



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107501264 A

(43)申请公布日 2017. 12. 22

(21)申请号 201710665418.8

(22)申请日 2014.09.24

(30)优先权数据

2013-197110 2013.09.24 JP

(62)分案原申请数据

201480052097.9 2014.09.24

(71)申请人 明治制果药业株式会社

地址 日本东京

(72)发明人 阿部隆夫 古内刚 坂卷仪晃

三桥那佳子

(74)专利代理机构 北京润平知识产权代理有限公司

公司 11283

代理人 刘兵 严政

(51)Int.Cl.

C07D 471/08(2006.01)

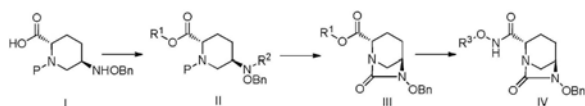
权利要求书2页 说明书87页

(54)发明名称

二氮杂二环辛烷衍生物的制备方法

(57)摘要

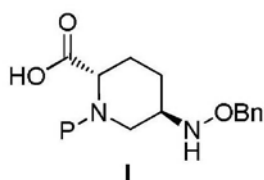
本发明提供一种式(IV)表示的二氮杂二环辛烷衍生物的制备方法及其中间体。



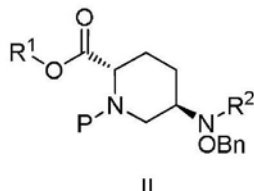
(上述式中,P表示可由酸去除的NH保护基, R^1 表示2,5-二氧代吡咯烷-1-基、1,3-二氧代-3a,4,7,7a-四氢-1H-异吲哚-2(3H)-基、1,3-二氧代六氢-1H-异吲哚-2(3H)-基或3,5-二氧代-4-氮杂三环[5.2.1.0^{2,6}]癸-8-烯-4-基, R^2 表示氢、C1C0-或C1₃COC0-, R^3 与键合的-O-NH-一起形成3-7元杂环,OBn表示苄氧基)。

1. 一种下述式 (IV) 表示的化合物的制备方法, 其特征在于, 使下述式 (I) 表示的化合物与选自1-羟基吡咯烷-2,5-二酮、2-羟基-3a,4,7,7a-四氢-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮、2-羟基六氢-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮或4-羟基-4-氮杂三环[5.2.1.0^{2,6}]癸-8-烯-3,5-二酮的R¹OH反应后, 使选自光气、双光气或三光气的羰基化剂作用, 形成下述式 (II) 表示的化合物, 通过将作为保护基的P去除, 进行碱处理, 形成下述式 (III) 表示的化合物, 进行与化合物: R³ONH₂的反应, 形成下述式 (IV) 表示的化合物,

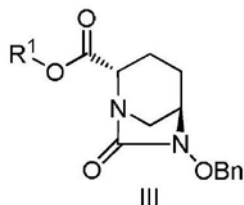
[化学式 132]



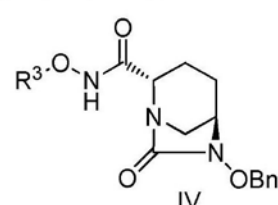
[化学式 133]



[化学式 134]



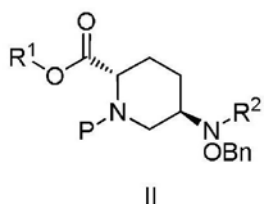
[化学式 135]



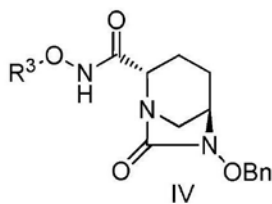
上述式 (I)、(II)、(III)、(IV) 中, OBn 表示苄氧基, P 表示可由酸去除的 NH 保护基, R¹ 表示 2,5-二氧代吡咯烷-1-基、1,3-二氧代-3a,4,7,7a-四氢-1H-异吲哚-2(3H)-基、1,3-二氧代六氢-1H-异吲哚-2(3H)-基或 3,5-二氧代-4-氮杂三环[5.2.1.0^{2,6}]癸-8-烯-4-基, R² 表示 ClCO- 或 Cl₃COCO-, R³ 与邻接的 -O-NH- 一起形成 3-7 元杂环; R³ 可被 0 至 5 个 R⁴ 修饰, R⁴ 也可以连续地取代; 在此, R⁴ 为 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基磺酰基、杂环基、杂环基羰基、R⁵(R⁶)N- 或保护基; 此外, R⁵ 和 R⁶ 各自独立地表示氢或 C₁₋₆ 烷基, 或一起形成 3-7 元杂环; 进而, R³、R⁵ 及 R⁶ 可在任意的位置闭环。

2. 一种下述式 (IV) 表示的化合物的制备方法, 其特征在于, 通过使选自光气、双光气或三光气的羰基化剂与 R² 为氢的下述式 (II) 表示的化合物作用, 将作为保护基的 P 去除, 进行碱处理, 进而进行与化合物: R³ONH₂ 的反应, 形成下述式 (IV) 表示的化合物,

[化学式 136]



[化学式 137]



上述式 (II)、(IV) 中, OBn、P、R¹、R³ 如权利要求 1 所述。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的制备方法, 其中, 经由 P 为叔丁氧基羰基 (Boc) 的所述式 (I) 或式 (II) 表示的化合物。

4. 根据权利要求 1 或 2 所述的制备方法, 其中, 经由 R¹ 为 2,5-二氧代吡咯烷-1-基的所述式 (II) 或式 (III) 表示的化合物。

5. 根据权利要求 1 或 2 所述的制备方法, 其中, 经由 R¹ 为 1,3-二氧代-3a,4,7,7a-四氢-

1H-异吡啶-2(3H)-基的所述式(II)或式(III)表示的化合物。

6.根据权利要求1或2所述的制备方法,其中,经由R¹为1,3-二氧化六氢-1H-异吡啶-2(3H)-基的所述式(II)或式(III)表示的化合物。

7.根据权利要求1或2所述的制备方法,其中,经由R¹为3,5-二氧化-4-氮杂三环[5.2.1.0^{2,6}]癸-8-烯-4-基的所述式(II)或式(III)表示的化合物。

二氮杂二环辛烷衍生物的制备方法

[0001] 相关发明交叉引用

[0002] 本发明为申请日为2014年09月24日、申请号为201480052097.9、名称为“二氮杂二环辛烷衍生物的制备方法及其中间体”的中国发明专利申请的分案申请。

技术领域

[0003] 本发明涉及式(IV)表示的二氮杂二环辛烷衍生物的制备方法。

背景技术

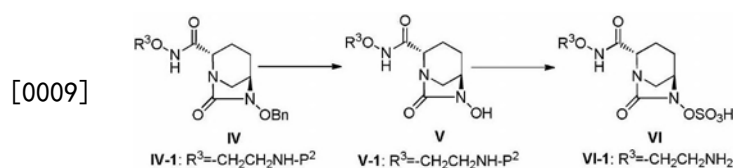
[0004] 专利4515704(专利文献1)中对新的杂环化合物、制备方法及它们的医药用途进行了例示,并作为代表化合物公开了反式-7-氧代-6-(磺氧基)-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺钠(NXL104)。对于作为中间体特别限定的哌啶衍生物,在特开2010-138206(专利文献2)和特表2010-539147(专利文献3)中例示了制备方法,进一步,在W02011/042560(专利文献4)中公开了NXL104及其结晶体的制备方法。

[0005] 此外,在专利5038509(专利文献5)中,例示了(2S,5R)-7-氧代-N-(哌啶-4-基)-6-(磺氧基)-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺(MK-7655),在特开2011-207900(专利文献6)和W02010/126820(专利文献7)中公开了特别限定的哌啶衍生物和MK7655的制备方法。

[0006] 本发明的发明人在特愿2012-122603(专利文献8)中通过下述合成路线1公开了式(IV)、(V)、(VI)表示的新的二氮杂二环辛烷衍生物及它们的制备方法,特别是公开了下述式(VI-1)表示的化合物的制备方法。

[0007] [化学式1]

[0008] 合成路线1



[0010] (上述式中,OBn表示苄氧基, P^2 表示叔丁氧基羰基(Boc)或苄氧基羰基(Cbz), R^3 与后述相同)

[0011] 现有技术文献

[0012] 专利文献

[0013] 专利文献1:日本专利第4515704号说明书

[0014] 专利文献2:日本专利公开2010-138206号说明书

[0015] 专利文献3:日本专利公表2010-539147号说明书

[0016] 专利文献4:国际公开第2011/042560号

[0017] 专利文献5:日本专利第5038509号说明书

[0018] 专利文献6:日本专利公开2011-207900号说明书

[0019] 专利文献7:国际公开第W02010/126820号

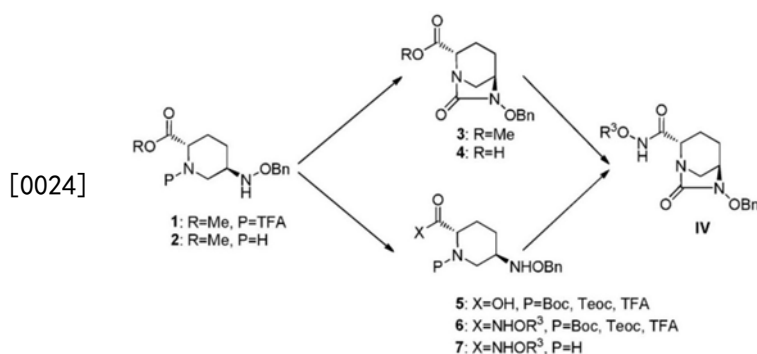
[0020] 专利文献8:日本专利申请2012-122603号说明书

发明内容

[0021] 作为上述式 (IV) 表示的化合物、特别是式 (IV-1) 表示的化合物的制备方法,本发明的发明人首先公开了由下述合成路线2中的式 (3) 表示的化合物经由式 (4) 表示的化合物的方法和由式 (5) 表示的化合物经由式 (6) 表示的化合物和 (7) 表示的化合物的方法,随着进行开发候选化合物的放大研究,前者由式 (2) 表示的化合物向式 (3) 表示的化合物、由式 (3) 表示的化合物向式 (4) 表示的化合物衍生的收率为中等程度,并且,由式 (4) 表示的化合物向式 (IV) 表示的化合物的合成,也由于羧基周围环境因空间位阻导致的低反应性和除去副产物时的精制损耗,其收率也不能满意,后者由式 (7) 表示的化合物向式 (IV) 表示的化合物的收率低,且伴有因早期引入侧链 R^3O-NH 使得制备成本升高,显示出其并非为工业上最合适的方法。

[0022] [化学式2]

[0023] 合成路线2



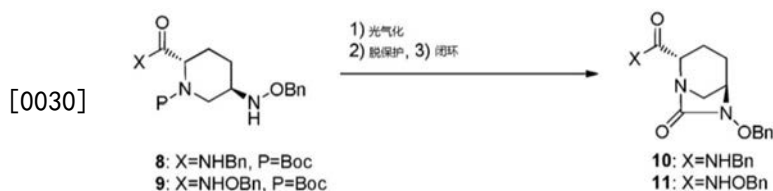
[0025] (上述式中,OBn为苄氧基,TFA为2,2,2-三氟乙酰基,Boc为叔丁氧基羰基,Teoc为2-三甲基硅基乙氧基羰基, R^3 与后述相同)

[0026] 首先,尝试了以上述式 (5) 表示的化合物的X为活性基团进行脱保护后的分子内脌化,但是在脱保护条件下活性基团也被除去,或者只是在光气化条件下产生分子间反应的分解而得到复杂的混合物。此外,尝试了由上述式 (4) 表示的化合物引入活性基团后的中间体的分离,但是式 (4) 表示的化合物的反应性较低,仅以中等程度的收率得到目标物。接着,以由上述式 (6) 表示的化合物不经过式 (7) 表示的化合物而得到式 (IV) 表示的化合物为目标,作为初步研究,尝试了对下述合成路线3中的式 (8) 表示的化合物或 (9) 表示的化合物进行光气化、脱保护,接着进行闭环反应。其结果显示,式 (8) 表示的化合物在闭环反应时即使不添加4-二甲氨基吡啶等的活化剂也可毫无问题地得到式 (10) 表示的化合物,而由式 (9) 表示的化合物完全无法得到目标物的式 (11) 表示的化合物。

[0027] 在上述情况下,以开发上述式 (VI) 表示的化合物的工业制备方法为目的,进行了式 (IV) 表示的化合物的有效的新制备方法的深入研究。

[0028] [化学式3]

[0029] 合成路线3

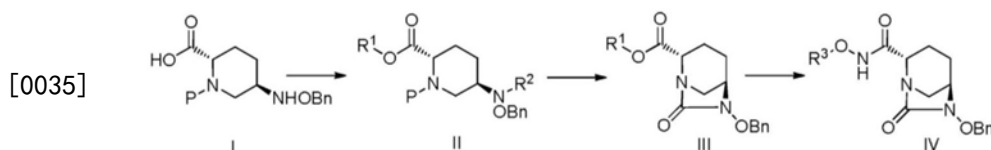


[0031] (上述式中, 0Bn表示苄氧基, Boc表示叔丁氧基羰基)。

[0032] 本发明的发明人研究了不对上述式(4)表示的化合物的反应性较低的羧基直接进行活化, 而在下述合成路线4的式(I)表示的化合物的羧基上作为 R^1 引入肽合成中所采用的各种活性基团, 经过式(III)表示的化合物得到式(IV)表示的化合物的合成方法。研究发现: 其中, 式(II)所示的具有2,5-二氧代吡咯烷-1-基、1,3-二氧代-3a,4,7,7a-四氢-1H-异吲哚-2(3H)-基、1,3-二氧代六氢-1H-异吲哚-2(3H)-基或3,5-二氧代-4-氮杂三环[5.2.1.0^{2,6}]癸-8-烯-4-基作为 R^1 的化合物在进行光气化后, 只要温和的酸处理条件即可不影响活性基团地选择性地脱保护基P, 接着通过对反应液进行碱处理并连续地进行反应直至闭环反应, 以可满足的收率得到式(III)表示的化合物。进而通过使所得到的式(III)表示的化合物直接与 R^3ONH_2 反应, 从而成功地比经过上述式(4)表示的化合物的方法以无副产物地且高收率地衍生式(IV)表示的化合物。

[0033] [化学式4]

[0034] 合成路线4

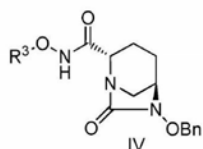


[0036] (上述式中, P表示可由酸去除的NH保护基, R^1 表示2,5-二氧代吡咯烷-1-基、1,3-二氧代-3a,4,7,7a-四氢-1H-异吲哚-2(3H)-基、1,3-二氧代六氢-1H-异吲哚-2(3H)-基或3,5-二氧代-4-氮杂三环[5.2.1.0^{2,6}]癸-8-烯-4-基, R^2 表示氢、 $ClCO-$ 或 Cl_3COCO- , R^3 与后述相同)。

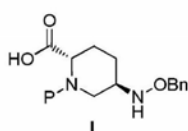
[0037] 即, (1) 本发明涉及下述式(IV)表示的化合物的制备方法, 其中, 使下述式(I)表示的化合物与选自1-羟基吡咯烷-2,5-二酮、2-羟基-3a,4,7,7a-四氢-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮、2-羟基六氢-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮或4-羟基-4-氮杂三环[5.2.1.0^{2,6}]癸-8-烯-3,5-二酮的 R^1OH 反应后, 使选自光气、双光气或三光气的羰基化剂作用, 形成下述式(II)表示的化合物, 通过将作为保护基的P去除, 进行碱处理, 形成下述式(III)表示的化合物, 进行与化合物: R^3ONH_2 的反应。

[0038]

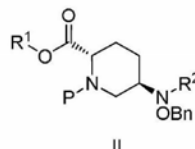
[化学式 5]



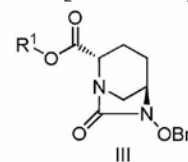
[化学式 6]



[化学式 7]



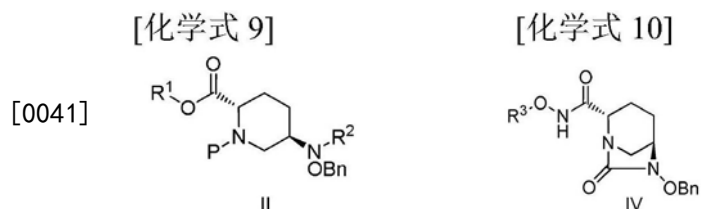
[化学式 8]



[0039] (上述式(I)、(II)、(III)、(IV)中, 0Bn表示苄氧基, P表示可由酸去除的NH保护基, R^1 表示2,5-二氧代吡咯烷-1-基、1,3-二氧代-3a,4,7,7a-四氢-1H-异吲哚-2(3H)-基、1,3-二氧代六氢-1H-异吲哚-2(3H)-基或3,5-二氧代-4-氮杂三环[5.2.1.0^{2,6}]癸-8-烯-4-基,

R^2 表示氢、 C_1CO- 或 $C_{13}COCO-$, R^3 表示 C_{1-6} 烷基或杂环基、或与邻接的 $-O-NH-$ 一起形成3-7元杂环。 R^3 可被0至5个 R^4 修饰, R^4 也可以连续地取代。在此, R^4 为 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、杂环基、杂环基羰基、 R^5 (R^6) $N-$ 或保护基。此外, R^5 和 R^6 各自独立地表示氢或 C_{1-6} 烷基, 或一起形成3-7元杂环。进而, R^3 、 R^5 及 R^6 可在任意的位置闭环)。

[0040] 此外, (2) 根据本发明的另一方式, 涉及下述式 (IV) 表示的化合物的制备方法, 其中, 通过使选自光气、双光气或三光气的羰基化剂与 R^2 为氢的下述式 (II) 表示的化合物作用, 将作为保护基的P去除, 进行碱处理, 进而进行与化合物: R^3ONH_2 的反应, 形成下述式 (IV) 表示的化合物,



[0042] (上述式 (II)、(IV) 中, OBn 、 P 、 R^1 、 R^2 , R^3 与上述相同)。

[0043] 此外, (3) 根据本发明的另一方式, 涉及上述 (1) 或 (2) 中任意一项所述的制备方法, 其中, 经由P为叔丁氧基羰基 (Boc) 的上述式 (I) 或式 (II) 表示的化合物。

[0044] 此外, (4) 根据本发明的另一方式, 涉及上述 (1) - (3) 中任意一项所述的制备方法, 其中, 经由 R^1 为2, 5-二氧化吡咯烷-1-基的上述式 (II) 或式 (III) 表示的化合物。

[0045] 此外, (5) 根据本发明的另一方式, 涉及上述 (1) - (3) 中任意一项所述的制备方法, 其中, 经由 R^1 为1, 3-二氧化-3a, 4, 7, 7a-四氢-1H-异吲哚-2 (3H)-基的上述式 (II) 或式 (III) 表示的化合物。

[0046] 此外, (6) 根据本发明的另一方式, 涉及上述 (1) - (3) 中任意一项所述的制备方法, 其中, 经由 R^1 为1, 3-二氧化六氢-1H-异吲哚-2 (3H)-基的上述式 (II) 或式 (III) 表示的化合物。

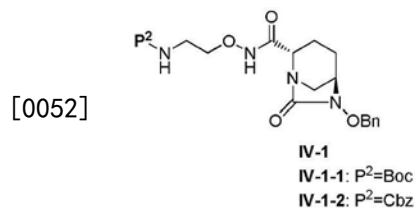
[0047] 此外, (7) 根据本发明的另一方式, 涉及上述 (1) - (3) 中任意一项所述的制备方法, 其中, 经由 R^1 为3, 5-二氧化-4-氮杂三环[5.2.1.0^{2,6}]癸-8-烯-4-基的上述式 (II) 或式 (III) 表示的化合物。

[0048] 此外, (8) 根据本发明的另一方式, 涉及上述 (1) - (7) 中任意一项所述的制备方法, 其中, 制备 R^3 选自

[0049] 2-((叔丁氧基羰基氨基)乙基)-2-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)乙基、2-((叔丁氧基羰基)(异丙基)氨基)乙基、2-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)乙基、(2S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基、(2R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基、3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基、(2S)-叔丁氧基羰基氮杂环丁烷-2-基甲基、(2R)-叔丁氧基羰基吡咯烷-2-基甲基、(3R)-叔丁氧基羰基哌啶-3-基甲基、(3S)-叔丁氧基羰基吡咯烷-3-基、1-((叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)-2-((苄氧基羰基氨基)乙基)、2-((苄氧基羰基)(甲基)氨基)乙基、2-((苄氧基羰基)(异丙基)氨基)乙基、(2S)-2-((苄氧基羰基)氨基)丙基、(2R)-2-((苄氧基羰基)氨基)丙基、3-((苄氧基羰基)氨基)丙基、(2S)-苄氧基羰基氮杂环丁烷-2-基甲基、(2R)-苄氧基羰基吡咯烷-2-基甲基、(3R)-苄氧基羰基哌啶-3-基甲基、(3S)-苄氧基羰基吡咯烷-3-基、1-((苄氧基羰基)氮杂环丁烷-3-基)的式 (IV) 表示的化合物。

[0050] 此外, (9) 根据本发明的另一方式, 涉及上述 (1) - (7) 中任意一项所述的制备方法, 其中, 制备下述式 (IV-1) 表示的化合物,

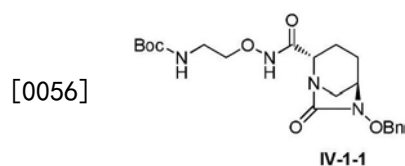
[0051] [化学式11]



[0053] (上述式中, P^2 表示叔丁氧基羰基 (Boc) 或苄氧基羰基 (Cbz), OBn 表示苄氧基)。

[0054] 此外, (10) 根据本发明的另一方式, 涉及上述 (1) - (7) 中任意一项所述的制备方法, 其中, 制备下述式 (IV-1-1) 表示的化合物,

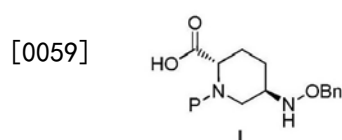
[0055] [化学式12]



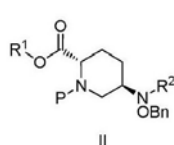
[0057] (上述式中, Boc 表示叔丁氧基羰基, OBn 表示苄氧基)。

[0058] 此外, (11) 根据本发明的另一方式, 涉及下述式 (III) 表示的化合物的制备方法, 其中, 使下述式 (I) 表示的化合物与选自 1-羟基吡咯烷-2,5-二酮、2-羟基-3a,4,7,7a-四氢-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮、2-羟基六氢-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮或 4-羟基-4-氮杂三环[5.2.1.0^{2,6}]癸-8-烯-3,5-二酮的 $R^1\text{OH}$ 反应, 使选自光气、双光气或三光气的羰基化剂作用, 形成下述式 (II) 表示的化合物, 将作为保护基的 P 去除, 进行碱处理, 形成下述式 (III) 表示的化合物,

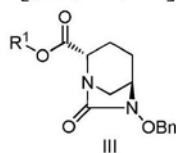
[化学式 13]



[化学式 14]



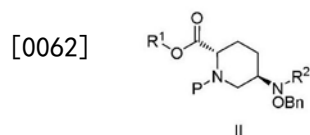
[化学式 15]



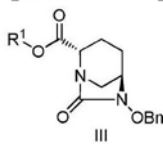
[0060] (上述式 (I)、(II)、(III) 中, OBn、P、 R^1 、 R^2 与上述相同)。

[0061] 此外, (12) 根据本发明的另一方式, 涉及下述式 (III) 表示的化合物的制备方法, 其中, 通过使选自光气、双光气或三光气的羰基化剂与 R^2 为氢的下述式 (II) 表示的化合物作用, 将作为保护基的 P 去除, 进行碱处理, 形成下述式 (III) 表示的化合物,

[化学式 16]



[化学式 17]



[0063] (上述式 (II)、(III) 中, OBn、P、 R^1 、 R^2 与上述相同)。

[0064] 此外, (13) 根据本发明的另一方式, 涉及上述 (11) 或 (12) 中任意一项所述的制备方法, 其中, 经由 P 为叔丁氧基羰基 (Boc) 的上述式 (I) 或式 (II) 表示的化合物。

[0065] 此外, (14) 根据本发明的另一方式, 涉及 (11) - (13) 中任意一项所述的制备方法,

其中,制备R¹为2,5-二氧化吡咯烷-1-基的上述式(III)表示的化合物。

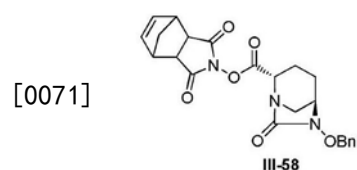
[0066] 此外,(15)根据本发明的另一方式,涉及(11)-(13)中任意一项所述的制备方法,其中,制备R¹为1,3-二氧化-3a,4,7,7a-四氢-1H-异吲哚-2(3H)-基的上述式(III)表示的化合物。

[0067] 此外,(16)根据本发明的另一方式,涉及(11)-(13)中任意一项所述的制备方法,其中,制备R¹为1,3-二氧化六氢-1H-异吲哚-2(3H)-基的上述式(III)表示的化合物。

[0068] 此外,(17)根据本发明的另一方式,涉及(11)-(13)中任意一项所述的制备方法,其中,制备R¹为3,5-二氧化-4-氮杂三环[5.2.1.0^{2,6}]癸-8-烯-4-基的上述式(III)表示的化合物。

[0069] 此外,(18)根据本发明的另一方式,涉及下述式(III-58)表示的化合物,

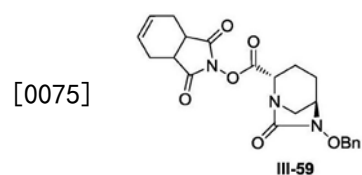
[0070] [化学式18]



[0072] (上述式中,OBn表示苄氧基)。

[0073] 此外,(19)根据本发明的另一方式,涉及下述式(III-59)表示的化合物,

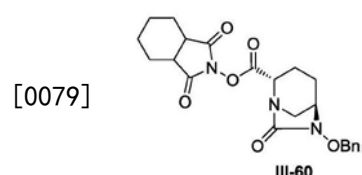
[0074] [化学式19]



[0076] (上述式中,OBn表示苄氧基)。

[0077] 此外,(20)根据本发明的另一方式,涉及下述式(III-60)表示的化合物,

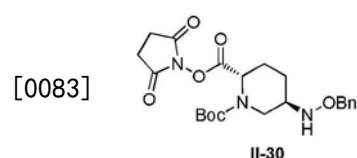
[0078] [化学式20]



[0080] (上述式中,OBn表示苄氧基)。

[0081] 此外,(21)根据本发明的另一方式,涉及下述式(II-30)表示的化合物,

[0082] [化学式21]

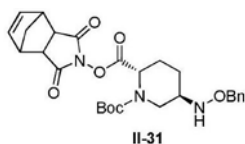


[0084] (上述式中,Boc表示叔丁氧基羰基,OBn表示苄氧基)。

[0085] 此外,(22)根据本发明的另一方式,涉及下述式(II-31)表示的化合物,

[0086] [化学式22]

[0087]

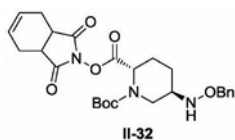


[0088] (上述式中,Boc表示叔丁氧基羰基,OBn表示苄氧基)。

[0089] 此外,(23)根据本发明的另一方式,涉及下述式(II-32)表示的化合物,

[0090] [化学式23]

[0091]

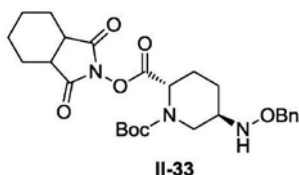


[0092] (上述式中,Boc表示叔丁氧基羰基,OBn表示苄氧基)。

[0093] 此外,(24)根据本发明的另一方式,涉及下述式(II-33)表示的化合物,

[0094] [化学式24]

[0095]



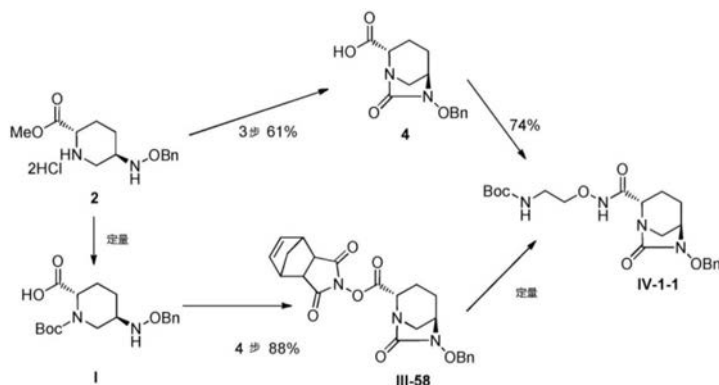
[0096] (上述式中,Boc表示叔丁氧基羰基,OBn表示苄氧基)。

[0097] 与由上述合成路线2的式(2)表示的化合物经过式(4)表示的化合物相比,本制备方法为能够更容易且高收率地得到上述式(IV)表示的化合物的制备方法。上述式(I)表示的化合物的羧基与式(4)表示的化合物的羧基相比可以更容易地进行修饰。式(II)表示的化合物的分子内脲化与式(2)表示的化合物相比可以高收率且容易地进行。上述式(4)表示的化合物的羧基与 R^3ONH_2 基的反应中,即使通过通常所采用的脱水缩合剂或混合酸酐法,由于羧基周围环境的空间位阻,副产物较多,并非为能够满意的收率,但作为中间体的上述式(III)表示的化合物,由于具有活性酯,为可以更具选择性地且更直接地衍生上述式(IV)表示的化合物的通用性高的化合物。特别是上述式(III-58)表示的化合物,在工业化为目的的方面,具有较多的优点,这些优点为:如下述合成路线5所示的那样,从由式(2)表示的化合物定量地得到的式(I)表示的化合物,即使不将式(II)表示的化合物分离而通过连续合成也能够以高收率得到上述式(III-58)表示的化合物;显示出与式(4)表示的化合物同等的储存稳定性;与经过式(4)表示的化合物相比,能够无副产物地且仅通过萃取洗涤处理即可以高纯度且高收率得到式(IV)表示的化合物、特别是式(IV-1-1)表示的化合物等。根据本发明的式(IV)表示的化合物、特别是式(IV-1-1)表示的化合物的制备方法,是作为面向上述式(VI-1)表示的化合物的商业化的制备方法有用性较高的制备方法。

[0098] [化学式25]

[0099] 合成路线5

[0100]



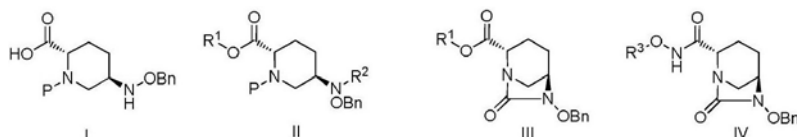
[0101] (上述式中,Boc表示叔丁氧基羰基,OBn表示苄氧基)。

具体实施方式

[0102] 如上所述,本发明提供下述式(IV)表示的二氮杂二环辛烷衍生物的制备方法及其中间体。

[0103] [化学式26]

[0104]



[0105] (上述式(I)、(II)、(III)、(IV)中,OBn表示苄氧基,P表示可由酸去除的NH保护基, R^1 表示2,5-二氧化吡咯烷-1-基、1,3-二氧化-3a,4,7,7a-四氢-1H-异吲哚-2(3H)-基、1,3-二氧化六氢-1H-异吲哚-2(3H)-基或3,5-二氧化-4-氮杂三环[5.2.1.0^{2,6}]癸-8-烯-4-基, R^2 表示氢、C₁CO-或C₁₃COC0-, R^3 表示C₁₋₆烷基或杂环基、或与邻接的-O-NH-一起形成3-7元杂环。 R^3 可被0至5个 R^4 修饰, R^4 也可以连续地取代。在此, R^4 表示C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基磺酰基、杂环基、杂环基羰基、 R^5 (R^6)N-或保护基。此外, R^5 和 R^6 各自独立地表示氢或C₁₋₆烷基,或一起形成3-7元杂环。进而, R^3 、 R^5 及 R^6 可在任意的位置闭环。)

[0106] 以下,对本发明的式(IV)表示的二氮杂二环辛烷衍生物的制备方法及其中间体进行详细地说明,但本发明并不限于所提及的具体例子的范围。

[0107] “活性基团”及“活性酯”是指担负通过与羧基键合提高与胺成分的反应收率、选择性的作用的官能团。

[0108] “C₁₋₆烷基”表示碳原子数为1-6的烷基,也可以为链状、支链状、环状。“C₁₋₆烷氧基”表示碳原子数为1-6的烷氧基,也可以为链状、支链状、环状。“C₁₋₆烷基磺酰基”表示与碳原子数为1-6的烷基键合的磺酰基,烷基部分可以为链状、支链状、环状。

[0109] “杂环基”表示一共具有1-3个选自氮原子、氧原子、硫原子的杂原子作为环成员的3-7元单环性杂饱和环或非芳香环。“杂环基羰基”表示与该杂环基键合的羰基。

[0110] “ R^5 (R^6)N-”表示被 R^5 和 R^6 取代的氨基,即表示氨基、单C₁₋₆烷基氨基或二C₁₋₆烷基氨基。或者,“ R^5 (R^6)N-”中, R^5 和 R^6 一起形成3-7元杂环。

[0111] R^3 中的“修饰”是指将 R^3 中的氢用 R^4 取代、键合。

[0112] “ R^3 可被0至5个 R^4 修饰, R^4 也可以连续地取代。”表示可以将修饰有 R^3 的 R^4 用 R^4 进一步修饰,可举出 $R^3-(R^4)_{0-5}$ 、 $R^3-(R^4-R^4)_{0-4}$ 、 $R^3-(R^4-R^4)_{0-3}$ 、 $R^3-(R^4-R^4)_{0-2}$ 、 $R^3-(R^4-R^4)_{0-1}$ 、 $R^3-(R^4-R^4)_{0-0}$ 等。

[0113] 作为“保护基”的具体例子可举出Protective Groups in Organic Synthesis (T.W.Greene et al., Wiley, New York (1999)). 记载的作为氨基和羟基的保护基的氨基甲酸酯型保护基和三烷基硅基, 优选举出三异丙基硅基 (TIPS)、叔丁基二甲基硅基 (TBDMS 或 TBS)、叔丁氧基羰基 (Boc)、三甲基硅基乙氧基羰基 (Teoc)、4-甲氧基苄氧基羰基 (PMZ、Moz)、烯丙氧基羰基 (Alloc)、二苯基甲氧基羰基、9-苄基甲氧基羰基 (Fmoc) 或苄氧基羰基 (Cbz、Z)。

[0114] 作为“C₁₋₆烷基”的具体例子, 可举出甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基、戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、新戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、异戊基或己基等 C₁₋₆烷基; 环丙基、环丁基、环戊基或环己基等 C₃₋₆环烷基; 环丙基甲基、环丁基甲基或环戊基甲基等的用 C₃₋₅环烷基取代的甲基, 优选为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、环丙基、环丁基、环丙基甲基或环丁基甲基。

[0115] 作为“C₁₋₆烷氧基”的具体例子, 可举出具有上述具体例示的“C₁₋₆烷基”的各种烷氧基。

[0116] 作为“C₁₋₆烷基磺酰基”的具体例子, 可举出具有上述具体例示的“C₁₋₆烷基”的各种烷基磺酰基。

[0117] 作为“杂环基”的具体例子, 可举出氮丙啶、环氧乙烷、环硫乙烷、氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、硫杂环丁烷、吡咯烷、四氢呋喃、四氢噻吩、咪唑啉、噁唑烷、噻唑烷、吡唑烷、哌啶、四氢-2H-吡喃、四氢-2H-硫代吡喃、六氢哒嗪、哌嗪、吗啉、硫代吗啉、1,2-噁唑烷、1,3-噁唑烷、1,2-氧氮杂环己烷、1,3-氧氮杂环己烷、1,4-二噁烷、1,2-噻唑烷、1,3-噻唑烷、1,2-噻嗪、1,3-噻嗪、氮杂环庚烷、氧杂环庚烷、硫杂环庚烷、1,4-二氮杂环庚烷、1,4-氧氮杂环庚烷、1,4-硫氮杂环庚烷、1,2,5-三氮杂环庚烷、1,4,5-氧二氮杂环庚烷、1,2,5-氧二氮杂环庚烷、1,4,5-硫二氮杂环庚烷、1,5,2-二氧氮杂环庚烷、1,5,2-氧杂氮杂环庚烷、3,4-二氢-2H-吡咯、4,5-二氢-1H-吡唑、4,5-二氢-1H-咪唑、4,5-二氢-1,2-噁唑、4,5-二氢-1,3-噁唑、4,5-二氢-1,3-噻唑、2,3,4,5-四氢吡啶、1,2,3,6-四氢吡嗪、5,6-二氢-4H-1,2-噁嗪或 3,6-二氢-2H-1,4-噁嗪等, 优选为氮杂环丁烷、吡咯烷、四氢呋喃、哌啶、四氢-2H-吡喃、咪唑啉、1,3-噁唑烷、1,3-噻唑烷、六氢哒嗪、哌嗪、吗啉、1,2-氧氮杂环己烷、氮杂环庚烷、1,4-二氮杂庚烷或 1,2-氧氮杂环庚烷。

