

申請日期	90 年 7 月 25 日
案 號	90118209
類 別	

A4  
C4

(以上各欄由本局填註)

## 發 明 專 利 說 明 書

### 新 型

一、發明 新型名稱	中 文	
	英 文	
二、發明人 創作	姓 名	(4) 大衛 羅蘭德 Rowlands, David Alan
	國 籍	(4) 法國坡希艾爾迪明格諾八號
	住、居所	8, Ile de Migneaux, F 78300 Poissy, France
三、申請人	姓 名 (名稱)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6  
B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ， 有 無主張優先權

法國 2000年8月1日 00 10121 有主張優先權

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

## 五、發明說明(1)

本發明係關於新穎雜環化合物，其製法及作為藥物之用途，特別是抗菌劑之用途。

在期刊 J., Org. Chem., 第 37 冊，第 5 號，1972，第 697 到 699 頁中特別描述具有分子式  $C_{10}H_{18}N_2O$  之二環衍生物的製備。

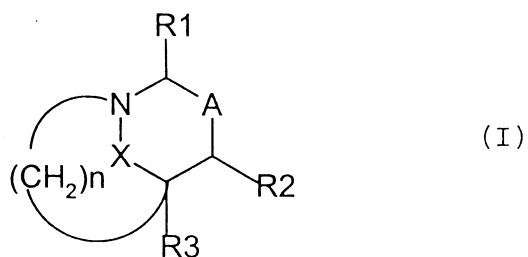
在期刊 J., Org. Chem. 第 45 冊，第 26 號，1980，第 5325 - 5326 頁中特別描述具有分子式  $C_6H_9NO_2$  和  $C_7H_{12}N_2O$  之二環衍生物的製備。

在期刊 Chemical Reviews, 1983, 第 83 冊，第 5 號，第 549 到 555 頁中特別描述具有分子式  $C_{10}H_{18}N_2O$  和  $C_7H_{12}NO_2$  之二環衍生物的製備。

在期刊 Chem. Angew Int. Ed. 2000, 39, n° 3, 第 625 到 628 頁中特別描述具有分子式  $C_{12}H_{12}N_2O$  之化合物的製備。

在這些文獻中沒有描述這些化合物在治療領域中的特別用途。

本發明之標的化合物為相當於下式 (I) 之化合物：



其中：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(2)

$R_1$  表示氫原子， $COOH$ ， $CN$ ， $COOR$ ，  
 $CONR_6$ ， $R_7$ ， $(CH_2)_n$ ， $R_5$  或  $\begin{array}{c} NR_6 \\ \diagup \\ C \\ \diagdown \\ NHR_7 \end{array}$  基，

$R$  選自由下列所組成之基：包含 1 到 6 個碳原子之烷基，選擇性經吡啶基或胺甲醯基取代，包含總數 3 到 9 個碳原子之  $-CH_2-$  烯基，包含 6 到 10 個碳原子之芳基或包含 7 到 11 個碳原子之芳烷基，芳基或芳烷基環選擇性經  $OH$ ， $NH_2$ ， $NO_2$ ，包含 1 到 6 個碳原子之烷基，包含從 1 到 6 個碳原子之烷氧基或經一或更多鹵素原子取代，

$R_6$  和  $R_7$  為相同或不同的選自由下列所組成之基：氫原子，包含 1 到 6 個碳原子的烷基，包含 6 到 10 個碳原子的芳基和包含 7 到 11 個碳原子的芳烷基，選擇性經胺甲醯基，脲基或二甲胺基取代，和經吡啶基取代之包含 1 到 6 個碳原子的烷基，

$n'$  和等於 1 或 2 和  $R_5$  選自由下列所組成之基：  
 $COOH$ ， $CN$ ， $OH$ ， $NH_2$ ， $CO-NR_6R_7$ ，  
 $COOR$ ， $OR$ ， $COH$ ， $OCOR$ ， $OCOOR$ ，  
 $CONHR$ ， $CONH_2$ ， $NHR$ ， $NHCOH$ ，  
 $NHCOR$ ， $NHSO_2R$ ， $NH-COOR$ ，  
 $NH-CO-NHR$  或  $NHCONH_2$ ， $R$ ， $R_6$  和  $R_7$  如上述定義；

$R_2$  表示氫原子或  $(CH_2)_{n'-1}R_5$  基， $n'-1$  等於 0，1 或 2，和  $R_5$  如上述定義；

$R_3$  表示氫原子或包含 1 到 6 個碳原子的烷基；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(3)

A 表示在  $R_1$  和  $R_2$  之二碳載體之間的鍵或  $\text{---} \overset{\text{C(H)}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}} \text{---} R_4$  基， $R_4$  表示氫原子或  $(CH_2)_{n'-1} R_5$  基， $n'-1$  和  $R_5$  如上述定義，虛線表示與  $R_1$  和  $R_2$  取代基的碳載體之一或其他的選擇性鍵；

$n$  等於 1 或 2；

X 表示以碳原子連接到氮原子之二價  $-\text{C}(\text{O})-\text{B}$  基，

B 表示以氧原子連接到羰基之二價

$-\text{O}-(CH_2)_{n'}-$  基，以氮原子連接至羰基之  
 $-\text{NR}_8-(CH_2)_{n'}-$  或  $-\text{NR}_8-\text{O}-$  基， $n'$  等於 0 或 1 和  $R_8$  選自由下列所組成之基：氫原子，OH，R，OR，Y，OY， $Y_1$ ， $OY_1$ ， $Y_2$ ， $OY_2$ ， $Y_3$ ， $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SOMR}$ ， $\text{OSiR}_a\text{R}_b\text{R}_c$ ，和  $\text{SiR}_a\text{R}_b\text{R}_c$  基， $R_a$ ， $R_b$  和  $R_c$  個別表示包含 1 到 6 個碳原子之直鏈或支鏈烷基或包含 6 到 10 個碳原子的芳基，R 如上述定義和  $m$  等於 0，1 或 2；

Y 選自由下列所組成之基： $\text{COH}$ ， $\text{COR}$ ， $\text{COOR}$ ， $\text{CONH}_2$ ， $\text{CONHR}$ ， $\text{CONHOH}$ ， $\text{CONHSO}_2\text{R}$ ， $\text{CH}_2\text{COOH}$ ， $\text{CH}_2\text{COOR}$ ， $\text{CH}_2\text{CONHOH}$ ， $\text{CH}_2\text{CONHCN}$ ， $\text{CH}_2$  四唑，經保護之  $\text{CH}_2$  四唑， $\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$ ， $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{R}$ ， $\text{CH}_2\text{PO}(\text{OR})_2$ ， $\text{CH}_2\text{PO}(\text{OR})(\text{OH})$ ， $\text{CH}_2\text{PO}(\text{R})(\text{OH})$  和  $\text{CH}_2\text{PO}(\text{OH})_2$  基，

$Y_1$  選自由下列所組成之基： $\text{SO}_2\text{R}$ ，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(4)

$\text{SO}_2\text{NHCOH}$  ,  $\text{SO}_2\text{NHCOR}$  ,  
 $\text{SO}_2\text{NHCOOR}$  ,  $\text{SO}_2\text{NHCONHR}$  ,  
 $\text{SO}_2\text{NHCONH}_2$  和  $\text{SO}_3\text{H}$  基 ,

$\text{Y}_2$  選自由下列所組成之基 :

$\text{PO}(\text{OH})_2$  ,  $\text{PO}(\text{OR})_2$  ,  $\text{PO}(\text{OH})(\text{OR})$   
 和  $\text{PO}(\text{OH})(\text{R})$  基 ,

$\text{Y}_3$  選自由下列所組成之基 : 四唑基 , 經 R 基取代的四  
 唑 , **squarate** , NH 或 NR 四唑 , 經 R 基取代之 NH 或  
 NR 四唑 ,  $\text{NH}\text{SO}_2\text{R}$  和  $\text{NR}\text{SO}_2$  , R 如上述定義 ;

其應了解當 n 等於 1 及 A 表示  $\begin{array}{c} \text{---C(H)---R}_4 \\ | \\ \text{---} \end{array}$  基 , 其中  
 $\text{R}_4$  為氫原子和

- X 表示  $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{CH}_2)_{n''}$  基 , 其中  
 $n''$  為 0 或 1 ,

- 或 X 表示  $-\text{CO}-\text{NR}_8-(\text{CH}_2)_{n''}$  基 , 其中  
 $n''$  為 1 和  $\text{R}_8$  為異丙基 ,

- 或 X 表示  $-\text{CON}-\text{R}_8-(\text{CH}_2)_{n''}$  基 , 其中  
 $n''$  為 0 和  $\text{R}_8$  為氫或苯基時 ,

所有的  $\text{R}_1$  ,  $\text{R}_2$  和  $\text{R}_3$  中不能夠同時表示氫原子。

本發明的一個標的也是該等化合物的鹽 , 其可與鹼或  
 有機或無機酸獲得 , 和可存在於某些條件下形成某些化合  
 物之內鹽。

包含在式 ( I ) 化合物中的不對稱碳原子可彼此獨立  
 具有 R , S 或 RS 組態 , 且因此也是本發明的一個標的 ,  
 式 ( I ) 化合物以純鏡像構物或純非鏡像構物的形式或以

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(5)

對異構物的混合物，特別是外消旋物或非鏡像構物混合物的形式存在。

後者之結果為該等取代基  $R_1$ ， $R_2$ ，和  $R_4$  在一側和  $X$  在另一側可相對於其所固定之環為順式及 / 或反式位置和本發明的一個標的因此為以順式異構物或反式異構物或混合物的形式存在之式 (I) 化合物。

包含 1 到 6 個碳原子之烷基意為甲基，乙基，丙基，異丙基，以及直鏈或支鏈丁基，戊基或己基。

包含 3 到 9 個碳原子之  $-CH_2-$  烯基意為例如丙烯基，或丁烯基，戊烯基或己烯基。

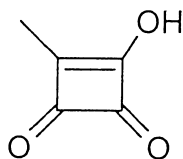
包含 6 到 10 個碳原子之芳基意為苯基或萘基。

或包含 7 到 11 個碳原子之芳烷基意為苯甲基，苯乙基或甲基萘基。

包含 1 到 6 個碳原子之烷氧基特別是意為甲氧基，乙氧基，丙氧基，異丙氧基，以及丁氧基，異丁氧基，二級 - 丁氧基或三級 - 丁氧基。

鹵素原子意為氟，氯，溴或碘原子。

squarate，被了解的是下式的基：



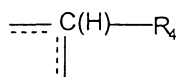
式 (I) 產物的酸式鹽之中，尤其可提及該等與無機酸，例如氫氯酸，氫溴酸，氫碘酸，硫酸或磷酸或與有機

### 五、發明說明(6)

酸例如甲酸，乙酸，三氟乙酸，丙酸，苯甲酸，順丁烯二酸，延胡索酸，玻璃珀酸，酒石酸，檸檬酸，草酸，二羥乙酸，天門冬胺酸，烷磺酸，例如甲烷和乙烷磺酸，芳基磺酸，例如苯和對甲苯磺酸所形成者。

在式(I)產物的鹼式鹽之中，尤其可提及該等與無機鹼例如，氫氧化鈉，鉀，鋰，鈣，鎂或銨或與有機鹼例如，甲胺，丙胺，三甲胺，二乙胺，三乙胺，N，N-二甲基乙醇胺，參(羥甲基)胺甲烷，乙醇胺，吡啶，甲基吡啶，二環己胺，嗎福林，苯甲胺，普魯卡因鹼，賴胺酸，精胺酸，組織胺酸，N-甲基還原葡萄糖胺，或也是磷鹽，例如該等烷基-磷，芳基-磷，烷基-芳基-磷，烯基-芳基-磷或季銨鹽例如肆-正丁基-銨鹽所形成者。

在式(I)化合物之中，本發明的特別的為n等於1者以及該等其中表示如上述定義之基



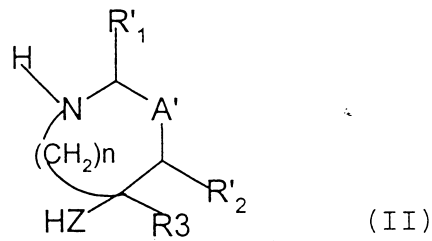
且在其中特別是該等其中R<sub>4</sub>表示氫原子者。

在式(I)化合物之中，本發明特別之標的也是該等其中X表示-CO-B二價基，其中B表示如上述定義之-NR<sub>8</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-者和更特別地，在這些之中，該等R<sub>8</sub>為Y<sub>1</sub>或OY<sub>1</sub>基，其中Y<sub>1</sub>如上述定義。

在式(I)化合物之中，本發明相當特別之標的為具有下列名稱的化合物：

訂

## 五、發明說明(8)



其中

$R'_1$  表示氫原子或  $CN$ ，經保護之  $COOH$ ， $COOR'$ ， $(CH_2)_n R'_5$ ， $CONR_6$ ， $R_7$  或經保護之  $\begin{matrix} NR_6 \\ \diagup \\ C \\ \diagdown \\ NHR_7 \end{matrix}$  基，

$R_6$  和  $R_7$  如上述定義和  $R'$  和  $R'_5$  具有分別上述  $R$  和  $R_5$  之定義，其中選擇性存在之反應性官可被保護；

$R'_2$  表示氫原子或  $(CH_2)_{n'} R'_5$  基， $n'$  和  $R'_5$  如上述定義；

$R_3$  如前定義；

$A'$  表示在  $R_1$  和  $R_2$  之二碳載體之間的鍵或  $\begin{matrix} \text{---} C(H) - R'_4 \\ | \\ \text{---} \end{matrix}$  基， $R'_4$  表示氫原子或  $(CH_2)_{n'} R'_5$  基， $n'$  和  $R'_5$  如上述定義，虛線表示與  $R'_1$  和  $R'_2$  取代基的碳載體之一或其他的選擇性鍵；

$n$  如前述定義；

$H_z$  表示  $HO - (CH_2)_{n''} -$ ， $HNR'_8 -$

$(CH_2)_{n''} -$  或  $HNR'_8 - O -$  團體， $n''$  如前述定義

和  $R'_8$  表示氫原子，經保護之  $OH$ ， $R'$ ， $OR'$  基，

$Y'$  或  $OY'$  基， $Y'$  選自  $COH$ ， $COR'$ ，

$COOR'$ ， $CONH_2$ ， $CONHR'$ ，經保護之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(9)

$\text{CONHOH}$ ， $\text{CONHSO}_2\text{R}'$ ，經保護之

$\text{CH}_2\text{COOH}$ ， $\text{CH}_2\text{COOR}'$ ，經保護之

$\text{CH}_2\text{CONHOH}$ ， $\text{CH}_2\text{CONHCN}$ ，經  $\text{R}'$  取代之

$\text{CH}_2$  四唑， $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{R}'$ ， $\text{CH}_2\text{PO}(\text{OR}')_2$ ，

經保護之  $\text{CH}_2\text{SO}_3$ ，經保護之  $\text{CH}_2\text{PO}(\text{OR}')(\text{OH})$ ，

經保護之  $\text{CH}_2\text{PO}(\text{R}')\text{OH}$ ，經保護之

$\text{CH}_2\text{PO}(\text{OH})_2$  基， $\text{Y}'_1$  或  $\text{OY}'_1$  基， $\text{Y}'_1$  選自

： $\text{SO}_2\text{R}'$ ， $\text{SO}_2\text{NHCOH}$ ， $\text{SO}_2\text{NHCOOR}'$ ，

$\text{SO}_2\text{NHCOOR}'$ ， $\text{SO}_2\text{NHCONH}_2$ ，

$\text{SO}_2\text{NHCONHR}'$  和經保護之  $\text{SO}_3\text{H}$  基，

$\text{Y}'_2$  或  $\text{OY}'_2$ ，其中  $\text{Y}'_2$  表示  $\text{PO}(\text{OH})_2$ ，經

保護之  $\text{PO}(\text{OR}')$ ，經保護之  $\text{PO}(\text{OH})(\text{R}')$

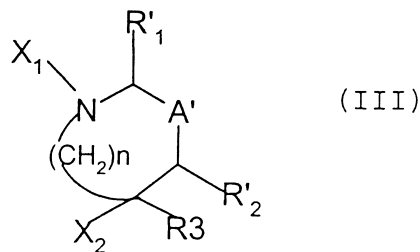
基或  $\text{PO}(\text{OR}')_2$ ，或  $\text{Y}'_3$  基， $\text{Y}'_3$  選自經保護之

四唑基，經  $\text{R}'$  基取代的四唑， $\text{NH}$  或  $\text{NR}'$  保護之四唑

，經  $\text{R}'$  基取代的  $\text{NH}$  或  $\text{NR}$  四唑， $\text{NHSO}_2\text{R}'$  和

$\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}'$ ， $\text{R}'$  如上述定義；

以獲得下式之中間產物：



其中

$\text{R}'_1$ ， $\text{R}'_2$ ， $\text{R}_3$ ， $\text{A}'$  及  $n$  具與上述相同之意義

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 10 )

，及  $X_1$  為氫原子及  $X_2$  表示  $-Z-CO-X_3$  基， $X_3$  表示羰基化劑之其餘者，或  $X_2$  為  $-ZH$  基及  $X_1$  表示  $CO-X_3$  基， $X_3$  如前述所義；

b) 一階段，在此期間環化先前所得之中間產物，在鹼存在下，及其中

c) 若適當，進行階段 a) 及 / 或階段 b) 接著一種或多種之下列反應，於適當之順序：

- 反應性官能基之保護作用，
- 反應性官能基之去保護作用，
- 酯化作用，
- 皂化作用，
- 硫酸鹽化作用，
- 磷酸鹽化作用 ( phosphation ) ，
- 醯胺化作用，
- 醯化作用，
- 磺醯化作用；
- 烷基化作用；
- 雙鍵之引進；
- 脲基之形成；
- 四唑之引進；
- 羧酸之還原作用
- 醯胺至脛之脫水作用；
- 戊鹽作用；
- 離子交換；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 11 )

- 非鏡像構物之解析或分離；
- 硫化物至亞碲及／或碲的氧化作用。

作為羰基化劑，可使用一種例如光氣，雙光氣，三光氣的試劑，一種氯甲酸芳基酯例如氯甲酸苯基酯或氯甲酸 p - 硝苯基酯，一種氯甲酸芳烷基酯例如氯甲酸苯甲基酯，一種氯甲酸烷基酯例如氯甲酸甲基酯，一種氯甲酸烯基酯例如氯甲酸烯丙基酯，一種碳酸氫烷基酯例如碳酸氫三級 - 丁基酯，羰基二咪唑及其混合物。

反應較佳在鹼或鹼的混合物存在下發生，該鹼中和所形成的酸。其特別可為胺例如三乙胺，二異丙基乙胺，吡啶，或二甲胺基吡啶。然而，反應能也可使用式 I I 起始產物作為鹼進行。因此使用過量。實例給予於實驗部份。

如果適當，式 I I 的產物以酸式鹽形式使用，例如鹽酸鹽或三氟乙酸鹽。

作為階段 b ) 中的鹼，也可使用胺，亦或鹼或鹼土金屬的氫化物，醇化物，醯胺或碳酸鹽。

胺可選自例如上列。

當做氫化物，可別使用氫化鈉或鉀。

作為鹼金屬醇化物，較佳使用三級 - 丁醇鉀。

作為鹼金屬醯胺，可特別使用雙 ( 三甲基甲矽烷基 ) 醯胺鋰。

作為碳酸鹽，可特別使用碳酸或碳酸氫鈉或鉀。

如果適當，在羰基化反應期間可獲得於產生酸式鹽且特別是產生鹽酸鹽形式之式 I I I 的中間產物。它然後以

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 12 )

此形式使用於在環化反應中。

選擇性地，環化作用可在沒有式 I I I 中間產物的單離下進行。

階段 c ) 中所述之反應一般為標準反應，為諳熟該技藝者已知的。

該等適合於選擇性保護之反應性功能為羧酸，胺，醯胺，羥基和羥胺官能。

酸官能的保護特別是以烷基酯，烯丙基，苯甲基，二苯甲基或 p - 硝苯甲基酯的形式進行。

去保護係藉由皂化，酸解，氫解，亦或使用鈹 0 之溶解化合物的裂解進行。

保護和去保護的實例提供於後文實驗部份中。

胺和醯胺的保護作用係特別藉由苯甲基化衍生物的形式，胺基甲酸酯，特別是烯丙基，苯甲基，苯基或三級 - 丁基的形式進行。或也以矽烷基化衍生物的形式例如三級丁基二甲基，三甲基，三苯基或也二苯基三級丁基 - 矽烷基衍生物。

去保護進行係，視保護基的性質而定，藉由在液態氫中的鈉或鋰，藉由氫解或使用鈹 0 之溶解化合物，藉由酸的作用，或藉由氟化四丁基銨的作用進行。

實例提供於後文實驗部份中。

羥胺的保護特別係以苯甲基或烯丙基醚的形式進行。

醚的裂解用係藉由氫解或使用鈹 0 之溶解化合物進行。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 13 )

說明提供於後文實驗部份中。

醇的保護作用係在標準方式下進行，以醚，酯或碳酸鹽的形式。醚可為烷基或烷氧烷基醚，較佳甲基或甲氧基乙氧基甲基醚，芳基或較佳芳烷基醚，例如苯甲基或矽烷基化醚，例如該上述該等矽烷基化衍生物。酯的裂解可為諳熟該技藝者已知的任何可裂解酯和較佳乙酸酯，丙酸酯或苯甲酸酯或 p - 硝基苯甲酸酯。碳酸鹽可為例如碳酸甲基，三級 - 丁基，烯丙基，苯甲基或 p - 硝基苯甲基酯。

去保護作用可藉由諳熟該已知的方法進行，特別是皂化，氫解，藉由鈹 O 溶解化合物的裂解，酸介質中的水解或也為該等矽烷基化衍生物，以氟化四丁基銨物處理。

實例提供於實驗部份中。

硫酸鹽化反應係藉由  $S O_3$  - 胺錯合物  $S O_3$  - 吡啶或  $S O_3$  - 二甲基甲醯胺之作用，藉由在吡啶中操作進行，所形成之鹽，例如吡啶鹽，然後可例如被另一胺，四級銨或鹼金屬的鹽交換。實例提供於實驗部份中。

磷酸鹽化反應係例如藉由氯磷酸酯例如氯磷酸二甲基，二苯甲基或二苯基酯的作用進行。

醯胺化反應係從以羧酸開始使用活化劑例如氯甲酸烷基酯或 E D C I，藉由氫氧化銨或適當的胺或其酸式鹽的作用進行。實例提供於後文實驗部份中。

醯化和磺化反應係在適當的鹵化物或羧酸酐的作用或適當的磺醯基鹵醯分別進行。數個實例提供於後文實驗部份中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 15 )

等包含一種具有酸性質之雜環有關。在第一種情形中，操作係藉由加入適當鹼例如該等先前所述者進行。在第二種情形中，在  $\text{SO}_3$ -吡啶化合物的作用期間直接地獲得吡錠鹽，及其他鹽從此吡錠鹽獲得。在任一情形中，其可藉由在樹脂上之離子交換進行。成鹽作用的實例出現於後文實驗部份中。

鏡像構物和非鏡像構物的分離可依照諳熟該技藝者已知的技術，特別是層析法進行。

以及經由前描述的方法，式 ( I ) 化合物當然可藉由該等使用於開始式 ( I I ) 化合物之方法獲得，其中  $\text{R}'_1$ ， $\text{A}'$ ， $\text{R}'_2$ ， $\text{R}_3$  和  $\text{HZ}$  具有直接 ( 沒有轉化 ) 導致所要製備的化合物之值。如果適當的，該等具有這值者，其將包含反應性官能例如等上述提及者，接著環化階段 b 或在合成中的任何其他適當時間之後發生被保護，去保護。然後如上所述進行保護和去保護。

該等方法提供在後文實驗部份中。

通式 ( I ) 的產物具有對葛蘭氏 ( + ) 細菌例如葡萄球菌 ( staphylococci ) 非常好之抗菌活性。其對葛蘭氏 ( - ) 細菌的效力，特別是大腸菌的細菌特別地值得注意。

這些性質與該等產物和其酸式鹽和藥學上可接受的鹼適合於作為治療葛氏細菌敏感之感染，特別是葡萄球菌感染 ( staphylococcia )，例如葡萄球菌敗血症，臉或皮膚之惡性葡萄球菌感染，膿皮病，膿毒性或化膿性創傷，炭疽，蜂窩織炎，丹毒，急性的，早期或後一流行性感冒葡萄

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 18 )

這些組成物可特別以欲臨時溶解在適當媒液 ( 例如 apyrogenic 滅菌水 ) 中之粉末的形式存在。

投藥劑量根據欲治療的疾病，討論中的病人，投藥路徑及產品考量而改變。其可為，例如，在每天 0 . 2 5 0 克和 1 0 克之間，以人類口服路徑，使用實施例 1 中所述的產物或亦每天 0 . 2 5 克和 1 0 克之間，以肌肉內或靜脈內路徑。

式 ( I ) 的產品也可作為外科工具之消毒劑使用。

最後，本發明的一個標的為式 ( I I I ) 的產物，如同先前定義和其與酸的鹽，且特別是其鹽酸鹽，作為新穎工業產物和特別是作為製備式 ( I ) 產物所必需的中間產物。

式 ( I I ) 的產物為已知或可藉由該技藝者已知的方法製備。

參考後文實驗部份所提供之文獻和製備。

下列實施例舉例說明本發明，然而沒有限制其範圍。

### 實施例

在下列實施例中使用下列縮寫：

D E A D : 偶氮基二羧酸二乙基酯

T E A : 三乙胺

D M A P : 4 - 二甲胺基 - 吡啶

E D C I : 1 - ( 3 - 二甲胺基 - 丙基 ) - 3 - 乙基

碳化二亞胺鹽酸鹽

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 19 )

T H F : 四氫呋喃

A I B N : 2 , 2 ' - 偶氮 - 雙 - 異丁腈

M : 分子莫耳重量

M S : 質譜分析法

E I : 電子撞擊

S I M S : 二級離子質譜分析法

F A B : 快速原子轟擊

## 實施例 1

順式 - 7 - 氧代 - 6 - 氧雜 - 1 - 氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 4 - 丙酸二苯基甲基酯

3 . 1 6 克 ( 1 0 . 6 毫莫耳 ) 之 3 - 氧代 - 1 - ( 苯甲基 ) - 4 - 哌啶丙酸的鹽酸鹽 ( 描述在日本專利申請案 J 5 4 0 9 8 - 7 7 2 ) 與 1 0 0 毫升的乙醇混合和冷卻到 1 0 ° C 。

在氮流下，經過 1 5 分鐘加入 1 . 8 4 克的 N a B H <sub>4</sub>，同時溫度保持在 8 和 1 3 ° C 之間。使溫度升到室溫，且接觸反應介質 1 小時 3 0 分鐘。加入另外 3 8 0 毫克的 N a B H <sub>4</sub>，且使反應介質在室溫反應過夜。

在減壓下蒸發掉溶劑，將殘餘物溶解在 5 0 毫升水中，且使用濃鹽酸將 p H 調節至 1 0 到 2。再次在減壓下蒸發反應介質。固體殘餘物 ( 大約 1 0 . 8 克 ) 以 1 0 0 毫升乙醇洗滌兩次，然後在減壓下蒸發掉溶劑。

如此獲得 3 . 1 0 克之 3 - 羥基 - 1 - ( 苯基甲基 )

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 20 )

— 4 — 哌啶丙酸的鹽酸鹽 (  $M = 299.7$  克 ) , 其對應於 97% 的產率。

3.10 克 ( 10.3 毫莫耳 ) 先前獲得之化合物 , 以 100 毫升的乙醇稀釋 , 然後加入 900 毫克之預氫化重量 % 和在 30 毫升乙醇中之 Pd / C 。

使反應介質在氫氣下於常壓過夜 , 然後藉由過濾除去催化劑且在減壓下蒸發除去乙醇。

獲得 1.90 克反式 - 3 - 羥基 - 4 - 哌啶丙酸的鹽酸鹽 (  $M = 209.6$  克 ) , 也就是 88% 的產率。

混合 1.79 克 ( 8.54 毫莫耳 ) 先前獲得之化合物和 20 毫升乙醇及 20 毫升水。

加入濃碳酸鈉直到 P h 為大約 8.5 。

然後 , 加入 1 毫升的氯甲酸烯丙基酯和濃碳酸鈉以使 p H 保持在 8 和 9 之間。

反應混合物以乙酸乙酯萃取 , 然後水相以加入濃鹽酸化到 p H 2 和以乙酸乙酯再萃取。在乾燥和在減壓下蒸發溶劑之後 , 獲得 1.69 克的粗產物 , 其溶解在二氯甲烷和乙醇的混合物中 , 然後過濾溶劑和再次在減少壓下蒸發。

如此獲得 1.40 克反式 - 3 - 羥基 - 1 - [ ( 2 - 丙烯氧基 ) 羰基 ] - 4 - 哌啶丙酸 (  $M = 257$  克 ) , 也就是 60% 的產率。

在氮氣下於 0 °C 將 3.24 克 ( 12.6 毫莫耳 ) 上述羥基酸和 6.4 克的三苯基膦溶解在 60 毫升四氫呋喃

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 21 )

中。然後加入 2 . 5 毫升的 D E A D 和在 1 5 分鐘之後反應混合物在減壓下蒸發以便獲得 1 2 克的粗產物。反應介質在矽石上以二氯甲烷和乙酸乙酯 9 / 1 , 8 / 2 , 7 / 3 的混合物漸進溶離之層析法純化，以分開順式和反式內酯。

如此獲得 2 . 7 2 克具有減少 D E A D 和磷氧化物的混合物之順式內酯。

此產物再次放置在 1 0 毫升的 D M E 的溶液中及加入 8 毫升 1 N N a O H 溶液。在接觸 1 小時之後，反應混合物以乙酸乙酯萃取兩次，然後以 2 N H C l 酸化到 p H 2 , 和以乙酸乙酯再萃取。在減壓下乾燥和蒸發溶劑之後，獲得 1 . 0 7 克羥基 - 酸。

將 1 . 0 克粗羥基 - 酸溶解在 5 毫升二氯甲烷和 2 毫升甲醇的混合物中，然後以過量在二氯甲烷中之二苯基二重氮甲烷處理，直到起始產物消失。在減壓下蒸發掉溶劑，且產物以層析法純化以便得 1 . 3 9 克的順式 - 3 - 羥基 - 1 - [ ( 2 - 丙烯氧基 ) 羰基 ] - 4 - 哌啶丙酸二苯基甲基酯 ( M = 4 2 3 克 ) ，也就是 2 6 % 的總產率。

然後在氮氣下將 1 . 2 克 ( 2 . 8 3 毫莫耳 ) 先前獲得的產物溶解於 2 3 毫升的二氯甲烷中。然後加入 3 9 0  $\mu$  l 的乙酸，然後 8 6 0  $\mu$  l B u <sub>3</sub> S n H 和 7 0 毫克的 P d ( P P h <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> 。

在減壓下蒸發掉溶劑以便獲得 3 . 8 2 克的粗產物，其以石油醚洗滌。獲得 1 . 2 7 克產物，其在矽石上以二

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 22 )

氯甲烷，然後以二氯甲烷和甲醇的 9 5 / 5，然後 9 0 / 1 0 混合物過濾。如此獲得 0 . 8 7 克順式 - 3 - 羥基 - 4 - 哌啶丙酸二苯基甲基酯 ( M = 3 3 9 克 )，也就是 7 7 % 的產率。

將 4 0 0 毫克 ( 1 . 0 0 毫莫耳 ) 先前獲得之化合物溶解在 2 5 毫升的二氯甲烷中，加 8 0  $\mu$  l 的入雙光氣 ( C l <sub>3</sub> C O C O C l )，3 3 6  $\mu$  l 的 T E A，1 4 4 毫克的 D M A P。

反應介質在室溫反應五小時 3 0 分鐘，然後以二氯甲烷稀釋，接著以酒石酸之 1 0 % 水溶液，然後以 p H 7 之磷酸鈉緩衝液的溶液洗滌，有機相經過硫酸鈉乾燥，然後在減壓下蒸發掉溶劑。如此獲得 3 8 0 毫克的粗產物。

藉由在矽石上以具有 0 . 1 % 水之二氯甲烷 / 乙酸乙酯混合物 9 5 / 5 溶離之層析法進行純化作用。獲得 1 8 4 毫克的標題化合物 ( M = 3 6 5 . 4 3 克，也就是 5 0 % 的產率。

### 質子之 N M R 光譜

在 C D C l <sub>3</sub> 中，於 3 0 0 M H z，峰的化學位移 ( p p m ) 及峰裂數：

1 . 6 0 t o 1 . 8 8 ( m ) :

N C H<sub>2</sub> - C H<sub>2</sub> - CH ; 2 . 4 8 ( m ) :

C H <sub>2</sub> - C H<sub>2</sub> - C O ; 2 . 7 8 ( d ) - 2 . 9 0 ( m )

- 3 . 3 3 t o 3 . 4 7 ( m ) :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 23 )

$C H_2 - N - C H_2$ ; 4 · 5 0 ( d ) :  $C H O - C H_2$  ;

6 · 8 9 ( s ) :  $C O_2 C H ( C_6 H_5 )_2$  ;

7 · 3 3 ( m ) :  $( C_6 H_5 )_2$  。

$I R ( C H C l_3 )$  : 1 7 8 4 , 1 7 3 4 , 1 6 0 0 ,

1 5 8 5 , 1 4 9 6  $c m^{-1}$

$M S ( 正 電 動 噴 霧 ) m / z$  :  $[ M ]^+ = 3 6 5$

## 實施例 1 a

順式 - 7 - 氧代 - 6 - 氧雜 - 1 - 氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 4 - 丙酸

將 1 7 6 毫克 ( 0 . 4 8 2 毫莫耳 ) 先前獲得的產物溶解在 1 0 毫升的丙酮中。加入 9 0 毫克的 1 0 重量 % 之  $P d / C$  。

反應介質在常壓氫氣下反應 3 小時。也加入的 2 5 毫克催化劑，且反應繼續 1 小時 1 5 分鐘。

過濾催化劑然後在減壓下蒸發掉溶劑以便獲得 1 4 6 毫克的產物。

產物在 1 0 毫升丙酮中與 3 5 毫克的 1 0 重量 % 之  $P d / C$  於氫氣下反應，且反應經 1 小時完成。

然後藉由過濾分離催化劑且在減壓下蒸發濾液。獲得 1 3 7 毫克的粗產物，其從乙醚和石油醚的混合物結晶。

如此獲得 7 5 毫克所尋找的產物 (  $M = 1 9 9$  克 ) ，也就是 7 8 % 的產率。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 24 )

質子之 N M R 光譜

在 C D C l<sub>3</sub> 中，於 2 5 0 M H z，峰的化學位移 ( p p m ) 及峰裂數：

1 . 3 0 t o 1 . 6 3 ( m ) a n d

1 . 8 8 ( m ) : N C H<sub>2</sub> - C H<sub>2</sub> - C H ;

2 . 2 5 ( t ) : C H<sub>2</sub> - C H<sub>2</sub> - C O ;

3 . 0 6 ( m ) 及 3 . 3 8 ( m ) :

C H<sub>2</sub> - N - C H<sub>2</sub> ; 4 . 6 5 ( d ) :

C - C HO - C H<sub>2</sub> ; 1 2 . 0 8 ( s ) : M o b i l e H .

