

(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1649883 B

(45) 授权公告日 2010.05.26

(21) 申请号 03809733.8

(22) 申请日 2003.04.30

(30) 优先权数据

60/377,052 2002.05.01 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2004.10.29

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2003/013428 2003.04.30

(87) PCT申请的公布数据

W02003/093279 EN 2003.11.13

(73) 专利权人 惠氏公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 A·M·温卡特桑 T·S·曼索尔

T·阿贝 I·雅马穆拉

T·塔卡萨基 A·阿加瓦

O·D·桑托斯 F·W·岑 Y·I·林

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 张元忠 王景朝

(51) Int. Cl.

C07D 519/00(2006.01)

C07D 499/88(2006.01)

A61K 31/431(2006.01)

A61P 31/04(2006.01)

C07D 503/00(2006.01)

C07D 513/00(2006.01)

C07D 499/00(2006.01)

C07D 495/00(2006.01)

C07D 487/00(2006.01)

C07D 471/00(2006.01)

C07D 498/00(2006.01)

(56) 对比文件

W0 8700525 A1, 1987.01.29, 全文.

CN 1289766 A, 2001.04.04, 说明书实施例
1-5.

EP 0167050 A1, 1986.01.08, 全文.

审查员 谢蓉

权利要求书 4 页 说明书 84 页

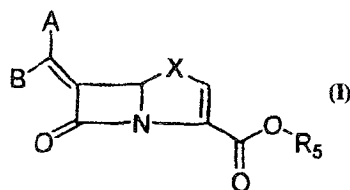
(54) 发明名称

作为内酰胺酶抑制剂的二环 6-亚烷基-表霉
烯

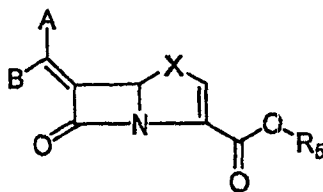
(57) 摘要

本发明提供一种式 (I) 的化合物、其药物组
合物和其用途,用于治疗在需要的患者中的细菌

感染或疾病。



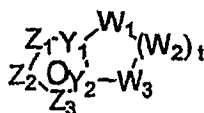
1. 式 I 的化合物：



I

其中：

A 和 B 之一表示氢，另一个具有下式：



1-B

条件是 Z_1 至 Z_3 之一是碳，且连接到分子的其余部分；

并且其中 X 是 S；

R_5 是 H 或 C_1-C_6 烷基；

Z_1 、 Z_2 和 Z_3 中的两个独立地是 CR_2 ，且另一个为 S 或 N；

Y_1 和 Y_2 独立地是 N 或 C；条件是如果芳香族杂环是咪唑，所述非芳环部分不能含有与桥头碳邻接的 S；

W_1 、 W_2 和 W_3 各自独立地是 CR_4R_4 、S、SO、 SO_2 、O 或 $N-R_1$ ；

$t = 1-4$ ；

R_1 选自 H、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基芳基、杂芳基和任选被 $-COOH$ 或 $-C_1-C_6$ 烷氧基取代的 $-C(=O)-(C_1-C_6)-$ 烷基；

R_2 和 R_4 各自独立是氢或 C_1-C_6 烷基；

或其药学上可接受的盐。

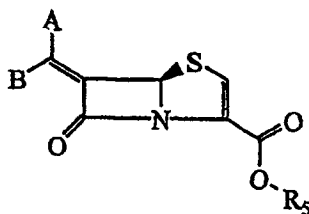
2. 权利要求 1 的化合物，其中对于式 1-B， $t = 3$ 。

3. 权利要求 1 的化合物，其中对于式 1-B， W_1 、 W_2 和 W_3 中的两个独立地是 CR_4R_4 。

4. 权利要求 3 的化合物，其中 R_4 是 H。

5. 权利要求 1 的化合物，其中对于式 1-B， Y_1 和 Y_2 中的一个为 C，另一个为 N。

6. 权利要求 1 的化合物，其具有结构



7. 选自下述的化合物：

(5R)，(6Z)-6-(7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂-二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸，钠盐；

(5R)，(6Z)-7-氧代-6-(5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基亚甲基)-4-硫

杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸,钠盐;

(5R), (6Z)-6-(5,6-二氢-8H-咪唑并[2,1-c][1,4]噻嗪-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸,钠盐;

(5R), (6Z)-6-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂-二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸,钠盐;

(5R), (6Z)-6-(5,6-二氢-8H-咪唑并[2,1-c][1,4]噻嗪-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸,钠盐;

(5R), (6Z)-6-(5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸,钠盐;

(5R) (6Z)-7-氧代-6-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基亚甲基)-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸,钠盐;

(5R), (6Z)-6-(7-甲基-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂-二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸钠盐;

(5R) (6Z)-6-(6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噻嗪-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸,钠盐;

(5R) (6Z)-7-氧代-6-(4H-5-硫杂-1,6a-二氮杂并环戊二烯-2-基亚甲基)-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸,钠盐;

(5R) (6Z)-6-(7H-咪唑并[1,2-c]噻唑-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸,钠盐;

(5R,6Z)-7-氧代-6-[(4-氧代-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噻嗪-2-基)亚甲基]-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸;

7-氧代-6-(6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,2-a]氮杂^葸-2-基亚甲基)-4-硫杂-1-氮杂-二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸;

(5R), (6Z)-6-(7-苄基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸钠盐;

(5R), (6Z)-6-(5,5-二氧化-4,5,6,7-四氢-5 λ^6 -吡唑并[5,1-c][1,4]噻嗪-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸,钠盐;

(5R), (6Z)-7-氧代-6-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基亚甲基)-4-硫杂-1-氮杂-二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸,钠盐;

(5R) (6Z)-6-(5,5-二甲基-4H-1,6a-二氮杂并环戊二烯-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂-二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸,钠盐;

(5R) (6Z)-6-(4,5-二氢-6-硫杂-1,7a-二氮杂茛-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸,钠盐;

(5R), (6Z)-6-(6,6-二甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸,钠盐;

(5R), (6Z)-6-(5,6-二氢-8-H-咪唑并[2,1-c][1,4]噻嗪-3-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸;

(5R) (6Z)-6-(2,3-二氢吡唑并[5,1-b]噻唑-6-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸,钠盐;

(5R) (6Z) -6-(2,3- 二氢吡唑并 [5,1-b] 噁唑 -6- 基亚甲基) -7- 氧代 -4- 硫杂 -1- 氮杂双环 [3.2.0] 庚 -2- 烯 -2- 羧酸, 钠盐;

(5R,6Z) -6-(6,7- 二氢 -4H- 吡唑并 [5,1-c] [1,4] 噁嗪 -2- 基亚甲基) -7- 氧代 -4- 硫杂 -1- 氮杂双环 [3.2.0] 庚 -2- 烯 -2- 羧酸;

(5R) (6Z) -6-(6,7-5H- 二氢吡唑并 [5,1-b] 噁嗪 -2- 基亚甲基) -7- 氧代 -4- 硫杂 -1- 氮杂双环 [3.2.0] 庚 -2- 烯 -2- 羧酸, 钠盐;

(5R), (6Z) -6-[5-(3- 羧丙酰基) -4,5,6,7- 四氢吡唑并 [1,5-a] 吡嗪 -2- 基亚甲基] -7- 氧代 -4- 硫杂 -1- 氮杂双环 [3.2.0] 庚 -2- 烯 -2- 羧酸, 二钠盐;

(5R), (6Z) -6-[5-(2- 甲氧基乙酰基) -4,5,6,7- 四氢吡唑并 [1,5-a] 吡嗪 -2- 基亚甲基] -7- 氧代 -4- 硫杂 -1- 氮杂双环 [3.2.0] 庚 -2- 烯 -2- 羧酸, 钠盐;

(5R), (6Z) -6-[5-(4,5- 二氢噻唑 -2- 基) -4,5,6,7- 四氢吡唑并 [1,5-a] 吡嗪 -2- 基亚甲基] -7- 氧代 -4- 硫杂 -1- 氮杂双环 [3.2.0] 庚 -2- 烯 -2- 羧酸, 钠盐。

8. 有效量的权利要求 1-7 任一项的式 I 化合物或其药学上可接受的盐在制备用于需要的患者中治疗细菌感染或疾病的药物中的用途。

9. 权利要求 8 的用途, 其中所述化合物与 β 内酰胺抗生素一起给药。

10. 权利要求 9 的用途, 其中 β - 内酰胺抗生素与所述化合物的比例在 1 : 1-100 : 1 的范围内。

11. 权利要求 10 的用途, 其中 β - 内酰胺抗生素与所述化合物的比例小于 10 : 1。

12. 权利要求 9-11 任一项的用途, 其中 β 内酰胺抗生素选自青霉素抗生素和头孢菌素抗生素。

13. 权利要求 9-11 任一项的用途, 其中 β 内酰胺抗生素选自哌拉西林、羟氨苄青霉素、替卡西林、青霉素 G、氨苄西林、磺苄西林、头孢三嗪、头孢利定、噻孢霉素、头孢唑啉、头孢菌素 IV、先锋霉素 VI、氨曲南和拉氧头孢。

14. 权利要求 9-11 任一项的用途, 其中 β 内酰胺抗生素是哌拉西林或羟氨苄青霉素。

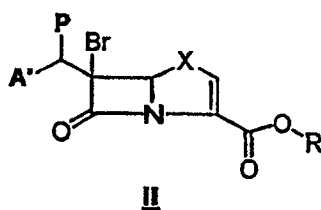
15. 权利要求 9-11 任一项的用途, 其中 β 内酰胺抗生素是哌拉西林并且通过静脉内给予患者。

16. 权利要求 9-11 任一项的用途, 其中 β 内酰胺抗生素是羟氨苄青霉素并且通过口服给予患者。

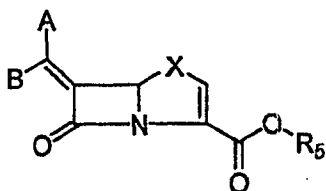
17. 一种药物组合物, 包括一种药学上可接受的载体和一种有效量的权利要求 1-7 任一项所述的式 I 的化合物或其药学上可接受的盐。

18. 权利要求 17 的组合物, 还包括一种 β 内酰胺抗生素。

19. 一种制备权利要求 1 的式 I 化合物或其药学上可接受的盐的方法, 包括将式 II 的化合物进行还原性消除反应:



其中 A' 是如权利要求 1 中定义的 A 或 B, X 是 S, P 是一种酯离去基团, R 是一种保护基, 如果必要, 接着除去保护基, 得到式 I 的化合物,



I

其中 A、B 和 X 如权利要求 1 或 2 中定义， R_5 是氢；如果需要，转化为药学上可接受的盐或酯，其中 R_5 是 C_1 - C_6 烷基。

20. 权利要求 19 的方法，其中所述 P 是乙酸酯、甲磺酸酯、三氟甲磺酸酯或甲苯磺酸酯。

作为内酰胺酶抑制剂的二环 6- 亚烷基 - 表霉烯

发明领域

[0001] 本发明涉及某种二环 6- 亚烷基表霉烯,其作为广谱 β -内酰胺酶抑制剂使用。 β -内酰胺酶水解为 β -内酰胺抗生素,因而是细菌抗药性的主要原因。当本发明的化合物与 β -内酰胺抗生素结合在一起时,将对危急生命的细菌感染提供一种有效的治疗。

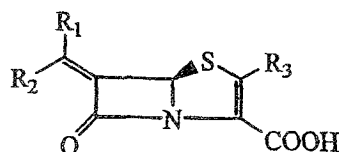
[0002] 发明背景

[0003] 在诊所中,青霉素和头孢菌素是最常见和广泛使用的 β -内酰胺抗生素。然而,各种病原体对 β -内酰胺抗生素抗药性的形成已经对保持细菌感染的有效治疗产生破坏作用。(Coleman, K. Expert Opin. Invest. Drugs 1995,4,693;Sutherland, R. Infection 1995,23(4)191;Bush, K, Cur. Pharm. Design 1999,5,839-845)。与对 β -内酰胺抗生素形成细菌抗药性有关的、最重要的已知机理是类型 -A、类型 -B 和类型 -C 丝氨酸 β -内酰胺酶的产生。这些酶降解 β -内酰胺抗生素,导致抗菌活性损失。类型 -A 的酶优选水解青霉素,而类型 -C 的内酰胺酶具有一种有助于头孢菌素水解的底物分布。(Bush, K.;Jacoby, G. A.;Medeiros, A. A. Antimicrob. Agents Chemother. 1995,39,1211)。到目前为止,已经报道了超过 250 种不同的内酰胺酶 (Payne, D. J.;Du, W. and Bateson, J. H. Exp. Opin. Invest. Drugs 2000,247。) 并需要新一代的广谱 β -内酰胺酶抑制剂。通过 β -内酰胺抗生素与一种抑制这些酶的化合物一起给药,可以大大减少对这些抗生素的细菌抗药性。

[0004] 市场上可买到的 β -内酰胺酶抑制剂例如克拉布兰酸、舒巴坦和他巴克坦都可以有效的抵抗类型 -A 产生的病原体。克拉布兰酸在临床上与阿莫西林和替卡西林一起使用;类似地,舒巴坦与氨苄青霉素以及他巴克坦与哌拉西林一起使用。然而,这些化合物不能有效的对抗由类型 C 产生的有机体。已经阐明了类型 -A 的 β -内酰胺酶 (例如 PCI 和 TEM-1) 的失活机理。(Bush, K.;Antimicrob. Agents Chemother. 1993,37,851;Yang, Y.;Janota, K.;Tabei, K.;Huang, N.;Seigal, M. M.;Lin, Y. I.;Rasmussen, B. A. and Shlaes, D. M. J. Biol. Chem. 2000,35,26674-26682)。

[0005] 在 1981 年, Beecham 集团公开了作为 β -内酰胺酶抑制剂的通式 1 的 6- 亚烷基表霉烯。[N. F. Osborne, U. S. patent 4,485,110(1984);N. F. Osborne, Eur. Pat. Appl. 81301683.9,1981]

[0006]

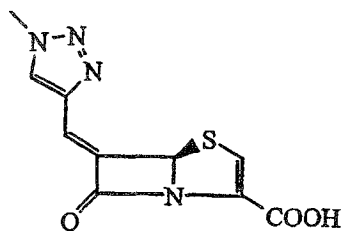


1

[0007] R_1 和 R_2 独立地是氢或 C_{1-10} 烷基或单杂环的, R_3 表示氢或有机基团。随后, Beecham 集团还公开了通式 1 的化合物,其中 R_1 包含 1,2,3- 三唑部分。[N. F. Osborne, Eur. Pat. Appl. 84301255.0]。在第二年, Beecham 集团申请了 3 个结构 1 的专利,其中 R_1 是一个任选取代的六元或五元单芳香族环体系。[N. F. Osborne, Eur. Pat. Appl. 85100520.7;Eur.

Pat. Appl. 85100521. 5 ;Eur. Pat. Appl. 85300456-2]。欧洲专利申请号 86305585. 1 公开了作为类型 -A 和类型 -C 的 β -内酰胺酶抑制剂的 (Z)-6-(1-甲基-1,2,3-三唑-4-基亚甲基)-表霉烯-3-羧酸酯 2 的合成和应用。

[0008]



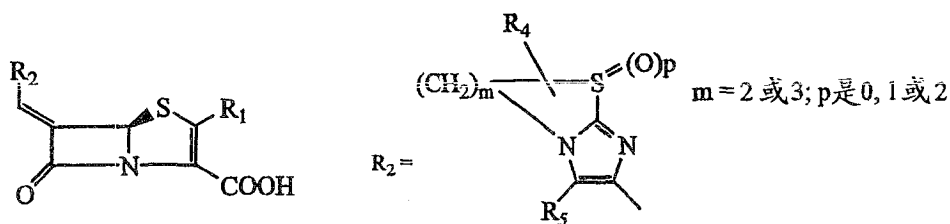
2

[0009] Eur. Pat. Appl. 86305584. 4 公开了通式 1 的化合物的制备, 其中 R_1 = 非芳香族杂环基团, PCT 申请 [N. J. Broom ;P. D. Edwards, N. F. Osborne and S. Coulton PCT WO 87/00525] 公开了 R_1 = 稠合双环杂芳香族基团。类似的专利申请 [N. J. Broom ;G. Brooks ; S. Coulton, Eur. Pat. Appl. 88311786. 3 ;N. J. Broom ;G. Brooks ;B. P. Clarke, Eur. Pat. Appl. 88311787. 1) 描述了通式 1 化合物的制备和使用, 其中 R_1 是取代的五元杂芳族环。Coulton 等人描述了一种通式 1 化合物的制备方法 [S. Coulton ;J. B. Harbridge ; N. F. Osborne and G. Walker Eur. Pat. Appl. No 87300193. 7]。

[0010] 在 1993 年, Beecham 公开了 [A. V. Stachulski and R. walker, PCTWO 93/03042] 了通式 1 化合物的制备和用途, 其中 R_1 = (C_{1-6}) 烷基以及 R_2 = CH_2X 或 COY 其中 X = 卤素或 $CONR_2$ 。

[0011] 在最近十年期间, Beecham 申请了三个用通式 3 表示的化合物的专利。[N. J. Broom ;F. P. Harrington, PCT WO 94/10178 ;K. Coleman ;J. E. Neale PCT WO 95/28935 ;K. Coleman ;J. E. Neale PCT W095/17184] 其中 R_1 = 氢或有机基团, 以及 R_4 和 R_5 可以两个都是氢或者是如下所示的在环体系中代替氢原子的一个或多个取代基。

[0012]



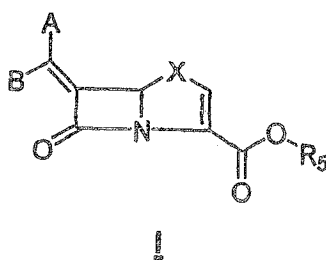
3

[0013] 发明的详细说明

[0014] 本发明涉及新的、低分子量的广谱 β -内酰胺化合物, 特别是涉及一类具有 β -内酰胺酶抑制和抗菌性质的二环杂芳基取代的 6-亚烷基表霉烯。因此, 本发明的化合物可以单独或与其它抗生素一起用于治疗人或动物的抗菌感染。

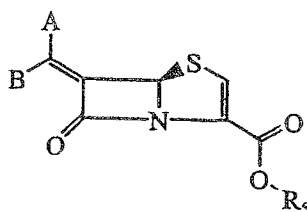
[0015] 本发明提供通式 I 的化合物或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯 R_5 :

[0016]



[0017] , 优选下式的化合物 :

[0018]



[0019] 其中 :

[0020] A 和 B 之一表示氢, 另一个表示任选取代的稠合二环杂芳基。在本说明书和权利要求中使用的措辞 '稠合二环杂芳基' 是指 :

[0021] 包含两个稠环的基团, 其中一个环具有芳香性 [即休克尔规则 $(4n+2)$], 另一个环是非芳香族的 ;

[0022] 稠合二环杂芳基含有 1-6 个选自 O、S、N 的杂原子以及 $N-R_1$;

[0023] 如式 I 所示, 稠合二环杂芳基通过芳环中的一个碳原子与分子的其余部分相连 ;

[0024] 稠合二环杂芳基的芳环含有 5 个或 6 个选自 CR_2 、N、O、S 或 $N-R_1$ 的环原子 (包括桥头原子)。稠合二环杂芳基的芳环含有 0-3 个选自 O、S、N 的杂原子以及 $N-R_1$;

[0025] 稠合二环杂芳基的非芳环含有 5-8 个 (包括桥头原子) 选自 CR_4R_4 、N、 $N-R_1$ 、O、 $S(O)_n$, 其中 $n = 0-2$ 的环原子。稠合二环杂芳基的非芳环含有 0-4 个选自 N、 $N-R_1$ 、O 或 $S(O)_n$, 其中 $n = 0-2$ 的杂原子。

[0026] X 是 O 或 S, 优选是 S ;

[0027] R_5 是 H、体内可水解的酯例如 C_1-C_6 烷基、 C_5-C_6 环烷基、 $CH_2OCOC_1-C_6$ 或盐例如 Na、K、Ca ; R_5 优选是 H 或盐 ;

[0028] R_1 是 H、任选取代的 $-C_1-C_6$ 烷基、任选取代的 - 芳基、任选取代的 - 杂芳基或单或二环饱和杂环、任选取代的 $-C_3-C_7$ 环烷基、任选取代的 $-C_3-C_6$ 链烯基、任选取代的 $-C_3-C_6$ 炔基条件是二个双键和三键不应该存在于直接与 N 连接的碳原子上 ; 任选取代的 $-C_1-C_6$ 全氟代烷基、 $-S(O)_p$ 任选取代的烷基或芳基其中 p 是 2、任选取代的 -C=O 杂芳基、任选取代的 -C=O 芳基、任选取代的 $-C=O(C_1-C_6)$ 烷基、任选取代的 $-C=O(C_3-C_6)$ 环烷基、任选取代的 -C=O 单或二环饱和杂环、任选取代的 C_1-C_6 烷基芳基、任选取代的 C_1-C_6 烷基杂芳基、任选取代的芳基 $-C_1-C_6$ 烷基、任选取代的杂芳基 $-C_1-C_6$ 烷基、任选取代的 C_1-C_6 烷基单或二环饱和杂环、任选取代的 8-16 个碳原子的芳基链烯基、 $-CONR_6R_7$ 、 $-SO_2NR_6R_7$ 、任选取代的芳基烷氧基烷基、任选取代的 - 烷基 -O- 烷基 - 芳基、任选取代的 - 烷基 -O- 烷基 - 杂芳基、任选取代的芳氧基烷基、任选取代的杂芳氧基烷基、任选取代的芳氧基芳基、任选取代的芳氧基杂芳基、任选取代的 C_1-C_6 烷基芳氧基芳基、任选取代的 C_1-C_6 烷基芳氧基杂芳基、任选取代的烷基芳氧基烷基胺、任选取代的烷氧基羰基、任选取代的芳氧基羰基、任选取代的杂芳氧

基羰基。优选的 R_1 基团是 H、任选取代的烷基、任选取代的芳基、 $-C(=O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-C_3-C_6$ 链烯基、 $-C_3-C_6$ 炔基、任选取代的环烷基、 SO_2 烷基、 SO_2 芳基、任选取代的杂环、 $-CONR_6R_7$ 和任选取代的杂芳基。

[0029] R_2 是氢、任选取代的 C_1-C_6 烷基、具有 1-2 个双键的任选取代的 C_2-C_6 链烯基、具有 1-2 个三键的任选取代的 C_2-C_6 炔基、卤素、氰基、 $N-R_6R_7$ 、任选取代的 C_1-C_6 烷氧基、羟基；任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、 $COOR_6$ 、任选取代的烷基芳氧基烷基胺、任选取代的芳氧基、任选取代的杂芳氧基、任选取代的 C_3-C_6 链烯氧基、任选取代的 C_3-C_6 炔氧基、 C_1-C_6 烷基氨基、 $-C_1-C_6$ 烷氧基、亚烷基二氧基、任选取代的芳氧基、 $-C_1-C_6$ 烷基胺、 C_1-C_6 全氟代烷基、 $S(O)_q-$ 任选取代的 C_1-C_6 烷基、 $S(O)_q-$ 任选取代的芳基其中 q 是 0、1 或 2、 $CONR_6R_7$ 、胍基或环状胍基、任选取代的 C_1-C_6 烷芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的 C_1-C_6 烷基杂芳基、任选取代的杂芳基、 $-C_1-C_6$ 烷基、任选取代的 C_1-C_6 烷基单环或二环饱和杂环、8-16 个碳原子的任选取代的芳基链烯基、 $SO_2NR_6R_7$ 、任选取代的芳基烷氧基烷基、任选取代的芳氧基烷基、任选取代的杂芳氧基烷基、任选取代的芳氧基芳基、任选取代的芳氧基杂芳基、任选取代的杂芳氧基芳基、任选取代的 C_1-C_6 烷基芳氧基芳基、任选取代的 C_1-C_6 烷基芳氧基杂芳基、任选取代的芳氧基烷基、任选取代的杂芳氧基烷基、任选取代的烷基芳氧基烷基胺。优选的 R_2 基团是 H、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的杂芳基、卤素、CN、羟基、任选取代的杂环、 $CONR_6R_7$ 、 $COOR_6$ 、任选取代的芳基、 $S(O)_q-$ 烷基和 $S(O)_q-$ 芳基。

[0030] R_3 是氢、 C_1-C_6 烷基、 C_5-C_6 环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基；优选的 R_3 基团是 H 或 C_1-C_6 烷基；

[0031] R_4 是 H、任选取代的 C_1-C_6 烷基、 R_4 中的一个为 OH、 C_1-C_6 烷氧基、 $-S-C_1-C_6$ 烷基、 $COOR_6$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-CONR_6R_7$ ；或者 R_4R_4 可以一起是 $=O$ ，或者 R_4R_4 可以与它们相连的碳一起形成 5-8 元的、任选存在选自 N、O、S $= (O)_n$ (其中 $n = 0-2$)、N- R_1 的杂原子的螺环体系；优选的 R_4 基团是 H、 C_1-C_6 烷基、 NR_6R_7 ，或者 R_4R_4 可以与它们相连的碳一起形成 5-8 元的、任选存在杂原子例如一个或两个氧、氮和硫的螺环体系；

[0032] R_6 和 R_7 独立地是 H、任选取代的 C_1-C_6 烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的 C_1-C_6 烷基芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的 C_1-C_6 烷基杂芳基、 R_6 和 R_7 可以一起形成一个 3-7 元的、任选具有一个或两个杂原子例如 N- R_1 、O、S $= (O)_n$ $n = 0-2$ 的饱和环体系。优选的 R_6 和 R_7 基团是 H、 C_1-C_6 烷基、芳烷基、杂芳基烷基，或者 R_6 和 R_7 一起形成一个 3-7 元的、任选具有一个或两个杂原子的饱和环体系。

[0033] 化学定义

[0034] 术语烷基是指 1-12 个碳原子，优选 1-6 个碳原子的直链和支链的烷基部分。

[0035] 术语链烯基是指 2-8 个碳原子的、含有至少一个双键并且没有三键的、直链和分枝的链烯基部分，链烯基部分优选具有一个或两个双键。这样的链烯基部分可以以 E 或 Z 构象存在；本发明的化合物包括这两种构象。在链烯基情况中，与双键相连的碳上不应该存在杂原子例如 O、S 或 N- R_1 ；

[0036] 术语炔基包括含有 2-6 个碳原子、含有至少一个三键、直链和分枝的炔基部分，炔基部分优选具有一个或两个三键。在炔基情况中，与双键或三键相连的碳上不应该存在杂原子例如 O、S 或 N- R_1 ；

[0037] 术语环烷基是指具有 3-7 个碳原子的脂环族烃基。在此使用的术语全氟烷基是指

具有最小一个碳原子和两个或多个氟原子的、直链和支链饱和脂肪族烃基。例子包括 CF_3 、 CH_2CF_3 、 CF_2CF_3 和 $\text{CH}(\text{CF}_3)_2$ 。术语卤素定义为 Cl、Br、F 和 I。

[0038] 如果烷基、链烯基、炔基或环烷基是“任选取代的”，下列的一个或两个是可能的取代基：硝基、-芳基、-杂芳基、烷氧羰基-、-烷氧基、-烷氧基-烷基、烷基- $\text{O}-\text{C}_2-\text{C}_4$ 烷基- $\text{O}-$ 、-氰基、-卤素、-羟基、 $-\text{N}-\text{R}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COO}-$ 烷基、三氟甲基、-三氟甲氧基、芳烷基、烷芳基、 $\text{R}_6\text{R}_7\text{N}-$ 烷基-、 $\text{HO}-\text{C}_1-\text{C}_6-$ 烷基-、烷氧基烷基-、烷基-S-、 $-\text{SO}_2\text{N}-\text{R}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHR}_6$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 CONR_6R_7 、芳基- $\text{O}-$ 、杂芳基- $\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_s-$ 芳基（其中 $s = 0-2$ ）、-烷基- $\text{O}-$ 烷基- NR_6R_7 、-烷基-芳基- $\text{O}-$ 烷基- $\text{N}-\text{R}_6\text{R}_7$ 、 C_1-C_6 烷基、链烯基、炔基、环烷基、烷氧基-烷基- $\text{O}-$ 、 $\text{R}_6\text{R}_7\text{N}-$ 烷基-和 $-\text{S}(\text{O})_s-$ 杂芳基（其中 $s = 0-2$ ）；烷基、链烯基、炔基和环烷基的优选取代基包括：卤素、硝基、芳基、杂芳基、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COO}-$ 烷基、烷氧羰基-、烷氧基、-烷氧基-烷基、-氰基、羟基和 $-\text{N}-\text{R}_6\text{R}_7$ 。

[0039] 芳基定义为芳香族烃部分，选自：苯基、 α -萘基、 β -萘基、联苯基、蒽基、四氢萘基、茱萸基、茛满基、亚联苯基、茈萸基。优选的芳基是苯基和联苯基。

[0040] 杂芳基定义为一种芳香族杂环体系（单环或二环）其中杂芳基部分选自：(1) 呋喃、噻吩、吡啶、氮杂吡啶、噁唑、噻唑、异噁唑、异噻唑、咪唑、 $\text{N}-$ 甲基咪唑、吡啶、嘧啶、吡嗪、吡咯、 $\text{N}-$ 甲基吡咯、吡唑、 $\text{N}-$ 甲基吡唑、1,3,4-噁二唑、1,2,4-三唑、1-甲基-1,2,4-三唑、1H-四唑、1-甲基四唑、苯并噁唑、苯并噻唑、苯并呋喃、苯并异噁唑、苯并咪唑、 $\text{N}-$ 甲基苯并咪唑、氮杂苯并咪唑、吡啶、喹啉、喹啉和异喹啉；(2) 二环芳香族杂环其中苯基、吡啶、嘧啶或 pyridazine 环是：(a) 与具有一个氮原子的 6-元芳香族（不饱和）杂环稠合；(b) 与具有两个氮原子的 5 或 6-元芳香族（不饱和）杂环稠合；(c) 与具有一个氮原子以及一个氧原子或一个硫原子的 5-元芳香族（不饱和）杂环稠合；或者 (d) 与具有一个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5-元芳香族（不饱和）杂环稠合。优选的杂芳基是呋喃、噁唑、噻唑、异噁唑、异噻唑、咪唑、 $\text{N}-$ 甲基咪唑、吡啶、嘧啶、吡嗪、吡咯、 $\text{N}-$ 甲基吡咯、吡唑、 $\text{N}-$ 甲基吡唑、1,3,4-噁二唑、1,2,4-三唑、1-甲基-1,2,4-三唑、1H-四唑、1-甲基四唑、喹啉、异喹啉和萘啶。

[0041] 如果芳基或杂芳基是“任选取代的”，下列的一个或两个是可能的取代基：硝基、-芳基、-杂芳基、烷氧羰基-、-烷氧基、-烷氧基-烷基、烷基- $\text{O}-\text{C}_2-\text{C}_4$ 烷基- $\text{O}-$ 、-氰基、-卤素、-羟基、 $-\text{N}-\text{R}_6\text{R}_7$ 、-三氟甲基、-三氟甲氧基、芳烷基、烷芳基、 $\text{R}_6\text{R}_7\text{N}-$ 烷基-、 $\text{HO}-\text{C}_1-\text{C}_6-$ 烷基-、烷氧基烷基-、烷基-S-、 $-\text{SO}_2\text{N}-\text{R}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHR}_6$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 CONR_6R_7 、芳基- $\text{O}-$ 、杂芳基- $\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_s-$ 芳基（其中 $s = 0-2$ ）、-烷基- $\text{O}-$ 烷基- NR_6R_7 、-烷基-芳基- $\text{O}-$ 烷基- $\text{N}-\text{R}_6\text{R}_7$ 、 C_1-C_6 烷基、链烯基、炔基、环烷基、烷氧基-烷基- $\text{O}-$ 、 $\text{R}_6\text{R}_7\text{N}-$ 烷基-和 $-\text{S}(\text{O})_s-$ 杂芳基（其中 $s = 0-2$ ）；芳基和杂芳基的优选取代基包括：烷基、卤素、 $-\text{N}-\text{R}_6\text{R}_7$ 、三氟甲基、-三氟甲氧基、芳烷基和烷芳基。

[0042] 芳烷基定义为芳基- C_1-C_6 烷基-；芳烷基部分包括苄基、1-苯乙基、2-苯乙基、3-苯丙基、2-苯丙基等等。术语“任选取代的”是指未取代的或被 1 个或 2 个如上所定义的在烷基或芳基部分上的取代基取代。

[0043] 烷芳基定义为 C_1-C_6 烷基-芳基-。术语“任选取代的”是指未取代的或被 1 个或 2 个如上所定义的在芳基或烷基部分上的取代基取代。

[0044] 杂芳基- C_1-C_6 烷基定义为杂芳基取代的烷基部分其中烷基链为 1-6 个碳原子

(直链或分枝)。烷基杂芳基部分包括杂芳基 $-(CH_2)_{1-6}-$ 等等。术语‘任选取代的’是指未取代的或被 1 个或 2 个如上所定义的在烷基或杂芳基部分上的取代基取代。

[0045] C_1-C_6 烷基杂芳基定义为附着有一个 1-6 个碳原子的烷基链(直链或分枝)的杂芳基部分,其通过杂芳基部分与分子的其余部分相连。例如 C_1-C_6 -烷基-杂芳基-。术语‘任选取代的’是指未取代的或被 1 个或 2 个如上所定义的在烷基或杂芳基部分上的取代基取代。

[0046] 饱和或部分饱和的杂环基团定义为选自下面部分的杂环;氮杂环丙烯基、氮杂环丁烷基、1,4-二噁烷基、六氢氮杂基、哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、二氢苯并咪唑基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、二氢苯并噁唑基、二氢呋喃基、二氢咪唑基、二氢吡啶基、二氢异噁唑基、二氢异噻唑基、二氢噁二唑基、二氢噻唑基、二氢吡嗪基、二氢吡唑基、二氢吡啶基、二氢嘧啶基、二氢吡咯基、二氢喹啉基、二氢四唑基、二氢噻二唑基、二氢噻唑基、二氢噻吩基、二氢三唑基、二氢氮杂环丁烷基、二氢-1,4-二噁烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢喹啉基和四氢异喹啉基。优选的饱和或部分饱和杂环是氮杂环丙烯基、氮杂环丁烷基、1,4-二噁烷基、六氢氮杂基、哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、二氢咪唑基和二氢异噁唑基。

[0047] C_1-C_6 烷基单环或二环饱和或部分饱和杂环定义为通过碳原子或氮原子将 C_1-C_6 烷基(直链或分枝)与杂环(同前定义)连接在一起,烷基链的另一端与分子的其余部分相连。术语‘任选取代的’是指未取代的或被 1 个或 2 个如上所定义的存在分子的烷基或杂环部分上的取代基取代。

[0048] 芳基烷氧基烷基定义为芳基 $-C_1-C_6$ 烷基 $-O-C_1-C_6$ 烷基-。术语‘任选取代的’是指未取代的或被 1 个或 2 个如上所定义的存在烷基和 / 或芳基部分上的取代基取代。

[0049] 烷氧基烷基定义为 C_1-C_6 烷基 $-O-C_1-C_6$ 烷基-。术语‘任选取代的’是指未取代的或被 1 个或 2 个如上所定义的存在烷基上的取代基取代。

[0050] 芳氧基烷基定义为芳基 $-O-C_1-C_6$ 烷基-。术语‘任选取代的’是指未取代的或被 1 个或 2 个如上所定义的存在烷基或芳基部分上的取代基取代。

[0051] 杂芳基烷氧基烷基定义为杂芳基 $-C_1-C_6$ 烷基 $-O-C_1-C_6$ 烷基-。术语‘任选取代的’是指未取代的或被 1 个或 2 个如上所定义的存在烷基和 / 或杂芳基部分上的取代基取代。

[0052] 芳氧基芳基定义为芳基 $-O-$ 芳基-。术语‘任选取代的’是指未取代的或被 1 个或 2 个如上所定义的存在芳基部分上的取代基取代。

[0053] 芳氧基杂芳基定义为芳基 $-O-$ 杂芳基-或芳基 $-O-$ 杂芳基;在此定义中,芳基部分或杂芳基部分可以与分子的其余部分相连;术语‘任选取代的’是指未取代的或被 1 个或 2 个如上所定义的存在芳基部分或杂芳基部分上的取代基取代。

[0054] 烷基芳氧基芳基定义为芳基 $-O-$ 芳基 $-C_1-C_6$ 烷基-;术语‘任选取代的’是指未取代的或被 1 个或 2 个如上所定义的存在芳基上的取代基取代。

[0055] 烷基芳氧基杂芳基定义为杂芳基 $-O-$ 芳基 $-C_1-C_6$ 烷基-;术语‘任选取代的’是指未取代的或被 1 个或 2 个如上所定义的存在芳基部分或杂芳基部分上的取代基取代。

[0056] 烷基芳氧基烷基胺定义为 $R_6R_7N-C_1-C_6$ 烷基 $-O-$ 芳基 $-C_1-C_6$ 烷基-;术语‘任选取代的’是指未取代的或被 1 个或 2 个如上所定义的存在烷基或芳基部分上的取代基取代。

R_6 和 R_7 如前所定义；

[0057] 烷氧羰基定义为 C_1-C_6 烷基 $-O-C=O-$ ；术语‘任选取代的’是指未取代的或被 1 个或 2 个如前所定义的存在烷氧基部分的烷基部分上的取代基取代。

[0058] 芳氧羰基定义为芳基 $-O-C=O-$ ；术语‘任选取代的’是指未取代的或被 1 个或 2 个如前所定义的存在芳基部分上的取代基取代。

[0059] 杂芳氧羰基定义为杂芳基 $-O-C=O-$ ；术语‘任选取代的’是指未取代的或被 1 个或 2 个如前所定义的存在杂芳基部分上的取代基取代。

[0060] 烷氧基定义为 C_1-C_6 烷基 $-O-$ ；术语‘任选取代的’是指未取代的或被 1 个或 2 个如上所定义的存在烷基部分上的取代基取代。

[0061] 芳氧基定义为芳基 $-O-$ ；术语‘任选取代的’是指未取代的或被 1 个或 2 个如前所定义的存在芳基部分上的取代基取代。

[0062] 杂芳氧基定义为杂芳基 $-O-$ ；术语‘任选取代的’是指未取代的或被 1 个或 2 个如前所定义的存在杂芳基部分上的取代基取代。

[0063] 链烯氧基定义为 C_3-C_6 烯 $-O-$ ；例子烯丙基 $-O-$ 、丁-2-烯 $-O$ 部分；术语‘任选取代的’是指未取代的或被 1 个或 2 个如上所定义的存在烯烃部分上的取代基取代，条件是与双键相连的碳原子上没有存在杂原子例如 O、S 或 $N-R_1$ ；

[0064] 炔氧基定义为 C_3-C_6 炔 $-O-$ ；例如 CH 三键 $C-CH_2-O-$ 部分；术语‘任选取代的’是指未取代的或被 1 个或 2 个如前所定义的存在炔基部分上的取代基取代，条件是与双键或三键相连的碳原子上没有存在杂原子例如 O、S 或 $N-R_1$ ；

[0065] 烷基氨基烷氧基定义为 $R_6R_7N-C_1-C_6-$ 烷基 $-O-C_1-C_6-$ 烷基-，其中与氧相连的末端烷基与分子的其余部分相连；术语 R_6 和 R_7 如上所定义；术语‘任选取代的’是指未取代的或被 1 个或 2 个如前所定义的存在烷基部分上的取代基取代。

[0066] 亚烷基二氧基定义为 $-O-CH_2-O-$ 或 $-O-(CH_2)_2-O-$ ；

[0067] 芳氧基烷基胺定义为 $R_6R_7N-C_1-C_6-$ 烷基 $-O-$ 芳基-，其中芳基与分子的其余部分相连；术语‘任选取代的’是指未取代的或被 1 个或 2 个如前所定义的存在烷基或芳基部分上的取代基取代。

[0068] 芳基链烯基定义为芳基 $-C_2-C_6$ 烯-，条件是与双键相连的碳原子上没有存在杂原子例如 O、S 或 $N-R_1$ ；术语‘任选取代的’是指未取代的或被 1 个或 2 个如前所定义的存在对烯烃或芳基部分上的取代基取代。

[0069] 杂芳氧基烷基定义为杂芳基 $-O-C_1-C_6$ 烷基-；术语‘任选取代的’是指未取代的或被 1 个或 2 个如前所定义的存在杂芳基部分上的取代基取代。

[0070] 杂芳氧基芳基定义为杂芳基 $-O-$ 芳基-，其中芳基部分与分子的其余部分相连；术语‘任选取代的’是指未取代的或被 1 个或 2 个如前所定义的存在杂芳基部分或芳基部分上的取代基取代。

[0071] 烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基和烷硫基烷氧基是这样的部分，其中烷基链为 1-6 个碳原子（直链或分枝）。芳氧基、杂芳氧基、芳硫基和杂芳硫基是这样的部分，其中芳基和杂芳基如前所定义。芳基烷氧基、杂芳基烷氧基、芳基烷硫基和杂芳基烷硫基是这样的部分，其中芳基和杂芳基如前所定义，以及其中烷基链为 1-6 个碳原子（直链或分枝）。芳氧基烷基、杂芳氧基烷基、芳氧基烷氧基和杂芳氧基烷氧基是这样的取代基，其中烷基链为

1-6 个碳原子（直链或分枝）。单烷基氨基和二烷基氨基是指具有一个或两个烷基的部分，其中烷基链为 1-6 个碳原子，以及烷基可以相同或不同。术语单烷基氨基烷基和二烷基氨基烷基是指具有一个或两个与氮原子相连的烷基（相同或不同）的单烷基氨基和二烷基氨基部分，其中氮原子与 1-3 个碳原子的烷基相连。

[0072] 稠合二环杂芳基的例子是任选取代的环体系，例如下列之一：

[0073] 4,5,6,7- 四氢噻吩并 [3,2-c] 吡啶，任选例如被芳烷基例如苄基；被烷氧基芳基烷基例如 4- 甲氧苯甲基；被 C_1-C_6 烷基例如甲基；被杂芳基烷基例如吡啶 -3- 基甲基；被芳基烷基 CO- 例如苯乙酰基；或杂芳基 CO- 例如吡啶 -3- 基羰基；被烷基 CO- 例如乙酰基取代；

[0074] 5,6,7,8- 四氢咪唑并 [1,2-a] 吡嗪，任选例如被 C_1-C_6 烷基例如甲基取代；

[0075] 5,6- 二氢 -8H- 咪唑并 [2,1-c] [1,4] 噻嗪；

[0076] 6,7- 二氢 -5H- 吡咯并 [1,2-a] 咪唑

[0077] 5,6- 二氢 -8H- 咪唑并 [2,1-c] [1,4] 噁嗪

[0078] 5,6- 二氢 -4H- 吡咯并 [1,2-b] 吡唑

[0079] 4,5,6,7- 四氢吡唑并 [1,5-a] 吡啶

[0080] 6- 氧代 -5,6,7,8- 四氢 - 咪唑并 [1,2-a] 吡嗪，任选例如被 C_1-C_6 烷基例如甲基取代；

[0081] 6,7- 二氢 -4H- 吡唑并 [5,1-c] [1,4] 噻嗪；

[0082] 4H-5- 硫杂 -1,6a- 二氮杂并环戊二烯；

[0083] 7H- 咪唑并 [1,2-c] 噻唑；

[0084] 4- 氧代 -6,7- 二氢 -4H- 吡唑并 [5,1-c] [1,4] 噁嗪；

[0085] 6,7- 二氢 -4H- 噻吩并 [3,2-c] 吡喃；

[0086] 6,7- 二氢 -4H- 噻吩并 [3,2-c] 噻喃；

[0087] 6,7- 二氢 -4H- 噻吩并 [3,2-c] 吡啶，任选被 C_2-C_7 烷氧羰基取代；

[0088] 6,7,8,9- 四氢 -5H- 咪唑并 [1,2-a] 氮杂；

[0089] 5,6,7,8- 四氢咪唑并 [1,2-a] 吡嗪，任选被芳烷基例如苄基取代；

[0090] 5,5- 二氧代 -4,5,6,7- 四氢 -5 λ^6 - 吡唑并 [5,1-c] [1,4] 噻嗪；

[0091] 4,5,6,7- 四氢吡唑并 [1,5-a] 吡嗪；

[0092] 5,6- 二氢 -4H- 环戊二烯并 [b] 呋喃；

[0093] 4,5- 二氢 -6- 硫杂 -1,7a- 二氮杂茚；

[0094] 5,6- 二氢 -8-H- 咪唑并 [2,1-c] [1,4] 噻嗪；

[0095] 4H-5- 硫杂 -1,6a- 二氮杂并环戊二烯；

[0096] 2,3- 二氢吡唑并 [5,1-b] 噻唑；

[0097] 2,3- 二氢吡唑并 [5,1-b] 噁唑；

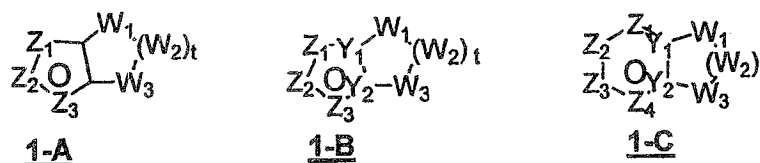
[0098] 6,7- 二氢 -4H- 吡唑并 [5,1-c] [1,4] 噁嗪；

[0099] 6,7-5H- 二氢吡唑并 [5,1-b] 噁嗪；和

[0100] 4,5,6,7- 四氢吡唑并 [1,5-a] 吡嗪，任选例如被烷氧基烷基 CO- 例如 2- 甲氧基乙酰基；或者被烷氧基烷基 CO- 例如甲氧基乙酰基取代。

[0101] 二环杂芳基的其它例子如下：

[0102]



[0103] 在式 1-A 中, Z_1 、 Z_2 和 Z_3 独立地是 CR_2 、N、O、S 或 $N-R_1$, Z_1-Z_3 中的一个为碳并且与式 I 中所示的分子的其余部分相连。当其中的一个 Z 是 CR_2 时,在不破坏芳香性的情况下,另两个 Z 可以是两个 N,或者可以是一个 N 与 O、S、 $N-R_1$ 的任何组合;当两个 $Z = CR_2$ 时,在不破坏芳香性的情况下,另一个 Z 可以以任何组合任选自 N、O、S 或 $N-R_1$;

