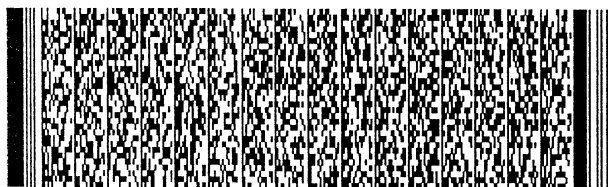


申請日期：92.10.22	IPC分類
申請案號：92-29213	C07D417/04, A61K31/4025, A61P31/12

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書 200418848

一、 發明名稱	中文	化合物
	英文	COMPOUNDS
二、 發明人 (共6人)	姓名 (中文)	1. 海大衛 2. 哈理查 3. 郝皮特
	姓名 (英文)	1. HAIGH, DAVID 2. HARTLEY, CHARLES DAVID 3. HOWES, PETER DAVID
	國籍 (中英文)	1. 2. 3.
	住居所 (中文)	1. 英國賀特佛區史坦納城剛恩木路 2. 英國賀特佛區史坦納城剛恩木路 3. 英國賀特佛區史坦納城剛恩木路
	住居所 (英文)	1. Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire, SG1 2NY, U. K. 2. Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire, SG1 2NY, U. K. 3. Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire, SG1 2NY, U. K.
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓名 (中文)	1. 葛蘭素集團公司
	名稱或 姓名 (英文)	1. GLAXO GROUP LIMITED
	國籍 (中英文)	1. 英國 GB
	住居所 (營業所) (中文)	1. 英國米度斯城葛林佛市柏肯里街葛蘭素大樓 (本地址與前向貴局申請者相同)
	住居所 (營業所) (英文)	1. Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex, UB6 ONN, U. K.
	代表人 (中文)	1. 羅大衛
	代表人 (英文)	1. ROBERTS, DAVID



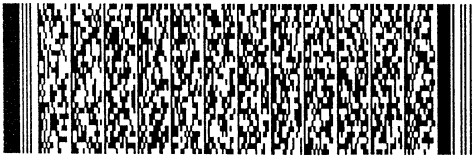
92524(9GLAGL).ptd

申請日期：	IPC分類
申請案號：	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中 文	
	英 文	
二、 發明人 (共6人)	姓 名 (中文)	4. 傑迪博 5. 薛波堂 6. 史馬丁
	姓 名 (英文)	4. JACKSON, DEBORAH LYNETTE 5. SHAH, PRITOM 6. SLATER, MARTIN JOHN
	國 籍 (中英文)	4. 5. 6.
	住居所 (中 文)	4. 英國賀特佛區史坦納城剛恩木路 5. 英國賀特佛區史坦納城剛恩木路 6. 英國賀特佛區史坦納城剛恩木路
	住居所 (英 文)	4. Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire, SG1 2NY, U. K. 5. Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire, SG1 2NY, U. K. 6. Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire, SG1 2NY, U. K.
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓 名 (中文)	
	名稱或 姓 名 (英文)	
	國 籍 (中英文)	
	住居所 (營業所) (中 文)	
	住居所 (營業所) (英 文)	
	代表人 (中文)	
	代表人 (英文)	



一、本案已向

國家(地區)申請專利	申請日期	案號	主張專利法第二十四條第一項優先權
英國 GB	2002/10/24	0224774.0	有
英國 GB	2002/12/18	0229470.0	有
英國 GB	2003/07/22	0317141.0	有

二、☐主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

申請案號：
日期：無

三、主

日期：

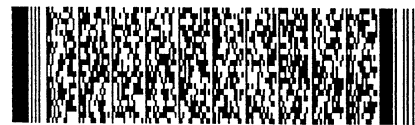
四、☐有

寄存國家：
寄存機構：無
寄存日期：
寄存號碼：

☐有關微生物已寄存於國內(本局所指定之寄存機構)：

寄存機構：
寄存日期：無
寄存號碼：

☐熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。



五、發明說明 (1)

本發明之範疇

本發明係提供用作為抗病毒試劑之新穎鹽基吡咯啉衍生物。特別的，本發明係涉及新穎的 HCV 抑制劑。

本發明之背景

阿齊達等，(1997)化學協會期刊，Perkin Transactions 1：有機及生-有機化學 22：3339-3344 及桑托等，(1995)化學協會期刊，Perkin Transactions 1，14：1801-1809 及桑托等，(1994)雜環 37(1)：245-248 中揭示可於橋連氮雜二環化合物之區域選擇性合成法中用作為試劑之 4',5'-未經取代之鹽基吡咯啉化合物。

阿齊達等，(1996)雜環類 42(1)：155-158 及孔法隆等，(1988)有機化學期刊 53(3)：482-487 及迪瑪諾等(1976)Farmaco，Ed. Sci. 31(11)：785-790 中揭示可於含氮三環雜環之合成法中用作為試劑之 4',5'-未經取代之鹽基吡咯啉化合物，未曾揭示該鹽基吡咯啉化合物具有醫藥用途。

包得瓦等，(1992)美國化學學會期刊 114(2)：593-601 中揭示可於甲亞胺烴化物之合成法中用作為試劑之 4',5'-未經取代之鹽基吡咯啉化合物；未曾揭示該鹽基吡咯啉化合物具有醫藥用途。區柏森等，(1990)醫藥化學期刊 33(8)：2270-2275 及寇克等，(1979)化學協會期刊，Perkins Transactions 1，11：2719-2726 中揭示可分別於 7-螺胺嗪諾酮及螺[氫茛-2,2'-吡咯啉]化合物之合成法中用作為試劑之 4',5'-未經取代之鹽基吡咯啉化合物；未曾揭示

五、發明說明 (2)

該醯基吡咯啉化合物具有醫藥用途。

WO2002/44168, WO96/33170 及 EP505868A2 中分別揭示可於吡啶羧醯胺, N-芳醯基胺基酸醯胺及 N-醯基- α -胺基酸衍生物之合成法中用作為試劑之 4',5'-未經取代之醯基吡咯啉化合物; 未曾揭示該醯基吡咯啉化合物具有醫藥用途。

迪卡佩等, (1989)雜環化學期刊 26(4): 1023-1027 中揭示可於合成吡咯並[1,4]苯並二氮雜萘化合物時用作為中間體之 3 吡咯啉二羧酸衍生物; 未曾揭示該吡咯啉二羧酸衍生物具有醫藥用途。

WO99/37304 中揭示具有因子 Xa 抑制活性之酮基氮雜環基衍生物, 尤其是哌啶酮化合物。此等衍生物可包括特定之醯基吡咯啉衍生物。未曾提及所揭示之化合物之 HCV 聚合酶抑制活性。

於全世界, 被 HCV 感染為人類肝臟疾病之主要原因。於美國, 估計有 450 萬的美國人被 HCV 慢性感染。雖然僅有 30% 之急性感感染具有徵狀, 但是有超過 85% 之被感染個體發展成慢性持續性感感染。經估計美國於 1997 年, 對於 HCV 感染之治療費用為 5.46 億。估計全世界超過 2 億人口被慢性感染。所有慢性肝病之 40-60% 及所有肝臟移植之 30% 係由 HCV 感染造成。於美國, 慢性 HCV 感染說明了 30% 所有的肝硬化, 末期肝病, 及肝癌。經 CDC 估計, 至 2010 年時, 由於 HCV 所造成的死亡人數將

五、發明說明 (3)

至少增加到 38000/年。

由於病毒表面抗原高程度之變異性，多種病毒之基因型，及經證明之免疫特異性，於最近的將來，疫苗成功的發展似乎不會成為事實。由於 α -干擾素(單獨或與三唑核苷一起)經允許可用來治療慢性 HCV 感染，因此業已廣泛使用。然而，此等處理通常伴隨著不利的副作用：似流行性感冒徵候群，白血球減少症，血小板減少症，來自干擾素之憂鬱症，以及由三唑核苷所導致之貧血(杯賽，K.L.(1997)肝臟學 26(suppl 1): 71S-77S)。與經由其他 5 種主要 HCV 基因型造成之感染相比較，此等療法對於由 HCV 基因型 1(其構成所有 HCV 感染所發展範圍之 $\sim 75\%$)造成的感染仍然不太有效。不幸的，僅有 $\sim 50-80\%$ 之患者對此處理有反應(經由血清 HCV RNA 濃度之降低及肝酶正常化而測量)且，於這些治療中，50-70% 於停止治療之後 6 個月內復發。最近，經由引進聚乙二醇化的干擾素，最初及持續之回應速率具有實質上的改進，且 Peg-IFN 與三唑核苷之治療組合構成療法之金字標準。然而，由伴隨著療法組合之副作用及在患者身上由基因型 1 所造成的受損回應呈現出有改良此疾病之控管的機會。

於 1989 經由分子克隆首次證實(楚，Q-L 等(1989)科學 244: 359-362)，現今，肝炎 C 型病毒(HCV)已被廣泛的接受為最普遍的輸血後非 A，非 B 型肝炎(NANBH)的病原體(郭，G 等(1989)科學 244: 362-364)。由於其基因組

五、發明說明(4)

結構及順序同源性，此病毒被指稱為於黃病毒一族中之一新品種。如同黃病毒中之其他成員，例如黃病毒(例如，黃熱病毒及登革熱病毒第 1-4 型)及瘟疫病毒(例如，牛病毒性腹瀉病毒，周邊疾病病毒，及典型的豬熱病病毒)(楚，Q-L 等(1989)科學 244：359-3；米勒，R.H.及 R.H.普謝(1990)Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87：2057-2061)，HCV 為一含有單股正極性 RNA 分子之經包膜的病毒。該 HCV 基因組大約為 9.6 千鹼基(kb)，其具有一大約 340 鹼基之長，高度保留，未封住之 5'末轉譯區(NTR)，其作為內核糖體進入位置(IRES)(王 CY 等'RNA 假簇(pseudoknot)為位於肝炎 C 型病毒 5'末編碼區內之內核糖體進入位置的主要結構成份'RNA-RNA 協會之公開案。1(5)：526-537，1995 年七月)。此成份係接著一區，其編碼一單一長開放閱讀框構(ORF)(其編碼一~3000 胺基酸之包含結構性或非結構性病毒蛋白質之多肽)。

當進入細胞之細胞質時，此 RNA 係直接轉譯為一~3000 胺基酸之含有結構性及非結構性病毒蛋白質兩者之多肽。此龐大的多肽隨即經由宿主及病毒性-編碼蛋白酶之組合而處理為個別的結構性及非結構性蛋白質(瑞斯，C.M.(1996)於 B.N.菲得，D.M.尼普及 P.M.郝利(eds)病毒學，第二版，第 931-960 頁；瑞文印刷，紐約)。於長 ORF 末端之終端密碼子之後，為一 3'NTR，其大約包括三區：一個~40 鹼基區，其不足的保留於多個基因型中，一

五、發明說明 (5)

個長度可變的聚(U)/聚嘧啶束，及一高度保留之 98 鹼基成份亦稱為"3'-X-尾"(柯理哈羅，A.等(1996)病毒學 70：3363-3371；塔納卡，T.等(1995) Biochem Biophys. Res. Commun. 215：744-749；塔納卡，T.等(1996)病毒學期刊 70：3307-3312；雅瑪答，N.等(1996)病毒學 223：255-261)。該 3'NTR 被預期形成一穩定的二次結構，其對於 HCV 在黑猩猩之生長為重要的且相信在病毒性 RNA 複製之起始及調節上具有效用。

該 HCV 之 NS5B 蛋白質(591 胺基酸，65kDa)(貝尼，S.E.等(1996) EMBO J. 15：12-22)，其編碼 RNA-依賴 RNA 聚合酶(RdRp)活性且含有出現於其他 RNA 病毒聚合酶上的規範區。該 NS5B 蛋白質於同型內(於 1b 分離物中～95-98% 胺基酸(aa)是一致的)及於型與型間(於基因型 1a 及 1b 分離物之間～85% aa 是一致的)均相當完整的保留。HCV NS5B RdRp 活性之本質對於傳染性子代病毒體之世代交替於黑猩猩得到正式的證明(A.A.可利哈羅等(2000)毒物學期刊，74(4)，第 2046-2051 頁)。因此，抑制 NS5B RdRp 之活性(RNA 複製之抑制)被預期可治癒 HCV 感染。

根據前述，顯然強烈的需要確認合成的或生物的化合物於抑制 HCV 之能力。

本發明之摘要

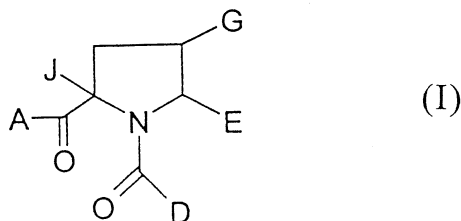
本發明係涉及下列所代表之鹼基吡咯啉化合物，包含此等化合物之製藥組成物及該化合物於治療病毒感染，尤

五、發明說明 (6)

其是 HCV 感染之用途。

本發明之詳細說明

本發明係提供用於醫藥治療之式(I)化合物：



其中：

A 代表羥基；

D 代表芳基或雜芳基；

E 代表氫，C₁₋₆ 烷基，芳基，雜芳基或雜環基；

G 代表氫或任意的被一個或多個選自下列之取代基所取代之 C₁₋₆ 烷基：鹵素，OR¹，SR¹，C(O)NR²R³，CO₂H，C(O)R⁴，CO₂R⁴，NR²R³，NHC(O)R⁴，NHCO₂R⁴，NHC(O)NR⁵R⁶，SO₂NR⁵R⁶，SO₂R⁴，硝基，氰基，芳基，雜芳基及雜環基；

R¹ 代表氫，C₁₋₆ 烷基，芳基烷基，或雜芳基烷基；

R² 及 R³ 係獨立選自氫，C₁₋₆ 烷基，芳基及雜芳基；或 R² 及 R³ 與其所連接之氮原子一起形成一 5 或 6 員飽和環基；

R⁴ 係選自包括 C₁₋₆ 烷基，芳基，雜芳基，芳烷基，及雜芳基烷基之基團；

R⁵ 及 R⁶ 係獨立選自包括氫，C₁₋₆ 烷基，芳基，雜芳基，芳烷基，及雜芳基烷基之基團；或 R⁵ 及 R⁶ 與其所連接之氮

五、發明說明 (7)

原子一起形成一 5 或 6 員飽和環基；且

J 代表 C₁₋₆ 烷基，雜環基烷基，芳烷基或雜芳基烷基；

及其鹽類，溶劑合物及酯類；但當 A 係酯化形成-OR，其中，R 係選自直鏈或分支烷基，芳烷基，芳氧基烷基，或芳基時，則 R 不為第三丁基。

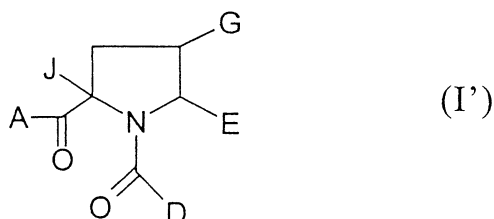
本發明另一方面係提供式(I)化合物或其理上可接受的鹽，溶劑合物或酯以用於人類或獸醫醫藥治療上，特別為用於治療或預防病毒感染，特別為 HCV 感染。

應察知的是本文中有關之治療及/或處理包括，但非侷限於疾病之防止，延遲，預防，治療及治癒。亦應察知的是本文中有關之 HCV 感染之治療或預防包括與 HCV-相關疾病之處理或預防，例如肝纖維化，肝硬化及肝細胞癌。

根據本發明之另一方面，其係提供式(I)化合物或其理上可接受的鹽，溶劑合物或酯於製備用來治療及/或預防病毒感染，特別為 HCV 感染之醫藥品的用途。

本發明之另一方面係提供一種治療罹患病毒感染，特別為 HCV 感染之人類或動物的方法，該方法包括將有效劑量之式(I)化合物或其理上可接受的鹽，溶劑合物或酯給藥至該人類或動物體。

於本發明之一方面中，式(I)化合物係用式(I')代表：



五、發明說明 (8)

其中：

A 代表羥基；

D 代表芳基或雜芳基；

E 代表氫，C₁₋₆ 烷基，芳基，雜芳基或雜環基；

G 代表氫或任意的被一個或多個選自下列之取代基所取代之 C₁₋₆ 烷基：鹵素，OR¹，SR¹，C(O)NR²R³，C(O)R⁴，CO₂R⁴，NR²R³，NHC(O)R⁴，NHCO₂R⁴，NHC(O)NR⁵R⁶，SO₂NR⁵R⁶，SO₂R⁴，硝基，氰基及雜環基；

R¹ 代表氫，C₁₋₆ 烷基，芳基烷基，或雜芳基烷基；

R² 及 R³ 係獨立選自氫，C₁₋₆ 烷基，芳基及雜芳基；或 R² 及 R³ 與其所連接之氮原子一起形成一 5 或 6 員飽和環基；

R⁴ 係選自包括 C₁₋₆ 烷基，芳基，雜芳基，芳烷基，及雜芳基烷基之基團；

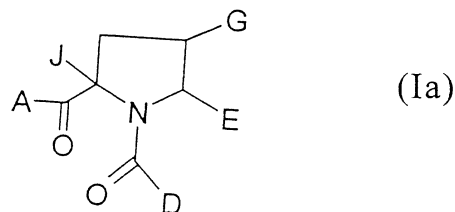
R⁵ 及 R⁶ 係獨立選自包括氫，C₁₋₆ 烷基，芳基，雜芳基，芳烷基，及雜芳基烷基之基團；或 R⁵ 及 R⁶ 與其所連接之氮原子一起形成一 5 或 6 員飽和環基；且

J 代表 C₁₋₆ 烷基，雜環基烷基，芳烷基或雜芳基烷基；

及其鹽類，溶劑合物及酯類；但當 A 係酯化形成-OR，其中，R 係選自直鏈或分支烷基，芳烷基，芳氧基烷基，或芳基時，則 R 不為第三丁基。

本發明又提供一新穎式(I)化合物，其係以式(Ia)代表：

五、發明說明 (9)



其中：

A 代表羥基；

D 代表芳基或雜芳基；

E 代表氫， C_{1-6} 烷基，芳基，雜芳基或雜環基；

G 代表氫或任意的被一個或多個選自下列之取代基所取代之 C_{1-6} 烷基：鹵素， OR^1 ， SR^1 ， $C(O)NR^2R^3$ ， CO_2H ， $C(O)R^4$ ， CO_2R^4 ， NR^2R^3 ， $NHC(O)R^4$ ， $NHCO_2R^4$ ， $NHC(O)NR^5R^6$ ， $SO_2NR^5R^6$ ， SO_2R^4 ，硝基，氰基，芳基，雜芳基及雜環基；

R^1 代表氫， C_{1-6} 烷基，芳基烷基，或雜芳基烷基；

R^2 及 R^3 係獨立選自氫， C_{1-6} 烷基，芳基及雜芳基；或 R^2 及 R^3 與其所連接之氮原子一起形成一 5 或 6 員飽和環基；

R^4 係選自包括 C_{1-6} 烷基，芳基，雜芳基，芳烷基，及雜芳基烷基之基團；

R^5 及 R^6 係獨立選自包括氫， C_{1-6} 烷基，芳基，雜芳基，芳烷基，及雜芳基烷基之基團；或 R^5 及 R^6 與其所連接之氮原子一起形成一 5 或 6 員飽和環基；且

J 代表 C_{1-6} 烷基，雜環基烷基，芳烷基或雜芳基烷基；

但 i)E 及 G 不同時為氫；且

五、發明說明 (10)

ii)該化合物不為

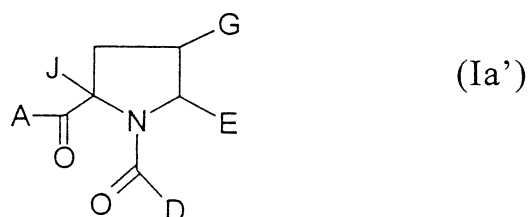
4-乙烯基-1-(2-硝基苄醯基)-2,2-吡咯啉二羧酸，二乙酯；

1-(2-胺基苄醯基)-4-(1-羥基乙基)-2,2-吡咯啉二羧酸，二乙酯；

4-(1-羥基乙基)-1-(2-硝基苄醯基)-2,2-吡咯啉二羧酸，二乙酯；

及其鹽類，溶劑合物及酯類；但當 A 酯化形成-OR，其中，R 係選自直鏈或分支烷基，芳烷基，芳氧基烷基，或芳基時，則 R 不為第三丁基。

本發明之另一方面中，式(Ia)化合物係用(Ia')代表：



其中：

A 代表羥基；

D 代表芳基或雜芳基；

E 代表氫，C₁₋₆ 烷基，芳基，雜芳基或雜環基；

G 代表氫或任意的被一個或多個選自下列之取代基所取代之 C₁₋₆ 烷基：鹵素，OR¹，SR¹，C(O)NR²R³，C(O)R⁴，CO₂R⁴，NR²R³，NHC(O)R⁴，NHCO₂R⁴，NHC(O)NR⁵R⁶，SO₂NR⁵R⁶，SO₂R⁴，硝基，氰基及雜環基；

R¹ 代表氫，C₁₋₆ 烷基，芳基烷基，或雜芳基烷基；

R² 及 R³ 係獨立選自氫，C₁₋₆ 烷基，芳基及雜芳基；或 R²

五、發明說明 (11)

及 R^3 與其所連接之氮原子一起形成一 5 或 6 員飽和環基；

R^4 係選自包括 C_{1-6} 烷基，芳基，雜芳基，芳烷基，及雜芳基烷基之基團；

R^5 及 R^6 係獨立選自包括氫， C_{1-6} 烷基，芳基，雜芳基，芳基烷基，及雜芳基烷基之基團；或 R^5 及 R^6 與其所連接之氮原子一起形成一 5 或 6 員飽和環基；且

J 代表 C_{1-6} 烷基，雜環基烷基，芳烷基或雜芳基烷基；

但 i) E 及 G 不同時為氫；且

ii) 該化合物不為

4-乙烯基-1-(2-硝基苄醯基)-2,2-吡咯啉二羧酸，二乙酯；

1-(2-胺基苄醯基)-4-(1-羥基乙基)-2,2-吡咯啉二羧酸；二乙酯；

4-(1-羥基乙基)-1-(2-硝基苄醯基)-2,2-吡咯啉二羧酸，二乙酯；

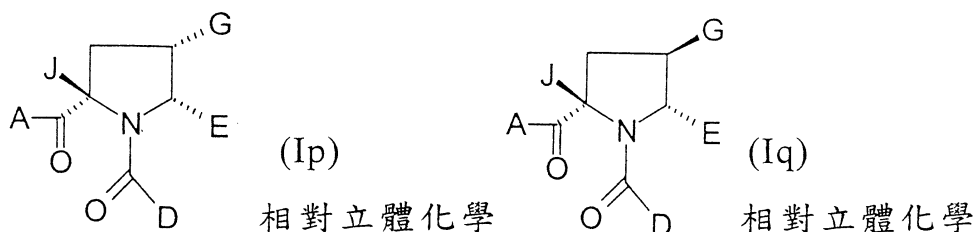
及其鹽類，溶劑合物及酯類，但當 A 酯化形成-OR，其中，R 係選自直鏈或分支烷基，芳烷基，芳氧基烷基，或芳基時，則 R 不為第三丁基。

應瞭解的是本發明之化合物中可含有一個或多個不對稱碳原子且可以消旋，非對映立體異構，及光學活性型式存在。所有的這些消旋化合物，鏡像異構物及非對映立體異構物係包含於本發明之範疇中。

於一較佳之方面，式(I)，及/或式(Ia)之消旋化合物之

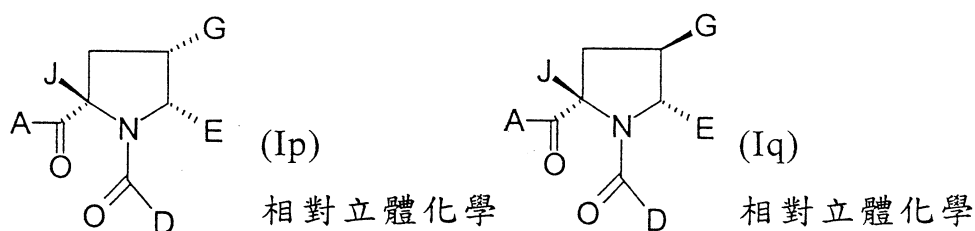
五、發明說明 (12)

相關立體化學係用式(Ip)或(Iq)代表：



其中，A，D，E，G及J係定義如上之式(I)或(Ia)。

於更佳之方面，該式(I)及/或式(Ia)之對掌化合物的絕對立體化學係分別以式(Ipp)或(Iqq)代表：



其中，A，D，E，G及J係定義如上之式(I)或(Ia)。

如果適合，於各式 I，I'，Ia，Ia'，Ip，Ipp，Iq 及 Iqq 中以下列取代基為較佳：

較佳者，D 代表經任意取代之苯基；更宜為任意的再被取代之第三丁基苯基；尤其佳者為任意的再被取代之對位第三丁基苯基，宜為被鹵素，C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基，尤其是溴，氯，甲基或甲氧基所間位取代，最佳之 D 為間-甲氧基-對-第三丁基苯基(3-甲氧基-4-第三丁基苯基)。

較佳者，E 係選自包括 C₁₋₆ 烷基，芳基及雜芳基之基團；更佳者，E 係代表經任意取代之雜芳基，宜為噻唑基，吡啶基，吡嗪基，異噁唑基及噻吩基；尤其佳者為吡啶-2-基，5-甲基吡啶-2-基，吡嗪-2-基，1,3-噻唑-2-基，5-

五、發明說明 (13)

甲基-1,3-噻唑-2-基，5-甲氧基甲基-1,3-噻唑-2-基，2-氯-1,3-噻唑-5-基，2-甲氧基-1,3-噻唑-5-基，1,3-噻唑-4-基，5-甲基異噁唑-3-基，或噻吩-2-基；最佳為 1,3-噻唑-2-基。

於另一較佳方面，E 係選自包括 C_{1-6} 烷基，芳基及雜芳基之基團；更佳者，E 係代表雜芳基，宜為噻唑基，吡啶基及吡嗪基；尤其佳者為吡啶-2-基，吡嗪-2-基，1,3-噻唑-2-基，5-甲基-1,3-噻唑-2-基，2-氯-1,3-噻唑-5-基，2-甲氧基-1,3-噻唑-5-基或 1,3-噻唑-4-基，最佳為 1,3-噻唑-2-基。

較佳者，G 代表任意的被鹵素， OR^1 ， SR^1 ， SO_2R^4 及氰基所取代之 C_{1-6} 烷基；更宜為 G 代表任意的被 OR^1 所取代之 C_{1-6} 烷基；尤其佳者為 G 代表任意的被 OR^1 所取代之甲基。

較佳者， R^1 代表氫或 C_{1-3} 烷基；更宜為 R^1 代表氫，甲基，乙基，丙基或丙-2-烯基，尤其是甲基或乙基。

較佳者， R^4 代表 C_{1-3} 烷基；更宜為 R^4 代表甲基，乙基，或丙基，尤其是甲基或乙基。

較佳者，J 代表 C_{1-6} 烷基，芳烷基或雜芳基烷基；更宜為異丁基，丙-2-烯基，苄基或吡啶基甲基，尤其是異丁基。

於本發明之一方面中，當 D 為被至少兩個獨立選自羧基，烷氧基， $-CO_2H$ ， $-CO_2R^4$ ，或氟之取代基所取代之苯基；G 為氫或 C_{1-6} 烷基；且 J 為 C_{1-6} 烷基時；則 E 為芳

五、發明說明 (14)

基，雜芳基或雜環基。

應瞭解的是本發明涵蓋所有的本文中所說明之適當的，宜用的及較佳之基團的組合。

本文中除非另有說明，"烷基"係指經任意取代之烴基。該烷基烴基可為直鏈，分支或環狀，飽和或不飽和。當烷基烴基為環狀時，應瞭解的是於基團中最少有 3 個碳原子。當該烷基烴基為不飽和時，應瞭解的是於基團中最少有 2 個碳原子且該基團可為，例如，烯基或炔基。該基團宜為飽和。較佳之烷基部分為 C_{1-6} 烷基，更宜為 C_{1-4} 烷基。除非另有說明，任意的取代基包括 C_{1-6} 烷基，鹵素， OR^1 ， SR^1 ， $C(O)NR^2R^3$ ， $C(O)R^4$ ， CO_2H ， CC_2R^4 ， NR^2R^3 ， $NHC(O)R^4$ ， $NHCO_2R^4$ ， $NHC(O)NR^5R^6$ ， $SO_2NR^5R^6$ ， SO_2R^4 ，硝基，氰基，酮基，及雜環基。

本文中所用之"烷氧基"(當用作為一基團或為一基團之一部分時)係指一烷基醚基團，其中，"烷基"一詞係定義如前。本文中所用之烷氧基之實例包括，但非侷限於，甲氧基，乙氧基，正丙氧基，異丙氧基等。

本文中，"芳基"係指經任意取代之具有至少一個含有一共軛 π -電子系統之環的芳族基，其含有至多兩個共軛或稠合環系。"芳基"包括碳環芳基及二芳基，其全部可任意的被取代，例如，苯基，萘基或聯苯基。較佳之"芳基"部分為未經取代，單取代，二取代或三取代之苯基。較佳之"芳基"取代基係選自包括 C_{1-6} 烷基，鹵素， OR^1 ，

五、發明說明 (15)

$C(O)NR^2R^3$, $C(O)R^4$, CO_2H , CO_2R^4 , NR^2R^3 , $NHC(O)R^4$, $NHCO_2R^4$, $NHC(O)NR^5R^6$, $SO_2NR^5R^6$, SO_2R^4 , 硝基 , 氰基 , 酮基 , 雜環基 , CF_3 及 NO_2 之基團。

本文中, "雜芳基"係指經任意取代之包含 1 至 4 個選自 N, O 及 S 之雜原子, 具有至少一個含有一共軛 π -電子系統之環, 含有至多兩個共軛或稠合環系的芳族基。較佳之"雜芳基"部份為未經取代, 單取代, 二取代或三取代之吡啶基及噻唑基。較佳之"雜芳基"取代基係選自包括 C_{1-6} 烷基, 鹵素, OR^1 , $C(O)NR^2R^3$, $C(O)R^4$, CO_2H , CO_2R^4 , NR^2R^3 , $NHC(O)R^4$, $NHCO_2R^4$, $NHC(O)NR^5R^6$, $SO_2NR^5R^6$, SO_2R^4 , 硝基, 氰基, 酮基, 雜環基, CF_3 , 及 NO_2 之基團。

本文中, "雜環"及"雜環基"係指經任意取代之 5 或 6 員, 包含 1 或 2 個選自 N, 其任意的被氫, C_{1-6} 烷基, $C(O)R^4$, SO_2R^4 , 芳基或雜芳基所取代; O; 及 S, 其任意的被一個或兩個氧基所取代, 之雜原子的飽和環狀烴基。

有用於本發明之較佳的式(I)化合物係選自包括下列者:

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-乙氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸;
rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-甲氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸;

五、發明說明 (16)

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-
氟甲基-5-(1,3-噁唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-
甲基-5-(1,3-噁唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

2-烯丙基-1-(3-溴-4-第三丁基苄醯基)-吡咯啉-2-羧酸；

2-苄基-1-(3-溴-4-第三丁基苄醯基)-吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-
羥基甲基-5-(1,3-噁唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-
羥基甲基-5-(1,3-噁唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-
烯丙基甲基-5-(1,3-噁唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-
丙氧基甲基-5-(1,3-噁唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-
甲氧基甲基-5-(1,3-噁唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-
乙氧基甲基-5-(1,3-噁唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-
異丙烯基-5-(1,3-噁唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-
異丙基-5-(1,3-噁唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-甲

五、發明說明 (17)

氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-乙氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-溴-4-第三丁基苄醯基)-4-乙氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-氯-4-第三丁基苄醯基)-4-乙氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲基-4-第三丁基苄醯基)-4-乙氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4R,5R)-2-苄基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-甲氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2R,4R,5R)-2-苄基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-乙氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-甲氧基甲基-5-(吡啶-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-甲氧基甲基-5-(吡啶-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-甲氧基甲基-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-甲氧基甲基-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-甲氧基甲基-5-(2-氯-1,3-噻唑-5-基)吡咯啉-2-羧酸；

五、發明說明 (18)

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-甲氧基甲基-5-(2-甲氧基-1,3-噁唑-5-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-((甲硫基)甲基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-((甲烷磺醯基)甲基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-(1,1-二氟乙基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-(1-羥基-1-甲基乙基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2R,4S,5R)-2-苄基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-甲氧基甲基-5-(1,3-噁唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2R,4S,5R)-2-苄基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-乙氧基甲基-5-(1,3-噁唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-甲氧基甲基-5-(吡啶-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-(1-羥基-1-甲基乙基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-(1-羥基乙基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-乙氧基甲基-5-(1,3-噁唑-4-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-

五、發明說明 (19)

烯丙氧基甲基)-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；
rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄基)-4-
丙氧基甲基)-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；
rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄基)-4-
氰基甲基)-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；
(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄基)-4-(1-
羥基-1-甲基乙基)-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；
rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄基)-4-
乙基)-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；
rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄基)-4-
甲氧基甲基)-5-(吡啶-2-基)吡咯啉-2-羧酸；
rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄基)-4-
(1-甲氧基乙基)-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；
(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄基)-4-甲
氧基甲基)-5-(吡啶-2-基)吡咯啉-2-羧酸；
rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄基)-4-
乙氧基甲基)-5-(5-甲基異噁唑-3-基)吡咯啉-2-羧酸；
rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄基)-4-
甲氧基甲基)-5-(5-甲氧基甲基-1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧
酸；
rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄基)-4-
甲氧基甲基)-5-(5-甲基吡啶-2-基)吡咯啉-2-羧酸；
rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄基)-4-

五、發明說明 (20)

甲氧基甲基)-5-(噻吩-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

如果適當，及其鹽類，溶劑合物及酯類，及個別的鏡像異構物。

較佳之式(Ia)化合物為選自包含下列者：

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-

乙氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-

甲氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-

氟甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-

甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-

羥基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-

羥基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-

烯丙氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-

丙氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-

甲氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-

五、發明說明 (21)

乙氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-

異丙烯基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-

異丙基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-甲

氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-乙

氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-溴-4-第三丁基苄醯基)-4-乙氧基

甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-氯-4-第三丁基苄醯基)-4-乙氧基

甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲基-4-第三丁基苄醯基)-4-乙氧

基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2R,4R,5R)-2-苄基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-