[0118] 作为“杂环基羰基”的具体例子, 可举出具有上述具体例示的“杂环基”的各种杂环基羰基。

[0119] 作为“R⁵(R⁶)N-”的具体例子, 可举出氨基、甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、异丙基氨基、丁基氨基、叔丁基氨基、仲丁基氨基、异丁基氨基、戊基氨基、1,1-二甲基丙基氨基、1,2-二甲基丙基氨基、新戊基氨基、1-甲基丁基氨基、2-甲基丁基氨基、异戊基氨基、己基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基、N,N-二丙基氨基、N,N-二(异丙基)氨基、N,N-二丁基氨基、N,N-二(叔丁基)氨基、N,N-二(仲丁基)氨基、N,N-二(异丁基)氨基、N,N-二戊基氨基、N,N-二(1,1-二甲基丙基)氨基、N,N-二(1,2-二甲基丙基)氨基、N,N-二(新戊基)氨基、N,N-二(1-甲基丁基)氨基、N,N-二(2-甲基丁基)氨基、N,N-二(异戊基)氨基或 N,N-二(己基)氨基等, 优选为氨基、甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、异丙基氨基、N,N-二甲基氨基或 N,N-二乙基氨基。

[0120] R⁵(R⁶)N-的 R⁵和 R⁶键合形成杂环基时的具体例子, 可举出氮杂环丁烷-1-基、吡咯

烷-1-基、哌啶-1-基或氮杂环庚烷-1-基。在此,上述具体例子当然也包括与作为保护基的叔丁氧基羰基(Boc)或苄氧基羰基(Cbz、Z)键合的基团。

[0121] 作为根据本发明提供的化学式(II)表示的化合物的具体的例子,可举出

[0122] (2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)酯、

[0123] (2S,5R)-5-((苄氧基)((三氯甲氧基)羰基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)酯、

[0124] (2S,5R)-5-((苄氧基)(氯羰基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)酯、

[0125] (2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(1,3-二氧代-3a,4,7,7a-四氢-1H-异吲哚-2(3H)-基)酯、

[0126] (2S,5R)-5-((苄氧基)((三氯甲氧基)羰基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(1,3-二氧代-3a,4,7,7a-四氢-1H-异吲哚-2(3H)-基)酯、

[0127] (2S,5R)-5-((苄氧基)(氯羰基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(1,3-二氧代-3a,4,7,7a-四氢-1H-异吲哚-2(3H)-基)酯、

[0128] (2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(1,3-二氧代六氢-1H-异吲哚-2(3H)-基)酯、

[0129] (2S,5R)-5-((苄氧基)((三氯甲氧基)羰基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(1,3-二氧代六氢-1H-异吲哚-2(3H)-基)酯、

[0130] (2S,5R)-5-((苄氧基)(氯羰基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(1,3-二氧代六氢-1H-异吲哚-2(3H)-基)酯、

[0131] (2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(3,5-二氧代-4-氮杂三环[5.2.1.0^{2,6}]癸-8-烯-4-基)酯、

[0132] (2S,5R)-5-((苄氧基)((三氯甲氧基)羰基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(3,5-二氧代-4-氮杂三环[5.2.1.0^{2,6}]癸-8-烯-4-基)酯、

[0133] (2S,5R)-5-((苄氧基)(氯羰基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(3,5-二氧代-4-氮杂三环[5.2.1.0^{2,6}]癸-8-烯-4-基)酯等。更优选为

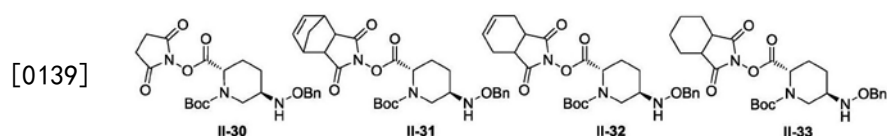
[0134] (2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)酯、

[0135] (2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(1,3-二氧代-3a,4,7,7a-四氢-1H-异吲哚-2(3H)-基)酯、

[0136] (2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(1,3-二氧代六氢-1H-异吲哚-2(3H)-基)酯、

[0137] (2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(3,5-二氧代-4-氮杂三环[5.2.1.0^{2,6}]癸-8-烯-4-基)酯,如下述式(II-30)、(II-31)、(II-32)、(II-33)所示。

[0138] [化学式27]



[0140] 作为根据本发明提供的化学式(III)表示的化合物的具体的例子,可举出

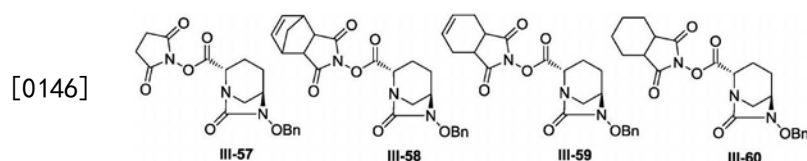
[0141] (2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯、

[0142] (2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸1,3-二氧代-3a,4,7,7a-四氢-1H-异吲哚-2(3H)-基酯、

[0143] (2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸1,3-二氧代六氢-1H-异吲哚-2(3H)-基酯、

[0144] (2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸3,5-二氧代-4-氮杂三环[5.2.1.0^{2,6}]癸-8-烯-4-基酯,如下述式(III-57)、(III-58)、(III-59)、(III-60)所示。

[0145] [化学式28]



[0147] (上述式中,OBn表示苄氧基)。

[0148] 接着,进一步列举代表例对形成R³O-的C₁₋₆烷基和杂环基用R⁴规定的取代基修饰的具体例子进行更详细地说明,当然并不限于例示的具体的例子的范围。

[0149] “C₁₋₆烷基”用R⁵(R⁶)N-的代表例的氨基(H₂N-)修饰的具体的例子,可举出2-氨基乙基、2-氨基丙基、3-氨基丙基、2-氨基-1-甲基乙基、2-氨基丁基、3-氨基丁基、4-氨基丁基、2-氨基-1,1-二甲基乙基、2-氨基-1-甲基丙基或3-氨基-2-甲基丙基等。在此,上述具体例子当然也包括与R⁵OCO-所包括的保护基叔丁氧基羰基(Boc)或苄氧基羰基(Cbz、Z)键合的基团。

[0150] 杂环基用C₁₋₆烷基的代表例的甲基修饰时的具体的例子,可举出1-甲基氮杂环丁烷、3-甲基氮杂环丁烷、1-甲基吡咯烷、3-甲基吡咯烷、1-甲基咪唑啉、3-甲基噁唑烷、1-甲基吡唑烷、1-甲基哌啶、4-甲基哌啶、2-甲基四氢-2H-吡喃、4-甲基四氢-2H-吡喃、1-甲基哌嗪、1,4-二甲基哌嗪、4-甲基吗啉、4-甲基-硫代吗啉、1-甲基氮杂环庚烷、1-甲基-1,4-二氮杂环庚烷或1,4-二甲基-1,4-二氮杂环庚烷等。在此,上述具体例子当然也包括与保护基叔丁氧基羰基(Boc)或苄氧基羰基(Cbz、Z)键合的基团。

[0151] 杂环基用R⁵(R⁶)N-的代表例的氨基(H₂N-)修饰的具体的例子,可举出3-氨基氮杂环丁烷、3-氨基吡咯烷、3-氨基-四氢呋喃、3-氨基-四氢噻吩、4-氨基吡唑烷、4-氨基哌啶、4-氨基-四氢-2H-吡喃、4-氨基-四氢-2H-硫代吡喃、4-氨基-六氢吡嗪、4-氨基-1,2-噁唑烷、4-氨基-1,2-氧氮杂环己烷、4-氨基氮杂环庚烷、4-氨基氧杂环庚烷或6-氨基-1,4-二氮杂环庚烷等。在此,上述具体例子当然也包括与保护基叔丁氧基羰基(Boc)或苄氧基羰基(Cbz、Z)键合的基团。

[0152] C₁₋₆烷基的代表例的甲基或乙基用杂环基修饰的具体的例子,可举出氮杂环丁烷-2-基甲基、氮杂环丁烷-3-基甲基、吡咯烷-2-基甲基、吡咯烷-3-基甲基、四氢呋喃-3-基甲基、四氢噻吩-3-基甲基、吡唑烷-4-基甲基、1,2-噁唑烷-3-基甲基、哌啶-2-基甲基、哌啶-3-基甲基、哌啶-4-基甲基、四氢-2H-吡喃-4-基甲基、四氢-2H-硫代吡喃-4-基甲基、六氢

哒嗪-4-基甲基、哌嗪-2-基甲基、1,2-氧氮杂环己烷-3-基甲基、吗啉-2-基甲基、吗啉-3-基甲基、硫代吗啉-2-基甲基、硫代吗啉-3-基甲基、氮杂环庚烷-2-基甲基、氮杂环庚烷-4-基甲基、氧杂环庚烷-2-基甲基、氧杂环庚烷-4-基甲基、1,4-二氮杂环庚烷-2-基甲基、1,4-二氮杂环庚烷-6-基甲基、2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基、2-(吡咯烷-1-基)乙基、2-(吡唑烷-1-基)乙基、2-(哌啶-1-基)乙基、2-(六氢哒嗪-1-基)乙基、2-(哌嗪-1-基)乙基、2-(吗啉-4-基)乙基、2-(硫代吗啉-4-基)乙基、2-(1,2-噁唑烷-2-基)乙基、2-(1,2-氧氮杂环己烷-2-基)乙基、2-(氮杂环庚烷-1-基)乙基或2-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)乙基等。在此,上述具体例子当然也包括与保护基叔丁氧基羰基(Boc)或苄氧基羰基(Cbz,Z)键合的基团。

[0153] 作为根据本发明提供的化学式(IV)表示的化合物的具体的例子,可优选举出

[0154] (2S,5R)-6-苄氧基-N-甲氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺、

[0155] (2S,5R)-6-苄氧基-N-乙氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺、

[0156] (2S,5R)-6-苄氧基-N-(环丁基甲氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺、

[0157] {2-[([(2S,5R)-6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基)氨基)氧]乙基}氨基甲酸叔丁酯、

[0158] {2-[([(2S,5R)-6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基)氨基)氧]乙基}(甲基)氨基甲酸叔丁酯、

[0159] {2-[([(2S,5R)-6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基)氨基)氧]乙基}(乙基)氨基甲酸叔丁酯、

[0160] {2-[([(2S,5R)-6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基)氨基)氧]乙基}(丙基)氨基甲酸叔丁酯、

[0161] {2-[([(2S,5R)-6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基)氨基)氧]乙基}(丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯、

[0162] (2S,5R)-6-苄氧基-N-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺、

[0163] {(2S)-1-[([(2S,5R)-6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基)氨基)氧]丙烷-2-基}氨基甲酸叔丁酯、

[0164] {(2R)-1-[([(2S,5R)-6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基)氨基)氧]丙烷-2-基}氨基甲酸叔丁酯、

[0165] {(2S)-2-[([(2S,5R)-6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基)氨基)氧]丙基}氨基甲酸叔丁酯、

[0166] {3-[([(2S,5R)-6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基)氨基)氧]丙基}氨基甲酸叔丁酯、

[0167] (2S,5R)-6-苄氧基-2-(1,2-噁唑烷-2-基羰基)-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-7-酮、

[0168] (2S,5R)-6-苄氧基-2-(1,2-氧氮杂环己烷-2-基羰基)-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-7-酮、

[0169] (2S,5R)-6-苄氧基-N-[2-(吗啉-4-基)乙氧基]-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺、

- [0170] 4-{2-[([(2S,5R)-6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基)氨基)氧]乙基}哌嗪-1-羧酸叔丁酯、
- [0171] 4-{2-[([(2S,5R)-6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基)氨基)氧]乙基}-1,4-二氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯、
- [0172] (2S)-2-{[([(2S,5R)-6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基)氨基)氧]甲基}氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯、
- [0173] (2S)-2-{[([(2S,5R)-6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基)氨基)氧]甲基}吡咯烷-1-羧酸叔丁酯、
- [0174] (2R)-2-{[([(2S,5R)-6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基)氨基)氧]甲基}吡咯烷-1-羧酸叔丁酯、
- [0175] (3R)-3-{[([(2S,5R)-6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基)氨基)氧]甲基}哌啶-1-羧酸叔丁酯、
- [0176] 3-[([(2S,5R)-6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基)氨基)氧]氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯、
- [0177] (3R)-3-[([(2S,5R)-6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基)氨基)氧]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯、
- [0178] (3S)-3-[([(2S,5R)-6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基)氨基)氧]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯、
- [0179] 3-{[([(2S,5R)-6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基)氨基)氧]甲基}氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯、
- [0180] (3R)-3-{[([(2S,5R)-6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基)氨基)氧]甲基}哌啶-1-羧酸叔丁酯、
- [0181] 4-[([(2S,5R)-6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基)氨基)氧]哌啶-1-羧酸叔丁酯、
- [0182] 4-{[([(2S,5R)-6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基)氨基)氧]甲基}哌啶-1-羧酸叔丁酯、
- [0183] (2S,5R)-6-苄氧基-N-[2-(1H-咪唑-1-基)乙氧基]-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺、
- [0184] (2S,5R)-6-苄氧基-7-氧代-N-[2-(1H-吡咯-1-基)乙氧基]-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺、
- [0185] (2S,5R)-6-苄氧基-N-[2-(二甲基氨基)-2-氧代乙氧基]-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺、
- [0186] 4-{[([(2S,5R)-6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基)氨基)氧]乙酰基}哌嗪-1-羧酸叔丁酯、
- [0187] (2S,5R)-6-苄氧基-N-[2-(吗啉-4-基)-2-氧代乙氧基]-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺、
- [0188] 4-{[([(2S,5R)-6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基)氨基)氧]乙酰基}-1,4-二氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯、
- [0189] (2S,5R)-6-苄氧基-7-氧代-N-[2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙氧基]-1,6-二氮杂二

环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺、

[0190] (2S,5R)-6-苄氧基-7-氧代-N-[2-(2-氧代咪唑啉-1-基)乙氧基]-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺、

[0191] (2S,5R)-6-苄氧基-7-氧代-N-(2-三异丙基硅基氧乙氧基)-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺、

[0192] (2S,5R)-6-苄氧基-N-(2-甲氧基乙氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺、

[0193] (2S,5R)-6-苄氧基-N-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺、

[0194] {2-[([{(2S,5R)-6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基}氨基]氧]乙基}氨基甲酸苄酯等的化合物。

[0195] 进一步优选为以下化合物：

[0196] {2-[([{(2S,5R)-6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基}氨基]氧]乙基}氨基甲酸叔丁酯、

[0197] {2-[([{(2S,5R)-6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基}氨基]氧]乙基}氨基甲酸苄酯、

[0198] {2-[([{(2S,5R)-6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基}氨基]氧]乙基} (甲基)氨基甲酸叔丁酯、

[0199] {2-[([{(2S,5R)-6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基}氨基]氧]乙基} (丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯、

[0200] (2S,5R)-6-苄氧基-N-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺、

[0201] {(2S)-1-[([{(2S,5R)-6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基}氨基]氧]丙烷-2-基}氨基甲酸叔丁酯、

[0202] {(2R)-1-[([{(2S,5R)-6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基}氨基]氧]丙烷-2-基}氨基甲酸叔丁酯、

[0203] {3-[([{(2S,5R)-6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基}氨基]氧]丙基}氨基甲酸叔丁酯、

[0204] (2S)-2-[([{(2S,5R)-6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基}氨基]氧]甲基}氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯、

[0205] (2R)-2-[([{(2S,5R)-6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基}氨基]氧]甲基}吡咯烷-1-羧酸叔丁酯、

[0206] (3R)-3-[([{(2S,5R)-6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基}氨基]氧]甲基}哌啶-1-羧酸叔丁酯、

[0207] (3S)-3-[([{(2S,5R)-6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基}氨基]氧]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯、

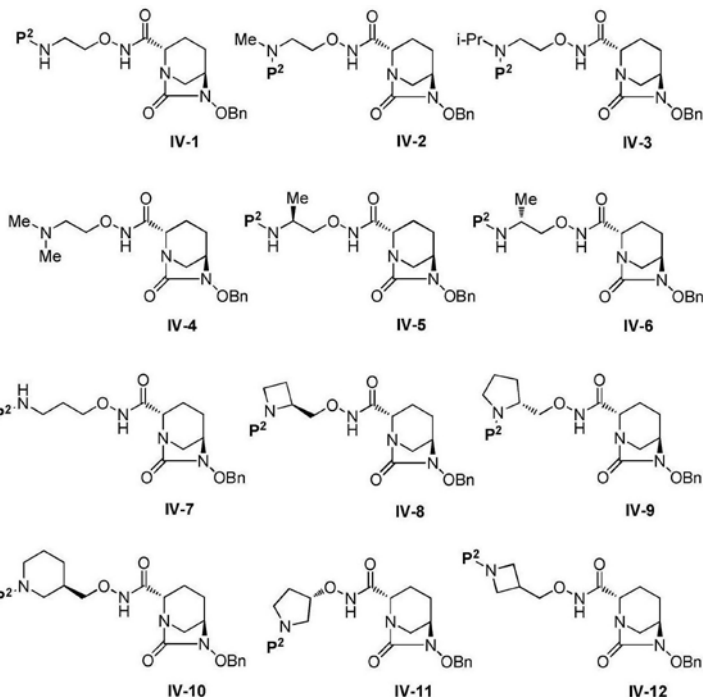
[0208] 3-{[([{(2S,5R)-6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基}氨基]氧]甲基}氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯；

[0209] 最优选为选自

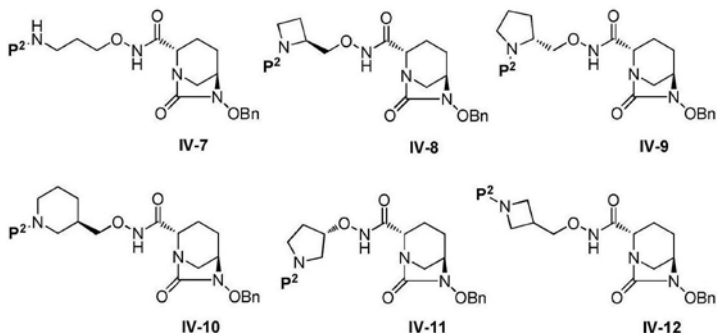
[0210] {2-[({[(2S, 5R) -6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基}氨基)氧]乙基}氨基甲酸叔丁酯、或

[0211] {2-[({[(2S, 5R) -6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基}氨基)氧]乙基}氨基甲酸苄基酯的化合物,如下述化学式所示。

[0212] [化学式29]



[0213]

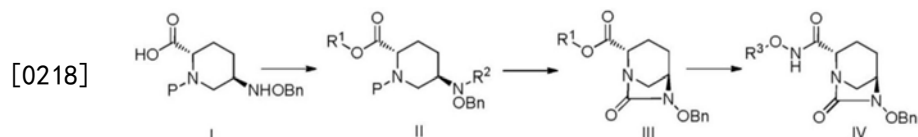


[0214] (上述式中,P²表示叔丁氧基羰基(Boc)或苄氧基羰基(Cbz),OBn表示苄氧基。)

[0215] 以下,依次对本发明提供的下述式(II)、(III)以及(IV)表示的化合物的制备方法进行说明。

[0216] [化学式30]

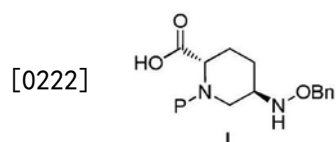
[0217] 合成路线6



[0219] (上述式(I)、(II)、(III)、(IV)中,P、OBn、R¹、R²及R³与上述相同。)

[0220] 在本发明的制备方法中作为起始物质使用的下述式(I)表示的起始物质中的P表示的适当的保护基,可采用Protective Groups in Organic Synthesis(T.W.Greene et al., Wiley, New York (1999). 记载的可由酸脱保护的氨基的保护基。具体地可举出叔丁氧基羰基(Boc)、2-三甲基硅基乙氧基羰基(Teoc)、1-甲基-1-(4-联苯基)乙氧基羰基、1-甲基环丁氧基羰基、1-金刚烷基氧羰基、乙烯基氧基羰基、烯丙氧基羰基(Alloc)、肉桂氧基羰基、4-甲氧基苄氧基羰基(PMZ、Moz)或二苯基甲氧基羰基等,优选为叔丁氧基羰基(Boc)。

[0221] [化学式31]

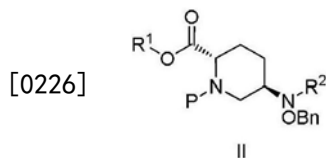


[0222]

[0223] (上述式(I)中,OBn表示苄氧基,P表示可由酸去除的NH保护基。)

[0224] 由上述式(I)表示的化合物得到 R^2 为氢的下述式(II)表示的化合物的工序可通过上述式(I)表示的化合物与选自1-羟基吡咯烷-2,5-二酮、2-羟基-3a,4,7,7a-四氢-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮、2-羟基六氢-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮或4-羟基-4-氮杂三环[5.2.1.0^{2,6}]癸-8-烯-3,5-二酮的 R^1OH 的酯化来实施。

[0225] [化学式32]



[0227] (上述式(II)中,OBn、P及 R^1 与上述相同。)

[0228] 酯化通过在碱存在下的脱水缩合剂或混合酸酐法来实施。

[0229] 酯化中所使用的反应溶剂可举出乙酸乙酯、甲苯、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、二噁烷、乙腈、二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺等,优选为乙酸乙酯、四氢呋喃、二氯甲烷、氯仿、乙腈、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺,这些反应溶剂可以单独或混合使用。

[0230] 酯化反应中所使用的碱可举出碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化钾、三乙胺、二异丙基乙胺、二甲基丁胺、三丁胺、N-甲基吗啉、吡啶、N-甲基咪唑、4-二甲氨基吡啶等,优选为三乙胺、二异丙基乙胺或4-二甲氨基吡啶,相对于式(I)表示的化合物,可以根据需要以0.1-2当量的范围使用所述碱,优选使用0.5-1.5当量。

[0231] 酯化中所使用的选自1-羟基吡咯烷-2,5-二酮、2-羟基-3a,4,7,7a-四氢-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮、2-羟基六氢-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮或4-羟基-4-氮杂三环[5.2.1.0^{2,6}]癸-8-烯-3,5-二酮的 R^1OH ,相对于式(I)表示的化合物,可以根据需要以1-3当量的范围使用,优选使用1-2当量。

[0232] 酯化反应中所使用的脱水缩合剂和混合酸酐法中所使用的试剂可举出N,N'-二异丙基碳二亚胺、N,N'-二环己基碳二亚胺或1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐等的碳二亚胺、丙基磷酸酐、二苯基次膦酰氯、双(2-氧代-3-噁唑烷基)膦酰氯、氯甲酸乙酯、氯甲酸异丁酯、2,4,6-三氯苯甲酰氯、甲烷磺酰氯、4-甲苯磺酰氯、二甲胺基磺酰氯、双(2-吡啶基)碳酸酯或双(2-噻吩基)碳酸酯等,优选为氯甲酸异丁酯或1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐。脱水缩合剂和混合酸酐法中所使用的试剂,相对于式(I)表示的化合物,可以根据需要以0.8-2当量的范围使用,优选使用1-1.5当量。

[0233] 反应温度为-40℃~室温的范围,优选为-20℃~室温的范围。反应时间以30分钟-1日的范围、优选为2小时-16小时的范围来实施。

[0234] 式(II)表示的化合物,可在反应结束后用适当的溶剂将反应液稀释,可通过依次用水、稀释的酸、碱水溶液(例如稀盐酸、硫酸一氢钾、柠檬酸或碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水等)洗涤,将溶剂浓缩来进行分离。作为稀释所使用的有机溶剂,可举出二乙醚、乙酸乙酯、乙酸丁酯、甲苯、二氯甲烷、氯仿,优选为乙酸乙酯。

[0235] 通过上述酯化所得到的化合物的羰基化按照以下的方式来实施。

[0236] 反应所使用的溶剂可举出乙酸乙酯、甲苯、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、二噁烷、乙

腈、二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺等,优选为乙酸乙酯、四氢呋喃、二氯甲烷、氯仿、乙腈,这些溶剂可以单独或混合使用。

[0237] 羰基化优选在碱的存在下进行。反应所使用的碱,可举出三乙胺、二异丙基乙胺、二甲基丁胺、三丁胺、N-甲基吗啉、吡啶、N-甲基咪唑、4-二甲氨基吡啶等,优选为三乙胺或二异丙基乙胺,相对于通过酯化所得到的化合物,可以以1-6当量的范围使用所述碱,优选使用2-3当量。

[0238] 反应所使用的羰基化剂,可举出光气、双光气或三光气,优选为三光气,相对于通过酯化所得到的化合物,可以以0.33-2当量的范围使用,优选使用0.33-1当量。

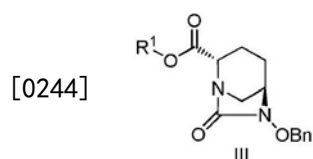
[0239] 反应温度为-25-50℃的范围,优选为-15-30℃。反应时间可以以10分钟-24小时的范围、优选为1小时-4小时来实施。反应结束后的生成物作为三氯甲氧基氨基甲酸酯或氯氨基甲酸酯存在,通过TLC等的分析手段确认反应结束后,不经分离精制直接进入下一工序。

[0240] 通过上述工序所得到的式(II)表示的化合物的保护基P的在酸性条件的脱保护按照以下方式来实施。

[0241] 所使用的溶剂,可举出水、甲醇、乙醇、异丙醇、乙酸乙酯、四氢呋喃、二噁烷、二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷、2,2,2-三氟乙醇等,优选为乙酸乙酯、二噁烷、二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷,这些溶剂可以单独或混合使用。脱保护中所使用的酸,可举出盐酸、硫酸、磷酸、甲酸、三氟乙酸、甲磺酸、三氟甲磺酸、氯甲磺酸、四氟硼酸等,优选为盐酸、硫酸、三氟乙酸、甲磺酸、四氟硼酸。进一步优选为甲磺酸。相对于式(II)表示的化合物,酸可以以1当量-溶剂量的范围使用,优选为5当量-20当量。反应温度为-25-50℃的范围,优选为-10-30℃的范围。反应时间可以以1分钟-1小时的范围、优选为5分钟-30分钟的范围来实施。反应结束后的生成物作为所使用的酸的盐存在,通过TLC等的分析手段确认反应结束后,不经分离精制直接进入下一工序。

[0242] 接着,由除去保护基P的上述式(II)表示的化合物向下述式(III)表示的化合物的闭环反应按照以下方式来实施。

[0243] [化学式33]



[0245] (上述式(III)中,OBn及R¹与上述相同。)

[0246] 反应通过对上述式(II)表示的化合物的反应液连续地用碱进行处理来实施。

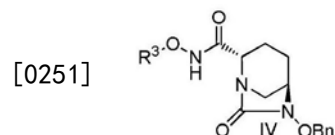
[0247] 反应中所使用的碱,可举出碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化钾、三乙胺、二异丙基乙胺、二甲基丁胺、三丁胺、N-甲基吗啉、吡啶、N-甲基咪唑、4-二甲氨基吡啶等,优选为碳酸氢钠、碳酸氢钾、三乙胺或二异丙基乙胺,使用无机碱时,可作为水溶液使用。相对于式(II)的脱保护中所使用的酸,碱可稍过量使用,优选相对于式(II)表示的化合物为5倍量-20倍量。反应温度为-25-50℃的范围,优选为-10-10℃的范围。反应时间可以以0.5小时-3小时的范围、优选为0.5小时-1小时的范围来实施。

[0248] 式(III)表示的化合物,可在反应结束后用适当的溶剂将反应液稀释,可通过依次

用水、稀释的酸、碱水溶液(例如稀盐酸、硫酸一氢钾、柠檬酸或碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水等)洗涤,将溶剂浓缩来进行分离。作为稀释所使用的有机溶剂,可举出二乙醚、乙酸乙酯、乙酸丁酯、甲苯、二氯甲烷、氯仿,优选为乙酸乙酯。精制可通过硅胶柱层析法或沉淀化、结晶化等通常的操作来实施。

[0249] 接着,由上述式(III)表示的化合物向下述式(IV)表示的化合物的合成按照以下的方式来实施。

[0250] [化学式34]



[0252] (上述式(IV)中,OBn及R³与上述相同。)

[0253] 所使用的溶剂,可举出水、甲醇、乙醇、异丙醇、乙酸乙酯、四氢呋喃、二噁烷、二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷、2,2,2-三氟乙醇等,优选为乙酸乙酯、二噁烷、二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷,这些溶剂可以单独或混合使用。

[0254] 反应中所使用的化合物:R³ONH₂,可优选在R³的具体例子中例示的化合物中选择,相对于式(III)表示的化合物,可以1-2当量的范围使用,优选为1-1.3当量。

[0255] 反应中所使用的碱,可举出碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化钾、三乙胺、二异丙基乙胺、二甲基丁胺、三丁胺、N-甲基吗啉、吡啶、N-甲基咪唑、4-二甲氨基吡啶等,优选为碳酸氢钠、碳酸氢钾、三乙胺或二异丙基乙胺,无机碱时可作为水溶液使用。相对于式(III)表示的化合物,碱可以以0-2当量的范围使用,优选为0-1.5当量。R³ONH₂的当量数,相对于式(III)表示的化合物,可以以0-2当量的范围使用,优选为0-1.5当量。反应温度为-25-50℃的范围,优选为-10-10℃的范围。反应时间可以以1小时-24小时的范围、优选为1小时-16小时的范围来实施。

[0256] 式(IV)表示的化合物,可在反应结束后用适当的溶剂将反应液稀释,可通过依次用水、稀释的酸、碱水溶液(例如稀盐酸、硫酸一氢钾、柠檬酸或碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水等)洗涤,将溶剂浓缩来进行分离。作为稀释所使用的有机溶剂,可举出二乙醚、乙酸乙酯、乙酸丁酯、甲苯、二氯甲烷、氯仿,优选为乙酸乙酯。精制可通过硅胶柱层析法或沉淀化、结晶化等通常的操作来实施。

[0257] 实施例

[0258] 以下通过实施例进一步详细地说明本发明,但本发明并不限于实施例,可以有各种的变更例。

[0259] 参考例1

[0260] (2S,5R)-5-(苄氧基氨基)哌啶-2-羧酸甲酯(2)的二盐酸盐

[0261] 工序1

[0262] (2S,5S)-5-羟基哌啶-2-羧酸甲酯

[0263] 在2M氯化氢-甲醇溶液(12.8L)中加入市售的(2S,5S)-5-羟基哌啶-2-羧酸(柱前衍生HPLC含量84%,实质912.22g,洗涤用2M氯化氢-甲醇3.1L),使其回流3小时(内部温度63-67℃)。将反应液冷却后,加入1,4-二噁烷(12.8L),将溶剂减压馏去。在残渣(4.1kg)中加入乙酸乙酯(18.3L)和冰冷的44%碳酸钾水溶液(23.7L),分层出有机层,进一步用乙酸

乙酯(3×18.3L)提取水层。用50%碳酸钾水溶液(7.3L)将各个有机层分液,将有机层合并,用无水碳酸钾(2.37kg)干燥,过滤,将溶剂减压馏去。使残渣溶解于甲苯(9.1L)中,加入活性炭9.2g搅拌30分钟,过滤,将溶剂减压馏去。用乙酸乙酯(9.1L)将残渣置换浓缩得到淡黄色油状的标题化合物1130g(柱前衍生HPLC含量78.9%,实质891.57g,收率89%)。

[0264] 工序2

[0265] (2S,5S)-5-羟基-1-(2,2,2-三氟乙酰基)哌啶-2-羧酸甲酯

[0266] 将(2S,5S)-5-羟基哌啶-2-羧酸甲酯(柱前衍生HPLC含量78.8%,实质459.48g)的脱水乙酸乙酯溶液(7.4L)冷却至-40℃,加入三乙胺(1300g),接着在-40~-12℃下花费30分钟滴加三氟乙酸酐(1349g,洗涤用脱水乙酸乙酯100mL)。滴加结束后用15分钟升温至-2℃,搅拌75分钟,进一步在混合物加入水(1277mL),在25℃下搅拌1小时。将混合物投入水(8.4L)中(用乙酸乙酯4.5L洗涤),进一步用乙酸乙酯(2×9.8L)提取,将合并有机层依次用1M盐酸(8.5L)、饱和碳酸氢钠水溶液(8.5L)、饱和食盐水(8.5L)洗涤,用无水硫酸钠(1.8kg)干燥,过滤。将有机层的溶剂减压馏去后,在残渣中加入乙酸乙酯(3.6L)进行置换浓缩,将残渣真空干燥,得到标题化合物793.4g(HPLC含量81.5%,实质648.66g,收率88%)。

[0267] 工序3

[0268] (2S,5R)-5-(苄氧基氨基)-1-(2,2,2-三氟乙酰基)哌啶-2-羧酸甲酯

[0269] 将(2S,5S)-5-羟基-1-(2,2,2-三氟乙酰基)哌啶-2-羧酸甲酯(HPLC含量81.5%,实质556.23g)的脱水乙腈溶液4.0L冷却至-40℃,加入2,6-二甲基吡啶(259.24g)(用乙腈100mL洗涤),在-43℃~-37℃下花费1小时10分钟滴加三氟甲磺酸酐(45.72g)(用乙腈100mL洗涤)。将反应液在-35℃下搅拌50分钟后,在-35℃以下滴加苄氧基胺(550.27g),用乙腈(500mL)洗涤。使反应液缓缓地升高至-5℃后,加入2,6-二甲基吡啶(259.24g),在5℃下搅拌40小时。将混合物浓缩至1.8L后,用乙酸乙酯(12.4L)稀释,用水(12.4L)、10%柠檬酸水溶液(4×8L+4.7L)、饱和碳酸氢钠水溶液(6.3L)、饱和食盐水(7.2L)依次洗涤。用无水硫酸钠将有机层干燥,过滤后,减压浓缩。将残渣真空干燥,得到标题化合物867.73g(HPLC含量71.56%,产率79%)。

[0270] 工序4

[0271] (2S,5R)-5-(苄氧基氨基)-1-(2,2,2-三氟乙酰基)哌啶-2-羧酸甲酯盐酸盐

[0272] 用乙酸乙酯(4.8L)稀释(2S,5R)-5-(苄氧基氨基)-1-(2,2,2-三氟乙酰基)哌啶-2-羧酸甲酯(HPLC含量70.13%,实质673.20g),投入活性炭48g,搅拌1小时,将混合物过滤,用乙酸乙酯2L洗涤。用乙酸乙酯4.7L稀释滤液,在室温下添加1M氯化氢-乙酸乙酯溶液(2.7L),搅拌15分钟,接着投入己烷28.6L,在0℃下冷却。搅拌3小时熟化后,将结晶过滤,用己烷/乙酸乙酯=4/1(3L)洗涤后,真空干燥得到标题化合物724.0g(HPLC含量91.72%,产率90%)。

[0273] 工序5

[0274] (2S,5R)-5-(苄氧基氨基)哌啶-2-羧酸甲酯(2)的二盐酸盐

[0275] 使(2S,5R)-5-(苄氧基氨基)-1-(2,2,2-三氟乙酰基)哌啶-2-羧酸甲酯(HPLC含量92.01%,实质732.25g)溶解于2M氯化氢-甲醇溶液(15L)中,将其加热回流27小时。将混合物冷却至室温,减压浓缩至3L。将混合物用甲醇2.7L稀释,接着加入乙酸乙酯16.3L,搅拌1

小时。将析出的结晶过滤,用乙酸乙酯(3×1.1L)洗涤,真空干燥后得到标题化合物572.0g(HPLC含量98.06%,产率92%)。

[0276] ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ 1.40–1.51 (m, 1H), 1.61–1.72 (m, 1H), 1.90–1.94 (m, 1H), 2.25–2.30 (m, 1H), 2.80 (t, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 3.19–3.27 (m, 1H), 3.51–3.55 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.87–3.91 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 7.27 (s, 5H); MS m/z 265 $[\text{M}-2\text{HCl}+\text{H}]^+$.

