

公告本

申請日期	84.4.17
案 號	84103734
類 別	C07D 498/04, A61K 31/495

A4
C4

455589

(以上各欄由本局填註)

(84103734)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	8-胺基-10-(氮雜二環烷基)-吡啶並 [1, 2, 3-d, e] [1, 3, 4] 苯並噁二嗪衍生物類
	英 文	8-Amino-10-(azabicycloalkyl)-pyridol [1,2,3-d,e][1,3,4] benzoxadiazine derivatives
二、發明 人	姓 名	1. 傑湯瑪 (Thomas Jaetsch) 2. 麥巴克 (Burkhard Mielke) 3. 陂尤衛 (Uwe Petersen) 4. 史湯瑪 (Thomas Schenke) 5. 布克勞 (Klaus-Dieter Bremm) 6. 伊雷能 (Rainer Endermann) 7. 麥克爾 (Karl-Georg Metzger) 8. 石馬丁 (Martin Scheer) 9. 施麥可 (Michael Stegemann) 10. 魏漢士 (Heinz-Georg Wetzstein) 1-10皆德國
	國 籍	1. 德國克林區伊登街105號 Eintrachtstr.105, 50668 Köln, Germany
三、申請人	住、居所	2. 德國利佛可生城韓特街4號 Heisterbachstr.4, 51375 Leverkusen, Germany
	姓 名 (名稱)	3. 德國利佛可生城亞夫佛街4號 Auf dem Forst 4, 51375 Leverkusen, Germany
	國 籍	4. 德國柏格克南區米南街113號 Mühlenstr. 113, 51469 Bergisch Gladbach, Germany
	住、居所 (事務所)	5. 德國瑞克林區伊柏街20號 Eberhardstr. 20, 45661 Rechlinghausen, Germany
	代 表 人 姓 名	德國利佛可生城拜耳工業區D-5090 D-5090 Leverkusen-Bayerwerk, Federal Republic of Germany
		白羅夫(Rolf Braun) 魏哈特(Gerhard Weber)

裝

訂

線

455589

(由本局填寫)

承辦人代碼：

A6

大類：

B6

IPC分類：

本案已向：

德國(地區) 申請專利，申請日期：西元1994年 案號：P 44 16 622.2 ☐有 ☒無主張優先權
5月11日

有關微生物已寄存於：

，寄存日期：

，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

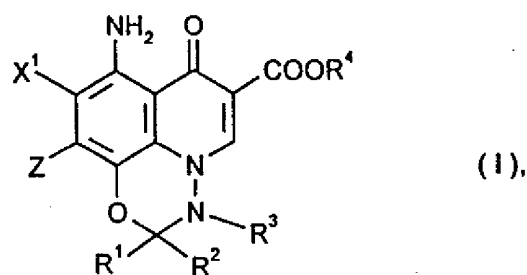
五、發明說明(1)

本發明涉及新的8-胺基-10-(氮雜二環烷基)-吡啶並[1,2,3-d,e][1,3,4]苯並噁二嗪衍生物，其製備方法，以及含有這些化合物的抗菌組合物。

已經知道這種類型的吡啶並苯並噁二嗪羧酸化合物具有抗菌活性。這些化合物的實例參見EP-0 259804、EP-0 343524和European Journal of Medicinal Chemistry 26, 889 (1991)。

本發明涉及：

1. 通式(I)新的8-胺基-10-(氮雜二環烷基)-吡啶並[1,2,3-d,e][1,3,4]苯並噁二嗪衍生物，



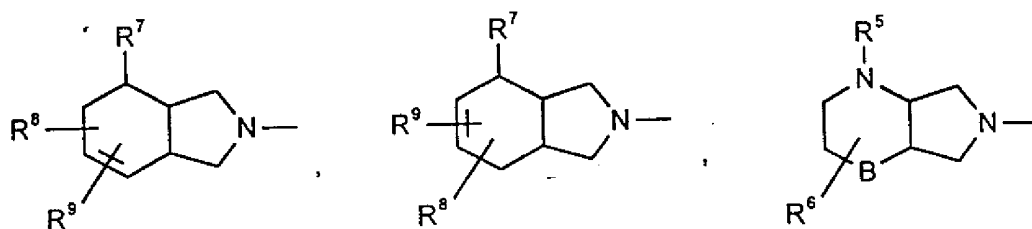
其中

- R¹ 代表氫或者可被羥基或鹵素任選取代的C₁-C₄ 烷基，
- R² 獨立於R¹，代表氫或甲基，
- R³ 代表氫或C₁-C₄ 烷基，
- R⁴ 代表氫、有1~4個碳原子的烷基，所述烷基可被羥基、甲氧基、胺基、甲胺基或二甲胺基任選取代，或者代表(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)-甲基，

五、發明說明(2)

X¹ 代表氫或鹵素，

Z 代表具有下述結構的基團



其中

R⁷ 代表氫、羥基、-NR¹⁰R¹¹、羥甲基、
-CH₂-NR¹⁰R¹¹、羧基、甲氧羰基或乙氧羰基，

其中

R¹⁰ 代表氫、可被羥基任選取代的C₁-C₃烷基、
在烷氧基部分有1~4個碳原子的烷氧
羰基，或者C₁-C₃鹽基，

R¹¹ 代表氫或甲基，

R⁸ 代表氫、直鏈或支鏈的C₁-C₃烷基或者環丙
基，

R⁹ 代表氫或甲基，

R⁶ 代表氫或甲基，

R⁵ 代表氫、甲基、或者結構為-CH=CH-CO₂R^{5'}、
-CH₂-CH₂-CO₂R^{5'}、-CH₂-CO-CH₃、
-CH₂-CH₂-CN的基團，

R^{5'} 代表甲基或乙基，

B 代表-CH₂-、O 或者直連鍵。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

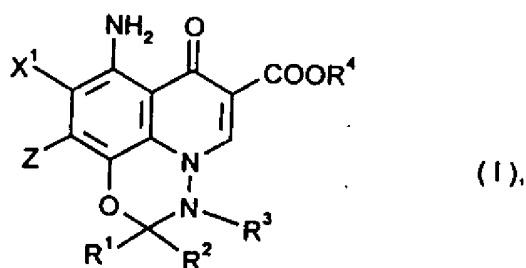
訂

紛

五、發明說明(3)

式(I)化合物可以以外消旋體形式或者作為對映體純的化合物存在，並且可以以其可藥用的水合物和酸加成鹽的形式以及其鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽、銀鹽和鈷鹽的形式存在。

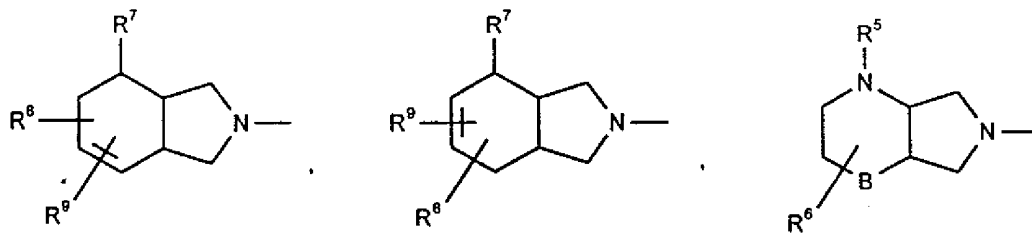
2. 製備式(I)新的8-胺基-10-(氮雜二環烷基)-吡啶並[1,2,3-d,e][1,3,4]苯並噁二嗪衍生物的方法，



其中

- R¹ 代表氫或者可被羥基或鹵素任選取代的C₁-C₄烷基，
- R² 獨立於R¹，代表氫或甲基，
- R³ 代表氫或C₁-C₄烷基，
- R⁴ 代表氫、有1~4個碳原子的烷基，所述烷基可被羥基、甲氧基、胺基、甲胺基或二甲胺基任選取代，或者代表(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)-甲基，
- X¹ 代表氫或鹵素，
- Z 代表具有下述結構的基團

五、發明說明(4)



其中

R^7 代表氫、羥基、 $-NR^{10}R^{11}$ 、羥甲基、
 $-CH_2-NR^{10}R^{11}$ 、羧基、甲氧羰基或乙氧羰基，

其中

R^{10} 代表氫、可被羥基任選取代的 C_1-C_3 烷基、
 在烷氧基部分有1~4個碳原子的烷氧羰基，或者 C_1-C_3 鹽基，

R^{11} 代表氫或甲基，

R^8 代表氫、直鏈或支鏈的 C_1-C_3 烷基或者環丙基，

R^9 代表氫或甲基，

R^6 代表氫或甲基，

R^5 代表氫、甲基、或者結構為 $-CH=CH-CO_2R^{5'}$ 、
 $-CH_2-CH_2-CO_2R^{5'}$ 、 $-CH_2-CO-CH_3$ 、
 $-CH_2-CH_2-CN$ 的基團，

$R^{5'}$ 代表甲基或乙基，

B 代表 $-CH_2-$ 、 O 或者直連鍵，

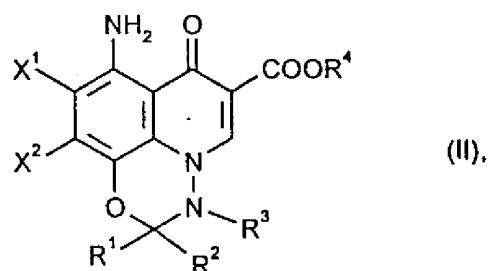
該方法的特徵在於：將式(II)化合物與式(III)化合物反應，如果合適，在酸結合劑存在下進行該反應，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(5)



其中

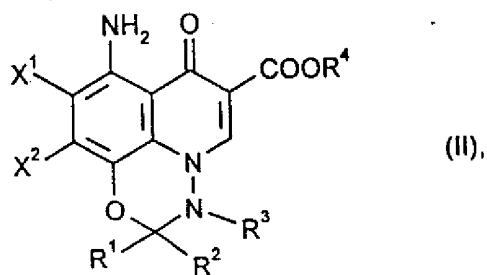
R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 X^1 如上定義，並且

X^2 代表鹵素，尤其是氟或氯，



其中 Z 如上定義。

3. 式(II)化合物



其中

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 X^1 具有第 1 部分中所述定義，

並且

X^2 代表鹵素。

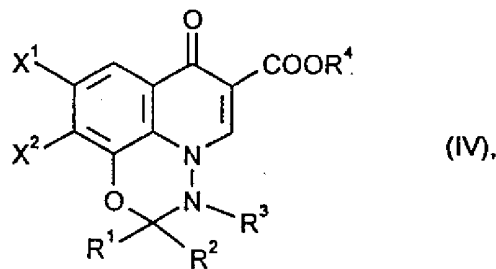
4. 製備式(II)化合物的方法，該方法的特徵在於：將式(IV)化合物與硝化劑反應，然後將所得硝基化合物還原，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(6)



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X^1 和 X^2 具有第3部分中所述定義。

與上述結構類型的已知代表性化合物相比較，本發明化合物具有更強的抗菌作用，尤其是革蘭氏陽性菌抗菌譜。因此本發明化合物適於人和獸醫藥中作為活性化合物。

優選的式(I)化合物是下述式(I)化合物以及其可藥用的水合物和酸加成鹽，及其鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽、銀鹽和鈷鹽，其中

R^1 代表氫或者可被羥基任選取代的 C_1-C_3 烷基，

R^2 獨立於 R^1 ，代表氫或者甲基，

R^3 代表氫、甲基或者乙基，

R^4 代表氫、有1~4個碳原子的烷基，所述烷基可被羥基、甲氧基、胺基、甲胺基或二甲胺基任選取代，或者代表(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)-甲基，

X^1 代表氫、氟或者氯，

Z 代表具有下述結構的基團

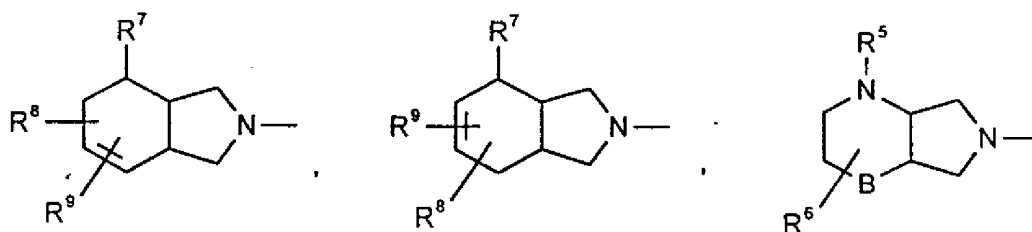
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明(7)



其中

R^7 代表氫、羥基、 $-NR^{10}R^{11}$ 、羥甲基或
 $-CH_2-NR^{10}R^{11}$ ，

其中

R^{10} 代表氫、可被羥基任選取代的 C_1-C_2 烷基
 、在烷氧基部分有 1~4 個碳原子的烷氧羰基
 ，或者 C_1-C_3 鹽基，

R^{11} 代表氫或者甲基，

R^8 代表氫、直鏈或支鏈的 C_1-C_3 烷基或者環丙基，

R^9 代表氫或者甲基，

R^5 代表氫或者甲基，

R^6 代表氫，

B 代表 $-CH_2-$ 、 O 或者直連鍵。

尤其優選的式(I)化合物是下述式(I)化合物及其可藥用的水合物和酸加成鹽，及其鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽、銀鹽和鈷鹽，其中

R^1 代表氫或甲基，

R^2 代表氫，

R^3 代表甲基或乙基，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

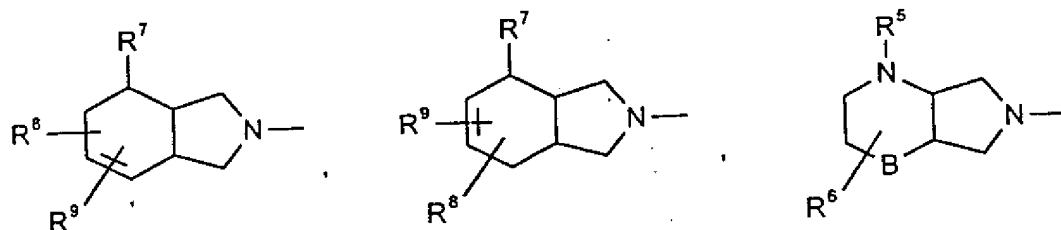
線

五、發明說明(8)

R⁴ 代表氫、甲基或乙基，

X¹ 代表氟，

Z 代表具有下述結構的基團



其中

R⁷ 代表氫、羥基、-NR¹⁰R¹¹、羥甲基或者
-CH₂-NR¹⁰R¹¹，

其中

R¹⁰ 代表氫、甲基、在烷氧基部分有1~4個碳原
子的烷氧羰基或者C₁-C₃ 鹽基，

R¹¹ 代表氫或者甲基，

R⁸ 代表氫、直鏈或支鏈的C₁-C₃ 烷基或者環丙基，

R⁶ 代表氫，

R⁹ 代表氫或者甲基，

R⁵ 代表氫或者甲基，

B 代表-CH₂-、O 或者直連鍵。

具體提到的有下列式(I)化合物：

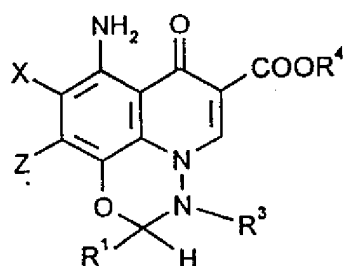
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(9)



(I):

R ¹	R ³	R ⁴	Z	X
H	Me	H		F
H	Me	H		F
H	Me	H		F
H	Me	Et		F

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

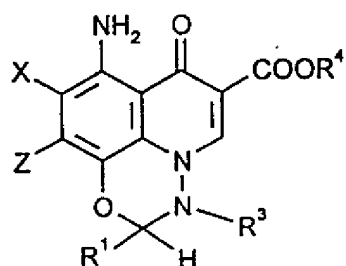
裝

訂

線

五、發明說明(10)

續：



(1),

R ¹	R ³	R ⁴	Z	X
H	Et	H		F
Me	Me	H		F
Me	Me	H		F
CH ₂ OH	Me	H		F
H	H	H		F

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

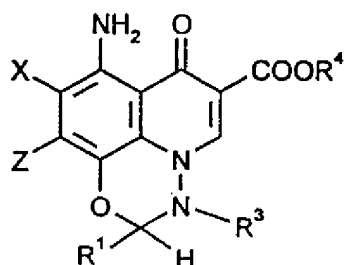
裝

訂

線

五、發明說明 (11)

續：



(I).

R ¹	R ³	R ⁴	Z	X
H	H	乙基		F
H	H	H		F
H	H	H		F
CH ₃	H	乙基		F
H	H	-CH ₂ -CH ₂ -NH ₂		F

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

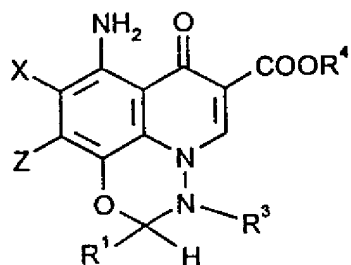
裝

訂

線

五、發明說明(12)

續：



(I).

R ¹	R ³	R ⁴	Z	X
H	H	-CH ₂ -CH ₂ -OCH ₃		F
CH ₃	H	H		F
CH ₃	CH ₃	H		F
H	CH ₃	乙基		F
H	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -NH ₂		F

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

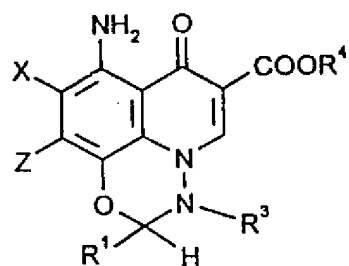
裝

訂

線

五、發明說明(13)

續：



(I).

R ¹	R ³	R ⁴	Z	X
H	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -OCH ₃		F
H	H	乙基		F
CH ₃	H	H		F
CH ₃	CH ₃	H		F

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

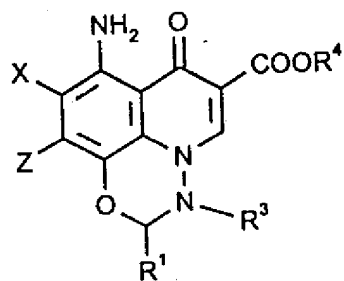
裝

訂

錄

五、發明說明(14)

續：



(I).

R ¹	R ³	R ⁴	Z	X
H	Me	H		F
H	Me	H		F
H	Me	H		F
H	Et	H		F
Me	Me	H		F

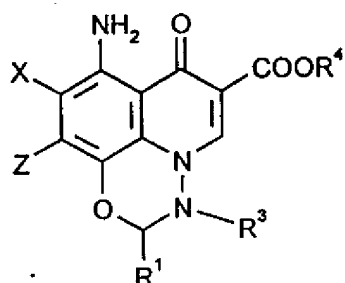
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (15)

續：



(I).

R ¹	R ³	R ⁴	Z	X
CH ₂ OH	Me	H		F
H	Me	H		F
H	Me	H		F
H	Me	H		F
H	Me	H		F

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

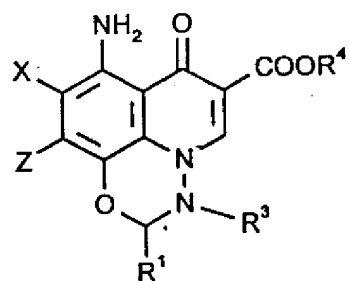
裝

訂

線

五、發明說明 (16)

續：



(I).

R ¹	R ³	R ⁴	Z	X
H	Me	H	 CH ₂ NH ₂	F
H	Me	H	 CH ₂ NHCH ₃	F
H	Me	H	 NH ₂ H ₃ C	F
H	Me	H	 NH ₂ CH ₃	F
H	Me	H	 NH ₂ CH ₃	F

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

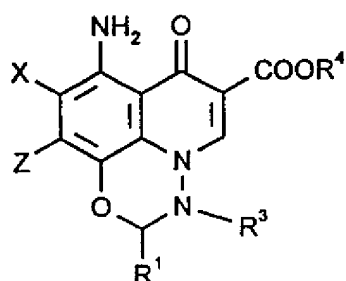
裝

訂

線

五、發明說明(17)

續：



(I).

R ¹	R ³	R ⁴	Z	X
H	Me	H		F
H	Me	H		F
H	Me	H		F
H	Me	H		F
Me	Me	H		F

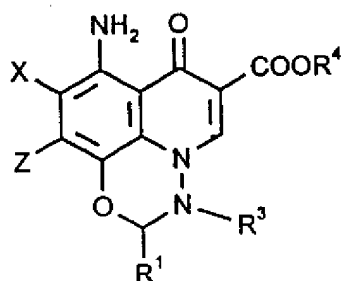
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(18)

續：



(1),

R ¹	R ³	R ⁴	Z	X
Me	Me	H		F
CH ₂ OH	Me	H		F
CH ₂ OH	Me	H		F
CH ₂ OH	Me	H		F
H	Et	H		F

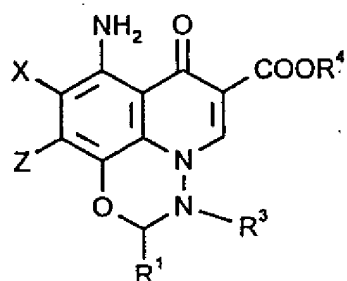
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(19)

續：



(I).