甲氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2R,4R,5R)-2-苄基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-

乙氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-

甲氧基甲基-5-(吡咩-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-

甲氧基甲基-5-(吡咩-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

五、發明說明 (22)

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-甲氧基甲基-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-甲氧基甲基-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-甲氧基甲基-5-(2-氯-1,3-噻唑-5-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-甲氧基甲基-5-(2-甲氧基-1,3-噻唑-5-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-((甲硫基)甲基)-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-((甲烷磺醯基)甲基)-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-(1,1-二氯乙基)-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-(1-羥基-1-甲基乙基)-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2R,4S,5R)-2-苄基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-甲氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2R,4S,5R)-2-苄基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-乙氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-甲氧基甲基-5-(吡啶-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-(1-

五、發明說明 (23)

羥基-1-甲基乙基)-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；
(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-(1-
羥基乙基)-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；
rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-
乙氧基甲基)-5-(1,3-噻唑-4-基)吡咯啉-2-羧酸；
rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-
烯丙氧基甲基)-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；
rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-
丙氧基甲基)-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；
rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-
氰基甲基)-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；
(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-(1-
羥基-1-甲基乙基)-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；
rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-
乙基)-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；
rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-
甲氧基甲基-5-(吡啶-2-基)吡咯啉-2-羧酸；
rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-
(1-甲氧基乙基)-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；
(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-甲
氧基甲基-5-(吡啶-2-基)吡咯啉-2-羧酸；
rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-
乙氧基甲基-5-(5-甲基異噁唑-3-基)吡咯啉-2-羧酸；

五、發明說明 (24)

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄基)-4-甲氧基甲基-5-(5-甲氧基甲基-1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄基)-4-甲氧基甲基-5-(5-甲基吡啶-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄基)-4-甲氧基甲基-5-(噻吩-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

如果適當，及其鹽類，溶劑合物及酯類，及個別的鏡像異構物。

於一較佳方面，本發明係提供選自定義如下文之實例 1 至 45 中之式(I)及/或(Ia)化合物，及其鹽類，溶劑合物及酯類，及如果適當，個別的鏡像異構物。於另一較佳方面，本發明係提供選自定義如下文之實例 1 至 16 中之式(I)化合物，及其鹽類，溶劑合物及酯類，及如果適當，個別的鏡像異構物。於另一較佳方面，本發明係提供選自定義如下文之實例 1 至 14 中之式(I)化合物，及其鹽類，溶劑合物及酯類，及如果適當，個別的鏡像異構物。

本發明亦包括製藥上可接受的鹽絡合物。本發明亦涵蓋式(I)化合物之生理上可接受的鹽類。式(I)化合物之適當的生理上可接受的鹽類包括酸式鹽類，例如，鈉，鉀，鈣，鎂及四烷基銨等，或與適當酸，例如有機羧酸，如，醋酸，乳酸，酒石酸，蘋果酸，羥乙基磺酸，乳糖醛酸及琥珀酸；有機磺酸如甲烷磺酸，乙烷磺酸，苯磺酸及對甲

五、發明說明 (25)

苯磺酸及無機酸如氫氯酸，硫酸，磷酸及胺基磺酸等之單-或二-鹼式鹽類。

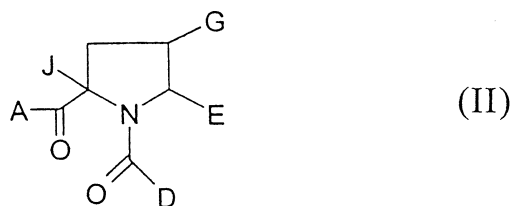
本發明亦關於式(I)化合物之溶劑合物，例如，水合物。

本發明亦關於式(I)及(Ia)化合物之製藥上可接受的酯類，例如羧酸酯-COOR，其中，R 係選自直鏈或分支烷基，例如，正丙基，正丁基，烷氧基烷基(例如，甲氧基甲基)，芳基烷基(例如，苄基)，芳氧基烷基(例如，苯氧基甲基)，芳基(例如，任意的被鹵素，C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基或胺基所取代之苯基)。除非另有說明，出現於此等酯類中之任何烷基部分宜含有 1 至 18 個碳原子，特別為 1 至 4 個碳原子。出現於此等酯類中之任何芳基部分宜包含一苯基。

較佳者，本發明係關於式(I)及(Ia)化合物及其鹽類及溶劑合物。

亦應察知的是本發明之特定化合物可以不同的互變異構體型式存在。所有的互變異構體係涵蓋在本發明之範疇中。

式(I)及(Ia)化合物，其中，A 為羥基，可由式(II)化合物藉由去保護而製得



五、發明說明 (26)

其中，A 為經保護之羥基，例如，烷氧基，苄氧基或矽烷氧基，例如，三-(C₁₋₄ 烷基)-矽烷氧基，且 D, E, G 及 J 係定義如前之式(I)或(Ia)中者。適當的保護基可發現於，但非侷限於 T W 格林及 P G M 武茲'於有機合成法中之保護基'，第 3 版(1999)，J 威力父子公司。

例如，當 A 為第三丁氧基，且 D, E, G 及 J 係定義如前之式(I)中者，係藉由用一適當的酸，例如，三氟醋酸予以處理。適當的，該反應係於一溶劑，例如，二氯甲烷中進行。較好的，該溫度係在 0 至 50°C 之範圍，更宜為在 20 至 30°C 之範圍。

例如，當 A 為苄氧基，且 D, E, G 及 J 係定義如前之式(I)中者，係藉著於一適當的催化劑，例如，披鈹木炭存在之下予以氫化。適當的，該反應係於一溶劑，例如，乙醇中進行。較好的，該溫度係在 0 至 50°C 之範圍。

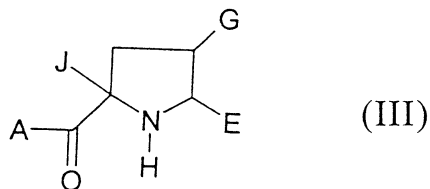
例如，當 A 為烯丙氧基，且 D, E, G 及 J 係定義如前之式(I)中者，係藉由用一適當的催化劑，例如，四三(三苯基膦)鈀(0)及一適當的質子源，例如，苯基矽烷予以處理。該反應係於一適當溶劑，例如，二氯甲烷中進行。

例如，當 A 為三(甲基)矽烷氧基，且 D, E, G 及 J 係定義如前之式(I)中者，係藉由用一氟源，例如，四丁基氟化銨予以處理。該反應係於一適當溶劑，例如，四氫呋喃中進行。

式(I)及(Ia)化合物，其中，A 為羥基或其經保護之型

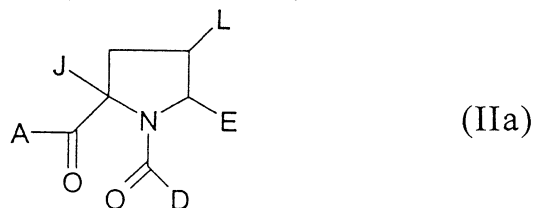
五、發明說明 (27)

式，亦可藉由將式(III)化合物



其中，A，E，G，及 J 係定義如式(I)中者，與一適當的醯化劑，例如，D-C(O)-hal，其中 hal 為一鹵素原子，宜為氯或溴，且 D 係定義如前之式(I)中者，進行反應而製備。該反應宜在一適當溶劑，例如，二氯甲烷中，於一適當鹼，例如，三乙胺存在之下進行且然後將任何保護基移除。適當的保護基可發現於，但非侷限於那些發現於 T W 格林及 P G M 武茲'於有機合成法中之保護基'，第 3 版 (1999)，J 威力父子公司中者。

式(I)或(II)化合物，其中，G 代表經任意取代之烷基，可藉由將式(IIa)化合物適當的處理而製備



其中，A 為羥基或烷氧基，苄氧基或三-(C₁₋₄ 烷基)-矽烷氧基，D，E 及 J 係定義如前之式(I)中者，且 L 代表 CO₂Y 或 COY。其中，Y 代表氫或烷基。

例如，式(II)化合物，其中，G 代表羥基烷基，可藉由將式(IIa)化合物，其中，L 代表 CO₂Y 或 COY 且 Y 代表氫或烷基，用一適當的還原劑，例如，氫硼化鋰，氫硼化鈉，三乙醯氧基氫硼化鈉，硼烷/二甲亞碲絡合物或氫化

五、發明說明 (28)

鋁鋰，或其等之適當組合，於一適當溶劑，例如四氫呋喃或甲醇，或其等之混合物中予以還原而製備。

例如，式(II)化合物，其中，G 代表羥基烷基，可藉由將式(IIa)化合物，其中，L 代表 CO_2Y 或 COY 且 Y 代表氫或烷基，與一適當的有機金屬試劑例如，甲基溴化鎂或甲基鋰，於一適當溶劑，例如四氫呋喃中進行反應而製備。

例如，式(II)化合物，其中，G 代表二氟烷基，可藉由將式(IIa)化合物，其中，L 代表 COY 且 Y 代表烷基，用一適當的氟化劑，例如，二乙基胺基硫三氟化物，於一適當溶劑，例如二氯甲烷中進行反應而製備。

例如，式(II)化合物，其中，G 代表烯基，可藉由將式(IIa)化合物，其中，L 代表 COY 且 Y 代表氫或烷基，與一適當的磷鹽，例如，鹵化磷鹽，例如，甲基三苯基溴化磷，甲基三苯基氯化磷，甲氧基甲基三苯基溴化磷或甲氧基甲基三苯基氯化磷，於一鹼，例如，雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰存在之下，及於一適當溶劑，例如四氫呋喃中進行反應而製備。

於另一方面，式(II)化合物可藉由將另一個式(II)化合物予以適當的處置而製備。例如，式(II)化合物，其中，G 代表羥基烷基，可轉化為式(II)化合物，其中，G 代表經任意取代之烷基，例如，烷基，鹵素烷基或烷氧基烷基。

例如，式(II)化合物，其中，G 代表烷氧基烷基，可藉

五、發明說明 (29)

由將式(II)化合物，其中，G 代表羥基烷基，用一適當的鹼，例如，氫化鈉及一適當的烷基化劑，例如，烷基碘，例如，用甲基碘予以甲基化或用乙基碘予以乙基化而製備。該反應宜在一適當溶劑，例如二甲基甲醯胺中進行。

例如，式(II)化合物，其中，G 代表鹵素烷基，可藉由將式(II)化合物，其中，G 代表羥基烷基，用一適當的鹵化劑予以鹵化而製備，例如，羥基甲基可用一適當的氟化劑，例如，二乙基胺基硫三氟化物，於一適當溶劑，例如二氯甲烷中，而轉化為氟甲基。

例如，式(II)化合物，其中，G 代表氰基甲基，可藉由將式(II)化合物，其中，G 代表羥基甲基，與例如，三氟甲烷磺醯酐進行反應，且隨即用一親核試劑，例如，氰化物鹽，例如，四丁基銨氰化物處理而製備。式(II)化合物，其中，G 代表 C₁₋₄ 烷硫基甲基，可用 C₁₋₄ 烷硫化物作為親核試劑而類似的製備。

例如，式(II)化合物，其中，G 代表 C₁₋₄ 烷基磺醯基甲基，可藉由將式(II)化合物，其中，G 代表 C₁₋₄ 烷硫基甲基，用例如，3-氯過苯酸，於一適當溶劑，例如二氯甲烷中，予以氧化而製備。

例如，式(II)化合物，其中，G 代表烷基，可藉由將式(II)化合物，其中，G 代表羥基烷基，予以脫氧化而製備。該脫氧化反應宜於一兩步驟製法中進行，其中：

步驟(i)將式(II)化合物，其中，G 代表羥基烷基，藉由用

五、發明說明 (30)

一適當的氯甲酸酯，例如，4-氯苯基硫逐氯甲酸酯處理而轉化為硫逐碳酸化物。該反應宜在一適當溶劑，例如二氯甲烷中，於一適當鹼催化劑，例如，4-(N,N-二甲基胺基)吡啶存在之下進行。

步驟(ii)將該來自步驟(i)之硫逐碳酸化物用一適當的基團引動劑，例如，AIBN，及一適當的質子源，例如，三(三甲基矽烷基)矽烷，於一適當溶劑，例如，二噁烷中處理。該溫度宜在 80 至 120°C 之範圍內。

例如，式(II)化合物，其中，G 代表一不飽和烷基，例如，1-甲基乙烯基或 2-甲氧基乙烯基，可藉由在一適當催化劑，例如披鉍木炭存在之下，及一適當溶劑，例如，乙醇中予以氫化而轉化為式(II)化合物，其中，G 代表一飽和烷基，例如，異丙基或 2-甲氧基乙基。

例如，式(II)化合物，其中，G 代表烯氧基烷基或經取代之烯氧基烷基，可藉由在一適當催化劑，例如披鉍木炭存在之下，及一適當溶劑，例如，乙醇中予以氫化而轉化為式(II)化合物，其中，G 代表烷氧基烷基或經取代之烷氧基烷基。例如烯丙氧基烷基或經取代之烯丙氧基烷基可轉化為丙氧基烷基或經取代之丙氧基烷基。

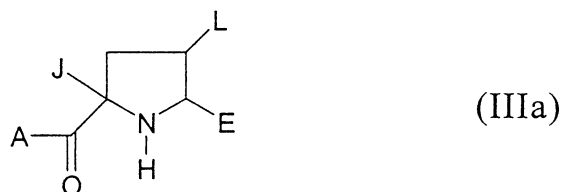
例如，式(II)化合物，其中，E 代表 2-氯-1,3-噻唑-5-基，可藉由與一適當鹼，例如，氫氧化鈉，及一適當的烷氧化物來源一起加熱而轉化為式(II)化合物，其中，E 代表 2-烷氧基-1,3-噻唑-5-基，例如，2-甲氧基-1,3-噻唑-5-基可

五、發明說明 (31)

用氫氧化鈉及甲醇製備。

式(IIa)化合物，其中，L 代表 CO_2Y ，其中，Y 代表氫，可由式(IIa)化合物，其中，L 代表 CO_2Y ，其中 Y 代表烷基，製備。例如，式(IIa)化合物，其中，L 代表 CO_2Me 可藉由水解而轉化為式(IIa)化合物，其中，L 代表 CO_2H ，例如，用一適當鹼，例如甲醇化鈉於一適當溶劑，例如甲醇中之鹼催化之水解作用。

式(IIa)化合物，其中，L 代表 CO_2Y 或 COY ，其中，Y 代表氫或烷基，可由式(IIIa)化合物



其中，L 代表 CO_2Y 或 COY ，其中，Y 代表氫或烷基，且 A，E，及 J 係定義如前之式(I)中者；與一適當鹵化劑，例如， D-C(O)-hal ，其中，hal 為一鹵素原子，宜為氯或溴，且 D 係定義如前之式(I)中者，進行反應而製備。該反應宜於一適當溶劑中，例如，二氯甲烷中，於一適當的鹼，例如三乙胺存在之下進行。

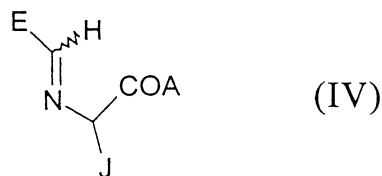
另一方面，式(IIa)化合物，其中，L 代表 COY 且 Y 代表氫，可於一兩階段製法中由式(IIa)化合物，其中，L 代表 CO_2Y 且 Y 代表氫或烷基製備。於第一個步驟中，係將式(IIa)化合物，其中，L 代表 CO_2Y 且 Y 代表氫或烷基，用一適當的還原劑，例如，氫化鋁鋰或氫硼化鈉處理。於第二個步驟中，係將產生的羥基用一適當的氧化

五、發明說明 (32)

劑，其係選自技藝已知之習用氧化試劑，例如，草醯氯，二甲亞砷及三乙胺之適當的混合物，予以氧化。

式(IIa)化合物，其中，A 為羥基，可藉由標準羥基保護技術而轉化為式(IIa)化合物，其中，A 為烷氧基，苄氧基或矽烷氧基。同樣的，式(IIa)化合物，其中，A 為烷氧基，苄氧基或矽烷氧基，可藉由標準的去保護技術而轉化為式(IIa)化合物，其中，A 為羥基。適當的保護基可發現於，但非侷限於該等發現於 T W 格林及 P G M 武茲'於有機合成法中之保護基'，第 3 版(1999)，J 威力父子公司中者。

式(IIIa)化合物可藉由將式(IV)化合物



其中，E 及 J 係定義如前之式(I)中者且 A 係定義如前之式(II)中者，與式(V)化合物進行反應而製備，



其中，L 代表 CO₂Y 或 COY，其中，Y 代表氫或烷基。較佳者，該反應係在一適當溶劑，例如，THF 或乙腈中，任意的在一路易士酸催化劑，例如，溴化鋰或醋酸銀，及一鹼，例如，三乙胺，1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一-7-烯(DBU)或四甲基胍存在之下進行。或者，該反應係在一適當溶

五、發明說明 (33)

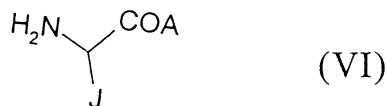
劑，例如，THF 或乙腈中，於一酸，例如，醋酸，存在之下進行，或者，該反應可藉由將式(IV)及式(V)化合物於一適當溶劑，例如，甲苯，二甲苯或乙腈中，沒有催化劑時加熱而進行。

式(III)化合物，其中，G 代表經任意取代之烷基，可藉由於第一次用一適當的 N-保護基團，例如，苄氧羰基(CBZ)或第三丁氧羰基保護吡咯啶環上之 N-原子之後適當的處置式(IIIa)化合物而製備。例如，式(III)化合物，其中，G 代表羥基烷基，可藉由將式(IIIa)化合物，其中，L 代表 CO_2Y 且 Y 代表烷基，用一適當的還原劑，例如，氫硼化鋰或氫硼化鈉，於一適當溶劑，例如，四氫呋喃中予以還原而製備。將 N-原子藉由標準過程予以去保護而得到式(III)化合物。例如，當該 N-保護基團為 CBZ 時，該去保護作用可藉由催化性氫化作用而達成。例如，當該 N-保護基團為第三丁氧羰基時，該去保護作用可藉由用一適當的酸，例如三氟醋酸處理而達成。

於一與式(II)化合物有關之上述類似方法中，係將式(III)化合物，其中，G 代表羥基烷基且該 N-原子係經保護，轉化為式(III)化合物，其中，G 代表經任意取代之烷基，例如，烷基，鹵素烷基或烷氧基烷基且該 N-原子為經保護。藉由標準過程將 N-原子去保護可得到新穎的式(III)化合物。

可藉由將式(VI)化合物

五、發明說明 (34)



其中，J係定義如前之式(I)中者且A係定義如前之式(II)中者，與式E-CHO化合物於一適當鹼，例如，三乙胺存在之下，於一適當溶劑，例如，二氯甲烷中進行反應而製得式(IV)化合物。

式(VI)化合物及E-CHO係技藝已知者或可藉由標準文獻過程製備。

式(I)化合物，其中，A為一酯，可藉由將式(I)化合物，其中，A為羥基，以標準文獻之酯化過程予以酯化而製備。

應瞭解的是以非對映立體異構物存在之式(I)，(Ia)，(II)，(IIa)，(III)及/或(IIIa)可任意的藉由技藝中熟知之技術，例如，藉由管柱色層分離法予以分離。

亦應瞭解的是，本發明係提供一種式(IIa)或(IIIa)化合物之C(4)-差向異構物之互變的方法，其中，L代CO₂Y或COY，其中，Y代表氫或烷基，且A，E，及J係定義如前之式(I)中者。例如，如果適當，式(IIa)及/或(IIIa)化合物之rel-(2S,4S,5R)-非對映立體異構物可轉化為rel-(2S,4R,5R)-非對映立體異構物且，同樣的，該式(IIa)及/或(IIIa)化合物之rel-(2R,4S,5R)-非對映立體異構物可轉化為rel-(2R,4R,5R)-非對映立體異構物。其等rel-(4S,5R)-非對映立體異構物轉化為相對應之rel-(4R,5R)-非對映立體異構

五、發明說明 (35)

物之此等差向異構作用可藉由將式(IIa)及/或(IIIa)化合物用一適當的鹼於一適當溶劑存在之下處理而完成。例如，當L代表CO₂Me時，式(IIa)化合物之rel-(4S,5R)-非對映立體異構物轉化為rel-(4R,5R)-非對映立體異構物之反應係藉由將rel-(4S,5R)-非對映立體異構物用一適當的鹼，例如，甲醇鈉，於一適當溶劑，例如，甲醇存在之下處理而完成。

應瞭解的是，式(I)，(Ia)，(II)，(IIa)，(III)及/或(IIIa)之消旋化合物可任意的被解離成為其等之個別鏡像異構物。此等解離作用可輕易的藉由技藝已知之標準方法完成。例如，式(I)，(Ia)，(II)，(IIa)，(III)及/或(IIIa)之消旋化合物可藉由對掌製備性HPLC解離。或者，含有適當酸性基團或鹼性基團，例如，羧酸基團或胺基團之式(I)，(Ia)，(II)，(IIa)，(III)及/或(IIIa)之消旋化合物可藉由標準非對映立體異構鹽形成法分別適當的用對掌鹼或酸試劑予以解離。此等技藝係完整建立於已知技藝中。例如，式(IIIa)之消旋化合物，其中，L為CO₂M或C(O)Me，可藉由用一對掌酸，例如，(R)-(-)-1,1'-聯萘基-2,2'-二基-磷酸氫鹽，於一適當溶劑，例如，異丙醇中處理而解離。

亦可瞭解的是，式(I)，(Ia)，(II)，(IIa)，(III)及(IIIa)之個別鏡像異構化合物可藉由一般性不對稱合成法，如果適當，使用對掌輔助劑或對掌催化劑而製備且另外進行如前所述之任何適當的官能基互變步驟。此等一般性不對稱

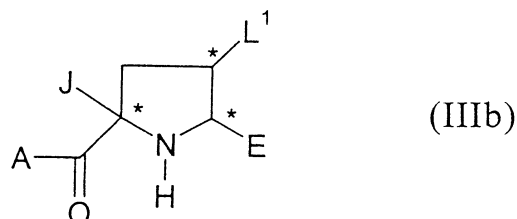
五、發明說明 (36)

合成法係熟知於技藝中且包括，但非侷限於，該等說明於”不對稱合成法”，Academic Press，1984 及/或”不對稱合成法中之對掌性輔助劑及配合基”，Wiley，1995。例如，適當的一般對掌輔助劑包括對掌醇類，例如，甲醇或1-苯基乙醇；對掌呋唑啉酮，例如，4-苄基呋唑啉-2-酮或4-異丙基呋唑啉-2-酮；或對掌胺類，例如，1-苯基乙胺或2-胺基-2-苯基乙醇。適當的一般對掌催化試劑包括對掌鹼性胺類及對掌配合基，例如，N-甲基 ephedrine，1-苯基-2-(1-吡咯啉基)-1-丙醇，3-(二甲基胺基)-1,7,7-三甲基二環[2.2.1]-庚-2-醇，3,4-聯(二苯基磷酸基(phosphanyl))-1-(苯基甲基)吡咯啉，chinchonine，chincnonidine，sparteine，氫化奎寧或奎寧，或對掌絡合劑，例如，對掌聯(呋唑啉)(BOX)配合基及衍生物，任意的在一金屬鹽，例如， M_mX_x ，存在之下，其中，M 為銀，鈷，鋅，鈦，鎂或錳，且 X 為鹵素(例如，氯或溴)，醋酸鹽，三氟醋酸鹽，對甲苯磺酸鹽，三氟甲基磺酸鹽，六氟磷酸鹽或硝酸鹽，且 m 及 x 為 1 或 2，且任意的於一鹼，例如，三乙胺，存在之下。所有的這些對掌輔助劑或對掌催化試劑業詳細說明於已知技藝中。舉例用來說明之中用對掌輔助劑或對掌催化試劑之不對稱合成法之製備對掌吡咯啉的方法包括，但非侷限於，彼等說明於 Angew. Chem. Int. Ed.，(2002)，41：4236；四面體：Asymm.，(2001)，12：1977；四面體：Asymm.，(2002)，13：2099；美國化學學會期刊，

五、發明說明 (37)

(2002), 124: 13400 及 Chem. Rev., (1998), 98: 863 中者。

特別的，式(IIIb)之對掌吡咯啉化合物



其中， L^1 代表 CO_2Y 或 CO_2Y^1 ，其中，Y 代表氫或烷基， Y^1 代表一對掌輔助劑，且 A，E，及 J 係定義如前之式(I)中者，且*為一富含鏡像異構物之對掌中心，可藉由將如前所定義之式(IV)化合物與式(Va)化合物進行反應而製備。



其中， L^1 代表一對掌酯基 CO_2Y^1 ，其中， Y^1 代表一對掌輔助劑且因此任意的藉由移除對掌輔助劑之標準方法進行任何 CO_2Y^1 成為 CO_2Y 之轉化反應。此等對掌酯 CO_2Y^1 可藉著標準酯化技術而由對掌醇 Y^1OH ，例如，薄荷醇衍生。較佳者，式(IV)化合物與式(Va)化合物之反應係於一適當溶劑，例如，THF 或乙腈中，任意的於一路易士酸催化劑，例如，溴化鋰或醋酸銀，及一鹼，例如，三乙胺，1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一-7-烯(DBU)或四甲基胍存在之下進行。或者，該反應係於一適當溶劑，例如，THF 或乙腈中，於一酸，例如，醋酸存在之下進行，或者，該反應可藉由將式(IV)及(Va)化合物於一適當溶劑，例如，甲苯，

五、發明說明 (38)

二甲苯或乙腈中沒有催化劑時加熱而進行。與該等式(IIIb)及(Va)化合物類似之化合物的製法係說明於四面體：Asymm.，(1995)，6：2475。

任意的，由此種不對稱反應所生成之式(IIIb)之主要的對掌非對映立體異構物可再藉由技藝已熟知之習用純化技術，例如，色層分離法，或分餾結晶法而予以富含鏡像異構物化。較佳之結晶方法為該主要對掌非對映立體異構物，例如，氫氯酸鹽之分餾結晶法。式(IIIb)化合物之氫氯酸鹽可藉由將式(IIIb)化合物用無水氯化氫於一適當溶劑，例如，二乙醚中處理而製備。較佳者，該反應係於-10 至 10°C 之溫度範圍間進行。

任意的將一個基團，其中 L^1 代表 CO_2Y^1 ，中之對掌輔助劑移除而得到一基團，其中， L^1 代表 CO_2Y 之反應可容易的藉由標準方法，如果適當，例如，用一水解試劑，例如，氫氧化鈉或烷氧化物，例如，甲醇鈉，於一適當溶劑，例如甲醇中處理而完成。

任意的，式(IIIb)之對掌化合物可藉由使用可完成基團 L^1 成為基團 G 之官能基互變作用之適當試劑而轉化為式(III)對掌化合物，其中，G 代表羥基烷基，且 A，E，及 J 係定義如前之式(I)者。例如，式(IIIb)化合物，其中， L^1 代表 CO_2Y^1 且 Y^1 係定義如前，可用一適當還原劑，例如，氫化鋁鋰，於適當溶劑，例如，四氫呋喃中處理。

任意的，式(IIIb)之對掌化合物可，首先如同前述將式

五、發明說明 (39)

(IIIa)化合物轉化為式(IIa)化合物之反應將吡咯啉氮原子醯化且然後隨即用可完成基團 L^1 轉化為基團 G 之官能基互變作用之適當試劑處理而轉化為式(II)之對掌化合物，其中，G 代表羥基烷基。例如，式(IIIb)化合物，其中， L^1 代表 CO_2Y^1 且 Y^1 係定義如前，可用一適當還原劑，例如，氫化鋁鋰，於一適當溶劑，例如四氫呋喃中處理。

應瞭解的是，配合如前所述之適當其他的轉化步驟，式(I)及/或(Ia)對掌化合物可由式(II)或(III)對掌化合物製備。

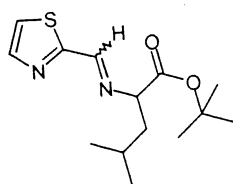
應瞭解的是，任何未飽和之烷基取代基可藉還原反應而轉化為飽和烷基取代基，例如，藉由於一適當的催化劑，例如，披鉍木炭之氫化作用，但任何其他敏感的取代基係首先被保護且隨即去保護。

經由適當的操作及任何化學官能度之保護，式(I)化合物之合成可藉由類似於上述那些及說明於實驗部分之方法完成。適當的保護基可在，但非侷限於，T W 格林及 P G M 武茲“於有機合成中之保護基”，第 3 版(1999)，J 威力父子公司中發現。

實例

中間體 1

2-[N-(1,3-噻唑-2-基伸甲基)胺基]-4-甲基戊酸，第三丁酯



-41-

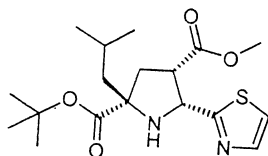
五、發明說明 (40)

將一含有 2-胺基-4-甲基-戊酸第三丁酯，氫氯酸鹽 (5.00 克，22.34 毫莫耳)，1,3-噻唑-2-羧醛 (2.53 克，22.34 毫莫耳) 及三乙胺 (3.10 毫升，22.3 毫莫耳) 於二氯甲烷 (60 毫升) 之經攪拌的混合物於氮中回流加熱達 19 小時。將反應混合物予以冷卻至室溫，用水清洗兩次，於 Na_2SO_4 上乾燥並蒸發得到呈油之標的化合物。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 8.46 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 4.07 (dd, 1H), 1.89-1.74 (m, 2H), 1.64-1.52 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 0.96 (d, 3H), 及 0.90 (d, 3H)。

中間體 2

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2,4-二羧酸，2-第三丁酯，4-甲酯



消旋性；

以相關之立體化學顯示

於氮氣中，將丙烯酸甲酯 (254 微升，2.83 毫莫耳) 接著將溴化鋰 (0.33 克，3.80 毫莫耳) 及三乙胺 (390 微升，2.82 毫莫耳) 添加到一含有中間體 1 (0.53 克，1.88 毫莫耳) 於無水 THF (3 毫升) 之經冷卻 (0°C) 之攪拌的溶液中。將反應物於冷卻浴中攪拌 5 分鐘且然後於周遭溫度攪拌過夜。將水性氯化銨 (15 毫升) 加入並將產生的混合物用醋酸乙酯 (20 毫升) 萃取。將萃出物合併且用水及鹽水清洗並乾燥 (MgSO_4)。將溶劑於真空中蒸發而得到呈一固體之標的化合物。。

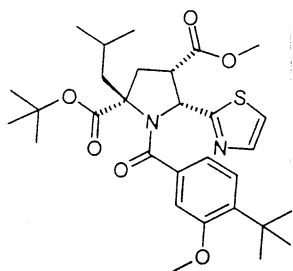
五、發明說明 (41)

MS: $(C_{18}H_{28}N_2O_4S+H)^+$ 之計算值 369。

MS 之實測值(電噴灑): $(M+H)^+ = 369$ 。

中間體 3

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2,4-二羧酸, 2-第三丁酯, 4-甲酯



消旋性;

以相關之立體化學顯示

將中間體 2(4 克, 24 毫莫耳)及三乙胺(2.27 毫升, 37 毫莫耳)添加到一含有 3-甲氧基-4-第三丁基苄醯氯¹(3.36 克, 37 毫莫耳)於無水二氯甲烷(50 毫升)之經攪拌之溶液中。於氮氣中, 將此混合物攪拌 6 小時且然後用二氯甲烷稀釋並用水清洗。將有機相於真空中乾燥(MgSO₄)並蒸發。將殘質藉著由二氯甲烷中結晶並用二乙醚清洗而得到呈一固體之標的化合物。

MS: $(C_{30}H_{42}N_2O_6S+H)^+$ 之計算值 559。

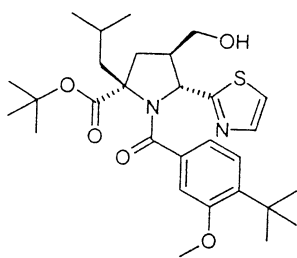
MS 之實測值(電噴灑): $(M+H)^+ = 559$ 。

Ref.(1): 由 3-甲氧基-4-第三丁基苯甲酸合成(有機化學期刊, 26, 1961, 1732-1737)。

中間體 4 及中間體 4a中間體 4

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-羥基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸, 第三丁酯

五、發明說明 (42)

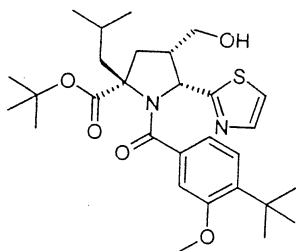


消旋性；

以相關之立體化學顯示

中間體 4a

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-羥基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸，第三丁酯



消旋性；

以相關之立體化學顯示

於室溫之氮氣中，將含有氫硼化鋰於 THF(2.93 毫升，5.85 毫莫耳)之 2M 溶液添加到一含有中間體 3(2.3 克，4.12 毫莫耳)於無水 THF(23 毫升)之經攪拌的溶液中。將此溶液於室溫攪拌過夜且然後用 1M 之 K_2CO_3 溶液(100 毫升)驟冷並用醋酸乙酯(100 毫升，然後 50 毫升)萃取。將合併之有機相乾燥($MgSO_4$)並於真空中蒸發。將產生的膠質藉由色層分離法於矽膠上用環己烷-醋酸乙酯(7:3 體積/體積)作為洗提液予以純化得到中間體 4a，rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-羥基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸，第三丁酯，接著為中間體 4，rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-羥基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸，第三丁酯。

中間體 4

五、發明說明 (43)

MS : $(C_{29}H_{42}N_2O_5S+H)^+$ 之計算值 531。

MS 之實測值(電噴灑) : $(M+H)^+ = 531$ 。

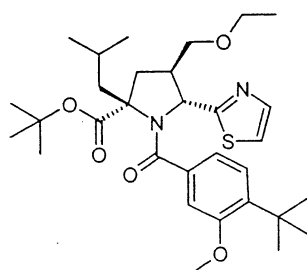
中間體 4a

MS : $(C_{29}H_{42}N_2O_5S+H)^+$ 之計算值 531。

MS 之實測值(電噴灑) : $(M+H)^+ = 531$ 。

中間體 5

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄基)-4-乙氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸，第三丁酯



