



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I516492 B

(45)公告日：中華民國 105 (2016) 年 01 月 11 日

(21)申請案號：099115303

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 05 月 13 日

(51)Int. Cl. : C07D493/04 (2006.01)

A01N43/90 (2006.01)

(30)優先權：2009/05/13 日本

2009-116305

2010/03/01 日本

2010-044416

(71)申請人：明治製菓藥業股份有限公司 (日本) MEIJI SEIKA PHARMA CO., LTD. (JP)
日本(72)發明人：福田芳正 FUKUDA, YOSHIMASA (JP)；安藤孝 ANDO, TAKASHI (JP)；後藤公
彥 GOTO, KIMIHIKO (JP)；中西希 NAKANISHI, NOZOMU (JP)；渡邊尚志
WATANABE, TAKASHI (JP)；栗原健一 KURIHARA, KENICHI (JP)；箕輪宣人
MINOWA, NOBUTO (JP)；三富正明 MITOMI, MASAOKI (JP)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：

WO 2008/066153A1

WO 2009/022702A1

審查人員：官速貞

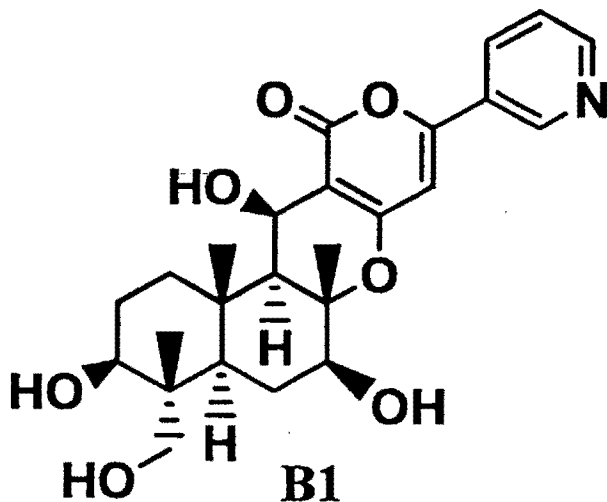
申請專利範圍項數：13 項 圖式數：1 共 58 頁

(54)名稱

吡咯啞(PYRIPYROPENE)衍生物之製造方法

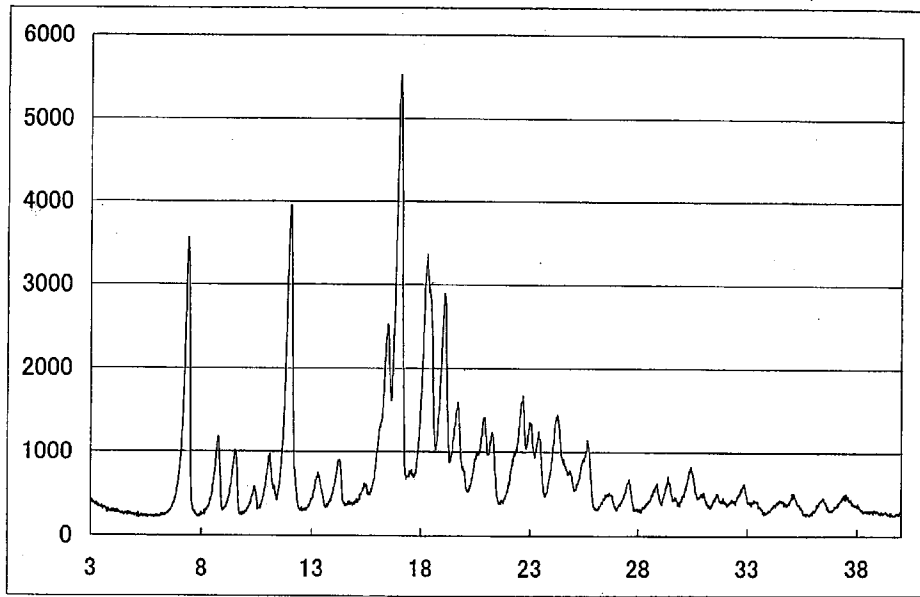
(57)摘要

本發明係關於第 1、11 位為醯氧基，第 7 位為羥基之吡咯啞衍生物的有效率之製造方法。該方法為含有將下述式 B1 所示化合物的第 1 位及第 11 位的羥基在鹼存在下或非存在下，使用醯基化劑以 1～3 之步驟數進行選擇性醯基化的步驟。



指定代表圖：

圖 1



發明專利說明書

(本申請書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：099115303

※申請日：099 年 05 月 13 日

※IPC 分類：

C07D493/04 (2006.01)

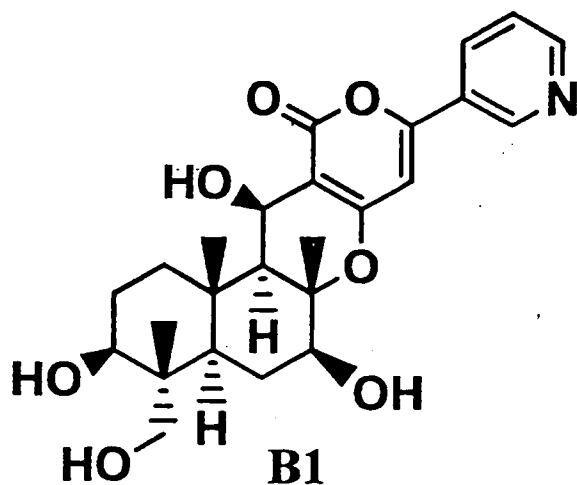
一、發明名稱：(中文／英文)

吡咯啉(PYRIPYROPENE)衍生物之製造方法

A01N43/90 (2006.01)

二、中文發明摘要：

本發明係關於第 1、11 位為醯氧基，第 7 位為羥基之吡咯啉衍生物的有效率之製造方法。該方法為含有將下述式 B1 所示化合物的第 1 位及第 11 位的羥基在鹼存在下或非存在下，使用醯基化劑以 1~3 之步驟數進行選擇性醯基化的步驟。



三、英文發明摘要：

四、指定代表圖：

(一) 本案指定代表圖為：第(1)圖。

(二) 本代表圖之元件符號簡單說明：無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：無

六、發明說明：

本專利申請案係以先前於日本申請的專利申請案的特願 2009-116305 號（出願日：2009 年 5 月 13 日）及特願 2010-44416 號（出願日：2010 年 3 月 1 日）為基礎的主張優先權者。這些先前專利申請案中所揭示的所有內容皆引用作為本說明書之一部份。

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於作為害蟲防除劑為有用之吡咯啉衍生物的製造法，更詳細為有關於第 1 位及第 11 位具有醯氧基，於第 7 位具有羥基的吡咯啉衍生物之製造法。

【先前技術】

於第 1 位及第 11 位具有醯氧基，第 7 位為羥基之吡咯啉衍生物係如 WO2006/129714 所記載，對於害蟲顯示防除效果之化合物。

作為於第 1 位及第 11 位具有醯氧基，第 7 位為羥基之吡咯啉衍生物的製造法，於 WO2006/129714 及特開平 8-259569 號公報揭示由藉由將 1,7,11-三醯氧體作為原料的非選擇性醯氧基的水解所產生的複數生成物經純化或分離的方法。

又，特開平 8-259569 號公報中記載於吡咯啉衍生物的合成中組合保護基而使用，於 Journal of Antibiotics, Vol. 49, No. 11, p. 1149 (1996)、Bioorganic Medicinal

Chemistry Letter, Vol. 5, No. 22, p. 2683 (1995)、及特開平 8-269065 號公報中揭示利用保護基於第 7 位導入醯基的合成例。

於 WO2009/022702 中揭示利用保護基，由 1,7,11-三去乙醯基吡咯啉製造 1,11-二醯基-7-去乙醯基吡咯啉的方法。

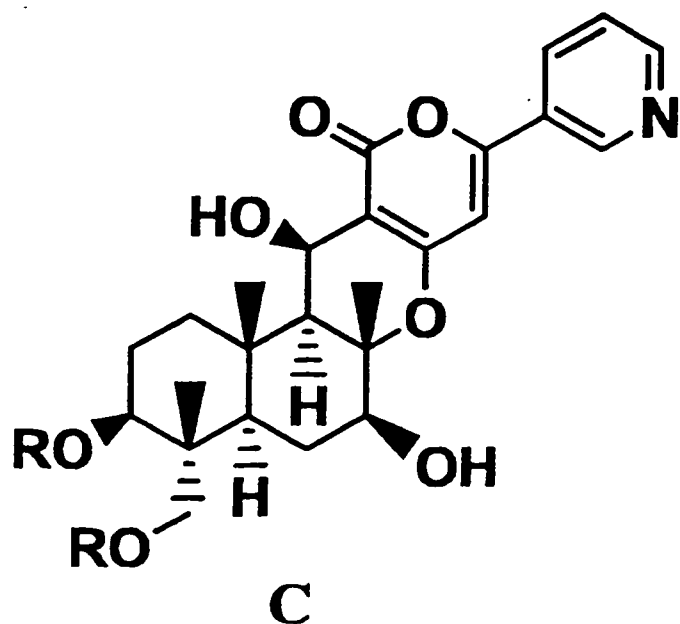
至今已知的於第 1、11 位具有醯氧基，第 7 位為羥基之吡咯啉衍生物的製造為，第 1、7、11 位三醯氧基體的非選擇性水解、或使用保護基以多步驟而製造的方法，故於工業製造上，希望可達成製造成本之減低、產率提高、純化・分離之簡便化或步驟數的縮短等而可進一步提高製造效率。

【發明內容】

本發明者們由作為天然物所得之吡咯啉 A 物質及其類緣體 (Pure Appl. Chem., vol.71, No6, pp.1059-1064, 1999.; WO94/09147; 特開平 8-239385 號公報、特開平 8-259569 號公報、Bioorganic Medicinal Chemistry Letter 5 卷 22 號 2683 頁 1995 年; WO2004/060065)，使用容易得到的三去醯基體 (特開平 8-259569 號公報、公開技 2008-500997 號)，將第 1 位與第 11 位的羥基藉由進行選擇性、直接、或階段性的醯基化，可以短步驟得到目的之有用第 1、11 位二醯氧基體，進而完成本發明。

1. 本發明為提供製造以下式 C：

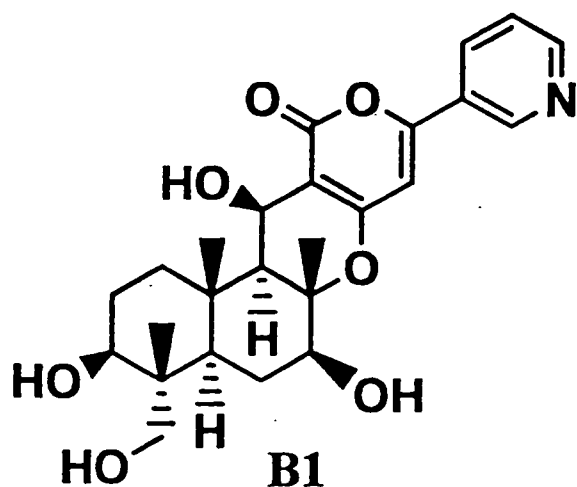
【化1】



[式中，R表示直鏈、分支鏈或環狀之C₂₋₆烷基羰基（該基的烷基部分為分支鏈或環狀時為C₃₋₆烷基羰基）]所示化合物C的方法，

其為含有將以下式B1：

【化2】

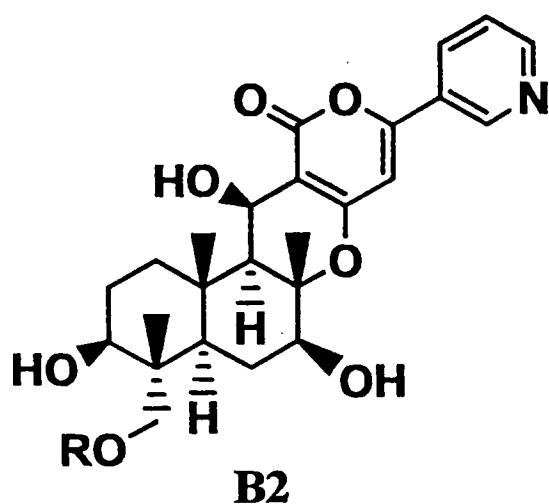


所示化合物B1的第1位及第11位之羥基在鹼存在下或非存在下使用醯基化劑，以1~3之步驟數進行選擇性醯基化的步驟之方法。

2.本發明為提供由化合物B1將化合物C以1個步驟數進行醯基化為特徵的前述1.所記載之方法。即，該實施型態中，對於前述1.所記載之方法，藉由將化合物B1的第1位及第11位的羥基以1個步驟進行醯基化而得到化合物C。

