



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 114591223 B

(45) 授权公告日 2025. 01. 24

(21) 申请号 202210161577.5

(22) 申请日 2017.09.15

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 114591223 A

(43) 申请公布日 2022.06.07

(30) 优先权数据

62/395,464 2016.09.16 US

62/456,423 2017.02.08 US

(62) 分案原申请数据

201780057302.4 2017.09.15

(73) 专利权人 恩塔西斯治疗有限公司

地址 英国柴郡

(72) 发明人 贾内尔·科米塔-普莱瓦尔

托马斯·弗朗索瓦·杜兰德-雷维

尔

利兹·高蒂尔 约翰·奥唐奈

扬·罗梅罗 鲁本·托马斯

杰伦·库涅拉·维尔海连 吴新和

吴晓云 张靖

格雷戈里·S·巴萨拉布

比尔·莫斯

(74) 专利代理机构 北京柏杉松知识产权代理事

务所(普通合伙) 11413

专利代理师 回振海 王庆艳

(51) Int.Cl.

C07D 211/78 (2006.01)

C07F 7/08 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 109715630 B, 2022.02.22

EP 3512851 B1, 2022.07.06

JP 7281527 B2, 2023.05.25

KR 20230007830 A, 2023.01.13

审查员 岳露

权利要求书4页 说明书166页

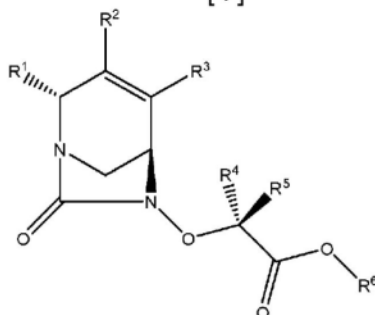
(54) 发明名称

 β -内酰胺酶抑制剂化合物

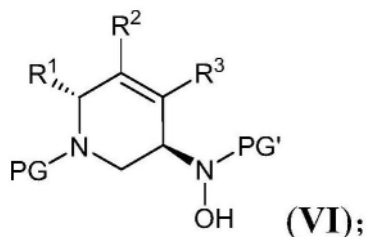
(57) 摘要

本发明涉及作为 β -内酰胺酶抑制剂的化合物。该化合物及其药学上可接受的盐与 β -内酰胺类抗生素的联合可用于治疗细菌感染,包括由耐药生物(包括多重耐药生物)引起的感染。本发明包括根据式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 的值如本文中所述。

[I]



1. 一种用于形成式VI的化合物或其盐的方法：



其中，

R^1 是 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-CN$ 、任选地被一个 $-C(O)NR^7R^8$ 基团取代的 5-6 元杂芳基、或被 $-NR^7R^8$ 或 $-NR^7COR^9$ 取代的 C_1-C_6 烷基基团；

R^2 和 R^3 各自独立地是氢或 C_1-C_3 烷基，条件是 R^2 和 R^3 中的至少一个不是氢；

R^7 是氢；

R^8 是氢、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、苯基、 C_3-C_6 环烷基、4-7 元非芳族杂环基或 5-6 元杂芳基，其中由 R^8 表示的烷基、烷氧基、苯基、环烷基、非芳族杂环基或杂芳基任选地且独立地被选自如下的 1-6 个基团取代：任选地被一或两个 $-F$ 原子、羧基或 $-CO(OC_{1-6} \text{ 烷基})$ 取代的 5-6 元非芳族杂环基，5-6 元杂芳基， $-CN$ ， $-OH$ ，任选地被 $-NH_2$ 或 $-OH$ 取代的 C_1-C_3 烷基， C_1-C_3 卤代烷基， C_1-C_3 卤代烷氧基， C_1-C_3 烷氧基- $NHCO(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ ， $-NHCO(C_1-C_3 \text{ 烷氧基})$ ， $-S(O)_2NR'R''$ ， $-NHS(O)_2NR'R''$ ， $-NHS(O)_2(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ ， $-NR'R''$ 和 $-C(O)NR'R''$ ；

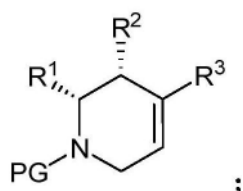
R^9 是 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 卤代烷氧基或 C_1-C_6 烷氧基；

每个 R' 和 R'' 独立地是氢、甲基、乙基或丙基；或者 R' 和 R'' 与它们所连接的氮合起来形成 5-6 元非芳族杂环基；并且

PG 和 PG' 各自独立地是胺保护基团；

所述方法包括：

使下式的化合物：



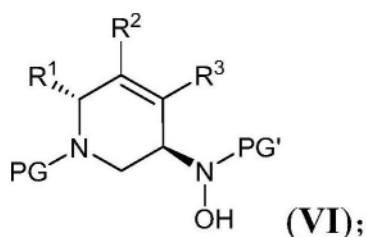
或其盐在氧化剂、金属催化剂和胺添加剂的存在下与 $PG'NH_2$ 反应以形成所述式 VI 的化合物；

其中：

金属催化剂是铜盐；并且

氧化剂是 O_2 、空气、 $FeCl_3$ 、 MnO_2 、间氯过氧苯甲酸 (mCPBA)、 $NaIO_4$ 、2-碘代苯甲酸 (IBX)、(2,2,6,6-四甲基哌啶-1-基) 氧 (TEMPO)、过氧化苯甲酰 (BPO)、 HIO_3 、脲- H_2O_2 、 I_2 、N-氯代琥珀酰亚胺 (NCS)、Dess-Martin 高碘烷 (DMP)、 H_2O_2 或 N-甲基吗啉 N-氧化物 (NMMO)。

2. 一种用于形成式 VI 的化合物或其盐的方法：



其中,

R^1 是 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-CN$ 、任选地被一个 $-C(O)NR^7R^8$ 基团取代的 5-6 元杂芳基、或被 $-NR^7R^8$ 或 $-NR^7COR^9$ 取代的 C_1-C_6 烷基基团;

R^2 和 R^3 各自独立地是氢或 C_1-C_3 烷基, 条件是 R^2 和 R^3 中的至少一个不是氢;

R^7 是氢;

R^8 是氢、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、苯基、 C_3-C_6 环烷基、4-7 元非芳族杂环基或 5-6 元杂芳基, 其中由 R^8 表示的烷基、烷氧基、苯基、环烷基、非芳族杂环基或杂芳基任选地且独立地被选自如下的 1-6 个基团取代: 任选地被一或两个 $-F$ 原子、羧基或 $-CO(OC_{1-6} \text{ 烷基})$ 取代的 5-6 元非芳族杂环基, 5-6 元杂芳基, $-CN$, $-OH$, 任选地被 $-NH_2$ 或 $-OH$ 取代的 C_1-C_3 烷基, C_1-C_3 卤代烷基, C_1-C_3 卤代烷氧基, C_1-C_3 烷氧基- $NHCO(C_1-C_3 \text{ 烷基})$, $-NHCO(C_1-C_3 \text{ 烷氧基})$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NHS(O)_2NR'R''$, $-NHS(O)_2(C_1-C_3 \text{ 烷基})$, $-NR'R''$ 和 $-C(O)NR'R''$;

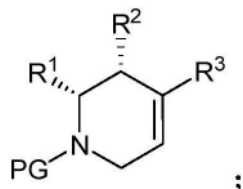
R^9 是 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 卤代烷氧基或 C_1-C_6 烷氧基;

每个 R' 和 R'' 独立地是氢、甲基、乙基或丙基; 或者 R' 和 R'' 与它们所连接的氮合起来形成 5-6 元非芳族杂环基; 并且

PG 和 PG' 各自独立地是胺保护基团;

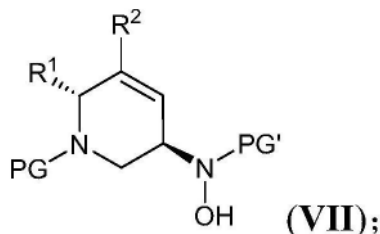
所述方法包括:

使下式的化合物:



或其盐与 $PG'N=O$ 反应以形成所述式 VI 的化合物。

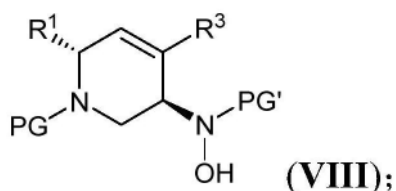
3. 根据权利要求 1 或 2 所述的方法, 其中, 所述式 VI 的化合物是下式 VII 的化合物:



或其盐。

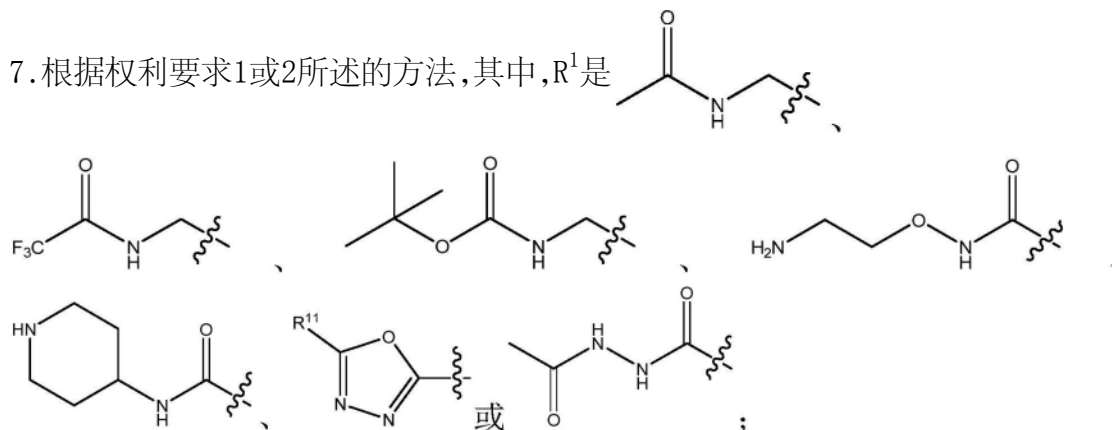
4. 根据权利要求 1 或 2 所述的方法, 其中, R^2 是 C_1-C_3 烷基。

5. 根据权利要求 1 或 2 所述的方法, 其中, 所述式 VI 的化合物是下式 VIII 的化合物:



或其盐。

6. 根据权利要求1或2所述的方法, 其中, R^3 是 C_1 - C_3 烷基。



其中 R^{11} 是氢或 $-C(O)NH_2$ 。

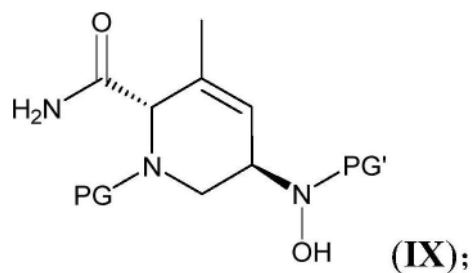
8. 根据权利要求1或2所述的方法, 其中, R^1 是 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-C(O)OR^7$ 或 $-CN$ 。

9. 根据权利要求1或2所述的方法, 其中, R^1 是 $-C(O)NH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 或 $-CN$ 。

10. 根据权利要求1或2所述的方法, 其中, R^1 是 $-CN$ 或 $-C(O)NH_2$ 。

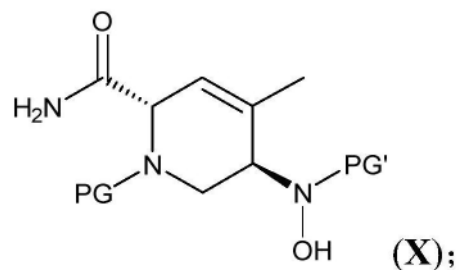
11. 根据权利要求1或2所述的方法, 其中, R^8 是: 1) 任选地被 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 烷基- NH_2 取代的苯基, 2) C_1 - C_3 烷基或 3) C_1 - C_3 烷氧基, 其中由 R^8 表示的每个烷基或烷氧基任选地且独立地被 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHSO_2NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_3\text{烷基})$ 、吡嗪基、氧杂环丁基、恶唑基、或任选地被一个或多个羧基、氟或 $-C(O)O(C_1-C_6\text{烷基})$ 取代的吡咯烷基取代。

12. 根据权利要求1所述的方法, 其中, 所述式VI的化合物是下式IX的化合物:



或其盐。

13. 根据权利要求1所述的方法, 其中, 所述式VI的化合物是下式X的化合物:



或其盐。

14. 根据权利要求1或2所述的方法, 其中, PG和PG' 与它们保护的胺的氮原子一起各自独立地形成氨基甲酸酯、酰胺或N-苄基。

15. 根据权利要求1或2所述的方法, 其中, PG和PG' 各自独立地选自叔丁氧羰基 (Boc)、羧苄基 (Cbz)、苄基甲氧基羰基 (Fmoc)、2,2,2-三氟乙氧基羰基 (Troc)、 CF_3CO 、乙酰基 (Ac)、对甲苯磺酰胺 (Ts) 和甲磺酰基 (Ms)。

16. 根据权利要求1或2所述的方法, 其中, PG和PG' 各自是叔丁氧羰基。

17. 根据权利要求1所述的方法, 其中, 金属催化剂选自 CuCl 、 CuBr 、 CuI 、 CuCN 、 CuSCN 、 $\text{CuBr} \cdot \text{Me}_2\text{S}$ 、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 和 CuOTf 。

18. 根据权利要求1所述的方法, 其中, 胺添加剂是吡啶、N,N'-二甲基乙烷-1,2-二胺、2,6-二叔丁基-4-甲基吡啶、1,10-菲咯啉、反式-环己烷-1,2-二胺、N1-(2-(二乙基氨基)乙基)-N2,N2-二乙基乙烷-1,2-二胺、顺式-环己烷-1,2-二胺或N1,N1,N2,N2-四甲基乙烷-1,2-二胺。

19. 根据权利要求1所述的方法, 其中, 胺添加剂是 (1R,2R)-环己烷-1,2-二胺。

β-内酰胺酶抑制剂化合物

[0001] 本申请是申请日为2017年09月15日申请号为201780057302.4发明名称为“β-内酰胺酶抑制剂化合物”的中国专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请

[0003] 本申请要求于2016年9月16日提交的美国临时申请号62/395,464和于2017年2月8日提交的美国临时申请号62/456,423的优先权,其各自的内容通过引用并入本文。

技术领域

[0004] 本发明涉及新型口服β-内酰胺酶抑制剂,其药物组合物和使用方法。此外,本发明涉及用于治疗细菌感染的治疗方法,包括克服细菌抗生素耐药性。

背景技术

[0005] 国际微生物和传染病界持续表示严重担忧抗菌药耐药性的持续演变可能产生现有抗菌剂将会无效的细菌菌株。这样的情况后果可能具有相当高的发病率和死亡率。一般而言,细菌病原体可以分为革兰氏阳性或革兰氏阴性病原体。对革兰氏阳性和革兰氏阴性病原体均有有效活性的抗生素化合物通常被认为具有广谱活性。

[0006] 在与细菌感染的斗争中,β-内酰胺类抗生素是必不可少的。β-内酰胺类是一个广泛的药物类别,它们的核心分子结构中都具有β-内酰胺,并且通常通过抑制细菌的细胞壁合成而显示出针对广谱革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌的有效性。因为该药物靶标没有真核生物类似物,所以它们的毒性低并且它们通常耐受性好。它们一直是对抗细菌感染的最广泛配制的、安全有效的药物。然而,它们的有效性受到高度耐药性的感染性菌株例如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)以及铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、鲍曼不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*)、大肠杆菌(*Escherichia coli*)、肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*)和其它肠杆菌科的多重耐药(MDR)菌株的限制。这样的耐药细菌是患者发病和死亡的主要原因。Helfand, β-内酰胺对抗新兴‘超级细菌’:进展和意想不到的困难(β-lactams Against Emerging ‘Superbugs’: Progress and Pitfalls), Expert Rev. Clin. Pharmacol. 1(4):559-571 (2008)。

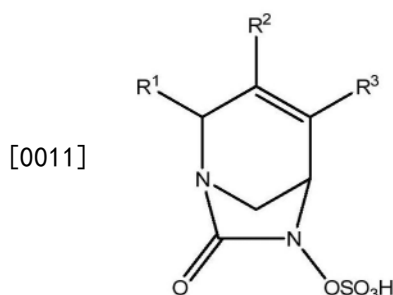
[0007] 单独的β-内酰胺类抗生素和与β-内酰胺酶抑制剂的组合仍然代表了用于对抗疾病的抗菌剂的必要部分。革兰氏阴性菌感染的β-内酰胺耐药性主要由β-内酰胺酶活性驱动;并且对β-内酰胺类抗生素的明显依赖性导致β-内酰胺酶的多样化和增加的普遍性。这些β-内酰胺酶驱动了对于甚至最新的β-内酰胺类抗生素的耐药性。Llarrull等人, β-内酰胺的未来(The Future of Beta-Lactams), Current Opinion in Microbiology, 13:551-557 (2010)。

[0008] 对这些药物功效的主要威胁是超广谱β-内酰胺酶(ESBL)的普遍性增加。β-内酰胺酶是由一些细菌产生的酶,它使β-内酰胺类抗生素的β-内酰胺部分开环,从而使其失活。目前有四类β-内酰胺酶,表示为A类、B类、C类和D类。A类、C类和D类β-内酰胺酶是丝氨酸β-内

酰胺酶,而B类 β -内酰胺酶是金属- β -内酰胺酶(MBL)。Bush和Jacoby,更新的 β -内酰胺酶功能分类(Updated Functional Classification of β -Lactamases),Antimicrobial Agents and Chemotherapy,54(3):969-976(2010年3月)。

[0009] 为了帮助提高 β -内酰胺类抗生素的有效性,已经开发了一些 β -内酰胺酶抑制剂。然而,当前可用的 β -内酰胺酶抑制剂在许多情况下不足以对抗不断增加的 β -内酰胺酶多样性。目前使用的三种最常见的丝氨酸 β -内酰胺酶剂—克拉维酸、他唑巴坦和舒巴坦—仅对某些A类酶有活性,这严重限制了它们的效用。此外,最近批准或目前在临床试验中的新型 β -内酰胺酶抑制剂例如阿维巴坦和MK-7655只可用于静脉内使用,并主要对A类和C类酶起作用,对D类 β -内酰胺酶的有效性甚微。Bebrone等人,目前抗菌化疗的挑战:集中于 β -内酰胺酶抑制(Current Challenges in Antimicrobial Chemotherapy:Focus on β -Lactamase Inhibition),Drugs,70(6):651-679(2010)。虽然这些药物表现了相对于当前可用的 β -内酰胺酶抑制剂的显著改善,但是对于对抗如今所见的显著 β -内酰胺耐药性而言,有效打击所有三类丝氨酸 β -内酰胺酶的药剂、以及在院外使用的口服有效剂型的附加效益是所希望的。目前,还没有口服施用并对C类或D类 β -内酰胺酶有效的 β -内酰胺酶抑制剂被批准,而对常规抗生素的耐药率持续上升。

[0010] WO 2013/150296中描述了与本文公开的化合物类似的化合物,其具有广泛的 β -内酰胺酶抑制谱(对大多数A类、C类和D类 β -内酰胺酶有效)。该专利申请的特征在于根据下式的化合物:



[0012] 虽然WO 2013/150296申请的化合物表现出目前市场上或诊所中的 β -内酰胺酶抑制剂谱的明显改进,但其中描述的化合物仅可以静脉内(IV)施用,因为它们不是口服可生物利用的。而且,其中公开的化合物不能通过使用在分子的硫酸酯活化基团上的前药来使其口服可生物利用。因此,这些强效 β -内酰胺酶抑制剂限于静脉内或肠胃外施用,而这通常只能在医院环境中发生。因此,对于患有严重耐药性感染但其它方面健康且不需要住院的患者,或者可以出院但将会从门诊患者环境的抗菌治疗(也称为“口服转换疗法”)中受益的患者,治疗选择存在限制。WO 2013/150296申请的化合物具有为患者提供比已鉴定的任何化合物更有效和更广泛的 β -内酰胺酶抑制的潜力,但是该化合物目前需要在医院环境中静脉内施用。

[0013] 迫切需要一种新的广谱口服 β -内酰胺酶抑制剂,它将为感染了耐药病原体的患者提供明显的益处,这些患者是也许能在医院环境之外治疗的患者、或者住院但可能没有可靠的静脉通路的患者。这样的患者可以患有来自产生一种或多种 β -内酰胺酶的病原体的严重而复杂的感染,但不需要在医院环境中治疗,或者那些最初在医院用IV β -内酰胺/ β -内酰胺酶抑制剂组合成功治疗的感染中恢复、但将从医院环境外的连续 β -内酰胺/ β -内酰胺

胺酶抑制剂联合治疗中受益的患者一而这样的治疗只有用例如本文所述的口服活性的广谱 β -内酰胺酶抑制剂才有可能。

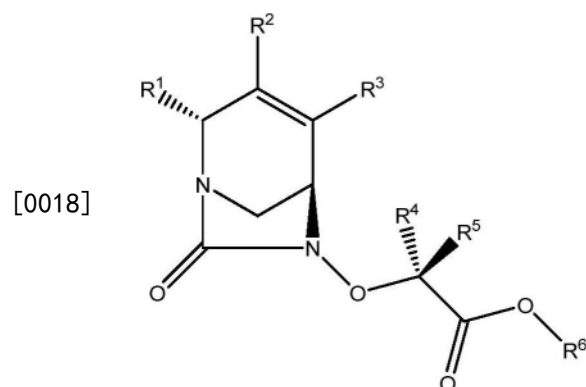
[0014] 此外,对于需要住院进行初始治疗的耐药细菌感染患者,可以在医院环境中静脉施用如式(Ia)、(IIa)、(IIIa)、(IVa)和(Va)中所述的本发明化合物,直到患者足够稳定以便出院进入社区环境。出院后,患者可以通过在社区环境中施用式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)之一的化合物来继续用相同的药物治疗,同时保持一致的治疗,直到细菌感染消退。一旦患者好得足以出院,目前还没有可以通过IV施用并具有口服施用的额外效益的A类、C类和D类 β -内酰胺酶抑制剂。医生能够根据患者的需求定制护理将使需要住院的患者更早出院,并通过避免长期住院以显著缩减总体治疗成本。

[0015] 迫切需要新的口服活性的 β -内酰胺酶抑制剂,其对A、C和D类 β -内酰胺酶中的多于一种有效。

发明内容

[0016] 本发明涉及作为口服可利用的 β -内酰胺酶抑制剂的化合物。所述化合物及其药学上可接受的盐与 β -内酰胺类抗生素联合可用于治疗细菌感染,包括由耐药生物、包括多重耐药生物引起的感染。

[0017] 更具体地,本发明涉及式(I)的化合物:



[0019] 或其药学上可接受的盐;其中:

[0020] R^1 是 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-CN$ 、苯基、5-7元杂芳基、 $-C(O)NR^7NR^8C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^7OR^{10}$ 或 C_1-C_6 烷基基团,其中所述烷基基团被由卤素、 C_1-C_3 烷氧基、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^7COR^9$ 、5-7元杂芳基和5-7元杂环基组成的组中的一至三个基团取代,并且其中由 R^1 表示的苯基和杂芳基任选地且独立地被选自卤素、 $-OH$ 、 C_1-C_3 烷氧基、 $-CN$ 、 $-NR^7R^8$ 和 $-CONR^7R^8$ 中的1-3个基团取代;

