

發明專利說明書 200410956

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：f>1>3113

※申請日期：f>8-22

※IPC 分類：

f>2117

C07D401/121 A61K31/496

壹、發明名稱：(中文/英文)

脯氨酸衍生物

PROLINE DERIVATIVES

貳、申請人：(共1人)

姓名或名稱：(中文/英文)

大日本製藥股份有限公司

DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD.

代表人：(中文/英文) 宮武健次郎 / MIYATAKE, KENJIRO

住居所或營業所地址：(中文/英文)

日本國大阪府大阪市中心區道修町2丁目6番8號

6-8, Dosho-machi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka-fu, Japan

國籍：(中文/英文) 日本國 / JAPAN

參、發明人：(共9人)

姓名：(中文/英文)

1. 藤田昌宏 / FUJITA, MASAHIRO

2. 坂本正人 / SAKAMOTO, MASATO

3. 堀內伸彥 / HORIUCHI, NOBUHIKO

4. 山本敬義 / YAMAMOTO, TAKAYOSHI

5. 富田恭司 / TOMITA, KYOJI

6. 水野和弘 / MIZUNO, KAZUHIRO

7. 仁賀俊幸 / NIGA, TOSHIYUKI

8. 伊藤秀明 / ITO, HIDEAKI

9. 柏本茂樹 / KASHIMOTO, SHIGEKI

住居所地址：(中文/英文)

1. 日本國兵庫縣神戸市西區押部谷町福住 121 番地
121, Fukusumi, Oshibedani-cho, Nishi-ku, Kobe-shi, Hyogo-ken, Japan
2. 日本國大阪府岸和田市土生町 2108 番地之 28
2108-28, Habu-cho, Kishiwada-shi, Osaka-fu, Japan
3. 日本國京都府相樂郡木津町兜台 1 丁目 2 番地 高之原駅西團地
18-303 號
18-303, Takanoharaekinishi Danchi, 2, Kabutodai 1-chome, Kizu-cho,
Soraku-gun, Kyoto-fu, Japan
4. 日本國大阪府池田市宇保町 10 番 16 號
10-16, Uho-cho, Ikeda-shi, Osaka-fu, Japan
5. 日本國兵庫縣川西市清和台東 4 丁目 4 番地之 43
4-43, Seiwadaihigashi, 4-chome, Kawanishi-shi, Hyogo-ken, Japan
6. 日本國大阪府豐中市東豐中町 1 丁目 26 番 15 號
26-15, Higashitoyonaka-cho, 1-chome, Toyonaka-shi, Osaka-fu, Japan
7. 日本國大阪府大阪市東淀川區小松 4 丁目 1 番 2 號 415
1-2-415, Komatsu 4-chome, Higashiyodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka-
fu, Japan
8. 日本國大阪府大阪市淀川區東三國 6 丁目 1 番 1 號 1509
1-1-1509, Higashimikuni 6-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka-fu,
Japan
9. 日本國大阪府大阪市淀川區十八條 1 丁目 13 番 34 號
13-34, Juhachijo 1-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka-fu, Japan

國籍：(中文/英文)

1.2.3.4.5.6.7.8.9. 日本國 / JAPAN

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項 ☐ 第一款但書或 ☐ 第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 ☒ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 日本國；2002 年 08 月 23 日；特願 2002-242795 (主張優先權)
2. 日本國；2002 年 11 月 22 日；特願 2002-339200 (主張優先權)
3. 日本國；2003 年 02 月 04 日；特願 2003-027010 (主張優先權)
- 4.
- 5.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

- 1.
- 2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關可作為醫藥品使用之新穎脯氨酸衍生物及其製造中間體。詳言之，本發明為尤其對於多劑耐性菌具有優越抗菌作用之脯氨酸衍生物或其鹽、其製造中間體、醫藥及藥學上之組成物。

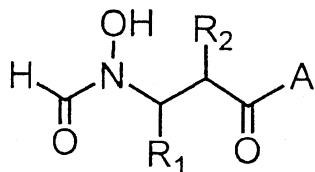
【先前技術】

簡稱為 MRSA 之新青黴素耐性黃色葡萄球菌 (Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*) 於 1961 年從英國對於其存在首先提出之報告得知為難治性術後感染症、呼吸器或消化器感染症之起因菌。MRSA 感染症從 1960 年代後半至 1970 年代後半在歐美流行，在日本，於 1980 年代認為是院內感染之主要起因菌而廣受世間之注意，1990 年代後半期蔓延至全國。現在，MRSA 已為多劑高度耐性化，對於作為 MRSA 感染症之抗菌劑之萬古黴素 (Vancomycin) 或阿貝卡辛 (Arbekacin) 亦已出現耐性菌株。

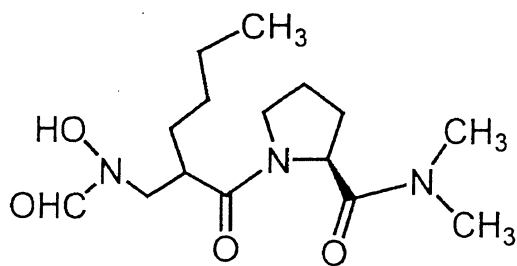
於醫療界，吸引高度關心之多劑耐性菌已知除了上述之 MRSA 外還有青黴素耐性肺炎球菌 (Penicillin-Resistant *Streptococcus pneumoniae*, PRSP) 或萬古黴素耐性腸球菌 (Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium*, VRE)。肺炎球菌之毒性強，為肺炎起因菌，腸球菌與 MRSA 同時為臨床分離之全身感染症及／或尿道感染症之起因菌。對於因該等多劑耐性菌引起之感染症使用新蒽醌系 (newquinolone) 抗菌劑或噁唑烷酮 (oxazolidinone) 系抗菌

劑，但有報告指出該等之抗菌活性不夠強，且亦出現對該等抗菌劑之耐性菌株。

於國際公開第 99/39704 號說明書申請專利範圍第 1 項揭示下述式所示之通式。



於後述本發明化合物中，若檢視上述通式中各取代基之定義則可能推論係構造與本發明化合物稍為相近之化合物，但是，於後述本發明化合物中，就 A 環不存在之點而言即與本發明化合物不同。該國際公開公報之說明書具體揭示之脯氨酸衍生物只有其實施例 12 所揭示之下述化合物 A。

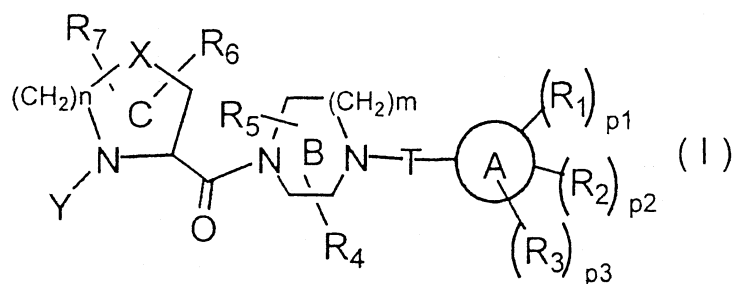


化合物 A

【發明內容】

本發明人等進行對於該等多劑耐性菌，尤其是對於 MRSA 具強大抗菌力之化合物之探索，成功地選擇後述之脯氨酸衍生物，因而完成本發明。

亦即，本發明係有關下述式所示之脯氨酸衍生物或其鹽。



(式中，A 環為具有環構成原子之 1 至 4 個雜原子，可與可經鹵素原子取代之苯環進行縮合之 5 至 6 員雜環基)。

p_1 為 0 或 1 之整數， p_2 為 0 或 1 之整數， p_3 為 0 或 1 之整數。

R_1 、 R_2 及 R_3 結合於 A 環上之任何位置，可相同或不同，為可經 1 至 3 個鹵素原子或羥基(該羥基亦可用醯基保護)取代之低級烷基、氫原子、低級烷氧基、低級烷硫基、鹵素原子、羥基、胺基或胺基羰基(該胺基可經保護或以低級烷基單或二取代)、羥基低級烷胺基、羧基、低級烷氧基羰基、低級烷基羰基氧基、可經 1 至 3 個鹵素原子取代之低級烷基磺醯氧基或氰基， $p_1=p_2=1$ 時，同一碳原子所結合之 R_1 及 R_2 一起形成氧代基或 $p_1=p_2=p_3=1$ 時， R_1 及 R_2 為氫原子， R_3 為 5 至 6 員飽和或不飽和環狀基(a)，此係與 A 環直接結合或藉由羰基、亞胺基低級伸烷基或氧基低級伸烷基結合，環狀基(a)之構成原子可含有 1 至 2 個雜原子，環狀基(a)亦可經鹵素原子取代之低級烷基或鹵素原子取代。

T 為單鍵，伸甲基或羰基。

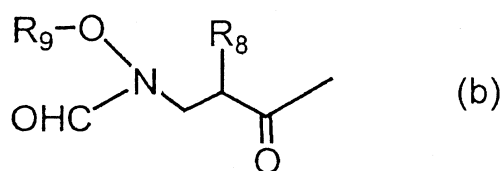
R_4 及 R_5 可相同或不同，為氫原子或低級烷基，或結合於同一碳原子之二者亦可一同形成氧代基。

m 為 1 或 2 之整數。

R_6 及 R_7 可相同或不同，為氫原子、羥基、鹵素原子、低級烷基、苯基、低級烷氧基、苯基低級烷氧基、可經保護之胺基，亦可二者一同形成飽和環狀基。

X 為碳原子 (CH_2 、 CH 或 C)、硫原子或氧原子， n 為 1 或 2 之整數。

Y 為氫原子、胺基保護基或下述式所示之基 (b)



此處， R_8 為烷基或環烷基低級烷基， R_9 為氫原子、羥基保護基或 R_{9a} 。 R_{9a} 為 $R_{9a1}-CO-$ 、 $R_{9a2}-O-CO-$ 、 $R_{9a3}-(CH_2)_p-$ ， R_{9a1} 為低級烷基 (該低級烷基可經 1 種或 2 種選自苯基、經保護之胺基及羧基之基取代)、單低級烷基取代胺基或將 6 員之飽和環狀胺基亦可經取代之 6 員飽和環狀胺基、可經羥基取代之 C_6-C_{10} 芳基或可與苯環進行縮合之 5 至 6 員飽和或不飽和雜環基。

R_{9a2} 為低級烷基、可經低級烷基取代之環烷基或可經低級烷基取代之 5 員飽和環狀酯殘基。

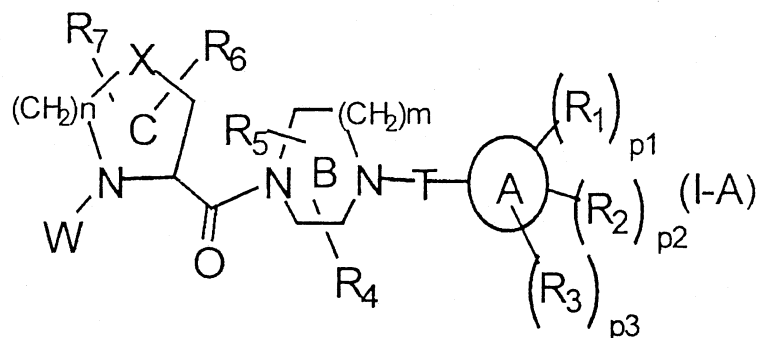
R_{9a3} 為經低級烷基取代、亦可與苯環縮合之 5 員飽和或不飽和環狀酯殘基或環狀碳酸酯殘基， p 為 0 或 1 之整數)。

【實施方式】

[實施本發明之最佳形態]

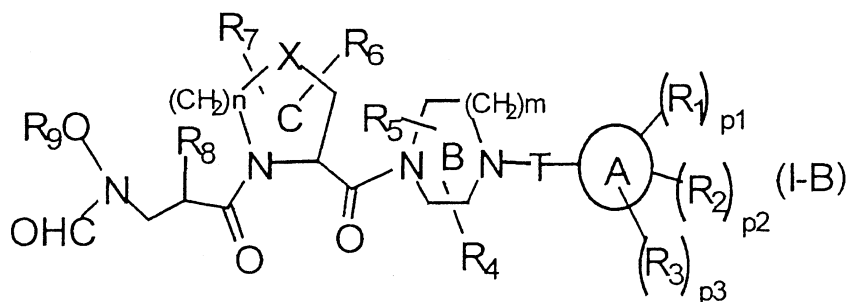
本發明化合物(I)係主要構造共同但依特性不同而分成二組。

第一組為 Y 為取代基 W(氫原子或胺基保護基)之下述式(I-A)所示之脯氨酸衍生物或其鹽。



(式中，W 為氫原子或胺基保護基，其他取代基或符號之定義與上述者同意義)

第二組為 Y 為式(b)所示之脯氨酸衍生物(I-B)或其鹽。



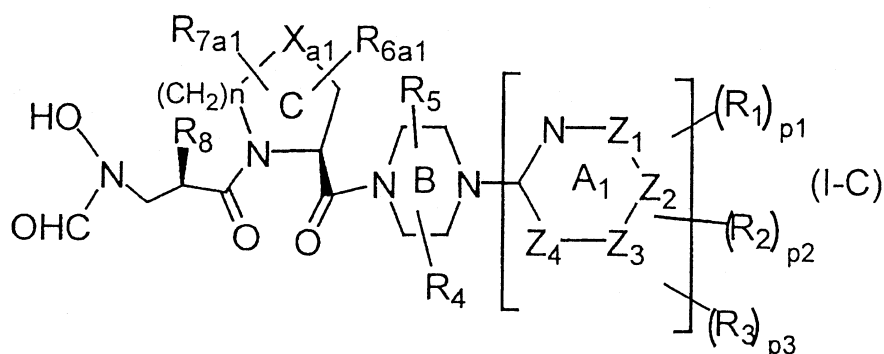
(式中，各符號及取代基之定義與上述者同意義)

化合物(I-A)為化合物(I-B)之製造中間體。化合物(I-B)中， R_9 為氫原子或 R_{9a} 之化合物[以下亦稱為化合物(I-B)]具有抗菌作用，尤其是對於以 MRSA 為代表之多劑耐性菌具有強力之抗菌作用，可作為抗菌劑使用。

上述化合物(I-B)構造上之特徵為具有(i)存在有 A

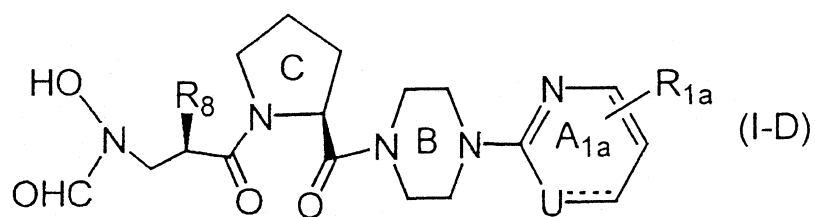
環、(ii)具有至少 3 個由 A 環、B 環及 C 環組成之雜環基、
(iii)A 環與 B 環藉由 T 結合、(iv)具有 N-甲醯基-N-OR₉-胺
部分、(v)存在有取代基 R₈ 及以該等組合存在，尤其以 (i)、
(ii)及 (iii)，特別是 (i)為特徵之本質。

本發明化合物 (I-B) 中作為抗菌劑之理想化合物為通
式 (I-B) 之 R₉ 為氫原子，A 環為 A₁ 環之下述通式 (I-C) 所示
之脯氨酸衍生物或其鹽。



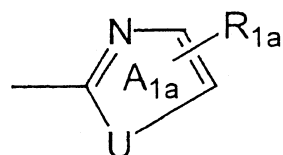
(式中，R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、n、p₁、p₂、p₃ 及 R₈ 之定義
與前述式 (I) 之定義相同，A₁ 環為具有 1 至 3 個雙鍵之不飽
和 5 至 6 員單環雜環基，該雜環基亦可與經鹵素原子取代
之苯環縮合，此處，Z₁、Z₂、Z₃ 及 Z₄ 可相同或不同，為選
自碳原子 (CH₂、CH 或 C)、氮原子 (NH 或 氮原子)、硫原子
及氧原子之原子。但是，亦有 Z₁、Z₂、Z₃ 及 Z₄ 中任何一
個不存在之情況，R₁、R₂ 及 R₃ 係與構成 A₁ 環之任何一個
碳原子或氮原子結合。R_{6a1} 及 R_{7a1} 可相同或不同，為氫原
子、低級烷基、鹵素原子或低級烷氧基，X_{a1} 為碳原子 (CH₂、
CH 或 C) 或氧原子)。

本發明化合物 (I-C) 中作為抗菌劑之最理想化合物為
下述通式 (I-D) 所示之脯氨酸衍生物或其鹽。

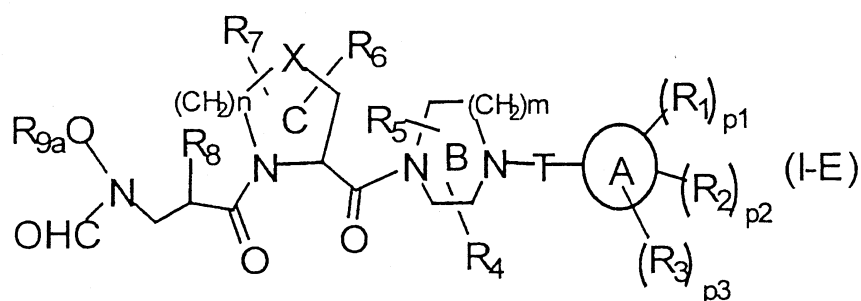


(式中， R_8 之定義與上述者同意義， U 為氮原子或硫原子， R_{1a} 為氫原子、低級烷基、低級烷氧基或鹵素原子， $---$ 為單鍵、雙鍵或鍵不存在， A_{1a} 環為 5 員或 6 員)

又， $---$ 為鍵不存在時， A_{1a} 環為如下所示：



本發明化合物 (I-B) 中， R_9 為 R_{9a} 之化合物 (I-E) 及其鹽亦具有優越之抗菌活性。



(式中，各符號及取代基之定義與上述者同意義)

本發明化合物中可作為抗菌劑使用之化合物之具體例可列舉如下。

化合物 D-1-1

(2S)-1-{(2R)-3-環戊基-2-[(N-甲醯基-N-羥基胺基)甲基]丙醯基}-2-{[4-(2-嘓啉基)-1-六氫吡咩基]羰基}吡咯烷；

化合物 D-2-1

(2S)-1-{(2R)-2-[(N-甲醯基-N-羥基胺基)甲基]己醯基}
-2-{[4-(2-嘧啶基)-1-六氫吡咩基]羰基}吡咯烷；

化合物 D-3-1

(2S)-1-{(2R)-3-環戊基-2-[(N-甲醯基-N-羥基胺基)甲基]丙
醯基}-2-{[4-(2-噻唑基)-1-六氫吡咩基]羰基}吡咯烷；

化合物 D-4-1

(2S)-1-{(2R)-2-[(N-甲醯基-N-羥基胺基)甲基]己醯基}
-2-{[4-(2-噻唑基)-1-六氫吡咩基]羰基}吡咯烷；

化合物 D-5

(2S)-1-{(2R)-2-[(N-甲醯基-N-羥基胺基)甲基]己醯基}
-2-{[4-(4-甲基-2-噻唑基)-1-六氫吡咩基]羰基}吡咯烷；

化合物 D-6

(1S,2S,5R)-3-氮雜-3-{(2R)-2-[(N-甲醯基-N-羥基胺基)
甲基]庚醯基}-2-{[4-(2-嘧啶基)-1-六氫吡咩基]羰基}二環
[3.1.0]己烷；

化合物 D-7-1

(2S)-1-{(2R)-2-[(N-甲醯基-N-羥基胺基)甲基]庚醯基}
-2-{[4-(2-噻唑基)-1-六氫吡咩基]羰基}吡咯烷；

化合物 D-8

(2S)-1-{(2R)-2-[(N-甲醯基-N-羥基胺基)甲基]庚醯基}
-2-{[4-(4-甲基-2-噻唑基)-1-六氫吡咩基]羰基}吡咯烷；

化合物 D-9

(2S)-2-{[4-(5-溴-2-噻唑基)-1-六氫吡咩基]羰基}-1-

{(2R)-2-[(N-甲醯基-N-羥基胺基)甲基]庚醯基}吡咯烷；

化合物 D-10

(2S)-2-{[4-(2-苯并噻唑基)-1-六氫吡咩基]羰基}-1-

{(2R)-2-[(N-甲醯基-N-羥基胺基)甲基]庚醯基}吡咯烷；

化合物 D-11-1

(2S)-1-{(2R)-3-環戊基-2-[(N-甲醯基-N-羥基胺基)甲

基]丙醯基}-2-{[4-(4-甲基-2-噻唑基)-1-六氫吡咩基]羰基}

吡咯烷；

化合物 D-12

(2S,3S)-1-{(2R)-2-[(N-甲醯基-N-羥基胺基)甲基]庚醯

基}-3-甲基-2-{[4-(2-嘧啶基)-1-六氫吡咩基]羰基}吡咯

烷；

化合物 D-13

(2S)-4,4-二氟-1-{(2R)-2-[(N-甲醯基-N-羥基胺基)甲

基]庚醯基}-2-{[4-(2-嘧啶基)-1-六氫吡咩基]羰基}吡咯

烷；

化合物 D-14

(2S)-1-{(2R)-2-[(N-甲醯基-N-羥基胺基)甲基]庚醯基}

-2-{[4-(6-甲氧基-2-吡啶基)-1-六氫吡咩基]羰基}吡咯烷；

化合物 D-15

(2S)-2-{[4-(6-氯-2-吡咩基)-1-六氫吡咩基]羰基}-1-

{(2R)-2-[(N-甲醯基-N-羥基胺基)甲基]庚醯基}吡咯烷；

化合物 D-16-1

(2S)-1-{(2R)-3-環己基-2-[(N-甲醯基-N-羥基胺基)甲

基]丙醯基}-2-{[4-(2-噻唑基)-1-六氫吡咩基]羰基}吡咯烷。

其次，對於各取代基或符號加以說明。

本發明化合物(I)中之A環為具有1至4個雜原子作為環構成原子，亦可與經鹵素原子取代之苯環進行縮合之5至6員雜環基。此處之雜原子以選自例如氮原子、硫原子或氧原子，而至少含有1個氮原子者較理想。A環可為飽和，但以不飽和較佳。A環及B環藉由T結合，但以B環之氮原子與A環之碳原子之間以直接鍵結(以下稱為“N-C結合”。此時T為單鍵)結合者較佳。

A環所示5至6員雜環基之具體例並未限制，可列舉例如吡啶基、吡喃基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡咯啉基、吡咯烷基、六氫吡啶基、四氫呋喃基等具有1個雜原子之單環雜環基，如嘧啶基、吡咩基、噻咩基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、異噁唑基、六氫吡咩基等具有2個雜原子之單環雜環基；如四唑基、1,3,5-三咩基、1,2,4-三咩基、四咩基、噻二唑基等具有3至4個雜原子之單環雜環基及該等單環雜環基與苯環縮合之縮合雜環基。此種縮合雜環基可列舉例如異喹啉基、喹啉基、喹喔啉基、萘啶、苯并噻唑基、苯并噁唑基等。

A環所示之該等5至6員雜環基中亦以如通式(I-C)之 A_1 環，更具體而言如通式(I-D)之 A_{1a} 環，N-C結合之C側結合部位之旁邊存在有作為雜原子之氮原子者較佳。該等雜環基之最理想例可列舉嘧啶基或噻唑基。

本發明化合物(I)中之取代基 R_1 、 R_2 或 R_3 可在 A 環之任何一個位置進行取代，但是較好係與 A 環上之碳原子結合。 R_1 、 R_2 及 R_3 所含之一個取代基為可經 1 至 3 個鹵素原子或羥基(該羥基可用醯基保護)取代之低級烷基。本說明書「低級」用語並無特別之限制，賦予該用語之基其烴基部分之碳原子數為 1 至 6。「低級烷基」可列舉例如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三-丁基、戊基、己基等直鏈狀或支鏈狀基。「鹵素原子」用語係指氟原子、氯原子、溴原子、碘原子。「可經 1 至 3 個鹵素原子取代之低級烷基」可列舉例如三氟甲基。「醯基」可列舉例如乙醯基、丙醯基、三甲基乙醯基等低級脂肪族醯基。

本說明書中「低級烷氧基」為具有低級烷基部分與上述者同意義之低級烷氧基，可列舉例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基等。

本說明書中「低級烷硫基」為其低級烷基部分與上述者同意義之低級烷硫基，可列舉甲硫基、乙硫基、丙硫基、異丙硫基、丁硫基、異丁硫基、第三-丁硫基、戊硫基、己硫基等直鏈狀或支鏈狀基。

本說明書中「單低級烷胺基」為其低級烷基部分與上述者同意義之單低級烷胺基，可列舉例如甲胺基、乙胺基、丙胺基、異丙胺基、丁胺基、異丁胺基、第三-丁胺基、戊胺基、己胺基等直鏈狀或支鏈狀基。

本說明書中「二低級烷胺基」為其低級烷基部分與上述者同意義之二低級烷胺基，可列舉例如二甲胺基、二乙

胺基、二丙胺基、二異丙胺基、二丁胺基、二異丁胺基、二-第三-丁胺基、二戊胺基、二己胺基等直鏈狀或支鏈狀基。

本說明書中「單低級烷基胺基羰基」為其低級烷基部分與上述者同意義之單低級烷基胺基羰基，可列舉例如甲胺基羰基、乙胺基羰基、丙胺基羰基、異丙胺基羰基、丁胺基羰基、異丁胺基羰基、第三-丁胺基羰基、戊胺基羰基、己胺基羰基等直鏈狀或支鏈狀基。

本說明書中「二低級烷基胺基羰基」為其低級烷基部分與上述者同意義之二低級烷基胺基羰基，可列舉例如二甲胺基羰基、二乙胺基羰基、二丙胺基羰基、二異丙胺基羰基、二丁胺基羰基、二異丁胺基羰基、二-第三-丁胺基羰基、二戊胺基羰基、二己胺基羰基等直鏈狀或支鏈狀基。

本說明書中「羥基低級烷基胺基」為其低級烷基部分與上述者同意義之羥基低級烷基胺基，可列舉例如羥基甲胺基、2-羥基乙胺基、3-羥基丙胺基、2-羥基-1-甲基-1-乙胺基、4-羥基丁胺基、2-羥基-1-甲基-1-丙胺基、2-羥基-1,1-二甲基-1-乙胺基、5-羥基戊胺基、6-羥基己烷胺基等直鏈狀或支鏈狀基。

本說明書中「低級烷氧基羰基」為其低級烷基部分與上述者同意義之低級烷氧基羰基，可列舉例如甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、異丙氧基羰基、丁氧基羰基、異丁氧基羰基、第三-丁氧基羰基、戊氧基羰基、己氧基羰基等直鏈狀或支鏈狀基。

本說明書中「低級烷基羰基氧基」為其低級烷基部分與上述者同意義之低級烷基羰基氧基，可列舉例如甲基羰基氧基、乙基羰基氧基、丙基羰基氧基、異丙基羰基氧基、丁基羰基氧基、異丁基羰基氧基、第三-丁基羰基氧基、戊基羰基氧基、己基羰基氧基等直鏈狀或支鏈狀基。

本說明書中「低級烷基磺醯氧基」為其低級烷基部分與上述者同意義之低級烷基磺醯氧基，可列舉例如甲基磺醯氧基、乙基磺醯氧基、丙基磺醯氧基、異丙基磺醯氧基、丁基磺醯氧基、異丁基磺醯氧基、第三-丁基磺醯氧基、戊基磺醯氧基、己基磺醯氧基等直鏈狀或支鏈狀基。「可經 1 至 3 個鹵素原子取代之低級烷基磺醯氧基」可列舉三氟甲基磺醯氧基。

本說明書中「亞胺基低級伸烷基」可列舉 $\text{-NH(CH}_2\text{)}_q\text{-}$ (q 為 1 至 6 之整數)，以亞胺基伸甲基較佳。

本說明書中「氧基低級伸烷基」可列舉 $\text{-O(CH}_2\text{)}_q\text{-}$ (q 為 1 至 6 之整數)，以氧基伸甲基較佳。

本說明書中「苯基低級伸烷基」為其低級烷基部分與上述者同意義之苯基低級伸烷基，可列舉苄氧基、苯乙氧基、3-苯基丙氧基等直鏈狀或支鏈狀基。

R_6 與 R_7 一同形成之飽和環狀基可列舉環丙基、環丁基、環戊基、環己基。

本說明書中使用「該胺基係經保護者」、「可經保護之胺基」或「胺基保護基」等用語，該等用語之任何一種均可總括於作為有關「胺基之保護基」之說明。本說明書中

「胺基之保護基」可使用在化學領域，尤其是在肽化學領域常用者。

「胺基之保護基」為可將保護基還原脫離者及可水解脫離者。可還原脫離之「胺基保護基」可列舉如對-甲苯磺醯基等芳基磺醯基；如苄基、三苯甲基、苄氧基甲基等經苯基或苄氧基取代之甲基；如苄氧基羰基或對-甲氧基苄氧基羰基等芳基甲氧基羰基；如 2,2,2-三氯乙氧基羰基、2-碘乙氧基羰基等鹵化乙氧基羰基等。另一方面，可水解脫離之「胺基保護基」可列舉如乙氧基羰基或簡稱為 Boc 之第三-丁氧基羰基、苄氧基羰基、對-甲氧基苄氧基羰基、乙烯氧基羰基、2-對甲苯磺醯基乙氧基羰基等含有氧基羰基之基；如甲醯基、乙醯基、三氯乙醯基等醯基，此外亦可列舉鄰-硝基苯磺醯基、三甲基矽烷基、四氫吡喃基、二苯基膦基等。

同一分子內有 2 個胺基存在時，以採用一為可水解脫離之「胺基保護基」，另一為可還原脫離之「胺基保護基」者為上策。例如於 R_1 、 R_2 或 R_3 中「胺基或胺基羰基(該胺基為經保護者)」之「胺基保護基」以採用可還原脫離者，Y 之胺基保護基選擇可水解脫離之「胺基保護基」較佳。

R_3 中「5 至 6 員飽和或不飽和環狀基(a)」並無限制，可列舉苯基、金剛烷基、吡啶基、六氫吡啶基、嗎啉基、嗎啉代基、吡啶基、四氫呋喃基等，該等環狀基(a)亦可經如甲基或乙基等低級烷基或鹵素原子取代。該等環狀基(a)為經由直接結合羰基、亞胺基伸甲基等亞胺基低級伸烷

基、氧基伸甲基等氧基低級伸烷基與 A 環結合。

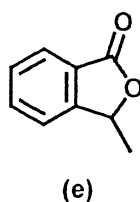
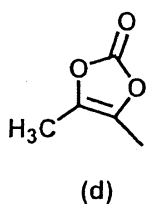
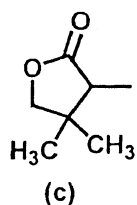
R_8 所定義之「烷基」，其碳原子數只要是 2 至 10 即可，可為直鏈狀或支鏈狀之任何一種，但以直鏈狀較佳。理想之烷基碳原子數為 4 至 7，又以正丁基或正戊基更佳。 R_8 所定義之「環烷基低級烷基」中之環烷基可列舉碳原子為 4 至 7 個者，較好為 5 或 6 個者，低級烷基可列舉碳原子為 1 至 4 個者，較好為甲基或乙基。因此，理想之「環烷基低級烷基」之具體例可列舉環戊基甲基或環己基甲基等。

R_9 所定義之「羥基保護基」只要經由化學方法可脫離者即可，並無特別之限制，可列舉例如苄基、2,4-二甲氧基苯基甲基。其中以容易脫離之 2,4-二甲氧基苯基甲基較佳。又，具有羥基保護基之化合物(I-B)不具抗菌活性。

