丙氧羰基-N-(2-羥乙基)胺基}乙基]胺基]甲基-6-[(1R)-1-羥乙基]-7-氧-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸烯丙酯 (4.74克)。

五、發明說明 (88)

IR (CH_2Cl_2) : 1780, 1690 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.33 (3H, d, $J=6.1\text{Hz}$),
1.57-2.15 (3H, m), 2.68-3.88 (10H, m),
4.08-4.32 (2H, m), 4.32-4.91 (8H, m),
5.14-5.54 (6H, m), 5.79-6.11 (3H, m)

製備例 19-1)

將甲基碘 13.5ml 攪拌溶在 N, N-二甲基乙醯胺 350ml 而在 -20°C 加 (3R)-3-烯丙氧羰胺基-4-疊氮基丁酸乙酯 52.0 克，繼於同溫分添 NaH 10.5 克，攪拌 2 小時後，用水淬冷而倒入異丙醚 (IPE) 1 公升及水 1.4 公升。分取有機層，水層以 IPE ($350\text{ml} \times 2$) 萃取。合併有機層而輪流以水 ($500\text{ml} \times 4$) 及食鹽水 ($500\text{ml} \times 1$) 洗淨，以硫酸鎂乾燥，蒸除溶劑，得粗製之 (3R)-3-[N-(烯丙氧羰基)-N-甲胺基]-4-疊氮基丁酸乙酯 50.7 克。此不再精製而供下一反應。

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.30 (3H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.5-2.8 (2H, m), 2.93 (3H, s), 3.20-3.75 (2H, m), 4.16 (2H, q, $J=6\text{Hz}$), 4.0-4.35 (1H, m), 4.40-4.73 (2H, m), 5.0-5.46 (2H, m), 5.60-6.20 (1H, m)

製備例 19-2)

將 (3R)-3-[N-(烯丙氧羰基)-N-甲胺基]-4-疊氮基丁酸乙酯 60.5 克溶在食鹽水-飽和乙酸乙酯 600ml，而

五、發明說明 (89)

加三苯麟 51.0 克。攪拌 8 小時後，加水 250 ml 而以鹽酸調整為 pH 1.5。分離有機層，水層以乙酸乙酯 (100 ml × 2) 洗濯。水相中加四氫呋喃 200 ml，水相冷卻至 0℃ 後，加氯甲酸烯丙酯 12.4 ml 並以 NaOH 調整為約 pH 9，以乙酸乙酯 750 ml 稀釋，輪流以水，1N 鹽酸，飽和重碳酸鈉水及食鹽水洗濯，以硫酸鎂乾燥，蒸除溶劑，得 (3R)-3-[N-(烯丙氧羰基)-N-甲胺基]-4-(烯丙氧羰胺基) 丁酸乙酯 50.7 克。

NMR (CDCl₃, δ): 1.27 (3H, t, J=7.2Hz), 2.45-2.74 (2H, m), 2.85 (3H, s), 3.19-3.30 (2H, m), 4.10 (2H, q, J=7.2Hz), 4.40-4.70 (5H, m), 5.18-5.40 (4H, m), 5.80-6.05 (2H, m)

製備例 19-3)

將 (3R)-3-[N-(烯丙氧羰基)-N-甲胺基]-4-(烯丙氧羰胺基) 丁酸乙酯 50.7 克攪拌溶在乙醇 500 ml 而加 2N NaOH 161 ml。在室溫攪拌 2 小時後，蒸除溶劑，以乙酸乙酯 150 ml 及水 300 ml 稀釋，而分離有機層。水層以乙酸乙酯 400 ml 稀釋而以鹽酸調整為 pH 1.5。分取有機層而以食鹽水洗濯後，以硫酸鎂乾燥，蒸除溶劑，得 (3R)-3-[N-(烯丙氧羰基)-N-甲胺基]-4-(烯丙氧羰胺基) 丁酸 46.6 克。

五、發明說明 (90)

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.47-2.80 (2H, m), 2.86 (3H, s),
3.20-3.60 (2H, m), 4.40-4.70 (4H, m),
5.15-5.40 (4H, m), 5.75-6.05 (2H, m),
7.4-8.4 (1H, br s).

製備例 19-4)

將 (3R)-3-[N-(烯丙氧羰基)-N-甲胺基]-4-(烯丙氧羰胺基) 丁酸 46.6克攪拌懸浮於二氯甲烷 450ml, 而在 5°C 先後加 Meldrum 氏酸 25.6克, 二環己基碘化二亞胺 36.7克及 4-二甲胺基吡啶 21.7克。在室溫攪拌 10 小時後, 輪流以 1N 鹽酸 100ml, 冷水 100ml 及食鹽水 100ml 洗濯, 蒸除溶劑, 殘渣以 50% 乙酸 500ml 稀釋, 而在 70°C 攪拌 10 小時後, 蒸除溶劑。所得粗製油以乙酸乙酯 500ml 稀釋, 而輪流以飽和重碳酸鈉水及食鹽水洗濯, 以硫酸鎂乾燥, 蒸除溶劑, 殘渣在 10 克矽膠層析 (正己烷: 乙酸乙酯 = 9:1 ~ 6:4), 得 (4R)-4-[N-(烯丙氧羰基)-N-甲胺基]-5-(烯丙氧羰胺基) 戊-2-酮 4.37 克。

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.08 (3H, s), 2.38-2.85 (2H, m),
3.74 (3H, s), 3.0-3.38 (2H, m), 3.85-4.30 (1H, m),
4.30-4.60 (4H, m), 4.70-5.30 (4H, m),
5.54-6.04 (2H, m)

製備例 19-5)

五、發明說明 (91)

攪拌混合 (4R)-4-[N-(烯丙氧羰基)-N-甲胺基]-5-(烯丙氧羰胺基)-戊-2-酮 4.37克, NaI 0.22克及三乙胺 9.75ml 於乙腈 100ml, 而在室溫加氯三甲基矽烷 8.35ml。在室溫攪拌 1 小時後, 蒸除溶劑, 加正己烷 50 公升, 濾除沉澱。將濾液真空濃縮而以乙酸乙酯 50ml 稀釋後, 在室溫倒入 (3R, 4R)-4-乙醯氧基-3-[(1R)-1-第三丁基二甲基矽烷氧乙基]吡啶-2-酮 5.03克, 乾溴化鋅 3.30克與乙酸乙酯 50ml 之混合物中。攪拌 8 小時後, 倒入水 50ml 中, 以 6N 鹽酸調整為約 pH 1.5。攪拌 2 小時後, 分取有機層, 輪流以 10% 重碳酸鈉水 50ml 及食鹽水 (50ml × 1) 洗濯, 以硫酸鎂乾燥, 蒸除溶劑在 100 克矽膠層析 (正己烷: 乙酸乙酯 = 9: 1 ~ 0: 10), 得 (3S, 4R)-4-[(4R)-4-{N-(烯丙氧羰基)-N-甲胺基}-5-(烯丙氧羰胺基)-2-氧戊基]-3-[(1R)-1-第三丁基二甲基矽烷氧乙基]-2-氧吡啶 1.93 克。

NMR (CDCl_3 , δ): 0.6 (6H, s), 0.85 (9H, s), 1.17 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2.60-2.86 (7H, m), 3.13-3.43 (2H, m), 3.76-4.30 (2H, m), 4.33-4.65 (5H, m), 4.96-5.40 (4H, m), 5.56-6.10 (2H, m)

製備例 19-6)

將 (3S, 4R)-4-[(4R)-4-{N-(烯丙氧羰基)-N-甲胺基}-5-(烯丙氧羰胺基)-2-氧戊基]-3-[(1R)-1-第三丁基二甲基矽烷氧乙基]-2-氧吡啶 1.81 克及三乙胺 0.96ml 攪拌溶在二氯甲烷 18ml 而在 -20°C 加烯丙基

五、發明說明 (92)

草酸氣 0.68ml。在同溫攪拌 30 分後，倒入乙酸乙酯 60ml 及水 40ml 中。分取有機層而輪流以水，重碳酸鈉水及食鹽水洗滌，以硫酸鎂乾燥，蒸除溶劑。殘渣溶在亞磷酸三乙酯 1.77ml，而在 90℃ 氮氣下攪拌 2 小時後，加氫醌 568mg 及甲苯 20ml，加熱回流 1.5 小時而冷卻至室溫後，以乙酸乙酯 60ml 稀釋，輪流以 30% 碳酸鈉水 (30ml × 5) 及食鹽水 (30ml × 1) 洗滌，以硫酸鎂乾燥，蒸除溶劑，在 20 克矽膠層析 (正己烷 / 乙酸乙酯 = 9/1 ~ 7/3)，得 (5R, 6S)-3-[(2R)-2-{N-(烯丙氧羰基)-N-甲基胺基}-3-(烯丙氧羰胺基)丙基]-6-[(1R)-1-第三丁基二甲基矽烷氧乙基]-7-氧-1-吡雙環 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸烯丙酯 2.2 克。

NMR (CDCl₃, δ): 0.06 (6H, s), 0.90 (9H, s),
2.45-3.45 (5H, m), 2.75 (3H, s), 3.71-4.23 (3H, m),
4.23-4.76 (6H, m), 5.10-5.43 (6H, m),
5.73-6.10 (3H, m)

製備例 19-7)

將 (5R, 6S)-3-[(2R)-2-{N-(烯丙氧羰基)-N-甲基胺基}-3-(烯丙氧羰胺基)丙基]-6-[(1R)-1-第三丁基二甲基矽烷氧乙基]-7-氧-1-吡雙環 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸烯丙酯 (2.2 克) 及乙酸 0.8ml 攪拌溶在四氫呋喃 20ml，而加 70% 氟化四丁基銨水溶液 (3.5 克)。在室溫攪拌 15 小時後，倒入乙酸乙酯 80ml 及水 60ml 中

五、發明說明 (93)

。分取有機層而輪流以水 (20ml×4) , 重碳酸鈉水 30 ml×1) 及食鹽水洗滌, 以硫酸鎂乾燥, 蒸除溶劑, 在 40ml 矽膠層析 (正己烷與乙酸乙酯), 得 (5R, 6S)-3-[(2R)-2- { N- (烯丙氧羰基) -N-甲胺基 } -3- (烯丙氧羰胺基) 丙基] -6- [(1R)-1-羥乙基] -7-氧-1-吡雙環 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸烯丙酯 (600mg)。

NMR (CDCl₃, δ) : 1.32 (2H, d, J=6Hz), 2.30-3.46 (5H, m), 2.78 (3H, s), 3.80-4.96 (11H, m), 5.0-5.53 (6H, m), 5.60-6.18 (3H, m)

製備例 20-1)

將甲基碘 19.2ml 攪拌溶在 N, N-二甲基甲醯胺 300ml, 而在 0°C 加 (3S)-3-烯丙氧羰胺基-4-疊氮基丁酸乙酯 44.5克後, 在同溫分添 NaI 11.9克。攪拌 2 小時後, 以水淬冷而例入乙酸乙酯 1.2公升及水 0.9公升中。分取有機層, 水層以乙酸乙酯 (300ml×2) 萃取。合併有機層而輪流以水 (300ml×4) 及食鹽水 (300ml×1) 洗滌, 以硫酸鎂乾燥, 蒸除溶劑, 得粗製 (3S)- [N- (烯丙氧羰基) -N-甲胺基] -4-疊氮基丁酸乙酯 48.6克。此不經再精製即供下一反應。

NMR (CDCl₃, δ) : 1.30 (3H, t, J=6.0Hz), 2.5-2.8 (2H, m), 2.93 (3H, s), 3.20-3.75 (2H, m), 4.16 (2H, q, J=6Hz), 4.0-4.35 (1H, m), 4.40-4.73 (2H, m), 5.0-5.46 (2H, m), 5.60-6.20 (1H, m)

製備例 20-2)

五、發明說明 (94)

仿製備例 19-2) 製得 (3S)-3-[N-(烯丙氧羰)-N-甲
胺]-4-(烯丙氧羰胺) 丁酸乙酯

NMR (CDCl₃, δ) : 1.27 (3H, t, J=7.2Hz), 2.45-2.74
(2H, m), 2.85 (3H, s), 3.19-3.30 (2H, m), 4.10
(2H, q, J=7.2Hz), 4.40-4.70 (5H, m), 5.18-5.40
(4H, m), 5.80-6.05 (2H, m)

製備例 20-3)

仿製備例 19-3) 製得 (3S)-3-[N-(烯丙氧羰基)-N-
甲胺基]-4-(烯丙氧羰胺基) 丁酸

NMR (CDCl₃, δ) : 2.47-2.80 (2H, m), 2.86 (3H, s),
3.20-3.60 (2H, m), 4.40-4.70 (4H, m),
5.15-5.40 (4H, m), 5.75-6.05 (2H, m)

製備例 20-4)

仿製備例 19-4) 製得 (4S)-4-[N-(烯丙氧羰基)-N-
甲胺基]-5-(烯丙氧羰胺基) 戊-2-酮

NMR (CDCl₃, δ) : 2.08 (3H, s), 2.38-2.85 (2H, m),
3.74 (3H, s), 3.0-3.38 (2H, m), 3.85-4.30 (1H,
m), 4.30-4.60 (4H, m), 4.70-5.30 (4H, m),
5.54-6.04 (2H, m)

製備例 20-5)

仿製備例 19-5) 製得 (3S, 4R)-4-[(4S)-N-(烯丙氧
羰基)-N-甲胺基]-5-(烯丙氧羰胺基)-2-氧戊基]
-3-[(1R)-1-第三丁基二甲基矽烷氧乙基]-2-氧吡丁
啶

五、發明說明 (95)

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.06 (6H, s), 0.88 (9H, s), 1.18 (3H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 2.60-2.86 (7H, m), 3.13-3.43 (2H, m), 3.76-4.30 (2H, m), 4.33-4.65 (5H, m), 4.96-5.40 (4H, m), 5.56-6.10 (2H, m)

製備例 20-6)

仿製備例 19-6) 製得 (5R, 6S)-3-[(1S)-1-{N-(烯丙氧羰基)-N-甲胺基}-2-(烯丙氧羰胺基)乙基]-6-[(1R)-1-第三丁基二甲基矽烷氧乙基]-7-氧-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸烯丙酯

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.07 (6H, s), 0.88 (9H, s), 2.45-3.46 (5H, m), 2.75 (3H, s), 3.80-4.96 (11H, m), 5.0-5.53 (6H, m), 5.70-6.03 (3H, m)

製備例 20-7)

仿製備例 19-7) 製得 (5R, 6S)-3-[(1S)-1-{N-(烯丙氧羰基)-N-甲胺基}-2-(烯丙氧羰胺基)乙基]-6-[(1R)-1-羥乙基]-7-氧-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸烯丙酯

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.31 (2H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 2.30-3.46 (5H, m), 2.75 (3H, s), 3.80-5.00 (1H, m), 5.0-5.60 (6H, m), 5.60-6.18 (3H, m)

製備例 21)

將甲硫基乙腈 7.27克攪拌溶在二氯甲烷 140ml 而在 0°C 分添間氯過苯甲酸 17.26克。在 0°C 攪拌 30 分後，濾除沉澱，蒸除溶劑。殘渣在 300ml 矽膠層析 (二氯甲烷：丙酮 = 10 : 0 ~ 4 : 6, V/V)，得甲亞磺基乙腈 8.29克。
IR (石油蠟) : 2230 cm^{-1}

五、發明說明 (96)

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.85 (3H, s), 3.67 (1H, d, $J=16\text{Hz}$),
3.87 (1H, d, $J=16\text{Hz}$)

製備例 22)

將氯乙腈 3ml 及 1-甲基-5-氫硫基四唑 5.50克攪拌溶在二氯甲烷 30ml, 而在 0°C 加三乙胺 13ml。在 0°C 攪拌 1 小時後, 以乙酸乙酯 100 ml 稀釋, 濾除沉澱。濾液輪流以食鹽水, 6N 鹽酸, 30% 碳酸鉀水及食鹽水洗濯, 以硫酸鎂乾燥, 蒸除溶劑, 得 5-氯甲硫基-1-甲基四唑 5.66克。

NMR (CDCl_3 , δ) : 4.01 (3H, s), 4.17 (2H, s).

製備例 23-1)

仿製備例 27 製得 (2-羥乙硫基) 乙腈 4.47克。

IR (石油蠟) : 3350, 2240 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.42 (1H, s), 2.92 (2H, t, $J=6\text{Hz}$),
3.42 (2H, s), 3.90 (2H, t, $J=6\text{Hz}$)

製備例 23-2)

將 (2-羥乙硫基) 乙腈 4.46 攪拌溶在二氯甲烷 30ml, 而在 0°C 滴加異氰酸三氯乙酯 4.5ml。在室溫攪拌 30 分後, 真空蒸發, 而收入甲醇 100ml 中, 而加 Amberlyst 15 (商品名, Rohm & Haas 公司) (H 型, 乾, 40克)。加熱回流 16 小時後, 濾除樹脂, 蒸除溶劑。殘渣在 100ml 矽膠層析 (正己烷 : 乙酸乙酯 = 9 : 1 ~ 7 : 3, V/V), 得 (2-胺甲硫基) 乙腈 5.32克。

IR (石油蠟) : 3420, 3320, 3250, 3200, 2250, 1690 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 3.00 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.40 (2H, s),
4.32 (2H, t, $J=6\text{Hz}$)

五、發明說明 (97)

製備例 24-1)

將 2-溴-N, N-二甲基乙醯胺 10.0克及硫乙酸鉀 8.26克懸浮於乙腈 100ml, 而在室溫攪拌 1 小時後, 濾除沉澱。濾液蒸發後, 收入乙酸乙酯 100ml, 以食鹽水洗滌, 以硫酸鎂乾燥, 蒸除溶劑, 得 2-乙醯硫基-N, N-二甲基乙醯胺 7.74克。

NMR (CDCl₃, δ): 2.39 (3H, s), 2.98 (3H, s),
3.10 (3H, s), 3.82 (2H, s),

製備例 24-2)

將 2-乙醯硫基-N, N-二甲基乙醯胺 7.74克溶在甲醇 50ml, 而在 0°C 滴加 NaOH/ 甲醇溶液 (4.8N, 10ml)。在 -15°C 攪拌 15 分後, 在 0 °C 加氯乙腈 3.04ml。在 0°C 攪拌 30 分後, 蒸除溶劑, 殘渣收入乙酸乙酯 100ml 而以食鹽水 10ml 洗淨, 以硫酸鎂乾燥, 蒸除溶劑。殘渣在 150ml 矽膠層析 (正己烷: 乙酸乙酯 = 9: 1 ~ 3: 7, V/V), 得 2-(氰甲硫基)-N, N-二甲基乙醯胺 7.06克。

IR (石油蠟): 2250, 1630 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ): 3.00 (3H, s), 3.10 (3H, s),
3.30-3.70 (4H, m).

製備例 25-1)

將 1-甲磺醯氧基-2-甲氧乙烷 17.74克溶在 N, N-二甲基甲醯胺 140ml 而加硫乙酸鉀 15.77克。加熱 70°C 2 小時後, 收入水 300ml 及乙酸乙酯 700ml 之混液中。分取有機

五、發明說明 (98)

層而輪流以水 (150ml×4) 及食鹽水洗濯，以硫酸鎂乾燥，蒸除溶劑。殘渣在300ml矽膠層析 (正己烷：乙酸乙酯 = 10：0~94：6, V/V)，得1-乙醯硫基-2-甲氧基乙烷3.62克。

NMR (CDCl₃, δ) : 2.35 (3H, s), 3.09 (2H, t, J=6Hz), 3.35 (3H, s), 3.52 (2H, t, J=6Hz)。

製備例 25-2)

將1-乙醯硫基-2-甲氧基乙烷5.77克溶在甲醇33ml，而在0℃滴加甲醇鈉 / 甲醇 (4.8N, 8.96ml)。在0℃攪拌30分後，在0℃加氯乙腈2.74ml。在0℃攪拌30分後，以乙酸乙酯200ml稀釋，以食鹽水洗濯，以硫酸鎂乾燥，蒸除溶劑。殘渣在300ml矽膠層析 (正己烷：乙酸乙酯 = 10：0~9：1, V/V)，得(2-甲氧乙硫基)乙腈2.52克。

IR (石油蠟) : 2250 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 2.90 (2H, t, J=6Hz), 3.36 (3H, s), 3.41 (2H, s), 3.69 (2H, t, J=6Hz)。

製備例 26)

仿製備例 27製得第三丁硫基乙腈10.60克

IR (石油蠟) : 2240 cm⁻¹

NMR (CDCl₃, δ) : 0.92 (9H, s), 2.78 (2H, s)。

五、發明說明 (99)

製備例 27

將氯乙腈 2.8ml 及 2-丙烯-1-硫醇 3.5ml 攪拌溶在二氯甲烷 40ml，而在 0℃ 加三乙胺 6.7ml。在 0℃ 攪拌 2 小時後，以乙酸乙酯 200 ml 稀釋，以食鹽水洗滌，以硫酸鎂乾燥而蒸發。殘渣在 100ml 矽膠層析（正己烷：乙酸乙酯 = 95：5 ~ 2：1，V/V），得烯丙硫基乙腈 2.11 克。

NMR (CDCl₃ , δ) : 2.20 (2H, s), 2.32 (2H, d, J = 7 Hz), 5.00-5.40 (2H, m), 5.45-6.00 (1H, m).

製備例 28)

將 2-氫硫基-1-甲基咪唑 10.0 克攪拌溶在二氯甲烷 50 ml 而在 0℃ 加三乙胺 28.3ml 及氯乙腈 5.54ml。在 0℃ 攪拌 6 小時後，以乙酸乙酯 300ml 稀釋，濾除沉澱，真空濃縮，得粗製之 1-甲基-2-(氯甲硫基)咪唑 14.0 克，此不再精製供下一實驗。

NMR (DMSO-d₆ , δ) : 3.66 (3H, s), 4.11 (2H, s), 7.04 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.35 (1H, d, J = 1.2 Hz).

