

408124

88. 9. 修正
年 月 日 補充

申請日期	82. 2. 9.
案 號	82100868
類 別	C07D 487/04, A61K 31/395

公告本^{A4}
(88年9月修正頁)

(以上各欄由本局填註)

Int. Cl⁶

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	抗生素化合物，其製備方法，以及包含其之組合物
	英 文	ANTIBIOTIC COMPOUNDS, PREPARATION PROCESS THEREOF AND COMPOSITION COMPRISING SAME
二、發明人 創作	姓 名	1. 麥可·約翰·貝茲 2. 加里斯·莫斯·大衛 3. 麥可·林加·斯溫
	國 籍	英國
三、申請人	住、居所	均英國赤夏郡馬克雷斯費爾德市艾得利公園
	姓 名 (名稱)	捷利康 1. ~~英商季內卡有限公司~~ 2. 法商季內卡-法莫公司
	國 籍	1. 英國 2. 法國
	住、居所 (事務所)	1. 英國倫敦市米爾本區卜內門大廈 2. 法國西吉龐拓伊斯市考佛斯路1號加立安大樓
	代 表 人 姓 名	1. 蘇珊·珍·詹德 2. 格拉漢·多納·阿諾

408124

88. 9. 修正
年 月 日 補充

申請日期	82. 2. 9.
案 號	82100868
類 別	C07D 487/04, A61K 31/395

公告本^{A4}
(88年9月修正頁)

(以上各欄由本局填註)

Int. Cl⁶

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	抗生素化合物，其製備方法，以及包含其之組合物
	英 文	ANTIBIOTIC COMPOUNDS, PREPARATION PROCESS THEREOF AND COMPOSITION COMPRISING SAME
二、發明人 創作	姓 名	1. 麥可·約翰·貝茲 2. 加里斯·莫斯·大衛 3. 麥可·林加·斯溫
	國 籍	英國
	住、居所	均英國赤夏郡馬克雷斯費爾德市艾得利公園
三、申請人	姓 名 (名稱)	捷利康 1. ~~英商季內卡有限公司~~ 2. 法商季內卡-法莫公司
	國 籍	1. 英國 2. 法國
	住、居所 (事務所)	1. 英國倫敦市米爾本區卜內門大廈 2. 法國西吉龐拓伊斯市考佛斯路1號加立安大樓
	代 表 人 姓 名	1. 蘇珊·珍·詹德 2. 格拉漢·多納·阿諾

修正
補充 本85年4月7日

實例	最小抑制濃度(微克/毫升)			
	生 物			
	陰溝腸桿菌029	陰溝腸桿菌108	大腸埃希氏菌TEM1	金黃葡萄球菌147N
3	0.5	8	0.125	0.5
5	1	16	0.25	1
6	0.008	0.25	0.008	0.25
7	0.125	2	0.06	0.5
8	0.03	1	0.008	0.5
9	0.015	0.5	0.008	0.5
11	0.5	4	0.06	0.5
13	0.125	1	0.03	0.25
14	0.5	4	0.125	0.25
15	0.5	8	0.125	2
16	0.25	1	0.03	0.25
17	0.125	1	0.03	0.25
18	0.06	2	0.03	0.25
19	0.5	8	0.06	0.5
20	0.125	1	0.03	0.125
21	0.06	2	0.03	0.25
22	0.125	1	0.03	0.25
23	1	8	0.125	1
24	0.125	4	0.03	0.25
25	0.5	8	0.06	0.5
26	0.25	2	0.03	0.25
	0.5	4	0.06	0.5
27	0.06	1	0.03	0.5
28	0.125	2	0.03	0.5
29	0.125	2	0.03	0.5
30	0.03	1	0.015	0.25
31	0.03	0.5	0.015	0.125
	0.06	0.5	0.015	0.125
32	4	16	0.25	0.5
33	0.125	2	0.03	0.5
34	0.5	4	0.06	0.5
35	0.5	8	0.125	0.25
36	0.03	1	0.015	0.25
37	0.03	0.5	0.015	0.125
	0.03	0.5	0.015	0.125

408124

五、發明說明(1)

詳細說明

本發明係有關卡巴吡喃類且特別是有關含羧基取代之苯基之此等化合物。本發明另有關彼等之製備方法，彼等之製備中之中間物，彼等之用為治療劑及含彼等之藥學組合物。

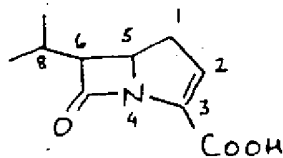
本發明化合物為抗生素，且可用於治療習慣上以抗生素治療之任何疾病，例如治療哺乳類包括人之細菌感染。

卡巴吡喃類首先於1974年自發酵培養基單離且發現具廣效抗細菌活性。因為此發現而實質的研究新穎卡巴吡喃衍生物，且已發表好幾百病人與科學性論文。

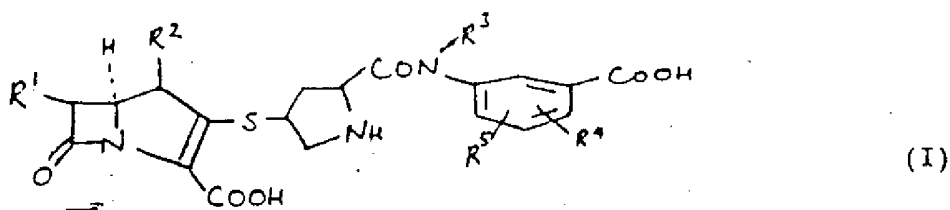
首先且至此為止唯一在商業上上市的卡巴吡喃為咪吡喃(imipenem) (N-亞胺甲噻基噻唎黴素(thienamycin))。此化合物具廣效抗細菌活性。

本發明提供具廣效抗細菌活性包括對抗革蘭氏陽性與陰性、需氧細菌與厭氧細菌之化合物。彼等對 β -內酰胺酶顯現良好之穩定性。此外，本發明之代表性化合物顯示有利的作用期間。

本文言及之卡巴吡喃衍生物係根據一般公認之半系統命名法命名：



於是，本發明提供式(I)化合物：



五、發明說明(2)

或其藥用鹽或活體內可水解之酯，式中：

R^1 為 1-羥乙基，1-氟乙基或羥甲基；

R^2 為氫或 C_{1-4} 烷基；

R^3 為氫或 C_{1-4} 烷基；

R^4 與 R^5 相同或不同，且選自氫，鹵基，氟基， C_{1-4} 烷基，硝基，羥基，羧基， C_{1-4} 烷氧基， C_{1-4} 烷氧羰基，胺磺醯基， C_{1-4} 烷胺磺醯基，二- C_{1-4} -烷胺磺醯基，胺甲醯基， C_{1-4} 烷基胺甲醯基，二- C_{1-4} 烷基胺甲醯基，三氟甲基，磺酸，胺基， C_{1-4} 烷胺基，二- C_{1-4} 烷胺基， C_{1-4} 烷醯胺基， C_{1-4} 烷醯基 (N- C_{1-4} 烷基) 胺基， C_{1-4} 烷磺醯胺基，及 C_{1-4} 烷基 $S(O)_n$ -其中 n 為 0, 1 或 2；

附帶條件為在鍵結於 $-NR^3-$ 之鄰位上無羥基或羧基取代基。

當本文使用時烷基包括直鏈及支鏈之取代基，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基及異丁基。

較佳地 R^1 為 1-羥乙基。

R^2 為氫或 C_{1-4} 烷基例如甲基、乙基、正丙基、異丙基或正丁基。較佳地 R^2 為氫或甲基且特別是 R^2 為甲基。

R^3 為氫或 C_{1-4} 烷基例如甲基、乙基、正丙基、異丙基或正丁基。較佳地為 R^3 為氫。

R^4 與 R^5 相同或不同，且選自氫；鹵基例如氟基、溴基或氯基；氟基； C_{1-4} 烷基例如甲基、乙基、正丙基、異丙基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

像

五、發明說明 (3)

、或正丁基；
 硝基；羥基；羧基； C_{1-4} 烷氧基例如甲氧基或乙氧基；
 C_{1-4} 烷氧羰基例如甲氧羰基、乙氧羰基及正丙氧羰基；胺
 磺醯基； C_{1-4} 烷胺磺醯基例如甲胺磺醯基及乙胺磺醯基；
 二- C_{1-4} 烷胺磺醯基例如二-甲胺磺醯基，甲乙胺磺醯基
 及二-乙胺磺醯基；胺甲醯基； C_{1-4} 烷基胺甲醯基例如甲
 基胺甲醯基或乙基胺甲醯基；二- C_{1-4} 烷基胺甲醯基例如
 二甲基胺甲醯基或二乙基胺甲醯基；三氟甲基；磺酸；胺
 基； C_{1-4} 烷胺基例如甲胺基或乙胺基；二- C_{1-4} 烷胺基例
 如二甲胺基或二乙胺基； C_{1-4} 烷醯胺基例如乙醯胺基或丙
 醯胺基； C_{1-4} 烷醯基 ($N-C_{1-4}$ -烷基) 胺基例如 N -甲基乙
 醯胺基； C_{1-4} 烷磺醯胺基例如甲磺醯胺基；及 C_{1-4} 烷基
 $S(O)_n$ -例如甲硫基、甲亞磺醯基或甲磺醯基。

於特別方面適宜之化合物類為其中 R^4 與 R^5 相同或不同，
 且選自氫、氟、氯、氫、羥基、羧基、氟基、硝基、甲基、乙
 基、甲氧基、乙氧基、甲氧羰基、胺甲醯基、甲基胺甲醯
 基、二甲基胺甲醯基、三氟甲基、磺酸、甲亞磺醯基、甲
 磺醯基、甲磺醯胺基或乙醯胺基。

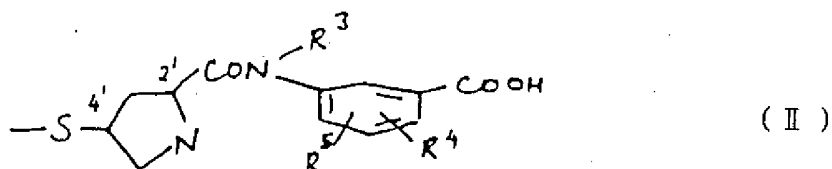
R^4 與 R^5 可皆為除了氫以外者，但一般而言，特佳的是至
 少 R^4 與 R^5 之一為氫。

特佳之化合物為那些其中 R^4 為氫、羧基、氟、氯、甲基
 、甲氧基、氟基、磺酸或甲氧羰基及 R^5 為氫者。

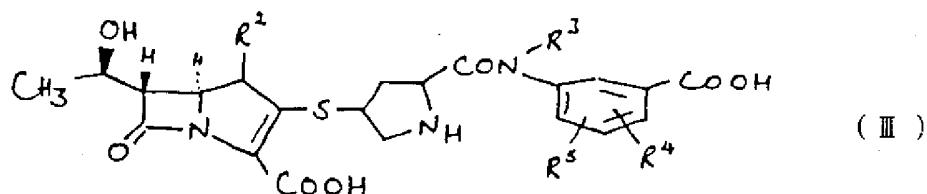
本發明涵蓋式 (I) 化合物之所有差向、非對映異構及互
 變異型式，其中在 5 位之絕對立體化學如式 (I) 中之圖解

五、發明說明 (4)

。當鍵由楔形表示時，此表鍵之三度空間凸出紙面，而當鍵被加上影線時，此表鍵之三度空間在紙後面。式 (I) 化合物具許多其他立體中心，亦即：在 R^1 基內（當 R^1 為 1-羥乙基或 1-氟乙基時），在 6-位；在 1-位（當 R^2 為 C_{1-4} 烷基時）；及在吡咯啉環之 2' 與 4'-位：



較佳化合物為那些其中 β -內醯胺環質子相互間為反式組態者。當 R^1 為 1-羥乙基或 1-氟乙基時，較佳地 8-取代基具 R-組態。因此較佳之化合物類為式 (III) 者：

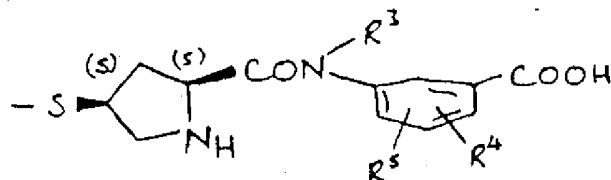


及其藥用鹽及活體內可水解之酯，其中 R^2 ， R^3 ， R^4 與 R^5 如上文所定義。

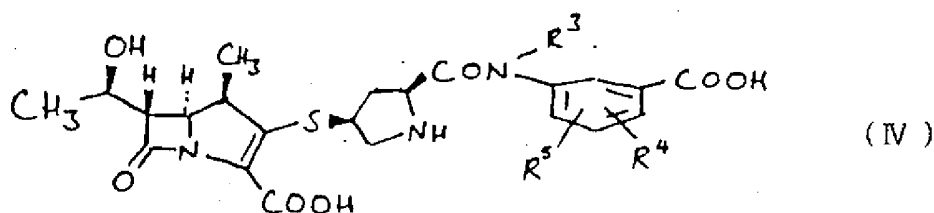
當 R^2 為 C_{1-4} 烷基例如甲基時，較佳地化合物為 1R 組態型式。

較佳化合物為那些其中吡咯啉環具下面於 2'- 與 4'- 位之絕對立體化學：

五、發明說明 (5)



本發明之一較佳化合物類為式 (IV) 者：



及其藥用鹽及活體內可水解之酯，其中 R^3 ， R^4 與 R^5 如上文式 (I) 中所定義。

於式 (IV) 內特佳之化合物為那些其中 R^3 為氫與 R^4 與 R^5 相同或不同，且選自氫、氟、氯、氫基、羧基、氰基、硝基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、甲氧羰基、胺甲酯基、甲基胺甲酯基、二甲基胺甲酯基、甲磺酯基、三氟甲基、磺酸、甲亞磺酯基、甲磺酯胺基、或乙酯胺基者。

式 (IV) 內尤佳之化合物為那些其中 R^3 與 R^5 皆為氫且 R^4 為氫、羧基、氟、氯、甲基、甲氧基、氰基、磺酸或甲氧羰基。

適宜之藥用鹽包括酸加成鹽如鹽酸鹽，氫溴酸鹽、檸檬酸鹽、馬來酸鹽及與磷酸及硫酸形成之鹽。於另外方面，適宜之鹽為鹼鹽如鹼金屬鹽例如鈉或鉀鹽，鹼土金屬鹽例如鈣或鎂鹽，有機胺鹽例如三乙胺、嗎啉、N-甲基六氫吡啶、N-乙基六氫吡啶、普魯卡因 (procaine)、二苄胺、N,N-二苄基乙胺或胺基酸如離胺酸。為避免疑惑，依羧酸

五、發明說明(6)

官能基之數目及該陽離子之原子價而定可為一、二或三個形成鹽之陽離子。

較佳之藥用鹽為鈉與鉀鹽。然而，在製備期間為促進鹽之單離，不論是否為藥用的，在所選之溶劑中較不溶之鹽較佳。

活體內可水解之酯為那些在人體內可水解產生母化合物之藥用酯。此等酯可藉由投予例如靜脈內投予試驗動物要測試之化合物，隨後檢查試驗動物之體液而鑑別。對於羧基，適宜之活體內可水解之酯包括 C_{1-6} 烷氧甲基酯例如甲氧甲基， C_{1-6} 烷酯氧甲基酯例如三甲基乙酯氧甲基、酞基酯， C_{3-8} 環烷氧羧基- C_{1-6} 烷基酯，例如1-環己氧羧乙基；1,3-二噁茂烯-2-酮基甲基酯例如5-甲基-1,3-二噁茂烯-2-酮基甲基；及 C_{1-6} 烷氧羧乙基酯例如1-甲氧羧乙基，且可在本發明之化合物之任何羧基上形成。對於羥基，適宜之活體內可水解之酯形成基包括乙酯基、丙酯基、三甲基乙酯基、 C_{1-4} 烷氧羧基例如乙氧羧基及苯基乙酯基。

特別之本發明化合物為：

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-5-羥苯基胺甲酯基)-吡咯啶-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啶-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-4-氯苯基胺甲酯基)-吡咯啶-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啶-3-羧酸，

五、發明說明(7)

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-6-氨基苯基
胺甲醯基)-吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡
巴吡啉-3-羧酸,

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-6-氨基苯基
胺甲醯基)-吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啉
-3-羧酸,

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-6-甲磺醯
苯基-胺甲醯基)-吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)
-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸,

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-4-氟苯基
胺甲醯基)-吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡
巴吡啉-3-羧酸,

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-6-氟苯基
胺甲醯基)-吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡
巴吡啉-3-羧酸,

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-2,4-二氟
苯基胺甲醯基)-吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲
基卡巴吡啉-3-羧酸,

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3,4-二羧基-6-氨基
苯基胺甲醯基)-吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡
啉-3-羧酸,

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-4-羥苯基
胺甲醯基)-吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡
巴吡啉-3-羧酸,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

家

五、發明說明 (8)

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3,5-二羧苯基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啶-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(2-胺甲醯基-3-羧苯基胺甲醯基)-吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啶-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-4-胺甲醯基苯基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啶-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-5-胺甲醯基苯基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啶-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-5-乙醯胺苯基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啶-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-4-乙醯胺苯基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啶-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-5-甲基磺醯胺苯基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啶-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-5-磺醯基苯基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啶-3-羧酸，

五、發明說明 (9)

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-6-胺甲醯基)-
-苯基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲
基卡巴吡啉-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-2-二甲胺
羧苯基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)
-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸，

(5R, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧苯基胺甲醯基)吡
咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)卡巴吡啉-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-4-甲苯基
胺甲醯基)-吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡
巴吡啉-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-5-甲苯基
胺甲醯基)-吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡
巴吡啉-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-6-甲苯基
胺甲醯基)-吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡
巴吡啉-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-2-甲氧苯
基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基
卡巴吡啉-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-4-甲氧苯
基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基
卡巴吡啉-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-5-甲氧苯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明(10)

基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基
卡巴吡啉-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-6-甲氧苯
基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基
卡巴吡啉-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-4,6-二甲
氧苯基胺甲醯基)-吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)
-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-5-甲氧苯
基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲
基卡巴吡啉-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-5-氟苯基
胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡
巴吡啉-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-5-三氟甲
苯基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲
基卡巴吡啉-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-4,6-二氟
苯基胺甲醯基)-吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲
基卡巴吡啉-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-6-甲亞磺
醯苯基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)
-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-5-甲磺醯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (11)

基胺甲醯基)-吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-5-氟苯基胺甲醯基)-吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-6-氟苯基胺甲醯基)-吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-N'-甲苯基胺甲醯基)-吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸，

及其藥用鹽與活體內可水解之酯。

較佳之本發明化合物為：

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-5-甲苯基胺甲醯基)-吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-5-甲氧苯基胺甲醯基)-吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-6-甲氧苯基胺甲醯基)-吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-5-甲氧羧苯基胺甲醯基)-吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

原

五、發明說明(12)

基卡巴吡啉-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-5-氟苯基
胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡
巴吡啉-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-6-氯苯基
胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡
巴吡啉-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧苯基胺甲醯基
)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啉
-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-4-氟苯基
胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡
巴吡啉-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-6-氟苯基
胺甲醯基)-吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡
巴吡啉-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3,4-二羧苯基胺甲
醯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡
啉-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3,5-二羧苯基胺甲
醯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡
啉-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-5-磺酸基
苯基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(13)

基卡巴吡啉-3-羧酸，
及其藥用鹽。

為使用式(I)化合物或其藥用鹽或活體內可水解之酯供治療性外處哺乳類包括人，尤其是治療感染，正常地將其依標準藥學實務調配為藥學組合物。

因此於本發明之另外方面，提供藥學組合物，包含式(I)化合物或其藥用與活體內可水解之酯及藥用載劑。

本發明之藥學組合物，對於所要治療之疾病情況，可以標準方式給藥，例如藉由口、直腸或腸胃給藥。為了這些目的，可將本發明化合物藉已知於技藝之方式調配成例如錠劑、膠囊劑、水性或油性溶液或懸浮液、乳液、可分散之散劑、栓劑及滅菌注射用水性或油性溶液或懸浮液之型式。

本發明化合物可調配為乾粉充填之小瓶，其可單獨含本發明化合物或為乾的摻合之混合物。例如可將本發明酸性化合物與鹼金屬碳酸鹽或碳酸氫鹽乾式摻合。亦可能為本發明化合物單獨或為與標準賦形劑之混合物之冷凍乾燥調配物。標準賦形劑包括結構形成劑(structure formers)、低溫保護劑及pH調節劑，如甘露醇、山梨醇、乳糖、葡萄糖、氯化鈉、葡聚糖、蔗糖、麥芽糖、明膠、牛血清白蛋白(BSA)、甘胺酸、甘露糖、核糖、聚乙炔基吡咯啉(PVP)、纖維素衍生物、麩胺酸、肌醇、麩胺酸鉀、赤藓醇、絲胺酸及其他胺基酸與緩衝劑例如磷酸氫二鈉及檸檬酸鉀。

五、發明說明(14)

除了本發明化合物外，本發明藥學組合物亦可含，或與一種或多種已知藥物如選自其他臨床上有用之抗細菌劑（例如其他 β -內醯胺或胺基糖苷）、 β -內醯胺酶抑制劑（例如克勞酸Clavulanic acid）、腎小管阻斷劑（例如羧苯磺胺(probenecid)）及代謝酶抑制劑（例如脫氫肽水解酶抑制劑，例如Z-2-醯胺基-3-取代之丙烯酸酯類如西拉汀(cilastatin)）及減少對腎之不利作用之N-醯基化胺基酸（例如參見歐洲專利案EP-A-178911）同時給藥。

本發明之適宜藥學組合物為以單位劑型之適宜口服者，例如含100毫克與1克間之本發明化合物之錠劑或膠囊。

較佳之本發明之藥學組合物為適宜靜脈內、皮下或肌肉內注射者，例如含1與50% w/w(重量比)間之本發明化合物之滅菌注射用者。

組合物之特殊實例如下，其構成為在水中之1%溶液，經冷凍乾燥，且可藉由加0.9%NaCl水溶液製成提供所須之濃度（較好為1毫克—10毫克/毫升）：

組合物 1

實例 1 化合物	50毫克
----------	------

組合物 2

實例 1 化合物	50毫克
----------	------

甘胺酸	31毫克
-----	------

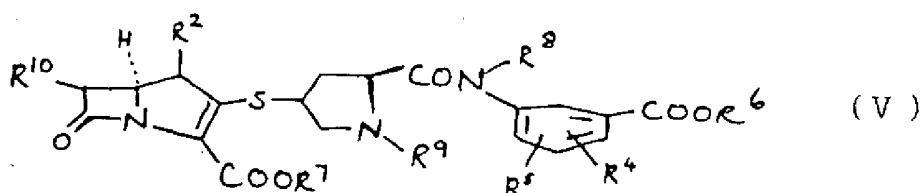
另外之特殊組合物實例如上，但其中之實例 1 化合物由實例 2 至 37 之任何一個代替。

本發明之藥學組合物將可正常地投予人以對抗由細菌引

五、發明說明 (15)

起之感染，自本發明化合物相對於臨床使用之咪吡吡之作用效力與期間之劑量程度之角度，可充分的允許以如同對咪吡吡所用之一般方式給藥。因此，各個病人可接受每日靜脈內、皮下或肌肉內0.05至5克之劑量且較佳地0.1至2.5克之本發明化合物，組合物每天投予1至4次，較佳地一天1或2次。靜脈內、皮下及肌肉內劑量可藉由快速濃注給藥。替代地，靜脈內劑量可藉由在一段時間內繼續輸注給藥。替代地，各病人可接受約相當於每日腸外劑量之每日口服劑量。因此適宜之每日口服劑量為0.05至5克之本發明化合物，每天投予組合物1至4次。

於另外之方面，本發明提供製備式(I)化合物或其藥用鹽或活體內可水解之酯之方法，其方法包括將式(V)化合物脫保護：



式中 R^2 ， R^4 與 R^5 如上文所定義（ R^4 與 R^5 若適當加以選擇性地保護）； $-COOR^6$ 與 $-COOR^7$ 為羧基或保護之羧基； R^8 為 R^3 基或胺基保護基； R^9 為氫或胺基保護基；及 R^{10} 為 R^1 基，保護之1-羥乙基或保護之羥甲基；且其中至少存在一個保護基；

且以下若須要；

(i) 形成藥用鹽，

五、發明說明 (16)

(ii) 酯化形成活體內可水解之酯。

保護基一般可選自文獻中所述之任何之基，或已知於熟練之化學家之適當用於保護成為問題之基者，且可藉由習用方法引入。

保護基可藉任何文獻中所述之合宜方法，或已知於熟練之化學家之適當用來除去成為問題之保護基，此等方法加以選擇致使在除去保護基時，對於分子中之其他部分之基造成最小之干擾。

式(V)化合物為新穎的，且形成本發明之另外方面。

保護基之特定實例為了方便提供於下，其中“低碳”表其所應用之基較佳地具1-4個碳原子。要了解的是，這些實例並非盡全，除去保護基之方法之特定實例提供於下，類似地其並非盡全。非特定地提及之保護基之使用及脫保護之方法，當然在本發明範圍內。

羧基保護基可為形成酯之脂族或芳脂族醇或形成酯之矽烷醇（該醇或矽烷醇較好含1-20個碳原子）之殘基。

羧基保護基之實例包括直鏈或支鏈（1-12C）烷基（例如異丙基、第三丁基）；低碳烷氧基低碳烷基（例如甲氧甲基、乙氧甲基、異丁氧甲基）；低碳脂族酯氧基低碳烷基（例如乙酯氧甲基、丙酯氧甲基、丁酯氧甲基、三甲基乙酯氧甲基）；低碳烷氧羧基低碳烷基（例如1-甲氧羧乙基、1-乙氧羧乙基）；芳基低碳烷基（例如對甲氧苄基、鄰硝基苄基、對硝基苄基、二苯甲基及酞基）；三（低碳烷基）矽烷基（例如三甲矽烷基及第三丁基二甲矽烷

五、發明說明 (17)

基)；三(低碳烷基)矽烷基低碳烷基(例如三甲矽烷乙基)；及(2-6C)烯基(例如烯丙基及乙烯基乙基)。

特別適合除去羧基保護基之方法包括例如酸-、鹼-、金屬-或酶促-催化之水解。

羥基保護基之實例包括低碳烯基(例如烯丙基)；低碳烷醯基(例如乙醯基)；低碳烷氧羰基(例如第三丁氧羰基)；低碳烯氧羰基(例如烯丙氧羰基)；芳基低碳烷氧羰基(例如苄醯氧羰基、對甲氧苄氧羰基、鄰硝苄氧羰基、對硝苄氧羰基)；三低碳烷矽烷基(例如三甲矽烷基、第三丁基二甲矽烷基)及芳基低碳烷基(例如苄基)。

胺基保護基之實例包括甲醯基、芳烷基(例如苄基及取代之苄基，例如對甲氧苄基、硝苄基及2,4-二甲氧苄基及三苯甲基)；二-對大茴香基甲基及呋喃基甲基；低碳烷氧羰基(例如第三丁氧羰基)；低碳烯氧羰基(例如烯丙氧羰基)；芳基低碳烷氧羰基(例如苄氧羰基、對甲氧苄氧羰基、鄰硝苄氧羰基、對硝苄氧羰基)；三烷矽烷基(例如三甲矽烷基及第三丁基二甲矽烷基)；亞烷基(例如亞甲基)；亞苄基及取代之亞苄基。

適宜除去羥基及胺基保護基之方法包括例如酸-、鹼-、金屬-或酶促-催化之水解，對於如對硝苄氧羰基之基，氧化作用及對於如鄰硝苄氧羰基之基為光解性地。

對於式(I)化合物中之羧基與羥基，較佳之保護基為烯丙基及對硝苄基。除去烯丙基之較佳方法為藉由鈹催化使用肆(三苯基膦)鈹以美爾準(Meldrum's)酸，於偶極之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

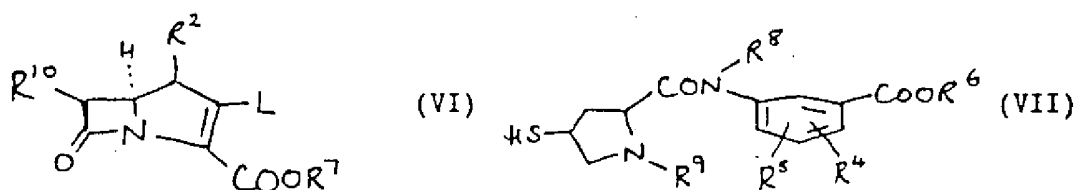
五、發明說明 (18)

非質子溶劑四氫呋喃混合液，如二甲亞砜／四氫呋喃或 1,3-二甲基-2-氧-四氫嘧啶／四氫呋喃，或醇／四氫呋喃混合液如異丙醇／四氫呋喃或乙醇／四氫呋喃中，較佳地於周圍溫度下。替代地，可用甲基苯胺代替美爾準酸於二氯甲烷中。這些條件使得以單離產物藉由加鈉鹽如 2-乙基己酸鈉而沈澱鈉鹽。

較佳之去除對硝苄基之方法為用鉀觸媒氫化。

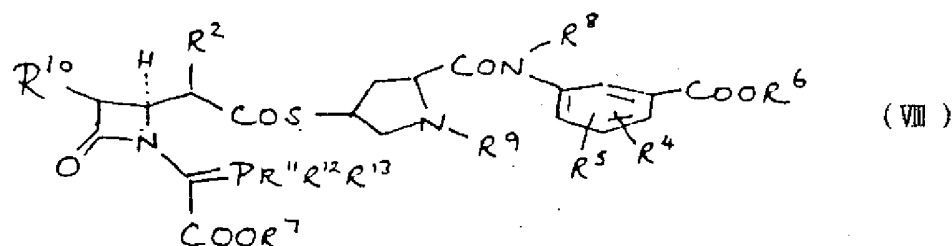
於本發明之另外方面，式 (I) 與 (V) 化合物可藉由下面製備

a) 將式 (V) 與 (VII) 化合物反應：



式中 R^2 , R^4-R^{10} 如上文所定義，及 L 為離基，或

b) 將式 (VIII) 化合物環化：



式中 R^2 , R^4-R^{10} 如上文所定義，及 $R^{11}-R^{13}$ 分別選自 C_{1-6} 烷氧基、芳氧基、二- C_{1-6} 烷胺基及二芳胺基或 $R^{11}-R^{13}$ 中之任何二個表鄰苯二氧基；或 $R^{11}-R^{13}$ 中之一