3.又，本發明為提供由將化合物B1的第11位之羥基使用醯基化劑製造以下式B2：

【化3】

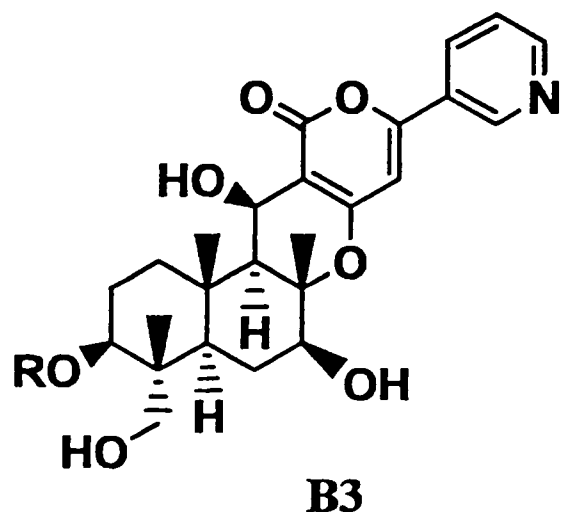


[式中，R如前述1.中式C所定義者]

所示化合物B2的步驟及將化合物B2的第1位羥基進一步進行醯基化的步驟所成，以2個步驟數進行醯基化為特徵之前述1.所記載之方法。即，該實施型態中，對於前述1.所記載之方法係由藉由將化合物B1的第11位之羥基使用醯基化劑進行醯基化，製造化合物B2的步驟、及將化合物B2的第1位羥基進一步進行醯基化之步驟所成的2個步驟進行醯基化而得到化合物C。

4.本發明的另一型態為提供由藉由將化合物B1的第11位羥基進行醯基化製造前述化合物B2的步驟、藉由將化合物B2的第11位醯基轉移至第1位羥基製造以下式B3：

【化4】

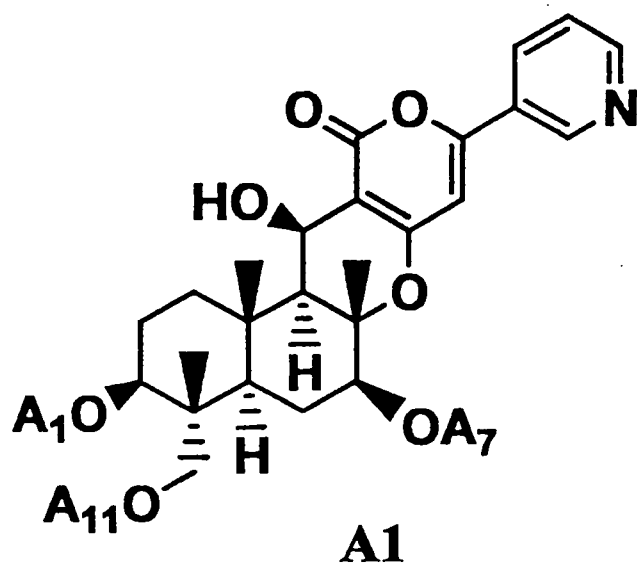


[式中，R如前述1.中式C所定義者]

所示化合物B3的步驟、及將化合物B3的第11位羥基進行醯基化之步驟所成的以3個步驟數進行醯基化為特徵的前述1.所記載之方法。即，該實施型態中，對於前述1.所記載之方法，係以由藉由將化合物B1的第11位羥基進行醯基化而製造化合物B2的步驟、藉由將化合物B2的第11位醯基轉移至第1位羥基而製造化合物B3之步驟、及將化合物B3的第11位羥基進行醯基化之步驟所成的3個步驟進行醯基化而得到化合物C。

5.本發明進一步提供作為製造式B1的化合物之步驟，其為含有將以下式A1：

【化5】

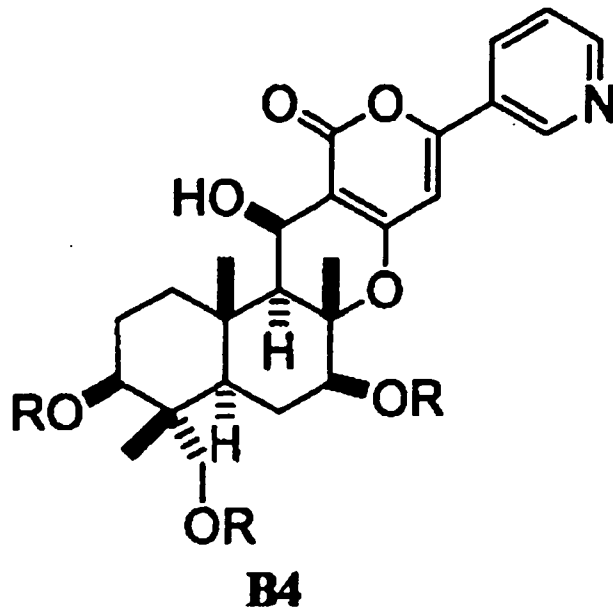


[式中， A_1 、 A_7 及 A_{11} 可為相同或相異表示乙醯基或丙醯基]

所示化合物A1的第1位、第7位及第11位醯基使用鹼進行水解的步驟之前述1.~4.所記載之方法。即，該實施型態中，對於前述1.~4.所記載之方法，進一步含有作為製造式B1的化合物之步驟，將化合物A1的第1位、第7位及第11位醯基使用鹼進行水解之步驟。

6.本發明的另一型態為製造前述化合物C的方法，其為提供含有藉由將前述化合物B1的第1位、第11位、第7位羥基進行醯基化，得到以下式B4：

【化6】



[式中，R表示如前述所定義者]

所示化合物 B4 後，將第 7 位羥基進行選擇性脫醯基化的步驟之方法。

本發明的型態為，提供於含有以前述 1.~5. 的方法所製造之化合物 C 的反應液藉由減壓下濃縮而得之化合物 C 的粗生成物中，藉由加入適當溶劑後，將含有以前述 1.~5. 的方法所製造之化合物 C 的反應液之乙酸乙酯萃取液經濃縮後，再加入經選擇之溶劑而所析出之化合物 C 的溶媒合物結晶並經分離純化的方法。

本發明的另一型態為提供將化合物 C 的溶媒合物結晶經分離純化之方法，該方法為含有

(a) 將含有化合物 C 之反應液以選自乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丁酯、甲苯、氯苯、氯仿、二氯甲烷、二乙醚、二異丙醚、四氫呋喃及二噁烷所成群之有機溶劑進行萃取處理，將所得之萃取液經乾燥後或未經乾燥而濃縮之步

驟、

(b) 將含有化合物 C 之反應液經乾燥固體化得到粗生成物後，將該粗生成物於選自乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丁酯、甲苯、氯苯、氯仿、二氯甲烷、二乙醚、二異丙醚、四氫呋喃、二噁烷、甲醇、及乙醇所成群的有機溶劑在室溫或加溫下進行溶解之步驟、或

(c) 將含有化合物 C 之反應液經乾燥固體化得到粗生成物後，將該粗生成物於選自乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丁酯、甲苯、氯苯、氯仿、二氯甲烷、二乙醚、二異丙醚、四氫呋喃、二噁烷、甲醇、及乙醇所成群的有機溶劑在室溫或加溫下進行溶解所得之溶解液中，加入選自庚烷、己烷、及環己烷所成群之弱溶劑的步驟。

所謂本發明之較佳實施型態為，前述步驟 (a) 為將含有 (a') 化合物 C 之反應液以乙酸乙酯進行萃取處理，將所得之萃取液經乾燥後或未經乾燥使其濃縮之步驟。所謂本發明的較佳其他實施型態，前述步驟 (b) 為藉由將含有 (b') 化合物 C 的反應液經乾燥固體化得到粗生成物後，將該粗生成物於乙酸乙酯在室溫或加溫下進行溶解的步驟。所謂本發明的其他較佳實施型態，前述步驟 (c) 為藉由將含有 (c') 化合物 C 的反應液經乾燥固體化得到粗生成物後，將該粗生成物於乙酸乙酯以室溫或加溫下進行溶解，於所得之溶解液中加入己烷的步驟。

所謂再另外本發明之型態為提供由化合物 B1 製造化合物 C 的方法，其為含有由含有化合物 C 之反應液將化合物 C

藉由結晶化而進行分離純化的步驟之前述 1.~5.的方法。
即，該實施型態中，對於前述 1.~5.所記載之方法，進一步含有由含有化合物 C 之反應液，將化合物 C 藉由結晶化進行分離純化的步驟。

藉由本發明可經短步驟且有效率地製造出作為害蟲防除劑有用之於第 1、11 位具有醯氧基，第 7 位為羥基之吡咯啉衍生物。

製造方法

本說明書中，作為取代基或取代基的一部份之「烷基」的用語若無特別定義下，表示直鏈狀、分支鏈狀、環狀或這些組合的烷基。

本說明書中，取代基所附之「 C_{a-b} 」的符號表示於該取代基所含之碳原子數為 a 個至 b 個。又，「 C_{a-b} 烷基羰基」時的「 C_{a-b} 」表示除掉羰基部分之碳原子，烷基部分之碳原子數為 a 個至 b 個。

作為 R 所示直鏈、分支鏈或環狀之 C_{2-6} 烷基羰基（該基的烷基部分為分支鏈或環狀時為 C_{3-6} 烷基羰基）的具體例，可舉出環丙烷羰基、丙醯基等。

作為本發明的其他較佳實施型態，可舉出將醯基化於鹼非存在下進行之前述 1.~5.所記載之方法。

作為本發明的較佳實施型態，可舉出將化合物 B1 的第 1 位及第 11 位的羥基進行醯基化時所使用的鹼為 2,4,6-柯林鹼或 2,6-二甲吡啶之前述 1.~5.所記載之方法。

作為本發明的其他較佳實施型態，可舉出對於化合物 B1 使用 2.0～5.0 等量的醯基化劑之前述 2. 所記載之方法。

作為本發明的其他較佳實施型態，可舉出所使用之溶劑在製造化合物 B2 的步驟與將化合物 B2 的第 1 位羥基進一步進行醯基化的步驟時相異為特徵之前述 3. 所記載之方法。

作為本發明的其他較佳實施型態，可舉出以將由化合物 B2 製造化合物 B3 的步驟在鹼存在下進行為特徵之前述 4. 所記載之方法。

作為本發明的其他較佳實施型態，可舉出將由化合物 B2 製造化合物 B3 的步驟在作為鹼之 1,8-二氮雜聯環 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (DBU) 的存在下進行為特徵之前述 4. 所記載之方法。

