I290925

申請日期	2001, 11, 19
案號	90128583
類別	C07D 477/66, 477/20, 495/08, A61K 31/407, A61P 31/04

公告本

0117158

（以上各欄由本局填註）

發明 新型 專利說明書

一、發明 新型 名稱	中文	碳配念系抗菌劑之製法
	英文	PRODUCTION OF CARBAPENEM ANTIMICROBIAL AGENT
二、發明 創作 人	姓名	1.藤本克彥 2.笠井隆
	國籍	1.～2.日本
	住、居所	1.～2.神奈川縣平塚市四之宮 1-12-1 三共株式会社內
三、申請人	姓名（名稱）	三共股份有限公司 (三共株式会社) (SANKYO COMPANY, LIMITED)
	國籍	日本
	住、居所（事務所）	東京都中央區日本橋本町 3 丁目 5 番 1 號
	代表人 姓名	高藤鐵雄(高藤鉄雄)

承辦人代碼：	
大　　類：	
IPC 分類：	

本案已向：

日本 國（地區） 申請專利，申請日期：　　案號　　，☑有 ☐無主張優先權

2000.11.20　　特願 2000-352178

有關微生物已寄存於：　　，寄存日期：　　，寄存號碼:

五、發明說明（1）

[技術領域]

本發明關於一種具有優良抗菌活性之 1-烷基吡咯啶構造之碳配念系抗菌劑之製法、其有用之合成中間物之 5-烷基-2-噻-5-氮雜二環[2.2.1]庚-3-酮及其鹽，及其製法。

[背景技術]

以往已知各種具有優良抗菌活性之 1-烷基吡咯啶構造之碳配念系抗菌劑。例如特開平 11-71277 號公報中記載具有 1-烷基吡咯啶構造之碳配念系抗菌劑及其製法。但該公報中記載之製法爲階段性結合製造目的物之碳配念系抗菌劑中的 3 個部分構造，相對此點，本發明之具有 1-烷基吡咯啶構造之碳配念系抗菌劑的製法爲經由所謂的單鍋(one-pot)合成以一階段連續合成 3 個部分構造，兩者相異。

又在 Heterocycles，41 卷，147 頁(1995 年)中記載具有在氮原子上無取代之吡啶構造之碳配念系抗菌劑(meropenem)及其製法。該文獻中之製法與本發明之製造具有 1-烷基吡咯啶構造之碳配念系抗菌劑的方法之起始原料皆爲 2-噻-5-氮雜二環[2.2.1]庚-3-酮衍生物之點相同。但該文獻記載之製法的起始原料，其構造中在氮原子上具有羰系保護基之對硝基苄氧羰基，使該氮原子的親核性變弱，而需防止引起副反應，對於此點，本發明之製法的起始原料，其構造中氮原子已具有親核性，由於其化學性質不同，因此擔心副反應或伴隨之收率降低。又在該文獻

五、發明說明（2）

中之合成例爲非常小層級(由起始原料，收率爲 69%，製造生成物 315mg 之例)，因此該文獻記載之碳配念系抗菌劑的製法是否可應用於大量合成本發明之具有 1-烷基吡咯啶構造之碳配念系抗菌劑，並不明確。

又已知各種 2-噻-5-氮雜二環[2.2.1]庚-3-酮衍生物之製法。例如 2-噻-5-氮雜二環[2.2.1]庚-3-酮的氮原子以乙醯基保護之化合物及其製法已記載於 J. Org. Chem., 46 卷, 4182 頁(1981 年)及 Chem. Pharm. Bull., 20 卷, 543 頁(1972 年)。但該文獻之方法，在分子內環化步驟中，由於 N,N'-二環己基羧醯胺的後處理非常困難而使用縮合劑，因此無法適當地大量合成。

碳配念系抗菌劑爲具有優良抗菌活性之一種，一般其化學構造複雜。因此，對於本發明之具有 1-烷基吡咯啶構造之碳配念系抗菌劑而言，期望有較廉價、容易、且安全性高而適於大量合成之合成路徑的建構。

又本發明之 5-烷基-2-噻-5-氮雜二環[2.2.1]庚-3-酮在達成上述目的之具有 1-烷基吡咯啶構造之碳配念系抗菌劑中爲非常重要之中間體化合物，但對該化合物亦期望有廉價、容易、安全性且可大量製造之方法。

[發明之揭示]

爲解決上述之課題，本發明人等對具有 1-烷基吡咯啶構造之碳配念系抗菌劑之合成路徑做各種檢討時，發現以 5-烷基-2-噻-5-氮雜二環[2.2.1]庚-3-酮及其鹽爲合成中間

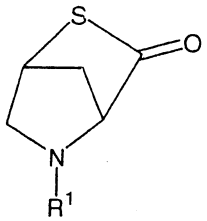
五、發明說明（3）

體使用之本發明的合成路徑爲解決上述課題者，因而爲優良的合成路徑。

又本發明人等對 5-烷基-2-噻-5-氮雜二環[2.2.1]庚-3-酮及其鹽做各種檢討時，發現將順 2-羧基-4-氫硫基-1-烷基吡咯啶或其鹽在酸酐存在下使分子內脫水縮合之方法，爲解決上述課題者，因而爲優良的合成路徑，遂完成本發明。

本發明爲使

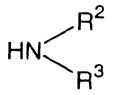
式



(1)

[式中，R^1爲 C_1~C_3烷基]所示之化合物(1)或其鹽、

式

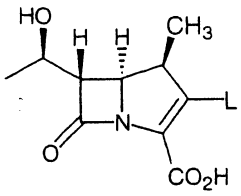


(2)

[式中，R^2及 R^3各自獨立爲氫原子或有機殘基，或 R^2及 R^3與其鍵結之氮原子共同形成爲環]所示之化合物(2)或其鹽、及

式

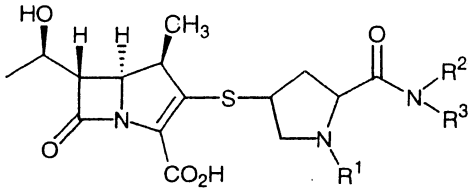
五、發明說明（4）



(3)

[式中，L 爲脫離基，羥基及羧基可各自被保護]所示之化合物(3)或其鹽反應，製造

式



(4)

[式中，R^1、R^2 及 R^3 同前定義，羥基及羧基可各自被保護]所示之碳配念系抗菌劑(4)或其鹽之方法。

此處，R^1 中之「烷基」爲直鏈狀或之鏈狀之飽和烴基，R^1 中之 C_1~C_3 烷基爲甲基、乙基、丙基或異丙基，較佳爲 C_1~C_2 烷基，更佳爲甲基。

R^2 及 R^3 之「有機殘基」爲式 -N(R^2)(R^3)所示之基的氮原子具有親核性，且若爲具有式 -N(R^2)(R^3)所示構造之碳配念系抗菌劑(4)或其鹽具有優良抗菌作用者，則無特別限定，例如氫原子；經取代或無取代之低級烷基、低級烯基或低級炔基；經取代或無取代之環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基或環烷基炔基；經取代或無取代之芳基、芳烯基或芳炔基；經取代或無取代之雜芳基、雜芳烯基、雜芳炔

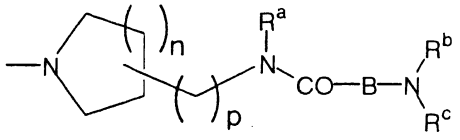
五、發明說明（5）

基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基或雜環基炔基。R^2及R^3之「經取代或無取代之低級烷基、低級烯基或低級炔基」爲具有1~6個碳原子者，如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、2-丙烯基、2-丁烯基、乙炔基、2-丁炔基、2-羥基乙基、2-氯乙基、2-甲氧基乙基、3-戊烯基及4-己烯基。R^2及R^3之「經取代或無取代之環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基或環烷基炔基」爲環烷環中具有3~6個碳原子，且烷基、烯基或炔基部分具有1~6個碳原子者，如環戊基、環己基、2-環丁基乙基、6-環己基己基、2-(4-甲氧基環己基)乙基、5-(3-溴環戊基)戊基、5-環戊基-4-戊烯基及6-環己基-3-己烯基。R^2及R^3之「經取代或無取代之芳基、芳烯基或芳炔基」爲芳基部分爲經取代或無取代之苯基，且烷基、烯基或炔基部分具有1~3個碳原子者，如苄基、對硝苄基、對氯苄基、2-苯基乙基、肉桂基、3-環戊基-2-丙烯基。R^2及R^3之「經取代或無取代之雜芳基、雜芳烯基、雜芳炔基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基或雜環基炔基」爲具有選自氧、氮、硫原子之1~4個雜原子，且鍵結其雜環部分之烷基、烯基或炔基部分具有1~6個碳原子者，例如2-、3-或4-吡啶基低級烷基、2-、4-或5-嘧啶基低級烷基、3-(2-吡啶基)-2-丙烯基、4-(3-吡啶基)-2-丁炔基、N-甲基-2-、3-或4-吡錠基、N-丙基-2-、3-或4-吡錠基烷基、N-丙基-2-、3-或4-嗎啉基低級烷基、N-甲基-2-、3-或4-硫嗎啉基低級烷基、6-(N-甲基-