[0021] R^2 和 R^3 独立地选自氢、卤素、 C_1-C_3 烷基和 C_3-C_6 环烷基;

[0022] R^4 和 R^5 独立地选自氢、卤素、 $-CN$ 、 $-CO_2R^9$ 、 C_1-C_3 烷基和 C_1-C_3 卤代烷基;

[0023] R^6 是氢、 C_1-C_{12} 烷基、 C_1-C_4 烷基- C_1-C_3 烷氧基- $(NR^7C_1-C_6\text{烷基})-C_1-C_3$ 烷氧基、 C_1-C_4 烷基- C_1-C_3 烷氧基- C_1-C_3 烷氧基、 C_2-C_{12} 烯基、 C_3-C_{10} 环烷基、5-7元杂芳基和5-7元杂环基,其中所述烷基、烯基、环烷基、杂芳基和杂环基任选地且独立地被选自羧基、卤素、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷基和苯基中的1-6个基团取代。或者, R^6 是 C_1-C_{12} 烷基、 C_1-C_4 烷基- C_1-C_3 烷氧基- $(NR^7C_1-C_6\text{烷基})-C_1-C_3$ 烷氧基、 C_1-C_4 烷基- C_1-C_3 烷氧基- C_1-C_3 烷氧基、 C_2-C_{12} 烯基、 C_3-C_{10} 环烷基、5-7元杂芳基和5-7元杂环基,其中所述烷基、烯基、环烷基、杂芳基和杂环基任选地且独立

地被选自羧基、卤素、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷基和苯基中的1-6个基团取代；

[0024] 每个 R^7 和 R^8 独立地是氢、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、苯基、 C_3-C_6 环烷基、4-7元杂环基或5-7元杂芳基，其中由 R^7 或 R^8 表示的烷基、烷氧基、苯基、环烷基、杂环基或杂芳基任选地且独立地被选自任选地被一或两个-F原子、羧基或-CO(OC_{1-6} 烷基)取代的5-6元杂环基、5-6元杂芳基、-CN、-OH、任选地被-NH₂或-OH取代的 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 卤代烷基、 C_1-C_3 卤代烷氧基、 C_1-C_3 烷氧基-NHCO(C_1-C_3 烷基)、-NHCO(C_1-C_3 烷氧基)、-S(O)₂NR'R''、-NHS(O)₂NR'R''、-NHS(O)₂(C_1-C_3 烷基)、-NR'R''和-C(O)NR'R''中的1-6个基团取代；每个 R^9 是 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 卤代烷氧基或 C_1-C_6 烷氧基；

[0025] 每个 R^{10} 是 C_1-C_3 烷基，其任选地被选自任选地被一或两个-F原子、羧基或-CO(OC_{1-6} 烷基)取代的5-6元杂环基、 C_3-C_6 环烷基、5-6元杂芳基、-CN、-OH、-NHCO(C_1-C_3 烷基)、-NHCO(C_1-C_3 烷氧基)、-S(O)₂NR'R''、-NHS(O)₂NR'R''、-NHS(O)₂(C_1-C_3 烷基)、-NR'R''或-C(O)NR'R''中的1-6个基团取代；并且

[0026] 每个R'和R''独立地是氢、甲基、乙基或丙基；或者R'和R''与它们所连接的氮一起形成5-6元杂环基；条件是 R^2 和 R^3 中的至少一个不是氢。

具体实施方式

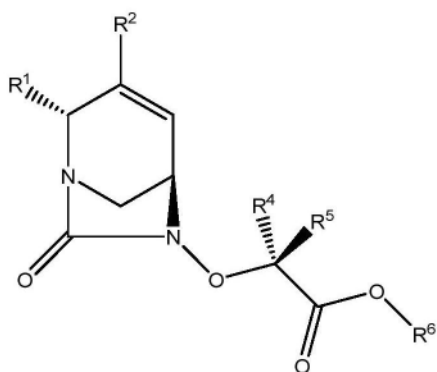
[0027] 本发明的一个方面是根据式(I)的口服 β -内酰胺酶抑制剂化合物；如上所述。

[0028] 在本发明的另一个方面，式(I)中的 R^1 是-C(O)NR⁷R⁸、-CN、苯基、5-6元杂芳基、-C(O)NR'NR'C(O)R⁹、-C(O)NR'OR¹⁰或 C_1-C_6 烷基基团，其中所述烷基基团被由卤素、 C_1-C_3 烷氧基、-OH、-CN、-NR⁷R⁸、-NR⁷COR⁹、5-6元杂芳基和5-7元杂环基组成的组中的一至三个基团取代，并且其中由 R^1 表示的苯基和杂芳基任选地且独立地被选自卤素、-OH、 C_1-C_3 烷氧基、-CN、-NR⁷R⁸和-CONR⁷R⁸中的1-3个基团取代；

[0029] R^6 是氢、 C_1-C_{12} 烷基、 C_1-C_4 烷基- C_1-C_3 烷氧基-(NR' C_1-C_6 烷基)- C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_4 烷基- C_1-C_3 烷氧基- C_1-C_3 烷氧基、 C_2-C_{12} 烯基、 C_3-C_{10} 环烷基、5-6元杂芳基和5-7元杂环基，其中所述烷基、烯基、环烷基、杂芳基和杂环基任选地且独立地被选自羧基、卤素、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷基和苯基中的1-6个基团取代(或者， R^6 是 C_1-C_{12} 烷基、 C_1-C_4 烷基- C_1-C_3 烷氧基-(NR' C_1-C_6 烷基)- C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_4 烷基- C_1-C_3 烷氧基- C_1-C_3 烷氧基、 C_2-C_{12} 烯基、 C_3-C_{10} 环烷基、5-6元杂芳基和5-7元杂环基，其中所述烷基、烯基、环烷基、杂芳基和杂环基任选地且独立地被选自羧基、卤素、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷基和苯基中的1-6个基团取代)；并且每个 R^7 和 R^8 独立地是氢、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、苯基、 C_3-C_6 环烷基、4-7元杂环基或5-6元杂芳基，其中由 R^7 或 R^8 表示的烷基、烷氧基、苯基、环烷基、杂环基或杂芳基任选地且独立地被选自任选地被一或两个-F原子、羧基或-CO(OC_{1-6} 烷基)取代的5-6元杂环基、5-6元杂芳基、-CN、-OH、任选地被-NH₂或-OH取代的 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 卤代烷基、 C_1-C_3 卤代烷氧基、 C_1-C_3 烷氧基-NHCO(C_1-C_3 烷基)、-NHCO(C_1-C_3 烷氧基)、-S(O)₂NR'R''、-NHS(O)₂NR'R''、-NHS(O)₂(C_1-C_3 烷基)、-NR'R''和-C(O)NR'R''中的1-6个基团取代；每个 R^9 是 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 卤代烷氧基或 C_1-C_6 烷氧基；

[0030] 本发明的另一个方面是根据式(II)的化合物：

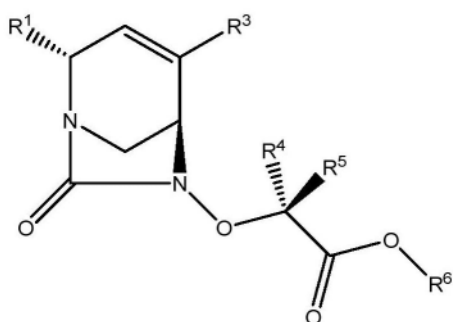
[0031]



(II)

[0032] 或其药学上可接受的盐,其中变量 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 和 R^6 如对式(I)所定义。本发明的一个方面是根据式(III)的化合物:

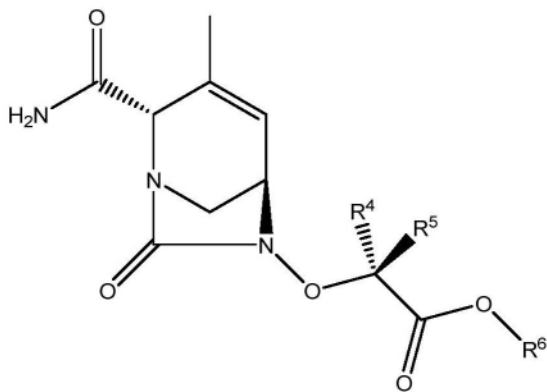
[0033]



(III)

[0034] 或其药学上可接受的盐,其中变量 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 如对式(I)所定义。本发明的进一步方面是根据式(IV)的化合物:

[0035]

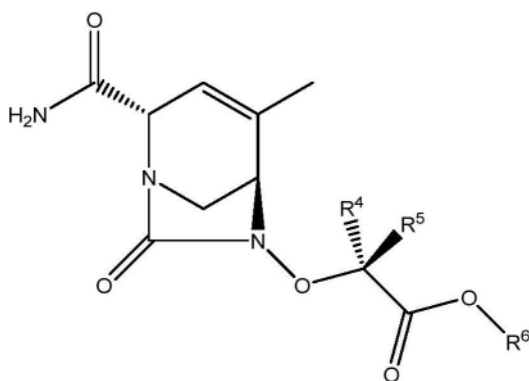


(IV)

[0036] 或其药学上可接受的盐,其中变量 R^4 、 R^5 和 R^6 如对式(I)所定义。

[0037] 本发明的进一步方面是根据式(V)的化合物:

[0038]

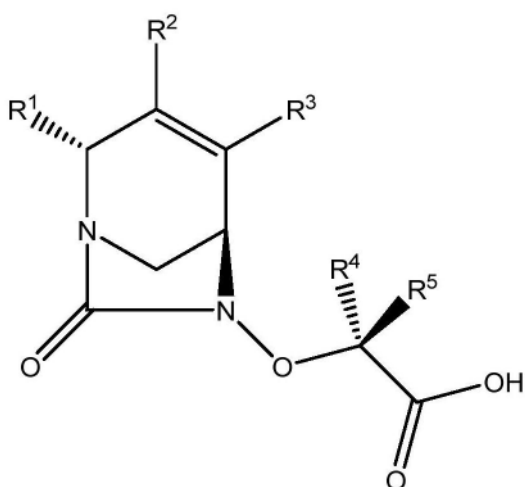


(V)

[0039] 或其药学上可接受的盐,其中变量R⁴、R⁵和R⁶如对式(I)所定义。

[0040] 本发明的进一步方面是根据式(Ia)的化合物:

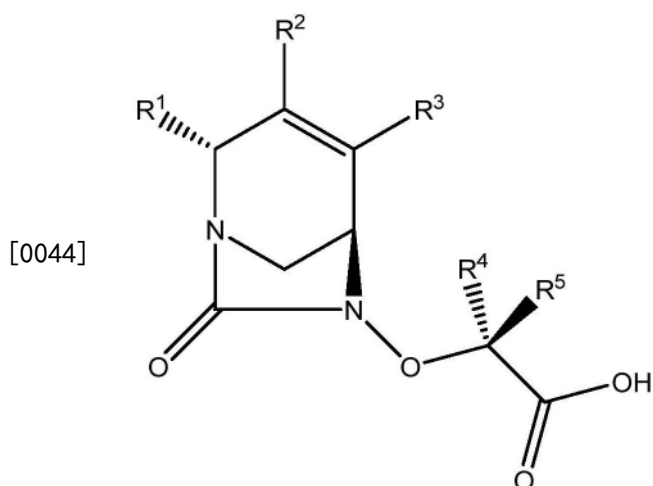
[0041]



[0042] 或其药学上可接受的盐;其中:R¹是-C(O)NR⁷R⁸、-CN、苯基、5-7元杂芳基、-C(O)NR⁷NR⁹、-C(O)NR⁷OR¹⁰或C₁-C₆烷基基团,其中所述烷基基团被由卤素、C₁-C₃烷氧基、-OH、-CN、-NR⁷R⁸、-NR⁷COR⁹、5-7元杂芳基和5-7元杂环基组成的组中的一至三个基团取代,并且其中由R¹表示的苯基和杂芳基任选地且独立地被选自卤素、-OH、C₁-C₃烷氧基、-CN、-NR⁷R⁸和-CONR⁷R⁸中的1-3个基团取代;R²和R³独立地选自氢、卤素、C₁-C₃烷基和C₃-C₆环烷基;R⁴和R⁵独立地选自氢、卤素、-CN、-CO₂R⁹、C₁-C₃烷基和C₁-C₃卤代烷基;每个R⁷和R⁸独立地是氢、C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷氧基、苯基、C₃-C₆环烷基、4-7元杂环基或5-7元杂芳基,其中由R⁷或R⁸表示的烷基、烷氧基、苯基、环烷基、杂环基或杂芳基任选地且独立地被选自任选地被一或两个-F原子、羧基或-CO(OC₁₋₆烷基)取代的5-6元杂环基、5-6元杂芳基、-CN、-OH、任选地被-NH₂或-OH取代的C₁-C₃烷基、C₁-C₃卤代烷基、C₁-C₃卤代烷氧基、C₁-C₃烷氧基-NHCO(C₁-C₃烷基)、-NHCO(C₁-C₃烷氧基)、-S(O)₂NR⁷R⁸、-NHS(O)₂NR⁷R⁸、-NHS(O)₂(C₁-C₃烷基)、-NR⁷R⁸和-C(O)NR⁷R⁸中的1-6个基团取代;每个R⁹是C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆卤代烷氧基或C₁-C₆烷氧基;每个R¹⁰是C₁-C₃烷基,其任选地被选自任选地被一或两个-F原子、羧基或-CO(OC₁₋₆烷基)取代的5-6元杂环基、C₃-C₆环烷基、5-6元杂芳基、-CN、-OH、-NHCO(C₁-C₃烷基)、-NHCO(C₁-C₃烷氧基)、-S(O)₂NR⁷R⁸、-NHS(O)₂NR⁷R⁸、-NHS(O)₂(C₁-C₃烷基)、-NR⁷R⁸或-C(O)NR⁷R⁸中的1-6个基团取代;并且每个R⁷和R⁸独立地是氢、甲基、乙基或丙基;或者R⁷和R⁸与它们所连接

的氮一起形成5-6元杂环基；条件是 R^2 和 R^3 中的至少一个不是氢。

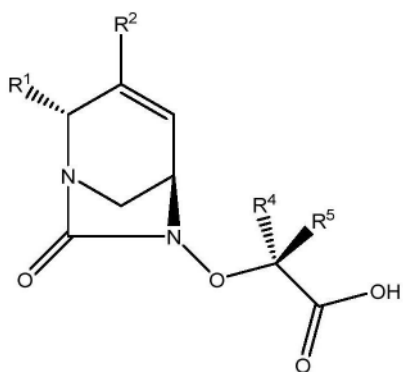
[0043] 本发明的进一步方面是根据式 (Ia) 的化合物：



[0045] 或其药学上可接受的盐；其中： R^1 是 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-CN$ 、苯基、5-6元杂芳基、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^7OR^{10}$ 或 C_1-C_6 烷基基团，其中所述烷基基团被由卤素、 C_1-C_3 烷氧基、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^7COR^9$ 、5-6元杂芳基和5-7元杂环基组成的组中的一至三个基团取代，并且其中由 R^1 表示的苯基和杂芳基任选地且独立地被选自卤素、 $-OH$ 、 C_1-C_3 烷氧基、 $-CN$ 、 $-NR^7R^8$ 和 $-CONR^7R^8$ 中的1-3个基团取代； R^2 和 R^3 独立地选自氢、卤素、 C_1-C_3 烷基和 C_3-C_6 环烷基； R^4 和 R^5 独立地选自氢、卤素、 $-CN$ 、 $-CO_2R^9$ 、 C_1-C_3 烷基和 C_1-C_3 卤代烷基；每个 R^7 和 R^8 独立地是氢、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、苯基、 C_3-C_6 环烷基、4-7元杂环基或5-6元杂芳基，其中由 R^7 或 R^8 表示的烷基、烷氧基、苯基、环烷基、杂环基或杂芳基任选地且独立地被选自任一或两个-F原子、羧基或 $-CO(OC_{1-6}$ 烷基)取代的5-6元杂环基、5-6元杂芳基、 $-CN$ 、 $-OH$ 、任选地被 $-NH_2$ 或 $-OH$ 取代的 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 卤代烷基、 C_1-C_3 卤代烷氧基、 C_1-C_3 烷氧基- $NHCO(C_1-C_3$ 烷基)、 $-NHCO(C_1-C_3$ 烷氧基)、 $-S(O)_2NR^7R^8$ 、 $-NHS(O)_2NR^7R^8$ 、 $-NHS(O)_2(C_1-C_3$ 烷基)、 $-NR^7R^8$ 和 $-C(O)NR^7R^8$ 中的1-6个基团取代；每个 R^9 是 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 卤代烷氧基或 C_1-C_6 烷氧基；每个 R^{10} 是 C_1-C_3 烷基，其任选地被选自任一或两个-F原子、羧基或 $-CO(OC_{1-6}$ 烷基)取代的5-6元杂环基、 C_3-C_6 环烷基、5-6元杂芳基、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NHCO(C_1-C_3$ 烷基)、 $-NHCO(C_1-C_3$ 烷氧基)、 $-S(O)_2NR^7R^8$ 、 $-NHS(O)_2NR^7R^8$ 、 $-NHS(O)_2(C_1-C_3$ 烷基)、 $-NR^7R^8$ 或 $-C(O)NR^7R^8$ 中的1-6个基团取代；并且每个 R^7 和 R^8 独立地是氢、甲基、乙基或丙基；或者 R^7 和 R^8 与它们所连接的氮一起形成5-6元杂环基；条件是 R^2 和 R^3 中的至少一个不是氢。

[0046] 本发明的另一个方面是根据式 (IIa) 的化合物：

[0047]

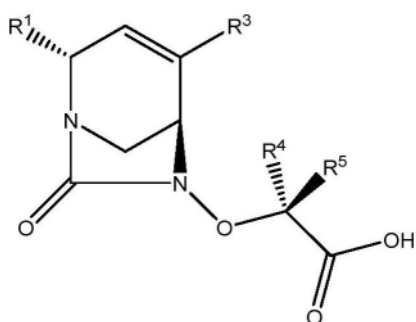


(IIa)

[0048] 或其药学上可接受的盐,其中变量 R^1 、 R^2 、 R^4 和 R^5 如对式(Ia)所定义。

[0049] 本发明的一个方面是根据式(IIIa)的化合物:

[0050]

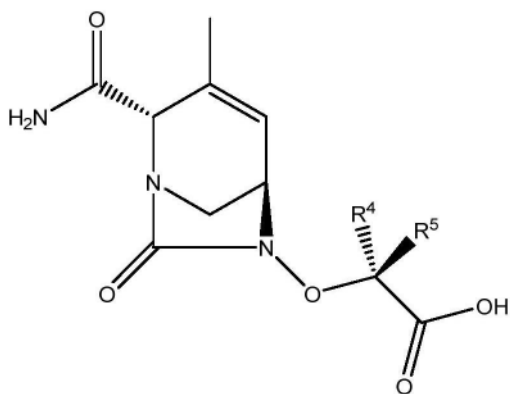


(IIIa)

[0051] 或其药学上可接受的盐,其中变量 R^1 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如对式(Ia)所定义。

[0052] 本发明的进一步方面是根据式(IVa)的化合物:

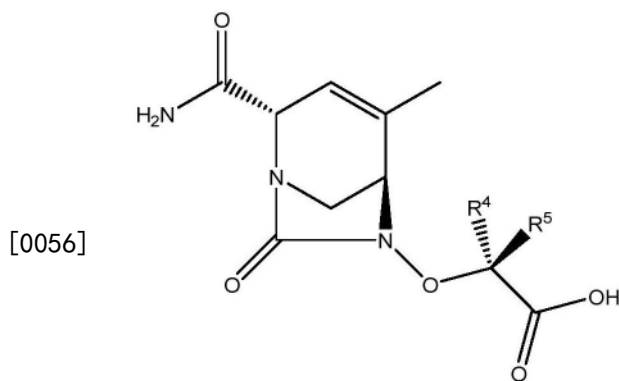
[0053]



(IVa)

[0054] 或其药学上可接受的盐,其中变量 R^4 和 R^5 如对式(Ia)所定义。

[0055] 本发明的进一步方面是根据式(Va)的化合物:



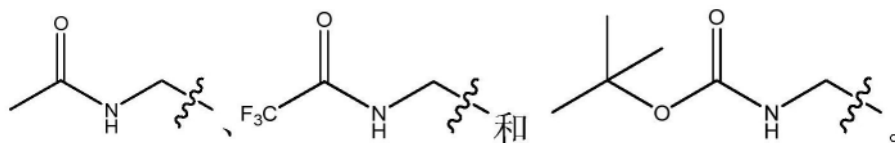
(Va)

[0057] 或其药学上可接受的盐,其中变量 R^4 和 R^5 如式(Ia)所定义。

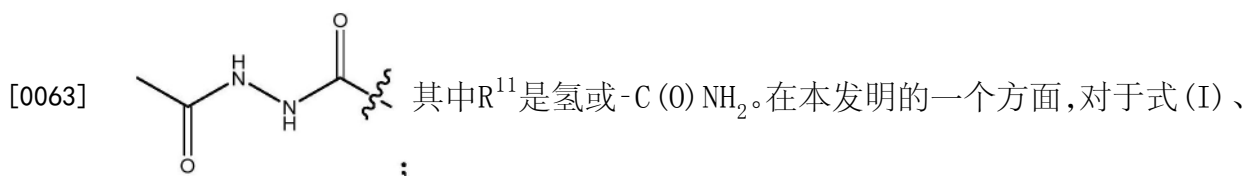
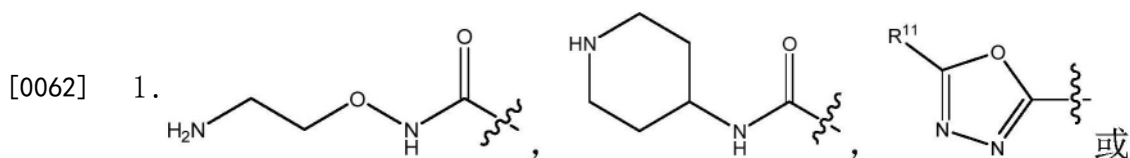
[0058] 在本发明的一个方面,对于式(I)、(Ia)、(II)或(IIa), R^2 是 C_1 - C_3 烷基。在本发明的另一个方面,对于式(I)、(Ia)、(II)或(IIa), R^2 是甲基。

[0059] 在本发明的一个方面,对于式(I)、(Ia)、(III)和(IIIa), R^3 是 C_1 - C_3 烷基。在本发明的另一个方面,对于式(I)、(Ia)、(III)和(IIIa), R^3 是甲基。

[0060] 在本发明的一个方面,对于式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(III)和(IIIa), R^1 选自恶二唑、 $-C(O)NHNHC(O)$ (C_1 - C_3 烷基)、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NHC(O)$ (C_1 - C_3 烷氧基)、 $-CH_2NHC(O)$ (C_1 - C_3 烷基)或 $-CH_2NHC(O)$ (C_1 - C_3 卤代烷基),其中 R^1 的恶二唑任选地被 $-OH$ 、 C_1 - C_3 烷氧基、 $-NR^7R^8$ 或 $-CONR^7R^8$ 取代。在本发明的一个方面,对于式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(III)和(IIIa), R^1 选自 $-CH_2NH_2$ 、