作為本發明其他較佳實施型態為，R 中之 C₂₋₆ 烷基羰基為環狀 C₃₋₆ 烷基羰基，較佳為環丙烷羰基。

本發明的較佳實施型態中，對於前述 3. 所記載之方法，製造化合物 B2 的步驟中，對於化合物 B1 使用 1.0～3.0 等量的鹼，合併該步驟與將化合物 B2 的第 1 位羥基進一步進行醯基化的步驟之合計為 2.0～4.5 等量，較佳 2.0～3.0 等量之鹼。

本發明的較佳實施型態中，對於前述 1.～4. 所記載之方法，對於化合物 B1 使用 2.0～5.0 等量之醯基化劑。

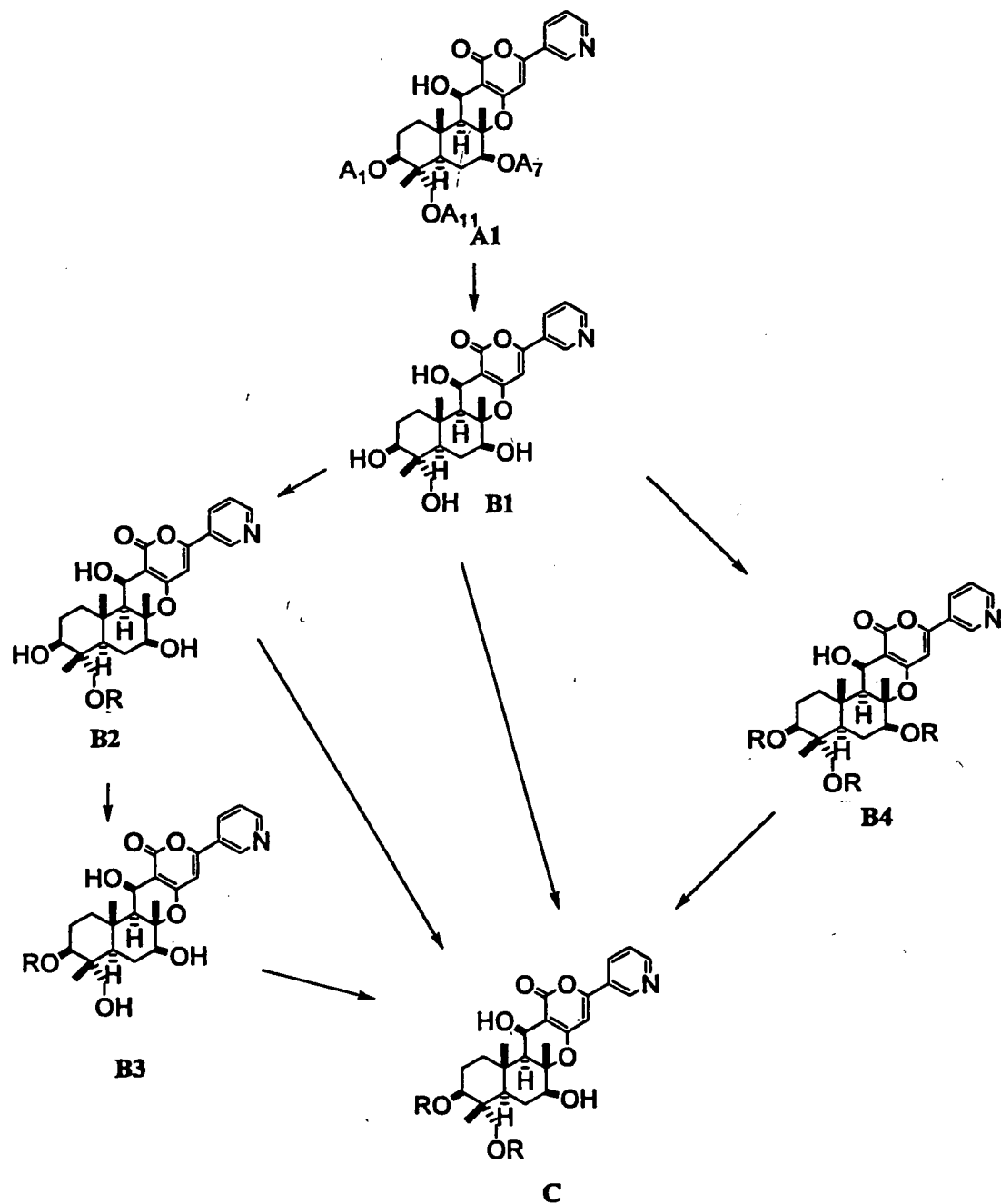
本發明的較佳實施型態中，對於前述 3. 所記載之方法，製造化合物 B2 的步驟中，使用對於化合物 B1 為 1.0～3.5

等量之醯基化劑，使用合併該步驟與將化合物 B2 的第 1 位羥基進一步進行醯基化的步驟之合計 2.0 ~ 4.5 等量的醯基化劑。

作為本發明的又另一較佳實施型態，可舉出作為由化合物 B1 製造化合物 C 的中間體化合物而利用化合物 B2 的方法。即，該實施型態中，提供化合物 C 的製造中之化合物 B2 的使用。

作為本發明的又另一較佳實施型態，可舉出作為由化合物 B1 製造化合物 C 的中間體化合物而利用化合物 B2 及化合物 B3 之方法。即，該實施型態中，提供化合物 C 的製造中化合物 B3 之使用。

將本發明依據以下流程而做詳細說明。



[前述流程中， A_1 、 A_7 、 A_{11} 、及R如前述所定義]

又，前述流程所示各步驟中的生成物可無須經後處理或分離，而可直接使用於下步驟。

1-1：由化合物 A1 之化合物 B1 的製造

化合物 A1 例如可由 Pure Appl. Chem., vol.71, No6, pp.1059-1064, 1999.; 特開平 8-239385 號公報、特開平 6-184158 號公報、WO2004/060065、特開平 8-259569 號公報、或 Bioorganic Medicinal Chemistry Letter 5 卷 22 號 2683 頁所記載之方法得到。

且，作為化合物 A1 將吡咯啉 A 作為製造原料時，可使用藉由有機合成化學協會誌（1998），56 卷 6 號，478-488 頁或 WO94/09147 所記載之方法所製造之吡咯啉 A。

作為化合物 B1，可使用例如藉由特開平 8-259569 號公報、公開技 2008-50997 所記載之方法的衍生物。

作為由化合物 A1 製造化合物 B1 的方法，可舉出 WO2009/022702 所記載之方法，藉由將化合物 A1 的第 1 位、第 7 位、第 11 位醯基在鹼存在下進行水解而可製造出化合物 B1。

詳細為作為可使用的溶劑，可舉出如甲醇等碳數 1～4 的醇溶劑、二乙醚、二異丙醚、四氫呋喃、二噁烷等醚系溶劑、N,N-二甲基甲醯胺、二甲基亞砷、N,N-二甲基乙醯胺、乙腈等非質子性極性有機溶劑、二氯甲烷、氯仿等鹵素系溶劑、或水、及彼等混合溶劑。

作為可使用之鹼，可舉出碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫化鈉、氫化鉀、氰化鈉、氰化鉀、氫氧化鎂、氫氧化鈣、氫氧化鋰、氫氧化鋇等無機鹼、甲氧化鈉、乙氧化鈉、tert-丁氧基鉀等鹼金

屬、鹼土類金屬的烷氧化物、1,8-二氮雜聯環[5.4.0]十一碳-7-烯、1,5-二氮雜聯環[4.3.0]壬-5-烯、三乙胺、二異丙基乙基胺、吡啶、胼、胍等有機鹼，較佳可舉出1,8-二氮雜聯環[5.4.0]十一碳-7-烯、1,5-二氮雜聯環[4.3.0]壬-5-烯、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、氫氧化鈉、氫氧化鉀。

鹼的使用量對於化合物A1而言使用0.01~4.5等量時為佳，反應溫度以-20℃~50℃之範圍為佳，反應時間以0.5小時~72小時之範圍為佳。

2-1：由化合物B1的化合物C之製造

(1) 由化合物B1直接製造化合物C的步驟

對於由前述2.的化合物B1製造化合物C的方法中，作為可使用之溶劑，可舉出二乙醚、二異丙醚、四氫呋喃、二噁烷等醚系溶劑、N,N-二甲基甲醯胺、二甲基亞砷、N,N-二甲基乙醯胺、乙腈、N-甲基-2-吡咯酮、N-甲基-2-哌嗪酮、N,N-二甲基-2-咪唑烷酮等非質子性極性有機溶劑、二氯甲烷、氯仿等鹵素系溶劑、甲苯等芳香族烴系溶劑、及這些混合溶劑，較佳可舉出非質子性極性有機溶劑。更佳可舉出N-甲基-2-吡咯酮、N,N-二甲基-2-咪唑烷酮，特佳可舉出N-甲基-2-吡咯酮。

前述2.的方法係於鹼非存在下進行為佳，但作為於鹼存在下進行時可使用的鹼，可舉出碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫化鈉、氫化鉀

、氰化鈉、氰化鉀、氫氧化鎂、氫氧化鈣、氫氧化鋰、氫氧化鋇等無機鹼、1,8-二氮雜聯環[5.4.0]十一碳-7-烯、1,5-二氮雜聯環[4.3.0]壬-5-烯、三乙胺、二異丙基乙基胺、吡啶、胍、二甲吡啶、柯林鹼、2,2'-聯吡啶基、三苯基胺、喹啉、N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺等有機鹼，較佳可舉出吡啶、2,6-二甲吡啶、2,4,6-柯林鹼、2,2'-聯吡啶基、三苯基胺、N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺等，更佳可舉出2,6-二甲吡啶、2,4,6-柯林鹼、三苯基胺、N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺，特佳可舉出2,6-二甲吡啶、2,4,6-柯林鹼。

使用鹼時的鹼使用量，較佳為對於化合物B1而言為2.0～4.5等量，更佳為2.0～3.0等量。

對第1位及第11位之R基的導入，作為對應目的之R的醯基化劑，可使用ROH、RCI、 $(R)_2O$ 、或混合酸酐，較佳為使用RCI、 $(R)_2O$ ，在鹼存在下或非存在下、或可藉由使用二環己基碳化二亞胺、1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽、羰基二咪唑、二吡啶基二硫化物、二咪唑基二硫化物、1,3,5-三氯苯甲醯基氯化物、1,3,5-三氯苯甲醯基無水物、PyBop、PyBrop等縮合劑而進行，於鹼存在下或非存在下使用RCI或 $(R)_2O$ 而實施為佳。

作為較佳醯基化劑，可舉出環丙烷羰基氯化物、氯化丁醯、環丙烷羧酸酐等。

醯基化劑的使用量，較佳為對於化合物B1而言為2.0～5.0等量，更佳為2.2～4.5等量，可將分為一次或2～5次

使用。

反應溫度以 $-20^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$ 的範圍為佳，較佳為 $-10^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$ ，更佳為 $-10^{\circ}\text{C} \sim$ 室溫。反應時間係以 0.1 小時 $\sim$ 7 天的範圍為佳，以 3 小時 $\sim$ 4 天的範圍為較佳。

所謂本方法為由化合物 B1 以 1 個步驟數可得到產率 40% 的化合物 C。

(2) 由化合物 B1 製造化合物 B2 的步驟

對於由前述 3. 或 4. 的化合物 B1 製造化合物 B2 之方法，作為可使用的溶劑，可舉出二乙醚、二異丙醚、四氫呋喃、二噁烷等醚系溶劑、N,N-二甲基甲醯胺、二甲基亞砷、N,N-二甲基乙醯胺、乙腈、N-甲基-2-吡咯酮、N-甲基-2-哌嗪酮、N,N-二甲基-2-咪唑烷酮等非質子性極性有機溶劑、二氯甲烷、氯仿等鹵素系溶劑、甲苯等芳香族烴系溶劑、及這些混合溶劑，較佳可舉出非質子性極性有機溶劑。特佳為 N-甲基-2-吡咯酮。

