發明專利分割說明書 200538435

（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）

分割案

※ 申請案號：94105706(由P0105824分割)

※ 申請日期：P0.3.13　　※IPC 分類：C07D 207/36 A61K 31/4015

原申請案號： 90105824 分割(一)

一、發明名稱：（中文/英文）

(2S)-2-[4-(2,2-二氟乙烯基)-2-氧基吡咯啶-1-基]丁酸類及其用途

(2S)-2-[4-(2,2-DIFLUOROVINYL)-2-OXOPYRROLIDIN-1-YL]BUTANOIC ACIDS AND THEIR USES

二、申請人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

優稀美聯合化學公司

UCB.S.A.

代表人：（中文/英文）

亨瑞特方卡尼根

Henriette Van Caenegem

住居所或營業所地址：（中文/英文）

比利時 B-1070 艾利狄拉瑞屈喬 60 號

Allee de la Recherche, 60, B-1070 Bruxelles, Belgium

國　籍：（中文/英文）

比利時/BELGIUM

三、發明人：（共 4 人）

姓　名：（中文/英文）

1. 愛德蒙特迪弗丁(Edmond Differding)
2. 貝諾特肯達(Benoít Kenda)
3. 貝內狄特拉雷曼(Bénédicte Lallemand)
4. 亞萊恩瑪塔內(Alain Matagne)
5. 菲立比蜜雪兒(Philippe Michel)
6. 派翠克帕紹(Patrick Pasau)
7. 派翠克塔拉哥(Patrice Talaga)

國　籍：（中文/英文）

1.～7. 比利時
BELGIUM

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，
其事實發生日期為：　年　月　日。

☑ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號　順序註記】

☐ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☑ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 英國　2000 年 02 月 23 日 0004297.8

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號　順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料　【格式請依：寄存機構、日期、號碼　順序註記】

國外生物材料　【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼　順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

三、發明人：（共 4 人）

姓　名：（中文/英文）

1. 愛德蒙特迪弗丁(Edmond Differding)
2. 貝諾特肯達(Benoít Kenda)
3. 貝內狄特拉雷曼(Bénédicte Lallemand)
4. 亞萊恩瑪塔內(Alain Matagne)
5. 菲立比蜜雪兒(Philippe Michel)
6. 派翠克帕紹(Patrick Pasau)
7. 派翠克塔拉哥(Patrice Talaga)

國　籍：（中文/英文）

1.～7. 比利時
BELGIUM

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，
其事實發生日期為：　年　月　日。

☑ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號　順序註記】

☐ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☑ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 英國　2000 年 02 月 23 日 0004297.8

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號　順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料　【格式請依：寄存機構、日期、號碼　順序註記】

國外生物材料　【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼　順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關 2-氧基-1-吡咯啶衍生物，其製法，含有此等化合物之醫藥組合物及其用作爲藥物之用途。

【先前技術】

歐洲專利第 0 162 036 B1 號揭示化合物(S)-α-乙基-2-氧基-1-吡咯啶乙醯胺，具有國際非專屬名稱左堤拉西坦(levetiracetam)。

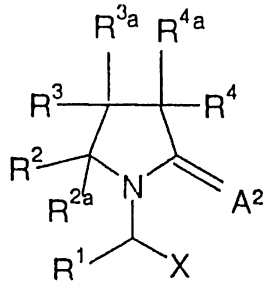
左堤拉西坦是左旋化合物，揭示用作爲中樞神經系統之缺氧及缺血型傷害的治療及預防用保護劑。此種化合物也可有效用於治療癲癇，對此種治療適應症其右旋對映異構體(R)-α-乙基-2-氧基-1-吡咯啶乙醯胺(亦由歐洲專利案第 0 165 919 B1 號已知)完全缺乏活性(A.J.GOWER 等人，歐洲藥理期刊，222,(1992),193-203)。

外消旋α-乙基-2-氧基-1-吡咯啶乙醯胺及其類似物由英國專利第 1 309 692 號爲已知。美國專利第 3 459 738 號揭示 2-氧基-1-吡咯啶乙醯胺衍生物。歐洲專利第 0 645 139 B1 號揭示左堤拉西坦之解焦慮活性。PCT 申請案第 PCT/EP00/11808 號揭示左堤拉西坦用於兩極性病症、偏頭痛、慢性或神經病變疼痛之治療及/或預防性處理之用途，以及左堤拉西坦與至少一種可誘生藉 $GABA_A$ 受體媒介的神經抑制作用的化合物的組合。

今日出乎意外地發現某些左堤拉西坦類似物，特別吡咯啶酮環帶有進一步取代之化合物驗證顯著改良的治療性質。

【發明內容】

就一特徵方面，本發明提供一種具有式 I 之化合物或其醫藥可接受性鹽



(I)

其中 X 爲 $-CA^1NR^5R^6$ 或 $-CA^1OR^7$ 或 $-CA^1-R^8$ 或 CN；

A^1 及 A^2 分別爲氧、硫或 $-NR^9$；

R^1 爲氫，烷基，芳基或 $-CH_2-R^{1a}$ 其中 R^{1a} 爲芳基、雜環、鹵原子、羥基、胺基、硝基或氰基；

R^2，R^3 及 R^4 爲相同或相異且各自分別爲氫，鹵原子，羥基，巯基、胺基，硝基，硝氧基，氰基，疊氮基，羧基，醯胺基，磺酸，磺醯胺，烷基，烯基，炔基，酯，醚，芳基，雜環或氧衍生物，硫衍生物，胺基衍生物，醯基衍生物，磺醯基衍生物或亞磺醯基衍生物。

R^{2a},R^{3a} 及 R^{4a} 爲相同或相異且各自分別爲氫，鹵原子，烷基，烯基，炔基或芳基；

R^5，R^6，R^7 及 R^9 爲相同或相異且各自分別爲氫，羥基，烷基，芳基，雜環或氧衍生物；以及

R^8 爲氫，羥基，巯基，鹵原子，烷基，芳基，雜環或巯衍生物；

但 R^2,R^3,R^4,R^{2a},R^{3a},及 R^{4a} 中之至少一者非爲氫；以及當化合物爲全部可能的異構物混合物時，X 爲 $-CONR^5R^6$，A^2 爲氧以及 R^1 爲氫，甲基，乙基或丙基時則吡咯啶環上的取

代非爲一-、二-或三-甲基或一-乙基；以及當 R^1,R^2,R^4,R^{2a},R^{3a}及 R^{4a}各自爲氫，A^2爲氧及 X 爲 $CONR^5R^6$時 R^3非爲羧基，酯，醯胺基，取代氧基-吡咯啶，羥基，氧衍生物，胺基，胺基衍生物，甲基，萘基，苯基選擇性藉氧衍生物取代或於對位由鹵原子取代。

下述定義中，除非另行陳述，否則 R^{11}及 R^{13}爲相同或相異且各自分別爲醯胺基，烷基，烯基，炔基，醯基，酯，醚，芳基，芳烷基，雜環或氧衍生物，硫衍生物，醯基衍生物，胺基衍生物，磺醯基衍生物或亞磺醯基衍生物，各自選擇性以任何適當基取代，包括但非限於一或多個選自低碳烷基或其它後文說明爲烷基取代基之基的部分。

「氧衍生物」一詞用於此處定義爲包括-O-R^{11}基，其中 R^{11}定義如前，「氧衍生物」除外。非限制性實例有烷氧基，烯氧基，炔氧基，醯氧基，氧酯基，氧醯胺基，烷基磺醯氧基，烷基亞磺醯氧基，芳基磺醯氧基，芳基亞磺醯氧基，芳氧基，芳烷氧基或雜環氧基如戊氧基、烯丙氧基、甲氧基、乙氧基、苯氧基、苄氧基、2-萘氧基、2-吡啶氧基、亞甲基二氧基、碳酸基。

「硫衍生物」一詞用於此處定義爲包括-S-R^{11}基，其中 R^{11}定義如前，「硫衍生物」除外。非限制性實例有烷硫基、烯硫基、炔硫基及芳硫基。

「胺基衍生物」一詞用於此處定義爲包括-NHR^{11}或-N$R^{11}R^{12}$基，其中 R^{11}及 R^{12}定義如前。非限制性實例有一-或二-烷基-、烯基-、炔基-及芳基胺基或混合胺基。

「醯基衍生物」一詞用於此處表示衍生自羧酸之基團

，如此定義包括式 R^{11}-CO-基，其中 R^{11} 定義如前也可爲氫。非限制性實例有甲醯基，乙醯基，丙醯基，異丁醯基，戊醯基，月桂醯基，庚烷二醯基，環己烷羰基，巴豆醯基，反丁烯二醯基，丙烯醯基，苯甲醯基，萘甲醯基，呋喃醯基，菸鹼醯基，4-羧丁醯基，草醯基，乙草醯基，半胱胺醯基，草胺醯基。

「磺醯基衍生物」一詞用於此處定義爲包括式 $-SO_2-R^{11}$ 基，其中 R^{11} 定義如前，但「磺醯基衍生物」除外。非限制性實例有烷基磺醯基，烯基磺醯基，炔基磺醯基及芳基磺醯基。

「亞磺醯基衍生物」一詞用於此處定義爲包括式 $-SO_2-R^{11}$ 基，其中 R^{11} 定義如前，但「亞磺醯基衍生物」除外。非限制性實例有烷基亞磺醯基，烯基亞磺醯基，炔基亞磺醯基及芳基亞磺醯基。

「烷基」一詞用於此處定義爲帶有直鏈、分支或環狀部分或其組合以及含有 1 至 20 個碳原子，較佳對非環狀烷基爲 1-6 個碳原子以及環烷基爲 3-6 個碳原子(兩種較佳例中除非另行陳明否則稱作「低碳烷基」)之飽和一價烴基。烷基部分可選擇性經以 1 至 5 個分別選自鹵原子、羥基、巯基、胺基、硝基、氰基、硫氰酸基、醯基、醯氧基、磺醯基衍生物、亞磺醯基衍生物、烷基胺基、羧基、酯基、醚基、醯胺基、疊氮基、環烷基、磺酸基、磺醯胺基、硫衍生物、氧酯基、氧醯胺基、雜環基、乙烯基、C_{1-5}-烷氧基，C_{6-10}-芳氧基及 C_{6-10}-芳基組成的組群之取代基取代。

較佳烷基爲甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，異-或第三丁基，及 2,2,2-三甲基乙基其各自選擇性經以至少一

個選自鹵原子、羥基、巯基、胺基、硝基及氰基組成的組群之取代基取代，例如三氟甲基，三氯甲基，2,2,2-三氯乙基，1,1-二甲基-2,2-二溴乙基，1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙基。

「烯基」一詞用於此處定義爲包括具有至少一個雙鍵例如乙烯基(＝乙烯基),1-甲基-1-乙烯基，2,2-二甲基-1-乙烯基，1-丙烯基，2-丙烯基(＝烯丙基),1-丁烯基，2-丁烯基，3-丁烯基，4-戊烯基，1-甲基-4-戊烯基，3-甲基-1-戊烯基，1-己烯基，2-己烯基等以及選擇性經以至少一個選自鹵原子、羥基、巯基、胺基、硝基、氰基、芳基及雜環基組成的組群之取代基取代的分支及未分支未飽和烴基，例如一-及二-鹵乙烯基，此處鹵爲氟、氯或溴。

「炔基」一詞用於此處定義爲含有至少一個碳-碳參鍵例如乙炔基、2-丙炔基(＝炔丙基)等且選擇性經以至少一個選自鹵原子、羥基、巯基、胺基、硝基、氰基、芳基及雜環基組成的組群之取代基取代的一價分支或未分支烴基，例如鹵乙炔基。

當存在爲架橋基時，烷基、烯基及炔基分別表示直鏈或分支鏈，C_{1-12}較佳 C_{1-4}-伸烷基或 C_{2-12}-，較佳 C_{2-4}-伸烯基或-伸炔基部分。

分支衍生物習知以字首(例如「正」、「第二」、「異」等)加以規定的基(例如「正丙基」、「第二丁基」)除非，另行陳述否則係呈正形式。

「芳基」一詞用於此處定義爲包括衍生自由 1 至 3 個環組成，且含有 6 至 30 個碳原子之芳族烴經由去除一個氫

例如苯基及萘基各自選擇性經以 1 至 5 個分別選自鹵原子、羥基、巯基、胺基、硝基、氰基、醯基、醯氧基、磺醯基、亞磺醯基、烷基、胺基、羧基、酯基、醚基、醯胺基、疊氮基、磺酸基、磺醯胺基、烷基磺醯基、烷基亞磺醯基、烷硫基、氧酯基、氧醯胺基、芳基、C_{1-6}-烷氧基、C_{6-10}-芳氧基、C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-鹵烷基之取代基取代的有機基團。芳基基團較佳爲含 6 至 10 個碳原子之單環。較佳芳基爲苯基及萘基各自經以 1 至 5 個分別選自鹵原子、硝基、胺基、疊氮基、C_{1-6}-烷氧基、C_{1-6}-烷硫基、C_{1-6}-烷基、 C_{1-6}-鹵烷基及苯基之取代基取代。

「鹵原子」一詞用於此處包括 Cl、Br、F、I 原子。

「羥基」一詞用於此處表示式 -OH 基。

「巯基」一詞用於此處表示式 -SH 基。

「氰基」一詞用於此處表示式 -CN 基。

「硝基」一詞用於此處表示式 $-NO_2$ 基。

「硝基氧基」一詞用於此處表示式 $-ONO_2$ 基。

「胺基」一詞用於此處表示式 $-NH_2$ 基。

「疊氮基」一詞用於此處表示式 $-N_3$ 基。

「羧基」一詞用於此處表示式 -COOH 基。

「磺酸基」一詞用於此處表示式 $-SO_3H$ 基。

「磺醯胺基」一詞用於此處表示式 $-SO_2NH_2$ 基。

「酯基」一詞用於此處表示式 $-COO-R^{11}$ 基。

其中 R^{11} 定義如前，但氧衍生物、硫衍生物或胺基衍生物除外。

「醚基」一詞定義爲包括選自 C_{1-50} 直鏈或分支烷基，或 C_{2-50} 直鏈或分支烯基或炔基或其組合藉一或多個氧原

子岔斷之基。

「醯胺基」一詞定義爲包括式-$CONH_2$或-$CONHR^{11}$或-$CONR^{11}R^{12}$，其中R^{11}及R^{12}定義如前。

「雜環基」一詞用於此處定義爲包括如上定義之芳族或非芳族環狀烷基、烯基、或炔基部分，其帶有至少一個O、S及/或N原子岔斷碳環系環結構，以及選擇性碳環系環結構中之一個碳可藉羰基置換。芳族雜環之非限制性實例爲吡啶基，呋喃基，吡咯基，噠吩基，異噠唑基，咪唑基，苯并咪唑基，四唑基，喹唑啉基，喹啉吩基，萘啶基，嗒吩基，嘧啶基，吡吩基，喹啉基，異喹啉基，異苯并呋喃基，苯并噠吩基，吡唑基，吲哚基，吲哚吩基，嘌呤基，異吲哚基，卡巴唑基，噠唑基，1,2,4-噠二唑基，噠吩并(2,3-b)呋喃基，呋喃并吡喃基，苯并呋喃基，苯并氧雜葦基，異噁唑基，噁唑基，噠蒽基，苯并噠唑基，或苯并噁唑基，噌啉基，酞吩基，喹噁啉基，菲啶基，吖啶基，啪啶基，菲啉基，吩噠吩基，呋贊基，苯并二氫吡喃基，吲哚啉基，氧雜蒽基，次黃質基，喋啶基，5-氮雜胞啶基，5-氮雜脲啶基，三唑并吡啶基，咪唑并吡啶基，吡咯并嘧啶基及吡唑并嘧啶基，此等基團係選擇性經以烷基或如前文對烷基所述取代。非芳族雜環之非限制性實例有四氫呋喃基，四氫吡喃基，六氫吡啶甲基，六氫吡啶基，六氫吡吩基，咪唑啶基，嗎啉并，嗎啉基，1-氧雜螺(4.5)癸-2-基，吡咯啶基，2-氧基-吡咯啶基，糖部分(亦即葡萄糖、戊糖、己糖、核糖，果糖其也可經取代)或可選擇性以任何適當基取代，包括但非限於一或多個選自低碳烷基、或其它前

文對烷基所述之基之部分。「雜環基」一詞也包括雙環、三環及四環、螺基其中任何前述雜環系環稠合至一或二個環，該等環係分別選自芳香環、環己烷環、環己烯環、環戊烷環、環戊烯環或其它單環系雜環族環，或此處單環系雜環基環藉伸烷基橋接例如喹噁啶基，7-氮雜雙環(2.2.1)庚烷基，7-氧雜雙環(2.2.1)庚烷基，8-氧雜雙環(3.2.1)辛烷基。

前述定義中，須瞭解當取代基例如 R^2,R^3,R^4,R^{2a},R^{3a},R^{4a},R^5,R^6,R^7,R^8 透過雜原子或羰基而附接至分子的其餘部分時，直鏈或分支鏈，C_{1-12} 較佳 C_{1-4} 伸烷基或 C_{2-12} 較佳 C_{2-4} 伸烯基或-伸炔基橋係選擇性插置於雜原子或羰基與分子其餘部分附接點間。

X 之較佳例爲 $-COOR^7$ 或 $-CONR^5R^6$，其中 R^5,R^6 及 R^7 較佳爲氫，C_{1-4}-烷基，苯基或烷基苯基。

較佳 X 爲羧基或 $-CONR^7R^6$，其中 R^5 及 R^6 較佳爲氫，C_{1-4}-烷基，苯基或烷基苯基特別 $-CONH_2$。

較佳 A^1 及 A^2 各自爲氧。

較佳 R^1 爲氫，烷基特別 C_{1-12} 烷基特別低碳烷基或芳基特別苯基。

較佳 R^1 基例如爲甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，異-或第三丁基，2,2,2-三甲基乙基各自選擇性透過亞甲基橋選擇性附接或經以至少一個鹵原子取代，例如三氟甲基，三氯甲基，2,2,2-三氯乙基，1,1-二甲基-2,2-二溴乙基 1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙基。

R^1 以乙基爲待佳。

較佳 R^2 及 R^{2a} 分別爲氫，鹵原子或烷基特別爲低碳烷基。

R^2及R^{2a}基之較佳例分別爲氫，鹵原子，或甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，異-或第三-丁基，2,2,2-三甲基乙基或其經以至少一個鹵原子取代，例如三氟甲基，三氯甲基，2,2,2-三氯乙基，1,1-二甲基-2,2-二溴乙基，1,1- 二甲基-2,2,2-三氯乙基。

特別至少一個以及最佳R^2及R^{2a}皆爲氫。

較佳R^{3a},R^4及R^{4a}分別爲氫，特別爲甲基或乙基或芳基特別爲苯基或芳烷基，特別爲苄基。

R^{3a},R^4及R^{4a}基之較佳例分別爲氫，鹵原子，或甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，異-或第三-丁基，2,2,2-三甲基乙基或其經以至少一個鹵原子取代，例如三氟甲基，三氯甲基，2,2,2-三氯乙基，1,1-二甲基-2,2-二溴乙基，1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙基。

特別至少一個且最佳R^4及R^{4a}二者皆爲氫。

R^{3a}特別爲氫或烷基，特別爲低碳烷基及最佳爲氫。

較佳R^3爲氫，C_{1-12}-烷基特別爲C_{1-6}-烷基，各自選擇性經以一或多個選自羥基、鹵原子、氰基、硫氰基或烷氧基之取代基取代且係直接或透過硫、亞磺醯基、磺醯基、羰基或氧羰基及選擇性C_{1-4}-伸烷基橋，特別亞甲基附接至環；C_{2-6}-烯基或-炔基，特別C_{2-3}-烯基或-炔基其各自選擇性經以一或多個鹵原子取代；疊氮基；氰基；醯胺基；羧基；三唑基，四唑基，吡咯啶基，吡啶基，1-氧化吡啶基，硫嗎啉基，苯并二氧伍圜基，呋喃基，噁唑基，嘧啶基，吡咯基，噻二唑基，噻唑基，噻吩基或六氫吡咔基其各自選擇性經以一或多個選自鹵原子、C_{1-6}-烷基及苯基之取代基取代，且係直接或透過羰

基或 C_{1-4}-伸烷基橋特別亞甲基附接至環；萘基；或苯基，苯烷基或苯烯基各自選擇性經以一或多個選自鹵原 C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-鹵烷基、C_{1-6}-烷氧基、C_{1-6}-烷硫基、胺基、疊氮基、苯基及硝基之取代基取代，且各自直接或透過一個氧、磺醯基、磺醯氧基、羰基或羰氧基以及選擇性額外透過 C_{1-4}-伸烷基橋特別亞甲基附接至環。

又較佳 R^3 爲 C_{1-6}-烷基選擇性經以一或多個選自鹵原子、硫氰酸基、疊氮基、烷氧基、烷硫基、苯基磺醯基之取代基取代；硝基氧基；C_{2-3}-烯基或-炔基各自選擇性經以一或多個鹵原子或乙醯基取代；四唑基，吡啶基，呋喃基，吡咯基，噻唑基或噻吩基；或苯基或苯基烷基各自選擇性經以一或多個選自鹵原子、C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-鹵烷基、C_{1-6}-烷氧基、胺基、疊氮基、苯基及硝基之取代基取代，且各自直接或透過一個磺醯氧基以及選擇性額外透過一個 C_{1-4}-伸烷基橋，特別爲亞甲基附接至環。

其它 R^3 之較佳例爲氫，鹵原子或氫，鹵原子，或甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，異-或第三-丁基，2,2,2-三甲基乙基或其經以至少一個鹵原子取代，例如三氟甲基，三氯甲基，2,2,2-三氯乙基，1,1-二甲基-2,2-二溴乙基， 1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙基。

R^3 特別爲 C_{1-4}-烷基選擇性經以一或多個選自鹵原子、硫氰酸基或疊氮基之取代基取代；C_{2-5}-烯基或-炔基，各自選擇性經以一或多個鹵原子取代；噻吩基；或苯基選擇性經以一或多個選自鹵原子、C_{1-6}-烷基、C_{1-6} 鹵烷基或疊氮基之取代基取代。

R^3基之進一步較佳例爲C_{1-6}烷基及C_{2-6}鹵烯基。

較佳R^5及R^6分別爲氫，甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，異-或第三-丁基，2,2,2-三甲基乙基特別氫或甲基。

特別至少一個且最佳R^5及R^6皆爲氫。

較佳R^7爲氫，甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，異-或第三-丁基，2,2,2-三甲基乙基，甲氧基，乙氧基，苯基，苄基或其經以至少一個鹵原子取代例如三氟甲基，氯苯基。

較佳R^7爲氫，甲基或乙基特別爲氫。

較佳R^8爲氫，甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，異-或第三-丁基，2,2,2-三甲基乙基，苯基，苄基或其經以至少一個鹵原子取代，例如三氟甲基，氯苯基。

較佳R^8爲氫或甲基。

以一或多個此等較佳化合物基之組合物爲特佳。

式I化合物之特佳組群(化合物1A)包含該等化合物其中。

A^2爲氧；

X爲$-CONR^5R^6$或$-COOR^7$或$-CO-R^8$或CN；

R^1爲氫或烷基，芳基，鹵原子，羥基，胺基，硝基，氰基；

R^2,R^3,R^4爲相同或相異且各自分別爲氫或鹵原子，羥基，胺基，硝基，氰基，醯基，醯氧基，磺醯基衍生物，亞磺醯基衍生物，胺基衍生物，羧基，酯基，醚基，醯胺基，磺酸基，磺醯胺基，烷氧羰基，硫衍生物，烷基，烷氧基，氧酯基，氧醯胺基，芳基，氧衍生物，雜

環基，乙烯基，以及 R^3 可額外表示 C_{2-5} 烯基，C_{2-5} 炔基或疊氮基其各自選擇性經以一或多個鹵原子、氰基、硫氰基、疊氮基，環丙基，醯基及/或苯基取代；或苯基磺醯氧基而任何苯基部分可經以一或多個鹵原子、烷基、鹵烷基、烷氧基、硝基、胺基及/或苯基取代；最佳爲甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基或異丁基；

R^{2a}，R^{3a} 及 R^{4a} 爲氫；

R^5,R^6,R^7 爲相同或相異且各自分別爲氫，羥基，烷基，芳基，雜環基或氧衍生物；以及

R^8 爲氫，羥基，巯基，鹵原子，烷基，芳基，雜環基，烷硫基或硫衍生物。

此等化合物 1A 中，R^1 較佳爲甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基或異丁基；最佳爲甲基，乙基或正丙基。

R^2 及 R^4 較佳分別爲氫或鹵原子或甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基或異丁基；以及最佳各自爲氫。

R^3 較佳爲 C_{1-5} 烷基，C_{2-5} 烯基，C_{2-5} 炔基，環丙基，疊氮基，各自選擇性經以一或多個鹵原子、氰基、硫氰基、疊氮基、烷硫基、環丙基、醯基及/或苯基取代；苯基；苯基磺醯基；苯基磺醯氧基、四唑、三唑、噻吩基、呋喃基、吡咯、吡啶，因此任何苯基部分可經以一或多個鹵原子、烷基、鹵烷基、烷氧基、硝基、胺基及/或苯基取代；最佳爲甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基或異丁基。

X 較佳爲 -COOH 或 -COOMe 或 -COOEt 或 $-CONH_2$;最佳爲 $-CONH_2$。

進一步特佳式 I 化合物組群(化合物 1B)包含下述化合

物其中

X 爲 $-CA^1NH_2$, $-CA^1NHCH_3$ 或 $-CA^1N(CH_3)_2$;

R^1 爲烷基或苯基；

R^3 爲烷基，烯基，炔基，氰基，異硫氰酸基，醚基，羧基，醯胺基，芳基，雜環基；或

R^3 爲 CH_2R^{10} 其中 R^{10} 爲氫，環烷基，氧酯基，氧烷基磺醯基，氧芳基磺醯基，胺基烷基磺醯基，胺基芳基磺醯基，硝基氧基，氰基，異硫氰酸基，醯胺基，烷硫基，芳硫基，烷基亞磺醯基，烷基磺醯基，雜環基，芳氧基，烷氧基或三氟乙基；

R^{3a} 爲氫，烷基或芳基(特別當 R^{3a} 爲氫時，R^3 非爲甲基)；

或 R^3R^{3a} 形成環烷基；

以及 R^2, R^{2a}, R^4 及 R^{4a} 各自爲氫。

式 I 化合物中，

R^1 較佳爲烷基特別 C_{1-12}-更佳 C_{1-6}-烷基及最佳爲乙基；

R^2, R^{2a}, R^{3a} 及 R^{4a} 較佳爲氫。

R^3 較佳選自氫；C_{1-12}-烷基特別 C_{1-6}-烷基，其各自選擇性經以一或多個選自羥基、鹵原子、氰基、硫氰酸基或烷氧基之取代基取代，且係直接或透過一個硫基、亞磺醯基、磺醯基、羰基或氧羰基以及選擇性額外透過一個 C_{1-4}-伸烷基橋特別亞甲基附接至環；C_{2-6}-烯基或-炔基特別 C_{2-3}-烯基或-炔基，各自選擇性經以一或多個鹵原子取代；疊氮基；氰基；醯胺基；羧基；三唑基，四唑基，吡咯啶基，吡啶基，1-氧化吡啶基，硫嗎啉

基，苯并二氧伍圜基，呋喃基，噁唑基，嘧啶基，吡咯基，噻二唑基，噻唑基，噻吩基或六氫吡啶咁基，其各自選擇性經以一或多個選自鹵原子、C_{1-6}-烷基及苯基之取代基取代，且係直接或透過羰基或C_{1-4}-伸烷基橋特別亞甲基附接至環；萘基；或苯基，苯烷基或苯基烯基各自選擇性經以一或多個選自鹵原子、C_{1-6}-烷基、C_{1-6}-鹵烷基、C_{1-6}-烷氧基、C_{1-6}-烷硫基、胺基、疊氮基、苯基及硝基之取代基取代，且各自直接或透過一個氧基、磺醯基、磺醯氧基、羰基或羰氧基以及選擇性額外透過一個C_{1-4}-伸烷基橋，特別亞甲基附接至環。

R^{3a}較佳爲氫或C_{1-4}-烷基；

R^4及R^{4a}較佳分別爲氫，C_{1-4}-烷基，苯基或苄基。

式I化合物之又一較佳組群(化合物1C)包含呈外消旋形式之化合物，其中當X爲-$CONR^5R^6$及R^1爲氫、甲基，乙基或丙基時，吡咯啶環上取代非爲一-、二-或三-甲基或一乙基。

式I化合物之又一組群(化合物1D)包含呈外消旋形式之化合物其中當X爲-$CONR^5R^6$及R^1爲氫或C_{1-6}-烷基、C_{2-6}-烯基或-炔基或環烷基(各自爲無取代)時，環之取代非由烷基、烯基或炔基(各自爲無取代)取代。

又一組特別式I化合物(化合物1E)包含其中，

X爲-CA^1NH_2；

R^1爲H；

R^3爲疊氮甲基，碘甲基，乙基選擇性經以1至5個鹵原子取代，正丙基選擇性經以1至5個鹵原子取代，乙烯基選擇性經以1或2個甲基及/或1至3個鹵原子取代，乙

炔基選擇性經以 C_{1-4}-烷基、苯基或鹵原子取代；

R^{3a} 爲氫或鹵原子，較佳爲氟；

以及 R^2,R^{2a},R^4 及 R^{4a} 各自爲氫；

呈其外消旋化合物或呈對映異構物豐富形式，較佳爲純對映異構體。

進一步特佳一組式 I 化合物(化合物 1F)包含該等化合物其中，

X 爲 $-CA^1NH_2$；

R^1 爲 H；

R^3 爲 C_{1-6}-烷基，C_{2-6}-烯基或 C_{2-6}-炔基選擇性經以疊氮基、氧硝基、1 至 6 個鹵原子取代；

R^{3a} 爲氫或鹵原子，較佳爲氟；

以及 R^2,R^{2a},R^4 及 R^{4a} 各自爲氫；

呈其外消旋化合物或對映異構物豐富形式，較佳爲純對映異構體。

全部前述範圍中，當 R^1 附接至碳原子爲非對稱時，較佳係呈「S」組態。

根據本發明之「醫藥可接受性鹽」包括式 I 化合物可形成之治療活性無毒性鹼及酸鹽形式。

式 I 化合物(於游離形式時係呈鹼出現)之酸加成鹽形式可經由使用適當酸處理游離鹼獲得，此等酸例如爲無機酸如氫鹵酸如氫氯酸或氫溴酸，硫酸，硝酸，磷酸等；或有機酸例如乙酸，羥乙酸，丙酸，乳酸，丙酮酸，丙二酸，丁二酸，馬來酸，反丁烯二酸，蘋果酸，酒石酸，檸檬酸，甲烷磺酸，乙烷磺酸，苯磺酸，對甲苯磺酸，西卡米酸(cyclamic)，水楊酸，對胺基水楊酸，巴

母酸(pamoic)等。

含酸性質子之式I化合物可經由使用適當有機及無機鹼處理而被轉成其治療活性無毒性鹼加成鹽形式，例如金屬鹽或胺鹽。適當鹼鹽形式包括例如銨鹽，鹼及鹼土金屬鹽例如鋰、鈉、鉀、鎂、鈣鹽等，與有機鹼生成之鹽例如N-甲基-D-葡萄糖胺，海卓巴明鹽(hydrabamine salts)以及與胺基酸如精胺酸、離胺酸等生成之鹽。

相反地，該等鹽形式可經由使用適當鹼或酸處理而轉成自由態形式。

式I化合物及其鹽可呈溶劑合物，溶劑合物係包括於本發明之範圍。此等溶劑合物例如包括水合物、醇合物等。

多種式I化合物及部分中間物於結構中至少有一個立體產生中心。立體產生中心可呈R或S組態存在，R及S標示法遵照純應用化學45(1976)11-30所述規則。

本發明亦係關於式I化合物之全部立體形式，例如對映異構型及非對映異構型或其混合物(包括全部可能的立體異構物混合物)。

此外，某些式I化合物其含有烯基可呈Z(zusammen)或E(entgegen)異構物形式存在。各例中，本發明包括混合物及個別異構物。

吡咯啶環的多個取代基可表示相對於吡咯啶酮環平面彼此呈順或反關係。

部分式I化合物可呈互變異構物形式存在。此等形式雖然未明白指示於上式但意圖含括於本發明之範圍。

本發明涉及化合物時意圖含括化合物之各種異構型及

其混合物，除非特別述及某種特定異構型。

本發明之範圍內也包括式 I 化合物之前驅藥形式及其各種子範圍及小組。

「前驅藥」一詞用於此處包括於活體內快速轉變例如藉於血液中水解而快速轉變成根據本發明之親代化合物。前驅藥爲帶有基團而可於發揮藥理作用之前藉生物轉換去除之化合物。此等基包括於活體試驗中方便由帶有該等基之化合物割裂去除之部分，該化合物於割裂該部分後能保持或變成具有藥理活性。代謝可割裂基構成一類業界眾所周知的基之組群。包括但非限於例如烷醯基(亦即乙醯基，丙醯基，丁醯基等)，無取代或經取代之碳環芳醯基(例如苯甲醯基，取代苯甲醯基及 1-及 2-萘甲醯基)，烷氧羰基(例如乙氧羰基)，三烷基矽烷基(例如二甲基-以及三乙基矽烷基)，與二碳酸形成之單酯(例如丁二醯基)，磷酸基，硫酸基，磺酸基，磺醯基，亞磺醯基等。帶有代謝可割裂基之化合物之優點爲由於存在有代謝可割裂基而對親代化合物提供提高溶解度及/或吸收速率結果具有改良之生物利用率。T.Higuchi 及 V. Stella，「前驅藥作爲新穎輸送系統」，A.C.S.研討會系列；「藥物設計之可生物逆轉載劑」第 14 期，Edward B.Roche 編輯，美國藥學會及波加瑪(Pergamon)出版社，1987 年。