R_{9a1} 所定義之「低級烷基(該低級烷基可經 1 種或 2 種選自苯基、經保護之胺基及羧基之基取代)」之具體例可列舉甲基、第三-丁基、3-羧基丙基、2-苯基-1-(第三-丁氧基羰基)胺基乙基等。 R_{9a1} 中「單低級烷基取代胺基」或「可將 6 員飽和環狀胺基取代之 6 員飽和環狀胺基」之具體例可列舉正丁胺基、4-六氫吡啶基-1-六氫吡啶基等。 R_{9a1} 中「可經羥基取代之 C_6-C_{10} 芳基」之具體例可列舉苯基、2-羥基苯基、1-或 2-萘基等，「可與苯環縮合之 5 至 6 員飽和或不飽和雜環基」之具體例可列舉 3-吡啶基、2-吡咯基、3-喹啉基、2-吡嗪基、2-噻吩基、3-呋喃基、嗎啉代基等。

R_{9a2} 中「低級烷基」、「可經低級烷基取代之環烷基」

之具體例可列舉異丙基、環丁基、環戊基、環己基、2-異丙基-5-甲基環己基。又， R_{9a2} 中「可經低級烷基取代之 5 員飽和環狀酯殘基」之例可列舉下述式(c)所示之基， R_{9a3} 之「經低級烷基取代、可與苯環縮合之 5 員飽和或不飽和環狀酯殘基或環狀碳酸酯殘基」之例可列舉下述式(d)及(e)所示之基。

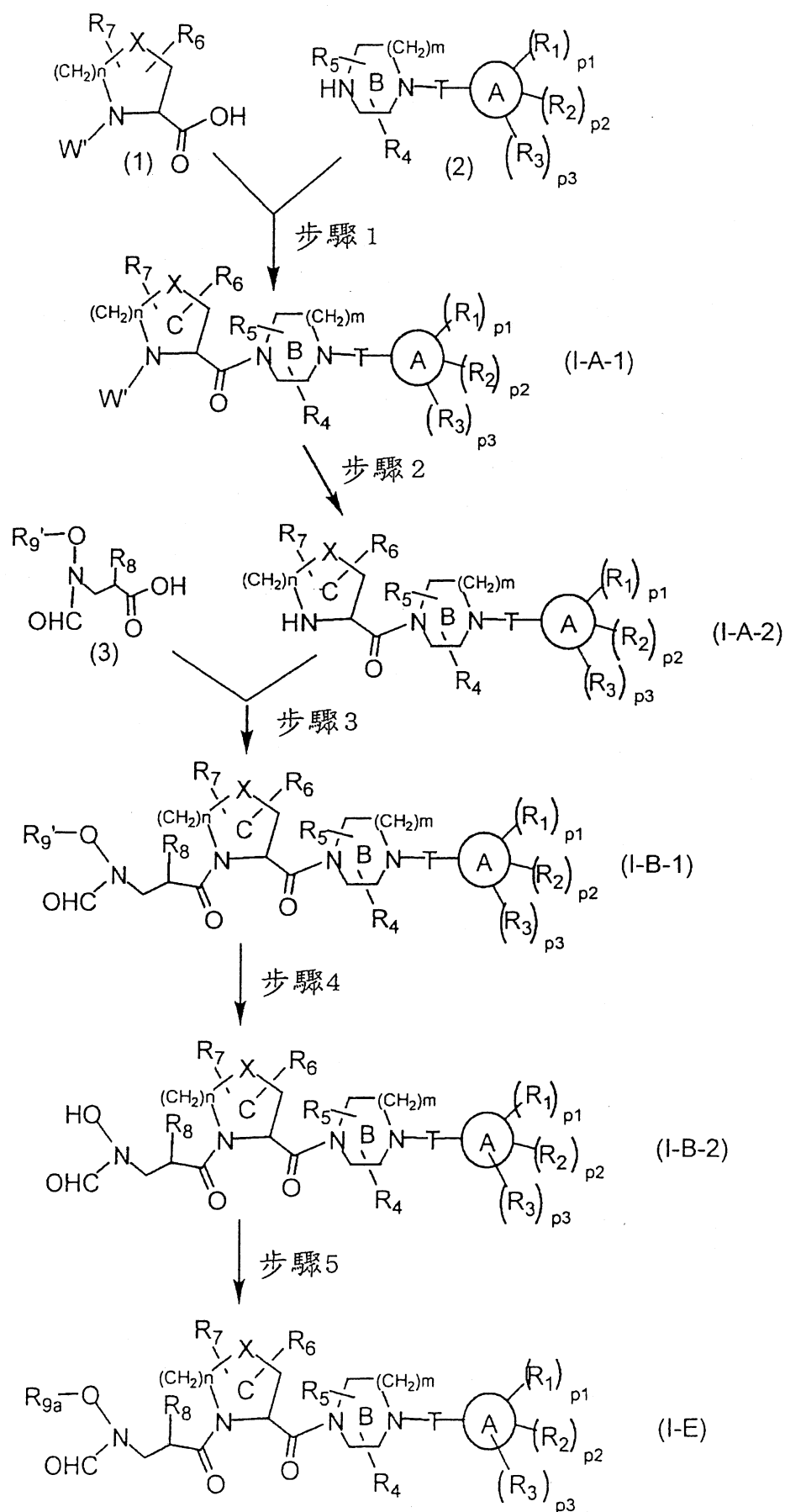


本發明化合物(I)在分子中之鹼性氮原子與酸之間可形成酸付加鹽。此處之酸付加鹽可列舉如與酒石酸、富馬酸、乙酸、乳酸、琥珀酸、甲磺酸、馬來酸、丙二酸、葡萄糖酸或如天冬胺酸等胺基酸等有機酸形成之鹽或與鹽酸、磷酸等無機酸形成之鹽。於本發明化合物之 N-甲醯基-N-羥基胺部位可形成鈉、鉀、鈣等金屬鹽。

本發明化合物(I)偶而以水合物或溶劑合物存在，更有以如光學異構體之立體異構物或該等之混合物存在，這些全都包含於本發明中。

接著，對於本發明化合物(I)之製造方法加以說明。本發明化合物根據例如以下所示之反應式，即可有利地製造。下述之反應式中 W' 為胺基保護基， $R_{9'}$ 為羥基之保護基。其他之取代基或符號與上述者同意義。

本發明化合物之製造方法：



步驟 1

步驟 1 為使化合物(1)及化合物(2)進行反應(醯胺化反應)，成為新穎化合物(I-A-1)之步驟。本步驟可根據肽製造之常法實施。例如，本步驟可在如 1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(WSC)之縮合劑及如 1-羥基苯并三唑之反應促進劑存在下，於如二氯甲烷之溶劑中將兩原料化合物混合攪拌而實施。化合物(2)形成酸付加鹽時，以在如三乙胺之鹼存在下進行較佳。本步驟在 -10°C 至 45°C 進行 1 小時至 3 日。

又，化合物(1)為公知，化合物(2)也幾乎為公知，從公知之化合物，使用公知之方法，即可容易地調製。

步驟 2

步驟 2 為使步驟 1 所製造之化合物(I-A-1)之胺基保護基 W'脫離，成為化合物(I-A-2)之步驟。脫離可根據胺基保護基 W'之特性進行還原或水解。通常，以水解，較好以酸分解進行較理想，而以選擇適用於酸分解之胺基保護基 W'較佳。適用於酸分解之 W'以 Boc(第三丁氧羰基，t-butoxycarbonyl)較理想。經由酸分解之胺基保護基 W'之脫離可在溶劑中，於 -10°C 至 100°C ，較好於 0°C 至室溫使化合物(I-A-1)與酸接觸而實施。此處之酸可列舉氯化氫、三氟乙酸等，溶劑可列舉乙酸乙酯、1,4-二噁烷、二氯甲烷等。

所獲得之化合物(I-A-2)可作為下一步驟 3 之原料使用。

步驟 3

步驟 3 可使化合物(3)及上述化合物(I-A-2)進行與步驟 1 同樣之反應(醯胺化反應)，而成為化合物(I-B-1)。化合物(3)可根據後述參考例所揭示之方法，或是以該方法為基準之方法即可有利地製造。

步驟 4

步驟 4 為將化合物(I-B-1)羥基之保護基 R_9' 脫離，成為化合物(I-B-2)之步驟。本步驟可經由在如二氯甲烷之溶劑中，於化合物(I-B-1)中加入如三氟乙酸之酸，於 -10°C 至 45°C 攪拌混合 1 至 20 小時而實施。

步驟 5

步驟 5 為將(I-B-2)之羥基加以修飾，成為化合物(I-E)之步驟。本步驟可在如吡啶之鹼存在下，於(I-B-2)中加入例如 $R_{9a1}-\text{CO}-\text{Cl}$ 、 $R_{9a2}-\text{O}-\text{CO}-\text{Cl}$ 、 $R_{9a3}-(\text{CH}_2)_p-\text{Cl}$ (R_{9a1} 、 R_{9a2} 、 R_{9a3} 及 p 係如上述所定義)之醯化劑或如烷基鹵化物之烷基化劑，於 -10°C 至 45°C 攪拌 1 至 30 小時而實施。

如此所製造之本發明化合物亦可適當地變換為其他之本發明化合物。例如，於 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_6 或 R_7 存在有「經保護之胺基」、低級烷氧基羰基、低級烷基羰基氧基時可將其變換為胺基、羧基、羥基，亦可為逆變換。又，獲得如光學異構體之立體異構體混合物時，可根據常法將該等分離。生成物之精製可藉由溶劑洗淨或矽膠管柱層析法而實施。

實施例

接著，列舉製造實施例或參考例對本發明作更詳細之說明。以下之製造實施例或參考例係由

系列 A：原料(2)及其 Boc 體之製造、

系列 B：中間體(I-A-1)之製造、

系列 C：原料(3)之製造及

系列 D：本發明化合物(I-B)等之製造

構成，各步驟所製造之化合物經由 300MHz¹H-NMR 可明瞭其物性。系列 D 所製造之化合物若未特別註明，則為非結晶體，於以下之條件，根據高速液體層析法之滯留時間(從於矽膠管柱注入本發明化合物至排出為止之時間)亦可明瞭其物性。

滯留時間(Tr)之測定條件：將濃度調整為 50 毫克／毫升之化合物之二甲亞砒溶液 0.1 μ l 注入管柱 CAPCELL PAC C₁₈SG 120(4.6mm ϕ × 250mm，資生堂(股)公司(Shiseido Co., Ltd)製造)，在測定溫度為 40℃ 下以流速為 1 毫升／min 流入乙腈：0.05%三氟乙酸水=35：65 之溶劑，於檢測波長 254nm 進行分析，求得源自化合物之高峰出現時間作為滯留時間(Tr)。又，在該條件下甲醇之滯留時間(Tr)為 2.89 分。

於以下之製造實施例中所使用之簡稱之定義如下述。

WSC：1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽

DMAP：4-(N,N-二甲胺基)吡啶

THF：四氫呋喃

Me：甲基

Et : 乙基

Bu : 丁基

Ph : 苯基

Ac : 乙醯基

Boc : 第三-丁氧基羰基

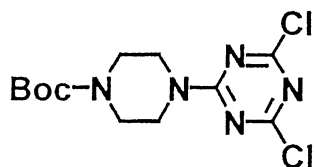
n- : 正

t-或 tert- : 第三

系列 A : 原料化合物(2)及其 Boc 體之製造

參考例 A-1

4-[2-(4,6-二氯-1,3,5-三吡基)]六氫吡啶-1-羧酸 第三-丁酯



於 2,4,6-三氯-1,3,5-三吡 2.04 公克(11.1mmol)之乙腈溶液 100 毫升中滴下含有六氫吡啶-1-羧酸 第三-丁酯 1.97 公克(10.6mmol)及三乙胺 2.5 公克(25.2mmol)之乙腈溶液 60 毫升，在室溫攪拌 3 小時。濃縮後用氯仿抽出，獲得粗製結晶 3.7 公克後經由矽膠管柱層析法(氯仿／甲醇＝250／1)精製，獲得 4-[2-(4,6-二氯-1,3,5-三吡基)]六氫吡啶-1-羧酸 第三-丁酯 1.44 公克(收率 41%)。

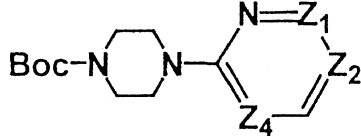
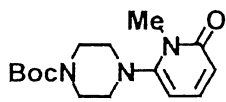
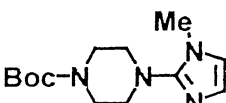
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ / ppm 1.48 (9H, s), 3.51 (4H, t, $J=5.1\text{ Hz}$), 3.86 (4H, t, $J=5.1\text{ Hz}$).

參考例 A-2 及 A-7

與參考例 A-1 揭示之方法同樣操作，獲得以下之化合

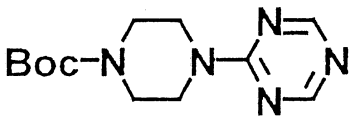
物。

表 1 原料化合物(2)Boc 體之製造

參考例				NMR (CDCl ₃ , ppm)
	Z ₁	Z ₂	Z ₄	
A-2	C-CF₃	C-H	N	1.49 (9H, s), 3.46-3.60 (4H, m), 3.80-3.92 (4H, m), 6.78 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.50 (1H, d, J = 4.8 Hz).
A-3	C-Cl	N	C-H	—
A-4	N	C-Cl	C-H	1.49 (9H, s), 3.51 (4H, t, J = 5.1 Hz), 3.86 (4H, t, J = 5.1 Hz).
A-5	C-F	C-F	C-F	1.48 (9H, s), 3.36-3.40 (4H, m), 3.51-3.56 (4H, m), 7.24-7.33 (1H, m).
A-6				1.49 (9H, s), 3.55 (3H, s), 5.74 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.35 (1H, d, J = 9.0 Hz).
A-7				1.48 (9H, s), 3.00-3.03 (4H, m), 3.50 (3H, s), 3.54-3.58 (4H, m), 6.68 (1H, d, J = 1.5 Hz), 6.78 (1H, d, J = 1.5 Hz).

參考例 A-8

4-[2-(1,3,5-三吡基)]六氫吡啶-1-羧酸 第三-丁酯



將參考例 A-1 所獲得之化合物 1.44 公克(4.3mmol)之 1,4-二噁烷溶液 70 毫升冰冷後加入 10%鈀-碳 0.43 公克及

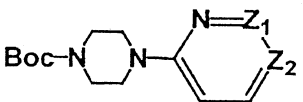
三乙胺 1.0 公克 (10mmol)，在氫氣大氣下於室溫進行接觸還原。過濾，除去觸媒後將濾液濃縮，獲得粗製物。將粗製物經由矽膠管柱層析法(氯仿／甲醇=100／1)精製，獲得 4-[2-(1,3,5-三吡基)]六氫吡啶-1-羧酸 第三-丁酯 0.94 公克 (收率 82%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ / ppm 1.49 (9H, s), 3.46–3.54 (4H, m), 3.80–3.90 (4H, m), 8.54 (2H, s).

參考例 A-9 至 A-10

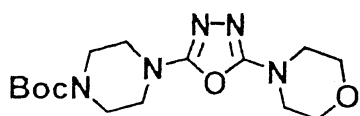
與參考例 A-8 揭示之方法同樣操作，獲得以下之化合物。

表 2 原料化合物(2)Boc 體之製造

參考例			NMR (CDCl_3 , ppm)
	Z_1	Z_2	
A-9	C-H	N	1.49 (9H, s), 3.48-3.58 (4H, m), 3.60-3.70 (4H, m), 6.50 (1H, d, $J = 6.2$ Hz), 8.23 (1H, d, $J = 6.2$ Hz), 8.61 (1H, s).
A-10	N	C-H	1.49 (9H, s), 3.48-3.74 (8H, m), 6.90 (1H, dd, $J = 1.3, 9.2$ Hz), 7.23 (1H, dd, $J = 4.5, 9.2$ Hz), 8.61 (1H, dd, $J = 1.3, 4.5$ Hz).

參考例 A-11

2-[4-(第三-丁氧基羰基)-1-六氫吡啶基]-5-嗎啉代基-1,3,4-噁二唑



(1) 將 2-胺基-5-嗎啉代基-1,3,4-噁二唑 1 公克 (5.9mmol) 之乙腈溶液冰冷後加入溴化亞銅 1.59 公克 (7.1mmol) 及亞硝酸第三-丁酯 0.92 公克 (8.9mmol)，攪拌 30 分鐘。回復到室溫，攪拌 1 小時後於反應液中加入稀鹽酸水及氯仿，將目的物從有機層抽出，用飽和食鹽水洗淨後用無水硫酸鎂乾燥，過濾，將濾液濃縮後用矽膠管柱層析法 (氯仿 / 甲醇 = 30 / 1) 精製，獲得 2-溴-5-嗎啉代基-1,3,4-噁二唑 730 毫克 (收率 53%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ / ppm 3.47–3.54 (4H, m), 3.76–3.83 (4H, m).

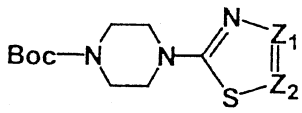
(2) 與參考例 A-1 揭示之方法同樣操作，獲得 2-[4-(第三-丁氧基羰基)-1-六氫吡啶基]-5-嗎啉代基-1,3,4-噁二唑。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ / ppm 1.48 (9H, s), 3.32–3.42 (8H, m), 3.49–3.57 (4H, m), 3.75–3.81 (4H, m).

參考例 A-12 至 A-13

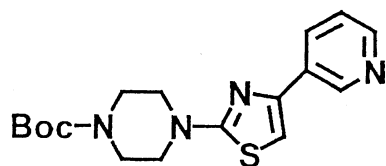
與參考例 A-11 揭示之方法同樣操作，獲得以下之化合物。

表 3 原料化合物(2)Boc 體之製造

參考例			NMR (CDCl ₃ , ppm)
	Z ₁	Z ₂	
A-12	C-SMe	N	1.48 (9H, s), 2.59 (3H, s), 3.45-3.60 (8H, m).
A-13	N	C-H	1.49 (9H, s), 3.50-3.65 (8H, m), 8.49 (1H, s).

參考例 A-14

4-{2-[4-(3-吡啶基)噻唑基]}六氫吡啶-1-羧酸 第三-丁酯



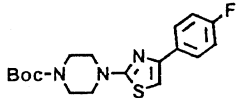
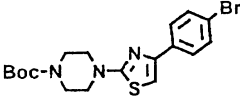
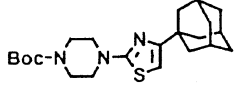
在由文獻公知之 4-硫代胺基甲酯基六氫吡啶-1-羧酸 第三-丁酯 1.31 公克(5.3mmol)、二異丙基乙胺 1.86 毫升(10.7mmol)及乙醇 24 毫升組成之混合物中加入 3-(溴乙酯基)吡啶氫溴酸鹽 1.5 公克(5.3mmol)，於室溫攪拌 1 小時。將反應液減壓濃縮後加水並用乙酸乙酯抽出。用無水硫酸鎂乾燥後減壓蒸餾除去溶劑，獲得 4-{2-[4-(3-吡啶基)噻唑基]}六氫吡啶-1-羧酸 第三-丁酯 1.86 公克(收率 100%)。

¹H-NMR (CDCl₃): δ/ppm 1.49 (9H, s), 3.50-3.66 (8H, m), 6.89 (1H, s), 7.30 (1H, dd, J=4.8, 7.9Hz), 8.11 (1H, ddd, J=1.5, 1.8, 7.9Hz), 8.52 (1H, dd, J=1.5, 4.8Hz), 9.06 (1H, d, J=1.8Hz).

參考例 A-15 至 A-17

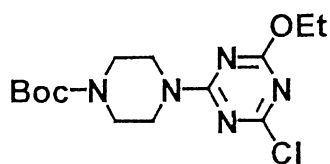
與參考例 A-14 揭示之方法同樣操作，獲得以下之化合物。

表 4 原料化合物(2)Boc 體之製造

參考例	構造式	NMR (CDCl ₃ , ppm)
A-15		1.49 (9H, s), 3.53-3.63 (8H, m), 6.71 (1H, s), 7.02-7.11 (2H, m), 7.77-7.84 (2H, m).
A-16		1.49 (9H, s), 3.54-3.61 (8H, m), 6.78 (1H, s), 7.47-7.51 (2H, m), 7.68-7.73 (2H, m).
A-17		1.48 (9H, s), 1.74 (6H, br s), 1.91 (6H, br s), 2.04 (3H, br s), 3.44 (4H, br s), 3.50-3.59 (4H, m), 6.11 (1H, s).

參考例 A-18

4-[2-(4-氯-6-乙氧基-1,3,5-三吡基)]六氫吡啶-1-羧酸 第三-丁酯

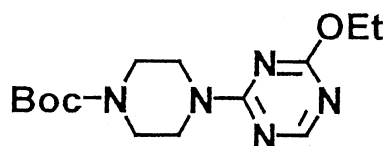


在由 2,4,6-三氯-1,3,5-三吡 1.98 公克(10.8mmol)、碳酸氫鈉 2.57 公克(30.6mmol)及乙醇 25 毫升組成之混合物中加入六氫吡啶-1-羧酸 第三-丁酯 1.94 公克(10.4mmol)之乙醇溶液 80 毫升，於室溫攪拌一晚。加入水，將結晶過濾，以異丙醇、二異丙醚之順序洗淨，獲得 4-[2-(4-氯-6-乙氧基-1,3,5-三吡基)]六氫吡啶-1-羧酸 第三-丁酯 2.12 公克(收率 61%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ/ppm 1.40 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.48 (9H, s), 3.46–3.55 (4H, m), 3.77–3.90 (4H, m), 4.41 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$).

參考例 A-19

4-[2-(4-乙氧基-1,3,5-三吡基)]六氫吡啶-1-羧酸 第三-丁酯

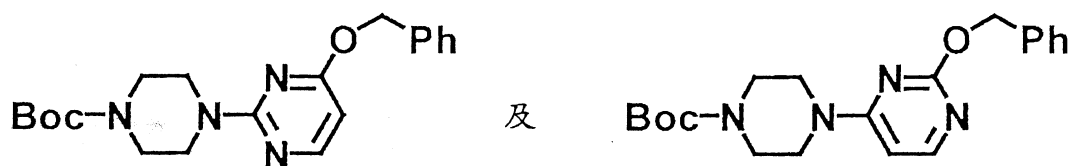


與參考例 A-8 揭示之方法同樣操作，使參考例 A-18 所獲得之化合物進行接觸還原，獲得標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ/ppm 1.42 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.49 (9H, s), 3.43–3.57 (4H, m), 3.73–3.93 (4H, br s), 4.39 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 8.35 (1H, s).

參考例 A-20

4-[2-(4-苄氧基嘧啶基)]六氫吡啶-1-羧酸 第三-丁酯及 4-[4-(2-苄氧基嘧啶基)]六氫吡啶-1-羧酸 第三-丁酯



(1)在冰冷下，於苄醇 10.8 公克(0.1mol)之 THF 200 毫升溶液中加入 60%氫化鈉 4.4 公克(0.11mol)，攪拌之。在冰冷下，將該反應懸濁液慢慢加至 2,4-二氯嘧啶 15 公克(0.1mol)之 THF 200 毫升溶液中，在室溫攪拌一晚。將該反應液用

乙酸水中和，減壓濃縮。殘渣中加入氯仿及水，將目的物從有機層抽出，用無水硫酸鎂乾燥後減壓蒸餾除去溶劑，獲得 4-苄氧基-2-氯嘧啶及其位置異構體 2-苄氧基-4-氯嘧啶之混合物 25.0 公克。

(2)在上述所獲得之混合物 25.0 公克中加入六氫吡嘧啶-1-羧酸 第三-丁酯 22.35 公克(0.12mol)及碳酸氫鈉 16.8 公克(0.2mol)，在乙醇中，於 80℃ 攪拌一晚。將反應液減壓濃縮後於殘渣加入氯仿及水，將目的物從有機層抽出。用無水硫酸鎂乾燥，減壓蒸餾除去溶劑後殘渣用矽膠管柱層析法(乙酸乙酯／己烷 = 1／2 至 1／1)精製，獲得 4-[2-(4-苄氧基嘧啶基)]六氫吡嘧啶-1-羧酸 第三-丁酯 21.1 公克(收率 57%)及其位置異構體 4-[4-(2-苄氧基嘧啶基)]六氫吡嘧啶-1-羧酸 第三-丁酯 14.4 公克(收率 39%)。

4-[2-(4-苄氧基嘧啶基)]六氫吡嘧啶-1-羧酸 第三-丁酯

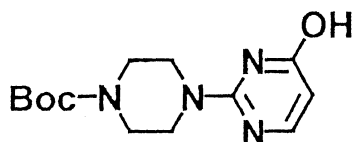
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ /ppm 1.49 (9H, s), 3.45–3.49 (4H, m), 3.76–3.80 (4H, m), 5.34 (2H, s), 6.42 (1H, d, $J=5.7\text{ Hz}$), 7.30–7.44 (5H, m), 8.07 (1H, d, $J=5.7\text{ Hz}$).

4-[4-(2-苄氧基嘧啶基)]六氫吡嘧啶-1-羧酸 第三-丁酯

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ /ppm 1.48 (9H, s), 3.47–3.50 (4H, m), 3.60–3.64 (4H, m), 5.36 (2H, s), 6.16 (1H, d, $J=6.1\text{ Hz}$), 7.25–7.50 (5H, m), 8.05 (1H, d, $J=6.1\text{ Hz}$).

參考例 A-21

4-[2-(4-羥基嘓啖基)]六氫吡咩-1-羧酸 第三-丁酯

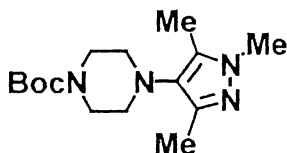


將參考例 A-20 所獲得 4-[2-(4-羥基嘓啖基)]六氫吡咩-1-羧酸 第三-丁酯 14.8 公克 (40mmol) 之乙醇溶液 300 毫升冰冷後，加入 10% 鈹-碳 0.5 公克，於室溫在氫氣大氣下進行接觸還原。反應完成後於所析出結晶中加入氯仿，溶解後過濾除去觸媒。將濾液減壓濃縮，獲得 4-[2-(4-羥基嘓啖基)]六氫吡咩-1-羧酸 第三-丁酯 13.2 公克 (100%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ / ppm 1.49 (9H, s), 3.52–3.55 (4H, m), 3.72–3.75 (4H, m), 5.77 (1H, d, $J=6.2\text{ Hz}$), 7.76 (1H, d, $J=6.2\text{ Hz}$), 12.05 (1H, br s).

參考例 A-22

4-(1,3,5-三甲基-4-吡咩基)六氫吡咩-1-羧酸 第三-丁酯



(1) 在由雙(2-氯乙基)胺鹽酸鹽 10 公克 (56.0mmol)、二氯甲烷 84 毫升及 10% 氫氧化鈉水溶液 56 毫升組成之混合溶液中加入二-第三-丁基二碳酸酯 12.9 毫升 (56.0 毫升)，攪拌一晚。分取有機層，用飽和食鹽水洗淨後用硫酸鈉乾燥。蒸餾除去溶劑，獲得第三-丁基 N,N-雙(2-氯乙基)胺基甲

酸酯 13.8 公克 (收率 100%)。

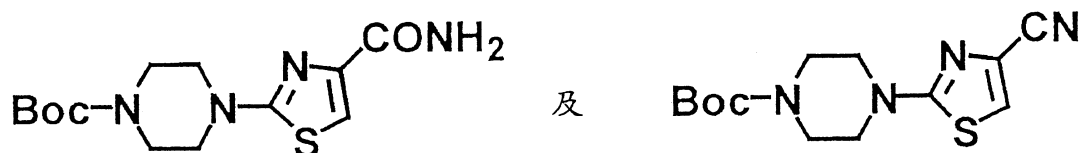
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ/ppm 1.47 (9H, s), 3.66 (8H, m).

(2) 將由上述生成物 3.04 公克 (12.6mmol)、4-胺基-1,3,5-三甲基吡唑 1.43 公克 (11.4mmol)、三乙胺 3.5 毫升 (25.1mmol) 及 1,4-二噁烷 18 毫升組成之混合物加熱回流一晚。蒸餾除去溶劑，加入水、乙酸乙酯，分液，有機層用飽和食鹽水洗淨後用硫酸鈉乾燥。蒸餾除去溶劑，粗製物用鹼性矽膠管柱層析法 (乙酸乙酯 / 正己烷 = 1 / 1) 精製，獲得 4-(1,3,5-三甲基-4-吡唑基)六氫吡啶-1-羧酸 第三-丁酯 580 毫克 (收率 17%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ/ppm 1.33, 1.48 (total 9H, both s), 1.63 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.89 (4H, m), 3.48 (4H, m).

參考例 A-23

4-[2-(4-胺基甲醯基噻唑基)]六氫吡啶-1-羧酸 第三-丁酯
及 4-[2-(4-氰基噻唑基)]六氫吡啶-1-羧酸 第三-丁酯



(1) 與參考例 A-1 揭示之方法同樣操作，獲得 2-{1-[4-(第三-丁氧基羰基)六氫吡啶基]}噻唑-4-羧酸 乙酯 4.65 公克 (收率 92%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ/ppm 1.37 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.48 (9H, s), 3.48–3.62 (8H, m), 4.36 (2H, q $J=7.1\text{ Hz}$), 7.47 (1H, s).

(2) 將 2-{1-[4-(第三-丁氧基羰基)六氫吡咩基]}噻唑基-4-羧酸 乙酯 2.23 公克 (6.5mmol) 溶解於甲醇 20 毫升中，慢慢加入 1N 氫氧化鈉水溶液 13.1 毫升，在室溫攪拌 17 小時後減壓濃縮。在冰冷下加入 10% 鹽酸水溶液使 pH 值為 2，用乙酸乙酯抽出。用飽和食鹽水洗淨後用無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮。加入己烷，濾取所析出之結晶，乾燥，獲得 2-[4-(第三-丁氧基羰基)-1-六氫吡咩基]噻唑-4-羧酸 1.89 公克 (收率 92%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ/ppm 1.49 (9H, s), 3.46–3.61 (8H, m), 7.55 (1H, s).

(3) 將由 2-[4-(第三-丁氧基羰基)-1-六氫吡咩基]噻唑-4-羧酸 1.0 公克 (3.2mmol)、WSC 734 毫克 (3.8mmol)、1-羥基苯并三唑 1 水合物 474 毫克 (3.5mmol) 及 DMF 10 毫升組成之混合物在室溫攪拌 1 小時後加入 28% 氨水溶液 2.9 毫升，於室溫攪拌 14 小時。於反應液中加入乙酸乙酯，以水、1N 氫氧化鈉水溶液、水之順序洗淨，用無水硫酸鎂乾燥。減壓蒸餾除去溶劑，用矽膠管柱層析法 (乙酸乙酯/己烷 = 3/7 至 1/0) 精製。經由乙酸乙酯-己烷再結晶，獲得 4-[2-(4-胺基甲醯基噻唑基)]六氫吡咩-1-羧酸 第三-丁酯 920 毫克 (收率 92%)。

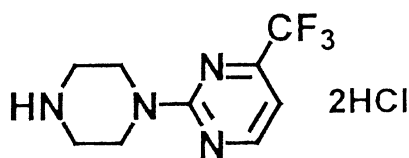
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ/ppm 1.49 (9H, s), 3.43–3.62 (8H, m), 5.52 (1H, br), 6.99 (1H, br), 7.46 (1H, s).

(4)在冰冷下，於由 4-[2-(4-胺基甲醯基噻唑基)]六氫吡啶-1-羧酸 第三-丁酯 914 毫克(2.9mmol)、三乙胺 1.35 毫升(9.7mmol)及二氯甲烷 30 毫升組成之混合物中滴下三氟甲磺酸酐 $811\mu\text{l}$ (4.8mmol)，在冰冷下攪拌 30 分鐘，在室溫攪拌 4 日。於反應液中加入冰水，分取有機層，以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水之順序洗淨。用無水硫酸鎂乾燥後減壓蒸餾除去溶劑，經由矽膠管柱層析法(乙酸乙酯/己烷 = 1/4 至 2/3)精製。經由乙酸乙酯-己烷再結晶，獲得 4-[2-(4-氟基噻唑基)]六氫吡啶-1-羧酸 第三-丁酯 728 毫克(收率 85%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ/ppm 1.48 (9H, s), 3.46–3.61 (8H, m).