五、發明說明(19)

為 C_{1-4} 烷基、烯丙基、苄基或苯基，而其他兩個則分別選自 C_{1-4} 烷基，三氟甲基、或苯基，其中任何苯基係選擇性地以 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基取代；

且其中任何官能基為選擇性地經保護，及以下若須要：

- (i) 除去任何保護基；
- (ii) 形成藥用鹽；
- (iii) 酯化形成活體內可水解之酯。

適宜地，於式(VI)化合物中，L 為羥基之反應性酯如磷酸酯（例如 C_{1-6} 烷磷酸酯氧基、三氟甲磷酸酯氧基、苯磷酸酯氧基、甲苯磷酸酯氧基），磷酸酯（例如二芳基磷酸酯如二苯基磷酸酯）或 L 為鹵離子（例如氯離子）。替代地，L 為亞砷例如 $-SOCH=CH-NHCOCH_3$ 其呈於被取代。較佳地，L 為二苯基磷酸酯 $(-OP(O)(OPh)_2)$ 。

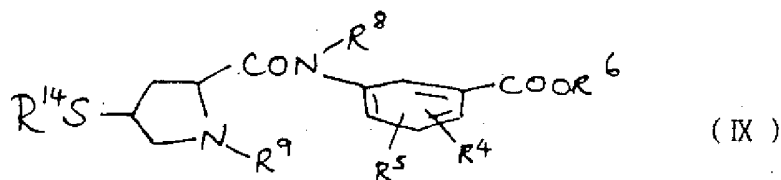
式(VI)化合物及彼等之製備熟知於卡巴吡啉文獻中，例如參見歐洲專利 EP-A-126587, EP-A-160391, EP-A-243686 及 EP-A-343499。

式(VI)與(VII)之化合物間之反應典型地於鹼如有機胺例如二異丙基乙胺或無機鹼例如鹼金屬碳酸鹽如碳酸鉀之存在下為之。反應合宜地於 $-25^{\circ}C$ 與周圍溫度間之溫度，合宜地於約 $-20^{\circ}C$ 下進行。反應一般於有機溶劑如乙腈或二甲基甲醯胺中為之。反應一般以類似於文獻中對類似反應所述之方式為之。

式(VII)化合物為新穎的，且形成本發明之另外方面。

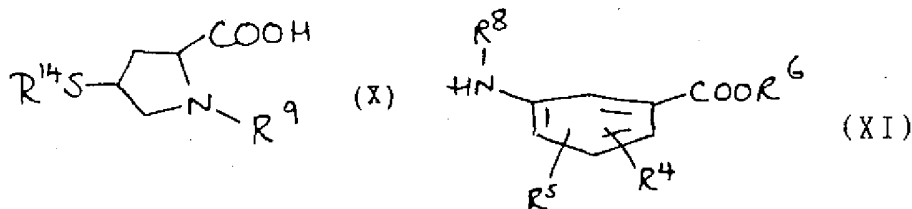
式(VII)化合物可藉由將式(IX)化合物脫保護製備：

五、發明說明 (20)



式中 R^4-R^6 , R^8 與 R^9 如上文所定義, 及 R^{14} 為保護基例如 C_{1-6} 烷酯基、 C_{1-6} 烷氧羰基或苄酯基。較佳之 R^{14} 之意義為乙酯基及第三丁氧羰基。可將式 (IX) 化合物藉由脫保護之標準方法轉化成式 (VII) 化合物, 例如乙酯基可藉由在烷醇或稀醇例如烯丙醇水溶液中鹼性水解而除去。

式 (IX) 化合物可藉由可當場形成之式 (X) 化合物之活化衍生物與式 (XI) 化合物反應而製備:



式中 R^4-R^6 , R^8 , R^9 與 R^{14} 如上文所定義, 式 (X) 化合物之活化衍生物包括醯鹵、酸酐及 '活化' 之酯如 1H- 苯並 [1,2,3] 三唑-1-基、五氟苯基及 2,4,5-三氯苯基酯或對應於 (X) 之硫酸酸之苯並咪唑-2-基酯。式 (X) 與 (XI) 之化合物之反應於標準方法下為之, 例如於威爾斯美 (Vilsmeier) 試劑之存在下 (如此當場形成 (X) 之反應性衍生物) 於 -30°C 至 25°C 範圍, 較好於 -20°C 至 5°C 之範圍之溫度下為之。

式 (X) 與 (XI) 化合物藉由已知於熟練之化學家之標準方

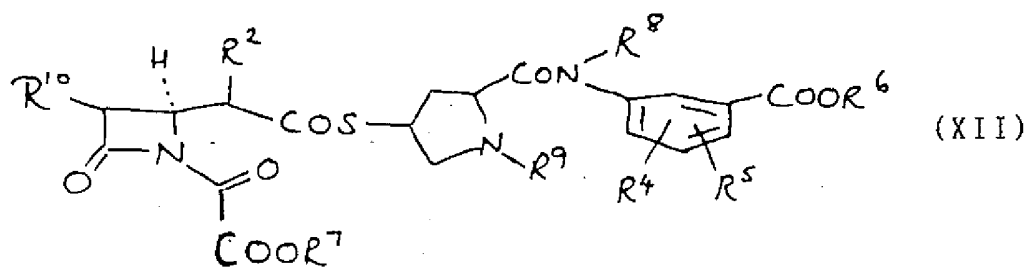
五、發明說明(21)

法如下文實例之方法、歐洲專利 EP-A-126587 中所述之方法或藉由其類似方法製備。

適宜地，於式(VII)化合物中， R^{11} - R^{13} 分別選自 C_{1-6} 烷氧基如甲氧基、乙氧基、異丙氧基、正丙氧基或正丁氧基；芳氧基如選擇性地苯氧基；二- C_{1-6} 烷胺基如二甲胺基或二乙胺基；二芳胺基如二苯胺基或 R^{11} - R^{13} 之任何二個表鄰苯二氧基。較佳地， R^{11} - R^{13} 之各個具相同之意義且為 C_{1-6} 烷氧基例如甲氧基、乙氧基、異丙氧基或正丁氧基或為苯氧基。

式(VII)化合物在已知於技藝之習用條件下環化形成式(V)化合物。典型之條件為在實質上惰性之有機溶劑如甲苯、二甲苯或乙酸乙酯中，於 60-150°C 範圍之溫度下加熱。典型地，於氮大氣中進行反應，且於基之清除劑例如氫醌之存在下進行。

式(VII)化合物可當場形且環化。式(VII)化合物可合宜地藉由將式(XII)與(XIII)之化合物反應製備：

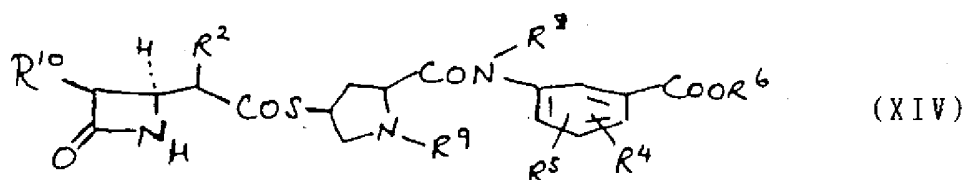


式中 R^2 與 R^4 - R^{13} 如上所定義，適宜地，式(XIII)化合物為亞磷酸酯或為此種化合物之官能相等物。

五、發明說明 (22)

式 (XII) 與 (XIII) 化合物間之反應合宜地於有機溶劑如
- 甲苯、二甲苯、乙酸乙酯、氯仿、二氯甲烷、乙腈或二甲
基甲醯胺中為之。典型地，反應於提高溫度例如 60-150°C
下進行。

式 (XII) 化合物可藉由許多已知於技藝之方法製備。例
如式 (XII) 化合物可藉由式 (XIV) 化合物：

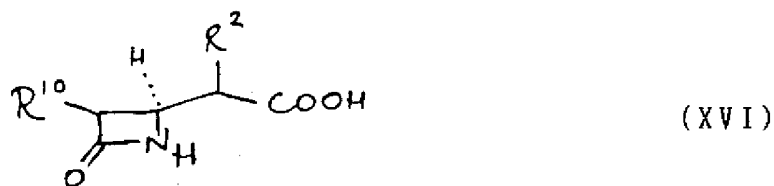


式中 R^2 , R^4-R^5 與 R^8-R^{10} 如上文所定義
與式 (XV) 化合物之酯化作用而製備：



式中 R^7 如上文所定義。

式 (XIV) 化合物可藉由將式 (XVI) 與 (VII) 化合物反應而
製備：



式中 R^2 與 R^{10} 如上文所定義。式 (XVI) 化合物已知於技藝
且可與式 (VII) 化合物於已知於技藝之習用酯化方法下反應
。

式 (VII)、(XII) 與 (XIV) 化合物為新穎的，且如此形成
本發明之另外方面。

五、發明說明 (23)

下面之生物試驗方法、數據及實例用來說明本發明。

· 抗細菌活性

本發明之藥用卡巴吡吡化合物為在活體外可用來對抗用來篩選抗病原性細菌之活性之革蘭氏陰性與革蘭氏陽性之標準實驗室微生物之具廣效活性之有用之抗細菌劑。特定化合物之抗細菌範圍與效力可於標準試驗系統中決定。特定言之，本發明之卡巴吡吡對 β -內酰胺酶顯示良好之穩定性，且在哺乳類中具有特別良好的消除半衰期。一般而言，此等化合物顯示比咪吡吡顯著之改善。

本發明化合物之抗細菌性質亦可於習用試驗中於活體內証明。

卡巴吡吡化合物一般已發現對溫血動物為非常無毒性，且此一般化對本發明之化合物仍適用。將本發明之代表性化合物以超過提供保護免受細菌感染所須之量投予小鼠，而無顯示可歸因於投予之化合物之顯明之毒性症狀或副作用。

下列結果係對代表性化合物在標準之活體外試驗系統使用診斷之靈敏度試驗所得。抗細菌之活性以藉由瓊脂-稀釋技術以 10^4 CFU/斑點之接種大小測定之最小抑制濃度 (MIC) 表示。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (24)

生 物	MIC(微克 / 毫升)				
	實 例				
	1	2	4	10	(西佛三阿松)
陰溝腸桿菌					
029	0.06	0.03	0.03	0.01	0.06
陰溝腸桿菌					
108	1.00	1.00	0.50	0.25	32
大腸埃希氏菌					
TEM	0.03	0.02	0.02	0.01	0.03
金黃葡萄球菌					
147N	0.25	0.50	0.25	0.13	2.0

於實例中：

- (a) NMR 光譜以 200MHz 或 400MHz 測定；
- (b) 烯丙氧基意即丙烯-1-基氧基 $-OCH_2CH=CH_2$ ；
- (c) THF 意即四氫呋喃；
- (d) DMF 意即二甲基甲醯胺；
- (e) 美爾準酸為 2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮；
- (f) 溶劑之蒸發在減壓下進行；
- (g) EtOAc 意即乙酸乙酯；
- (h) EEDQ 意即 N-乙氧羰基-2-乙氧基-1,2-二氫喹啉；
- (i) DMSO 意即二甲亞砜；

五、發明說明 (25)

- (j) DCCI意即二環己基碳化二亞胺；及
 (k) 於DMSO- d_6 及乙酸- d_4 中測得之NMR光譜中之波峰位置依DMSO對乙酸之比例而異。

實例 1

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-5-羥基苯胺甲醯基)-吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啶-3-羧酸，二鈉鹽

於(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(1-烯丙氧基-羰基-2-(3-烯丙氧基-5-烯丙氧羰苯基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啶-3-羧酸烯丙酯(500毫克, 0.72mM)及2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(美爾準酸, 829毫克, 5.75mM)於DMF(8毫升)與THF(4毫升)之混合液中之溶液, 於氬大氣下加肆(三苯基膦)鈹(83毫克, 0.072mM)。於氬大氣下攪拌溶液並避光歷2小時。溶液以乙醚(40毫升)稀釋, 過濾所得沈澱, 除去上清液。產物藉由再懸浮於乙醚中而洗滌, 接著離心, 最後於高真空下乾燥。將粗產物溶於水(10毫升)並以 NaHCO_3 調pH至6.8。過濾後, 令溶液在Diaion CHP20P樹脂上層析, 合併適當之部分, 提供標題產物(66%)。Nmr(DMSO- d_6 +乙酸- d_4): δ 1.18(d, 6H); 1.82(m, 部分模糊, 1H); 2.79(m, 1H); 3.03(dd, 1H); 3.22(dd, 1H); 3.38(五重峰, 1H); 3.57(dd, 1H); 3.82(五重峰, 1H); 3.99(五重峰, 1H); 4.19(dd+m, 2H); 7.13(t, 1H), 7.44(t, 1H); 7.65(t, 1H)。

五、發明說明 (26)

起始物質如下製備：

3-烯丙氧基-5-胺基苯甲酸烯丙酯

將3-烯基-5-硝基苯甲酸 (3.9 克, 21.3mM) 溶於DMF (55毫升), 加無水 K_2CO_3 (11.78 克, 76.5mM) 並攪拌。加入烯丙基溴 (5.4 毫升, 62.4mM), 混合物於周圍溫度下攪拌18小時。藉蒸發除去溶劑, 殘留物以水處理, 將pH調至5.5, 將產物抽入乙酸乙酯內。合併之抽提物以 NaH_2PO_4 水溶液、水、鹽水洗, 再於 $MgSO_4$ 上乾燥。蒸發後令殘留物在二氧化矽上層析, 以汽油/EtOAc (10:1) 之混合液溶離, 提供3-烯丙氧基-5-硝基苯甲酸烯丙酯 (5.94克, 90%)。Nmr($CDCl_3$): δ 4.66(dt, 2H); 4.87(dt, 2H); 5.31-5.52(m, 4H); 5.94-6.14(m, 2H); 7.92(m, 2H); 8.46(t, 1H)。
 $Ms(Cl)$: 264(MH)⁺

將上面之酯 (2 克, 7.6mM) 溶於乙酸乙酯 (15毫升), 並加至 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (13.7克, 61mM) 之懸浮液中, 於乙酸乙酯 (35毫升) 中氮氣下加熱至迴流。混合物加熱至迴流4小時、冷卻再倒入880 氧 (20毫克) 及水 (20毫升) 之混合液中。分離有機層並以乙酸乙酯另抽提3次。合併之抽提物以稀氨水溶液、水及鹽水洗, 於 $MgSO_4$ 上乾燥並蒸發, 提供黃色油之3-烯丙氧基-5-胺基苯甲酸烯丙酯 (1.53克, 86%)。Nmr($CDCl_3$): δ 3.60(br, 2H); 4.53(dt, 2H); 4.78(dt, 2H), 5.25-5.44(m, 4H); 5.96-6.12(m, 2H); 6.43(dt, 1H); 7.00(m, 2H)。

五、發明說明 (27)

Ms (CI) : 233 (MH)⁺側鏈吡咯啉-4-基硫基乙酸酯之製備

將4-乙醯硫基-1-烯丙氧羰基-2-羧基-吡咯啉之環己胺鹽 (5.6 克, 15mM) 懸浮於乙酸乙酯, 並連續地以 2M HCl (20 毫升及 10 毫升)、水及鹽水振搖, 並將乙酸乙酯層於 MgSO₄ 上乾燥。蒸發提供自由態酸。威爾斯美試劑之製備藉由將二甲基甲醯胺 (0.51 毫升, 6.6mM) 於二氯甲烷 (20 毫升) 中於氫氣下, 以草醯氯 (0.52 毫升, 6mM) (於二氯甲烷 (5 毫升) 中) 處理 30 分鐘。將 4-乙醯硫基-1-烯丙氧羰基-2-羧基吡咯啉 (1.64 克, 6mM) (於二氯甲烷 (7 毫升) 中) 以一份加至此, 接著加 N-甲基嗎啉 (0.79 毫升, 7.2mM) (於二氯甲烷 (3 毫升) 中) 並於 -10° 繼續攪拌 30 分。冷卻至 -20° 後, 滴加溶於二氯甲烷 (15 毫升) 中之 3-烯丙氧基-5-胺基苯甲酸烯丙酯 (1.39 克, 5.9 mM) 加 N-甲基嗎啉 (0.79 毫升, 7.2mM)。令溫度升至 0°, 貯存反應物 18 小時。以二氯甲烷 (100 毫升) 稀釋後, 混合物以 2MHCl、H₂O 及飽和 NaHCO₃ 洗, 於 MgSO₄ 上乾燥並蒸發。粗物質藉由中壓層析法於二氧化矽上用汽油於二氯甲烷中之梯度溶離 (3:1 至 2:1) 純化, 提供 (2S, 4S)-1-烯丙氧基-羧基-2-(3-烯丙氧基-5-烯丙氧羰基苯基胺甲醯基) 吡咯啉-4-基硫基乙酸酯為膠 (2.37 克, 81%)。

Nmr (CDCl₃) : δ 2.32 (s, 3H); 2.58 (br, 2H); 3.39 (dd, 1H); 4.03 (五重峰, 1H); 4.13 (dd, 1H); 4.55 (t, 部分模糊, 1H); 4.58 (dt, 2H) 4.68 (dt, 2H); 4.81 (dt,

五、發明說明 (28)

2H); 5.23-5.49(m, 6H); 5.84-6.15(m, 3H); 7.36(t, 1H); 7.57(t, 1H); 7.66(t, 1H); 9.10(br, 1H)。

Ms(+ve FAB): 489(MH)⁺, 511(M+Na)⁺

轉化成吡咯啉-4-基硫醇類

將(2S, 4S)-4-乙醯硫基-2-烯丙氧羰基-2-(3-烯丙氧基-5-烯丙氧羰苯基胺甲醯基)吡咯啉(1.89克, 3.9mM)溶於烯丙醇(25毫升), 並以氫氣沖洗溶液。加1M NaOH(4毫升, 4mM), 混合物於周圍溫度下攪拌2小時, 再蒸發至乾。殘留物溶於乙酸乙酯(100毫升), 以2MHCl、水、NaHCO₃、鹽水洗, 乾燥(MgSO₄)並蒸發, 提供(2S, 4S)-1-烯丙氧羰基-2-(3-烯丙氧基-5-烯丙氧羰苯基胺甲醯基)-吡咯啉-4-基硫醇為膠(1.57克, 76%)。將粗物質用於下一階段。

經保護之卡巴吡啉之製備

將(1R, 5R, 6S, 8R)-6-(1-羥乙基)-1-甲基-2-二苯基磷醯氧基卡巴吡啉-3-羧酸烯丙酯(1.5克, 3mM)於氫氣下, 溶於無水乙腈(18毫升)中, 冷卻至-20°, 再加二異丙基乙胺(0.63毫升, 3.6mM), 接著滴加(2S, 4S)-1-烯丙氧羰基-2-(3-烯丙氧基-5-烯丙氧基-羰苯基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫醇(1.57克, 3.5mM)(於乙腈(12毫升)中)。反應混合物再貯於-20°歷3天。蒸發溶劑, 殘留物藉由中壓層析法於二氧化矽上以梯度溶離(二氯甲烷/乙酸乙酯40:60至70:30)純化, 提供(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(1-烯丙氧羰基-2-(3-烯丙氧基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(29)

-5- 烯丙氧羰苯基胺甲酯基) 吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸烯丙酯為膠(1.25克, 6.0%)。

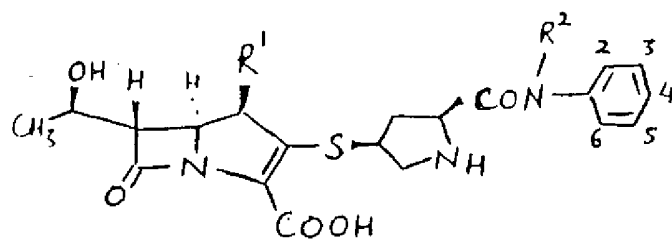
Nmr(CDCl₃): δ 1.23(d, 3H); 1.35(d, 3H); 2.65(br, 2H); 3.26, 3.31(dd 重疊 m, 2H); 3.46(m, 1H); 3.79(五重峰, 1H); 4.01(dd, 1H); 4.19-4.29(m, 2H); 4.50-4.78(m, 9H); 5.19-5.46(m, 8H); 5.83-6.12(m, 4H); 7.36(br s, 1H); 7.64(m, 2H); 9.00(br, 1H)。
Ms(+ve FAB): 696(MH)⁺, 718(M+Na)⁺

(1R, 5R, 6S, 8R)-6-(1-羥乙基)-1-甲基-2-二苯基-磷醯氧基-卡巴吡啉-3-羧酸烯丙酯如下製備。

於(1R, 5S, 6S, 8R)-6-(1-羥乙基)-1-甲基-2-氧卡巴吡啉-3-羧酸烯丙酯(2.66毫莫耳)[當場自2-重氮基-3-氧-4-甲基-4-(3-1-羥乙基)-2-氧氮四環-4-基)丁酸烯丙酯及辛酸銹製備: 參見例如歐洲專利EP-A-208889]及二異丙基乙胺(1.1當量)於乙腈中之溶液, 於0℃氮大氣下, 滴加氧磷酸二苯酯(1.1當量)。溶液於周圍溫度攪拌30分, 形成對應之2-二苯磷醯氧基卡巴吡啉。

製備下面另外之實例:

五、發明說明 (30)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

實例	苯基取代基之位置					R ¹	R ²
	2	3	4	5	6		
2	H	COOH	Cl	H	H	Me	H
3	H	COOH	H	H	Cl	Me	H
4	H	COOH	H	H	H	Me	H
5	H	COOH	H	H	SO ₂ CH ₃	Me	H
6	H	COOH	F	H	H	Me	H
7	H	COOH	H	H	F	Me	H
8	F	COOH	F	H	H	Me	H
9	H	COOH	COOH	H	H	Me	H
10	H	COOH	OH	H	H	Me	H
11	H	COOH	H	COOH	H	Me	H
12	H	COOH	H	H	H	Me	H

五、發明說明(31)

實例	苯基取代基之位置					R ¹	R ²
	2	3	4	5	6		
13	H	COOH	H	CONH ₂	H	Me	H
14	H	COOH	H	H	CONH ₂	Me	H
15	CONMe ₂	COOH	H	H	H	Me	H
16	H	COOH	H	NHCOCH ₃	H	Me	H
17	H	COOH	NHCOCH ₃	H	H	Me	H
18	H	COOH	H	NHSO ₂ Me	H	Me	H
19	H	COOH	H	SO ₃ H	H	Me	H
20	H	COOH	H	H	H	H	H
21	H	COOH	H	CN	H	Me	H
22	H	COOH	H	OMe	H	Me	H
23	H	COOH	H	H	SOMe	Me	H
24	H	COOH	H	SO ₂ Me	H	Me	H
25	H	COOH	H	CF ₃	H	Me	H
26	H	COOH	H	H	OMe	Me	H

五、發明說明 (32)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

實 例	苯 基 取 代 基 之 位 置					R ¹	R ²
	2	3	4	5	6		
27	H	COOH	OMe	H	H	Me	H
28	OMe	COOH	H	H	H	Me	H
29	H	COOH	H	H	Me	Me	H
30	H	COOH	Me	H	H	Me	H
31	H	COOH	H	Me	H	Me	H
32	H	COOH	H	-COOMe	H	Me	H
33	H	COOH	F	H	F	Me	H
34	H	COOH	OMe	H	OMe	Me	H
35	H	COOH	H	H	CN	Me	H
36	H	COOH	H	F	H	Me	H
37	H	COOH	H	H	H	Me	Me

裝

訂

象

五、發明說明 (33)

實例 2

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-4-氯苯基胺甲醯基)-吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡喃-3-羧酸，二鈉鹽之製備，以如同實例 1 之一般方式，除了加鉍觸媒後，將溶液緩和地加溫以溶解觸媒，且在氮氣下避光攪拌 1 小時。加 2-乙基己酸鈉於 THF 中之溶液，將合併之溶液倒入 THF 內並劇烈攪拌。離心所得沈澱並除去上清液。產物藉由再懸浮於 THF 而洗 2 次，接著離心，最後於高真空下乾燥，提供標題產物。Nmr(DMSO- d_6 +乙酸- d_4): δ 1.17(d, 6H); 1.85(m, 模糊, 1H); 2.73(m, 模糊, 1H); 2.95(dd, 1H); 3.21(dd, 1H); 3.40(m, 1H); 3.54(dd, 1H); 3.78(五重峰, 1H); 3.99(t, 1H); 4.11(t, 1H); 4.18(dd, 1H); 7.41(d, 1H); 7.75(dd, 1H); 8.06(d, 1H)。
Ms(+ve FAB): 532/534(MH)⁺, (Na 鹽)⁺; 554/556(Na₂ 鹽)⁺

起始物質如下製備：

本質上如實例 1 將 2-氯-5-硝基苯甲酸烯丙基化，除了最後之抽提溶劑為甲苯，提供 2-氯-5-硝基苯甲酸烯丙酯。
Nmr(CDCl₃): δ 4.89(dt, 2H); 5.33-5.51(m, 2H); 5.96-6.15(m, 1H); 7.66(d, 1H); 8.27(dd, 1H); 8.72(d, 1H)。

Ms(CI): 241/243 M⁺, 259/261(M+NH₄)⁺

將二水合氯化亞錫在氮包覆下，於乙醇中迴流成溶液。

五、發明說明 (34)

移除熱源，加入上述硝基化合物（於乙醇中）。再繼續迴流3小時，冷卻混合物，去除溶劑。殘留物溶於乙酸乙酯，並以880 氯處理直至鹼性。有機相自沈澱之錫鹽傾去，並再以溶劑類似地再抽提漿狀物。合併之有機相在 $MgSO_4$ 上乾燥以前，再以稀氨水、水、及鹽水洗。蒸發提供5-胺基-2-氯苯甲酸烯丙酯。 $Nmr(CDCl_3)$: δ 3.74(br, 2H); 4.81(dt, 2H); 5.27-5.47(m, 2H); 5.93-6.13(m, 1H); 6.73(dd, 1H); 7.15(d, 1H); 7.24(d, 1H)。

$Ms(Cl)$: 212/214 M^+ , 229/231($M+NH_4$) $^+$

將上述之胺與脯胺酸如實例1縮合，藉由層析法純化，用二氯甲烷／乙醚（100:0 至95:5）梯度溶離，提供(2S, 4S)-1-烯丙氧羰基-2-(3-烯丙氧羰基-4-氯苯基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫基乙酸酯。 $Nmr(CDCl_3)$: δ 2.33(s, 3H); 2.57(br, 2H); 3.39(dd, 1H); 4.03(五重峰, 1H); 4.13(dd, 1H); 4.55(t, 1H); 4.66(dt, 2H); 4.83(dt, 2H); 5.24-5.47(m, 4H); 5.85-6.02(m, 2H); 7.36(d, 1H); 7.70(dd, 1H); 7.92(d, 1H); 9.32(br, 1H)。

$Ms(+ve FAB)$: 467/469(MH) $^+$, 489/491($M+Na$) $^+$

將上述硫乙酸酯脫乙醯基化成硫醇，並與卡巴吡喃磷酸酯如實例1縮合，藉由層析法純化，用由二氯甲烷至乙酸乙酯之梯度溶離，提供(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(1-烯丙氧羰基-2-(3-烯丙氧羰基-4-氯苯基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡喃-3-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (35)

羧酸烯丙酯。Nmr(CDC1₃): δ 1.24(d, 3H); 1.36(d, 3H); 2.65(br, 2H); 3.25(dd 重疊之 m, 2H); 3.48(m, 1H); 3.80(五重峰, 1H); 3.98(dd, 1H); 4.20-4.31(dd 重疊之五重峰 2H); 4.52(t, 1H); 4.51-4.76(m, 4H); 4.83(dt, 2H); 5.20-5.47(m, 6H); 5.85-6.11(m, 3H); 7.39(d, 1H); 7.77(dd, 1H); 7.99(d, 1H); 9.05(br, 1H)。

Ms(+ve FAB): 674/676(MH)⁺, 696/698(M+Na)⁺

實例 3

用實例 2 之技術製備 (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(5-羧基-2-氯苯基胺甲醯基)-吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啶-3-羧酸, 二鈉鹽。Nmr(DMSO-d₆+乙酸-d₄): δ 1.16(d, 3H); 1.19(d, 3H); 1.82(m, 模糊, 1H); 2.70(dd 重疊之 m, 2H); 3.22(dd, 1H); 3.35-3.60(重疊之 m, 3H); 3.95-4.08(重疊之 m, 2H); 4.16(dd, 1H); 7.57(d, 1H); 7.69(dd, 1H); 8.36(d, 1H)。

Ms(+ve FAB): 532/534(MH)⁺, (Na 鹽)⁺; 554/556(Na₂鹽)⁺

起始物質如下製備:

本質上如上面實例 1 將 4-氯-3-硝基苯甲酸烯丙基化, 提供 4-氯-3-硝基苯甲酸烯丙酯。Nmr(CDC1₃): δ 4.86(d, 2H); 5.31-5.48(m, 2H); 5.94-6.13(m, 1H); 7.50(d, 1H); 8.18(dd, 1H); 8.52(d, 1H)。

五、發明說明(36)

Ms(CI): 241/243 M^+ , 259/261($M+NH_4$) $^+$

上面之硝基化合物藉實例2之方法還原提供3-胺基-4-氯苯甲酸烯丙酯。Nmr($CDCl_3$): δ 4.08(br, 2H); 4.79(dt, 2H); 5.25-5.44(m, 2H); 5.92-6.11(m, 1H); 7.30(d, 1H); 7.38(dd, 1H); 7.47(d, 1H)。

Ms(CI): 212/214 M^+ , 229/231($M+NH_4$) $^+$

將上面之胺如實例1與脯胺酸縮合，藉由層析法純化，用二氯甲烷/乙醚(100:0至95:5)之梯度溶離，提供(2S, 4S)-1-烯丙氧羰基-2-(5-烯丙氧羰基-2-氯苯基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫乙酸酯。Nmr($CDCl_3$): δ 2.32(s, 3H); 2.56(br, 1H); 2.66(br, 1H); 3.43(dd, 1H); 4.04(五重峰, 1H); 4.16(dd, 1H); 4.61(t, 1H); 4.66(dt, 2H); 4.82(dt, 2H); 5.21-5.45(m, 4H); 5.84-6.11(m, 2H); 7.45(d, 1H); 7.77(dd, 1H); 9.00(d, 1H); 9.08(br, 1H)。