[0061] 在又一个方面,对于式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(III)和(IIIa), R^1 是-CN,

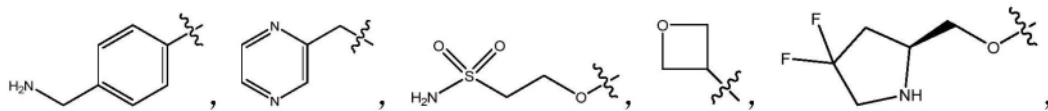


(Ia)、(II)、(IIa)、(III)和(IIIa), R^1 是-CN或 $-C(O)NH_2$ 。在本发明的一个方面,对于式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(III)和(IIIa), R^1 是-CN。在本发明的一个方面,对于式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(III)和(IIIa), R^1 是 $-C(O)NH_2$ 。在本发明的一个方面,对于式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(III)和(IIIa), R^1 是 $-C(O)NR^7R^8$ 。在本发明的一个方面,对于式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(III)和(IIIa),当 R^1 是 $-C(O)NR^7R^8$ 时, R^7 是氢并且 R^8 是1) 任选地被 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 烷基- NH_2 取代的苯基,2) C_1 - C_3 烷基或3) C_1 - C_3 烷氧基,其中由 R^8 表示的每个烷基或烷氧基任选地且独立地被 C_3 - C_6 环烷基、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHSO_2NH_2$ 、

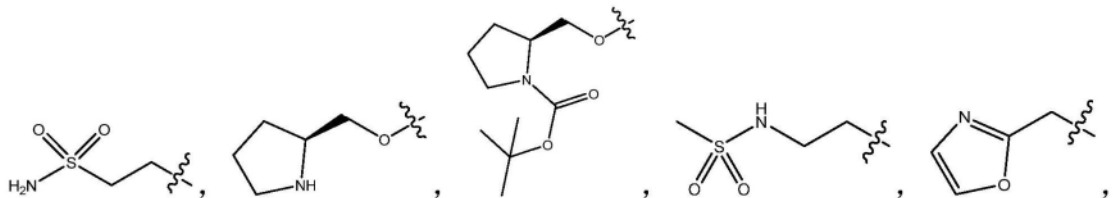
[0064] $-C(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)$ (C_1 - C_3 烷基)、吡嗪基、氧杂环丁基(oxytanyl)、恶唑基、或任选

地被一个或多个羧基、氟或-C(O)O(C₁-C₆烷基)取代的吡咯烷基取代。在本发明的一个方面,对于式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(III)和(IIIa),当R¹

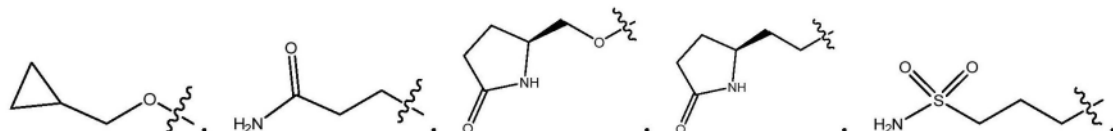
[0065] 是-C(O)NR⁷R⁸时,R⁷是氢并且R⁸选自由以下组成的组:



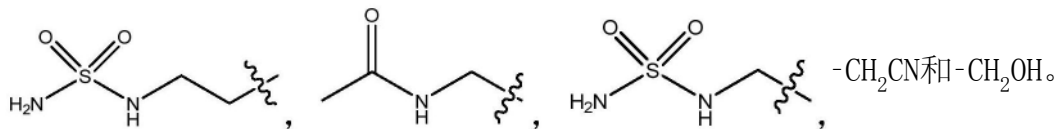
[0066]



[0067]

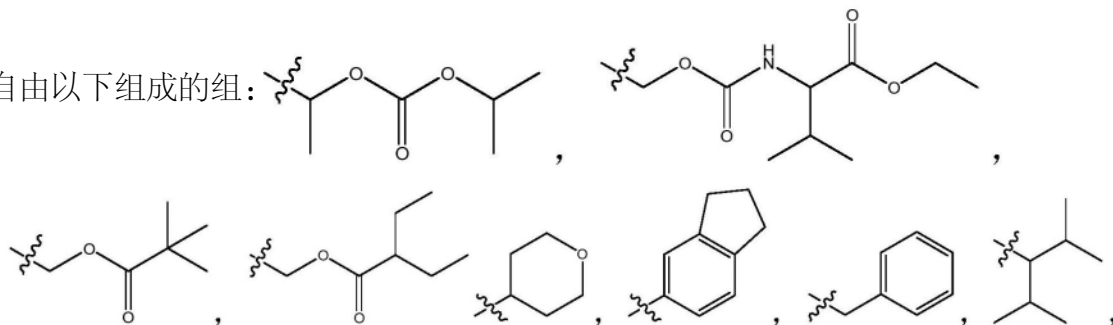


[0068]

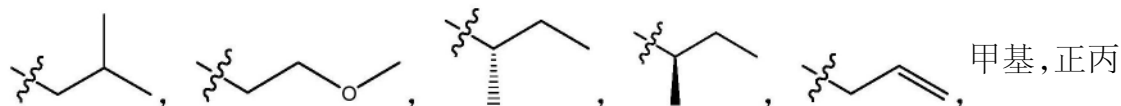


[0069] 在本发明的一个方面,对于式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)中的任一个,R⁶是C₁-C₁₂烷基。在本发明的一个方面,对于式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)中的任一个,R⁶是乙基、异丙基、2-丁基或异戊基。在本发明的一个方面,对于式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)中的任一个,R⁶是异丙基。在本发明的一个方面,对于式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)中的任一个,R⁶是C₁-C₄烷基-OC(O)-(NHC₁-C₆烷基)-C(O)C₁-C₃烷氧基,C₁-C₄烷基-OC(O)-C₁-C₄烷基或C₁-C₄烷基-OC(O)-C₁-C₃烷氧基。在本发明的一个方面,对于式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)中的任一

个,R⁶选自由以下组成的组:



[0070]



基,正丁基,正戊基,正己基,正庚基,正辛基或正壬基。

[0071] 在本发明的一个方面,对于式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)或(Va)中的任一个,R⁴和R⁵独立地是H、甲基或氟。在本发明的另一个方面,对于式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)或(Va)中的任一个,R⁴和R⁵中的一个氢,另一个是氟。在本发明的另一个方面,对于式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)或(Va)中的任一个,R⁴是氟并且R⁵是氢。在本发明的另一个方面,对于式

(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V) 或 (Va) 中的任一个, R^4 是氢并且 R^5 是氟。在本发明的另一个方面, 对于式 (I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V) 或 (Va) 中的任一个, R^4 和 R^5 两者均是氢。

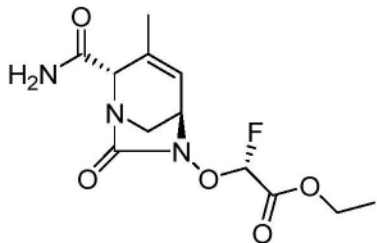
[0072] 在本发明的另一个方面, 对于式 (I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V) 或 (Va) 中的任一个, R^4 和 R^5 两者均是氟。

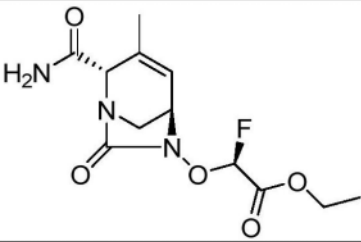
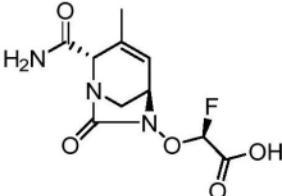
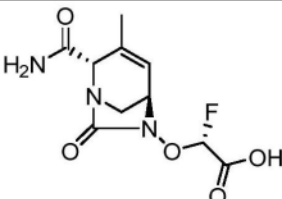
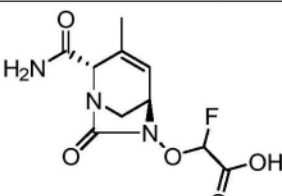
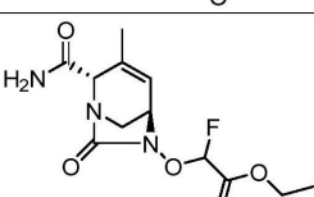
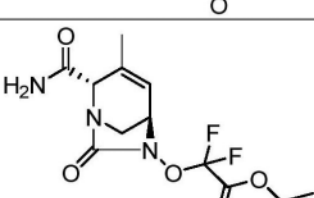
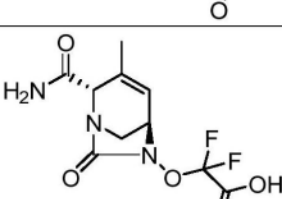
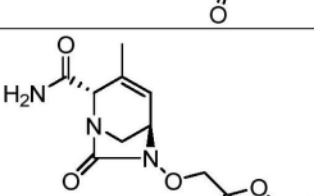
[0073] 本文所述的任何实施方式均可与本文所述的任何其它合适的实施方式组合以提供附加实施方式。例如, 在一个实施方式个别地或笼统地描述 R^1 的可能基团并且另一个实施方式描述 R^2 的可能基团的情况下, 应当理解, 这些实施方式可以组合以提供利用 R^1 的任何可能基团与 R^2 的任何可能基团的任何附加实施方式。类似地, 本发明包括针对 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 个别调出的任何实施方式, 以与针对每个其余变量调出的任何具体实施方式组合。

[0074] 式 (I)、(II)、(III)、(IV) 和 (V) 的化合物, 及其药学上可接受的盐, 具有有益的 β -内酰胺酶抑制谱并且适合口服施用。式 (Ia)、(IIa)、(IIIa)、(IVa) 和 (Va) 的化合物, 及其药学上可接受的盐, 具有有益的 β -内酰胺酶抑制谱并且适合静脉内、腹膜内、肌内或皮下施用, 例如静脉内施用。因此, 当患者不能口服抗生素时, 例如在医院环境、紧急护理环境或疗养院环境中, 可以有利地使用式 (Ia)、(IIa)、(IIIa)、(IVa) 和 (Va) 的化合物及其药学上可接受的盐。一旦患者充分改善到能口服抗生素, 就可以转换治疗, 使得可以给患者口服施用式 (I)、(II)、(III)、(IV) 和 (V) 的化合物或其药学上可接受的盐。另外, 式 (Ia)、(IIa)、(IIIa)、(IVa)、(Va)、(I)、(II)、(III)、(IV) 和 (V) 的化合物, 及其药学上可接受的盐, 可具有有益的功效、代谢、毒理和/或药效性质。

[0075] 本发明的一个方面包括根据下列示例之一的化合物, 或其药学上可接受的盐, 即:

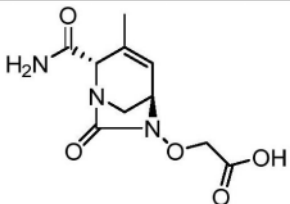
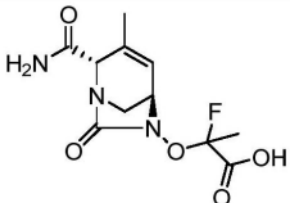
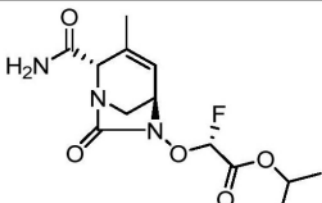
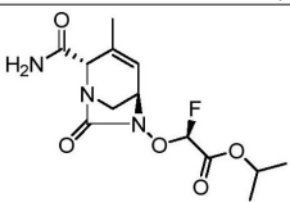
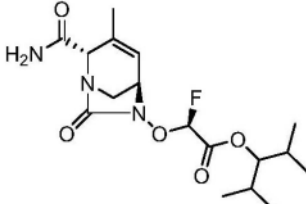
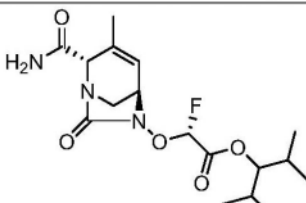
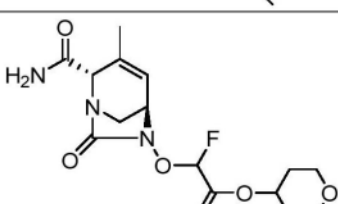
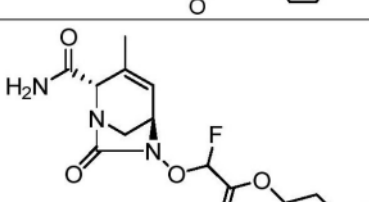
[0076]

示例#	结构	化合物名称
1		(R)-2-((2S,5R)-2-氨基酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基氧基)-2-氟乙酸乙酯

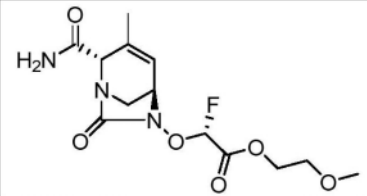
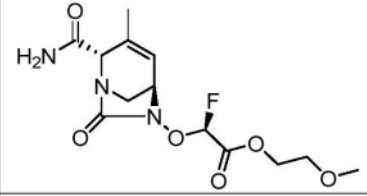
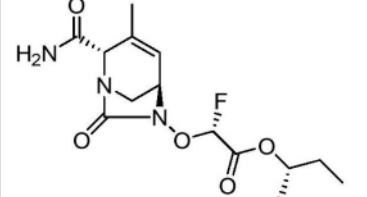
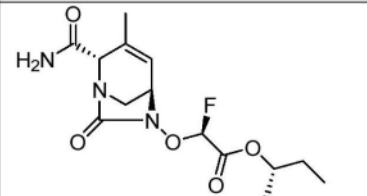
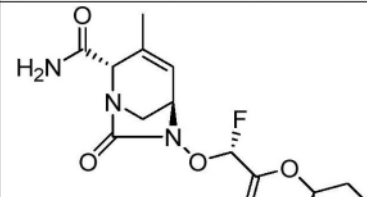
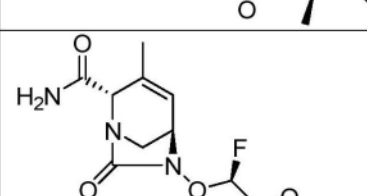
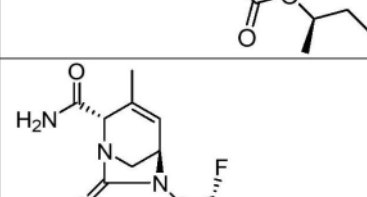
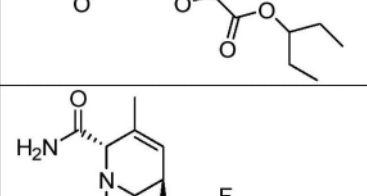
2		(S)-2-((2S,5R)-2-氨基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基氧基)-2-氟乙酸乙酯
3		(2S)-{[(2S,5R)-2-氨基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧基}(氟)乙酸锂盐
4		(2R)-{[(2S,5R)-2-氨基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧基}(氟)乙酸锂盐
5		{[(2S,5R)-2-氨基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧基}(氟)乙酸锂盐
6		乙基 {[(2S,5R)-2-氨基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧基}(氟)乙酸酯
7		{[(2S,5R)-2-氨基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧基}(二氟)乙酸乙酯
8		{[(2S,5R)-2-氨基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧基}(二氟)乙酸锂盐
9		{[(2S,5R)-2-氨基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧基}乙酸乙酯

[0077]

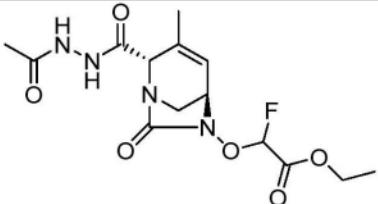
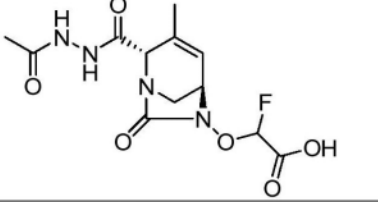
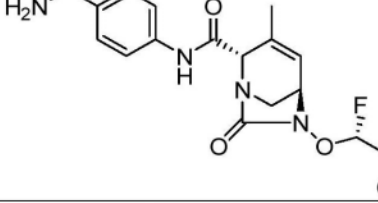
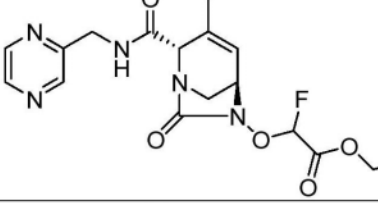
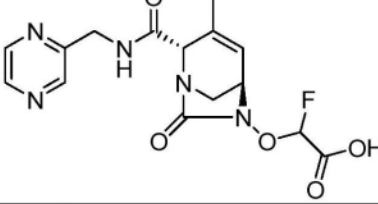
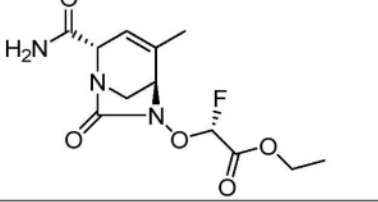
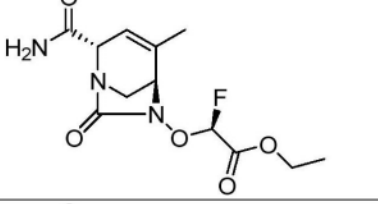
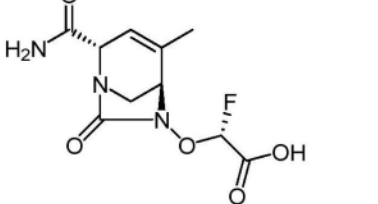
[0078]

10		{[(2S,5R)-2-氨基酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧基}乙酸锂盐
11		2-{[(2S,5R)-2-氨基酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧基}-2-氟丙酸锂盐
12		(2R)-{[(2S,5R)-2-氨基酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧基}(氟)乙酸丙-2-基酯
13		(2S)-{[(2S,5R)-2-氨基酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧基}(氟)乙酸丙-2-基酯
14		(2S)-{[(2S,5R)-2-氨基酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧基}(氟)乙酸 2,4-二甲基戊-3-基酯
15		(2R)-{[(2S,5R)-2-氨基酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧基}(氟)乙酸 2,4-二甲基戊-3-基酯
16		{[(2S,5R)-2-氨基酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧基}(氟)乙酸四氢-2H-吡喃-4-基酯
17		{[(2S,5R)-2-氨基酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧基}(氟)乙酸 2-甲氧基乙酯

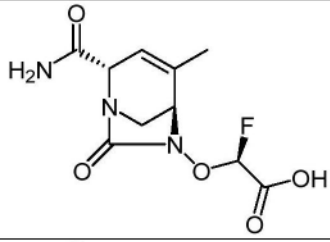
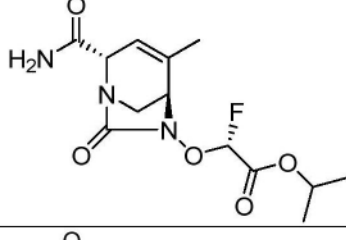
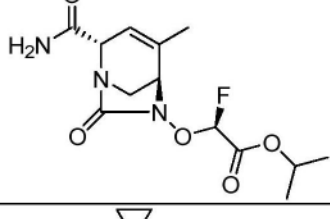
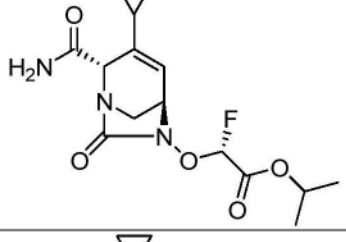
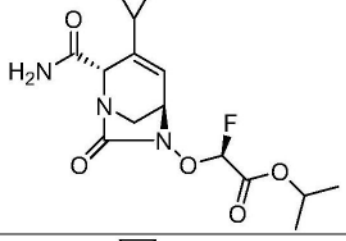
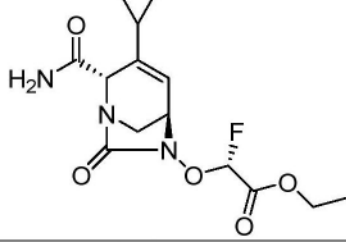
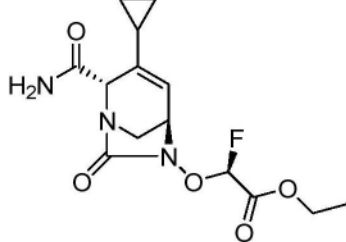
[0079]

18		(2R)-{[(2S,5R)-2-氨基酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧基}(氟)乙酸 2-甲氧基乙酯
19		(2S)-{[(2S,5R)-2-氨基酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧基}(氟)乙酸 2-甲氧基乙酯
20		(2R)-(S)-2-(((2S,5R)-2-氨基酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2-氟乙酸仲丁酯
21		(2S)-(S)-2-(((2S,5R)-2-氨基酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2-氟乙酸仲丁酯
22		(2R)-(R)-2-(((2S,5R)-2-氨基酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2-氟乙酸仲丁酯
23		(2S)-(R)-2-(((2S,5R)-2-氨基酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2-氟乙酸仲丁酯
24		(R)-2-((2S,5R)-2-氨基酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基氧基)-2-氟乙酸戊-3-基酯
25		(S)-2-((2S,5R)-2-氨基酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基氧基)-2-氟乙酸戊-3-基酯

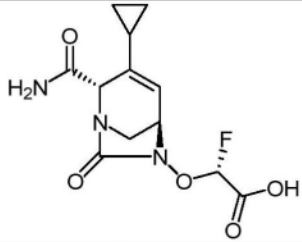
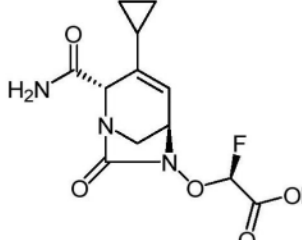
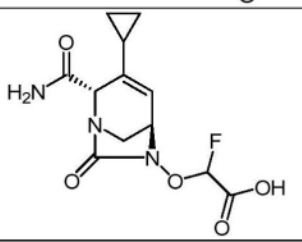
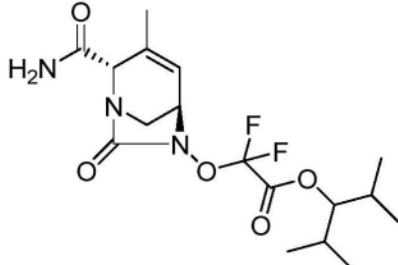
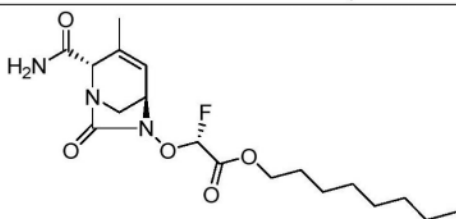
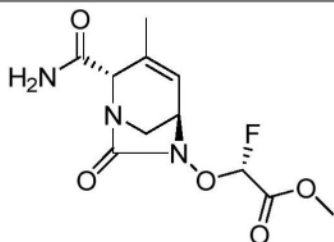
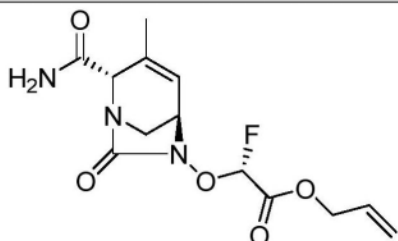
[0080]