即使未使用鹼亦可實施反應，但作為使用鹼時的可使用的鹼，可舉出碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫化鈉、氫化鉀、氰化鈉、氰化鉀、氫氧化鎂、氫氧化鈣、氫氧化鋰、氫氧化鋇等無機鹼、1,8-二氮雜聯環[5.4.0]十一碳-7-烯、1,5-二氮雜聯環[4.3.0]壬-5-烯、三乙胺、二異丙基乙基胺、吡啶、胍、二甲吡啶、柯林鹼、2,2'-聯吡啶基、三苯基胺、喹啉、N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺等有機鹼，較佳可舉出吡啶

、2,6-二甲吡啶、2,4,6-柯林鹼、2,2'-聯吡啶基、三苯基胺、N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺等，更佳可舉出三乙胺、2,6-二甲吡啶、2,4,6-柯林鹼、三苯基胺、N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺，特佳可舉出三乙胺、2,6-二甲吡啶。

作為以基R導入之醯基化劑，可使用ROH、RCI、 $(R)_2O$ 、或混合酸酐，較佳為使用RCI、 $(R)_2O$ ，在鹼之存在下或非存在下、或可藉由使用二環己基碳化二亞胺、1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽、羰基二咪唑、二吡啶基二硫化物、二咪唑基二硫化物、1,3,5-三氯苯甲醯基氯化物、1,3,5-三氯苯甲醯基無水物、PyBop、PyBrop等縮合劑而進行，鹼存在下或非存在下使用RCI或 $(R)_2O$ 實施為佳。

作為較佳醯基化劑，可舉出環丙烷羰基氯化物、環丙烷羧酸酐等。

醯基化劑的使用量，較佳為對於化合物B1為1.0～3.5等量，更佳為1.1～3.0等量。

使用鹼時的鹼之使用量，較佳為對於化合物B1而言為1.0～3.0等量，更佳為1.1～2.5等量。

反應溫度以 -20°C ～ 50°C 的範圍為佳，較佳為 -10°C ～ 50°C 。反應時間以0.1小時～7天的範圍為佳，更佳為45分鐘～48小時。

(3) 由化合物B2製造化合物C的步驟

對於由前述 3. 的化合物 B2 製造化合物 C 之方法中，作為可使用的溶劑，可舉出二乙醚、二異丙醚、四氫呋喃、二噁烷等醚系溶劑、N,N-二甲基甲醯胺、二甲基亞砷、N,N-二甲基乙醯胺、乙腈、N-甲基-2-吡咯酮、N-甲基-2-哌嗪酮、N,N-二甲基-2-咪唑烷酮等非質子性極性有機溶劑、二氯甲烷、氯仿等鹵素系溶劑、甲苯等芳香族烴系溶劑、及這些混合溶劑，較佳可舉出非質子性極性有機溶劑。特佳為 N-甲基-2-吡咯酮。

即使未使用鹼亦可實施反應，但作為使用鹼時可使用之鹼，可舉出碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫化鈉、氫化鉀、氰化鈉、氰化鉀、氫氧化鎂、氫氧化鈣、氫氧化鋰、氫氧化鋇等無機鹼、1,8-二氮雜聯環[5.4.0]十一碳-7-烯、1,5-二氮雜聯環[4.3.0]壬-5-烯、三乙胺、二異丙基乙基胺、吡啶、胍、二甲吡啶、柯林鹼、2,2'-聯吡啶基、三苯基胺、喹啉、N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺等有機鹼，較佳為可舉出吡啶、2,6-二甲吡啶、2,4,6-柯林鹼、2,2'-聯吡啶基、三苯基胺、N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺等，更佳可舉出三乙胺、2,6-二甲吡啶、2,4,6-柯林鹼、三苯基胺、N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺，特佳可舉出三乙胺、2,6-二甲吡啶。

作為以基 R 導入的醯基化劑，使用 ROH、RCI、(R)₂O、或使用混合酸酐，較佳為使用 RCI、(R)₂O，在鹼存在下或非存在下、或可藉由使用二環己基碳化二亞胺、1-乙基-

3-(3-二甲胺丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽、羰基二咪唑、二吡啶基二硫化物、二咪唑基二硫化物、1,3,5-三氯苯甲醯基氯化物、1,3,5-三氯苯甲醯基無水物、PyBop、PyBrop等縮合劑而進行，於鹼存在下或非存在下使用 RCI 或 $(\text{R})_2\text{O}$ 實施為佳。

作為較佳醯基化劑，可舉出環丙烷羰基氯化物、環丙烷羧酸酐等。

使用鹼時的使用量，對於化合物B2而言以0.1~5.0等量為佳，較佳為0.1~3.0等量，更佳為(2)所記載之方法與合計為2.0~4.5等量，特佳為使用2.0~3.0等量之方法可舉出。

醯基化劑的使用量，較佳為使用對於化合物B1而言為1.0~3.0等量，更佳為使用(2)所記載之步驟與合計為2.0~4.5等量之方法可舉出。

反應溫度以 -20°C ~ 60°C 的範圍為佳。反應時間以0.1小時~7天的範圍為佳。

本步驟無須取出前述(2)所記載之步驟的生成物，亦可以連續方式進行。

(4) 由化合物B2製造化合物B3之步驟

對於由前述4.的化合物B2製造化合物B3之方法，作為可使用之溶劑，可舉出二乙醚、二異丙醚、四氫呋喃、二噁烷等醚系溶劑、N,N-二甲基甲醯胺、二甲基亞砷、N,N-二甲基乙醯胺、乙腈、N-甲基-2-吡咯酮、N-甲基-2-哌嗪

酮、N,N-二甲基-2-咪唑烷酮等非質子性極性有機溶劑、二氯甲烷、氯仿等鹵素系溶劑、甲苯、氯苯、二氯苯等芳香族烴系溶劑、及這些混合溶劑，較佳可舉出非質子性極性有機溶劑。

作為可使用之鹼，可舉出碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、碳酸銨、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫化鈉、氫化鉀、氰化鈉、氰化鉀、氫氧化鎂、氫氧化鈣、氫氧化鋰、氫氧化鋇、t-丁氧基鉀等無機鹼、1,8-二氮雜聯環[5.4.0]十一碳-7-烯、1,5-二氮雜聯環[4.3.0]壬-5-烯、三乙胺、二異丙基乙基胺、吡啶、胍、二甲吡啶、柯林鹼、喹啉、N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺、磷腈（phosphazene）等有機鹼，較佳可舉出碳酸鉀、碳酸銨、t-丁氧基鉀、1,8-二氮雜聯環[5.4.0]十一碳-7-烯、1,5-二氮雜聯環[4.3.0]壬-5-烯等，較佳為可舉出1,8-二氮雜聯環[5.4.0]十一碳-7-烯、1,5-二氮雜聯環[4.3.0]壬-5-烯。

鹼的使用量，較佳為對於化合物B2而言為0.1～3.0等量，更佳為0.1～2.0等量。

反應溫度以0℃～150℃的範圍為佳。反應時間以0.1小時～7天的範圍為佳。

（5）由化合物B3製造化合物C之步驟

對於由前述4.的化合物B3製造化合物C的方法，作為可使用之溶劑，可舉出二乙醚、二異丙醚、四氫呋喃、二噁烷等醚系溶劑、N,N-二甲基甲醯胺、二甲基亞砷、N,N-

二甲基乙醯胺、乙腈、N-甲基-2-吡咯酮、N-甲基-2-哌嗪酮、N,N-二甲基-2-咪唑烷酮等非質子性極性有機溶劑、二氯甲烷、氯仿等鹵素系溶劑、甲苯等芳香族烴系溶劑、及這些混合溶劑，較佳可舉出非質子性極性有機溶劑。特佳可舉出N-甲基-2-吡咯酮。

即使未使用鹼亦可實施反應，但作為使用鹼時的可使用之鹼，可舉出碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫化鈉、氫化鉀、氰化鈉、氰化鉀、氫氧化鎂、氫氧化鈣、氫氧化鋰、氫氧化鋇等無機鹼、1,8-二氮雜聯環[5.4.0]十一碳-7-烯、1,5-二氮雜聯環[4.3.0]壬-5-烯、三乙胺、二異丙基乙基胺、吡啶、胍、二甲吡啶、柯林鹼、2,2'-聯吡啶基、三苯基胺、喹啉、N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺等有機鹼，較佳可舉出吡啶、2,6-二甲吡啶、2,4,6-柯林鹼、2,2'-聯吡啶基、三苯基胺、N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺等，更佳可舉出2,6-二甲吡啶、2,4,6-柯林鹼、三苯基胺、N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺。

作為以基R導入之醯基化劑，可舉出ROH、RCI、 $(R)_2O$ 、或混合酸酐，較佳為使用RCI、 $(R)_2O$ ，在鹼之存在下或非存在下、或可藉由使用二環己基碳化二亞胺、1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽、羰基二咪唑、二吡啶基二硫化物、二咪唑基二硫化物、1,3,5-三氯苯甲醯基氯化物、1,3,5-三氯苯甲醯基無水物、PyBop、PyBrop等縮合劑而進行，在鹼存在下或非存在下使用RCI或 $(R)_2O$ 而實

施為佳。

作為較佳醯基化劑，可舉出環丙烷羰基氯化物、環丙烷羧酸酐等。

使用鹼時的使用量較佳為對於化合物 B2 而言為 1.0 ~ 3.0 等量。

醯基化劑的使用量較佳為對於化合物 B1 而言為 1.0 ~ 2.5 等量。

反應溫度以 -20°C ~ 60°C 的範圍為佳。反應時間以 0.1 小時 ~ 7 天的範圍為佳。

(6) 由粗生成物純化分離化合物 C 之方法

作為由以前述 (1)、(3)、(5) 之方法所得的化合物 C 之反應液或粗生成物純化分離化合物 C 之方法，較佳可舉出藉由結晶化得到化合物 C 之方法。該結晶亦可作為將溶劑進入結晶格子內的溶劑合結晶方式得到，藉由乾燥所得之溶劑合結晶、或將所得之溶劑合結晶溶解於甲醇並加入水等過程所生成的析出物經濾取，將此加溫、減壓下乾燥後，可得到未含溶劑或水之化合物 C。

作為得到化合物 C 之結晶的較佳型態，將含有以前述 1. ~ 5. 所記載之方法所得的化合物 C 之反應液，以選自乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丁酯、甲苯、氯苯、氯仿、二氯甲烷、及醚所成群之有機溶劑進行萃取處理，將所得之萃取液經乾燥後或未經乾燥而進行濃縮，直接使其結晶化、或乾燥反應液而得到粗生成物後，將該粗生成物於選自乙酸

甲酯、乙酸乙酯、乙酸丁酯、甲苯、氯苯、氯仿、二氯甲烷、醚、甲醇、及乙醇所成群之有機溶劑，在室溫或加溫下使其溶解、或於該溶解液進一步加入選自庚烷、己烷、及環己烷所成群之弱溶劑進而結晶化後得到之方法可舉出。於該方法所使用的醚較佳為可選自二乙醚、二異丙醚、四氫呋喃及二噁烷。