Ms(+ve FAB): 467/469(MH) $^+$, 489/491($M+Na$) $^+$

將上面之硫乙酸酯脫乙醯基化成硫醇，並如實例1與卡巴吡啉縮合，藉由層析法純化，用自二氯甲烷至乙酸乙酯之梯度溶離，提供(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(1-烯丙氧羰基-2-(5-烯丙氧羰基-2-氯苯基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基-卡巴吡啉-3-羧酸烯丙酯。Nmr($CDCl_3$): δ 1.23(d, 3H); 1.36(d, 3H); 2.65(br, 2H); 3.24(dd 重疊之 m, 2H); 3.88(五重峰, 1H); 4.08(m, 1H); 4.19-4.30(dd 重疊之五重峰, 2H);

五、發明說明(37)

4.60(t, 1H); 4.67(m, 4H); 4.82(dt, 2H);
 5.18-5.45(m, 6H); 5.82-6.01(m, 3H); 7.44(d, 1H);
 7.76(dd, 1H); 9.04(d, 1H); 8.98(br, 1H)。
 Ms(+ve FAB): 674/676(MH)⁺, 696/698(M+Na)⁺

實例 4

使用實例 2 之技術製備 (1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧苯基胺甲酯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啶-3-羧酸，二鈉鹽，除了使用 DMSO 與 THF 之混合液外。Nmr(DMSO-d₆+乙酸-d₄): δ 1.18(d, 6H); 1.94(m, 模糊, 1H); 2.85(m, 1H); 3.10(dd, 1H); 3.23(dd, 1H); 3.40(五重峰, 1H); 3.66(dd, 1H); 3.89(五重峰, 1H); 3.99(t, 1H); 4.21(dd, 1H); 4.27(t, 1H); 7.46(t, 1H); 7.71(d, 1H); 7.86(d, 1H); 8.27(s, 1H)。

Ms(+ve FAB): 498(MH)⁺, (Na 鹽)⁺; 520(Na₂ 鹽)⁺

起始物質如下製備：

實質上如實例 1 將 3-硝基苯甲酸烯丙基化，除了最後之抽提溶劑為乙醚外，提供 3-硝基苯甲酸烯丙酯。

Nmr(CDCl₃): δ 4.88(d, 2H); 5.33-5.49(m, 2H);
 5.96-6.17(m, 1H); 7.66(t, 1H); 8.41(td, 2H);
 8.88(t, 1H)。

上面硝基化合物藉由實例 2 之方法還原，除了溶劑為甲醇外，提供 3-胺基苯甲酸烯丙酯。Nmr(CDCl₃): δ
 3.38(br, 2H); 4.79(dt, 2H); 5.24-5.44(m, 2H);

五、發明說明 (38)

5.93-6.09(m, 1H); 6.86(dm, 1H); 7.21(t, 1H);
7.37(t, 1H); 7.45(dt, 1H)。

側鏈吡啶-4-基硫乙酸酯之製備

將 (2S, 4S)-4-乙醯硫基-1-烯丙氧羰基-2-羧基吡咯啶 (2.54克, 9.3mM), 3-胺基苯甲酸烯丙酯 (1.5克, 8.5mM), 及 2-乙氧基-1-乙氧羰基-1,2-二氫嘧啶 (2.72克, 11mM) 溶於甲苯 (50毫升) 並於周圍溫度下攪拌 18 小時。反應混合物以乙酸乙酯 (150 毫升) 稀釋, 並以 2M HCl (3×30 毫升)、水、飽和 NaHCO₃ 及鹽水洗。乾燥 (MgSO₄) 並蒸發, 提供 (2S, 4S)-4-乙醯硫基-1-烯丙氧羰基-2-(3-烯丙氧羰基苯基胺甲醯基) 吡咯啶為膠 (3.7 克, 100%), 以足夠純來供進一步工作之狀態。

Nmr(CDCl₃): δ 2.32(s, 3H); 2.60(br, 2H); 3.40(dd, 1H); 4.03(五重峰, 1H); 4.13(dd, 1H); 4.57(t, 1H); 4.66(dm, 2H); 4.82(dt, 2H); 5.23-5.46(m, 4H); 5.86-6.12(m, 2H); 7.41(t, 1H); 7.82(d, 1H); 7.91(d, 1H); 8.07(t, 1H); 9.18(br, 1H)。

將上面硫乙酸酯脫乙醯基化成硫醇, 並如實例 1 與卡巴吡啶磷酸酯縮合, 藉由層析法純化, 用由二氯甲烷至乙酸乙酯/二氯甲烷 1:1 之梯度溶離, 提供 (1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(1-烯丙氧羰基-2-(3-烯丙氧羰基苯基胺甲醯基) 吡咯啶-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啶-3-羧酸烯丙酯。Nmr(CDCl₃): δ 1.24(d, 3H); 1.36(d, 3H); 2.64(br, 2H); 3.26, 3.28(dd, 重疊之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(39)

m, 2H); 3.48(m, 1H); 3.81(五重峰, 1H); 4.01(dd, 1H); 4.22-4.32(m, 2H); 4.54(t, 1H); 4.62-4.75(m, 4H); 4.82(m, 2H); 5.19-5.45(m, 8H); 5.82-6.10(m, 4H); 7.41(d, 1H); 7.81(d, 1H); 7.92(dm, 1H); 8.11(t, 1H); 8.98(br, 1H)。

Ms(+ve FAB): 640(MH)⁺, 662(M+Na)⁺

實例 5

(1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-羧基-6-甲磺醯苯基胺甲醯基)-吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啶-3-羧酸二鈉鹽自適當之經保護之卡巴吡啶如實例 1 中所述製備。Nmr(DMSO-d₆+乙酸-d₄): δ 1.20(d, 6H); 1.99(五重峰, 1H); 2.75(m, 部分模糊, 1H); 2.87(dd, 1H); 3.22(s, 3H); 3.25(dd, 部分模糊, 1H); 3.44(五重峰, 1H); 3.62(dd, 1H); 3.75(五重峰, 1H); 4.03(五重峰, 1H); 4.16-4.23(m, 2H); 7.90(dd, 1H); 8.17(d, 1H); 9.00(d, 1H)。

Ms(+ve FAB): 554(MH)⁺, 576(Na 鹽)⁺, 598(Na₂ 鹽)⁺

起始物質如下製備:

將 4-甲磺醯基-3-硝基苯甲酸實質上如實例 1 中使烯丙基化, 除了粗產物藉由層析法於二氧化矽上純化, 以二氯甲烷至二氯甲烷/乙醚 9:1 之梯度溶離, 提供 4-甲磺醯基-3-硝基苯甲酸烯丙酯。Nmr(CDCl₃): δ 3.45(s, 3H); 4.90(dt, 2H); 5.30-5.49(m, 2H); 5.96-6.12(m, 1H); 8.29(d, 1H); 8.40-8.46(m, 2H)。

五、發明說明 (40)

如實例 1 般還原，除了溶劑為甲醇，提供 3-胺基-4-甲磺醯基苯甲酸烯丙酯。Nmr(CDCl₃): δ 3.07(s, 3H); 4.82(dt, 2H); 5.05(br, 2H); 5.29-5.44(m, 2H); 5.95-6.11(m, 1H); 7.46(m, 2H); 7.81(d, 1H)。
Ms(+ve FAB): 256(MH)⁺, 273(M+NH₄)⁺。

將上面之胺與脯胺酸如實例 1 縮合，藉由層析法純化，使用二氯甲烷/乙醚 (100:0 至 90:10) 之梯度溶離，提供 (2S, 4S)-1-烯丙氧羰基-2-(5-烯丙氧羰基-2-甲磺醯苯基胺甲磺基)吡咯啉-4-基硫乙酸酯。Nmr(CDCl₃): δ 2.31(s, 3H); 2.41(m, 1H); 2.80(m, 1H); 3.11(s, 3H); 3.51(dd, 1H); 4.00-4.18(m, 2H); 4.53(dd, 1H); 4.65(2m, 2H); 4.87(dt, 2H); 5.23-5.47(m, 4H); 5.83-6.13(m, 2H); 7.93(dd, 1H); 8.03(d, 1H); 9.09(br s, 1H)。

Ms(+ve FAB): 511(MH)⁺, 533(M+Na)⁺。

將上面之硫乙酸酯脫乙磺基化成硫醇，並與卡巴吡喃磷酸酯如實例 1 般縮合，藉由層析法純化，使用由二氯甲烷至乙酸乙酯之梯度溶離，提供 (1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(1-烯丙氧羰基-2-(5-烯丙氧羰基-2-甲磺醯苯基胺甲磺基)-吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡喃-3-羧酸烯丙酯。Nmr(CDCl₃): δ 1.21(d, 3H); 1.35(d, 3H); 2.43(m, 1H); 2.75(br, 1H); 3.08(s, 3H); 3.23(dd 重疊之 m, 2H); 3.55(dd, 1H); 3.85-4.08(m, 2H); 4.19-4.28(m, 2H); 4.53-4.68(m,

五、發明說明 (40)

5H); 4.86(dt, 2H); 5.17-5.47(m, 6H); 5.79-6.12(m, 3H); 7.92(dd, 1H); 8.00(d, 1H); 9.16(br s, 1H); 10.14(br, 1H)。

Ms(+ve FAB): 718(MH)⁺, 740(M+Na)⁺

實例 6

(1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-羧基-4-氟苯基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啶-3-羧酸

於(1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(1'-烯丙氧羰基-2'-(3-烯丙氧羰基-4-氟苯基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啶-3-羧酸烯丙酯(199毫克, 0.3mM)及2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(美爾準酸, 259毫克, 1.8mM)於DMF(1.5毫升)中之溶液, 於氬大氣下加肆(三苯基膦)鈣(10毫克, 0.009mM)(於THF(0.1毫升))。溶液於氬下攪拌2小時並加肆(三苯基膦)鈣(5毫克, 0.0045mM)(於THF(0.1毫升)中)。攪拌30分後, 加THF(3毫升)及醚(9毫升), 濾下所得固體, 以醚(9毫升)洗並於高真空下乾燥, 提供標題產物(72毫克, 49%)。Nmr(DMSO-d₆+乙酸-d₄): δ 1.30(d, 6H); 2.00(m, 部分模糊, 1H); 2.91(m, 部分模糊, 1H); 3.13(dd, 1H); 3.36(dd, 1H); 3.55(dq, 1H); 3.73(dd, 1H); 3.95(m, 1H); 4.12(m, 1H); 4.29(dd, 1H); 4.34(dd, 1H); 7.40(dd, 1H); 7.98(m, 1H); 8.32(dd, 1H)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (42)

Ms(+ve FAB): 494(MH)⁺, 516(M+Na)⁺

起始物當如下製備:

5-胺基-2- 氟苯甲酸烯丙酯

將 2-氟-5- 硝基苯甲酸 (4.16克, 22.5mM) 溶於 DMF (45 毫升), 加無水 K₂CO₃ (4.65克, 33.7mM) 並加攪拌。加入烯丙基溴 (2.38 毫升, 28.1mM), 在倒入水 (450 毫升) 中並以乙醚 (3×100 毫升) 抽提以前混合物於周圍溫度下攪拌 18 小時。合併之抽提物於 MgSO₄ 上乾燥並蒸發提供黃色油 (5.4 克)。藉由層析法於二氧化矽上純化此油, 以乙酸乙酯/己烷 (12.5:87.5) 之混合液溶離, 提供 2-氟-5- 硝基苯甲酸烯丙酯 (4.64 克, 92%)。Nmr (CDCl₃): δ 4.89(d, 2H); 5.30-5.50(m, 2H); 5.90-6.10(m, 1H); 7.32(t, 1H); 8.38-8.46(m, 1H); 8.86(dd, 1H)。

Ms(EI): 226(MH)⁺; (CI) 225 M⁺, 243(M+NH₄)⁺

將上面之酯 (2.47 克, 10.97mM) 溶於甲醇 (40 毫升), 加二水合氯化亞錫 (9.89 克, 43.76mM) (於濃 HCl (9 毫升) 中) 至經攪拌之溶液同時維持溫度於 5° 與 15° 間。再將混合物於周圍溫度攪拌過夜, 然後倒入水 (200 毫升) 中並以固體 NaHCO₃ (17.6 克) 中和至 pH 6。混合物以氯仿 (3×200 毫升) 抽提, 合併抽提物於 MgSO₄ 上乾燥, 並蒸發提供 5-胺基-2- 氟苯甲酸烯丙酯 (2.09 克, 98%) 為黃色之油。Nmr (CDCl₃): δ 3.60(br s, 2H); 4.82(dt, 2H); 5.25-5.48(m, 2H); 5.93-6.12(m, 1H); 6.78(ddd, 1H); 6.93(dd, 1H); 7.20(dd, 1H)。

五、發明說明 (43)

Ms(EI): 195 M⁺; (CI): 196(MH)⁺; 213(M+NH₄)⁺

上面之胺如實例 1 中與脯胺酸縮合。產物藉層析法於二氧化矽純化，用乙酸乙酯／己烷(42.5:57.5)提供(2S, 4S)-1-烯丙氧羰基-2-(3-烯丙氧羰基-4-氟苯基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫乙酸酯。Nmr(CDCl₃): δ 2.32(s, 3H); 2.50-2.70(br s, 2H); 3.40(d, 1H); 3.98-4.20(m, 2H); 4.56(t, 1H); 4.67(dt, 2H); 4.84(dt, 2H); 5.20-5.50(m, 4H); 5.83-6.12(m, 2H); 7.10(dd, 1H); 7.80-7.89(m, 1H); 7.93(dd, 1H); 8.90-9.40(br s, 1H)。

Ms(+ve FAB): 451(MH)⁺, 473(M+Na)⁺

轉化成吡咯啉-4-基硫醇

將(2S, 4S)-1-烯丙氧羰基-2-(3-烯丙氧羰基-4-氟苯基胺甲醯基)-吡咯啉-4-基硫乙酸酯(1.33克, 2.96mM)溶於烯丙醇(30毫升)並以氫清除溶液。加1M NaOH(3.1毫升, 3.1mM)，混合物於周圍溫度攪拌30分，以乙酸(0.3毫升)處理，攪拌另5分，再蒸發至乾。殘留物溶於乙酸乙酯(60毫升)，以飽和NaHCO₃水溶液(60毫升)、鹽水洗、乾燥(MgSO₄)並蒸發提供(2S, 4S)-1-烯丙氧基-羰基-2-(3-烯丙氧羰基-4-氟苯基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫醇為膠(1.07克, 89%)。粗物質如此使用於下一階段。

將硫醇如實例 1 與卡巴吡啉磷酸酯縮合，產物藉由層析法於二氧化矽上純化，以乙酸乙酯／二氯甲烷(75:25)溶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (44)

離，提供 (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(1-烯丙氧羰基)-2-(3-羧基-4-氟苯基胺甲醯基)-吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸烯丙酯。Nmr (CDCl₃): δ 1.24(d, 3H); 1.35(d, 3H); 2.40-2.80 (br, 2H); 3.24-3.28(m, 2H); 3.40-3.58(br, 1H); 3.80(dq, 1H); 3.99(dd, 1H); 4.19-4.33(m, 2H); 4.53 (t, 1H); 4.59-4.77(m, 4H); 4.77-4.88(m, 2H); 5.17 -5.50(m, 6H); 5.80-6.13(m, 3H); 7.10(dd, 1H); 7.82-7.95(m, 1H); 8.00(dd, 1H); 8.70-9.20(br s, 1H)。

Ms(+ve FAB): 658(MH)⁺

實例 7

自適當之經保護之卡巴吡啉如實例 6 中製備 (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(5-羧基-2-氟苯基胺甲醯基)-吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸。Nmr(DMSO-d₆+乙酸-d₄): δ 1.30(d, 6H); 1.84(m, 1H); 2.80-2.93(m, 2H); 3.36(dd, 1H); 3.58(m, 1H); 3.66(dd, 1H); 3.81(m, 1H); 4.09(dq, 1H); 4.21(m, 1H); 4.31(dd, 1H); 7.56(dd, 1H); 8.07(m, 1H); 8.90(d, 1H)。

Ms(+ve FAB): 494(MH)⁺, 516(M+Na)⁺

起始物質如下製備：

3-胺基-4-氟苯甲酸烯丙酯

將 4-氟-3-硝基苯甲酸如實例 6 烯丙基化，提供 4-氟

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(45)

-3- 硝基苯甲酸烯丙酯。Nmr(CDCl₃): δ 4.87(dt, 2H); 5.48-5.32(m, 2H); 5.95-6.14(m, 1H); 7.40(dd, 1H); 8.30-8.38(m, 1H); 8.76(dd, 1H)。

Ms(EI): 225 M⁺; (CI): 225 M⁺, 243(M+NH₄)⁺

實質上將上面如實例2還原, 除了用甲醇為溶劑提供3-胺基-4-氟苯甲酸烯丙酯。Nmr(CDCl₃): δ 3.70(br, 2H); 4.79(dt, 2H); 5.25-5.44(m, 2H); 5.96-6.09(m, 1H); 7.02(dd, 1H); 7.41-7.54(m, 2H)。

Ms(EI): 195 M⁺; (CI): 196(MH)⁺

將上面之胺如實例1與脯胺酸縮合, 藉由層析法於二氧化矽上純化, 使用乙酸乙酯/己烷(50:50)為溶離劑, 提供(2S,4S)-1-烯丙氧羰基-2-(5-烯丙氧羰基-2-氟苯基胺甲酯基)吡咯啉-4-基硫乙酸酯。Nmr(CDCl₃): δ

2.33(s, 3H); 2.62(br, 2H); 3.40(dd, 1H);

3.98-4.20(m, 2H); 4.60(t, 1H); 4.67(dt, 2H);

4.82(dt, 2H); 5.2-5.5(m, 4H); 5.8-6.15(m, 2H);

7.16(dd, 1H); 7.83(ddd, 1H); 8.97(dd, 1H);

9.27(br, 1H)。

Ms(EI): 451(MH)⁺; (CI): 451(MH)⁺

將上面之硫乙酸酯脫乙酯基化成硫醇, 與卡巴吡啉磷酸酯如實例6縮合, 產物藉由層析法純化(以乙酸乙酯溶離), 提供(1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(1-烯丙氧羰基-2-(5-烯丙氧羰基-2-氟苯基胺甲酯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸烯丙酯。

五、發明說明 (46)

Nmr(DMSO- d_6 +乙酸- d_4): δ 1.90(m, 部分模糊, 1H);
 2.78(m, 1H); 3.22(dd, 1H); 3.26(m, 1H); 3.52(m,
 1H); 3.83-4.03(m, 2H); 4.09(dd, 1H); 4.22(m, 1H);
 4.53(m, 1H); 4.53-4.65(m, 4H); 4.80(dt, 2H);
 5.05-5.43(m, 6H); 5.73-5.98(m, 2H); 5.98-6.09(m,
 1H); 7.38(dd, 1H); 7.78(br s, 1H); 8.49(m, 1H);
 8.62(d, 1H)。

Ms(+ve FAB): 658(MH)⁺, 680(M+Na)⁺

實例 8

自適當之經保護之卡巴吡啶如實例 7 製備 (1R, 5S, 6S,
 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-2,4-二氟苯基胺甲酯基吡咯
 啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啶-3-羧酸

。Nmr:(DMSO- d_6 +乙酸- d_4): δ 1.29(d, 6H);
 1.94-1.99(m, 部分模糊 1H); 2.81-3.07(m, 1H);
 3.05(dd, 1H); 3.37(dd, 1H); 3.56(m, 1H); 3.75(dd,
 1H); 3.92(q, 1H); 4.10(dq, 1H); 4.29-4.38(m, 2H);
 7.22(t, 1H); 8.07(m, 1H)。

Ms(+ve FAB): 512(MH)⁺, 534(M+Na)⁺

起始物質如下製備:

3-胺基-2,6-二氟苯甲酸烯丙酯

將 2,6-二氟-3-硝基苯甲酸如實例 6 烯丙基化, 提供
 2,6-二氟-3-硝基苯甲酸烯丙酯。Nmr(CDCl₃):
 4.90(dt, 2H); 5.33-5.50(m, 2H); 5.95-6.03(m, 1H);
 7.09-7.27(ddd, 1H); 8.22-8.27(ddd, 1H)。

五、發明說明 (47)

Ms(EI): 244(MH)⁺; (CI): 261(M+NH₄)⁺

將上面之酯如實例 2 還原，除了用甲醇為溶劑，提供 3-胺基-2,6-二氟苯甲酸烯丙酯。Nmr(CDCl₃): δ 4.86(dt, 2H); 5.27-5.49(m, 2H); 5.95-6.09(m, 1H); 6.77-6.86(m, 2H)。

Ms(EI): 213 M⁺; (CI): 214(MH)⁺

將上面之胺如實例 1 與脯胺酸縮合，藉由層析法純化以乙酸乙酯/己烷(40:60)溶離，提供(2S, 4S)-1-烯丙氧羰基-2-(3-烯丙氧羰基-2,4-二氟苯基胺甲酯基)吡咯啉-4-基硫乙酸酯。Nmr(CDCl₃): δ 2.32(s, 3H); 2.60(br, 2H); 3.40(dd, 1H); 3.95-4.19(m, 2H); 4.57(t, 1H); 4.67(dt, 2H); 4.86(dt, 2H); 5.20-5.50(m, 4H); 5.81-6.13(m, 2H); 6.95(ddd, 1H); 8.4(ddd, 1H); 9.2(br, 1H)。

Ms(+ve FAB): 469(MH)⁺

將上面之硫乙酸酯脫乙酯基化成硫醇，並如實例 6 與卡巴吡喃磷酸酯縮合。產物藉層析法於二氧化矽上純化，以乙酸乙酯溶離，提供(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(1-烯丙氧羰基-2-(3-羧基-2,4-二氟苯基胺甲酯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基-卡巴吡喃-3-羧酸烯丙酯。Nmr(CDCl₃): δ 1.26(d, 3H); 1.36(d, 3H); 1.80(d, 1H); 2.62(br, 2H); 3.19-3.36(m, 2H); 3.44(dd, 1H); 3.08(q, 1H); 4.05(dd, 1H); 4.19-4.33(m, 2H); 4.50-4.80(m, 5H); 4.86(dt, 2H);

五、發明說明 (48)

5.17-5.50(m, 6H); 5.82-6.10(m, 3H); 6.95(dt, 1H);
8.38(dt, 1H); 9.00(br, 1H)。

Ms(+ve FAB): 676(MH)⁺, 698(M+Na)⁺

實例 9

用實例 2 之技術製備 (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(2-(3,4-二羧苯基胺甲醯基)-吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啶-3-羧酸，三鈉鹽，除了使用 DMSO 與 THF 之混合液。Nmr(DMSO-d₆+乙酸-d₄): δ

1.18(d, 6H); 1.84(m, 部分模糊, 1H); 2.78(m, 1H);
3.02(dd, 1H); 3.23(dd, 1H); 3.40(五重峰, 1H);
3.58(dd, 1H); 3.83(五重峰, 1H); 4.00(五重峰, 1H);
4.20(dd 重疊之 m, 2H); 7.92(dd, 1H); 8.17(d, 1H);
8.33(d, 1H)。

Ms(+ve FAB): 542(MH)⁺, (Na 鹽)⁺; 564(Na₂ 鹽)⁺

起始物質如下製備：

根據實例 1 之方法將 2-羧基-4-硝基苯甲酸烯丙基化，提供 2-烯丙氧羰基-4-硝基苯甲酸烯丙酯。Nmr(CDCl₃): δ 4.85(dt, 4H); 5.29-5.47(m, 4H); 5.91-6.12(m, 2H); 7.88(d, 1H); 8.38(dd, 1H); 8.63(d, 1H)。

上面之硝基化合物藉由實例 2 之方法還原，並藉由中壓層析法於二氧化矽上純化，使用二氯甲烷/乙醚(100:0至 90:10)之梯度溶離，提供 2-烯丙氧羰基-4-胺基-苯甲酸烯丙酯。Nmr(CDCl₃): δ 3.94(br, 2H); 4.71-4.80(m, 4H); 5.22-5.42(m, 4H); 5.88-6.10(m, 2H); 6.69(dd,

五、發明說明 (49)

1H); 6.75(d, 1H); 7.74(d, 1H)。

將上面之胺如實例 1 與脯胺酸縮合，藉由中壓層析法於二氧化矽上純化，使用自二氯甲烷至 20% 乙醚（於二氯甲烷中）之梯度溶離，提供 (2S, 4S)-1- 烯丙氧羰基-2-(3,4-二烯丙氧羰基苯基胺甲醯基) 吡咯啉-4-基硫乙酸酯。

Nmr(CDCl₃): δ 2.32(s, 3H); 2.59(br, 2H); 3.37(dd, 1H); 4.03(五重峰, 1H); 4.12(dd, 1H); 4.56(t, 1H); 4.67(d, 2H); 4.77(t, 4H); 5.25-5.42(m, 6H); 5.84-6.11(m, 3H); 7.79(m, 3H); 9.52(br, 1H)。

將上面之硫乙酸酯脫乙醯基化成硫醇，將其與卡巴吡啉磷酸酯如實例 1 縮合而無進一步純化，最後藉由中壓層析法於二氧化矽上純化，使用二氯甲烷/乙酸乙酯 3:2 為溶離劑，提供 (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(1-烯丙氧羰基-2-(3,4-二烯丙氧羰基苯基胺甲醯基) 吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基-卡巴吡啉-3-羧酸烯丙酯。

Nmr(CDCl₃): δ 1.24(d, 3H); 1.35(d, 3H); 2.62(br, 2H); 3.26(dd, 重疊之 m, 2H); 3.47(br, 1H); 3.81(五重峰, 1H); 3.97(dd, 1H); 4.19-4.29(重疊之 m, 2H); 4.53(t, 1H); 4.62-4.82(m, 8H); 5.19-5.44(m, 8H); 5.84-6.07(m, 4H); 7.82(s, 3H); 9.30(br, 1H)。

實例 10

使用實例 1 之技術製備 (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-羧基-4-羥苯基胺甲醯基) 吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸，除了粗酸為足夠純

五、發明說明(50)

度而不須層析法純化。Nmr(DMSO- d_6 +乙酸- d_4): δ

1.17(d, 6H); 1.95(m, 模糊, 1H); 2.87(m, 模糊, 1H); 3.17(dd, 1H); 3.25(dd, 1H); 3.42(dt, 1H); 3.75(dd, 1H); 3.99-4.05(m, 2H); 4.22(dd, 1H); 4.33(t, 1H); 6.76(d, 1H); 7.56(dd, 1H); 7.97(d, 1H)。

Ms(+ve FAB): 492(MH)⁺, 514(M+Na)⁺

起始物質如下製備:

將2-羥基-5-硝基苯甲酸實質上如實例1烯丙基化, 除了最後之抽提溶劑為乙醚, 提供2-烯丙氧基-5-硝基苯甲酸烯丙酯。Nmr(CDCl₃): δ 4.82(m, 4H); 5.26-5.55(m, 4H); 5.97-6.13(m, 2H); 7.49(d, 1H); 8.41(dd, 1H); 8.52(d, 1H)。

將上面之硝基化合物藉實例2之方法還原, 除了溶劑為甲醇, 且用NaHCO₃溶液來鹼化, 提供2-烯丙氧基-5-胺基苯甲酸烯丙酯。Nmr(CDCl₃): δ 3.23(br, 2H); 4.53(dt, 2H); 4.79(d, 2H); 5.21-5.49(m, 4H); 5.93-6.14(m, 2H); 6.80(m, 2H); 7.16(d, 1H)。

將上面之胺與脯胺酸如實例1縮合, 藉由層析法純化, 使用二氯甲烷/乙醚(100:0至85:15)之梯度溶離, 提供(2S, 4S)-1-烯丙氧羰基-2-(4-烯丙氧基-3-烯丙氧羰基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫乙酸酯。Nmr(CDCl₃): δ 2.33(s, 3H); 2.56(br, 2H); 3.39(dd, 1H); 4.01(五重峰, 1H); 4.13(dd, 1H); 4.52(t, 1H); 4.60(dt, 2H);

五、發明說明 (51)

4.66(m, 2H); 4.81(dt, 2H); 5.23-5.51(m, 6H);
5.85-6.13(m, 3H); 6.91(d, 1H); 7.76(dd, 1H);
7.81(d, 1H); 8.97(br, 1H)。

將上面之硫乙酸酯脫乙醯基化成硫醇，並與卡巴吡啶磷酸酯如實例 1 縮合，藉由層析法純化，使用由二氯甲烷至乙酸乙酯之梯度溶離，提供 (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(1-烯丙氧羰基-2-(4-烯丙氧基-3-烯丙氧羰苯基胺甲醯基)吡咯啶-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啶-3-羧酸烯丙酯。Nmr(CDCl₃): δ 1.24(d, 3H); 1.36(d, 3H); 2.57(br, 2H); 3.25, 3.28(dd 重疊之五重峰, 2H); 3.47(br, 1H); 3.78(五重峰, 1H); 4.01(dd, 1H); 4.18-4.27(dd 重疊之 m, 2H); 4.51(t, 1H); 4.58-4.79(m, 6H); 4.79(dt, 2H); 5.19-5.51(m, 8H); 5.83-6.12(m, 4H); 6.93(d, 1H); 7.79(dd, 1H); 7.85(d, 1H); 8.88(br, 1H)。
Ms(+ve FAB): 696(MH)⁺, 718(M+Na)⁺

實例 11

用實例 1 之技術製備 (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3,5-二羧苯基胺甲醯基)吡咯啶-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啶-3-羧酸，除了粗酸為足夠純度，而不須層析法純化。Nmr(DMSO-d₆+乙酸-d₄): δ 1.15(d, 6H); 1.77(m, 部分模糊, 1H); 2.69(m, 部分模糊, 1H); 2.85(m, 部分模糊, 1H); 3.19(dd, 1H); 3.33-3.51(m, 2H); 3.71(五重峰, 1H); 3.94(五重峰,

五、發明說明 (52)