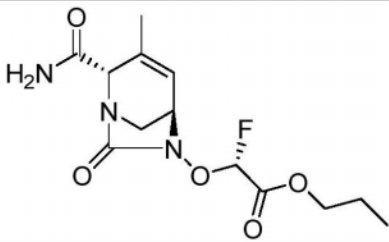
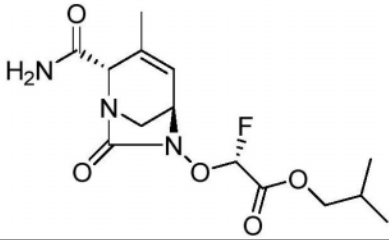
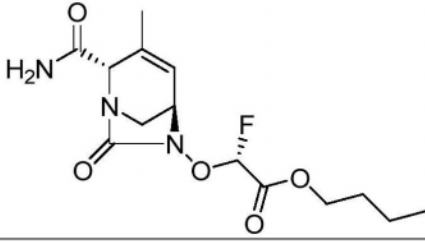
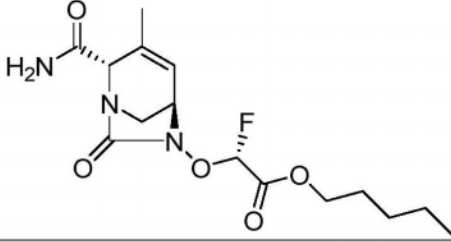
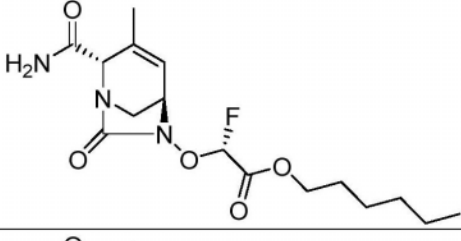
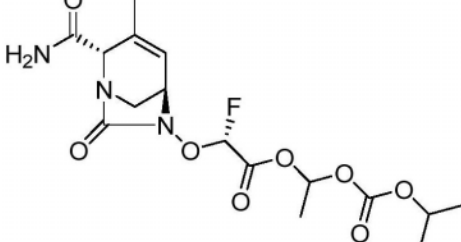
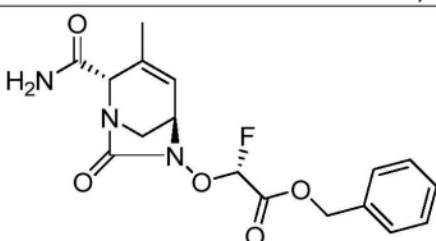
26		2-(((2S,5R)-2-(2-乙酰肼羰基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2-氟乙酸乙酯
27		2-(((2S,5R)-2-(2-乙酰肼羰基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2-氟乙酸锂盐
28		(R)-2-(((2S,5R)-2-(4-(氨基甲基)苯基氨基甲酰基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2-氟乙酸 TFA 盐
29		2-氟-2-(((2S,5R)-3-甲基-7-氧代-2-((吡嗪-2-基甲基)氨基甲酰基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)乙酸乙酯
30		2-氟-2-(((2S,5R)-3-甲基-7-氧代-2-((吡嗪-2-基甲基)氨基甲酰基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)乙酸锂盐
31		(2R)-2-(((2S,5R)-2-氨基甲酰基-4-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2-氟乙酸乙酯
32		(2S)-2-(((2S,5R)-2-氨基甲酰基-4-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2-氟乙酸乙酯
33		(2R)-2-(((2S,5R)-2-氨基甲酰基-4-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2-氟乙酸锂盐

[0081]

34		(2S)-2-(((2S,5R)-2-氨基酰基-4-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2-氟乙酸锂盐
35		(2R)-2-(((2S,5R)-2-氨基酰基-4-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2-氟乙酸异丙酯
36		(2S)-2-(((2S,5R)-2-氨基酰基-4-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2-氟乙酸异丙酯
37		(2R)-2-(((2S,5R)-2-氨基酰基-3-环丙基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2-氟乙酸异丙酯
38		(2S)-2-(((2S,5R)-2-氨基酰基-3-环丙基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2-氟乙酸异丙酯
39		(2R)-2-(((2S,5R)-2-氨基酰基-3-环丙基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2-氟乙酸乙酯
40		(2S)-2-(((2S,5R)-2-氨基酰基-3-环丙基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2-氟乙酸乙酯

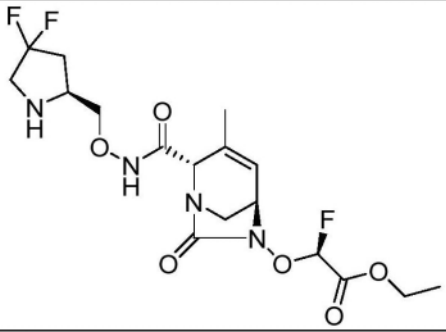
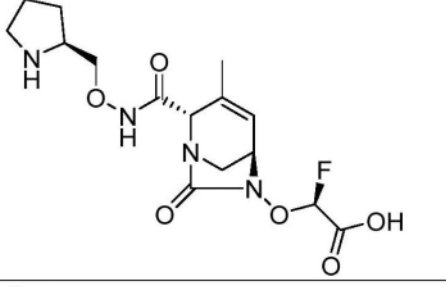
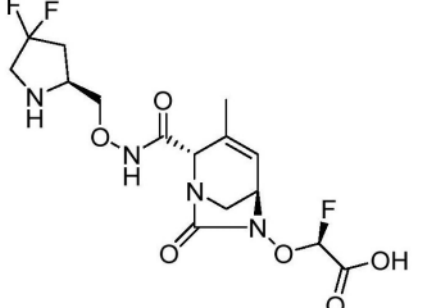
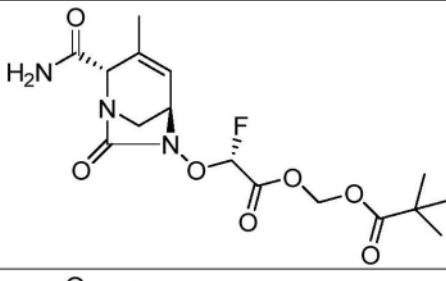
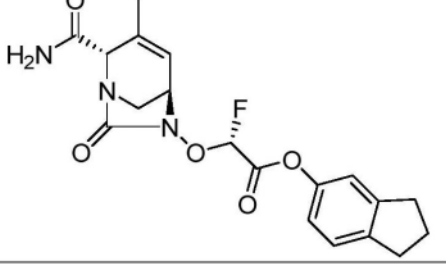
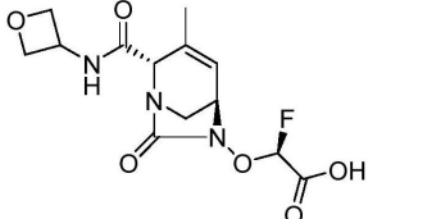
[0082]

41		(2R)-2-(((2S,5R)-2-氨基酰基-3-环丙基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2-氟乙酸锂盐
42		(2R)-2-(((2S,5R)-2-氨基酰基-3-环丙基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2-氟乙酸锂盐
43		2-(((2S,5R)-2-氨基酰基-3-环丙基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2-氟乙酸锂盐
44		2-[[[(2S,5R)-2-氨基酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]-2,2-二氟-乙酸(1-异丙基-2-甲基-丙基)酯
45		(2R)-2-[[[(2S,5R)-2-氨基酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]-2-氟-乙酸辛酯
46		(2R)-2-[[[(2S,5R)-2-氨基酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]-2-氟-乙酸甲酯
47		(2R)-2-[[[(2S,5R)-2-氨基酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]-2-氟-乙酸烯丙酯

48		(2R)-2-[[[(2S,5R)-2-氨基酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]-2-氟-乙酸丙酯
49		(2R)-2-[[[(2S,5R)-2-氨基酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]-2-氟-乙酸异丁酯
50		(2R)-2-[[[(2S,5R)-2-氨基酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]-2-氟-乙酸丁酯
51		(2R)-2-[[[(2S,5R)-2-氨基酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]-2-氟-乙酸戊酯
52		(2R)-2-[[[(2S,5R)-2-氨基酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]-2-氟-乙酸己酯
53		(2R)-2-[[[(2S,5R)-2-氨基酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]-2-氟-乙酸 1-异丙氧羰氧基乙酯
54		(2R)-2-[[[(2S,5R)-2-氨基酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]-2-氟乙酸苄酯

[0083]

[0085]

61		(2S)-2-(((2S,5R)-2-(((S)-4,4-二氟吡咯烷-2-基)甲氧基)氨甲酰基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2-氟乙酸乙酯TFA盐
62		(2S)-2-氟-2-[[[(2S,5R)-3-甲基-7-氧代-2-[[[(2S)-吡咯烷-2-基]甲氧基氨甲酰基]-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸TFA盐
63		(2S)-2-(((2S,5R)-2-(((S)-4,4-二氟吡咯烷-2-基)甲氧基)氨甲酰基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2-氟乙酸TFA盐
64		[(2R)-2-[[[(2S,5R)-2-氨甲酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]-2-氟-乙酰基]氧甲基2,2-二甲基丙酸酯
65		(2R)-2-[[[(2S,5R)-2-氨甲酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]-2-氟-乙酸茚满-5-基酯
66		(2S)-2-氟-2-[[[(2S,5R)-3-甲基-2-(氧杂环丁烷-3-基氨甲酰基)-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸锂盐

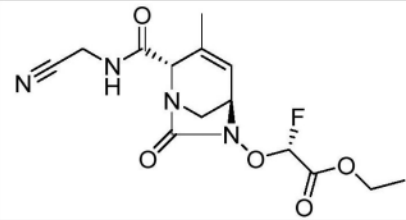
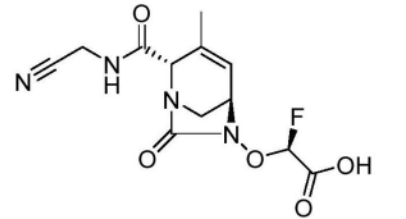
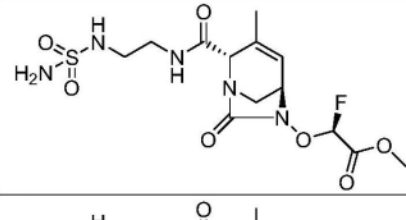
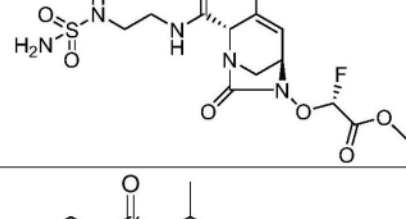
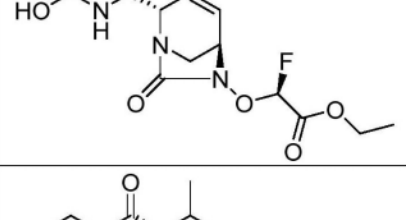
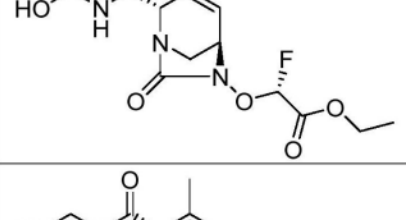
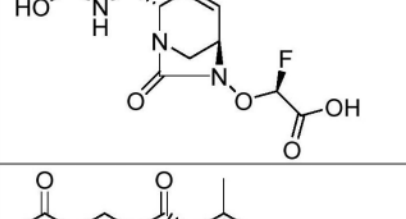
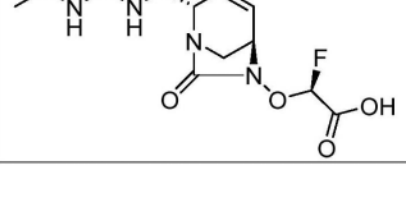
[0086]

67		(2S)-2-氟-2-[[[(2S,5R)-2-[2-(甲磺酰胺基)乙基氨基甲酰基]-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸锂盐
68		(2S)-2-氟-2-[[[(2S,5R)-3-甲基-2-(恶唑-2-基甲基氨基甲酰基)-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸锂盐
69		(2S)-2-氟-2-[[[(2S,5R)-3-甲基-7-氧代-2-(吡嗪-2-基甲基氨基甲酰基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸锂盐
70		(2S)-2-[[[(2S,5R)-2-(环丙基甲氧基氨基甲酰基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]-2-氟-乙酸锂盐
71		(2S)-2-[[[(2S,5R)-2-[(3-氨基-3-氧代-丙基)氨基甲酰基]-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]-2-氟-乙酸锂盐
72		(2S)-2-氟-2-[[[(2S,5R)-3-甲基-7-氧代-2-[(5-氧代吡咯烷-2-基)甲氧基氨基甲酰基]-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸锂盐
73		(2S)-2-氟-2-[[[(2S,5R)-3-甲基-7-氧代-2-[2-(5-氧代吡咯烷-2-基)乙基氨基甲酰基]-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸锂盐

74		(2S)-2-氟-2-[[[(2S,5R)-3-甲基-7-氧代-2-(3-氨磺酰丙基氨基甲酰基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸锂盐
75		(2S)-2-氟-2-[[[(2S,5R)-3-甲基-7-氧代-2-[2-(氨磺酰氨基)乙基氨基甲酰基]-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸锂盐
76		(2S)-2-[[[(2S,5R)-2-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]-2-氟-乙酸锂盐
77		(2S)-2-[[[(2S,5R)-2-(氨基甲基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]-2-氟-乙酸
78		(2S)-2-[[[(2S,5R)-2-(乙酰胺基甲基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]-2-氟-乙酸锂盐
79		(2S)-2-氟-2-[[[(2S,5R)-3-甲基-7-氧代-2-[[2,2,2-三氟乙酰基)氨基]甲基]-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸锂盐
80		(2S)-2-氟-2-[[[(2S,5R)-2-(氰甲基氨基甲酰基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸乙酯

[0087]

[0088]

81		(2R)-2-氟-2-[[[(2S,5R)-2-(氰甲基氨甲酰基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸乙酯
82		(2S)-2-氟-2-[[[(2S,5R)-2-(氰甲基氨甲酰基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸锂盐
83		(2S)-2-氟-2-[[[(2S,5R)-2-(氰甲基氨甲酰基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸乙酯
84		(2R)-2-氟-2-[[[(2S,5R)-2-(氰甲基氨甲酰基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸乙酯
85		(2S)-2-氟-2-[[[(2S,5R)-2-(羟甲基氨甲酰基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸乙酯
86		(2R)-2-氟-2-[[[(2S,5R)-2-(羟甲基氨甲酰基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸乙酯
87		(2S)-2-氟-2-[[[(2S,5R)-2-(羟甲基氨甲酰基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸锂盐
88		(2S)-2-氟-2-[[[(2S,5R)-2-(乙酰胺基甲基氨甲酰基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸锂盐

[0089]

89		(2S)-2-氟-2-[[[(2S,5R)-3-甲基-7-氧代-2-[(氨磺酰氨基)甲基氨基]甲基氨基]-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸锂盐
90		2-(((2S,5R)-2-氨基-4-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2,2-二氟乙酸乙酯
91		2-(((2S,5R)-2-氨基-4-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2,2-二氟乙酸锂盐
92		2-(((2S,5R)-2-氨基-4-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)乙酸乙酯
93		2-(((2S,5R)-2-氨基-4-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)乙酸锂盐
94		(2R)-2-(((2S,5R)-2-氰基-4-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2-氟乙酸乙酯
95		(2R)-2-(((2S,5R)-2-氰基-4-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2-氟乙酸锂盐
96		2-(((2S,5R)-2-氨基-4-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)乙酸异丙酯

[0090] 本发明化合物包括以游离碱(不带电荷)状态的式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)、(Va)的化合物,及其药学上可接受的盐。

[0091] 烷基-用于本文时,术语“烷基”是指具有指定碳原子数的直链和支链饱和烃基二者。指称个别烷基基团例如“丙基”仅特定用于直链形式,并且指称个别支链烷基基团例如“异丙基”和“3-戊基”仅特定用于支链形式。在一个方面,“烷基”是甲基。

[0092] 卤素-用于本文时,术语“卤素”意欲包括氟、氯、溴和碘。在一个方面,“卤素”可以指氟、氯和溴。在另一个方面,“卤素”可以指氟或氯。在又一个方面,“卤素”可以指氟。在再一方面,“卤素”可以指氯。

[0093] 卤代烷基-用于本文时是被一个或多个卤素原子取代的如上定义的“烷基”部分。在一个方面,“卤代烷基”可以是 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 或 $-\text{CF}_3$ 。

[0094] 环烷基-在一个方面,“环烷基”是指饱和的单环碳环,其中一个或多个 $-\text{CH}_2$ -基团可任选地被相应数量的 $-\text{C}(0)$ -基团替换。“环烷基”的说明性示例包括环丙基、环丁基、环戊基和环戊烯基。在一个方面,“3-至5-元碳环基”可以是环丙基。

[0095] 5-7元杂环基-术语“5-7元杂环基”是指含有5至7个环原子的饱和或部分饱和的非芳族单环,其中至少一个环原子选自氮、硫和氧,并且其中 $-\text{CH}_2$ -基团可任选地被 $-\text{C}(0)$ -基团替换。类似地,“5-6元杂环基”是指含有5至6个环原子的饱和或部分饱和的非芳族单环,其中至少一个环原子选自氮、硫和氧,并且其中 $-\text{CH}_2$ -基团可任选地被 $-\text{C}(0)$ -基团替换。除非另有说明,“5-7元杂环基”和“5-6元杂环基”基团可以是碳或氮连接的。环氮原子可任选地被氧化形成N-氧化物。环硫原子可任选地被氧化形成S-氧化物或砜。“5-7元杂环基”和“5-6元杂环基”的说明性示例包括但不限于氮杂环丁烷基,二氧化四氢噻吩基,2,4-二氧代咪唑烷基,3,5-二氧代哌啶基,呋喃基,咪唑基,异噻唑基,异恶唑基,吗啉基,恶唑基,氧杂环丁基,氧代咪唑烷基,3-氧代-1-哌嗪基,2-氧代吡咯烷基,2-氧代四氢呋喃基,氧代-1,3-噻唑烷基,哌嗪基,哌啶基,2H-吡喃基,吡唑基,吡啶基,吡咯基,吡咯烷基,嘧啶基,吡嗪基,吡唑基,哒嗪基,4-吡啶酮基,四氢呋喃基,四氢吡喃基,噻唑基,1,3,4-噻二唑基,噻唑烷基,硫代吗啉基,噻吩基,4H-1,2,4-三唑基,吡啶-N-氧化基,四唑基,恶二唑基,三唑基,吡嗪基,三嗪基和高哌啶基。在一个实施方式中,术语“5-7元杂环基”和“5-6元杂环基”包括含有至少一个杂原子的5-7或5-6元的铁载体。

[0096] 5-或6-元杂芳基-术语“5-6元杂芳基”是指含有5或6个环原子的单环芳族杂环基环,其中至少一个环原子选自氮、硫和氧。除非另有说明,“5-6元杂芳基”基团可以是碳或氮连接的。环氮原子可任选地被氧化形成N-氧化物。环硫原子可任选地被氧化形成S-氧化物或砜。“5-6元杂芳基”的说明性示例包括呋喃基、咪唑基、异噻唑基、异恶唑、恶唑基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、嘧啶基、吡啶基、吡咯基、四唑基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基和三唑基。

[0097] 任选取代的-用于本文时,短语“任选取代的”表明该取代是任选的,因此指定的基团有可能是取代的或未取代的。在希望取代的情况下,指定基团上适当数量的氢可以被来自所指示的取代基中的选择替换,条件是不超过特定取代基上原子的正常价,并且取代产生稳定的化合物。

[0098] 在一个方面,当特定基团被指定为任选地被一个或多个取代基取代时,特定基团可以是未取代的。在另一个方面,特定基团可带有一个取代基。在另一个方面,特定取代基可带有两个取代基。在又一个方面,特定基团可带有三个取代基。在又一方面,特定基团可带有四个取代基。在又一个方面,特定基团可带有一或两个取代基。在又一个方面,特定基团可以是未取代的,或可以带有一或两个取代基。

[0099] 药学上可接受的-用于本文时,术语“药学上可接受的”是指在合理的医学判断范围内、适合用于与人类和动物的组织接触而没有过度的毒性、刺激性、变态反应或其它问题或并发症、与合理的利益/风险比相称的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0100] 前药-用于本文时,术语“前药”是指药理学活性剂的化学改性形式,其在体内转化而释放活性药物。(参见Rautio,J.,等人,前药:设计和临床应用(Prodrugs:Design and Clinical Applications),Nature Rev.,vol.7,255页(2008年3月))。在本发明中,前药用于从胃肠道吸收后产生口服生物可利用的活性 β -内酰胺酶抑制剂化合物。

[0101] 有效量-用于本文时,短语“有效量”是指化合物或组合物的量足以显著且正性地改变待治疗的症状和/或病情(例如提供正性临床反应)。用于药物组合物中的活性成分的有效量将随所治疗的特定病情、病情的严重程度、治疗的持续时间、同时疗法的性质、所采用的特定活性成分、所利用的特定可药用赋形剂/载体、以及主治医师的知识和专业知识内的类似因素而变化。

[0102] 式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)和(Va)的化合物可以形成稳定的药学上可接受的酸或碱盐,并且在这样的情况下,施用作为盐的化合物可能是恰当的。酸加成盐的示例包括乙酸盐,己二酸盐,抗坏血酸盐,苯甲酸盐,苯磺酸盐,碳酸氢盐,硫酸氢盐,丁酸盐,樟脑酸盐,樟脑磺酸盐,胆碱,柠檬酸盐,环己基氨基磺酸盐,二亚乙基二胺,乙磺酸盐,富马酸盐,谷氨酸盐,乙醇酸盐,半硫酸盐,2-羟乙基磺酸盐,庚酸盐,己酸盐,盐酸盐,氢溴酸盐,氢碘酸盐,羟基马来酸盐,乳酸盐,苹果酸盐,马来酸盐,甲磺酸盐,葡甲胺,2-萘磺酸盐,硝酸盐,草酸盐,双羟萘酸盐,过硫酸盐,苯基乙酸酯,磷酸盐,二磷酸盐,苦味酸盐,新戊酸盐,丙酸盐,奎尼酸盐,水杨酸盐,硬脂酸盐,琥珀酸盐,氨基磺酸盐,磺胺酸盐,硫酸盐,酒石酸盐,甲苯磺酸盐(对甲苯磺酸盐),三氟乙酸盐和十一酸酯。碱盐的示例包括铵盐;碱金属盐例如钠、锂和钾盐;碱土金属盐例如铝、钙和镁盐;与有机碱的盐例如二环己基胺盐和N-甲基-D-葡萄糖胺;以及与氨基酸例如精氨酸、赖氨酸、鸟氨酸等的盐。此外,碱性含氮基团可以用诸如下列的试剂进行季铵化:低级烷基卤化物,例如甲基、乙基、丙基和丁基卤化物;二烷基硫酸盐,例如二甲基、二乙基、二丁基、二戊基硫酸盐;长链卤化物,例如癸基、月桂基、肉豆蔻基和硬脂酰卤化物;芳基烷基卤化物例如苄基溴等。优选无毒的生理学上可接受的盐,但也可以使用其它盐,例如在产物分离或纯化中的盐。