作為得到化合物 C 之結晶的具體例子，可舉出由反應液餾去溶劑而得到之粗生成物中加入乙酸乙酯、或將反應液之乙酸乙酯萃取液經濃縮，於室溫或視必要經加溫後分離乙酸乙酯溶劑合結晶之方法，視必要於乙酸乙酯萃取液或該濃縮液中加入戊烷、己烷、環己烷，較佳為加入己烷後得到乙酸乙酯溶劑合結晶之方法可舉出。且將所得之乙酸乙酯和結晶溶解於甲醇後，過濾取出加入水所產生的析出物，將此藉由加溫、減壓下乾燥後可得到化合物 C。

2-2：經由化合物 B4 之由化合物 B1 之化合物 C 的製造

前述 6. 之方法中由化合物 B1 製造化合物 B4 的步驟在無溶劑下亦可實施，但作為可使用之溶劑，可舉出丙酮、二乙基酮等酮系溶劑、二乙醚、二異丙醚、四氫呋喃等醚系溶劑、乙酸乙酯、乙酸丁酯等酯系溶劑、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、二甲基亞砷、乙腈、N-甲基-2-吡咯酮、N-甲基-2-哌嗪酮等非質子性極性有機溶劑、二氯甲烷、氯仿等鹵化烴系溶劑、甲苯等芳香族烴系溶劑、及這些混合溶劑。

而作為以基 R 導入之醯基化劑，可舉出 ROH、RCI、 $(R)_2O$ 或混合酸酐，以 RCI、 $(R)_2O$ 為佳，在鹼存在下或非存在下、或可藉由使用二環己基碳化二亞胺、1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽、羰基二咪唑、二吡啶基二硫化物、二咪唑基二硫化物、1,3,5-三氯苯甲醯基氯化物、1,3,5-三氯苯甲醯基無水物、PyBop、PyBrop 等縮合劑而進行。

作為可使用之鹼，可舉出碳酸鈉、碳酸鉀、氫化鈉、tert-丁氧基鉀、甲氧化鈉、乙氧化鈉、吡啶、二甲吡啶、4-二甲胺吡啶、咪唑、1,8-二氮雜聯環[5.4.0]十一碳-7-烯、1,5-二氮雜聯環[4.3.0]壬-5-烯、三乙胺、二異丙基乙基胺等。

反應溫度較佳為 $-20^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$ 之範圍，反應時間較佳為 0.5 小時 $\sim$ 48 小時之範圍。

作為前述 6. 之方法中由化合物 B4 製造化合物 C 的步驟中可使用的溶劑，可舉出甲醇等碳數 1 $\sim$ 4 的醇溶劑、二乙醚、二異丙醚、四氫呋喃、二噁烷等醚系溶劑、N,N-二甲基甲醯胺、二甲基亞砷、N,N-二甲基乙醯胺、乙腈、N-甲基-2-吡咯酮、N-甲基-2-哌嗪酮等非質子性極性有機溶劑、二氯甲烷、氯仿等鹵素系溶劑、或水、及這些混合溶劑。

作為可使用之鹼，可舉出碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫化鈉、氫化鉀、氰化鈉、氰化鉀、氫氧化鎂、氫氧化鈣、氫氧化鋰、氫氧化

銀等無機鹼、甲氧化鈉、乙氧化鈉、tert-丁氧基鉀等鹼金屬、鹼土類金屬的烷氧化物、1,8-二氮雜聯環[5.4.0]十一碳-7-烯、1,5-二氮雜聯環[4.3.0]壬-5-烯、三乙胺、二異丙基乙基胺、吡啶、胼、胍等有機鹼，較佳為可舉出1,8-二氮雜聯環[5.4.0]十一碳-7-烯、1,5-二氮雜聯環[4.3.0]壬-5-烯、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、氫氧化鈉、氫氧化鉀。

鹼之使用量對於化合物B4而言使用0.01～24等量為佳，反應溫度較佳為-20℃～50℃之範圍，反應時間較佳為0.5小時～14天之範圍。

【實施方式】

[實施例]

本發明的具體例如以下所示，但本發明未限定於此等。

所謂實驗例所記載之純度為，除去顯示特別條件以外者，表示以下述所示HPLC的條件下進行測定時的作為目的之物質的面積100分率。

HPLC之測定條件

管柱：Inertsil ODS-2或4（5μm）4.6φ×150 mm

（實施例1～13中使用ODS-2，實施例14～20中使用ODS-4）

管柱溫度：30℃

移動相：水-乙腈

移動相之條件：如下表 1 所示

[表 1]

表 1

時間(分鐘)	0	1	9	17	20	21.01	30
水(%)	80	80	40	10	10	80	80
乙腈(%)	20	20	60	90	90	20	20

流速：1.0 mL/分鐘

檢測波長：UV 320 nm

實施例 1

11-O-環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A之合成

將依據 WO2006/129714 所記載之方法進行合成的 1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A 1.00g 懸浮於 N-甲基-2-吡咯酮 5ml，加入 2,6-二甲吡啶 0.55ml (2.2eq)，室溫下滴入環丙烷羰基氯化物 0.44ml (2.2eq)。1 小時後，將反應液滴入於 200ml 之水。5 小時攪拌後過濾析出物經水洗後乾燥，得到 0.816g 之 11-O-環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A 為主要之粉末。又，於濾液加入食鹽 25g，以乙酸乙酯 20ml 萃取，將乙酸乙酯層水洗後，餾去乙酸乙酯後乾燥，得到 0.27g 之 11-O-環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A 為主要之泡狀物質。合併粉末及泡狀物質，進行矽膠層析（將 MERCK 公司製 Silica gel C-60 以 100ml、乙酸乙酯-甲醇 (50:1 (v/v))，流速 10ml/min 進行），得到 532mg 之 11-O-環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A (產率：

46.3%) (純度 95.6%)。

FAB-MS; m/z 526 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.15 (1H, dt, $J=3.4, 9.5$ Hz), 2.42 (1H, bs), 2.96 (1H, s), 3.41 (1H, dd, $J=5.1, 11.0$ Hz), 3.75 (1H, d, $J=11.9$ Hz), 3.83 (1H, dd, $J=4.9, 11.9$ Hz), 4.29 (1H, d, $J=11.7$ Hz), 5.00 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 6.52 (1H, s), 7.42 (1H, dd, $J=4.9, 8.1$ Hz), 8.11 (1H, dt, $J=2.0, 8.3$ Hz), 8.69 (1H, dd, $J=1.3, 4.8$ Hz), 9.00 (1H, d, $J=1.7$ Hz)

實施例 2

11-O-環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A之合成

將 1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A 1.00g 懸浮於 N-甲基-2-吡咯酮 5ml, 加入 2,6-二甲吡啶 0.50ml (2.0eq), 室溫下滴入環丙烷羰基氯化物 0.33ml (1.7eq)。45分鐘後將反應液滴入於 100ml 之水。加入食鹽 5g, 1晚攪拌後過濾析出物並經水洗後乾燥, 得到 1.053g 之 11-O-環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A 為主要之粉末。將粉末中的 526mg (半量) 進行矽膠層析 (將關東化學公司 Silica gel C-60N (40-50 μ m) 以 100ml、乙酸乙酯-甲醇 (50:1 (v/v), 流速 5ml/min 進行), 得到 366mg 之 11-O-環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A (產率: 63.7%) (純度 95.1%)。

實施例 3

1,11-二-O-環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A之合成

將 1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A 1.00g 懸浮於 N-甲基-2-吡咯酮 5ml，加入 2,4,6-柯林鹼 0.76ml (2.6eq)，室溫下滴入環丙烷羰基氯化物 0.50ml (2.5eq)。8.5 小時反應後將反應液滴入於 200ml 之水。1 晚攪拌後過濾並乾燥析出物，得到 1.135g 之 1,11-二-O-環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A 為主要之粉末。又，於濾液加入食鹽 25g，以乙酸乙酯 20ml 萃取，將乙酸乙酯層水洗後，餾去乙酸乙酯後乾燥，得到 0.12g 之 1,11-二-O-環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A 為主要之泡狀物質。合併粉末及泡狀物質，進行矽膠層析（將 MERCK 公司製 Silica gel C-60 以 150ml，僅乙酸乙酯，流速 10ml/min 進行），得到 743mg 之 1,11-二-O-環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A（產率：57.2%）（純度 80.8%）。測定所得之化合物的 FAB-MS、¹H-NMR，確認與 WO2006/129714 所記載之化合物 261 的數據一致。

FAB-MS: m/z 594 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.75 (1H, d, $J=12.0$ Hz), 3.79 (1H, dd, $J=4.6, 11.7$ Hz), 3.87 (1H, d, $J=11.7$ Hz), 4.82 (1H, dd, $J=4.9, 11.2$ Hz), 4.99 (1H, s), 6.52 (1H, s), 7.42 (1H, dd, $J=4.8, 7.9$ Hz), 8.10 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.69 (1H, d, $J=3.9$ Hz), 9.00 (1H, s)

實施例 4

1,11-二-O-環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A之合成

將 1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A 1.00g 懸浮於 N-甲基-2-吡咯酮 4ml，加入 2,6-二甲吡啶 0.75ml (3.0eq)，室溫下滴入環丙烷羰基氯化物 0.54ml (2.7eq)。3小時反應後將反應液滴入於 100ml 之水。經 2 小時攪拌後，加入食鹽 10g。其後經一晚攪拌，過濾並水洗析出物。將所得之粉末經乾燥後得到 1.276g 之 1,11-二-O-環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A 為主要之粉末。將該 1,11-二-O-環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A 進行矽膠層析（將 MERCK 公司製 Silica gel C-60 以第一次 50ml，收集主要部分，經第二次 150ml，僅乙酸乙酯，流速 5ml/min），得到 576mg 之 1,11-二-O-環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A（產率：44.4%）（純度：88.6%）與 115mg（產率：8.8%）（純度：74.9%）。

實施例 5

1,11-二-O-環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A 之合成

將 1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A 500mg 懸浮於 N-甲基-2-吡咯酮 2.5ml，室溫下滴入環丙烷羰基氯化物 0.25ml (2.5eq)。24 小時反應後將反應液滴入於 50ml 之水。以 8% 碳酸氫鈉調整 pH7.5 後，加入食鹽 5g，經一晚攪拌後過濾並水洗析出物。將所得之粉末經乾燥後得到 604mg 之 1,11-二-O-環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A 為主要之粉末。將該 1,11-二-O-環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A 進行矽膠層析純化（將關東化學公司 Silica gel C-60N

以 100ml，僅乙酸乙酯，流速 5ml/min 進行），得到 338mg 之 1,11-二-O-環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A（產率：52.0%）（純度：93.2%）。

實施例 6

1,11-二-O-環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A之合成

將 1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A 500mg 懸浮於 N-甲基-2-吡咯酮 2.5ml，於 0℃ 冷卻後，滴入環丙烷羰基氯化物 0.15ml（1.5eq）。以 0℃ 經 20 小時攪拌後追加環丙烷羰基氯化物 0.1ml（1.0eq），66 小時攪拌後再追加環丙烷羰基氯化物 0.1ml（1.0eq）。經 95 小時攪拌後，滴入於冰水 50ml。以 8% 碳酸氫鈉調整為 pH7.5 後，加入食鹽 5g，攪拌後過濾並水洗析出物。將濾液以乙酸乙酯萃取後，將乙酸乙酯層以飽和食鹽水洗淨，並以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下將溶劑餾去。合併該殘渣與析出物後進行矽膠層析純化（將關東化學公司 Silica gel C-60N 以 150ml，僅乙酸乙酯，流速 5ml/min 進行），得到 396mg 之 1,11-二-O-環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A（產率：60.9%）（純度：95.3%）。

實施例 7

1,11-二-O-環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A之合成

將實施例 1 所得之 11-O-環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A 200mg（純度 95.6%）懸浮於 N-甲基-2-吡咯酮