I R ( 液體石臘 ) : 1 7 8 5 , 1 7 1 7 c m<sup>-1</sup>

M S ( F A B ) m / z : [ M + H ]<sup>+</sup> = 2 0 0 ; 1 5 9

## 實施例 2

反式 - 7 - 氧代 - 6 - 氧雜 - 1 - 氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 4 - 乙酸二苯基甲基酯

在惰性大氣下混合 9 4 毫克 ( 0 . 2 5 9 毫莫耳 ) 反式 - 3 - 羥基 - 4 - 哌啶 - 乙酸二苯基甲基酯化合物的鹽酸鹽 ( M = 3 6 1 . 8 7 克 ) ( 描述在 Eur. J. Med. Chem-Chim. Ther- 1 9 8 2 - 1 7 ( 6 ) 5 3 1 - 5 ) 和 7 毫升的二氯甲烷。

使用冰浴將反應介質冷卻和注入 1 9 μ l 雙光氣。攪動反應介質 2 5 分鐘，然後注入 7 2 μ l 的 T E A。反應介質在室溫下攪動 3 0 分鐘，且在減壓下蒸發掉溶劑。

然後將反應介質溶解在 7 毫升的甲苯中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 25 )

加入  $36 \mu\text{l}$  的 TEA 然後 31 毫克的 DMA P。

反應介質於  $100^\circ\text{C}$  加熱 15 分鐘，然後回到室溫，接著以 4 毫升 10% 在水中的酒石酸洗滌 2 次，然後以 4 毫升使用氯化鈉飽和的水洗滌。

反應介質經過硫酸鎂乾燥和過濾，然後在減壓下蒸發掉溶劑。

獲得 78 毫克油狀物，其在矽石上以二氯甲烷和乙酸乙酯的混合物 95 / 5 當做溶離劑層析。

如此獲得 35.7 毫克之預期化合物 ( $M = 351.405$  克)，於白色結晶形式，也就是 39% 的產率。

## 實施例 2 a

反式 - 7 - 氧代 - 6 - 氧雜 - 1 - 氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 4 - 乙酸

在惰性大氣下混合 38.7 毫克 ( 0.110 毫莫耳 ) 在實施例 2 獲得的產物以及 2 毫升的丙酮和 38 毫克的 10 重量 % 之 Pd / C 催化劑。

反應介質放置在常壓氫氣下。

使反應介質反應 45 分鐘，然後藉由過濾除去催化劑且在減壓下蒸發掉溶劑。

如此獲得 32.6 毫克粗產物。

進行從乙醚再結晶以便獲得 14.2 毫克白色結晶之預期化合物 ( $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NO}_4 - M = 185.181$  克)，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 26 )

也就是 69 % 的產率。

## 實施例 3

順式 - 7 - 氧代 - 6 - 氧雜 - 1 - 氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 4 - 乙酸二苯基甲基酯

混合 1 . 5 克 ( 5 . 7 8 毫莫耳 ) 反式 - 1 - [ ( 1 , 1 - 二甲基乙氧基 ) 羰基 ] - 3 - 羥基 - 4 - 哌啶乙酸 ( 描述在 Eur. J. Med. Chem-Chim. Ther- 1 9 8 2 - 1 7 ( 6 ) 5 3 1 - 5 ) , 7 毫升的二氯甲烷 , 3 . 0 3 克的三苯基膦和 2 2 毫升的四氫呋喃。

加入 0 . 9 1 毫升 D E A D 在 0 . 2 . 5 毫升四氫呋喃中之溶液。使反應介質反應 3 小時 2 0 分鐘 , 然後加入 8 . 7 毫升的 1 N 碳酸鈉且攪動進行 1 小時 1 5 分鐘。接著以乙酸乙酯萃取兩次 , 然後以 2 N 鹽酸調節到 p H 2 , 然後以乙酸乙酯萃取三次。

合併有機相及以氯化鈉飽和之水洗滌 , 然後經過硫酸鎂乾燥且在減壓下蒸餾掉溶劑。

如此獲得 1 . 3 7 克白色結晶的 ( 3 a .  $\alpha$  . , 7 a . ,  $\alpha$  . ) - 六氫 - 2 - 氧代 - 呋喃並 [ 2 , 3 - c ] 吡啶 - 6 ( 2 H ) - 羧酸 1 , 1 - 二甲基乙基酯 (  $C_{12}H_{21}NO_5 - M = 259.304$  克 ) , 也就是 9 1 % 的產率。

在惰性大氣下起混合 1 . 3 7 克 ( 5 . 2 8 毫莫耳 ) 先前獲得之化合物及 3 2 毫升的二氯甲烷。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 27 )

引進過量之二苯基二疊氮基甲烷在二氯甲烷中的溶液，直到起始產物消失。

然後在減壓下蒸發掉溶劑和如此獲得之 2 . 8 1 克粗產物，其在矽石上以層析法純化，使用二氯甲烷，然後 9 5 / 5 二氯甲烷 / 乙酸乙酯混合物當做溶離劑。

獲得 2 . 0 0 克白色結晶的順式 - 1 - [ ( 1 , 1 - 二甲基乙氧基 ) 羰基 ] - 3 - 羥基 - 4 - 哌啶乙酸二苯基甲基酯，( M = 4 2 5 . 5 2 8 克 )，也就是 8 9 % 的產率。

引進 0 . 6 克 ( 1 . 4 1 個毫莫耳 ) 先前獲得之化合物及 1 . 9 3 毫升氯化氫在甲醇中的 7 . 3 莫耳 / 升溶液。

在室溫攪拌反應介質和在 1 5 分鐘之後，加入 1 毫升的二氯甲烷。

在另 1 5 分鐘之後，在減壓下蒸發反應介質。

也加入二氯甲烷，然後再一次蒸發反應介質。此操作重複幾次。

然後從乙醚中結晶產物。

如此獲得 0 . 4 4 克具有分子式  $C_{20}H_{23}NO_3$ ，HC 1 ( M = 3 6 1 . 8 7 1 克 ) 的順式 - 3 - 羥基 - 4 - 哌啶乙酸二苯基甲基酯的鹽酸鹽，也就是 8 6 % 的產率。

此反應也導致可變量的 ( 3 a . a . , 7 a . , a . ) - 六氫 - 吡喃並 [ 2 , 3 - c ] 吡啶 - 2 ( 3 H ) - 酮

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 28 )

內酯鹽酸鹽，(  $M = 177.6$  克 )。

在惰性大氣下混合  $0.28$  克 (  $0.77$  毫莫耳 ) 先前獲得之化合物  $C_{20}H_{23}NO_3$ ， $HCl$  及  $19$  毫升的二氯甲烷。

於  $0^\circ C$  加入  $60 \mu l$  雙光氣及進行攪動。25 分鐘之後引進  $0.32$  毫升 TEA。然後加入  $94$  毫克 DMAP，且使反應介質回到室溫。

攪動反應介質 4 小時 15 分鐘，然後以酒石酸的  $10\%$  水溶液，然後氯化鈉飽和之水連續洗滌。

接著經過硫酸鎂乾燥，過濾和在減壓下蒸發溶劑。

如此獲得  $0.265$  克之預期化合物，具分子式  $C_{21}H_{21}NO_4$  (  $M = 351.405$  克 )，也就是  $98\%$  的產率。

質子之 NMR 光譜

在  $CDCl_3$  中，於  $250 MHz$ ，峰的化學位移 ( ppm ) 及峰裂數：

$1.82$  ( m ) :  $NCH_2 - CH_2$  ;  $2.30$

t o  $2.70$  ( m ) :  $CO - CH_2 - CH$  ;

$2.93$  ( d ) -  $2.99$  ( dt ) 及

$3.45$  ( m ) :  $CH_2 - N - CH_2$  ;

$4.60$  ( d ) :  $CH - CH_2O - CH_2$  ;

$6.87$  ( s ) :  $CO_2CH(C_6H_5)_2$  ;

$7.10$  t o  $7.35$  ( m ) :  $(C_6H_5)_2$  。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 29 )

IR ( C H C l <sub>3</sub> ) : 1 7 8 6 , 1 7 3 4 , 1 6 0 0 , 1 5 8 7 , 1 4 9 6 c m <sup>-1</sup> 。

MS ( S I M S ) m / z : [ M + N a ] <sup>+</sup> = 3 7 4 <sup>+</sup> 。

## 實施例 3 a

順式 - 7 - 氧代 - 6 - 氧雜 - 1 - 氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 4 - 乙酸

混合 5 5 毫克 ( 0 . 1 5 6 毫莫耳 ) 在實施例 3 獲得之產物 , 3 毫升的乙酸乙酯及 5 5 毫克之 1 0 % P d / C 催化劑 。

將反應介質放置常壓氫氣下 。

使反應介質反應 1 小時 3 0 分鐘 , 然後過濾催化劑且在減壓下蒸發濾液 。

如此獲得 3 8 毫克粗產物 , 其從戊烷和乙醚之混合物中結晶 。

在此方式中回收 1 6 毫克白色結晶之預期化合物 ( M = 1 8 5 . 1 8 1 克 ) , 也就是 5 5 % 的產率 。

質子之 N M R 光譜

在 C D C l <sub>3</sub> 中 , 於 2 5 0 M H z , 峰的化學位移 ( p p m ) 及峰裂數 :

1 . 6 3 t o 1 . 8 6 ( m ) 及  
1 . 9 1 ( m ) : N C H <sub>2</sub> - C H <sub>2</sub> ;  
2 . 2 7 t o 2 . 4 9 ( m ) 及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 30 )

2 · 5 4 ( d d ) : C O - C H<sub>2</sub> - C H ;

2 · 9 8 ( d ) 及 3 · 5 4 ( d ) :

C H<sub>2</sub> - N - C H<sub>2</sub> - C H<sub>2</sub> ; 3 · 0 4 ( d t )

a n d 3 · 4 1 ( d d ) : C H<sub>2</sub> - N - C H<sub>2</sub> - C H<sub>2</sub>

; 4 · 7 1 ( d ) : C H - C HO - C H<sub>2</sub> 。

I R ( 液體石臘 ) : 1 7 8 4 , 1 7 3 4 , 1 6 8 6 c m<sup>-1</sup> 。

M S ( S I M S ) m / z : [ M + H ]<sup>+</sup> = 1 8 6<sup>+</sup> ,  
1 6 7<sup>+</sup> 。

## 實施例 3 b

順式 - 7 - 氧代 - 6 - 氧雜 - 1 - 氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 4 - 乙酸甲基酯

然後將 7 8 毫克 ( 0 . 4 2 1 毫莫耳 ) 在實施例 3 a 獲得的化合物溶解在 1 毫升的二氯甲烷中。

逐滴加入過量重氮甲烷直到保持黃色著色，然後在減壓下蒸發掉溶劑。

如此獲得 8 0 毫克粗產物，其在矽石上以二氯甲烷 / 乙酸乙酯混合物 9 5 / 5 溶離的層析法純化。如此獲得 8 . 2 毫克的預期化合物 ( M = 1 9 9 . 2 0 8 克 ) ，也就是 1 0 % 的產率。

實施例 4

順式 - 7 - 氧代 - 6 - 氧雜 - 1 - 氮雜二環 [ 3 , 2 , 1

( 請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁 )

訂

## 五、發明說明 ( 31 )

] 辛烷 - 4 - 乙腈

67 毫克 ( 0.38 毫莫耳 ) 在實施例 3 製得之 ( 3 a . ,  $\alpha$  . , 7 a . ,  $\alpha$  . , ) - 六氫 - 咪喃並 [ 2 , 3 - c ] 吡啶 - 2 ( 3 H ) - 酮鹽酸鹽 ( M = 177.6 克 ) 溶解在 1 毫升於甲醇中的 4.17 莫耳 / 升的氨溶液。

攪動反應介質 5 小時，在減壓下蒸發掉溶劑，然後再次加入 1 毫升在甲醇中的氨溶液且繼續反應 18 小時。

在減壓下蒸發掉溶劑且如此獲得 79 毫克之具有分子式  $C_7H_{14}O_2N_2$  ( M = 158 克 ) 的順式 - 3 - 經基 - 4 - 哌啶乙醯胺。

在惰性大氣下將 75 毫克上述獲得的化合物混合於 9 毫升二氯甲烷中而成溶液。

以冰浴冷卻反應介質和引進  $30 \mu l$  雙光氣。

反應介質在  $0 - 5^\circ C$  保持 40 分鐘，然後引進 0.16 毫升的 TEA 和 5 分鐘之後，引進 46 毫克 DMA。

在室溫進行攪動 4 小時。

反應介質以 2 毫升之 10% 酒石酸在水中洗滌兩次，然後用 2 毫升的氯化鈉的飽和水溶液洗滌。

反應介質經過  $MgSO_4$  乾燥，過濾和在減壓下蒸發掉溶劑。如此獲得 35 毫克粗產物，其溶解在乙酸乙酯和二氯甲烷的 30 / 70 混合物中。過濾出雜質，且在減壓下蒸發濾液。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 32 )

如此獲得 23 毫克於油狀物形式之預期化合物 (  $M = 166.18$  克 )，也就是大約 26% 之產率。

IR (液體石臘) : 2241, 1777  $\text{cm}^{-1}$

MS (EI) m/z :  $[M]^+ = 166, 137, 82, 55, 42$ 。

## 實施例 5

3-苯甲醯基-1,3-二氮雜二環[2,2,1]庚烷-2-酮

在惰性大氣下混合 1.01 克 (5.43 毫莫耳) 之 3-胺基-1-吡咯啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯 (描述在專利申請案 WO 9801426) 和 10 毫升二氯甲烷，將溶液冷卻到 0°C，然後逐滴加入 0.76 毫升的 TEA。

進行攪動 15 分鐘同時維持溫度於 0°C，然後加入 0.63 毫升的苯甲醯氨。

使反應介質回到室溫，然後藉由加入 10 毫升的二氯甲烷稀釋。

反應介質然後以酒石酸的 10% 水溶液洗滌，經過硫酸鎂乾燥，過濾和在減壓下蒸發除去二氯甲烷。

如此獲得 1.30 克於黃色油狀物形式的 3-(苯甲醯胺基)-1-吡咯啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯 (  $M = 292.36$  克 )。對應產率為 82%。

混合 1.30 克 (4.46 毫莫耳) 之此化合物和

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 33 )

1 0 毫升的甲醇。

將溶液冷卻至 0 °C，然後逐漸引進 6 . 1 2 毫升的氯化氫於甲醇中的 7 . 3 莫耳 / 升溶液。

然後在減壓下蒸發掉溶劑。

如此獲得 1 . 0 1 克於棕色油狀物形式之 N - ( 3 - 吡咯啉基 ) - 苯甲醯胺鹽酸鹽 ( M = 2 2 6 . 7 0 7 克 )，也就是接近 1 0 0 % 的產率。

在惰性大氣下混合 1 . 0 1 克 ( 4 . 4 6 毫莫耳 ) 先前獲得之化合物，和 1 0 毫升的二氯甲烷。

將反應介質冷卻到 0 °C，然後逐滴加入 1 . 3 6 毫升的 T E A。

進行攪動 1 5 分鐘，然後逐滴加入 1 . 4 4 毫升的雙光氣。

反應介質於 0 °C 保持 3 0 分鐘，然後回到室溫。

反應介質然後以二氯甲烷稀釋，以酒石酸的 1 0 % 水溶液，然後以水洗滌。

接著經過硫酸鎂乾燥，過濾和藉由在減壓下蒸發溶劑來濃縮以便獲得 0 . 6 1 5 克的粗產物。

粗產物藉由在矽石上以二氯甲烷 / 丙酮的 9 0 / 1 0 混合物溶離之層析法純化。

在此方式中回收 0 . 3 2 0 克的 3 - ( 苯甲醯胺基 ) - 1 - 吡咯啉羧酸氯化物，其被結晶。對應的產率為 2 8 %。

然後惰性大氣下將 0 . 5 8 5 克 ( 2 . 3 1 毫莫耳 )

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 34 )

先前的化合物溶解在 1.8 毫升四氫呋喃中。

將溶液冷卻到  $-7.8^{\circ}\text{C}$ ，然後將 2.55 毫升之雙(三甲基甲矽烷基)醯胺鋰的 1 M 溶液逐滴加到四氫呋喃中。

獲得黃色溶液，其於  $-7.8^{\circ}\text{C}$  保持 20 分鐘，然後繼續攪動 1 小時同時使溫度上升。於  $0^{\circ}\text{C}$  加入  $350 \mu\text{l}$  乙酸，然後 5 毫升之酒石酸在水中的 10% 的溶液。反應介質以乙酸乙酯稀釋，然後以酒石酸的 10% 溶液，然後以  $\text{pH} = 7$  之磷酸鹽緩衝劑溶液，然後用水洗滌。

有機相經硫酸鎂乾燥，過濾和藉由在減壓下蒸發溶劑來濃縮。

如此獲得 0.315 克粗產物，於黃色固體的形式。

此種粗產物在矽石上以二氯甲烷和乙酸乙酯 90 / 10 的混合物溶離之層析法純化。

在此方式下回收 0.140 克的預期化合物

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ ，(  $M = 216.24$  克 )，於白色固體的形式，也就是 28% 的產率。

IR (  $\text{CHCl}_3$  ) : 1801, 1775, 1675 ; 1620, 1603, 1582  $\text{cm}^{-1}$ 。

MS ( 正電動噴霧 )  $m/z$  :  $[M]^+ = 216, 105, 77$ 。

## 實施例 6

反式 - 6 - [ ( 苯甲氧基 ) 羰基 ] - 2 - 氧代 - 1, 3 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

錄

## 五、發明說明 ( 35 )

二氮雜二環 [ 2 , 2 , 1 ] 庚烷 - 3 - 乙酸的鉀鹽

混合 1 克 ( 3 . 1 2 毫莫耳 -  $M = 186.25$  克 ) 之反式 - 4 - 胺基 - 1 , 2 - 吡咯啉二羧酸 1 - ( 1 , 1 - 二甲基乙基 ) 和 2 - ( 苯甲基 ) 酯 ( 描述在 J. Org. Chem. 1991, 56, 3009 - 3016 ) , 10 毫升四氫呋喃 , 560  $\mu$  l 的溴乙酸烯丙基酯和 660  $\mu$  l 的 T E A 。

使反應介質以在室溫攪動下反應 14 小時 , 然後於 50 °C 反應 3 小時。

接著以乙酸乙酯稀釋和以酒石酸的 10 % 水溶液 , 然後以氯化鈉的飽和水溶液洗滌。

有機相經硫酸鎂乾燥 , 過濾 , 然後在減壓下蒸發掉溶劑。

如此獲得 1.21 克之粗產物 , 其在矽石上以二氯甲烷和乙酸乙酯 80 / 20 的混合物溶離的層析法純化。

如此回收 0.99 毫克具有分子式  $C_{12}H_{30}N_2O_6$  (  $M = 418$  克 ) 的反式 - 4 - [ [ [ ( 2 - 丙烯氧基 ) 羧基 ] 甲基 ] 胺基 ] - 1 , 2 - 吡咯啉二羧酸 1 - ( 1 , 1 - 二甲基乙基 ) 和 2 - ( 苯基甲基 ) 酯。

在氮氣和 0 °C 下將 6 毫升的氯化氫在乙酸乙酯中的 4 M 溶液加至 0.99 克 ( 2.36 毫莫耳 ) 先前獲得之化合物中。反應介質然後在室溫反應 15 分鐘。

在減壓下蒸發掉溶劑。獲得粗產物 , 其從乙醚中結晶以便獲得 0.95 克反式 - 4 - [ [ [ ( 2 - 丙烯氧基 )

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

錄

## 五、發明說明 ( 36 )

羧基 ] 甲基 ] 胺基 ] - 2 - 吡洛啉羧酸苯基甲基酯二氫氫酸鹽，具分子式  $C_{17}H_{23}N_2O_4 \cdot 2HCl$  (  $M = 394$  克 ) 。

將 0.5 克此產物溶解在 20 毫升的二氯甲烷中和加入 1.3 毫升之 2 N 碳酸鈉和 3 毫升的水。靜置溶液，接著以二氯甲烷萃取，經過硫酸鎂乾燥，然後過濾和在減壓下蒸發掉溶劑。

如此獲得 339 毫克的自由二胺。對應產率為 83 % 。

在 0 °C 和氮大氣下將 100 毫克 ( 0.314 毫莫耳 ) 先前獲得的二胺溶解在 5 毫升乙腈中。

加入 2  $\mu$  l 之雙光氣。在 15 分鐘接觸之後，在氮氣下和經過 4 個小時將這個溶液加至加熱到 70 °C 的包含 88 毫克的 DMA P 和 88  $\mu$  l 之 TEA 在 10 毫升乙腈中的混合物。

加入完成之後，反應混合物再次加熱一小時，然後冷卻，以乙酸乙酯稀釋和以酒石酸的 10 % 水溶液，然後以氯化鈉的飽和水溶液連續地洗滌。在經過硫酸鈉乾燥，過濾和在減壓下蒸發掉溶劑之後，獲得 58 毫克粗產物。此產物在矽石上以二氯甲烷 / 乙酸乙酯混合物 8 / 2 溶離之層析法純化以便產生 19 毫克具有分子式

$C_{18}H_{20}N_2O_5$  (  $M = 344.57$  克 ) 的反式 - 6 - [ ( 苯甲氧基 ) 羧基 ] - 2 - 氧代 - 1, 3 - 二氮雜二環 [ 2, 2, 1 ] 庚 - 3 - 乙酸 2 - 丙烯基酯，也就是 17

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 37 )

% 的產率。

然後將 24 毫克 ( 0.069 毫莫耳 ) 先前的化合物溶解在 250 毫升的二氯甲烷中。

在氮大氣下引進 3 毫克的 Pd ( PPh<sub>3</sub> )<sub>4</sub> , 然後加入 150 μl 之乙基 - 2 - 己酸鉀在乙酸乙酯的 0.5 M 溶液。在幾分鐘之後, 其形成一種沈澱物, 將其離心和用 500 μl 乙酸乙酯的洗滌兩次。

如此獲得預 24 毫克預期化合物 C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>KN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> ( M = 344.2 克 ) , 定量產率。

質子之 NMR 光譜

在 CDCl<sub>3</sub> 中, 於 300 MHz, 峰的化學位移 ( ppm ) 及峰裂數:

1.83 ( d d d ) 及 2.56 :

N - CH<sub>2</sub> - CHN - CH<sub>2</sub>; 2.50 及

2.79 ( d ) : N - CH<sub>2</sub> - CHN - CH<sub>2</sub> ;

3.23 ( d ) 及 3.41 ( d ) :

= C - N - CH<sub>2</sub> - C = O ; 3.62 ( d d d ) :

O = C - CHN - CH<sub>2</sub> ; 4.13 ( s ) :

N - CH<sub>2</sub> - CHN - CH<sub>2</sub> ; 5.16 ( s ) :

= C - O - CH<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ; 7.38 ( d ) :

C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> - CH<sub>2</sub> 。

MS ( 正電動噴霧 ) m / z : P . 35 ( 2 ) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 38 )

## 實施例 7

反式 - 3 - 苯甲醯基 - 2 - 氧代 - 1, 3 - 二氮雜二環 [ 2, 2, 1 ] 庚烷 - 6 - 羧酸甲基酯

在氮氣下混合 0.471 克 ( 1.93 毫莫耳 ) 之反式 - 4 - 胺基 - 1, 2 - 吡咯啉二羧酸 1 - ( 1, 1 - 二甲基乙基 ) 和 2 - 甲基酯 ( 描述在 J. Org. Chem. 1991, 56, 3009 - 3016 ) 和將其溶解於 3.5 毫升無水二氯甲烷中。

將溶液冷卻到 0 °C, 然後逐滴加入 269  $\mu$  l 之 TEA。

將反應介質攪動 15 分鐘同時保持於 0 °C, 然後逐滴加入 224  $\mu$  l 苯甲醯氯。

溫度然後回到 20 °C 經過 1 小時。

反應介質以 30 毫升二氯甲烷稀釋, 然後以酒石酸的 10% 水溶液, 然後以碳酸氫鈉飽和之溶液, 然後以水洗滌。

反應介質經過硫酸鎂乾燥, 過濾, 和藉由在減壓下蒸發二氯甲烷來濃縮。

如此獲得 0.6 克黃色油狀物, 其在矽石上以二氯甲烷 / 甲醇混合物 99 / 1 當做溶離劑的層析法純化。

在此方式中回收 0.499 克具有分子式  $C_{18}H_{24}N_2O_5$  (  $M = 348$  克 ) 之反式 - 4 - ( 苯甲醯胺基 ) - 1, 2 - 吡咯啉二羧酸 1 - ( 1, 1 - 二甲基乙基 ) 和 2 - 甲基酯, 也就是 74% 的產率。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 39 )

在氮氣下混合 0 . 4 0 0 克 ( 1 . 1 5 毫莫耳 ) 先前所得的化合物與 3 毫升乙酸乙酯以便溶解化合物，然後將溶液冷卻到 0 °C，加入 2 . 8 9 毫升 H C l 在乙酸乙酯中的 4 莫耳 / 升的溶液。

在 1 5 分鐘結束後，在室溫繼續攪動 1 小時。

然後在減壓下蒸發除去溶劑。

在此方式中，如此獲得 0 . 3 5 0 克於淺褐色固體形式的具有分子式  $C_{13}H_{15}N_2O_3$ ，H C l ( M = 2 8 4 . 7 4 4 克 ) 的反式 - 4 - ( 苯甲醯胺基 ) - 2 - 吡洛啶羧酸甲基酯鹽酸鹽。

0 . 3 2 7 克 ( 1 . 1 5 毫莫耳 ) 先前獲得的化合物，放置在氮氣下，和 4 毫升的二氯甲烷混合。

懸浮液然後冷卻到 0 °C，然後加入 3 5 2  $\mu$  l 之 T E A。反應介質於 0 °C 攪動 1 5 分鐘，然後加入 1 3 8  $\mu$  l 之雙光氣。於 0 °C 繼續攪動 5 分鐘，然後使反應混合物回到室溫。亦使反應 3 0 分鐘。

反應介質然後以二氯甲烷稀釋和以酒石酸的 1 0 % 水溶液，然後以水洗滌和經過硫酸鎂乾燥。

在過濾之後溶劑藉由在減壓下的蒸發除去。如此獲得 0 . 3 6 0 克粗產物，其在矽石上以二氯甲烷 / 丙酮混合物 9 / 5 5 溶離之層析法純化。

如此回收 9 3 . 7 毫克反式 - 4 - ( 苯甲醯胺基 ) - 1 - ( 羧基 ) - 2 - 吡洛啶羧酸甲基酯鹽酸鹽 (  $C_{14}H_{14}N_2O_4$ ，H C l ( M = 3 1 0 . 7 4 克 ) )，也

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

錄

## 五、發明說明 ( 40 )

就是 26% 的產率。

在氮氣下混合 93.7 毫克 ( 0.301 毫莫耳 ) 先前獲得之化合物與 3 毫升的四氫呋喃。將溶液的溫度降低到  $-78^{\circ}\text{C}$ ，然後將  $332 \mu\text{l}$  之雙 ( 三甲基甲矽烷基 ) 醯胺鋰的 1 M 溶液逐滴加進四氫呋喃內，且反應介質於  $-78^{\circ}\text{C}$  保持另外 5 分鐘。

反應介質在室溫下攪動 30 分鐘。

溶液然後冷卻到  $0^{\circ}\text{C}$ ，及加入  $55 \mu\text{l}$  乙酸。加入 20 毫升的乙酸乙酯和 3 毫升  $\text{pH} = 7.0$  的磷酸鹽緩衝劑。靜置溶液，接著以水洗滌，經過硫酸鎂乾燥，過濾和藉由蒸發濃縮。如此獲得 76 毫克泡沫，其在矽石上以二氯甲烷 / 丙酮混合物 97 / 3 溶離的層析法純化。

回收 5 毫克之粹預期化合物，具有分子式 (

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ ， $\text{HCl}$  (  $M = 274.279$  克 )

，也就是 6% 的產率。

IR (  $\text{CHCl}_3$  ) : 1805, 1779, 1743,

1669; 1603, 1589, 1486  $\text{cm}^{-1}$ 。

MS ( EI )  $m/z$  :  $[M]^+ = 274, 215, 169$

, 105, 77。

## 實施例 7 a

反式 - 3 - 苯甲醯基 - 2 - 氧代 - 1, 3 - 二氮雜二環 [ 2, 2, 1 ] 庚烷 - 6 - 羧酸苯甲基酯

在與實施例 7 所示之相似方式中實行操作，從

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

錄

### 五、發明說明 ( 41 )

0 . 9 2 克的反式 - 4 - 胺基 - 1 , 2 - 吡咯啉二羧酸 1 - ( 1 , 1 - 二甲基乙基 ) 和 2 - 苯甲基酯 ( 描述在 J . Org . Chem . 1 9 9 1 , 5 6 , 3 0 0 9 - 3 0 1 6 ) 開始以便獲得預期的化合物 , 4 個階段的總產率為 5 . 4 % 。

#### 實施例 8

反式 - 2 - 氧代 - 3 - ( 苯基磺醯基 ) - 1 , 3 - 二氮雜二環 [ 2 , 2 , 1 ] 庚烷 - 6 - 羧酸苯甲基酯

在氮氣下混合 2 . 9 7 克 ( 9 . 2 6 毫莫耳 ) 的具有分子式  $C_{17}H_{24}N_2O_4$  (  $M = 320.392$  克 ) 之反式 - 4 - 胺基 - 1 , 2 - 吡咯啉二羧酸 1 - ( 1 , 1 - 二甲基乙基 ) 和 2 - ( 苯甲基 ) 酯 ( 描述在 J . Org . Chem . 1 9 9 1 , 5 6 , 3 0 0 9 - 3 0 1 6 ) 和加入 2 5 毫升二氯甲烷。將反應介質冷卻到 5 °C 和加入 1 . 3 毫升 T E A 。進行攪動 1 0 分鐘和然後加入 1 . 6 3 克苯磺醯氯。

反應介質於 5 °C 攪動 1 5 分鐘 , 然後在 4 5 分鐘期間將反應介質的溫度升到 2 0 °C 。

反應介質使用二氯甲烷稀釋 , 接著以酒石酸的 1 0 % 水溶液 , 然後以  $pH = 7 . 0$  磷酸鹽緩衝劑 , 然後以氯化鈉的飽和水溶液洗滌。反應介質經過硫酸鎂乾燥且在減壓下蒸發掉溶劑。

如此獲得 4 . 5 克的粗產物 , 其在矽石上以二氯甲烷

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 42 )

和乙酸乙酯混合物 90 / 10 溶離進行層析。

如此回收 4 . 06 克具有分子式  $C_{23}H_{28}N_2O_6S$  (  $M = 460$  , 552 克 ) 的反式 - 4 - [ ( 苯基磺醯基 ) 胺基 ] - 1 , 2 - 吡咯啉二羧酸 1 - ( 1 , 1 - 二甲基乙基 ) 和 2 - ( 苯基甲基 ) 酯 , 其對應 95 % 的產率。

混合 3 . 83 克 ( 8 . 31 毫莫耳 ) 先前獲得的磺醯胺和 10 毫升之無水甲醇。

將溶液冷卻到  $0^{\circ}C$  且在此溫度加入 8 . 2 毫升鹽酸在甲醇中的 10 莫耳 / 升的溶液。

溶液於  $0^{\circ}C$  攪動 5 分鐘 , 然後將溫度升到室溫。

在 30 分鐘之後 , 在減壓下蒸發掉甲醇 , 然後將反應介質溶解在二氯甲烷然後甲醇中幾次。然後從乙醚中結晶鹽酸鹽。

在此方式中 , 如此獲得 3 . 2 克反式 - 4 的 - [ 苯基磺醯基 ) 胺基 ] - 2 - 吡咯啉羧酸苯甲基酯鹽酸鹽 , 具有分子式  $C_{18}H_{20}N_2O_4S \cdot HCl$  (  $M = 396$  . 896 克 ) , 其對應於 96 % 的產率。

在惰性大氣下混合 2 . 78 克 ( 7 毫莫耳 ) 先前前獲得的鹽酸鹽與 28 毫升的二氯甲烷。

反應介質然後冷卻到大約  $0 - 5^{\circ}C$  , 然後加入 2 . 15 毫升的 TEA 。

在  $0$  和  $5^{\circ}C$  間之溫度繼續攪動 15 分鐘 , 然後加入 0 . 46 毫升的雙光氣。

反應介質在這個溫度保持 4 分鐘 , 然後加入酒石酸的

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 43 )

10% 水溶液，使用二氯甲烷稀釋反應介質，傾析，以氯化鈉的飽和水溶液洗滌，經過硫酸鎂乾燥，和在減壓下濃縮。

在此方式中獲得 3.1 克黃色油狀物，其在矽石上以二氯甲烷 / 乙酸乙酯混合物 9 / 1 溶離的層析法純化。回收 1.82 克的反式 - 1 - ( 羧基 ) - 4 - [ ( 苯磺醯基 ) 胺基 ] - 2 - 吡洛啉羧酸苯甲基酯，具有分子式

$C_{19}H_{18}N_2O_5S$  (  $M = 422.89$  克 )，其對應於 61% 的產率。

在惰性大氣下混合 1.81 克 ( 4.28 毫莫耳 ) 先前獲得的胺甲醯氯與 31 毫升的四氫呋喃。

將所得溶液冷卻到  $-70^{\circ}C$ ，然後在這個溫度下經 10 分鐘加入 4.7 毫升之雙 ( 三甲基甲矽烷基 ) 醯胺鋰在四氫呋喃中的 1 M 溶液。

反應介質攪動 45 分鐘於  $-70^{\circ}C$ ，然後將溫度升到大約  $0^{\circ}C$ 。反應介質在這個溫度保持 2 小時 30 分鐘。

然後加入 295  $\mu$  l 乙酸。

反應介質以二氯甲烷稀釋，然後以酒石酸的 10% 水溶液，以  $pH = 7$  之磷酸鹽緩衝劑溶液和以氯化鈉的飽和水溶液洗滌。

接著經過硫酸鎂乾燥，及在減壓下濃縮至乾。

粗產物在矽石上以二氯甲烷 / 乙酸乙酯 9.5 / 5 的混合物作為溶離劑之層析法純化。

在方式下獲得 244 毫克具有分子式

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 44 )

$C_{19}H_{18}N_2O_5S$  (  $M = 386.429$  克 ) 的預期化合物，其對應於 14% 的產率。

質子之 NMR 光譜

在  $CDCl_3$  中，於 400 MHz，峰的化學位移 ( ppm ) 及峰裂數：

2.15 ( m ) :  $O=C-CH-CH_2$  ;

2.85 ( d ) 及 3.08 ( d ) :

$O=C-N-CH_2$  ; 3.62 ( m ) :

$O=C-CH-N-CH_2$  ; 4.94 ( s ) :

$O_2S-N-CH-CH_2$  ; 5.16 :

$CO_2CH_2C_6H_5$  ; 7.34 ( m ) :  $C_6H_5$  ;

7.57 ( m ) - 7.68 ( m ) 及

8.03 ( m ) :  $SO_2C_6H_5$  。

IR (  $CHCl_3$  ) : 1780, 1743, 1586 ;

1499  $cm^{-1}$  。

MS ( 正電動噴霧 )  $m/z$  :  $[2M + Na]^+ = 795$

;  $[M + Na + CH_3CN]^+ = 450$  ;  $[M + Na]^+ =$

409 ;  $[M + H]^+ = 387$  。

## 實施例 9

反式 - 3 - 苯甲醯基 - 4 - 甲基 - 2 - 氧代 - 1, 3 - 二氮雜 - 二環 [ 2, 2, 1 ] 庚烷 - 6 - 羧酸苯甲基酯

在惰性大氣下混合 18.69 克 ( 58.52 毫莫耳

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

錄

## 五、發明說明 ( 45 )

) 之 4 - 氧代 - 1 , 2 - 吡咯啉二羧酸 1 - ( 1 , 1 - 二甲基 - 乙基 ) 和 2 - ( 苯甲基 ) 酯 ( 描述在 Chem. Pharm. Bull. 43 ( 8 ) 1302 - 1306 ( 1995 ) ) , 具有分子式  $C_{17}H_{21}NO_5S$  (  $M = 319.361$  克 ) 和 500 毫升之無水乙醚。

將 10 克 Ce C 13 在 50 毫升無水乙醚中的懸浮液加至所得溶液內。

懸浮液於 20 °C 攪動 30 分鐘 , 然後冷卻到 - 60 °C

。

然後加入 20 毫升 Me Mg Br 在乙醚中的 3 M 溶液

。

使反應介質於 - 60 °C 反應 1 個小時 , 然後經過 30 分鐘升到 0 °C 溫度。以  $NH_4Cl$  的 10 % 水溶液進行中和 , 接著以二氯甲烷萃取 , 過濾 , 有機相以水洗滌 , 經過硫酸鎂乾燥 , 和在減壓下濃縮至乾。