[0277] 参考例2

[0278] (2S, 5R) -6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸(4)

[0279] 工序1

[0280] (2S, 5R) -5-(苄氧基氨基)哌啶-2-羧酸甲酯(2)

[0281] 在(2S, 5R) -5-(苄氧基氨基)哌啶-2-羧酸甲酯的二盐酸盐(1.319g)中加入乙酸乙酯(20mL)、50%碳酸钾水溶液(20mL),进行分液,用乙酸乙酯(15mL)提取水层3次。用饱和食盐水洗涤有机层,用无水硫酸钠干燥,过滤后,减压浓缩,真空干燥一整夜,得到标题化合物975mg(产率94%)。

[0282] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.25–1.35 (m, 1H), 1.49–1.59 (m, 1H), 1.89–2.11 (m, 2H), 2.45 (t, $J=11.7\text{Hz}$, 1H), 2.96–3.03 (m, 1H), 3.28–3.39 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.68 (s, 2H), 7.26–7.35 (m, 5H); MS m/z 265 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0283] 工序2

[0284] (2S, 5R) -6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸甲酯(3)

[0285] 在(2S, 5R) -5-(苄氧基氨基)哌啶-2-羧酸甲酯(1.154g, 4.37mmol)中加入脱水乙腈(198mL),进行冰冷。在5℃以下依次滴加三乙胺(1.60mL)、双光气(0.389mL),在2℃下搅拌20分钟。接着,在反应液中加入4-二甲基氨基吡啶(70.0mg),在室温下搅拌10小时。将反应液减压浓缩,用乙酸乙酯进行置换浓缩3次后,将溶液浓缩至30mL。向其中加入乙酸乙酯(20mL)、水(40mL),进行分液,将分离的水层用乙酸乙酯(30mL)提取2次。用5%柠檬酸水溶液(40mL)、6.5%碳酸氢钠水溶液(30mL)、5%食盐水(30mL)依次洗涤合并的有机层,用无水硫酸钠干燥,过滤后,减压浓缩。用乙酸乙酯(5.5mL)稀释所得到的残渣1.16g,加入正己烷(11mL),接种晶种进行结晶化。进一步加入正己烷(49mL),在0℃下搅拌1小时后,将结晶过滤,用正己烷(60mL)洗涤后,真空干燥得到无色结晶性粉末的标题化合物882.3mg(产率71%)。

[0286] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.65–1.70 (m, 1H), 2.03–2.12 (m, 3H), 2.90 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 3.07 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.12 (dd, $J=4.6\&4.4\text{Hz}$, 1H), 4.91 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 5.06 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 7.35–7.44 (m, 5H); MS m/z 291 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0287] 工序3

[0288] (2S, 5R) -6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸(4)

[0289] 在(2S, 5R) -6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸甲酯(809.0mg, 2.79mmol)中加入四氢呋喃(8mL)、水(3.6mL),在4.9℃以下花费10分钟滴加0.5M氢氧化锂水溶液(6.41mL)。在2℃下将反应液搅拌2小时后,加入水(30mL),用乙酸乙酯(25mL)洗涤。在分离的水层中加入乙酸乙酯(15mL),用1M盐酸水溶液将水层调整至pH4.0,用乙酸乙酯提取2次(乙酸乙酯:共65mL)。用1M盐酸水溶液将分离的水层调整至pH3.4,用乙酸乙酯提取1次后,将水层调整至pH2.4,进行乙酸乙酯提取2次。用饱和食盐水(40mL)洗涤

共计5次的乙酸乙酯提取液(175mL),用无水硫酸钠干燥,过滤后,减压浓缩。用乙酸乙酯(5mL)稀释所得到的残渣759.1mg,加入正己烷(3mL),接种晶种进行结晶化。进一步加入乙酸乙酯/正己烷(5/3)溶液(8mL)搅拌后,加入正己烷(20mL),在4℃下搅拌14小时。将结晶过滤,用正己烷(55mL)洗涤后,真空干燥得到无色结晶性粉末的标题化合物633.6mg(产率82%)。对本品的稳定性进行评价,在冷藏下稳定地保存了一个月。

[0290] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.67 (m, 1H), 2.04–2.26 (m, 3H), 2.85 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.91 (d, $J=11.3\text{Hz}$, 1H), 5.06 (d, $J=11.3\text{Hz}$, 1H), 7.37–7.44 (m, 5H); MS m/z 277 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0291] 参考例3

[0292] (2S, 5R) -N-(2-氨基乙氧基)-7-氧代-6-(磺氧基)-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺(VI-1)

[0293] 工序1

[0294] {2-[([{ (2S, 5R) -6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基} 氨基]氧]乙基}氨基甲酸叔丁酯(IV-1-1)

[0295] 将(2S, 5R) -6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸(4.30g, 15.56mmol)的脱水乙酸乙酯(47mL)溶液冷却至-30℃,依次加入氯甲酸异丁酯(2.17g, 洗涤用脱水乙酸乙酯1mL)、三乙胺(1.61g, 洗涤用脱水乙酸乙酯1mL),在-30℃下搅拌1小时。在反应液中加入2-(氨基氧)乙基氨基甲酸叔丁酯(3.21g)的脱水乙酸乙酯(4mL)溶液(洗涤用脱水乙酸乙酯1mL),花费1.5小时升温至0℃,进一步搅拌一整夜。将混合物用8%柠檬酸水溶液(56mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(40mL)、饱和食盐水(40mL)依次洗涤,用无水硫酸镁干燥后,过滤,浓缩至5mL,进一步用乙醇(10mL)置换浓缩至6mL。在所得到的溶液中加入乙醇(3mL)、己烷(8mL),进行冰冷,接种,搅拌15分钟。花费2小时在混合物中滴加己烷(75mL),搅拌一整夜。过滤取出析出结晶,用己烷洗涤,真空干燥,得到标题化合物5.49g(实质4.98g, 收率74%)。

[0296] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.44 (s, 9H), 1.56–1.70 (m, 1H), 1.90–2.09 (m, 2H), 2.25–2.38 (m, 1H), 2.76 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 3.03 (br. d., $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 3.24–3.47 (m, 3H), 3.84–4.01 (m, 3H), 4.90 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 5.05 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 5.44 (br. s., 1H), 7.34–7.48 (m, 5H), 9.37 (br. s., 1H); MS m/z 435 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0297] 工序2

[0298] {2-[([{ (2S, 5R) -6-羟基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基} 氨基]氧]乙基}氨基甲酸叔丁酯(V-1)

[0299] 在{2-[([{ (2S, 5R) -6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基} 氨基]氧]乙基}氨基甲酸叔丁酯(3.91g, 9.01mmol)的甲醇溶液(80mL)中,加入10%钨碳催化剂(含水50%, 803mg),在氢气氛围下,搅拌45分钟。用硅藻土过滤反应液,减压浓缩后,得到标题化合物3.11g(定量)。

[0300] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.44 (s, 9H), 1.73–1.83 (m, 1H), 1.86–1.99 (m, 1H), 2.01–2.12 (m, 1H), 2.22 (br. dd., $J=15.0, 7.0\text{Hz}$, 1H), 3.03 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 3.12 (br. d., $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 3.25–3.35 (m, 2H), 3.68–3.71 (m, 1H), 3.82–3.91 (m, 3H); MS m/z 345 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0301] 工序3

[0302] (2S,5R)-N-(2-氨基乙氧基)-7-氧代-6-(磺氧基)-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺(VI-1)

[0303] 在{2-[([(2S,5R)-6-羟基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基}氨基]氧]乙基}氨基甲酸叔丁酯(3.09g,8.97mmol)的二氯甲烷(80mL)溶液中,加入2,6-二甲基吡啶(3.20mL)、三氧化硫-吡啶络合物(3.58g),在室温下搅拌一整夜。将反应液加入半饱和碳酸氢钠水溶液中,用氯仿洗涤水层后,在水层中加入四丁基硫酸氢铵(3.47g)和氯仿(30mL),搅拌10分钟。用氯仿提取水层后,将所得到的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤后,减压浓缩,得到{2-[([(2S,5R)-7-氧代-6-(磺氧基)-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基}氨基]氧]乙基}氨基甲酸叔丁酯四丁基铵5.46g(产率91%)。

[0304] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.01(t, $J=7.4\text{Hz}$, 12H), 1.37-1.54(m, 8H), 1.45(s, 9H), 1.57-1.80(m, 9H), 1.85-1.98(m, 1H), 2.14-2.24(m, 1H), 2.30-2.39(m, 1H), 2.83(d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 3.20-3.50(m, 11H), 3.85-3.99(m, 3H), 4.33-4.38(m, 1H), 5.51(br s, 1H), 9.44(br s., 1H); MS m/z 425 $[\text{M}-\text{Bu}_4\text{N}+2\text{H}]^+$.

[0305] 在该四丁基铵盐(5.20g,7.82mmol)的二氯甲烷(25mL)溶液中,在冰冷下加入三氟乙酸(25mL),在0℃下搅拌1小时。将反应液减压浓缩,用二乙醚洗涤所得到的残渣后,用碳酸氢钠水溶液调整至 pH7,进行十八烷基硅胶柱层析精制(水),冻干后,得到标题化合物1.44g(产率57%)。

[0306] ^1H NMR(400MHz, D_2O) δ 1.66-1.76(m, 1H), 1.76-1.88(m, 1H), 1.91-2.00(m, 1H), 2.00-2.08(m, 1H), 3.02(d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 3.15(t, $J=5.0\text{Hz}$, 2H), 3.18(br d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 3.95(dd, $J=7.8, 2.2\text{Hz}$, 1H), 4.04(t, $J=5.0\text{Hz}$, 2H), 4.07(dd, $J=6.4\&3.2\text{Hz}$, 1H); MS m/z 325 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0307] 参考例4

[0308] (2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-2-羧酸(I)

[0309] 使(2S,5R)-5-((苄氧基氨基)哌啶-2-羧酸甲酯的二盐酸盐(65.4g、200mmol)溶解于水(400mL)、1,4-二噁烷(270mL)中,进行冰冷,加入5M氢氧化钠水溶液(132mL),搅拌1小时。在反应液中加入5M盐酸(12mL)、碳酸钾(27.6g)、二碳酸二叔丁酯(48g),升温至室温,搅拌一整夜。将反应液浓缩后的水溶液用乙酸乙酯洗涤,用柠檬酸一水合物调整至pH3.3,用乙酸乙酯(500mL)提取 2次,用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,将溶剂减压浓缩,进一步用乙酸乙酯置换浓缩,得到标题化合物68.7g(定量)。将该化合物不精制而直接用于下一工序。将一部分通过乙酸乙酯/己烷进行结晶化,确认其结构。

[0310] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.46(s, 9H), 1.50-1.72(m, 2H), 1.98-2.10(m, 2H), 3.12-3.19(m, 2H), 4.13-4.20(m, 1H), 4.76(d, $J=11.5\text{Hz}$), 4.70(d, $J=11.5\text{Hz}$), 4.85-4.92(m, 1H), 7.26-7.35(m, 5H); MS m/z 351 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0311] 参考例5

[0312] {2-[([(2S,5R)-6-羟基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基}氨基]氧]乙基}氨基甲酸叔丁酯(V-1)

[0313] 工序1

[0314] (2S,5R)-N-(2-苄氧基羰基氨基乙氧基)-5-((苄氧基氨基)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-2-甲酰胺

[0315] 使 (2S, 5R) -5-((苄氧基)氨基)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-2-羧酸 (1.879g, 5.362mmol)、2-(氨基氧)乙基氨基甲酸苄酯 (1.41g, 6.707mmol) 以及1-羟基苯并三唑-一水合物 (220mg) 溶解在二氯甲烷 (20mL) 中, 冰冷搅拌。在其中加入N-乙基-N'-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐 (1.29g), 升温至室温, 搅拌一整夜。用二氯甲烷 (20mL) 稀释混合物, 用水、10%柠檬酸水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水依次洗涤, 用硫酸镁干燥, 将溶剂减压浓缩, 得到标题化合物2.91g (定量)。

[0316] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.46 (s, 9H), 1.50-1.93 (m, 4H), 3.40 (m, 2H), 3.89 (m, 2H), 4.15-4.21 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.69 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 4.76 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 5.11 (s, 2H), 5.86 (s, 1H), 7.27-7.36 (m, 5H), 9.28 (s, 1H); MS m/z 543 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0317] 工序2

[0318] (2S, 5R) -N-(2-苄氧基羰基氨基乙氧基)-5-(苄氧基氨基)哌啶-2-甲酰胺

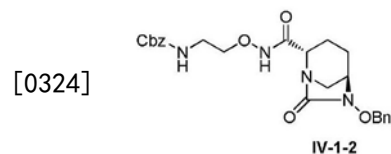
[0319] 使 (2S, 5R) -N-(2-苄氧基羰基氨基乙氧基)-5-(苄氧基氨基)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-2-甲酰胺 (2.91g, 5.362mmol) 溶解于1,4-二噁烷 (5mL) 中, 在冰冷下加入4M氯化氢-二噁烷溶液 (10mL)。搅拌2 小时后, 将混合物减压浓缩, 溶解于水 (30mL) 中, 用乙醚洗涤。使水层冰冷, 通过5M氢氧化钠和乙酸调整至约pH7, 用乙酸乙酯提取, 用饱和食盐水洗涤有机层, 用无水硫酸钠干燥, 将溶剂减压浓缩。将残渣进行硅胶柱层析 (氯仿 \rightarrow 氯仿/甲醇=3:1), 得到标题化合物2.27g (产率95%)。

[0320] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.22-1.34 (m, 1H), 1.50-1.58 (m, 1H), 1.89-1.92 (m, 1H), 1.92-2.06 (m, 1H), 2.43-2.48 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 3.23-3.27 (m, 1H), 3.40-3.42 (m, 2H), 3.71-3.73 (m, 2H), 3.89-3.92 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 5.91 (s, 1H), 7.26-7.52 (m, 10H); MS m/z 443 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0321] 工序3

[0322] {2-[(((2S, 5R) -6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基)羰基)氨基]氧}乙基}氨基甲酸苄酯 (IV-1-2)

[0323] [化学式35]



[0325] 使 (2S, 5R) -N-(2-苄氧基羰基氨基乙氧基)-5-(苄氧基氨基)哌啶-2-甲酰胺 (642mg, 1.451mmol) 的乙腈溶液 (66mL) 冰冷, 加入三乙胺 (709 μ L) 和氯化三甲基硅烷 (203 μ L), 搅拌1小时。在该反应液中加入双光气 (105 μ L), 在该温度下搅拌20分钟。接着在该反应溶液中加入4-(二甲基氨基)吡啶 (18mg), 升温至室温, 搅拌一整夜。将反应混合物减压浓缩, 用乙酸乙酯稀释所得到的残渣, 用水、5%柠檬酸水溶液、6.5%碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水依次洗涤, 用无水硫酸镁将有机层干燥, 将溶剂减压馏去。用硅胶柱层析 (正己烷/乙酸乙酯=1/3) 精制所得到的残渣, 得到标题化合物407mg (产率60%)。

[0326] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.59-1.65 (m, 1H), 1.91-2.02 (m, 2H), 2.26-2.31 (m, 1H), 2.71-2.74 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 2.99-3.02 (br. d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 3.28 (s, 1H), 3.31-3.39 (m, 1H), 3.46-3.49 (m, 1H), 3.88-3.97 (m, 3H), 4.88-4.91 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 5.03-5.06

(d, J=11.6Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 5.83 (br. s., 1H), 7.27–7.43 (m, 10H), 9.36 (br. s., 1H); MS m/z 469 [M+H]⁺.

[0327] 工序4

[0328] {2-[([(2S, 5R)-6-羟基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基)氨基]氧]乙基}氨基甲酸叔丁酯 (V-1)

[0329] 使 {2-[([(2S, 5R)-6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基)氨基]氧]乙基}氨基甲酸苄酯 (468mg, 1.00mmol) 和二叔丁氧基羰基二碳酸酯 (240mg) 溶解于四氢呋喃 (6.6mL) 中, 添加 10% Pd/C (93mg, 50% wet), 在氢气氛围下激烈搅拌3小时。通过 TLC 确认终点, 用硅藻土过滤催化剂。将滤液减压浓缩, 得到标题化合物 403.7mg (定量)。该化合物的仪器数据与参考例3的工序2 记载的数据一致。

[0330] 参考例6

[0331] (2S, 5R)-N-[2-(甲基氨基)乙氧基]-7-氧代-6-(磺氧基)-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺 (VI-2)

[0332] 工序1

[0333] {2-[([(2S, 5R)-6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基)氨基]氧]乙基} (甲基)氨基甲酸叔丁酯 (IV-2)

[0334] 通过与参考例3相同的方法, 由 (2S, 5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸 (390mg, 1.41mmol) 和 (2-(氨基氧)乙基) (甲基)氨基甲酸叔丁酯 (436mg), 得到标题化合物 347.8mg (收率55%)。

[0335] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.46 (s, 9H), 1.58–1.70 (m, 1H), 1.88–2.07 (m, 2H), 2.25–2.36 (m, 1H), 2.70–3.08 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 3.23–3.41 (m, 2H), 3.51–3.68 (m, 1H), 3.83–4.10 (m, 3H), 4.90 (d, J=11.4 Hz, 1H), 5.06 (d, J=11.4Hz, 1H), 7.32–7.47 (m, 5H), 10.11 (br s, 1H); MS m/z 449 [M+H]⁺.

[0336] 工序2

[0337] {2-[([(2S, 5R)-6-羟基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基)氨基]氧]乙基} (甲基)氨基甲酸叔丁酯 (V-2)

[0338] 通过与参考例3相同的方法, 由上述工序1的全部量的化合物, 得到标题化合物 (定量)。

[0339] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.46 (s, 9H), 1.73–1.83 (m, 1H), 1.86–2.00 (m, 1H), 2.01–2.13 (m, 1H), 2.14–2.28 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 3.04 (d, J=10.8Hz, 1H), 3.08–3.18 (m, 1H), 3.43–3.55 (m, 2H), 3.65–3.72 (m, 1H), 3.79–3.88 (m, 1H), 3.92–4.05 (m, 2H); MS m/z 359 [M+H]⁺.

[0340] 工序3

[0341] (2S, 5R)-N-[2-(甲基氨基)乙氧基]-7-氧代-6-(磺氧基)-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺 (VI-2)

[0342] 通过与参考例3相同的方法, 由上述工序2的全部量的化合物, 得到 {2-[([(2S, 5R)-7-氧代-6-(磺氧基)-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基)氨基]氧]乙基} (甲基)氨基甲酸叔丁酯四丁基铵 (定量)。

[0343] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.01 (t, J=7.2Hz, 12H), 1.36–1.53 (m, 8H), 1.47 (s, 9H),

1.57–1.77 (m, 9H), 1.83–1.98 (m, 1H), 2.13–2.25 (m, 1H), 2.28–2.40 (m, 1H), 2.82–2.96 (m, 4H), 3.22–3.42 (m, 11H), 3.60–4.08 (m, 3H), 4.34 (br.s., 1H), 10.15 (br.s., 1H); MS m/z 437 [M-Bu₄N]⁻.

[0344] 使上述四丁基铵盐全部通过三氟乙酸脱保护,用十八烷基硅胶柱层析精制后,得到标题化合物 149.4mg (3工序收率57%)。

[0345] ¹H NMR (500MHz, D₂O) δ 1.73–1.97 (m, 2H), 1.98–2.07 (m, 1H), 2.08–2.18 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 3.09 (d, J=12.0Hz, 1H), 3.21–3.32 (m, 3H), 4.04 (dd, J=7.5, 2.0Hz, 1H), 4.10–4.23 (m, 3H); MS m/z 337 [M-H]⁻.

[0346] 参考例7

[0347] (2S, 5R)-7-氧代-N-[2-(丙烷-2-基氨基)乙氧基]-6-(磺氧基)-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺 (VI-3)

[0348] 工序1

[0349] {2-[([(2S, 5R)-6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基)氨基]氧}乙基} (丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (IV-3)

[0350] 使 (2S, 5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸 (414mg, 1.50mmol) 的脱水二氯甲烷 (14.1mL) 溶液在氩气氛围下冷却至0℃,以不超过0℃的方式缓缓滴加氯甲酸异丁酯 (245.9mg)。接着,以不超过0℃的方式缓缓加入三乙胺 (197mg),搅拌30分钟,由此,在反应体系内配制混合酸酐。在该反应混合物中缓缓加入 (2-(氨基氧)乙基) (异丙基)氨基甲酸叔丁酯 (596mg),投入结束后升温至室温,搅拌一小时。将该反应混合物用0.5M盐酸、饱和食盐水依次洗涤,将有机层用硫酸镁干燥后,将减压馏去得到的残渣进行硅胶柱层析,得到标题化合物578.4mg (收率81%)。

[0351] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.15 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.46 (s, 9H), 1.55–1.70 (m, 1H), 1.89–2.07 (m, 2H), 2.25–2.37 (m, 1H), 2.73–2.90 (m, 1H), 2.98–3.08 (m, 1H), 3.22–3.38 (m, 2H), 3.40–3.60 (m, 1H), 3.83–4.06 (m, 4H), 4.90 (d, J=11.2Hz, 1H), 5.06 (d, J=11.2Hz, 1H), 7.35–7.46 (m, 5H), 10.29 (br.s., 1H); MS m/z 477 [M+H]⁺.

[0352] 工序2

[0353] {2-[([(2S, 5R)-6-羟基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基)氨基]氧}乙基} (丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (V-3)

[0354] 通过与参考例3相同的方法,由上述工序1的全部量的化合物,得到标题化合物(定量)。

[0355] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.09–1.23 (m, 6H), 1.46 (s, 9H), 1.73–2.27 (m, 4H), 3.06 (d, J=11.6 Hz, 1H), 3.08–3.50 (m, 4H), 3.64–3.73 (m, 1H), 3.79–3.98 (m, 3H); MS m/z 387 [M+H]⁺.

[0356] 工序3

[0357] (2S, 5R)-7-氧代-N-[2-(丙烷-2-基氨基)乙氧基]-6-(磺氧基)-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺 (VI-3)

[0358] 通过与参考例3相同的方法,由上述工序2的全部量的化合物,得到 {2-[([(2S, 5R)-7-氧代-6-(磺氧基)-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基)氨基]氧}乙基} (丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯四丁基铵 (定量)。

[0359] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.01 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 12H), 1.10–1.20 (m, 6H), 1.33–1.77 (m, 17H), 1.46 (s, 9H), 1.84–1.97 (m, 1H), 2.12–2.25 (m, 1H), 2.28–2.40 (m, 1H), 2.79–2.95 (m, 1H), 3.17–3.45 (m, 9H), 3.50–3.67 (m, 1H), 3.80–4.07 (m, 5H), 4.34 (br. s., 1H), 10.36 (br. s., 1H); MS m/z 465 $[\text{M}-\text{Bu}_4\text{N}]^-$.

[0360] 使上述四丁基铵盐全部通过三氟乙酸脱保护,用十八烷基硅胶柱层析精制后,得到标题化合物 252.1mg (3工序收率57%)。

[0361] ^1H NMR (500MHz, D_2O) δ 1.28 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 6H), 1.74–1.83 (m, 1H), 1.85–1.96 (m, 1H), 1.98–2.14 (m, 2H), 3.11 (d, $J=12.5\text{Hz}$, 1H), 3.22–3.30 (m, 3H), 3.40 (quint, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 4.01 (br d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 4.09–4.18 (m, 3H); MS m/z 367 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0362] 参考例8

[0363] (2S, 5R)-N-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-7-氧代-6-(磺氧基)-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺(VI-4)

[0364] 工序1

[0365] (2S, 5R)-6-苄氧基-N-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺(IV-4)

[0366] 使(2S, 5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸(553mg, 2.00mmol)的脱水二氯甲烷(10mL)溶液在氩气氛围下冷却至0℃,滴加氯甲酸异丁酯(289 μ L, 2.20mmol)。接着,加入三乙胺(293 μ L),搅拌30分钟,由此,在反应体系内配制混合酸酐。在该反应混合物中一边用脱水二氯甲烷(7.0mL)洗涤,一边缓缓加入2-(氨基氧)-N,N-二甲基乙胺二盐酸盐(591mg)和三乙胺(930 μ L),在该温度下搅拌一小时。将该反应混合物过滤后,用甲醇洗涤残渣,将滤液减压浓缩。将所得到的残渣溶解于二氯甲烷和水中,将用二氯甲烷提取的有机层用硫酸镁干燥后,使其减压馏去。将所得到的残渣进行硅胶柱层析(氨基二氧化硅,氯仿/甲醇=10/1),得到无色油状的标题化合物 291.1mg。(收率40%)

[0367] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.45–1.85 (m, 4H), 2.29 (s, 6H), 2.60 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 2.81 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 2.97 (br. d., $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 3.28–3.34 (m, 1H), 3.92–4.07 (m, 3H), 4.90 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 5.05 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 7.35–7.48 (m, 5H); MS m/z 363 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0368] 工序2

[0369] (2S, 5R)-N-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-6-羟基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺(V-4)

[0370] 通过与参考例3相同的方法,由上述工序1的全部量的化合物,得到标题化合物(定量)。

[0371] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.74–1.84 (m, 1H), 1.87–1.98 (m, 1H), 2.03–2.12 (m, 1H), 2.15–2.24 (m, 1H), 2.36 (s, 6H), 2.67–2.74 (m, 2H), 3.07 (br. d., $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 3.12 (br. d., $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 3.67–3.72 (m, 1H), 3.83 (br. d., $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 3.96–4.06 (m, 2H); MS m/z 273 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0372] 工序3

[0373] (2S, 5R)-N-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-7-氧代-6-(磺氧基)-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺(VI-4)

[0374] 将通过与参考例3相同的方法得到的反应混合物用氯仿稀释,水洗,得到(2S,5R)-N-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-7-氧代-6-(磺氧基)-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺吡啶鎓,用饱和碳酸氢钠水溶液中中和后,用十八烷基硅胶柱层析精制后,得到标题化合物130.7mg(2工序收率43%)。

[0375] ^1H NMR(400MHz, D_2O) δ 1.68-1.84(m, 2H), 1.86-2.04(m, 2H), 2.80(s, 6H), 3.09-3.17(m, 2H), 3.17-3.29(m, 2H), 3.80-3.90(m, 1H), 4.02-4.13(m, 3H); MS m/z 353 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0376] 参考例9

[0377] (2S,5R)-N-{[(2S)-2-氨基丙基]氧}-7-氧代-6-(磺氧基)-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺(VI-5)

[0378] 工序1

[0379] {(2S)-1-[(2S,5R)-6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基}氨基氧]丙烷-2-基}氨基甲酸叔丁酯(IV-5)

[0380] 通过与参考例7相同的方法,由(2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸(414mg, 1.50mmol)和(S)-(1-(氨基氧)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(550mg),得到标题化合物585.6mg(收率87%)。

[0381] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.17(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.44(s, 9H), 1.55-1.70(m, 1H), 1.90-2.10(m, 2H), 2.26-2.34(m, 1H), 2.80(d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 3.06(br.d., $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 3.27-3.34(m, 1H), 3.64-3.74(m, 1H), 3.86-3.98(m, 3H), 4.81(br.d., $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 4.90(d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 5.05(d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 7.34-7.45(m, 5H), 9.68(br.s., 1H); MS m/z 449 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0382] 工序2

[0383] {(2S)-1-[(2S,5R)-6-羟基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基}氨基氧]丙烷-2-基}氨基甲酸叔丁酯(V-5)

[0384] 通过与参考例3相同的方法,由上述工序1的全部量的化合物,得到标题化合物(定量)。

[0385] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 1.16(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.44(s, 9H), 1.74-1.84(m, 1H), 1.86-1.98(m, 1H), 2.03-2.12(m, 1H), 2.21(br.dd., $J=15.2, 6.8\text{Hz}$, 1H), 3.06(d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 3.14(br.d., $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 3.68-3.72(m, 1H), 3.74-3.87(m, 4H); MS m/z 359 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0386] 工序3

[0387] (2S,5R)-N-{[(2S)-2-氨基丙基]氧}-7-氧代-6-(磺氧基)-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺(VI-5)

[0388] 通过与参考例3相同的方法,由上述工序2的全部量的化合物,得到{(2S)-1-[(2S,5R)-7-氧代-6-(磺氧基)-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基}氨基氧]丙烷-2-基}氨基甲酸叔丁酯四丁基铵(定量)。MS m/z 437 $[\text{M}-\text{Bu}_4\text{N}]^-$.

[0389] 使上述四丁基铵盐全部通过三氟乙酸脱保护,用十八烷基硅胶柱层析精制后,得到标题化合物117.1mg(3工序收率26%)。

[0390] ^1H NMR(400MHz, D_2O) δ 1.17(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.66-1.89(m, 2H), 1.91-2.08(m, 2H), 3.02(d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 3.18(br.d., $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 3.47-3.58(m, 1H), 3.82(dd, J

=11.8, 9.4 Hz, 1H), 3.92–4.02 (m, 2H), 4.05–4.10 (m, 1H); MS m/z 339 $[M+H]^+$.

[0391] 参考例10

[0392] (2S, 5R)-N-{[(2R)-2-氨基丙基]氧}-7-氧代-6-(磺氧基)-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺(VI-6)

[0393] 工序1

[0394] {(2R)-1-[({(2S, 5R)-6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基}氨基)氧]丙烷-2-基}氨基甲酸叔丁酯(IV-6)

[0395] 通过与参考例7相同的方法,由(2S, 5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸(414mg, 1.50mmol)和(R)-(1-(氨基氧)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(569mg),得到标题化合物625mg(收率93%)。

[0396] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.14 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.53–1.70 (m, 1H), 1.90–2.06 (m, 2H), 2.28–2.36 (m, 1H), 2.79 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 3.02 (br. d., $J=12.0$ Hz, 1H), 3.28–3.33 (m, 1H), 3.56–3.68 (m, 1H), 3.84 (dd, $J=11.2, 3.6$ Hz, 1H), 3.92–4.04 (m, 2H), 4.66 (br. d., $J=8.0$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 7.35–7.45 (m, 5H), 9.94 (br. s., 1H); MS m/z 449 $[M+H]^+$.

[0397] 工序2

[0398] {(2R)-1-[({(2S, 5R)-6-羟基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基}氨基)氧]丙烷-2-基}氨基甲酸叔丁酯(V-6)

[0399] 通过与参考例3相同的方法,由上述工序1的全部量的化合物,得到标题化合物(定量)。

[0400] 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.15 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.73–1.84 (m, 1H), 1.86–2.00 (m, 1H), 2.01–2.12 (m, 1H), 2.19–2.29 (m, 1H), 3.06 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 3.10–3.20 (m, 1H), 3.67–3.72 (m, 1H), 3.73–3.92 (m, 4H); MS m/z 359 $[M+H]^+$.

[0401] 工序3

[0402] (2S, 5R)-N-{[(2R)-2-氨基丙基]氧}-7-氧代-6-(磺氧基)-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺(VI-6)

[0403] 通过与参考例3相同的方法,由上述工序2的全部量的化合物,得到{(2R)-1-[({(2S, 5R)-7-氧代-6-(磺氧基)-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基}氨基)氧]丙烷-2-基}氨基甲酸叔丁酯四丁基铵(定量)。MS m/z 437 $[M-Bu_4N]^+$.

[0404] 使上述四丁基铵盐全部通过三氟乙酸脱保护,用十八烷基硅胶柱层析精制后,得到标题化合物 212.6mg(3工序收率45%)。

[0405] 1H NMR (400MHz, D_2O) δ 1.17 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.66–1.78 (m, 1H), 1.78–1.88 (m, 1H), 1.90–2.06 (m, 2H), 3.02 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 3.18 (br. d., $J=12.0$ Hz, 1H), 3.48–3.58 (m, 1H), 3.83 (dd, $J=11.8, 9.0$ Hz, 1H), 3.94 (br. d., $J=7.2$ Hz, 1H), 3.98 (dd, $J=11.8, 3.4$ Hz, 1H), 4.06–4.10 (m, 1H); MS m/z 339 $[M+H]^+$.

[0406] 参考例11

[0407] (2S, 5R)-N-(3-氨基丙氧基)-7-氧代-6-(磺氧基)-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺(VI-7)

[0408] 工序1

[0409] {3-[([(2S,5R)-6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基}氨基]氧]丙基}氨基甲酸叔丁酯(IV-7)

[0410] 通过与参考例3相同的方法,由(2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸(390mg,1.41mmol)和(3-(氨基氧)丙基)氨基甲酸叔丁酯(730mg),得到标题化合物398.1mg(收率63%)。

[0411] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.44(s,9H),1.50-1.67(m,1H),1.75-1.86(m,2H),1.88-2.07(m,2H),2.28-2.37(m,2H),2.77(d, $J=11.0\text{Hz}$,1H),3.01(br.d., $J=11.0\text{Hz}$,1H),3.20-3.38(m,3H),3.89-4.04(m,3H),4.90(d, $J=11.4\text{Hz}$,1H),5.05(d, $J=11.4\text{Hz}$,1H),5.17(br.s.,1H),7.36-7.45(m,5H),9.21(br.s.,1H); MS m/z 449[M+H] $^+$ 。

[0412] 工序2

[0413] {3-[([(2S,5R)-6-羟基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基}氨基]氧]丙基}氨基甲酸叔丁酯(V-7)

[0414] 通过与参考例3相同的方法,由上述工序1的化合物(392.8mg,876 μmol),得到标题化合物(定量)。

[0415] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 1.43(s,9H),1.73-1.99(m,4H),2.01-2.12(m,1H),2.13-2.24(m,1H),3.07(d, $J=11.6\text{Hz}$,1H),3.09-3.21(m,3H),3.69(br.s.,1H),3.80-3.96(m,3H); MS m/z 359[M+H] $^+$ 。

[0416] 工序3

[0417] (2S,5R)-N-(3-氨基丙氧基)-7-氧代-6-(磺氧基)-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺(VI-7)

[0418] 通过与参考例3相同的方法,由上述工序2的全部量的化合物,得到{3-[([(2S,5R)-7-氧代-6-(磺氧基)-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基}氨基]氧]丙基}氨基甲酸叔丁酯四丁基铵(定量)。

[0419] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.01(t, $J=7.4\text{Hz}$,12H),1.33-1.53(m,8H),1.47(s,9H),1.55-1.96(m,12H),2.14-2.23(m,1H),2.31-2.41(m,1H),2.85(br.d., $J=11.2\text{Hz}$,1H),3.15-3.42(m,11H),3.88-4.07(m,3H),4.35(br.s.,1H),5.27(br.s.,1H),9.26(br.s.,1H); MS m/z 437[M-Bu $_4\text{N}$] $^-$ 。

[0420] 使上述四丁基铵盐全部通过三氟乙酸脱保护,用十八烷基硅胶柱层析精制后,得到标题化合物138.4mg(3工序收率47%)。

[0421] ^1H NMR(400MHz, D_2O) δ 1.67-2.05(m,6H),3.00-3.19(m,4H),3.82-3.94(m,3H),4.05-4.10(m,1H); MS m/z 337[M-H] $^-$ 。

[0422] 参考例12

[0423] (2S,5R)-N-[(2S)-氮杂环丁烷-2-基甲氧基]-7-氧代-6-(磺氧基)-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺(VI-8)

[0424] 工序1

[0425] (2S)-2-{[([(2S,5R)-6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基}氨基]氧]甲基}氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(IV-8)

[0426] 通过与参考例7相同的方法,由(2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸(553mg,2.00mmol)和(S)-2-((氨基氧)甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁

酯(578mg),得到标题化合物 760.1mg(收率83%)。

[0427] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.46 (s, 9H), 1.56–1.70 (m, 1H), 1.88–2.07 (m, 3H), 2.23–2.34 (m, 2H), 2.84 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 3.02 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 3.28 (br s, 1H), 3.77–4.03 (m, 4H), 4.06–4.15 (m, 1H), 4.37–4.48 (m, 1H), 4.89 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 5.04 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 7.34–7.44 (m, 5H), 10.63 (br.s., 1H); MS m/z 461 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0428] 工序2

[0429] (2S)-2-{[(((2S,5R)-6-羟基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基)羰基)氨基)氧]甲基}氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(V-8)

[0430] 通过与参考例3相同的方法,由上述工序1的化合物(699mg, 1.52mmol),得到标题化合物(定量)。

[0431] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.44 (s, 9H), 1.74–1.85 (m, 1H), 1.86–1.99 (m, 1H), 2.02–2.14 (m, 1H), 2.16–2.40 (m, 3H), 3.06 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 3.10–3.17 (m, 1H), 3.67–3.74 (m, 1H), 3.75–3.93 (m, 3H), 4.01 (dd, $J=10.6, 10.6\text{Hz}$, 1H), 4.14 (dd, $J=10.6, 10.6\text{Hz}$, 1H), 4.37–4.47 (m, 1H); MS m/z 371 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0432] 工序3

[0433] (2S,5R)-N-[(2S)-氮杂环丁烷-2-基甲氧基]-7-氧代-6-(磺氧基)-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺(VI-8)

[0434] 通过与参考例3相同的方法,由上述工序2的全部量的化合物,得到(2S)-2-{[(((2S,5R)-7-氧代-6-(磺氧基)-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基)羰基)氨基)氧]甲基}氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯四丁基铵(定量)。

[0435] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.01 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 12H), 1.30–2.10 (m, 19H), 1.46 (s, 9H), 2.12–2.39 (m, 3H), 2.89 (br.d., $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 3.23–3.39 (m, 9H), 3.76–3.93 (m, 3H), 3.95–4.06 (m, 1H), 4.08–4.18 (m, 1H), 4.33 (br.s., 1H), 4.37–4.50 (m, 1H); MS m/z 449 $[\text{M}-\text{Bu}_4\text{N}]^-$.

[0436] 使上述四丁基铵盐全部通过三氟乙酸脱保护,用十八烷基硅胶柱层析精制后,得到标题化合物 172.3mg(3工序收率32%)。

[0437] ^1H NMR (500MHz, D_2O) δ 1.71–1.83 (m, 1H), 1.84–1.97 (m, 1H), 1.98–2.16 (m, 2H), 2.36–2.49 (m, 1H), 2.50–2.61 (m, 1H), 3.10 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 3.22–3.30 (m, 1H), 3.92–4.12 (m, 5H), 4.25–4.36 (m, 1H), 4.68–4.77 (m, 1H); MS m/z 351 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0438] 参考例13

[0439] (2S,5R)-7-氧代-N-[(2R)-吡咯烷-2-基甲氧基]-6-(磺氧基)-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺(VI-9)

[0440] 工序1

[0441] (2R)-2-{[(((2S,5R)-6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基)羰基)氨基)氧]甲基}吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(IV-9)

[0442] 通过与参考例3相同的方法,由(2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸(390mg, 1.41mmol)和(R)-2-((氨基氧)甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(796mg),得到标题化合物336mg(收率50%)。

[0443] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.45 (s, 9H), 1.52–1.72 (m, 1H), 1.80–2.09 (m, 6H), 2.27–

2.39 (m, 1H), 2.84 (br. d., $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 2.96–3.08 (m, 1H), 3.28–3.44 (m, 3H), 3.60–3.86 (m, 2H), 3.89–4.06 (m, 1H), 4.14–4.29 (m, 1H), 4.90 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 5.06 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 7.32–7.47 (m, 5H), 10.56 (s, 1H); MS m/z 475 $[M+H]^+$.