1H); 4.03(t, 1H); 4.15(dd, 1H); 8.18(t, 1H);
8.45(d, 2H)。

Ms(+ve FAB): 520(MH)⁺, 542(M+Na)⁺

起始物質如下製備:

將3-羧基-5-硝基苯甲酸實質上如實例1烯丙基化, 提供3-烯丙氧羰基-5-硝基苯甲酸烯丙酯。Nmr(CDCl₃): δ 4.89-4.93(m, 4H); 5.33-5.50(m, 4H); 5.97-6.17(m, 2H); 9.00(t, 1H); 9.04(d, 2H)。

上面之硝基化合物藉由實例2之方法還原, 提供3-烯丙氧羰基-5-胺基苯甲酸烯丙酯。Nmr(CDCl₃): δ 3.91(br, 2H); 4.80-4.84(m, 4H); 5.26-5.45(m, 4H); 5.96-6.11(m, 2H); 7.53(d, 2H); 8.09(t, 1H)。

將上面之胺與脯胺酸如實例1縮合, 提供(2S, 4S)-1-烯丙氧羰基-2-(3,5-二烯丙氧羰苯基胺甲醯基)吡咯啉-4-基-硫乙酸酯。Nmr(CDCl₃): δ 2.33(s, 3H); 2.60(br, 2H); 3.40(dd, 1H); 4.03(五重峰, 1H); 4.14(dd, 1H); 4.58(t, 1H); 4.65-4.70(m, 2H); 4.83-4.87(m, 4H); 5.24-5.47(m, 6H); 5.84-6.16(m, 3H); 8.39(d, 2H); 8.45(t, 1H); 9.36(br, 1H)。

將上面之硫乙酸酯脫乙醯基化成硫醇, 並與卡巴吡啉磷酸酯如實例1縮合, 提供(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(1-烯丙氧羰基-2-(3,5-二烯丙氧羰苯基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸烯丙酯。Nmr(CDCl₃): δ 1.23(d, 3H); 1.35(d, 3H);

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (53)

2.63(br, 2H); 3.25, 3.29(dd 重疊之 m, 2H);
3.49(br, 1H); 3.84(五重峰, 1H); 3.98(dd, 1H);
4.19-4.30(m, 2H); 4.55(t, 1H); 4.63-4.78(m, 4H);
4.84(d, 4H); 5.19-5.45(m, 8H); 5.84-6.12(m, 4H);
8.46(s, 3H); 9.18(br, 1H)。

Ms(+ve FAB): 724(MH)⁺, 746(M+Na)⁺

實例 12

(1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-羧苯基胺甲酯基)吡咯
啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸

(1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-烯丙氧羰苯基胺甲酯基)-1-(4-硝苄氧羰基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸 4-硝苄酯 (10克, 12mM) 及美爾準酸 (5.2 克, 36mM) 於 THF(70 毫升) 中之溶液, 於氬大氣下並避光下, 加肆 (三苯基膦) 鉀 (1.4 克, 1.2 mM)。混合物於周圍溫度下攪拌 30 分。混合物以乙酸乙酯 (230 毫升) 稀釋, 並加至 NaHCO₃ (1.5 克) 於蒸餾水 (200 毫升) 中之溶液。加 10% Pd-C (4 克) 並將混合物於氬大氣中氫化 3 小時。過濾觸媒, 以乙酸乙酯 (2×100 毫升) 及醚 (2×100 毫升) 抽提濾液, 水層於減壓下濃縮至約 250 毫升。將此溶液分為二, 且各樣品藉通過 1 升之 HP20SS 管柱使用水為溶離劑純化。收集純的部分並冷凍乾燥, 提供標題化合物為淡黃色固體 (3.5 克)。

Nmr(DMSO-d₆+乙酸-d₄, 吸收位置對真正之溶劑比很靈敏): δ 1.19(d, 6H); 1.94(dt, 1H); 2.97(dt, 1H);

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (54)

3.13(dd, 1H); 3.25(dd, 1H); 3.42(dt, 1H);
3.68(dd, 1H); 3.94(五重峰, 1H); 4.02(五重峰, 1H);
4.22(dd, 1H); 4.32(t, 1H); 7.46(t, 1H); 7.73(dt,
1H); 7.88(dm, 1H); 8.27(t, 1H)。

Ms(+ve FAB): 498(Na 鹽), 520(二鈉鹽)。

起始物質如下製備:

將3-硝基苯甲酸(50克, 0.3M)藉類似於實例1中所述之方法烯丙基化。加固體 K_2CO_3 (82.7克, 0.6M)至酸(於無水DMF(700毫升)中)中並加攪拌。有微放熱而混合物變稠厚。將烯丙基溴(38.8毫升, 0.45M)於30分內加入, 令混合物攪拌過夜。經由矽藻土過濾後, 減壓下蒸發溶液至乾, 殘留物於乙醚與 $NaHCO_3$ 水溶液間分配。醚層以稀HCl、鹽水及水洗, 乾燥並蒸發提供黃色之油(62克)。
Nmr(DMSO- d_6): δ 4.85-4.92(m, 2H); 5.27-5.5(m, 2H); 5.97-6.2(m, 1H); 7.85(t, 1H); 8.37-8.42(dt, 1H); 8.48-8.54(dq, 1H); 8.64(t, 1H)。

無經進一步純化, 用氯化亞錫及實例6中所述方法將此油還原成3-胺基苯甲酸烯丙酯(53克)。Nmr($CDCl_3$): δ 3.6(寬的, 2H); 4.77-4.82(dt, 2H); 5.24-5.44(m, 2H); 5.96-6.1(m, 1H); 6.83-6.88(m, 1H); 7.17-7.25(m, 1H); 7.35-7.47(m, 2H)。

將上面之3-胺基苯甲酸烯丙酯(26.6克, 0.15M)藉由懸浮於甲苯(750毫升)及加EEDQ(44.5克, 0.18M), 與4-乙醯硫基-1-(4-硝苄氧羰基)-2-羧基-吡咯啉(55.2克

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (55)

， 0.15M) 縮合。將混合物攪拌過夜，以 EtOAc (2 升) 稀釋並以稀 HCl、水及鹽水洗。將 EtOAc 相乾燥並蒸發，殘留物自乙醇中重結晶，提供 (2S, 4S)-4-乙醯硫基-1-(4-硝苄氧羰基)-2-(3-烯丙氧羰苯基胺甲醯胺)-吡咯啉 (67.7 克)。Nmr (DMSO- d_6): δ 1.93 (五重峰, 1H); 2.9 (m, 1H); 3.35 (m, 1H); 3.91-4.14 (m, 2H); 4.49 (五重峰, 1H); 4.81 (dd, 2H); 5.22 (dd, 2H); 5.2-5.44 (m, 2H); 5.95-6.10 (m, 1H); 7.47 (d, 2H); 7.66 (t, 2H); 7.8-7.93 (m, 2H); 8.18-8.3 (m, 2H); 10.31 (s, 1H)。

將上面之硫乙酸酯 (52.7 克, 0.1M) 藉由溶於脫氣之烯丙醇 (1 升) 並於 0°C 下加 NaOH 水溶液 (2M, 50 毫升) 而轉化成硫醇。3 小時後，加 HCl 水溶液 (2M, 52.5 毫升)，蒸發溶劑並將殘留物於 EtOAc 與鹽水間分配。於 $MgSO_4$ 上乾燥 EtOAc 相，過濾並蒸發。使用此硫醇而無一步純化。

將 (1R, 5R, 6S, 8R)-6-(1-羥乙基)-1-甲基-2-二苯基磷醯氧基卡巴吡啉-3-羧酸 4-硝苄酯 (59.68 克, 0.1M) 於乙腈 (500 毫升) 及二氯甲烷 (120 毫升) 中之溶液冷卻至 -15°C 並慢慢加乙基二異丙胺 (52.5 毫升)。在氮氣下加 (2S, 4S)-1-(4-硝苄氧羰基)-2-(3-烯丙氧羰苯基胺甲醯基) 吡咯啉-4-基硫醇 (0.1M) (於乙腈 (400 毫升) 中)，並令混合物放置過夜。蒸發溶劑，令殘留物在二氧化矽上層析，以二氯甲烷、ETOAc 及乙腈溶離，提供 (1R, 5R, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(1-(4-硝苄氧羰基)-2-(

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(56)

3-烯丙氧羰苯基胺甲酯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸4-硝苄酯，為黃色固體(52.6克)。Nmr(DMSO- d_6 +CD $_3$ OD): δ 1.26(d, 3H); 1.35(d, 3H); 2.2-2.4(m, 1H); 2.7-2.95(m, 1H); 3.28-3.40(m, 2H); 3.54-3.63(m, 1H); 3.8(t, 1H); 4.01-4.1(q, 1H); 4.21-4.33(m, 2H); 4.61(dd, 1H); 4.73(d, 2H); 5.17-5.45(m, 6H); 5.93-6.11(m, 1H); 7.37-8.22(二重峰與雙二重峰之複合型, 12H)。

實例 13

藉由類似於實例12中所述之方法進行脫保護及氫化反應，除了使用(1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-烯丙氧羰基-5-胺甲酯苯基胺甲酯基)-1-(4-硝苄氧羰基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸4-硝苄酯(0.44克)外。氫化反應後，將水層冷凍乾燥，而無經HP20SS層析法，提供(1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-羧基-5-胺甲酯苯基胺甲酯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸，為淡黃色固體(125毫克)。Nmr(DMSO- d_6 +乙酸- d_4): δ 1.9(d, 6H); 1.98-2.06(m, 1H); 2.85-2.98(m, 1H); 3.16-3.21(m, 1H); 3.26(dd, 1H); 3.43(五重峰, 1H); 3.74(dd, 1H); 3.91-3.97(m, 1H); 4.0(t, 1H); 4.23(dd, 1H); 4.39(t, 1H); 8.24(t, 1H); 8.33(t, 1H); 8.44(t, 1H)。

起始物質如下製備：

五、發明說明 (57)

使用 1 當量之烯丙基溴 (2 毫升) 用類似於實例 1 中所述之方法，將 5-硝基異酞酸 (5 克) 轉化成一烯丙基酯。以 NaHCO_3 水溶液自有機相中抽提所須之酸 (2.7 克)。有機層含二烯丙基酯 (2.7 克)。得一元酸，3-烯丙氧羰基-5-硝基苯甲酸為白色固體。Nmr(CDCl_3): δ 4.87(d, 2H); 5.3-5.5(q, 2H); 5.97-6.15(m, 1H); 9.01(t, 3H)。

Ms(Cl): 252(MH)⁺

將 DCCI(1.3 克) 加至上面之酸 (1.5 克) 及 N-羥基琥珀醯亞胺 (0.76 克) 於二氯甲烷 (50 毫升) 中之溶液，混合物於周圍溫度下攪拌 2 小時。過濾白色固體並蒸發溶液至乾。活性酯於矽膠上以二氯甲烷純化，再將其溶於二氯甲烷中並以氨氣於 5℃ 下處理。沈澱之白色固體為 3-烯丙氧羰基-5-硝基苯醯胺 (1.1 克)。Nmr($\text{DMSO}-d_6$): δ 4.9(dt, 2H); 4.88-4.93(m, 2H); 6.03-6.11(m, 1H); 7.83(寬的 s, 1H); 8.55(寬的 s, 1H); 8.75(t, 1H); 8.84(t, 1H); 8.94(t, 1H)。

Ms(Cl): 268(M+NH₄)⁺

將 3-烯丙氧羰基-5-硝基苯醯胺 (1 克) 藉由類似於實例 12 中之還原反應，以 SnCl_2 還原，提供 3-烯丙氧羰基-5-胺基苯醯胺 (0.5 克)。Nmr($\text{DMSO}-d_6$): δ 4.78(dt, 2H); 5.2-5.8(寬的, 2H); 5.26-5.45(m, 2H); 5.91-6.13(m, 1H); 7.22(寬的 s, 1H); 7.27(t, 1H); 7.33(t, 1H); 7.59(s, 1H)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (58)

Ms(CI): 221(MH)⁺

將 (2S, 4S)-4- 乙醯硫基-1-(4-硝苄氧羰基)-2-羧基吡咯啉 (0.75克) 藉由類似於實例 12 中所述方法轉化成醯氯並與 3-烯丙氧羰基-5-胺基苯醯胺 (0.45克) 反應。粗產物使在矽膠上層析，以 EtOAc 溶離純化，提供 4-乙醯硫基-1-(4-硝苄氧羰基)-2-(3-烯丙氧羰基-5-胺基苯醯胺甲醯基) 吡咯啉 (0.58克)。Nmr(DMSO-d₆): δ

1.92-2.06(m, 1H); 2.3(s, 3H); 2.79-2.83(m, 1H); 3.38(dd, 1H); 3.97-4.12(m, 2H); 4.49(dd, 1H); 4.83(dt, 2H); 5.19(dd, 2H); 5.25-5.43(m, 2H); 5.97-6.11(m, 1H); 7.31(寬的 s, 2H); 7.54(d, 2H); 8.04(d, 2H); 8.12(t, 1H); 8.26(t, 1H); 8.31(t, 1H); 10.0(s, 1H)。

自上面之硫乙酸酯藉由實例 12 中所述方法產生硫醇。

將 (1R, 5R, 6S, 8R)-6-(1-羥乙基)-1-甲基-2-二苯基磷醯氧基卡巴吡啉-3-羧酸 4-硝苄酯 (0.6 克) 及 (2S, 4S)-1-(4-硝苄氧羰基)-2-(3-烯丙氧羰基-5-胺基苯醯胺甲醯基) 吡咯啉-4-基硫醇 (0.48克) 於乙腈 (20 毫升) 中之溶液，藉類似於實例 12 中所述方法反應。藉快速層析法純化，以 EtOAc 再以 5% MeOH/EtOAc 溶離，提供 (1R, 5R, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(1-(4-硝苄氧羰基)-2-(3-烯丙氧羰基-5-胺基苯醯胺甲醯基) 吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基-卡巴吡啉-3-羧酸 4-硝苄酯，為黃色固體 (0.44克)。Nmr(DMSO-d₆): δ

五、發明說明 (59)

1.19-1.22(d, 6H); 2.0-2.11(m, 1H); 2.8-2.92(m, 1H); 3.32(dd, 1H); 3.42-3.62(m, 2H); 3.92-4.2(m, 2H); 4.31(寬的 d, 1H); 4.53(q, 1H); 4.84(d, 2H); 4.98-5.46(m, 6H); 5.98-6.14(m, 1H); 7.42-8.52(二重峰與雙二重峰之複合型, 11H)。

實例 14

藉由類似於實例 12 中所述方法進行脫保護與氫化反應，除了使用 (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-烯丙氧羰基-6-胺甲醯苯基胺甲醯基)-1-(4-硝苄氧羰基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸對硝苄酯外。氫化後，水層冰凍乾燥提供 (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-羧基-6-胺甲醯苯基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸。Nmr(DMSO-d₆+乙酸-d₄): δ 1.3-1.38(2xd, 6H); 2.0-2.11(m, 1H); 2.85-2.96(m, 1H); 3.09(dd, 1H); 3.37(dd, 1H); 3.53(五重峰, 1H); 3.79(dd, 1H); 3.94(t, 1H); 4.16(t, 1H); 4.33(dd, 1H); 4.43(t, 1H); 7.87(dd, 1H); 7.97(d, 1H); 9.12(d, 1H)。Ms(+ve FAB): 541(Na 鹽), 563(二鈉鹽)。

起始物質如下製備：

用草醯氯 (2.63 毫升)、DMF (2.55 毫升) 及 N-甲基嗎啉 (7.95 毫升) 於 -10℃ 下將硝基對酞酸 (6.33 克) 於二氯甲烷 (75 毫升) 及 THF (15 毫升) 中轉化成一醯氯。1 小時後除去溶劑且不須進一步純化，將產物溶於稀丙醇 (20 毫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(60)

升)及THF(10毫升)並於周圍溫度攪拌過夜。除去溶劑，殘留物於EtOAc與NaHCO₃水溶液間分配。將NaHCO₃溶液酸化並以EtOAc抽提，提供產物，4-烯丙氧羰基-2-硝基苯甲酸(6.8克)。Nmr(CDCl₃): δ 4.89(d, 2H);

5.31-5.49(m, 2H); 5.95-6.15(m, 1H); 7.94(d, 1H);

8.36(dd, 1H); 8.54(d, 1H)。無須進一步純化，將此酸

藉上面之方法轉化成醯氯，將其溶於0℃之THF(100毫升)中。通氨氣於溶液內直至反應完全。溶液於EtOAc與水間分配。將得自有機部分之產物於二氧化矽上純化，先以

二氯甲烷接著以EtOAc溶離。產物(4克)含少量不純物，將其藉由類似實例12中之方法以SnCl₂還原，提供4-烯

丙氧羰基-2-胺基苯醯胺。Nmr(DMSO-d₆): δ 4.79(d, 2H); 5.22-5.46(m, 2H); 5.91-6.13(m, 1H); 7.02(dd, 1H); 7.37(d, 1H); 7.61(d, 1H)。

將(2S, 4S)-4-乙醯硫基-1-(4-硝苄氧羰基)-2-羧基-吡咯啉(1.58克)藉由懸浮於二氯甲烷(25毫升)及加草醯氯(1.52毫升)轉化成醯氯。加幾滴DMF。2小時後蒸發溶劑並溶解醯氯於二氯甲烷(10毫升)中，並於氫氣下加至4-烯丙氧羰基-2-胺基-苯醯胺(0.52克)於THF(10毫升)及二氯甲烷(5毫升)(含N-甲基嗎啉(0.38毫升)，0℃)之溶液。令反應物放過夜再於二氯甲烷與稀HCl水溶液間分配。二氯甲烷部分以水、鹽水洗再乾燥。藉由二氧化矽層析法純化，以增加之EtOAc濃度(於二氯甲烷中)溶離，提供(2S, 4S)-4-乙醯硫基-1-(4-硝苄氧羰基)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(61)

-2-(3-烯丙氧羰基-6-胺甲酯苯基胺甲酯基)吡咯啉(0.84克)。Nmr(CDCl₃): δ 2.25(五重峰, 1H); 2.29(s, 3H); 2.83(m, 1H); 3.53(dd, 1H); 4.02(五重峰, 1H); 4.2(dd, 1H); 4.49(dd, 1H); 4.85(d, 2H); 5.23-5.46(m, 2H); 5.97-6.13(m, 1H); 7.31-7.5(寬的, 2H); 7.57(d, 1H); 7.75(dd, 1H); 7.81-7.95(寬的, 2H); 9.27(d, 1H)。

由上面之硫乙酸酯藉由類似於實例12中所述之方法產生硫醇。

將(1R,5R,6S,8R)-6-(1-羥乙基)-1-甲基-2-二苯基磷氧基卡巴吡啉-3-羧酸4-硝苄酯及(2S,4S)-1-(4-硝苄氧羰基)-2-(2-胺甲酯基-5-烯丙氧羰基苯基胺甲酯基)吡咯啉-4-基硫醇於乙腈(20毫升)中之溶液如實例12中所述般反應,提供(1R,5R,6S,8R,2'S,4'S)-2-3-羰基-6-胺甲酯苯基胺甲酯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸4-硝苄酯為黃色泡沫(1.24克)。Nmr 1.23-1.35(m, 6H); 2.2-2.38(m, 1H); 2.77-2.93(m, 1H); 3.27(dd, 1H); 3.28-3.42(m, 1H); 3.65-3.92(m, 2H); 4.17-4.35(m, 3H); 4.53(t, 1H); 4.83(d, 2H); 4.92-5.44(m, 6H); 5.93-6.11(m, 1H); 6.22-6.58(寬的, 2H); 7.35-8.23(二重峰與雙二重峰之複合型, 10H); 9.20(d, 1H)。

實例 15

藉由類似於實例2中所述之方法進行脫保護及純化(最

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(62)

後產物於HP20SS管柱上層析)，除了用(1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(1-烯丙氧羰基)-1-(2-二甲胺羰基-3-烯丙氧羰苯基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸烯丙酯外。將得自管柱之適當水性部分冷凍乾燥，提供(1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(2-二甲胺羰基-3-羧苯基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸。Nmr(DMSO-d₆+乙酸-d₄，幾何異構物混合物)：δ 1.17(d, 6H)；1.75(m, 2H)；2.65, 2.72(2 x s, 重疊之 m, 4H)；3.00, 3.01(2 x s, 重疊之 m, 4H)；3.17(dd, 1H)；3.41(五重峰, 1H)；3.55(m, 2H)；3.96(m, 2H)；4.15(dd, 1H)；7.43(t, 1H)；7.68(m, 1H)；8.20-8.40(2 x d, 1H)。

起始物質如下製備：

將2-二甲胺羰基-3-硝基苯甲酸(1克)藉由類似於實例1中對形成3-烯丙氧基-5-胺基苯甲酸烯丙酯所述之方法轉化成烯丙酯，提供2-二甲胺羰基-3-硝基苯甲酸烯丙酯(0.88克)。Nmr(DMSO-d₆)：δ 2.45(s, 3H)；2.97(s, 3H)；4.79(dd, 2H)；5.28-5.47(m, 2H)；5.9-6.1(m, 1H)；7.81(t, 1H)；8.28-8.4(dq, 2H)。
Ms(CI)：279(MH)⁺

將烯丙酯(0.44克)藉由類似於實例1中所述之還原反應以SnCl₂還原，提供2-二甲胺羰基-3-胺基苯甲酸烯丙酯(0.41克)為澄清之紅色油。Nmr(CDCl₃)：δ 2.24(s,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (63)

3H); 3.06(s, 3H); 3.64(寬的, 2H); 4.68(dd, 2H);
5.17-5.37(m, 2H); 5.82-6.02(m, 1H); 6.83(dd, 1H);
7.09-6.85(m, 1H); 7.37(dd, 1H)。

Ms(CI): 249(MH)⁺

用類似於實例 12 中所述之 EEDQ 方法，將 2-二甲胺羰基-3-胺基苯甲酸烯丙酯 (0.39 克, 1.4mM) 與 (2S, 4S)-4-乙醯硫基-1-烯丙氧羰基-2-羧基吡咯啉 (0.42 克, 1.54mM) 縮合，提供 (2S, 4S)-1-烯丙氧羰基-2-(2-二甲胺羰基-3-烯丙氧羰基苯基胺甲醯基) 吡咯啉-4-基硫乙酸酯 (0.84 克) Nmr(CDCl₃, 幾何異構物之混合物): δ
2.32(s, 3H); 2.38(br m, 部分模糊, 1H); 2.38(br m, 部分模糊, 1H); 2.74, 2.76(2 x s 重疊之 br m, 4H);
3.11, 3.14(2 x s, 3H); 3.36-3.45(m, 1H);
3.98-4.14(m, 2H); 4.50(dd, 1H); 4.56-4.79(m, 4H);
5.16-5.44(m, 4H); 5.93-6.06(m, 2H); 7.45(t, 1H);
7.81-7.86(m, 1H); 8.33-8.41(2 x d, 1H); 8.60(br, 1H)。

Ms(CI): 504(MH)⁺

自上面硫乙酸酯藉由類似於實例 12 中所述方法產生硫醇。

將 (1R, 5R, 6S, 8R)-6-(1-羥乙基)-1-甲基-2-二苯基磷醯氧基卡巴吡啉-3-羧酸烯丙酯 (0.73 克, 1.47mM) 及 (2S, 4S)-1-烯丙氧羰基-2-(2-二甲胺羰基-3-烯丙氧羰基苯基胺甲醯基) 吡咯啉-4-基硫醇於乙腈 (12 毫升) 中

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂

五、發明說明 (64)

之溶液藉由類似於實例 1 中之 ' 經保護之卡巴吡啉之製備 ' 步驟中所述方法反應，提供 (1R,5R,6S,8R,2'S,4'S)-2-(1-烯丙氧羰基-2-(2-二甲胺羰基-3-烯丙氧羰基胺甲酯基)-吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸烯丙酯，為白色固體 (0.63克)。Nmr (CDCl₃，幾何異構物之混合物): δ 1.24(d, 3H); 1.35(2 x d, 3H); 1.98(br, 1H); 2.34(br, 1H); 2.73(s, 3H); 3.11, 3.13(2 x s, 3H); 3.22-3.46(m, 3H); 3.66-3.85(m, 1H); 4.00-4.26(m, 3H); 4.50(t, 1H); 4.62-4.80(m, 6H); 5.08-5.46(m, 6H); 5.83-6.06(m, 3H); 7.46(td, 1H); 7.86(d, 1H); 8.29(m, 1H); 8.55(br, 1H)。

Ms(CI): 711(MH)⁺

實例 16

(1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-羧基-5-乙酯胺苯基胺甲酯基)-吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸，二鉀鹽

於 (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(1-(4-硝苄氧羰基)-2-(3-羧基-5-乙酯胺苯基胺甲酯基)-吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸 4-烯丙酯 (0.4 克，0.53 毫莫耳) 於 DMF (20 毫升) 中之溶液加美爾準酸 (0.2 克，1.39 毫莫耳) 及肆 (三苯基膦) 鉀 (40 毫克，0.035 毫莫耳)。反應混合物攪拌於周圍溫度下 1 小時。加 1M 磷酸鉀緩衝溶液 (20 毫升) 及鋅粉 (0.5 克) 至此溶

五、發明說明 (65)

液中，於周圍溫度1小時後，反應混合物於矽藻土上過濾並以固體 K_2CO_3 調濾液之pH至7.5。過濾溶液、減壓濃縮，並藉逆相層析法(Nucleosil C18)以水為溶離劑純化所得殘留物，冷凍乾燥後提供標題化合物(78毫克，28%)

。Nmr(DMSO- d_6 +乙酸- d_4): δ 1.15(d, 3H); 1.17(d, 3H); 1.74(m, 1H); 2.06(s, 3H); 2.66(m, 1H); 2.84(m, 1H); 3.20(dd, 1H); 3.40(m, 2H); 3.70(m, 1H); 3.97(m, 2H); 4.16(dd, 1H); 7.92(s, 1H); 7.94(s, 1H); 8.19(s, 1H)。

起始物質如下製備：

將(2S, 4S)-4-乙醯硫基-2-羧基-1-(4-硝苄氧羰基)吡咯啉(1克，1.8毫莫耳)及EEDQ(0.53克，3毫莫耳)於氯仿(70毫升)中之溶液於周圍溫度攪拌1小時。再加3-乙醯胺基-5-胺基苯甲酸(0.53克，2.7毫莫耳)及二異丙基乙胺(0.7毫升，4毫莫耳)至反應混合物，將其於周圍溫度下攪拌2小時。蒸發溶劑後，粗化合物藉由層析法於HP20SS上以甲醇/水(80:20)為溶離劑純化。部分蒸發溶劑並冷凍乾燥提供(2S, 4S)-1-(4-硝苄氧羰基)-2-(3-羧基-5-乙醯胺苯基-胺甲醯胺)吡咯啉-4-基硫乙酸酯(1克，67%)。

將(2S, 4S)-1-(4-硝苄氧羰基)-2-(3-羧基-5-乙醯胺苯基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫乙酸酯溶於甲醇(60毫升)及水(20毫升)之混合液，以1M NaOH水溶液調溶液之pH至11。於周圍溫度下30分後，反應混合物以甲醇中和，

五、發明說明(66)

蒸發並藉層析法於HP20SS上純化，使用甲醇／水(80:20)為溶離劑。蒸發並冷凍乾燥提供(2S, 4S)-1-(4-硝苄氧羰基)-2-(3-羧基-5-乙醯胺苯基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫乙酸醇(0.68克, 74%)。Nmr(DMSO-d₆+乙酸-d₄): δ 2.05(s, 3H); 2.05(m, 1H); 2.75(m, 1H); 3.20-3.80(m, 2H); 4.00(m, 1H); 4.42(m, 1H); 5.40(br s, 2H); 7.45-8.30(m, 7H)。

於(1R, 5S, 6S, 8R)-6-(1-羥乙基)-1-甲基-2-二苯基磷醯氧基卡巴吡啶-3-羧酸4-硝苄酯(0.6克, 1.2毫莫耳)於DMF(12毫升)中之溶液，依次加二異丙基乙胺(0.6毫升, 3.4毫莫耳)、(2S, 4S)-1-(4-硝苄氧羰基)-2-(3-羧基-5-乙醯胺苯基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫醇(0.6克, 1.2毫莫耳)、三正丁基膦(0.6毫升, 2.4毫莫耳)及水(0.1毫升, 5.5毫莫耳)。反應混合物於4℃下攪拌過夜，蒸發至乾，殘留物藉層析法於HP20SS樹脂上純化，用乙腈／水(40:60)為溶離劑。蒸發並冷凍乾燥，提供(1R, 5R, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(1-(4-硝苄氧羰基)-2-(3-羧基-5-乙醯胺苯基胺甲醯基)-吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啶-3-羧酸烯丙酯(0.8克, 88%)。Nmr(DMSO-d₆+乙酸-d₄): δ 1.15(d, 3H); 1.17(d, 3H); 2.05(s, 3H); 2.17(m, 1H); 2.81(m, 1H); 3.26(dd, 1H); 3.36(td, 1H); 4.56-4.74(m, 2H); 5.02-5.73(m, 4H); 5.91(m, 1H); 7.47(d, 1H); 7.68(d, 1H); 7.85-7.99(m, 3H); 8.20-8.29(m, 2H)。

五、發明說明 (67)

實例 17

(1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(4-乙醯胺基-3-羧苯基胺甲醯基)-吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啶-3-羧酸，二鉀鹽

用類似於實例 16 之方法自 (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(1-(4-硝苄氧羰基)-2-(4-乙醯胺基-3-羧苯基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啶-3-羧酸 4-烯丙酯 (二異丙基乙胺鹽) 製備標題化合物。
 Nmr (MDSO-d₆+乙酸-d₄): δ 1.14(d, 3H); 1.16(d, 3H); 1.75(m, 1H); 2.07(s, 3H); 2.73(m, 1H); 2.96(dd, 1H); 3.21(dd, 1H); 3.39(m, 1H); 3.54(dd, 1H); 3.78(m, 1H); 3.96(m, 1H); 4.08(t, 1H); 4.18(dd, 1H); 7.69(dd, 1H); 8.18(d, 1H); 8.42(d, 1H)。
 Ms(+ve FAB): 571(MH)⁺, (K, 鹽)

