



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I599355 B

(45)公告日：中華民國 106 (2017) 年 09 月 21 日

(21)申請案號：100123062

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 06 月 30 日

(51)Int. Cl. : A61K31/439 (2006.01)

C07D471/08 (2006.01)

A61P31/00 (2006.01)

(30)優先權：2010/12/22 世界智慧財產權組織 PCT/JP2010/073093

(71)申請人：明治製菓藥業股份有限公司 (日本) MEIJI SEIKA PHARMA CO., LTD. (JP)
日本(72)發明人：阿部隆夫 ABE, TAKAO (JP)；奧江雅之 OKUE, MASAYUKI (JP)；坂卷儀晃
SAKAMAKI, YOSHIAKI (JP)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

(56)參考文獻：

CN 101918407A

EP 2135959A1

審查人員：簡正芳

申請專利範圍項數：11 項 圖式數：0 共 93 頁

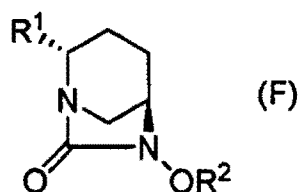
(54)名稱

光學活性二氮雜二環辛烷衍生物及其製造法

OPTICALLY ACTIVE DIAZABICYCLOOCTANE DERIVATIVES AND PROCESS FOR
PREPARING THE SAME

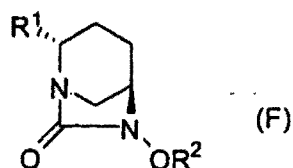
(57)摘要

本發明提供一種有用於作為 β -內醯胺酶抑制劑之醫藥中間體的下述式(F)所示之光學活性之二氮雜二環辛烷衍生物及其製造方法。

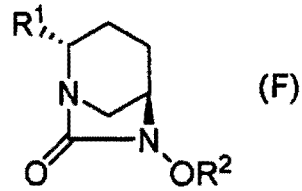


上述式中，R¹ 表示 CO₂R、CO₂M 或 CONH₂，R 表示甲基、第三丁基、烯丙基、苯甲基或 2,5-二酮基吡咯啉-1-基，M 表示氫原子、無機陽離子或有機陽離子，R² 表示苯甲基或烯丙基。

Provided are an optically active diazabicyclooctane derivative defined by formula (F) below, which is useful as a pharmaceutical intermediate for β -lactamase inhibitor, and a process for preparing the same.



In formula (F) above, R^1 represents CO_2R , CO_2M , or $CONH_2$, wherein R represents a methyl group, a tert-butyl group, an allyl group, a benzyl group, or a 2,5-dioxopyrrolidin-1-yl group, and M represents a hydrogen atom, an inorganic cation, or an organic cation; and R^2 represents a benzyl group or an allyl group.
特徵化學式：



公告本

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：100123062

A61K31/439 (2006.11)

※申請日：100.6.30 ※IPC分類：

C07D471/08 (2006.11)

一、發明名稱：(中文/英文)

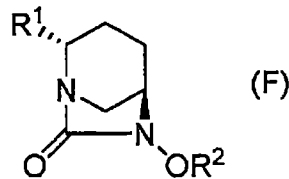
光學活性二氮雜二環辛烷衍生物及其製造法 A61P31/00

OPTICALLY ACTIVE DIAZABICYCLOOCTANE DERIVATIVES

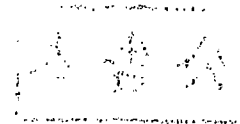
AND PROCESS FOR PREPARING THE SAME (2006.11)

二、中文發明摘要：

本發明提供一種有用於作為 β -內醯胺酶抑制劑之醫藥中間體的下述式(F)所示之光學活性之二氮雜二環辛烷衍生物及其製造方法。

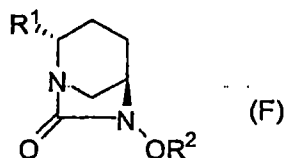


上述式中， R^1 表示 CO_2R 、 CO_2M 或 $CONH_2$ ， R 表示甲基、第三丁基、烯丙基、苯甲基或2,5-二酮基吡咯啉-1-基， M 表示氫原子、無機陽離子或有機陽離子， R^2 表示苯甲基或烯丙基。



三、英文發明摘要：

Provided are an optically active diazabicyclooctane derivative defined by formula (F) below, which is useful as a pharmaceutical intermediate for β -lactamase inhibitor, and a process for preparing the same.



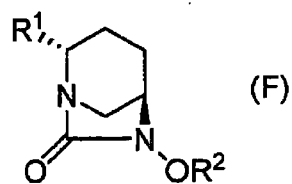
In formula (F) above, R^1 represents CO_2R , CO_2M , or $CONH_2$, wherein R represents a methyl group, a tert-butyl group, an allyl group, a benzyl group, or a 2,5-dioxopyrrolidin-1-yl group, and M represents a hydrogen atom, an inorganic cation, or an organic cation; and R^2 represents a benzyl group or an allyl group.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。(本案無圖式)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：(無)

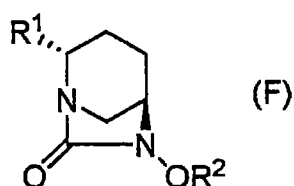
五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關於一種有用於作為 β -內醯胺酶 (β -lactamase) 抑制劑之醫藥中間體的下述式 (F) 所示之光學活性之二氮雜二環辛烷衍生物及其製造方法。



上述式中， R^1 表示 CO_2R 、 CO_2M 或 $CONH_2$ ， R 表示甲基、第三丁基、烯丙基、苯甲基或 2,5-二酮基吡咯啉-1-基 (2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)， M 表示氫原子、無機陽離子或有機陽離子， R^2 表示苯甲基或烯丙基。

【先前技術】

青黴素 (penicillin) 或頭孢菌素 (cephalosporin) 係醫療現場中最廣泛且頻繁使用的 β -內醯胺系抗菌劑。然而，各種感染病原菌中已出現對於 β -內醯胺系抗菌劑具有耐藥性者，而造成對於細菌感染症之治療效果降低。其中，最顯明的耐藥性機制，係產生在活性中心處具有絲胺酸殘基之 class A、C 與 D 型之 β -內醯胺酶。該酶會分解 β -內醯胺系抗菌劑而使抗菌力失去活性。class A 型 β -內醯胺酶主要對於青黴素系藥劑具有基質特異性 (substrate specificity)，而 class C 型 β -內醯胺酶主要對於頭孢菌素系藥劑具有基質特異性。市販中可取得之 β -內醯胺酶抑制劑已知有克勞布朗酸 (clavulanic acid)、舒巴克坦

(sulbactam)、他佐巴克坦(tazobactam)，這些抑制劑主要對於 class A 型 β -內醯胺酶生產菌有效，而與青黴素系抗菌劑調配使用。然而，目前為止，已有 250 種以上之 β -內醯胺酶之報告，其中，除了 class C 型 β -內醯胺酶或屬於 class A 及 D 型之基質擴大型 β -內醯胺酶

(extended-spectrum β -lactamase，亦即 ESBL) 之擴散以外，會產生屬於 class A 型且對於 β -內醯胺系抗菌劑之最後堡壘之碳青黴素烯(carbapenem)也能分解之 KPC-2 的耐藥性菌亦被視為問題。上述市販抑制劑對於這些 β -內醯胺酶無效，因此，急待研究開發新穎之抑制劑，雖然已有潛在性抑制劑之報告，但是繼續開發之有效化合物不多。

最近，US7112592 號公報(專利文獻 1)及 US7612087 號公報(專利文獻 2)中，揭示外消旋體之二氮雜二環辛烷(diazabicyclooctane)衍生物係具有非 β -內醯胺骨架之抗菌劑或 β -內醯胺酶抑制劑而為可期望用於治療感染症之化合物，並揭示從外消旋體之順式-5-羥基哌啶-2-羧酸衍生物製造外消旋體之二氮雜二環辛烷衍生物之實施例及其生物活性。

就光學活性之二氮雜二環辛烷衍生物而言，W02009/091856A2 號公報(專利文獻 3)之實施例 1 及 W02010/126820A2 號公報(專利文獻 4)中揭示具有特定醯胺側鏈之衍生物之製造方法。又，專利文獻 3 之實施例中，關於探索用中間體，僅記載(2S, 5R)-6-(苯甲氧基)-7-酮基-1, 6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸之化學名稱，同樣地，

WO2009/133442A1 號公報(專利文獻 5)中揭示(2S, 5R)-6-羥基-7-酮基-1, 6-二氮雜二環[3. 2. 1]辛烷-2-羧醯胺之化學名稱, EP2135959A1 號公報(專利文獻 6)則揭示(2S, 5R)-1, 6-二氮雜二環[3. 2. 1]辛烷-2-羧醯胺, 7-酮基-6-(磺酸基氧基)-單鈉鹽之化學名稱。

另一方面, 被認為是二氮雜二環辛烷衍生物之重要起始物質之(2S, 5S)-5-羥基哌啶-2-羧酸與(2S, 5R)-5-(苯甲氧基胺基)哌啶-2-羧酸以及該等之衍生物, 其具有酯側鏈者已記載於 Tetrahedron Asymmetry 2006, 17(17), 2479-2486(非專利文獻 2)及 J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1993, 1434(非專利文獻 3)中, 而具有醯胺側鏈者已報告於專利文獻 3 之實施例 1C、Org. Lett., 2009, 11(16), 3566-3569(非專利文獻 3)及專利文獻 4 中。再者, US2010/197928A 號公報(專利文獻 7)中揭示不經由(2S, 5S)-5-羥基哌啶-2-羧酸衍生物而製造(2S)-5-(苯甲氧基亞胺基)哌啶-2-羧酸苯甲酯及(2S, 5R/S)-5-(苯甲氧基胺基)哌啶-2-羧酸苯甲酯之方法。

[先前技術文獻]

專利文獻 1: 美國專利第 7112592 號公報

專利文獻 2: 美國專利第 7612087 號公報

專利文獻 3: 國際公開第 2009/091856A2 號公報

專利文獻 4: 國際公開第 2010/126820A2 號公報

專利文獻 5: 國際公開第 2009/133442A1 號公報

專利文獻 6: 歐洲專利申請案公開第 2135959A1 號說

明書

專利文獻 7：美國專利申請案公開第 2010/197928A1

號說明書

非專利文獻 1：Jung, JC.; Avery, MA. "Diastereoselective synthesis of (2S,5S)- and (2S,5R)-N-benzyloxycarbonyl-5-hydroxypiperic acids from trans-4-hydroxy-L-proline" Tetrahedron Asymmetry 2006, 17(17), 2479-2486.

非專利文獻 2：Baldwin, JE.; Adlington, RM.; Godfrey, CRA.; Gollins, DW.; Vaughan, JG. "A Novel Entry to Carbenoid Species via β -Ketosulfoxonium Ylides" Journal of the Chemical Society Chemical Communications 1993, 1434-1435.

非專利文獻 3：Mangion, IK.; Nwamba, IK.; Shevlin, M.; Huffman MA. "Iridium-Catalyzed X-H Insertions of Sulfoxonium Ylides" Organic Letters 2009, 11(16), 3566-3569.

非專利文獻 4：Dolence, EK.; Lin, CE.; Miller, MJ.; Payne, SM. "Synthesis and siderophore activity of albomycin-like peptides derived from N5-acetyl-N5-hydroxy-L-ornithine" Journal of Medicinal Chemistry 1991, 34(3), 956-968.

非專利文獻 5：King, FE.; King, TJ.; Warwick, AJ. "The Chemistry of Extractives from Hardwoods. Part III. Baikiain, an Amino-acid Present in Baikiaea plurijuga" Journal of the Chemical Society 1950, 3590-3597.

非專利文獻 6：Witkop, B.; Folts, CM. "The Configuration of 5-Hydroxypiperic Acid from Dates" Journal of the American Chemical Society 1957, 79(1), 192-197.

非專利文獻 7：Freed, ME.; Day AR. "Synthesis of 5-Ketopiperic Acid from Glutamic Acid" The Journal of Organic Chemistry 1960, 25(12), 2105-2107.

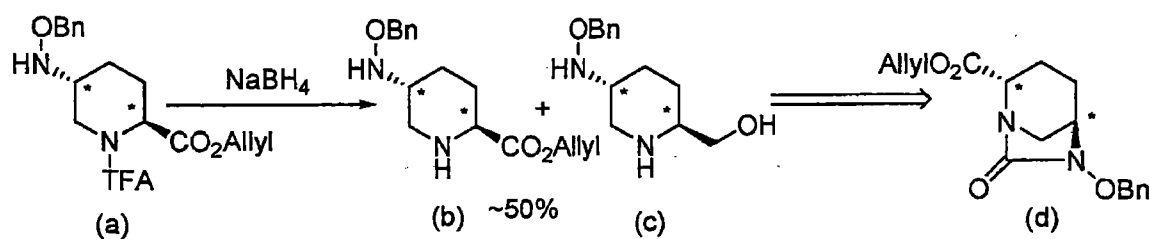
【發明內容】

(發明欲解決之課題)

然而，關於具有二氮雜二環辛烷骨架之 β -內醯胺酶抑制劑，特別是關於用以製造該抑制劑而使用之共同中間體之二氮雜二環辛烷衍生物的先前技術，尚有很多如下述般之技術上之課題。

專利文獻 1 及專利文獻 2 中，雖然記載製造外消旋體之二氮雜二環辛烷衍生物之實例，但是並無記載光學活性之二氮雜二環辛烷衍生物之製造方法或光學離析方法、光學活性體之儀器分析數據、特別是旋光度等顯示製成光學活性體之實證數據的報告，實際上至今尚無顯示取得單一之光學活性體之實證。

專利文獻 1 及專利文獻 2 所記載之製造方法中，由於 2 位羧酸酯之保護基之選擇為不適妥，所以無法有效率地製造作為中間體前驅物質之下述反應式之式(b)所示之反式-5-(苯甲氧基胺基)哌啶基-2-羧酸烯丙酯、以及作為目的之重要中間體之下述式(d)所示之反式-6-(苯甲氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸烯丙酯。在製造醫藥品之領域中，當化合物具有不對稱碳(asymmetric carbon)時，以能選擇性地只製成適合於目的之單一之對掌體(antipode)為宜，然而，專利文獻 1 及專利文獻 2 之方法並不適合直接應用於另外取得的光學活性之(2S, 5S)-5-羥基哌啶-2-羧酸衍生物，此外，不易將大量製得之外消旋體之二氮雜二環辛烷衍生物加以光學離析並將光學活性體提供給探索研究或製造醫藥品之用途。

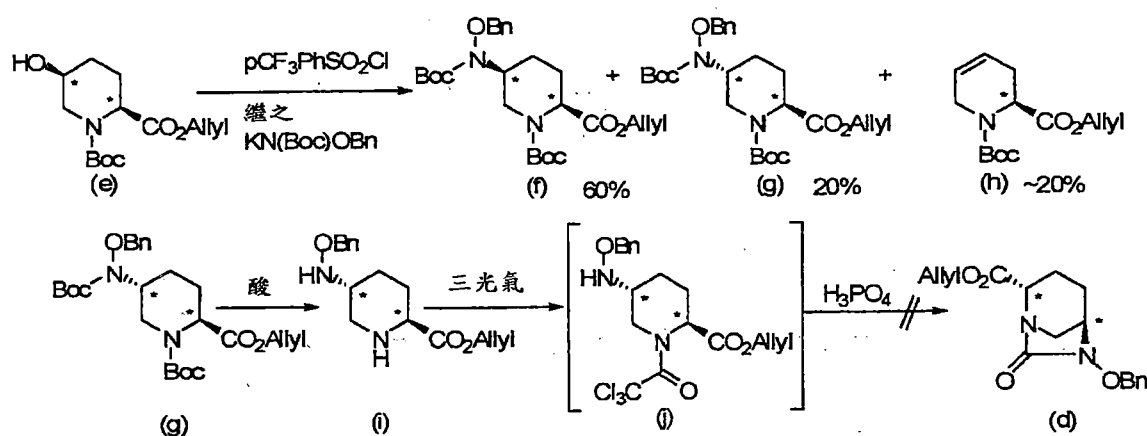


(上述反應式中，TFA 表示 2,2,2-三氟乙醯基， NaBH_4 表示

氫化硼鈉，BnO 表示苯甲氧基)。

專利文獻 3、專利文獻 5 及專利文獻 6 中，雖然對於光學活性體已揭示 (2S, 5R)-6-(苯甲氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸、(2S, 5R)-6-羥基-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧醯胺、以及 (1R, 2S, 5R)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧醯胺，7-酮基-6-(磺酸基氧基)-單鈉鹽之化學名稱，然而，其製造方法僅參照揭示外消旋體之製造方法的專利文獻 1 及專利文獻 2。

專利文獻 3 及專利文獻 4 係唯一揭示光學活性之二氮雜二環辛胺衍生物之製造方法者，然而，由於僅為於 2 位具有特定醯胺側鏈之化合物之特異性製造方法，所以並無暗示作為共同中間體之應用價值。此外，將專利文獻 3 及專利文獻 4 所揭示之經由對-三氟甲基苯磺醯氧基而導入苯甲氧基胺基之反應、或使用三光氣(triphosgene)之分子內脲化反應，試用於 2 位具有酯側鏈之化合物，結果並未顯示苯甲氧基胺基之立體選擇性，幾乎也未進行分子內脲化反應等，顯示無法直接適用於 2 位具有酯側鏈之化合物。



(上述反應式中，Boc 表示第三丁氧基羰基，pCF₃PhSO₂Cl

表示對-三氟甲基苯磺醯氯，KN(Boc)OBn 表示 N-第三丁氧基羰基-苯甲氧基醯胺鉀，BnO 表示苯甲氧基。上述反應式中所示之式(f)及式(g)之化合物無法直接分離，因此，其構造藉由將 Boc 基予以脫保護，並使用二光氣進行分子內脲化，在分離後再以 NMR 決定)。

又，專利文獻 4 雖揭示 5-羥基哌啶-1, 2-二羧酸 (2S, 5S)-二-第三丁酯之製造方法，但難以將哌啶環上之第三丁氧基羰基與第三丁酯基區別並脫保護，或者是在全都脫保護後，亦不易再度相較於羥基而只將羧基區別出並進行第三丁酯基化，所以，若欲將藉由其所揭示之方法所得之化合物做為本發明之發明人所期望之共同中間體之起始原料使用，在工業上也是不易直接利用之化合物。

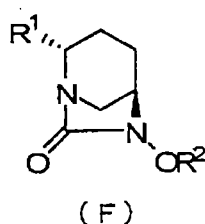
另外，專利文獻 7 中，並未揭示製造重要之起始物質時所使用之碘化三甲基氧化鎢鹽(trimethylsulfoxonium iodide)之使用量，因此，無法得知是否為不需擔心因過多試劑而造成酯分解或外消旋化等副反應而可順利實施之製程。實際上，雖記載顯示所生成之酮基氧化鎢鎘內鹽(ketosulfoxonium ylide)化合物之平面構造的儀器分析數據，然而，包括以後之製程之生成物在內，皆未明示表示其光學純度之儀器分析數據，特別是旋光度等之實證數據。又，5 位苯甲氧基胺基之立體選擇性亦為順式-反式=1:1 而甚低，並非具有效率的製造方法。所生成之順式-反式異構物係以難以分離之混合物之狀態存在，並未明示實際上從所製成之混合物中能否導出二氫雜二環辛烷衍生物。

如同上述，到目前為止，尚未明示光學活性之二氮雜二環辛烷衍生物，特別是作為其共同中間體而有用之 2-羧酸及酯衍生物之製造方法。所以，就探討有效性更高之新穎化合物及醫藥品之開發而言，可成為共同中間體而具有羧酸及酯側鏈之光學活性之二氮雜二環辛烷衍生物之容易且可實際之製造方法之研究開發係極受期待。