製備例 29)

將胺基乙腈鹽酸鹽 10.0 克攪拌溶在二氯甲烷 200ml，而先後加吡啶 20.1ml 及甲磺醯氯 8.79ml，蒸除溶劑。殘渣在 1 公升矽膠層析（乙酸乙酯：甲醇 = 10：0 ~ 9：1，V/V），得（甲磺醯胺基）乙腈 13.32 克。

五、發明說明 (100)

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.01 (3H, s), 4.18 (2H, s),
7.96 (1H, brs).

製備例 30)

將胺基乙腈鹽酸鹽 25.0克攪拌溶在水 200 ml及四氫呋喃 300ml之混液，而在 0°C 加乙醚氯 39ml，並以 4N NaOH 調整為約 pH 9.5，蒸除溶劑後，以乙酸乙酯 (1 公升 $\times$ 2) 萃取而真空蒸發，得 (乙醚胺基) 乙腈 25.78克。

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.88 (3H, s), 4.10 (2H, d,
 $J=5.2$ Hz), 8.57 (1H, brs).

製備例 31)

將胺基乙腈鹽酸鹽 5.0克溶在水 40ml與四氫呋喃 10ml 之混液，而在 50°C 分添氰酸鉀 6.6克。加熱 50°C 3小時後，在 50°C 滴加 1N鹽酸 20ml，而加熱 50°C 30分。完全蒸除溶劑後，以甲醇 30ml萃取 2 次，而蒸除溶劑，得 (氰甲基) 脒 4.29克。

IR (石油蠟): 3400, 2260, 1660, 1610 cm^{-1} .

NMR (DMSO- d_6 , δ): 4.00 (2H, d, $J=5$ Hz), 5.88
(2H, brs).

製備例 32)

將胺基乙腈鹽酸鹽 10克攪拌溶在水 100ml及四氫呋喃 150ml之混液，而在 0°C 加氯甲酸甲酯 10ml，並以 4N NaOH 調整為 pH 約 8.5。在 0°C 攪拌 30分後，蒸除溶劑而以乙酸乙酯 500ml萃取，蒸除溶劑，得 (甲氧羰胺基) 乙

五、發明說明 (101)

膽 12.0 克。

NMR (DMSO-d₆, δ): 3.61 (3H, s), 4.08 (2H, d, J=6Hz), 7.90 (1H, brs).

製備例 33)

將 3-羥基丙膽 8.6ml 攪拌溶在二氯甲烷 50ml, 而在約 10°C 滴加異氰酸三氯乙醯酯 15.0ml。在室溫攪拌 30 分後, 蒸發而收入甲醇 150ml 中, 次加 Amberlyst 15 (H 型, 乾, 6.0 克) 而加熱回流 8 小時後, 濾除樹脂, 蒸除溶劑, 從二氯甲烷結晶, 得 3-胺甲醯氧基丙膽 11.04 克。

NMR (DMSO-d₆, δ): 2.82 (2H, t, J=6Hz), 4.08 (2H, t, J=6Hz), 6.68 (2H, brs).

製備例 34)

將異氰酸乙酯 3.75ml 溶在二氯甲烷 30ml, 而在 0°C 加羥基乙膽 3.0ml。在室溫放置 40 小時後, 加熱 40°C 2 小時。減壓蒸除溶劑及多餘之羥基乙膽, 得 (N-乙胺甲醯氧基) 乙膽 4.44 克。

NMR (CDCl₃, δ): 1.16 (3H, t, J=7Hz), 3.00-3.44 (2H, m), 4.70 (2H, s), 5.01 (1H, brs).

製備例 35-1)

將甲亞磺醯乙膽 1.0 克溶在甲醇 9.7ml, 而加甲醇鈉/甲醇 (4.8N, 0.2ml)。在室溫放置 12 小時後, 加乙酸

五、發明說明 (102)

0.055 ml而真空蒸發。殘渣收入二氯甲烷10ml而濾除沉澱，蒸除溶劑，得粗製甲亞磺醯亞胺乙酸甲酯（含約25%原料）1.02克，此不再精製即供下一步驟。

IR(淨): 3250, 1650 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3 , δ): 2.63 (3H, s), 3.56 (2H, s),
3.74 (3H, s).

仿製備例 35-1) 製得下列化合物。

製備例 35-2)

(1-甲基四唑-5-基硫基) 亞胺乙酸乙酯鹽酸鹽

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 1.28 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.00 (3H, s), 4.46 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.47 (2H, s).

製備例 35-3)

甲硫亞胺乙酸乙酯鹽酸鹽

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 1.41 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.26 (3H, s), 3.73 (2H, s), 4.52 (2H, q, $J=7\text{Hz}$).

製備例 35-4)

(2-胺甲硫氧乙硫基) 亞胺乙酸乙酯鹽酸鹽

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 1.39 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.89 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.78 (2H, s), 4.06 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 4.48 (2H, q, $J=7\text{Hz}$).

五、發明說明 (103)

製備例 35-5)

(N, N-二甲胺甲硫基) 亞胺乙酸乙酯鹽酸鹽

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.38 (3H, t, J=7Hz), 2.84
(3H, s), 3.01 (3H, s),
3.20-3.85 (4H, m), 4.45
(2H, q, J=7Hz).

製備例 35-6)

(2-甲氧乙硫基) 亞胺乙酸乙酯鹽酸鹽

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.35 (3H, t, J=7Hz), 2.82
(2H, t, J=6Hz), 3.23 (3H, s)
, 3.49 (2H, t, J=6Hz), 3.75
(2H, s), 4.48 (2H, q, J=7Hz).

製備例 35-7)

(第三丁硫基) 亞胺乙酸乙酯鹽酸鹽

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.00-1.50 (12H, m), 3.81 (2H
, s), 4.48 (2H, d, J=7Hz).

製備例 35-8)

(烯丙硫基) 亞胺乙酸乙酯鹽酸鹽

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.39 (3H, t, J=7Hz), 3.35
(2H, d, J=7Hz), 3.68 (2H, s)
, 4.50 (2H, q, J=7Hz), 4.80-
5.40 (2H, m), 5.45-6.05 (1H,
m).

五、發明說明 (104)

製備例 35-9)

(1-甲基咪唑-2-基硫基) 亞胺乙酸乙酯鹽酸鹽

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.14 (3H, t, J=7Hz), 3.84 (3H, s), 4.06 (2H, q, J=7Hz), 4.29 (2H, s), 7.74 (1H, d, J=1.2Hz), 7.85 (1H, d, J=1.2Hz).

製備例 35-10)

(甲磺醯胺基) 亞胺乙酸乙酯鹽酸鹽

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.36 (3H, t, J=7Hz), 3.04 (3H, s), 4.20 (2H, d, J=6Hz), 4.50 (2H, q, J=7Hz), 8.14 (1H, t, J=6Hz).

製備例 35-11)

(乙醯胺基) 亞胺乙酸乙酯鹽酸鹽

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.37 (3H, t, J=7Hz), 1.91 (3H, s), 4.13 (2H, d, J=5.5Hz), 4.50 (2H, q, J=7Hz), 8.78 (1H, t, J=5.5Hz).

製備例 35-12)

脲基亞胺乙酸乙酯鹽酸鹽

IR(石油蠟): 3350, 1680 cm⁻¹製備例 35-13)

五、發明說明 (105)

(甲氧羰胺基)亞胺乙酸乙酯鹽酸鹽

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.34 (3H, t, J=7Hz), 3.59 (3H, s), 4.09 (2H, d, J=6Hz), 4.50 (2H, q, J=7Hz), 7.92 (1H, t, J=6Hz)。

製備例 35-14)

3-胺甲醯氧亞胺丙酸乙酯鹽酸鹽

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.36 (3H, t, J=7Hz), 2.92 (2H, t, J=6Hz), 4.20 (2H, t, J=6Hz), 4.42 (2H, q, J=7Hz)。

製備例 35-15)

3-甲氧亞胺丙酸乙酯鹽酸鹽

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.35 (3H, t, J=7Hz), 2.89 (2H, t, J=6Hz), 3.25 (3H, s), 3.50 (2H, t, J=6Hz), 4.44 (2H, q, J=7Hz)。

製備例 35-16)

羥基亞胺乙酸乙酯鹽酸鹽

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.39 (3H, t, J=7Hz), 4.36 (2H, s), 4.54 (2H, q, J=7Hz)。

製備例 35-17)

3-羥亞胺丙酸乙酯鹽酸鹽

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.40 (3H, t, J=7Hz), 2.80 (

五、發明說明 (106)

2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.73 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 4.48 (2H, q, $J=7\text{Hz}$).

製備例 35-18)

胺甲醯氧亞胺乙酸乙酯鹽酸鹽

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.38 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.55 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.86 (2H, s)

製備例 35-19)

(N-乙胺甲醯氧基) 亞胺乙酸乙酯鹽酸鹽

NMR (DMSO- d_6 , δ): 0.85-1.55 (6H, m), 2.80-3.20 (2H, m), 3.90-4.95 (4H, m).

製備例 35-20)

甲氧亞胺乙酸乙酯鹽酸鹽

IR(石油蠟): 1660cm^{-1} 。

製備例 36-1)

將 (2S, 4R)-1-第三丁氧羰基-4-第三丁基二甲基砂烷氧基-2-甲氧甲基吡咯啉 57克溶在四氫呋喃 280ml,而在室溫加乙酸 19ml及氟化四丁基銨 (330ml, 1M/四氫呋喃), 攪拌 6 小時後, 倒入乙酸乙酯與水之混液中。有機層輪流以 1N鹽酸, 飽和重碳酸鈉及食鹽水洗濯, 以硫酸鎂乾燥而蒸發, 得 (2S, 4R)-1-第三丁氧羰基-4-羥基-2-甲氧甲基吡咯啉 34.7克。

IR(淨): 3400, 1675cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1.37 (9H, s), 1.8-2.1 (2H, m),

五、發明說明 (107)

3.25 (3H, s), 3.3-3.6 (4H, m),
3.8-4.1 (1H, m), 4.2-4.4 (1H,
m).

製備例 36-2)

將草酸氯 20ml 溶在二氯甲烷，而在 -78 °C 滴加二甲亞
碲 20ml 與二氯甲烷之溶液。在 -78 °C 攪拌 10 分後，滴加
(2S, 4R) -1-第三丁氧羰基-4-羥基-2-甲氧甲基吡咯
啉 33 克與二氯甲烷之溶液。在 -78 °C 攪拌 10 分後，滴加
三乙胺 79ml，而在 0 °C 放置。水洗後，以硫酸鎂乾燥，
蒸除溶劑，在矽膠層析（正己烷：乙酸乙酯 = 2：1 ~ 1
：1, V/V），得 (2S)-1-第三丁氧羰基-2-甲氧甲基-4-
氧吡咯啉 20.05 克。

IR (淨) : 1760, 1690 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.49 (9H, s), 2.4-2.8 (2H, s), 3.31
(3H, s), 3.39 (1H, dd, $J=2\text{Hz}$, 9Hz), 3.5-4.0 (3H,
m), 4.3-4.5 (1H, m)

製備例 36-3)

將 NaH (60%, 4.9 克) 懸浮於二甲氧乙烷，而滴加磷
酸乙酸三乙酯 24.1ml。攪拌 10 分後，在 0 °C 氮氣下加
(2S)-1-第三丁氧羰基-2-甲氧甲基-4-氧吡咯啉 19 克與
二甲氧乙烷之溶液。在同溫攪拌 1 小時後，蒸除溶劑，
殘渣溶在乙酸乙酯。有機層輪流以 1N 鹽酸，飽和重碳酸
鈉及食鹽水洗滌後，蒸乾而得 (2S)-1-第三丁氧羰基-2-
甲氧甲基吡咯啉- $\Delta^4\alpha$ -乙酸乙酯 20.3 克。

五、發明說明 (108)

IR (石油蠟) : 1690 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.2-1.4 (3H, m), 1.48 (9H, s),
4.0-4.4 (3H, m), 5.6-5.9 (1H, m)

製備例 36-4)

將 (2S)-1-第三丁氧羰基-2-甲氧甲基吡咯啉- $\Delta^4\alpha$ -乙酸乙酯 20克溶在乙醇，而在室溫大氣壓下以 10% Pd/C (5 克, 50% 濕) 氫化。攪拌 2 小時後，濾除觸媒而濃縮，得 (2S)-1-第三丁氧羰基-2-甲氧甲基-4-(乙氧羰甲基)吡咯啉 19 克。

IR (淨) : $1730, 1690\text{ cm}^{-1}$

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.25 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.46 (9H, s),
3.34 (3H, s), 4.13 (2H, q, $J=7\text{Hz}$)

製備例 36-5)

將 (2S)-1-第三丁氧羰基-2-甲氧甲基-4-(乙氧羰甲基)吡咯啉 18 克溶在乙醇 200ml，而加 6N 鹽酸 40ml。攪拌 2 日後，蒸除溶劑，殘渣溶在四氫呋喃及水之混液，而滴加氯甲酸烯丙酯 8.6ml，並於 0°C 以 30% NaOH 水調整為 pH 10。在室溫攪拌 2 小時後，蒸除溶劑，殘渣分配於乙醚與水。水層以濃鹽酸酸化後，以乙酸乙酯萃取而蒸乾，得 (2S)-1-烯丙氧羰基-2-甲氧甲基-4-(羧甲基)吡咯啉 19.08 克。

IR (淨) : $1680-1710\text{ cm}^{-1}$.

五、發明說明 (109)

NMR (CDCl_3 , δ) : 3.34 (3H, s), 3.3-3.8 (3H, m),
3.9-4.2 (2H, m), 4.59 (2H, d, $J=5\text{Hz}$), 5.1-5.4
(2H, m), 5.8-6.0 (1H, m)

製備例 36-6)

將 (2S)-1-烯丙氧羰基-2-甲氧甲基-4-(羧甲基)吡咯啉 19.08克溶在二氯甲烷 200ml, 而在 0 °C 加二環己基碳化二亞胺 16.8克, Meldrum 氏酸 11.7克及 4-二甲胺基吡啶 9.9克。在室溫攪拌 24 小時後, 濾除沉澱。濾液以 1N 鹽酸洗滌後, 真空蒸發。殘渣溶在乙酸乙酯 80ml 與水 80ml 之混液而回流 1 小時後, 蒸除溶劑。殘渣收入乙酸乙酯而以飽和重碳酸鈉水及食鹽水洗滌, 以硫酸鎂乾燥。蒸發後, 在矽膠層析 (正己烷: 乙酸乙酯 = 2: 1, V/V), 得 (2S)-1-烯丙氧羰基-4-(2-氧丙基)-2-(甲氧甲基)吡咯啉 12.4克。

IR (淨) : 1680-1700 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.04 (3H, s), 2.2-3.0 (5H, m),
3.34 (3H, s), 3.3-3.8 (3H, m), 3.8-4.1 (2H, m),
4.58 (2H, m), 5.1-5.4 (2H, m), 5.8-6.0 (1H, m)

製備例 36-7)

將 (3R, 4R)-4-乙醯氧基-3-[(1R)-1-第三丁基二甲基矽烷氧乙基]-2-氧吡啶 15.4克及 N-乙基哌啶 7.2ml 溶在二氯甲烷 100ml, 而在 -60°C 氮氣下加三氟甲磺酸三甲基矽烷酯 10.4ml, 在 0°C 攪拌 30 分 (溶液 A)。另將 (2S)-1-烯丙氧羰基-4-(2-氧丙基)-2-甲氧甲基吡咯

五、發明說明 (110)

啖 11.4 克及 N-乙基哌啖 7.2 ml 溶在二氯甲烷 100 ml，而在 -60 °C 氮氣下加三氟甲磺酸三甲基矽烷酯 9.5 ml，在 0 °C 攪拌 30 分後，在 0 °C 滴加上述溶液 A 及三氟甲磺酸三甲基矽烷酯 3.0 ml。在 0 °C 攪拌 4 小時後，收入乙酸乙酯與水之混液，而在室溫攪拌 2 小時，以重碳酸鈉水調整為約 pH 6.5。分取有機層而以食鹽水洗濯後，以硫酸鎂乾燥，而真空蒸發。殘渣在矽膠層析（正己烷：乙酸乙酯 = 1:2, V/V），得 (3S, 4R)-4-[3-{(2S)-1-烯丙氧羰基-2-(甲氧甲基)吡咯啖-4-基}-2-氧丙基]-3-[(1R)-1-第三丁基二甲基矽烷氧乙基]-2-氧吡啖 13.76 克。

製備例 37-1)

仿製備例 36-3) 製得 1-苄基哌啖- $\Delta^4 \alpha$ -乙酸乙酯。

IR (淨): 1715, 1655 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1.26 (3H, t, J=7Hz), 2.33 (2H, t, J=6Hz), 2.53 (4H, t, J=6Hz), 2.99 (2H, t, J=6Hz), 3.54 (2H, s), 4.12 (2H, q, J=7Hz), 5.63 (1H, s), 7.2-7.4 (5H, m)

製備例 37-2)

將 1-苄基哌啖- $\Delta^4 \alpha$ -乙酸乙酯 (50 克) 溶在乙醇 400 ml 而加 Pd/C 9 克，在氫氣下攪拌 4 小時後，濾除觸媒，真空濃縮。殘渣溶在水 200 ml 及四氫呋喃 200 ml 之混液，而滴加氯甲酸稀丙酯 22.4 ml，並於 0 °C 以 30% NaOH 水調整為 pH 8.0-9.0，在室溫攪拌 2 小時後，蒸除溶劑，

五、發明說明 (111)

殘渣分配於乙醚及水，乙醚層真空濃縮，得1-烯丙氧羰基-4-(乙氧羰甲基)哌啶50克。

IR(淨): 3450, 1730, 1695 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1.23 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.24 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 2.85 (2H, m), 4.1-4.3 (4H, m), 4.5-4.6 (2H, m), 5.1-5.4 (2H, m), 5.8-6.0 (1H, m)

製備例 37-3)

仿製備例 1-7) 及 36-6) 製得 1-烯丙氧羰基-4-(2-氧丙基)哌啶

IR(淨): 1690 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1.0-1.3 (2H, m), 1.6-1.8 (2H, m), 1.9-2.1 (1H, m), 2.14 (3H, s), 2.38 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 2.6-2.9 (2H, m), 4.0-4.2 (2H, m), 4.5-4.6 (2H, m), 5.1-5.4 (2H, m), 5.8-6.0 (1H, m)

製備例 37-4)

仿製備例 36-7) 製得 (3S, 4R)-4-[3-(1-烯丙氧羰基哌啶-4-基)-2-氧丙基]-3-[(1R)-1-第三丁基二甲基矽烷氧乙基]-2-氧吡啶

IR(淨): 3300, 1750, 1700 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 0.07 (6H, s), 0.86 (9H, s), 1.0-1.3 (5H, m), 2.37 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 2.4-3.0 (5H, m), 3.8-4.0 (1H, m), 4.0-4.3 (3H, m), 4.5-4.6 (2H, m), 5.1-5.4 (2H, m), 5.8-6.0 (1H, m), 6.09 (1H, br s)

五、發明說明 (112)

製備例 38-1)

將 (2S, 4R)-1-烯丙氧羰基-2-羥甲基-4-(2-羥丙基)吡咯啉 3.5克在 0°C 溶在二氯甲烷 70ml 而加三乙胺 2.4 ml, 第三丁基二甲基矽烷基氯 2.28克及 4-(二甲胺基)吡啶 70mg。在室溫攪拌 12 小時後, 以 1N 鹽酸, 飽和重碳酸鈉及食鹽水洗滌, 蒸除溶劑, 在矽膠層析 (正己烷: 乙酸乙酯 = 2:1 V/V), 得 (2S, 4R)-1-烯丙氧羰基-2-第三丁基二甲基矽烷基氧甲基-4-(2-羥丙基)吡咯啉 3.3 克。

IR (淨): 3400, 1690 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 0.87 (9H, s), 1.2-1.3 (3H, m), 1.4-1.8 (4H, m), 2.1-2.3 (2H, m), 2.7-2.9 (1H, m), 3.7-4.0 (5H, m), 4.5-4.6 (2H, m), 5.1-5.4 (2H, m), 5.8-6.0 (1H, m)

製備例 38-2)

仿製備例 36-6) 製得 (2S, 4R)-1-烯丙氧羰基-2-第三丁基二甲基矽烷基氧甲基-4-(2-羥丙基)吡咯啉

IR (淨): 1700 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 0.87 (9H, s), 1.5-1.7 (1H, m), 2.15 (3H, s), 2.2-2.8 (5H, m), 3.6-4.0 (4H, m), 4.5-4.6 (2H, m), 5.1-5.4 (2H, m), 5.8-6.0 (1H, m)

製備例 38-3)

仿製備例 36-7) 製得 (3S, 4R)-4-[3-{(2S, 4R)-1-烯丙氧羰基-2-(第三丁基二甲基矽烷基氧甲基)-吡咯

五、發明說明 (113)

啖-4-基}-2-氧丙基}-3-[(1R)-1-第三丁基二甲基矽
烷氧乙基]-2-氧吡啶。

IR(淨): 3300, 1750, 1700 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 0.87 (18H, s), 1.22 (3H, d, $J=6\text{Hz}$),
3.6-4.0 (5H, m), 4.0-4.3 (1H, m), 4.5-4.6 (2H,
m), 5.1-5.4 (2H, m), 5.8-6.0 (1H, m), 6.02 (1H,
br s)

製備例 39-1)