消旋性；

以相關之立體化學顯示

將氫化鈉(60%分散於礦物油，16 毫克)添加到一含有中間體 4(0.14 克)於無水 DMF(5 毫升)之溶液中。當停止放出氣體後將乙基碘(0.084 毫升)加入。將混合物於周遭溫度之氮氣壓下攪拌 18 小時。將另一份量之氫化鈉分散液(17 毫克)及乙基碘(0.084 毫升)加入並將混合物再攪拌 24 小時。將甲醇(10 毫升)加入並將混合物攪拌 10 分鐘。將揮發物移除並將殘質溶解於醋酸乙酯(15 毫升)中，用水(15 毫升)清洗且然後乾燥($MgSO_4$)。將溶劑移除得到粗產物，將其用矽膠色層分離法以 5 : 1(體積/體積)環己烷/醋酸乙酯予以洗提得到呈一油之標的化合物。

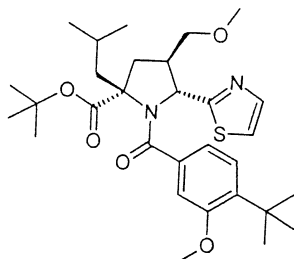
MS : $(C_{31}H_{46}N_2O_5S+H)^+$ 之計算值 559。

MS 之實測值(電噴灑) : $(M+H)^+ = 559$ 。

五、發明說明 (44)

中間體 6

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄基)-4-甲氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸，第三丁酯



消旋性；

以相關之立體化學顯示

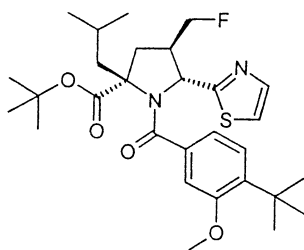
標的化合物由中間體 4 依據中間體 5 之類似方法製備。

MS：(C₃₀H₄₄N₂O₅S+H)⁺之計算值 545。

MS 之實測值(電噴灑)：(M+H)⁺=545。

中間體 7

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄基)-4-氟甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸，第三丁酯



消旋性；

以相關之立體化學顯示

將二乙基胺基硫三氟化物(0.073 毫升)於 0°C 時添加到一含有中間體 4(0.147 克)於無水二氯甲烷(3 毫升)之溶液中。將冷卻浴移除並將混合物於周遭溫度攪拌 3 小時。將混合物冷卻至 0°C 並倒至預冷之飽和碳酸氫鈉溶液(10 毫升)中且然後用二氯甲烷(2× 20 毫升)萃取。將萃出物合併，用鹽水清洗並乾燥(MgSO₄)。將溶劑移除並將殘質藉矽

五、發明說明 (45)

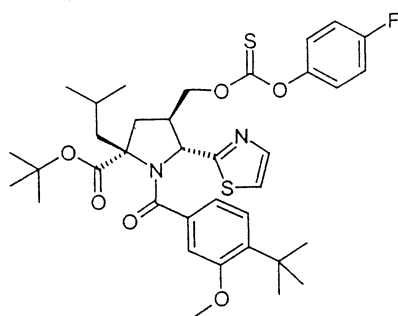
膠色層分離法用 3:1(體積/體積)環己烷/醋酸乙酯予以洗提而純化得到呈一膠之標的化合物。

MS: $(C_{29}H_{41}FN_2O_4S+H)^+$ 之計算值 533。

MS 之實測值(電噴灑): $(M+H)^+ = 533$ 。

中間體 8

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄基)-4-(4-氟苯氧基硫代羰氧基甲基)-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸, 2-第三丁酯



消旋性;

以相關之立體化學顯示

將 4-氟苯基硫逐氯甲酸酯(0.125 毫升)添加到一含有中間體 4(0.31 克)於無水二氯甲烷(5 毫升)之溶液中,接著加入 4-二甲基氨基吡啶(214 毫克)。將產生的溶液於周遭溫度儲存 2 天,用二氯甲烷稀釋至 50 毫升並連續用 25 毫升部分之 0.5 M 氫氯酸,水及飽和鹽水清洗,且然後乾燥($MgSO_4$)。將溶劑移除並將殘質藉矽膠色層分離法用 3:1 體積/體積環己烷/醋酸乙酯予以洗提而純化得到呈一泡沫之標的化合物。

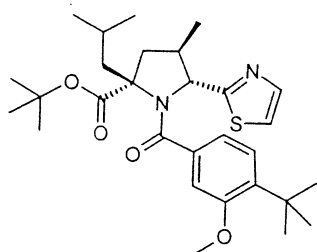
MS: $(C_{36}H_{45}N_2O_6S_2+H)^+$ 之計算值 685。

MS 之實測值(電噴灑): $(M+H)^+ = 685$ 。

中間體 9

五、發明說明 (46)

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-
甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸，第三丁酯



消旋性；

以相關之立體化學顯示

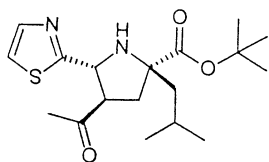
將 2,2'-偶氮雙異丁腈(AIBN)(31 毫克)添加到一含有中間體 8(0.30 克)於二噁烷(4 毫升)之溶液中。接著加入三(三甲基矽烷基)矽烷(0.183 毫升)。將混合物於回流中加熱 30 分鐘並置於一旁冷卻至周遭溫度過夜。將揮發物移除並將殘質藉矽膠色層分離法用 6:1(體積/體積)環己烷/醋酸乙酯予以洗提而純化得到呈一固體之標的化合物。

MS: $(C_{29}H_{42}N_2O_4S+H)^+$ 之計算值 515。

MS 之實測值(電噴灑): $(M+H)^+=515$ 。

中間體 10

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-4-乙醯基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸，第三丁酯



消旋性；

以相關之立體化學顯示

於氫氣中將甲基乙烯基酮(1.0 毫升，11.7 毫莫耳)添加到一含有中間體 1(3.00 克，10.6 毫莫耳)於無水 THF(25 毫升)之經攪拌的冷卻(0°C)溶液中，接著加入溴化鋰(1.75

五、發明說明 (47)

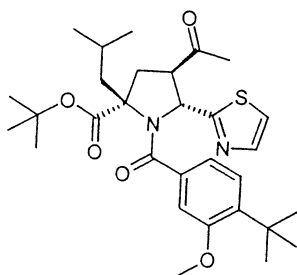
克，20.1 毫莫耳)及三乙胺(2.2 毫升，15.9 毫莫耳)。將反應物於一冷卻浴中攪拌 10 分鐘，且然後於周遭溫度攪拌過夜。將反應混合物用醋酸乙酯(80 毫升)及飽和氯化銨溶液(40 毫升)稀釋。將兩相分離並將含水相用醋酸乙酯(80 毫升)再萃取。將萃出物合併且用鹽水清洗然後乾燥(MgSO₄)。將溶劑於真空中蒸發得到粗產物。將其於矽膠上環己烷/醋酸乙酯梯度(95:5 體積/體積至 9:1 體積/體積)作為洗提液進行色層分離純化得到呈一油之標的化合物。

MS: (C₁₈H₂₈N₂O₃S+H)⁺之計算值 353。

MS 之實測值(電噴灑): (M+H)⁺=353。

中間體 11

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-乙醯基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸，第三丁酯



消旋性；

以相關之立體化學顯示

於 0°C 時，將中間體 10(0.45 克，1.28 毫莫耳)及三乙胺(196 微升，1.41 毫莫耳)添加到一含有 3-甲氧基-4-第三丁基苄醯氯(0.32 克，1.41 毫莫耳)於無水二氯甲烷(5 毫升)之經攪拌的溶液中。將此混合物攪拌 16 小時且然後用二氯甲烷(40 毫升)稀釋並用水(40 毫升)清洗。將有機相乾燥(MgSO₄)並於真空中蒸發。將殘質藉矽膠色層分離法用環己烷-醋酸乙酯梯度(95:5 體積/體積至 85:15 體積/體積)作為洗提

五、發明說明 (48)

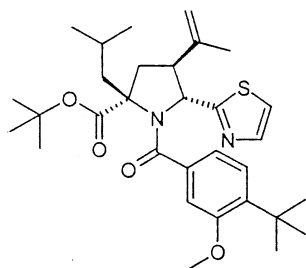
液予以純化得到呈一固體之標的化合物。

MS: $(C_{30}H_{42}N_2O_5S+H)^+$ 之計算值 543。

MS 之實測值(電噴灑): $(M+H)^+ = 543$ 。

中間體 12

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄基)-4-異丙烯基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸，第三丁酯



消旋性；

以相關之立體化學顯示

於 0°C 之氮氣中，緩緩的將一含有鋰雙(三甲基矽烷基)醯胺於 THF(0.83 毫升，0.83 毫莫耳)之 1.0 M 溶液添加到一含有甲基三苯基溴化磷(0.295 克，0.83 毫莫耳)於無水 THF(3 毫升)之懸浮液中。將溶液於 0°C 攪拌 15 分鐘後，加入含有中間體 11(0.32 克，0.59 毫莫耳)於無水 THF(4 毫升)之溶液中。將反應物於 0°C 攪拌 1 小時且然後置於溫暖至室溫中並攪拌過夜。將反應混合物用飽和氯化銨溶液(40 毫升)及醋酸乙酯(40 毫升)稀釋。然後將有機相用水(40 毫升)及鹽水(40 毫升)清洗，乾燥(MgSO₄)並將溶劑於真空中蒸發。將殘質藉矽膠色層分離法用環己烷-醋酸乙酯(95:5 體積/體積)作為洗提液予以純化得到呈一泡沫之標的化合物。

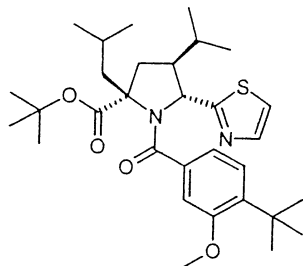
MS: $(C_{31}H_{44}N_2O_4S+H)^+$ 之計算值 541。

MS 之實測值(電噴灑): $(M+H)^+ = 541$ 。

中間體 13

五、發明說明 (49)

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-異丁基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸，第三丁酯



消旋性；

以相關之立體化學顯示

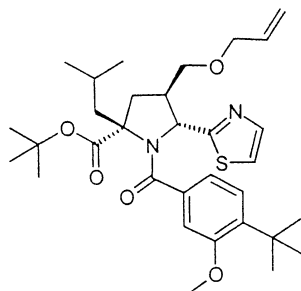
將含於乙醇(15 毫升)之中間體 12(0.164 克，0.3 毫莫耳)於 10%披鉍木炭(38 毫克)上氫化 6 小時。將催化劑過濾出來並將濾液於真空中蒸發得到呈一泡沫之標的化合物。

MS：(C₃₁H₄₆N₂O₄S+H)⁺之計算值 543。

MS 之實測值(電噴灑)：(M+H)⁺=543。

中間體 14

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-烯丙氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸，2-第三丁酯



消旋性；

以相關之立體化學顯示

將氫化鈉(60%分散於礦物油，24 毫克)添加到一含有中間體 4(0.200 克)於無水 DMF(5 毫升)之溶液中。當停止放出氣體後將烯丙基碘(0.139 毫升)加入。將混合物於周遭溫度之氮氣壓下攪拌 23 小時。將甲醇(10 毫升)加入並將

五、發明說明 (50)

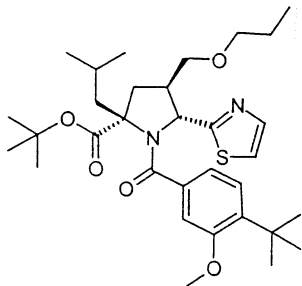
混合物攪拌 10 分鐘。將揮發物移除並將殘質溶解於醋酸乙酯(15 毫升)中，用水(15 毫升)，然後用鹽水(15 毫升)清洗且然後乾燥(MgSO₄)。將溶劑移除得到粗產物，將其用矽膠色層分離法以 5:1(體積/體積)環己烷/醋酸乙酯予以洗提得到呈一膠之標的化合物。

MS: (C₃₂H₄₆N₂O₅S+H)⁺之計算值 571。

MS 之實測值(電噴灑): (M+H)⁺=571。

中間體 15

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-丙氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸，2-第三丁酯



消旋性；

以相關之立體化學顯示

將含於乙醇(5 毫升)之中間體 14(0.03 克)的溶液加至 10%披鉍木炭(0.10 克)上並將產生的混合物於氫氣壓下攪拌 4.5 小時。再加入另一份量之 10%披鉍木炭(0.01 克)並將混合物於氫氣壓力下再攪拌 18 小時。藉過濾法將催化劑移除並用乙醇清洗。將濾液及清洗液合併且蒸發至乾得到呈一膠之標的化合物。

MS: (C₃₂H₄₈N₂O₅S+H)⁺之計算值 573。

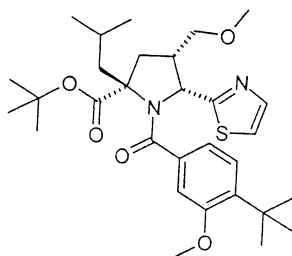
MS 之實測值(電噴灑): (M+H)⁺=573。

中間體 16

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-

五、發明說明 (51)

甲氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸，第三丁酯



消旋性；

以相關之立體化學顯示

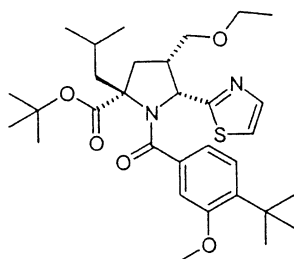
於氮氣及 -15°C 時，將氫化鈉(60%於礦物油，8 毫克，0.2 毫莫耳)添加到一含有中間體 4a(100 毫克，0.2 毫莫耳)於無水 DMF(5 毫升)之經攪拌的溶液中。將生料於 -15°C 攪拌 30 分鐘後，然後將甲基碘(0.25 毫升，0.4 毫莫耳，2eq)加入並將反應物於 -15°C 至室溫時攪拌 18 小時。將甲醇(10 毫升)加入並將反應混合物攪拌 15 分鐘。將溶劑蒸發並將殘質於水及醋酸乙酯之間分佈。將有機層用 NaSO_4 乾燥並蒸發得到一黃色油。將此油用矽膠色層分離法以環己烷-醋酸乙酯(2:3 體積/體積)作為洗提液予以純化得到呈一固體之標的化合物。

MS: $(\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}+\text{H})^+$ 之計算值 545。

MS 之實測值(電噴灑): $(\text{M}+\text{H})^+=545$ 。

中間體 17

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-乙氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸，第三丁酯



消旋性；

以相關之立體化學顯示

五、發明說明 (52)

標的化合物係依類似於中間體 16 之方法，由中間體 4a 製備。

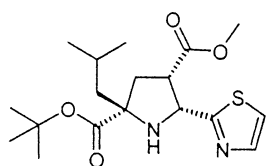
MS：(C₃₁H₄₆N₂O₅S+H)⁺之計算值 559。

MS 之實測值(電噴灑)：(M+H)⁺=559。

中間體 18

(2S,4S,5R)-2-異丁基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2,4-二羧酸，
2-第三丁酯，4-甲酯

[衍生自 rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2,4-二羧酸，2-第三丁酯，4-甲酯之鏡像異構物 A]



對掌性，鏡像異構物 A

以絕對之立體化學顯示

藉著參考中間體 19 而測定立體化學

階段 A：於 90°C 時，於一含有 rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2,4-二羧酸，2-第三丁酯，4-甲酯(中間體 2；4.13 克，11.21 毫莫耳)於 2-丙醇(20.5 毫升)之經攪拌的溶液中加入一含有(R)-1,1'-聯萘基-2,2'-二基磷化氫(3.91 克，11.22 毫莫耳)於 2-丙醇(217 毫升)之溶液中。於室溫達 19 小時後，將結晶藉過濾法收集，用 2-丙醇(10 毫升)清洗且最後於真空中乾燥得到一固體。

階段 B：將此物質於醋酸乙酯及飽和水性碳酸氫鈉之間分佈且然後將各層過濾。將有機相分離，乾燥(Na₂SO₄)並蒸發得到呈一油之標的化合物的鏡像異構物 A。

MS：(C₁₈H₂₈N₂O₄S+H)⁺之計算值 369。

五、發明說明 (53)

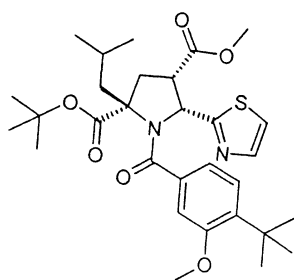
MS 之實測值(電噴灑)： $(M+H)^+ = 369$ 。

於 Chiralcel OD-H 支架上用 5%於庚烷之乙醇上進行 rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2,4-二羧酸，2-第三丁酯，4-甲酯(中間體 2)之分析性對掌 HPLC 顯示維持時間為 5.7 及 6.9 分鐘之兩個峰。該標的化合物，鏡像異構物 A，經顯示相關於第二個洗提之鏡像異構物。

此化合物之絕對立體化學係藉著參考中間體 19 而測定。

中間體 19

(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2,4-二羧酸，2-第三丁酯，4-甲酯
[衍生自 rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2,4-二羧酸，2-第三丁酯，4-甲酯之鏡像異構物 A]



對掌性，鏡像異構物 A；
以相關之立體化學顯示

將三乙胺(0.91 毫升，6.62 毫莫耳)及 3-甲氧基-4-第三丁基苄醯氯(1.39 克，6.14 毫莫耳)添加到一含有 rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2,4-二羧酸，2-第三丁酯，4-甲酯(中間體 18；1.91 克，5.18 毫莫耳)之鏡像異構物 A 於無水二氯甲烷(75 毫升)之經攪拌的溶液中。將此混合物於室溫中靜置 19 小時且然後用二氯甲烷

五、發明說明 (54)

稀釋且然後連續用飽和碳酸氫鈉水溶液($\times 2$)及水清洗。將有機相乾燥(Na_2SO_4)並蒸發成一膠，將其由 1:3 醋酸乙酯/環己烷中結晶出來得到呈一結晶固體之標的化合物的鏡像異構物 A。

MS: $(\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}+\text{H})^+$ 之計算值 559。

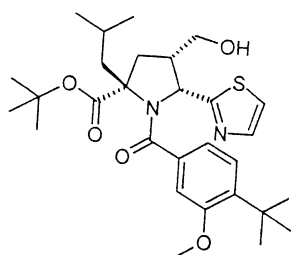
MS 之實測值(電噴灑): $(\text{M}+\text{H})^+=559$ 。

此化合物之絕對立體化學係藉著參考中間體 20 而測定。

中間體 20

(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-羥基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸，第三丁酯

[衍生自 rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-羥基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2,4-二羧酸，第三丁酯之鏡像異構物 A]



對掌性，鏡像異構物 A；

以絕對之立體化學顯示

藉著參考中間體 22 及 92

而測定立體化學異構

將一含有中間體 19(1.00 克)於無水 THF(50 毫升)之溶液於 -78°C 之氮氣中攪拌。將 1.0 M 於 THF 之氫化鋁鋰溶液(1.8 毫升)逐滴加入。於 2 小時期間將產生的混合物攪拌並予以回暖至 -40°C 。將混合物用 1M 之碳酸鉀溶液(25 毫

五、發明說明 (55)

升)驟冷並用醋酸乙酯(2× 50 毫升)萃取。將萃出物用水，然後用鹽水清洗並乾燥(MgSO₄)。將溶劑移除得到粗產物。將其溶解於 THF(30 毫升)中，於氮氣中冷卻至-78℃並用 1M 於 THF 之氫化鋁鋰溶液(1.0 毫升)於攪拌時逐滴處理。於 3 小時期間將混合物予以回暖至-20℃。將混合物用 1M 碳酸鉀溶液驟冷並用醋酸乙酯(2× 50 毫升)萃取。將萃出物用水，然後用鹽水清洗並乾燥(MgSO₄)。將溶劑移除得到標的化合物之鏡像異構物 A。

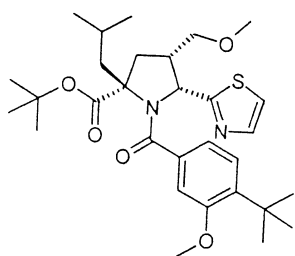
MS：(C₂₉H₄₂N₂O₅S+H)⁺之計算值 531。

MS 之實測值(電噴灑)：(M+H)⁺=531。

此化合物之絕對立體化學係藉由參考中間體 22 及 92 而測定。此化合物與中間體 92 中說明者係光譜上相同的。

中間體 21

(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄基)-4-(甲氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸，第三丁酯 [衍生自 rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄基)-4-甲氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸，第三丁酯之鏡像異構物 A]



對掌性，鏡像異構物 A

以絕對之立體化學顯示

藉著參考中間體 20 而測定立體化學

五、發明說明 (56)

將一含有中間體 20(400 毫克)於無水二甲基甲醯胺(15 毫升)之溶液於-15°C 之氮氣中攪拌。將氫化鈉(60%分散於礦物油, 32 毫克)加入並將混合物於-15°C 攪拌 20 分鐘。將甲基碘(0.25 毫升)加入並將產生的混合物於-15°C 及 10 °C 氮氣中攪拌 24 小時。將甲醇(10 毫升)加入並將混合物攪拌 10 分鐘。將混合物蒸發得到一黃色膠, 將其藉由矽膠色層分離法用環己烷/醋酸乙酯混合物(6:1 至 3:1)洗提而予以純化得到呈一結晶固體之標的化合物的鏡像異構物 A。

MS: $(C_{30}H_{44}N_2O_5S+H)^+$ 之計算值 545。

MS 之實測值(電噴灑): $(M+H)^+ = 545$ 。

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 7.49 (1H, d), 7.19 (1H, d), 7.10 (1H, d), 6.62 (1H, dd), 6.32 (1H, s), 5.46 (1H, d), 3.56 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.06 (1H, m), 2.96 (1H, dd), 2.82 (1H, dd), 2.25-2.40 (3H, m), 2.11 (1H, dd), 1.97 (1H, m), 1.58 (9H, s), 1.28 (9H, s), 1.08 (3H, d), 1.07 (3H, d)。

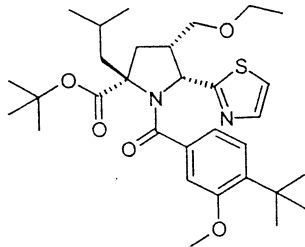
此化合物之絕對立體化學係藉由參考中間體 20 而測定。

中間體 22

(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-乙氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸, 第三丁酯

[衍生自 rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-乙氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸, 第三丁酯之鏡像異構物 A]

五、發明說明 (57)



對掌性，鏡像異構物 A

以絕對之立體化學顯示

藉著參考中間體 16 而測定立體化學

將一含有中間體 20(400 毫克)於無水二甲基甲醯胺(15 毫升)之溶液於-15°C 之氮氣中攪拌。將氫化鈉(60%分散於礦物油，32 毫克)加入並將混合物於-15°C 攪拌 20 分鐘。將甲基碘(0.25 毫升)加入並將產生的混合物於-15°C 及 10 °C 氮氣中攪拌 24 小時。將甲醇(10 毫升)加入並將混合物攪拌 10 分鐘。將混合物蒸發得到一黃色膠，將其藉由矽膠色層分離法用環己烷/醋酸乙酯混合物(6:1 至 3:1)洗提而予以純化得到呈一結晶固體之標的化合物的鏡像異構物 A。

MS: $(C_{31}H_{46}N_2O_5S+H)^+$ 之計算值 559。

MS 之實測值(電噴灑): $(M+H)^+ = 559$ 。

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 7.49 (1H, d), 7.17 (1H, d), 7.10 (1H, d), 6.63 (1H, dd), 6.31 (1H, s), 5.45 (1H, d), 3.56 (3H, s), 3.00-3.20 (4H, m), 2.84 (1H, dd), 2.25-2.40 (3H, m), 2.11 (1H, dd), 1.98 (1H, m), 1.58 (9H, s), 1.28 (9H, s), 1.08 (3H, d), 1.07 (3H, d), 1.00 (3H, t)。

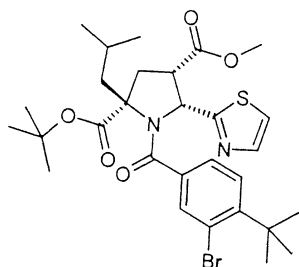
此化合物之絕對立體化學係藉由參考中間體 16 而測定。

中間體 23

(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-溴-4-第三丁基苄基)-5-(1,3-噻

五、發明說明 (58)

唑-2-基)吡咯啉-2,4-二羧酸，2-第三丁酯，4-甲酯



對掌性；

以絕對立體化學顯示

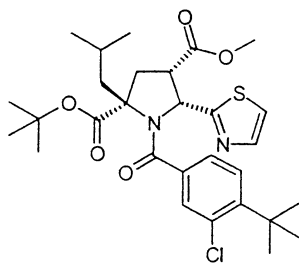
標的化合物係依類似於中間體 19 之方法用 3-溴-4-第三丁基苄醯氯代替 3-甲氧基-4-第三丁基苄醯氯而製備。

MS：(C₂₉H₃₉BrN₂O₅S+H)⁺之計算值 607/609。

MS 之實測值(電噴灑)：(M+H)⁺=607/609。

中間體 24

(2S,4S,5R)-1-(3-氯-4-第三丁基苄醯基)-2-異丁基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2,4-二羧酸，2-第三丁酯，4-甲酯



對掌性；

以絕對立體化學顯示

將 3-氯-4-第三丁基苄醯氯(0.58 克，2.51 毫莫耳)添加到一含有吡咯啉鹽(中間體 18 之階段 A；1.43 克，1.9 毫莫耳)及三乙胺(0.55 毫升，3.96 毫莫耳)於無水二氯甲烷(18 毫升)之經攪拌的溶液中，並將產生的混合物於室溫攪拌 19 小時。將混合物用二氯甲烷稀釋，用飽和碳酸氫鈉水溶液清洗，於 Na₂SO₄ 上乾燥並蒸發。將殘質於矽膠上用環己烷-醋酸乙酯(8：1 體積/體積)作為洗提液進行色層分

五、發明說明 (59)

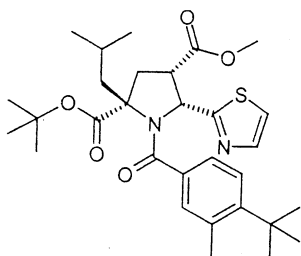
離純化得到呈固體之標的化合物。

MS : $(C_{29}H_{39}ClN_2O_5S+H)^+$ 之計算值 563/565。

MS 之實測值(電噴灑) : $(M+H)^+ = 563/565$ 。

中間體 25

(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲基-4-第三丁基苄醯基)-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2,4-二羧酸，2-第三丁酯，4-甲酯



對掌性；

以絕對立體化學顯示

將 3-甲基-4-第三丁基苄醯氯(0.56 克，2.65 毫莫耳)添加到一含有吡咯啉鹽(中間體 18 之階段 A；1.14 克，1.59 毫莫耳)及三乙胺(0.44 毫升，3.17 毫莫耳)於無水二氯甲烷(15 毫升)之經攪拌的溶液中，並將產生的混合物於室溫攪拌 18 小時。將混合物用二氯甲烷稀釋，用飽和碳酸氫鈉水溶液清洗，於 Na_2SO_4 上乾燥並蒸發。將殘質於矽膠上用環己烷-醋酸乙酯(8：1 體積/體積)作為洗提液進行色層分離純化得到呈固體之標的化合物。

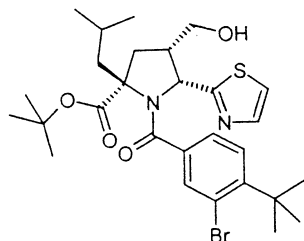
MS : $(C_{30}H_{42}N_2O_5S+H)^+$ 之計算值 543。

MS 之實測值(電噴灑) : $(M+H)^+ = 543$ 。

中間體 26

(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-溴-4-第三丁基苄醯基)-4-羥基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸，2-第三丁酯

五、發明說明 (60)



對掌性；

以絕對立體化學顯示

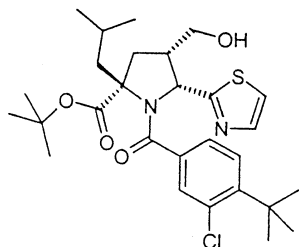
標的化合物係依類似於中間體 20 之方法，用中間體 23 作為起始物質而製備。

MS：(C₂₈H₃₉BrN₂O₄S+H)⁺之計算值 579/581。

MS 之實測值(電噴灑)：(M+H)⁺=579/581。

中間體 27

(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-氯-4-第三丁基苄醯基)-4-羥基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸，2-第三丁酯



對掌性；

以絕對立體化學顯示

標的化合物係依類似於中間體 20 之方法，用中間體 24 作為起始物質而製備。

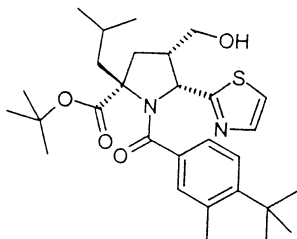
MS：(C₂₈H₃₉ClN₂O₄S+H)⁺之計算值 535/537。

MS 之實測值(電噴灑)：(M+H)⁺=535/537。

中間體 28

(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲基-4-第三丁基苄醯基)-4-羥基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸，2-第三丁酯

五、發明說明 (61)



對掌性；

以絕對立體化學顯示

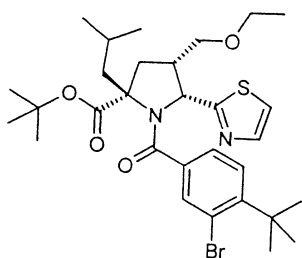
標的化合物係依類似於中間體 20 之方法，用中間體 25 作為起始物質而製備。

MS：(C₂₉H₄₂N₂O₄S+H)⁺之計算值 515。

MS 之實測值(電噴灑)：(M+H)⁺=515。

中間體 29

(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-溴-4-第三丁基苄醯基)-4-乙氧基
甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸，2-第三丁酯



對掌性；

以絕對立體化學顯示

標的化合物係依類似於中間體 22 之方法，用中間體 26 作為起始物質而製備。

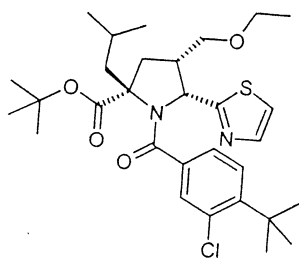
MS：(C₃₀H₄₃BrN₂O₄S+H)⁺之計算值 607/609。

MS 之實測值(電噴灑)：(M+H)⁺=607/609。

中間體 30

(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-氯-4-第三丁基苄醯基)-4-乙氧基
甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸，2-第三丁酯

五、發明說明 (62)



對掌性；

以絕對立體化學顯示

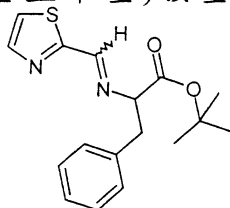
標的化合物係依類似於中間體 22 之方法，用中間體 27 作為起始物質而製備。

MS：(C₃₀H₄₃ClN₂O₄S+H)⁺之計算值 563/565。

MS 之實測值(電噴灑)：(M+H)⁺=563/565。

中間體 31

2-[N-(1,3-噻唑-2-基亞甲基)胺基]-3-苯基丙酸，第三丁酯

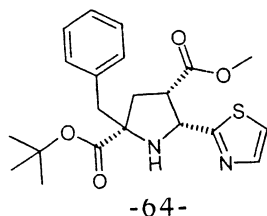


標的化合物係依類似於中間體 1 之方法，用 2-胺基-3-苯基丙酸，第三丁酯代替 2-胺基-4-甲基-戊酸，第三丁酯而製備。

¹H NMR (CDCl₃)：8.08 (1H, s), 7.80 (1H, d), 7.39 (1H, d), 7.10 (5H, m), 4.11 (1H, dd), 3.25 (1H, dd), 3.06 (1H, dd), 及 1.36 (9H, s)。

中間體 32

rel-(2R,4S,5R)-2-苄基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2,4-二羧酸，2-第三丁酯，4-甲酯



消旋性；

以相對立體化學顯示

五、發明說明 (63)

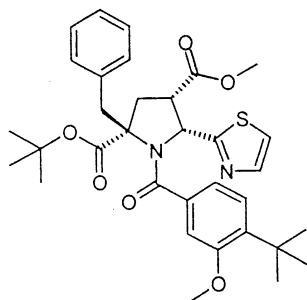
標的化合物係依類似於中間體 2 之方法，用中間體 31 作為起始物質而製備。

MS: $(C_{21}H_{26}N_2O_4S+H)^+$ 之計算值 403。

MS 之實測值(電噴灑): $(M+H)^+ = 403$ 。

中間體 33

rel-(2S,4S,5R)-2-苄基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄基)-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2,4-二羧酸，2-第三丁酯，4-甲酯



消旋性；

以相對立體化學顯示

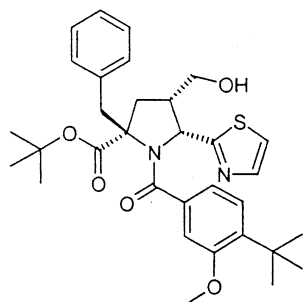
標的化合物係依類似於中間體 3 之方法，用中間體 32 作為起始物質而製備。

MS: $(C_{33}H_{42}N_2O_6S+H)^+$ 之計算值 593。

MS 之實測值(電噴灑): $(M+H)^+ = 593$ 。

中間體 34

rel-(2R,4S,5R)-2-苄基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄基)-4-羥基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2,4-二羧酸，2-第三丁酯



消旋性；

以相對立體化學顯示

將一含有中間體 33(1.08 克)於無水四氫呋喃(30 毫升)

五、發明說明 (64)

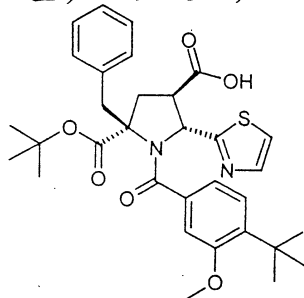
之溶液於氮氣中攪拌並冷卻至 0°C。將 2M 於 THF 之氫硼化鋰溶液(1.8 毫升)加入並將混合物於 0°C 攪拌 30 分鐘且然後於室溫攪拌 2 天。將 1M 碳酸鉀溶液(10 毫升)加入並將混合物用醋酸乙酯萃取。將萃出物乾燥(Na_2SO_4)並將溶劑移除。將殘質於矽膠上用醋酸乙酯/環己烷混合物予以洗提進行色層分離純化得到標的化合物。

MS: $(\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}+\text{H})^+$ 之計算值 565。

MS 之實測值(電噴灑): $(\text{M}+\text{H})^+=565$ 。

中間體 35

rel-(2R,4R,5R)-2-苄基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄基)-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2,4-二羧酸, 2-第三丁酯