如此獲得 19.33 克油狀物 , 其藉由在矽石上以二氯甲烷 / 三級 - 丁基甲基醚混合物 90 / 10 溶離的層析法純化。

獲得 7.21 克的順式 - 4 - 羥基 - 4 - 甲基 - 1 , 2 - 吡咯啉二羧酸 1 - ( 1 , 1 - 二甲基乙基 ) 和 2 - ( 苯甲基 ) 酯 , 具分子式  $C_{18}H_{25}NO_5$  (  $M = 335.404$  克 ) , 也就是 36 % 的產率 , 以及 2.5 克醇差向異構物。

在惰性大氣下混合 3.17 克 ( 9.45 毫莫耳 ) 先

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

### 五、發明說明 ( 46 )

前獲得之化合物及 70 毫升的二氯甲烷。將反應介質是冷卻到 5 °C 和逐滴加入 2.3 毫升 T E A，然後 1.28 毫升的甲烷磺醯基氯。

反應介質於 5 °C 攪動 45 分鐘。

接著以酒石酸的 10 % 水溶液，然後以 pH 7 之磷酸鹽緩衝劑溶液，然後以水洗滌。

有機相經過硫酸鎂乾燥和在減壓下濃縮至乾。

如此獲得 3.9 克油狀物，其在矽石上以二氯甲烷 / 乙酸乙酯混合物 90 / 10 溶離的層析法純化。

回收 2.75 克具有分子式  $C_{19}H_{27}NO_7S$  ( $M = 413.494$  克) 的順式 - 4 - 甲基 - 4 - [ ( 甲基磺醯基 ) 氧基 ] - 1, 2 - 吡咯啉二羧酸 1 - ( 1, 1 - 二甲基乙基 ) 和 2 - ( 苯基 - 甲基 ) 酯，對應 70 % 的產率。

製備 2.54 克 ( 6.14 毫莫耳 ) 先前獲得之甲磺酸酯在 40 毫升的二甲基甲醯胺的溶液。然後於 20 °C 加入 519 毫克 ( 7.98 毫莫耳 )  $NaN_3$ ，反應介質於 50 °C 加熱 2 小時。在冷卻之後，將其倒至 250 毫升的水內且以 250 毫升的二氯甲烷萃取。有機相以水洗滌，然後經過硫酸鎂乾燥和在減壓下蒸發到乾。

獲得 2.4 克粗產物，其在矽石上以使用二氯甲烷 / 乙酸乙酯混合物 95 / 5 當做溶離劑的層析法純化。

如此回收 1.66 克具有分子式  $C_{18}H_{24}N_4O_4$  ( $M = 360.42$  克) 的反式 - 4 - 疊氮基 - 4 - 甲基 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 47 )

1, 2 - 吡咯啉二羧酸 1 - ( 1, 1 - 二甲基乙基 ) 和 2 - ( 苯甲基 ) 酯, ( 最小滴定量大約 30 重量 % ), 其對應於大約 25 % 之產率。

將 1.85 克 ( 也就是大約 1.7 毫莫耳 ) 先前獲得的疊氮化物溶解在 1.8 毫升的甲苯中。

然後於 20 °C 加入 1.38 毫升 Bu<sub>3</sub>SnH 和 84 毫克的 AIBN。

使反應介質至 75 °C 且在這個溫度下保持 2 小時。

蒸發掉甲苯接著再溶解於乙酸乙酯中。在室溫下攪動氟化鉀的飽和水溶液 30 分鐘。

在 clarcel 上過濾反應介質, 靜置, 且有機相經硫酸鎂乾燥。

在減壓下蒸發溶劑之後, 獲得 3 克之油狀物, 其在矽石上以二氯甲烷 / 甲醇混合物 9 / 1 溶離進行層析法。

回收 560 毫克具有分子式 C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> ( M = 334.419 克 ) 的反式 - 4 - 胺基 - 4 - 甲基 - 1, 2 - 吡咯啉二羧酸 1 - ( 1, 1 - 二甲基乙基 ) 和 2 - ( 苯甲基 ) 酯。因此產率定量的。

在惰性大氣下混合 578 毫克 ( 1.72 毫莫耳 ) 先前獲得的胺與 30 毫升的二氯甲烷。

將反應介質冷卻到 5 °C 和逐滴加入 290 μl TEA, 然後 240 μl 苯甲醯氯。

於 5 °C 繼續攪動 30 分鐘。

反應介質以二氯甲烷稀釋, 以酒石酸的 10 % 水溶液

( 請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁 )

訂

## 五、發明說明 ( 48 )

，以碳酸鈉的飽和水溶液，然後以水洗滌，有機相經硫酸鎂乾燥且在減壓下蒸發掉溶劑。

如此獲得 9 5 0 毫克油狀物，其以二氯甲烷 / 乙酸乙酯混合物 9 0 / 1 0 溶離的層析法純化。

在此方式中，回收 7 3 2 毫克具有分子式

$C_{25}H_{30}N_2O_5$  (  $M = 438.528$  克 ) 的反式 - 4 - ( 苯甲醯胺基 ) - 4 - 甲基 - 1 , 2 - 吡咯啉二羧酸 1 - ( 1 , 1 - 二甲基乙基 ) 和 2 - ( 苯甲基 ) 酯，其對應於 9 7 % 的產率。

將 6 3 6 毫克 ( 1 . 4 5 毫莫耳 ) 先前獲得的醯胺溶解在 1 . 9 毫升的乙酸乙酯中，接著以冰浴冷卻到大約 0 - 5 °C，然後加入 3 . 2 毫升氯化氫在乙酸乙酯中的 4 . 6 莫耳 / 升溶液中。

使溫度升到 2 0 °C，然後在 1 小時之後，在減壓下蒸發掉溶劑。

然後從乙醚中結晶鹽酸鹽。

在此方式中回收 5 7 0 毫克具有分子式

$C_{20}H_{22}N_2O_3$ ， $HC1$  (  $M = 374.87$  克 ) 的反式 - 4 - ( 苯甲醯胺基 ) - 4 - 甲基 - 2 - 吡咯啉羧酸苯甲基酯的鹽酸鹽，於以白色粉末形式。因此產率是定量的。

在惰性大氣下將 1 0 0 毫克 ( 0 . 2 6 7 毫莫耳 ) 先前獲得的鹽酸鹽溶解在 1 . 5 毫升的二氯甲烷中。

將反應介質冷卻到大約 0 - 5 °C，然後加入 9 0  $\mu$  l

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 49 )

之 T E A 。

反應介質於 5 °C 攪動 1 5 分鐘，然後加 2 0  $\mu$  l 之雙光氣。

於 5 °C 繼續攪動 3 0 分鐘。

然後，反應介質以酒石酸的 1 0 % 水溶液處理，以二氯甲烷萃取，有機相以氯化鈉的飽和水溶液洗滌，經過硫酸鎂乾燥，和在減壓下蒸發掉溶劑。

如此獲得 1 3 0 毫克油狀物，其在矽石上以二氯甲烷 / 乙酸乙酯混合物 9 / 1 溶離的層析法純化。

然後回收 7 2 毫克具有分子式  $C_{21}H_{21}N_2O_4$  (  $M = 400.865$  克 ) 的反式 - 4 - ( 苯甲醯胺基 ) - 1 - ( 羧基 ) - 4 - 甲基 - 2 - 吡咯啉 - 羧酸苯甲基酯，其對應於 6 7 % 的產率。

將 3 7 3 毫克 ( 0 . 9 3 0 毫莫耳 ) 先前所得的化合物溶解在 9 毫升的四氫呋喃中。

然後將溶液冷卻到 - 7 0 °C 和經過 5 分鐘加入 1 毫升雙 ( 三甲基甲矽烷基 ) 醯胺鋰在四氫呋喃中的 1 M 溶液。

經過 4 5 分鐘將反應介質加溫到 0 °C，然後加入 6 9  $\mu$  l 乙酸。

反應介質然後以二氯甲烷稀釋，以酒石酸的 1 0 % 水溶液，然後以 p H = 7 . 0 之磷酸鹽緩衝劑溶液，和以氯化鈉的飽和水溶液洗滌。

有機相經硫酸鎂乾燥，集在減壓下濃縮至乾，以便獲得 3 3 0 毫克粗產物，其在矽石上，以包含 0 . 1 體積 %

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 51 )

環 [ 2 , 2 , 1 ] 庚烷 - 6 - 羧酸苯甲基酯的 1 - 丙烯基三苯基磷鹽

將 1 5 克 ( 4 6 . 7 1 毫莫耳 ) 具有分子式  $C_{17}H_{23}NO_5$  (  $M = 321.377$  克 ) 之順式 - 4 - 羥基 - 1 , 2 - 吡咯啉二羧酸 1 - ( 1 , 1 - 二甲基乙基 ) 和 2 - ( 苯甲基 ) 酯 ( 商品 ) 在惰性大氣下溶解於 2 2 5 毫升無水二氯甲烷中。

將 5 . 4 2 毫升的 2 , 6 - 二甲基吡啶加至溶液中。接著冷卻到  $-70^{\circ}C$  , 然後經 5 分鐘引進 2 8 . 2 5 毫升的三氟甲烷磺酸酐。

於  $-70^{\circ}C$  攪動反應介質 1 0 分鐘然後於  $-70^{\circ}C$  引進 4 . 4 3 克 O - 烯丙基 - 羥基 - 胺。

然後使反應混合物在室溫 2 7 小時。

反應混合物以二氯甲烷稀釋 , 然後以酒石酸的 1 0 % 水溶液 , 與  $NaHCO_3$  的飽和水溶液 , 和水洗滌。

有機相被經過硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發掉溶劑。

在此方式中獲得 2 3 毫克粗油狀物 , 其在矽石上連續地層析 , 溶離液為二氯甲烷 / 乙酸乙酯混合物 9 5 / 5 , 9 0 / 1 0 , 然後 8 0 / 2 0 。

回收 7 . 1 8 克具有分子式  $C_{20}H_{28}N_2O_5$  (  $M = 376.456$  克 ) 之反式 - 4 - [ ( 2 - 丙烯氧基 ) 胺基 ] - 1 , 2 - 吡咯啉二羧酸 1 - ( 1 , 1 - 二甲基乙基 ) 和 2 - ( 苯甲基 ) 酯 , 其對應 4 0 % 的產率。

將 3 . 2 5 克 ( 8 . 6 3 毫莫耳 ) 先前獲得的化合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

錄

## 五、發明說明 ( 52 )

溶解在 3 . 5 毫升的乙酸乙酯中。

將反應介質冷卻到大約 0 - 5 °C，然後加入 1 9 毫升氯化氫在乙酸乙酯中的 4 . 6 莫耳 / 升溶液。

使反應介質反應同時在 0 - 5 °C 攪動大約 4 0 分鐘。

在減壓下蒸發掉溶劑，接著以二乙醚溶解次，同時萃取液態的上清液。

在此方式中獲得 2 . 5 4 克於白色沈澱形式的鹽酸鹽，其在攪動下溶解於 5 5 毫升二氯甲烷中。加入 7 . 3 毫升的 2 N 碳酸鈉。在傾析之後，有機相經過硫酸鈉乾燥。

在減壓下蒸發掉二氯甲烷。

如此獲得 2 . 1 2 克於油狀形式之具有分子式

$C_{15}H_{20}N_2O_3$  (  $M = 276.337$  克 ) 的反式 - 4 - [ ( 2 - 丙烯氧基 ) 胺基 ] - 2 - 吡咯啉羧酸苯甲基酯，也就是 8 9 % 的產率。

在惰性大氣下將 4 . 1 4 克 ( 1 5 毫莫耳 ) 先前所獲得的化合物在溶解乙腈中 1 . 5 升中。

將反應介質冷卻到大約 0 - 5 °C 的和加入 1 . 1 4 毫升雙光氣。進行攪動 1 5 分鐘同時維持在 0 - 5 °C，然後連續加入 4 . 6 毫升的 T E A，和在 8 0 毫升乙腈中的 1 . 8 3 克 D M A P。

使溫度升到室溫，且使反應介質反應 2 6 小時，然後在減壓下蒸發一半溶劑。

然後，反應介質以酒石酸的 1 0 % 水溶液處理，然後以二氯甲烷萃取。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

### 五、發明說明 ( 53 )

有機相使用氯化鈉的飽和水溶液洗滌，經過硫酸鎂乾燥和在減壓下蒸發掉溶劑。

如此獲得 43 克的粗產物，其在矽石上以包含 0.1 % T E A 之二氯甲烷 / 乙酸乙酯混合物 90 / 10 溶離的層析法純化。

回收 312 毫克具有分子式  $C_{16}H_{18}N_2O_4$  (  $M = 302.33$  克 ) 的反式 - 2 - 氧代 - 3 - ( 2 - 丙烯氧基 ) - 1, 3 - 二氮雜二環 [ 2, 2, 1 ] 庚烷 - 6 - 羧酸苯甲基酯，對應 7 % 的產率。

在惰性大氣下將 70.2 毫克 ( 0.232 毫莫耳 ) 先前所得的化合物溶解在 2.3 毫升二氯甲烷中。然後引進 26.5  $\mu$  l 的乙酸和 134 毫克的  $Pd(P(Ph)_3)_4$ 。

使反應介質在室溫反應 40 分鐘，然後將溫度降低到 - 20 °C 及加入 2.96 毫升  $SO_3$  - 吡啶複合物的 0.314 毫莫耳 / 升溶液。

使反應介質反應 2 小時 30 分鐘，然後加入二氯甲烷，且在減壓下進行蒸發，接著溶解在 40 毫升的二氯甲烷中和以 5 毫升的水洗滌。分開有機相及經過硫酸鈉乾燥，然後在減壓下蒸發掉溶劑。

在此方式下獲得 280 毫克粗產，其在矽石上，以包含 0.1 % 之 T E A 二氯甲烷 / 丙酮混合物 80 / 20，然後包含 0.1 % T E A 之二氯甲烷 / 丙酮混合物 50 / 50 連續地溶離的層析法純化。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

綠

### 五、發明說明 ( 55 )

如實施例 1 0 進行操作，但以 2 0 7 克之順式 - 4 - 羥基 - 1, 2 - 吡咯啉二羧酸 1 - ( 1, 1 - 二甲基乙基 ) 和 2 - ( 苯甲基 ) 酯開始。

如此獲得 1 2 毫克的分子式  $C_7H_{10}N_2CO_7S$  (  $M = 266.231$  克 ) 之預期化合物。

MS ( 負及正電動噴霧 )  $m/z$  :

[ M 陰離子 ]  $^- = 265$

[ M 陽離子 ]  $^+ = 303$

#### 實施例 1 2 a

反式 - 7 - 氧代 - 6 - 氧雜 - 1 - 氮雜二環 [ 3, 2, 1 ] 辛烷 - 3 - 羧酸二苯基甲基酯

在惰性大氣下混合 8 毫升的二氯甲烷和 3 4 7 毫克 ( 1 毫莫耳 ) 順式 - 5 - 羥基 - 3 - 哌啶羧酸二苯基甲基酯鹽酸鹽 ( 描述在 *Acta Chem. Scand. Ser. B* 3 5 ( 4 ) 2 8 9 - 2 9 4 ) 。

將反應介質冷卻到  $0^\circ C$ ，然後加入 3 4 6  $\mu l$  的 T E A 和 7 2 雙光氣  $\mu l$ 。

使反應介質反應 1 5 分鐘同時維持溫度於  $0^\circ C$ ，然後在減壓下蒸發掉溶劑，接著溶解在 2 5 毫升的無水甲苯中和過濾以除去 T E A 鹽酸鹽。

將 5 5 3  $\mu l$  之 T E A 加至濾液中和在回流下進行加熱 4 小時。

反應介質然後以乙酸乙酯稀釋和以包含 1 0 % 酒石酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

錄

## 五、發明說明 ( 56 )

之水溶液，然後以氯化鈉的飽和水溶液洗滌及有機相經過硫酸鎂乾燥。

在減壓下進行蒸發且回收 339 毫克粗產物，其在矽石上以甲苯 / 乙酸乙酯混合物 70 / 30 溶離的層析法純化。

在此方式中回收 146 毫克之預期化合物 ( M = 337.378 克 )，其對應於 43% 的產率。

質子之 NMR 光譜

在  $CDCl_3$  中，於 250 MHz，峰的化學位移 ( ppm ) 及峰裂數：

2.15 ( d d d ) 及 2.73 ( d q ) : N - C H<sub>2</sub> - C H O - C H<sub>2</sub> ; 2.92 ( t t ) : O<sub>2</sub> C - C H - ; 3.00 ( d ) 及 3.45 ( d ) : N - C H<sub>2</sub> - C H O ; 3.48 ( d d ) 及 4.07 ( d d ) : N - C H<sub>2</sub> - C H - C O<sub>2</sub> ; 4.79 ( d t ) : N - C H<sub>2</sub> - C H O ; 6.90 ( s ) : C O<sub>2</sub> - C H - ( C<sub>6</sub> H<sub>5</sub> )<sub>2</sub> ; 7.33 ( m ) : ( C<sub>6</sub> H<sub>5</sub> )<sub>2</sub> 。

IR ( CHCl<sub>3</sub> ) : 1792, 1734, 1600, 1585, 1497  $cm^{-1}$  。

MS ( EI ) m / z : [ M ]<sup>+</sup> = 337, 292, 183, 167 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 57 )

實施例 1 2 b

反式 - 7 - 氧代 - 6 - 氧雜 - 1 - 氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 3 - 羧酸

混合 3 2 0 毫克在實施例 1 2 a 獲得的化合物，

1 7 2 毫升的丙酮和 7 0 毫克的 1 0 重量 % 之 P d / C 催化劑。

在常壓氫氣下進行攪動。

在 2 小時 3 0 分鐘結束後，加入 7 0 毫克催化劑及反應 1 小時 3 0 分鐘，然後過濾反應介質。

在減壓下蒸發掉溶劑及如此獲得 3 5 0 毫克粗產物，其從戊烷中結晶。

進行過濾及如此回收 1 5 8 毫克於灰色固體形式之具有  $C_7H_9NO_4$  (  $M = 171.154$  克 ) 所尋找的化合物。對應產率為 8 9 %。

### 質子之 N M R 光譜

在 D M S O 中，於 3 0 0 M H z ，峰的化學位移 ( p p m ) 及峰裂數：

2 . 1 0 ( d d d ) 及 2 . 4 3 ( d m ) : N - C H <sub>2</sub> - C H O C H <sub>2</sub> ; 2 . 8 3 ( t t ) : O <sub>2</sub> C - C H - ; 3 . 1 3 ( d ) 及 3 . 2 7 ( d m ) : N - C H <sub>2</sub> - C H O ; 3 . 4 0 ( d d ) 及 3 . 7 2 ( d ) : N - C H <sub>2</sub> - C H - C O <sub>2</sub> H ; 4 . 8 1 ( m ) :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 58 )

$N - CH_2 - CH_2O ; 12 \cdot 54$  ( broad s ) :

$CO_2H$ 。

IR ( 液體石蠟 ) :  $1782, 1692 \text{ cm}^{-1}$ 。

MS ( EI ) m / z :  $[M]^+ = 177, 155, 127, 82, 70$ 。

## 實施例 12c

反式 - 7 - 氧代 - 6 - 氧雜 - 1 - 氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 3 - 羧酸 ( 4 - 硝苯基 ) 甲基酯

在惰性大氣下混合 30 毫克 ( 0 . 175 毫莫耳 ) 在實施例 12b 所得的酸和 0 . 5 毫升在二氯甲烷。然後加入 26 . 8 毫克的 4 - 硝苯基醇，2 . 2 毫克的 DMAP 和 37 毫克的 EDCI。

使反應介質反應同時在室溫攪動 2 小時。

有機相然後以二氯甲烷稀釋以酒石酸的 10 % 水溶液和在 pH 7 的磷酸鹽緩衝劑溶液洗滌。有機相經過硫酸鈉乾燥，和在減壓下蒸發溶劑之後，獲得 57 毫克粗產物，其在矽石上以甲苯 / 乙酸乙酯混合物 85 / 15 溶離的層析法純化。

產物然後從乙醚和戊烷的混合物中結晶以便產生 34 毫克所尋找的化合物 (  $M = 306 \cdot 277$  克 ) 之白色結晶。對應產率為 63 . 5 %。

質子之 NMR 光譜

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明 ( 59 )

在  $\text{CDCl}_3$  中，於  $300\text{MHz}$ ，峰的化學位移 (ppm) 及峰裂數：

2.14 (ddd) 及

2.84 (dm) :  $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CHO}-\text{CH}_2$  ;

2.90 (tt) :  $\text{O}_2\text{C}-\text{CH}-$  ; 3.10

and 3.49 (dm) ;  $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CHO}$  ;

3.43 (dd) 及 4.14 (bd) :

$\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CO}_2$  ; 5.27 [AB] :

$\text{CO}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$  ; 7.56 及

8.24 [AA'BB'] :  $\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5-\text{NO}_2$  。

IR ( $\text{CHCl}_3$ ) : 1799, 1789, 1741 ;

1609, 1526, 1495  $\text{cm}^{-1}$  。

MS (EI) m/z :  $\{M\}^+$  : 306, 170, 136, 126, 106, 82 。

實施例 13

6 - ( 苯甲基 ) - 1, 6 - 二氮雜二環 [ 3, 2, 1 ] 辛烷 - 7 - 酮

階段 A :

在大約  $0-5^\circ\text{C}$  將 30.7 毫升的 TEA 加到

20.71 克的 3 - 胺基吡啶在 200 毫升二氯甲烷中的溶液中，然後，經過 15 分鐘逐滴加入 25.5 毫升的苯甲醯氯，且使反應介質回到室溫。在攪動 1 小時之後，反應介質以水，然後以碳酸氫鈉的飽和溶液洗滌，然後有機

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明 ( 60 )

相經過硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發掉溶劑。獲得

42.29 克之預期結晶產物 (  $M = 198.226$  克 )

。

### 階段 B :

將 4.3 毫升濃鹽酸及 500 毫克的 5 重量 % 在鋁上之銻加至 10 克在階段 A 所獲得的產物於 200 毫升甲醇的溶液。反應介質放置在 60 - 110 巴壓力之氫氣下 15 小時。

過濾反應混合物，以甲醇沖洗然後在減壓下濃縮濾液。獲得預期產物的鹽酸鹽，其為一種具有 10 % 起始產物的鹽酸鹽之混合物。

將產物溶解在 250 毫升的二氯甲烷中和加入 1 當量之碳酸鈉。在攪動 15 分鐘之後，傾析二氯甲烷，有機相以水洗滌，乾燥和在減壓下蒸發。殘餘物在矽石上以二氯甲烷 - 甲醇 - 三乙胺混合物 92 / 8 / 3 溶離進行層析。

獲得 7.4 克預期之結晶產物，也就是 72 % 的產率。

。

### 階段 C : N - ( 苯甲基 ) - 3 - 哌啶胺

將 20 克如階段 B 所描述獲得的產物溶解在 600 毫升的 1,2 - 二甲氧基乙烷中。經過 30 分鐘將 14.8 克氫化鋰鋁加至溶液中。反應介質在攪動下和在惰性氣體下於 75 - 80 °C 加熱 16 小時，然後冷卻至 0 °C 和經過

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

錄

## 五、發明說明 ( 61 )

4 5 分鐘加入 1 1 毫升水，沒有超過 1 2 °C。將反應介質攪動 1 0 分鐘，過濾和以二氯甲烷洗滌沈澱物。在減壓下濃縮濾液。獲得 1 7 . 8 克預期產物，在油狀物形式，其減壓下蒸餾（沸點：1 1 4 - 1 2 1 °C / 0 . 8 毫巴）。回收 1 6 克的預期產物，也就是 8 6 % 的產率。

階段 D :

6 - ( 苯 甲 基 ) - 1 , 6 - 二 氮 雜 二 環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛 烷 - 7 - 酮

將 1 . 0 6 克在階段 C 所得的產物溶解在 2 8 c m <sup>3</sup> 甲 苯 中，然後冷卻到 0 °C 和在惰性氣體下加入 3 3 7 μ l 的 雙 光 氣。然後使溫度上升至 2 0 °C 且維持 2 小時。在減壓下濃縮反應介質，然後殘餘物在矽石上以二氯甲烷 - 丙酮 9 5 / 5 然後 8 0 / 2 0 和最後二氯甲烷 - 甲醇，三乙胺 9 2 / 8 / 3 連續地溶離進行層析及獲得 3 6 2 毫克之預期產物 C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O ( M = 2 1 6 . 8 5 克 )，也就是 3 0 % 的產率。

C P V / 質 譜 分 析 法 ( E I ) m / z : [ M ] <sup>+</sup> =

2 1 6 , 1 2 5 , 9 1 .

I R ( C H C l <sub>3</sub> ) : 1 7 1 8 ; 1 4 9 8 c m <sup>-1</sup>

實 施 例 1 4

6 - 苯 甲 醯 基 - 1 , 6 - 二 氮 雜 二 環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛 烷  
- 7 - 酮

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

錄

## 五、發明說明 ( 62 )

階段 A : 3 - ( 苯甲基胺基 ) - 1 - 哌啶羧酸

在氮氣下將 5 克在實施例 1 3 階段 B 所得的產物溶解在 1 . 2 5 升無水甲苯中，然後加入 3 . 4 毫升的 T E A，及在 0 - 5 °C 下經過 3 分鐘引進 1 . 4 7 毫升的雙光氣。在 0 - 5 °C 2 0 分鐘之後，將反應介質加熱到 2 0 °C，其在攪動下維持 7 5 分鐘，然後在減壓下蒸發掉溶劑。殘餘物在矽石以二氯甲烷 - 丙酮混合物 8 / 2 溶離進行層析。獲得 3 . 4 4 克之預期產物 ( 5 2 . 6 % 的產率 )。

階段 B

6 - 苯甲醯基 - 1 , 6 - 二氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 7 - 酮

在氮氣下引進 4 8 毫克分散在油中之 5 0 % 氫化鈉和 2 0 毫升四氫呋喃。將反應介質冷卻到大約 0 - 5 °C，然後加入 2 6 6 毫克在階段 A 獲得之產物。

使溫度升到室溫，然後加入 6 0  $\mu$  l 的乙酸和 1 0 毫升 p H 7 的磷酸鹽緩衝劑。

然後加入一些乙酸乙酯，然後傾析反應介質和以乙酸乙酯再萃取。有機相經過硫酸鎂乾燥，然後在減壓下蒸發掉溶劑。

粗產物在矽石上以包含 2 % 丙酮的二氯甲烷溶離進行層析。

如此獲得 1 4 3 毫克所尋找的產物 C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ( M : 2 2 8 . 2 5 克 )。對應產率為 6 2 %。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

錄

## 五、發明說明 ( 63 )

質子之 N M R 光譜

在  $C D C l_3$  中，於  $250 M H z$ ，峰的化學位移 ( p p m ) 及峰裂數：

1 . 2 0 - 2 . 1 5 ( m ) 及

2 . 4 2 ( m ) :  $N C H - \underline{C H_2} - \underline{C H_2} -$  ;

2 . 8 0 ( d ) - 2 . 9 3 ( d ) ; 3 . 1 1 ( m ) ;

3 . 2 8 t o 3 . 5 8 ( m ) :  $\underline{C H_2} - N$  ;

4 . 5 4 ( m ) :  $\underline{C H} - N$  ; 7 . 4 3 ( m ) ;

7 . 5 5 ( m ) ; 7 . 6 9 ( m ) :  $C_6 H_5$  。

I R (  $C H C l_3$  ) : 1 7 5 8 , 1 6 7 2 ; 1 6 0 5 ,  
1 5 8 6 , 1 4 9 2 。

M S ( E I ) m / z :  $\{ M \}^+ = 230 , 125 , 105$   
, 77 。

## 實施例 1 5

7 - 氧代 - 1 , 6 - 二氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 6  
- 乙酸

## 階段 A :

5 - [ ( 1 , 1 - 二甲基乙基 ) 二甲基甲矽烷基 ] -  
1 , 6 - 二氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 7 - 酮 ]

將 8 4 3 毫克的鋰放置在氮氣下和 3 2 0 毫升之氨下  
於  $-70^\circ C$  濃縮。於  $-70^\circ C$  經 1 0 分鐘加入在 1 6 0 毫  
升四氫呋喃中之 7 . 5 6 克 ( 3 4 . 8 毫莫耳 ) 實施例

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

### 五、發明說明 ( 64 )

13 獲得的產物。進行攪動 5 分鐘然後在氮流並於 20 °C 慢慢加熱下蒸餾氨。然後於 20 °C 在 10 cm<sup>3</sup> 四氫呋喃中的 7.9 克 (1,1-二甲基乙基) 二甲基矽烷基氯慢慢加到所得懸浮液中，然後在攪動下維持 10 分鐘。然後加入 160 cm<sup>3</sup> 乙酸乙酯然後 60 cm<sup>3</sup> 酒石酸的 10% 水溶液。進行傾析接著以乙酸乙酯再萃取，有機相以水洗滌，經過硫酸鈉乾燥和在減壓下蒸發掉溶劑。所得的油狀物在具有 10% 水之矽石上進行層析，以二氯甲烷然後二氯甲烷-丙酮混合物 8/2 溶離和獲得 3.04 克的預期產物 (產率: 36.2%)。

#### 質子之 NMR 光譜

在 CDCl<sub>3</sub> 中，於 250 MHz，峰的化學位移 (ppm) 及峰裂數：

0.21 (s) 及 0.40 (s) :

Si-CH<sub>3</sub>; 0.97 (s) : Si-tBu;

1.5 to 1.8 (m) 及 2.07 (m) :

N-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>; 2.85 (d) 及

3.32 (m) ; -CH-CH<sub>2</sub>-N :

2.93 (dt) 及 3.32 (m) :

-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N; 3.65 (m) : CH-N。

IR (CHCl<sub>3</sub>) : 1710; 842 cm<sup>-1</sup>。

MS (EI) m/z : [M]<sup>+</sup> : 240, 225, 183, 100, 83, 57。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明 ( 65 )

階段 B :

7 - 氧代 - 1 , 6 - 二氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 6  
- 乙酸苯甲基酯

在氮氣下將 1 . 4 4 克 ( 5 . 9 9 毫莫耳 ) 之階段 A 所得的產物溶解在 1 4 . 4 毫升四氫呋喃中，然後加入 9 4 1  $\mu$  l 溴乙酸苯甲基酯，然後逐滴加入 6 毫升氟化肆 - 正丁基銨在四氫呋喃中的 1 M 溶液。於 2 0 °C 攪動反應介質 1 0 分鐘，然後以 1 5 毫升乙酸乙酯稀釋和加入 5 毫升 p H = 7 的磷酸鹽緩衝劑水溶液。傾析反應介質，以乙酸乙酯再萃取，有機相以水洗滌，經過硫酸鈉乾燥和在減壓下蒸發掉溶劑。油狀殘餘物在具有 1 0 % 水之矽石上進行層析，以二氯甲烷 - 丙酮混合物 8 / 2 溶離，獲得 1 4 0 毫克的預期產物。對應產率為 9 %。

I R ( C H C l <sub>3</sub> ) : 1 7 4 6 , 1 7 2 0 c m <sup>-1</sup>

M S ( E I ) m / z : [ M ] <sup>+</sup> = 2 7 4 , 1 8 3 , 1 5 5 , 1 3 9 , 9 1 , 8 3 .

階段 C :

7 - 氧代 - 1 , 6 - 二氮雜二環 [ 3 . 2 . 1 ] 辛烷 - 6  
- 乙酸

將 1 3 7 毫克在階段 B 所得的產物溶解在 1 . 5 毫升的乙酸乙酯中，然後加入在 1 4 毫克之 1 0 % 碳上的鈀之溶液和放置在氮氣下。在 1 5 分鐘之後加入另外 1 5 毫克

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

綠

## 五、發明說明 ( 66 )

在碳上的鈹，且反應介質維持在攪動下 15 分鐘。過濾催化劑，接著以乙酸乙酯，然後以丙酮和甲醇沖洗和在減壓下蒸發掉溶劑。獲得總數 68 毫克之粗產物，其從乙醚中結晶。獲得 58 毫克 (M = 274.321 克) 具有分子式  $C_{15}H_{18}N_2O_3$  之預期產物。對應產率為 63%。

質子之 NMR 光譜

在  $CDCl_3$  中，於 400 MHz，峰的化學位移 (ppm) 及峰裂數：

1.48 (m)，1.63 (m)，

1.73 (m) 及 1.86 (m)：

$N-CH-CH_2-CH_2$ ；2.85 t o

3.00 (m)，3.14 (dm) 及

3.64 (m)： $CH_2-N-CH_2$  及  $CH-N$ ；

3.78 及 4.14 [AB]： $CON-CH_2-CO$ 。

MS (EI) m/z：[M]<sup>+</sup>：184，139，125，111，97，83。

## 實施例 16

7-氧代-N-苯基-1,6-二氮雜二環〔3,2,1〕辛烷-6-羧醯胺

在惰性氣體下混合 1 毫升的四氫呋喃和 99 毫克 (0.41 毫莫耳) 在實施例 15 階段 A 所得的化合物。

連續地加入 50  $\mu$ l 異氰酸苯基酯然後 450  $\mu$ l 氟

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 67 )

化四丁基銨在四氫呋喃中的 1 M 溶液。

使反應介質反應 10 分鐘，然後以乙酸乙酯稀釋，和以水洗滌。傾析反應介質，且有機相經過硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發掉溶劑。如此獲得 140 毫克粗產物，其藉由在矽石上使用二氯甲烷／乙酸乙酯混合物 90／10 當做溶離劑的層析法純化。

回收 21 毫克標題化合物，具分子式  $C_{13}H_{15}N_3O$  ( $M = 245.283$  克)，其對應於 20% 的產率。

質子之 NMR 光譜

在  $CDCl_3$  中，於 250 MHz，峰的化學位移 (ppm) 及峰裂數：

1.78 (m)，2.02 (m) 及

2.17 (m) :  $N-CH-CH_2-CH_2$  ;

2.88 (d)，3.13 (dt) 及

3.42 (m) :  $CH_2-N-CH_2$  ;

4.49 (m) :  $CH-N$  ; 7.11 (t) ;

7.34 (t) 及 7.54 (d) :  $C_6H_5$  ;

10.05 : NH。

IR ( $CHCl_3$ ) : 3302, 3266 ; 1734 ;

1700 ; 1602, 1553, 1501  $cm^{-1}$ 。

MS (EI) m/z :  $[M]^+$  : 245, 153, 126, 119, 98, 92。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

綠

## 五、發明說明 ( 68 )

實施例 1 7 a

6 - [ 1 - ( 苯 甲 基 ) - 1 H - 四 唑 - 5 - 基 ] - 1 , 6  
- 二 氮 雜 二 環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛 烷 - 7 - 酮

將 4 8 0 毫 克 ( 2 毫 莫 耳 ) 在 實 施 例 1 5 階 段 A 中 所  
得 的 化 合 物 放 置 在 惰 性 氣 體 下 。

然 後 加 入 7 1 2 毫 克 的 5 - 氟 - 1 - ( 苯 甲 基 ) -  
1 H - 四 唑 在 1 . 5 毫 升 四 氫 呋 喃 中 的 溶 液 然 後 2 毫 升 氟  
化 四 丁 基 銨 在 四 氫 呋 喃 中 的 1 M 溶 液 。 使 反 應 介 質 反 應 1  
分 鐘 。

反 應 介 質 然 後 以 乙 酸 乙 酯 稀 釋 ， 以 水 洗 滌 ， 傾 析 ， 有  
機 相 經 過 硫 酸 鎂 乾 燥 且 在 減 壓 下 蒸 發 掉 溶 劑 。

獲 得 1 . 0 6 克 油 狀 產 物 ， 其 在 矽 石 上 析 以 二 氯 甲 烷  
/ 乙 酸 乙 酯 混 合 物 9 0 / 1 0 進 行 層 析 。

如 此 獲 得 1 4 3 毫 克 於 無 定 形 白 色 產 物 形 式 之 具 有 分  
子 式  $C_{14}H_{16}N_6O$  (  $M = 284.324$  克 ) 的 預 期 化  
合 物 。 對 應 產 率 為 2 5 % 。

## 質子之 N M R 光 譜

在  $CDCl_3$  中 ， 於 2 5 0 M H z ， 峰 的 化 學 位 移 (   
p p m ) 及 峰 裂 數 :

1 . 8 0 ( m ) , 2 . 0 4 ( m ) 及  
2 . 6 7 ( m ) : N - C H - C H<sub>2</sub> - C H<sub>2</sub> ;  
2 . 8 3 ( d ) , 2 . 8 5 ( d m ) ,  
3 . 1 0 ( d d ) 及 3 . 4 4 ( d d ) :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

錄

## 五、發明說明 ( 69 )

$\underline{C H_2} - N - \underline{C H_2}$  ; 3 . 9 9 ( m ) :

$\underline{C H} - N$  ; 5 . 6 3 及 5 . 8 8 [ A B ] :

$C_6 H_5 - \underline{C H_2}$  ; 7 . 1 8 ( m ) 及

7 . 3 2 ( m ) :  $C_6 \underline{H_5}$  .