仿製備例 36-2) 製得 1-苄氧羰基-3-氧吡啶 23 克。將
此溶在甲苯 200ml, 而加 1-(三苯磷己環叉) 丁-2-酮 25
克, 加溫 90°C 。攪拌 2 小時後, 蒸除溶劑。殘渣在矽膠
層析 (正己烷: 乙酸乙酯 = 1: 1, V/V), 得 1-苄氧羰
基吡啶- Δ^3, α -2-氧丁烷 14.5 克。

IR(石油蠟): 1700, 1645 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 1.08 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.48 (2H, q,
 $J=7\text{Hz}$), 4.6-4.7 (2H, m), 4.9-5.0 (2H, m), 5.16
(2H, s), 6.16 (3H, t, $J=2\text{Hz}$), 7.2-7.4 (5H, m)

製備例 39-2)

仿製備例 36-7) 製得 (3S, 4R)-4-[(1-苄氧羰基吡
啶)- Δ^3, α -(1-甲基-2-氧丙基)-3-[(1R)-1-第三
丁基二甲基矽烷氧乙基]-2-氧吡啶

IR (CH_2Cl_2): 1750, 1710, 1650 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 0.84 (9H, s), 1.1-1.3 (6H, m),
2.4-2.9 (2H, m), 4.6-4.7 (2H, m), 4.8-4.9 (2H,
m), 5.23 (2H, s), 6.0, 6.05 (1H, each br s),
6.1-6.2 (1H, m), 7.2-7.4 (5H, m)

五、發明說明 (114)

製備例 39-3)

仿製備例 37-2) 製得 (3S, 4R)-4-[3-(1-烯丙氧羰基吡啶-3-基)-1-甲基-2-氧丙基]-3-[(1R)-1-第三丁基二甲基矽烷氧乙基]-2-氧吡啶

IR (CH_2Cl_2) : 1765, 1705 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.08 (6H, s), 0.80 (9H, s), 1.1-1.3 (6H, m), 2.5-3.0 (5H, m), 4.4-4.5 (2H, m), 5.0-5.3 (2H, m), 5.8-6.0 (1H, m), 6.05 (1H, br s)

製備例 40-1)

將 1-第三丁氧羰基-2-甲氧羰基-3-氧吡咯啉 8 克溶在四氫呋喃 100ml 及乙醇 80ml 之混液，而在 -50°C 加硼氫化鈉 0.62 克。在同溫攪拌 30 分後，蒸除溶劑而倒入乙酸乙酯及水之混液中。有機層輪流以 1N 鹽酸，飽和重碳酸鈉及食鹽水洗滌後，蒸除溶劑。殘留之粗製油溶在二甲基甲醯胺 50ml 而加第三丁基二甲基矽烷基氧 6.4 克及咪唑，在室溫攪拌 1 小時後，倒入乙酸乙酯與水之混液中。有機層水洗 3 次後，蒸除溶劑，得 1-第三丁氧羰基-3-第三丁基二甲基矽烷氧基-2-甲氧羰基吡咯啉 11.4 克。

IR (CH_2Cl_2) : 1735, 1680 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.02-0.03 (6H, m), 0.82 (9H, s), 1.23, 1.33 (9H, each s), 1.8-2.0 (2H, m), 3.2-3.4 (1H, m), 3.60 (3H, s), 3.4-3.7 (1H, m), 4.1-4.4 (1H, m), 4.4-4.6 (1H, m)

製備例 40-2)

五、發明說明 (115)

將 1-第三丁氧羰基-3-第三丁基二甲基矽烷氧基-2-甲氧羰基吡咯啉 26 克溶在乙醚 300 ml，而在 -30℃ 加氫化鋁 4 克。在同溫攪拌 1.5 小時後，加飽和酒石酸鉀鈉水。傾析後，蒸溶劑，在矽膠層析（正己烷／乙酸乙酯），得 1-第三丁氧羰基-3-第三丁基二甲基矽烷氧基-2-（羥甲基）吡咯啉 13.6 克。

IR (淨) : 3350, 1660 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.03 (6H, s), 0.81 (9H, s), 1.37 (9H, s), 1.6-1.9 (2H, m), 3.2-3.8 (4H, m), 4.2-4.4 (2H, m)

製備例 40-3)

將 1-第三丁氧羰基-3-第三丁基二甲基矽烷氧基-2-（羥甲基）吡咯啉 14.0 克攪拌溶在四氫呋喃 140 ml，而在 0℃ 加甲基碘 10 ml 及 NaH（60% 在油，2.0 克）。在室溫攪拌 30 分後，收入水 400 ml 及乙酸乙酯 400 ml 之混液。分取有機層而輪流以鹽酸（1N），重碳酸鈉水及食鹽水洗濯，以硫酸鈉乾燥，蒸除溶劑，得 1-第三丁氧羰基-3-第三丁基二甲基矽烷氧基-2-（甲氧甲基）吡咯啉 15.4 克。

IR (淨) : 1695 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.02-0.04 (6H, m), 0.88 (9H, s), 1.46 (9H, s), 1.6-2.0 (2H, m), 3.31 (3H, s), 3.2-3.8 (5H, m), 4.3-4.4 (1H, m)

製備例 40-4)

仿製備例 36-1) 及 36-2) 製得 1-第三丁氧羰基-2-甲氧甲基-3-氧吡咯啉

五、發明說明 (116)

IR (淨) : 1760, 1690 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.49 (9H, s), 2.5-2.6 (2H, m),
3.28 (3H, s), 3.5-4.1 (5H, m)

製備例 40-5)

仿製備例 36-3) 製得 1-第三丁氧羰基-2-(甲氧甲基)
吡咯啉- $\Delta^{\alpha,\alpha}$ -乙酸乙酯

IR (淨) : 1690 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.2-1.3 (3H, m), 1.47 (9H, s),
3.30, 3.33 (3H, each s), 3.4-3.8 (3H, m),
5.7-5.9 (1H, m)

製備例 40-6)

仿製備例 36-4) 製得 1-第三丁氧羰基-3-乙氧羰甲基-
2-(甲氧甲基) 吡咯啉

IR (淨) : 1720, 1690 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.2-1.3 (3H, m), 1.44 (9H, s),
3.28, 3.31 (3H, each s), 4.1-4.2 (2H, m)

製備例 40-7)

仿製備例 36-5) 製得 1-烯丙氧羰基-3-羧甲基-2-(甲
氧甲基) 吡咯啉

IR (淨) : 1680-1700 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 3.29, 3.34 (3H, each s), 4.0-4.1
(1H, s), 4.5-4.7 (2H, m), 5.1-5.4 (2H, m),
5.8-6.0 (1H, m)

製備例 40-8)

仿製備例 36-6) 製得 1-烯丙氧羰基-3-(2-氧丙基) -

五、發明說明 (117)

2- (甲氧甲基) 吡咯啉

IR (淨) : 1690 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.14 (3H, s), 2.3-2.8 (3H, m),
3.2-3.6 (4H, m), 3.27-3.32 (3H, each s), 3.9-4.1
(1H, m), 4.5-4.6 (2H, m), 5.1-5.4 (2H, m),
5.8-6.0 (1H, m)

製備例 40-9)

仿製備例 36-7) 製得 (3S, 4R)-4- [3- { 1-烯丙氧羰基
-2- (甲氧甲基) 吡咯啉-3-基 } -2-氧丙基] -3- [(1R)
-1-第三丁基二甲基矽烷氧乙基] -2-氧吡啶

IR (淨) : 3300, 1750, 1700 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.03 (6H, s), 0.87 (9H, s), 1.21
(3H, d, $J=6\text{Hz}$), 3.2-3.7 (6H, m), 3.9-4.0 (1H,
m), 4.0-4.2 (2H, m), 4.5-4.6 (2H, m), 5.1-5.4
(2H, m), 5.8-6.0 (1H, m), 6.0-6.2 (1H, m)

製備例 41-1)

仿製備例 36-2) 及 36-3) 製得 1-第三丁氧羰基-3- (3-
氧-1-丁烯基) 吡咯啉

IR (淨) : 1680, 1620 cm^{-1} .

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.74 (9H, s), 1.6-2.3 (2H, m), 2.26
(3H, s), 2.8-3.7 (5H, m), 6.14 (1H, d, $J=16\text{Hz}$),
6.71 (1H, dd, $J=16\text{Hz}$, 7.6Hz)

製備例 41-2)

仿製備例 36-4) 製得 1-第三丁氧羰基-3- (3-氧丁基)
吡咯啉

五、發明說明 (118)

IR (淨) : 1700, 1690 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.45 (9H, s), 2.15 (3H, s),
2.47 (2H, d, $J=7\text{Hz}$)

製備例 41-3)

仿製備例 36-5) 製得 1-烯丙氧羰基-3-(3-氧丁基) 吡咯啉

IR (淨) : 1700, 1690 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.3-2.2 (5H, m), 2.15 (3H, s),
2.48 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.93 (1H, dd, $J=10\text{Hz}$, 8Hz),
3.2-3.4 (1H, m), 3.4-3.6 (2H, m), 4.5-4.6 (2H, m), 5.1-5.4 (2H, m), 5.8-6.0 (1H, m)

製備例 41-4)

仿製備例 36-7) 製得 (3S, 4R)-4-[4-(1-烯丙氧羰基吡咯啉-3-基)-2-氧丁基]-3-[(1R)-1-第三丁基二甲基矽烷氧乙基]-2-氧吡啶

IR (淨) : 3250, 1750, 1690 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.06 (6H, s), 0.86 (9H, s), 1.20 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2.47 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 2.5-3.0 (4H, m), 3.2-3.8 (3H, m), 3.9-4.0 (1H, m), 4.1-4.2 (1H, m), 4.5-4.6 (2H, m), 5.1-5.4 (2H, m), 5.8-6.0 (1H, m), 6.08 (1H, br s)

製備例 42-1)

將甲硫基乙腈 8.31克攪拌溶在二氯甲烷 160ml, 而在 0°C 分添間氯過苯甲酸 19.7克。在 0°C 攪拌 30分後, 濾除沉澱, 加間氯過苯甲酸 19.7克。在室溫攪拌 15小時後, 以乙酸乙酯 350ml 稀釋, 以碳酸鉀水 (30%, 40ml) 洗

五、發明說明 (119)

濯，濾除沉澱而蒸發。殘渣從二氯甲烷再結晶，得甲磺醯乙腈 7.55 克。

IR(石油蠟): 2260, 1320, 1140 cm^{-1}

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.23 (3H, s), 4.94 (2H, s).

製備例 42-2)

仿製備例 35-1) 從甲磺醯乙腈 4.0 克製得甲磺醯亞胺乙酸甲酯 (含約 15% 出發腈) 4.87 克。

NMR (CDCl_3 , δ): 3.00 (3H, s), 3.78 (3H, s),
3.90 (2H, s).

製備例 43-1)

將二氟甲硫乙酸乙酯 24.71 克溶在乙醇 120 ml, 而在 45 $^{\circ}\text{C}$ 通入氮氣 6 小時後, 蒸除溶劑。而以異丙醚萃取, 得 2-(二氟甲硫基)乙醯胺 15.83 克。

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.49 (2H, s), 7.35 (1H, t,
 $J=56\text{Hz}$).

製備例 43-2)

將 2-(二氟甲硫基)乙醯胺 15.69 克溶在吡啶 80 ml, 而在室溫加三氟乙酐 19.6 ml。蒸發後, 殘渣收入乙酸乙酯 150 ml, 而輪流以 1N 鹽酸, 重碳酸鈉水及食鹽水洗濯後, 蒸除溶劑, 在 200 ml 矽膠層析 (正己烷: 乙酸乙酯 = 95: 5 ~ 4: 1, V/V), 得 (二氟甲硫基)乙腈 12.0 克。

IR(石油蠟): 2250 cm^{-1}

五、發明說明 (120)

NMR (CDCl_3 , δ): 3.59 (2H, s), 6.96 (1H, t, $J=56\text{Hz}$).

製備例 43-3)

仿製備例 35-1) 製得 (二氟甲硫基) 亞胺乙酸乙酯鹽酸鹽

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 1.35 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.14 (2H, s), 4.50 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 7.54 (1H, t, $J=56\text{Hz}$).

製備例 44-1)

仿製備例 16-1) 製得 (甲氧乙醯胺基) 乙腈

NMR (CDCl_3 , δ): 3.32 (3H, s), 3.89 (2H, s), 4.13 (2H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 8.61 (1H, brs).

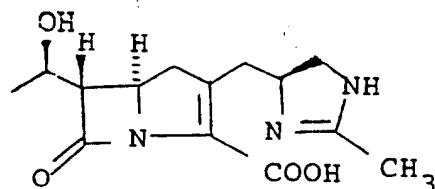
製備例 44-2)

仿製備例 35-1) 製得 (甲氧甲胺基) 亞胺乙酸乙酯鹽酸鹽

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 1.33 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.33 (3H, s), 3.92 (2H, s), 4.21 (2H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 4.51 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 8.58 (1H, brs).

例 1

五、發明說明 (12)

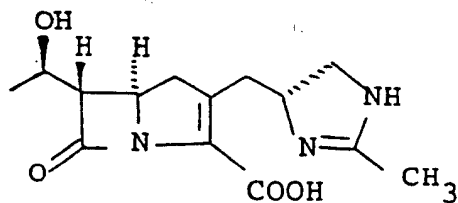


將 (5R, 6S)-3-[(2S)-2, 3-雙 (烯丙基氨基) 丙基] -6-[(1R)-1-羥乙基] -7-氧-1-吡雙環 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸烯丙酯 5.14 克攪拌溶在四氫呋喃 77ml 及乙醇 26ml 之混液，而先後加三苯磷 1.13 克，雙甲酮 6.04 克，乙酸 0.61ml 及脾 (三苯磷) 鈹 (0) 1.00 克，在室溫攪拌 30 分後，以乙酸乙酯 250ml 稀釋。濾集沉澱而輪流以乙酸乙酯及二氯甲烷洗淨後，收入冷磷酸鹽緩衝液 (pH 7, 250ml)，而於 2℃ 分添亞胺乙酸乙酯鹽酸鹽 7.39 克，並以 30% 碳酸鉀水調整為 pH 8.5，而在 pH 8.5 攪拌 30 分。次以 1N 鹽酸調整為 pH 7 後，以四氫呋喃 / 乙酸乙酯 (3: 7, V/V, 200ml × 5) 洗濯，而真空蒸發。殘渣在非離子吸附樹脂 Diaion HP-20 (三菱化工製造之商品名，700ml) 層析 (水: 乙腈 = 100: 0 ~ 97: 3 V/V)。收集含目的物之部分而凍乾成粉後，溶在乙腈，水及乙醇之混液，而在 50ml 矽膠層析 (乙腈: 水 = 100: 0 ~ 7: 3 V/V)。收集含目的物之部分而凍乾，得 (5R, 6S)-3-[(4S)-2-甲基-2-咪唑啉-4-基] 甲基] -6-[(1R)-1-羥乙基] -7-氧-1-吡雙環 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸 0.49 克。

五、發明說明 (123)

IR(石油蠟): 3200, 1760 cm^{-1} NMR (D_2O , δ): 1.28 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2.20 (3H, s),
2.43-3.42 (5H, m), 3.45-4.80 (5H, m)

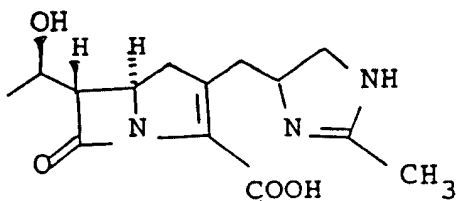
例 2



仿例 1 製得 (5R, 6S)-3- [{ (4R)-2-甲基-2-咪唑啉-4-基 } 甲基] -6- [(1R)-1-羥乙基] -7-氧-1-吡雙環 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸, 產率 23.3%。

IR(石油蠟): 3200, 1760 cm^{-1} NMR (D_2O , δ): 1.28 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2.21 (3H, s),
2.88 (4H, d, $J=8\text{Hz}$), 3.32 (1H, dd, $J=2, 6\text{Hz}$),
3.42-4.75 (5H, m)

例 3-1)



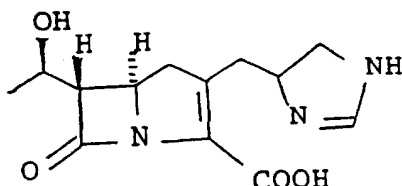
仿例 1 製得 (5R, 6S)-3- [(2-甲基-2-咪唑啉-4-基) 甲基] -6- [(1R)-1-羥乙基] -7-氧-1-吡雙環 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸, 產率 38.8%。

IR(石油蠟): 3200, 1750 cm^{-1}

五、發明說明 (123)

NMR (D_2O , δ): 1.25 (3H, d, $J=6Hz$), 2.05-2.30
(3H, m), 2.40-4.70 (10H, m).

例 3-2)

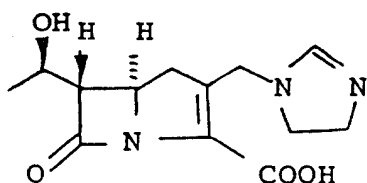


仿例 1，惟以亞胺甲酸苄酯鹽酸鹽代替亞胺乙酸乙酯鹽酸鹽，得 (5R, 6S)-3-[(2-咪唑啉-4-基)甲基]-6-[(1R)-1-羥乙基]-7-氧-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸，產率 42.3%。

IR (石油蠟): 3250, 1750, 1630 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ): 1.25 (3H, d, $J=6Hz$), 2.40-4.80 (10H, m), 7.70-8.20 (1H, m)

例 4-1)



仿例 1，惟以亞胺甲酸苄酯鹽酸鹽代替亞胺乙酸乙酯鹽酸鹽，從 (5R, 6S)-3-[N-烯丙氧羰基-N-(2-烯丙氧羰胺乙基)胺甲基]-6-[(1R)-1-羥乙基]-7-氧-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸烯丙酯 1.38 克製得 (5R, 6S

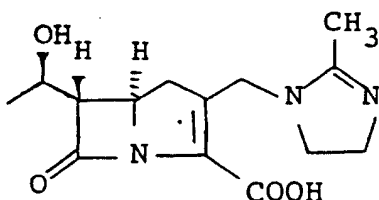
五、發明說明 (24)

) - 6 - [(1R) - 1 - 羥乙基] - 3 - [(2 - 咪唑啉 - 1 - 基) 甲基] - 7 - 氧 - 1 - 吡雙環 [3.2.0] 庚 - 2 - 烯 - 2 - 羧酸 150 mg。

IR (石油蠟) : 3300, 1760, 1640 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ) : 1.29 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2.92 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 3.40 (1H, dd, $J=3, 6\text{Hz}$), 3.91 (4H, s), 4.03-4.70 (4H, m), 8.15 (1H, s)

例 4-2)

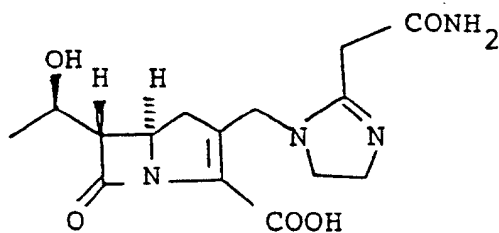


仿例 4-1), 惟以嗎福啉代替雙甲酮及乙酸, 製得 (5R, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - 羥乙基] - 3 - [(2 - 甲基 - 2 - 咪唑啉 - 1 - 基) 甲基] - 7 - 氧 - 1 - 吡雙環 [3.2.0] 庚 - 2 - 烯 - 2 - 羧酸, 產率 15.0%。

IR (石油蠟) : 3300, 1750 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ) : 1.27 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2.24 (3H, s), 2.90 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 3.39 (1H, dd, $J=3, 6\text{Hz}$), 3.84 (4H, s), 4.00-4.70 (4H, m)

例 4-3)



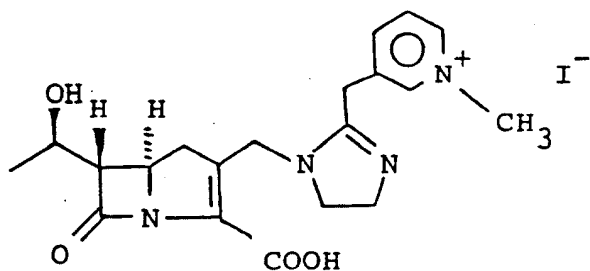
五、發明說明 (125)

仿例 4-1), 惟以胺甲醯亞胺乙酸乙酯鹽酸鹽代替亞胺乙酸乙酯鹽酸鹽製得 (5R, 6S)-3-[(2-胺甲醯甲基-2-咪唑啉-1-基) 甲基]-6-[(1R)-1-羥乙基]-7-氧-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸, 產率 8.4%。

IR(石油蠟): 3250, 1760, 1690 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ): 1.25 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2.90 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 3.35 (1H, dd, $J=3, 6\text{Hz}$), 3.95 (4H, s), 3.90-4.85 (6H, m)

例 4-4)



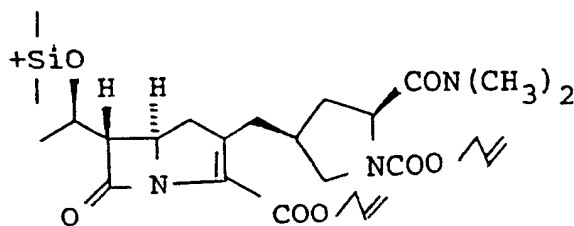
仿例 4-1), 惟以 2-(1-甲基-3-吡啶基) 亞胺乙酸乙酯鹽酸鹽碘化物代替亞胺乙酸乙酯鹽酸鹽製得 (5R, 6S)-6-[(1R)-1-羥乙基]-3-[2-(1-甲基-3-吡啶基)-2-咪唑啉-1-基甲基]-7-氧-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸碘化物, 產率 13.1%。

IR(石油蠟): 3300, 1750 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ): 1.23 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2.70-4.80 (13H, m), 4.30 (3H, s), 7.90-9.00 (4H, m)