起始物質如下製備：

用類似於實例 16 之方法自 2-乙醯胺基-5-胺基苯甲酸製備 (2S, 4S)-1-(4-硝苄氧羰基)-2-(4-乙醯胺基-3-羧苯基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫乙酸酯。Nmr (DMSO-d₆+乙酸-d₄): δ 1.95(m, 1H); 2.12(s, 3H); 2.34(s, 3H); 2.77(m, 1H); 3.32(m, 1H); 3.93-4.50(m, 3H); 5.04-5.32(m, 2H); 7.47-8.42(m, 7H)。

用類似於實例 16 之方法自 (2S, 4S)-1-(4-硝苄氧羰基)-2-(4-乙醯胺基-3-羧苯基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫乙酸酯製備 (2S, 4S)-1-(4-硝苄氧羰基)-2-(4-乙醯胺基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(68)

-3- 羧苯基胺甲醯基) 吡咯啉-4- 基硫醇。

用類似實例16之方法自(2S, 4S)-1-(4-硝苄氧羰基)-2-(4-乙醯胺基-3-羧苯基胺甲醯基) 吡咯啉-4- 基硫醇及(1R, 5R, 6S, 8R)-6-(1-羥乙基)-1-甲基-2-二苯基磷醯氧基-卡巴吡啉-3-羧酸烯丙酯製備(1R, 5R, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(1-(4-硝苄氧羰基)-2-(4-乙醯胺基-3-羧苯基胺甲醯基) 吡咯啉-4- 基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸烯丙酯(二異丙基乙胺鹽)。Nmr (CDCl₃) δ: 1.14-1.80(m, 23H); 2.17(s, 3H); 2.67(m, 1H); 3.00-3.30(m, 3H); 3.35-3.90(m, 4H); 3.90-4.40(m, 3H); 4.40-4.75(m, 3H); 5.00-5.75(m, 4H); 5.70-6.10(m, 1H); 7.38-8.65(m, 7H)。

實例18

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-5-甲基磷醯胺苯基胺甲醯基) 吡咯啉-4- 基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸二鉀鹽

用類似於實例16之方法自(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(1-(4-硝苄氧羰基)-2-(3-羧基-5-甲基磷醯胺苯基胺甲醯基) 吡咯啉-4- 基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸烯丙酯製備標題化合物。

Nmr(DMSO-d₆+乙酸-d₄): δ 1.16(d, 3H); 1.17(d, 3H); 1.74(m, 1H); 2.64(m, 1H); 2.81(dd, 1H); 3.01(s, 3H); 3.20(m, 1H); 3.40(m, 2H); 3.68(m, 1H); 3.96(m, 2H); 4.17(dd, 1H); 7.54(s, 1H); 7.82(s,

五、發明說明 (69)

1H); 8.00(s, 1H)。

Ms(+ve FAB): 607(M+H)⁺對於一鉀鹽; 645(M+H)⁺對於二鉀鹽。

起始物質如下製備:

用類似於實例16之方法自3-胺基-5-甲基磺醯胺基苯甲酸製備(2S, 4S)-1-(4-(硝苄氧羰基)-2-(3-羧基-5-甲氧基磺醯胺苯基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫乙酸酯。Nmr(DMSO-d₆+乙酸-d₄): δ 2.00(m, 1H); 2.30(s, 3H); 2.84(m, 1H); 2.95(s, 3H); 3.20-3.51(m, 1H); 3.83-4.20(m, 2H); 4.30-4.58(m, 1H); 5.20(m, 2H); 7.48-8.22(m, 7H)。

用類似實例16之方法自(2S, 4S)-1-(4-硝苄氧羰基)-2-(3-羧基-5-甲基磺醯胺苯基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫乙酸酯製備(2S, 4S)-1-(4-硝苄氧羰基)-2-(3-羧基-5-甲基磺醯胺苯基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫醇。Nmr(DMSO-d₆+乙酸-d₄): δ 2.10(m, 1H); 2.78(m, 1H); 2.99(s, 3H); 3.43(m, 1H); 3.68(m, 1H); 4.05(m, 1H); 4.42(m, 1H); 5.13-5.32(m, 3H); 7.50-8.82(m, 7H)。

用類似實例16之方法自(2S, 4S)-1-(4-硝苄氧羰基)-2-(3-羧基-5-甲基磺醯胺苯基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫基及(1R, 5R, 6S, 8R)-6-(1-羥乙基)-1-甲基-2-二苯基磷醯氧基卡巴吡啉-3-羧酸烯丙酯。製備(1R, 5R, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(1-(4-硝苄氧羰基)-2-(3-羧基-5-甲基磺

五、發明說明(70)

醯胺苯基胺甲醯基)-吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸烯丙酯。Nmr(DMSO-d₆+乙酸-d₄): δ 1.20(d, 3H); 1.22(d, 3H); 1.96(m, 1H); 2.83(m, 1H); 3.00(s, 3H); 2.26-3.57(m, 3H); 3.87-4.28(m, 4H); 4.42-4.76(m, 3H); 5.08-5.42(m, 4H); 5.92(m, 1H); 7.22-8.22(m, 7H)。

實例 19

(1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-羧基-5-磷苯基胺甲醯基)-吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸，二鈉鹽

於(1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(1-(4-硝苄氧羰基)-2-(3-羧基-5-磷苯基胺甲醯基)-吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸4-硝苄酯(0.5克, 0.56毫莫耳)於DMF(5毫升)與水(5毫升)中之經攪拌溶液中，加1M磷酸鈉緩衝溶液(5毫升)接著加鋅粉(1克)。反應混合物攪拌1小時並藉加飽和NaHCO₃水溶液調溶液之pH至8。於矽藻土上過濾後，濃縮濾液並藉由製備性層析法(Nucleosil C-18)用水為溶離劑純化。將所須之部分濃縮並冷凍乾燥提供標題化合物(44毫克, 12%)。Nmr(DMSO-d₆+乙酸-d₄): δ 1.15(d, 3H); 1.16(d, 3H); 1.78(m, 1H); 2.73(m, 1H); 2.92(m, 1H); 3.21(dd, 1H); 3.40(m, 1H); 3.48(m, 1H); 3.75(m, 1H); 3.97(m, 1H); 4.03(m, 1H); 4.18(m, 1H); 7.93(s, 1H); 8.11(s, 1H); 8.29(s, 1H)。

五、發明說明(71)

Ms(-ve FAB): 576(M-H)-對於一鈉鹽; 598(M-H)-對於二鈉鹽。

起始物質如下製備:

用類似實例16之方法自3-胺基-5-磺基苯甲酸製備(2S, 4S)-1-(4-硝苄氧羰基)-2-(3-羧基-5-磺苯基胺甲醯基)-吡咯啉-4-基硫乙酸酯。Nmr(DMSO-d₆+乙酸-d₄): δ 1.97(m, 1H); 2.30(s, 3H); 2.80(m, 1H); 3.37(m, 1H); 3.86-4.15(m, 2H); 4.46(m, 1H); 5.05-5.28(m, 2H); 7.46-9.25(m, 7H)。

用類似實例16之方法自(2S, 4S)-1-(4-硝苄氧羰基)-2-(3-羧基-5-磺苯基胺甲醯基)-吡咯啉-4-基硫乙酸酯製備(2S, 4S)-1-(4-硝苄氧羰基)-2-(3-羧基-5-磺苯基胺甲醯基)-吡咯啉-4-基硫醇。Nmr(DMSO-d₆+乙酸-d₄): δ 1.25(d, 3H); 1.27(d, 3H); 2.07(m, 1H); 2.70(m, 1H); 3.4(m, 1H); 3.67(m, 1H); 3.99(m, 1H); 4.49(m, 1H); 5.07-5.30(m, 2H); 7.47-8.40(m, 7H)。

用類似實例1之方法自(2S, 4S)-1-(4-硝苄氧羰基)-2-(3-羧基-5-磺苯基胺甲醯基)-吡咯啉-4-基硫醇及(1R, 5R, 6S, 8R)-6-(1-羥乙基)-1-甲基-2-二苯基磷醯氧基卡巴吡啉-3-羧酸4-硝苄酯製備(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(1-(4-硝苄氧羰基)-2-(3-羧基-5-磺苯基胺甲醯基)-吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸4-硝苄酯。Nmr(DMSO-d₆+乙酸-d₄): δ 1.20(d, 3H); 1.21(d, 3H); 1.96(m, 1H); 2.77(m, 1H);

五、發明說明(72)

3.18-3.47(m, 2H); 3.66-4.90(m, 6H); 5.04-5.50(m, 4H); 7.30-8.35(m, 11H)。

實例 20

(5R,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-羧苯基胺甲酯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)卡巴吡啶-3-羧酸, 二鈉鹽

於(5R,6S,8R,4'S)-2-(1-烯丙氧羰基)-2-(3-烯丙氧羰苯基胺甲酯基)-吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)卡巴吡啶-3-羧酸烯丙酯(0.185克, 0.296毫莫耳)於CH₂Cl₂(4毫升)中之經攪拌溶液中, 於周圍溫度下依次加N-甲基苯胺(0.190克, 1.776毫莫耳)、水(4毫升)、NaHCO₃(100毫克)及肆(三苯基膦)鉍(34毫克, 0.029毫莫耳)。10分後, 分離水相並注射於C18製備性HPLC管柱上, 提供標題化合物(43毫克, 27%)。Nmr (DMSO-d₆+乙酸-d₄): 1.16(d, 3H); 1.81(m, 1H); 2.64(m, 1H); 2.84(m, 1H); 3.26(m, 3H); 3.4(m, 1H); 3.67(m, 1H); 3.94(m, 2H); 4.12(m, 1H); 7.42(t, 1H); 7.65(d, 1H); 7.83(d, 1H); 8.27(s, 1H)。

用類似於實例1中所述方法以67%產率製備起始之(5R,6S,8R,2'S,4'S)-2-(1-烯丙氧羰基)-2-(3-烯丙氧羰苯基胺甲酯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)卡巴吡啶-3-羧酸烯丙酯, 藉由將實例4中所述之(2S, 4S)-1-烯丙氧羰基-2-(3-烯丙氧羰苯基胺甲酯基)吡咯啉-4-硫醇與(5R, 6S, 8R)-6-(1-羥乙基)-2-二苯基磷鹽

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (73)

氧基卡巴吡啶-3-羧酸烯丙酯 (歐洲專利 EP-A-126780 及 EP-A-208889) 反應。

實例 21

(1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-羧基-5-氰苯基胺甲醯基吡咯啶-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啶-3-羧酸, 二鈉鹽

於 (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(1-烯丙氧羰基-2-(3-烯丙氧羰基-5-氰苯基胺甲醯基)吡咯啶-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啶-3-羧酸烯丙酯 (358 毫克, 0.54mM) 及 2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮 (388 毫克, 2.7mM) 於 DMF (8 毫升) 及 THF (4 毫升) 之混合液中之溶液, 於氬大氣下加肆 (三苯基膦) 鈰 (62 毫克, 0.054 mM)。於氬氣及避光下攪拌溶液。殘留物溶於 THF (6 毫升) 與 DMF (2 毫升) 之混合液中, 加 2-乙基-己酸鈉 (295 毫克, 1.77mM) 於 THF (4 毫升) 中之溶液, 接著加乙醚 (20 毫升)。將所得沈澱離心, 並除去上清液。產物藉由再懸浮於 THF (4 毫升) 及乙醚 (10 毫升) 之混合液中, 然後於乙醚 (20 毫升) 中而洗 2 次, 接著離心。粗產物溶於水 (20 毫升) 中並以 NaHCO₃ 調 pH。過濾後, 溶液以 HP20SS 樹脂上層析, 合併適當之部分提供標題產物 (206 毫克, 70%)。Nmr(DMSO-d₆+乙酸-d₄): δ 1.17(d, 6H); 1.95(m, 部分模糊, 1H); 2.83(m, 1H); 3.09(dd, 1H); 3.25(dd, 1H); 3.41(五重峰, 1H); 3.64(dd, 1H); 3.88(五重峰, 1H); 4.02(五重峰, 1H); 4.22(dd, 1H);

五、發明說明 (74)

4.31(t, 1H); 8.00(s, 1H); 8.28(t, 1H); 8.46(t, 1H)。

Ms(+ve FAB): 523(MH)⁺, (Na 鹽)

起始物質如下製備：

3-氟基-5-硝基苯甲酸

將3-胺基-5-硝基苯甲酸(3.64克, 20mM)溶於濃HCl(20毫升), 以水(75毫升)稀釋, 冷卻至0°, 於30分內加至NaNO₂(1.38克, 20mM)於水(10毫升)中之溶液。以飽和Na₂CO₃溶液調pH至6.2。將CuSO₄·5H₂O(10克, 42mM)於水(40毫升)及KCN(10克, 154mM)於水(20毫升)中之混合物加熱至65°, 於15分內加重氮鹽, 並迴流混合物40分。冷卻後以2M HCl酸化, 將有機物抽入乙酸乙酯(2×200毫升)。合併之抽提物以NaH₂PO₄水溶液、水、鹽水洗, 於Na₂SO₄上乾燥。蒸發提供3-氟基-5-硝基苯甲酸(3.6克, 94%)。Nmr(DMSO-d₆): δ 8.69(t, 1H); 8.80(t, 1H); 8.97(t, 1H)。

Ms(-ve FAB): 191 (M-H)⁻

Ir(潤滑油): ν 2220cm⁻¹

將3-氟基-5-硝基苯甲酸實質上如實例1烯丙基化, 除了層析法之純化使用汽油/乙酸乙酯(5:1)混合液外, 提供3-氟基-5-硝基苯甲酸烯丙酯。Nmr(DMSO-d₆): δ 4.91(dt, 2H); 5.39-5.53(m, 2H); 5.99-6.19(m, 1H); 8.78(t, 1H); 8.81(t, 1H); 9.04(t, 1H)。

Ms(+ve FAB): 202 M⁺; 232(M+NH₄)⁺; (兩者皆為被氮還原

五、發明說明(75)

之胺基化合物)

上面之硝基化合物藉實例1方法之還原提供3-胺基-5-
 氟基苯甲酸烯丙酯, mp 112-113°。Nmr(DMSO-d₆): δ
 4.79(dt, 2H); 5.25-5.45(m, 2H); 5.94-6.13(m 重疊之
 br, 1H); 7.10(t, 1H); 7.37(t, 1H); 7.48(t, 1H)。
 Ms(+ve FAB): 202 M⁺; 232(M+NH₄)⁺

將上面之胺如實例1與脯胺酸縮合, 藉層析法純化, 使
 用二氯甲烷/乙酸乙酯(19:1至9:1)之梯度溶離, 提供
 (2S, 4S)-1-烯丙氧羰基-2-(3-烯丙氧羰基-5-氟苯基胺
 甲醯基)吡咯啉-4-基硫乙酸酯。Nmr(CDCl₃): δ
 2.33(s, 3H); 2.59(br, 2H); 3.38(dd, 1H);
 3.97-4.17(m, 2H); 4.56(t, 1H); 4.69(d, 2H);
 4.84(d, 2H); 5.26-5.48(m, 4H); 5.85-6.14(m, 2H);
 8.03(br s, 1H); 8.18(t, 1H); 8.29(br s, 1H);
 9.69(br, 1H)。
 Ms(+ve FAB): 458(MH)⁺; 480(M+Na)⁺

上面之硫乙酸酯如實例1脫乙醯基化, 提供(2S, 4S)
 -1-烯丙氧羰基-2-(3-烯丙氧羰基-5-氟苯基胺甲醯基)
 吡咯啉-4-基硫醇。Nmr(CDCl₃): δ 1.90(d, 1H);
 2.52(br, 1H); 2.65(br, 1H); 3.34-3.52(m, 2H);
 4.07(dd, 1H); 4.54(t, 1H); 4.69(d, 2H); 4.84(d,
 2H); 5.27-5.47(m, 4H); 5.87-6.11(m, 2H); 8.01(s,
 1H); 8.21(t, 1H); 8.28(s, 1H); 9.56(br, 1H)。

上面之硫醇如實例1與卡巴吡啉磷酸酯縮合, 藉層析法

五、發明說明(76)

純用，用二氯甲烷／乙酸乙酯(3:2至2:3)之梯度溶離，提供(1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(1-烯丙氧羰基-2-(3-烯丙氧羰基-5-氟苯基胺甲醯基)-吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啶-3-羧酸烯丙酯。

Nmr(CDCl₃): δ 1.27(d, 3H); 1.35(d, 3H); 2.67(v br, 2H); 3.21-3.33(重疊之 m, 2H); 3.53(br, 1H); 3.83(五重峰, 1H); 3.93(dd, 1H); 4.20-4.31(重疊之 m, 2H); 4.54(t, 1H); 4.63-4.86(m, 6H); 5.21-5.47(m, 6H); 5.82-6.11(m 重疊之 br, 3H); 8.05(t, 1H); 8.33(br s, 1H); 8.37(br s, 1H); 9.35(br, 1H)。

Ms(+ve FAB): 665(MH)⁺; 687(M+Na)⁺

實例 22

用實例 21 之技術製備(1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-羧基-5-甲氧苯基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啶-3-羧酸，二鈉鹽。Nmr(DMSO-d₆+乙酸-d₄): δ 1.17(d, 3H); 1.18(d, 3H); 1.83(m, 部分模糊, 1H); 2.76(五重峰, 1H); 2.98(dd, 1H); 3.22(dd, 1H); 3.39(五重峰, 1H); 3.56(dd, 1H); 3.81(s 重疊之 m, 4H); 4.00(五重峰, 1H); 4.15, 4.18(t 重疊之 dd, 2H); 7.22(t, 1H); 7.58(t, 1H); 7.84(t, 1H)。

Ms(-ve FAB): 505(M-H)⁻, (Na 鹽)

起始物質如下製備：

將 3-羥基-5-硝基苯甲酸實質上如實例 1 之烯丙基化步

五、發明說明 (77)

驟甲基化，除了以硫酸二甲酯代替烯丙基溴且由層析法之純化為不須要外，提供3-甲氧基-5-硝基苯甲酸甲酯。

Nmr(CDCl₃): δ 3.94(s, 3H); 3.97(s, 3H); 7.87(t, 1H); 7.90(t, 1H); 8.44(t, 1H)。

將上面之酯 (3.45克, 16mM) 溶於THF (100毫升)，以1M NaOH (25毫升) 處理，並於周圍溫度攪拌5小時。除去溶劑後，殘留物以水 (50毫升) 處理，以2M硫酸酸化，以乙酸乙酯 (3×60毫升) 抽提。合併之有機抽提物以NaH₂PO₄ 水溶液、鹽水洗並於MgSO₄ 上乾燥。蒸發提供3-甲氧基-5-硝基苯甲酸，將其實質上如實例1烯丙基化，除了層析法之純化使用汽油／乙酸乙酯 (6:1) 之混合液外，提供3-甲氧基-5-硝基苯甲酸烯丙酯。Nmr(CDCl₃): δ 3.95(s, 3H); 4.87(dt, 2H); 5.31-5.48(m, 2H); 5.95-6.15(m, 1H); 7.89(t, 1H); 7.92(t, 1H); 8.46(t, 1H)。
Ms(Cl): 237 M⁺; 255 (M+NH₄)⁺

上面之硝基化合物藉實例1之方法還原，提供3-胺基-5-甲氧基苯甲酸烯丙酯。Nmr(DMSO-d₆): δ 3.72(s, 3H); 4.50(v br, 2H); 4.75(dt, 2H); 5.25-5.43(m, 2H); 5.95-6.11(m, 1H); 6.47(t, 1H); 6.75(t, 1H); 6.93(t, 1H)。

Ms(Cl): 208 (MH)⁺

將上面之胺如實例1與脯胺酸縮合，藉層析法純化使用汽油／乙酸乙酯 (5:2至2:1) 之梯度溶離，提供 (2S, 4S)

五、發明說明(78)

-1- 烯丙氧羰基-2-(3-烯丙氧羰基-5- 甲氧苯基甲醯基) 吡咯啉-4- 基硫乙酸酯。Nmr(CDCl₃): δ 2.32(s, 3H); 2.59(br, 2H); 3.38(dd, 1H); 3.85(s, 3H); 4.02(五重峰, 1H); 4.15(dd, 1H); 4.55(t, 1H); 4.68(d, 2H); 4.81(d, 2H); 5.22-5.46(m, 4H); 5.83-6.13(m, 2H); 7.35(t, 1H); 7.58(br s, 1H); 7.64(t, 1H); 9.12(br, 1H)。

Ms(+ve FAB): 463(MH)⁺; 485(M+Na)⁺

將上面之硫乙酸酯如實例 1 脫乙醯基化並與卡巴吡啉磷酸酯縮合，藉層析法純化，用二氯甲烷／乙酸乙酯(60:

40至45:55)之梯度溶離，提供(1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)

-2-(1-烯丙氧羰基-2-(3-烯丙氧羰基-5- 甲氧苯基胺甲醯基) 吡咯啉-4- 基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啉

-3- 羧酸烯丙酯。Nmr(CDCl₃): δ 1.25(d, 3H); 1.37(d,

3H); 2.64(v br, 2H); 3.21-3.33(重疊之 m, 2H);

3.48(br, 1H); 3.80(五重峰, 1H); 3.85(s, 3H);

4.01(dd, 1H); 4.19-4.29(重疊之 m, 2H); 4.53(t,

1H); 4.62-4.83(m, 6H); 5.20-5.45(m, 6H);

5.84-6.11(m 重疊之 br, 3H); 7.25(t, 1H); 7.63(m,

2H); 8.90(br, 1H)。

Ms(+ve FAB): 670(MH)⁺; 692(M+Na)⁺

實例 23

用實例 21 之技術，製備(1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(5-羧基-2- 甲亞磷醯苯基胺甲醯基) 吡咯啉-4- 基硫基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (79)

)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啶-3-羧酸，二鈉鹽為亞
 磺中心之非對映異構物之混合物。Nmr(DMSO- d_6 +乙酸
 $-d_4$): δ 1.18(d, 6H); 1.87(m, 部分模糊, 1H);
 2.64-2.91, 2.82, 2.84(m, 重疊之 2 x s, 5H);
 3.21(dd, 1H); 3.40(五重峰, 1H); 3.52(dd, 1H);
 3.71(五重峰, 1H); 4.01(五重峰, 1H); 4.01(m, 1H);
 4.18(dd, 1H); 7.83(t, 1H); 7.94(td, 1H); 8.45(d,
 1H)。

Ms(+ve FAB): 560(MH)⁺, (Na 鹽); 582(MH)⁺, (Na₂ 鹽)

起始物質如下製備:

4-甲亞磺醯基-3-硝基苯甲酸

將 4-甲硫基-3-硝基苯甲酸 (4.36 克, 20mM) 溶於乙酸
 (200 毫升), 並於周圍溫度下以 H₂O₂ (2.5 毫升, 30%,
 22mM) 處理。於周圍溫度下攪拌 4 天後, 以焦亞硫酸鈉
 分解過量氧化物, 並蒸發溶劑。殘留物藉層析法於二氧化
 矽上純化, 以甲醇溶離, 提供 4-甲亞磺醯基-3-硝基苯甲
 酸 (4.1 克, 89%), mp 238-239°。Nmr(DMSO- d_6): δ
 2.90(s, 3H); 8.29(d, 1H); 8.56(dd, 1H); 8.68(d,
 1H)。

Ms(-ve FAB): 229(M-H)⁻

將上面之酸實質上如實例 1 烯丙基化, 除了層析法之純
 化為不必要外, 提供 4-甲亞磺醯基-3-硝基苯甲酸烯丙酯
 , mp 119-121°。Nmr(DMSO- d_6): δ 2.91(s, 3H);

五、發明說明(80)

4.91(dt, 2H); 5.29-5.50(m, 2H); 5.99-6.18(m, 1H);
8.34(d, 1H); 8.61(dd, 1H); 8.69(d, 1H)。

上面之硝基化合物藉由實例1方法之還原，提供3-胺基-4-甲亞磺醯基苯甲酸烯丙酯。Nmr(CDCl₃): δ 2.92(s, 3H); 4.82(dt, 2H); 5.17(br, 2H); 5.28-5.46(m, 2H); 5.96-6.11(m, 1H); 7.30(dd, 1H); 7.41(m, 2H)。
Ms(EI): 223(M-O)⁺; 239 M⁺

將上面之胺如實例1與脯胺酸縮合，藉層析法純化，用己烷/乙酸乙酯(3:2至1:1)之梯度溶離，提供(2S, 4S)-1-烯丙氧羰基-2-(5-烯丙氧羰基-2-甲亞磺醯苯基胺甲磺基)吡咯啉-4-基硫乙酸酯。Nmr(DMSO-d₆ at 100°): δ 1.98(m, 1H); 2.32(s, 3H); 2.73(s, 3H); 2.86(m, 部分模糊, 1H); 3.36(m, 1H); 3.91-4.10(重疊之 m, 2H); 4.48(dd, 1H); 4.53(m, 2H); 4.86(d, 2H); 5.11-5.49(m, 4H); 5.80-5.97(m, 1H); 6.01-6.15(m, 1H); 8.09(s, 2H); 8.35(s, 1H)。
Ms(+ve FAB): 495(MH)⁺

將上面之硫乙酸酯如實例1脫乙醯基化並與卡巴吡喃磷酸酯縮合，藉層析法純化用由乙酸乙酯至乙酸乙酯/異丙醇(98:2)之梯度溶離，提供(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(1-烯丙氧羰基-2-(5-烯丙氧羰基-2-甲亞磺醯苯基胺甲磺基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡喃-3-羧酸烯丙酯。Nmr(DMSO-d₆, 幾何異構物之混合物): δ 1.18(d, 6H); 1.99(br, 1H); 2.80(s, 重疊之 m, 5H);

五、發明說明 (81)

3.25(溶劑重疊之 m, 2H); 3.54(m, 1H); 3.90-4.18(m, 3H); 4.15(dd, 1H); 4.55(m, 4H); 4.85(d, 2H); 5.06(d, 1H); 5.14-5.46(m, 6H); 5.79-6.13(m, 3H); 7.80-8.05(m, 2H); 8.12(m, 1H); 10.10(m, 1H)。
Ms(+ve FAB): 702(MH)⁺

實例 24

用實例 21 之技術製備 (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-羧基-5-甲磺醯苯基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啶-3-羧酸，二鈉鹽。Nmr (DMSO-d₆+乙酸-d₄): δ 1.16(d, 3H); 1.18(d, 3H); 1.75(五重峰, 1H); 2.63(m, 1H); 2.79(dd, 1H); 3.20(s 重疊之 m, 4H); 3.38(m, 2H); 3.64(五重峰, 1H); 3.95(m, 2H); 4.14(dd, 1H); 8.09(t, 1H); 8.44(m, 2H)。
Ms(-ve FAB): 574(M-H)⁻, (Na 鹽)

起始之物質如下製備：

3-甲硫基-5-硝基苯甲酸

將 3-胺基-5-硝基苯甲酸 (1.82 克, 10mM) 溶於濃硫酸 (1.9 毫升)，以水 (10 毫升) 稀釋並冷卻至 5°。加 NaNO₂ (0.7 克, 10mM) 於水 (3 毫升) 中之溶液，混合物攪拌 30 分。將重氮鹽之冷溶液加至 3° 之硫甲基亞銅之漿中，並攪拌混合物 45 分。將有機物抽入乙酸乙酯 (5×60 毫升)，並將合併之有機層以 NaH₂PO₄ 水溶液、水、鹽水洗，於 Na₂SO₄ 上乾燥。蒸發提供 3-甲硫基-5-硝基苯甲酸 (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂

五、發明說明 (82)

1.77克, 83%)。Nmr(DMSO- d_6): δ 2.63(s, 3H);
8.10(t, 1H); 8.21(t, 1H); 8.32(t, 1H); 13.68(br, 1H)。

Ms(-ve FAB): 213(M-H)⁻

將上面之酸酐質上如實例 1 烯丙基化, 除了層析法溶離劑為汽油/乙酸乙酯(6:1)之混合液外, 提供 3-甲硫基-5-硝基苯甲酸烯丙酯。Nmr(CDC1₃): δ 2.60(s, 3H); 4.87(dt, 2H); 5.32-5.49(m, 2H); 5.93-6.07(m, 1H); 8.20(m, 2H); 8.57(t, 1H)。

Ms(EI): 253 M⁺

3-甲硫醯基-5-硝基苯甲酸烯丙酯

將 3-甲硫基-5-硝基苯甲酸烯丙酯 (1.12克, 4.4mM) 溶於甲醇 (30毫升), 並冷卻至 2°。慢慢地加“過氧-過硫酸鉀 (potassium peroxymonopersulfate)” (2KHSO₅·KHSO₄·K₂SO₄, 8.13克, 13.2mM) 於水 (25毫升) 中之溶液, 繼續攪拌 4 小時。混合物以水 (60毫升) 稀釋並以乙酸乙酯 (3×100毫升) 抽提。合併之有機抽提物以水、鹽水洗, 並於 Na₂SO₄ 上乾燥, 粗產物藉層析法於二氧化矽上純化, 用汽油/乙酸乙酯 (3:1 至 2:1) 之梯度溶離, 提供 3-甲硫醯基-5-硝基苯甲酸烯丙酯 (0.74克, 59%)。

Nmr(DMSO- d_6): δ 3.44(s, 3H); 4.94(dt, 2H); 5.32-5.53(m, 2H); 6.01-6.25(m, 1H); 8.78(t, 1H); 8.89(t, 1H); 8.91(t, 1H)。

將上面之硝基化合物藉實例 1 之方法還原, 提供 3-胺基

五、發明說明(83)

-5- 甲磺醯基苯甲酸烯丙酯。Nmr(DMSO- d_6): δ 3.15(s, 3H); 4.80(dt, 2H); 5.26-5.47(m, 2H); 5.95-6.15(m 重疊之 br, 3H); 7.29(t, 1H); 7.47(t, 1H); 7.51(t, 1H)。

將上面之胺如實例 1 與脯胺酸縮合，藉層析法純化使用己烷／乙酸乙酯(2:1至1:1)之梯度溶離，提供(2S, 4S)

-1- 烯丙氧羰基-2-(3-烯丙氧羰基-5- 甲磺醯苯基胺甲醯基)吡咯啉-4- 基硫乙酸酯。Nmr(CDCl₃): δ 2.34(s,

3H); 2.48(m, 1H); 2.62(m, 1H); 3.17(s, 3H);

3.41(dd, 1H); 4.03(五重峰, 1H); 4.15(dd, 1H);