參考例 A-24

2-(1-六氫吡啶基)-4-(三氟甲基)嘧啶 2 鹽酸鹽



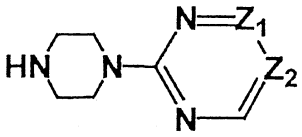
在冰冷下，於參考例 A-2 所獲得之化合物 0.5 公克中加入 4 莫耳/1000 毫升 HCl 之乙酸乙酯溶液 10 毫升，於室溫攪拌 3 小時後濃縮，獲得 2-(1-六氫吡啶基)-4-(三氟甲基)嘧啶 2 鹽酸鹽之粗製物。該化合物不經過精製，直接用

於下一個步驟。

參考例 A-25 至 A-41

與參考例 A-24 揭示之方法同樣操作，獲得以下之化合物。該等化合物不經過精製，直接用於下一個步驟。

表 5 原料化合物(2)鹽酸鹽之製造

參考例		
	Z ₁	Z ₂
A-25	C-H	N
A-26	C-OEt	N
A-27	C-OH	C-H

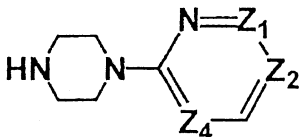
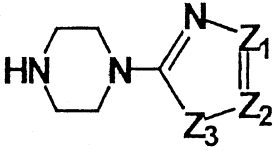
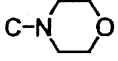
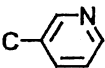
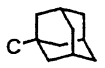
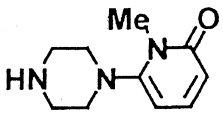
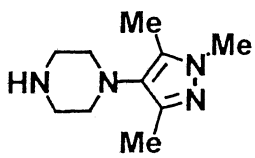
參考例			
	Z ₁	Z ₂	Z ₄
A-28	C-OCH ₂ Ph	N	C-H
A-29	C-H	N	C-H
A-30	N	C-H	C-H
A-31	C-F	C-F	C-F

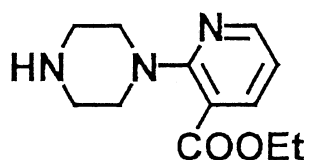
表 6 原料化合物(2)鹽酸鹽之製造

參考例 A-42

參考例			
	Z ₁	Z ₂	Z ₃
A-32	N		O
A-33	C-SMe	N	S
A-34	N	C-H	S
A-35		C-H	S
A-36		C-H	S
A-37		C-H	S
A-38		C-H	S
A-39	C-CN	C-H	S

參考例	構造式
A-40	
A-41	

2-(1-六氫吡啶基)煙鹼酸 乙酯



將六氫吡啶 3.74 公克(43.5mmol)、2-氯煙鹼酸 乙酯 1.86 公克(10.0mmol)及正丁醇 100 毫升組成之混合物於 130℃ 加熱 2 日。濃縮後加入飽和碳酸氫鈉水溶液，用氯仿抽出。有機層用飽和食鹽水洗淨後用硫酸鎂乾燥，濃縮。

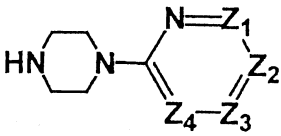
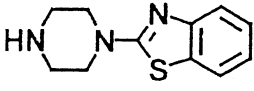
粗製物經由矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇 = 80/1 至 20/1)精製, 獲得目的物 2-(1-六氫吡咩基)煙鹼酸 乙酯 1.68 公克(收率 72%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ/ppm 1.39 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.90–3.10 (4H, m), 3.30–3.50 (4H, m), 4.35 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 6.73 (1H, dd, $J=4.7, 7.6\text{ Hz}$), 7.97 (1H, dd, $J=1.8, 7.6\text{ Hz}$), 8.27 (1H, dd, $J=1.8, 4.7\text{ Hz}$).

參考例 A-43 至 A-45

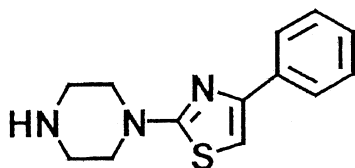
與參考例 A-42 揭示之方法同樣操作, 獲得以下之化合物。

表 7 原料化合物(2)之製造

參考例					NMR (CDCl_3 , ppm)
	Z_1	Z_2	Z_3	Z_4	
A-43	C-H	C-H	N	C-CN	3.02 (4H, t, $J=5.0\text{ Hz}$), 3.79 (4H, t, $J=5.0\text{ Hz}$), 8.00 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 8.25 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$).
A-44	C-NH₂	C-F	C-H	N	2.89 (4H, t, $J=5.0\text{ Hz}$), 3.65 (4H, t, $J=5.0\text{ Hz}$), 4.76 (2H, br s), 7.83 (1H, d, $J=2.9\text{ Hz}$).
A-45					3.00 (4H, m), 3.62 (4H, m), 7.07 (1H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.29 (1H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.54 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.58 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$).

參考例 A-46

4-苯基-2-(1-六氫吡咩基)噻唑



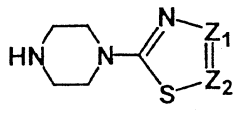
在二異丙胺不存在下，原料使用溴代苯乙酮，以參考例 A-14 揭示之方法為基準，獲得標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ /ppm 7.84–7.81 (2H, m), 7.39–7.24 (3H, m), 6.76 (1H, s), 3.53–3.50 (4H, m), 3.02–2.98 (4H, m), 1.70 (1H, s).

參考例 A-47 至 A-49

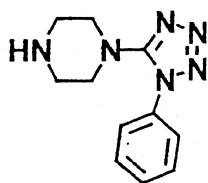
原料使用六氫吡咩，以參考例 A-11 揭示之方法為基準，獲得以下之化合物。

表 8 原料化合物(2)之製造

參考例			NMR (CDCl_3 , ppm)
	Z ₁	Z ₂	
A-47	C-H	C-Me	1.70 (1H, s), 2.30 (3H, d, $J = 1.3$ Hz), 2.95-2.98 (4H, m), 3.37-3.40 (4H, m), 6.81 (1H, d, $J = 1.3$ Hz).
A-48	C-Me	C-Me	1.67 (1H, s), 2.14 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.94-2.97 (4H, m), 3.33-3.37 (4H, m).
A-49	N	C-CF₃	3.01 (4H, m), 3.58 (4H, m).

參考例 A-50

1-苯基-5-(1-六氫吡咩基)四唑



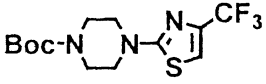
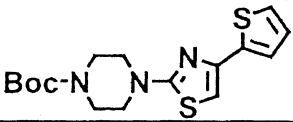
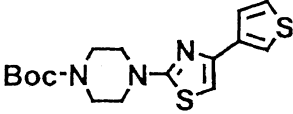
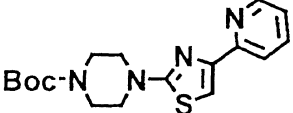
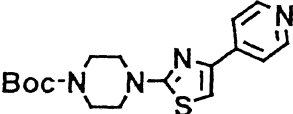
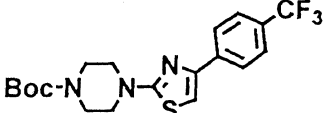
將市售之 5-[4-(1-苄基六氫吡嗪基)]-1-苯基四唑 1.0 公克 (3.12mmol)、5% 鈀-碳 100 毫克、四氫呋喃 15 毫升及乙醇 15 毫升之混合物在氫氣大氣下，於室溫攪拌 7 小時。過濾後蒸餾除去溶劑，粗製物用鹼性矽膠管柱層析法(氯仿／甲醇 = 20／1)精製，獲得 1-苯基-5-(1-六氫吡嗪基)四唑 490 毫克(收率 68%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ / ppm 2.91 (4H, m), 3.22 (4H, m), 7.50–7.63 (5H, m).

參考例 A-51 至 A-56

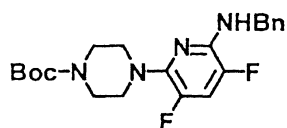
與參考例 A-14 揭示之方法同樣操作，獲得以下之化合物。

表 8-2 原料化合物(2)Boc 體之製造

參考例	構造式	NMR (CDCl ₃ , ppm)
A-51		1.48 (9H, s), 3.47-3.60 (8H, m), 7.00 (1H, s).
A-52		1.48 (9H, s), 3.45-3.60 (8H, m), 6.65 (1H, s), 6.96-7.04 (1H, m), 7.16-7.24 (1H, m), 7.31-7.38 (1H, m).
A-53		1.48 (9H, s), 3.47-3.61 (8H, m), 6.62 (1H, s), 7.25-7.32 (1H, m), 7.34-7.39 (1H, m), 7.65-7.70 (1H, m).
A-54		(DMSO- <i>d</i> ₆): 1.43 (9H, s), 3.49 (8H, s), 7.26-7.33 (1H, m), 7.51 (1H, s), 7.80-7.97 (2H, m), 8.53-8.59 (1H, m).
A-55		(DMSO- <i>d</i> ₆): 1.43 (9H, s), 3.50 (8H, s), 7.66 (1H, s), 7.72-7.78 (1H, m), 8.51-8.59 (1H, m), 8.62-8.68 (1H, m), 9.15-9.20 (1H, m).
A-56		1.42 (9H, s), 3.61 (8H, s), 7.62 (1H, s), 7.63 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.94 (2H, d, J = 8.1Hz).

參考例 A-57

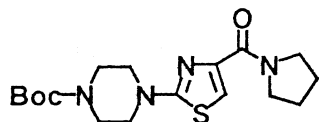
與參考例 A-1 揭示之方法同樣操作，獲得以下之化合物。



¹H-NMR (CDCl₃): δ/ppm 1.46 (9H, s), 3.24-3.28 (4H, m), 3.45-3.50 (4H, m), 4.57-4.59 (2H, m), 4.69 (1H, br s), 6.96-7.03 (1H, m), 7.18-7.33 (5H, m).

參考例 A-58

與參考例 A-23(3)揭示之方法同樣操作，獲得以下之化合物。

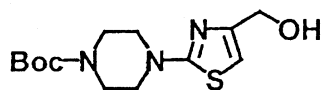


MS (m/z): 367 (MH^+).

^1H -NMR ($CDCl_3$): δ /ppm 1.48 (9H, s), 1.82–1.99 (4H, m), 3.42–3.68 (10H, m), 3.83–3.93 (2H, m), 7.33 (1H, s).

參考例 A-59

使用參考例 A-23(1)所獲得之化合物，在氯化鈣共存下用硼氫化鈉還原，獲得以下之化合物。



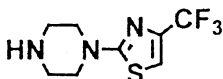
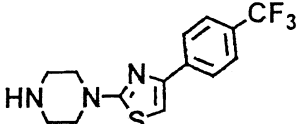
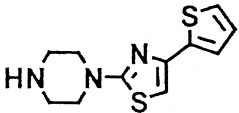
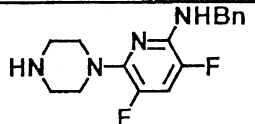
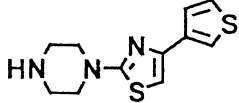
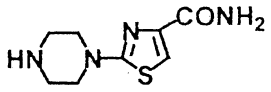
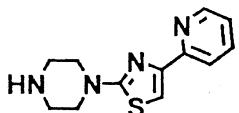
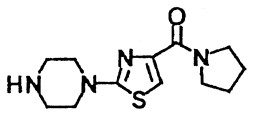
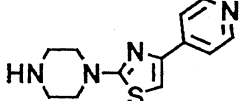
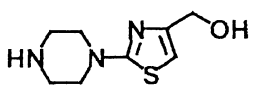
MS (m/z): 300 (MH^+).

^1H -NMR ($CDCl_3$): δ /ppm 1.48 (9H, s), 3.45–3.60 (8H, m), 4.55 (2H, d, $J=5.3$ Hz), 6.44 (1H, t, $J=0.9$ Hz).

參考例 A-60 至 A-69

與參考例 A-24 揭示之方法同樣操作，獲得以下之化合物。該等化合物不經過精製，直接用於下一個步驟。

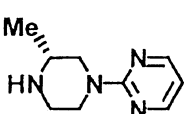
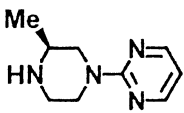
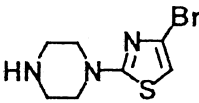
表 8-3 原料化合物(2)之製造

參考例	構造式	參考例	構造式
A-60		A-65	
A-61		A-66	
A-62		A-67	
A-63		A-68	
A-64		A-69	

參考例 A-70 至 A-72

與參考例 A-42 揭示之方法同樣操作，獲得以下之化合物。

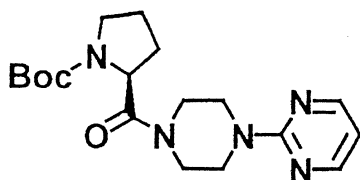
表 8-4 原料化合物(2)之製造

參考例	構造式	NMR (CDCl ₃ , ppm)
A-70		1.13 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.50-2.59 (1H, m), 2.77-3.14 (4H, m), 4.58-4.63 (2H, m), 6.47 (1H, t, J = 4.8 Hz), 8.30 (2H, d, J = 4.7 Hz).
A-71		1.13 (3H, d, J = 6.4 Hz), 2.50-2.59 (1H, m), 2.77-3.14 (4H, m), 4.58-4.63 (2H, m), 6.47 (1H, t, J = 4.8 Hz), 8.30 (2H, d, J = 4.7 Hz).
A-72		2.93-3.03 (4H, m), 3.40-3.51 (4H, m), 6.42 (1H, s).

系列 B：化合物(I-A-1)之製造

實施例 B-1

(2S)-1-(第三-丁氧基羰基)-2-{[4-(2-嘧啶基)-1-六氫吡咩基]羰基}吡咯烷



將 N-(第三-丁氧基羰基)-L-脯氨酸 15.0 公克 (69.8mmol)、WSC16.0 公克 (83.5mmol)、1-羥基苯并三唑 1 水合物 9.4 公克 (61.4mmol) 及二氯甲烷 150 毫升組成之混合物於室溫攪拌 30 分鐘後，在冰冷下加入 2-六氫吡咩基嘧啶 12.6 公克 (76.7mmol)，於室溫攪拌 2 日。加入水，過濾不溶物後將濾液分液，有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水之順序洗淨，用硫酸鎂乾燥、濃縮，將所獲得之粗製結晶付諸矽膠管柱層析(乙酸乙酯)，再經由再結晶(乙酸乙酯-正己烷)，獲得(2S)-1-(第三-丁氧基羰基)-2-{[4-(2-嘧啶基)-1-六氫吡咩基]羰基}吡咯烷 20.9 公克(收率 83%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ / ppm 1.40 (0.5×9H, s), 1.46 (0.5×9H, s), 1.76–2.29 (4H, m), 3.30–4.05 (10H, m), 4.55–4.80 (1H, m), 6.48–6.60 (1H, m), 8.32 (0.5×2H, d, $J=4.6\text{ Hz}$), 8.34 (0.5×2H, d, $J=4.6\text{ Hz}$).

實施例 B-2 至 B-65

將系列 A 之參考例所製造之化合物以與實施例 B-1 揭示之方法同樣處理，獲得以下之化合物。

表 9 化合物 (I-A-1) 之製造

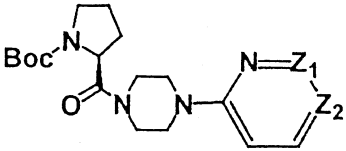
實施例			NMR (CDCl ₃ , ppm)
	Z ₁	Z ₂	
B-2	C-OMe	C-H	3.37-4.00 (10H, m), 3.87 (3H, m), 6.10-6.26 (2H, m), 7.36-7.53 (1H, m).
B-3	C-H	C-H	3.33-3.90 (10H, m), 6.58-6.76 (2H, m), 7.46-7.60 (1H, m), 8.13-8.27 (1H, m).
B-4	C-Me	C-H	2.40 (0.5 × 3H, s), 2.41 (0.5 × 3H, s), 3.35-3.89 (10H, m), 6.39-6.49 (1H, m), 6.54 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.35-7.47 (1H, m).
B-5	C-H	C-Cl	3.33-3.89 (10H, m), 6.52-6.65 (1H, m), 7.39-7.52 (1H, m), 8.07-8.17 (1H, m).
B-6	N	C-H	1.40, 1.45 (9H, s), 1.79-2.26 (4H, m), 2.60 (3H, s), 3.37-3.97 (10H, m), 4.50-4.76 (1H, m).

表 10 化合物 (I-A-1) 之製造

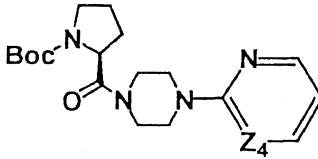
實施例		NMR (CDCl ₃ , ppm)
	Z ₄	
B-7	C-CO₂Et	1.26-1.57 (12H, m), 3.23-3.90 (10H, m), 4.20-4.42 (2H, m), 6.74-6.88 (1H, m), 7.96-8.12 (1H, m), 8.25-8.36 (1H, m).
B-8	C-CN	3.37-3.93 (10H, m), 6.76-6.90 (1H, m), 7.75-7.90 (1H, m), 8.30-8.42 (1H, m).
B-9	C-CONH₂	3.07-4.00 (10H, m), 7.07-7.17 (1H, m), 8.28 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.37-8.43 (1H, m).

表 11 化合物 (I-A-1) 之製造

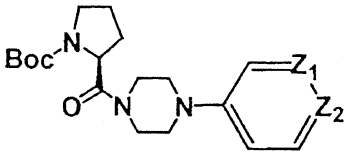
實施例			NMR (CDCl ₃ , ppm)
	Z ₁	Z ₂	
B-10	N	C-H	3.10-3.94 (10H, m), 7.12-7.27 (2H, m), 8.07-8.23 (1H, m), 8.32 (1H, br s).
B-11	C-H	N	3.27-3.93 (10H, m), 6.60-6.73 (2H, m), 8.27-8.40 (2H, m).

表 12 化合物 (I-A-1) 之製造

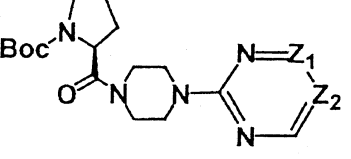
實施例			NMR (CDCl ₃ , ppm)
	Z ₁	Z ₂	
B-12	C-CF₃	C-H	3.37-4.07 (10H, m), 6.75-6.90 (1H, m), 8.48-8.58 (1H, m).
B-13	C-NH₂	C-H	1.40 (0.5 × 9H, s), 1.46 (0.5 × 9H, s), 3.39-3.97 (10H, m), 5.77-5.83 (1H, m), 7.91-7.97 (1H, m).
B-14	C-NH₂	C-F	1.40 (0.5 × 9H, s), 1.46 (0.5 × 9H, s), 3.37-3.95 (10H, m), 7.81-7.86 (1H, m).
B-15	C-OH	C-H	1.40 (0.5 × 9H, s), 1.46 (0.5 × 9H, s), 5.77-5.83 (1H, m), 7.75-7.80 (1H, m).

表 13 化合物 (I-A-1) 之製造

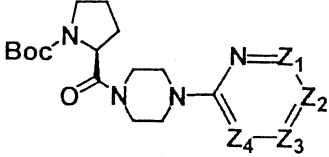
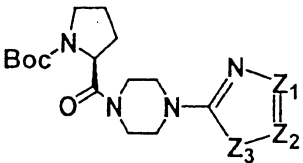
實施例					NMR (CDCl ₃ , ppm)
	Z ₁	Z ₂	Z ₃	Z ₄	
B-16	C-H	N	C-H	C-H	—
B-17	C-OCH ₂ Ph	N	C-H	C-H	1.39 (0.5 × 9H, s), 1.46 (0.5 × 9H, s), 3.35-3.88 (10H, m), 5.37 (2H, s), 6.15-6.21 (1H, m), 7.27-7.48 (5H, m), 8.05-8.12 (1H, m).
B-18	C-Cl	C-H	N	C-H	1.75-2.3 (4H, m), 3.38-3.9 (10H, m), 4.54-4.62 and 4.66-4.73 (total 1H, both m), 7.88 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.99 (1H, d, J = 7.1 Hz).
B-19	C-H	C-H	N	C-H	—
B-20	C-H	C-H	N	C-CN	—
B-21	C-H	N	C-H	N	—
B-22	C-OEt	N	C-H	N	1.40 (3H, t, J = 7 Hz), 3.40-4.00 (10H, m), 4.40 (2H, q, J = 7 Hz), 8.35 (1H, s).
B-23	N	C-H	C-H	N	3.40-4.17 (10H, m), 8.16-8.18 (1H, m), 8.56-8.58 (1H, m).
B-24	C-F	C-F	C-H	C-F	1.41 (0.5 × 9H, s), 1.46 (0.5 × 9H, s), 3.40-3.72 (10H, m), 4.55-4.72 (1H, m), 7.25-7.36 (1H, m).

表 14 化合物 (I-A-1) 之製造

實施例				NMR (CDCl ₃ , ppm)
	Z ₁	Z ₂	Z ₃	
B-25	C-H	C-H	S	3.30-3.93 (10H, m), 6.58-6.66 (1H, m), 7.16-7.25 (1H, m).
B-26	N	C-Me	S	2.60 (3H, br s), 3.23-3.95 (10H, m).
B-27	C-H	C-Br	S	1.40 and 1.46 (total 9H, both s), 1.80-2.29 (4H, m), 3.25-3.90 (10H, m), 4.51-4.72 (1H, m), 7.09 and 7.10 (total 1H, both s).
B-28	C-Me	C-H	S	1.40 (0.5 × 9H, s), 1.46 (0.5 × 9H, s), 1.78-2.25 (4H, m), 2.26 (3H, s), 3.30-3.93 (10H, m), 4.53-4.73 (1H, m), 6.16 (0.5 × 1H, s), 6.19 (0.5 × 1H, s).
B-29	C-H	C-Me	S	1.39, 1.45 (9H, s), 1.66-2.30 (4H, m), 2.31 (3H, s), 3.33-3.93 (10H, m), 4.54-4.71 (1H, m), 6.80-6.86 (1H, m).
B-30	C-Me	C-Me	S	1.39, 1.45 (9H, s), 1.76-2.26 (4H, m), 2.14 (3H, s), 2.20 (3H, s), 3.26-3.73 (10H, m), 4.53-4.70 (1H, m).
B-31	C-Ph	C-H	S	1.40, 1.46 (9H, s), 1.80-2.29 (4H, m), 3.38-3.93 (10H, m), 4.56-4.73 (1H, m), 6.80, 6.82 (1H, s), 7.26-7.40 (3H, m), 7.81-7.83 (2H, m).
B-32	N	C-H	S	1.40, 1.46 (9H, s), 1.65-2.29 (4H, m), 3.38-3.94 (10H, m), 4.53-4.74 (1H, m), 8.51, 8.53 (1H, s).
B-33	C-SMe	N	S	1.40, 1.45 (9H, s), 1.79-2.26 (4H, m), 2.60 (3H, s), 3.37-3.97 (10H, m), 4.50-4.76 (1H, m).
B-34	N	C-CF₃	S	1.26, 1.48 (total 9H, both s), 1.98-2.15 (4H, m), 3.48-3.68 (10H, m), 4.72 (1H, m).

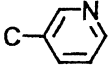
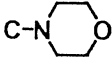
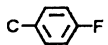
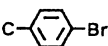
B-35		C-H	S	1.41 and 1.46 (total 9H, both s), 1.80-2.30 (4H, m), 3.40-3.95 (10H, m), 4.56-4.75 (1H, m), 6.90 and 6.92 (total 1H, both s), 7.27-7.34 (1H, dd, J = 4.8, 7.9 Hz), 8.10 (1H, ddd, J = 1.8, 2.0, 7.9 Hz), 8.52 (1H, dd, J = 1.8, 4.8 Hz), 9.06 (1H, br).
B-36	N		O	1.40, 1.46 (9H, s), 1.76-2.26 (4H, m), 3.26-3.89 (18H, m), 4.50-4.72 (1H, m).
B-37	N	N	N-Ph	1.39, 1.44 (total 9H, both s), 1.83-2.17 (4H, m), 3.17-3.76 (10H, m), 4.51-4.64 (1H, m), 7.52-7.60 (5H, m).
B-38	C-t-Bu	C-H	S	1.29 (9H, s), 1.48 (9H, s), 3.48 (4H, br s), 3.56 (4H, br s), 6.16 (1H, s).
B-39	C-Et	C-H	S	1.24 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.48 (9H, s), 2.63 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.42-3.52 (4H, m), 3.51-3.60 (4H, m), 6.16 (1H, s).
B-40		C-H	S	1.49 (9H, s), 3.53-3.63 (8H, m), 6.71 (1H, s), 7.02-7.11 (2H, m), 7.77-7.84 (2H, m).
B-41		C-H	S	1.49 (9H, s), 3.54-3.61 (8H, m), 6.78 (1H, s), 7.47-7.51 (2H, m), 7.68-7.73 (2H, m).
B-42		C-H	S	1.48 (9H, s), 1.74 (6H, br s), 1.91 (6H, br s), 2.04 (3H, br s), 3.44 (4H, br s), 3.50-3.59 (4H, m), 6.11 (1H, s).
B-43	C-CN	C-H	S	1.40 and 1.46 (total 9H, both s), 1.82-2.29 (4H, m), 3.35-3.95 (10H, m), 4.53-4.73 (1H, m).

表 15 化合物 (I-A-1) 之製造

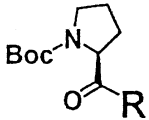
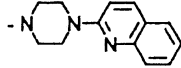
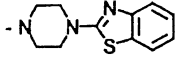
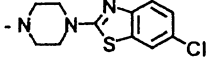
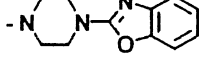
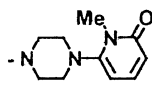
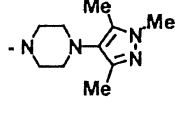
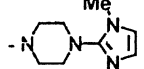
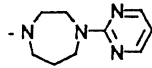
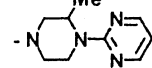
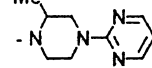
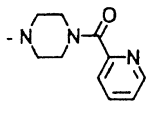
實施例		NMR (CDCl ₃ , ppm)
	R	
B-44		3.40-4.07 (10H, m), 6.95-7.03 (1H, m), 7.50-7.76 (3H, m), 7.88-7.98 (1H, m).
B-45		1.40, 1.46 (total 9H, both s), 1.85-2.22 (4H, m), 3.41-3.84 (10H, m), 4.57-4.72 (1H, m), 7.11 (1H, m), 7.32 (1H, m), 7.55-7.64 (1H, m).
B-46		—
B-47		3.33-3.97 (10H, m), 7.00-7.43 (4H, m).
B-48		1.43, 1.47 (total 9H, both s), 1.86-2.21 (4H, m), 2.75-3.20 (4H, m), 3.40-3.61 (9H, m), 4.56-4.71 (1H, m), 5.74 (1H, d, J = 7.1 Hz), 6.37 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.27 (1H, m).
B-49		1.31 (9H, s), 1.63-1.93 (2H, m), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.64-2.88 (3H, m), 3.25-3.67 (9H, m), 4.53-4.57 (1H, m).
B-50		—
B-51		3.20-4.30 (10H, m), 6.33-6.53 (1H, m), 8.07-8.33 (2H, m).
B-52		2.77-4.00 (6H, m), 4.33-4.83 (3H, m), 6.47-6.63 (1H, m), 8.27-8.43 (2H, m).
B-53		2.90-4.93 (9H, m), 6.47-6.63 (1H, m), 8.23-8.50 (2H, m).
B-54		—

表 16 化合物 (I-A-1) 之製造

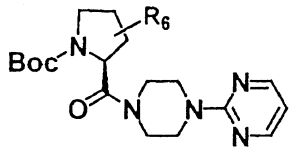
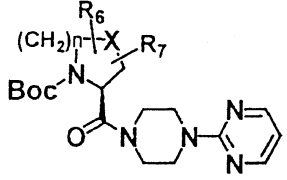
實施例		NMR (CDCl ₃ , ppm)
	R ₆	
B-55	$\begin{array}{c} 4 \\ \text{ } \text{OH} \end{array}$	3.13-3.91 (9H, m), 4.24 (1H, br), 4.67-4.78 (1H, m), 5.02 (1H, br), 6.64-6.72 (1H, m), 8.39 (2H, d, J = 4.6 Hz).
B-56	$\begin{array}{c} 4 \\ \text{—} \text{OH} \end{array}$	3.48-4.14 (9H, m), 4.28-4.41 (1H, m), 4.67-4.78 (1H, m), 5.72 (1H, d, J = 11.9 Hz), 6.54 (1H, t, J = 4.8 Hz), 8.33 (2H, d, J = 4.8 Hz).
B-57	$\begin{array}{c} 4 \\ \text{—} \text{F} \end{array}$	1.42 and 1.48 (both 0.5 × 9H, s), 4.68 and 4.80 (both 0.5 × 1H, br d, J = 9.0 Hz), 5.09-5.17 and 5.26-5.35 (both 0.5 × 1H, m), 6.50-6.58 (1H, m), 8.28-8.36 (1H, m).
B-58	$\begin{array}{c} 4 \\ \text{ } \text{O-CH}_2\text{Ph} \end{array}$	1.40 (0.5 × 9H, s), 1.45 (0.5 × 9H, s), 6.50-6.58 (1H, m), 7.25-7.39 (5H, m), 8.30-8.36 (1H, m).
B-59	$\begin{array}{c} 4 \\ \text{ } \text{Ph} \end{array}$	3.33-4.23 (11H, m), 6.48-6.62 (1H, m), 7.20-7.38 (5H, m), 8.28-8.38 (2H, m).
B-60	$\begin{array}{c} 3 \\ \text{ } \text{Me} \end{array}$	1.07-1.27 (3H, m), 3.40-4.07 (10H, m), 6.50-6.67 (1H, m), 8.27-8.43 (2H, m).

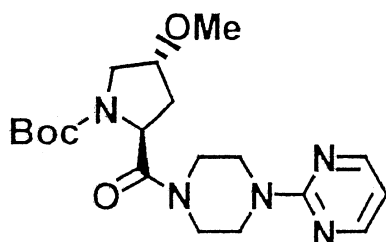
表 17 化合物(I-A-1)之製造

實施例				NMR (CDCl ₃ , ppm)
	X	R ₆ , R ₇	n	
B-61	CH₂		1	3.43-4.07 (10H, m), 6.50-6.63 (1H, m), 8.27-8.43 (2H, m).
B-62	CH₂		1	0.49 (1H, dt, J = 4.9, 4.2 Hz), 0.63 (1H, dt, J = 7.9, 4.9 Hz), 2.98 (1H, d, J = 9.7 Hz), 3.30 (1H, dd, J = 9.7, 3.8 Hz), 3.64-3.76 (4H, m), 3.83-3.92 (4H, m), 3.94 (1H, s), 6.54 (1H, t, J = 4.7 Hz), 8.33 (2H, d, J = 4.7 Hz).
B-63	S	-H, -H	1	2.77 (1H, dd, J = 10.1, 9.1 Hz), 3.19 (1H, dd, J = 10.1, 6.8 Hz), 3.57-3.89 (9H, m), 4.13 (1H, d, J = 9.5 Hz), 4.48 (1H, d, J = 9.5 Hz).
B-64	CH₂	-H, -H	2	3.20-3.33 (2H, m), 3.70-4.00 (9H, m), 6.54 (1H, t, J = 4.8 Hz), 8.33 (2H, d, J = 4.8 Hz).
B-65*	O	-H, -H	2	1.46 (9H, s), 3.40-4.20 (14H, m), 3.63-3.90 (1H, br), 6.55 (1H, t, J = 4.8 Hz), 8.33 (2H, d, J = 4.8 Hz).