例 5-1)

五、發明說明 (126)

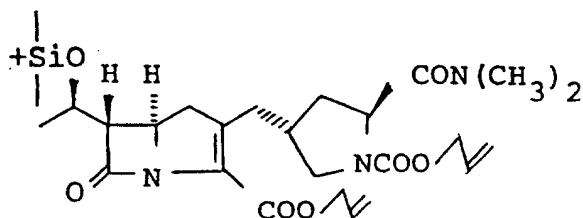


仿製備例 1-10) 製得 (5R, 6S)-3-[(2S, 4S)-1-烯丙氧羰基-2-(N, N-二甲基胺甲酯基)吡咯啉-4-基甲基]-6-[(1R)-1-第三丁基二甲基矽烷氧乙基]-7-氧-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸烯丙酯，產率 64.7%。

IR(淨): 1780, 1700, 1660 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 0.07 (6H, s), 0.85 (9H, s),
2.97 (3H, s), 3.05 (3H, s), 4.3-4.8 (5H, m),
5.0-5.5 (4H, m), 5.8-6.0 (2H, m)

例 5-2)

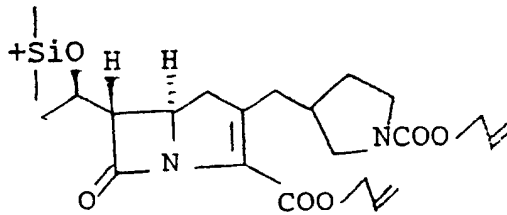


仿製備例 1-10) 定量製得 (5R, 6S)-3-[(2S, 4R)-1-烯丙氧羰基-2-(N, N-二甲基胺甲酯基)吡咯啉-4-基甲基]-6-[(1R)-1-第三丁基二甲基矽烷氧乙基]-7-氧-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸烯丙酯。

IR(淨): 1780, 1705, 1650 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 0.07 (6H, s), 0.90 (9H, s),
2.95 (3H, s), 3.08 (3H, s), 4.4-4.9 (5H, m),
5.1-5.6 (4H, m), 5.8-6.0 (2H, m)

五、發明說明 (127)
例 5-3)

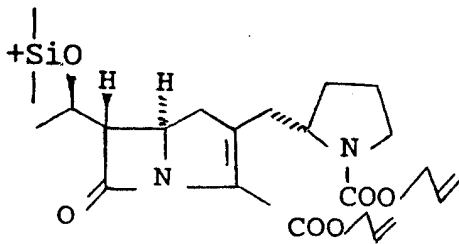


仿製備例 1-10) 定量製得 (5R, 6S)-3-[(1R)-1-第三丁基二甲基矽烷氧乙基]-7-氧-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸烯丙酯。

IR(淨): 1710, 1780 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 0.08 (6H, s), 0.91 (9H, s), 3.0-3.2 (2H, m), 3.3-3.9 (3H, m), 4.5-4.9 (4H, m), 5.1-5.4 (4H, m), 5.8-6.0 (2H, m)

例 5-4)

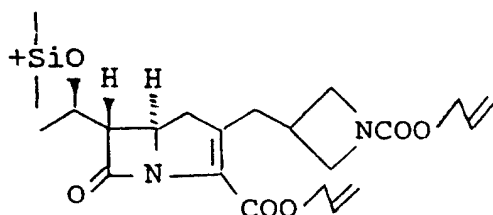


仿製備例 1-10) 製得 (5R, 6S)-3-[(2S)-1-烯丙氧羰基吡咯啉-2-基甲基]-6-[(1R)-1-第三丁基二甲基矽烷氧乙基]-7-氧-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸烯丙酯，產率 80.9%。

五、發明說明 (128)

IR (淨) : 1785, 1700 cm^{-1} NMR (CDCl_3 , δ) : 0.03 (6H, s), 0.85 (9H, s),
4.4-4.8 (4H, m), 5.0-5.5 (4H, m),
5.8-6.1 (2H, m)

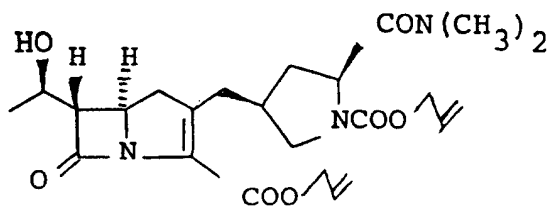
例 5-5)



仿製備例 1-10) 製得 (5R, 6S)-3-(1-烯丙氧羰基吡啶-3-基甲基)-6-[(1R)-1-第三丁基二甲基矽烷氧乙基]-7-氧-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸烯丙酯，產率 99.0%。

IR (淨) : 1780, 1710 cm^{-1} NMR (CDCl_3 , δ) : 0.03 (6H, s), 0.91 (9H, s),
2.8-3.1 (4H, m), 3.6-3.8 (2H, m), 4.5-4.8 (4H, m),
5.2-5.5 (4H, m), 5.8-6.1 (2H, m)

例 6-1)



仿製備例 1-11) 製得 (5R, 6S)-3-[(2S, 4S)-1-烯丙氧羰基-2-(N, N-二甲基胺甲醯基)吡咯啶-4-基甲基]-6-[(1R)-1-羥乙基]-7-氧-1-吡雙環[3.2.0]庚

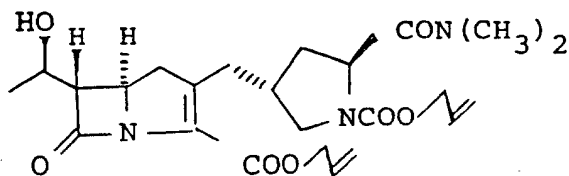
五、發明說明 (129)

-2-烯-2-羧酸烯丙酯，產率81.9%。

IR(淨)：1780, 1700, 1650 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ)：2.96 (3H, s), 3.10 (3H, s),
4.4-4.8 (5H, m), 5.1-5.5 (4H, m), 5.7-6.0 (2H, m)。

例 6-2)

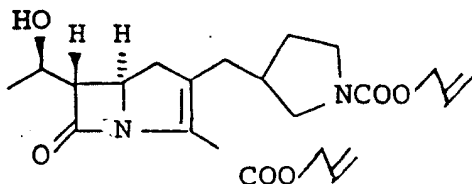


仿製備例 1-11) 製得 (5R, 6S)-3-[(2S, 4R)-1-烯丙氧羰基-2-(N, N-二甲基胺甲醯基)吡咯啉-4-基甲基]-6-[(1R)-1-羥乙基]-7-氧-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸烯丙酯，產率20.7%。

IR(淨)：1780, 1700, 1650 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ)：2.16 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 2.96 (3H, s),
3.07 (3H, s), 3.6-4.3 (3H, m), 4.40-4.9 (5H, m),
5.1-5.6 (4H, m), 5.7-6.0 (2H, m)

例 6-3)



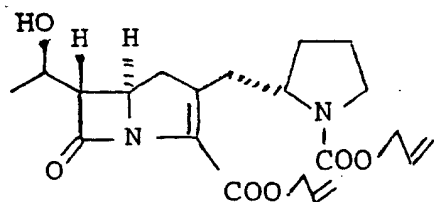
五、發明說明 (139)

仿製備例 1-11) 製得 (5R, 6S)-3-(1-烯丙氧羰基吡咯啉-3-基甲基)-6-[(1R)-1-羥乙基]-7-氧-1-吡雙環 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸烯丙酯，產率 90.0%。

IR(淨): 1780, 1710 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 3.2-3.7 (3H, m), 4.5-4.9 (4H, m), 5.1-5.4 (4H, m), 5.8-6.0 (2H, m).

例 6-4)

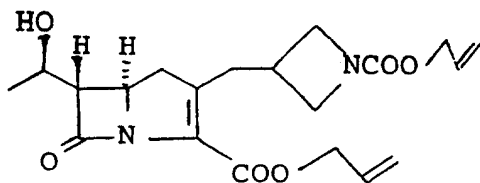


仿製備例 1-11) 製得 (5R, 6S)-3-[(2S)-1-烯丙氧羰基吡咯啉-2-基甲基]-6-[(1R)-1-羥乙基]-7-氧-1-吡雙環 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸烯丙酯，產率 57.9%。

IR(淨): 3450, 1780 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 2.5-3.6 (7H, m), 4.4-4.8 (4H, m), 5.0-5.5 (4H, m), 5.8-6.1 (2H, m).

例 6-5)



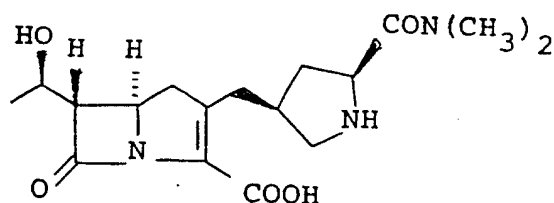
五、發明說明 (13)

仿製備例 1-11) 製得 (5R, 6S)-3-(1-烯丙氧羰基吡啶-3-基甲基)-6-[(1R)-1-羥乙基]-7-氧-1-吡雙環 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸烯丙酯, 產率 83.0%。

IR(CH₂Cl₂): 1770, 1700 cm⁻¹

NMR(CDCl₃, δ): 2.8-3.2 (4H, m), 3.7-3.9 (2H, m), 4.4-4.9 (4H, m), 5.2-5.5 (4H, m), 5.7-6.1 (2H, m).

例 7-1)

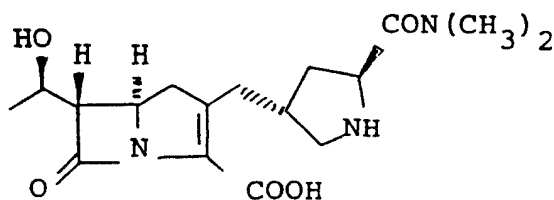


仿例 1 之前段製得 (5R, 6S)-3-[(2S, 4S)-2-(N, N-二甲基胺基)-4-羧基]-6-[(1R)-1-羥乙基]-7-氧-1-吡雙環 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸, 產率 22.8%。

IR(石油蠟): 1750 cm⁻¹.

NMR(D₂O, δ): 1.26 (3H, d, J=6Hz), 2.99 (3H, s), 3.06 (3H, s).

例 7-2)



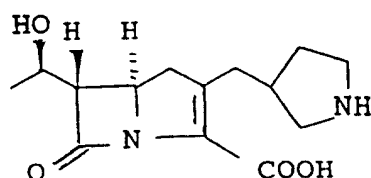
五、發明說明 (132)

仿例 7-1) 製得 (5R, 6S)-3-[(2S, 4R)-2-(N, N-二甲基胺甲醯基)吡咯啉-4-基甲基]-6-[(1R)-1-羥乙基]-7-氧-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸, 產率 26.0%。

IR(石油蠟): 1750 cm^{-1} 。

NMR (D_2O , δ): 1.25 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2.96 (3H, s), 3.03 (3H, s)。

例 7-3)

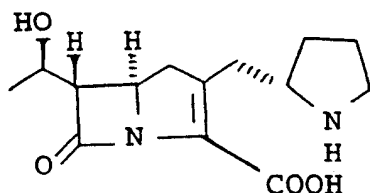


仿例 7-1) 製得 (5R, 6S)-6-[(1R)-1-羥乙基]-7-氧-3-(吡咯啉-3-基甲基)-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸, 產率 73.0%。

IR(石油蠟): 1750 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ): 1.1-1.4 (3H, m)。

例 7-4)



仿例 7-1) 製得 (5R, 6S)-6-[(1R)-1-羥乙基]-7-氧-

五、發明說明 (133)

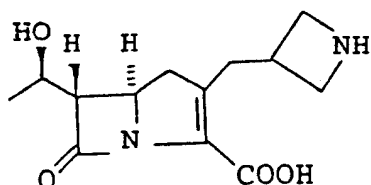
3-[(2S)-吡咯啉-2-基甲基]-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸，產率56.2%。

IR(石油蠟): 1770 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ): 1.28 (3H, d, $J=6\text{ Hz}$), 1.5-2.4 (4H, m).

質譜: ($M^+ + 1$) 281

例 7-5)

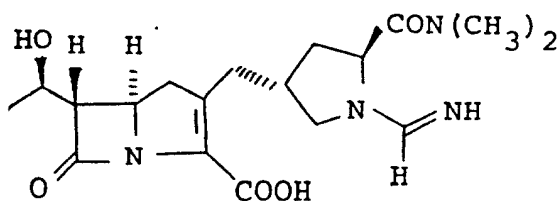


仿例 7-1) 製得 (5R, 6S)-3-[(1R)-1-羥乙基]-7-氧-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸，產率68.4%。

IR(石油蠟): 1740 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ): 1.25 (3H, d, $J=6\text{ Hz}$), 2.3-3.4 (5H, m).

例 8-1)



仿例 8-2) 製得 (5R, 6S)-3-[(2S, 4R)-2-(N, N-二

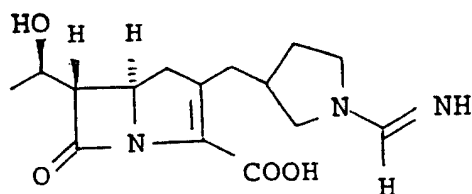
五、發明說明 (134)

甲基胺甲醯基)-1-亞胺甲醯基吡咯啉-4-基甲基]-6-
[(1R)-1-羥乙基]-7-氧-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-
2-羧酸，產率46.4%。

IR(石油蠟): 1750cm^{-1}

NMR (D_2O , δ): 1.26 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2.96 (3H, s),
3.04 (3H, s), 7.81 (1H, brs).

例 8-2)



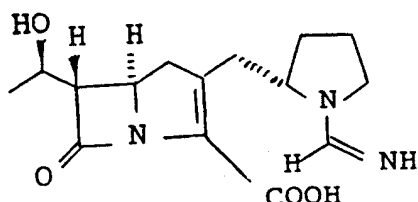
於(5R, 6S)-6-[(1R)-1-羥乙基]-7-氧-3-(吡咯啉-3-基甲基)-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸600mg之溶液加0℃亞胺甲酸苄酯鹽酸鹽0.73克，並以30% NaOH水調整為pH 8.5。在同溫攪拌30分後，以1N鹽酸調整為pH 6.5，以乙酸乙酯洗濯，真空濃縮而在非離子吸附樹脂"Diaion HP-20" (三菱化工公司之商品名) 層析 (3%異丙醇水)。收集含目的物之部分而凍乾，得(5R, 6S)-3-[1-亞胺甲醯基吡咯啉-3-基甲基]-6-[(1R)-1-羥乙基]-7-氧-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸360mg。

IR(石油蠟): 1750cm^{-1}

NMR (D_2O , δ): 1.27 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.89 (1H, brs).

五、發明說明 (135)

例 8-3)



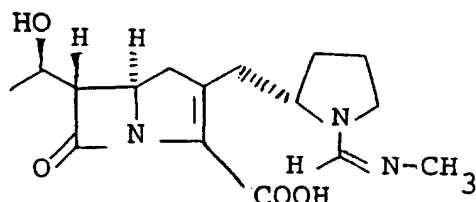
仿例 8-2) 製得 (5R, 6S)-3-[(2S)-1-亞胺甲基吡咯啉-2-基甲基]-6-[(1R)-1-羥乙基]-7-氧-1-吡雙環 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸，產率 61.5%。

IR (石油蠟) : 1760 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ) : 1.26 (3H, d, $J=6\text{ Hz}$), 1.5-2.4 (4H, m), 7.7-7.9 (1H, m).

質譜 : ($\text{M}^+ + 1$) 308

例 8-4)



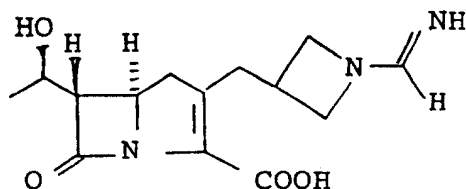
仿例 8-2) 製得 (5R, 6S)-6-[(1R)-1-羥乙基]-3-[(2S)-1-(N-甲基亞胺甲基)吡咯啉-2-基甲基]-7-氧-1-吡雙環 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸，產率 41.7%。

IR (石油蠟) : 1750 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ) : 1.27 (3H, d, $J=6\text{ Hz}$), 1.6-2.3 (4H, m), 3.03 (3H, s), 7.71 (1H, brs).

五、發明說明 (136)

例 8-5)

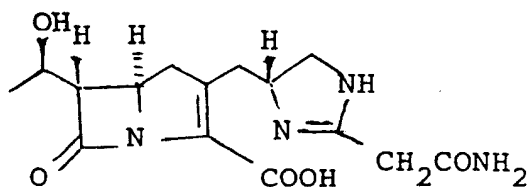


仿例 8-2) 製得 (5R, 6S)-3-[(1R)-1-羥乙基]-7-氧-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸，產率 68.1%。

IR(石油蠟): 1740 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ): 1.25 (3H, d, $J=6\text{ Hz}$), 2.3-3.4 (5H, m), 7.69 (1H, brs).

例 9



仿例 4-3) 製得 (5R, 6S)-3-[(4R)-2-胺甲醯基甲基-2-咪唑啉-4-基]甲基]-6-[(1R)-1-羥乙基]-7-氧-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸 330mg, 產率 23.4%。

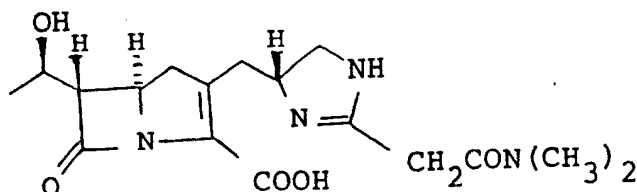
IR(石油蠟): $3150, 1750, 1695, 1620, 1570\text{ cm}^{-1}$

NMR (D_2O , δ): 1.28 (3H, d, $J=6\text{ Hz}$), 2.70-3.12 (4H, m), 3.31 (1H, dd, $J=3.6\text{ Hz}$)

五、發明說明 (137)

, 3.45-4.80 (7H, m).

例 10



仿例 1，惟以二甲基胺甲醯基亞胺乙酸乙酯鹽酸鹽代替亞胺乙酸乙酯鹽酸鹽製得 (5R, 6S)-3- [{ (4R)-2- (N, N-二甲基胺甲醯基) 甲基 -2-咪唑啉 -4-基 } 甲基] -6- [(1R)-1-羥乙基] -7-氧 -1-吡雙環 [3.2.0] 庚 -2-烯 -2-羧酸，產率 30.5%。

IR (石油蠟) : 3250, 1750, 1640, 1570 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ) : 1.25 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2.72-3.20 (10H, m), 3.32 (1H, dd, $J=3.6\text{Hz}$), 3.45-4.80 (7H, m)

例 11

仿例 1 製得 (5R, 6S)-6- [(1R)-1-羥乙基] -3- [[(4R)-2- { 3- (1-吡啶基) 丙基 } -2-咪唑啉 -4-基] 甲基] -7-氧 -1-吡雙環 [3.2.0] 庚 -2-烯 -2-羧醯氯，產率 18.3%。

IR (石油蠟) : 3250, 1750, 1570 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ) : 1.26 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2.00-3.05 (10H, m), 3.20-4.85 (6H, m), 7.90-9.00 (5H, m)

五、發明說明 (138)

例 12

仿例 1 製得 (5R, 6S)-6-[(1R)-1-羥乙基]-3-[(4R)-2-(3-吡啶甲基)-2-咪唑啉-4-基]甲基]-7-氧-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸，產率 27.2%。

IR(石油蠟)：3200, 1760, 1580 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ)：1.26 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2.60-3.10 (4H, m), 3.20 (1H, dd, $J=3\text{Hz}$, 6Hz), 3.41-4.80 (5H, m), 4.00 (2H, s), 7.30-7.56 (1H, m), 7.68-7.90 (1H, m), 8.30-8.60 (2H, m)

例 13

仿例 1，惟以 Amberlyst A-26 (Cl^- 型，Rohm & Hass 公司商品名) 25ml (用水溶離) 代替矽膠層析，得 (5R, 6S)-6-[(1R)-1-羥乙基]-3-[(4R)-2-[(1-甲基-3-吡啶基)甲基]-2-咪唑啉-4-基]甲基]-7-氧-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸，產率 28.2%。

IR(石油蠟)：3250, 1750, 1580 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ)：1.26 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2.65-3.10 (4H, m), 3.31 (1H, dd, $J=3\text{Hz}$, 6Hz), 3.45-4.80 (7H, m), 4.40 (3H, s), 7.80-8.20 (1H, m), 8.26-9.00 (3H, m)

例 14

仿例 9 製得 (5R, 6S)-3-[(4S)-2-胺甲酰基甲基-2-咪唑啉-4-基]甲基]-6-[(1R)-1-羥乙基]-7-氧-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸，產率 19.0%。

IR(石油蠟)：3150, 1750, 1690 cm^{-1}

五、發明說明 (139)

NMR (D_2O , δ): 1.26 (3H, d, $J=6Hz$), 2.50-3.50 (5H, m), 3.50-4.85 (5H, m).