於是，本發明人等為了提供有用於作為 β -內醯胺酶抑制劑之醫藥中間體的光學活性二氮雜二環辛烷衍生物，特別是其 2-羧酸及酯衍生物，以及其可容易實施之製造方法而進行精心研究，結果，發現使用周知化合物之(2S, 5S)-5-羥基哌啶-2-羧酸衍生物作為起始物質，即可不造成光學純度之劣化，以較短之製程且重現性良好，並以良好之收率，將光學活性之二氮雜二環辛烷衍生物以工業方式供給，並且，發現依據該方法所製得之光學活性之二氮雜二環辛烷衍生物可作為 β -內醯胺酶抑制劑之醫藥中間體使用，因而終於完成本發明。

(解決課題之方法)

換言之，本發明係有關於下述式(F)所示之光學活性之(2S, 5R)-7-酮基-1, 6-二氮雜二環[3. 2. 1]辛烷-2-羧酸衍生物：



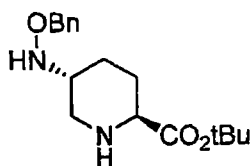
(式中， R^1 表示 CO_2R 、 CO_2M 或 $CONH_2$ ，

R 表示甲基、第三丁基、烯丙基、苯甲基或 2,5-二酮基吡咯啉-1-基，

M 表示氫原子、無機陽離子或有機陽離子，

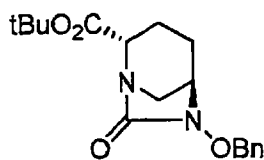
R^2 表示苯甲基或烯丙基)。

又，本發明係有關於上述式(F)所示化合物之製造方法，其特徵為將下述式(E)所示化合物予以分子內脲化之後，將所得之下述式(F1)所示化合物進行至少一個以上之下述步驟：



(E)

(式中，Bn 表示苯甲基，tBu 表示第三丁基)



(F1)

(式中，Bn 表示苯甲基，tBu 表示第三丁基)

步驟 a：切斷酯之步驟；

步驟 b：製成無機陽離子或有機陽離子之鹽形態之步驟；

步驟 c：經酸處理而製成遊離酸之步驟；

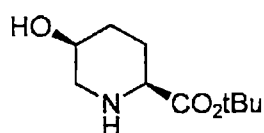
步驟 d：將羧酸予以胺基甲醯基化之步驟；

步驟 e：將羧酸予以酯化之步驟；

步驟 f：將 6 位苯甲氧基之苯甲基去除之步驟；

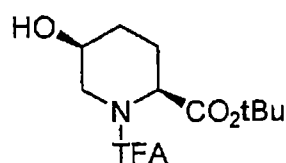
步驟 g：將 6 位予以烯丙氧基化之步驟。

另外，本發明係有關於上述式(E)所示化合物之製造方法，其特徵為將下述式(B)所示化合物予以三氟乙醯基化，並將所得之下述式(C)所示化合物在羥基之活化劑之存在下與苯甲氧基胺反應，然後將所得之下述式(D)所示化合物予以脫三氟乙醯基化；



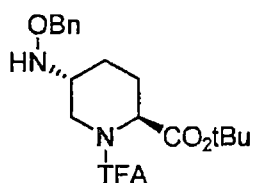
(B)

(式中，tBu 表示第三丁基)



(C)

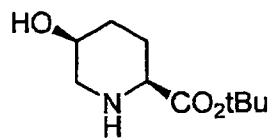
(式中，tBu 表示第三丁基，TFA 表示三氟乙醯基)



(D)

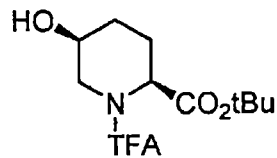
(式中，Bn 表示苯甲基，tBu 表示第三丁基，TFA 表示三氟乙醯基)。

再者，本發明係有關於下述式(B)、式(C)、式(D)及式(E)所示之化合物，該等係用以製造上述式(F)所示化合物之中間體化合物：



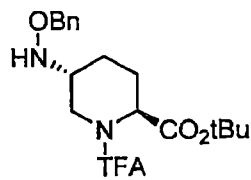
(B)

(式中，tBu 表示第三丁基)



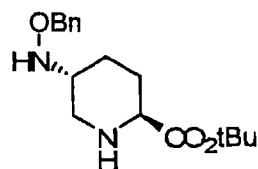
(C)

(式中，tBu 表示第三丁基，TFA 表示三氟乙醯基)



(D)

(式中，Bn 表示苯甲基，tBu 表示第三丁基，TFA 表示三氟乙醯基)



(E)

(式中，Bn 表示苯甲基，tBu 表示第三丁基)。

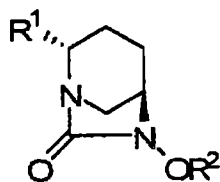
(發明之效果)

本發明所提供之光學活性之二氮雜二環辛烷衍生物之製造方法，係可在不發生光學純度之劣化下，以較短製程且重現性良好，並以良好之收率，將光學活性之(2S, 5R)-7-酮基-1, 6-二氮雜二環[3. 2. 1]辛烷-2-羧酸衍生物以工業方式供給。再者，據此所得之本發明之光學活性之(2S, 5R)-7-酮基-1, 6-二氮雜二環[3. 2. 1]辛烷-2-羧酸衍

生物係由於容易結晶化，所以方便處理，而可使用於具有二氮雜二環辛烷骨架之 β -內醯胺酶抑制劑之光學活性體之大量製造，或是可使用於作為重要中間體之有效性更高之新穎 β -內醯胺酶抑制劑之探索或大量製造，而為特別優異的工業上的製造中間體。

【實施方式】

如同上述，本發明係有關於下述式(F)所示之光學活性之(2S, 5R)-7-酮基-1, 6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸衍生物。



(F)

式中， R^1 表示 CO_2R 、 CO_2M 或 $CONH_2$ ， R 表示甲基、第三丁基、烯丙基、苯甲基或2,5-二酮基吡咯啉-1-基， M 表示氫原子、無機陽離子或有機陽離子， R^2 表示苯甲基或烯丙基。

在此，無機陽離子係鈉、鉀、鋰或鈣等，其中，以鈉、鉀、鈣為較佳。又，有機陽離子係由三甲胺、三乙胺、環己胺、二環己胺等胺類所形成之銨鹽；四甲銨、四乙銨、四丁銨、三丁基苯甲銨等四級銨鹽；其中以環己銨鹽為較佳。

式(F)所示化合物中，較佳之化合物可例舉如下：

6-(苯甲氧基)-7-酮基-1, 6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸(2S, 5R)-第三丁酯，

(2S, 5R)-6-(苯甲氧基)-7-酮基-1, 6-二氮雜二環

[3. 2. 1]辛烷-2-羧酸環己胺鹽，

(2S, 5R)-6-(苯甲氧基)-7-酮基-1, 6-二氮雜二環

[3. 2. 1]辛烷-2-羧酸，

(2S, 5R)-6-(苯甲氧基)-7-酮基-1, 6-二氮雜二環

[3. 2. 1]辛烷-2-羧醯胺，

6-(苯甲氧基)-7-酮基-1, 6-二氮雜二環[3. 2. 1]辛烷-2-羧酸(2S, 5R)-甲酯，

6-(苯甲氧基)-7-酮基-1, 6-二氮雜二環[3. 2. 1]辛烷-2-羧酸(2S, 5R)-烯丙酯，

6-(苯甲氧基)-7-酮基-1, 6-二氮雜二環[3. 2. 1]辛烷-2-羧酸(2S, 5R)-苯甲酯，

6-(苯甲氧基)-7-酮基-1, 6-二氮雜二環[3. 2. 1]辛烷-2-羧酸(2S, 5R)-2, 5-二酮基吡咯啉-1-基酯，

6-(烯丙氧基)-7-酮基-1, 6-二氮雜二環[3. 2. 1]辛烷-2-羧酸(2S, 5R)-第三丁酯，

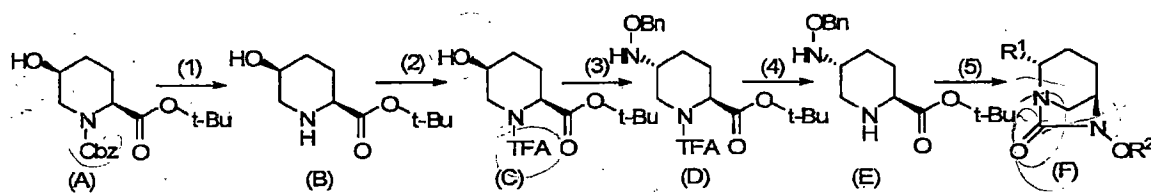
(2S, 5R)-6-(烯丙氧基)-7-酮基-1, 6-二氮雜二環
[3. 2. 1]辛烷-2-羧酸環己胺鹽，

(2S, 5R)-6-(烯丙氧基)-7-酮基-1, 6-二氮雜二環
[3. 2. 1]辛烷-2-羧酸，

6-(烯丙氧基)-7-酮基-1, 6-二氮雜二環[3. 2. 1]辛烷-2-羧酸(2S, 5R)-苯甲酯。

本發明所提供之新穎之通式(F)所示之光學活性之
(2S, 5R)-7-酮基-1, 6-二氮雜二環[3. 2. 1]辛烷-2-羧酸衍

生物可由式(E)所示化合物而製造，該式(E)所示化合物可藉由以周知化合物之式(A)所示化合物作為起始原料，基本上按照下述化學反應式所示方法而製成。



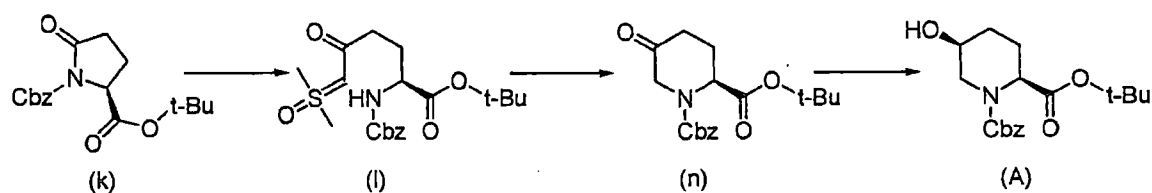
(上述化學反應式中，Cbz表示苯甲氧基羰基，t-Bu表示第三丁基，TFA表示2,2,2-三氟乙醯基，OBn表示苯甲氧基；R²表示苯甲基、烯丙基，其中以苯甲基為較佳；括弧內之數字表示各步驟之號碼)。

換言之，本發明之式(F)所示化合物可經由下述步驟而獲得：將式(A)所示化合物之苯甲氧基羰基去除而導成式(B)所示化合物之第1步驟；將哌啶之氮原子予以三氟乙醯基化而導成式(C)所示化合物之第2步驟；將5位羥基在羥基之活化劑存在下以苯甲氧基胺取代而導成式(D)所示化合物之第3步驟；將三氟乙醯基去除而導成式(E)所示化合物之第4步驟；進行分子內脲化，繼之，藉由R¹、R²側鏈之變換而導成式(F)所示之光學活性之(2S, 5R)-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸衍生物之第5步驟。

本發明中，可作為起始物質使用之式(A)所示化合物之第三丁基之選擇，對於式(D)所示化合物之三氟乙醯基之選擇性去除係扮演非常重要之角色。另外，屬於哌啶環NH之保護基的苯甲氧基羰基，係可容易跟第三丁酯基區別而脫保護，所以，就作為式(B)所示化合物之前驅體而言，式

(A)所示化合物係最適合之起始物質。並且，本發明之製造方法係不會產生不需要之順式-苯甲氧基胺體，而可選擇性地製造反式-氧基胺體，所以可說是極為有用之製造方法。換言之，以上述式(A)所示化合物作為起始原料之製造方法，係式(E)所示之光學活性之5-(苯甲氧基胺基)哌啶-2-羧酸(2S, 5R)-第三丁酯之有效率之製造方法，所以亦為極為有用之製造方法。

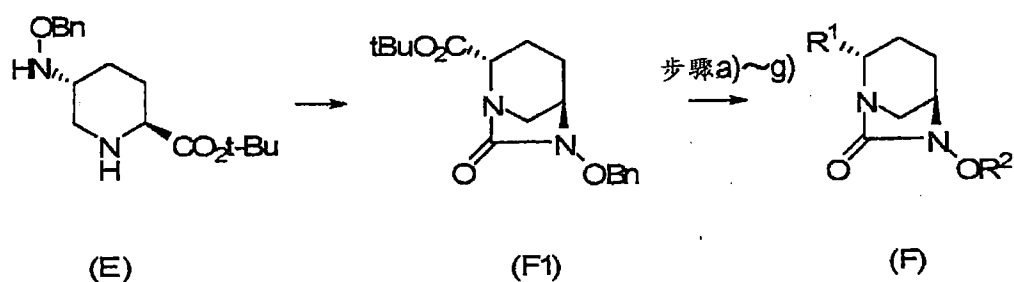
本製造方法中，作為起始物質之式(A)所示化合物，雖然可按照非專利文獻1所報告之方法製成，然而，就更有效率之方法而言，亦可按照非專利文獻4所記載之由下述式(k)所示周知化合物以下述反應式所示方法製造之。



(上述化學反應式中，Cbz表示苯甲氧基羰基，t-Bu表示第三丁基)。

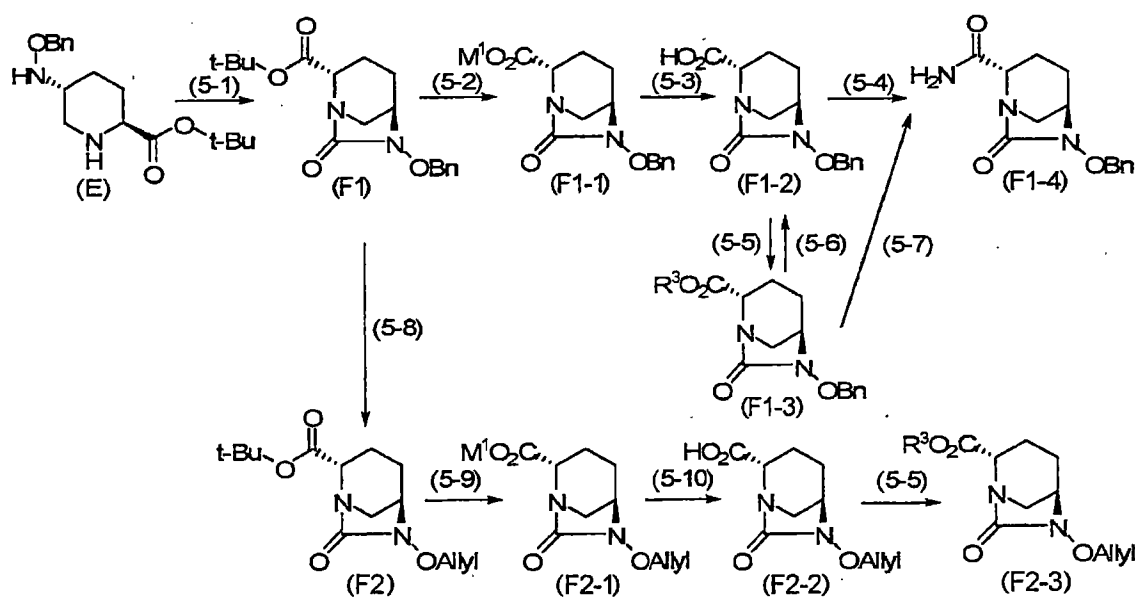
關於本發明所提供之式(F)所示之光學活性之(2S, 5R)-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸衍生物，可列舉如在將式(E)所示化合物予以分子內脲化後，藉由進行下述中之至少一個以上之步驟而獲得式(F)所示化合物之方法：將所得式(F1)所示化合物切斷酯之步驟(步驟a)；製成無機陽離子或有機陽離子之鹽之形態之步驟(步驟b)；經酸處理而製成遊離酸之步驟(步驟c)；將羧酸予以胺基甲醯基化之步驟(步驟d)；將羧酸予以酯化之步

驟(步驟 e)；將 6 位苯甲氧基之苯甲基去除之步驟(步驟 f)；以及將 6 位予以烯丙氧基化之步驟(步驟 g)。



式中之各符號之意義如同前述。

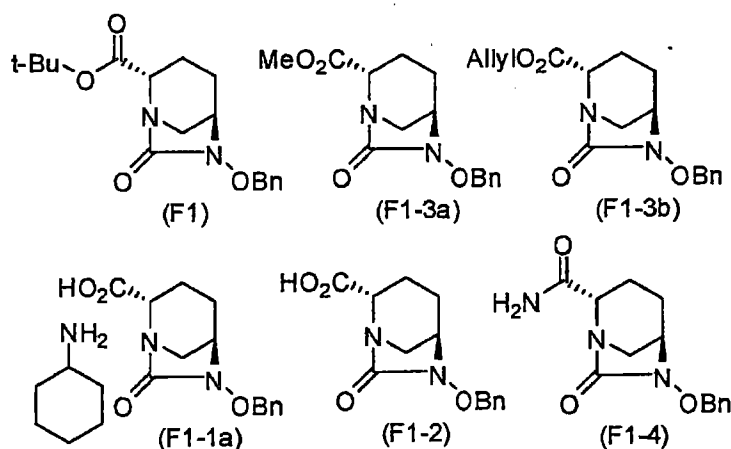
從式(E)所示化合物製得式(F)所示化合物之上述方法之更具體之態樣係如下述，在分子內脲化之步驟(5-1)後，經由(5-2)步驟至(5-8)步驟之至少一個以上之步驟，而可得到各種形態之式(F)所示化合物。更具體而言，該等步驟可藉由下述化學反應式所示之方法而實施。



(上式中，OBn 表示苯甲氧基，t-Bu 表示第三丁基， M^1 表示環己胺， R^3 表示甲基、烯丙基、苯甲基、2,5-二酮基吡咯啉-1-基，OAllyl 表示烯丙氧基，括弧內之數字表示各步驟之號碼)。

換言之，上述所示之本發明之形態係由下述步驟所構成：將式(E)所示化合物予以分子內脲化而製成式(F1)所示化合物之(5-1)步驟，將第三丁酯切斷而製成式(F1-1)所示環己銨鹽之(5-2)步驟，將環己銨鹽予以酸處理而製成式(F1-2)所示遊離酸之(5-3)步驟，將羧酸衍生化而製成式(F1-4)或式(F1-3)所示化合物之(5-4)步驟、(5-5)步驟；或者是從式(F1)除去苯甲基而變換為烯丙基以導向式(F2)所示化合物之(5-8)步驟，將第三丁酯切斷而製成式(F2-1)、(F2-2)之(5-9)步驟、(5-10)步驟，將羧酸衍生化而導成式(F2-3)之(5-5)步驟。

按照上述本發明之製造方法所得之本發明之式(F)所示化合物中，下述式(F1)、(F1-3a)、(F1-3b)、(F1-1a)、(F1-2)及(F1-4)所示之6-(苯甲氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸(2S,5R)-第三丁酯、6-(苯甲氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸(2S,5R)-甲酯、6-(苯甲氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸(2S,5R)-烯丙酯、(2S,5R)-6-(苯甲氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸之環己銨鹽、(2S,5R)-6-(苯甲氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸以及(2S,5R)-6-(苯甲氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧醯胺，係可以光學活性之二氮雜二環辛烷衍生物之結晶的形式而獲得，因此，具有容易分離、精製、保存、輸送之優點。據此，證實本發明係在工業上極為有用之發明。



(上述式中，t-Bu 表示第三丁基，OBn 表示苯甲氧基，Me 表示甲基)。

式(F1)所示之 6-(苯甲氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸(2S,5R)-第三丁酯，係以在晶面距離(d)11.56、10.96、6.55、6.00、5.79、5.56、5.47、5.25、4.90、4.35、4.23 及 3.86 Å 處具有特徵性尖峰之結晶體的形式存在，特別是在工業規模上，以化合物純度高且容易處理之結晶來分離、精製係為特佳。

又，式(F1-3a)所示之 6-(苯甲氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸(2S,5R)-甲酯，係以於粉末 X 光繞射圖形中在晶面距離(d)10.39、5.86、5.69、5.34、4.81、4.44、3.98、3.78、3.11、3.03、2.93 及 2.77 Å 處具有特徵性尖峰之結晶體的形式存在，特別是在工業規模上，以化合物純度高且容易處理之結晶來分離、精製係為特佳。