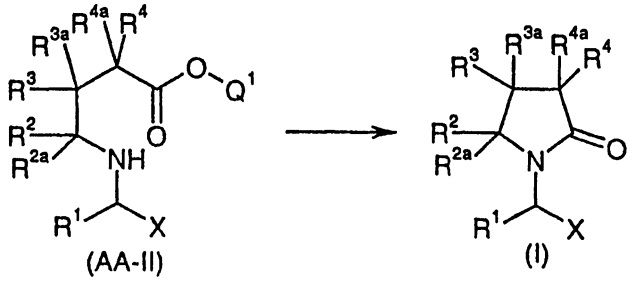
根據本發明之式 I 化合物如合成有機化學業界人士已知可以類似習知方法製備。

以下方法說明係以舉例說明方式陳述某些合成途徑。其它替代及/或類似方法對業界人士顯然易知。用於此

處有關取代基之定義，「＝」表示「是」以及「≠」表示「非爲」。

A.胺基酯之環化。

式 I 中，當 A^2＝O 時，式 AA-II 之胺基酯經環化，其中 Q^1 連同其附接之氧爲離去基，特別 Q^1 爲烷基，特別爲含 1 至 4 個碳原子之直鏈或分支烷基。

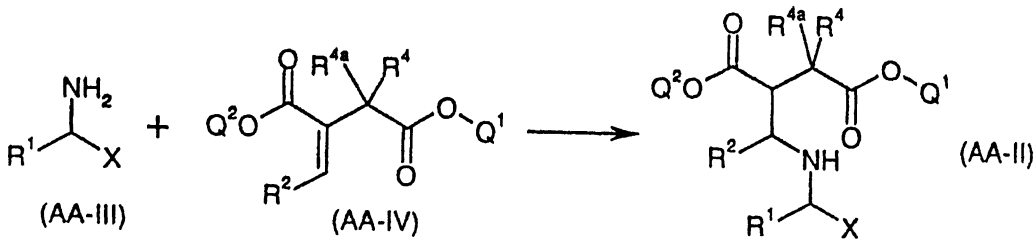


Q^1＝甲基或乙基。反應爲已知且方便於室溫至 150℃ 於有或無催化劑例如乙酸，羥苯并三唑或 2-羥吡啶存在下進行。

Q^1≠甲基或乙基。式 AA-II 之酯於酸性或鹼性條件下水解，然後使用偶合劑例如二環己基甲二醯亞胺於習知肽合成條件下環化(Bodanszky,M.,Bodanszky,A.,「肽合成實務」，Springer Verlag,1984 年)。

A.1 藉加成於衣康酸鹽衍生物合成 AA-II。

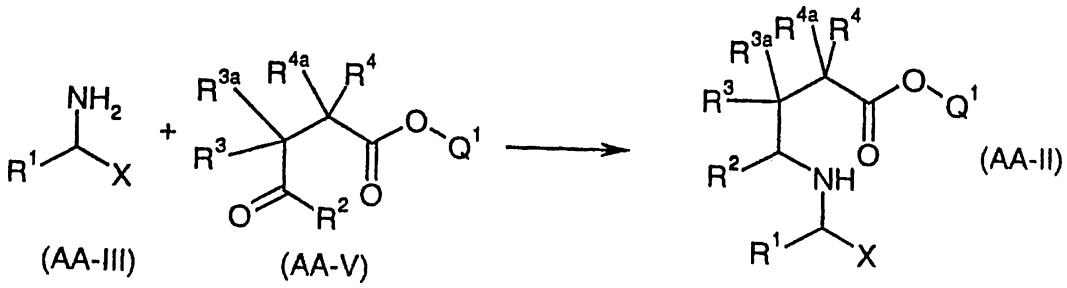
式 AA-II 化合物其中 R^{2a}＝R^{3a}=H 及 R^3=$COOQ^2$，其中 Q^2 表示選擇性旋光性直鏈或分支烷基，係經由式 AA-III 化合物與式 AA-IV 衣康酸鹽衍生物根據下式反應獲得：



此種反應係根據述於：Street,L.J.,Baker,R.,Book, T.,Kneen,C.O.,ManLeod, A.M.,Merchant, K.J., Showell,G.A.,Saunders,J.,Herbert,R.H.,Freedman，S.B.,Harley,E.A.,醫藥化學期刊(1990),33,2690-2697 之程序進行。

A.2 藉還原胺化反應合成 AA-II

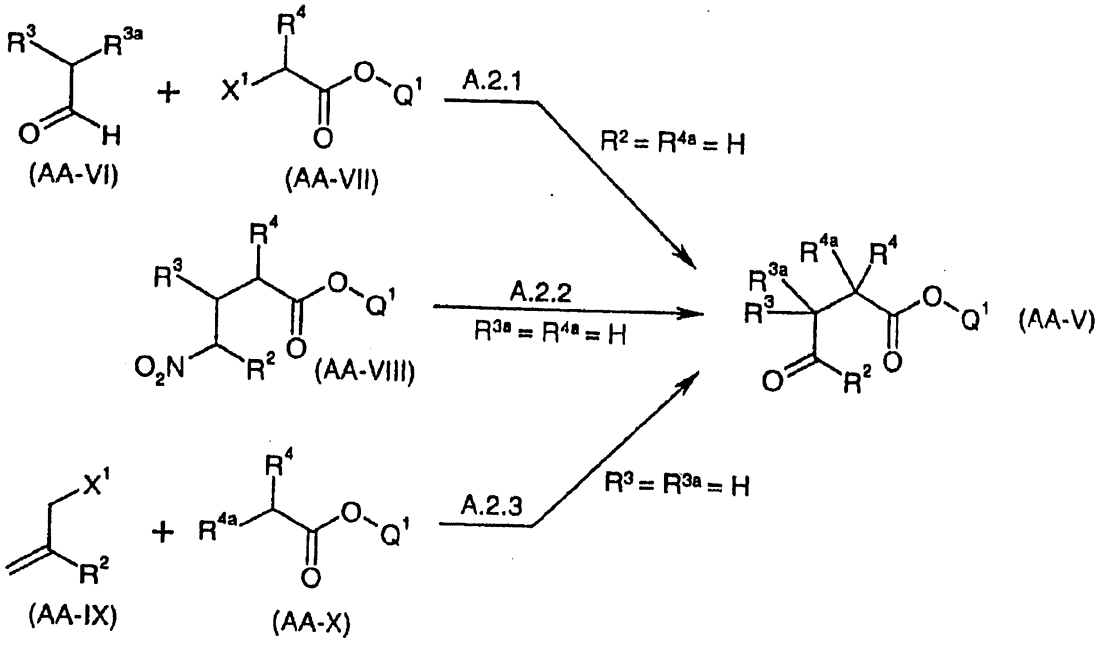
式 AA-II 化合物可根據反應式使用式 AA-III 化合物還原胺化式 AA-V 化合物製備：



此項反應係使用 Abdel-Magid,A.F.,Harris, B.D., Maryanoff，C.A.,Synlett(1994),81-83 所述條件進行

另外當 X 表示 $CONR^5R^6$ 時，胺 AA-III 可透過醯胺部分鍵聯於固體撐體(例如鈴克(Rink)樹脂上)。

式 AA-V 化合物可藉下列方法之一製備：



A.2.1. 式 AA-VI 醛使用式 AA-VII 鹵乙酸烷酯烷化，其中 X 表示鹵原子，反應中使用中間烯胺例如述於 Whitessell,J.K.,Whitessell,M.A.,合成，(1983)，517-536 或使用腙類如述於 Corey,E.J.,Enders,D.,四面體函件(1976)，11-14 接著進行臭氧分解反應製備。

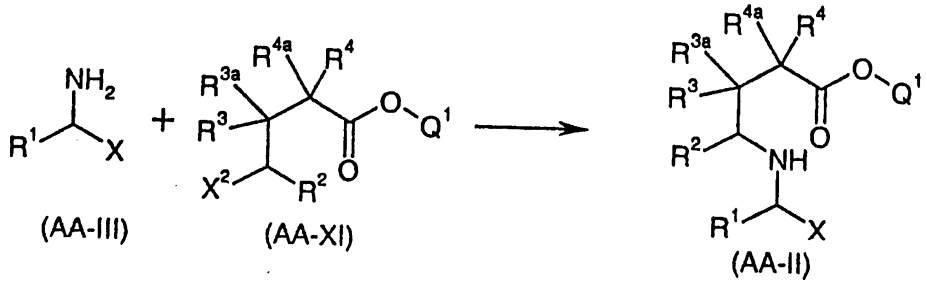
A.2.2．式 AA-VIII 硝基酯可經由使用硫酸於甲醇處理其共軛鹼以及水解中間二甲基乙縮醛而被轉成式 AA-V 化合物(Nef 反應如述於 Urpi,F.,Vilarrasa,J.,四面體函件(1990),31,7499-7500)。式 AA-VIII 硝基酯可知於 Horni,A.,Hubacek,I.,Hesse,M.,Helv.Chim.Acta (1994),77,579 所述製備。

A.2.3. 酯 AA-X 係藉烯丙基鹵 AA-IX(X^1=鹵原子)於強鹼(例如二異丙醯胺鋰)存在下烷化，接著進行未飽和酯之還原臭氧分解反應，例如述於 Amruta Reddy P., Hsiang B.C.H.,Latifi T.N.,Hill M.W.,Woodward K.E.,Rothman S.M.,Ferrendelli J.A,,Covey D.F.,

醫藥化學期刊(1996),39,1898-1906。

A.3. 藉烷化γ-鹵酯合成 AA-II

式 AA-II 化合物其中 X=$CONR^5R^6$，$COOR^7$ 或 CN 可經由使用胺 AA-III 烷化γ-鹵酯 AA-XI，其中 X^2 表示鹵原子製備。

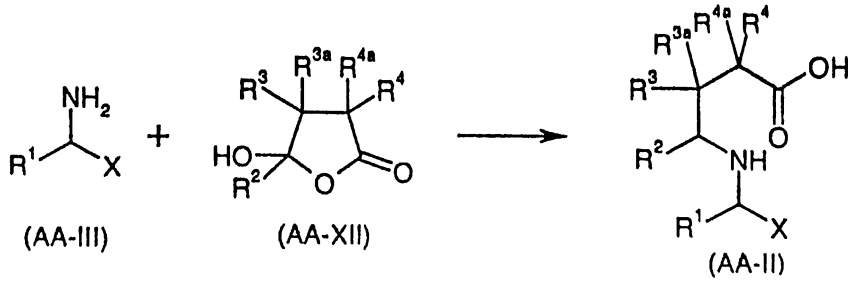


此項反應係使用專利申請案 GB2225322 A 所述條件進行。酯 AA-XI 之合成述於部分 B。

A.4. 藉還原胺化 5-羥內酯衍生物合成 AA-II。

式 AA-II 化合物其中 X＝$CONR^5R^6$，$COOR^7$ 或 CN，

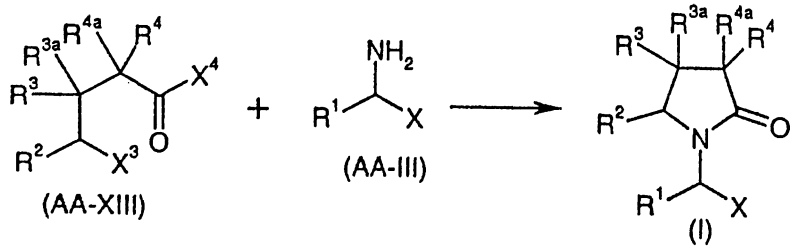
Q^1＝H 及 R^{2a}＝H 可根據下述使用式 AA-III 胺還原胺化式 AA-XII 之 5-羥內酯製備：



式 AA-XII 之 5-羥內酯可如 B.1.所述合成。

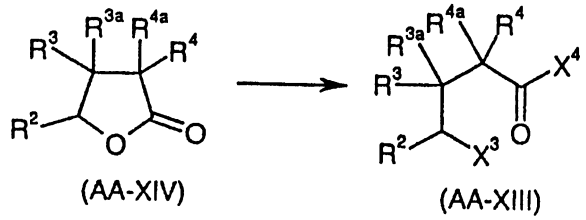
B.胺與γ-鹵酸衍生物之縮合

於式 I 中，當 A^2＝O，X=$CONR^7R^8$，$COOR^7$ 或 CN 及 R^{2a}=H 時，式 AA-XIII 化合物與式 AA-III 胺根據下式反應：



其中 X^3 表示鹵原子，較佳碘或氯原子，X^4 表示鹵原子，較佳氯原子。此項反應可如專利申請案 GB2225322 A 所述進行。

式 AA-XIII 化合物可經由根據下式於鹵化劑例如 TMSI，$SOCl_2/ZnCl_2$ 存在下打開式 AA-XIV 之內酯獲得(接著若有所需進行所得鹵酸(X^4=OH)之鹵化反應)：



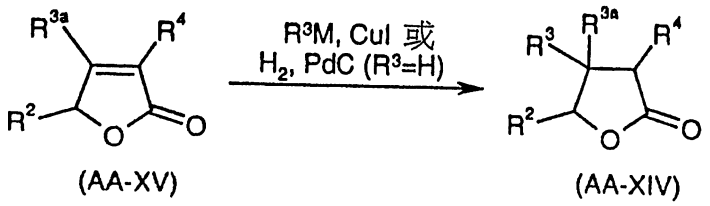
內酯 AA-XIV 之開啓可根據下述程序進行：Mazzini,C., Lebreton,J.,Alphand,V.,Furstoss,R.,四面體函件(1998)，38，1195-1196 以及 Olah,G.A.,Narang,S.C., Gupta,B.G.B.,Malhotra,R.,有機化學期刊(1979),44, 1247-1250。所得鹵酸(X^4=OH)之鹵化(X^4＝鹵原子)或酯化(X^4＝OQ^1)可於任一種業界人士已知條件下進行

式 AA-XIV 內酯可藉下述方法之一製備：

B.1. 有機金屬之氫化或共軛加成。

化合物 AA-XIV 其中 R^{2a}＝R^{4a}＝H 可經由氫化式 AA-XV 之 α,β-未飽和內酯獲得，或經由共軛加成式 R^3M(其中 M 表示 Li,Na,Mg 或 Zn)之有機金屬衍生物至化合物 AA-

XV 最終藉銅(I)鹽催化獲得。

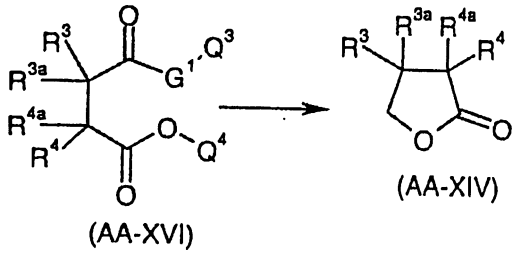


(AA-XV) (AA-XIV)

此種反應可根據下述程序進行：Alexakis,A.,Berlan，J.,Besace,Y.,四面體函件(1986),27,1047-1050；Lipshutz,B.H.,Ellsworth,E.L.,Siahaan,T.,美國化學會期刊(1989),111,1351-1358或業界人士已知之任一種方法。

B.2 丁二酸鹽衍生物之還原。

於式 AA-XIV 中，當 $R^2=R^{2a}=H$ 時：羧酸 AA-XVI 之還原係根據下式於硼氫化劑，較佳 $LiBH_4$ 或 $Ca(BH_4)_2$ 於醇系溶劑進行：



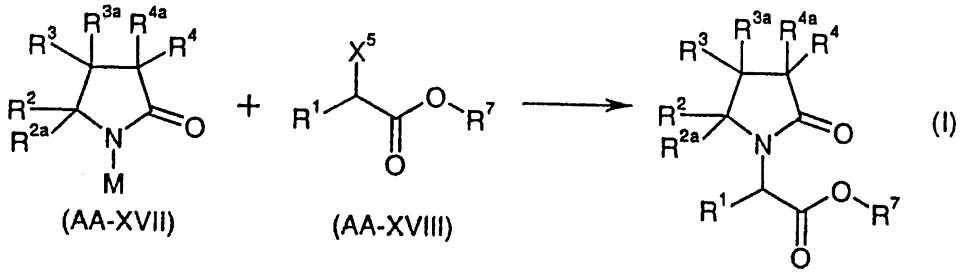
(AA-XVI) (AA-XIV)

其中 Q^3 爲甲基或乙基，G^1 表示 O 或 S 及 Q^4 表示氫原子或含 1 至 4 個碳原子之直鏈或分支烷基，但當 $G^1=S$ 時，Q^4

=烷基以及當 $G^1=O$ 時，$Q^4=H$。

C. 內醯胺衍生物之烷化。

於式 I 中，當 $A^2=O$ 及 $X=COOR^7$，式 AA-XVII 化合物與式 AA-XVIII 化合物根據下式反應：



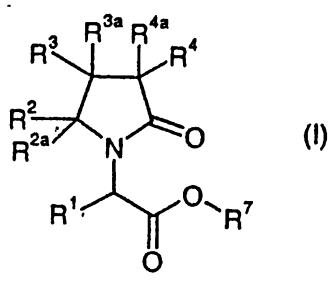
(AA-XVII)　　(AA-XVIII)　　(I)

其中 X^5 表示鹵原子及 M 爲鹼金屬。此種反應可遵照專利申請案 GB(案號 15-09)之程序進行。

式 AA-XVII 化合物可根據 Horni,A.,Hubacek,I.,Hesse，M.,Helv. Chim.Acta(1994),77,579 所述程序進行。

D.　酯衍生物之轉變。

式 I 中，當 A^2＝O 及 X=CONR^{5}R^6 時，R^2，R^{2a}，R^3，R^{3a}，R^4 及 R^{4a} 基中並無任一者係藉羧基、酯或磺酸取代，對應式 I 酯

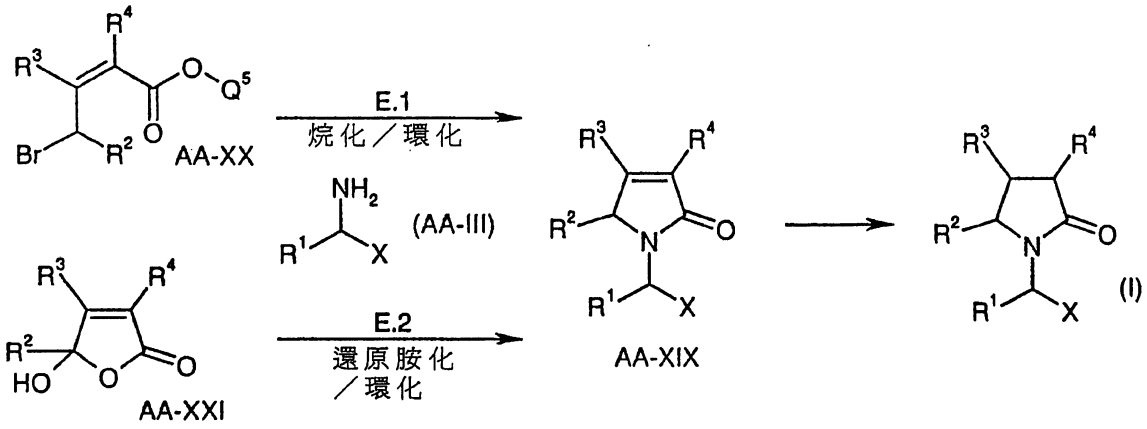


(I)

其中 R^7 表示氫原子或含 1 至 4 個碳原子之直鏈或分支烷基，於直接氨分解反應或於習知肽合成條件下使用胺及偶合劑如氯甲酸烷酯或二環己基甲二醯亞胺轉變成胺。

E.　α,β-未飽和內醯胺之還原。

於式 I 中，當 A^2=O 及 R^{2a}=R^{3a}=R^{4a}=H 時，式 I 化合物可經由未飽和內醯胺 AA-XIX 之還原獲得：



還原步驟可於業界人士已知之典型條件下進行，例如氫於 Pd/C 存在下或選擇性於旋光性催化劑存在下進行。當 R^2，R^3，或 R^4 對低壓條件下之氫化反應例如使用 Pd/C 作爲催化劑之氫化反應敏感時，烯烴混合物之雙鍵可選擇性使用 $NaBH_4$ 於 $CoCl_2$ 存在下還原。

化合物 AA-XIX 可藉下列方法之一製備：

E.1 藉烷化

式 AA-III 化合物藉式 AA-XX 化合物(其中 Q^5 表示含 1 至 4 個碳原子之直鏈或分支烷基)烷化及環化。烷化步驟可於惰性溶劑如四氫呋喃、二甲基甲醯胺或二氯甲烷於 0 至 50℃於第三級胺存在下進行。環化反應可自發進行或根據部分 A 所述方法進行。

E.2 藉還原胺化

式 AA-XXI 化合物與式 AA-III 化合物於還原胺化條件下反應。此反應之第一步驟可於惰性溶劑如甲苯於 0 至 50℃於還原劑如 $NaBH_3CN$ 存在下以及於酸如乙酸存在下進行。化合物 AA-XXI 之合成述於 Bourguignon，J. J.等人，醫藥化學期刊(1988),31，893-897。

F. 支鏈之官能基轉變。

F.1 酯還原成爲醇。

式 I 化合物(其中 A^2=O,X=$CONR^5R^6$ 或 $COOR^7$,R^7 爲第三烷基以及 R^2，R^{2a}，R^3,R^{3a}，R^4 及 R^{4a} 中之一者表示 G^2-$COOQ^6$，G^2 爲鍵結或伸烷基以及 Q^6 爲含 1 至 4 個碳原子之直鏈或分支烷基)爲對應化合物(其中 R^2，R^{2a},R^3，，R^{3a},R^4 以及 R^{4a} 中之一者表示 G^2-CH_2OH)之關鍵合成中間物。此等轉變可於業界人士已知之任一種條件進行。

F.2 醇之活化及氧化。

式 I 化合物(其中 A^2=O 及 R^2,R^{2a},R^3,R^{3a},R^4 及 R^{4a} 之一表示 -G^2-CH_2OH,G^2 爲鍵結或伸烷基)爲對應化合物(其中 R^2,R^{2a},R^3,R^{3a},R^4 及 R^{4a} 之一表示

-G^2-CH_2X^6 或 -G^2-CHO 其中 X^6 表示氯、溴或碘原子或式 -O-SO_2-Q^7 或 -O-Q^8 基，Q^7 爲烷基或芳基以及 Q^8 爲烷基)之關鍵合成中間物。此等轉變可於業界人士已知之任一種條件下進行。

F.3 活化醇之親核取代。

式 I 化合物(其中 A^2=O 以及 R^2,R^{2a},R^3,R^{3a},R^4 以及 R^{4a} 之一者表示 -G^2-CH_2X^6，G^2 爲鍵結或伸烷基以及 X^6 爲氯、溴或碘原子或式 -O-SO_2-Q^7 基定義如 F.2)爲對應化合物(其中 R^2,R^{2a}，R^3,R^{3a},R^4 以及 R^{4a} 之一者表示

-G^2-CH_2X^7，其中 X^7 表示疊氮基、鹵原子、硝基、胺基、胺基衍生物、硫衍生物及雜環基)之關鍵合成中間物。

此等轉變可於業界人士已知之任一種條件下進行。

F.4 藉醛之烯烴化反應。

式 I 化合物(其中 A^2=O,X=$CONR^5R^6$ 或 $COOR^7$ 或 CN 以及 R^2,R^{2a},R^3,R^{3a},R^4 以及 R^{4a} 之一者表示 -G^2-CHO,G^2 爲鍵結或伸烷基)爲對應化合物(其中 R^2,R^{2a},R^3,R^{3a},R^4 以及 R^{4a} 之一表示 -G^2-Q^9,其中 Q^9 表示無取代之乙烯基,藉鹵原子一-或二-取代之乙烯基或烷基)之關鍵合成中間物。此等轉變可於業界人士已知之任一種條件下進行。

另外,化合物 -G^2-CN 可藉其肟與 SeO_2 反應而得自對應醛(述於 Earl,R.A.,Vollhardt,K.P.C.,有機化學期刊(1984),49,4786)。

F.5 酸衍生物轉變成雜環。

式 I 化合物(其中 A^2=O 及 R^2,R^{2a},R^3,R^{3a},R^4 以及 R^{4a} 之一者表示 -G^2-CN 或 -G^2-COQ^{10},G^2 爲鍵結或伸烷基以及 Q^{10} 爲烷氧基、芳氧基或胺基、鹵原子或胺基衍生物,但 -COQ^{10} 非爲 X)爲對應化合物[其中 R^2,R^{2a},R^3,R^{3a},R^4 以及 R^{4a} 之一表示 -G^2-Q^{11} 其中 Q^{11} 表示(i)-CO-芳基/雜環基,係經由醯氯 -G^2-COC1 與芳基/雜環有機金屬例如三甲基-吡啶基-錫酸酯間之鈀催化偶合反應進行或(ii)雜環基例如噻唑(Friedman,B.S.,Sparks,M.,Adams,R.,美國化學會期刊(1933),55,2262 或 Iroka,N.,Hamada,Y.,Shiori,T.,四面體(1992),48,7251),噁唑(Street,L.J.,Baker,R.,Castro,J.L.,Clamber,R.S.,Guiblin,A.R.,Hobbs,S.C.,Metassa, V.G.,Reeve,A.J.,Beer,M.S.,Middlemis,D.N.,Noble,A.J.,Stanton,J.A.,Scholey,K.,Hargreaves,R.J.,醫藥化學期刊(1993),36,1529),噁二唑(Ainsworth,C., 美

國化學會期刊(195S),77.1148)，四唑始於腈(Goerlitzer,K.,Kogt,R.,藥學論文集(1990), 323, 847)或噻二唑(Lamattina,J.L.,Mularski,C.J.,有機化學期刊(1984),49,4800)]之關鍵合成中間物。

F.6 酮衍生物之合成。

式 I 化合物(其中 A^2＝O 以及 R^2,R^{2a},R^3,R^{3a}，R^4 以及 R^{4a} 之一者表示 -G^2-CH＝$CQ^{12}Q^{13}$ 或 -G^2-CQ^{13}=CHQ^{12},G^2 爲鍵結或伸烷基，Q^{12} 及 Q^{13} 爲氫原子或烷基，但其它 R^2, R^{2a},R^3,R^{3a},R^4 以及 R^{4a} 中並無任一者帶有對氧化條件敏感的官能基)爲對應化合物(其中 R^2,R^{2a},R^3,R^{3a},R^4 以及 R^{4a} 之一分別表示 -G^2-CO-$CHQ^{12}Q^{13}$ 或 -G^2-CHQ^{13}-CO-Q^{12})之關鍵合成中間物。

此等轉變可於業界人士已知之任一種適當條件下進行，例如於 O_2 及 $PdCl_2$ 於惰性溶劑如二甲基甲醯胺或 N-甲基吡咯啶於 0 至 50℃進行(Bird，有機合成之過渡金屬中間物，學術出版社，紐約(1967),88-111)。

F.7 酮之衍生物。

式 I 化合物(其中 A^2=O,X=$CONR^5R^6$ 或 $COOR^7$ 以及 R^2,R^{2a}, R^3,R^{3a},R^4 以及 R^{4a} 之一表示 -G^2-CO-Q^{14}，其中 G^2 爲鍵結或伸烷基以及 Q^{14} 表示烷基)爲合成(i)醇 -G^2-CHOH-Q^{14}，係使用氫化劑還原(March，先進有機化學期刊，第三版，約翰威利父子公司(1985)，809),(ii)氟化支鏈 -G^2-CF_2-Q^{14} 使用述於 Lal,G.S.,Pez,G.P., Pesaresi,R.J.,Prozonic,F.M.,化學通訊(1999)，215-216 之條件之關鍵中間物。

F.8. 炔基衍生物之合成。

式 I 化合物(其中 A^2=O 以及 R^2,R^{2a},R^3,R^{3a},R^4 以及 R^{4a} 之一表示 -G^2-C=C(X^8)$_2$，G^2 爲鍵結或伸烷基以及 X^8 爲鹵原子，但其它 X,R^1,R^2,R^{2a},R^3,R^{3a},R^4 以及 R^{4a} 中之任一者皆未帶有對強鹼敏感的官能基)爲對應化合物(其中 R^2,R^{2a},R^3,R^{3a},R^4 以及 R^{4a} 之一表示 -G^2-C C-Q^{15}，其中 Q^{15} 爲氫、鹵原子、烷基或芳基)之關鍵合成中間物。

此等轉變之進行方式：

- 經由鹼誘發 β-消去反應(例如 1 當量 t-BuOK 於低溫，述於 Michel,P.,Rassat,A.,四面體函件(1999),40,8579-8581)成爲鹵炔衍生物(Q^{15}=鹵原子)，接著藉有機金屬物種進行鹵原子之金屬催化取代(例如藉 MeZnCl 於 CuCN.LiCl 存在下進行，例如述於 Micouin，L.,Knochel,P.,Synlett(1997),327)，
- 經由直接轉成金屬炔屬化合物(例如使用 2 當量正丁基鋰)以及使用烷基鹵或羰基衍生物烷化(述於 Corey,E.J.,Fuchs, P.L.,四面體函件(1972),36,3769-3772)。

F.9 烷之合成。

式 I 化合物(其中 A^2=O 以及 R^2,R^{2a},R^3,R^{3a},R^4 以及 R^{4a} 之一表示 -G^2-C=C-$Q^{16}Q^{17}$,G^2 爲鍵結或伸烷基，Q^{16} 及 Q^{17} 爲烷基或氟)爲對應化合物(其中 R^2,R^{2a},R^3,R^{3a},R^4 以及 R^{4a} 之一表示 -G^2-CH-CH-$Q^{16}R^{17}$)之關鍵合成中間物。

還原步驟可於業界人士已知之典型條件下進行，例如使用氫於 Pd/C 存在下進行(March,J.,先進有機化學期刊，第三版，約翰威利父子公司(1985)，1101-1102)。

F.10 (鹵)疊氮基芳基衍生物之合成。

式 I 化合物(其中 A^2=O,X=$CONR^5R^6$ 或 $COOR^7$ 或 CN 以及 R^2,R^3,R^4 基之一爲 G^2-Q^{18} 其中 Q^{18} 表示硝基芳基或三咁并芳基，G^2 爲鍵結或伸烷基)爲合成對應化合物(其中 R^2,R^3 或 R^4 基之一爲 G-Q^{19}，Q^{19} 爲疊氮基芳基選擇性經以一或多個鹵原子，較佳 Br 或 F 原子取代)之關鍵中間物。轉變係藉業界人士已知之任一種手段經由通過硝基或三咁烯部分還原成爲苯胺進行，選擇性引進一或多個鹵原子(例如 Xing-teng,D.,Guo-bin，L.，合成通訊(1989),19,1261)以及藉眾所周知的方法將轉胺成疊氮。

F.11 由胺合成雜環。

式 I 化合物(其中 A^1=O,X=$CONR^5R^6$ 或 $COOR^7$ 或 CN 以及 R^2,R^3 或 R^4 基之一爲 G^2-Q^{20}，其中 G^2 爲鍵結或伸烷基以及 Q^{20} 爲 COOH,$CONH_2$，或 CN)爲合成對應化合物(其中 R^2,R^3 或 R^4 基之一爲 G^2-NH_2 或 G^2-CH_2-NH_2)之關鍵中間物，結果導致對應化合物(其中 R^2，R^3 及 R^4 基之一爲 G^2-Het 或 G^2-CH_2-Het，此處 Het 爲藉氮原子鍵結的雜環，選擇性經以一或多個鹵原子取代)。

・於其中 X=$CONR^5R^6$，CN 或 $COOR^7$,R^7 非爲 H 以及 R^2,R^3 或 R^4 爲 G^2-COOH 之例，轉變係經由柯堤斯(Curtius)重排進行(例如磷疊氮酸二苯酯與三乙基胺作用以及於原位藉苄醇淬熄，述於 Kim，D.,Weinreb, S.M.,有機化學期刊(1978),43，12S)，藉業界人士已知之氫解或任何條件將胺官能基脫去保護獲得 R^2,R^3 或 R^4=G^2-NH_2，接著藉環合成而獲得雜環如吡咯(例如述於 Jefford,C.W.,Tang,Q.,Zaslona,A.,美國化學