[0444] 工序2

[0445] (2R)-2-{{[({[(2S,5R)-6-羟基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基}氨基)氧]甲基}吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(V-9)}

[0446] 通过与参考例3相同的方法,由上述工序1的全部量的化合物,得到标题化合物(定量)。

[0447] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.46 (s, 9H), 1.73–2.27 (m, 8H), 3.06 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 3.09–3.18 (m, 1H), 3.24–3.40 (m, 2H), 3.67–3.71 (m, 1H), 3.73–4.12 (m, 4H); MS m/z 385 $[M+H]^+$.

[0448] 工序3

[0449] (2S,5R)-7-氧代-N-[(2R)-吡咯烷-2-基甲氧基]-6-(磺氧基)-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺(VI-9)

[0450] 通过与参考例3相同的方法,由上述工序2的全部量的化合物,得到(2R)-2-{{[({[(2S,5R)-7-氧代-6-(磺氧基)-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基}氨基)氧]甲基}吡咯烷-1-羧酸叔丁酯四丁基铵(定量)。

[0451] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.01 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 12H), 1.34–1.51 (m, 8H), 1.46 (s, 9H), 1.55–1.78 (m, 10H), 1.80–2.01 (m, 4H), 2.11–2.23 (m, 1H), 2.29–2.42 (m, 1H), 2.88 (br. d., $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 3.21–3.43 (m, 10H), 3.60–3.86 (m, 2H), 3.88–4.07 (m, 2H), 4.16–4.28 (m, 1H), 4.34 (br. s., 1H), 10.62 (br. s., 1H); MS m/z 463 $[M-\text{Bu}_4\text{N}+2\text{H}]^+$.

[0452] 使上述四丁基铵盐全部通过三氟乙酸脱保护,用十八烷基硅胶柱层析精制后,得到标题化合物 77.4mg (3工序收率30%)。

[0453] ^1H NMR (500MHz, D_2O) δ 1.66–2.18 (m, 8H), 3.14 (d, $J=12.8\text{Hz}$, 1H), 3.23 (br. d., $J=12.8\text{Hz}$, 1H), 3.30 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 3.89 (ddd, $J=8.2, 8.2, 3.4\text{Hz}$, 1H), 3.92–4.01 (m, 2H), 4.09–4.18 (m, 2H); MS m/z 365 $[M+H]^+$.

[0454] 参考例14

[0455] (2S,5R)-7-氧代-N-[(3R)-哌啶-3-基甲氧基]-6-(磺氧基)-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺(VI-10)

[0456] 工序1

[0457] (3R)-3-{{[({[(2S,5R)-6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基}氨基)氧]甲基}哌啶-1-羧酸叔丁酯(IV-10)}

[0458] 通过与参考例7相同的方法,由(2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸(390mg, 1.41mmol)和(R)-3-((氨基氧)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(527mg),得到标题化合物333mg (收率48%)。

[0459] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.15–2.10 (m, 8H), 1.45 (s, 9H), 2.25–2.40 (m, 1H), 2.70–3.08 (m, 4H), 3.27–3.37 (m, 1H), 3.65–4.00 (m, 5H), 4.90 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 5.05 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 7.34–7.46 (m, 5H), 9.22 (br. s., 1H); MS m/z 489 $[M+H]^+$.

[0460] 工序2

[0461] (3R)-3-[(2S,5R)-6-羟基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基(氨基)氧]甲基}哌啶-1-羧酸叔丁酯(V-10)

[0462] 通过与参考例3相同的方法,由上述工序1的全部量的化合物,得到标题化合物(定量)。

[0463] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.24-1.37 (m, 1H), 1.40-1.56 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.64-1.73 (m, 1H), 1.75-2.00 (m, 4H), 2.03-2.13 (m, 1H), 2.15-2.26 (m, 1H), 2.65-2.95 (m, 2H), 3.06 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 3.13 (br. d., $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 3.67-3.91 (m, 5H), 4.01-4.08 (m, 1H); MS m/z 399 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0464] 工序3

[0465] (2S,5R)-7-氧代-N-[(3R)-哌啶-3-基甲氧基]-6-(磺氧基)-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺(VI-10)

[0466] 通过与参考例3相同的方法,由上述工序2的全部量的化合物,得到(3R)-2-[(2S,5R)-7-氧代-6-(磺氧基)-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基(氨基)氧]甲基}哌啶-1-羧酸叔丁酯四丁基铵(定量)。

[0467] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.01 (dd, $J=7.6\&6.8\text{Hz}$, 12H), 1.11-1.99 (m, 23H), 1.46 (s, 9H), 2.12-2.24 (m, 1H), 2.30-2.42 (m, 1H), 2.67-2.96 (m, 3H), 3.19-3.38 (m, 9H), 3.70-3.99 (m, 5H), 4.35 (br. s., 1H), 9.16 (br. s., 1H); MS m/z 477 $[\text{M}-\text{Bu}_4\text{N}]^-$.

[0468] 使上述四丁基铵盐全部通过三氟乙酸脱保护,用十八烷基硅胶柱层析精制后,得到标题化合物 106mg (3工序收率41%)。

[0469] ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ 1.16-1.28 (m, 1H), 1.54-1.88 (m, 5H), 1.92-2.16 (m, 3H), 2.72 (t, $J=12.2\text{Hz}$, 1H), 2.81 (ddd, $J=12.8\&12.8\&3.5\text{Hz}$, 1H), 3.02 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 3.15-3.28 (m, 2H), 3.37-3.44 (m, 1H), 3.70 (dd, $J=10.3\&7.6\text{Hz}$, 1H), 3.79 (dd, $J=10.3\&5.0\text{Hz}$, 1H), 3.88-3.94 (m, 1H), 4.06-4.10 (m, 1H); MS m/z 377 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

[0470] 参考例15

[0471] (2S,5R)-7-氧代-N-[(3S)-吡咯烷-3-基氧]-6-(磺氧基)-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺(VI-11)

[0472] 工序1

[0473] (3S)-3-[(2S,5R)-6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基(氨基)氧]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(IV-11)

[0474] 通过与参考例3相同的方法,由(2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸 (553mg, 2.00mmol) 和(S)-3-(氨基氧)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (606mg), 得到标题化合物920.4mg (定量)。

[0475] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.46 (s, 9H), 1.61-1.68 (m, 1H), 1.89-2.09 (m, 3H), 2.15-2.19 (m, 1H), 2.28-2.34 (m, 1H), 2.75 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 2.95-3.06 (m, 1H), 3.31 (br. s., 1H), 3.35-3.68 (m, 4H), 3.97 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 4.60 (br. d., $J=23.2\text{Hz}$, 1H), 4.90 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 5.05 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 7.26-7.43 (m, 5H), 9.08 (br. d., $J=23.2\text{Hz}$, 1H); MS m/z 461 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0476] 工序2

[0477] (3S)-3-[(2S,5R)-6-羟基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基(氨基)氧]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(IV-11)

基)氧]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(V-11)

[0478] 通过与参考例3相同的方法,由上述工序1的化合物(869mg,1.89mmol),得到标题化合物(定量)。

[0479] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 1.47(s, 9H), 1.75-2.12(m, 4H), 2.13-2.25(m, 2H), 3.05(d, $J=12.0$ Hz, 1H), 3.13(br. d., $J=12.0$ Hz, 1H), 3.25-3.50(m, 2H), 3.61(br. d., $J=13.2$ Hz, 1H), 3.70(br. s., 1H), 3.86 (br d, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.32-4.38(m, 1H), 4.54-4.62(m, 1H); MS m/z 371 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0480] 工序3

[0481] (2S, 5R)-7-氧代-N-[(3S)-吡咯烷-3-基氧]-6-(磺氧基)-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺(VI-11)

[0482] 通过与参考例3相同的方法,由上述工序2的全部量的化合物,得到(3S)-3-[[{(2S, 5R)-7-氧代-6-(磺氧基)-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基}氨基]氧]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯四丁基铵(定量)。MS m/z 449 $[\text{M}-\text{Bu}_4\text{N}]^-$.

[0483] 使上述四丁基铵盐全部通过三氟乙酸脱保护,用十八烷基硅胶柱层析精制后,得到标题化合物 170.7mg(3工序收率26%)。

[0484] ^1H NMR(400MHz, D_2O) δ 1.71-1.92(m, 2H), 1.95-2.18(m, 3H), 2.21-2.30(m, 1H), 3.07(d, $J=12.2$ Hz, 1H), 3.24(br. d., $J=12.2$ Hz, 1H), 3.31-3.45(m, 3H), 3.51(d, $J=13.6$ Hz, 1H), 3.99(br. d., $J=6.0$ Hz, 1H), 4.10-4.14(m, 1H), 4.72-4.77(m, 1H); MS m/z 349 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

[0485] 参考例16

[0486] (2S, 5R)-N-(氮杂环丁烷-3-基甲氧基)-7-氧代-6-(磺氧基)-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺 (VI-12)

[0487] 工序1

[0488] 3-[[{(2S, 5R)-6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基}氨基]氧]甲基}氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(IV-12)

[0489] 通过与参考例7相同的方法,由(2S, 5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸(553mg, 2.00mmol)和3-((氨基氧)甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(564mg),得到标题化合物699.7mg(收率76%)。

[0490] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.43(s, 9H), 1.54-1.70(m, 1H), 1.87-2.06(m, 2H), 2.27-2.35(m, 1H), 2.75(d, $J=11.6$ Hz, 1H), 2.80-2.90(m, 1H), 3.01(br. d., $J=11.6$ Hz, 1H), 3.32(br. s., 1H), 3.68-3.76(m, 2H), 3.94(br. d., $J=7.6$ Hz, 1H), 4.00-4.15(m, 4H), 4.90(d, $J=11.8$ Hz, 1H), 5.05(d, $J=11.8$ Hz, 1H), 7.35-7.44(m, 5H), 9.08(br s, 1H); MS m/z 461 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0491] 工序2

[0492] 3-[[{(2S, 5R)-6-羟基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基}氨基]氧]甲基}氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(V-12)

[0493] 通过与参考例3相同的方法,由上述工序1的化合物(642mg, 1.39mmol),得到标题化合物(定量)。

[0494] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 1.43(s, 9H), 1.74-1.85(m, 1H), 1.86-1.97(m, 1H), 2.04-

2.13 (m, 1H), 2.16–2.24 (m, 1H), 2.84–2.94 (m, 1H), 3.05 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 3.13 (br. d., $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 3.68–3.82 (m, 3H), 3.83 (br. d., $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 3.97–4.06 (m, 4H); MS m/z 371 $[M+H]^+$.

[0495] 工序3

[0496] (2S, 5R)-N-(氮杂环丁烷-3-基甲氧基)-7-氧代-6-(磺氧基)-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺 (VI-12)

[0497] 通过与参考例3相同的方法,由上述工序2的全部量的化合物,得到3-{[((2S, 5R)-7-氧代-6-(磺氧基)-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基)氨基]氧}甲基氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯四丁基铵(定量)。

[0498] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.01 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 12H), 1.37–1.51 (m, 8H), 1.46 (s, 9H), 1.54–1.75 (m, 9H), 1.82–1.97 (m, 1H), 2.13–2.25 (m, 1H), 2.29–2.40 (m, 1H), 2.77–2.95 (m, 2H), 3.24–3.40 (m, 9H), 3.64–4.16 (m, 7H), 4.36 (br. s., 1H), 9.16 (br. s., 1H); MS m/z 449 $[M-\text{Bu}_4\text{N}]^-$.

[0499] 使上述四丁基铵盐全部通过三氟乙酸脱保护,用十八烷基硅胶柱层析精制后,得到标题化合物 164.7mg (3工序收率34%)。

[0500] ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ 1.65–1.89 (m, 2H), 1.92–2.06 (m, 2H), 3.06 (d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 3.10–3.22 (m, 2H), 3.90–4.00 (m, 5H), 4.07–4.14 (m, 3H); MS m/z 351 $[M+H]^+$.

[0501] 参考例17

[0502] (2S, 5R)-N-苄基-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺 (10)

[0503] 工序1

[0504] (2S, 5R)-2-(苄基氨甲酰基)-5-((苄氧基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (8)

[0505] 使(2S, 5R)-N-苄基-5-((苄氧基)氨基)哌啶-2-甲酰胺(808mg, 2.38mmol)溶解于甲醇(8mL)中,在冰冷下加入三乙胺(288mg)和二碳酸二叔丁酯(571mg),在室温下搅拌40分钟。将反应液减压馏去。将残渣进行硅胶柱层析(己烷/乙酸乙酯=3/1),得到标题化合物 1.04g (收率99%)。

[0506] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.41 (s, 9H), 1.50–1.72 (m, 2H), 1.75–1.98 (m, 2H), 2.94 (br. d., $J=14.0\text{Hz}$, 1H), 3.16 (br. s., 1H), 4.09–4.26 (m, 1H), 4.16–4.55 (m, 3H), 4.65–4.78 (m, 3H), 5.41 (br. s., 1H), 7.20–7.41 (m, 10H); MS m/z 440 $[M+H]^+$.

[0507] 工序2

[0508] (2S, 5R)-2-(苄基氨甲酰基)-5-((苄氧基)((三氯甲氧基)羰基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯或(2S, 5R)-2-(苄基氨甲酰基)-5-((苄氧基)(氯羰基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0509] 使(2S, 5R)-2-(苄基氨甲酰基)-5-((苄氧基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(559mg, 1.27mmol)溶解于脱水二氯甲烷(8mL)中,加入二异丙基乙胺(329mg),进行冰冷。在冰冷下在上述混合物中加入三光气(226mg),搅拌0.5小时,通过TLC确认向标题化合物的反应结束。将该化合物不经精制分离直接供给下一工序。

[0510] 工序3

[0511] ((3R, 6S)-6-(苄基氨甲酰基)哌啶-3-基)(苄氧基)氨基甲酸三氯甲酯或((3R, 6S)-6-(苄基氨甲酰基)哌啶-3-基)(苄氧基)氨基甲酰氯

[0512] 接着,加入甲磺酸(0.83mL),搅拌5分钟,通过TLC确认向标题化合物的反应结束。将该化合物不经精制分离直接供给下一工序。

[0513] 工序4

[0514] (2S,5R)-N-苄基-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺

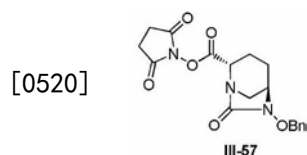
[0515] 将上述工序2的混合物滴加到冰冷的1M碳酸氢钾水溶液(1.4g/11.5mL)中,搅拌0.5小时,加入乙酸乙酯(65mL)进行分层,将有机层用1M盐酸(20mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)、饱和食盐水(20mL)洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩。将残渣中的固体用己烷/乙酸乙酯=1/1 洗涤,得到标题化合物331mg(收率71%)。

[0516] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.54-1.67(m, 1H), 1.88-2.08(m, 2H), 2.36-2.48(m, 1H), 2.67(d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 2.97(br. d., $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 3.28(m, 1H), 3.96(d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 4.38-4.55(m, 2H), 4.90(d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 5.05(d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 6.95(br. s., 1H), 7.20-7.47(m, 10H); MS m/z 366 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0517] 参考例18

[0518] (2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯(III-57)

[0519] [化学式36]



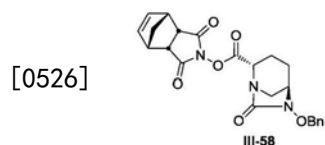
[0521] 使(2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸(201mg, 0.758mmol)溶解于脱水二氯甲烷(3.6mL)中,加入N-甲基吗啉(162mg),冷却至0℃。在混合物中加入氯甲酸异丁酯(198.8mg),搅拌10分钟后,加入1-羟基吡咯烷-2,5-二酮(167mg),进一步搅拌0.5小时。将反应混合物用水洗涤,用无水硫酸镁干燥,将滤液减压浓缩。将所得到的残渣进行硅胶柱层析(己烷/乙酸乙酯=1/2),得到无色固体的标题化合物161mg(收率57%)。

[0522] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.70-1.77(m, 1H), 2.04-2.27(m, 3H), 2.80-2.90(m, 4H), 3.09-3.19(m, 2H), 3.35(br. s., 1H), 4.48(d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 4.92(d, $J=11.3\text{Hz}$, 1H), 5.07(d, $J=11.3\text{Hz}$, 1H), 7.35-7.45(m, 5H); MS m/z 374 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0523] 参考例19

[0524] (2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸(1R,2S,6R,7S)-3,5-二氧代-4-氮杂三环[5.2.1.0^{2,6}]癸-8-烯-4-基酯(III-58)

[0525] [化学式37]



[0527] 使(2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸(529mg, 1.918mmol)溶解于脱水四氢呋喃(5.5mL)中,冷却至-20℃。在混合物中加入N-甲基吗啉(445mg)、氯甲酸异丁酯(300mg),搅拌15分钟后,加入(1R,2S,6R,7S)-4-羟基-4-氮杂三环

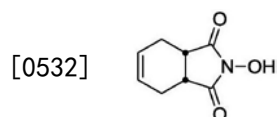
[5.2.1.0^{2,6}]癸-8-烯-3,5-二酮(394mg),搅拌0.5 小时,进一步在室温下搅拌0.5小时。将反应混合物用氯仿(50mL)稀释,用1M盐酸(20mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)、饱和食盐水(20mL)依次洗涤,用无水硫酸镁干燥,将滤液减压浓缩。将所得到的残渣溶解于氯仿(4mL)中,加入己烷(4mL),搅拌5分钟,进一步加入己烷(4mL),搅拌1.5小时熟化。过滤取出析出的固体,用氯仿/己烷(2/3)的混合液洗涤,减压干燥,得到无色结晶性粉末的标题化合物678mg(收率81%)。

[0528] HPLC: COSMOSIL 5C18MS-II 4.6X150mm, 35°C, 0.02M TFA/CH₃CN=50/50, 1.0ml/min, UV210nm, RT 7.1min; 镜像异构体过量率为99.9% ee以上: CHIRALPAK AD-H, 4.6x150mm, 40°C, 己烷/乙醇=1/1, UV210nm, 1mL/min, RT 37.3min (cf. 对映异构体 16.5min); Mp 196°C; $[\alpha]_{26D} +12.686^\circ$ (c 0.885, CHCl₃); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.52 (d, J = 9.1Hz, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.78 (d, J = 9.1Hz, 1H), 2.01-2.26 (m, 3H), 3.04-3.17 (m, 2H), 3.32 (m, 3H), 3.45 (br. s., 2H), 4.41 (d, J = 6.7Hz, 1H), 4.91 (d, J = 11.4Hz, 1H), 5.06 (d, J = 11.4Hz, 1H), 6.19 (br. s., 2H), 7.33-7.46 (m, 5H); MS m/z 438 [M+H]⁺.

[0529] 参考例20

[0530] (3aR, 7aS) -2-羟基-3a, 4, 7, 7a-四氢-1H-异吲哚-1, 3 (2H)-二酮

[0531] [化学式38]



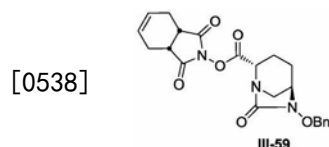
[0533] 使硫酸羟胺(24.975g, 0.152mol)溶解于水(100mL)中,加入(3aR, 7aS)-3a, 4, 7, 7a-四氢异苯并呋喃-1, 3-二酮(45.228g)。花费15分钟在混合物中一点一点地加入25%氢氧化钠水溶液(50g),在 90°C下搅拌2小时。将混合物冷却至室温,将析出的结晶抽滤取出,脱液30分钟。将湿结晶在50°C真空干燥2日,得到标题化合物42.87g(收率87%)。

[0534] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.20-2.31 (m, 2H), 2.56-2.65 (m, 2H), 3.08-3.14 (m, 2H), 5.91 (dt, J = 0.9, 2.7Hz, 2H); MS m/z 166 [M-H]⁻.

[0535] 参考例21

[0536] (2S, 5R) -6-(苄氧基)-7-氧代-1, 6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸(3aR, 7aS) -1, 3-二氧代-3a, 4, 7, 7a-四氢 -1H-异吲哚-2 (3H)-基酯(III-59)

[0537] [化学式39]



[0539] 使(2S, 5R) -6-(苄氧基)-7-氧代-1, 6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸(1.831g, 5mmol)溶解于脱水四氢呋喃(15mL)中,冷却至-20°C。在混合物中加入氯甲酸异丁酯(751mg)、三乙胺(1.111g),搅拌 15分钟后,加入(3aR, 7aS) -2-羟基-3a, 4, 7, 7a-四氢-1H-异吲哚-1, 3 (2H)-二酮(参考例20, 919mg)搅拌 0.5小时,进一步在室温下搅拌0.5小时。将反应混合物用氯仿(150mL)稀释,用1M盐酸(60mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(60mL)、饱和食盐水(60mL)依次洗涤,用无水硫酸镁干燥,将滤液减压浓缩。将所得到的残渣溶解于氯仿(4mL)中,加入己烷(4mL),搅拌30分钟,进一步加入己烷(2mL),搅拌30分钟熟化。将析出的

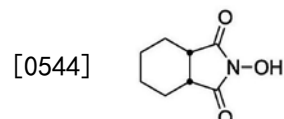
固体过滤取出,用氯仿/己烷(2/3)的混合液洗涤,减压干燥,得到无色结晶性粉末的标题化合物1.419g(收率67%)。

[0540] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.67–1.77 (m, 1H), 2.08 (d, $J=14.2\text{Hz}$, 1H), 2.14–2.26 (m, 2H), 2.30 (d, $J=13.8\text{Hz}$, 2H), 2.55–2.66 (m, 2H), 3.10–3.24 (m, 4H), 3.34 (bs, 1H), 4.45 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 4.91 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 5.06 (d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 5.97 (bs, 2H), 7.34–7.45 (m, 5H); MS m/z 426 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0541] 参考例22

[0542] (3aR,7aS)-2-羟基六氢-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮

[0543] [化学式40]



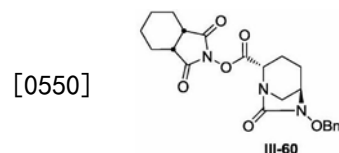
[0545] 使硫酸羟胺(24.975g,0.152mol)溶解于水(75mL)中,加入(3aR,7aS)-六氢异苯并呋喃-1,3-二酮(48.000g)。花费15分钟在混合物中一点一点地加入25%氢氧化钠水溶液(50g),在90℃下搅拌1小时。将混合物冷却至室温,用氯仿50mL提取2次,用无水硫酸钠干燥过滤。将滤液减压浓缩,使残渣溶解于氯仿中,过滤不溶物,将溶剂减压浓缩。在残渣中加入乙酸乙酯使其溶解,将溶剂减压浓缩,进一步真空干燥2日,得到无色固体的标题化合物49.35g(收率94%)。

[0546] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.45 (dt, $J=3.0, 5.9\text{Hz}$, 4H), 1.71–1.90 (m, 4H), 2.84–2.92 (m, 2H), 6.01 (br s, 1H); MS m/z 168 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

[0547] 参考例23

[0548] (2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸(3aR,7aS)-1,3-二氧代六氢-1H-异吲哚-2(3H)-基酯(III-60)

[0549] [化学式41]



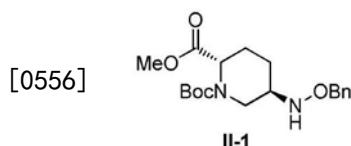
[0551] 使(2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸(1.831g, 5mmol)溶解于脱水四氢呋喃(15mL)中,冷却至-20℃。在混合物中加入氯甲酸异丁酯(751mg)、三乙胺(1.111g),搅拌15分钟后,加入(3aR,7aS)-2-羟基六氢-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(参考例22,919mg),搅拌0.5小时,进一步在室温下搅拌0.5小时。将反应混合物用氯仿(150mL)稀释,用1M盐酸(60mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(60mL)、饱和食盐水(60mL)依次洗涤,用无水硫酸镁干燥,将滤液减压浓缩。将所得到的残渣进行硅胶柱层析(氯仿/乙酸乙酯=6/1),得到无色固体的标题化合物1.294g(收率61%)。

[0552] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.50 (bs, 4H), 1.62 (bs, 1H), 1.68–1.84 (m, 1H), 1.91 (bs, 4H), 2.04–2.27 (m, 2H), 3.02 (bs, 2H), 3.15 (s, 2H), 3.35 (bs, 1H), 4.47 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 4.92 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 5.07 (d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 7.34–7.45 (m, 5H); MS m/z 428 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0553] 实施例1

[0554] (2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-甲酯

[0555] [化学式42]



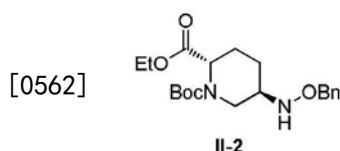
[0557] 将(2S,5R)-5-(苄氧基氨基)哌啶-2-羧酸甲酯的二盐酸盐(参考例1,6.64g,19.7mmol)和甲醇(66.4mL)的混合物进行冰冷,加入三乙胺(5.57mL)使其溶解。在混合物中加入二碳酸二叔丁酯(4.80g),在室温下搅拌2.5小时。将反应液减压浓缩后的残渣用乙酸乙酯稀释,用饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水依次洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,将溶剂减压馏去。将残渣进行硅胶柱层析(己烷/乙酸乙酯=2/1),得到标题化合物7.68g(定量)。

[0558] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.46 (s, 9H), 1.48–1.73 (m, 2H), 1.89–2.01 (m, 2H), 3.00–3.24 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.14–4.23 (m, 1H), 4.65–4.79 (m, 2H), 4.90 (br. s., 0.5H), 5.46 (br. s., 1H), 7.27–7.38 (m, 5H); MS m/z 365 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0559] 实施例2

[0560] (2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-乙酯

[0561] [化学式43]



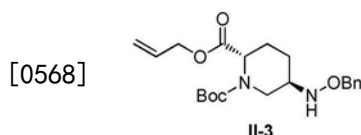
[0563] 使(2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-2-羧酸(参考例4,383mg,1.09mmol)溶解于脱水乙腈(7.0mL)中,加入碘乙烷(1.7g)和二异丙基乙胺(212mg),在室温下搅拌一整夜。将反应液用乙酸乙酯稀释,用10%柠檬酸水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水依次洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,将溶剂减压馏去。将残渣进行硅胶柱层析(己烷/乙酸乙酯=3/1),得到标题化合物339mg(收率82%)。

[0564] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.27 (m, 3H), 1.46 (m, 9H), 1.49–1.75 (m, 2H), 1.84–2.03 (m, 2H), 2.97–3.30 (m, 3H), 4.11–4.27 (m, 2H), 4.61–4.82 (m, 2H), 4.86 (br. s., 0.5H), 5.47 (br. s., 1H), 7.24–7.40 (m, 5H); MS m/z 379 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0565] 实施例3

[0566] (2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸2-烯丙基酯1-叔丁酯

[0567] [化学式44]



[0569] 使(2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-2-羧酸(参考例4,1.2g,3.42mmol)溶解于脱水乙腈(18mL)中,加入溴化烯丙基(496.5mg),进行冰冷。在混合物中加入二异丙基乙胺(0.586g),在室温下搅拌一整夜。将反应液用乙酸乙酯(100mL)稀释,用8%柠檬酸(100mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(100mL)、饱和食盐水(100mL)依次洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,将溶剂减压馏去。将残渣进行硅胶柱层析(己烷/乙酸乙酯=1/1),得到标题

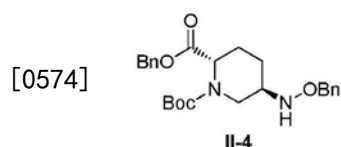
化合物1.14g (收率85%)。

[0570] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.47 (s, 9H), 1.55–1.76 (m, 2H), 1.90–2.03 (m, 2H), 3.04–3.28 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 4.61–4.69 (br. s., 2H), 4.74 (m, 2H), 5.26 (d, $J=10.5\text{Hz}$, 1H), 5.35 (dd, $J=17.2, 1.4\text{Hz}$, 1H), 5.49 (br. s., 1H), 5.92 (m, 1H), 7.29–7.41 (m, 5H); MS m/z 391 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0571] 实施例4

[0572] (2S, 5R) -5-((苄氧基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸2-苄基酯1-叔丁酯

[0573] [化学式45]



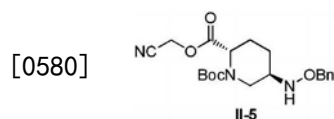
[0575] 使 (2S, 5R) -5-((苄氧基)氨基)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-2-羧酸 (参考例4, 578mg, 1.65mmol) 溶解于脱水乙腈 (8mL) 中, 加入苄基溴 (423mg)、二异丙基乙胺 (256mg), 在室温下搅拌一整夜。将反应液用乙酸乙酯稀释, 用10%柠檬酸、饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水依次洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 将溶剂减压馏去。将残渣进行硅胶柱层析 (己烷/乙酸乙酯=8/1), 得到标题化合物572mg (收率79%)。

[0576] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.37–1.55 (m, 10H), 1.64–1.73 (m, 1H), 1.91–2.03 (m, 2H), 3.04–3.26 (m, 2H), 4.17–4.25 (br. s., 1H), 4.68–4.80 (m, 2H), 4.97 (br. s., 1H), 5.14–5.26 (m, 2H), 5.48 (br. s., 1H), 7.28–7.40 (m, 10H); MS m/z 441 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0577] 实施例5

[0578] (2S, 5R) -5-((苄氧基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-氰基甲酯

[0579] [化学式46]



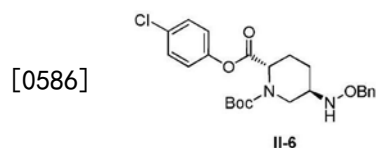
[0581] 使 (2S, 5R) -5-((苄氧基)氨基)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-2-羧酸 (参考例4, 350mg, 1mmol) 溶解于脱水乙腈 (7.0mL) 中, 加入氯乙腈 (755mg) 和二异丙基乙胺 (193mg), 在室温下搅拌一整夜。将反应液用乙酸乙酯稀释, 用10%柠檬酸水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水依次洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 将溶剂减压馏去。将残渣进行硅胶柱层析 (己烷/乙酸乙酯=1/1), 得到标题化合物384mg (收率99%)。

[0582] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.46 (s, 9H), 1.50–1.75 (m, 2H), 1.87–2.06 (m, 2H), 3.08–3.28 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.63–4.85 (m, 4H), 4.95 (br. s., 0.5H), 5.43 (br. s., 1H), 7.26–7.38 (m, 5H); MS m/z 390 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0583] 实施例6

[0584] (2S, 5R) -5-((苄氧基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(4-氯苯基)酯

[0585] [化学式47]



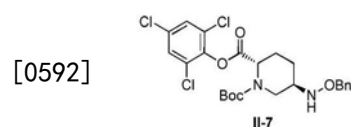
[0587] 使 (2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-2-羧酸(参考例4,700mg, 2.0mmol) 溶解于脱水二氯甲烷(7mL)中,加入4-氯苯酚(308mg),进行冰冷。在混合物中依次加入1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(459mg)、4-二甲氨基吡啶(122mg),在室温下搅拌一整夜。将反应液减压浓缩后的残渣用乙酸乙酯稀释,用冰冷的10%柠檬酸、饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水依次洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,将溶剂减压馏去。将残渣进行硅胶柱层析(己烷/乙酸乙酯=4/1),得到标题化合物727mg(收率79%)。

[0588] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.47 (s, 9H), 1.53-1.82 (m, 3H), 2.09 (m, 1H), 3.12-3.32 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.68-4.81 (m, 2H), 5.09 (br. s., 0.5H), 5.49 (br. s., 1H), 7.03 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.28-7.41 (m, 7H); MS m/z 461 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0589] 实施例7

[0590] (2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(2,4,6-三氯苯基)酯

[0591] [化学式48]



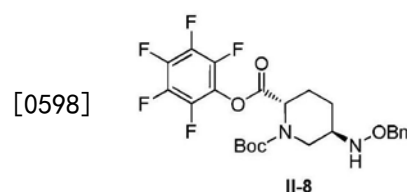
[0593] 使 (2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-2-羧酸(参考例4,700mg, 2.0mmol) 溶解于脱水二氯甲烷(7mL)中,加入2,4,6-三氯苯酚(473mg),进行冰冷。在混合物中依次加入1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(459mg)、4-二甲氨基吡啶(122mg),在室温下搅拌一整夜。将反应液减压浓缩后的残渣用乙酸乙酯稀释,用冰冷的10%柠檬酸、饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水依次洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,将溶剂减压馏去。将残渣进行硅胶柱层析(己烷/乙酸乙酯=4/1),得到标题化合物926mg(收率88%)。

[0594] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.47 (br. s., 9H), 1.65-1.91 (m, 2H), 2.08-2.28 (m, 2H), 3.13-3.37 (m, 2H), 4.17-4.41 (m, 1H), 4.65-4.82 (m, 2H), 5.14 (br. s., 1H), 5.31 (br. s., 0.5H), 5.50 (br. s., 0.5H), 7.22-7.45 (m, 7H); MS m/z 529 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0595] 实施例8

[0596] (2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(2,3,4,5,6-五氟苯基)酯

[0597] [化学式49]



[0599] 使 (2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-2-羧酸(参考例4,435mg, 1.24mmol) 溶解于脱水二氯甲烷(8mL)中,加入2,3,4,5,6-五氟苯酚(274mg),进行冰冷。在混合物中依次加入1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(285mg)、4-二甲氨基吡啶(76mg),在室温下搅拌一整夜。将反应液减压浓缩后的残渣用乙酸乙酯稀释,用冰冷的10%柠檬酸、饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水依次洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,将溶剂减压馏去。将残渣进行硅胶柱层析(己烷/乙酸乙酯=8/1),得到标题化合物461mg(收率

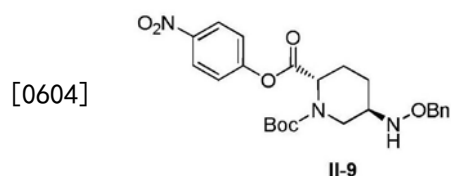
71%)。

[0600] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.47 (br. s., 9H), 1.57–1.72 (m, 1H), 1.77–1.88 (m, 1H), 2.01–2.26 (m, 2H), 3.06–3.39 (m, 2H), 4.17–4.34 (m, 1H), 4.66–4.82 (m, 2H), 5.06 (br. s., 1H), 5.27 (br. s., 0.5H), 7.25–7.39 (m, 5H); MS m/z 517 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0601] 实施例9

[0602] (2S, 5R) -5-((苄氧基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(4-硝基苯基)酯

[0603] [化学式50]



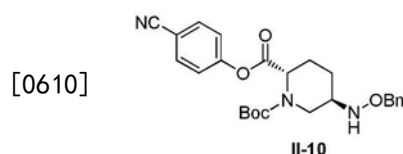
[0605] 使 (2S, 5R) -5-((苄氧基)氨基) -1-(叔丁氧基羰基)哌啶-2-羧酸 (参考例4, 1.40g, 4.0mmol) 溶解于脱水二氯甲烷 (15mL), 加入4-硝基苯酚 (667mg), 进行冰冷。在混合物中依次加入1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐 (920mg)、4-二甲氨基吡啶 (244mg), 在室温下搅拌一整夜。将反应液减压浓缩后的残渣用乙酸乙酯稀释, 用冰冷的10%柠檬酸、饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水依次洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 将溶剂减压馏去。将残渣进行硅胶柱层析 (己烷/乙酸乙酯=2/1), 得到标题化合物1.52g (收率80%)。

[0606] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.49 (s, 9H), 1.58–1.82 (m, 2H), 2.04–2.21 (m, 2H), 3.20–3.35 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 4.67–4.82 (m, 2H), 5.07 (br. s., 1H), 6.90 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.29–7.39 (m, 5H), 8.15 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H); MS m/z 416 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0607] 实施例10

[0608] (2S, 5R) -5-((苄氧基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(4-氰基苯基)酯

[0609] [化学式51]



[0611] 使 (2S, 5R) -5-((苄氧基)氨基) -1-(叔丁氧基羰基)哌啶-2-羧酸 (参考例4, 565mg, 1.61mmol) 溶解于脱水二氯甲烷 (6mL), 加入4-氰基苯酚 (230mg), 进行冰冷。在混合物中依次加入1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐 (370mg)、4-二甲氨基吡啶 (98mg), 在室温下搅拌一整夜。将反应液减压浓缩后的残渣用乙酸乙酯稀释, 用冰冷的10%柠檬酸、饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水依次洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 将溶剂减压馏去。将残渣进行硅胶柱层析 (己烷/乙酸乙酯=3/1), 得到标题化合物464mg (收率64%)。

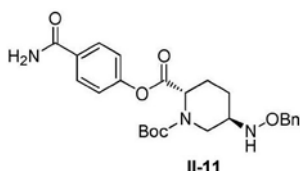
[0612] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.47 (br. s., 9H), 1.58–1.86 (m, 2H), 2.00–2.22 (m, 2H), 3.11–3.35 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.12–4.33 (m, 1H), 4.67–4.83 (m, 2H), 5.11 (br. s., 1H), 7.16 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.26–7.41 (m, 5H), 8.07 (br. d., $J=8.1\text{Hz}$, 2H); MS m/z 452 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0613] 实施例11