消旋性;

以相對立體化學顯示

將一含有中間體 33(1.2 克)於甲醇(30 毫升)之溶液用 25%重量/體積甲醇的甲醇鈉(0.439 毫升)處理且回暖直到得到一完全溶液。將產生的混合物於室溫攪拌過夜。將另一等量之甲醇鈉溶液加入並將混合物再攪拌 4 小時。將混合物用濃氫氯酸中和並蒸發至乾。將殘質溶解於水中並用醋酸乙酯萃取。將溶劑移除並將殘質溶解於甲醇(10 毫升)中並將 2M 氫氧化鈉溶液加入。將混合物於室溫攪拌過夜。將溶劑移除並將殘質於水及醋酸乙酯之間分佈。將含水相用 2M 之氫氯酸予以酸化至 pH 6 並用醋酸乙酯萃

五、發明說明 (65)

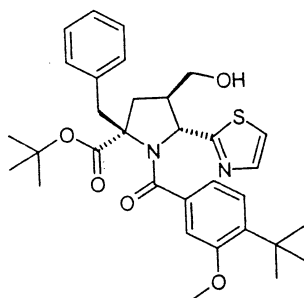
取。將合併之萃出物濃縮並將殘質於矽膠上首先用環己烷-醋酸乙酯(9:1 體積/體積)且然後以梯度變化至醋酸乙酯-甲醇(95:5 體積/體積)進行洗提予以純化得到標的化合物。

MS: $(C_{33}H_{38}N_2O_6S+H)^+$ 之計算值 579。

MS 之實測值(電噴灑): $(M+H)^+ = 579$ 。

中間體 36

rel-(2R,4R,5R)-2-苄基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄基)-4-羥基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸, 2-第三丁酯



消旋性;

以相對立體化學顯示

將一含有中間體 35(602 毫克)於 THF(50 毫升)之溶液於-10°C 氮氣中攪拌。將 2M 硼烷/二甲亞砜於 THF 之絡合物(2 毫升)加入。將混合物回暖至室溫並攪拌過夜。將甲醇加入, 將溶劑移除並將殘質於 1M 碳酸鉀溶液及醋酸乙酯之間分佈。將有機層乾燥(Na_2SO_4)。將溶劑移除並將殘質於矽膠上用環己烷:醋酸乙酯(7:3 體積/體積)洗提進行色層分離予以純化得到標的化合物。

MS: $(C_{33}H_{40}N_2O_5S+H)^+$ 之計算值 565。

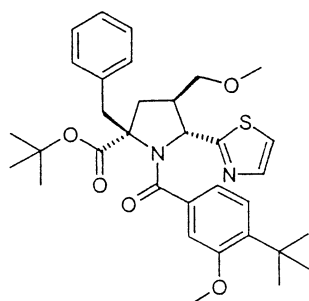
MS 之實測值(電噴灑): $(M+H)^+ = 565$ 。

中間體 37

rel-(2R,4R,5R)-2-苄基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄基)-4-

五、發明說明 (66)

甲氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸，2-第三丁酯



消旋性；

以相對立體化學顯示

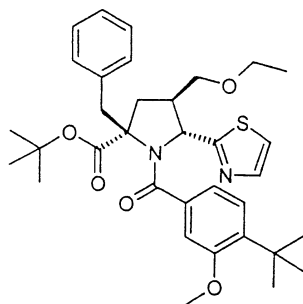
標的化合物係依類似於中間體 16 之方法，用中間體 36 作為起始物質而製備。

MS：(C₃₃H₄₂N₂O₅S+H)⁺之計算值 579。

MS 之實測值(電噴灑)：(M+H)⁺=579。

中間體 38

rel-(2R,4R,5R)-2-苄基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-乙氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸，2-第三丁酯



消旋性；

以相對立體化學顯示

標的化合物係依類似於中間體 17 之方法，用中間體 36 作為起始物質而製備。

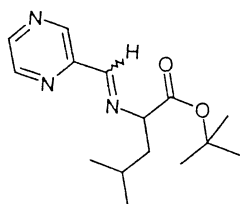
MS：(C₃₄H₄₄N₂O₅S+H)⁺之計算值 593。

MS 之實測值(電噴灑)：(M+H)⁺=593。

中間體 39

2-[N-(吡咩-2-基亞甲基)胺基]-4-甲基戊酸，第三丁酯

五、發明說明 (67)

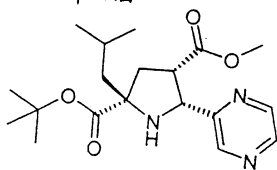


標的化合物係依類似於中間體 1 之方法，用吡啶-2-羧醛代替 1,3-噻唑-2-羧醛而製備。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 9.31 (d, 1H), 8.61 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 4.08 (dd, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.59 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 0.96 (d, 3H), 0.92 (d, 3H)。

中間體 40

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-5-(吡啶-2-基)吡咯啉-2,4-二羧酸，
2-第三丁酯，4-甲酯



消旋性；

以相對立體化學顯示

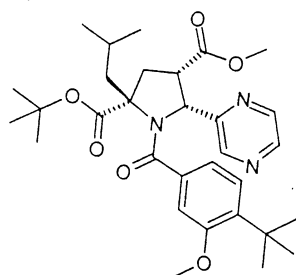
標的化合物係依類似於中間體 2 之方法，用中間體 39 作為起始物質而製備。

MS: $(\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4 + \text{H})^+$ 之計算值 364。

MS 之實測值(電噴灑): $(\text{M} + \text{H})^+ = 364$ 。

中間體 41

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄基)-5-(吡啶-2-基)吡咯啉-2,4-二羧酸，2-第三丁酯，4-甲酯



消旋性；

以相對立體化學顯示

五、發明說明 (68)

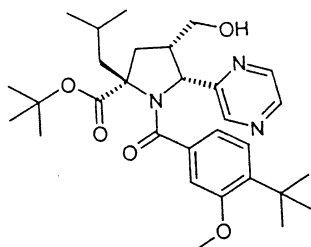
標的化合物係依類似於中間體 3 之方法，用中間體 40 作為起始物質而製備。

MS：(C₃₁H₄₃N₃O₆+H)⁺之計算值 554。

MS 之實測值(電噴灑)：(M+H)⁺=554。

中間體 42

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-羥基甲基-5-(吡啶-2-基)吡咯啉-2-羧酸，2-第三丁酯



消旋性；

以相對立體化學顯示

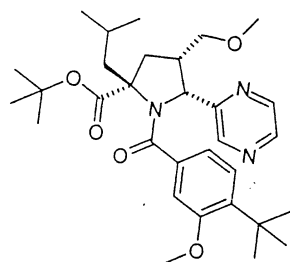
標的化合物係依類似於中間體 20 之方法，用中間體 41 作為起始物質而製備。

MS：(C₃₀H₄₃N₃O₅+H)⁺之計算值 526。

MS 之實測值(電噴灑)：(M+H)⁺=526。

中間體 43

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-羥基甲基-5-(吡啶-2-基)吡咯啉-2-羧酸，2-第三丁酯之鏡像異構物 A



對掌性，鏡像異構物 A；

以相對立體化學顯示

將一含有中間體 42(367 毫克)於無水 DMF(15 毫升)之

五、發明說明 (69)

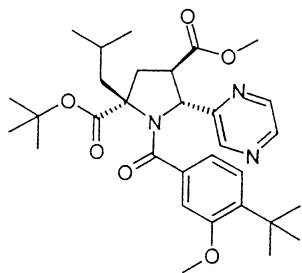
溶液於氮氣中攪拌並冷卻至 -15°C 之溫度。於此溶液中加入氫化鈉(60%分散於礦物油, 28 毫克)並將產生的溶液於 -15°C 之溫度攪拌 20 分鐘。然後將甲基碘(88 微升)加入並將反應物於 -15°C 至 -10°C 溫度間攪拌 2.5 小時。將甲醇(10 毫升)於 -10°C 時加入並將混合物予以回暖至室溫。將混合物用醋酸乙酯稀釋並用氯化銨水溶液清洗, 將有機相分離並乾燥(MgSO_4)。將溶劑移除並將殘質於矽膠上用醋酸乙酯-環己烷(1:4 體積/體積)洗提進行色層分離而純化得到標的化合物之消旋物。將其用製備性對掌 HPLC(固定相: chiralpak AD, 流動相: 庚烷-異丙醇 95:5 體積/體積)分離為鏡像異構物。標的化合物以第一個洗提之鏡像異構物得到。

MS: $(\text{C}_{31}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_5 + \text{H})^+$ 之計算值 540。

MS 之實測值(電噴灑): $(\text{M} + \text{H})^+ = 540$ 。

中間體 44

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄基)-5-(吡啶-2-基)吡咯啉-2,4-二羧酸, 2-第三丁酯, 4-甲酯



消旋性;

以相對立體化學顯示

將一含有甲醇鈉(195 微升, 25%重量/體積)之溶液添加到一含有中間體 41(500 毫克)於無水 MeOH(10 毫升)之溶液中。將產生的溶液於室溫攪拌過夜, 之後洗提至乾燥。將殘質於矽膠上用醋酸乙酯-環己烷(1:1 體積/體積)

五、發明說明 (70)

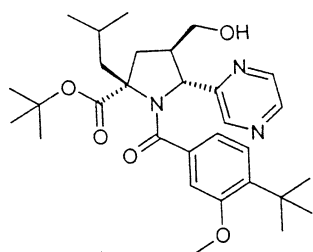
洗提進行色層分離而純化得到呈白色固體之標的化合物。

MS: $(C_{31}H_{43}N_3O_6+H)^+$ 之計算值 554。

MS 之實測值(電噴灑): $(M+H)^+=554$ 。

中間體 45

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-
羥基甲基-5-(吡咩-2-基)吡咯啉-2-羧酸，2-第三丁酯



消旋性；

以相對立體化學顯示

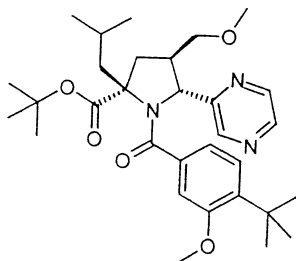
標的化合物係依類似於中間體 4 之方法，用中間體 44
作為起始物質而製備。

MS: $(C_{30}H_{43}N_3O_5+H)^+$ 之計算值 526。

MS 之實測值(電噴灑): $(M+H)^+=526$ 。

中間體 46

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-
甲氧基甲基-5-(吡咩-2-基)吡咯啉-2-羧酸，2-第三丁酯



消旋性；

以相對立體化學顯示

標的化合物係依類似於中間體 16 之方法，用中間體
45 作為起始物質而製備。

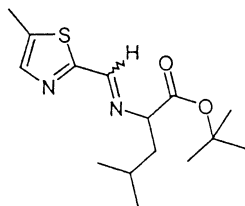
MS: $(C_{31}H_{45}N_3O_5+H)^+$ 之計算值 540。

五、發明說明 (71)

MS 之實測值(電噴灑)： $(M+H)^+ = 540$ 。

中間體 47

2-[N-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基亞甲基)胺基]-4-甲基戊酸，第三丁酯

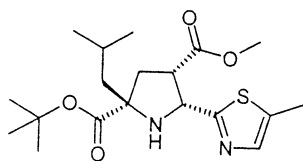


標的化合物係依類似於中間體 1 之方法，用 5-甲基-1,3-噻唑-2-羧醛代替 1,3-噻唑-2-羧醛而製備。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)： δ 8.33 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.01 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.75 (m, 2H), 1.52 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 0.93 (d, 3H) 及 0.88 (d, 3H)。

中間體 48

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2,4-二羧酸，2-第三丁酯，4-甲酯



消旋性；

以相對立體化學顯示

標的化合物係依類似於中間體 2 之方法，用中間體 47 作為起始物質而製備。

MS： $(\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}+\text{H})^+$ 之計算值 383。

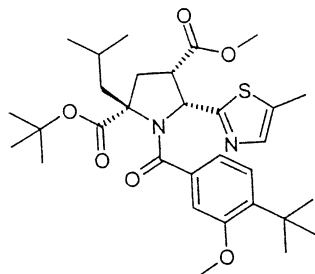
MS 之實測值(電噴灑)： $(M+H)^+ = 383$ 。

中間體 49

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-5-

五、發明說明 (72)

(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2,4-二羧酸，2-第三丁酯，
4-甲酯



消旋性；

以相對立體化學顯示

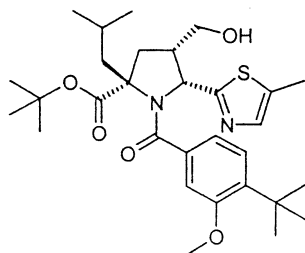
標的化合物係依類似於中間體 3 之方法，用中間體 48
作為起始物質而製備。

MS：(C₃₁H₄₄N₂O₆S+H)⁺之計算值 573。

MS 之實測值(電噴灑)：(M+H)⁺=573。

中間體 50

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-
羥基甲基-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸，2-第三
丁酯



消旋性；

以相對立體化學顯示

標的化合物係依類似於中間體 20 之方法，用中間體
49 作為起始物質而製備。

MS：(C₃₀H₄₄N₂O₅S+H)⁺之計算值 545。

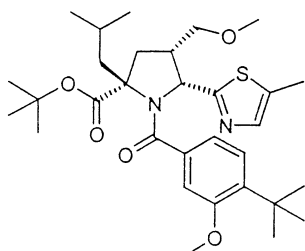
MS 之實測值(電噴灑)：(M+H)⁺=545。

中間體 51

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-

五、發明說明 (73)

甲氧基甲基-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸，2-第三丁酯



消旋性；

以相對立體化學顯示

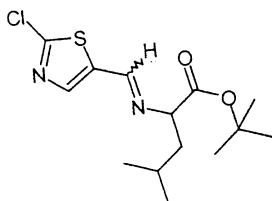
標的化合物係依類似於中間體 21 之方法，用中間體 50 作為起始物質而製備。

MS：(C₃₁H₄₆N₂O₅S+H)⁺之計算值 559。

MS 之實測值(電噴灑)：(M+H)⁺=559。

中間體 52

2-[N-(2-氯-1,3-噻唑-5-基亞甲基)胺基]-4-甲基戊酸，第三丁酯



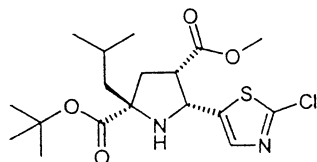
標的化合物係依類似於中間體 1 之方法，用 2-氯-1,3-噻唑-5-羧醛代替 1,3-噻唑-2-羧醛而製備。

¹H NMR (CD₃OD)：δ 8.31 (1H, s), 7.61 (1H, s), 3.96 (1H, m), 1.75 (2H, m), 1.55 (1H, m), 1.46 (9H, s), 0.94 (3H, d) 及 0.89 (3H, d)。

中間體 53

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-5-(2-氯-1,3-噻唑-5-基)吡咯啉-2,4-二羧酸，2-第三丁酯，4-甲酯

五、發明說明 (74)



消旋性；

以相對立體化學顯示

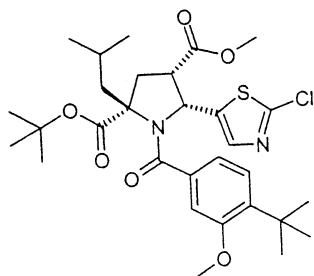
標的化合物係依類似於中間體 2 之方法，用中間體 52 作為起始物質而製備。

MS：(C₁₈H₂₇ClN₂O₄S+H)⁺之計算值 403/405。

MS 之實測值(電噴灑)：(M+H)⁺=403/405。

中間體 54

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-5-(2-氯-1,3-噻唑-5-基)吡咯啉-2,4-二羧酸，2-第三丁酯，4-甲酯



消旋性；

以相對立體化學顯示

標的化合物係依類似於中間體 3 之方法，用中間體 53 作為起始物質而製備。

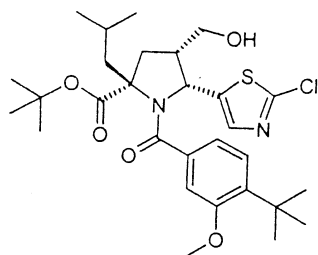
MS：(C₃₀H₄₁ClN₂O₆S+H)⁺之計算值 593/595。

MS 之實測值(電噴灑)：(M+H)⁺=593/595。

中間體 55

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-羥基甲基-5-(2-氯-1,3-噻唑-5-基)吡咯啉-2-羧酸，2-第三丁酯

五、發明說明 (75)



消旋性；

以相對立體化學顯示

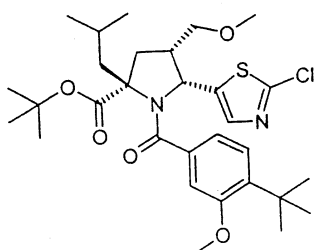
標的化合物係依類似於中間體 20 之方法，用中間體 54 作為起始物質而製備。

MS：(C₂₉H₄₁ClN₂O₅S+H)⁺之計算值 565/567。

MS 之實測值(電噴灑)：(M+H)⁺=565/567。

中間體 56

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-甲氧基甲基-5-(2-氯-1,3-噻唑-5-基)吡咯啉-2-羧酸，2-第三丁酯



消旋性；

以相對立體化學顯示

標的化合物係依類似於中間體 16 之方法，用中間體 55 作為起始物質而製備。

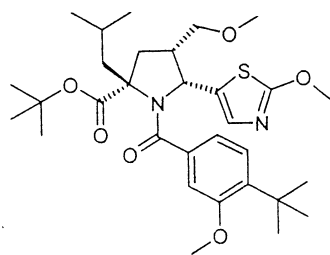
MS：(C₃₀H₄₃ClN₂O₅S+H)⁺之計算值 579/581。

MS 之實測值(電噴灑)：(M+H)⁺=579/581。

中間體 57

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-甲氧基甲基-5-(2-甲氧基-1,3-噻唑-5-基)吡咯啉-2-羧酸，2-第三丁酯

五、發明說明 (76)



消旋性；

以相對立體化學顯示

於一含有中間體 56(70 毫克)於甲醇(0.8 毫升)之溶液中加入 1M 含有氫氧化鈉於甲醇之溶液(0.207 毫升)。將混合物於 50°C 加熱過夜且然後於回流中加熱 8 小時。將混合物藉製備性 HPLC 於一 C18 管柱上用(A)含有甲酸(0.1%)之水及(B)含有甲酸(0.05%)之乙腈-水(95:5 體積/體積)之二-溶劑梯度作為洗提液純化而得到標的化合物。

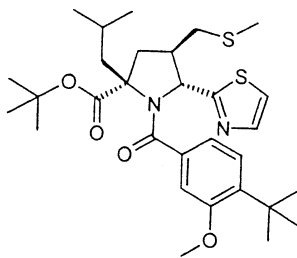
MS: $(C_{31}H_{46}N_2O_6S+H)^+$ 之計算值 575。

MS 之實測值(電噴灑): $(M+H)^+=575$ 。

1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.13 (1H, d), 6.91 (1H, s), 6.66 (1H, d), 6.43 (1H, s), 5.04 (1H, d), 3.99 (3H, s), 3.65 (3H, s), 3.18 (1H, m), 3.13 (3H, s), 2.94 (2H, m), 2.26 (1H, m), 2.17 (1H, m), 2.05 (2H, m), 1.95 (1H, m), 1.59 (9H, s), 1.32 (9H, s), 1.06 (6H, d)。

中間體 58

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄基)-4-((甲硫基)甲基)-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸，第三丁酯



消旋性；

以相對立體化學顯示

將一含有三氟甲烷磺酸酐(53 毫克)及吡啶(15 毫克)於

五、發明說明 (77)

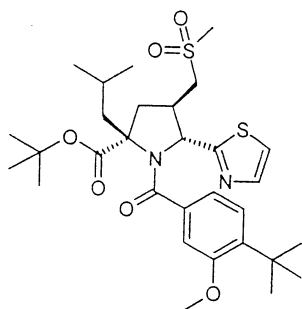
二氯甲烷(0.5 毫升)之溶液於-10°C 氮氣中攪拌並用一含有中間體 4(100 毫克)於二氯甲烷(1 毫升)之溶液處理 1.5 小時。將水(3 毫升)加入，將有機層收集起來並藉由通過疏水性玻璃料而乾燥。將溶劑移除並將殘質於氮氣中用一含有甲烷硫醇鈉(60 毫克)於二甲基甲醯胺(1.5 毫升)之溶液於室溫處理 3 天。將溶劑於真空中移除並將殘質於二氯甲烷及鹽水之間分佈。將二氯甲烷溶液於矽膠上用環己烷-醋酸乙酯(由 15:1 體積/體積至 12:1 體積/體積之梯度洗提)進行色層分離得到標的化合物。

MS: $(C_{30}H_{44}N_2O_4S_2+H)^+$ 之計算值 561。

MS 之實測值(電噴灑): $(M+H)^+ = 561$ 。

中間體 59

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄基)-4-((甲烷磺基)-甲基)-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸，第三丁酯



消旋性；

以相對立體化學顯示

於 0°C 時將一含有中間體 58(28.8 毫克)於二氯甲烷(1 毫升)之溶液添加到一含有 3-氯過苯甲酸(21 毫克)於二氯甲烷(1 毫升)之溶液中。將混合物於 0°C 之氮氣中攪拌 2.75 小時且然後連續用硫化鈉溶液，碳酸氫鈉溶液及水清洗，

五、發明說明 (78)

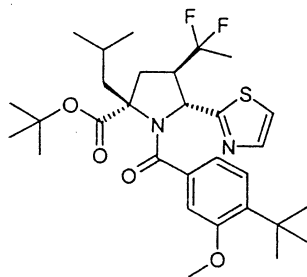
且然後藉由通過疏水性玻璃料而乾燥。將產生的溶液於矽膠上用環己烷-醋酸乙酯(由 2:1 體積/體積至 1:1 體積/體積之梯度洗提)進行色層分離得到標的化合物。

MS: $(C_{31}H_{44}N_2O_6S_2+H)^+$ 之計算值 593。

MS 之實測值(電噴灑): $(M+H)^+=593$ 。

中間體 60

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄基)-4-(1,1-二氟乙基)-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸，第三丁酯



消旋性；

以相對立體化學顯示

將二乙基胺基硫三氟化物(450 微升)於 0°C 之氮氣中逐滴加至一含有中間體 11(282.3 毫克)於二氯甲烷(2.5 毫升)之經攪拌的溶液中。將溫度提昇至室溫並繼續攪拌過夜。冷卻至 0°C 之後，將混合物倒至用冰冷卻之飽和碳酸氫鈉溶液(12 毫升)中。將混合物用二氯甲烷(40 毫升)萃取並將萃出物乾燥(MgSO₄)。將溶劑移除而得到殘質，將其藉矽膠色層分離法用環己烷/醋酸乙酯(9:1 體積/體積)予以洗提而純化得到標的化合物。

MS: $(C_{30}H_{42}F_2N_2O_4S+H)^+$ 之計算值 565。

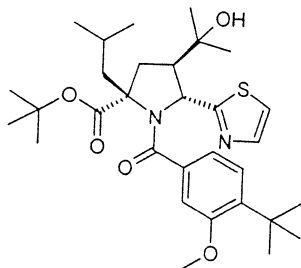
MS 之實測值(電噴灑): $(M+H)^+=565$ 。

中間體 61

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄基)-4-

五、發明說明 (79)

(1-羥基-1-甲基乙基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸，第三丁酯



消旋性；

以相對立體化學顯示

方法 A：

於一含有中間體 11(46 毫克)於四氫呋喃(1 毫升)之溶液中加入 1.4M 含有甲基溴化鎂於甲苯/THF(0.1 毫升)之溶液。將混合物於 0°C 之氮氣中攪拌 70 分鐘且然後予以回暖至室溫。將飽和氯化銨溶液(2 毫升)加入並將混合物用二氯甲烷萃取。將萃出物乾燥(MgSO₄)並將溶劑移除得到一粗產物，將其藉由製備性 HPLC 於一 C18 管柱上用(A)含有甲酸(0.1%)之水及(B)含有甲酸(0.05%)之乙腈-水(95：5 體積/體積)之二-溶劑梯度作為洗提液純化而得到標的化合物。

MS：(C₁₃H₁₆N₂O₅S+H)⁺之計算值 559。

MS 之實測值(電噴灑)：(M+H)⁺=559。

方法 B：將一含有中間體 11(51.7 毫克)於無水四氫呋喃(1 毫升)之溶液於-78°C 之氮氣中攪拌。將 1.5M 含溴化鋰於乙醚(7.6 微升)之甲基鋰之絡合物加入並將混合物於-78°C 攪拌 2 小時。將另一份量之 1.5M 於乙醚之甲基鋰-溴化鋰絡合物(32 微升)加入並再繼續攪拌 40 分鐘。將飽和氯化銨溶液(10 毫升)加入並將混合物用二氯甲烷萃取。將萃出物乾燥(MgSO₄)。將溶劑移除而得到一殘質將其藉由矽膠色層

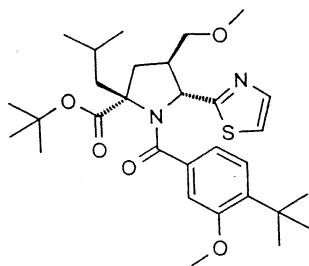
五、發明說明 (80)

分離法用環己烷-醋酸乙酯(4:1 體積/體積)洗提而純化得到標的化合物。

光譜數據與由方法 A 中得到的產物者一致。

中間體 62

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-(甲氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸，第三丁酯之鏡像異構物 A



對掌性，鏡像異構物 A；
以相關之立體化學顯示

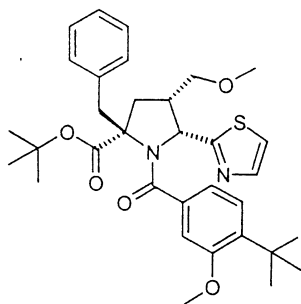
將中間體 6 於 Chiralpak AD 製備性對掌 hplc 管柱上用庚烷-異丙醇(98:2 體積/體積)作為洗提液進行解析而得到標的化合物，第二個洗提之鏡像異構物。

MS: $(C_{30}H_{44}N_2O_5S+H)^+$ 之計算值 545。

MS 之實測值(電噴灑): $(M+H)^+ = 545$ 。

中間體 63

rel-(2R,4S,5R)-2-苄基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-甲氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸，2-第三丁酯



消旋性；
以相關之立體化學顯示

五、發明說明 (81)

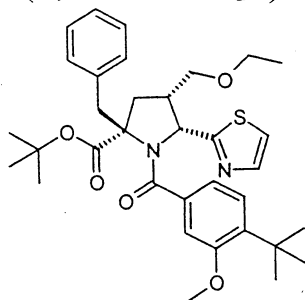
標的化合物係依類似於中間體 16 之方法，用中間體 34 作為起始物質而製備。

MS：(C₃₃H₄₂N₂O₅S+H)⁺之計算值 579。

MS 之實測值(電噴灑)：(M+H)⁺=579。

中間體 64

rel-(2R,4S,5R)-2-苄基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-乙氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸，2-第三丁酯



消旋性；

以相對立體化學顯示

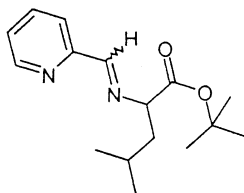
標的化合物係依類似於中間體 17 之方法，用中間體 34 作為起始物質而製備。

MS：(C₃₄H₄₄N₂O₅S+H)⁺之計算值 593。

MS 之實測值(電噴灑)：(M+H)⁺=593。

中間體 65

2-[N-(吡啶-2-基亞甲基)胺基]-4-甲基戊酸，第三丁酯



標的化合物係依類似於中間體 1 之方法，用吡啶-2-羧醛代替 1,3-噻唑-2-羧醛而製備。

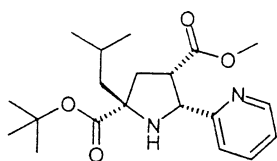
¹H NMR (CD₃OD)：δ 8.66 (1H, d), 8.37 (1H, s), 8.12 (1H, d), 7.75 (1H, t), 7.34 (1H, t), 4.05 (1H, m), 1.83 (2H, m), 1.55 (1H, m), 1.48

五、發明說明 (82)

(9H, s), 0.96 (3H, d), 0.91 (3H, d)。

中間體 66

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-5-(吡啶-2-基)吡咯啉-2,4-二羧酸，
2-第三丁酯，4-甲酯



消旋性；

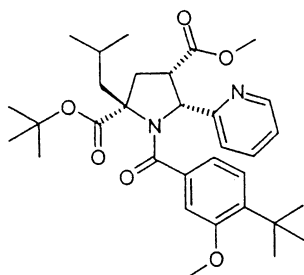
以相對立體化學顯示

標的化合物係依類似於中間體 2 之方法，用中間體 65 作為起始物質而製備。

^1H NMR (CD_3OD) : δ 8.52 (1H, d), 7.62 (1H, t), 7.29 (1H, d), 7.13 (1H, t), 4.60 (1H, d), 3.37 (1H, q), 3.26 (3H, s), 2.60 (1H, dd), 2.01 (1H, dd), 1.80 (2H, m), 1.54 (1H, m), 1.51 (9H, s), 0.97 (3H, d), 0.90 (3H, d)。

中間體 67

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄基)-5-(吡啶-2-基)吡咯啉-2,4-二羧酸，2-第三丁酯，4-甲酯



消旋性；

以相對立體化學顯示

標的化合物係依類似於中間體 3 之方法，用中間體 66 作為起始物質而製備。

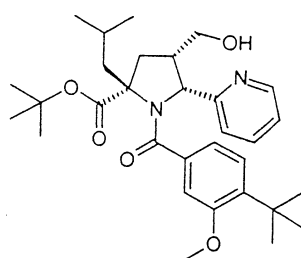
^1H NMR (CD_3OD) : δ 8.20 (1H, d), 7.92 (1H, d), 7.57 (1H, t), 7.07 (1H, d), 7.03 (1H, t), 6.63 (1H, d), 6.26 (1H, s), 5.42 (1H, d), 3.77

五、發明說明 (83)

(1H, m), 3.49 (3H, s), 3.33 (3H, s), 2.90 (1H, t), 2.31 (2H, m), 2.14 (1H, m), 1.95 (1H, m), 1.43 (9H, s), 1.25 (9H, s), 1.10 (6H, d)。

中間體 68

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-羥基甲基-5-(吡啶-2-基)吡咯啉-2-羧酸，2-第三丁酯



消旋性；

以相對立體化學顯示

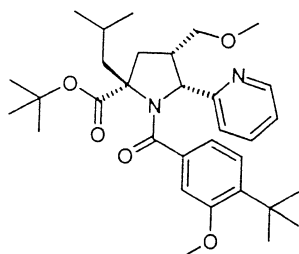
標的化合物係依類似於中間體 20 之方法，用中間體 67 作為起始物質而製備。

MS：(C₃₁H₄₄N₂O₅+H)⁺之計算值 525。

MS 之實測值(電噴灑)：(M+H)⁺=525。

中間體 69

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-甲氧基甲基-5-(吡啶-2-基)吡咯啉-2-羧酸，2-第三丁酯



消旋性；

以相對立體化學顯示

標的化合物係依類似於中間體 16 之方法，用中間體 68 作為起始物質而製備。

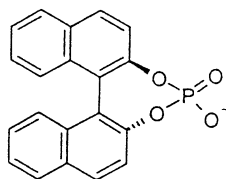
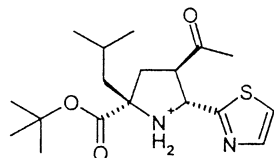
MS：(C₃₂H₄₆N₂O₅+H)⁺之計算值 539。

MS 之實測值(電噴灑)：(M+H)⁺=539。

五、發明說明 (84)

中間體 70

(2S,4R,5R)-2-異丁基-4-乙醯基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸，第三丁酯，(R)-(-)-聯萘基-2,2'-二基-磷酸氫鹽



對掌性；

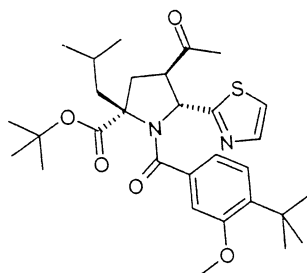
以絕對立體化學顯示

於一含有中間體 10(6.51 克)於異丙醇(30 毫升)之溶液中加入一熱的(90°C)(R)-(-)-1,1'-聯萘基-2,2'-二基-磷酸氫鹽(6.30 克)於異丙醇(337 毫升)之溶液。將混合物於室溫予以靜置過夜且然後藉由將約 80 毫升溶劑蒸發而濃縮。於室溫靜置過夜之後，藉過濾法收集標的化合物。絕對立體化學係藉由 X-射線結晶學確定並顯示吡咯啉基團具有(2S,4R,5R)對掌性。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 8.03 (d, 2H), 7.96 (d, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.42 (t, 2H), 7.26 (m, 4H), 5.37 (d, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.25 (dd, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.96 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.53 (s, 9H), 0.97 (d, 3H), 0.95 (d, 3H)。

中間體 71

(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-乙醯基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸，第三丁酯



對掌性；

以絕對立體化學顯示

五、發明說明 (85)

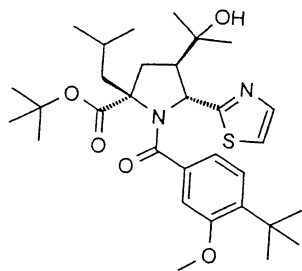
將中間體 70(4.2 克)添加到一含有 3-甲氧基-4-第三丁基苄醯氯(1.494 克)於二氯甲烷(150 毫升)之溶液中並攪拌直到均勻。將三乙胺(2.087 毫升)加入並將混合物於室溫之氮氣中攪拌過夜。將另一份於二氯甲烷(1 毫升)之 3-甲氧基-4-第三丁基苄醯氯(272 毫克)加入並繼續再攪拌 24 小時。將飽和碳酸氫鈉溶液(150 毫升)加入並將有機層收集並乾燥(MgSO₄)。將溶劑移除並將殘質藉由矽膠色層分離法用環己烷-醋酸乙酯(3:1 體積/體積)洗提而純化得到呈固體之標的化合物。

MS: (C₃₀H₄₂N₂O₅S+H)⁺之計算值 543。

MS 之實測值(電噴灑): (M+H)⁺=543。

中間體 72

(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-(1-羥基-1-甲基乙基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸, 第三丁酯