又，式(F1-3b)所示之 6-(苯甲氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸(2S,5R)-烯丙酯，係以於粉末 X 光繞射圖形中在晶面距離(d)14.72、4.91、4.46、4.24

及 3.67 Å 處具有特徵性尖峰之結晶體的形式存在，特別是在工業規模上，以化合物純度高且容易處理之結晶來分離、精製係為特佳。

又，式(F1-1a)所示之(2S, 5R)-6-(苯甲氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸之環己銨鹽，係以於粉末 X 光繞射圖形中在晶面距離(d)9.95、8.45、6.26、5.87、5.52、5.22、5.10、4.96、4.73、4.54、4.16、3.93 及 3.55 Å 處具有特徵性尖峰之結晶體的形式存在，特別是在工業規模上，以化合物純度高且容易處理之結晶來分離、精製係為特佳。

又，式(F1-2)所示之(2S, 5R)-6-(苯甲氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸，係以於粉末 X 光繞射圖形中在晶面距離(d)8.19、7.14、6.64、6.29、5.60、5.21、4.91、4.60、4.21、3.69、3.45 及 3.13 Å 處具有特徵性尖峰之結晶體的形式存在，特別是在工業規模上，以化合物純度高且容易處理之結晶來分離、精製係為特佳。

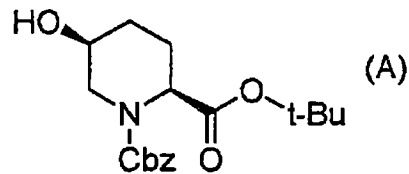
又，式(F1-4)所示之(2S, 5R)-6-(苯甲氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧醯胺，係以於粉末 X 光繞射圖形中在晶面距離(d)13.06、6.52、5.14、4.74、4.63、4.34、3.85 及 3.72 Å 處具有特徵性尖峰之結晶體的形式存在，特別是在工業規模上，以化合物純度高且容易處理之結晶來分離、精製係為特佳。

以下，針對本發明所提供之以式(A)所示化合物作為起始物質而獲得式(F)所示之光學活性之二氮雜二環辛烷衍

生物的一連串的製造方法，更進一步予以詳細說明。

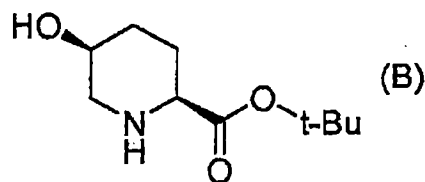
[由式(A)所示化合物合成式(B)所示化合物]

將本發明中做為起始物質使用之式(A)所示之 5-羥基哌啶-1, 2-二羧酸(2S, 5S)-1-苯甲酯 2-第三丁酯中之苯甲氧基羰基，



(上述式(A)中，Cbz 表示苯甲氧基羰基，t-Bu 表示第三丁基)

在氫氣氛圍中於觸媒存在下藉由催化氫化反應而除去，而可製得下述式(B)所示之 5-羥基哌啶-2-羧酸(2S, 5S)-第三丁酯；



(上述式(B)中，t-Bu 表示第三丁基)。

該反應所使用之觸媒雖然可利用任意之氫化觸媒，但其中較佳係可採用氧化鉑、氧化鈀、鈀黑、鈀-碳等。相對於式(A)之化合物，以重量比率而言，觸媒之使用量係以 0.05 至 1w/w 之範圍為宜。氫氣壓力可設為大氣壓至 0.5MPa。

該反應所使用之溶劑，可選擇自水、甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、丁醇、二乙醚、二異丙醚、乙酸乙酯、乙酸丁酯、甲苯、四氫呋喃、1,4-二噁烷中，且可單獨或混合

使用。

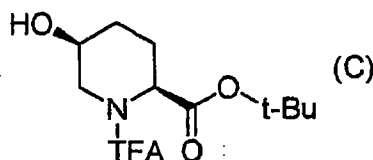
較佳係可在甲醇或乙醇中，使用重量比率為 0.05 至 0.5w/w 之選自氧化鉑、氧化鈇、鈇黑或鈇-碳中之觸媒。

更佳係可在乙醇中，使用重量比率為 0.05 至 0.25w/w 之鈇-碳作為觸媒。

由該第 1 步驟所製得之式(B)所示化合物，在反應結束後可藉由採用過濾觸媒、濃縮溶劑、更換溶劑、形成鹽、結晶化等有機化學上常用之一般處理方法而分離成例如遊離鹼，或者可不經後處理後精製而直接使用於下一步驟。

[由式(B)所示化合物合成式(C)所示化合物]

將上述所得式(B)所示化合物於鹼之存在下，使用三氟乙醯基化劑處理，而製得式(C)所示之 5-羥基-1-(2,2,2-三氟乙醯基)哌啶-2-羧酸(2S,5S)-第三丁酯：



(上式(C)中，TFA 表示 2,2,2-三氟乙醯基，t-Bu 表示第三丁基)。

具體而言，式(B)所示化合物之三氟乙醯基化，係藉由將式(B)所示化合物溶解於適當之溶劑中，在過多之鹼之存在下以過多之三氟乙醯基化劑進行反應而製成 1,5-雙(三氟乙醯基)體後，再僅除去 5 位之三氟乙醯基而實施之。

該反應所用之鹼可選擇自碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、氫氧化鈉、氫氧化鉀等無機鹼、三乙胺、二

異丙基乙胺、三丁胺、1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一碳-7-烯、吡啶、2-甲基吡啶、2,6-二甲基吡啶等有機鹼中，相對於式(B)所示化合物，以2至6莫耳當量之範圍使用。

該三氟乙醯基化劑可選擇自三氟乙酸、三氟乙酸乙酯、三氟乙酸酐、三氟乙醯氯、三氟乙醯基琥珀醯亞胺酯、三氟乙醯基苯并三唑酯、三氟乙醯基五氟苯酯、2-三氟乙醯氧基吡啶、三氟硫乙酸十二烷酯(dodecyl trifluorothioacetate)中，相對於式(B)所示化合物，可以1.5至3莫耳當量之範圍使用。三氟化乙醯基化反應係在 -30°C 至 $+50^{\circ}\text{C}$ 之範圍實施。5位三氟乙醯氧基之切斷，可在三氟乙醯基化之後處理後或連續地於上述鹼之存在下，在水或甲醇、乙醇等之醇類溶劑中，在室溫至加溫下攪拌而實施。

該反應所用之溶劑可選擇自水、甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、丁醇、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿、二乙醚、二異丙醚、乙酸乙酯、乙酸丁酯、四氫呋喃、1,4-二噁烷、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺中，且可單獨或混合使用。

較佳為於脫水二氯甲烷或四氫呋喃中，並在4至5莫耳當量之選擇自三乙胺、二異丙基乙胺或三丁胺中之三級胺類之存在下，於 -20°C 至 $+10^{\circ}\text{C}$ 之溫度範圍中，滴加2至2.5莫耳當量之三氟乙酸酐，於室溫下用水處理。

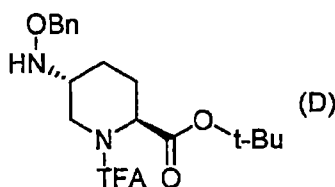
更佳為在脫水四氫呋喃中，於4莫耳當量之三乙胺之存在下，在 -10°C 至 0°C 之溫度範圍中，滴加2莫耳當量之

三氟乙酸酐，繼之，在室溫下用水處理。

由第 2 步驟所製得之式 (C) 所示化合物，在反應結束後可藉由採用萃取、洗淨、乾燥、濃縮溶劑、更換溶劑等有機化學上常用之一般處理方法而容易地分離，或者可不經後處理後精製而直接使用於下一步驟。

[由式 (C) 所示化合物合成式 (D) 所示化合物]

將上述所得式 (C) 所示化合物於鹼之存在下，先以羥基之活化劑反應，再與苯甲氧基胺反應，而製成式 (D) 所示之 5-(苯甲氧基胺基)-1-(2,2,2-三氟乙醯基)哌啶-2-羧酸 (2S, 5R)-第三丁酯：



(上述式 (D) 中，TFA 表示 2,2,2-三氟乙醯基，t-Bu 表示第三丁基，OBn 表示苯甲氧基)。

更具體而言，可藉由將式 (C) 所示化合物溶解於適當溶劑中，冷卻，於鹼之存在下滴加羥基之活化劑後，連續加入苯甲氧基胺與鹼並反應而實施之。

該反應溶液中存在之鹼，可選擇自三乙胺、二異丙基乙胺、三丁胺、1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一碳-7-烯、吡啶、2-甲基吡啶、2,6-二甲基吡啶等有機鹼中，相對於式 (C) 所示化合物，以 2 至 3 莫耳當量之範圍使用。

羥基之活化劑可選擇自三氟甲磺醯氯、三氟甲磺酸酐中，相對於式 (C) 所示化合物，以 1 至 1.5 莫耳當量之範圍

使用。反應係在 -50°C 至 $+30^{\circ}\text{C}$ 之溫度範圍實施。

苯甲氧基胺之用量相對於式(C)所示化合物，係以 2 至 3 莫耳當量之範圍使用。

反應所用之溶劑可選擇自二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、甲苯、乙酸乙酯、乙酸丁酯、四氫呋喃、1,4-二噁烷、乙腈、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺中。

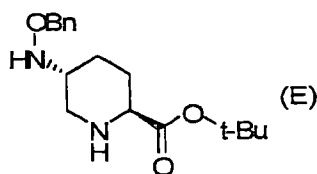
較佳係於脫水之乙腈或四氫呋喃中，在 1.0 至 1.5 當量之選擇自吡啶、2-甲基吡啶或 2,6-二甲基吡啶等中之芳香族胺之存在下，在 -40°C 至 -20°C 之溫度範圍下，滴加 1.0 至 1.2 莫耳當量之三氟甲磺酸酐，在相同溫度下攪拌直到式(C)所示化合物消失為止，然後加入 2 至 3 莫耳當量之苯甲氧基胺及 1.0 至 1.5 莫耳當量之 2,6-二甲基吡啶，在 -5°C 至 $+15^{\circ}\text{C}$ 下進行反應 2 至 3 日。

更佳係於脫水乙腈中，於 1.1 莫耳當量之 2,6-二甲基吡啶之存在下，在 -35°C 至 -25°C 之溫度範圍下，滴加 1.05 莫耳當量之三氟甲磺酸酐，於相同溫度下攪拌直到式(C)所示化合物消失為止，然後加入 2 莫耳當量之苯甲氧基胺及 1.1 莫耳當量之 2,6-二甲基吡啶，在 0°C 至 10°C 之溫度下進行反應 2 至 3 日。

該第 3 步驟所製得之式(D)所示化合物，在反應結束後，可藉由採用萃取、洗淨、乾燥、濃縮溶劑、更換溶劑等有機化學上常用之一般處理方法而容易地分離，或者可不經後處理後精製而直接使用於下一步驟。

[由式(D)所示化合物合成式(E)所示化合物]

將上述所得之式(D)所示化合物在無機鹼之存在下除去三氟乙醯基，而製得式(E)所示之光學活性之5-(苯甲氧基氨基)哌啶-2-羧酸(2S, 5R)-第三丁酯：



(上述式(E)中，t-Bu表示第三丁基，OBn表示苯甲氧基)。

更具體而言，式(D)所示化合物之三氟乙醯基之去除，可藉由將式(D)所示化合物溶解於適當溶劑中，並在無機鹼之存在下予以溶劑分解(solvolysis)而進行。

該無機鹼可選擇自氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、氫氧化銻、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銻等無機鹼中，相對於式(D)所示化合物，以1至3莫耳當量之範圍使用。

反應所用之溶劑，可選擇自水、甲醇、乙醇、四氫呋喃、1,4-二噁烷中，且可單獨或混合使用。反應溫度以30°C以下為較佳。

較佳為在含水之二噁烷或四氫呋喃中，在0°C至室溫下，藉由1.5至2.5莫耳當量之選擇自氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰或氫氧化銻中之無機鹼進行水解。

更佳為在含水之二噁烷中，在0°C至30°C之溫度範圍下，以2莫耳當量之氫氧化鈉進行水解。

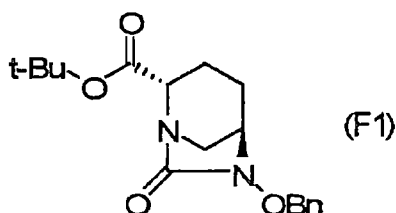
該第4步驟所製得之式(E)所示化合物，在反應結束後可藉由採用將過多之鹼予以中和、萃取、洗淨、乾燥、濃縮溶劑、更換溶劑、形成鹽、結晶化等有機化學上常用之

一般處理方法而容易地以例如遊離鹼之形式分離，或者可不經後處理後精製而直接使用於下一步驟。

[由式(E)所示化合物合成式(F1)所示化合物]

<(5-1)由式(E)所示化合物合成式(F1)所示化合物>

將式(E)所示化合物在鹼之存在下與光氣等價物進行反應而分子內脲化，藉此而可製成式(F1)所示之 6-(苯甲氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸(2S,5R)-第三丁酯：



(上述式(F1)中，t-Bu 表示第三丁基，OBn 表示苯甲氧基)。

反應所用之鹼，可選擇自三乙胺、二異丙基乙胺、三丁胺、1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一碳-7-烯、吡啶、2-甲基吡啶、2,6-二甲基吡啶、4-二甲胺基吡啶中，其中，較佳為可選擇自從三乙胺、二異丙基乙胺或三丁胺等選出之三級胺類、4-二甲胺基吡啶等芳香族胺之有機鹼中，相對於式(E)所示化合物，以 2 至 4 莫耳當量之範圍使用。使用 4-二甲胺基吡啶作為鹼時，相對於式(E)所示化合物，以 0.01 至 2 莫耳當量之範圍使用。

光氣等價物可選擇自光氣、二光氣、三光氣中，其中，較佳為可選擇自光氣及二光氣中，相對於式(E)所示化合物，以 0.5 至 2 莫耳當量之範圍使用。

反應所用之溶劑可選擇自二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、甲苯、乙酸乙酯、乙酸丁酯、四氫呋喃、1,4-二噁烷、乙腈、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺中。

在反應濃度為 0.01 至 0.1 莫耳之範圍下實施。在反應溫度為 -20°C 至 $+30^{\circ}\text{C}$ 之範圍下實施。

較佳為在脫水之乙腈或四氫呋喃中，以 0.01 至 0.1M 之濃度，於 -5°C 至 30°C 溫度下，加入 2 至 3 莫耳當量之選擇自三乙胺、二異丙基乙胺或三丁胺中之三級胺類，或 0.05 至 1.5 莫耳當量之 4-二甲胺基吡啶，0.5 至 1.0 莫耳當量之二光氣或 1.0 至 2.0 莫耳當量之光氣，在室溫下攪拌之。

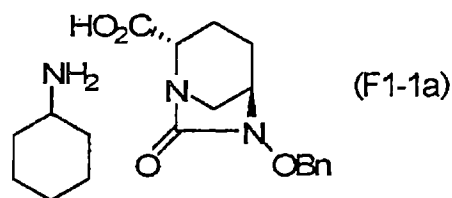
更佳為在脫水之乙腈中，以 0.025 至 0.05M 之濃度，在 -5°C 至 $+25^{\circ}\text{C}$ 溫度下，加入 2.6 至 2.8 莫耳當量之三乙胺，或 0.1 至 1.0 莫耳當量之 4-二甲胺基吡啶，0.6 至 0.7 莫耳當量之二光氣或 1.2 至 1.4 莫耳當量之光氣，在室溫下攪拌之。

由該第 5-1 步驟所製成之式(F1)所示化合物，在反應結束後，可藉由採用中和過多之鹼、濃縮溶劑、萃取、洗淨、乾燥、濃縮溶劑、更換溶劑、結晶化等有機化學上常用之一般處理方法而容易地分離。

[(5-2)由式(F1)所示化合物合成式(F1-1a)之化合物]

將上述所得式(F1)所示化合物之 2 位第三丁酯以酸或金屬鹽切斷，繼之，加入環己胺而製得式(F1-1a)所示之 (2S, 5R)-6-(苯甲氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]

辛烷-2-羧酸之環己胺鹽。



上述式(F1-1a)中，OBn表示苯甲氧基。

將式(F1)所示化合物藉由酸或金屬鹽切斷其第三丁酯之方法，係藉由將式(F1)所示化合物溶解於適當溶劑中，再以酸或金屬鹽處理而施行。

反應所用之酸可選擇自鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、硝酸等無機酸、甲酸、乙酸、三氟乙酸、四氟硼酸、甲磺酸、對-甲苯磺酸、三氟甲磺酸等有機酸中。其中，較佳為選擇自三氟乙酸、甲酸、甲磺酸、對-甲苯磺酸、鹽酸或硫酸中，相對於式(F1)所示化合物，以1莫耳當量至溶劑量之範圍使用。

反應所用之金屬鹽可選擇自碘化鋰、碘化鎂、溴化鋅、氯化銻、四氯化鈦、三氟化硼、氯化鋁、溴化鋁中，相對於式(F1)所示化合物，以1至6莫耳當量之範圍使用。

反應所用之溶劑可選擇自水、甲醇、乙醇、異丙醇、乙酸乙酯、乙酸丁酯、1,4-二噁烷、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、甲苯中，且可單獨或混合使用。

反應係在 -25°C 至 $+25^{\circ}\text{C}$ 之範圍施行。

較佳為於甲酸中，或於二氯甲烷中在2至3莫耳當量之硫酸或三氟乙酸/二氯甲烷(1/1)中，在 0°C 至 $+25^{\circ}\text{C}$ 下攪

拌。

更佳為在三氟乙酸/二氯甲烷(1/1)中於 0°C 至 +25°C 下攪拌。

繼之，與環己胺形成鹽之方法，可藉由在上述反應結束後，視需要進行濃縮溶劑、萃取、洗淨、乾燥、濃縮溶劑、更換溶劑之後，在適當溶劑中加入環己胺而進行。

所添加之環己胺之當量數，相對於式(F1)所示化合物，係從 1 至 4 莫耳當量中選擇使用。

又，本步驟雖是為了合成 M 為環己胺之式(F1-1)化合物而形成鹽之步驟，然而，在獲得 M 為環己胺以外之無機陽離子或有機陽離子之式(F)化合物時，形成鹽所用之鹼可選擇自下述者中：三甲胺、三乙胺、環己胺、二環己胺等胺類；氫氧化四甲胺、氫氧化四乙胺、氫氧化四丁胺、氫氧化三乙基苯甲胺等有機胺鹽；2-乙基己酸之鈉、鉀、鋰或鈣等鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽。所添加之鹼之當量數，相對於式(F1)所示化合物，係從 1 至 5 莫耳當量中選擇。

M 為環己胺時、以及 M 為環己胺以外之無機陽離子或有機陽離子時之任一情形下，形成鹽時所用之溶劑可選擇自甲醇、乙醇、異丙醇、丙酮、甲基乙基酮、乙酸乙酯、乙酸丁酯、二乙醚、二異丙醚、四氫呋喃、1,4-二噁烷、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、甲苯、己烷中，且可單獨或混合使用。

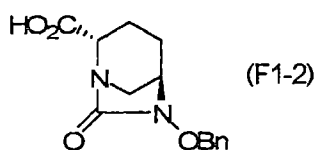
較佳為於乙酸乙酯中，相對於式(F1)所示化合物，加入 1 至 4 莫耳當量之環己胺而形成鹽，並進行結晶化。

更佳為於乙酸乙酯中，加入 1 至 3 莫耳當量之環己胺而形成鹽，並進行結晶化。

由該第 5-2 步驟所製造之式(F1-1)所示之鹽，在形成鹽及結晶化後，可藉由採用過濾、洗淨、乾燥等有機化學上常用之一般處理方法而容易地分離並保存，做為工業上之製造中間體為特佳。

[(5-3)由式(F1-1)所示化合物合成式(F1-2)所示化合物]

將上述所得(F1-1)所示化合物藉由酸處理而使羧酸遊離，而得式(F1-2)所示之(2S, 5R)-6-(苯甲氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸。