## 實施例 1 7 b

6 - ( 1 H - 四唑 - 5 - 基 ) - 1 , 6 - 二氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 7 - 酮

混合 1 2 0 毫克在實施例 1 7 a 獲得之產物和 2 . 4 毫升的甲醇 / 乙酸乙酯混合物 9 0 / 1 0 , 然後加入 2 . 4 毫升 T H F 直到獲得完全溶解。

然後加入 2 4 毫克在 1 0 % 在碳上的鈀催化劑 , 然後在氫氣下攪動反應介質。在 3 小時反應之後 , 過濾催化劑 , 接著以四氫呋喃 / 甲醇混合物沖洗 , 然後在減壓下蒸發掉溶劑。然後從乙醚中結晶產物。

如此獲得 7 2 毫克之具有分子式  $C_7 H_{10} N_6 O$  (  $M = 194 . 198$  克 ) 的標題化合物 , 於白色結晶產物形式。對應產率為 8 8 % 。

質子之 N M R 光譜

在  $C D C l_3$  中 , 於 3 0 0 M H z , 峰的化學位移 ( p p m ) 及峰裂數 :

1 . 6 3 ( m ) , 1 . 8 9 ( m ) 及

2 . 0 7 ( m ) :  $N - \underline{C H} - \underline{C H_2} - \underline{C H_2}$  ;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

錄

## 五、發明說明 ( 70 )

3 · 1 4 t o 3 · 2 0 ( m ) 及

3 · 4 3 ( m ) :  $\underline{C H_2} - N - \underline{C H_2}$  ;

4 · 5 1 ( m ) :  $\underline{C H} - N$  。

I R ( 液體石臘 ) : 1 7 4 4 ; 1 5 9 4  $C m^{-1}$  。

M S ( E I ) m / z : [ M ] <sup>+</sup> : 1 9 4 , 1 6 5 , 1 2 4 , 1 1 1 , 9 8 , 8 3 , 6 8 , 5 6 , 4 1 。

## 實施例 1 8

6 - 乙醯基 - 1 , 6 - 二氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 7 - 酮

將 1 4 0 毫克 ( 0 . 5 8 2 毫莫耳 ) 在實施例 1 5 的階段 A 所得的化合物溶解在 1 . 4 毫升的 T H F 中。

連續地加入 5 5  $\mu l$  乙酸酐然後 0 . 5 8 毫升的氟化四丁基銨在 T H F 中之 1 M 溶液。

反應介質然後以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，傾析，有機相經過硫酸鎂乾燥，然後在減壓下蒸發掉溶劑。

在此方式中獲得 1 1 6 毫克粗油狀物，其在矽石上以二氯甲烷 / 丙酮混合物 8 0 / 2 0 進行層析。如此獲得 1 8 毫克預期化合物，具分子式  $C_8 H_{12} N_2 O_2$  ( M = 1 6 8 . 1 9 6 克 ) ，其對應 1 8 % 的產率。

質子之 N M R 光譜

在  $C D C l_3$  中，於 3 0 0 M H z ，峰的化學位移 ( p p m ) 及峰裂數：

( 請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁 )

訂

## 五、發明說明 ( 71 )

1 · 6 5 t o 2 · 2 0 ( m ) :

$N - CH - \underline{CH_2} - \underline{CH_2}$ ; 2 · 5 4 ( s ) :

$CH_3CO - N$ ; 2 · 8 3 ( d ) ,

3 · 3 3 ( d m ) , 3 · 1 0 ( m ) 及

3 · 4 5 ( d d )  $\underline{CH_2} - N - \underline{CH_2}$ ; 4 · 5 5 ( m ) :

$O - C - N - CH$  .

IR ( CHCl<sub>3</sub> ) : 1 7 5 8 , 1 6 9 6  $cm^{-1}$  .

MS ( EI ) m / z : [ M ]<sup>+</sup> : 1 6 8 , 1 4 0 , 1 2 6 , 9 8 , 4 3 .

## 實施例 1 9 a

6 - ( 苯甲氧基 ) - 1 , 6 - 二氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ]

辛烷 - 7 - 酮

將 4 4 . 0 2 克 ( 0 . 2 2 莫耳 ) 的 3 - 氧代 - 1 - 哌啶羧酸 1 , 1 - 二甲基乙基酯 (  $C_{10}H_{17}NO_3$  ,  $M = 199.251$  克 ) ( 描述在 J. Med. Chem. 1986 , 29 , 224 - 229 中 ) 溶解在 4 4 0 毫升的乙醇中。

然後加入 3 8 . 7 9 克的 O - 苯甲基 - 脛胺鹽酸鹽。然後將 5 4 毫升的吡啶逐滴引進懸浮液內。

使反應介質反應同時在大約 2 5 °C 攪動 4 個小時，然後在減壓下蒸發掉溶劑。反應介質以二氯甲烷和乙酸乙酯的混合物溶解，然後過濾和以二氯甲烷沖洗，然後用二氯甲烷和乙酸乙酯的混合物沖洗。然後在減壓下濃縮濾液至乾燥。如此獲得 6 9 . 8 克淡黃色油狀物，其在矽石上之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明 ( 72 )

層析法純化。所用的溶離劑為環己烷 / 乙酸乙酯混合物  
80 / 20。

回收 57.21 克之 3 - [ ( 苯甲氧基 ) 醯亞胺基 ]  
- 1 - 哌啶羧酸 1, 1 - 二甲基乙基酯，具分子式  
 $C_{17}H_{24}N_2O_3$  (  $M = 304.39$  克 )，於非常灰黃之  
油狀物的形式。對應產率為 85%。

在氮氣下將 24.82 克 ( 0.0815 毫莫耳 ) 早  
前獲得的圪溶解在 163 毫升之冷卻到  $-10^{\circ}C$  的乙醇中  
。

然後加入 25 毫升硼烷 - 吡啶錯合物，然後經 1 又 1  
/ 4 小時逐滴加入 204 毫升的 2N 鹽酸。溶液於  $-5^{\circ}C$   
攪動 1 又 1 / 4 小時，然後以 100 毫升飽和氫碳酸鈉溶  
液，然後以 35 克碳酸鈉處理，其以小部份加入。pH 值  
則為 7 - 8。

反應介質以乙酸乙酯萃取。

合併有機相，經過硫酸過乾燥，在減壓下蒸發掉溶劑  
。如此獲得 39.0 克無色油狀液體，其解在 400 毫升  
乙酸乙酯中。

溶液以鹽酸的 0.05N 水溶液洗滌，然後合併有機  
相，且在減壓下蒸發掉溶劑。

回收 35.5 克油狀無色液體，其在矽石上以二氯甲  
烷 / 乙酸乙酯混合物 95 / 5，然後以二氯甲烷 / 乙酸乙  
酯混合物 80 / 20 溶離的層析法純化。

如此回收 17.89 於無色油狀物形式之具有分子式

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

綠

### 五、發明說明 ( 73 )

$C_{17}H_{26}N_2O_3$  (  $M = 306.41$  克 ) 的 3 - [ ( 苯甲氧基 ) 胺基 ] - 1 - 哌啶羧酸 1, 1 - 二甲基乙基酯。對應產率為 72%。

將 6.72 克 ( 21.9 個毫莫耳 ) 先前獲得的哌啶溶解在 22 毫升被冷卻到  $-10^{\circ}C$  的乙酸乙酯中。經過 30 分鐘逐滴加入 28 毫升無水鹽酸在乙酸乙酯之 4.0 莫耳 / 升溶液。

在  $0^{\circ}C$  下 1 小時之後，加入 40 毫升的乙醚，過濾二鹽酸鹽沈澱物且以乙醚洗滌。

在此方式中獲得 3.87 克白色固體。

藉由濾液的結晶獲得另外 1.80 克之所要產物。

將所得的產物溶解在 60 毫升的 1 N 碳酸鈉和 120 毫升的乙酸乙酯中。在傾析之後，水相以氯化鈉是飽和。然後以乙酸乙酯萃取二次。合併有機相及經過硫酸過乾燥，然後在減壓下濃縮至乾。

如此獲得 3.67 克之 N - ( 苯甲氧基 ) - 3 - 哌啶胺，具有分子式  $C_{12}H_{18}N_2O$  (  $M = 206.29$  克 )，對應的產率為 81%。

將 518 毫克先前獲得的化合物溶解在 5 毫升的無水二氯甲烷中。然後加入 0.5 毫升的 TEA。

將所得帶白色之懸浮液冷卻至  $-65^{\circ}C$ ，然後經 15 分鐘加入 12.5 毫升之雙光氣在二氯甲烷中之 0.10 莫耳 / 升溶液。

在反應 45 分鐘之後，無色溶液以 15 毫升二氯甲烷

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明 ( 74 )

稀釋及以 1 5 毫升水處理。

靜置介質，然後水相以 2 0 毫二氯甲烷萃取。

合併之有機相經過硫酸鈉乾燥，然後在減壓下濃縮至乾。如此獲得灰黃色油狀物，其在矽石上以乙酸乙酯混合物 9 0 / 1 0，然後二氯甲烷 / 丙酮混合物 8 0 / 2 0 分離之層析法純化。

在此方式中回收 1 9 6 毫克於無色狀物形式之具有分子式  $C_{13}H_{16}N_2O_2$  (  $M = 232.28$  克 ) 之預期化合物。對應的產率為 3 4 %。

質子之 N M R 光譜

在  $CDCl_3$  中，於 3 0 0 M H z，峰的化學位移 ( p p m ) 及峰裂數：

1 . 5 9 ( m ) 及 1 . 9 3 t o

2 . 1 8 ( m ) :  $N - CH - \underline{CH_2} - \underline{CH_2}$  ;

2 . 7 3 ( d t ) , 2 . 9 4 ( d t ) ,

3 . 1 7 ( d t ) 及 3 . 4 0 ( d d ) :

$\underline{CH_2} - N - \underline{CH_2}$  ; 3 . 2 9 ( t ) :

$N - \underline{CH}$  ; 4 . 8 9 ( d ) :

$N - O - \underline{CH_2} - ( C_6 H_5 )$  ; 7 . 3 8 :  $C_6 H_5$  。

I R (  $CHCl_3$  ) : 1 7 4 7 ; 1 4 9 8  $cm^{-1}$  。

M S ( E I ) m / z :  $[ M ]^+$  : 2 3 2 , 9 1 。

實施例 1 9 b

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 75 )

6 - ( 乙 醯 氧 基 ) - 1 , 6 - 二 氮 雜 二 環 [ 3 , 2 , 1 ]  
辛 烷 - 7 - 酮

9 5 毫 克 ( 0 . 4 1 毫 莫 耳 ) 獲 得 在 實 施 例 1 9 a 的  
化 合 物 溶 解 在 5 毫 升 的 甲 醇 , 攪 動 8 毫 克 之 1 0 重 量 % 在  
碳 上 的 鈀 , 然 後 懸 浮 液 放 置 在 常 壓 2 5 ° C 的 氫 氣 下 1 小 時  
, 然 後 過 濾 催 化 劑 。

在 減 壓 下 蒸 發 溶 劑 的 之 後 , 獲 得 7 0 毫 克 白 色 結 晶 。

將 結 晶 溶 解 在 2 毫 升 無 水 二 氯 甲 烷 中 。 溶 液 在 氫 氣 下  
冷 卻 到 - 1 0 ° C 。 然 後 加 入 7 0  $\mu$  l 的 吡 啶 , 然 後 4 0  
 $\mu$  l 乙 酸 酐 , 且 攪 動 進 行 2 0 分 鐘 。 在 減 壓 下 濃 縮 反 應 介  
質 和 獲 得 7 5 毫 克 之 白 色 結 晶 , 其 在 矽 石 以 二 氯 甲 烷 乙 酸  
乙 酯 混 合 物 8 0 / 2 0 溶 離 純 化 。

回 收 4 9 毫 克 之 預 期 化 合 物 ( M = 1 8 4 . 2 0 克 )  
, 於 白 色 固 體 形 式 。 對 應 的 產 率 為 6 5 % 。

質 子 之 N M R 光 譜

在 C D C l <sub>3</sub> 中 , 於 3 0 0 M H z , 峰 的 化 學 位 移 ( p p m ) 及 峰 裂 數 :

1 . 6 0 t o 2 . 2 :

N - C H - C H <sub>2</sub> - C H <sub>2</sub> ; 2 . 2 4 ( s ) :

C H <sub>3</sub> ; 2 . 9 5 ( d ) 及 3 . 5 4 ( d m ) :

N - C H <sub>2</sub> - C H ; 3 . 0 7 ( d t ) 及

3 . 5 4 ( b d d ) : N - C H <sub>2</sub> - C H <sub>2</sub> ;

3 . 9 4 ( b t ) : O = C - N - C H 。

( 請 先 閱 讀 背 面 之 注 意 事 項 再 填 寫 本 頁 )

訂

錄

## 五、發明說明 ( 76 )

IR (CHCl<sub>3</sub>) : 1798 ; 1764 cm<sup>-1</sup>。

MS (EI) m/z : [M]<sup>+</sup> : 184 , 142 , 125 , 43 。

實施 19 c

6 - ( 苯甲醯氧基 ) - 1 , 6 - 二氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 7 - 酮

在與實施例 19 b 中所述相似的方式中進行操作，以 205 毫克在實施例 19 a 中製備的化合物和 200 毫克苯甲酸酐開始。

在此方式中獲得 64 毫克具有分子式

C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ( M = 246 . 27 克 ) 之預期化合物，也就是 30 % 的產率。

在 CDCl<sub>3</sub> 中，於 250 MHz，峰的化學位移 ( ppm ) 及峰裂數：

1 . 64 to 1 . 95 ( m ) 及

2 . 10 to 2 . 35 ( m ) ；

CH - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> ; 3 . 02 ( d ) 及

3 . 65 ( dm ) ; N - CH<sub>2</sub> - CH ;

3 . 13 ( dt ) 及 3 . 55 ( bdd ) ；

N - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> ; 4 . 09 ( bt ) ；

O = C - N - CH ; 7 . 49 ( m ) ；

7 . 65 ( tt ) ; 8 . 12 ( m ) ; C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> 。

IR (CHCl<sub>3</sub>) : 1774 , 1756 ; 1602 ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 77 )

1 5 8 5 , 1 4 9 5  $\text{cm}^{-1}$  。

MS ( EI ) m / z : [ M ] <sup>+</sup> : 2 4 6 , 1 0 5 , 7 7 。

實施 1 9 d

6 - ( 1 - 氧代丙氧基 ) - 1 , 6 - 二氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 7 - 酮

在與實施例 1 9 c 中所述相似的方式中進行操作，以 1 6 3 毫克在實施例 1 9 a 中製備的化合物和 7 0  $\mu$  l 丙醯氯開始。

在此方式中獲得 1 7 毫克具有分子式  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$  ( M = 1 9 8 . 2 3 克 ) 之預期化合物，也就是 1 2 % 的產率。

在  $\text{CDCl}_3$  中，於 3 0 0 M H z ，峰的化學位移 ( p p m ) 及峰裂數：

1 . 2 5 ( t ) :  $\text{O} = \text{C} - \text{CH}_2 - \text{CH}_3$  ;

1 . 6 5 ( m ) , 1 . 7 8 ( m ) 及

2 . 1 0 ( m ) :  $\text{N} - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2$  ;

2 . 5 2 ( m )  $\text{O} = \text{C} - \text{CH}_2 - \text{CH}_3$  ;

2 . 9 4 ( d ) 及 3 . 5 5 ( b d ) :

$\text{N} - \text{CH}_2 - \text{CH}$  ; 3 . 0 7 ( d t ) 及

3 . 4 8 ( d d ) :  $\text{N} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2$  ;

3 . 9 3 ( m ) :  $\text{N} - \text{CH}_2 - \text{CH}$  。

IR (  $\text{CHCl}_3$  ) : 1 7 9 2 ; 1 7 6 3  $\text{cm}^{-1}$  。

MS ( EI ) m / z : [ M ] <sup>+</sup> : 1 9 8 , 1 7 0 , 1 4 2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 79 )

實施 19 f

6 - [ ( 甲基磺醯基 ) 氧基 ] - 1 , 6 - 二氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 7 - 酮

在與實施例 19 e 中所述相似的方式中進行操作，以 211 毫克在實施例 19 a 中製備的化合物和 80  $\mu$  l 甲烷磺醯醯氨開始。

在此方式中獲得 50 毫克具有分子式

$C_{17}H_{12}N_2O_4S$  (  $M = 220.23$  克 ) 之預期化合物，也就是 25 % 的產率。

在 CDC1<sub>3</sub> 中，於 250 MHz，峰的化學位移 ( ppm ) 及峰裂數：

1.56 及 2.38 ( m ) ；

$N-CH-CH_2-CH_2$  ; 3.00 ( d ) ，

3.12 ( dt ) 及 3.49 ( m ) ；

$N-(CH_2)_2$  ; 3.26 ( s ) ；

$CH_3$  ; 4.12 ( m ) ；  $N-CH$  。

IR (  $CHCl_3$  ) : 1775 ; 1381 , 1187  $cm^{-1}$  。

MS ( EI )  $m/z$  : [ M ]<sup>+</sup> : 220 , 141 , 125 , 97 , 79 。

實施 19 g

6 - [ ( 4 - 硝苯基 ) 磺醯基 ] 氧基 ] - 1 , 6 - 二氮雜

( 請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁 )

訂

## 五、發明說明 ( 80 )

二環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 7 - 酮

在與實施例 19 f 中所述相似的方式中進行操作，以 270 毫克在實施例 19 a 中製備的化合物和 283 毫莫耳 4 - 硝基苯磺醯氯開始。

在此方式中獲得 205.5 毫克具有分子式  $C_{12}H_{13}N_2O_6S$  (  $M = 327.32$  克 ) 之預期化合物，也就是 54% 的產率。

質子之 NMR 光譜

在  $CDCl_3$  中，於 250 MHz，峰的化學位移 ( ppm ) 及峰裂數：

1.64 ( dt ) , 1.84 ( m ) ,

1.99 ( m ) , 2.31 ( dm ) :

$NCH - \underline{CH_2} - \underline{CH_2}$  ; 2.94 ( d ) ,

3.30 ( dt ) , 3.04 ( dt ) ,

3.40 ( bdd ) :  $N(\underline{CH_2})_2$  ;

4.14 :  $O = C - N - \underline{CH}$  ; 8.25 及

8.41 [ AA' BB' ] :  $NO_2 - C_6H_4SO_2$ 。

IR (  $CHCl_3$  ) : 1776 ; 1610 , 1590 ,

1538 ; 1393 , 1191  $cm^{-1}$ 。

MS ( EI ) m/z : [ M ]<sup>+</sup> : 327 , 186 , 141 , 125 , 111。

實施例 20

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明 ( 81 )

6 - [ [ ( 4 - 甲 苯 基 ) 磺 醯 基 ] 胺 基 ] - 1 , 6 - 二 氮 雜 二 環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛 烷 - 7 - 酮

5 克 ( 2 5 . 1 毫 莫 耳 ) 之 3 - 氧 代 - 1 - 哌 啶 羧 酸 1 , 1 - 二 甲 基 乙 基 酯 ( 描 述 在 J. Med. Chem. 1 9 8 6 , 2 9 , 2 2 4 - 2 2 9 ) (  $C_{10}H_{17}NO_3$  ,  $M = 199.251$  克 ) 溶 解 在 5 0 毫 升 的 二 氯 甲 烷 中 。

然 後 將 4 . 6 7 之 對 甲 苯 磺 醯 基 胍 加 至 溶 液 中 且 在 攪 動 下 反 應 2 小 時 , 然 後 在 減 壓 下 蒸 發 掉 溶 劑 。

9 . 5 6 克 之 3 - [ 2 - [ ( 4 - 甲 苯 基 ) 磺 醯 基 ] 亞 胍 基 ] - 1 - 哌 啶 羧 酸 1 , 1 - 二 甲 基 乙 基 酯 , 具 有 分 子 式  $C_{17}H_{25}N_3O_4S$  (  $M = 367.47$  克 ) , 具 有 定 量 的 產 率 。

在 惰 性 氣 體 下 混 合 4 . 5 克 ( 1 2 . 2 毫 莫 耳 ) 先 前 獲 得 之 化 合 物 , 9 0 毫 升 的 甲 醇 / 四 氫 呋 喃 混 合 物 5 0 / 5 0 , 和 數 顆 溴 甲 酚 綠 。

然 後 加 入 1 . 6 2 克  $NaBH_3CN$  , 然 後 將 反 應 介 質 冷 卻 到  $0 - 5^{\circ}C$  , 和 在 保 持 介 質 的  $pH 3.8$  和  $5.4$  之 間 的 方 式 引 進 氣 體 氫 化 氫 在 甲 醇 的 0 . 7 莫 耳 / 升 溶 液 。

使 反 應 介 質 反 應 2 個 半 小 時 同 時 攪 動 。

在 減 壓 下 蒸 發 掉 2 / 3 的 溶 劑 , 然 後 加 入 2 0 0 毫 升 二 氯 甲 烷 , 且 介 質 以 碳 酸 氫 鈉 的 飽 和 水 溶 液 洗 滌 。

有 機 相 經 過 硫 酸 鈉 乾 燥 且 在 減 壓 下 蒸 發 掉 溶 劑 。

在 此 方 式 中 獲 得 4 . 4 8 克 具 有 分 子 式

$C_{17}H_{27}N_3O_4S$  (  $M = 369.486$  克 ) 的 3 - [

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

錄

## 五、發明說明 ( 82 )

2 - [ ( 4 - 甲 苯 基 ) 磺 醯 基 ] 亞 胼 基 ] - 1 - 哌 啶 羧 酸  
1, 1 - 二 甲 基 乙 基 酯。

對 應 的 產 率 為 9 9 % 。

在 惰 性 氣 體 下 於 0 °C 混 合 4 . 4 8 克 先 前 獲 得 之 化 合  
物，及 9 毫 升 的 乙 酸 乙 酯。

加 入 3 0 毫 升 氣 體 氯 化 氫 在 乙 酸 乙 酯 中 的 4 莫 耳 / 升  
溶 液，進 行 攪 動 1 5 分 鐘，接 著 過 濾，且 鹽 酸 鹽 以 乙 酸 乙  
酯 洗 滌。在 減 壓 下 進 行 乾 燥 及 獲 得 3 . 4 8 克 之 ( 4 - 甲  
基 - 苯 磺 酸 酸 ) 的 2 - ( 3 - 哌 啶 基 ) 醯 胼 二 鹽 酸 鹽，具  
有 分 子 式  $C_{12}H_{19}N_3O_2S \cdot 2HCl$  (  $M =$   
3 4 2 . 2 8 9 克 )。對 應 的 產 率 為 8 4 % 。

3 . 4 8 克 先 前 獲 得 之 化 合 物，且 然 後 溶 解 在 5 毫 升  
的 去 磺 質 化 水 中。在 猛 烈 攪 動 下 加 入 1 0 . 2 毫 升 的 2 N  
碳 酸 鈉 的 水 溶 液。在 接 觸 1 至 2 分 鐘 之 後 沈 澱 物 形 成。然  
後 進 行 攪 動 1 0 分 鐘，然 後 過 濾 沈 澱 物 及 以 水，然 後 乙 酸  
乙 酯 洗 滌。

所 得 的 固 體 在 減 壓 下 乾 燥。

在 此 方 式 中 獲 得 2 . 2 1 克 的 4 - 甲 基 - 苯 磺 醯 酸 的  
2 - ( 3 - 哌 啶 基 ) 醯 胼，具 有 分 子 式  
 $C_{12}H_{19}N_3O_2S$  (  $M = 2 6 9 . 3 2 8$  克 )。對 應 的  
產 率 為 8 1 % 。

在 惰 性 氣 體 下 混 合 5 0 0 毫 克 ( 1 . 8 5 毫 莫 耳 ) 先  
前 獲 得 之 胺，且 2 0 毫 升 的 四 氫 呋 喃。

於 包 含 在 0 和 5 °C 之 間 的 溫 度，將 1 1 2  $\mu$  l 的 雙 光

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

### 五、發明說明 ( 83 )

氣然後 5 1 7  $\mu$  l 的 T E A 和 2 3 毫克 D M A P 加至所得懸浮液中。

使反應介質反應同時攪動和溫度升到 2 0  $^{\circ}$ C 。

反應介質然後以乙酸乙酯稀釋，然後以酒石酸的 1 0 % 水溶液，然後用去磺質化水洗滌。

有機相經過硫酸鎂乾燥，然後在減壓下蒸發掉溶劑。

獲得 7 6 9 毫克粗產物，其溶解在 7 毫升二氯甲烷和 5 1 7  $\mu$  l 的 T E A 中。

使反應介質在攪動下反應過夜。

反應介質以二氯甲烷稀釋，以水洗滌，經過硫酸鈉乾燥和在減壓下蒸發掉溶劑。

所得 ( 3 9 5 毫克 ) 的泡沫在矽石上以二氯甲烷 / 乙酸乙酯混合物 8 0 / 2 0 進行層析純化。回收 4 4 毫克之預期化合物，具有分子式  $C_{13}H_{17}N_3O_2$  (  $M = 295.362$  克 ) 。對應的產率為 8 % 。

#### 質子之 N M R 光譜

在  $CDCl_3$  中，於 2 5 0 M H z ，峰的化學位移 ( p p m ) 及峰裂數：

1 . 5 5 t o 1 . 8 0 ( m ) 及

2 . 1 8 ( m ) : N - C H - C H<sub>2</sub> - C H<sub>2</sub> ;

2 . 4 2 ( s ) : C H<sub>3</sub> ; 2 . 8 8 ( d ) 及

2 . 9 3 ( m ) ; N - C H<sub>2</sub> - C H ;

3 . 1 8 t o 3 . 3 2 ( m ) :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 84 )

$N - C \underline{H}_2 - C H_2 ; 4 \cdot 08 (m) :$

$N - C \underline{H} - C H_2 ; 6 \cdot 98 (bs) : NH。$

$\underline{IR (CHCl_3)} : 3264, 1737, 1599,$   
 $1490 \text{ cm}^{-1}。$

$\underline{MS (正電動噴霧) m/z} ; [M + Na]^+ = 318, [$   
 $M + H]^+ = 296$

## 實施例 21

6 - [ ( 4 - 甲苯基 ) 磺醯基 ] - 1, 6 - 二氮雜二環 [ 3, 2, 1 ] 辛烷 - 7 - 酮

將 305 毫克 ( 1.52 毫莫耳 ) 之 3 - 胺基 - 1 - 哌啶羧酸 1, 1 - 二甲基乙基酯 ( 描述在 J. Med. Chem. 1992, 35, 4334 - 4343 ), 具有分子式  $C_{10}H_{20}N_2O_2$  (  $M = 200.282$  克 ), 溶解在 3 毫升無水二氯甲烷中。

然後加入 212  $\mu$  l 的 TEA, 然後將溶液冷卻到 5  $^{\circ}C$  和加入 278 毫克甲苯磺醯氯。攪動反應介質同時使溫度回到 20  $^{\circ}C$  和反應 2 小時。

反應介質然後以二氯甲烷稀釋和先用酒石酸的 10% 水溶液然後以 pH = 7 之磷酸鹽緩衝劑溶液洗滌。

分開有機相且經過硫酸鎂乾燥, 然後在減壓下蒸發掉溶劑。此獲得一油狀物, 其在矽石上以二氯甲烷 / 乙酸乙酯混合物 9 / 1 溶離的層析法純化。

回收 440 毫克的具有分子式  $C_{17}H_{26}N_2O_4S$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

錄

## 五、發明說明 ( 85 )

( M = 3 5 4 . 4 7 2 克 ) 之 3 - [ ( 4 - 甲 苯 基 ) 磺 醯 基 ] 胺 基 ] - 1 - 哌 啶 羧 酸 1 , 1 - 二 甲 基 乙 基 酯 ( 描 述 在 J. Med. Chem. 1 9 9 2 , 3 5 , 4 3 3 4 - 4 3 4 3 ) 。 對 應 的 產 率 為 8 2 % 。

將 4 2 5 毫 克 先 前 獲 得 之 化 合 物 和 2 . 1 毫 升 的 三 氟 乙 酸 酸 / 二 氯 甲 烷 混 合 物 混 合 物 5 0 / 5 0 冷 卻 到 0 - 5 ° C 。

反 應 介 質 在 攪 動 下 於 5 ° C 保 持 3 0 分 鐘 。

然 後 在 減 壓 下 蒸 發 掉 溶 劑 以 便 獲 得 4 0 3 毫 克 具 有 分 子 式  $C_{14}H_{19}F_3N_2O_4S$  ( M = 3 6 8 . 3 7 7 克 ) 的 4 - 甲 基 - N - ( 3 - 哌 啶 基 ) - 苯 磺 醯 胺 三 氟 乙 酸 鹽 。

將 2 2 8 毫 克 先 前 獲 得 之 化 合 物 放 置 在 2 毫 升 甲 醇 中 而 成 懸 浮 。 反 應 介 質 使 用 過 量 之 以 碳 酸 鈉 活 化 的 D O W E X 2 1 K 2 0 - 5 0 網 目 樹 脂 處 理 。

在 過 濾 之 後 ， 樹 脂 以 甲 醇 沖 洗 ， 然 後 在 減 壓 下 蒸 發 濾 液 。

在 此 方 式 中 回 收 1 2 3 毫 克 具 有 分 子 式  $C_{12}H_{18}N_2O_2S$  ( M = 2 5 4 . 3 5 3 克 ) 的 4 - 甲 基 - N - ( 3 - 哌 啶 基 ) - 苯 磺 醯 胺 。

在 惰 性 的 氣 體 下 將 1 1 8 毫 克 先 前 獲 得 的 胺 溶 解 在 1 . 2 毫 升 的 二 氯 甲 烷 中 。

然 後 連 續 地 引 進 9 8  $\mu$  l 的 T E A 然 後 2 8  $\mu$  l 的 雙 光 氣 。 反 應 介 質 在 0 - 5 ° C 同 時 攪 動 下 反 應 3 0 分 鐘 。 反 應 介 質 以 二 氯 甲 烷 稀 釋 ， 有 機 相 以 酒 石 酸 的 1 0 % 水 溶 液

( 請 先 閱 讀 背 面 之 注 意 事 項 再 填 寫 本 頁 )

訂

### 五、發明說明 ( 86 )

，然後以水洗滌。經過硫酸鈉乾燥之後，進行過濾和在減壓下蒸發掉溶劑，粗產物以在矽石上使用二氯甲烷／丙酮混合物 9 5 / 5 當做溶離劑之層析法純化。

在此方式中獲得 1 1 2 毫克的 3 - [ [ ( 4 - 甲基 ) 磺醯基 ] 胺基 ] - 1 - 哌啶羧酸的氯化物，具有分子式  $C_{13}H_{17}ClN_2O_3S$  (  $M = 316.308$  克 ) 。對應的產率為 7 6 % 。

在惰性大氣下，混合 1 0 毫克的氫化鈉 ( 在油中的 5 5 - 6 5 % 懸浮液 ) 和 2 毫升無水四氫呋喃。

然後加入 7 1 毫克先前獲得的產物。

反應介質在室溫攪動 1 5 分鐘，然後加入 1 2  $\mu$  l 之乙酸和 2 毫升 p H = 7 之磷酸鹽緩衝劑溶液。

再次進行攪動 5 分鐘，然後加入 5 毫升的乙酸乙酯，靜置反應介質，然後以乙酸乙酯再萃取。然後分開有機相且經過硫酸鎂乾燥，過濾，和在減壓下蒸發掉溶劑。

在此方式中獲得 6 5 毫克的粗產物，其在矽石上以二氯甲烷／丙酮混合物 9 5 / 5 溶離的層析法純化。

在此方式中回收 4 0 毫克之預期化合物，具有分子式  $C_{13}H_{16}N_2O_3S$  (  $M = 280.348$  克 ) 。對應的產率為 6 4 % 。

#### 質子之 N M R 光譜

在  $CDCl_3$  中，於 2 5 0 M H z ，峰的化學位移 ( p p m ) 及峰裂數：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

錄

## 五、發明說明 ( 87 )

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

1 · 4 6 ( m ) , 1 · 7 6 ( m ) 及  
 2 · 0 8 ( d m ) : N C H - C H<sub>2</sub> - C H<sub>2</sub> ;  
 2 · 4 4 ( s ) 及 2 · 4 5 ( s ) : C H<sub>3</sub> ;  
 2 · 8 2 ( d ) 及 2 · 9 8 ( d ) 及  
 3 · 2 8 t o 3 · 5 0 ( m ) :  
 - N - ( C H<sub>2</sub> )<sub>2</sub> ; 4 · 5 5 ( m ) 及  
 4 · 6 5 ( m ) : C O - N - C H ;  
 7 · 3 3 及 7 · 7 8 , 7 · 3 5 及  
8 · 0 2 [ A A ' B B ' ] C H<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> - S O<sub>2</sub> 。  
I R ( C H C l<sub>3</sub> ) : 1 7 5 8 , 1 5 9 8 , 1 9 9 5 ,  
 1 3 6 7 , 1 1 6 9 c m<sup>-1</sup> 。  
M S ( E I ) m / z : [ M ]<sup>+</sup> : 2 8 0 , 2 1 6 , 1 5 5  
 , 1 2 5 , 9 7 , 9 1 。

## 實施例 2 2

6 - 氧雜 - 1 - 氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 3 - 烯 - 7 - 酮

在惰性氣體下混合 5 毫升的二氯甲烷和 6 8 毫克的 1  
 , 2 , 3 , 6 - 四氫 - 吡啶 - 3 - 醇鹽酸鹽 ( M =  
 1 3 5 . 5 克 ) ( 描述在 Chem. Pharm. Bull. 3 0 ( 1 0 )  
 3 6 1 7 - 3 6 2 3 ( 1 9 8 2 ) ) 。

加入 3 3 μ l 雙光氣，且於 0 °C 進行攪動 5 分鐘。然  
 後加入 1 4 0 μ l 的 T E A 和 6 1 毫克的 D M A P 。

反應介質在室溫反應 2 小時，然後以二氯甲烷稀釋和

### 五、發明說明 ( 88 )

以酒石酸 10% 水溶液然後以水洗滌。在傾析之後有機相經過硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發掉溶劑。如此獲得 5 毫克的粗產物，其在矽石上以二氯甲烷然後二氯甲烷 / 乙酸乙酯混合物 95 / 5 溶離的層析法純化。

在此方式中回收 3 毫克之預期化合物，具有分子式  $C_6H_7NO_2$  (  $M = 125$  克 )。對應的產率為 5%。

#### 實施例 23

反式 - 3 - 苯甲醯基 - 2 - 氧代 - 4 - 氧雜 - 1, 3 - 二氮雜二環 [ 3, 2, 1 ] 辛烷 - 7 - 羧酸苯甲基酯

在惰性氣體下混合 5.50 克 ( 13.7 毫莫耳 ) 的順式 - 4 - [ ( 甲基磺醯基 ) 氧基 ] - 1, 2 - 吡咯啉二羧酸 1 - ( 1, 1 - 二甲基乙基 ) 和 2 - ( 苯甲基 ) 酯 ( 描述在 J. Org. Chem. 1991, 56, 3009 - 3016 )，具分子式  $C_{18}H_{25}NO_7S$  (  $M = 399.466$  克 ) 和 110 毫升二甲基甲醯胺，然後加入 2.58 克之 N - 羥基苯二醯胺，然後 1.52 克的碳酸氫鉀。