對掌性；

以絕對立體化學顯示

標的化合物係依類似於中間體 61 之方法(方法 B)，用中間體 11 代替中間體 71 而製備。

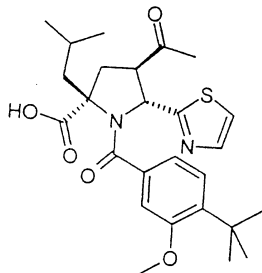
MS: (C₃₁H₄₆N₂O₅S+H)⁺之計算值 559。

MS 之實測值(電噴灑): (M+H)⁺=559。

中間體 73

五、發明說明 (86)

(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-乙醯基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸



對掌性；

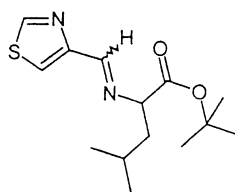
以絕對立體化學顯示

標的化合物係依類似於實例 1 之方法，用中間體 71 作為起始物質而製備。

^1H NMR (CDCl_3) : δ 8.10 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.27 (d, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.03 (dd, 1H), 2.79 (t, 1H), 2.73 (dd, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.18 (dd, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.35 (s, 9H), 1.16 (d, 3H), 1.04 (d, 3H)。

中間體 74

2-[N-(1,3-噻唑-4-基亞甲基)胺基]-4-甲基戊酸，第三丁酯



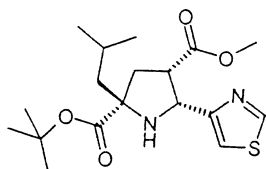
標的化合物係依類似於中間體 1 之方法，用 1,3-噻唑-4-羧醛代替 1,3-噻唑-2-羧醛而製備。

^1H NMR (CDCl_3) : δ 8.85 (1H, d), 8.49 (1H, s), 8.01 (1H, d), 4.03 (3H, d), 3.98 (1H, m), 3.11 (2H, dd), 1.64 - 1.52 (1H, m), 1.48 (9H, s), 0.96 (3H, d) 及 0.91 (3H, d)。

中間體 75

五、發明說明 (87)

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-5-(1,3-噻唑-4-基)吡咯啉-2,4-二羧酸，2-第三丁酯，4-甲酯



消旋性；

以相對立體化學顯示

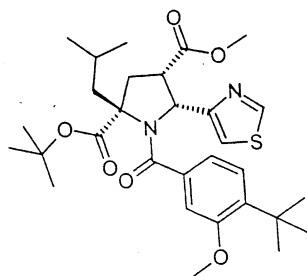
標的化合物係依類似於中間體 2 之方法，用中間體 74 作為起始物質而製備。

MS：(C₁₈H₂₈N₂O₄S+H)⁺之計算值 369。

MS 之實測值(電噴灑)：(M+H)⁺=369。

中間體 76

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-5-(1,3-噻唑-4-基)吡咯啉-2,4-二羧酸，2-第三丁酯，4-甲酯



消旋性；

以相對立體化學顯示

標的化合物係依類似於中間體 3 之方法，用中間體 75 作為起始物質而製備。

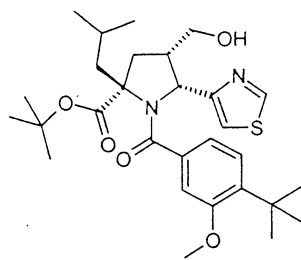
MS：(C₃₀H₄₂N₂O₆S+H)⁺之計算值 559。

MS 之實測值(電噴灑)：(M+H)⁺=559。

中間體 77

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-羥基甲基-5-(1,3-噻唑-4-基)吡咯啉-2-羧酸，2-第三丁酯

五、發明說明 (88)



消旋性；

以相對立體化學顯示

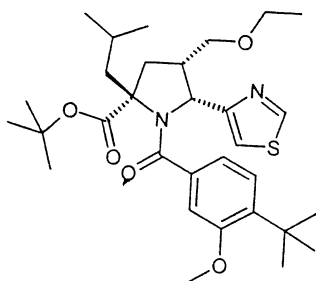
標的化合物係依類似於中間體 20 之方法，用中間體 76 作為起始物質而製備。

MS：(C₂₉H₄₂N₂O₅S+H)⁺之計算值 531。

MS 之實測值(電噴灑)：(M+H)⁺=531。

中間體 78

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-乙氧基甲基-5-(1,3-噻唑-4-基)吡咯啉-2-羧酸，2-第三丁酯



消旋性；

以相對立體化學顯示

標的化合物係依類似於中間體 22 之方法，用中間體 77 作為起始物質而製備。

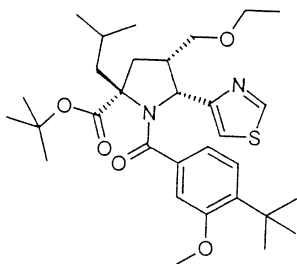
MS：(C₃₁H₄₆N₂O₅S+H)⁺之計算值 559。

MS 之實測值(電噴灑)：(M+H)⁺=559。

中間體 79

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-乙氧基甲基-5-(1,3-噻唑-4-基)吡咯啉-2-羧酸，2-第三丁酯之鏡像異構物 A

五、發明說明 (89)



對掌性；

以相對立體化學顯示

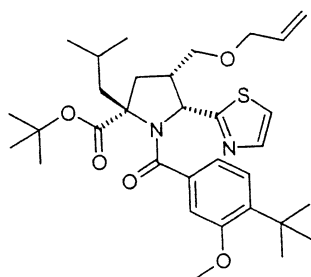
中間體 78 之鏡像異構物係藉由製備性 hplc 於一 Whelk-01 管柱上用庚烷-乙醇(95:5 體積/體積)洗提而得到第一洗提異構物之標的化合物。

MS: $(C_{31}H_{46}N_2O_5S+H)^+$ 之計算值 559。

MS 之實測值(電噴灑): $(M+H)^+ = 559$ 。

中間體 80

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-烯丙氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸，第三丁酯



消旋性；

以相對立體化學顯示

標的化合物係依類似於中間體 14 之方法，用中間體 4 代替中間體 4a 而製備。

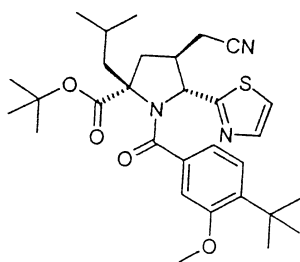
MS: $(C_{32}H_{46}N_2O_5S+H)^+$ 之計算值 571。

MS 之實測值(電噴灑): $(M+H)^+ = 571$ 。

中間體 81

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-氰基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸，第三丁酯

五、發明說明 (90)



消旋性；

以相對立體化學顯示

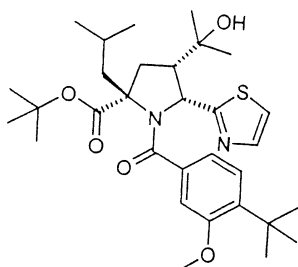
將一含有三氟甲烷磺酸酐(51 微升)於無水二氯甲烷(2 毫升)之溶液於 -15°C 之氮氣中攪拌並加入一含有中間體 4(159 毫克)及吡啶(23 微升)於二氯甲烷(2 毫升)之溶液。將混合物於 0°C 攪拌 1.5 小時。將水(5 毫升)於劇烈攪拌時加入且然後將混合物通過疏水性玻璃料。將如此得到的二氯甲烷溶液添加到一含有四丁基銨氟化物(80 毫克)於二氯甲烷(2 毫升)之溶液中並於室溫攪拌 3 小時。將混合物於矽膠上用環己烷-醋酸乙酯(由 4:1 體積/體積至 3:1 體積/體積之梯度洗提)進行色層分離予以純化得到標的化合物。

MS: $(\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}+\text{H})^{+}$ 之計算值 540。

MS 之實測值(電噴灑): $(\text{M}+\text{H})^{+}=540$ 。

中間體 82

(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄基)-4-(1-羥基-1-甲基乙基)-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸：第三丁酯



對掌性；

以絕對立體化學顯示

五、發明說明 (91)

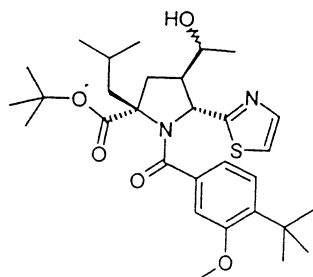
將一含有中間體 19(280 毫克)於四氫呋喃(10 毫升)之溶液攪拌並於-78℃氮氣中冷卻。將 1.4M 於甲苯/THF 之甲基溴化鎂溶液(2 毫升)加入。將冷卻浴移除並將混合物攪拌 2 小時。將飽和氯化銨溶液(10 毫升)加入並將混合物用醋酸乙酯(2× 20 毫升)萃取。將合併之萃出物用水及鹽水清洗且然後乾燥(MgSO_4)。將溶劑移除並將殘質藉矽膠色層分離法用環己烷-醋酸乙酯(4:1 體積/體積)作為洗提液予以純化而得到標的化合物。

MS: $(\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}+\text{H})^+$ 之計算值 559。

MS 之實測值(電噴灑): $(\text{M}+\text{H})^+=559$ 。

中間體 83

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄酰基)-4-(1-羥基乙基)-5-(1,3-噻唑-4-基)吡咯啉-2-羧酸，第三丁酯



消旋性；

以相對立體化學顯示

於一含有中間體 11(224 毫克)於 THF(3 毫升)及乙醇(1 毫升)之溶液中加入氫硼化鈉(31 毫克)並將產生的混合物於室溫攪拌 5 小時。將溶劑移除並將殘質於醋酸乙酯及水之間分佈。將有機相收集並乾燥(MgSO_4)。將溶劑移除得到呈 3:1 非對映立體異構物之混合物的標的化合物。

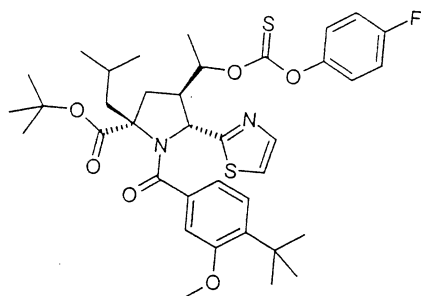
MS: $(\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}+\text{H})^+$ 之計算值 545。

MS 之實測值(電噴灑): $(\text{M}+\text{H})^+=545$ 。

五、發明說明 (92)

中間體 84

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-(1-(4-氟苯氧基硫羰基氧基)乙基)-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸，第三丁酯



消旋性；

以相對立體化學顯示

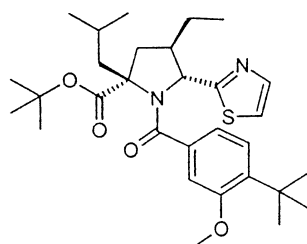
標的化合物係依類似於中間體 8 之方法，用中間體 83 作為起始物質而製備。

MS：(C₃₇H₄₇FN₂O₆S₂+H)⁺之計算值 699。

MS 之實測值(電噴灑)：(M+H)⁺=699。

中間體 85

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-乙基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸，第三丁酯



消旋性；

以相對立體化學顯示

於一含有中間體 84(152 毫克)於 1,4-二噁烷(3 毫升)之溶液中加入 AIBN(14 毫克)及三(三甲基矽烷基)矽烷(0.089 毫升)。將混合物於 115°C 加熱達 3.75 小時且然後靜置於室溫過夜。再將混合物於 115°C 加熱達 2 小時。將溶劑蒸

五、發明說明 (93)

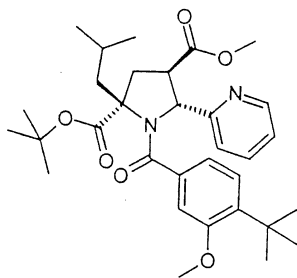
發並將殘質藉矽膠色層分離法用環己烷-醋酸乙酯(9:1 體積/體積)洗提而純化得到標的化合物。

MS: $(C_{30}H_{44}N_2O_4S+H)^+$ 之計算值 529。

MS之實測值(電噴灑): $(M+H)^+=529$ 。

中間體 86

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-5-(吡啶-2-基)吡咯啉-2,4-二羧酸, 2-第三丁酯, 4-甲酯



消旋性;

以相對立體化學顯示

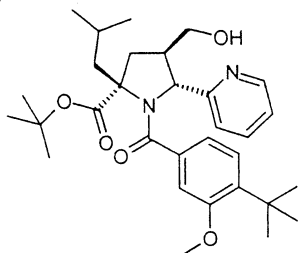
於一含有中間體 67(1.29 克)於甲醇(15 毫升)之溶液中加入 25%重量/體積甲醇之甲醇鈉(0.51 毫升)。將混合物於室溫攪拌過夜。將溶劑移除並將殘質藉矽膠色層分離法用環己烷-醋酸乙酯(4:1 體積/體積)洗提而純化得到標的化合物。

MS: $(C_{32}H_{44}N_2O_6+H)^+$ 之計算值 553。

MS之實測值(電噴灑): $(M+H)^+=553$ 。

中間體 87

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-羥基甲基-5-(吡啶-2-基)吡咯啉-2-羧酸, 2-第三丁酯



消旋性;

以相對立體化學顯示

五、發明說明 (94)

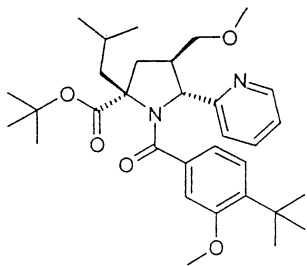
於一含有中間體 86(758 毫克)於四氫呋喃(10 毫升)之溶液中加入 2M 於四氫呋喃之氫硼化鋰溶液(0.98 毫升)。將混合物於室溫攪拌 18 小時。將溶劑移除並將殘質於醋酸乙酯及碳酸鉀溶液之間分佈。將有機層收集並將該含水層再次用醋酸乙酯萃取。將合併之有機溶液乾燥(Na_2SO_4)。將溶劑移除並將殘質藉矽膠色層分離法用環己烷-醋酸乙酯(由 100:0 體積/體積至 3:2 體積/體積之梯度洗提)洗提而純化得到標的化合物。

MS: $(\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_5 + \text{H})^+$ 之計算值 525。

MS 之實測值(電噴灑): $(\text{M} + \text{H})^+ = 525$ 。

中間體 88

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄基)-4-甲氧基甲基-5-(吡啶-2-基)吡咯啉-2-羧酸, 2-第三丁酯



消旋性;

以相對立體化學顯示

標的化合物係依類似於中間體 16 之方法, 用中間體 87 作為起始物質而製備。

MS: $(\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_5 + \text{H})^+$ 之計算值 539。

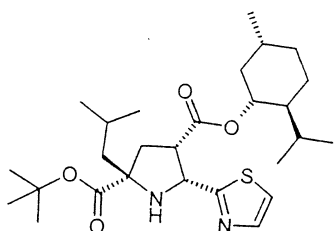
MS 之實測值(電噴灑): $(\text{M} + \text{H})^+ = 539$ 。

中間體 89

(2S,4S,5R)-2-(異丁基)-5-(1,3-噁唑-2-基)吡咯啉-2,4-二羧

五、發明說明 (95)

酸，2-(第三丁基)酯，4-[(1R,2S,5R)-5-甲基-2-(異丙基)環己基]酯



非對映立體異構物比例

85 : 15 (對掌性 hplc)

以主要非對映立體異構物顯示

以絕對立體化學顯示

將 L-甲基丙烯酸酯(11.24 克，53.5 毫莫耳)添加到一含有中間體 1(13.73 克，48.6 毫莫耳)於無水 THF(165 毫升)之溶液中。將溴化鋰(8.43 克，97.1 毫莫耳)加入並將混合物於逐滴加入三乙胺(10.11 毫升，72.9 毫莫耳)之前攪拌 5 分鐘。將產生的混合物於室溫之氮氣中攪拌 18 小時然後用飽和氯化銨水溶液驟冷，萃取至醋酸乙酯中並用鹽水清洗，乾燥(Na_2SO_4)並蒸發得到一呈暗紅色油之標的化合物，於吡咯啉 C(4)-中心之非對映立體異構物的混合物。該主要非對映立體異構物之絕對立體化學係參考中間體 90(如下)而確定。

MS : $(\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}+\text{H})^+$ 之計算值 493。

MS 之實測值(電噴灑) : $(\text{M}+\text{H})^+ = 493$ 。

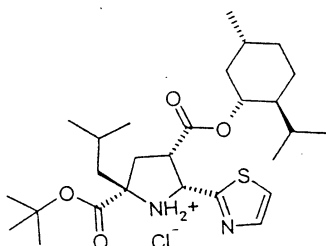
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.64 (1H, d), 7.60 (1H, d), 4.72 (1H, t), 4.32 (1H, m), 3.42 (1H, m), 2.46 (1H, dd), 2.02 (1H, dd), 1.71 - 1.48 (6H, m), 1.41 (9H, s), 1.38 - 1.10 (3H, m), 0.97 - 0.47 (4H, br), 0.91 (3H, d), 0.84 (3H, d), 0.78 (6H, d), 0.58 (3H, d)。

中間體 90

(2S,4S,5R)-2-(異丁基)-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2,4-二羧

五、發明說明 (96)

酸，2-(第三丁基)酯，4-[(1R,2S,5R)-5-甲基-2-(異丙基)環己基]酯氫氯化物



對掌性；

以絕對立體化學顯示

藉 X-射線結晶學測定立體化學

於 0°C 時，將無水氯化氫(1M 於二乙醚)(75.9 毫升，75.9 毫莫耳)逐滴加至一含有中間體 89(24.84 克，50.4 毫莫耳)於二乙醚之溶液中。將溶劑於減壓下移除並將產生的固體由 2-丙醇中再結晶出來。將產生的固體用二乙醚清洗並乾燥得到呈結晶固體之標的化合物。

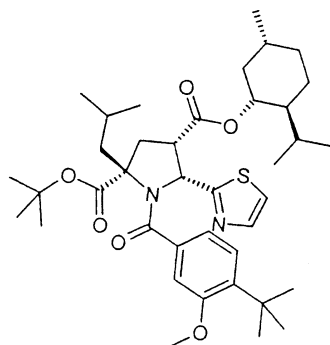
¹H NMR (CD₃OD) : δ 7.78 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 5.56 (d, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.84 (dd, 1H), 3.42 (dd, 1H), 2.53 (dd, 1H), 2.11 - 2.01 (m, 2H), 1.85 - 1.70 (m, 2H), 1.69 - 1.60 (br m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.45 - 1.23 (br m, 3H), 1.07 - 0.95 (m, 1H), 1.03 (d, 3H), 1.00 (d, 3H), 0.89 (d, 3H), 0.83 (d, 3H), 0.80 - 0.72 (br m, 1H), 0.70 (d, 3H), 0.50 (dd, 1H)。

此化合物之絕對立體化學係藉 X-射線結晶學確定且顯示為(2S,4S,5R)，如圖示。

中間體 91

(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2,4-二羧酸，2-(第三丁基)酯，4-[(1R,2S,5R)-5-甲基-2-(異丙基)環己基]酯

五、發明說明 (97)



對掌性；

以絕對立體化學顯示

將三乙胺(6.16 毫升，44.4 毫莫耳)逐滴加至一含有中間體 90(11.75 克，22.20 毫莫耳)及 4-第三丁基-3-甲氧基苄醯氯(7.57 克，33.4 毫莫耳)於無水二氯甲烷(190 毫升)之溶液中。將反應混合物於室溫之氮氣中攪拌 18 小時，用飽和碳酸氫鈉水溶液清洗，乾燥(疏水性玻璃料)並於真空中濃縮。將粗產物混合物藉矽膠色層分離法用甲苯然而用環己烷-醋酸乙酯(1：1 體積/體積)作為洗提液而純化得到呈一膠之標的化合物。

MS：(C₃₉H₅₈N₂O₆S+H)⁺之計算值 683。

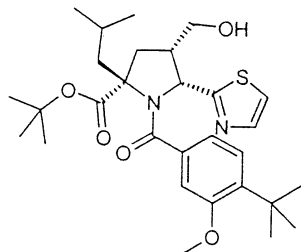
MS 之實測值(電噴灑)：(M+H)⁺=683。

¹H NMR (CD₃OD)：δ 7.42 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.85 (d, 1H), 4.39 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.06 (dd, 1H), 2.41 (dd, 1H), 2.26 - 2.11 (m, 2H), 2.09 - 1.90 (m, 1H), 1.89 - 1.74 (br, 1H), 1.66 - 1.52 (br, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.35 (s, 9H), 1.38 - 1.11 (br, 4H), 1.08 (d, 6H), 1.06 - 0.89 (br, 1H), 0.86 (d, 3H), 0.82 - 0.67 (br, 1H), 0.76 (d, 3H), 0.66 (d, 3H), 0.51 - 0.35 (q, 1H)。

中間體 92

(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-(羥

基甲基)-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸，第三丁酯

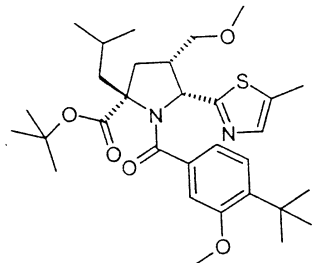


以絕對立體化學顯示

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-甲氧基甲基)-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸，2-第

五、發明說明 (99)

三丁酯之鏡像異構物 A



對掌性；鏡像異構物 A

以相對立體化學顯示

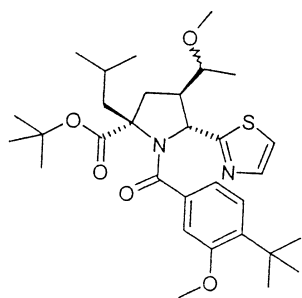
中間體 51 係用對掌性 hplc 於一 Chiralpak AD 管往上用庚烷-異丙醇(95:5 體積/體積)洗提而分離成為鏡像異構物。標的化合物係以第一個鏡像異構物得到。

MS: $(C_{31}H_{46}N_2O_5S+H)^+$ 之計算值 559。

MS 之實測值(電噴灑): $(M+H)^+ = 559$ 。

中間體 94 及 95

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-(1-甲氧基乙基)-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸，第三丁酯之非對映立體異構物 1 及非對映立體異構物 2



消旋性

以相對立體化學顯示

非對映立體異構物 1-中間體 94

非對映立體異構物 2-中間體 95

於一含有中間體 83(0.84 克，1.54 毫莫耳)(非對映立體異構物醇之 7:3 混合物)於無水 DMF(15 毫升)之經攪拌的溶液中加入氫化鈉(60%分散於礦物油；0.15 克，3.64 毫莫耳)。將產生的混合物於室溫攪拌 1 小時且然後將甲基碘(0.75 毫升，12.05 毫莫耳)攪拌加入。於 1 小時後，將反應

五、發明說明 (100)

混合物於醋酸乙酯及 1N 氫氯酸之間分佈。將含水相分開並用醋酸乙酯反萃取。將有機相合併，乾燥(Na_2SO_4)並蒸發留下一膠。將此物質於矽膠上用環己烷-醋酸乙酯(7:1 體積/體積)作為洗提液進行色層分離之前預吸收至矽膠上。將早先之餾份合併且然後蒸發得到中間體 94。

MS: $(\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}+\text{H})^+$ 之計算值 559。

MS 之實測值(電噴灑): $(\text{M}+\text{H})^+=559$ 。

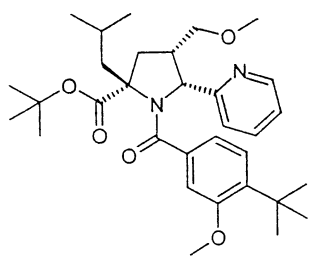
將後來的餾份合併並蒸發得到中間體 95。

MS: $(\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}+\text{H})^+$ 之計算值 559。

MS 之實測值(電噴灑): $(\text{M}+\text{H})^+=559$ 。

中間體 96

(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄基)-4-甲氧基甲基-5-(吡啶-2-基)吡咯啶-2-羧酸，2-第三丁酯之鏡像異構物 A



對掌性；鏡像異構物 A

以相對立體化學顯示

於 -15°C 之氮氣中，於一含有中間體 68(845 毫克，1.6 毫莫耳)於無水 DMF(30 毫升)經攪拌之溶液中加入氫化鈉(60%分散於礦物油，64 毫克，1.6 毫莫耳)。將生料於 -15°C 攪拌 30 分鐘，然後將甲基碘(0.1 毫升，227 毫克，1eq)加入並將反應物於 -15°C 至室溫時攪拌 18 小時。將甲醇(30 毫升)加入並將反應物攪拌 15 分鐘。將溶劑蒸發並將殘質

五、發明說明 (101)

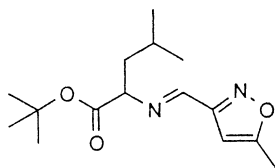
於水及醋酸乙酯之間分佈。將有機層用 Na_2SO_4 乾燥並蒸發得到一油，將其用矽膠色層分離法以環己烷-醋酸乙酯梯度洗提予以純化得到一固體。此用製備性對掌 HPLC 於一 Welk 01 管柱上用庚烷-異丙醇(95:5 體積/體積)洗提而分離成為其鏡像異構物。標的化合物係以第一個洗提之鏡像異構物得到。

MS: $(\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_5 + \text{H})^+$ 之計算值 539。

MS 之實測值(電噴灑): $(\text{M} + \text{H})^+ = 539$ 。

中間體 97

2-[N-(5-甲基異呔唑-3-基亞甲基)胺基]-4-甲基戊酸，第三丁酯

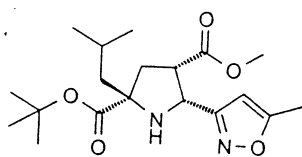


標的化合物係依類似於中間體 1 之方法，用 5-甲基-異呔唑-3-羧醛代替 1,3-噁唑-2-羧醛而製備。

^1H NMR (CDCl_3): δ 8.35 (1H, s), 6.48 (1H, s), 4.00 (1H, m), 2.45 (3H, s), 1.79 (2H, m), 1.53 (1H, m), 1.46 (9H, s), 0.98 (3H, dd), 0.89 (3H, dd)。

中間體 98

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-5-(5-甲基異呔唑-3-基)吡咯啉-2,4-二羧酸，2-第三丁酯，4-甲酯



消旋性；

以相對立體化學顯示

五、發明說明 (102)

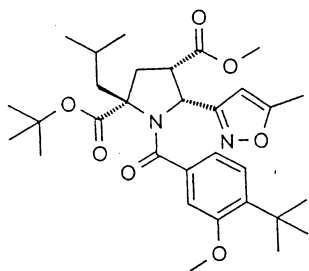
標的化合物係依類似於中間體 2 之方法，用中間體 97 作為起始物質而製備。

MS：(C₁₉H₃₀N₂O₅+H)⁺之計算值 367。

MS 之實測值(電噴灑)：(M+H)⁺=367。

中間體 99

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-5-(5-甲基-1,2-呋唑-3-基)吡咯啉-2,4-二羧酸，2-第三丁酯，4-甲酯



消旋性；

以相對立體化學顯示

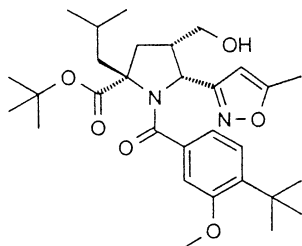
標的化合物係依類似於中間體 3 之方法，用中間體 98 作為起始物質而製備。

MS：(C₃₁H₄₄N₂O₇+H)⁺之計算值 557。

MS 之實測值(電噴灑)：(M+H)⁺=557。

中間體 100

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-羥基甲基-5-(5-甲基異呋唑-3-基)吡咯啉-2-羧酸，第三丁酯



消旋性；

以相對立體化學顯示

標的化合物係依類似於中間體 20 之方法，用中間體

五、發明說明 (103)

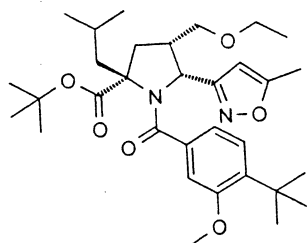
99 作為起始物質而製備。

MS : $(C_{30}H_{44}N_2O_6+H)^+$ 之計算值 529。

MS 之實測值(電噴灑) : $(M+H)^+ = 529$ 。

中間體 101

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-乙氧基甲基-5-(5-甲基異呋唑-3-基)吡咯啉-2-羧酸，第三丁酯



消旋性；

以相對立體化學顯示

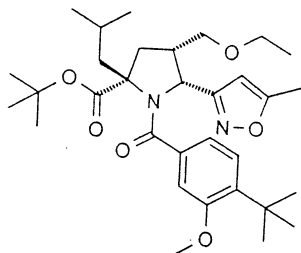
標的化合物係依類似於中間體 16 之方法，用中間體 100 作為起始物質而製備。

MS : $(C_{32}H_{48}N_2O_6+H)^+$ 之計算值 557。

MS 之實測值(電噴灑) : $(M+H)^+ = 557$ 。

中間體 102

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-乙氧基甲基-5-(5-甲基異呋唑-3-基)吡咯啉-2-羧酸，第三丁酯之鏡像異構物 A



對掌性；鏡像異構物 A

以相對立體化學顯示

中間體 101 係藉由製備性對掌 hplc 於一 Whelko-1 管

五、發明說明 (104)

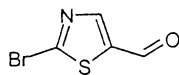
柱上並用庚烷-乙醇(90:10 體積/體積)洗提而分離成為其鏡像異構物。標的化合物係以第一個洗提之鏡像異構物得到。

MS: $(C_{32}H_{48}N_2O_6+H)^+$ 之計算值 557。

MS 之實測值(電噴灑): $(M+H)^+ = 557$ 。

中間體 103

2-溴-1,3-噻唑-5-羧醛

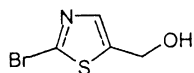


將 2-胺基-1,3-噻唑-5-羧醛(13.78 克, 0.108 莫耳, 1eq) 於乙腈(200 毫升)(生料)逐份的添加到一經攪拌之含有 $CuBr_2$ (36.03 克, 0.129 莫耳)及第三丁基亞硝酸酯(19 毫升, 0.161 莫耳)於乙腈(550 毫升)之懸浮液中。將反應物於室溫攪拌 4 小時然後蒸發得到一固體。將其用醋酸乙酯(400 毫升)及 2M HCl(400 毫升)處理。將水(200 毫升), 鹽水(100 毫升)及醋酸乙酯(200 毫升)加入。將各相分離。將含水相用醋酸乙酯(250 毫升)萃取。將合併之有機層乾燥($MgSO_4$)並蒸發得到標的化合物。

1H NMR ($CDCl_3$): δ 9.97 (1H, s), 8.19 (1H, s)。

中間體 104

(2-溴-1,3-噻唑-5-基)甲醇



將中間體 103(16.34 克, 0.086 莫耳)溶解於甲醇(300

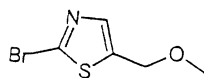
五、發明說明 (105)

毫升)中並冷卻至 10°C。將氫硼化鈉(1.63 克, 0.043 莫耳)於 15 分鐘內逐份的加入。將冷卻浴移除並將反應物回暖至室溫並攪拌 3 小時。將溶劑蒸發。將水(100 毫升)加入接著加入 1N HCl(200 毫升)。將醋酸乙酯(450 毫升)加入並將各相分離。將有機層用鹽水(450 毫升)清洗, 乾燥(MgSO₄)並濃縮得到一褐色液體。將粗產物於矽膠上用環己烷-醋酸乙酯(80:20 體積/體積)作為洗提液予以色層分離純化而得到標的化合物。

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.4 (1H, s), 4.82 (2H, d), 2.96 (1H, t)。

中間體 105

2-溴-5-(甲氧基甲基)-1,3-噻唑



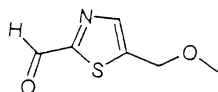
將中間體 104(10.58 克, 54.80 毫莫耳)溶解於 DMF(250 毫升)中並將溶液於氮氣中冷卻至-15°C。將氫化鈉(60%分散於油; 3.29 克, 82.20 毫莫耳)加入並將混合物於-15°C 及-10°C 之間攪拌。將甲基碘(6.82 毫升, 0.109 莫耳)加入並將溶液於-15°C 及-10°C 之間攪拌 4 小時。將反應物藉由添加甲醇(50 毫升)而驟冷。將甲醇於真空中移除, 並將殘質用水(600 毫升)稀釋並用乙醚萃取兩次。將有機層用水清洗兩次, 乾燥(MgSO₄), 並濃縮得到一液體。將粗產物於矽膠上用環己烷-醋酸乙酯(90:10 體積/體積)作為洗提液予以色層分離純化而得到標的化合物。

五、發明說明 (106)

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.45 (1H, s), 4.58 (2H, s), 3.37 (3H, s)。

中間體 106

5-(甲氧基甲基)-1,3-噻唑-2-羧醛



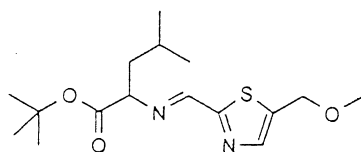
將一烘乾之 3 頸燒瓶用氮氣清潔並加入正 BuLi(1.6 M 溶液於己烷; 21.80 毫升, 34.54 毫莫耳)接著加入無水二乙醚(42 毫升)。將溶液於冰/丙酮浴中冷卻至 -78°C 並將一含有中間體 105(7.01 克, 33.86 毫莫耳)於二乙醚(28 毫升)之溶液於 20 分鐘期間逐滴加入, 維持內溫低於 -68°C 。將產生的反應混合物於 -78°C 攪拌 20 分鐘。將無水 DMF(3.9 毫升, 50.79 毫莫耳)以一份加入。將反應物於 4 小時期間緩緩的回暖至 15°C 。將反應物小心的藉由添加 4N 氫氯酸(50 毫升)而驟冷, 不讓溫度上昇超過 20°C 。將冰/水加入接著加入二乙醚(140 毫升)。將混合物用 4N 氫氯酸(4x 70 毫升)萃取, 並將產生的含水萃出物合併。然後將此等萃出物用碳酸氫鈉中和至 pH7 並將產生的含水相用二乙醚(2x 140 毫升)萃取。將二乙醚萃出物合併, 乾燥(MgSO_4)並於真空中小心的蒸發而得到一液體。將粗產物於矽膠上用環己烷-醋酸乙酯(80:20 體積/體積)作為洗提液予以色層分離純化而得到標的化合物。

^1H NMR (CDCl_3): δ 9.95 (1H, s), 7.98 (1H, s), 4.72 (2H, s), 3.44 (3H, s)。

五、發明說明 (107)