五、發明說明（6）

2-吡錠基)-3-己烯基及 6-(N-甲基-2-吡錠基)-3-己炔基。

R^2 及 R^3 之「R^2 及 R^3 與其鍵結之氮原子共同形成爲環」爲式 $-N(R^2)(R^3)$ 所示之基的氮原子具有親核性，且若爲具有式 $-N(R^2)(R^3)$ 所示構造之碳配念系抗菌劑(4)或其鹽具有優良抗菌作用者，則無特別限定，例如式



[式中，n 爲 0、1 或 2，

p 爲 0、1 或 2，

R^a 爲氫或 C_1~C_4 烷基，

B 爲伸苯基、伸苯烷基(該烷基部分爲 C_1~C_3 烷基)、環伸己基、環伸己基烷基(該烷基部分爲 C_1~C_3 烷基)或可具有 1 至 3 個取代基之 C_1~C_5 伸烷基{該取代基爲氨基、羥基、環己基烷基(該烷基部分爲 C_1~C_3 烷基)、C_1~C_4 烷基、苯基或苄基}，

R^b 爲氫或 C_1~C_4 烷基，

R^c 爲式 $-C(=NH)$ R^d 所示之基{式中，R^d 爲氫、C_1~C_4 烷基或式 $-NR^eR^f$ 所示之基(R^e 及 R^f 爲互相獨立之氫或 C_1~C_4 烷基)}，

較佳爲

n 爲 0 或 1，

五、發明說明（7）

p 爲 0 或 1，

R^a 爲氫、甲基或乙基，

B 爲 1,4-伸苯基、1,4-環伸己基甲基、亞甲基、甲基亞甲基(-CH(CH_3)-)、伸乙基、三亞甲基或 2-羥基伸丙基，

R^b 爲氫、甲基或乙基，

R^c 爲甲醯亞胺基、乙醯亞胺基或脒基，

更佳爲

n 爲 0 或 1，

p 爲 0，

R^a 爲氫、甲基，

B 爲亞甲基、甲基亞甲基(-CH(CH_3)-)、伸乙基、三亞甲基或 2-羥基伸丙基，

R^b 爲氫或甲基，

R^c 爲脒基，

最佳爲

n 爲 0 或 1，

p 爲 0，

R^a 爲氫，

B 爲亞甲基、甲基亞甲基(-CH(CH_3)-)或伸乙基，

R^b 爲氫，

R^c 爲脒基]

之 R^2 及 R^3 與氮原子共同形成具有取代基之雜飽和環者，較佳爲 R^2 及 R^3 與氮原子共同形成具有取代基之吡錠基

五、發明說明（8）

者。

L之「脫離基」如特開平11-71277號公報記載之爲通常親核性脫離之基，無特定之限制，例如氯、溴、碘等之鹵素原子；三氯甲氧基等之三鹵甲氧基；甲烷亞磺基、乙烷亞磺基等之低級烷亞磺基；三氟甲烷亞磺基、五氟乙烷亞磺基等之鹵低級烷亞磺基；苯基亞磺基、對甲苯亞磺基、對硝苯基亞磺基等之芳基亞磺基；或二苯基磷醯氧基等之芳基磷醯氧基，較佳爲二芳基磷醯氧基，更佳爲二苯基磷醯氧基($O-P(=O)(OPh)_2$)。

化合物(1)具有三級胺可與酸性化合物形成鹽。該酸性化合物爲例如氫氟酸、鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、硝酸、磷酸、碳酸等之無機酸類；甲酸、乙酸、三氟乙酸、草酸、反丁烯二酸等之有機碳酸類；或甲烷磺酸、三氟甲烷磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸等之有機磺酸類，較佳爲無機酸類，更佳爲鹽酸或硫酸。

化合物(2)爲胺化合物，因此可與酸性化合物形成鹽。該酸性化合物爲例如氫氟酸、鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、硝酸、磷酸、碳酸等之無機酸類；甲酸、乙酸、三氟乙酸、草酸、反丁烯二酸等之有機碳酸類；或甲烷磺酸、三氟甲烷磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸等之有機磺酸類，較佳爲無機酸類。

化合物(3)具有羧基可與鹼性物質形成鹽。此種鹽爲例如鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽等之鹼金屬鹽；鈣鹽、鎂鹽等之鹼土

五、發明說明（9）

金鹽；或銨鹽等之無機鹽，較佳爲鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽或鎂鹽。

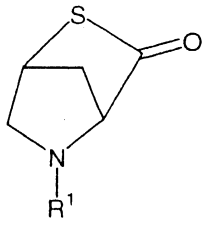
碳配念系抗菌劑(4)在可與酸性化合物形成鹽時，此種之酸性化合物爲例如氫氟酸、鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、硝酸、磷酸、碳酸等之無機酸類；甲酸、乙酸、三氟乙酸、草酸、反丁烯二酸等之有機碳酸類；或甲烷磺酸、三氟甲烷磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸等之有機磺酸類，較佳爲無機酸類，更佳爲鹽酸、硫酸或碳酸。

又碳配念系抗菌劑(4)具有羧基可與鹼性物質形成鹽。此種鹽爲例如鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽等之鹼金屬鹽；鈣鹽、鎂鹽等之鹼土金鹽；或銨鹽等之無機鹽，較佳爲鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽或鎂鹽。

又化合物(3)之羥基及羧基任一者或兩者被保護之情形，依序以化合物(1)或其鹽、化合物(2)或其鹽及化合物(3)作用後，去除該保護基可得化合物(4)或其鹽。

又本發明爲

式

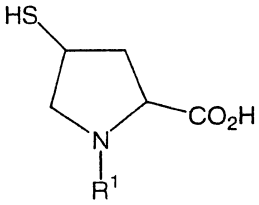


(1)

[式中，R^1爲 C_1~C_3烷基]所示之化合物(1)或其鹽，及

式

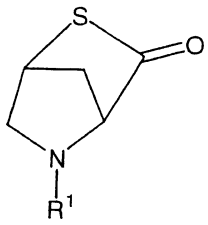
五、發明說明（10）



(5)

[式中，R^1為C_1~C_3烷基]所示之化合物(5)或其鹽與酸酐反應，製造

式



(1)

[式中，R^1同前定義]所示之化合物(1)或其鹽之方法。

化合物(5)形成鹽時，此種鹽可爲三級胺與酸性化合物之鹽、羧基與鹼性化合物之鹽或羧基之金屬鹽任一種。

化合物(5)與酸性化合物形成鹽時，該酸性化合物爲例如氫氟酸、鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、硝酸、磷酸、碳酸等之無機酸類；甲酸、乙酸、三氟乙酸、草酸、反丁烯二酸等之有機碳酸類；或甲烷磺酸、三氟甲烷磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸等之有機磺酸類，較佳爲無機酸類，更佳爲鹽酸或硫酸。

化合物(5)與鹼性化合物形成鹽時，該鹼性化合物爲例如氨；或甲胺、乙胺、丙胺、二甲胺、二乙胺、二異丙胺、吡咯啶、哌啶、嗎啉、三乙胺、二異丙基乙胺、吡啶、

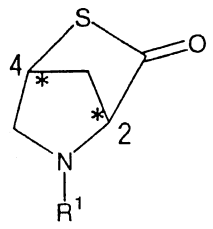
五、發明說明（11）

甲基吡啶、二甲基吡啶、4-二甲胺吡啶、N,N-二甲基苯胺、1-甲基吡咯啶、1-甲基哌啶、4-甲基嗎啉、咪唑、1-甲基咪唑、1,5-二氮雜二環[4.3.0]-5-壬烯(DBN)、1,8-二氮雜二環[5.4.0]-7-十一烯(DBU)、乙二胺、哌啉、1,4-二氮雜二環[2.2.2]辛烷(Dabco)等之有機胺類，較佳爲有機胺類，更佳爲三乙胺、二異丙基乙胺或N-甲基嗎啉。

化合物(5)以羧基形成金屬鹽時，此種金屬鹽爲例如鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽、銫鹽等之鹼金屬鹽；鎂鹽、鈣鹽、鋇鹽等之鹼土金鹽，較佳爲鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽或鎂鹽。

化合物(5)形成鹽時，此種鹽較佳爲三級胺與酸性化合物之鹽，較佳爲化合物(5)之鹽酸鹽、或化合物(5)之硫酸鹽。

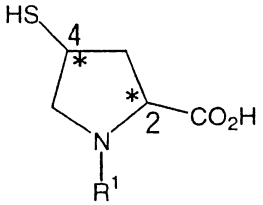
本發明之化合物(1)分子內具有 2 個不對稱碳原子，存在有(2S、4S)排列或(2R、4R)排列之立體異構物，但本發明亦包含其本身及彼等之任意比例的混合物任一種。化合物(1)較佳爲(2S、4S)排列。



(1)

又本發明之化合物(5)分子內亦具有 2 個不對稱碳原子，存在有 4 個立體異構物，較佳爲(2S、4S)排列或(2R、4R)排列之光學活性體，更佳爲(2S、4S)排列。