反應介質在攪動下於 100 °C 加熱且在這個溫度保持 4 小時。

將反應介質冷卻到 20 °C，加入 220 毫升的水和冰，然後介質以異丙醚萃取。

接著經過硫酸鎂乾燥，然後在減壓下蒸發到乾。

殘餘物在矽石上以二氯甲烷 / 乙酸乙酯混合物 90 /

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

錄

## 五、發明說明 ( 89 )

1 0 溶離進行層析。

在此方式中回收 3 . 0 6 克的反式 - 4 - [ ( 1 , 3 - 二氫 - 1 , 3 - 二氧代 - 2 H - 吡啶 - 2 - 基 ) 氧基 ] - 1 , 2 - 吡咯啉二羧 1 - ( 1 , 1 - 二甲基乙基 ) 和 2 - ( 苯甲基 ) 酯 , 具有分子式  $C_{25}H_{26}N_2O_7$  (  $M = 466.494$  克 ) 。對應的產率為 4 7 % 。

將 3 . 2 4 克 ( 6 . 9 4 毫莫耳 ) 如前所得之醯亞胺溶解在 3 3 毫升的二氯甲烷中。

加入 3 7 2  $\mu$  l 的胍水合物。

反應介質於 2 0 °C 再次攪動 2 小時 3 0 分鐘。

過濾所形成的沈澱 , 以二氯甲烷沖洗 , 然後在減壓下蒸發掉溶劑。

獲得 2 . 9 1 克粗產物 , 其在矽石上以 9 0 / 1 0 , 然後 8 0 / 2 0 和 5 0 / 5 0 二氯甲烷 / 乙酸乙酯混合物溶離的層析法純化。

在此方式中總回收 9 4 2 毫克反式 - 4 - ( 胺基氧基 ) - 1 , 2 - 吡咯啉二羧酸 1 - ( 1 , 1 - 二甲基乙基 ) 和 2 - ( 苯甲基 ) 酯 , 具有分子式  $C_{17}H_{24}N_2O_5$  (  $M = 336.39$  克 ) 。對應的產率為 4 0 % 。

在惰性氣體下混合 8 5 3 毫克 ( 2 . 5 3 毫莫耳 ) 先前獲得的化合物及 8 . 5 毫升無水二氯甲烷。

將反應介質冷卻到大約 0 - 5 °C , 然後加入 7 0 6  $\mu$  l 的 T E A 和 5 8 8  $\mu$  l 的苯甲醯氯。

反應介質在 0 - 5 °C 攪動 1 0 分鐘 , 然後加熱到 2 0

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

### 五、發明說明 ( 90 )

℃ 和反應另外 30 分鐘。

有機相以酒石酸的 10% 水溶液，然後以水洗滌，然後傾析和有機相經過硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸發掉溶劑。

在此方式中獲得 1.38 克的產物，其和 25 毫升的二氯甲烷混合。將反應介質冷卻到大約 10 - 15 °C 和加入 123 μ 1 胍水合物。

反應介質於 20 °C 反應二個半小時同時攪動。

在減壓下蒸發掉溶劑。

如此獲得 1.13 的克粗產物，其在矽石上以二氯甲烷 / 乙酸乙酯混合物 80 / 20 溶離的層析法純化。

在此方式中回收 948 毫克的反式 - 4 - [ ( 苯甲醯胺基 ) 氧基 ] - 1, 2 - 吡咯啉二羧酸 1 - ( 1, 1 - 二甲基乙基 ) 和 2 - ( 苯基甲基 ) 酯，具有分子式  $C_{24}H_{28}N_2O_6$  (  $M = 440.50$  克 )。

總產率因此為 85%。

將 948 毫克的先前獲得之化合物溶解在 2 毫升的乙酸乙酯中。

將反應介質冷卻到 0 - 5 °C，然後一次加入 4.7 毫升氣體氯化氫在乙酸乙酯的大約 4.6 M 溶液。

在 1 小時之後，在減壓下蒸發掉溶劑，且將產物以乙醚溶解 3 次。

在減壓下蒸發掉溶劑。在此方式中獲得 842 毫克的反式 - 4 - [ ( 苯甲醯胺基 ) 氧基 ] - 2 - 吡咯啉羧酸苯甲基酯鹽酸鹽，於易碎白色泡沫的形式具式

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明 ( 91 )

$C_{19}H_{20}N_2O_4$ ， $HC1$  (  $M = 376.84$  克 ) 。

產率是定量的。

在惰性氣體下將 47 毫克 ( 0.125 毫莫耳 ) 先前獲得的鹽酸鹽溶解在 0.5 毫升二氯甲烷中。

加入 25.2  $\mu$ l 吡啶，然後將反應介質冷卻到 0 - 5  $^{\circ}C$  和加入 9.5  $\mu$ l 的雙光氣。

溫度升到 20  $^{\circ}C$ ，反應介質以二氯甲烷稀釋，然後以水然後以酒石酸的 10% 水溶液洗滌。

傾析有機相且經過硫酸鈉乾燥。然後在減壓下蒸發掉溶劑。

在此方式中獲得 43.8 毫克的粗產物，其在矽石上以二氯甲烷 / 乙酸乙酯混合物 90 / 10 溶離的層析法純化。

回收 34.9 毫克的反式 - 4 - [ ( 苯甲醯胺基 ) 氧基 ] - 1 - ( 羧基 ) - 2 - 吡咯啉羧酸苯甲基酯，具有分子式  $C_{20}H_{19}N_2O_5$  (  $M = 402.83$  克 ) 。

對應的產率為 69%。

將 13 毫克 ( 0.032 毫莫耳 ) 先前獲得之化合物溶解在 4 毫升的甲苯中。

加入 9  $\mu$ l 的 TEA 和 7.8 毫克的 DMA P 。

反應介質於 100  $^{\circ}C$  加熱過夜。

在減壓下蒸發掉溶劑然後殘餘物以有二氯甲烷溶離的層析法純化。

在此方式中回收 4.3 毫克之預期化合物，具有分子

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 92 )

式  $C_{20}H_{18}N_2O_5$  (  $M = 336.37$  克 ) 。對應的產率為 40 % 。

質子之 N M R 光譜

在  $CDCl_3$  中，於 300 MHz，峰的化學位移 ( ppm ) 及峰裂數：

1.97 ( d d d ) 及 2.85 ( d d d ) ；

$N-O-CH-CH_2-CH$ ；3.80 ( d d ) 及

4.14 ( d d ) ；  $N-O-CH-CH_2-N$  ；

4.75 ( d d ) ；  $N-CH-CH_2$  ；

4.93 ( t ) ；  $N-O-CH-CH_2$  ；

5.04 及 5.31 [ A B ] ；

$O-CH_2-C_6H_5$ ；7.77；及

7.25 t o 7.50 ( m )  $CH_2-C_6H_5$  及

$OC-C_6H_5$ 。

I R (  $CHCl_3$  )：1735；1612，1575，  
1496  $cm^{-1}$ 。

## 實施例 24

3-苯甲醯基-1,3-二氮雜二環〔2,2,2〕辛烷  
-2-酮

在氮氣下，將 2.4 克 ( 10 毫莫耳 ) 之 N - ( 4 - 哌啶基 ) - 苯甲醯胺鹽酸鹽 ( 描述在 J. Med. Chem. IN. 17 ( 1974 ) , 736 - 739 ) 溶解在 30 毫升的

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

### 五、發明說明 ( 93 )

二氯甲烷中。

將反應介質冷卻至 0 °C，和加入 2.8 毫升之 TEA 及 0.66 毫升之雙光氣。

在幾分鐘之後，反應介質以二氯甲烷稀釋，然後以酒石酸之 10% 水溶液然後以水洗滌。傾析有機相且經過硫酸鎂乾燥及在減壓下蒸發掉溶劑。殘餘物在矽石上以二氯甲烷 / 乙酸乙酯混合物 90 / 10 溶離純化。

獲得 1.62 克之 4 - ( 苯甲醯胺基 ) - 1 - 哌啶羧酸之氯化物，具分子式  $C_{13}H_{15}ClN_2O_5$  (  $M = 266.5$  克 )，其從乙醚中結晶。對應的產率為 61%。

在氮氣下將 1.21 克 ( 48 毫莫耳 ) 先前所得之化合物溶解在 37 毫升四氫呋喃中。

將溶液冷卻至 -78 °C，然後逐滴加入 5 毫升之雙 ( 三甲基甲矽烷基 ) 醯胺鋰在四氫呋喃中之 1 M 溶液。

反應介質於 -78 °C 維持 15 分鐘然後將溫度升到室溫再次反應一個小時。

將溶液冷卻到 0 °C，加入 720  $\mu$ l 的乙酸。沈澱形成。以乙酸乙酯稀釋接著以酒石酸的 10% 水溶液和 pH = 7.0 之磷酸鹽緩衝劑溶液洗滌，

傾析有機相且經過硫酸鎂乾燥。進行過濾，然後在減壓下蒸發掉溶劑。粗產物在矽石上以二氯甲烷和乙酸乙酯混合物 90 / 10 溶離的層析法純化。

在此方式中獲得 0.214 克之預期化合物，具式

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明 ( 94 )

$C_{18}H_{14}N_2O_2$  (  $M = 230$  克 ) , 其從乙醚中結晶。

對應的產率為 20% 。

質子之 N M R 光譜

在  $CDCl_3$  中, 於 250 MHz, 峰的化學位移 ( ppm ) 及峰裂數 :

1.71 to 2.02 ( m ) :

(  $\underline{CH_2}$  )<sub>2</sub> - CHN ; 3.14 ( t ) :

N - (  $CH_2$  )<sub>2</sub> ; 4.84 ( m ) :

(  $CH_2$  )<sub>2</sub> -  $\underline{CH}$ N ; 7.39 to

7.65 ( m ) :  $C_6H_5$  。

IR (  $CHCl_3$  ) : 1735, 1682 ; 1618, 1602, 1582 ; 1488  $cm^{-1}$  。

MS ( 正電動噴霧 ) m / z : [ 2M + Na ]<sup>+</sup> = 483 ; [ M + Na +  $CH_3CN$  ]<sup>+</sup> = 294 ; [ M + Na ]<sup>+</sup> = 253

## 實施例 25

反式 - 7 - 氧代 - 6 - 氧雜 - 1 - 氮雜二環 [ 3, 2, 1 ] 辛烷 - 2 - 羧酸二苯基甲基酯

在惰性大氣下混合 15 毫升的二氯甲烷和 197 毫克 ( 0.633 毫莫耳 ) 反式 - 5 - 羥基 - 2 - 哌啶羧酸二苯基甲基酯 ( 描述在 *Rec. Trav. Chim.* ( 1959 ), 78, 648 - 658 ), 具有分子式  $C_{19}H_{21}NO_3$  。

( 請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁 )

訂

## 五、發明說明 ( 95 )

將反應介質冷卻到  $0^{\circ}\text{C}$ ，然後連續加入  $42\ \mu\text{l}$  的雙光氣， $177\ \mu\text{l}$  的 TEA 然後  $77$  毫克的 DMAP。

使反應介質在室溫反應  $4$  小時。接著以酒石酸的  $10\%$  水溶液，然後以氯化鈉的飽和水溶液洗滌。

合併有機相且經過硫酸鎂乾燥，在減壓下蒸發掉溶劑和如此獲得  $195$  毫克之粗產物，其在矽石上以包含  $0.1\%$  水的二氯甲烷溶離的層析法純化。

回收油狀物，其從戊烷 / 乙醚混合物中結晶。

在此方式中回收  $108$  毫克於對應於分子式  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_4$  ( $M = 337.338$  克) 之白色結晶形式的預期化合物。

對應的產率為  $51\%$ 。

質子之 NMR 光譜

在  $\text{CDCl}_3$  中，於  $400\ \text{MHz}$ ，峰的化學位移 (ppm) 及峰裂數：

$1.86$  (m) 及  $2.03$  (m) :

$\text{N}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}$  ;  $2.27$  (m) :

$\text{N}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}$  ;  $3.07$  (d) 及

$3.29$  (m) :  $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CHO}$  ;

$4.31$  (dd) :  $\text{N}-\text{CH}-\text{CH}_2$  ;

$4.73$  (m) :  $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CHO}$  ;

$6.93$  (s) :  $\text{CO}_2-\text{CH}-(\text{C}_6\text{H}_5)_2$  ;

$7.27$  to  $7.41$  (m) :  $\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$  ;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明 ( 96 )

IR (CHCl<sub>3</sub>) : 1788, 1736; 1496  
cm<sup>-1</sup>。

MS (SIMS) m/z; [M + Na]<sup>+</sup> = 360, [M + Li]<sup>+</sup> = 344; [M]<sup>+</sup> = 337, 167

## 實施例 26 a

反式 - 7 - 氧代 - 6 - 氧雜 - 1 - 氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 2 - 羧酸 ( 4 - 硝苯基 ) 甲基酯

在惰性大氣下混合 66 毫升二氯甲烷和 1 克 ( 3 . 56 毫莫耳 ) 之具有分子式 C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> ( M = 280 . 282 克 ) 的反式 - 5 - 羥基 - 2 - 哌啶羧酸 ( 4 - 硝苯基 ) 甲基酯。

將反應介質冷卻到 0 °C , 和加入 0 . 24 毫升的雙光氣。

反應介質於 0 °C 反應 10 分鐘同時攪動 , 然後加溫到室溫。在減壓下蒸發掉溶劑。將殘餘物溶解在 66 毫升的甲苯中和加入 0 . 99 毫升 TEA 。

將燒瓶浸在 110 °C 油浴中和在浴中保持 15 分鐘。然後使其回到室溫。

反應介質以酒石酸的 10 % 水溶液 , 然後用氯化鈉的飽和水溶液洗滌。

有機相經過硫酸鎂乾燥然後在減壓下蒸發掉溶劑。

在此方式中獲得 0 . 885 克粗產物 , 其於在矽上以甲苯 / 乙酸乙酯混合物 85 / 15 溶離的層析法純化。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

錄

## 五、發明說明 ( 97 )

在此方式中回收 0 . 1 8 4 克於黃色油狀物形式之預期化合物，具有分子式  $C_{14}H_{14}N_2O_6$  (  $M = 306.276$  克 ) 。

對應的產率為 1 7 % 。

質子之 N M R 光譜

在  $CDCl_3$  中，於 4 0 0 M H z ，峰的化學位移 ( p p m ) 及峰裂數：

1 . 9 2 ( m ) 及 2 . 0 7 ( m ) ；

$N - CH - CH_2 - CH_2 - CO$  ；

2 . 2 2 ( m ) 及 2 . 3 0 ( m ) ；

$N - CH - CH_2 - CH_2 - CO$  ；

3 . 1 7 ( d ) 及 3 . 3 5 ( d m ) ；

$N - CH_2 - CHO$  ； 4 . 2 8 ( d d ) ；

$N - CH - CH_2$  ； 4 . 7 9 ( m ) ；

$N - CH_2 - CHO$  ； 5 . 3 3 [ A B ] ；

$CO_2 - CH_2 - C_6H_4NO_2$  ； 7 . 5 6 及

8 . 2 5 [ A A ' B B ' ] ；  $CH_2 - C_6H_4 - NO_2$  。

I R (  $CHCl_3$  ) ； 1 7 9 1 ， 1 7 4 5 ； 1 6 0 9 ，

1 5 2 6 ， 1 4 9 5  $cm^{-1}$  。

M S ( E I ) m / z ； [ M ] <sup>+</sup> ； 3 0 6 ， 2 6 2 ， 1 3 6

， 1 2 6 ， 8 2 ， 5 5 。

實施例 2 6 b

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(98)

反式-7-氧代-6-氧雜-1-氮雜二環〔3,2,1〕辛烷-2-羧酸

混合140毫克(0.457毫莫耳)實施例26a獲得酯，7毫升的丙酮和28毫克20重量%的Pd/C催化劑。

然後反應介質在攪動和在常壓氬大氣下反應25分鐘。

過濾催化劑，且然後在減壓下蒸發掉溶劑。

在此方式中獲得137毫克之預期化合物，具有分子式 $C_7H_9NO_4$  ( $M = 171.152$ 克)，於油狀物形式，混合1莫耳p-二甲基吡啶。

對應的產率為97%。

質子之NMR光譜

在 $CDCl_3$ 中，於400MHz，峰的化學位移(ppm)及峰裂數：

1.84(m)及1.95 t o

2.05(m) :  $N-CH-CH_2-CH_2-CO$  ;

3.13(d)及3.24(dd) :

$N-CH_2-CHO$  ; 4.02(dd) :

$N-CH-CH_2$  ; 4.81(dm) :

$N-CH_2-CHO$  。

實施例26c

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 99 )

反式 - 7 - 氧代 - 6 - 氧雜 - 1 - 氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 2 - 羧酸甲基酯

將 17 . 25 毫克 ( 0 . 1 毫莫耳 ) 在實施例 26 b 中獲得的酸溶解在 3 毫升的二氯甲烷中。

反應介質以過量之重氮甲烷在二氯甲烷中的溶液處理，然後在減壓下蒸發掉溶劑。

如此獲得 30 毫克的粗產物，其在矽石上以甲苯 / 乙酸乙酯混合物 90 / 10 溶離的層析法純化。

回收 6 . 7 毫克之預期化合物 (  $M = 485 . 187$  克 ) 。

對應的產率為 36 % 。

## 實施例 27

順式 - 7 - 氧代 - 6 - 氧雜 - 1 - 氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 2 - 羧酸 ( 4 - 硝苯基 ) 甲基酯

在氮大氣下將 0 . 802 克 ( 2 . 034 毫莫耳 ) 之順式 - 5 - 羥基 - 2 - 哌啶 - 羧酸 ( 4 - 硝苯基 ) 甲基酯三氟乙酸鹽的 ( 描述在 *Rec. Trav. Chim.* ( 1959 ) , 78 , 648 - 658 ) , 具有分子式  $C_{13}H_{16}N_2O_5$  ,  $CF_3CO_2H$  (  $M = 394 . 303$  克 ) 引進 40 毫升的二氯甲烷內，接著冷卻到 0 °C 。加入 0 . 135 毫升的雙光氣。於 0 °C 攪動反應介質 15 分鐘，然後使溫度升到室溫，且繼續攪動 35 分鐘。

在減壓下蒸發掉溶劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 100 )

將此產物溶解在 40 毫升的甲苯和 1.1 毫升的三乙胺中。反應混合物於 100 °C 花 35 分鐘，然後冷卻到室溫。

反應介質以水然後 pH = 7 之磷酸鹽緩衝劑溶液洗滌。

有機相經過硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發掉溶劑。

如此獲得 0.56 克粗產物，其在矽石上以二氯甲烷 / 丙酮混合物 95 / 5 溶離的層析法純化。

在此方式中回收 110 毫克之預期化合物，具有分子式  $C_{14}H_{14}N_2O_6$  (M = 306.275 克)，於油狀物形式。

對應的產率為 17%。

### 質子之 NMR 光譜

在  $CDCl_3$  中，於 300 MHz，峰的化學位移 (ppm) 及峰裂數：

1.80 to 1.94 及

2.10 to 2.45 :

$N-CH-\underline{CH_2}-\underline{CH_2}-CO$  ;

3.07 (d) , 3.04 (dm) 及

3.86 (dd) :  $\underline{CH}-N-\underline{CH_2}$  ;

4.80 (t) :  $O=C-O-CH$  ;

5.28 及 5.43 [AB] :

$O=C-O-CH_2-C_6H_5$  ; 7.61 及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 102 )

溶劑。

如此獲得 10 克紅色油狀物，其溶解在 100 毫升甲醇中。將反應介質冷卻到大約 10 °C，和於 20 °C 的最大值，慢慢地加入 6.8 克 (78 毫莫耳) 碳酸氫鈉在 100 毫升水中的溶液。

反應介質在攪動下於 20 °C 反應 30 分鐘，且以二氯甲烷萃取。

傾析有機相，以氯化鈉的飽和水溶液洗滌和經過硫酸鎂乾燥。

在減壓下蒸發掉溶劑和如此回收 7.6 克之橘色油狀物，其在矽石上以二氯甲烷 / 乙酸乙酯混合物 95 / 5 分離的層析法純化。

在此方式中回收 6 克具有分子式  $C_{15}H_{16}F_3NO_4$  (M = 331.294 克) 之預期化合物。對應的產率為 68 %。

## 階段 B

反式 - 5 - [ ( 2 - 丙烯氧基 ) 胺基 ] - 1 - ( 三氟乙醯基 ) - 2 - 哌啶羧酸苯甲基酯，

將 1.74 克 (5.26 毫莫耳) 先前獲得的醇引進 29 毫升的乙腈內。將反應介質冷卻到 -40 °C，然後加入 0.61 毫升 2,6 - 二甲基吡啶 (  $C_5H_8N(CH_3)_2$  )，然後在這個溫度下加入 0.91 毫升的三氟甲烷磺酸酐。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

綠

## 五、發明說明 ( 103 )

反應介質在攪動下於  $-40^{\circ}\text{C}$  反應 30 分鐘。然後，仍在  $-40^{\circ}\text{C}$ ，經 1 分鐘加入 0.7 毫升 (10.52 毫莫耳) 的 O-烯丙基-脛胺。

使反應介質回到  $0^{\circ}\text{C}$  然後加入 0.61 毫升的 2,6-二甲基吡啶和反應過夜 (15 個小時)，在大約  $5^{\circ}\text{C}$ ，然後於  $20^{\circ}\text{C}$  另外 2 個小時。

反應介質然後以二氯甲烷稀釋，以碳酸氫鈉的水溶液，然後以酒石酸的 10% 水溶液和氯化鈉的飽和水溶液洗滌。

傾析有機相，經過硫酸鎂乾燥和在減壓下蒸發掉溶劑。

如此獲得 2.1 克黃色油狀物，其在矽石上以甲苯 / 乙酸乙酯混合物 90 / 10 溶離的層析法純化。

回收 1.23 克具有分子式  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$  ( $M = 386.374$  克) 之預期化合物。

對應的產率為 61%。

## 階段 C

反式 - 5 - [ ( 2 - 丙烯氧基 ) 胺基 ] - 2 - 哌啶羧酸  
苯甲基酯

在惰性大氣下將 1.41 克 (3.65 毫莫耳) 先前獲得之化合物溶解在 25 毫升無水甲醇中。

將反應介質冷卻到  $0 - 5^{\circ}\text{C}$ ，然後在 45 分鐘間隔，進行 3 次加入，145 毫克的  $\text{NaBH}_4$ 。

### 五、發明說明 ( 104 )

將反應介質然後以顛先冷卻到 5 °C 之鹽酸的水溶液酸化至 p H = 2 。

以乙酸乙酯進行萃取。

將水相冷卻到 5 °C ，加入 1 0 0 毫升的乙酸乙酯，接著以碳酸鈉的飽和溶液處理直到獲得 8 . 5 到 9 之 p H 。

胺然後以與乙酸乙酯萃取。有機相以氯化鈉的飽和水溶液洗滌，然後過硫酸鎂乾燥和藉由在減壓下蒸發溶劑濃縮。

在此方式中獲得 0 . 6 2 8 克具有分子式  $C_{16}H_{22}N_2O_3$  ( M = 2 9 0 . 3 6 4 克 ) 之預期產物。

對應的產率為 5 9 % 。

#### 階段 D

反式 - 7 - 氧代 - 6 - ( 2 - 丙烯氧基 ) - 1 , 6 - 二氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 2 - 羧苯甲酸酯

在惰性大氣下將 1 0 3 毫克 ( 0 . 3 5 毫莫耳 ) 先前獲得的胺溶解在 3 5 毫升無水二氯甲烷中。

將溶液冷卻到大約 0 - 5 °C ，和在這個溫度逐滴加入 0 . 1 毫升的 T E A ，然後 2 1  $\mu$  l 雙光氣。

反應介質在攪動下於 0 - 5 °C 反應 1 5 分鐘，然後將溫度升到 2 0 °C ，及加入 4 2 毫克 D M A P 。攪動於 2 0 °C 繼續大約 5 個小時。

反應介質以二氯甲烷稀釋，以酒石酸的 1 0 % 水溶液

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

### 五、發明說明 ( 106 )

3 5 8 毫克  $S O_3$  - 吡啶錯合物形成之 N - 羥基 - 尿素。

反應介質在攪動下於  $20^\circ C$  反應 1 8 小時，然後藉由在減壓蒸發下溶劑濃縮反應介質。

將反應介質溶解 5 0 毫升的二氯甲烷中和以水洗滌。有機相經過硫酸鎂乾燥且在減壓下蒸發掉二氯甲烷。

如此獲得 6 5 0 毫克粗產物，其在矽石上以包含 0 . 1 體積 % T E A 之二氯甲烷 / 丙酮混合物 6 0 / 4 0 溶離的層析法純化。

在此方式中回收 2 8 0 毫克之預期化合物的磷鹽，具有分子式  $C_{35}H_{35}N_2O_7PS$  (  $M = 646.705$  克 ) 。

對應的產率為 6 8 % 。

### 質子之 N M R 光譜

在  $C D C l_3$  中，於 3 0 0 M H z ，峰的化學位移 ( p p m ) 及峰裂數：

2 . 0 5 ( m ) ， 2 . 2 2 ( d m ) 及

2 . 3 3 ( m ) : N - C H - C H<sub>2</sub> - C H<sub>2</sub> ;

2 . 9 5 ( d ) 及 3 . 3 0 ( d t ) ;

O = C - N - C H<sub>2</sub> ; 4 . 1 0 ( m ) 及

4 . 3 2 ( m ) : O = C - N - C H 及

O = C - N - C H<sub>2</sub> - C H ; 5 . 1 2 ( s ) :

C O O - C H<sub>2</sub> - C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ; 7 . 3 6 : C <sub>6</sub> H<sub>5</sub> 及

2 . 3 0 ( m ) : C H<sub>3</sub> - C H = C H ;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 108 )

4 · 0 0 t o 4 · 0 5 : O = C - N - C H 及  
 O = C - N - C H <sub>2</sub> - C H ; 5 · 2 0 [ A B ] :  
 C O O - C H <sub>2</sub> - C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ; 7 · 3 9 ( m ) : C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> 。  
I R ( 石臘液體 ) : 1 7 4 4 ; 1 4 9 5 C m <sup>-1</sup> 。  
M S ( 負電動噴霧 ) m / z : [ M ] <sup>-</sup> = 3 5 5 。

## 實施例 2 8 c

反式 - 7 - 氧代 - 6 - [ ( 苯磺醯基 ) 氧基 ] - 1 , 6 -  
 二氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 2 - 羧酸苯甲基酯

將 4 8 毫克 ( 0 . 1 5 2 毫莫耳 ) 在實施例 2 8 a 的  
 階段 D 中獲得之衍生物溶解在 1 . 2 毫升的二氯甲烷中。

於 2 0 ° C 將 2 6 μ l 乙酸然後 8 8 毫克

P d ( P P h s ) 4 加入其中，和於 2 0 ° C 在攪動下反應  
 2 小時。

反應介質藉由加入甲苯稀釋且在減壓下蒸發掉溶劑。

將 1 . 5 毫升的二氯甲烷， 2 5 μ l 的吡啶和 2 4  
 μ l 的苯磺醯氯加至所得粗產物中。

反應介質在攪動下於 2 0 ° C 反應 1 個小時，然後加入  
 苯 1 2 . 5 μ l 的吡啶和 1 0 μ l 的苯磺醯氯。

反應介質於 2 0 ° C 攪動 1 5 分鐘且以二氯甲烷稀釋。

反應介質然後以酒石酸的 1 0 % 水溶液， p H = 7 之  
 磷酸鹽緩衝劑溶液和氯化鈉的飽和水溶液連續地洗滌。

水相經過硫酸鎂乾燥且在減壓下蒸發掉溶劑。獲得

1 8 0 毫克黃色油狀物，其在矽石上以二氯甲烷 / 甲基和

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 109 )

三級 - 丁基醚混合物 95 / 5 溶離的層析法純化。

在此方式中回收 20 毫之預期化合物克，具有分子式  $C_{20}H_{20}N_2O_6S$  (  $M = 416.456$  克 )。對應的產率為 31%。

質子之 NMR 光譜

在  $CDCl_3$  中，於 300 MHz，峰的化學位移 ( ppm ) 及峰裂數：

1.83 ( m ) 及 2.00 ( t )

2.25 ( m ) :  $N-CH-CH_2-CH_2$  ;

3.02 ( d ) 及 3.16 ( dm ) :

$O=C-N-CH_2$  ; 4.04 ( m ) 及

4.11 ( dd ) :  $O=C-N-CH$  及

$O=C-N-CH_2-CH$  ; 5.21 ( s ) :

$COO-CH_2-C_6H_5$  ; 7.34 ( m ) :

$C_6H_5$  ; 7.56 ( m ) , 7.70 ( m ) 及

8.03 ( m ) :  $O_2S-C_6H_5$ 。

IR (  $CHCl_3$  ) : 1780 , 1738 ; 1600 ,

1585 , 1498 ; 1386 , 1193  $cm^{-1}$ 。

MS ( 正電動噴霧 ) m/z :  $[ 2M + Na ]^+ = 855$  ;

$[ M + Na + CH_3CH ]^+ = 480$  ;  $[ M + Na ]^+ =$

439 ;  $[ MH ]^+ = 417$ 。

實施例 28 d

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

錄

## 五、發明說明 ( 110 )

反式 - 7 - 氧代 - 6 - [ ( 2 - 噻吩基磺醯基 ) 氧基 ] - 1, 6 - 二氮雜二環 [ 3, 2, 1 ] 辛烷 - 2 - 羧酸苯甲基酯

從 100 毫克 ( 0.316 毫莫耳 ) 在實施例 28 a 的階段 D 中獲得的化合物開始，在與剛剛所描述相似的方式進，除了使用 2 - 噻吩基磺醯氯代替苯磺醯氯以外。

如此回收 8 毫克之預期化合物，具有分子式

$C_{18}H_{18}N_2O_6S_2$  (  $M = 422.481$  克 )。對應的產率為 30%。

質子之 NMR 光譜

在  $CDCl_3$  中，於 300 MHz，峰的化學位移 ( ppm ) 及峰裂數：

1.84 ( m ) 及 2.10 t o

2.25 :  $N - CH - \underline{CH_2} - \underline{CH_2}$  ;

3.02 ( d ) 及 3.24 ( d t ) :

$O = C - N - \underline{CH_2}$  ; 4.06 ( m ) :

$O = C - N - CH_2 - \underline{CH}$  ; 4.14 ( d d ) :

$O = C - N - \underline{CH}$  ; 5.22 ( s ) :

$COO - \underline{CH_2} - C_6H_5$  ; 7.17 ( d d ) :

$SO_3 - C - S - CH = \underline{CH}$  ; 7.35 ( b s ) :

$C_6H_5$  ; 7.80 ( d d ) :  $SO_3 - C = \underline{CH}$  ;

7.87 ( m ) :  $SO_3 - C - S - \underline{CH}$ 。

IR (  $CHCl_3$  ) : 1780, 1739 ; 1600,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 111)

1 5 0 3 , 1 4 9 5  $\text{cm}^{-1}$  。

MS ( 正電動噴霧 )  $m/z$  : [  $M + Na^+ CH_3 CN$  ]  $^+$   
 = 8 6 7 ; [  $2M + Na$  ]  $^+$  = 4 4 5 ; 3 3 9 , 2 9 8 ,  
 9 1 。

## 實施例 2 8 e

反式 - 6 - ( 2 - 羥基 - 2 - 氧代乙基 ) - 7 - 氧代 - 1 , 6 - 二氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 2 - 羧酸苯甲基酯

## 階段 A

反式 - 7 - 氧代 - 6 - [ 2 - 氧代 - 2 - ( 2 - 丙烯氧基 ) 乙氧基 ] - 1 , 6 - 二氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 2 - 羧酸苯甲基酯

在惰性大氣下將 4 8 毫克 ( 0 . 1 5 毫莫耳 ) 在實施例 2 8 a 的階段 D 中獲得的化合物溶解在 1 . 5 毫升無水二氯甲烷中。

於 2 0 °C 加入 1 8  $\mu\text{l}$  之乙酸然後 8 8 毫克的 Pd ( P ( C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> 和於 2 0 °C 下攪動 1 小時。

反應介質經過矽石過濾，以二氯甲烷 / 醚三級 - 丁基和甲基混合物 7 / 3 溶離。

在減壓下蒸發掉溶劑及獲得 7 0 毫克之羥基尿素，其溶解在 2 毫升的二氯甲烷中，然後加入 8 5  $\mu\text{l}$  的 T E A 和 6 4  $\mu\text{l}$  之溴 - 乙酸烯丙基酯。

反應介質於 2 0 °C 攪動 3 個半小時。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

錄

## 五、發明說明 ( 112 )

反應介質以酒石酸的 10 % 水溶液， $pH = 7$  的磷酸鹽緩衝劑水溶液，和水連續地洗滌。

乾燥有機相，且在減壓下蒸發掉溶劑。

如此獲得 60 毫克的粗產物，其矽石上以包含 0.1 % TEA 之二氯甲烷 / 三級 - 丁基和甲基醚混合物 90 / 10 溶離進行層析。

回收 22 毫克的具有分子式  $C_{19}H_{22}N_2O_6$ ，(  $M = 374.396$  克 )。對應的產率為 39 %。

### 階段 B

反式 - 6 - ( 2 - 羥基 - 2 - 氧代乙氧基 ) - 7 - 氧代 - 1,6 - 二氮雜二環 [ 3,2,1 ] 辛烷 - 2 - 羧酸苯甲基酯

在惰性大氣下將 22 毫克 ( 0.0587 毫莫耳 ) 先前獲得之化合物溶解在 1 毫升無水二氯甲烷。

加入 10  $\mu$  l 的乙酸和 34 毫克的

$Pd(P(C_6H_5)_3)_4$  和在攪動下於 20 °C 反應 30 分鐘。

濃縮反應介質和溶解於甲苯中以便除去乙酸。

在此方式中獲得 49 毫克的粗產物，將 2 毫升  $pH = 7$  之磷酸鹽緩衝劑加至其中，然後以 1 毫升的二氯甲烷洗滌兩次。

蒸發掉溶劑和獲得 46 毫克粗產物，其在矽石上，先用二氯甲烷 / 三級 - 丁基和甲基醚混合物 90 / 10，然

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

錄

## 五、發明說明 ( 113 )

後用二氯甲烷 / 乙醇混合物 60 / 40 溶離的層析法純化。

在此方式中獲得 4.5 毫克之預期化合物，具有分子式  $C_{37}H_{37}N_2O_6P$  (  $M = 636.691$  克 )。對應的產率為 12%。

## 實施例 29 a

反式 - 6 - 苯甲醯基 - 7 - 氧代 - 1, 6 - 二氮雜二環 [ 3, 2, 1 ] 辛烷 - 2 - 羧酸 ( 4 - 硝苯基 ) 甲基酯

## 階段 A

順式 - 5 - ( 甲基磺醯基 ) 氧基 - 1, 2 - 哌啶二羧酸 1 - ( 1, 1 - 二甲基乙基 ) 和 2 - [ ( 4 - 硝苯基 ) 甲基 ] 酯

在惰性大氣下將 11.25 克 ( 29.5 毫莫耳 ) 之順式 - 5 - 羥基 - 1, 2 - 哌啶二羧酸 1 - ( 1, 1 - 二甲基乙基 ) 和 2 - [ ( 4 - 硝苯基 ) 甲基 ] 酯 ( 描述在 *Rec. Trav. Chim.* ( 1959 ), 78, 648 - 658 )，具有分子式  $C_{18}H_{24}N_2O_7$  (  $M = 380.398$  克 ) 溶解在 112 毫升的二氯甲烷中。

將反應介質冷卻到 0 - 5 °C，然後連續地引進 5 毫升的 TEA 然後 2.44 毫升的甲烷磺醯氯。

在攪動下使溫度回到 20 °C，且介質反應 1 小時。反應介質然後以二氯甲烷稀釋，以水洗滌兩次，經過硫酸鈉乾燥及在減壓下蒸發掉溶劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

錄

## 五、發明說明（114）

如此獲得 16 克粗油狀物，其在矽石上以包含 2% 乙酸乙酯之二氯甲烷溶離的層析法純化。

回收 9.14 克具有分子式  $C_{19}H_{26}N_2O_9S$  ( $M = 458.491$  克) 之預期產物。對應的產率為 67%。

## 階段 B

反式-5-疊氮基-1,2-吡啶二羧酸 1-(1,1-二甲基乙基) 和 2-[(4-硝苯基)甲基] 酯

在惰性大氣下將 11.1 克 (24.2 毫莫耳) 先前獲得的甲磺酸酯溶解在 111 毫升的二甲基甲醯胺中。

然後加入 1.73 克氮化鈉  $NaN_3$ 。

反應介質在攪動下於 80°C 加熱並且在這個溫度保持 18 小時。回到 20°C，然後在減壓下蒸發二甲基甲醯胺直到獲得少體積，然後以乙酸乙酯稀釋和以 2N 碳酸鈉溶液，然後以水洗滌。反應介質經過硫酸鎂乾燥，然後在減壓下蒸發掉溶劑。