[0103] 所述盐可以通过常规手段形成,例如通过使产物的游离碱形式与一种或多种当量的适当酸在所述盐不溶的溶剂或介质中反应,或在诸如水这样的溶剂中反应,后一种溶剂在真空中或通过冷冻干燥或通过合适的离子交换树脂上将现有盐的阴离子交换为另一种阴离子而除去。

[0104] 当本文公开的化合物通过名称或结构来描述并具有一个或多个手性中心,并且其中所述名称或结构包含多于一种立体异构体,例如,没有表明在一个或多个手性中心处的立体化学时,应理解所述名称或结构包括所有这样的立体异构体及其混合物。

[0105] 光学活性形式的合成可以通过本领域公知的有机化学标准技术进行,例如通过从光学活性的起始材料合成或通过拆分外消旋形式。可以使用已知的程序将外消旋体分离成单个对映体(参见,例如,《高级有机化学》(Advanced Organic Chemistry):第3版:作者J March,104-107页)。合适的程序包括通过外消旋材料与手性辅助剂的反应形成非对映异构衍生物,然后例如通过色谱法分离非对映异构体,然后裂解辅助物种。类似地,上述活性可

以使用下文提到的标准实验室技术来评价。

[0106] 立体异构体可以使用常规技术、例如色谱法或分级结晶分离。对映体可通过分离外消旋体,例如通过分级结晶、拆分或HPLC,来分离。非对映异构体可以通过借助于非对映异构体的不同物理性质的分离来分离,例如,通过分级结晶、HPLC或快速色谱法。或者,特定的立体异构体可以通过在不会引起外消旋化或差向异构化的条件下从手性起始材料进行手性合成、或通过用手性试剂衍生化来制备。

[0107] 当用结构或名称来指明具体的立体异构体时,它有利地提供该同一化合物或该同一化合物基本上与其它立体异构体分离。在一个方面,含有式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)或(Va)化合物的特定立体异构体的混合物可含有少于30重量%、特别是少于20重量%、更特别是少于10重量%的该同一化合物的其它立体异构体。在另一个方面,含有式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)或(Va)化合物的特定立体异构体的混合物可含有少于6重量%、特别是少于3重量%、更特别是少于2重量%的该化合物的其它立体异构体。在另一个方面,含有式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)或(Va)化合物的特定立体异构体的混合物可含有少于1重量%、特别是少于0.5重量%、更特别是少于0.3重量%、又更特别是少于0.1重量%的该化合物的其它立体异构体。

[0108] 在一个方面,术语“感染”和“细菌感染”可以指妇科感染。在另一个方面,术语“感染”和“细菌感染”可以指呼吸道感染(RTI)。在又一个方面,术语“感染”和“细菌感染”可以指性传播疾病。在又一个方面,术语“感染”和“细菌感染”可以指单纯性尿路感染(UTI)。在又一个方面,术语“感染”和“细菌感染”可以指复杂性尿路感染(cUTI)。在又一个方面,术语“感染”和“细菌感染”可以指慢性支气管炎的急性恶化(ACEB)。在又一方面,术语“感染”和“细菌感染”可以指急性中耳炎。在一个方面,术语“感染”和“细菌感染”可以指急性鼻窦炎。在另一个方面,术语“感染”和“细菌感染”可以指由耐药细菌引起的感染。在又一个方面,术语“感染”和“细菌感染”可以指导管相关的败血症。在另一方面,术语“感染”和“细菌感染”可以指软下疳。在又一个方面,术语“感染”和“细菌感染”可以指衣原体。在又一个方面,术语“感染”和“细菌感染”可以指社区获得性肺炎(CAP)。在又一个方面,术语“感染”和“细菌感染”可以指复杂性皮肤和皮肤结构感染。在一个方面,术语“感染”和“细菌感染”可以指单纯性皮肤和皮肤结构感染(SSSI)。在另一个方面,术语“感染”和“细菌感染”可以指心内膜炎。在又一个方面,术语“感染”和“细菌感染”可以指发热性中性粒细胞减少症。在又一个方面,术语“感染”和“细菌感染”可以指淋球菌性宫颈炎。在又一个方面,术语“感染”和“细菌感染”可以指淋球菌性尿道炎。在又一个方面,术语“感染”和“细菌感染”可以指医院获得性肺炎(HAP)。在另一好方面,术语“感染”和“细菌感染”可以指骨髓炎。在又一个方面,术语“感染”和“细菌感染”可以指败血症。在又一个方面,术语“感染”和“细菌感染”可以指梅毒。在又一个方面,术语“感染”和“细菌感染”可以指腹腔内感染(IAI)。在本发明的一个方面,术语“感染”和“细菌感染”可以指选自复杂性尿路感染、单纯性尿路感染、肾脏感染、下呼吸道感染、医院获得性细菌性肺炎、肺炎、急性细菌性前列腺炎、急性细菌性皮肤和软组织感染、败血症、腹腔内感染和糖尿病足感染组成的组中的感染。

[0109] 在本发明的一个实施方式中,术语“感染”和“细菌感染”是指由革兰氏阴性细菌引起的感染,也称为“革兰氏阴性感染”。在该实施方式的一个方面,革兰氏阴性感染是一种或

多种抗生素耐药的感染。在该实施方式的一个方面,革兰氏阴性感染是多重耐药感染。在该实施方式的一个方面,革兰氏阴性感染是由一种或多种肠杆菌科 (*Enterobacteriaceae* spp.) 病原体引起的。在该实施方式的一个方面,所述一种或多种肠杆菌科病原体包括一种或多种大肠杆菌 (*E.coli*)、肺炎克雷伯菌 (*K.pneumoniae*)、产酸克雷伯菌 (*K.oxytoca*)、弗氏柠檬酸杆菌 (*C.freundii*)、克氏柠檬酸杆菌 (*C.koseri*)、阴沟肠杆菌 (*E.cloacae*)、奇异变形杆菌 (*P.mirabilis*)、摩氏摩根菌 (*M.morganii*) 和/或粘质沙雷氏菌 (*S.marcescens*)。在该实施方式的一个方面,所述一种或多种肠杆菌科病原体包括一种或多种大肠杆菌或肺炎克雷伯菌病原体。在该实施方式的另一个方面,革兰氏阴性感染是由一种或多种生物威胁病原体引起的。在该实施方式的一个方面,所述一种或多种生物威胁病原体是伯克霍德菌科 (*Burkholderia* spp.)、鼠疫耶尔森菌 (*Y.pestis*) 和/或土拉热弗朗西丝菌 (*F.tularensis*)。在该实施方式的任何这些方面,所述一种或多种革兰氏阴性病原体可以表达一种或多种丝氨酸 β -内酰胺酶。在该实施方式的一个方面,所述一种或多种丝氨酸 β -内酰胺酶包括一种或多种A类、C类和/或D类 β -内酰胺酶。

[0110] 所有上述感染可以由可能可以用所要求保护的药剂与青霉素结合蛋白抑制剂联合或其自身可治疗的各种细菌引起。本发明的一个实施方式中是治疗上述感染中的一种或多种的方法,所述方法包括向患有细菌感染的受试者施用有效量的式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)或(Va)的化合物或其药学上可接受的盐,与另外的抗生素剂的联合。在该实施方式的一个方面,另外的抗生素剂是 β -内酰胺类抗生素。在该实施方式的一个方面,另外的抗生素剂是青霉素结合蛋白抑制剂。

[0111] 在一个方面,提供了单独的式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)或(Va)的化合物或其药学上可接受的盐或与青霉素结合蛋白抑制剂联合在制造用于在温血动物例如人中产生细菌肽聚糖抑制效应的药物中的用途。

[0112] 在另一个方面,提供了式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)或(Va)的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗温血动物例如人的细菌感染的药物中的用途。在一个方面,式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)或(Va)的化合物或其药学上可接受的盐,与另外的抗生素剂如 β -内酰胺类抗生素联合施用。在该实施方式的一个方面,另外的抗生素剂是青霉素结合蛋白抑制剂。在该实施方式的一个方面,另外的抗生素剂是 β -内酰胺类抗生素。在该实施方式的一个方面, β -内酰胺类抗生素选自头孢泊肟、头孢呋辛、替吉莫南、劳拉卡帕、头孢克肟、头孢氨苄、头孢羟氨苄、头孢他美、头孢丙烯、头孢布坦、头孢托仑、法罗培南、替比培南、阿莫西林、羧苄青霉素、头孢地尼、氨苄西林、头孢托仑,或其前药。在该实施方式的一个方面, β -内酰胺类抗生素是头孢泊肟酯。在该实施方式的一个方面, β -内酰胺类抗生素是头孢呋辛酯。在该实施方式的一个方面, β -内酰胺类抗生素是头孢泊肟或其前药。在该实施方式的一个方面, β -内酰胺类抗生素是头孢呋辛或其前药。

[0113] 在又一个方面,提供了式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)或(Va)的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗温血动物例如人的复杂性尿路感染、单纯性尿路感染、肾脏感染、下呼吸道感染、医院获得性细菌性肺炎、肺炎、急性细菌性前列腺炎、急性细菌性皮肤和软组织感染、败血症、腹腔内感染和糖尿病足感染的药物中的用途。在本发明的一个方面,是式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)或

(Va)的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗复杂性尿路感染的药物中的用途。在前两个实施方式的一个方面,式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)或(Va)的化合物与另外的抗生素剂联合施用。在该实施方式的一个方面,另外的抗生素剂是青霉素结合蛋白抑制剂。在该实施方式的一个方面,另外的抗生素剂是 β -内酰胺类抗生素。在该实施方式的一个方面, β -内酰胺类抗生素选自头孢泊肟、头孢呋辛、替吉莫南、劳拉卡帕、头孢克肟、头孢氨苄、头孢羟氨苄、头孢他美、头孢丙烯、头孢布坦、头孢托仑、法罗培南、替比培南、阿莫西林、羧苄青霉素、头孢地尼、氨苄西林、头孢托仑及其前药。在该实施方式的一个方面, β -内酰胺类抗生素是头孢泊肟酯。在该实施方式的一个方面, β -内酰胺类抗生素是头孢呋辛酯。在该实施方式的一个方面, β -内酰胺类抗生素是头孢泊肟或其前药。在该实施方式的一个方面, β -内酰胺类抗生素是头孢呋辛或其前药。

[0114] 在另一个方面,提供了一种单独或与青霉素结合蛋白抑制剂联合在温血动物例如人中产生细菌肽聚糖抑制效应的方法,所述方法包括向所述动物施用有效量的式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)或(Va)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0115] 在又一个方面,提供了一种治疗温血动物例如人的细菌感染的方法,所述方法包括向所述动物施用有效量的式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)或(Va)的化合物或其药学上可接受的盐。在该实施方式的一个方面,所述化合物如对式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V),或其药学上可接受的盐所述。在该实施方式的一个方面,对于式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物,所述化合物口服施用。在该实施方式的另一个方面,式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物或其药学上可接受的盐,与另外的抗生素剂联合施用。在该实施方式的一个方面,另外的抗生素剂是青霉素结合蛋白抑制剂。在一个方面,另外的抗生素剂是 β -内酰胺类抗生素。在该实施方式的一个方面, β -内酰胺类抗生素选自头孢泊肟、头孢呋辛、替吉莫南、劳拉卡帕、头孢克肟、头孢氨苄、头孢羟氨苄、头孢他美、头孢丙烯、头孢布坦、头孢托仑、法罗培南、替比培南、阿莫西林、羧苄青霉素、头孢地尼、氨苄西林、头孢托仑及其前药。在该实施方式的一个方面, β -内酰胺类抗生素是头孢泊肟酯。在该实施方式的一个方面, β -内酰胺类抗生素是头孢呋辛酯。在该实施方式的一个方面, β -内酰胺类抗生素是头孢泊肟或其前药。在该实施方式的一个方面, β -内酰胺类抗生素是头孢呋辛或其前药。

[0116] 在又一个实施方式中,提供了一种治疗有此需要的受试者的细菌感染的方法,所述方法包括向受试者静脉内、腹膜内、肌内或皮下施用、优选静脉内施用有效量的式(Ia)、(IIa)、(IIIa)、(IVa)或(Va)的化合物或其药学上可接受的盐。因此,当患者不能通过口服服用药物时,例如在医院环境中(例如,在重症监护室、急诊室环境、在心脏病学楼层等)、在紧急护理环境和疗养院环境中,有利地使用式(Ia)、(IIa)、(IIIa)、(IVa)或(Va)的化合物或其药学上可接受的盐。在该实施方式的一个方面,式(Ia)、(IIa)、(IIIa)、(IVa)或(Va)的化合物或其药学上可接受的盐,是静脉内(IV)施用的。在该实施方式的一个方面,施用式(Ia)、(IIa)、(IIIa)、(IVa)或(Va)的化合物或其药学上可接受的盐,直到患者能够口服药物,例如,在住院期间或紧急护理入住期间,直到受试者能够从医院环境或紧急护理环境出院为止这样的时间,或直到患者的病情已经改善使得患者可以口服药物为止这样的时间,例如,直到患者能够在疗养院环境中口服药物为止。在该实施方式的一个方面,式(Ia)、

(IIa)、(IIIa)、(IVa) 或 (Va) 的化合物或其药学上可接受的盐,与 β -内酰胺类抗生素一起施用。在该实施方式的一个方面, β -内酰胺类抗生素选自头孢泊肟、头孢呋辛、替吉莫南、劳拉卡帕、头孢克肟、头孢氨苄、头孢羟氨苄、头孢他美、头孢丙烯、头孢布坦、头孢托仑、法罗培南、替比培南、阿莫西林、羧苄青霉素、头孢地尼、氨苄西林、头孢托仑及其前药。在该实施方式的一个方面, β -内酰胺类抗生素是头孢泊肟或其前药。在该实施方式的一个方面, β -内酰胺类抗生素是头孢呋辛或其前药。在该实施方式的另一个方面,该方法还包括在社区环境中,在从医院环境或紧急护理环境出院后,或当受试者已经充分改善使得受试者能够口服药物时,例如在疗养院环境中,向受试者施用有效量的式 (I)、(II)、(III)、(IV) 或 (V) 化合物或其药学上可接受的盐。在该实施方式的一个方面,式 (I)、(II)、(III)、(IV) 或 (V) 的化合物或其药学上可接受的盐,在社区环境中口服施用。在该实施方式的一个方面,式 (I)、(II)、(III)、(IV) 或 (V) 的化合物或其药学上可接受的盐,与式 (Ia)、(IIa)、(IIIa)、(IVa) 或 (Va) 的化合物在医院环境、紧急护理环境或疗养院环境中与其配对的相同 β -内酰胺类抗生素联合施用。在该实施方式的一个方面,一旦患者能够通过口腔服用药物,例如,一旦患者已经从医院环境或紧急护理环境中出院并且处于社区环境中或者其病情在养老院环境中已经充分改善到能口服药物,就施用式 (Ia)、(IIa)、(IIIa)、(IVa) 或 (Va) 的化合物后继以施用式 (I)、(II)、(III)、(IV) 或 (V) 的化合物或其药学上可接受的盐。优选地,在患者的治疗中没有任何间隙地发生从静脉内、腹膜内、肌肉或皮下 (式 (Ia)、(IIa)、(IIIa)、(IVa) 或 (Va) 的化合物) 到口服施用 (式 (I)、(II)、(III)、(IV) 或 (V) 的化合物) 的转换。

[0117] 在又一个方面,提供了治疗温血动物例如人的复杂性尿路感染、单纯性尿路感染、肾脏感染、下呼吸道感染、医院获得性细菌性肺炎 (HAP)、肺炎、急性细菌性前列腺炎、急性细菌性皮肤和软组织感染、败血症、腹腔内感染和糖尿病足感染的方法,所述方法包括向所述动物施用有效量的式 (I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V) 或 (Va) 化合物或其药学上可接受的盐。在又一个方面,提供了治疗温血动物例如人的复杂性尿路感染的方法,所述方法包括向所述动物施用有效量的式 (I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V) 或 (Va) 化合物或其药学上可接受的盐。在任一前述实施方式的一个方面,式 (I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V) 或 (Va) 的化合物或其药学上可接受的盐,与另外的抗生素剂联合施用。在该实施方式的一个方面,另外的抗生素剂是青霉素结合蛋白抑制剂。在一个方面,另外的抗生素剂是 β -内酰胺类抗生素。在该实施方式的一个方面, β -内酰胺类抗生素选自头孢泊肟、头孢呋辛、替吉莫南、劳拉卡帕、头孢克肟、头孢氨苄、头孢羟氨苄、头孢他美、头孢丙烯、头孢布坦、头孢托仑、法罗培南、替比培南、阿莫西林、羧苄青霉素、头孢地尼、氨苄西林、头孢托仑及其前药。在该实施方式的一个方面, β -内酰胺类抗生素是头孢泊肟酯。在该实施方式的一个方面, β -内酰胺类抗生素是头孢呋辛酯。在该实施方式的一个方面, β -内酰胺类抗生素是头孢泊肟或其前药。在该实施方式的一个方面, β -内酰胺类抗生素是头孢呋辛或其前药。

[0118] 在又一个方面,提供了式 (I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V) 或 (Va) 的化合物或其药学上可接受的盐,用于单独或与青霉素结合蛋白抑制剂联合在温血动物例如人中产生细菌肽聚糖抑制效应。在一个方面,提供了式 (I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V) 或 (Va) 的化合物或其药学上可接受的盐,单独或与 β -内酰胺类抗生素联合,用于治疗革兰氏阴性细菌感染。在该实施方式的一个方面, β -内酰胺类抗

生素选自头孢泊肟、头孢呋辛、替吉莫南、劳拉卡帕、头孢克肟、头孢氨苄、头孢羟氨苄、头孢他美、头孢丙烯、头孢布坦、头孢托仑、法罗培南、替比培南、阿莫西林、羧苄青霉素、头孢地尼、氨苄西林、头孢托仑及其前药。在该实施方式的一个方面， β -内酰胺类抗生素是头孢泊肟酯。在该实施方式的一个方面， β -内酰胺类抗生素是头孢呋辛酯。在该实施方式的一个方面， β -内酰胺类抗生素是头孢泊肟或其前药。在该实施方式的一个方面， β -内酰胺类抗生素是头孢呋辛或其前药。

[0119] 在本发明的一个方面，提供了抑制一种或多种 β -内酰胺酶的方法，所述方法包括向有此需要的动物施用式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)或(Va)的化合物或其药学上可接受的盐。在另一个方面，所述一种或多种 β -内酰胺酶是丝氨酸 β -内酰胺酶。在另一个方面，所述一种或多种 β -内酰胺酶选自A类、C类和D类组成的组。在又一个方面，所述一种或多种 β -内酰胺酶是A类酶。在另一个方面，所述一种或多种 β -内酰胺酶是C类酶。在又一个方面，所述一种或多种 β -内酰胺酶是D类酶。在另一个方面，所述一种或多种 β -内酰胺酶是D类酶与A类和C类酶中的一种或多种。在另一个方面，所述一种或多种 β -内酰胺酶是A、C和D类酶的全部三种。

[0120] 式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)或(Va)的 β -内酰胺酶抑制剂可以与属于但不限于clavams、碳青霉烯类、单环内酰胺类、青霉烯类、青霉素类和/或头孢菌素类的任何 β -内酰胺类抗生素、或与任何其它对丝氨酸 β -内酰胺酶敏感的化合物联合使用。在本发明的一个方面，式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)或(Va)的化合物与以下一种或多种联合：青霉素，甲氧西林，苯唑西林，萘夫西林，氯唑西林，双氯西林，氟氯西林，替莫西林，阿莫西林，氨苄西林，复合阿莫西林-克拉维酸，阿洛西林，羧苄青霉素，替卡西林，美洛西林，哌拉西林，头孢氨苄，头孢噻吩，CXA-101，头孢唑啉，头孢克洛，头孢呋辛，头孢孟多，头孢替坦，头孢西丁，头孢曲松，头孢噻肟，头孢泊肟，头孢克肟，头孢他啶，头孢托罗酯，头孢吡肟，头孢匹罗，头孢洛林，亚胺培南，美罗培南，厄他培南，法罗培南，磺胺培南，多利培南，PZ-601 (Protez Pharmaceuticals)，ME1036 (Forest Labs)，BAL30072，MC-1，托莫培南，替比培南，氨曲南，替吉莫南，诺卡杀菌素A或tabtoxine- β -内酰胺。在本发明的一个方面，式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)或(Va)的化合物与头孢泊肟、头孢呋辛、替吉莫南、头孢克肟或法罗培南联合。在本发明的一个方面，式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)或(Va)的化合物与来自青霉素V、氯唑西林、双氯西林、萘夫西林、苯唑西林、阿莫西林、氨苄西林、巴氨西林、阿莫西林-克拉维酸、羧苄青霉素、头孢羟氨苄、头孢氨苄、头孢拉定、头孢克洛、头孢丙烯、头孢呋辛酯、头孢地尼、氯碳头孢(loracabef)、头孢克肟、头孢泊肟和头孢布烯、或其前药或盐组成的组中的抗菌化合物联合。在本发明的一个方面，式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)或(Va)的化合物与来自头孢泊肟、头孢呋辛、替吉莫南、劳拉卡帕、头孢克肟、头孢氨苄、头孢羟氨苄、头孢他美、头孢丙烯、头孢布坦、头孢托仑、法罗培南、替比培南、阿莫西林、羧苄青霉素、头孢地尼、氨苄西林、头孢托仑及其前药组成的组中的抗菌化合物联合。在本发明的一个方面，式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)或(Va)的化合物与头孢泊肟或其前药例如头孢泊肟酯联合。在本发明的一个方面，式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)或(Va)的化合物与头孢呋辛或其前药例如头孢呋辛酯联合。

[0121] 在本发明的另一个方面,式(I)、(II)、(III)或(IV)的化合物与 β -内酰胺类抗生素和另外的抗生素和/或另外的 β -内酰胺酶抑制剂联合施用。在本发明的一个方面,另外的抗生素剂选自以下类别之一:氨基糖苷类,壮观霉素类,大环内酯类,酮内酯类,链阳霉素类,恶唑烷酮类,四环素类,氟喹诺酮类,喹诺酮类,香豆素类抗生素,糖肽类,脂糖肽类,硝基咪唑类,安沙霉素类,氯霉素类(phenicols),莫匹罗星(mupirocyn),磷霉素,妥布霉素,利奈唑胺,达托霉素,万古霉素, β -内酰胺类,以及《抗微生物药剂》(ANTIMICROBIAL AGENTS)(ASM Press,编辑:A.Bryskier(2005))中提到的类别。

[0122] 在本发明的一个方面,式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)或(Va)的化合物与 β -内酰胺抗生素和旨在解决 β -内酰胺耐药性的第二种药剂联合施用。在本发明的一个方面,旨在解决 β -内酰胺耐药性的第二种试剂可以是金属- β -内酰胺酶(MBL)抑制剂,也称为B类抑制剂。