R ¹	R ³	R ⁴	Z	X
H	Et	H		F
H	Me	Et		F
H	Me	Et		F

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

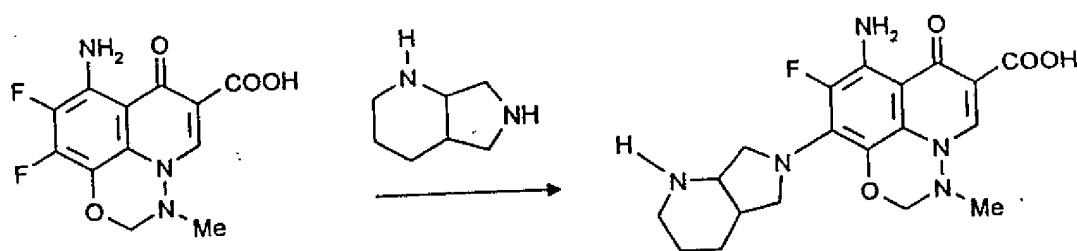
裝

訂

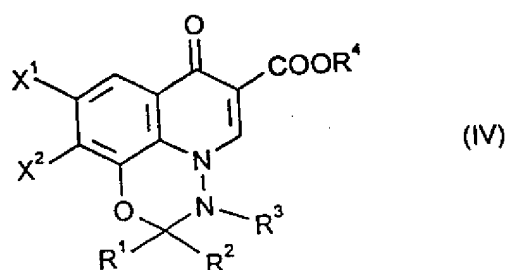
線

五、發明說明(20)

例如，如果用8-胺基-9, 10-二氟-3-甲基-7-氧代-2, 3-二氫-7H-吡啶並[1, 2, 3-d, e][1, 3, 4]苯並噁二嗪-6-羧酸和2, 8-二氮雜二環[4. 3. 0]壬烷來製備式(I)化合物，則可用下列方程式表示反應過程：



用作原料化合物的式(II)化合物是新的，可按下列法製備：在溶劑例如水、硫酸、乙酸、乙酸酐或其混合液中於-50~200℃，優選-20~100℃下將式(IV)化合物與硝化劑例如硝酸和硝酸鹽(酯)反應，然後還原所得的硝基化合物，

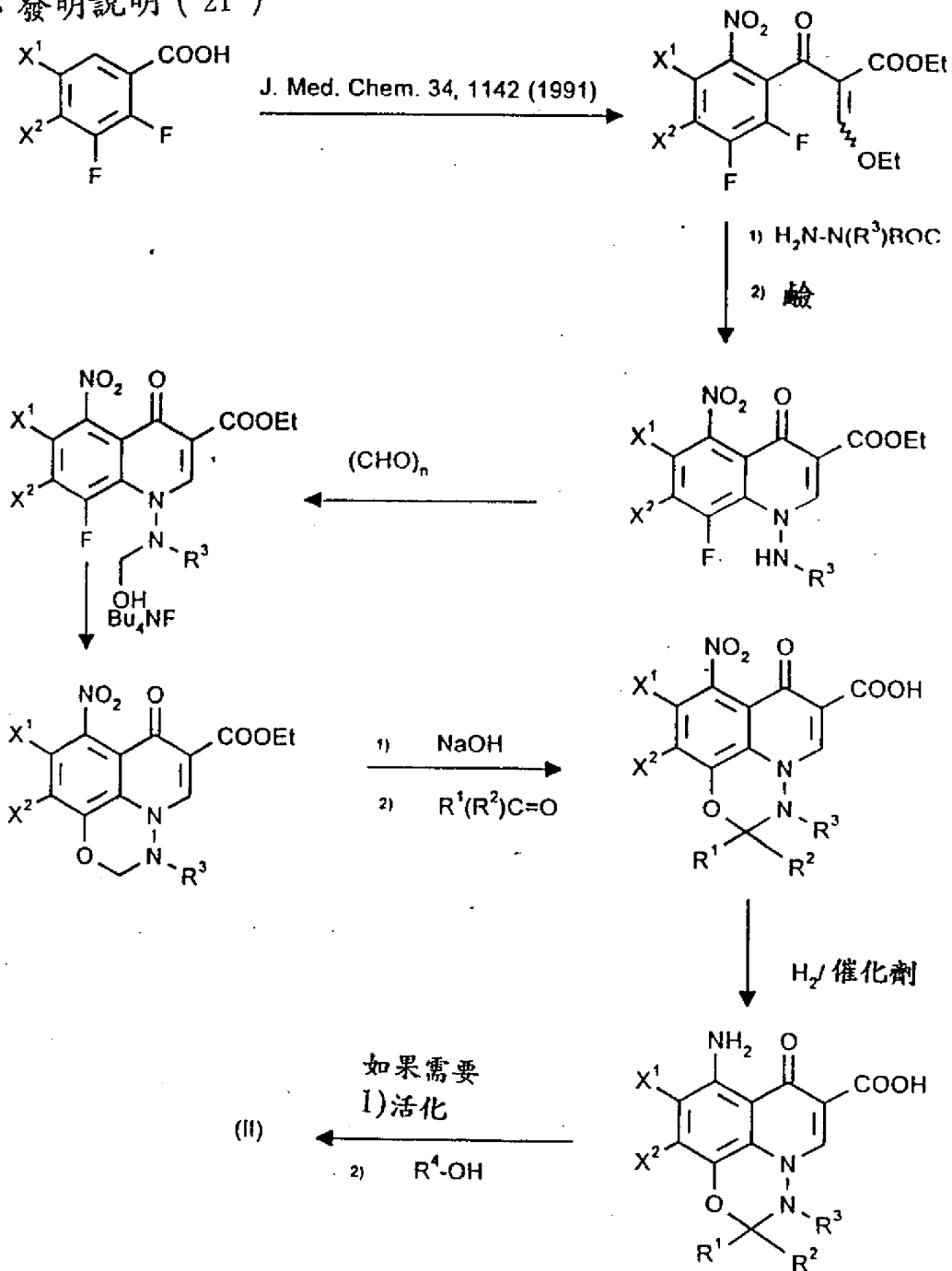


其中R¹、R²、R³、R⁴、X¹和X²如上定義。

金屬氫化物、過渡金屬和過渡金屬鹽可用於硝基的還原；優選在催化劑例如鈀／炭、阮內鎳和鉑存在下使用氫。可以使用的溶劑例如有水、鹽酸、醇、乙酸或其混合液。

式(II)化合物也可按下列反應路線製備，其中R¹、R²、R³、R⁴、X¹和X²如上定義：

五、發明說明 (21)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(22)

上述化合物可以作為外消旋體，對映體或純的非對映體應用。

可提及的實例有：

8-胺基-9, 10-二氟-3-甲基-7-氧代-2, 3-二氫-7H-吡啶並[1, 2, 3-d, e][1, 3, 4]苯並噁二嗪-6-羧酸乙酯

8-胺基-9, 10-二氟-2, 3-二甲基-7-氧代-2, 3-二氫-7H-吡啶並[1, 2, 3-d, e][1, 3, 4]苯並噁二嗪-6-羧酸

8-胺基-9, 10-二氟-2-(羥甲基)-3-甲基-7-氧代-2, 3-二氫-7H-吡啶並[1, 2, 3-d, e]-[1, 3, 4]苯並噁二嗪-6-羧酸

8-胺基-9, 10-二氟-3-乙基-7-氧代-2, 3-二氫-7H-吡啶並[1, 2, 3-d, e][1, 3, 4]苯並噁二嗪-6-羧酸

8-胺基-9, 10-二氟-3-甲基-7-氧代-2, 3-二氫-7H-吡啶並[1, 2, 3-d, e]-[1, 3, 4]苯並噁二嗪-6-羧酸乙酯

用作原料化合物的式(Ⅲ)的胺是已知的。手性胺既可作為外消旋體應用，也可作為對映體或非對映體純的化合物應用。

可提及的實例有：

2, 7-二氮雜二環[3.3.0]辛烷

2-甲基-2, 7-二氮雜二環[3.3.0]辛烷

2, 8-二氮雜二環[4.3.0]壬烷

2-甲基-2, 8-二氮雜二環[4.3.0]壬烷

2-氧雜-5, 8-二氮雜二環[4.3.0]壬烷

5-甲基-2-氧雜-5, 8-二氮雜二環[4.3.0]壬烷

五、發明說明(23)

- 2-胺基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-3-烯
2-甲胺基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-3-烯
4-甲基-2-甲胺基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-3-烯
5-甲基-2-甲胺基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-3-烯
2-二甲胺基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-3-烯
2-乙胺基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-3-烯
2-甲胺基甲基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-3-烯
2-羥基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-3-烯
5-異丙基-2-甲胺基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-3-烯
2-胺基-5-異丙基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-3-烯
5-胺基-5-甲基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-3-烯
2-羥甲基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-3-烯
2-胺基-5-環丙基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-3-烯
8-氮雜二環[4.3.0]壬-2-烯
8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯-2-羧酸乙酯
2-羥甲基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯
2-胺基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯
2-乙氧羰基胺基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯
2-第三丁氧羰基胺基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯
2-苄氧羰基胺基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯
2-烯丙氧羰基胺基甲基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯
2-胺基甲基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯
2-乙氧羰基胺基甲基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯
2-第三丁氧羰基胺基甲基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯

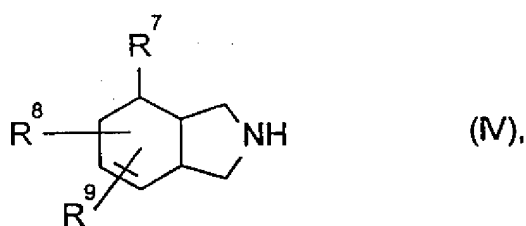
五、發明說明(24)

2-甲胺基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯
2-乙胺基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯
2-環丙胺基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯
2-二甲胺基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯
2-〔(2-羥乙基)-胺基〕-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯
2-胺基-1-甲基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯
2-胺基-2-甲基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯
2-胺基-3-甲基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯
2-乙氧羰基胺基-3-甲基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯
2-第三丁氧羰基胺基-3-甲基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯
2-苄氧羰基胺基-3-甲基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯
2-烯丙氧羰基胺基-3-甲基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯
2-胺基-4-甲基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯
2-胺基-5-甲基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯
2-胺基-6-甲基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯
2-胺基-7-甲基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯
2-胺基-9-甲基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯

取代的8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯和8-氮雜二環[4.3.0]壬-2-烯類化合物是本申請人德國專利申請DE-P 4230804.6的主題，先有技術部分還沒有該主題。

通式(IV)化合物可按下法製得，

五、發明說明 (25)

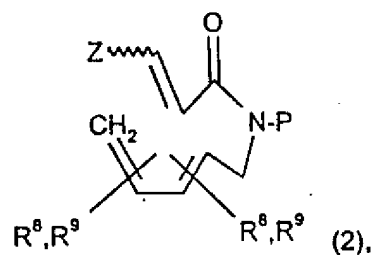
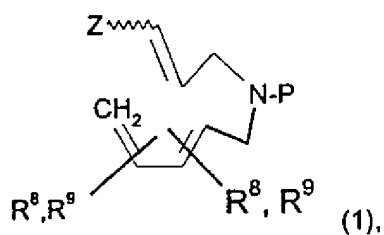


其中

R^7 、 R^8 和 R^9 如上定義：

將合適的二烯化合物與合適的親二烯體進行狄爾斯-阿德爾反應，該反應可在分子間或分子內進行；然後如果合適，進行另外的化學反應，以合成吡咯烷環並且引入生物作用所需的取代基；作為最後步驟，除去吡咯烷氮上的保護基。

當分子內進行狄爾斯-阿德爾反應時，使式(1)或(2)化合物反應，以式(1)化合物為原料製得式(3)化合物，或者以式(2)化合物為原料製得式(4)化合物，



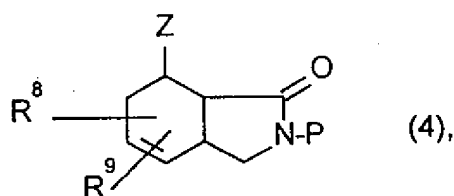
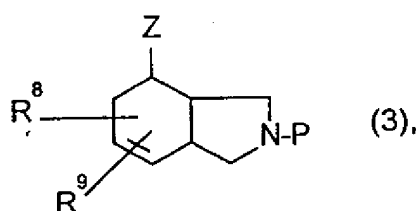
式(1)和(2)中

R^8 和 R^9 如上定義，並且

P 代表保護基，例如烯丙基、醯基、胺基甲醯基或三苯甲基，

Z 代表氫、羧基、羧酸酯或羧醯胺(carboxamide)基團、

五、發明說明 (26)

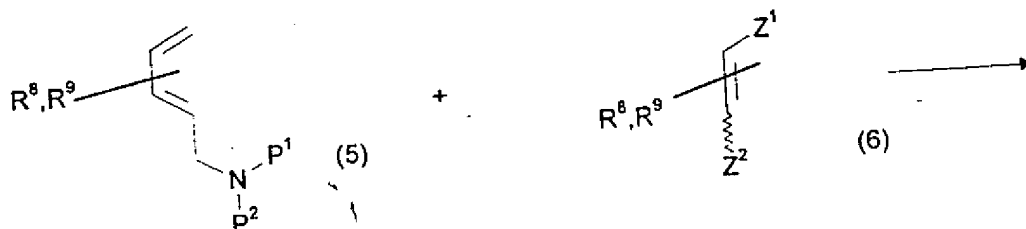
CN或NO₂，

式(3)和式(4)中

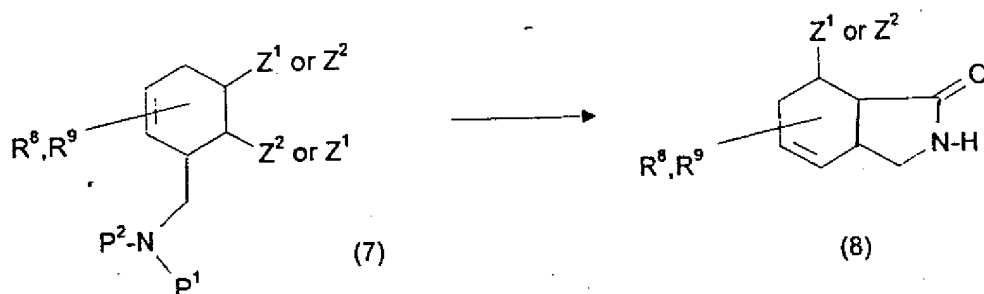
R⁸、R⁹、P 和 Z 如上定義。

類似類型的分子內狄爾斯-阿德爾反應是公知的，參見：
J. M. Mellor, A. M. Wagland; J. Chem. Soc. Perkin I, 997-1005 (1989); W. R. Roush, S. E. Hall; J. Am. Chem. Soc. 103, 5200 (1980); E. Ciganek; Organic Reactions. 32, 1-374 (1984)。但是，在這些出版物中，沒有保護基的參考資料，所述保護基既適用於該反應，同時又能沒有困難地脫去。

當進行分子間狄爾斯-阿德爾反應時，式(5)二烯化合物與式(6)親二烯體反應，得到式(7)化合物，然後經基團 Z¹ 和 Z² 的修飾，例如將環羧酸酐轉化成二酯同時除去保護基 P¹ 或者 P¹ 和 P² 後，任選進行環合反應得到式(8)內鹽胺。



五、發明說明(27)



在式(5)、(6)、(7)和(8)中， R^8 和 R^9 如上定義，

P^1 代表鹽基或胺基甲鹽基保護基，如果

P^2 代表氫，或者

P^1 和 P^2 一起形成鹽亞胺，

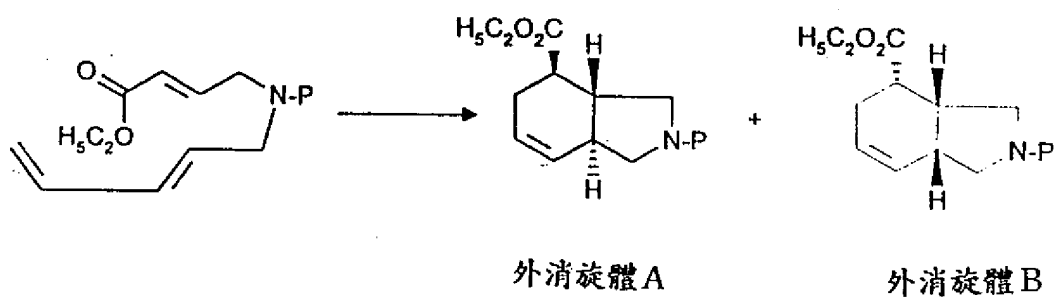
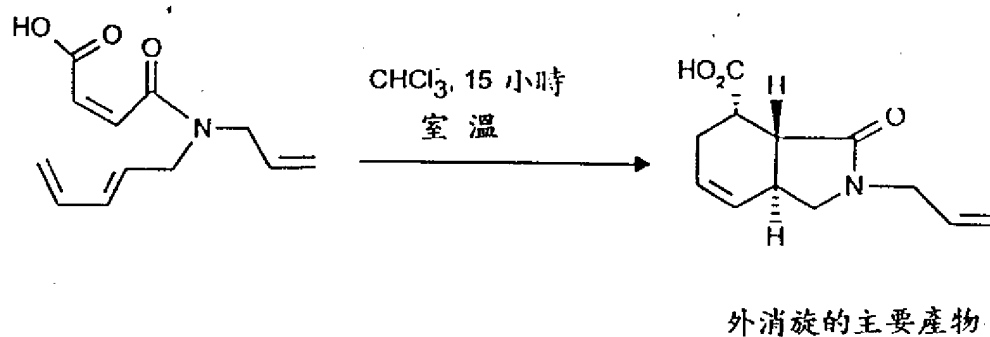
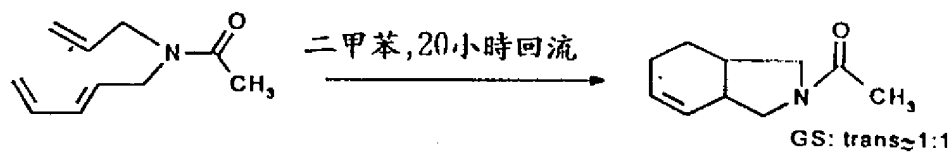
Z^1 和 Z^2 代表氫、羧基、羧酸酯或羧鹽胺基、CN或 NO_2 ，

其中 Z^1 或 Z^2 兩個基團中至少一個必須是羧酸酯基或羧鹽胺基或者CN，或者 Z^1 和 Z^2 一起形成橋以致形成環狀羧酸酐。

優選的保護基 P 、 P^1 、 P^2 是下述保護基，其中在脫去保護基所採用的條件下，環合生成內鹽胺的反應以及與用作為溶劑的醇進行的任選酯化第二個仍然游離的羧基官能團的反應以這樣的方式進行，即全部的反应步驟能夠以一鍋法進行，並且不會發生非對映體純和對映體純的原料不受控制地轉化成不能分離或者難以分離的異構體混合物。可提及的實例是：

1. 第三丁氧羰基保護基（用含水酸或醇酸脫去）
2. 鄰苯二甲鹽亞胺基保護基（在作為溶劑的含水醇或無水醇中用伯胺胺解）

五、發明說明 (28)



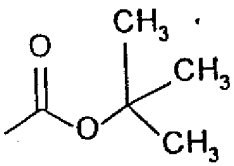
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

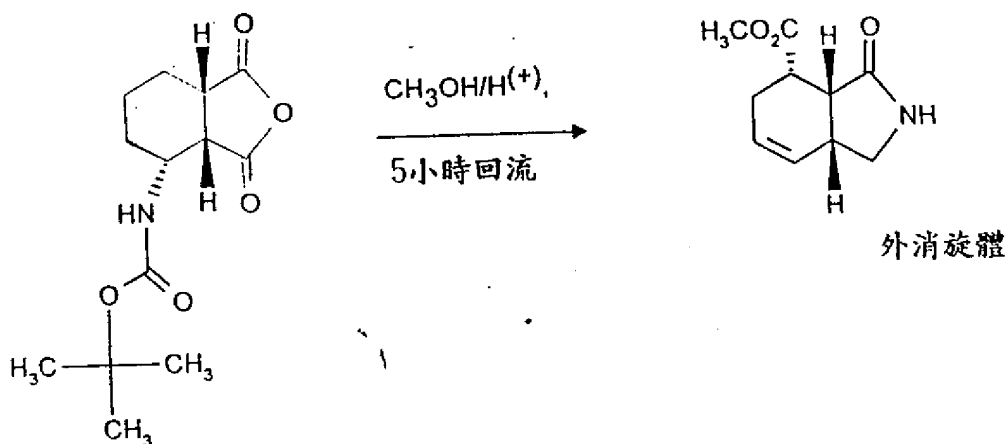
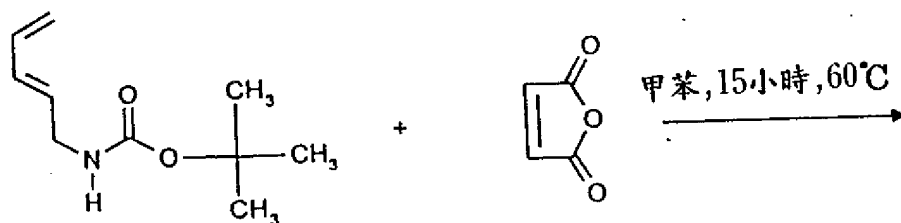
裝

訂

線

五、發明說明 (29)

P		A:B
$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$	甲苯 15小時回流	3:2
	甲苯 6小時回流	4:1



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

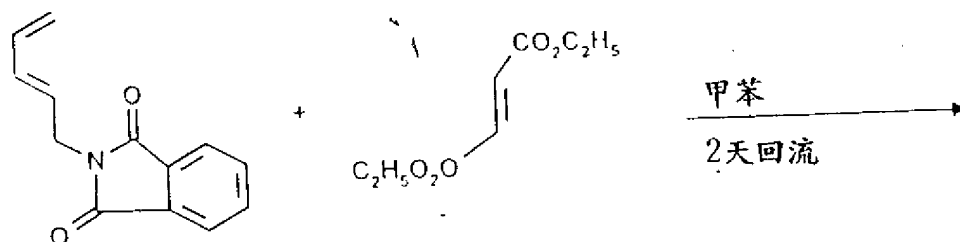
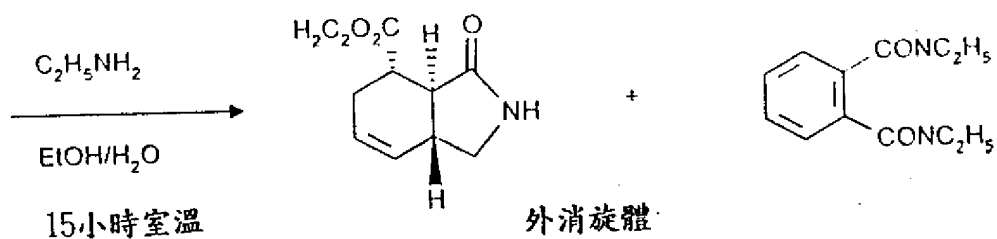
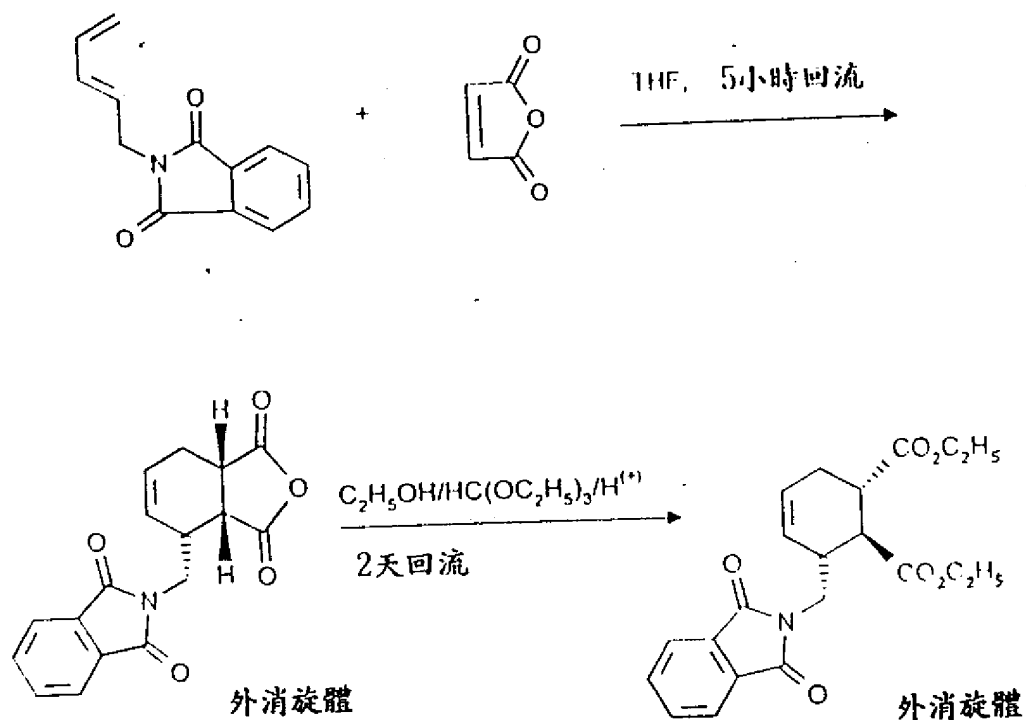
裝

訂

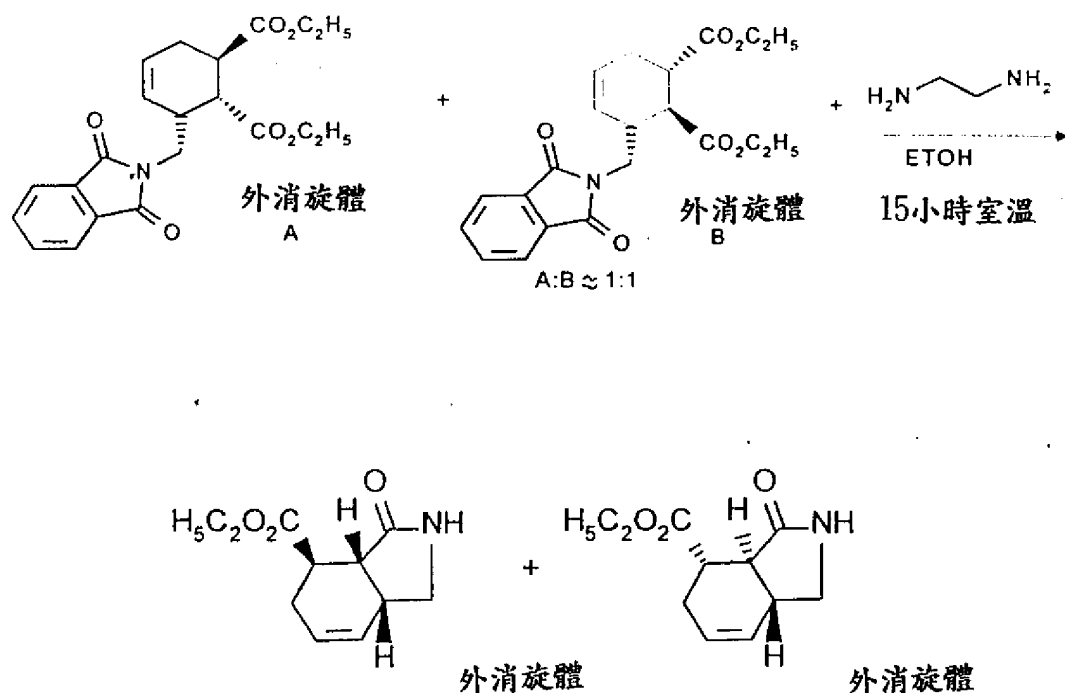
線

五、發明說明 (30)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)