會期刊(1991)，113，3513-3518)，以及選擇性引進一或多個鹵原子至環(例如述於 Gilow,H.M.,Burton, D.E.,有機化學期刊(1981)，46,2221-2225)。

・於其中 X=$CONR^5R^6$，$COOR^7$ 或 CN 以及 R^2,R^3 或 R^4 基之一爲 G^2-$CONH_2$,X 非爲 $CONR^5R^6$ 或 G^2-CN,X 非爲 CN 之例，轉變係經由於業界人士眾所周知之任一種條件下經由選擇性還原醯胺或腈成爲胺基甲基部分，以及環合成而獲得雜環如三唑進行(例如述於 Miles,R. W.,Samano,V.,Robins,M.J.,美國化學會期刊(1995)，117，5951-5957)。

F.12 三唑之合成。

式 I 化合物(其中 A^2=O 以及 R^2,R^{2a},R^3,R^{3a},R^4 及 R^{4a} 之基之一表示 -G^2-CH_2N_3，G^2 爲鍵結或伸烷基)爲對應化合物(其中 R^2,R^{2a},R^3,R^{3a},R^4 及 R^4 基之一表示 -G^2-CH_2-三唑)之關鍵合成中間物。此種轉變可經由於 1-(三苯基亞磷烷基)-酮衍生物存在下長時間加熱進行(例如述於 Hammerschmidt,F.,Polsterer,J.P.,Zbiral，合成(1995),415)。

F.13 光學分割。

當式 I 化合物存在有一或多個立體產生中心，以及使用非立體選擇性合成方法時，立體異構物混合物之光學分割最佳係以一或數個步驟進行，通常涉及將非對映異構物混合物循序分離成其組成之外消旋混合物，分離方法較佳係使用於非像合相或像合相於反相模式或較佳於直接模式進行層析分離；接著爲最佳使用於像合相於反相或較佳於直接模式進行層析分離，而

將各外消旋混合物分離成爲其對映異構物之最終光學分割步驟。另外，當使用部分立體選擇性合成方法時，最終步驟係使用於非像合相或像合相於反相或較佳於直接模式進行層析分離而分離非對映異構物。

某些前述中間化合物，特別式 AA-II 化合物，其中各個取代基具有前述定義爲新穎化合物且也構成本發明之一部分。此等新穎中間物當離去基爲醫藥可接受性時，具有後文對式 I 化合物所述之相同用途。

今日發現式 I 化合物及其醫藥可接受性鹽可用於多種醫藥適應症。

例如根據本發明之化合物可用於治療癲癇、癲癇發生、癲癇發作病症及抽搐。

此等化合物也可用於治療其它神經病症包括兩極性病症、躁症、鬱症、焦慮、偏頭痛、三叉神經痛及其它神經痛、慢性疼痛、神經病變疼痛、腦缺血、心律不整、肌強直、古柯鹼濫用、中風、肌陣攣、特發性震顫以及其它運動疾病、新生兒腦出血、肌萎縮性脊側索硬化、痙攣狀態、巴金森氏病及其它退化疾病。

此外，本發明化合物可用於治療支氣管氣喘、氣喘狀態及過敏性支氣管炎、氣喘症候群、支氣管活性過高以及支氣管痙攣症候群以及過敏性及血管運動性鼻炎以及鼻結膜炎。

如此，本發明於又一方面係有關式 I 化合物或其醫藥可接受性鹽用以製造神經及其它病症治療用藥(如前述)。

特別，本發明係有關使用式 I 化合物或其醫藥可接受性鹽用以製造癲癇、兩極性病症、慢性疼痛或神經病變

疼痛、偏頭痛、支氣管-、氣喘-或過敏性情況之治療用藥。

活性化合物之活性及性質，於試管或於活體之口服利用率及安定性於所揭示之化合物之光學異構物間有顯著變化。

較佳具體實施例中，活性化合物係以對映異構物豐富形式，亦即實質爲單一異構物形式投藥。

例如於式 I 化合物其中 R^1 爲乙基，X 爲 $-CONH_2$，A^2 爲氧之例，當 R^3 爲丙基而其餘取代基爲氫時，以 S(丁醯胺)R(環)對映異構物爲較佳；以及當 R^3 爲 2,2-二氟乙烯基及其餘取代基皆爲氫時，以 S(丁醯胺),S(環)對映異構物爲較佳。

本發明亦係關於一種於需要治療的哺乳動物治療癲癇、偏頭痛、兩極性病症、慢性疼痛或神經病變疼痛或支氣管-、氣喘-或過敏性病情之方法，包含對病人投予治療劑量之至少一種式 I 化合物或其醫藥可接受性鹽。

本發明方法包含對患有前述病情或病症之哺乳類(較佳人類)投予根據本發明化合物，而投藥量係足夠改善或預防該病症或病情。

化合物習知係以任何適當單位劑型投藥，包括但非限於每單位劑型含有 5 至 1000 毫克，較佳 25 至 500 毫克活性成分。

「治療」一詞用於此處包括治療性處理及預防性處理。

「治療」一詞表示可處理病症或病情的目前症狀。

「預防」表示防止病症或病情的發生或復發。

「癲癇」一詞用於此處表示腦功能障礙而以定期以及

無法預期的癲癇發作爲特徵。發作於正常腦使用電擊或化學抽搐劑處理時誘發爲「非癲癇」發作，而無刺激證據發作者爲「癲癇發作」。

「發作」一詞用於此處表示由於腦神經元族群之障礙性、協同性以及韻律性發射而造成暫時性行爲改變。

「偏頭痛」一詞用於此處表示以復發性頭痛發作爲特徵的病症，頭痛之強度、頻率以及持續時間有寬廣變化。發作常見爲單側，且通常關聯有厭食、噁心、嘔吐、畏聲及/或畏光。某些病例先前有或關聯有神經及情緒障礙。偏頭痛性頭痛持續時間由 4 小時至約 72 小時。國際頭痛協會(IHS,1988 年)將偏頭痛分類成有預兆性偏頭痛(典型非偏頭痛)及無預兆性偏頭痛(常見偏頭痛)作爲偏頭痛的主要類型。有預兆性偏頭痛包含頭痛期之前有特徵性視覺、感覺、語言或運動症狀。無此種症狀的頭痛稱作無預兆性偏頭痛。

「兩極性病症」一詞用以表示根據精神病症診斷及統計手冊第 4 版(精神病症診斷及統計手冊(DSM-IV TM)，美國精神科學會，華盛頓特區，1994 年)分類爲情緒障礙的病症。兩極性病症一般特徵爲自動促發重複(換言之至少兩次)發作，發作時病人的高度興奮性、活動及情緒有顯著障礙，此種障礙於某些情況爲情緒升高以及能量及活動力增加(躁症或輕躁症)，而於某些情況爲情緒降低以及能量及活動的減少(鬱症)。兩極性病症於 DSM-IV 可分成四類(兩極性 I 病症，兩極性 II 病症，循環性精神躁鬱以及未特別歸類的兩極性病症)。

「躁症發作」一詞用於此處表示情緒出現異常且持續

性升高、擴張或易受刺激且帶有強迫性言語以及精神運動激躁等症狀的時期。

「輕躁症」一詞用於此處表示較非極端的躁症發作，嚴重程度較低。

「重大鬱症發作」一詞用於此處表示持續時間至少 2 週，情緒抑鬱或幾乎對所有的活動皆喪失興趣或愉快，且帶有注意力受損以及精神運動遲滯現象。

「混合型發作」一詞用於此處表示一段時間(至少持續 1 週)其發作標準符合躁症發作以及幾乎每日皆符合重大鬱症發作。

「慢性疼痛」一詞用於此處表示疾病的進展與急性疼痛不同的情況。習知定義爲持續超過正常癒合時間的疼痛，當個人感覺該疼痛將於可預見的未來持續經歷其部分生命時也可視爲慢性疼痛。可能大部分慢性疼痛症候群涉及神經病變成分，其通常比急性軀體疼痛更難處理。

「神經病變疼痛」一詞用於此處表示因神經病理變化誘發的疼痛，表示存在有有害刺激，當並無任何可辨識的刺激存在時則造成一種錯誤的疼痛感。換言之，顯然疼痛系統被打開而無法關閉。

式 I 化合物或其醫藥可接受性鹽作爲抗抽搐劑的活性可於聽覺產生發作模式測定。本試驗目的係利用對聲音敏感的小鼠(帶有反射發作之動物模式)藉聽覺誘發發作而評估化合物之抗抽搐能力。此種原發性全身性癲癇中，癲癇的發作並無電或化學刺激而誘發，發作的類別至少有部分之臨床現象係類似人類的發作(Loscher W.& Schmidt D.,癲癇研究(1998),2,p.145-181;Buchhalter

J.R.,癲癇(1993)，34,S31-S41)。式 I 化合物所得結果指示具有強力藥效。

另一項指示可能的抗抽搐活性之檢定分析係結合至左堤拉西坦結合位置(LBS)，容後詳述。

式 I 化合物或其醫藥可接受性鹽用於慢性神經病變疼痛之活性可於動物模式測定。例如慢性神經病變疼痛可經由於大鼠藉藥理誘發糖尿病而模式化。此種模式中，動物對有害刺激顯示漸進式痛覺反應過高，此種症狀常見於帶有疼痛性周邊神經病變病人(Courteix C, Eschalier,A.及 Lavarenne J.,疼痛，53,(1993)81-88)。此種模式具有高度藥理預測能力(Courteix C,Bardin M.,Chantelauze C.,Lavarenne J 及 Eschalier,A.,疼痛，57(1994)153-160)。

式 I 化合物或其醫藥可接受性鹽用於兩極性病症的活性可於動物模式評估。例如兩極性病症特別躁症可於大鼠藉藥理誘發活性過高且評估其於 Y 字形迷宮的表現而模式化。此種情況下，用於人類有效的治療劑例如鋰及凡普酸鈉(Sodium valproate)可降低活動性亢進，如此證實該模式具有預測性(Cao B.J.,及 Peng N;A;歐洲藥理期刊 237(1993)177-181.Vale A.L.及 Ratcliffe F.精神藥理學，91(1987)352-355)。

式 I 化合物或其醫藥可接受性鹽可能之抗氣喘性質可於過敏性氣喘的動物模式試驗，該模式中對卵白蛋白敏化的天竺鼠使用抗原挑釁且研究肺功能變化以及呼吸道的發炎細胞含量(Yamada 等人(1992)於天竺鼠之晚期過敏症狀反應之動物模式之發展以及抗過敏藥物之效果。

前列腺素，43:507-521)。

前述任一種適應症的活性當然可以業界人士已知方式對特定適應症及／或對臨床試驗的設計進行適當臨床試驗。

用於治療疾病，式 I 化合物或其醫藥可接受性鹽可以有效每日劑量且以醫藥組合物形式投藥。

因此本發明之另一具體實施例係有關一種醫藥組合物，包含有效量之式 I 化合物或其醫藥可接受性鹽組合醫藥可接受性稀釋劑或載劑。

爲了製備根據本發明之醫藥組合物，一或多種式 I 化合物或其醫藥可接受性鹽根據業界人士習知的醫藥混合技術混合醫藥稀釋劑或載劑。

適當稀釋劑及載劑依據投藥途徑例如經口、直腸或腸外而定可呈寬廣多變的形式。

包含根據本發明之化合物之醫藥組合物例如可經口或腸外亦即靜脈、肌肉或皮下、鞘內投藥。

適合經口投藥之藥物可爲固體或液體例如呈錠劑、丸劑、糖衣錠、明膠膠囊劑、溶液劑、糖漿劑等劑型。

爲達此項目的，活性成分混合惰性稀釋劑或無毒醫藥可接受性載劑例如澱粉或乳糖。選擇性地，醫藥組合物也可含有黏結劑例如微晶纖維素、西黃耆膠或明膠、崩散劑如褐藻酸、潤滑劑如硬脂酸鎂、滑動劑如膠體二氧化矽、甜味劑如蔗糖或糖精或著色劑或矯味劑如薄荷腦或水楊酸甲酯。

本發明也包含可以控制方式釋放活性物質之組合物。可用於腸外投藥之醫藥組合物可呈習知劑型例如水性或

油性溶液劑或懸浮液劑通常含於安瓿、拋棄式注射器、玻璃或塑膠小瓶或輸注容器。

除了活性成分外，此等溶液劑或懸浮液劑也可選擇性含有無菌稀釋劑例如注射用水、生理食鹽水、油、聚乙二醇類、甘油、丙二醇或其它合成溶劑、抗菌劑如苄醇，抗氧化劑如抗壞血酸或亞硫酸氫鈉，螯合劑如伸乙基二胺-四乙酸，緩衝劑如乙酸鹽類，檸檬酸鹽類或磷酸鹽類以及滲透壓調節劑例如氯化鈉或葡萄糖。

此等醫藥劑型係使用藥師例行使用的方法製備。

活性成分於醫藥組合物之含量可落入寬廣濃度範圍且依據多項因素而定，例如病人姓別、年齡、體重以及醫療病情，及投藥方法。如此，式 I 化合物於口服投藥組合物之含量相對於組合物總重可爲至少 0.5%重量比而高達 80%重量比。

根據本發明也發現式 I 化合物或其醫藥可接受性鹽可單獨或組合其它醫藥活性成分投藥。此等可與本發明化合物合併使用之額外化合物之非限制性實例有抗痙攣劑(例如北克芬(baclofen))，止吐劑，抗躁症情緒穩定劑，止痛劑(例如阿斯匹林，衣布普芬(ibuprofen)，帕拉西特莫(paracetamol))，麻藥性止痛劑，局部麻醉劑，雅片類止痛劑，鋰鹽，抗鬱劑(例如米安西林(mianserin)，浮羅撒汀(fluoxetine)，翠茲多(trazpdone))，參環抗鬱劑(例如衣米普拉明(imipramine)，迪斯普拉明(desipramine))，抗抽搐劑(例如凡普酸(valproic acid)，卡巴瑪茲平(carbamazepine)，芬尼通(Phenytoin))，抗精神病劑(例如麗斯皮瑞多(risperidone)，

賀羅皮瑞多(haloperidol))，神經作用劑，苯并二氮雜䓬類(例如迪茲潘(diazepam)，可羅那茲潘(clonazepam))，吩噻吨類(例如可羅普瑪晶(chlorpromazine))，鈣通道遮斷劑，安非它命，可羅尼定(clonidine)，力度卡因(lidocaine)，米西勒汀(mexiletine)，卡撒辛(capsaicin)，咖啡因，魁堤亞平(quetiapine)，血管張力素拮抗劑，β-遮斷劑，抗心律不整劑，翠普堂(triptans)，麥角衍生物。

根據本發明特別令人感興趣者爲至少一種式 I 化合物或其醫藥可接受性鹽與至少一種可誘生 $GABA_A$ 受體媒介的神經抑制作用之化合物的組合。式 I 化合物對誘生藉 $GABA_A$ 受體媒介之神經抑制作用的化合物具有潛在效果，於許多病例可於較少不良反應風險下獲得病情及病症的有效治療。

誘生藉 $GABA_A$ 受體媒介的神經抑制作用之化合物例如包括下列：苯并二氮雜䓬類，巴比妥酸鹽類，類固醇類及抗抽搐劑類例如凡普酸鹽、微加巴春(viagabatrine)，堤加賓(tiagabine)或其醫藥可接受性鹽。

苯并二氮雜䓬類包括 1,4 苯并二氮雜䓬類例如迪茲潘及可羅那茲潘以及 1,5 苯并二氮雜䓬類例如可羅巴戰(clobazam)。較佳化合物爲可羅那茲潘。

巴比妥酸鹽類包括苯基巴比妥(Phenobarbital)以及戊基巴比妥(Pentobarbital)。較佳化合物爲苯基巴比妥。

類固醇類包括腎上腺皮質激素例如堤叉可撒泰(tetracosactide)乙酸鹽等。

抗抽搐劑包括乙內醯脲類(芬尼通，衣索通(ethotoin)

等），噁唑啶類(翠米撒代翁(trimethadione)等），丁二醯亞胺類(衣索撒西麥(ethosuximide)等），芬那西麥類(phenacemides)(芬那西麥，亞西爾芬內圖(acetylphene-turide)等），磺醯胺類(蘇森(sulthiame),亞斯妥卓麥(acetoazolamide)等），胺基丁酸(例如γ-胺基-β-羥丁酸等），凡普酸鈉及衍生物，卡巴瑪茲平等。

較佳化合物包括凡普酸，凡普麥(valpromide)，凡普酸鹽皮瓦西爾(Pivoxil)，凡普酸鈉，半凡普酸鈉，代凡普克斯(divalproex)，可羅那茲平，苯基巴比妥，微加巴春，堤如賓。

用於較佳口服組合物，每日劑量爲 5 至 1000 毫克(mg)式 I 化合物之範圍。

腸外投藥用組合物中，式 I 化合物之存在量相對於組合物總重至少爲 0.5%重量比而可高達 33%重量比。至於較佳腸外組合物，劑量單位係於 5 毫克至 1000 毫克式 I 化合物之範圍。

每日劑量落入寬廣式 I 化合物之劑量單位範圍且通常爲 5 至 1000 毫克。但須瞭解特定劑量可依據個別需求由醫師的裁決調整配合特定病例。

本發明之醫藥組合物之活性成分(化合物 I 以及可誘生藉 $GABA_A$ 受體媒介的神經抑制作用之化合物)之用量將隨欲投藥之哺乳動物、欲治療的疾病、其它活性劑等決定。通常對指定組合物及劑型而言，誘生 $GABA_A$ 受體媒介之神經抑制作用之化合物用量以及化合物 I 用量可方便採用例行程序決定。

下列實例僅供舉例說明而非限制性，也絕非視爲囿限

本發明之範圍。業界人士瞭解可未悖離本發明之精髓及範圍對下列實例做出例行的變化及修改。

除非於實例中另行載明，否則化合物之特徵係根據下列方法測定：

NMR光譜係記錄於布魯克(BRUKER)AC 250傅麗葉轉換NMR分光計配合亞斯沛克(Aspect)3000電腦以及5毫米 $^{1}H/^{13}C$ 雙重探頭，或布魯克DRX 400 FT NMR配備有SG靛電腦以及5毫米反向幾何 $^{1}H/^{13}C/^{15}N$ 三重探頭。化合物係於DMSO-d_6(或 $CDCl_3$)溶液於探頭溫度313度K以及濃度20毫克/毫升研究。儀器鎖定於DMSO-d_6(或 $CDCl_3$)氘信號。化學位移係以距離作爲內部標準的TMS下野之ppm表示。

於LC/MS模式之質譜測量進行如後：

HPLC條件

分析係使用瓦特氏(WATERS)艾麗恩斯(Alliance)HPLC系統架設有英那西爾(INERTSIL)ODS 3,DP 5微米，250×4.6毫米管柱。

梯度係由100%溶劑A(乙腈，水TFA(10/90/0.1,v/v/v))至100%溶劑B(乙腈，水，TFA(90/10/0.1,v/v/v))於7分鐘內變化，於100% B維持4分鐘。

流速設定爲2.5毫升/分鐘恰在API來源之前使用10分之一分岔。層析術係於30℃進行。

MS條件

試樣溶解於乙腈/水70/30 v/v，濃度爲約250μgr/ml。API光譜術(+或-)係使用菲尼根(FINNIGAN)(美國加州聖荷西)LCQ離子捕捉質譜儀進行。APCI來源於450℃操作，毛細管加熱器於160℃操作。ESI來源係於3.5千伏

操作及毛細管加熱器於 210℃操作。

於 DIP/EI 模式之質譜測量進行如下：試樣係藉 5 分鐘將探針由 50℃加熱至 250℃而氣化 EI(電子衝擊)光譜係使用菲尼根(美國加州聖荷西)TSQ 700 銜接四極質譜儀記錄。來源溫度設定於 150℃。

比旋係記錄於伯京艾瑪(Perkin-Elmer)MC241 或 341 極化計。旋轉角度係於 25℃於 1%甲醇溶液記錄。對某些分子由於溶解度問題而溶劑係使用二氯甲烷或 DMSO。

水含量係使用美充姆(Metrohm)微庫侖計量卡爾費雪(Karl Fischer)滴定計測定。

製備性層析術分離係於矽膠 60 莫克(Merck)進行，粒徑 15-40 微米，參考編號 1.15111.9025，使用場房內修改糾賓伊凡(Jobin Yvon)型軸向壓縮管柱(內徑 80 毫米)，流速 70 至 150 毫升/分鐘進行。矽膠及溶劑混合物用量係如個別程序所述。

製備性像合層析分離係於代西爾(DAICEL)開羅帕克(Chiralpak)AD 20 微米，100*500 毫米管柱使用場房內建儀器以各種低碳醇與 C5 至 C8 直鏈、分支或環狀烷於±350 毫升/分鐘進行。溶劑混合物係如個別程序所述。

熔點係於布奇(Buchi)535 托妥利(Totoli)型熔化計測量，且未經校正或於伯京艾瑪 DSC 7 藉起點溫度校正。

粉末 X 光繞射圖樣係於周圍溫度及氣氛，於電腦控制菲利浦 PW 1710 配備有 PW3710 mpd 控制單元使用單一色層分析儀，Cu Kα輻射(試管於 40 千伏，35 毫安操作)以及閃爍計數器獲得。資料係於連續掃描模式使用掃描速度 0.02 2θ/s 於 4 度至 50 度 2θ角度範圍收集。

實例中使用下列縮寫：

AcOEt	乙酸乙酯
AcOH	乙酸
BuLi	正丁基鋰
n-Bu_3P	三-正丁基膦
ClCOOEt 或 $ClCO_2Et$	氯甲酸乙酯
DCE	1,2-二氯乙烷
DIC	二異丙基甲二醯亞胺
DMSO	二甲亞碸
DSC	差異掃描熱量計量術
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
Et_3N	三乙基胺
Et_2O	乙醚
EtOH	乙醇
FMOC	芴基甲氧羰基
LDA	二異丙醯胺鋰
MeCOCl	乙醯氯
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
MTBE	甲基第三丁基醚
NMP	N-甲基吡咯啶酮
PhMe	甲苯
PrepLC	製備性液相層析術
i-Pr_2O	二異丙基醚
i-PrOH	異丙醇
TFA	三氟乙酸

THF	四氫呋喃
TMOF	原甲酸三甲酯
TMSCI	氯三甲基矽烷
TMSI	碘三甲基矽烷

除非於實例中另行載明，否則化合物係以自由態(非鹽)形式獲得。

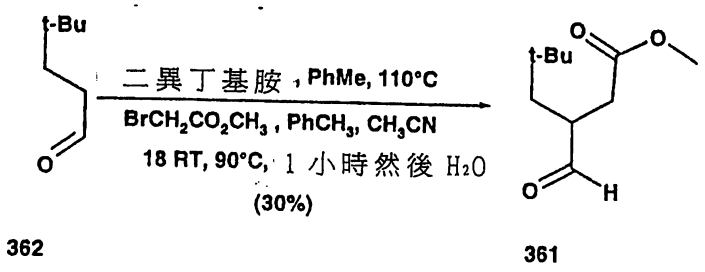
【實施方式】

實例 1. 藉醛酯之還原胺化反應合成 4-取代 2-氧基-吡咯啶丁醯胺。

1.1. 3-取代-4-氧基-丁酸酯之合成

1.1.1. 途徑 A：藉烯胺類之烷化反應

5,5-二甲基-3-甲醯基-己酸甲酯 361 之合成可表示爲



362 361

於配備有丁史塔克(Dean-Stark)裝置之三頸瓶內於氮下，二異丁基胺(4.62 毫升得自阿可羅斯(Acros)),4,4-二甲基戊醛 362(2.5 克，0.021 莫耳)於甲苯(20 毫升)之溶液於 130℃加熱 2 小時及以水萃取。黃色溶液冷卻至室溫及一次加入溴乙酸甲酯(3.7 克，0.024 莫耳)。桃色溶液於室溫攪拌隔夜及於 90℃攪拌 1 小時。於此溫度加水(10 毫升)及於 1 小時後溶液冷卻至室溫。有機層以 1N 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，以硫酸鎂脫水，過濾及蒸發

獲得油，油於減壓(1毫米汞柱)下蒸餾獲得5,5-二甲基-3-甲醯基-己酸甲酯361呈液體(1.1克，0.05莫耳，Teb(1毫米汞柱)：69-71℃)。然後醛酯用於還原胺化步驟。

另外，使用溴乙酸乙酯之烷化反應可於甲苯-乙腈1/1(v/v)作爲溶劑存在下進行。最終所得醛亦係於減壓下蒸餾。

1.1.2. 其它合成途徑

醛酯也可藉下列方法獲得包括

(i)腙藉溴乙酸酯衍生物烷化。例如5-(苯基)-3-甲醯基-戊酸2,2-二甲基-乙酯係經由N-(4-苯基)-亞丙基-N,N-二甲基腙與溴乙酸第三丁酯及LDA反應接著進行烷化腙之臭氧分解反應獲得。

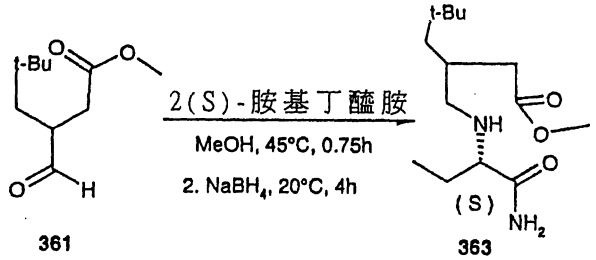
(ii)硝基甲烷加成至α，β-未飽和酯類。3-(3-溴-苯基)-4-氧基-丁酸乙酯係經由硝基甲烷於1.8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯存在下加成至3-(3-溴-苯基)-丙烯酸乙酯，於尼夫(Nef)條件下氧合硝基衍生物以及藉鹽酸進行甲基-縮醛之控制水解反應獲得。

(iii)4-戊烯酸衍生物之臭氧分解反應。2-苄基-4-氧基-丁酸乙酯係經由使用二異丙基醯胺鋰烷化3-苯基-丁酸乙酯以及烯丙基溴接著進行臭氧分解及藉PPh_3還原臭氧化物獲得。

1.2. 3-取代-4-氧基-丁酸酯之還原胺化以及環化成爲吡咯啶-2-酮

1.2.1. 還原胺化

4-{[((1S)-1-胺基羰基)丙基]胺基}丁酸甲酯363之合成作爲代表。



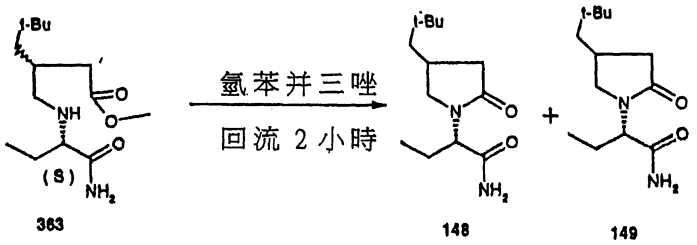
(30%)總產率

於配備有回流冷凝器之三頸瓶內於氬下，醛 361(1.7 克，0.09 莫耳),(S)-2-胺基-丁醯胺(1.58 克，0.15 莫耳)以及分子篩(3 埃得自亞力胥(Aldrich)於甲醇之懸浮液於 60℃加熱 0.5 小時。懸浮液冷卻至 0℃及分成數份加入硼氫化鈉(0.55 克)。於室溫經歷 1 小時後，反應混合物以醚稀釋，以水洗滌，以硫酸鎂脫水，過濾及蒸發獲得黃色油。4-{[(1S)-1-胺基羰基)丙基]胺基}丁酸甲酯 363 未經進一步純化即直接用於次一步驟。

另外，還原胺化可於相同條件下使用還原劑例如 $NaBH_3CN$ 或 $NaBH(OAc)_3$(相對於醛酯使用 1.4 莫耳當量)進行。

1.2.2. 丁酸(甲基或乙基)酯之環化

兩種(2S)-2-(4-新戊基-2-氧基-1-吡咯啶基)丁醯胺之立體異構物 149 及 148 之合成爲代表



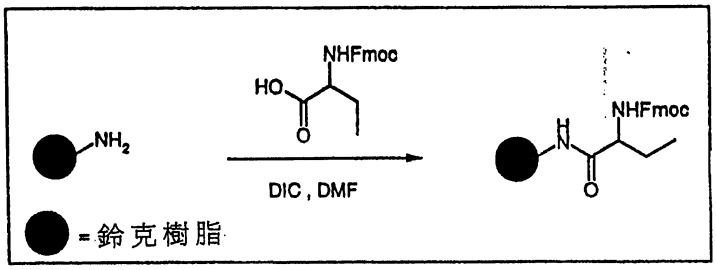
於配備有回流冷凝器之三頸瓶內，於氬下，油狀物 363 於羥苯并三唑(2.05 克，得自亞力胥)存在下溶解於甲苯及 1,2-二氯乙烷(各 25 毫升)之 1/1 混合物，溶液於 90℃加熱 2 小時及冷卻至室溫。有機相連續以飽和碳酸氫鈉水溶液、水洗滌，以硫酸鎂脫水，過濾及蒸發獲得褐色固體(1.8 克)，其係於矽膠藉管柱層析術純化(洗提劑：CH_2Cl_2/MeOH 95/05(v/v))獲得(2S)-2-(4-新戊基-2-氧基-1-吡咯啶基)丁醯胺(0.89 克，0.0036 莫耳)呈非對映異構物之 1/1 混合物。兩種異構物之分開係藉由於像合靜相層析術(乙醇-己烷 1/1(v/v))以及於甲苯再結晶後獲得兩種立體異構物(分別爲 0.35 克及 0.37 克)。立體化學性質述於表。另外，胺基酯之環化可使用羥-苯并三唑以外之作用劑例如乙酸(作爲溶劑)或 2-羥-吡啶(1 當量)進行。當乙酸用作爲環化溶劑時，反應混合物係於真空蒸發至乾，以二氯甲烷稀釋及如前述後續處理。

1.2.3. 其它環化反應

另外，環化可藉(i)酯之酸或鹼水解以及(ii)活化酯於肽合成所述尋常條件下環化而以二步驟進行。

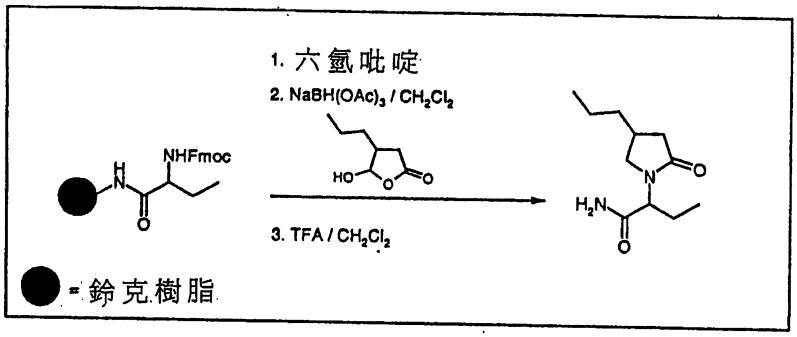
1.3. 吡咯啶酮類之固相合成

1.3.1 FMOC 保護胺基酸附接於鈴克醯胺樹脂。



4 克鈴克醯胺樹脂(0.51 毫當量/克，100-200 篩目)置於玻璃容器及於 20% v/v 六氫吡啶/DMF(40 毫升攪拌 30 分鐘。樹脂經排乾，整個脫去保護重複進行。樹脂經過濾，洗滌(6×DMF)及脫水。樹脂懸浮於 DMF(40 毫升)及使用 N-Fmoc-2-胺基丁酸(3.02 克，9.28 毫莫耳)處理，接著使用 1,3-二環己基甲二醯亞胺(1.4 克，11.13 毫莫耳)於 DMF(20 毫升)之溶液處理。反應於室溫攪拌 1 小時然後過濾，洗滌(DMF)及重複偶合處理。樹脂經過濾，洗滌(6×DMF,6×CH_2Cl_2)，脫水以及就此用於其次各步驟。

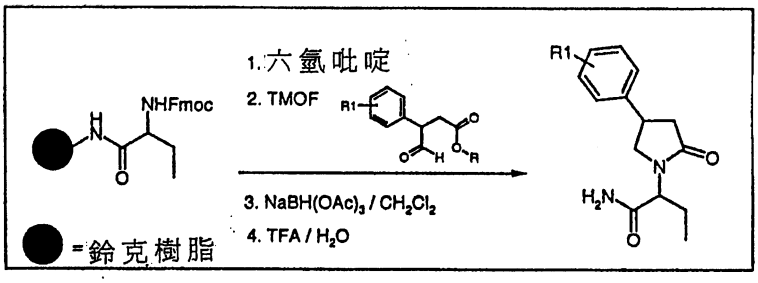
1.3.2. 藉添加 5-羥-4-丙基-呋喃-2-酮進行還原胺化及環化反應



100 毫克 N-Fmoc-2-胺基丁醯胺樹脂(0.051 毫莫耳)容納於磨砂聚丙烯注射器。Fmoc 基的去除係使用 20%六氫吡啶於 DMF 達成。胺基樹脂內加入 5-羥-4-丙基-呋喃-2-酮(36.72 毫克，0.25 毫莫耳)於 DCE(2 毫升)。然後樹脂使用乙酸(15 微升)及三乙醯氧硼氫化鈉(54 毫克，0.25 毫莫耳)處理。反應於室溫攪拌 18 小時然後過濾，以下列溶劑順序洗滌：H_2O/DMF(1：1)，DMF,CH_2Cl_2,MeOH 及脫水。樹脂藉渦旋攪拌懸浮於三氟乙酸/二氯甲烷混合物(1/1)經歷 4 小時，然後過濾，洗滌(二氯甲烷×2)。濾液經濃縮，殘餘物溶解於二氯甲烷(2 毫升)及再濃縮一次。所需化