[0614] (2S, 5R) -5-((苄氧基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(4-氨甲酰基苯基)酯

[0615] [化学式52]

[0616]



[0617] 使(2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-2-羧酸(参考例4,1.54g,4.40mmol)溶解于脱水二氯甲烷(20mL)中,进行冰冷。依次加入4-羟基苯甲酰胺(742mg)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(1.01g)、4-二甲氨基吡啶(273mg),在室温下搅拌45分钟。将反应液用乙酸乙酯稀释,用冰冷的10%柠檬酸、饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水依次洗涤。将有机层用无水硫酸钠干燥,过滤后,将溶剂减压馏去。将残渣进行硅胶柱层析(己烷/乙酸乙酯=4/1-0/10),得到标题化合物1.45g(收率70%)。

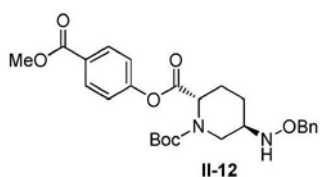
[0618] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.48 (s, 9H), 1.60–1.83 (m, 2H), 2.05–2.20 (m, 2H), 3.10–3.35 (m, 1H), 4.10–4.35 (m, 1H), 4.72 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 4.77 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 4.93 (br.s., 0.5H), 5.10 (br.s., 0.5H), 5.50 (br.s., 1H), 5.55–6.25 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.29–7.39 (m, 5H), 7.85 (m, 2H); MS m/z 470 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0619] 实施例12

[0620] (2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(4-甲氧基羰基苯基)酯

[0621] [化学式53]

[0622]



[0623] 使(2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-2-羧酸(参考例4,720mg,2.05mmol)溶解于脱水二氯甲烷(8mL)中,加入4-甲氧基羰基苯酚(375mg),进行冰冷。在混合物依次加入1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(473mg)、4-二甲氨基吡啶(125mg),在室温下搅拌一整夜。将反应液减压浓缩后的残渣用乙酸乙酯稀释,用冰冷的10%柠檬酸、饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水依次洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,将溶剂减压馏去。将残渣进行硅胶柱层析(己烷/乙酸乙酯=3/1),得到标题化合物834mg(收率84%)。

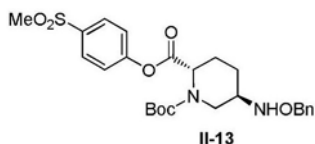
[0624] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.47 (br.s., 9H), 1.58–1.86 (m, 2H), 2.00–2.22 (m, 2H), 3.11–3.35 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.12–4.33 (m, 1H), 4.67–4.83 (m, 2H), 5.11 (br.s., 1H), 7.16 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.26–7.41 (m, 5H), 8.07 (br.d., $J=8.1\text{Hz}$, 2H); MS m/z 485 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0625] 实施例13

[0626] (2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(4-甲基磺酰基苯基)酯

[0627] [化学式54]

[0628]



[0629] 使(2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-2-羧酸(参考例4,898mg, 2.56mmol)溶解于脱水二氯甲烷(16mL),加入4-甲基磺酰基苯酚(530mg),进行冰冷。在混合物中依次加入1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(590mg)、4-二甲氨基吡啶(157mg),在室温下搅拌一整夜。将反应液减压浓缩后的残渣用乙酸乙酯稀释,用冰冷的10%柠檬酸、饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水依次洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,将溶剂减压馏去。将残渣进行硅胶柱层析(己烷/乙酸乙酯=2/1),得到标题化合物839mg(收率65%)。

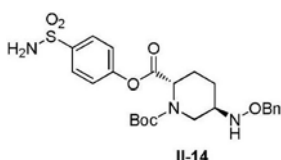
[0630] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.48 (br. s., 9H), 1.60-1.84 (m, 2H), 2.02-2.24 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.18-3.38 (m, 2H), 4.07-4.24 (m, 1H), 4.66-4.84 (m, 2H), 5.08 (br. s., 1H), 7.25-7.42 (m, 7H), 7.99 (m, 2H); MS m/z 505 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0631] 实施例14

[0632] (2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(4-氨基磺酰苯基)酯

[0633] [化学式55]

[0634]



[0635] 使(2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-2-羧酸(参考例4,746mg, 2.13mmol)溶解于脱水二氯甲烷(8mL)中,加入4-羟基苯磺酰胺(442mg),进行冰冷。在混合物中依次加入1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(490mg)、4-二甲氨基吡啶(130mg),在室温下搅拌一整夜。将反应液减压浓缩后的残渣用乙酸乙酯稀释,用冰冷的10%柠檬酸、饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水依次洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,将溶剂减压馏去。将残渣进行硅胶柱层析(己烷/乙酸乙酯=2/1),得到标题化合物375mg(收率35%)。

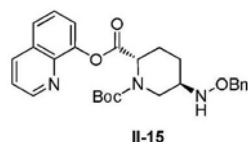
[0636] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.47 (s, 9H), 1.54-1.84 (m, 2H), 1.97-2.22 (m, 2H), 3.08-3.36 (m, 2H), 4.11-4.23 (m, 1H), 4.66-4.81 (m, 2H), 4.94 (m, 1H), 5.47 (br. s., 1H), 7.19-7.45 (m, 7H), 7.95 (br. d., $J=8.1$ Hz, 2H); MS m/z 506 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0637] 实施例15

[0638] (2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(喹啉-8-基)酯

[0639] [化学式56]

[0640]



[0641] 使(2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-2-羧酸(参考例4,700mg, 2.0mmol)溶解于脱水二氯甲烷(7mL)中,加入8-羟基喹啉(348mg),进行冰冷。在混合物中依次加入1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(459mg)、4-二甲氨基吡啶

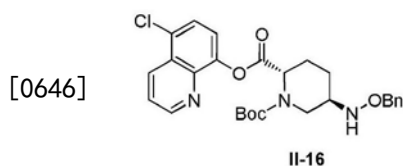
(122mg), 在室温下搅拌一整夜。将反应液减压浓缩后的残渣用乙酸乙酯稀释, 用冰冷的10%柠檬酸、饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水依次洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 将溶剂减压馏去。将残渣进行硅胶柱层析(己烷/乙酸乙酯=3/1), 得到标题化合物655mg(收率69%)。

[0642] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.36–1.57 (m, 9H), 1.79–1.93 (m, 1H), 2.04–2.48 (m, 3H), 3.25–3.66 (m, 2H), 4.17–4.35 (m, 1H), 4.71–4.85 (m, 2H), 5.20 (br. s., 0.5H), 5.35 (br. s., 0.5H), 5.58 (br. s., 1H), 7.26–7.57 (m, 8H), 7.72 (br. d., $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 8.16 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 8.34 (m, 1H); MS m/z 478 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0643] 实施例16

[0644] (2S, 5R)-5-((苄氧基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(5-氯喹啉-8-基)酯

[0645] [化学式57]



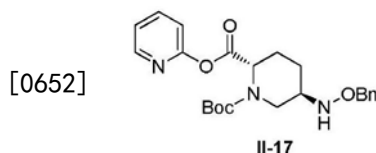
[0647] 使(2S, 5R)-5-((苄氧基)氨基)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-2-羧酸(参考例4, 824mg, 2.35mmol)溶解于脱水二氯甲烷(7mL)中, 加入5-氯-8-羟基喹啉(507mg), 进行冰冷。在混合物中依次加入1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(541mg)、4-二甲氨基吡啶(144mg), 在室温下搅拌一整夜。将反应液减压浓缩后的残渣用乙酸乙酯稀释, 用冰冷的10%柠檬酸、饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水依次洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 将溶剂减压馏去。将残渣进行硅胶柱层析(己烷/乙酸乙酯=4/1), 得到标题化合物841mg(收率70%)。

[0648] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.39–1.61 (m, 9H), 1.80–1.92 (m, 1H), 2.01–2.43 (m, 3H), 3.24–3.64 (m, 2H), 4.16–4.35 (m, 1H), 4.69–4.84 (m, 2H), 5.18 (br. s., 0.5H), 5.34 (br. s., 0.5H), 5.57 (br. s., 1H), 7.24–7.45 (m, 6H), 7.52 (br. s., 1H), 7.60 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 8.54 (br. d., $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 8.87 (br. d., $J=3.7\text{Hz}$, 1H); MS m/z 512 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0649] 实施例17

[0650] (2S, 5R)-5-((苄氧基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(吡啶-2-基)酯

[0651] [化学式58]



[0653] 使(2S, 5R)-5-((苄氧基)氨基)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-2-羧酸(参考例4, 813mg, 2.32mmol)溶解于脱水二氯甲烷(16mL)中, 进行冰冷。依次加入1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(494mg)、2-羟基吡啶(239mg)、4-二甲氨基吡啶(142mg), 在室温下搅拌1小时。将反应液用乙酸乙酯稀释, 用冰冷的10%柠檬酸、饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水洗涤。将有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤后, 将溶剂减压馏去。将残渣进行硅胶柱层析(己烷/乙酸乙酯=4/1-1/1), 得到标题化合物586mg(收率59%)。

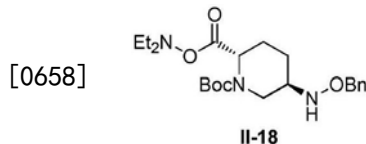
[0654] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.48 (s, 9H), 1.70–1.85 (m, 2H), 2.08–2.21 (m, 2H), 3.16–

3.38 (m, 2H), 4.09–4.34 (m, 1H), 4.72 (d, J=11.6Hz, 1H), 4.77 (d, J=11.6Hz, 1H), 4.98 (br.s., 0.5H), 5.16 (br.s., 0.5H), 5.50 (br.s., 1H), 7.20–7.40 (m, 7H), 7.80 (m, 1H), 8.41 (m, 1H); MS m/z 428 [M+H]⁺.

[0655] 实施例18

[0656] (2S, 5R)-5-((苄氧基)氨基)-2-(((二乙基氨基)氧)羰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0657] [化学式59]



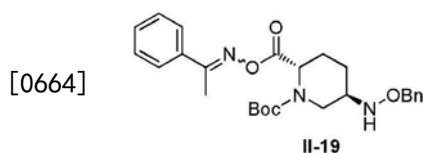
[0659] 使(2S, 5R)-5-((苄氧基)氨基)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-2-羧酸(参考例4, 848mg, 2.42mmol)溶解于脱水二氯甲烷(8mL)中, 加入85%N-羟基二乙胺水溶液(0.84mL), 进行冰冷。在混合物中依次加入1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(557mg)、4-二甲氨基吡啶(148mg), 在室温下搅拌一整夜。将反应液减压浓缩后的残渣用乙酸乙酯稀释, 用冰冷的10%柠檬酸、饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水依次洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 将溶剂减压馏去。将残渣进行硅胶柱层析(己烷/乙酸乙酯=2/1), 得到标题化合物350mg(收率33%)。

[0660] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.27 (m, 3H), 1.46 (m, 9H), 1.49–1.75 (m, 2H), 1.84–2.03 (m, 2H), 2.97–3.30 (m, 3H), 4.11–4.27 (m, 2H), 4.61–4.82 (m, 2H), 4.86 (br.s., 0.5H), 5.47 (br.s., 1H), 7.24–7.40 (m, 5H); MS m/z 422 [M+H]⁺.

[0661] 实施例19

[0662] (2S, 5R)-5-((苄氧基)氨基)-2-(((1-苯基亚乙基)氨基)氧)羰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0663] [化学式60]



[0665] 使(2S, 5R)-5-((苄氧基)氨基)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-2-羧酸(参考例4, 2.54g, 7.26mmol)溶解于脱水二氯甲烷(25mL)中, 依次加入1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(1.67g)和二异丙基乙胺(1.22g)。在混合物中加入苯乙酮肟(1.47g), 在室温下搅拌2.5小时。将反应液减压浓缩, 将残渣进行硅胶柱层析(己烷/乙酸乙酯=1/1), 得到标题化合物1.434g(收率42%)。

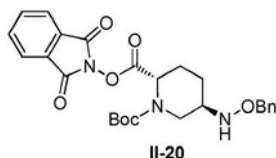
[0666] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.42–1.53 (s, 9H), 1.61–1.81 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 3.11–3.38 (m, 2H), 4.19–4.37 (m, 1H), 4.64–4.83 (m, 2H), 5.51 (br.s., 1H), 7.25–7.51 (m, 10H); MS m/z 468 [M+H]⁺.

[0667] 实施例20

[0668] (2S, 5R)-5-((苄氧基)氨基)哌啶-1, 2-二羧酸1-叔丁基酯2-(1, 3-二氧代-1, 3-二氢-2H-异吲哚-2-基)酯

[0669] [化学式61]

[0670]



[0671] 使(2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-2-羧酸(参考例4,1.40g,4.0mmol)溶解于脱水二氯甲烷(15mL)中,加入2-羟基-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(782mg),进行冰冷。在混合物中依次加入1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(920mg)、4-二甲氨基吡啶(244mg),在室温下搅拌一整夜。将反应液减压浓缩后的残渣用乙酸乙酯稀释,用冰冷的10%柠檬酸、饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水依次洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,将溶剂减压馏去。将残渣进行硅胶柱层析(己烷/乙酸乙酯=2/1),得到标题化合物1.71g(收率86%)。

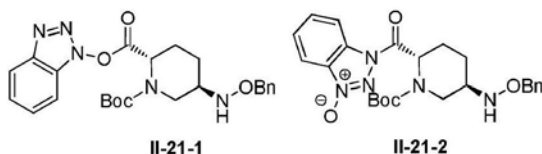
[0672] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.39–1.57 (m, 9H), 1.72–1.88 (m, 2H), 2.09–2.25 (m, 2H), 3.13–3.26 (m, 1H), 3.34 (br. s., 1H), 4.18–4.30 (m, 1H), 4.69–4.80 (m, 2H), 5.11 (br. s., 0.5H), 5.41 (br. s., 0.5H), 5.49 (br. s., 1H), 7.24–7.40 (m, 5H), 7.76–7.83 (m, 2H), 7.85–7.93 (m, 2H); MS m/z 496 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0673] 实施例21

[0674] (2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸2-(1H-苯并三唑-1-基)酯1-叔丁酯或(2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)-2-[(3-氧-1H-苯并三唑-1-基)羰基]哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0675] [化学式62]

[0676]



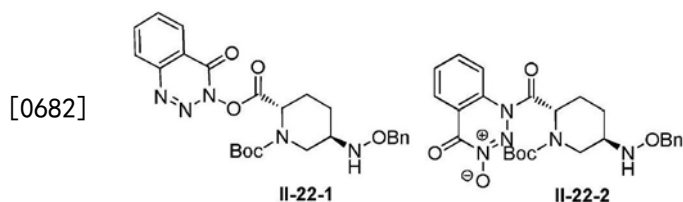
[0677] 使(2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-2-羧酸(参考例4,401mg,1.14mmol)溶解于脱水二氯甲烷(4mL)中,加入1-羟基苯并三唑(210mg),进行冰冷。在混合物中加入1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(263mg),在室温下搅拌一整夜。将反应液减压浓缩后的残渣用乙酸乙酯稀释,用冰冷的10%柠檬酸、饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水依次洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,将溶剂减压馏去。将残渣进行硅胶柱层析(己烷/乙酸乙酯=3/1),作为混合物得到标题化合物333mg(收率62%)。

[0678] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.35–1.64 (m, 9H), 1.69–1.92 (m, 2H), 2.08–2.38 (m, 2H), 3.18–3.48 (m, 2H), 4.05–4.16 (m, 1H), 4.67–4.83 (m, 2H), 5.25 (dd, $J=5.7\&3.9\text{Hz}$, 1H), 7.25–7.47 (m, 7H), 7.55 (m, 1H), 8.08 (m, 1H); MS m/z 468 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0679] 实施例22

[0680] (2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3(4H)-基)酯或(2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)-2-[(3-氧-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-1(4H)-基)羰基]哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0681] [化学式63]



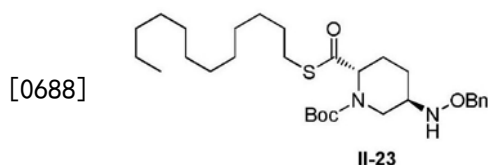
[0683] 使(2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-2-羧酸(参考例4,402mg,1.15mmol)溶解于脱水二氯甲烷(8mL)中,加入3-羟基-1,2,3-苯并三嗪-4(3H)-酮(224mg),进行冰冷。在混合物中依次加入1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(264mg)、4-二甲氨基吡啶(70mg),在室温下搅拌一整夜。将反应液减压浓缩后的残渣用乙酸乙酯稀释,用冰冷的10%柠檬酸、饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水依次洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,将溶剂减压馏去。将残渣进行硅胶柱层析(己烷/乙酸乙酯=2/1),作为混合物得到标题化合物482mg(收率85%)。

[0684] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.37-1.60 (m, 9H), 1.75-1.94 (m, 2H), 2.11-2.33 (m, 2H), 3.20-3.43 (m, 2H), 4.20-4.34 (m, 1H), 4.66-4.82 (m, 2H), 5.19 (br.s., 1H), 5.48 (br.s., 1H), 7.25-7.44 (m, 5H), 7.85 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 8.24 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 8.36 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H); MS m/z 496 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0685] 实施例23

[0686] (2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)-2-((十二烷基硫基)羰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0687] [化学式64]



[0689] 使(2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-2-羧酸(参考例4,1.2g,3.42mmol)在Ar气氛下溶解于脱水二氯甲烷(12mL)中,在 -78°C 下滴加氯甲酸异丁酯(490mg)后,在该温度下加入二异丙基乙胺(464mg)。搅拌30分钟后,花费1分钟缓缓滴加1-十二烷基硫醇(830mg)后,在室温下搅拌2小时。将反应液用乙酸乙酯(100mL)稀释,用8%柠檬酸(100mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(100mL)、饱和食盐水(100mL)依次洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,将溶剂减压馏去。将残渣进行硅胶柱层析(己烷/乙酸乙酯=2/1),得到油状的标题化合物104mg(收率6%)。

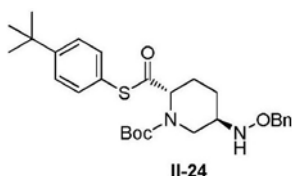
[0690] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.82-0.97 (m, 5H), 1.14-1.40 (m, 12H), 1.41-1.67 (m, 17H), 1.79-2.15 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.61-4.81 (m, 2H), 5.41 (br.s., 1H), 7.28-7.41 (m, 5H); MS m/z 535 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0691] 实施例24

[0692] (2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)-2-(((4-(叔丁基)苯基)硫代)羰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0693] [化学式65]

[0694]



[0695] 使(2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-2-羧酸(参考例4,1.2g,3.42mmol)溶解于脱水二氯甲烷(18mL),加入1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(690mg)。在混合物中加入4-叔丁基苯硫酚(0.522g),在室温下搅拌2.5小时。将反应液用乙酸乙酯(100mL)稀释,用8%柠檬酸(100mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(100mL)、饱和食盐水(100mL)依次洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,将溶剂减压馏去。将残渣进行硅胶柱层析(己烷/乙酸乙酯=1/1),得到标题化合物108.8mg(收率6%)。

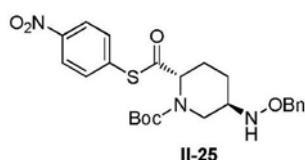
[0696] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.27-1.36 (m, 18H), 1.67-1.77 (m, 2H), 1.87-2.18 (m, 2H), 3.11-3.32 (m, 2H), 4.26-4.46 (m, 1H), 4.67-4.83 (m, 2H), 5.45 (br. s., 1H), 7.25-7.51 (m, 9H); MS m/z 499 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0697] 实施例25

[0698] (2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)-2-(((4-硝基苯基)硫代)羰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0699] [化学式66]

[0700]



[0701] 使(2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-2-羧酸(参考例4,1.2g,3.42mmol)溶解于脱水二氯甲烷(18mL)中,加入1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(983mg)。在混合物中加入4-硝基苯硫酚(0.707g),在室温下搅拌2.5小时。将反应液用乙酸乙酯(100mL)稀释,用8%柠檬酸(100mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(100mL)、饱和食盐水(100mL)依次洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,将溶剂减压馏去。将残渣进行硅胶柱层析(己烷/乙酸乙酯=1/1),得到标题化合物371mg(收率22%)。

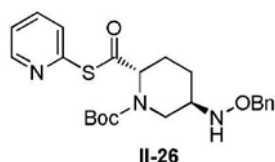
[0702] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.55 (s, 9H), 1.58 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 3.05-3.34 (m, 2H), 4.27-4.52 (m, 1H), 4.68-4.77 (m, 1H), 4.77-4.85 (m, 1H), 5.43 (br. s., 1H), 7.31-7.42 (m, 5H), 7.62 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 8.28 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H); MS m/z 488 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0703] 实施例26

[0704] (2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)-2-(((吡啶-2-基)硫代)羰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0705] [化学式67]

[0706]



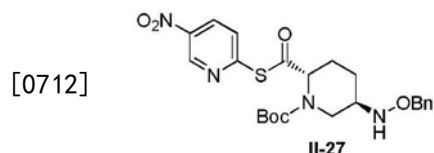
[0707] 使(2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-2-羧酸(参考例4,1.75g,5.0mmol)溶解于脱水二氯甲烷(18mL),在冰冷下依次加入2,2'-二硫二吡啶(1.348g,6.0mmol)和三苯基膦(1.622g,6.0mmol)。然后,在室温下搅拌0.6小时。将反应液减压浓缩,将残渣进行硅胶柱层析(己烷/乙酸乙酯=1/2),得到标题化合物2.03g(收率91%)。

[0708] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.61–1.71 (m, 2H), 1.91–2.13 (m, 2H), 3.08–3.33 (m, 2H), 4.27–4.45 (m, 1H), 4.68–4.79 (m, 2H), 5.41 (br. s., 1H), 7.26–7.39 (m, 6H), 7.61 (m, 1H), 7.74 (td, $J=7.7\&.8\text{Hz}$, 1H), 8.64 (br. s., 1H); MS m/z 444 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0709] 实施例27

[0710] (2S, 5R) -5-((苄氧基)氨基)-2-(((5-硝基吡啶-2-基)硫代)羰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0711] [化学式68]



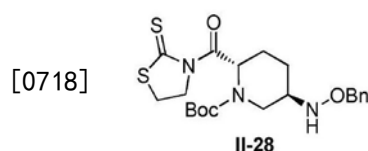
[0713] 使 (2S, 5R) -5-((苄氧基)氨基)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-2-羧酸 (参考例4, 1.75g, 5.0mmol) 溶解于脱水二氯甲烷 (18mL), 在冰冷下依次加入 2, 2'-二硫双(5-硝基吡啶) (1.94g) 和三苯基膦 (1.622g)。然后, 在室温下搅拌1小时。将反应液减压浓缩, 将残渣进行硅胶柱层析 (己烷/乙酸乙酯=1/1), 得到标题化合物 2.306g (收率94%)。

[0714] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.65 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 3.07–3.28 (m, 2H), 4.272–4.51 (m, 1H), 4.67–4.80 (m, 2H), 5.17 (br. s., 1H), 7.26–7.41 (m, 5H), 7.93 (m, 1H), 8.50 (dd, $J=8.7\&2.7\text{Hz}$, 1H), 9.40 (br. s., 1H); MS m/z 489 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0715] 实施例28

[0716] (2S, 5R) -5-((苄氧基)氨基)-2-((2-硫代-1, 3-噁唑烷-3-基)羰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0717] [化学式69]



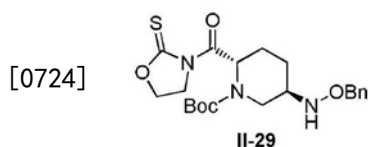
[0719] 使 (2S, 5R) -5-((苄氧基)氨基)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-2-羧酸 (参考例4, 379mg, 1.08mmol) 溶解于脱水二氯甲烷 (7mL), 加入 1, 3-噁唑烷-2-硫酮 (184mg), 进行冰冷。在混合物中依次加入 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐 (295mg)、4-二甲氨基吡啶 (63mg), 在室温下搅拌4小时。将反应液减压浓缩后的残渣用乙酸乙酯稀释, 用冰冷的10%柠檬酸、饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水依次洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 将溶剂减压馏去。将残渣进行硅胶柱层析 (己烷/乙酸乙酯=2/1), 得到标题化合物 288mg (收率59%)。

[0720] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.44 (br. s., 9H), 1.49–1.90 (m, 3H), 2.09–2.21 (m, 1H), 3.13–4.22 (m, 5H), 4.45–4.63 (m, 2H), 4.66–4.78 (m, 2H), 4.74 (d, $J=11.5\text{Hz}$, 1H), 5.44 (br. s., 1H), 6.19 (br. s., 0.5H), 6.51 (br. s., 0.5H), 7.24–7.39 (m, 5H); MS m/z 452 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0721] 实施例29

[0722] (2S, 5R) -5-((苄氧基)氨基)-2-((2-硫代-1, 3-噁唑烷-3-基)羰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0723] [化学式70]



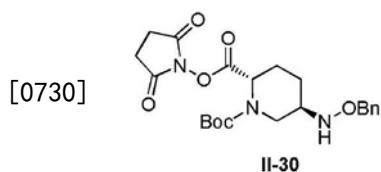
[0725] 使 (2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-2-羧酸 (参考例4,755mg, 2.15mmol) 溶解于脱水二氯甲烷 (8mL) 中,加入1,3-噁唑烷-2-硫酮 (267mg),进行冰冷。在混合物中依次加入1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐 (496mg)、4-二甲氨基吡啶 (55mg),在室温下搅拌一整夜。将反应液减压浓缩后的残渣用乙酸乙酯稀释,用冰冷的10%柠檬酸、饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水依次洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,将溶剂减压馏去。将残渣进行硅胶柱层析 (己烷/乙酸乙酯=2/1),得到标题化合物334mg (收率36%)。

[0726] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.44 (br. s., 9H), 1.49–1.90 (m, 3H), 2.09–2.21 (m, 1H), 3.13–4.22 (m, 5H), 4.45–4.63 (m, 2H), 4.66–4.78 (m, 2H), 4.74 (d, $J=11.5\text{Hz}$, 1H), 5.44 (br. s., 1H), 6.19 (br. s., 0.5H), 6.51 (br. s., 0.5H), 7.24–7.39 (m, 5H); MS m/z 436 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0727] 实施例30

[0728] (2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸叔丁基酯2-(2,5-二氧化代吡咯烷-1-基)酯 (II-30)

[0729] [化学式71]



[0731] 使 (2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-2-羧酸 (参考例4,6.75g, 19.26mmol) 溶解于脱水二氯甲烷 (80mL) 中,加入1-羟基吡咯烷-2,5-二酮 (6.65g),进行冰冷。在混合物中依次加入 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐 (4.62g)、4-二甲氨基吡啶 (1.2g),在室温下搅拌一整夜。将反应液减压浓缩后的残渣用乙酸乙酯稀释,用冰冷的10%柠檬酸、饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水依次洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,将溶剂减压馏去。将残渣进行硅胶柱层析 (己烷/乙酸乙酯=1/1),得到标题化合物5.61g (收率71%)。

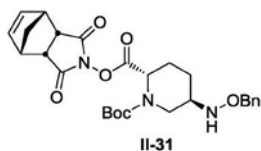
[0732] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.42–1.54 (m, 9H), 1.70–1.77 (m, 2H), 2.09–2.21 (m, 2H), 2.84 (br. s., 4H), 3.13–3.26 (m, 1H), 3.29 (br. s., 1H), 4.18–4.27 (m, 1H), 4.67–4.78 (m, 2H), 5.06 (br. s., 0.5H), 5.35 (br. s., 0.5H), 5.46 (br. s., 1H), 7.28–7.39 (m, 5H); MS m/z 448 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0733] 实施例31

[0734] (2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-((1R,2S,6R,7S)-3,5-二氧化代-4-氮杂三环 [5.2.1.0^{2,6}]癸-8-烯-4-基)酯 (II-31)

[0735] [化学式72]

[0736]



[0737] 使 (2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-2-羧酸(参考例4,1.40g,4.0mmol)溶解于脱水二氯甲烷(15mL)中,加入(1R,2S,6R,7S)-4-羟基-4-氮杂三环[5.2.1.0^{2,6}]癸-8-烯-3,5-二酮(859mg),进行冰冷。在混合物中依次加入1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(920mg)、4-二甲氨基吡啶(244mg),在室温下搅拌一整夜。将反应液减压浓缩后的残渣用乙酸乙酯稀释,用冰冷的10%柠檬酸、饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水依次洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,将溶剂减压馏去。将残渣进行硅胶柱层析(己烷/乙酸乙酯=2/1),得到无色结晶性粉末的标题化合物1.87g(收率92%)。

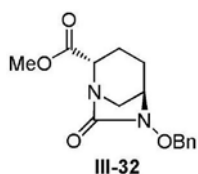
[0738] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.46 (s, 9H), 1.52 (m, 1H), 1.65-1.83 (m, 3H), 1.93-2.19 (m, 2H), 3.09-3.23 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 3.32 (br. s., 2H), 3.44 (br. s., 2H), 4.12-4.24 (m, 1H), 4.68 (d, J=11.5Hz, 1H), 4.74 (d, J=11.5Hz, 1H), 4.99 (br. s., 0.5H), 5.28 (br. s., 0.5H), 5.44 (br. s., 1H), 6.20 (br. s., 2H), 7.24-7.40 (m, 5H); MS m/z 512 [M+H]⁺.

[0739] 实施例32

[0740] (2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸甲酯

[0741] [化学式73]

[0742]



[0743] 工序1

[0744] (2S,5R)-5-((苄氧基)((三氯甲氧基)羰基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-甲酯或(2S,5R)-5-((苄氧基)(氯羰基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-甲酯

[0745] 使 (2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-甲酯(实施例1,364mg,1mmol)溶解于脱水二氯甲烷(8mL)中,加入二异丙基乙胺(260mg),进行冰冷。在混合物中加入三光气(169mg),搅拌0.5小时,通过TLC确认向标题化合物的反应结束。将该化合物不经精制分离直接供给下一工序。

[0746] 工序2

[0747] (2S,5R)-5-((苄氧基)((三氯甲氧基)羰基)氨基)哌啶-2-羧酸甲酯或(2S,5R)-5-((苄氧基)(氯羰基)氨基)哌啶-2-羧酸甲酯的甲磺酸盐

[0748] 冰冷下在上述工序1的混合物中加入甲磺酸(0.65mL),搅拌5分钟,通过TLC确认向标题化合物的反应结束。将该化合物不经精制分离直接供给下一工序。

[0749] 工序3

[0750] (2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸甲酯

[0751] 将上述工序2的混合物滴加到冰冷的1M碳酸氢钾水溶液(1.1g/9mL)中,搅拌0.5小时。在混合物中加入乙酸乙酯(65mL)进行分层,将有机层用1M盐酸(20mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)、饱和食盐水(20mL)依次洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩。将残渣进行硅胶柱层析(己烷/乙酸乙酯=1/1),得到无色结晶性粉末的标题化合物215mg(3工序总收

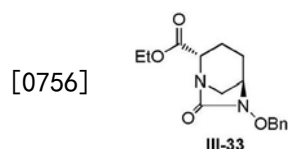
率74%)。

[0752] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.26 (m, 1H), 1.63–1.73 (m, 1H), 1.99–2.15 (m, 2H), 2.90 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 3.07 (br. d., $J=12.0$ Hz, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.08–4.17 (m, 1H), 4.90 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 7.33–7.46 (m, 5H); MS m/z 291 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

[0753] 实施例33

[0754] (2S, 5R) -6-(苄氧基) -7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸乙酯

[0755] [化学式74]



[0757] 工序1

[0758] (2S, 5R) -5-((苄氧基)((三氯甲氧基)羰基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-乙酯或(2S, 5R) -5-((苄氧基)(氯羰基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-乙酯

[0759] 使(2S, 5R) -5-((苄氧基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-乙酯(实施例2, 398mg, 1.05mmol) 溶解于脱水二氯甲烷(8mL)中,加入二异丙基乙胺(260mg),进行冰冷。在混合物中加入三光气(169mg),搅拌0.5小时,通过TLC确认向标题化合物的反应结束。将该化合物不经精制分离直接供给下一工序。

[0760] 工序2

[0761] (2S, 5R) -5-((苄氧基)((三氯甲氧基)羰基)氨基)哌啶-2-羧酸乙酯或(2S, 5R) -5-((苄氧基)(氯羰基)氨基)哌啶-2-羧酸乙酯的甲磺酸盐

[0762] 冰冷下在上述工序1的混合物中加入甲磺酸(0.65mL),搅拌5分钟,通过TLC确认向标题化合物的反应结束。将该化合物不经精制分离直接供给下一工序。

[0763] 工序3

[0764] (2S, 5R) -6-(苄氧基) -7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸乙酯

[0765] 将上述工序2的混合物滴加到冰冷的1M碳酸氢钾水溶液(1.1g/9mL)中,搅拌0.5小时,加入乙酸乙酯(65mL)进行分层,将有机层用1M盐酸(20mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)、饱和食盐水(20mL)依次洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩。将残渣进行硅胶柱层析(己烷/乙酸乙酯=1/3),得到标题化合物271mg(3工序总收率85%)。

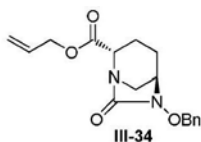
[0766] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.30 (m, 3H), 1.55–1.76 (m, 1H), 1.97–2.17 (m, 3H), 2.93 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 3.06 (br. d., $J=12.0$ Hz, 1H), 3.32 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.17–4.31 (m, 2H), 4.90 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 7.31–7.47 (m, 5H); MS m/z 305 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

[0767] 实施例34

[0768] (2S, 5R) -6-(苄氧基) -7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸烯丙酯

[0769] [化学式75]

[0770]



[0771] 工序1

[0772] (2S,5R)-5-((苄氧基)((三氯甲氧基)羰基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸2-烯丙基酯1-叔丁酯或(2S,5R)-5-((苄氧基)(氯羰基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸2-烯丙基酯1-叔丁酯

[0773] 使(2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸2-烯丙基酯1-叔丁酯(实施例3, 390mg, 1.0mmol) 溶解于脱水二氯甲烷(8mL)中,加入二异丙基乙胺(258mg),进行冰冷。在混合物中加入三光气(169mg),搅拌20分钟,通过TLC确认向标题化合物的反应结束。将该化合物不经精制分离直接供给下一工序。

[0774] 工序2

[0775] (2S,5R)-5-((苄氧基)((三氯甲氧基)羰基)氨基)哌啶-2-羧酸烯丙酯或(2S,5R)-5-((苄氧基)(氯羰基)氨基)哌啶-2-羧酸烯丙酯的甲磺酸盐

[0776] 冰冷下在上述工序1的混合物中加入甲磺酸(947mg),搅拌40分钟,通过TLC确认向标题化合物的反应结束。将该化合物不经精制分离直接供给下一工序。

[0777] 工序3

[0778] (2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸烯丙酯

[0779] 将上述工序2的混合物滴加到1M碳酸氢钾水溶液(9mL)中,搅拌一整夜,将反应溶剂用乙酸乙酯(100mL)稀释,用0.1M盐酸(100mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(100mL)、饱和食盐水(100mL)依次洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩。将残渣进行硅胶柱层析(己烷/乙酸乙酯=1/1),得到油状物的标题化合物38.4mg(3工序总收率12%)。

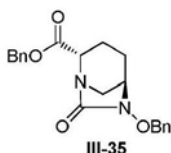
[0780] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.69 (m, 1H), 2.02–2.15 (m, 3H), 2.93 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 3.07 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 4.14 (dd, $J=6.5, 2.6\text{Hz}$, 1H), 4.67 (ddd, $J=5.9, 1.5, 1.2\text{Hz}$, 1H), 4.91 (d, $J=11.5\text{Hz}$, 1H), 5.06 (d, $J=11.5\text{Hz}$, 1H), 5.26 (m, 1H), 5.34 (m, 1H), 5.92 (m, 1H), 7.36–7.42 (m, 5H); MS m/z 317 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0781] 实施例35

[0782] (2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸苄酯

[0783] [化学式76]

[0784]



[0785] 工序1

[0786] (2S,5R)-5-((苄氧基)((三氯甲氧基)羰基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸2-苄基酯1-叔丁酯或(2S,5R)-5-((苄氧基)(氯羰基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸2-苄基酯1-叔丁酯

[0787] 使(2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸2-苄基酯1-叔丁酯(实施例4, 451mg, 1.02mmol) 溶解于脱水二氯甲烷(8mL)中,加入二异丙基乙胺(260mg),进行冰冷。在混合物中加入三光气(169mg),搅拌0.5小时,通过TLC确认向标题化合物的反应结束。将该化合物不经精制分离直接供给下一工序。

[0788] 工序2

[0789] (2S,5R)-5-((苄氧基)((三氯甲氧基)羰基)氨基)哌啶-2-羧酸苄酯或(2S,5R)-5-((苄氧基)(氯羰基)氨基)哌啶-2-羧酸苄酯的甲磺酸盐

[0790] 冰冷下在上述工序1的混合物中加入甲磺酸(0.65mL),搅拌5分钟,通过TLC确认向标题化合物的反应结束。将该化合物不经精制分离直接供给下一工序。

[0791] 工序3

[0792] (2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸苄酯

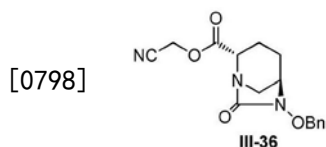
[0793] 将上述工序2的混合物滴加到1M碳酸氢钾水溶液(1.1g/9mL)中,搅拌0.5小时,将反应溶剂用乙酸乙酯(65mL)稀释,用1M盐酸(20mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)、饱和食盐水(20mL)依次洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩。将残渣进行硅胶柱层析(己烷/乙酸乙酯=1/2),得到标题化合物301mg(3工序总收率80%)。