五、發明說明 (31)



所有的惰性有機溶劑均適合用作狄爾斯-阿德爾反應的稀釋劑。所述惰性有機溶劑包括醚類例如二異丙基醚、二正丁基醚、二甲氧基乙烷、四氫呋喃和茴香醚，烴類例如己烷、甲基環己烷、甲苯、二甲苯和苯以及鹵代烴類例如氯仿、1, 2-二氯乙烷和氯苯。但是，狄爾斯-阿德爾反應也可不用溶劑進行。

反應溫度能在相當寬的範圍內變化。一般而言，反應在約 $-20^{\circ}\text{C} \sim +200^{\circ}\text{C}$ 之間，優選在 $-20^{\circ}\text{C} \sim +150^{\circ}\text{C}$ 之間進行。該狄爾斯-阿德爾反應通常在常壓下進行。但為加速反應，也可採用最高至 1.5 GPa 的壓力。

按實施例所述方法或者按有機化學的公知方法，將式(7)化合物進一步反應以生成式(8)化合物。

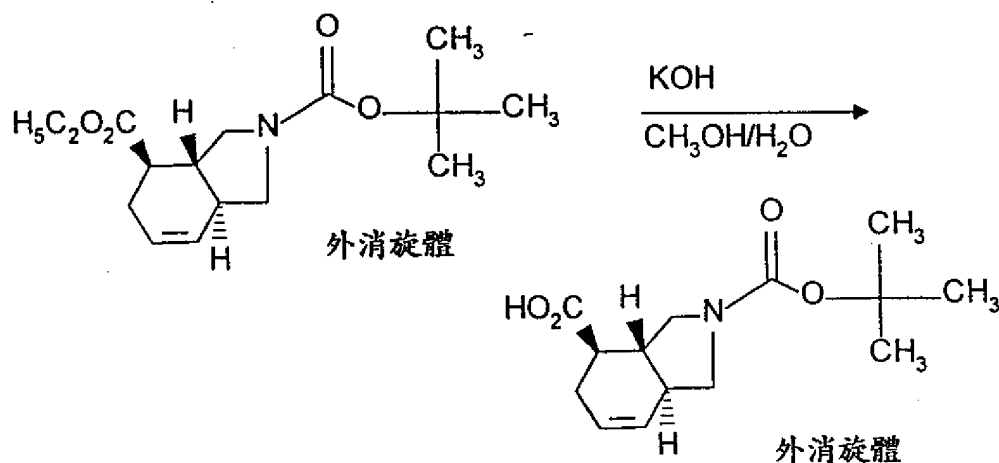
五、發明說明(32)

爲了以式(3)、(4)或(8)化合物爲原料製得式(Ⅲ)化合物，需要進一步的反應。

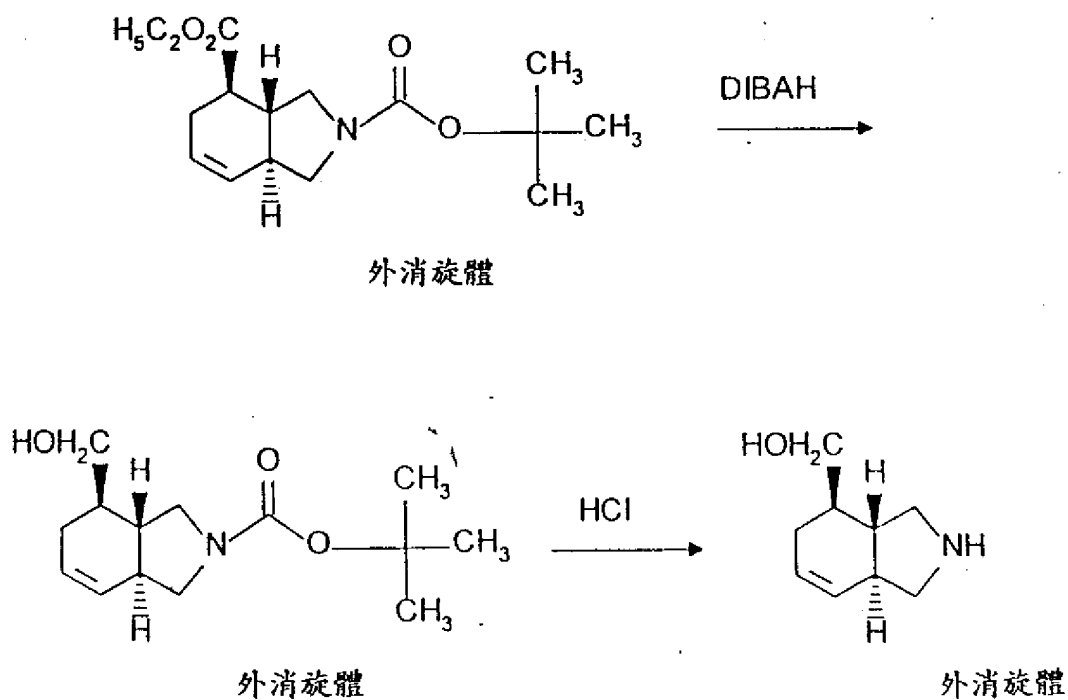
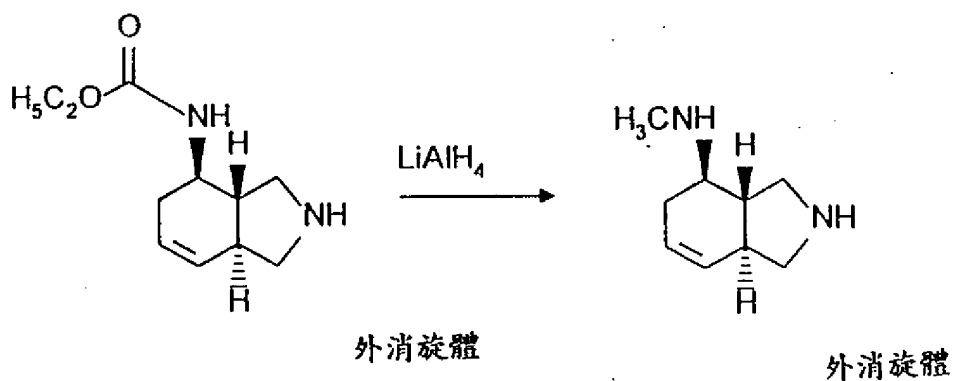
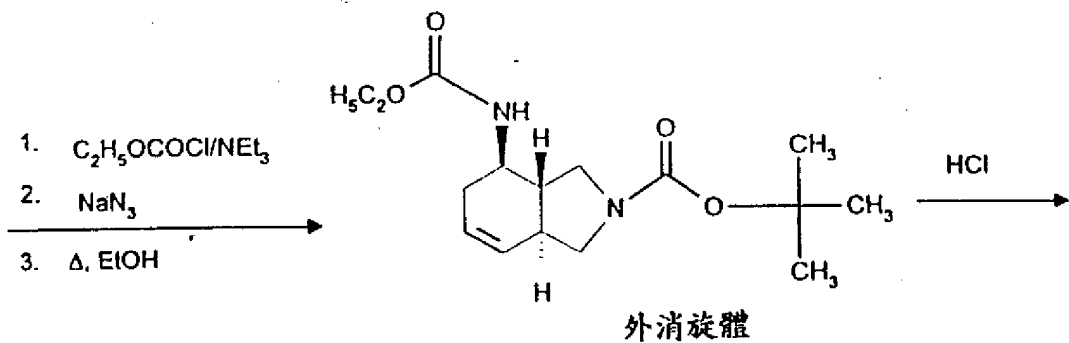
可以提及的實例是：水解酯生成羧酸；還原羰基（例如酯的羰基）生成醛或醇，或者還原內醯胺基團生成吡咯烷化合物；將羥基官能團轉化成胺基官能團；轉化羧基官能團或其一種衍生物同時降解一個碳原子生成胺基官能團；將在分子中存在胺基官能團的醛進行還原性胺化作用；用胺將分子中存在的醛官能團進行還原性胺化作用；引入保護基；脫去吡咯烷氮上的保護基以致保留分子中可能存在的另外的保護基。

按實施例中所述方法或者按有機化學中的常規方法進行上述反應。

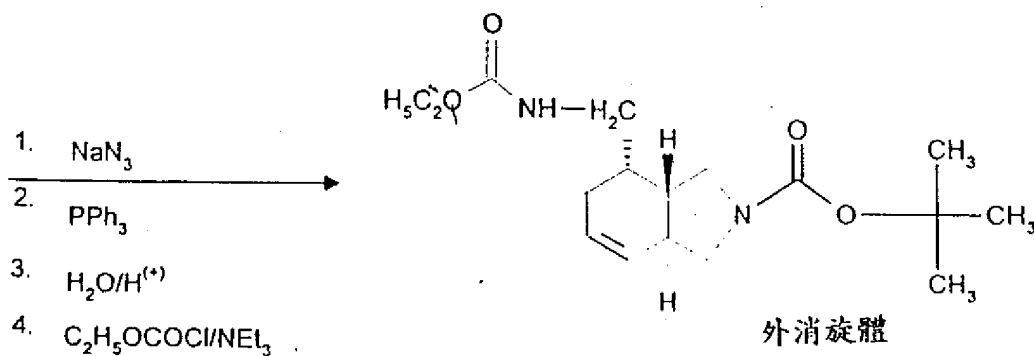
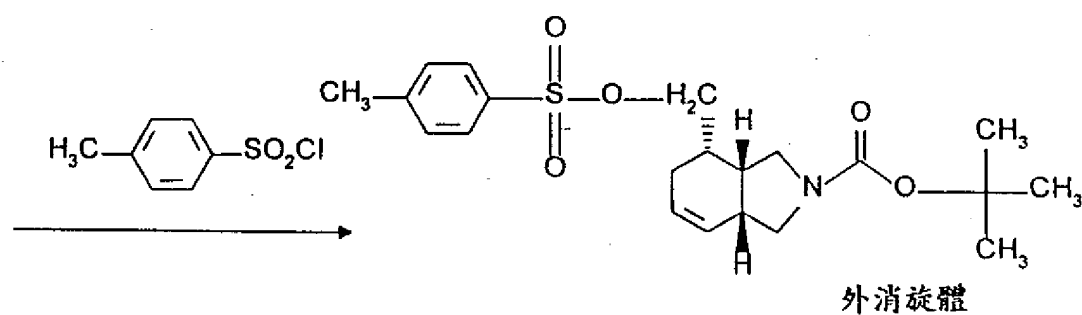
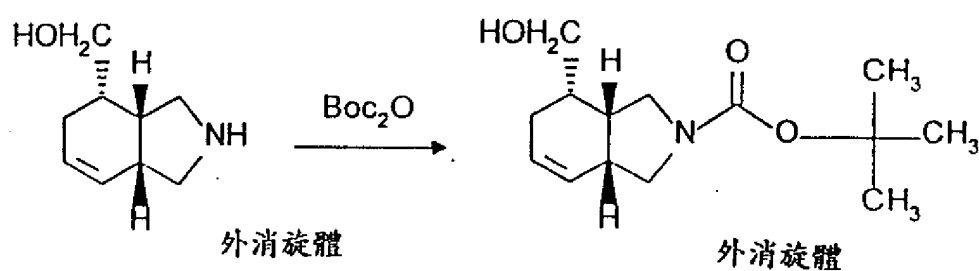
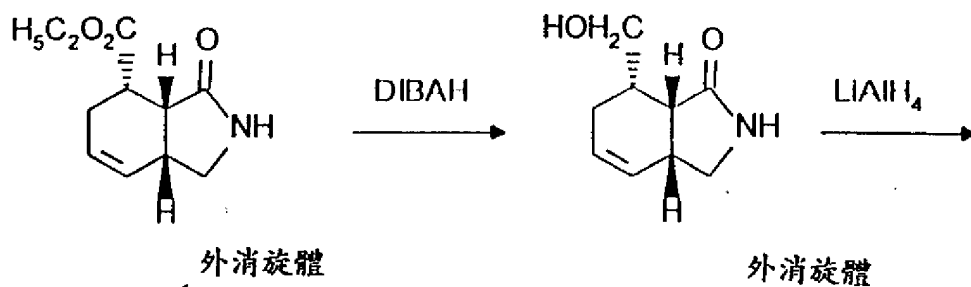
由式(3)、(4)或(8)化合物生成式(Ⅲ)化合物的進一步的反應可以例如通過下列反應式說明：



五、發明說明 (33)



五、發明說明 (34)



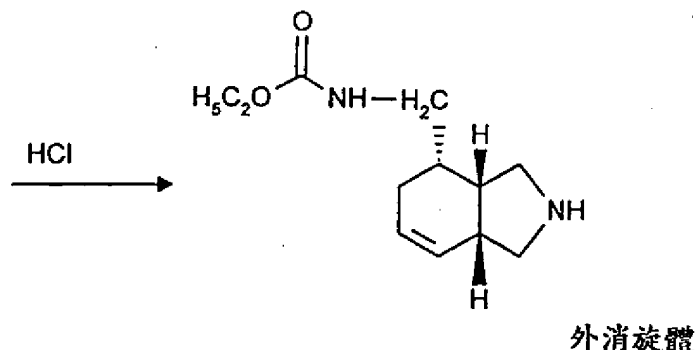
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (35)



原料物質式(1)、(2)、(5)和(6)是已知或者可按有機化學的已知方法製備。

優選在稀釋劑例如二甲亞砜、N, N-二甲基甲醯胺、N-甲基吡咯烷酮、六甲基磷醯胺、四氫噻吩砜、乙腈、水、醇例如甲醇、乙醇、正丙醇或異丙醇、乙二醇單甲基醚或吡啶中進行式(II)化合物與式(III)化合物的反應，其中式(III)化合物還可採用其鹽例如鹽酸鹽的形式。還可以使用上述稀釋劑的混合液。

所用的酸結合劑可以是所有常用的無機和有機酸結合劑。所述酸結合劑包括鹼金屬氫氧化物、鹼金屬碳酸鹽、有機胺和脒。具體可提及的特別合適的酸結合劑有：三乙胺、1, 4-二氮雜二環[2.2.2]辛烷(DABCO)、1, 8-二氮雜二環[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)或過量的胺(III)。

反應溫度可以在相當寬的範圍內變化。一般而言，反應在約20~200℃，優選80~180℃之間進行。

反應可在常壓下進行，但也可在升高的壓力下進行。一般而言，反應在1~100巴，優選1~10巴的壓力下進行。

五、發明說明 (36)

當進行本發明的方法時，相對於1mol化合物(Ⅱ)，使用1~15mol，優選1~6mol的化合物(Ⅲ)。

在反應中可以用合適的胺基保護基例如用第三丁氧羰基保護游離的胺基，並且在反應完成以後再通過用合適的酸例如鹽酸或三氟乙酸處理脫去保護基(參見Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [有機化學方法], Vol. E4, P144 (1983); J. F. W. Mc Omie, Protective Groups in Organic Chemistry (1973), P43)。

本發明的酯可按下法製得：在溶劑例如二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亞砷或四甲基脲中，在約0~100℃(優選0~50℃)的溫度下，使羧酸(所述酯以該羧酸為基礎製備)的鹼金屬鹽與合適的鹵代烷基衍生物反應，其中可用保護基例如第三丁氧羰基任選保護所述羧酸的氮原子。

按常規方法製備本發明化合物的酸加成鹽，例如將內銨鹽(betaine)溶解在適量的稀酸中並用與水混溶的有機溶劑例如甲醇、乙醇、丙酮或乙腈使鹽析出。還可以在水或醇例如乙二醇單乙基醚中加熱等當量的內銨鹽和酸，然後蒸發至乾或者抽濾出沉析的鹽。可藥用的鹽意義上可理解為例如鹽酸鹽、硫酸鹽、乙酸鹽、乙醇酸鹽、乳酸鹽、琥珀酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽、4-甲苯磺酸鹽、半乳糖醛酸鹽、葡萄糖酸鹽、雙羥萘酸鹽、谷胺酸鹽或天冬胺酸鹽。本發明化合物還可與酸性或鹼性離子交換劑結合。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (37)

本發明羧酸的鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽可按下列法製得：例如將內銨鹽溶解在過量的鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物溶液中，過濾不溶解的內銨鹽並將濾液蒸發至乾。藥學上適用的鹽是其鈉鹽、鉀鹽或鈣鹽。通過將鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽與合適的銀鹽例如硝酸銀反應，可以製得相應的銀鹽。

本發明化合物具有強的抗生素作用並且毒性低、抗革蘭氏陽性和革蘭氏陰性微生物的抗菌譜廣，尤其是可以對抗各種抗生素（例如青霉素、頭孢霉素、氨基糖甙、磺胺和四環素）具有抗性的微生物。

這些有用的性質使用本發明化合物可用作醫藥或獸醫藥領域的化學治療劑，並且可作為無機或有機物質（尤其是所有類型的有機物質例如聚合物、潤滑劑、染料、纖維、皮革、紙件、木材以及食品和水）的防腐物質。

本發明化合物對相當廣譜的微生物具有活性。用本發明化合物可以防治革蘭氏陽性菌和革蘭氏陰性菌以及類細菌的微生物，並可預防、改善和／或治療由所述病原體引起的疾病。

本發明化合物的特徵在於其對潛伏期微生物和抗性微生物具有增強的作用。對於潛伏期細菌，即未顯示其生長的細菌，本發明化合物在低於類似物質的濃度下起作用。這不僅涉及倉後用的數量，而且還涉及其破壞速率。在革蘭氏陽性菌和革蘭氏陰性菌中，尤其是在金黃色葡萄球菌、不動桿菌屬菌株、藤黃微球菌和糞鏈球菌中，可以觀察到上文所述的結果。

五、發明說明 (38)

本發明化合物在抗細菌活性方面還顯示出驚人的提高，所述細菌尤其是具有抗性的金黃色菌葡萄球菌和糞鏈球菌，對類似物質較不敏感。

本發明化合物對細菌和類細菌微生物尤其具有活性。因此本發明化合物尤其非常適合在人和獸醫藥中用於預防和化學治療由所述致病菌引起的局部和全身感染。

本發明化合物還適合用於防治原蟲病和蠕蟲病。

本發明活性化合物對溫血動物無毒性，並且優選適用於防治在生長和養育的動物、動物園、實驗室和實驗用動物以及動物保管和養育的寵物中發生的細菌疾病。本發明活性化合物對正常敏感菌株和抗性菌株以及對其全部和各個發育階段均有活性。通過防治細菌疾病，降低了疾病、死亡發生率，並減少了產量降低的情況（例如指肉、奶、羊毛、獸皮、蛋、蜜等的生產）。因此利用本發明活性化合物，可更經濟和更簡單地飼育動物。

生產和養育的動物包括哺乳動物例如牛、馬、綿羊、豬、山羊、駱駝、水牛、驢、兔、鹿、馴鹿、毛皮動物例如水貂、灰鼠、浣熊，鳥類例如雞、鵝、火雞、鴨、鴿和各種家養和動物園飼育的鳥類。所述動物還包括生產和觀賞用的魚類。

實驗室和實驗用動物包括小鼠、大鼠、豚鼠、金蒼鼠、狗和貓。

寵物包括狗和貓。

魚包括在淡水和鹹水中生長的各種令期的生產、養育、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (39)

水族館和觀賞用的魚。生產和養育的魚包括例如鯉魚、鰻魚、白鮭、鮭、烏魴、斜齒鰻、紅眼魚、鰯科魚、鰈、庸鰈、日本黃條鰺(*Seriola quinqueradiata*)、日本鰻鱺(*Anguilla japonica*)、紅鯛(*Pagurus major*)、海鱸(*Dicentrarchus labrax*)、灰羊魚(*Mugilus cephalus*)、北鰯鰺、鯛科食用魚(*Sparus auratus*)、羅非魚屬、*Chichlidae* species例如*Plagioscion*、斑點叉尾鯛。本發明藥劑尤其適用於處理2~4cm體長的魚苗(例如鯉魚苗)。在鰻的飼育中本發明藥劑也非常適用。

可以預防給藥，也可以治療給藥。

以合適的製劑形式將本發明活性化合物直接或者經腸、非經胃腸、經皮或經鼻進行給藥。

本發明活性化合物的經腸給藥例如可以粉劑、栓劑、片劑、膠囊劑、糊劑、飲劑、顆粒劑、獸用頓服劑、大丸劑、含藥飼料、含藥飲用水的形式中服進行。經皮給藥例如可以浸、噴、浴、洗、澆、點和撒的形式進行。非經胃腸給藥例如可以注射(肌肉、皮下、靜脈內、腹膜內注射)的形式或者通過植入進行。

合適的製劑是：

溶液劑例如注射溶液、口服溶液、稀釋後用於口服給藥的濃縮液、皮膚上或體腔內使用的溶液、澆注用製劑、凝膠劑；

用於口服或經皮給藥以及用於注射的乳劑和懸浮液劑；

其中將活性化合物置於軟膏基質或者水包油或油包水的

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (40)

乳液基質中加工的製劑；

固體製劑例如粉劑、預混合料或濃縮物、顆粒劑、丸劑、片劑、大丸劑、膠囊劑；氣霧劑和吸入劑，含活性化合物的成型物品。

靜脈內、肌內和皮下施用的注射溶液劑。

注射溶液劑的配製方法是：將活性化合物溶解在合適的溶劑中，並可能加入添加劑例如穩定劑、酸、鹼、緩衝鹽、抗氧化劑或防腐劑。將溶液劑無菌過濾並裝入瓶內。

可提及的溶劑是：生理上耐受的溶劑例如水、醇例如乙醇、丁醇、苶醇、甘油、烴類、丙二醇、聚乙二醇、N-甲基吡咯烷酮及其混合液。

活性化合物還可任選溶解在適於注射用的生理上耐受的植物油或合成油中。

可提及的穩定劑是：促進活性化合物溶於主溶劑中或者防止溶液沉澱的溶劑。實施有：聚乙烯吡咯烷酮、聚乙氧基化的蓖麻油、聚乙氧基化的脫水山梨糖醇酯。

防腐劑是：苶醇、三氯丁醇、對羥基苯甲酸酯、正丁醇。

直接施用口服溶液劑。在將濃縮物稀釋至給藥濃度之後口服施用。按上文注射溶液劑所述配製方法配製口服溶液劑和濃縮物，可以免去無菌操作。

通過滴、塗、擦、噴、潑或者通過浸、浴、洗在皮膚上應用溶液劑。按上文注射溶液劑所述的配製方法配製這些溶液劑。

五、發明說明(41)

在配製過程中，加入增稠劑可能是有利的。增稠劑是：無機增稠劑例如膨潤土、膠態二氧化矽、單硬脂酸鋁，有機增稠劑例如纖維素衍生物、聚乙烯醇及其共聚物、丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯。

凝膠劑是用於或塗在皮膚上或者引入到體腔內。凝膠劑的製備方法是：將按上文注射溶液劑所述的配製方法配製好的溶液用一定量的增稠劑處理，以致產生具有軟膏樣稠度的透明物質。所用的增稠劑是進一步在上文給出的增稠劑。

將澆注製劑(pouring-on formulation)澆在或噴在皮膚的限定部位，活性化合物或者透過皮膚並全身起作用，或者分佈在體表。

澆注製劑的配製方法是：將活性化合物溶解、懸浮或乳化在合適的皮膚相容的溶劑或溶劑混合液中。可任選加入其它助劑例如著色劑、促進吸收的物質、抗氧化劑、遮光劑或粘結劑。

可提及的溶劑是：水、鏈烷醇、二醇類、聚乙二醇、聚丙二醇、甘油，芳族醇例如苧醇、苯乙醇、苯氧乙醇，酯例如乙酸乙酯、乙酸丁酯、苯甲酸苧酯，醚例如亞烷基二醇烷基醚例如一縮丙二醇單甲醚、二甘醇單丁醚，酮例如丙酮、甲乙酮，芳族和／或脂肪族烴，植物油或合成油，DMF，二甲基乙醯胺，N-甲基吡咯烷酮或2-二甲基-氧基化的脫水山梨糖醇酯。

防腐劑是：苧醇、三氯丁醇、對羥基苯甲酸酯、正丁醇

五、發明說明(42)

。

直接施用口服溶液劑。在將濃縮物稀釋至給藥濃度之後口服施用。按上文注射溶液劑所述配製方法配製口服溶液劑和濃縮物，可以免去無菌操作。

通過滴、塗、擦、噴、潑或者通過浸、浴、洗在皮膚上應用溶液劑。按上文注射溶液劑所述的配製方法配製這些溶液劑。

在配製過程中，加入增稠劑可能是有利的。增稠劑是：無機增稠劑例如膨潤土、膠態二氧化矽、單硬脂酸鋁，有機增稠劑例如纖維素衍生物、聚乙烯醇及其共聚物、丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯。