上式(F1-2)中，OBn 表示苯甲氧基。

將式(F1-1)所示化合物之鹽藉由酸處理而使羧酸遊離之方法，係藉由將式(F1-1)所示化合物溶解於適當之酸之水溶液中，以有機溶劑萃取而施行。

反應所用之酸可選擇自鹽酸、硫酸、硫酸氫鉀、磷酸、硝酸或磷酸二氫鈉等無機酸中。

萃取所用之有機溶劑可選擇自二氯甲烷、乙酸乙酯等有機溶劑中。

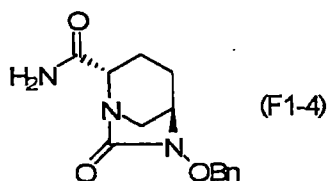
較佳為將式(F1-1)所示化合物溶解於選擇自鹽酸、硫酸、硫酸氫鉀或磷酸二氫鈉中之無機酸水溶液，以乙酸乙酯等有機溶劑萃取。

更佳為將式(F1-1)所示化合物溶解在飽和磷酸二氫鈉水溶液或稀鹽酸中，以乙酸乙酯等有機溶劑萃取。

由該第 5-3 步驟所製得之式(F1-2)所示之羧酸，可藉由採用溶劑萃取、濃縮、更換溶劑、結晶化等有機化學上常用之一般處理方法分離而分離，或亦可不經分離而直接使用於下一步驟。

[(5-4)由式(F1-2)所示化合物合成式(F1-4)所示化合物]

將上述所得之式(F1-2)所示化合物，在鹼及羧酸活化劑之存在下，跟濃氨水反應而得式(F1-4)所示之光學活性之(2S, 5R)-6-(苯甲氧基)-7-酮基-1, 6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧醯胺：



(上式(F1-4)中，OBn 表示苯甲氧基)。

更具體而言，係將式(F1-2)所示化合物在適當溶劑中於鹼之存在下跟羧酸活化劑及濃氨水反應，或在分離活性酯之後跟濃氨水反應，而得到羧醯胺(carboxamide)體。

反應所用之鹼可選擇自碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、氫氧化鈉、氫氧化鉀等無機鹼，三乙胺、二異丙基乙胺、三丁胺、1, 8-二氮雜二環[5.4.0]十一碳-7-烯、吡啶、2-甲基吡啶、2, 6-二甲基吡啶、4-二甲胺基吡啶等有機鹼中，其中，較佳為可選擇自三乙胺、二異丙基乙胺、三丁胺中，相對於式(F1-2)所示化合物，以 0.8 至 1.5 莫

耳當量之範圍使用。

反應所用之羧酸活化劑可選擇自氯甲酸乙酯、氯甲酸異丁酯、三甲基乙醯氯、2,4,6-三氯苯甲醯氯等醯氯化物、異戊酸酐、三甲基乙酸酐等酸酐中，其中，較佳為可選擇自氯甲酸乙酯、氯甲酸異丁酯、三甲基乙醯氯中，相對於式(F1-2)所示化合物，以 0.8 至 1.5 莫耳當量之範圍使用。

反應所用之溶劑可選擇自水、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、甲苯、乙酸乙酯、乙酸丁酯、四氫呋喃、1,4-二噁烷、乙腈、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、吡啶中，且可單獨或混合而使用。

本步驟可在縮合劑之存在下進行。該縮合劑可選擇自：N,N-二環己基碳化二亞胺、1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽等碳化二亞胺單獨本身；或與 1-羥基苯并三唑、N-羥基琥珀醯亞胺、2-羥基吡啶-N-氧化物等觸媒組合之六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基-三(二甲胺基)磷、碘化 2-氯-1-甲基吡啶鎊、氯化(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基嗎啉鎊等。縮合劑之用量相對於式(F1-2)所示化合物，以 0.8 至 1.5 莫耳當量之範圍使用。

相對於式(F1-2)所示化合物，濃氨水係以 5 至 100 莫耳當量之範圍使用。

在反應溫度為 -20°C 至 $+25^{\circ}\text{C}$ 之範圍下施行。

較佳為本步驟係在脫水二氯甲烷中，於 -5°C 至 $+5^{\circ}\text{C}$ 下，在 1.2 莫耳當量之選擇自三乙胺、二異丙基乙胺或三丁胺中之三級胺之存在下，使 1.1 莫耳當量之選擇自氯甲酸乙

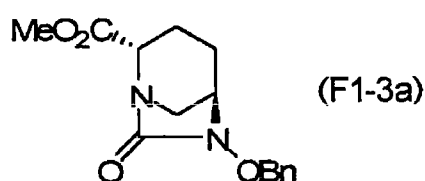
酯、氯甲酸異丁酯或三甲基乙醯氯中之混合酸酐試劑進行反應之後，與 5 至 50 莫耳當量之濃氨水反應。

更佳為在二氯甲烷中，於 -5°C 至 $+5^{\circ}\text{C}$ 下，在 1.2 莫耳當量之三乙胺之存在下，使 1.1 莫耳當量之氯甲酸異丁酯反應之後，與 5 至 20 莫耳當量之濃氨水反應。

由該第 5-4 步驟所製成之式(F1-4)所示羧醯胺體，可藉由採用溶劑萃取、洗淨、乾燥、濃縮溶劑、更換溶劑、結晶化等有機化學上常用之一般處理方法而分離。

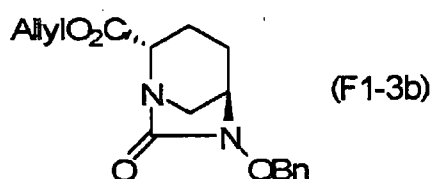
[(5-5)由式(F1-2)所示化合物合成式(F1-3a)、式(F1-3b)、式(F1-3c)或(F1-3d)所示化合物；以及由式(F2-2)所示化合物合成式(F2-3)所示化合物]

藉由將上述所得式(F1-2)所示化合物或下述式(F2-2)所示化合物之 2 位羧酸予以酯化，而得式(F1-3a)所示之 6-(苯甲氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸(2S,5R)-甲酯：



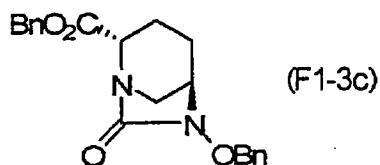
(上式(F1-3a)中，Me 表示甲基，OBn 表示苯甲氧基)；

或者是，得到式(F1-3b)所示之 6-(苯甲氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸(2S,5R)-烯丙酯：



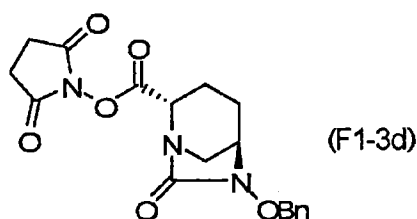
(上式(F1-3b)中，OBn 表示苯甲氧基)；

或者是，得到式(F1-3c)所示之 6-(苯甲氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸(2S,5R)-苯甲酯：



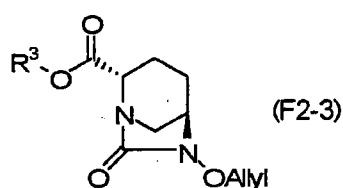
(式(F1-3c)中，Bn 表示苯甲基，OBn 表示苯甲氧基)；

或者是，得到式(F1-3d)所示之 6-(苯甲氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸(2S,5R)-2,5-二酮基吡咯啉-1-基酯：



(式(F1-3d)中，OBn 表示苯甲氧基)；

或者是，得到式(F2-3)所示化合物：



(式(F2-3)中，R³ 表示甲基、烯丙基、苯甲基或 2,5-二酮基吡咯啉-1-基)。

更具體而言，式(F1-2)所示化合物及式(F2-2)所示化合物之酯化，可藉由在適當溶劑中於烷化劑及鹼之存在下跟鹵化烷、鹵化烯丙基或鹵化苯甲基反應，或是在鹼之存在下與羧酸活化劑或脫水縮合劑和醇類反應，而實施之。

反應所用之烷化劑可選擇自重氮甲烷、三甲基矽烷基重氮甲烷、二苯基重氮甲烷等重氮烷類、碘化甲烷、碘化乙烷、烯丙基氯、烯丙基溴、苯甲基氯、苯甲基溴、對-硝基苯甲基溴、對-甲氧基苯甲基溴等鹵化物中。

反應所用之鹼可選擇自碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銻、氫氧化鈉、氫氧化鉀等無機鹼，三乙胺、二異丙基乙胺、三丁胺、1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一碳-7-烯、吡啶、2-甲基吡啶、2,6-二甲基吡啶、4-二甲胺基吡啶等有機鹼中。

反應所用之羧酸活化劑或縮合劑可選擇自 N, N' -二環己基碳化二亞胺、1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽等碳化二亞胺單獨本身，或與 1-羥基苯并三唑或 2-羥基吡啶-N-氧化物等觸媒組合之六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基-三(二甲胺基)磷、碘化 2-氯-1-甲基吡啶鎗、氯化(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基嗎啶鎗等羧酸活化劑；由氯甲酸乙酯、氯甲酸異丁酯、三甲基乙醯氯、2,4,6-三氯苯甲醯氯等醯氯化物、異戊酸酐、三甲基乙酸酐等酸酐所構成之混合酸酐化劑中。

酯化反應所用之溶劑，可選擇自水、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、甲苯、乙酸乙酯、乙酸丁酯、四氫呋喃、1,4-二噁烷、乙腈、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、吡啶中，且可單獨或混合使用。

反應所用之醇類可選擇自甲醇、烯丙醇、苯甲醇、2,5-二酮基吡咯啶-1-醇中。

本步驟中進行甲酯化時，較佳為在甲苯·甲醇混合溶劑中，與 1 至 1.5 莫耳當量之三甲基矽烷基重氮甲烷在冰冷下反應。

又，進行烯丙酯化時，較佳為在 N,N-二甲基甲醯胺中，在 1 至 3 莫耳當量之碳酸氫鈉存在下，與 1 至 3 莫耳當量之烯丙基溴於室溫下反應。

又，進行苯甲酯化時，較佳為在二氯甲烷中，於 1.3 至 1.7 莫耳當量之 1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽之存在下，與 1.5 至 2.5 莫耳當量之苯甲醇在室溫下反應。

又，進行 2,5-二酮基吡咯啶-1-基酯化時，較佳為在二氯甲烷中，於三級胺之存在下，先與氯甲酸異丁酯反應，再與 N-羥基琥珀醯亞胺在冰冷下反應。

由該第 5-5 步驟所製成之式(F1-3a)、(F1-3b)、(F1-3c)、(F1-3d)所示化合物、屬於式(F2-3)所示化合物之具體化合物之式(F2-3c)所示化合物，在反應結束後，可藉由採用溶劑萃取、分液洗淨、乾燥、濃縮溶劑、結晶化等有機化學上常用之一般處理方法而分離。

[(5-6)由式(F1-3a)所示化合物合成式(F1-2)所示化合物(第 5-6.1 步驟)]

將上述所得式(F1-3a)所示化合物之甲酯以無機鹼進行水解而得式(F1-2)所示化合物。

更具體而言，上述方法所得之式(F1-3a)所示化合物之甲酯之切斷，係藉由將式(F1-3a)所示化合物溶解於適當溶

劑中，在適當之鹼之存在下進行溶劑分解而施行。

反應所用之無機鹼可選擇自碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鈹、氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鈹等無機鹼中，相對於式(F1-3a)所示化合物，以 1.0 至 1.5 莫耳當量之範圍使用。

反應所用之溶劑可選擇自水、甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、丁醇、二乙醚、二異丙醚、甲苯、四氫呋喃、1,4-二噁烷中，且可單獨或混合使用。

在反應溫度為 -20 至 $+25^{\circ}\text{C}$ 範圍內實施。

較佳為將式(F1-3a)所示化合物在水-四氫呋喃中，於 -10°C 至 $+10^{\circ}\text{C}$ 溫度範圍下，與 1.0 至 1.2 當量之氫氧化鋰攪拌。

更佳為將式(F1-3a)所示化合物在水-四氫呋喃中，於 -5°C 至 $+5^{\circ}\text{C}$ 溫度範圍下，與 1.0 至 1.1 當量之氫氧化鋰攪拌。

由該第 5-6.1 步驟所製成之式(F1-2)所示羧酸，在反應結束後，可藉由採用濃縮溶劑、酸性化、溶劑萃取、分液洗淨、乾燥、濃縮溶劑、形成鹽等有機化學上常用之一般處理方法而分離，或可不經分離而直接使用於下一步驟。[(5-6)由式(F1-3b)所示化合物經由式(F1-1a)所示化合物而合成式(F1-2)所示化合物(第 5-6.2 步驟)]

將上述所得式(F1-3b)所示化合物之烯丙酯於觸媒存在下與親核劑反應而切斷，繼而添加環己胺，製成式(F1-1a)所示化合物之後，藉由無機酸而使羧酸遊離，得到式(F1-2)

所示化合物。

更具體而言，式(F1-3b)所示化合物之烯丙酯之切斷，可藉由將式(F1-3b)所示化合物溶解於適當溶劑中，在觸媒之存在下與適當之親核劑處理而實施。

反應所用之觸媒可選擇自乙酸鈣、四(三苯基磷)鈣、二氯-雙(三苯基磷)鈣、氯-三(三苯基磷)銻、二甲基銅鋰中，相對於式(F1-3b)所示化合物，以 0.01 至 0.1 莫耳當量之範圍使用。

反應所用之親核劑可選擇自 2-乙基己酸鈉、2-甲基己酸鈉、吡咯啉、二甲基環己二酮(dimedone)、苯甲氧基胺、苯次磺酸鈉中，相對於式(F1-3b)所示化合物，以 1 至 2 莫耳當量之範圍使用。

反應所用之溶劑可選擇自水、甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、丁醇、二乙醚、二異丙醚、乙酸乙酯、乙酸丁酯、二氯甲烷、二氯乙烷、甲苯、四氫呋喃、1,4-二噁烷、乙腈中，且可單獨或混合而使用。

反應溫度係選擇自 -20°C 至 25°C 之範圍。

本步驟較佳為將式(F1-3b)所示化合物在四氫呋喃、乙腈或二氯甲烷中，室溫下，於 0.01 至 0.05 莫耳當量之乙酸鈣、二氯-雙(三苯基磷)鈣或四(三苯基磷)鈣之存在下，與 1 至 2 莫耳當量之 2-乙基己酸鈉、吡咯啉或二甲基環己二酮一起攪拌。

更佳為將式(F1-3b)所示化合物在二氯甲烷中，於 20°C 下，在 0.01 至 0.03 莫耳當量之四(三苯基磷)鈣之存在

下，與 1 至 1.5 莫耳當量之 2-乙基己酸鈉一起攪拌。

將如此所得之已切斷烯丙酯之化合物，以環己胺處理而製成式(F1-1a)所示化合物後，再用選擇自鹽酸、硫酸、硫酸氫鉀或磷酸二氫鈉中之無機酸處理，使羧酸遊離，藉此可得到式(F1-2)所示化合物。

由該第 5-6.2 步驟所製得之式(F1-2)所示羧酸，在反應結束後，可藉由採用濃縮溶劑、酸性化、溶劑萃取、分液洗淨、乾燥、濃縮溶劑、形成鹽等有機化學上常用之一般處理方法而分離，或亦可不經分離而直接使用於下一步驟。

[(5-7)由式(F1-3d)所示化合物合成式(F1-4)所示化合物]

將上述所得之式(F1-3d)所示化合物和氨水反應而製得式(F1-4)所示化合物。

更具體而言，可藉由將式(F1-3d)所示化合物溶解於適當之溶劑中，以濃氨水處理而施行。

濃氨水之相對於式(F1-3d)所示化合物，係以 5 至 100 莫耳當量之範圍使用。

反應所用之溶劑，可選擇自水、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、甲苯、乙酸乙酯、乙酸丁酯、四氫呋喃、1,4-二噁烷、乙腈、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺中，且可單獨或混合而使用。

在反應溫度為 -20°C 至 $+25^{\circ}\text{C}$ 之範圍實施。

本步驟中，較佳為將式(F1-3d)所示化合物在脫水二氯甲烷中，於 -5°C 至 $+5^{\circ}\text{C}$ 下，與 50 莫耳當量之濃氨水反應。

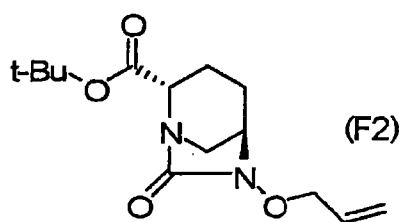
更佳為將式(F1-3d)所示化合物在二氯甲烷中，於-5°C至+5°C下與 20 莫耳當量之濃氨水反應。

由該第 5-7 步驟所製得之式(F1-4)所示羧醯胺體，可藉由採用溶劑萃取、洗淨、乾燥、濃縮溶劑、更換溶劑、結晶化等有機化學上常用之一般處理方法而分離。

[(5-8)由(F1)所示化合物合成式(F2)所示化合物]

將上述所得式(F1)所示化合物之苯甲基藉由催化氫化反應而去除，繼之，在鹼之存在下跟烯丙化劑反應而製成式(F2)所示之 6-(烯丙氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環

[3.2.1]辛烷-2-羧酸(2S,5R)-第三丁酯：



(上述式(F2)中，t-Bu 表示第三丁基)。

更具體而言，若欲將式(F1)所示化合物之苯甲基變換成烯丙基，係藉由將式(F1)所示化合物溶解於適當之溶劑中，使用觸媒進行氫化反應，繼之在鹼之存在下施行烯丙化反應，而達成之。

反應所用之觸媒劑可選擇任意之氫化觸媒，其中，較佳為可使用雷氏鎳(Raney nickel)、氧化鉑、氧化鈮、鈮黑、鈮-碳等。

氫氣壓力可設為大氣壓至 0.5MPa 之範圍。

氫化反應所用之溶劑可選擇自水、甲醇、乙醇、丙醇、

異丙醇、丁醇、二乙醚、二異丙醚、乙酸乙酯、乙酸丁酯、甲苯、四氫呋喃、1,4-二噁烷中，且可單獨或混合而使用。

氫化之步驟，較佳係在甲醇或乙醇中，使用選擇自氧化鈀、氧化鈀、鈀黑或鈀-碳中之觸媒而進行。

更佳為在乙醇中使用鈀-碳作為觸媒而進行。

上述氫化步驟所得之已切斷苯甲基之6-羥基體，在反應結束後，可藉由採用過濾觸媒、濃縮溶劑、更換溶劑等有機化學上常用之一般處理方法而可不經分離而直接使用於下一步驟。

烯丙化反應所用之鹼，可選擇自碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鈹、氫氧化鈉、氫氧化鉀等無機鹼、三乙胺、二異丙基乙胺、三丁胺、1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一碳-7-烯、吡啶、2-甲基吡啶、2,6-二甲基吡啶、4-二甲胺基吡啶等有機鹼中，相對於式(F1)所示化合物，以1.0至3莫耳當量之範圍使用。

烯丙化反應所用之烯丙化劑，可選擇自烯丙氯、烯丙溴中，相對於式(F1)所示化合物，以1.0至3莫耳當量之範圍使用。

烯丙化反應所用之溶劑，可選擇自二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、甲苯、乙酸乙酯、乙酸丁酯、四氫呋喃、1,4-二噁烷、乙腈、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺中。

在反應溫度為0°C至+25°C之範圍施行。

烯丙化反應之步驟，較佳係在脫水之乙腈、N,N-二甲基甲醯胺或N,N-二甲基乙醯胺中，於1至2莫耳當量之選

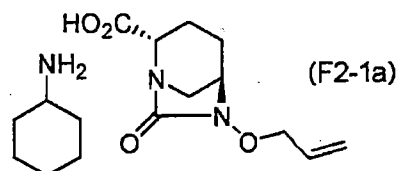
擇自無水碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鈉中之無機鹼之存在下，與 1 至 2 莫耳當量之烯丙溴在室溫下攪拌。

更佳為在脫水乙腈中，在 1 莫耳當量之無水碳酸鉀之存在下，與 1 至 2 莫耳當量之烯丙溴在室溫下攪拌。

由該第 5-8 步驟所製得之式(F2)所示化合物，在反應結束後，可藉由採用濃縮溶劑、更換溶劑、分液洗淨、乾燥、濃縮溶劑等有機化學上常用之一般處理方法而分離。

[(5-9)由式(F2)所示化合物合成式(F2-1a)所示化合物]