中間體 107

2-[N-(5-甲氧基甲基-1,3-噻唑-2-基亞甲基)胺基]-4-甲基戊酸，第三丁酯

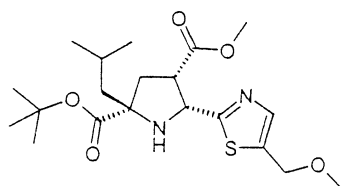


標的化合物係依類似於中間體 1 之方法，用中間體 106 代替 1,3-噻唑-2-羧醛而製備。

^1H NMR (CDCl_3) : δ 8.36 (1H, s), 7.79 (1H, s), 4.65 (2H, s), 4.48 - 4.01 (1H, m), 3.39 (3H, s), 1.89-1.71 (2H, m), 1.63 - 1.50 (1H, m), 1.47 (9H, s), 0.94 (3H, d), 0.89 (3H, d)。

中間體 108

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-5-(5-甲氧基甲基-1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2,4-二羧酸，2-第三丁酯，4-甲酯



消旋性；

以相對立體化學顯示

標的化合物係依類似於中間體 2 之方法，用中間體 107 作為起始物質而製備。

MS : $(\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}+\text{H})^+$ 之計算值 413。

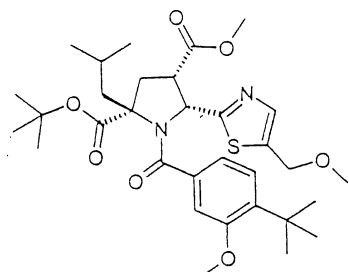
MS 之實測值(電噴灑) : $(\text{M}+\text{H})^+ = 413$ 。

中間體 109

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-5-(5-甲氧基甲基-1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2,4-二羧酸，2-第三

五、發明說明 (108)

丁酯，4-甲酯



消旋性；

以相對立體化學顯示

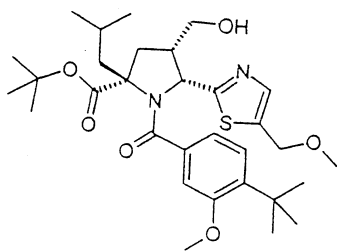
標的化合物係依類似於中間體 3 之方法，用中間體 108 作為起始物質而製備。

MS：(C₃₂H₄₆N₂O₇S+H)⁺之計算值 603。

MS 之實測值(電噴灑)：(M+H)⁺=603。

中間體 110

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄基)-4-羥基甲基-5-(5-甲氧基甲基-1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸，第三丁酯



消旋性；

以相對立體化學顯示

標的化合物係依類似於中間體 20 之方法，用中間體 109 作為起始物質而製備。

MS：(C₃₁H₄₆N₂O₆S+H)⁺之計算值 575。

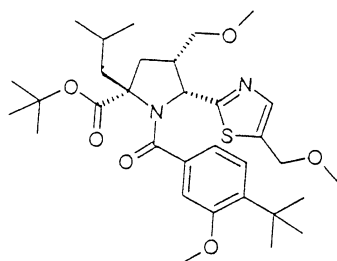
MS 之實測值(電噴灑)：(M+H)⁺=575。

中間體 111

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄基)-4-甲氧基甲基-5-(5-甲氧基甲基-1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧

五、發明說明 (109)

酸，第三丁酯



消旋性；

以相對立體化學顯示

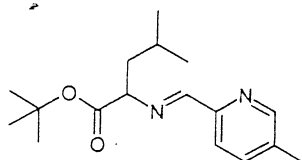
標的化合物係依類似於中間體 16 之方法，用中間體 110 作為起始物質而製備。

MS：(C₃₂H₄₈N₂O₆S+H)⁺之計算值 589。

MS 之實測值(電噴灑)：(M+H)⁺=589。

中間體 112

2-[N-(5-甲基吡啶-2-基亞甲基)胺基]-4-甲基戊酸，第三丁酯



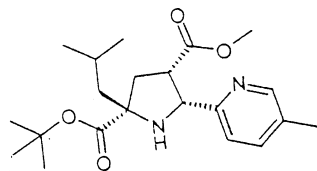
標的化合物係依類似於中間體 1 之方法，用 5-甲基-吡啶-2-羧醛代替 1,3-噻唑-2-羧醛而製備。

¹H NMR (CDCl₃)：δ 8.47 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.02 (1H, d), 7.55 (1H, d), 4.02 (1H, m), 2.37 (3H, s), 1.72 - 1.9 (2H, m), 1.47 - 1.64 (1H, m), 1.47 (9H, s), 0.94 (3H, d), 0.89 (3H, d)。

中間體 113

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-5-(5-甲基吡啶-2-基)吡咯啉-2,4-二羧酸，2-第三丁酯，4-甲酯

五、發明說明 (110)



消旋性；

以相對立體化學顯示

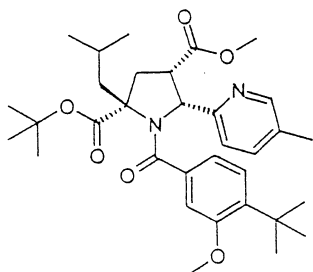
標的化合物係依類似於中間體 2 之方法，用中間體 112 作為起始物質而製備。

MS：(C₂₁H₃₂N₂O₄+H)⁺之計算值 377。

MS 之實測值(電噴灑)：(M+H)⁺=377。

中間體 114

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-5-(5-甲基吡啶-2-基)吡咯啉-2,4-二羧酸，2-第三丁酯，4-甲酯



消旋性；

以相對立體化學顯示

標的化合物係依類似於中間體 3 之方法，用中間體 113 作為起始物質而製備。

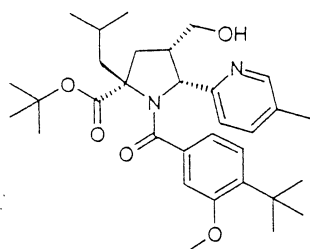
MS：(C₃₃H₄₆N₂O₆+H)⁺之計算值 567。

MS 之實測值(電噴灑)：(M+H)⁺=567。

中間體 115

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-羥基甲基-5-(5-甲基吡啶-2-基)吡咯啉-2-羧酸，第三丁酯

五、發明說明 (111)



消旋性；

以相對立體化學顯示

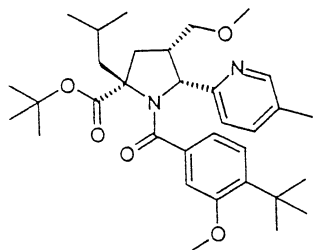
標的化合物係依類似於中間體 20 之方法，用中間體 114 作為起始物質而製備。

MS：(C₃₂H₄₆N₂O₅+H)⁺之計算值 539。

MS 之實測值(電噴灑)：(M+H)⁺=539。

中間體 116

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄基)-4-甲氧基甲基-5-(5-甲基吡啶-2-基)吡咯啶-2-羧酸，第三丁酯



消旋性；

以相對立體化學顯示

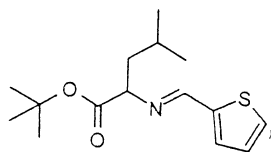
標的化合物係依類似於中間體 16 之方法，用中間體 115 作為起始物質而製備。

MS：(C₃₃H₄₈N₂O₅+H)⁺之計算值 553。

MS 之實測值(電噴灑)：(M+H)⁺=553。

中間體 117

2-[N-(噻吩-2-基亞甲基)胺基]-4-甲基戊酸，第三丁酯



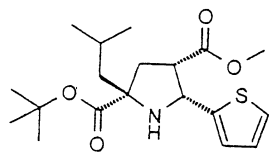
五、發明說明 (112)

標的化合物係依類似於中間體 1 之方法，用噻吩-2-羧醛代替 1,3-噻唑-2-羧醛而製備。

^1H NMR (CDCl_3) : δ 8.88 (s, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.08 (dd, 1H), 3.94 (dd, 1H), 1.86 - 1.72 (m, 2H), 1.63 - 1.53 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 0.95 (d, 3H), 0.90 (d, 3H)。

中間體 118

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-5-(噻吩-2-基)吡咯啉-2,4-二羧酸，
2-第三丁酯，4-甲酯



消旋性；

以相對立體化學顯示

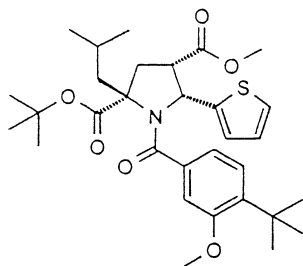
標的化合物係依類似於中間體 2 之方法，用中間體 117 作為起始物質而製備。

MS : $(\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{S}+\text{H})^+$ 之計算值 368。

MS 之實測值(電噴灑) : $(\text{M}+\text{H})^+ = 368$ 。

中間體 119

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄基)-5-(噻吩-2-基)吡咯啉-2,4-二羧酸，2-第三丁酯，4-甲酯



消旋性；

以相對立體化學顯示

標的化合物係依類似於中間體 3 之方法，用中間體 118 作為起始物質而製備。

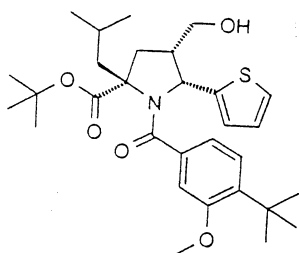
五、發明說明 (113)

MS: $(C_{31}H_{43}NO_6S+H)^+$ 之計算值 558。

MS 之實測值(電噴灑): $(M+H)^+=558$ 。

中間體 120

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-
羥基甲基-5-(噻吩-2-基)吡咯啉-2-羧酸，第三丁酯



消旋性；

以相對立體化學顯示

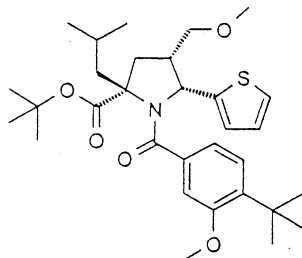
標的化合物係依類似於中間體 20 之方法，用中間體
119 作為起始物質而製備。

MS: $(C_{30}H_{43}NO_5S+H)^+$ 之計算值 530。

MS 之實測值(電噴灑): $(M+H)^+=530$ 。

中間體 121

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-
甲氧基甲基-5-(噻吩-2-基)吡咯啉-2-羧酸，第三丁酯



消旋性；

以相對立體化學顯示

標的化合物係依類似於中間體 16 之方法，用中間體
120 作為起始物質而製備。

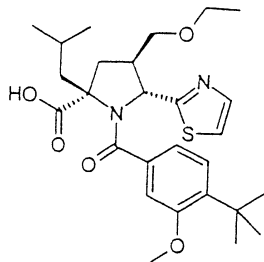
MS: $(C_{31}H_{45}NO_5S+H)^+$ 之計算值 544。

MS 之實測值(電噴灑): $(M+H)^+=544$ 。

五、發明說明 (114)

實例 1

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-乙氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸



消旋性；

以相關之立體化學顯示

將一含有中間體 5(0.053 克)於無水二氯甲烷(1 毫升)之溶液中加入三氟醋酸(1 毫升)。將混合物於 20°C 之溫度儲存過夜。將混合物蒸發並將殘質用乙醚碾製得到呈固體之標的化合物。

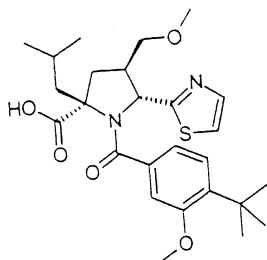
MS : $(C_{27}H_{38}N_2O_5S+H)^+$ 之計算值 503。

MS 之實測值(電噴灑) : $(M+H)^+ = 503$ 。

1H NMR (CD_3OD) : δ 7.37 (1H, d), 7.23 (1H, br s), 7.14 (1H, d), 6.85 (1H, s), 6.54 (1H, s), 5.37 (1H, d), 3.70 (3H, s), 3.34 - 3.47 (4H, m), 2.79 (1H, m), 2.50 (2H, m), 2.31 (1H, dd), 1.98 (1H, dd), 1.86 (1H, m), 1.30 (9H, s), 1.13 (3H, d), 1.12 (3H, t), 1.00 (3H, d)。

實例 2

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-甲氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸



消旋性；

以相關之立體化學顯示

五、發明說明 (115)

標的化合物係依類似於實例 1 之方法由中間體 6 製備。

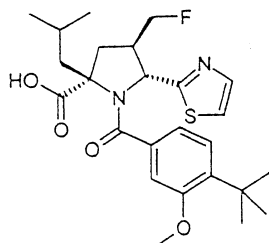
MS : $(C_{26}H_{36}N_2O_5S+H)^+$ 之計算值 489。

MS 之實測值(電噴灑) : $(M+H)^+ = 489$ 。

1H NMR (CD_3OD) : δ 7.40 (1H, d), 7.26 (1H, br s), 7.17 (1H, d), 6.89 (1H, d), 6.56 (1H, s), 5.38 (1H, d), 3.72 (3H, s), 3.41 (1H, dd), 3.31 (3H, s), 2.80 (1H, m), 2.51 (2H, m), 2.33 (1H, m), 2.02 (1H, dd), 1.88 (1H, m), 1.33 (9H, s), 1.15 (3H, d), 1.02 (3H, d)。一個質子被溶劑掩蓋。

實例 3

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-氟甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸



消旋性；

以相關之立體化學顯示

標的化合物係依類似於實例 1 之方法由中間體 7 製備。

MS : $(C_{25}H_{33}FN_2O_4S+H)^+$ 之計算值 477。

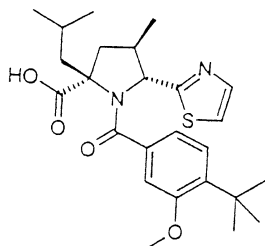
MS 之實測值(電噴灑) : $(M+H)^+ = 477$ 。

1H NMR (CD_3OD) : δ 7.43 (1H, d), 7.26 (1H, br s), 7.18 (1H, d), 6.91 (1H, d), 6.59 (1H, s), 5.44 (1H, s), 4.33 - 4.58 (2H, m), 3.73 (3H, s), 2.93 (1H, m), 2.52 (2H, m), 2.39 (1H, dd), 2.03 (1H, m), 1.89 (1H, m), 1.33 (9H, s), 1.16 (3H, d), 1.02 (3H, d)。

五、發明說明 (116)

實例 4

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄基)-4-
 甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸



消旋性；

以相關之立體化學顯示

標的化合物係依類似於實例 1 之方法由中間體 9 製
 備。

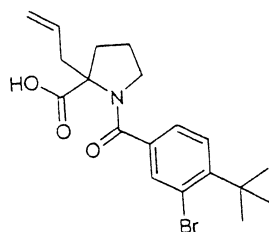
MS : $(C_{25}H_{34}N_2O_4S+H)^+$ 之計算值 459。

MS 之實測值(電噴灑) : $(M+H)^+ = 459$ 。

1H NMR (CD_3OD) : 7.40 (1H, d), 7.25 (1H, br s), 7.15 (1H, d), 6.89
 (1H, d), 6.59 (1H, s), 5.03 (1H, d), 3.73 (3H, s), 2.62 (1H, m), 2.53
 (1H, m), 2.43 (1H, dd), 2.18 (1H, t), 2.04 (1H, m), 1.90 (1H, m),
 1.33 (9H, s), 1.15 (3H, d), 1.04 (3H, d), 1.02 (3H, d)。

實例 5

2-烯丙基-1-(3-溴-4-第三丁基苄基)吡咯啉-2-羧酸



消旋性；

將烯丙基-吡咯啉-2-羧酸氫氯化物(J. Chem. Soc. Chem.
 Commun.,1988, 22,1447)(64 毫克)溶解於二氯甲烷(5 毫升)

五、發明說明 (117)

中並用 3-溴-4-第三丁基苄醯氯¹(101 毫克)及三乙胺(139 微升)處理。將混合物於室溫攪拌 18 小時。將氫氯酸(2N, 5 毫升)加入並將混合物攪拌 5 分鐘。將有機物用 PTFE 濾器分離並濃縮得到一黃色膠。將其藉逆相 HPLC 於一 C₁₈ 管柱上用(A)含有甲酸(0.1%)之水及(B)含有甲酸(0.05%)之乙腈-水(95:5 體積/體積)之二-溶劑梯度作為洗提液洗提,並藉由電噴灑質譜分析餾份而得到呈一固體之標的化合物(68 毫克)。

MS: (C₁₉H₂₄BrNO₃+H)⁺之計算值 394/396。

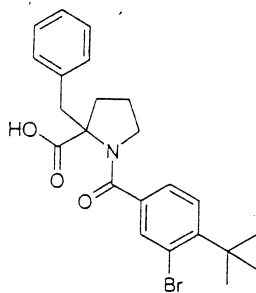
MS 之實測值(電噴灑): (M+H)⁺=394/396。

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.75 (1H, d), 7.50 (1H, d), 7.42 (1H, dd), 5.79 (1H, m), 5.22 - 5.28 (2H, m), 3.53 (2H, m), 3.15 (1H, dd), 2.86 (1H, dd), 2.70 (1H, m), 2.07 (1H, m), 1.87 (2H, m), 1.52 (9H, s)。

Ref. (1): 由 3-溴-4-第三丁基苯甲酸合成(Aust. J. Chem., 1990, 43, 807)。

實例 6

2-苄基-1-(3-溴-4-第三丁基苄醯基)吡咯啉-2-羧酸



消旋性;

標的化合物係依類似於實例 5 之方法由 2-苄基-吡咯啉-2-羧酸製備。

五、發明說明 (118)

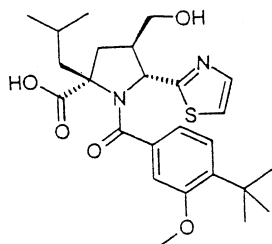
MS : $(C_{23}H_{26}BrNO_3 + H)^+$ 之計算值 444/446。

MS 之實測值(電噴灑) : $(M+H)^+ = 444/446$ 。

1H NMR (CD_3OD) : δ 7.64 (1H, d), 7.61 (1H, d), 7.36 (4H, m), 7.26 (2H, m), 3.92 (1H, d), 3.39 (1H, m), 3.13 (1H, d), 2.82 (1H, m), 2.33 (1H, m), 2.19 (1H, m), 1.85 (1H, m), 1.55 (9H, s), 1.35 (1H, m)。

實例 7

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基吡啶基)-4-羥基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸



消旋性；

以相關之立體化學顯示

於一含有中間體 4(52 毫克，0.098 毫莫耳)之溶液中加入三氟醋酸(2 毫升)。將溶液於室溫靜置過夜。將溶劑於真空中蒸發並將殘質與 CH_2Cl_2 ($\times 2$)及甲苯共蒸發，然後用二乙醚碾製。將產生的白色固體用 1 毫升於中醇之 NaOH 溶液(6.4 毫克 NaOH 於 1 毫升 MeOH)處理且於室溫攪拌過夜。然後將溶劑於真空中蒸發並將殘質藉逆相 HPLC 於一 C_{18} 管柱上用(A)含有甲酸(0.1%)之水及(B)含有甲酸(0.05%)之乙腈-水(95 : 5 體積/體積)之二-溶劑梯度作為洗提液洗提而純化得到一呈固體之標的化合物。

MS : $(C_{25}H_{34}N_2O_5S + H)^+$ 之計算值 475。

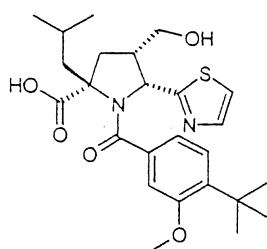
MS 之實測值(電噴灑) : $(M+H)^+ = 475$ 。

五、發明說明 (119)

^1H NMR (CD_3OD) : δ 7.37 (1H, d), 7.25 (1H, br s), 7.13 (1H, d), 6.86 (1H, d), 6.56 (1H, s), 5.34 (1H, d), 3.71 (3H, s), 3.55 (1H, dd), 3.46 (1H, dd), 2.68 (1H, m), 2.49 (2H, m), 2.33 (1H, dd), 2.02 (1H, m), 1.88 (1H, m), 1.30 (9H, s), 1.14 (3H, d), 1.00 (3H, d)。

實例 8

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-羥基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸



消旋性；

以相關之立體化學顯示

標的化合物係依類似於實例 7 之方法由中間體 4a 製備。

MS : $(\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}+\text{H})^+$ 之計算值 475。

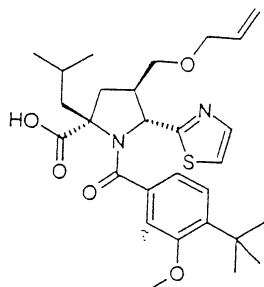
MS 之實測值(電噴灑) : $(\text{M}+\text{H})^+ = 475$ 。

^1H NMR (CD_3OD) : δ 7.82 (1H, d), 7.56 (1H, d), 7.19 (1H, d), 6.68 (1H, dd), 6.35 (1H, d), 5.69 (1H, d), 3.63 (3H, s), 3.18 (2H, m), 3.01 (1H, m), 2.00 - 2.35 (5H, m), 1.30 (9H, s), 1.14 (3H, d), 1.01 (3H, d)。

實例 9

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-烯丙氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸

五、發明說明 (120)



消旋性；

以相關之立體化學顯示

標的化合物係依類似於實例 1 之方法由中間體 14 製備。

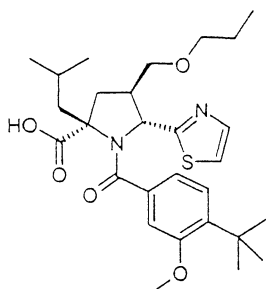
MS : $(C_{28}H_{38}N_2O_5S+H)^+$ 之計算值 515。

MS 之實測值(電噴灑) : $(M+H)^+ = 515$ 。

1H NMR (CD_3OD) : δ 7.38 (1H, d), 7.24 (1H, br s), 7.14 (1H, d), 6.85 (1H, d), 6.54 (1H, s), 5.85 (1H, m), 5.40 (1H, d), 5.19 (1H, dd), 5.11 (1H, dd), 3.92 (2H, m), 3.70 (3H, s), 3.46 (1H, m), 3.38 (1H, m), 2.80 (1H, m), 2.52 (2H, m), 2.32 (1H, dd), 1.99 (1H, dd), 1.87 (1H, m), 1.30 (9H, s), 1.14 (3H, d), 1.00 (3H, d)。

實例 10

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄基)-4-丙氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸



消旋性；

以相關之立體化學顯示

標的化合物係依類似於實例 1 之方法由中間體 15 製備。

MS : $(C_{28}H_{40}N_2O_5S+H)^+$ 之計算值 517。

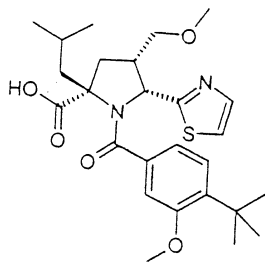
MS 之實測值(電噴灑) : $(M+H)^+ = 517$ 。

五、發明說明 (121)

^1H NMR (CD_3OD) : δ 7.36 (1H, d), 7.21 (1H, br s), 7.13 (1H, d), 6.84 (1H, d), 6.54 (1H, s), 5.38 (1H, d), 3.70 (3H, s), 3.42 (1H, dd), 3.34 (4H, m-部分為溶劑所遮蔽), 2.79 (1H, m), 2.52 (1H, t), 2.29 (1H, dd), 1.97 (1H, dd), 1.86 (1H, m), 1.53 (2H, m), 1.30 (9H, s), 1.14 (3H, d), 1.00 (3H, d), 0.90 (3H, t)。

實例 11

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-甲氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸



消旋性；

以相關之立體化學顯示

將三氟醋酸(2 毫升)添加到一含有中間體 16(51 毫克, 0.1 毫莫耳)於二氯甲烷(5 毫升)之溶液中並將溶液於周遭溫度攪拌過夜。將反應混合物蒸發並將殘基用二乙醚碾製得到呈固體之標的化合物。

MS : $(\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}+\text{H})^+$ 之計算值 489。

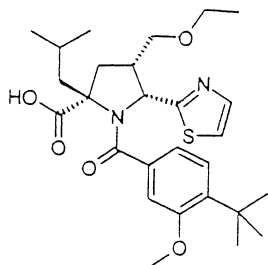
MS 之實測值(電噴灑) : $(\text{M}+\text{H})^+ = 489$ 。

NMR 光譜顯示此化合物與實例 15 相同-消旋物對單一鏡像異構物。

實例 12

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-乙氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸

五、發明說明 (122)



消旋性；

以相關之立體化學顯示

標的化合物係依類似於實例 11 之方法由中間體 17 製備。

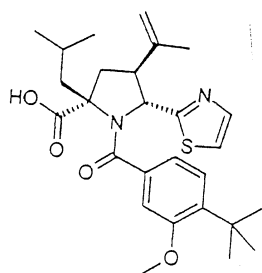
MS : $(C_{27}H_{38}N_2O_5S+H)^+$ 之計算值 503。

MS 之實測值(電噴灑) : $(M+H)^+ = 503$ 。

NMR 光譜顯示此化合物與實例 16 相同-消旋物對單一鏡像異構物。

實例 13

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄基)-4-異丙烯基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸



消旋性；

以相關之立體化學顯示

中間體 12(74 毫克，0.14 毫莫耳)溶解於三氟醋酸(2 毫升)中。將反應物置於室溫過夜。然後將溶劑於真空中蒸發並將殘質用二乙醚碾製。藉過濾法收集產生的固體並於真空中乾燥得到標的化合物。

MS : $(C_{27}H_{36}N_2O_5S+H)^+$ 之計算值 485。

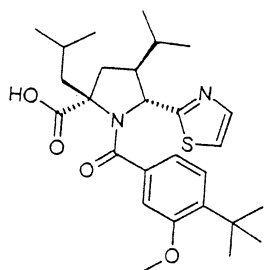
五、發明說明 (123)

MS 之實測值(電噴灑)： $(M+H)^+ = 485$ 。

^1H NMR (CD_3OD)： δ 7.36 (1H, d), 7.15 (2H, m), 6.88 (1H, d), 6.51 (1H, s), 5.32 (1H, d), 4.78 (1H, br s), 4.68 (1H, s), 3.69 (3H, s), 3.32 (1H, m), 2.49 (2H, m), 2.33 (1H, dd), 2.02 (1H, dd), 1.88 (1H, m), 1.71 (3H, s), 1.30 (9H, s), 1.16 (3H, d), 1.01 (3H, d)。

實例 14

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-異丙基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸



消旋性；

以相關之立體化學顯示

標的化合物係依類似於實例 1 之方法由中間體 13 製備。

MS： $(\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}+\text{H})^+$ 之計算值 487。

MS 之實測值(電噴灑)： $(M+H)^+ = 487$ 。

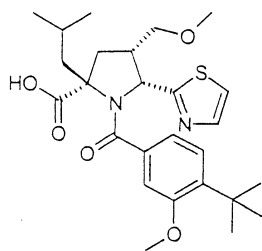
^1H NMR (CD_3OD)： δ 7.38 (1H, d), 7.16 (2H, m), 6.85 (1H, d), 6.46 (1H, s), 5.22 (1H, d), 3.69 (3H, s), 2.51 (2H, m), 2.26 (2H, m), 1.97 (1H, dd), 1.84 (1H, m), 1.66 (1H, m), 1.31 (9H, s), 1.14 (3H, d), 1.00 (3H, d), 0.93 (3H, d), 0.75 (3H, d)。

實例 15

(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-甲氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸

五、發明說明 (124)

[rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄基)-4-甲氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸之鏡像異構物 A]



對掌性；鏡像異構物 A

以絕對立體化學顯示

立體化學係藉由參考中間

體 21 而測得

將三氟醋酸(5 毫升)添加到一含有中間體 21(191 毫克)於二氯甲烷(5 毫升)之溶液中並將產生的溶液於 20°C 攪拌 18 小時。將混合物蒸發至乾並將殘質用乙醚碾製得到呈固體之標的化合物的鏡像異構物 A。

MS : $(C_{26}H_{36}N_2O_5S+H)^+$ 之計算值 489。

MS 之實測值(電噴灑) : $(M+H)^+ = 489$ 。

1H NMR (CD_3OD) : δ 7.87 (1H, d), 7.61 (1H, d), 7.23 (1H, d), 6.72 (1H, dd), 6.37 (1H, s), 5.67 (1H, d), 3.65 (3H, s), 3.21 (2H, m), 3.11 (3H, s), 2.69 (1H, t), 2.17 - 2.33 (4H, m), 2.05 (1H, m), 1.33 (9H, s), 1.15 (3H, d), 1.13 (3H, d), 以溶劑交換羧酸質子。由 NMR, 此化合物與實例 11(上述)相同。

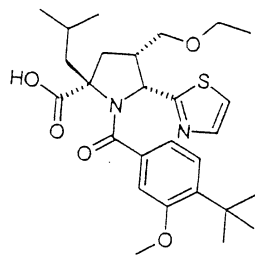
此化合物之絕對立體化學係藉由參考中間體 21 而測定且如圖顯示為(2S,4S,5R)。

實例 16

(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄基)-4-乙氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸

五、發明說明 (125)

[rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-乙氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸之鏡像異構物 A]



對掌性；鏡像異構物 A

以絕對立體化學顯示

立體化學係藉由 X 射線結
晶學測得

將三氟醋酸(5 毫升)添加到一含有中間體 22(219 毫克)於二氯甲烷(5 毫升)之溶液中並將產生的溶液於 20°C 攪拌 18 小時。將混合物蒸發至乾並將殘質用乙醚碾製得到呈固體之標的化合物的鏡像異構物 A。

MS : $(C_{27}H_{38}N_2O_5S+H)^+$ 之計算值 503。

MS 之實測值(電噴灑) : $(M+H)^+ = 503$ 。

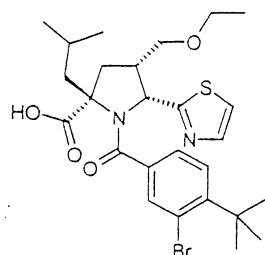
1H NMR (CD_3OD) : δ 7.87 (1H, d), 7.61 (1H, d), 7.23 (1H, d), 6.73 (1H, dd), 6.36 (1H, d), 5.69 (1H, d), 3.65 (3H, s), 3.15 - 3.30 (4H, m), 2.72 (1H, t), 2.20 - 2.35 (4H, m), 2.05 (1H, m), 1.33 (9H, s), 1.15 (3H, d), 1.13 (3H, d), 以溶劑交換羧酸質子。由 NMR, 此化合物與實例 12(上述)相同。

此化合物之絕對立體化學係藉由 X 射線結晶學而測定且如圖顯示為(2S,4S,5R)。

實例 17

(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-溴-4-第三丁基苄醯基)-4-乙氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸

五、發明說明 (126)



對掌性；

以絕對立體化學顯示

標的化合物係依類似於實例 1 之方法，用中間體 29 作為起始物質而製備。

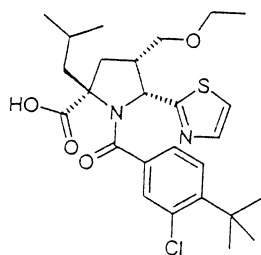
MS : $(C_{26}H_{35}BrN_2O_4S+H)^+$ 之計算值 551 及 553。

MS 之實測值(電噴灑) : $(M+H)^+ = 551$ 及 553。

1H NMR (CD_3OD) : δ 7.83 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 2H), 5.61 (d, 1H), 3.28 - 3.20 (m, 3H), 3.15 (m, 1H), 2.72 (t, 1H), 2.32 - 2.15 (m, 4H), 2.02 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.10 (t, 6H), 1.06 (t, 3H)。

實例 18

(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-氯-4-第三丁基苄醯基)-4-乙氧基
甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸



對掌性；

以絕對立體化學顯示

標的化合物係依類似於實例 1 之方法由中間體 50 作為起始物質而製備。

MS : $(C_{26}H_{35}ClN_2O_4S+H)^+$ 之計算值 507 及 509。

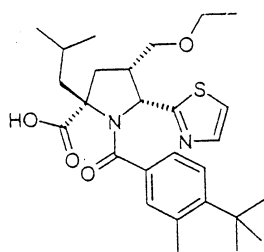
MS 之實測值(電噴灑) : $(M+H)^+ = 507$ 及 509。

五、發明說明 (127)

^1H NMR (CD_3OD) : δ 7.82 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.86 (d, 1H), 5.63 (d, 1H), 3.29 - 3.20 (m, 3H), 3.20 - 3.11 (m, 1H), 2.71 (t, 1H), 2.31 - 2.15 (m, 4H), 2.03 - 1.97 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.10 (t, 6H), 1.06 (t, 3H)。

實例 19

(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲基-4-第三丁基苄基)-4-乙氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸



對掌性；

以絕對立化學顯示

於 0°C 時，將氫化鈉(60%分散於礦物油；0.061 克，1.52 毫莫耳)添加到一經攪拌之含有中間體 28(0.48 克，0.93 毫莫耳)於無水 DMF(10 毫升)之溶液中。於加入乙基碘(0.37 毫升，4.65 毫莫耳)之前，將產生的混合物於 0°C 攪拌 30 分鐘。將混合物於 5°C 攪拌 2 小時，然後蒸發至乾。將殘質溶解於三氟醋酸(8 毫升)中並於室溫攪拌 19 小時。將三氟醋酸蒸發並將殘質溶解於醋酸乙酯中，用水清洗，乾燥(Na_2SO_4)並蒸發。將粗產物於矽膠上用環己烷-醋酸乙酯(由 2:1 體積/體積至 3:2 體積/體積之梯度洗提)作為洗提液予以色層分離純化且然後由二乙醚中結晶出來得到呈固體之標的化合物。

MS : $(\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}+\text{H})^+$ 之計算值 487。

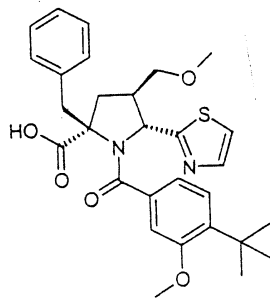
五、發明說明 (128)

MS 之實測值(電噴灑) : $(M+H)^+ = 487$ 。

^1H NMR (CD_3OD) : δ 7.81(d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.62 (bs, 1H), 5.625 (d, 1H), 3.28 - 3.19 (m, 3H), 3.20 - 3.09 (m, 1H), 2.69 (t, 1H), 2.37 (s, 2H), 2.32 - 2.14 (m, 4H), 2.02 (m, 1H), 1.35 (s, 9H), 1.12 (d, 3H), 1.09 (d, 3H), 1.05 (t, 3H)。

實例 20

rel-(2R,4R,5R)-2-苄基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-甲氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸



消旋性；

以相關之立體化學顯示

標的化合物係依類似於實例 1 之方法用中間體 37 作為起始物質而製備。

MS : $(\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}+\text{H})^+$ 之計算值 523。