[0794] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.59–1.68 (m, 1H), 2.01–2.20 (m, 3H), 2.89 (d, $J=11.9\text{Hz}$, 2H), 3.05 (d, $J=11.9\text{Hz}$, 2H), 3.30 (br. s., 1H), 4.16 (m, 1H), 4.92 (d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 5.07 (d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 5.24 (s, 2H), 7.32–7.46 (m, 10H); MS m/z 367 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0795] 实施例36

[0796] (2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸氰基甲酯

[0797] [化学式77]



[0799] 工序1

[0800] (2S,5R)-5-((苄氧基)((三氯甲氧基)羰基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(氰基甲基)酯或(2S,5R)-5-((苄氧基)(氯羰基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(氰基甲基)酯

[0801] 使(2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-氰基甲酯(实施例5, 403mg, 1.03mmol)溶解于脱水二氯甲烷(8mL)中,加入二异丙基乙胺(260mg),进行冰冷。在混合物中加入三光气(169mg),搅拌0.5小时,通过TLC确认向标题化合物的反应结束。将该化合物不经精制分离直接供给下一工序。

[0802] 工序2

[0803] (2S,5R)-5-((苄氧基)((三氯甲氧基)羰基)氨基)哌啶-2-羧酸氰基甲酯或(2S,5R)-5-((苄氧基)(氯羰基)氨基)哌啶-2-羧酸氰基甲酯的甲磺酸盐

[0804] 冰冷下在上述工序1的混合物中加入甲磺酸(0.65mL),搅拌5分钟,通过TLC确认向标题化合物的反应结束。将该化合物不经精制分离直接供给下一工序。

[0805] 工序3

[0806] (2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸氰基甲酯

[0807] 将上述工序2的混合物滴加到冰冷的1M碳酸氢钾水溶液(1.1g/9mL)中,搅拌0.5小时,加入乙酸乙酯(65mL)进行分层,将有机层用1M盐酸(20mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)、饱和食盐水(20mL)依次洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩。将残渣进行硅胶柱层析(己烷/乙酸乙酯=1/2),得到标题化合物228mg(3工序总收率70%)。

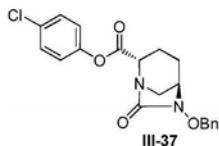
[0808] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.53 (m, 1H), 1.63–1.75 (m, 1H), 2.03–2.23 (m, 2H), 2.86 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 3.07–3.14 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 4.21 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 4.80 (m, 2H), 4.91 (d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 5.06 (d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 7.33–7.47 (m, 5H); MS m/z 316 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0809] 实施例37

[0810] (2S, 5R) -6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸4-氯苯基酯

[0811] [化学式78]

[0812]



[0813] 工序1

[0814] (2S, 5R) -5-((苄氧基)((三氯甲氧基)羰基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(4-氯苯基)酯或 (2S, 5R) -5-((苄氧基)(氯羰基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(4-氯苯基)酯

[0815] 使 (2S, 5R) -5-((苄氧基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(4-氯苯基)酯 (实施例6, 504mg, 1.09mmol) 溶解于脱水二氯甲烷 (8mL) 中, 加入二异丙基乙胺 (260mg), 进行冰冷。在混合物中加入三光气 (169mg), 搅拌0.5小时, 通过TLC确认向标题化合物的反应结束。将该化合物不经精制分离直接供给下一工序。

[0816] 工序2

[0817] (2S, 5R) -5-((苄氧基)((三氯甲氧基)羰基)氨基)哌啶-2-羧酸4-氯苯基酯或 (2S, 5R) -5-((苄氧基)(氯羰基)氨基)哌啶-2-羧酸4-氯苯基酯的甲磺酸盐

[0818] 冰冷下在上述工序1的混合物中加入甲磺酸 (0.65mL), 搅拌5分钟, 通过TLC确认向标题化合物的反应结束。将该化合物不经精制分离直接供给下一工序。

[0819] 工序3

[0820] (2S, 5R) -6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸4-氯苯基酯

[0821] 将上述工序2的混合物滴加到冰冷的1M碳酸氢钾水溶液 (1.1g/9mL) 中, 搅拌0.5小时, 加入乙酸乙酯 (65mL) 进行分层, 将有机层用1M盐酸 (20mL)、饱和碳酸氢钠水溶液 (20mL)、饱和食盐水 (20mL) 依次洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩。将残渣进行硅胶柱层析 (己烷/乙酸乙酯=3/1), 得到标题化合物207mg (3工序总收率49%)。

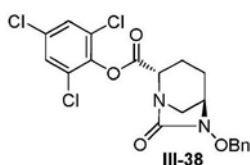
[0822] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.67–1.80 (m, 1H), 2.06–2.28 (m, 3H), 3.05 (d, $J=11.9\text{Hz}$, 1H), 3.16 (dt, $J=11.9\&3.1\text{Hz}$, 1H), 3.37 (m, 1H), 4.36 (dd, $J=7.2\&1.9\text{Hz}$, 1H), 4.93 (d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 5.08 (d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.31–7.49 (m, 7H); MS m/z 387 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0823] 实施例38

[0824] (2S, 5R) -6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸2,4,6-三氯苯基酯

[0825] [化学式79]

[0826]



[0827] 工序1

[0828] (2S,5R)-5-((苄氧基)((三氯甲氧基)羰基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(2,4,6-三氯苯基)酯或(2S,5R)-5-((苄氧基)(氯羰基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(2,4,6-三氯苯基)酯

[0829] 使(2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(2,4,6-三氯苯基)酯(实施例7,530mg,1.00mmol)溶解于脱水二氯甲烷(8mL)中,加入二异丙基乙胺(260mg),进行冰冷。在混合物中加入三光气(169mg),搅拌0.5小时,通过TLC确认向标题化合物的反应结束。将该化合物不经精制分离直接供给下一工序。

[0830] 工序2

[0831] (2S,5R)-5-((苄氧基)((三氯甲氧基)羰基)氨基)哌啶-2-羧酸2,4,6-三氯苯基酯或(2S,5R)-5-((苄氧基)(氯羰基)氨基)哌啶-2-羧酸2,4,6-三氯苯基酯的甲磺酸盐

[0832] 冰冷下在上述工序1的混合物中加入甲磺酸(0.65mL),搅拌5分钟,通过TLC确认向标题化合物的反应结束。将该化合物不经精制分离直接供给下一工序。

[0833] 工序3

[0834] (2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸2,4,6-三氯苯基酯

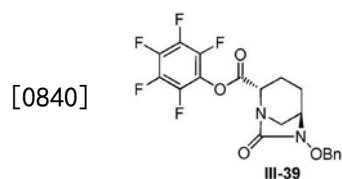
[0835] 将上述工序2的混合物滴加到冰冷的1M碳酸氢钾水溶液(1.1g/9mL)中,搅拌0.5小时,加入乙酸乙酯(65mL)进行分层,将有机层用1M盐酸(20mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)、饱和食盐水(20mL)依次洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩。将残渣进行硅胶柱层析(己烷/乙酸乙酯=5/1),得到标题化合物207mg(3工序总收率45%)。

[0836] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.67-1.81(m,1H),2.07-2.19(m,1H),2.25-2.35(m,2H),3.19(m,1H),3.34(m,1H),4.50(t, $J=4.7\text{Hz}$,1H),4.93(d, $J=11.4\text{Hz}$,1H),5.09(d, $J=11.4\text{Hz}$,1H),7.32-7.52(m,7H); MS m/z 455 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0837] 实施例39

[0838] (2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸2,3,4,5,6-五氟苯基酯

[0839] [化学式80]



[0841] 工序1

[0842] (2S,5R)-5-((苄氧基)((三氯甲氧基)羰基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(2,3,4,5,6-五氟苯基)酯或(2S,5R)-5-((苄氧基)(氯羰基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(2,3,4,5,6-五氟苯基)酯

[0843] 使(2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(2,3,4,5,6-五氟苯基)酯(实施例8,524mg,1.00mmol)溶解于脱水二氯甲烷(8mL)中,加入二异丙基乙胺(260mg),进行冰冷。在混合物中加入三光气(169mg),搅拌0.5小时,通过TLC确认向标题化合物的反应结束。将该化合物不经精制分离直接供给下一工序。

[0844] 工序2

[0845] (2S,5R)-5-((苄氧基)((三氯甲氧基)羰基)氨基)哌啶-2-羧酸2,3,4,5,6-五氟苯基酯或(2S,5R)-5-((苄氧基)(氯羰基)氨基)哌啶-2-羧酸2,3,4,5,6-五氟苯基酯的甲磺酸盐

[0846] 冰冷下在上述工序1的混合物中加入甲磺酸(0.65mL),搅拌5分钟,通过TLC确认向标题化合物的反应结束。将该化合物不经精制分离直接供给下一工序。

[0847] 工序3

[0848] (2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸2,3,4,5,6-五氟苯基酯

[0849] 将上述工序2的混合物滴加到冰冷的1M碳酸氢钾水溶液(1.1g/9mL)中,搅拌0.5小时。在混合物中加入乙酸乙酯(65mL)进行分层,将有机层用1M盐酸(20mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)、饱和食盐水(20mL)依次洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩。将残渣进行硅胶柱层析(己烷/乙酸乙酯=6/1),得到标题化合物295mg(3工序总收率66%)。

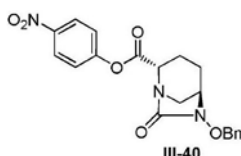
[0850] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.65-1.80 (m, 1H), 2.07-2.36 (m, 3H), 2.98 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 4.50 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 4.93 (d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 5.09 (d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 7.32-7.49 (m, 5H); MS m/z 443 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0851] 实施例40

[0852] (2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸4-硝基苯基酯

[0853] [化学式81]

[0854]



[0855] 工序1

[0856] (2S,5R)-5-((苄氧基)((三氯甲氧基)羰基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(4-硝基苯基)酯或(2S,5R)-5-((苄氧基)(氯羰基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(4-硝基苯基)酯

[0857] 使(2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(4-硝基苯基)酯(实施例9,470mg, 1mmol)溶解于脱水二氯甲烷(8mL)中,加入二异丙基乙胺(260mg),进行冰冷。在混合物中加入三光气(169mg),搅拌0.5小时,通过TLC确认向标题化合物的反应结束。将该化合物不经精制分离直接供给下一工序。

[0858] 工序2

[0859] (2S,5R)-5-((苄氧基)((三氯甲氧基)羰基)氨基)哌啶-2-羧酸4-硝基苯基酯或(2S,5R)-5-((苄氧基)(氯羰基)氨基)哌啶-2-羧酸4-硝基苯基酯的甲磺酸盐

[0860] 冰冷下在上述工序1的混合物中加入甲磺酸(0.65mL),搅拌5分钟,通过TLC确认向标题化合物的反应结束。将该化合物不经精制分离直接供给下一工序。

[0861] 工序3

[0862] (2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸4-硝基苯基

酯

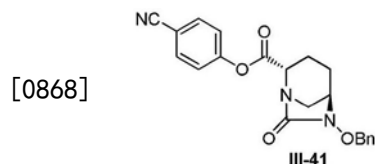
[0863] 将上述工序2的混合物滴加到冰冷的1M碳酸氢钾水溶液(1.1g/9mL)中,搅拌0.5小时,加入乙酸乙酯(65mL)进行分层,将有机层用1M盐酸(20mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)、饱和食盐水(20mL)依次洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩。将残渣中的固体用乙酸乙酯/己烷(1/1)洗涤,干燥,得到标题化合物211mg(3工序总收率53%)。

[0864] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.69–1.81 (m, 1H), 2.09–2.32 (m, 3H), 3.04 (d, $J=11.9\text{Hz}$, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 4.41 (dd, $J=7.5\&1.9\text{Hz}$, 1H), 4.94 (d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 5.09 (d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 7.28–7.34 (m, 2H), 7.35–7.53 (m, 5H), 8.25–8.38 (m, 2H); MS m/z 398 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0865] 实施例41

[0866] (2S, 5R) -6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸4-氰基苯基酯

[0867] [化学式82]



[0869] 工序1

[0870] (2S, 5R) -5-((苄氧基)((三氯甲氧基)羰基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(4-氰基苯基)酯或 (2S, 5R) -5-((苄氧基)(氯羰基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(4-氰基苯基)酯

[0871] 使(2S, 5R) -5-((苄氧基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(4-氰基苯基)酯(实施例10, 460mg, 1.02mmol)溶解于脱水二氯甲烷(6mL),加入二异丙基乙胺(260mg),进行冰冷。在混合物中加入三光气(170mg),搅拌0.5小时,通过TLC确认向标题化合物的反应结束。将该化合物不经精制分离直接供给下一工序。

[0872] 工序2

[0873] (2S, 5R) -5-((苄氧基)((三氯甲氧基)羰基)氨基)哌啶-2-羧酸4-氰基苯基酯或(2S, 5R) -5-((苄氧基)(氯羰基)氨基)哌啶-2-羧酸4-氰基苯基酯的甲磺酸盐

[0874] 冰冷下在上述工序1的混合物中加入甲磺酸(0.65mL),搅拌5分钟,通过TLC确认向标题化合物的反应结束。将该化合物不经精制分离直接供给下一工序。

[0875] 工序3

[0876] (2S, 5R) -6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸4-氰基苯基酯

[0877] 将上述工序2的混合物滴加到冰冷的1M碳酸氢钾水溶液(1.1g/9mL)中,搅拌0.5小时,加入乙酸乙酯(65mL)进行分层,将有机层用1M盐酸(20mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)、饱和食盐水(20mL)依次洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩。将残渣进行硅胶柱层析(己烷/乙酸乙酯=2/1),得到标题化合物73mg(3工序总收率19%)。

[0878] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.67–1.82 (m, 1H), 2.06–2.30 (m, 3H), 3.06 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.92 (m, 3H), 4.39 (dd, $J=7.2\&2.0\text{Hz}$, 1H), 4.93 (d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H),

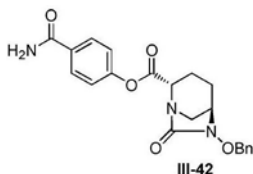
5.09 (d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 7.13–7.50 (m, 7H), 8.04–8.17 (m, 2H); MS m/z 378 $[M+H]^+$.

[0879] 实施例42

[0880] (2S, 5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸4-氨甲酰基苯基酯

[0881] [化学式83]

[0882]



[0883] 工序1

[0884] (2S, 5R)-5-((苄氧基)((三氯甲氧基)羰基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(4-氨甲酰基苯基)酯或 (2S, 5R)-5-((苄氧基)(氯羰基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(4-氨甲酰基苯基)酯

[0885] 使 (2S, 5R)-5-((苄氧基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(4-氨甲酰基苯基)酯 (实施例11, 739mg, 1.57mmol) 溶解于脱水二氯甲烷 (14mL), 进行冰冷。加入二异丙基乙胺 (407mg)、三光气 (275mg), 搅拌0.5小时, 通过TLC确认向标题化合物的反应结束。将该化合物不经精制分离直接供给下一工序。

[0886] 工序2

[0887] (2S, 5R)-5-((苄氧基)((三氯甲氧基)羰基)氨基)哌啶-2-羧酸4-氨甲酰基苯基酯或 (2S, 5R)-5-((苄氧基)(氯羰基)氨基)哌啶-2-羧酸4-氨甲酰基苯基酯的甲磺酸盐

[0888] 冰冷下在上述工序1的混合物中加入甲磺酸 (1.04mL), 搅拌15分钟, 通过TLC确认向标题化合物的反应结束。将该化合物不经精制分离直接供给下一工序。

[0889] 工序3

[0890] (2S, 5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸4-氨甲酰基苯基酯

[0891] 将上述工序2的混合物滴加到冰冷1M的碳酸氢钾水溶液 (1.76g/18mL) 中, 搅拌0.5小时后, 加入乙酸乙酯 (70mL) 进行分层后, 将有机层用10%柠檬酸 (20mL)、饱和碳酸氢钠水溶液 (20mL)、饱和食盐水 (20mL) 洗涤。将有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤后, 减压浓缩。将残渣进行硅胶柱层析 (己烷/乙酸乙酯=1/2-0/10), 得到标题化合物382mg (3工序总收率61%)。

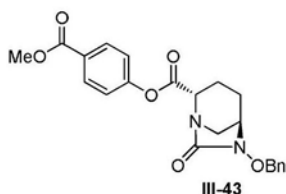
[0892] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.70–1.80 (m, 1H), 2.08–2.30 (m, 3H), 3.07 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 3.18–3.20 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 4.39 (dd, $J=7.1\&2.2\text{Hz}$, 1H), 4.93 (d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 5.08 (d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 5.50–6.30 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.35–7.53 (m, 5H), 7.86 (m, 2H); MS m/z 396 $[M+H]^+$.

[0893] 实施例43

[0894] (2S, 5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸4-甲氧基羰基苯基酯

[0895] [化学式84]

[0896]



[0897] 工序1

[0898] (2S,5R)-5-((苄氧基)((三氯甲氧基)羰基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(4-甲氧基羰基苯基)酯或(2S,5R)-5-((苄氧基)(氯羰基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(4-甲氧基羰基苯基)酯

[0899] 使(2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(4-甲氧基羰基苯基)酯(实施例12, 628mg, 1.30mmol)溶解于脱水二氯甲烷(8mL)中,加入二异丙基乙胺(260mg),进行冰冷。在混合物中加入三光气(169mg),搅拌0.5小时,通过TLC确认向标题化合物的反应结束。将该化合物不经精制分离直接供给下一工序。

[0900] 工序2

[0901] (2S,5R)-5-((苄氧基)((三氯甲氧基)羰基)氨基)哌啶-2-羧酸4-甲氧基羰基苯基酯或(2S,5R)-5-((苄氧基)(氯羰基)氨基)哌啶-2-羧酸4-甲氧基羰基苯基酯的甲磺酸盐

[0902] 冰冷下在上述工序1的混合物中加入甲磺酸(0.65mL),搅拌5分钟,通过TLC确认向标题化合物的反应结束。将该化合物不经精制分离直接供给下一工序。

[0903] 工序3

[0904] (2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸4-甲氧基羰基苯基酯

[0905] 将上述工序2的混合物滴加到冰冷的1M碳酸氢钾水溶液(1.1g/9mL)中,搅拌0.5小时,加入乙酸乙酯(65mL)进行分层,将有机层用1M盐酸(20mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)、饱和食盐水(20mL)依次洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩。将残渣中的固体用乙酸乙酯/己烷(1/1)洗涤,干燥,得到标题化合物180mg(3工序总收率34%)。

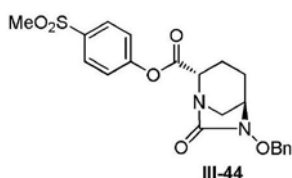
[0906] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.67–1.82 (m, 1H), 2.06–2.30 (m, 3H), 3.06 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.92 (m, 3H), 4.39 (dd, $J=7.2\&2.0\text{Hz}$, 1H), 4.93 (d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 5.09 (d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 7.13–7.50 (m, 7H), 8.04–8.17 (m, 2H); MS m/z 411 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0907] 实施例44

[0908] (2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸4-甲基磺酰基苯基酯

[0909] [化学式85]

[0910]



[0911] 工序1

[0912] (2S,5R)-5-((苄氧基)((三氯甲氧基)羰基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(4-甲基磺酰基苯基)酯或(2S,5R)-5-((苄氧基)(氯羰基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(4-甲基磺酰基苯基)酯

[0913] 使(2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(4-甲基磺酰基苯基)酯(实施例13, 493mg, 0.98mmol)溶解于脱水二氯甲烷(8mL)中,加入二异丙基乙胺(260mg),进行冰冷。在混合物中加入三光气(169mg),搅拌0.5小时,通过TLC确认向标题化合物的反应结束。将该化合物不经精制分离直接供给下一工序。

[0914] 工序2

[0915] (2S,5R)-5-((苄氧基)((三氯甲氧基)羰基)氨基)哌啶-2-羧酸4-甲基磺酰基苯基酯或(2S,5R)-5-((苄氧基)(氯羰基)氨基)哌啶-2-羧酸4-甲基磺酰基苯基酯的甲磺酸盐

[0916] 冰冷下在上述工序1的混合物中加入甲磺酸(0.65mL),搅拌5分钟,通过TLC确认向标题化合物的反应结束。将该化合物不经精制分离直接供给下一工序。

[0917] 工序3

[0918] (2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸4-甲基磺酰基苯基酯

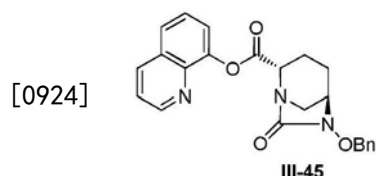
[0919] 将上述工序2的混合物滴加到冰冷的1M碳酸氢钾水溶液(1.1g/9mL)中,搅拌0.5h,加入乙酸乙酯(65mL)进行分层,将有机层用1M盐酸(20mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)、饱和食盐水(20mL)依次洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩。将残渣中的固体用己烷/乙酸乙酯(1/1)洗涤,过滤取出,干燥,得到标题化合物239mg(3工序总收率57%)。

[0920] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.69-1.81(m, 1H), 2.07-2.34(m, 3H), 2.99-3.11(m, 4H), 3.13-3.23(m, 1H), 3.39(m, 1H), 4.41(d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 4.94(d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 5.09(d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 7.29-7.58(m, 7H), 7.94-8.11(m, 2H); MS m/z 431 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0921] 实施例45

[0922] (2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸喹啉-8-基酯

[0923] [化学式86]



[0925] 工序1

[0926] (2S,5R)-5-((苄氧基)((三氯甲氧基)羰基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(喹啉-8-基)酯或(2S,5R)-5-((苄氧基)(氯羰基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(喹啉-8-基)酯

[0927] 使(2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(喹啉-8-基)酯(实施例15, 488mg, 1.02mmol)溶解于脱水二氯甲烷(8mL)中,加入二异丙基乙胺(260mg),进行冰冷。在混合物中加入三光气(169mg),搅拌0.5小时,通过TLC确认向标题化合物的反应结束。将该化合物不经精制分离直接供给下一工序。

[0928] 工序2

[0929] (2S,5R)-5-((苄氧基)((三氯甲氧基)羰基)氨基)哌啶-2-羧酸喹啉-8-基酯或(2S,5R)-5-((苄氧基)(氯羰基)氨基)哌啶-2-羧酸喹啉-8-基酯的甲磺酸盐

[0930] 冰冷下在上述工序1的混合物中加入甲磺酸(0.65mL),搅拌5分钟,通过TLC确认向标题化合物的反应结束。将该化合物不经精制分离直接供给下一工序。

[0931] 工序3

[0932] (2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸喹啉-8-基酯

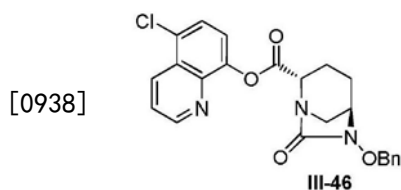
[0933] 将上述工序2的混合物滴加到冰冷的1M碳酸氢钾水溶液(1.1g/9mL)中,搅拌0.5小时,加入乙酸乙酯(65mL)进行分层,将有机层用1M盐酸(20mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)、饱和食盐水(20mL)依次洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩。将残渣进行硅胶柱层析(己烷/乙酸乙酯=1/1),得到标题化合物265mg(3工序总收率64%)。

[0934] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.87-2.02 (m, 1H), 2.07-2.21 (m, 1H), 2.24-2.39 (m, 1H), 2.45 (dd, $J = 15.3\&6.8\text{Hz}$, 1H), 3.20 (br d, $J = 12.0\text{Hz}$, 1H), 3.44 (br s., 1H), 3.83 (d, $J = 12.0\text{Hz}$, 1H), 4.58 (d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 4.96 (d, $J = 11.3\text{Hz}$, 1H), 5.11 (d, $J = 11.3\text{Hz}$, 1H), 7.29-7.57 (m, 8H), 7.72 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.80 (m, 1H); MS m/z 404 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0935] 实施例46

[0936] (2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸5-氯喹啉-8-基酯

[0937] [化学式87]



[0939] 工序1

[0940] (2S,5R)-5-((苄氧基)((三氯甲氧基)羰基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(5-氯喹啉-8-基)酯或(2S,5R)-5-((苄氧基)(氯羰基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(5-氯喹啉-8-基)酯

[0941] 使(2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(5-氯喹啉-8-基)酯(实施例16, 586mg, 1.14mmol)溶解于脱水二氯甲烷(8mL)中,加入二异丙基乙胺(260mg),进行冰冷。在混合物中加入三光气(169mg),搅拌0.5小时,通过TLC确认向标题化合物的反应结束。将该化合物不经精制分离直接供给下一工序。

[0942] 工序2

[0943] (2S,5R)-5-((苄氧基)((三氯甲氧基)羰基)氨基)哌啶-2-羧酸5-氯喹啉-8-基酯或(2S,5R)-5-((苄氧基)(氯羰基)氨基)哌啶-2-羧酸5-氯喹啉-8-基酯的甲磺酸盐

[0944] 冰冷下在上述工序1的混合物中加入甲磺酸(0.65mL),搅拌5分钟,通过TLC确认向标题化合物的反应结束。将该化合物不经精制分离直接供给下一工序。

[0945] 工序3

[0946] (2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸5-氯喹啉-8-基酯

[0947] 将上述工序2的混合物滴加到冰冷的1M碳酸氢钾水溶液(1.1g/9mL)中,搅拌0.5小时,加入乙酸乙酯(65mL)进行分层,将有机层用1M盐酸(20mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)、饱和食盐水(20mL)依次洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩。将残渣的固体用少量的乙酸乙酯洗涤,得到标题化合物178mg(3工序总收率36%)。

[0948] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.84-1.99 (m, 1H), 2.09-2.21 (m, 1H), 2.24-2.48 (m, 2H),

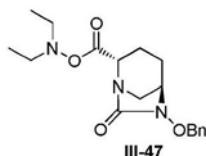
3.20 (m, 1H), 3.42 (br. s., 1H), 3.75 (d, J=12.0Hz, 1H), 4.57 (d, J=7.7Hz, 1H), 4.96 (d, J=11.4Hz, 1H), 5.12 (d, J=11.4Hz, 1H), 7.33-7.58 (m, 7H), 7.62 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.57 (dd, J=8.6&1.6Hz, 1H) 8.86 (dd, J=4.2&1.6Hz, 1H); MS m/z 438 [M+H]⁺

[0949] 实施例47

[0950] (2S, 5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸二乙基氨基酯

[0951] [化学式88]

[0952]



[0953] 工序1

[0954] (2S, 5R)-5-((苄氧基)((三氯甲氧基)羰基)氨基)-2-(((二乙基氨基)氧)羰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯或 (2S, 5R)-5-((苄氧基)(氯羰基)氨基)-2-(((二乙基氨基)氧)羰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0955] 使 (2S, 5R)-5-((苄氧基)氨基)-2-(((二乙基氨基)氧)羰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (实施例18, 424mg, 1.00mmol) 溶解于脱水二氯甲烷 (8mL) 中, 加入二异丙基乙胺 (260mg), 进行冰冷。在混合物中加入三光气 (169mg), 搅拌0.5小时, 通过TLC确认向标题化合物的反应结束。将该化合物不经精制分离直接供给下一工序。

[0956] 工序2

[0957] (2S, 5R)-5-((苄氧基)((三氯甲氧基)羰基)氨基)-2-(((二乙基氨基)氧)羰基)哌啶或 (2S, 5R)-5-((苄氧基)(氯羰基)氨基)-2-(((二乙基氨基)氧)羰基)哌啶的甲磺酸盐

[0958] 冰冷下在上述工序1的混合物中加入甲磺酸 (0.65mL), 搅拌5分钟, 通过TLC确认向标题化合物的反应结束。将该化合物不经精制分离直接供给下一工序。

[0959] 工序3

[0960] (2S, 5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸二乙基氨基酯

[0961] 将上述工序2的混合物滴加到冰冷的1M碳酸氢钾水溶液 (1.1g/9mL) 中, 搅拌0.5小时, 加入乙酸乙酯 (65mL) 进行分层, 将有机层用1M盐酸 (20mL)、饱和碳酸氢钠水溶液 (20mL)、饱和食盐水 (20mL) 依次洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩。将残渣进行硅胶柱层析 (己烷/乙酸乙酯=2/1), 得到标题化合物203mg (3工序总收率58%)。

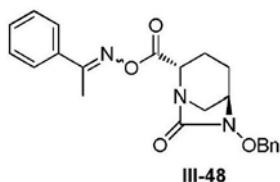
[0962] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.05-1.18 (m, 6H), 1.64-1.80 (m, 1H), 1.97-2.19 (m, 3H), 2.88-2.99 (m, 4H), 3.04 (s, 2H), 3.30 (br. s., 1H), 4.13 (m, 1H), 4.90 (d, J=11.4Hz, 1H), 5.05 (d, J=11.4Hz, 1H), 7.29-7.48 (m, 5H); MS m/z 348 [M+H]⁺.

[0963] 实施例48

[0964] (2S, 5R)-6-(苄氧基)-2-(((1-苯基亚乙基)氨基)氧)羰基)-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-7-酮

[0965] [化学式89]

[0966]



[0967] 工序1

[0968] (2S,5R)-5-((苄氧基)((三氯甲氧基)羰基)氨基)-2-((((1-苯基亚乙基)氨基)氧)羰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯或(2S,5R)-5-((苄氧基)(氯羰基)氨基)-2-((((1-苯基亚乙基)氨基)氧)羰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0969] 使(2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)-2-((((1-苯基亚乙基)氨基)氧)羰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(实施例19, 1.434g, 3.067mmol)溶解于脱水二氯甲烷(32mL),加入二异丙基乙胺(792mg),进行冰冷。在混合物中加入三光气(518mg),搅拌15分钟,通过TLC确认向标题化合物的反应结束。将该化合物不经精制分离直接供给下一工序。

[0970] 工序2

[0971] ((3R,6S)-6-((((1-苯基亚乙基)氨基)氧)羰基)哌啶-3-基)氨基甲酸三氯甲基苄氧基酯或(苄氧基)((3R,6S)-6-((((1-苯基亚乙基)氨基)氧)羰基)哌啶-3-基)氨基甲酰氯的甲磺酸盐

[0972] 冰冷下在上述工序1的混合物中加入甲磺酸(2.95g),搅拌30分钟,通过TLC确认向标题化合物的反应结束。将该化合物不经精制分离直接供给下一工序。

[0973] 工序3

[0974] (2S,5R)-6-(苄氧基)-2-((((1-苯基亚乙基)氨基)氧)羰基)-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-7-酮

[0975] 将上述工序2的混合物滴加到冰冷的1M碳酸氢钾水溶液(33mL)中,搅拌1小时,将反应溶剂用乙酸乙酯(100mL)稀释,用0.1M盐酸(100mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(100mL)、饱和食盐水(100mL)依次洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,将溶剂减压馏去。将残渣进行硅胶柱层析(己烷/乙酸乙酯=1/1),得到标题化合物66mg(3工序总收率6%)。

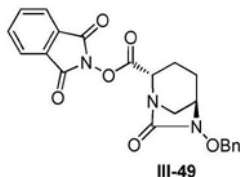
[0976] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.81 (m, 1H), 2.03–2.22 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 3.09 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 3.25 (br. s., 1H), 4.33 (m, 1H), 4.93 (d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 5.08 (d, $J=11.5\text{Hz}$, 1H), 7.32–7.49 (m, 8H), 7.75 (m, 2H); MS m/z 394 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0977] 实施例49

[0978] (2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基酯

[0979] [化学式90]

[0980]



[0981] 工序1

[0982] (2S,5R)-5-((苄氧基)((三氯甲氧基)羰基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)酯或(2S,5R)-5-((苄氧基)(氯羰基)氨基)哌

啉-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)酯

[0983] 使(2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)哌啉-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)酯(实施例20,495mg,1mmol)溶解于脱水二氯甲烷(8mL)中,加入二异丙基乙胺(260mg),进行冰冷。在混合物中加入三光气(169mg),搅拌0.5小时,通过TLC确认向标题化合物的反应结束。将该化合物不经精制分离直接供给下一工序。

[0984] 工序2

[0985] (2S,5R)-5-((苄氧基)((三氯甲氧基)羰基)氨基)哌啉-2-羧酸1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基酯或(2S,5R)-5-((苄氧基)(氯羰基)氨基)哌啉-2-羧酸1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基酯的甲磺酸盐

[0986] 冰冷下在上述工序1的混合物中加入甲磺酸(0.65mL),搅拌5分钟,通过TLC确认向标题化合物的反应结束。将该化合物不经精制分离直接供给下一工序。

[0987] 工序3

[0988] (2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基酯

[0989] 将上述工序2的混合物滴加到冰冷的1M碳酸氢钾水溶液(1.1g/9mL)中,搅拌0.5小时,加入乙酸乙酯(65mL)进行分层,将有机层用1M盐酸(20mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)、饱和食盐水(20mL)依次洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩。将残渣进行硅胶柱层析(己烷/乙酸乙酯=1/1),得到标题化合物374mg(3工序总收率89%)。

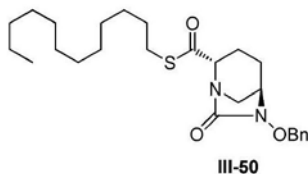
[0990] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.75-1.79(m, 1H), 2.09-2.29(m, 3H), 3.20(m, 2H), 3.38(br.s., 1H), 4.54(d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 5.00(d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 5.08(d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 7.34-7.46(m, 5H), 7.77-7.85(m, 2H), 7.85-7.93(m, 2H); MS m/z 422 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0991] 实施例50

[0992] (2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-硫代羧酸S-十二烷基酯

[0993] [化学式91]

[0994]



[0995] 工序1

[0996] (2S,5R)-5-((苄氧基)((三氯甲氧基)羰基)氨基)-2-((十二烷基硫基)羰基)哌啉-1-羧酸叔丁酯或(2S,5R)-5-((苄氧基)(氯羰基)氨基)-2-((十二烷基硫基)羰基)哌啉-1-羧酸叔丁酯

[0997] 使(2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)-2-((十二烷基硫基)羰基)哌啉-1-羧酸叔丁酯(实施例23,104mg,0.194mmol)溶解于脱水二氯甲烷(8mL)中,加入二异丙基乙胺(50.2mg),进行冰冷。在混合物中加入三光气(33mg),搅拌40分钟,通过TLC确认向标题化合物的反应结束。将该化合物不经精制分离直接供给下一工序。

[0998] 工序2

[0999] (2S,5R)-5-((苄氧基)((三氯甲氧基)羰基)氨基)-2-((十二烷基硫基)羰基)哌啉

或 (2S,5R)-5-((苄氧基)(氯羰基)氨基)-2-((十二烷基硫基)羰基)哌啶的甲磺酸盐

[1000] 冰冷下在上述工序1的混合物中加入甲磺酸(186mg),搅拌20分钟,通过TLC确认向标题化合物的反应结束。将该化合物不经精制分离直接供给下一工序。

[1001] 工序3

[1002] (2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-硫代羧酸S-十二烷基酯

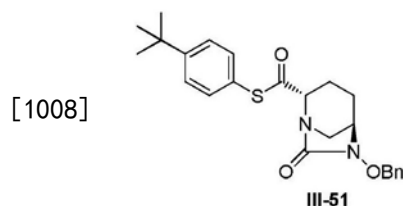
[1003] 将上述工序2的混合物滴加到冰冷的1M碳酸氢钾水溶液(2mL)中,搅拌0.7小时,将反应溶剂用乙酸乙酯(100mL)稀释,用0.1M盐酸(100mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(100mL)、饱和食盐水(100mL)依次洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,将溶剂减压馏去。将残渣进行硅胶柱层析(己烷/乙酸乙酯=1/1),得到油状的标题化合物33.4mg(3工序总收率37%)。

[1004] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.82-0.97 (m, 5H), 1.21-1.33 (m, 15H), 1.50-1.62 (m, 4H), 2.00 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 2.79 (d, $J=11.9\text{Hz}$, 1H), 2.88 (m, 2H), 3.07 (d, $J=11.9\text{Hz}$, 1H), 3.29 (br. s., 1H), 4.06 (m, 1H), 4.91 (d, $J=11.5\text{Hz}$, 1H), 5.05 (d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 7.33-7.44 (m, 5H); MS m/z 461 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1005] 实施例51

[1006] (2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-硫代羧酸S-(4-叔丁基苯基)酯

[1007] [化学式92]



[1009] 工序1

[1010] (2S,5R)-5-((苄氧基)((三氯甲氧基)羰基)氨基)-2-(((4-叔丁基苯基)硫代)羰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯或 (2S,5R)-5-((苄氧基)(氯羰基)氨基)-2-(((4-叔丁基苯基)硫代)羰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[1011] 使 (2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)-2-(((4-叔丁基苯基)硫代)羰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(实施例24, 194mg, 0.389mmol) 溶解于脱水二氯甲烷(8mL)中,加入二异丙基乙胺(100mg),进行冰冷。在混合物中加入三光气(65.8mg),搅拌45分钟,通过TLC确认向标题化合物的反应结束。将该化合物不经精制分离直接供给下一工序。

[1012] 工序2

[1013] (2S,5R)-5-((苄氧基)((三氯甲氧基)羰基)氨基)-2-(((4-叔丁基苯基)硫代)羰基)哌啶或 (2S,5R)-5-((苄氧基)(氯羰基)氨基)-2-(((4-叔丁基苯基)硫代)羰基)哌啶的甲磺酸盐

[1014] 冰冷下在上述工序1的混合物中加入甲磺酸(373mg),搅拌30分钟,通过TLC确认向标题化合物的反应结束。将该化合物不经精制分离直接供给下一工序。

[1015] 工序3

[1016] (2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-硫代羧酸S-(4-叔丁基苯基)酯

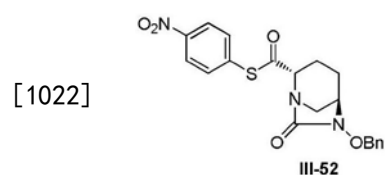
[1017] 将上述工序2的混合物滴加到1M碳酸氢钾水溶液(4.2mL)中,搅拌1小时,将反应溶剂用乙酸乙酯(100mL)稀释,用0.1M盐酸(100mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(100mL)、饱和食盐水(100mL)依次洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩。将残渣中的固体用己烷/乙酸乙酯(3/1,8mL)、己烷(2×8mL)洗涤,真空干燥,得到标题化合物68mg(3工序总收率41%)。

[1018] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.32 (s, 9H), 1.54 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 2.18–2.28 (m, 1H), 2.90 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 3.17 (d, $J=11.7\text{Hz}$, 1H), 3.32 (br. s., 1H), 4.21 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 4.93 (d, $J=11.5\text{Hz}$, 1H), 5.07 (d, $J=11.5\text{Hz}$, 1H), 7.31–7.46 (m, 9H); MS m/z 425 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1019] 实施例52

[1020] (2S, 5R) -6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-硫代羧酸S-(4-硝基苯基)酯

[1021] [化学式93]



[1023] 工序1

[1024] (2S, 5R) -5-((苄氧基)((三氯甲氧基)羰基)氨基)-2-(((4-硝基苯基)硫代)羰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯或 (2S, 5R) -5-((苄氧基)(氯羰基)氨基)-2-(((4-硝基苯基)硫代)羰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[1025] 使(2S, 5R) -5-((苄氧基)氨基)-2-(((4-硝基苯基)硫代)羰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(实施例25, 371mg, 0.76mmol)溶解于脱水二氯甲烷(8mL)中,加入二异丙基乙胺(196mg),进行冰冷。在混合物中加入三光气(128mg),搅拌20分钟,通过TLC确认向标题化合物的反应结束。将该化合物不经精制分离直接供给下一工序。

[1026] 工序2

[1027] (2S, 5R) -5-((苄氧基)((三氯甲氧基)羰基)氨基)-2-(((4-硝基苯基)硫代)羰基)哌啶或(2S, 5R) -5-((苄氧基)(氯羰基)氨基)-2-(((4-硝基苯基)硫代)羰基)哌啶的甲磺酸盐

[1028] 冰冷下在上述工序1的混合物中加入甲磺酸(730mg),搅拌25分钟,通过TLC确认向标题化合物的反应结束。将该化合物不经精制分离直接供给下一工序。

[1029] 工序3

[1030] (2S, 5R) -6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-硫代羧酸S-(4-硝基苯基)酯

[1031] 将上述工序2的混合物滴加到1M碳酸氢钾水溶液(8mL)中,搅拌2小时,将反应溶剂用乙酸乙酯(100mL)稀释,用0.1M盐酸(100mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(100mL)、饱和食盐水(100mL)依次洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩。将残渣进行硅胶柱层析(己烷/乙酸乙酯=1/1),将残渣中的固体用己烷/乙酸乙酯(5/1, 2×6mL)洗涤,真空干燥,得到黄色结晶性粉末的标题化合物 87.3mg(3工序总收率28%)。

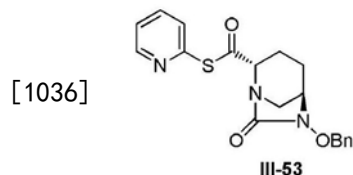
[1032] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.58 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 2.19–2.34 (m, 1H), 2.87 (d, $J=$

11.9Hz, 1H), 3.23 (d, J=11.9Hz, 1H), 3.36-3.48 (br. s., 1H), 4.25 (d, J=6.4Hz, 1H), 4.95 (d, J=11.4Hz, 1H), 5.09 (d, J=11.5Hz, 1H), 7.37-7.49 (m, 5H), 7.65 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.24 (d, J=8.8Hz, 2H); MS m/z 414 [M+H]⁺.