[0104] W_1 、 W_2 和 W_3 独立地是 CR_4R_4 、S、SO、 SO_2 、O、 $N-R_1$ 、 $C=O$;条件是没有形成 S-S 或 O-O 或 S-O 键,以形成饱和的环体系; $t = 1-4$ 。

[0105] 在式 1-B 中, Z_1 、 Z_2 和 Z_3 独立地是 CR_2 、N、O、S 或 $N-R_1$, Z_1-Z_3 中的一个为碳并且与式 I 中所示的分子的其余部分相连。当一个 $Z = CR_2$ 时,在不破坏芳香性的情况下,另两个 Z 可以独立地是任何组合的 CR_2 、N、O、S 或 $N-R_1$;

[0106] 当两个 $Z = N$,那么环中的另一个碳与式 I 中所示的分子的表霉烯部分相连。

[0107] W_1 、 W_2 和 W_3 独立地是 CR_4R_4 、S、SO、 SO_2 、O、 $N-R_1$ 、 $t = 1-4$;

[0108] Y_1 和 $Y_2 = N$ 或 C;条件是当芳香族杂环是咪唑时,该饱和的环不能含有与桥头碳邻接的 S。

[0109] 在式 1-C 中, Z_1 、 Z_2 、 Z_3 和 Z_4 独立地是 CR_2 或 N, Z_1-Z_4 中的一个为碳并且与分子的其余部分相连。

[0110] W_1 、 W_2 和 W_3 独立地是 CR_4R_4 、S、SO、 SO_2 、O 或 $N-R_1$;条件是没有形成 S-S 或 O-O 或 S-O 键,以形成饱和的环体系; $t = 1-4$ 。

[0111] Y_1 和 Y_2 独立地是 C 或 N。

[0112] 式 1-A 的更优选的实施方案:

[0113] 1. $t = 1-3$ 。

[0114] 2. 在式 1-A 中, Z_1 是 N、S、 $N-R_1$ 或 O, Z_2 或 Z_3 中的一个为 CR_2 , Z_2 或 Z_3 中的另一个为碳并且与式 I 中所示的分子的其余部分相连。

[0115] 3. 在式 1-A 中, Z_3 是 N、S、 $N-R_1$ 或 O, Z_2 或 Z_1 中的一个为 CR_2 , Z_2 或 Z_1 中的另一个为碳并且与式 I 中所示的分子的其余部分相连。

[0116] 4. 在式 1-A 中, Z_2 是 N、S、 $N-R_1$ 或 O, Z_1 或 Z_3 中的一个为 CR_2 , Z_1 或 Z_3 中的另一个为碳并且与式 I 中所示的分子的其余部分相连。

[0117] 5. 在式 1-A 中, Z_1 是 N、 $N-R_1$ 、O 或 S, Z_2 是 N、O 或 S, Z_3 是与式 I 中所示的分子的表霉烯部分相连的碳。

[0118] 6. 在式 1-A 中, Z_3 是 N、 $N-R_1$ 、O 或 S, Z_2 是 N、O 或 S, Z_1 是与式 I 中所示的分子的表霉烯部分相连的碳。

[0119] 7. 在式 1-A 中, Z_1 是 N、 $N-R_1$ 、O 或 S, Z_3 是 N、O 或 S, Z_2 是与式 I 中所示的分子的表霉烯部分相连的碳。

[0120] 8. 在式 1-A 中, Z_1 是 N、S、 $N-R_1$ 或 O, Z_2 或 Z_3 中的一个为 CR_2 , Z_2 或 Z_3 中的另一个为碳并且与分子的其余部分相连; W_1 、 W_2 和 W_3 独立地是 CR_4R_4 。

[0121] 9. 在式 1-A 中, Z_3 是 N、S、N- R_1 或 O, Z_2 或 Z_1 中的一个是 CR_2 , Z_2 或 Z_1 中的另一个是碳并且与分子的其余部分相连; W_1 、 W_2 和 W_3 独立地是 CR_4R_4 。

[0122] 10. 在式 1-A 中, Z_2 是 N、S、N- R_1 或 O, Z_1 或 Z_3 中的一个是 CR_2 , Z_1 或 Z_3 中的另一个是碳并且与分子的其余部分相连; W_1 、 W_2 和 W_3 独立地是 CR_4R_4 。

[0123] 11. 在式 1-A 中, Z_1 是 N、N- R_1 、O 或 S, Z_2 是 N、O 或 S, Z_3 是与分子的表霉烯部分相连的碳; W_1 、 W_2 、 W_3 独立地是 CR_4R_4 。

[0124] 12. 在式 1-A 中, Z_3 是 N、N- R_1 、O 或 S, Z_2 是 N、O 或 S, Z_1 是与分子的表霉烯部分相连的碳; W_1 、 W_2 、 W_3 独立地是 CR_4R_4 。

[0125] 13. 在式 1-A 中, Z_1 是 N、N- R_1 、O 或 S; Z_3 是 N、O 或 S; Z_2 是与分子的表霉烯部分相连的碳; W_1 、 W_2 、 W_3 独立地是 CR_4R_4 。

[0126] 14. 在式 1-A 中, Z_3 是 N、N- R_1 、O 或 S; Z_1 是 N、O 或 S; Z_2 是与分子的表霉烯部分相连的碳; W_1 、 W_2 、 W_3 独立地是 CR_4R_4 。

[0127] 15. 在式 1-A 中, Z_1 是 N、S、N- R_1 或 O, Z_2 或 Z_3 中的一个为 CR_2 , Z_2 或 Z_3 中的另一个是碳并且与分子的其余部分相连; $t = 1-3$; 一个 W_2 是 N- R_1 、O 或 $S(O)_n$ $n = 0-2$, 另一个 W_2 是 CR_4R_4 。

[0128] 16. 在式 1-A 中, Z_3 是 N、S、N- R_1 或 O, Z_2 或 Z_1 中的一个为 CR_2 , Z_2 或 Z_1 中的另一个是碳并且与分子的其余部分相连; $t = 1-3$; 一个 W_2 是 N- R_1 、O 或 $S(O)_n$ $n = 0-2$, 另一个 $W_2 = CR_4R_4$ 。

[0129] 17. 在式 1-A 中, Z_2 是 N、S、N- R_1 或 O; Z_1 或 Z_3 中的一个为 CR_2 , Z_1 或 Z_3 中的另一个是碳并且与分子的其余部分相连; $t = 1-3$; 一个 W_2 是 N- R_1 、O 或 $S(O)_n$ $n = 0-2$, 另一个 W_2 是 CR_4R_4 。

[0130] 18. 在式 1-A 中, 当 $Z_1 = N$ 、N- R_1 、O 或 S, $Z_2 = N$ 、O 或 S, $Z_3 =$ 与分子的表霉烯部分相连的碳时, 其中 $t = 1-3$, 那么一个 $W_2 = N-R_1$ 、O 或 $S(O)_n$ $n = 0-2$, 另一个 $W_2 = CR_4R_4$ 。

[0131] 19. 在式 1-A 中, 当 $Z_3 = N$ 、N- R_1 、O 或 S, $Z_2 = N$ 、O 或 S, $Z_1 =$ 与分子的表霉烯部分相连的碳时, 其中 $t = 1-3$, 那么一个 $W_2 = N-R_1$ 、O 或 $S(O)_n$ $n = 0-2$, 另一个 $W_2 = CR_4R_4$ 。

[0132] 20. 在式 1-A 中, 当 $Z_1 = N$ 、N- R_1 、O 或 S, $Z_3 = N$ 、O 或 S, $Z_2 =$ 与分子的表霉烯部分相连的碳时, 其中 $t = 1-3$, 那么一个 $W_2 = N-R_1$ 、O 或 $S(O)_n$ $n = 0-2$, 另一个 $W_2 = CR_4R_4$ 。

[0133] 21. 在式 1-A 中, $Z_1 = N$ 、S、N- R_1 或 O, Z_2 或 Z_3 中的一个为 CR_2 , Z_2 或 Z_3 中的另一个是与分子的其余部分相连的碳; 那么 W_1 和 $W_3 = CH_2$ 或者亚甲基键上的两个氢可以被替换以形成螺环系, 在任选存在选自 O、S = $(O)_n$ ($n = 0-2$)、N- R_1 的杂原子的情况下形成 5-8 元环体系; $t = 1-3$; 一个 $W_2 = N-R_1$ 、O 或 $S(O)_n$ $n = 0-2$, 另一个 $W_2 = CR_4R_4$ 。

[0134] 22. 在式 1-A 中, $Z_3 = N$ 、S、N- R_1 或 O, Z_2 或 Z_1 中的一个 = CR_2 , Z_2 或 Z_1 中的另一个是与分子的其余部分相连的碳; 那么 W_1 和 $W_3 = CR_4R_4$; 其中 $t = 1-3$, 那么一个 $W_2 = N-R_1$ 、O 或 $S(O)_n$ $n = 0-2$, 另一个 $W_2 = CR_4R_4$ 。

[0135] 23. 在式 1-A 中, $Z_2 = N$ 、S、N- R_1 或 O, Z_1 或 Z_3 中的一个 = CR_2 , Z_1 或 Z_3 中的另一个是与分子的其余部分相连的碳; 那么 W_1 和 $W_3 = CR_4R_4$; 其中 $t = 1-3$, 那么一个 $W_2 = N-R_1$ 、O 或 $S(O)_n$ $n = 0-2$, 另一个 $W_2 = CR_4R_4$ 。

[0136] 24. 在式 1-A 中, 当 $Z_1 = N$ 、N- R_1 、O 或 S, $Z_2 = N$ 、O 或 S 时, 那么 $Z_3 =$ 与分子的表霉烯部分相连的碳; 那么 W_1 和 $W_3 = CR_4R_4$, 其中 $t = 1-3$ 那么一个 $W_2 = N-R_1$ 、O 或 $S(O)_n$ $n =$

0-2, 另一个 $W_2 = CR_4R_4$ 。

[0137] 25. 在式 1-A 中, 当 $Z_3 = N, N-R_1, O$ 或 $S, Z_2 = N, O$ 或 S 时, 那么 $Z_1 =$ 与分子的表霉烯部分相连的碳; 那么 W_1 和 $W_3 = CR_4R_4$, 其中 $t = 1-3$ 那么一个 $W_2 = N-R_1, O$ 或 $S(O)_n, n = 0-2$, 另一个 $W_2 = CR_4R_4$ 。

[0138] 26. 在式 1-A 中, 当 $Z_1 = N, N-R_1, O$ 或 $S, Z_3 = N, O$ 或 S 时; 那么 $Z_2 =$ 与分子的表霉烯部分相连的碳; 那么 W_1 和 $W_3 = CR_4R_4$, 其中 $t = 1-3$; 一个 W_2 是 $N-R_1, O$ 或 $S(O)_n, n = 0-2$, 另一个 W_2 是 CR_4R_4 。

[0139] 27. 在式 1-A 中, Z_3 是 $N, N-R_1, O$ 或 $S; Z_1$ 是 N, O 或 $S; Z_2$ 是与分子的其余相连的碳; W_1 和 W_3 独立地是 $CR_4R_4; t = 1-3$; 一个 W_2 是 $N-R_1, O$ 或 $S(O)_n, n = 0-2$, 另一个 W_2 是 CR_4R_4 。

[0140] 式 1-B 的更优选的实施方案:

[0141] 28. 在式 1-B 中, $t = 3$ 。

[0142] 29. 在式 1-B 中, Z_1 和 Z_3 是 $N; Y_1$ 是 $N; Y_2$ 是 C, Z_2 是与式 I 中所示分子的其余部分相连的碳。

[0143] 30. 在式 1-B 中, Z_2 和 Z_3 是 $N; Y_1$ 是 $N; Y_2$ 是 C, Z_1 是与式 I 中所示分子的其余部分相连的碳。

[0144] 31. 在式 1-B 中, Z_1 是 N, Y_1 是 N, Y_2 是 C, Z_2 或 Z_3 中的一个为 CR_2, Z_2 或 Z_3 中的另一个是与式 I 中所示分子的其余部分相连的碳。

[0145] 32. 在式 1-B 中, Z_1 是 N, Y_1 是 C, Y_2 是 N, Z_2 或 Z_3 中的一个为 CR_2, Z_2 或 Z_3 中的另一个是与式 I 中所示分子的其余部分相连的碳。

[0146] 33. 在式 1-B 中, Z_1 是 N, Y_1 是 N, Y_2 是 C, Z_2 或 Z_3 中的一个为 CR_2, Z_2 或 Z_3 中的另一个是与式 I 中所示分子的其余部分相连的碳, W_1 和 W_3 独立地是 $CR_4R_4; t = 1-3$; 一个 W_2 是 $N-R_1, O, S = (O)_n, (n = 0-2)$, 另一个 W_2 是 CR_4R_4 。

[0147] 34. 在式 1-B 中, Z_1 是 N, Y_1 是 C, Y_2 是 N, Z_2 或 Z_3 中的一个为 CR_2, Z_2 或 Z_3 中的另一个是与式 I 中所示分子的其余部分相连的碳, W_1 和 W_3 独立地是 $CR_4R_4; t = 1-3$; 一个 W_2 是 $N-R_1, O, S = (O)_n, (n = 0-2)$, 另一个 W_2 是 CR_4R_4 。

[0148] 35. 在式 1-B 中; Z_3 是 $N; Y_1$ 是 $N; Y_2$ 是 $C; Z_1$ 或 Z_2 中的一个为 $CR_2; Z_1$ 或 Z_2 中的另一个是与式 I 中所示分子的其余部分相连的碳。

[0149] 36. 在式 1-B 中; Z_2 是 $N; Y_1$ 是 $N; Y_2$ 是 $C; Z_1$ 或 Z_3 中的一个为 $CR_2; Z_1$ 或 Z_3 中的另一个是与式 I 中所示分子的其余部分相连的碳。

[0150] 37. 在式 1-B 中, Z_1 和 Z_2 是 $N; Y_1$ 是 $N; Y_2$ 是 $C; Z_3$ 是与式 I 中所示分子的其余部分相连的碳。

[0151] 38. 在式 1-B 中, Z_1, Z_2 和 Z_3 独立地是 $CR_2; Y_1$ 是 $C; Y_2$ 是 N ; 除 Z_1-Z_3 中的一个是与式 I 中所示分子的其余部分相连的碳。

[0152] 39. 在式 1-B 中, Z_1 和 Z_3 是 $N; Y_1$ 是 $N; Y_2$ 是 $C; Z_2$ 是与式 I 中所示分子的其余部分相连的碳; $t = 1-3$ 。

[0153] 40. 在式 1-B 中, Z_2 和 Z_3 是 $N; Y_1$ 是 $N; Y_2$ 是 $C; Z_1$ 是与分子的其余部分相连的碳, $t = 1-3$ 。

[0154] 41. 在式 1-B 中, Z_2 和 Z_3 是 N, Y_1 是 $C, Y_2 = N, Z_1$ 是与分子的其余部分相连的碳, $t = 1-3$ 。

[0155] 42. 在式 1-B 中, Z_2 和 Z_3 是 N, Y_1 是 N; Y_2 是 C; Z_1 是与分子的其余部分相连的碳; W_1 和 W_3 独立地是 CH_2 或者亚甲基键上的两个氢可以被替换以形成螺环系, 在任选存在选自 O 、 $S = (O)_n$ ($n = 0-2$)、 $N-R_1$ 的杂原子的情况下形成 5-8 元环体系; $t = 1-3$; $W_2 = CH_2$ 、 $N-R_1$ 、 O 或 $S(O)_n$ ($n = 0-2$)。

[0156] 43. 在式 1-B 中, Z_3 是 N; Y_1 是 N; Y_2 是 C; Z_1 是 CR_2 ; Z_2 是与分子的其余部分相连的碳。

[0157] 44. 在式 1-B 中, Z_3 是 N; Y_1 是 N; Y_2 是 C; Z_1 是 CR_2 ; Z_2 是与分子的其余部分相连的碳; W_1 、 W_2 和 W_3 独立地是 CR_4R_4 ; $t = 1-3$ 。

[0158] 45. 在式 1-B 中, Z_3 是 N; Y_1 是 N; Y_2 是 C; Z_1 是 CR_2 ; Z_2 是与分子的其余部分相连的碳; W_1 和 W_3 独立地是 CR_4R_4 ; W_2 中的一个为 $N-R_1$ 、 O 或 $S(O)_n$, W_2 中的另一个是 CR_4R_4 ; $t = 1-3$ 。

[0159] 46. 在式 1-B 中, Z_3 是 N; Y_1 是 N; Y_2 是 C; Z_1 是 CR_2 ; Z_2 是与分子的其余部分相连的碳; W_1 和 W_2 独立地是 CR_4R_4 ; W_3 是 $N-R_1$ 、 O 或 $S(O)_n$, $t = 2$ 。

[0160] 47. 在式 1-B 中, Z_3 是 N; Y_1 是 N; Y_2 是 C; Z_1 是 CR_2 ; Z_2 是与分子的其余部分相连的碳; W_1 和 W_3 独立地是 CR_4R_4 ; W_2 是 $N-R_1$ 、 O 或 $S(O)_n$; $t = 1$ 。

[0161] 48. 在式 1-B 中, Z_2 是 N; Y_1 是 N; Y_2 是 C; Z_3 是 CR_2 ; Z_1 是与分子的其余部分相连的碳; W_1 和 W_2 是 CH_2 或者亚甲基键上的两个氢可以被替换以形成螺环系, 在任选存在选自 O 、 $S = (O)_n$ ($n = 0-2$)、 $N-R_1$ 的杂原子的情况下形成 5-8 元环体系; W_3 是 $N-R_1$ 、 O 或 $S(O)_n$; $t = 3$ 。

[0162] 49. 在式 1-B 中, Z_2 是 N; Y_1 是 N; Y_2 是 C; Z_3 是 CR_2 ; Z_1 是与分子的其余部分相连的碳; W_1 和 W_3 独立地是 CH_2 或者亚甲基键上的两个氢可以被替换以形成螺环系, 在任选存在选自 O 、 $S = (O)_n$ ($n = 0-2$)、 $N-R_1$ 的杂原子的情况下形成 5-8 元环体系; W_2 中的一个为 $N-R_1$ 、 O 或 $S(O)_n$, W_2 中的另一个是 CR_4R_4 ; $t = 2$ 。

[0163] 50. 在式 1-B 中, Z_2 是 N; Y_1 是 N; Y_2 是 C; Z_3 是 CR_2 ; Z_1 是与分子的其余部分相连的碳; W_1 和 W_3 独立地是 CH_2 或者亚甲基键上的两个氢可以被替换以形成螺环系, 在任选存在选自 O 、 $S = (O)_n$ ($n = 0-2$)、 $N-R_1$ 的杂原子的情况下形成 5-8 元环体系; W_2 是 $N-R_1$ 、 O 或 $S(O)_n$; $t = 1$ 。

[0164] 51. 在式 1-B 中, Z_2 是 N; Y_1 是 N; Y_2 是 C; Z_1 是 CR_2 ; Z_3 是与分子的其余部分相连的碳; W_1 和 W_3 独立地是 CR_4R_4 ; W_2 中的一个为 $N-R_1$ 、 O 或 $S(O)_n$, W_2 中的另一个是 CR_4R_4 ; $t = 3$ 。

[0165] 52. 在式 1-B 中, Z_2 是 N; Y_1 是 N; Y_2 是 C; Z_1 是 CR_2 ; Z_3 是与分子的其余部分相连的碳; W_1 和 W_3 独立地是 CR_4R_4 ; W_2 中的一个为 $N-R_1$ 、 O 或 $S(O)_n$, W_2 中的另一个是 CR_4R_4 ; $t = 2$ 。

[0166] 53. 在式 1-B 中, Z_2 是 N; Y_1 是 N; Y_2 是 C; Z_1 是 CR_2 ; Z_3 是与分子的其余部分相连的碳; W_1 和 W_3 独立地是 CR_4R_4 ; W_2 是 $N-R_1$ 、 O 或 $S(O)_n$; $t = 1$ 。

[0167] 54. 在式 1-B 中, Z_1 和 Z_2 是 N; Y_1 是 N; Y_2 是 C; Z_3 是与分子的其余部分相连的碳; W_1 和 W_3 独立地是 CR_4R_4 ; W_2 中的一个为 $N-R_1$ 、 O 或 $S(O)_n$, W_2 中的另一个是 CR_4R_4 ; $t = 3$ 。

[0168] 55. 在式 1-B 中, Z_1 和 Z_2 是 N; Y_1 是 N; Y_2 是 C; Z_3 是与分子的其余部分相连的碳; W_1 和 W_3 独立地是 CR_4R_4 ; W_2 中的一个为 $N-R_1$ 、 O 或 $S(O)_n$, W_2 中的另一个是 CR_4R_4 ; $t = 2$ 。

[0169] 56. 在式 1-B 中, Z_1 和 Z_2 是 N; Y_1 是 N; Y_2 是 C; Z_3 是与分子的其余部分相连的碳; W_1 和 W_3 独立地是 CR_4R_4 ; W_2 中的一个为 $N-R_1$ 、 O 或 $S(O)_n$; $t = 1$ 。

[0170] 57. 在式 1-B 中, Z_1 和 Z_2 独立地是 CR_2 ; Y_1 是 C; Y_2 是 N; Z_3 是与分子的其余部分相连的碳; W_1 和 W_3 独立地是 CR_4R_4 ; W_2 中的一个为 $N-R_1$ 、 O 或 $S(O)_n$, W_2 中的另一个是 CR_4R_4 ; $t =$

3。

[0171] 58. 在式 1-B 中, Z_1 和 Z_2 独立地是 CR_2 ; Y_1 是 C; Y_2 是 N; Z_3 是与分子的其余部分相连的碳; W_1 和 W_3 独立地是 CR_4R_4 ; W_2 中的一个为 $N-R_1$ 、O 或 $S(O)_n$, W_2 中的另一个是 CR_4R_4 ; $t = 2$ 。

[0172] 59. 在式 1-B 中, Z_1 和 Z_2 独立地是 CR_2 ; Y_1 是 C; Y_2 是 N; Z_3 是与分子的其余部分相连的碳; W_1 和 W_3 独立地是 CR_4R_4 ; W_2 是 $N-R_1$ 、O 或 $S(O)_n$; $t = 1$ 。

[0173] 60. 在式 1-B 中, Z_1 和 Z_3 独立地是 CR_2 ; Y_1 是 C; Y_2 是 N; Z_2 是与分子的其余部分相连的碳; W_1 和 W_3 独立地是 CR_4R_4 ; W_2 中的一个为 $N-R_1$ 、O 或 $S(O)_n$, W_2 中的另一个是 CR_4R_4 ; $t = 3$ 。

[0174] 61. 在式 1-B 中, Z_1 和 Z_3 独立地是 CR_2 ; Y_1 是 C; Y_2 是 N; Z_2 是与分子的其余部分相连的碳; W_1 和 W_3 独立地是 CR_4R_4 ; W_2 中的一个为 $N-R_1$ 、O 或 $S(O)_n$, W_2 中的另一个是 CR_4R_4 ; $t = 2$ 。

[0175] 62. 在式 1-B 中, Z_1 和 Z_3 独立地是 CR_2 ; Y_1 是 C; Y_2 是 N; Z_2 是与分子的其余部分相连的碳; W_1 和 W_3 独立地是 CR_4R_4 ; W_2 是 $N-R_1$ 、O 或 $S(O)_n$; $t = 1$ 。

[0176] 63. 在式 1-B 中, Z_3 和 Z_2 独立地是 CR_2 ; Y_1 是 C; Y_2 是 N; Z_1 是与分子的其余部分相连的碳; W_1 和 W_2 独立地是 CR_4R_4 ; W_3 中的一个为 $N-R_1$ 、O 或 $S(O)_n$, W_3 中的另一个是 CR_4R_4 ; $t = 3$ 。

[0177] 64. 在式 1-B 中, Z_3 和 Z_2 独立地是 CR_2 ; Y_1 是 C; Y_2 是 N; Z_1 是与分子的其余部分相连的碳; W_1 和 W_3 独立地是 CR_4R_4 ; W_2 中的一个为 $N-R_1$ 、O 或 $S(O)_n$, W_2 中的另一个是 CR_4R_4 ; $t = 2$ 。

[0178] 65. 在式 1-B 中, Z_3 和 Z_2 独立地是 CR_2 ; Y_1 是 C; Y_2 是 N; Z_1 是与分子的其余部分相连的碳; W_1 和 W_3 独立地是 CR_4R_4 ; W_2 是 $N-R_1$ 、O 或 $S(O)_n$; $t = 1$ 。

[0179] 66. 在式 1-B 中, Z_3 是 N; Y_1 是 N; Y_2 是 C; Z_1 和 Z_2 中的一个为 CR_2 , Z_1 和 Z_2 中的另一个是 C; W_1 是 CR_4R_4 ; W_2 是 CR_4R_4 ; W_3 是 CH_2 、 $N-R_1$ 或 O; $t = 1$ 。

[0180] 67. 在式 1-B 中, Z_3 是 N; Y_1 是 N; Y_2 是 C; Z_1 和 Z_2 中的一个为 CR_2 , Z_1 和 Z_2 中的另一个是 C; W_1 是 CR_4R_4 ; W_2 是 $C=O$; W_3 是 $N-R_1$; $t = 1$ 。

[0181] 68. 在式 1-B 中, Z_3 是 N; Y_1 是 N; Y_2 是 C; Z_1 和 Z_2 中的一个为 CR_2 , Z_1 和 Z_2 中的另一个是 C; W_1 是 $N-R_1$; W_2 是 $C=O$; W_3 是 CR_4R_4 ; $t = 1$ 。

[0182] 69. 在式 1-B 中, Z_3 是 N; Y_1 是 N; Y_2 是 C; Z_1 和 Z_2 中的一个为 CR_2 , Z_1 和 Z_2 中的另一个是 C; W_1 是 $C=O$; W_2 是 $N-R_1$; W_3 是 CH_2 ; $t = 1$ 。

[0183] 式 1-C 的更优选的实施方案是:

[0184] 70. 在式 1-C 中, Z_1 、 Z_2 、 Z_3 和 Z_4 独立地是 CR_2 ; Z_1 - Z_4 中的一个为与分子的其余部分相连的碳; Y_1 和 Y_2 是 C; $t = 1-3$; W_1 、 W_2 和 W_3 独立地是 CR_4R_4 、S、SO、SO₂、O 或 $N-R_1$ 。

[0185] 71. 在式 1-C 中, Z_1 、 Z_2 、 Z_3 和 Z_4 独立地是 CR_2 ; Z_1 - Z_4 中的一个为与分子的其余部分相连的碳; Y_1 和 Y_2 是 C 或 N; $t = 1-3$; W_1 、 W_2 和 W_3 独立地是 CR_4R_4 、S、SO、SO₂、O 或 $N-R_1$ 。

[0186] 72. 在式 1-C 中, Z_1 、 Z_2 、 Z_3 和 Z_4 独立地是 CR_2 ; Y_1 和 Y_2 是 N; $t = 1-3$; W_1 、 W_2 和 W_3 独立地是 CR_4R_4 、S、SO、SO₂、O 或 $N-R_1$ 。

[0187] 73. 在式 1-C 中, Z_1 是 N, Z_2 、 Z_3 和 Z_4 独立地是 CR_2 ; Y_1 和 Y_2 是 C; $t = 1-3$; W_1 、 W_2 和 W_3 独立地是 CR_4R_4 、S、SO、SO₂、O 或 $N-R_1$ 。

[0188] 74. 在式 1-C 中, Z_1 是 N, Z_2 、 Z_3 和 Z_4 独立地是 CR_2 ; Z_1 - Z_4 中的一个是与分子的其余部分相连的碳; Y_1 是 C; Y_2 是 N; $t = 1-3$; W_1 、 W_2 和 W_3 独立地是 CR_4R_4 、S、SO、 SO_2 、O 或 $N-R_1$ 。

[0189] 75. 在式 1-C 中, $Z_2 = N$, Z_1 、 Z_3 和 Z_4 独立地是 CR_2 ; Z_1 - Z_4 中的一个是与分子的其余部分相连的碳; Y_1 和 Y_2 是 C; $t = 1-3$; W_1 、 W_2 和 W_3 独立地是 CR_4R_4 、S、SO、 SO_2 、O 或 $N-R_1$ 。

[0190] 76. 在式 1-C 中, Z_2 是 N, Z_1 、 Z_3 和 Z_4 独立地是 CR_2 ; Z_1 - Z_4 中的一个是与分子的其余部分相连的碳; Y_1 是 C; Y_2 是 N; $t = 1-3$; W_1 、 W_2 和 W_3 独立地是 CR_4R_4 、S、SO、 SO_2 、O 或 $N-R_1$ 。

[0191] 77. 在式 1-C 中, Z_3 是 N; Z_1 、 Z_2 和 Z_4 独立地是 CR_2 ; Z_1 - Z_4 中的一个是与分子的其余部分相连的碳; Y_1 和 Y_2 是 C; $t = 1-3$; W_1 、 W_2 和 W_3 独立地是 CR_4R_4 、S、SO、 SO_2 、O 或 $N-R_1$ 。

[0192] 78. 在式 1-C 中, Z_3 是 N, Z_1 、 Z_2 和 Z_4 独立地是 CR_2 ; Z_1 - Z_4 中的一个是与分子的其余部分相连的碳; Y_1 是 C; Y_2 是 N; $t = 1-3$; W_1 、 W_2 和 W_3 独立地是 CR_4R_4 、S、SO、 SO_2 、O 或 $N-R_1$ 。

[0193] 79. 在式 1-C 中, Z_4 是 N, Z_1 、 Z_2 和 Z_3 独立地是 CR_2 ; Z_1 - Z_4 中的一个是与分子的其余部分相连的碳; Y_1 和 Y_2 是 C; $t = 1-3$; W_1 、 W_2 和 W_3 独立地是 CR_4R_4 、S、SO、 SO_2 、O 或 $N-R_1$ 。

[0194] 80. 在式 1-C 中, Z_4 是 N, Z_1 、 Z_2 和 Z_3 独立地是 CR_2 ; Z_1 - Z_4 中的一个是与分子的其余部分相连的碳; Y_1 是 N; Y_2 是 C; $t = 1-3$; W_1 、 W_2 和 W_3 独立地是 CR_4R_4 、S、SO、 SO_2 、O 或 $N-R_1$ 。

[0195] 81. 在式 1-C 中, Z_1 是 N, Z_2 、 Z_3 和 Z_4 独立地是 CR_2 ; Z_1 - Z_4 中的一个是与分子的其余部分相连的碳; Y_1 和 Y_2 是 C; $t = 1-3$; W_1 、 W_2 和 W_3 独立地是 CR_4R_4 、S、SO、 SO_2 、O 或 $N-RZ_1$ 。

[0196] 82. 在式 1-C 中, Z_1 和 Z_2 是 N, Z_3 或 Z_4 独立地是 CR_2 ; Z_1 - Z_4 中的一个是与分子的其余部分相连的碳; Y_1 是 C; Y_2 是 N; $t = 1-3$; W_1 、 W_2 和 W_3 独立地是 CR_4R_4 、S、SO、 SO_2 、O 或 $N-R_1$ 。

[0197] 83. 在式 1-C 中, Z_1 和 Z_3 是 N, Z_2 或 Z_4 独立地是 CR_2 ; Z_1 - Z_4 中的一个是与分子的其余部分相连的碳; Y_1 是 C; Y_2 是 N; $t = 1-3$; W_1 、 W_2 和 W_3 独立地是 CR_4R_4 、S、SO、 SO_2 、O 或 $N-R_1$ 。

[0198] 84. 在式 1-C 中, Z_1 和 Z_4 是 N, Z_2 或 Z_3 独立地是 CR_2 ; Z_1 - Z_4 中的一个是与分子的其余部分相连的碳; Y_1 是 N; Y_2 是 C; $t = 1-3$; W_1 、 W_2 和 W_3 独立地是 CR_4R_4 、S、SO、 SO_2 、O 或 $N-R_1$ 。

[0199] 85. 在式 1-C 中, Z_1 、 Z_2 、 Z_3 是 N, Z_4 是与分子的其余部分相连的碳; Y_1 是 C; Y_2 是 N; $t = 1-3$; W_1 、 W_2 和 W_3 独立地是 CR_4R_4 、S、SO、 SO_2 、O 或 $N-R_1$ 。

[0200] 86. 在式 1-C 中, Z_1 、 Z_3 和 Z_4 是 N, Z_2 是与分子的其余部分相连的碳; Y_1 和 Y_2 是 C; $t = 1-3$; W_1 、 W_2 和 W_3 独立地是 CR_4R_4 、S、SO、 SO_2 、O 或 $N-R_1$ 。

[0201] 87. 在式 1-C 中, Z_1 、 Z_2 和 Z_4 是 N, Z_3 是与分子的其余部分相连的碳; Y_1 和 Y_2 是 C; $t = 1-3$; W_1 、 W_2 和 W_3 独立地是 CR_4R_4 、S、SO、 SO_2 、O 或 $N-R_1$ 。

[0202] 88. 在式 1-C 中, Z_2 、 Z_3 、 Z_4 是 N, Z_1 是与分子的其余部分相连的碳; Y_1 和 Y_2 是 C; $t = 1-3$; W_1 、 W_2 和 W_3 独立地是 CR_4R_4 、S、SO、 SO_2 、O 或 $N-R_1$ 。

[0203] 本发明最优选的化合物是:

[0204] 1. (5R,6Z)-6-[(5-苄基-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)亚甲基]-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸。

[0205] 2. (5R), (6Z)-6-(7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂-二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸, 钠盐。

[0206] 3. (5R), (6Z)-7-氧代-6-(5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基亚甲基)-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸, 钠盐。

[0207] 4. (5R,6Z)-6-[[5-(4-甲氧苯基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]]亚甲基]-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸, 钠盐。

[0208] 5. (5R), (6Z)-6-(5,6-二氢-8H-咪唑并[2,1-c][1,4]噻嗪-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸, 钠盐。

[0209] 6. (5R), (6Z)-6-(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂-二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸, 钠盐。

[0210] 7. (5R), (6Z)-6-(5,6-二氢-8H-咪唑并[2,1-c][1,4]噻嗪-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸, 钠盐。

[0211] 8. (5R), (6Z)-6-(5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸, 钠盐。

[0212] 9. (5R) (6Z)-7-氧代-6-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基亚甲基)-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸, 钠盐。

[0213] 10. (5R), (6Z)-6-(7-甲基-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂-二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸, 钠盐。

[0214] 11. (5R) (6Z)-6-(6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噻嗪-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸, 钠盐。

[0215] 12. (5R) (6Z)-7-氧代-6-(4H-5-硫杂-1,6a-二氮杂并环戊二烯-2-基亚甲基)-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸, 钠盐。

[0216] 13. (5R) (6Z)-6-(7H-咪唑并[1,2-c]噻唑-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸, 钠盐。

[0217] 14. (5R,6Z)-7-氧代-6-[(4-氧代-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噻嗪-2-基)亚甲基]-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸。

[0218] 15. 6-(6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡喃-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂-二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸。

[0219] 16. 6-(6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]噻喃-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂-二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸。

[0220] 17. 6-(5-甲基-4,5,6,7-四氢-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂-二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸。

[0221] 18. 2-(2-羧基-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂-二环[3.2.0]庚-2-烯-6-亚基甲基)-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-羧酸乙酯。

[0222] 19. 7-氧代-6-(6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,2-a]氮杂~~草~~-2-基亚甲基)-4-硫杂-1-氮杂-二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸。

[0223] 20. (5R), (6Z)-6-(7-苄基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸。

[0224] 21. (5R,6Z)-7-氧代-6-[[5-(吡啶-3-基甲基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]]亚甲基}-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸。

[0225] 22. (5R,6Z)-7-氧代-6-[[5-(吡啶-3-基羰基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]]亚甲基}-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸。

[0226] 23. (5R,6Z)-7-氧代-6-[[5-(苯乙酰基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]]亚甲基}-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸。

[0227] 本发明的化合物具有 β -内酰胺酶抑制和抗菌性质, 可以用于治疗人和动物的感

染。人们注意到：当本发明的化合物与 β -内酰胺抗生素联合用药时，对类型 -A 和类型 -C 产生的生物体的抗菌活性增加（协同作用）。 β -内酰胺抗生素包括青霉素抗生素例如哌拉西林、羟苄青霉素、替卡西林、青霉素 G、氨苄西林、磺苄西林，其它已知的青霉素和头孢菌素例如头孢三嗪、头孢利定、噻孢霉素、头孢唑啉、头孢菌素 IV、头孢雷定，其它已知的头孢菌素，氨曲南和拉氧头孢（艾内酰胺）。本发明最优选的化合物与哌拉西林或阿莫西林一起用药，对革兰氏阳性和革兰氏阴性病原体具有广谱活性。

[0228] 可以在给予 β -内酰胺抗生素之前、给予 β -内酰胺抗生素的同时，或者在给予 β -内酰胺抗生素之后提供本发明的化合物（“同时服用”）。“提供”包括在体内直接给予化合物或者例如，直接给予其前体药物。当本发明的化合物与 β -内酰胺抗生素同时服用时，本发明的化合物与 β -内酰胺抗生素的数量比例可以在很宽的范围内进行变化。 β -内酰胺抗生素与 β -内酰胺酶抑制剂的比例可以在 1 : 1-100 : 1 之间变化。 β -内酰胺抗生素与 β -内酰胺酶抑制剂的比例优选小于 10 : 1。本发明的组合物可以以适合口服 (PO)、静脉注射 (IV) 或局部给药的形式存在。本发明的组合物可以以片剂、胶囊、乳剂、糖浆剂、悬浮液、适合注射或输液的无菌溶液的形式存在。优选地，本发明的化合物与哌拉西林静脉内一起给予或者与阿莫西林通过静脉内或口服一起给予。

[0229] 化合物的结构式包括任何互变异构体、任何立体异构体（立体化学清楚注明的除外）和任何晶形。

[0230] 表霉烯抑制剂的 IC_{50} 的测定

[0231] 表霉烯抑制剂的 β -内酰胺酶抑制活性由 Bush 等人所述的分光光度法测定 [Bush, K., Macalintal, C., Rasmussen, B. A., Lee, V. and Yang, Y. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1993, 37, 851]。在测定中使用从阴沟肠杆菌的大肠杆菌和 Imi-1 中均匀提纯的类型 A β -内酰胺酶 TEM-1、从脆弱拟杆菌中均匀提纯的类型 B 酶 CcrA 以及从阴沟肠杆菌中均匀提纯的类型 C 酶 AmpC。TEM-1、Imi-1、CcrA 和 AmpC 的酶浓度分别是 4.3、7.1、1.2 和 2.1 nM。在 50 mM PO_4 中制备 pH 7.0 的各种范围的抵制剂浓度，以包括可能的 IC_{50} 值。用于引发酶反应的底物是头孢硝噻吩，作为抑制剂以 50 μ g/ml 的浓度存在于相同的缓冲剂中。开始时，在加入 160 μ L 体积的头孢硝噻吩前，将酶和抑制剂（各 20 μ l）在 25 $^{\circ}$ C 下预培养 10 分钟。使用 Molecular Devices SpectrAMax250，用 kinetic protocol of SoftMax 程序，在 495nm 处对水解的初速度监测 5 分钟。将从 SpectrAMax 250 输出的读数转入到微软的数据库中。根据控制酶的活性，计算每个抵制剂浓度的抑制百分比。使用图解法测定导致酶活性减少 50% 的抵制剂浓度 (IC_{50})。

[0232] 表 1

[0233]

化合物	IC50 (nM)			
	类型A		类型B	类型C
	TEM-1	Imi	Ccr	AmpC
实施例 1	4.2	2.1	260	12
实施例 2	4.4	22	120	5.8
实施例 3	5.4	28	320	6.2
实施例 7	0.4	7.8	66	4.8
实施例 8	1.2	50	14	1.5
实施例 9	2.2	90	62	3.2
实施例 10	10	65	140	3.0
实施例 11	1.0	18	61	1.2
实施例 12	1.4	56	110	1.5
实施例 13	2.9	16	160	3.1
实施例 14	2.5	68	26	3.8
实施例 15	1.2	8.6	14	3.8
实施例 16	3.1	25	12	4.2
实施例 17	12	24	28	26
实施例 18	2.8	50	120	9.2
实施例 19	4.8	2700	170	4.6
实施例 20	1.4	9.6	18	3.1
实施例 21	9.8	40	280	18
实施例 22	6.1	42	110	11
实施例 23	4.6	40	140	7.8
实施例 24	1.1	56	4	1.5
实施例 25	1.1	123	162	2.7
实施例 26	0.73	54	89	2.3
实施例 27	2	5.5	73	2
实施例 28	ND	ND	ND	ND
实施例 29	ND	ND	ND	ND
实施例 30	2.9	2300	7.8	2.5
实施例 31	1.4	56	110	1.5
实施例 32	ND	ND	ND	ND
实施例 33	1.1	59	41	0.85
实施例 34	4.2	34	99	6.5
实施例 35	4.2	230	30	6.1
实施例 36	6.3	413	140	4.5
ND=未测定				

[0234] 抗菌敏感试验。抗生素的体外活性通过 the National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) 推荐的 microbroth 稀释法进行测定。(NCCLS. 2000. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standards: M7-A5, vol. 19. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, PA)。在试验方法中使用 Mueller-Hinton II 肉汤 (MHBII) (BBL Cockeysville, MD)。微孔板用 50 μ L 的接种物进行接种, 其中微孔板的每个孔中含有 50 μ L 的哌拉西林与恒定量 (4 μ g/mL) 的 B-内酰胺酶抑制剂的两倍系列稀释, 在 100 $\cdot$ 1 的最终体积中得到适宜的密度 (10^5 CFU/ml)。在环境空气中, 在 35 $^{\circ}$ C 下, 将板培养 18-22 小时。将所有分离菌的最小抑菌浓度 (MIC) 定义为通过肉眼测定有机体生长被彻底抑制时所需的抗菌剂的最低浓度。通过上述方法获得的 MIC 数据列于表 2 中。

[0235]

表 2

最小抑菌浓度 ($\mu\text{g/ml}$) 数据: Inc: 35°C, 18 小时

实施例 1	E.Coli GC2844	E.Coli GC2847 (TEM-1)	E.Coli GC2920 (IRT-2)	E.Coli GC2894 (Ampc)	E.Cloacae GC1477 (Ampc)	P.aeru gins GC1764 (Ampc)	S. Marces cens GC1781 Sme-1+Ampc	E.Coli GC22033	S.aureus GC2216
1	2	2	2	16	32	32	0.5	1	0.12
2	2	16	2	2	>64	8	1	1	0.25
3	2	2	1	2	64	16	1	2	0.5
4	2	8	2	2	64	32	2	2	0.50
7	2	2	4	2	16	1	1	1	<0.06
8	2	2	2	2	8	0.25	2	2	<0.06
9	1	2	1	2	16	4	1	2	<0.06
10	1	32	1	16	>64	4	1	1	<0.06
11	2	4	2	2	32	2	1	1	<0.06
12	2	4	2	2	32	1	1	1	<0.06
13	0.5	1	2	0.5	16	1	0.5	2	<0.06
14	1	32	0.50	64	>64	64	16	2	1
15	2	16	2	8	32	8	2	2	<0.06
16	2	16	1	4	32	16	2	1	0.12
17	2	8	2	4	32	4	1	2	0.25
18	2	16	2	32	>64	64	2	2	0.50
19	2	8	2	8	>64	64	4	2	0.5
20	2	32	2	32	>64	64	2	2	<0.06
21	2	32	2	32	>64	64	2	1	0.25
22	2	>64	2	64	>64	64	4	2	0.5
23	2	64	2	32	>64	64	4	2	0.5
24	2	4	2	4	64	2	1	2	ND
25	2	4	2	2	32	0.5	2	2	ND
26	2	8	2	16	32	8	2	4	ND
27	2	4	2	16	32	16	2	2	ND
28	2	4	2	4	16	2	2	2	ND
29	2	8	2	8	32	8	2	2	ND

[0236]

30		2	8	1	2	16	8	8	2	0.06
31		2	4	2	2	32	1	0.5	1	0.5
32		2	2	2	2	16	2	1	2	ND
33		2	4	4	2	16	0.5	1	4	0.06
34		4	32	4	32	>64	32	2	2	ND
35		2	4	2	2	64	1	8	2	0.25
36		2	4	2	2	16	1	1	4	0.06
ND=未测定										

[0237] 体内抗菌保护

[0238] 材料：

[0239] 动物：

[0240] 雌性小鼠品系 CD-1, 约 18-22 克, 来源于 Charles River 实验室, 使用前隔离 7 天。此外, 可以使用环磷酰胺, 让小鼠变得嗜中性白细胞减少。

[0241] 感染：

[0242] 在实验中使用已经引起小鼠感染的临床分离物, 包括菌株大肠杆菌、*K. pneumoniae*、*M. morganii*、*E. cloacae*、*S. marcescens*、*C. freundii*、葡萄球菌、链球菌、*P. aeruginosa* 和 *N. gonorrhoeae* 造成的感染。

[0243] 准备工作：

[0244] 根据 NIH 指南, 将动物按每笼 5 只进行喂养, 让它们自由摄取食物和水。

[0245] 实验方案：

[0246] 给小鼠通过腹膜内注射 0.5ml 或通过鼻内注射 0.05ml 预先确定的悬浮在肉汤、盐水或猪胃粘蛋白中的细菌接种物 (对于 *N. gonorrhoeae*, 补充干的牛血红蛋白)。细菌接种物相当于 10-100 LD₅₀s 的特定感染菌株, 并且在 7 天内引起没有治疗的对照动物的死亡：“小鼠中的细菌毒力”。溶解或悬浮在 0.2% 含水琼脂或甲基纤维素、磷酸盐缓冲盐水或助剂中的抗菌剂量 (通过抗生素双倍系列稀释制得的剂量浓度)：

[0247] a) 口服或皮下：感染后 1/2 小时, 给予 0.5ml 的剂量体积。感染后 3 小时, 可以给予第二次剂量, 用于治疗由更加毒性的有机体所引起的感染。

[0248] b) 静脉内：感染后 1/2 小时, 给予 0.2ml 的剂量体积。直至 48 小时, 可以给予更多的剂量, 用于治疗由更恶性的有机体引起的感染。(静脉注射剂量不超过 3 剂量/24 小时。)