1.0ml，室溫下滴入環丙烷羰基氯化物 0.06ml (1.5eq) 。經 21 小時 30 分鐘反應後，於反應液中加入 20ml 之水，以 8% 碳酸氫鈉調整為 pH7.5 後，加入乙酸乙酯 10ml 與食鹽 3g，萃取後水洗。對於水層進一步加入乙酸乙酯 10ml 並經萃取後進一步水洗，合併先前的乙酸乙酯層，將乙酸乙酯經減壓溜去。將所得之 295mg 的 1,11-二-O-環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉 A 為主要之粉末進行矽膠層析純化（將關東化學公司 Silica gel C-60N 以 100ml，僅乙酸乙酯，流速 5ml/min 進行），得到 119mg 之 1,11-二-O-環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉 A（產率：55.0%）（純度：96.5%）。

實施例 8

1,7,11-三-O-環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉 A 之合成

將 1,7,11-三去乙醯基吡咯啉 A 500mg 懸浮於 N-甲基-2-吡咯酮 2.5ml，加入吡啶 0.44ml (5eq)，室溫下滴入環丙烷羰基氯化物 0.45ml (4.5eq)，1.5 小時反應後將反應液滴入於 50ml 之水。經 3 小時攪拌後，加入食鹽 5g。其後進行 1.5 小時攪拌，過濾並水洗析出物。乾燥所得之粉末，得到 721mg (產率 99.4%) (純度 89.6%) 之 1,7,11-三-O-環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉 A 的粉末。測定所得之化合物的 FAB-MS、¹H-NMR，確認與 WO2006/129714 所記載之化合物 218 的數據一致。

FAB-MS; m/z 662 ($M+H$)⁺; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.89 (1H, s), 3.72 (1H, d, $J=11.7$ Hz), 3.82 (1H, d, $J=11.7$ Hz), 4.79 (1H, dd, $J=4.9, 11.5$ Hz), 5.01 (1H, bs), 5.02 (1H, dd, $J=4.9, 11.2$ Hz), 6.46 (1H, s), 7.41 (1H, dd, $J=4.8, 7.9$ Hz), 8.10 (1H, dt, $J=1.7, 6.4$ Hz), 8.69 (1H, bs), 9.02 (1H, s)

實施例 9

1,11-O-二環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A之合成

將實施例 8 所合成之 1,7,11-O-三環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A (1.0 g) 溶解於 95% 甲醇水溶液 (30 mL), 在室溫加入 *tert*-丁氧基鉀 (85 mg)。在同溫下進行 16 小時攪拌後加入乙酸, 減壓下餾去甲醇並以氯仿萃取。將氯仿層以飽和食鹽水洗淨, 以無水硫酸鎂乾燥後, 在減壓下餾去溶劑後得到 1,11-O-二環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A 之粗生成物 (724 mg, 純度 50%)。將此以矽膠管柱層析法 (Merck 矽膠 60F₂₅₄ 0.5 mm, 己烷: 丙酮 = 10: 5.5) 進行純化後得到 1,11-O-二環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A (370 mg, 產率 41%)。

實施例 10

1,11-O-二環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A 之合成 (藉由結晶化之方法)

將實施例 8 所合成之 1,7,11-O-三環丙烷羰基-1,7,11-三

去乙醯基吡咯啉A (4 g) 室溫溶解於甲醇 (100 mL)，在室溫加入碳酸鉀 (420 mg)。在同溫下進行6小時攪拌後，加入乙酸 (370 mg) 與水 (100 mL)，放置23小時。過濾取出析出之原料後，加入水 (50 mL) 放置20小時。將甲醇減壓下餾去後放置7小時後析出1,11-O-二環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A，並經過濾後得到 (900 mg，產率25.1%、純度81%)。

實施例 11

11-O-環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A之合成

將1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A 4.53g懸浮於N-甲基-2-吡咯酮22.5g，將三乙胺1.51g (1.51eq) 與環丙烷羧酸酐2.25 (1.47eq) g在60℃進行23小時過熱攪拌。其後減壓下在水浴溫度為70℃下濃縮。於所得之油狀物質中加入水10ml並使其固體化後，以水10ml進行3次洗淨並過濾。將所得之粉末以水5ml洗淨並在減壓下於40℃中經一天乾燥，得到4.73g之11-O-環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A (產率91.4%) (純度：76.2%)。

實施例 12

1-O-環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A之合成

將與實施例1同樣下所得之11-O-環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A 199.7mg (純度95.6%) 懸浮於氯苯2.0ml，加入DBU0.02ml (ca0.4eq)，在80℃進行9小時過

熱攪拌。其後徐徐昇溫至室溫，於室溫中進行2天攪拌，加入乙酸乙酯20ml、水5ml，分離有機層並減壓下濃縮。在殘留氯苯之狀態下析出結晶，故過濾結晶，以甲苯洗淨。將所得之結晶在減壓下於60℃進行一晚乾燥後得到153.4mg之1-O-環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A（產率：76.8%）（純度94.5%）。

實施例 13

1,11-二-O-環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A之合成

將1-O-環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A（500mg）懸浮於N-甲基-2-吡咯酮3.0ml，在0℃滴入環丙烷羰基氯化物0.10ml（1.0eq）。經1天反應後，將環丙烷羰基氯化物0.025ml（0.25eq）進一步經41小時後加入N-甲基-2-吡咯酮1.0ml與環丙烷羰基氯化物0.025ml（0.25eq），進行65小時反應後將反應液注入於30ml之冰水與乙酸乙酯50ml。再以8%碳酸氫鈉中和，加入3g之食鹽並攪拌後成為分液。將有機層以水10ml洗淨2次，減壓下餾去溶劑。將所得之粉末678mg進行矽膠層析（MERCK公司製Silica gel C-60（80ml），乙酸乙酯-甲醇（50：1（v/v）），得到479mg之1,11-二-O-環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A（產率：83.3%）（純度95.2%），且回收51mg之1-O-環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A（10.2%）。

實施例 14

1,11-二-O-環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A之合成

將 1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A 1.00g 懸浮於 N-甲基-2-吡咯酮 7.0ml，於 0℃ 冷卻，滴入環丙烷羰基氯化物 0.4ml (2.0eq)。

其後在 0℃ 下將環丙烷羰基氯化物於 7 小時後、23 小時後、26 小時後各滴入 0.1ml (0.5eq)。4 天後將反應液注入於乙酸乙酯 50ml 與冰水 50ml 中，再以碳酸氫鈉 0.7g 與 8% 碳酸氫鈉中和，加入食鹽 5.0g，攪拌靜置後成為分液。將有機層以水 20ml 洗淨二次，減壓下濃縮。於所得之泡狀粉末中加入乙酸乙酯 8.0ml 並於 60℃ 加熱，加入 n-己烷 8.0ml，於 50℃ 冷卻後添加極少量的種晶。結晶析出後追加 n-己烷 2.0ml 並進行一晚攪拌。過濾結晶，以 n-己烷-乙酸乙酯 (1 : 1 (v/v)) 10ml 洗淨。將所得之結晶在 60℃ 進行一晚乾燥，得到 787mg 之 1,11-二-O-環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A (產率：60.5%) (純度 87.5%)。

實施例 15

1,11-二-O-環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A之合成

將 1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A 10.0g 懸浮於 N-甲基-2-吡咯酮 40.0ml，於 0℃ 冷卻，滴入環丙烷羰基氯化物 3.0ml (1.5eq)。

其後在 0℃ 下將環丙烷羰基氯化物於 6 小時後滴入 2.0ml (1.0eq)、24 小時後滴入 1.0ml (0.5eq)、32 小時後滴入 0.50ml (0.25eq)、48 小時後滴入 1.0ml (0.5ea)。又並將

N-甲基-2-吡咯酮於、6小時後添加20.0ml、48小時後添加10.0ml。於96小時後將反應液注入於乙酸乙酯100ml與冰水200ml，攪拌後使其分液。

於水層加入乙酸乙酯170ml，且以碳酸氫鈉10.1g中和，加入食鹽20.0g，攪拌靜置後使其分液。將有機層以5%食鹽水50ml洗淨一次，以水30ml洗淨二次，減壓下濃縮後加入乙酸乙酯作為110ml後，於60℃加熱，加入n-己烷100.0ml，於50℃冷卻後添加極少量的種晶。結晶析出後經過3小時後追加n-己烷20ml，並進行2天攪拌。過濾結晶，以n-己烷-乙酸乙酯（1：1（v/v））50ml洗淨。將所得之結晶在60℃進行一天乾燥後得到8.83g之1,11-二-O-環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A（重量產率：67.9%）（純度86.4%）。

將所得之8.83g的1,11-二-O-環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A中之8.70g溶解於甲醇43.5ml，室溫下加入水29.0ml時呈現白濁，故加溫30℃，加入甲醇1.0ml後，添加極少量的種結晶。結晶析出後將水15.0ml與甲醇3.0ml之混合液分為二次加入。室溫下攪拌一晚後過濾，以水16.0ml與甲醇4.0ml之混合液洗淨結晶。將所得之結晶於80℃減壓下乾燥，得到6.22g之1,11-二-O-環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A（總重量產率：48.5%）（純度94.5%）。

實施例 16

1,11-二-O-環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A之合成

將 1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A 10.0g 懸浮於 N-甲基-2-吡咯酮 40.0ml，於 0℃ 冷卻，滴入環丙烷羰基氯化物 7.0ml (3.5eq)。

其後，在 0℃ 進行 53 小時反應後，將反應液注入於乙酸乙酯 50ml 與冰水 80ml，在 7℃ 以下進行攪拌後使其分液。於水層加入乙酸乙酯 30ml 並攪拌後使其分液。於所得之水層加入乙酸乙酯 100ml，以 1N 氫氧化鈉 72ml 與少量 8% 碳酸氫鈉中和，在 10~15℃ 下加入食鹽 15.0g，攪拌靜置後使其分液。將有機層以 5% 食鹽水 30ml 進行一次洗淨，以水 30ml 進行二次洗淨，減壓下濃縮後加入乙酸乙酯 20ml，加入至 60℃，加入 n-己烷 14ml 後呈現白濁，故加入乙酸乙酯 4.0ml 溶解後冷卻至 50℃ 後，添加極少量的種晶。結晶析出後經過 1.5 小時後，追加 n-己烷 10ml 進行一晚攪拌。過濾所得之結晶，以 n-己烷-乙酸乙酯 (1:1 (v/v)) 30ml 洗淨。將所得之結晶在 80℃ 進行二天乾燥，得到 8.48g 之 1,11-二-O-環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A (重量產率: 65.2%) (純度 83.4%)。

將前述後處理中所得之乙酸乙酯溶液中和後以食鹽及水洗淨，合併減壓下乾燥者、結晶濾液與洗淨液進行濃縮、乾燥者 (5.71g)，溶解於甲醇 30.0ml 後，室溫下滴入 5N 氫氧化鈉溶液 5.16ml。經 1.5 小時後再滴入 5N 氫氧化鈉溶液 2.0ml，室溫下進行 18 小時攪拌後過濾，以甲醇-水 (1:1 (v/v)) 22ml 洗淨。將所得之結晶在 80℃ 進行 1 天乾燥

，得到 1.96g 原料之 1,7,11-三去乙醯基吡咯啉 A（回收率 19.6%）（純度：94.5%）。

放入回收產率之前述 1,11-二-O-環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉 A 的產率為 81.0%。