所得的粗油狀物在矽石上以包含 2% 乙酸乙酯的二氯甲烷溶離之層析法純化。

如此獲得 7.34 克之於結晶黃色油狀物形式的預期化合物，具有分子式  $C_{18}H_{23}N_5O_6$  ( $M = 405.413$  克)。

對應的產率為 75%。

## 五、發明說明 ( 115 )

## 階段 C

反式 - 5 - 胺基 - 1 , 2 - 哌啶二羧酸 1 - ( 1 , 1 - 二甲基 - 乙基 ) 和 2 - [ ( 4 - 硝苯基 ) 甲基 ] 酯

將 7 . 3 4 克 ( 1 8 . 1 毫莫耳 ) 先前獲得的疊氮化合物引進 1 5 0 毫升四氫呋喃和 3 0 毫升水內。

加入 7 . 2 克三苯基磷，然後在攪動下於 2 0 °C 反應過夜。

然後在減壓下蒸發掉溶劑且以乙酸乙酯進行二次霧沫化。

在此方式中獲得乾萃取物，其在矽石上以包含 5 % 甲醇的二氯甲烷溶離之層析法純化。

回收 5 . 6 2 克之預期化合物，具有分子式  $C_{18}H_{25}N_3O_6$  (  $M = 379.416$  克 ) 。對應的產率為 8 2 % 。

## 階段 D

反式 - 5 - ( 苯甲醯胺基 ) - 1 , 2 - 哌啶二羧酸 1 - ( 1 , 1 - 二甲基乙基 ) 和 2 - [ ( 4 - 硝苯基 ) 甲基 ] 酯

將 7 0 0 毫克 ( 1 . 8 4 毫莫耳 ) 先前獲得的胺溶解在 8 毫升的二氯甲烷中。

將反應介質冷卻到 0 °C ，然後引進 2 5 7  $\mu$  l 的 T E A 然後 2 1 4  $\mu$  l 的苯甲醯氨。

使溫度回到 2 0 °C 。

在反應 4 0 分鐘之後，反應介質以二氯甲烷稀釋，以

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 116 )

碳酸氫鈉的飽和溶液，然後水洗滌。

接著經過硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發掉溶劑。

如此獲得 8 6 7 毫克之預期化合物，具有分子式

$C_{25}H_{29}N_3O_7$  (  $M = 483.525$  克 ) 。對應的產率為 9 7 % 。

## 階段 E

反式 - 5 - ( 苯甲醯胺基 ) - 2 - 哌啶羧酸 ( 4 - 硝基 ) 甲基酯鹽酸鹽

混合 8 6 1 毫克 ( 8 毫莫耳 ) 先前獲得之醯胺，9 毫升的甲醇，和 2 . 3 毫升氯化氫氣體於甲醇中的 8 莫耳 / 升的溶液。

使溫度回到 2 0 °C 和反應超過 3 個小時。然後加入 1 . 1 5 毫升在甲醇中的氯化氫溶液。

反應介質於 2 0 °C 下攪動 2 0 分鐘，然後在減壓下蒸發掉溶劑。

以二氯甲烷進行二次霧沫化，然後以乙醚進行二次霧沫化。

從乙醚中結晶產物。

在此方式中獲得 7 1 5 毫克具有分子式

$C_{20}H_{22}ClN_3O_5$  (  $M = 419.967$  克 ) 之預期化合物。

對應的產率為 9 6 % 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

錄

## 五、發明說明 ( 117 )

## 階段 F

反式 - 5 - ( 苯甲醯胺基 ) - 1 - ( 氯羰基 ) - 2 - 哌啶羧酸 ( 4 - 硝苯基 ) 甲基酯

混合 1 . 0 8 克 ( 2 . 5 8 毫莫耳 ) 先前獲得之鹽酸鹽和 2 毫升的二氯甲烷。

將所得懸浮液冷卻到大約 0 - 5 °C 和加入 7 9 1  $\mu$  l 之 T E A , 然後將 1 6 1  $\mu$  l 雙光氣加至所得溶液中。

反應介質在 0 - 5 °C 攪動 5 分鐘 , 然後回到 2 0 °C , 和攪動另外 3 0 分鐘。

反應介質然後以二氯甲烷稀釋 , 以酒石酸的 1 0 % 水溶液 , 然後水洗滌。

接著經過硫酸鈉乾燥 , 及在減壓下蒸發掉溶劑。

粗產物在矽石上以包含 5 % 丙酮之二氯甲烷溶離的矽層析法純化。

回收 9 6 9 毫克具有分子式  $C_{21}H_{20}ClN_3O_6$  (  $M = 445.862$  克 ) 之預期化合物。

對應的產率為 8 4 %。

## 階段 G

反式 - 6 - 苯甲醯基 - 7 - 氧代 - 1 , 6 - 二氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 2 - 羧酸 ( 4 - 硝基苯基 ) 甲基酯

在惰性氣體下混合 9 2 8 毫克 ( 2 . 0 8 毫莫耳 ) 先前獲得之化合物 , 及 2 7 毫升的四氫呋喃。

將所得溶液在攪動下冷卻到 - 7 8 °C , 然後引進

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 118 )

2 . 1 毫升雙 ( 三 甲 基 甲 矽 烷 基 ) 醯 胺 鋰 在 四 氫 呋 喃 中 的 1 M 溶 液 。

反 應 介 質 攪 動 1 0 分 鐘 到  $-7.8^{\circ}\text{C}$  , 然 後 加 入  $130\ \mu\text{l}$  的 乙 酸 , 且 進 行 攪 動 同 時 使 溫 度 升 到  $15^{\circ}\text{C}$  。

反 應 介 質 以 乙 酸 乙 酯 稀 釋 然 後 連 續 地 以 酒 石 酸 的 1 0 % 水 溶 液 , 以  $\text{pH} = 7$  之 磷 酸 鹽 緩 衝 劑 溶 液 和 水 洗 滌 。

接 著 經 過 硫 酸 鎂 乾 燥 及 在 減 壓 下 蒸 發 掉 溶 劑 。

如 此 獲 得 1 . 6 克 乾 萃 取 物 , 其 在 矽 石 上 以 二 氯 甲 烷 / 丙 酮 混 合 物 9 8 / 2 溶 離 之 層 析 法 純 化 。

產 物 然 後 從 乙 醚 中 結 晶 以 便 產 生 2 0 4 毫 克 之 預 期 化 合 物 , 具 有 分 子 式  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6$  (  $M = 409.441$  克 ) 。

對 應 的 產 率 為 2 4 % 。

質 子 之 N M R 光 譜

在  $\text{CDCl}_3$  中 , 於  $250\ \text{MHz}$  , 峰 的 化 學 位 移 (  $\text{ppm}$  ) 及 峰 裂 數 :

1 . 9 8 ( m ) , 2 . 2 2 ( m ) 及

2 . 4 0 ( m ) :  $\text{N}-\text{CH}-\underline{\text{CH}_2}-\underline{\text{CH}_2}$  ;

3 . 0 8 ( d ) 及 3 . 4 2 ( d t ) :

$\text{O}=\text{C}-\text{N}-\underline{\text{CH}_2}$  ; 4 . 2 3 ( d d ) :

$\text{O}=\text{C}-\text{N}-\underline{\text{CH}}$  ; 4 . 5 3 ( m ) :

$\text{O}=\text{C}-\text{N}-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}$  ; 5 . 3 4 [ A B ] :

$\text{COO}-\underline{\text{CH}_2}-\text{C}_6\text{H}_5$  ; 7 . 6 9 ( m ) :

( 請 先 閱 讀 背 面 之 注 意 事 項 再 填 寫 本 頁 )

訂

## 五、發明說明 ( 119 )

8 · 2 5 ( m ) : 7 · 4 4 ( m ) 及

7 · 5 6 ( m ) : C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>及 C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>。

IR ( CHCl<sub>3</sub> ) : 1 7 6 3 , 1 7 4 4 , 1 6 7 6 ;  
1 6 0 9 , 1 6 0 3 , 1 5 8 3 , 1 5 2 6 , 1 4 9 2  
c m<sup>-1</sup>。

MS ( EI ) m / z : [ M ]<sup>+</sup> : 4 0 9 , 3 0 4 , 2 7 3  
, 2 0 1 , 1 0 5 , 7 7 。

## 實施例 2 9 b

反式 - 6 - 苯甲醯基 - 7 - 氧代 - 1 , 6 - 二氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 2 - 羧酸

混合 8 9 毫克在實施例 2 9 a 所得之酯 , 4 毫升的丙酮和 6 毫克的 1 0 % Pd / C 催化劑。

反應介質在攪動下於 2 0 °C 和在氫氣下反應 2 小時 4 5 分鐘 , 然後過濾催化劑 , 且在減壓下蒸發濾液。

在此方式中獲得 8 8 毫克樹脂 , 其從 0 . 5 毫升的乙醚中結晶。

在此方式中獲得 5 4 毫克之預期化合物 , 具有分子式 C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> ( M = 2 7 4 . 2 7 8 克 ) 。對應的產率為 9 1 % 。

質子之 NMR 光譜

在 CDCl<sub>3</sub> 中 , 於 2 5 0 M H z , 峰的化學位移 ( p p m ) 及峰裂數 :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

錄

## 五、發明說明 ( 120 )

1 · 9 6 ( m ) , 2 · 1 0 ( m ) 及

2 · 3 7 ( m ) : N - C H - C H<sub>2</sub> - C H<sub>2</sub> ;

3 · 1 3 ( d ) 及 3 · 4 1 ( d m ) :

O = C - N - C H<sub>2</sub> ; 4 · 1 0 ( b d ) :

O = C - N - C H ; 4 · 5 2 ( m ) :

O = C - N - C H<sub>2</sub> - C H ; 7 · 4 4 ( m ) :

7 · 5 6 ( t t ) 及 7 · 6 9 ( d d ) C<sub>6</sub> H<sub>5</sub> 。

M S ( E I ) m / z : [ M ]<sup>+</sup> : 2 7 4 , 2 2 9 , 1 6 9  
 , 1 0 8 , 7 7 。

實施例 2 9 c

反式 - 6 - 苯甲醯基 - 7 - 氧代 - 1 , 6 - 二氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 2 - 羧酸甲基酯

在攪動下將 2 毫升重氮甲烷於二氯甲烷中的 1 2 . 7 克 / 升的溶液加到 2 8 毫克 ( 0 . 1 0 2 毫莫耳 ) 在實施例 2 9 b 所獲得的酸中。

在減壓下蒸發掉溶劑且殘餘物在矽石上以二氯甲烷 / 乙酸乙酯混合物 9 8 / 2 溶離之層析法純化。

回收 1 8 . 4 毫克之預期化合物，具有分子式 C<sub>15</sub> H<sub>16</sub> N<sub>2</sub> O<sub>4</sub> ( M = 2 8 8 . 3 0 5 克 ) 。對應的產率為 6 3 % 。

質子之 N M R 光譜

在 C D C l<sub>3</sub> 中，於 3 0 0 M H z ，峰的化學位移 (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 121)

p p m ) 及峰裂數 :

1 · 9 0 t o 2 · 4 2 :

N - C H - C H<sub>2</sub> - C H<sub>2</sub> ; 3 · 1 2 ( d ) 及

3 · 4 4 ( d t ) : O = C - N - C H<sub>2</sub> ;

3 · 8 3 ( s ) : C H<sub>3</sub> ; 4 · 1 7 ( d l ) :

O = C - N - C H ; 4 · 5 4 ( m ) :

O = C - N - C H<sub>2</sub> - C H ; 7 · 4 4 ( t ) ,

7 · 5 6 ( t ) 及 7 · 6 9 ( d ) : C<sub>6</sub> H<sub>5</sub> 。

M S ( E I ) m / z : [ M ]<sup>+</sup> : 2 8 8 , 2 2 9 , 1 8 3  
 , 1 5 5 , 1 0 5 , 7 7 。

## 實施例 2 9 d

反式 - 6 - 苯甲醯基 - 7 - 氧代 - N - ( 苯甲基 ) - 1 ,  
6 - 二氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 2 - 羧醯胺

混合 3 0 毫克 ( 0 . 1 0 9 毫莫耳 ) 在實施例 2 9 b  
獲得的反式 - 6 - 苯甲醯基 - 7 - 氧代 - 1 , 6 - 二氮雜  
二環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 2 - 羧酸 , 0 . 5 毫升的二氯  
甲烷 , 2 3 毫克的 E D C I 和 1 3 μ 1 苯甲胺 。

反應介質在攪動下反應 3 0 分鐘。其然後以二氯甲烷  
稀釋 , 以酒石酸的 1 0 % 水溶液洗滌 , 傾析 , 及有機相經  
過硫酸鈉乾燥 。

在減壓下蒸發掉溶劑以獲得粗產物 , 其在矽石上以二  
氯甲烷 / 丙酮混合物 9 8 / 2 溶離的層析法純化 。

在此方式中獲得 1 9 . 5 毫克之預期化合物 , 具有分

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 122 )

子式  $C_{21}H_{21}N_3O_3$  (  $M = 363.419$  克 ) 。 對應的產率為 49 % 。

質子之 N M R 光譜

在  $CDCl_3$  中，於 300 MHz，峰的化學位移 ( ppm ) 及峰裂數：

1.97 ( m ) ， 2.34 ( m ) 及

2.59 ( m ) :  $N-CH-CH_2-CH_2$  ;

2.90 ( d ) ， 3.33 ( m ) ， 3.99 ( b d ) 及

4.50 ( m ) :  $O=C-N-CH$  ，

$O=C-N-CH_2-CH$  ，  $O=C-N-CH_2$  ，

$CO-NH-CH_2-C_6H_5$  ; 6.94 ( b t ) :

NH ; 7.24 t o 7.58 ( m ) 及

7.68 ( m ) :  $C_6H_5-CO$  及  $C_6H_5-CH_2$  。

I R (  $CHCl_3$  ) : 3411 , 1763 , 1680 ;

1603 , 1583 , 1519 , 1498  $cm^{-1}$  。

## 實施例 29 e

6 - 苯甲醯基 - N - [ ( 苯甲基 ) 甲基 ] - 7 - 氧代 - 1 , 6 - 二氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 2 - 羧醯胺

在與實施例 29 d 相似的方式中進行操作，以 50 毫克 ( 0.182 毫莫耳 ) 在實施例 29 b 中所得的酸和 45  $\mu$  l 之 N - 甲基 - 苯甲胺開始。

在此方式中回收 12 毫克之預期化合物，具有分子式

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 123 )

$C_{22}H_{23}N_3O_3$  (  $M = 377.45$  克 ) 。對應的產率為 17% 。

MS ( E1 ) m / z :  $[ M ]^+ = 377, 272, 105$  。

## 實施例 29 f

6 - 苯甲醯基 - 2 - ( 羥甲基 ) - 1, 6 - 二氮雜二環 [ 3, 2, 1 ] 辛烷 - 7 - 酮

在惰性大氣下將 100 毫克 ( 364 毫莫耳 ) 在實施例 29 b 中獲得的反式 - 6 - 苯甲醯基 - 7 - 氧代 - 1, 6 - 二氮雜二環 [ 3, 2, 1 ] 辛烷 - 2 - 羧酸溶解在 3 毫升的四氫呋喃中。

將反應介質冷卻到  $-10^\circ C$  和加入  $40 \mu l$  甲基嗎福林，然後  $38 \mu l$  的氯甲酸乙基酯。

反應介質於  $-10^\circ C$  反應 15 分鐘，然後溫度升到  $0^\circ C$  和加入 27 毫克  $NaBH_4$ ，然後逐滴加入 1.5 毫升的甲醇。

反應介質在攪動下於  $0^\circ C$  2 個小時然後回到室溫。

加入 3 毫升的水，反應介質在攪動下 15 分鐘，然後加入數滴氯化銨。以乙酸乙酯進行萃取，經過硫酸鎂乾燥，接著過濾和在減壓下蒸發掉溶劑。

在此方式中獲得 85 毫克粗產物，其在矽石上以二氯甲烷 / 甲醇混合物 98 / 2 溶離的層析法純化。

在此方式中回收 25 毫克之預期化合物，具有分子式

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 124 )

$C_{14}H_{16}N_2O_3$  (  $M = 260.3$  克 ) 。

對應的產率為 26% 。

質子之 NMR 光譜

在  $CDCl_3$  中，於 300 MHz，峰的化學位移 ( ppm ) 及峰裂數：

1.61 ( m , 1 H ) ，

2.00 ( m , 2 H ) 2.30 ( m , 1 H ) ；

$CH-CH_2-CH_2-CH$  ; 2.19 :

3.23 ( d ) 及 3.26 ( dt ) ；

$N-CH_2$  ; 3.60 ( m ) ；

$N-CH-CH_2-OH$  ; 3.70 ( m ) 及

3.77 ( dd ) :  $CH-CH_2-O$  ；

4.56 ( m ) :  $N-CH-CH_2-N$  。

MS ( SIMS ) m/z :  $[M+Na]^+$  : 283 ,  $[M+H]^+ = 261$  ,  $[M]^+ = 260 , 229 , 105$  。

## 實施例 30

反式 - 6 - 乙醯基 - 7 - 氧代 - 1 , 6 - 二氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 2 - 羧酸 ( 4 - 硝苯基 ) 甲基酯

將 1 克 ( 2.63 毫莫耳 ) 在實施例 29 的階段 C 中製備的產物溶解在 12 毫升的二氯甲烷中。

加入 250  $\mu$  l 的乙酸酐，反應介質在攪動下反應

10 分鐘，然後以二氯甲烷稀釋和以氫碳酸鈉的飽和水溶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明 ( 125 )

液洗滌。

有機相經過硫酸鈉乾燥，在減壓下蒸發到乾以便獲得 1.2 克之具有分子式  $C_{20}H_{27}N_3O_7$  ( $M = 421.453$  克) 的反式 - 5 - (乙醯胺基) - 1, 2 - 哌啶二羧酸 1 - (1, 1 - 二甲基乙基) 和 2 - [(4 - 硝苯基) 甲基] 酯。

此產物直接使用而沒有類似實施例 29 a 階段 E 至 G 中的純化作用，如此回收 1.4 毫克之預期化合物，具有分子式  $C_{16}H_{17}N_3O_6$  ( $M = 347.330$  克)。對應產率為 1.7%。

質子之 NMR 光譜

在  $CDCl_3$  中，於 300 MHz，峰的化學位移 (ppm) 及峰裂數：

1.87 (m), 2.00 t o

2.30 (m) :  $N-CH-CH_2-CH_2$  ;

2.54 (s) :  $N-CO-CH_3$  ;

2.95 (d) 及 3.21 (d) :

$O=C-N-CH_2$  ; 4.26 (bd) :

$O=C-N-CH$  ; 4.55 (m) :

$O=C-N-CH_2-CH$  ; 5.34 [AB] :

$CO_2-CH_2-C_6H_4$  ; 7.57 及

8.25 [AA'BB'] :  $C_6H_4-NO_2$  .

MS (EI) m/z : [M]<sup>+</sup> : 347, 304, 211

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 126 )

， 1 6 9 ， 1 2 5 ， 4 3 。

## 實施例 3 1

反式 - 7 - 氧代 - 1 ， 6 - 二氮雜二環 [ 3 ， 2 ， 1 ] 辛  
烷 - 2 ， 6 - 二羧酸 ( 4 - 硝苯基 ) 甲基和 2 - 丙烯基酯

在氮大氣下將 1 . 2 4 克 ( 3 . 2 7 8 毫莫耳 ) 在實  
施例 2 9 的階段 C 中製備之產物溶解在 8 毫升的二氯甲烷  
中。

將溶液冷卻到 0 °C ， 然後逐滴加入 0 . 4 5 毫升的  
T E A 然後 0 . 3 5 毫升的氯甲酸烯丙基酯。

反應介質於 0 °C 維持 1 5 分鐘 ， 然後在攪動下於室溫  
反應 1 小時。

反應介質然後以 2 0 毫升二氯甲烷稀釋 ， 以碳酸氫鈉  
的水溶液 ， 和用水兩次洗滌。

反應介質經過硫酸鎂乾燥且在減壓下蒸發掉溶劑。

如此獲得 1 . 5 克反式 - 5 - [ [ ( 2 - 丙烯氧基 )  
羰基 ] 胺基 ] - 1 ， 2 - 哌啶二羧酸 1 - ( 1 ， 1 - 二甲  
基乙基 ) 和 2 - [ ( 4 - 硝苯基 ) 甲基 ] 酯 ， 具有分子式  
 $C_{22}H_{28}N_3O_8$  ， (  $M = 462.486$  克 ) 。

對應的產率為 9 9 % 。

此產物直接使用而沒有類似實施例 2 9 a 階段 E 至 G  
中的純化作用 ， 如此回收 3 0 . 6 毫克之預期化合物 ， 具  
有分子式  $C_{18}H_{19}N_3O_7$  (  $M = 347.330$  克 ) 。

對應產率為 4 0 % 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 127 )

質子之 N M R 光譜

在  $C D C l_3$  中，於  $300 M H z$ ，峰的化學位移 ( p p m ) 及峰裂數：

1.91 ( m ) , 2.00 t o

2.29 ( m ) :  $N - C H - C H_2 - C H_2$  ;

2.98 ( d ) 及 3.25 ( b d ) :

$O = C - N - C H_2$  ; 4.27 ( t )  $O =$

$C - N - C H$  ; 4.37 ( b s ) :  $O =$

$C - N - C H_2 - C H$  ; 4.77 ( b d ) :

$C O O - C H_2 - C H =$  ; 5.33 ( s ) :

$C O O - C H_2 - C_6 H_4$  ; 5.29 t o

5.46 :  $C H_2 = C H$  ; 5.98 ( m ) :

$C H_2 = C H$  ; 7.96 及 8.29 [ A A ' B B ' ] :

$C_6 H_4 - N O_2$  。

I R (  $C H C l_3$  ) : 1801 , 1775 , 1738 ,

1724 ; 1649 ; 1608 , 1595 , 1526

$c m^{-1}$  。

M S ( 正電動噴霧 ) m / z : [  $2 M + N a$  ]  $^+$  = 801 ,

[  $M + N a + C H_3 C N$  ]  $^+$  = 453 , [  $M + N a$  ]  $^+$  =

412

實施例 31 a

反式 - 6 - 苯甲醯基 - 7 - 氧代 - 1 , 6 - 二氮雜二環 [

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

### 五、發明說明 ( 128 )

3, 2, 1) 辛烷 - 2 - 羧酸苯甲基酯

在惰性大氣下混合 200 毫克的反式 - 5 - ( 苯甲醯胺基 ) - 1 - ( 羧基 ) - 2 - 哌啶羧酸苯甲基酯，具有分子式  $C_{21}H_{21}N_2O_4$  (  $M = 400.87$  克 )，在與實施例 29 a 的階段 A 至 F 相似方式中製得，和 6 毫升無水四氫呋喃且冷卻到  $-78^\circ C$ 。

逐滴加入 0.55 毫升雙 ( 三甲基甲矽烷基 ) 醯胺鋰在四氫呋喃中的 1 M 溶液。

反應介質在攪動下於  $-78^\circ C$  反應 10 分鐘然後加入 25  $\mu$  l 之乙酸。

溫度升到室溫，然後將反應介質倒至 10 毫升酒石酸的 10% 水溶液內。以乙酸乙酯進行萃取，接著以 pH = 7 之磷酸鹽緩衝劑水溶液，然後以水洗滌和經過硫酸鎂乾燥。

藉由在減壓下蒸發溶劑使反應介質至乾。

如此獲得 158 毫克粗產物，其矽石上以二氯甲烷 / 丙酮混合物 98 / 2 溶離之層析法純化。

如此回收 70 毫克之預期化合物，具有分子式  $C_{21}H_{21}N_2O_4$  (  $M = 364.40$  克 )。對應的產率為 39%。

#### 質子之 NMR 光譜

在  $CDCl_3$  中，於 400 MHz，峰的化學位移 ( ppm ) 及峰裂數：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 129 )

2 · 1 5 ( m ) 及 2 · 2 5 ( m ) :

$\text{NCH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{CO}_2$  ;

1 · 9 4 ( m ) 及 2 · 3 6 ( m ) :

$\text{NCH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{CO}_2$  ;

4 · 2 0 ( d )  $\text{N} - \text{CH} - \text{CO}_2$  ;

4 · 5 0 ( q ) :  $\text{NCH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CO}_2$  ;

3 · 0 8 ( d ) 及 3 · 4 0 ( d t ) :

$\text{N} - \text{CH}_2$  ; 5 · 2 5 [ A B ] :

$\text{CO}_2 - \text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_5$  ; 7 · 3 8 ( b s ) :

$\text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_5$  ; 7 · 4 3 ( b t ) 及

7 · 5 5 ( b t ) 及 7 · 6 9 ( b d )  $\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CO}$  。

IR ( CHCl<sub>3</sub> ) : 1 7 6 4 , 1 7 4 4 , 1 6 7 5 ;

1 6 0 2 , 1 5 8 4 , 1 4 9 8  $\text{cm}^{-1}$  。

MS ( SIMS ) m/z : [ 2 M + N a ]<sup>+</sup> = 3 8 7 , [ M + H ]<sup>+</sup> = 3 6 5 , 2 5 9 , 2 5 7 , 2 2 9 , 1 0 5 , 9 1 。

實施例 3 1 b

6 - 苯甲醯基 - 7 - 氧代 - 1 , 6 - 二氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 2 - 烯 - 2 - 羧酸苯甲基酯

混合 4 6 毫克 ( 0 . 1 2 6 毫莫耳 ) 在實施例

3 1 1 a 獲得的產物和 0 . 5 毫升無水四氫呋喃。

將反應介質冷卻到 - 7 0 °C 和加入 0 . 3 1 毫升在四氫呋喃中的 1 M 雙 ( 三甲基甲矽烷基 ) 醯胺鋰。

## 五、發明說明 ( 130)

反應介質於  $-70^{\circ}\text{C}$  反應 2 個小時，然後使溫度升到  $-15^{\circ}\text{C}$  和在這個溫度加入 0.41 毫升於 THF 中的  $\text{C}_6\text{H}_5\text{-SeCl}$  的 0.7 莫耳 / 升溶液。

反應介質在攪動下於  $-15^{\circ}\text{C}$  15 分鐘，然後回到室溫經 15 分鐘和倒至包含數滴碳酸氫鈉之飽和水溶液之水和冰的混合物內。

反應介質以乙酸乙酯萃取，以水洗滌，乾燥和在減壓下蒸發掉溶劑。

殘餘物在矽石上以二氯甲烷 / 丙酮混合物 98 / 2 溶離之層析法純化和如此回收 15 毫克的 6-苯甲醯基-7-氧代-2-(苯基硒基 (selenyl))-1,6-二氮雜二環 [3, 2, 1] 辛烷-2-羧酸苯甲基酯，具有分子式  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{Se}$  ( $M = 519.46$  克)。對應的產率為 23%。

混合 15 毫克 (0.029 毫莫耳) 先前獲得之化合物，及 0.3 毫升的二氯甲烷。

將反應介質冷卻到  $0^{\circ}\text{C}$  和加入 15 毫克的間-氯過苯甲酸在 0.15 毫升的二氯甲烷中的溶液。

反應介質在攪動下於  $0^{\circ}\text{C}$  15 分鐘，然後回到室溫。

將反應介質倒至大約 20 毫升水內，以二氯甲烷萃取和有機相以  $\text{pH} = 7$  之磷酸鹽緩衝劑的水溶液洗滌。接著經過硫酸鎂乾燥，過濾和在減壓下蒸發掉溶劑。

在此方式中獲得 15 毫克的粗產物，其在矽石上以二氯甲烷 / 丙酮混合物 98 / 2 溶離純化。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

錄

### 五、發明說明 ( 131 )

在此方式中回收 5 毫克之預期化合物，具有分子式  $C_{21}H_{18}N_2O_4$  (  $M = 362.39$  克 ) 。對應的產率為 48 % 。

#### 質子之 N M R 光譜

在  $CDCl_3$  中，於 300 MHz，峰的化學位移 ( ppm ) 及峰裂數：

2.66 ( td ) 及 2.99 ( tdd )：

$N-CH-CH_2$ ；3.03 ( d ) 及

3.77 ( ddd )：N- $CH_2$ ；

4.76 ( tt )：N- $CH$ ；

5.23 [ AB ]：CO<sub>2</sub>- $CH_2$ - $C_6H_5$ ；

7.02 ( dt )：N-C= $CH$ ；

7.30 t o 7.38 ( m )：

$CH_2-C_6H_5$ ；7.42 ( tm )，

7.54 ( tm ) 及 7.62 ( dm )； $C_6H_5-CO$ 。

#### 實施例 31c

6-苯甲醯基-7-氧代-1,6-二氮雜二環 [ 3, 2, 1 ] 辛烷-2-烯-2-羧酸

混合 20 毫克 ( 0.055 毫莫耳 ) 在實施例 31b 獲得的產物，0.4 毫升的丙酮和加入 4 毫克的 10% Pd/C 催化劑。

反應介質放置在氫氣下和猛烈攪動下反應 3 小時。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

錄

## 五、發明說明 ( 132 )

過濾催化劑和以丙酮然後以甲醇洗滌。在減壓下蒸發掉濾液。

在此方式中獲得 1.4 毫克之預期化合物，具有分子式  $C_{14}H_{12}N_2O_4$  (  $M = 272.4$  克 )。對應的產率為 93%。

$MS(E1)_{m/z} : [M]^+ : 272, 105$ 。

## 實施例 32a

反式 - 7 - 氧代 - 6 - ( 2 - 苯甲氧基 ) - 1, 6 - 二氮雜二環 [ 3, 2, 1 ] 辛烷 - 2 - 羧酸 2 - 丙烯基酯

## 階段 A

順式 - 5 - 羥基 - 1 - [ ( 三氟乙醯基 ) - 2 - 哌啶羧酸 2 - 丙烯基酯

將 1.7 克 ( 0.059 莫耳 ) 之順式 - 5 - 羥基 - 1, 2 - 哌啶二羧酸 1 - ( 1, 1 - 二甲基乙基 ) 和 2 - ( 2 - 丙烯基 ) 酯 ( 描述在 *Rec. Trav. Chim.* ( 1959 ) , 78, 648 - 658 ) , 具有分子式  $C_{14}H_{23}NO_5$  (  $M = 285.3431$  克 ) 溶解在 1.7 毫升的乙酸乙酯中。

於 0 °C 加入 5.1 毫升的氯化氫在乙酸乙酯中的 1.50 克 / 升溶液。

反應介質回到室溫和攪動下反應 1 小時 30 分鐘。

在減壓下蒸發掉乙酸乙酯，接著溶解在乙醚中，其依次在減壓下除去。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

錄

## 五、發明說明 ( 133 )

在此方式中獲得 12 克灰黃色的固體，其與 200 毫升的四氫呋喃混合。將反應介質冷卻到 0 °C，然後加入 37.6 毫升的 TEA。

溫度維持於 0 °C，然後慢慢地加入 16.8 毫升的三氟乙酸酐。

使溫度升到 20 °C，且反應介質在攪動下反應另外 20 分鐘。

然後加入 20 毫升的水。

所得的溶液在室溫攪動 1 小時和倒至 300 毫升的水內。溶液以乙酸乙酯萃取，以水洗滌，經過硫酸鈉乾燥，和在減壓下蒸發掉溶劑。

獲得 15.7 克粗產物，其在矽石上以二氯甲烷 / 乙酸乙酯混合物 90 / 10 溶離之層析法純化。如此獲得 12.3 克之預期化合物，具有分子式  $C_{11}H_{14}F_3NO_4$  (M = 281.23 克)，於黃色油狀物形式。對應的產率為 73%。

## 階段 B

反式 - 5 - [ ( 苯甲氧基 ) 胺基 ] - 1 - ( 三氟乙醯基 )  
- 2 - 哌啶羧酸 2 - 丙烯基酯

混合 10.9 克 ( 38.7 毫莫耳 ) 在階段 A 獲得之化合物及 150 毫升的乙腈。

將所得之灰黃色溶液冷卻到 -30 °C，然後加入

4.94 毫升的 2.6 - 二甲基吡啶和 6.7 毫升的三氟

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

錄

### 五、發明說明 ( 134 )

甲烷磺酸酐。將反應介質攪動 15 分鐘，然後，仍於  $-30^{\circ}\text{C}$ ，加入 9.57 克 O-苯甲基羥基胺。

在加入結束後，將溫度升到  $0^{\circ}\text{C}$  且反應介質在此溫度反應 1 小時。然後加入 4.9 毫升的 2,6-二甲基吡啶和於  $0^{\circ}\text{C}$  接觸 3 天。

然後將反應混合物倒至 500 毫升的水內且以乙酸乙酯萃取。反應介質連續地以水洗，以在  $\text{pH} = 7.0$  之磷酸鹽緩衝劑水溶液，以氯化鈉的飽和水溶液，然後再次以水洗滌。

經過硫酸鈉進乾燥且在減壓下蒸發掉溶劑。

如此獲得 23 克粗產物，其溶解在 150 毫升的二氯甲烷中，接著以有酒石酸的 10% 水溶液洗滌，然後經過硫酸鈉乾燥和在減壓下蒸發掉溶劑。

如此回收 16.1 克黃色油狀物，其在矽石上以層析法純化。

回收 12.1 克於結晶形式之預期化合物，具有分子式  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$  ( $M = 386.37$  克)。對應的產率為 72%。

#### 階段 C

反式 - 5 - [ ( 苯甲氧基 ) 胺基 ] - 2 - 哌啶羧酸 2 - 丙烯基酯

將 80 毫升的甲醇冷卻到  $-10^{\circ}\text{C}$ ，然後加入 4.15 克 ( 37.8 毫莫耳 ) 的  $\text{NaBH}_4$ 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

錄

## 五、發明說明 ( 135 )

在 30 分鐘期間於攪動下將 10.6 克 ( 27.4 毫莫耳 ) 先前獲得之化合物在 80 毫升甲醇中之溶液慢慢地加到這個混合物中，同時維持溫度於  $-10^{\circ}\text{C}$ 。

將溫度然後升到  $0^{\circ}\text{C}$ ，然後維持此溫度 3 小時。

將反應混合物倒至 450 毫升的冰及水和 150 毫升乙酸乙酯中，接著傾析，以水洗滌然後有機相經過硫酸鈉乾燥，然後在減壓下蒸發掉溶劑。

如此獲得 8.2 克的黃色油狀物，其溶解在 80 毫升的四氫呋喃中，加入 2.43 克草酸在 25 毫升四氫呋喃中的溶液。過濾結晶的草酸鹽和然後以少量 THF 洗滌，然後在減壓下乾燥且溶解在碳酸氫鈉的飽和溶液中。

以乙酸乙酯進行萃取，有機相以水洗滌，經過硫酸鈉乾燥和在減壓下蒸發掉溶劑。

如此獲得 4.39 克之預期化合物，具有分子式  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$  (  $M = 290.36$  克 )，於在  $20^{\circ}\text{C}$  以下之下溫度結晶油狀物形式。對應的產率為 55%。

## 階段 D

反式 - 7 - 氧代 - 6 - ( 2 - 苯甲氧基 ) - 1, 6 - 二氮雜二環 [ 3, 2, 1 ] - 辛烷 - 2 - 羧酸 2 - 丙烯基酯

在氮氣下將 3.2 克 ( 11 毫莫耳 ) 先前獲得的油狀物溶解在 500 毫升乙腈中。

使用冰浴將所得溶液冷卻至  $0^{\circ}\text{C}$  和加入 3.37 毫升的 TEA，然後 0.796 毫升的雙光氣，和 1.48 克

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 136 )

的 D M A P 。

使溫度升到 20 °C 且介質在攪動下反應 2 小時。

將然後反應混合物倒至 200 毫升鹽酸的 0.1 N 水溶液內，加入 400 毫升的水，接著以二氯甲烷萃取，以水洗滌和經過硫酸鈉乾燥。

然後在減壓下蒸發掉溶劑以便獲得 3.1 克之預期化合物，具有分子式  $C_{17}H_{20}N_2O_4$  (  $M = 316.36$  克 )，於結晶的形式。對應的產率為 89 %。