[0249] c) 口服预处理：在特殊情况下, 为了增加抗生素在胃中的稳定性, 需要调节胃的 pH。为此, 感染后 1/2 小时, 口服给予 0.5ml 的磷酸盐缓冲盐水 (pH 7.8, 0.06M) (或特殊批准的助剂), 5 分钟后, 接着口服给予 0.5ml 含在磷酸盐缓冲盐水 (pH 7.8, 0.06M) 中的抗生素。

[0250] 动物物种

[0251] 下面将详细说明用于体内效果测定所需的动物的数目：

[0252] A) 新的抗生素在 5 个不同的剂量水平下进行测试, 每个剂量水平使用 5 只小鼠, 每个剂量水平分别使用三种给药途径 (口服、皮下注射和静脉注射)。最初, 应该研究三个给药途径以便测定药物是否口服吸收和 / 或确定哪种给药途径是最有效地途径。每个途径需要 25 只小鼠, 对于每个新的测试化合物, 3 种给药途径总共需要 75 只小鼠。在每个实验中, 将测试一个至两个新的抗生素 (75-150 只小鼠)。

[0253] B) 新化合物的效果必须与标准进行比较, 或者与已知效果的抗生素进行比较。已知的或预先测试的抗生素在 5 个剂量水平下通过一种给药途径进行测试, 总共为 25 只小鼠 / 抗生素。通常, 在每个实验中, 将测试 3-6 个抗生素 (75-150 只小鼠)。

[0254] C) 未经治疗的对照组 - 在上述测试的每一个中, 未经治疗的动物用 3 种不同浓度的细菌接种物进行感染, 每种浓度 10 只小鼠 (每个测试中总共需要 30 只小鼠)。根据测试的需要, 这些未经治疗的对照组用来测定和保持感染水平在 10-100 LD₅₀s 之间, 以测试比较和有效性。

[0255] 抗菌剂保护作用的测定：

[0256] 通过比较受感染的未经治疗的动物和受感染的接受治疗的动物的存活率,来测定抗菌剂的保护作用。为了进行此测定,动物在治疗后观察 7 天。每天两次统计存活者,在统计的时候,除去已经死亡的以及垂死的动物。将三个单独测试中的 7 天存活率进行合并,通过电脑化程序进行概率分析,以评价半数有效剂量 (ED₅₀) (Cleeland, R. and E. Squires. 1991. Evaluation of New Antimicrobials in Vitro and in Experimental Animal Infections. In Antibiotics in Laboratory Medicine ", 3rd. ed., edited by Victor Lorian. Williams and Wilkins Baltimore, Maryland. pp. 752-783)。在单独的天数中进行三次测试,以提供统计学上的动物有效数目和在每天和每次测试的基础上使测试结果中的变化达到最小值。

[0257] 表 3

[0258]

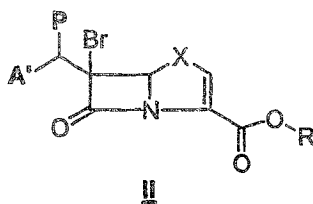
实施例	ED ₅₀ mg/kg	哌拉西林：抑制剂
1	32-64	2 : 1
2	> 64	2 : 1
3	16-32	4 : 1
4	32-64	4 : 1
7	22.8	4 : 1
8	18.9	4 : 1
9	31.3	4 : 1
10		
11	13.9	4 : 1
12	20.0	4 : 1
13	18.0	
14		
15		
16		
17	37.9	4 : 1
18		

实施例	ED ₅₀ mg/kg	哌拉西林：抑制剂
19	59.2	4 : 1
20		
21		
22	128	4 : 1
23	128	4 : 1
24	64	
25	30	
26	30	
27	28	
28	31	
29	46	
30	ND	
31	20	
32	46	
33	> 64	
34	32	
35	19	
36	90	

[0259] 发明方法

[0260] 本发明还提供一种制备式 I 化合物的方法,包括将式 II 的化合物进行还原性消除反应:

[0261]



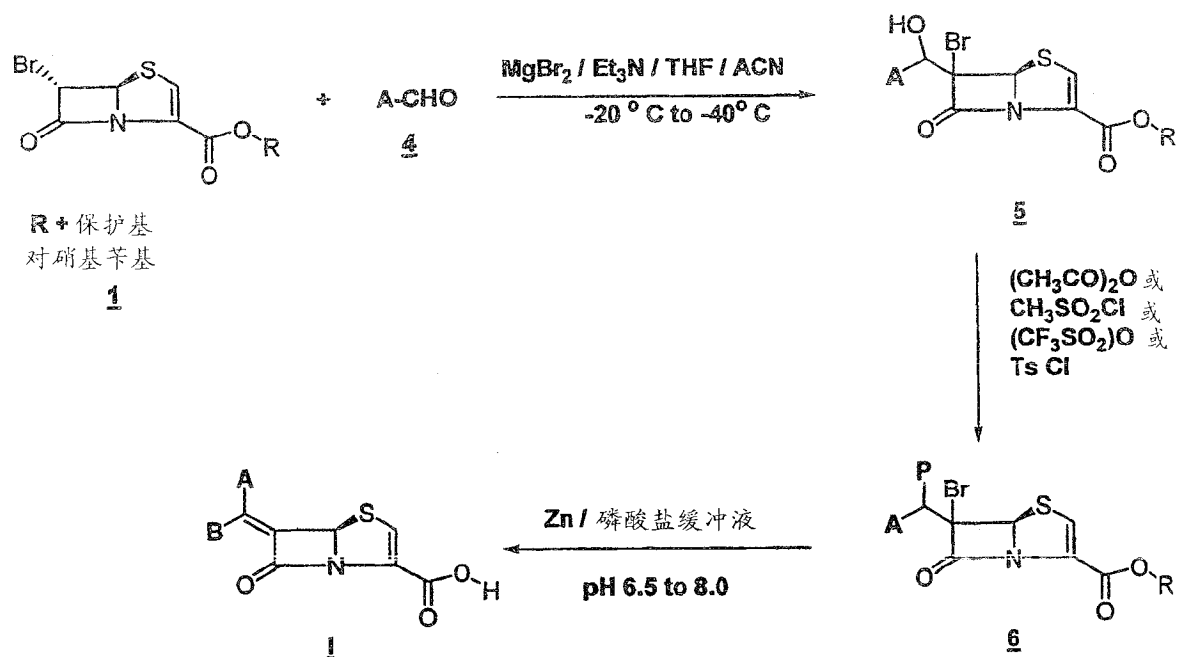
[0262] 其中 A' 是如上所定义的 A 或 B, X 是 O 或 S, P 是一个酯离去基团, 例如乙酸酯、甲磺酸酯、三氟甲磺酸酯或甲苯磺酸酯, R 是保护基, 如果必要, 接着除去保护基, 得到式 I 的化合物其中 R₅ 是氢; 如果需要, 转化为药学上可接受的盐或酯其中 R₅ 是 C₁-C₆ 烷基、C₅-C₆ 环烷基或 CHR₃OCOC₁-C₆ 烷基。

[0263] 优选在 -20℃ 至 -40℃ 下, 在无水 MgBr₂ 或 MgBr₂: 醚合物以及一种碱例如三乙胺或 DBU 或 DMAP 存在下, 通过一种温和的和容易的新方法, 将合适取代的醛 4 与结构 1 的 6-溴-表霉烯衍生物进行缩合 (流程 1), 可以方便地制备通式 I 的化合物。中间体羟醛产物 5 可以用酰基氯或酸酐进行官能化反应, 得到乙酸酯、三氟甲磺酸酯或甲苯磺酸酯 6。使用一种金属例如活性锌以及磷酸盐缓冲液, 在 20℃ 至 35℃ 下, 在 6.5 至 8.0 的 pH 范围内, 通过还原消除方法, 可以顺利地将化合物 6 转化为所需的产物。如果羧酸酯氧上的保护基是对硝基苄基取代基, 那么一步就可以实现还原消除和脱保护。但是, 如果保护基不是对硝基苄基取代基, 取决于保护基的性质, 可以采取两步法。可以以游离酸或碱金属盐的形式分离产物。在整个方法中通过不分离中间体 6, 可以将上述的两步法在一步中进行。从收率和经济可行性角度考虑, 这是一种非常普遍的、相对简单的和有效的方法。这种方法可以在大规模合成中采用并且能够适应各种各样的醛。或者, 化合物 6 可以在 40psi 的压力下, 在 Pd/C(10%) 存在下, 在 THF 和 6.5 磷酸盐缓冲液中, 进行氢化, 得到最终产物。

[0264] 上述羟醛缩合反应是非常普遍的, 它可以被应用于任何的溴代表霉烯衍生物, 其中羧基被除 4-硝基苄基部分外的保护基所保护。其它保护基的例子包括苄基、对甲氧基苄基衍生物、benzyhydro1、三苯甲基、烷基和烯丙基衍生物。但是, 当保护基是除 4-硝基苄基外的基团时, 还原消除步骤后, 需要进行单独的脱保护步骤。涉及脱保护步骤的化学知识是本领域熟练技术人员所公知的。

[0265] 流程图 1

[0266]

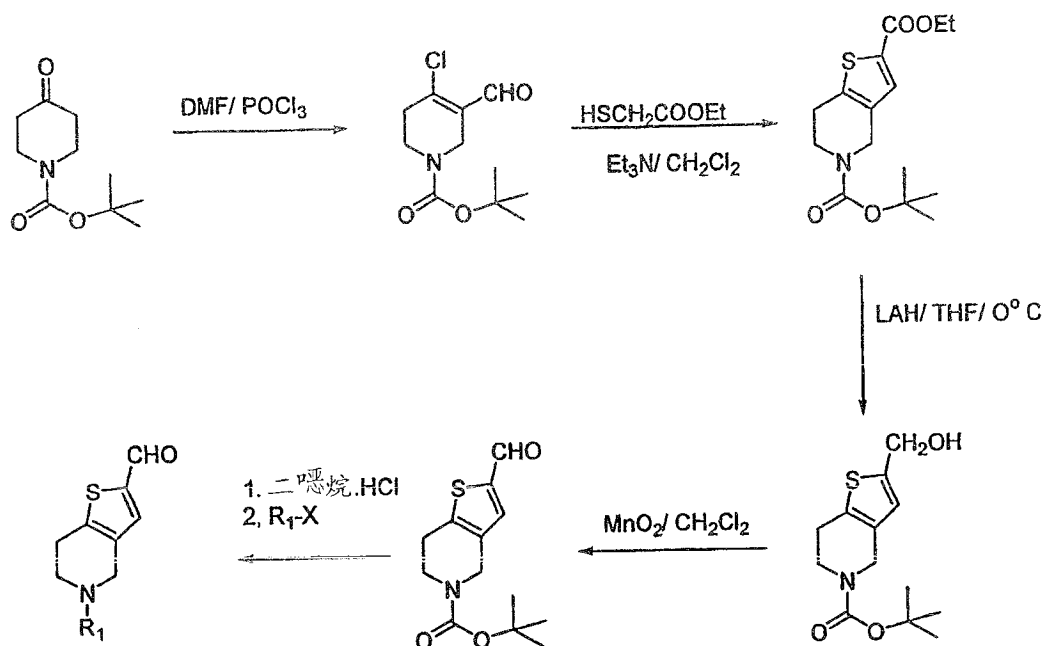


[0267] P = -OMs (甲磺酸酯), -OTf (三氟甲磺酸酯); -OTs (甲苯磺酸盐酯)

[0268] 上述转化所需的醛 **4** 可以从它们各自的醇衍生物通过 MnO_2 氧化或通过 Swern 氧化制备。在一些情况中,可以通过 Vilsmeier-Haack 反应,使用 DMF/POCl_3 ,在杂环部分中直接引入所需醛的官能度。本研究所需的醛可以如流程图 2 至 5 中所述那样进行制备。将 N-(叔丁氧羰基)-(即) t-Boc 保护的 4-吡啶酮用 DMF/POCl_3 处理,得到 4-氯-3-甲酰衍生物。(流程图 2)。该反应可以在四氢-4H-吡喃-4-酮和相应的四氢-4H-噻喃-4-酮衍生物中进行,得到相应的氧和硫衍生物。该反应还可以在 5-8 元环酮衍生物中进行。氯代甲酰中间体可以与 2-巯基乙酸乙酯反应,得到噻吩并衍生物。酯可以转化为醇,醇可以转化为初始醛的官能度。流程图 3 说明咪唑并-四氢化吡啶衍生物和咪唑并吡嗪衍生物的制备。2-氨基吡啶或 2-氨基吡嗪可以与溴代丙酮酸乙酯在沸腾的乙醇中反应,得到环化衍生物(流程图 3)。可以实现一个环的原因。

[0269] 流程图 2

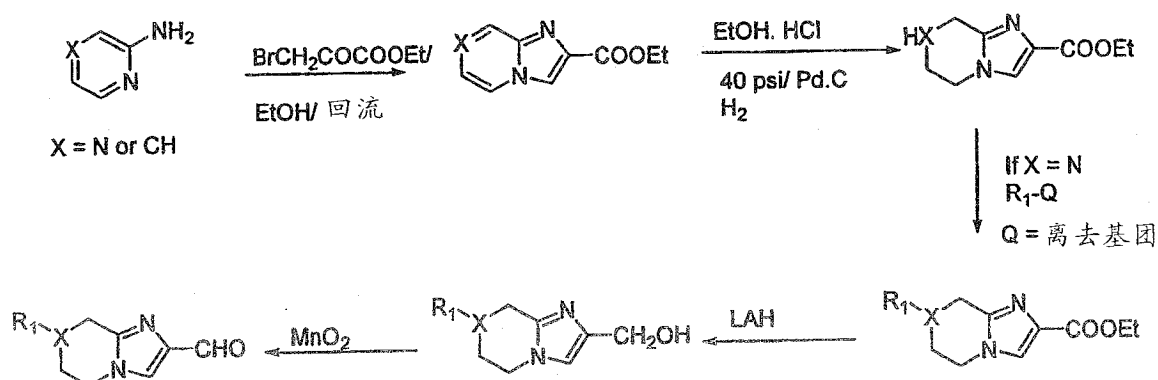
[0270]



[0271] 上述工序可以从四氢-4H-吡喃-4-酮和相应的四氢-4H-噻喃-4-酮开始。在5-8元环酮上可以进行 Vilsmier 反应。

[0272] 流程图 3

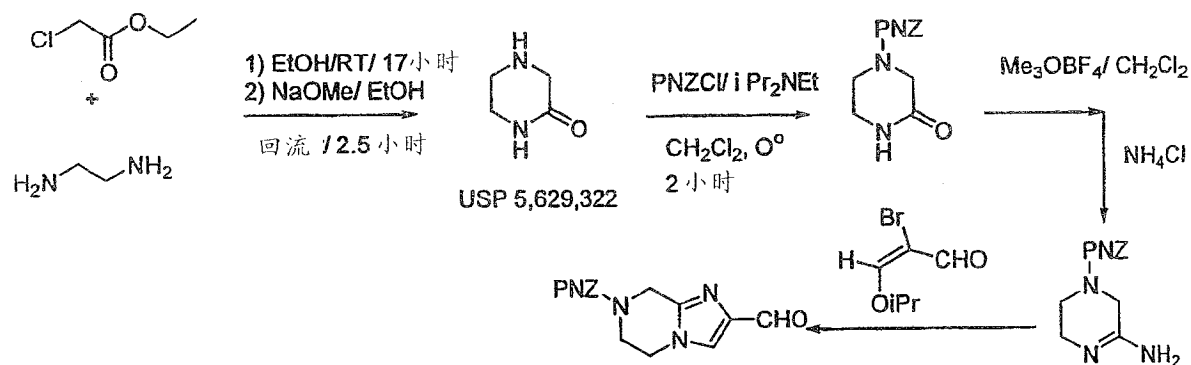
[0273]



[0274] 在帕尔 (par) 装置中,在 Pd/C 催化剂存在下,在 40psi 压力下,对它进行氢化。随后,可以将酯基还原成醇,然后将醇转化为醛。在 $X = N$ 的情况中,可以使用一种合适的 R_1Q (其中 Q 是一种离去基团或一种缩合基团) 对中间体氨基酯进行衍生化。在流程图 3 的情况中,其中 $R_1 = H$,可以通过流程图 4 中列出的方法进行合成。

[0275] 流程图 4

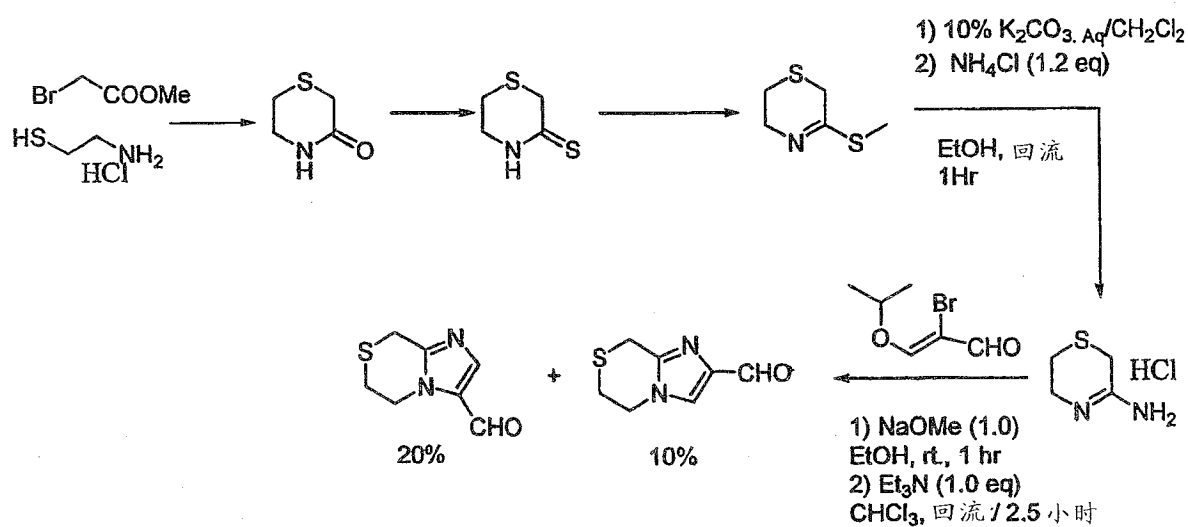
[0276]



[0277] 其它的醛可以如流程图 5-7 中所列出的那样进行合成。

[0278] 流程图 5

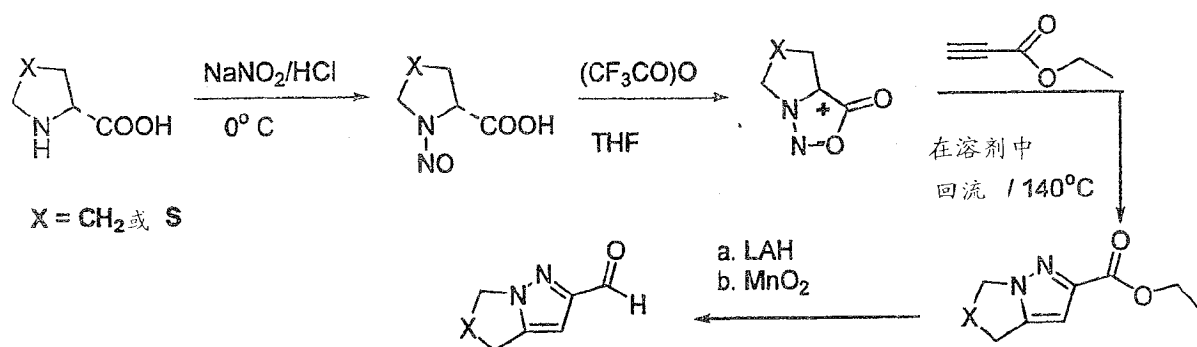
[0279]



[0280] 实施例 24-32 和 34、35 所需的醛通过流程图 8-18 所示的路径制备。

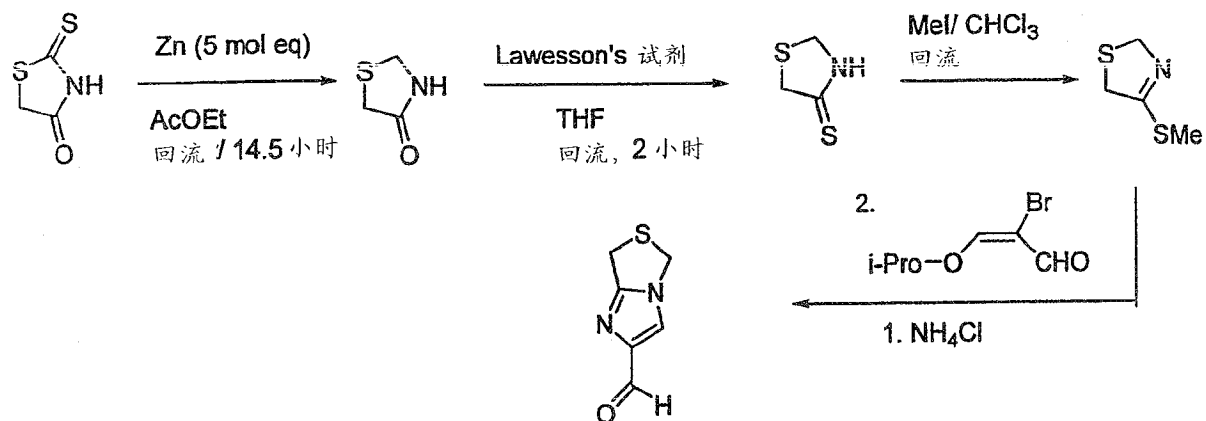
[0281] 流程图 6

[0282]



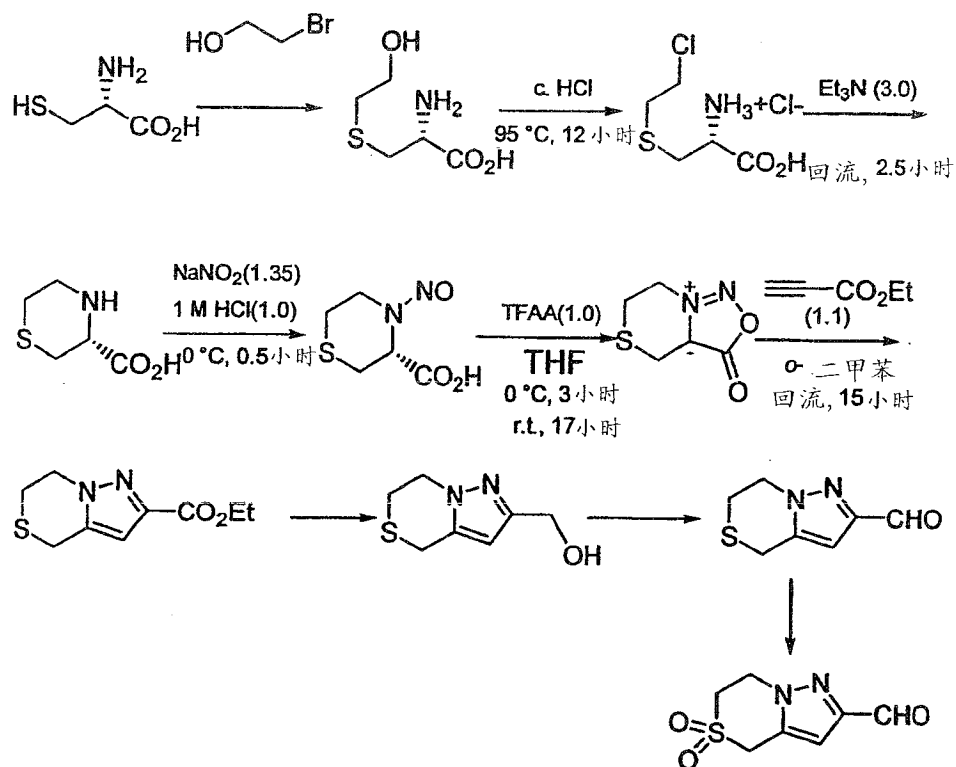
[0283] 流程图 7

[0284]



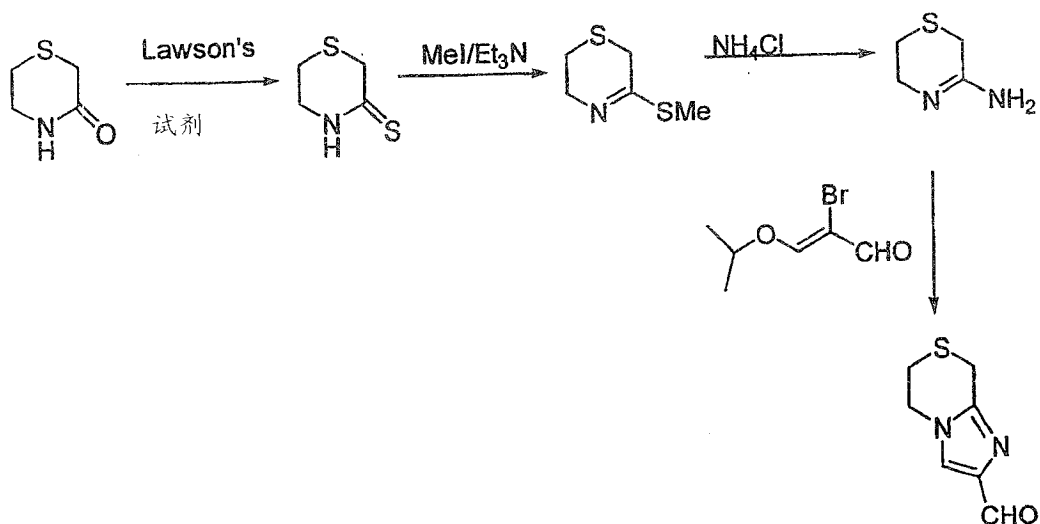
[0285] 流程图 8

[0286]



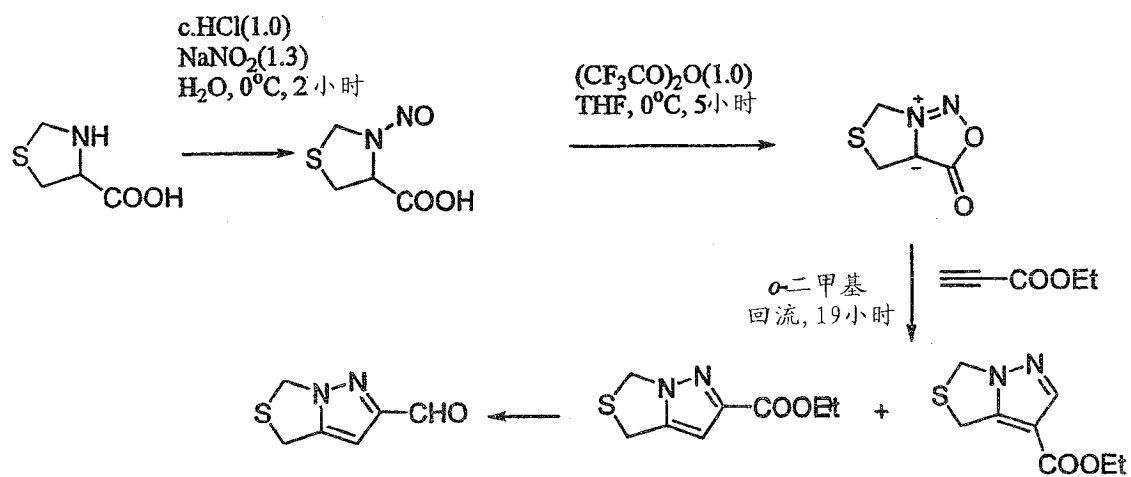
[0287] 流程图 9

[0288]



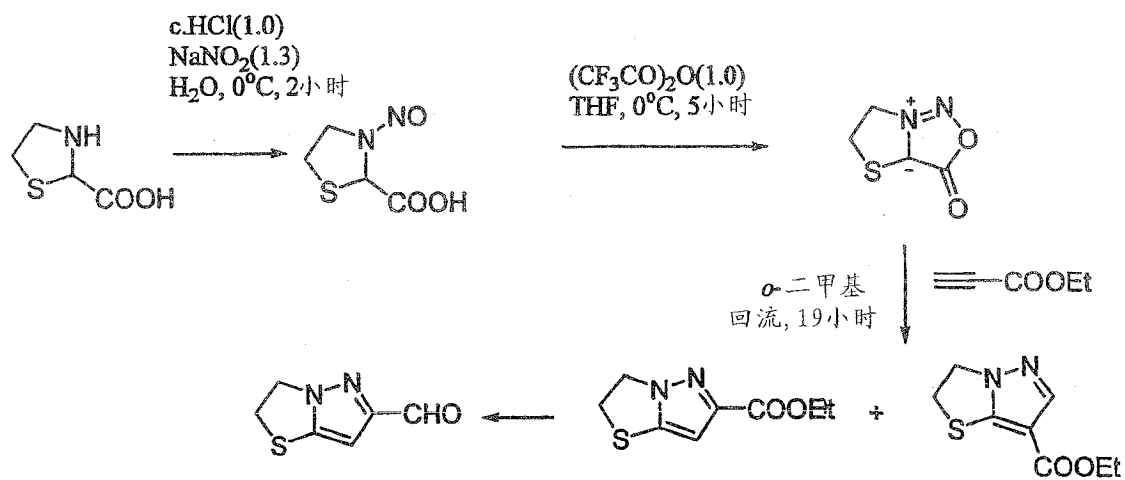
[0299] 流程图 15

[0300]



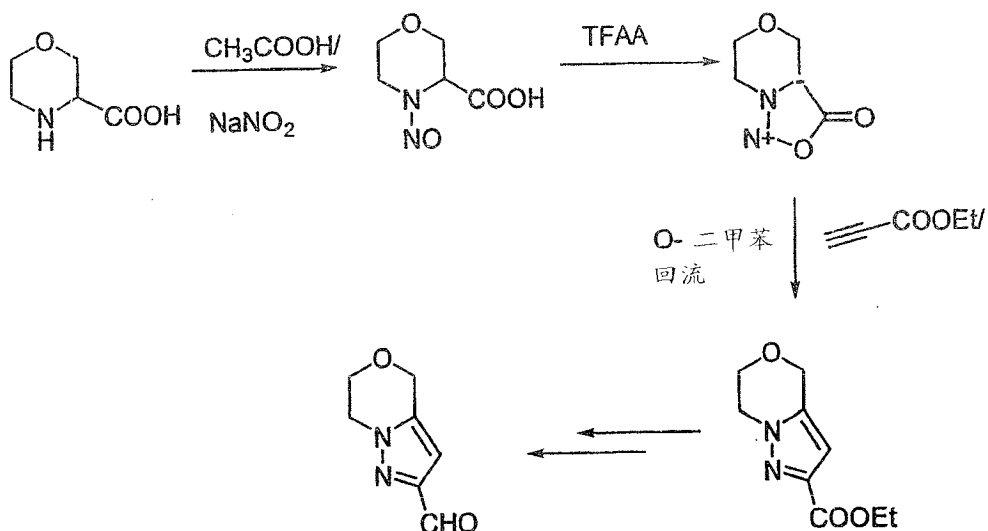
[0301] 流程图 16

[0302]



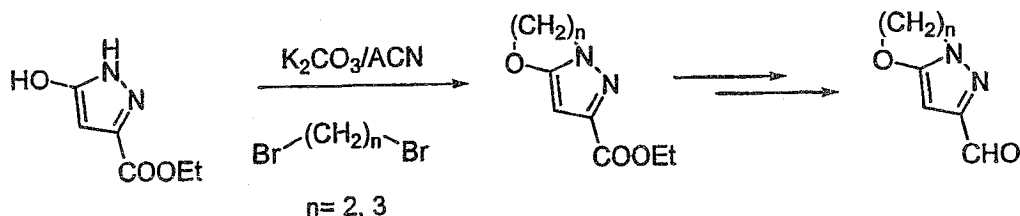
[0303] 流程图 17

[0304]



[0305] 流程图 18

[0306]



[0307] 实验

[0308] 实施例 1

[0309] (5R,6Z)-6-[(5-苄基-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)亚甲基]-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸的制备

[0310] 步骤 1: 5-苯甲酰基-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-羧酸乙酯:

[0311] 在 0°C - 5°C 之间, 向搅拌下的干燥 DMF (7.3g, 100mmol) 中缓慢地加入 POCl_3 (12.25g, 80mmol)。加毕后, 将固化的物质溶于 CH_2Cl_2 (20ml) 中, 并在室温下搅拌 2 小时。再次将温度冷却至 0°C , 缓慢地加入在 CH_2Cl_2 中的 1-苯甲酰基-4-哌啶酮。加毕后, 将反应混合物在室温下搅拌 2 小时, 并倒在碎冰和醋酸钠上。它在室温下搅拌 30 分钟。用 CH_2Cl_2 萃取, 用水充分洗涤, 在无水 MgSO_4 中干燥, 浓缩。将粗产物溶于 CH_2Cl_2 中, 在室温下, 向其中缓慢地加入巯基乙酸乙酯 (9.6g, 80mmol) / Et_3N (10.1g, 100mmol)。反应混合物回流 2 小时, 然后用水熄灭。 CH_2Cl_2 层用水充分洗涤; 在无水 MgSO_4 中干燥; 过滤, 浓缩。产物用二氧化硅柱色谱 (用 50% 的乙酸乙酯: 己烷洗脱) 进行提纯。黄色油; 收率: 6.4g (25%); $\text{M}+\text{H}$ 316。

[0312] 步骤 2: (5-苄基-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基) 甲醇:

[0313] 在 0°C 下, 向搅拌下的 LAH (2.0g) 的悬浮液中缓慢加入 5-苯甲酰基-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-羧酸乙酯 (6.0g, 19mmol) 在 THF 中的溶液。加毕后, 将反应混合物搅拌 30 分钟, 然后用饱和的 NH_4Cl 熄灭。用 CHCl_3 稀释并过滤。滤液用饱和盐水溶液进行洗涤, 然后在无水 MgSO_4 中干燥。将它过滤, 无需进一步提纯, 就直接用于下一步反应中。收率: 4.5g 91%。黄色液体。

[0314] 步骤 3: 2-甲酰基 (5-苄基-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基) 甲醇:

[0315] 向搅拌下的(5-苄基-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)甲醇(4.0g, 15.4mmol)在 CH_2Cl_2 (300mL)中的溶液中加入活性 MnO_2 (20g, 过量),然后在室温下搅拌18小时。最后,用硅藻土滤过反应混合物,然后用 CHCl_3 洗涤。反应混合物用水充分洗涤;干燥,浓缩。发现产物是纯净的,无需进一步提纯,就直接用于下一步反应中。收率:3.0g(76%);(M+H:257)。

[0316] 步骤4:4-硝基苄基-6-[(乙酰氧基)(5-苄基-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基]-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸酯:

[0317] 在室温下,在氩气氛中,向无水 $\text{MgBr}_2 \cdot 0(\text{Et})_2$ (390mg, 1.5mmol)的干燥乙腈(15mL)溶液中依次加入2-甲酰基(5-苄基-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶(565mg, 2.2mmol)和(5R,6S)-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂-二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸4-硝基-苄基酯(772mg, 2.0mmol)的干燥THF溶液(20mL)。冷却至 -20°C 后,一次性加入 Et_3N (2.0mL)。反应器用铝箔罩住,避免光照。反应混合物在 -20°C 搅拌2小时,然后用乙酸酐(1.04mL)一次性处理。反应混合物温热至 0°C 并在 0°C 下搅拌15小时。混合物用乙酸乙酯稀释,并用5%的柠檬酸水溶液、饱和碳酸氢钠以及盐水洗涤。将有机层在 MgSO_4 中进行干燥,通过硅藻土衬垫进行过滤。该衬垫用乙酸乙酯洗涤。将滤液在减压下进行浓缩。残余物用硅胶柱层析进行提纯,柱子用乙酸乙酯:己烷(1:1)进行洗脱。收集组分,并在减压下浓缩,非对映异构体的混合物用于下一步反应中。浅黄色无定形固体;收率:550mg, 40%;M+H 687。

[0318] 步骤5:(5R,6Z)-6-[(苄基-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)亚甲基]-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸:

[0319] 将4-硝基苄基-6-[(乙酰氧基)(5-苄基-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基]-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸酯(450mg, 0.65mmol)溶于THF(20mL)和乙腈(10mL)中。刚刚活化的锌粉(5.2g)与0.5M磷酸盐缓冲液(pH 6.5, 28mL)一起快速加入。反应器用铝箔罩住,避免光照。反应混合物在室温下剧烈搅拌2小时。将反应混合物过滤,冷却至 3°C ,加入0.1M的NaOH,将pH调节至8.5。滤液用乙酸乙酯洗涤,分离水层。在 35°C 下,在高真空中,将水层浓缩,得到黄色沉淀。产物用HP21树脂反相柱层析进行提纯。开始时,柱子用去离子水(2升)进行洗脱,然后再用10%的乙腈:水进行洗脱。收集含产物的组分,并在室温下减压浓缩。黄色固体用丙酮洗涤,过滤,干燥。收率:50mg, 18%;黄色晶体;mp. 198°C ; (M+H) 411。

[0320] ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ d 2.7(m, 2H), 2.8(bm, 2H), 3.4(m, 2H), 3.8(s, 2H), 6.3(s, 1H), 6.5(s, 1H), 7.1(s, 1H), 7.28(s, 1H), 7.4(s, 5H)。

[0321] 实施例2

[0322] (5R), (6Z)-6-(7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂-二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸, 钠盐的制备

[0323] 步骤1:咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-羧酸乙酯:

[0324] 在室温下,将溴代丙酮酸乙酯(62.9g)加入到2-氨基吡嗪(24.8g)的DME(258mL)溶液中,然后搅拌2.5小时。将反应混合物冷却至 0°C 并搅拌30分钟,得到一种浅褐色的沉淀。将沉淀过滤,用 Et_2O 洗涤,得到浅褐色的晶体。将该沉淀(66.1g)在 EtOH (1.29L)中的悬浮液在回流温度下加热,使其转变为澄清溶液。回流2小时后,反应混合物在减压下进行浓缩,然后与 CHCl_3 和饱和 NaHCO_3 水溶液混合。混合物通过硅藻土衬垫进行过滤,分离

的有机层在 MgSO_4 中干燥,然后过滤。将滤液在减压下进行浓缩。将残余物用于硅胶柱层析,然后柱子用 $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$ (99/1-97/3) 进行洗脱,收集的组分在减压下进行浓缩,接着用 $\text{CHCl}_3\text{-Et}_2\text{O}$ 进行重结晶。得到浅桃红色晶体形式的标题化合物。收率:10.9g,22%)。

[0325] ^1H NMR(CDCl_3) δ d 1.46(t,3H, $J = 7.2\text{Hz}$), 4.49(q,2H, $J = 7.2\text{Hz}$), 7.96(d,1H, $J = 4.7\text{Hz}$), 8.08(dd,1H, $J = 1.2, 4.7\text{Hz}$), 8.26(s,1H), 9.21(d,1H, $J = 1.2\text{Hz}$)。

[0326] 步骤 2:5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-羧酸乙酯,盐酸盐:

[0327] 将 0.46M HCl-EtOH (169mL) 和 10% 的 Pd-C (50% 湿度) (1.37g) 加入到咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-羧酸乙酯 (13.7g) 的 EtOH (546mL) 溶液中。在 H_2 下,在 40psi 下,在室温下,将混合物氢化 15 小时。将反应混合物过滤,用 EtOH 洗涤 Pd-C。滤液在减压下进行浓缩。残余物应用硅胶柱层析,然后柱子用 $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$ (9/1-2/1) 进行洗脱。得到褐色晶体形式的标题化合物,收率:10.4g,63%。

[0328] ^1H NMR(CDCl_3) δ d 1.38(t,3H, $J = 7.1\text{Hz}$), 3.90(t,2H, $J = 5.7\text{Hz}$), 4.40(q,2H, $J = 7.1\text{Hz}$), 4.59(t,2H, $J = 5.7\text{Hz}$), 4.80(s,2H), 8.20(s,1H)。

[0329] 步骤 3:7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-羧酸乙酯:

[0330] 在室温下,在氮气氛围下,将 Et_3N (3.44mL)、37% 的 HCHO 水溶液 (2.02mL) 和 NaBH_3CN (1.78g) 依次加入到 5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-羧酸乙酯盐酸盐 (5.2g) 的 MeOH (75mL) 溶液,并搅拌 3.5 小时。混合物用 CH_2Cl_2 稀释,并用 50% 的 K_2CO_3 水溶液进行洗涤。有机层在 K_2CO_3 中干燥,过滤。滤液在减压下进行浓缩。残余物用硅胶柱层析进行提纯,柱子用 $\text{CHCl}_3\text{-丙酮}$ (1/1-1/2) 进行洗脱。得到橙色油形式的标题化合物。收率:2.68g,57%)。

[0331] ^1H NMR(CDCl_3) δ d 1.37(t,3H, $J = 7.1\text{Hz}$), 2.50(s,3H), 2.85(t,2H, $J = 5.5\text{Hz}$), 3.69(s,2H), 4.06(t,2H, $J = 5.5\text{Hz}$), 4.36(t,2H, $J = 7.1\text{Hz}$), 7.52(s,1H)。

[0332] 步骤 4:7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-甲醛:

[0333] 在 -78°C 下,在氮气氛围中,将 1.01M 的 DIBAL 在甲苯中的溶液 (13.6mL) 加入到 7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-羧酸乙酯 (1.8g) 的干燥 CH_2Cl_2 溶液 (86mL) 中,接着搅拌 2 小时。混合物用 1M 的 HCl 熄灭。反应混合物通过硅藻土衬垫进行过滤。滤液用 50% 的 K_2CO_3 水溶液进行洗涤。水层用 CH_2Cl_2 萃取三次。合并的有机层在 K_2CO_3 中干燥,然后过滤。滤液在减压下进行浓缩。残余物用硅胶柱层析进行提纯,柱子用 $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$ (19/1-9/1) 进行洗脱。得到无色晶体形式的标题化合物 5。收率:591mg,42%)。

[0334] ^1H NMR(CDCl_3) δ d 2.51(s,3H), 2.87(t,2H, $J = 5.5\text{Hz}$), 3.70(s,2H), 4.10(t,2H, $J = 5.5\text{Hz}$), 7.53(s,1H), 9.82(d,1H, $J = 1.4\text{Hz}$)。

[0335] 步骤 5:(5R,6R)-6-[(R)-乙酰氧基(7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)甲基]-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸 4-硝基苄基酯(非对映混合物):

[0336] 在室温下,在氮气氛围中,将 7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-甲醛 (1.19g) 加入到无水 MgBr_2 (4.05g) 的干燥乙腈 (97mL) 溶液中。将 (5R,6S)-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂-二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸 4-硝基苄基酯 (3.32g) 的干燥 THF 溶液 (97mL) 加入到该混合物中,冷却至 -20°C ,接着一次性加入 Et_3N (3.0mL)。反应器用金

箔罩住,避免光照。反应混合物在 -20°C 下搅拌4.5小时,然后一次性用乙酸酐(1.36mL)处理。反应混合物温热至 0°C 并在 0°C 下搅拌17小时。混合物用乙酸乙酯稀释,并用5%的柠檬酸水溶液、饱和碳酸氢钠以及盐水洗涤。将有机层在 MgSO_4 中进行干燥,然后过滤。滤液在减压下进行浓缩。残余物用硅胶柱层析进行提纯,柱子用 CHCl_3 -丙酮(9/1-2/1)进行洗脱。得到两个非对映混合物形式的标题化合物。红色油,收率:1.13g。

[0337] ^1H NMR(CDCl_3) δ d 1.20(s, 0.81 $\times$ 3H), 2.24(s, 0.19 $\times$ 3H), 2.48(s, 3H), 2.80 ~ 2.84(m, 2H), 3.57 ~ 3.67(m, 2H), 3.97 ~ 4.02(m, 2H), 5.27(d, 1H, J = 13.6Hz), 5.42(d, 0.19 $\times$ 1H, J = 13.6Hz), 5.45(d, 0.81 $\times$ 1H, J = 13.6Hz), 6.07(s, 0.19 $\times$ 1H), 6.30(s, 0.81 $\times$ 2H), 6.79(s, 0.19 $\times$ 1H), 6.80(s, 0.19 $\times$ 1H), 7.02(s, 0.81 $\times$ 1H), 7.44(s, 0.19 $\times$ 1H), 7.47(s, 0.81 $\times$ 1H), 7.60(d, 0.19 $\times$ 2H, J = 8.2Hz), 7.62(d, 0.81 $\times$ 2H, J = 8.6Hz), 8.22 ~ 8.26(m, 2H).

[0338] 步骤6:(5R), (6Z)-6-(7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂-二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸,钠盐:

[0339] 将(5R,6RS)-6-[(RS)-乙酰氧基(7-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)甲基]-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸4-硝基苄基酯(1.11g)溶于THF(32mL)和乙腈(32mL)中。刚刚活化的锌粉(4.46g)与0.5M磷酸盐缓冲液(pH 6.5, 48mL)一起快速加入。反应器用金箔罩住,避免光照。反应混合物在室温下剧烈搅拌2小时。将反应混合物通过硅藻土衬垫进行过滤,冷却至 3°C ,加入1M的NaOH,将pH调节至7.5。滤液用乙酸乙酯洗涤,分离水层。在 35°C 下,在高真空中,将水层浓缩。将浓缩物用DiaionHP-21(20mL, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.)树脂柱进行层析,吸附后,柱子用 H_2O -MeCN(1/0-95/5)进行洗脱。在 35°C 下,在高真空中,将合并的组分进行浓缩,冷冻干燥,得到黄色无定形固体形式的标题化合物。收率:417mg, 65%; mp 200°C (分解);

[0340] ^1H NMR(D_2O) δ d 2.32(s, 3H), 2.79 ~ 2.81(m, 2H), 3.54(s, 2H), 3.95(t, 2H, J = 5.6Hz), 6.39(s, 1H), 6.85(s, 1H), 6.87(s, 1H), 7.26(s, 1H).