五、發明說明（12）



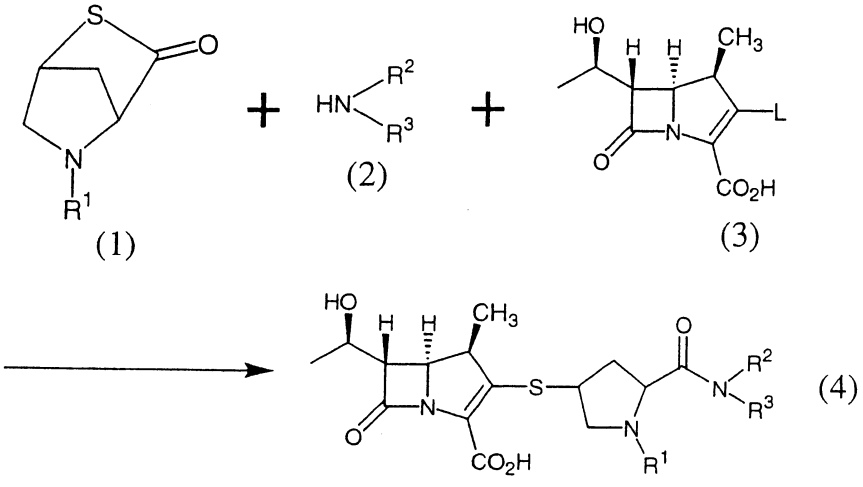
(5)

本發明之化合物或在大氣中放置，或經再結晶、吸收水分而具有吸收水，形成水合物。本發明之化合物(1)及化合物(5)及其鹽包含彼等各自之水合物。

又本發明之化合物吸收他種溶劑形成溶劑合物。本發明之化合物(1)及化合物(5)及其鹽包含彼等各自之溶劑合物。

本發明之具有 1-烷基吡咯啶構造之碳配念系抗菌劑的製法，依下所示完成。

[A 法]



上述式中，R^1、R^2、R^3及 L 同前定義。

A 法爲將化合物(1)或其鹽，在惰性溶劑中、鹼存在下、

五、發明說明（13）

同一反應容器中使化合物(2)或其鹽及化合物(3)或其鹽作用，較佳依序使化合物(2)或其鹽及化合物(3)或其鹽作用而達成。

又必要時化合物(2)之 R^2 及 R^3 中之官能基及化合物(3)之氫氧基及羧基可被保護。

化合物(3)之氫氧基保護基爲例如甲醯基、乙醯基、丙醯基、丁醯基、異丁醯基、戊烷醯基、三甲基乙醯基、戊醯基、異戊醯基、辛醯基、壬醯基、癸醯基、3-甲基壬醯基、8-甲基壬醯基、3-乙基辛醯基、3,7-二甲基辛醯基、十一烷醯基、十二烷醯基、十三烷醯基、十四烷醯基、十五烷醯基、十六烷醯基、1-甲基十五烷醯基、14-甲基十五烷醯基、13,13-二甲基十四烷醯基、十七烷醯基、15-甲基十六烷醯基、十八烷醯基、1-甲基十七烷醯基、十九烷醯基、二十烷醯基及二十一烷醯基等之烷羰基，琥珀醯基、戊二醯基、己二醯基等之羧基化烷羰基，氯乙醯基、二氯乙醯基、三氯乙醯基、三氟乙醯基等之鹵化低級烷羰基，甲氧乙醯基等之低級烷氧基低級烷羰基，(E)-2-甲基-2-丁醯基等之不飽和烷羰基等之「脂族醯基」，苯醯基、α-萘醯基、β-萘醯基等之芳羰基，2-溴苯醯基、4-氯苯醯基等之鹵化芳羰基，2,4,6-三甲基苯醯基、4-甲苯醯基等之低級烷基化芳羰基，4-苯胺醯基等之低級烷氧化芳族醯基，2-羧苯醯基、3-羧苯醯基、4-羧苯醯基等之羧基化芳羰基，4-硝基苯醯基、2-硝基苯醯基等之硝基化芳羰

五、發明說明（14）

基，2-(甲氧羰基)苄醯基等之低級烷氧羰基化芳羰基；4-苯基苄醯基等之芳基化芳羰基等之「芳族醯基」；四氫哌喃-2-基、3-溴化四氫哌喃-2-基、4-甲氧基四氫哌喃-4-基、四氫噻喃-2-基、4-甲氧基四氫噻喃-4-基等之「四氫哌喃基或四氫噻喃基」；四氫呋喃-2-基、四氫噻吩-2-基等之「四氫呋喃基或四氫噻吩基」；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、甲基二異丙矽烷基、甲基二第三丁矽烷基、三異丙矽烷基等之三低級烷基矽烷基，二苯基甲矽烷基、二苯基丁矽烷基、二苯基異丙矽烷基、苯基二異丙矽烷基等之經1或2個芳基取代之三低級烷基矽烷基等之「甲矽烷基」；甲氧基甲基、1,1-二甲基-1-甲氧基甲基、乙氧基甲基、丙氧基甲基、異丙氧基甲基、丁氧基甲基、第三丁氧基甲基等之低級烷氧基甲基，2-甲氧乙氧基甲基等之低級烷氧化低級烷氧甲基，2,2,2-三氯乙氧基甲基、二(2-氯乙氧基)甲基等之鹵化低級烷氧基甲基等之「烷氧基甲基」；1-乙氧基乙基、1-(異丙氧基)乙基等之低級烷氧化乙基，2,2,2-三氯乙基等之鹵化乙基等之「取代乙基」；苄醯基、α-萘甲基、β-萘甲基、二苯基甲基、苯基甲基、α-萘基二苯基甲基、9-恩基甲基等之經1至3個芳基取代之低級烷基，4-甲苄基、2,4,6-三甲基苄基、3,4,5-三甲基苄基、4-甲氧基苄基、4-甲氧苯基二苯基甲基、2-硝苄基、4-硝苄基、4-氯苄基、4-溴苄基、4-氰苄基、甲基、向日葵基等之1

五、發明說明（15）

至3個以低級烷基、低級烷氧基、鹵素、氰基取代之芳環所取代之低級烷基等之「芳烷基」；甲氧羰基、乙氧羰基、第三丁氧羰基、異丁氧羰基等之低級烷氧羰基，2,2,2-三氯乙氧羰基、2-三甲矽烷基乙氧羰基等之經鹵素或三低級烷基矽烷基取代之低級烷氧羰基等之「烷氧羰基」；乙烯氧羰基、烯丙氧羰基等之「烷烯氧羰基」；苄氧羰基、4-甲氧基苄氧羰基、3,4-二甲氧基苄氧羰基、2-硝苄氧羰基、4-硝苄氧羰基等之可經1或2個低級烷氧基或硝基取代之芳環之「芳烷氧羰基」，較佳爲脂族醯基。

化合物(3)之羧基保護基爲如苄基、對硝苄基、三甲苄基等之可具有取代基之苄基；或芳基、2-氯芳基、2-甲基芳基等之在第2位可具有取代基之芳基，較佳爲可具有取代基之苄基，更佳爲對硝苄基。

本法使用之鹼爲如三乙胺、二異丙基乙胺、4-甲基嗎啉、4-乙基嗎啉、吡啶、甲基吡啶、二甲基吡啶、4-二甲胺基吡啶、1-甲基咪唑、1,2-二甲基咪唑等之有基鹼類；或氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫、碳酸氫鈉等之無機鹼類，較佳爲二異丙基乙胺、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫或碳酸氫鈉。

本法使用之溶劑以不抑制反應、某程度溶解原料者，無特別之限制，例如乙月青之月青類；甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇等之醇類；乙酸甲酯、乙酸乙酯等之酯類；二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿等之鹵化烴類；乙醚、四氫呋喃、二

五、發明說明（16）

噁烷等之醚類；苯、甲苯、二甲苯等之芳族烴類；二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺等之醯胺類；二甲基亞碸等之碸類；水；或上述之溶劑以任意比例組合者，較佳爲月青類、醯胺類、亞碸類、含水醯胺類、或含水亞碸類，更佳爲醯胺類、亞碸類或含水亞碸類，更佳爲二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、二甲基亞碸或含水二甲基亞碸。

反應溫度主要視反應溶劑而異，但通常爲-50℃至100℃，較佳爲10℃至50℃。

反應時間視反應溶劑、反應溫度而異，但通常爲1小時至60小時，較佳爲4小時至30小時。

化合物(2)之R^2及R^3中之官能基及化合物(3)之氫氧基及羧基被保護時，在反應結束後以熟知該技藝者習知之方法去除該保護基，可得碳配念系抗菌劑之化合物(4)。例如，當化合物(3)之氫氧基保護基爲矽烷基時，以氟化四丁基銨、氫氟酸、氫氟酸-吡啶、氟化鉀等之生成氟陰離子之化合物處理，或以乙酸、甲烷磺酸、對甲苯磺酸、三氟乙酸、三氟甲烷磺酸等之有機酸或鹽酸等之無機酸處理，可去除保護基。當化合物(3)之氫氧基保護基爲芳烷基或芳烷氧羰基時，經由在溶劑中與還原劑接觸(較佳在觸媒、常溫下接觸還原)或使用氧化劑，可去除保護基。當化合物(3)之氫氧基保護基爲脂族醯基、芳族醯基或烷氧羰基時，經由在溶劑中以鹼處理可去除保護基。當化合物(3)之氫氧基保護基爲烷氧甲基、四氫哌喃基、四氫噻喃