凝膠劑是用於或塗在皮膚上或者引入到體腔內。凝膠劑的製備方法是：將按上文注射溶液劑所述的配製方法配製好的溶液用一定量的增稠劑處理，以致產生具有軟膏樣稠度的透明物質。所用的增稠劑是進一步在上文給出的增稠劑。

將澆注製劑(pouring-on formulation)澆在或噴在皮膚的限定部位，活性化合物或者透過皮膚並全身起作用，或者分佈在體表。

澆注製劑的配製方法是：將活性化合物溶解、懸浮或乳化在合適的皮膚相容的溶劑或溶劑混合液中。可任選加入其它助劑例如著色劑、促進吸收的物質、抗氧化劑、遮光劑或粘結劑。

可提及的溶劑是：水、鏈烷醇、二醇類、聚乙二醇、聚

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (43)

丙二醇、甘油，芳族醇例如苄醇、苯乙醇、苯氧乙醇，酯例如乙酸乙酯、乙酸丁酯、苯甲酸苄酯，醚例如亞烷基二醇烷基醚例如一縮丙二醇單甲醚、二甘醇單丁醚，酮例如丙酮、甲乙酮，芳族和／或脂肪族烴，植物油或合成油，DMF，二甲基乙醯胺，N-甲基吡咯烷酮或2-二甲基-4-氧亞甲基-1, 3-二氧戊環。

著色劑是全部的可用於動物並且能夠溶解或懸浮的色素。

促進吸收的物質是例如DMSO，塗佈油例如肉豆蔻酸異丙基酯、一縮丙二醇壬酸酯、聚矽氧烷油、脂肪酸酯、甘油三酯或脂肪醇。

抗氧化劑是亞硫酸鹽或焦亞硫酸氫鹽例如焦亞硫酸氫鉀，抗壞血酸，丁基羥基甲苯，丁基羥基茴香醚和生育酚。

遮光劑是例如二苯甲酮類物質或novantisolic acid。

粘結劑是例如纖維素衍生物、澱粉衍生物、聚丙烯酸酯、天然聚合物（例如藻酸鹽）以及明膠。

乳劑可以口服給藥、經皮給藥，或者作為注射劑。

乳劑是油包水類型的，或者是水包油類型的。

乳劑的配製方法是：將活性化合物溶解在疏水或親水相中，並借助合適的乳化劑使該相與其它相的溶劑均相，任選加入其它助劑例如著色劑、促進吸收的物質、防腐劑、抗氧化劑、遮光劑和增加粘稠度的物質。

可提及的疏水相（油）是：石蠟油、聚矽氧烷油、天然植物油例如芝麻油、東仁油、蓖麻油，合成的甘油三酸酯

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

錄

五、發明說明(44)

例如辛酸／癸酸的甘油二酸酯、甘油三酸酯與鏈長 C_{8-12} 的植物脂肪酸或其它特定的天然脂肪酸的混合物，可能還含有羥基的飽和或不飽和脂肪酸的部分甘油酯混合物， C_8/C_{10} 脂肪酸的甘油單酸酯和甘油二酸酯。

脂肪酸酯例如是硬脂酸乙酯、己二酸二正丁酯、月桂酸己酯、一縮丙二醇壬酸酯、含有鏈長 $C_{16}-C_{18}$ 的飽和脂肪醇的中鏈長的支鏈脂肪酸酯、肉豆蔻酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、鏈長 $C_{12}-C_{18}$ 的飽和脂肪醇的辛酸／癸酸酯、硬脂酸異丙酯、油酸油酯、油酸癸酯、油酸乙酯、乳酸乙酯、蠟狀脂肪酸酯例如鄰苯二甲酸二丁酯、己二酸二異丙酯、涉及後者的酯混合物，特別是脂肪醇例如異十三烷醇、2-辛基十二烷醇、鯨蠟基硬脂醇和油醇。

脂肪酸是例如油酸和其混合物。

可提及的親水相是：

水、醇例如丙二醇、甘油、山梨糖醇及其混合液。

可提及的乳化劑是：非離子型表面活性劑例如聚乙氧基化的蓖麻油、聚乙氧基化的脫水山梨糖醇單油酸酯、脫水山梨糖醇單硬脂酸酯、甘油單硬脂酸酯、聚氧乙基硬脂酸酯、烷基苯酚聚乙二醇醚；

兩性表面活性劑是例如n-月桂基-β-亞胺基-二丙酸二鈉或卵磷脂；

陰離子型表面活性劑是例如月桂基硫酸鈉、脂肪醇醚硫酸鹽、單／二烷基聚二醇醚正磷酸酯單乙醇胺鹽；陽離子型表面活性劑例如氯化鯨蠟基三甲基銨。

五、發明說明(45)

可提及的其它助劑是：增加粘稠度的物質和穩定乳劑的物質例如羧甲基纖維素、甲基纖維素和其它的纖維以及澱粉衍生物、聚丙烯酸酯、藻酸酯、阿拉伯凝膠、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、甲基乙烯基醚與馬來酐的共聚物、聚乙二醇、蠟、膠態二氧化矽或所述物質的混合物。

懸浮劑可口服、經皮或者作為注射劑給藥。懸浮劑的配製方法是：將活性物質懸浮在載體中，任選加入其它助劑例如潤濕劑、著色劑、促進吸收的物質、防腐劑、抗氧化劑、遮光劑。

可提及的載體是所有均相的溶劑和溶劑混合物。

可提及的潤濕劑（分散劑）是上文進一步給出的表面活性劑。

可提及的另外的助劑是上文中進一步給出的助劑，

半固體製劑可口服或經皮給藥。半固體製劑與上述懸浮液劑和乳劑的區別僅在於半固體製劑有更高的粘稠度。

為製備固體製劑，將活性化合物與合適的賦形劑混合，任選加入助劑，並製成所需形式。

可提及的賦形劑是所有的生理上耐受的固體惰性物質。所有這些惰性物質包括無機和有機物質。無機物質是例如氯化鈉，碳酸鹽例如碳酸鈣、碳酸氫鹽，礬土，矽酸，粘土，沉澱矽膠或膠態矽膠，磷酸鹽。

有機物質是例如糖，纖維素，食品和飼料例如奶粉、動物粉、豆面和穀粉、澱粉。

助劑是防腐劑、抗氧化劑和著色劑，這些已在上文中提

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明(46)

及。

其它合適的助劑是潤滑劑和滑動劑例如硬脂酸鎂、硬脂酸、滑石、膨潤土，促進崩解的物質例如澱粉或交聯的聚烯吡咯烷酮，粘結劑例如澱粉、明膠或直鏈的卅乙烯吡咯烷酮，以及無水粘結劑例如微晶纖維素。

本發明活性化合物還可與增效劑或與其它活性化合物以混合物存在於製劑中。

備用的製劑含有10ppm~20%(重量)，優選0.1~10%(重量)濃度的活性化合物。

在用前稀釋的製劑含有0.5~90%(重量)，優選1~50%(重量)濃度的活性化合物。

一般而言，已經證明，為獲得有效結果，每天每公斤體重施用約0.5~約50mg，優選1~20mg活性化合物是有利的。

也可將活性化合物與動物的飼料或飲用水一起施用。

與合適的可食用物質並用，飼料和食品中含有0.01~100ppm，優選0.5~50ppm活性化合物。

上述飼料和食品既可用於治療目的，亦可用於預防目的。

這種飼料和食品的配製方法是：將含有0.5~30%(優選1~20%)(重量)活性化合物並混有可食用有機或無機載體的濃縮物或預混物與常規飼料混合。可食用載體是例如玉米面或玉米和大豆面或無機鹽，其中優選含有少量可食用的防塵油例如玉米油或大豆油。以這種方法得到的預混物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(47)

然後在餵飼給動物之前加到全部的飼料中。

在Iso-Sensitest瓊脂(Oxoid)上通過系列稀釋法測定本發明化合物的最小抑制濃度(MIC)。對於每一試驗物質，製備一系列瓊脂板，在每板中含有雙倍稀釋逐漸降低濃度的活性化合物。用多點接種器(Denly)接種各瓊脂板。爲了接種，使用已預先稀釋的培養過夜的病原菌，使得每一接種點含有約能形成 10^4 菌落的顆粒。將接種過的瓊脂板在 37°C 培養，並在約20小時後計數微生物的生長情況。MIC值($\mu\text{g/ml}$)是指裸眼檢測不到微生物生長情況的最低的活性化合物濃度。

在下表中列出了一些本發明化合物的MIC值。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(48)

表：MIC值

菌種	菌株	實施例編號			
		4	5	7	11
大腸桿菌	Neumann	0.03	≤ 0.015	≤ 0.015	≤ 0.015
	ATCC 25922	0.03	≤ 0.015	≤ 0.015	≤ 0.015
肺炎克雷伯氏菌	8085	0.06	0.03	0.03	≤ 0.015
	63	0.06	0.03	0.03	≤ 0.015
普羅威登斯菌屬	12012	0.06	≤ 0.015	0.03	≤ 0.015
	12052	4	2	2	16
藤黃微球菌	9341	≤ 0.015	≤ 0.015	≤ 0.015	0.5
金黃色葡萄球菌	ICB 25701	0.5	0.125	0.25	0.5
	ATCC 29213	≤ 0.015	≤ 0.015	≤ 0.015	≤ 0.015
	133	≤ 0.015	≤ 0.015	≤ 0.015	≤ 0.015
	ICB 25768	1	0.25	0.5	16
糞鏈球菌	27101	0.06	0.03	≤ 0.015	≤ 0.015
	9790	0.06	0.03	0.03	≤ 0.015
不動桿菌屬	14068	≤ 0.015	≤ 0.015	≤ 0.015	≤ 0.015

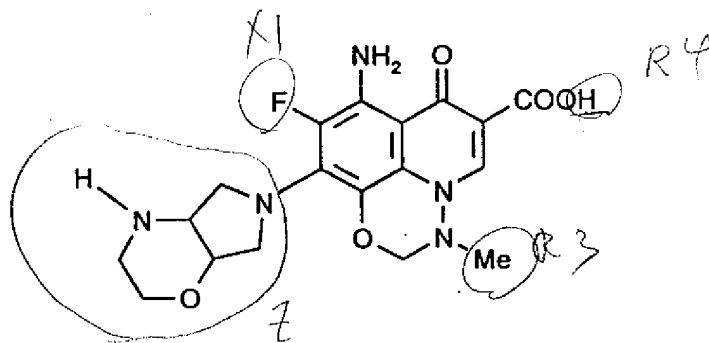
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(49)

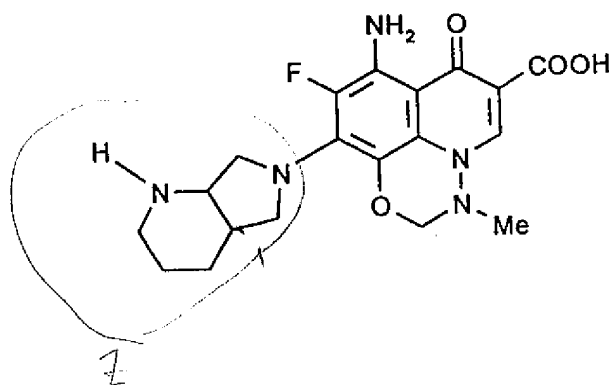
活性化合物的製備實施例 1

8-氨基-9-氟-3-甲基-10-(2-氧雜-5,8-二氮雜二環[4.3.0]壬-8-基)-7-氧代-2,3-二氫-7H-吡啶並[1,2,3-d,e][1,3,4]苯並噁二嗪-6-羧酸

在110℃和氬氣氛下將100mg(0.336mmol) 8-氨基-9,10-二氟-3-甲基-7-氧代-2,3-二氫-4H-吡啶並[1,2,3-d,e][1,3,4]苯並噁二嗪-6-羧酸與86mg(0.671mmol)2-氧雜-5,8-二氮雜二環[4.3.0]壬烷一起在3ml吡啶中加熱6小時。在高真空下濃縮混合物，殘餘物在乙醇中重結晶，乾燥。

產量：102mg(理論值的72%)，

熔點：295~296℃。

實施例 2

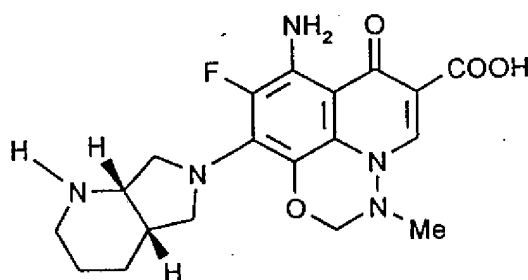
五、發明說明(50)

8-胺基-10-(2, 8-二氮雜二環[4.3.0]壬-8-基)-9-氟-3-甲基-7-氧代-2, 3-二氫-7H-吡啶並[1,2,3-d,e][1,3,4]苯並噁二嗪-6-羧酸

在120℃和氬氣氛下將100mg(0.336mmol)8-胺基-9, 10-二氟-3-甲基-7-氧代-2, 3-二氫-7H-吡啶並[1,2,3-d, e][1,3,4]苯並噁二嗪-6-羧酸與127mg (1.01mmol) 2, 8-二氮雜二環[4.3.0]壬烷一起在3ml二甲亞砜(DMSO)中加熱2小時。在高真空下濃縮混合物，殘餘物在乙醇中重結晶，乾燥。

產量：99mg (理論值的73%)，

熔點：284℃ (分解)。

實施例 3

8-胺基-10-((1S, 6S)-2, 8-二氮雜二環[4.3.0]壬-8-基)-9-氟-3-甲基-7-氧代-2, 3-二氫-7H-吡啶並[1, 2, 3-d, e][1,3,4]苯並噁二嗪-6-羧酸

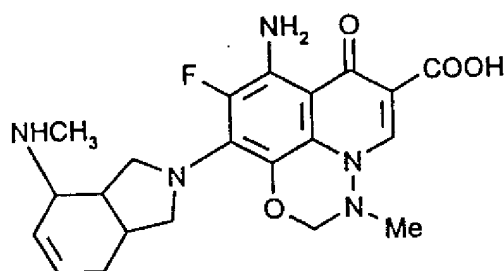
在130℃和氬氣氛下將100mg(0.336mmol)8-胺基-9, 10-二氟-3-甲基-7-氧代-2, 3-二氫-7H-吡啶並[1,2,3-d, e][1,3,4]苯並噁二嗪-6-羧酸與85mg(0.674mmol)(1S, 6S)-2, 8-二氮雜二環[4.3.0]壬烷一起在3ml二甲亞砜(DMSO)

五、發明說明 (51)

中加熱2小時。在高真空下濃縮混合物，殘餘物在乙醇中重結晶，乾燥。

產量：101mg (理論值的74%)，

熔點：>300°C (分解)。

實施例 4

8-胺基-9-氟-3-甲基-10-(2-甲胺基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-3-烯-8-基)-7-氧代-2,3-二氫-7H-吡啶並[1,2,3-d,e][1,3,4]苯並噁二嗪-6-羧酸

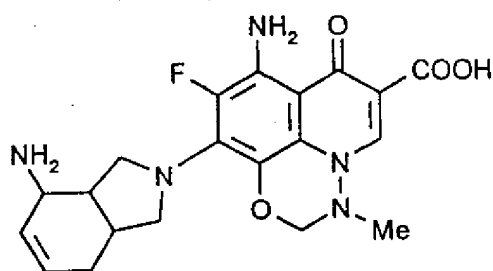
在130°C和氬氣氛下將200mg(0.673mmol)8-胺基-9,10-二氟-3-甲基-7-氧代-2,3-二氫-7H-吡啶並[1,2,3-d,e][1,3,4]苯並噁二嗪-6-羧酸與200mg(1.31mmol)2-甲胺基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-3-烯一起在6ml DMSO中加熱3小時。在高真空下濃縮混合物，殘餘物在乙醇中重結晶，乾燥。

產量：274mg (理論值的95%)，

熔點：256°C。

實施例 5

五、發明說明(52)

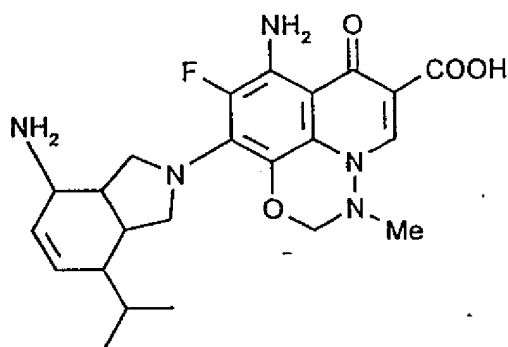


8-胺基-10-(2-胺基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-3-烯-8-基)
-9-氟-3-甲基-7-氧代-2,3-二氫-7H-吡啶並[1,2,3-d,e]
[1,3,4]苯並噁二嗪-6-羧酸

在120℃和氫氣氛下將200mg(0.673mmol)8-胺基-9,10-二氟-3-甲基-7-氧代-2,3-二氫-7H-吡啶並[1,2,3-d,e][1,3,4]苯並噁二嗪-6-羧酸與186mg(1.35mmol)2-胺基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-3-烯一起在6ml DMSO中加熱2小時。在高真空下濃縮混合物，殘餘物在乙醇中重結晶，乾燥。產量：193mg(理論值的69%)，

熔點：274~275℃。

實施例 6



8-胺基-10-(2-胺基-5-異丙基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-3-烯-8-基)
-9-氟-3-甲基-7-氧代-2,3-二氫-7H-吡啶並[1,2,3-d,e]
[1,3,4]苯並噁二嗪-6-羧酸

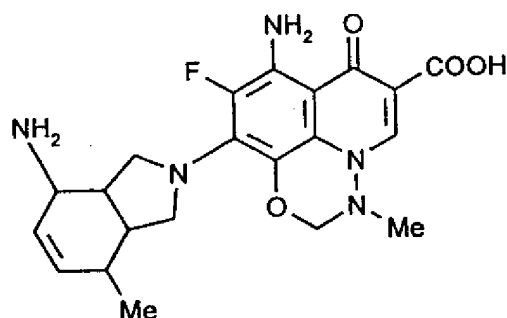
五、發明說明 (53)

2,3-d, e][1,3,4]苯並噁二嗪-6-羧酸

在130℃和氬氣氛下將100mg(0.336mmol)8-胺基-9, 10-二氟-3-甲基-7-氧代-2, 3-二氫-7H-吡啶並[1,2,3-d, e][1,3,4]苯並噁二嗪-6-羧酸與121mg (0.671mmol)2-胺基-5-異丙基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-3-烯一起在3ml DMSO中加熱2 小時。在高真空下濃縮混合物，殘餘物在乙醇中重結晶，乾燥。

產量：69mg (理論值的45%)，

熔點：227℃。

實施例 7

8-胺基-10-(2-胺基-5-甲基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-3-烯-8-基)-9-氟-3-甲基-7-氧代-2, 3-二氫-7H-吡啶並[1, 2, 3-d, e][1,3,4]苯並噁二嗪-6-羧酸

在100℃和氬氣氛下將200mg(0.673mmol)8-胺基-9, 10-二氟-3-甲基-7-氧代-2, 3-二氫-7H-吡啶並[1,2,3-d, e][1,3,4]苯並噁二嗪-6-羧酸與205mg(1.35mmol)2-胺基-5-甲基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-3-烯一起在6 ml吡啶中加熱5 小時。在高真空下濃縮混合物，殘餘物在乙醇中重結晶，

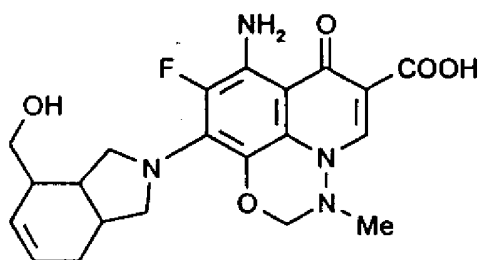
五、發明說明(54)

乾燥。

產量：233mg (理論值的81%)，

熔點：225℃。

實施例 8



8-氨基-10-(2-羥甲基-8-氟雜二環[4.3.0]壬-3-烯-8-基)-9-氟-3-甲基-7-氧代-2,3-二氫-7H-吡啶並[1,2,3-d,e][1,3,4]苯並噁二嗪-6-羧酸

在130℃和氬氣氛下將100mg(0.336mmol)8-氨基-9,10-二氟-3-甲基-7-氧代-2,3-二氫-7H-吡啶並[1,2,3-d,e][1,3,4]苯並噁二嗪-6-羧酸與103mg(0.672mmol)2-羥甲基-8-氟雜二環[4.3.0]壬-3-烯一起在3ml DMSO中加熱3小時。在高真空下濃縮混合物，殘餘物在乙醇中重結晶，乾燥。

產量：105mg (理論值的73%)，

熔點：278~280℃。

實施例 9

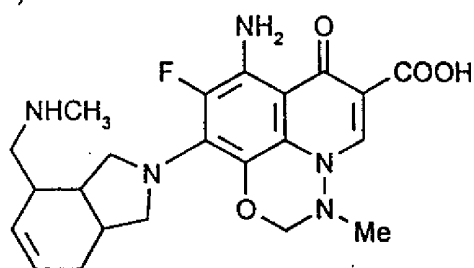
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(55)



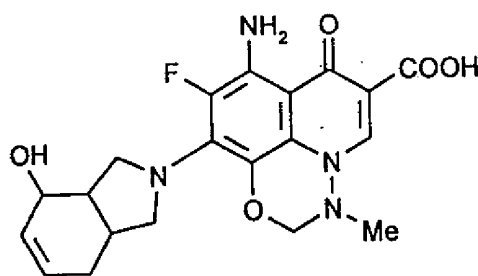
8-胺基-10-(2-甲胺基甲基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-3-烯-8-基)-9-氟-3-甲基-7-氧代-2,3-二氫-7H-吡啶並[1,2,3-d,e][1,3,4]苯並噁二嗪-6-羧酸

在110°C和氬氣氛下將100mg(0.336mmol)8-胺基-9,10-二氟-3-甲基-7-氧代-2,3-二氫-7H-吡啶並[1,2,3-d,e][1,3,4]苯並噁二嗪-6-羧酸與112mg(0.672mmol)2-甲胺基甲基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-3-烯一起在3ml吡啶中加熱14時。在高真空下濃縮混合物，殘餘物在乙醇中重結晶，乾燥。

產量：136mg(理論值的91%)，

熔點：250°C。

實施例10



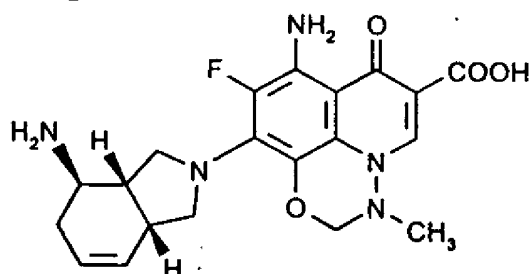
8-胺基-10-(2-羥基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-3-烯-8-基)-9-氟-3-甲基-7-氧代-2,3-二氫-7H-吡啶並[1,2,3-d,e][1,3,4]苯並噁二嗪-6-羧酸

五、發明說明 (56)

在120℃和氮氣氛下將100mg(0.336mmol)8-胺基-9, 10-二氟-3-甲基-7-氧代-2, 3-二氫-7H-吡啶並[1,2,3-d, e][1,3,4]苯並噁二嗪-6-羧酸與94mg(0.675mmol)2-羥基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-3-烯一起在3ml DMSO中加熱4 小時。在高真空下濃縮混合物，殘餘物在乙醇中重結晶，乾燥。產量：83mg (理論值的59%)，

熔點：>300℃ (分解)。

實施例11



外消旋的

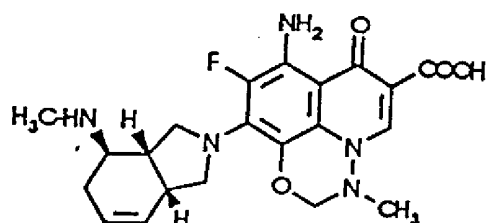
8-胺基-10-((1SR, 2RS, 6RS)-2-胺基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯-8-基)-9-氟-3-甲基-7-氧代-2, 3-二氫-7H-吡啶並[1,2,3-d, e][1,3,4]苯並噁二嗪-6-羧酸