[0341] 实施例3

[0342] (5R), (6Z)-7-氧代-6-(5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基亚甲基)-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸,钠盐的制备

[0343] 2-哌嗪酮

[0344] 2-哌嗪酮可以根据 USP 5,629,322 中描述的方法进行制备。

[0345] 步骤1:4-p-硝基苄氧基羰基-2-哌嗪酮

[0346] 在 0°C 下,将48.7%的p-硝基苄氧基羰基氯在1,4-二噁烷(10.7mL)中的溶液加入到2-哌嗪酮(2.21g)和二异丙基乙胺(4.6mL)的二氯甲烷(110mL)溶液中,接着在 0°C 下搅拌0.5小时。将水(300mL)加入到反应混合物中,用二氯甲烷(3 $\times$ 100mL)进行萃取。有机层在 MgSO_4 中进行干燥,然后过滤。滤液在减压下进行浓缩。残余物进行硅胶柱层析,用 CHCl_3 -甲醇(30:1)洗脱,获得标题化合物,是白色固体(7.1g, 定量)。

[0347] ^1H NMR(d, CDCl_3) δ 3.42-3.45(m, 2H), 3.74(t, 2H, J = 5.4Hz), 4.19(s, 2H), 5.26(s, 2H), 6.39(brs, 1H), 7.52(d, 2H, J = 8.6Hz), 8.24(d, 2H, J = 8.6Hz).

[0348] 步骤2:5-甲氧基-4-p-硝基苄氧基羰基-1,2,3,6-四氢哌嗪:

[0349] 在室温下,将三甲基氧鎓四氟硼酸盐(97%, 3.7g)加入到4-p-硝基苄氧基羰基

基-2-哌嗪酮 (6.7g) 的干燥二氯甲烷 (120mL) 溶液中,接着搅拌 17 小时。反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液处理,分离有机层。水层用乙酸乙酯 (3x100mL) 萃取,然后合并的有机层用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。有机层在 MgSO_4 中进行干燥,然后过滤。在减压下浓缩滤液,获得标题化合物,是一种浅褐色固体。收率:5.7g,80.6%。

[0350] ^1H NMR(d, CDCl_3) δ 3.48(m, 2H), 3.57(m, 2H), 3.70(s, 3H), 3.97(s, 2H), 5.26(s, 2H), 7.52(d, 2H, $J = 8.7\text{Hz}$), 8.23(d, 2H, $J = 8.7\text{Hz}$)。

[0351] 步骤 3:2-亚氨基-4-p-硝基苄氧基羰基哌嗪:

[0352] 将 5-甲氧基-4-p-硝基苄氧基羰基-1,2,3,6-四氢哌嗪 (5.7g) 和氯化铵 (1.6g) 在无水乙醇 (100mL) 中的混合物加热回流 4 小时。然后,反应混合物在减压下进行浓缩。将二氯甲烷 (100mL) 加入到残余物中,并用水 (3x50mL) 萃取,然后,合并的水层用二氯甲烷洗涤。水层用 10% 的碳酸钾水溶液进行中和,然后用二氯甲烷 (8x50mL) 萃取。合并的有机层在 MgSO_4 中进行干燥,然后过滤。在减压下浓缩滤液,获得标题化合物,是一种白色固体。收率:4.9g,91.2%。

[0353] ^1H NMR(d, CDCl_3) δ 3.49(brs, 4H), 3.98(brs, 2H), 5.26(s, 2H), 7.52(d, 2H, $J = 8.6\text{Hz}$), 8.23(d, 2H, $J = 8.6\text{Hz}$)。

[0354] 步骤 4:7-p-硝基苄氧基羰基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-甲醛 (9) 和 7-p-硝基苄氧基羰基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-甲醛:

[0355] 将 2-溴-3-羟基丙烯醛 (2.8g)、对甲苯磺酸一水合物 (33mg) 和 2-丙醇 (3.5mL) 在环己烷 (28mL) 中的混合物进行共沸蒸馏,直到蒸汽温度升高至 80°C 。反应混合物在减压下进行浓缩。将残余物溶解在干燥乙腈 (30mL) 中。在室温下,加入 2-亚氨基-4-p-硝基苄氧基羰基哌嗪 (4.7g) 的无水乙腈 (310mL) 溶液。反应混合物在室温下搅拌 3 小时,然后在真空中除去反应溶液。将残余物溶于乙酸乙酯 (170mL) 中,加入三乙胺 (2.4mL),然后反应混合物加热回流 1.5 小时。将反应混合物冷却至室温,然后向反应混合物中加入水 (170mL),接着进行分离。水层用二氯甲烷 (2x100mL) 萃取。合并的有机层在 MgSO_4 中进行干燥,然后过滤。滤液在减压下进行浓缩。残余物进行硅胶柱层析,用 CHCl_3 -甲醇 (50 : 1) 洗脱,获得褐色固体形式的标题化合物, (收率:2.9g,51.6%) 和它的区域异构体 (橙色的无定形固体,收率:0.8g,14.9%)

[0356] ^1H NMR(d, CDCl_3) 3.99(t, 2H, $J = 5.4\text{Hz}$), 4.14(t, 2H, $J = 5.4\text{Hz}$), 4.85(s, 2H), 5.29(s, 2H), 7.54(d, 2H, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.57(s, 1H), 8.24(d, 2H, $J = 8.6\text{Hz}$), 9.85(s, 1H)。

[0357] 区域异构体,

[0358] ^1H NMR(d, CDCl_3) δ 3.95(t, 2H, $J = 5.4\text{Hz}$), 4.44(t, 2H, $J = 5.4\text{Hz}$), 4.87(s, 2H), 5.29(s, 2H), 7.54(d, 2H, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.78(s, 1H), 8.24(d, 2H, $J = 8.7\text{Hz}$), 9.71(s, 1H)。

[0359] 步骤 5:(5R)-6-[乙酰氧基-(7-p-硝基苄氧基羰基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-甲基]-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸 p-硝基苄基酯:

[0360] 在室温下,在氮气氛中,将 7-p-硝基苄氧基羰基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-甲醛 (1.6g) 的干燥乙腈 (25mL) 溶液加入到 MgBr_2 (2.2g) 的干燥乙腈 (55mL) 溶液中,然后将该混合物搅拌 10 分钟。加入 (5R,6S)-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂-二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸 4-硝基苄基酯 (1.8g) 的干燥 THF (80mL) 溶液,混合物冷却

至 -20°C , 然后一次性加入三乙胺 (1.6mL)。反应器用金箔罩住, 避免光照。反应混合物在 -20°C 下搅拌 3 小时, 然后一次性用 4,4-二甲氨基吡啶 (58.3mg) 和乙酸酐 (0.89mL) 处理。反应混合物温热至 0°C 并在 0°C 下搅拌 15 小时。将 10% 的柠檬酸水溶液 (320mL) 加入到反应混合物中, 水层用乙酸乙酯 (3x160mL) 进行萃取。机层用水、饱和碳酸氢钠和盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4), 然后过滤。滤液在减压下进行浓缩。残余物进行硅胶柱层析, 用 CH_2Cl_2 -丙酮 (20 : 1) 洗脱, 获得标题化合物, 是两个非对映混合物 (81 : 19, 褐色泡沫状的无定形固体)。收率 : 2.1g, 59.9%。

[0361] ^1H NMR (d, CDCl_3) δ 2.01 (s, 2.43H), 2.24 (s, 0.57H), 3.93-, 3.96 (m, 2H), 4.02-4.05 (m, 2H), 4.744.76 (m, 2H), 5.28 (d, 1H, $J = 13.5\text{Hz}$), 5.28 (s, 2H), 5.45 (d, 1H, $J = 13.5\text{Hz}$), 6.07 (s, 0.19H), 6.29 (s, 0.81H), 6.31 (s, 0.81H), 6.80 (s, 0.19H), 6.83 (s, 0.19H), 7.08 (s, 0.81H), 7.43 (s, 0.19H), 7.46 (s, 0.81H), 7.54 (d, 2H, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.61 (d, 2H, $J = 8.8\text{Hz}$), 8.24 (d, 4H, $J = 8.3\text{Hz}$).

[0362] 步骤 6 : (5R), (6Z)-7-氧代-6-(5,6,7,8-四氢咪唑并 [1,2-a] 吡嗪-2-基亚甲基)-4-硫杂-1-氮杂双环 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸, 钠盐 :

[0363] 将 (5R)-6-[乙酰氧基-(7-p-硝基苄氧基羰基-5,6,7,8-四氢咪唑并 [1,2-a] 吡嗪-2-基)-甲基]-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸 p-硝基苄基酯 (2.0g) 溶于 THF (63mL) 中。一起快速加入刚刚活化的锌粉 (7.9g) 和 0.5mol/L 磷酸盐缓冲液 (pH 6.5, 63mL)。反应器用金箔罩住, 避免光照。反应混合物在室温下剧烈搅拌 2 小时。反应溶液通过硅藻土衬垫进行过滤, 用水 (150mL) 和正丁醇 (150mL) 洗涤衬垫。分离水层, 有机层用水 (2x50mL) 萃取。将合并的水层浓缩至 61g, 使用 DiaionHP-21 (80mL, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.) 树脂柱进行层析, 吸附后, 柱子先用水进行洗脱, 接着用 5% 的乙腈水溶液进行洗脱。在 35°C 下, 在高真空中, 将合并的组分进行浓缩, 冷冻干燥, 得到黄色无定形固体形式的标题化合物。收率 : 172mg, 20.1% ; mp 150°C (分解) ;

[0364] ^1H NMR (d, D_2O) δ 3.02 (t, 2H, $J = 5.6\text{Hz}$), 3.82 (s, 2H), 3.89 (d, 2H, $J = 5.6\text{Hz}$), 6.38 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.24 (s, 1H) ; IR (KBr)

[0365] 实施例 4

[0366] (5R,6Z)-6-{[5-(4-甲氧苄甲基)-4,5,6,7-四氢噻吩并 [3,2-c] 吡啶-2-基)] 亚甲基}-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸的制备

[0367] 步骤 1 : 5-叔丁基 2-乙基 6,7-二氢噻吩并 [3,2-c] 吡啶-2,5(4H)-二羧酸酯 :

[0368] 根据实施例 1、(步骤 1) 中所列方法, 由叔丁基-1-哌啶甲酸酯 (9.9g, 50mmol), POCl_3 (6.3g, 40mmol) 和 DMF (3.8g, 50mmol) 制备 5-叔丁基 2-乙基 6,7-二氢噻吩并 [3,2-c] 吡啶-2,5(4H)-二羧酸酯。氯甲酰中间体与巯基乙酸乙酯 (6.0g, 50mmol) 和 Et_3N 反应。产物用二氧化硅柱层析 (用 3 : 1 的己烷 : 乙酸乙酯洗脱) 进行提纯。收率 : 8.7g, 56% ; 白色液体。 (M+H) 312。

[0369] 步骤 2 : 2-(羟甲基)-6,7-二氢噻吩并 [3,2-c] 吡啶-5(4H)-羧酸叔丁酯 :

[0370] 根据实施例 1、(步骤 2) 中所列的方法, 由 5-叔丁基 2-乙基 6,7-二氢噻吩并 [3,2-c] 吡啶-2,5(4H)-二羧酸酯 (1.0g, 3.21mmol) 和 LiAlH_4 (500mg, 过量), 制备叔丁基 2-(羟甲基)-6,7-二氢噻吩并 [3,2-c] 吡啶-5(4H)-羧酸酯。分离得到 807mg (92% 的收率) 醇衍生物, 为白色液体。 (M+H) 270。

[0371] 步骤 3: 2-(甲酰基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-c]吡啶-5(4H)-羧酸叔丁酯:

[0372] 根据实施例 1、(步骤 3) 中所列的方法,由在二氯甲烷 (100ml) 中的叔丁基 2-(羟甲基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-c]吡啶-5(4H)-羧酸酯 (1.0g, 3.7mmol) 和活性 MnO_2 (5g, 过量), 制备叔丁基 2-(甲酰基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-c]吡啶-5(4H)-羧酸酯。分离得到 800g (81% 的收率) 醛衍生物, 为褐色固体。 (M+H) 268。

[0373] 步骤 4: 2-(甲酰基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-c]-5(4H)-吡啶:

[0374] 将叔丁基 2-(甲酰基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-c]吡啶-5(4H)-羧酸酯 (1.0g, 3.7mmol) 溶于 CH_2Cl_2 (20ml)、MeOH (90% 20ml) 和在二噁烷 (10ml) 中的 1N 的 HCl 中, 制得 2-(甲酰基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-c]吡啶-5(4H)-吡啶。反应混合物在室温下搅拌 48 小时。最后, 将反应混合物浓缩至干, 无需进一步提纯, 就直接用于下一步反应中。收率: 750mg (HCl 盐, 定量); M+H 168。

[0375] 步骤 5: 2-甲酰基[5-(4-甲氧基苄基)-4,5,6,7-四氢噻吩并][3,2-c]吡啶:

[0376] 在室温下, 向搅拌下的 2-(甲酰基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-c]-5(4H)-吡啶 (1.4g, 5.2mmol) 在 DMF (20ml) 中的溶液中加入 4-甲氧基苄基氯 (0.94g, 6.2mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (10ml, 过量)。反应混合物搅拌 24 小时并用水熄灭。反应混合物用氯仿萃取; 用水充分洗涤, 并在无水 MgSO_4 中进行干燥。过滤, 浓缩。产物通过 SiO_2 柱层析 (乙酸乙酯洗脱) 提纯。浅黄色油。收率: 470mg, 35%; M+H 288。

[0377] 步骤 6: 4-硝基苄基-6-[(乙酰氧基)[5-(4-甲氧基苄基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基]-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸酯

[0378] 在室温下, 在氩气氛中, 将 2-甲酰基[5-(4-甲氧基苄基)-4,5,6,7-四氢噻吩并][3,2-c]吡啶 (574mg, 2.0mmol) 和 (5R,6S)-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸 4-硝基苄基酯 (772mg, 2.0mmol) 的干燥 THF 溶液 (20mL) 依次加入到无水 $\text{MgBr}_2 \cdot 0(\text{Et})_2$ (390mg, 1.5mmol) 的干燥乙腈 (15mL) 溶液中。冷却至 -20°C 后, 一次性加入 Et_3N (2.0mL)。反应器用金箔罩住, 避免光照。反应混合物在 -20°C 下搅拌 2 小时, 然后一次性用乙酸酐 (1.04mL) 处理。将反应混合物温热至 0°C 并在 0°C 下搅拌 15 小时。混合物用乙酸乙酯稀释并用 5% 的柠檬酸水溶液、饱和碳酸氢钠和盐水洗涤。有机层干燥 (MgSO_4), 通过硅藻土衬垫进行过滤。衬垫用乙酸乙酯进行洗涤。滤液在减压下进行浓缩。残余物进行硅胶柱层析, 用乙酸乙酯-己烷 (1:1) 洗脱, 收集的组分在减压下进行浓缩, 非对映异构体的混合物用于下一步反应中。浅黄色无定形固体, 收率: 550mg, 40%; M+H 714 和 716。

[0379] 步骤 7: (5R,6Z)-6-[[5-(4-甲氧基苄基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]]亚甲基]-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸:

[0380] 将 4-硝基苄基-6-[(乙酰氧基)[5-(4-甲氧基苄基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基]-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸酯 (300mg, 0.42mmol) 溶于 THF (20mL) 和乙腈 (10mL) 中。刚刚活化好的锌粉 (5.2g) 与 0.5M 磷酸盐缓冲液 (pH 6.5, 28mL) 一起快速加入。反应器用金箔罩住, 避免光照。反应混合物在室温下剧烈搅拌 2 小时。将反应混合物过滤, 冷却至 3°C , 加入 0.1M 的 NaOH, 将 pH 调节至 8.5。滤液用乙酸乙酯洗涤, 分离水层。在 35°C 下, 在高真空中, 将水层浓缩, 得到黄色沉淀。产物用 HP21 树脂反相柱层析进行提纯。开始时, 柱子用去离子水 (2 升) 进行洗脱,

然后再用 10% 的 CAN : 水进行洗脱。收集含产物的组分,并在室温下减压浓缩。黄色固体用丙酮洗涤,然后过滤。干燥。收率:50mg,18%;黄色晶体;mp. 127°C;(M+H) 441。

[0381] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ d 2.7(m, 2H), 2.8(bm, 2H), 3.4(m, 2H), 3.74(s, 3H) 3.8(s, 2H), 6.6(s, 1H), 6.88(dd, 2H), 7.14(s, 1H), 7.24(dd, 2H), 7.4(s, 1H), 7.59(s, 1H)。

[0382] 实施例 5

[0383] (5R), (6Z)-6-(5,6-二氢-8H-咪唑并[2,1-c][1,4]噻嗪-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸,钠盐的制备

[0384] 步骤 1:5-甲硫基-3,6-二氢-2H-[1,4]噻嗪氢碘酸盐

[0385] 5-甲硫基-3,6-二氢-2H-[1,4]噻嗪氢碘酸盐通过如 USP 5,629,322 中所列的方法进行制备。

[0386] 步骤 2:3-亚氨基硫代吗啉盐酸盐

[0387] 用 10% 的 K_2CO_3 水溶液 (150mL) 溶解 5-甲硫基-3,6-二氢-2H-[1,4]噻嗪氢碘酸盐 (7.1g),水层用 CH_2Cl_2 (5x 70mL) 萃取。合并的有机层在 MgSO_4 中干燥,过滤,然后在减压下浓缩。加入氯化铵 (1.7g),得到在干燥乙醇 (128mL) 中的残余物,接着加热回流 1 小时。反应混合物冷却至室温。在真空中除去反应溶液,得到亚氨基硫代吗啉盐酸盐,为褐色固体 (4.3g,定量)。

[0388] ^1H NMR(d, DMSO- d_6) δ 3.15(t, 2H, J = 5.9Hz), 3.74(t, 2H, J = 5.9Hz), 3.83(s, 2H), 8.97(brs, 1H), 9.38(brs, 1H), 9.99(brs, 1H)。

[0389] 步骤 3:5,6-二氢-8H-咪唑并[2,1-c][1,4]噻嗪-2-甲醛和 5,6-二氢-8H-咪唑并[2,1-c][1,4]噻嗪-3-甲醛

[0390] 将 2-溴-3-羟基丙烯醛 (7.4.3g)、对甲苯磺酸一水合物 (52mg) 和 2-丙醇 (5.3mL) 在环己烷 (43mL) 中的混合物进行共沸蒸馏,直到蒸气温度达到 80°C 为止。反应混合物在减压下进行浓缩。将残余物溶于无水乙醇 (28mL) 中。在室温下,加入 3-亚氨基硫代吗啉盐酸盐 (4.3g) 的无水乙醇 (143mL) 溶液和 28% 的甲醇钠 (5.0mL) 的甲醇溶液。反应混合物在室温下搅拌 1 小时,然后在真空中除去反应溶液。残余物溶于氯仿 (128mL) 中,加入三乙胺 (3.6mL),然后反应混合物加热回流 2.5 小时。反应混合物冷却至室温,然后在减压下进行浓缩。残余物用二氯甲烷 (300mL) 溶解,并用 50% 的 K_2CO_3 水溶液 (2x100mL) 洗涤。有机层在 MgSO_4 中进行干燥,然后过滤。滤液在减压下进行浓缩。残余物进行硅胶柱层析,用 CHCl_3 -丙酮 (10 : 1) 洗脱,得到 5,6-二氢-8H-咪唑并[2,1-c][1,4]噻嗪-2-甲醛 (褐色固体,445mg,10.3%) 和 5,6-二氢-8H-咪唑并[2,1-c][1,4]噻嗪-3-甲醛 (褐色固体,872mg,20.2%)。5,6-二氢-8H-咪唑并[2,1-c][1,4]噻嗪-2-甲醛:

[0391] ^1H NMR(d, CDCl_3) δ 3.07(t, 2H, J = 5.7Hz), 3.95(s, 2H), 4.33(t, 2H, J = 5.7Hz), 7.55(s, 1H), 9.83(s, 1H)。

[0392] 5,6-二氢-8H-咪唑并[2,1-c][1,4]噻嗪-3-甲醛:

[0393] ^1H NMR(d, CDCl_3) δ 3.05(t, 2H, J = 5.7Hz), 3.98(s, 2H), 4.61(t, 2H, J = 5.7Hz), 7.73(s, 1H), 9.69(s, 1H)。

[0394] 步骤 4:(5R), (6Z)-6-(5,6-二氢-8H-咪唑并[2,1-c][1,4]噻嗪-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸,钠盐:

[0395] 在室温下,在氮气氛围中,将 5,6-二氢-8H-咪唑并[2,1-c][1,4]噻嗪-2-甲醛

(392mg) 的干燥乙腈 (20mL) 溶液加入到 MgBr_2 (1.1g) 的干燥乙腈 (20mL) 溶液中, 所得混合物搅拌 10 分钟。加入 (5R,6S)-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸 4-硝基-苄基酯 (1.0g) 的干燥 THF (40mL) 溶液中, 将混合物冷却至 -20°C , 然后一次性加入三乙胺 (0.8mL)。反应器用铝箔罩住, 避免光照。反应混合物在 -20°C 下搅拌 3.5 小时, 然后用 4-二甲氨基吡啶 (30mg) 和乙酸酐 (0.44mL) 一次性处理。将反应混合物温热至 0°C 并在 0°C 下搅拌 14 小时。向反应混合物中加入 10% 的柠檬酸水溶液 (240mL), 水层用乙酸乙酯 (3x100mL) 萃取。合并的有机层用水、饱和碳酸氢钠和盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4), 并过滤。滤液在减压下进行浓缩。残余物粗略地进行硅胶柱层析, 用 CH_2Cl_2 -丙酮 (50 : 1) 洗脱, 得到固体形式的 (5R)-6-[乙酰氧基-(5,6-二氢-8H-咪唑并 [2,1-c] [1,4] 噻嗪-2-基) 甲基]-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸 p-硝基苄基酯。

[0396] 上面得到的固体用 SiO_2 柱层析提纯, 用 50 : 5 的乙酸乙酯 : 己烷进行洗脱。将得到的浅黄色固体溶于 THF (17mL) 中。刚刚活化好的锌粉 (2.2g) 和 0.5mol/L 磷酸盐缓冲液 (pH 6.5, 17mL) 一起快速加入。反应器用铝箔罩住, 避免光照。反应混合物在室温下剧烈搅拌 2 小时。反应溶液通过硅藻土衬垫进行过滤, 用水 (40mL) 和正丁醇 (40mL) 洗涤衬垫。水层分离, 有机层用 0.5mol/L 的磷酸盐缓冲液 (pH 6.5, 2x10mL) 萃取。将合并的水层浓缩至 23g, 加入 1mol/L 的 NaOH 调节 pH 至 7.25, 然后使用 DiaionHP-21 树脂 (30mL, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.) 进行柱层析。吸附后, 柱子先用水进行洗脱, 接着用 10% 的乙腈水溶液进行洗脱。在 35°C 下, 将合并的活性组分在高真空下浓缩, 得到 (5R), (6Z)-6-(5,6-二氢-8H-咪唑并 [2,1-c] [1,4] 噻嗪-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸, 钠盐, 为黄色无定形固体 (168mg, 20.9%)。

[0397] mp 135°C (分解); ^1H NMR(d, D_2O) δ 3.00(t, 2H, $J = 5.7\text{Hz}$), 3.80(AB, 2H, $J = 16.7, 18.1\text{Hz}$), 4.19(t, 2H, $J = 5.7\text{Hz}$), 6.44(d, 1H, $J = 0.8\text{Hz}$), 6.89(s, 1H), 6.93(s, 1H), 7.29(s, 1H); $\text{M}+\text{H} = 322$.

[0398] 实施例 6

[0399] (5R), (6Z)-6-(6,7-二氢-5H-吡咯并 [1,2-a] 咪唑-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂-二环 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸, 钠盐的制备

[0400] 步骤 1 : 6,7-二氢-5H-吡咯并 [1,2-a] 咪唑-2-甲醛

[0401] 在室温下, 将 28% 的甲醇钠 (5.26g) 加入到 4,5-二氢-3H-吡咯-2-基胺盐酸盐 (3.27g) 的 EtOH (250mL) 溶液中。在室温下搅拌 5 分钟后, 在室温下将 2-溴-3-丙氧基-丙烯醛 (5.79g) 加入到该混合物中, 然后在室温下将反应混合物搅拌 1 小时。反应混合物在真空中蒸发至干。将残余物溶于 CHCl_3 (300mL) 中, 向其中加入三乙胺 (3.8mL)。混合物加热至回流 3 小时。将反应混合物冷却至室温, 用 50% 的 K_2CO_3 洗涤, 在无水 K_2CO_3 中干燥, 过滤, 并在减压下蒸发。残余物进行硅胶柱层析, 用 CHCl_3 -丙酮 (2 : 1) 洗脱, 得到浅黄色固体形式的 6,7-二氢-5H-吡咯并 [1,2-a] 咪唑-2-甲醛 (41%, 1.51g)。

[0402] ^1H NMR(d, CDCl_3) : δ 2.62-2.7(m, 2H), 2.90-2.94(m, 2H), 4.07(t, 2H, $J = 7.2\text{Hz}$), 7.59(s, 1H), 9.80(s, 1H)。

[0403] 步骤 2 : (5R), (6Z)-6-(6,7-二氢-5H-吡咯并 [1,2-a] 咪唑-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂-二环 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸, 钠盐

[0404] 在室温下, 在氮气氛围中, 将 6,7-二氢-5H-吡咯并 [1,2-a] 咪唑-2-甲醛 (1.36g)

加入到无水 MgBr_2 (5.64g) 的干燥乙腈 (155mL) 溶液中。将 (5R,6S)-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂-二环 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸 4-硝基苄基酯 (3.86g) 的干燥 THF 溶液 (155mL) 加入到该混合物中,冷却至 -20°C ,接着一次性加入 Et_3N (4.18mL)。反应器用铝箔罩住,避免光照。反应混合物在 -20°C 下搅拌 3 小时,然后用乙酸酐 (1.89mL) 和 DMAP (370mg) 一次性处理。反应混合物温热至 0°C 并在 0°C 下搅拌 14.5 小时。混合物用乙酸乙酯稀释,并用 1M 的柠檬酸水溶液、饱和碳酸氢钠和盐水洗涤。有机层在 MgSO_4 中进行干燥,然后过滤。该衬垫用乙酸乙酯洗涤。滤液在减压下进行浓缩。将残余物溶于 THF (166mL) 和乙腈 (77mL) 中。刚刚活化好的锌粉 (23.2g) 与 0.5M 磷酸盐缓冲液 (pH 6.5, 243mL) 一起快速加入。反应器用铝箔罩住,避免光照。反应混合物在室温下剧烈搅拌 2 小时。将反应混合物过滤,冷却至 3°C ,加入 1M 的 NaOH,将 pH 调节至 8。滤液用乙酸乙酯洗涤,分离水层。加入 1M 的 NaOH,再次将水层的 pH 调节至 8。在 35°C 下,在高真空中,浓缩所得混合物。浓缩物用 DiaionHP-21 (20mL, MitsubishiKasei Co.Ltd.) 树脂柱进行层析。吸附后,柱子用 $\text{H}_2\text{O}-\text{MeCN}$ (1/0-9/1) 洗脱,得到提纯了的活性组分 (5R), (6Z)-6-(6,7-二氢-5H-吡咯并 [1,2-a] 咪唑-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂-二环 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸,钠盐。在 35°C 下,在高真空中,将合并的组分进行浓缩,冷冻干燥,得到黄色无定形固体形式的标题化合物 (681mg, 24%, pH 7.8)。

[0405] mp 190°C (分解); ^1H NMR(d, D_2O): δ : 2.48-2.56(m, 2H), 2.74-2.79(m, 2H), 3.94-3.99(m, 2H), 6.47(d, 1H, $J = 0.7\text{Hz}$), 6.94(s, 1H), 6.95(s, 1H), 7.36(s, 1H); (M+H) 291.

[0406] 实施例 7

[0407] (5R), (6Z)-6-(5,6-二氢-8H-咪唑并 [2,1-c] [1,4] 噁嗪-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸,钠盐的制备

[0408] 步骤 1: 吗啉-3-酮

[0409] 根据 USP 5,349,045 中的方法制备吗啉-3-酮。

[0410] 步骤 2: 吗啉-3-硫酮

[0411] 将吗啉-3-酮 (4.7g) 和拉韦松 (Lawesson) 试剂 (10.3g) 在干燥 THF (94mL) 中的混合物加热回流 1.5 小时。反应混合物冷却至室温,在真空中除去反应溶剂。残余物进行硅胶柱层析,用 CHCl_3 -甲醇 (50 : 1) 洗脱,得到一种黄色固体。用己烷-乙酸乙酯对粗产物进行重结晶,得到黄色粉末形式的标题化合物 (4.0g, 72.2%)。

[0412] ^1H NMR(CDCl_3) δ 3.45(t, 2H, $J = 5.1\text{Hz}$), 3.91(t, 2H, $J = 5.1\text{Hz}$), 4.55(s, 2H).

[0413] 步骤 3: 5-甲硫基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪

[0414] 在室温下,将吗啉-3-硫酮 (4.7g) 和甲基碘 (13mL) 在干燥 CH_2Cl_2 (140mL) 中的混合物搅拌 15 小时。过滤反应混合物,用 CH_2Cl_2 洗涤固体。所得固体用 50% 的 K_2CO_3 水溶液 (150mL) 溶解,水层用 CH_2Cl_2 (8x100mL) 萃取。合并的 CH_2Cl_2 层在 MgSO_4 中进行干燥,然后过滤。在减压下浓缩滤液,获得标题化合物,是一种浅黄色油 (3.6g, 67.8%)。

[0415] ^1H NMR(CDCl_3) δ 2.32(s, 3H), 3.71-3.74(m, 4H), 4.14-4.15(m, 2H).

[0416] 步骤 4: 3-亚氨基吗啉盐酸盐

[0417] 将 5-甲硫基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪 (3.6g) 和氯化铵 (1.5g) 在无水乙醇 (136mL) 中的混合物加热回流 1 小时。反应混合物冷却至室温。在真空中除去反应溶剂,得

到标题,为浅褐色固体 (3.6g, 97.7%)。

[0418] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 3.34(m, 2H), 3.86(t, 2H, $J = 5.2\text{Hz}$), 4.47(s, 2H).

[0419] 步骤 5: 5,6-二氢-8H-咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-甲醛 (9) 和 5,6-二氢-8H-咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-3-甲醛

[0420] 将 2-溴-3-羟基丙烯醛 (4.1g)、对甲苯磺酸一水合物 (52mg) 和 2-丙醇 (5.2mL) 在环己烷 (42mL) 中的混合物进行共沸蒸馏,直到蒸汽温度达到 80°C 为止。反应混合物在减压下进行浓缩。将残余物溶于无水乙醇 (50mL) 中。在室温下,加入 3-亚氨基吗啉盐酸盐 (3.4g) 的无水乙醇 (200mL) 溶液和 28% 的甲醇钠 (4.8g) 的甲醇溶液的混合物。反应混合物在室温下搅拌 2 小时,然后在真空中除去反应溶剂。残余物溶于氯仿 (125mL) 中,加入三乙胺 (3.5mL),然后反应混合物加热回流 2 小时。反应混合物冷却至室温,然后在减压下进行浓缩。残余物用二氯甲烷 (300mL) 溶解,并用 50% 的 K_2CO_3 水溶液 (2x100mL) 洗涤。有机层在 MgSO_4 中进行干燥,然后过滤。滤液在减压下进行浓缩。残余物进行硅胶柱层析,用 CHCl_3 -丙酮 (4 : 1) 洗脱,得到标题化合物 (浅橙色固体, 1.4g, 36.3%), 另一个是区域异构体 (浅橙色固体, 609mg, 16.1%)。

[0421] 所需产物:

[0422] ^1H NMR(CDCl_3) δ 4.08-4.15(m, 4H), 4.88(s, 2H), 7.58(s, 1H), 9.85(s, 1H).

[0423] 不需要的区域异构体:

[0424] ^1H NMR(CDCl_3) δ 4.06(t, 2H, $J = 5.2\text{Hz}$), 4.40(t, 2H, $J = 5.2\text{Hz}$), 4.90(s, 2H), 7.75(s, 1H), 9.72(s, 1H).

[0425] 步骤 6: (5R), (6Z)-6-(5,6-二氢-8H-咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸, 钠盐

[0426] 在室温下,在氮气氛围中,将 5,6-二氢-8H-咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-甲醛 (1.2g) 的干燥乙腈 (66mL) 溶液加入到 MgBr_2 (3.6g) 的干燥乙腈 (66mL) 溶液中,然后将混合物搅拌 10 分钟。加入 p-硝基苄基 (5R,6S)-6-溴代表霉烯-3-羧酸酯 (3.4g) 的干燥 THF (132mL) 溶液,接着将混合物冷却至 -20°C ,然后一次性加入三乙胺 (2.8mL)。反应器用金箔罩住,避免光照。反应混合物在 -20°C 下搅拌 4 小时,然后用 4-二甲氨基吡啶 (100mg) 和乙酸酐 (1.5mL) 一次性处理。反应混合物温热至 0°C 并在 0°C 下搅拌 18 小时。将 10% 的柠檬酸水溶液 (1L) 加入到反应混合物中,水层用乙酸乙酯 (3x500mL) 进行萃取。合并的有机层用水、饱和碳酸氢钠和盐水洗涤,干燥 (MgSO_4),然后过滤。将滤液在减压下进行浓缩,得到粗的 (5R)-6-[乙酰氧基-(5,6-二氢-8H-咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)甲基]-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸 p-硝基苄基酯,为褐色无定形固体。

[0427] 将刚刚活化好的锌粉 (14g) 与 0.5mol/L 的磷酸盐缓冲液 (pH 6.5, 72mL) 一起快速地加入到 (5R)-6-[乙酰氧基-(5,6-二氢-8H-咪唑并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-基)甲基]-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸 p-硝基苄基酯的 THF (72mL) 溶液中。反应器用金箔罩住,避免光照。反应混合物在室温下剧烈搅拌 2.5 小时。反应溶液通过硅藻土衬垫进行过滤,用水 (170mL) 和正丁醇 (170mL) 洗涤衬垫。水层分离,有机层用 0.5mol/L 的磷酸盐缓冲液 (pH 6.5, 2x 50mL) 萃取。将合并的水层浓缩至 90g,加入 1mol/L 的 NaOH 调节 pH 至 7.5,然后使用 DiaionHP-21 树脂 (120mL, Mitsubishi

Kasei Co.Ltd.) 进行柱层析。吸附后,柱子先用水进行洗脱,接着用 5% 的乙腈水溶液进行洗脱。在 35℃ 下,在高真空中,将合并的组分进行浓缩,冷冻干燥,得到黄色无定形固体形式的标题化合物 (756mg, 29.1%)。

[0428] Mp 130 °C (分解); ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 3.98-4.01 (m, 2H), 4.04-4.07 (m, 2H), 4.74 (AB, 2H, $J = 15.3, 22.9\text{Hz}$), 6.40 (d, 1H, $J = 0.8\text{Hz}$), 6.55 (s, 1H), 6.95 (d, 1H, $J = 0.6\text{Hz}$), 7.54 (s, 1H); IR (KBr) 3412, 1741, 1672, 1592, 1549 cm^{-1} ; λ^{max} (H_2O) 304nm.

[0429] 实施例 8

[0430] (5R), (6Z)-6-(5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡啶-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸,钠盐的制备

[0431] 步骤 1: 5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡啶-2-羧酸乙酯

[0432] 以与 Ranganathan 等人 (Indian J. Chem. 1991, 30B, 169-175) 相同的方法制备标题化合物。

[0433] 步骤 2: (5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡啶-2-基) 甲醇

[0434] 在室温下,在氮气氛围中,将 MeOH (2.73mL) 加入到 LiBH_4 (1.63g) 的 THF (180mL) 溶液中,然后将 5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡啶-2-羧酸乙酯 (8.11g) 加入到该悬浮液中并在 40℃ 下搅拌 2 小时。混合物用 pH 为 1 的 1mol/L 的 HCl 熄灭,接着在室温下搅拌 1 小时。向该溶液中加入固体 K_2CO_3 ,调节 pH 至 8,混合物用 AcOEt 萃取。有机层在 MgSO_4 中进行干燥,然后过滤。在减压下浓缩滤液,获得标题化合物,是一种褐色晶体 (4.87g, 78%)。

[0435] ^1H NMR(CDCl_3) δ 2.44 (t, 1H, $J = 5.8\text{Hz}$), 2.54-2.62 (m, 2H), 2.87 (t, 2H, $J = 7.4\text{Hz}$), 4.10 (t, 2H, $J = 7.2\text{Hz}$), 4.63 (d, 2H, $J = 5.8\text{Hz}$), 5.96 (s, 1H)。

[0436] 步骤 3: 5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡啶-2-甲醛

[0437] 在氮气氛围中,将 MnO_2 (活化过) (24.4g) 加入到 (5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡啶-2-基) 甲醇 (4.87g) 的 CHCl_3 (350mL) 溶液中并回流 1 小时反应混合物通过硅藻土衬垫进行过滤。在减压下减少滤液的体积。残余物用硅胶柱层析进行提纯,柱子用正己烷-AcOEt (1/1-1/2) 进行洗脱。得到黄色油形式的标题化合物 (4.35g, 91%)。

[0438] ^1H NMR(CDCl_3) δ 2.63-2.71 (m, 2H), 2.95 (t, 2H, $J = 7.4\text{Hz}$), 4.22 (t, 2H, $J = 7.4\text{Hz}$), 6.52 (s, 1H), 9.89 (s, 1H)。

[0439] 步骤 4: (5R), (6Z)-6-(5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡啶-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸,钠盐

[0440] 在室温下,在氮气氛围中,将 5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡啶-2-甲醛 (1.36g) 加入到无水 MgBr_2 (5.52g) 的干燥乙腈 (148mL) 的溶液中。将 (5R,6S)-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂-二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸 4-硝基苄基酯 (97% 的浓度) (3.97g) 的干燥 THF 溶液 (148mL) 加入到该混合物中,冷却至 -20℃,接着一次性加入 Et_3N (4.18mL)。反应器用铝箔罩住,避免光照。反应混合物在 -20℃ 下搅拌 4 小时,然后用乙酸酐 (1.89mL) 和 DMAP (123mg) 一次性处理。反应混合物温热至 0℃ 并在 0℃ 下搅拌 14 小时。混合物用乙酸乙酯稀释,并用 5% 的柠檬酸水溶液、饱和碳酸氢钠、水和盐水洗涤。有机层在 MgSO_4 中进行干燥,然后过滤。滤液在减压下进行浓缩。

[0441] 将残余物溶于 THF (106mL) 和乙腈 (49mL) 中。刚刚活化好的锌粉 (22.5g) 与 0.5M 磷酸盐缓冲液 (pH 6.5, 155mL) 一起快速加入。反应器用铝箔罩住,避免光照。反应混合物

在室温下剧烈搅拌 1.5 小时。反应混合物通过硅藻土衬垫进行过滤。滤液用乙酸乙酯洗涤，分离水层。将水层冷却至 3℃，加入 1M 的 NaOH，将 pH 调节至 8.0。在 35℃ 下，在高真空中，浓缩混合物。浓缩物用 DiaionHP-21 (79mL, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.) 树脂柱进行层析。吸附后，柱子用 H₂O-MeCN (1/0-9/1) 进行洗脱。在 35℃ 下，在高真空中，将合并的组分进行浓缩，冷冻干燥，得到黄色无定形固体形式的标题化合物 (848mg, 29%, pH 7.1)。

[0442] Mp 190℃ (分解); ¹H NMR (D₂O) δ 2.49 (m, 2H), 2.78 (t, 2H, J = 7.4Hz), 4.02 (t, 2H, J = 7.4Hz), 6.01 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.90 (s, 2H)。

[0443] 实施例 9

[0444] (5R) (6Z) -7-氧代 -6-(4,5,6,7-四氢吡唑并 [1,5-a] 吡啶 -2-基亚甲基) -4-硫杂 -1-氮杂双环 [3.2.0] 庚 -2-烯 -2-羧酸, 钠盐的制备

[0445] 步骤 1: 四氢吡啶并 [1,2-c] [1,2,3] 噁二唑酮

[0446] 在 0℃ 下，在氮气氛围中，将浓 HCl (1.96mL) 和 NaNO₂ (2.2g) 加入到 DL-哌可酸 (3.04g) 的 H₂O (21mL) 的溶液中并搅拌 1 小时。溶液用 CH₂Cl₂ 萃取，并用盐水洗涤有机层。混合物在 Na₂SO₄ 中干燥，减压下浓缩，得到粗的浅黄色晶体形式的 (2RS) -1-亚硝基哌啶 -2-羧酸。在 0℃ 下，在氮气氛围中，将三氟醋酐 (1.93g) 加入到粗的 (2RS) -1-亚硝基哌啶 -2-羧酸的 THF (92mL) 的溶液中，并在 0℃ 搅拌 5 小时，接着在室温下搅拌 2 小时。溶液在减压下进行浓缩。残余物用硅胶柱层析进行提纯，柱子用正己烷 -AcOEt (1/1-0/1) 进行洗脱。得到无色晶体形式的标题化合物 (1.10g, 33%)。

[0447] ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.93-1.99 (m, 2H), 2.08-2.15 (m, 2H), 2.65 (t, 2H, J = 6.5Hz), 4.26 (t, 2H, J = 6.1Hz)。

[0448] 步骤 2: 4,5,6,7-四氢吡唑并 [1,5-a] 吡啶 -2-羧酸乙酯:

[0449] 在氮气氛围中，将丙炔酸乙酯 (804mg) 加入到四氢吡啶并 [1,2-c] [1,2,3] 噁二唑酮 (1.04g) 的邻二甲苯 (15mL) 的溶液中并回流 16 小时。溶液在减压下进行浓缩。残余物进行硅胶柱层析，柱子用正己烷 -AcOEt (2/1-1/1) 进行洗脱。得到黄色油形式的标题化合物 (871mg, 65%)，和黄色油形式的 4,5,6,7-四氢吡唑并 [1,5-a] 吡啶 -3-羧酸乙酯 (345mg, 26%)。

[0450] ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.39 (t, 3H, J = 7.1Hz), 1.84-1.91 (m, 2H), 2.02-2.09 (m, 2H), 2.82 (t, 2H, J = 6.4Hz), 4.22 (t, 2H, J = 6.2Hz), 4.39 (q, 2H, J = 7.1Hz), 6.53 (s, 1H)。

[0451] 步骤 3: (4,5,6,7-四氢吡唑并 [1,5-a] 吡啶 -2-基) 甲醇

[0452] 在室温下，在氮气氛围中，将 MeOH (0.29mL) 加入到 LiBH₄ (90% 的浓度) (174mg) 的 THF (19mL) 的溶液中，然后将 4,5,6,7-四氢吡唑并 [1,5-a] 吡啶 -2-羧酸乙酯 (862mg) 加入到该悬浮液中并在室温下搅拌 1 小时，接着在 40℃ 下搅拌 1.5 小时。混合物用 pH 为 1 的 1mol/L 的 HCl 熄灭，接着在室温下搅拌 1 小时。向该溶液中加入固体 K₂CO₃，调节 pH 至 8，混合物用 AcOEt 萃取。有机层在 MgSO₄ 中进行干燥，然后过滤。在减压下浓缩滤液，获得标题化合物，是一种浅黄色油 (691mg, 95%)。

[0453] ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.80-1.87 (m, 2H), 1.98-2.05 (m, 2H), 2.77 (t, 2H, J = 6.4Hz), 2.81-2.84 (br, 1H), 4.09 (t, 2H, J = 6.1Hz), 4.62 (d, 2H, J = 5.3Hz), 5.96 (s, 1H)。

[0454] 步骤 4: 4,5,6,7-四氢吡唑并 [1,5-a] 吡啶 -2-甲醛

[0455] 在氮气氛围中，将 MnO₂ (活化过) (3.36g) 加入到 (4,5,6,7-四氢吡唑并 [1,5-a]

吡啶-2-基) 甲醇(673mg) 的 CHCl_3 (44mL) 溶液中并回流 1 小时。反应混合物通过硅藻土衬垫进行过滤。在减压下减少滤液的体积。残余物进行硅胶柱层析, 柱子用正己烷-AcOEt (2/1-1/2) 洗脱。得到浅黄色油形式的标题化合物(510mg, 77%)。

[0456] ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.90(m, 2H), 2.10(m, 2H), 2.84(t, 2H, $J = 6.4\text{Hz}$), 4.23(t, 2H, $J = 6.2\text{Hz}$), 6.52(s, 1H), 9.92(s, 1H)。

[0457] 步骤 5: (5R) (6Z)-7-氧代-6-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a] 吡啶-2-基亚甲基)-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸, 钠盐

[0458] 在室温下, 在氮气氛中, 将 4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a] 吡啶-2-甲醛(483mg) 加入到无水 MgBr_2 (1.81g) 的干燥乙腈(48mL) 的溶液中。将 (5R,6S)-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂-二环[3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸 4-硝基苄基酯(97%的浓度)(1.28g) 的干燥 THF 溶液(48mL) 加入到该混合物中, 冷却至 -20°C , 接着一次性加入 Et_3N (1.35mL)。反应器用金箔罩住, 避免光照。反应混合物在 -20°C 下搅拌 2 小时, 然后用乙酸酐(0.61mL) 和 DMAP(40mg) 一次性处理。反应混合物温热至 0°C 并在 0°C 下搅拌 16 小时。混合物用乙酸乙酯稀释, 并用 5% 的柠檬酸水溶液、饱和碳酸氢钠、水和盐水洗涤。有机层在 MgSO_4 中进行干燥, 然后过滤。滤液在减压下进行浓缩。

[0459] 将残余物溶于 THF(35mL) 和乙腈(16mL) 中。刚刚活化好的锌粉(7.43g) 与 0.5M 磷酸盐缓冲液(pH 6.5, 51mL) 一起快速加入。反应器用金箔罩住, 避免光照。反应混合物在室温下剧烈搅拌 1.5 小时。反应混合物通过硅藻土衬垫进行过滤。滤液用乙酸乙酯洗涤, 分离水层。将水层冷却至 3°C , 加入 1M 的 NaOH, 将 pH 调节至 8.0。在 35°C 下, 在高真空中, 浓缩混合物。浓缩物用 DiaionHP-21(105mL, Mitsubishi Kasei Co.Ltd.) 树脂柱进行层析。吸附后, 柱子用 H_2O -MeCN(1/0-85/15) 进行洗脱。在 35°C 下, 在高真空中, 将合并的组分进行浓缩, 冷冻干燥, 得到黄色无定形固体形式的标题化合物(427mg, 41%, pH 7.7)。

[0460] Mp 190°C (分解); ^1H NMR(D_2O) δ 1.67-1.71(m, 2H), 1.85-1.89(m, 2H), 2.64(t, 2H, $J = 6.3\text{Hz}$), 3.97(t, 2H, $J = 6.1\text{Hz}$), 5.97(s, 1H), 6.25(s, 1H), 6.85(s, 1H), 6.88(s, 1H)。