[0123] 在一个方面,提供了式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)或(Va)的化合物,或其药学上可接受的盐,用于治疗温血动物例如人的细菌感染。

[0124] 在另一个方面,提供了式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)或(Va)的化合物,或其药学上可接受的盐,用于治疗温血动物例如人的复杂性尿路感染、单纯性尿路感染、肾脏感染、下呼吸道感染、医院获得性细菌性肺炎、肺炎、急性细菌性前列腺炎、急性细菌性皮肤和软组织感染、败血症、腹腔内感染和糖尿病足感染。在另一个方面,提供了式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)或(Va)的化合物,或其药学上可接受的盐,用于治疗温血动物例如人的复杂性尿路感染。

[0125] 在又一个方面,提供了一种药物组合物,其包含式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)或(Va)的化合物或其药学上可接受的盐,以及至少一种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。在该实施方式的一个方面,药物组合物还包含 β -内酰胺抗生素。在该实施方式的一个方面, β -内酰胺类抗生素选自头孢泊肟、头孢呋辛、替吉莫南、劳拉卡帕、头孢克肟、头孢氨苄、头孢羟氨苄、头孢他美、头孢丙烯、头孢布坦、头孢托仑、法罗培南、替比培南、阿莫西林、羧苄青霉素、头孢地尼、氨苄西林、头孢托仑及其前药。

[0126] 本发明的组合物可以是适合于口服使用(例如作为片剂,锭剂,硬或软胶囊,水性或油性悬液,乳液,可分散的粉末或颗粒,糖浆或酏剂)、局部使用(例如作为乳膏,软膏,凝胶,或水性或油性溶液或悬液)、通过吸入施用(例如作为细碎粉末或液体气溶胶)、通过吹入施用(例如作为细碎粉末)或肠胃外施用(例如作为用于静脉内、皮下、肌肉内或肌肉内给药的无菌水性或油性溶液,或作为用于直肠给药的栓剂)的形式。在本发明的一个方面,式(Ia)、(IIa)、(IIIa)、(IVa)或(Va)的化合物,或其药学上可接受的盐,是静脉内施用的。在本发明的另一个方面,式(Ia)、(IIa)、(IIIa)、(IVa)或(Va)的化合物,或其药学上可接受的盐,联合一种或多种其它抗菌剂静脉内施用。在本发明的一个方面,式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物,或其药学上可接受的盐,是口服施用的。在本发明的另一个方面,式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物,或其药学上可接受的盐,联合一种或多种其它抗菌剂口服施用。在任何这些实施方式的一个方面,式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)或(Va)的化合物,或其药学上可接受的盐,与一种或多种其它抗菌剂同时施用。在该实施方式的另一个方面,式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)或(Va)的化合物,或其药学上可接受的盐,与一种或多种其它抗菌剂例如 β -内酰

胺类抗生素相继施用。

[0127] 本发明的一个实施方式是治疗有此需要的人的细菌感染的方法,所述方法包括在医院环境、紧急护理环境或疗养院环境中向所述人静脉内施用与一种或多种另外的抗菌剂联合的有效量的式(Ia)、(IIa)、(IIIa)、(IVa)或(Va)之一的化合物,然后一旦患者再次能够通过口服服药,就在例如医院环境、紧急护理环境或疗养院环境之外给所述人口服施用与一种或多种另外的抗菌剂联合的有效量的式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)之一的化合物。

[0128] 本发明的一个实施方式是治疗有此需要的人的细菌感染的方法,所述方法包括在给所述人静脉内施用有效量的一种或多种静脉内、腹腔内、肌内或皮下施用的抗细菌剂例如式(Ia)、(IIa)、(IIIa)、(IVa)或(Va)的化合物或其药学上可接受的盐之后,给所述人口服施用与一种或多种另外的抗菌剂联合的有效量的式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)之一的化合物。所述抗生素疗法的性质、剂量和期限以及从静脉内、腹膜内、肌内或皮下施用转换到口服施用的时机通常由医生选择,并可取决于患者的健康状况、他或她接受口服治疗的能力以及所述人所患的感染类型。当患者变得无症状、不发烧或发热降低(例如低于100.5°F、100°F、99.5°F等)、除去呼吸机或不再需要静脉输液时,患者可以从静脉内、腹膜内、肌内或皮下治疗转换到口服治疗。

[0129] 本发明的组合物可通过常规程序使用本领域公知的常规药物赋形剂获得。用于片剂制剂的合适的可药用赋形剂包括,例如,惰性稀释剂,如乳糖、碳酸钠、磷酸钙或碳酸钙;造粒和崩解剂,如玉米淀粉或藻酸(alginate acid);粘合剂,如淀粉;润滑剂,如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石;防腐剂,如对羟基苯甲酸乙酯或丙酯;和抗氧化剂,如抗坏血酸。片剂制剂可以是未包衣的或包衣的,包衣或是为了修改它们在胃肠道内的崩解和随后的活性成分吸收,或是为了改善它们的稳定性和/或外观,这两种情况下都使用本领域公知的常规包衣剂和方法。

[0130] 与一种或多种赋形剂组合以产生单一剂型的活性成分的量将必须取决于所治疗的宿主和具体的施用途径而变化。例如,打算口服施用于人类的制剂一般将含有,例如,与适当和便利的赋形剂量混合的活性剂,所述赋形剂的量可以从总组合物的约5重量%至约98重量%不等。剂量单位形式一般含有约100mg至约4000mg的活性成分。对于例如式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)化合物或其药学上可接受的盐的口服施用,每天0.1g至10g当量的活性成分是合适的;而对于例如式(Ia)、(IIa)、(IIIa)、(IVa)或(Va)化合物或其药学上可接受的盐的静脉内施用,每天0.5至8g当量的活性成分是合适的。

[0131] 除本发明的化合物之外,本发明的药物组合物也可以含有或一种或多种选自其它临床上有用的抗菌剂(例如,大环内酯类、喹诺酮类、 β -内酰胺类或氨基糖苷类)和/或其它抗感染剂(例如抗真菌三唑或两性霉素)的已知药物或与其共同施用(同时、相继或分开)。这些可包括碳青霉烯类,例如美罗培南或亚胺培南,以扩大疗效。本发明的化合物也可以含有杀菌/通透性增加蛋白(BPI)产品或外排泵抑制剂或与其共同施用,以改善对抗革兰氏阴性细菌和抗微生物剂的耐药细菌的活性。

[0132] 如上所述,治疗性或预防性治疗特定疾病状态所需的剂量大小将必须取决于所治疗的宿主、施用途径和所治疗的病恙的严重程度而变化。因此,最适剂量可以由治疗任何特定患者的执业医师决定。

[0133] 式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)或(Va)的化合物可以以

各种方式制备。下面所示的工艺说明了合成式(I)化合物的方法(其中 R^1 、 R^2 和 R^3 除非另有说明,否则如上文所定义)。反应在适合于所用的试剂和材料的溶剂中进行,并且适合于进行转化。此外,在下面所述的合成方法的描述中,应理解所有提出的反应条件,包括溶剂、反应气氛、反应温度、实验的持续时间和后处理程序的选择,应选择为该反应的标准条件,这应该是本领域技术人员容易认识到的。有机合成领域的技术人员应理解,分子的各部分上存在的官能团必须与所提出的试剂和反应相容。对与反应条件相容的取代基的这类限制,对于本领域技术人员来说是显而易见的,并且然后必须使用替代方法。所述方案和方法不打算提供制备式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(IVa)、(V)或(Va)化合物的方法的详尽列表;相反,熟练化学工作者知道的其它技术也可用于所述化合物的合成。权利要求不打算限制在方案和工艺中所示的结构。

[0134] 还应领会,在本文提及的方案和工艺中所示的一些反应中,可能必需/希望保护化合物中的任何敏感基团。必需或希望保护的情况是本领域技术人员已知的,这种保护的合适方法也是如此。常规保护基团可根据标准操作规程(说明参见T.W.Greene,《有机合成中的保护基团》(Protective Groups in Organic Synthesis), John Wiley and Sons出版,(1991))和如上文所述使用。

[0135] 熟练化学工作者将能够使用和修改上述参考文献中包含和引用的信息,以及其中所附的示例还有本文的实施例和方案,来获得必要的起始材料和产物。

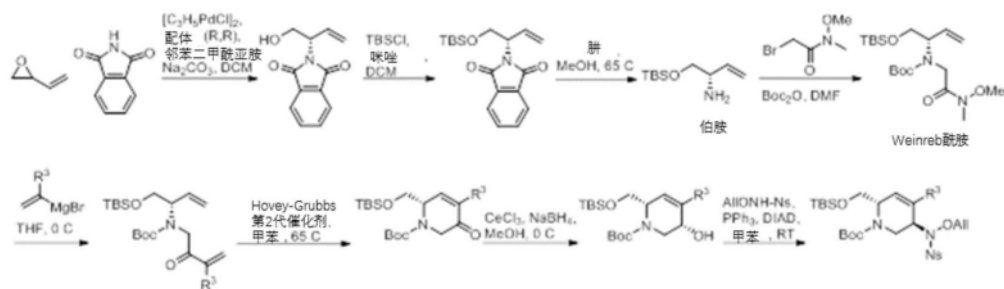
[0136] 如果不是可商购的,用于例如本文所述的程序的必要起始材料可以通过选自标准有机化学技术、与已知的结构类似的化合物的合成类似的技术、或与所描述的程序或实施例中描述的程序类似的技术来制造。

[0137] 应注意,用于本文所述的合成方法的许多起始材料是可商购的和/或在科学文献中广泛报道的,或者可使用科学文献中报道的工艺改编从可商购的化合物制造。关于反应条件和试剂的一般指导,读者可进一步参考Jerry March和Michael Smith的《高级有机化学》(Advanced Organic Chemistry),第5版,John Wiley和Sons(2001)出版。

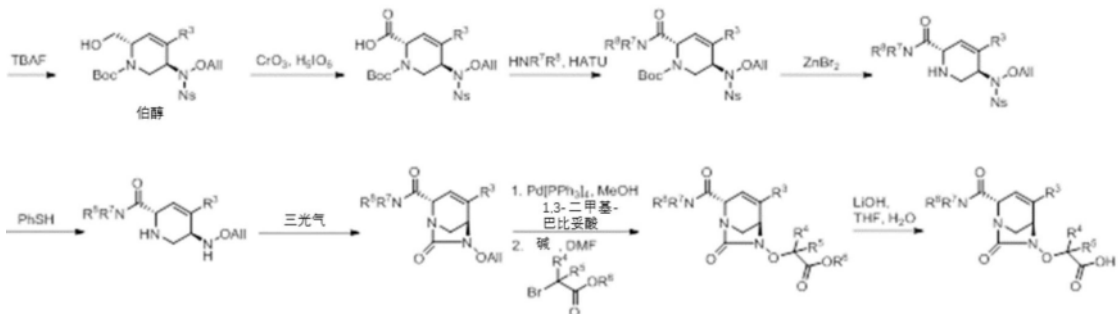
[0138] 一般程序和方案:

[0139] 在一个方面,式(I)和(Ia)的化合物,或其药学上可接受的盐,可以通过方案1中概述的工艺制备。从Weinreb酰胺起,可以经由Grignard反应实行在式(I)和(Ia)的 R^3 位置处引入取代基。酯部分可以通过钨催化的脱烯丙基化继之以用溴乙酸盐烷基化引入。酯水解产生酸。或者,可以通过修饰伯醇来获得其它 R^1 基团。

[0140] 方案1:

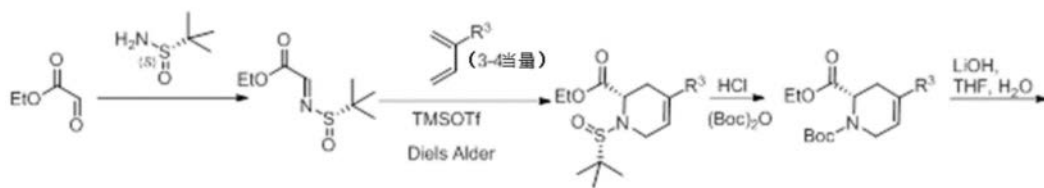


[0141]



[0142] 合成在 R_3 处取代的化合物的替代方法示于方案2中,关键步骤是Diels-Alder反应和亚硝基烯反应。

[0143] 方案2



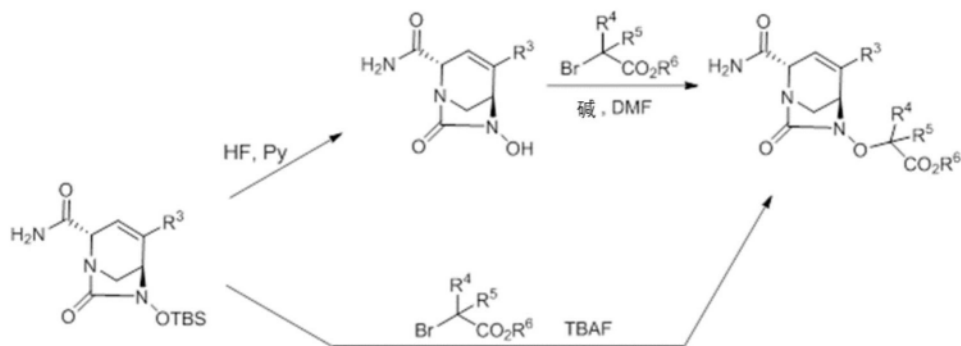
[0144]



[0145] 乙酸酯和酯部分可根据方案3以一步或两步引入。

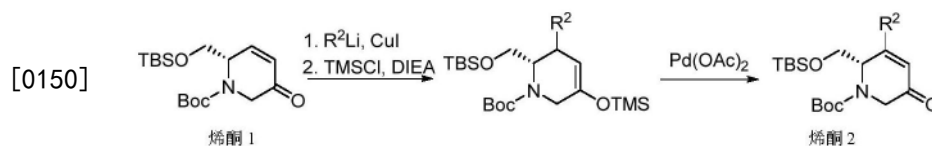
[0146] 方案3

[0147]



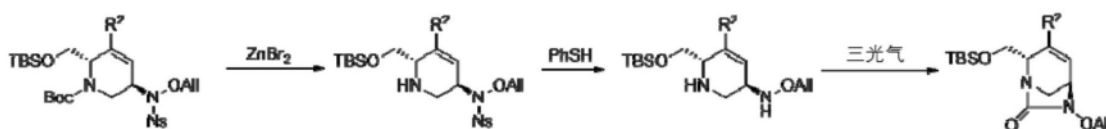
[0148] 在另一个方面,具有式(I)和(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐,可以通过方案4中概述的工艺制备,其中 R^2 处的取代可以经由Michael加成安装到烯酮1上,然后氧化而得到烯酮2,其中化学工艺类似于方案1中所述。

[0149] 方案4

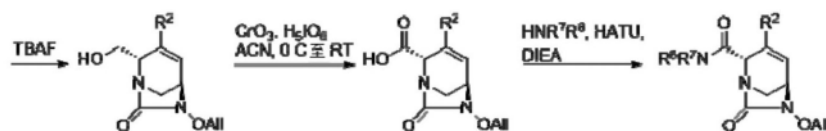


[0151] 或者,可根据方案5在尿素环化后安装 R^1 酰胺。

[0152] 方案5

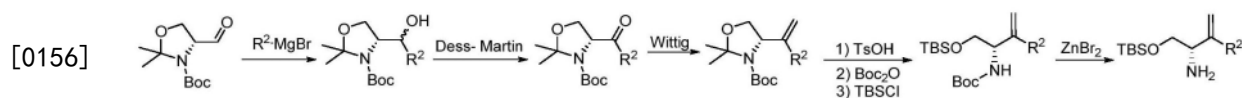


[0153]



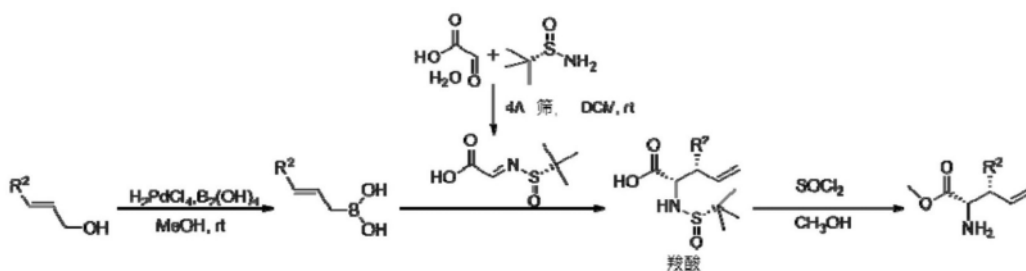
[0154] 在 R^2 处有取代的化合物也可以如方案6中所示由Garner醛合成。从伯胺到具有式(I)或(Ia)的化合物的路线类似于方案1。

[0155] 方案6

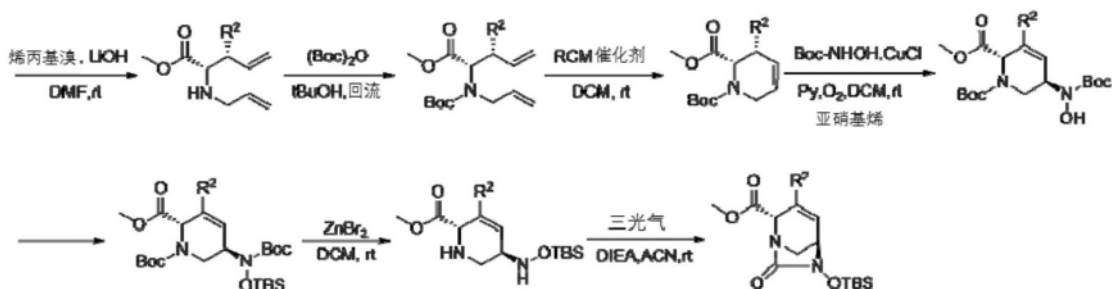


[0157] 另外,在 R^2 处具有取代的化合物可以根据下面的方案7合成,其中关键步骤是亚硝基烯反应。酰胺也可以在合成的早期从羧酸安装并维持到结束。

[0158] 方案7

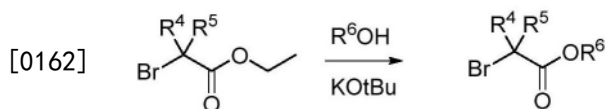


[0159]



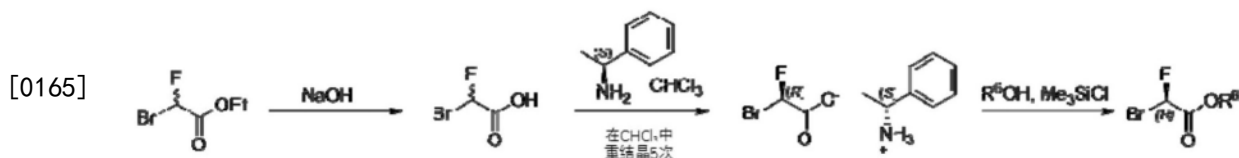
[0160] 用于引入羧酸和酯部分的溴乙酸烷基酯可以根据方案8通过酯交换制备。

[0161] 方案8

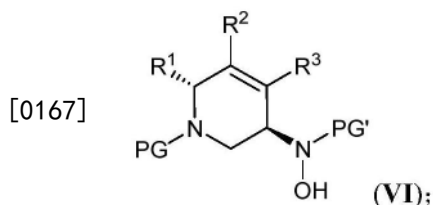


[0163] 用于引入R和S氟代羧酸和酯部分的手性溴氟乙酸酯可以通过根据方案9用手性苯基乙胺重结晶溴氟乙酸然后进行酯化来制备。

[0164] 方案9



[0166] 在本发明的任何上述药物组合物、工艺、方法、用途、药物和制造特征中,本文所述的本发明化合物的任何替代实施方式也适用。例如,在各种底物上进行亚硝基烯反应的进一步细节和方法如下面实施例部分所述。这些细节和方法包括例如形成式VI化合物或其盐的第一工艺:



[0168] 其中,

[0169] R^1 是 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-CH_2OR^7$ 、 $-CN$ 、苯基、5-6元杂芳基、 $-C(O)NR^7NR^7C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR^7OR^{10}$ 或 C_1-C_6 烷基基团,其中所述烷基基团被由卤素、 C_1-C_3 烷氧基、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^7COR^9$ 、5-6元杂芳基和5-7元杂环基组成的组中的一至三个基团取代,并且其中由 R^1 表示的苯基和杂芳基任选地且独立地被选自卤素、 $-OH$ 、 C_1-C_3 烷氧基、 $-CN$ 、 $-NR^7R^8$ 和 $-CONR^7R^8$ 中的1-3个基团取代;

[0170] R^2 和 R^3 各自独立地选自氢、卤素、 C_1-C_3 烷基和 C_3-C_6 环烷基,条件是 R^2 和 R^3 中的至少一个不是氢;

[0171] 每个 R^7 和 R^8 独立地是氢、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、苯基、 C_3-C_6 环烷基、4-7元杂环基或5-6元杂芳基,其中由 R^7 或 R^8 表示的烷基、烷氧基、苯基、环烷基、杂环基或杂芳基任选地且独立地被选自任选地被一或两个 $-F$ 原子、羧基或 $-CO(OC_{1-6} \text{ 烷基})$ 取代的5-6元杂环基、5-6元杂芳基、 $-CN$ 、 $-OH$ 、任选地被 $-NH_2$ 或 $-OH$ 取代的 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 卤代烷基、 C_1-C_3 卤代烷氧基、 C_1-C_3 烷氧基- $NHCO(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-NHCO(C_1-C_3 \text{ 烷氧基})$ 、 $-S(O)_2NR^7R^8$ 、 $-NHS(O)_2NR^7R^8$ 、 $-NHS(O)_2(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $-NR^7R^8$ 和 $-C(O)NR^7R^8$ 中的1-6个基团取代;

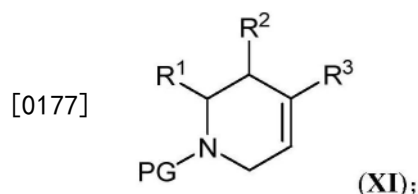
[0172] 每个 R^9 是 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 卤代烷氧基或 C_1-C_6 烷氧基;

[0173] 每个 R^7 和 R^8 独立地是氢、甲基、乙基或丙基;或者 R^7 和 R^8 与它们所连接的氮一起形成5-6元杂环基;并且

[0174] PG 和 PG' 各自独立地是胺保护基团;

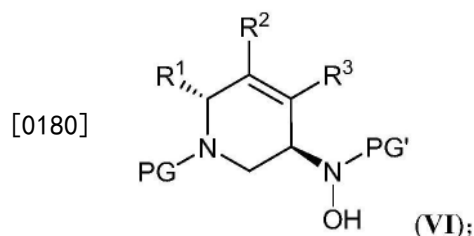
[0175] 所述工艺包括:

[0176] 使式XI的化合物:



[0178] 或其盐,在氧化剂存在下与PG' NHOH反应以形成式VI的化合物;

[0179] 还提供了形成式VI化合物或其盐的第二工艺:



[0181] 其中,

[0182] R^1 是 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-CH_2OR^7$ 、 $-CN$ 、苯基、5-6元杂芳基、 $-C(O)NR'NR'C(O)R^9$ 、 $-C(O)NR'OR^{10}$ 或 C_1-C_6 烷基基团,其中所述烷基基团被由卤素、 C_1-C_3 烷氧基、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^7COR^9$ 、5-6元杂芳基和5-7元杂环基组成的组中的一至三个基团取代,并且其中由 R^1 表示的苯基和杂芳基任选地且独立地被选自卤素、 $-OH$ 、 C_1-C_3 烷氧基、 $-CN$ 、 $-NR^7R^8$ 和 $-CONR^7R^8$ 中的1-3个基团取代;

[0183] R^2 和 R^3 各自独立地选自氢、卤素、 C_1-C_3 烷基和 C_3-C_6 环烷基,条件是 R^2 和 R^3 中的至少一个不是氢;

[0184] 每个 R^7 和 R^8 独立地是氢、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、苯基、 C_3-C_6 环烷基、4-7元杂环基或5-6元杂芳基,其中由 R^7 或 R^8 表示的烷基、烷氧基、苯基、环烷基、杂环基或杂芳基任选地且独立地被选自任选地被一或两个 $-F$ 原子、羧基或 $-CO(OC_{1-6}烷基)$ 取代的5-6元杂环基、5-6元杂芳基、 $-CN$ 、 $-OH$ 、任选地被 $-NH_2$ 或 $-OH$ 取代的 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 卤代烷基、 C_1-C_3 卤代烷氧基、 C_1-C_3 烷氧基- $NHCO(C_1-C_3烷基)$ 、 $-NHCO(C_1-C_3烷氧基)$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-NHS(O)_2NR'R''$ 、 $-NHS(O)_2(C_1-C_3烷基)$ 、 $-NR'R''$ 和 $-C(O)NR'R''$ 中的1-6个基团取代;

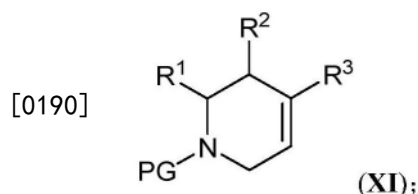
[0185] 每个 R^9 是 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 卤代烷氧基或 C_1-C_6 烷氧基;

[0186] 每个 R' 和 R'' 独立地是氢、甲基、乙基或丙基;或者 R' 和 R'' 与它们所连接的氮一起形成5-6元杂环基;并且

[0187] PG和PG'各自独立地是胺保护基团;

[0188] 所述工艺包括:

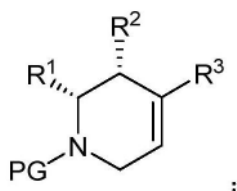
[0189] 使式XI的化合物:



[0191] 或其盐,与PG' N=O反应以形成式VI的化合物。

[0192] 在第一方面,第一或第二工艺中的式XI化合物是下式的化合物:

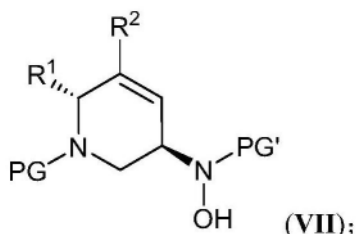
[0193]



[0194] 或其盐。

[0195] 在第二方面,第一或第二工艺中的式VI化合物是下式VII的化合物:

[0196]

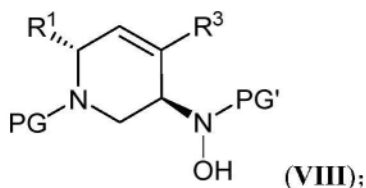


[0197] 或其盐。

[0198] 在第三方面,第一或第二工艺中的 R^2 、或式VII是 C_1 - C_3 烷基,其中其余特征如第一或第二工艺和第一或第二方面中所述。或者,第一或第二工艺中的 R^2 、或式VII是甲基,其中其余特征如第一或第二工艺和第一或第二方面中所述。

[0199] 在第四方面,第一或第二工艺中的式VI化合物是下式VIII的化合物:

[0200]

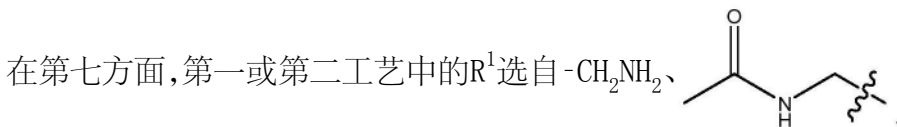


[0201] 或其盐,其中其余特征如第一或第二工艺和第一或第二方面中所述。

[0202] 在第五方面,第一或第二工艺中的 R^3 、或式VIII是 C_1 - C_3 烷基,其中其余特征如第一或第二工艺和第一或第二方面中所述。或者,第一或第二工艺中的 R^3 、或式VIII是甲基,其中其余特征如第一或第二工艺和第一或第二方面中所述。

[0203] 在第六方面,第一或第二工艺中的 R^1 选自恶二唑、-C(O)NHNHC(O) (C_1 - C_3 烷基)、- CH_2NH_2 、- $CH_2NHC(O)$ (C_1 - C_3 烷氧基)、- $CH_2NHC(O)$ (C_1 - C_3 烷基)或- $CH_2NHC(O)$ (C_1 - C_3 卤代烷基),其中 R^1 的恶二唑任选地被-OH、 C_1 - C_3 烷氧基、- NR^7R^8 或- $CONR^7R^8$ 取代;并且其中其余特征如第一或第二工艺和第一、第二、第三、第四或第五方面中所述。

[0204]

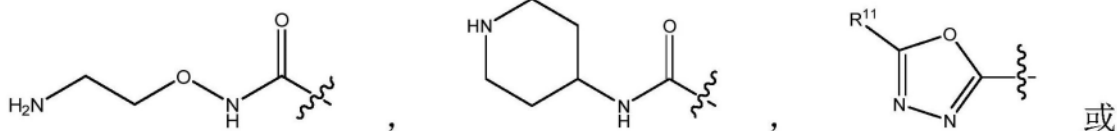


并且其中其余特征如第一或第二

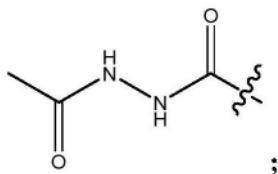
工艺和第一、第二、第三、第四、第五或第六方面中所述。

[0205] 在第八方面,第一或第二工艺中的 R^1 是:-CN,

[0206]



[0207]

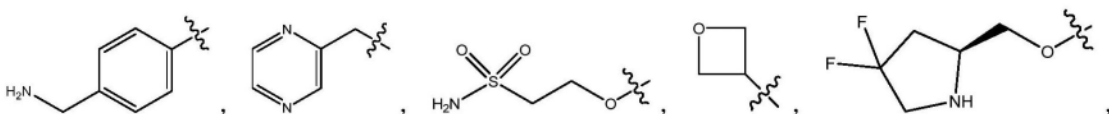


[0208] 其中 R^{11} 是氢或 $-C(O)NH_2$;并且其中其余特征如第一或第二工艺和第一、第二、第三、第四、第五、第六或第七方面中所述。

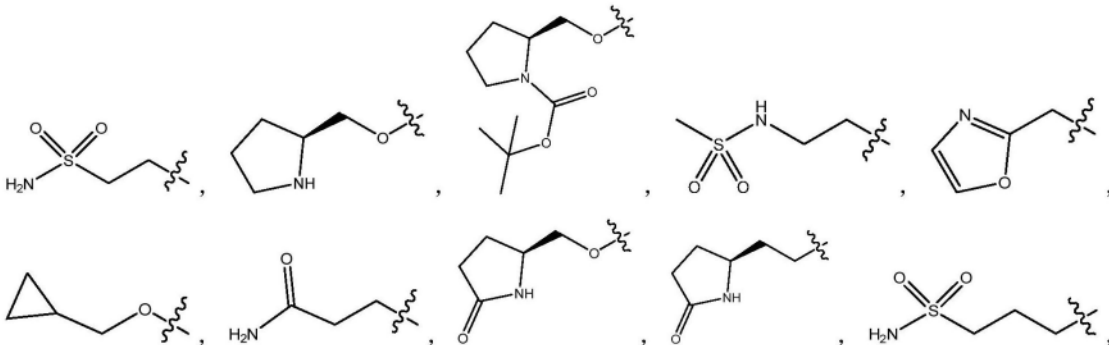
[0209] 在第九方面,第一或第二工艺中的 R^1 是 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-C(O)OR^7$ 或 $-CN$;并且其中其余特征如第一或第二工艺和第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七或第八方面中所述。或者,第一或第二工艺中的 R^1 是 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-CN$ 或 $-C(O)OC_1-C_6$ 烷基;其中其余特征如第一或第二工艺和第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七或第八方面中所述。在另一个替代方案中,第一或第二工艺中的 R^1 是 $-CN$ 或 $-C(O)NH_2$;其中其余特征如第一或第二工艺和第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七或第八方面中所述。在另一个替代方案中,第一或第二工艺中的 R^1 是 $-CN$;其中其余特征如第一或第二工艺和第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七或第八方面中所述。在另一个替代方案中,第一或第二工艺中的 R^1 是 $-C(O)NR^7R^8$;其中其余特征如第一或第二工艺和第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七或第八方面中所述。

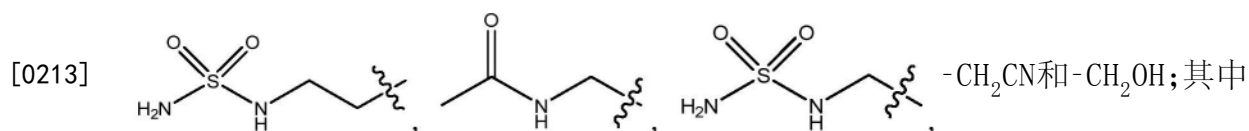
[0210] 在第十方面,第一或第二工艺中的 R^7 和 R^8 两者均是氢;其中其余特征如第一或第二工艺和第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八或第九方面中所述。或者,第一或第二工艺中的 R^7 是氢且 R^8 是:1) 任选地被 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷基- NH_2 取代的苯基;2) C_1-C_3 烷基或3) C_1-C_3 烷氧基,其中由 R^8 表示的每个烷基或烷氧基任选地且独立地被 C_3-C_6 环烷基、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHSO_2NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)$ (C_1-C_3 烷基)、吡嗪基、氧杂环丁基、恶唑基、或任选地被一个或多个羧基、氟或 $-C(O)O$ (C_1-C_6 烷基)取代的吡咯烷基取代;其中其余特征如第一或第二工艺和第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八或第九方面中所述。在另一个替代方案中,第一或第二工艺中的 R^7 是氢且 R^8 选自由以下组成的组:

[0211]



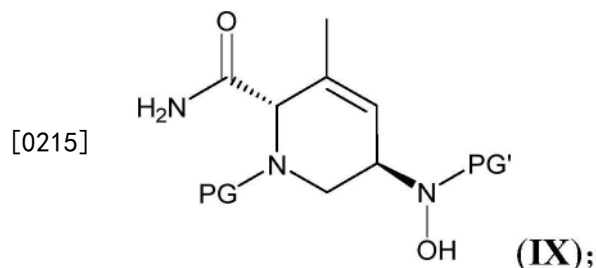
[0212]





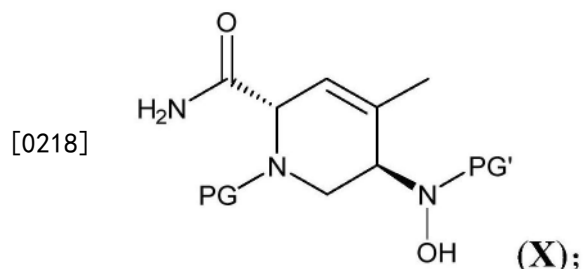
其余特征如第一或第二工艺和第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八或第九方面中所述。

[0214] 在第十一方面,第一或第二工艺中的式VI化合物是下式IX的化合物:



[0216] 或其盐。

[0217] 在第十二方面,第一或第二工艺中的式VI化合物是下式X的化合物:



[0219] 或其盐。

[0220] 在第十三方面,第一或第二工艺中的PG和PG' 与它们保护的胺的氮原子一起各自独立地形成氨基甲酸酯、酰胺、或者N-苄基或N-芳基;其中其余特征如第一或第二工艺和第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一或第十二方面中所述。或者,第一或第二工艺中的PG和PG' 各自独立地选自叔丁氧羰基 (Boc)、羧苄基 (Cbz)、苄基甲氧基羰基 (Fmoc)、2,2,2-三氟乙氧基羰基 (Troc)、CF₃CO、乙酰基 (Ac)、对甲苯磺酰胺 (Ts) 和甲磺酰基 (Ms);其中其余特征如第一或第二工艺和第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一或第十二方面中所述。在另一个替代方案中,第一或第二工艺中的PG和PG' 各自相同;其中其余特征如第一或第二工艺和第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一或第十二方面中所述。在另一个替代方案中,第一或第二工艺中的PG和PG' 各自是叔丁氧羰基;其中其余特征如第一或第二工艺和第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一或第十二方面中所述。

[0221] 在第十四方面,第一工艺还包括在金属催化剂存在下使式XI化合物与PG' NHOH反应;其中其余特征如第一或第二工艺和第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二或第十三方面中所述。或者,金属催化剂选自CuCl、CuBr、CuI、CuCN、CuSCN、CuBr·Me₂S、Cu(OAc)₂和CuOTf;其中其余特征如第一或第二工艺和第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二或第十三方面中所述。在另一个替代方案中,金属催化剂包含铜盐;其中其余特征如第一或第二工艺和第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二或第十三方面中所述。在另一

个替代方案中,金属催化剂包含卤化铜盐;其中其余特征如第一或第二工艺和第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二或第十三方面中所述。在另一个替代方案中,金属催化剂是CuCl或CuBr-Me₂S;其中其余特征如第一或第二工艺和第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二或第十三方面中所述。

[0222] 在第十五方面,第一工艺还包括在胺添加剂存在下使式XI化合物与PG' NHOH反应;其中其余特征如第一或第二工艺和第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三或第十四方面中所述。在一个方面,胺添加剂工艺是吡啶、(1R,2R)-环己烷-1,2-二胺、N,N'-二甲基乙烷-1,2-二胺、2,6-二叔丁基-4-甲基吡啶、1,10-菲咯啉、反式-环己烷-1,2-二胺、N1-(2-(二乙基氨基)乙基)-N2,N2-二乙基乙烷-1,2-二胺、顺式-环己烷-1,2-二胺或N1,N1,N2,N2-四甲基乙烷-1,2-二胺;其中其余特征如第一或第二工艺和第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三或第十四方面中所述。或者,胺选自吡啶、2,6-二甲基吡啶、4-二甲氨基吡啶、甲基吡啶、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯和N,N-二异丙基乙胺;其中其余特征如第一或第二工艺和第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三或第十四方面中所述。在另一个替代方案中,胺是吡啶;其中其余特征如第一或第二工艺和第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三或第十四方面中所述。

[0223] 在第十六方面,第一或第二工艺中的氧化剂是O₂、空气、FeCl₃、MnO₂、间氯过氧苯甲酸(mCPBA)、NaIO₄、2-碘代苯甲酸(IBX)、(2,2,6,6-四甲基哌啶-1-基)氧(TEMPO)、过氧化苯甲酰(BPO)、HIO₃、脲-H₂O₂、I₂、N-氯代琥珀酰亚胺(NCS)、Dess-Martin高碘烷(DMP)、H₂O₂或N-甲基吗啉N-氧化物(NMMO);其中其余特征如第一或第二工艺和第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四或第十五方面中所述。或者,氧化剂是脲-H₂O₂、H₂O₂或O₂;其中其余特征如第一或第二工艺和第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四或第十五方面中所述。

[0224] 在第十七方面,第一或第二工艺中的反应在极性溶剂中进行;其中其余特征如第一或第二工艺和第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五或第十六方面中所述。或者,反应在DCM、THF、MTBE、EtOAc、iPrOAc、MeCN、H₂O、MeOH、EtOH、i-PrOH、t-BuOH、n-BuOH、2-甲基-2-丁醇、DMF、DMSO、乙二醇、聚乙二醇、环丁砜、环丁砜/H₂O混合物、DMF/H₂O、NMP/H₂O、DCM/H₂O、MeOH/H₂O、EtOH/H₂O、iPrOH/H₂O或n-BuOH/H₂O中进行;其中其余特征如第一或第二工艺和第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五或第十六方面中所述。在另一个替代方案中,反应在二氯甲烷或环丁砜中进行;其中其余特征如第一或第二工艺和第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五或第十六方面中所述。

[0225] 在第十八方面,第一或第二工艺中的反应还包括添加水;其中其余特征如第一或第二工艺和第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十六或第十七方面中所述。

[0226] 实施例

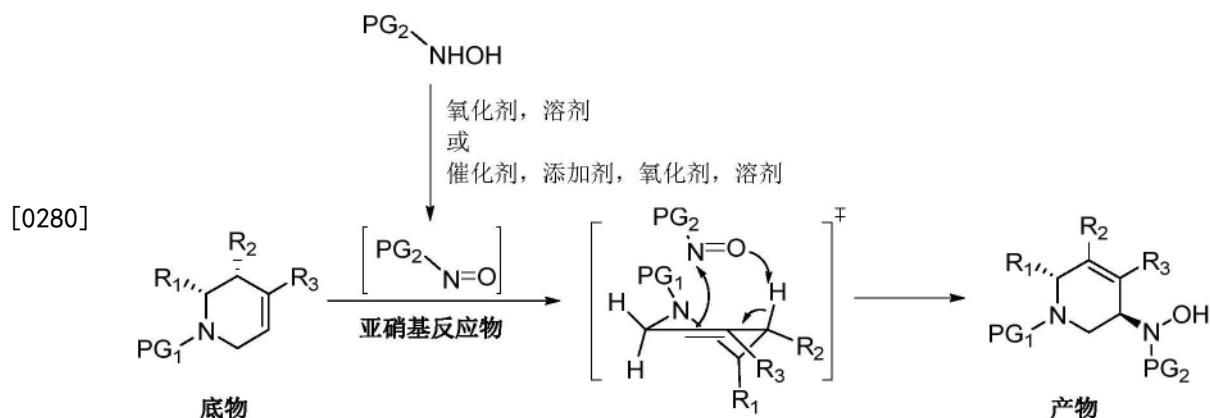
- [0227] 现在将参考以下说明性实施例进一步描述本发明,其中,除非另有说明,否则:
- [0228] (i) 温度以摄氏度(°C)给出;操作在室温或环境温度下进行,即在18-25°C范围内;
- [0229] (ii) 有机溶液经无水硫酸镁干燥;有机溶剂的蒸发使用旋转蒸发器在减压(4.5-30mmHg)下以最60°C高的浴温进行;
- [0230] (iii) 色谱法是指在硅胶上的快速色谱;薄层色谱(TLC)在硅胶板上进行;
- [0231] (iv) 一般而言,反应过程继以TLC或液相色谱/质谱(LC/MS),并且给出的反应时间仅仅是为了说明;
- [0232] (v) 最终产物具有令人满意的质子核磁共振(NMR)光谱和/或质谱数据;
- [0233] (vi) 给出的收率仅用于说明,不一定是可以通过勤奋的工艺开发获得的;如果需要更多的材料,则将制备重复;
- [0234] (vii) 当给出时,NMR数据是以主要诊断质子(major diagnostic protons)的 δ 值的形式,相对于作为内标的四甲基硅烷(TMS)以百万分率(ppm)给出,在DMSO- d_6 中在300MHz下测定,除非另有说明;
- [0235] (viii) 化学符号有它们通常的含义;
- [0236] (ix) 溶剂比以体积:体积(v/v)项给出;
- [0237] (x) ISCO Combiflash是指使用Isco Combiflash®分离系统在硅胶上的快速色谱;RediSep正相闪蒸柱,流速,30-40ml/min;
- [0238] (xi) 可能使用以下缩写:
- | | | |
|--------|--------------------|---------------------------------------|
| [0239] | ACN | 乙腈 |
| [0240] | BINAP | 2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘 |
| [0241] | Boc ₂ O | 叔丁氧羰基酐 |
| [0242] | CDI | N,N-羰基二咪唑 |
| [0243] | DAST | 二乙氨基三氟化硫 |
| [0244] | DCM | 二氯甲烷 |
| [0245] | DIPEA/DIEA | N,N-二异丙基乙胺 |
| [0246] | DMAc | N,N-二甲基乙酰胺 |
| [0247] | DMF | N,N-二甲基甲酰胺 |
| [0248] | DMAP | 4-二甲氨基吡啶 |
| [0249] | DMSO | 二甲基亚砷 |
| [0250] | ee | 对映体过量 |
| [0251] | EtOAc/EA | 乙酸乙酯 |
| [0252] | Et ₂ O | 二乙醚 |
| [0253] | GC | 气相色谱 |
| [0254] | HATU | 0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓六氟磷酸盐 |
| [0255] | Hex | 己烷 |
| [0256] | HPLC | 高效液相色谱 |
| [0257] | hr/h | 小时 |
| [0258] | KO ^t Bu | 叔丁醇钾 |
| [0259] | LCMS | 液相色谱质谱 |

[0260]	LDA	二异丙基酰胺锂
[0261]	MeCN	乙腈
[0262]	MeOH	甲醇
[0263]	mins/min	分钟
[0264]	MTBE	甲基叔丁基醚
[0265]	o/n	过夜
[0266]	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	三(二亚苄基丙酮)二钯(0)
[0267]	PE	石油醚
[0268]	iPrOH	异丙醇
[0269]	rac.	外消旋
[0270]	TBAF	四正丁基氟化铵
[0271]	TEA	三乙胺
[0272]	TFA	三氟乙酸
[0273]	THF	四氢呋喃
[0274]	TMS	三甲基甲硅烷基
[0275]	Tosyl, Ts	对甲苯磺酰
[0276]	UPLC-MS	超高效液相色谱质谱

[0277] 亚硝基烯条件和试验

[0278] 在某些方面,亚硝基烯反应用于安装必要的烯丙型羟胺官能团。(Waldemar Adam和Oliver Krebs,Chem.Rev.,2003,103,4131-4146;Charles P.Frazier,Jarred R.Engelking和Javier Read de Alaniz,J.Am.Chem.Soc.,2011,133(27),10430-10433;Leoni I.Palmer,Charles P.Frazier,Javier Read de Alaniz,Synthesis 2014,46,269-280)。在氧化剂存在下,羟胺被氧化而产生高反应性亚硝基物种,其与烯丙型底物反应,如方案10所示。氧化剂可以是有机氧化剂,或者氧化剂、金属催化剂和任选的胺添加剂的组合。亚硝基物种可以从所述羟胺当场形成(如在形成式VI化合物的反应中),或者单独制备,然后添加到底物、例如XI的化合物中。对于具有N-氨基甲酸酯官能团的1,2,3,6-四氢吡啶支架,据认为由N-Boc官能团施加的A^(1,3)烯丙型应变导致R¹取代基采取假轴向取向。据认为阻断了从双键那个面接近亚硝基反应物。因此,亚硝基反应物从R¹的对侧进行区域选择性和非对映选择性地反应,以高非对映选择性和区域选择性形成所需产物。通过手性HPLC分析测量对映选择性并且已经证明一致地高,>99% ee。