*消旋體

實施例 B-66

(2S,4R)-1-(第三-丁氧基羰基)-4-甲氧基-2-{[4-(2-嘓啶基)-1-六氫吡咩基]羰基}吡咯烷

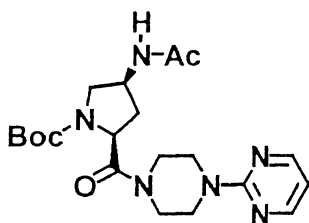


在實施例 B-55 所獲得化合物 900 毫克(2.4mmol)之 DMF 30 毫升溶液中加入 60%氫化鈉 114 毫克(2.9mmol)，於室溫攪拌 30 分鐘後，在冰冷下加入甲基碘 222 μ l (3.57mmol)，於室溫攪拌一晚。將反應液減壓濃縮後於殘渣中加入乙酸乙酯及水，將目的物從有機層抽出。用無水硫酸鎂乾燥後減壓蒸餾除去溶劑，殘渣用矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇 = 1/0 至 20/1)精製，獲得(2S,4R)-1-(第三-丁氧基羰基)-4-甲氧基-2-{[4-(2-嘓啶基)-1-六氫吡咩基]羰基}吡咯烷 760 毫克(收率 82%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ /ppm 1.40 (0.5 $\times$ 9H, s), 1.45 (0.5 $\times$ 9H, s), 1.97–2.32 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.50–4.15 (11H, m), 4.68–4.88 (1H, m), 6.50–6.59 (1H, m), 8.33 (2H, t, $J=4.7\text{ Hz}$).

實施例 B-67

(2S,4S)-4-乙醯胺基-1-(第三-丁氧基羰基)-2-{[4-(2-嘓啶基)-1-六氫吡咩基]羰基}吡咯烷



(1)將由實施例 B-55 所獲得之化合物 7.11 公克 (18.8mmol)、三乙胺 4.0 毫升(28.7mmol)、DMAP 460 毫克(3.77mmol)及二氯甲烷 120 毫升組成之混合物在冰冷下加入對-甲基磺醯氯 4.31 公克(22.6mmol)，於室溫攪拌 4 日。

在減壓下蒸餾除去溶劑，於所獲得之殘渣中加入乙酸乙酯，以冰冷稀鹽酸、稀食鹽水、飽和碳酸氫鈉水、飽和食鹽水之順序洗淨。用無水硫酸鈉乾燥後減壓蒸餾除去溶劑，獲得(2S,4R)-1-(第三-丁氧基羰基)-2-{[4-(2-嘓啉基)-1-六氫吡咩基]羰基}-4-對甲苯磺醯氧基吡咯烷 9.83 公克 (收率 98%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ/ppm 1.38, 1.41 (total 9 H, both s), 2.46 (3H, s), 3.5–4.0 (10H, m), 4.77 (0.5×1H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 4.84 (0.5×1H, t, $J=4.8\text{ Hz}$), 4.98–5.05 (0.5×1H, m), 5.08–5.16 (0.5×1H, m), 6.54 (0.5×1H, t, $J=4.8\text{ Hz}$), 6.57 (0.5×1H, t, $J=4.8\text{ Hz}$), 7.37 (2H, br d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.80 (2H, br d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.32 (0.5×2H, d, $J=4.8\text{ Hz}$), 8.34 (0.5×2H, d, $J=4.8\text{ Hz}$).

(2)在前項所獲得之化合物中加入迭氮化鈉 1.80 公克 (27.7mmol)及 DMF 70 毫升，於 60°C 加熱攪拌 4 日，接著於 80°C 加熱攪拌 3 小時後在減壓下蒸餾除去溶劑。殘渣中加入乙酸乙酯，以水、飽和食鹽水之順序洗淨後用無水硫酸鈉乾燥。減壓蒸餾除去溶劑，獲得(2S,4S)-4-迭氮基-1-(第三-丁氧基羰基)-2-{[4-(2-嘓啉基)-1-六氫吡咩基]羰基}吡咯烷之粗製物 8.55 公克。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ/ppm 1.40, 1.46 (total 9 H, both s), 1.9–2.01 (1H, m), 2.5–2.65 (1H, m), 3.35–4.15 (10H, m), 4.62 (0.5×1H, dd, $J=6.6, 8.1\text{ Hz}$), 4.73 (0.5×1H, dd, $J=6.0, 8.4\text{ Hz}$), 6.5–6.6 (1H, m), 8.29–8.36 (2H, m).

(3)於前項所獲得之化合物中加入 5%鈀-碳 800 毫克及乙醇 100 毫升，於 40℃ 進行常壓接觸還原 5 小時。加入活性碳，過濾，將濾液減壓濃縮，獲得結晶性之殘渣。加入二異丙醚，濾取結晶後以乙酸乙酯-二異丙醚之 1:1 混合物洗淨並乾燥之，獲得(2S,4S)-4-胺基-1-(第三-丁氧基羰基)-2-{[4-(2-嘓啶基)-1-六氫吡咩基]羰基}吡咯烷 4.81 公克(從甲苄磺醯體之收率 61%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ /ppm 1.40, 1.46 (total 9 H, both s), 1.6–1.8 (1H, m), 2.40–2.54 (1H, m), 3.3–3.45 (1H, m), 3.45–4.05 (10H, m), 4.61 (0.5×1H, dd, $J=4.8, 9.3\text{ Hz}$), 4.72 (0.5×1H, dd, $J=4.2, 9.4\text{ Hz}$), 6.51–6.59 (1H, m), 8.3–8.36 (2H, m).

(4)將由前項所獲得之化合物 200 毫克(0.53mmol)、乙酸酐 60 μl (0.636mmol)、三乙胺 111 μl (0.796mmol)及二氯甲烷 5.0 毫升組成之混合物於室溫攪拌 18 小時。減壓蒸餾除去溶劑，所獲得之殘渣經由矽膠管柱層析法(氯仿/乙醇=40/1 至 20/1)精製，獲得(2S,4S)-4-乙醯胺基-1-(第三-丁氧基羰基)-2-{[4-(2-嘓啶基)-1-六氫吡咩基]羰基}吡咯烷 249 毫克(收率 100%)。

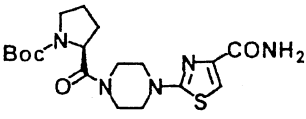
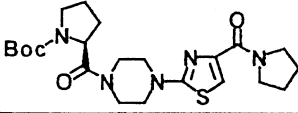
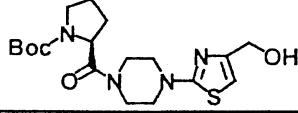
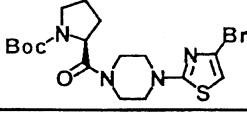
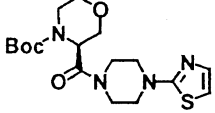
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ /ppm 1.41, 1.45 (total 9 H, both s), 1.93, 1.96 (total 3H, both s), 2.33–2.53 (1H, m), 3.45–4.0 (10H, m), 4.64–4.84 (2H, m), 6.52–6.62 (1H, m), 7.82 (1H, br d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.30–8.36 (2H, m).

實施例 B-68 至 B-81

與實施例 B-1 揭示之方法同樣操作，獲得以下之化合物。

表 17-2 化合物 (I-A-1) 之製造

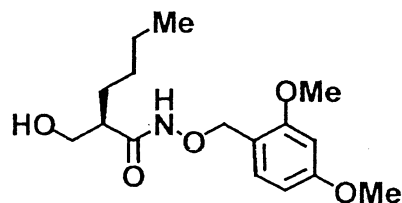
實施例	構造式	NMR (CDCl ₃ , ppm)
B-68		1.40 and 1.46 (total 9H, both s), 1.76-2.29 (4H, m), 3.34-3.93 (10H, m), 4.53-4.74 (1H, m), 7.02 and 7.04 (total 1H, both s).
B-69		1.40 and 1.46 (total 9H, both s), 1.74-2.26 (4H, m), 3.34-4.03 (10H, m), 4.54-4.75 (1H, m), 6.65 and 6.68 (total 1H, both s), 7.00-7.11 (1H, m), 7.21-7.32 (1H, m), 7.54 (1H, br s).
B-70		1.41 and 1.46 (total 9H, both s), 1.79-2.30 (4H, m), 3.38-3.95 (10H, m), 4.53-4.79 (1H, m), 6.65, 6.67 (1H, s), 7.24-7.45 (2H, m), 7.74 (1H, br s).
B-71		1.41 and 1.46 (total 9H, both s), 1.79-2.29 (4H, m), 3.35-3.94 (10H, m), 4.56-4.76 (1H, m), 7.22-7.32 (1H, m), 7.62-7.72 (1H, m), 7.78-7.88 (1H, m), 8.02-8.10 (1H, m), 8.56-8.65 (1H, m).
B-72		1.41 and 1.46 (total 9H, both s), 1.79-2.29 (4H, m), 3.40-3.94 (10H, m), 4.56-4.76 (1H, m), 6.98 and 6.99 (total 1H, both s), 7.43-7.50 (1H, m), 8.21-8.31 (1H, m), 8.51-8.57 (1H, m), 9.14 (1H, br s).
B-73		1.41 and 1.46 (total 9H, both s), 1.79-2.32 (4H, m), 3.03-3.18 (1H, m), 3.38-3.94 (9H, m), 4.56-4.76 (1H, m), 6.90 and 6.93 (total 1H, both s), 7.64 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.95 (2H, d, J = 8.2Hz).
B-74		1.41 (0.5 × 9H, s), 1.47 (0.5 × 9H, s), 4.58-4.61 (2H, m), 4.70-4.72 (2H, m), 7.00-7.05 (1H, m), 7.31-7.34 (5H, m).
B-75		1.11-2.17 (16H, m), 3.01-3.50 (6H, m), 4.33-4.80 (4H, m), 6.50-6.55 (1H, m), 8.30-8.33 (2H, m).
B-76		1.40 (0.5 × 9H, s), 1.45 (0.5 × 9H, s), 3.08-3.74 (6H, m), 4.35-4.83 (4H, m), 6.52-6.55 (1H, m), 8.30-8.33 (2H, m).

B-77		1.40 and 1.46 (total 9H, both s), 4.54-4.74 (1H, m), 5.57 (1H, br), 6.98 (1H, br), 7.47 and 7.49 (total 1H, both s).
B-78		1.40 and 1.46 (total 9H, both s), 3.37-3.93 (14H, m), 4.53-4.74 (1H, m), 7.33 and 7.35 (total 1H, both s).
B-79		1.40 and 1.46 (total 9H, both s), 3.34-3.91 (10H, m), 4.50-4.74 (3H, m), 6.46 and 6.49 (total 1H, both s).
B-80		1.40 and 1.46 (total 9H, both s), 3.34-3.91 (10H, m), 4.52-4.73 (1H, m), 6.47 and 6.50 (total 1H, both s).
B-81		1.45 (9H, s), 3.45-4.12 (14H, m), 4.61-4.83 (1H, m), 6.62 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.21 (1H, d, J = 3.6 Hz).

系列 C：原料(3)之製造

參考例 C-1

(2R)-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲氧基]-2-(羥基甲基)己醯胺



(1)於公知化合物(4S)-4-苄基-3-[(2R)-2-(苄氧基甲基)己醯基]-2-噁唑烷酮 240 公克(606mmol)中加入 5%鈀-碳 25.0 公克、乙醇 1600 毫升，於 40℃ 邊加溫邊在氫氣大氣下進行接觸還原。過濾除去觸媒後將濾液濃縮，獲得固體殘渣。加入己烷 300 毫升，暫且加溫後邊攪拌邊慢慢冷卻。經由過濾收集結晶，用己烷洗淨、乾燥，獲得(4S)-4-苄基-3-[(2R)-2-(羥基甲基)己醯基]-2-噁唑烷酮 177.9 公克(收率 96%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ/ppm 0.89 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.0–1.8 (6H, m), 2.15–2.3 (1H, br s), 2.81 (1H, dd, $J=9.3, 13.5\text{ Hz}$), 3.30 (1H, dd, $J=3.3, 13.4\text{ Hz}$), 3.75–4.0 (2H, m), 4.1–4.3 (2H, m), 4.65–4.75 (1H, m), 7.1–7.5 (5H, m).

(2)於前項所獲得之化合物中加入 30 至 35.5%過氧化氫水 226 毫升、水 350 毫升及 THF 1400 毫升，於冰冷下滴下氫氧化鋰 1 水合物 48.9 公克(1.17mol)之水溶液(350 毫升)後在室溫下攪拌 2 小時。在冰冷下於反應液中以 1.5 小時加入亞硫酸鈉 330 公克，在室溫攪拌 3 小時，蒸餾除去溶劑。所獲得之殘渣中加入水，用氯仿洗淨 4 次後用濃鹽酸使 pH 值為 4，遊離之目的化合物用乙酸乙酯抽出 3 次。有機層用飽和食鹽水洗淨，用硫酸鈉乾燥後蒸餾除去溶劑，獲得 (2R)-2-(羥基甲基)己酸 78.2 公克(收率 92%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ/ppm 0.91 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.25–1.48 (4H, m), 1.48–1.77 (2H, m), 2.62 (3H, quint, $J=6.4\text{ Hz}$), 3.80 (2H, d, $J=6.2\text{ Hz}$).

(3)於由前項所獲得之化合物 77.3 公克(529mmol)、公知化合物 O-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]羥基胺 119.7 公克(555mmol)及吡啶 750 毫升組成之混合物中，於冰冷下加入 WSC 121.7 公克(635mmol)。在室溫下攪拌一晚後將反應液減壓濃縮，所獲得之殘渣中加入乙酸乙酯，以 10%檸檬酸水溶液、飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水之順序洗淨。有機層用硫酸鈉乾燥，蒸餾除去溶劑，於所獲得之粗製物

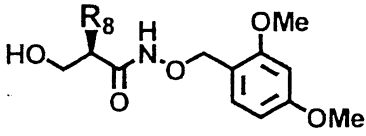
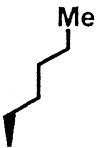
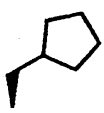
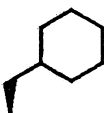
172 公克中加入乙酸乙酯及二異丙醚之混合溶劑，濾取所析出之結晶。所獲得之結晶從乙酸乙酯及二異丙醚之混合溶劑中再結晶，獲得(2R)-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲氧基]-2-(羥基甲基)己醯胺 119.7 公克(收率 73%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ / ppm 0.88 (3H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.2–1.75 (6H, m), 2.0–2.6 (1H, m), 3.6–3.8 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.77–5.0 (2H, m), 6.42–6.52 (2H, m), 7.1–7.35 (1H, m).

參考例 C-2 至 C-4

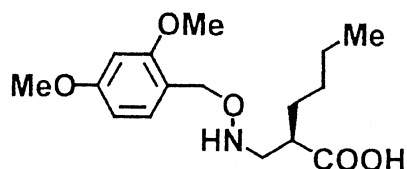
與參考例 C-1 揭示之方法同樣操作，獲得表 18 之化合物。

表 18 化合物(3)原料之製造

參考例		NMR (CDCl_3 , ppm)
	R ₈	
C-2		0.87 (3H, br t), 1.17-1.77 (8H, m), 2.33-2.66 (1H, br), 3.57-3.83 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.77-5.00 (2H, m), 6.40-6.53 (2H, m), 7.24 (1H, br s), 8.25-8.50 (1H, br).
C-3		0.95-1.90 (11H, m), 3.52-4.00 (2H, m), 3.82 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.80-5.02 (2H, m), 6.39-6.55 (2H, m), 8.13-8.26 (1H, br).
C-4		3.56-3.76 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.89 (1H, d, $J=11.0\text{ Hz}$), 4.96 (1H, d, $J=11.0\text{ Hz}$).

參考例 C-5

(2R)-2{{N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲氧基]胺基}甲基}己酸



(1)於參考例 C-1 所獲得之化合物 128.2 公克(412mmol)中加入三苯膦 118.8 公克(453mmol)、THF 1200 毫升，冰冷之，慢慢添加二異丙基偶氮二羧酸酯 85.4 毫升(412 mmol)。在室溫下攪拌 1 小時後將反應液減壓濃縮，於所獲得之油狀粗製物中加入二異丙醚，慢慢攪拌，濾取所析出之結晶。將該濾液減壓濃縮，於所獲得之殘渣中加入二異丙醚及己烷之混合溶劑，邊冰冷邊慢慢攪拌，濾取所析出之結晶。將濾液減壓濃縮，獲得 138.4 公克之粗製物。

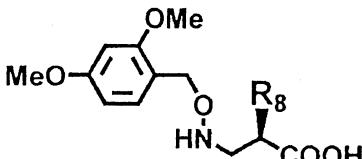
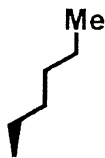
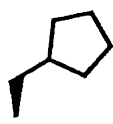
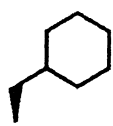
(2)於前項所獲得之粗製物 9.73 公克及 THF-水(3：1)之混合溶劑 120 毫升之混合物中，添加氫氧化鋰 1 水合物 1.58 公克(37.5mmol)，在室溫攪拌一晚後在減壓下蒸餾除去 THF。殘渣用乙酸乙酯洗淨後水層用鹽酸使呈酸性，用氯仿抽出。有機層用飽和食鹽水洗淨，用硫酸鈉乾燥。蒸餾除去溶劑，獲得(2R)-2{{N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲氧基]胺基}甲基}己酸 7.14 公克(2 步驟之收率 79%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ/ppm 0.89 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.25–1.4 (6H, m), 1.4–1.6 (1H, m), 1.63–1.8 (1H, m), 2.65–2.78 (1H, m), 3.02–3.18 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.70 (1H, d, $J=11.0\text{ Hz}$), 4.76 (1H, d, $J=11.0\text{ Hz}$), 6.4–6.5 (2H, m), 7.18–7.23 (1H, d).

參考例 C-6 至 C-8

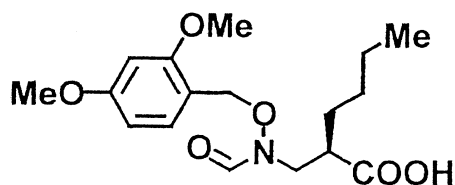
與參考例 C-5 揭示之方法同樣操作，獲得表 19 之化合物。

表 19 化合物(3)前驅體之製造

參考例		NMR (CDCl_3 , ppm)
	R_8	
C-6		0.90 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.20–1.83 (8H, m), 2.67–2.78 (1H, m), 3.00–3.20 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.70 (1H, d, $J=10.0\text{ Hz}$), 4.76 (1H, d, $J=10.0\text{ Hz}$), 6.37–6.53 (2H, m), 7.20 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$).
C-7		0.99–2.00 (11H, m), 2.67–2.80 (1H, m), 2.99–3.22 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.72 and 4.78 (2H, AB-q, $J=11.2\text{ Hz}$), 6.40–6.57 (2H, m), 7.21 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$).
C-8		2.98–3.15 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.71 (1H, d, $J=11.0\text{ Hz}$), 4.76 (1H, d, $J=11.0\text{ Hz}$).

參考例 C-9

(2R)-2{{N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲氧基]-N-甲醯基胺基}甲基}己酸



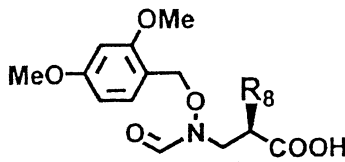
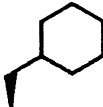
於參考例 C-5 所獲得之 (2R)-2{{N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲氧基]胺基}甲基}己酸 1.50 公克 (4.8mmol) 中加入甲酸乙酯 25 毫升 (310mmol)，加熱回流 24 小時。減壓濃縮，所獲得之殘渣經由矽膠管柱層析法 (氯仿 / 甲醇 = 100 / 1) 精製，獲得目的物 (2R)-2{{N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲氧基]-N-甲醯基胺基}甲基}己酸 1.35 公克 (收率 82%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ / ppm 0.88 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.2–1.75 (6H, m), 2.75–3.0 (1H, m), 3.75–3.9 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.7–5.0 (2H, m), 6.42–6.5 (2H, m), 7.1–7.2 (1H, m), 8.10 (1H, br s).

參考例 C-10 至 C-12

與參考例 C-9 揭示之方法同樣操作，獲得表 20 之化合物。

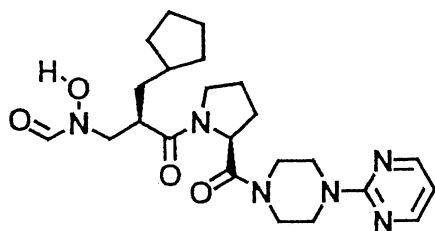
表 20 化合物(3)之製造

参考例		NMR (CDCl ₃ , ppm)
	R ₈	
C-10		0.88 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.16-1.77 (8H, m), 2.73-3.00 (1H, m), 3.50-3.97 (2H, br), 3.81 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.70-5.07 (1H, br), 6.33-6.55 (2H, m), 7.13 (1H, br s), 8.10 (1H, br s).
C-11		0.97-2.10 (11H, m), 2.83 (1H, br), 3.81 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.81 (2H, br), 6.43-6.53 (2H, m), 7.10-7.20 (1H, m), 8.10 (1H, br).
C-12		3.81 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.77-4.90 (2H, br s), 8.03-8.13 (1H, br s).

系列 D：化合物(I-B)之製造

實施例 D-1-1

(2S)-1-{(2R)-3-環戊基-2-[(N-甲醯基-N-羥基胺基)甲基]丙醯基}-2-{[4-(2-嘓啉基)-1-六氫吡咩基]羰基}吡咯烷



(1)於實施例 B-1 之化合物 582 毫克(1.6mmol)中加入 4 莫耳 / 1000 毫升 HCl 之乙酸乙酯溶液 8 毫升，在室溫攪拌 2 小時後在減壓下蒸餾除去溶劑，獲得(2S)-2-{[4-(2-嘓啉基)

-1-六氫吡咩基]羰基}吡咯烷 2 鹽酸鹽之粗製物。

(2)於前項所獲得之粗製物中加入參考例 C-11 所獲得之化合物 588 毫克(1.6mmol)、三乙胺 1.12 毫升(8.0mmol)、1-羥基苯并三唑 1 水合物 217 毫克(1.4mmol)及二氯甲烷 20 毫升，在冰冷下添加 WSC 370 毫克(1.9mmol)。在室溫攪拌 18 小時後加入水，分取有機層。用飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨，用硫酸鎂乾燥、濃縮，經由矽膠管柱層析法(乙酸乙酯／丙酮 = 10／1 至 5／1)精製，獲得(2S)-1-{(2R)-3-環戊基-2-{{[N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲氧基]-N-甲醯基胺基}甲基}丙醯基}-2-{[4-(2-嘓啶基)-1-六氫吡咩基]羰基}吡咯烷 668 毫克(收率 68%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ / ppm 0.98–2.20 (17H, m), 2.87–3.17 (1H, m), 3.46–4.12 (16H, m), 4.68–5.03 (3H, m), 6.47 (2H, br s), 6.53 (1H, t, $J = 4.8\text{Hz}$), 7.17 (1H, br s), 7.83 (0.55×1H, br s), 8.11 (0.45×1H, br s), 8.32 (2H, d, $J = 4.8\text{Hz}$).

(3)於上述生成物 666 毫克(1.1mmol)中加入 3%三氟乙酸二氯甲烷溶液 12 毫升，在室溫攪拌 17 小時。在冰冷下加入飽和碳酸氫鈉水溶液，分取有機層，用飽和食鹽水洗淨後用硫酸鎂乾燥，濃縮，所獲得之粗製物經由矽膠管柱層析法(二氯甲烷／甲醇 = 20／1 至 13／1)精製，獲得目的物(2S)-1-{(2R)-3-環戊基-2-[(N-甲醯基-N-羥基胺基)甲基]丙醯基}-2-{[4-(2-嘓啶基)-1-六氫吡咩基]羰基}吡咯烷 388 毫克(收率 77%)。

MS (m/z): 459 (MH^+).

^1H -NMR ($DMSO-d_6$): δ/ppm 0.90–2.26 (18H, m), 3.20–4.13 (10H, m), 4.77–4.96 (1H, m), 6.67 (1H, t, $J=4.8Hz$), 8.39 (2H, d, $J=4.8Hz$), 9.68 ($0.7\times 1H$, s), 10.03 ($0.3\times 1H$, s).

化合物(I-B-2)之鹽之製造

實施例 D-1-1-1: D-1-1 之鈉鹽

(2S)-1-((2R)-3-環戊基-2-[(N-甲醯基-N-羥基胺基)甲基]丙醯基)-2-[[4-(2-嘓啉基)-1-六氫吡咩基]羰基]吡咯烷之鈉鹽

在室溫，於實施例 D-1-1 之化合物 2.0 公克(4.36mmol)中加入甲基異丁基甲酮 20 毫升、42.8(w/w)%氫氧化鈉水溶液 0.15 毫升後過濾。將濾液在室溫攪拌一晚，濾取所析出之結晶。用二異丙醚洗淨後乾燥，獲得標題化合物 1.68 公克(79%、結晶體)。

融點 128–132°C. MS (m/z): 459 (MH^+).

元素分析 $C_{46}H_{67}N_{12}NaO_8 \cdot 2H_2O$ 理論值(%): C, 56.66; H, 7.34; N, 17.24; Na, 2.36. 測定值(%): C, 56.53; H, 7.22; N, 17.15; Na, 2.42. ^1H -NMR ($CDCl_3$): δ/ppm 0.97–2.30 (16H, m), 3.17–4.05 (12H, m), 4.89–5.00 (1H, m), 6.52 (1H, t, $J=4.7Hz$), 7.65 (1H, s), 8.31 (2H, d, $J=4.7Hz$).

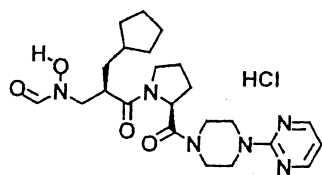
以實施例 D-1-1-1 揭示之方法為基準，製造以下之鹽。

表 21 化合物 (I-B-2) 之鹽之製造

實施例	金屬鹽 / 試藥	融點、MS、元素分析 NMR (CDCl ₃ , ppm)
D-1-1-2	D-1-1 之 K 鹽 (結晶體) / K ₂ CO ₃	融點: 136-139°C. MS (m/z): 459 (MH ⁺). 元素分析: C ₄₆ H ₆₇ KN ₁₂ O ₈ ·H ₂ O 理論值(%): C, 56.77; H, 7.15; K, 4.02; N, 17.27. 測定值(%): C, 56.57; H, 7.21; K, 4.03; N, 17.25. NMR: 0.97-2.26 (16H, m), 3.15-3.35 (2H, m), 3.44-4.09 (10H, m), 4.88-4.98 (1H, m), 6.52 (1H, t, J = 4.8 Hz), 7.64 (1H, s), 8.33 (2H, d, J = 4.8 Hz).
D-1-1-3	D-1-1 之 Ca 鹽 (結晶體) / Ca(OH) ₂	融點: 178-181°C. MS (m/z): 459 (MH ⁺). 元素分析: C ₄₆ H ₆₆ CaN ₁₂ O ₈ ·4H ₂ O 理論值(%): C, 53.78; H, 7.26; N, 16.36; Ca, 3.90. 測定值(%): C, 53.69; H, 7.28; N, 16.28; Ca, 3.90. NMR: 0.97-2.43 (16H, m), 3.37-4.17 (12H, m), 6.51 (1H, t, J = 4.7 Hz), 7.46 (1H, s), 8.31 (2H, d, J = 4.7 Hz).

實施例 D-1-1-4

(2S)-1-{(2R)-3-環戊基-2-[(N-甲醯基-N-羥基胺基)甲基]丙
醯基}-2-{[4-(2-嘓啶基)-1-六氫吡咩基]羧基}吡咯烷鹽酸
鹽



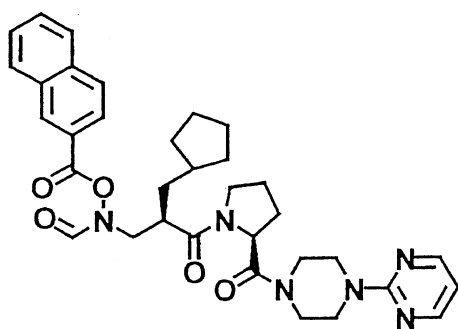
將實施例 D-1-1 之化合物 903 毫克 (2.0mmol) 溶解於乙
酸乙酯 60 毫升，在冰冷下加入 4 莫耳 / 1000 毫升 HCl 之
乙酸乙酯溶液 1.2 毫升。減壓濃縮後加入乙醚，濾取析出
物，乾燥，獲得目的物 914 毫克 (91%)。

MS (m/z): 459 (MH^+). 元素分析 $C_{23}H_{35}ClN_6O_4 \cdot 0.8 H_2O$ 理論值 (%) C, 54.23; H, 7.24; N, 16.50; Cl, 6.96. 測定值 (%) C, 54.47; H, 7.18; N, 16.15; Cl, 7.06. ^1H -NMR ($DMSO-d_6$): δ/ppm 0.97–2.21 (15H, m), 2.90–4.60 (13H, m), 4.75–4.95 (1H, m), 6.70 (1H, t, $J=4.8Hz$), 7.76 and 7.85 (total 1H, both s), 8.41 (2H, d, $J=4.8Hz$).

化合物(I-E)之製造

實施例 D-1-2

(2S)-1-{(2R)-3-環戊基-2-{[N-甲醯基-N-(2-萘醯氧基)胺基]甲基}丙醯基}-2-{[4-(2-嘓啉基)-1-六氫吡咩基]羰基}吡咯烷



將實施例 D-1-1 之化合物 230 毫克(0.5mmol)溶解於□啉 5 毫升，在室溫加入 2-萘醯氯 105 毫克(0.55mmol)，在同溫度攪拌 20 小時。在 40°C 減壓蒸餾除去反應液後將殘渣注入矽膠管柱層析儀(氯仿/甲醇=1/0 至 20/1)，溶出物用甲醇-水結晶化。濾取所析出之結晶後將結晶用水洗淨。所獲得之結晶在 80°C 乾燥 5 小時，獲得目的物(2S)-1-{(2R)-3-環戊基-2-{[N-甲醯基-N-(2-萘醯氧基)胺基]甲基}丙醯基}-2-{[4-(2-嘓啉基)-1-六氫吡咩基]羰基}吡咯烷

237 毫克 (77%, 結晶體)。

融點 162~163°C. MS (m/z): 613 (MH^+).

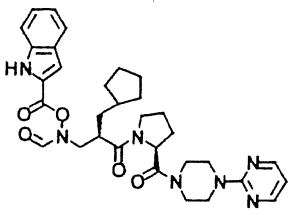
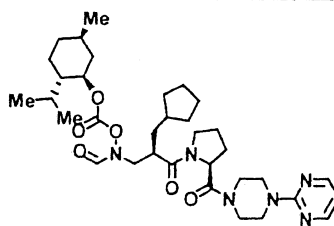
元素分析 $C_{34}H_{40}N_6O_5$ 理論值 (%): C, 66.65; H, 6.58; N, 13.72. 測定值 (%): C, 66.54; H, 6.59; N, 13.67.