4.58(dd, 1H); 4.71(d, 2H); 4.84(dt, 2H);

5.27-5.47(m, 4H); 5.88-6.14(m, 2H); 8.23(br s,

2H); 8.37(t, 1H); 9.69(br, 1H)。

Ms(+ve FAB): 511(MH)⁺; 533(M+Na)⁺

將上面之硫乙酸酯如實例 1 脫乙醯基化並與卡巴吡啉磷酸酯縮合，藉層析法純化，使用二氯甲烷／乙酸乙酯(55

: 45至20:80)之梯度溶離，提供(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)

-2-(1-烯丙氧羰基-2-(3-烯丙氧羰基-5- 甲磺醯苯基胺甲醯基)吡咯啉-4- 基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡

啉-3- 羧酸烯丙酯。Nmr(CDCl₃): δ 1.24(d, 3H);

1.36(d, 3H); 2.54(br, 1H); 2.66(br, 1H); 3.12(s,

3H); 3.19-3.22(重疊之 m, 2H); 3.54(br, 1H); 3.87(

五重峰, 1H); 3.94(dd, 1H); 4.25, 4.29(五重峰重疊之

dd, 2H); 4.55(t, 1H); 4.65-4.80(m, 4H); 4.85(d,

五、發明說明 (84)

2H); 5.20-5.46(m, 6H); 5.86-6.12(m 重疊之 br, 3H); 8.31(br, 1H); 8.43(br, 1H); 8.52(br, 1H); 9.40(br, 1H)。

Ms(+ve FAB): 718(MH)⁺; 740(M+Na)⁺

實例 25

用實例 2 之技術製備 (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-羧基-5-三氟甲基苯基胺甲酯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啶-3-羧酸，二鈉鹽。

Nmr(DMSO-d₆+乙酸-d₄): δ 1.16(d, 6H); 1.92(m, 部分模糊, 1H); 2.77(m, 部分模糊, 1H); 3.00(dd, 1H); 3.21(dd, 1H); 3.37(五重峰, 1H); 3.59(五重峰, 1H); 3.80(五重峰, 1H); 3.97(五重峰, 1H); 4.20(m, 2H); 7.91(br s, 1H); 8.27(br s, 1H); 8.44(br s, 1H)。

Ms(-ve FAB): 542(M-H)⁻, (酸); 564(M-H)⁻, (Na 鹽)

起如物質如下製備：

將 3-硝基-5-三氟甲基苯甲酸實質上如實例 1 烯丙基化，除了產物充分純的供使用而不必層析外，提供 3-硝基-5-三氟甲基苯甲酸烯丙酯。Nmr(DMSO-d₆): δ 4.91(dt, 2H); 5.30-5.51(m, 2H); 5.99-6.20(m, 1H); 8.58(br s, 1H); 8.77(br s, 1H); 8.84(t, 1H)。

Ms(CI): 275 M⁺; 293(M+NH₄)⁺

將上面之硝基化合物藉實例 2 之方法還原，提供 3-胺基-5-三氟甲基苯甲酸烯丙酯，足夠純供使用而不必層析。

Nmr(DMSO-d₆): δ 4.78(dt, 2H); 5.24-5.43(m, 2H);

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (85)

5.93-6.13(m, 1H); 7.08(t, 1H); 7.27(br s, 1H);
-7.44(t, 1H)。

Ms(CI): 245 M⁺; 263(M+NH₄)⁺

將上面之胺如實例 1 與脯胺酸縮合，藉層析法純化，用由二氯甲烷至二氯甲烷／乙醚(9:1)之梯度溶離，提供(2S, 4S)-1-烯丙氧羰基-2-(3-烯丙氧羰基-5-三氟甲基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫乙酸酯。Nmr(CDCl₃): δ 2.33(s, 3H); 2.59(m, 2H); 3.39(dd, 1H); 4.04(五重峰, 1H); 4.14(dd, 1H); 4.58(t, 1H); 4.62(dt, 2H); 4.85(dt, 2H); 5.23-5.48(m, 4H); 5.84-6.15(m, 2H); 8.03(br s, 1H); 8.23(br s, 2H); 9.60(br, 1H)。

Ms(+ve FAB): 501(MH)⁺; 523(M+Na)⁺

將上面之硫乙酸酯如實例 1 脫乙醯化並與卡巴吡喃磷酸酯縮合，藉層析法純化，使用由二氯甲烷至乙酸乙酯／二氯甲烷(9:1)之梯度溶離，提供(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(1-烯丙氧羰基-2-(3-烯丙氧羰基-5-三氟甲基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡喃-3-羧酸烯丙酯。Nmr(DMSO-d₆+乙酸-d₄): δ 1.21(d, 6H); 2.05(br, 1H); 2.85(br, 1H); 3.29(dd, 1H); 3.44(dd, 1H); 3.51(五重峰, 1H); 3.93(br, 1H); 4.05-4.18(m, 2H); 4.27(dd, 1H); 4.43-4.71(重疊之 m, 5H); 4.85(d, 2H); 5.16-5.46(m, 6H); 5.70-6.16(m, 3H); 7.94(br s, 1H); 8.37(br s, 1H); 8.53(br s, 1H)。

五、發明說明 (86)

Ms(+ve FAB): 708(MH)⁺; 730(M+Na)⁺

實例 26

用實例 1 之技術製備 (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(5-羧基-2-甲氧苯基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啶-3-羧酸，二鈉鹽。Nmr(DMSO-d₆+乙酸-d₄): δ 1.20(d, 6H); 1.93(m, 部分模糊, 1H); 2.86(五重峰, 1H); 3.02(dd, 1H); 3.26(dd, 1H); 3.44(五重峰, 1H); 3.68(dd, 1H); 3.84(五重峰, 1H); 3.95(s, 3H); 4.03(五重峰, 1H); 4.22(dd, 1H); 4.34(t, 1H); 7.13(d, 1H); 7.78(dd, 1H); 8.25(d, 1H)。

Ms(+ve FAB): 528(MH)⁺; (Na 鹽); 550(MH)⁺, (Na₂ 鹽)

起始物質如下製備：

將 4-甲氧基-3-硝基苯甲酸實質上如實例 1 烯丙基化，除了產物足夠純供使用而不須層析外，提供 3-硝基-4-甲氧基苯甲酸烯丙酯。Nmr(CDCl₃): δ 4.03(s, 3H); 4.83(dt, 2H); 5.29-5.46(m, 2H); 5.93-6.14(m, 1H); 7.14(d, 1H); 8.24(dd, 1H); 8.52(d, 1H)。

Ms(CI): 237 M⁺; 255(M+NH₄)⁺

將上面之硝基化合物藉實例 2 之方法還原，提供 3-胺基-4-甲氧基苯甲酸烯丙酯充分純供使用而不須層析。Nmr(CDCl₃): δ 3.72(br, 2H); 3.90(s, 3H); 4.77(dt, 2H); 5.24-5.43(m, 2H); 5.95-6.10(m, 1H); 6.79(d,

五、發明說明 (87)

1H); 7.41(d, 1H); 7.50(dd, 1H)。

Ms(CI): 208(MH)⁺

將上面之胺如實例 4 與脯胺酸縮合，除了藉由在二氧化矽上層析將物質純化，使用由二氯甲烷至二氯甲烷／乙醚 (4:1) 之梯度溶離外，提供 (2S, 4S)-1- 烯丙氧羰基-2- (5-烯丙氧羰基-2- 甲氧苯基胺甲醯基) 吡咯啉-4- 基硫乙酸酯。Nmr(CDCl₃): δ 2.33(s, 3H); 2.51(br, 1H); 2.66(br, 1H); 3.41(dd, 1H); 3.93(s, 3H); 4.01(五重峰, 1H); 4.17(dd, 1H); 4.55(t, 1H); 4.64(d, 2H); 4.80(dt, 2H); 5.18-5.44(m, 4H); 5.81-6.14(m, 重疊之 br, 2H); 6.91(d, 1H); 7.84(dd, 1H); 8.90(br, 1H); 9.01(d, 1H)。

Ms(+ve FAB): 463(MH)⁺; 485(M+Na)⁺

將上面之硫乙酸酯如實例 1 脫乙醯基化並與卡巴吡啉磷酸酯縮合，藉層析法純化使用由二氯甲烷至乙酸乙酯梯度溶離，提供 (1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2- (1-烯丙氧羰基-2- (5-烯丙氧羰基-2- 甲氧苯基胺甲醯基) 吡咯啉-4- 基硫基) -6- (1-羥乙基) -1-甲基卡巴吡啉-3- 羧酸烯丙酯。Nmr(CDCl₃): δ 1.23(d, 3H); 1.36(d, 3H); 2.52(br, 1H); 2.66(br, 1H); 3.22(dd, 1H); 3.28(五重峰, 1H); 3.44(dd, 1H); 3.83(五重峰, 1H); 3.93(s, 3H); 4.09(m, 1H); 4.19-4.31(重疊之 m, 2H); 4.53(t, 1H); 4.65(m, 4H); 4.81(d, 2H); 5.19-5.45(m, 6H); 5.83-6.11(m, 3H); 6.91(d, 1H); 7.83(dd, 1H);

五、發明說明 (88)

8.79(br, 1H); 9.04(d, 1H)。

-Ms(+ve FAB): 670(MH)⁺; 692(M+Na)⁺

實例 27

用實例 2 之技術製備 (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-羧基-4-甲氧苯基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡咯-3-羧酸，二鈉鹽，除了以 DMSO 代替 DMF 外。Nmr(DMSO-d₆+乙酸-d₄): δ 1.17(d, 6H); 1.83(m, 部分模糊, 1H); 2.75(五重峰, 1H); 2.97(dd, 1H); 3.23(dd, 1H); 3.40(五重峰, 1H); 3.56(dd, 1H); 3.82(s+m, 4H); 3.99(五重峰, 1H); 4.12(t, 1H); 4.19(dd, 1H); 7.09(d, 1H); 7.75(dd, 1H); 7.95(d, 1H)。

Ms(+ve FAB): 528(MH)⁺, (Na 鹽); 550(MH)⁺, (Na₂ 鹽)

起始物質如下製備：

將 2-甲氧基-5-硝基苯甲酸實質上如實例 1 烯丙基化，除了產物足夠純供使用而無須層析外，提供 2-甲氧基-5-硝基苯甲酸烯丙酯。Nmr(CDCl₃): δ 4.03(s, 3H); 4.85(dt, 2H); 5.30-5.49(m, 2H); 5.95-6.14(m, 1H); 7.08(d, 1H); 8.48(dd, 1H); 8.72(d, 1H)。

Ms(CI): 238(MH)⁺; 255(M+NH₄)⁺

上面之硝基化合物藉實例 2 之方法還原，提供 5-胺基-2-甲氧基苯甲酸烯丙酯足夠純供使用而無須層析。Nmr(CDCl₃): δ 3.39(br, 2H); 3.83(s, 3H); 4.80(dt,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂

五、發明說明 (89)

2H); 5.23-5.47(m, 2H); 5.94-6.13(m, 1H); 6.83(d, 2H); 7.18(t, 1H)。

Ms(CI): 208(MH)⁺

將上面之胺如實例 4 與脯胺酸縮合，除了藉層析法在二氧化矽上將物質純化，使用由二氯甲烷至二氯甲烷／乙醚 (4:1) 之梯度溶離外，提供 (2S, 4S)-1- 烯丙氧羰基-2-(3-烯丙氧羰基-4-甲氧苯基胺甲鹽基) 吡咯啉-4-基硫乙酸酯。Nmr(CDCl₃): δ 2.32(s, 3H); 2.58(br, 2H); 3.39(dd, 1H); 3.89(s, 3H); 4.02(五重峰, 1H); 4.13(dd, 1H); 4.53(t, 1H); 4.66(dt, 2H); 4.80(dt, 2H); 5.23-5.48(m, 4H); 5.84-6.13(m, 2H); 6.94(d, 1H); 7.80(m, 2H); 8.94(br, 1H)。

Ms(CI): 463(MH)⁺

將上面硫乙酸酯如實例 1 與卡巴吡啉磷酸酯縮合，藉層析法純化用由二氯甲烷至乙酸乙酯之梯度溶離，提供 (1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(1-烯丙氧羰基-2-(3-烯丙氧羰基-4-甲氧苯基胺甲鹽基) 吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羧乙基)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸烯丙酯。Nmr(CDCl₃): δ 1.25(d, 3H); 1.36(d, 3H); 2.65(br, 2H); 3.25(dd, 1H); 3.28(五重峰, 1H); 3.47(br, 1H); 3.79(五重峰, 1H); 3.89(s, 3H); 4.01(dd, 1H); 4.18-4.29(重疊之 m, 2H); 4.51(t, 1H); 4.66(m, 4H); 4.79(dt, 2H); 5.19-5.46(m, 6H); 5.84-6.11(m, 3H); 6.95(d, 1H); 7.79-7.87(m, 2H); 8.70(br, 1H)。

五、發明說明 (90)

$Ms(+ve FAB): 670(MH)^+; 692(M+Na)^+$

實例 28

用實例 2 之技術製備 (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-羧基-2-甲氧苯基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸，二鈉鹽，除了以 DMSO 代替 DMF 外。 $Nmr(DMSO-d_6+乙酸-d_4): \delta 1.18(d, 6H); 1.85(m, 部分模糊, 1H); 2.66-2.86(重疊之 m, 2H); 3.21(dd, 1H); 3.41(五重峰, 1H); 3.52-3.72(重疊之 m, 2H); 3.82(s, 3H); 3.99(五重峰, 1H); 4.08(dd, 1H); 4.17(dd, 1H); 7.17(t, 1H); 7.45(dd, 1H); 8.41(dd, 1H)。$

$Ms(+ve FAB): 528(MH)^+, (Na 鹽); 550(MH)^+, (Na_2 鹽)$

起始物質如下製備：

將 2-羥基-3-硝基苯甲酸實質上如實例 1 之烯丙基化步驟甲基化，除了以甲基碘代替烯丙基溴並不須藉由層析法純化外，提供 2-甲氧基-3-硝基苯甲酸甲酯。 $Nmr(DMSO-d_6): \delta 3.88(s, 3H); 3.90(s, 3H); 7.44(t, 1H); 8.04(dd, 1H); 8.12(dd, 1H)。$

$Ms(CI): 212(MH)^+; 229(M+NH_4)^+$

將上面之酯 (3.45 克, 16mM) 實質上藉實例 22 之方法水解，除了溶劑以 DMSO 代替 THF 外，提供 2-甲氧基-3-硝基苯甲酸。 $Nmr(DMSO-d_6): \delta 3.89(s, 3H); 7.40(t, 1H);$

五、發明說明 (91)

8.01(dd, 1H); 8.06(dd, 1H)。

Ms(CI): 215(M+NH₄)⁺

將上面之硝基酸實質上如實例 1 烯丙基化，除了產物足夠純供使用而無須層析法外，提供 2-甲氧基-3-硝基苯甲酸烯丙酯。Nmr(CDCl₃): δ 4.00(s, 3H); 4.86(dt, 2H); 5.31-5.50(m, 2H); 5.96-6.16(m, 1H); 7.27(d, 1H); 7.92(dd, 1H); 8.06(dd, 1H)。

Ms(CI): 238(MH)⁺; 255(M+NH₄)⁺

上面之硝基化合物藉實例 1 之方法還原，提供 3-胺基-2-甲氧基苯甲酸烯丙酯足夠純供使用而不須層析法。

Nmr(CDCl₃): δ 3.86(s, 3H); 3.92(br, 2H); 4.82(dt, 2H); 5.26-5.49(m, 2H); 5.96-6.16(m, 1H); 6.91(dd, 1H); 7.00(t, 1H); 7.23(dd, 1H)。

Ms(CI): 208(MH)⁺; 225(M+NH₄)⁺

將上面之胺如實例 4 與脯胺酸縮合，提供 (2S, 4S)-1-烯丙氧羰基-2-(3-烯丙氧羰基-2-甲氧苯基胺甲鹽基) 吡咯啉-4-基硫乙酸酯。Nmr(CDCl₃): δ 2.30(s, 3H);

2.53(br, 1H); 2.65(br, 1H); 3.41(dd, 1H); 3.86(s, 3H); 4.04(五重峰, 1H); 4.16(dd, 1H); 4.58(t, 1H); 4.66(d, 2H); 4.83(dt, 2H); 5.20-5.47(m, 4H);

5.83-6.13(m, 重疊之 br, 2H); 7.16(t, 1H);

7.60(dd, 1H); 8.57(dd, 1H); 9.15(br, 1H)。

Ms(+ve FAB): 463(MH)⁺; 485(M+Na)⁺

將上面之硫乙酸酯如實例 1 脫乙鹽基化並與卡巴吡啶縮

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(92)

合，藉層析法純化使用由二氯甲烷至乙酸乙酯之梯度溶離，提供(1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(1-烯丙氧羰基-2-(3-烯丙氧羰基-2-甲氧苯基胺甲酯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啶-3-羧酸烯丙酯。Nmr(CDCl₃): δ 1.24(d, 3H); 1.35(d, 3H); 2.53(br, 1H); 2.68(br, 1H); 3.24(dd, 1H); 3.28(五重峰, 1H); 3.43(br, 1H); 3.80(五重峰, 1H); 3.83(s, 3H); 4.12(m, 1H); 4.19-4.29(重疊之 m, 2H); 4.57(t, 1H); 4.64(m, 4H); 4.83(d, 2H); 5.18-5.48(m, 6H); 5.81-6.14(m, 3H); 7.17(t, 1H); 7.61(dd, 1H); 8.56(dd, 1H); 9.02(br, 1H)。

Ms(+ve FAB): 670(MH)⁺; 692(M+Na)⁺

實例 29

用實例 2 之技術製備(1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-5-羧基-2-甲苯基胺甲酯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啶-3-羧酸，二鈉鹽，除了以 DMSO 代替 DMF 外。Nmr(DMSO-d₆+乙酸-d₄): δ 1.19(d, 6H); 1.88(m, 部分模糊, 1H); 2.31(s, 3H); 2.77(dt, 1H); 2.93(dd, 1H); 3.22(dd, 1H); 3.42(五重峰, 1H); 3.57(dd, 1H); 3.77(五重峰, 1H); 4.01(五重峰, 1H); 4.16(t, 1H); 4.19(dd, 1H); 7.35(d, 1H); 7.69(dd, 1H); 8.39(d, 1H)。

Ms(+ve FAB): 512(MH)⁺, (Na 鹽); 534(MH)⁺, (Na₂ 鹽); 556(M+Na)⁺, (Na₂ 鹽);

五、發明說明 (93)

起始物質如下製備：

將 4-甲基-3-硝基苯甲酸如實例 1 烯乙基化，除了藉由層析法之純化為不必要外，提供 4-甲基-3-硝基苯甲酸烯丙酯。Nmr(DMSO- d_6): δ 2.59(s, 3H); 4.84(dt, 2H); 5.27-5.47(m, 2H); 5.96-6.16(m, 1H); 7.67(d, 1H); 8.16(dd, 1H); 8.44(d, 1H)。

Ms(EI): 222(MH)⁺

上面之硝基化合物藉實例 2 之方法還原，除了溶劑為甲醇外，提供 3-胺基-4-甲基苯甲酸烯丙酯，足夠純供使用而不須層析法。Nmr(DMSO- d_6): δ 2.10(s, 3H);

4.74(dt, 2H); 5.15(br, 2H); 5.22-5.43(m, 2H); 5.93-6.12(m, 1H); 7.04(d, 1H); 7.11(dd, 1H); 7.28(d, 1H)。

Ms(CI): 192(MH)⁺; 209(M+NH₄)⁺

將上面之胺如實例 4 與脯胺酸縮合，藉由層析法純化使用由二氯甲烷至二氯甲烷/乙醚(9:1)之梯度溶離，提供(2S, 4S)-1-烯丙氧羰基-2-(5-烯丙氧羰基-2-甲基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫乙酸酯。Nmr(DMSO- d_6 +幾何異構物之混合物): δ 1.97(五重峰, 1H); 2.26(s, 3H); 2.34(s, 3H); 2.80(br, 1H); 3.30(br, 1H); 3.93-4.08(br m, 2H); 4.53(br, 3H); 4.80(dt, 2H); 5.10-5.44(m 重疊之 br, 4H); 5.78-6.13(m 重疊之 br, 2H); 7.38(d, 1H); 7.72(dd, 1H); 7.94(br, 0.5H); 8.01(br, 0.5H); 9.61(br, 0.5H); 9.67(br,

五、發明說明 (94)

0.5H)。

-Ms(CI): 447(MH)⁺; 464(M+NH₄)⁺

將上面之硫乙酸酯如實例 1 脫乙醯基化並與卡巴吡喃磷酸酯縮合，藉層析法純化使用由二氯甲烷至二氯甲烷／乙酸乙酯(1:1)之梯度溶離，提供(1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(1-烯丙氧羰基-2-(5-烯丙氧羰基-2-甲基氨基甲醯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡喃-3-羧酸烯丙酯。Nmr(DMSO-d₆+乙酸-d₄,幾何異構物之混合物): δ 1.16(d, 3H); 1.18(d, 3H); 1.98(五重峰, 1H); 2.27(s, 3H); 2.86(br, 1H); 3.27(dd, 1H); 3.33(t, 1H); 3.56(五重峰, 1H); 3.95(五重峰, 1H); 4.02(dd, 1H); 4.15(五重峰, 1H); 4.27(dd, 1H); 4.48-4.70(重疊之 m, 5H); 4.80(d, 2H); 5.10-5.45(m 重疊之 br, 6H); 5.81-6.14(m 重疊之 br, 3H); 7.38(d, 1H); 7.75(dd, 1H); 8.01(br, 0.5H); 8.07(br, 0.5H); 9.60(br, 1H)。

Ms(+ve FAB): 654(MH)⁺; 676(M+Na)⁺

實例 30

用實例 2 之技術製備(1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-羧基-4-甲基氨基甲醯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡喃-3-羧酸，二鈉鹽，除了以 DMSO 代替 DMF 外。Nmr(DMSO-d₆+乙酸-d₄): δ 1.15(d, 3H); 1.16(d, 3H); 1.78(dt, 1H); 2.48(s, 3H); 2.60(dt, 1H); 2.90(dd, 1H); 3.21(dd, 1H); 3.39(五

五、發明說明 (95)

重峰, 1H); 3.49(dd, 1H); 3.73(五重峰, 1H); 3.99(五重峰, 1H); 4.03(t, 1H); 4.17(dd, 1H); 7.23(d, 1H); 7.70(dd, 1H); 8.12(d, 1H)。

Ms(+ve FAB): 512(MH)⁺, (Na 鹽); 534(MH)⁺, (Na₂ 鹽); 556(M+Na)⁺, (Na₂ 鹽)

起始物質如下製備:

將 2-甲基-5-硝基苯甲酸如實例 1 烯丙基化, 除了藉層析法之純化為不必要外, 提供 2-甲基-5-硝基苯甲酸烯丙酯。Nmr(DMSO-d₆): δ 2.65(s, 3H); 4.84(dt, 2H); 5.28-5.47(m, 2H); 5.99-6.18(m, 1H); 7.65(d, 1H); 8.31(dd, 1H); 8.57(d, 1H)。

Ms(CI): 222(MH)⁺; 099(M+NH₄)⁺

將上面之硝基化合物藉實例 2 之方法還原, 除了溶劑為甲醇外, 提供 5-胺基-2-甲基苯甲酸烯丙酯足夠純供使用而無須層析法外。Nmr(DMSO-d₆): δ 2.33(s, 3H); 4.73(dt, 2H); 5.18(br, 2H); 5.23-5.44(m, 2H); 5.93-6.12(m, 1H); 6.68(dd, 1H); 6.95(d, 1H); 7.12(d, 1H)。

Ms(CI): 192(MH)⁺; 209(M+NH₄)⁺

將上面之胺如實例 4 與脯胺酸縮合, 藉層析法純化用由二氯甲烷至二氯甲烷/乙醚(9:1)之梯度溶離, 提供 (2S, 4S)-1-烯丙氧羰基-2-(3-烯丙氧羰基-4-甲基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫乙酸酯。Nmr(DMSO-d₆, 幾何異構物混合物): δ 1.91(br m, 1H); 2.33(s, 3H); 2.76(br

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (96)

m, 1H); 3.28(s 重疊之 m, 4H); 4.00(br m, 2H);
-4.38(t, 1H); 4.51(br, 2H); 4.78(dt, 2H);
5.01-5.46(m 重疊之 br, 4H); 5.68-6.16(m 重疊之
br, 2H); 7.27(d, 1H); 7.72(dd, 1H); 8.11(br,
0.5H); 8.05(br, 0.5H); 10.17(br, 1H)。
Ms(+ve FAB): 447(MH)⁺; 469(M+Na)⁺

將上面之硫乙酸酯如實例 1 脫乙醯基化並與卡巴吡喃磷
酸酯縮合，藉層析法純化使用由二氯甲烷至二氯甲烷／乙
酸乙酯 (1:1) 之梯度溶離，提供 (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)
-2-(1-烯丙氧羰基-2-(3-烯丙氧羰基-4-甲基胺甲醯基
)-吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡喃
-3-羧酸烯丙酯。Nmr(DMSO-d₆+乙酸-d₄): δ 1.19(d,
6H); 1.92(br, 部分模糊, 1H); 2.48(s, 3H);
2.79(br, 1H); 3.25(dd, 1H); 3.32(t, 1H); 3.54(五重
峰, 1H); 3.91(br m, 1H); 4.01(五重峰, 1H);
4.12(dd, 1H); 4.25(dd, 1H); 4.45(m, 1H);
4.50-4.68(m, 4H); 4.78(dt, 2H); 5.18-5.45(m, 6H);
5.70-6.13(m 重疊之 br, 3H); 7.25(d, 1H); 7.76(dd,
1H); 8.12(br m, 1H)。
Ms(+ve FAB): 654(MH)⁺; 676(M+Na)⁺

實例 31

(1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-羧基-5-甲基胺甲醯基)-吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡喃
-3-羧酸，二鈉鹽

五、發明說明 (97)

將 (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S) -2-(1-烯丙氧羰基-2-(3-烯丙氧羰基-5-甲基苯基胺甲醯基)-吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啶-3-羧酸烯丙酯 (3 克, 4.59mM) 及 2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮 (3.97克, 27.6mM) 於氬大氣下溶於 DMSO (15 毫升) 與 THF (5 毫升) 之混合液, 並加肆 (三苯基膦) 鉀 (531 毫克, 0.46 mM)。於氬氣並避光下攪拌溶液 1 小時。加 2-乙基己酸鈉 (1.53 克, 9.22mM) 於 THF (5 毫升) 中之溶液, 接著加 THF (250 毫升)。於氬氣覆蓋下排除濕氣以過濾沈澱, 再連續地以小部分之 THF (兩次) 及乙醚洗。將粗產物及 NaHCO₃ (1.5 克) 溶於水 (100 毫升), 並將溶液於 HP20SS 樹脂上層析, 使用由水至水/乙腈 (9:1) 之梯度分離。合併適當之部分並冷凍乾燥, 提供 (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-羧基-5-甲基苯基胺甲醯基)-吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啶-3-羧酸, 二鈉鹽。Nmr(DMSO-d₆+乙酸-d₄): δ 1.13(d, 3H); 1.15(d, 3H); 1.76(dt, 1H); 2.32(s, 3H); 2.68(dt, 1H); 2.87(dd, 1H); 3.18(dd, 1H); 3.36(五重峰, 1H); 3.45(dd, 1H); 3.71(五重峰, 1H); 3.95(五重峰, 1H); 4.02(t, 1H); 4.14(dd, 1H); 7.49(s, 1H); 7.65(s, 1H); 7.65(s, 1H); 8.05(s, 1H)。
Ms(+ve FAB): 512(MH)⁺, (Na 鹽); 534(MH)⁺, (Na₂ 鹽); 556(M+Na)⁺, (Na₂ 鹽)
起始物質如下製備:

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (98)

3-甲基-5-硝基苯甲酸

將 3,5-二甲硝基苯 (3.0 克, 0.198M) 於吡啶 (400 毫升) 及水 (250 毫升) 之混合液中加熱 (並攪拌) 至 80°。於 0.75 小時內分成部分加 KMnO_4 (62.7 克, 0.396M), 並繼續於 85—90° 加熱 1.75 小時。經由寅式鹽 (Celite) 過濾, 以熱水 (150 毫升) 洗。以幾滴之焦亞硫酸鈉將粉紅色濾液脫色, 並蒸發至乾。殘留物溶於水 (250 毫升), 並以乙醚 (2×90 毫升) 抽。酸化 (濃鹽酸) 水層並以乙酸乙酯 (3×120 毫升) 抽提。合併之有機抽提物以 NaH_2PO_4 溶液、鹽水洗並於 MgSO_4 上乾燥。粗產物經由二氧化矽濾墊溶離, 使用乙酸乙酯/二氯甲烷/乙酸 (25:25:1) 之混合液, 提供 3-甲基-5-硝基苯甲酸 (14.5 克, 40%), mp 171-172°。Nmr ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.51 (s, 3H); 8.17 (s, 1H); 8.30 (t, 1H); 8.42 (t, 1H); 13.58 (br, 1H)。Ms (CI): 181 (MH)⁺

將 3-甲基-5-硝基苯甲酸如實例 1 烯丙基化, 除了藉由層析法之純化不必要外, 提供 3-甲基-5-硝基苯甲酸烯丙酯。Nmr (CDCl_3): δ 2.53 (s, 3H); 4.87 (dt, 2H); 5.31-5.48 (m, 2H); 5.99-6.13 (m, 1H); 8.20 (s, 1H); 8.23 (s, 1H); 8.68 (s, 1H)。Ms (CI): 222 (MH)⁺

將上面硝基化合物藉實例 1 之方法還原, 提供 5-胺基-3-甲基苯甲酸烯丙酯足夠純供使用而無須層析法。Nmr (CDCl_3): δ 2.30 (s, 3H); 3.46 (br, 2H); 4.78 (dt,

五、發明說明 (99)