[0461] 实施例 10

[0462] (5R), (6Z)-6-(7-甲基-6-氧代-5,6,7,8-四氯-咪唑并[1,2-a] 吡嗪-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂-二环[3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸钠盐的制备

[0463] 步骤 1: 5-甲氧基-1-甲基-3,6-二氢-1H-吡嗪-2-酮

[0464] 以与 S. Rajappa 和 B. G. Advani (Tetrahedron. 1973, 29, 1299-1302) 相同的方法制备标题化合物。

[0465] 步骤 2: 5-氨基-1-甲基-3,6-二氢-1H-吡嗪-2-酮

[0466] 在室温下, 将 5-甲氧基-1-甲基-3,6-二氢-1H-吡嗪-2-酮(2.3g) 和氯化铵(936mg) 在无水乙醇(32mL) 中的混合物搅拌 1 小时, 然后回流 2 小时。反应混合物冷却至室温, 并在减压下进行浓缩。在室温下, 将残余物与氯仿一同研磨 30 分钟。过滤沉淀, 并在真空中干燥。得到浅褐色粉末形式的 5-氨基-1-甲基-3,6-二氢-1H-吡嗪-2-酮盐酸盐(1.7g, 66%)。

[0467] 在 0°C 下, 将 10% 的碳酸钾水溶液加入到 5-氨基-1-甲基-3,6-二氢-1H-吡嗪-2-酮盐酸盐(662mg) 在甲醇(10mL) 中的溶液中, 然后在 0°C 下搅拌 40 分钟。混合物在

减压下进行浓缩。在室温下,将残余物与氯仿(18mL)和甲醇(2mL)一同研磨 30 分钟。过滤沉淀,并在真空中干燥。得到浅褐色粉末形式的标题化合物(515mg,定量)。

[0468] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 2.88(s, 3H), 3.94(s, 2H), 4.42(s, 2H)。

[0469] 步骤 3: 7-甲基-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-甲醛和 7-甲基-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-甲醛

[0470] 在室温下,将 2-溴-3-异丙氧基-丙烯醛(1.3g)在干燥乙腈(60mL)中的溶液加入到 5-氨基-1-甲基-3,6-二氢-1H-吡嗪-2-酮(782mg)在干燥乙腈(60mL)中的溶液中。反应混合物在室温下搅拌 20 小时,加入三乙胺(0.95mL),然后回流 2 小时。将反应混合物冷却至室温,然后在减压下进行蒸发。残余物用氯仿(10mL)溶解,并用 50%的 K_2CO_3 水溶液(10mL)洗涤。水层用氯仿萃取。有机层在 MgSO_4 中进行干燥,然后过滤。滤液在减压下进行蒸发。残余物进行硅胶柱层析,用 CHCl_3 -MeOH(95 : 5)洗脱,得到标题化合物 7-甲基-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-甲醛,为浅黄色固体(541mg, 49.1%)和它的区域异构体 7-甲基-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-甲醛,为浅黄色固体(128mg, 11.6%)。

[0471] 7-甲基-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-甲醛:

[0472] ^1H NMR(CDCl_3) δ 3.17(s, 3H), 4.68(s, 2H), 4.78(s, 2H), 7.66(s, 1H), 9.83(s, 1H)。

[0473] 7-甲基-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-甲醛:

[0474] ^1H NMR(CDCl_3) δ 3.16(s, 3H), 4.70(s, 2H), 5.03(s, 2H), 7.82(s, 1H), 9.73(s, 1H)。

[0475] 步骤 4: (5R,6R)-6-[乙酰氧基-(7-甲基-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-甲基]-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂-二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸 4-硝基苄基酯

[0476] 在室温下,在氮气氛围中,将 7-甲基-6-氧代-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-甲醛(319mg)加入到无水 MgBr_2 (786mg)的干燥乙腈(32mL)溶液中。将 (5R,6S)-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂-二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸 4-硝基苄基酯(687mg)的干燥 THF 溶液(32mL)加入到该混合物中,冷却至 -20°C ,接着一次性加入三乙胺(0.60mL)。反应器用铝箔罩住,避免光照。反应混合物在 -20°C 下搅拌 3 小时,然后用 4,4-二甲基氨基吡啶(44mg)和乙酸酐(0.35mL)一次性处理。反应混合物温热至 0°C 并在 0°C 下搅拌 20 小时。混合物用乙酸乙酯和 H_2O 稀释。将有机层分离后,水层用乙酸乙酯萃取。将有机层合并,并用 5%的柠檬酸水溶液和盐水洗涤。有机层在 MgSO_4 中进行干燥,然后过滤。滤液在减压下进行浓缩。残余物进行硅胶柱层析,然后用氯仿洗脱。得到非对映混合物形式的标题化合物(黄色无定形固体;410mg, 38%)。

[0477] ^1H NMR(δ , CDCl_3) 2.03(s, $0.7 \times 3\text{H}$), 2.09(s, $0.3 \times 3\text{H}$), 3.15(s, 3H), 4.59-4.62(m, 2H), 4.66(s, $0.3 \times 2\text{H}$), 4.67(s, $0.7 \times 2\text{H}$), 5.28(d, 1H, $J = 13.5\text{Hz}$), 5.43(d, $0.3 \times 1\text{H}$, $J = 13.5\text{Hz}$), 5.45(d, $0.7 \times 1\text{H}$, $J = 13.5\text{Hz}$), 6.07(s, $0.3 \times 1\text{H}$), 6.28(s, $0.7 \times 1\text{H}$), 6.32(s, $0.7 \times 1\text{H}$), 6.83(s, $0.3 \times 1\text{H}$), 6.86(s, $0.3 \times 1\text{H}$), 7.10(s, $0.7 \times 1\text{H}$), 7.44(s, $0.3 \times 1\text{H}$), 7.47(s, $0.7 \times 1\text{H}$), 7.60(d, $0.7 \times 2\text{H}$, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.61(d, $0.3 \times 2\text{H}$, $J = 8.6\text{Hz}$), 8.24(d, 2H, $J = 8.6\text{Hz}$),

[0478] 步骤 5: (5R), (6Z)-6-(7-甲基-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂-二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸钠盐和 (5R),

(6E)-6-(7-甲基-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂-二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸钠盐

[0479] 将 (5R,6RS)-6-[乙酰氧基-(7-甲基-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-甲基]-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂-二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸 4-硝基苄基酯 (481mg) 溶于 THF (6.7mL) 和乙腈 (3.1mL) 中。刚刚活化好的锌粉 (1.92g) 与 0.5M 的磷酸盐缓冲液 (pH 6.5, 9.9mL) 一起快速加入。反应器用金箔罩住, 避免光照。反应混合物在室温下剧烈搅拌 2 小时。反应溶液与乙酸乙酯混合, 通过硅藻土衬垫进行过滤。衬垫用水洗涤, 分离水层。将水层冷却至 3℃, 加入 1M 的 NaOH, 将 pH 调节至 8.0。在 35℃ 下, 在高真空中, 浓缩混合物, 接着进行冷冻干燥。残余物通过制备 HPLC (Inertsil ODS-2, GL Science Inc., 10x 250mm, 0.05mol/L 的磷酸盐缓冲液 (pH7.1): CH₃CN = 93 : 7, 4.0mL/分钟) 进行分离。将分离的组分 (5R), (6Z)-6-(7-甲基-6-氧代-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸钠盐和 (5R), (6E)-6-(7-甲基-6-氧代-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸钠盐冷却至 3℃, 加入 1M 的 NaOH, 将 pH 分别调节至 8.0。在 35℃ 下, 在高真空中, 浓缩每个溶液。每个浓缩物用 DiaionHP-21 (60mL, Mitsubishi Kasei Co.Ltd.) 树脂柱进行层析。吸附后, 柱子先用水进行洗脱, 接着用 5% 的乙腈-水进行洗脱。在 35℃ 下, 在高真空中, 将合并的组分进行浓缩, 冷冻干燥, 分别得到黄色无定形固体形式的标题化合物 (5R), (6Z)-6-(7-甲基-6-氧代-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸钠盐 (125mg, 44.4%, mp 115-117℃ (分解)) 和化合物 (5R), (6E)-6-(7-甲基-6-氧代-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸钠盐 (19mg, 6.7%)。

[0480] 化合物 (5R), (6Z)-6-(7-甲基-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂-二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸钠盐;

[0481] ¹H NMR (δ, D₂O) 2.99 (s, 3H), 4.54 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 6.38 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.30 (s, 1H)。

[0482] 化合物 (5R), (6E)-6-(7-甲基-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂-二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸钠盐;

[0483] ¹H NMR (δ, D₂O) 2.94 (s, 3H), 4.45 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 6.22 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.69 (s, 1H)。

[0484] 实施例 11

[0485] (5R) (6Z)-6-(6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噻嗪-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸, 钠盐的制备:

[0486] 步骤 1: (3R)-硫代吗啉-3-羧酸

[0487] 以与 Shiraiwa 等人 (Biosci. Biotechnol. Biochem. 1998, 62, 2382-2387) 相同的方法制备标题化合物。

[0488] 步骤 2: 3-氧代-3a,4,6,7-四氢-3H-2-氧杂-5-硫杂-1-氮杂-7a-azonioindenide

[0489] 在 0℃ 下, 在氮气氛围中, 将 NaNO₂ (3.14g) 加入到 1mol/L 的 (3R)-硫代吗啉-3-羧

酸 (4.96g) 的 HCl (33.7mL) 溶液中, 搅拌 0.5 小时。溶液用 CHCl_3 (5 次) 萃取, 有机层用盐水洗涤。混合物在 MgSO_4 中干燥, 在减压下浓缩, 得到粗的 (3R)-4- 亚硝基硫代吗啉-3- 羧酸, 为浅黄色晶体。

[0490] 在 0°C 下, 在氮气氛围中, 将三氟醋酐 (7.07g) 加入到粗的 (3R)-4- 亚硝基硫代吗啉-3- 羧酸的 THF (169mL) 溶液中, 并在 0°C 搅拌 3 小时, 接着在室温下搅拌 17 小时。溶液在减压下进行浓缩。残余物用硅胶柱层析进行提纯, 柱子用正己烷-AcOEt (1/1-0/1) 进行洗脱。得到浅褐色晶体形式的标题化合物 (3.41g, 64%)。

[0491] ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.15 (t, 2H, $J = 5.5\text{Hz}$), 3.71 (s, 2H), 4.54 (t, 2H, $J = 5.5\text{Hz}$)。

[0492] 步骤 3: 6,7- 二氢-4H- 吡唑并 [5,1-c] [1,4] 噻嗪-2- 羧酸乙酯

[0493] 将丙炔酸乙酯 (2.33g) 加入到 3- 氧代-3a,4,6,7- 四氢-3H-2- 氧杂-5- 硫杂-1- 氮杂-7a-azonioindenide (3.41g) 的邻二甲苯 (72mL) 溶液中, 回流 15 小时。溶液在减压下进行浓缩。残余物进行硅胶柱层析, 柱子用正己烷-AcOEt (2/1-1/1) 进行洗脱。得到黄色油形式的标题化合物 (3.13g, 68%), 和另一个不需要的区域异构体是黄色油形式的 6,7- 二氢-4H- 吡唑并 [5,1-c] [1,4] 噻嗪-3- 羧酸乙酯 (556mg, 12%)。

[0494] ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.31 (t, 3H, $J = 7.1\text{Hz}$), 3.04 (t, 2H, $J = 5.7\text{Hz}$), 3.81 (s, 2H), 4.32 (q, 2H, $J = 7.1\text{Hz}$), 4.40 (t, 2H, $J = 5.7\text{Hz}$), 6.54 (s, 1H)。

[0495] 步骤 4: (6,7- 二氢-4H- 吡唑并 [5,1-c] [1,4] 噻嗪-2- 基) 甲醇

[0496] 在室温下, 在氮气氛围中, 将 LiBH_4 (90% 的浓度) (536mg) 和 MeOH (0.9mL) 加入到 6,7- 二氢-4H- 吡唑并 [5,1-c] [1,4] 噻嗪-2- 羧酸乙酯 (3.13g) 的 THF (59mL) 溶液中, 在 40°C 搅拌 3 小时。混合物用 pH 为 1 的 1mol/L 的 HCl 熄灭, 接着在室温下搅拌 1 小时。向该溶液中加入固体 K_2CO_3 , 调节 pH 至 8, 混合物用 AcOEt 萃取。将有机层在 K_2CO_3 中进行干燥, 然后过滤。在减压下浓缩滤液, 获得标题化合物, 是一种浅黄色油 (2.51, 定量)。

[0497] ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.58 (br, 1H), 3.07 (t, 2H, $J = 5.7\text{Hz}$), 3.84 (s, 2H), 4.33 (t, 2H, $J = 5.7\text{Hz}$), 4.63 (d, 2H, $J = 3.9\text{Hz}$), 6.05 (s, 1H)。

[0498] 步骤 5: 6,7- 二氢-4H- 吡唑并 [5,1-c] [1,4] 噻嗪-2- 甲醛

[0499] 在氮气氛围中, 将 MnO_2 (活化过) (11.46g) 加入到 (6,7- 二氢-4H- 吡唑并 [5,1-c] [1,4] 噻嗪-2- 基) 甲醇 (2.31g) 的 CHCl_3 (135mL) 溶液中, 回流 1 小时。反应混合物通过硅藻土衬垫进行过滤。滤液在减压下进行浓缩。残余物进行硅胶柱层析, 柱子用正己烷-AcOEt (1/1) 进行洗脱。得到浅黄色晶体形式的标题化合物 (1.78g, 78%)。

[0500] ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.15 (t, 2H, $J = 5.8\text{Hz}$), 3.90 (s, 2H), 4.48 (t, 2H, $J = 5.8\text{Hz}$), 6.58 (s, 1H), 9.92 (s, 1H)。

[0501] 步骤 6: (5R) (6Z)-6- (6,7- 二氢-4H- 吡唑并 [5,1-c] [1,4] 噻嗪-2- 基亚甲基)-7- 氧代-4- 硫杂-1- 氮杂双环 [3.2.0] 庚-2- 烯-2- 羧酸, 钠盐

[0502] 在室温下, 在氮气氛围中, 将 6,7- 二氢-4H- 吡唑并 [5,1-c] [1,4] 噻嗪-2- 甲醛 (841mg) 加入到无水 MgBr_2 (1.88g) 的干燥乙腈 (39mL) 溶液中。将 (5R,6S)-6- 溴-7- 氧代-4- 硫杂-1- 氮杂-二环 [3.2.0] 庚-2- 烯-2- 羧酸 4- 硝基苄基酯 (99.7% 的浓度) (1.93g) 的干燥 THF 溶液 (39mL) 加入到该混合物中, 冷却至 -20°C , 接着一次性加入 Et_3N (2.79mL)。反应器用铝箔罩住, 避免光照。反应混合物在 -20°C 下搅拌 3 小时, 然后用乙酸酐 (0.94mL) 和 DMAP (61mg) 一次性处理。反应混合物温热至 0°C 并在 0°C 下搅拌 17 小

时。混合物用乙酸乙酯稀释,并用5%的柠檬酸水溶液、饱和碳酸氢钠、水和盐水洗涤。有机层在 MgSO_4 中进行干燥,然后过滤。滤液在减压下进行浓缩。

[0503] 将残余物溶于 THF (83mL) 和乙腈 (39mL) 中。刚刚活化好的锌粉 (7.72g) 与 0.5M 磷酸盐缓冲液 (pH 6.5, 122mL) 一起快速加入。反应器用铝箔罩住,避免光照。反应混合物在室温下剧烈搅拌 1.5 小时。反应混合物通过硅藻土衬垫进行过滤。滤液用乙酸乙酯洗涤,分离水层。将水层冷却至 3°C , 加入 1M 的 NaOH, 将 pH 调节至 8.0。在 35°C 下,在高真空中,浓缩混合物。浓缩物用 DiaionHP-21 (150mL, Mitsubishi Kasei Co.Ltd.) 树脂柱进行层析。吸附后,柱子用 $\text{H}_2\text{O}-\text{MeCN}$ (1/0-85/15) 进行洗脱。在 35°C 下,在高真空中,将合并的组分进行浓缩,冷冻干燥,得到黄色无定形固体形式的标题化合物 (371mg, 22%, pH 8.0)。

[0504] Mp 190°C (分解); ^1H NMR (D_2O) δ 3.03 (t, 2H, $J = 5.7\text{Hz}$), 3.75 (s, 2H), 4.22 (t, 2H, $J = 5.7\text{Hz}$), 6.07 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.89 (s, 1H)。

[0505] 实施例 12

[0506] (5R) (6Z) -7-氧代-6-(4H-5-硫杂-1,6a-二氮杂并环戊二烯-2-基亚甲基)-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸,钠盐的制备

[0507] 步骤 1: 3-氧代-3a,4-二氢-3H,6H-2-氧杂-5-硫杂-1-氮杂-6A-azonio-3A-pentalenide

[0508] 在 0°C 下,在氮气氛围中,将浓 HCl (15mL) 和 NaNO_2 (16.6g) 加入到 L-硫代脯氨酸 (24.3g) 的 H_2O (166mL) 溶液中,搅拌 2 小时。溶液用 CH_2Cl_2 萃取,有机层在 MgSO_4 中干燥,在减压浓缩,得到黄色固体形式的粗的 N-亚硝基衍生物。

[0509] 在 0°C 下,在氮气氛围中,将三氟醋酐 (5.0mL) 加入到粗的 N-亚硝基硫代脯氨酸的 THF (350mL) 溶液中,在 0°C 搅拌 5 小时。溶液在减压下进行浓缩。残余物进行硅胶柱层析,柱子用正己烷-AcOEt (1 : 1) 进行洗脱。得到浅褐色固体形式的标题化合物 (4.0g, 15.1%)。

[0510] ^1H NMR (CDCl_3) : δ 4.04 (t, 2H, $J = 1.7\text{Hz}$), 5.40 (t, 2H, $J = 1.7\text{Hz}$)。

[0511] 步骤 2: 4H-5-硫杂-1,6a-二氮杂并环戊二烯-2-羧酸乙酯

[0512] 在氮气氛围中,将丙炔酸乙酯 (3.1mL) 加入到 3-氧代-3a,4-二氢-3H,6H-2-氧杂-5-硫杂-1-氮杂-6a-azonio-3a-pentalenide (4.0g) 的邻二甲苯 (130mL) 溶液中,接着回流 19 小时。将溶液冷却至室温,并在减压下进行浓缩。残余物进行硅胶柱层析,柱子用正己烷: AcOEt (4/1) 进行洗脱。得到黄色固体形式的标题化合物 (2.7g, 49.3%), 和浅黄色晶体形式的 4H-5-硫杂-1,6a-二氮杂并环戊二烯-3-羧酸乙酯 (1.2g, 21.7%)。

[0513] ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.40 (t, 3H, $J = 7.1\text{Hz}$), 4.11 (d, 2H, $J = 2.1\text{Hz}$), 4.40 (q, 2H, $J = 7.1\text{Hz}$), 5.24 (t, 2H, $J = 1.6\text{Hz}$), 6.61 (s, 1H)。

[0514] 步骤 3: (4H-5-硫杂-1,6a-二氮杂并环戊二烯-2-基) 甲醇

[0515] 在室温下,在氮气氛围中,将 LiBH_4 (90% 的浓度) (459mg) 加入到 4H-5-硫杂-1,6a-二氮杂并环戊二烯-2-羧酸乙酯 (2.5g) 和 MeOH (0.77mL) 的乙醚 (126mL) 溶液中,然后回流 1.5 小时。混合物用 1mol/L 的 HCl (25mL) 熄灭,在室温下搅拌 1 小时。混合物用饱和碳酸氢钠溶液中和,分离。水层用二氯甲烷 (10x 25mL) 萃取。有机层在 MgSO_4 中进行干燥,然后过滤。滤液在减压下进行浓缩。残余物进行硅胶柱层析,然后柱子用 AcOEt 洗脱。得到浅黄色固体形式的标题化合物 (1.7g, 87.9%)。

[0516] ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.95 (t, 1H, $J = 5.6\text{Hz}$), 4.07 (s, 2H), 4.62 (d, 2H, $J = 5.1\text{Hz}$),

5.13(t, 1H, J = 1.6Hz), 6.04(s, 1H).

[0517] 步骤4: 4H-5- 硫杂 -1,6a- 二氮杂并环戊二烯 -2- 甲醛

[0518] 在 -78℃ 下, 将二甲亚砜 (2.2mL) 的干燥二氯甲烷 (8mL) 溶液滴加到草酰氯 (2.0mL) 的干燥二氯甲烷 (110mL) 溶液中。反应混合物在相同的温下搅拌 15 分钟。在 -78℃ 下, 将 (4H-5- 硫杂 -1,6a- 二氮杂并环戊二烯 -2- 基) 甲醇 (1.7g) 的干燥二氯甲烷 (40mL) 溶液滴加到反应混合物中, 继续搅拌额外的 15 分钟。反应混合物温热至 -45℃ 并搅拌 1 小时。滴加三乙胺 (11.3mL), 反应混合物温热至 0℃。20 分钟后, 加入饱和氯化铵溶液 (50mL) 和水 (100mL), 然后分离。水层用 AcOEt (3x150mL) 萃取。合并的有机层用水 (200mL) 和盐水 (200mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 然后过滤。滤液在减压下进行浓缩。残余物进行硅胶柱层析, 柱子用正己烷 -AcOEt (1 : 1) 进行洗脱。得到浅黄色固体形式的标题化合物 (1.7g, 定量)。

[0519] ¹H NMR(CDCl₃) δ 4.13(s, 2H), 5.26(d, 2H, J = 1.4Hz), 6.59(s, 1H), 9.90(s, 1H).

[0520] 步骤5: (5R) (6Z) -7- 氧代 -6-(4H-5- 硫杂 -1,6a- 二氮杂并环戊二烯 -2- 基亚甲基) -4- 硫杂 -1- 氮杂双环 [3.2.0] 庚 -2- 烯 -2- 羧酸, 钠盐

[0521] 在室温下, 在氮气氛围中, 将 4H-5- 硫杂 -1,6a- 二氮杂并环戊二烯 -2- 甲醛 (1.7g) 的干燥乙腈 (92mL) 溶液加入到 MgBr₂ (5.0g) 的干燥乙腈 (92mL) 溶液中, 然后将该混合物搅拌 10 分钟。加入 p- 硝基苄基 (5R, 6S) -6- 溴代表霉烯 -3- 羧酸酯 (4.3g) 的干燥 THF (184mL) 溶液, 接着将混合物冷却至 -20℃, 然后一次性加入三乙胺 (7.4mL)。反应器用金箔罩住, 避免光照。反应混合物在 -20℃ 下搅拌 3 小时, 然后用 4,4- 二甲氨基吡啶 (138mg) 和乙酸酐 (2.1mL) 一次性处理。反应混合物温热至 0℃ 并在 0℃ 下搅拌 15 小时。向反应混合物中加入 1mol/L 的柠檬酸水溶液 (1000mL), 水层用乙酸乙酯 (3x400mL) 萃取。合并的有机层用水、饱和碳酸氢钠和盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 然后过滤。将滤液在减压下进行浓缩, 得到粗的 (5R) -6-[乙酰氧基 -(4H-5- 硫杂 -1,6a- 二氮杂并环戊二烯 -2- 基) 甲基] -6- 溴 -7- 氧代 -4- 硫杂 -1- 氮杂双环 [3.2.0] 庚 -2- 烯 -2- 羧酸 p- 硝基苄基酯, 为褐色无定形固体。

[0522] 将刚刚活化好的锌粉 (19.3g) 与 0.5mol/L 的磷酸盐缓冲液 (pH 6.5, 100mL) 一起快速地加入到粗的 (5R) -6-[乙酰氧基 -(4H-5- 硫杂 -1,6a- 二氮杂并环戊二烯 -2- 基) 甲基] -6- 溴 -7- 氧代 -4- 硫杂 -1- 氮杂双环 [3.2.0] 庚 -2- 烯 -2- 羧酸 p- 硝基苄基酯的 THF (100mL) 溶液中。反应器用金箔罩住, 避免光照。反应混合物在室温下剧烈搅拌 2.5 小时。反应溶液通过硅藻土衬垫进行过滤, 用水 (200mL) 和正丁醇 (200mL) 洗涤衬垫。水层分离, 有机层用 0.5mol/L 的磷酸盐缓冲液 (pH 6.5, 2x50mL) 萃取。将合并的水层浓缩至 90g, 加入 1mol/L 的 NaOH 调节 pH 至 8.0, 然后使用 DiaionHP-21 树脂 (180mL, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.) 进行柱层析。吸附后, 柱子先用水进行洗脱, 接着用 15% 的乙腈水溶液进行洗脱。在 35℃ 下, 在高真空中, 将合并的组分进行浓缩, 冷冻干燥, 得到黄色无定形固体形式的标题化合物 (634mg, 17.4%, pH 7.25)。

[0523] Mp 150℃ (分解); ¹H NMR(D₂O) δ 4.00(s, 2H), 5.09(s, 2H), 6.14(s, 1H), 6.36(s, 1H), 6.91(s, 1H), 6.92(s, 1H); IR(KBr) 3381, 1752, 1683, 1600, 1558cm⁻¹; λ^{max}(H₂O) 292, 196nm.

[0524] 实施例 13

[0525] (5R) (6Z) -6-(7H- 咪唑并 [1,2-c] 噻唑 -2- 基亚甲基) -7- 氧代 -4- 硫杂 -1- 氮杂

双环 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸, 钠盐的制备[0526] 步骤 1: 噻唑烷-4-酮

[0527] 以与 Marvin M. 和 Allen R. harkness (Tetrahedron. Letters. 1994, 35, 6971-6974) 相同的方法制备标题化合物。

[0528] 步骤 2: 噻唑烷-4-硫酮

[0529] 将拉韦松试剂 (33.5g) 加入到噻唑烷-4-酮 (14.2g) 在干燥 THF (690mL) 中的溶液中, 反应混合物回流 2 小时。将反应混合物冷却至室温, 并在减压下进行浓缩。在室温下, 将残余物与 CHCl_3 : MeOH = 7 : 3 的溶液 (65mL) 一同研磨 30 分钟。滤出沉淀, 用 CHCl_3 : 正己烷 = 7 : 3 的溶液 (15mL) 洗涤, 在真空中干燥。得到浅黄色粉末形式的噻唑烷-4-硫酮 (10.7g, 65%)。

[0530] ^1H NMR (CDCl_3) δ 4.08 (s, 2H), 4.70 (s, 2H)。

[0531] 步骤 3: 4-甲硫基-2,5-二氢-噻唑

[0532] 将碘甲烷 (28.4g) 加入到噻唑烷-4-硫酮 (9.5g) 在氯仿 (400mL) 中的沸腾溶液中, 反应混合物回流 1.5 小时。以 30-60 分钟的时间间隔, 分五批, 将额外的碘甲烷 (56.8g) 加入到反应混合物中。回流额外的 1 小时后, 将反应混合物冷却至室温。然后, 加入 10% 的碳酸钾水溶液 (200mL), 并在室温下搅拌 15 分钟。分离有机层后, 水层用 CHCl_3 (100mLx3) 萃取。合并有机层, 在 MgSO_4 中干燥, 然后过滤。滤液在减压下进行浓缩, 在真空中干燥。干燥后, 得到褐色油形式的标题化合物 (11.0g, 定量)。

[0533] ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.51 (s, 3H), 3.91 (t, 2H, $J = 3.5\text{Hz}$), 5.21 (t, 2H, $J = 3.5\text{Hz}$)。

[0534] 步骤 4: 噻唑烷-4-亚基胺

[0535] 将 4-甲硫基-2,5-二氢噻唑 (10.7g) 和氯化铵 (6.4g) 在无水乙醇 (400mL) 中的混合物回流 27.5 小时。将反应混合物冷却至室温, 并在减压下进行蒸发。将残余物溶于氯仿 (300mL) 和 10% 的碳酸钾水溶液 (200mL) 中, 然后在室温下搅拌 20 分钟。分离有机层后, 水层用氯仿 (100mLx5) 萃取。合并有机层, 在 MgSO_4 中干燥, 然后过滤。滤液在减压下浓缩, 在真空中干燥, 得到褐色固体形式的粗的噻唑烷-4-亚基胺 (5.5g), 它包含副产物一种乙氧基衍生物和初始物质 4-甲硫基-2,5-二氢噻唑。通过 ^1H -NMR 测得这三种化合物的比例分别为 61 : 34 : 5。

[0536] ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.75 (t, 2H, $J = 2.8\text{Hz}$), 4.97 (t, 2H, $J = 2.9\text{Hz}$)。

[0537] 步骤 5: 7H-咪唑并 [1,2-c] 噻唑-2-甲醛

[0538] 在室温下, 将 2-溴-3-异丙氧基丙烯醛 (6.9g) 在干燥乙腈 (326mL) 中的溶液加入到粗的噻唑烷-4-亚基胺 (3.3g) 在干燥乙腈 (326mL) 中的溶液中。反应混合物在室温下搅拌 19.5 小时, 加入三乙胺 (4.9mL), 然后回流 2 小时。将反应混合物冷却至室温, 然后在减压下进行蒸发。将残余物溶于二氯甲烷 (300mL) 中, 并用 50% 的碳酸钾水溶液 (20g) 洗涤。过滤和分离后, 水层用二氯甲烷 (50mL x4) 萃取。合并有机层, 在 MgSO_4 中干燥, 然后过滤。滤液在减压下进行蒸发。残余物进行硅胶柱层析, 用 CHCl_3 -MeOH (100 : 3) 洗脱, 得到褐色固体形式的粗的 7H-咪唑并 [1,2-c] 噻唑-2-甲醛。在 0°C 下, 将粗产物用 CHCl_3 -正己烷 (第一次 : 30 : 5, 第二次 : 30 : 60) 进行两次重结晶, 得到浅褐色晶体形式的所需的醛 (收率 : 1.84g, 15%)。

[0539] ^1H NMR (CDCl_3) δ 4.09 (t, 2H, $J = 1.3\text{Hz}$), 5.08 (t, 2H, $J = 1.2\text{Hz}$), 7.63 (s, 1H),

9. 81 (s, 1H).

[0540] 步骤 6 : (5R) (6Z) -6-(7H-咪唑并 [1,2-c] 噻唑 -2-基亚甲基) -7-氧代 -4-硫杂 -1-氮杂双环 [3.2.0] 庚 -2-烯 -2-羧酸, 钠盐

[0541] 在室温下, 在氮气中, 将 7H-咪唑并 [1,2-c] 噻唑 -2-甲醛 (841mg) 加入到无水 MgBr_2 (2.93g) 的干燥乙腈 (116mL) 的溶液中。将 (5R,6S) -6-溴 -7-氧代 -4-硫杂 -1-氮杂 -二环 [3.2.0] 庚 -2-烯 -2-羧酸 4-硝基苄基酯 (99.7% 的浓度) (2.51g) 的干燥 THF 溶液 (116mL) 加入到该混合物中, 冷却至 -20°C , 接着一次性加入 Et_3N (2.20mL)。反应器用金箔罩住, 避免光照。反应混合物在 -20°C 下搅拌 4 小时, 然后用乙酸酐 (1.26mL) 和 DMAP (160mg) 一次性处理。反应混合物温热至 0°C 并在 0°C 下搅拌 15 小时。混合物用乙酸乙酯稀释, 并用 5% 的柠檬酸水溶液、饱和碳酸氢钠、水和盐水洗涤。有机层在 MgSO_4 中进行干燥, 然后过滤。滤液在减压下进行浓缩。

[0542] 将残余物溶于 THF (53mL) 和乙腈 (25mL) 中。刚刚活化好的锌粉 (15.1g) 与 0.5M 的磷酸盐缓冲液 (pH 6.5, 78mL) 一起加入到混合物中。反应器用金箔罩住, 避免光照。反应混合物在室温下剧烈搅拌 1.5 小时。反应混合物通过硅藻土衬垫进行过滤。滤液用乙酸乙酯洗涤, 分离水层。将水层冷却至 3°C , 加入 1M 的 NaOH, 将 pH 调节至 8.0。在 35°C 下, 在高真空中, 浓缩混合物。浓缩物用 DiaionHP-21 (321mL, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.) 树脂柱进行层析。吸附后, 柱子用 H_2O -MeCN (1/0-9/1) 进行洗脱。在 35°C 下, 在高真空中, 将合并的组分进行浓缩, 冷冻干燥, 得到黄色无定形固体形式的标题化合物 (1.1, 51%, pH 7.5)。

[0543] Mp 145°C (分解); ^1H NMR (D_2O) δ 3.85 (s, 2H), 4.88 (s, 2H), 6.32 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.27 (s, 1H)。

[0544] 实施例 14

[0545] (5R,6Z) -7-氧代 -6-[(4-氧代 -6,7-二氢 -4H-吡唑并 [5,1-c] [1,4] 噁嗪 -2-基) 亚甲基] -4-硫杂 -1-氮杂双环 [3.2.0] 庚 -2-烯 -2-羧酸的制备

[0546] 步骤 1 : 二乙基 1-(2-{[叔丁基 (二甲基) 甲硅烷基] 氧基} 乙基) -1H-吡唑 -3,5-二羧酸酯

[0547] 在氮气中, 向二乙基 3,5-吡唑二羧酸酯 (2.17g, 10mmol) 在乙腈 (10mL) 中的溶液中加入碳酸钾 (2.07g, 15mmol) 和 2-溴代乙氧基 -叔丁基二甲基硅烷 (2.90g, 12mmol)。混合物在回流下搅拌反应 18 小时。然后, 将混合物冷却至室温, 用乙酸乙酯 (20mL) 稀释, 然后通过酸式硅酸镁过滤。滤垫用 2x 10mL 的乙酸乙酯洗涤, 将合并的滤液进行蒸发。将残余物溶于己烷中, 并将其通过硅胶柱 (70g)。用己烷 (100mL) 洗脱后, 柱子用乙酸乙酯洗脱。蒸发乙酸乙酯洗脱液, 得到 3.71g 无色油; MS m/e 371 (MH^+)。

[0548] 步骤 2 : 1-(2-{[叔丁基 (二甲基) 甲硅烷基] 氧基} 乙基) -1H-吡唑 -3,5-二甲醇

[0549] 在 0°C 下, 在氮气中, 将 12mL、1.0M 的二异丁基氢化铝在二氯甲烷中的溶液加入到二乙基 1-(2-{[叔丁基 (二甲基) 甲硅烷基] 氧基} 乙基) -1H-吡唑 -3,5-二羧酸酯 (0.74g, 2mmol) 在二氯甲烷 (8mL) 中的溶液中。在 0°C 搅拌 0.5 小时后, 将混合物在 0.5 小时内温热至室温。然后, 用 15mL 饱和氯化铵溶液熄灭混合物, 并用乙酸乙酯萃取。有机萃取液用盐水洗涤, 在无水硫酸钠中干燥, 蒸发, 得到 0.44g 白色固体; mp $82-83^\circ\text{C}$; MS m/e 287 (MH^+)。

[0550] 步骤 3 : 1-(2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醛

[0551] 向搅拌下的 1-(2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醇 (1.18g, 4mmol) 在二氯甲烷 (20ml) 中的溶液中加入 4-甲基吗啉-N-氧化物 (2.89g, 24mmol) 和分子筛 4A (4g)。反应混合物在室温下搅拌 10 分钟。然后用 peruthenate 四丙铵 (0.15g, 0.4mmol) 处理。继续搅拌 2 小时。浓缩该二氯甲烷溶液, 用乙醚 (40ml) 稀释。混合物通过硅胶 (40g) 衬垫过滤, 过滤衬垫用 2x 20ml 乙醚洗涤。合并的洗脱液用 1N 的 HCl 和盐水洗涤, 在无水硫酸钠中干燥, 蒸发后得到 0.79g 白色固体; mp 63-64°C; MS m/e 283 (MH⁺)。

[0552] 步骤 4 : 4-氧代-6,7-二氢-4H-吡唑并-[5,1-c][1,4]噁嗪-2-甲醛

[0553] 在 0°C 下, 将 6.68ml、1.0M 的氟化四丁基铵在 THF 中的溶液加入到 1-(2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲醛 (1.02g, 6.07mmol) 在 THF (30ml) 中的溶液中。搅拌 1 小时后, 混合物用 10ml 的饱和氯化铵溶液处理, 并用乙酸乙酯萃取。有机溶液用盐水洗涤, 在无水硫酸钠中干燥, 通过酸式硅酸镁过滤并蒸发。用己烷洗涤该粗胶, 在真空中干燥, 然后将其溶于二氯甲烷 (20ml) 中。向这种溶液中加入 4-甲基吗啉-N-氧化物 (2.89g, 24mmol) 和分子筛 4A (6g)。反应混合物在室温下搅拌 10 分钟。然后用 peruthenate 四丙铵 (0.11g, 0.3mmol) 处理。继续搅拌 2 小时。浓缩二氯甲烷溶液, 用乙酸乙酯 (40ml) 稀释。混合物通过硅胶 (40g) 衬垫过滤, 衬垫用乙酸乙酯 (2x20ml) 洗涤。合并的洗脱液用 1N 的 HCl 和盐水洗涤, 在无水硫酸钠中干燥, 蒸发, 得到 0.30g 白色固体; mp 135-136°C; MS m/e 167 (MH⁺)。

[0554] 步骤 5 : 4-硝基苄基 (5R)-6-[(乙酰氧基)(4-氧代-6,7-二氢-4H-吡唑并 [5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)甲基]-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环 [3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸酯

[0555] 在室温下, 在氮气中, 搅拌下向 MgBr₂ (0.46g, 2.52mmol) 在乙腈 (13ml) 中的溶液中加入 4-氧代-6,7-二氢-4H-吡唑并 [5,1-c][1,4]噁嗪-2-甲醛 (0.14g, 0.84mmol)。然后, 加入 (5R,6S)-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂二环 [3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸 4-硝基苄基酯 (0.32g, 0.84mmole) 在干燥 THF (13ml) 中的溶液, 混合物冷却至 -20°C。向其中加入三乙胺 (0.35ml, 2.52mmol), 在 -20°C 下, 在黑暗中, 将混合物搅拌 4 小时。然后, 混合物用乙酸酐 (0.2ml, 2.0mmol) 和 4-N,N-二甲基氨基吡啶 (12mg, 0.1mmol) 处理, 并在 0°C 下保持 18 小时。混合物进行浓缩, 将残余物溶于乙酸乙酯中。乙酸乙酯溶液用 5% 的柠檬酸、饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤, 在无水硫酸钠中干燥, 然后蒸发。粗物质用硅胶 (EtOAc-CH₂Cl₂/1 : 5) 进行色谱分离, 得到 0.27g 的一种灰白色的固体; mp 107-110°C; MS m/e 595 (MH⁺)。

[0556] 步骤 6 : (5R,6Z)-7-氧代-6-[(4-氧代-6,7-二氢-4H-吡唑并 [5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)亚甲基]-4-硫杂-1-氮杂双环 [3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸

[0557] 在氮气下, 向 4-硝基苄基 (5R)-6-[(乙酰氧基)(4-氧代-6,7-二氢-4H-吡唑并 [5,1-c][1,4]噁嗪-2-基)甲基]-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环 [3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸酯 (0.22g, 0.37mmol) 在 THF (15ml) 中的溶液中加入 15ml 的磷酸盐缓冲液 (0.5M, pH 6.5) 和 80mg 的 10% 的钯/C。混合物在 40-50psi 下氢化 3 小时, 然后通过

硅藻土过滤。用 THF 洗涤滤垫,滤液用乙酸乙酯萃取。有机萃取液在无水硫酸钠中干燥,蒸发。用乙醚洗涤残余物,得到 0.07g 黄色固体;MS m/e 320 (MH⁺);

[0558] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 4.55-4.57 (m, 2H), 4.76-4.80 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.76 (s, 1H)。

[0559] 实施例 15

[0560] 6-(6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡喃-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂-二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸的制备

[0561] 步骤 1:6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡喃-2-甲醛的制备

[0562] 在 3 分钟内,将 POCl₃ (3.83ml, 50mmol) 滴加到冰冷却的 DMF (3.85ml, 50mmol) 中。加入 DCM (20ml), 当反应介质出现糊状时, 除去冰浴。反应在 23°C 保持 2 小时。然后, 在此将反应冷却至 0°C。然后, 在 3 分钟内, 滴加在 10ml DCM 中的 4H-吡喃-4-酮 (5g, 50mmol)。反应在 0°C 保持 2 小时。将混合物倾倒在冰和醋酸钠溶液上, 用 DCM (2x 200) 萃取。合并的有机层在 MgSO₄ 中干燥。滤出干燥剂, 浓缩, 得到 5.0 克产物。将化合物溶于 DCM (200ml) 中, 加入 6.0 克乙基 2-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]噻喃-2-甲醛-乙酸酯和 10ml TEA。混合物回流 18 小时。然后, 用水洗涤, 在硫酸镁中干燥。然后, 过滤, 浓缩, 用进行快速色谱分离 (20 乙酸乙酯在己烷中), 将收集到的物质溶于 100ml THF 中, 注入 LAH (150ml, 0.5M 在 THF 中) 并在 23°C 下保持 10 分钟。然后, 回流 18 小时。在 23°C 下, 加入水和 1N 的 HCl 熄灭混合物。用乙酸乙酯 (2x 200mL) 萃取, 合并的有机层在硫酸镁中干燥。过滤, 浓缩, 得到 2.3 克产物。将粗物质溶于 DCM (300mL) 中, 向其中加入二氧化锰 (15g)。反应在 23°C 进行 0.5 小时。然后, 每半小时后, 加入 2x 15 克的氧化剂。然后, 物质通过硅藻土衬垫进行过滤, 浓缩。快速色谱分离后, 得到 1.206 克 (14% 收率) 的油状产物。

[0563] ¹H-NMR: δ 9.84 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.00 (t, 2H, J = 5.6Hz), 2.96 (t, 2H, J = 5.6Hz); MS: 169.1 (M+H)

[0564] 步骤 2:6-(6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡喃-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂-二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸的制备

[0565] 在 N₂ 氛下, 将 6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡喃-2-甲醛 (336mg, 2mmol) 溶于 20ml 乙腈中, 然后向其中加入溴化镁 (516mg, 2mmol)。混合物在 23°C 搅拌半小时。然后, 一次性加入在 20ml THF 中的 6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸 4-硝基苄基酯 (770mg, 2mmol), 立即将混合物冷却至 -20°C, 然后加入三乙胺 (1ml), 混合物在 -20°C 下搅拌三小时。然后, 加入乙酸酐 (0.4ml), 混合物在 0°C 下搅拌 18 小时。然后, 反应介质用 400ml 乙酸乙酯稀释, 用 100ml 15% 的柠檬酸、100ml 饱和碳酸氢钠和 100ml 盐水洗涤。然后, 有机层在硫酸镁中干燥, 过滤, 浓缩。使用在己烷中的 20% 的乙酸乙酯进行快速色谱分离, 得到 491mg (41%) 产物。然后, 将此产物溶于 15ml THF 和 15ml 磷酸盐缓冲液水溶液 (pH = 6.5) 中。然后, 用 0.5 克 10% 的钯 / 炭, 在 45psi 氢气下对混合物进行氢化 1 小时。然后, 通过硅藻土衬垫过滤, 在真空中进行浓缩, 除去大部分 THF。然后, 将溶液冷却至 0°C, 用 1N 氢氧化钠碱化至 pH = 8。然后, 通过反相 HPLC, 使用 2 升水, 接着使用在水中的 5% 的乙腈进行提纯。在真空中浓缩除去水, 收集 100mg (38%) 产物; MP: > 250°C;

[0566] ¹H-NMR: δ 7.36 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.88 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.27 (m, 2H), 1.43 (t, 3H)

[0567] MS :320.3 (M-H)

[0568] 实施例 16

[0569] 6-(6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]硫代吡喃-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂-二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸的制备

[0570] 步骤 1:6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]硫代吡喃-2-甲醛的制备

[0571] 在 3 分钟内,将 POCl_3 (4.02ml, 43mmol) 滴加到冰冷却的 DMF (3.34ml, 43mmol) 中。加入 DCM (20ml), 当反应介质出现糊状时, 除去冰浴。反应在 23℃ 保持 2 小时。然后, 再次冷却至 0℃。然后, 在 3 分钟内, 滴加在 10ml DCM 中的 4H-硫代吡喃-4-酮 (5g, 43mmol)。反应在 0℃ 保持 2 小时。用 DCM (250ml) 稀释, 然后与冰一起用冷的 200ml 饱和醋酸钠水溶液洗涤。有机层在 MgSO_4 中干燥。滤出干燥剂, 浓缩, 使用在己烷中的 10% 的乙酸乙酯进行快速色谱分离, 得到 1.3g (8mmol) 产物。将化合物溶于 DCM (100ml) 中, 加入 1.2ml (11mmol) 2-巯基-乙酸乙酯和 1ml TEA。混合物回流 18 小时。然后, 用水洗涤, 在硫酸镁中干燥。过滤, 浓缩, 使用在己烷中的 20% 的乙酸乙酯进行快速色谱分离, 得到 1.1g (11% 的收率) 产物。

[0572] $^1\text{H-NMR}$: δ 6.68 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.04 (t, 2H, $J = 7.6\text{Hz}$), 2.91 (t, 2H, $J = 7.6\text{Hz}$). ; MS (EI) :185.99 (M+)

[0573] 加入 1.1g (4.8mmol) 6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]硫代吡喃-2-羧酸乙酯溶于 100ml THF 中, 加入 LAH (40ml, 0.5M 在 DMG 中), 反应在 23℃ 下保持 10 分钟。然后, 将反应回流 18 小时。在 23℃ 下, 用水 (10ml) 熄灭。对有机层进行淬析, 剩余部分用 20ml DCM 进行洗涤。合并的有机层在硫酸镁中干燥。过滤, 浓缩, 使用 10-20% 的乙酸乙酯进行快速色谱分离, 得到 940mg 粗产物。将此粗物质溶于 DCM (40ml) 中, 向其中加入二氧化锰 (2g)。反应在 23℃ 进行 0.5 小时。然后, 物质通过硅藻土衬垫进行过滤, 浓缩。快速色谱分离后, 得到 320mg (36% 收率) 的产物。

[0574] $^1\text{H-NMR}$: δ 9.82 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.15 (t, 2H, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.95 (t, 2H, $J = 7.2\text{Hz}$). ; MS (EI) :228.02 (M+)