[1033] 实施例53

[1034] (2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-硫代羧酸S-(吡啶-2-基)酯

[1035] [化学式94]



[1037] 工序1

[1038] (2S,5R)-5-((苄氧基)((三氯甲氧基)羰基)氨基)-2-(((吡啶-2-基)硫代)羰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯或 (2S,5R)-5-((苄氧基)(氯羰基)氨基)-2-(((吡啶-2-基)硫代)羰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[1039] 使 (2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)-2-(((吡啶-2-基)硫代)羰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (实施例26, 886mg, 2.0mmol) 溶解于脱水二氯甲烷 (16mL), 加入二异丙基乙胺 (516mg), 进行冰冷。在混合物中加入三光气 (338mg), 搅拌15分钟, 通过TLC确认向标题化合物的反应结束。将该化合物不经精制分离直接供给下一工序。

[1040] 工序2

[1041] (2S,5R)-5-((苄氧基)((三氯甲氧基)羰基)氨基)-2-(((吡啶-2-基)硫代)羰基)哌啶或 (2S,5R)-5-((苄氧基)(氯羰基)氨基)-2-(((吡啶-2-基)硫代)羰基)哌啶的甲磺酸盐

[1042] 冰冷下在上述工序1的混合物中加入甲磺酸 (1922mg), 搅拌30分钟, 通过TLC确认向标题化合物的反应结束。将该化合物不经精制分离直接供给下一工序。

[1043] 工序3

[1044] (2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-硫代羧酸S-(吡啶-2-基)酯

[1045] 将上述工序2的混合物滴加到冰冷的1M碳酸氢钾水溶液 (16mL) 中, 搅拌1小时, 将反应溶剂用乙酸乙酯 (100mL) 稀释, 用0.1M盐酸 (100mL)、饱和碳酸氢钠水溶液 (100mL)、饱和食盐水 (100mL) 依次洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 将溶剂减压馏去。将残渣进行硅胶柱层析 (己烷 / 乙酸乙酯 = 1/1), 得到标题化合物84mg (3工序总收率11%)。

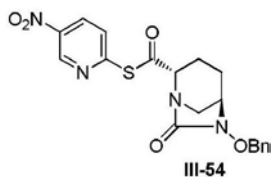
[1046] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.56 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 2.18-2.28 (m, 1H), 2.94 (d, J=12.0Hz, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.34 (br. s., 1H), 4.21 (m, 1H), 4.92 (d, J=11.5Hz, 1H), 5.07 (d, J=11.5Hz, 1H), 7.30-7.46 (m, 6H), 7.50 (m, 1H), 7.56 (td, J=7.9&0.9Hz, 1H), 8.66 (m, 1H); MS m/z 370 [M+H]⁺.

[1047] 实施例54

[1048] (2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-硫代羧酸S-(5-硝基吡啶-2-基)酯

[1049] [化学式95]

[1050]



[1051] 工序1

[1052] (2S,5R)-5-((苄氧基)((三氯甲氧基)羰基)氨基)-2-(((5-硝基吡啶-2-基)硫代)羰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯或(2S,5R)-5-((苄氧基)(氯羰基)氨基)-2-(((5-硝基吡啶-2-基)硫代)羰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[1053] 使(2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)-2-(((5-硝基吡啶-2-基)硫代)羰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(实施例27, 2.31g, 4.72mmol)溶解于脱水二氯甲烷(32mL),加入二异丙基乙胺(1.22g),进行冰冷。在混合物中加入三光气(803mg),搅拌15分钟,通过TLC确认向标题化合物的反应结束。将该化合物不经精制分离直接供给下一工序。

[1054] 工序2

[1055] (2S,5R)-5-((苄氧基)((三氯甲氧基)羰基)氨基)-2-(((5-硝基吡啶-2-基)硫代)羰基)哌啶或(2S,5R)-5-((苄氧基)(氯羰基)氨基)-2-(((5-硝基吡啶-2-基)硫代)羰基)哌啶的甲磺酸盐

[1056] 冰冷下在上述工序1的混合物中加入甲磺酸(4.53g),搅拌30分钟,通过TLC确认向标题化合物的反应结束。将该化合物不经精制分离直接供给下一工序。

[1057] 工序3

[1058] (2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-硫代羧酸S-(5-硝基吡啶-2-基)酯

[1059] 将上述工序2的混合物滴加到冰冷的1M碳酸氢钾水溶液(52mL)中,搅拌1小时,将反应溶剂用乙酸乙酯(300mL)稀释,用0.1M盐酸(300mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(300mL)、饱和食盐水(300mL)依次洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,将溶剂减压馏去。将残渣进行硅胶柱层析(己烷/乙酸乙酯=1/1),得到标题化合物34.8mg(3工序总收率2%)。

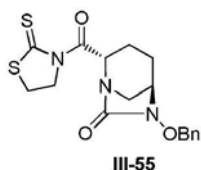
[1060] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.50-1.69(m, 1H), 2.00-2.12(m, 2H), 2.19-2.31(m, 1H), 2.87(d, $J=11.9\text{Hz}$, 1H), 3.22(d, $J=11.9\text{Hz}$, 1H), 3.36-3.40(m, 1H), 4.27(d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 4.93(d, $J=11.5\text{Hz}$, 1H), 5.07(d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 7.36-7.47(m, 5H), 7.86(dd, $J=8.7, 0.6\text{Hz}$, 1H), 8.50(dd, $J=8.6\&2.8\text{Hz}$, 1H), 9.41(dd, $J=2.7\&0.6\text{Hz}$, 1H); MS m/z 415 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

[1061] 实施例55

[1062] (2S,5R)-6-(苄氧基)-2-[(2-硫代-1,3-噻唑烷-3-基)羰基]-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-7-酮

[1063] [化学式96]

[1064]



[1065] 工序1

[1066] (2S,5R)-5-((苄氧基)((三氯甲氧基)羰基)氨基)-2-((2-硫代-1,3-噻唑烷-3-基)羰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯或(2S,5R)-5-((苄氧基)(氯羰基)氨基)-2-((2-硫代-1,3-噻唑烷-3-基)羰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[1067] 使(2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)-2-((2-硫代-1,3-噻唑烷-3-基)羰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(实施例28, 444mg, 0.98mmol)溶解于脱水二氯甲烷(8mL)中,加入二异丙基乙胺(260mg),进行冰冷。在混合物中加入三光气(169mg),搅拌0.5小时,通过TLC确认向标题化合物的反应结束。将该化合物不经精制分离直接供给下一工序。

[1068] 工序2

[1069] (2S,5R)-5-((苄氧基)((三氯甲氧基)羰基)氨基)-2-((2-硫代-1,3-噻唑烷-3-基)羰基)哌啶或(2S,5R)-5-((苄氧基)(氯羰基)氨基)-2-((2-硫代-1,3-噻唑烷-3-基)羰基)哌啶的甲磺酸盐

[1070] 冰冷下在上述工序1的混合物中加入甲磺酸(0.65mL),搅拌5分钟,通过TLC确认向标题化合物的反应结束。将该化合物不经精制分离直接供给下一工序。

[1071] 工序3

[1072] (2S,5R)-6-(苄氧基)-2-[(2-硫代-1,3-噻唑烷-3-基)羰基]-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-7-酮

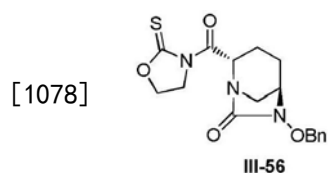
[1073] 将上述工序2的混合物滴加到冰冷的1M碳酸氢钾水溶液(1.1g/9mL)中,搅拌0.5小时,加入乙酸乙酯(65mL)进行分层,将有机层用1M盐酸(20mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)、饱和食盐水(20mL)依次洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩。将残渣进行硅胶柱层析(己烷/乙酸乙酯=1/1),得到标题化合物167mg(3工序总收率45%)。

[1074] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.72-1.88 (m, 1H), 2.00-2.18 (m, 3H), 3.19-3.41 (m, 5H), 4.56 (ddd, $J=11.7\&7.4\&5.4\text{Hz}$, 1H), 4.70 (ddd, $J=11.7\&9.1\&7.4\text{Hz}$, 1H), 4.90 (d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 5.03 (d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 5.30 (m, 1H), 7.31-7.49 (m, 5H); MS m/z 378 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1075] 实施例56

[1076] (2S,5R)-6-(苄氧基)-2-[(2-硫代-1,3-噻唑烷-3-基)羰基]-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-7-酮

[1077] [化学式97]



[1079] 工序1

[1080] (2S,5R)-5-((苄氧基)((三氯甲氧基)羰基)氨基)-2-((2-硫代-1,3-噻唑烷-3-基)羰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯或(2S,5R)-5-((苄氧基)(氯羰基)氨基)-2-((2-硫代-1,3-噻唑烷-3-基)羰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[1081] 使(2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)-2-((2-硫代-1,3-噻唑烷-3-基)羰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(实施例29, 330mg, 0.76mmol)溶解于脱水二氯甲烷(6mL)中,加入二异丙基乙胺(196mg),进行冰冷。在混合物中加入三光气(135mg),搅拌0.5小时,通过TLC确认向标题化

合物的反应结束。将该化合物不经精制分离直接供给下一工序。

[1082] 工序2

[1083] (2S,5R)-5-((苄氧基)((三氯甲氧基)羰基)氨基)-2-((2-硫代-1,3-噁唑烷-3-基)羰基)哌啶或 (2S,5R)-5-((苄氧基)(氯羰基)氨基)-2-((2-硫代-1,3-噁唑烷-3-基)羰基)哌啶的甲磺酸盐

[1084] 冰冷下在上述工序1的混合物中加入甲磺酸(0.50mL),搅拌5分钟,通过TLC确认向标题化合物的反应结束。将该化合物不经精制分离直接供给下一工序。

[1085] 工序3

[1086] (2S,5R)-6-(苄氧基)-2-[(2-硫代-1,3-噁唑烷-3-基)羰基]-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-7-酮

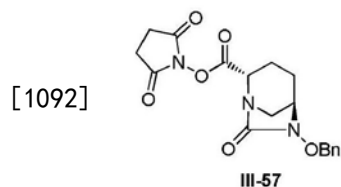
[1087] 将上述工序2的混合物滴加到冰冷的1M碳酸氢钾水溶液(0.83g/7mL)中,搅拌0.5小时,加入乙酸乙酯(65mL)进行分层,将有机层用1M盐酸(20mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)、饱和食盐水(20mL)依次洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩。将残渣进行硅胶柱层析(己烷/乙酸乙酯=1/1),得到标题化合物116mg(3工序总收率42%)。

[1088] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 1.72-1.88(m, 1H), 2.00-2.18(m, 3H), 3.19-3.41(m, 5H), 4.56(ddd, $J=11.7\&7.4\&5.4\text{Hz}$, 1H), 4.70(ddd, $J=11.7\&9.1\&7.4\text{Hz}$, 1H), 4.90(d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 5.03(d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 5.30(m, 1H), 7.31-7.49(m, 5H); MS m/z 362 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1089] 实施例57a

[1090] (2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯(III-57)

[1091] [化学式98]



[1093] 工序1

[1094] (2S,5R)-5-((苄氧基)((三氯甲氧基)羰基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)酯或 (2S,5R)-5-((苄氧基)(氯羰基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)酯

[1095] 使 (2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)酯(实施例30, 447mg, 1mmol)溶解于脱水二氯甲烷(8mL)中,加入二异丙基乙胺(259mg),进行冰冷。在混合物中加入三光气(169mg),搅拌1.5小时,通过TLC确认向标题化合物的反应结束。将该化合物不经精制分离直接供给下一工序。

[1096] 工序2

[1097] (2S,5R)-5-((苄氧基)((三氯甲氧基)羰基)氨基)哌啶-2-羧酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯或 (2S,5R)-5-((苄氧基)(氯羰基)氨基)哌啶-2-羧酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯的甲磺酸盐

[1098] 冰冷下在上述工序1的混合物中加入甲磺酸(961mg),搅拌5分钟,通过TLC确认向标题化合物的反应结束。将该化合物不经精制分离直接供给下一工序。

[1099] 工序3

[1100] (2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯

[1101] 在上述工序2的混合物中滴加二异丙基乙胺(1.43g),搅拌0.5小时,将反应溶剂减压浓缩。将残渣用乙酸乙酯(65mL)稀释,用1M盐酸(20mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)、饱和食盐水(20mL)依次洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩。将残渣中的固体用己烷/乙酸乙酯(1/1,2mL)、己烷/乙酸乙酯(2/1,2mL)、己烷(2mL)依次洗涤,真空干燥,得到无色结晶性粉末的标题化合物274mg(3工序总收率73%)。该化合物的仪器数据与参考例18的数据一致。

[1102] 实施例57b

[1103] (2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯(III-57)连续合成1

[1104] 使(2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-2-羧酸(参考例4,354mg,1mmol)溶解于脱水乙腈(8mL),加入二异丙基乙胺(194mg)和4-二甲氨基吡啶(12mg),进行冰冷。在混合物中加入双(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)碳酸酯(384mg),在室温下搅拌3小时。将反应液减压浓缩后的残渣用乙酸乙酯(65mL)稀释,用10%柠檬酸(20mL)洗涤后,用饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)搅拌15分钟。使有机层分层,用饱和食盐水(20mL)洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,使溶剂减压馏去,得到残渣436mg(工序收率98%)。使该残渣全部溶解于脱水二氯甲烷(8mL)中,加入二异丙基乙胺(259mg),进行冰冷。在混合物中加入三光气(169mg),搅拌1小时,接着,加入甲磺酸(961mg),搅拌5分钟。将混合物滴加到冰冷的1M碳酸氢钾水溶液(1.1g/9mL)中,搅拌0.5小时,加入乙酸乙酯(65mL)进行分层,将有机层用1M盐酸(20mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)、饱和食盐水(20mL)依次洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩。将残渣中的固体用己烷/乙酸乙酯(1/1,2mL)、己烷/乙酸乙酯(2/1,2mL)、己烷(2mL)依次洗涤,得到结晶的标题化合物260mg(总收率58%)。该化合物的仪器数据与参考例18的数据一致。

[1105] 实施例57c

[1106] (2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯(III-57)连续合成2

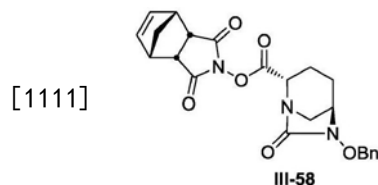
[1107] 使(2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-2-羧酸(参考例4,700mg,2mmol)溶解于脱水四氢呋喃(10mL)中,冷却至-20℃。在混合物中依次滴加氯甲酸异丁酯(300mg)和三乙胺(444mg),搅拌15分钟。在反应液中加入1-羟基吡咯烷-2,5-二酮(253mg),搅拌30分钟,在室温下进一步搅拌30分钟。将反应液用乙酸乙酯(35mL)稀释,用10%柠檬酸(10mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)、饱和食盐水(10mL)依次洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,将溶剂减压馏去,得到残渣985mg。将该残渣全部溶解于脱水氯仿(10mL)中,加入三乙胺(303mg),进行冰冷。在混合物中加入三光气(237mg),搅拌30分钟,加入甲醇(0.1mL),搅拌30分钟。接着,滴加甲磺酸(1.3mL)的二氯甲烷(4.0mL)溶液,进一步搅拌30分钟。将混合物滴加到冰冷的1M碳酸氢钾水溶液(2.4g/20mL)中,搅拌30分钟,加入氯仿(10mL)进行分层,将有机层用1M盐酸(10mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)、饱和食盐水(10mL)依次洗涤。将有机层用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩。在残渣中进行接种,在固体

中加入己烷/乙酸乙酯(1/2,3mL),搅拌,过滤,用己烷/乙酸乙酯(1/1,3mL)、己烷(3mL)依次洗涤,得到结晶的标题化合物556mg(总收率75%)。该化合物的仪器数据与参考例18的数据一致。

[1108] 实施例58a

[1109] (2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸(1R,2S,6R,7S)-3,5-二氧化-4-氮杂三环[5.2.1.0^{2,6}]癸-8-烯-4-基酯(III-58)

[1110] [化学式99]



[1112] 工序1

[1113] (2S,5R)-5-((苄氧基)((三氯甲氧基)羰基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-((1R,2S,6R,7S)-3,5-二氧化-4-氮杂三环[5.2.1.0^{2,6}]癸-8-烯-4-基)酯或(2S,5R)-5-((苄氧基)(氯羰基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-((1R,2S,6R,7S)-3,5-二氧化-4-氮杂三环[5.2.1.0^{2,6}]癸-8-烯-4-基)酯

[1114] 使(2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-((1R,2S,6R,7S)-3,5-二氧化-4-氮杂三环[5.2.1.0^{2,6}]癸-8-烯-4-基)酯(实施例31,512mg,1mmol)溶解于脱水二氯甲烷(8mL)中,加入二异丙基乙胺(260mg),进行冰冷。在混合物中加入三光气(169mg),搅拌0.5小时,通过TLC确认向标题化合物的反应结束(MS m/z 575[M+H]⁺)。将该化合物不经精制分离直接供给下一工序。

[1115] 工序2

[1116] (2S,5R)-5-((苄氧基)((三氯甲氧基)羰基)氨基)哌啶-2-羧酸(1R,2S,6R,7S)-3,5-二氧化-4-氮杂三环[5.2.1.0^{2,6}]癸-8-烯-4-基酯或(2S,5R)-5-((苄氧基)(氯羰基)氨基)哌啶-2-羧酸(1R,2S,6R,7S)-3,5-二氧化-4-氮杂三环[5.2.1.0^{2,6}]癸-8-烯-4-基酯的甲磺酸盐

[1117] 冰冷下在上述工序1的混合物中加入甲磺酸(0.65mL),搅拌5分钟,通过TLC确认向标题化合物的反应结束。将该化合物不经精制分离直接供给下一工序。

[1118] 工序3

[1119] (2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸(1R,2S,6R,7S)-3,5-二氧化-4-氮杂三环[5.2.1.0^{2,6}]癸-8-烯-4-基酯

[1120] 将上述工序2的混合物滴加到冰冷的1M碳酸氢钾水溶液(1.1g/9mL)中,搅拌0.5小时,加入乙酸乙酯(65mL)进行分层,将有机层用1M盐酸(20mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)、饱和食盐水(20mL)依次洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩。将残渣中的固体用乙酸乙酯/己烷(1:2)洗涤,干燥,得到无色结晶性粉末的标题化合物346mg(3工序总收率79%)。该化合物的仪器数据与参考例19的数据一致。

[1121] 实施例58b

[1122] (2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸(1R,2S,6R,7S)-3,5-二氧化-4-氮杂三环[5.2.1.0^{2,6}]癸-8-烯-4-基酯(III-58)连续合成1

[1123] 使 (2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-2-羧酸(参考例4,368mg, 1.05mmol)溶解于脱水二氯甲烷(4mL),加入(1R,2S,6R,7S)-4-羟基-4-氮杂三环[5.2.1.0^{2,6}]癸-8-烯-3,5-二酮(207mg),进行冰冷。在混合物中依次加入1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(221mg)、4-二甲氨基吡啶(13mg),在室温下搅拌一整夜。将反应液减压浓缩后的残渣用乙酸乙酯(30mL)稀释,用冰冷的10%柠檬酸(10mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)、饱和食盐水(10mL)依次洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤。将溶剂减压馏去所得到的残渣541mg全部溶解于脱水二氯甲烷(8mL)中,加入二异丙基乙胺(155mg),进行冰冷。在混合物中加入三光气(119mg),搅拌0.5小时,接着,加入甲磺酸(0.52mL),搅拌5分钟。将混合物滴加到冰冷的1M碳酸氢钾水溶液(801mg/9mL)中,搅拌0.5小时,加入乙酸乙酯(65mL)进行分层,将有机层用1M盐酸(20mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)、饱和食盐水(20mL)依次洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤。将溶剂减压浓缩后的残渣中的固体用己烷/乙酸乙酯(1/3)洗涤,过滤取出干燥,得到标题化合物346mg(总收率75%)。该化合物的仪器数据与参考例19的数据一致。

[1124] 实施例58c

[1125] (2S,5R)-6-((苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸(1R,2S,6R,7S)-3,5-二氧代-4-氮杂三环[5.2.1.0^{2,6}]癸-8-烯-4-基酯(III-58)连续合成2

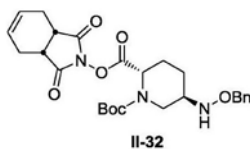
[1126] 使 (2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-2-羧酸(参考例4,14.0g, 41.09mmol)溶解于脱水四氢呋喃(200mL)中,冷却至-20℃左右。在混合物中滴加氯甲酸异丁酯(6.11g),接着,滴加三乙胺(8.86g),在相同温度下搅拌15分钟。接着,在反应液中加入(1R,2S,6R,7S)-4-羟基-4-氮杂三环[5.2.1.0^{2,6}]癸-8-烯-3,5-二酮(7.87g),在相同温度下搅拌30分钟,进一步在室温下搅拌30分钟。将反应液用乙酸乙酯(700mL)稀释,用冰冷的10%柠檬酸(200mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(200mL)、饱和食盐水(200mL)依次洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤。将溶剂减压馏去并再次用乙酸乙酯置换浓缩所得到的残渣25.1g(实质收率92%)全部溶解于脱水氯仿(180mL)中,加入三乙胺(5.5g),进行冰冷。在混合物中加入三光气(4.29g),搅拌30分钟,接着,加入甲醇(1mL),搅拌30分钟。在反应液中滴加甲磺酸(23.5mL)的二氯甲烷(30mL)溶液,进一步搅拌30分钟。将混合物滴加到冰冷的1M碳酸氢钾水溶液(43.5g/200mL)中,搅拌30分钟,加入氯仿(100mL)进行分层,将有机层用1M盐酸(200mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(200mL)、饱和食盐水(200mL)依次洗涤。将各水层用氯仿(100mL)依次逆提取。合并有机层用无水硫酸镁干燥,过滤。将溶剂减压浓缩所得到的残渣溶解于氯仿(70mL)中,加入己烷(100mL),搅拌30分钟,晶析,进一步加入己烷(100mL),搅拌1小时熟化。将结晶过滤取出干燥,得到标题化合物15.4g(含量100%,总收率88%)。该化合物的仪器数据与参考例19的数据一致。对本品的稳定性进行评价,在冷藏下稳定地保存了一个月。

[1127] 实施例59

[1128] (2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-((3aR,7aS)-1,3-二氧代-3a,4,7,7a-四氢-1H-异吲哚-2(3H)-基)酯(II-32)

[1129] [化学式100]

[1130]



[1131] 使 (2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-2-羧酸 (参考例4, 3.504g, 10mmol) 溶解于脱水四氢呋喃 (50mL) 中, 冷却至 -20℃ 左右。在混合物中滴加氯甲酸异丁酯 (1.51g), 接着, 滴加三乙胺 (2.17g), 在相同温度下搅拌15分钟。接着, 在反应液中加入 (3aR,7aS)-2-羟基-3a,4,7,7a-四氢-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮 (参考例20, 1.84g), 在相同温度下搅拌30分钟, 进一步在室温下搅拌30分钟。将反应液用乙酸乙酯 (200mL) 稀释, 用冰冷的10%柠檬酸 (60mL)、饱和碳酸氢钠水溶液 (60mL)、饱和食盐水 (60mL) 依次洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤。将滤液减压浓缩所得到的残渣进行硅胶柱层析 (己烷/乙酸乙酯 = 2/1), 得到无色泡状固体的标题化合物 4.689g (收率94%)。

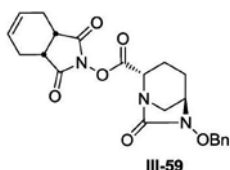
[1132] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.47 (bs, 9H), 1.59-1.75 (m, 2H), 2.04-2.32 (m, 2H), 2.16-2.35 (m, 2H), 2.61 (d, $J=15.2\text{Hz}$, 2H), 3.14-3.24 (m, 4H), 4.15-4.22 (m, 1H), 4.71 (q, $J=11.6\text{Hz}$, 2H), 5.03 (bs, 1H), 5.97 (bs, 2H), 7.26-7.38 (m, 5H); MS m/z 500 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1133] 实施例60a

[1134] (2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸 (3aR,7aS)-1,3-二氧代-3a,4,7,7a-四氢-1H-异吲哚-2(3H)-基酯 (III-59)

[1135] [化学式101]

[1136]



[1137] 工序1

[1138] (2S,5R)-5-((苄氧基)((三氯甲氧基)羰基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-((3aR,7aS)-1,3-二氧代-3a,4,7,7a-四氢-1H-异吲哚-2(3H)-基)酯或 (2S,5R)-5-((苄氧基)(氯羰基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-((3aR,7aS)-1,3-二氧代-3a,4,7,7a-四氢-1H-异吲哚-2(3H)-基)酯

[1139] 使 (2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-((3aR,7aS)-1,3-二氧代-3a,4,7,7a-四氢-1H-异吲哚-2(3H)-基)酯 (实施例59, 4.689g, 9.386mmol) 溶解于脱水氯仿 (50mL) 中, 加入三乙胺 (1.40g), 进行冰冷。在混合物中加入三光气 (1.09g), 搅拌0.5小时, 通过TLC确认向标题化合物的反应结束。将该化合物不经精制分离直接供给下一工序。

[1140] 工序2

[1141] (2S,5R)-5-((苄氧基)((三氯甲氧基)羰基)氨基)哌啶-2-羧酸 (3aR,7aS)-1,3-二氧代-3a,4,7,7a-四氢-1H-异吲哚-2(3H)-基酯或 (2S,5R)-5-((苄氧基)(氯羰基)氨基)哌啶-2-羧酸 (3aR,7aS)-1,3-二氧代-3a,4,7,7a-四氢-1H-异吲哚-2(3H)-基酯的甲磺酸盐

[1142] 冰冷下在上述工序1的混合物中加入甲醇 (0.255mL), 搅拌30分钟后, 加入甲磺酸 (8.89g), 搅拌30分钟, 通过TLC确认向标题化合物的反应结束。将该化合物不经精制分离直接供给下一工序。

[1143] 工序3

[1144] (2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸(3aR,7aS)-1,3-二氧代-3a,4,7,7a-四氢-1H-异吲哚-2(3H)-基酯

[1145] 将上述工序2的混合物滴加到冰冷的1M碳酸氢钾水溶液(11.1g/100mL)中,搅拌0.5小时,加入氯仿(30mL)进行分层,将有机层用1M盐酸(70mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(70mL)、饱和食盐水(70mL)依次洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩。将残渣溶解于氯仿(16mL)中,加入己烷(24mL),搅拌15分钟,进一步加入己烷(8mL),搅拌15分钟熟化。将析出的固体过滤取出,用氯仿/己烷(2/3)的混合液洗涤,减压干燥,得到无色结晶性粉末的标题化合物3.51g(3工序总收率88%)。该化合物的仪器数据与参考例21的数据一致。

[1146] 实施例60b

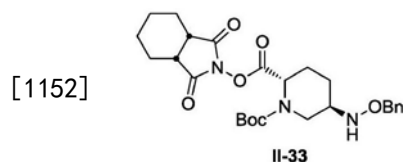
[1147] (2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸(3aR,7aS)-1,3-二氧代-3a,4,7,7a-四氢-1H-异吲哚-2(3H)-基酯(III-59)连续合成

[1148] 使(2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-2-羧酸(参考例4, 3.504g, 10mmol)溶解于脱水四氢呋喃(50mL)中,冷却至-20℃左右。在混合物中滴加氯甲酸异丁酯(1.157g),接着,滴加三乙胺(2.17g),在相同温度下搅拌15分钟。接着,在反应液中加入(3aR,7aS)-2-羟基-3a,4,7,7a-四氢-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(参考例20, 1.84g),在相同温度下搅拌30分钟,进一步在室温下搅拌30分钟。将反应液用乙酸乙酯(200mL)稀释,用冰冷的10%柠檬酸(60mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(60mL)、饱和食盐水(60mL)依次洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤。将滤液减压浓缩所得到的残渣5.21g(定量)全部溶解于脱水氯仿(50mL)中,加入三乙胺(1.5g),进行冰冷。在混合物中加入三光气(1.157g),搅拌30分钟,接着,加入甲醇(0.27mL),搅拌30分钟。在反应液中滴加甲磺酸(9.47g)的二氯甲烷(8mL)溶液,进一步搅拌30分钟。将混合物滴加到冰冷的1M碳酸氢钾水溶液(11.84g/100mL)中,搅拌30分钟,加入氯仿(30mL)进行分层,将有机层用1M盐酸(70mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(70mL)、饱和食盐水(70mL)依次洗涤。将各水层用氯仿(33mL)依次逆提取。合并有机层用无水硫酸镁干燥,过滤。将溶剂减压浓缩所得到的残渣全部溶解于氯仿(16mL)中,加入己烷(29mL),搅拌15分钟,进一步加入己烷(5mL),搅拌15分钟熟化。将析出的固体洗涤,过滤取出干燥,得到标题化合物3.37g(总收率79%)。该化合物的仪器数据与参考例21的数据一致。

[1149] 实施例61

[1150] (2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-((3aR,7aS)-1,3-二氧代六氢-1H-异吲哚-2(3H)-基)酯(II-33)

[1151] [化学式102]



[1153] 使(2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-2-羧酸(参考例4, 3.504g, 10mmol)溶解于脱水四氢呋喃(50mL)中,冷却至-20℃左右。在混合物中滴加氯甲酸异丁酯(1.51g),接着,滴加三乙胺(2.17g),在相同温度下搅拌15分钟。接着,在反应液中加入

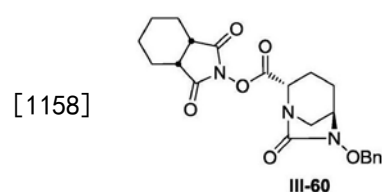
入 (3aR,7aS)-2-羟基六氢-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮 (参考例22,1.86g),在相同温度下搅拌30分钟,进一步在室温下搅拌30分钟。将反应液用乙酸乙酯 (200mL) 稀释,用冰冷的10%柠檬酸 (60mL)、饱和碳酸氢钠水溶液 (60mL)、饱和食盐水 (60mL) 依次洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤。将滤液减压浓缩所得到的残渣进行硅胶柱层析 (己烷/乙酸乙酯=2/1),得到无色泡状固体的标题化合物4.521g (收率90%)。

[1154] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.35-1.58 (m, 13H), 1.62 (bs, 1H), 1.76 (bs, 2H), 1.90 (bs, 4H), 1.95-2.15 (m, 2H), 3.00 (bs, 2H), 3.15-3.30 (m, 2H), 4.16-4.25 (m, 1H), 4.72 (q, $J=11.6\text{Hz}$, 2H), 5.30-5.53 (m, 1H), 7.26-7.38 (m, 5H); MS m/z 502 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1155] 实施例62

[1156] (2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸 (3aR,7aS)-1,3-二氧化六氢-1H-异吲哚-2(3H)-基酯 (III-60)

[1157] [化学式103]



[1159] 工序1

[1160] (2S,5R)-5-((苄氧基)((三氯甲氧基)羰基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-((3aR,7aS)-1,3-二氧化六氢-1H-异吲哚-2(3H)-基)酯或 (2S,5R)-5-((苄氧基)(氯羰基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯 2-((3aR,7aS)-1,3-二氧化六氢-1H-异吲哚-2(3H)-基)酯

[1161] 使 (2S,5R)-5-((苄氧基)氨基)哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯2-((3aR,7aS)-1,3-二氧化六氢-1H-异吲哚-2(3H)-基)酯 (实施例61,4.521g,9.01mmol) 溶解于脱水氯仿 (50mL) 中,加入三乙胺 (1.350g),进行冰冷。在混合物中加入三光气 (1.043g),搅拌0.5小时,通过TLC确认向标题化合物的反应结束。将该化合物不经精制分离直接供给下一工序。

[1162] 工序2

[1163] (2S,5R)-5-((苄氧基)((三氯甲氧基)羰基)氨基)哌啶-2-羧酸 (3aR,7aS)-1,3-二氧化六氢-1H-异吲哚-2(3H)-基酯或 (2S,5R)-5-((苄氧基)(氯羰基)氨基)哌啶-2-羧酸 (3aR,7aS)-1,3-二氧化六氢-1H-异吲哚-2(3H)-基酯的甲磺酸盐

[1164] 冰冷下在上述工序1的混合物中加入甲醇 (0.245mL),搅拌30分钟后,加入甲磺酸 (8.53g),搅拌30分钟,通过TLC确认向标题化合物的反应结束。将该化合物不经精制分离直接供给下一工序。

[1165] 工序3

[1166] (2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸 (3aR,7aS)-1,3-二氧化六氢-1H-异吲哚-2(3H)-基酯