實施例 17

1,11-二-O-環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉 A 之合成

將 1,7,11-三去乙醯基吡咯啉 A 10.0g 懸浮於 N-甲基-2-吡咯酮 40.0ml，冷卻至 3℃，滴入環丙烷羰基氯化物 7.0ml（3.5eq）。其後在 0℃ 進行 48 小時反應後，將反應液注入於乙酸乙酯 50ml 與冰水 80ml，在 10℃ 以下進行攪拌後使其分液。於所得之水層加入乙酸乙酯 100ml，以 5N 氫氧化鈉 25ml 與少量 8% 碳酸氫鈉中和，在 10～15℃ 加入食鹽 8g 並攪拌溶解，靜置後使其分液。將有機層以 5% 食鹽水 30ml 洗淨一次，以水 30ml 洗淨二次，減壓下濃縮至 40ml 後，室溫下進行 5 小時攪拌，析出結晶後經 2 小時加入 n-己烷 20ml 並進行一晚攪拌。過濾所得之結晶，並以 n-己烷-乙酸乙酯（1：1（v/v））30ml 洗淨。將所得之結晶在室溫減壓下乾燥 30 分鐘，得到 7.31g 之 1,11-二-O-環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉 A 之結晶。所得之結晶由 NMR 光譜（裝置：Lambda-400，溶劑：CDCl₃、 δ 4.12 之 CH₃COOCH₂CH₃ 的 2 質子積分值與 1,11-二-O-環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉 A 之 1 質子積分值的比）確認對於 1,11-二-O-環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉 A 1.0mol 含有乙酸乙酯

0.96mol (重量產率 (作為乙酸乙酯合物) : 49.1%) (純度 88.9%)。

又，該結晶之粉末X線繞射圖型如下述值所示。

粉末X線繞射圖型

裝置：RINT 2200 (理學電氣股份有限公司製)

測定條件：X線：CuK α /40kV/20mA、取樣幅：0.020°、掃描速度：0.500°/min、掃描幅：2 θ / θ 、掃描範圍：3.0°~40.0°

於以下繞射角[2 θ (°)]顯示特徵之波峰。

繞射角(2 θ)：7.4 $\pm$ 0.1°、12.0 $\pm$ 0.1°、17.0 $\pm$ 0.1°、18.3 $\pm$ 0.1°、19.1 $\pm$ 0.1°

圖1表示所得之粉末X線圖型。

實施例18

1,11-二-O-環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A之合成

將1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A 10.0g懸浮於N-甲基-2-吡咯酮40.0ml，於0℃冷卻，滴入環丙烷羰基氯化物3.0ml (1.5eq)。其後於0℃將環丙烷羰基氯化物於4小時後滴入2.0ml (1.0eq)。

於0℃下進行69小時反應後將反應液注入於乙酸乙酯100ml與冰水120ml，經攪拌後使其分液。於水層加入乙酸乙酯100ml，再以碳酸氫鈉9.5g中和，加入食鹽8.0g，攪拌靜置後使其分液。將有機層以5%食鹽水30ml洗淨一次，以水30ml洗淨二次，減壓下濃縮後加入乙酸乙酯35.0ml後，

室溫下進行1.5小時攪拌後將n-己烷35.0ml經2小時滴入。室溫下經一晚攪拌後，過濾析出之結晶，以n-己烷-乙酸乙酯（1：1（v/v））30ml洗淨。將所得之結晶在減壓下進行4小時乾燥，得到9.39g之含有1,11-二-O-環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A之結晶。所得之結晶以依據實施例17之方法進行解析後，確認對於1,11-二-O-環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A 1.0mol含有乙酸乙酯1mol（重量產率（作為乙酸乙酯和物）：63.0%）（純度85.5%）。

又，該結晶之粉末X線繞射圖型與實施例17之結果相同。

將所得之9.39g的1,11-二-O-環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A之乙酸乙酯和物中8.00g溶解於甲醇16.0ml，加溫至35℃，加入水10.0ml時呈現白濁，故加入甲醇1.0ml。1小時後冷卻至25℃，在20～25℃將水16.8ml與甲醇7.2ml之混合液經2小時滴入。室溫下經一晚攪拌後，濾取所生成的析出物，以水7.0ml與甲醇3.0ml之混合液洗淨。取樣出所得之固體中的500mg後，剩餘以80℃減壓下乾燥，得到5.68g之1,11-二-O-環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A（若換算取樣時為6.01g）（由1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A之總重量產率：54.2%）（純度92.3%）。

實施例 19

1,11-二-O-環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A之合成

將 1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A 20.0g 懸浮於 N-甲基-2-吡咯酮 80.0ml，於 -10℃ 冷卻，滴入環丙烷羰基氯化物 12.0ml (3.0eq)。在 -10℃ 進行 4 小時反應後，再滴入環丙烷羰基氯化物 4.0ml (1.0eq)。其後在 -10℃ 進行 72 小時反應後，將反應液於 5℃ 以下注入乙酸乙酯 200ml 與 8% 碳酸氫鈉 180ml，加入 8% 碳酸氫鈉 20ml 並中和後，加入 15% 食鹽水 20ml，在 10℃ 進行攪拌後使其分液。將有機層以水 60ml 洗淨三次，減壓下濃縮至 60ml 後，加入乙酸乙酯 100ml 並再減壓下濃縮至 80ml。室溫下進行一晚攪拌，過濾所得之結晶，以 n-己烷 10ml-乙酸乙酯 20ml 之混合液洗淨。將所得之結晶在 80℃ 減壓下進行一晚乾燥，得到 17.80g 之 1,11-二-O-環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A。所得之結晶以依據實施例 17 的方法進行解析後，確認對於 1,11-二-O-環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A 1.0mol 含有乙酸乙酯 0.75mol (重量產率：61.8% (作為乙酸乙酯合物)) (純度 87.5%)。

實施例 20

1,11-二-O-環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A 之合成

將 1,7,11-三去乙醯基吡咯啉A 50.0g 懸浮於 N-甲基-2-吡咯酮 200ml，於 -10℃ 冷卻，滴入環丙烷羰基氯化物 15.0ml (1.5eq)。其後在 10℃ 下將環丙烷羰基氯化物於 3 小時後滴入 15.0ml (1.5eq) 與 5 小時後滴入 10.0ml (1.0eq)。在 -10℃ 進行 72 小時反應後，在 5℃ 以下將反應液注入於乙

酸乙酯 500ml 與 8% 碳酸氫鈉 500ml，以少量之 8% 碳酸氫鈉中和後，在 10℃ 以上加入 15% 食鹽水 300ml 並使其分液。將有機層以水 100ml 洗淨三次，減壓下濃縮至 150ml 後，加入乙酸乙酯 250ml，再度減壓下濃縮至 200ml，加入乙酸乙酯 50ml，室溫下進行一晚攪拌。過濾析出之結晶，以乙酸乙酯 80ml 洗淨。將所得之結晶在減壓下於 50℃ 進行 2 小時乾燥，得到 44.90g 之含有 1,11-二-O-環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉 A 之結晶。所得之結晶以依據實施例 17 之方法進行解析後，確認對於 1,11-二-O-環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉 A 1.0mol 含有乙酸乙酯 0.99mol（重量產率：60.2%（作為乙酸乙酯合物））（純度 87.5%）。

實施例 21

1,11-二-O-環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉 A 之合成

將 1,7,11-三去乙醯基吡咯啉 A 50.0g 懸浮於 N-甲基-2-吡咯酮 200ml，於 -10℃ 冷卻，滴入環丙烷羰基氯化物 15.0ml（1.5eq）。其後在 -10℃ 下將環丙烷羰基氯化物於 3 小時後滴入 15.0ml（1.5eq）與 5 小時後滴入 10.0ml（1.0eq）。在 -10℃ 進行 75 小時反應後，將反應液於 5℃ 以下注入於乙酸乙酯 500ml、冰水 500ml 與碳酸氫鈉 40.0g 之混合液中，以少量 8% 碳酸氫鈉中和後，在 10℃ 以上加入 15% 食鹽水 300ml，並使其分液。將有機層以水 150ml 洗淨三次，減壓下濃縮至 100ml 後，加入乙酸乙酯 200ml，再度減壓下濃縮至 150ml，加入乙酸乙酯 50ml，室溫下進行一晚攪拌。過

濾析出之結晶，以乙酸乙酯 60ml 洗淨。將所得之結晶在減壓下於 40℃ 進行 1 小時乾燥，在室溫下進行 2 小時乾燥，得到 49.10g 之含有 1,11-二-O-環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉 A 之結晶（重量產率：65.8%（作為乙酸乙酯合物））（純度 84.7%）。

所得之結晶藉由與實施例 17 之同樣解析，確認對於 1,11-二-O-環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉 A 1.0mol 含有乙酸乙酯 0.98mol。

將所得之結晶中 24.0g 懸浮於乙酸乙酯 48.0ml，在 70℃ 進行一小時攪拌後，在室溫進行一晚攪拌。其後經過濾並以乙酸乙酯 30ml 洗淨後，在室溫下進行 5 小時乾燥，得到 20.54g（重量產率：56.4%（作為乙酸乙酯合物；由 1,7,11-三去乙醯基吡咯啉 A 之總產率））（純度 93.2%）。

所得之結晶對於 1,11-二-O-環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉 A 1.0mol 含有乙酸乙酯 1.00mol。

實施例 22

由實施例 8 所合成之 1,7,11-O-三環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉 A 在以下表 3 所記載之試藥、溶劑、時間、溫度條件下合成 1,11-O-二環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉 A。反應終了後將所得之反應液在以下所示分析條件下進行高速液體層析法，確認反應液中所生成之 1,11-O-二環丙烷羰基-1,7,11-三去乙醯基吡咯啉 A 的量，如表 3 所示。

分析條件

檢測器：紫外吸光度計或光電二極體測試檢測器（測定波長：254 nm）管柱：CAPCELL PAK C18 2.0mm.I.D×150mm內徑5μm

管柱溫度：40℃

移動相A：水

移動相B：液體層析法用乙腈

移動相之輸送液：移動相A及移動相B之混合比改為如下述並控制濃度梯度。

流量：每分0.2 mL

移動相之條件：如以下表2所示

[表 2]

表 2

注入後之時間（分鐘）	移動相A（vol%）	移動相B（vol%）
0～1分鐘	70	30
1～20分鐘	70→0	30→100
20～24分鐘	0	100

[表 3]

表3

試藥(等量數)	溶劑	時間	溫度	面積%	分離產率
DBU(1.1)	MeOH-H ₂ O(4:1)	21h	r.t.		39%
DBN(1.1)	MeOH-H ₂ O(4:1)	15h	r.t.		45%
Na ₂ CO ₃ (1.1)	MeOH-H ₂ O(9:1)	15h	r.t.		37%
K ₂ CO ₃ (0.5)	MeOH-H ₂ O(19:1)	16h	r.t.	48%	38%
t-BuOK(0.5)	MeOH-H ₂ O(19:1)	16h	r.t.	50%	41%
KHCO ₃ (1⇒24)	MeOH-H ₂ O(4:1)	14d	r.t.	47%	
NaHCO ₃ (1⇒24)	MeOH-H ₂ O(4:1)	14d	r.t.	45%	
0.05M NaOMe(1.0)	MeOH	2h	50°C	42%	
1M NaOH(1.0)	MeOH	2h	50°C	46%	
0.01M NaOMe(1.0)	MeOH	2d	r.t.	49%	
K ₂ CO ₃ (2⇒14)	MeOH	6h	r.t.	50%	
Cs ₂ CO ₃ (2.0)	MeOH	24h	r.t.	50%	
0.1M LiOH (1.0)	MeOH-H ₂ O(9:1)	19h	r.t.	33%	
0.1M CsOH (1.0)	MeOH-H ₂ O(9:1)	19h	r.t.	32%	
Cs ₂ CO ₃ (0.1)	MeOH-THF(3:2)	15h	r.t.	34%	
K ₂ CO ₃ (0.2)	MeOH-CHCl ₃ (3:2)	45h	r.t.	31%	
K ₂ CO ₃ (0.5)	MeOH	13h	r.t.	44%	
Cs ₂ CO ₃ (0.5)	MeOH	13h	r.t.	45%	