質子之 N M R 光譜

1.66 ( m ) 及 2.00 t o

2.16 ( m )  $O = C - CH - \underline{CH_2} - \underline{CH_2}$  ;

2.94 ( d ) 及 3.07 ( d t )  $N - \underline{CH_2}$  ;

3.31 ( m )  $N - CH_2 - \underline{CH}$  ;

4.14 ( d d )  $O = C - \underline{CH}$  ,

4.68 ( d t )  $\underline{CH_2} - CH = CH_2$  ; 4.90 及

5.06 [ A B ]  $\underline{CH_2} - C_6H_5$  ; 5.26 ( d q ) 及

5.34 ( d q )  $CH_2 - CH = \underline{CH_2}$  ;

5.92 ( m )  $CH_2 - \underline{CH} = CH_2$  ;

7.37 t o 7.42 ( m )  $C_6H_5$  。

I R ( C H C l <sub>3</sub> ) : 1748 ; 1646 ; 1496  
c m <sup>-1</sup> 。

M S ( 正電動噴霧 ) m / z : [ 2 M + N a ] <sup>+</sup> = 655 ,  
[ M + N a + C H <sub>3</sub> C N ] <sup>+</sup> = 380 , [ M + N a ] <sup>+</sup> =

## 五、發明說明 ( 137 )

3 3 9 , [ M + H ] <sup>+</sup> = 3 1 7 , 2 8 9 , 9 1 。

## 實施例 3 2 b

反式 - 7 - 氧代 - 6 - ( 苯甲氧基 ) - 1 , 6 - 二氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 2 - 羧酸和其環己胺鹽。

在氮氣下將 2 . 2 1 克 ( 6 . 9 8 毫莫耳 ) 在實施例 3 2 a 獲得的化合物溶解在 4 4 毫升的二氯甲烷中。

加入碳酸乙基己酸鈉在乙酸乙酯中的 0 . 5 M 溶液。

然後一次加入 2 4 2 毫克肆三苯基膦鈀，然後介質維持在攪動下 1 小時，接著以 2 2 毫升的乙酸乙酯稀釋和倒至 7 5 毫升的 N a H <sub>2</sub> P O <sub>4</sub> 的飽和溶液內。

然後以乙酸乙酯進行萃取，且有機相經過硫酸鈉乾燥。

在減壓下蒸發掉溶劑以便獲得 3 . 5 克黃色殘餘物，其溶解在 1 1 毫升乙酸乙酯和 0 . 8 毫升環己胺的混合物中。藉由過濾分離結晶的環己胺鹽和以乙醚洗滌，然後在減壓下蒸發掉溶劑。在此方式中獲得總數為 2 . 5 1 克之結晶鹽，其溶解在 2 5 毫升 N a H <sub>2</sub> P O <sub>4</sub> 的飽和水溶液中。在以乙酸乙酯萃取之後，合併有機相且經過硫酸鈉乾燥，然後在減壓下蒸發掉溶劑。

如此回收 1 . 8 2 克具有分子式 C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ( M = 2 7 6 . 2 9 克 ) 之預期化合物，於結晶形式。對應的產率為 9 4 % 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 148 )

基酯的鈉鹽，也就是 26% 的產率。

MS (負電動噴霧) m/z : [M]<sup>-</sup> = 370

## 實施例 5 2

3 - 甲氧基 - 6 - ( 醯氧基 ) - 1 , 6 - 二氮雜二環  
[ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 3 - 烯 - 7 - 酮的鈉鹽

## 階段 A

將 10 克 ( 50 毫莫耳 ) 的 3 , 5 - 二氧代 - 1 - 哌  
啉羧酸 1 , 1 - 二甲基乙基酯溶解在 10 毫升的甲醇中，  
然後加入 6 克 ( 54 毫莫耳 ) 的 O - 烯丙基羥基胺。

反應介質攪動 3 小時，然後在減壓下蒸發掉溶劑。將  
殘餘物溶解在水中，接著以二氯甲烷萃取。有機相以水洗  
滌，然後經過硫酸鈉乾燥。

過濾和在減壓下溶劑蒸發之後，獲得 10 . 6 克具有  
分子式 C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> ( M = 282 . 342 克 ) 的 5  
- 甲氧基 3 - [ ( 2 - 丙烯氧基 ) 醯亞胺基 ] - 3 , 6 -  
二氮 - 1 ( 2 H ) - 哌啉羧酸 1 , 1 - 二甲基乙基酯。對  
應產率為 75% 。

## 階段 B

將 10 . 6 克 ( 37 . 6 毫莫耳 ) 在階段 A 獲得的產  
物，及 212 毫升的甲醇放置在燒瓶中。

將溶液冷卻到 - 5 °C，加入 37 . 8 克的氰基硼氫化  
鈉然後 58 . 2 毫升的三氟化硼醚合物。反應介質然後以

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 149)

二氯甲烷稀釋，倒進水和 2 N 碳酸鈉的混合物內，以二氯甲烷實行萃取，有機相以水洗滌，接著經過硫酸鈉乾燥，過濾和在減壓下蒸發溶劑。

所得的產物在矽石上以 A c O E t / 二氯甲烷混合物 1 0 / 9 0 溶離的層析法純化。

在此方式中獲得 5 . 5 克之分子式  $C_{14}H_{24}N_2O_2$  的 5 - 甲氧基 - 3 - [ ( 2 - 丙烯氧基 ) 胺基 ] - 3 , 6 - 二氫 - 1 ( 2 H ) - 哌啶羧酸 1 , 1 - 二甲基乙基酯 (  $M = 284.36$  克 ) ，。對應的產率為 5 1 % 。

## 階段 C

將 5 . 5 克 ( 1 9 . 3 毫莫耳 ) 在階段 B 獲得之產物，2 7 . 5 毫升的二氯甲烷和 4 . 2 毫升的苯甲醚引進燒瓶內。

然後加入 2 7 . 5 毫升的三氟乙酸酸。

在減壓下除去 T F A 和二氯甲烷。

將殘餘物溶解在水中接著以 A c O E t 萃取 3 次。水相以加入氫氧化銨而成鹼性，然後以 A c O E t 進行萃取。

有機相以水洗滌，然後經過硫酸鈉乾燥，接著過濾，然後在減壓下蒸發溶劑。

在此方式中獲得 2 . 4 5 克之分子式  $C_9H_{16}N_2O_2$  的 5 - 甲氧基 - N - ( 2 - 丙烯氧基 ) - 1 , 2 , 3 , 6 - 四氫 - 3 - 吡啶胺 (  $M = 184.24$  克 ) 。對應的產

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 150 )

率為 69%。

## 階段 D

在惰性大氣下將 2.45 克 (0.0133 毫莫耳) 在階段 C 獲得的產物溶解在 826 毫升乙腈中和將溶液冷卻到 0℃。

加入 0.778 毫升的雙光氣。

使溫度回到室溫，然後加入 5.56 毫升的 TEA。

在室溫下進行攪動過夜，然後在減壓下蒸發掉溶劑。

將殘餘物溶解在水中，接著以 AcOEt 萃取，有機相以水洗滌，然後經過硫酸鈉乾燥，接著過濾然後在減壓下蒸發溶劑。

殘餘物藉由在矽石上以 AcOEt / 二氯甲烷混合物 1 / 9 溶離的層析法純化。

在此方式中獲得 1.13 克分子式  $C_{10}H_{14}N_2O_3$  的 3-甲氧基-6-(2-丙烯氧基)-1,6-二氮雜二環〔3,2,1〕辛烷-3-烯-酮 (M = 210.23 克)。對應的產率為 40.3%。

## 階段 E

放置在惰性大氣下的燒瓶內將 105 毫克 (0.5 毫莫耳) 在階段 D 之獲得產物，溶解在 1.1 毫升的二氯甲烷中，加入 57  $\mu$ l 乙酸，然後 317 毫克的 Pd [ P ( C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> )<sub>3</sub> ]<sub>4</sub>。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 153 )

二甲基乙基酯。

對應產率是定量的。

## 階段 B

如實施例 5 2 階段 A 所指示進行操作，從 1 . 3 8 克階段 A 所獲得的產物，1 5 . 1 克氰基硼氫化鈉和 8 . 3 毫升的三氟化硼醚合物開始。

在此方式中純化之後獲得 0 . 9 9 克之分子式

$C_{13}H_{22}N_2O_3$  (  $M = 254.33$  克 ) 的 2 / 3 3 - [ ( 2 - 丙烯氧基 ) 胺基 ] - 1 - 哌啶羧酸 1 , 1 - 二甲基乙基酯和 1 / 3 3 , 6 - 二氫 - 3 - [ ( 2 - 丙烯氧基 ) 胺基 ] - 1 ( 2 H ) - 哌啶羧酸 1 , 1 - 二甲基乙基酯的混合物。對應的產率為 7 1 % 。

## 階段 C

將 1 . 0 7 克 ( 4 . 2 6 毫莫耳 ) 在階段 B 獲得的混合物溶解在 2 毫升的 A c O E t 中。將反應介質冷卻到 0 °C，然後加入 5 . 8 毫升氯化氫在 A c O E t 中的 7 . 3 M 溶液。使反應介質於 0 °C 反應 2 小時 3 0 分鐘。

在減壓下蒸發掉溶劑，然後將殘餘物溶解在醚中，過濾沈澱及在減壓下乾燥。

在此方式中分子獲得 5 6 0 毫克之式

$C_8H_{16}C_{12}N_2O$  (  $M = 227.14$  克 ) 的 N - ( 2 - 丙烯氧基 ) - 1 , 2 , 3 , 6 - 四氫 - 3 - 吡啶胺二鹽

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 154 )

酸鹽。

對應的產率為 57%。

## 階段 D

將 560 毫克 ( 2.46 毫莫耳 ) 在階段 C 獲得的產物溶解在 6 毫升的二氯甲烷中，然後加入 2.5 毫升的 2 N 碳酸鈉。

傾析反應介質，且水相以 A c O E t 萃取。

合併該等有機相然後經過在硫酸鎂乾燥，接著過濾和在減壓下蒸發溶劑。

在此方式中獲得 278 毫克之分子式  $C_8H_{14}N_2O$  (  $M = 154.21$  克 ) 的 N - ( 2 - 丙烯氧基 ) - 1, 2, 3, 6 - 四氫 - 3 - 吡啶胺。對應的產率為 73%。

## 階段 E

在氬氣下將 270 毫克 ( 1.75 毫莫耳 ) 在階段 D 獲得的產物溶解在 45 毫升乙腈中，然後加入 760  $\mu$  l 的 T E A 和 105  $\mu$  l 的雙光氣。

反應介質於 0 °C 反應 15 分鐘，然後回到室溫且也反應 2 小時。

加入 213 毫克的 D M A P 然後使反應介質反應過夜。

加入 A c O E t，接著以酒石酸的 10% 水溶液和水洗滌。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 157 )

合物。

對應的產率為 55%。

## 階段 C

如實施例 53 階段 C 中所指示進行操作，從 9.3 克 (0.0306 莫耳) 在階段 B 獲得的混合物和 106 毫升氯化氫在 AcOEt 中的 7 莫耳 / 升溶液開始。

在此方式中獲得 8.39 克之分子式

$C_{12}H_{18}C_{12}N_2O$  (M = 277.20 克) 之 2/3 N - ( 苯甲氧基 ) - 1, 2, 3, 6 - 四氫 - 3 - 吡啶胺二鹽酸鹽和 1/3 N - ( 苯甲氧基 ) - 3 - 吡啶胺二鹽酸鹽的混合物。

對應的產率為 98%。

## 階段 D

如實施例 53 階段 D 中所指示進行操作，從 8.30 克 (0.0299 莫耳) 在階段 C 獲得的混合物和 30 毫升 2 N 碳酸鈉開始。

在此方式中獲得 5.95 克之分子式  $C_{12}H_{16}N_2O$  (M = 204.27 克) 的 2/3 N - ( 苯甲氧基 ) - 1, 2, 3, 6 - 四氫 - 3 - 吡啶胺和 1/3 N - ( 苯甲氧基 ) - 3 - 吡啶胺的混合物。

對應的產率為 98%。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 158 )

## 階段 E

如實施例 5 3 階段 E 中所指示進行操作，從 5 . 0 2 克 ( 0 . 0 2 4 6 莫耳 ) 在階段 D 獲得的混合物，2 . 4 3 毫升的雙光氣，7 . 4 毫升的 T E A 和 3 克的 D M A P 開始。於 0 °C 和在氫氣下將 5 . 0 2 0 克 ( 0 . 0 2 4 6 莫耳 ) 在階段 D 獲得之產物和 1 . 2 毫升 1 , 2 - 二氯乙烷引進裝備有磁性攪拌器之燒瓶內。

加入 2 . 4 3 克的雙光氣。

在此方式中純化之後收集 2 . 4 克分子式

$C_{13}H_{14}N_2O_2$  (  $M = 230.27$  克 ) 的 6 - ( 苯甲氧基 ) - 1 , 6 - 二氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ] 的辛 - 3 - 烯 - 7 - 酮 ) 。

對應的產率為 4 2 % 。

也收集 5 1 2 毫克分子式  $C_{13}H_{16}N_2O_2$  (  $M = 232.27$  克 ) 的 6 - ( 苯甲氧基 ) - 1 , 6 - 二氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 7 - 酮 ) 。

對應的產率為 9 % 。

## 階段 F

將 0 . 1 2 8 克 ( 0 . 5 5 1 毫莫耳 ) 在階段 E 獲得之 6 - ( 苯甲氧基 ) - 1 , 6 - 二氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 7 - 酮溶解在 1 毫升的甲醇中。

加入 0 . 0 3 5 克 P d / C 催化劑且反應介質放置在氫氣常壓下。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 162

根據本發明因此顯示抗細菌活性。

### 醫藥組成物的實施例

製備一種注射醫藥組成物，其包含：

實施例 33c 的化合物 - 500 毫克

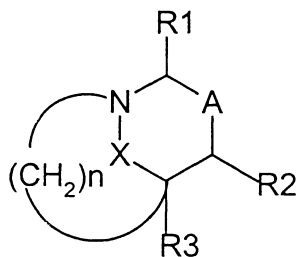
滅菌水賦形劑至 5 c m<sup>3</sup>

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

四、中文發明摘要(發明之名稱： 新穎雜環化合物，其製法及作為藥物之用途，特別是抗菌劑之用途

本發明係關於通式(I)之新穎雜環化合物，及其鹼或酸之鹽：



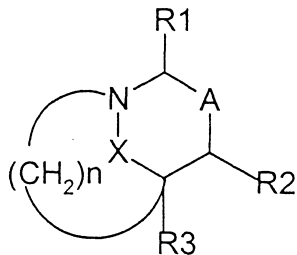
(I)

本發明亦有關一種該等化合物之製法以及其作為藥物之用途，特別是抗菌劑之用途。

英文發明摘要(發明之名稱： )

NEW HETEROCYCLIC COMPOUNDS, THEIR PREPARATION AND THEIR USE AS MEDICAMENTS, IN PARTICULAR AS ANTI-BACTERIAL AGENTS

The invention relates to new heterocyclic compounds of general formula (I), and their salts with a base or an acid:



(I)

The invention also relates to a process for the preparation of these compounds as well as their use as medicaments, in particular as anti-bacterial agents.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

修正  
補元

申請日期	90 年 7 月 25 日
案 號	90118209
類 別	C07D 487/08, 498/08, A61K 31/529, 31/535, 31/4188,

A4  
C4

(以上各欄由本局填註)

A61P 31/04

## 發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	新穎雜環化合物，其製法及作為藥物之用途，特別是作為抗菌劑之用途
	英 文	New heterocyclic compounds, their preparation and their use as medicaments, in particular as anti-bacterial agents
二、發明 創作人	姓 名	(1) 喬瑟夫 艾索迪 Aszodi, Jozsef (2) 克勞德 福羅曼汀 Fromentin, Claude (3) 麥克斯 蘭皮爾斯 Lampilas, Maxime
	國 籍	(1) 法國波托特羅比皮爾九十號 90, rue Robespierre, F 77340 Pontault Combault, France
	住、居所	(2) 法國巴黎弗藍德里街十六號 16, Avenue de Flandres, F 75019, Paris, France  (3) 法國羅曼威爾凡威艾伯特路六十號 60, rue Veuve Aublet, F 93230 Romainville, France
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 艾文提斯製藥股份有限公司 Aventis Pharma S.A.
	國 籍	(1) 法國
	住、居所 (事務所)	(1) 法國安東尼市雷蒙亞倫路二十號 20, Avenue Raymond Aron, 92160 Antony France
	代 表 人 姓 名	(1) 秦克勞德 維里佛斯 Vieillefosse, Jean-Claude

### 五、發明說明 ( 7 )

96年7月2日修(改)正本

反式 - 7 - 氧代 - 6 - ( 磺酸氧基 ) - 1 , 6 - 二氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 2 - 羧醯胺及其鹼鹽 , 特別是鈉 ,

反式 - 7 - 氧代 - N - ( 苯甲基 ) - 6 - ( 磺酸氧基 ) - 1 , 6 - 二氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 2 - 羧醯胺及其鹼鹽 , 特別是鈉 ,

反式 - 7 - 氧代 - N - ( 4 - 吡啶基甲基 ) - 6 - ( 磺酸氧基 ) - 1 , 6 - 二氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 2 - 羧醯胺及其鹼鹽 , 特別是鈉。

反式 - 7 - 氧代 - N - ( 3 - 吡啶基甲基 ) - 6 - ( 磺酸氧基 ) - 1 , 6 - 二氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 2 - 羧醯胺及其鹼鹽 , 特別是鈉 ,

反式 - 7 - 氧代 - N - ( 2 - 胺基 - 2 - 氧代乙基 ) - 6 - ( 磺酸氧基 ) - 1 , 6 - 二氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 2 - 羧醯胺及其鹼鹽 , 特別是鈉 ,

反式 - 7 - 氧代 - 6 - ( 磺酸氧基 ) - 1 , 6 - 二氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 2 - 羧酸苯甲基酯。

本發明另一標的也是式 ( I ) 化合物的製法。

此方法特徵在其包括 :

a ) 一階段 , 在此期間式 ( I I ) 化合物與羰基化劑反應 , 如果適當在鹼存在下 :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 14 )

烷基化反應係藉由鹵烷或經取代之鹵烷在羥基化衍生物上的作用進行，特別是藉由自由或酯化羧基之作用。說明提供於後文實驗部份中。

雙鍵的選擇性最後引進，其較佳位於有  $R_4$  和  $R_1$  之碳原子間，係依照諳熟該技藝者已知的方法，藉由鹵的鹵化衍生物的作用，然後氧化作用進行。實例提供於後文實驗部份中。

胺基的形式，其係關於取代基  $R_8$ ，較佳藉由適當的異氰酸酯在自由  $NH$  上的作用進行。實例提供於後文實驗部份中。

四唑團體的引進係藉由經保護之四唑的鹵化（較佳氟化）衍生物的作用進行。去保護作用可藉由氫解進行。

酸至醇的還原反應可藉由硼烷的作用或經由中間產物混合酸酐，藉由鹼硼氫化物的作用進行。混合酸酐例如使用氯甲酸烷基酯製備。實例提供於實驗部份。

醯胺到腓的脫水作用可在羰基化和環化反應條件下發生。

硫化物至亞碲及／或碲的氧化作用可經由過酸例如間氯過苯甲酸或過苯二甲酸或諳熟該技藝者已知的任何其他適當試劑進行。

成鹽作用係藉由將在可溶相的酸選擇性加到化合物中進行。

藉由鹼之成鹽作用也可與包含酸官能之化合物，特別是羧基官能，或該等包含磺酸氧基官能或磷酸衍生物或該

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

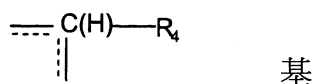
## 五、發明說明 ( 16 )

球菌感染，枝氣管－肺炎，肺化膿的藥物使用。

這些產物也可作為治療大腸菌病和相關的感染，變形菌，克雷白桿菌和沙門氏菌感染和葛蘭（－）細菌引起的其他情況的藥物使用。

本發明的一個標的因此亦為，作為醫藥和特別是別抗菌藥物，如上述定義之式（I）的產物和其與藥學上可接受的酸和鹼之鹽。

本發明一更特別之標的為，作為藥物，如上所述之式（I）產物，其中A表示



，且特別是該等R<sub>4</sub>為氫原子者。

本發明一非常特別之標的為，作為藥物，式（I）之產物，其中X表示二價－CO－B基，其中B表示如上述定義之－NR<sub>8</sub>－(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>－基且和更特別地，在這些之中，該等R<sub>8</sub>表示Y<sub>1</sub>或OY<sub>1</sub>基者，其中Y<sub>1</sub>基如上述定義。

在式（I）的化合物之中，本發明一非常特別之標的，作為藥物，為具有下列名稱的化合物：

反式－7－氧代－6－（磺酸氧基）－1，6－二氮雜二環〔3，2，1〕辛烷－2－羧醯胺及其鹼鹽，特別是鈉，

反式－7－氧代－N－（苯甲基）－6－（磺酸氧基）－1，6－二氮雜二環〔3，2，1〕辛烷－2－羧醯胺及其鹼鹽，特別是鈉，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

## 五、發明說明 ( 17 )

反式 - 7 - 氧代 - N - ( 4 - 吡啶基甲基 ) - 6 - ( 磺酸氧基 ) - 1 , 6 - 二氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 2 - 羧醯胺及其鹼鹽 , 特別是鈉 ,

反式 - 7 - 氧代 - N - ( 3 - 吡啶基甲基 ) - 6 - ( 磺酸氧基 ) - 1 , 6 - 二氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 2 - 羧醯胺及其鹼鹽 , 特別是鈉。

反式 - 7 - 氧代 - N - ( 2 - 胺 2 - 氧代乙基 ) - 6 - ( 磺酸氧基 ) - 1 , 6 - 二氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 2 - 羧醯胺及其鹼鹽 , 特別是鈉 ,

反式 - 7 - 氧代 - 6 - ( 磺酸氧基 ) - 1 , 6 - 二氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 2 - 羧酸苯甲基酯。

本發明的一個標的為醫藥組成物 , 其包括至少一個根據本發明如上定義之化合物作為活性成分。

這些組成物可經頰 , 直腸 , 非經腸道 , 特別是肌肉內路徑 , 或局部施用於皮膚和黏膜之局部路徑投藥。

該等根據本發明之組成物可為固體或液體且以普遍使用於人類藥物的藥劑形式例如 , 平板或糖衣錠劑 , 明膠膠囊 , 顆粒 , 栓劑 , 可注射製劑 , 軟膏 , 乳膏 , 凝膠存在 ; 他們依照平常的方法製備。活性成分 ( 等 ) 通常可與一般使用於醫藥組成物之賦形劑 , 例如滑石 , 阿拉伯膠 , 乳糖 , 澱粉 , 硬脂酸鎂 , 可可粉奶油 , 水性或非水性媒液 , 動物或植物來源之脂肪部份 , 鏈烷烴衍生物 , 二醇類 , 各種不同的濕潤 , 分散或乳化劑 , 防腐劑合併使用於這些醫藥組成物中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 50 )

T E A 的二氯甲烷 / 乙酸乙酯混合物 9 8 / 2 溶離之層析法純化。

在此方式中回收 1 2 3 毫克具有分子式

$C_{21}H_{20}N_2O_4$  (  $M = 364.404$  克 ) 之預期化合物，其對應於 3 6 % 的產率。

## 質子之 N M R 光譜

在  $CDCl_3$  中，於 3 0 0 M H z ，峰的化學位移 ( p p m ) 及峰裂數：

1 . 7 6 ( s ) : C H<sub>3</sub> ; 2 . 1 1 ( d d )

a n d 2 . 7 3 ( d d d ) : N - C H - C H<sub>2</sub> ;

2 . 9 3 ( d t ) 及 3 . 0 0 ( d ) :

N - C H<sub>2</sub> ; 3 . 9 6 ( d d d ) : N - C H - C H<sub>2</sub> ;

5 . 2 1 : C O<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C<sub>6</sub> H<sub>5</sub> ; 7 . 3 6 ( m ) :

C H<sub>2</sub> C<sub>6</sub> H<sub>5</sub> ; 7 . 4 3 ( t ) 及 7 . 5 7 ( t t )

a n d 7 . 7 2 ( d ) : C O C<sub>6</sub> H<sub>5</sub> 。

I R (  $CHCl_3$  ) : 1 7 7 6 , 1 7 4 5 , 1 6 8 2 ,

1 6 0 1 1 5 8 0 , 1 4 9 8  $cm^{-1}$  。

M S ( 正電動噴霧 ) m / z : [ 2 M + N a ]<sup>+</sup> = 7 5 1 ;

[ 2 M + H ]<sup>+</sup> = 7 2 9 ; [ M + N a ]<sup>+</sup> = 3 8 7 ; [

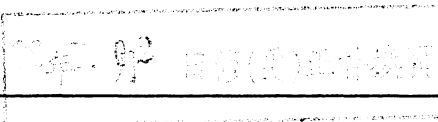
M + H ]<sup>+</sup> = 3 6 5

## 實施例 1 0

反式 - 2 - 氧代 - 3 - ( 磺酸氧基 ) - 1 , 3 - 二氮雜二

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂



## 五、發明說明 ( 54 )

回收 34.0 毫克預期的化合物，具分子式  $C_{34}H_{33}N_2CO_7SP$  (  $M = 644.689$  克 )，於黃色油狀物形式，也就是 23% 的產率。

## 質子之 NMR 光譜

在  $CDCl_3$  中，於 400 MHz，峰的化學位移 ( ppm ) 及峰裂數：

2.00 ( m ) 及 2.48 ( m )：

$\underline{CH_2} - CH - C = O$ ；2.72 ( d ) 及

3.12 ( s )； $CH - \underline{CH_2} - N$ ；3.75 ( m )：

$CH_2 - \underline{CH} - C = O_2$ ；4.71 ( s )

$\underline{CH} - CH_2 - N$ ；5.18 [ AB ]  $\underline{CH_2} - C_6H_5$ ；

7.35 ( m )； $CH_2 - C_6H_5$  及

2.29 ( m )； $\underline{CH_3} - CH = CH$ ；6.62

and 7.21  $CH_3 - CH = CH$ ；7.60 -

7.85  $P ( C_6H_5 )_3$ 。

MS ( 負及正電動噴霧 ) m / z：

[ M 陰離子 ]<sup>-</sup> = 341

[ M 陽離子 ]<sup>+</sup> = 303

## 實施例 11

反式 - 2 - 氧代 - 3 - ( 磺酸氧基 ) - 1, 3 - 二氮雜二環 [ 2, 2, 1 ] 庚烷 - 6 - 羧酸甲基酯的 1 - 丙烯基三苯基磷鹽

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明( 78 )

， 1 2 5 ， 9 7 ， 5 7 。

實施 1 9 e

6 - [ [ ( 4 - 甲 苯 基 ) 磺 酸 氧 基 ] 氧 基 - 1 ， 6 - 二 氮  
雜 二 環 [ 3 ， 2 ， 1 ] 辛 烷 - 7 - 酮

在與實施例 1 9 d 中所述相似的方式中進行操作，以  
1 3 9 毫克在實施例 1 9 a 中製備的化合物和 1 2 6 毫克  
7 0  $\mu$  1 甲 苯 磺 醯 氯 開 始 。

在此方式中獲得 7 7 毫克具有分子式

$C_{13}H_{16}N_2O_3S$  (  $M = 296.35$  克 ) 之預期化合物，也就是 4 4 % 的產率。

在  $CDCl_3$  中，於 2 5 0 M H z ， 峰 的 化 學 位 移 (  $\delta$  ) 及 峰 裂 數 :

1 . 5 5 及 2 . 9 9 ( m ) :

$N - CH - CH_2 - CH_2$  ; 2 . 4 5 ( s ) :

$CH_3$  ; 2 . 8 9 ( d ) ,

3 . 0 0 ( d t ) , 3 . 2 9 ( d t ) 及

3 . 3 9 ( d d ) :  $CH_2 - N - CH_2$  ;

4 . 0 4 ( m ) :  $N - CH$  ; 7 . 3 5 及

7 . 9 1 [ A A ' B B ' ]  $CH_3 - C_6H_4 - SO_2$  。

I R (  $CHCl_3$  ) : 1 7 7 5 ; 1 5 9 9 , 1 4 9 5 ,

1 3 8 3 ; 1 1 9 3 , 1 1 8 0  $cm^{-1}$  。

M S ( E I )  $m/z$  : [ M ]  $^+$  : 2 9 6 , 1 5 5 , 1 4 1

， 1 2 5 ， 9 1 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 101 )

$8 \cdot 24 [ A A \text{ ' } B B \text{ ' } ] C_6 H_4 N O_2$  。

IR (CHCl<sub>3</sub>) : 1801, 1794, 1745, 1704; 1609, 1525, 1498 cm<sup>-1</sup> 。

MS (EI) m/z : [M]<sup>+</sup> : 306, 262, 136, 126, 83, 55 。

## 實施例 28 a

反式 - 7 - 氧代 - 6 - ( 磺酸氧基 ) - 1, 6 - 二氮雜二環 [ 3, 2, 1 ] 辛烷 - 2 - 羧酸苯甲基酯的 1 - 丙烯基三苯基鎂鹽

## 階段 A

順式 - 5 - 羥基 - 1 - ( 三氟乙醯基 - 2 - 哌啶羧酸苯甲基酯

在惰性大氣下 6 . 19 克 ( 22 . 77 毫莫耳 ) 具有分子式 C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>3</sub> ( M = 271 . 746 克 ) 的 5 - 羥基 - 2 - 哌啶羧酸苯甲基酯的鹽酸鹽 ( 在描述 **Rec. Trav. Chim.** ( 1959 ) , 78 , 648 - 658 ) 溶解在 80 毫升無水二氯甲烷中 。

將反應介質冷卻到 5 °C 和然後加入 9 . 5 毫升的 TEA , 逐滴加入 6 . 46 毫升的三氟乙酸酐 。

反應介質在攪動下於 5 °C 反應一小時 , 然後以二氯甲烷稀釋 , 連續地以酒石酸的 10 % 溶液 , pH = 7 的磷酸鹽緩衝劑水溶液和氯化鈉的水溶液洗滌 。

傾析有機相且經過硫酸鎂乾燥 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 105 )

，然後以水洗滌。

有機相經過硫酸鎂乾燥和藉由在減壓下蒸發溶劑濃縮

。在此方式中獲得 70 毫克粗產物，其在 5 克矽石上以二氯甲烷 / 甲醇混合物 98 / 2 溶離的層析法純化。

回收 48 毫克式  $C_{17}H_{20}N_2O_4$  (  $M = 316.36$  克 ) 之預期產物。

對應的產率為 43 %。

IR (  $CHCl_3$  ) : 1750 ; 1642 ; 1600 , 1496  $cm^{-1}$

MS ( 正電動噴霧 )  $m/z$  : [  $M + Na + CH_3CN$  ]  $^+$  = 380 ; [  $M + Na$  ]  $^+$  = 339 ; [  $M + H$  ]  $^+$  = 317。

## 階段 E

反式 - 7 - 氧代 - 6 - ( 磺酸氧基 ) - 1 , 6 - 二氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 2 - 羧酸苯甲基酯的 1 - 丙烯基三苯基鎂鹽

在惰性大氣下將 202 毫克 ( 0.638 毫莫耳 ) 在階段 D 中獲得的化合物溶解在 5.5 毫升無水二氯甲烷裡中。

於 20 °C 將 73  $\mu$  l 乙酸，然後 369 毫克的

$Pd(P(C_6H_5)_3)_4$  加到所獲得的溶液中。

在室溫攪動 30 分鐘之後，處理由 5.5 毫升吡啶和

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 107)

6 · 6 5 及 7 · 2 0  $\text{C H}_3 - \text{C H} = \text{C H}$  ;

7 · 6 5 - 7 · 8 5  $\text{P} (\text{C}_6\text{H}_5)_3$  。

I R  $(\text{C H C l}_3)$  : 1 7 4 6 ; 1 6 3 8 , 1 6 0 5 ,  
1 5 8 7 , 1 4 9 5  $\text{c m}^{-1}$  。

M S (負和正電動噴霧)  $m/z$  : [ M 陰離子 ]<sup>-</sup> = 3 5 5  
; [ M 陽離子 ]<sup>+</sup> = 3 0 3 。

## 實施例 2 8 b

反式 - 7 - 氧代 - 6 - (磺酸氧基) - 1 , 6 - 二氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 2 - 羧酸苯甲基酯的鈉鹽

2 3 6 毫克 ( 0 . 3 6 4 毫莫耳 ) 在實施例 2 8 a 的階段 E 中獲得的磷鹽溶解在 0 . 8 毫升的四氫呋喃和 4 滴的水中。

所得的溶液通過  $\text{N a}^+$  形式的管柱 D O W E X

5 0 W X 8 樹脂，以水溶離。

在冷凍乾燥之後，獲得 1 2 7 毫克之預期鈉鹽，具有分子式  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_7\text{S N a}$  (  $M = 378.339$  克 ) 。

對應的產率為 9 2 % 。

在 D M S O 中，於 3 0 0 M H z ，峰的化學位移 ( p p m ) 及峰裂數：

1 · 6 5 t o 2 · 0 2 :

$\text{N} - \text{C H} - \text{C H}_2 - \text{C H}_2$  ; 2 · 9 1 ( d ) 及

3 · 0 4 ( d t ) :  $\text{O} = \text{C} - \text{N} - \text{C H}_2$  ;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 138 )

質子之 N M R 光譜

在 C D C l<sub>3</sub> 中，於 3 0 0 M H z，峰的化學位移 ( p p m ) 及峰裂數：

1 . 6 8 ( m ) 及 o f 2 . 2 0 t o

2 . 2 2 ( m ) : C H - C H<sub>2</sub> - C H<sub>2</sub> - C H ;

2 . 8 9 ( d ) 及 3 . 1 1 ( d d d ) :

N - C H<sub>2</sub> ; 3 . 3 4 ( d d ) N - C H<sub>2</sub> - C H ,

4 . 1 3 ( b d ) : N - C H - C = O ;

4 . 9 0 及 5 . 0 5 [ A B ] : C H<sub>2</sub> - O ;

7 . 3 2 t o 7 . 4 3 : C<sub>6</sub> H<sub>5</sub> .

M S ( S I M S ) m / z : [ M + N a ]<sup>+</sup> = 2 9 9 , [ M + H ]<sup>+</sup> = 2 7 7 . 9 1 .