將上述所得之式(F2)所示化合物之 2 位第三丁酯藉由酸而切斷，繼之，加入環己胺，而製得式(F2-1a)所示之(2S, 5R)-6-(烯丙氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸之環己胺鹽。

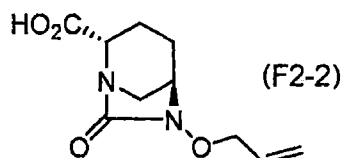


將式(F2)所示化合物藉由酸而切斷其第三丁酯之方法，係藉由將式(F2)所示化合物溶解於適當之溶劑中，以與第 5-2 步驟相同之方法而進行。所用之酸較佳為可使用三氟乙酸、甲磺酸、對-甲苯磺酸、鹽酸或硫酸，以酸切斷其第三丁酯之後，再用環己胺處理而得環己胺鹽。

由該第 5-9 步驟所製成之式(F2-1a)所示之鹽，在形成鹽、結晶化之後，亦可藉由採用過濾、洗淨、乾燥等有機化學上常用之一般處理方法而容易地分離及保存，而為特別優異的工業上之製造中間體。

[(5-10)由式(F2-1a)所示化合物合成式(F2-2)所示化合物]

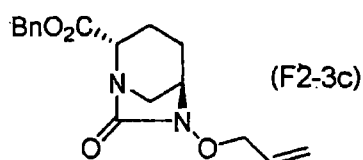
將上述所得之式(F2-1a)所示化合物使用酸處理而使羧酸遊離，得到式(F2-2)所示之(2S, 5R)-6-(烯丙氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸。



將式(F2-1a)所示鹽藉由酸處理而遊離羧酸之方法，係藉由將式(F2-1a)所示化合物溶解於適當之酸之水溶液，並以與第5-3步驟相同之方法而實施。所使用之酸可使用鹽酸、硫酸、硫酸氫鉀或磷酸二氫鈉等無機酸。

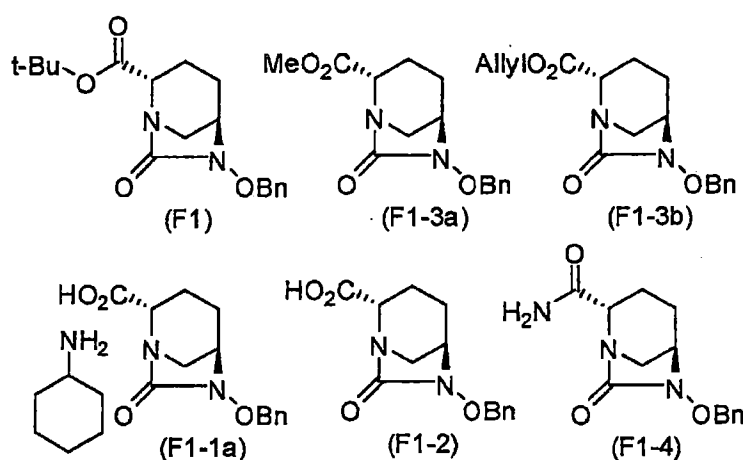
由該第5-10步驟所製成之式(F2-2)所示羧酸，可藉由採用溶劑萃取、濃縮、更換溶劑等有機化學上常用之一般處理方法而分離，或亦可不經分離而直接使用於下一步驟。[(5-5)由式(F2-2)所示化合物合成式(F2-3c)所示化合物]

上述所得之式(F2-3)所示化合物之2位羧酸，於脫水縮合劑之存在下，與苯甲醇反應，而得式(F2-3)所示化合物之具體化合物之式(F2-3c)所示之6-(烯丙氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸(2S, 5R)-苯甲酯：



(上述式(F2-3c)中，Bn表示苯甲基)。

由上述步驟所得之下述式(F1)、(F1-3a)及(F1-3b)所示化合物，例如可經由乙酸乙酯及己烷溶液而進行結晶化。又，式(F1-1a)所示化合物，例如可經由乙酸乙酯-二乙醚而進行結晶化。又，式(F1-2)所示化合物，例如可經由乙酸乙酯-己烷而進行結晶化。又，式(F1-4)所示化合物，例如可經由氯仿和己烷溶液而進行結晶化。



(上述式中，t-Bu表示第三丁基，OBn表示苯甲氧基，Me表示甲基)。

如同上述而製成之式(F1)、(F1-3a)、(F1-3b)、(F1-1a)、(F1-2)及(F1-4)所示化合物，藉由偏光顯微鏡觀察以及粉末X光繞射分析，可確認其係以結晶形式而製成。特別是在粉末X光繞射分析中係因具有特徵性尖峰而予以鑑定。其尖峰形態示於下列表1至表6中。

[表 1]

粉末X光數據

化合物(F1)之粉末X光繞射

尖峰位置		相對強度
2θ	晶面距離 (d)	
(Cuka)	Å	
7.64	11.56	13
8.06	10.96	67
13.50	6.55	46
14.74	6.00	15
15.30	5.79	11
15.92	5.56	44
16.18	5.47	58
16.86	5.25	64
18.10	4.90	46
20.38	4.35	18
20.96	4.23	100
23.04	3.86	10

[表 2]

粉末X光數據

化合物(F1-3a)之粉末
X光繞射

尖峰位置		相對強度
2θ	晶面距離 (d)	
(Cuka)	Å	
8.50	10.39	92
15.10	5.86	9
15.56	5.69	66
16.60	5.34	11
18.42	4.81	28
19.98	4.44	100
22.30	3.98	9
23.50	3.78	66
28.64	3.11	13
29.44	3.03	19
30.52	2.93	13
32.28	2.77	11

[表 3]

粉末X光數據
化合物(F1-3b)之粉末
X光繞射

尖峰位置		相對強度 I/I ₀
2θ	晶面距離 (d)	
(Cuka)	Å	
6.00	14.72	100
18.06	4.91	26
19.88	4.46	10
20.94	4.24	10
24.22	3.67	12

[表 4]

粉末X光數據
化合物(F1-1a)之粉末
X光繞射

尖峰位置		相對強度 I/I ₀
2θ	晶面距離 (d)	
(Cuka)	Å	
8.88	9.95	46
10.46	8.45	9
14.14	6.26	14
15.08	5.87	17
16.04	5.52	100
16.98	5.22	71
17.38	5.10	17
17.88	4.96	26
18.74	4.73	57
19.52	4.54	22
21.36	4.16	13
22.60	3.93	68
25.08	3.55	12

[表 5]

粉末X光數據
化合物(F1-2)之粉末
X光繞射

尖峰位置		相對強度
2θ	晶面距離(d)	
(Cuka)	Å	I/10
10.80	8.19	10
12.38	7.14	14
13.32	6.64	11
14.06	6.29	81
15.82	5.60	33
17.02	5.21	92
18.04	4.91	12
19.28	4.60	37
21.06	4.21	100
24.08	3.69	42
25.80	3.45	16
28.52	3.13	33

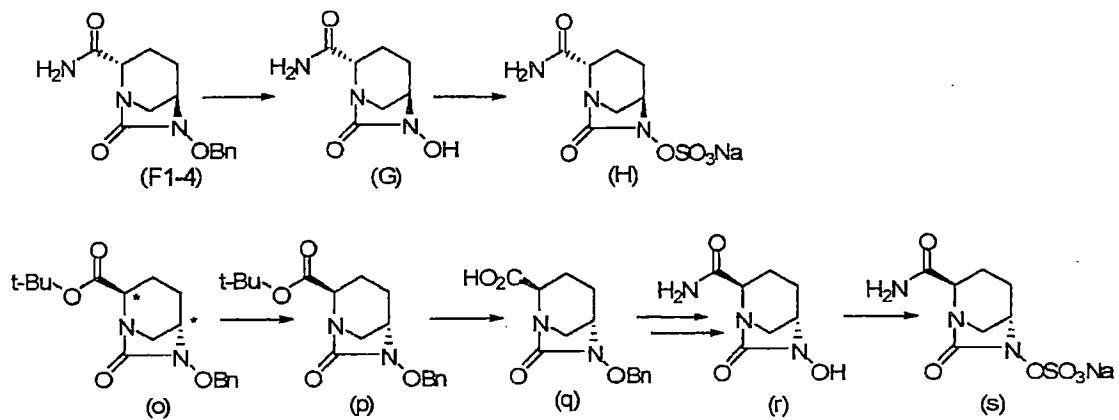
[表 6]

粉末X光數據
化合物(F1-4)之粉末
X光繞射

尖峰位置		相對強度
2θ	晶面距離(d)	
(Cuka)	Å	I/10
6.76	13.06	100
13.58	6.52	23
17.24	5.14	48
18.70	4.74	34
19.16	4.63	13
20.46	4.34	45
23.08	3.85	17
23.92	3.72	8

本發明之式(F)所示化合物可作為用以製造下述式(H)所示化合物之製造中間體而使用。在此，以本發明之式(F)所示化合物作為起始原料，製造下述式(H)所示化合物及其

對掌體，並比較其生物活性。



(上述化學反應式中，t-Bu 表示第三丁基，OBn 表示苯甲氧基)。

本發明之製造方法所得之式(F)所示化合物中，由式(F1-4)所示化合物製造式(H)所示化合物。又，製造式(o)所示之外消旋體之 6-(苯甲氧基)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸(2R/S, 5S/R)-第三丁酯，歷經以手性管柱(chiral column)而光學離析之式(p)所示之對掌體，製造式(s)所示之(2R, 5S)-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧醯胺，7-酮基-6-(磺酸基氧基)-單鈉鹽。

評估所得之式(H)及式(s)所示化合物之β-內醯胺酶之酵素抑制活性及其與抗菌劑併用之效果，雖然式(H)所示化合物顯示活性，但式(s)所示化合物未顯示活性。因此，確認可依據本發明之方法所得之式(F)所示化合物做為醫藥原藥及其中間體係特別有用之鏡像異構物。

[表 7]

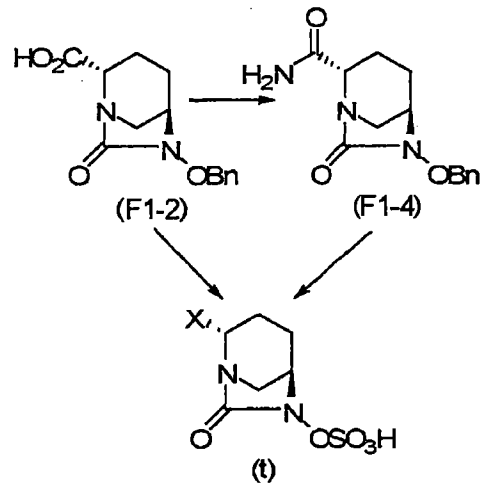
式(H)及式(s)所示化合物之生物活性

化合物	旋光度 [α] _D ²⁰	IC ₅₀ μ M	MIC μ g/mL
H	-37.1°	0.65	4
s	+38.1°	>30	64
TAZ	-	0.95	64

(上述表 7 中，TAZ 表示他佐巴克坦(tazobactam)，IC₅₀ 表示對於 AmpC 之酵素抑制活性，MIC 表示併用 4 μ g/mL 化合物時之氧哌嗪青黴素(PIPC, Piperacillin)之抗菌活性)。

此次雖是從外消旋體以光學離析而獲得式(p)所示之對掌體，然而，若欲將式(r)及式(s)所示之對掌體從相對應之外消旋體藉由手心管柱而分離，則無論是以順相或逆相之方法皆不可能實行，在此，確認到具有第三丁酯之式(o)所示之外消旋體係顯示例如移動相不需使用特殊溶劑，跟鏡像異構物之分離性良好，且在活性餾分(fraction)之濃縮時也難以分解等做為中間體之優異特性。

又，式(F1-2)及式(F1-4)所示化合物可用於製造專利文獻 1 至 6 所例示之具有二氮雜二環辛烷骨架之 β -內醯胺酶抑制劑之光學活性體，或探索更有效之新穎之 β -內醯胺酶抑制劑，以及作為用以研發醫藥品之重要之中間體。



(上述化學反應式中，OBn 表示苯甲氧基，X 表示活性取代基)。

又，上述式(H)及式(s)所示化合物之生物活性可按照下述方法測定。亦即，對於屬於 class C 型 β -內醯胺酶之 AmpC 酵素，求得以硝基哞吩(nitrocefin)做為基質之酵素抑制活性(IC_{50} 值)，並比較其抑制活性之有無及強弱。又，使用構成型產生 AmpC 之綠膿菌，測定併用氧哞啉青黴素(PIPC, Piperacillin)和式(H)或式(s)所示化合物作為抗菌劑時之併用抗菌活性(MIC)，評估其是否能使 PIPC 之抗菌力恢復等。

因此，依據本發明而也提供式(F)所示之下列具體化合物之用途，係用以製造調配合含有(2S, 5R)-7-酮基-1, 6-二氮雜二環[3. 2. 1]辛烷-2-羧酸衍生物之 β -內醯胺酶抑制劑的感染症治療藥：

6-(苯甲氧基)-7-酮基-1, 6-二氮雜二環[3. 2. 1]辛烷-2-羧酸(2S, 5R)-第三丁酯；

6-(苯甲氧基)-7-酮基-1, 6-二氮雜二環[3. 2. 1]辛烷

-2-羧酸(2S, 5R)-甲酯；

6-(苯甲氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷

-2-羧酸(2S, 5R)-烯丙酯；

6-(苯甲氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷

-2-羧酸(2S, 5R)-苯甲酯；

(2S, 5R)-6-(苯甲氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環

[3.2.1]辛烷-2-羧酸環己銨鹽；

(2S, 5R)-6-(苯甲氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環

[3.2.1]辛烷-2-羧酸；

(2S, 5R)-6-(苯甲氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環

[3.2.1]辛烷-2-羧醯胺；以及

5-(苯甲氧基胺基)哌啶-2-羧酸(2S, 5R)-第三丁酯。

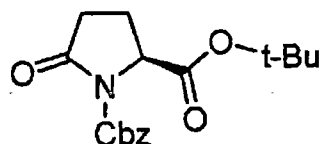
[實施例]

藉由實施例而更詳細說明本發明如下，惟本發明不侷限於實施例，尚可有各種變更例。

[參考例 1]

5-羥基哌啶-1,2-二羧酸(2S, 5S)-1-苯甲酯 2-第三丁酯(A)

第 1 步驟：5-酮基吡咯啶-1,2-二羧酸(S)-1-苯甲酯 2-第三丁酯：

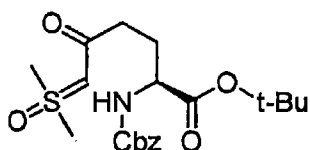


將 100g 之(S)-1-(苯甲氧基羰基)-5-酮基吡咯啶-2-羧酸溶解於 2L 之脫水二氯甲烷中，於冰冷下加入 10mL 之

濃硫酸、213g 之異丁烯，在+20°C 以下攪拌終夜。將反應混合物在注意其發泡下加入冷碳酸鈉水溶液中，分離有機相，用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下濃縮溶劑。殘渣藉由矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=7/3)處理，以己烷/乙酸乙酯進行結晶化，而得無色結晶性粉末之標題化合物 80g(收率為 67%)。光學活性體過剩率為 99.9%ee 以上(CHIRALPAK AD-H, 4.6×150mm, UV210nm, 己烷/乙醇=2/1, 流速 1mL/分鐘, 保持時間為 4.2 分鐘)。

$[\alpha]_D^{20} -43.3^\circ$ (c 0.52 in CHCl_3), 依據非專利文獻 4 為 -41.8° (c 6.71, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 1.39 (s, 9H), 2.04 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.51 (dd, $J = 17.6, 9.5, 3.2$ Hz, 1H), 2.62 (ddd, $J = 17.6, 10.5, 9.5$ Hz, 1H), 4.55 (dd, $J = 9.5, 2.7$ Hz, 1H), 5.25 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 5.30 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 7.26–7.41 (m, 5H); MS m/z : 320 (M+1).

第 2 步驟：2-(苯甲氧基羰基胺基)-5-酮基-6-二甲基氧化鎢己酸(S)-第三丁酯

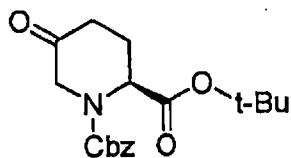


在 70.2g(313mmol)之碘化三甲基氧化鎢之脫水 N,N-二甲基甲醯胺(585mL)溶液中，於氫氣氛圍下，加入 36.8g(279mmol)之第三丁醇鉀，於室溫下攪拌 1 小時。繼之，在 5°C 以下，以 20 分鐘加入 5-酮基吡咯啉-1,2-二羧酸(S)-1-苯甲酯 2-第三丁酯(87.0g(272mmol))(以 87mL 之脫水 N,N-二甲基甲醯胺洗滌)，並在同溫度下反應 1 小時。將反應混合物添加至冰冷水(2.6L)中，以食鹽飽和後，以乙酸乙酯

萃取(2.6L×1次, 1.3L×2次, 650mL×4次), 於減壓下蒸餾去除有機層之溶劑。所得殘渣以矽膠管柱層析法(庚烷/乙酸乙酯=1/2→乙酸乙酯/甲酯=19/1→9/1)處理, 而得1123g之淡黃色油狀之標題化合物(收率為定量)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ): 1.46 (s, 9H), 1.95 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 2.23-2.32 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 4.22 (m, 1H), 4.37 (s, 1H), 5.07 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 5.13 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 5.75 (br. d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.30-7.36 (m, 5H); MS m/z : 412 (M+1).

第3步驟: 5-酮基哌啶-1,2-二羧酸(S)-1-苯甲酯 2-第三丁酯

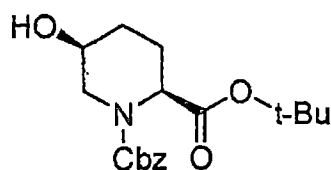


將 24.8g(57.84mmol)之 2-(苯甲氧基羰基胺基)-5-酮基-6-二甲基氧化錒己酸(S)-第三丁酯溶解於 1,2-二氯乙烷(774mL)中, 脫氣後在氬氣氛圍下, 加入 388.5mg (0.58mmol)之二- μ -氯雙[(η -環辛-1,5-二烯)]二鋇(I), 升溫後在 70°C 下反應 2 小時。減壓蒸餾去除反應混合物之溶劑, 所得殘渣以矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=2/1)處理, 而得 14.55g 之紅色油狀之標題化合物(收率為 76%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ): 1.38 (s, 4.5H), 1.47 (s, 4.5H), 2.12-2.48 (m, 4H), 3.93 (d, $J=19.0$ Hz, 0.5H), 4.00 (d, $J=18.8$ Hz, 0.5H), 4.37 (d, $J=18.8$ Hz, 0.5H), 4.46 (d, $J=19.0$ Hz, 0.5H), 4.62 (dd, $J=7.3, 6.6$ Hz, 0.5H), 4.77 (dd, $J=6.6, 5.9$ Hz, 0.5H), 5.10-5.23 (m, 2H), 7.34-7.35 (m, 5H); MS m/z : 334 (M+1).