[0575] 步骤 2:6-(6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]硫代吡喃-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂-二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸的制备

[0576] 在 N_2 氛下, 将 6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]硫代吡喃-2-甲醛 (320mg, 1.72mmol) 溶于 17ml 乙腈中, 然后向其中加入溴化镁醚合物 (450mg, 1.74mmol)。混合物在 23℃ 搅拌半小时。然后, 一次性加入在 17ml THF 中的 6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸 4-硝基苄基酯 (660mg, 1.72mmol), 立即将混合物冷却至 -20℃, 然后加入三乙胺 (1ml), 混合物在 -20℃ 下搅拌三小时。然后, 加入乙酸酐 (0.4ml), 混合物在 0℃ 下搅拌 18 小时。然后, 反应介质用 400ml 乙酸乙酯稀释, 用 100ml 5% 的柠檬酸、100ml 饱和碳酸氢钠和 100ml 盐水洗涤。然后, 有机层在硫酸镁中干燥, 过滤, 浓缩。使用在己烷中的 20% 的乙酸乙酯进行快速色谱分离, 得到 461mg (44%) 产物。然后, 将此产物溶于 20ml THF 和 20ml 磷酸盐缓冲液水溶液 ($\text{pH} = 6.5$) 中。然后, 用 0.5 克 10% 的钯/炭, 在 40psi 氢气下将混合物氢化 1.5 小时。然后, 通过硅藻土衬垫过滤, 在真空中浓缩, 除去大部分 THF。然后, 将该溶液冷却至 0℃, 用 1N 的氢氧化钠将溶液碱化至 $\text{pH} = 8$ 。然后, 通过反相 HPLC, 使用 2 升水, 接着使用在水中的 5% 的乙腈进行提纯。在真空中浓缩除去水, 收集 21mg (8.6%) 产物; MP: $> 250^\circ\text{C}$;

[0577] $^1\text{H-NMR}$: 7.34 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.93 (s, 2H), 2.50 (s, 2H). ;MS: 338.0 (M+H)

[0578] 实施例 17

[0579] 6-(5-甲基-4,5,6,7-四氢-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂-二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸的制备

[0580] 步骤 1: (5-甲基-4,5,6,7-四氢-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)-甲醇的制备

[0581] 将 6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-2,5-二羧酸二乙酯 (46g, 163mmol) 溶于 200ml THF 中。在 23°C 下, 向该溶液中加入 300ml 的 LAH (1M, THF)。然后, 在 23°C 搅拌 18 小时。用 10ml 水熄灭反应, 直接在硫酸钠中干燥。过滤, 浓缩, 得到 29.3 克 (160mmol, 98%) 粗产物。

[0582] $^1\text{H-NMR}$: 6.55 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.86 (t, 2H, $J = 5.6\text{Hz}$), 2.73 (t, 2H, $J = 5.6\text{Hz}$), 2.38 (s, 3H) ;MS: 184.0 (M+H)

[0583] 步骤 2: 5-甲基-4,5,6,7-四氢-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-甲醛的制备

[0584] 将在 5ml CH_2Cl_2 中的 DMSO (1.7ml, 24mmol) 冷却至 -50-60°C。然后, 在 50°C 下, 在 5 分钟内, 加入在 20ml DCM 中的草酰氯 (1ml, 11mmol)。混合物在 -50°C 保持 5 分钟, 然后在 50°C 下加入在 20ml DCM 中的 (5-甲基-4,5,6,7-四氢-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)-甲醇, 混合物在 50°C 下再搅拌 15 分钟。然后, 在 -50°C 下, 加入三乙胺 (7ml), 5 分钟后, 除去浴器, 让混合物自然温热至 23°C。用 100ml 水洗涤混合物, 然后用 100ml 乙酸乙酯萃取。合并的有机层在无水硫酸镁中干燥。过滤, 浓缩, 使用在乙酸乙酯中的 0-15% 的甲醇进行快速色谱分离, 得到 736mg (45% 的收率) 产物。

[0585] $^1\text{H-NMR}$: 9.81 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.00 (t, 2H, $J = 5.6\text{Hz}$), 2.91 (t, 2H, $J = 5.6\text{Hz}$), 2.51 (s, 3H) ;MS: 182.1 (M+H)

[0586] 步骤 3: 6-(5-甲基-4,5,6,7-四氢-噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂-二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸的制备

[0587] 将 2-甲酰基-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-羧酸乙酯 (724mg, 4mmol) 溶于 40ml 乙腈中, 然后, 在 N_2 氛下, 加入溴化镁醚合物 (1.2 克, 4.65mmol)。混合物在 23°C 搅拌半小时。一次性加入在 40ml THF 中的 6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂-二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸 4-硝基苄基酯 (1.54 克, 4mmol), 将混合物立即冷却至 -20°C。然后加入三乙胺 (2ml), 混合物在 -20°C 下搅拌 3 小时。然后, 加入乙酸酐 (0.66ml), 混合物在 0°C 下搅拌 48 小时。然后, 反应介质用 500ml 乙酸乙酯稀释, 用 50ml 5% 的柠檬酸、50ml 饱和碳酸氢钠和 50ml 盐水洗涤。用另外 300ml 乙酸乙酯对每个水溶液进行洗涤。然后, 合并的有机层在硫酸钠中干燥。过滤, 浓缩, 使用在己烷中的 20% 的乙酸乙酯进行快速色谱分离, 得到 1.56g (64% 的收率) 产物。然后, 将此产物溶于 20ml THF 和 20ml 磷酸盐缓冲液水溶液 ($\text{pH} = 6.5$) 中。然后, 用 0.5g 10% 的钯/炭, 在 40psi 氢气下将混合物氢化两小时。然后, 通过硅藻土衬垫过滤, 在真空中进行浓缩, 除去大部分 THF。然后, 将溶液冷却至 0°C, 用 1N 的氢氧化钠将该溶液碱化至 $\text{pH} = 8$ 。然后, 通过反相 HPLC, 使用 2 升水, 接着使用在水中的 5% 的乙腈进行提纯。然后, 通过在真空中浓缩除去水, 收集 112mg (13%) 产物。

[0588] MP: > 250°C

[0589] $^1\text{H-NMR}$: δ 7.48 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.41 (s, 2H),

2. 88 (s, 2H), 2. 68 (s, 2H), 2. 37 (s, 3H); MS : 335. 0 (M+H)

[0590] 实施例 18

[0591] 2-(2-羧基-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂-二环[3.2.0]庚-2-烯-6-亚基甲基)-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-羧酸乙酯的制备

[0592] 将 2-甲酰基-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-羧酸乙酯 (480mg, 2mmol) 溶于 20ml 乙腈中, 然后, 在 N₂ 氛下, 加入溴化镁醚合物 (516mg, 2mmol)。混合物在 23℃ 搅拌半小时。然后, 一次性加入在 20ml THF 中的 6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂-二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸 4-硝基-苄基酯 (770mg, 2mmol), 混合物立即冷却至 -20℃。然后加入三乙胺 (1ml), 混合物在 -20℃ 下搅拌 3 小时。然后, 加入乙酸酐 (0. 4ml), 混合物在 0℃ 下搅拌 48 小时。然后, 反应介质用 200ml 乙酸乙酯稀释, 用 50ml 5% 的柠檬酸、50ml 饱和碳酸氢钠和 50ml 盐水洗涤。然后, 有机层在硫酸钠中干燥。过滤, 浓缩, 使用在己烷中的 20% 的乙酸乙酯进行快速色谱分离, 得到 690mg (50%, 收率) 产物。然后, 将此产物的一部分 (456mg, 0. 69mmol) 溶于 15ml THF 和 15ml 磷酸盐缓冲液水溶液 (pH = 6. 5) 中。然后, 用 0. 5g 10% 的钯 / 炭, 在 40psi 氢气下将混合物氢化两小时。然后, 通过硅藻土衬垫过滤, 在真空中进行浓缩, 除去大部分 THF。然后, 将溶液冷却至 0℃, 用 1N 的氢氧化钠将该溶液碱化至 pH = 8。然后, 通过反相 HPLC, 使用 2 升水, 接着使用在水中的 5% 的乙腈进行提纯。然后, 通过在真空中浓缩除去水, 收集 18mg (5%) 产物。

[0593] MP : > 250℃; ¹H-NMR : 7. 35 (s, 1H), 7. 24 (s, 1H), 6. 61 (s, 1H), 6. 45 (s, 1H), 4. 48 (s, 2H), 4. 08 (四重峰, 2H, J = 7. 2Hz), 3. 68 (m, 2H), 2. 87 (m, 2H), 1. 20 (t, 3H, J = 7. 2Hz); MS : 393. 0 (M+H)

[0594] 实施例 19

[0595] 7-氧代-6-(6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,2-a]氮杂²草-2-基亚甲基)-4-硫杂-1-氮杂-二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸的制备

[0596] 步骤 1: 6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,2-a]氮杂-2-甲醛的制备

[0597] 将硫代己内酰胺 (6. 45g, 50mmol) 溶于 400ml CH₂Cl₂ 中, 接着向其中加入碘甲烷 (16ml, 5 当量)。混合物在氮气中搅拌 18 小时。然后, 混合物用 100ml 碳酸钾 (50%, 水溶液处理) 然后, 有机层在硫酸镁中干燥。过滤和浓缩后, 得到 7. 3g 物质。将此物质溶解在 300ml 乙醇中, 加入 2. 83g 氯化铵。混合物回流 1 小时。然后, 在真空中除去溶剂。将一半的该物质加入到 200ml 乙醇中, 接着加入 1. 35g (25mmol) 甲醇钠和 4. 8g (25mmol) 2-溴-3-异丙氧基-丙烯醛, 混合物在 23℃ 下搅拌 2 小时。然后, 除去溶剂, 200ml 氯仿与 10ml 三乙胺一起加入。混合物回流 2 小时, 然后冷却至 23℃。反应介质在 300ml DCM 和 2x150 碳酸钾 (50%) 之间进行分配。有机层在硫酸镁中干燥。过滤和浓缩后, 得到 2. 1g 油状产物。

[0598] ¹H-NMR : 9. 62 (s, 1H), 7. 60 (s, 1H), 6. 61 (s, 1H), 6. 45 (s, 1H), 4. 58 (s, 2H), 2. 96 (2m, H), 1. 90 (m, 2H), 1. 72 (m, 2H); MS : 164. 9 (M+H)

[0599] 步骤 2: 7-氧代-6-(6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,2-a]氮杂²草-2-基亚甲基)-4-硫杂-1-氮杂-二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸的制备

[0600] 将 6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,2-a]氮杂-2-甲醛 (1. 312g, 8mmol) 溶于 80ml 乙腈中, 然后在 N₂ 氛下, 向其中加入溴化镁醚合物 (2. 94g, 8mmol)。混合物在 23℃ 搅拌半

小时。然后,一次性加入在 60ml THF 中的 6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂-二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸 4-硝基-苄基酯(1.155g,3mmol),将混合物立即冷却至-20℃。然后加入三乙胺(4ml),混合物在-20℃下搅拌 4 小时。然后,加入乙酸酐(1ml),混合物在 0℃下搅拌 20 小时。然后,反应介质用 500ml 乙酸乙酯稀释,用 100ml 5%的柠檬酸、100ml 饱和碳酸氢钠和 100ml 盐水洗涤。然后,有机层在硫酸钠中干燥。过滤,浓缩,使用在己烷中的 20%的乙酸乙酯进行快速色谱分离,得到 800mg 产物。然后,将此产物溶于 20ml THF 和 20ml 磷酸盐缓冲液水溶液(pH = 6.5)中。然后,用 0.5 克 10%的钯/炭,在 40psi 氢气下将混合物氢化 1 小时。然后,通过硅藻土衬垫过滤,在真空中进行浓缩,除去大部分 THF。然后,将溶液冷却至 0℃,用 1N 的氢氧化钠将该溶液碱化至 pH = 8。然后,通过反相 HPLC,使用 2 升水,接着使用在水中的 5%的乙腈进行提纯。然后,通过在真空中浓缩除去水,收集 131mg(31%)产物。

[0601] MP : > 250℃

[0602] $^1\text{H-NMR}$: δ 7.78(s, 1H), 7.02(s, 1H), 6.94(s, 1H), 6.36(s, 1H), 3.92(m, 2H), 2.80(m, 2H), 1.78(m, 2H), 1.61(m, 2H), 1.54(m, 2H); MS : 318.2 (M+H).

[0603] 实施例 20

[0604] (5R), (6Z)-6-(7-苄基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸,钠盐的制备

[0605] 步骤 1 : 7-苄基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-羧酸乙酯

[0606] 在室温下,将 Et_3N (6.27mL)、 PhCHO (4.92mL) 依次加入到 5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-羧酸乙酯盐酸盐(9.47g)的 EtOH (81mL) 溶液中,并在氮气气氛中搅拌 3 小时。然后,将 NaBH_3CN (2.97g) 加入到反应混合物中,并搅拌 19 小时。混合物通过硅藻土衬垫过滤,用 CH_2Cl_2 稀释,用 50%的 K_2CO_3 水溶液进行洗涤。有机层在 K_2CO_3 中进行干燥,然后过滤。滤液在减压下进行浓缩。将残余物用于硅胶柱层析,然后柱子用 CHCl_3 -丙酮(1/0-9/1)和 CHCl_3 - MeOH (19/1-9/1) 进行洗脱。得到浅黄色晶体形式的标题化合物(4.16g, 36%)。

[0607] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.36(t, 3H, $J = 7.1\text{Hz}$), 2.87(t, 2H, $J = 5.2\text{Hz}$), 3.71(s, 2H), 3.75(s, 2H), 4.01(m, 2H), 4.34(q, 2H, $J = 7.1\text{Hz}$), 7.25-7.34(m, 5H), 7.51(s, 1H).

[0608] 步骤 2 : 7-苄基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-甲醛

[0609] 在-78℃下,在氮气气氛中,将 1.01M 的 DIBAL 在甲苯(1mL+0.2mL+0.3mL)中的溶液加入到 7-苄基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-羧酸乙酯(283mg)的干燥 CH_2Cl_2 (5mL) 溶液中,搅拌 1.5 小时。混合物用 1M 的 HCl (5mL) 熄灭。反应混合物通过硅藻土衬垫进行过滤。滤液用 50%的 K_2CO_3 水溶液进行洗涤。水层用 CH_2Cl_2 萃取。合并的有机层在 K_2CO_3 中干燥,然后过滤。滤液在减压下进行浓缩。将残余物用于硅胶柱层析,柱子用 CHCl_3 -丙酮(9/1-4/1)和 CHCl_3 - MeOH (19/1) 进行洗脱。得到无色晶体形式的标题化合物(148mg, 61%)。

[0610] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 2.90(t, 2H, $J = 5.5\text{Hz}$), 3.74(s, 2H), 3.76(s, 2H), 4.06(t, 2H, $J = 5.5\text{Hz}$), 7.28 ~ 7.35(m, 5H), 7.53(s, 1H), 9.80(s, 1H).

[0611] 步骤 3 : (5R,6RS)-6-[(RS)-乙酰氧基(7-苄基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)甲基]-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸 4-硝基苄基酯(非对映混合物)

[0612] 在室温下,在氮气氛围中,将 7-苄基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-甲醛(139mg)加入到无水 MgBr_2 (325mg) 的干燥乙腈(8.7mL)溶液中。将 (5R,6S)-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸 4-硝基苄基酯(223mg)的干燥 THF(8.7mL)溶液加入到该混合物中,冷却至 -20°C ,接着一次性加入 Et_3N (0.24mL)。反应器用铝箔罩住,避免光照。反应混合物在 -20°C 下搅拌 5 小时,然后用乙酸酐(0.11mL)和 DMAP(7mg)一次性处理。反应混合物温热至 0°C 并在 0°C 下搅拌 15 小时。混合物用乙酸乙酯稀释,并用 5% 的柠檬酸水溶液、饱和碳酸氢钠、水和盐水洗涤。有机层在 MgSO_4 中进行干燥,然后过滤。滤液在减压下进行浓缩。残余物进行硅胶柱层析,柱子用正己烷-AcOEt(3/1-1/1)进行洗脱。得到两个非对映混合物形式的标题化合物(80/20,紫色无定形固体;233mg,61%)。

[0613] ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.99(s, $0.8 \times 3\text{H}$), 2.23(s, $0.2 \times 3\text{H}$), 2.83 ~ 2.89(m, 2H), 3.68(d, 2H, $J = 4.9\text{Hz}$), 3.71(s, 2H), 3.94 ~ 4.13(m, 2H), 5.27(d, 1H, $J = 13.6\text{Hz}$), 5.41(d, $0.2 \times 1\text{H}$, $J = 13.6\text{Hz}$), 5.45(d, $0.8 \times 1\text{H}$, $J = 13.6\text{Hz}$), 6.05(s, $0.2 \times 1\text{H}$), 6.28(s, $0.8 \times 1\text{H}$), 6.31(s, $0.8 \times 1\text{H}$), 6.790(s, $0.2 \times 1\text{H}$), 6.793(s, $0.2 \times 1\text{H}$), 7.01(s, $0.8 \times 1\text{H}$), 7.27 ~ 7.36(m, 5H), 7.42(s, $0.2 \times 1\text{H}$), 7.46(s, $0.8 \times 1\text{H}$), 7.61(d, 2H, $J = 8.6\text{Hz}$), 8.22(d, 2H, $J = 8.6\text{Hz}$)。

[0614] 步骤 4: (5R), (6Z)-6-(7-苄基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸, 钠盐

[0615] 将 (5R,6RS)-6-[(RS)-乙酰氧基(7-苄基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)甲基]-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸 4-硝基苄基酯(1.27g)溶于 THF(55mL)和乙腈(55mL)中。刚刚活化好的锌粉(5.08g)与 0.5M 磷酸盐缓冲液(pH 6.5, 80mL)一起快速加入。反应器用铝箔罩住,避免光照。反应混合物在室温下剧烈搅拌 2 小时。反应混合物通过硅藻土衬垫进行过滤。滤液用乙酸乙酯洗涤,分离水层。将水层冷却至 3°C ,加入 1M 的 NaOH,将 pH 调节至 8.0。在 35°C 下,在高真空中,浓缩混合物。浓缩物用 DiaionHP-21(79mL, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.) 树脂柱进行层析。吸附后,柱子用 H_2O -MeCN(1/0-4/1)进行洗脱。在 35°C 下,在高真空中,将合并的组分进行浓缩,冷冻干燥,得到黄色无定形固体形式的标题化合物(390mg, 49%, pH 7.7)。

[0616] Mp 180°C (分解); ^1H NMR(D_2O) δ 2.84 ~ 2.95(m, 2H), 3.61(d, 2H, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.67(s, 2H), 3.96(t, 2H, $J = 5.7\text{Hz}$), 6.43(s, 1H), 6.89(s, 1H), 6.93(s, 1H), 7.28 ~ 7.37(m, 6H)。

[0617] 实施例 21

[0618] (5R,6Z)-7-氧代-6-[[5-(吡啶-3-基甲基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]]亚甲基]-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸的制备:

[0619] 步骤 1: 2-甲酰基[5-(吡啶-3-基甲基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶]:

[0620] 在室温下,向搅拌下的 2-(甲酰基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-c]-5(4H)-吡啶(1.05g, 5.2mmol)在 DMF(20mL)中的溶液中加入 3-吡啶甲基氯盐酸盐(0.852g, 5.2mmol)和 N,N'-二异丙基乙胺(10mL, 过量)。反应混合物搅拌 24 小时,然后用水熄灭。反应混合物用氯仿萃取;用水充分洗涤,在无水 MgSO_4 中干燥。过滤并浓缩。产物用 SiO_2 柱层析(用乙酸乙酯洗脱)进行提纯。浅黄色半固体。收率: 800mg, 59%; $\text{M}+\text{H}^+$ 259。

[0621] 步骤 2: 4-硝基苄基-6-[(乙酰氧基)[5-(吡啶-3-基甲基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]甲基]-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸酯:

[0622] 在室温下,在氩气氛中,将 2-甲酰基[5-(吡啶-3-基甲基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶(516mg, 2.0mmol) 和 (5R,6S)-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂-二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸 4-硝基-苄基酯(772mg, 2.0mmol) 的干燥 THF 溶液(20mL) 依次加入到无水 $\text{MgBr}_2 \cdot 0(\text{Et})_2$ (390mg, 1.5mmol) 的干燥乙腈(15mL) 溶液中。冷却至 -20°C 后,一次性加入 Et_3N (2.0mL)。反应器用金箔罩住,避免光照。反应混合物在 -20°C 搅拌 2 小时,然后用乙酸酐(1.04mL) 一次性处理。反应混合物温热至 0°C 并在 0°C 下搅拌 15 小时。混合物用乙酸乙酯稀释,并用 5% 的柠檬酸水溶液、饱和碳酸氢钠和盐水洗涤。有机层在 MgSO_4 中干燥,通过硅藻土衬垫过滤。衬垫用乙酸乙酯洗涤。滤液在减压下浓缩。残余物进行硅胶柱层析,然后柱子用乙酸乙酯:己烷(1:1) 洗脱。所收集的组分在减压下浓缩,非对映异构体的混合物用于下一步反应中。浅黄色无定形固体;收率:700mg, 51%;M+H 685 和 687。

[0623] 步骤 3: (5R,6Z)-6-[[5-(吡啶-3-基甲基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]]亚甲基]-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸:

[0624] 将 4-硝基苄基-6-[(乙酰氧基)[5-(吡啶-3-基甲基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]甲基]-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸酯(686mg, 1.0mmol) 溶于 THF(20mL) 和乙腈(10mL) 中。刚刚活化好的锌粉(5.2g) 与 0.5M 磷酸盐缓冲液(pH 6.5, 28mL) 一起快速加入。反应器用金箔罩住,避免光照。反应混合物在室温下剧烈搅拌 2 小时。将反应混合物过滤,冷却至 3°C , 加入 0.1M 的 NaOH, 将 pH 调节至 8.5。滤液用乙酸乙酯洗涤,分离水层。在 35°C 下,在高真空中,将水层浓缩,得到黄色沉淀。产物用 HP21 树脂反相柱层析进行提纯。开始时,柱子用去离子水(2 升) 进行洗脱,然后再用 10% 的 CAN:水进行洗脱。收集含产物的组分,并在室温下减压浓缩。黄色固体用丙酮洗涤,然后过滤。干燥。收率:50mg, 12%;黄色晶体;mp. $134-136^\circ\text{C}$; (M+H) 412。

[0625] ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ d 2.8(m, 2H), 2.92(bm, 2H), 3.6(m, 2H), 3.86(s, 2H), 6.3(s, 1H), 6.41(s, 1H), 7.17(s, 1H), 7.29(s, 1H), 7.35(m, 1H), 7.7(m, 1H), 8.48(d, 1H), 8.54(s, 1H)。

[0626] 实施例 22

[0627] (5R,6Z)-7-氧代-6-[[5-(吡啶-3-基羰基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]]亚甲基]-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸的制备:

[0628] 步骤 1: 2-甲酰基[5-(吡啶-3-基羰基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶:

[0629] 在室温下,向搅拌下的 2-(甲酰基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-c]-5(4H)-吡啶(606mg, 3.0mmol) 在 DMF(20mL) 中的溶液中加入烟酰氯盐酸盐(531mg, 3.0mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺(10mL, 过量)。反应混合物搅拌 24 小时,然后用水熄灭。反应混合物用氯仿萃取;用水充分洗涤,在无水 MgSO_4 中干燥。过滤并浓缩。产物用 SiO_2 柱层析(用乙酸乙酯洗脱) 进行提纯。浅黄色半固体。收率:600mg, 73%;M+H 273。

[0630] 步骤 2: 4-硝基苄基-6-[(乙酰氧基)[5-(吡啶-3-基羰基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]羰基]-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸酯:

[0631] 在室温下,在氩气氛中,将 2-甲酰基 [5-(吡啶-3-基羰基)-4,5,6,7-四氢噻吩并 [3,2-c] 吡啶 (400mg, 1.4mmol) 和 (5R,6S)-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂-二环 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸 4-硝基-苄基酯 (772mg, 2.0mmol) 的干燥 THF 溶液 (20mL) 依次加入到无水 $\text{MgBr}_2 \cdot 0(\text{Et})_2$ (619mg, 2.4mmol) 的干燥乙腈 (15mL) 溶液中。冷却至 -20°C 后,一次性加入 Et_3N (2.0mL)。反应器用金箔罩住,避免光照。反应混合物在 -20°C 搅拌 2 小时,然后用乙酸酐 (1.04mL) 一次性处理。反应混合物温热至 0°C 并在 0°C 下搅拌 15 小时。混合物用乙酸乙酯稀释,并用 5% 的柠檬酸水溶液、饱和碳酸氢钠和盐水洗涤。有机层在 MgSO_4 中干燥,通过硅藻土衬垫过滤。衬垫用乙酸乙酯洗涤。滤液在减压下浓缩。残余物进行硅胶柱层析,然后柱子用乙酸乙酯:己烷 (1:1) 洗脱。所收集的组分在减压下浓缩,非对映异构体的混合物用于下一步反应中。浅黄色无定形固体;收率:300mg, 30%;M.p. 71°C ;M+H 701。

[0632] 步骤 3:(5R,6Z)-6-{[5-(吡啶-3-基羰基)-4,5,6,7-四氢噻吩并 [3,2-c] 吡啶-2-基]}-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸钠盐:

[0633] 将 4-硝基苄基-6-[(乙酰氧基)[5-(吡啶-3-基羰基)-4,5,6,7-四氢噻吩并 [3,2-c] 吡啶-2-基]甲基]-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸酯 (800mg, 1.14mmol) 溶于 THF (20mL) 和乙腈 (10mL) 中。刚刚活化好的锌粉 (5.2g) 与 0.5M 磷酸盐缓冲液 (pH 6.5, 28mL) 一起快速加入。反应器用金箔罩住,避免光照。反应混合物在室温下剧烈搅拌 2 小时。将反应混合物过滤,冷却至 3°C ,加入 0.1M 的 NaOH,将 pH 调节至 8.5。滤液用乙酸乙酯洗涤,分离水层。在 35°C 下,在高真空中,将水层浓缩,得到黄色沉淀。产物用 HP21 树脂反相柱层析进行提纯。开始时,柱子用去离子水 (2 升) 进行洗脱,然后再用 10% 的 CAN:水进行洗脱。收集含产物的组分,并在室温下减压浓缩。黄色固体用丙酮洗涤,然后过滤。干燥。收率:50mg, 12%;黄色晶体;mp. 195°C ; (M+H) 426。

[0634] 实施例 23

[0635] (5R,6Z)-7-氧代-6-{[5-(苯乙酰基)-4,5,6,7-四氢噻吩并 [3,2-c] 吡啶-2-基]}-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸的制备:

[0636] 步骤 1:2-甲酰基 [5-(苯乙酰基)-4,5,6,7-四氢噻吩并 [3,2-c] 吡啶:

[0637] 在室温下,向搅拌下的 2-(甲酰基)-6,7-二氢噻吩并 [3,2-c]-5(4H)-吡啶 (0.41mg, 2mmol) 在 DMF (20mL) 中的溶液中加入苯基乙酰氯 (0.35mg, 2.2mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (10mL, 过量)。反应混合物搅拌 24 小时,然后用水熄灭。反应混合物用氯仿萃取;用水充分洗涤,在无水 MgSO_4 中干燥。过滤并浓缩。产物用 SiO_2 柱层析(用乙酸乙酯洗脱)进行提纯。白色固体。收率:510mg, 89%;M+H 286。

[0638] 步骤 2:4-硝基苄基-6-[(乙酰氧基)[5-(苯乙酰基)-4,5,6,7-四氢噻吩并 [3,2-c] 吡啶-2-基]甲基]-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸酯:

[0639] 在室温下,在氩气氛中,将 2-甲酰基 [5-(苯乙酰基)-4,5,6,7-四氢噻吩并 [3,2-c] 吡啶 (340mg, 1.2mmol) 和 (5R,6S)-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂-二环 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸 4-硝基-苄基酯 (390mg, 1.0mmol) 的干燥 THF 溶液 (20mL) 依次加入到无水 $\text{MgBr}_2 \cdot 0(\text{Et})_2$ (310mg, 1.2mmol) 的干燥乙腈 (15mL) 溶液中。冷却至 -20°C 后,一次性加入 Et_3N (2.0mL)。反应器用金箔罩住,避免光照。反应混合物在 -20°C 搅拌 2 小时,然后

用乙酸酐 (1.04mL) 一次性处理。反应混合物温热至 0℃ 并在 0℃ 下搅拌 15 小时。混合物用乙酸乙酯稀释,并用 5% 的柠檬酸水溶液、饱和碳酸氢钠和盐水洗涤。有机层在 MgSO_4 中干燥,通过硅藻土衬垫过滤。衬垫用乙酸乙酯洗涤。滤液在减压下浓缩。残余物进行硅胶柱层析,然后柱子用乙酸乙酯:己烷 (1 : 1) 洗脱。所收集的组分在减压下浓缩,非对映异构体的混合物用于下一步反应中。浅黄色无定形固体;收率:360mg,50%; $\text{M}+\text{H}$ 713。

[0640] 步骤 3:(5R,6Z)-6-([5-(苯乙酰基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基])亚乙基-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸:

[0641] 将 4-硝基苄基-6-[(乙酰氧基)[5-(苯乙酰基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基]甲基]-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸酯 (300mg,0.4mmol) 溶于 THF (50mL) 和 0.5M 的磷酸盐缓冲液 (pH6.5,28mL) 中。在 40psi 压力下,在 10% 钯/C (80mg) 存在下,将该溶液氢化 2 小时。最后,反应混合物通过硅藻土衬垫进行过滤,浓缩。将分离后的黄色固体溶于乙酸乙酯中,并用水充分洗涤。干燥有机层,并浓缩。分离后的黄色固体与乙醚一同研磨,然后过滤。黄色固体用乙醚充分洗涤,发现它是纯度为 95% 的化合物。收率:160mg,91%;黄色固体;mp. 166-169℃; $\text{M}+\text{H}$ 439。

[0642] 实施例 24

[0643] (5R), (6Z)-6-(5,5-二氧代-4,5,6,7-四氢-5 λ^6 -吡唑并[5,1-c][1,4]噻嗪-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸,钠盐的制备

[0644] 步骤 1:5,5-二氧代-4,5,6,7-四氢-5 λ^6 -吡唑并[5,1-c][1,4]噻嗪-2-甲醛

[0645] 在 0℃ 下,将 m-氯过苯甲酸 (69% 的浓度) (6.36g) 加入到 6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噻嗪-2-甲醛 (1.86g) 的 CH_2Cl_2 (111mL) 溶液中。反应混合物在相同的温下搅拌 0.5 小时,接着在室温下搅拌 18 小时。反应混合物在减压下浓缩。残余物与 10mL THF 一起进行研磨,过滤,得到晶体。滤液在减压下浓缩。残余物与 5mL THF 一起进行研磨,过滤,得到晶体。合并的晶体在减压下干燥,得到标题化合物,是一种无色晶体 (1.96g,89%)。

[0646] ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.60 (t, 2H, $J = 6.1\text{Hz}$), 4.47 (s, 2H), 4.87 (t, 2H, $J = 6.1\text{Hz}$), 6.71 (s, 1H), 9.94 (s, 1H)。

[0647] 步骤 2:(5R,6RS)-6-[(RS)-乙酰氧基-(5,5-二氧代-4,5,6,7-四氢-5 λ^6 -吡唑并[5,1-c][1,4]噻嗪-2-基)-甲基]-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸 4-硝基苄基酯

[0648] 在室温下,在氮气氛围中,将 5,5-二氧代-4,5,6,7-四氢-5 λ^6 -吡唑并[5,1-c][1,4]噻嗪-2-甲醛 (1.95g) 加入到无水 MgBr_2 (98% 的浓度) (5.48g) 的干燥乙腈 (112mL) 溶液中。将 (5R,6S)-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂-二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸 4-硝基苄基酯 (96.5% 的浓度) (3.88g) 的干燥 THF 溶液 (112mL) 加入到该混合物中,冷却至 -20℃,接着一次性加入 Et_3N (99% 的浓度) (3.79mL)。反应器用铝箔罩住,避免光照。反应混合物在 -20℃ 下搅拌 3 小时,然后用乙酸酐 (97% 的浓度) (3.79mL) 和 DMAP (99% 的浓度) (120mg) 一次性处理。反应混合物温热至 0℃ 并在 0℃ 下搅拌 16 小时。向反应混合物一次性加入乙酸酐 (97% 的浓度) (0.95mL) 和 DMAP (99% 的浓度) (120mg)。混合物用乙酸乙酯稀释,并用 5% 的柠檬酸水溶液、饱和碳酸氢钠和盐水洗涤。有机层在 MgSO_4 中干燥,接着在减压下浓缩。残余物用硅胶柱层析 (CHCl_3 :丙酮 = 19 : 1-4 : 1) 进行提纯,得到浅褐色无定形固体形式的标题化合物 (非对映混合物 (8 : 2), 1.35g, 22%)。

[0649] ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.07 (s, 3H $\times$ 0.2), 2.25 (s, 3H $\times$ 0.8), 3.45–3.60 (m, 2H), 4.39 (d, 1H, $J = 17.0\text{Hz}$), 4.44 (d, 1H, $J = 17.0\text{Hz}$), 4.65–4.78 (m, 2H), 5.28 (d, 1H, $J = 13.5\text{Hz}$), 5.43 (d, 1H $\times$ 0.8, $J = 13.5\text{Hz}$), 5.44 (d, 1H $\times$ 0.2, $J = 13.5\text{Hz}$), 6.05 (s, 1H $\times$ 0.8), 6.20 (s, 1H $\times$ 0.8), 6.22 (s, 1H $\times$ 0.2H), 6.38 (s, 1H $\times$ 0.2), 6.39 (s, 1H $\times$ 0.2), 6.79 (s, 1H $\times$ 0.8), 7.42 (s, 1H $\times$ 0.8), 7.44 (s, 1H $\times$ 0.2), 7.60 (d, 2H, $J = 8.7\text{Hz}$), 8.24 (d, 2H, $J = 8.7\text{Hz}$).

[0650] 步骤 3: (5R), (6Z)-6-(5,5-二氧代-4,5,6,7-四氢-5 λ^6 -吡唑并[5,1-c][1,4]噻嗪-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸, 钠盐

[0651] 将 (5R,6RS)-6-[(RS)-乙酰氧基-(5,5-二氧代-4,5,6,7-四氢-5 λ^6 -吡唑并[5,1-c][1,4]-噻嗪-2-基)-甲基]-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸 4-硝基苄基酯 (1.33g) 溶于 THF (19mL) 和乙腈 (9mL) 中。刚刚活化好的锌粉 (5.32g) 与 0.5M 磷酸盐缓冲液 (pH 6.5, 27mL) 一起快速加入。反应器用铝箔罩住, 避免光照。反应混合物在室温下剧烈搅拌 1.5 小时。滤出不溶性物质, 并用 H_2O (27mL) 洗涤。向滤液中加入 H_2O (27mL), 用乙酸乙酯 (27mL) 洗涤, 水层冷却至 3 $^\circ\text{C}$, 加入 1M 的 HCl 将 pH 调节至 2.5。反应混合物在相同的温度下搅拌 1 天, 加入 H_2O (55mL), 然后在相同的温度搅拌 4 天。反应混合物在室温下搅拌 10 小时。将所得混合物冷却至 3 $^\circ\text{C}$, 加入 1M 的 NaOH, 将 pH 调节至 8。在 35 $^\circ\text{C}$ 下, 在高真空中, 浓缩混合物。浓缩物用 DiaionHP-21 (80mL, Mitsubishi Kasei Co. Ltd 有限公司.) 树脂柱层析进行处理。吸附后, 柱子用 H_2O -MeCN (1/0-9/1) 进行洗脱。在 35 $^\circ\text{C}$ 下, 在高真空中, 将合并的组分进行浓缩, 冷冻干燥, 得到黄色无定形固体形式的标题化合物 (306mg, 38%, pH 7.4)。

[0652] Mp 180 $^\circ\text{C}$ (分解); ^1H NMR (D_2O) δ 3.83 (t, 2H, $J = 6.1\text{Hz}$), 4.68 (s, 2H), 4.72 (t, 2H, $J = 6.1\text{Hz}$), 6.37 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.98 (s, 1H)。

[0653] 实施例 25

[0654] (5R), (6Z)-7-氧代-6-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基亚甲基)-4-硫杂-1-氮杂-二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸, 钠盐的制备

[0655] 吡嗪-2-羧酸, 二盐酸化物:

[0656] 以与 M. T. Wu 等人 (Bioorg. Med. Chem. Lett. 1993, 3, 2023–2028) 相同的方法制备标题化合物。

[0657] 步骤 1: 吡嗪-1,3-二羧酸 1-(4-硝基苄基)酯

[0658] $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (15.8g) 加入到吡嗪-2-羧酸二盐酸化物 (22.3g) 的 H_2O (275mL) 溶液中, 然后搅拌下, 将该混合物回流 10 分钟。滤出不溶性物质, 并用热 H_2O (165mL) 洗涤。将滤液冷却至室温, 向该深蓝色溶液中加入 NaHCO_3 (9.2g) 和 1,4-二噁烷 (220mL)。将混合物冷却至 0 $^\circ\text{C}$, 在 0.5 小时内, 向该混合物中加入 NaHCO_3 (18.5g) 和 4-硝基苄基氯甲酸酯在 1,4-二噁烷 (61.7g) 中的 50% 的溶液。在 0 $^\circ\text{C}$ 下额外再搅拌 1.5 小时后, 将沉淀过滤并用冷 H_2O (140mL)、EtOH (100mL)、丙酮 (200mL) 和 Et $_2\text{O}$ (100mL) 洗涤、然后在减压下干燥, 得到浅蓝色晶体。在 30 分钟内, 将该晶体加入到 1mol/L 的 EDTA-2Na (20.5g) 的 HCl (330mL) 溶液中, 并在室温下搅拌 2 小时。过滤悬浮液, 过滤物质用 EtOH- H_2O (7 : 3, 550mL) 稀释, 并回流 10 分钟。将反应混合物过滤, 得到无色晶体形式。将滤液重结晶三次, 得到额外的晶体。合并的晶体在减压下干燥, 得到标题化合物, 是一种无色晶体 (26.25g, 77%)。

[0659] ^1H NMR(D_2O) δ 2.54-2.61(m, 1H), 2.89(dt, 2H, $J = 12.7, 3.4\text{Hz}$), 2.97(br, 1H), 3.13(br, 1H), 3.62-4.04(m, 2H), 5.16(s, 2H), 7.49(d, 2H, $J = 8.6\text{Hz}$), 8.14(d, 2H, $J = 8.6\text{Hz}$).

[0660] 步骤 2: 5-(4-硝基苄氧基羰基)-3-氧代-3a,4,6,7-四氢-3H-2-氧杂-1,5-二氮杂-7a-azoniainden-3a-化物

[0661] 在 0.5 小时内,在氮气氛围中,将 NaNO_2 (98.5% 的浓度) (6.66g) 的 H_2O (300mL) 溶液加入到哌嗪-1,3-二羧酸 1-(4-硝基苄基) 酯 (26.72g) 的乙酸 (864mL) 溶液中,并搅拌 1 小时。在 0.5 小时内,在 0°C 下,向该溶液中加入 NaNO_2 (98.5% 的浓度) (2.41g) 的 H_2O (132mL) 溶液,并搅拌 1 小时。溶液在减压下进行浓缩,向残余物中加入 H_2O (500mL)。溶液用 AcOEt (5 次) 萃取,有机层用盐水洗涤。混合物在 MgSO_4 中干燥,过滤并在减压下浓缩,得到粗的浅褐色无定形的 4-亚硝基哌嗪-1,3-二羧酸 1-(4-硝基苄基) 酯 (27.83g (毛重), 25.77g (净重), 88.2%)。

[0662] 在 0°C 下,在氮气氛围中,在 15 分钟内,将三氟醋酐 (24.0g) 的 THF (10mL) 溶液加入到粗的 4-亚硝基哌嗪-1,3-二羧酸 1-(4-硝基苄基) 酯的 THF (371mL) 溶液中。该溶液在 0°C 下搅拌 1.5 小时,接着在室温下搅拌 1 小时。在 5 分钟内,加入三氟醋酐 (8.0g) 的 THF (5mL) 溶液,接着在室温下搅拌 20 小时。在 5 分钟内,向该溶液中加入三氟醋酐 (8.0g),并将该溶液搅拌 4 小时。将沉淀过滤,用 THF 和 Et_2O 洗涤。滤液在减压下浓缩。将残余物与 EHF 一起进行研磨,过滤并用 Et_2O 洗涤。将这些物质合并,然后在减压下干燥,得到标题化合物,是一种无色晶体 (22.3g, 91%)。

[0663] ^1H NMR(CDCl_3) δ 4.06(t, 2H, $J = 5.4\text{Hz}$), 4.37(t, 2H, $J = 5.4\text{Hz}$), 4.63(s, 2H), 5.30(s, 2H), 7.54(d, 2H, $J = 8.7\text{Hz}$), 8.25(d, 2H, $J = 8.7\text{Hz}$).

[0664] 步骤 3: 6,7-二氢-4H-吡唑并 [1,5-a] 吡嗪-2,5-二羧酸 2-乙酯 5-(4-硝基苄基) 酯

[0665] 在氮气氛围中,将丙炔酸乙酯 (99% 的浓度) (8.28g) 加入到 5-(4-硝基苄氧基羰基)-3-氧代-3a,4,6,7-四氢-3H-2-氧杂-1,5-二氮杂-7a-azoniainden-3a-化物 (22.3g) 的邻二甲苯 (348mL) 溶液中,并回流 16 小时。溶液在减压下进行浓缩,接着进行三次硅胶柱层析 (正己烷/ $\text{AcOEt} = 2/1-1/3$)。得到浅黄色晶体形式的标题化合物 (16.78g, 64%)。此外,还得到浅黄色晶体形式的 6,7-二氢-4H-吡唑并 [1,5-a] 吡嗪-3,5-二羧酸 3-乙酯 5-(4-硝基苄基) 酯 (6.18g, 24%)。

[0666] ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.39(t, 3H, $J = 7.1\text{Hz}$), 4.01(t, 2H, $J = 5.5\text{Hz}$), 4.31(t, 2H, $J = 5.5\text{Hz}$), 4.40(q, 2H, $J = 7.1\text{Hz}$), 4.79(s, 2H), 5.29(s, 2H), 6.64(s, 1H), 7.54(d, 2H, $J = 8.6\text{Hz}$), 8.24(d, 2H, $J = 8.6\text{Hz}$).