五、發明說明（17）

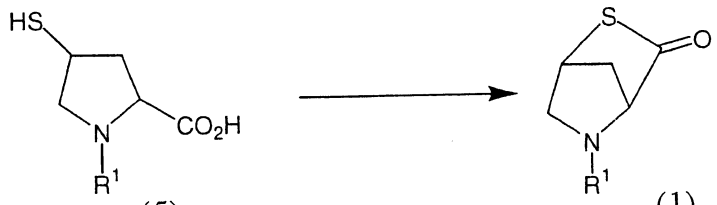
基、四氫呋喃基、四氫噻吩基或被取代之乙基時，經由在溶劑中以酸處理可去除保護基。當化合物(3)之氫氧基保護基爲烯氧羰基時，如爲上述之脂族醯基、芳族醯基或烷氧羰基時相同去除條件，經由在溶劑中以鹼處理可去除保護基。當化合物(3)之羧基保護基爲可具有取代基之苄基時，經由在水、甲醇、乙醇、四氫呋喃或彼等之混合溶劑中、碳上鈀或鉑觸媒下與氫作用，可去除保護基。又當化合物(3)之羧基保護基爲第 2 位置上可具有取代基之芳基時，經由在水、甲醇、乙醇、四氫呋喃、丙酮或彼等之混合溶劑中、氯化二(三苯膦基)鈀或四(三苯膦基)鈀等之鈀觸媒存在下，與三丁基錫氫化物等之三烷基錫氫化物或 2-乙基己酸鈉等之有機碳酸鹼金屬鹽類作用，可去除保護基。

反應結束後，本法之目的化合物可依常法自反應混和液中採取。例如在反應混合液中添加不溶解生成物之溶劑，使生成物析出，或減壓餾去反應溶劑後，再以再結晶、再沉澱或層析法等更精製而得。

本發明之具有 1-烷基咯啶構造之碳配念系抗菌劑製法之合成中間體化合物(1)及其鹽如以下所示，經由使化合物(5)或其鹽與酸酐類作用可予以製造。

五、發明說明（18）

[B法]



(5) (1)

上述式中，R^1同前定義。

B法爲經由化合物(5)或其鹽與酸酐類作用進行分子內環化反應，製造化合物(1)或其鹽之方法。

本反應可在溶劑存在下或不存在下進行。

本法使用之溶劑以不抑制反應、某程度溶解起始原料化合物(5)者，無特別之限制，例如乙月青之月青類；乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸第三丁酯等之酯類；甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、丁醇等之醇類；丙酮、甲基乙基酮等之酮類；己烷、庚烷、石油醚類等之脂族烴類；亞甲氯、二氯甲烷等之鹵化烴類；二乙醚、二異丙醚、四氫呋喃、二噁烷等之醚類；二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺等之醯胺類；二甲基亞碸等之碸類；甲酸、乙酸、三氟乙酸、甲烷磺酸、三氟甲烷磺酸等之有機酸類；或上述之溶劑以任意比例組合者，較佳爲有機酸類，更佳爲乙酸。

本法中使用之酸酐爲如磷酸類之酐；乙酸酐、丙酸酐、三氟乙酸酐、順丁烯二酸酐等之有機碳酸酐類；及甲烷磺酸酐、三氟甲烷磺酸酐、苯磺酸酐、對甲苯磺酸酐等之有機磺酸酐類，較佳爲有機碳酸酐類，更佳爲乙酸酐。

五、發明說明（19）

使用酸酐量，對化合物(5)或其鹽而言，通常爲 1.0 至 100.0 莫耳，較佳爲 1.0 至 10.0 莫耳當量。

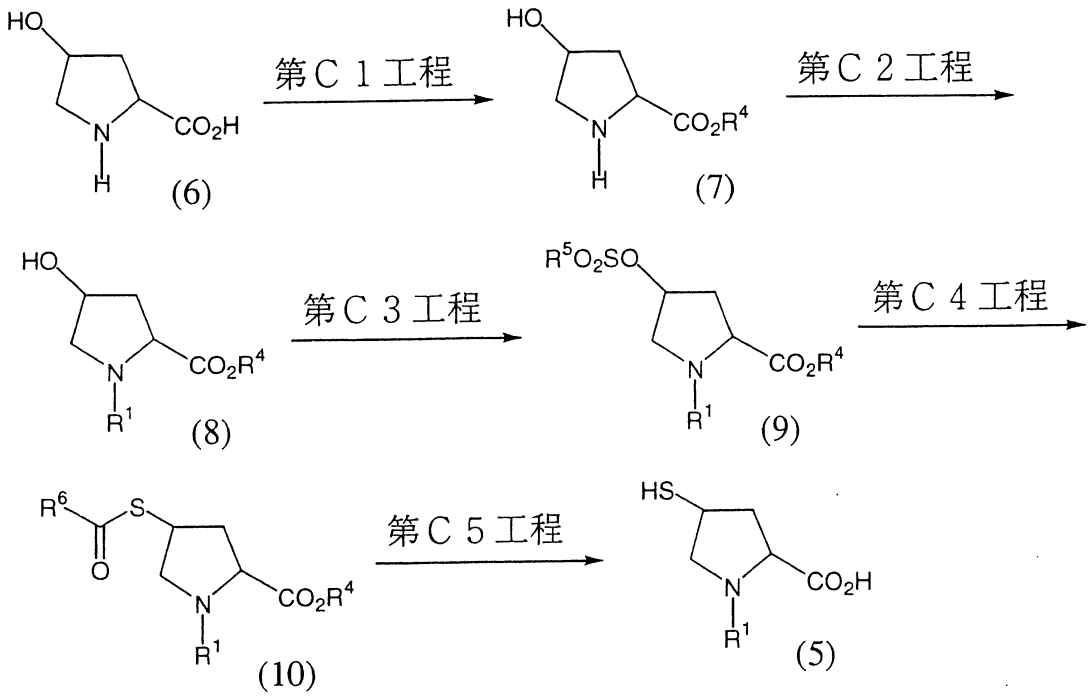
本法之反應溫度主要視試藥而異，但通常爲 0℃至 120℃，較佳爲 30℃至 80℃。

本法之反應時間主要視反應溫度、溶劑而異，但通常爲 0.5 小時至 20 小時，較佳爲 1.5 小時至 5.0 小時。

反應結束後，目的化合物可依常法自反應混和液中採取。例如中和反應混合液後，添加不與水混合之有機溶劑，水洗後，餾去溶劑而得。必要時，所得之目的化合物依常法以再結晶、再沉澱或層析法等再精製而得。

本發明使用之化合物(5)或其鹽可依下列之 C 法製造。

[C 法]



五、發明說明（20）

上述式中，R^1同前定義，R^4爲C_1-C_6烷基，R^5及R^6爲C_1-C_6烷基或可具有取代基之C_6-C_{10}芳基。

此處，R^4、R^5及R^6中之「烷基」爲直鏈或之鏈狀之飽和烴基R^4、R^5及R^6中之C_1-C_6烷基爲如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、第二戊基、異戊基、2-甲基丁基、新戊基、1-乙基丙基、己基、4-甲基戊基(異己基)、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基(第二己基)、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基或2-乙基丁基，較佳爲C_1-C_4烷基，更佳爲C_1-C_2烷基，最佳爲甲基。

又R^5及R^6之「芳基」爲芳族碳氫環基，R^5及R^6之C_6-C_{10}芳基爲如苯基、1-萘基或2-萘基，較佳爲苯基。該芳基具有取代基時，取代基數較佳爲1至3個，更佳爲1個，取代基可爲甲基、乙基、丙基等之烷基；甲醯基、乙醯基、丙醯基等之脂族醯基；乙醯氧基、丙烯氧基等之脂族醯氧基；甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基等之烷氧羰基；單氟甲基、二氟甲基、三氟甲基等之鹵化烷基；甲氧基、乙氧基、丙氧基等之烷氧基；氟、氯、溴、碘等之鹵原子；甲磺醯基、乙磺醯基等之烷基磺醯基；硝基；或氰基，較佳爲烷基、鹵化烷基、鹵原子、硝基或氰基，較佳爲甲基、三氟甲基、氟、氯、硝基或氰基。

上述式中，化合物(6)至(10)亦可以胺部位與酸性化合

五、發明說明（21）

物形成鹽。該酸性化合物可爲如氫氟酸、鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、硝酸、磷酸等之無機酸類；或甲酸、乙酸、三氟乙酸、草酸、反丁烯二酸等之有機碳酸；甲烷磺酸、三氟甲烷磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸等之有機磺酸類，較佳爲無機酸類，更佳爲鹽酸或硫酸。

第 C1 工程爲化合物(6)之酯化反應，可參考當業者已知之方法實施。例如可在酸存在下，以對應之醇進行化合物(6)之酯化，製造化合物(7)。

本工程使用之酸如鹽酸、溴酸、硫酸、氯化氫、氯化溴等之無機酸類；或甲烷磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、三氟甲烷磺酸等之有機酸等，較佳爲無機酸。

本工程使用之醇爲在上述 C_1-C_6 烷基上以氫氧基取代之化合物，例如甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、丁醇、異丁醇、第二丁醇、第三丁醇、戊醇、第二戊醇、異戊醇、2-甲基丁醇、新戊醇、1-乙基丙醇、己醇、4-甲基戊醇、3-甲基戊醇、2-甲基戊醇、1-甲基戊醇、3,3-二甲基丁醇、2,2-二甲基丁醇、1,1-二甲基丁醇、1,2-二甲基丁醇、1,3-二甲基丁醇、2,3-二甲基丁醇或 2-乙基丁醇，較佳爲甲醇。