合物藉 LC-MS(微質量吉爾森(Micromass Gilson),LCZ 平台，RP-18 管柱，梯度洗提，$CH_3CN/H_2O/TFA$ 1%)純化。

1.3.3. 藉添加醛酯進行還原胺化以及環化。



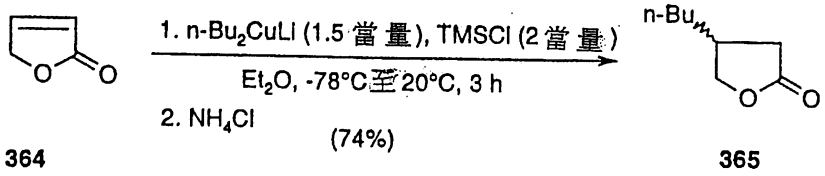
150 毫克 N-Fmoc-2-胺基丁醯胺樹脂(0.087 毫莫耳)容納於磨砂聚丙烯注射器。Fmoc 基的去除係使用 20%六氫吡啶於 DMF 達成。胺基酯內加入醛(0.5 毫莫耳)於 TMOF(2 毫升)。反應於室溫攪拌 18 小時然後過濾及洗滌(二氯甲烷)。樹脂使用二氯甲烷溶脹，然後以三乙醯氧硼氫化鈉(22 毫克，0.104 毫莫耳)處理。反應又於室溫攪動 18 小時。然後樹脂以下列溶劑循序洗滌：H_2O×6,MeOH×6,CH_2Cl_2 ×6 及脫水。樹脂懸浮於三氟乙酸/水混合物(95/S)經歷 1 小時伴以軌道式攪動，然後過濾，洗滌(二氯甲烷×2)。濾液經濃縮，殘餘物溶解於二氯甲烷(2 毫升)及再次濃縮。所需化合物係藉 LC-MS 微質量吉爾森，LCZ 平台，RP-18 管柱，梯度洗提，$CH_3CN/H_2O/TFA$ 1%)純化。

實例 2. 4-取代 2-氧基吡咯啶丁醯胺類藉 4-取代內酯類之開環反應合成。

2.1. 內酯之合成

2.1.1. 途徑 A：經由 2,3-呋喃酮之烷化

4-正丁基-丁內酯 365 之合成作爲代表：



364 365

於三頸瓶內於氬下，正丁基鋰(1.6M於己烷類，75毫升，0.12莫耳)添加至CuI(11.42克，0.06莫耳)於無水THF(80毫升)冷卻至-30℃之懸浮液。0.5小時後，溶液冷卻至-78℃，逐滴加入TMSCl(4.75克，0.04莫耳)接著加入 2,3-呋喃酮 364(得自亞力胥，3.36 克，0.04 莫耳)溶解於無水 THF。任懸浮液溫熱至室溫及使用飽和氯化銨水解。水層以乙酸乙酯萃取(3 次)，以水洗滌，以硫酸鎂脫水及蒸發至乾。粗內酯藉蒸餾(1毫米汞柱；73-80℃)純化獲得 2.7 克 4-正丁基-丁內酯 365。

另外，銅酸反應劑可藉有機鎂置換有機鋰製備，有機鎂可經由烷基鹵化物與鎂璇屑於此種轉化反應之尋常條件下反應獲得。THF可以乙醚替代(一般資訊請參考：Lipshutz,B.H.;Sengupta,S.有機反應 1991,41,135)。

2.1.2. 其它途徑

另外內酯也可經由下列途徑獲得

(i)丁二酸酯之還原。4-(環丙基)甲基-丁內酯係藉帶有二異丙基醯胺鋰之環丙基甲基溴進行一甲基丁二酸酯之烷化，接著藉 $NaBH_4$ 及 $CaCl_2$ 還原 2-(環丙基)甲基-丁二酸 1-甲酯獲得。

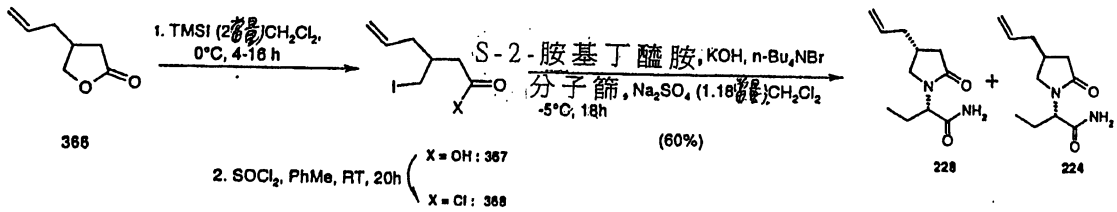
(ii)丁二酸 1-烷酯 4-烷基硫酯之還原。4-烯丙基-丁內酯係得自乙基 4-戊烯酸硫酯(係由 4-戊烯酸以及乙硫醇

於二環己基甲胺醛亞胺存在下合成)。乙基 4-戊烯酸硫酯藉溴乙酸乙酯帶有二異丙基醯胺鋰烷化獲得 2-烯丙基-丁二酸 1-甲酯 4-乙基硫酯，然後經由依序與 $LiBH_4$ 以及硫酸反應而轉變爲 4-烯丙基-丁內酯。

2.2. 吡咯啶酮之合成

2.2.1. 經由丁醯胺之醯化/烷化

(2S)-2-(4-烯丙基-2-氧基-1-吡咯啶基)丁醯胺 228 及 224 之兩種異構物之合成爲代表：



-步驟 1：內酯的打開

於三頸瓶內於氬下，TMSI(51 毫升，亞力胥)添加至粗 4-烯丙基-丁內酯 366(參考程序§2.1.3.,22.9 克，0.181 莫耳)冷卻至 0℃之溶液。溶液於室溫攪拌 2 小時及以 1N 鹽酸(300 毫升)水解。水層以二氯甲烷萃取，合併有機相以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及真空濃縮獲得粗 3-(碘)甲基-5-己烯酸 367(44.5 克)。^1H NMR(250MHz,$CDCl_3$)：1.80-2.05(m,2H),2.20(t,2H),2.40-2.60(t,2H),5.10-5.20(m，2H),5.15-5.80(m,1H)。

-步驟 2：碘酸之氯化

於配備有回流冷凝器之三頸瓶內於氬下，亞磺醯氯(25.5 毫升)及粗碘酸 367(44.5 克，0.175 莫耳)於苯(90 毫升)之溶液於室溫攪拌 24 小時。真空蒸發去除溶劑獲得粗 3-(碘)甲基-5-己烯醯氯 368(47 克)，其未經進一步

純化即用於次一步驟。^{1}H NMR(250MHz,$CDCl_3$):1.90-2.05(m，2H),2.15(t,2H),2.90-3.10(m,2H),3.25(dd,1H),3.35(dd，1H),5.10-5.20(m,2H),5.15-5.80(m,1H)。

-步驟 3：使用 5-2-胺基-丁醯胺之醛化-烷化

於三頸瓶於氬下，粗醯氯 368(47 克，0.172 莫耳)於二氯甲烷(300 毫升)逐滴添加至分子篩(29 克)、粉狀氫氧化鉀(22.3 克)、無水硫酸鈉(28.8 克)，溴化 4-正丁基銨(2.8 克，0.0086 莫耳)及 S-2-胺基丁醯胺($[\alpha]^{25}_D$= +19.35 度；26.3 克，0.26 莫耳)於二氯甲烷(470 毫升)藉機械攪拌且冷卻至 0℃之懸浮液。溶液於-5℃攪拌 5 小時，加入粉狀氫氧化鉀(6.2 克)及於-5℃持續攪拌 3 小時。反應混合物於海浮羅西爾(hyflocel)過濾及溶劑經真空蒸發。粗反應混合物依次於矽膠層析(乙酸乙酯/異丙醇：97/03(v/v)及於像合靜相製備性層析(己烷/乙醇)純化獲得(2S)-2-(4-烯丙基-2-氧基-1-吡咯啶基)丁醯胺之兩種異構物(分別爲 6.0 克(228)及 5.48 克(224);16%及15%)。

於像合層析術後也分離兩種小量雜質，亦即(2S)-2-[4-(2-碘丙基-2-氧基-1-吡咯啶基)丁醯胺 225(0.22 克)及 226(0.27 克)之兩種立體異構物，於再結晶後呈白色固體。

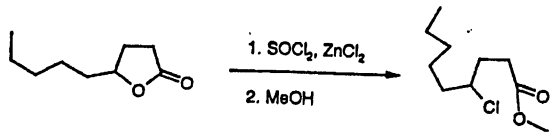
2.2.2. 經由丁醯胺之烷化/醯化

(2S)-2-(5-壬基-2-氧基-1-吡咯啶基)丁醯胺之兩種異構物之合成爲代表：

步驟 1：內酯之打開

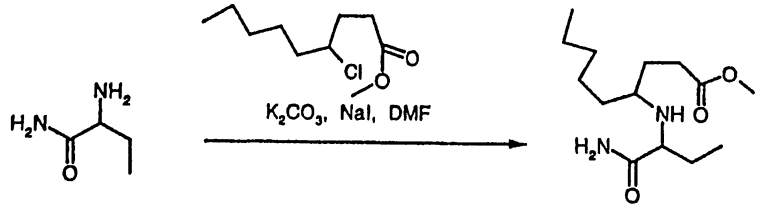
γ-壬內酯(0.32 毫升，2 毫莫耳)於亞磺醯氯(164 微升

，2.25 毫莫耳)之溶液內於室溫加入氯化鋅(12 毫克，0.088 毫莫耳)及混合物攪拌 24 小時。加入過量甲醇，反應混合物攪拌 10 分鐘然後於減壓下濃縮獲得 4-氯-壬酸甲酯，供就此使用。



步驟 2：烷化

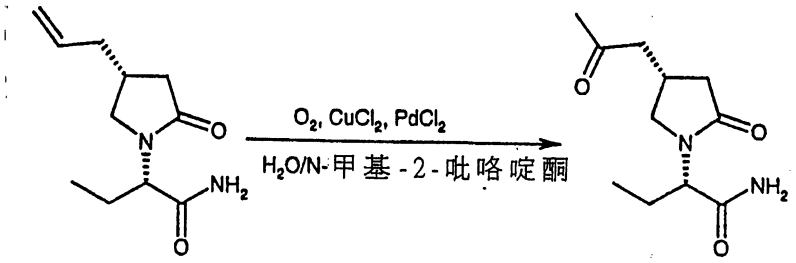
於 4-氯-壬酸甲酯(2 毫莫耳)於 DMF(2 毫升)之溶液內依序加入 2-胺基丁醯胺(1 克，10 毫莫耳),300 毫克碘化鈉(2 毫莫耳)及 276 毫克碳酸鉀(2 毫莫耳)。混合物於 60℃攪拌隔夜。固體經過濾，藉二氯甲烷洗滌(2×2 毫升)。濾液於減壓下濃縮獲得酯衍生物，其就此用於環化反應。



步驟 3：環化：參考§1.2.2.及§1.2.3.之條件。

2.3. 酮基-吡咯啶-2-酮之合成

(2S)-2-[2-氧基-4-(2-氧基丙基)-1-吡咯啶基]丁醯胺 230 之合成爲代表：



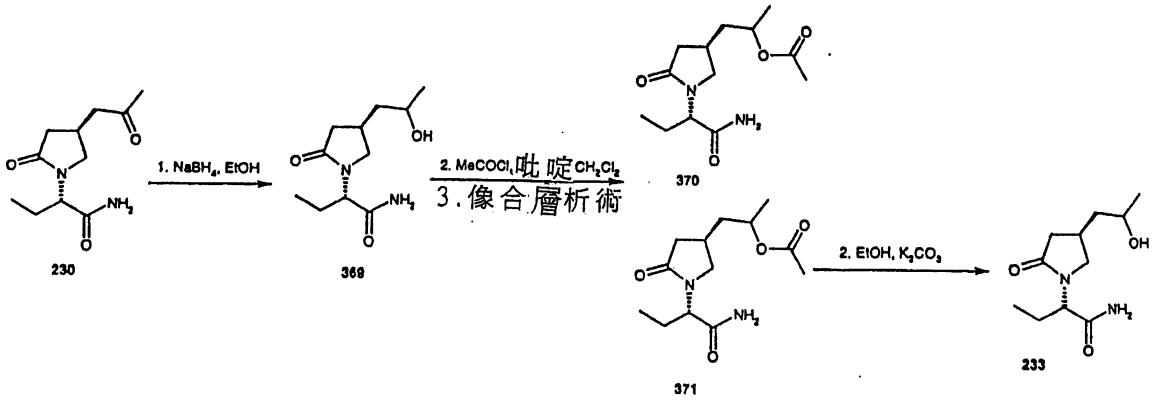
224　　230

於三頸瓶，氧氣通過 $PdCl_2$(0.68 克，0.0039 莫耳)，$CuCl_2$(1.68 克，0.0098 莫耳)於 N-甲基-2-吡咯啶酮(NMP，40 毫升)之溶液，其逐滴加入(2S)-2-[2-氧基-4-(2-氧基丙基)-1-吡咯啶基]丁醯胺 224(4.13 克，0.020 莫耳)於 NMP(40 毫升)之溶液(添加時間：1.2 小時)。溶液於通氣下攪拌 0.75 小時，經西萊特(celite)過濾及真空(1 毫米汞柱)蒸發。粗酮於矽膠層析術純化(二氯甲烷/甲基-第三丁基醚/異丙醇 9/0.9/0.1(v/v))獲得(2S)-2-[2-氧基-4-(2-氧基丙基)-1-吡咯啶基]丁醯胺 230，於乙酸乙酯再結晶後呈白色固體。

2.4. 酮 230 之衍生

2.4.1. 醇之合成

(2S)-2-[(4S)-4-(2-羥丙基)-2-氧基吡咯啶基]丁醯胺 233 之合成爲代表：



-步驟 1：還原

於三頸瓶內於氬下，$NaBH_4$ 分成數份添加至 230(9 克，0.012 莫耳)於乙醇(140 毫升)冷卻於-5℃之溶液。溶液於此溫度攪拌 4 小時，以飽和氯化銨淬熄及蒸發至乾。固體溶解於甲醇/二氯甲烷，過濾及真空濃縮。殘餘物於

矽膠層析純化(甲醇/二氯甲烷:90/10(v/v))獲得醇 369 之差向混合物(2.2 克，79%)呈油。粗混合物於次一步驟直接乙醯化。^{1}H NMR(400MHz,$(CD_3)_2SO$):0.70(t,3H),1.05(d,3H)，1.30-1.45(m,1H),1.70-1.80(m,1H),1.80-2.05(m,1H)，2.20-2.40(m,2H，與溶劑部分重疊),3.00-3.20(m,1H)，3.30-3.35(m,2H，與溶劑部分重疊),3.50-3.65(m,1H)，4.30(m,1H),4.45(m,1H),7.10(s(寬),1H),7.20(s(寬)1H)。

-步驟 2：乙醯化

於三頸瓶內於氬下，乙醯氯(0.91 克，0.011 莫耳)於室溫添加至 4-N,N-二甲基胺基吡啶(0.11 克，0.001 莫耳)，吡啶(0.86 毫升)及醇於二氯甲烷(90 毫升)之溶液。溶液攪拌 5 小時，以飽和氯化銨淬熄，及水層以二氯甲烷萃取(3 次)，以硫酸鎂脫水及真空濃縮獲得粗製乙酸鹽，其於像合相藉管柱層析術純化(己烷/乙醇)獲得兩種差向異構物乙酸酯 370 及 371(分別爲 1.143 克及 1.17 克)。於像合層析前於 370 及 371 之 1/1 混合物：^{1}H NMR(400MHz,CD_3SOCD_3):0.90(t，3H),1.21-1.28(m,4H),1.51-1.82(m,4H),1.89-1.98(m,1H),1.80-2.05(m,1H),2.04(s,3H),2.16(dd,1H),2.38(m,1H)，2.62(dd,1H),3.11(dd,1H);3.49(dd,1H),4.39-4.49(m,1H)，4.89-4.99(m,1H),5.43(s(寬)，1H),6.24(s(寬),1H)。

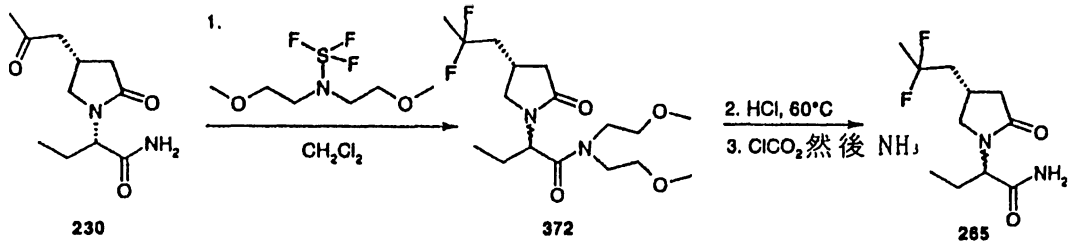
-步驟 3：去乙醯化

於三頸瓶於氬下，乙酸酯 371 之單一對映異構物(1.11 克，0.0042 莫耳)及碳酸鉀於乙醇之懸浮液於 0℃攪拌 20 小時，蒸發至乾及粗醇於矽膠藉層析術純化(甲醇/二氯

甲烷：85/15(v/v))獲得(2S)-2-[(4S)-4-(2-羥丙基)-2-氧基吡咯啶基]丁醯胺 233(0.67 克，72%)，於乙腈再結晶後呈白色固體。

2.4.2. 230 之氟化

酮 230 之氟化用於合成 2-[(4S)-4-(2,2-二氟丙基)-2-氧基吡咯啶基]丁醯胺 265。



-步驟 1：氟化

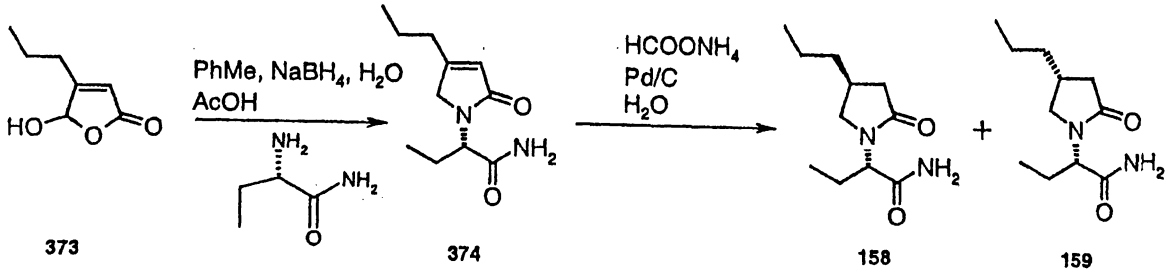
於鐵氟龍瓶內於氬下(MeOCH$_2$CH$_2$)NSF$_3$(1.86 克，0.009 莫耳)分成數份添加至 230(0.389 克，0.0017 莫耳)於二氯甲烷之溶液及於 80℃加熱 4 小時。溶液於此溫度攪拌 4 小時，以碳酸鈉淬熄，以二氯甲烷萃取，以 1N 鹽酸洗滌，以硫酸鎂脫水，過濾及真空濃縮獲得第三胺 372(1.2 克) LC/MS：365(MH+)。粗混合物直接用於次一步驟。

-步驟 2：水解及氨解。

於三頸瓶內於氬下，粗 372(0.28 克)於 6N 鹽酸之溶液於 60℃加熱 22 小時，冷卻至室溫，水溶液蒸發至乾。固體於乙腈研製，過濾及真空脫水獲得酸(1.2 克)呈白色固體。

粗混合物如§6.3.1.(步驟 2)所述於標準條件下醯胺化獲得(2S)及(2R)-2-[(4S)-4-(2,2-二氟丙基)-2-氧基吡咯啶基]丁醯胺之混合物(分別爲 87%及 13%)。

2.5. (2S)-2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)丁醯胺 158 及 159 之合成



2.5.1. 步驟 1：還原胺化

於三頸瓶內於氬下，4-正丙基-羥呋喃酮 373(35.5 克，0.25 莫耳由 Bourguignon JJ 等人；醫藥化學期刊，1988，31,893-897 合成)於 18℃添加至 S-2 胺基丁醯胺(28.1 克，0.275 莫耳)於 PhMe(355 毫升)之溶液。溶液於此溫度攪拌 0.5 小時及出現沉澱。反應混合物攪拌 2 小時及 4N 氫氧化鈉(37.5 毫升)逐滴添加至懸浮液，接著加入 $NaBH_4$ (6.2 克，0.16 莫耳)於水(62 毫升)之水溶液。1 小時後，反應混合物小心使用乙酸(30 毫升)淬熄，加熱至 50℃歷 3 小時及冷卻至室溫隔夜。加入氫氧化鈉 50% w/w(20 毫升)，水相以甲苯萃取(2 次)。有機相經合併，以鹽水洗滌及真空濃縮獲得粗未飽和吡咯啶酮 374(43.4 克)呈橙色油，其未經進一步純化即用於次一步驟。可再結晶成白色固體(DSC，起點：熔點=72.9℃)。

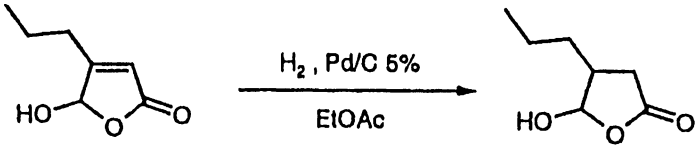
2.5.2. 步驟 2：氫解

於三頸瓶內於氬下，NH_4COOH(8 克，0.126 莫耳)之水溶液分成數份添加至粗 374(22 克，0.105 莫耳)及 10% Pd/C (1.1 克)於水(220 毫升)於 50℃加熱之懸浮液。懸浮液於

50℃攪拌 3 小時，冷卻至室溫及攪拌隔夜。18 小時後，懸浮液於 50℃加熱，分成數份加入 NH_4COOH 水溶液(8 克，0.126 莫耳)。1.5 小時後又加入第三份 NH_4COOH 水溶液(8 克，0.126 莫耳)。懸浮液於 50℃攪拌 0.5 小時及加入 10% Pd/C(1.1 克)。懸浮液於此溫度攪拌 5 小時，任其於室溫放置隔夜未經攪拌。反應混合物於西萊特過濾，以水(30 毫升)洗滌，水層以乙酸乙酯萃取(3 次)。合併有機相以鹽水洗滌及真空濃縮獲得粗吡咯啶酮呈白色晶體(18.1 克)。兩種非對映異構物係於像合相藉製備性 HPLC 分離(乙醇/庚烷：1/1)，於異丙醚再結晶後獲得兩種吡咯啶酮 158(9.5 克)及 159(7.2 克)呈白色固體。

觀察得兩種固體形式 159，亦即形式 A 及形式 B。形式 A 之典型特徵爲繞射峰於 8.8,9.8,14.9,15.0,17.0,17.1,21.2,21.4,24.8(2θ度)。形式 B 典型係以繞射峰於 6.50，11.25，19.22，23.44，28.47，29.94 (2θ度)爲特徵。

2.5.3. 5-羥-4-丙基-呋喃-2-酮之合成

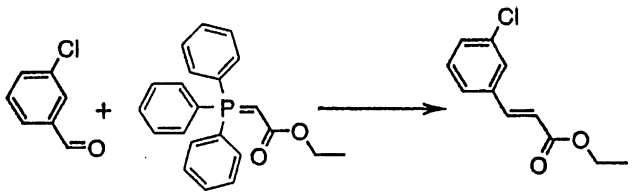


5-羥-4-丙基-5H-呋喃-2-酮 373(15 克，0.1 莫耳)，乙酸乙酯(260 毫升)及 Pd/C 5%置於巴爾裝置。混合物經除氣，氫氣於 35 psi 壓力下導入其中。然後混合物於 25℃激烈攪拌 2 小時。於西萊特過濾後溶劑於 50℃於減壓下去除獲得 5-羥-4-丙基-呋喃-2-酮呈粗產物(100%產率)。LC/MS：145(MH+)。

實例 3. 經由使用 2-溴-丁酸乙酯烷化 2-氧基-吡咯啶而合成 4-取代 2-氧基-吡咯啶丁醯胺。

3.1. 4-取代 2-氧基-吡咯啶之合成

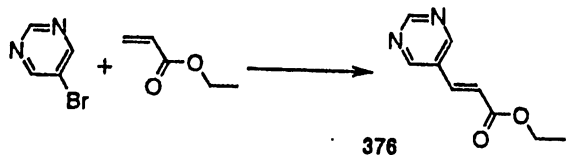
3.1.1.a.1. 3-(3-氯苯基)-2-丙烯酸乙酯 375 之製備：



375

於配備有機械攪拌器及滴液漏斗於惰性氣氛下之 2 升三頸瓶內，106.2 克(755 毫莫耳，1 當量)3-氯苯醛溶解於 1 升 THF 及冷卻至 0℃。然後於有效攪拌下加入 341.9 克(980 毫莫耳，1.3 當量)(三苯基亞磷烷基)乙酸乙酯，溫度升高至 10℃。混合物於 0℃於攪拌下維持 1 小時，然後於室溫攪拌隔夜。混合物濃縮至乾，殘餘物懸浮於乙醚，過濾去除氧化三苯基膦及濾液濃縮至乾。殘餘物藉製備性 LC 純化(1 千克矽膠，石油醚/乙酸乙酯，75.35)獲得 191.8 克純 375,92%產率。^{1}H NMR(250MHz,$(CD_3)_2SO$)：1.30(t,3H)，4.25(q,2H),6.70(d,1H),7.40(m,2H),7.50-7.70(m,2H)，7.85(s(寬),1H).

2.1.1.a.2. 其它方法：

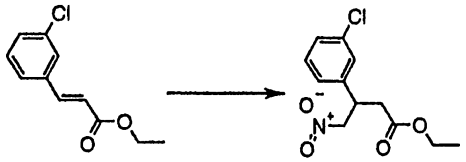


376

另外，桂皮酸酯衍生物也藉鈀催化丙烯酸衍生物之甲醯金屬化反應合成。例如(2E)-3-(5-嘧啶基)-2-丙烯酸乙酯 376 係經由丙烯酸乙酯與 5-溴嘧啶於乙酸鈀存在下

反應獲得。

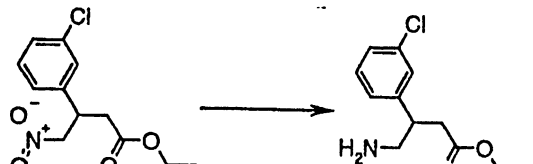
3.1.1.b. 3-(3-氯苯基)-4-硝基丁酸乙酯 377 之製備：



375 377

於配備有回流冷凝器、磁力攪伴器及滴液漏斗於惰性氣氛下於 500 毫升三頸瓶，100 克(447 毫莫耳，1 當量)3-(3-氯苯基)-2-丙烯酸乙酯 375 溶解於 127 毫升(2.37 莫耳，5 當量)硝基甲烷。於有效攪拌下維持溫度低於 25℃(冰/水浴)逐滴加入 70.9 毫升(447 毫莫耳，1 當量)二氮雜雙環十一烯。深紅色混合物於室溫攪拌隔夜。混合物以乙醚稀釋，以 1N 鹽酸洗滌，水相再度以乙醚萃取兩次。合併有機相以硫酸鎂脫水，過濾及濃縮至乾獲得 128.5 克粗 377, 99% 產率，就此用於次一步驟。^{1}H NMR(250MHz，$(CD_3)_2SO$):1.10(t,3H),2.70(dd,1H),2.75(dd,1H),3.95(q,2H),4.95(m,2H),7.20-7.45(m,4H).

3.1.1.c: 4-胺基 3-(3-氯苯基)丁酸乙酯之 378 製備：

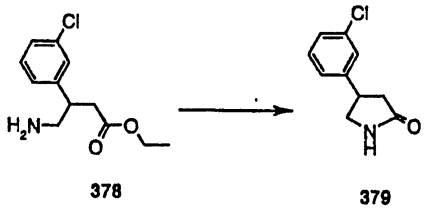


377 378

於 2 升壓力瓶內於惰性氣氛下，196 克(733 毫莫耳)3-(3-氯苯基)-4-硝基丁酸乙酯 377 溶解於 200 毫升乙醇。加入 200 克預先乾燥(3 次，乙醇)阮尼鎳於 700 毫升乙醇之懸浮液及混合物於巴爾氫化器於最高 20psi 氫壓下氫化

(強烈放熱反應，需要冰/水冷卻)。混合物經除氣，於西萊特/諾萊特(Norite)襯墊過濾，濾液經真空濃縮獲得136.7克粗378，78%產率，就此用於次一步驟。

3.1.1.d: 4-(3-氯苯基)-2-吡咯啶酮379之製備：

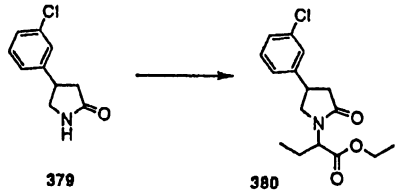


378 379

於500毫升配備有回流冷凝器及磁力攪拌器之燒瓶內，135.7克(561毫莫耳)4-胺基-3-(3-氯苯基)丁酸乙酯378溶解於200毫升甲苯，混合物回流30分鐘。溶液濃縮至乾，殘餘物藉製備性LC純化(1千克矽膠，二氯甲烷/乙醇，98:2至95:5)獲得54.4克純379(49.2%)。

GC/MS：197/197M+.

3.1.1.f： 2-[4-(3-氯苯基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁酸乙酯380之製備

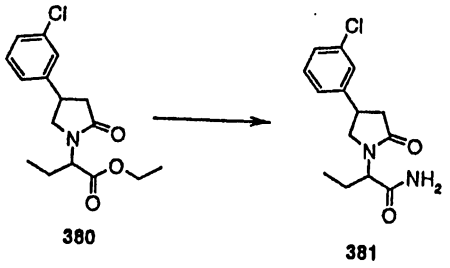


379 380

於配備有回流冷凝器、磁力攪拌器及滴液漏斗之2升三頸瓶內，於惰性氣氛下，54.4克(278毫莫耳，1當量)4-(3-氯苯基)-2-吡咯啶酮379溶解於1.4升乙腈。加入64毫升(100.7克，556毫莫耳，2當量)2-溴丁酸甲酯，溫度升高至50℃。分成數份加入22.24克(556毫莫耳，2當量)氫化鈉，溫度升高至65℃。混合物於50℃又攪拌1小時。混合物濃縮至乾，殘餘物懸浮於乙酸乙酯，以水洗

滌，水相再度以乙酸乙酯萃取。合併有機相以硫酸鎂脫水，過濾及濃縮至乾。殘餘物藉製備性 LC 純化(1 千克矽膠，石油醚/乙酸乙酯，70:30)獲得 56.7 克純 380,69%。^{1}H NMR(250MHz,$(CD_3)_2SO$)：0.80-1.00(m,3H),1.60-1.90(2H,m)，2.35-2.55(m,1H：與溶劑部分重疊),2.60-2.90(m,1H:與溶劑部分重疊),3.70(s,3H),3.50-3.80(m,3H),4.50(m,1H),7.20-7.50(m,4H).