[0667] 步骤 4: 2-羟甲基-6,7-二氢-4H-吡唑并 [1,5-a] 吡嗪-5-羧酸 4-硝基苄基酯

[0668] 在室温下,在氮气氛围中,将 LiBH_4 (640mg) 和 MeOH (1.2mL) 加入到 6,7-二氢-4H-吡唑并 [5,1-c] 吡嗪-2,5-二羧酸 2-乙酯 5-(4-硝基苄基) 酯 (10g) 的 THF (267mL) 溶液中,接着在 40°C 下搅拌 3 小时。向该溶液中加入额外的 LiBH_4 (523mg) 和 MeOH (1.0mL),接着在 40°C 下搅拌 1 小时,然后在 50°C 下搅拌 1 小时。将混合物用 3mol/L 的 HCl 酸化至 pH 2,接着在室温下搅拌 1 小时,然后将 K_2CO_3 加入到该溶液中,将 pH 调节到 8。滤出不溶性物质,滤液用 AcOEt 萃取。有机层在 K_2CO_3 中干燥,在减压下浓缩。残余物硅胶柱层析 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$

= 49/1-19/1) 进行提纯,得到浅黄色晶体形式的标题化合物 (8.44g,95%)。

[0669] ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.69(br,1H),3.98(t,2H, $J = 5.5\text{Hz}$),4.19(t,2H, $J = 5.5\text{Hz}$),4.65(s,2H),4.75(s,2H),5.28(s,2H),6.08(s,1H),7.53(d,2H, $J = 8.7\text{Hz}$),8.24(d,2H, $J = 8.7\text{Hz}$)。

[0670] 步骤 5:2-甲酰基-6,7-二氢-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-5-羧酸 4-硝基苄基酯

[0671] 将 MnO_2 (活化) (84.2g) 加入到 2-羟甲基-6,7-二氢-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-5-羧酸 4-硝基苄基酯 (8.42g) 的 CHCl_3 -MeOH(95 : 5,253mL) 溶液中,并将该混合物在氮气氛围中回流 1 小时。反应混合物通过硅藻土衬垫进行过滤。将硅胶 (20g) 加入到滤液中,在减压下除去溶剂,得到硅胶涂覆的粗反应物。将上述硅胶吸附到硅胶柱层析上,柱子用 CHCl_3 -MeOH(49/1-19/1) 进行洗脱。得到黄色晶体形式的标题化合物 (2.82g,34%)。

[0672] ^1H NMR(CDCl_3) δ 4.05(t,2H, $J = 5.5\text{Hz}$),4.32(t,2H, $J = 5.5\text{Hz}$),4.81(s,2H),5.29(s,2H),6.62(s,1H),7.54(d,2H, $J = 8.7\text{Hz}$),8.24(d,2H, $J = 8.7\text{Hz}$),9.93(s,1H)。

[0673] 步骤 6:2-[(RS)-乙酰氧基-[(5R,6RS)-6-溴-2-(4-硝基苄氧基羰基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-6-基]-甲基]-6,7-二氢-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-5-羧酸 4-硝基苄基酯

[0674] 在室温下,在氮气氛围中,将 2-甲酰基-6,7-二氢-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-5-羧酸 4-硝基苄基酯 (2.71g) 加入到无水 MgBr_2 (98% 的浓度) (6.17g) 的干燥乙腈 (164mL) 溶液中。将 (5R,6S)-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂-二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸 4-硝基苄基酯 (96.5% 的浓度) (3.27g) 的干燥 THF 溶液 (164mL) 加入到该混合物中,冷却至 -20°C ,接着一次性加入 Et_3N (99% 的浓度) (9.24mL)。反应器用铝箔罩住,避免光照。反应混合物在 -20°C 下搅拌 1.5 小时,然后用乙酸酐 (97% 的浓度) (3.19mL) 和 DMAP (99% 的浓度) (203mg) 一次性处理。反应混合物温热至 0°C 并在 0°C 下搅拌 1 小时。然后,将乙酸酐 (3.19mL) 加入到该溶液中,并在 0°C 下搅拌 15 小时。混合物用乙酸乙酯稀释,并用 5% 的柠檬酸水溶液、饱和碳酸氢钠、水和盐水洗涤。有机层在 MgSO_4 中干燥,接着在减压下浓缩。残余物用硅胶柱层析提纯三次 (正己烷-AcOEt (1/1-2/3), CHCl_3 -丙酮 (29/1-19/1) 和 CHCl_3 -丙酮 (29/1))。得到黄色无定形形式的标题化合物 (非对映混合物 (64 : 36), 3.30g,53%)。

[0675] ^1H NMR(CDCl_3) δ 2.06(s,3H $\times 0.36$),2.26(s,3H $\times 0.64$),3.95-4.04(m,2H),4.18(s,2H),4.73(d,1H, $J = 18.2\text{Hz}$),4.78(d,1H, $J = 18.2\text{Hz}$),5.28(d,1H, $J = 13.5\text{Hz}$),5.28(s,2H),5.43(d,1H $\times 0.64$, $J = 13.5\text{Hz}$),5.44(d,1H $\times 0.36$),6.06(s,1H $\times 0.64$),6.08(s,1H $\times 0.64$),6.24(s,1H $\times 0.36$),6.27(s,1H $\times 0.36$),6.41(s,1H $\times 0.36$),6.79(s,1H $\times 0.64$),7.42(s,1H $\times 0.64$),7.44(s,1H $\times 0.36$),7.53(d,2H, $J = 8.6\text{Hz}$),7.60(d,2H, $J = 8.8\text{Hz}$),8.24(d,2H, $J = 8.8\text{Hz}$),8.24(d,2H, $J = 8.6\text{Hz}$)。

[0676] 步骤 7:(5R),(6Z)-7-氧代-6-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基亚甲基)-4-硫杂-1-氮杂-二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸,钠盐

[0677] 向 2-[(RS)-乙酰氧基-[(5R,6RS)-6-溴-2-(4-硝基苄氧基羰基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-6-基]-甲基]-6,7-二氢-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-5-羧酸 4-硝基苄基酯的 THF (43mL) 和乙腈 (20mL) 溶液中快速加入锌粉 (12.36g) 和 0.5M 磷酸盐缓冲液 (pH 6.5,63mL)。反应器用铝箔罩住,避免光照。反应混合物在室温下

剧烈搅拌 1.5 小时。滤出不溶性物质,并用 H₂O (63mL) 洗涤。滤液用乙酸乙酯 (63mL) 洗涤,将水层冷却至 3℃,加入 1M 的 HCl 将 pH 调节到 2.5。反应混合物在相同的温度下搅拌 4 小时,加入 H₂O (63mL) 并使用 1M 的 HCl 将 pH 调节到 2.5,然后在相同的温度下搅拌 17 小时。加入 1M 的 NaOH,将混合物的 pH 调节到 8。在 35℃下,在高真空中,浓缩混合物。浓缩物用 DiaionHP-21 (124mL, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.) 树脂柱层析进行处理。吸附后,柱子用 H₂O-MeCN (1/0-95/5) 进行洗脱。在 35℃下,在高真空中,将合并的组分进行浓缩,冷冻干燥,得到黄色无定形固体形式的标题化合物 (288mg, 22%, pH 8.8)。

[0678] Mp 160 °C (分解); ¹H NMR(D₂O) δ 2.94(t, 2H, J = 5.6Hz), 3.67(d, 1H, J = 17.2Hz), 3.70(d, 1H, J = 17.2Hz), 3.82(t, 2H, J = 5.6Hz), 5.84(s, 1H), 6.03(s, 1H), 6.65(s, 1H), 6.67(s, 1H)。

[0679] 实施例 26

[0680] (5R) (6Z) -6-(5,5-二甲基-4H-1,6a-二氮杂并环戊二烯-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂-二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸, 钠盐

[0681] 5,5-二甲基-2-哌啶酮

[0682] 5,5-二甲基-2-哌啶酮根据 Nagasawa (J. Med. Chem., 20, 1176 (1977)) 的方法进行制备。

[0683] 步骤 1: 3,3-二氯-5,5-二甲基-2-哌啶酮

[0684] 以温度不超过 7℃ 的速度,将 PCl₅ (57.1g, 0.26mol) 加入到冷的 (0℃) 搅拌下的 5,5-二甲基-2-哌啶酮 (30.2g, 0.24mol) 在 475mL CHCl₃ 中的溶液中。加毕后,继续搅拌 10 分钟。向其中缓慢加入碘酰氯 (96.6mg, 0.72mol), 混合物加热回流 1 小时。溶液在减压下进行浓缩。残余物在冰中冷却,用 250mL 的冰-水稀释。然后,产物用 CHCl₃ (6x250mL) 萃取,有机层干燥 (MgSO₄),接着过滤。滤液在减压下浓缩。残余物进行硅胶柱层析,柱子用 CHCl₃-MeOH (50 : 1) 进行洗脱。得到白色固体形式的标题化合物 (41.3g, 88.8%)。 (J. Med. Chem., 20, 1176 (1977))

[0685] ¹H NMR(CDCl₃) δ 1.17(s, 6H), 2.76(s, 2H), 3.19(d, 2H, J = 3.0Hz), 6.82(brs, 1H)。

[0686] 步骤 2: 3-氯-5,5-二甲基-2-哌啶酮

[0687] 向溶于 410mL AcOH 中的 40.8g (0.21mol) 3,3-二氯-5,5-二甲基-2-哌啶酮中加入 10% 的 Pd/C (50% 湿度, 6.2g) 和 NaOAc-3H₂O (62.4g, 0.46mol), 将混合物在 300kPa 下氢化 20 分钟。每 5 分钟,在 300kPa 处调节氢气压力。过滤除去催化剂,将滤液在浓缩减压下。将 CHCl₃ (400mL) 和水 (300mL) 加入到残余物中,水层用 4mol/L 的 NaOH 中和。分离混合物,水层用 CHCl₃ (5x300mL) 萃取,有机层干燥 (MgSO₄),接着过滤。滤液在减压下浓缩。残余物进行硅胶柱层析,柱子用正己烷-AcOEt (1 : 1) 进行洗脱。得到白色固体形式的标题化合物 (20.4g, 59.9%)。 (J. Med. Chem., 20, 1176 (1977))

[0688] ¹H NMR(CDCl₃) δ 1.10(s, 3H), 1.12(s, 3H), 2.02(dd, 1H, J = 10.8, 13.6Hz), 2.20(ddd, 1H, J = 2.2, 6.7, 13.6Hz), 2.97(ddd, 1H, J = 2.3, 3.9, 12.1Hz), 3.22(d, 1H, J = 12.1Hz), 4.44(dd, 1H, J = 6.8, 10.7Hz), 6.66(brs, 1H)。

[0689] 步骤 3: 4,4-二甲基吡咯烷-2-羧酸

[0690] 在 Parr 装置中,在 150℃ 下,将 3-氯-5,5-二甲基-2-哌啶酮 (20.4g, 0.13mol)

和 $\text{Ba}(\text{OH})_3 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ (45.2g, 0.14mol) 在 252mL 水中的悬浮液加热 6 小时。然后, 加入 18.6g (0.14mol) 硫酸铵。滤出沉淀, 溶液在减压下浓缩至干。得到白色固体形式的粗的 4, 4-二甲基吡咯烷-2-羧酸 (37.5g)。(J. Med. Chem., 20, 1176 (1977), EP 0 447 704 A1, 第 17 页)

[0691] ^1H NMR (D_2O) δ 1.10 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.88 (dd, 1H, $J = 7.8, 13.2\text{Hz}$), 2.21 (dd, 1H, $J = 9.2, 13.2\text{Hz}$), 3.12 (dd, 2H, $J = 11.5, 23.5\text{Hz}$), 4.22 (dd, 1H, $J = 8.1, 8.9\text{Hz}$).

[0692] 步骤 4: 5,5-二甲基-3-氧代-3a,4-二氢-3H,6H-2-氧杂-5-1-氮杂-6a-azonio-3a-pentalenide

[0693] 在室温下, 在 15 分钟内, 向 37.5g 粗的 4,4-二甲基吡咯烷-2-羧酸在 420mL AcOH 中的悬浮液中加入 13.3g (0.19mol) NaNO_2 在 210mL 水中的溶液, 然后搅拌 3 小时。溶液在减压下进行浓缩。将丙酮 (250mL) 加入到残余物中, 滤出沉淀, 溶液在浓缩减压下至干, 得到褐色油形式的粗的 4,4-二甲基-1-亚硝基吡咯烷-2-羧酸。

[0694] 在 0°C 下, 在氮气氛围中, 向粗的 4,4-二甲基-1-亚硝基吡咯烷-2-羧酸在 252mL 干燥 THF 中的溶液中加入三氟醋酐 (81.3g, 0.39mol), 并在 0°C 下搅拌 6 小时。溶液在减压下进行浓缩。残余物进行硅胶柱层析, 柱子用正己烷-AcOEt (2 : 1) 进行洗脱。得到褐色固体形式的标题化合物 (12.0g, 61.7%)。

[0695] ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.38 (s, 6H), 2.71 (s, 2H), 4.12 (s, 2H).

[0696] 步骤 5: 5,5-二甲基-5,6-二氢-4H-吡咯并 [1,2-b] 吡啶-2-羧酸乙酯

[0697] 在氮气氛围中, 将 5,5-二甲基-3-氧代-3a,4-二氢-3H,6H-2-氧杂-5-1-氮杂-6a-azonio-3a-pentalenide (10.8g, 0.07mol) 和丙炔酸乙酯 (10.8mL, 0.11mol) 在邻二甲苯 (350mL) 中的溶液回流 16 小时。将溶液冷却至室温, 并在减压下进行浓缩。残余物进行硅胶柱层析, 柱子用正己烷-AcOEt (3/1) 进行洗脱。得到浅褐色固体形式的标题化合物 (4.63g, 31.7%), 和黄色固体形式的 5,5-二甲基-5,6-二氢-4H-吡咯并 [1,2-b] 吡啶-3-羧酸乙酯 (4.73g, 32.4%)。

[0698] 5,5-二甲基-5,6-二氢-4H-吡咯并 [1,2-b] 吡啶-2-羧酸乙酯:

[0699] ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.29 (s, 6H), 1.40 (t, 3H, $J = 7.1\text{Hz}$), 2.71 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 4.39 (q, 2H, $J = 7.1\text{Hz}$), 6.54 (s, 1H).

[0700] 5,5-二甲基-5,6-二氢-4H-吡咯并 [1,2-b] 吡啶-3-羧酸乙酯:

[0701] ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.32 (s, 6H), 1.33 (t, 3H, $J = 7.1\text{Hz}$), 2.89 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 4.26 (q, 2H, $J = 7.1\text{Hz}$), 7.90 (s, 1H).

[0702] 步骤 6: 5,5-二甲基-5,6-二氢-4H-吡咯并 [1,2-b] 吡啶-2-甲醛

[0703] 在 0°C 下, 在氮气氛围中, 向 4.63g (22.2mmol) 在 222mL 干燥 THF 中的 5,5-二甲基-5,6-二氢-4H-吡咯并 [1,2-b] 吡啶-2-羧酸乙酯中加入 LiAlH_4 (0.85g, 22.3mmol), 然后搅拌 1 小时。混合物用水 (5.0mL) 熄灭, 沉淀通过硅藻土衬垫过滤, 衬垫用水 (50mL) 和 THF (150mL) 洗涤。将滤液在减压下进行浓缩, 然后向其中加入水 (50mL)。水层用 CHCl_3 (5x100mL) 萃取。有机层在 MgSO_4 中进行干燥, 然后过滤。在减压下对滤液进行浓缩, 得到黄色固体形式的粗 5,5-二甲基-5,6-二氢-4H-吡咯并 [1,2-b] 吡啶-2-基) 甲醇 (3.19g)。

[0704] 在室温下, 在氮气氛围中, 向 3.19g 在 222mL CHCl_3 中的粗 (5,5-二甲基-5,6-二

氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-基)甲醇中加入活化的 MnO_2 (18.5g), 然后回流 1 小时。混合物通过硅藻土衬垫进行过滤, 在减压下对滤液进行浓缩。残余物进行硅胶柱层析, 柱子用己烷-AcOEt (3 : 1) 进行洗脱。得到褐色固体形式的标题化合物 (2.48g, 68.0% 从酯算起)。

[0705] ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.32(s, 6H), 2.73(s, 2H), 3.95(s, 2H), 6.52(s, 1H), 9.90(s, 1H)。

[0706] 步骤 7 : (5R) (6Z) -6-(5,5-二甲基-4H-1,6a-二氮杂并环戊二烯-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸, 钠盐

[0707] 在室温下, 在氮气氛围中, 将 5,5-二甲基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-甲醛 (2.48g, 15.1mmol) 的干燥乙腈 (16mL) 溶液加入到 MgBr_2 (3.07g, 16.4mmol) 的干燥乙腈 (90mL) 溶液中, 然后将该混合物搅拌 15 分钟。加入 p-硝基苄基 (5R, 6S) -6-溴代表霉烯-3-羧酸酯 (5.30g, 13.8mmol) 的干燥 THF (106mL) 溶液, 将混合物冷却至 -20°C , 然后一次性加入三乙胺 (4.6mL, 33.0mmol)。反应器用金箔罩住, 避免光照。反应混合物在 -20°C 下搅拌 3 小时, 然后用 4,4-二甲氨基吡啶 (172mg, 1.4mmol) 和乙酸酐 (2.6mL, 27.6mmol) 一次性处理。反应混合物温热至 0°C 并在 0°C 下搅拌 16 小时。将乙酸乙酯 (420mL) 和 1mol/L 柠檬酸水溶液 (210mL) 加入到反应混合物中, 接着分离。有机层用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4), 然后过滤。将滤液在减压下进行浓缩, 得到粗的 (5R) -6-[乙酰氧基-(5,5-二甲基-4H-1,6a-二氮杂并环戊二烯-2-基) 甲基]-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸 p-硝基苄基酯, 为褐色无定形固体。

[0708] 将刚刚活化好的锌粉 (32.0g) 与 0.5mol/L 的磷酸盐缓冲液 (pH 6.5, 167mL) 一起快速加入到粗的 (5R) -6-[乙酰氧基-(5,5-二甲基-4H-1,6a-二氮杂并环戊二烯-2-基) 甲基]-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸 p-硝基苄基酯的 THF (114mL) 和乙腈 (53mL) 溶液中。反应器用金箔罩住, 避免光照。反应混合物在室温下剧烈搅拌 1.5 小时。在 0°C 下冷却反应溶液, 然后将 pH 调节到 8.0。将乙酸乙酯 (85mL) 加入到混合物中, 混合物通过硅藻土衬垫进行过滤。衬垫用水 (120mL) 洗涤。水层分离, 有机层用 0.5mol/L 的磷酸盐缓冲液 (pH 6.5, 2x 50mL) 萃取。合并的水层在 0°C 下冷却, 然后将 pH 调节到 8.5。混合物浓缩至 325g, 然后使用 Diaion HP-21 (240mL, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.) 树脂柱进行层析, 吸附后, 柱子用水 (480mL) 洗脱, 接着用乙腈水溶液 (10% ; 480mL, 20% ; 720mL) 洗脱。在 35°C 下, 在高真空中, 将合并的活性组分进行浓缩, 冷冻干燥, 得到黄色无定形固体形式的标题化合物 (2.00g, 42.8%, pH 7.16)。

[0709] Mp 150°C (分解); ^1H NMR(D_2O) δ 1.19(s, 6H), 2.67(s, 2H), 3.85(s, 2H), 6.15(s, 1H), 6.45(s, 1H), 6.96(s, 1H), 7.03(s, 1H); IR(KBr) 3422, 1752, 1683, 1598, 1557cm^{-1} ; $\lambda^{\text{max}}(\text{H}_2\text{O})$ 296, 198nm。

[0710] 实施例 27

[0711] (5R), (6Z) -6-(5,6-二氢-4H-环戊二烯并[b]呋喃-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸, 钠盐的制备

[0712] 步骤 1 : 5,6-二氢-4H-环戊二烯并[b]呋喃-2-羧酸甲酯

[0713] 根据与 Tim Johnson 等人 (synlett 2001, 5, 646-648) 相同的方法制备标题化合物。

[0714] 步骤 2 : (5,6-二氢-4H-环戊二烯并[b]呋喃-2-基) 甲醇

[0715] 在 0℃ 下,在氮气氛围中,将 5,6-二氢-4H-环戊二烯并 [b] 呋喃-2-羧酸甲酯 (2.24g) 加入到 LiAlH_4 (511mg) 的 THF (59mL) 溶液中,接着在 0℃ 搅拌 1 小时。混合物用 10mL 水熄灭,接着过滤。滤液在减压下浓缩,所得水溶液用 CHCl_3 萃取。有机层用盐水洗涤,在 MgSO_4 中干燥,然后过滤。浓缩滤液,得到标题化合物,是一种黄色油 (1.86g, 定量)。

[0716] ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.66 (t, 1H, $J = 5.9\text{Hz}$), 2.38-2.46 (m, 2H), 2.50-2.55 (m, 2H), 2.65-2.70 (m, 2H), 4.54 (d, 2H, $J = 5.9\text{Hz}$), 6.15 (s, 1H)。

[0717] 步骤 3: 5,6-二氢-4H-环戊二烯并 [b] 呋喃-2-甲醛

[0718] 在氮气氛围中,将活化 MnO_2 (9.3g) 加入到 (5,6-二氢-4H-环戊二烯并 [b] 呋喃-2-基) 甲醇 (1.86g) 的 CHCl_3 (135mL) 溶液中,回流 1 小时反应混合物通过硅藻土衬垫进行过滤。滤液在减压下浓缩。残余物进行硅胶柱层析,柱子用正己烷-AcOEt (9/1-7/1) 进行洗脱。得到黄色晶体形式的标题化合物 (1.51g, 77%)。

[0719] ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.47-2.57 (m, 2H), 2.63 (t, 2H, $J = 6.8\text{Hz}$), 2.78 (t, 2H, $J = 7.3\text{Hz}$), 7.06 (s, 1H), 9.44 (s, 1H)。

[0720] 步骤 4: (5R,6RS)-6-[(RS)-乙酰氧基 (5,6-二氢-4H-环戊二烯并 [b] 呋喃-2-基) 甲基]-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸 4-硝基苄基酯

[0721] 在室温下,在氮气氛围中,将 5,6-二氢-4H-环戊二烯并 [b] 呋喃-2-甲醛 (1.33g) 的乙腈溶液 (50mL) 加入到无水 MgBr_2 (98% 的浓度) (5.52g) 的干燥乙腈 (101mL) 溶液中。将 (5R,6S)-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂-二环 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸 4-硝基苄基酯 (96.5% 的浓度) (3.91g) 的干燥 THF 溶液 (151mL) 加入到该混合物中,冷却至 -20℃,接着一次性加入 Et_3N (99% 的浓度) (8.28mL)。反应器用铝箔罩住,避免光照。反应混合物在 -20℃ 下搅拌 2 小时,然后用乙酸酐 (97% 的浓度) (4.13mL) 和 DMAP (99% 的浓度) (121mg) 一次性处理。反应混合物温热至 0℃ 并在 0℃ 下搅拌 16 小时。混合物用乙酸乙酯稀释,并用 5% 的柠檬酸水溶液、饱和碳酸氢钠和盐水洗涤。有机层在 MgSO_4 中干燥,然后过滤。滤液在减压下浓缩。残余物用硅胶柱层析 (正己烷: AcOEt = 4 : 1-3 : 1) 进行提纯,得到褐色无定形固体形式的标题化合物 (3.34g, 61%)。

[0722] ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.21 (s, 3H), 2.40-2.48 (m, 2H), 2.53 (t, 2H, $J = 7.0\text{Hz}$), 2.69 (t, 2H, $J = 7.0\text{Hz}$), 5.28 (d, 1H, $J = 13.5\text{Hz}$), 5.43 (d, 1H, $J = 13.5\text{Hz}$), 6.00 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.60 (d, 2H, $J = 8.1\text{Hz}$), 8.24 (d, 2H, $J = 8.1\text{Hz}$)。

[0723] 步骤 5: (5R), (6Z)-6-(5,6-二氢-4H-环戊二烯并 [b] 呋喃-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸, 钠盐

[0724] 将 (5R,6RS)-6-[(RS)-乙酰氧基 (5,6-二氢-4H-环戊二烯并 [b] 呋喃-2-基) 甲基]-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸 4-硝基苄基酯 (3.28g) 溶于 THF (46mL) 和乙腈 (21mL) 中。刚刚活化好的锌粉 (13.12g) 与 0.5M 磷酸盐缓冲液 (pH 6.5, 67mL) 一起快速加入。反应器用铝箔罩住,避免光照。反应混合物在室温下剧烈搅拌 1.25 小时。反应混合物通过硅藻土衬垫进行过滤。滤液用乙酸乙酯洗涤,分离水层。将水层冷却至 3℃,加入 1M 的 NaOH,将 pH 调节至 8.0。在 35℃ 下,在高真空中,浓缩混合物。浓缩物用 Diaion HP-21 (181mL, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.) 树脂柱进行层析。吸附后,柱子用 H_2O -MeCN (1/0-85/15) 进行洗脱。在 35℃ 下,在高真空中,将合并的组分进行

浓缩,冷冻干燥,得到标题粗产物(288mg)。将此粗产物用 DiaionHP-21(100mL,Mitsubishi Kasei Co.Ltd.) 树脂柱进行层析。吸附后,柱子用 H_2O -MeCN(1/0-85/15) 进行洗脱。在 35℃ 下,在高真空中,将合并的组分进行浓缩,冷冻干燥,得到黄色无定形固体形式的标题化合物(185mg,10%,pH 7.2)。

[0725] Mp 170 °C (分解); 1H NMR(D_2O) δ 2.24-2.30(m,2H),2.37(t,2H, $J = 6.5$ Hz), 2.52-2.57(t,2H, $J = 7.1$ Hz),6.32(s,1H),6.55(s,1H),6.73(s,1H),6.86(s,1H)。

[0726] 实施例 28

[0727] (5R)(6Z)-6-(4,5-二氢-6-硫杂-1,7a-二氮杂茛-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸,钠盐的制备

[0728] 步骤 1:DL-四氢-1,3-噻嗪-4-羧酸盐

[0729] DL-四氢-1,3-噻嗪-4-羧酸盐根据 Lewis(J. Med. Chem.,21,1070(1978)) 的方法进行制备。

[0730] 步骤 2:4,5-二氢-3aH,7H-2-氧杂-3-氧代-6-硫杂-1-氮杂-7a-azonioinden

[0731] 在室温下,在 16 分钟内,向 DL-四氢-1,3-噻嗪-4-羧酸盐(48.6g,0.26mol) 在 666mL AcOH 中的悬浮液中加入 27.4g(0.40mol) $NaNO_2$ 在 333mL 水中的溶液,并搅拌 3 小时。溶液在减压下进行浓缩。将丙酮(300mL) 加入到残余物中,滤出沉淀。滤液在减压下浓缩干,得到褐色无定形固体形式的粗的 3-亚硝基 [1,3]thiazinane-4-羧酸。

[0732] 在 0℃ 下,在氮气中,在 60 分钟内,向粗的 3-亚硝基 [1,3]thiazinane-4-羧酸在 530mL 干燥 THF 中的溶液中加入三氟醋酐(168.4g,0.80mol),并在 0℃ 下搅拌 5 小时。溶液在减压下进行浓缩。残余物进行硅胶柱层析,柱子用正己烷-AcOEt(1/2) 进行洗脱。得到褐色粉末形式的标题化合物(28.0g,67.0%)。

[0733] 1H NMR($CDCl_3$) δ 3.00(t,2H, $J = 5.7$ Hz),3.07(t,2H, $J = 5.7$ Hz),5.16(s,2H)。

[0734] 步骤 3:4,5-二氢-6-硫杂-1,7a-二氮杂茛-2-羧酸乙酯

[0735] 在氮气中,将 4,5-二氢-3aH,7H-2-氧杂-3-氧代-6-硫杂-1-氮杂-7a-azonioinden(28.0g,0.18mol) 和丙炔酸乙酯(27.0mL,0.27mol) 在邻二甲苯(590mL) 中的溶液回流 16 小时。将溶液冷却至室温,并在减压下进行浓缩。残余物进行硅胶柱层析,柱子用正己烷-AcOEt(3/1) 进行洗脱。得到浅褐色针状形式的标题化合物(22.1g,58.7%),和浅褐色晶体形式的 4,5-二氢-6-硫杂-1,7a-二氮杂茛-3-羧酸乙酯(12.7g,33.9%)。

[0736] 4,5-二氢-6-硫杂-1,7a-二氮杂茛-2-羧酸乙酯;

[0737] 1H NMR($CDCl_3$) δ 1.39(t,3H, $J = 7.1$ Hz),2.98(t,2H, $J = 6.1$ Hz),3.21(t,2H, $J = 6.1$ Hz),4.40(q,2H, $J = 7.1$ Hz),5.17(s,2H),6.60(s,1H)。

[0738] 4,5-二氢-6-硫杂-1,7a-二氮杂茛-3-羧酸乙酯;

[0739] 1H NMR($CDCl_3$) δ 1.34(t,3H, $J = 7.1$ Hz),2.99(t,2H, $J = 6.1$ Hz),3.45(t,2H, $J = 6.1$ Hz),4.28(q,2H, $J = 7.1$ Hz),5.11(s,2H),7.85(s,1H)。

[0740] 步骤 4:4,5-二氢-6-硫杂-1,7a-二氮杂茛-2-甲醛

[0741] 在 0℃ 下,在氮气中,向 22.1g(0.10mol) 在 520mL 干燥 THF 中的 4,5-二氢-6-硫杂-1,7a-二氮杂茛-2-羧酸乙酯中加入 $LiAlH_4$ (3.95g,0.10mol),然后搅拌 45 分钟。混合物用水(20mL) 熄灭,沉淀通过硅藻土衬垫过滤,衬垫用水(100mL) 和 THF(250mL) 洗涤。将

滤液在减压下进行浓缩,然后向其中加入水(300mL)。水层用 CH_2Cl_2 (6x 500mL) 萃取。有机层在 MgSO_4 中进行干燥,然后过滤。滤液在减压下浓缩,获得浅黄色晶体形式的粗产物(17.2g)。

[0742] 在室温下,在氮气氛围中,向 17.2g 在 520mL CHCl_3 中的粗的(4,5-二氢-6-硫杂-1,7a-二氮杂茛-2-基)甲醇中加入活化的 MnO_2 (88.0g),然后回流 2 小时。混合物通过硅藻土衬垫进行过滤,在减压下对滤液进行浓缩。残余物进行硅胶柱层析,柱子用己烷-AcOEt (2/1) 进行洗脱。得到黄色晶体形式的标题化合物(13.0g, 74.5%)。

[0743] ^1H NMR(CDCl_3) δ 3.00(t, 2H, $J = 6.0\text{Hz}$), 3.23(t, 2H, $J = 6.0\text{Hz}$), 5.18(s, 2H), 6.58(s, 1H), 9.92(s, 1H)。

[0744] 步骤 5: (5R) (6Z) -6-(4,5-二氢-6-硫杂-1,7a-二氮杂茛-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸, 钠盐

[0745] 在室温下,在氮气氛围中,将 4,5-二氢-6-硫杂-1,7a-二氮杂茛-2-甲醛(1.70g, 10.1mmol) 的干燥乙腈(11mL) 溶液加入到 MgBr_2 (2.03g, 11.0mmol) 的干燥乙腈(60mL) 溶液中,然后将该混合物搅拌 10 分钟。加入 p-硝基苄基(5R,6S)-6-溴代表霉烯-3-羧酸酯(3.55g, 9.2mmol) 的干燥 THF(71mL) 溶液,将混合物冷却至 -20°C , 然后一次性加入三乙胺(3.1mL, 22.2mmol)。反应器用铝箔罩住,避免光照。反应混合物在 -20°C 下搅拌 3 小时,然后用 4,4-二甲氨基吡啶(0.11g, 0.9mmol) 和乙酸酐(1.8mL, 18.6mmol) 一次性处理。反应混合物温热至 0°C 并在 0°C 下搅拌 15 小时。将乙酸乙酯(280mL) 和 1mol/L 的柠檬酸水溶液(140mL) 加入到反应混合物中,接着分离。有机层用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤,干燥(MgSO_4),然后过滤。将滤液在减压下进行浓缩,得到粗的(5R)-6-[乙酰氧基-(4,5-二甲基-6-硫杂-1,7a-二氮杂茛-2-基)甲基]-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸 p-硝基苄基酯,为褐色无定形固体。

[0746] 将刚刚活化好的锌粉(21.4g) 与 0.5mol/L 的磷酸盐缓冲液(pH 6.5, 112mL) 一起快速加入到粗的(5R)-6-[乙酰氧基-(4,5-二氢-6-硫杂-1,7a-二氮杂茛-2-基)甲基]-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸 p-硝基苄基酯的 THF(76mL) 和乙腈(36mL) 溶液中。反应器用铝箔罩住,避免光照。反应混合物在室温下剧烈搅拌 1.5 小时。在 0°C 下冷却反应溶液,然后将 pH 调节到 8.0。将乙酸乙酯(56mL) 加入到混合物中,混合物通过硅藻土衬垫进行过滤。衬垫用水(150mL) 洗涤。水层分离,有机层用 0.5mol/L 的磷酸盐缓冲液(pH 6.5, 2x 30mL) 萃取。合并的水层在 0°C 下冷却,然后将 pH 调节到 8.0。混合物浓缩至 236g,然后使用 DiaionHP-21(480mL, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.) 树脂柱进行层析。吸附后,柱子用水(960mL) 洗脱,接着用乙腈水溶液(5%; 960mL, 10%; 960mL, 20%; 960mL) 洗脱。在 35°C 下,在高真空中,将合并的活性组分进行浓缩,冷冻干燥,得到黄色无定形固体形式的标题化合物(1.28g, 40.5%, pH 7.45)。

[0747] Mp 200°C (分解); ^1H NMR(D_2O) δ 2.95(t, 2H, $J = 6.1\text{Hz}$), 3.12(t, 2H, $J = 6.1\text{Hz}$), 5.08(s, 2H), 6.23(s, 1H), 6.46(s, 1H), 6.97(s, 1H), 7.01(s, 1H); IR(KBr) 3382, 1752, 1684, 1597, 1554cm^{-1} ; λ_{max} (H_2O) 366, 292, 197nm。

[0748] 实施例 29

[0749] (5R), (6Z) -6-(6,6-二甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸钠盐的制备

[0750] 步骤 1 :5,5-二甲基-2-哌啶酮的制备

[0751] 根据 Nagasawa (J. Med. Chem., 23, 1176 (1977)) 的方法制备 5,5-二甲基-2-哌啶酮 (1)。

[0752] 步骤 2 :3,3-二甲基-6-甲氧基-2,3,4,5-四氢吡啶的制备

[0753] 在室温下,将三甲基氧鎗四氟硼酸盐 (97%, 11.9g, 78mmol) 加入到 5,5-二甲基-2-哌啶酮 (9.93g, 78mmol) 的干燥二氯甲烷 (156mL) 溶液中,接着搅拌 14 小时。反应混合物用 10% 的饱和碳酸氢钠水溶液中和,分离有机层。水层用乙酸乙酯 (3x120mL) 萃取,然后合并的有机层用 10% 的碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。有机层在 MgSO_4 中干燥,过滤。在减压下浓缩滤液,获得浅黄色油形式的标题化合物 (9.0g, 82.0%)。

[0754] ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.92 (s, 6H), 1.49 (t, 2H, $J = 7.0\text{Hz}$), 2.18 (t, 2H, $J = 7.0\text{Hz}$), 3.19 (s, 2H), 3.63 (s, 3H)。

[0755] 步骤 3 :5,5-二甲基哌啶-2-亚基胺单盐酸盐

[0756] 将 3,3-二甲基-6-甲氧基-2,3,4,5-四氢吡啶 (9.0g, 64mmol) 和氯化铵 (3.4g, 64mmol) 在无水乙醇 (160mL) 中的混合物加热回流 2 小时。然后,在减压下浓缩反应混合物,获得白色固体形式的标题化合物 (9.9g, 94.6%)。

[0757] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0.95 (s, 6H), 1.52 (t, 2H, $J = 6.9\text{Hz}$), 2.55 (t, 2H, $J = 6.9\text{Hz}$), 2.99 (d, 2H, $J = 2.1\text{Hz}$)。

[0758] 步骤 4 :6,6-二甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并 [1,2-a] 吡啶-2-甲醛和 6,6-二甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并 [1,2-a] 吡啶-3-甲醛

[0759] 将 2-溴-3-羟基丙烯醛 (10.1g, 67mmol)、对甲苯磺酸一水合物 (0.13g, 0.6mmol) 和 2-丙醇 (12.6mL, 165mmol) 在环己烷 (100mL) 中的混合物进行共沸蒸馏,直到蒸气温度达到 80°C 为止。在减压下将反应混合物进行浓缩。将残余物溶于无水 EtOH (200mL) 中。在室温下,加入 5,5-二甲基哌啶-2-亚基胺单盐酸盐 (9.9g, 61mmol) 的无水 EtOH (350mL) 溶液和 NaOMe (28%, 11.7g, 61mmol) 的无水 EtOH (50mL) 溶液。反应混合物在室温下搅拌 2 小时,然后在真空中除去反应溶液。残余物溶于 CHCl_3 (300mL) 中,加入三乙胺 (8.5mL, 61mmol),然后反应混合物加热回流 2 小时。将反应混合物冷却至室温,然后在真空中除去反应溶液。残余物用 CH_2Cl_2 (600mL) 溶解,并用 50% 的 K_2CO_3 水溶液 (2x200mL) 洗涤。合并的水溶液用 CH_2Cl_2 (2x200mL) 萃取。合并的有机层在 MgSO_4 中进行干燥,过滤。滤液在减压下浓缩。残余物进行硅胶柱层析,用 CHCl_3 -甲醇 (50 : 1) 洗脱,得到 6,6-二甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并 [1,2-a] 吡啶-2-甲醛 (褐色固体, 4.4g, 40.7%) 和 6,6-二甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并 [1,2-a] 吡啶-3-甲醛 (橙色固体, 1.7g, 15.8%)。

[0760] 6,6-二甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并 [1,2-a] 吡啶-2-甲醛: ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.10 (s, 6H), 1.78 (t, 2H, $J = 6.9\text{Hz}$), 2.95 (t, 2H, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.71 (s, 2H), 7.46 (s, 1H), 9.83 (s, 1H)。

[0761] 6,6-二甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并 [1,3-a] 吡啶-3-甲醛: ^1H

[0762] NMR (CDCl_3) δ 1.09 (s, 6H), 1.74 (t, 2H, $J = 6.8\text{Hz}$), 2.97 (t, 2H, $J = 6.8\text{Hz}$), 4.05 (s, 2H), 7.74 (s, 1H), 9.64 (s, 1H)。

[0763] 步骤 5 : (5R), (6Z)-6-(6,6-二甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并 [1,2-a] 吡啶-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸,钠盐

[0764] 在室温下,在氮气氛围中,将 6,6-二甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛(4.55g,26mmol)的干燥乙腈(28mL)溶液加入到 MgBr_2 (5.22g,28mmol) 的干燥乙腈(152mL)溶液中,然后将该混合物搅拌 10 分钟。加入 p-硝基苄基(5R,6S)-6-溴代表霉烯-3-羧酸酯(8.94g,23mmol)的干燥 THF(180mL)溶液,将混合物冷却至 -20°C ,然后一次性加入三乙胺(7.8mL,56mmol)。反应器用铝箔罩住,避免光照。反应混合物在 -20°C 下搅拌 3 小时,然后用 4,4-二甲氨基吡啶(0.29g,2.4mmol)和乙酸酐(4.4mL,47mmol)一次性处理。反应混合物温热至 0°C 并在 0°C 下搅拌 16 小时。将乙酸乙酯(715mL)加入到反应混合物中,然后有机层用 1mol/L 的柠檬酸水溶液、饱和碳酸氢钠和盐水洗涤。有机层干燥(MgSO_4),过滤。将滤液在减压下进行浓缩,得到粗的(5R)-6-[乙酰氧基-(6,6-二甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸 p-硝基苄基酯,为褐色无定形固体。

[0765] 将刚刚活化好的锌粉(53.6g)与 0.5mol/L 的磷酸盐缓冲液(pH 6.5,282mL)一起快速加入到(5R)-6-[乙酰氧基-(6,6-二甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸 p-硝基苄基酯的 THF(192mL)和乙腈(90mL)溶液中。反应器用铝箔罩住,避免光照。反应混合物在室温下剧烈搅拌 1.5 小时。反应混合物在 0°C 下冷却,然后将 pH 调节到 7.6。将乙酸乙酯(140mL)加入到反应混合物中,然后混合物通过硅藻土衬垫过滤,衬垫用水(200mL)洗涤。水层分离,然后,有机层用 0.5mol/L 的磷酸盐缓冲液(pH6.5,2x50mL)萃取。将合并的水层的 pH 调节到 8.1,并将混合物浓缩至 584g。加入 1mol/L 的 NaOH 调节 pH 至 8.2,然后使用 DiaionHP-21 树脂(420mL,Mitsubishi Kasei Co.Ltd.)进行柱层析。吸附后,柱子用 2.5%(2 床体积)、5%(2 床体积)、10%(1 床体积)和 20%的乙腈水溶液洗脱。在 35°C 下,在高真空下,浓缩合并的活性组分,冷冻干燥,得到粗的(5R),(6Z)-6-(6,6-二甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸,钠盐,为黄色无定形固体(1.19g)。

[0766] 将粗的(5R),(6Z)-6-(6,6-二甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸,钠盐用制备 HPLC(Mightysil RP-18GP(5 μm),Kanto Chemical Co.Inc.,35x 250mm,0.05mol/L 磷酸盐缓冲液(pH7.2): CH_3CN = 70 : 30,20mL/分)提纯。提纯后的产物通过 DiaionHP-21 树脂(50mL)柱层析进行脱盐,得到 230mg(2.8%)黄色无定形固体形式的标题化合物。

[0767] Mp 210°C (分解); ^1H NMR(D_2O) δ : 0.91(s,3H),0.93(s,3H),1.63(t,2H, J = 6.8Hz),2.72(t,2H, J = 6.8Hz),3.60(s,2H),6.44(s,1H),6.90(s,1H),6.91(s,1H),7.19(s,1H)。

[0768] 实施例 30

[0769] (5R),(6Z)-6-(5,6-二氢-8H-咪唑并[2,1-c][1,4]噻嗪-3-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸的制备

[0770] 在室温下,在氮气氛围中,将 5,6-二氢-8H-咪唑并[2,1-c][1,4]噻嗪-3-甲醛(813mg)的干燥乙腈(40mL)溶液加入到 MgBr_2 (2.2g)的干燥乙腈(40mL)溶液中,然后将该混合物搅拌 10 分钟。加入 p-硝基苄基(5R,6S)-6-溴代表霉烯-3-羧酸酯(2.1g)的干燥 THF(80mL)溶液,接着将混合物冷却至 -20°C ,一次性加入三乙胺(1.7mL)。反应器用铝箔

罩住,避免光照。反应混合物在 -20°C 下搅拌 3.5 小时,然后用 4,4-二甲氨基吡啶 (64mg) 和乙酸酐 (0.9mL) 一次性处理。反应混合物温热至 0°C 并在 0°C 下搅拌 14 小时。将 10% 的柠檬酸水溶液 (500mL) 加入到反应混合物中,水层用乙酸乙酯 (3x200mL) 进行萃取。有机层用水、饱和碳酸氢钠和盐水洗涤,干燥 (MgSO_4),过滤。滤液在减压下浓缩。残余物进行硅胶柱层析,使用 CH_2Cl_2 -丙酮 (20 : 1) 进行洗脱,得到粗的 (5R)-6-[乙酰氧基-(5,6-二氢-8H-咪唑并[2,1-c][1,4]噻嗪-3-基)甲基]-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸 p-硝基苄基酯,为褐色固体。

[0771] 将上面层析得到的固体溶于 THF (11mL) 中。刚刚活化好的锌粉 (1.4g) 和 0.5mol/L 磷酸盐缓冲液 (pH 6.5, 11mL) 一起快速加入。反应器用铝箔罩住,避免光照。反应混合物在室温下剧烈搅拌 2 小时。反应溶液通过硅藻土衬垫进行过滤,用水 (26mL) 和正丁醇 (26mL) 洗涤衬垫。水层分离,有机层用 0.5mol/L 的磷酸盐缓冲液 (pH 6.5, 2x 5mL) 萃取。将合并的水层浓缩至 18g,加入 1mol/L 的 NaOH 调节 pH 至 7.3,然后使用 DiaionHP-21 树脂 (20mL, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.) 进行柱层析。吸附后,柱子先用水进行洗脱,接着用 5% 的乙醇水溶液进行洗脱。在 35°C 下,在高真空中,将合并的组分进行浓缩,冷冻干燥,得到黄色无定形固体形式的标题化合物 (81mg)。

[0772] Mp 145°C (分解); ^1H NMR (D_2O) δ 3.05-3.08 (m, 1H), 3.83 (s, 1H), 4.13-4.16 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.04 (s, 1H); IR (KBr) 3371, 1770, 1672, 1613cm^{-1} ; λ^{max} (H_2O) 314nm.

[0773] 实施例 31

[0774] (5R) (6Z)-7-氧代-6-(4H-5-硫杂-1,6a-二氮杂并环戊二烯-2-基亚甲基)-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸,钠盐的制备

[0775] 步骤 1: 3-氧代-3a,4-二氢-3H,6H-2-氧杂-5-硫杂-1-氮杂-6a-azonio-3a-pentalenide 的制备

[0776] 在 0°C 下,在氮气氛围中,将浓 HCl (15mL) 和 NaNO_2 (16.6g) 加入到 L-硫代脯氨酸 (24.3g) 的 H_2O (166mL) 溶液中,搅拌 2 小时。溶液用 CH_2Cl_2 萃取,有机层在 MgSO_4 中干燥,在减压浓缩,得到黄色固体形式的粗的 N-亚硝基化合物。

[0777] 在 0°C 下,在氮气氛围中,将三氟醋酐 (5.0mL) 加入到粗的正-亚硝基硫代脯氨酸的 THF (350mL) 溶液中,并在 0°C 搅拌 5 小时。溶液在减压下进行浓缩。残余物进行硅胶柱层析,然后柱子用正己烷-AcOEt (1 : 1) 进行洗脱。得到浅褐色固体形式的标题化合物 (4.0g, 15.1%)。

[0778] ^1H NMR (CDCl_3) δ : 4.04 (t, 2H, $J = 1.7\text{Hz}$), 5.40 (t, 2H, $J = 1.7\text{Hz}$).

[0779] 步骤 2: 4H-5-硫杂-1,6a-二氮杂并环戊二烯-2-羧酸乙酯的制备

[0780] 在氮气氛围中,将丙炔酸乙酯 (3.1mL) 加入到 3-氧代-3a,4-二氢-3H,6H-2-氧杂-5-硫杂-1-氮杂-6a-azonio-3a-pentalenide (4.0g) 的邻二甲苯 (130mL) 溶液中,并回流 19 小时。将溶液冷却至室温,并在减压下进行浓缩。残余物进行硅胶柱层析,然后柱子用正己烷-AcOEt (4 : 1) 进行洗脱。得到黄色固体形式的标题化合物 (2.7g, 49.3%), 和浅黄色晶体形式的 4H-5-硫杂-1,6a-二氮杂并环戊二烯-3-羧酸乙酯 (1.2g, 21.7%)。

[0781] ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.40 (t, 3H, $J = 7.1\text{Hz}$), 4.11 (d, 2H, $J = 2.1\text{Hz}$), 4.40 (q, 2H, $J = 7.1\text{Hz}$), 5.24 (t, 2H, $J = 1.6\text{Hz}$), 6.61 (s, 1H).