本工程之反應溫度主要視溶劑而異，但通常爲 0℃至 150℃，較佳爲 20℃至 100℃。

本工程之反應時間主要視反應溫度、溶劑而異，但通常爲 1 小時至 40 小時，較佳爲 1 小時至 7 小時。

五、發明說明（22）

反應結束後，目的化合物可依常法自反應混合物中採取。例如餾去反應混合液之溶劑而得。必要時可依常法如再結晶、再沉澱或層析法等再精製，但亦可不純化直接進入下列反應工程。

第 C2 工程爲化合物(7)之烷化反應，可參考當業者已知之方法實施。例如將對應之 C_1-C_3 醛或其衍生物(如甲醯胺)或其水溶液與還原劑組合，或在水、甲醇、乙醇、四氫呋喃、或彼等之混合溶劑中，組合對應之 C_1-C_3 烷基鹵化物與鹼，進行化合物(7)之烷化反應可製得化合物(8)。

本工程使用之還原劑可爲如甲酸或鈀存在下之氫，較佳爲鈀存在下之氫。

本工程使用之鹼可爲如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫、碳酸氫鈉等之鹼金屬碳酸鹽；或三乙胺、二異丙基乙胺、二環己胺、吡啶、二甲基吡啶、4-(二甲胺)吡啶、1,5-二氮雜二環[4.3.0]-5-壬烯(DBN)、1,8-二氮雜二環[5.4.0]-7-十一烯(DBU)等之有機胺，較佳爲鹼金屬碳酸鹽，更佳爲碳酸鈉。

本工程之反應溫度主要視試藥而異，但通常爲-20℃至120℃，較佳爲10℃至80℃。

本工程之反應時間主要視反應溫度、溶劑而異，但通常爲0.5小時至15小時，較佳爲1小時至5小時。

反應結束後，目的化合物可依常法自反應混合物中採取。例如餾去反應混合液之溶劑或於反應混合物中加入不溶

五、發明說明（23）

解目的化合物之溶劑(如丙醇或異丙醚等)，使目的化合物析出，過濾而得。所得之目的化合物必要時可依常法如再結晶、再沉澱或層析法等再精製，但亦可不純化直接進入下列反應工程。

又第 C1 工程及第 C2 工程任一皆可先進行。即無須全依上述之反應路徑，亦可先進行第 C2 工程(氮原子的烷化反應)，再進行第 C1 工程(酯化反應)。

第 C3 工程爲化合物(8)中之氫氧基的磺醯化反應，可參考當業者已知之方法實施。例如在惰性溶劑中、鹼存在下，以磺醯化基進行化合物(8)之磺醯化反應，可製得化合物(9)。

本法使用之溶劑爲不抑制反應者，無特別之限制，例如己烷、庚烷等之碳氫類；苯、甲苯、二甲苯等之芳族碳氫類；二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿等之鹵化碳氫類；乙酸甲酯、乙酸乙酯等之酯類；乙月青等之月青類；丙酮、甲基乙酮等之酮類；乙醚、二噁烷、四氫呋喃等之醚類；二甲基亞碸等之碸類；或二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺等之醯胺類，較佳爲酯類。

本工程使用之鹼可爲如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉、碳酸氫鉀等之無機鹽類；或三乙胺、二異丙基乙胺、4-甲基嗎啉、1-甲基咪唑、吡啶、二甲基吡啶、4-二甲胺基吡啶等之有機鹼類，較佳爲有機鹼基。

本工程使用之磺醯化劑可爲如甲烷磺醯氯、氯化甲磺醯

五、發明說明（24）

氯、苯磺醯氯、對甲苯磺醯氯、對氯苯磺醯氯、對硝基苯磺醯氯等之鹵化磺醯類；或甲烷磺酸酐、對甲苯磺酸酐、三氟甲烷磺酸酐等之磺酸酐類，較佳爲鹵化磺醯類。

使用的磺醯化劑的量對化合物(8)通常爲 1 至 10 莫耳當量，較佳爲 1 至 2 莫耳當量。

本工程之反應溫度主要視試藥而異，但通常爲-50℃至100℃，較佳爲-10℃至 50℃。

本工程之反應時間主要視反應溫度、溶劑而異，但通常爲 0.1 小時至 10 小時，較佳爲 0.1 小時至 4 小時。

反應結束後，目的化合物可依常法自反應混和物中採取。例如在反應混合液中添加不與水混合之有機溶劑，水洗後，餾去溶劑而得。所得之目的化合物必要時，依常法以再結晶、再沉澱或層析法等再精製。

第 C4 工程爲化合物(9)中之亞碸基以硫代碳酸羧酯陰離子取代之反應，可參考當業者已知之方法實施。例如在惰性溶劑中，使用硫代碳酸金屬鹽或硫代碳酸與鹽之組合，進行化合物(9)之取代反應，可製造化合物(10)。

本工程使用之溶劑爲不抑制反應者，無特別之限制，例如已烷、苯、甲苯、二甲苯等之芳族碳氫類；二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿等之鹵化碳氫類；乙酸甲酯、乙酸乙酯等之酯類；甲醇、乙醇、丙醇等之醇類；乙月青等之月青類；丙酮、甲基乙酮等之酮類；乙醚、二噁烷、四氫呋喃等之醚類；二甲基亞碸基等之亞碸類；二甲基甲醯胺、二甲

五、發明說明（25）

基乙醯胺等之醯胺類；水；或上述之溶劑任意比例組合，較佳爲醇類、醯胺類、水或彼等之組合。

本工程使用之硫代碳酸金屬鹽爲例如硫代乙酸鈉、硫代乙酸鉀、硫代乙酸銫、硫代苯甲酸鈉、硫代苯甲酸鉀或硫代苯甲酸銫，較佳爲硫代乙酸鉀。

本工程亦可使用硫代碳酸與鹼組合進行反應。本工程使用之硫代碳酸爲例如硫代乙酸或硫代苯甲酸，較佳爲硫代乙酸。組合使用之鹼可爲如氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫、碳酸氫鈉、碳酸氫鉀等之無機鹼類；甲氧鈉、乙氧鈉、甲氧鉀、乙氧鉀、第三丁氧鉀等之烷氧類；氫化鈉、氫化鉀等之金屬氫化物；或三乙胺、二異丙基乙胺、4-甲基嗎啉、1-甲基咪唑、吡啶、1,5-二氮雜二環[4.3.0]-5-壬烯(DBN)、1,8-二氮雜二環[5.4.0]-7-十一烯(DBU)等之有機鹽類，較佳爲無機鹽類。

使用的硫代碳酸金屬鹽或硫代碳酸量對化合物(9)通常爲1至5莫耳當量，較佳爲1至2莫耳當量。

本工程之反應溫度主要視試藥而異，但通常爲 0℃至150℃，較佳爲40℃至100℃。

本工程之反應時間主要視反應溫度、溶劑而異，但通常爲1小時至20小時，較佳爲1小時至10小時。

反應結束後，目的化合物可依常法自反應混和物中採取。例如在反應混合液中添加不與水混合之有機溶劑，水洗後，餾去溶劑而得。所得之目的化合物必要時，依常法以

五、發明說明（26）

再結晶、再沉澱或層析法等再精製。

第 C5 工程爲化合物(10)之水解反應，可參考當業者已知之方法實施。例如在酸性或鹼性之任一條件下進行化合物(10)之水解反應，可製造化合物(5)。

在酸性條件下水解時，本工程使用之酸可爲如鹽酸、硫酸等之無機酸，較佳爲鹽酸或硫酸。

在鹼性條件下水解時，本工程使用之鹼可爲如氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鈣或氫氧化鋇，較佳爲氫氧化鈉或氫氧化鉀。

本工程之反應溫度主要視試藥而異，但通常爲-20℃至150℃，較佳爲 0℃至 110℃。

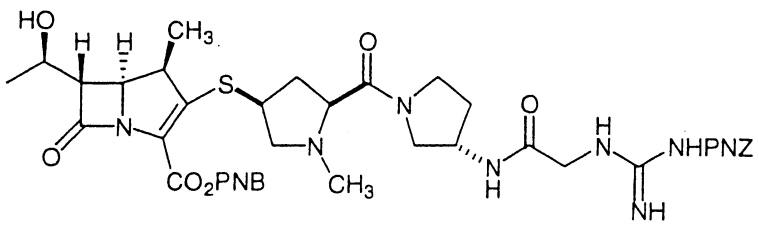
本工程之反應時間主要視反應溫度、溶劑而異，但通常爲 0.1 小時至 20 小時，較佳爲 1 小時至 10 小時。

反應結束後，目的化合物可依常法自反應混和物中採取。例如在反應混合液中餾去溶劑而得。所得之目的化合物必要時，依常法以再結晶、再沉澱或層析法等再精製。

[爲實施發明之最佳型態]

以下列舉實施例及參考例更詳細說明本發明，但本發明不限於此。

(實施例 1)



五、發明說明（27）

上述式中，PNB 爲羧基保護基之對硝苄基，PNZ 爲胍基保護基之 4-硝苄氧羰基。以下之 PNB 及 PNZ 爲相同定義。

(1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-羥乙基]-1-甲基-2-[(2S, 4S)-2-[(3S)-3-[2-[3-(4-硝苄氧羰基)胍基]乙醯胺基]吡咯啶-1-基羰基]-1-甲基吡咯啶-4-基硫]-1-碳配-2-念-3-碳酸 4-硝基苄酯 （A 法）