3.1.1.g： 2-[4-(3-氯苯基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺 381 之製備：



配備有回流冷凝器、磁力攪拌器之 1 升三頸瓶內，56.7 克(192 毫莫耳)2-[4-(3-氯苯基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁酸乙酯 380 溶解於 600 毫升甲醇。氣態氨通過溶液，飽和溶液於室溫維持 5 日，同時偶爾再度使用氨飽和。反應完成後，溶液濃縮至乾。殘餘物藉製備性 LC 純化(1 千克矽膠，二氯甲烷/乙醇，97:3)獲得 50 克純 381,97.8%, 82.2 克非對映異構物混合物係藉像合製備性 LC 分離(像合襯墊 AD，汽油/乙醇，50:50)，各對對映異構物係藉像合製備性 LC 做光學分隔(像合襯墊 AD，汽油/乙醇，50:50)。四種化合物由甲苯結晶分別獲得 16.79 克、13.9 克、15.84 克及 14.84 克 202,203,204 及 205,72%總產率。

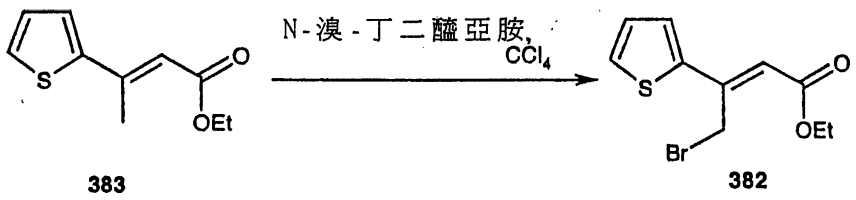
實例 4. 經由使用 2-胺基-丁醯胺烷化/環化 4-溴-3-取代

-丁-2-烯酸酯而合成 4-取代之 2-氧基-吡咯啶丁醯胺。

4.1. 4-溴-3-取代-丁-2-烯酸酯之合成，烷化及還原

4.1.1. 3-取代巴豆酸乙酯之溴化

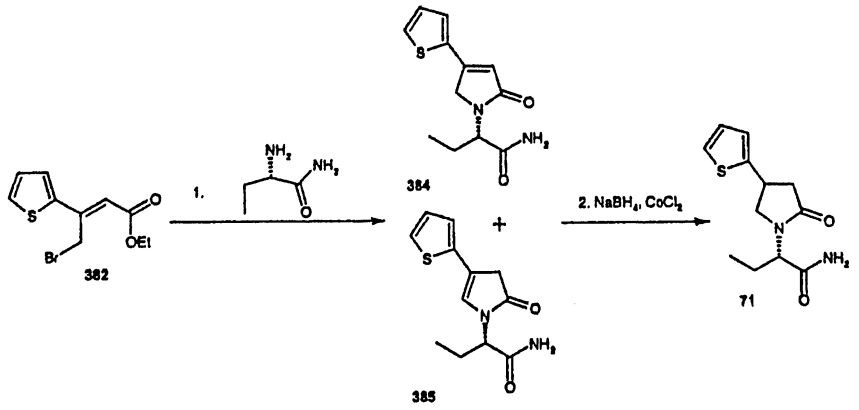
4-溴-3-(2-硫苯基)-丁-2-烯酸乙酯 382 之合成爲代表



於 2 升三頸瓶內於氬下藉著機械攪拌將 2-硫苯基-3-基-丁-2-烯-酸乙酯 383(32.88 克，0.211 莫耳),N-溴丁二醯亞胺(37.56 克，0.211 莫耳)及 2,2'-氮雜-貳-異丁腈(3.46 克，0.021 莫耳)於四氯化碳(600 毫升)之除氣溶液回流 6 小時，冷卻至室溫及攪拌 20 小時。懸浮液經過濾及真空濃縮獲得粗溴化物，粗產物於矽膠藉層析術純化(己烷/二氯甲烷:65/35(v/v))獲得 4-溴-3-(2-硫苯基)-丁-2-烯酸乙酯 382(36.72 克，78%)。^{1}H NMR(250MHz,($CDCl_3$):3.80(s,3H)，4.95(s,2H),6.25(s,1H),7.10(dd,1H),7.35(d,1H), 7.45 (d,1H)。

4.1.2. 使用 2-胺基-丁醯胺烷化

以 2-[2-氧基-4-(2-噻吩基)-1-吡咯啶基]丁醯胺 71 之合成爲代表：



4.1.2.1．步驟 1:烷化-環化

於 1 升三頸瓶於氬下，4-溴-2-硫苯-3-基-丁-2-烯-酸甲酯 382(36.72 克，0.134 莫耳),(S)-2-胺基-丁醯胺($[\alpha]^{25}_D$：19.09 度;31.6 克，0.270 莫耳)於 THF(350 毫升)之溶液於室溫攪拌 20 小時。懸浮液經過濾及真空濃縮獲得粗未飽和吡咯啶酮 384 及 385(43.47 克)，其未經進一步純化即用於次一步驟。粗吡咯啶酮可分離且通常爲雙鍵異構物混合物(呈 3,4 及 4,5 之烯烴，以前者爲主要異構物)。^{1}H NMR(250MHz,$(CD_3)_2SO$):0.80(t,3H),1.30-1.90(m,2H)，4.40(d,1H),4.45(m,1H),4.70(d,1H),6.30(5,2H),7.0(s(寬),1H),7.15(dd,1H),7.40(s(寬),1H),7.50(d,1H),7.85 (d,1H).

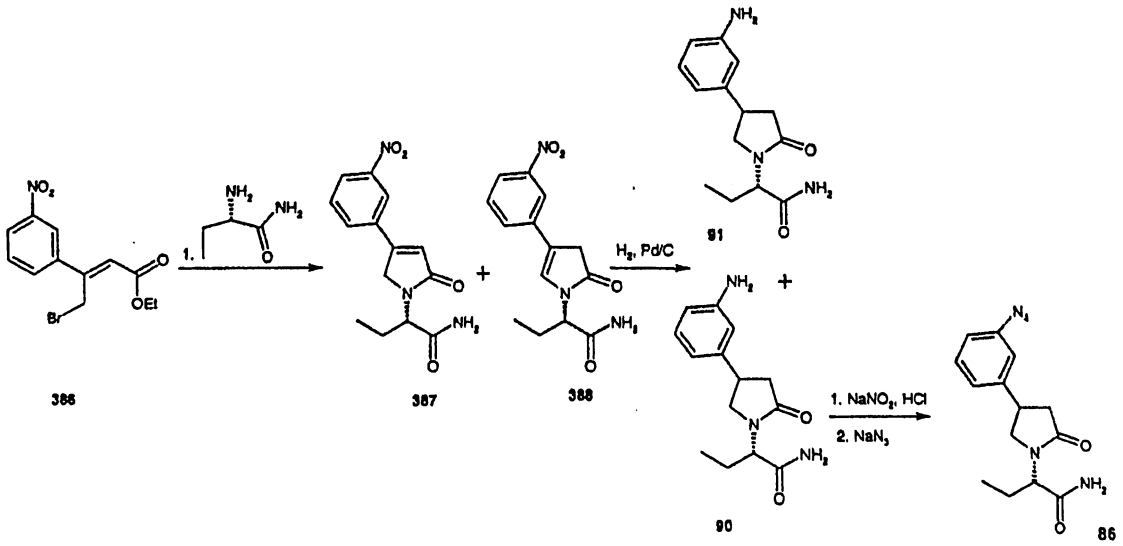
4.1.2.2. 步驟 2：還原

於 0.5 升三頸瓶內於氬下，分成數份 $NaBH_4$(1.75 克，0.044 莫耳)至粗未飽和吡咯啶酮 384/385(14 克，0.044 莫耳),$CoCl_2$(0.062 克，0.0005 莫耳)於乙醇(100 毫升)-二乙二醇二甲醚(65 毫升)冷卻至 0℃之溶液。經 0.75 小時後，反應混合物回流加熱 48 小時，於該段期間每 10 小時依序加入三份 $NaBH_4$(1.75 克，0.045 莫耳)及 $CoCl_2$(0.062

克，0.0005 莫耳)至起始物料的消失爲止。反應混合物冷卻至室溫，以飽和氯化銨水解，以乙酸乙酯萃取，以硫酸鎂脫水及真空濃縮獲得粗吡咯啶酮，其於矽膠藉管柱層析術純化(二氯甲烷/甲醇：97/03(v/v))獲得 4.15 克 2-[2-氧基-4-(2-噻吩基)-1-吡咯啶基]丁醯胺(38%)。立體異構物混合物於像合相藉管柱層析術純化(己烷/乙醇)獲得兩種非對映異構物(2S)-2-[2-氧基-4-(2-噻吩基)-1-吡咯啶基]丁醯胺 71(於乙酸乙酯再結晶)及 72(於乙酸乙酯再結晶)。此特定例中於純化期間也獲得兩種小量雜質，亦即(2R)-2-[2-氧基-4-(2-噻吩基)-1-吡咯啶基]丁醯胺 84(0.25 克，於乙酸乙酯再結晶)及 85(0.44 克，於乙酸乙酯再結晶)兩種非對映異構物。

4.2. 疊氮基苯基吡咯啶酮之合成

(2S)-2-[4-(3-疊氮基苯基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺 86 之單一對映異構物之合成爲代表：



4.2.1. 苯胺之合成

4.2.1.1. 步驟 1：藉 4-溴-3-(3-硝基苯基)-丁-2-烯-酸甲酯 386 烷化(S)-2-胺基丁醯胺

386 之合成係如§4.1.1.所述進行。^{1}H NMR(250MHz，$(CD_3)_2SO$):1.30(t,3H),4.20(q,2H),5.15(s,2H),6.45(s,1H),7.75(dd,1H),8.10(dd,1H),8.25(dd,1H),8.45(d,1H).

烷化係遵照§4.1.2.1.之實驗程序進行(59%)。LC/MS：290(MH+)。

4.2.1.2. 步驟 2：還原

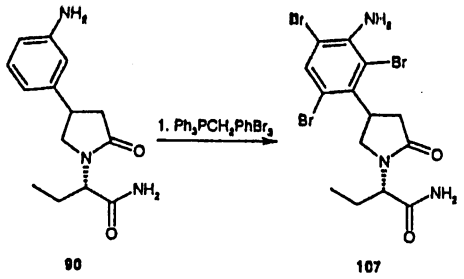
於 2.5 升壓力瓶內於惰性氣氛下，7.22 克(0.025 莫耳)387 及鈀/木炭(10% w/w,0.2 克)溶解於乙醇(1 升)及混合物於巴爾氫化器於最高 20psi 氫壓氫化。1 小時後，混合物經除氣，於西萊特/諾萊特襯墊過濾，濾液經真空濃縮獲得粗吡咯啶酮，於矽膠藉管柱層析術純化(二氯甲烷/甲醇：93/07(v/v))獲得非對映異構物混合物，其係於像合相藉管柱層析術純化(己烷/乙醇)與鹽酸於乙醇反應(用於合成鹽酸鹽)後獲得(2S)-2-[4-(3-胺基苯基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺 90(0.800 克，於乙醇再結晶)及 91(1.21 克，於乙醇再結晶)兩種非對映異構物，呈鹽酸鹽。

4.2.2. 苯基疊氮基 86 之合成。

於三頸瓶內於氬下，亞硝酸鈉(0.232 克，0.0037 莫耳)於水(1.5 毫升)之溶液逐滴添加至(2S)-2-[4-(3-胺基苯基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺 90 自由態鹼(0.8 克，0.0031 莫耳)於鹽酸 10M(6.5 毫升)冷卻至 0℃之溶液。於室溫經 0.5 小時後，加入 NaN_3(0.220 克，0.0037 莫耳)於

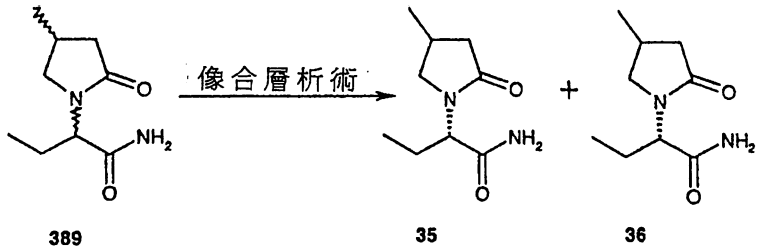
水(2毫升)，所得溶液於0℃攪拌0.5小時。反應混合物以氫氧化鈉(33% w/w)淬熄及藉乙酸乙酯稀釋。水相酸化至pH5-6及以乙酸乙酯萃取。合併有機相以硫酸鎂脫水及真空濃縮獲得粗吡咯啶酮，其於矽藉管柱層析術純化(二氯甲烷/甲醇：97/03(v/v))，於乙腈再結晶後獲得0.42克(2S)-2-[2-氧基-4-(3-疊氮基苯基)-1-吡咯啶基]丁醯胺86之單一對映異構物86(48%)。

4.3. (2S)-2-[4-(3-胺基-2,4,6-三溴苯基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺107之合成



於三頸瓶內於氬下，$Ph_3PCH_2PhBr_3$(2.870克，0.048莫耳)及90(0.420克，0.0016莫耳)於二氯甲烷(10毫升)及甲醇(5毫升)之溶液與碳酸氫鈉(0.407克，0.048莫耳)於室溫共同攪拌4小時(橙色溶液)。反應混合物經過濾及真空濃縮獲得粗製苯胺，於矽膠藉管柱層析術純化(乙酸乙酯/乙醇 98/02(v/v))獲得0.38克預期苯胺107(47%，由乙醚再結晶)。

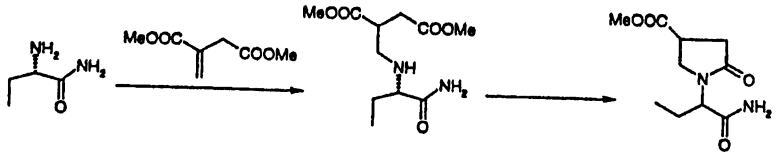
4.4. (2S)-2-[4-甲基-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺35及36之合成



35及36係藉外消旋混合物389於像合靜相使用乙醇及已烷做溶劑藉像合純化獲得。35係於i-Pr_2OEt再結晶後呈白色晶體獲得。36係於乙醚再結晶後呈白色晶體獲得。

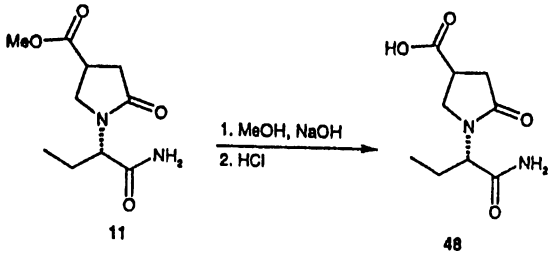
實例5. 經由1-[1-(胺基羰基)丙基]-5-氧基-3-吡咯啶羧酸甲酯11衍生合成4-取代2-氧基-吡咯啶丁醯胺。

5.1. 1-[1-(胺基羰基)丙基]-5-氧基-3-吡咯啶羧酸甲酯11/12之合成



此種轉變係述於§7.0.1而製造兩種酯11及12。

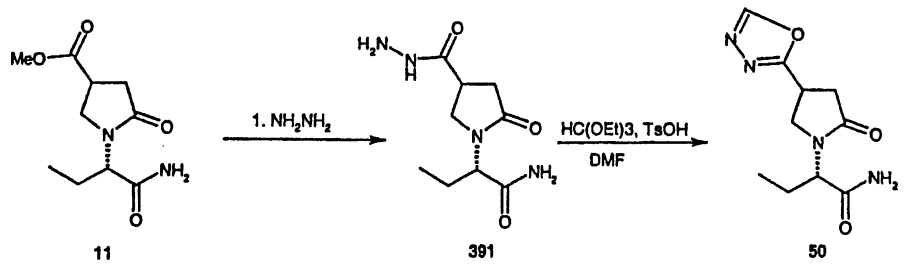
5.2. 1-[2S-1-(胺基羰基)丙基]-5-氧基-3-吡咯啶羧酸48之合成



於三頸瓶於氬下，1N氫氧化鈉(126毫升)溶液添加至對映異構純質酯11(22.62克，0.1莫耳)於甲醇冷卻至0℃之溶液。於此溫度經1.5小時後，反應藉1N鹽酸(109毫

升)酸化，真空蒸發去除溶劑，殘餘物以異丙醇萃取，過濾及濾液經真空濃縮獲得粗酸(17.82克)，由乙腈再結晶獲得對映異構純質 1-[2S-1-(胺基羰基)丙基]-5-氧基-3-吡咯啶羧酸 48。

5.3. (2S)-2-[4-(1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺 50 之合成



11　　391　　50

步驟 1：與肼反應

於三頸瓶內於氬下，酯 11(3克，0.013莫耳)及脫水合物(0.7毫升)之溶液於乙醇(3毫升)攪拌 24 小時。然後黃色溶液濃縮獲得粗醯肼 391，於放置時結晶(2.37克，79%)。GC/MS：228(M+)。

步驟 2：噁二唑之合成

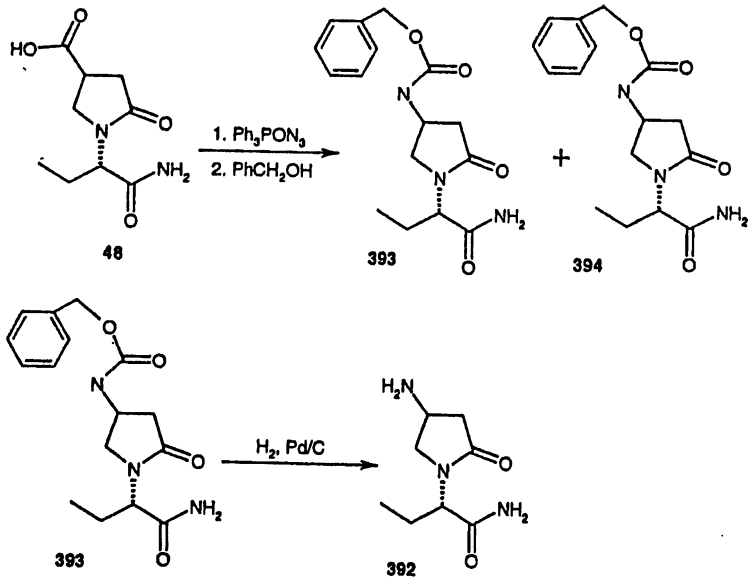
於三頸瓶於氬下，粗醯肼 391(本專利，3克，0.013莫耳)，原甲酸三乙酯(2毫升)及對甲苯磺酸(0.010克)之溶液於 110℃加熱 24 小時。反應混合物冷卻至室溫，真空濃縮獲得粗噁二唑，其於矽膠藉層析術純化(二氯甲烷/甲醇：95/05(v/v))獲得(2S)-2-[4-(1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺 50(0.312克)呈油。

5.4. 1,3,4-二噁唑衍生物之合成

另外 1,3,4-二噁唑衍生物係得自肼 391。例如 2-[2-氧基-4-(5-硫烷基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-吡咯啶基]丁醯

胺 51 係經由肼 391 與 CS_2 及氫氧化鉀於乙醇反應獲得。

5.5. 4-胺基-吡咯啶-2-酮 392 之合成



5.5.1. 步驟 1：胺基甲酸酯 393 之合成

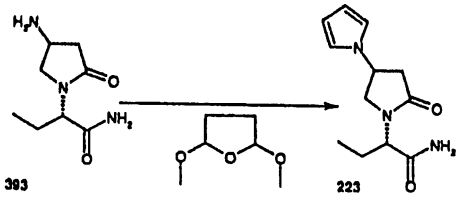
於三頸瓶於氬下，對映異構純質 1-[2S-1-(胺基羰基)丙基]-5-氧基-3-吡咯啶羧酸 48(19.06 克，0.089 莫耳)，二苯基磷醯疊氮(26.9 克，0.097 莫耳)及三乙基胺(13.5 毫升)於乙腈(225 毫升)之溶液於 55℃加熱伴以形成氮氣。溫度於 55℃維持 0.5 小時，於 70℃維持 2 小時及冷卻至室溫。加入苄醇(9.25 毫升)及溶液回流 4 小時，冷卻至室溫及真空濃縮。粗胺基甲酸酯於矽膠藉層析術純化(乙酸乙酯/甲醇/氫氧化銨：95/04/01(v/v))獲得兩種非對映異構物胺基甲酸酯 394(2.64 克，9.3%)及 393(11.9 克，42%)。至於 393：^{1}H NMR(250MHz,($CDCl_3$):0.90(t,3H),1.30

-1.90(m,2H)，2.35(dd,1H),2.75(dd,1H),3.30(dd,1H),3,75(m,1H)，4.30-4.50(m,2H),5.10(s,2H),5.35(s,(寬),1H),5.11(s（寬），1H),60.40(s(寬),1H),7.30-7.45(m,5H)。

5.5.2. 步驟 2:4-胺基-吡咯啶-2-酮 392 之合成

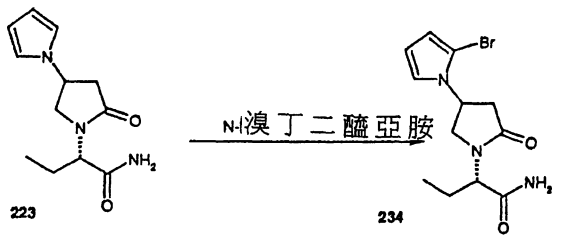
於 0.25 升加壓瓶內於惰性氣氛下，11.9 克(0.037 毫莫耳)393 及鈀/木炭(10% w/w,0.2 克)溶解於乙醇(300 毫升)及混合物於巴爾氫化器於最高 20psi 氫壓下氫化。經 20 小時後混合物經除氣，於西萊特/諾萊特襯墊過濾及濾液經真空濃縮獲得粗製胺，其由甲苯再結晶獲得 2-[4-胺基-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺 392(6.99 克，定量產率)。

5.6. 4-吡咯啶-2-酮 223 之合成



於三頸瓶內於氬下，2-[4-胺基-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺 393(6.99 克，0.037 莫耳)，二甲氧四氫呋喃(5.53 克，0.041 莫耳)，吡啶(50.6 毫升)及乙酸(36 毫升)之懸浮液溫熱至 70℃及進行溶解。於此溫度經 2 小時後，反應冷卻至室溫，經真空濃縮及粗產物於矽膠藉層析術純化(二氯甲烷/甲醇:95/05(v/v))獲得 223 呈油(2.67 克，30.1%)。

5.7. 4-吡咯基-吡咯啶-2-酮 223 之溴化



於 0.25 升三頸瓶於氬下以磁力攪拌，2S-4-吡咯-吡咯啶-2-酮 223 呈單一對映異構物(1.18 克，0.0049 莫耳)於 THF(35 毫升)之除氣溶液冷卻至-78℃及分成數份加入 N-溴丁二醯亞胺(0.877 克，0.005 莫耳)。反應混合物攪拌 0.5 小時，硫代硫酸鈉(0.9 克)加入其中而淬熄 NBS。反應混合物溫熱至室溫，真空濃縮及於矽膠藉層析術純化(乙醇/二氯甲烷：05/95(v/v))，於乙腈再結晶後獲得(2S)-2-[4-(2-溴-1H-吡咯-1-基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺 234(1.05 克，67%)呈白色固體。另外使用相同實驗程序及 2 當量 N-溴-丁二醯亞胺，可獲得二溴吡咯 237。

5.8. 四唑基衍生物之合成

另外對§5.6 而言，2-[4-胺基-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺與原甲酸三乙酯、疊氮化鈉及乙酸反應獲得 2-[2-氧基-4-(1H-四唑-1-基)-1-吡咯啶基]丁醯胺 67。

5.9. (4H-1,2,4-四唑-4-基)衍生物之合成

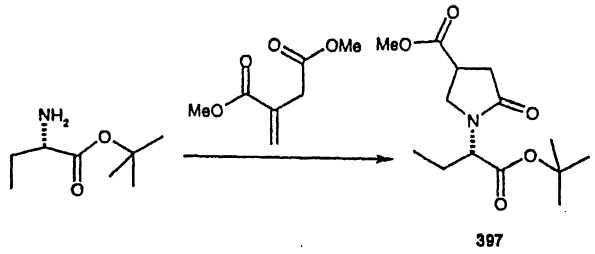
另外對§5.6 而言，2-[4-胺基-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺與吡啶及 1,2-貳(二甲基胺基)亞甲基)肼反應獲得 2-[2-氧基-4-(4H-1,2,4-三唑-4-基)-1-吡咯啶基]丁醯胺 65 及 66。

實例 6. 經由 1-[1-(第三丁氧羰基)丙基]-5-氧基-3-吡咯啶羧醛 396 之烯化合成 4-取代 2-氧基-吡咯啶丁醯胺。

6.1. 1-[1-(第三丁氧羰基)丙基]-5-氧基-3-吡咯啶羧醛

396 之合成

步驟 1： 2-胺基丁酸酯與衣康酸甲酯縮合

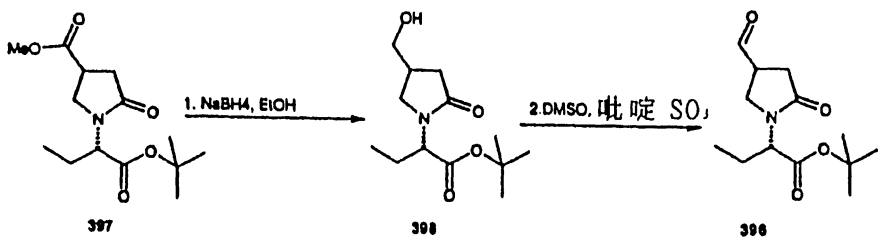


397

於 1 升三頸瓶於氬下，2,2-二甲基乙基(S)-2-胺基丁酸酯(市售，46.6 克，0.268 莫耳)及衣康酸二甲酯(83 毫升，0.59 莫耳)之溶液於甲醇(400 毫升)回流 20 小時。混合物於室溫攪拌 20 小時，經真空濃縮，殘餘物於矽膠藉層析術純化(二氯甲烷/甲醇：97/3(v/v))獲得 1-[(1S)-1-(第三丁氧羰基)丙基]-5-氧基-3-吡咯啶羧酸甲酯 397 (81.6 克，定量產率)。1-[(1S)-1-(第三丁氧羰基)丙基]-5-氧基-3-吡咯啶羧酸甲酯 397 之 1/1 混合物分析：^{1}H NMR(250MHz，$(CD_3)_2SO$)：1.05(t,3H),1.44(s,9H),1.60-1.65(m,1H)，1.65-1.90(m,1H),2.40-2..65(m,2H 與溶劑部分信號重疊)，3.30-3.65(m,3H),3.70(s,3H),4.40(dd,1H)。

另外，反應也可使用外消旋 2,2-二甲基乙基-2-胺基-丁酸酯進行獲得外消旋丁醯胺，產率類似。

步驟 2： 醯 396 之合成。



397 398 396

酯 397 還原成爲醇 398

係使用§7.0.2.所述方法使用 397 爲單一對映異構物，兩種對映異構物混合物或 4 種立體異構物之 1/1/1/1 混合物進行。至於(2S)-2-[4-(羥甲基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁酸第三丁酯 398 之 1/1 非對映異構物混合物：GC/MS:257 M+。

氧化成爲醛 396

於三頸瓶內於氬下，(2S)-2-[4-(羥甲基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁酸第三丁酯 398(4.0 克，0.016 莫耳)於二氯甲烷(8 毫升)之溶液添加至 CrO_3 (6.2 克，0.062 莫耳)於吡啶(11.3 毫升)/二氯甲烷(80 毫升)於室溫攪拌之懸浮液。溫度升高至 30℃，懸浮液攪拌 0.2 小時。懸浮液經西萊特過濾，濾液依次以 1N 鹽酸、鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及真空濃縮獲得粗醛，醛於矽膠藉管柱層析術純化(己烷/丙酮 70/30(v/v))獲得 2.03 克 1-[(1S)-1-(第三丁氧羰基)丙基]-5-氧基-3-吡咯啶羧醛 396(41%)。

另外反應也可使用外消旋酯進行獲得外消旋醛，具有類似產率。1-[(1S)-1-(第三丁氧羰基)丙基]-5-氧基-3-吡咯啶羧醛 396 之 1/1 混合物之分析：^1H NMR(250MH，($CDCl_3$)：0.91(t,3H),1.44(s,8H),1.55-1.77(m,1H)，1.90-2.15(m,1H),2.63-2.82(m,2H),3.47-3.61(m,1H)，3.65-3.79(m,1H),3.83-3.94(m，非對映異構物之一之 1H)，4.48-4.62(m,1H),9.74(s(寬),1H)

6.2. 1-[(1S)-1-(第三丁氧羰基)丙基]-5-氧基-3-吡咯啶羧醛 396 之烯化反應

6.2.1. 烯屬衍生物之合成。

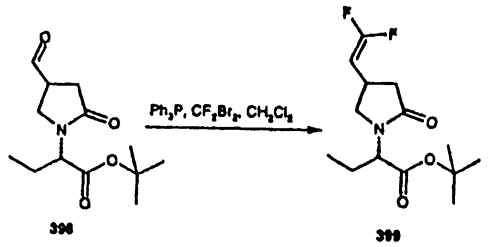
替代§6.2.3.，烯屬衍生物可經由 1-[(1S)-1-(第三

丁氧羰基)丙基]-5-氧基-3-吡咯啶羧醛 396 與鏻鹽於強鹼存在下進行威堤氏(Wittig)烯化反應獲得。例如(2S)-2-(2-氧基-4-乙烯基-1-吡咯啶基)丁酸 2,2-(二甲基)乙基酯係經由醛 396 與 Ph_3PCH_3Br 及 n-BuLi 於 THF 反應獲得。

6.2.2. 經由使用 Ph_3P/CBr_4 烯化

替代§6.2.3.，鹵乙烯基衍生物可經由 1-[(1S)-1-(第三丁氧羰基)丙基]-5-氧基-3-吡咯啶羧醛 396 於膦及鹵甲烷存在下進行威堤氏反應獲得。例如(2S)-2-(2-氧基-4-(2,2-二溴乙烯基)-1-吡咯啶基)丁酸 2,2-(二甲基)乙基酯係於三苯基膦存在下得自醛 396 之 CBr_4。

6.2.3. 經由使用 $(Me_2N)_3P/CF_2Br_2$ 烯化



(2S)-2-(2-氧基-4-(2,2-二氟乙烯基)-1-吡咯啶基)丁酸 2,2-(二甲基)乙基酯 399 之兩種非對映異構物之合成爲代表。於三頸瓶內於氬下，$(Me_2N)_3P$(89.8 克，0.55 莫耳)添加至 CF_2Br_2(58 克，0.25 莫耳)於 THF(280 毫升)於-78℃之溶液(出現白色沉澱)及溫熱至室溫。醛 396 呈非對映異構物(35.2 克，0.138 莫耳)之 1/1 混合物於 THF 之溶液逐滴添加至預先製成之鏻鹽。1 小時後，反應混合物經西萊特過濾及真空濃縮。反應混合物以已烷稀釋，以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及真空濃縮獲得粗烯烴，烯烴於矽膠藉管柱層析術純化(二氯甲烷/甲醇 99/01(v/v))獲得 34.6 克(2S)-2-(2-氧基-4-(2,2-二氟乙烯基)-1-吡咯啶基)丁酸

2,2-(二甲基)乙基酯 399 之 1/1 非對映異構物混合物 87%)。^{1}H NMR(250MHz,$(CD_3)_2SO$):0.81-0.91(m,3H),1.44(s,9H),1.50-1.75(m,1H),1.80-1.95(m,1H),2.30-4.40(m,2H 與溶劑部分重疊),3.00-3.35(m,2H),3.45-3.55(m,1H),4.20-4.40(m,1H),4.60(ddd,1H 一種非對映異構物),4.75(ddd,1H 另一種非對映異構物)。

6.2.4. 使用$(nBu)_3P/CCl_3F$烯化

替代§6.2.3.，鹵乙烯基衍生物可經由 1-[(1S)-1-(第三丁氧羰基)丙基]-5-氧基-3-吡咯啶羧醛 396 於膦及鹵甲烷存在下進行威堤氏烯化反應獲得。例如 2-(2-氧基-4-(2-(Z)-氟乙烯基)-1-吡咯啶基)丁酸 2,2-(二甲基)乙酯係由醛 396，經由循序與 $CFCl_3$ 以及 n-Bu_3P 反應，接著氫氧化鈉將中間物乙烯系鏻脫磷酸化獲得。

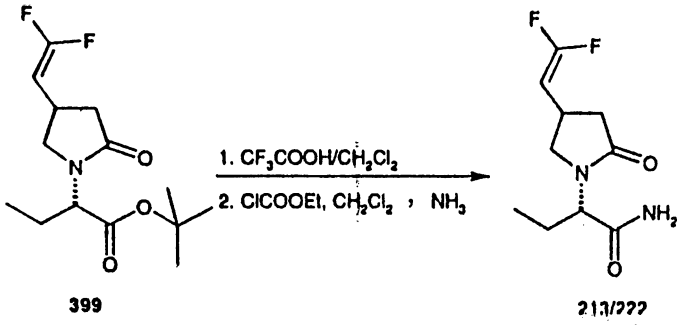
6.2.5. 4-氰基-吡咯啶酮之合成

另外，4-氰基-吡咯啶酮衍生物可經由 1-[(1S)-1-(第三丁氧羰基)丙基]-5-氧基-3-吡咯啶羧醛 396 與羥胺反應接著與氧化硒反應獲得。

6.3. 2.2-二甲基-乙酯之胺化

6.3.1. 使用三氟乙酸脫去保護以及氨解

(2S)-2-(2-氧基-4-(2,2-二氟乙烯基)-1-吡咯啶基)丁醯胺 213 及 222 之兩種非對映異構物之合成爲代表：



步驟 1： 2,2-(二甲基)乙酯之脫去保護

於三頸瓶內於氬下，(2S)-2-(2-氧基-4-(2,2-二氟乙烯基)-1-吡咯啶基)丁酸 2,2-(二甲基)乙基酯 399(31.8 克，0.110 莫耳)於三氟乙酸(170 毫升)及二氯甲烷(500 毫升)之 1/1 非對映異構物混合物溶液於室溫攪拌 20 小時。反應混合物蒸發至乾。殘餘物溶解於甲苯，再度蒸發至乾而去除三氟乙酸獲得 32 克粗酸，其未經進一步純化即用於次一步驟。LC/MS:234(MH+)