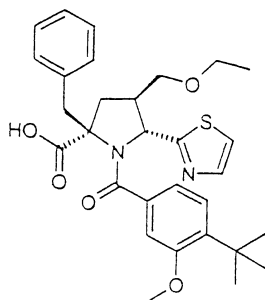
MS 之實測值(電噴灑) : $(M+H)^+ = 523$ 。

^1H NMR (CD_3OD) : δ 7.60 (m, 6H), 7.30 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.82 (d, 1H), 4.15 (d, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.39 (d, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.27 (dd, 1H), 3.21 (dd, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.72 (t, 1H), 2.50 (dd, 1H), 1.43 (s, 9H)。

實例 21

rel-(2R,4R,5R)-2-苄基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-乙氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸

五、發明說明 (129)



消旋性；

以相關之立體化學顯示

標的化合物係依類似於實例 1 之方法，用中間體 38 作為起始物質而製備。

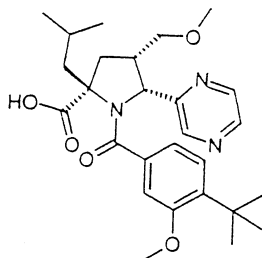
MS : $(C_{30}H_{36}N_2O_5S+H)^+$ 之計算值 537。

MS 之實測值(電噴灑) : $(M+H)^+ = 537$ 。

1H NMR (CD_3OD) : δ 7.36 (6H, m), 7.19 (1H, d), 7.03 (1H, d), 6.48 (1H, d), 6.42 (1H, s), 4.73 (1H, d), 4.02 (1H, d), 3.68 (3H, s), 3.34 (1H, m), 3.25 (2H, dd), 3.19 (2H, m), 2.76 (1H, m), 2.64 (1H, t), 2.37 (1H, dd), 1.29 (9H, s), 1.03 (3H, t)。

實例 22

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄基)-4-甲氧基甲基-5-(吡啶-2-基)吡咯啉-2-羧酸之鏡像異構物 A



對掌性；鏡像異構物 A

以相關之立體化學顯示

標的化合物係依類似於實例 1 之方法，用中間體 43 作為起始物質而製備。

MS : $(C_{27}H_{37}N_3O_5+H)^+$ 之計算值 484。

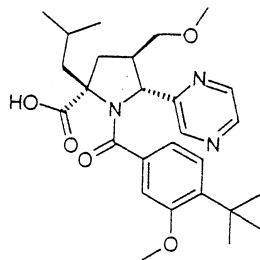
五、發明說明 (130)

MS 之實測值(電噴灑) : $(M+H)^+ = 484$ 。

^1H NMR (CD_3OD) : δ 8.52 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.52 (d, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.34 (1H, m), 3.13 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.27 (m, 4H), 2.05 (m, 1H), 1.27 (s, 9H), 1.14 (d, 3H), 1.11 (d, 3H)。

實例 23

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-甲氧基甲基-5-(吡啶-2-基)吡咯啉-2-羧酸



消旋性；

以相關之立體化學顯示

標的化合物係依類似於實例 1 之方法，用中間體 46 作為起始物質而製備。

MS : $(\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5 + \text{H})^+$ 之計算值 484。

MS 之實測值(電噴灑) : $(M+H)^+ = 484$ 。

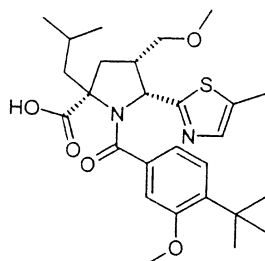
^1H NMR (CD_3OD) : δ 8.62 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.00 (d, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.29 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.31 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.18 (s, 9H), 1.05 (d, 3H), 0.93 (d, 3H)。

實例 24

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-

五、發明說明 (131)

甲氧基甲基-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸



消旋性；

以相關之立體化學顯示

標的化合物係依類似於實例 1 之方法，用中間體 51 作為起始物質而製備。

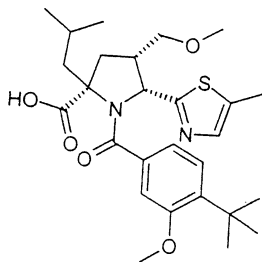
MS：(C₂₇H₃₈N₂O₅S+H)⁺之計算值 503。

MS 之實測值(電噴灑)：(M+H)⁺=503。

¹H NMR (CD₃OD)：δ 7.52 (1H, s), 7.22 (1H, d), 6.72 (1H, d), 6.29 (1H, s), 5.5 (1H, d), 3.64 (3H, s), 3.26 - 3.15 (2H, m), 3.11 (3H, s), 2.77 - 2.67 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.3 - 1.94 (5H, m), 1.31 (9H, s), 1.11 (3H, d)及 1.08 (3H, d)。

實例 25

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄基)-4-甲氧基甲基-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸之鏡像異構物 A



對掌性；鏡像異構物 A

以相關之立體化學顯示

標的化合物係依類似於實例 1 之方法，用中間體 93

五、發明說明 (132)

作為起始物質而製備。

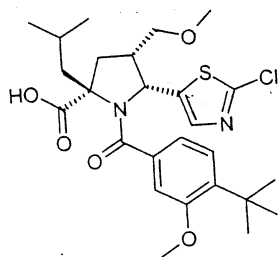
MS : $(C_{27}H_{38}N_2O_5S+H)^+$ 之計算值 503。

MS 之實測值(電噴灑) : $(M+H)^+ = 503$ 。

1H NMR (CD_3OD) : δ 7.52 (1H, s), 7.22 (1H, d), 6.72 (1H, d), 6.29 (1H, s), 5.5 (1H, d), 3.64 (3H, s), 3.26 - 3.15 (2H, m), 3.11 (3H, s), 2.77 - 2.67 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.3 - 1.94 (5H, m), 1.31 (9H, s), 1.11 (3H, d) 及 1.08 (3H, d)。

實例 26

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-甲氧基甲基-5-(2-氯-1,3-噻唑-5-基)吡咯啉-2-羧酸



消旋性；

以相對之立體化學顯示

標的化合物係依類似於實例 1 之方法，用中間體 56 作為起始物質而製備。

MS : $(C_{26}H_{35}ClN_2O_5S+H)^+$ 之計算值 523/525。

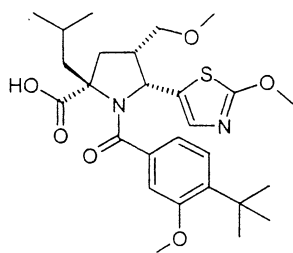
MS 之實測值(電噴灑) : $(M+H)^+ = 523/525$ 。

1H NMR (CD_3OD) : δ 7.42 (1H, s), 7.21 (1H, d), 6.74 (1H, d), 6.46 (1H, s), 5.42 (1H, s), 3.66 (3H, s), 3.19 (1H, m), 3.12 (1H, m), 3.08 (3H, s), 2.88 (1H, t), 2.32 - 2.07 (4H, m), 2.00 (1H, m), 1.33 (3H, s), 1.09 (6H, dd)。

實例 27

五、發明說明 (133)

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-
甲氧基甲基-5-(2-甲氧基-1,3-噻唑-5-基)吡咯啉-2-羧酸



消旋性；

以相對之立體化學顯示

標的化合物係依類似於實例 1 之方法，用中間體 57
作為起始物質而製備。

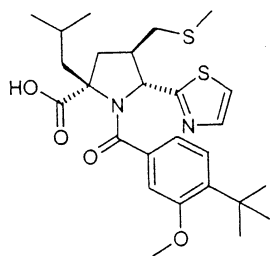
MS : $(C_{27}H_{38}N_2O_6S+H)^+$ 之計算值 519。

MS 之實測值(電噴灑) : $(M+H)^+ = 519$ 。

1H NMR (CD_3OD) : δ 7.2 (1H, d), 6.89 (1H, s), 6.75 (1H, d), 6.54 (1H, s), 5.23 (1H, d), 3.94 (3H, s), 3.67 (3H, s), 3.16 (1H, m), 3.12 (3H, s), 3.04 (1H, m), 2.96 (1H, m), 2.29 - 2.05 (4H, m), 1.98 (1H, m), 1.33 (9H, s), 1.08 (6H, m)。

實例 28

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-
((甲硫基)甲基)-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸



消旋性；

以相對之立體化學顯示

標的化合物係依類似於實例 1 之方法，用中間體 58

五、發明說明 (134)

作為起始物質而製備。

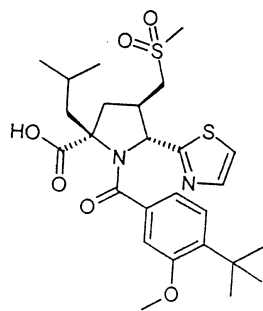
MS : $(C_{26}H_{36}N_2O_4S_2+H)^+$ 之計算值 505。

MS 之實測值(電噴灑) : $(M+H)^+ = 505$ 。

1H NMR ($CDCl_3$) : δ 7.48 (1H, d), 7.19 (1H, d), 7.11 (1H, d), 6.88 (1H, d), 6.45 (1H, s), 5.22 (1H, d), 3.67 (3H, s), 3.07 (1H, dd), 2.76 - 2.63 (2H, m), 2.63 - 2.49 (2H, m), 2.11 - 1.96 (2H, m), 2.04 (3H, s), 1.93 - 1.81 (1H, m), 1.31 (9H, s), 1.08 (3H, d), 1.04 (3H, d)。

實例 29

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄基)-4-((甲磺基)甲基)-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸



消旋性；

以相對之立體化學顯示

標的化合物係依類似於實例 1 之方法，用中間體 59 作為起始物質而製備。

MS : $(C_{26}H_{36}N_2O_6S_2+H)^+$ 之計算值 537。

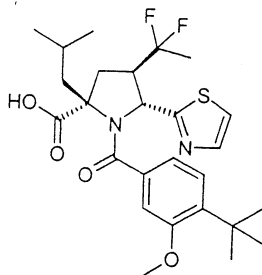
MS 之實測值(電噴灑) : $(M+H)^+ = 537$ 。

1H NMR ($CDCl_3$) : δ 7.40 (1H, d), 7.25 (1H, d), 7.18 (1H, d), 6.85 (1H, d), 6.49 (1H, s), 5.52 (1H, d), 3.69 (3H, s), 3.31 (1H, dd), 3.22 - 3.09 (2H, m), 2.98 - 2.89 (1H, m), 2.89 (3H, s), 2.51 (1H, dd), 2.26 (1H, t), 2.04 (1H, dd), 1.94 - 1.81 (1H, m), 1.31 (9H, s), 1.08 (3H, d), 1.04 (3H, d)。

五、發明說明 (135)

實例 30

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄基)-4-(1,1-二氟乙基)-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸



消旋性；

以相對之立體化學顯示

標的化合物係依類似於實例 1 之方法，用中間體 60 作為起始物質而製備。

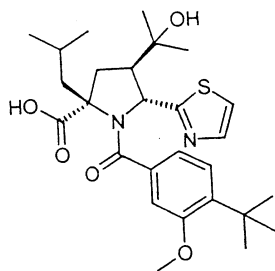
MS：(C₂₆H₃₄N₂F₂O₄S+H)⁺之計算值 509。

MS 之實測值(電噴灑)：(M+H)⁺=509。

¹H NMR (CDCl₃)：δ 7.59 (1H, d), 7.23 (1H, d), 7.09 (1H, d), 6.93 (1H, dd), 6.42 (1H, s), 5.57 (1H, d), 3.67 (3H, s), 3.07 (1H, m), 2.96 (1H, dd), 2.51 (1H, dd), 2.25 (1H, dd), 2.13 (1H, dd), 1.85 (1H, m), 1.59 (3H, t), 1.33 (9H, s), 1.08 (3H, d), 10.3 (3H, d)。

實例 31

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄基)-4-(1-羥基-1-甲基乙基)-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸



消旋性；

以相關之立體化學顯示

五、發明說明 (136)

標的化合物係依類似於實例 1 之方法，用中間體 61 作為起始物質而製備。

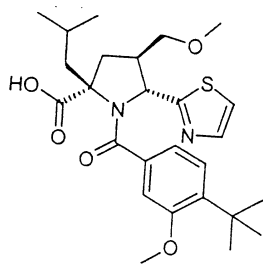
MS : $(C_{27}H_{38}N_2O_5S+H)^+$ 之計算值 503。

MS 之實測值(電噴灑) : $(M+H)^+ = 503$ 。

1H NMR (CD_3OD) : δ 7.44 (1H, d), 7.22 (1H, d), 7.11 (1H, d), 6.94 (1H, d), 6.43 (1H, s), 5.56 (1H, d), 3.67 (3H, s), 2.87 (1H, dd), 2.65 (1H, m), 2.49 (1H, dd), 2.20 (1H, m), 2.08 (1H, dd), 1.87 (1H, m), 1.33 (9H, s), 1.30 (3H, s), 1.08 (6H, m), 1.02 (3H, d)。

實例 32

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苯基)-4-甲氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸之鏡像異構物 A



對掌性，鏡像異構物 A；
以相對之立體化學顯示

標的化合物係依類似於實例 1 之方法，用中間體 62 作為起始物質而製備。

MS : $(C_{26}H_{36}N_2O_5S+H)^+$ 之計算值 489。

MS 之實測值(電噴灑) : $(M+H)^+ = 489$ 。

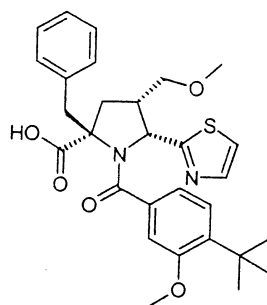
1H NMR (CD_3OD) : δ 7.41 (1H, d), 7.26 (1H, s), 7.16 (1H, d), 6.88 (1H, d), 6.55 (1H, s), 5.38 (1H, d), 3.71 (3H, s), 3.41 (1H, m), 3.28 - 3.35 (4H, m), 2.80 (1H, m), 2.51 (2H, m), 2.33 (1H, dd), 2.02 (1H,

五、發明說明 (137)

dd), 1.87 (1H, m), 1.32 (9H, s), 1.15 (3H, d), 1.01 (3H, d)。

實例 33

rel-(2R,4S,5R)-2-苄基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-甲
氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸



消旋性；

以相關之立體化學顯示

標的化合物係依類似於實例 1 之方法，用中間體 63 作為起始物質而製備。

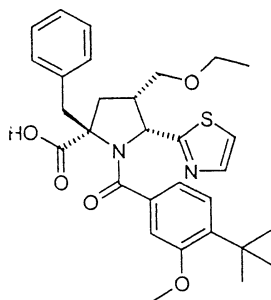
MS：(C₂₉H₃₄N₂O₅S+H)⁺之計算值 523。

MS 之實測值(電噴灑)：(M+H)⁺=523。

¹H NMR (CD₃OD)：δ 7.82 (1H, d), 7.53 (1H, d), 7.45 (5H, m), 7.21 (1H, d), 6.71 (1H, d), 6.44 (1H, s), 5.12 (1H, d), 3.87 (1H, d), 3.67 (3H, s), 3.34 (2H, m), 2.91 (3H, s), 2.88 (1H, dd), 2.38 (1H, m), 2.17 (1H, t), 1.85 (1H, m), 1.30 (9H, s)。

實例 34

rel-(2R,4S,5R)-2-苄基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-乙
氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸



消旋性；

以相關之立體化學顯示

五、發明說明 (138)

標的化合物係依類似於實例 1 之方法，用中間體 64 作為起始物質而製備。

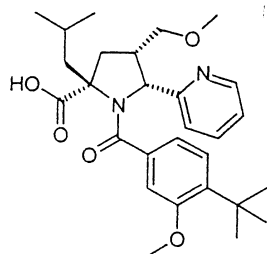
MS : $(C_{30}H_{36}N_2O_5S+H)^+$ 之計算值 537。

MS 之實測值(電噴灑) : $(M+H)^+ = 537$ 。

1H NMR (CD_3OD) : δ 7.76 (1H, d), 7.51 (1H, d), 7.43 (5H, m), 7.21 (1H, d), 6.73 (1H, dd), 6.45 (1H, s), 5.13 (1H, d), 3.90 (1H, d), 3.66 (3H, s), 3.35 (1H, d), 3.00 (3H, m), 2.40 (2H, m), 2.20 (1H, t), 1.85 (1H, m), 1.30 (9H, s), 0.93 (3H, t)。

實例 35

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄基)-4-甲氧基甲基-5-(吡啶-2-基)吡咯啉-2-羧酸



消旋性；

以相關之立體化學顯示

標的化合物係依類似於實例 1 之方法，用中間體 69 作為起始物質而製備。

MS : $(C_{28}H_{38}N_2O_5+H)^+$ 之計算值 483。

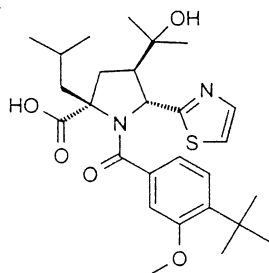
MS 之實測值(電噴灑) : $(M+H)^+ = 483$ 。

1H NMR ($CDCl_3$) : δ 8.54 (1H, d), 7.51 (1H, t), 7.30 (1H, m), 7.05 (1H, d), 6.73 (1H, d), 6.60 (1H, d), 6.20 (1H, s), 5.31 (1H, d), 3.48 (3H, s), 3.23 (1H, m), 3.16 (1H, m), 3.01 (3H, s), 2.47 (1H, dd), 2.37 (1H, t), 2.29 (1H, dd), 2.18 (2H, m), 1.96 (1H, m), 1.25 (9H, s), 1.16 (3H, d), 1.10 (3H, d)。

五、發明說明 (139)

實例 36

(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄基)-4-(1-羥基-1-甲基乙基)-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸



對掌性；

以絕對之立體化學顯示

標的化合物係依類似於實例 1 之方法，用中間體 72 作為起始物質而製備。

MS：(C₂₇H₃₈N₂O₅S+H)⁺之計算值 503。

MS 之實測值(電噴灑)：(M+H)⁺=503。

¹H NMR (CDCl₃)：δ 7.45 (1H, d), 7.23 (1H, d), 7.10 (1H, d), 6.95 (1H, d), 6.43 (1H, s), 5.56 (1H, d), 3.67 (3H, s), 2.88 (1H, dd), 2.65 (1H, m), 2.49 (1H, dd), 2.20 (1H, dd), 2.08 (1H, dd), 1.87 (1H, m), 1.34 (9H, s), 1.31 (3H, s), 1.08 (6H, m), 1.03 (3H, d)。

實例 37a & 實例 37b

(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄基)-4-(1-羥基乙基)-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸之鏡像異構物 1 及鏡像異構物 2

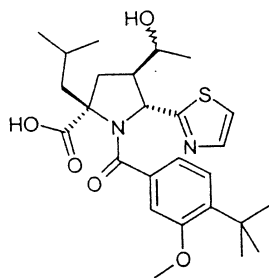
對掌性；

吡咯啉環所顯示之絕對立體化學

於醇中心之分離的非對映立體異構物

未知於非對映立體異構物 1&2 之醇

中心的絕對立體化學



五、發明說明 (140)

於氮氣中，將氫硼化鈉(0.025 克，0.68 毫莫耳)添加到一冷卻(0°C)之含有中間體 73(0.065 克，0.133 毫莫耳)於無水 THF(5 毫升)之溶液中。將混合物於 0°C 攪拌 30 分鐘，然後於室溫攪拌 3 小時。將混合物酸化(2M HCl)並用醋酸乙酯萃取。將有機溶液乾燥(Na_2SO_4)並蒸發得到一膠狀固體。將其藉由重複的製備性 HPLC 於一 C18 管柱上用(A)含有甲酸(0.1%)之水及(B)含有甲酸(0.05%)之乙腈-水(95：5 體積/體積)之二-溶劑梯度作為洗提液洗提而純化得到醇之非對映立體異構物的混合物。於 Chiralpak AD 管柱上用含有 0.1%三氟醋酸之庚烷-乙醇(90：10 體積/體積)作為洗提液予以再次 HPLC 純化可得到非對映立體異構物 1(實例 37a)，較早洗提之非對映立體異構物及，隨即之，非對映立體異構物 2(實例 37b)，較後洗提之非對映立體異構物。

實例 37a

MS： $(\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}+\text{H})^+$ 之計算值 489。

MS 之實測值(電噴灑)： $(\text{M}+\text{H})^+=489$ 。

^1H NMR (CD_3OD)： δ 7.37 (d, 1H), 7.23 (bs, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.43 (d, 1H), 3.75 - 3.68 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.67 - 3.60 (m, 1H), 2.61 - 2.49 (m, 2H), 2.23 (q, 1H), 2.00 (dd, 1H), 1.93 - 1.80 (m, 3H), 1.30 (s, 9H), 1.15 (d, 3H), 1.04 (d, 3H), 0.995 (d, 3H)。

實例 37b

MS： $(\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}+\text{H})^+$ 之計算值 489。

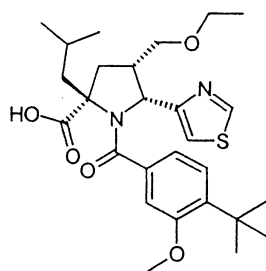
MS 之實測值(電噴灑)： $(\text{M}+\text{H})^+=489$ 。

五、發明說明 (141)

^1H NMR (CD_3OD) : δ 7.41 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.50 (d, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.74 - 3.66 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.74 2.64 (m, 1H), 2.49 (bd, 1H), 2.39 (t, 1H), 2.28 (dd, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.91 - 1.81 (m, 1H), 1.32 (s, 9H), 1.13 (d, 3H), 1.03 (d, 3H), 0.99 (d, 3H)。

實例 38

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-乙氧基甲基-5-(1,3-噻唑-4-基)吡咯啉-2-羧酸



消旋性；

以相關之立體化學顯示

標的化合物係依類似於實例 1 之方法，用中間體 78 作為起始物質而製備。

MS : $(\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}+\text{H})^+$ 之計算值 503。

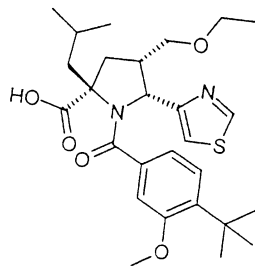
MS 之實測值(電噴灑) : $(\text{M}+\text{H})^+ = 503$ 。

^1H NMR (CD_3OD) : δ 9.07 (1H, s), 7.17 (1H, d), 7.08 (1H, s), 6.68 (1H, d), 6.35 (1H, s), 5.59 (1H, d), 3.64 (3H, s), 3.25 - 3.10 (3H, m), 3.05 - 3.01 (1H, m), 2.78 (1H, t), 2.34 - 1.98 (5H, m), 1.28 (9H, s), 1.14 (3H, d), 1.10 (3H, d) 及 1.03 (3H, t)。

實例 39

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-乙氧基甲基-5-(1,3-噻唑-4-基)吡咯啉-2-羧酸

五、發明說明 (142)



對掌性，鏡像異構物 A；

以相關之立體化學顯示

標的化合物係依類似於實例 1 之方法，用中間體 79 作為起始物質而製備。

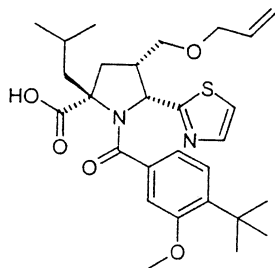
MS : $(C_{27}H_{38}N_2O_5S+H)^+$ 之計算值 503。

MS 之實測值(電噴灑) : $(M+H)^+ = 503$ 。

1H NMR (CD_3OD) : δ 9.08 (1H, s), 7.17 (1H, d), 7.08 (1H, s), 6.68 (1H, d), 6.34 (1H, s), 5.59 (1H, d), 3.64 (3H, s), 3.24 - 3.10 (3H, m), 3.05 - 3.01 (1H, m), 2.78 (1H, t), 2.34 - 1.98 (5H, m), 1.28 (9H, s), 1.14 (3H, d), 1.10 (3H, d) 及 1.03 (3H, t)。

實例 40

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄基)-4-烯丙基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸



消旋性；

以相關之立體化學顯示

標的化合物係依類似於實例 1 之方法，用中間體 80 作為起始物質而製備。

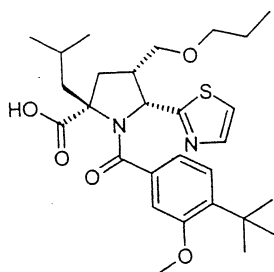
1H NMR (CD_3OD) : δ 7.74 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.61

五、發明說明 (143)

(dd, 1H), 5.25 (d, 1H), 5.67 (m, 1H), 5.58 (d, 1H), 5.05 (dd, 1H), 4.99 (dd, 1H), 3.61 (d, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.17 (m, 2H), 2.66 (t, 1H), 2.08 - 2.23 (m, 4H), 1.94 (m, 1H), 1.20 (s, 9H), 1.03 (d, 3H)及 1.00 (d, 3H)。

實例 41

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-丙氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸



消旋性；

以相關之立體化學顯示

將一含有實例 40(10 毫克)於乙醇(4 毫升)之溶液添加到 10%披鉍木炭(50 毫克)中並於 20°C 1 大氣壓時攪拌 4 小時。藉過濾法將催化劑移除並用乙醇(10 毫升)清洗。將濾出液及清洗液合併且將溶劑移除而得到標的化合物。

MS : $(C_{28}H_{40}N_2O_5S+H)^+$ 之計算值 517。

MS 之實測值(電噴灑) : $(M+H)^+ = 517$ 。

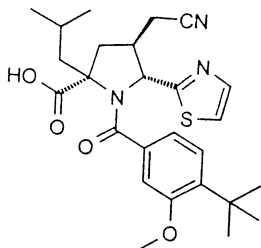
1H NMR (CD_3OD) : δ 7.83 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.20 (1H, d), 6.70 (1H, d), 6.34 (1H, br s), 5.66 (1H, d), 3.62 (3H, s), 3.24 (2H, m), 3.10 (2H, m), 2.73 (1H, t), 2.23 (4H, m), 2.04 (1H, m), 1.45 (3H, m), 1.30 (9H, s), 1.13 (3H, d), 1.10 (3H, d), 0.84 (3H, t)。

實例 42

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-

五、發明說明 (144)

氰基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸



消旋性；

以相關之立體化學顯示

標的化合物係依類似於實例 1 之方法，用中間體 81 作為起始物質而製備。

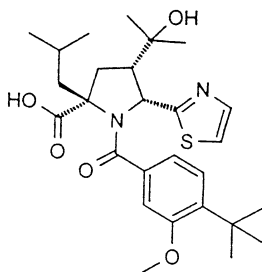
MS：(C₂₆H₃₃N₃O₄S+H)⁺之計算值 484。

MS 之實測值(電噴灑)：(M+H)⁺=484。

¹H NMR (CD₃OD)：δ 7.41 (1H, d), 7.23 (1H, s), 7.14 (1H, d), 6.86 (1H, br s), 6.59 (1H, s), 5.25 (1H, d), 3.72 (3H, s), 2.92 (1H, m), 2.58 (3H, m), 2.44 (2H, m), 2.03 (1H, m), 1.89 (1H, m), 1.30 (9H, s), 1.15 (3H, d), 1.00 (3H, d)。

實例 43

(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄基)-4-(1-羥基-1-甲基乙基)-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸



對掌性；

以絕對之立體化學顯示

標的化合物係依類似於實例 1 之方法，用中間體 82 作為起始物質而製備。

MS：(C₂₇H₃₈N₂O₅S+H)⁺之計算值 503。

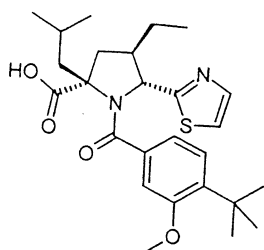
五、發明說明 (145)

MS 之實測值(電噴灑)： $(M+H)^+ = 503$ 。

^1H NMR (CD_3OD)： δ 7.79 (1H, d), 7.52 (1H, d), 7.21 (1H, d), 6.72 (1H, dd), 6.30 (1H, d), 5.65 (1H, d), 3.63 (3H, s), 3.09 (1H, m), 2.49 (1H, t), 2.29 (2H, m), 2.18 (1H, dd), 2.02 (1H, m), 1.31 (9H, s), 1.13 (9H, m), 0.76 (3H, s)。

實例 44

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄基)-4-乙基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸



消旋性；

以相關之立體化學顯示

標的化合物係依類似於實例 1 之方法，用中間體 85 作為起始物質而製備。

MS： $(\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}+H)^+$ 之計算值 473。

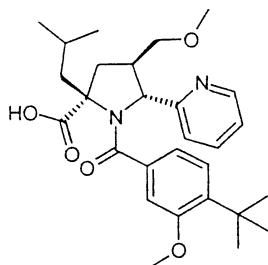
MS 之實測值(電噴灑)： $(M+H)^+ = 473$ 。

^1H NMR (CD_3OD)： δ 7.37 (1H, d), 7.20 (1H, br s), 7.13 (1H, d), 6.85 (1H, d), 6.53 (1H, s), 5.07 (1H, d), 3.70 (3H, s), 2.40 - 2.55 (3H, m), 2.11 (1H, m), 2.00 (1H, dd), 1.86 (1H, m), 1.46 (1H, m), 1.38 (1H, m), 1.30 (9H, s), 1.13 (3H, d), 0.99 (3H, d), 0.83 (3H, t)。

實例 45

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄基)-4-甲氧基甲基-5-(吡啶-2-基)吡咯啉-2-羧酸

五、發明說明 (146)



消旋性；

以相關之立體化學顯示

標的化合物係依類似於實例 1 之方法，用中間體 88 作為起始物質而製備。

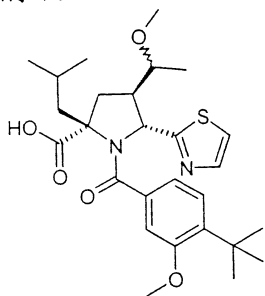
MS：(C₂₈H₃₈N₂O₅S+H)⁺之計算值 483。

MS 之實測值(電噴灑)：(M+H)⁺= 483。

¹H NMR (CD₃OD)：δ 8.42 (1H, d), 7.53 (1H, dt), 7.22 (1H, dd), 7.17 (1H, d), 6.98 (1H, d), 6.89 (1H, dd), 6.39 (1H, d), 5.17 (1H, d), 3.67 (3H, s), 3.44 (2H, m), 3.30 (3H, s), 2.69 (1H, m), 2.58 (1H, dd), 2.52 (1H, t), 2.35 (1H, dd), 2.10 (1H, dd), 1.92 (1H, m), 1.32 (9H, s), 1.18 (3H, d), 1.04 (3H, d)。

實例 46

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄基)-4-(1-甲氧基乙基)-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸之非對映立體異構物 1



消旋性，非對映立體異構物 1；

以相關之立體化學顯示

標的化合物係依類似於實例 1 之方法，用中間體 94 作為起始物質而製備。

五、發明說明 (147)

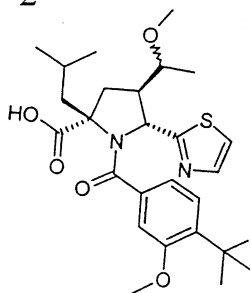
MS : $(C_{27}H_{38}N_2O_5S+H)^+$ 之計算值 503。

MS 之實測值(電噴灑) : $(M+H)^+ = 503$ 。

1H NMR (CD_3OD) : δ 7.37 (1H, bs), 7.20 (1H, bs), 7.14 (1H, d), 6.85 (1H, d), 6.53 (1H, s), 5.42 (1H, d), 3.35 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.19 (1H, m), 2.67 - 2.45 (3H, m), 2.21 (1H, dd), 1.96 (1H, dd), 1.83 (1H, m), 1.30 (9H, s), 1.12 (3H, d), 1.04 (3H, d), 0.98 (3H, d)。

實例 47

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄基)-4-(1-甲氧基乙基)-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸之非對映立體異構物 2



消旋性，非對映立體異構物 2；
以相關之立體化學顯示

標的化合物係依類似於實例 1 之方法，用中間體 95 作為起始物質而製備。

MS : $(C_{27}H_{38}N_2O_5S+H)^+$ 之計算值 503。

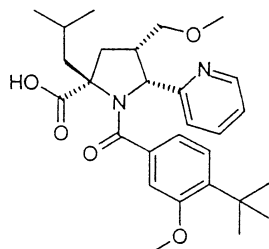
MS 之實測值(電噴灑) : $(M+H)^+ = 503$ 。

1H NMR (CD_3OD) : δ 7.35 (1H, d), 7.24 (1H, bs), 7.17 (1H, d), 6.87 (1H, d), 6.42 (1H, bs), 5.43 (1H, d), 3.68 (3H, s), 3.40 (1H, m), 3.19 (3H, s), 2.74 (1H, m), 2.49 (1H, bd), 2.36 (1H, t), 2.27 (1H, dd), 1.99 (1H, dd), 1.85 (1H, m), 1.32 (9H, s), 1.13 (3H, d) 及 0.99 (6H, d)。

實例 48

五、發明說明 (148)

(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-甲氧基甲基-5-(吡啶-2-基)吡咯啉-2-羧酸之鏡像異構物 A



對掌性；鏡像異構物 A

以相關之立體化學顯示

標的化合物係依類似於實例 1 之方法，用中間體 96 作為起始物質而製備。

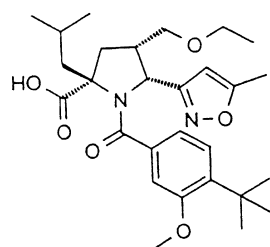
MS：(C₂₈H₃₈N₂O₅+H)⁺之計算值 483。

MS 之實測值(電噴灑)：(M+H)⁺=483。

¹H NMR (CD₃OD)：δ 8.54 (1H, d), 7.51 (1H, t), 7.28 (1H, m), 7.06 (1H, d), 6.74 (1H, d), 6.62 (1H, d), 6.20 (1H, s), 5.31 (1H, d), 3.49 (3H, s), 3.15 (1H, m), 3.02 (3H, s), 2.48 (1H, dd), 2.37 (1H, t), 2.33 (1H, m), 2.19 (1H, m), 1.97 (1H, m), 1.26 (9H, s), 1.16 (3H, d) 及 1.11 (3H, d)。

實例 49

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-乙氧基甲基-5-(5-甲基異喹啉-3-基)吡咯啉-2-羧酸之鏡像異構物 A



對掌性；鏡像異構物 A

以相關之立體化學顯示

五、發明說明 (149)

標的化合物係依類似於實例 1 之方法，用中間體 102 作為起始物質而製備。

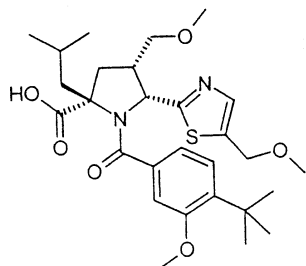
MS : $(C_{28}H_{40}N_2O_6+H)^+$ 之計算值 501。