在60℃和氮氣氛下將90mg(0.303mmol)8-胺基-9, 10-二氟-3-甲基-7-氧代-2, 3-二氫-7H-吡啶並[1,2,3-d, e][1,3,4]苯並噁二嗪-6-羧酸與54mg (0.391mmol)(1SR, 2RS, 6RS)-2-胺基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯一起在10ml吡啶中加熱7 小時。在高真空下濃縮混合物，殘餘物在乙醇中重結晶，乾燥。

產量：120mg (理論值的96%)，

熔點：>300℃。

五、發明說明 (57)

實施例12

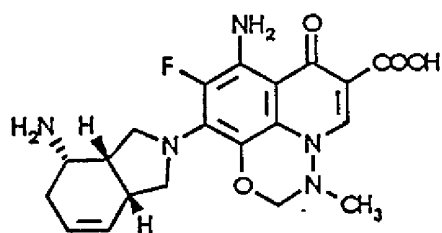
外消旋的

8-胺基-9-氟-3-甲基-10-((1SR, 2RS, 6RS)-2-甲胺基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯-8-基)-7-氧代-2,3-二氫-7H-吡啶並[1,2,3-d,e][1,3,4]苯並噁二嗪-6-羧酸

按實施例11所述方法，使445mg (1.5mmol) 8-胺基-9,10-二氟-3-甲基-7-氧代-2,3-二氫-7H-吡啶並[1,2,3-d,e][1,3,4]苯並噁二嗪-6-羧酸與295mg (1.95mmol) (1SR, 2RS, 6RS)-2-甲胺基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯(實施例N的產物)反應。

產量：540mg (理論值的84%)，

熔點：292°C (分解)。

實施例13

外消旋的

8-胺基-10-((1SR, 2SR, 6RS)-2-胺基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯-8-基)-9-氟-3-甲基-7-氧代-2,3-二氫-7H-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

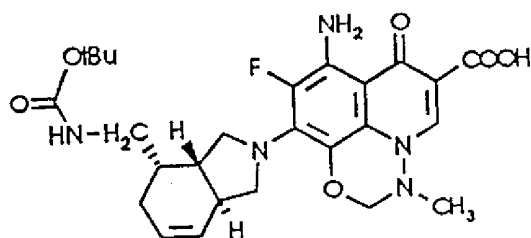
五、發明說明 (58)

吡啶並[1,2,3-d,e][1,3,4]苯並噁二嗪-6-羧酸

按實施例11所述方法，使445mg (1.5mmol) 8-胺基-9,10-二氟-3-甲基-7-氧代-2,3-二氫-7H-吡啶並[1,2,3-d,e][1,3,4]苯並噁二嗪-6-羧酸與370mg(1.95mmol) (1SR, 2SR, 6RS)-2-胺基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯反應。

產量：490mg (理論值的79%)，

熔點：246°C (分解)。

實施例14

外消旋的

8-胺基-9-氟-3-甲基-7-氧代-10-((1SR, 2SR, 6SR)-2-(第三丁氧羰基)胺基甲基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯-8-基)-2,3-二氫-7H-吡啶並[1,2,3-d,e][1,3,4]苯並噁二嗪-6-羧酸

按實施例11所述方法，使370mg(1.25mmol) 8-胺基-9,10-二氟-3-甲基-7-氧代-2,3-二氫-7H-吡啶並[1,2,3-d,e][1,3,4]苯並噁二嗪-6-羧酸與410mg (1.6mmol) (1SR, 2SR, 6RS)-2-(第三丁氧羰基)胺基甲基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯反應。

產量：470mg (理論值的71%)，

熔點：227°C (分解)。

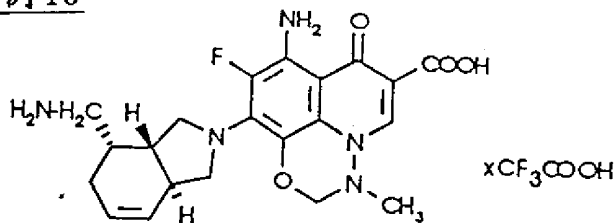
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (59)

實施例15

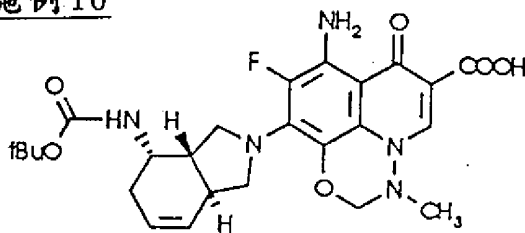
外消旋的

8-胺基-10-((1SR, 2SR, 6SR)-2-胺甲基-8-氟雜二環[4.3.0]壬-4-烯-8-基)-9-氟-3-甲基-7-氧代-2,3-二氫-7H-吡啶並[1,2,3-d,e][1,3,4]苯並噁二嗪-6-羧酸的三氟乙
酸鹽

將400mg (0.74mmol)實施例14的產物懸浮在10ml冰冷卻的三氟乙酸中。在1小時內將混合物熱至室溫。加入甲醇後抽濾出沉澱的產物並在乾燥箱中於50°C乾燥。

產量：400mg (定量的)，

熔點：235°C (分解)。

實施例16

外消旋的

8-胺基-2-(第三丁氧羰基)胺基-8-氟雜二環[4.3.0]壬
-4-烯-8-基)-9-氟-3-甲基-7-氧代-10-((1SR, 2SR,
6SR)-2,3-二氫-7H-吡啶並[1,2,3-d,e][1,3,4]苯並噁
二嗪-6-羧酸

按實施例11所述的方法，使595mg(2.0mmol) 8-胺基-9,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

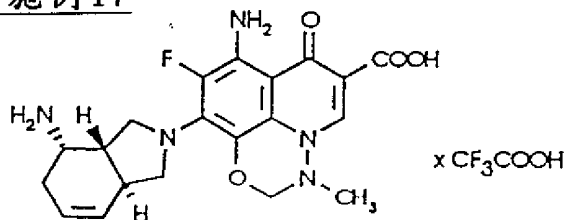
五、發明說明(60)

10-二氟-3-甲基-7-氧代-2,3-二氫-7H-吡啶並[1,2,3-d,e][1,3,4]苯並噁二嗪-6-羧酸與620mg (2.6mmol) (1SR, 2SR, 6RS)-2-(第三丁氧羰基)胺基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯反應。

產量：850mg (理論值的82%)，

熔點：259°C (分解)。

實施例17



外消旋的

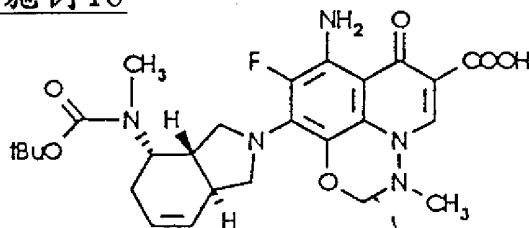
8-胺基-10-((1SR, 2SR, 6SR)-2-胺基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯-8-基)-9-氟-3-甲基-7-氧代-2,3-二氫-7H-吡啶並[1,2,3-d,e][1,3,4]苯並噁二嗪-6-羧酸的三氟乙酸鹽

按實施例16所述方法，使實施例16的產物(700mg; 1.3 mmol)與三氟乙酸反應。

產量：600mg (理論值的90%)，

熔點：258°C (分解)。

實施例18



外消旋的

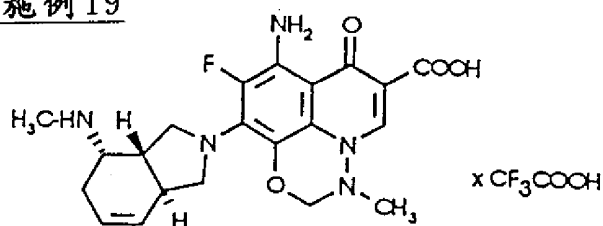
五、發明說明 (61)

8-胺基-2-(N-第三丁氧羰基-N-甲基)胺基-8-氮雜二環
[4.3.0]壬-4-烯-8-基)-9-氟-3-甲基-7-氧代-10-((1SR,
2SR, 6SR)-2, 3-二氫-7H-吡啶並[1,2,3-d, e][1,3,4]
苯並噁二嗪-6-羧酸

按實施例11所述方法，使595mg (2.3mmol) 8-胺基-9, 10-二氟-3-甲基-7-氧代-2, 3-二氫-7H-吡啶並[1,2,3-d, e][1,3,4]苯並噁二嗪-6-羧酸與755mg (3.0mmol) (1SR, 2SR, 6SR)-2-(N-第三丁氧羰基-N-甲基)胺基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯反應。

產量：1.05mg (理論值的66%)，

熔點：255°C (分解)。

實施例19

外消旋的

8-胺基-9-氟-3-甲基-10-((1SR, 2SR, 6SR)-2-甲胺基-
8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯-8-基)-7-氧代-2, 3-二氫-
7H-吡啶並[1,2,3-d, e][1,3,4]苯並噁二嗪-6-羧酸的三
氟乙酸鹽

按實施例15所述方法，使實施例18的產物(1.0g; 1.9 mmol)與三氟乙酸反應。

產量：1.0g (理論值的97%)。

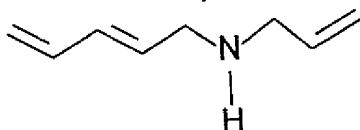
熔點：290°C (分解)。

五、發明說明 (62)

中間體的製備實施例 A8-氮雜二環[4.3.0]壬-2-烯A.1. (E)-1-溴-2, 4-戊二烯

首先在0°C加入84g (1.0mol) 1, 4-戊二烯-3-醇。在攪拌下滴加150ml (約1.3mol) 48%濃度的氫溴酸水溶液，使得內溫不超過5°C。加畢，室溫攪拌1小時。分離有機相，無需純化而進一步反應。

產量：107~129g (理論值的73~88%)。

A.2. (E)-1-(2-丙烯基胺基)-2, 4-戊二烯

首先加入228g (4.0mol) 1-胺基-2-丙烯。在攪拌下滴加58.8g (0.4mol) (E)-1-溴-2, 4-戊二烯 (實施例A.1的標題化合物)。通過冷卻，使內溫保持在20~30°C範圍內。室溫攪拌5小時，在150毫巴的壓力下濃縮混合物。加入溶解在200ml水中的20g (0.5mol) 氫氧化鈉，用二氯甲烷 (100ml×2) 萃取，用硫酸鈉乾燥，加入0.1g 4-羥基茴香醚，濃縮並在40毫巴壓力下蒸餾。為了穩定，向餾出液中加入10~20ppm的4-羥基茴香醚。

產量：33-35g (理論值的67-72%)，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

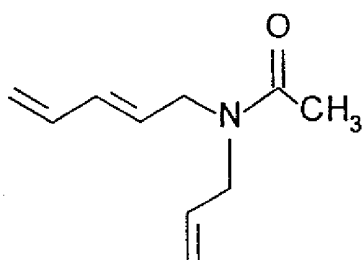
線

五、發明說明(63)

沸點：77~82°C/40毫巴。

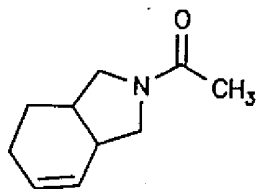
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ = 6.07-6.48 (m, 2H); 5.64-6.07 (m, 2H); 5.00-5.27 (m, 4H); 3.19-3.36 ppm (m, 4H).

A.3. N-[(E)-2, 4-戊二烯基]-N-(2-丙烯基)-乙醯胺



首先加入24.6g(0.2mol) (E)-1-(2-丙烯基胺基)-2, 4-戊二烯(實施例A.2.的標題化合物), 再滴加22.4g乙酸酐並室溫攪拌過夜。濃縮並作為產物粗品進一步反應。

A.4. 8-乙醯基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-2-烯



將33.1g(0.2mol) N-[(E)-2, 4-戊二烯基]-N-(2-丙烯基)-乙醯胺(實施例A.3.的標題化合物)溶解在200ml二甲苯中, 導入氮氣激流達15分鐘, 加入0.1g 4-羥基茴香醚, 然後加熱回流過夜並在高真空下蒸餾。

產量: 23.1g (基於實施例A.2.的標題化合物計算: 理論值的70%),

沸點: 88-93°C/0.05毫巴。

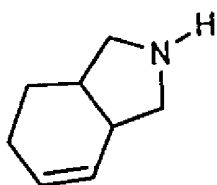
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (64)

A.5. 8-氮雜二環[4.3.0]壬-2-烯

在100ml 45%濃度的氫氧化鈉溶液、50ml水和100ml 1, 2-乙二醇的混合物中將16.5g (0.1mol) 8-乙醯基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-2-烯 (實施例A.4.的標題化合物) 加熱回流3 小時。冷卻後，用乙醚(50ml×4)萃取。合併的有機相用硫酸鈉乾燥並在高真空下蒸餾。

產量：6.6g (理論值的54%)，

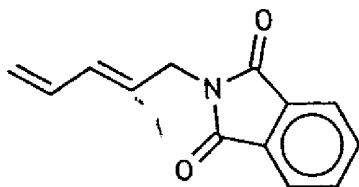
沸點：36-44°C / 0.35毫巴。

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5.79 (m, 1H); 5.74 (m, 1H); 3.02-3.17 (m, 2H); 2.47-2.72 (m, 2H); 2.06-2.30 (m, 2H); 1.91-2.06 (m, 2H); 1.68 (m, 1H); 1.45 ppm (m, 1H).

實施例 B

(1RS, 2RS, 6SR)-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯-2-羧酸乙酯 (非對映體 A) 和 (1RS, 2RS, 6RS)-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯-2-羧酸乙酯 (非對映體 B)

B.1. N-[(E)-2, 4-戊二烯基]-鄰苯二甲醯亞胺



五、發明說明 (65)

首先加入在800ml DMF中的185g (1.0mol)鄰苯二甲醯亞胺鉀。在攪拌下滴加147g(1.0mol) (E)-1-溴-2, 4-戊二烯 (實施例A.1.的標題化合物), 同時通過冷卻使內溫保持在30℃以下。室溫攪拌過夜。然後在攪拌下將該批料加至1.6L冰-水中, 過濾出沉澱, 用水洗滌並在室溫下乾燥直至恆重。

產量: 177-200g (理論值的83~94%),

熔點: 118-121℃ (乙醇中重結晶的樣品)。

¹H-NMR (CDCl₃): δ=7.85和7.72 (m, 4H, 芳基-H); 6.2-6.4 (m, 2H, C-3和C-4上的H); 5.75 (dt, 1H, C-2上的H, J=14和6 Hz); 5.20 (d, 1H, C-5上的H_a, J=15 Hz); 5.10 (d, 1H, C-5上的H_b, J=8 Hz); 4.33 ppm (d, 2H, C-1上的H, J=6 Hz).

B.2. (E)-1-胺基-2, 4-戊二烯

首先將400g二(2-胺基乙基)胺和213g(1.0mol) N-[(E)-2, 4-戊二烯基]鄰苯二甲醯亞胺 (實施例B.1.的標題化合物) 加至2L裝有10cm Vigreux柱的蒸餾儀中並將混合物在60毫巴的壓力下加熱至沸騰。產物在60毫巴的壓力下在45~60℃的範圍內蒸餾。為了穩定, 向餾出液中加入10~20ppm的4-羥基茴香醚。

產量: 71~80g (理論值的86~96%)。

B.3. (E)-4-[(E)-2, 4-戊二烯基胺基]-2-丁烯酸乙酯

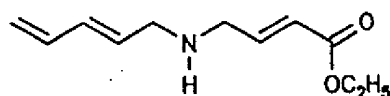
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(66)



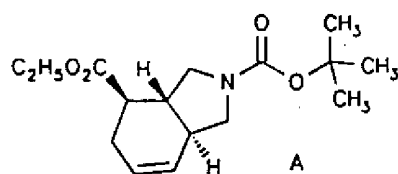
在0°C下首先加入41.6g (0.5mol) (E)-1-胺基-2, 4-戊二烯(實施例B.2.的標題化合物)和在250ml THF中的50.6g(0.5mol)三乙胺並滴加溶解在250ml THF中的96.5g (0.5mol) (E)-4-溴-2-丁烯酸乙酯。通過冰冷卻使內溫保持在5°C以下。在0°C攪拌5小時然後室溫攪拌過夜。加入500ml MTBE, 然後加入500ml 1M氫氧化鈉溶液, 振搖, 分離相, 用MTBE(100ml×1)萃取水相, 合併的有機相用硫酸鈉乾燥, 加入100ml甲苯和0.1g 4-羥基茴香醚並濃縮(在該過程中要避免溫度高於40°C)。在1 kg矽膠(63~200 μ m)上通過柱色譜法純化殘餘物, 用環己烷/丙酮(2:1)洗脫。在濃縮前再次加入0.1g 4-羥基茴香醚並且在濃縮過程中避免溫度高於40°C。

產量: 52.7-58.6g (理論值的54-60%) 黃色油狀物, Rf=0.24。

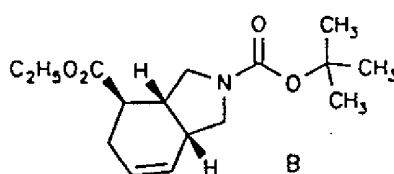
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 6.99 (dt, 1H, J = 15 and 5.5 Hz); 6.1-6.45 (m, 2H); 5.98 (d, 1H, J = 15 Hz); 5.75 (dt, 1H, J = 15 and 6.5 Hz); 5.18 (d, 1H, J = 15 Hz); 5.06 (d, 1H, J = 10 Hz); 4.19 (q, 2H); 3.42 (dd, 2H); 3.31 (d, 2H); 1.29 ppm (t, 3H)。

B.4. (1RS, 2RS, 6SR)-8-第三丁氧羰基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯-2-羧酸乙酯(非對映體A)和
(1RS, 2RS, 6RS)-8-第三丁氧羰基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯-2-羧酸乙酯(非對映體B)

五、發明說明(67)



外消旋的



外消旋的

首先加入溶解在250ml甲苯中的97.5g(0.5mol)(E)-4-[(E)-2,4-戊二烯基氨基]-2-丁烯酸乙酯(實施例B.3.的標題化合物),再滴加溶解在250ml甲苯中的114.5g(0.525mol)二碳酸二第三丁酯並且室溫攪拌過夜。隨後導入氮氣激流達15分鐘,加入0.1g 4-羥基茴香醚,然後加熱回流6小時。濃縮,在1 kg矽膠(63-200 μ m)上通過柱色譜法純化殘餘物,用環己烷/丙酮(8:1)洗脫。

產量:109-134g(理論值的74-91%)淡黃色油狀物;兩種

非對映體A和B的混合物,比率為A:B=4:1。

R_f=0.25。

¹H-NMR (Cl₂DC-CDCl₃; 80°C): δ = 5.77 (m, 1H(A) and 1H(B)); 5.68 (m, 1H(A) and 1H(B)); 4.14 (m, 2H(A) and 2H(B)); 3.65 (m, 2H(A) and 1H(B)); 3.48 (dd, 1H(B)); 3.27 (dd, 1H(B)); 3.00 (m, 1H(A) and 1H(B)); 2.85 (dd, 1H(A)); 2.76 (m, 1H(B)); 2.60 (m, 1H(A)); 2.25-2.55 (m, 3H(A) and 4H(B)); 1.93 (m, 1H(A)); 1.51 (s, 9H(B)); 1.44 (s, 9H(A)); 1.25 ppm (t, 3H(A) and 3H(B)).

B.5. (1RS, 2RS, 6SR)-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯-2-羧酸乙酯(非對映體A)和
(1RS, 2RS, 6RS)-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯-2-羧酸乙酯(非對映體B)

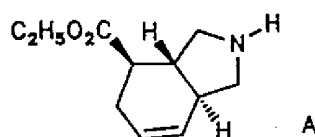
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

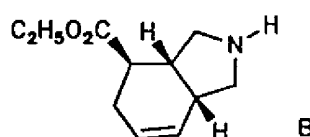
訂

錄

五、發明說明 (68)



外消旋的



外消旋的

首先加入在20ml二噁烷中的6.0g(20mmol)實施例B.4.的標題化合物，再在冷卻下滴加20ml濃鹽酸，以致使得內溫不超過30°C。加完後攪拌10分鐘。加入40ml二氯甲烷並滴加入40ml 20%濃度的冰冷卻的氫氧化鈉溶液，同時用冰冷卻。分離機相，用二氯甲烷萃取水相一次，合併的有機相：用硫酸鈉乾燥並濃縮。在100g矽膠(60-200 μ m)上通過柱色譜法純化3.0g產物粗品，用環己烷／乙醇／17%胺水(1:2:0.1)洗脫。

產量：0.8g非對映體A和0.8g非對映體B，

Rf=0.79實施例B，4 的標題化合物，

0.21非對映體B，

0.11非對映體A，

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

非對映體A： δ =5.83 (d, 1H); 5.69 (m, 1H); 4.15 (q, 2H); 3.21-3.38 (m, 2H); 2.52-2.89 (m, 3H); 2.21-2.52 (m, 3H); 1.95 (m, 1H); 1.28 ppm (t, 3H).

非對映體B： δ =5.64-5.87 (m, 2H); 4.16 (q, 2H); 3.14-3.33 (m, 2H); 2.82 (dd, 1H); 2.15-2.74 (m, 6H); 1.28 ppm (t, 3H).

實施例C

(1SR, 2RS, 6SR)-2-乙氧羰基胺基-8-氮雜二環[4.3.0]壬

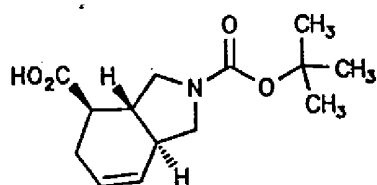
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明(69)

-4-烯C.1. (1RS, 2RS, 6SR)-8-第三丁氧羰基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯-2-羧酸

外消旋的

首先加入溶解在500ml水中的30.8g(0.55mol)氫氧化鉀。加入溶解在500ml甲醇中的147.7g(0.5mol)實施例B.4.的標題化合物，並且在60°C和氮氣氛下攪拌8小時。冷卻後，用500ml水稀釋反應溶液，在攪拌下慢慢傾入125ml乙酸中。加畢，在冰浴中靜置30分鐘，抽濾出沉澱，用水洗並且在50°C下乾燥至恆重。

產量：84-98g(理論值的63-73%)，

熔點：174-176°C(在異丙醇/水(1:1)中重結晶的樣品)。

¹H-NMR (Cl₂DC-CDCl₂; 80°C): δ=5.83 (m, 1H, C-5上的H); 5.74 (m, 1H, C-4上的H); 3.65-3.80 (m, 2H, C-7上的H_a和C-9上的H_a); 3.09 (dd, 1H, C-9上的H_b); 2.92 (dd, 1H, C-7上的H_b); 1.70 (m, 1H, C-2上的H); 2.35-2.60 (m, 3H, C-3上的H_a和H_b, C-6上的H); 2.01 (m, 1H, C-1上的H); 1.5 ppm (s, 9H).

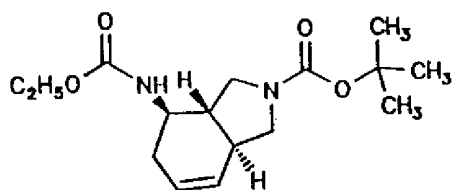
C.2. (1SR, 2RS, 6SR)-8-第三丁氧羰基-2-乙氧羰基胺基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(70)



外消旋的

首先加入53.3g(0.2mol)實施例C.1.的標題化合物和溶解在200ml無水THF中的22.2g(0.22mol)三乙胺。滴加溶解在40ml THF中的22.8g(0.21mol)氯甲酸乙酯，同時用冰／氯化鈉混合物冷卻，以使得內溫不超過 -10°C 。加畢，在低溫下攪拌1小時，隨後在激烈攪拌下滴加冰冷卻的在50ml水中的15.6g(0.24mol)疊氮化鈉，以使得內溫不超過 -10°C 。加畢，在低溫下攪拌30分鐘，隨後依次加入300ml水和400ml甲苯。

分離有機相，用硫酸鈉乾燥並在15毫巴壓力下濃縮至原始體積的一半（浴溫低於 25°C ）。加入100ml乙酸，在攪拌下慢慢加熱（其速率為可使氮氣冒出），在氮氣完全冒出後回流4小時。濃縮並在甲醇／水(85:15)中重結晶產物粗品，在 50°C 下乾燥至恆重。

產量：24.2-28.5g（理論值的39.46%）標題化合物，

熔點： $120-122^{\circ}\text{C}$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : $\delta = 5.78$ 和 5.73 (2d, 1H, C-5上的H) ; 5.64 (m, 1H, C-4上的H); 4.59 (br. s, 1H, NH); 4.12 (m, 2H, 乙氧基- CH_2); 3.90 (m, 1H, C-2上的H); 3.74 和 3.67 (2m, 1H, C-7上的 H_a); 3.67 和 3.56 (2m, 1H, C-9上的 H_a); 3.12 (m, 1H, C-9上的 H_b); 2.92

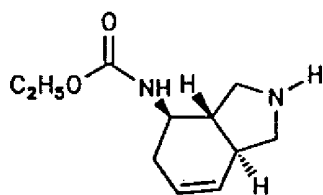
五、發明說明 (71)

(m, 1H, C-7上的H_b); 2.67 (m, 1H, C-3上的H_a);
2.49 (m, 1H, C-6上的H); 1.95 (m, 1H, C-3上的H_b);
1.83 (m, 1H, C-1上的H); 1.46 (s, 9H); 1.24 ppm (m,
3H, 乙氧基-CH₃).