第4步驟: 5-羥基哌啶-1,2-二羧酸(2S,5S)-1-苯甲酯 2-

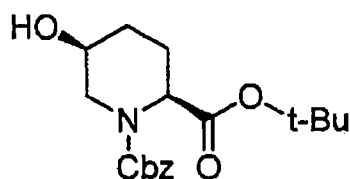
第三丁酯(A)



將 14.55g(43.66mmol)之 5-酮基哌啶-1,2-二羧酸 (S)-1-苯甲酯 2-第三丁酯之乙醇(437mL)溶液予以冰冷，加入 1.65g(43.62mmol)之硼氫化鈉，在冰冷下反應 20 分鐘。於反應混合物中滴加飽和氯化銨水溶液直到發泡停止，加水而溶解所產生之鹽。減壓下蒸餾去除混合物之有機溶劑，使用乙酸乙酯萃取殘渣之水層。有機層用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥，減壓下蒸餾去除溶劑。所得殘渣以矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=3/1 至 2/1)處理，而得 13.35g 之無色油狀之標題化合物(收率為 91%)。光學活性體過剩率為 98.8%ee(CHIRALPAK AD-H, 4.6×150mm, UV210nm, 己烷/乙醇=4/1, 流速為 1mL/分鐘, 保持時間為 9.1 分鐘)。

$[\alpha]_D^{20} -29.7^\circ$ (c 1.3, CHCl_3), 依據非專利文獻 1 而為 -27.9° (c 2.0, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ): 1.42 (s, 4.5H), 1.46 (s, 4.5H), 1.66-1.75 (m, 2H), 1.96-2.00 (m, 2H), 2.24-2.30 (m, 1H), 2.74-2.80 (m, 0.5H), 2.84-2.90 (m, 0.5H), 3.64 (brs, 1H), 4.15-4.20 (m, 0.5H), 4.23-4.27 (m, 0.5H), 4.65 (d, $J = 5.4$ Hz, 0.5H), 4.78 (d, $J = 4.6$ Hz, 0.5H), 5.07 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 5.21 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 7.26-7.37 (m, 5H); MS m/z : 334 (M+1).

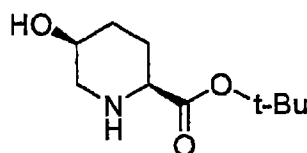
5-羥基哌啶-1,2-二羧酸(2S,5S)-1-苯甲酯 2-第三丁酯(A)之連續合成



將 112.3g(272mmol)之 2-(苯甲氧基羰基胺基)-5-酮基-6-二甲基氧化錒己酸(S)-第三丁酯溶解於 1,2-二氯乙烷(3.4L)中，脫氣後在氫氣氛圍下，加入 1.83g(2.72mmol)之二- μ -氯雙-[(η -環辛-1,5-二烯)]二鈦(I)，以 1.75 小時升溫至 70°C，並反應 1 小時。冷卻至室溫之後，減壓下蒸餾去除反應混合物之溶劑，所得殘渣溶解於乙醇(1.1L)中。冷卻混合物，以 10 分鐘加入 5.14g(136mmol)之硼氫化鈉，在冰冷下反應 20 分鐘。於反應混合物中滴加飽和氯化銨水溶液(265mL)直到發泡停止為止，加水(250mL)而溶解所產生之鹽。減壓下蒸餾去除混合物之有機溶劑，使用乙酸乙酯(0.9L \times 3 次)萃取殘渣之水層。減壓蒸餾去除溶劑，所得殘渣施以矽膠管柱層析法(庚烷/乙酸乙酯=3/1 \rightarrow 2/1)，而得 66.82g 之無色油狀之標題化合物(收率為 73%)。儀器分析數據係和參考例 1 之第 4 步驟之結果一致。

[實施例 1]

5-羥基哌啶-2-羧酸(2S,5S)-第三丁酯(B)



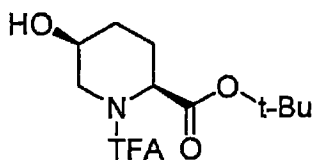
將 10.1g 之 10%鈰-碳(含水分約 50%)添加至 67.2g (200.4mmol)之 5-羥基哌啶-1,2-二羧酸(2S,5S)-1-苯甲

酯 2-第三丁酯之乙醇(900mL)溶液中，在室溫下，於氫氣氛圍中強力攪拌終夜。用矽藻土過濾混合物中之觸媒，濃縮濾液，而得 39.3g 之無色固體之標題化合物(收率為 97%)。光學活性體過剩率為 99%ee 以上(CHIRALPAK AD-H, 4.6×150mm, UV210nm, 二乙胺/己烷/乙醇=0.1/80/20, 流速為 1mL/分鐘, 保持時間為 6.3 分鐘)。

$[\alpha]_D^{20}$ -28.7° (c 1.01, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.47 (s, 9H), 1.63 (m, 1H), 1.79-1.84 (m, 3H), 2.82 (dd, J = 12.2, 2.2 Hz, 1H), 3.02 (ddd, J = 12.2, 3.7, 1.7 Hz, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.80 (m, 1H); MS m/z: 202 (M+1).

[實施例 2]

5-羥基-1-(2,2,2-三氟乙醯基)哌啶-2-羧酸(2S,5S)-第三丁酯(C)



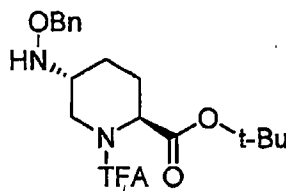
將 39.14g(194mmol)之 5-羥基哌啶-2-羧酸(2S,5S)-第三丁酯之無水四氫呋喃(450mL)溶液在氫氣氛圍下，冷卻成-3至-5°C，於其中加入 78.7g(776mmol)之三乙胺，以 30 分鐘滴加 81.5g(388mmol)之三氟乙酸酐。反應混合物在-3至-5°C下反應 1 小時，加入水(90mL)，升溫至室溫並攪拌 1 小時。加入水(740mL)於反應混合物中，用乙酸乙酯萃取(450mL×3 次)，將合併之有機層依序以 5%檸檬酸水溶液(450mL)、6.5%碳酸氫鈉水溶液(450mL)及水(450mL)洗淨。減壓下蒸餾去除溶劑，所得殘渣以矽膠管柱層析法(己烷/

乙酸乙酯=2/1)處理，而得 50.06g 之淡黃色固體之標題化合物(收率為 87%)。光學活性體過剩率為 99%ee 以上 (CHIRALPAK AD-H, 4.6×150mm, UV210nm, 己烷/乙醇=4/1, 流速為 1mL/分鐘，保持時間為 4.2 分鐘)。

$[\alpha]_D^{20}$ -54.1° (c 0.73, CHCl₃) ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 觀察為兩種旋轉異構物之混合物 (7:3)。1.26-1.43 (m, 1H), 1.46 (s, 2.7H), 1.47 (s, 6.3 H), 1.68-1.77 (m, 1H), 1.81 (d, J = 4.8 Hz, 0.3H), 1.89 (d, J = 5.2 Hz, 0.7H), 2.05-2.08 (m, 1H), 2.36-2.42 (m, 1H), 2.77 (dd, J = 12.2, 12.0 Hz, 0.3H), 3.12 (dd, J = 13.2, 10.7 Hz, 0.7H), 3.68-3.77 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 4.52-4.60 (m, 0.6 H), 5.07 (d, J=5.9 Hz, 0.7H) ; MS m/z: 298 (M+1) .

[實施例 3]

5-(苯甲氧基胺基)-1-(2,2,2-三氟乙醯基)哌啶-2-羧酸 (2S, 5R)-第三丁酯(D)



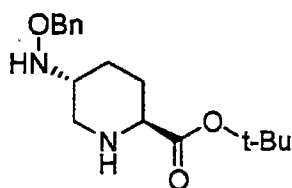
將 10.22g(34.38mmol)之 5-羥基-1-(2,2,2-三氟乙醯基)哌啶-2-羧酸(2S, 5R)-第三丁酯之脫水乙腈(113mL)溶液在氬氣氛圍中冷卻成-30°C至-40°C，加入 4.4mL (37.78mmol)之 2,6-二甲基吡啶，繼之，以 10 分鐘滴加 5.92mL(36.09mmol)之三氟甲磺酸酐，並於-30°C下反應 15 分鐘。加入 8.46g(68.73mmol)之苯甲氧基胺於該反應混合物(以 5mL 之乙腈洗滌)中，以 30 分鐘升溫至 0°C，再加入 4.4mL(37.78mmol)之 2,6-二甲基吡啶，在 0°C 至 5°C 下反應 3.5 日。減壓濃縮該反應混合物，所得殘渣以 200mL 之

乙酸乙酯稀釋，依序以水(200mL)、10%檸檬酸水溶液(200mL x3次)、6.5%碳酸氫鈉水溶液(100mL)以及飽和食鹽水(100mL)洗淨。各水層以100mL之乙酸乙酯逆相萃取，合併有機層，以無水硫酸鎂乾燥，減壓下蒸餾去除溶劑。所得殘渣以矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=4/1)處理，而得11.69g之無水油狀之標題化合物(收率為85%)。光學活性體過剩率為99.0%ee(CHIRALPAK AD-H, 4.6x150mm, UV210nm, 己烷/乙醇=9/1, 流速為1mL/分鐘, 保持時間為4.5分鐘)。

$[\alpha]_D^{20} -45.6^\circ$ (c 0.73, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ): 觀察為兩種旋轉異構物(7:3)之混合物。1.46 (s, 2.7H), 1.48 (s, 6.3H), 1.62-1.65 (m, 2H), 1.93-2.05 (m, 2H), 3.13 (m, 0.3H), 3.24-3.29 (m, 1H), 3.46 (m, 0.7H), 4.12 (m, 0.3H), 4.58-4.77 (m, 2.7H), 5.06 (m, 0.7H), 5.38 (m, 1H), 7.30-7.36 (m, 5H); MS m/z: 403 (M+1).

[實施例 4]

5-(苯甲氧基胺基)哌啶-2-羧酸(2S, 5R)-第三丁酯(E)



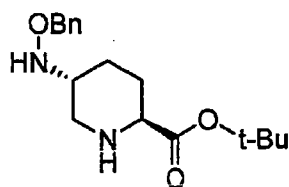
在6.91g(17.17mmol)之5-(苯甲氧基胺基)-1-(2,2,2-三氟乙醯基)哌啶-2-羧酸(2S, 5R)-第三丁酯之1,4-二噁烷(34mL)溶液中加入9.2mL之水，在冰冷下，滴加13.7mL之2.5M氫氧化鈉，在相同溫度下反應0.5小時。加入約1mL之乙酸於反應混合物中，減壓濃縮後，所得濃縮殘渣以乙酸乙酯(58mL、29mL)萃取。有機層分別用50%之碳酸

鉀水溶液洗淨後，合併並以無水硫酸鈉脫水，減壓下蒸餾去除溶劑。所得殘渣以矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=4/1→0/1→乙酸乙酯/甲醇=19/1)處理，而得 4.74g 之無色油狀之標題化合物(收率為 90%)。光學活性體過剩率為 98.9%ee(CHIRALPAK AD-H, 4.6×150mm, UV210nm, 二乙胺/己烷/乙醇=0.1/80/20, 流速為 1mL/分鐘, 保持時間為 5.5 分鐘)。

$[\alpha]_D^{20} -2.8^\circ$ (c 0.73, CHCl_3) ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ): 1.28 (m, 1H, 1.42-1.46 (m, 10H), 1.92 (m, 1H), 2.04 (ddd, $J = 12.9, 7.3, 4.0$ Hz, 1H), 2.43 (dd, $J = 12.0, 9.8$ Hz, 1H), 2.98 (m, 1H), 3.16 (dd, $J = 11.0, 3.2$ Hz, 1H), 3.57 (ddd, $J = 12.0, 4.2, 2.0$ Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 7.29-7.35 (m, 5H) ; MS m/z : 307 ($M+1$) .

[實施例 5]

5-(苯甲氧基胺基)哌啶-2-羧酸(2S, 5R)-第三丁酯(E)之連續合成

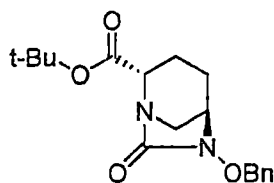


將 47.9g(161mmol)之 5-羥基-1-(2,2,2-三氟乙醯基)哌啶-2-羧酸(2S, 5R)-第三丁酯之脫水乙腈(318mL)中，在氬氣氛圍中，冷卻成 -30°C 至 -40°C ，加入 20.5mL(177mmol)之 2,6-二甲基吡啶，繼之，以 40 分鐘滴加 28.4mL(169mmol)之三氟甲磺酸酐，再於 -30°C 反應 15 分鐘。於該反應混合物中以 8 分鐘加入 39.7g(322mmol)之苯甲氧基胺(以 11mL 之乙腈洗滌)，以 30 分鐘升溫至 0°C ，再加入 20.5mL

(177mmol)之 2,6-二甲基吡啶，在 0°C 至 5°C 反應 2 日。減壓濃縮該反應混合物，所得殘渣用 960mL 之乙酸乙酯稀釋，然後依序以水(960mL)、10%檸檬酸水溶液(960mL×3 次)、6.5%之碳酸氫鈉水溶液(480mL)及飽和食鹽水(480mL)洗淨。將各水層使用 960mL 之乙酸乙酯逆相萃取，合併有機層，減壓蒸餾去除溶劑。所得殘渣溶解於 320mL 之 1,4-二噁烷(320mL)及水(86mL)中，冰冷下，滴加 128mL 之 2.5M 之氫氧化鈉溶液，在相同溫度下反應 0.5 小時。加入約 9.3mL 之乙酸於反應混合物中，減壓下濃縮後，將所得之濃縮殘渣以乙酸乙酯(580mL、290mL)萃取。有機層分別用 580mL 之 50%碳酸鉀水溶液洗淨後，合併並於減壓下蒸餾溶劑。所得殘渣以矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=4/1→0/1→乙酸乙酯/甲醇=100/1→19/1)處理，而得 36.58g 之無色油狀之標題化合物(收率為 74%)。其儀器分析數據係與實施例 4 一致。

[實施例 6]

6-(苯甲氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸(2S,5R)-第三丁酯(F1)



在 4.14g(13.51mmol)之 5-(苯甲氧基氨基)哌啶-2-羧酸(2S,5R)-第三丁酯之脫水乙腈(615mL)溶液中，在氫氣氛圍中，於 0°C 加入 4.9mL(35.16mmol)之三乙胺，繼之，以

5 分鐘滴加 1.18mL(9.78mmol)之二光氣，在相同溫度下攪拌 10 分鐘。於該溶液中加入 182mg(1.623mmol)之 4-二甲胺基吡啶，升溫至室溫並反應 3 小時。將反應混合物減壓濃縮至 1/10 之體積，所得濃縮液以乙酸乙酯稀釋，然後依序用水、5%檸檬酸水溶液、6.5%碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥，減壓下蒸餾去除溶劑。所得殘渣以矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=2/1)處理，而得 3.09g 之標題化合物(收率為 69%)。所得固體由乙酸乙酯-己烷進行再結晶，濾取所產生之沈澱物，使用己烷洗淨濕結晶之後，於室溫下減壓乾燥，而得無色結晶性粉末之標題化合物。光學活性體過剩率為 99.4%ee(CHIRALPAK AD-H, 4.6×150mm, 己烷/乙醇=2/1, UV210nm, 流速為 1mL/分鐘, 保持時間為 8.0 分鐘)。

熔點: 83°C; $[\alpha]_D^{20} +5.9^\circ$ (c 0.61, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ): 1.48 (s, 9H), 1.62 (m, 1H), 2.00-2.10 (m, 3H), 2.98 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.03 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 4.90 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 7.35-7.42 (m, 5H); MS m/z : 333 (M+1).

標題化合物之結晶在粉末 X 光繞射圖形中顯示如下列表 8 所示之特徵性尖峰形態。又，測定時，粉末 X 光繞射裝置係使用 Rigaku 股份有限公司之 RINT2100，X 光源為 $\text{CuK}\alpha 1$ ，管電壓為 40kV，管電流為 40mA，掃描速度為 $4^\circ/\text{分鐘}$ ，掃描範圍為 $2\theta = 3^\circ$ 至 40° 而測定。

[表 8]

化合物(F1)之粉末X光繞射

尖峰位置		相對強度
2θ (CuKa)	晶面距離 (d) Å	
7.64	11.56	13
8.06	10.96	67
13.50	6.55	46
14.74	6.00	15
15.30	5.79	11
15.92	5.56	44
16.18	5.47	58
16.86	5.25	64
18.10	4.90	46
20.38	4.35	18
20.96	4.23	100
23.04	3.86	10

[實施例 7]

6-(苯甲氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸(2S,5R)-第三丁酯(F1)

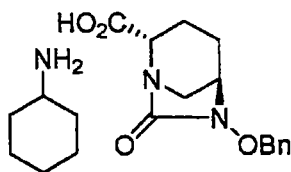
藉由光氣而進行之反應

在 3.0g(9.791mmol)之 5-(苯甲氧基氨基)吡啶-2-羧酸(2S,5R)-第三丁酯之脫水乙腈(150mL)溶液中，在氫氣氣氛圍中，室溫下加入 3.82mL(27.4mmol)之三乙胺及 120mg(0.979mmol)之 4-二甲氨基吡啶，經由氫氣流而導入光氣(其係將 1.548g(7.83mmol)之二光氣滴加在經 1.5 小時加溫至 60°C 之活性碳(1g)上而產生者)，攪拌一夜。將過剩之光氣以 0.6mL 之濃氨水加以分解後，減壓下濃縮反應混合物之溶劑。殘渣用 50mL 之乙酸乙酯稀釋，再依序使用水(50mL)、5%檸檬酸水溶液(50mL)、6.5%碳酸氫鈉水溶液(25mL)及飽和食鹽水(25mL)洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥，

減壓蒸餾去除溶劑。所得殘渣用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=2/1)處理,而得 2.25g 之標題化合物(收率為 69%)。所得固體經由乙酸乙酯-己烷進行再結晶,濾取所產生之沈澱物,使用己烷洗淨濕結晶之後,室溫下減壓乾燥,而得無色結晶性粉末之標題化合物。其儀器分析數據係與實施例 6 之標題化合物一致。

[實施例 8]

(2S, 5R)-6-(苯甲氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸之環己胺鹽 (F1-1a)



在 270mg(0.842mmol)之 6-(苯甲氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸(2S, 5R)-第三丁酯之二氯甲烷(2mL)溶液中,在氫氣氛圍中,於 0°C 加入 2mL 之三氟乙酸,升溫至室溫,並反應 4 小時。濃縮反應混合物,所得殘渣使用乙酸乙酯稀釋之後,依序用水及飽和食鹽水洗淨,以無水硫酸鎂乾燥,減壓蒸餾去除溶劑。所得殘渣溶解於 2.5mL 之乙酸乙酯中,在室溫下加入 149mg 之環己胺之二乙醚溶液,並在 0°C 下攪拌 1 小時。濾取所產生之沈澱物,使用二乙醚洗淨濾餅之後,室溫下減壓乾燥,而得 270mg 之無色結晶性粉之標題化合物(收率為 86%)。

熔點 175°C; $[\alpha]_D^{20}$ -36.8° (c 0.50, H₂O); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.00-1.30 (m, 5H), 1.53-1.95 (m, 8H), 2.04-2.09 (m, 1H), 2.76 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.80-2.93 (m, 1H), 3.19 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.33 (brs, 2H), 3.40 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.51 (brs, 1H), 4.87 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.30-7.45 (m, 5H), 8.04 (brs, 1H); MS m/z: 100, 277 (M+1).

標題化合物之結晶在粉末 X 光繞射圖形中，顯示下列表 9 所示之特徵性尖峰形態。又，測定時，粉末 X 光繞射裝置係使用 Rigaku 股份有限公司之 RINT2100，X 光源為 CuK α 1，管電壓為 40kV，管電流為 40mA，掃描速度為 4°/分鐘，掃描範圍為 2 θ = 3° 至 40° 而測定。

[表 9]

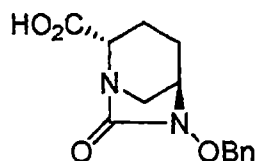
化合物(F1-1a)之粉末X光繞射

尖峰位置		相對強度
2 θ	晶面距離 (d)	
(Cuka)	Å	I/10
8.88	9.95	46
10.46	8.45	9
14.14	6.26	14
15.08	5.87	17
16.04	5.52	100
16.98	5.22	71
17.38	5.10	17
17.88	4.96	26
18.74	4.73	57
19.52	4.54	22
21.36	4.16	13
22.60	3.93	68
25.08	3.55	12

[實施例 9]

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

辛烷-2-羧酸(F1-2)



將 230mg 之 (2S, 5R)-6-(苯甲氧基)-7-酮基-1, 6-二氮雜二環 [3. 2. 1] 辛烷-2-羧酸之環己胺鹽溶解於飽和磷酸二氫鈉水溶液中，使用乙酸乙酯萃取 4 次，將合併之有機層以飽和食鹽水洗淨之後，用無水硫酸鎂乾燥。減壓蒸餾去除溶劑，經真空乾燥而得 161mg 之無色泡狀固體之標題化合物 (收率為 87%)。光學活性體過剩率為 99.9%ee 以上 (CHIRALPAK AD-H, 4.6×150mm, 三氟乙酸/己烷/乙醇 = 0.1/80/20, UV210nm, 流速為 1mL/分鐘, 保持時間為 10.5 分鐘)。

$[\alpha]_D^{20} + 11.5^\circ$ (c 0.56, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ): 1.67 (m, 1H), 2.04-2.26 (m, 3H), 2.85 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.91 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 7.37-7.44 (m, 5H); MS m/z : 277 (M+1).