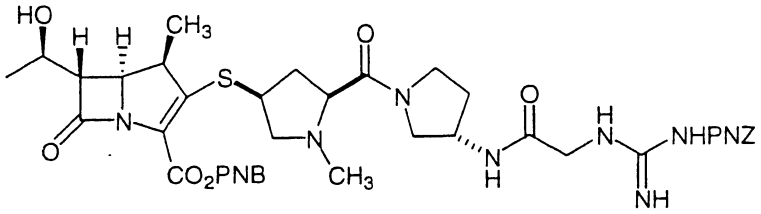
在(2S, 4S)-5-甲基-2-噻-5-氮雜二環[2.2.1]庚-3-酮(250mg)與(S)-3-[2-[3-(4-硝苄氧羰基)胍基]乙醯胺基]吡咯啶・二硫酸鹽(979mg)之甲醇/亞甲氯(1：2)懸浮液(7.5mL)中加入二異丙基乙胺(1.49mL)，在 50℃下攪拌 7 小時。減壓下餾去反應液之溶劑後，冰冷下依序加入二甲基甲醯胺(7mL)、(1R, 5R, 6S)-6-[(1R)-1-羥乙基]-2-[(二苄膦基)氧基]-1-甲基-碳配-2-念-3-碳酸 4-硝苄酯(934mg)及二異丙基乙胺(0.6mL)，同溫下放置一晚。將反應液加入 1%碳酸氫鈉水(70mL)，濾取析出之固形物，獲得標記化合物(1.4g，純度 79%，產率：83%)

紅外線吸收光譜 (KBr) νmax cm^{-1}：3384, 3113, 3080, 2970, 2875, 2789, 1770, 1643, 1609, 1522, 1450, 1379, 1346, 1322, 1287, 1209, 1181, 1136, 1109。

核磁共振光譜 (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.08-2.22 (m, 6H), 1.75-2.26 (m, 6H), 2.44-2.76 (m, 2H), 2.89-3.00 (m, 1H), 3.03-3.15 (m, 1H), 3.18-3.65 (m, 6H), 3.68-3.90 (m, 3H), 3.93-4.06 (m, 1H), 4.13-4.35 (m, 2H), 5.05-5.15 (m, 2H), 5.30 (d, J=14.1Hz, 1H), 5.45 (d, J=14.1Hz, 1H), 7.58 (dd, J=8.8 and 2.7Hz, 2H), 7.74 (d, J=8.7Hz, 2H), 8.18-8.33 (m, 4H)。

五、發明說明（28）

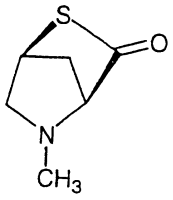
（實施例 2）



(1R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-羥乙基]-1-甲基-2-[(2S, 4S)-2-[(3S)-3-[2-[3-(4-硝苄氧羰基)胍基]乙醯胺基]吡咯啶-1-基羰基]-1-甲基吡咯啶-4-基硫]-1-碳配-2-念-3-碳酸 4-硝基苄酯（A 法）

在(2S, 4S)-5-甲基-2-噻-5-氮雜二環[2.2.1]庚-3-酮•鹽酸鹽(89.8g)與(S)-3-[2-[3-(4-硝苄氧羰基)胍基]乙醯胺基]吡咯啶•二硫酸鹽(265.0g，純度 95.8%)之二甲基亞碸(2.65L)溶液中加入碳酸氫鈉(209.2g)，在 45℃~50℃攪拌 3 小時。反應液在室溫下依序加入(1R, 5R, 6S)-6-[(1R)-1-羥乙基]-2-[(二苄膦基)氧基]-1-甲基-碳念配-2-基-3-碳酸 4-硝基苄酯(269.2g)及碳酸氫鈉(42.0g)，放置一晚。將反應液加入水(7.95L)中在 20℃~35℃攪拌 1 小時後，濾取析出之固形物，獲得標記化合物(400.3g，純度 85.6%，產率：85%)。光譜值同實施例 1 之化合物。

（實施例 3）



五、發明說明（29）

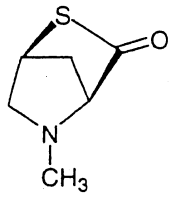
(2S, 4S)-5-甲基-2-噻-5-氮雜二環[2.2.1]庚-3-酮（B法）

在(2S, 4S)-4-乙醯硫代-1-甲基-2-吡咯啶碳酸甲酯(200mg)加入2mol/L鹽酸水(2mL)，在70℃加熱攪拌12小時，去除氫硫基保護基之乙醯基及碳酸保護基之甲基。反應液之水在減壓下餾去後，所得之殘餘物中加入乙酸酐(1mL)，60℃加熱攪拌1小時。反應液中加入乙酸乙酯(20mL)及飽和碳酸氫鈉水(20mL)予以萃取。分離水層後，將有機層溶劑在減壓下去除，獲得標記化合物(73.4mg，產率：52%)。

核磁共振光譜 (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 2.10 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.55 (d, J=10.0Hz, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.74 (dd, J=10.0 and 2.9Hz, 1H), 3.86-3.89 (m, 1H)。

MS 光譜 m/z：144$(M+1)^+$。

(實施例4)



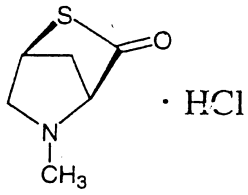
(2S, 4S)-5-甲基-2-噻-5-氮雜二環[2.2.1]庚-3-酮（B法）

在(2S, 4S)-4-乙醯硫代-1-甲基-2-吡咯啶碳酸甲酯(204mg)加入2mol/L鹽酸水(2mL)，在80℃加熱攪拌7小

五、發明說明（30）

時，去除氫硫基保護基之乙醯基及碳酸保護基之甲基。反應液之水在減壓下餾去後，所得之殘餘物中加入乙酸(1mL)及乙酸酐(0.6mL)，60℃加熱攪拌 1 小時。反應液中加入乙酸乙酯(20mL)及飽和碳酸氫鈉水(20mL)予以萃取。分離水層後，將有機層溶劑在減壓下去除，獲得標記化合物(77.8mg，產率：54%)。光譜值同實施例 3 之化合物。

(實施例 5)



(2S, 4S)-5-甲基-2-噻-5-氮雜二環[2.2.1]庚-3-酮・鹽酸鹽（B 法）

在 15℃以下之(2S, 4S)-4-氫硫基-1-甲基-2-吡咯啶碳酸・鹽酸鹽(6g)之乙酸(24mL)混合液中滴下乙酸酐(8.6mL)後，在 55℃~60℃下加熱攪拌 2 小時。反應液之乙酸在減壓下餾去後，加入乙酸乙酯(72mL)及水(36mL)，以氫氧化鈉水溶液調整水層爲 pH=8~9 後，予以萃取。分離有機層後，再以乙酸乙酯(36mL)萃取水層，使與乙酸乙酯層相同，減壓下去除溶劑。所得之殘餘乙酸乙酯(35mL)溶液在 25℃以下滴下 4mol/L HCl/乙酸乙酯(7.6mL)，同溫下攪拌 1 小時。濾取析出之固形物，獲得標記化合物(4.4g，產率：80%)。

五、發明說明（31）

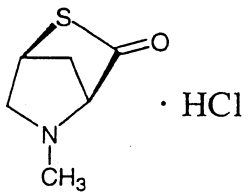
熔點 191-192℃。

核磁共振光譜 (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 2.54 (d, J=12.5Hz, 1H), 2.90 (d, J=12.5Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 3.14 (d, J=11.2Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.40 (d, J=11.2Hz, 1H)。

元素分析 計算值：C, 40.11%；H, 5.61%；N, 7.80%；S, 17.85%；Cl, 19.73%

實測值：C, 39.93%；H, 5.52%；N, 7.75%；S, 17.93%；Cl, 19.76%。

（實施例 6）



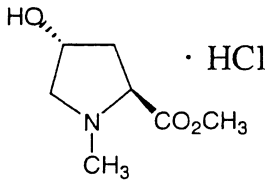
(2S, 4S)-5-甲基-2-噻-5-氮雜二環[2.2.1]庚-3-酮•鹽酸鹽（第 C3~C5 工程及 B 法）

在(2S, 4R)-4-羥基-1-甲基吡咯啶碳酸 甲酯•鹽酸鹽(5g，純度 92%)之乙酸乙酯(50mL)懸浮液中加入三乙胺(8.2mL)，回流 3 小時後，冰冷下滴下甲烷磺醯氯(2mL)之乙酸乙酯(10mL)溶液，同溫下放置 1 小時。反應液中加入飽和食鹽水(25mL)，予以萃取。分離有機層後，再以乙酸乙酯(50mL)萃取水層，使與乙酸乙酯層相同，減壓下去除溶劑。殘餘物中依序加入二甲基甲醯胺(50mL)及硫代乙酸鉀(4.0g)，70~75℃加熱攪拌 2 小時。反應液冷卻至室溫，加入甲苯(50mL)及飽和食鹽水(25mL)萃取。分離有機層