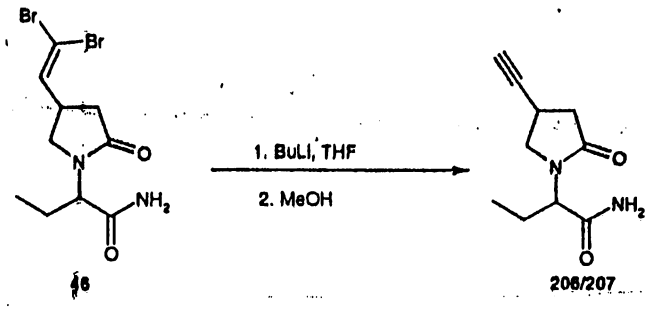
步驟 2： 活化及氨解

於三頸瓶內於氬下藉機械攪拌將 ClCOOEt(23 毫升，0.24 莫耳)添加至酸混合物(25.6 克，0.11 莫耳)於二氯甲烷(250 毫升)及三乙基胺(33.7 毫升)冷卻至 -15℃之溶液。反應混合物於 -10℃攪拌 1.5 小時，然後氣態氨通過溶液同時將溫度維持低於 0℃。懸浮液於 0℃攪拌 1 小時，溫熱至室溫，過濾，濾液經真空蒸發。粗醯胺於矽膠藉管柱層析術純化(二氯甲烷/乙醇 99/01(v/v))獲得 23 克(2S)-2-(2-氧基-4-(2,2-二氟乙烯基)-1-吡咯啶基)丁酸 2,2-(二甲基)乙酯之 1/1 非對映異構物混合物，其於像合相藉管柱層析術純化(己烷/乙醇)獲得兩種非對映異構物 213(10.1 克由異丙醚再結晶)及 222(11.2 克，由異丙醚再結晶)。

6.3.2. 另外可使用溴兒茶酚硼烷進行脫保護。

2-(2-氧基-4-(2,2-二甲基乙烯基)-1-吡咯啶基)丁醯胺 163 之四種非對映異構物係經由 2-(2-氧基-4-(2,2-二甲基乙烯基)-1-吡咯啶基)丁酸 2,2-(二甲基)乙酯之 1/1/1/1 非對映異構物混合物與溴兒茶酚硼烷反應獲得酸，接著於§6.3.1 (步驟 2)所述條件下進行胺化獲得。

6.4. 炔屬衍生物之合成 6.4.1. 2-(4-乙炔基-2-氧基-1-吡咯啶基)丁醯胺 206/207 之合成

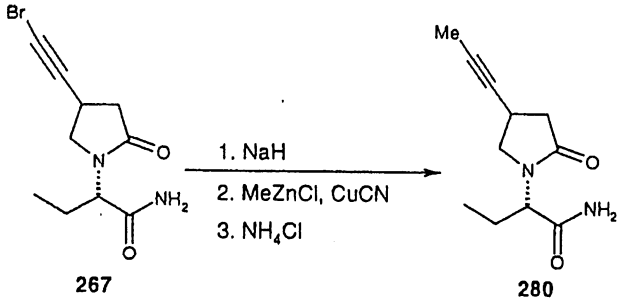


於三頸瓶於氬下，正丁基鋰(1.6M 於己烷類，116 毫升)添加至 2-[4-(2,2-二溴乙烯基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺之兩種非對映異構物之 1/1 混合物(立體化學未定，10.95 克，0.031 莫耳)於 THF 冷卻至-78C 之溶液。白色懸浮液於此溫度攪拌 1.5 小時，使用甲醇(120 毫升)淬熄，溫熱至室溫及真空濃縮。粗炔溶解於乙醇/二氯甲烷(10/90 v/v)，經西萊特過濾，真空濃縮，所得固體於矽膠藉層析術(乙醇/二氯甲烷：10/90(v/v))以及於像合相藉層析術(乙醇/己烷)循序純化而獲得 2-(4-乙炔基-2-氧基-1-吡咯啶基)丁醯胺 206(0.84 克，由甲苯再結晶)及 207(0.44 克，由甲苯再結晶)兩種非對映異構物。

另外，2-(4-溴-乙炔基-2-氧基-I-吡咯啶基)丁醯胺 267 係經由 2-[4-(2,2-二溴乙烯基)-2-氧基-1-吡咯啶基]

丁醯胺 47 與 2 當量第三丁氧化鉀於 THF 於低溫(-5℃至 0℃)反應獲得。

6.4.2. 2-(4-丙炔-1-基-2-氧基-1-吡咯啶基)丁醯胺 280 之合成

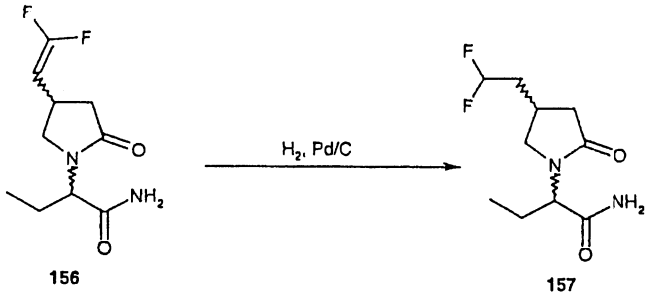


267 280

於三頸瓶於氬下，甲基氯化鋅(由甲基鋰(1.5 於醚，6.14 毫升)及氯化鋅(1.25 克)於 THF(15 毫升))製備添加至 CuCN(0.82 克)及 LiCl(0.78 克)於 THF(10 毫升)於-10℃之溶液。另一三頸瓶內於氬下，NaH(80%於油，0.097 克)添加至 2-(4-溴-乙炔基-2-氧基-1-吡咯啶基)丁醯胺(1 克，0.0036 莫耳)於 THF(20 毫升)於-10℃之溶液，接著添加氯化鋅(0.50 克)。然後醯胺溶液逐滴添加至於-78℃冷卻之有機銅酸鹽。反應混合物於此溫度攪拌 3 小時及任其溫熱至室溫隔夜。使用飽和氯化銨水溶液水解後，水層以二氯甲烷萃取，以硫酸鎂脫水，過濾及真空濃縮獲得粗炔，粗炔係於像合相藉層析術純化(乙醇/己烷)獲得 2-(4-丙炔-1-基-2-氧基-1-吡咯啶基)丁醯胺 280。

6.5. 烯屬吡咯啶酮之氫化

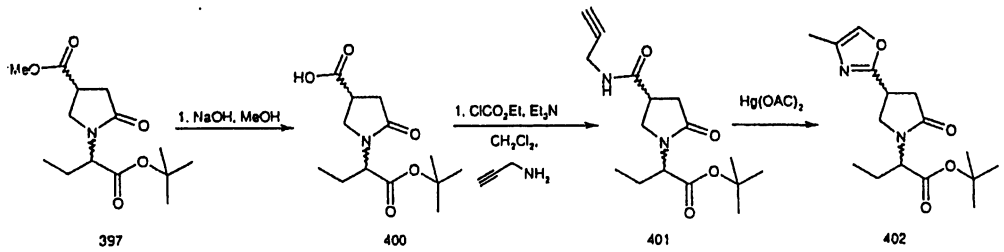
以 2-[4-(2,2-二氟乙基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺 157 之四種非對映異構物之 1/1/1/1 混合物之合成爲代表：



156 157

於 0.25 升壓力瓶內於惰性氣氛下，1 克(0.0043 毫莫耳) 156 及鈀/木炭(10% w/w,0.2 克)溶解於乙醇(50 毫升)，混合物於巴爾氫化器氫化。20 小時後，混合物經除氣，於西萊特/諾萊特襯墊過濾，濾液經真空濃縮獲得粗氟烷，氟烷由甲苯再結晶獲得 2-[4-(2,2-二氟乙基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺 157 四種非對映異構物之 1/1/1/1 混合物，呈白色固體(0.75 克)。

6.6. 2-[4-(5-甲基-1,3-噁唑-2-基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺 62 及 63 之合成



397 400 401 402

步驟 1： 酯之水解

於三頸瓶內於氬下，1N 氫氧化鈉(39 毫升)添加至 1-[1-(第三丁氧羰基)丙基]-5-氧基-3-吡咯啶羧酸甲酯 397 呈 4 種立體異構物之 1/1/1/1 混合物(10 克，0.035 莫耳)於甲醇(100 毫升)於 20℃之溶液。溶液攪拌 0.5 小時，蒸發至

乾及使用 1N 鹽酸酸化至 pH=1。水層以乙酸乙酯萃取，以硫酸鎂脫水，過濾及真空濃縮獲得粗酸 400(8.45 克)呈白色固體，其未經進一步純化即用於次一步驟。^{1}H NMR (250MHz，$(CD_3)_2SO$)：0.80(t,3H),1.44(s，9H),1.55-1.60(m,1H)，1.70-1.95(m,1H),2.40-2.55(m,2H 與溶劑部分重疊),3.10-3.55(m,1H 與溶劑部分重疊),4.45(dd,1H)。

步驟 2： 醯胺 401 之合成

於三頸瓶於氬下，氯甲酸乙酯(0.50 毫升，0.005 莫耳)添加至酸 400(0.678 克，0.0025 莫耳)於二氯甲烷(10 毫升)及三乙基胺(0.77 毫升)於-20℃冷卻之溶液。反應混合物於-10℃攪拌 1.5 小時，然後丙炔胺(0.36 毫升)添加至溶液同時將溫度維持低於 0℃。懸浮液於 0℃攪拌 1 小時，溫熱至室溫，過濾及濾液經真空蒸發。粗醯胺於矽膠藉管柱層析術純化(二氯甲烷/甲醇 98/02(v/v))獲得 0.8 克丙炔醯胺 401 呈四種非對映異構物之 1/1/1/1 混合物。^{1}H NMR(250MHz，(CD_3)=SO)：0.80(t,3H),1.44(s,9H),1.55-1.65(m,1H),1.70-1.95(m,1H),2.40-2.55(m,1H 與溶劑部分重疊)，3.0-3.70(m,3H 與溶劑部分重疊),3.70-3.90(m,2H),4.45 (m,1H),8.45(m,1H)。

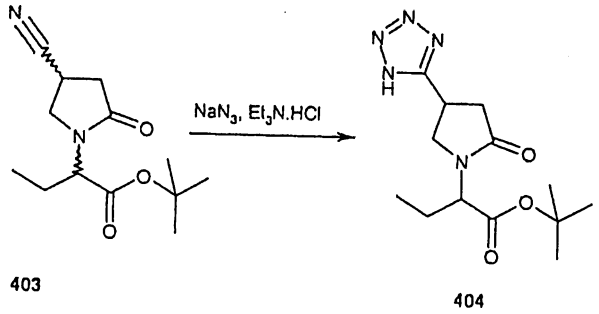
步驟 3： 噁唑 402 之合成

於三頸瓶內於氬下，醯胺 402(0.77 克，0.0025 莫耳)於乙酸(40 毫升)及 $Hg(OAc)_2$(0.048 克，0.00015 莫耳)之溶液回流 1 小時，反應冷卻至室溫，經真空濃縮及以飽和碳酸鈉水解。水層以二氯甲烷萃取及有機相以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水，過濾及真空濃縮獲得粗化合物，粗化

合物於矽膠藉層析術純化(己烷/乙酸乙酯 50/50(v/v)獲得純喎唑 402(0.15 克，20%)。GC/MS:308(M+)可類似 6.3.1.藉氨解而轉成 62 及 63。

6.7. 四唑之合成

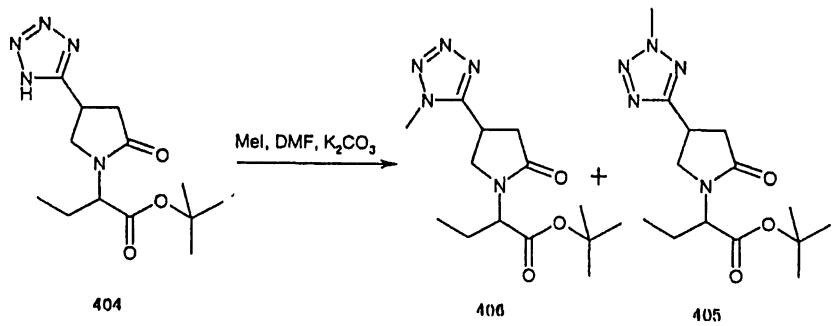
6.7.1. 無取代四唑之合成



403 404

於三頸瓶於氬下，外消旋腈 403(2.66 克，0.011 莫耳)，NaN_3(4.8 克，0.073 莫耳)及三乙基胺鹽酸鹽(10.12 克)之溶液於 110℃於 DMF(60 毫升)加熱 2 小時。冷卻至室溫及真空蒸發。粗產物於矽膠藉層析術純化(二氯甲烷/甲醇/乙酸：90/08/02(v/v))獲得外消旋四唑酯 404(3.42 克，0.010 莫耳)呈非對映異構物之 1/1/1/1 混合物。LC/MS：295(MH+)。

6.7.2. 四唑之烷化



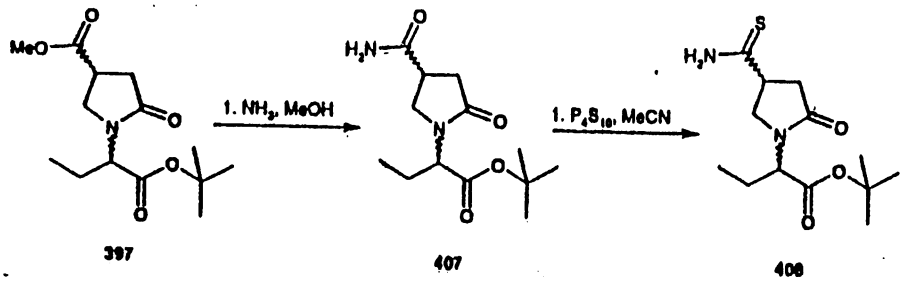
404 406 405

於三頸瓶內於氬下，外消旋四唑 404(5.6 克，0.019 莫耳)，碳酸鉀(2.88 克)及甲基碘(1.3 毫升)於 DMF(60 毫升)

之懸浮液於室溫攪拌 29 小時及真空蒸發。粗混合物於矽膠藉層析術純化(MTBE/己烷 50/50(v/v))獲得兩種區域異構物四唑 405(1.98 克，34%)及 406(1.03 克，17%)呈油。LC/MS：309(MH+)。

6.8. 噻唑之合成

6.8.1. 硫醯胺之合成



6.8.1.1. 397 之氨解

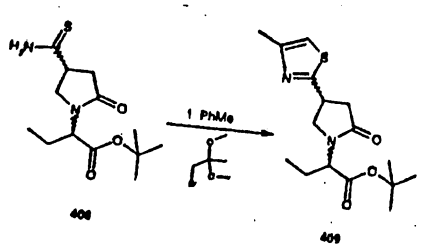
於配備有回流冷凝器，磁攪拌器添加管之 0.5 升三頸瓶內，10 克(0.035 毫莫耳)397 溶解於 100 毫升甲醇。氣態氨通過溶液，飽和溶液於室溫維持 1 日，同時偶爾再度以氨飽和。反應完成後，溶液經真空濃縮獲得粗醯胺 407(9.6 克，100%)。^{1}H NMR(250MHz,$(CD_3)_2SO$)：0.85(t,3H)，1.44(s,9H),1.55-1.60(m,1H),1.70-1.95(m,1H),2.40-2.60(m,2H 與溶劑部分重疊),3.00-3.70(m，1H 與溶劑部分重疊)，4.35-4.45(m,1H),6.95(s(寬),1H),7.40(s(寬),1H)。

6.8.1.2. 硫醯胺 408 之合成

於三頸瓶於氬下，粗醯胺 407(6 克，0.022 莫耳)，P_4S_{10}(4.93 克，0.011 莫耳)及碳酸氫鈉(3.73 克)於乙腈(100 毫升)之溶液於 5℃攪拌 6 小時。反應混合物經過濾，真空濃縮及粗硫醯胺於矽膠藉層析術純化(乙酸乙酯／

己烷：50/50(v/v))由乙酸乙酯再結晶後獲得硫醯胺 408 (3.7 克，60%)。GC／MS：286(M+)。

6.8.2. 取代噻唑之合成



於三頸瓶內於氬下，硫醯胺 408 呈 4 種非對映異構物之 1/1/1/1 混合物(本專利，1.5 克，0.005 莫耳)，三氧化二鋁(12 克)及 1-溴-2-二甲氧丙-2-烯(0.85 毫升)於甲苯(100 毫升)之溶液回流 3 小時。反應混合物冷卻至室溫，過濾及真空濃縮獲得粗噻唑 409(0.5 克，30%)其未經進一步純化即用於次一步驟。GC/MS：324(M+)。

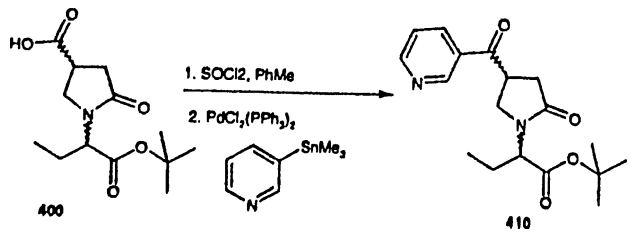
6.8.3. 無取代噻唑之合成

另外無取代噻唑可經由硫醯胺 408 與三氧化二鋁及溴-乙醯(於原位由溴-2,2-二甲氧乙烷於酸性條件下生成)反應獲得。

6.8.4. 1,2,4-噻二唑-5-基衍生物之合成

另外，1,2,4-噻二唑-5-基衍生物可經由硫醯胺 408 循序與 N,N-二甲基-乙醯胺二甲基縮醛反應，接著於吡啶存在下環化獲得。

6.9. 2-[2-氧基-4-(3-吡啶基羰基)-1-吡咯啶基]丁酸 2,2-二甲基乙酯 410 之合成



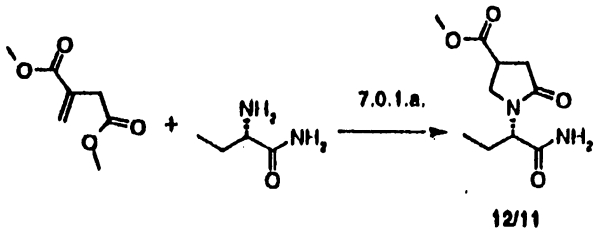
於三頸瓶內於氬下，$SOCl_2$(0.56毫升)添加至酸400(1.90克，0.007莫耳)於甲苯(20毫升)於室溫之溶液。反應混合物回流1.5小時變黃。冷卻至室溫後，一次加入$PdCl_2(PPh_3)_2$(0.25克，0.00035莫耳)及3-三甲基錫烷基-吡啶(1.7克，0.007莫耳)，反應混合物回流0.5小時，冷卻至室溫，以水淬熄。水層以二氯甲烷萃取，合併有機相以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水，過濾及真空濃縮(3.2克)。粗酮於矽膠藉管柱層析術純化(二氯甲烷/甲醇97/03(v/v))獲得1.3克酮410呈4種非對映異構物之1/1/1/1混合物。LC/MS：333(MH+)。

實例7. 2-(4-取代-2-氧基-吡咯啶基)-丁醯胺經由活化2-(4-羥甲基-2-氧基-吡咯啶基)-丁醯胺之取代合成

7.0. 起始醇之合成

7.0.1. 酯醯胺之合成

7.0.1.a. 1-[(1S)-1-(胺基羰基)丙基]-5-氧基-5-吡咯啶羧酸甲酯11/12之合成



於配備有機械攪拌器及回流冷凝器之10升三頸瓶內，於氬氣氣氛下，1226克(12莫耳，1當量)(2S)-2-胺基丁

醯胺及 1912 毫升(2150 克，13.2 莫耳，1.1 當量)衣康酸二甲酯溶解於 6.13 升甲醇。混合物調整至回流歷 10 小時，以 4 小時時間緩慢冷卻至 20℃。過濾，沉澱以甲醇洗滌，合併有機相濃縮至乾獲得 3.283 克粗中間物 74%。

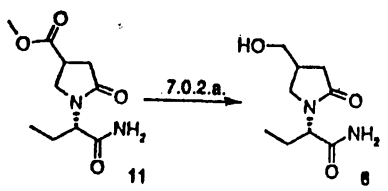
於配備有機械攪拌器及拉西格(Rashig)管柱及蒸餾臂之 20 升三頸瓶內於惰性氣氛下，粗中間物及 84.7 克(891 毫莫耳，0.1 當量)2-羥吡啶溶解於 11.6 升甲苯。混合物調整至回流，形成的甲醇經蒸餾去除 8 小時，直到收集 480 毫升爲止。反應瓶內溫度到達 112℃。混合物經冷卻及濃縮至乾獲得 2,187 克粗醯胺酯呈非對映異構物之 57.5/42.5 比例獲得。

兩種非對映異構物於像合相藉製備性液相層析術分離(像合襯墊 AD 100*500 毫米，乙醇/水 99.9:0.1)，洗提分濃縮至乾獲得 968 克粗 12(第一洗提)及 1,052 克粗 11(第二洗提)。粗 12 未結晶，其溶解於 1.5 升乙醇且就此供進一步使用。粗 11 由 2 升乙酸乙酯再結晶獲得 676 克純 11。

另外，1-[(1S)-2-胺基-1-甲基-2-氧基乙基]-5-氧基-3-吡咯啶羧酸甲酯，1-[(1S)-1-(胺基羰基)丁基]-5-氧基-3-吡咯啶羧酸甲酯，1-{(1S)-1-[(甲基胺基)羰基]丙基}-5-氧基-3-吡咯啶羧酸甲酯係以類似方式製備。

7.0.2. 醇-醯胺之合成

7.0.2.a. (2S)-2-[4-(羥甲基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺 6 之合成。

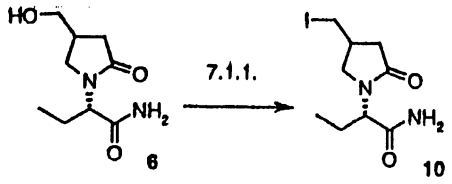


於配備有機械攪拌器及回流冷凝器之 2 升三頸瓶內於惰性氣氛下，133 克(583 毫莫耳，1 當量)(2S)-2-(4-甲氧羰基-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺 11 於 200 毫升乙醇之溶液添加至 300 毫升乙醇，混合物冷卻至 0℃。然後以 1.5 小時時間分成數份加入 66.2 克(1.74 莫耳，12 當量)固體 $NaBH_4$，同時將溫度維持於 2 至 4℃。2 小時後溫度升高至 12℃歷 1 小時，再度降至 2-4℃。以 1 小時時間逐滴加入 240 毫升氯化銨飽和溶液，接著加入 120 毫升丙酮，混合物於室溫放置隔夜。混合物經過濾，沉澱以 3×70 毫升乙醇洗滌，合併有機部分濃縮至乾獲得 148 克粗 6。懸浮於 300 毫升二氯甲烷及攪拌 30 分鐘，過濾，以 2×100 毫升二氯甲烷洗滌及脫水獲得 114 克純 6,98%。

另外，(2S)-2-[4-(羥甲基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丙醯胺，(2S)-2-[4-(羥甲基)-2-氧基-1-吡咯啶基]戊醯胺，(2S)-2-[4-(羥甲基)-2-氧基-1-吡咯啶基]-N-甲基丁醯胺係以類似方式製備。

7.1. 使用三苯基膦藉直接轉變成合成

7.1.1. (2S)-2-[4-(碘甲基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺 10 之合成

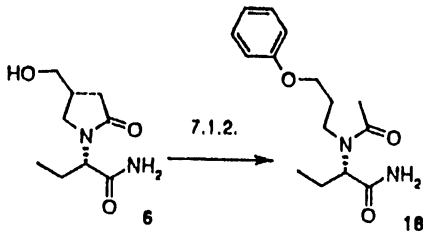


配備有機械攪拌器及回流冷凝器之 10 升 3 頸瓶內於惰性氣氛下，400 克(2 莫耳，1 當量)(2S)-2-[4-(羥甲基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺 6 溶解於 3 升乙腈。加入 629 克

(2.4 莫耳，1.2 當量)三苯基膦，接著以 5 分鐘時間分成三份加入 608 克(2.4 莫耳，1.2 當量)碘。混合物於 30 分鐘時間加熱至 60℃，於該溫度攪拌 5 小時。冷卻後，混合物濃縮至乾，殘餘物懸浮於 750 克硫代硫酸鈉於 10 升水之溶液及於 50℃攪拌 4 小時。沉澱經過濾及以 3×1 升水洗滌。合併水相以 1 千克氯化鈉處理及以 6×1 升二氯甲烷萃取。合併有機相以硫酸鎂脫水，過濾及濃縮至乾獲得 482 克粗 10。由甲苯結晶。若干收穫物共同由乙酸乙酯再結晶獲得 425 克純 10，68%。

另外，(2S)-2-[4-(碘甲基)-2-氧基-1-吡咯啶基]-N-甲基丁醯胺 146,(2S)-2-[4-(碘甲基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丙醯胺 110,(2S)-2-[4-(碘甲基)-2-氧基-1-吡咯啶基]戊醯胺 105,(2S)-2-[4-(溴甲基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺 8，(2S)-2-[4-(氯甲基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺 30 係以類似方式製備。

7.1.2. (2S)-2-[2-氧基-4-(苯氧甲基)-1-吡咯啶基]丁醯胺 18 之合成

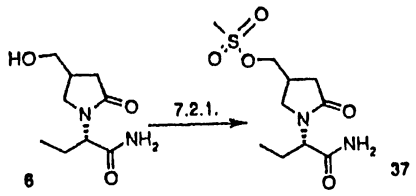


於配備有磁攪拌器及滴液漏斗之 50 毫升三頸瓶內於惰性氣氛下，1 克(5 毫莫耳，1 當量)(2S)-2-[4-(羥甲基)

-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺 6 溶解於 20 毫升之 THF 及冷卻至 0℃。517 毫克酚，0.87 毫升(960 毫克)偶氮二羧酸二乙酯及 1.44 克三苯基膦(5.5 毫莫耳，1.1 當量)循序加入其中及混合物攪拌 2 小時。混合物濃縮至乾及藉製備性 LC 純化(500 千克矽膠，二氯甲烷/乙醇，97.5：2.5)獲得 1.1 克純 18,80%，由乙酸乙酯結晶。

7.2. 經由取代甲烷磺酸酯之合成

7.2.1. {1-[(1S)-1-(胺基羰基)丙基]-5-氧基-3-吡咯啶基}甲基甲烷磺酸酯 37 之合成

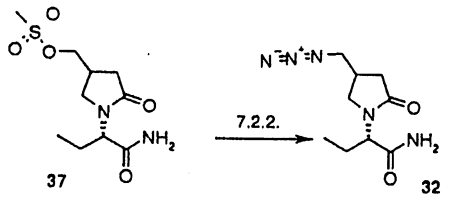


於配備有機械攪拌器、滴液漏斗及回流冷凝器之 4 升之三頸瓶內於惰性氣氛下，114 克(569 毫莫耳，1 當量)(2S)-2-[4-(羥甲基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺 6 溶解於 2 升二氯甲烷及冷卻至 0℃。158.5 毫升(115 克，2 當量)無水三乙基胺一次添加入其中，接著以 1 小時時間逐滴加入 66.3 毫升(96.2 克，1.5 當量)甲烷磺醯氯於 190 毫升二氯甲烷之溶液，同時維持溫度低於 4℃。經 4 小時後，加入 7.5 毫升甲烷磺醯氯及 15 毫升三乙基胺及混合物於冰箱維持隔夜。混合物經過濾，殘餘物以二氯甲烷洗滌及合併有機相濃縮至乾獲得 216 克粗 37。分成數批藉製備性 LC 純化(1 千克矽膠，二氯甲烷/乙醇，100:0 至 96:4)獲得 109 克純 37, 69%。

另外，{1-[(1S)-1-(胺基羰基)丙基]-5-氧基-3-吡咯

啶基}甲基-4-甲基苯磺酸酯 31 係以類似方式製備。

7.2.2. (2S)-2-[4-(疊氮基甲基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺 32 之合成



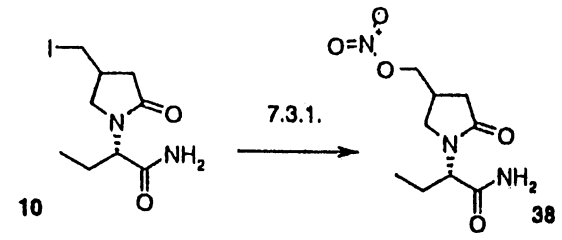
於配備有機械攪拌器及回流冷凝器之 3 升三頸瓶內於惰性氣氛下，89.7 克(322 毫莫耳，1 當量){1[(1S)-1-(胺基羰基)丙基]-5-氧基-3-吡咯啶基}甲基甲烷苯磺酸酯 37 溶解於 300 毫升乙腈。一次加入 27.3 克(419 毫莫耳，1.3 當量)疊氮化鈉及 150 毫升乙腈。混合物以 20 分鐘調整至回流及攪拌隔夜。加入 3.1 克(48 毫莫耳，0.2 當量)疊氮化鈉及持續回流共計 44 小時。冷卻至 10℃後，混合物經過濾，沉澱以 3×50 毫升乙腈洗滌，合併有機部分濃縮至乾獲得 77.3 克粗 32。由 150 毫升乙酸乙酯於 10℃結晶獲得 60 克純 32，82%。

另外，(2S)-2-[4-(氟甲基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺 44,(2S)-2-[2-氧基-4-(1H-四唑-1-基甲基)-1-吡咯啶基]丁醯胺 39,(2S)-2-[2-氧基-4-(1H-四唑-1-基甲基)-1-吡咯啶基]丁醯胺 40,(2S)-2-[2-氧基-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)-1-吡咯啶基]丁醯胺 55,(2S)-2-[2-氧基-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1-吡咯啶基]丁醯胺 56,(2S)-2-{4-[(異丙基硫烷基)甲基]-2-氧基-1-吡咯啶基}丁醯胺 24,(2S)-2-[2-氧基-4-(1-吡咯啶基甲基)-1-吡咯啶基]丁醯胺 15,(2S)-2-[2-氧基-4-(4-硫嗎啉基甲

基)-1-吡咯啶基]丁醯胺 17 係以類似方式由活化醇衍生物例如甲烷磺酸酯，甲苯磺酸酯或鹵化物製備。

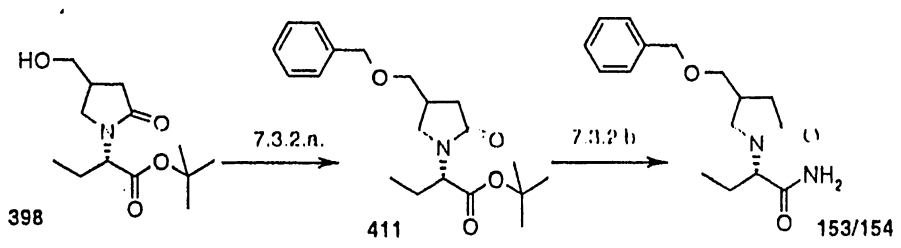
7.3. 其它合成

7.3.1. {1-[(1S)-1-(胺基羰基)丙基]-5-氧基-3-吡咯啶基}甲基硝酸酯 38 之合成



於配備有機械攪拌器及回流冷凝器及於惰性氣氛下之 500 毫升 3 頸瓶內，8.10 克(26 毫莫耳，1 當量)(2S)-2-[4-(碘甲基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺 10 溶解於 250 毫升二腈。加入 4.86 克(28.6 毫莫耳，1.1 當量)硝酸銀，混合物調整至回流。2 小時後，加入 440 毫克(2.8 毫莫耳，0.1 當量)及共持續回流 4 小時。冷卻後混合物濃縮至乾及藉製備性 LC 純化(200 克矽膠，二氯甲烷/甲醇/氫氧化銨，96:5.4:0.6)獲得 5.7 克粗 3.8。由 50 毫升乙酸乙酯再結晶獲得 4.13 克純 38，65%。

7.3.2. 2-{4-[(苄氧)甲基]-2-氧基-1-吡咯啶基}丁醯胺 153/154 之合成



7.3.2.a. (2S)-2-{4-[(苄氧)甲基]-2-氧基-1-吡咯啶基}丁酸第三丁酯之合成

於配備有磁攪拌器及回流冷凝器且於惰性氣氛下之100毫升3頸瓶內，1.1克(60%,27.5毫莫耳，1.1當量)氫化鈉懸浮於60毫升DMF，混合物冷卻至0℃，小心加入6.37克(24.8毫莫耳，1當量)(2S)-2-[4-(羥甲基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁酸第三丁酯398於10毫升DMF。10分鐘後，加入3.3毫升(4.75克，27.8毫莫耳，1當量)苄基溴於10毫升DMF及於0℃持續攪拌30分鐘，接著於室溫攪拌3小時。混合物濃縮至乾，殘餘物懸浮於鹽水/二氯甲烷，傾析及以二氯甲烷萃取。合併有機相以硫酸鎂脫水，濃縮至乾及殘餘物藉製備性LC純化(1千克矽膠，己烷/MTBE,40:60至0:100)獲得3.2克第三丁酯及苄酯混合物於二洗提分，37%總產率。就此用於次一步驟7.3.1.b。