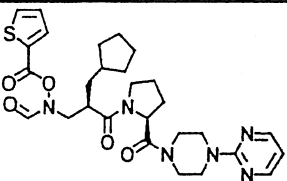
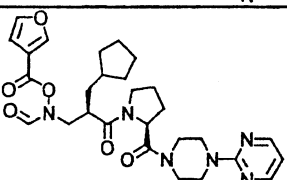
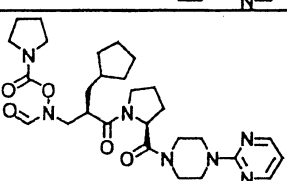
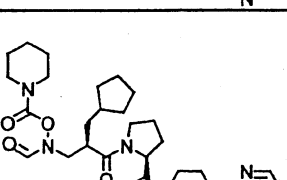
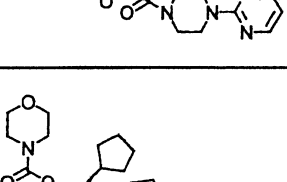
^1H -NMR ($CDCl_3$): δ /ppm 1.00-1.30 (2H, m), 1.35-2.25 (13H, m), 2.75-3.20 (1H, m), 3.30-4.05 (11H, m), 4.10-4.30 (1H, m), 4.70-4.80 (1H, br s), 6.53 (1H, t, $J=4.8$ Hz), 7.60-7.80 (2H, m), 7.80-8.05 (4H, m), 8.10-8.45 (1H, br s), 8.32 (2H, d, $J=4.8$ Hz), 8.68 (1H, s).

實施例 D-1-3 至 D-1-9

與實施例 D-1-2 揭示之方法同樣操作，獲得以下之化合物。

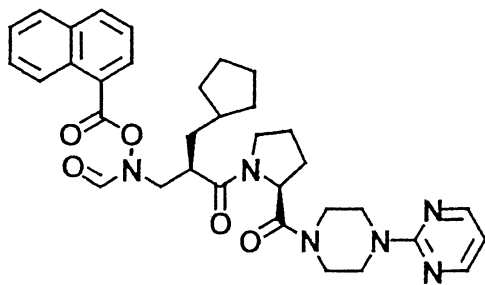
表 22 化合物 (I-E) 之製造

實施例	構造式	融點、MS、元素分析 NMR ($CDCl_3$, ppm)
D-1-3	 結晶體	融點: 227~228°C. MS (m/z): 602 (MH^+). 元素分析: $C_{32}H_{39}N_7O_5$ 理論值(%): C, 63.88; H, 6.53; N, 16.30. 測定值(%): C, 63.61; H, 6.55; N, 16.17. NMR: 0.95-1.30 (2H, m), 1.30-2.25 (13H, m), 2.80-3.20 (1H, m), 3.25-4.05 (11H, m), 4.05-4.40 (1H, m), 4.60-4.75 (1H, br s), 6.53 (1H, t, $J=4.8$ Hz), 7.05-7.50 (4H, m), 7.70 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8.15-8.40 (1H, m), 8.32 (2H, d, $J=4.8$ Hz), 9.35-9.70 (1H, br s).
D-1-4	 結晶體	融點: 94~96°C. MS (m/z): 641 (MH^+). 元素分析: $C_{34}H_{52}N_6O_6 \cdot 0.75H_2O$ 理論值(%): C, 62.41; H, 8.24; N, 12.84. 測定值(%): C, 62.34; H, 8.34; N, 12.91. NMR: 0.80-1.26 (17H, m), 1.41-2.21 (16H, m), 3.03 (1H, m), 3.46-4.14 (12H, m), 4.63 (1H, m), 4.89 (1H, m), 6.54 (1H, t, $J=4.8$ Hz), 7.98 (1H, s), 8.32 (2H, d, $J=4.8$ Hz).

D-1-5		NMR: 0.86-2.18 (15H, m), 4.85-4.88 (1H, m), 6.54 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.21 (1H, m), 7.72 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.95 (1H, d, J = 3.3 Hz), 8.32 (2H, d, J = 4.8 Hz).
D-1-6		NMR: 0.88-2.18 (15H, m), 4.86-4.89 (1H, m), 6.54 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.61-6.63 (1H, m), 7.38 (1H, d, J = 3.5 Hz), 7.69 (1H, m), 8.32 (2H, d, J = 4.8 Hz).
D-1-7		NMR: 1.10-2.18 (19H, m), 4.86-4.91 (1H, m), 6.54 (1H, d, J = 4.7 Hz), 8.32 (2H, d, J = 4.7 Hz).
D-1-8		NMR: 1.10-2.18 (21H, m), 4.87-4.93 (1H, m), 6.54 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.32 (2H, d, J = 4.8 Hz).
D-1-9		NMR: 1.10-2.19 (19H, m), 4.86-4.90 (1H, m), 6.54 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.32 (2H, d, J = 4.8 Hz).

實施例 D-1-10

(2S)-1-{(2R)-3-環戊基-2-{[N-甲酯基-N-(1-萘基)胺基]甲基}丙酯基}-2-{[4-(2-嘓啶基)-1-六氫吡啶基]羰基}吡咯烷



於實施例 D-1-1 之化合物 230 毫克(0.5mmol)、1-萘甲酸 104 毫克(0.5mmol)及氯仿 10 毫升之混合物中加入 WSC

115 毫克(0.5mmol)、DMAP 31 毫克(0.5mmol)，在室溫攪拌 3 小時。將反應液減壓濃縮，所獲得之殘渣注入矽膠管柱層析儀(氯仿／甲醇＝1／0 至 10／1)，溶出物用甲醇-水結晶化。濾取所析出之結晶後將結晶用水洗淨後乾燥，獲得標題化合物 274 毫克(89%，結晶體)。

融點 156～157℃. MS (m/z): 613 (MH^+).

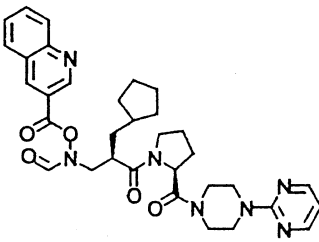
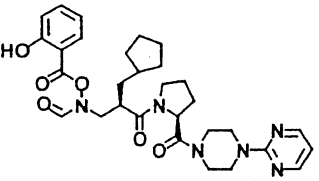
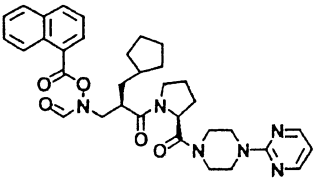
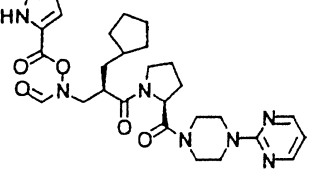
元素分析 $C_{34}H_{40}N_6O_5$ 理論值(%): C, 66.65; H, 6.58; N, 13.72. 測定值(%): C, 66.44; H, 6.62; N, 13.70.

^1H -NMR ($CDCl_3$): δ/ppm 1.00–1.30 (2H, m), 1.35–2.25 (13H, m), 2.75–3.20 (2H, m), 3.30–4.05 (11H, m), 4.10–4.30 (1H, m), 4.70–4.80 (1H, br s), 6.54 (1H, t, $J=4.8Hz$), 7.45–7.75 (3H, m), 7.85–8.05 (1H, m), 8.10–8.20 (1H, m), 8.20–8.40 (1H, m) 8.32 (2H, d, $J=4.8Hz$), 8.75–8.85 (1H, m).

實施例 D-1-11 至 D-1-14

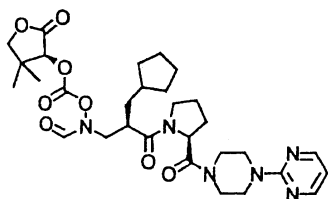
與實施例 D-1-10 揭示之方法同樣操作，獲得以下之化合物。

表 23 化合物 (I-E) 之製造

實施例	構造式	融點、MS、元素分析 NMR (CDCl ₃ , ppm)
D-1-11	 結晶體	融點: 126~127°C. MS (m/z): 614 (MH⁺). 元素分析: C₃₃H₃₉N₇O₅ 理論值(%): C, 64.58; H, 6.41; N, 15.98. 測定值(%): C, 63.37; H, 6.23; N, 15.76. NMR: 0.95-1.26 (2H, m), 1.27-2.25 (13H, m), 2.90-3.20 (1H, m), 3.30-4.00 (11H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 4.70-4.80 (1H, br s), 6.53 (1H, t, J = 4.8 Hz), 7.60-7.75 (1H, m), 7.80-8.05 (2H, m), 8.10-8.45 (4H, m), 8.94 (1H, s), 9.30-9.50 (1H, br s).
D-1-12	 結晶體	融點: 144~146°C. MS (m/z): 579 (MH⁺). 元素分析: C₃₀H₃₈N₆O₆ 理論值(%): C, 62.27; H, 6.62; N, 14.52. 測定值(%): C, 62.28; H, 6.51; N, 14.54. NMR: 0.95-1.30 (2H, m), 1.30-2.25 (13H, m), 2.90-3.20 (1H, m), 3.30-4.10 (11H, m), 4.15-4.40 (1H, m), 4.70-4.80 (1H, br s), 6.54 (1H, t, J = 4.8 Hz), 6.97 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.07 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.58 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.87 (1H, t, J = 8.3 Hz), 8.1-8.4 (1H, br s), 8.32 (2H, d, J = 4.8 Hz), 9.70-10.20 (1H, br s).
D-1-13	 結晶體	融點: 156~157°C. MS (m/z): 613 (MH⁺). 元素分析: C₃₄H₄₀N₆O₅ 理論值(%): C, 66.65; H, 6.58; N, 13.72. 測定值(%): C, 66.44; H, 6.62; N, 13.70. NMR: 1.00-1.30 (2H, m), 1.35-2.25 (13H, m), 2.75-3.20 (2H, m), 3.30-4.05 (11H, m), 4.10-4.30 (1H, m), 4.70-4.80 (1H, br s), 6.54 (1H, t, J = 4.8 Hz), 7.45-7.75 (3H, m), 7.85-8.05 (1H, m), 8.10-8.20 (1H, m), 8.20-8.40 (1H, m), 8.32 (2H, d, J = 4.8 Hz), 8.75-8.85 (1H, m).
D-1-14	 結晶體	融點: 180~183°C. MS (m/z): 552 (MH⁺). 元素分析: C₂₈H₃₇N₇O₅ 理論值(%): C, 60.96; H, 6.76; N, 17.77. 測定值(%): C, 60.81; H, 6.78; N, 17.85. NMR: 0.95-1.30 (2H, m), 1.30-2.25 (13H, m), 2.90-3.20 (1H, m), 3.30-4.05 (11H, m), 4.05-4.30 (1H, m), 4.70-4.80 (1H, br s), 6.25-6.45 (1H, br s), 6.53 (1H, t, J = 4.8 Hz), 6.80-7.20 (2H, m), 8.10 (0.65 × 1H, s), 8.25 (0.35 × 1H, s), 8.32 (2H, d, J = 4.8 Hz), 9.56 (0.65 × 1H, s), 9.79 (0.35 × 1H, s).

實施例 D-1-15

(2S)-1-{(2R)-3-環戊基-2-[[N-[(3S)-2,3,4,5-四氫-4,4-二甲基-2-氧代基-3-呋喃基]氧基羰基氧基]-N-甲醯胺基}甲基}丙醯基}-2-[[4-(2-嘓啉基)-1-六氫吡咩基]羰基}吡咯烷



(1)於(L)-泛酸內酯 645 毫克(4.96mmol)中加入吡啶 10 毫升、二氯甲烷 20 毫升、氯甲酸 4-硝基苯酯 1.00 公克(4.96mmol)及 DMAP 61 毫克(0.496mmol)，在室溫攪拌一晚。在減壓下蒸餾除去溶劑後加入水、乙酸乙酯，分取有機層，用飽和食鹽水洗淨後用硫酸鈉乾燥，濃縮，所獲得之粗製物經由矽膠管柱層析法(乙酸乙酯／正己烷=1／4)精製，獲得(3S)-2,3,4,5-四氫-4,4-二甲基-3-[(4-硝基苯氧基)羰基氧基]-2-氧代呋喃 830 毫克(收率 57%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ /ppm 1.23 (3H, s), 1.32 (3H, s), 4.06–4.15 (2H, m), 5.25 (1H, s), 7.46 (2H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 8.31 (2H, d, $J=9.3\text{ Hz}$).

(2)於上述生成物 193 毫克(0.654mmol)中加入實施例 D-1-1 所獲得之化合物 200 毫克(0.436mmol)、吡啶 2 毫升及 DMAP 5.3 毫克(0.0436mmol)，在室溫攪拌一晚。在減壓下蒸餾除去溶劑，加入水、乙酸乙酯，分取有機層，用飽和食鹽水洗淨後用硫酸鈉乾燥，濃縮，所獲得之粗製物經由矽膠管柱層析法(乙酸乙酯／正己烷=4／1 至氯仿／甲醇

=20/1)精製，用水-甲醇再結晶，獲得目的物(2S)-1-
 {(2R)-3-環戊基-2-{{N-{{[(3S)-2,3,4,5-四氫-4,4-二甲基-2-
 氧代基-3-呋喃基]氧基羰基氧基}-N-甲醯胺基}甲基}丙醯
 基}-2-{{[4-(2-嘓啉基)-1-六氫吡咩基]羰基}吡咯烷 220 毫克
 (收率 82%、結晶體)。

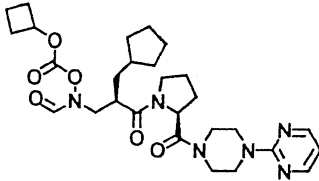
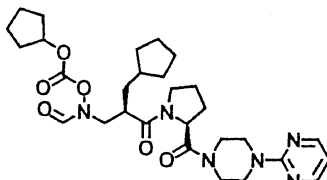
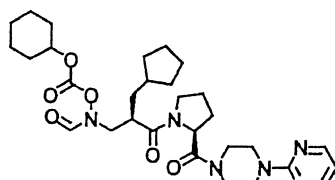
融點 155-157°C. MS (m/z): 615 (MH⁺).

元素分析 C₃₀H₄₂N₆O₈ · 0.25H₂O 理論值 (%): C, 58.19;
 H, 6.92; N, 13.43. 測定值 (%): C, 58.00; H, 6.9
 0; N, 13.97. ¹H-NMR (CDCl₃): δ/ppm 1.20 (6
 H, m), 1.30 (3H, s), 1.47-1.61 (6H, m), 1.71-
 2.17 (6H, m), 3.05 (1H, m), 3.69-4.12 (14H, m),
 4.95 (1H, m), 5.15 (1H, m), 6.53 (1H, t, J=4.8
 Hz), 8.05 (1H, s), 8.32 (2H, d, J=4.8 Hz).

實施例 D-1-16 至 D-1-18

與實施例 D-1-15 揭示之方法同樣操作，獲得以下之化
 合物。

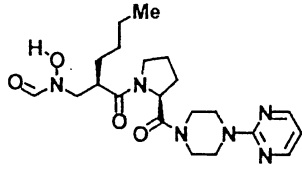
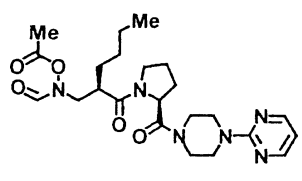
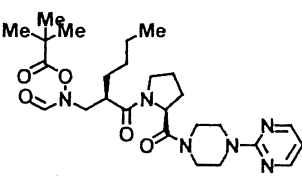
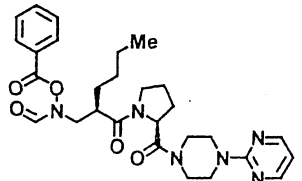
表 24 化合物 (I-E) 之製造

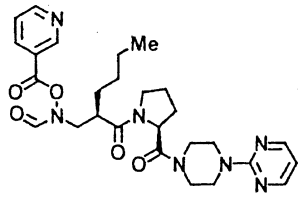
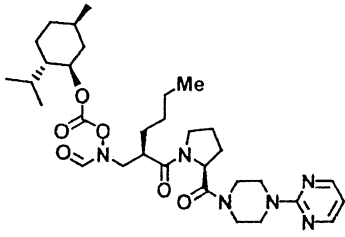
實施例	構造式	融點、MS、元素分析 NMR (CDCl ₃ , ppm)
D-1-16	 結晶體	融點: 103-105°C. MS (m/z): 557 (MH ⁺). 元素分析: C ₂₈ H ₄₀ N ₆ O ₆ ·0.50H ₂ O 理論值(%): C, 59.45; H, 7.31; N, 14.86. 測定值(%): C, 59.24; H, 7.27; N, 14.77. NMR: 1.12 (2H, m), 1.40-2.01 (12H, m), 2.37 (4H, m), 2.43 (2H, m), 3.02 (1H, m), 3.45-4.08 (13H, m), 4.89 (1H, m), 5.02 (1H, m), 6.54 (1H, t, J = 4.8 Hz), 7.97 (1H, s), 8.32 (2H, d, J = 4.8 Hz).
D-1-17	 結晶體	融點: 93-96°C. MS (m/z): 571 (MH ⁺). 元素分析: C ₂₉ H ₄₂ N ₆ O ₆ ·0.50H ₂ O 理論值(%): C, 60.09; H, 7.48; N, 14.50. 測定值(%): C, 59.97; H, 7.52; N, 14.57. NMR: 1.12 (2H, m), 1.39-1.97 (19H, m), 2.15 (2H, m), 2.93 (2H, m), 3.39-4.15 (12H, m), 4.88 (1H, m), 6.54 (1H, t, J = 4.7 Hz), 8.00 (1H, s), 8.32 (2H, d, J = 4.7 Hz).
D-1-18	 結晶體	融點: 85-88°C. MS (m/z): 585 (MH ⁺). 元素分析: C ₃₄ H ₅₂ N ₆ O ₆ ·0.75H ₂ O 理論值(%): C, 62.41; H, 8.24; N, 12.84. 測定值(%): C, 62.34; H, 8.34; N, 12.91. NMR: 1.13-2.24 (22H, m), 2.65-3.18 (4H, m), 3.47-4.14 (12H, m), 4.74 (1H, m), 4.90 (1H, m), 6.54 (1H, t, J = 4.8 Hz), 7.98 (0.5 × 1H, s), 8.02 (0.5 × 1H, s), 8.32 (2H, d, J = 4.8 Hz).

實施例 D-2-1 至 D-2-10

與實施例 D-1-1 或實施例 D-1-2 揭示之方法同樣操作，獲得以下之化合物。實施例 D-2-1-1 之化合物以實施例 D-1-1-1 揭示之方法為基準製造。

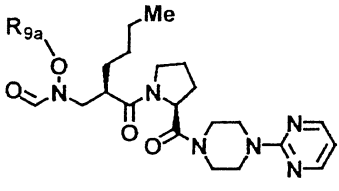
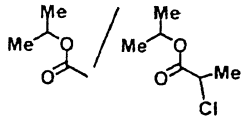
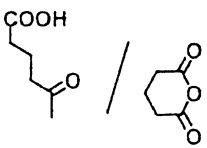
表 25 化合物 (I-B)' 之製造

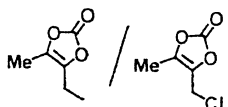
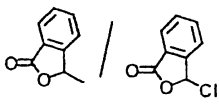
實施例	構造式	融點、MS、元素分析 NMR (CDCl ₃ , ppm)
D-2-1		MS (m/z): 433 (MH ⁺). NMR: 0.91 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.20-2.3 (10H, m), 2.9-3.0, 3.1-3.25 (total 1H, both m), 3.4-4.05 (12H, m), 4.74 (0.35 × 1H, dd, J = 2.7, 9.0 Hz), 4.84-4.98 (0.65 × 1H, m), 6.51-6.61 (1H, m), 8.3-8.36 (2H, m).
D-2-1-1	D-2-1 之 K 鹽 結晶體	融點: 128-131°C. MS (m/z): 433 (MH ⁺). 元素分析: C ₄₂ H ₆₃ KN ₁₂ O ₈ ·2.5H ₂ O 理論值(%): C, 53.20; H, 7.23; K, 4.12; N, 17.73. 測定值(%): C, 53.35; H, 7.06; K, 4.28; N, 17.81. NMR: 0.90 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.18-2.32 (11H, m), 3.12-3.35 (2H, m), 3.47-4.06 (10H, m), 4.87-4.97 (1H, m), 6.52 (1H, t, J = 4.6 Hz), 7.66 (1H, s), 8.31 (2H, d, J = 4.6 Hz).
D-2-2		MS (m/z): 475 (MH ⁺). NMR: 0.91 (3H, m), 1.34-1.46 (4H, m), 1.88-2.19 (4H, m), 2.24 (3H, s), 2.93 (1H, m), 3.38-4.18 (14H, m), 4.89 (1H, m), 6.54 (1H, t, J = 4.8 Hz), 8.00 (1H, s), 8.32 (2H, d, J = 4.8 Hz).
D-2-3		MS (m/z): 517 (MH ⁺). NMR: 0.91 (3H, m), 1.24-1.42 (3H, m), 1.34 (9H, s), 1.56-1.69 (3H, m), 1.88-2.17 (4H, m), 2.87 (1H, m), 3.35-4.16 (12H, m), 4.90 (1H, m), 6.54 (1H, t, J = 4.7 Hz), 8.00 (1H, s), 8.33 (2H, d, J = 4.7 Hz).
D-2-4		MS (m/z): 537 (MH ⁺). NMR: 0.89 (3H, m), 1.24-1.47 (3H, m), 1.70-2.26 (7H, m), 2.98 (1H, m), 3.53-3.95 (11H, m), 4.22 (1H, m), 4.81 (1H, m), 6.53 (1H, t, J = 4.8 Hz), 7.43-7.54 (2H, m), 7.66 (1H, m), 8.03-8.13 (3H, m), 8.32 (2H, d, J = 4.8 Hz).

D-2-5		MS (m/z): 538 (MH ⁺). NMR: 0.88 (3H, m), 1.25-2.17 (11H, m), 2.99 (1H, m), 3.55-3.96 (10H, m), 4.28 (1H, m), 4.85 (1H, m), 6.54 (1H, t, J = 4.8 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 5.0, 7.7 Hz), 8.14 (1H, s), 8.31-8.37 (3H, m), 8.89 (1H, m), 9.26 (1H, s).
D-2-6	 結晶体	融点: 86-88 °C. NMR: 0.80-2.18 (23H, m), 4.87-4.90 (1H, m), 6.54 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.33 (2H, d, J = 4.8 Hz).

以實施例 D-1-2 揭示之方法為基準，獲得以下之化合物。

表 26 化合物 (I-E) 之製造

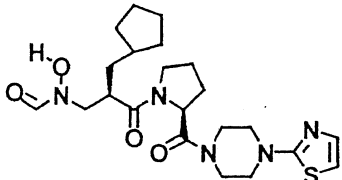
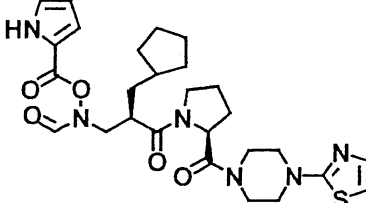
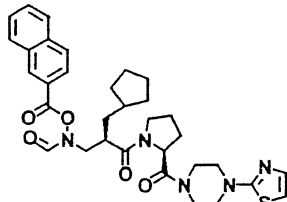
實施例		融點、MS、元素分析 NMR (CDCl ₃ , ppm)
	R _{9a} / 試藥	
D-2-7		MS (m/z): 519 (MH ⁺). NMR: 0.91 (3H, m), 1.37 (3H, s), 1.39 (3H, s), 1.34-1.45 (5H, m), 1.60 (1H, m), 1.86-2.23 (4H, m), 3.00 (1H, m), 3.42-4.11 (12H, m), 4.87-5.02 (2H, m), 6.54 (1H, t, J = 4.8 Hz), 7.98 (1H, br s), 8.32 (2H, d, J = 4.8 Hz).
D-2-8		MS (m/z): 547 (MH ⁺). NMR: 0.90 (4H, m), 1.26-1.42 (2H, m), 2.00-2.17 (7H, m), 2.48-2.56 (4H, s), 2.91 (1H, m), 3.45-4.09 (14H, m), 4.91 (1H, m), 6.54 (1H, m), 8.02 (0.6 × 1H, s), 8.10 (0.4 × 1H), 8.33 (2H, d, J = 4.7 Hz).

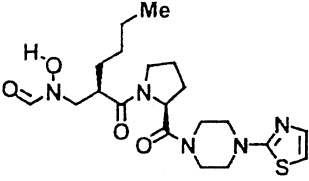
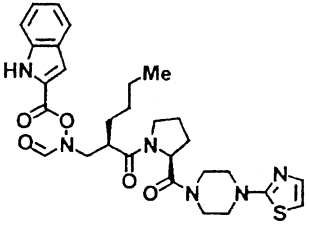
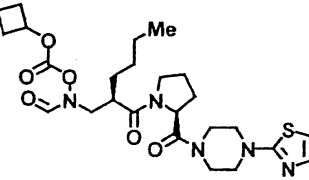
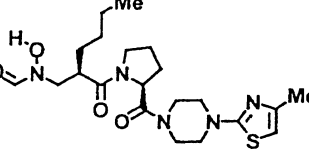
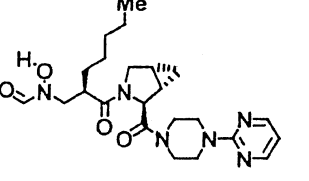
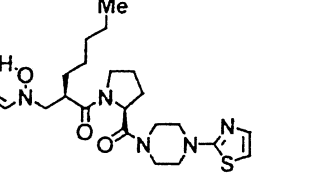
D-2-9		MS (m/z): 545 (MH ⁺). NMR: 0.91 (3H, m), 1.26-1.50 (5H, m), 1.65 (2H, m), 1.86-2.16 (3H, m), 2.26 (3H, s), 2.41 (1H, s), 3.63-3.98 (12H, m), 4.74 (1H, m), 4.90 (1H, m), 6.55 (1H, t, J = 4.8 Hz), 7.92 (1H, br s), 8.32 (2H, d, J = 4.8 Hz).
D-2-10		MS (m/z): 565 (MH ⁺). NMR: 0.86-0.93 (4H, m), 1.26-1.71 (5H, m), 1.87-2.17 (4H, m), 3.18-3.99 (14H, m), 4.90 (1H, m), 6.51-6.56 (1H, m), 6.63-6.72 (1H, m), 7.64-7.76 (2H, m), 7.90-8.02 (2H, m), 8.32 (2H, m).

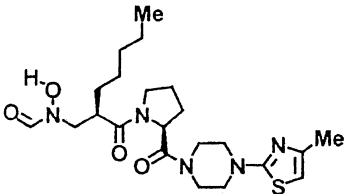
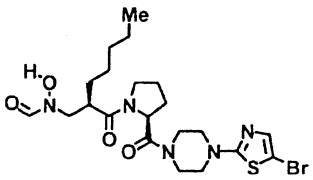
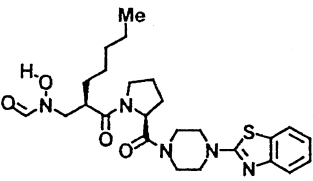
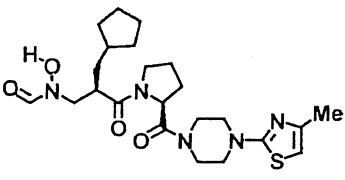
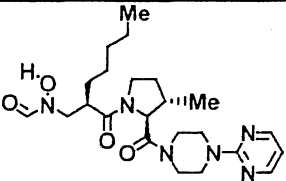
實施例 D-3-1 至 D-16-3

與實施例 D-1-1 或實施例 D-1-10 揭示之方法同樣操作，獲得以下之化合物。但是 D-4-3 係根據 D-1-15、D-16-3 係根據 D-1-2 揭示之方法製造。又，金屬鹽化合物係以實施例 D-1-1-1 揭示之方法為基準製造。

表 27 化合物(I-B)'之製造

實施例	構造式	融點、MS、元素分析 NMR (CDCl ₃ , ppm) and Tr (min.)
D-3-1		MS (m/z): 464 (MH ⁺), NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): 0.92-2.23 (15H, m), 2.87-3.96 (13H, m), 4.73-4.99 (1H, m), 6.89 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.19 (1H, d, J = 3.6 Hz). Tr = 3.71.
D-3-1-1	D-3-1之Ca鹽 結晶體	融點: 171-174°C. MS (m/z): 464 (MH ⁺). 元素分析: C ₄₄ H ₆₄ CaN ₁₀ O ₈ S ₂ ·4H ₂ O 理論 值(%): C, 50.95; H, 7.00; Ca, 3.86; N, 13.50. 測定值(%): C, 50.66; H, 6.95; Ca, 3.95; N, 13.47. NMR: 0.97-2.30 (16H, m), 3.23-4.06 (12H, m), 6.61 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.20 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.44 (1H, s).
D-3-2	 結晶體	融點: 166~167°C. MS (m/z): 557 (MH ⁺). 元素分析: C ₂₇ H ₃₆ N ₆ O ₅ S 理論值(%): C, 58.25; H, 6.52; N, 15.10; S, 5.76. 測定值 (%): C, 58.38; H, 6.59; N, 15.23; S, 5.51. NMR: 0.92-1.26 (2H, m), 1.27-2.25 (13H, m), 2.45-3.15 (1H, m), 3.25-3.90 (11H, m), 4.00-4.28 (1H, m), 4.30-4.45 (0.35 × 1H, br s), 4.70-4.85 (0.65 × 1H, br s), 6.34 (1H, br s), 6.61 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.80-7.18 (2H, m), 7.20 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.00-8.15 (0.65 × 1H, br), 8.15-8.30 (0.35 × 1H, br s), 9.50-9.65 (0.65 × 1H, br s), 9.65-9.80 (0.35 × 1H, br s).
D-3-3	 結晶體	融點: 162~163°C. MS (m/z): 618 (MH ⁺). 元素分析: C ₃₃ H ₃₉ N ₅ O ₅ S 理論值(%): C, 64.16; H, 6.36; N, 11.34; S, 5.19. 測定值 (%): C, 63.93; H, 6.37; N, 11.33; S, 5.05. NMR: 1.00-1.30 (2H, m), 1.40-2.25 (13H, m), 2.80-3.20 (2H, m), 3.25-3.80 (11H, m), 3.80-4.00 (0.4 × 1H, m), 4.00-4.15 (0.4 × 1H, m), 4.15-4.40 (0.6 × 1H, m), 4.60-4.80 (0.6 × 1H, m), 6.61 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.20 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.50-7.75 (2H, m), 7.80-8.15 (4H, m), 8.07 (0.6 × 1H, s), 8.17 (0.4 × 1H, s), 8.68 (1H, s).

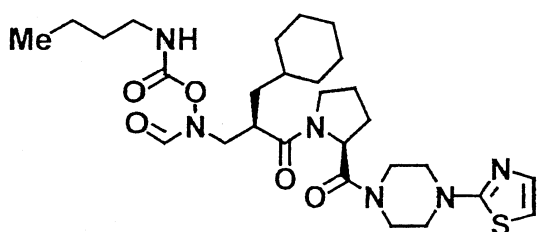
D-4-1		MS (m/z): 438 (MH ⁺), NMR (CD ₃ OD): 0.93 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.20-2.73 (11H, m), 3.00-4.00 (12H, m), 4.80-5.10 (1H, m), 6.78 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.17 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.81 (0.6 × 1H, s), 7.90 (0.4 × 1H, s).
D-4-2	 結晶體	融點: 167~169°C. MS (m/z): 581 (MH ⁺). 元素分析: C ₂₉ H ₃₆ N ₆ O ₅ S 理論值(%): C, 59.98; H, 6.25; N, 14.47; S, 5.52. 測定值(%): C, 59.88; H, 6.26; N, 14.47; S, 5.36. NMR: 0.89 (3H, t, J = 7.2 Hz) 1.25-2.25 (10H, m), 2.75-3.80 (12H, m), 3.80-3.90 (0.4 × 1H, m), 3.90-4.05 (0.4 × 1H, m), 4.15-4.35 (0.6 × 1H, m), 4.60-4.70 (0.6 × 1H, m), 6.61 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.20-7.55 (5H, m), 7.60-7.75 (1H, br s), 8.17 (0.6 × 1H, s), 8.30 (0.4 × 1H, s), 9.44 (1H, br s).
D-4-3	 結晶體	融點: 103-106°C. NMR: 0.89 (3H, t, J = 6.8 Hz), 4.84-5.05 (2H, m), 6.62 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.21 (1H, d, J = 3.7 Hz).
D-5		MS (m/z): 452 (MH ⁺) NMR (CD ₃ OD): 0.93 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.20-2.16 (10H, m), 2.21 (3H, s), 3.06-4.00 (13H, m), 4.73-5.07 (1H, m), 6.32 (1H, s), 7.81 (0.5 × 1H, s), 7.90 (0.5 × 1H, s).
D-6		NMR: 0.28-0.32 (1H, m), 0.86 (3H, t, J = 6.9 Hz), 6.56 (1H, t, J = 4.7 Hz), 8.34 (2H, d, J = 4.7 Hz). Tr = 6.30.
D-7-1		NMR: 0.86 (3H, t, J = 6.1 Hz), 6.85-6.93 (1H, m), 7.14-7.25 (1H, m). Tr = 3.75.