例 15

(5R, 6S) -3- [{ (4R)-2-胺甲醯基甲基 -2-咪唑啉 -4-基 } 甲基] -6- [(1R)-1-羥乙基] -7-氧 -1-吡雙環 [3.2.0] 庚 -2-烯 -2-羧酸 0.18克溶在磷酸鹽緩衝液 6ml (pH 6.86) 及乙腈 2ml 之混液，而冷卻至 0°C 後，滴加乙酐 0.101ml，反應當中加碳酸鉀水以保持 pH 約 8.5。加完乙酐後，在 pH 8.5，0°C 攪拌 1 小時。次以 1N 鹽酸調整為 pH 7 後，減壓蒸除有機溶劑，殘渣在 20ml 矽膠柱層析 (乙腈 : 水 = 100 : 0 ~ 70 : 30, V/V)。收集含目的物之部分而凍乾，得 (5R, 6S) -3- [{ (4R)-1 (及 3-) -乙醯基 -2-胺甲醯基甲基 -2-咪唑啉 -4-基 } 甲基] -6- [(1R)-1-羥乙基] -7-氧 -1-吡雙環 [3.2.0] 庚 -2-烯 -2-羧酸 200g。

IR (石油蠟): 3300, 1750, 1650, 1580 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ): 1.26 (3H, d, $J=6Hz$), 1.80-2.30 (3H, m), 2.65-3.05 (4H, m), 3.00-3.40 (1H, m), 3.45-4.85 (5H, m)

例 16

將 (5R, 6S) -3- [(2R)-2, 3-雙 (烯丙氧羰胺基) 丙基] -6- [(1R)-1-羥乙基] -7-氧 -1-吡雙環 [3.2.0] 庚 -2-烯 -2-羧酸 烯丙酯 0.7克及三苯磷 0.15克攪拌溶在

五、發明說明 (149)

四氫呋喃 9ml 及乙醇 3ml 之混液，而在 30℃ 先後加乙酸 0.5ml 及脾（三苯磷）鉍（0）0.14 克。在 30℃ 攪拌 5 分後，加氫化三正丁基錫 1.6ml。在室溫攪拌 15 分後，濾除沉澱，而以乙酸乙酯洗淨，收入磷酸鹽緩衝液（pH 6.86，50ml）。次在室溫加甲亞磺醯亞胺乙酸甲酯 1.2 克，並以碳酸鉀水（10%）調整為約 pH 8.5。繼於 pH 8.5 攪拌 2 小時後，以 1N 鹽酸調整為 pH 7，而濃縮至 3 ml，以乙腈 5ml 及乙醇 2ml 稀釋，在 100ml 矽膠層析（乙腈：水 = 10：0~7：3，V/V）而凍乾，得 (5R, 6S)-6-[(1R)-1-羥乙基]-3-[[{(4R)-2-(甲亞磺醯甲基)-2-咪唑啉-4-基}甲基]-7-氧-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸 222mg。

IR(石油蠟)：3150, 1750, 1570 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ)：1.27 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2.85 (3H, s),
2.65-3.10 (4H, m), 3.31 (1H, dd, $J=3.6\text{Hz}$),
3.50-4.90 (5H, m)

仿例 1 製得下列化合物

例 17

(5R, 6S)-6-[(1R)-1-羥乙基]-3-[[{(4R)-2-(1-甲基四唑-5-基硫甲基)-2-咪唑啉-4-基}甲基]-7-氧-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸

IR(石油蠟)：3200, 1750, 1570 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ)：1.28 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2.65-3.05 (4H, m), 3.32 (1H, dd, $J=3\text{Hz}$, 6Hz), 3.45-4.95 (7H, m), 4.05 (3H, s)

五、發明說明 (143)

例 18

(5R, 6S) -6- [(1R)-1-羥乙基] -3- [{ (4R)-2- (甲硫甲基) -2-咪唑啉-4-基 } 甲基] -7-氧-1-吡雙環 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸

IR (石油蠟) : 3250, 1750, 1570 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ) : 1.26 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2.16 (3H, s),
2.70-3.15 (4H, m), 3.32 (1H, dd, $J=3\text{Hz}$, 6Hz),
3.45-4.85 (5H, m), 3.53 (2H, s)

例 19

(5R, 6S) -3- [[(4R)-2- { (2-胺甲硫氧乙基) 硫甲基 } -2-咪唑啉-4-基] 甲基] -6- [(1R)-1-羥乙基] -7-氧-1-吡雙環 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸

IR (石油蠟) : 3150, 1750, 1700, 1570 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ) : 1.28 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2.60-3.10 (6H, m),
3.32 (1H dd, $J=3$, 6Hz), 3.40-4.80 (7H, m),
3.66 (2H, s)

例 20

(5R, 6S) -3- [[(4R)-2- { (N, N-二甲基胺甲硫甲基) 甲基 } -2-咪唑啉-4-基] 甲基] -6- [(1R)-1-羥乙基] -7-氧-1-吡雙環 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸。

IR (石油蠟) : 3200, 1750, 1600 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ) : 1.26 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2.55-3.18 (10H, m),
3.30 (1H, dd, $J=3$, 6Hz), 3.40-4.80 (7H, m),
3.55 (2H, m)

五、發明說明 (142)

例 21

(5R, 6S) -6- [(1R)-1-羥乙基] -3- [[(4R)-2- { (2-甲氧乙硫基) 甲基 } -2-咪唑啉-4-基] 甲基] -7-氧-1-吡雙環 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸

IR (石油蠟) : 3050, 1740, 1560 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ) : 1.26 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2.70-3.10 (6H, m), 3.24-3.48 (4H, m), 3.50-4.90 (9H, m)

例 22

(5R, 6S) -3- [[(4R)-2- (第三丁硫甲基) -2-咪唑啉-4-基] 甲基] -6- [(1R)-1-羥乙基] -7-氧-1-吡雙環 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸

IR (石油蠟) : 3200, 1760, 1580 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ) : 1.28 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 1.34 (9H, s), 2.60-3.20 (4H, m), 3.33 (1H, dd, $J=3, 6\text{Hz}$), 3.45-4.85 (5H, m), 3.65 (2H, s)

例 23

(5R, 6S) -3- [{ (4R)-2- (烯丙硫甲基) -2-咪唑啉-4-基 } 甲基] -6- [(1R)-1-羥乙基] -7-氧-1-吡雙環 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸

IR (石油蠟) : 3150, 1750, 1580 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ) : 1.29 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2.60-4.80 (14H, m), 4.95-5.40 (2H, m), 5.50-6.20 (1H, m)

例 24

(5R, 6S) -6- [(1R)-1-羥乙基] -3- [[(4R)-2- {

五、發明說明 (143)

(1-甲基咪唑-2-基) 硫甲基]-2-咪唑啉-4-基]-甲基
]-7-氧-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸

IR(石油蠟): 3150, 1750, 1580 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ): 1.27 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2.60-3.10 (4H, m), 3.31 (1H, dd, $J=3, 6\text{Hz}$), 3.40-4.80 (7H, m), 3.76 (3H, s), 7.11 (1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 7.29 (1H, d, $J=1.2\text{Hz}$)

例 25

(5R, 6S) -6-[(1R)-1-羥乙基]-3-[[(4R)-2-[(甲磺醯胺基) 甲基]-2-咪唑啉-4-基] 甲基]-7-氧-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸

IR(石油蠟): 3150, 1750, 1570 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ): 1.25 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2.74-3.05 (4H, m), 3.12 (3H, s), 3.32 (1H, dd, $J=3\text{Hz}, 6\text{Hz}$), 3.45-4.85 (5H, m), 4.24 (2H, s)

例 26

將 (5R, 6S)-3-[(2R)-2, 3-雙(烯丙氧羰胺基) 丙基]-6-[(1R)-1-羥乙基]-7-氧-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸烯丙酯 1.20克及三苯磷 0.11克攪拌溶於四氫呋喃 15ml及乙醇 5ml之混液，而在 30°C 先後加乙酸 0.86ml，肆(三苯磷) 鈹(0) 0.23克及氫化三正丁基錫 2.70ml。在室溫攪拌 15分後，以乙酸乙酯 20ml稀釋。濾集沉澱而迅速以乙酸乙酯洗淨後，收入冷磷酸緩衝液 (pH 7, 100ml)，而在 0°C 分添(乙醯胺基) 亞胺乙酸乙酯鹽酸鹽 0.91克，並以 30% 磷酸鉀水調整為約 pH 約

五、發明說明 (244)

8.5, 繼於 pH 8.5 攪拌 30 分後, 以 1N 鹽酸調整為 pH 7, 而以四氫呋喃 / 乙酸乙酯 (3:7 V/V, 100ml × 4) 洗濯, 真空蒸發。殘渣在非離子吸附樹脂 Diaion HP-20 (三菱化工公司之商品名) 120ml 層析 (水: 乙腈 = 100:0 ~ 9:1, V/V)。

凍乾後, 所得粉末溶在水與乙腈之混液, 而在 50ml 矽膠層析 (乙腈: 水 = 100:0 ~ 7:3, V/V)。凍乾後, 得 (5R, 6S)-3- [{ (4R)-2- (乙醯胺基) 甲基-2-咪唑啉-4-基 } 甲基] -6- [(1R)-1-羥乙基] -7-氟-1-吡雙環 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸 0.27 克。

IR (石油蠟): 3200, 1750, 1570 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ): 1.26 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2.50 (3H, s),
2.70-3.10 (4H, m), 3.33 (1H, dd, $J=3, 6\text{Hz}$),
3.40-4.90 (5H, m), 4.24 (2H, s)

例 27

仿例 1 製得 (5R, 6S)-6- [(1R)-1-羥乙基] -3- [{ (4R)-2- (脛甲基) -2-咪唑啉-4-基 } 甲基] -7-氟-1-吡雙環 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸。

IR (石油蠟): 3250, 1750, 1660, 1580 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ): 1.28 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 2.70-3.02 (4H, m), 3.33 (1H, dd, $J=3, 6\text{Hz}$), 3.42-4.80 (7H, m)

例 28

仿例 16 製得 (5R, 6S) -6- [(1R)-1-羥乙基] -3- [{ (4R)-2- { (甲氧羰胺基) 甲基 } -2-咪唑啉-4-基 } 甲基]

五、發明說明 (145)

甲基] -7-氧-1-吡雙環 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸。

IR(石油蠟): 3150, 1750, 1720, 1570 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ): 1.27 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2.65-3.10 (4H, m), 3.32 (1H, dd, $J=3, 6\text{Hz}$), 3.45-4.90 (7H, m), 3.69 (3H, s)

仿例 1 製得下列化合物。

例 29

(5R, 6S)-6-[(1R)-1-羥乙基]-3-[(4S)-2-甲氧甲基]-2-咪唑啉-4-基] 甲基]-7-氧-1-吡雙環 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸

IR(石油蠟): 3150, 1750, 1570 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ): 1.29 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2.50-3.23 (4H, m), 3.32 (1H, dd, $J=3\text{Hz}, 6\text{Hz}$), 3.42 (3H, s), 3.55-5.00 (5H, m), 4.40 (2H, s)

例 30

(5R, 6S)-3-[(4R)-2-(2-胺甲基醚氧乙基)-2-咪唑啉-4-基] 甲基]-6-[(1R)-1-羥乙基]-7-氧-1-吡雙環 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸

NMR (D_2O , δ): 1.26 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2.60-3.05 (6H, m), 3.31 (1H, dd, $J=3\text{Hz}, 6\text{Hz}$), 3.40-4.80 (7H, m)

例 31

(5R, 6S)-6-[(1R)-1-羥乙基]-3-[(4R)-2-(2-甲氧乙基)-2-咪唑啉-4-基] 甲基]-7-氧-1-吡雙環 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸

五、發明說明 (146)

IR (石油蠟) : 3200, 1750, 1570 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ) : 1.25 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2.60-3.03 (6H, m), 3.28 (1H, dd, $J=3\text{Hz}$, 6Hz), 3.35 (3H, s), 3.40-4.75 (7H, m)

例 32

(5R, 6S)-6-[(1R)-1-羥乙基]-3-[(4R)-2-(羥甲基)-2-咪唑啉-4-基]甲基]-7-氧-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸

IR (石油蠟) : 3200, 1750, 1590 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ) : 1.29 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2.70-3.03 (4H, m), 3.33 (1H, dd, $J=3\text{Hz}$, 6Hz), 3.45-4.85 (5H, m), 4.52 (2H, s)

例 33

(5R, 6S)-6-[(1R)-1-羥乙基]-3-[(4R)-2-(2-羥乙基)-2-咪唑啉-4-基]甲基]-7-氧-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸

IR (石油蠟) : 3200, 1750, 1580 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ) : 1.28 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2.50-3.10 (6H, m), 3.32 (1H, dd, $J=3\text{Hz}$, 6Hz), 3.43-4.85 (7H, m)

例 34

(5R, 6S)-3-[(4R)-2-(胺甲醯氧甲基)-2-咪唑啉-4-基]甲基]-6-[(1R)-1-羥乙基]-7-氧-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸

五、發明說明 (147)

IR(石油蠟): 3250, 1750, 1620, 1580 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ) : 1.28 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2.75-3.10 (4H, m), 3.32 (1H, dd, $J=3\text{Hz}$, 6Hz), 3.45-4.80 (5H, m), 4.95 (2H, s)

例 35

(5R, 6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-3-[[{(4R)-2-(N-乙基胺甲基磺氧甲基)-2-咪唑啉-4-基}甲基]-7-氧-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸

IR (石油 蠟) : 3200, 1750, 1730, 1580 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ) : 1.10 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.28 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2.75-3.09 (4H, m), 3.16 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 3.33 (1H, dd, $J=3\text{Hz}$, 6Hz), 3.45-4.85 (5H, m), 4.94 (2H, s)

例 36

(5R, 6S)-3- [{ (5S)-2-甲氧甲基-1-甲基-2-咪唑啉
-5-基 } 甲基] -6- [(1R)-1-羟乙基] -7-氧-1-吡雙環
[3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸

IR (石油蠟) : 3300, 1750

NMR (D_2O , δ) : 1.27 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 2.76-3.13 (4H, m), 3.06 (3H, s), 3.23-4.30 (5H, m), 3.48 (3H, s), 4.47 (2H, s)

例 37

(5R, 6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-3-[[{(4R)-2-(4-甲
氧甲基)-2-咪唑啉-4-基}甲基]-7-氧-1-吡雙環[3.
2.0]庚-2-烯-2-羧酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝訂線.....

五、發明說明 (148)

IR (石油蠟) : 3200, 1750, 1570 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ) : 1.27 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2.70-3.10 (4H, m), 3.31 (1H, dd, $J=3\text{Hz}$, 6Hz), 3.43 (3H, s), 3.47-4.60 (5H, m), 4.41 (2H, s)

例 38

將 (5R, 6S)-3-[2-[N-(烯丙氧羰基)-N-{3-(烯丙氧羰胺基)丙基}胺基]甲基]-6-[(1R)-1-羥乙基]-7-氧-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸烯丙酯及 (5R, 6S)-3-[2-[N-(烯丙氧羰基)-N-{3-(N-烯丙氧羰基-N-甲胺基)丙基}胺基]甲基]-6-[(1R)-1-羥乙基]-7-氧-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸烯丙酯 (共 17.47 克) 攪拌溶在四氫呋喃 210ml 及乙醇 70ml 之混液, 而先後加三苯磷 3.70 克, 雙甲酮 19.78 克, 乙酸 2.02ml 及脾 (三苯磷) 鈦 (0) 3.26 克。在室溫攪拌 30 分。濾集沉澱, 而先後以乙酸乙酯及二氯甲烷洗濯後, 收入冷磷酸鹽緩衝液 (pH 7, 400ml), 而在 2°C 分添亞胺乙酸乙酯鹽酸鹽 13.08 克, 並以 30% 磷酸鉀水調整為 pH 8.5。繼於 pH 8.5 攪拌 30 分後, 以 1N 鹽酸調整為 pH 7, 以四氫呋喃/乙酸乙酯 (3/7, V/V, 300ml $\times$ 5) 洗濯, 真空蒸發。殘渣在 2 公升非離子吸附樹脂 Diaion HP-20 (三菱化工公司商品名) 層析 (水/乙腈 = 100:0~96:4, V/V)。主要含 (5R, 6S)-6-[(1R)-1-羥乙基]-3-[(2-甲基-1, 4, 5, 6-四氫嘧啶-1-基)甲基]-7-氧-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸 (以下稱化合物 A)

五、發明說明 (149)

及主要含 (5R, 6S) -6- [(1R)-1-羥乙基] -3- [(2, 3-二甲基-1, 4, 5, 6-四氫-1-嘧啶基) 甲基] -7-氧-1-吡雙環 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸酯 (以下簡稱化合物 B) 之部分分別收集而凍乾為粉末。將主要含化合物 A 之粉末 1.3 克溶在乙腈與水之混液, 而在 200ml 矽膠層析 (乙腈 : 水 = 100 : 0 ~ 70 : 30, V/V) 。將含化合物 A 及 B 之部分分別收集。仿上分離主要含化合物 B 之粉末 1.7 克, 得含化合物 A 及 B 之部分。合併含化合物 A 之部分而凍乾, 得 (5R, 6S) -6- [(1R)-1-羥乙基] -3- [(2-甲基-1, 4, 5, 6-四氫嘧啶-1-基) 甲基] -7-氧-1-吡雙環 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸 0.89 克。合併含化合物 B 之部分而凍乾, 得 (5R, 6S) -6- [(1R)-1-羥乙基] -3- [(2, 3-二甲基-1, 4, 5, 6-四氫-1-嘧啶基) 甲基] -7-氧-1-吡雙環 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸酯 0.22 克。

化合物 A :

IR (石油蠟) : 1760 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ) : 1.27 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 1.79-2.17 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.90 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 3.21-3.56 (5H, m), 4.00-4.96 (4H, m)

化合物 B :

IR (石油蠟) : 1750 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ) : 1.26 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 1.80-2.15 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.88 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 3.17 (3H, s), 3.25-3.58 (5H, m), 4.00-4.93 (4H, m)

五、發明說明 (150)

例 39

仿例 38 得 6-[(1R)-1-羥乙基]-3-[(1, 4, 5, 6-四氫嘧啶-1-基)甲基]-7-氧-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸(以下稱化合物 C) 及 6-[(1R)-1-羥乙基]-3-[(3-甲基-1, 4, 5, 6-四氫-1-嘧啶基)甲基]-7-氧-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸酯(以下稱化合物 D)。

化合物 C：

IR(石油蠟)：3200-2500, 1750 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ)：1.27 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 1.84-2.22 (2H, m), 2.86 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 3.21-3.53 (5H, m), 4.03-4.79 (4H, m), 7.95 (1H, s)

化合物 D：

NMR (D_2O , δ)：1.27 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 1.87-2.24 (2H, m), 2.86 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 3.10-3.49 (5H, m), 3.19 (3H, s), 4.00-4.82 (4H, m), 7.96 (1H, s)

仿例 1 製得下列化合物。

例 40

(5R, 6S)-6-[(1R)-1-羥乙基]-3-[2-(2-甲基-2-咪唑啉-1-基)乙基]-7-氧-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸

NMR (D_2O , δ)：1.27 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2.25 (3H, s), 2.67-3.90 (11H, m), 3.98-3.37 (2H, m)。

五、發明說明 (15)

例 41

(5R, 6S)-6-[(1R)-1-羥乙基]-3-[2-{2, 3-二甲
基-1-(2-咪唑啉基)}乙基]-7-氧-1-吡雙環[3.2.0
]庚-2-烯-2-羧酸酯

NMR (D_2O , δ): 1.27 (3H, d, $J=6Hz$), 2.15 (3H, s),
2.75-3.66 (11H, m), 3.78 (3H, s), 3.93-4.26 (2H, m).