^{1}H NMR(250MHz，($CDCl_3$):0.85(t,3H),1.44(s,9H),1.55-1.95(m,2H),2.10 (dd,1H),2.45(dd,1H),2.55-2.70(m,1H),3.45-3.55(m,1H)，4.40(dd,1H),4.55(s,2H)，7.20-7.40(m,5H)。

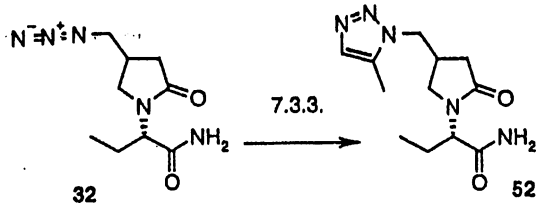
7.3.2.b. 2-{4-[(苄氧)甲基]-2-氧基-1-吡咯啶基}丁醯胺153之合成

於配備有磁攪拌器及回流冷凝器且於惰性氣氛下之50毫升3頸瓶內，1.75克苄酯豐富洗提分溶解於20毫升甲醇。然後氣態氨通過溶液及飽和溶液於室溫維持24小時，同時偶爾再度以氨飽和。反應完成後，溶液濃縮至乾及藉製備性LC(1千克矽膠，二氯甲烷/甲醇，98:2至90:10)純化獲得兩種非對映異構物。

於配備有磁攪拌器及回流冷凝器且於惰性氣氛下之25毫升3頸瓶內，1.24克第三丁酯豐富洗提分溶解於16

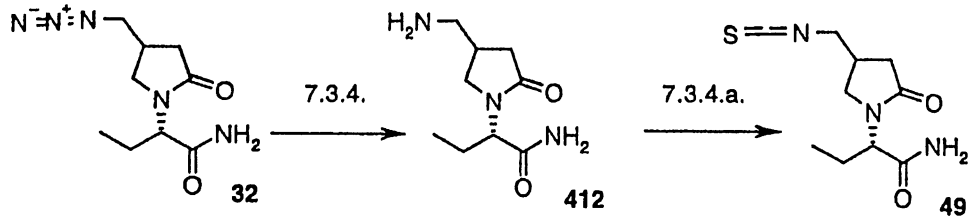
毫升二氯甲烷/三氟乙酸之 1:1 混合物，及於 0-5℃維持 24 小時。溶液濃縮至乾，殘餘物溶解於 10 毫升二氯甲烷。加入 1.2 毫升(2.2 理論當量)，及混合物冷卻至-20℃。逐滴加入 780 微升氯甲酸乙酯，任混合物以 1.5 小時時間緩慢溫熱至-10℃。氣態氨通過溶液歷 0.5 小時，混合物於室溫維持隔夜。經過濾，沉澱以二氯甲烷洗滌，合併有機洗提分濃縮至乾及藉製備性 LC 純化(1 千克矽膠，二氯甲烷/甲醇，98:2 至 90:10)獲得兩種非對映異構物。兩回合所得第一及第二洗提非對映異構物經合併及由甲苯結晶分別獲得 305 毫克純 153 及 480 毫克純 154，11%總產率。

7.3.3. (2S)-2-{4-[(5-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]-2-氧基-1-吡咯啶基}丁醯胺 52 之合成



於配備有磁攪拌器及回流冷凝器且於惰性氣氛下之 50 毫升 3 頸瓶內，1 克(4.44 毫莫耳，1 當量)(2S)-2-[4-(疊氮基甲基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺 32 懸浮於 20 毫升甲苯。加入 1.55 克(4.88 毫莫耳，1.1 當量)1-(三苯基亞磷烷基)丙酮，及混合物加熱至 80℃歷 24 小時。冷卻後，混合物濃縮至乾及藉製備性 LC 純化(1 千克矽膠，二氯甲烷/甲醇/氫氧化銨，94.5:5:0.5)。懸浮於 15 毫升水及凍乾獲得 240 毫克純 52 呈澄清油，42%。

7.3.4. (2S)-2-[4-(異硫氰酸基甲基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺 49 之合成



於 500 毫升壓力瓶內於惰性氣氛下，900 毫克 10%鈀吸附於木炭懸浮於 100 毫升乙醇。加入 8.7 克(38 毫莫耳)(2S)-2-[4-(疊氮基甲基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺 32 於 150 毫升乙醇之溶液及混合物於巴爾氫化器於最高 30psi 氫壓下氫化 2 小時。混合物經除氣，於西萊特/諾萊特襯墊過濾，殘餘物以 2×100 毫升乙醇洗滌及合併濾液濃縮至乾獲得 7.93 克粗 412,100%產率，就此用於次一步驟。GC/MS：199(M+)。

7.3.4.a. (2S)-2-[4-(異硫氰酸基甲基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺 49 之合成

於配備有磁攪拌器及回流冷凝器且於惰性氣氛下之 100 毫升 3 頸瓶內，4.5 克(22.7 毫莫耳，1 當量)硫羰基咪唑溶解於 25 毫升 DMF，混合物冷卻至 0℃。以 30 分鐘時間逐滴加入 4.53 克(22.7 毫莫耳，1 當量)(2S)-2-[4-(胺基甲基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺 412 於 25 毫升 DMF，混合物於室溫攪拌 3 小時及放置隔夜。混合物濃縮至乾，殘餘物溶解於 20 毫升甲苯，再度濃縮至乾，殘餘物藉製備性 LC 純化(350 克矽膠，二氯甲烷/甲醇/氫氧化銨，93.4:6:0.6)獲得 3.1 克粗 49。於 20 毫升醚研製，過濾及殘餘物(1.9 克)由 15 毫升乙腈結晶獲得 1.2 克純 49(22%)。

下表顯示之式 I 化合物可以類似方式或如此處它處所述方式製備。

表中，立體化學資訊含於兩欄標頭爲「組態資料」。第二欄表示化合物是否不具有立體產生中心(非像合)，純對映異構物(純)，外消旋混合物(外消旋)或兩種或多種立體異構物可能爲不等比例之混合物(混合物)。第一欄含有各個已經被辨識出的中心之立體化學標示，接著爲前一欄使用的 IUPAC 編號。單獨編號表示兩種組態皆存在於該中心。編號接著爲「R」或「S」表示該中心已知之絕對組態。編號後面接著「§」表示於該中心僅存在有一個但未知的絕對組態。前方字母(A,B,C,D)係區別同一結構式的各個對映異構物或外消旋混合物。

表中，大半熔點係藉 DSC 曲線起點決定。當標示視覺(熔化計)熔點時，該值以括弧表示。

表中，欄「合成編號」表示實際用於最重要化合物之合成。可能需要略微變化才能獲得類似化合物。此等修改係屬於有機合成業界人士之技巧範圍。

化合物編號	IUPAC 化學名	組態資料		合成	熔點(℃)	LC／MS MH^+	RMN ^1H
1	2-(4-乙基-2-氧基-4-苯基-1-吡咯啶基)乙醯胺	4	外消旋	.	(127-128)		
2	2-(2-氧基-4-苯基-1-吡咯啶基)乙醯胺	4	外消旋		143.0		
3	2-(4-甲基-2-氧基-1-吡咯啶基)乙醯胺	4	外消旋		(116-120)		
4	2-(4-甲基-2-氧基-1-吡咯啶基)丙醯胺	2,4	混合物		(106-107)		
5	2-(4,4-二甲基-2-氧基-1-吡咯啶基)丙醯胺		非像合		(146-150)		
6	(2S)-2-[4-(羥甲基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	A-2S,4§	純		144.3		
7	(2S)-2-[4-(羥甲基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	B-2S,4§	純	.	116.0		
8	(2S)-2-[4-(溴甲基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	A-2S,4§	純	7.1.1.	181.3		
9	(2S)-2-[4-(溴甲基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	B-2S,4§	純	7.1.1.			[1]
10	(2S)-2-[(4R)-4-(碘甲基)-2-氧基吡咯啶基]丁醯胺	2S,4R	純	7.1.1.	91.4		
11	1-[(1S)-1-(胺基羰基)丙基]-5-氧基-3-吡咯啶基羧酸甲酯	A-1S,3§	純				[2]
12	1-[(1S)-1-(胺基羰基)丙基]-5-氧基-3-吡咯啶基羧酸甲酯	B-1S,3§	純	.	104..0		

13	(2S)-2-{2-氧基-4-[(4-苯基-1-六氫吡啡基)甲基]-1-吡咯啶基}丁醯胺	A-2S,3§	純	.	189.0		
14	(2S)-2-{2-氧基-4-[(4-苯基-1-六氫吡啡基)甲基]-1-吡咯啶基}丁醯胺	B-2S,4§	純		202.0		
15	(2S)-2-[2-氧基-4-(1-吡咯啶基甲基)-1-吡咯啶基]丁醯胺	A-2S,4§	純		(99.3-100.4)		
16	(2S)-2-[2-氧基-4-(1-吡咯啶基甲基)-1-吡咯啶基]乙醯胺	B-2S,4§	純	.			[3]
17	(2S)-2-[2-氧基-4-(4-硫嗎啉基甲基)-1-吡咯啶基]丁醯胺	A-2S,4§	純		120.0		
18	(2S)-2-[2-氧基-4-(苯氧甲基)-1-吡咯啶基]丁醯胺	A-2S,4§	純		124.4		
19	(2S)-2-{4-[(異丙基硫烷基)甲基]-2-氧基-1-吡咯啶基}丁醯胺	B-2S,4§	純				[4]
20	(2S)-2-(4-苄基-1-氧基-1-吡咯啶基)丁醯胺	A-2S,4§	純		93.2		
21	(2S)-2-(4-苄基-2-氧基-1-吡咯啶基)丁醯胺	B-2S,4§	純		144.9		
22	(2S)-2-(2-氧基-4-苯基-1-吡咯啶基)丁醯胺	A-2S,4§	純	1.1.1 然後 1.2.1. 然後 1.2.2	89		

23	(2S)-2-(2-氧基-4-苯基-1-吡咯啶基)丁醯胺	B-2S,4§	純	1.1.1 然後 1.2.1. 然後 1.2.2	92.4		
24	(2S)-2-{4-[(異丙基硫烷基)甲基]-2-氧基-1-吡咯啶基}丁醯胺	A-2S,4§	純				[5]
25	(2S)-2-(4-異丙基-2-氧基-1-吡咯啶基)丁醯胺	A-2S,4§	純		103.8		
26	(2S)-2-(4-異丙基-2-氧基-1-吡咯啶基)丁醯胺	B-2S,4§	純		98.1		
27	(2S)-2-[4-(碘甲基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	B-2S,4§	純	7.1.1.	107.7		
28	2-(4-氰基-2-氧基-1-吡咯啶基)丁醯胺	A-2,4	外消旋		211.4		
29	2-(4-氰基-2-氧基-1-吡咯啶基)丁醯胺	B-2,4	外消旋		142.8		
30	(2S)-2-[4-(氯甲基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	A-2S,4§	純	7..1.1.	120.3		
31	{1-[(1S)-1-(胺基羰基)丙基]-5-氧基-3-吡咯啶基}甲基-4-甲基苯磺酸酯	A-1S,3§	純	7.2.1.	111.7		
32	(2S)-2-[(4R)-4-(疊氮基甲基)-2-氧基吡咯啶基]丁醯胺	2S,4R	純	7.2.2	84.8		
33	2-[4-(2,2-二溴乙烯基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	2,4	混合物	6.2.2.然後 6.3.1.	134.8		

34	1-[(1S)-1-(胺基羰基)丙基]-5-氧基-3-吡咯啶羧醯胺	A-1S,3§	純		202.8		
35	(2S)-2-(4-甲基-2-氧基-1-吡咯啶基)丁醯胺	A-2S,4§	純	4.4.	73.9		
36	(2S)-2-(4-甲基-2-氧基-1-吡咯啶基)丁醯胺	B-2S,4§	純	4.4.	56.9		
37	{1-[(1S)-1-(胺基羰基)丙基]-5-氧基-3-吡咯啶基}甲基甲烷磺酸酯	A-1S,3§	純				[6]
38	{1-[(1S)-1-(胺基羰基)丙基]-5-氧基-3-吡咯啶基}甲基硝酸酯	A-1S,3§	純	7.3.1.	135.0		
39	(2S)-2-[2-氧基-4-(1H-四唑-1-基甲基)-1-吡咯啶基]丁醯胺	A-2S,4§	純		181.9		
40	(2S)-2-[2-氧基-4-(1H-四唑-1-基甲基)-1-吡咯啶基]丁醯胺	A-2S,4§	純	7.2.1.	82.3		
41	2-(2-氧基-4-乙烯基-1-吡咯啶基)丁醯胺	2,4	混合物	6.2.1.然後 6.3.1.	120.5		
42	(2S)-2-[4-(氰基甲基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	A-2S,4§	純		138.1		
43	2-{2-氧基-4-[(苯基磺醯基)甲基]-1-吡咯啶基}丁醯胺	A-2S,4§	純	7.2.2.			[7]

44	(2S)-2-[4-(氟基甲基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	A-2S,4§	純		87.1		
45	{1-[(1S)-1-(胺基羰基)丙基]-5-氧基-3-吡咯啶基}甲基苯甲酸酯	A-1S,3§	純		109.8		
46	(2S)-2-[(4R)-4-(2,2-二溴乙烯基)-2-氧基吡咯啶基]丁醯胺	2S,4R	純	6.2.2.然後6.3.1.	111.3		
47	(2S)-2-[(4R)-4-(2,2-二溴乙烯基)-2-氧基吡咯啶基]丁醯胺	2S,4S	純	6.2.2.然後6.3.1	119.0		
48	1-[(1S)-1-(胺基羰基)丙基]-5-氧基-3-吡咯啶羧酸	A-1S,3§	純		152.4		
49	(2S)-2-[4-(異硫氰酸基甲基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	A-2S,4§	純	7.3.4.a	139.6		
50	(2S)-2-[4-(1,3,4-噁二唑-2-基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	A-2S,4§	純				[8]
51	2-[2-氧基-4-(5-硫烷基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡咯啶基]丁醯胺	2,4	混合物		172.8		
52	(2S)-2-{4-[(5-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]-2-氧基-1-吡咯啶基}丁醯胺	A-2S,4§	純				[9]
53	2-[4-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	2,4	混合物		128.2		

54	2-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	2,4	混合物		117.3		
55	(2S)-2-[2-氧基-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)-1-吡咯啶基]丁醯胺	A-2S,4§	純				[30]
56	2-[2-氧基-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基甲基)-1-吡咯啶基]丁醯胺	A-2,4§	混合物		142.6		
57	2-[2-氧基-4-(1H-四唑-1-基甲基)-1-吡咯啶基]丁醯胺	A-2,4	外消旋		228.2		
58	2-[4-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	A-2,4	外消旋		160.3		
59	2-[4-(1-甲基-1H-四唑-5-基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	A-2,4	外消旋		169.2		
60	2-[4-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	B-2,4	外消旋		147.1		
61	2-[4-(1-甲基-1H-四唑-5-基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	B-2,4	外消旋		192.8		
62	2-[4-(5-甲基-1,3-噁唑-2-基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	A-2,4	外消旋		108.7		
63	2-[4-(5-甲基-1,3-噁唑-2-基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	B-2,4	外消旋		167.8		

64	2-[2-氧基-4-(1,3-噻唑-2-基)-1-吡咯啶基]丁醯胺	2,4	混合物	6.8.3 然後 6.3.1.	94.3		
65	2-[2-氧基-4-(4H-1,2,4-三唑-4-基)-1-吡咯啶基]丁醯胺	A-2,4	外消旋		170.9		
66	2-[2-氧基-4-(4H-1,2,4-三唑-4-基)-1-吡咯啶基]丁醯胺	B-2,4	外消旋		186.1		
67	2-[2-氧基-4-(1H-四唑-1-基)-1-吡咯啶基]丁醯胺	B-2,4	外消旋		185.1		
68	(2S)-2-[4-(4-甲氧苯基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	A-2S,4§	純		143.0		
69	(2S)-2-[4-(4-甲氧苯基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	B-2S,4§	純		147.3		
70	2-[2-氧基-4-(3-吡啶基羰基)-1-吡咯啶基]丁醯胺	2,4	混合物				[10]
71	(2S)-2-[2-氧基-4-(2-噻吩基)-1-吡咯啶基]丁醯胺	A-2S,4§	純	4.1.1.然後 4.1.2.	69.3		
72	(2S)-2-[2-氧基-4-(2-噻吩基)-1-吡咯啶基]丁醯胺	B-2S,4§	純	4.1.1.然後 4.1.2.	120.5		

73	(2S)-2-[4-(2-甲氧苯基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	A-2S,4§	純	4.1.1. 然後 4.1.2.1 然後 4.1.2.2	112.0		
74	(2S)-2-[4-(4-硝基苯基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	A-2S,4§	純	4.1.1. 然後 4.1.2.1 然後 4.1.2.2	150.2		
75	(2S)-2-[4-(3-甲氧苯基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	B-2S,4§	純	4.1.1. 然後 4.1.1.1 然後 4.2.1.2	91.3		
76	(2S)-2-[4-(4-硝基苯基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	B-2S,4§	純		146.5		
77	(2S)-2-[4-(3-甲氧苯基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	A-2S,4§	純		73.7		
78	(2S)-2-[4-(2-甲氧苯基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	B-2S,4§	純		115.0		
79	(2S)-2-[4-(4-胺基苯基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	A-2S,4§	純		129.0		
80	2-[2-氧基-4-[(E)-2-苯基乙烯基]-1-吡咯啶基]丁醯胺	2,4	混合物		100.2		

81	(2S)-2-[4-(4-疊氮基苯基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	A-2S,4§	純	4.2.2.	91.4		
82	(2S)-2-[4-(4-疊氮基苯基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	B-2S,4§	純		96.6		
83	(2S)-2-[2-氧基-4-(3-噻吩基)-1-吡咯啶基]丁醯胺	A-2S,4§	純	4.1.1.然後 4.1.2.	(93-95)		
84	(2S)-2-[2-氧基-4-(2-噻吩基)-1-吡咯啶基]丁醯胺	B-2S,4§	純		84.0		
85	(2S)-2-[2-氧基-4-(2-噻吩基)-1-吡咯啶基]丁醯胺	A-2S,4§	純		120.4		
86	(2S)-2-[4-(3-疊氮基苯基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	A-2S,4§	純	4.2.2.	94.5		
87	(2S)-2-[4-(3-疊氮基苯基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	B-2S,4§	純	4.2.2.	98.0		
88	(2S)-2-[2-氧基-4-(3-噻吩基)-1-吡咯啶基]丁醯胺	B-2S,4§	純	4.1.1.然後 4.1.2.			[11]
89	(2S)-2-[4-(4-胺基苯基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	B-2S,4§	純	4.1.1. 然後 4.2.1.1 然後 4.2.1.2			[12]

90	(2S)-2-[4-(3-胺基苯基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	A-2S,4§	純				[13]
91	(2S)-2-[4-(3-胺基苯基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	B-2S,4§ (1HCl)	純		226.4		
92	(2S)-2-[(4S)-2-氧基-4-乙烯基吡咯啶基]丁醯胺	2S,4S	純	6.2.1.然後 6.3.1.	79.0		
93	(2S)-2-[(4R)-2-氧基-4-乙烯基吡咯啶基]丁醯胺	2S,4R	純	6.2.1.然後 6.3.1.	68.3		
94	2-[4-(溴苯基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	A-2S,4§	純		129.4		
95	2-[4-(2-溴苯基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	B-2S,4§	純	1.1.1.然後 1.2.1.然後 1.2.2.	165.4		
96	2-[(2-氧基-4-(3-吡啶基)-1-吡咯啶基)丁醯胺	2,4	混合物	3.1.1.a 至 3.1.1.g	104.3		
97	2-[4-(1-氧化-3-吡啶基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	2，4	混合物		217.4		
98	(2S)-2-(4-[1,1'-聯苯]-4-基-2-氧基-1-吡咯啶基)丁醯胺	A-2S,4§	純	4.1.1.然後 4.1.2.1 然後 4.1.2.2			[14]

99	(2S)-2-(4-[1,1'-聯苯]-4-基-2-氧基-1-吡咯啶基)丁醯胺	B-2S,4§	純				[15]
100	(2S)-2-{4-[(甲基硫烷基)甲基]-2-氧基-1-吡咯啶基}丁醯胺	A-2S,4§	純	7.2.2.			[16]
101	(2S)-2-[4-(1-萘基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	A-2S,4§	純		172.7		
102	(2S)-2-[4-(1-萘基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	B-2S,4§	純		135.7		
103	2-[4-(碘甲基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	2,4	混合物	7.1.1.	171.1		
104	2-[4-(氯甲基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	2,4	混合物		166.6		
105	(2S)-2-[(4R)-4-(碘甲基)-2-氧基-1-吡咯啶基]戊醯胺	A-2S,4R	純	7.1.1.	161.7		
106	(2S)-2-[(4S)-4-(碘甲基)-2-氧基-1-吡咯啶基]戊醯胺	A-2S,4S	純		119.4		
107	(2S)-2-[4-(3-胺基-2,4,6-三溴苯基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	A-2S,4§	純				[17]
108	(2S)-2-(4-己基-2-氧基-1-吡咯啶基)丁醯胺	A-2,4	外消旋			255	

109	(2S)-2-(4-己基-2-氧基-1-吡咯啶基)丁醯胺	B-2,4	外消旋			255	
110	(2S)-2-[(4R)-4-(碘甲基)-2-氧基吡咯啶基]丙醯胺	2S,4R	純	7.1.1.	147		
111	(2S)-2-[(4S)-4-(碘甲基)-2-氧基吡咯啶基]丙醯胺	2S,4R	純	7.1.1.	116.3		
112	2-(4-己基-2-氧基-1-吡咯啶基)丙醯胺	A-2,4	外消旋			241	
113	2-(4-己基-2-氧基-1-吡咯啶基)丙醯胺	B-2,4	外消旋			241	
114	2-(4-己基-2-氧基-1-吡咯啶基)十四烷醯胺	A-2,4	外消旋			395	
115	2-(4-己基-2-氧基-1-吡咯啶基)十四烷醯胺	B-2,4	外消旋			395	
116	2-(4-己基-2-氧基-1-吡咯啶基)己醯胺	A-2,4	外消旋			283	
117	2-(4-己基-2-氧基-1-吡咯啶基)戊醯胺	B-2,4	外消旋			269	
118	2-(4-己基-2-氧基-1-吡咯啶基)庚醯胺	2,4	混合物			297	
119	2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)丙醯胺	2,4	混合物	3.1.1.a 至 3.1.1.g		199	
120	2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)辛醯胺	2,4	混合物			269	
121	2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)己醯胺	2,4	混合物			241	

122	2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)己醯胺	2,4	混合物			241	
123	2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)己醯胺	2,4	混合物			227	
124	2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)戊醯胺	2,4	混合物			227	
125	2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)庚醯胺	2,4	混合物			255	
126	2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)庚醯胺	2,4	混合物			255	
127	2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)丁醯胺	A-2,4	外消旋	3.1.1.a 至 3.1.1.g		213	
128	2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)乙醯胺	4	外消旋			185	
129	(2S)-2-{4-[(甲基磺醯基)甲基]-2-氧基-1-吡咯啶基}丁醯胺	A-2S,4§	純		134.5		
130	2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)-2-苯基乙醯胺	A-2,4	外消旋			261	
131	2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)-2-苯基乙醯胺	B-2,4	外消旋			261	
132	2-(2-氧基-4-戊基-1-吡咯啶基)十四烷醯胺	2,4	混合物			381	
133	2-(2-氧基-4-戊基-1-吡咯啶基)辛醯胺	A-2,4	外消旋			297	
134	2-(2-氧基-4-戊基-1-吡咯啶基)辛醯胺	B-2,4	外消旋			297	
135	2-(2-氧基-4-戊基-1-吡咯啶基)己醯胺	A-2,4	外消旋			269	

136	2-(2-氧基-4-戊基-1-吡咯啶基)己醯胺	B-2,4	外消旋			269	
137	2-(2-氧基-4-戊基-1-吡咯啶基)戊醯胺	A-2,4	外消旋			255	
138	2-(2-氧基-4-戊基-1-吡咯啶基)戊醯胺	B-2,4	外消旋			255	
139	2-(2-氧基-4-戊基-1-吡咯啶基)庚醯胺	2,4	混合物			284	
140	2-(2-氧基-4-戊基-1-吡咯啶基)-2-苯基乙醯胺	2,4	混合物			289	
141	2-(2-氧基-4-戊基-1-吡咯啶基)丁醯胺	A-2,4	外消旋			241	
142	2-(2-氧基-4-戊基-1-吡咯啶基)丁醯胺	B-2,4	外消旋	3.1.1.a 至 3.1.1.g		241	
143	2-(2-氧基-4-戊基-1-吡咯啶基)乙醯胺	4	外消旋			213	
144	(2S)-2-[(4R)-4-(碘甲基)-2-氧基吡咯啶基]-N,N-二甲基丁醯胺	2S,4R	純		53.8		
145	(2S)-2-[(4S)-4-(碘甲基)-2-氧基吡咯啶基]-N,N-二甲基丁醯胺	2S,4R	純		94.8		
146	(2S)-2-[(4R)-4-(碘甲基)-2-氧基吡咯啶基]-N-甲基丁醯胺	2S,4R	純	7.1.1.	66.6		
147	2-[4-(1,3-苯并二氧伍圜-5-基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	2,4	混合物			291	

148	(2S)-2-(4-新戊基-2-氧基-1-吡咯啶基)丁醯胺	A-2S,4§	純		187.0		
149	(2S)-2-(4-新戊基-2-氧基-1-吡咯啶基)丁醯胺	B-2S,4§	純	1.1.1 然後 1.2.1.然後 1.2.2.	155.7		
150	(2S)-2-{4-[(甲基亞磺醯基)甲基]-2-氧基-1-吡咯啶基}丁醯胺	A-2S,4§	純				[18]
151	(2S)-2-(4-乙基-2-氧基-1-吡咯啶基)丁醯胺	A-2S,4§	純	1.1.1.然後 1.2.1.然後 1.2.2.			[19]
152	(2S)-2-(4-乙基-2-氧基-1-吡咯啶基)丁醯胺	B-2S,4§	純	1.1.1.然後 1.2.1.然後 1.2.2.			[20]
153	2-{4-[(苄氧)甲基]-2-氧基-1-吡咯啶基}丁醯胺	A-2,4	外消旋		101.8		
154	2-{4-[(苄氧)甲基]-2-氧基-1-吡咯啶基}丁醯胺	B2,4	外消旋		119.1		
155	(2S)-2-[(4S)-4-(碘甲基)-2-氧基 吡咯啶基]-N-甲基丁醯胺	2S,4S	純				[21]

156	2-[4-(2,2-二氟乙烯基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	2,4	混合物	6.2.3.然後 6.3.1.	127.2		
157	2-[4-(2,2-二氟乙基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	2,4	混合物		136.8		
158	(2S)-2-[(4S)-2-氧基-4-丙基吡咯啶基]丁醯胺	2S,4S	純	2.5	82.1		
159	(2S)-2-[(4R)-2-氧基-4-丙基吡咯啶基]丁醯胺	2S,4S	純	2.5	74.3		
160	2-[2-氧基-4-(三氟甲基)-1-吡咯啶基]丁醯胺	A-2,4	外消旋		121.3		
161	2-[2-氧基-4-(三氟甲基)-1-吡咯啶基]丁醯胺	B-2,4	外消旋		180.3		
162	2-{4-[(Z)-2-氟乙烯基]-2-氧基-1-吡咯啶基}丁醯胺	2,4	混合物	6.2.4.然後 6.3.1.	105.0		
163	2-[4-(2-甲基-1-丙烯基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	2,4	混合物	3.2.1.然後 6.3.2.	118.1		
164	2-(4-丁基-2-氧基-1-吡咯啶基)丁醯胺	2,4	混合物	2.1.1.然後 2.2.	108.8		

165	2-[4-(環丙基甲基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	2,4	混合物	2.1.2.然後2.2.			[22]
166	2-(4-異丁基-2-氧基-1-吡咯啶基)丁醯胺	2,4	混合物	6.2.1.然後6.5.然後6.3.1.	120.2		
167	2-[4-(2-氯-6-氟苯基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	2,4	混合物			299/301	
168	2-[4-(2-萘基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	2,4	混合物			297	
169	2-[4-(4-氯苯基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	2,4	混合物	3.1.1.a 至 3.1.1.g		281	
170	2-[4-(3-氯苯基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	2,4	混合物	3.1.1.a 至 3.1.1.g			
171	2-[2-氧基-4-[2-(三氟甲基)苯基]-1-吡咯啶基]丁醯胺	2,4	混合物	3.1.1.a 至 3.1.1.g		315	
172	2-[4-(4-甲基苯基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	2,4	混合物			261	
173	2-[4-(2-氟苯基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	2,4	混合物	3.1.1.a 至 3.1.1.g			

174	2-[4-(3-甲基苯基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	2,4	混合物	3.1.1.a 至 3.1.1.g			
175	(2S)-2-[2-氧基-4-(2-苯基乙基)-1-吡咯啶基]丁醯胺	B-2S,4§	純	1.1.2.然後 1.2.1.然後 1.2.3.	89.5		
176	(2S)-2-[2-氧基-4-(2-苯基乙基)-1-吡咯啶基]丁醯胺	A-2S,4§	純	1.1.2.然後 1.2.1.然後 1.2.3.	100.2		
177	2-(4-己基-2-氧基-1-吡咯啶基)辛醯胺	2,4	混合物			311	
178	2-(4-己基-2-氧基-1-吡咯啶基)己醯胺	B-2,4	外消旋			283	
179	2-(4-己基-2-氧基-1-吡咯啶基)戊醯胺	A-2,4	外消旋			269	
180	(2S)-2-[4-(3-溴苯基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	A-2S,4§	純	1.1.2.ii 然後 1.2.1. 然後 1.2.2.	99.6		
181	(2S)-2-[4-(3-溴苯基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	B-2S,4§	純	1.1.2.ii 然後 1.2.1. 然後 1.2.2.	116.9		
182	2-{4-[3,5-貳(三氟甲基)苯基]-2-氧基-1-吡咯啶基}丁醯胺	A-2§,4§	純	3.1.1.a.至 3.1.1.g.	97.2		

183	2-{4-[3,5-貳(三氟甲基)苯基]-2-氧基-1-吡咯啶基}丁醯胺	B-2§,4§	純		97.2		
184	2-{4-[3,5-貳(三氟甲基)苯基]-2-氧基-1-吡咯啶基}丁醯胺	C-2§,4§	純		148.6		
185	2-{4-[3,5-貳(三氟甲基)苯基]-2-氧基-1-吡咯啶基}丁醯胺	D-2§,4§	純	3.1.1.a 至 3.1.1.g	148.6		
186	2-[4-(3,4-二氯苯基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	A-2§,4§	純		177.9		
187	2-[4-(3,4-二氯苯基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	B-2§,4§	純	3.1.1.a 至 3.1.1.g	177.9		
188	2-[4-(2,4-二氯苯基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	A-2,4	外消旋	3.1.1.a 至 3.1.1.g	154.7		
189	2-[4-(2,4-二氯苯基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	B-2,4	外消旋		178.7		
190	(2S)-2-[4-(3,5-二溴苯基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	B-2S,4§	純	3.1.1.a 至 3.1.1.g	201.4		
191	2-(2-氧基-4-{3-[(三氟甲基)硫烷基]苯基}-1-吡咯啶基)丁醯胺	A-2§,4§	純		138.0		
192	2-(2-氧基-4-{3-[(三氟甲基)硫烷基]苯基}-1-吡咯啶基)丁醯胺	B-2§,4§	純		137.4		

193	2-(2-氧基-4-{3-[(三氟甲基)硫烷基]苯基}-1-吡咯啶基)丁醯胺	C-2§,4§	純		84.4		
194	2-(2-氧基-4-{3-[(三氟甲基)硫烷基]苯基}-1-吡咯啶基)丁醯胺	D-2§,4§	純		83.8		
195	2-[4-(2-呋喃基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	A-2,4	外消旋	3.1.1.a 至 3.1.1.g			[23]
196	2-[4-(2-呋喃基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	B-2,4	外消旋	3.1.1.a 至 3.1.1.g			[24]
197	(2S)-2-[2-氧基-4-(3-苯基丙基)-1-吡咯啶基]丁醯胺	2S,4	混合物	1.1.2.然後 1.2.1.然後 1.2.3.	92.5		
198	(2S)-2-[4-(3,5-二溴苯基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	A-2S,4§	純	1.1.2.ii 然後 1.2.1. 然後 1.2.2.	118.6		
199	2-[4-(3,4-二氯苯基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	C-2§,4§,	純		153.8		
200	2-[4-(3,4-二氯苯基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	D-2§,4§	純	3.1.1.a 至 3.1.1.g	154.4		
201	2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)丁醯胺	2,4	混合物	3.1.1.a 至 , 3.1.1.g	99.8		