[實施例 10]

(2S, 5R)-6-(苯甲氧基)-7-酮基-1, 6-二氮雜二環 [3. 2. 1] 辛烷-2-羧酸 (F1-2), 稀鹽酸處理及結晶化

將 3.75g (10.0mmol) 之 (2S, 5R)-6-(苯甲氧基)-7-酮基-1, 6-二氮雜二環 [3. 2. 1] 辛烷-2-羧酸環己胺鹽溶解於 50mL 之水中，加入 100mL 之乙酸乙酯及 20mL 之 1N 鹽酸而攪拌後，使用各為 100mL 之乙酸乙酯萃取 3 次。有機層用無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮溶劑至 10mL，於冰冷下一邊攪拌一邊慢慢注入 120mL 之己烷，濾取所產生之沈澱物。使

用己烷洗淨濕結晶之後，室溫下減壓乾燥，而得 2.44g (8.83mmol) 之無色結晶性粉末之標題化合物。

熔點為 116°C，其他儀器分析數據係與實施例 9 之化合物一致。

標題化合物之結晶在粉末 X 光繞射圖形中，顯示如下列表 10 所示之特徵性尖峰形態。又，測定時，粉末 X 光繞射裝置係使用 Rigaku 股份有限公司之 RINT2100，X 光源為 $\text{CuK}\alpha 1$ ，管電壓為 40kV，管電流為 40mA，掃描速度為 4°/分鐘，掃描範圍 $2\theta = 3^\circ$ 至 40° 而測定。

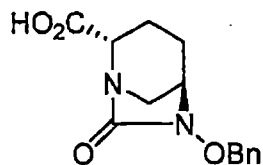
[表 10]

化合物(F1-2)之粉末X光繞射

尖峰位置		相對強度
2θ	晶面距離(d)	
(CuKa)	Å	I/I ₀
10.80	8.19	10
12.38	7.14	14
13.32	6.64	11
14.06	6.29	81
15.82	5.60	33
17.02	5.21	92
18.04	4.91	12
19.28	4.60	37
21.06	4.21	100
24.08	3.69	42
25.80	3.45	16
28.52	3.13	33

[實施例 11]

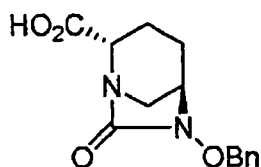
由化合物(F1-3a)合成(2S, 5R)-6-(苯甲氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸(F1-2)



在 100mg(0.345mmol)之 6-(苯甲氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸(2S,5R)-甲酯之四氫呋喃(3mL)溶液中，加入 3mL 之水，冷卻至 0°C，加入 15.2mg(0.362mmol)之氫氧化鋰-水合物，在相同溫度下攪拌 15 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯洗淨，將水層使用飽和磷酸二氫鈉水溶液調整為酸性，再用乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，用無水硫酸鎂乾燥後，減壓下濃縮溶劑，而得 93.1mg 之無色泡狀固體之標題化合物(收率為 98%)。其儀器分析數據係與實施例 9 之化合物一致。

[實施例 12]

由化合物(F1-3b)合成(2S,5R)-6-(苯甲氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸(F1-2)

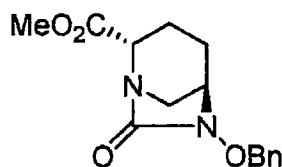


在 100mg(0.316mmol)之 6-(苯甲氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸(2S,5R)-烯丙酯之二氯甲烷(2mL)溶液中，加入 0.5M 之 2-乙基己酸鈉之乙酸乙酯溶液 1mL 及 12mg 之四(三苯基膦)鈀(0)，在室溫下攪拌 1 小時。反應混合物用乙酸乙酯稀釋，分液為飽和磷酸二氫鈉水溶液，水層使用乙酸乙酯萃取 2 次，並將合併之有機層

用無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮溶劑，將所得殘渣溶解於乙酸乙酯，加入 33mg 之環己胺，濾取所析出固體，以二乙醚洗淨。溶解所得固體於飽和磷酸二氫鈉水溶液中，以乙酸乙酯萃取，有機層用飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓下濃縮溶劑，而得 68mg 之無色泡狀固體之標題化合物(收率為 75%)。其儀器分析數據係與實施例 9 之化合物一致。

[實施例 13]

6-(苯甲氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸(2S,5R)-甲酯(F1-3a)



將 66mg(0.239mmol)之(2S,5R)-6-(苯甲氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸溶解於甲苯(0.6mL)及甲醇(0.6mL)中，冰冷下加入 0.54mL(0.324mmol)之 0.6M 之三甲基矽烷基重氮甲烷-己烷溶液，攪拌 20 分鐘。減壓下濃縮反應液，所得殘渣以矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=2/1)處理，而得 21.5mg 之無色固體之標題化合物(收率為 31%)。所得固體經由乙酸乙酯-己烷進行再結晶，濾取所產生之沈澱物，使用己烷洗淨濕結晶之後，在室溫下減壓乾燥，而得無色結晶性粉末之標題化合物。光學活性體過剩率為 99.9%ee 以上(CHIRALPAK AD-H, 4.6×150mm, 己烷/乙醇=2/1, UV210nm, 流速 1mL/分鐘, 保持

時間為 12.8 分鐘)。

熔點 86°C; $[\alpha]_D^{20} +5.3^\circ$ (c 1.10, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ): 1.65-1.70 (m, 1H), 2.03-2.12 (m, 3H), 2.90 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.07 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.12 (dd, $J = 4.6, 4.4$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 7.35-7.44 (m, 5H); MS m/z : 291 (M+1).

標題化合物之結晶在粉末 X 光繞射圖形中，顯示下列表 11 所示之特徵性尖峰形態。又，測定時，粉末 X 光繞射裝置係使用 Rigaku 股份有限公司之 RINT2100，X 光源為 $\text{CuK}\alpha 1$ ，管電壓為 40kV，管電流為 40mA，掃描速度為 $4^\circ/\text{分鐘}$ ，掃描範圍為 $2\theta = 3^\circ$ 至 40° 而測定。

[表 11]

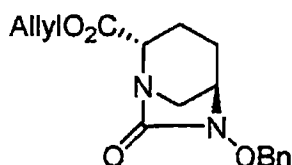
化合物(F1-3a)之粉末X光繞射

尖峰位置		相對強度
2θ	晶面距離 (d)	
(Cuka)	Å	I/10
8.50	10.39	92
15.10	5.86	9
15.56	5.69	66
16.60	5.34	11
18.42	4.81	28
19.98	4.44	100
22.30	3.98	9
23.50	3.78	66
28.64	3.11	13
29.44	3.03	19
30.52	2.93	13
32.28	2.77	11

[實施例 14]

6-(苯甲氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧

酸(2S, 5R)-烯丙酯(F1-3b)



將 46mg 之(2S, 5R)-6-(苯甲氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸溶解於 N,N-二甲基甲醯胺 (0.5mL) 中，加入 21mg 之碳酸氫鈉、30 μ L 之烯丙溴，在室溫下攪拌 6.5 小時。於反應液中加入乙酸乙酯，依序用水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下濃縮溶劑。所得殘渣用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=3/1)處理，而得 7.5mg 之無色固體之標題化合物(收率為 14%)。所得固體經由乙酸乙酯-己烷進行再結晶，濾取所產生之沈澱物，使用己烷洗淨濕結晶之後，室溫下減壓乾燥而得無色結晶性粉末之標題化合物。光學活性體過剩率為 99.9%ee 以上(CHIRALPAK AD-H, 4.6 \times 150mm, 己烷/乙醇=2/1, UV210nm, 流速 1mL/分鐘, 保持時間為 8.0 分鐘)。

熔點 60-62 $^{\circ}$ C; $[\alpha]_D^{20} +4.0^{\circ}$ (c 1.05, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.69 (m, 1H), 2.02-2.15 (m, 3H), 2.93 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.07 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 4.14 (dd, J = 6.5, 2.6 Hz, 1H), 4.67 (ddd, J = 5.9, 1.5, 1.2 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 5.26 (m, 1H), 5.34 (m, 1H), 5.92 (m, 1H), 7.36-7.42 (m, 5H); MS m/z: 317 (M+1).

標題化合物之結晶在粉末 X 光繞射圖形中，顯示下列表 12 所示之特徵性尖峰形態。又，測定時，粉末 X 光繞射裝置係使用 Rigaku 股份有限公司之 RINT2100，X 光源為 CuK α 1，管電壓為 40kV，管電流為 40mA，掃描速度為 4 $^{\circ}$ /

分鐘，掃描範圍為 $2\theta = 3^\circ$ 至 40° 而測定。

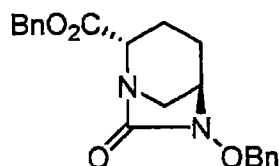
[表 12]

化合物(F1-3b)之粉末 X 光繞射

尖峰位置		相對強度
2θ	晶面距離(d)	
(Cuka)	Å	I/I ₀
6.00	14.72	100
18.06	4.91	26
19.88	4.46	10
20.94	4.24	10
24.22	3.67	12

[實施例 15]

6-(苯甲氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸(2S,5R)-苯甲酯(F1-3c)



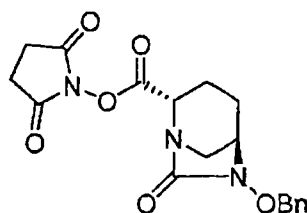
將 94mg(0.346mmol)之(2S,5R)-6-(苯甲氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸溶解於二氯甲烷(3.4mL)中，加入 70 μ L(0.676mmol)之苯甲醇，98mg(0.511mmol)之 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽，在室溫下攪拌 24 小時。反應混合物在減壓下濃縮之後，使用乙酸乙酯稀釋殘渣，先用水洗淨，繼之以飽和食鹽水洗淨。有機層用無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮溶劑。所得殘渣用矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=3/1)處理，而得 41.2mg 之標題化合物(收率為 33%)。光學活性體過剩率為 99.8%ee 以上(CHIRALPAK AD-H, 4.6 \times 150mm, 己烷/乙醇

=2/1, UV210nm, 流速為 1mL/分鐘, 保持時間為 33.2 分鐘)。

$[\alpha]_D^{20} +3.3^\circ$ (c 0.82, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ): 1.58-1.65 (m, 1H), 2.01-2.12 (m, 3H), 2.86 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.03 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.89 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 7.26-7.43 (m, 10H); MS m/z : 367 (M+1).

[實施例 16]

6-(苯甲氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸(2S,5R)-2,5-二酮基吡咯啉-1-基酯(F1-3d)

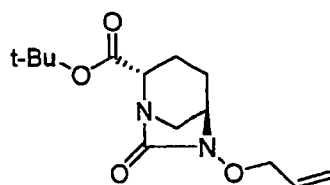


將 201mg 之(2S,5R)-6-(苯甲氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸溶解於脫水二氯甲烷(3.6mL)中, 加入 162mg 之 N-甲基嗎啉, 冷卻至 0°C 。於混合物中加入 198.8mg 之氯甲酸異丁酯, 攪拌 10 分鐘之後, 再加入 167mg 之 N-羥基琥珀醯亞胺, 再攪拌 0.5 小時。反應混合物用水洗淨, 以無水硫酸鎂乾燥, 減壓下濃縮溶劑。所得殘渣以矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/2)處理, 而得 161mg 之無色固體之標題化合物(收率為 59%)。

$[\alpha]_D^{20} +4.76^\circ$ (c 0.88, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ): 1.74 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.16-2.29 (m, 2H), 2.85 (m, 4H), 3.11-3.18 (m, 2H), 3.34 (s, 1H), 4.48 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.92 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 7.35-7.45 (m, 5H); MS m/z : 274 (M+1).

[實施例 17]

6-(烯丙氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸(2S,5R)-第三丁酯(F2)



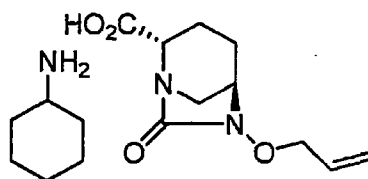
將 140mg(0.421mmol)之 6-(苯甲氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸(2S,5R)-第三丁酯溶解於乙醇(3.1mL)中，加入 14mg 之 10%鈦-碳(含水分 50%)，在氫氣氛圍中於室溫下攪拌 1 小時。用矽藻土過濾反應混合物之觸媒，減壓下濃縮溶劑，所得殘渣溶解於 4.1mL 之乙腈中，加入 62mg(0.449mmol)之無水碳酸鉀及 70 μ L (0.809mmol)之烯丙溴，在室溫下攪拌 3 小時。減壓下濃縮反應混合物之後，殘渣使用乙酸乙酯稀釋，依序用水、飽和氯化銨水溶液及飽和食鹽水洗淨後，有機層以無水硫酸鎂乾燥，減壓下濃縮溶劑。所得殘渣以矽膠管柱層析法(正己烷/乙酸乙酯=5/2)處理，而得 60.8mg 之標題化合物(收率為 54%)。光學活性體過剩率為 99.9%ee 以上(CHIRALPAK AD-H, 4.6 \times 150mm, 己烷/乙醇=2/1, UV210nm, 流速為 1mL/分鐘，保持時間為 4.8 分鐘)。

$[\alpha]_D^{20}$ -39.3° (c 1.11, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.50 (s, 9H), 1.70-1.80 (m, 1H), 2.04-2.12 (m, 3H), 3.08 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 4.45 (m, 2H), 5.29-5.39 (m, 2H), 5.98-6.08 (m, 1H); MS m/z: 283 (M+1).

[實施例 18]

(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]

辛烷-2-羧酸之環己胺鹽(F2-1a)

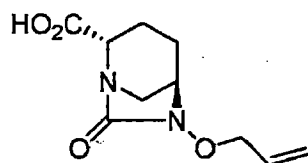


按照實施例 8 所示方法，由 6-(烯丙氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸(2S,5R)-第三丁酯而得無色固體之標題化合物。

$[\alpha]_D^{20}$ -44.4° (c 0.25, H₂O); ¹H NMR (400 MHz, D₂O, δ): 0.95-1.24 (m, 5H), 1.48-1.81 (m, 8H), 2.02 (dd, J = 14.6, 7.1 Hz, 1H), 2.92 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.00 (m, 1H), 3.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 1H), 4.33-4.36 (m, 2H), 5.23-5.33 (m, 2H), 5.85-5.95 (m, 1H); MS m/z: 100, 227 (M+1).

[實施例 19]

(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸(F2-2)

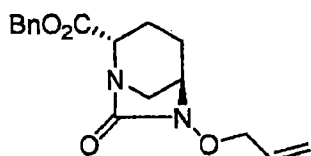


按照實施例 9 所示方法，由(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸之環己胺鹽，而得標題化合物。光學活性體過剩率為 99.9%ee 以上 (CHIRALPAK AD-H, 4.6×150mm, 三氟乙酸/己烷/乙醇=0.1/80/20, UV210nm, 流速為 1mL/分鐘, 保持時間為 5.5 分鐘)。

$[\alpha]_D^{20}$ -32.3° (c 1.59, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.60-1.81 (m, 1H), 2.01-2.13 (m, 2H), 2.25-2.31 (m, 1H), 3.07 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.33 (br. d J = 11.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 1H), 4.19 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.42-4.52 (m, 2H), 5.33-5.42 (m, 2H), 5.96-6.06 (m, 1H); MS m/z: 227 (M+1).

[實施例 20]

6-(烯丙氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸(2S,5R)-苯甲酯(F2-3c)

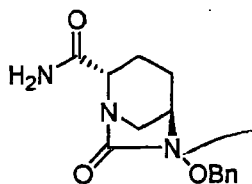


按照實施例 14 所示方法，由(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸，而得標題化合物。光學活性體過剩率為 98.5%ee(CHIRALPAK AD-H, 4.6×150mm, 己烷/乙醇=2/1, UV210nm, 流速為 1mL/分鐘, 保持時間為 15.5 分鐘)。

$[\alpha]_D^{20}$ -42.5° (c 0.252, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.67-1.77 (m, 1H), 2.08-2.15 (m, 3H), 2.97 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.39-4.51 (m, 2H), 5.23 (m, 2H), 5.29-5.38 (m, 2H), 5.96-6.05 (m, 1H), 7.33-7.38 (m, 5H); MS m/z: 317 (M+1).

[實施例 21]

由(F1-3d)所示化合物合成(2S,5R)-6-(苯甲氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧醯胺(F1-4)

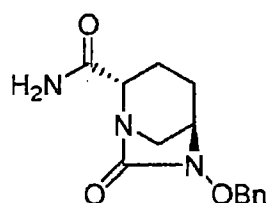


將 60mg 之 6-(苯甲氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環 [3.2.1]辛烷-2-羧酸(2S,5R)-2,5-二酮基吡咯啉-1-基酯溶解於脫水二氯甲烷(0.8mL)中，冷卻至 0°C。於反應液中加入 0.12mL 之濃氨水，在室溫下攪拌 1 小時後，加入 10mL 之水並分取有機層，依序用水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。減壓下濃縮溶劑，所得殘渣以矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/3)處理之後，使用氯仿/己烷=1/3 進行結晶化，而得 30.4mg 之無色結晶性粉末之標題化合物。

$[\alpha]_D^{20}$ -26.1° (c 0.498, MeOH) ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ): 1.60 (m, 1H) , 1.90-2.03 (m, 2H) , 2.36 (m, 1H) , 2.76 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H) , 3.03 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H) , 3.31 (s, 1H) , 3.95 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H) , 4.91 (s, $J = 11.2$ Hz, 1H) , 5.06 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H) , 5.45 (s, 1H) , 6.56 (s, 1H) , 7.26-7.44 (m, 5H) ; MS m/z : 276 (M+1) .

[實施例 22]

(2S,5R)-6-(苯甲氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環 [3.2.1]辛烷-2-羧醯胺(F1-4)



將 400mg(1.44mmol)之(2S,5R)-6-(苯甲氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環 [3.2.1]辛烷-2-羧酸溶解於脫水二氯甲烷(14.4mL)中，加入 176mg 之三乙胺而冷卻至 0°C。混合物中加入 237mg 之氯甲酸異丁酯，在相同溫度下攪拌 20 分鐘。於反應混合物中加入 1.0mL 之濃氨水，在室溫下攪拌 1 小時後，加入 10mL 之水而分取有機層，依序用水、飽

和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥。溶劑在減壓下濃縮，所得殘渣以矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/3)處理後，由氯仿/己烷=1/3 進行結晶化，而得 315mg 之無色結晶性粉末之標題化合物(收率為 79%)。光學活性體過剩率為 99.9%ee 以上(CHIRALPAK AD-H, 4.6×150mm, 己烷/乙醇=4/1, UV210nm, 流速為 1mL/分鐘, 保持時間為 16.2 分鐘)。熔點 169°C ; $[\alpha]_D^{20}$ -22.0°(c 1.26, MeOH); ¹H NMR 及 MS 係與實施例 21 之標題化合物相同。

標題化合物之結晶在粉末 X 光繞射圖形中，顯示如下列表 13 所示之特徵性尖峰形態。又，測定時，粉末 X 光繞射裝置係使用 Rigaku 股份有限公司之 RINT2100, X 光源為 CuK α 1, 管電壓為 40kV, 管電流為 40mA, 掃描速度為 4°/分鐘, 掃描範圍為 2 θ =3°至 40°而測定。

[表 13]

化合物(F1-4)之粉末 X 光繞射

尖峰位置		相對強度
2 θ (Cuka)	晶面距離(d) Å	
6.76	13.06	100
13.58	6.52	23
17.24	5.14	48
18.70	4.74	34
19.16	4.63	13
20.46	4.34	45
23.08	3.85	17
23.92	3.72	8

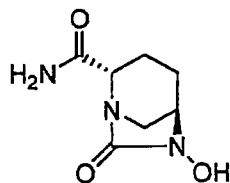
[實施例 23]

(2S, 5R)-1, 6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧醯胺, 7-酮基

-6-(磺酸基氧基)-單鈉鹽(H)

第 1 步驟：(2S, 5R)-6-羥基-7-酮基-1, 6-二氮雜二環

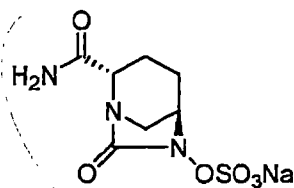
[3.2.1]辛烷-2-羧醯胺(G)



將 445mg 之 (2S, 5R)-6-(苯甲氧基)-7-酮基-1, 6-二氮雜二環 [3.2.1]辛烷-2-羧醯胺溶解於甲醇 (16mL) 中，加入 80mg 之 10% 鈀-碳 (含水 50%)，在氫氣氛圍中攪拌 0.75 小時。使用矽藻土過濾反應混合物中之解媒，減壓下濃縮溶劑，再經真空乾燥而得 357mg 之無色固體之標題化合物 (收率為定量)。

$[\alpha]_D^{20} -66.7^\circ$ (c 1.22, MeOH) ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , δ): 1.74 (m, 1H) , 1.89 (m, 1H) , 2.04 (m, 1H) , 2.26 (m, 1H) , 2.96 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H) , 3.15 (m, 1H) , 3.69 (s, 1H) , 3.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H) ; MS m/z : 186 (M+1) .