例 42

(5R, 6S)-6-[(1R)-1-羥乙基]-3-[(3-(2-羥乙
基)-1-(2-咪唑啉基))甲基]-7-氧-1-吡雙環[3.2.0
]庚-2-烯-2-羧酸酯

IR(石油蠟): 3600-2500, 1750 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ): 1.26 (3H, d, $J=6Hz$), 2.89 (2H, d,
 $J=9Hz$), 3.39 (1H, dd, $J=3Hz, 6Hz$), 3.45-4.76
(12H, m), 8.13 (1H, s)

例 43-1)

將 (3S, 4R)-4-[3-{(2S)-1-烯丙氧羰基-2-(甲氧
甲基)吡咯啉-4-基}-2-氧丙基]-3-[(1R)-1-第三丁
基二甲基矽烷氧乙基]-2-氧吡丁啉 13.76克, 及三乙胺
7.9ml 溶在二氯甲烷 100ml, 而在 $-20^{\circ}C$ 氮氣下加烯丙基
草酸酯 5.2克。在 $-20^{\circ}C$ 攪拌 30 分後, 收入水與乙酸乙酯
之混液。分取有機層而輪流以水, 重碳酸鈉水及食鹽水洗
濯, 以硫酸鎂乾燥而蒸發。殘渣溶在二甲苯 75ml 而加亞
磷酸三乙酯 14.8ml。在氮氣下加熱 $90^{\circ}C$ 15 分及 $130^{\circ}C$ 2

五、發明說明 (152)

小時後，蒸除溶劑，而在矽膠層析（正己烷：乙酸乙酯 = 4：1，V/V），得（5R，6R）-3-〔（2S）-1-烯丙氧羰基-2-（甲氧甲基）吡咯啉-4-基〕甲基-6-〔（1R）-1-第三丁基二甲基矽烷氧乙基〕-7-氧-1-吡雙環〔3.2.0〕庚-2-烯-2-羧酸烯丙酯 15.2克。

IR (淨) : 1760, 1690 cm^{-1}

NMR (CDCl₃, δ) : 0.08 (6H, s), 0.89 (9H, s), 2.4-2.8 (4H, m), 2.8-3.1 (1H, m), 3.26 (3H, s), 4.4-4.8 (4H, m), 5.0-5.6 (4H, m), 5.8-6.0 (2H, m)

仿例 43-1) 製得下列化合物。

例 43-2)

(5R, 6S)-3-[1-烯丙氧羰基哌啶-4-基]甲基-6-[(1R)-1-第三丁基二甲基矽烷氧乙基]-7-氧-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸烯丙酯

IR (淨) : 1780, 1700 cm^{-1}

NMR (CDCl₃, δ) : 0.03 (6H, s), 0.90 (9H, s), 2.4-2.9 (5H, m), 3.0-3.1 (1H, m), 4.0-4.3 (4H, m), 4.5-4.8 (4H, m), 5.1-5.5 (4H, m), 5.8-6.0 (2H, m)

例 43-3)

(5R, 6S)-3-[(2S, 4S)-1-烯丙氧羰基-2-(第三丁基二甲基矽烷氧甲基)吡咯啉-4-基]甲基-6-[(1R)-1-第三丁基二甲基矽烷氧乙基]-7-氧-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸烯丙酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (153)

IR (淨) : 1775, 1700 cm^{-1} NMR (CDCl_3 , δ) : 0.84 (18H, s), 3.6-4.0 (4H, m),
4.5-4.8 (4H, m), 5.1-5.5 (4H, m), 5.8-6.0 (2H,
m)例 43-4)(5R, 6S)-3-(1-烯丙氧羰基吡咯啉-3-基) 甲基-6-
[(1R)-1-第三丁基二甲基矽烷氧乙基]-4-甲基-7-氧-
1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸烯丙酯IR (淨) : 1770, 1700 cm^{-1} NMR (CDCl_3 , δ) : 0.06 (6H, s), 0.81 (9H, s), 1.1-1.3
(6H, m), 2.5-2.8 (1H, m), 2.9-3.1 (2H, m),
3.2-3.4 (1H, m), 3.5-3.7 (3H, m), 4.4-4.8 (4H,
m), 5.0-5.4 (4H, m), 5.8-6.0 (2H, m)例 43-5)(5R, 6S)-3-[1-烯丙氧羰基-2-(甲氧甲基)吡咯啉
-3-基] 甲基-6-[(1R)-1-第三丁基二甲基矽烷氧乙基
]-7-氧-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸烯丙酯IR (淨) : 1780, 1700 cm^{-1} NMR (CDCl_3 , δ) : 0.03 (6H, s), 0.88 (9H, s), 2.7-2.9
(2H, m), 3.29, 3.33 (3H, each s), 4.5-4.8 (4H,
m), 5.1-5.5 (4H, m), 5.8-6.0 (2H, m)例 43-6)(5R, 6S)-3-[2-(1-烯丙氧羰基吡咯啉-3-基) 乙基
]-6-[(1R)-1-第三丁基二甲基矽烷氧乙基]-7
-氧-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸烯丙酯

五、發明說明 (154)

IR (淨) : 1770, 1700 cm^{-1} NMR (CDCl_3 , δ) : 0.06 (6H, s), 0.86 (9H, s), 2.4-2.6 (1H, m), 2.6-3.0 (3H, m), 3.1-3.7 (3H, m), 4.4-4.8 (4H, m), 5.0-5.4 (4H, m), 5.8-6.0 (2H, m)

例 44-1)

將 (5R, 6S)-3-[(2S)-1-烯丙氧羰基-2-(甲氧甲基)吡咯啶-4-基]甲基-6-[(1R)-1-第三丁基二甲氧基氧乙基]-7-氧-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸烯丙酯 15.2克溶在四氫呋喃 70ml, 而在 0°C 氮下加乙酸 4.6 ml 及氟化四丁基銨 (70% 在四氫呋喃溶液) 30ml。在室溫放置 7 小時及在 5°C 14 小時後, 收入乙酸乙酯與水之混液, 而以重碳酸鈉水調整為約 pH 7。分取有機層而輪流以水及食鹽水洗濯。以硫酸鎂乾燥後, 蒸除溶劑, 在矽膠層析 (正己烷: 乙酸乙酯 = 1: 2, V/V), 得 (5R, 6S)-3-[(2S)-1-烯丙氧羰基-2-(甲氧甲基)吡咯啶-4-基]甲基-6-[(1R)-1-羥乙基]-7-氧-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸烯丙酯 10 克。

IR (淨) : 3400, 1770, 1700 cm^{-1} NMR (CDCl_3 , δ) : 2.7-2.9 (2H, m), 3.1-3.2 (1H, m), 3.34 (3H, s), 4.5-4.8 (4H, m), 5.1-5.6 (4H, m), 5.8-6.0 (2H, m)

仿例 44-1) 製得下列化合物

例 44-2)

(5R, 6S)-3-(1-烯丙氧羰基吡咯啶-4-基)甲基-6-[(1R)-1-羥乙基]-7-氧-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸烯丙酯

五、發明說明 (155)

IR(淨): 3400, 1770, 1690 cm^{-1} NMR (CDCl_3 , δ): 2.3-2.9 (5H, m), 3.0-3.2 (1H, m),
4.0-4.3 (4H, m), 4.5-4.9 (4H, m), 5.1-5.5 (4H,
m), 5.8-6.0 (2H, m)

例 44-3)

(5R, 6S)-3-[(2S, 4S)-1-烯丙氧羰基-2-(羟甲基)
吡咯啉-4-基]甲基-6-[(1R)-1-羟乙基]-7-氧-1-
吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸烯丙酯IR(淨): 3400, 1700, 1700 cm^{-1} NMR (CDCl_3 , δ): 2.5-3.0 (4H, m), 3.15 (1H, dd,
 $J=3\text{Hz}$, 7Hz), 4.5-4.9 (4H, m), 5.1-5.5 (4H, m),
5.8-6.0 (2H, m)

例 44-4)

(5R, 6S)-3-(1-烯丙氧羰基吡丁啉-3-基)甲基-4-
甲基-6-[(1R)-1-羟乙基]-7-氧-1-吡雙環[3.2.0]
庚-2-烯-2-羧酸烯丙酯IR (CH_2Cl_2): 3400, 1760, 1700 cm^{-1} NMR (CDCl_3 , δ): 2.4-2.6 (1H, m), 2.6-2.8 (1H, m),
3.0-3.2 (2H, m), 3.2-3.4 (1H, m), 3.6-3.8 (3H,
m), 4.5-4.8 (4H, m), 5.2-5.5 (4H, m), 5.8-6.0
(2H, m)

例 44-5)

(5R, 6S)-3-[1-烯丙氧羰基-2-(甲氧甲基)吡咯啉
-3-基]甲基-6-[(1R)-1-羟乙基]-7-氧-1-吡雙環[
3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸烯丙酯

五、發明說明 (156)

IR(淨): 3400, 1770, 1700 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 2.6-2.9 (3H, m), 3.28, 3.32 (3H, each s), 3.2-3.7 (4H, m), 4.5-4.9 (4H, m), 5.1-5.5 (4H, m), 5.8-6.0 (2H, m)

例 44-6)

(5R, 6S)-3-[2-(1-烯丙氧羰基吡咯啉-3-基)乙基]-6-[(1R)-1-羥乙基]-7-氧-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸烯丙酯

IR(淨): 3400, 1770, 1700 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ): 2.8-3.0 (3H, m), 3.1-3.2 (1H, m), 3.2-3.4 (1H, m), 3.4-3.6 (2H, m), 4.5-4.8 (4H, m), 5.1-5.6 (4H, m), 5.8-6.0 (2H, m)

例 45-1)

將(5R, 6S)-3-[(2S)-1-烯丙氧羰基-2-(甲氧甲基)吡咯啉-4-基]甲基-6-[(1R)-1-羥乙基]-7-氧-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸烯丙酯7.2克溶在四氫呋喃70ml及乙醇30ml之混液，而先後加三苯磷0.8克，5, 5-二甲基-1, 3-環己二酮(雙甲酮)4.6克，及脾(三苯磷)鉍(0)1.8克。在室溫攪拌1小時後，濾集沉澱而以四氫呋喃洗淨。所得固體在矽膠層析(乙腈:水=7:3, V/V)，得(5R, 6S)-6-[(1R)-1-羥乙基]-7-氧-3-[(2S)-2-(甲氧甲基)吡咯啉-4-基]甲基-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸1.6克。

IR(石油蠟): 1750 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ): 1.28 (3H, d, $J=6.5$ Hz), 3.41 (3H, s)

五、發明說明 (157)

質譜：325 ($M^+ + 1$)

將此產物以 HPLC 分離 (水：乙腈 = 9：1, V/V)，得如下二部分 (第 1 部分及第 2 部分)。

第 1 部分：

(5R, 6S)-6-[(1R)-1-羥乙基]-3-[(2S, 4S)-2-(甲氧甲基)吡咯啉-4-基]甲基-7-氧-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸

IR(石油蠟)：1750 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ)：1.28 (3H, d, $J=6.5$ Hz), 1.3-1.6 (1H, m), 2.2-2.4 (1H, m), 2.4-3.1 (5H, m), 3.41 (3H, s), 3.3-4.0 (6H, m), 4.0-4.3 (2H, m)。

第 2 部分：

(5R, 6S)-6-[(1R)-1-羥乙基]-3-[(2S, 4R)-2-(甲氧甲基)吡咯啉-4-基]甲基-7-氧-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸

IR(石油蠟)：1750 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ)：1.28 (3H, d, $J=6.5$ Hz), 1.8-2.0 (2H, m), 3.41 (3H, s), 3.9-4.3 (3H, m)。

仿例 45-1) 製得下列化合物

例 45-2)

(5R, 6S)-6-[(1R)-1-羥乙基]-3-(哌啶-4-基)甲

五、發明說明 (158)

基-7-氧-1-吡雙環 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸

IR (淨): 1750 cm^{-1} NMR (D_2O , δ): 1.28 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 1.2-1.6 (2H, m),
1.8-2.0 (3H, m), 2.3-2.5 (1H, m), 2.6-2.8 (1H,
m), 2.8-3.1 (4H, m), 3.3-3.6 (3H, m), 4.1-4.4
(2H, m)

例 45-3)

(5R, 6S)-6-[(1R)-1-羥乙基]-3-[(2S, 4S)-2-(
羥甲基)吡咯啉-4-基甲基]-7-氧-1-吡雙環 [3.2.0]
庚-2-烯-2-羧酸IR (石油蠟): 1760 cm^{-1} NMR (D_2O , δ): 1.28 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 1.4-1.6 (1H, m),
2.2-2.4 (1H, m), 2.5-3.0 (5H, m), 3.3-3.6 (2H,
m), 3.7-3.9 (3H, m), 4.0-4.3 (2H, m)

例 45-4)

(5R, 6S)-3-(吡丁啉-3-基甲基)-6-[(1R)-1-羥乙
基]-4-甲基-7-氧-1-吡雙環 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸IR (石油蠟): 1755 cm^{-1} NMR (D_2O , δ): 1.22 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.28 (3H, d,
 $J=6\text{Hz}$), 2.5-2.7 (1H, m), 3.0-3.4 (2H, m),
3.7-4.4 (3H, m)

例 45-5)

(5R, 6S)-6-[(1R)-1-羥乙基]-3-[2-(甲氧甲基
)吡咯啉-3-基甲基]-7-氧-1-吡雙環 [3.2.0] 庚-2-
烯-2-羧酸

五、發明說明 (159)

IR (石油蠟): 1740 cm^{-1} NMR (D_2O , δ): 1.28 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2.8-3.0 (2H, m),
3.2-4.0 (6H, m), 3.40 (3H, s), 4.1-4.3 (2H, m)

例 45-6)

(5R, 6S)-6-[(1R)-1-羥乙基]-3-[2-(吡咯啉-3-基)乙基]-7-氧-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸

IR (石油蠟): 1750 cm^{-1} NMR (D_2O , δ): 1.28 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.3-1.8 (3H, m), 2.1-2.5 (2H, m), 2.8-2.9 (2H, m), 3.1-3.6 (4H, m), 4.0-4.3 (2H, m)

例 46-1)

於 (5R, 6S)-6-[(1R)-1-羥乙基]-7-氧-3-[吡啶-4-基]甲基-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸 600 mg 之溶液在 0°C 加亞胺甲酸苄酯鹽酸鹽 1.0 克，而以 30% NaOH 水調整為 pH 8.5。在同溫 30 分後，以 1N 鹽酸調整為 pH 6.5，以乙酸乙酯洗滌，真空濃縮。殘渣在非離子吸附樹脂 Diaion HP20 (三菱化工公司商品名) 層析 (3% 乙醇水)。收集含目的物之部分而凍乾，得 (5R, 6S)-3-(N-甲醯亞胺基吡啶-4-基甲基)-6-[(1R)-1-羥乙基]-7-氧-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸 220 mg。

IR (石油蠟) 1750, 1710 cm^{-1} NMR (D_2O , δ): 1.28 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 1.2-1.6 (2H, m),
1.7-2.0 (3H, m), 2.8-3.0 (1H, m), 3.1-3.2 (1H, m), 3.3-3.6 (2H, m), 3.7-4.0 (2H, m), 4.1-4.3 (2H, m)

五、發明說明 (169)

例 46-2)

仿製備例 46-1) 製得 (5R, 6S) - 3 - [2 - (N - 甲 酰 亞 胺 基 吡 咯 啶 - 3 - 基) 乙 基] - 6 - [(1R) - 1 - 羥 乙 基] - 7 - 氧 - 1 - 吡 雙 環 [3.2.0] 庚 - 2 - 烯 - 2 - 羧 酸 。

IR (石油蠟): 1750, 1700 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ): 1.28 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 3.3-3.9 (5H, m), 4.1-4.3 (2H, m)

例 47

將 (5R, 6S) - 6 - [(1R) - 1 - 羥 乙 基] - 7 - 氧 - 3 - (吡 啶 - 4 - 基) 甲 基 - 1 - 吡 雙 環 [3.2.0] 庚 - 2 - 烯 - 2 - 羧 酸 500mg 溶 在 水 20ml 及 二 噁 烷 8ml 之 混 液 , 而 在 0°C 加 磺 酸 二 甲 酯 2ml, 並 以 1N NaOH 調 整 為 pH 9.0。在 同 溫 1 小 時 , 以 1N 鹽 酸 調 整 為 pH 6.8, 而 以 乙 酸 乙 酯 洗 濯 , 真 空 濃 縮 。 殘 渣 在 非 離 子 吸 附 樹 脂 Diaion HP-20 (三 菱 化 工 公 司 商 品) 層 析 (3% 乙 腈 水) 。 收 集 含 目 的 物 之 部 分 而 凍 乾 , 得 (5R, 6S) - 3 - (1, 1 - 二 甲 基 - 4 - 吡 啶 基) 甲 基 - 6 - [(1R) - 1 - 羥 乙 基] - 7 - 氧 - 1 - 吡 雙 環 [3.2.0] 庚 - 2 - 烯 - 2 - 羧 酸 酯 150mg。

IR (石油蠟): 1750 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ): 1.28 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2.3-2.5 (2H, m), 2.6-2.8 (1H, m), 2.8-2.9 (2H, m), 3.08 (3H, s), 3.14 (3H, s), 3.1-3.6 (5H, m), 4.0-4.4 (2H, m)

仿例 16 製得下列化合物。

例 48

五、發明說明 (16)

(5R, 6S)-6-[(1R)-1-羥乙基]-3-[(4R)-2-(甲磺酰基甲基)-2-咪唑啉-4-基]甲基]-7-氟-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸

IR (石油蠟): 3250, 1750, 1560 cm^{-1}

NMR (D_2O , δ): 1.26 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2.80-3.15 (4H, m), 3.27 (3H, s), 3.15-4.80 (6H, m)

例 49

(5R, 6S)-3-[(4R)-2-(二氟甲硫甲基)-2-咪唑啉-4-基]甲基]-6-[(1R)-1-羥乙基]-7-氟-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸

NMR (D_2O , δ): 1.28 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2.80-3.06 (4H, m), 3.34 (1H, dd, $J=3\text{Hz}$, 6Hz), 3.90-4.25 (4H, m), 4.50-4.70 (1H, m), 7.15 (1H, t, $J=55\text{Hz}$)

例 50

(5R, 6S)-6-[(1R)-1-羥乙基]-3-[(4R)-2-(甲氧乙醯胺甲基)-2-咪唑啉-4-基]甲基]-7-氟-1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸

IR (石油蠟): 3150, 1750, 1670, 1580 cm^{-1}

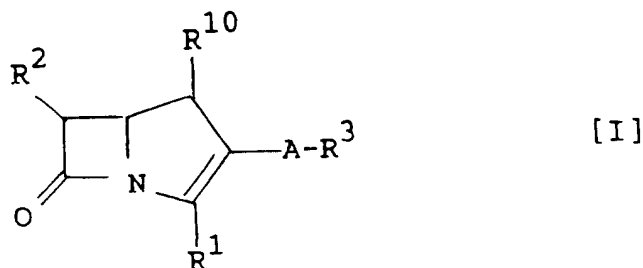
NMR (D_2O , δ): 1.26 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2.65-3.10 (4H, m), 3.20-4.80 (6H, m), 3.42 (3H, s), 4.05 (2H, s), 4.31 (2H, s)

四、中文發明摘要(發明之名稱：

1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸)

化合物

可當作抗菌劑之如下式化合物或其製藥容許鹽

式中 R^1 為羧基，被保護羧基或羧酸根， R^2 為經低烷基或被保護經低烷基，

R^3 為吡丁啶基，吡咯啶基，咪唑啉基，四氫嘧啶基，哌啶基，1, 1-二低烷基哌啶基，3-低烷基-1-(2-咪唑啉基)，3-[經低烷基]-1-(2-咪唑啉基)或3-低烷基-1, 4, 5, 6-四氫-1-嘧啶基；其中各雜環基可有一以上適當取代基，

 R^{10} 為氫或低烷基，

A 為低伸烷基，

但若 R^3 為低烷基吡咯啶基時， R^{10} 為氫。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

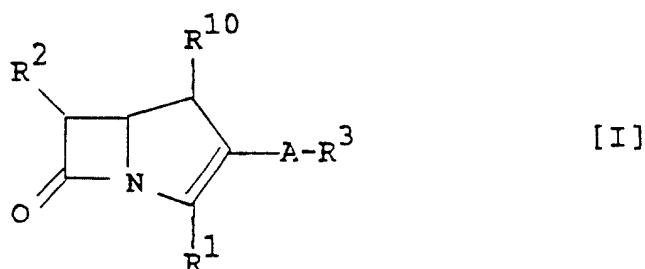
線

附註：本案已向 英國(地區) 申請專利，申請日期：1990年7月27日 案號：9016507.7 書號：

198721

四、英文發明摘要(發明之名稱: 1-AZABICYCLO[3.2.0]HEPT-2-ENE-2-CARBOXYLIC ACID COMPOUNDS)

A compound of the formula :



in which R^1 is carboxy, protected carboxy or carboxylato,

R^2 is hydroxy(lower)alkyl or protected hydroxy(lower)alkyl,

R^3 is azetidiny, pyrrolidinyl, imidazoliny, tetrahydropyrimidinyl, piperidyl, 1,1-di(lower)alkyl-piperidinio, 3-(lower)alkyl-1-(2-imidazolinio), 3-[hydroxy(lower)-alkyl]-1-(2-imidazolinio) or 3-(lower)alkyl-1,4,5,6-tetrahydro-1-pyrimidinio; wherein each heterocyclic group may be substituted by one or more suitable substituent(s),

R^{10} is hydrogen or lower alkyl, and

A is lower alkylene,

provided that

when R^3 is lower alkylpyrrolidinyl, then R^{10} is hydrogen,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

附註：本案已向

國(地區) 申請專利、申請日期：

案號：

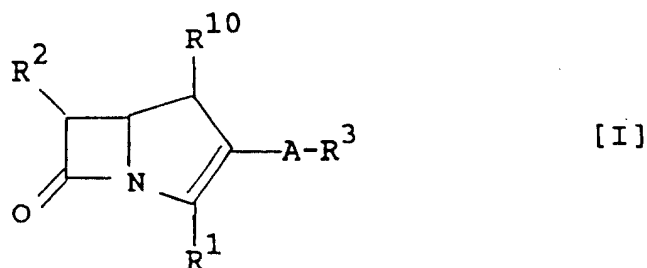
1987.11

六、申請專利範圍

第 80105863 號「1-吡雙環[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸化合物」
專 利 案

(81年 11月 修正)

1. 一種如下式化合物或其製藥容許鹽



式中 R^1 為羧基，酯化羧基或羧酸根，

R^2 為羥 $C_1 - 6$ 烷基，芳基（或硝芳基） $C_1 - 6$ 烷氧羰氧 $C_1 - 6$ 烷基， $C_2 - 6$ 烯氧羰氧 $C_1 - 6$ 烷基或〔三 $C_1 - 6$ 烷基矽烷基〕 $C_1 - 6$ 烷基，

R^3 為吡丁啶基，吡咯啶基，咪唑啉基，四氫嘧啶基，哌啶基，1,1-二 $C_1 - 6$ 烷哌啶基，3- $C_1 - 6$ 烷基-1-(2-咪唑啉基)，3-〔羥 $C_1 - 6$ 烷基〕-1-(2-咪唑啉基)或 3- $C_1 - 6$ 烷基-1,4,5,6-四氫-1-嘧啶基；其中環磷原子可取代著 1 或 2 個取代基選自 $C_1 - 6$ 烷基，吡啶 $C_1 - 6$ 烷基，胺甲醯基，一（或二） $C_1 - 6$ 烷胺甲醯基，胺甲醯 $C_1 - 6$ 烷基，一（或二） $C_1 - 6$ 烷胺甲醯 $C_1 - 6$ 烷基，羥 $C_1 - 6$ 烷基， $C_1 - 6$ 烷氧 $C_1 - 6$ 烷基，胺甲醯氧 $C_1 - 6$ 烷基，一（或二） $C_1 - 6$ 烷胺甲醯氧 $C_1 - 6$ 烷基， $C_1 - 6$ 烷硫 $C_1 - 6$ 烷基， $C_1 - 6$ 烷亞磺醯 $C_1 - 6$ 烷基， $C_2 - 6$ 烯硫 $C_1 - 6$