通過加入10%濃度的鹽酸，將水相調至pH 2-3，在冰浴中靜置30分鐘，抽濾出沉澱，用水洗並在50℃下乾燥至恆重。

產量：16.0-19.2g(實施例C.1.標題化合物的30-36%) (回收原料化合物)。

C.3. (1SR, 2RS, 6SR)-2-乙氧羰基氨基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯



不消旋的

首先加入31.0g (0.1mol)實施例C.2.的標題化合物在100ml甲醇/水(1:1)混合物中的懸浮液。快速加入100ml濃鹽酸(稍微放熱，最高至約40℃，得到均相溶液)並攪拌直至氣體放出完畢(約10分鐘)。在攪拌和冰冷卻的同時加入200ml冰水並滴加70ml 45%濃度的氫氧化鈉溶液。用二氯甲烷(50ml×4)萃取，合併的有機相用硫酸鈉乾燥，濃縮並在高真空下蒸發溶劑殘餘物。該物質在濃縮時固化。

產量：13.7~16.6g(理論值的65-79%)粉棕色無定形固

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (72)

體。

Rf=0.81實施例C.2.的標題化合物

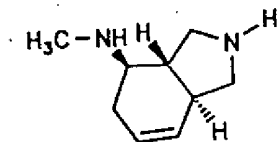
0.11標題化合物

二氯甲烷/甲醇/17%濃度的胺水(15:4:0.5)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ =5.78 (d, 1H, C-5上的H); 5.63 (m, 1H, C-4上的H); 4.94 (br. d, 1H, NH); 4.10 (m, 2H, 乙氧基- CH_2); 3.88 (m, 1H, C-2上的H); 3.28 (m, 1H, C-7上的 H_a); 3.19 (m, 1H, C-9上的 H_a); 2.84 (m, 1H, C-9上的 H_b); 2.57-2.62 (m, 2H, C-3上的 H_a 和C-7上的 H_b); 2.43 (m, 1H, C-6上的H); 1.95 (m, 1H, C-3上的 H_b); 1.79 (m, 1H, C-3上的H); 1.23 ppm (m, 3H, 乙氧基- CH_3).

實施例 D

(1SR, 2RS, 6SR)-2-甲胺基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯



外消旋的

在氮氣氛下首先加入在25ml無水乙醚中的1.9g(50mmol)氫化鋰鋁。滴加在50ml無水四氫呋喃中的5.25g (25mmol)實施例C.3.的標題化合物並加熱回流3小時。進一步加入0.95g (25mmol)氫化鋰鋁並再次加熱回流3小時。在冰冷卻下慢慢滴加水直至形成了白色沉澱。抽濾出沉澱，用乙醇(100ml×2)煮沸。將乙醇萃取液與反應母液合併，加入50ml甲苯，濃縮並在高真空下蒸發溶劑殘餘物。

五、發明說明(73)

產量：1.95g (理論值的77%) 無定形固體，

Rf=0.11,

二氯甲烷/甲醇/17%濃度的胺水(2:4:1)

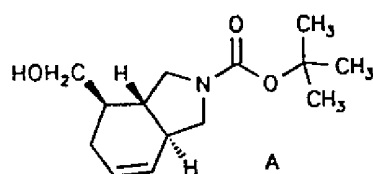
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ = 5.77 (d, 1H, C-5上的H); 5.67 (m, 1H, C-4上的H); 3.33 (dd, 1H, C-7上的 H_a); 3.26 (dd, 1H, C-9上的 H_a); 2.73-2.82和2.54-2.63 (2m, 4H, C-2上的H, C-3上的 H_a , C-7上的 H_b 和C-9上的 H_b); 2.41 (s, 3H, CH_3N); 2.34 (m, 1H, C-6上的H); 1.90 (m, 1H, C-3上的 H_b); 1.70 ppm (m, 1H, C-1上的H).

實施例E

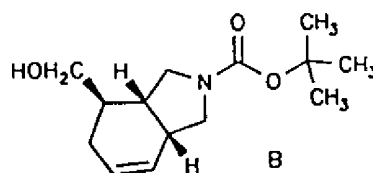
(1RS, 2RS, 6SR)-2-羥甲基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯

E.1. (1RS, 2RS, 6SR)-8-第三丁氧羰基-2-羥甲基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯 (非對映體A) 和

(1RS, 2RS, 6RS)-8-第三丁氧羰基-2-羥甲基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯 (非對映體B)



外消旋的



外消旋的

在氮氣氛下首先加入在200ml無水1, 2-二甲氧基乙烷中的29.5g(0.1mol)實施例B.4.的標題化合物。在內溫低於 -65°C 的情況下滴加150ml 1.5M DIBALH的甲苯溶液(0.225 mol)。加畢，移去冷卻浴並使反應升至室溫。在室溫下攪拌2小時。

五、發明說明(74)

在激烈攪拌下滴加60ml甲醇(放熱反應);通過用冷水浴冷卻,使內溫保持在35~45°C之間。隨後滴加20ml 5%濃度的氫氧化鈉溶液。加畢攪拌10分鐘。抽濾出沉澱,在攪拌下用乙醇(150ml×2)煮沸,將乙醇萃取液與反應溶液合併,濃縮,在高真空下蒸發溶劑殘餘物並且在250g矽膠(63-200 μ m)上通過柱色譜法純化殘餘物,用環己烷/丙酮(4:1)洗脫。

產量:12.9-17.7g(理論值的51-70%)淡黃色油狀物;非:

對映體A和B的混合物,比率為4:1。

Rf=0.36實施例B.4.的標題化合物,

0.12標題化合物A和B,

經較長時間放置後產物粗品固化。通過在乙醚/石油醚中重結晶,可以得到主要是非對映體A的非對映體純的樣品。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): (非對映體A) δ =5.67-5.82 (m, 2H, C-4和C-5上的H); 3.50-3.77 (m, 4H, C-7上的 H_a , C-9上的 H_a 和羥甲基- CH_2); 3.02 (dt, 1H, C-9上的 H_b); 2.85 (m, 1H, C-7上的 H_b); 2.2-2.4 (m, 3H); 1.87-2.00 (m, 3H); 1.62 (m, 1H, C-1上的H); 1.46 ppm (s, 9H)。

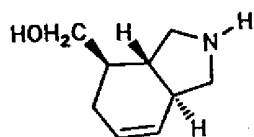
E.2. (1RS, 2RS, 6Sr)-2-羥甲基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (75)



外消旋的

首先加入在10ml甲醇中的2.5g(10mmol)實施例E.1.的標是化合物A。快速加入10ml濃鹽酸並攪拌30分鐘。用水稀釋至2倍體積然後在攪拌和冰冷卻下滴口45%濃度的氫氧化鈉溶液至 $\text{pH} \geq 12$ 。濃縮，在攪拌下用乙醇將殘餘物煮沸兩次，濃縮乙醇萃取液並在高真空下蒸發溶劑殘餘物。

產量：2.1g (產物含有NaCl殘餘物)

$R_f = 0.20$

二氯甲烷/甲醇/17%濃度的胺水(2:4:1)

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): $\delta = 5.76$ (d, 1H); 5.62 (d, 1H); 3.47-3.56 (m, 2H, C-7上的 H_a 和C-9上的 H_a); 3.32-3.47 (m, 1H, 經甲基- CH_2 的 H_a); 3.23-3.32 (m, 1H, 經甲基- CH_2 的 H_b); 2.77 (t, 1H, C-9上的 H_b); 2.64 (t, 1H, C-7上的 H_b); 2.10-2.24 (m, 2H, C-3上的 H_a 和C-6上的H); 1.77-1.88 (m, 1H, C-3上的 H_b); 1.69 (m, 1H, C-2上的H); 1.40 ppm (m, 1H, C-1上的H).

實施例F

(1RS, 2RS, 6SR)-2-乙氧羰基胺基甲基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯

F.1. (1RS, 2RS, 6SR)-8-第三丁氧羰基-2-(4-甲苯磺酰氧基甲基)-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯 (非對映體A) 和

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

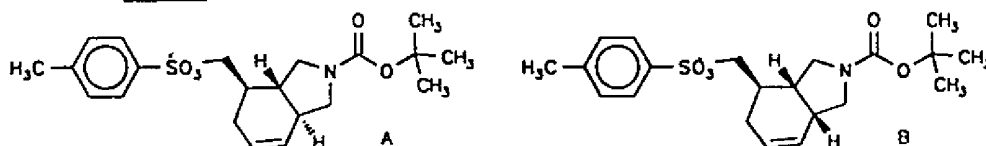
裝

訂

錄

五、發明說明 (76)

(1RS, 2RS, 6RS)-8-第三丁氧羰基-2-(4-甲苯磺醯
氧基甲基)-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯 (非對映體
B)



外消旋的

外消旋的

首先加入在25ml無水吡啶中的12.7g(0.05mol)實施例
E.1.的標題化合物 (非對映體 A 和 B 的混合物粗品) 並冷
卻至 -15°C 。分批加入11.0g (0.0575mol) 4-甲苯磺醯氯,
使得內溫不超過 -5°C 。加畢, 在 $-5\sim-15^{\circ}\text{C}$ 的溫度下攪拌
2 小時, 然後在室溫攪拌3 小時。加入5g冰, 攪拌5 分鐘
加至50ml水中, 抽濾出沉澱, 用水洗滌並在 50°C 下乾燥
至恆重。

產量: 14.4-16.3g (理論值的71-80%) 粉白色固體, 非對
映體 A 和 B 的混合物。

經在甲醇中重結晶, 製得主要是非對映體 A 的非對映體純
的樣品。

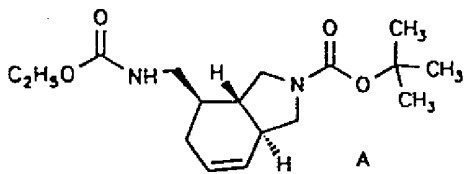
熔點: $111-113^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): (非對映體 A) $\delta=7.79$ (m, 2H, 芳基
-H); 7.36 (d, 2H, 芳基-H); 5.74和5.78 (2d, 1H, C-5
上的H); 5.64 (m, 1H, C-4上的H); 3.87-3.97 (m, 2H,
甲苯磺醯- OCH_2 -); 3.59和3.67 (2dd, 1H, C-7上的 H_a)
; 3.48 (dd, 1H, C-9上的 H_a); 2.78-2.96 (m, 2H, C-7
上的 H_b 和C-9上的 H_b); 2.47 (s, 3H, 芳基- CH_3);

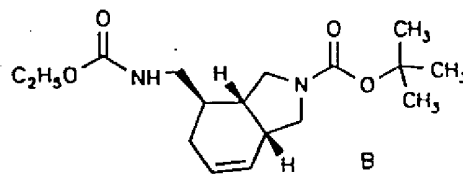
五、發明說明 (77)

2.22-2.36 (m, 2H, C-3上的H_a和C-6上的H); 2.06 (m, 1H, C-2上的H); 1.80-1.98 (m, 1H, C-3上的H_b); 1.59 (m, 1H, C-1上的H); 1.45和1.47 ppm (2s, 9H).

F.2. (1RS, 2RS, 6SR)-8-第三丁氧羰基-2-乙氧羰基胺基
甲基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯 (非對映體 A) 和
(1RS, 2RS, 6RS)-8-第三丁氧羰基-2-乙氧羰基胺基
甲基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯 (非對映體 B)



外消旋的



外消旋的

在70°C下將20.5g(0.05mol)實施例F.1.的標題化合物 (非對映體 A 和 B 的混合物粗品) 和6.5g(0.1mol)疊氮化鈉在100ml DMF中加熱4小時。將反應溶液加至200ml水中, 用石油醚(200ml×1)萃取, 石油醚相用50ml水洗滌一次, 用硫酸鈉乾燥並在室溫下濃縮。

將殘餘物溶解在80ml THF中並滴加至溶於80ml THF的13.1g(0.05mol)三苯膦中。加畢, 在室溫下攪拌20小時, 然後慢慢滴加150ml水並且在加完後攪拌15分鐘。在冷卻下滴加鹽酸 (濃HCl/水1:3) 直至pH為3-4。在室溫和真空下蒸發THF, 冷卻反應溶液至0°C並抽濾出沉澱的氧化三苯膦 (或者如果是油狀物, 用MTBE溶解)。

通過加入10%濃度的氫氧化鈉溶液, 將水相調至pH為≥12, 用二氯甲烷(100ml×2)萃取, 合併的萃取液用硫酸鈉

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(78)

乾燥，隨後加入6.0g(0.06mol)三乙胺，在攪拌下滴加溶解在20ml二氯甲烷中的6.0g(0.055mol)氯甲酸乙酯，在室溫下攪拌過夜，用100ml水將反應溶液洗滌一次，用硫酸鈉乾燥並濃縮。

在100g矽膠(63-200 μ m)上通過柱色譜法純化23g產物粗品，用環己烷/丙酮(4:1)洗脫。

產量：12.4g(理論值的76%)粘稠油狀物，非對映體A和B的混合物。

Rf值(環己烷/丙酮2:1)：

0.32非對映體A

0.29非對映體B

在250g矽膠(35-70 μ m)上通過柱色譜法分離非對映體A和B，用環己烷/丙酮(8:1)洗脫。

產量：4.3g(理論值的26%)非對映體A(粘稠油狀物)，

2.4g(理論值的15%)混合級份，

0.6g(理論值的4%)非對映體B。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{Cl}_2\text{DC-CDCl}_2$; 80°C):

非對映體A： $\delta=5.75$ (d, 1H, C-5上的H); 5.66 (m, 1H, C-4上的H); 4.67 (br, 1H, NH); 4.08 (q, 2H, 乙氧基- CH_2); 3.62 (br, 2H, C-7上的 H_a 和C-9上的 H_a); 3.19 (br, 1H, CH_2 -NH上的 H_a); 3.05 (br, CH_2 -NH上的 H_b); 2.96 (dd, 1H, C-9上的 H_b); 2.81 (dd, 1H, C-7上的 H_b); 2.24 - 2.34 (m, 2H, C-3上的 H_a 和C-6上的H); 1.78 - 1.94 (m, 2H, C-2上的H和C-3上的 H_b); 1.54

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

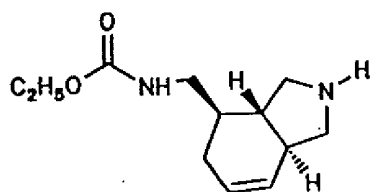
訂

五、發明說明 (79)

(m, 1H, C-1上的H); 1.43 (s, 9H); 1.22 ppm (t, 3H, 乙氧基-CH₃).

非對映體 B: δ = 5.69 (m, 1H, C-4上的H); 5.57 (m, 1H, C-5上的H); 4.65 (br, 1H, NH); 4.08 (q, 2H, 乙氧基-CH₂); 3.52 (dd, 1H, C-7上的H_a); 3.41 (dd, 1H, C-9上的H_a); 3.29 (dd, 1H, C-9上的H_b); 3.24 (dd, 1H, CH₂-NH上的H_a); 3.03-3.12 (m, 2H, C-7上的H_b和CH₂-NH上的H_b); 2.68 (m, 1H, C-6上的H); 2.12-2.22 (m, 2H, C-1上的H和C-3上的H_a); 1.74-1.87 (m, 2H, C-2上的H和C-3上的H_b); 1.43 (s, 9H); 1.22 ppm (t, 3H, 乙氧基-CH₃).

F.3. (1RS, 2RS, 6SR)-2-乙氧羰基氨基甲基-8-氮雜二環
[4.3.0]壬-4-烯



外消旋的

首先加入在10ml甲醇中的1.6g (5.7mmol)實施例F.2.的標題化合物。快速加入8ml濃鹽酸並攪拌30分鐘。用水稀釋至兩倍體積然後在攪拌和冰冷卻下滴加45%濃度的氫氧化鈉溶液至pH $\geq$ 12。用二氯甲烷萃取4次，合併的有機相用硫酸鈉乾燥，濃縮並在高真空下蒸發溶劑殘餘物。

產量：0.8g (理論值的63%) 粘稠油狀物，

R_f=0.16

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

總

五、發明說明(80)

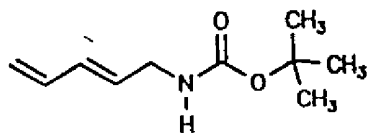
二氯甲烷／甲醇／17%濃度的胺水(15:4:0.5)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ =5.81 (d, 1H, C-5上的H); 5.67 (m, 1H, C-4上的H); 5.00 (br, 1H, NH); 4.10 (q, 2H, 乙氧基- CH_2); 3.18-3.28和3.08 (m, 3H和m, 1H: C-7上的 H_a , C-9上的 H_a , CH_2 -NH-CO上的 H_a 和 H_b); 2.67 (dd, 1H, C-9上的 H_b); 2.53 (dd, 1H, C-7上的 H_b); 2.34 (m, 1H, C-3上的 H_a); 2.25 (m, 1H, C-6上的H); 1.79-1.96 (m, 2H, C-2上的H和C-3上的 H_b); 1.50 (m, 1H, C-1上的H); 1.24 ppm (t, 3H, 乙氧基- CH_3).

實施例 G

(1RS, 2SR, 6RS)-2-羥甲基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯

G.1. (E)-1-第三丁氧羰基胺基-2, 4-戊二烯



首先加入在50ml MTBE中的8.3g (0.1mol) (E)-1-胺基-2, 4-戊二烯(實施例B.2.的標題化合物)並加入20mg 4-羥基茴香醚。隨後在內溫20~30°C下滴加溶解在50ml MTBE中的22.9g (0.105mol)二碳酸二第三丁酯。加畢, 在室溫下攪拌20小時。濃縮並在40°C和高真空下蒸發二碳酸二第三丁酯的殘餘物。

產量: 18.9g (產物粗品) 無色油狀物,

R_f =0.25, 環己烷／丙酮(4:1)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ =6.05-6.43 (m, 2H, C-3和C-4上

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

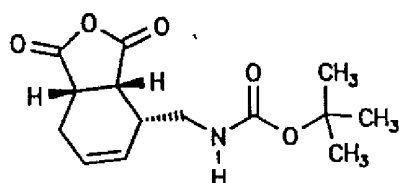
裝

訂

五、發明說明(81)

的H); 5.68 (dd, 1H, C-2上的H, J=14和6 Hz); 5.17 (dd, 1H, C-5上的H_a, J=16 Hz); 5.07 (dd, 1H, C-5上的H_b, J=10 Hz); 4.75 (br, 1H, NH); 3.77 (t, 2H, C-1上的H); 1.45 ppm (s, 9H).

G.2. (1RS, 2RS, 6RS)-2-第三丁氧羰基胺基甲基-7, 9-二氧代-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯



外消旋的

首先加入在250ml MTBE中的83.2g(1.0mol) (E)-1-胺基-2, 4-戊二烯(實施例B.2.的標題化合物)並加入0.1g 4-羥基茴香醚。隨後在20-30°C的內溫下滴加溶解在250ml MTBE中的229.2g (1.05mol)二碳酸二第三丁酯。加畢, 於室溫攪拌20小時。濃縮反應混合物並溶解在1L甲苯中。加入103.0g(1.05mol)馬來酐並在60°C的內溫下攪拌24小時。抽濾出沉澱, 用甲苯洗滌並在50°C下乾燥至恆重。

產量: 208.2g (理論值的74%) 白色晶體,

熔點: 157~159°C。

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ=5.81 (m, 1H, C-4上的H); 5.59 (d, 1H, C-3上的H); 3.77 (dd, 1H, CH₂-NH上的H_a); 3.44 (m, 2H, C-1上的H和CH₂-NH上的H_b); 2.94 (m, 1H, C-2上的H); 2.66 (m, 1H, C-6上的H); 2.16 (m, 1H, C-5上的H_a); 2.06 (m, 1H, C-5上的H_b);

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

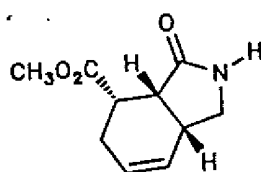
裝

訂

五、發明說明 (82)

1.43 ppm (s, 9H).

G.3. (1RS, 2SR, 6RS)-9-氧代-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯-2-羧酸甲酯



外消旋的

首先加入在250ml THF中的83.2g(1.0mol)(E)-1-胺基-2, 4-戊二烯 (實施例B.2.的標題化合物) 並加入0.1g 4-羥基茴香醚。隨後在20-30°C的內溫下滴加溶解在250ml THF中的229.2g(1.05mol)二碳酸二第三丁酯。加畢, 於室溫攪拌20小時。加入103.0g(1.05mol)馬來酐並加熱回流5 小時。濃縮並將殘餘物溶解在500ml甲醇中, 加入30ml 對甲苯磺酸, 然後再次加熱回流5 小時。冷卻後, 快速滴加溶解在500ml水中的20g碳酸鈉的溶液, 同時用冰冷卻和攪拌, 並將混合物在冰浴中靜置另外的30分鐘。抽濾出沉澱, 用少量水洗滌, 在50°C下乾燥至恆重。

產量: 125-148g (理論值的64-76%) 白色晶體,

熔點: 190-193°C。

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ=7.50 (s, 1H, NH); 5.77 (m, 1H, C-4上的H); 5.56 (m, 1H, C-5上的H); 3.60 (s, 3H, CH₃O); 3.42 (dd, 1H, C-7上的H_a); 3.16 (dd, 1H, C-1上的H); 3.00 (m, 1H, C-6上的H); 2.88 (dd, 1H, C-7上的H_b); 2.67 (m, 1H, C-2上的H); 2.02-2.18 ppm

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

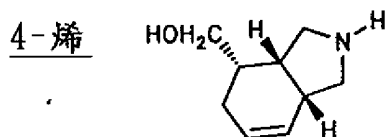
裝

訂

五、發明說明(83)

(m, 2H, C-3上的H_a和H_b).