實施例 3 3 a

反式 - 7 - 氧代 - 6 - ( 磺酸氧基 ) - 1 , 6 - 二氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 2 - 羧醯胺的吡錠鹽

階段 A

反式 - 7 - 氧代 - 6 - ( 苯甲氧基 ) - 1 , 6 - 二氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 2 - 羧醯胺

將 1 . 1 克 ( 4 毫莫耳 ) 在實施例 3 2 b 中獲得的化合物溶解在 3 0 毫升二氯甲烷中。

將 0 . 6 7 毫升的 T E A 加至這個溶液內。

將溶液是冷卻到 5 °C 及非常快速地加入 0 . 5 7 毫升氯甲酸異丁基酯。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 139 )

攪動在 5 °C 維持 20 分鐘，然後在猛烈攪動下慢慢地加入 3 毫升濃氨。

在室溫維持攪動一個小時，反應介質以 30 毫升的水稀釋，接著以二氯甲烷萃取，以水洗滌，經過硫酸鈉乾燥和在減壓下濃縮。

在此方式中獲得 1 克具有分子式  $C_{14}H_{17}N_3O_3$  (  $M = 275.31$  克 ) 之預期產物。產率是定量的。

## 階段 B

反式 - 6 - 羥基 - 7 - 氧代 - 1, 6 - 二氮雜二環 [ 3, 2, 1 ] 辛烷 - 2 - 羧醯胺

混合 1.1 克在階段 A 獲得的化合物，30 毫升的甲醇和 300 毫克的 10% Pd / C。

將反應介質放置在氫氣下，然後將混合物猛烈攪動 45 分鐘。

然後過濾催化劑，以甲醇然後以二氯甲烷 / 甲醇混合物洗滌。

在減壓下蒸發濾液。

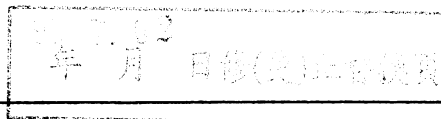
如此獲得 800 毫克具有分子式  $C_7H_{11}N_3O_3$  (  $M = 185.18$  克 ) 之預期產物，於無色泡沫形式。

## 階段 C

反式 - 7 - 氧代 - 6 - ( 磺酸氧基 ) - 1, 6 - 二氮雜二環 [ 3, 2, 1 ] 辛烷 - 2 - 羧醯胺的吡錠鹽

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂



### 五、發明說明 ( 140 )

在氮氣下起混合 8 0 0 毫克先前獲得之化合物和 2 0 毫升無水吡啶。

然後加入 1 . 9 1 克的  $S O_3$  - 吡啶錯合物。

在室溫攪動混合物 2 0 小時。

然後過濾反應介質，且在減壓下蒸發掉溶劑。

如此獲得於黃色產物形式之具有分子式

$C_{12}H_{16}N_4O_6S$ ， $C_5H_5N$  (  $M = 344.35$  克 ) 的預期產物。

#### 實施例 3 3 b

反式 - 7 - 氧代 - 6 - - ( 磺酸氧基 ) - 1 , 6 - 二氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 2 - 羧醯胺的四丁基銨鹽

將先前獲得的產物引進 4 0 毫升  $NaH_2PO_4$  的濃水溶液內以使獲得 4 之 p H 。

以乙酸乙酯進行萃取，然後將 1 . 0 1 克硫酸氫四丁基銨加至水相。

攪動在室溫進行 1 0 分鐘，接著以 3 0 0 毫升的乙酸乙酯萃取 4 次，有機相經過硫酸鈉乾燥和在減壓下濃縮。

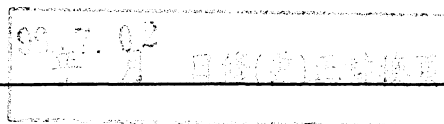
如此獲得 1 . 5 3 0 克無色泡沫，其藉由在矽石上以丙酮 / 二氯甲烷 / T E A 溶劑 5 0 / 4 8 / 2 溶離的層析法純化。

在此方式中回收 1 . 0 2 克具有分子式

$C_{23}H_{46}N_4O_6S$  (  $M = 506.71$  克 ) 之預期產物，於無色泡沫形式。其對應產率為 5 0 % 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂



## 五、發明說明 ( 141)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

## 實施例 3 3 c

反式 - 7 - 氧代 - 6 - ( 磺酸氧基 ) - 1 , 6 - 二氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 2 - 羧醯胺的鈉鹽

將在實施例 3 3 b 獲得的產溶解物在 7 毫升之丙酮 / 水混合物 1 / 1 , 然後存放在 1 8 0 克的  $\text{Na}^+$  形式之 D O W E X 5 0 W X 8 樹脂管柱上和以水溶離。在減壓下蒸發水之後, 使產物結晶。

如此獲得 5 4 2 毫克之預期化合物, 式  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_3\text{NaO}_6\text{S}$  (  $M = 287.23$  克 ) 。對應的產率為 9 4 % 。

## 質子之 N M R 光譜

在  $\text{CDCl}_3$  中, 於 3 0 0 M H z , 峰的化學位移 ( p p m ) 及峰裂數 :

1 . 5 5 t o 2 . 1 0 ( 3 H ) :  $\text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}$  ; 2 . 9 1 ( d ) 及 3 . 0 2 ( b d ) :  $\text{N} - \text{CH}_2$  ; 3 . 3 8 ( b s ) :  $\text{N} - \text{CH}_2 - \text{CH}$  ; 3 . 6 8 ( d ) :  $\text{N} - \text{CH} - \text{C} = \text{O}$  ; 7 . 2 3 及 7 . 4 4 :  $\text{NH}_2$  。

M S ( 負電動噴霧 ) m / z : [ m ]  $^-$  = 2 6 4

## 實施例 3 4 到 4 7

依照與使用於實施例 3 3 類似的操作方法從 1 1 0 毫

## 五、發明說明 ( 142)

克在實施例 3 2 b 獲得之酸製備下列羧醯胺。

唯一不同的是在階段 1 中，所使用之試劑，也就是氨溶液，以對應的胺溶液取代。

因此，只有如式 I 所定義之 R<sub>1</sub> 基改變。

## 實施例 3 4

從 4 9 μ 1 苯甲胺開始，獲得 6 4 毫克之反式 - 7 - 氧代 - N - ( 苯甲基 ) - 6 - ( 磺酸氧基 ) - 1 , 6 - 二氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 2 - 羧醯胺的鈉鹽，也就是 3 8 % 的總產率。

MS ( 正電動噴霧 ) m / z : [ M + Na ]<sup>+</sup> = 4 0 0 , [ M + H ]<sup>+</sup> = 3 7 8

## 實施例 3 5

從 4 3 μ 1 之 2 - 吡啶甲胺開始，獲得 3 7 毫克之反式 - 7 - 氧代 - N - ( 2 - 吡啶基甲基 ) - 6 - ( 磺酸氧基 ) - 1 , 6 - 二氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 2 - 羧醯胺的鈉鹽，也就是 1 4 % 的總產率。

MS ( 正電動噴霧 ) m / z : [ M + H ]<sup>+</sup> = 3 7 9

## 實施例 3 6

從 5 1 . 3 毫克的 3 - 吡啶乙胺開始，獲得 4 2 毫克之反式 - 7 - 氧代 - N - [ 2 - ( 3 - 吡啶基 ) 乙基 ] - 6 - ( 磺酸氧基 ) - 1 , 6 - 二氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ]

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 143 )

辛烷 - 2 - 羧醯胺的鈉鹽，也就是 20% 的總產率。

M S ( 正電動噴霧 ) m / z : [ M + H ] <sup>+</sup> = 393

## 實施例 37

從 51.3 毫克的 4 - 吡啶乙胺開始，獲得 40 毫克之反式 - 7 - 氧代 - N - [ 2 - ( 4 - 吡啶基 ) 乙基 ] - 6 - ( 磺酸氧基 ) - 1, 6 - 二氮雜二環 [ 3, 2, 1 ] 辛烷 - 2 - 羧醯胺的鈉鹽，也就是 20% 的產率。

M S ( 正電動噴霧 ) m / z : [ M + N a ] <sup>+</sup> = 415, [ M + H ] <sup>+</sup> = 393

## 實施例 38

從 50.2 毫克的 2 - 吡啶乙胺開始，獲得 45 毫克之反式 - 7 - 氧代 - N - [ 2 - ( 2 - 吡啶基 ) 乙基 ] - 6 - ( 磺酸氧基 ) - 1, 6 - 二氮雜二環 [ 3, 2, 1 ] 辛烷 - 2 - 羧醯胺的鈉鹽，也就是 23% 的產率。

M S ( 正電動噴霧 ) m / z ; [ M + H ] <sup>+</sup> = 393

## 實施例 39

從 58.3 毫克的 3 - 胺基 - 苯甲醯胺開始，獲得 43 毫克之反式 - N - [ 3 - ( 胺羰基 ) 苯基 ] - 7 - 氧代 - 6 - ( 磺酸氧基 ) - 1, 6 - 二氮雜二環 [ 3, 2, 1 ] 辛烷 - 2 - 羧醯胺的鈉鹽，也就是 22% 的產率。

M S ( 負電動噴霧 ) m / z ; [ M ] = 383

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 144)

## 實施例 4 0

從 58.3 毫克的 4 - 二甲胺基 - 苯胺開始，獲得 65.3 毫克之反式 - N - [ 4 - ( 二甲胺基 ) 苯基 ] - 7 - 氧代 - 6 - ( 磺酸氧基 ) - 1, 6 - 二氮雜二環 [ 3, 2, 1 ] 辛烷 - 2 - 羧醯胺的鈉鹽，也就是 40% 的產率。

MS ( 負電動噴霧 )  $m/z$  :  $[M]^- = 383$

## 實施例 4 1

從 58.3 毫克的 3 - 二甲胺基 - 苯胺開始，獲得 91 毫克之反式 - N - [ 3 - ( 二甲胺基 ) 苯基 ] - 7 - 氧代 - 6 - ( 磺酸氧基 ) - 1, 6 - 二氮雜二環 [ 3, 2, 1 ] 辛烷 - 2 - 羧醯胺的鈉鹽，也就是 54% 的產率。

MS ( 負電動噴霧 )  $m/z$  :  $[M]^- = 383$

## 實施例 4 2

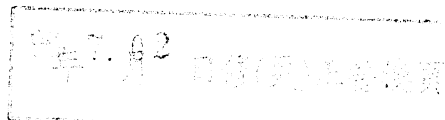
從 43  $\mu$  1 之 4 - 吡啶甲胺開始，獲得 24.6 毫克之反式 - 7 - 氧代 - N - [ ( 4 - 吡啶基 ) 甲基 ] - 6 - ( 磺酸氧基 ) - 1, 6 - 二氮雜二環 [ 3, 2, 1 ] 辛烷 - 2 - 羧醯胺的鈉鹽，也就是 15% 的總產率。

MS ( 負電動噴霧 )  $m/z$  :  $[M+H]^- = 355$

## 實施例 4 3

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂



### 五、發明說明 ( 145 )

從 44  $\mu$  l 之 3 - 吡啶甲胺開始，獲得 44.7 毫克之反式 - 7 - 氧代 - N - ( 3 - 吡啶基甲基 ) - 6 - ( 磺酸氧基 ) - 1, 6 - 二氮雜二環 [ 3, 2, 1 ] 辛烷 - 2 - 羧醯胺的鈉鹽，也就是 26% 的總產率。

M S ( 負電動噴霧 ) m / z : [ M + H ] <sup>-</sup> = 355

#### 實施例 44

從 84 毫克的 ( . + - . ) - . a . - 胺基 - 苯丙醯胺開始，獲得 55 毫克之反式 - N - ( 1 - 胺基 - 1 - 氧代 - 3 - 苯基 - 2 - 丙基 ) - 7 - 氧代 - 6 - ( 磺酸氧基 ) - 1, 6 二氮雜二環 [ 3, 2, 1 ] 辛烷 - 2 - 羧醯胺的鈉鹽，也就是 27%。

M S ( 負電動噴霧 ) m / z 的產率 : [ M ] <sup>-</sup> = 411, 321

#### 實施例 45

從 46 毫克的 2 - 胺基 - 乙醯胺鹽酸鹽和 61  $\mu$  l 之 T E A 開始，獲得 25 毫克的反式 - N - ( 2 - 胺基 - 2 - 氧代乙基 ) - 7 - 氧代 - 6 - ( 磺酸氧基 ) - 1, 6 - 二氮雜二環 [ 3, 2, 1 ] 辛烷 - 2 - 羧醯胺的鈉鹽，也就是獲得 13% 的產率。

M S ( 負電動噴霧 ) m / z : [ M ] <sup>-</sup> = 321, 249

#### 實施例 46

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 146 )

從 64 毫克之 ( 3 - 胺苯基 ) - 尿素 開始，獲得 43 毫克之反式 - N - [ 3 - [ ( 胺羰基 ) 胺基 ] 苯基 ] - 7 - 氧代 - 6 - ( 磺酸氧基 ) - 1, 6 - 二氮雜二環 [ 3, 2, 1 ] 辛烷 - 2 - 羧醯胺的鈉鹽，也就是 24 % 的產率。

MS ( 負電動噴霧 ) m / z : [ M ]<sup>-</sup> = 398, 153, 111

## 實施例 47

從 63 毫克的 ( . + - . ) - . α . - 胺基苯乙醯胺 開始，獲得 64 毫克之反式 - N - ( 2 - 胺基 - 2 - 氧代 - 1 - 苯乙基 ) - 7 - 氧代 - 6 - ( 磺酸氧基 ) - 1, 6 - 二氮雜二環 [ 3, 2, 1 ] 辛烷 - 2 - 羧醯胺的鈉鹽，也就是 38 % 的產率。

MS ( 負電動噴霧 ) m / z 的產率 : [ M ]<sup>-</sup> = 397

## 實施例 48 到 51

從 110 毫克在實施例 32 階段 E 所獲得的化合物始製備下列化合物，其每次以適當醇酯化以便產生最後產物。

然後，在與實施例 33 階段 B 至 E 類似方式中進行操作。

## 實施例 48

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 147)

從 31.5 毫克的 2-羥基-乙醯胺開始，獲得 54 毫克反式-7-氧代-6-(磺酸氧基)-1,6-二氮雜二環〔3,2,1〕辛烷-2-羧酸 2-胺基-2-氧基乙基酯的鈉鹽，也就是 32% 的產率。

MS (負電動噴霧)  $m/z$  :  $[M]^- = 322$

## 實施例 49

從 51.7 毫克 4-吡啶乙醇開始，獲得 20 毫克之反式-7-氧代-6-(磺酸氧基)-1,6-二氮雜二環〔3,2,1〕辛烷-2-羧酸 2-(4-吡啶基)乙基酯的鈉鹽，也就是 8.5% 的產率。

MS (負電動噴霧)  $m/z$  :  $[M]^- = 370$

## 實施例 50

從 47.3 毫克 2-吡啶乙醇開始，獲得 47 毫克之反式-7-氧代-6-(磺酸氧基)-1,6-二氮雜二環〔3,2,1〕辛烷-2-羧酸 2-(2-吡啶基)乙基酯的鈉鹽，也就是 23.4% 的產率。

MS (負電動噴霧)  $m/z$  :  $[M]^- = 370$

## 實施例 51

從 57.7 毫克 3-吡啶乙醇開始，獲得 50 毫克之反式-7-氧代-6-(磺酸氧基)-1,6-二氮雜二環〔3,2,1〕辛烷-2-羧酸 2-(3-吡啶基)-乙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 151)

在反應 1 小時之後，加入 1 . 1 毫升的吡啶，然後 2 3 8 毫克的  $S O_3$  - 吡啶錯合物。

進行攪動過夜，然後在減壓下蒸發掉溶劑。將殘餘物解在水中，接著以二氯甲烷的萃取和以水洗滌。有機相經過硫酸鈉乾燥，接著過濾和在減壓下蒸發溶劑。

殘餘物在矽石上以三氯甲烷 / 乙腈混合物 5 0 / 5 0 溶離的層析法純化。

在此方式中獲得 1 4 8 毫克之分子式  $C_{28}H_{29}N_2O_6PS$  的 3 - 甲氧基 - 6 - ( 磺酸氧基 ) - 1 , 6 - 二氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 3 - 烯 - 7 - 酮的 1 - 丙烯基三苯基鎂鹽。

對應的產率為 5 3 % 。

## 階段 F

將 1 4 8 毫克在階段 E 獲得的產物溶解在包含 1 0 % T H F 之水中。

所得的溶液通過於  $N a^+$  形式的 D O W E X 5 0 W X 8 樹脂管柱，以包含 1 0 % 四氫呋喃的水溶離。

將收集的產物冷凍乾燥以便獲得 5 1 毫克分子式  $C_7H_9N_2O_6SNa$  (  $M = 272 . 21$  克 ) 之預期鈉鹽。

對應的產率為 7 0 % 。

質子之 N M R 光譜

3 . 0 4 ( d ) 及 3 . 2 5 ( d d ) :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 152)

$C = CH - CH - CH_2 - N$  ; 3 · 4 1 ( d ) 及

3 · 7 1 ( d d ) :  $N - CH_2 - C = CH$  ;

3 · 4 7 ( s ) :  $CH_3 - O$  ; 4 · 2 0 ( d d ) :

$C = CH - CH - CH_2 - N$  ; 5 · 1 9 ( b d ) :

$C = CH - CH - CH_2 - N$  。

MS ( 負電動噴霧 )  $m/z$  :  $[M]^- = 249$  ,  $[M - CH_3]^- = 235$

## 實施例 5 3

3 - 甲氧基 - 6 - ( 磺酸氧基 ) - 1 , 6 - 二氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 3 - 烯 - 7 - 酮的鈉鹽

## 階段 A

1 . 0 3 克 ( 5 . 2 毫莫耳 ) 分子式  $C_{10}H_{15}NO_3$  的 3 , 6 - 二氫 - 3 - 氧代 - 1 ( 2 H ) - 哌啶羧酸 1 , 1 - 二甲基乙基酯溶解在 1 5 毫升的乙醇中。加入 5 7 2 毫克 ( 5 . 2 毫莫耳 ) 0 - 烯丙基羥基胺，然後 1 . 3 毫升的吡啶。

攪動反應混合物 1 5 分鐘，然後加入 1 0 0 毫升的二氯甲烷，接著以酒石酸的 1 0 % 水溶液洗滌，然後有機相經過硫酸鎂乾燥。

進行過濾，及在減壓下蒸發掉溶劑。

在此方式中獲得 1 . 3 6 克分子式  $C_{13}H_{20}N_2O_3$  (  $M = 252 . 32$  克 ) 的 3 , 6 - 二氫 - 3 - [ ( 2 - 丙烯氧基 ) 醯亞胺基 ] - 1 ( 2 H ) - 哌啶羧酸 1 , 1 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 155 )

有機相經過硫酸鎂乾燥接著過濾及在減壓下蒸發掉溶劑。

所得的粗產物在矽石上，以包含 0.1% TEA 的二氯甲烷 / 丙酮 95 / 5 混合物溶離純化。

在此方式中獲得 36 毫克分子式  $C_9H_{12}N_2O_2$  ( $M = 180.21$  克) 的 6 - (2 - 丙烯氧基) - 1, 6 - 二氮雜二環 [3, 2, 1] 辛烷 - 3 - 烯 - 7 - 酮。

對應的產率為 11%。

## 階段 F

如實施例 52 階段 E 中所述相似方式中進行操作，從 51 毫克 (0.27 毫莫耳) 在階段 E 所得產物，33  $\mu$ l 乙酸，165 毫克的 Pd [P (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>]<sub>4</sub> 和 132 毫克 SO<sub>3</sub> - 吡啶錯合物開始。

在此方式中獲得 29.6 毫克的 6 - (磺酸氧基) - 1, 6 - 二氮雜二環 [3, 2, 1] 辛烷 - 3 - 烯 - 7 - 酮之 1 - 丙烯基三苯基鎂鹽。

這個鹽通過於 Na<sup>+</sup> 形式的 DOWEX 50WX8 樹脂管柱，以包含 10% THF 的水溶離。

將收集之產物冷凍乾燥以便獲得 13 毫克預期的鈉鹽，分子式 C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>SNa ( $M = 242.19$  克)。

對應的產率為 20%。

MS (負電動噴霧) m/z : [M]<sup>-</sup> = 219

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 156 )

## 實施例 5 4

6 - ( 磺酸氧基 ) - 1 , 6 - 二氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ]  
辛烷 - 7 - 酮的鈉鹽

## 階段 A

如實施例 5 3 階段 A 中所指示進行操作，從 1 2 克 ( 0 . 0 6 1 莫耳 ) 之分子式  $C_{10}H_{15}NO_3$  的 3 , 6 - 二氮 - 3 - 氧代 - 1 ( 2 H ) - 哌啶羧酸 1 , 1 - 二甲基乙基酯，9 . 7 克 O - 苯甲基羥基胺鹽酸鹽和 1 5 毫升的吡啶開始。

在此方式中獲得 1 9 . 4 克分子式  $C_{17}H_{22}O_3$  (  $M = 302.38$  克 ) 的 3 , 6 - 二氮 - 3 - [ ( 苯甲氧基 ) 鹽亞胺基 ] - 1 ( 2 H ) - 哌啶羧酸 1 , 1 - 二甲基乙基酯。

對應產率是定量的。

## 階段 B

如實施例 5 3 階段 B 中所指示進行操作，從 1 4 . 9 克 ( 0 . 0 4 9 6 莫耳 ) 在階段 A 所得的產物，1 2 克氰基硼氫化鈉和 3 0 毫升三氟化硼醚合物開始。

在此方式中純化之後，獲得 8 . 2 克分子式  $C_{17}H_{24}N_2CO_3$  (  $M = 304.39$  克 ) 的 3  $\frac{2}{3}$  3 , 6 - 二氮 - 3 - [ ( 苯甲氧基 ) 胺基 ] - 1 ( 2 H ) - 哌啶羧酸 1 , 1 - 二甲基乙基酯和 1 / 3 3 - [ ( 苯甲氧基 ) 胺基 ] - 1 - 哌啶羧酸 1 , 1 - 二甲基乙基酯的混

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 159 )

在反應結束後，過濾反應介質，以甲醇沖洗和在減壓下蒸發掉溶劑。在此方式中獲得 76 毫克分子式

$C_6H_{10}N_2O_2$  (  $M = 142.16$  克 ) 的 6 - 羥基 - 1, 6 - 二氮雜二環 [ 3, 2, 1 ] 辛烷 - 7 - 酮。對應產率是定量的。

## 階段 G

將 75 毫克 ( 0.528 毫莫耳 ) 在階段 F 所得的產物於 2 毫升吡啶中引進放置在惰性大氣下之燒瓶內。

加入 235 毫克  $SO_3$  - 吡啶錯合物且使混合物反應 2 小時。

然後加入數滴的水，且在減壓下蒸發掉溶劑。

在此方式中獲得 361 毫克粗產物，其在矽石上以包含 0.1 重量 % 的 TEA 的二氯甲烷 / 乙醇混合物 6 / 4 溶離的層析法純化。

在此方式中收集 32 毫克純化之分子式

$C_{11}H_{15}N_3O_5S$  (  $M = 301.32$  克 ) 之 6 - ( 磺酸氧基 ) - 1, 6 - 二氮雜二環 [ 3, 2, 1 ] 辛烷 - 7 - 酮的三乙基銨鹽。

對應的產率為 17 %。

## 階段 H

將 31 毫克在階段 G 所得的產物溶解於 0.5 毫升包含 10 % THF 之水中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 160 )

所得的溶液通過於  $\text{Na}^+$  形式的 D O W E X 5 0 W X 8 樹脂管柱，以包含 1 0 % T H F 的水溶離。

將所得的產物冷凍乾燥以便獲得 2 0 毫克之分子式  $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_5\text{SNa}$  (  $M = 221$  克 ) 的預期鈉鹽。對應的產率為 7 7 % 。

M S ( 負電動噴霧 )  $m/z : [M]^- = 221$

本發明產物的藥理學研究

活體外活性，稀釋於液體介質中的方法

準備一系列的試管，其中分配相同量的滅菌營養介質。將逐漸增加量之欲研究的產物分配至每支試管內，然後每支試管種入細菌株。在加熱室中於  $37^\circ\text{C}$  培育二十四小時之後，以透照法評估生長抑制作用，其使最小抑制濃度 ( M . I . C ) 被決定，以  $\mu\text{g} / \text{cm}^1$  表示。

該等測試以下列本發明的產物進行：

測試 A：反式 - N - ( 2 - 胺基 - 2 - 氧代乙基 ) - 7 - 氧代 - 6 - ( 磺酸氧基 ) - 1 , 6 - 二氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 2 - 羧醯胺的鈉鹽，其製備描述在實施例 4 5 中。

測試 B：反式 - 7 - 氧代 - 6 - ( 磺酸氧基 ) - 1 , 6 - 二氮雙環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 2 - 羧醯胺的鈉鹽，其製備描述在實施例 3 3 C 中。

測試 C：反式 - 7 - 氧代 - N - ( 3 吡啶基甲基 ) - 6 - ( 磺酸氧基 ) - 1 , 6 - 二氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ]

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 161)

辛烷 - 2 - 羧醯胺的鈉鹽，其製備描述在實施例 4 3 中。

測試 D：反式 - 7 - 氧代 - N - [ ( 4 - 吡啶基 ) 甲基 ] - 6 - ( 磺酸氧基 ) - 1, 6 - 二氮雜二環 [ 3, 2, 1 ] 辛烷 - 2 - 羧醯胺的鈉鹽，其製備描述在實施例 4 2 中。

測試 E：反式 - 7 - 氧代 - N - ( 苯甲基 ) - 6 - ( 磺酸氧基 ) - 1, 6 - 二氮雜二環 [ 3, 2, 1 ] 辛烷 - 2 - 羧醯胺的鈉鹽，其製備描述在實施例 3 4 中。

測試 F：反式 - 7 - 氧代 - 6 - ( 磺酸氧基 ) - 1, 6 - 二氮雜二環 [ 3, 2, 1 ] 辛烷 - 2 - 羧酸苯甲基酯的鈉鹽，其製備描述在實施例 2 8 b 中。

結果陳述在下表中：

菌株	編號	M.I.C.測量於 $\mu\text{g/ml}$					
		測試編號					
		A	B	C	D	E	F
S. aureus SG511	011 HT3	>160	>160	>80	>80	5	160
S. aureus Exp 54146	011UC4	>160	>160	>80	>80	5	160
S. Pyogenes A561	02AIUC1	160	>160	>80	>80	1.2	*
E. coli	250HT11	160	80	20	20	>80	*
E. coli DC2(permeable)	250HT6	80	40	20	20	>80	*
E. coli (hyperpermeable)	250IP5	20	10	5	2.5	20	*

\*：未測定

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

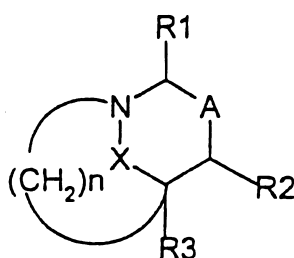
## 六、申請專利範圍

附件 2A：第 90118209 號專利申請案

中文申請專利範圍替換本

民國 96 年 10 月 19 日修正

1. 一種通式 (I) 之化合物，或其與鹼或酸之鹽：



(I)

其中：

R<sub>1</sub> 表示氫原子、C O O H、C O O R、C O N R<sub>6</sub> R<sub>7</sub> 或 (C H<sub>2</sub>)<sub>n</sub> R<sub>5</sub> 基；

R 選自包含 1 到 6 個碳原子之烷基（選擇性地經吡啶基或胺甲醯基取代）、包含總數 3 到 9 個碳原子之 - C H<sub>2</sub> - 烯基、苯基或包含 7 到 11 個碳原子之苯烷基，其中苯基或苯烷基的環選擇性地經 O H、N H<sub>2</sub>、N O<sub>2</sub>、包含 1 到 6 個碳原子之烷基、包含從 1 到 6 個碳原子之烷氧基或一或多個鹵素原子所取代；

R<sub>6</sub> 和 R<sub>7</sub> 為相同或不同地選自氫原子、包含 1 到 6 個碳原子的烷基、苯基和包含 7 到 11 個碳原子的苯烷基（

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 六、申請專利範圍

選擇性經胺甲醯基、脲基或二甲胺基取代)、和經吡啶基取代之包含 1 到 6 個碳原子的烷基；

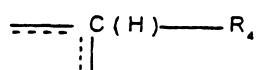
$n'$  等於 1 或 2；

$R_5$  選自  $COOH$ 、 $CN$ 、 $OH$ 、 $CO-NR_6R_7$ 、 $COOR$  或  $OR$ ，其中  $R$ 、 $R_6$  和  $R_7$  如上述定義；

$R_2$  表示氫原子或  $(CH_2)_{n'-1}R_5$  基， $n'-1$  等於 0、1 或 2，和  $R_5$  如上述定義；

$R_3$  表示氫原子或包含 1 到 6 個碳原子的烷基；

$A$  表示在  $R_1$  和  $R_2$  之二碳載體之間的鍵或



基， $R_4$  表示氫原子或  $(CH_2)_{n'-1}R_5$  基， $n'-1$  和  $R_5$  如上述定義，虛線表示與  $R_1$  和  $R_2$  取代基的碳載體之一者或另一者的選擇性鍵；

$n$  等於 1 或 2；

$X$  表示以碳原子連接到氮原子之二價  $-C(O)-B-$  基，

$B$  表示二價  $-O-$  基、 $-NR_8-$ 、或以氮原子連接至羰基之

$-NR_8-O-$  基， $R_8$  選自氫原子、 $R$ 、 $OR$ 、 $Y$ 、 $OY$ 、 $Y_1$ 、 $OY_1$ 、和  $Y_3$  基， $R$  如上述定義；

$Y$  選自  $COR$ 、 $COOR$ 、 $CONHR$ 、 $CH_2COOH$  和  $CH_2COOR$  基；

$Y_1$  選自  $SO_2R$

和  $SO_3H$  基，

$Y_3$  選自四唑基、經  $R$  基取代的四唑和  $NHSO_2R$ ，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂



## 六、申請專利範圍

反式 - 7 - 氧代 - 6 - ( 磺酸氧基 ) - 1 , 6 - 二氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 2 - 羧醯胺及其鹼鹽，特別是鈉，

反式 - 7 - 氧代 - N - ( 苯甲基 ) - 6 - ( 磺酸氧基 ) - 1 , 6 - 二氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 2 - 羧醯胺及其鹼鹽，特別是鈉，

反式 - 7 - 氧代 - N - ( 4 - 吡啶基甲基 ) - 6 - ( 磺酸氧基 ) - 1 , 6 - 二氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 2 - 羧醯胺及其鹼鹽，特別是鈉，

反式 - 7 - 氧代 - N - ( 3 - 吡啶基甲基 ) - 6 - ( 磺酸氧基 ) - 1 , 6 - 二氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 2 - 羧醯胺及其鹼鹽，特別是鈉，

反式 - 7 - 氧代 - N - ( 2 - 胺基 - 2 - 氧代乙基 ) - 6 - ( 磺酸氧基 ) - 1 , 6 - 二氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 2 - 羧醯胺及其鹼鹽，特別是鈉，

反式 - 7 - 氧代 - 6 - ( 磺酸氧基 ) - 1 , 6 - 二氮雜二環 [ 3 , 2 , 1 ] 辛烷 - 2 - 甲酸苯甲酯。

8 . 一種製備如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之化合物之方法，此方法特徵在於其包括：

a ) 式 ( I I ) 化合物與羰基化劑，適當的話，在鹼存在下，反應之階段：

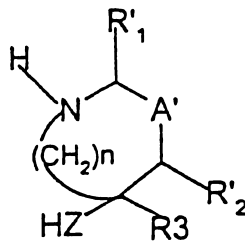
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

裝

## 六、申請專利範圍



(II)

其中

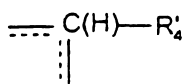
$R'_{1}$  表示氫原子、經保護之  $COOH$ 、 $COOR'$ 、 $(CH_2)_{n'}$ 、 $R'_{5}$  或  $CONR_6R_7$  基；

$n'$ 、 $R_6$  和  $R_7$  如上述定義，及  $R'$  和  $R'_{5}$  分別具有如申請專利範圍第 1 項之  $R$  和  $R_5$  之定義，其中選擇性存在之反應性官能基係被保護的；

$R'_{2}$  表示氫原子或  $(CH_2)_{n'_{1}}$ 、 $R'_{5}$  基，其中  $n'_{1}$  係如申請專利範圍第 1 項所定義，及  $R'_{5}$  如上述定義；

$R_3$  如申請專利範圍第 1 項所定義；

$A'$  表示在  $R'_{1}$  和  $R'_{2}$  之二碳載體之間的鍵或



基， $R'_4$  表示氫原子或

$(CH_2)_{n'_{1}}$ 、 $R'_{5}$  基， $n'_{1}$  和  $R'_{5}$  如上述定義，虛線表示與  $R'_{1}$  和  $R'_{2}$  取代基的碳載體之一者或另一者的選擇性鍵；

$n$  如申請專利範圍第 1 項所定義；

$HZ$  表示  $HO-$ 、 $HNR'_8-$  或  $HNR'_8-O-$  基

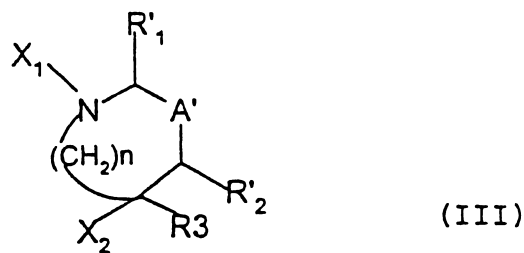
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 六、申請專利範圍

， $R'_8$  表示氫原子、 $R'$ 、 $OR'$  基、 $Y'$  或  $OY'$  基（ $Y'$  係選自  $COR'$ 、 $COOR'$ 、 $CONHR'$ 、經保護之  $CH_2COOH$ 、 $CH_2COOR'$ ）、 $Y'_1$  或  $OY'_1$  基（ $Y'_1$  係選自  $SO_2R'$  和經保護之  $SO_3H$  基）、或  $Y'_3$  基（ $Y'_3$  係選自經保護之四唑基、經  $R'$  基取代的四唑和  $NHSO_2R'$  基， $R'$  如上述定義；

以獲得下式之中間產物：



其中

$R'_1$ 、 $R'_2$ 、 $R_3$ 、 $A'$  及  $n$  具與上述相同之意義，及  $X_1$  為氫原子及  $X_2$  表示  $-Z-CO-X_3$  基， $X_3$  表示羰基化劑之其餘部份，或  $X_2$  為  $-ZH$  基及  $X_1$  表示  $CO-X_3$  基， $X_3$  如上述定義；

b) 在鹼的存在下環化先前所得之中間產物的階段；  
及

c) 選擇性地，在階段 a) 及 / 或階段 b) 之後接著以適當的順序進行一種或多種之下列反應：

- 反應性官能基之保護作用，
- 反應性官能基之去保護作用，
- 酯化作用，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 六、申請專利範圍

- 皂化作用，
- 硫酸化作用，
- 磷酸化作用，
- 醯胺化作用，
- 醯化作用，
- 磺醯化作用；
- 烷基化作用；
- 雙鍵之引進；
- 脲基之形成；
- 四唑之引進；
- 羧酸之還原作用
- 醯胺至脛之脫水作用；
- 成鹽作用；
- 離子交換；
- 非鏡像異構物之解析或分離；
- 硫醚至亞碸及／或碸的氧化作用。

9 . 如申請專利範圍第 8 項之方法，其中羰基化劑選自包括：光氣、雙光氣、三光氣、氯甲酸芳酯、氯甲酸芳烷酯、氯甲酸烷酯、氯甲酸烯酯、二碳酸烷酯、羰基二咪唑及其混合物。。

10 . 如申請專利範圍第 8 或 9 項之方法，其中羰基化反應係在鹼的存在下發生。

11 . 如申請專利範圍第 10 項之方法，其中鹼為一種胺。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

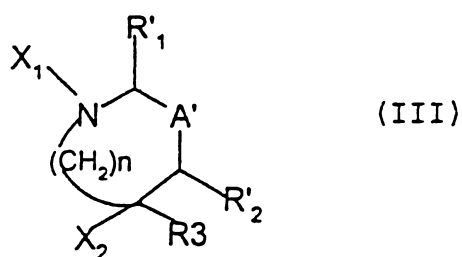
## 六、申請專利範圍

1 2 . 如申請專利範圍第 8 項之方法，其中階段 b 中，鹼係選自鹼金屬或鹼土金屬之胺化物類、氫化物類、醇鹽類、醯胺化物類或碳酸鹽類。

1 3 . 一種如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之化合物及其與藥學上可接受的酸和鹼所形成的鹽之用於製備供抑制細菌的藥物之用途。

1 4 . 一種用於抑制細菌的醫藥組成物，其包含至少一種如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之化合物及其與藥學上可接受的酸和鹼所形成的鹽作為活性組份。

1 5 . 一種通式 ( I I I ) 化合物或其與酸所形成的鹽：



其中  $R'_1$ 、 $R'_2$ 、 $R_3$ 、 $A'$ 、 $n$ 、 $X_1$  及  $X_2$  具有與申請專利範圍第 8 項相同之意義，

其中， $R'_1$  中該經保護之  $COOH$  是選自烷酯、烯丙酯、苯甲酯、二苯甲酯或對一硝基苯甲酯。

1 6 . 如申請專利範圍第 1 5 項之通式 ( I I I ) 化合物或其與酸所形成的鹽，其是鹽酸鹽。

1 7 . 如申請專利範圍第 7 項之化合物，其是反式 - 7 - 氧代 - 6 - ( 磺酸氧基 ) - 1 , 6 - 二氮雜二環 [ 3

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

， 2 ， 1 ] 辛烷 - 2 - 羧 醯 胺 及 其 鹼 鹽 ， 特 別 是 鈉 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