2H); 5.23-5.45(m, 2H); 5.93-6.12(m, 1H); 6.68(t, 1H); 7.17(t, 1H); 7.27(t, 1H)。

Ms(CI): 192(MH)⁺; 220(M+C₂H₅)⁺

將上面之胺如實例4與脯胺酸縮合，藉層析法純化，使用己烷／乙酸乙酯(3:1)為溶離劑，提供(2S, 4S)-1-烯丙氧羰基-2-(3-烯丙氧羰基-5-甲基苯胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫乙酸酯。Nmr(CDCl₃): δ 2.33(s, 3H); 2.39(s, 3H); 2.58(br, 2H); 3.29(dd, 1H); 4.02(五重峰, 1H); 4.13(dd, 1H); 4.56(t, 1H); 4.68(dm, 2H); 4.82(dt, 2H); 5.23-5.44(m, 4H); 5.86-6.12(m, 2H); 7.63(s, 1H); 7.85(s, 1H); 7.85(s, 1H); 9.09(br, 1H)。

Ms(+ve FAB): 447(MH)⁺

將上面之硫乙酸酯如實例1脫乙醯基化並與卡巴吡喃磷酸酯縮合，藉由層析法純化使用二氯甲烷／乙酸乙酯(3:2至2:3)之梯度溶離，提供(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(1-烯丙氧羰基-2-(3-烯丙氧羰基-5-甲基苯胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基-卡巴吡喃-3-羧酸烯丙酯。Nmr(CDCl₃): δ 1.23(d, 3H); 1.35(d, 3H); 2.38(s, 3H); 2.63(br, 2H); 3.23(dd, 1H); 3.27(五重峰, 1H); 3.46(br, 1H); 3.78(五重峰, 1H); 4.00(dd, 1H); 4.24(重疊之 m, 2H); 4.51(t, 1H); 4.59-4.63(m, 4H); 4.79(d, 2H); 5.17-5.42(m, 6H); 5.82-6.09(m, 3H); 7.61(s, 1H); 7.73(s, 1H);

五、發明說明 (100)

7.99(s, 1H); 8.87(br, 1H)。

-Ms(+ve FAB): 654(MH)⁺

實例 32

用實例 2 之技術除了以 DMSO 代替 DMF 外，製備
(1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-羧基-5-甲氧羰苯基
胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基-
卡巴吡啶-3-羧酸，二鈉鹽。Nmr(DMSO-d₆+乙酸-d₄): δ
1.18(d, 6H); 1.92(br, 部分模糊, 1H); 2.81(m, 1H);
3.03(dd, 1H); 3.23(dd, 1H); 3.41(五重峰, 1H);
3.61(m, 1H); 3.90(s, 重疊之 m, 4H); 4.00(五重峰,
1H); 4.21(重疊之 m, 2H); 8.25(t, 1H); 8.50(m, 2H)
。

Ms(+ve FAB): 556(MH)⁺, (Na 鹽); 578(MH)⁺, (Na₂ 鹽
)

起始物質如下製備：

將 3-甲氧羰基-5-硝基苯甲酸如實例 1 烯丙基化，除了
藉層析法之純化不必要外，提供 3-甲氧羰基-5-硝基苯甲
酸烯丙酯。Nmr(DMSO-d₆): δ 3.97(s, 3H); 4.91(dt,
2H); 5.31-5.51(m, 2H); 6.00-6.19(m, 1H); 8.75(t,
1H); 8.81(d, 2H)。

Ms(EI): 265 M⁺

將上面硝基化合物藉實例 2 方法還原，除了溶劑為甲醇
外，提供 3-胺基-5-甲氧羰基苯甲酸烯丙酯足夠純供使用
，無須層析法。Nmr(DMSO-d₆): δ 3.79(br, 2H);

五、發明說明 (101)

3.92(s, 3H); 4.82(dt, 2H); 5.26-5.46(m, 2H);
-5.94-6.14(m, 1H); 7.53(m, 2H); 8.07(t, 1H)。

Ms(CI): 236(MH)⁺; 253(M+NH₄)⁺

將上面之胺如實例 1 與脯胺酸縮合，藉層析法純化，使用由二氯甲烷至二氯甲烷／乙醚(9:1)之梯度溶離，提供(2S, 4S)-1-烯丙氧羰基-2-(3-烯丙氧羰基-5-甲氧羰苯基胺甲醯基)-吡咯啉-4-基硫乙酸酯。Nmr(CDCl₃): δ

2.33(s, 3H); 2.60(br, 2H); 3.40(dd, 1H); 3.94(s, 3H); 4.04(五重峰, 1H); 4.14(dd, 1H); 4.58(t, 1H); 4.68(dm, 2H); 4.85(dt, 2H); 5.25-5.47(m, 4H); 5.85-6.16(m, 2H); 8.36(t, 1H); 8.43(m, 2H); 9.40(br, 1H)。

Ms(+ve FAB): 491(MH)⁺; 513(M+Na)⁺

將(2S, 4S)-1-烯丙氧羰基-2-(3-烯丙氧羰基-5-甲氧羰苯基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫乙酸酯(1.2克, 2.4mM)於氬氣下溶於THF(50毫升)，並加甲胺水溶液(33% W/V(重量體積比)，0.51克, 5.4mM)。繼續攪拌3小時除去溶劑。殘留物以2M HCl處理並乙酸乙酯抽。有機溶液以水、鹽水、NaHCO₃水溶液洗並於MgSO₄上乾燥。去除溶劑提供(2S, 4S)-1-烯丙氧羰基-2-(3-烯丙氧羰基-5-甲氧羰苯基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫醇(1.02克, 93%)。將硫醇無須進一步純化如實例 1 與卡巴吡啶磷酸酯縮合，藉層析法純化使用由二氯甲烷至二氯甲烷／乙酸乙酯(1:1)之梯度溶離，提供(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(1-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (102)

烯丙氧羰基-2-(3-烯丙氧羰基-5-甲氧羰苯基胺甲醯基)-吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啶-3-羧酸烯丙酯。Nmr(CDCI₃): δ 1.24(d, 3H); 1.37(d, 3H); 2.64(br, 2H); 3.26(dd 重疊之五重峰, 2H); 3.48(br, 1H); 3.86(五重峰, 1H); 3.94(s 重疊之 m, 4H); 4.25(五重峰, 1H); 4.29(dd, 1H); 4.56(t, 1H); 4.69(m, 4H); 4.86(dm, 2H); 5.19-5.46(m, 6H); 5.85-6.13(m, 3H); 8.46(m, 3H); 9.18(br, 1H)。
Ms(+ve FAB): 698(MH)⁺; 720(M+Na)⁺

實例 33

用實例 2 之技術製備 (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(5-羧基-2,4-二氟苯基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啶-3-羧酸，二鈉鹽。
Nmr(DMSO-d₆+乙酸-d₄): δ 1.20(d, 6H); 1.96(m, 部分模糊, 1H); 2.81(m, 1H); 3.14(dd, 1H); 3.27(dd, 1H); 3.43(五重峰, 1H); 3.73(m, 1H); 3.91(五重峰, 1H); 4.40(五重峰, 1H); 4.23(dd, 1H); 4.43(t, 2H); 7.29(t, 1H); 8.54(t, 1H)。
Ms(+ve FAB): 534(MH)⁺, (Na 鹽); 556(MH)⁺, (Na₂ 鹽)

起始物質如下製備：

2,4-二氟-5-硝基苯甲酸

將 2,4-二氟苯甲酸 (5 克, 0.031M) 溶於濃硫酸 (30 毫升) 並冷卻至 0°。攪拌混合物並滴加發煙硝酸 (密度

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (103)

1.567 克 / 毫升，1.91 毫升，0.047M)，保持溫度於 5° 以下。攪拌 3 小時後，混合物倒於冰上，將有機物抽入二氯甲烷 (2×75 毫升) 內。合併之有機層以水洗、乾燥 (MgSO₄)，並蒸發提供 2,4-二氟-5-硝基苯甲酸 (3.9 克，61%)。Nmr(DMSO-d₆): δ 7.18(t, 1H); 8.88(t, 1H); 9.93(br, 1H)。

Ms(-FAB): 202 (M-H)。

將 2,4-二氟-5-硝基苯甲酸如實例 1 烯丙基化，除了反應時間只為 1.5 小時，在使用前將 DMF 於 IR-120-H 離子交換樹脂上攪拌，且藉由層析法之純化不必要外，提供

2,4-二氟-5-硝基苯甲酸烯丙酯。Nmr(CDCl₃): δ 4.88(dt, 2H); 5.31-5.50(m, 2H); 5.93-6.13(m, 1H); 7.13(t, 1H); 8.80(dd, 1H)。

Ms(EI): 265 M⁺

將上面硝基化合物藉實例 2 方法還原，除了溶劑為甲醇外，提供 5-胺基-2,4-二氟苯甲酸烯丙酯，足夠純供使用而無須層析法。Nmr(CDCl₃): δ 3.61(br, 2H); 4.81(dt, 2H); 5.26-5.48(m, 2H); 5.92-6.12(m, 1H); 6.83(t, 1H); 7.38(dd, 1H)。

Ms(CI): 214(MH)⁺; 231(M+MH⁺)⁺

將上面之胺如實例 1 與脯胺酸縮合，藉由層析法純化，使用由二氯甲烷至二氯甲烷 / 乙醚 (9:1) 之梯度溶離，提供 (2S, 4S)-1-烯丙氧羰基-2-(5-烯丙氧羰基-2,4-二氟苯基胺甲羰基) 吡咯啉-4-基硫乙酸酯。Nmr(CDCl₃): δ

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (104)

2.33(s, 3H); 2.63(br, 2H); 3.39(dd, 1H); 4.04(五重峰, 1H); 4.14(dd, 1H); 4.59(t, 1H); 4.66(dt, 2H); 4.83(dt, 2H); 5.22-5.49(m, 4H); 5.84-6.13(m, 2H); 6.94(t, 1H); 8.82(t, 1H); 9.22(br, 1H)。

Ms(+ FAB): 469(MH)⁺; 491(M+Na)⁺

將上面之硫乙酸酯如實例 1 脫乙醯基化並與卡巴吡喃磷酸酯縮合，藉層析法純化使用由二氯甲烷至二氯甲烷/乙酸乙酯(1:1)之梯度溶離，提供(1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(1-烯丙氧羰基-2-(5-烯丙氧羰基-2,4-二氟苯基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡喃-3-羧酸烯丙酯。Nmr(CDCl₃): δ 1.25(d, 3H);

1.38(d, 3H); 2.62(br, 2H); 3.24(dd 重疊之五重峰, 2H); 3.45(dd, 1H) 3.88(五重峰, 1H); 4.03(dd, 1H); 4.25(五重峰, 1H); 4.29(dd, 1H); 4.57(t, 1H); 4.68(m, 4H); 4.82(dm, 2H); 5.21-5.48(m, 6H); 5.85-6.10(m, 3H); 6.94(t, 1H); 8.85(t, 1H); 9.12(br, 1H)。

Ms(+ve FAB): 676(MH)⁺; 698(M+Na)⁺

實例 34

用實例 2 之技術製備(1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(5-羧基-2,4-二甲氧苯基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡喃-3-羧酸，二鈉鹽。Nmr(DMSO-d₆+乙酸-d₄): δ 1.20(d, 6H); 1.95(m, 部分模糊, 1H); 2.87(dt, 1H); 3.08(dd, 1H); 3.26(dd, 1H);

五、發明說明 (109)

3.41(五重峰, 1H); 3.71(dd, 1H); 3.87(五重峰, 部分模糊, 1H); 3.91(s, 3H); 3.96(s, 3H); 4.03(五重峰, 1H); 4.21(dd, 1H); 4.39(t, 2H); 6.76(s, 1H); 8.44(s, 1H)。

Ms(+ve FAB): 558(MH)⁺, (Na 鹽); 580(MH)⁺; (Na₂ 鹽)

起始物質如下製備:

2,4-二甲氧基-5-硝基苯甲酸

藉由溶解鈉金屬 (1.42克, 0.062M) 於甲醇 (40毫升) 並冷卻來製備甲醇鈉之溶液。加 2,4-二氟-5-硝基苯甲酸烯丙酯 (5克, 0.021M) 並攪拌混合物 2 小時。加 NaOH (2克, 0.05M) 於水 (10毫升) 中之溶液, 混合物於周圍溫度攪拌 16 小時。蒸發溶劑, 殘留物溶於水 (50毫升) 並以乙醚 (40毫升) 抽。水層以硫酸酸化, 過濾沈澱並乾燥, 提供 2,4-二甲氧基-5-硝基苯甲酸 (4.23克, 91%)。

Nmr(CDCl₃): δ 4.07(s, 3H); 4.16(s, 3H); 6.62(s, 1H); 8.81(s, 1H)。

Ms(CI): 228(MH)⁺; 245(M+NH₄)⁺

將 2,4-二甲氧基-5-硝基苯甲酸如實例 1 烯丙基化, 除了藉層析法之純化為不必要外, 提供 2,4-二甲氧基-5-硝基苯甲酸烯丙酯。Nmr(CDCl₃): δ 4.02(s, 3H); 4.04(s, 3H); 4.79(dt, 2H); 5.26-5.46(m, 2H); 5.93-6.13(m, 1H); 6.54(s, 1H); 8.63(s, 1H)。

Ms(+FAB): 268(MH)⁺; 290(M+Na)⁺

五、發明說明 (106)

上面之硝基化合物藉實例 1 之方法還原，提供 5-胺基-2,4-二甲氧基苯甲酸烯丙酯。Nmr(CDCI₃): δ 3.25(br, 2H); 3.87(s, 3H); 3.90(s, 3H); 4.76(dt, 2H); 5.22-5.46(m, 2H); 5.93-6.12(m, 1H); 6.47(s, 1H); 7.29(s, 1H)。
Ms(CI): 238(MH)⁺

將上面之胺如實例 4 與脯胺酸縮合，藉層析法純化，使用由二氯甲烷至二氯甲烷/乙醚(4:1)之梯度溶離，提供(2S, 4S)-1-烯丙氧羰基-2-(5-烯丙氧羰基-2,4-二甲氧基苯基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫乙酸酯。Nmr(CDCI₃): δ 2.32(s, 3H); 2.49(br, 1H); 2.64(br, 1H); 3.40(dd, 1H); 3.91(s, 3H); 3.93(s, 3H); 4.00(五重峰, 1H); 4.17(dd, 1H); 4.53(t, 1H); 4.64(d, 2H); 4.77(dt, 2H); 5.19-5.46(m, 4H); 5.80-6.14(m 重疊之 br, 2H); 6.49(s, 1H); 8.69(br, 1H); 8.81(s, 1H)。
Ms(+ FAB): 493(MH)⁺

上面之硫乙酸酯如實例 1 脫乙醯基化並與卡巴吡喃磷酸酯縮合，藉層析法純化使用由二氯甲烷至乙酸乙酯之梯度溶離，提供(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(1-烯丙氧羰基-2-(5-烯丙氧羰基-2,4-二甲氧基苯基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡喃-3-羧酸烯丙酯。Nmr(CDCI₃): δ 1.22(d, 3H); 1.36(d, 3H); 2.48(br, 1H); 2.65(br, 1H); 3.23(dd, 1H); 3.28(五重峰, 1H); 3.43(dd, 1H); 3.80(五重峰, 1H);

五、發明說明 (107)

3.91(s, 3H); 3.92(s, 3H); 4.09(dd, 1H); 4.24 (五重峰, 1H); 4.27(dd, 1H); 4.51(t, 1H); 4.66(m, 4H); 4.77(dt, 2H); 5.20-5.45(m, 6H); 5.83-6.11(m, 重疊之 br, 3H); 6.49(s, 1H); 8.45(br, 1H); 8.82(s, 1H)。

Ms(+ve FAB): 700(MH)⁺

實例 35

用實例 2 之技術製備 (1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(5-羧基-2-氯苯基胺甲酰基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啶-3-羧酸，二鈉鹽，除了以 DMSO 代替 DMF 外。Nmr(DMSO-d₆+乙酸-d₄): δ 1.17(d, 6H); 1.83(m, 部分模糊, 1H); 2.62-2.79(重疊之 m, 2H); 3.18(dd, 1H); 3.41(五重峰, 1H); 3.66(五重峰, 1H); 3.98(五重峰, 1H); 4.07(dd, 1H); 4.17(dd, 1H); 7.79(m, 2H); 8.67(s, 1H)。

Ms(+ve FAB): 523(MH)⁺, (Na 鹽); 545(MH)⁺, (Na₂ 鹽)

起始物質如下製備：

4-氯基-3-硝基苯甲酸

將 4-氯-3-硝基苯甲酸 (5.84 克, 29mM)、氯化亞銅 (5.2 克, 58mM)、氯化亞銅 (0.96 克, 9.7mM) 及喹啉 (6.9 毫升, 58mM) 於氮大氣、180° 下加熱 3.5 小時。冷卻後，混合物溶於濃 HCl (60 毫升)，以水 (80 毫升) 稀釋並以乙酸乙酯 (3×100 毫升) 抽提。將合併之有機層以

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂

五、發明說明 (108)

NaH_2PO_4 水溶液、鹽水洗再於 MgSO_4 上乾燥。粗產物藉層析法於二氧化矽上純化，以二氯甲烷／乙酸 (98:2) 之混合液溶離，提供 4-氟基-3-硝基苯甲酸 (2.65 克，48%)。

$\text{Nmr}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 8.31(d, 1H); 8.41(dd, 1H); 8.68(d, 1H)。

$\text{Ms}(\text{EI})$: 192 M^+

將上面之硝基酸實質上如實例 1 烯丙基化，藉層析法於二氧化矽上純化粗產物，用己烷：乙酸乙酯 (6:1) 之溶離劑，提供 4-氟基-3-硝基苯甲酸烯丙酯。 $\text{Nmr}(\text{CDCl}_3)$: δ 4.93(dt, 2H); 5.37-5.50(m, 2H); 5.97-6.13(m, 1H); 8.03(d, 1H); 8.46(dd, 1H); 8.94(d, 1H)。

$\text{Ms}(\text{CI})$: 221(MH^+); 250($\text{M}+\text{NH}_4^+$)

上面之硝基化合物藉實例 1 方法還原，提供 3-胺基-4-胺甲醯基苯甲酸烯丙酯，自乙酸乙酯／汽油中重結晶， mp 149-150°。 $\text{Nmr}(\text{DMSO}-d_6)$: δ 4.77(dt, 2H); 5.25-5.43(m, 2H); 5.96-6.11(m, 1H); 6.72(br, 2H); 7.04(dd, 1H); 7.25(br, 1H); 7.35(d, 1H); 7.63(d, 1H); 7.87(br, 1H)。

$\text{Ms}(\text{EI})$: 220 M^+

將上面之胺如實例 1 與脯胺酸縮合，藉層析法純化，使用己烷／乙酸乙酯 (1:1)，提供 (2S, 4S)-1-烯丙氧羰基-2-(5-烯丙氧羰基-2-胺甲醯苯基胺甲醯基) 吡咯啉-4-基硫乙酸酯。 $\text{Nmr}(\text{CDCl}_3, \text{幾何異構物之混合物})$: δ 2.25(五重峰, 1H); 2.28(s, 3H); 2.82(br, 1H); 3.52(dd,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (109)

1H); 4.13(t, 1H); 4.20(br m 1H); 4.52(dd, 1H);
 4.61(br, 2H); 4.85(d, 2H); 5.01-5.48(m 重疊之 br,
 4H); 5.66-6.12(m 重疊之 br, 2H); 6.55(br, 1H);
 6.89(br, 1H); 7.64(br m, 1H); 7.79(br m, 1H);
 9.30(br m, 1H); 11.68(br, 0.5H); 12.06(br, 0.5H)。

Ms(+ve FAB): 476(MH)⁺

(2S, 4S)-1- 烯丙氧羰基-2-(5-烯丙氧羰基-2- 氧苯基胺
 甲酯基) 吡咯啉-4- 基硫乙酸酯

將 DMF (0.2 毫升, 2.5mM) 溶於乙腈 (10 毫升), 冷卻至 -5°, 並以草醯氯 (0.2 毫升, 2.3mM) 處理。攪拌 30 分後, 加 (2S, 4S)-1- 烯丙氧羰基-2-(5-烯丙氧羰基-2- 胺甲酯基) 吡咯啉-4- 基硫乙酸酯 (1 克, 2.1mM) 於乙腈 (15 毫升) 中之溶液, 接著加吡啶 (0.38 毫升, 4.6mM)。15 分後, 混合物以乙酸乙酯 (200 毫升) 稀釋, 以 HCl (2M, 20 毫升)、水、NaHCO₃ 水溶液及鹽水洗, 並於 Na₂SO₄ 上乾燥。粗產物藉層析法純化, 用由二氯甲烷至乙酸乙酯之梯度溶離, 提供 (2S, 4S)-1- 烯丙氧羰基-2-(5-烯丙氧羰基-2- 氧苯基胺甲酯基) 吡咯啉-4- 基硫乙酸酯 (0.9 克, 93%)。Nmr.(CDCl₃): δ 2.32(s, 3H); 2.63(br, 2H); 3.46(dd, 1H); 4.06(五重峰, 1H); 4.16(dd, 1H); 4.64(t, 1H); 4.71(dt, 2H); 4.85(dt, 2H); 5.22-5.47(m, 4H); 5.87-6.14(m, 2H); 7.67(d, 1H); 7.87(dd, 1H); 8.96(d, 1H); 9.42(br, 1H)。

五、發明說明 (110)

Ms(+ve FAB): 458(MH)⁺; 480(M+Na)⁺

將上面之硫乙酸酯如實例 1 脫乙醯基化並與卡巴吡喃磷酸酯縮合，藉層析法純化用由二氯甲烷至乙酸乙酯之梯度溶離，提供 (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(1-烯丙氧羰基-2-(3-烯丙氧羰基-2-甲氧苯基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡喃-3-羧酸烯丙酯。

Nmr(CDCl₃): δ 1.24(d, 3H); 1.35(d, 3H); 2.60(br, 2H); 3.25(dd 重疊之五重峰, 2H); 3.52(br, 1H); 3.88(五重峰, 1H); 4.02(dd, 1H); 4.25(五重峰, 1H); 4.28(dd, 1H); 4.55-4.74(m, 5H); 4.85(dt, 2H); 5.18-5.468(m, 6H); 5.83-6.11(m, 3H); 7.65(dt, 1H); 7.87(dd, 1H); 9.00(br s, 1H); 9.25(br, 1H)。

Ms(+ve FAB): 665(MH)⁺; 687(M+Na)⁺

實例 36

用實例 2 之技術製備 (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-羧基-5-氟苯基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡喃-3-羧酸，二鈉鹽，除了以 DMSO 代替 DMF 外。

Nmr(DMSO-d₆+乙酸-d₄): δ 1.20(d, 6H); 1.99(dt, 1H); 2.91(dt, 1H); 3.26(dd 重疊之 m, 3H); 3.42(五重峰, 1H); 3.74(dd, 1H); 3.96(五重峰, 1H); 4.40(五重峰, 1H); 4.22(dd, 1H); 4.41(t, 1H); 7.43(dm, 1H); 7.81(dd, 1H); 8.00(t, 1H)。

Ms(+ve FAB): 516(MH)⁺, (Na 鹽); 538(MH)⁺, (Na₂ 鹽)

五、發明說明 (11)

)

起始物質如下製備：

3-氟-5-硝基苯甲酸

將四氟硼酸亞鎔 (nitrosonium tetrafluoroborate (3.53克, 30.2mM) 於乙腈 (50毫升) 中之於氬大氣下經劇烈攪拌之漿於冰浴中冷卻，並分成3部分加3-氨基-5-硝基苯甲酸 (5.0克, 27.5mM)。再令溫度升至周圍溫度，攪拌混合物48小時。加1,2-二氯苯 (50毫升)，並於減壓下自混合物中蒸餾乙腈。再將混合物加熱至 170° 歷30分至氣體已停止放出。冷卻後，混合物倒入二氯甲烷 (200毫升) 內，並以 NaHCO₃ 溶液抽。水相以二氯甲烷回洗後，將其酸化 (2M鹽酸)，並以乙酸乙酯 (2×100毫升) 抽提有機物。合併之有機層以鹽水洗並於 MgSO₄ 上乾燥。粗產物藉層析法於二氧化矽上純化，以由二氯甲烷/乙酸 (99:1) 至二氯甲烷/異丙醇/乙酸 (80:20:1) 之梯度溶離，提供 3-氟-5-硝基苯甲酸 (3.26克, 64%)。Nmr (DMSO-d₆): δ 8.14 (dm, 1H); 8.37 (dt, 1H); 8.46 (m, 1H)。

Ms (EI): 185 M⁺

3-氟-5-硝基苯甲酸烯丙酯

將 3-氟-5-硝基苯甲酸 (3克, 16.2mM)、對甲苯磺酸 (1.54克, 8.1mM) 及烯丙醇 (50毫升) 加熱至迴流，將餾液通過 3Å 之分子篩歷16小時。冷卻後，混合物以三乙胺中和並除去溶劑。殘留物溶於乙酸乙酯，以 2M HCl、NaHCO₃ 水溶液及鹽水洗，並於 MgSO₄ 上乾燥。粗產物藉層

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (12)

析法於二氧化矽上純化，使用由二氯甲烷至乙酸乙酯／二氯甲烷 (3:1) 之梯度溶離，提供 3-氟-5-硝基苯甲酸烯丙酯。Nmr(CDCl₃): δ 4.89(dt, 2H); 5.33-5.49(m, 2H); 5.95-6.15(m, 1H); 8.11(m, 2H); 8.70(t, 1H)。

Ms(CI): 226(MH)⁺; 253(M+C₂H₅)⁺

上面之硝基化合物藉由實例 1 之方法還原，提供 3-胺基-5-氟苯甲酸烯丙酯。Nmr(CDCl₃): δ 3.89(dr, 2H); 4.79(dt, 2H); 5.25-5.45(m, 2H); 5.92-6.12(m, 1H); 6.54(dt, 1H); 7.07-7.15(m, 2H)。

Ms(CI): 196(MH)⁺

上面之胺如實例 1 與脯胺酸縮合，藉層析法純化使用由二氯甲烷至二氯甲烷／乙醚 (85:13) 之梯度溶離，提供 (2S, 4S)-1-烯丙氧羰基-2-(3-烯丙氧羰基-5-氟苯基胺甲醯基) 吡咯啉-4-基硫乙酸酯。Nmr(CDCl₃): δ

2.33(s, 3H); 2.59(br, 2H); 3.48(dd, 1H); 4.03(五重峰, 1H); 4.13(dd, 1H); 4.56(t, 1H); 4.68(dt, 2H); 4.82(dt, 2H); 5.25-5.46(m, 4H); 5.86-6.11(m, 2H); 6.47(dm, 1H); 7.72(t, 1H); 7.87(dt m, 1H); 9.38(br, 1H)。

Ms(+ve FAB): 451(MH)⁺; 473(M+Na)⁺

將上面之硫乙酸酯如實例 1 脫乙醯基化並與卡巴吡啉磷酸酯縮合，藉層析法純化使用由二氯甲烷至乙酸乙酯之梯度溶離，提供 (1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(1-烯丙氧羰基-2-(3-烯丙氧羰基-5-氟苯基胺甲醯基) 吡咯啉-4-基硫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (113)

基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基-卡巴吡咯吡-3-羧酸烯丙酯。
 Nmr(CDCl₃): δ 1.24(d, 3H); 1.36(d, 3H); 2.63(br, 2H); 3.26(dd, 1H); 3.29(五重峰, 1H); 3.48(br, 1H); 3.81(五重峰, 1H); 3.97(dd, 1H); 4.27(dd 重疊之 m, 2H); 4.54(t, 1H); 4.62-4.76(m, 4H); 4.81(dt, 2H); 5.20-5.46(m, 6H); 5.85-6.10(m, 重疊之 br, 3H); 7.48(dt, 1H); 7.83(br s, 1H); 7.88(dt, 1H); 9.18(br, 1H)。

Ms(+ve FAB): 658(MH)⁺; 680(M+Na)⁺

實例 37

用實例 2 之技術製備 (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(2-(3-羧基-N'-甲基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啶-3-羧酸, 二鈉鹽, 除了以 DMSO 代替 DMF 外, 產物藉層析法於 CHP20P 管柱上純化, 以水溶離。Nmr(DMSO-d₆+乙酸-d₄, 於 50° 測定): δ 1.12(d, 3H); 1.18(d, 3H); 1.67(br, 1H); 2.13(br, 1H); 3.02(dd, 1H); 3.17(dd, 1H); 3.28(s, 重疊之 m, 5H); 3.65(br, 1H); 3.98(五重峰重疊之 m, 2H); 4.12(dd, 1H); 7.58(d, 1H); 7.91(d, 1H); 7.98(m, 1H)。

Ms(+ve FAB): 512(MH)⁺, (Na 鹽); 534(MH)⁺, (Na₂ 鹽)

起始物質如下:

3-甲胺基苯甲酸烯丙酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (114)

將 3-胺基苯甲酸烯丙酯 (5 克, 28.2mM) 溶於正甲酸乙酯 (50 毫升) 並加三氟乙酸 (5 滴)。將溶液攪拌並迴流通過 3Å 分子篩歷 5 小時。除去溶劑, 殘留物溶於乙醇 (50 毫升) 接著加乙酸 (8.08 毫升) 並分成幾個部分加氫硼氟化鈉。混合物於周圍溫度攪拌 16 小時, 除去溶劑。殘留物溶於乙醚, 以水、鹽水洗並於 $MgSO_4$ 上乾燥。粗產物藉層析法於二氧化矽上純化, 以由二氯甲烷至二氯甲烷/乙酸乙酯 (95:5) 之梯度溶離, 提供 3-甲胺基苯甲酸烯丙酯 (0.93 克, 17%)。Nmr($CDCl_3$): δ 2.88(s, 3H); 4.81(dt, 2H); 5.23-5.45(m, 2H); 5.94-6.13(m, 1H); 6.83(dd, 1H); 7.25(dd, 1H); 7.33(t, 1H); 7.43(dm, 1H)。Ms(Cl): 192(MH)⁺

將上面之胺如實例 1 與脯胺酸縮合, 藉層析法純化用由二氯甲烷至二氯甲烷/乙醚 (4:1) 之梯度溶離, 提 (2S, 4S)-1-烯丙氧羰基-2-(3-烯丙氧羰基-N'-甲苯基胺甲醯基) 吡咯啉-4-基硫基乙酸酯。Nmr($CDCl_3$, 幾何異構物之混合物): δ 1.93(m, 1H); 2.32(s, 3H); 2.48(m, 部分模糊, 1H); 3.28, 3.31(2 x s, 3H); 3.40(五重峰, 1H); 3.76(m, 1H); 4.01(m, 1H); 4.24(m, 1H); 4.50-4.74(m, 2H); 4.86(d, 2H); 5.18-5.48(m, 4H); 5.84-6.13(m, 2H); 7.38-7.68(m, 2H); 7.90-8.11(m, 2H)。Ms(+ve FAB): 447(MH)⁺; 469(M+Na)⁺