第 2 步驟：(2S, 5R)-1, 6-二氮雜二環 [3.2.1]辛烷-2-羧醯胺, 7-酮基-6-(磺酸基氧基)-單鈉鹽(H)



將 317mg 之 (2S, 5R)-6-羥基-7-酮基-1, 6-二氮雜二環 [3.2.1]辛烷-2-羧醯胺溶解於脫水吡啶 (17mL) 中，加入 1360mg 之三氟化硫·吡啶錯合物，在室溫下攪拌 20 小時。濾取反應液中之固體，減壓下濃縮濾液之溶劑，殘渣溶解

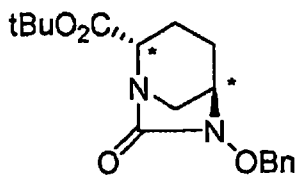
於 30mL 之飽和磷酸二氫鈉水溶液，用 50mL 之乙酸乙酯洗淨。將 609mg 之硫酸氫四丁基銨溶解於水相中，使用各為 100mL 之乙酸乙酯萃取 4 次，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓下濃縮溶劑。殘渣用矽膠管柱層析法(二氯甲烷/丙酮=50/50)處理，所得四丁基銨鹽(粗收率為 86%)溶解於 50% 丙酮水溶液中，用 DOWEX50Wx8(Na 型，150mL)處理，用水洗提，將活性餾分加以凍結乾燥，而得 338mg 之無色固體之標題化合物(收率為 80%)。LC-MS 純度為 100%。

$[\alpha]_D^{20} -37.1^\circ$ (c 0.496, H₂O); ¹H NMR (400 MHz, D₂O, δ): 1.68 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 3.00 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.22 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.08 (s, 1H); MS m/z: 264 (M-1).

[實施例 24]

(2R, 5S)-1, 6-二氮雜二環[3. 2. 1]辛烷-2-羧醯胺, 7-酮基-6-(磺酸基氧基)-單鈉鹽(r)

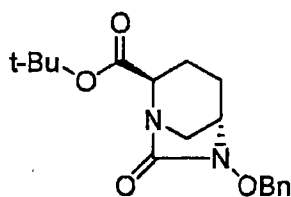
第 1 步驟: 6-(苯甲氧基)-7-酮基-1, 6-二氮雜二環[3. 2. 1]辛烷-2-羧酸(2R/S, 5S/R)-第三丁酯



將藉由非專利文獻 5、非專利文獻 6 及非專利文獻 7 所記載之方法而得之外消旋體之 5-酮基哌啶-2-羧酸之鹽酸水溶液，以氫氧化鈉處理而保持為 pH10.5，同時使用氯甲酸苯甲酯而予以苯甲氧基羰基化，繼之，將粗製物在脫水二氯甲烷中使用第三丁醇、1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)

碳化二亞胺鹽酸鹽、4-二甲胺基吡啶處理，再將粗製物在甲醇中以硼氫化鈉還原，經由管柱精製而得 5-羥基哌啶-1,2-二羧酸(2S/R, 5S/R)-1-苯甲酯 2-第三丁酯，使用該化合物並按照實施例 1 至實施例 6 所述方法，製成無色固體之標題化合物。光學活性體過剩率為 3%ee(CHIRALPAK AD-H, 4.6×150mm, 己烷/乙醇=2/1, UV210nm, 流速 1mL/分鐘, 保持時間為 4.2 分鐘(2R, 5S), 7.9 分鐘(2S, 5R))。熔點 100°C; ¹H NMR 及 MS 係與實施例 6 之標題化合物一致。

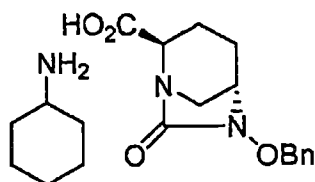
第 2 步驟: 6-(苯甲氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸(2R, 5S)-第三丁酯(p)



將 6-(苯甲氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸(2R/S, 5S/R)-第三丁酯 30.3g 進行手性管柱分取(CHIRALPAK IA, 甲醇/乙腈=95/5)處理，收集相當於第 1 尖峰之活性餾分，而得 13.9g 之無色固體之標題化合物(收率為 46%)。光學活性體過剩率為 99.9%ee 以上(CHIRALPAK AD-H, 4.6×150mm, 己烷/乙醇=2/1, UV210nm, 流速 1mL/分鐘, 保持時間為 4.2 分鐘)。

熔點 84°C; $[\alpha]_D^{20} -6.1^\circ$ (c 0.83, CHCl₃); ¹H NMR 及 MS 係與實施例 6 之標題化合物一致。

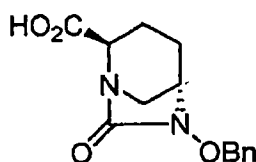
第 3 步驟: (2R, 5S)-6-(苯甲氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸之環己胺鹽(F1-1a)



在 3.34g(10.0mmol)之 6-(苯甲氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸(2R,5S)-第三丁酯之二氯甲烷(25mL)溶液中，在氫氣氛圍中於 0°C 下加入 250mL 之三氟乙酸，升溫至室溫而反應 4 小時。濃縮反應混合物，所得殘渣用乙酸乙酯稀釋後，依序用水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥，減壓下蒸餾去除溶劑。所得殘渣溶解於 10mL 之乙酸乙酯中，在室溫下加入 256mg 之環己胺之二乙醚溶液，在 0°C 下熟成 1 小時。濾取所產生之沈澱物，使用二乙醚洗淨濾餅之後，在室溫下減壓乾燥，而得 3.36g 之無色結晶性粉末之標題化合物(收率為 89%)。

$[\alpha]_D^{20} + 35.7^\circ$ (c 0.51, H₂O); ¹H NMR 及 MS 係與實施例 8 之標題化合物一致。

第 4 步驟：(2R,5S)-6-(苯甲氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸(q)

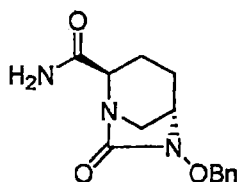


將 750mg 之 (2R,5S)-6-(苯甲氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸之環己胺鹽溶解於飽和磷酸二氫鈉水溶液中，使用乙酸乙酯萃取 3 次，將合併之有機層用飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥。減壓下蒸餾去

除溶劑，而得 507mg 之無色油狀之標題化合物(收率為 91.5%)。光學活性體過剩率為 98.5%ee(CHIRALPAK AD-H, 4.6×150mm, 三氟乙酸/己烷/乙醇=0.1/80/20, UV210nm, 流速 1mL/分鐘, 保持時間為 6.2 分鐘)。

$[\alpha]_D^{20} -11.1^\circ$ (c 0.90, CHCl₃); ¹H NMR 及 MS 係與實施例 9 之標題化合物一致。

第 5 步驟：(2R, 5S)-6-(苯甲氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧醯胺

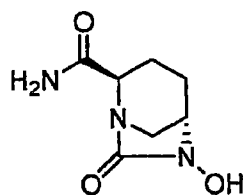


將 230mg(0.84mmol)之(2R, 5S)-6-(苯甲氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸溶解於脫水二氯甲烷(4.2mL)中，加入 110mg 之三乙胺，冷卻至 0°C。該混合物中加入 137mg 之氯甲酸異丁酯，在相同溫度下攪拌 20 分鐘。然後，於反應混合物中加入 0.6mL 之氨水，在室溫下攪拌 1 小時後，加入 10mL 之水而分取有機層，依序用水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。減壓下濃縮溶劑，所得殘渣以矽膠管柱層析法(己烷/乙酸乙酯=1/3)處理之後，以氯仿/己烷=1/3 進行結晶化，而得 202mg 之無色結晶性粉末之標題化合物(收率為 87%)。光學活性體過剩率為 99.9%ee 以上(CHIRALPAK AD-H, 4.6×150mm, 己烷/乙醇=4/1, UV210nm, 流速為 1mL/分鐘, 保持時間為 10.3 分鐘)。 $[\alpha]_D^{20} +24.5^\circ$ (c 0.61, MeOH); ¹H NMR 及 MS 係與實施例

22 之標題化合物一致。

第 6 步驟：(2R, 5S)-6-羥基-7-酮基-1,6-二氮雜二環

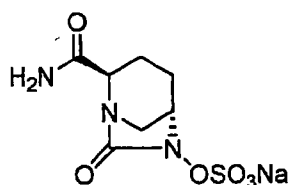
[3.2.1]辛烷-2-羧醯胺(r)



將 190mg 之 (2S, 5R)-6-(苯甲氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環 [3.2.1]辛烷-2-羧醯胺溶解於甲醇 (6.9mL) 中，加入 40mg 之 10% 鈀碳 (含水 50%)，在氫氣分圍中攪拌 1.5 小時。用矽藻土過濾反應混合物中之觸媒，減壓下濃縮溶劑，經真空乾燥而得 126mg 之無色固體之標題化合物 (收率為定量)。

$[\alpha]_D^{20} -55.7^\circ$ (c 0.52, MeOH); $^1\text{H NMR}$ 及 MS 係與實施例 23、第 1 步驟之標題化合物一致。

第 7 步驟：(2R, 5S)-1,6-二氮雜二環 [3.2.1]辛烷-2-羧醯胺, 7-酮基-6-(磺醯氧基)-單鈉鹽 (s)



將 112mg 之 (2R, 5S)-6-羥基-7-酮基-1,6-二氮雜二環 [3.2.1]辛烷-2-羧醯胺溶解於脫水吡啶 (6mL) 中，加入 481mg 之三氧化硫·吡啶錯合物，在室溫下攪拌 20 小時。過濾反應液中之固體，減壓下濃縮濾液之溶劑，殘渣溶解於 30mL 之飽和磷酸二氫鈉水溶液中，用 50mL 之乙酸乙酯洗淨。將 190mg 之硫酸氫化四丁銨溶解於水相中，攪拌 10

分鐘。反應液用各為 100mL 之乙酸乙酯萃取 5 次，經無水硫酸鈉乾燥後，減壓下濃縮溶劑。殘渣以矽膠管柱層析法(二氯甲烷/丙酮=50/50)處理，所得四丁銨鹽(粗收率為 85%)溶解於 50%丙酮水溶液中，再用 DOWEZ5WX8(Na 型, 61mL)處理，用水洗提，將活性餾分子以凍結乾燥，而得 109mg 之無色固體之標題化合物(收率為 63%)。LC-MS 純度為 100%。

$[\alpha]_D^{20} -38.1^\circ$ (c 0.496, H₂O); ¹H NMR 及 MS 係與實施例 23、第 2 步驟之標題化合物一致。

[實施例 25]

測定實施例 23 及 24 所製得之化合物之對於 β -內醯胺酶之酵素抑制活性及與 PIPC 之併用抗菌活性。被檢驗物質之構造式係如下列表 14 所示。

[表 14]

化合物名稱	構造式
他佐巴克坦 Tazobactam (TAZ)	
實施例 23	
實施例 24	

對於 β -內醯胺酶之酵素抑制活性

以 *P. aeruginosa* PA01 基因組為模板，將屬於 β -內醯胺酶之 AmpC 之去除訊息肽(signal peptide)之領域予以編碼的 DNA 以 PCR 增幅。將此 PCR 產物插入 pET-28b(+)載體(Merck 公司)中，並導入 *E. coli* BL21(Merck 公司)中，在 1mM 之異丙基 β -D-(-)-硫代半乳糖吡喃糖苷(Nacalaitesque 公司)衍生下，在 20°C 培養一夜，使 AmpC 表現。回收菌體後，從由超音波處理所得之細胞萃取液中，在 4°C 下使用 CM Sepharose Fast Flow(GE Healthcare 公司)及 HiTrap Heparin HP(GE Healthcare 公司)而精製 AmpC。

β -內醯胺酶抑制活性之測定中，使用最終濃度為 100 μ M 之硝基哞吩(Oxoid 公司)作為基質，並使用 2.5%DMSO、10 μ g/mL 之源自牛血清之白蛋白(Sigma-Aldrich 公司)、pH7.0 之 50mM 之磷酸緩衝液作為反應液。在 98 孔盤之各孔中添加被檢驗物質(例如表 14 所示化合物)及 AmpC(最終濃度為 0.5nM)，在 30°C 反應 10 分鐘。在各孔中添加硝基哞吩並混合，在 30°C 反應 20 分鐘，然後使用 Multiskan Ascent(Thermo Fisher Scientific 公司)測定 492nm 之波長，藉此而測定 AmpC 之硝基哞吩水解活性，以做為酵素抑制活性。調製除去 AmpC 之反應溶液做為對照組，並以顯示 50%抑制之被檢驗藥劑濃度做為 IC₅₀ 值。其結果示於下列表 15 中。

[表 15]

對於 AmpC 之被檢驗物質之抑制活性

化合物名稱	IC ₅₀ 值 (μM)
TAZ	0.95
實施例 23	0.65
實施例 24	>30

併用效果

使用從 *P. aeruginosa* PA01 中經由暴露於藥劑而選擇之 AmpC 構成型表現菌株，評估對於細菌之被檢驗物質和 β-內醯胺藥之併用效果。β-內醯胺藥係使用氧哌嗪青黴素 (PIPC, Sigma Aldrich 公司)，以依據臨床與實驗室標準協會 (Clinical and Laboratory Standards Institute, 亦即 CLSI) 之瓊脂平板稀釋法而測定 PIPC 之最低阻礙發育濃度 (minimum inhibitory concentration, 亦即 MIC)。換言之，製作在 Mueller-Hinton 瓊脂 (Becton, Dickinson and Company) 中含有最終濃度為 4 μg/mL 之被檢驗物質及各種濃度之 PIPC 的瓊脂平板，使在經陽離子調整之 Muller-Hinton 肉汁 (cation-adjusted Mueller-Hinton broth) 中培養一夜之細菌於該培養基中被調整為會成為 10⁴CFU/spot，並接種於含有藥劑之平板。在 35°C 培養該含有藥劑之平板一夜，以看不到細菌發育之最小藥劑濃度做為 MIC。其結果示於下列表 16 中。

[表 16]

併用被檢驗物質 $4 \mu\text{g/mL}$ 時，對於 AmpC 構成型表現
P. aeruginosa PA01 變異株之併用抗菌活性

化合物名稱	PIPC 之 MIC ($\mu\text{g/mL}$)
單獨	64
TAZ	64
實施例 23	4
實施例 24	64

【圖式簡單說明】

無

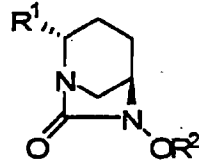
【主要元件符號說明】

無

公告本

七、申請專利範圍：

1. 一種下述式(F)所示之光學活性之(2S, 5R)-7-酮基-1, 6-二氮雜二環[3. 2. 1]辛烷-2-羧酸衍生物，



(F)

修正
補充
106年1月11日

式中，R¹表示 CO₂R，

R 表示甲基、第三丁基、苯甲基或 2, 5-二酮基吡咯啉-1-基(2, 5-dioxopyrrolidin-1-yl)，及

R² 表示苯甲基或烯丙基。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之衍生物，其係下述者之任意一種：

6-(苯甲氧基)-7-酮基-1, 6-二氮雜二環[3. 2. 1]辛烷-2-羧酸(2S, 5R)-第三丁酯，

6-(苯甲氧基)-7-酮基-1, 6-二氮雜二環[3. 2. 1]辛烷-2-羧酸(2S, 5R)-甲酯，

6-(苯甲氧基)-7-酮基-1, 6-二氮雜二環[3. 2. 1]辛烷-2-羧酸(2S, 5R)-苯甲酯，

6-(苯甲氧基)-7-酮基-1, 6-二氮雜二環[3. 2. 1]辛烷-2-羧酸(2S, 5R)-2, 5-二酮基吡咯啉-1-基酯，

6-(烯丙氧基)-7-酮基-1, 6-二氮雜二環[3. 2. 1]辛烷-2-羧酸(2S, 5R)-第三丁酯，及

6-(烯丙氧基)-7-酮基-1, 6-二氮雜二環[3. 2. 1]辛烷-2-羧酸(2S, 5R)-苯甲酯。

3. 一種 6-(苯甲氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸(2S,5R)-第三丁酯之結晶，其特徵為在粉末 X 光繞射圖形中，在晶面距離(d)11.56、10.96、6.55、6.00、5.79、5.56、5.47、5.25、4.90、4.35、4.23 及 3.86 Å 處具有特徵性尖峰。
4. 一種 6-(苯甲氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸(2S,5R)-甲酯之結晶，其特徵為在粉末 X 光繞射圖形中，在晶面距離(d)10.39、5.86、5.69、5.34、4.81、4.44、3.98、3.78、3.11、3.03、2.93 及 2.77 Å 處具有特徵性尖峰。
5. 一種 6-(苯甲氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸(2S,5R)-烯丙酯之結晶，其特徵為在粉末 X 光繞射圖形中，在晶面距離(d)14.72、4.91、4.46、4.24 及 3.67 Å 處具有特徵性尖峰。
6. 一種(2S,5R)-6-(苯甲氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸環己銨鹽之結晶，其特徵為在粉末 X 光繞射圖形中，在晶面距離(d)9.95、8.45、6.26、5.87、5.52、5.22、5.10、4.96、4.73、4.54、4.16、3.93 及 3.55 Å 處具有特徵性尖峰。
7. 一種(2S,5R)-6-(苯甲氧基)-7-酮基-1,6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸之結晶，其特徵為在粉末 X 光繞射圖形中，在晶面距離(d)8.19、7.14、6.64、6.29、5.60、5.21、4.91、4.60、4.21、3.69、3.45 及 3.13 Å 處具有特徵性尖峰。

8. 一種(2S, 5R)-6-(苯甲氧基)-7-酮基-1, 6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧醯胺之結晶，其特徵為在粉末 X 光繞射圖形中，在晶面距離(d)13.06、6.52、5.14、4.74、4.63、4.34、3.85 及 3.72 Å 處具有特徵性尖峰。
9. 一種申請專利範圍第 1 或 2 項所述之衍生物之用途，其係用以製造感染症治療藥。
10. 一種申請專利範圍第 3 至 8 項中任一項所述之結晶之用途，其係用以製造感染症治療藥。
11. 一種 5-(苯甲氧基胺基)哌啶-2-羧酸(2S, 5R)-第三丁酯之用途，其係用以製造調配含有如申請專利範圍第 1 項所述之(2S, 5R)-7-酮基-1, 6-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-2-羧酸衍生物之 β -內醯胺酶抑制劑的感染症治療藥。