五、發明說明（32）

後，再以甲苯(50mL)萃取水層，使與甲苯層相同，減壓下去除溶劑。殘餘物中依序加入水(15mL)及濃鹽酸(4.2mL)，80~85℃下加熱攪拌 6 小時。反應結束後，反應液冷卻至室溫，減壓下餾去水。再依序於所得之殘餘物中加入乙酸(15mL)及乙酸酐(6.65mL)，55~60℃下加熱攪拌 2 小時。反應液之乙酸在減壓下餾去後，殘餘物中加入乙酸乙酯(50mL)及飽和食鹽水(25mL)，以氫氧化鈉水溶液調整水層爲 pH=8~9 後，予以萃取。分離有機層後，再以乙酸乙酯(50mL)萃取水層，使與乙酸乙酯層相同，減壓下去除溶劑。所得之殘餘乙酸乙酯(25mL)溶液在 25℃以下滴下 4mol/L HCl/乙酸乙酯(4.7mL)，同溫下攪拌 1 小時。濾取析出之固形物，獲得標記化合物(3.1g，純度 94%，總產率：69%)。光譜值同實施例 5 之化合物。

(參考例 1)



(2S, 4R)-4-羥基-1-甲基-2-吡咯啶碳酸 甲酯・鹽酸鹽

(第 C1 及 C2 工程)

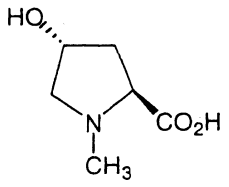
在噴入氯化氫氣體(127g)之甲醇(1L)溶液中加入(2S, 4R)-反-4-羥脯胺酸(100g)後，加熱回流 2 小時。反應結束後，以 28%甲氧鈉/甲醇溶液調整反應液之 pH 爲 3~4，

五、發明說明（33）

減壓下去除溶劑。所得之殘餘物中加入甲醇(200mL)、37%甲醯胺水溶液(93g)及 7.5% Pd/C (1.1g)，在氫加壓條件下，室溫攪拌 5 小時。經過濾去除 Pd/C 後，減壓下餾去濾液之溶劑，所得之殘餘物中加入丙醇(200mL)及異丙醚(1L)，20~25℃攪拌 2 小時。濾取析出之結晶，獲得標記化合物(156g，純度 92%，產率：96%)。

核磁共振光譜 (400MHz, CD_3OD) δ ppm: 2.26-2.34 (m, 1H), 2.44-2.51 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.21 (d, J=12.4Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.87-3.92 (m, 1H), 4.53-4.64 (m, 2H)。

(參考例 2)



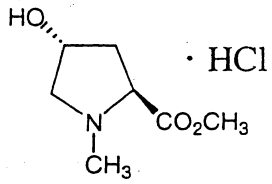
(2S, 4R)-4-羥基-1-甲基-2-吡咯啶碳酸 (第 C2 工程)

將(2S, 4R)-反-4-羥脯胺酸(5g)、37%甲醯胺水溶液(4.6g)及 7.5% Pd/C (53%水濕品：3.2g)之水(15mL)懸浮液在氫加壓條件下，室溫攪拌 10 小時。過濾去除 Pd/C 後，減壓下餾去濾液之水。所得之固形分殘餘物以乙醇(25mL)懸浮攪拌後，過濾獲得標記化合物(5.1g，產率：92%)。

五、發明說明（34）

核磁共振光譜　(400MHz, CD_3OD) δ ppm: 2.12-2.21 (m, 1H), 2.40-2.47 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 3.09 (d, J=12.4Hz, 1H), 3.85 (dd, J=12.4 and 4.6 Hz, 1H), 4.06 (dd, J=10.8 and 7.6Hz, 1H), 4.48-4.52 (m, 1H)。

(參考例 3)

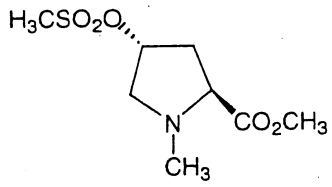


(2S, 4R)-4-羥基-1-甲基-2-吡咯啶碳酸　甲酯・鹽酸鹽

(第 C1 及 C2 工程)

在(2S, 4R)-4-羥基-1-甲基-2-吡咯啶碳酸(3g)之甲醇(15mL)懸浮液中加入濃鹽酸(3mL)，回流 4 小時。反應液之溶劑在減壓下餾去，獲得標記化合物(4.0g，產率：100%)。光譜值同參考例 1 之化合物。

(參考例 4)



(2S, 4R)-4-甲基亞碸基-1-甲基-2-吡咯啶碳酸　甲酯　(第 C3 工程)

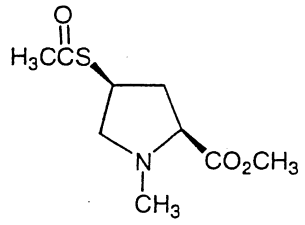
在參考例 1 或 3 所得之(2S, 4R)-4-羥基-1-甲基-2-吡咯啶碳酸　甲酯・鹽酸鹽(1g)之四氫呋喃(10mL)懸浮液中

五、發明說明（35）

加入三乙胺(1.53mL)，40℃攪拌 3 小時後，冰冷下加入甲磺醯氯，再攪拌 2 小時。反應液中加入乙酸乙酯(20mL)及5%碳酸氫鈉水(10mL)予以萃取。分離水層後，將有機層溶劑在減壓下去除，獲得標記化合物(1.0g，產率：83%)。

核磁共振光譜 (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 2.41 (d, J=7.8Hz, 1H), 2.43 (dd, J=7.8 and 1.7Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.74 (dd, J=11.2 and 3.9 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.42 (dd, J=7.8 and 7.8Hz, 1H), 3.59 (dd, J=11.2 and 6.1 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 5.20-5.5.26 (m, 1H)。

(參考例 5)



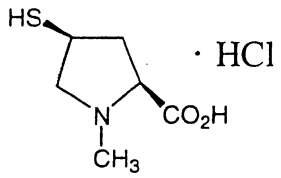
(2S, 4S)-4-乙醯硫代基-1-甲基-2-吡咯啶碳酸 甲酯 (第 C4 工程)

在參考例 4 所得之(2S, 4R)-4-甲基亞碸基-1-甲基-2-吡咯啶碳酸 甲酯(609mg)之乙醇/水(9：1)混合液(6mL)中加入硫代乙酸鉀(677mg)後，80℃下加熱攪拌 3 小時，室溫下放置一晚。反應液中加入乙酸乙酯(20mL)及 10%食鹽水(10mL)予以萃取。分離有機層後，以水(10mL)洗淨，減壓下去除溶劑，獲得標記化合物(543mg，產率：97%)。

五、發明說明（36）

核磁共振光譜　(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.96-2.03 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.65-2.74 (m, 1H), 2.82-2.87 (m, 1H), 3.05-3.10 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.93-4.00 (m, 1H)。

(參考例 6)

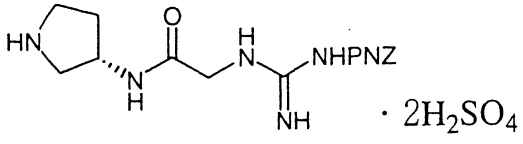


(2S, 4S)-4-氫硫基-1-甲基-2-吡咯啶碳酸 • 鹽酸鹽 (第 C5 工程)

將(2S, 4S)-4-乙醯硫代基-1-甲基-2-吡咯啶碳酸 甲酯(10.7g)、濃鹽酸(14.9g)及水(16mL)之混合液在 75~85℃ 加熱攪拌 5 小時。反應結束後，減壓下餾去反應液之水，殘餘物中加入乙酸(10mL)、乙酸乙酯(20mL)，0~5℃ 攪拌 1 小時。濾取析出之結晶，獲得標記化合物(9.2g，產率：95%)。

核磁共振光譜　(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 2.11-2.20 (m, 1H), 2.97-3.05 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 3.56-3.68 (m, 2H), 3.80-3.88 (m, 1H), 4.35-4.41 (m, 1H)。

(參考例 7)



五、發明說明（37）

(S)-3-[2-[3-(4-硝基苄氧碳基)胍基]乙醯胺基]吡咯啶•2硫酸鹽

在濃鹽酸(234g)之甲醇(2.45L)溶液中加入(S)-1-(第三丁氧羰基)-3-[2-[3-(4-硝基苄氧羰基)胍基]乙醯胺基]吡咯啶•1/2硫酸鹽(350g，純度86%)，40~45℃攪拌2.5小時。冷卻反應液至20~30℃，同溫攪拌0.5小時後，加入二異丙醚(3.5L)，再於同溫下攪拌1小時。濾取析出之結晶，獲得標記化合物(328g，純度95.8%，產率：95.4%)。核磁共振光譜 (400 MHz, D_2O) δ ppm: 1.85-1.96 (m, 1H), 2.10-2.25 (m, 1H), 3.13-3.44 (m, 4H), 4.01 (s, 2H), 4.31-4.39 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 7.48 (d, J=8.6Hz, 2H), 8.10 (d, J=8.6Hz, 2H)。

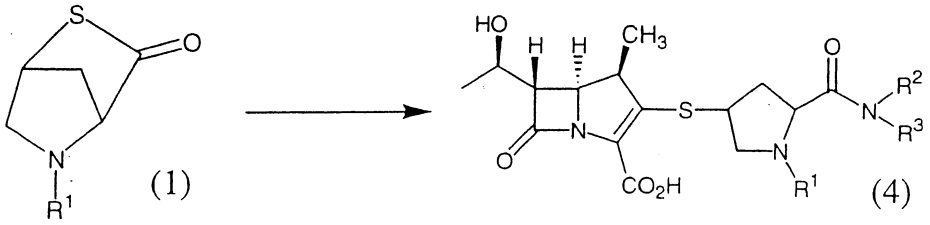
[產業上可利用性]