D-7-1-1	D-7-1之Ca鹽	MS (m/z): 452 (MH⁺). 元素分析: C₄₂H₆₄N₁₀CaO₈S₂·0.5H₂O 理論值 (%): C, 53.09; H, 6.89; Ca, 4.22; N, 14.74; S, 6.75. 測定值(%): C, 52.95; H, 6.85; Ca, 4.20; N, 14.68; S, 6.53. (CD₃OD): 0.91 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.21-2.32 (13H, m), 3.24-3.97 (12H, m), 4.76-4.97 (1H, m), 6.78 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.17 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.56 (1H, s).
D-8		MS (m/z): 466 (MH⁺). NMR: 0.88 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.00-2.25 (13H, m), 2.25 (3H, s), 2.86-4.00 (12H, m), 4.33-4.97 (1H, m), 6.17 (0.6 × 1H, s), 6.18 (0.4 × 1H, s), 7.80 (0.6 × 1H, s), 8.34 (0.4 × 1H, s).
D-9		NMR: 0.89 (3H, br t), 1.20-2.28 (12H, m), 2.90-3.22 (1H, m), 3.25-4.05 (13H, m), 7.09 (1H, s), 7.84 and 8.35 (total 1H, both s).
D-10		MS (m/z): 502 (MH⁺). NMR (CD₃OD): 0.91(1H,m), 1.34-1.62 (8H, m), 1.85-2.05 (3H, m), 2.27 (1H, m), 3.07 (1H, m), 3.59-3.87 (13H, m), 4.90 (1H, m), 7.11 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.30 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.49 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.67 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.82 (0.6 × 1H, s), 7.90 (0.4 × 1H, s).
D-11-1		MS (m/z): 478 (MH⁺) NMR (CD₃OD): 1.03-2.16 (15H, m), 2.21 (3H, s), 3.38-4.00 (13H, m), 4.80 (1H, m), 6.32 (1H, s), 7.80 (0.5 × 1H, s), 7.90 (0.5 × 1H, s).
D-11-1-1	D-11-1之Ca鹽 結晶體	融點: 162-167°C. MS (m/z): 478 (MH⁺). 元素分析: C₄₆H₆₈CaN₁₀O₈S₂·4.25H₂O 理論值 (%): C, 51.64; H, 7.21; Ca, 3.86; N, 13.09; S, 5.99. 測定值(%): C, 51.38; H, 7.01; Ca, 3.87; N, 13.03; S, 5.81. NMR: 0.97-2.24 (16H, m), 2.25 (3H, s), 3.26-3.94 (12H, m), 6.16 (1H, s), 7.45 (1H, br s).
D-12		NMR: 0.88 (3H, t, J = 6.9Hz), 1.11-1.21 (3H, m), 6.51-6.60 (1H, m), 8.31-8.35 (2H, m). Tr = 6.56.



9

(2S)-1-{(2R)-3-環己基-2-{[N-甲醯基-N-(N-丁基胺基甲醯氧基)胺基]甲基}丙醯基}-2-{[4-(2-噻唑基)-1-六氫吡啶基]羰基}吡咯烷



在室溫下，於由實施例 D-16-1 之化合物 150 毫克 (0.314mmol)、三乙胺 88 μ l (0.63mmol) 及甲苯 2.0 毫升組成之混合物中加入丁基異氰酸酯 43 μ l (0.38mmol)，於同溫度攪拌 23 小時。在減壓下蒸餾除去溶劑，所獲得之殘渣經由矽膠管柱層析法(氯仿／乙醇 = 50／1 至 30／1)精製，獲得 (2S)-1-{(2R)-3-環己基-2-{[N-甲醯基-N-(N-丁基胺基甲醯氧基)胺基]甲基}丙醯基}-2-{[4-(2-噻唑基)-1-六氫吡啶基]羰基}吡咯烷 93 毫克(收率 51%)。

MS (m/z): 577 (MH^+).

^1H -NMR ($CDCl_3$): δ /ppm 0.8–2.25 (21H, m), 0.94 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 3.00–3.32 (3H, m), 3.32–3.9 (12H, m), 4.82 (1H, dd, $J=3.3, 7.2$ Hz), 5.13 (1H, br s), 6.61 (1H, d, $J=3.7$ Hz), 7.21 (1H, d, $J=3.7$ Hz), 8.00 (1H, br s).

Tr = 17.4 min.

實施例 D-17 至 D-79

與實施例 D-1-1 或實施例 D-1-1-4 揭示之方法同樣操作，獲得以下之化合物。實施例 D-25-1-1 之化合物係以實

施例 D-1-1-1 揭示之方法為基準製造。

表 28 化合物 (I-B-2) 之製造

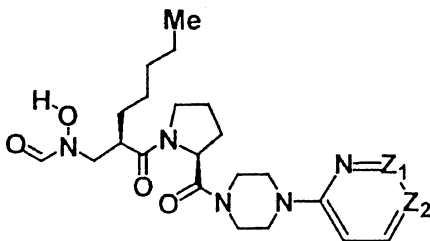
實施例			NMR (CDCl ₃ , ppm) 及 Tr (min.)
	Z ₁	Z ₂	
D-17	C-H	C-H	0.86-0.91 (3H, m), 4.85-4.96 (1H, m), 6.63-6.69 (2H, m), 7.47-7.58 (1H, m), 8.19-8.21 (1H, m). Tr = 3.43.
D-18	C-Me	C-H	0.85 (3H, t, J = 6.3 Hz), 6.53 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.61 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.43 (1H, t, J = 7.8 Hz).
D-19	C-H	C-Cl	0.86 (3H, t, J = 6.2 Hz), 6.90 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 2.6 Hz, 9.2 Hz), 8.13 (1H, d, J = 2.7 Hz).

表 29 化合物 (I-B-2) 之製造

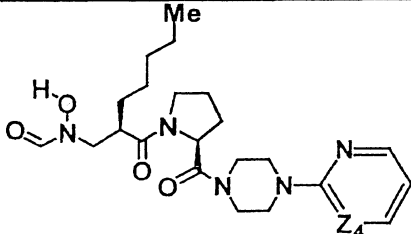
實施例		NMR (CDCl ₃ , ppm)
	Z ₄	
D-20	C-CO₂Et	0.86-0.91 (3H, m), 4.29-4.39 (2H, m), 6.77-6.89 (1H, m), 8.01-8.11 (1H, m), 8.24-8.34 (1H, m).
D-21	C-CN	0.86-0.90 (3H, m), 4.85-4.94 (1H, m), 6.79-6.91 (1H, m), 7.78-7.87 (1H, m), 8.35-8.40 (1H, m).
D-22	C-CONH₂	0.86-0.90 (3H, m), 7.07-7.13 (1H, m), 8.22-8.28 (1H, m), 8.34-8.38 (1H, m).

表 30 化合物 (I-B-2) 之製造

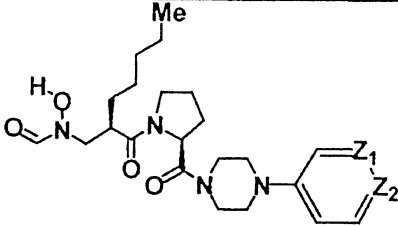
實施例			NMR (CDCl ₃ , ppm)
	Z ₁	Z ₂	
D-23	N	C-H	0.86-0.90 (3H, m), 4.82-4.91 (1H, m), 7.18-7.21 (2H, m), 8.10-8.16 (1H, m), 8.29-8.33 (1H, m).
D-24	C-H	N	0.85-0.90 (3H, m), 4.80-4.93 (1H, m), 6.62-6.72 (2H, m), 8.25-8.35 (2H, m).

表 31 化合物 (I-B-2) 之製造

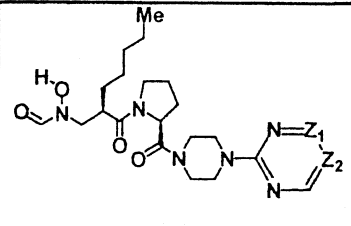
實施例			融點、MS、元素分析 NMR (CDCl ₃ , ppm) 及 Tr (min.)
	Z ₁	Z ₂	
D-25-1	C-H	C-H	NMR: 0.89 (3H, br t), 4.72-4.98 (1H, m), 6.54 (1H, t, J = 4.8 Hz), 8.28-8.40 (2H, m). Tr = 5.54.
D-25-1-1	D-25-1 之 Ca 鹽 結晶體		融點: 148-152°C. MS (m/z): 447 (MH ⁺). 元素分析: C ₄₄ H ₆₆ N ₁₂ CaO ₈ · 4.75H ₂ O 理論值 (%) : C, 51.98; H, 7.49; Ca, 3.94; N, 16.53. 測定值 (%) : C, 52.34; H, 7.39; Ca, 4.07; N, 15.98. NMR: 0.86 (3H, t, J = 6.7 Hz), 1.15-2.26 (13H, m), 3.26-4.13 (12H, m), 5.11 (1H, br), 6.51 (1H, t, J = 4.7 Hz), 7.47 (1H, br s), 8.31 (2H, d, J = 4.7 Hz).
D-25-1-2	D-25-1 之 HCl 鹽		MS (m/z): 477 (MH ⁺). NMR (DMSO- <i>d</i> ₆): 0.81-0.90 (3H, m), 1.12-2.21 (13H, m), 4.76-5.00 (1H, m), 6.66-6.73 (1H, m), 8.39-8.44 (1H, m).
D-26	C-CF₃	C-H	NMR: 0.86-0.91 (3H, m), 4.82-4.91 (1H, m), 6.80-6.87 (1H, m), 8.50-8.54 (1H, m).
D-27	C-NH₂	C-H	NMR: 0.82-0.97 (3H, m), 5.77-5.79 (1H, m), 7.88-8.00 (1H, m).
D-28	C-NH₂	C-F	NMR: 0.77-0.97 (3H, m), 7.79-7.85 (1H, m). Tr = 3.42.
D-29	C-OH	C-H	NMR (CD ₃ OD): 0.80-0.94 (3H, m), 5.78 and 5.80 (total 1H, both d, J = 6.0 Hz), 7.76 (1H, d, J = 6.4 Hz).

表 32 化合物(I-B-2)之製造

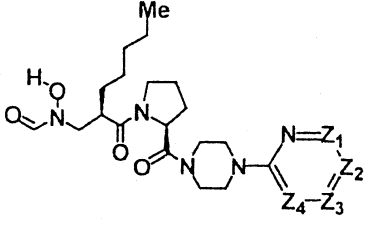
實施例					NMR (CDCl ₃ , ppm)
	Z ₁	Z ₂	Z ₃	Z ₄	
D-30	C-H	N	C-H	C-H	0.86-0.92 (3H, m), 6.75 (1H, d, J = 7.1 Hz), 8.32 (1H, d, J = 7.1 Hz), 8.70 (1H, br s).
D-31	C-OCH ₂ Ph	N	C-H	C-H	0.77-0.94 (3H, m), 5.37 (2H, s), 6.13-6.26 (1H, m), 7.23-7.50 (5H, m), 8.05-8.14 (1H, m).
D-32	C-H	C-H	N	C-H	0.86-0.90 (3H, m), 4.80-4.93 (1H, m), 7.79-7.93 (1H, m), 8.09-8.22 (1H, m).
D-33	C-H	C-H	N	C-CN	0.86-0.91 (3H, m), 4.83-4.91 (1H, m), 8.07-8.10 (1H, m), 8.28-8.33 (1H, m).
D-34	C-OEt	N	C-H	N	0.86-0.91 (3H, m), 3.86 (3H, s), 6.10-6.20 (2H, m), 7.39-7.48 (1H, m).
D-35	N	C-H	C-H	N	0.86-0.91 (3H, m), 4.86-4.94 (1H, m), 8.15-8.20 (1H, m), 8.55-8.57 (1H, m).

表 33 化合物 (I-B-2) 之製造

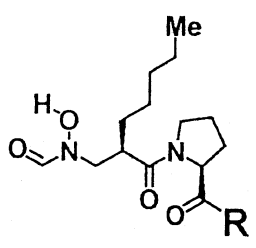
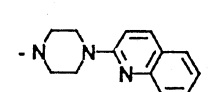
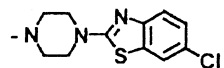
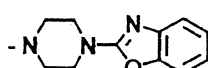
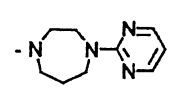
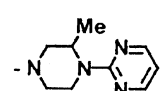
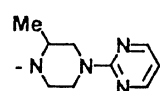
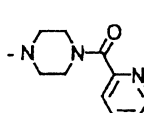
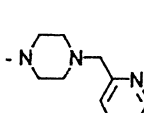
實施例		300MHz NMR (CDCl ₃ , ppm) 及 Tr (min.)
	R	
D-36		0.83-0.93 (3H, m), 6.94-7.04 (1H, m), 7.57-7.80 (3H, m), 7.83-8.01 (1H, m). Tr = 4.48.
D-37		0.86 (3H, t, J = 6.4 Hz), 6.90 (1H, dd, J = 2.2, 8.4 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.94 (1H, d, J = 2.2 Hz).
D-38		0.86-0.90 (3H, m), 4.84-4.93 (1H, m), 7.02-7.40 (4H, m).
D-39		0.80-0.93 (3H, m), 6.43-6.60 (1H, m), 8.27-8.37 (2H, m).
D-40		0.86-0.92 (3H, m), 6.30-6.58 (1H, m), 8.25-8.35 (2H, m).
D-41		0.86-0.91 (3H, m), 6.30-6.58 (1H, m), 8.25-8.33 (1H, m).
D-42		0.88 (3H, br t), 1.17-2.27 (12H, m), 2.87-3.23 (1H, m), 3.43-4.07 (12H, m), 4.63-5.00 (1H, m), 7.33-7.43 (1H, m), 7.63-7.93 (2H, m), 8.58 (1H, d, J = 3Hz), 8.20, 9.57 (total 1H, both s).
D-43		0.88 (3H, br t), 1.17-2.73 (16H, m), 2.90-3.23 (1H, m), 3.43-4.07 (10H, m), 4.63-4.97 (1H, m), 7.17-7.27 (1H, m), 7.33-7.47 (1H, m), 7.60-7.77 (1H, m), 8.53-8.67 (1H, m), 8.35, 9.71 (total 1H, both s).

表 34 化合物 (I-B-2) 之製造

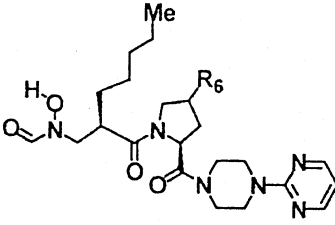
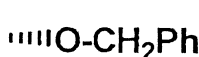
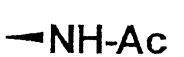
實施例		NMR (CDCl ₃ , ppm)
	R ₆	
D-44		0.86 (3H, br), 6.67 (1H, t, J = 4.8 Hz), 8.39 (2H, d, J = 4.8 Hz).
D-45		0.85 (3H, t, J = 7.1 Hz), 6.66 (1H, t, J = 4.8 Hz), 8.38 (2H, d, J = 4.8 Hz).
D-46		0.74-0.97 (3H, m), 4.93 (1H, dd, J = 9.5, 61.1 Hz), 6.51-6.62 (1H, m), 8.30-8.37 (2H, m).
D-47		0.77-0.94 (3H, m), 6.51-6.62 (1H, m), 7.28-7.41 (5H, m), 8.30-8.36 (1H, m).
D-48		0.77-0.97 (3H, m), 3.36 (3H, s), 6.51-6.62 (1H, m), 8.31-8.37 (2H, m).
D-49		0.86-0.90 (3H, m), 6.51-6.60 (1H, m), 7.22-7.36 (5H, m), 8.28-8.37 (1H, m).
D-50		0.89 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.97 (3H, s), 4.58-5.02 (2H, m), 6.52-6.64 (1H, m), 8.33 (2H, br d, J = 4.7 Hz).

表 35 化合物 (I-B-2) 之製造

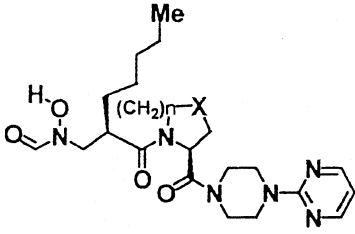
實施例			MS 及 NMR (CDCl ₃ , ppm)
	X	n	
D-51	S	1	0.86 (3H, t, J = 6.9 Hz), 4.69 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.95 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.32 (2H, m), 6.54 (1H, t, J = 4.5 Hz), 8.32 (2H, d, J = 4.5 Hz).
D-52	CH₂	2	0.76-0.91 (3H, m), 6.65 (1H, t, J = 4.8 Hz), 8.37 (2H, d, J = 4.8 Hz).
D-53	O	2	MS (m/z): 463 (MH ⁺). 0.88 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.20-2.10 (9H, m), 3.40-4.20 (16H, m), 5.29 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.54 (1H, t, J = 4.8 Hz), 7.80 (1H, s), 8.32 (2H, d, J = 4.8 Hz), 9.00-9.16 (1H, br).

表 36 化合物 (I-B-2) 之製造

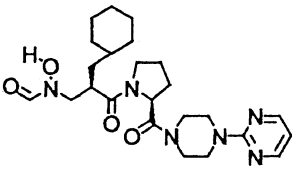
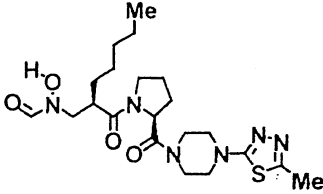
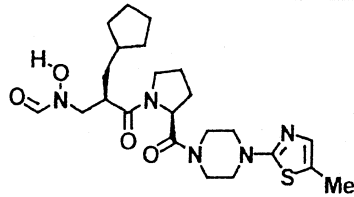
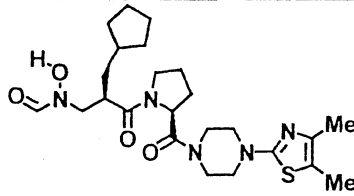
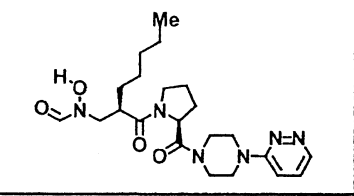
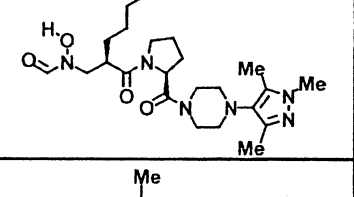
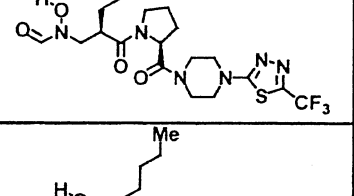
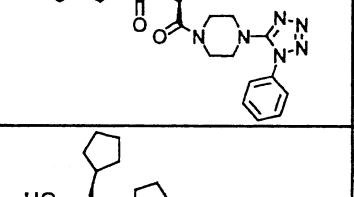
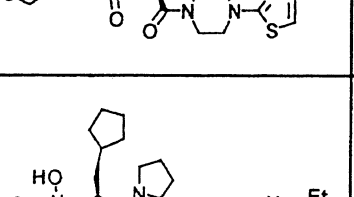
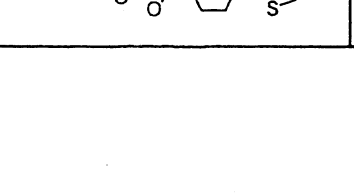
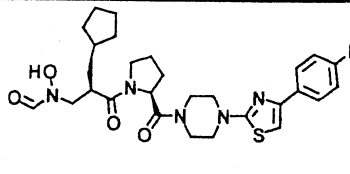
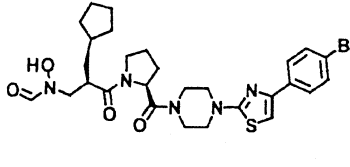
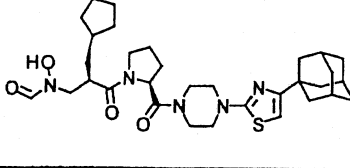
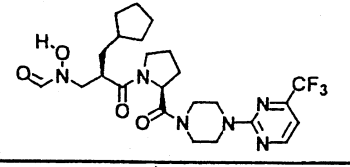
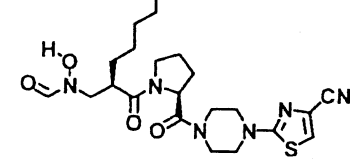
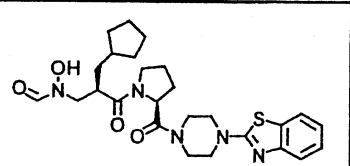
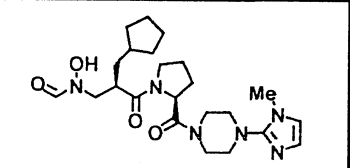
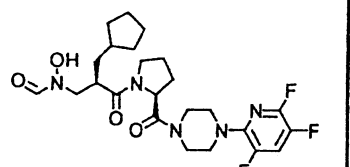
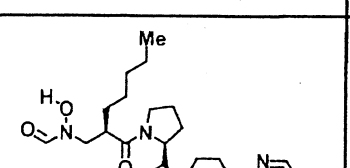
實施例	構造式	NMR (CDCl ₃ , ppm)
D-54		0.82-1.05 (2H, m), 1.05-2.30 (15H, m), 4.63-5.0 (1H, m), 6.5-6.63 (1H, m), 8.27-8.40 (2H, m).
D-55		0.86 (3H, t, J = 6.6Hz), 2.82-4.00 (11H, m).

表 37 化合物(I-B-2)之製造

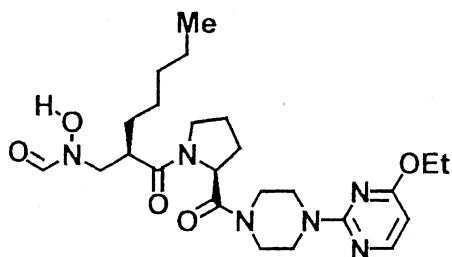
實施例	構造式	MS (m/z) NMR (CDCl ₃ , ppm)
D-56		NMR (CD ₃ OD): 1.03-2.35 (15H, m), 3.01-4.00 (13H, m), 4.78-5.05 (1H, m), 7.26 (1H, s), 7.45 (1H, dd, J = 4.8, 8.1 Hz), 7.81 (1H, s), 8.27 (1H, ddd, J = 1.5, 1.8, 8.1 Hz), 8.43 (1H, dd, J = 1.5, 4.8 Hz), 9.03 (1H, br d).
D-57		NMR (CD ₃ OD): 1.05-2.34 (15H, m), 3.04-4.00 (13H, m), 4.81-5.03 (1H, m), 7.30 (1H, dd, J = 4.6, 8.4 Hz), 7.44 (1H, ddd, J = 1.3, 2.4, 8.4 Hz), 7.80 and 7.90 (total 1H, both s), 8.00 (1H, dd, J = 1.3, 4.6 Hz), 8.26 (1H, d, J = 2.4 Hz).
D-58		MS (m/z): 476 (MH ⁺). NMR: 0.87-0.90 (4H, m), 1.25-1.66 (10H, m), 1.85-2.15 (4H, m), 2.94-3.16 (5H, m), 3.49 (3H, s), 3.52-4.06 (6H, m), 4.74-4.86 (1H, m), 5.75 (1H, d, J = 6.2 Hz), 6.38 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.27 (1H, m), 7.84 (0.6 × 1H, br s), 8.35 (0.4 × 1H, br s).
D-59		MS (m/z): 522 (MH ⁺). NMR (CD ₃ OD): 0.91(3H, t, J = 6.5 Hz), 1.18-2.32 (13H, m), 3.00-3.97 (20H, m).
D-60		MS (m/z): 514 (MH ⁺). NMR (CD ₃ OD): 0.93 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.26-2.36 (10H, m), 3.03-3.96 (13H, m), 4.83-4.96 (1H, m), 7.02 (1H, s), 7.23-7.38 (3H, m), 7.82-7.84 (2H, m), 7.89 (1H, s).
D-61		MS (m/z): 499 (MH ⁺). NMR: 0.88 (3H, t, J = 6.2 Hz), 1.16-2.32 (13H, m), 2.59 (3H, s), 2.87-4.00 (12H, m), 4.65-4.90 (1H, m).
D-62		MS (m/z): 453 (MH ⁺). NMR (CD ₃ OD): 0.79-1.00 (3H, m), 1.18-2.74 (13H, m), 3.00-4.03 (12H, m), 8.74 (1H, s).

D-63		MS (m/z): 466 (MH ⁺). NMR: 0.88 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.06-2.56 (12H, m), 2.31 (3H, s), 2.88-4.03 (13H, m), 4.78-4.97 (1H, m), 6.82-6.84 (1H, m), 7.89, 8.34 (1H, s).
D-64		MS (m/z): 480 (MH ⁺). NMR: 0.88 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.20-2.46 (12H, m), 2.13 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.93-4.01 (13H, m), 4.78-4.96 (1H, m), 7.79, 8.34 (1H, s).
D-65		MS (m/z): 447 (MH ⁺). NMR: 0.77-0.97 (3H, m), 1.19-2.58 (13H, m), 2.39-4.10 (12H, m), 4.72-5.00 (1H, m), 6.85-7.00 (1H, m), 7.21-7.33 (1H, m), 8.60-8.69 (1H, m).
D-66		MS (m/z): 477 (MH ⁺). NMR: 0.88 (3H, m), 1.22-1.73 (6H, m), 1.93-2.05 (1H, m), 2.16-2.21 (9H, m), 2.95-3.01 (5H, m), 3.47-3.72 (11H, m), 3.93 (1H, m), 4.71-4.93 (1H, m), 7.85 (0.6 × 1H), 8.36 (0.4 × 1H).
D-67		NMR (CD ₃ OD): 0.90 (3H, m), 1.32-1.61 (10H, m), 1.84-2.07 (3H, m), 2.26 (1H, m), 3.62-3.89 (10H, m), 4.67 (2H, m), 7.89 (0.8 × 1H, br s), 8.25 (0.2 × 1H, br s).
D-68		NMR: 0.88 (3H, m), 1.30-1.63 (8H, m), 1.76-2.25 (4H, m), 3.23-3.82 (13H, m), 4.81 (1H, m), 7.56-7.69 (5H, m), 7.89 (0.75 × 1H), 8.23 (0.25 × 1H).
D-69		MS (m/z): 520 (MH ⁺). NMR: 1.32 (9H, s), 4.74-4.95 (1H, m), 6.15-6.24 (1H, m).
D-70		MS (m/z): 492 (MH ⁺). NMR: 1.25 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.67 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.73-4.94 (1H, m), 6.16-6.24 (1H, m).

D-71		MS (m/z): 558 (MH ⁺). NMR: 4.74-4.97 (1H, m), 6.70-6.79 (1H, m), 7.01-7.14 (2H, m), 7.75-7.86 (2H, m).
D-72		MS (m/z): 620 (MH ⁺). NMR: 4.76-4.97 (1H, m), 6.74-6.85 (1H, m), 7.47-7.55 (2H, m), 7.66-7.78 (2H, m).
D-73		MS (m/z): 598 (MH ⁺). NMR: 1.75 (6H, s), 1.93 (6H, s), 2.05 (3H, s), 4.74-4.94 (1H, m), 6.12-6.18 (1H, m).
D-74		MS (m/z): 527 (MH ⁺). NMR: 0.90 (2H, m), 4.70-5.00 (1H, m), 6.75-6.90 (1H, m), 8.45-8.55 (1H, m).
D-75		NMR: 0.89 (3H, br t), 4.70-4.93 (1H, m), 7.27 and 7.28 (total 1H, both s).
D-76		NMR: 1.15-2.31 (15H, m), 4.86-4.93 (1H, m), 7.11 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.30 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.50 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.67 (1H, d, J = 7.6 Hz).
D-77		NMR: 1.10-2.35 (15H, m), 4.86-4.95 (1H, m), 6.70 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.85 (1H, d, J = 1.6 Hz).
D-78		NMR (CD ₃ OD): 1.15-2.25 (15H, m), 4.83-4.90 (1H, m), 7.62-7.72 (1H, m).
D-79		NMR: 0.86-0.92 (3H, m), 6.75 (1H, d, J = 7.1 Hz), 8.32 (1H, d, J = 7.1 Hz), 8.70 (1H, br s).

實施例 D-80

(2S)-1-{(2R)-2-{[N-甲醯基-N-羥基胺基)甲基]庚醯基}-2-
{[4-(4-乙氧基-2-嘓啖基)-1-六氫吡咩基]羰基}吡咯烷



(1)於實施例 D-29 中途過程所獲得之(2S)-1-{(2R)-2-{{N-
[(2,4-二甲氧基苯基)甲氧基]-N-甲醯胺基}甲基}庚醯基}-
2-{{[4-(4-羥基-2-嘓啖基)-1-六氫吡咩基]羰基}吡咯烷 400
毫克(0.65mmol)及甲基碘 78 μ l(1.0mmol)之 THF 溶液中加
入碳酸鉀 180 毫克(1.3mmol)，於 60°C 攪拌一晚。將反應
液減壓濃縮，於殘渣中加入氯仿及水，將目的物從有機層
抽出，用無水硫酸鎂乾燥後減壓蒸餾除去溶劑，獲得(2S)-
1-{(2R)-2-{{N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲氧基]-N-甲醯胺基}
甲基}庚醯基}-2-{{[4-(4-乙氧基-2-嘓啖基)-1-六氫吡咩基]
羰基}吡咯烷 380 毫克(收率 91%)。

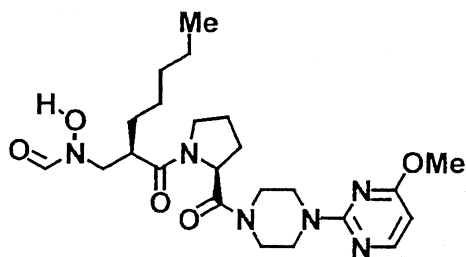
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ /ppm 0.79-0.94 (3H, m), 4.
34 (2H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 4.71-4.88 (2H, m), 6.00
(1H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 6.38-6.53 (2H, m), 7.85 (0.
5 $\times$ 1H, s), 8.05 (1H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 8.11 (0.5 $\times$ 1
H, s).

(2)與實施例 D-1-1 之(3)揭示之方法同樣操作，獲得(2S)-
1-{(2R)-2-[(N-甲醯基-N-羥基胺基)甲基]庚醯基}-2-{{[4-
(4-乙氧基-2-嘓啖基)-1-六氫吡咩基]羰基}吡咯烷。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ/ppm 0.77–0.94 (3H, m), 1.2–2.3 (12H, m), 1.38 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.9–3.0, 3.12–3.23 (total 1H, both m), 3.4–4.05 (12H, m), 4.34 (2H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 4.7–4.77 (0.30×1H, br d), 4.84–4.96 (0.70×1H, m), 5.98–6.06 (1H, m), 8.03–8.10 (1H, m).