【圖式簡單說明】

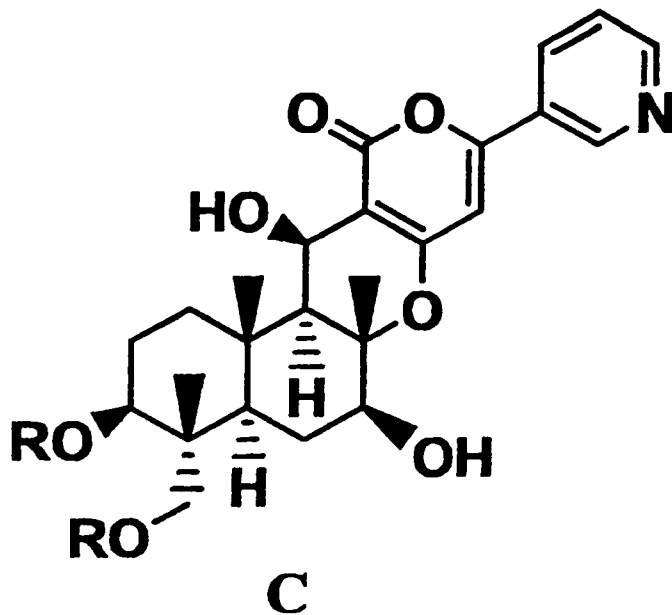
[圖 1]表示對於 1,11-二-O-環丙烷羰基-1,7,11-三去乙酰基吡咯啉A之乙酸乙酯溶劑合結晶所測定之粉末X線圖型。

照刊本修通

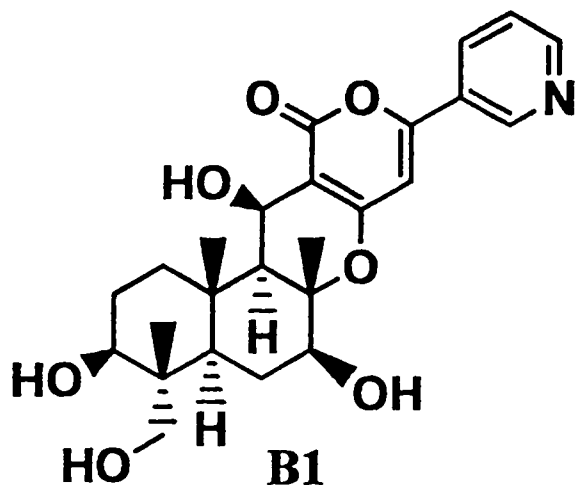
空白頁

七、申請專利範圍：

1. 一種下述化合物 C 的製造方法，其中該化合物 C 如下式 C：



[式中，R表示直鏈、分支鏈或環狀之 C₂₋₆烷基羰基（該基的烷基部分為分支鏈或環狀時為 C₃₋₆烷基羰基）]所示化合物 C，其特徵為由將以下式 B1：



所示化合物 B1 的第 1 位及第 11 位的羥基在鹼存在下或非存在下，於選自二甲基亞碲、N,N-二甲基乙醯胺、乙腈、N-甲基-2-吡咯酮、N-甲基-2-哌嗪酮及 N,N-二甲基-2-咪唑烷

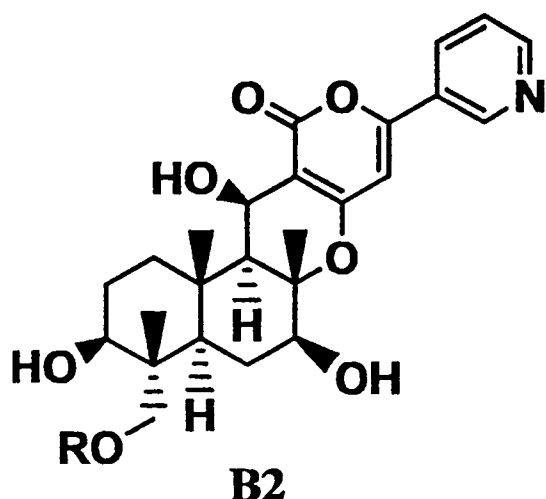
酮的非質子性極性有機溶劑中，使用對於化合物 B1 而言為 2.0 ~ 5.0 倍量的醯基化劑以 1 ~ 3 之步驟數進行選擇性醯基化的步驟所構成者，其中未含有將導入於第 7 位醯基進行脫醯基化之步驟。

2. 如申請專利範圍第 1 項之製造方法，其中將化合物 B1 的第 1 位及第 11 位的羥基以 1 個步驟進行醯基化而得到化合物 C。

3. 如申請專利範圍第 1 項之製造方法，其為藉由以下述 2 個步驟進行醯基化而得到化合物 C；

該 2 個步驟：

藉由將化合物 B1 的第 11 位羥基使用醯基化劑進行醯基化而製造以下式 B2：



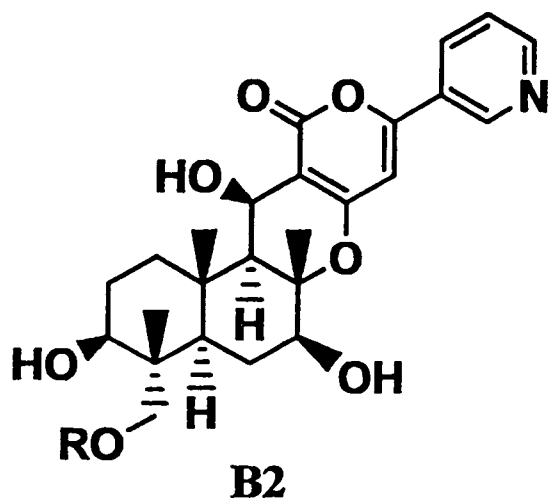
[式中，R如申請專利範圍第 1 項中式 C 所定義者]

所示化合物 B2 的步驟、及將化合物 B2 的第 1 位羥基進一步進行醯基化的步驟所成之 2 個步驟。

4. 如申請專利範圍第 1 項之製造方法，其為藉由以下述 3 個步驟進行醯基化而得到化合物 C；

該 3 個 步 驟：

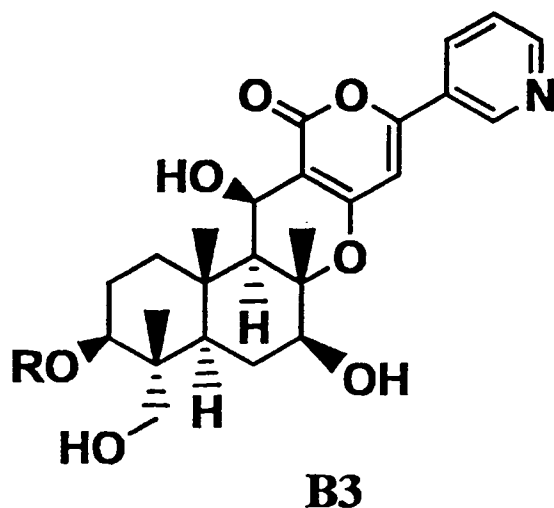
藉由將化合物 B1 的第 11 位羥基進行醯基化而製造以下
式 B2：



[式中，R如申請專利範圍第1項中式C所定義者]

所示化合物 B2 之步驟、

藉由將化合物 B2 的第 11 位醯基轉移至第 1 位羥基而製
造以下式 B3：

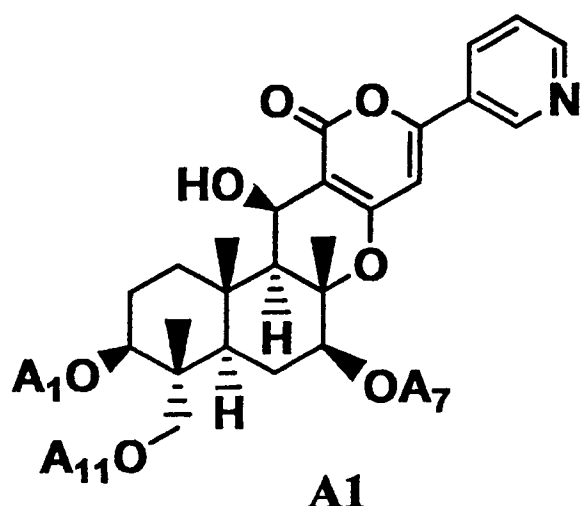


[式中，R如申請專利範圍第1項中式C所定義者]

所示化合物 B3 之步驟、及

將化合物 B3 的第 11 位羥基進行醯基化之步驟所成的 3
個步驟。

5.如申請專利範圍第1項至第4項中任一項之製造方法，其中作為製造式B1的化合物之步驟，進一步含有將以下式A1：



[式中， A_1 、 A_7 及 A_{11} 可為相同或相異表示乙醯基或丙醯基]
所示化合物A1的第1位、第7位及第11位醯基使用鹼進行水解之步驟所成。

6.如申請專利範圍第1項至第4項中任一項之製造方法，其中醯基化於鹼非存在下進行。

7.如申請專利範圍第1項至第4項中任一項之製造方法，其中將化合物B1的第1位及/或第11位羥基進行醯基化時所使用的鹼為2,4,6-柯林鹼或2,6-二甲吡啶。

8.如申請專利範圍第3項之製造方法，其中於製造化合物B2之步驟中，使用對於化合物B1而言為1.0～3.0倍量之鹼，使用合併該步驟與進一步將化合物B2的第1位羥基進行醯基化的步驟之總計2.0～4.5倍量的鹼。

9.如申請專利範圍第3項之製造方法，其中於製造化合物B2之步驟中，使用對於化合物B1而言為1.0～3.5倍量

之醯基化劑，使用合併該步驟與進一步將化合物 B2 的第 1 位羥基進行醯基化的步驟之總計 2.0 ~ 4.5 倍量的醯基化劑。

10. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之製造方法，其中 R 為環丙烷羰基。

11. 如申請專利範圍第 4 項之製造方法，其中將由化合物 B2 製造化合物 B3 的步驟於鹼存在下進行。

12. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之製造方法，其中進一步含有由含有化合物 C 的反應液藉由將化合物 C 進行結晶化而分離純化的步驟所成。

13. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之製造方法，其中更含有分離純化化合物 C 之溶媒合物結晶的方法該分離純化為含有下述 (a)、(b) 及 (c) 所成者；

(a) 將含有化合物 C 之反應液以選自乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丁酯、甲苯、氯苯、氯仿、二氯甲烷、二乙醚、二異丙醚、四氫呋喃及二噁烷所成群之有機溶劑進行萃取處理，將所得之萃取液經乾燥後或未經乾燥進行濃縮之步驟、

(b) 藉由將含有化合物 C 之反應液經乾燥固體化得到粗生成物後，將該粗生成物於選自乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丁酯、甲苯、氯苯、氯仿、二氯甲烷、二乙醚、二異丙醚、四氫呋喃、二噁烷、甲醇、及乙醇所成群之有機溶劑在室溫或加溫下進行溶解之步驟、或

(c) 藉由將含有化合物 C 之反應液經乾燥固體化得到

粗生成物後，將該粗生成物於選自乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丁酯、甲苯、氯苯、氯仿、二氯甲烷、二乙醚、二異丙醚、四氫呋喃、二噁烷、甲醇、及乙醇所成群之有機溶劑中，在室溫或加溫下進行溶解，於所得之溶解液中加入選自庚烷、己烷、及環己烷所成群之弱溶劑的步驟。

圖1