202	2-[4-(3-氯苯基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	C-2§,4§	純		111.8		
203	2-[4-(3-氯苯基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	B-2§,4§	純		113.2		
204	2-[4-(3-氯苯基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	A-2§,4§	純	3.1.1.a 至 3.1.1.g	113.4		
205	2-[4-(3-氯苯基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	D-2§,4§	純	3.1.1.a 至 3.1.1.g	113.4		
206	2-(4-乙炔基-2-氧基-1-吡咯啶基)丁醯胺	A-2§,4§	純		147		
207	2-(4-乙炔基-2-氧基-1-吡咯啶基)丁醯胺	B-2§,4§	純	6.4	115.2		
208	2-[4-(2-氟苯基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	A-2§,4§	純		120.7		
209	2-[4-(2-氟苯基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	C-2§,4§		3.1.1.a 至 3.1.1.g	123.7		
210	2-[4-(2-氟苯基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	B-2§,4§	純		154.26		
211	2-[4-(2-氟苯基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	D-2§,4§	純	3.1.1.a 至 3.1.1.g	150.9		
212	(2S)-2-[4-(環丙基甲基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	A-2§,4§	純	2.1.2.然後 2.2.	104.4		

213	(2S)-2-[(4S)-4-(2,2-二氟乙烯基)-2-氧基吡咯啶基]丁醯胺	2S,4S	純	6.2.3.然後6.3.1.	76.1		
214	(2S)-2-[2-氧基-4-(3,3,3-三氟丙基)-1-吡咯啶基]丁醯胺	A-2§,4§	純	2.1.1.然後2.2.	120.9		
215	(2S)-2-[2-氧基-4-(3,3,3-三氟丙基)-1-吡咯啶基]丁醯胺	B-2§,4§	純	2.1.1.然後2.2.	115.9		
216	2-[4-(3-甲基苯基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	A2§,4§	純				[25]
217	2-[4-(3-甲基苯基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	C-2§,4§	純				[26]
218	2-[4-(3-甲基苯基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	B-2§,4§	純		84.26		
219	2-[4-(3-甲基苯基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	D-2§,4§	純	3.1.1.a 至3.1.1.g	79.4		
220	2-[2-氧基-4-(5-嘧啶基)-1-吡咯啶基]丁醯胺	2,4	混合物				[27]
221	(2S)-2-[4-(環丙基甲基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	B-2§,4§	純	2.1.2.然後2.2.	93.9		
222	(2S)-2-[(4R)-4-(2,2-二氟乙烯基)-2-氧基吡咯啶基]丁醯胺	2S,4R	純	6.2.3.然後6.3.1.	104		

223	(2S)-2-[2-氧基-4-(1H-吡咯-1-基)-1-吡咯啶基]丁醯胺	B-2S,4§	純	5.8.			[28]
224	(2S)-2-(4-烯丙基-2-氧基-1-吡咯啶基)丁醯胺	B-2S,4§		2.1.2.ii 然後 2.2.	69.2		
225	(2S)-2-[4-(2-碘丙基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	A-2S,4§	純	2.1.2.ii 然後 2.2.	165.4		
226	(2S)-2-[4-(2-碘丙基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	B-2S,4§	純	2.1.2.ii 然後 2.2.	171.1		
227	(2S)-2-[4-(甲氧甲基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	B-2S,4§	純				[29]
228	(2S)-2-(4-烯丙基-2-氧基-1-吡咯啶基)丁醯胺	A-2S,4§	純	2.1.2.ii 然後 2.2.	58.3		
229	(2S)-2-[2-氧基-4-(2-氧基丙基)-1-吡咯啶基]丁醯胺	A-2S,4§	純	2.3.	90.6		
230	(2S)-2-[2-氧基-4-(氧基丙基)-1-吡咯啶基]丁醯胺	B-2S,4§	純		129.5		
231	(2S)-2-[(4S)-4-(2-羥丙基)-2-氧基吡咯啶基]丁醯胺	A- 2S,4S,2§	純		139.46		
232	(2S)-2-[(4S)-4-(2-羥丙基)-2-氧基吡咯啶基]丁醯胺	B-2S,4S,2§	純		106.2		

233	(2S)-2-[(4R)-4-(2-羥丙基)-2-氧基吡咯啶基]丁醯胺	B-2S,4R,2§	純		133.0		
234	(2S)-2-[4-(2-溴-1H-吡咯-1-基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	B-2S,4§	純	5.7			[31]
235	2-[4-(3-疊氮基-2,4,6-三氟苯基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	A-2,4	外消旋				[32]
236	2-[4-(3-疊氮基-2,4,6-三氟苯基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	B-2,4	外消旋				[33]
237	(2S)-2-[4-(2,5-二溴-1H-吡咯-1-基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	B-2S,4§	純				[34]
238	(2R)-2-[(4S)-2-氧基-4-丙基吡咯啶基]丁醯胺	2R,4S	純		74.9		
239	(2R)-2-[(4R)-2-氧基-4-丙基吡咯啶基]丁醯胺	2R,4R	純		84.8		
240	2-(4-乙基-2-氧基-4-苯基-1-吡咯啶基)丁醯胺	A-2§,4§	純		137.2		
241	2-(4-乙基-2-氧基-4-苯基-1-吡咯啶基)丁醯胺	B-2§,4§	純		137.3		
242	2-(4-乙基-2-氧基-4-苯基-1-吡咯啶基)丁醯胺	C-2§,4§	純		112		

243	2-(4-乙基-2-氧基-4-苯基-1-吡咯啶基)丁醯胺	D-2§,4§	純		112.2		
244	(2R)-2-[4-(甲氧甲基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	A-2R,4§	純		73.5		
245	2-[4-(甲氧甲基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	A-2§,4§	純		58.6		
246	2-[4-(甲氧甲基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	B-2§,4§	純		59.7		
247	2-{4-[3-(環戊基)-4-甲氧甲基]-2-氧基-1-吡咯啶基}丁醯胺	2,4	混合物			361	
248	2-{4-[3-(環戊基)-4-甲氧甲基]-2-氧基-1-吡咯啶基}丁醯胺	2,4	混合物			361	
249	(2S)-2-[(4R)-4-(2-羥丙基)-2-氧基吡咯啶基]丁醯胺	A- 2S,4R,2§	純			229	
250	(2S)-2-(4-甲基-2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)丁醯胺	A-2S,4§	純	2.1.2.然後2.2.	133.3		
251	(2R)-2-[4-(2,2-二氯乙烯基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	A-2S,4§	純	6.2.2.然後6.3.1.	68.2		
252	(2R)-2-[4-(2,2-二氯乙烯基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	B-2S,4§	純	6.2.2.然後6.3.1.	96.4		

253	2-(4-乙基-4-甲基-2-氧基-1-吡咯啶基)丁醯胺	A-2S,4§	純		66.4		
255	2-(4-乙基-4-甲基-2-氧基-1-吡咯啶基)丁醯胺	B-2S,4§	純		127.6		
256	(2S)-2-(2-氧基-4,4-二丙基-1-吡咯啶基)丁醯胺	2S	純		116.6		
257	2-(3,3-二甲基-2-氧基-4-苯基-1-吡咯啶基)丁醯胺	A-2§,4§	純		100		
258	2-(3,3-二甲基-2-氧基-4-苯基-1-吡咯啶基)丁醯胺	B-2§,4§	純		100.8		
259	2-(3,3-二甲基-2-氧基-4-苯基-1-吡咯啶基)丁醯胺	C-2§,4§	純		84.2		
260	2-(3,3-二甲基-2-氧基-4-苯基-1-吡咯啶基)丁醯胺	D-2§,4§	純		87.8		
261	(2S)-2-(4-甲基-2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)丁醯胺	B-2S,4§	純		65.1		
262	(2S)-2-(3-苄基-2-氧基-1-吡咯啶基)丁醯胺	A-2S,4§	純			261	
263	(2R)-2-(3-苄基-2-氧基-1-吡咯啶基)丁醯胺	B-2S,4§	純		53.5		

264	2-[4-(溴乙炔基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	2,4§	混合物	6.4.1.	173.2		
265	2-[(4S)-4-(2,2-二氟丙基)-2-氧基吡咯啶基]丁醯胺	2,4S	混合物	2.4.2.	110.9		
266	(2S)-2-[4-(5-胺基-2,4-二溴苯基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	A-2S,4§	純			418/420/422	
267	(2S)-2-[4-(溴乙炔基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺	A-2S,4§	純	6.4.1.	103.9		
268	(2S)-2-[4-(2,2-二氟乙烯基)-2-氧基吡咯啶-1-基]丁酸	B-2S,4§	純		87.4		
269	(2S)-2-(4-乙炔基-2-氧基-1-吡咯啶基)丁醯胺	A-2S,4§	純	6.4.1.	146.6		
270	(2S)-2-(3,3-二乙基-2-氧基-1-吡咯啶基)丁醯胺	2S	純			227	
271	2-(3-苄基-3-甲基-2-氧基-1-吡咯啶基)丁醯胺	A-2,3§	混合物		118		
272	2-(3-苄基-3-甲基-2-氧基-1-吡咯啶基)丁醯胺	B-2,3§	混合物			275	
273	(2S)-2-(3-苄基-3-甲基-2-氧基-1-吡咯啶基)丁醯胺	A-2S,4§	純		56.8		

274	2-[4-(5-甲基-2-噻吩基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺						
275	2-[4-(5-乙醯基-2-噻吩基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺						
276	2-[4-(5-氰基-2-噻吩基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺						
277	2-[4-(3-溴-2-噻吩基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺						
278	2-[4-(4-甲基-2-噻吩基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺						
279	(2S)-2-[2-氧基-4-(3,3,3-三氟-1-丙炔基)-1-吡咯啶基]丁醯胺						
280	(2S)-2-[2-氧基-4-(1-丙炔基)-1-吡咯啶基]丁醯胺						
281	(2S)-2-[4-(環氧丙基乙炔基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺						
282	(2S)-2-[4-(3-甲基-1-丁炔基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺						
283	(2S)-2-[4-(1-丁炔基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺						

284	3-甲基-2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)-3-硫烷基丁醯胺	2,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		259	
285	5-{[胺基(亞胺基)甲基]胺基}-2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)戊醯胺	2,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		284	
286	4-(二甲基胺基)苄基 5-胺基-5-氧基-4-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)戊醯酯	4,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		257	
287	3-(1-苄基-1H-咪唑-4-基)-2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)丙醯胺	2,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		355	
288	3-(1H-咪唑-4-基)-2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)丙醯胺	2,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		265	
289	2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)-3-(3-吡啶基)丙醯胺	2,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		276	
290	2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)-3-(3-噻吩基)丙醯胺	2,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		281	
291	3-(苄氧)-2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)丁醯胺	2,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		319	
292	3-(苄氧)-2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)丙醯胺	2,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		305	
293	4-羥-2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)丁醯胺	2,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		229	

294	3-羥-2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)丙醯胺	2,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		215	
295	3-(乙基硫烷基)-2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)丙醯胺	2,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		259	
296	3-(苄基硫烷基)-2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)丙醯胺	2,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		321	
297	3-[(4-甲氧苄基)硫烷基]-2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)丙醯胺	2,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		351	
298	3-(第三丁基二硫烷基)-2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)丙醯胺	2,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		319	
299	3-(第三丁基硫烷基)-2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)丙醯胺	2,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		287	
300	4-(甲基亞磺醯基)-2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)丁醯胺	2,4,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		275	
301	4-(甲基磺醯基)2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)丁醯胺	2,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		291	
302	3-{[(乙醯胺基)甲基]硫烷基}-2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)丙醯胺	2,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		302	
303	3-環己基-2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)丙醯胺	2,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		281	

304	2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)戊醯胺	2,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		227	
305	2-環己基-2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)乙醯胺	2,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		267	
306	3-環丙基-2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)丙醯胺	2,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		239	
307	4-甲基-2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)-4-戊烯醯胺	2,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		239	
308	5-甲基-2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)己醯胺	2,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		255	
309	2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)己醯胺	2,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		241	
310	3-(4-疊氮苯基)-2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)丙醯胺	2,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		316	
311	3-[4-(烯丙氧基)苯基]-2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)丙醯胺	2,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		331	
312	3-(4-硝基苯基)-2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)丙醯胺	2,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		320	
313	2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)-4-苯基丁醯胺	2,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		289	

314	3-(4-苯甲醯基苯基)-2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)丙醯胺	2,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		379	
315	3-(4-羥苯基)-2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)丙醯胺	2,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		291	
316	3-(4-甲氧苯基)-2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)丙醯胺	2,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		305	
317	3-[1,1'-聯苯]-4-基-2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)丙醯胺	2,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		351	
318	3-(1-萘基)-2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)丙醯胺	2,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		325	
319	3-(4-甲基苯基)-2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)丙醯胺	2,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		289	
320	3-(4-氟苯基)-2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)丙醯胺	2,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		293	
321	3-(3-氟苯基)-2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)丙醯胺	2,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		293	
322	3-(2-氟苯基)-2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)丙醯胺	2,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		293	
323	3-(3,4-二氟苯基)-2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)丙醯胺	2,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		311	

324	3-(4-溴苯基)-2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)丙醯胺	2,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		354	
325	3-(4-碘苯基)-2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)丙醯胺	2,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		401	
326	3-(4-氯苯基)-2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)丙醯胺	2,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		309	
327	3-(2-氯苯基)-2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)丙醯胺	2,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		309	
328	3-(3-氯苯基)-2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)丙醯胺	2,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		309	
329	3-(4-胺基苯基)-2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)丙醯胺	2,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		290	
330	4-胺基-2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)丁醯胺	2,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		228	
331	6-({[5-(二甲基胺基)-1-萘基]磺醯基}胺基)-2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)己醯胺	2,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		489	
332	5-[(胺基羰基)胺基]-2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)戊醯胺	2,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		285	

333	6-[(胺基羰基)胺基]-2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)己醯胺	2,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		299	
334	2,5-貳(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)戊醯胺	2,4,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		352	
335	2,4-貳(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)丁醯胺	2,4,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		338	
336	N-[5-胺基-5-氧基-4-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)戊基]-2-吡咁羧醯胺	4,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		348	
337	6-[(6-{[5-(2-氧基六氫-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-基)戊醯基]胺基}己醯基}胺基]-2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)己醯胺	3a,4,6,a,2,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		595	
338	5-胺基-2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)戊醯胺	2,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		242	
339	3-胺基-3-氧基-2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)丙基胺基甲酸苄酯	2,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		348	
340	5-胺基-5-氧基-4-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)戊基胺基甲酸烯丙酯	4,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		326	
341	5{[亞胺基(2-氧化-2-氧基肼基)甲基)胺基}-2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)戊醯胺	2,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		329	
342	6-胺基-6-氧基-5-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯	5,4	混合物	1.3.1.然後		424	

	啶基)己基胺基甲 2-氯苄酯			1.3.2.			
343	6-(乙醯胺基)-2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)己醯胺	2,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		298	
344	2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)-6-[(三氟乙醯基)胺基]己醯胺	2,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		352	
345	6-{[(5-(2-氧基六氫-1H-噻吩并[3.4-d]咪唑-4-基)戊醯基)胺基}-2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)己醯胺	2,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		482	
346	4-胺基-4-氧基-3-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)丁酸	3,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		243	
347	4-胺基-4-氧基-3-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)丁酸環己酯	3,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		325	
348	5-胺基-5-氧基-4-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)戊酸環己酯	4,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		339	
349	5-胺基-5-氧基-4-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)戊酸烯丙酯	4,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		297	
350	2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)-3-(1,3-噻唑-4-基)丙醯胺	2,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		282	
351	2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)-4-戊烯醯	2,4	混合物	1.3.1.然後		225	

	胺			1.3.2.			
352	3-(1H-吲哚-3-基)-2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)丙醯胺	2,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		314	
353	(3R)-3-羥-2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)丁醯胺	3R,2,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		229	
354	4-(甲基硫烷基)-2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)丁醯胺	2,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		259	
355	2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)-3-苯基丙醯胺	2,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		275	
356	3-[4-(苄氧)苯基]-2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)丙醯胺	2,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		381	
357	6-胺基-2-(2-氧基-4-丙基-1-吡咯啶基)己醯胺	2,4	混合物	1.3.1.然後 1.3.2.		256	
358	(2S)-2-[4-(2,2,2-三氟乙基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺						
359	(2S)-2-[4-(2-氯-2,2-二氟乙基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺						
360	(2S)-2-[4-(2-溴-2,2-二氟乙基)-2-氧基-1-吡咯啶基]丁醯胺						

^{1}H NMR 編號	^{1}H NMR 說明	溶劑
[1]	0.80(t,3H); 1.40-1.60(m,1H); 1.75-1.95(m,1H); 2.10(dd,1H); 2.45(dd,1H,與溶劑部分重疊); 2.8(m, 1H); 3.05(dd,1H); 3.60(m,3H); 4.45(dd,1H); 6.90(s(寬),1H); 7.30(s(寬),1H).	DMSO
[2]	0.80(t,3H); 1.45-1.70(m,1H); 1.75-1.95(m,1H); 2.50(m,1H,與溶劑部分重疊); .3.40(m,1H); 3.50-3.70 (m,5H, 與溶劑部分重疊); 4.45(dd,1H); 6.90(s(寬),1H); 7.30(s(寬),1H).	DMSO
[3]	0.80(t,3H); 1.40-1.90(m,6H); 2.10(dd,1H); 2.30-2.60(m,6H); 3.05(dd,1H); 3.60(dd,1H); 3.60(dd,1H); 4.30(dd,1H); 6.90(s(寬),1H); 7.30(s(寬),1H).	DMSO
[4]	0.80(t,3H); 1.20(d,6H); 1.40-1.60(m,1H); 1.70-1.85(m,1H); 2.45(dd,1H); 2.35-2.55(m,1H,與溶劑部分重疊); 2.55(m,2H); 2.90(s,1H); 3.00(m,1H); 3.60(m,1H);4.30(dd,1H); 6.90(s(寬),1H); 7.30(s(寬),1H).	DMSO
[5]	0.80(t,3H); 1.20(d,6H); 1.40-1.65(m,1H); 1.75-1.90(m,1H); 2.15(dd,1H); 2.35-2.55(m,1H); 2.55(d,2H); 2.95(s,1H); 3.30(m,1H,與溶劑重疊); 3.45(m,1H); 4.45(dd,1H); 6.90(s(寬),1H); 7.30(s(寬),1H).	DMSO
[6]	0.80(t,3H); 1.40-1.65(m,1H); 1.75-1.95(m,1H); 2.10(dd,1H); 2.45(dd,1H,與溶劑部分重疊); 2.75(m, 1H); 3.20-3.50(m,5H, 與溶劑部分重疊); 4.30(d,2H); 4.45(dd,1H); 6.90(s(寬),1H); 7.35(s(寬),1H).	DMSO
[7]	0.80(t,3H); 1.40-1.60(m,1H); 1.70-1.90(m,1H); 2.20(dd,1H); 2.45(dd,1H); 2.60(m,1H);3.25(m,1H,,與溶劑重疊); 3.45(dd,1H); 3.60(d,2H); 4.30(dd,1H); 6.90(s(寬),1H); 7.30(s(寬),1H); 7.60-8.00(m,5H)..	DMSO
[8]	0.85(t,3H); 1.55-1.70(m,1H); 1.80-1.95(m,1H); 2.65(dd,1H); 2.85(dd,1H);3.45(dd,1H);3.80(m,2H), 4.05(m,1H); 4.50(dd,1H);6.80 (s(寬),1H); 7.40(s(寬),1H);9.20(s,1H)..	DMSO
[9]	0.65(t,3H); 1.40-1.60(m,1H); 1.75-1.90(m,1H); 2.15(dd,1H); 2.30(s,3H); 2.45(dd,1H); 2.80-2.95	DMSO

	(m,1H); 3.25-3.40(m,2H); 4.30-4.45(m,3H); 7.10(s(寬),1H); 7.40(s(寬),1H); 7.50(s,1H).,	
[10]	0.70-0.90(m,3H); 1.40-1.70(m,1H); 1.80-1.90(m,1H); 2.50-2.90(m,4H,與溶劑部分重疊); 3.50(dd, 非對映異構物之一之 1H),3.70(dd,1H,兩種非對映異構物之 1H); 3.80(dd～t, 非對映異構物之一之 1H)4.30-4.50(m,2H); 6.90(s(寬),1H); 7.30(s(寬),1H);7.60(dd,1H); 8.45(d,1H); 8.80(d,1H); 9.20(s(寬),1H).	DMSO
[11]	0.75(t,3H); 1.55-1.70(m,1H); 1.80-1.95(m,1H); 2.50(dd,1H,與溶劑重疊); 2.70(dd,1H); 3.30(m,1H, 與溶劑重疊); 3.70(m,1H); 3.90(dd,1H); 4.50(dd,1H); 6.90(s(寬),1H); 7.10(d,1H); 7.20-7.40 (m,2H); 7.50(d,1H).	DMSO
[12]	0.80(t,3H); 1.50-1.75(m,1H); 1.80-1.95(m,1H); 2.45(dd,1H,與溶劑重疊); 2.75(dd,1H); 3.40-3.80 (m,3H), 4.45(dd,1H); 6.90(s(寬),1H); 7.20-7.25(m,5H).	DMSO
[13]	0.80(t,3H); 1.50-1.75(m,1H); 1.80-1.90(m,1H); 2.45(dd,1H,與溶劑重疊); 2.75(dd,1H);, 3.15(dd,1H); 3.65(m,1H); 3.95(dd,1H); 4.45(dd,1H); 6.90(s(寬),1H); 7.10-7.25(m,3H),7.30-7.50(m,2H).	DMSO
[14]	0.80(t,3H); 1.55-1.70(m,1H); 1.80-1.95(m,1H); 2.55(dd,1H,與溶劑重疊); 2.75(dd,1H); 3.30(m,1H, , 與溶劑重疊); 3.70(dd,1H); 4.50(dd,1H); 6.95(s(寬),1H); 7.30-7.70(m,10H).	DMSO
[15]	0.85(t,3H); 1.60-1.75(m,1H); 1.75-1.95(m,1H); 2.55(m,1H,與溶劑重疊); 2.75(dd,1H); 3.30(m,1H, ,與溶劑部分重疊); 3.50-3.85(m, 1H); 4.40(dd,1H); 6.95(s(寬),1H); 7.30-7.80(m,10).	DMSO
[16]	0.90(t,3H); 1.20(s,3H); 1.60-1.80(m,1H); 1.80-2.10(m,1H); 2.40(dd,1H); 2.50-2.60(m,3H,與溶劑重疊); 3.20(m,1H); 3.50-3.70(m,3H); 4.45(dd,1H); 5.45(s(寬),1H); 6.30(s(寬),1H).	$CDCl_3$
[17]	1.05(t,3H); 1.60-1.75(m,1H); 1.90-2.20(m,1H); 2.70(dd,1H); 3.80(m,2H); 4.45-4.50(m,2H);5.30	$CDCl_3$

	(s(寬),1H); 6.30(s(寬),1H); 7.70(s,1H).	
[18]	0.80(t,3H); 1.50-1.65(m,1H); 1.75-1.90(m,1H); 2.25(dd,1H); 2.55(s,3H); 2.75(m,1H); 2.90(m,2H); 3.20(d,2H);3.3(m,3H, 與溶劑重疊); 3.5(dd,1H); 4.05(dd, 非對映異構物之 1 之 1H); 4.35(dd,1H), 6.95(s(寬),1H); 7.35(s(寬),1H)..	DMSO
[19]	0.80(t,3H); 0.90(t,3H); 1.30-1.70(m,3H); 1.70-2.00(m,2H); 2.10-2.40(m,2H); 2.90(dd,1H); 3.60(dd,1H);4.30(dd,1H); 6.90(s(寬),1H); 7.30(s(寬),1H)..	DMSO
[20]	0.80(t,3H); 0.85(t,3H); 1.30-1.70(m,3H); 1.70-1.90(m,1H); 2.00(dd,1H); 2.20(m,1H);2.45(dd,1H);3.15 (dd,1H); 3.45(dd,1H);4.30(dd,1H); 6.90(s(寬),1H);7.30(s(寬),1H).	DMSO
[21]	0.80(t,3H); 1.45-1.55(m,1H); 1.60-1.95(m,1H); 2.1(dd,1H); 2.45(dd,1H);,2.55(m,1H); 3.0(dd,1H); 3.4(dd,2H); 3.6(dd,1H); 4.30 (dd,1H); 7.80(s(寬),1H)..	DMSO
[22]	0.00-0. 005(m,2H,與 TMS 重疊); 0.40-0.55(m,2H); 0.55-0.70(m,1H); 0.85-1.00(t,3H); 1.25-1.55 (m,2H); 1.60-1.85(m,1H); 1.85-2.05(m,1H); 2.05-2.30(m,1H);2.35-2.70(m,2H); 3.10(m,1H); 3.55 (m,1H); 4.45(dd,1H); 5.45(s(寬),1H);6.20(s(寬),1H) .	DMSO
[23]	0.95(t,3H); 1.60-1.80(m,1H); 1.90-2.10(m,1H); 2.60-2.70(m,2H); 3.45(dd,1H); 3.65(m,1H), 3.80 (dd,1H); 4.50(dd, 1H); 5.40 (s(寬),1H); 6.00-6.20(m,2H); 6.30(d,1H); 7.45(d,1H).	DMSO
[24]	0.95(t,3H); 1.60-1.70(m,1H); 2.00-2.10(m,1H); 2.60(dd,1H); 2.85(dd,1H); 3.40(m,1H); 3.40-3.80 (m,3H); 4.50(dd,1H); 5.40 (s(寬),1H); 6.10 (s(寬),1H); 6.15(d,1H); 6.35(d,1H); 7.40(d,1H).,	DMSO
[25]	0.80(t,3H); 1.60-1.70(m,1H); 1.90-2.10(m,1H); 2.25(s,3H); 2.60(dd,1H); 2.80(dd,1H); 3.30-3.60(m, 2H), 3.75(dd,1H); 3.95(dd,1H); 4.50(dd,1H); 5.50 (s(寬),1H); 6.30 (s(寬),1H); 6.90-7.10(m,3H),7.20 (dd,1H).	$CDCl_3$

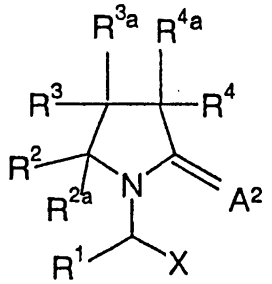
[26]	0.90(t,3H); 1.60-1.70(m,1H); 1.85-2.10(m,1H); 2.25(s,3H); 2.55(dd,1H); 2.85(dd,1H); 3.30-3.60 (m,2H), 3.75(dd,1H); 3.80(dd,1H); 4.50(dd,1H); 5.50(s(寬),1H); 6.30(s(寬),1H); 6.90-7.10(m,3H), 7.20(dd,1H).	$CDCl_3$
[27]	0.70-0.90(m,3H); 1.50-1.75(m,1H); 1.80-1.95(m,1H); 2.50-2.90(m,2H); 3.20-3.40(m,1H,與溶劑重疊); 3.50-3.80(m,3H); 3.95(dd, 非對映異構物之一之 1H); 4.45(dd,1H); 6.90(s(寬),1H); 7.30 (s(寬),1H); 8.70(d,2H); 9.15(d,1H).	DMSO
[28]	0.95(t,3H); 1.60-1.70(m,1H); 1.85-2.10(m,1H); 2.80(dd,1H); 3.05(dd,1H); 3.55(dd,1H); 4.00(dd,1H) ; 4.55(dd,1H);4.8(m,1H); 5.60 (s(寬),1H); 6.25(d,2H); 6.30 (s(寬),1H);6.75(d,2H).	$CDCl_3$
[29]	0.75(t,3H); 1.45-1.60(m,1H); 1.75-1.90(m,1H); 2.05(dd,1H); 2.40(dd,1H);2.60(m,1H); 3.05(dd,1H); 3.25(s,3H); 3.30(m,2H, 與溶劑部分重疊); 3.55(dd, 1H); 4.30(dd,1H); 7.05 (s(寬),1H); 7.40 (s(寬),1H).	DMSO
[30]	0.80(t,3H); 1.41-1.63(m,1H); 1.71-1.86(m,1H); 2.12(dd,1H); 2.43(dd,1H), 2.82(m,1H); .3.2-3.4 (m,2H); 4.23(d,2H), 4.31(dd,1H), 6.97 (s(寬),1H),7.31 (s(寬),1H), 7.94(s,1H), 8.5(s,1H).	DMSO
[31]	0.84(t,3H); 1.60-1.72(m,1H); 1.86-1.98(m,1H); 2.78(dd,1H); 3.0(dd,1H); 3.42(dd,1H), 3.98(dd,1H) 4.53(dd,1H), 5.08(m,1H), 5.58 (s(寬),1H), 6.21(s,2H), 6.25 (s(寬),1H), 6.73(s,1H).	$CDCl_3$
[32]	0.83(t,3H); 1.52-1.70(m,1H); 1.70-1.84(m,1H); 2.5(m,與 DMSO 重疊), 2.72(dd,1H), 3.64(m,2H), 3.84(m,1H); 4.39(dd,1H); 7.05.(s(寬),1H); 7.42(m,2H).	DMSO
[33]	0.81(t,3H); 1.48-1.51(m,1H); 1.80-1.94(m,1H); 2.5(m,與 DMSO 重疊), 2.72(dd,1H), 3.78(m,H),3.95 (m,1H), 4.38(m,1H), 7.05 (s(寬),1H), 7.42(m,2H).	DMSO
[34]	1.02(t,3H); 1.63-1.82(m,1H); 1.91-2.08(m,1H); 2.86(dd,1H); 3.22(dd,1H), 3.83(dd,1H), 3.98(dd,1H) ,4.44(dd,1H),5.3-5.5(m,2H); 6.13(s(寬),1H), 6.21(s,2H)..	$CDCl_3$

式 AA-II 中間物

化合物編號	IUPAC 化學名稱	組態資料		LC/M MH^+	GC/M M^+
AA1	3-({[(1S)-1-(胺基羰基)丙基]胺基}甲基)己酸乙酯鹽酸鹽	A-§,1S	純	259	
AA2	3-({[(1S)-1-(胺基羰基)丙基]胺基}甲基)己酸乙酯鹽酸鹽	B-§,1S	純	259	
AA3	3-({[(1S)-1-(胺基羰基)丙基]胺基}甲基)己酸 2-(1-金剛烷基)乙酯鹽酸鹽	3,12	外消旋	393	
AA4	3-({[(1S)-1-(胺基羰基)丙基]胺基}甲基)己酸丁酯鹽酸鹽	3,1S	外消旋		286
AA5	3-({[(1S)-1-(胺基羰基)丙基]胺基}甲基)己酸異丙酯鹽酸鹽	3,1S	外消旋	273	

五、中文發明摘要：

本發明係有關式 I 2-氧基-1-吡咯啶衍生物，



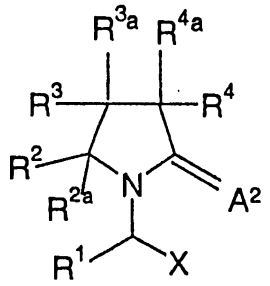
(I)

中取代基係如說明書定義，及其作爲醫藥之用途。

本發明化合物特別適合用於治療神經病症例如癲癇。

六、英文發明摘要：

The invention concerns 2-oxo-1-pyrrolidine derives of formula I,



(I)

wherein the substituents are as defined in the specification, as well as their use as pharmaceuticals.

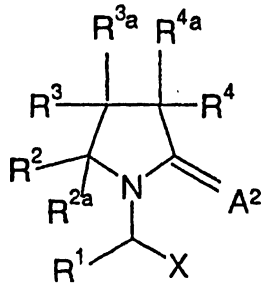
The compounds of the invention are particularly suited for treating neurological disorders such as epilepsy.

七、指定代表圖： 無

(一)本案指定代表圖為：第（　　）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明:

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)

十、申請專利範圍：

第 90105824 號「(2S)-2-[4-(2,2-二氟乙烯基)-2-氧基吡咯啶-1-基]丁酸類及其用途」專利分割申請案(一)申請專利範圍

(94 年 7 月修正)

1.一種化合物，其係(2S)-2-[4-(2,2-二氟乙烯基)-2-氧基吡咯啶-1-基]丁酸及其立體異構物。

2.申請專利範圍第 1 項之化合物，其爲(4R)非對映異構物。

3.如申請專利範圍第 1 項之化合物，其爲(4S)非對映異構物。