六、申請專利範圍

烷基， $C_1 - 6$ 烷氧 $C_1 - 6$ 烷硫 $C_1 - 6$ 烷基，胺甲
 醯氧 $C_1 - 6$ 烷硫 $C_1 - 6$ 烷基，一（或二） $C_1 - 6$
 烷胺甲醯 $C_1 - 6$ 烷硫 $C_1 - 6$ 烷基， $C_1 - 6$ 烷磺醯
 $C_1 - 6$ 烷基，一（或二或三）鹵 $C_1 - 6$ 烷硫 $C_1 - 6$
 烷基， $C_1 - 6$ 烷氧 $C_1 - 6$ 烷醯胺 $C_1 - 6$ 烷基，
 $C_1 - 6$ 烷醯胺 $C_1 - 6$ 烷基，脲 $C_1 - 6$ 烷基，
 $C_1 - 6$ 烷磺醯胺 $C_1 - 6$ 烷基， $C_1 - 6$ 烷氧羰胺
 $C_1 - 6$ 烷基，（1-吡啶基） $C_1 - 6$ 烷基，1- $C_1 - 6$
 烷吡啶 $C_1 - 6$ 烷基及含 N 雜環硫 $C_1 - 6$ 烷基，其中
 雜環基可取代替 $C_1 - 6$ 烷基，而環 N 原子可取代替
 $C_1 - 6$ 烷基， $C_1 - 6$ 烷醯亞胺基，N- $C_1 - 6$ 烷
 $C_1 - 6$ 烷醯亞胺基及亞胺基保護基，

R^{10} 為氫或 $C_1 - 6$ 烷基，

A 為 $C_1 - 4$ 伸烷基，

但若 R^3 為 $C_1 - 6$ 烷吡咯啶基時， R^{10} 為氫。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

R^3 為吡丁啶基，吡咯啶基，咪唑啉基，四氫嘧啶基
 ，哌啶基，1,1-二 $C_1 - 6$ 烷哌啶基，3- $C_1 - 6$ 烷基
 -1-(2-咪唑啉基)，3-[羥 $C_1 - 6$ 烷基]-1-(2-咪唑啉
 基)或 3- $C_1 - 6$ 烷基-1,4,5,6-四氫-1-嘧啶基；其中環
 磷原子可有一或二個取代基選自 $C_1 - 6$ 烷基，吡啶
 $C_1 - 6$ 烷基，胺甲醯基，一（或二） $C_1 - 6$ 烷胺甲
 醯基，胺甲醯 $C_1 - 6$ 烷基，一（或二） $C_1 - 6$ 烷胺

六、申請專利範圍

甲酯 $C_1 - 6$ 烷基，羥 $C_1 - 6$ 烷基， $C_1 - 6$ 烷氧
 $C_1 - 6$ 烷基，胺甲酯氧 $C_1 - 6$ 烷基，—（或二）
 $C_1 - 6$ 烷胺甲酯氧 $C_1 - 6$ 烷基， $C_1 - 6$ 烷硫
 $C_1 - 6$ 烷基， $C_1 - 6$ 烷亞磺酯 $C_1 - 6$ 烷基， $C_2 - 6$
 烯硫 $C_1 - 6$ 烷基， $C_1 - 6$ 烷氧 $C_1 - 6$ 烷硫 $C_1 - 6$
 烷基，胺甲酯氧 $C_1 - 6$ 烷硫 $C_1 - 6$ 烷基；—（或二）
 ） $C_1 - 6$ 烷胺甲酯 $C_1 - 6$ 烷硫 $C_1 - 6$ 烷基，
 $C_1 - 6$ 烷磺酯 $C_1 - 6$ 烷基，二鹵 $C_1 - 6$ 烷硫 $C_1 - 6$
 烷基， $C_1 - 6$ 烷氧 $C_1 - 6$ 烷酯胺 $C_1 - 6$ 烷基，
 $C_1 - 6$ 烷酯胺 $C_1 - 6$ 烷基，脲 $C_1 - 6$ 烷基，
 $C_1 - 6$ 烷磺酯胺 $C_1 - 6$ 烷基， $C_1 - 6$ 烷氧羰胺
 $C_1 - 6$ 烷基，（1-吡啶基） $C_1 - 6$ 烷基，1- $C_1 - 6$
 烷吡啶 $C_1 - 6$ 烷基；及包括吡咯基，吡咯嗪基，咪唑
 基，吡嗪基，吡啶基，吡啶基 N-氧化物，嘧啶基，吡
 嗪基，噻吩基，三嗪基，四嗪基及二氫三嗪基之基，各可
 取代著 $C_1 - 6$ 烷基；而環 N 原子可取代著 $C_1 - 6$ 烷
 基， $C_1 - 6$ 烷酯亞胺基，N- $C_1 - 6$ 烷 $C_1 - 6$ 烷酯
 亞胺基及酯基。

3. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中

R^1 為羧基， $C_2 - 6$ 烯氧羰基，芳基（或硝芳基）
 $C_1 - 6$ 烷氧羰基或羧酸根，
 R^2 為羥 $C_1 - 6$ 烷基，芳基（或硝芳基） $C_1 - 6$
 烷氧羰氧 $C_1 - 6$ 烷基， $C_2 - 6$ 烯氧羰氧 $C_1 - 6$

六、申請專利範圍

烷基或〔三 C_{1-6} 烷砒烷氧基〕 C_{1-6} 烷基，
 R^3 為吡丁啶基，吡咯啶基，咪唑啉基，四氫嘧啶
 基，哌啶基，1, 1-二 C_{1-6} 烷哌啶基，3- C_{1-6}
 烷基-1-(2-咪唑啉基)，3-〔羥 C_{1-6} 烷基〕-1-
 (2-咪唑啉基) 或 3- C_{1-6} 烷基-1, 4, 5, 6-四氫
 -1-嘧啶基，其中環碳原子可取代著 C_{1-6} 烷基，吡
 啶 C_{1-6} 烷基，胺甲醯基，一(或二) C_{1-6} 烷
 胺甲醯基，胺甲醯 C_{1-6} 烷基，一(或二) C_{1-6}
 烷胺甲醯 C_{1-6} 烷基，羥 C_{1-6} 烷基， C_{1-6}
 烷氧 C_{1-6} 烷基，胺甲醯氧 C_{1-6} 烷基，一(或
 二) C_{1-6} 烷胺甲醯氧 C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷
 硫 C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷亞磺醯 C_{1-6} 烷基，
 C_{2-6} 烯硫 C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧 C_{1-6}
 烷硫 C_{1-6} 烷基，胺甲醯氧 C_{1-6} 烷硫 C_{1-6}
 烷基，一(或二) C_{1-6} 烷胺甲醯 C_{1-6} 烷硫
 C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷磺醯 C_{1-6} 烷基，二鹵
 C_{1-6} 烷硫 C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧 C_{1-6}
 烷醯胺 C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷醯胺 C_{1-6} 烷基
 ，脲 C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷磺醯胺 C_{1-6} 烷基
 ， C_{1-6} 烷氧羰胺 C_{1-6} 烷基，(1-吡啶基)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

六、申請專利範圍

C₁ - 6 烷基，1-C₁ - 6 烷吡啶 C₁ - 6 烷基，
C₁ - 6 烷咪唑基及 C₁ - 6 烷四唑基，而環 N 原子
可取代著 C₁ - 6 烷基，C₁ - 6 烷醯亞胺基，N-
C₁ - 6 烷 C₁ - 6 烷醯亞胺基，C₁ - 6 烷醯基，
C₂ - 6 烯氧羰基及芳基（或硝芳基）C₁ - 6 烷氧
羰基。

4. 如申請專利範圍第 3 項之化合物，其中

R¹ 為羧基或羧酸根，

R² 為羧 C₁ - 6 烷基，

R³ 為吡啶基，吡咯基，咪唑基，四氫嘧啶
基，哌啶基，1,1-二 C₁ - 6 烷哌啶基，3-C₁ - 6
烷基-1-(2-咪唑基)，3-[羧 C₁ - 6 烷基]-1-
(2-咪唑基)或 3-C₁ - 6 烷基-1,4,5,6-四氫-1-嘧
啶基；其中環氮原子可取代著一或二個取代基選自
C₁ - 6 烷基，吡啶 C₁ - 6 烷基，胺甲醯基，一（
或二）C₁ - 6 烷胺甲醯基，胺甲醯 C₁ - 6 烷基，
一（或二）C₁ - 6 烷胺甲醯 C₁ - 6 烷基，羧
C₁ - 6 烷基，C₁ - 6 烷氧 C₁ - 6 烷基，胺甲醯氧
C₁ - 6 烷基，一（或二）C₁ - 6 烷胺甲醯氧 C₁ - 6
烷基，C₁ - 6 烷硫 C₁ - 6 烷基，C₁ - 6 烷亞磺醯
C₁ - 6 烷基，C₂ - 6 烯硫 C₁ - 6 烷基，C₁ - 6
烷氧 C₁ - 6 烷硫 C₁ - 6 烷基，胺甲醯氧 C₁ - 6
烷硫 C₁ - 6 烷基，一（或二）C₁ - 6 烷胺甲醯

198721

A7
B7
C7
D7

六、申請專利範圍

$C_1 - 6$ 烷硫 $C_1 - 6$ 烷基， $C_1 - 6$ 烷磺醯 $C_1 - 6$ 烷基，二鹵 $C_1 - 6$ 烷硫 $C_1 - 6$ 烷基， $C_1 - 6$ 烷氧 $C_1 - 6$ 烷醯胺 $C_1 - 6$ 烷基， $C_1 - 6$ 烷醯胺 $C_1 - 6$ 烷基，脲 $C_1 - 6$ 烷基， $C_1 - 6$ 烷磺醯胺 $C_1 - 6$ 烷基， $C_1 - 6$ 烷氧羰胺 $C_1 - 6$ 烷基，（1-吡啶基） $C_1 - 6$ 烷基，1- $C_1 - 6$ 烷吡啶 $C_1 - 6$ 烷基， $C_1 - 6$ 烷咪唑基及 $C_1 - 6$ 烷四唑基，而環氮原子可取代著 $C_1 - 6$ 烷基， $C_1 - 6$ 烷醯亞胺基，N- $C_1 - 6$ 烷 $C_1 - 6$ 烷醯亞胺基或 $C_1 - 6$ 烷醯基。

5. 如申請專利範圍第4項之化合物，其中

R^3 為咪唑基， $C_1 - 6$ 烷咪唑基，〔胺甲醯 $C_1 - 6$ 烷基〕咪唑基，〔N,N-二 $C_1 - 6$ 烷胺甲醯 $C_1 - 6$ 烷基〕咪唑基，〔吡啶 $C_1 - 6$ 烷基〕咪唑基，吡丁啶基，1- $C_1 - 6$ 烷醯亞胺吡丁啶基，吡咯啶基，1- $C_1 - 6$ 烷醯亞胺吡咯啶基，1-〔N- $C_1 - 6$ 烷 $C_1 - 6$ 烷醯亞胺基〕吡咯啶基，〔N,N-二 $C_1 - 6$ 烷胺甲醯基〕吡咯啶基，1- $C_1 - 6$ 烷醯亞胺基〔N,N-二 $C_1 - 6$ 烷胺甲醯基〕吡咯啶基，〔羥 $C_1 - 6$ 烷基〕咪唑基，〔 $C_1 - 6$ 烷氧 $C_1 - 6$ 烷基〕咪唑基，〔胺甲醯氧 $C_1 - 6$ 烷基〕咪唑基，〔一或二 $C_1 - 6$ 烷胺甲醯氧 $C_1 - 6$ 烷基〕咪唑基，〔 $C_1 - 6$ 烷硫 $C_1 - 6$ 烷基〕咪唑基，〔

六、申請專利範圍

$C_1 - 8$ 烷亞磺基 $C_1 - 8$ 烷基] 咪唑啉基, [
 $C_2 - 8$ 烯硫 $C_1 - 8$ 烷基] 咪唑啉基, [$C_1 - 8$
 烷氧 $C_1 - 8$ 烷硫 $C_1 - 8$ 烷基] 咪唑啉基, [胺甲
 磺基 $C_1 - 8$ 烷硫 $C_1 - 8$ 烷基] 咪唑啉基, [一或
 二 $C_1 - 8$ 烷胺甲磺基 $C_1 - 8$ 烷硫 $C_1 - 8$ 烷基] 咪
 唑啉基, [$C_1 - 8$ 烷咪唑硫 $C_1 - 8$ 烷基] 咪唑啉
 基, [$C_1 - 8$ 烷四唑硫 $C_1 - 8$ 烷基] 咪唑啉基,
 [$C_1 - 8$ 烷磺胺 $C_1 - 8$ 烷基] 咪唑啉基, [脲
 $C_1 - 8$ 烷基] 咪唑啉基, [$C_1 - 8$ 烷磺基胺
 $C_1 - 8$ 烷基] 咪唑啉基, [$C_1 - 8$ 烷氧羰胺
 $C_1 - 8$ 烷基] 咪唑啉基, [$C_1 - 8$ 烷基]
 [$C_1 - 8$ 烷基] [$C_1 - 8$ 烷氧 $C_1 - 8$ 烷基]
 咪唑啉基, N- [$C_1 - 8$ 烷磺基] [胺甲磺基 $C_1 - 8$
 烷基] 咪唑啉基, 四氫嘧啶基, ($C_1 - 8$ 烷基) 四
 氫嘧啶基, [吡啶 $C_1 - 8$ 烷基] 咪唑啉基, [1-
 $C_1 - 8$ 烷吡啶 $C_1 - 8$ 烷基] 咪唑啉基, 3- [羥
 $C_1 - 8$ 烷基] -1-(2-咪唑啉基), 2,3-二 $C_1 - 8$ 烷
 基 -1-(2-咪唑啉基), 3- $C_1 - 8$ 烷基 -1,4,5,6-四氫
 -1-嘧啶基任意取代替 $C_1 - 8$ 烷基, 1,1-二 $C_1 - 8$
 烷嘧啶基, [$C_1 - 8$ 烷磺基 $C_1 - 8$ 烷基] 咪唑啉基,

198721

A7

B7

C7

D7

六、申請專利範圍

〔二鹵 $C_1 - 6$ 烷硫 $C_1 - 6$ 烷基〕咪唑啉基，〔
 $C_1 - 6$ 烷氧 $C_1 - 6$ 烷醯胺 $C_1 - 6$ 烷基〕咪唑啉
 基，哌啶基，〔 $C_1 - 6$ 烷氧 $C_1 - 6$ 烷基，吡咯啉
 基，〔羥 $C_1 - 6$ 烷基〕吡咯啉基或 1- ($C_1 - 6$ 烷醯
 亞胺基) 哌啶基。

6. 如申請專利範圍第 5 項之化合物，其中

R^2 為羥 $C_1 - 4$ 烷基，

R^3 為咪唑啉基，2- $C_1 - 4$ 烷基-2-咪唑啉基，2-
 胺甲醯 $C_1 - 4$ 烷基-2-咪唑啉基，2-〔N, N-二
 $C_1 - 4$ 烷胺甲醯 $C_1 - 4$ 烷基〕-2-咪唑啉基，2-〔
 3-吡啶 $C_1 - 4$ 烷基〕-2-咪唑啉基，吡丁啉基，1-
 $C_1 - 4$ 烷醯亞胺吡丁啉基，吡咯啉基，1- $C_1 - 4$ 烷
 醯亞胺吡咯啉基，1-〔N- $C_1 - 4$ 烷 $C_1 - 4$ 烷醯亞胺
 基〕吡咯啉基，〔N, N-二 $C_1 - 4$ 烷胺甲醯基〕吡咯
 啉基，1- $C_1 - 4$ 烷醯亞胺基-2-〔N, N-二 $C_1 - 4$ 烷
 胺甲醯基〕吡咯啉基，〔羥 $C_1 - 4$ 烷基〕-2-咪唑啉
 基，〔 $C_1 - 4$ 烷氧 $C_1 - 4$ 烷基〕-2-咪唑啉基，〔胺
 甲醯氧 $C_1 - 4$ 烷基〕-2-咪唑啉基，N- $C_1 - 4$ 烷胺
 甲醯氧 $C_1 - 4$ 烷基-2-咪唑啉基，〔 $C_1 - 4$ 烷硫
 $C_1 - 4$ 烷基〕-2-咪唑啉基，〔 $C_1 - 4$ 烷亞磺醯

六、申請專利範圍

$C_1 - 4$ 烷基] -2-咪唑啉基, [$C_2 - 4$ 烯硫 $C_1 - 4$ 烷基] -2-咪唑啉基, [$C_1 - 4$ 烷氧 $C_1 - 4$ 烷硫 $C_1 - 4$ 烷基] -2-咪唑啉基, [胺甲酯氧 $C_1 - 4$ 烷硫 $C_1 - 4$ 烷基] -2-咪唑啉基, [N, N-二 $C_1 - 4$ 烷胺甲酯 $C_1 - 4$ 烷硫 $C_1 - 4$ 烷基] -2-咪唑啉基, [$C_1 - 4$ 烷咪唑啉硫 $C_1 - 4$ 烷基] -2-咪唑啉基, [$C_1 - 4$ 烷四唑硫 $C_1 - 4$ 烷基] -2-咪唑啉基, [$C_1 - 4$ 烷酯胺 $C_1 - 4$ 烷基] -2-咪唑啉基, [脲 $C_1 - 4$ 烷基] -2-咪唑啉基, [$C_1 - 4$ 烷磺酯胺 $C_1 - 4$ 烷基] -2-咪唑啉基, [$C_1 - 4$ 烷氧羰胺 $C_1 - 4$ 烷基] -2-咪唑啉基, N-[$C_1 - 4$ 烷基] [$C_1 - 4$ 烷氧 $C_1 - 4$ 烷基] -2-咪唑啉基, N-[$C_1 - 4$ 烷酯基]-[胺甲酯 $C_1 - 4$ 烷基] -2-咪唑啉基, 1, 4, 5, 6-四氫嘧啶基, ($C_1 - 4$ 烷基)-1, 4, 5, 6-四氫嘧啶基, [(1-吡啶基) $C_1 - 4$ 烷基] -2-咪唑啉基, [1- $C_1 - 4$ 烷吡啶 $C_1 - 4$ 烷基] -2-咪唑啉基, 3-[羥 $C_1 - 4$ 烷基] -1-(2-咪唑啉基), [$C_1 - 4$ 烷磺酯 $C_1 - 4$ 烷基] -2-咪唑啉基, [二鹵 $C_1 - 4$ 烷硫 $C_1 - 4$ 烷基] -2-咪唑啉基, [$C_1 - 4$ 烷氧 $C_1 - 4$ 烷酯胺 $C_1 - 4$ 烷基] -2-咪唑啉基, 2, 3-二 $C_1 - 4$ 烷基-1-(2-咪唑啉基), 3- $C_1 - 4$ 烷基-1, 4, 5, 6-四氫-1-嘧啶基任意取代著 $C_1 - 4$ 烷基, 1, 1-二 $C_1 - 4$ 烷基嘧啶基, 嘧啶基

六、申請專利範圍

， [C₁ - 4 烷氧 C₁ - 4 烷基] 吡咯啉基， [經 C₁ - 4 烷基] 吡咯啉基或 1- (C₁ - 4 烷醯亞胺基) 哌啉基，

A 為 C₁ - 4 伸烷基。

7. 如申請專利範圍第 6 項之化合物，其中

R² 為 1- 經乙基，

R³ 為 2- 咪唑啉 -1 (或 4) - 基， 2- 甲基 -2- 咪唑啉 -1 (或 4) - 基， 2- 胺甲醯甲基 -2- 咪唑啉 -1 (或 4) - 基， 2- (N, N- 二甲胺甲醯甲基) -2- 咪唑啉 -4- 基， 2- (3- 吡啶甲基) -2- 咪唑啉 -1 (或 4) - 基， 吡啶 -3- 基， 1- 甲醯亞胺基 - 吡啶 -3- 基， 吡咯啉 -2 (或 3) - 基， 1- 甲醯亞胺吡咯啉 -2 (或 3) - 基， 1- (N- 甲基甲醯亞胺基) 吡咯啉 -2- 基， 2- (N, N- 二甲胺甲醯基) 吡咯啉 -4- 基， 1- 甲醯亞胺基 -2- (N, N- 二甲胺甲醯基) 吡咯啉 -4- 基， 2- (經甲基) -2- 咪唑啉 -4- 基， 2- (2- 經乙基) -2- 咪唑啉 -4- 基， 2- (甲氧甲基) -2- 咪唑啉 -4- 基， 2- (2- 甲氧乙基) -2- 咪唑啉 -4- 基， 2- (胺甲醯氧乙基) -2- 咪唑啉 -4- 基， 2- (胺甲醯氧甲基) -2- 咪唑啉 -4- 基， 2- (N- 乙胺甲醯氧甲基) -2- 咪唑啉 -4- 基， 2- 甲硫甲基 -2- 咪唑啉 -4- 基， 2- 第三丁硫甲基 -2- 咪唑啉 -4- 基， 2- (甲亞磺醯甲基) -2- 咪唑啉 -4- 基， 2- (烷丙硫甲基) -2- 咪唑啉 -4- 基， 2- (2- 甲氧乙硫甲基) -2- 咪唑啉 -4- 基， 2- (2- 胺甲