G.4. (1RS, 2SR, 6RS)-2-羥甲基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯



外消旋的

首先在惰性氣氛下加入19.6g (0.1mol)實施例G.3.的標題化合物在100ml THF中的懸浮液。在10-20°C的內溫下滴加100ml(0.15mol) 1.5M DIBALH的甲苯溶液。將如此得到的透明均相溶液滴加到1.9g氫化鋰鋁在50ml THF的懸浮液中。加畢，於室溫攪拌15分鐘，然後在回流溫度下攪拌30分鐘。冷卻後，分批加入3.8g(0.1mol)氫化鋰鋁，然後加熱回流24小時。冷卻後，依次滴加50ml水和10ml 1M氫氧化鈉溶液，抽濾出沉澱並用乙醇(150ml×3)煮沸。合併濾液和萃取液並濃縮。

產量：16.4g(產物含有氫氧化鋰和氫氧化鋁)，

Rf=0.3

二氯甲烷/甲醇/17%濃度的胺水(2:4:1)。

實施例H

(1RS, 2RS, 6RS)-2-乙氧羰基胺基甲基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯

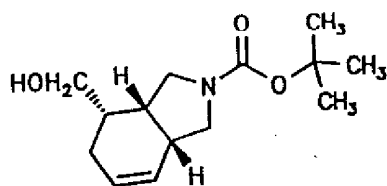
H.1. (1RS, 2SR, 6RS)-8-第三丁氧羰基-2-羥甲基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(84)



外消旋的

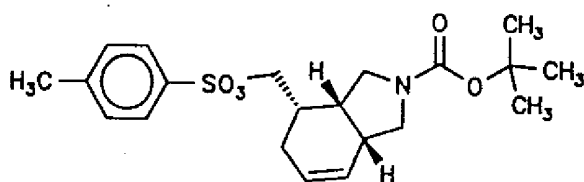
將16.4g實施例G.4.的產物粗品(相當於0.1mol實施例G.4.的標題化合物)溶解在100ml THF中。在0-5°C的內溫下滴加溶解在100ml THF中的22.9g(0.105mol)二碳酸二第三丁酯,在0°C下攪拌24小時,然後於室溫攪拌另外的24小時。濃縮並在250g矽膠(63-200 μ m)上通過色譜法純化產物粗品,用環己烷/丙酮(2:1)洗脫。

產量:13.7g(兩步理論值的54%);粘稠油狀物。

Rf=0.21標題化合物,

0.08實施例G.4.的標題化合物。

H.2. (1RS, 2SR, 6RS)-8-第三丁氧羰基-2-(4-甲苯磺酰氧基甲基)-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯



外消旋的

按類似於實施例F.1.的方法,由實施例H.1.的標題化合物製得標題化合物。

產量:理論值的81-83%,

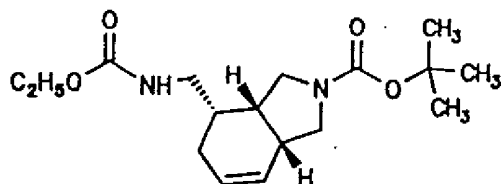
熔點:160-162°C,

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.79 (m, 2H, 芳基-H); 7.37

五、發明說明(85)

(d, 2H, 芳基-H); 5.67 (m, 1H, C-4上的H); 5.47 (m, 1H, C-5上的H); 3.78-3.97 (m, 2H, 甲苯磺醯-OCH₂-); 3.13-3.42 (m, 3H, CH₂-N); 2.95 (t, 1H, CH₂-N); 2.74 (m, 1H); 2.54 (m, 1H); 2.47 (s, 3H, 芳基-CH₃); 2.32 (m, 1H, C-2上的H); 2.06 (m, 1H, C-3上的H_a); 1.66-1.83 (m, 1H, C-3上的H_b); 1.44 ppm (s, 9H).

H.3. (1RS, 2SR, 6RS)-8-第三丁氧羰基-2-乙氧羰基胺基
甲基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯



外消旋的

按類似於實施例F.2.的方法，由實施例H.2.的標題化合物製得標題化合物。

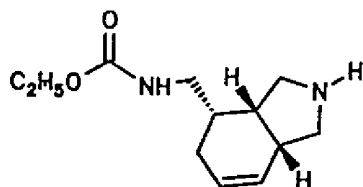
在矽膠(63-200 μm)上通過柱色譜法純化產物粗品，用環己烷／丙酮(2:1)洗脫。

產量：理論值的76%；透明的粘稠油狀物，

Rf=0.35 (環己烷／丙酮2:1)

¹H-NMR (Cl₂DC-CDCl₂; 80°C): δ=5.69 (m, 1H, C-4上的H); 5.47 (d, 1H, C-5上的H); 4.59 (br, 1H, NH); 4.10 (q, 2H, 乙氧基-CH₂); 3.38 (dd, 1H); 3.32 (m, 1H); 3.24 (m, 1H); 3.01-3.08 (m, 3H); 2.79 (m, 1H); 2.47 (m, 1H); 2.07 (m, 2H); 1.78 (m, 1H); 1.42 (s, 9H); 1.22 ppm (t, 3H, 乙氧基-CH₃).

五、發明說明 (86)

H.4. (1RS, 2SR, 6RS)-2-乙氧羰基胺基甲基-8-氮雜二環
[4.3.0] 壬-4-烯

外消旋的

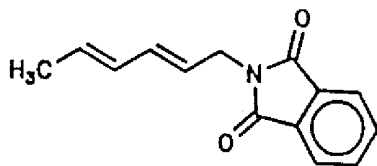
按類似於實施例C.3.的方法，由實施例H.3.的標題化合物製得標題化合物。

產量：理論值的42%。

Rf=0.93實施例H.3.的標題化合物，

0.23標題化合物，

二氯甲烷／甲醇／17%濃度的胺水(15:4:0.5)

實施例 I(1SR, 2RS, 3RS, 6SR)-2-乙氧羰基胺基-3-甲基-8-氮雜
二環[4.3.0]壬-4-烯I.1. N-[(2E, 4E)-2, 4-己二烯基]-鄰苯二甲酰亞胺

按類似於實施例B.1.的方法，由(2E, 4E)-1-溴-2, 4-己二烯製得標題化合物。

產量：理論值的77-79%，

熔點：114-117°C (乙醇中重結晶的樣品)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

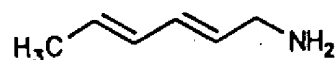
裝

訂

系

五、發明說明 (87)

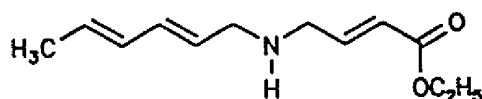
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.85$ (m, 2H); 7.72 (m, 2H); 6.25 (dd, 1H); 6.00 (ddd, 1H); 5.5-5.8 (m, 2H); 4.29 (d, 2H); 1.74 ppm (d, 3H).

I.2. (2E, 4E)-1-胺基-2, 4-己二烯

類似於實施例B.2.的方法，由實施例I.1的標題化合物製得標題化合物；

沸程：40-70°C / 16-18毫巴。

產量：理論值的67-83%。

I.3. (E)-4-[(2E, 4E)-2, 4-己二烯基胺基]-2-丁烯酸乙酯

按類似於實施例B.3.的方法，由實施例I.2.的標題化合物製得標題化合物。

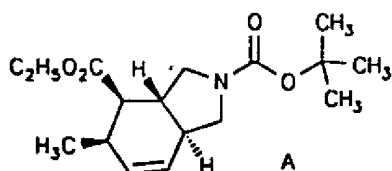
產量：理論值的46%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 6.98$ (dt, 1H); 5.9-6.25 (m, 3H); 5.5-5.8 (m, 2H); 4.19 (q, 2H); 3.40 (dd, 2H); 3.27 (d, 2H); 1.76 (d, 3H); 1.29 ppm (t, 3H).

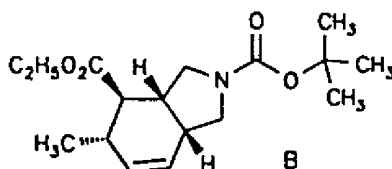
I.4. (1RS, 2RS, 3RS, 6SR)-8-第三丁氧羰基-3-甲基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯-2-羧酸乙酯 (非對映體A)
) 和

五、發明說明(88)

(1RS, 2RS, 3SR, 6RS)-8-第三丁氧羰基-3-甲基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯-2-羧酸乙酯(非對映體B)



外消旋的



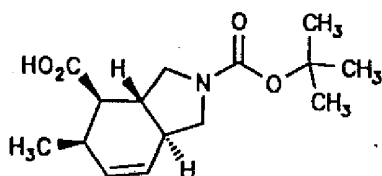
外消旋的

按類似於實施例B.4.的方法，由實施例I.3.的標題化合物製得標題化合物。

產量：理論值的70%；2種非對映體A和B的混合物，其比率為A：B=4：1。

Rf=0.49(環己烷/丙酮2：1)。

I.5. (1RS, 2RS, 3RS, 6SR)-8-第三丁氧羰基-3-甲基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯-2-羧酸



外消旋的

首先加入溶解在20ml水中的1.17g (21mmol)氫氧化鉀。加入溶解在20ml甲醇中的5.9g(19mmol)實施例I.4.的標題化合物並在氮氣中加熱回流48小時。濃縮，溶解在水中，用二氯甲烷萃取一次，用乙酸調水相至pH 3-4，抽濾出沉澱，用水洗，在室溫下乾燥並在環己烷/丙酮(6：1)中重結晶。

產量：2.25g(理論值的42%)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

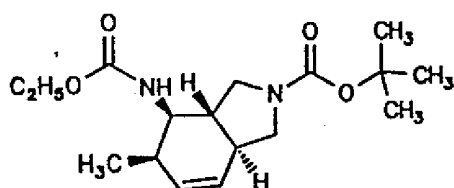
線

五、發明說明(89)

熔點：189°C。

¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 5.77 (d, 1H); 5.61 (m, 1H); 3.67 (m, 1H); 3.54 (m, 1H); 2.61-2.95 (m, 4H); 2.30 (m, 1H); 1.82 (m, 1H); 1.40 (s, 9H); 0.90 ppm (d, 3H).

I.6. (1SR, 2RS, 3RS, 6SR)-8-第三丁氧羰基-2-乙氧羰基胺基-3-甲基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯



外消旋的

按類似於實施例C.2.的方法，由2.25g(8mmol)實施例I.5.的標題化合物製得標題化合物。與實施例C.2.比較的變化在於：在乙醇中回流8小時而不是4小時；在100g矽膠(63-200 μm)上通過色譜法純化，用甲苯/乙酸乙酯(2:1)洗脫。

產量：1.6g(理論值的59%)透明油狀物。

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5.68 and 5.72 (2d, 1H); 5.61 (m, 1H); 4.81 (m, 1H); 4.0-4.2 (m, 3H); 3.53 (m), 3.62 (m) and 3.72 (dd) [2H]; 3.08 (t, 1H); 2.92 (t, 1H); 2.75 (m, 1H); 2.47 (m, 1H); 1.83 (m, 1H); 1.47 (m, 9H); 1.25 (m, 3H); 0.97 ppm (d, 3H).

I.7. (1SR, 2RS, 3RS, 6SR)-2-乙氧羰基胺基-3-甲基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯

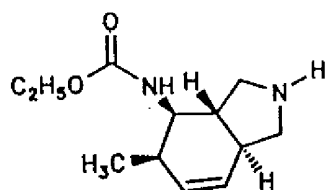
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(90)



外消旋的

按類似於實施例C.3.的方法，由1.6g(4.7mmol)實施例I.6.的標題化合物製得標題化合物。

產量：0.7g.(理論值的70%) 淡黃色油狀物；

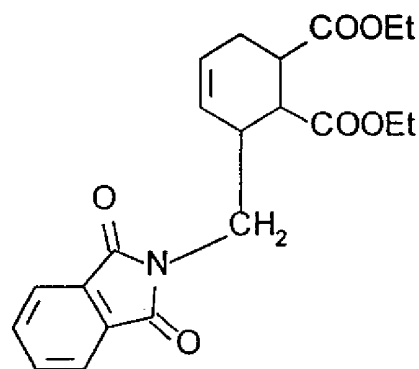
Rf=0.09

二氯甲烷/甲醇/17%濃度的胺水(15:4:0.5)

實施例K

(1RS, 2RS, 6RS)-2-乙氧羰基氨基甲基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯

K.1. 3-鄰苯二甲酰亞胺基甲基-環己-4-烯-1, 2-二羧酸二乙酯



將10.67g(50mmol)N-[(E)-2, 4-戊二烯基]-鄰苯二甲酰亞胺(實施例B.1.的標題化合物)和8.61g富馬酸二乙酯在50ml甲苯中加熱回流2天。濃縮混合物，殘餘物在砂

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(91)

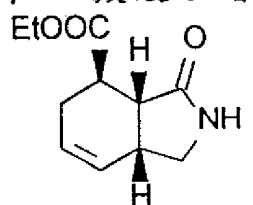
膠上色譜法純化(洗脫劑:環己烷/丙酮8:1)。

產量:14.8g(理論值的77%)

熔點:80-84°C

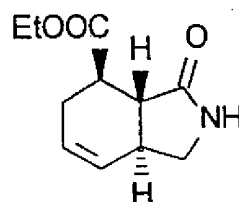
K.2. (1RS, 2RS, 6RS)-9-氧代-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯-2-羧酸乙酯(A)和

(1RS, 2RS, 6SR)-9-氧代-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯-2-羧酸乙酯(B)



外消旋的

A



外消旋的

B

首先將150.3g(0.39mol)實施例K.1的標題化合物加到720ml乙醇中並在冰冷卻下滴加173.3g(2.9mol)乙二胺。在室溫下攪拌混合物20小時,真空中濃縮,用水(約700ml)稀釋,用濃鹽酸調至pH 2-3並用二氯甲烷(500ml×3)萃取。乾燥有機相(硫酸鈉)並真空中濃縮。經色譜法分離非對映體(洗脫劑:環己烷/丙酮1:1)。

產量:36.7g產物A(理論值的45%)

Rf=0.47(環己烷/丙酮1:1)

27.0g產物B(理論值的45%)

Rf=0.22(環己烷/丙酮1:1)。

K.3. (1RS, 2RS, 6RS)-2-羥甲基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯

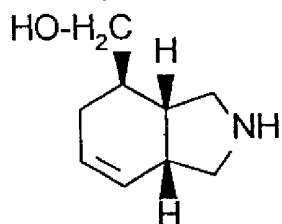
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(92)



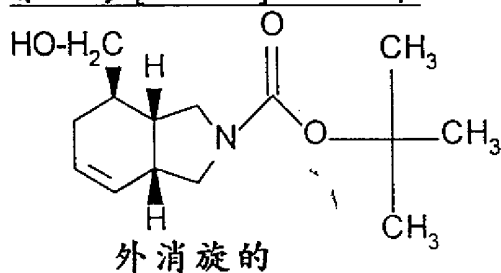
外消旋的

在氮氣氛下將5.2g(25mmol)(1RS, 2RS, 6RS)-9-氧代-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯-2-羧酸乙酯(實施例K.2.的產物A)溶解在50ml四氫呋喃中,隨後滴加130ml 1.5M氫化二(異丁基)鋁溶液(195mmol)。將溶液在回流下加熱16小時。反應完全後,依次滴加60ml甲醇、30ml第三丁基甲基醚和10ml水,加入Tonsil,抽濾出固體。將抽濾漏斗上的殘餘物與乙醇/濃胺水/水(10:1:1)的混合物一起攪拌兩次並再次抽濾。濃縮純化的濾液,產物粗品經色譜法純化(洗脫劑:二氯甲烷/甲醇/濃胺水2:4:1)

產量:2.7g(理論值的71%)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 5.69 (m, 1H, 4-H); 5.60 (m, 1H, 5-H); 3.39 (dd, 1H, 10a-H); 3.26 (dd, 1H, 10b-H); 2.97 (m, 2H, 7a-H, 9a-H), 2.63 (m, 1H, 9b-H); 2.38 (bs, 1H, 6-H); 2.32 (dd, 1H, 7b-H); 2.06 (m, 1H, 3a-H); 1.95 (m, 1H, 1-H); 1.77 (m, 1H, 3b-H); 1.44 ppm (m, 1H, 2-H).

K.4. (1RS, 2RS, 6RS)-8-第三丁氧羰基-2-羥甲基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯



外消旋的

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

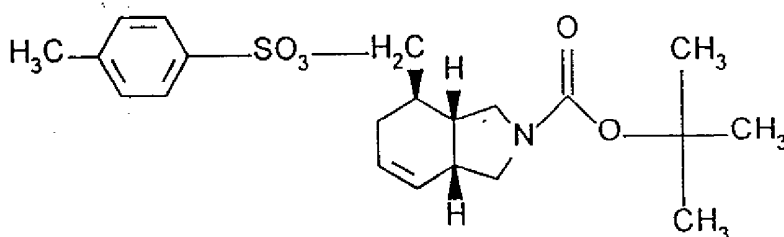
五、發明說明(93)

按實施例H.1所述方法使實施例K.3的產物(8.87g; 58 mmol)反應。

產量: 11.0g (理論值的75%)

Rf=0.25 (環己烷/丙酮2:1)

K.5. (1RS, 2RS, 6RS)-8-第三丁氧羰基-2-(4-甲基苯磺醯氧基甲基)-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯



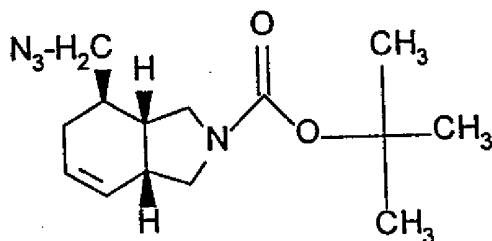
外消旋的

按類似於實施例F.1.的方法，由實施例K.4.的產物製得標題化合物。

產量: 理論值的97%，

Rf=0.40 (環己烷/丙酮2:1)

K.6. (1RS, 2RS, 6RS)-8-第三丁氧羰基-2-疊氮基甲基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯



外消旋的

在70℃下將33g(0.08mol)(1RS, 2RS, 6RS)-8-第三丁氧羰基-2-(4-甲基苯磺醯氧基甲基)-8-氮雜二環[4.3.0]壬-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

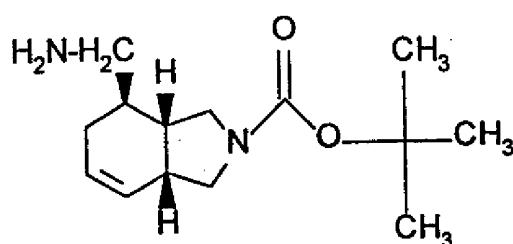
五、發明說明(94)

4-烯(實施例K.5.的標題化合物)和15.8g(0.24mol)疊氮化鈉在200ml N, N-二甲基甲醯胺中的溶液攪拌40小時。用水(500ml)稀釋冷卻的溶液並用石油醚(250ml×3)萃取。合併的有機相用5%濃度的碳酸氫鈉溶液洗滌,乾燥(硫酸鈉)並濃縮。

產量: 21.6g (97%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 5.71 (m, 1H, C=CH); 5.58 (m, 1H, C=CH); 3.61-3.22 (m, 2H); 3.10 (m, 1H); 2.70 (bs, 1H); 2.24 (m, 2H); 1.91 (m, 2H), 1.47 ppm (s, 9H, tert-butyl).

K.7. (1RS, 2RS, 6RS)-8-第三丁氧羰基-2-胺基甲基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯



外消旋的

冷卻下用硫化氫將實施例K.6.的疊氮基化合物(21.6g, 78mmol)在150ml吡啶/水(5:1)中的溶液飽和,隨後在室溫靜置20小時。待轉化完全後,真空下濃縮,用甲苯反覆蒸餾數次,殘餘物進行色譜法純化(洗脫劑:環己烷/丙酮1:1)。

產量: 11.0g (理論值的66%)

Rf=0.12 (環己烷/丙酮1:1)

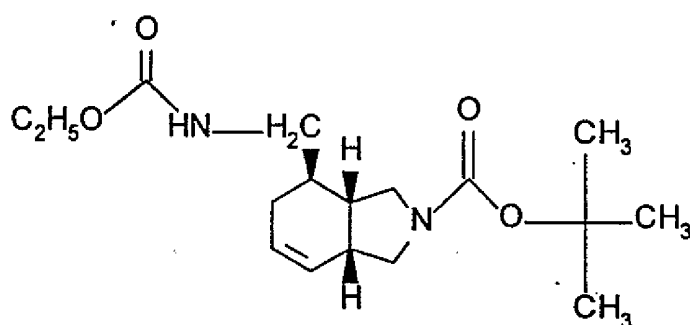
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(95)

K.8. (1RS, 2RS, 6RS)-8-第三丁氧羰基-2-(乙氧羰基胺基甲基)-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯

外消旋的

首先將3.7g(15mmol)(1RS, 2RS, 6RS)-8-第三丁氧羰基-2-胺基甲基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯加到40ml二噁烷和15ml水中，加入2.3g (16mmol)碳酸鉀並在室溫下滴加1.75g(16mmol)氯甲酸乙酯。攪拌2小時後，真空下濃縮混合物，將殘餘物溶解在二氯甲烷(70ml)中，該溶液通過振搖用水(25ml×2)萃取，乾燥(硫酸鈉)並濃縮。產物粗品用色譜法純化(環己烷/丙酮2:1)。

產量: 2.8g (理論值的59%)

Rf=0.53 (環己烷/丙酮1:1)。

K.9. (1RS, 2RS, 6RS)-2-(乙氧羰基胺基甲基)-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯

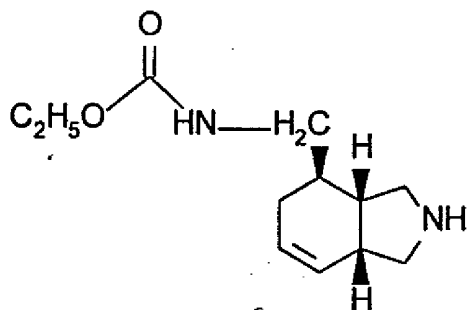
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(96)

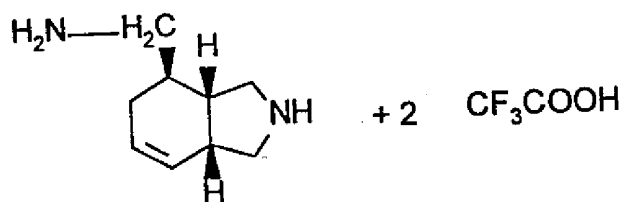


外消旋的

首先將7.5g(23mmol)實施例K.8.的產物加到100ml甲醇／水(1:1)中並在室溫下加入30ml半濃的鹽酸溶液。待氣體放出完全後，將混合物攪拌30分鐘，用冰水(約100ml)稀釋並用濃氫氧化鈉調至pH 12。水相用二氯甲烷(100ml×4)萃取。合併萃取液，用硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。產量：3.9g(理論值的76%)，
Rf=0.45(二氯甲烷／甲醇／濃胺水(2:4:0.1))。

實施例L

(1RS, 2RS, 6RS)-2-胺基甲基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯-二(三氟甲磺酸)鹽



外消旋的

將2.0g(8mmol) (1RS, 2RS, 6RS)-8-第三丁氧羰基-2-胺基甲基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯(實施例K.7.的產物)在30ml二氯甲烷中的溶液用30ml三氟乙酸處理並在室溫靜置30分鐘。在甲苯存在下蒸除溶劑和酸，並將混合物用甲苯反覆蒸餾數次。將產物用氫氧化鉀／五氧化二磷(1:1)在乾燥器中乾燥。

產量：1.5g棕色油狀物。

五、發明說明(97)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 5.78 (m, 1H, C=CH); 5.60 (m, 1H, C=CH); 3.34 (M, 2H); 3.03 (m, 1H), 2.87 (m, 2H), 2.73 (m, 1H); 2.45 (m, 1H); 2.34 (m, 1H); 2.22 (M, 1H); 1.94 ppm (m, 2H).

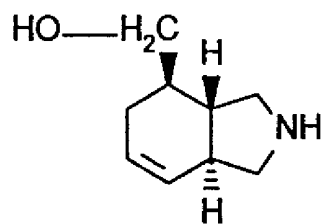
FAB-MS: $M+1 = 153$.