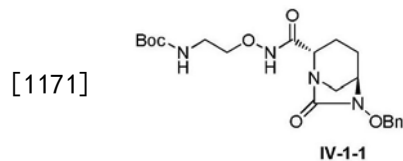
[1167] 将上述工序2的混合物滴加到冰冷的1M碳酸氢钾水溶液 (10.668g/90mL) 中,搅拌0.5小时,加入氯仿 (33mL) 进行分层,将有机层用1M盐酸 (70mL)、饱和碳酸氢钠水溶液 (70mL)、饱和食盐水 (70mL) 依次洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩。将残渣进行硅胶柱层析 (氯仿/乙酸乙酯=6/1),得到无色固体的标题化合物3.106g (3工序总收率81%)。该

化合物的仪器数据与参考例 23 的数据一致。

[1168] 实施例63

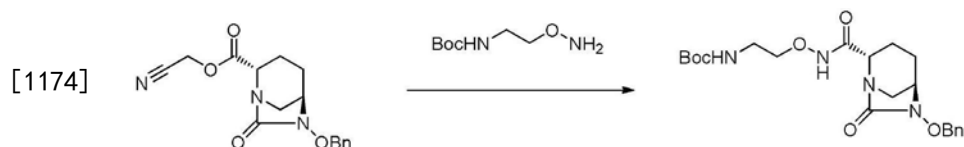
[1169] {2-[([{ (2S, 5R) -6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基}氨基]氧]乙基}氨基甲酸叔丁酯 (IV-1-1)

[1170] [化学式104]



[1172] 实施例63a

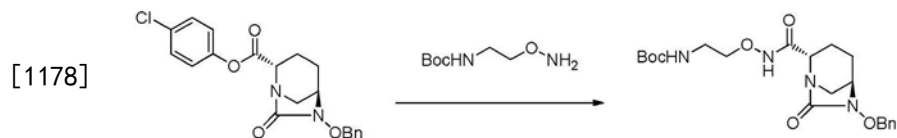
[1173] [化学式105]



[1175] 使 (2S, 5R) -6-(苄氧基) -7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸氰基甲酯 (实施例36, 315.3mg, 1.00mmol) 溶解于脱水二氯甲烷 (5.0mL) 中, 在冰冷下加入 2-(氨基氧)乙基氨基甲酸叔丁酯 (194mg) 的脱水二氯甲烷 (2.0mL) 溶液, 搅拌1小时。加入三乙胺 (153μL), 搅拌30分钟后, 升温至室温, 搅拌一整夜。将反应液用乙酸乙酯 (65mL) 稀释, 用 10% 柠檬酸 (20mL)、饱和碳酸氢钠水溶液 (20mL)、饱和食盐水 (20mL) 依次洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩后, 进行硅胶柱层析 (己烷/乙酸乙酯=92/8-0/100), 得到标题化合物 45.1mg (收率10%)。该化合物的仪器数据与参考例3的工序1 的数据一致。

[1176] 实施例63b

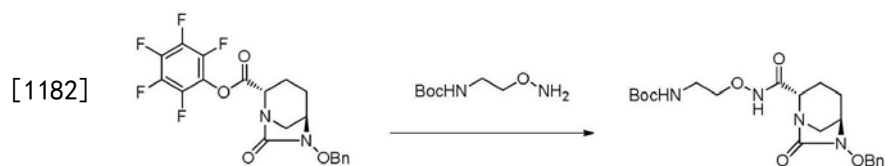
[1177] [化学式106]



[1179] 使 (2S, 5R) -6-(苄氧基) -7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸 4-氯苯基酯 (实施例37, 89.33mg, 230.9μmol) 溶解于脱水二氯甲烷 (1.1mL) 中, 在冰冷下加入 2-(氨基氧)乙基氨基甲酸叔丁酯 (43.0mg) 的脱水二氯甲烷 (443μL) 溶液, 搅拌1小时。加入三乙胺 (35.4μL), 搅拌1小时后, 升温至室温, 搅拌一整夜。将反应液用乙酸乙酯 (15.0mL) 稀释, 用 10% 柠檬酸 (4.6mL)、饱和碳酸氢钠水溶液 (4.6mL)、饱和食盐水 (4.6mL) 依次洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩后, 进行硅胶柱层析 (己烷/乙酸乙酯=1/2), 得到标题化合物 28.1mg (收率28%)。该化合物的仪器数据与参考例3的工序1的数据一致。

[1180] 实施例63c

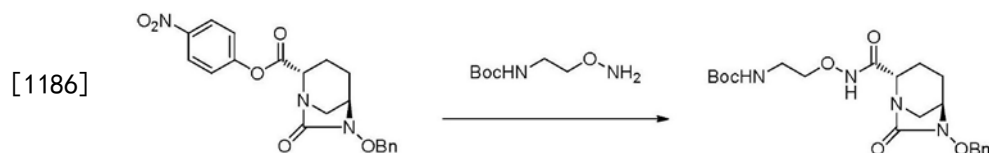
[1181] [化学式107]



[1183] 使 (2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸2,3,4,5,6-五氟苯基酯(实施例39, 69.0mg, 0.156mmol) 溶解于脱水二氯甲烷(1.3mL)中,在冰冷下加入2-(氨基氧)乙基氨基甲酸叔丁酯(59.3mg)的脱水二氯甲烷(0.4mL)溶液,搅拌1小时。将反应液用乙酸乙酯(10mL)稀释,用 0.25M盐酸、饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水依次洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩后,进行硅胶柱层析(己烷/乙酸乙酯=1/1-0/1),得到标题化合物36.7mg(收率54%)。该化合物的仪器数据与参考例3的工序1的数据一致。

[1184] 实施例63d

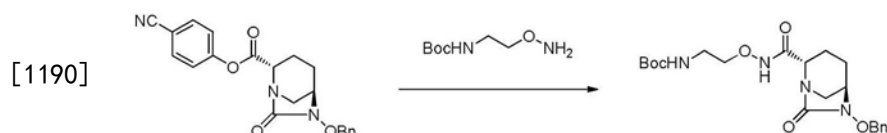
[1185] [化学式108]



[1187] 使 (2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸4-硝基苯基酯(实施例40, 71.66mg, 180.3 μ mol) 溶解于脱水二氯甲烷(902 μ L),在冰冷下加入2-(氨基氧)乙基氨基甲酸叔丁酯(35.0mg)的脱水二氯甲烷(361 μ L)溶液,搅拌1小时。将反应液用乙酸乙酯(12mL)稀释,用10%柠檬酸(3.6mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(3.6mL)、饱和食盐水(3.6mL)依次洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩后,进行硅胶柱层析(己烷/乙酸乙酯=1/2),得到标题化合物29.5mg(收率 38%)。该化合物的仪器数据与参考例3的工序1的数据一致。

[1188] 实施例63e

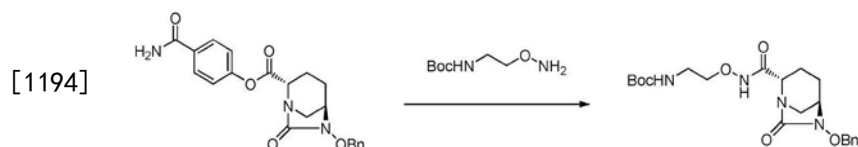
[1189] [化学式109]



[1191] 使 (2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸4-氰基苯基酯(实施例41, 57mg, 0.151mmol) 溶解于脱水二氯甲烷(1.5mL)中,在冰冷下加入2-(氨基氧)乙基氨基甲酸叔丁酯(60.9mg)的脱水二氯甲烷(0.4mL)溶液、三乙胺(42.5 μ L),在室温搅拌2日。将反应液用乙酸乙酯(10mL)稀释,用0.25M盐酸、饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水依次洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩后,进行硅胶柱层析(己烷/乙酸乙酯=1/1-0/1),得到标题化合物44.8mg(收率68%)。该化合物的仪器数据与参考例3的工序1的数据一致。

[1192] 实施例63f

[1193] [化学式110]

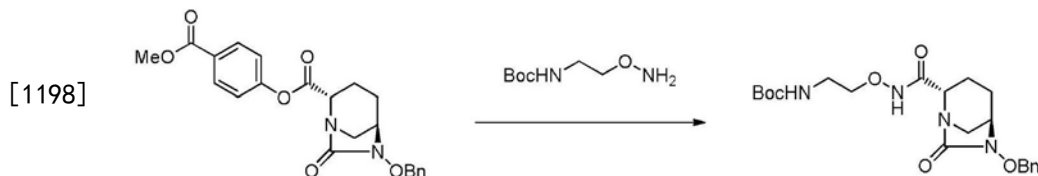


[1195] 使 (2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸4-氨甲酰基苯基酯(实施例42, 203mg, 0.513mmol) 溶解于脱水二氯甲烷(3mL)中,在冰冷下加入2-(氨基氧)乙基氨基甲酸叔丁酯(121mg)的脱水二氯甲烷(1.5mL)溶液、三乙胺(86 μ L),在室

温下搅拌4日。将反应液用乙酸乙酯(10mL)稀释,用0.25M盐酸、饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水依次洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩后,进行硅胶柱层析(己烷/乙酸乙酯=1/1-1/4),得到标题化合物166mg(收率75%)。该化合物的仪器数据与参考例3的工序1的数据一致。

[1196] 实施例63g

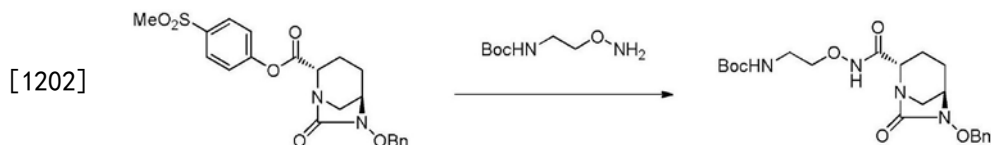
[1197] [化学式111]



[1199] 使(2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸4-甲氧基羰基苯基酯(实施例43, 55.7mg, 0.136mmol)溶解于脱水二氯甲烷(1mL)中,在冰冷下加入2-(氨基氧)乙基氨基甲酸叔丁酯(48.8mg)的脱水二氯甲烷(0.4mL)溶液、三乙胺(28.7μL),在室温下搅拌2日。将反应液用乙酸乙酯(10mL)稀释,用0.25M盐酸、饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水依次洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩后,进行硅胶柱层析(己烷/乙酸乙酯=1/1-0/1),得到标题化合物38.7mg(收率66%)。该化合物的仪器数据与参考例3的工序1的数据一致。

[1200] 实施例63h

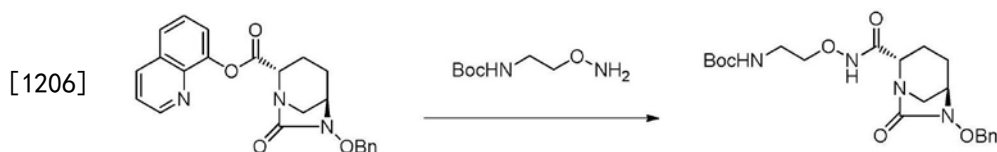
[1201] [化学式112]



[1203] 使(2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸4-甲基磺酰基苯基酯(实施例44, 76.24mg, 177.1μmol)溶解于脱水二氯甲烷(854μL)中,在冰冷下加入2-(氨基氧)乙基氨基甲酸叔丁酯(33.1mg)的脱水二氯甲烷(341μL)溶液,搅拌1小时。进一步加入三乙胺(27.2μL),搅拌1小时后,升温至室温,搅拌一整夜。将反应液用乙酸乙酯(12mL)稀释,用10%柠檬酸(3.5mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(3.5mL)、饱和食盐水(3.5mL)依次洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩后,进行硅胶柱层析(己烷/乙酸乙酯=1/2),得到标题化合物34.1mg(收率44%)。该化合物的仪器数据与参考例3的工序1的数据一致。

[1204] 实施例63i

[1205] [化学式113]

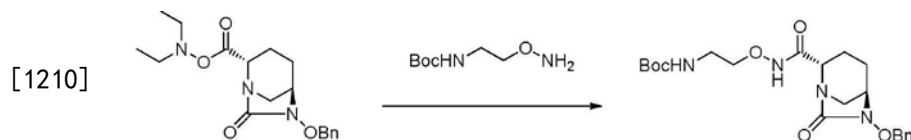


[1207] 使(2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸喹啉-8-基酯(实施例45, 87.13mg, 216.0μmol)溶解于脱水二氯甲烷(1.1mL)中,在冰冷下加入2-(氨基氧)乙基氨基甲酸叔丁酯(41.9mg)的脱水二氯甲烷(432μL)溶液,搅拌1小时。将反应液用乙酸乙酯(14mL)稀释,用10%柠檬酸(4.3mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(4.3mL)、饱和食盐水

(4.3mL)依次洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩后,进行硅胶柱层析(己烷/乙酸乙酯=2/1),得到标题化合物28.6mg(收率30%)。该化合物的仪器数据与参考例3的工序1的数据一致。

[1208] 实施例63j

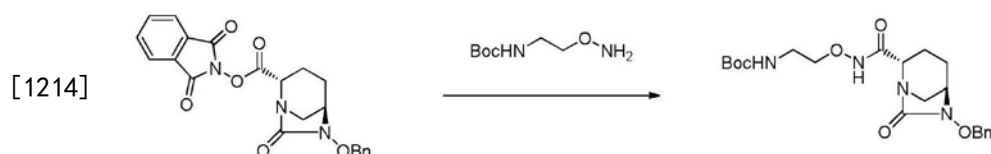
[1209] [化学式114]



[1211] 使(2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸二乙基氨基酯(实施例47,122mg,0.350mmol)溶解于脱水二氯甲烷(2.5mL)中,在冰冷下加入2-(氨基氧)乙基氨基甲酸叔丁酯(127mg)的脱水二氯甲烷(0.5mL)溶液,在室温下搅拌4日。将反应液用乙酸乙酯(10mL)稀释,用0.25M 盐酸、饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水依次洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩后,进行硅胶柱层析(己烷/乙酸乙酯=1/1-0/1),得到标题化合物42.0mg(收率28%)。该化合物的仪器数据与参考例3的工序1的数据一致。

[1212] 实施例63k

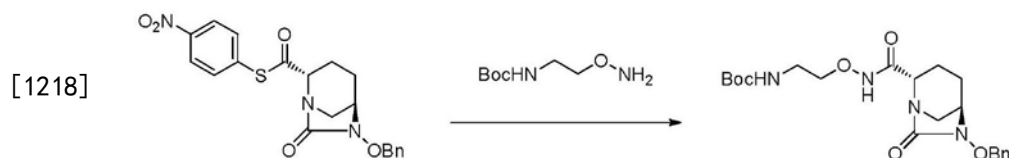
[1213] [化学式115]



[1215] 使(2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基酯(实施例49,100.6mg,239μmol)溶解于脱水二氯甲烷(1.2mL)中,在冰冷下加入2-(氨基氧)乙基氨基甲酸叔丁酯(46.3mg)的脱水二氯甲烷(477μL)溶液,搅拌1小时。将反应液用乙酸乙酯(16mL)稀释,用10%柠檬酸(4.8mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(4.8mL)、饱和食盐水(4.8mL)依次洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩后,进行硅胶柱层析(己烷/乙酸乙酯=1/2),得到标题化合物41.0mg(收率40%)。该化合物的仪器数据与参考例3的工序1的数据一致。

[1216] 实施例63l

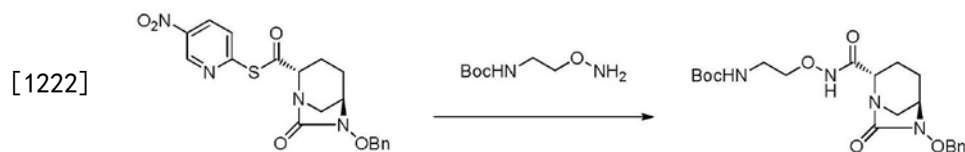
[1217] [化学式116]



[1219] 使(2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-硫代羧酸S-(4-硝基苯基)酯(实施例52,49.04mg,118.6μmol)溶解于脱水二氯甲烷(593μL)中,在冰冷下加入2-(氨基氧)乙基氨基甲酸叔丁酯(23.0mg)的脱水二氯甲烷(237μL)溶液,搅拌1小时。加入三乙胺(18.2μL),搅拌30 分钟后,升温至室温,搅拌一整夜。将反应液用乙酸乙酯(7.7mL)稀释,用10%柠檬酸(2.4mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(2.4mL)、饱和食盐水(2.4mL)依次洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩后,进行硅胶柱层析(己烷/乙酸乙酯=1/2),得到标题化合物22.3mg(收率43%)。该化合物的仪器数据与参考例3的工序1的数据一致。

[1220] 实施例63m

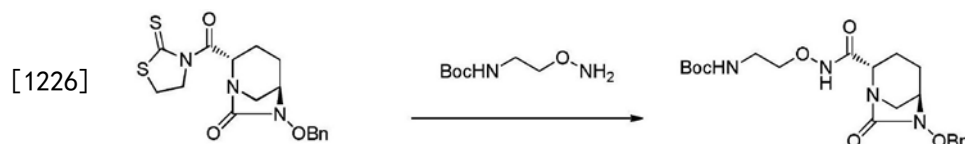
[1221] [化学式117]



[1223] 使(2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-硫代羧酸S-(5-硝基吡啶-2-基)酯(实施例54,55.1mg,0.133mmol)溶解于脱水二氯甲烷(1.0mL)中,在冰冷下加入2-(氨基氧)乙基氨基甲酸叔丁酯(32.5mg)的脱水二氯甲烷(0.4mL)溶液,搅拌1小时。将反应液用乙酸乙酯(10mL)稀释,用0.25M盐酸、饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水依次洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩后,进行硅胶柱层析(己烷/乙酸乙酯=1/1-0/1),得到标题化合物35.6mg(收率62%)。该化合物的仪器数据与参考例3的工序1的数据一致。

[1224] 实施例63n

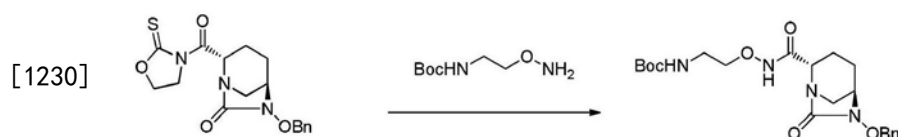
[1225] [化学式118]



[1227] 使(2S,5R)-6-(苄氧基)-2-[(2-硫代-1,3-噻唑烷-3-基)羰基]-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-7-酮(实施例55,67.94mg,180.0μmol)溶解于脱水二氯甲烷(900μL)中,在冰冷下加入2-(氨基氧)乙基氨基甲酸叔丁酯(34.9mg)的脱水二氯甲烷(360μL)溶液,搅拌1小时。将反应液用乙酸乙酯(12mL)稀释,用10%柠檬酸(3.6mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(3.6mL)、饱和食盐水(3.6mL)依次洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩后,进行硅胶柱层析(己烷/乙酸乙酯=2/1),得到标题化合物62.1mg(收率79%)。该化合物的仪器数据与参考例3的工序1的数据一致。

[1228] 实施例63o

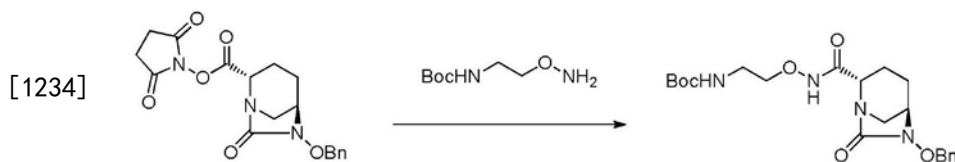
[1229] [化学式119]



[1231] 使(2S,5R)-6-(苄氧基)-2-[(2-硫代-1,3-噻唑烷-3-基)羰基]-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-7-酮(实施例56,54.7mg,0.151mmol)溶解于脱水二氯甲烷(1.3mL)中,在冰冷下加入2-(氨基氧)乙基氨基甲酸叔丁酯(57.5mg)的脱水二氯甲烷(0.4mL)溶液、三乙胺(42.5μL),在室温下搅拌19小时。将反应液用乙酸乙酯(10mL)稀释,用0.25M盐酸、饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水依次洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩后,进行硅胶柱层析(己烷/乙酸乙酯=1/1-0/1),得到标题化合物47.4mg(收率73%)。该化合物的仪器数据与参考例3的工序1的数据一致。

[1232] 实施例63p

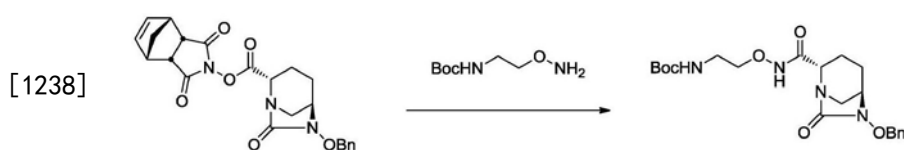
[1233] [化学式120]



[1235] 使 (2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯(实施例57a-c,373mg,1mmol)溶解于脱水二氯甲烷(5mL)中,在冰冷下加入2-(氨基氧)乙基氨基甲酸叔丁酯(194mg)的脱水二氯甲烷(2mL,洗涤用1mL)溶液,搅拌1小时。将反应液用乙酸乙酯(65mL)稀释,用10%柠檬酸(20mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)、饱和食盐水(20mL)依次洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩,得到标题化合物362mg(收率83%)。该化合物的仪器数据与参考例3的工序1的数据一致。

[1236] 实施例63q

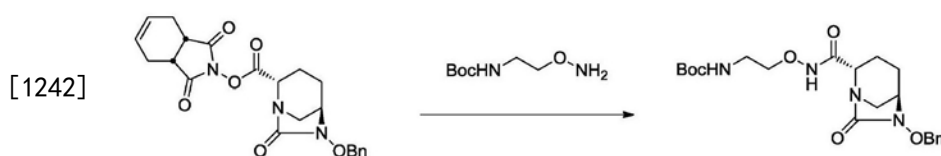
[1237] [化学式121]



[1239] 使 (2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸(1R,2S,6R,7S)-3,5-二氧代-4-氮杂三环[5.2.1.0^{2,6}]癸-8-烯-4-基酯(实施例58a-c,49.7g,113.6mmol)悬浮于脱水乙酸乙酯(650mL),在室温下加入2-(氨基氧)乙基氨基甲酸叔丁酯(24.2g)的脱水乙酸乙酯(134mL)溶液和三乙胺(13.8g),搅拌2.5小时。将反应液用乙酸乙酯(0.8L)稀释,用冰冷的0.25M盐酸(1L)、饱和碳酸氢钠水溶液(1L)、水(1L)依次洗涤,减压浓缩,得到标题化合物50.67g(实质48.08g,收率98%,HPLC 面积比99%以上)。该化合物的仪器数据与参考例3的工序1的数据一致。

[1240] 实施例63r

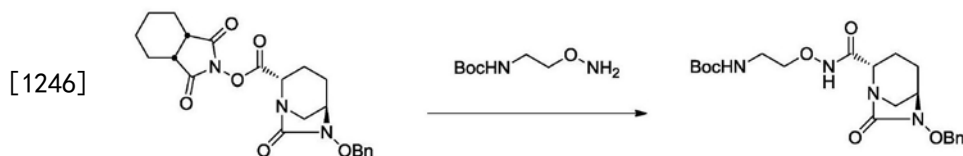
[1241] [化学式122]



[1243] 使 (2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸(3aR,7aS)-1,3-二氧代-3a,4,7,7a-四氢-1H-异吡啶-2(3H)-基酯(实施例60a-b,425mg,1mmol)溶解于脱水氯仿(5mL)中,在冰冷下加入2-(氨基氧)乙基氨基甲酸叔丁酯(211mg)的脱水乙酸乙酯溶液(1.41g)和三乙胺(121mg),搅拌30分钟。将反应液用乙酸乙酯(75mL)稀释,用10%柠檬酸水溶液(35mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(35mL)、饱和食盐水(35mL)依次洗涤,用无水硫酸镁干燥,将滤液减压浓缩。将残渣进行硅胶柱层析(己烷/乙酸乙酯=1/2),得到标题化合物481mg(定量)。该化合物的仪器数据与参考例3的工序1的数据一致。

[1244] 实施例63s

[1245] [化学式123]

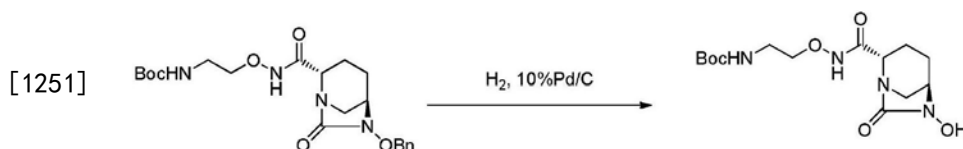


[1247] 使 (2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸 (3aR, 7aS)-1,3-二氧化六氢-1H-异吲哚-2(3H)-基酯 (实施例62, 427mg, 1mmol) 溶解于脱水氯仿 (5mL) 中, 在冰冷下加入2-(氨基氧)乙基氨基甲酸叔丁酯 (211mg) 的脱水乙酸乙酯溶液 (1.41g) 和三乙胺 (121mg), 搅拌30分钟。将反应液用乙酸乙酯 (75mL) 稀释, 用10%柠檬酸水溶液 (35mL)、饱和碳酸氢钠水溶液 (35mL)、饱和食盐水 (35mL) 依次洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 将滤液减压浓缩。将残渣进行硅胶柱层析 (己烷/乙酸乙酯=1/2), 得到标题化合物 418mg (收率96%)。该化合物的仪器数据与参考例3的工序1 的数据一致。

[1248] 实施例64

[1249] {2-[([(2S,5R)-6-羟基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基}氨基]氧]乙基}氨基甲酸叔丁酯 (V-1)

[1250] [化学式124]



[1252] 在 {2-[([(2S,5R)-6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基}氨基]氧]乙基}氨基甲酸叔丁酯 (实施例63q, 实质156.42g, 360mmol) 的甲醇溶液 (2.4L) 中加入10%钯碳催化剂 (含水50%, 15.64g), 在氢气氛围下, 搅拌1.5小时。将催化剂用硅藻土过滤, 将滤液减压浓缩至450mL后, 加入乙腈 (1.5L), 浓缩至450mL, 使混合物冰冷, 搅拌30分钟, 将析出结晶过滤取出, 用乙腈洗涤, 真空干燥, 得到标题化合物118.26g (实质117.90g, 收率95%)。该化合物的仪器数据与参考例3的工序2的数据一致。

[1253] 实施例65

[1254] (2S,5R)-N-(2-氨基乙氧基)-7-氧代-6-(磺氧基)-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-甲酰胺 (VI-1)

[1255] [化学式125]



[1257] 在 {2-[([(2S,5R)-6-羟基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基}氨基]氧]乙基}氨基甲酸叔丁酯 (实施例64, 537.61g, 1.561mol) 的乙腈 (7.8L) 溶液中加入2,6-二甲基吡啶 (512.08g)、三氧化硫-吡啶络合物 (810.3g), 在室温下搅拌一整夜。将混合物过滤除去不溶物, 将滤液浓缩至2.5L, 用乙酸乙酯 (15.1L) 稀释。将混合物用20%磷酸二氢钠水溶液 (7.8L) 提取, 在所得的水层中加入乙酸乙酯 (15.1L)、四丁基硫酸氢铵 (567.87g), 搅拌20分钟。使有机层分层, 用无水硫酸镁 (425g) 干燥, 过滤后, 减压浓缩, 用二氯甲烷 (3.1L) 置换浓缩, 得到 {2-[([(2S,5R)-7-氧代-6-(磺氧基)-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基}氨基]氧]乙基}氨基甲酸叔丁酯四丁基铵758g (实质586.27g, 收率 84%)。

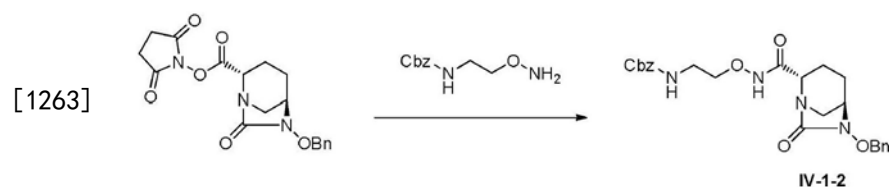
[1258] 将该四丁基铵盐719g (实质437.1g, 0.656mol) 的二氯甲烷 (874mL) 溶液冷却至-20℃, 花费 15分钟滴加三氟乙酸 (874mL), 升温至0℃, 搅拌1小时。将反应液冷却至-20℃, 滴加二异丙醚 (3.25L), 将混合物升温至0℃, 搅拌1小时。过滤沉淀, 用二异丙醚洗涤, 真空干燥, 得到粗标题化合物335.36g (实质222.35g, 收率99%)。

[1259] 将粗标题化合物 (212.99g, 实质133.33g) 和冰冷的0.2M磷酸缓冲液 (pH6.5, 4.8L) 相互一点一点地混合, 得到pH5.3的溶液。将该溶液减压浓缩至3.6L, 再次用0.2M磷酸缓冲液 (pH6.5, 910mL) 调整至pH5.5。将该溶液附加到树脂精制 (三菱化成, SP207, 水-10% IPA 水), 将活性组分收集浓缩, 冻干后, 得到标题化合物128.3g (收率96%)。该化合物的仪器数据与参考例3的工序3的数据一致。

[1260] 实施例66

[1261] {2-[([(2S, 5R) -6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基}氨基)氧]乙基}氨基甲酸苄酯 (IV-1-2)

[1262] [化学式126]

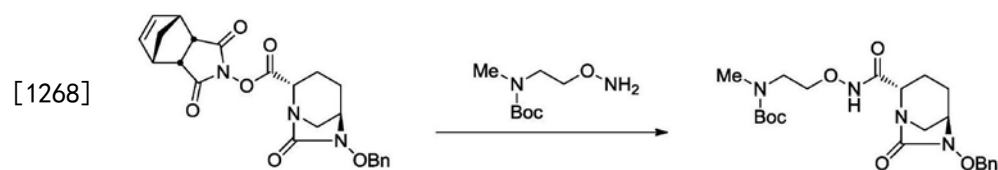


[1264] 使 (2S, 5R) -6- (苄氧基) -7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯 (实施例57a-c, 201mg, 0.538mmol) 溶解于脱水二氯甲烷 (4mL) 中, 在冰冷下加入2- (氨基氧) 乙基氨基甲酸苄酯 (128mg) 的脱水二氯甲烷 (0.5mL, 洗涤用0.5mL) 溶液, 搅拌1.5小时。将反应液用乙酸乙酯 (30mL) 稀释, 用10%柠檬酸 (15mL)、饱和碳酸氢钠水溶液 (15mL)、饱和食盐水 (15mL) 依次洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到标题化合物222mg (收率88%)。该化合物的仪器数据与参考例5的工序3的数据一致。

[1265] 实施例67

[1266] {2-[([(2S, 5R) -6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基}氨基)氧]乙基} (甲基) 氨基甲酸叔丁酯 (IV-2)

[1267] [化学式127]

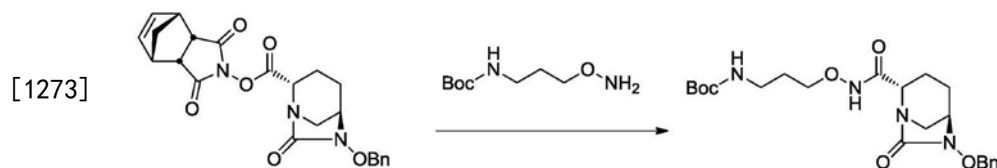


[1269] 使 (2S, 5R) -6- (苄氧基) -7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸 (1R, 2S, 6R, 7S) -3,5-二氧代-4-氮杂三环[5.2.1.0^{2,6}]癸-8-烯-4-基酯 (实施例58a-c, 144mg, 0.329mmol) 溶解于脱水二氯甲烷 (2.5mL) 中, 加入 (2- (氨基氧) 乙基) (甲基) 氨基甲酸叔丁酯 (88.8mg) 的脱水二氯甲烷 (0.5mL) 溶液, 在室温下搅拌18小时。将反应液用乙酸乙酯 (10mL) 稀释, 用0.25M盐酸、饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水依次洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到标题化合物132mg (收率89%)。该化合物的仪器数据与参考例6的工序1的数据一致。

[1270] 实施例68

[1271] {3-[([{(2S,5R)-6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基}氨基]氧]丙基}氨基甲酸叔丁酯(IV-7)

[1272] [化学式128]

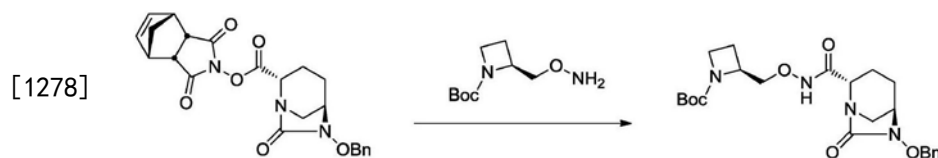


[1274] (2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸(1R,2S,6R,7S)-3,5-二氧化代-4-氮杂三环[5.2.1.0^{2,6}]癸-8-烯-4-基酯(实施例58a-c,148mg,0.339mmol)溶解于脱水二氯甲烷(2.5mL),加入3-(氨基氧)丙基氨基甲酸叔丁酯(90.9mg)的脱水二氯甲烷(0.5mL)溶液,在室温下搅拌18小时。将反应液用乙酸乙酯(10mL)稀释,用0.25M盐酸、饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水依次洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,得到标题化合物134mg(收率88%)。该化合物的仪器数据与参考例11的工序1的数据一致。

[1275] 实施例69

[1276] (2S)-2-[([{(2S,5R)-6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基}氨基]氧]甲基}氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(IV-8)

[1277] [化学式129]

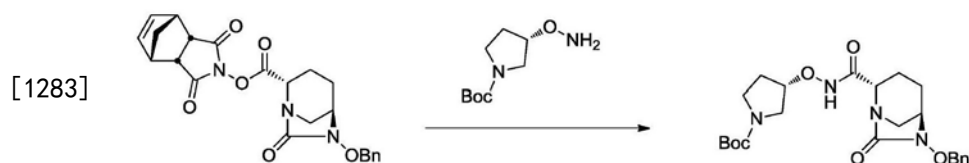


[1279] 使(2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸(1R,2S,6R,7S)-3,5-二氧化代-4-氮杂三环[5.2.1.0^{2,6}]癸-8-烯-4-基酯(实施例58a-c,145mg,0.331mmol)溶解于脱水二氯甲烷(2.5mL),加入(S)-2-((氨基氧)甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(93.2mg)的脱水二氯甲烷(0.5mL)溶液,在室温下搅拌21小时。将反应液用乙酸乙酯(10mL)稀释,用0.25M盐酸、饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水依次洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,得到标题化合物127mg(收率83%)。该化合物的仪器数据与参考例12的工序1的数据一致。

[1280] 实施例70

[1281] (3S)-3-[([{(2S,5R)-6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基]羰基}氨基]氧]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(IV-11)

[1282] [化学式130]



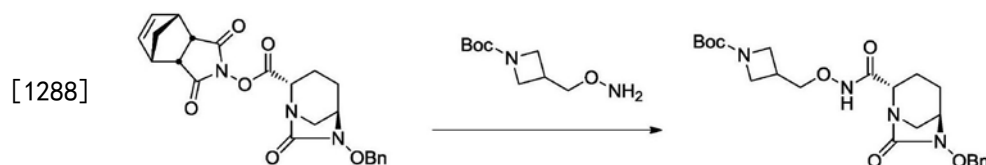
[1284] 使(2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸(1R,2S,6R,7S)-3,5-二氧化代-4-氮杂三环[5.2.1.0^{2,6}]癸-8-烯-4-基酯(实施例58a-c,145mg,0.332mmol)溶解于脱水二氯甲烷(2.5mL),加入(S)-3-(氨基氧)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

(91.6mg)的脱水二氯甲烷(0.5mL)溶液,在室温下搅拌19 小时。将反应液用乙酸乙酯(10mL)稀释,用0.25M盐酸、饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水依次洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,得到标题化合物145mg(收率95%)。该化合物的仪器数据与参考例15的工序1的数据一致。

[1285] 实施例71

[1286] 3-{[((2S,5R)-6-苄氧基-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛-2-基)羰基]氨基}氧[甲基]氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(IV-12)

[1287] [化学式131]



[1289] 使(2S,5R)-6-(苄氧基)-7-氧代-1,6-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-2-羧酸(1R,2S,6R,7S)-3,5-二氧化代-4-氮杂三环[5.2.1.0^{2,6}]癸-8-烯-4-基酯(实施例58a-c,140mg,0.320mmol)溶解于脱水二氯甲烷(2.5mL)中,加入3-((氨基氧)甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(91.5mg)的脱水二氯甲烷(0.5mL)溶液,在室温下搅拌20小时。将反应液用乙酸乙酯(10mL)稀释,用0.25M盐酸、饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水依次洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,得到标题化合物132mg(收率90%)。该化合物的仪器数据与参考例16的工序1的数据一致。

Abstract

The present invention provides a process for producing a diazabicyclooctane derivative represented by Formula (IV) and intermediates thereof: (wherein P is an NH protecting group capable of being removed with acid; R1 is 2,5-dioxopyrrolidin-1-yl, 1,3-dioxo-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindol-2(3H)-yl, 1,3-dioxohexahydro-1H-isoindol-2(3H)-yl, or 3,5-dioxo-4-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-yl; R2 is hydrogen, C1CO- or C13COCO-; R3 forms a 3- to 7-membered heterocyclic ring together with the -O-NH- to which it is bonded; and OBn is benzyloxy).