將上面之硫乙酸酯如實例 1 脫乙醯基化並與卡巴吡啉磷

五、發明說明 (115)

酸酯縮合，藉層析法純化，使用由二氯甲烷至乙酸乙酯之梯度溶離，提供 (1R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-2-(1-烯丙氧羰基-2-(3-烯丙氧羰基-N'-甲基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啶-3-羧酸烯丙酯。

Nmr(CDCl₃, 幾何異構物之混合物): δ 1.20(2 x d, 3H); 1.34(2 x d, 3H); 1.87(br, 1H); 2.30(br, 1H); 3.29, 3.31(2 x s, 重疊之 m, 6H); 4.05-4.30(m, 4H); 4.50-4.81(m, 5H); 4.96(d, 2H); 5.20-5.48(m, 6H); 5.85-6.13(m, 3H); 7.39-7.68(m, 2H); 7.91-8.11(m, 2H)。

Ms(+ve FAB): 654(MH)⁺; 676(M+Na)⁺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂

修正
補充 本85年4月7日

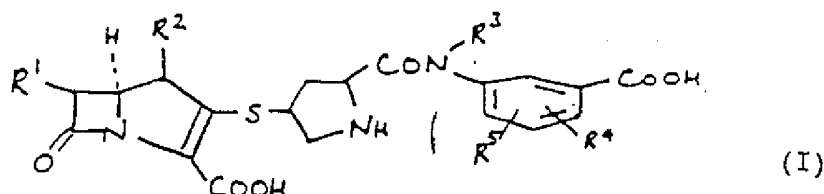
實例	最小抑制濃度(微克/毫升)			
	生 物			
	陰溝腸桿菌029	陰溝腸桿菌108	大腸埃希氏菌TEM1	金黃葡萄球菌147N
3	0.5	8	0.125	0.5
5	1	16	0.25	1
6	0.008	0.25	0.008	0.25
7	0.125	2	0.06	0.5
8	0.03	1	0.008	0.5
9	0.015	0.5	0.008	0.5
11	0.5	4	0.06	0.5
13	0.125	1	0.03	0.25
14	0.5	4	0.125	0.25
15	0.5	8	0.125	2
16	0.25	1	0.03	0.25
17	0.125	1	0.03	0.25
18	0.06	2	0.03	0.25
19	0.5	8	0.06	0.5
20	0.125	1	0.03	0.125
21	0.06	2	0.03	0.25
22	0.125	1	0.03	0.25
23	1	8	0.125	1
24	0.125	4	0.03	0.25
25	0.5	8	0.06	0.5
26	0.25	2	0.03	0.25
	0.5	4	0.06	0.5
27	0.06	1	0.03	0.5
28	0.125	2	0.03	0.5
29	0.125	2	0.03	0.5
30	0.03	1	0.015	0.25
31	0.03	0.5	0.015	0.125
	0.06	0.5	0.015	0.125
32	4	16	0.25	0.5
33	0.125	2	0.03	0.5
34	0.5	4	0.06	0.5
35	0.5	8	0.125	0.25
36	0.03	1	0.015	0.25
37	0.03	0.5	0.015	0.125
	0.03	0.5	0.015	0.125

四、中文發明摘要 (發明之名稱: 抗生素化合物, 其製備方法, 以及包含其之組合物)

408124

本發明係有關卡巴吡喃類 (Carbapenems) 並提供式 (I)

化合物:



或其藥用鹽或活體內可水解含 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烯基之酯, 式中:

R¹ 為 1-羥乙基, 1-氟乙基或羥甲基;

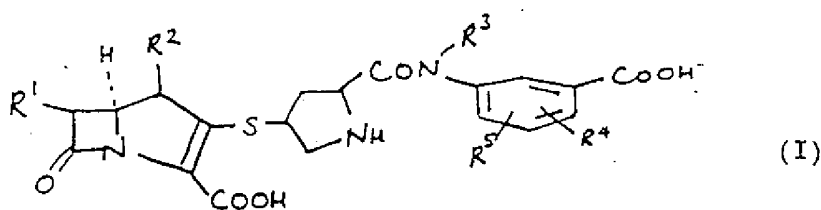
R² 為氫或 C₁₋₄ 烷基;

R³ 為氫或 C₁₋₄ 烷基;

R⁴ 與 R⁵ 相同或不同且選自氫, 鹵基, 氰基, C₁₋₄ 烷基, 硝

英文發明摘要 (發明之名稱: ANTIBIOTIC COMPOUNDS, PREPARATION PROCESS THEREOF AND COMPOSITION COMPRISING SAME)

The present invention relates to carbapenems and provides a compound of the formula (I):



or a pharmaceutically acceptable salt or in vivo hydrolysable ester comprising C₁₋₆alkyl or C₁₋₆alkenyl thereof wherein:

R¹ is 1-hydroxyethyl, 1-fluoroethyl or hydroxymethyl;

R² is hydrogen or C₁₋₄alkyl;

附註: 本案已向 英 國 (地區) 申請專利, 申請日期:

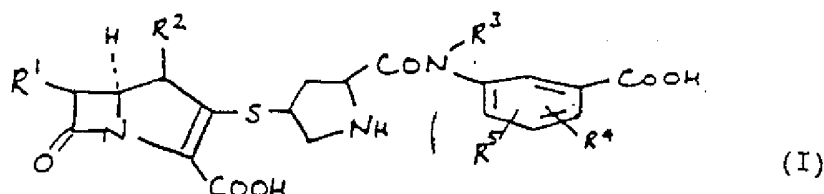
1992.2.4 案號: 9202298.7

四、中文發明摘要 (發明之名稱: 抗生素化合物, 其製備方法, 以及包含其之組合物)

408124

本發明係有關卡巴吡喃類 (Carbapenems) 並提供式 (I)

化合物:



或其藥用鹽或活體內可水解含 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烯基之酯，
式中：

R¹ 為 1-羥乙基，1-氟乙基或羥甲基；

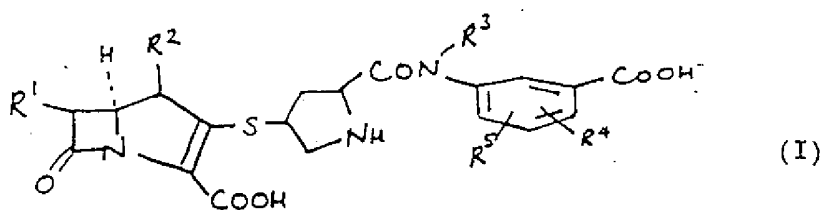
R² 為氫或 C₁₋₄ 烷基；

R³ 為氫或 C₁₋₄ 烷基；

R⁴ 與 R⁵ 相同或不同且選自氫，鹵基，氟基，C₁₋₄ 烷基，硝

英文發明摘要 (發明之名稱: ANTIBIOTIC COMPOUNDS, PREPARATION PROCESS
THEREOF AND COMPOSITION COMPRISING SAME)

The present invention relates to carbapenems and provides a compound of the formula (I):



or a pharmaceutically acceptable salt or in vivo hydrolysable ester comprising C₁₋₆alkyl or C₁₋₆alkenyl thereof wherein:

R¹ is 1-hydroxyethyl, 1-fluoroethyl or hydroxymethyl;

R² is hydrogen or C₁₋₄alkyl;

附註：本案已向 英 國 (地區) 申請專利，申請日期：

案號：9202298.7

1992.2.4

408124

四、中文發明摘要 (發明之名稱：

基，羥基，羧基， C_{1-4} 烷氧基， C_{1-4} 烷氧羰基，胺磺醯基， C_{1-4} 烷胺磺醯基，二- C_{1-4} -烷胺磺醯基，胺甲醯基， C_{1-4} 烷基胺甲醯基，二- C_{1-4} 烷基胺甲醯基，三氟甲基，磺酸，胺基， C_{1-4} 烷胺基，二- C_{1-4} 烷胺基， C_{1-4} 烷醯胺基， C_{1-4} 烷醯胺 ($N-C_{1-4}$ 烷基) 胺基， C_{1-4} 烷磺醯胺基，及 C_{1-4} 烷基 $S(O)_n$ -其中 n 為 0, 1 或 2：

附帶條件為在鍵結於 $-NR^3-$ 之鄰位上無羥基或羧基取代基。有關彼等之製備方法，於彼等之製備中之中間物，彼等之用為治療劑及含彼等之藥學組合物。

英文發明摘要 (發明之名稱：

R^3 is hydrogen or C_{1-4} alkyl;
 R^4 and R^5 are the same or different and are selected from hydrogen, halo, cyano, C_{1-4} alkyl, nitro, hydroxy, carboxy, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkoxycarbonyl, aminosulphonyl, C_{1-4} alkylaminosulphonyl, di- C_{1-4} alkylaminosulphonyl, carbamoyl, C_{1-4} alkylcarbamoyl, di- C_{1-4} alkylcarbamoyl, trifluoromethyl, sulphonic acid, amino, C_{1-4} alkylamino, di- C_{1-4} alkylamino, C_{1-4} alkanoylamino, C_{1-4} alkanoyl($N-C_{1-4}$ alkyl)amino, C_{1-4} alkanesulphonamido and C_{1-4} alkyl $S(O)_n$ - wherein n is zero, one or two:

with the proviso that there is no hydroxy or carboxy substituent in a position ortho to the link to $-NR^3-$. Processes for their preparation, intermediates in their preparation, their use as therapeutic agents and pharmaceutical compositions containing them.

附註：本案已向

國(地區) 申請專利，申請日期：

案號：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

408124

四、中文發明摘要 (發明之名稱：

基，羥基，羧基， C_{1-4} 烷氧基， C_{1-4} 烷氧羰基，胺磺醯基， C_{1-4} 烷胺磺醯基，二- C_{1-4} -烷胺磺醯基，胺甲醯基， C_{1-4} 烷基胺甲醯基，二- C_{1-4} 烷基胺甲醯基，三氟甲基，磺酸，胺基， C_{1-4} 烷胺基，二- C_{1-4} 烷胺基， C_{1-4} 烷醯胺基， C_{1-4} 烷醯胺 ($N-C_{1-4}$ 烷基) 胺基， C_{1-4} 烷磺醯胺基，及 C_{1-4} 烷基 $S(O)_n$ -其中 n 為 0, 1 或 2：

附帶條件為在鍵結於 $-NR^3-$ 之鄰位上無羥基或羧基取代基。有關彼等之製備方法，於彼等之製備中之中間物，彼等之用為治療劑及含彼等之藥學組合物。

英文發明摘要 (發明之名稱：

R^3 is hydrogen or C_{1-4} alkyl;
 R^4 and R^5 are the same or different and are selected from hydrogen, halo, cyano, C_{1-4} alkyl, nitro, hydroxy, carboxy, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkoxycarbonyl, aminosulphonyl, C_{1-4} alkylaminosulphonyl, di- C_{1-4} alkylaminosulphonyl, carbamoyl, C_{1-4} alkylcarbamoyl, di- C_{1-4} alkylcarbamoyl, trifluoromethyl, sulphonic acid, amino, C_{1-4} alkylamino, di- C_{1-4} alkylamino, C_{1-4} alkanoylamino, C_{1-4} alkanoyl($N-C_{1-4}$ alkyl)amino, C_{1-4} alkanesulphonamido and C_{1-4} alkyl $S(O)_n$ - wherein n is zero, one or two:

with the proviso that there is no hydroxy or carboxy substituent in a position ortho to the link to $-NR^3-$. Processes for their preparation, intermediates in their preparation, their use as therapeutic agents and pharmaceutical compositions containing them.

附註：本案已向

國(地區) 申請專利，申請日期：

案號：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

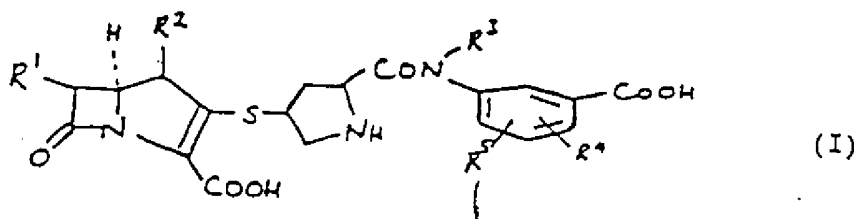
訂

線

六、申請專利範圍

408124

1. 一種式(I)化合物或其藥用鹽或活體內可水解含C₁₋₆烷基或C₁₋₆烯基之酯：



式中

R¹為羥乙基或羥甲基；

R²為氫或C₁₋₄烷基；

R³為氫或C₁₋₄烷基；

R⁴與R⁵相同或不同且選自氫、鹵基、氟基、C₁₋₄烷基、羥基、羧基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷氧羰基、胺甲醯基、C₁₋₄烷基胺甲醯基、二-C₁₋₄烷基胺甲醯基、三氟甲基、磺酸、胺基、C₁₋₄烷醯胺基、C₁₋₄烷磺醯胺基及-S(O)_nC₁₋₄烷基(其中n為0、1或2)；

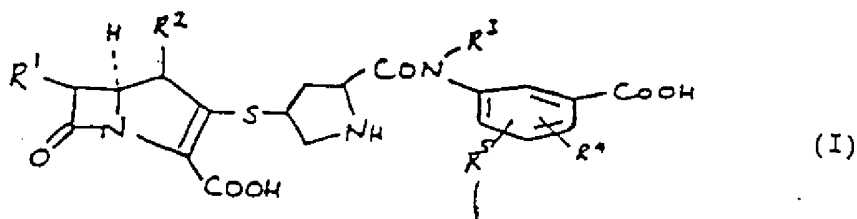
附帶條件為在鍵結於-NR³-之鄰位上無羥基或羧基取代基。

2. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中R¹為1-羥乙基。
3. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中R²為氫或甲基。
4. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中R²為甲基。
5. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中R³為氫。
6. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係具式(IV)結構

六、申請專利範圍

408124

1. 一種式(I)化合物或其藥用鹽或活體內可水解含C₁₋₆烷基或C₁₋₆烯基之酯：



式中

R¹為經乙基或經甲基；

R²為氫或C₁₋₄烷基；

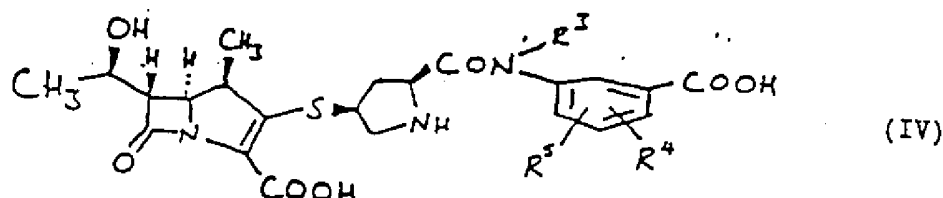
R³為氫或C₁₋₄烷基；

R⁴與R⁵相同或不同且選自氫、鹵基、氟基、C₁₋₄烷基、經基、羧基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷氧羰基、胺甲醯基、C₁₋₄烷基胺甲醯基、二-C₁₋₄烷基胺甲醯基、三氟甲基、磺酸、胺基、C₁₋₄烷醯胺基、C₁₋₄烷磺醯胺基及-S(O)_nC₁₋₄烷基（其中n為0、1或2）；

附帶條件為在鍵結於-NR³-之鄰位上無經基或羧基取代基。

2. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中R¹為1-經乙基。
3. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中R²為氫或甲基。
4. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中R²為甲基。
5. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中R³為氫。
6. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係具式(IV)結構

六、申請專利範圍



式中 R³, R⁴與 R⁵如申請專利範圍第 1 項所定義。

7. 根據申請專利範圍第 6 項之化合物，其中 R⁴與 R⁵相同或不同且選自氫、氟基、氯基、羥基、羧基、氨基、硝基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、甲氧羰基、胺甲酯基、甲基胺甲酯基、二甲基胺甲酯基、三氟甲基、磺酸、甲亞磺酯基、甲磺酯基、甲磺酯胺基或乙酯胺基。
8. 根據申請專利範圍第 6 項之化合物，其中 R⁴與 R⁵中至少一個為氫。
9. 根據申請專利範圍第 6 項之化合物，其中 R⁴為氫、羧基、氨基、氯基、甲基、甲氧基、氟基、磺酸或甲氧羰基及 R⁵為氫。
10. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其係選自：
 - (1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-5-羥苯基胺甲酯基)-吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啶-3-羧酸，
 - (1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-4-氯苯基胺甲酯基)-吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啶-3-羧酸，
 - (1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-6-氯苯

六、申請專利範圍

基胺甲醯基)-吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧苯基胺甲醯基)-吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-6-甲磺醯苯基胺甲醯基)-吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-4-氟苯基胺甲醯基)-吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-6-氟苯基胺甲醯基)-吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-2,4-二氟苯基胺甲醯基)-吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3,4-二羧苯基胺甲醯基)-吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-4-羥苯基胺甲醯基)-吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3,5-二羧苯基胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

甲醯基)-吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡
巴吡啉-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(2-胺甲醯基-3-
羧苯基胺甲醯基)-吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基
)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-4-胺甲
醯基苯基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基
)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-5-胺甲
醯基苯基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基
)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-5-乙醯
胺苯基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基
)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-4-乙醯
胺苯基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基
)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-5-甲磺
醯胺苯基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基
)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-5-磺苯
基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲
基卡巴吡啉-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-6-胺甲

(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

醯苯基胺甲醯基) 吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-2-二甲胺羧苯基胺甲醯基) 吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸，

(5R, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧苯基胺甲醯基) 吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基) 卡巴吡啉-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-4-甲苯基胺甲醯基)-吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-5-甲苯基胺甲醯基)-吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-6-甲苯基胺甲醯基) 吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-2-甲氧苯基胺甲醯基) 吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-4-甲氧苯基胺甲醯基) 吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-5-甲氧

(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

苯基胺甲醯基) 吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-
甲基卡巴吡啉-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-6-甲氧
苯基胺甲醯基) 吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-
甲基卡巴吡啉-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-4,6-二
甲氧苯基胺甲醯基)-吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基
)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-5-甲氧
羧苯基胺甲醯基) 吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基
)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-5-氟苯
基胺甲醯基) 吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲
基卡巴吡啉-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-5-三氟
甲苯基胺甲醯基) 吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基
)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-4,6-二
氟苯基胺甲醯基) 吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基
)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-6-甲亞
磺醯苯基胺甲醯基) 吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基
)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-5-甲磺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

醯基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-5-氟苯基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-6-氟苯基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-N'-甲苯基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸，

或其藥用鹽。

11. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係選自：

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-5-甲苯基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-5-甲氧苯基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-6-甲氧苯基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基)-1-甲基卡巴吡啉-3-羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-2-(2-(3-羧基-5-甲氧羰苯基胺甲醯基)吡咯啉-4-基硫基)-6-(1-羥乙基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

) - 1-甲基卡巴吡啶 - 3- 羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S) - 2 - (2 - (3-羧基 - 5- 氟苯基胺甲醯基) 吡咯啶 - 4- 基硫基) - 6 - (1-羥乙基) - 1-甲基卡巴吡啶 - 3- 羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S) - 2 - (2 - (3-羧基 - 6- 氯苯基胺甲醯基) 吡咯啶 - 4- 基硫基) - 6 - (1-羥乙基) - 1-甲基卡巴吡啶 - 3- 羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S) - 2 - (2 - (3-羧基 - 4- 氟苯基胺甲醯基) 吡咯啶 - 4- 基硫基) - 6 - (1-羥乙基) - 1-甲基卡巴吡啶 - 3- 羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S) - 2 - (2 - (3-羧基 - 4- 氯苯基胺甲醯基) 吡咯啶 - 4- 基硫基) - 6 - (1-羥乙基) - 1-甲基卡巴吡啶 - 3- 羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S) - 2 - (2 - (3-羧基 - 6- 氟苯基胺甲醯基) - 吡咯啶 - 4- 基硫基) - 6 - (1-羥乙基) - 1-甲基卡巴吡啶 - 3- 羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S) - 2 - (2 - (3,4-二羧基苯基胺甲醯基) 吡咯啶 - 4- 基硫基) - 6 - (1-羥乙基) - 1-甲基卡巴吡啶 - 3- 羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S) - 2 - (2 - (3,5-二羧基苯基胺甲醯基) 吡咯啶 - 4- 基硫基) - 6 - (1-羥乙基) - 1-甲基卡巴吡啶 - 3- 羧酸，

(1R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S) - 2 - (2 - (3-羧基 - 5- 磺基苯基胺甲醯基) 吡咯啶 - 4- 基硫基) - 6 - (1-羥乙基) - 1-甲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

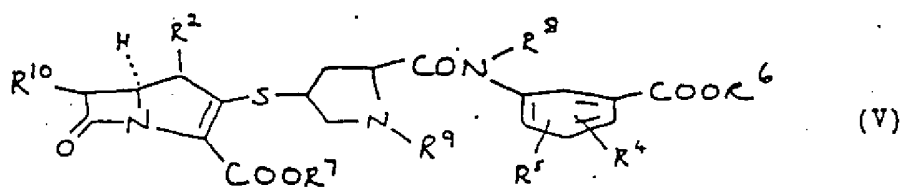
表

訂

六、申請專利範圍

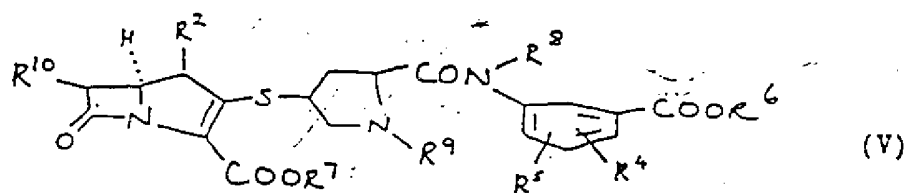
基卡巴吡啉-3-羧酸，
及其藥用鹽。

12. 一種作為抗生素用於治療細菌感染之藥學組合物，其包含根據申請專利範圍第1至11項任一項之化合物及藥用載劑。
13. 一種製備根據申請專利範圍第1項化合物之方法，其包括將式(V)化合物脫保護：



式中 R^2 ， R^4 與 R^5 如申請專利範圍第1項中所定義（若適當可將 R^4 與 R^5 選擇性地保護）； $-COOR^6$ 與 $-COOR^7$ 為羧基或經保護之羧基； R^8 為 R^3 基（如申請專利範圍第1項所定義）或胺基保護基； R^9 為氫或胺基保護基；及 R^{10} 為 R^1 基（如申請專利範圍第1項所定義），經保護之1-羥乙基或經保護之羧甲基；且其中至少存在一個保護基；且以下若須要：

- i) 形成藥用鹽，
 - ii) 酯化形成活體內可水解之酯。
14. 一種式(V)化合物，



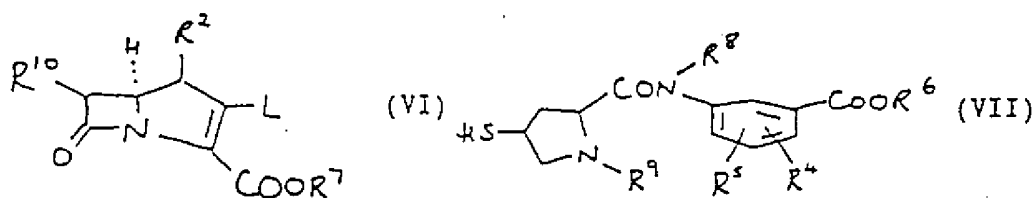
六、申請專利範圍

式中 R^2 , R^4 與 R^5 如申請專利範圍第 1 項中所定義；

$-COOR^6$ 與 $-COOR^7$ 為羧基，其中 R^6 及 R^7 為氫、 C_2-6 烯基或 4-硝苄基； R^8 為 R^3 基（如申請專利範圍第 1 項所定義）； R^9 為氫、 C_2-6 烯氧基或 4-硝苄基氧基；及 R^{10} 為 R^1 基（如申請專利範圍第 1 項所定義），1-羥乙基或羥甲基。

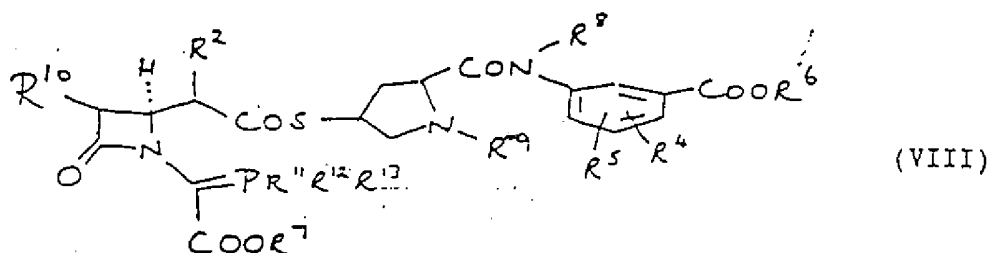
15. 一種製備根據申請專利範圍第 1 項化合物或根據申請專利範圍第 13 項中所定義之式 (V) 化合物之方法，其包括：

a) 將式 (VI) 與 (VII) 化合物反應：



式中 R^2 , R^4-R^{10} 如申請專利範圍第 13 項中所定義，且 L 為離基，或

b) 將式 (VIII) 化合物環化：



六、申請專利範圍

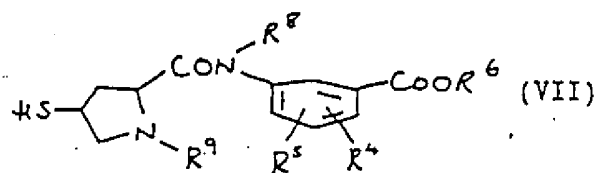
式中 R^2 , R^4-R^{10} 如上文所定義，且 $R^{11}-R^{13}$ 分別選自 C_{1-6} 烷氧基、芳氧基、二- C_{1-6} 烷基胺基及二芳胺基，或 $R^{11}-R^{13}$ 中任二個表鄰苯二氧基；或 $R^{11}-R^{13}$ 中之一為 C_{1-4} 烷基、烯丙基、苄基或苯基或其他二個之意義分別選自 C_{1-4} 烷基、三氟甲基或苯基，其中任何苯基選擇性地以 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基取代；

且其中任何官能基選擇性地被保護，

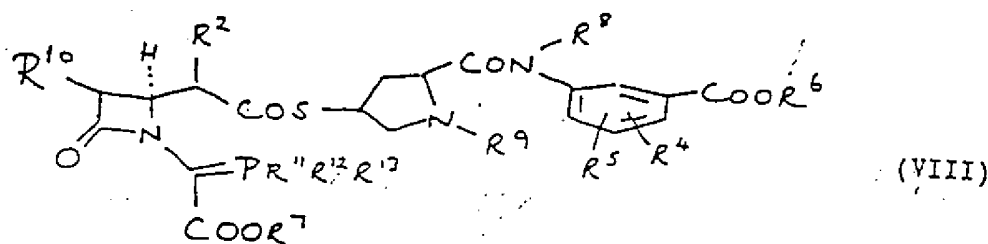
及以下若須要：

- i) 除去任何保護基；
- ii) 形成藥用鹽；
- iii) 酯化形成活體內可水解之酯。

16. 一種式 (VII) 或 (VIII) 中間體化合物



式中 R^4 , R^5 , R^6 , R^8 及 R^9 如申請專利範圍第 13 項中所定義，及



式中 R^2 , R^4-R^{10} 如上文所定義，且 $R^{11}-R^{13}$ 分別選自

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

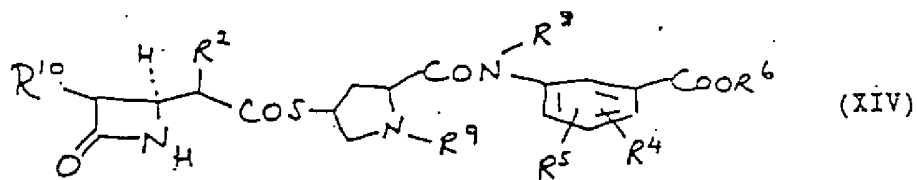
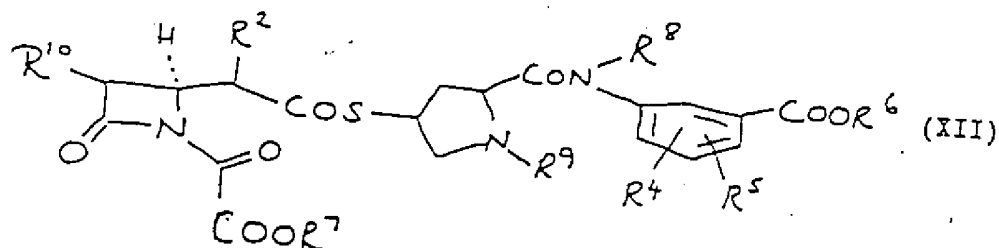
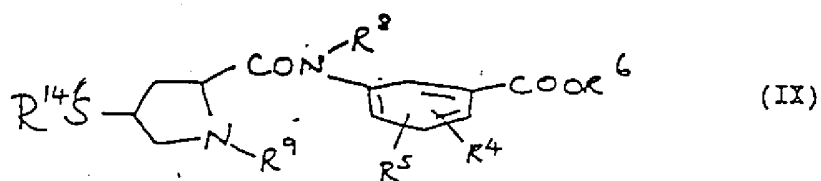
裝

訂

六、申請專利範圍

C₁₋₆烷氧基、芳氧基、二-C₁₋₆烷胺基及二芳胺基，或 R¹¹-R¹³ 中任二個表鄰苯二氧基；或 R¹¹-R¹³ 中之一為 C₁₋₄烷基、烯丙基、苄基或苯基或其他二個之意義分別選自 C₁₋₄烷基、三氟甲基或苯基，其中任何苯基選擇性地以 C₁₋₃烷基或 C₁₋₃烷氧基取代。

17. 一種式 (IX)、(XII) 或 (XIV) 中間體化合物：



式中 R²與 R⁴-R¹⁰如申請專利範圍第 14 中所定義，且 R¹⁴為乙醯基。