MS 之實測值(電噴灑) : $(M+H)^+ = 501$ 。

1H NMR (CD_3OD) : δ 7.20 (1H, d), 6.74 (1H, d), 6.53 (1H, s), 6.40 (1H, s), 5.28 (1H, d), 3.68 (3H, s), 3.23 (2H, m), 3.06 (3H, m), 2.34 (3H, s), 2.19 (4H, m), 1.99 (1H, m), 1.31 (9H, s), 1.10 (9H, m)。

實例 50

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-甲氧基甲基-5-(5-甲氧基甲基 1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸



消旋性；

以相關之立體化學顯示

標的化合物係依類似於實例 1 之方法，用中間體 111 作為起始物質而製備。

MS : $(C_{28}H_{40}N_2O_6S+H)^+$ 之計算值 533。

MS 之實測值(電噴灑) : $(M+H)^+ = 533$ 。

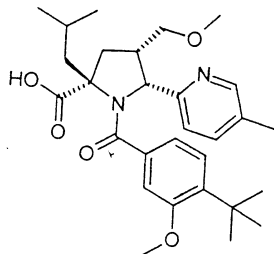
1H NMR ($CDCl_3$) : δ 7.73 (1H, s), 7.17 (1H, d), 6.66 (1H, d), 6.38 (1H, s), 4.57 (2H, dd), 5.65 (1H, d), 3.62 (3H, s), 3.38 - 3.22 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.14 (3H, s), 2.63 (1H, t), 2.42 - 2.17 (4H, m), 2.01 - 1.88 (1H, m), 1.29 (9H, s), 1.12 (3H, d) 及 1.10 (3H, d)。

實例 51

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-

五、發明說明 (150)

甲氧基甲基-5-(5-甲基吡啶-2-基)吡咯啉-2-羧酸



消旋性；

以相關之立體化學顯示

標的化合物係依類似於實例 1 之方法，用中間體 116 作為起始物質而製備。

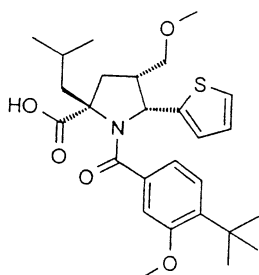
MS：(C₂₉H₄₀N₂O₅+H)⁺之計算值 497。

MS 之實測值(電噴灑)：(M+H)⁺=497。

¹H NMR (CDCl₃)：δ 8.36 (1H, s), 7.29 (1H, dd), 7.06 (1H, d), 6.57 - 6.65 (2H, m), 6.18 (1H, d), 5.26 (1H, d), 3.49 (3H, s), 3.11 - 3.27 (2H, m), 3.03 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.08 - 2.54 (5H, m), 1.5 - 2.03 (1H, m), 1.26 (9H, s), 1.15 (3H, d) 及 1.09 (3H, d)。

實例 52

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄基)-4-甲氧基甲基-5-(噻吩-2-基)吡咯啉-2-羧酸



消旋性；

以相關之立體化學顯示

標的化合物係依類似於實例 1 之方法，用中間體 121 作為起始物質而製備。

MS：(C₂₇H₃₇NO₅S+H)⁺之計算值 488。

MS 之實測值(電噴灑)：(M+H)⁺=488。

五、發明說明 (151)

^1H NMR (CDCl_3) : δ 7.25 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.96 (dd, 1H), 6.65 (m, 2H), 6.35 (d, 1H), 5.24 (d, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.23 (dd, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.83 - 2.59 (br m, 4H), 2.20 (dd, 1H), 1.93 - 1.80 (br m, 2H), 1.76 - 1.48 (br, 1H), 1.83 (s, 9H), 1.07 (d, 3H), 1.06 (d, 3H)。

根據本發明之化合物可以任何方便的方式調配以給藥，且因此本發明亦於其範圍中包括用於治療之製藥組成物，其包括式(I)化合物或其生理上可接受的鹽或溶劑合物並摻合一個或多個生理上可接受的稀釋劑或載體。

本發明之化合物可藉由不同的途徑給藥，包括經由靜脈，腹膜內，皮下，肌肉內，口服，局部，皮膚，或黏膜給藥。於全身性給藥時，以口服給藥較佳。於口服給藥時，例如，化合物可調配成習用之口服劑量型式，例如，膠囊，錠劑及液態製劑，例如，糖漿，酏劑及濃縮滴劑。

或者，亦可使用注射(非經腸胃給藥)，例如，經肌肉內，靜脈，腹膜內及皮下給藥。於注射時，本發明之化合物係調配成液態溶液，宜為於生理上可接受的緩衝液或溶液中，例如，於食鹽水溶液，漢克溶液(Hank's solution)，或林格溶液(Ringer's solution)中。此外，該化合物可以固態型式調配且於使用之前立即再溶解或懸浮。亦可製備凍乾型式。

全身性給藥亦可藉由經黏膜或經皮方式。於經黏膜或經皮給藥時，係於製劑中使用適用於通過障壁之通透物。此等通透物為通常已知於技藝中者，且包括，例如

五、發明說明 (152)

於經黏膜給藥之膽汁鹽類及褐黴酸衍生物。此外，可使用清潔劑來幫助通透。經黏膜給藥，例如，可經由鼻用噴劑，直腸栓劑，或陰道栓劑。

於局部給藥時，本發明之化合物可如同通常已知於技藝中者調配成油膏，軟膏，凝膠，或乳膏。

各種化合物之給藥劑量可考量例如化合物(IC_{50})勢能，(EC_{50})效能，及(化合物之)生物半生期，患者之年齡，大小及體重，以及伴隨患者之疾病或障礙之因子而藉由標準過程確定。此等及其他被考量之因子的重要性為那些通常精於此方面技藝者所已知。

給藥量亦根據給藥途徑及經口生物利用程度來定。例如，於具低經口生物利用度之化合物時，可給藥以相對較高的劑量。經口給藥為本發明之化合物的較佳給藥方式。

該組成物宜為單位劑量型式。於經口施用時，例如，可給藥以錠劑，或膠囊，於經鼻施用時，可給藥以經計量之氣溶膠劑量，於經皮施用時，可給藥以局部配劑或貼布，且於經黏膜輸送時，可給藥以頰貼布。於每一情形中，劑量為使得患者給藥以單一劑量。

每一經口給藥之劑量單位中適當的含有，以游離鹼計，由 0.01 至 500 毫克/公斤，且宜為由 0.1 至 50 毫克/公斤之式(I)化合物或其製藥上可接受的鹽。非經腸胃，經鼻，經口吸入，經黏膜或經皮途徑之每日劑量中適當

五、發明說明 (153)

的含有由 0.01 毫克至 100 毫克/公斤之式(I)化合物。局部用配劑中適當的含有 0.01 至 5.0% 之式(I)化合物。如精於此方面技藝之人士所已顯知者，該活性組成份係以足以具有所要活性而每日給藥 1 至 6 次，宜為一次。

式(I)化合物及其製藥上可接受的鹽類，當其口服給藥時為活性，可調配成糖漿，錠劑，膠囊及藥片。糖漿配劑中通常包含一含香味劑或染劑及含有化合物或鹽於液態載體，例如，乙醇，花生油，橄欖油，甘油或水之懸浮液或溶液。當組成物為錠劑之型式時，可使用任何通常用於製備固態製劑之製藥載體。此等載體之實例包括硬脂酸鎂，白土，滑石，凝膠，金合歡膠，硬脂酸，澱粉，乳糖及蔗糖。當組成物為膠囊型式時，任何慣用的膠囊化方法均適合，例如，可用前述載體於硬凝膠膠囊殼中。當組成物係為軟凝膠殼膠囊時，可考慮使用任何製備分散液或懸浮液時慣用的製藥載體，例如，水性膠類，纖維素類，矽酸鹽類或油類，且合併於一軟凝膠膠囊殼中。

典型的非經腸胃給藥之組成物中包含一含有化合物或鹽於一無菌水性或非水性載體之溶液或懸浮液，其任意的含有一非經腸胃可接受之油，例如，聚乙二醇二醇，聚乙烯吡咯啉酮，卵磷脂，花生油或芝麻油。

典型的吸入用組成物係為溶液，懸浮液或乳濁液之型式，其可以一乾性粉末或一氣溶膠藉著習用之推進

五、發明說明 (154)

劑，例如，二氯二氟甲烷或三氯氟甲烷給藥。

典型的栓劑製劑中包括式(I)化合物或其製藥上可接受的鹽，當其以此方式給藥時為活性的，及一黏合劑及/或潤滑劑，例如，聚乙二醇類，凝膠，椰子油或其他低熔點植物蠟或脂類或其合成之類似物。

典型的皮膚及經皮膚配劑中包含一習用的水性或非水性載體，例如，乳膏，油膏，洗劑或糊劑或為一加藥之石膏，貼布或膜之型式。

當本發明之化合物根據本發明給藥時，未預見不可接受的毒性效果。

分析

本發明之化合物抑制 NS5B 野生型 HCV 聚合酶活性之勢能，例如，可用下列試管內分析之一來證明：

HCV RNA-依賴 RNA 聚合酶活性之抑制劑的試管內測試(A)

將 $[^3\text{H}]$ -UMP 合併到 RNA 中，接著將 RNA 聚合物吸收到 DEAE 玻璃纖維過濾器上。以一含有雜交至 polyA(10:1 重量/重量)之 16mer oligoU 的合成模版作為均聚物基質。

反應條件為 $22\mu\text{M}$ $[^3\text{H}]$ -UTP(0.75Ci/mMol)，1mM-Dithiothreitol，3.2mM-MgCl₂，20mM-Tris-HCl，pH 7.0，10 微克/毫升 polyA-oligoU，及 90mM-NaCl。需注意 50mM-NaCl 係與酶一起加入。

五、發明說明 (155)

將 HCV RNA 聚合酶(表現於桿狀病毒且純化成均一之重組體全長 NS5B (羅曼等, J. Virol. 71(11), 1997, 8416”肝炎 C 型病毒 NS5B RNA-依賴 RNA 聚合酶之生化特徵及酶活性主要區域之胺基酸序列的確認”))於 50mM-Hepes, pH 7.0, 0.5M-NaCl, 20% -甘油, 0.05% -Triton X-100, 5mM-Dithiothreitol, 0.1mM-EDTA 中稀釋至約 50 微克蛋白質/毫升(根據特別的活性)。

用 1M-Tris-HCl (pH 7.0, 1 毫升), 1M-MgCl₂(0.16 毫升), 1M-Dithiothreitol(0.05 毫升), 5M-NaCl(0.4 毫升), 及水(8.4 毫升), 總體積為 10 毫升, 製備 5× 濃縮緩衝液混合物。

用 5× 濃縮緩衝液混合物(12 微升), [³H]-UTP(1μCi/微升; 21.7μM, 1 微升), 22μM-UTP(100μM, 13.2 微升), 10 微克/毫升 poly A-oligoU(100 微克/毫升, 6 微升), 及水(12.8 微升), 總共 45 微升, 來製備基質混合物。

該分析中係用基質混合物(45 微升), 化合物(10 微升), 及稀釋之酶(最後加到起始反應中)(5 微升), 全部 60 微升, 來建立。

該反應係於一 U 形底部之乾淨 96-孔盤上進行。將反應物於一盤振盪器上, 於添加酵素之後混合, 並於 22°C 培育 2 小時。於此時間之後, 將反應藉由添加 25 微升之 100mM-EDTA 而停止。

五、發明說明 (156)

將 DEAE Filtermat(Part No. 1205-405 來自 Pharmacia)於水及乙醇中預洗並乾燥。將 2× 20 微升終止之分析混合物滴在一方型 DEAE Filtermat 上。將 DEAE Filtermat 於 SSC 緩衝液(0.3M-NaCl, 30mM-Na Citrate)中清洗 2× 15 分鐘，接著於水中清洗 2× 2 分鐘並於乙醇中清洗 1× 1 分鐘。將 Filtermat 乾燥並與 10 毫升 OptiScint HiSafe 閃爍液體一起密封於一袋中。將出現在 filtermat 上的放射性於 Wallac 1205Betaplate 計數器上藉由閃爍計數來檢測。當除去無酵素之背景值之後，與不存在時相較，於化合物存在之下所加入之放射性量之任何減少量係作為抑制程度的測量值。化合物以二-或三倍稀釋進行 10 個濃度測試。由此計算，化合物於最高濃度測試之抑制百分比或 IC₅₀s 係用 Grafit3 或 Grafit4 套裝軟體來計算。

HCV RNA-依賴 RNA 聚合酶活性之抑制劑的試管內測試(B)

將 [³³P]-GMP 合併到 RNA 中，接著將經生物素標記之 RNA 聚合物藉由含有 streptavidin 之 SPA 小球吸收。以一含有雜交至 polyC 之經生物素化的 13mer- β -ungoU 的合成模版作為均聚物基質。

反應條件為 0.5 μ M [³³P]-GTP(0.2Ci/mMol)，1mM-Dithiothreitol，20mM-MgCl₂，5 mM MnCl₂，20mM-Tris-HCl，pH 7.5，1.6 微克/毫升 polyC/0.256 μ M 經

五、發明說明 (157)

生物素化之 oligoG13, 10% 丙三醇, 0.01% NP-40, 0.2u/微升 RNasin, 及 50mM NaCl。

將 HCV RNA 聚合酶(表現於桿狀病毒且純化成均一之重組體全長 NS5B (羅曼等, J. Virol. 71(11), 1997, 8416”肝炎 C 型病毒 NS5B RNA-依賴 RNA 聚合酶之生化特徵及酶活性主要區域之胺基酸序列的確認”))添加至 10nM 之最終濃度。

用 1M $MnCl_2$ (0.25 毫升), 丙三醇(4 毫升), 10% NP-40(0.025 毫升)及水(7.225 毫升), 總體積為 10 毫升, 製備 5× 濃縮分析緩衝液混合物。

用 1M-Tris-HCl, pH 7.5(0.4 毫升), 5M NaCl(0.2 毫升), 1M- $MgCl_2$ (0.4 毫升), 丙三醇(1 毫升), 10% NP-40(10 微升), 1M DTT(20 微升)及水(7.97 毫升), 總體積為 10 毫升, 製備 2× 濃縮酶緩衝液。

用 5× 濃縮分析緩衝液混合物(4 微升), [^{33}P]-GTP(10 μ Ci/ μ L, 0.02 微升), 25 μ M GTP(0.4 微升), 0.4 微克/毫升 RNasin (0.04 微升), 20 微克/毫升 polyrC-經生物素化之 oligoG(1.6 微升), 及水(3.94 微升), 總共 10 微升, 來製備基質混合物。

酵素混合物係藉由將 1 毫克/毫升全長之 NS5B 聚合酶(1.5 微升)添加到 2.811 毫升 2× -濃縮之酶緩衝液而製備。

該分析中係用化合物(1 微升), 基質混合物(10 微

五、發明說明 (158)

升)，及酶混合物(最後加到起始反應中)(10 微升)，全部 60 微升，來建立。

該反應係於一 U 形底部之乾淨 96-孔盤上進行。將反應物於一盤振盪器上，於添加酵素之後混合，並於 22°C 培育 1 小時。於此時間之後，將反應藉由添加 40 微升 1.875 毫克/毫升於 0.1M EDTA 中之 streptavidin SPA 小球而停止。該小球係用反應混合物於 22°C 培育 1 小時之後將 120 微升之 0.1M 於 PBS 之 EDTA 加入。將盤密封，混合離心並加入藉由於一 Trilux (Wallac)或 Topcount (Packard)閃爍計數器所測定之放射性。

當除去無酵素之背景值之後，與不存在時相較，於化合物存在之下所加入之放射性量之任何減少量係作為抑制程度的測量值。化合物以三-或五倍稀釋進行 10 個濃度測試。由此計算，化合物於最高濃度測試之抑制百分比或 IC₅₀s 係用 Grafit 3 或 Grafit 4 套裝軟體來計算。

舉例說明之所有化合物均具有 <50μM 之 IC₅₀。因此，本發明之化合物於治療及預防 HCV 上具有有效的治療利益。化合物之 IC₅₀ 宜 <5μM。

根據本發明之製藥組成物亦可與其他治療劑，例如，免疫治療劑(例如，干擾素，例如，干擾素 α-2a(Roferon-A ; Hoffmann-La Roche)，干擾素 α-2b(Intron-A ; Schering-Plough)，干擾素 alfacon-1(Infergen ; Intermune)，peginterferon α-2b(Peg-

五、發明說明 (159)

Intron ; Schering-Plough) 或 peginterferon α - 2a(Pegasys ; Hoffmann-La Roche))，治療疫苗，抗纖維化劑，抗發炎劑，例如，腎上腺皮質類固醇或 NSAIDs，支氣管擴張劑，例如， β -2 腎上腺素能激動劑及黃嘌呤(例如，茶鹼)，黏液溶解劑，抗毒蕈鹼劑，抗白血球三烯劑，細胞黏連抑制劑(例如，ICAM 拮抗劑)，抗氧化劑(例如，N-乙醯基半胱氨酸)，細胞活素激動劑，細胞活素拮抗劑，肺表面活性劑及/或抗微生物劑及抗病毒劑(例如，三唑核苷及金剛烷胺)。根據本發明之組成物亦可與基因置換治療合併使用。

本發明另一方面因此提供一組合，其包括式(I)化合物或其生理上可接受的鹽或溶劑合物以及其他治療活性試劑，尤其是干擾素及/或三唑核苷。

上述組合可方便的以製藥製劑之型式呈現而使用且因此包含上述組合以及其製藥上可接受之載體之製藥製劑代表本發明之另一方面。

此等組合之個別組成份可以分別或合併之製藥製劑依序或同時給藥。已知之治療試劑的適當劑量為精於此方面技藝之人士所早已知曉者。

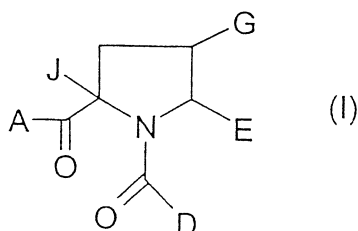
於本文中所引述之所有公開案，包括但非侷限於專利案及專利申請案，係合併於本文中作為參考，如同每個各別公開案特別且個別所徹底宣佈之合併於本文中作為參考。

四、中文發明摘要（發明之名稱：

化合物

)

本發明係關於具下式(I)之抗病毒試劑



其中：

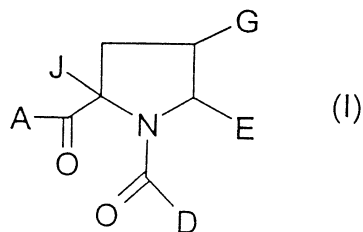
A 代表羥基；D 代表芳基或雜芳基；E 代表氫，C₁₋₆ 烷基，芳基，雜芳基或雜環基；G 代表氫或任意被取代之 C₁₋₆ 烷基，J 代表 C₁₋₆ 烷基，雜環基烷基，芳烷基或雜芳基烷基；

及其鹽類，溶劑合物及酯類；但當 A 係酯化形成-OR，其中，R 係選自直鏈或分支烷基，芳烷基，芳氧基烷基，或芳基時，則 R 不為第三丁基；

本發明亦提供其等之製備方法，包含其等之製藥組成物，及使用其等於 HCV 治療上之用途。

四、英文發明摘要（發明之名稱： Compounds)

Anti-viral agents of Formula (I)



wherein:

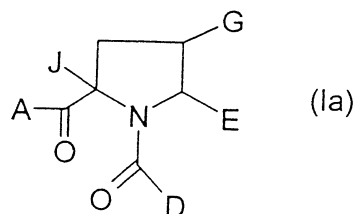
A represents hydroxy; D represents aryl or heteroaryl; E represents hydrogen, C₁₋₆alkyl, aryl, heteroaryl or heterocyclyl; G represents hydrogen or optionally substituted C₁₋₆alkyl; J represents C₁₋₆alkyl, heterocyclalkyl, arylalkyl or heteroarylalkyl;

and salts, solvates and esters thereof; provided that when A is esterified to form -OR where R is selected from straight or branched chain alkyl, aralkyl, aryloxyalkyl, or aryl, then R is other than *tert*-butyl;

processes for their preparation, pharmaceutical compositions comprising them, and methods of using them in HCV treatment are provided.

六、申請專利範圍

1. 一種式(Ia)化合物



其中：

A 代表羥基；

D 代表芳基或雜芳基；

E 代表氫，C₁₋₆ 烷基，芳基，雜芳基或雜環基；

G 代表氫或任意的被一個或多個選自下列之取代基所取代之 C₁₋₆ 烷基：鹵素，OR¹，SR¹，C(O)NR²R³，CO₂H，C(O)R⁴，CO₂R⁴，NR²R³，NHC(O)R⁴，NHCO₂R⁴，NHC(O)NR⁵R⁶，SO₂NR⁵R⁶，SO₂R⁴，硝基，氰基，芳基，雜芳基及雜環基；

R¹ 代表氫，C₁₋₆ 烷基，芳基烷基，或雜芳基烷基；

R² 及 R³ 係獨立選自氫，C₁₋₆ 烷基，芳基及雜芳基；或 R² 及 R³ 與其所連接之氮原子一起形成一 5 或 6 員飽和環基；

R⁴ 係選自包括 C₁₋₆ 烷基，芳基，雜芳基，芳烷基，及雜芳基烷基之基團；

R⁵ 及 R⁶ 係獨立選自包括氫，C₁₋₆ 烷基，芳基，雜芳基，芳烷基，及雜芳基烷基之基團；或 R⁵ 及 R⁶ 與其所連接之氮原子一起形成一 5 或 6 員飽和環基；且

J 代表 C₁₋₆ 烷基，雜環基烷基，芳烷基或雜芳基烷

六、申請專利範圍

基；

但 i)E 及 G 不同時為氫；且

ii)該化合物不為

4-乙基-1-(2-硝基苄基)-2,2-吡咯啉二羧酸，二乙酯；

1-(2-氨基苄基)-4-(1-羥基乙基)-2,2-吡咯啉二羧酸，二乙酯；

4-(1-羥基乙基)-1-(2-硝基苄基)-2,2-吡咯啉二羧酸，二乙酯；

及其鹽類，溶劑合物及酯類；但當 A 係酯化形成-OR，其中，R 係選自直鏈或分支烷基，芳烷基，芳氧基烷基，或芳基時，則 R 不為第三丁基。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係選自包括下列者：

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄基)-4-乙氧基甲基-5-(1,3-噁唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄基)-4-甲氧基甲基-5-(1,3-噁唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄基)-4-氟甲基-5-(1,3-噁唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄基)-4-甲基-5-(1,3-噁唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄基)-4-乙基-5-(1,3-噁唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

六、申請專利範圍

基)-4-羥基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯

基)-4-羥基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯

基)-4-烯丙氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯

基)-4-丙氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯

基)-4-甲氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯

基)-4-乙氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯

基)-4-異丙烯基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯

基)-4-異丙基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-

4-甲氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-

4-乙氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-溴-4-第三丁基苄醯基)-4-乙

氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-氯-4-第三丁基苄醯基)-4-乙

六、申請專利範圍

氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；
(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲基-4-第三丁基苄醯基)-4-
乙氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；
rel-(2R,4R,5R)-2-苄基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯
基)-4-甲氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；
rel-(2R,4R,5R)-2-苄基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯
基)-4-乙氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；
rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯
基)-4-甲氧基甲基-5-(吡咩-2-基)吡咯啉-2-羧酸；
rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯
基)-4-甲氧基甲基-5-(吡咩-2-基)吡咯啉-2-羧酸；
rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯
基)-4-甲氧基甲基-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-
羧酸；
rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯
基)-4-甲氧基甲基-5-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-
羧酸；
rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯
基)-4-甲氧基甲基-5-(2-氯-1,3-噻唑-5-基)吡咯啉-2-羧
酸；
rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯
基)-4-甲氧基甲基-5-(2-甲氧基-1,3-噻唑-5-基)吡咯啉-
2-羧酸；

六、申請專利範圍

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-((甲硫基)甲基)-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-((甲烷磺醯基)甲基)-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-(1,1-二氟乙基)-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-(1-羥基-1-甲基乙基)-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2R,4S,5R)-2-苄基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-甲氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2R,4S,5R)-2-苄基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-乙氧基甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-甲氧基甲基-5-(吡啶-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-(1-羥基-1-甲基乙基)-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-(1-羥基乙基)-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

六、申請專利範圍

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-乙氧基甲基)-5-(1,3-噻唑-4-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-烯丙氧基甲基)-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-丙氧基甲基)-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-氰基甲基)-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-(1-羥基-1-甲基乙基)-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-乙基)-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-甲氧基甲基-5-(吡啶-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4R,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-(1-甲氧基乙基)-5-(1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-甲氧基甲基-5-(吡啶-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-乙氧基甲基-5-(5-甲基異噁唑-3-基)吡咯啉-2-羧

六、申請專利範圍

酸；

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-甲氧基甲基-5-(5-甲氧基甲基-1,3-噻唑-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-甲氧基甲基-5-(5-甲基吡啶-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

rel-(2S,4S,5R)-2-異丁基-1-(3-甲氧基-4-第三丁基苄醯基)-4-甲氧基甲基-5-(噻吩-2-基)吡咯啉-2-羧酸；

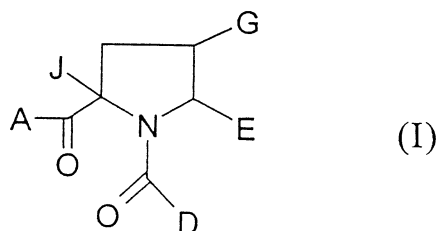
如果適當，及其鹽類，溶劑合物及酯類，及個別的鏡像異構物。

3. 如申請專利範圍第 1 項中所請求之式(Ia)化合物，其中，D 代表經任意取代之苯基。
4. 如申請專利範圍第 3 項中所請求之式(Ia)化合物，其中，D 代表對位-第三丁基苯基，其任意的再被鹵素，C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基所取代。
5. 如申請專利範圍第 1 項中所請求之式(Ia)化合物，其中，E 代表經任意取代之雜芳基。
6. 如申請專利範圍第 5 項中所請求之式(Ia)化合物，其中，E 代表經任意取代之噻唑基，吡啶基，吡嗪基，異噁唑基及噻吩基。
7. 如申請專利範圍第 1 項中所請求之式(Ia)化合物，其中，G 代表任意的被鹵素，OR¹，SR¹，SO₂R⁴ 及氰基

六、申請專利範圍

所取代之 C_{1-6} 烷基。

8. 如申請專利範圍第 7 項中所請求之式(Ia)化合物，其中，G 代表任意的被 OR^1 所取代之 C_{1-6} 烷基。
9. 如申請專利範圍第 7 或 8 項中所請求之式(Ia)化合物，其中， R^1 代表氫或 C_{1-3} 烷基。
10. 如申請專利範圍第 7 項中所請求之式(Ia)化合物，其中， R^4 代表 C_{1-3} 烷基。
11. 如申請專利範圍第 1 項中所請求之式(Ia)化合物，其中，J 代表 C_{1-6} 烷基，芳基烷基或雜芳基烷基。
12. 如申請專利範圍第 1 項中所請求之式(Ia)化合物，及其製藥上可接受的鹽類及溶劑合物。
13. 一種治療或預防病毒感染之方法，其包括將有效量之式(I)化合物給藥至需要的個體



其中：

A 代表羥基；

D 代表芳基或雜芳基；

E 代表氫， C_{1-6} 烷基，芳基，雜芳基或雜環基；

G 代表氫或任意的被一個或多個選自下列之取代基所取代之 C_{1-6} 烷基：鹵素， OR^1 ， SR^1 ， $C(O)NR^2R^3$ ， CO_2H ， $C(O)R^4$ ， CO_2R^4 ， NR^2R^3 ， $NHC(O)R^4$ ，

六、申請專利範圍

NHCO_2R^4 ， $\text{NHC(O)NR}^5\text{R}^6$ ， $\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ ， SO_2R^4 ，硝基，氰基，芳基，雜芳基及雜環基；

R^1 代表氫， C_{1-6} 烷基，芳基烷基，或雜芳基烷基；

R^2 及 R^3 係獨立選自氫， C_{1-6} 烷基，芳基及雜芳基；或

R^2 及 R^3 與其所連接之氮原子一起形成一 5 或 6 員飽和環基；

R^4 係選自包括 C_{1-6} 烷基，芳基，雜芳基，芳烷基，及雜芳基烷基之基團；

R^5 及 R^6 係獨立選自包括氫， C_{1-6} 烷基，芳基，雜芳基，芳烷基，及雜芳基烷基之基團；或 R^5 及 R^6 與其所連接之氮原子一起形成一 5 或 6 員飽和環基；且

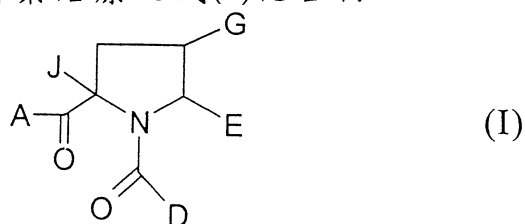
J 代表 C_{1-6} 烷基，雜環基烷基，芳烷基或雜芳基烷基；

及其鹽類，溶劑合物及酯類；但當 A 係酯化形成 -OR，其中，R 係選自直鏈或分支烷基，芳烷基，芳氧基烷基，或芳基時，則 R 不為第三丁基。

14. 一種如申請專利範圍第 13 項之方法，其包括抑制 HCV。

15. 一種如申請專利範圍第 13 項之方法，其中，該化合物係以口服劑量型式給藥。

16. 一種用於醫藥治療之式(I)化合物



六、申請專利範圍

其中：

A 代表羥基；

D 代表芳基或雜芳基；

E 代表氫，C₁₋₆ 烷基，芳基，雜芳基或雜環基；

G 代表氫或任意的被一個或多個選自下列之取代基所取代之 C₁₋₆ 烷基：鹵素，OR¹，SR¹，C(O)NR²R³，CO₂H，C(O)R⁴，CO₂R⁴，NR²R³，NHC(C¹)₂R⁴，NHCO₂R⁴，NHC(O)NR⁵R⁶，SO₂NR⁵R⁶，SO₂R⁴，硝基，氰基，芳基，雜芳基及雜環基；

R¹ 代表氫，C₁₋₆ 烷基，芳基烷基，或雜芳基烷基；

R² 及 R³ 係獨立選自氫，C₁₋₆ 烷基，芳基及雜芳基；或 R² 及 R³ 與其所連接之氮原子一起形成一 5 或 6 員飽和環基；

R⁴ 係選自包括 C₁₋₆ 烷基，芳基，雜芳基，芳烷基，及雜芳基烷基之基團；

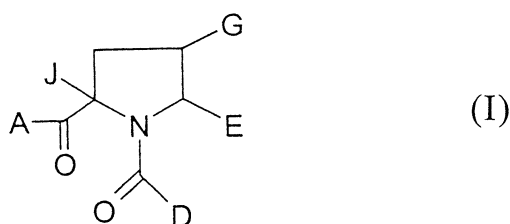
R⁵ 及 R⁶ 係獨立選自包括氫，C₁₋₆ 烷基，芳基，雜芳基，芳烷基，及雜芳基烷基之基團；或 R⁵ 及 R⁶ 與其所連接之氮原子一起形成一 5 或 6 員飽和環基；且

J 代表 C₁₋₆ 烷基，雜環基烷基，芳烷基或雜芳基烷基；

及其鹽類，溶劑合物及酯類；但當 A 係酯化形成-OR，其中，R 係選自直鏈或分支烷基，芳烷基，芳氧基烷基，或芳基時，則 R 不為第三丁基。

六、申請專利範圍

17. 如申請專利範圍第 16 項之化合物，其中該醫藥治療為病毒感染之治療。
18. 如申請專利範圍第 17 項之化合物，其中病毒感染為 HCV。
19. 一種式(I)化合物



其中：

A 代表羥基；

D 代表芳基或雜芳基；

E 代表氫，C₁₋₆ 烷基，芳基，雜芳基或雜環基；

G 代表氫或任意的被一個或多個選自下列之取代基所取代之 C₁₋₆ 烷基：鹵素，OR¹，SR¹，C(O)NR²R³，CO₂H，C(O)R⁴，CO₂R⁴，NR²R³，NHC(O)R⁴，NHCO₂R⁴，NHC(O)NR⁵R⁶，SO₂NR⁵R⁶，SO₂R⁴，硝基，氰基，芳基，雜芳基及雜環基；

R¹ 代表氫，C₁₋₆ 烷基，芳基烷基，或雜芳基烷基；

R² 及 R³ 係獨立選自氫，C₁₋₆ 烷基，芳基及雜芳基；或 R² 及 R³ 與其所連接之氮原子一起形成一 5 或 6 員飽和環基；

R⁴ 係選自包括 C₁₋₆ 烷基，芳基，雜芳基，芳烷基，及雜芳基烷基之基團；

R⁵ 及 R⁶ 係獨立選自包括氫，C₁₋₆ 烷基，芳基，雜芳

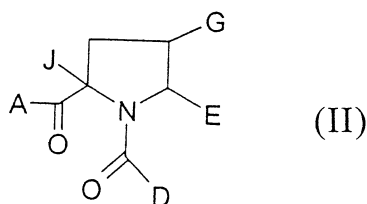
六、申請專利範圍

基，芳烷基，及雜芳基烷基之基團；或 R^5 及 R^6 與其所連接之氮原子一起形成一 5 或 6 員飽和環基；且 J 代表 C_{1-6} 烷基，雜環基烷基，芳烷基或雜芳基烷基；

及其鹽類，溶劑合物及酯類；但當 A 係酯化形成-OR，其中，R 係選自直鏈或分支烷基，芳烷基，芳氧基烷基，或芳基時，則 R 不為第三丁基；

於製備用來治療病毒感染之醫藥品的用途。

20. 如申請專利範圍第 19 項之用途，其中該病毒感染為 HCV。
21. 一種製藥製劑，其包括如申請專利範圍第 1 項中所定義之式(Ia)化合物以及製藥上可接受的稀釋劑或載體。
22. 一種製備如申請專利範圍第 13 項中所定義之化合物的方法，其包括將式(II)化合物用一酸處理



其中，A 為烷氧基，且 D，E，G 及 J 係定義如式(I)中者。

23. 如申請專利範圍第 22 項之製法，其中 A 為第三丁氧基。

(一)、本案指定代表圖爲：第____圖（無）

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