實施例 D-81

(2S)-1-{(2R)-2-[(N-甲醯基-N-羥基氨基)甲基]庚醯基}-2-[[4-(4-甲氧基-2-嘓啶基)-1-六氫吡咩基]羧基]吡咯烷

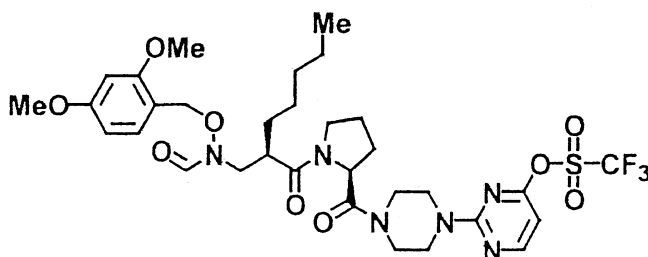


以實施例 D-80 揭示之方法為基準，獲得標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ/ppm 0.89 (3H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 3.89 (3H, s), 6.00–6.09 (1H, m), 8.02–8.12 (1H, m). $\text{Tr}=4.08\text{min}$.

實施例 D-82

(2S)-1-{(2R)-2-[[N-[(2,4-dimethoxyphenyl)methoxy]-N-oxalylamino]methyl]heptanoyl}-2-[[4-(4-(trifluoromethylsulfonyl)oxy-2-pyridyl)carboxyl]pyrrolidine

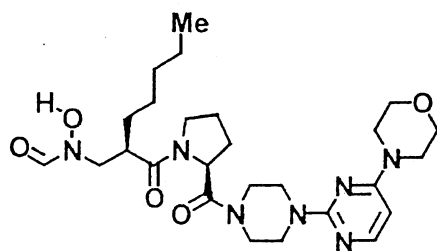


在冰冷下，於含有實施例 D-29 中途過程所獲得之 (2S)-1-{(2R)-2-{{N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲氧基]-N-甲醯胺基}甲基}庚醯基}-2-{{[4-(4-羥基-2-嘓啶基)-1-六氫吡咩基]羰基}吡咯烷 610 毫克(1mmol)及三乙胺 422 μ l(3mmol)之二氯甲烷 12 毫升溶液中加入三氟甲磺酸酐 202 μ l (1.2mmol)，攪拌 4 小時。於反應液中加入氯仿及水，將目的物從有機層抽出後用飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨，用無水硫酸鎂乾燥。減壓蒸餾除去溶劑，殘渣經由矽膠管柱層析法(氯仿／甲醇＝1／0 至 25／1)精製，獲得(2S)-1-{(2R)-2-{{[N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲氧基]-N-甲醯胺基}甲基}庚醯基}-2-{{[4-(4-三氟甲磺醯氧基-2-嘓啶基)-1-六氫吡咩基]羰基}吡咯烷 300 毫克(收率 40%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ /ppm 0.65–0.97 (3H, m), 4.71–4.88 (2H, m), 6.41–6.53 (2H, m), 6.55 (1H, d, $J=5.0\text{ Hz}$), 7.85 (0.5 $\times$ 1H, s), 8.12 (0.5 $\times$ 1H, s), 8.17 (1H, d, $J=5.0\text{ Hz}$).

實施例 D-83

(2S)-1-{(2R)-2-[(N-甲醯基-N-羥基胺基)甲基]庚醯基}-2-{{[4-(4-嗎啉代基-2-嘓啶基)-1-六氫吡咩基]羰基}吡咯烷



(1)將實施例 D-82 所獲得之化合物 460 毫克(0.62mmol)及

嗎啉 218 μ l (2.5mmol) 之乙醇 10 毫升溶液於 70°C 邊加熱邊攪拌一晚。將反應液減壓濃縮，於殘渣中加入氯仿及水，將目的物從有機層抽出，用無水硫酸鎂乾燥後減壓蒸餾除去溶劑，獲得 (2S)-1-{(2R)-2-{[N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲氧基]-N-甲醯胺基}甲基}庚醯基}-2-{[4-(4-嗎啉代基-2-嘓啶基)-1-六氫吡啶基]羰基}吡咯烷 450 毫克 (收率 100%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ / ppm 0.79–0.94 (3H, m), 4.71–4.88 (2H, m), 5.87 (1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 6.41–6.53 (2H, m), 7.85 (0.5 $\times$ 1H, s), 7.96 (1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 8.10 (0.5 $\times$ 1H, s)

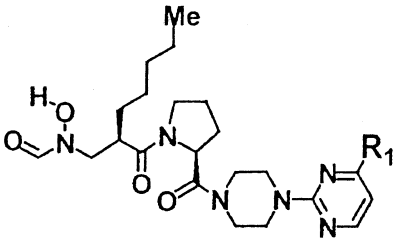
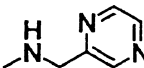
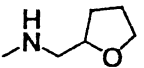
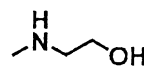
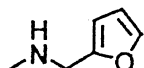
(2) 與實施例 D-1-1 之 (3) 揭示之方法同樣操作，獲得 (2S)-1-{(2R)-2-[(N-甲醯基-N-羥基胺基)甲基]庚醯基}-2-{[4-(4-嗎啉代基-2-嘓啶基)-1-六氫吡啶基]羰基}吡咯烷。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ / ppm 0.81–0.97 (3H, m), 1.20–2.30 (12H, m), 2.95–3.00, 3.17–3.22 (total 1H, both m), 3.30–4.05 (20H, m), 4.70–4.76 (0.30 $\times$ 1H, br d), 4.82–4.96 (0.70 $\times$ 1H, m), 5.86–5.94 (1H, m), 7.97 (1H, d, $J=5.9\text{ Hz}$).

實施例 D-84 至 D-92

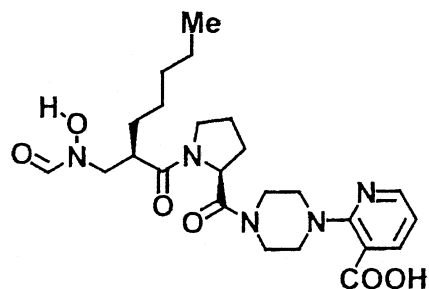
與實施例 D-83 揭示之方法同樣操作，獲得以下之化合物。

表 38 化合物 (I-B-2) 之製造

實施例		NMR (CDCl ₃ , ppm)
	R ₁	
D-84	-NHMe	0.86-0.92 (3H, m), 2.91 (3H, d, J = 2.6 Hz), 5.68-5.78 (1H, m), 7.86-7.94 (1H, m).
D-85		0.87-0.90 (3H, m), 2.35 (3H, s), 5.88-5.94 (1H, m), 7.94 (1H, d, J = 6.1 Hz).
D-86		0.87-0.90 (3H, m), 4.71 (2H, d, J = 5.3 Hz), 5.81-5.88 (1H, m), 7.90 (1H, d, J = 5.7 Hz), 8.49-8.53 (1H, m).
D-87		0.87-0.90 (3H, m), 5.70-5.76 (1H, m), 7.84-7.89 (1H, m).
D-88	-NHCH₂Ph	0.79-0.94 (3H, m), 5.72-5.79 (1H, m), 7.21-7.41 (5H, m), 7.85-7.94 (1H, m).
D-89		0.77-0.94 (3H, m), 1.16-2.58 (13H, m), 2.87-4.03 (16H, m), 4.68-4.97 (1H, m), 5.16-5.32 (1H, m), 5.71-5.84 (1H, m), 7.77-7.90 (1H, m).
D-90	-SMe	0.77-1.00 (3H, m), 1.16-2.45 (13H, m), 2.49 (3H, s), 2.90-4.10 (12H, m), 4.68-5.00 (1H, m), 6.39-6.55 (1H, m), 7.90-8.03 (1H, m).
D-91		0.68-0.97 (3H, m), 1.18-2.56 (13H, m), 2.88-4.06 (12H, m), 4.52 (2H, d, J = 5.3 Hz), 4.71-5.09 (2H, m), 5.71-5.85 (1H, m), 6.18-6.26 (1H, m), 6.29-6.35 (1H, m), 7.36 (1H, s), 7.86-7.93 (1H, m).
D-92	-NMe₂	0.82-0.94 (3H, m), 1.16-2.55 (13H, m), 2.87-4.06 (12H, m), 3.01-3.09 (6H, m), 4.68-4.94 (1H, m), 5.80-5.90 (1H, m), 7.87-4.94 (1H, m).

實施例 D-93

(2S)-1-{{(2R)-2-[(N-甲醯基-N-羥基胺基)甲基]庚醯基}-2-
{[4-(3-羧基-2-吡啶基)-1-六氫吡啶基]羧基}吡咯烷



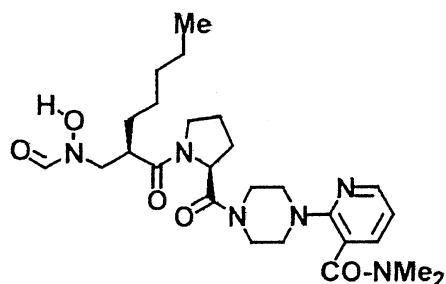
於實施例 D-20 化合物 0.27 公克 (0.52mmol) 之乙醇溶液 1 毫升中加入 1 莫耳 / 1000 毫升氫氧化鈉 1 毫升，於室溫攪拌一日，濃縮，除去乙醇後加入水、10% 乙酸，用氯仿抽出。有機層用飽和食鹽水洗淨，用硫酸鎂乾燥後濃縮，獲得粗製物 0.22 公克。將粗製物經由矽膠管柱層析法 (氯仿 / 甲醇 = 30 / 1 至 6 / 1) 精製，獲得目的物 (2S)-1-{{(2R)-2-[(N-甲醯基-N-羥基胺基)甲基]庚醯基}-2-{[4-(3-羧基-2-吡啶基)-1-六氫吡啶基]羧基}吡咯烷 80 毫克 (收率 31%)。

MS (m/z): 490 (MH^+),

^1H -NMR ($CDCl_3$): δ / ppm 0.89 (3H, br t), 1.05–2.50 (12H, m), 2.50–4.50 (13H, m), 4.70–5.00 (1H, m), 7.37 (1H, br s), 8.50–8.70 (2H, m).

實施例 D-94

(2S)-1-{{(2R)-2-[(N-甲醯基-N-羥基胺基)甲基]庚醯基}-2-
{{4-[3-(N,N-二甲基胺基甲醯基)-2-吡啶基]-1-六氫吡啶基}
羧基}吡咯烷



(1)在於實施例 D-20 中途過程所獲得之(2S)-1-{(2R)-2-{{N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲氧基]-N-甲醯胺基}甲基}庚醯基}-2-{[4-(3-乙氧基羰基-2-吡啶基)-1-六氫吡啶基]羰基}吡咯烷 1.25 公克(1.87mmol)之乙醇溶液 2 毫升中加入 1 莫耳 / 1000 毫升氫氧化鈉 4 毫升，於室溫攪拌 4 日，濃縮，加入乙酸、水，用氯仿抽出。有機層用飽和食鹽水洗淨，用硫酸鎂乾燥後濃縮，獲得(2S)-1-{(2R)-2-{{N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲氧基]-N-甲醯胺基}甲基}庚醯基}-2-{[4-(3-羧基-2-吡啶基)-1-六氫吡啶基]羰基}吡咯烷之粗製物 1.08 公克。

(2)在前項所獲得化合物 0.19 公克(0.30mmol)之二氯甲烷溶液 12 毫升中加入 50%二甲胺水溶液 90 毫克(1.0mmol)及 WSC 90 毫克(0.47mmol)，於室溫攪拌 11 日後濃縮。加入飽和碳酸氫鈉水溶液，用氯仿抽出。有機層用飽和食鹽水洗淨，用硫酸鎂乾燥，濃縮，將所獲得之粗製結晶 0.23 公克經由矽膠管柱層析法(氯仿 / 甲醇 = 50 / 1 至 20 / 1)精製，獲得(2S)-1-{(2R)-2-{{N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲氧基]-N-甲醯胺基}甲基}庚醯基}-2-{4-[3-(N,N-二甲基胺基甲醯基)-2-吡啶基]-1-六氫吡啶基]羰基}吡咯烷 0.13 公克(2 步驟之收率 66%)。

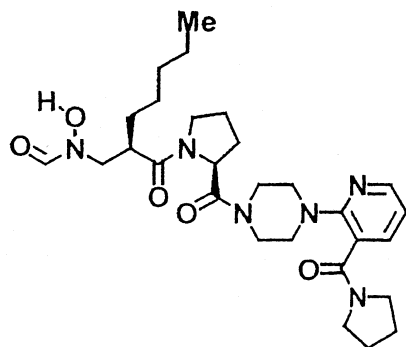
(3)將上述化合物與實施例 D-1-1 之(3)揭示之方法同樣處理，獲得(2S)-1-{(2R)-2-[(N-甲醯基-N-羥基胺基)甲基]庚醯基}-2-{{4-[3-(N,N-二甲基胺基甲醯基)-2-吡啶基]-1-六氫吡啶基}羰基}吡咯烷 41 毫克(收率 41%)。

MS (m/z): 517 (MH^+),

^1H -NMR ($CDCl_3$): δ/ppm 0.88 (3H, br t), 1.00–2.27 (14H, m), 2.86 (3H, s), 3.11 (3H, s), 2.50–4.00 (12H, m), 4.73–5.00 (1H, m), 6.93–6.77 (1H, m), 7.47–7.60 (1H, d, $J=7.5Hz$), 8.17–8.30 (1H, m).

實施例 D-95

(2S)-1-{(2R)-2-[(N-甲醯基-N-羥基胺基)甲基]庚醯基}-2-{{4-[3-(1-吡咯烷基羰基)-2-吡啶基]-1-六氫吡啶基}羰基}吡咯烷

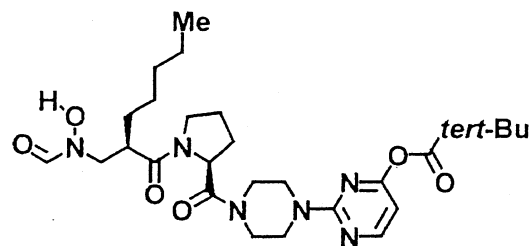


與實施例 D-94 揭示之方法同樣操作，獲得標題化合物。

^1H -NMR ($CDCl_3$): δ/ppm 0.89 (3H, br t), 1.00–2.27 (18H, m), 3.07–4.00 (16H, m), 4.73–5.00 (1H, m), 6.77–7.00 (1H, m), 7.50–7.63 (1H, dd, $J=1.83, 7.30Hz$), 8.17–8.30 (1H, m).

實施例 D-96

(2S)-1-{(2R)-2-[(N-甲醯基-N-羥基胺基)甲基]庚醯基}-2-{[4-(4-三甲基乙醯氧基-2-嘓啶基)-1-六氫吡咩基]羰基}吡咯烷



(1)在冰冷下，於實施例 D-29 中途過程所獲得之(2S)-1-{(2R)-2-{{N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲氧基]-N-甲醯胺基}甲基}庚醯基}-2-{[4-(4-羥基-2-嘓啶基)-1-六氫吡咩基]羰基}吡咯烷 307 毫克(0.5mmol)及三乙胺 211 μ l(1.5mmol)之二氯甲烷溶液中加入三甲基乙醯氯 74 μ l(0.6mmol)，於室溫攪拌一晚。於反應液中加入氯仿及水，將目的物從有機層抽出後用無水硫酸鎂乾燥。減壓蒸餾除去溶劑，殘渣經由矽膠管柱層析法(氯仿/甲醇=1/0 至 25/1)精製，獲得(2S)-1-{(2R)-2-{{N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲氧基]-N-甲醯胺基}甲基}庚醯基}-2-{[4-(4-三甲基乙醯氧基-2-嘓啶基)-1-六氫吡咩基]羰基}吡咯烷 340 毫克(收率 100%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ /ppm 0.79–0.97 (3H, m), 4.71–4.88 (2H, m), 6.29 (1H, d, $J=5.3\text{ Hz}$), 6.38–6.56 (2H, m), 7.85 (0.5 $\times$ 1H, s), 8.12 (0.5 $\times$ 1H, s), 8.32 (1H, d, $J=5.3\text{ Hz}$).

(2)將上述化合物與實施例 D-1-1 之(3)揭示之方法同樣處

理，獲得(2S)-1-{(2R)-2-[(N-甲醯基-N-羥基胺基)甲基}庚醯基}-2-{[4-(4-三甲基乙醯氧基-2-嘓啶基)-1-六氫吡咭基]羧基}吡咯烷。

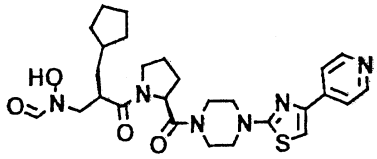
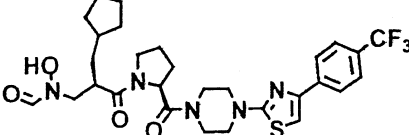
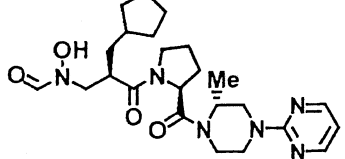
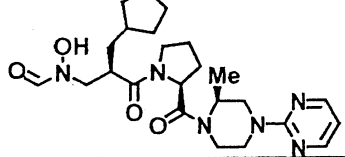
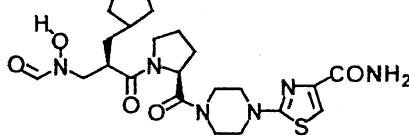
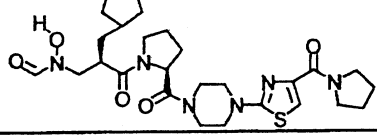
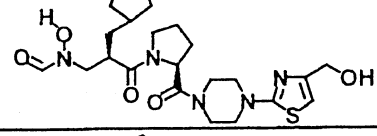
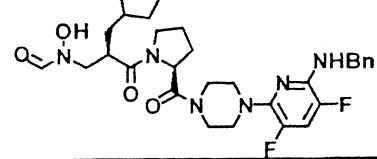
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ/ppm 0.89 (3H, t, $J=6.9\text{ Hz}$), 1.36 (9H, s), 6.26-6.39 (1H, m), 8.29-8.39 (1H, m).

實施例 D-97 至 D-110

與實施例 D-1-1 揭示之方法同樣操作，獲得以下之化合物。

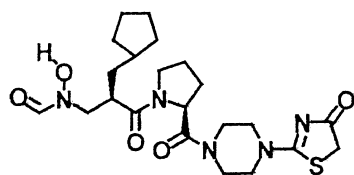
表 38-2 化合物(I-B)之製造

實施例	構造式	MS (m/z) NMR (CDCl_3 , ppm)
D-97		MS (m/z): 480 (MH^+). NMR (CD_3OD): 1.03-1.87 (12H, m), 3.37-4.12 (16H, m), 5.27-5.32 (1H, m), 6.78 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 7.16 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$).
D-98		MS (m/z): 493 (MH^+). NMR (CD_3OD): 1.06-2.32 (16H, m), 3.08-3.90 (12H, m), 4.85-4.93 (1H, m), 7.80 (1H, s), 8.13 (1H, s).
D-99		MS (m/z): 532 (MH^+). NMR: 4.71-5.00 (1H, m), 7.01-7.09 (1H, m).
D-100		MS (m/z): 546 (MH^+). NMR: 4.74-4.97 (1H, m), 6.59-6.74 (1H, m), 7.04 (1H, br s), 7.21-7.26 (1H, m), 7.53 (1H, br s).
D-101		MS (m/z): 546 (MH^+). NMR: 4.74-4.98 (1H, m), 6.61-6.71 (1H, m), 7.28-7.42 (2H, m), 7.83 (1H, br s).
D-102		MS (m/z): 541 (MH^+). NMR: 4.74-4.97 (1H, m), 7.36-7.46 (1H, m), 7.85-8.22 (3H, m), 8.65-8.76 (1H, m).

D-103		MS (m/z): 541 (MH ⁺). NMR: 4.75-4.98 (1H, m), 7.00-7.10 (1H, m), 7.42-7.60 (1H, m), 8.23-8.40 (1H, m), 8.56 (1H, br s), 9.15 (1H, br s).
D-104		MS (m/z): 608 (MH ⁺). NMR: 4.72-4.98 (1H, m), 6.89-6.98 (1H, m), 7.63 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.2 Hz).
D-105		NMR: 1.10-1.37 (6H, m), 6.61 (1H, t, J = 4.7 Hz), 8.33 (2H, d, J = 4.7 Hz).
D-106		NMR: 1.13-1.37 (6H, m), 6.61 (1H, t, J = 4.8 Hz), 8.33 (2H, d, J = 4.7 Hz).
D-107		NMR: 4.74-4.95 (1H, m), 5.78 (1H, br), 7.00 (1H, br), 7.47 and 7.48 (total 1H, both s).
D-108		NMR: 3.41-3.93 (16H, m), 4.73-4.96 (1H, m), 7.34 and 7.36 (total 1H, both s).
D-109		NMR: 4.55 (2H, s), 4.73-4.95 (1H, m), 6.46, 6.48 and 6.52 (total 1H, each s).
D-110		NMR: 1.17-2.23 (15H, m), 4.56 (2H, m), 7.14-7.35 (6H, m).

實施例 D-111

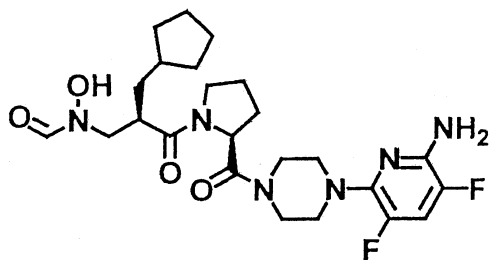
使用實施例 B-80 所獲得之化合物，與實施例 D-1-1 揭示之方法同樣操作，獲得以下之化合物。



MS (m/z): 480 (MH^+).

^1H -NMR ($CDCl_3$): δ /ppm 0.97–2.30 (15H, m), 2.90–4.32 (15H, m), 4.71–4.92 (1H, m).

實施例 D-112



於實施例 D-110 所獲得之化合物 150 毫克 (0.251mmol) 中加入乙醇 5 毫升、20% $Pd(OH)_2 \cdot C$ 30 毫克，在氫氣大氣下，在室溫攪拌 7 小時。將反應液過濾、濃縮，粗製物經由鹼性矽膠管柱層析法 (氯仿/甲醇 = 20/1) 精製，獲得目的物 (2S)-1-((2R)-3-環戊基-2-[(N-甲醯基-N-羥基氨基)甲基]丙醯基)-2-[[4-(2-氨基-3,5-二氟-6-吡啶基)-1-六氫吡啶基]羰基]吡咯烷 40 毫克 (收率 31%)。

MS (m/z) 509 (MH^+).

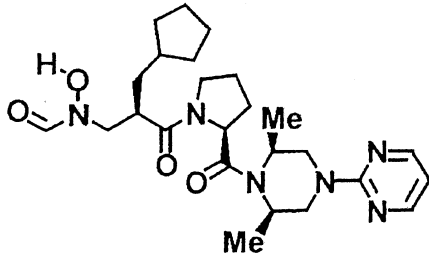
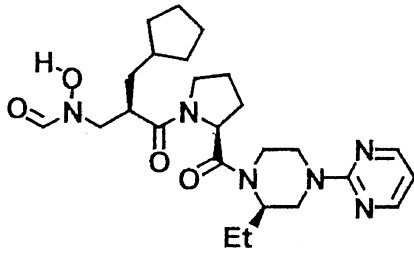
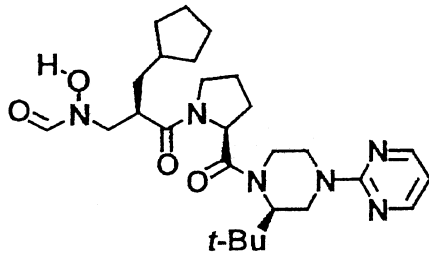
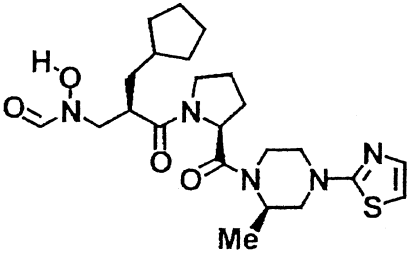
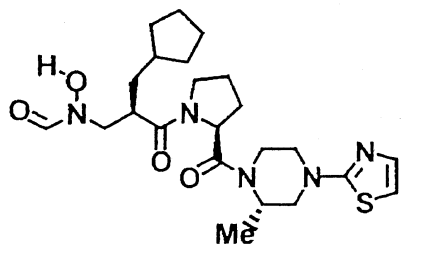
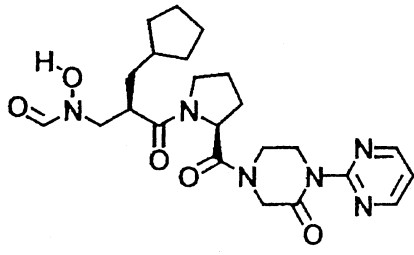
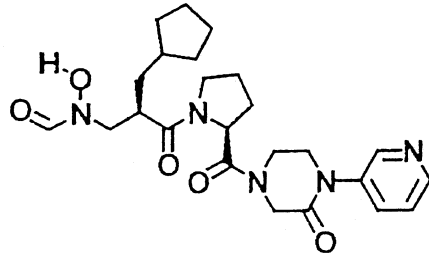
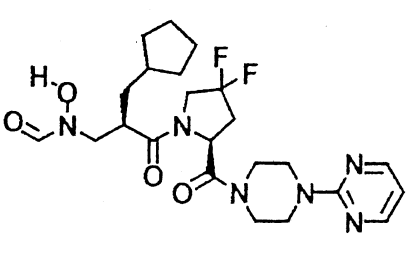
^1H -NMR (CD_3OD): δ /ppm 0.87–2.22 (15H, m), 3.28–3.78 (13H, m), 4.82–4.85 (1H, m), 7.16–7.23 (1H, m), 7.80 (0.75×1H, br s), 8.26 (0.25×1H, br s).

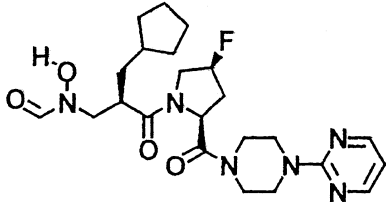
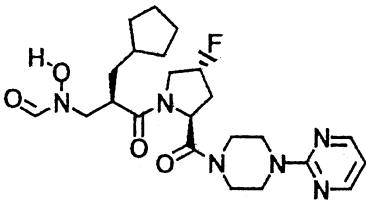
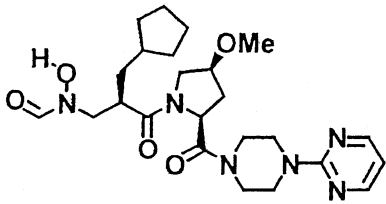
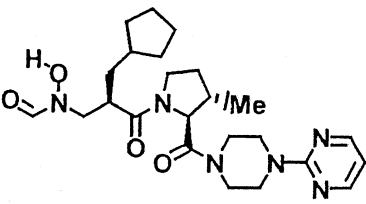
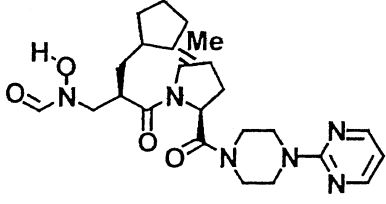
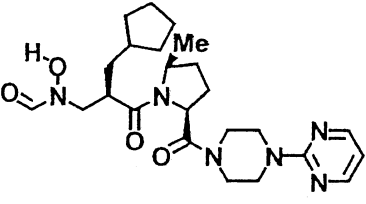
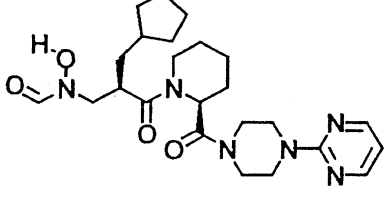
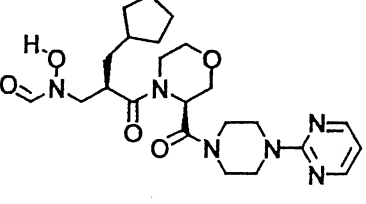
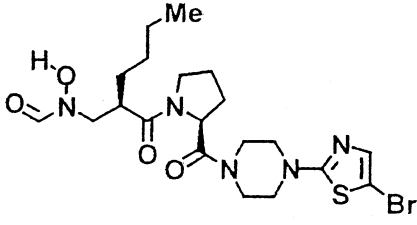
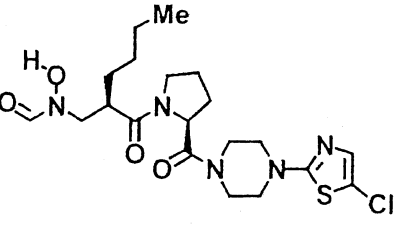
實施例 D-113 至 D-143

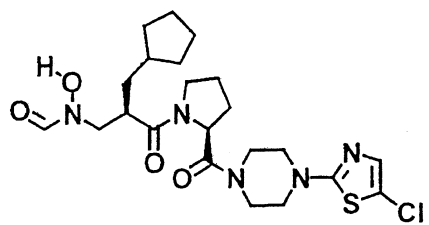
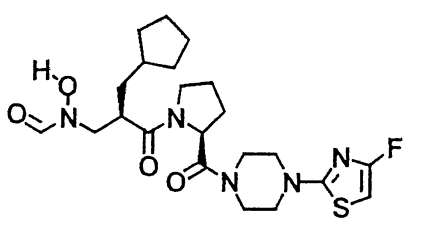
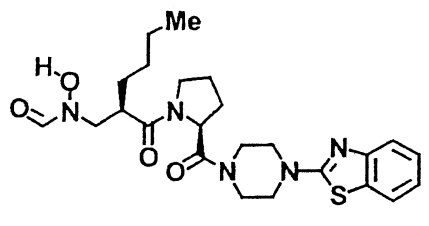
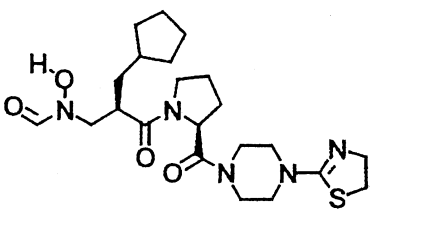
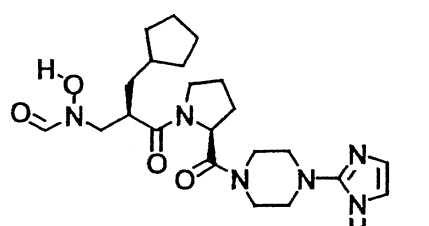
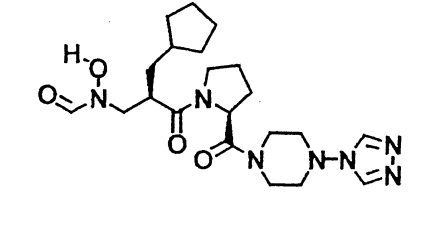
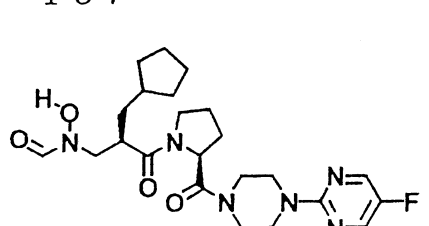
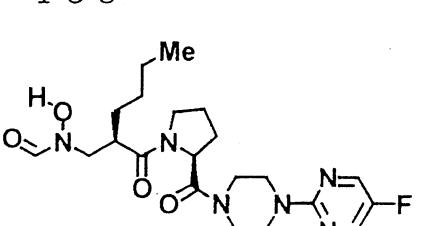
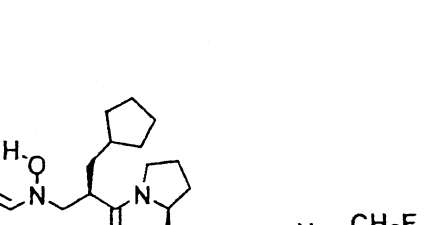
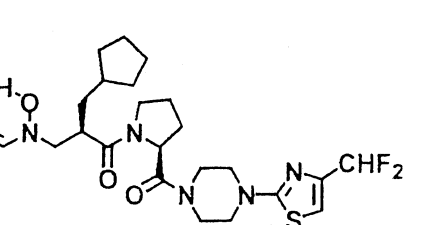
根據上述參考例及實施例揭示之方法或以該等方法為