本發明之具有1-烷基吡咯啶構造之碳配念系抗菌劑之製法爲廉價、容易且安全性高而適於大量合成者，5-烷基-2-噻-5-氮雜二環[2.2.1]庚-3-酮在該製法中有效爲非常重要之中間體化合物。

又本發明之5-烷基-2-噻-5-氮雜二環[2.2.1]庚-3-酮之製法液具有廉價、容易、安全且可大量製造5-烷基-2-噻-5-氮雜二環[2.2.1]庚-3-酮之效果。

四、中文發明摘要（發明之名稱：　碳配念系抗菌劑之製法　）

一種式

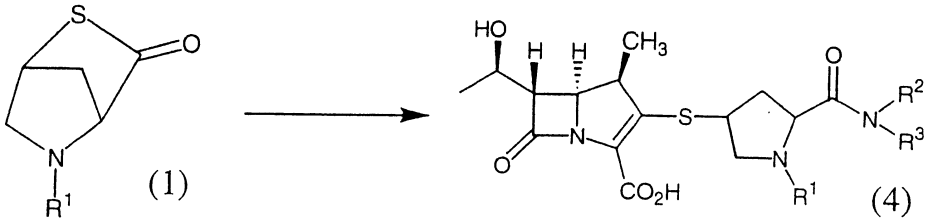


(1)　(4)

[式中，R^1 爲 C_1~C_3 烷基，R^2 及 R^3 各自獨立爲氫原子]所示之具有 1-烷基吡咯啶構造之碳配念系抗菌劑(4)或其鹽之製法、其有用之合成中間體之化合物(1)或其鹽及其製法。

英文發明摘要（發明之名稱：　PRODUCTION OF CARBAPENEM ANTIMICROBIAL AGENT　）

A production of carbapenem anti-bacteria agent (4) or its salts containing 1-alkyl pyrrolidine structure represented by the formula



(1)　(4)

[wherein R^1 represents C_1~C_3 alkyl groups, each of R^2 and R^3 represents hydrogen] and a production of compound (1) or its salts which is an useful synthesized intermediate of said production.

公告本

六、申請專利範圍

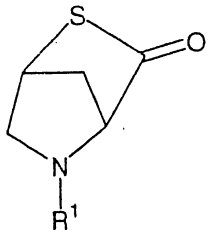
第 90128583 號「碳配念系抗菌劑之製法」專利案

(93 年 8 月 21 日修正)

六申請專利範圍：

1.一種製造碳配念系抗菌劑(4)或其鹽之方法，其係使

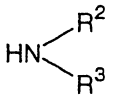
式



(1)

[式中，R^1 爲 C_1~C_3 烷基]所示之化合物(1)或其鹽、

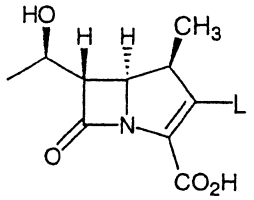
式



(2)

[式中，R^2 及 R^3 各自獨立爲氫原子或有機殘基，或 R^2 及 R^3 與其鍵結之氮原子共同形成爲環]所示之化合物(2)或其鹽、及

式

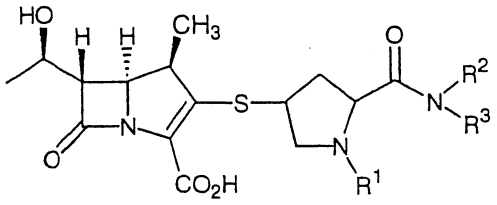


(3)

[式中，L 爲脫離基，羥基及羧基可各自被保護]所示之化合物(3)或其鹽反應，製造

式

六、申請專利範圍



(4)

[式中，R^1、R^2及R^3同前定義，羥基及羧基可各自被保護]所示之碳配念系抗菌劑(4)或其鹽之方法。

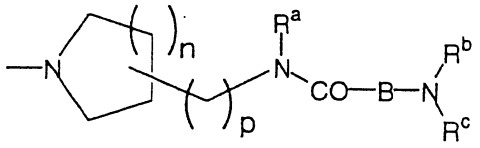
2.如申請專利範圍第1項之製造碳配念系抗菌劑(4)或其鹽之方法，其特徵爲化合物(1)或其鹽在惰性溶劑中、鹼存在下，於同一容器中與化合物(2)或其鹽及化合物(3)或其鹽作用。

3.如申請專利範圍第1項之製造碳配念系抗菌劑(4)或其鹽之方法，其特徵爲依序使化合物(2)或其鹽及化合物(3)或其鹽作用。

4.如申請專利範圍第1項之製造碳配念系抗菌劑(4)或其鹽之方法，其中R^1爲甲基。

5.如申請專利範圍第1至4項任一項之製造碳配念系抗菌劑(4)或其鹽之方法，其中R^2及R^3與其鍵結之氮原子共同形成環。

6.如申請專利範圍第1至4項任一項之製造碳配念系抗菌劑(4)或其鹽之方法，其中R^2及R^3與其鍵結之氮原子共同形成式



六、申請專利範圍

[式中，n為0、1或2，

p為0、1或2，

R^a為氫或C_1~C_4烷基，

B為伸苯基、伸苯烷基(該烷基部分為C_1~C_3烷基)、環伸己基、環伸己基烷基(該烷基部分為C_1~C_3烷基)或可具有1至3個取代基之C_1~C_5伸烷基{該取代基為氨基、羥基、環己基烷基(該烷基部分為C_1~C_3烷基)、C_1~C_4烷基、苯基或苄基}，

R^b為氫或C_1~C_4烷基，

R^c為式-C(=NH)R^d所示之基{式中，R^d為氫、C_1~C_4烷基或式-NR^eR^f所示之基(R^e及R^f為互相獨立之氫或C_1~C_4烷基)}所示之環。

7.如申請專利範圍第6項之製造碳配念系抗菌劑(4)或其鹽之方法，其中R^2及R^3中，

n為0或1，

p為0或1，

R^a為氫、甲基或乙基，

B為1,4-伸苯基、1,4-環伸己基甲基、亞甲基、甲基亞甲基(-CH(CH_3)-)、伸乙基、三亞甲基或2-羥基伸丙基，

R^b為氫、甲基或乙基，

R^c為甲醯亞胺基、乙醯亞胺基或脒基。

8.如申請專利範圍第6項之製造碳配念系抗菌劑(4)或其鹽之方法，其中R^2及R^3中，

六、申請專利範圍

n 爲 0 或 1，

p 爲 0，

R^a 爲氫、甲基，

B 爲亞甲基、甲基亞甲基(-CH(CH_3)-)、伸乙基、三亞甲基或 2-羥基伸丙基，

R^b 爲氫或甲基，

R^c 爲脒基。

9.如申請專利範圍第 6 項之製造碳配念系抗菌劑(4)或其鹽之方法 a，其中 R^2 及 R^3 中，

n 爲 0 或 1，

p 爲 0，

R^a 爲氫，

B 爲亞甲基、甲基亞甲基(-CH(CH_3)-)或伸乙基，

R^b 爲氫，

R^c 爲脒基。

10.如申請專利範圍第 1 至 4 項任一項之製造碳配念系抗菌劑(4)或其鹽之方法，其中 L 爲二芳基磷醯氧基。

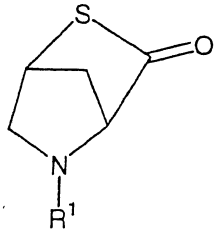
11.如申請專利範圍第 1 至 4 項任一項之製造碳配念系抗菌劑(4)或其鹽之方法，其中 L 爲二苯基磷醯氧基。

12.如申請專利範圍第 1 至 4 項任一項之製造碳配念系抗菌劑(4)或其鹽之方法，其中化合物(1)爲(2S, 4S)排列。

13.一種如下所示之化合物(1)或其鹽，

式

六、申請專利範圍



(1)

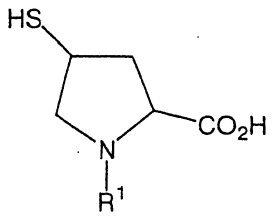
[式中，R^1為 C_1~C_3烷基]。

14.如申請專利範圍第 13 項之化合物(1)或其鹽，其中 R^1為甲基。

15.如申請專利範圍第 13 或 14 項之化合物(1)或其鹽，其中化合物(1)為(2S, 4S)排列。

16.一種製造化合物(1)或其鹽之方法，其係使

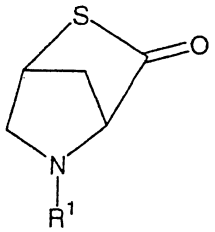
式



(5)

[式中，R^1為 C_1~C_3烷基]所示之化合物(5)或其鹽與酸酐反應，製造

式



(1)

[式中，R^1同前定義]所示之化合物(1)或其鹽之方法。

17.如申請專利範圍第 16 項之製造化合物(1)或其鹽之方法

六、申請專利範圍

，其中 R^1 爲甲基。

18.如申請專利範圍第 16 或 17 項之製造化合物(1)或其鹽之方法，其中化合物(5)爲(2S, 4S)排列或(2R, 4R)排列。

19.如申請專利範圍第 16 或 17 項之製造化合物(1)或其鹽之方法，其中化合物(5)爲(2S, 4S)排列。