[0782] 步骤 3 : (4H-5- 硫杂 -1,6a- 二氮杂并环戊二烯 -2- 基) 甲醇的制备

[0783] 在室温下,在氮气氛围中,将 LiBH_4 (90 % 的浓度) (459mg) 加入到 4H-5- 硫杂 -1,6a- 二氮杂并环戊二烯 -2- 羧酸乙酯 (2.5g) 和 MeOH (0.77mL) 的乙醚 (126mL) 溶液中,然后回流 1.5 小时。混合物用 1mol/L 的 HCl (25mL) 熄灭,并在室温下搅拌 1 小时。混合物用饱和碳酸氢钠溶液中和,分离。水层用二氯甲烷 (10x25mL) 萃取。有机层在 MgSO_4 中干燥,过滤。滤液在减压下浓缩。残余物进行硅胶柱层析,然后柱子用 AcOEt 洗脱。得到浅黄色固体形式的标题化合物 (1.7g, 87.9%)。

[0784] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.95 (t, 1H, $J = 5.6\text{Hz}$), 4.07 (s, 2H), 4.62 (d, 2H, $J = 5.1\text{Hz}$), 5.13 (t, 1H, $J = 1.6\text{Hz}$), 6.04 (s, 1H)。

[0785] 步骤 4 : 4H-5- 硫杂 -1,6a- 二氮杂并环戊二烯 -2- 甲醛的制备

[0786] 在 -78°C 下,将二甲亚砜 (2.2mL) 的干燥二氯甲烷 (8mL) 溶液滴加到草酰氯 (2.0mL) 的干燥二氯甲烷 (110mL) 溶液中。反应混合物在相同的温度下搅拌 15 分钟。在 -78°C 下,将 (4H-5- 硫杂 -1,6a- 二氮杂并环戊二烯 -2- 基) 甲醇 (1.7g) 的干燥二氯甲烷 (40mL) 溶液滴加到反应混合物中,并继续搅拌额外的 15 分钟。反应混合物温热至 -45°C 并搅拌 1 小时。滴加三乙胺 (11.3mL),反应混合物温热至 0°C 。20 分钟后,加入饱和氯化铵溶液 (50mL) 和水 (100mL),然后分离。水层用 AcOEt (3x150mL) 萃取。合并的有机层用水 (200mL) 和盐水 (200mL) 洗涤,干燥 (MgSO_4),然后过滤。滤液在减压下浓缩。残余物进行硅胶柱层析,然后柱子用正己烷 - AcOEt (1 : 1) 进行洗脱。得到黄色固体形式的标题化合物 (1.7g, 定量)。

[0787] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 4.13 (s, 2H), 5.26 (d, 2H, $J = 1.4\text{Hz}$), 6.59 (s, 1H), 9.90 (s, 1H)。

[0788] 步骤 5 : (5R) (6Z) -7- 氧代 -6- (4H-5- 硫杂 -1,6a- 二氮杂并环戊二烯 -2- 基亚甲基) -4- 硫杂 -1- 氮杂双环 [3.2.0] 庚 -2- 烯 -2- 羧酸, 钠盐的制备

[0789] 在室温下,在氮气氛围中,将 4H-5- 硫杂 -1,6a- 二氮杂并环戊二烯 -2- 甲醛 (1.7g) 的干燥乙腈 (92mL) 溶液加入到 MgBr_2 (5.0g) 的干燥乙腈 (92mL) 溶液中,然后将该混合物搅拌 10 分钟。加入 p- 硝基苄基 (5R, 6S) -6- 溴代表霉烯 -3- 羧酸酯 (4.3g) 的干燥 THF (184mL) 溶液,接着将混合物冷却至 -20°C ,然后一次性加入三乙胺 (7.4mL)。反应器用金箔罩住,避免光照。反应混合物在 -20°C 下搅拌 3 小时,然后用 4,4- 二甲氨基吡啶 (138mg) 和乙酸酐 (2.1mL) 一次性处理。反应混合物温热至 0°C 并在 0°C 下搅拌 15 小时。向反应混合物中加入 1mol/L 的柠檬酸水溶液 (1000mL),水层用乙酸乙酯 (3x 400mL) 萃取。合并的有机层用水、饱和碳酸氢钠和盐水洗涤,干燥 (MgSO_4),然后过滤。将滤液在减压下进行浓缩,得到粗的 (5R) -6- [乙酰氧基 - (4H-5- 硫杂 -1,6a- 二氮杂并环戊二烯 -2- 基) 甲基] -6- 溴 -7- 氧代 -4- 硫杂 -1- 氮杂双环 [3.2.0] 庚 -2- 烯 -2- 羧酸 p- 硝基苄基酯,为褐色无定形固体。

[0790] 将刚刚活化好的锌粉 (19.3g) 与 0.5mol/L 的磷酸盐缓冲液 (pH 6.5, 100mL) 一起快速地加入到粗的 (5R) -6- [乙酰氧基 - (4H-5- 硫杂 -1,6a- 二氮杂并环戊二烯 -2- 基) 甲基] -6- 溴 -7- 氧代 -4- 硫杂 -1- 氮杂双环 [3.2.0] 庚 -2- 烯 -2- 羧酸 p- 硝基苄基酯的 THF (100mL) 溶液中。反应器用金箔罩住,避免光照。反应混合物在室温下剧烈搅拌 2.5 小时。反应溶液通过硅藻土衬垫进行过滤,用水 (200mL) 和正丁醇 (200mL) 洗涤衬垫。水层分离,然后,有机层用 0.5mol/L 的磷酸盐缓冲液 (pH 6.5, 2x 50mL) 萃取。将合并的水层浓缩至 90g,加入 1mol/L 的 NaOH 调节 pH 至 8.0,然后使用 DiaionHP-21 树脂 (180mL, Mitsubishi

Kasei Co.Ltd) 进行柱层析。吸附后,柱子先用水进行洗脱,接着用 15% 的乙腈水溶液进行洗脱。在 35℃ 下,在高真空中,将合并的组分进行浓缩,冷冻干燥,得到黄色无定形固体形式的标题化合物 (634mg, 17.4%, pH7.25)。

[0791] Mp 150℃ (分解); ^1H NMR(D_2O) δ 4.00(s, 2H), 5.09(s, 2H), 6.14(s, 1H), 6.36(s, 1H), 6.91(s, 1H), 6.92(s, 1H); IR(KBr) 3381, 1752, 1683, 1600, 1558 cm^{-1} ; λ_{max} (H_2O) 292, 196nm.

[0792] 实施例 32

[0793] (5R) (6Z) -6-(2,3-二氢吡唑并 [5,1-b] 噻唑-6-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸, 钠盐的制备

[0794] 步骤 1: 3-氧代-3a,4-二氢-3H,6H-2-氧杂-4-硫杂-1-氮杂-6a-azonio-3a-pentalenide 的制备

[0795] 在室温下,在 13 分钟内,向噻唑烷-2-羧酸 (39.9g, 0.30mol) 在 1,000mL 乙酸中的悬浮液中加入 31.0g (0.45mol) 亚硝酸钠在 500mL 水中的溶液,接着搅拌 5 小时。溶液在减压下进行浓缩。将丙酮 (500mL) 加入到残余物中,沉淀通过硅藻土衬垫进行过滤。衬垫用丙酮 (500mL) 洗涤。滤液在减压下浓缩至干,得到黄色固体形式的粗的 3-亚硝基噻唑烷-2-羧酸。

[0796] 在 0℃ 下,在氮气氛中,在 20 分钟内,向粗的 3-亚硝基噻唑烷-2-羧酸在 600mL 干燥四氢呋喃中的溶液中加入三氟醋酐 (189.6g, 0.90mol),并在 0℃ 下搅拌 19 小时。溶液在减压下进行浓缩。残余物进行硅胶柱层析,然后柱子用正己烷-乙酸乙酯 (1 : 1) 进行洗脱。得到浅褐色结晶形式的标题化合物 (19.2g, 44.5%)。

[0797] ^1H NMR(CDCl_3) δ 3.98(t, 2H, J = 7.7Hz), 4.65(t, 2H, J = 7.7Hz)。

[0798] 步骤 2: 2,3-二氢吡唑并 [5,1-b] 噻唑-6-羧酸乙酯和 2,3-二氢吡唑并 [5,1-b] 噻唑-7-羧酸乙酯的制备

[0799] 在氮气氛中,将丙炔酸乙酯 (20.3mL, 0.20mol) 加入到 3-氧代-3a,4-二氢-3H,6H-2-氧杂-4-硫杂-1-氮杂-6a-azonio-3a-pentalenide (19.2g, 0.13mol) 的邻二甲苯 (600mL) 溶液中,并回流 21 小时。将溶液冷却至室温,并在减压下进行浓缩。残余物进行硅胶柱层析,然后柱子用正己烷-乙酸乙酯 (2 : 21-1 : 1) 进行洗脱。得到褐色油形式的 2,3-二氢吡唑并 [5,1-b] 噻唑-6-羧酸乙酯和 2,3-二氢吡唑并 [5,1-b] 噻唑-7-羧酸乙酯的混合物,它们的比例为 1 : 1.5。(21.2g, 收率: 80.0%)。

[0800] 2,3-二氢吡唑并 [5,1-b] 噻唑-6-羧酸乙酯;

[0801] ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.39(t, 3H, J = 7.1Hz), 3.82(t, 2H, J = 7.5Hz), 4.39(q, 2H, J = 7.1Hz), 4.42(t, 2H, J = 7.5Hz), 6.52(s, 1H)。

[0802] 2,3-二氢吡唑并 [5,1-b] 噻唑-7-羧酸乙酯;

[0803] ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.34(t, 3H, J = 7.1Hz), 3.85(t, 2H, J = 7.8Hz), 4.28(q, 2H, J = 7.1Hz), 4.39(t, 2H, J = 7.8Hz), 7.87(s, 1H)。

[0804] 步骤 3: 2,3-二氢吡唑并 [5,1-b] 噻唑-6-甲醛和 2,3-二氢-吡唑并 [5,1-b] 噻唑-7-甲醛

[0805] 在 0℃ 下,在氮气氛中,向 [21.2g (0.11mol)] 2,3-二氢吡唑并 [5,1-b] 噻唑-6-羧酸乙酯和 2,3-二氢吡唑并 [5,1-b] 噻唑-7-羧酸乙酯在 540mL 干燥四氢呋喃中的混合物

中加入 LiAlH_4 (4.05g, 0.11mol), 然后在室温下搅拌 2.5 小时。混合物用水 (15mL) 熄灭, 沉淀通过硅藻土衬垫过滤。衬垫用水 (100mL) 和四氢呋喃 (500mL) 洗涤。滤液在减压下进行浓缩, 然后向其中加入水 (1500mL)。水层用二氯甲烷 (15x250mL) 萃取。合并的有机层在 MgSO_4 中进行干燥, 过滤。在减压下浓缩滤液, 得到浅褐色油形式的 (2,3-二氢吡唑并 [5,1-b] 噻唑-6-基) 甲醇和 (2,3-二氢吡唑并 [5,1-b] 噻唑-7-基) 甲醇的混合物 (15.5g)。

[0806] 在室温下, 在氮气氛围中, 向 (2,3-二氢吡唑并 [5,1-b] 噻唑-6-基) 甲醇和 (2,3-二氢吡唑并 [5,1-b] 噻唑-7-基) 甲醇在 500mL 氯仿中的混合物 [15.5g (0.10mol)] 中加入活化的 MnO_2 (77.7g), 然后回流 3 小时。混合物通过硅藻土衬垫进行过滤, 在减压下对滤液进行浓缩。残余物进行硅胶柱层析, 然后柱子用正己烷-乙酸乙酯 (2 : 1-1 : 1) 进行洗脱。得到黄色结晶形式的标题化合物 2,3-二氢吡唑并 [5,1-b] 噻唑-6-甲醛 (2.50g, 15.2%) 和浅褐色固体形式的 2,3-二氢-吡唑并 [5,1-b] 噻唑-7-甲醛 (5.57g, 33.8%)。

[0807] 2,3-二氢吡唑并 [5,1-b] 噻唑-6-甲醛;

[0808] ^1H NMR(CDCl_3) δ 3.86(t, 2H, $J = 7.5\text{Hz}$), 4.45(t, 2H, $J = 7.5\text{Hz}$), 6.50(s, 1H), 9.83(s, 1H). 2,3-二氢吡唑并 [5,1-b] 噻唑-7-甲醛;

[0809] ^1H NMR(CDCl_3) δ 3.92(t, 2H, $J = 7.9\text{Hz}$), 4.40(t, 2H, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.91(s, 1H), 9.76(s, 1H).

[0810] 步骤 4: (5R) (6Z)-6-(2,3-二氢吡唑并 [5,1-b] 噻唑-6-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸钠盐的制备

[0811] 在室温下, 在氮气氛围中, 将 2,3-二氢吡唑并 [5,1-b] 噻唑-6-甲醛 (2.50g, 16.2mmol) 的干燥乙腈 (19mL) 溶液加入到 MgBr_2 (3.67g, 19.9mmol) 的干燥乙腈 (106mL) 溶液中, 然后将该混合物搅拌 10 分钟。加入 p-硝基苄基 (5R,6S)-6-溴代表霉烯-3-羧酸酯 (6.23g, 16.2mmol) 的干燥四氢呋喃 (125mL) 溶液, 将混合物冷却至 -20°C , 然后一次性加入三乙胺 (5.4mL, 38.7mmol)。反应器用金箔罩住, 避免光照。反应混合物在 -20°C 下搅拌 3 小时, 然后用 4,4-二甲氨基吡啶 (198mg, 1.62mmol) 和乙酸酐 (3.1mL, 32.9mmol) 一次性处理。反应混合物温热至 0°C 并在 0°C 下搅拌 16 小时。将乙酸乙酯 (500mL) 加入到反应混合物中, 有机层用 1mol/L 的柠檬酸水溶液、饱和碳酸氢钠和盐水洗涤。有机层在 MgSO_4 中干燥, 过滤。将滤液在减压下进行浓缩, 得到粗的 (5R)-6-[乙酰氧基-(2,3-二氢吡唑并 [5,1-b] 噻唑-6-基) 甲基]-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸 p-硝基苄基酯, 为褐色无定形固体。

[0812] 将刚刚活化好的锌粉 (37.4g) 与 0.5mol/L 的磷酸盐缓冲液 (pH 6.5, 196mL) 一起快速加入到 (5R)-6-[乙酰氧基-(2,3-二氢吡唑并 [5,1-b] 噻唑-6-基) 甲基]-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸 p-硝基苄基酯的四氢呋喃 (134mL) 和乙腈 (62mL) 溶液中。反应器用金箔罩住, 避免光照。反应混合物在室温下剧烈搅拌 1.5 小时。反应混合物在 0°C 下冷却, 然后将 pH 调节到 8.0。将乙酸乙酯 (100mL) 加入到反应混合物中。混合物通过硅藻土衬垫进行过滤, 衬垫用水 (300mL) 洗涤。水层分离, 然后, 有机层用 0.5mol/L 的磷酸盐缓冲液 (pH 6.5, 2x50mL) 萃取。将合并的水层的 pH 调节到 8.0, 并将混合物浓缩至 426g。将浓缩物的 pH 调节至 8.0, 然后使用 DiaionHP-21 (540mL, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.) 树脂柱进行层析, 吸附后, 柱子用水 (1 床体积), 然后 5% (2 床体积)、10% (2 床体积) 和 20% 的乙腈水溶液洗脱。在 35°C 下, 在高真空中, 将合并的

活性组分进行浓缩,冷冻干燥,得到橙色无定形固体形式的标题化合物 (2.09g, 39.2%, pH 7.10)。

[0813] Mp 150°C (分解); ^1H NMR(D_2O) δ 3.75(t, 2H, $J = 7.5\text{Hz}$), 4.27(t, 2H, $J = 7.5\text{Hz}$), 6.00(s, 1H), 6.34(s, 1H), 6.85(s, 1H), 6.94(s, 1H); IR(KBr) 3392, 1755, 1596, 1554 cm^{-1} ; λ^{max} (H_2O) 290, 223nm.

[0814] 实施例 33

[0815] (5R) (6Z) -6-(2,3-二氢吡唑并[5,1-b]噻唑-6-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸, 钠盐的制备

[0816] 步骤 1: 2,3-二氢吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-6-羧酸乙酯的制备:

[0817] 向搅拌下的 5-羟基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯 (10.34g, 0.66mol) 和 36.62g 碳酸钾在 500ml 乙腈中的悬浮液中加入 13.68g 1,2-二溴乙烷, 然后回流 16 小时。将反应混合物自然冷却至室温, 过滤, 固体用乙腈洗涤。将滤液浓缩至一种油。将残余物溶于乙酸乙酯中, 并用水萃取。有机相在 MgSO_4 中进行干燥, 蒸发至干。得到 5.80g 所需的产物 (48%)。

[0818] 步骤 2: 2,3-二氢吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-6-甲醇的制备:

[0819] 向搅拌下的 2,3-二氢吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-6-羧酸乙酯 (5.47g, 35mmol) 在 100ml THF 中的溶液中加入 1.05g 硼氢化锂和 1.54g 甲醇。溶液在 40°C 下加热 2.5 小时。反应用 1N 的 HCl 熄灭, 将 pH 调节至 1.3, 接着在室温下搅拌 1 小时。用 K_2CO_3 将反应混合物的 pH 调节至 8。反应混合物用乙酸乙酯萃取。有机层物在硫酸镁中干燥, 浓缩至一种油, 然后进行柱层析, 得到 2.68g 所需的产物 (65%)。

[0820] 步骤 3: 2,3-二氢吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-6-甲醛的制备:

[0821] 向搅拌下的 2,3-二氢吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-6-甲醇 (2.60g, 18.5mmol) 在 60ml CH_3Cl 中的溶液中加入 12.9g MnO_2 。在氮气氛围中, 悬浮液回流 1.5 小时。反应混合物通过硅藻土衬垫进行过滤。对滤液进行浓缩, 得到一种黄色油。产物用色谱进行提纯。得到 2.15g 产物 (84.3%)。

[0822] 步骤 4: 4-硝基苄基 (5R) -6-[(乙酰氧基)(2,3-二氢吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-6-基)-甲基]-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸酯:

[0823] 在室温下, 在氩气氛围中, 将 2,3-二氢吡唑并[5,1-b][1,3]噻唑-6-甲醛 (607mg, 4.3mmol) 和 (5R,6S) -6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂-二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸 4-硝基-苄基酯 (1.54g, 4.6mmol) 的干燥 THF 溶液 (20mL) 依次加入到无水 $\text{MgBr}_2 \cdot \text{O}(\text{Et})_2$ (2.21g, 8.5mmol) 的干燥乙腈 (15mL) 溶液中。冷却至 -20°C 后, 一次性加入 Et_3N (2.0mL)。反应器用铝箔罩住, 避免光照。反应混合物在 -20°C 搅拌 2 小时, 然后用乙酸酐 (1.04mL) 一次性处理。反应混合物温热至 0°C 并在 0°C 下搅拌 15 小时。混合物用乙酸乙酯稀释, 并用 5% 的柠檬酸水溶液、饱和碳酸氢钠和盐水洗涤。有机层在 MgSO_4 中干燥, 通过硅藻土衬垫过滤。衬垫用乙酸乙酯洗涤。滤液在减压下浓缩。残余物进行硅胶柱层析, 然后柱子用乙酸乙酯: 己烷 (1:1) 洗脱。所收集的组分在减压下浓缩, 非对映异构体的混合物用于下一步反应中。浅黄色无定形固体; 收率: 1.9g, 81%; $\text{M}+\text{H}$ 566。

[0824] ^1H -NMR(CDCl_3) 8.24(2H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 7.60(2H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 7.44(1H, s), 6.34(1H, s), 6.23(1H, s), 5.56(1H, s), 5.44(1H, d, $J = 10.2\text{Hz}$), 5.27(1H, d, $J = 10.2\text{Hz}$), 5.04(2H, m), 4.30(2H, m), 2.10(3H, s)。

[0825] $C_{21}H_{17}BrN_4O_8S$ 元素分析, 理论值 :C, 44.61, H, 3.03, N, 9.91 ; 实测值 :C, 45.00, H, 3.14, N, 9.53

[0826] 步骤 5 : (5R,6Z)-6-(2,3-二氢吡唑并[5,1-b][1,3]噁唑-6-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸钠盐 :

[0827] 将 4-硝基苄基-6-[(乙酰氧基)(2,3-二氢吡唑并[5,1-b][1,3]噁唑-6-基)-甲基]-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸酯(700mg, 1.2mmol) 溶于 THF(20ml)、乙腈(10ml) 和 0.5M 磷酸盐缓冲液(pH6.5, 28ml) 中, 在 10% 的钯/C 下, 在 40psi 压力下, 氢化。4 小时后, 将反应混合物过滤, 冷却至 3℃, 加入 0.1M 的 NaOH, 将 pH 调节至 8.5。滤液用乙酸乙酯洗涤, 分离水层。在 35℃ 下, 在高真空中, 将水层浓缩, 得到黄色沉淀。产物用 HP21 树脂反相柱层析进行提纯。开始时, 柱子用去离子水(2 升) 进行洗脱, 然后再用 10% 的 CAN:水进行洗脱。收集含产物的组分, 并在室温下减压浓缩。黄色固体用丙酮洗涤, 然后过滤。干燥。收率: 276mg, 73%; 黄色无定形固体; (M+H+Na) 314。

[0828] 1H -NMR(D_2O) ; δ 6.97(1H, s), 6.95(1H, s), 6.46(1H, s), 5.56(1H, s) 5.07(2H, d, J = 6.3Hz), 4.30(2H, t, J = 6.3Hz)。

[0829] 实施例 34

[0830] (5R,6Z)-6-[(5-乙酰基-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)亚甲基]-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸(E+Z 异构体混合物, 钠盐)的制备

[0831] 步骤 1 : 5-乙酰基-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-甲醛 :

[0832] 在 N_2 大气压下, 在干燥条件中, 向 1.5g(7.4mmol) 4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-甲醛盐酸盐在 50mL 二氯甲烷中的冷的(0℃) 悬浮液中滴加搅拌下的 2.6mL(2.5 当量) 三乙胺。在 0℃ 下, 将 RM 搅拌 30 分钟。向其中滴加 0.7g(8.1mmol, 1.1 当量) 乙酰氯在 15mL 二氯甲烷中的溶液, 将 RM 自然达到室温, 接着搅拌 3 小时。通过硅藻土衬垫过滤, 滤液用 3x50mL 水进行洗涤, 干燥, 蒸发, 得到 1.1g(71.4%) 标题化合物, 粘性油, (M+H)⁺210.3。

[0833] 步骤 2 : 4-硝基苄基(5R)-6-[(乙酰氧基)(5-乙酰基-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基]-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸酯的制备

[0834] 在室温下, 在氩气氛中, 向无水 $MgBr_2 \cdot 0(Et)_2$ (2.21g, 8.5mmol) 的干燥乙腈(15mL) 溶液中依次加入 5-乙酰基-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-甲醛(540mg, 2.57mmol) 和 (5R,6S)-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂-二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸 4-硝基-苄基酯(950mg, 2.5mmol) 的干燥 THF 溶液(20mL)。冷却至 -20℃ 后, 一次性加入 Et_3N (2.0mL)。反应器用铝箔罩住, 避免光照。反应混合物在 -20℃ 搅拌 2 小时, 然后用乙酸酐(1.04mL) 一次性处理。反应混合物温热至 0℃ 并在 0℃ 下搅拌 15 小时。混合物用乙酸乙酯稀释, 并用 5% 的柠檬酸水溶液、饱和碳酸氢钠和盐水洗涤。有机层在 $MgSO_4$ 中干燥, 通过硅藻土衬垫过滤。衬垫用乙酸乙酯洗涤。滤液在减压下浓缩。残余物进行硅胶柱层析, 然后柱子用乙酸乙酯:己烷(1:1) 洗脱。所收集的组分在减压下浓缩, 非对映异构体的混合物用于下一步反应中。浅黄色无定形固体; 收率: 870mg, 53%; m. p. 46-48℃; (M+H)⁺637.6。

[0835] 1H NMR($CDCl_3$) ; δ 2.15(t, 6H) ; 2.8-3.0(m, 2H) ; 3.7-3.9(m, 2H) ; 4.58-4.68(m, 2H) ; 5.30-5.45(dd, 2H) ; 5.85(d, 1H) ; 6.71(s, 1H) ; 6.95(s, 1H) ; 7.35-7.45(d, 1H) ;

7.60(dd, 2H); 8.25(dd, 2H).

[0836] 步骤 3 : (5R, 6Z)-6-[(5-乙酰基-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)亚甲基]-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸 (E+Z 异构体混合物, 钠盐)

[0837] 在 0.4g、10 % 的 钯 / 炭 催 化 剂 存 在 下, 在 40psi 的 压 力 下, 将 0.77g (1.21mmol) 4-硝基苄基 (5R)-6-[(乙酰氧基)(5-乙酰基-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基]-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸酯在 40mL THF 和 40mL 磷酸盐缓冲液 (pH = 6.36) 中的溶液氢化 3 小时。反应混合物通过硅藻土衬垫过滤, 将滤液的 pH 调节至 8.0, 在真空中进行浓缩, 残余物用反相色谱柱 (amberlite) (使用 5% .. 10% 的 ACN/ 水混合物作为溶剂) 进行提纯, 得到 0.107g (23%) 标题化合物, 微红色晶体, m. p. 362.4°C, (M+H)+409.5。

[0838] ^1H NMR : δ 2.08 (s, 3H) ; 2.80-2.95 (m, 1H) ; 3.74 (m, 2H) ; 3.98-4.06 (d, 2H) 6.32-6.42 (s, 1H) ; 6.50-6.60 (s, 1H) ; 6.98-7.20 (s, 1H) ; 7.30-7.40 (s, 1H) .

[0839] 实施例 35

[0840] (5R, 6Z)-6-(6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸的制备

[0841] 步骤 1 : 4-亚硝基吗啉-3-羧酸

[0842] 在 0°C 下, 在氮气下, 向吗啉-3-羧酸 (6.96g, 52mmol) 在水 (20ml) 中的溶液中加入浓盐酸 (4ml), 接着分小批量加入亚硝酸钠 (5.0g, 72mmol)。混合物在 0°C 下搅拌 1 小时, 然后在 30-35°C 下, 在真空中进行浓缩。残余物用 200mL 丙酮搅拌, 接着过滤。将滤液蒸发, 残余物用 50mL 的 THF 处理, 接着浓缩。用 2x50mL THF 重复该方法, 得到 11.87g 浅黄色泡沫; MS (ESI) m/z 159.2 (M-H)。

[0843] 步骤 2 : 6,7-二氢-4H-[1,2,3]噁二唑并[4,3-c][1,4]噁嗪-8-ium-3-olate

[0844] 将从步骤 1 中制得的粗 4-亚硝基吗啉-3-羧酸 (11.0g) 溶于 THF (250ml) 中, 接着冷却至 0°C。搅拌下, 在 10 分钟内, 向其中加入三氟醋酐 (7.4ml, 52mmol) 在 THF (20ml) 中的溶液。所得混合物在 0°C 下搅拌 5 小时, 然后在 16 小时内, 将其温热至室温。蒸发除去溶剂, 残余物用 250ml 乙酸乙酯稀释, 接着又与 30g 无水碳酸钾一起进行搅拌。混合物通过硅胶衬垫进行过滤, 并将滤液进行蒸发。残余物用乙酸乙酯-乙醚的混合物洗涤, 得到 3.80g 白色固体; mp. 132-133°C; MS (ESI) m/z 143.1 (M+H)。

[0845] 步骤 3 : 6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-羧酸乙酯

[0846] 向 6,7-二氢-4H-[1,2,3]噁二唑并[4,3-c][1,4]噁嗪-8-ium-3-olate (3.41g, 24mmol) 在邻二甲苯 (80ml) 中的部分溶液中加入丙炔酸乙酯 (2.7ml, 26mmol)。混合物在 140°C 下搅拌 3 小时。然后, 加入额外的 2.0ml (19mmol) 的丙炔酸乙酯, 混合物在回流下搅拌 18 小时。在真空下对最终溶液进行蒸发, 将残余物溶于二氯甲烷和己烷 (1 : 5) 的混合物中。溶液通过硅胶衬垫, 用二氯甲烷-己烷洗涤衬垫, 接着用乙酸乙酯洗涤滤垫。将乙酸乙酯洗脱液进行蒸发, 残余物用己烷洗涤, 得到 4.10g 白色固体; mp. 63°C; MS (ESI) m/z 197.1 (M+H)。

[0847] 步骤 4 : 6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基甲醇

[0848] 在 0°C 下, 在氮气下, 向 6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-羧酸乙酯

(1.57g, 8.0mmol) 在二氯甲烷 (30ml) 中的溶液中加入 24ml 1.0M 的二异丁基氢化铝在二氯甲烷中的溶液。在 0℃ 搅拌 0.5 小时后, 在 2 小时内, 将混合物温热至室温。然后, 用 30ml 饱和氯化铵溶液处理混合物, 并用乙酸乙酯萃取。有机溶液用盐水洗涤, 在无水硫酸钠中干燥, 过滤, 蒸发, 得到 1.27g 无色油; MS (ESI) m/z 155.3 (M+H)。

[0849] 步骤 5: 6,7-二氢-4H-吡唑并 [5,1-c] [1,4] 噁嗪-2-甲醛

[0850] 在室温下, 在搅拌下, 向 6,7-二氢-4H-吡唑并 [5,1-c] [1,4] 噁嗪-2-基甲醇 (1.08g, 7.0mmol) 在 1,2-二氯乙烷 (30ml) 中的溶液中加入 5.4g 活化的二氧化锰。在 1 小时内, 将混合物加热至 60℃, 然后在室温下搅拌 16 小时。最终的混合物通过顶端为硅藻土的硅胶柱进行过滤。滤垫用二氯甲烷、接着用乙酸乙酯进行洗脱。将乙酸乙酯洗脱液进行蒸发, 残余物与一起进行研磨, 得到 0.81g 白色固体; mp. 91℃; MS (ESI) m/z 153.2 (M+H)。

[0851] 步骤 6: 4-硝基苄基 (5R)-6-[(乙酰氧基)(6,7-二氢-4H-吡唑并 [5,1-c] [1,4] 噁嗪-2-基) 甲基]-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸酯

[0852] 在室温下, 在搅拌下, 向 MgBr_2 (0.94g, 5.1mmol) 在乙腈 (25ml) 中的溶液中加入 6,7-二氢-4H-吡唑并 [5,1-c] [1,4] 噁嗪-2-甲醛 (0.26g, 1.7mmol)。然后, 加入 (5R, 6S)-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸 4-硝基苄基酯 (0.58g, 1.5mmol) 在 THF (25ml) 中的溶液, 接着将混合物冷却至 -20℃。向其中加入三乙胺 (0.71ml, 5.1mmol), 在 -20℃ 下, 在黑暗中, 将混合物搅拌 5 小时。然后, 混合物用乙酸酐 (0.6ml, 6.0mmol) 和 4-N,N-二甲基氨基吡啶 (24mg, 0.2mmol) 处理, 接着在 0℃ 下保持 18 小时。将混合物进行浓缩, 残余物溶于乙酸乙酯中。乙酸乙酯溶液用 5% 的柠檬酸、饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤, 在无水硫酸钠中干燥, 然后蒸发。粗物质用硅胶 ($\text{EtOAc}-\text{CH}_2\text{Cl}_2/1:5$) 进行色谱分离, 得到 0.77g 白色泡沫; MS (ESI) m/z 578.9 (M+H)。

[0853] 步骤 7: (5R,6Z)-6-(6,7-二氢-4H-吡唑并 [5,1-c] [1,4] 噁嗪-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸

[0854] 在氮气下, 向 4-硝基苄基 (5R)-6-[(乙酰氧基)(6,7-二氢-4H-吡唑并 [5,1-c] [1,4] 噁嗪-2-基) 甲基]-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸酯 (0.35g, 0.6mmol) 在 THF (20ml) 中的溶液中加入 20ml 磷酸盐缓冲液 (0.5M, pH 6.5) 和 120mg 的 10% 的 Pd/C。混合物在 40-50psi 下氢化 3 小时, 然后通过硅藻土过滤。用 THF 洗涤滤垫, 滤液用乙酸乙酯萃取。有机萃取液在无水硫酸钠中干燥, 蒸发。用乙醚洗涤残余物, 得到 0.09g 黄色固体; HRMS: $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ 元素分析的理论值 305.0470; 实测值 (ESI+), 306.05434;

[0855] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 4.07-4.09 (t, 2H), 4.13-4.17 (t, 2H), 4.82 (s, 2H), 6.36 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 12.80 (bs, 1H)。

[0856] 实施例 36

[0857] (5R)(6Z)-6-(6,7-5H-二氢吡唑并 [5,1-b] 噁嗪-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环 [3.2.0] 庚-2-烯-2-羧酸, 钠盐的制备

[0858] 步骤 1: 6,7-二氢-5H-吡唑并 [5,1-b] [1,3] 噁嗪-2-羧酸乙酯的制备:

[0859] 向搅拌下的 5-羟基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯 (10.34g, 0.66mol) 和 36.62g 碳酸钾在 500ml 乙腈中的悬浮液中加入 14.7g 1,3-二溴丙烷, 然后回流 16 小时。将反应混合物自然冷却至室温, 过滤, 固体用乙腈洗涤。将滤液浓缩至一种油。将残余物溶于乙酸乙酯

中,并用水萃取。有机相在 MgSO_4 中进行干燥,蒸发至干。得到 8.80g 所需的产物 (68%), m. p. 44-46°C (M+H)⁺197.1。

[0860] 步骤 2:2,3-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-2-基-甲醇的制备:

[0861] 向搅拌下的 6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-2-羧酸酯 (4.0g, 20mmol) 在 100ml THF 中的溶液中加入 0.71g 硼氢化锂和 1.03g 甲醇。溶液在 40°C 下加热 2.5 小时。反应应用 1N 的 HCl 熄灭,并将 pH 调节至 1.3,接着在室温下搅拌 1 小时。用 K_2CO_3 将反应混合物的 pH 调节至 8。反应混合物用乙酸乙酯萃取。有机层在硫酸镁中干燥,浓缩至一种油,然后进行柱层析,得到 2.08g 所需的产物 (67%); (M+H) 155。

[0862] 步骤 3:6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-2-甲醛的制备:

[0863] 向搅拌下的 2,3-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-2-基-甲醇 (2.08g, 13.5mmol) 在 60ml CH_3Cl 中的溶液中加入 9.38g MnO_2 。在氮气氛围中,将悬浮液回流 2 小时。反应混合物通过硅藻土衬垫进行过滤。对滤液进行浓缩,得到一种黄色油。产物用色谱进行提纯。得到 2.15g 产物 (78%)。

[0864] 步骤 4:4-硝基苄基 (5R)-6-[(乙酰氧基)(6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-2-基)甲基]-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸酯:

[0865] 在室温下,在氩气氛围中,向无水 $\text{MgBr}_2 \cdot 0(\text{Et})_2$ (1.2g) 的干燥乙腈 (15mL) 溶液中依次加入 6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-2-甲醛 (330mg, 2mmol) 和 (5R, 6S)-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂-二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸 4-硝基-苄基酯 (0.794g, 2.2mmol) 的干燥 THF 溶液 (20mL)。冷却至 -20°C 后,一次性加入 Et_3N (2.0mL)。反应器用金箔罩住,避免光照。反应混合物在 -20°C 搅拌 2 小时,然后用乙酸酐 (1.04mL) 一次性处理。反应混合物温热至 0°C 并在 0°C 下搅拌 15 小时。混合物用乙酸乙酯稀释,并用 5% 的柠檬酸水溶液、饱和碳酸氢钠和盐水洗涤。有机层在 MgSO_4 中干燥,通过硅藻土衬垫过滤。衬垫用乙酸乙酯洗涤。滤液在减压下浓缩。残余物进行硅胶柱层析,然后柱子用乙酸乙酯:己烷 (1:1) 洗脱。所收集的组分在减压下浓缩,非对映异构体的混合物用于下一步反应中。浅黄色无定形固体; 收率: 0.76g, 65%; (M+H) 579。

[0866] 步骤 5:(5R)(6Z)-6-(6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b]噁嗪-2-基亚甲基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸,钠盐

[0867] 将 4-硝基苄基 (5R)-6-[(乙酰氧基)(6,7-二氢-5H-吡唑并[5,1-b][1,3]噁嗪-2-基)甲基]-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸酯 (350mg, 0.6mmol) 溶于 THF (20ml)、乙腈 (10mL) 和 0.5M 的磷酸盐缓冲液 (pH 6.5, 28mL), 接着在 10% 的 Pd/C 中,在 40psi 压力下氢化。4 小时后,将反应混合物过滤,冷却至 3°C,加入 0.1M 的 NaOH,将 pH 调节至 8.5。滤液用乙酸乙酯洗涤,分离水层。在 35°C 下,在高真空中,将水层浓缩,得到黄色沉淀。产物用 HP21 树脂反相柱层析进行提纯。开始时,柱子用去离子水 (2 升) 进行洗脱,然后再用 10% 的 CAN:水进行洗脱。收集含产物的组分,并在室温下减压浓缩。黄色固体用丙酮洗涤,然后过滤。干燥。收率: 103mg, 52%; 黄色无定形固体; (M+H+Na) 327。

[0868] $^1\text{H-NMR}$ (D_2O); δ 6.97 (1H, s), 6.93 (1H, s), 6.47 (1H, s), 5.65 (1H, s) 4.28 (2H, m), 4.10 (2H, m), 2.21 (2H, m)。

[0869] 实施例 37

[0870] (5R), (6Z)-6-[5-(3-羧丙酰基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基亚甲基]-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸,二钠盐的制备

[0871] 上述化合物通过上述实施例中所列方法进行制备。将 (5R), (6Z)-6-{5-[3-(4-硝基苄氧基羰基)丙酰基]-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基亚甲基}-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸钠盐 (467mg) 在 Pd/C(10%) 中进行氢化,分离得到无定形固体形式的 276mg (74%) (5R), (6Z)-6-[5-(3-羧丙酰基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基亚甲基]-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸,二钠盐。Mp. 180°C (分解);

[0872] ^1H NMR(D_2O) δ 2.41(t, 2H), 2.42(t, 2H), 2.67(t, 2H), 2.72(t, 2H), 3.95-4.09(m, 2H), 4.18(t, 2H), 4.28(t, 2H), 4.75(s, 2H), 4.87(s, 2H), 6.33(s, 1H), 6.34(s, 1H), 6.53(s, 1H), 7.00(s, 1H), 7.09(s, 1H).

[0873] 实施例 38

[0874] (5R), (6Z)-6-[5-(2-甲氧基乙酰基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基亚甲基]-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸,钠盐的制备

[0875] (5R), (6Z)-7-氧代-6-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基亚甲基)-4-硫杂-1-氮杂-二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸,钠盐 (实施例 25)

[0876] 在 0°C 下,向 (5R), (6Z)-7-氧代-6-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基亚甲基)-4-硫杂-1-氮杂-二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸,钠盐 (实施例 25) (638mg) 的 THF (64ml) 和 H_2O (64ml) 溶液中缓慢地加入 0.1M 的 NaOH 水溶液,将 pH 调节至 12.5。在 5 分钟内,向混合物中加入甲氧基乙酰氯 (0.28mL)。混合物在 0°C 下搅拌 0.5 小时,然后将甲氧基乙酰氯 (0.09mL) 加入到混合物中。混合物在相同的温度下搅拌 0.5 小时后,加入 0.1M 的 NaOH 水溶液,将 pH 调节至 8.05。在 35°C 下,在高真空中,浓缩混合物。浓缩物用 DiaionHP-21 (78mL, MitsubishiKasei Co.Ltd.) 树脂柱进行层析。吸附后,柱子用 H_2O -MeCN (1 : 0-9 : 1) 进行洗脱。在 35°C 下,在高真空中,将合并的组分进行浓缩,冷冻干燥,得到黄色无定形固体形式的标题化合物 (509mg, 65%, pH 7.58)。

[0877] Mp 170°C (分解); ^1H NMR(D_2O) δ 3.28(s, 3H $\times$ 1/2), 3.29(s, 3H $\times$ 1/2), 3.78(t, 2H $\times$ 1/2, J = 5.4Hz), 3.89-3.93(m, 2H $\times$ 1/2), 4.09(t, 2H $\times$ 1/2, J = 5.4Hz), 4.14(t, 2H $\times$ 1/2, J = 5.4Hz), 4.20(s, 2H $\times$ 1/2), 4.25(s, 2H $\times$ 1/2), 4.61(s, 2H $\times$ 1/2), 4.66(s, 2H $\times$ 1/2), 6.19(s, 1H $\times$ 1/2), 6.22(s, 1H $\times$ 1/2), 6.37(s, 1H $\times$ 1/2), 6.372(s, 1H $\times$ 1/2), 6.87(s, 1H), 6.93(s, 1H)

[0878] 实施例 39

[0879] (5R), (6Z)-6-[5-(4,5-二氢噻唑-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基亚甲基]-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸的制备

[0880] (4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-甲醇

[0881] 将甲醇 (150ml) 加入到 2-羟甲基-6,7-二氢-4H-吡唑[1,5-a]吡嗪-5-羧酸 4-硝基苄基酯 (实施例 25) (2.38g) 和 10% Pd-C(50%湿度, 1.19g) 的混合物中。反应混合物在氢气中搅拌 2 小时。过滤混合物,并在减压下浓缩。残余物进行硅胶柱层析,然后柱子用在氯仿中的 50% 的甲醇洗脱。得到白色固体形式的标题化合物 (1.08g, 98%)。

[0882] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 3.22-3.25(m, 2H), 3.99(s, 2H), 4.03-4.06(m, 2H),

4. 52 (s, 2H), 6. 06 (s, 1H).

[0883] [5-(4,5-二氢噻唑-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-甲醇

[0884] 将在乙醚 (0. 7ml) 中的氯化氢 (2mol/l) 溶液加入到 (4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-甲醇 (1. 08g) 和 2-甲基硫烷基-4,5-二氢噻唑 (1. 03g) 的甲醇 (20ml) 溶液中。将反应混合物回流 4 天。混合物用少量的饱和碳酸钾溶液熄灭,干燥 (MgSO₄), 然后过滤。滤液在减压下浓缩。残余物进行硅胶柱层析,然后柱子用在氯仿中的 10% 的甲醇洗脱。得到白色固体形式的标题化合物 (1. 49g, 89%)。

[0885] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2. 04 (brs, 1H), 3. 39 (t, 2H, J = 7. 5Hz), 3. 90 (t, 2H, J = 5. 3Hz), 4. 06 (t, 2H, J = 7. 5Hz), 4. 21 (t, 2H, J = 5. 3Hz), 4. 66 (s, 2H), 4. 69 (s, 2H), 6. 07 (s, 1H).

[0886] (5R), (6Z)-6-[5-(4,5-二氢噻唑-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基亚甲基]-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3. 2. 0]庚-2-烯-2-羧酸钠盐

[0887] 在室温下,将活化过的锰(IV)氧化物 (16. 75g) 加入到 5-(4,5-二氢噻唑-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-甲醇 (3. 35g) 的氯仿 (180ml) 溶液中。将反应混合物回流 1 小时。回流后,混合物通过硅藻土衬垫进行过滤,在减压下对滤液进行浓缩。在真空中干燥残余物,得到无色固体形式的粗 5-(4,5-二氢噻唑-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-甲醇。在室温下,在氮气氛围中,将由此得到的粗醛 (2. 56g) 加入到 MgBr₂ (7. 36g) 的干燥乙腈 (200ml) 溶液中,然后将混合物搅拌 10 分钟。向其中加入 WLJ 20, 014 (4. 16g) 的干燥 THF (200ml) 溶液,然后将混合物冷却至 -20℃。然后,一次性加入三乙胺 (11. 3ml)。反应器用金箔罩住,避免光照。反应混合物在 -20℃ 下搅拌 1. 5 小时,然后用 4,4-二甲基氨基吡啶 (132mg) 和乙酸酐 (4. 2mL) 一次性处理。反应混合物温热至 0℃ 并在 0℃ 下搅拌 20 小时。混合物用乙酸乙酯稀释,并用 5% 的柠檬酸水溶液、饱和碳酸氢钠和盐水洗涤。有机层在 MgSO₄ 中干燥,过滤。滤液在减压下浓缩。残余物进行硅胶柱层析,然后柱子用正己烷-AcOEt (1 : 2) 和氯仿-甲醇 (9 : 1) 洗脱。得到 (5R, 6RS)-6-{(RS)-乙酰氧基-[5-(4,5-二氢噻唑-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-甲基}-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3. 2. 0]庚-2-烯-2-羧酸 4-硝基苄基酯 (5. 41g, 75. 4%)。

[0888] 将 (5R, 6RS)-6-{(RS)-乙酰氧基-[5-(4,5-二氢噻唑-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-甲基}-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3. 2. 0]庚-2-烯-2-羧酸 4-硝基苄基酯 (5. 41g) 溶于 THF (76ml) 和乙腈 (35ml) 中。将刚刚活化好的锌粉 (21. 6g) 与 0. 5M 的磷酸盐缓冲液 (pH 6. 5, 111mL) 一起加入到混合物中。反应器用金箔罩住,避免光照。反应混合物在 30-35℃ 下剧烈搅拌 2 小时。反应混合物在 0℃ 下冷却,然后将 pH 调节到 7. 6。将乙酸乙酯加入到反应混合物中,然后通过硅藻土衬垫进行过滤。用水洗涤衬垫,接着分离水层。在 35℃ 下,在高真空中,对水层进行浓缩。浓缩物用 Diaion HP-21 (170ml, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.) 树脂柱进行层析。吸附后,柱子先用水进行洗脱,接着用 5%-15% 的乙腈水溶液进行洗脱。在 35℃ 下,在高真空中,将合并的活性组分进行浓缩,冷冻干燥,得到粗的黄色无定形固体形式的标题化合物 (1. 60g)。

[0889] 将该粗化合物用制备 HPLC (Mightysil RP-18GP, KANTOCHEMICAL CO., INC., 35x250mm, 0. 05mol/l 的磷酸盐缓冲液 (pH 7. 1) : 乙腈 = 80 : 20, 25ml/分钟) 进行提纯,

接着在 DiaionHP-21 树脂 (150ml, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.) 上脱盐, 得到黄色无定形固体形式的标题化合物 (1.06g, 收率 31.5%, pH 8.33)。

[0890] Mp 100°C (分解); ^1H NMR(D_2O) $\square$ 3.18(t, 2H, $J = 7.6\text{Hz}$), 3.60(t, 2H, $J = 5.3\text{Hz}$), 3.73(t, 2H, $J = 7.6\text{Hz}$), 3.94(t, 2H, $J = 5.3\text{Hz}$), 4.37(s, 2H), 6.01(s, 1H), 6.21(s, 1H), 6.77(s, 1H), 6.78(s, 1H); IR(KBr) 3381, 1752, 1606 cm^{-1} ; $\lambda^{\text{max}}(\text{H}_2\text{O})$ 369, 291, 208nm。

[0891] 实施例 40

[0892] (5R), (6Z)-6-{[6-(乙氧基羰基)-4,5,6,7-四氢呋喃并[2,3-c]吡啶-2-基]亚甲基}-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸的制备

[0893] 2-[(乙酰氧基)((5R)-6-溴-2-[(4-硝基苄基)氧代]羰基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-6-基)甲基]-4,7-二氢呋喃并[2,3-c]吡啶-6(5H)-羧酸乙酯的制备

[0894] 由 0.669g 2-甲酰基-4,7-二氢呋喃并[2,3-c]吡啶-6(5H)-羧酸甲酯和 1.155g 4-硝基苄基 (5R)-6-溴-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸酯, 制备标题化合物, 得到 1.65g 产物 (84%), 其直接用于下一步反应中。MS: 652.2(M+H)

[0895] (5R, 6Z)-6-{[6-(乙氧基)-4,5,6,7-四氢呋喃并[2,3-c]吡啶-2-基]亚甲基}-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸的制备

[0896] 由 1.65g 2-[(乙酰氧基)((5R)-6-溴-2-[(4-硝基苄基)氧代]羰基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-6-基)甲基]-4,7-二氢呋喃并[2,3-c]吡啶-6(5H)-羧酸乙酯, 制备标题化合物, 得到 0.386g 产物 (41%)。MP: 在 175°C 下分解。MS: 375.0(M-H)。

[0897] ^1H -NMR(D_2O): $\square$ 6.91(s, 1H), 6.84(s, 1H), 6.62(s, 1H), 6.39(s, 1H), 4.41(b, 2H), 4.04(q, 2H, $J = 5\text{Hz}$), 3.52(b, 2H), 2.42(b, 2H), 1.14(t, 3H, $J = 5\text{Hz}$)。