實施例 M

(1RS, 2RS, 6RS)-2-乙氧羰基氨基甲基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯。

(該產物與實施例 F 的標題化合物相同)

M.1. (1RS, 2RS, 6SR)-2-羥甲基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯



外消旋的

按類似於實施例 K.3. 的方法使 (1RS, 2RS, 6RS)-9-氧代-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯-2-羧酸乙酯 (實施例 K.2. 的產物) 反應。

產量：理論值的 75%，

$R_f = 0.22$ (二氯甲烷/甲醇/濃胺水 (15:4:0.5))

M.2. (1RS, 2RS, 6SR)-8-第三丁氧羰基-2-羥甲基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯

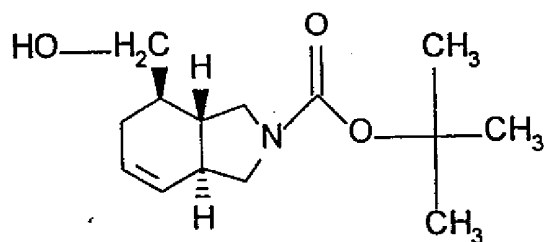
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明(98)



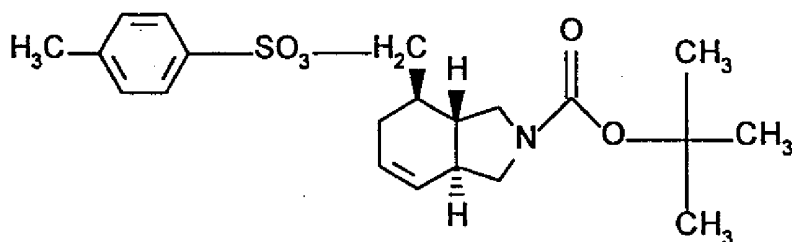
外消旋的

按類似於實施例K.4.的方法使實施例M.1.的產物反應。

產量：理論值的64%。

Rf=0.23 (環己烷/丙酮2:1)

M.3. (1RS, 2RS, 6SR)-8-第三丁氧羰基-2-(4-甲苯磺酰氧基甲基)-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯



外消旋的

按類似於實施例F.1.的方法由實施例M.2.的產物製得標題化合物。

產量：理論值的91-98%，

Rf=0.59 (環己烷/丙酮2:1)

M.4. (1RS, 2RS, 6SR)-8-第三丁氧羰基-2-疊氮基甲基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯

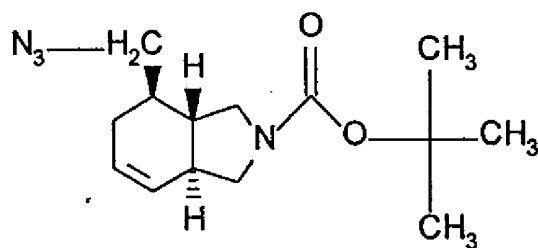
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明(99)



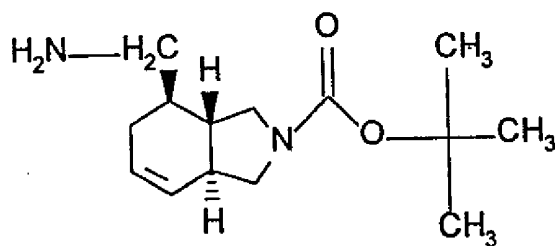
外消旋的

將13.0g(32mmol)實施例M.3.的產物在80ml N, N-二甲基甲醯胺中的溶液用4.15g(64mmol)疊氮化鈉處理，並在70℃下攪拌4小時。然後再次加入相同數量的疊氮化鈉並將混合物在100℃下攪拌另外的6小時。然後按實施例K.6.所述方法進行處理。

產量：7.0g(理論值的79%)

Rf=0.55(環己烷/丙酮2:1)

M.5. (1RS, 2RS, 6SR)-8-第三丁氧羰基-2-胺基甲基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯



外消旋的

按實施例K.7.所述的方法使實施例M.4.的疊氮基化合物反應。

進行色譜法純化，用甲醇/二氯甲烷/濃胺水(15:2:0.1)洗脫。

產量：理論值的75%，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

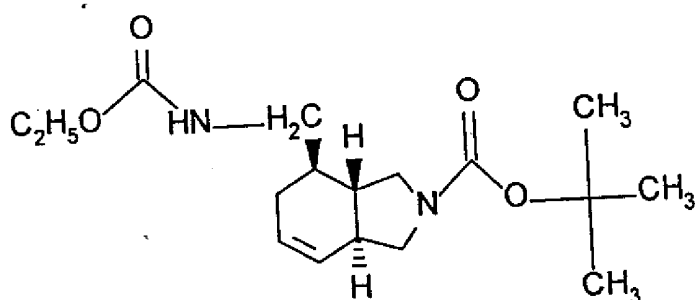
訂

線

五、發明說明(100)

Rf=0.12 (甲醇 / 二氯甲烷 / 濃胺水 15 : 2 : 0.1)

M.6. (1RS, 2RS, 6SR)-8-第三丁氧羰基-2-(乙氧羰基甲基)-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯



外消旋的

首先將4.3g(17mmol)實施例M.5.的胺基化合物和1.9g(19mmol)三乙胺加到50ml二氯甲烷中，在0℃下滴加溶解在10ml二氯甲烷中的2.2g(20mmol)氯甲酸乙酯並將混合物在室溫攪拌24小時。該溶液用水(50ml)處理並且分離各相。水相進一步用二氯甲烷(40ml×3)萃取。合併有機相，乾燥(硫酸鈉)並濃縮。

產量：5.3g(理論值的96%)

¹H-NMR (CDCl₂-CDCl₂, 80℃): 5.79 (ddd, 1H, C=CH); 5.58 (m, 1H, C=CH); 4.61 (bs, 1H, 胺基甲酸酯-NH); 4.23 (m, 1H); 4.12 (q, 2H, 乙基-CH₂); 3.99 (m, 1H); 3.20-3.08 (m, 2H); 2.82 (m, 2H); 2.25 (m, 2H); 2.09 (m, 1H); 1.84 (m, 2H); 1.42 (s, 9H, 第三丁基); 1.37 ppm (t, 3H, 乙基-CH₃).

M.7. (1RS, 2RS, 6SR)-2-(乙氧羰基胺基甲基)-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯反應。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(101)

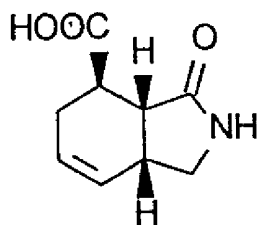
產量：定量的，

Rf=0.55 (甲醇/二氯甲烷/濃胺水15:4:0.5)

實施例N

(1SR, 2RS, 6RS)-2-甲胺基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-烯

N.1. (1RS, 2RS, 6RS)-9-氧代-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯
-2-羧酸



外消旋的

在60°C下將8.36g(40mmol)(1RS, 2RS, 6RS)-9-氧代-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯-2-羧酸乙酯(實施例K.2.的產物A)與30ml水和5ml濃硫酸一起攪拌40小時。冷卻過程中產物沉澱。用少量冷水洗滌沉澱並於50°C在真空乾燥箱中乾燥。

產量：4.80g(理論值的66%)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 12.35 (s, 1H, COOH); 7.60 (s, 1H, lactam-NH); 5.74 (m, 1H, C=CH); 5.59 (m, 1H, C=CH); 3.45 (dd, 1H, 7a-H); 2.95-2.85 (m, 4H, 1-H, 2-H, 6-H, 7b-H); 2.29 (m, 1H, 3a-H); 2.00 ppm (m, 1H, 3b-H).

N.2. (1SR, 2RS, 6RS)-2-乙氧羰基胺基-9-氧代-8-氮雜
二環[4.3.0]壬-4-烯

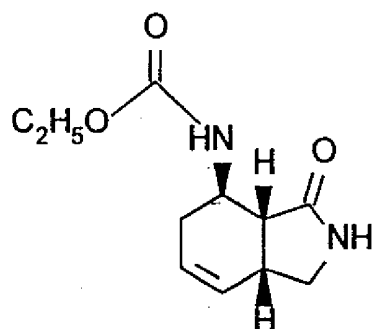
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (102)



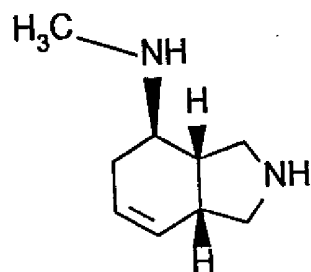
外消旋的

按類似於實施例C.2.的方法使(1RS, 2RS, 6RS)-9-氧代-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯-2-羧酸(實施例N.1.的標題化合物)反應。

產量：理論值的68%，

Rf=0.06 (環己烷/丙酮1:1)。

N.3. (1SR, 2RS, 6RS)-2-甲胺基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯



外消旋的

按類似於實施例K.3.的方法，使實施例N.2.的產物與10當量的氫化二(異丁基)鋁反應並且進行處理，製得標題化合物。

產量：理論值的51%，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

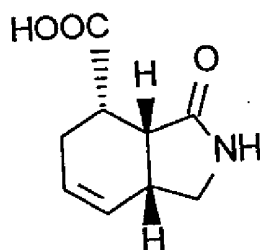
五、發明說明 (103)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 5.72 (m, 1H, C=CH); 5.68 (m, 1H, C=CH); 3.19-3.10 (m, 2H); 2.88 (dd, 1H); 2.60 (dd, 1H); 2.50 (m, 1H); 2.44 (s, 3H, N-CH₃); 2.33-2.28 (m, 2H); 2.19 (m, 1H); 1.89 ppm (m, 1H).

實施例 O

(1SR, 2SR, 6RS)-2-甲胺基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯

0.1. (1RS, 2SR, 6RS)-9-氧代-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯-2-羧酸



外消旋的

首先在60°C下加入0.2g濃硫酸、25ml水和25ml乙酸。分次小量加入9.8g(50mmol)實施例G.3.的產物。在60°C下將混合物攪拌5小時。為進行處理，加入0.8g碳酸氫鈉在10ml水中的溶液並在真空下濃縮混合物。將殘餘物懸浮在40ml水中並在冰冷卻下通過加入濃氫氧化鈉溶液使之成為溶液。抽濾掉不溶成分後，用半濃的鹽酸使混合物呈酸性並再次冷卻至0°C。沉澱的產物用少量冷水洗滌，隨後於50°C在真空乾燥箱中乾燥。

產量：4.8g (理論值的53%)

熔點：192-193°C。

0.2. (1SR, 2SR, 6RS)-2-乙氧羰基胺基-9-氧代-8-氮雜

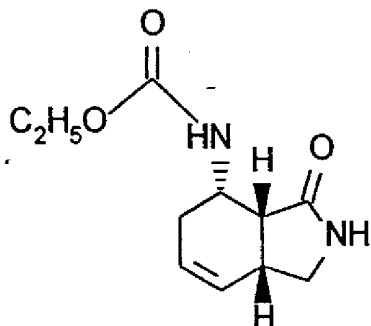
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(104)

二環[4.3.0]壬-4-烯

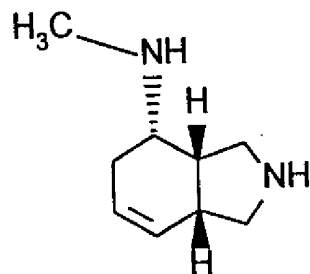
外消旋的

按實施例C.2.所述方法使(1RS, 2SR, 6RS)-9-氧代-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯-2-羧酸(實施例0.1.的標題化合物)反應。

產量：理論值的68%

熔點：160-164°C。

0.3. (1SR, 2SR, 6RS)-2-甲胺基-8-氮雜二環[4.3.0]壬-4-烯



外消旋的

按類似於實施例K.3.的方法，將實施例0.2.的產物與10當量的氫化二(異丁基)鋁反應並進行處理，製得標題化合物。

產量：理論值的81%。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (105)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 5.72 (m, 1H, C=CH); 5.50 (m, 1H, C=CH); 3.04-2.77 (m, 6H); 2.60 (m, 1H); 2.49 (s, 3H, N-CH₃); 2.31 (bs, 2H, 2×NH); 2.25 (m, 1H); 1.89 ppm (m, 1H).

實施例 P

9, 10-二氟-3-甲基-8-硝基-7-氧代-2, 3-二氫-7H-吡啶並[1,2,3-d, e][1,3,4]苯並嘧二嗪-6-羧酸

將3.7g(36.6mmol)硝酸鉀分批加入溶解在90ml濃硫酸中的7.0g(24.8mmol)9, 10-二氟-3-甲基-7-氧代-2, 3-二氫-7H-吡啶並[1,2,3-d, e][1,3,4]苯並嘧二嗪-6-羧酸中並室溫攪拌1小時。將反應混合物加到270ml冰水中。抽濾形成的沉澱，用水洗滌並且乾燥。

產量：6.9g (理論值的85%)

熔點：>300°C。

實施例 Q

8-胺基-9, 10-二氟-3-甲基-7-氧代-2, 3-二氫-7H-吡啶並[1,2,3-d, e][1,3,4]苯並嘧二嗪-6-羧酸

將4.0g(12.2mmol)9, 10-二氟-3-甲基-8-硝基-7-氧代-2, 3-二氫-7H-吡啶並[1,2,3-d, e][1,3,4]苯並嘧二嗪-6-羧酸和1.2g鈀/活性炭(10%鈀)懸浮在280ml乙醇中並在室溫和常壓下氫化2天。用280ml水處理反應混合物，然後用2N氫氧化鈉溶液調至pH 10-11。過濾掉氫化催化劑，濾液用2N鹽酸調至pH 5-6。過濾所形成的沉澱，用甲醇洗滌並乾燥(級份A)。

將過濾出的氫化催化劑在二甲基甲醯胺(DMF) (100ml×

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (106)

3) 中回流加熱1 小時，然後再次過濾。合併的DMF溶液在真空下濃縮並乾燥（級份B）。

產量：3.0g（理論值的83%）

熔點：>300℃。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

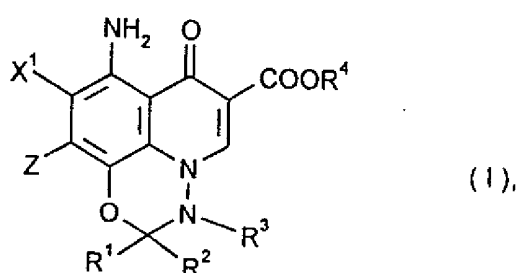
裝

訂

線

四、中文發明摘要 (發明之名稱: 8-胺基-10-(氮雜二環烷基)-吡啶並
[1,2;3-d,e][1,3,4]苯並噁二嗪衍生
物類)

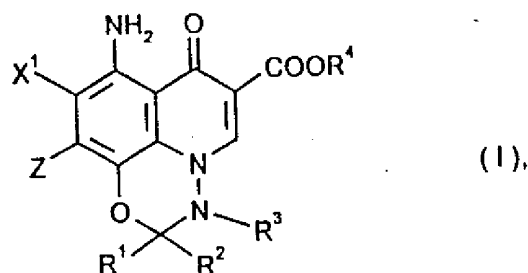
本發明涉及通式(I)新的8-胺基-10-(氮雜二環烷基)-
吡啶並[1,2,3-d,e][1,3,4]苯並噁二嗪衍生物、其
製備方法及其在抗菌組合物中的應用,



其中R¹、R²、R³、R⁴、Z和X¹如說明書中定義。

英文發明摘要 (發明之名稱: 8-Amino-10-(azabicycloalkyl)-pyrido[1,2,3-d,e])
[1,3,4]benzoxadiazine derivatives

The present invention relates to new 8-amino-10-(azabicycloalkyl)-pyrido[1,2,3-d,e][1,3,4]benzoxadiazine derivatives of the general formula (I)



in which the radicals R¹ to R⁴, Z and X¹ have the meaning given in the description,

processes for their preparation and their use in antibacterial compositions.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

455589

專利申請案第 84103734 號

ROC Patent Appln. No. 84103734

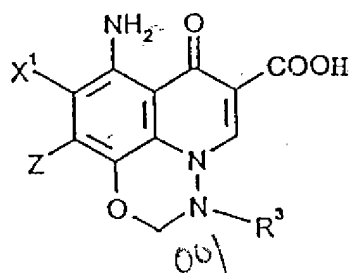
修正之申請專利範圍中文本—附件一

Amended Claims in Chinese - Encl. I

(民國 90 年 4 月 25 日 送呈)

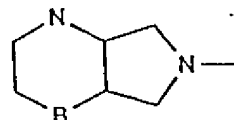
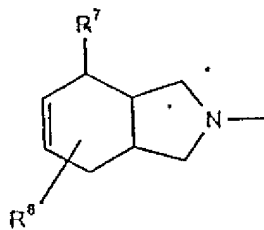
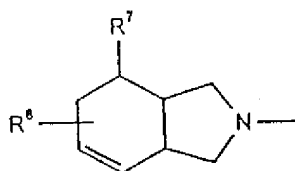
(Submitted on April 25, 2001)

1. 一種具式(I)之 8-胺基-10-(氮雜二環烷基)-吡啶並[1,2,3-d,e][1,3,4]苯並噁二嗪衍生物，以及其可藥用之酸加成鹽，及其鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽、銀鹽和鈰鹽，



(I).

其中

 R^3 代表 C_1 - C_4 烷基， X^1 代表鹵素， Z 代表具有下述結構的基團

其中

 R^7 代表羥基、 $-NR^{10}R^{11}$ 、羥甲基、或 $-CH_2-NR^{10}R^{11}$ ，其

中

六、申請專利範圍

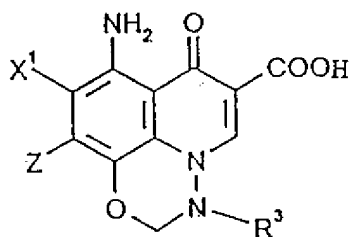
R^{10} 代表氫或在烷氧基部分有 1 ~ 4 個碳原子的
烷氧羰基，

R^{11} 代表氫或甲基，

R^8 代表氫或直鏈或支鏈的 $C_1 - C_3$ 烷基，

B 代表 $-CH_2-$ 或 0。

2. 一種製備式 (I) 8-胺基-10-(氮雜二環烷基)-吡啶並
[1,2,3-d,e][1,3,4] 苯並嘔二嗪衍生物的方法，



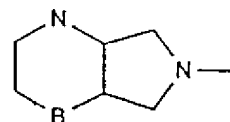
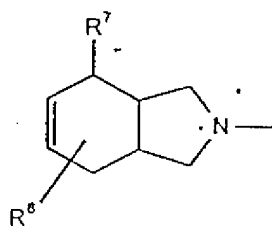
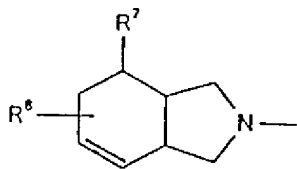
(1).

其中

R^3 代表 $C_1 - C_4$ 烷基，

X^1 代表鹵素，

Z 代表具有下述結構的基團



其中

R^7 代表羥基、 $-NR^{10}R^{11}$ 、羥甲基、或 $-CH_2-NR^{10}R^{11}$ ，

六、申請專利範圍

其中

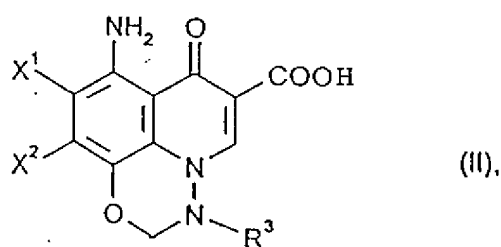
R^{10} 代表氫或在烷氧基部分有 1 ~ 4 個碳原子的
烷氧羰基，

R^{11} 代表氫或甲基，

R^8 代表氫或直鏈或支鏈的 $C_1 - C_3$ 烷基，

B 代表 $-CH_2-$ 或 O，

該方法的特徵在於：將式(II)化合物與式(III)化合物
反應，如果合適，在酸結合劑存在下進行該反應，



其中

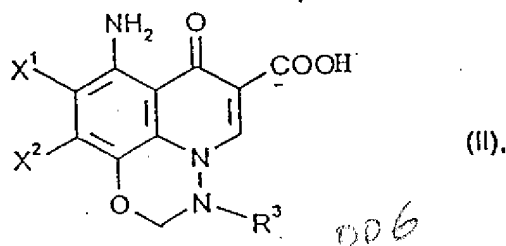
R^3 和 X^1 如上定義，並且

X^2 代表鹵素，尤其是氟或氯，



其中 Z 如上定義。

3. 一種具式(II)之化合物，

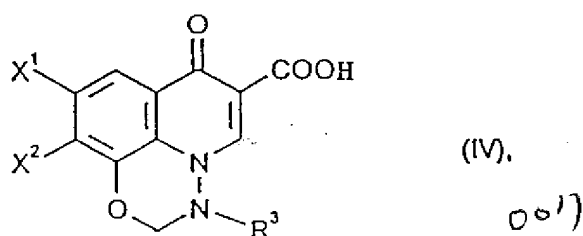


其中

六、申請專利範圍

R^3 和 X^1 如申請專利範圍第 1 項中之定義，並且
 X^2 代表鹵素。

4. 一種製備如申請專利範圍第 3 項之式 (II) 化合物的方法，該方法的特徵在於：將式 (IV) 化合物與硝化劑反應，然後將所得硝基化合物還原，



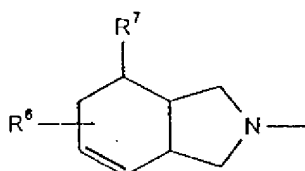
其中 R^3 、 X^1 和 X^2 具有如申請專利範圍第 3 項中之定義。

5. 如申請專利範圍第 1 項之式 (I) 之 8-胺基-10-(氮雜二環烷基)-吡啶並 [1,2,3-d,e][1,3,4] 苯並嘔二嗪衍生物，以及其可藥用之酸加成鹽，及其鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽、銀鹽和鈾鹽，其中

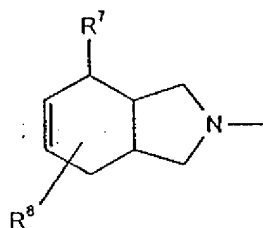
R^3 代表甲基或乙基，

X^1 代表氟或氯，

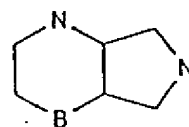
Z 代表具有下述結構的基團。



其中



068



六、申請專利範圍

R^7 代表羥基- $NR^{10}R''$ 、羥甲基、或- $CH_2-NR^{10}R''$ ，

其中

R^{10} 代表氫或在烷氧基部分有 1 ~ 4 個碳原子的烷氧烷基，

R'' 代表氫或甲基，

R^8 代表氫、直鏈或支鏈的 C_1-C_3 烷基，

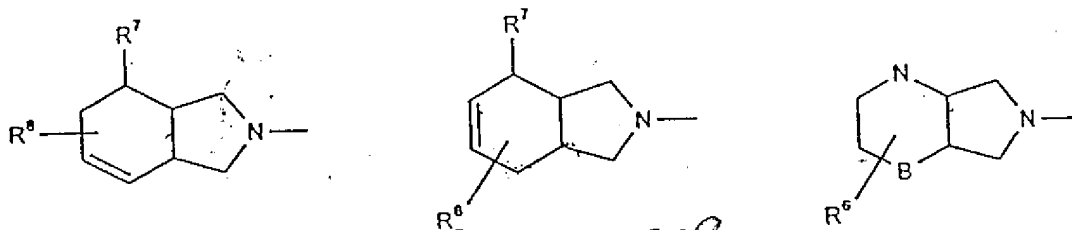
B 代表- CH_2 -或 0。

6. 如申請專利範圍第 1 項之式 (I) 之 8-胺基-10-(氮雜二環烷基)-吡啶並[1,2,3-d,e][1,3,4]苯並噁二嗪衍生物，以及其可藥用之酸加成鹽，及其鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽、銀鹽和鈾鹽，其中

R^3 代表甲基或乙基，

X^1 代表氟，

Z 代表具有下述結構的基團



其中

R^7 代表羥基、- $NR^{10}R''$ 、羥甲基、或- CH_2-NR^{10}

R'' ，

其中

六、申請專利範圍

R^{10} 代表氫或在烷氧基部分有 1 ~ 4 個碳原子的烷氧羰基，

R^{11} 代表氫或甲基，

R^8 代表氫、直鏈或支鏈的 $C_1 - C_3$ 烷基，

B 代表 $-CH_2-$ 或 O 。

7. 一種抗菌組合物，其係含有如申請專利範圍第 1 項之式 (I) 化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

袋

訂

線

六、申請專利範圍

455589

專利申請案第 84103734 號

ROC Patent Appln. No. 84103734

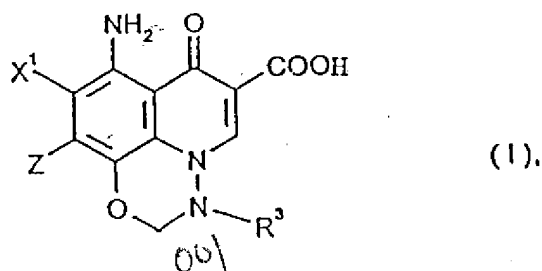
修正之申請專利範圍中文本—附件一

Amended Claims in Chinese - Encl. I

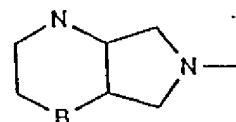
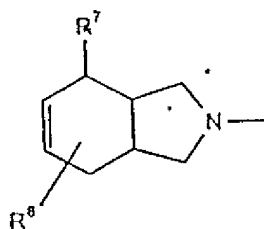
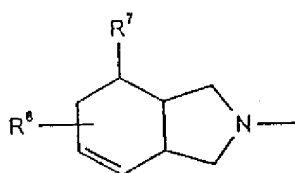
(民國 90 年 4 月 25 日 送呈)

(Submitted on April 25, 2001)

1. 一種具式(I)之 8-胺基-10-(氮雜二環烷基)-吡啶並[1,2,3-d,e][1,3,4]苯並噁二嗪衍生物，以及其可藥用之酸加成鹽，及其鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽、銀鹽和鈰鹽，



其中

 R^3 代表 C_1 - C_4 烷基， X^1 代表鹵素， Z 代表具有下述結構的基團

其中

 R^7 代表羥基、 $-NR^{10}R^{11}$ 、羥甲基、或 $-CH_2-NR^{10}R^{11}$ ，其

中