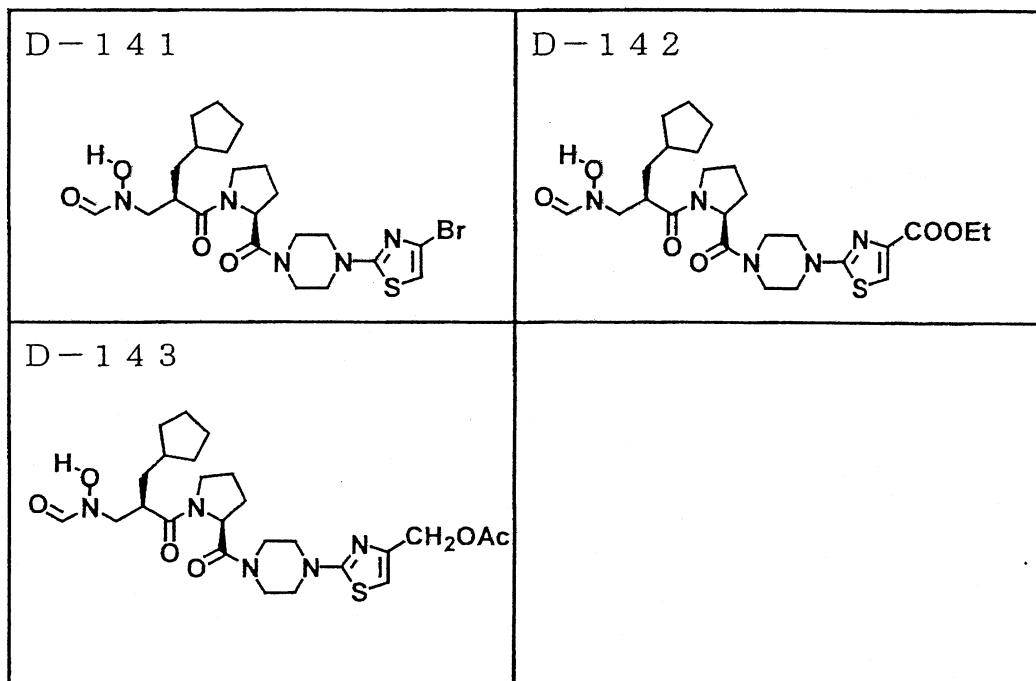
基準之方法可製造以下之化合物。

表 39 化合物(I-B-2)之製造

構 造 式	
D-113 	D-114 
D-115 	D-116 
D-117 	D-118 
D-119 	D-120 

D-121	D-122
	
D-123	D-124
	
D-125	D-126
	
D-127	D-128
	
D-129	D-130
	

D-131	D-132
	
D-133	D-134
	
D-135	D-136
	
D-137	D-138
	
D-139	D-140
	



由此所獲得之本發明化合物(I-B)'具有優越之抗菌作用，可作為抗菌劑使用。

接著，揭示本發明化合物(I-B)'之抗菌作用。

實驗例 1：於體外之抗菌活性(MIC(Minimal Inhibition Concentration)：微克／毫升)：

以國際協會之臨床實驗標準(The National Committee for Clinical Laboratory Standards, NCCLS)所訂定之標準法為基準，測定最小發育阻止濃度(MIC：微克／毫升)，獲得表 40 之結果。

表 40 於體外之抗菌活性(MIC：微克／毫升)

菌株	MIC (微克/毫升)					
	D-1-1	D-2-1	D-3-1	D-4-1	D-5	D-6
A	0.25	0.5	0.25	0.125	0.25	0.5
B	0.125	0.25	0.125	0.125	0.125	0.25
C	0.125	0.25	0.125	0.125	0.125	0.25
D	0.25	0.5	0.25	0.25	0.25	0.5
E	0.25	0.5	0.25	0.25	0.25	0.5
F	0.25	0.5	0.25	0.25	0.25	0.5
G	0.03	0.125	0.06	0.06	0.06	0.125
H	0.25	0.5	0.125	0.25	0.25	1
I	0.5	1	0.25	1	2	0.5
J	0.125	0.5	0.125	0.5	0.25	1
K	1	2	0.25	2	1	1
L	0.5	2	0.5	2	1	2
M	0.125	0.5	0.125	1	0.5	0.125

表 40(續) 於體外之抗菌活性(MIC：微克／毫升)

菌株	MIC (微克/毫升)					
	D-7-1	D-8	D-9	D-10	D-11-1	D-12
A	0.25	0.25	0.125	0.5	0.25	0.5
B	0.125	0.125	0.125	0.25	0.06	0.25
C	0.25	0.125	0.125	0.25	0.125	0.25
D	0.25	0.25	0.25	0.5	0.125	0.5
E	0.5	0.25	0.25	0.5	0.125	1
F	0.25	0.25	0.25	0.5	0.125	0.5
G	0.06	0.06	0.06	0.06	0.03	0.125
H	0.25	0.25	0.125	0.06	0.125	0.5
I	0.5	0.5	0.5	0.25	0.25	1
J	0.25	0.25	0.25	0.125	0.125	0.5
K	0.5	0.5	0.5	0.25	0.125	2
L	2	1	1	2	0.25	2
M	0.25	0.125	0.25	0.5	0.125	0.125

表 40(續) 於體外之抗菌活性(MIC：微克／毫升)

菌株	MIC (微克／毫升)					
	D-13	D-14	D-15	D-16-1	化合物 A ^{※1}	化合物 B ^{※2}
A	0.5	1	0.5	0.25	2	0.125
B	0.25	0.25	0.125	0.125	1	64
C	0.25	0.25	0.25	0.125	1	16
D	0.5	0.5	0.5	0.25	1	>128
E	0.5	0.5	0.5	0.25	2	0.125
F	0.5	0.5	0.5	0.25	1	>128
G	0.06	0.125	0.06	0.06	0.5	0.25
H	0.5	0.25	0.5	0.125	4	1
I	1	0.5	1	0.25	8	16
J	0.25	0.25	0.5	0.125	4	0.5
K	1	0.5	1	0.125	8	0.25
L	2	2	2	1	16	4
M	0.125	1	1	0.125	0.5	0.06

菌株 A：金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) Smith

菌株 B：金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) KT0150
(MRSA)^{*3}

菌株 C：金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) KT0130
(MRSA)^{*3}

菌株 D：金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) KT0116
(MRSA)^{*3}

菌株 E：金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) FDA 209P

菌株 F：金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) KMP9
(MRSA)*³

菌株 G：表皮葡萄球菌 (*Staphylococcus epidermidis*)
ATCC12228

菌株 H：肺炎葡萄球菌 (*Staphylococcus pneumoniae*)
ATCC49619

菌株 I：肺炎葡萄球菌 (*Staphylococcus pneumoniae*) KT2524
(PRSP)*³

菌株 J：肺炎葡萄球菌 (*Staphylococcus pneumoniae*) KT2534
(PRSP)*³

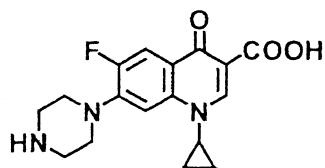
菌株 K：釀膿葡萄球菌 (*Staphylococcus pyogenes*)
ATCC12344

菌株 L：腸球菌 (*Enterococcus faecium*) ATCC19434

菌株 M：*Moraxella(B).catarrhalis* K1209*³,*⁴

*¹ 化合物 A：為具有本說明書第 2 項揭示之構造，揭示於
國際公開第 99/39704 號說明書實施例 12 之比較對照化
合物。

*² 化合物 B：為具有下述構造之市售吡啶酮羧酸系抗菌劑
(塞普沙辛 (Ciprofloxacin))



*³ 本株為臨床分離株。

*⁴ 本株為革蘭氏陰性菌，其他為革蘭氏陽性菌。

菌株 H 至 K 可經由微量液體稀釋法測定，其他之菌株可經由瓊脂平板稀釋法測定。

實驗例 2：對於老鼠全身感染症之效果：

對於老鼠全身感染症之效果(ED₅₀ 半數有效劑量 (Effective dose 50)：毫克／公斤／劑量)為於 ICR 系雄性老鼠(體重約 20 公克)每隻由腹腔內投予(ip)50%感染致死量約 50 倍量之上述病原菌(A 至 C)之生菌，使感染，將試驗化合物溶解於生理食鹽水之溶液於感染 1 小時後及 4 小時後 2 次皮下投予(sc)，從感染 7 日後老鼠生存率以普必德法算出。其結果如表 41 所示。

表 41 對於全身感染症之抗菌效果(ED₅₀：毫克／公斤／劑量)

菌株 ^{*5} 實施例	ED ₅₀ (毫克／公斤／劑量) s.c. (1h, 4h)		
	A	B	C
D-1-1	2.2	0.82	2.0
D-2-1	1.1	1.4	2.4
D-3-1	0.90	0.76	1.4
D-4-1	0.57	0.40	0.72
D-5	0.70	0.44	2.5
D-6	1.9	1.5	—
D-7-1	1.8	1.1	2.1
D-8	2.0	1.1	1.0
D-9	2.1	1.7	1.4
D-10	2.2	1.7	2.0

*⁵ 為與表 40 相同之菌株

由以上得知，本發明化合物中 R_9 為氫原子或 R_{9a} 之化合物 (I-B)' 或其生理上所容許之鹽具有優越之抗菌作用，且其毒性亦低。例如，如表 40 所示之本發明化合物，於體外具有比化合物 A 更優越之抗菌活性，於體內之抗菌作用亦強。又，例如 D-1-1、D-3-1、D-7-1、D-14、D-15、D-16-1、D-17、D-25-1 及 D-54 之化合物對於老鼠之急性毒性值 (LD_{50} ，Lethal dose fifty，半數致死劑量 iv) 都大於 100 毫克／公斤，該等為無毒性或毒性極低之化合物。因此，本發明化合物 (I-B)' 或其生理上所容許之鹽可作為人類及動物之抗菌劑使用。

本發明化合物 (I-B)' 之投予量依投予方法、症狀、年齡等而異，通常每日每 60 公斤體重投予約 2 至 5000 毫克，較好約 5 至 500 毫克，更好約 30 至 300 毫克。投予途徑可為經口投予，但是較推薦非經口投予，尤其是靜脈內投予。

本發明化合物 (I-B)' 一般以製劑形態投予。該等製劑可將化合物 (I-B)' 與製劑化成分配合而調製。例如，於非經口投予製劑之液劑中之製劑化成分，水、生理食鹽水等溶劑為必須成分，除此之外亦可適當配合等張化劑、無痛化劑、pH 調節劑、緩衝劑、保存劑等輔助成分。

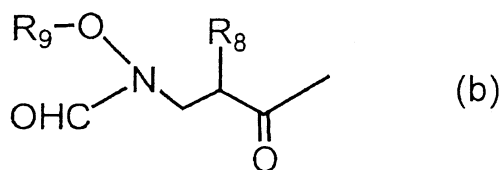
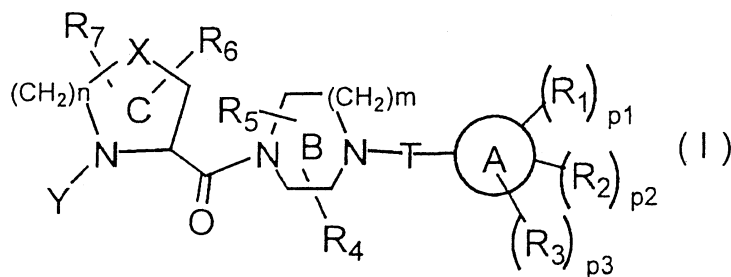
如注射劑之液劑可經由將化合物 (I-B)' 溶解於注射用生理食鹽水等溶劑，視需要，於溶解前或溶解後與其他輔助成分配合而調製。凍結乾燥製劑可將該等液劑凍結乾燥而調製，於投予時再加以溶解。

[產業上利用之可能性]

本發明化合物(I-B)'或其生理上所容許之鹽對於多劑耐性菌具有優越之作用，可作為抗菌劑使用。又，本發明化合物(I-A)或其鹽可作為化合物(I-B)之直接製造中間體使用。

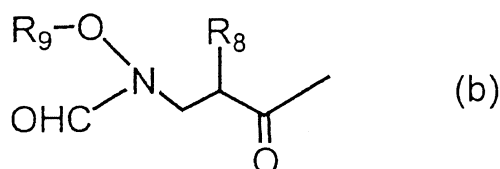
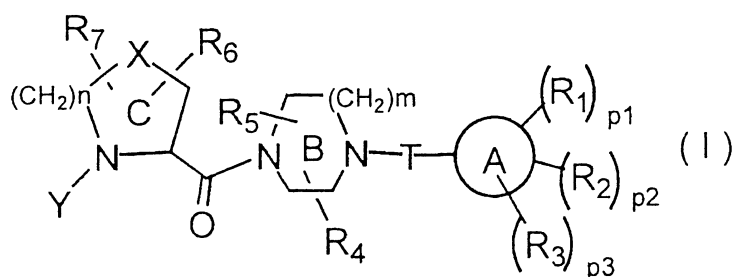
伍、中文發明摘要：

本發明係有關可作為多劑耐性菌抗菌劑使用之下式所示之脯氨酸衍生物(I)或其鹽。式(I)中 A 環為可與可經鹵素原子取代之苯環進行縮合之 5 至 6 員雜環基， p_1 、 p_2 、 p_3 為 0 或 1 之整數， R_1 、 R_2 及 R_3 為氫原子、可經取代之低級烷基或 5 至 6 員飽和或不飽和環狀基(a)等，T 為單鍵、伸甲基或羰基， R_4 及 R_5 為氫原子或低級烷基等， n 、 m 為 1 或 2 之整數， R_6 及 R_7 為氫原子、羥基、鹵素原子等，X 為碳原子、硫原子或氧原子，Y 為氫原子、胺基保護基或下述式所示之基(b)， R_8 為烷基或環烷基低級烷基， R_9 為氫原子或羥基保護基等。又，Y 為氫原子或胺基保護基之化合物係 Y 為(b)之化合物之中間體。



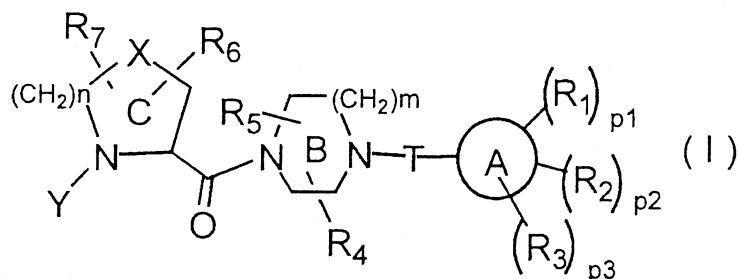
陸、英文發明摘要：

The present invention provides proline derivatives (I) represented by the following formula and their salts, which are used as antimicrobial for polydrug resistant bacteria. In formula (I), ring A is a 5- to 6- membered heterocyclic group which may be condensed with an benzene ring being optionally substituted by halogen; p_1, p_2, p_3 is 0 or 1; R_1, R_2 and R_3 are H, an optionally substituted lower alkyl group, or a saturated or unsaturated 5- to 6- membered cyclic group (a), etc., T is a single bond, methylene group or carbonyl group, R_4 and R_5 are H or lower alkyl group, etc., n, m is 1 or 2, R_6 and R_7 are H, OH, halogen, etc., X is C, S or O, Y is H or an amino protection group, or a group represented by formula (b), R_8 is alkyl group or cycloalkyl lower alkyl group, R_9 is H or a hydroxy protection group etc., and when Y is H or an amino protection group, said compound is an intermediate of the compound wherein Y is (b).



拾、申請專利範圍：

1. 一種通式(I)所示之脯氨酸衍生物或其鹽：



(式中，A 環為具有作為環構成原子之 1 至 4 個雜原子，可與可經鹵素原子取代之苯環進行縮合之 5 至 6 員雜環基，

p_1 為 0 或 1 之整數， p_2 為 0 或 1 之整數， p_3 為 0 或 1 之整數，

R_1 、 R_2 及 R_3 結合於 A 環上之任何位置，可相同或不同，為可經 1 至 3 個鹵素原子或羥基(該羥基亦可用鹽基保護)取代之低級烷基、氫原子、低級烷氧基、低級烷硫基、鹵素原子、羥基、胺基或胺基羰基(該胺基可經保護或以低級烷基單或二取代)、羥基低級烷胺基、羰基、低級烷氧基羰基、低級烷基羰基氧基、可經 1 至 3 個鹵素原子取代之低級烷基磺鹽氧基或氰基， $p_1=p_2=1$ 時，同一碳原子所結合之 R_1 及 R_2 一起形成氧代基或 $p_1=p_2=p_3=1$ 時， R_1 及 R_2 為氫原子， R_3 為 5 至 6 員飽和或不飽和環狀基(a)，其係與 A 環直接結合或藉由羰基、亞胺基低級伸烷基或氧基低級伸烷基結合，環狀基(a)之構成原子可含有 1 至 2 個雜原子，環狀基(a)

亦可經鹵素原子取代之低級烷基或鹵素原子取代，

T 為單鍵，為伸甲基或羰基，

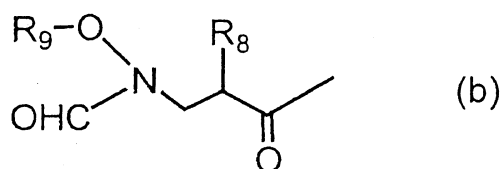
R_4 及 R_5 可相同或不同，為氫原子或低級烷基，或是結合於同一碳原子之二者一同形成氧代基，

m 為 1 或 2 之整數，

R_6 及 R_7 可相同或不同，為氫原子、羥基、鹵素原子、低級烷基、苯基、低級烷氧基、苯基低級烷氧基、可經保護之胺基，亦可二者一同形成飽和環狀基，

X 為碳原子 (CH_2 、 CH 、 C)、硫原子或氧原子，n 為 1 或 2 之整數，

Y 為下述式所示之基 (b)



此處， R_8 為烷基或環烷基低級烷基， R_9 為氫原子、羥基保護基或 R_{9a} 。 R_{9a} 為 R_{9a1} -CO-、 R_{9a2} -O-CO-、 R_{9a3} -(CH_2)_p-， R_{9a1} 為低級烷基 (該低級烷基可經 1 種或 2 種選自苯基、經保護之胺基及羧基之基取代)、單低級烷基取代胺基、可將 6 員之飽和環狀胺基取代之 6 員飽和環狀胺基、可經羥基取代之 C_6 - C_{10} 芳基或可與苯環進行縮合之 5 至 6 員飽和或不飽和雜環基，

R_{9a2} 為低級烷基、可經低級烷基取代之環烷基或可經低級烷基取代之 5 員飽和環狀酯殘基，

R_{9a3} 為經低級烷基取代、可與苯環縮合之 5 員飽和

或不飽和環狀酯殘基或環狀碳酸酯殘基， p 為 0 或 1 之整數)。

2. 如申請專利範圍第 1 項之脯氨酸衍生物或其鹽，其中，通式(I)所示之脯氨酸衍生物或其鹽中：

p_1 及 p_2 為 1， p_3 為 0，

R_1 及 R_2 可相同或不同，為可經 1 至 3 個鹵素原子取代之低級烷基、氫原子、低級烷氧基、鹵素原子、羥基、胺基或胺基羰基(該胺基可經保護或以低級烷基單或二取代)、羧基、低級烷氧基羰基、低級烷基羰基氧基、可經 1 至 3 個鹵素原子取代之低級烷基磺醯氧基或氰基， R_1 為氫原子， R_2 為 5 至 6 員飽和或不飽和環狀基(a)與 A 環直接結合或是藉由亞胺基低級伸烷基或氧基低級伸烷基結合，環狀基(a)之構成原子可含有 1 至 2 個雜原子，環狀基(a)可經低級烷基取代，

T 為單鍵，

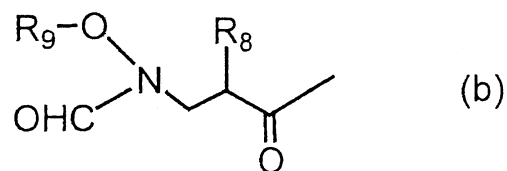
R_4 及 R_5 在 B 環上之任意位置結合，可相同或不同，為氫原子或低級烷基，或結合於同一碳原子之二者一同形成氧代基，

m 為 1 或 2 之整數，

R_6 及 R_7 可相同或不同，為氫原子、羥基、鹵素原子、低級烷基、苯基、低級烷氧基、苯基低級烷氧基、可經保護之胺基，亦可二者一同形成飽和環狀基，

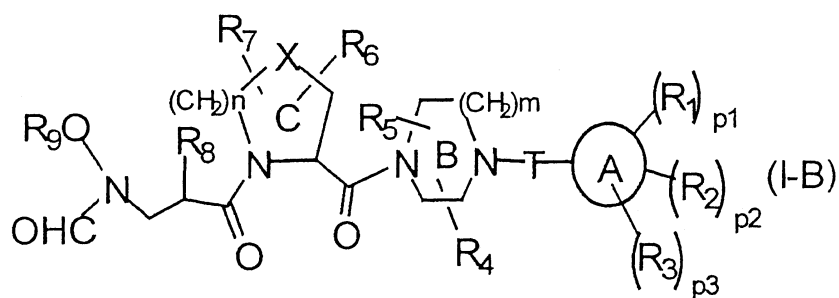
X 為碳原子(CH_2 、CH、C)、硫原子或氧原子， n 為 1 或 2 之整數，

Y 為下述式所示之基 (b)



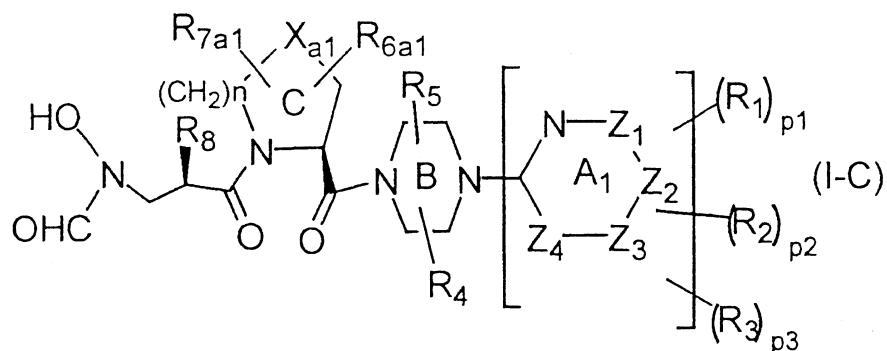
此處， R_8 為烷基或環烷基低級烷基， R_9 為氫原子或羥基保護基。

3. 一種通式 (I-B) 所示之脯氨酸衍生物或其鹽，



(式中，各符號及取代基之定義與申請專利範圍第 1 項之定義者同意義)。

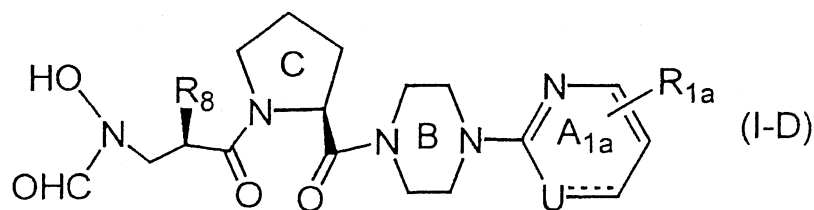
4. 如申請專利範圍第 3 項之脯氨酸衍生物或其鹽，其中，該化合物為式 (I-C) 所示者：



(式中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 n 、 $p1$ 、 $p2$ 、 $p3$ 及 R_8 之定義與申請專利範圍第 1 項之定義者同意義， A_1 環為具有 1 至 3 個雙鍵之不飽和 5 至 6 員單環雜環基，該雜

環基可與可經鹵素原子取代之苯環進行縮合，此處， Z_1 、 Z_2 、 Z_3 及 Z_4 可相同或不同，為選自碳原子(CH_2 、 CH 或 C)、氮原子(NH 或 氮原子)、硫原子及氧原子之原子，但是，亦有 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 及 Z_4 之任何一個不存在之場合， R_1 、 R_2 及 R_3 與構成 A_1 環之任何一個碳原子或氮原子結合， R_{6a1} 及 R_{7a1} 可相同或不同，為氫原子、低級烷基、鹵素原子或低級烷氧基， X_{a1} 為碳原子(CH_2 、 CH 或 C)或氧原子)。

5. 如申請專利範圍第 4 項之脯氨酸衍生物或其鹽，其中，該化合物為下述式 (I-D) 所示者：



(式中， R_8 之定義與上述者同意義， U 為氮原子或硫原子， R_{1a} 為氫原子、低級烷基、低級烷氧基或鹵素原子， A_{1a} 環中 --- 為單鍵、雙鍵或鍵不存在)。

6. 如申請專利範圍第 3 項或第 4 項之脯氨酸衍生物或其鹽，其中，該 R_1 、 R_2 及 R_3 均為氫原子者。
7. 如申請專利範圍第 3 項之脯氨酸衍生物或其鹽，其中，該 A 環為吡啶基、吡喃基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、異噁唑基、四唑基、1,3,5-三嗪基、1,2,4-三嗪基、四嗪基、噻二唑基、異噻啉基、苯并噻唑基、苯并噁唑基之任一基者。

8. 如申請專利範圍第 4 項或第 5 項之脯氨酸衍生物或其鹽，其中，該 A_1 環或 A_{1a} 環為嘧啶基或噻唑基者。
9. 如申請專利範圍第 3 項、第 4 或第 5 項之脯氨酸衍生物或其鹽，其中，該 R_8 為正戊基、正丁基、環戊基甲基或環己基甲基之任一基者。
10. 如申請專利範圍第 3 項或第 4 項之脯氨酸衍生物或其鹽，其中，該化合物為下述任一種者，

化合物 D-1-1

(2S)-1-{(2R)-3-環戊基-2-[(N-甲酯基-N-羥基胺基)甲基]丙酯基}-2-{[4-(2-嘧啶基)-1-六氫吡嗪基]羰基}吡咯烷；

化合物 D-2-1

(2S)-1-{(2R)-2-[(N-甲酯基-N-羥基胺基)甲基]己酯基}-2-{[4-(2-嘧啶基)-1-六氫吡嗪基]羰基}吡咯烷；

化合物 D-3-1

(2S)-1-{(2R)-3-環戊基-2-[(N-甲酯基-N-羥基胺基)甲基]丙酯基}-2-{[4-(2-噻唑基)-1-六氫吡嗪基]羰基}吡咯烷；

化合物 D-4-1

(2S)-1-{(2R)-2-[(N-甲酯基-N-羥基胺基)甲基]己酯基}-2-{[4-(2-噻唑基)-1-六氫吡嗪基]羰基}吡咯烷；

化合物 D-5

(2S)-1-{(2R)-2-[(N-甲酯基-N-羥基胺基)甲基]己酯基}-2-{[4-(4-甲基-2-噻唑基)-1-六氫吡嗪基]羰基}吡咯

烷；

化合物 D-6

(1S,2S,5R)-3-氮雜-3-{(2R)-2-[(N-甲醯基-N-羥基
胺基)甲基]庚醯基}-2-{[4-(2-噻啉基)-1-六氫吡咩基]羧
基}二環[3.1.0]己烷；

化合物 D-7-1

(2S)-1-{(2R)-2-[(N-甲醯基-N-羥基胺基)甲基]庚醯
基}-2-{[4-(2-噻唑基)-1-六氫吡咩基]羧基}吡咯烷；

化合物 D-8

(2S)-1-{(2R)-2-[(N-甲醯基-N-羥基胺基)甲基]庚醯
基}-2-{[4-(4-甲基-2-噻唑基)-1-六氫吡咩基]羧基}吡咯
烷；

化合物 D-9

(2S)-2-{[4-(5-溴-2-噻唑基)-1-六氫吡咩基]羧基}-
1-{(2R)-2-[(N-甲醯基-N-羥基胺基)甲基]庚醯基}吡咯
烷；

化合物 D-10

(2S)-2-{[4-(2-苯并噻唑基)-1-六氫吡咩基]羧基}-
1-{(2R)-2-[(N-甲醯基-N-羥基胺基)甲基]庚醯基}吡咯
烷；

化合物 D-11-1

(2S)-1-{(2R)-3-環戊基-2-[(N-甲醯基-N-羥基胺基)
甲基]丙醯基}-2-{[4-(4-甲基-2-噻唑基)-1-六氫吡咩基]
羧基}吡咯烷；

化合物 D-12

(2S,3S)-1-{(2R)-2-[(N-甲醯基-N-羥基胺基)甲基]庚醯基}-3-甲基-2-{[4-(2-嘧啶基)-1-六氫吡啶基]羰基}吡咯烷；

化合物 D-13

(2S)-4,4-二氟-1-{(2R)-2-[(N-甲醯基-N-羥基胺基)甲基]庚醯基}-2-{[4-(2-嘧啶基)-1-六氫吡啶基]羰基}吡咯烷；

化合物 D-14

(2S)-1-{(2R)-2-[(N-甲醯基-N-羥基胺基)甲基]庚醯基}-2-{[4-(6-甲氧基-2-吡啶基)-1-六氫吡啶基]羰基}吡咯烷；

化合物 D-15

(2S)-2-{[4-(6-氯-2-吡啶基)-1-六氫吡啶基]羰基}-1-{(2R)-2-[(N-甲醯基-N-羥基胺基)甲基]庚醯基}吡咯烷；

化合物 D-16-1

(2S)-1-{(2R)-3-環己基-2-[(N-甲醯基-N-羥基胺基)甲基]丙醯基}-2-{[4-(2-噻唑基)-1-六氫吡啶基]羰基}吡咯烷。

11. 如申請專利範圍第 1 項至第 10 項任何一項之脯氨酸衍生物，其鹽為酸付加鹽或金屬鹽者。

12. 一種醫藥，係以申請專利範圍第 3 項之式(I-B)所示之脯氨酸衍生物或其生理上所容許之鹽作為有效成分，其

中，式(I-B)之 R_9 為氫原子或 R_{9a} 者。

13. 如申請專利範圍第 12 項之醫藥，係以申請專利範圍第 4 項之式(I-C)所示之脯氨酸衍生物或其生理上所容許之鹽作為有效成分者。
14. 如申請專利範圍第 12 項之醫藥，係以申請專利範圍第 5 項之式(I-D)所示之脯氨酸衍生物或其生理上所容許之鹽作為有效成分者。
15. 如申請專利範圍第 12 項、第 13 項或第 14 項之醫藥，其中，該有效成分為申請專利範圍第 10 項之脯氨酸衍生物或其生理上所容許之鹽者。
16. 如申請專利範圍第 13 項至第 15 項任何一項之醫藥，其中，該醫藥為抗菌劑者。
17. 如申請專利範圍第 16 項之醫藥，其中，該抗菌劑為多劑耐性菌之抗菌劑者。
18. 一種醫藥組成物，係由申請專利範圍第 3 項之式(I-B)所示之脯氨酸衍生物或其生理上所容許之鹽及製劑化成分組成，其中，式(I-B)之 R_9 為氫原子或 R_{9a} 者。
19. 如申請專利範圍第 18 項之醫藥組成物，其中，該醫藥組成物之形態為液狀製劑或使用時溶解型製劑者。

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

本案無圖式。

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