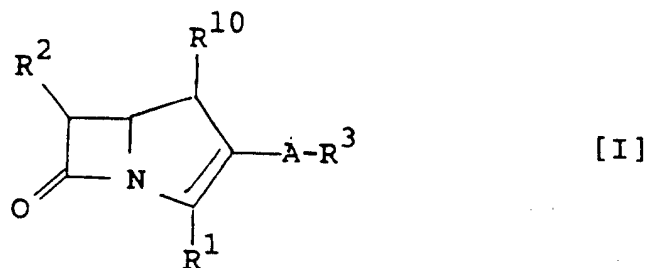
六、申請專利範圍

醯氧乙基) 硫甲基-2-咪唑啉-4-基, N, N-二甲胺甲
 醯甲硫甲基, 2-咪唑啉-4-基, 2-(1-甲基咪唑-2-基
 硫甲基)-2-咪唑啉-4-基, 2-(1-甲基四唑-5-基硫
 甲基)-2-咪唑啉-4-基, 2-(乙醯胺甲基)-2-咪唑
 啉-4-基, 2-(脲甲基)-2-咪唑啉-4-基, 2-(甲磺
 醯胺甲基)-2-咪唑啉-4-基, 2-(甲氧羰胺甲基)-2
 -咪唑啉-4-基, 1-甲基-2-(甲氧甲基)-2-咪唑啉-5
 -基, 1-乙醯基-2-(胺甲醯甲基)-2-咪唑啉-4-(或
 5)-基, 1, 4, 5, 6-四氫嘧啶-1-基, 2-甲基-1, 4
 , 5, 6-四氫嘧啶-1-基, 2-{3-(1-吡啶基)丙基}
 -2-咪唑啉-4-基, 2-(1-甲基-3-吡啶基)甲基-2-咪
 唑啉-1(或4)-基, 3-(2-羥乙基)-1-(2-咪唑啉
 基), 2, 3-二甲基-1-(2-咪唑啉基), 3-甲基-1,
 4, 5, 6-四氫-1-嘧啶基, 2, 3-二甲基-1, 4, 5, 6-
 四氫-1-嘧啶基, 1, 1-二甲基-4-哌啶基, 2-(甲磺
 醯甲基)-2-咪唑啉-4-基, 2-(二氟甲硫甲基)-2-
 咪唑啉-4-基, 2-(甲氧乙醯胺甲基)-2-咪唑啉-4-
 基, 2-甲氧甲基吡咯啉-3(或4)-基, 2-(羥甲基)
 吡咯啉-4-基或1-甲醯亞胺基-4-哌啶基,

A 為亞甲基。

六、申請專利範圍

8. 一種如下式化合物或其鹽之製法：



式中 R^1 為羧基，酯化羧基或羧酸根，

R^2 為羥 $C_1 - 6$ 烷基，芳基（或硝芳基） $C_1 - 6$ 烷氧羰氧 $C_1 - 6$ 烷基， $C_2 - 6$ 烯氧羰氧 $C_1 - 6$ 烷基或〔三 $C_1 - 6$ 烷基矽烷基〕 $C_1 - 6$ 烷基，

R^3 為吡啶基，吡咯基，咪唑基，四氫嘧啶基，哌啶基，1,1-二 $C_1 - 6$ 烷哌啶基，3- $C_1 - 6$ 烷基-1-(2-咪唑基)，3-〔羥 $C_1 - 6$ 烷基〕-1-(2-咪唑基)或3- $C_1 - 6$ 烷基-1,4,5,6-四氫-1-嘧啶基；其中環碳原子可取代著1或2個取代基選自 $C_1 - 6$ 烷基，吡啶 $C_1 - 6$ 烷基，胺甲酯基，一（或二） $C_1 - 6$ 烷胺甲酯基，胺甲酯 $C_1 - 6$ 烷基，一（或二） $C_1 - 6$ 烷胺甲酯 $C_1 - 6$ 烷基，羥 $C_1 - 6$ 烷基， $C_1 - 6$ 烷氧 $C_1 - 6$ 烷基，胺甲酯氧 $C_1 - 6$ 烷基，一（或二） $C_1 - 6$ 烷胺甲酯氧 $C_1 - 6$ 烷基， $C_1 - 6$ 烷硫 $C_1 - 6$ 烷基， $C_1 - 6$ 烷亞磺基 $C_1 - 6$ 烷基， $C_2 - 6$ 烯硫 $C_1 - 6$

六、申請專利範圍

烷基， $C_1 - 6$ 烷氧 $C_1 - 6$ 烷硫 $C_1 - 6$ 烷基，胺甲
 醯氧 $C_1 - 6$ 烷硫 $C_1 - 6$ 烷基，一（或二） $C_1 - 6$
 烷胺甲醯 $C_1 - 6$ 烷硫 $C_1 - 6$ 烷基， $C_1 - 6$ 烷磺醯
 $C_1 - 6$ 烷基，一（或二或三）鹵 $C_1 - 6$ 烷硫 $C_1 - 6$
 烷基， $C_1 - 6$ 烷氧 $C_1 - 6$ 烷醯胺 $C_1 - 6$ 烷基，
 $C_1 - 6$ 烷醯胺 $C_1 - 6$ 烷基，脲 $C_1 - 6$ 烷基，
 $C_1 - 6$ 烷磺醯胺 $C_1 - 6$ 烷基， $C_1 - 6$ 烷氧羰胺
 $C_1 - 6$ 烷基，（1-吡啶基） $C_1 - 6$ 烷基，1- $C_1 - 6$
 烷吡啶 $C_1 - 6$ 烷基及含 N 雜環硫 $C_1 - 6$ 烷基，其中
 雜環基可取代著 $C_1 - 6$ 烷基，而環 N 原子可取代著
 $C_1 - 6$ 烷基， $C_1 - 6$ 烷醯亞胺基，N- $C_1 - 6$ 烷
 $C_1 - 6$ 烷醯亞胺基及亞胺基保護基，

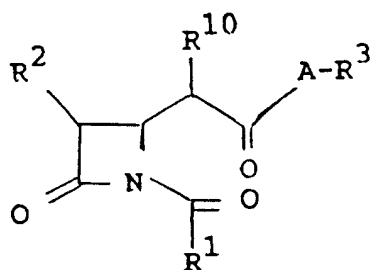
R^{10} 為氫或 $C_1 - 6$ 烷基，

A 為 $C_1 - 4$ 伸烷基，

但若 R^3 為 $C_1 - 6$ 烷吡咯啶基時， R^{10} 為氫，

此製法包括：

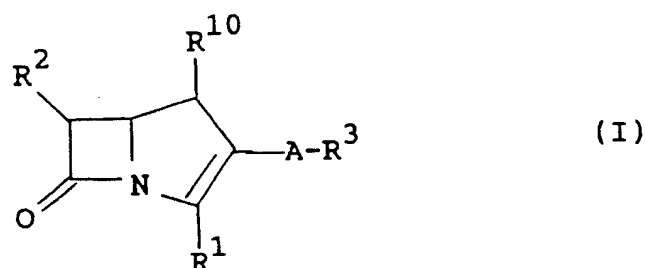
(a) 令如下式化合物或其在鄰近 R^1 之羰基之反應性
 衍生物或其鹽



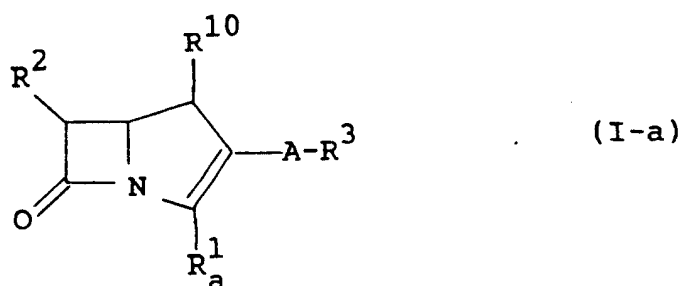
(II)

六、申請專利範圍

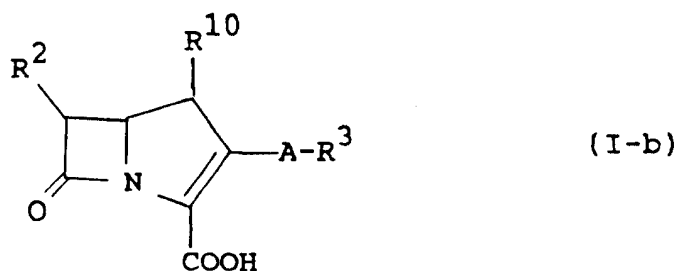
在對反無不良影響之習用溶劑中加溫～加熱來進行，
如二噁烷，六甲基磷醯胺，苯，甲苯，二甲苯，二甲
亞砷，N，N-二甲基甲醯胺，吡啶等，或其混液環化而得
如下式化合物或其鹽



(b) 令如下式化合物或其鹽

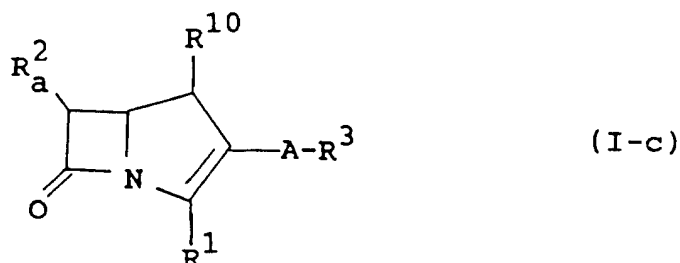


在對反應無不良影響之習用溶劑如水，乙腈，二氯甲
烷，醇（如甲醇，乙醇，丙醇），四氫呋喃，二噁烷
，氯仿，丙酮，乙酸乙酯，或其混液中冷却～加熱下
反應去除羧基保護基而得如下式化合物或其鹽

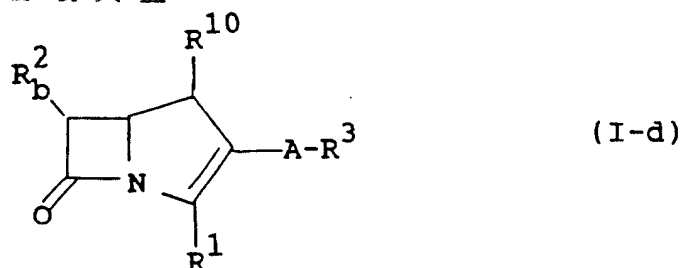


六、申請專利範圍

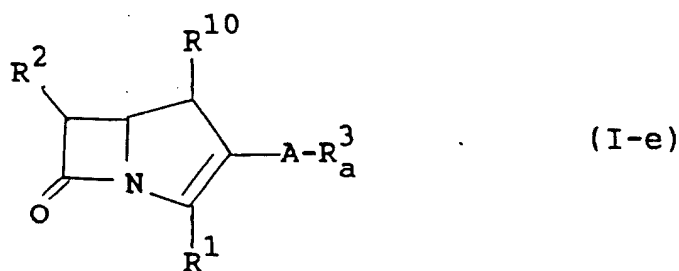
(c) 令如下式化合物或其鹽



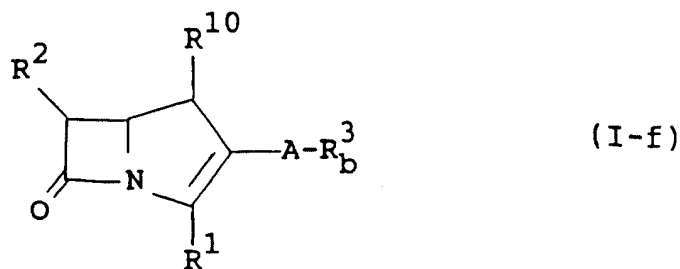
在如製法 (b) 之條件下反應去除羥基保護基而得如下式化合物或其鹽



(d) 令如下式化合物或其鹽

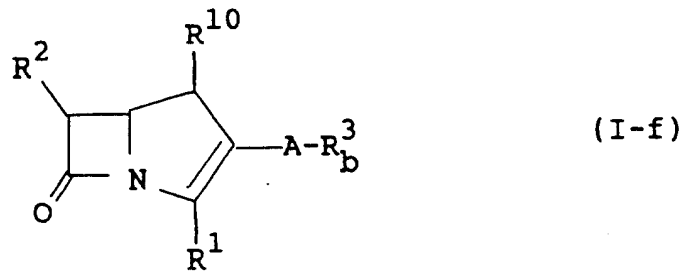


在如製法 (b) 之條件下反應去除亞胺基保護基而得如下式化合物或其鹽



六、申請專利範圍

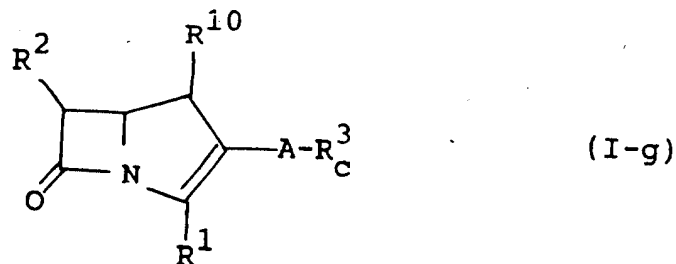
(e) 令如下式化合物或其鹽



與如下式化合物或其鹽在對反應無不良影響之習用溶劑，如四氫呋喃，二噁烷，水，甲醇，乙醇，緩衝液（如磷酸鹽緩衝液等）等，或其混液中在冷卻～加溫下反應

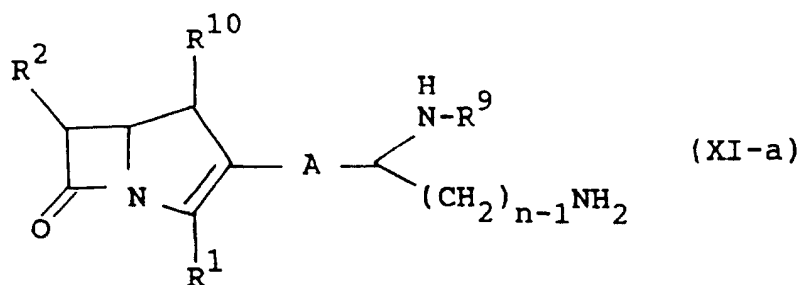


得如下式化合物或其鹽



(f) 令如下式化合物或其鹽

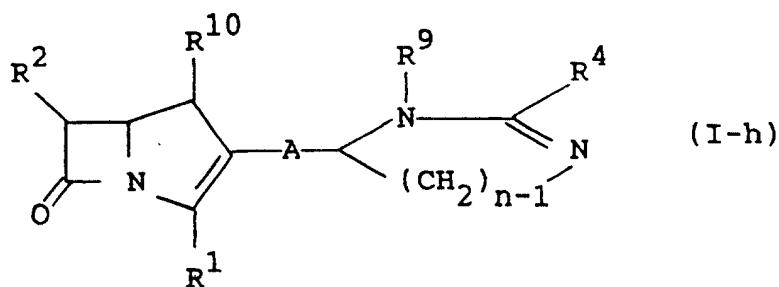
六、申請專利範圍



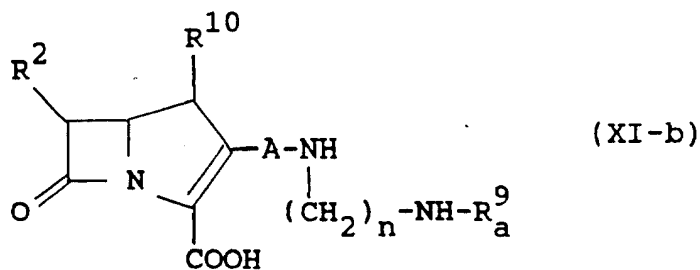
與如下式化合物或其鹽在如製法 (e) 之條件下反應



得如下式化合物或其鹽

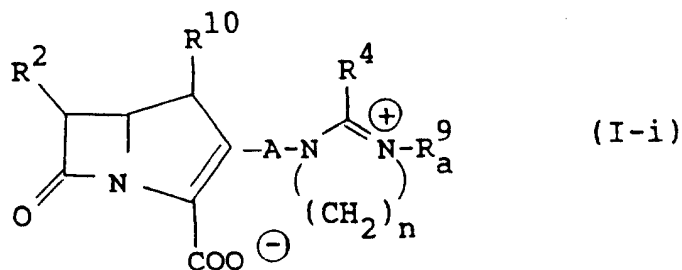


(g) 令如下式化合物或其鹽

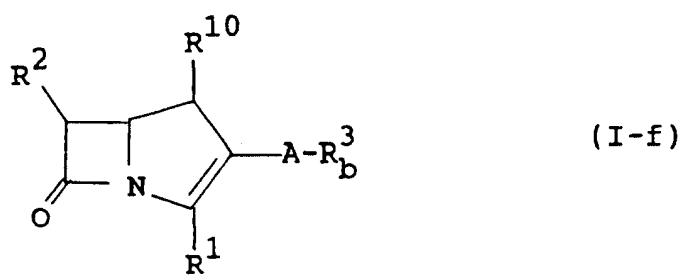


與化合物 (III-a) 或其鹽在如製法 (e) 之條件下反應而
得如下式化合物或其鹽

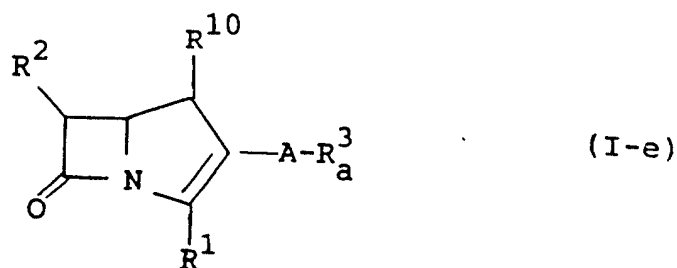
六、申請專利範圍



(h) 於如下式化合物或其鹽

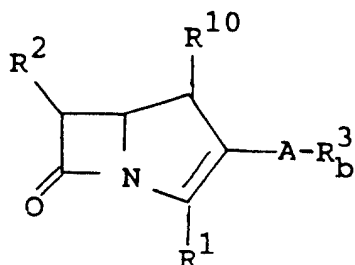


在如水，丙酮，二氯甲烷，醇（如甲醇，乙醇等），四氫呋喃，吡啶，N，N-二甲基甲醯胺等，或其混液，等對反應無不良影響之習用溶劑中，常在冷卻～加熱下進行引入亞胺基保護基而得如下式化合物或其鹽



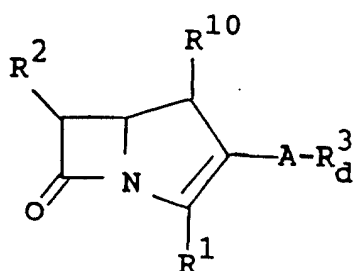
(i) 令如下式化合物或其鹽

六、申請專利範圍



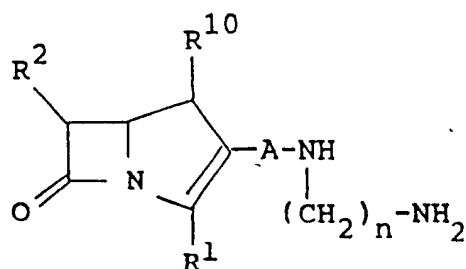
(I-f)

與C₁₋₆ 烷化劑在對反應無不良影響之習用溶劑進行，如水，丙酮，二氯甲烷，甲醇，乙醇，丙醇，吡啶，N，N-二甲基甲醯胺或其混液中在冷卻～加溫下反應，得如下式化合物或其鹽



(I-j)

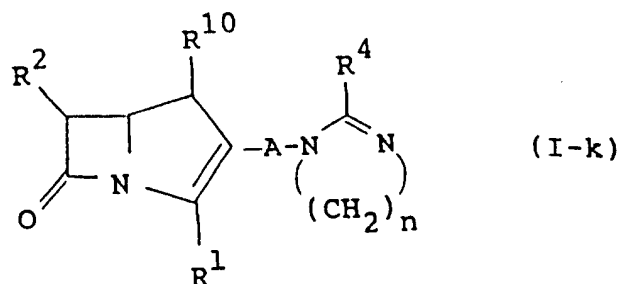
(j) 令如下式化合物或其鹽



(XI-c)

與化合物 (II-a) 或其鹽在如製法 (e) 之條件下反應，得如下式化合物或其鹽

六、申請專利範圍



式中 R¹ , R² , R³ , R¹⁰ 及 A 各同前 ,

R¹_a 為酯化羧基 ,

R²_a 為羥 C₁ - 6 烷基 ; 芳基 (或硝芳基) C₁ - 6 烷氧羰氧 C₁ - 6 烷基 , C₂ - 6 烯氧羰氧 C₁ - 6 烷基或 [三 C₁ - 6 烷基矽烷氧基] C₁ - 6 烷基 ,

R²_b 為羥 C₁ - 6 烷基 ,

R³_a 為吡丁啶基 , 吡咯啶基 , 咪唑啉基 , 四氫嘧啶基或哌啶基 ; 其中環碳原子可取代著一或二個如在 R³ 所舉適當取代基 , 而環氮原子取代著亞胺基保護基 ,

R³_b 為吡丁啶基 , 吡咯啶基 , 咪唑啉基 , 四氫嘧啶基或哌啶基 ; 其中環碳原子可取代著一或二個如在 R³ 所舉適當取代基 ,

R³_c 為吡丁啶基 , 吡咯啶基 , 咪唑啉基 , 四氫嘧啶基或哌啶基 ; 其中環碳原子可取代著一或二個如在 R³ 所舉適當取代基 , 而環氮原子取代著 C₁ - 6 烷醯亞胺基或 N-C₁ - 6 烷 C₁ - 6 烷醯亞胺基 ,

1987.1

A7
B7
C7
D7

六、申請專利範圍

R^3 為吡啶基，吡咯啉基，咪唑基，四氫嘧啶基或哌啶基；其中環碳原子可取代著一或二個如在 R^3 所舉適當取代基，而環氮原子一或二取代著 C_{1-6} 烷基，

R^4 為適當取代基，

R^5 為 C_{1-6} 烷基或芳 C_{1-6} 烷基，

R^6 為氫或 C_{1-6} 烷基，

R^9 為氫， C_{1-6} 烷基或羥 C_{1-6} 烷基，

R^9 為 C_{1-6} 烷基或羥 C_{1-6} 烷基，

n 為整數 2 或 3。

9. 一種抗菌性製藥組成物，內含如申請專利範圍第 1 項之化合物或其製藥容許鹽，及製藥容許載體或賦形劑。

10 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其製藥容許鹽，後當作抗菌劑。

11 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其製藥容許鹽，用以製造治療感染症之醫藥。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