[0279] 方案10



[0281] 反应参数, 例如氧化剂、催化剂、配体、溶剂、试剂化学计量、反应温度和反应时间可影响反应结果, 并进行筛选和优化。一些结果总结在下表中 (ND=未确定)。

[0282] 氧化剂筛选

[0283]

条目	底物	试剂和条件	氧化剂	转化率 (HPLC 面积%)	
				产物	SM
1	PG ₁ =PG ₂ =Boc R ₁ =CONH ₂ R ₂ =Me, R ₃ =H	BocNHOH (1.5 当量) CuCl (0.05 当量) 吡啶(0.013 当量) DCM (10V), 17~25°C, 20-60h	O ₂ , 1 大气压	84.5	5.9
2			FeCl ₃ , 1.2 当量	15.3	43.2
3			MnO ₂ , 1.2 当量	48.0	10.28
4			NaIO ₄ , 2.2 当量	43.8	21.3
5			m-CPBA, 2.2 当量	10.7	30.9
6			BPO, 1.0 当量 TEMPO, 1.5 当量	32.3	19.6
7			HIO ₃ , 1.2 当量	6.4	3.0
8			I ₂ , 1.2 当量	5.8	24.6
9			H ₂ O ₂ , 3.0 当量	78	8.9
10			MnO ₂ , 1.2 当量 H ₂ O ₂ , 1 滴	71.6	5.0
11			IBX, 1.2 当量	ND	
12			PhI(OAc) ₂ , 1.2 当量	ND	

[0284]

13			过氧化脲, 1.2 当量	63.9	12.1
14			NCS, 1.0 当量	59.9	12.5
15			DMP, 1.0 当量	ND	
16			3% H ₂ O ₂ , 1.2 当量	70	3.1
17			1.5% H ₂ O ₂ , 1.2 当量	64.4	4.1
18			6% H ₂ O ₂ , 1.2 当量	73.6	5.5
19			NMMO, 1.0 当量	37.8	38.6
20	PG ₁ =PG ₂ =Boc R ₁ =CO ₂ Me R ₂ =CH ₂ OPMB, R ₃ =H	BocNHOH (1.5 当量) CuCl (0.05 当量) 吡啶(0.013 当量) DCM (10V), 17~25°C, 20-60h	O ₂ , 1 大气压	36%分离的产物	
21	PG ₁ =PG ₂ =Boc R ₁ =CONH ₂ R ₂ =H, R ₃ =Me	BocNHOH (1.5 当量) CuCl (0.05 当量) 吡啶(0.013 当量) DCM (10V), 20~30°C, 20-60h	O ₂ , 1 大气压	46.08	10.28
22			FeCl ₃ (1.2 当量)	1.33	71.43
23			MnO ₂ (1.2 当量)	40.79	16.85
24			NaIO ₄ (1.2 当量)	15.2	35.58
25			m-CPBA (1.2 当量)	3.04	89.1
26			HIO ₄ (1.2 当量)	0.52	46.47
27			30% H ₂ O ₂ (1.2 当量)	4.69	7.9
28			I ₂ (1.2 当量)	1.39	52.85
29			CaO ₂ (1.2 当量)	19.66	33.73
30		BocNHOH (3.0 当量), CuCl (0.05 当量), 环丁砜 (5V), H ₂ O (5V), Py (0.13 当量), 0~5°C,	H ₂ O ₂ (3%, 3 当量), 16h	54.3	30.5
			H ₂ O ₂ (3%, 3 当量), 96h	38.8	0.24
31		BocNHOH (2.0 当量), CuBr-Me ₂ S (0.05 当量), 环丁砜 (5V), H ₂ O (0.5V), Py (0.13 当量), 25~30°C	H ₂ O ₂ (3%, 2 当量), 64h	70.0	4.1

[0285] 溶剂筛选

[0286]

条目	底物	试剂和条件	溶剂, 时间	转化率 (HPLC 面积%)	
				产物	SM
1	PG ₁ =PG ₂ =Boc R ₁ =CONH ₂ R ₂ =Me, R ₃ =H	BocNHOH (1.5 当量) CuCl (0.05 当量) 吡啶(0.013 当量), 15°C, 空气	5% THF 的 DCM (10V), 90h	77.6	5.0
2			10% THF 的 DCM (10V), 90h	77.5	4.7
3			20% THF 的 DCM (10V), 90h	68.8	19.4
4			DCM (10V), 68h	65.8	20.4
5			THF (10V), 20h	81.9	7.8

[0287]

6	PG ₁ =PG ₂ =Boc R ₁ =CONH ₂ R ₂ =H, R ₃ =Me		EtOAc (10V), 68h	69.5	19.0
7			丙酮 (10V), 68h	87.3	3.6
8		BocNHOH (1.5 当量) CuCl (0.05 当量) 吡啶(0.013 当量), 20-30°C, 空气, 60h	DCM (10V)	35.2	20.6
9			DCM/H ₂ O 1:1 (10V)	38.0	18.7
10			MeOH (10V)	50.0	21.8
11			MeOH/H ₂ O 1:1 (10V)	45.7	28.3
12			EtOH (10V)	47.5	15.9
13			<i>i</i> -PrOH (10V)	43.3	10.0
14			2-甲基-2-丁醇 (10V)	48.0	16.6
15			乙二醇 (10V)	14.1	76.4
16			聚乙二醇 2000/H ₂ O (5g/5V)	9.3	96.9
17			环丁酮/H ₂ O 1:1 (10V)	57.0	14.7
18			环丁酮/H ₂ O 9:1 (10V)	55.58	17.5
19			环丁酮/H ₂ O 3:7 (10V)	23.3%	66.7
20			环丁酮/H ₂ O 1:1 (5V)	62.3	5.9
21		BocNHOH (1.5 当量) CuCl (0.05 当量) 吡啶(0.013 当量), 15-30°C, O ₂ (1 大气压), 48h	DMF/H ₂ O 5V/5V	58.11	1.71
22			NMP/H ₂ O 5V/5V	44.18	0.43

[0288] 催化剂筛选

[0289]

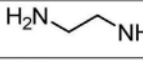
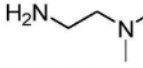
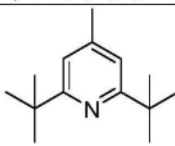
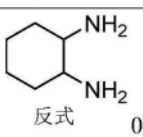
条目	底物	试剂和条件	催化剂	转化率 (HPLC 面积%)	
				产物	SM
1	PG ₁ =PG ₂ =Boc R ₁ =CONH ₂ R ₂ =H, R ₃ =Me	BocNHOH (1.5 当量) CuCl (0.05 当量) 吡啶(0.013 当量) DCM (10V), 20~30°C, O ₂ (1 大气压), 65h	CuCl, 0.05 当量	35.2	20.6
2			CuBr, 0.05 当量	30.7	25.2
3			CuI, 0.05 当量	21.5	43.1
4			Cu(OAc) ₂ , 0.05 当量	33.0	28.5
5			环丁酮/H ₂ O 5V/5V, 24h	58.49	1.30
6			环丁酮/H ₂ O 5V/5V, 96h	38.83	0.24
7			HOAc/H ₂ O 5V/5V, 96h	7.95	71.02
8		BocNHOH (1.5 当量), 吡啶(0.013 当量), 环	CuCl, 0.05 当量, 24h	58.49	1.30
9			CuCl, 0.05 当量, 96h	38.83	0.24
10			CuBr, 0.05 当量 72h	63.42	7.31
11			CuI, 0.05 当量	67.49	7.35
12			CuSCN (0.05 当量), 72h	32.98	47.05
13			Cu(OAc) ₂ (0.05 当量), 72h	59.69	15.94
14			CuBr-SMe ₂	68.71	3.36

[0290]

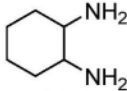
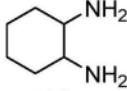
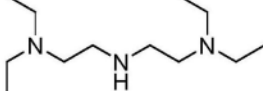
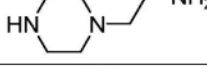
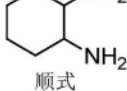
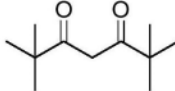
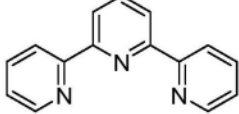
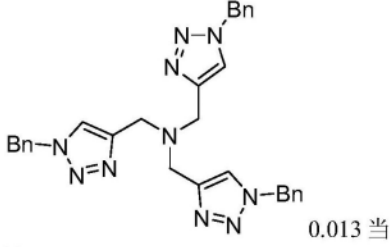
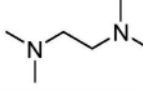
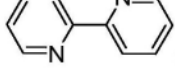
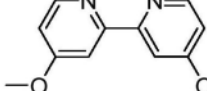
15	丁酮 (5V), H ₂ O (5V), O ₂ , 20~30°C,	(0.05 当量), 72h CuCN (0.05 当量), 84h	5.60	5.32
16		Cu(CH ₃ CN) ₄ PF ₆ (0.05 当量), 84h	61.56	14.07
17		Cu(OTf)-甲苯 (0.05 当量), 84h	66.24	9.31
18		CuCl (0.05 当量) 2-乙基恶唑啉 (0.05 当量), 84h	59.03	15.20
19		CuCl (0.05 当量) TBAI (0.05 当量), 89h	49.9	26.26

[0291] 添加剂筛选

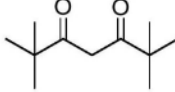
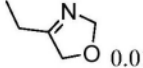
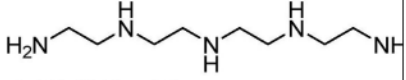
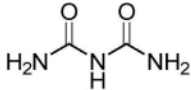
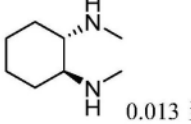
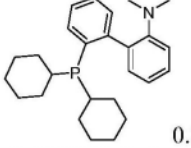
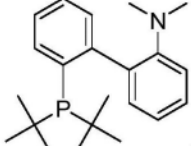
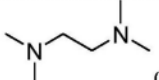
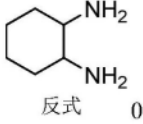
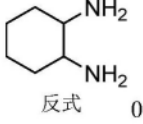
[0292]

条目	底物	试剂和条件	配体	转化率 (HPLC 面积%)	
				产物	SM
1	PG ₁ =PG ₂ =Boc R ₁ =CONH ₂ R ₂ =H, R ₃ =Me	BocNHOH (1.5 当量) CuCl (0.05 当量) DCM (10V), 20~30°C, O ₂ (1 大气压), 65h	吡啶(0.013 当量)	35.2	20.6
2			乙烷-1,2-二胺 (0.013 当量)	31.8	29.0
3			(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-环己烷-1,2-二胺 (0.013 当量)	36.3	30.1
4			<i>N</i> <i>I</i> , <i>N</i> <i>I</i> -二甲基乙烷-1,2-二胺 (0.013 当量)	35.0	21.5
5			2,6-二叔丁基-4-甲基吡啶 (0.013 当量)	31.5	34.0
6			1,10-邻菲咯啉 (0.013 当量)	ND	
7			无配体	24.8	47.4
8		BocNHOH (1.5 当量), CuCl (0.05 当量), 环 丁酮 (5V), H ₂ O (5V), O ₂ (1 大气 压), 20-30°C	 0.013 当量, 72h	37.73	27.49
9			 0.013 当量, 72h	5.60	5.32
10			1,10-邻菲咯啉: (0.013 当量), 72h	64.45	5.14
11			 0.013 当量 96h	69.09	0.94
12			 反式 0.013 当量 96h	69.11	0.93
13			吡啶 (0.013 当量), 24h	58.49	1.30
14			吡啶 (0.013 当量), 96h	38.83	0.24
15			吡啶 (0.065 当量), 84h	74.1	7.1
16			吡啶	73.80	5.57

[0293]

17		(0.13 当量), 24h  反式 0.013 当量, 65h	66.63	5.09
18		 反式 0.13 当量, 48h	9.48	86.47
19		 0.013 当量 72h	62.64	10.45
20		 0.013 当量, 72h	64.43	9.24
21		 0.013 当量, 72h	66.21	7.52
22		 顺式 0.013 当量, 72h	65.09	6.79
23		 0.013 当量, 130h	71.2	10.0
24		 0.013 当量, 130h	66.3	12.0
25		 0.013 当量, 130h	15.0	61.8
26		DMAP, 0.03 当量, 60h	70.88	5.91
		 0.013 当量, 60h	71.56	4.93
27		 0.013 当量, 89h	57.34	11.85
28		 0.013 当量,	61.04	14.65

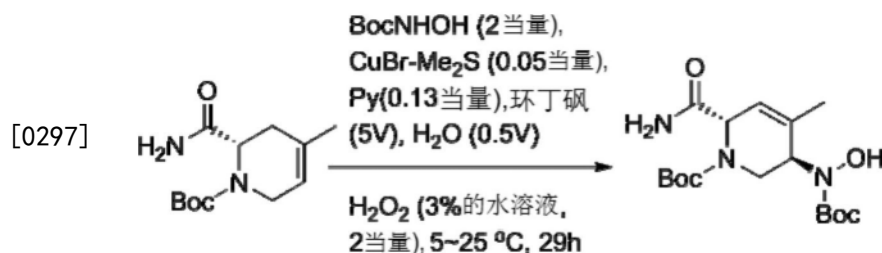
[0294]

			89h		
29			18-冠醚-6 (0.001 当量), KCl (0.05 当量), 36h	73.67	5.53
30			L-抗坏血酸钠 (0.1 当量), 36h	trace	98.72
31			18-冠醚-6 (0.001 当量), KCl (0.05 当量), Py (0.013 当量), 86h	75.8	4.8
32			 0.013 当量, 18-冠醚-6 (0.001 当量), KCl (0.05 当量), 86h	74.0	10.6
33			 0.013 当量, 18-冠醚-6 (0.001 当量), KCl (0.05 当量), 86h	60.6	22.5
34		BocNHOH (1.5 当量), CuCl (0.05 当量), 环丁酮 (5V), H ₂ O (5V), 空气, 20-30°C	Py (0.013 当量), 85h	46.74	24.55
35			 0.013 当量, 85h	54.08	16.81
36			 0.013 当量, 85h	51.32	18.78
37			 0.013 当量, 85h	53.35	17.1
38			 0.013 当量, 85h	51.11	18.21
39			 0.013 当量, 85h	55.61	14.39
40		BocNHOH (1.5 当量), CuBr·Me ₂ S (0.05 当量), 环丁酮 (5V), H ₂ O (5V), O ₂ , 20-30°C	吡啶 (0.013 当量), 72h	68.71	3.36
41			DMAP (0.013 当量), 86h	66.99	10.88
42			 0.013 当量, 86g	3.01	96.57
43			 反式 0.013 当量, 86h	71.53	6.53
44		BocNHOH (3 当量), CuCl (0.05 当量), 环丁酮 (5V), H ₂ O (5V), H ₂ O ₂ (3%, 3 当量), 0-5°C	 反式 0.013 当量, 66h	74.3	8.7

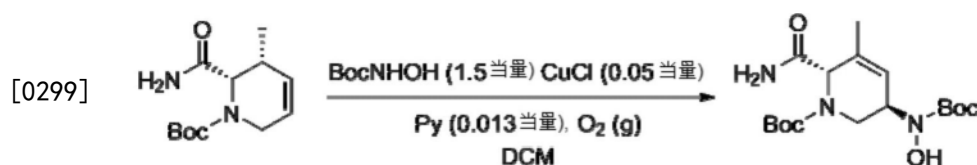
[0295] 筛选后,对于具有PG₁=PG₂=Boc、R₁=CONH₂、R₂=Me、R₃=H的底物的最佳条件是:BocNHOH(1.5当量),CuCl(0.05当量),Py(0.013当量),DCM(10V),O₂(1大气压),15-25°C。对于具有PG₁=PG₂=Boc、R₁=CONH₂、R₂=H、R₃=Me的底物的最佳条件是:BocNHOH(1.5当量),

CuCl (0.05当量), Py (0.013当量), 环丁砜 (5V), H₂O (5V), O₂ (1大气压), 15-25℃或BocNHOH (2当量), CuBr-Me₂S (0.05当量), Py (0.13当量), 环丁砜 (5V), H₂O (0.5V), H₂O₂ (3%的水溶液, 2-3当量), 15-25℃。

[0296] 以下实验程序用于说明目的。

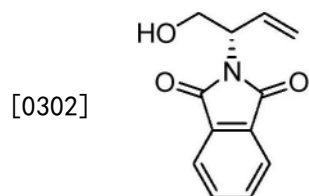


[0298] 向起始材料 (1当量)、BocNHOH (2当量)、CuBr₂-SMe₂ (0.05当量) 的混合物添加环丁砜 (5V) 和H₂O (0.5V)、吡啶 (0.13当量)。将混合物在15-25℃搅拌30-40min。滴加3% H₂O₂ (2当量) 24-30h。判断反应完成后, 添加EDTA-2Na (0.31-0.32当量的重量) 在水 (3-3.2x重量) 中的溶液和MTBE (7.7x重量)。将所生成的混合物搅拌20-30min并沉降20-30min。分离两相。水相用MTBE (4x重量) 提取三次。合并的有机溶液用Na₂SO₄干燥并过滤、浓缩和通过测定分析。47.5%收率, 根据HPLC%面积纯度为74.12%。



[0300] 向前一步的底物在DCM中的粗溶液添加CuCl (0.05当量)、BocNHOH (1.5当量) 和Py (0.013当量)。将混合物在20±5℃和O₂气氛下搅拌, 直至起始材料根据HPLC%面积≤5%。加入EDTA-2Na溶液 (5.0vol) 并将所生成的混合物在25±5℃下搅拌至少4小时。分离两相。水相DCM (3.0vol) 用提取两次。合并有机相, 用水 (5.0vol) 洗涤一次, 在<40℃下真空浓缩至~3.0vol。向反应器加入i-PrOAc (5.0V) 并将混合物在<40℃下真空浓缩至~4.0vol。将该过程再重复一次。在40±5℃下向反应器添加正庚烷 (5.0vol)。所生成的混合物逐渐冷却到20±5℃。通过离心获得固体并用i-PrOAc/正庚烷 (1:1, 2vol) 洗涤并在35±5℃下真空干燥至少12小时。2步收率为71.68%, 根据HPLC%面积纯度为99.7%

[0301] 中间体1: (S)-2-(1-羟基丁-3-烯-2-基) 异吲哚啉-1,3-二酮

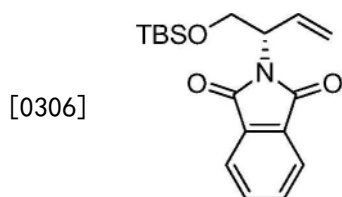


[0303] 将含有搅拌棒和碳酸钠 (1.981g, 18.69mmol) 的2-L反应烧瓶置于高真空下并用加热枪干燥10分钟。冷却后, 用氮气回填烧瓶。向其添加烯丙基氯化钯二聚物 (0.553g, 1.53mmol)、(1R, 2R) - (+) - 1, 2-二氨基环己烷-N, N'-双 (2-二苯基膦基-1-萘甲酰基) (CAS174810-09-4) (3.36g, 4.25mmol) 和邻苯二甲酰亚胺 (50g, 339.83mmol)。然后用氮气吹扫烧瓶十分钟。然后添加1.4L预先用氮气管线脱气十分钟的二氯甲烷。将该悬浮液置于氮气气氛下; 将其在10分钟内交替搅拌和超声处理以促进溶剂化。那时, 它是一种含有白色固

体的黄色或浅橙色溶液。向该混合物添加2-乙烯基环氧乙烷(24.06g, 343.23mmol)。所生成的混合物在环境温度和氮气氛下搅拌约48小时。在此期间通过LCMS和TLC(1:1己烷:乙酸乙酯)分析提示反应的进展,并且通过那些方法的最终分析提示起始材料完全转化为一种主要产物。过滤反应混合物,将滤液减压浓缩。将黄色的粘性流体注入330g硅胶柱:使用最小体积的二氯甲烷来稀释原料。使用硅胶色谱(15-75%乙酸乙酯的己烷溶液,40分钟,330g柱)分离目标产物,为粘性黄色流体,其在减压下经数小时时间变成浅黄白色固体(69.6g, 94%)。

[0304] 旋光度: (2.02g/100mL, 二氯甲烷) 文献值 = -72.2, 获得值 = -71。

[0305] 中间体2: (S) -2-(1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)丁-3-烯-2-基)异吲哚啉-1,3-二酮



[0307] 在环境温度和氮气氛下,向(S)-2-(1-羟基丁-3-烯-2-基)异吲哚啉-1,3-二酮(中间体1, 69.4g, 319.49mmol)和咪唑(26.1g, 383.39mmol)在二氯甲烷(160mL)中的经搅拌的溶液添加作为固体的叔丁基二甲基氯硅烷(55.4g, 367.41mmol)。该添加用约十分钟进行。在该添加期间观察到混合物的变暖。搅拌2小时后,将溶液倒入饱和碳酸氢钠水溶液(约150mL)中;振荡该双相混合物,并分离有机层。每次用200mL二氯甲烷将水层反提取三次。合并有机层,经硫酸镁干燥,过滤,并真空浓缩。在高真空下干燥过夜后,得到目标产物,为浅黄色固体(107g, 101%)。

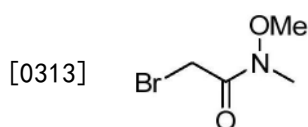
[0308] 中间体3: (S) -1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)丁-3-烯-2-胺



[0310] 在环境温度和氮气氛下,向(S)-2-(1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)丁-3-烯-2-基)异吲哚啉-1,3-二酮(中间体2, 108.28g, 326.65mmol)在甲醇(1L)中的经搅拌的溶液添加胼(35.9mL, 1143.29mmol)。将黄色溶液加热至65℃。在达到反应温度的30分钟内,在反应混合物中观察到白色沉淀;该固体迅速成为混合物的主体,此时将水(约150mL)添加到反应混合物中。继续不间断地搅拌反应,在几分钟内固体溶解。通过LCMS分析表明完全转化(起始材料和产物均产生强UV信号并易于通过LCMS鉴别)后,除去热量并添加更多水(总含水量为600mL)。让混合物达到环境温度。

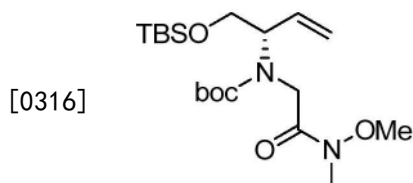
[0311] 在35℃下真空(适度减压)除去甲醇;去除真空,将水溶液温热至约50℃,然后用4x200mL二氯甲烷提取。合并有机提取物,用饱和碳酸氢钠(水溶液)洗涤,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并在不超过30℃下真空浓缩。得到目标产物,为黄色液体(58.5g, 94%)。

[0312] 中间体4: 2-溴-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺



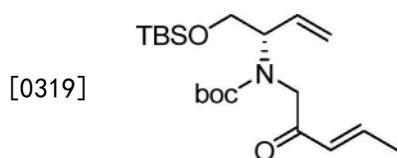
[0314] 制备碳酸钾(343g, 2.48mol)在水(约800mL)中的经搅拌的溶液在氮气下在冰浴中冷却15分钟。向其添加0,N-二甲基羟胺盐酸盐(110g, 1.13mol)和二乙醚(约800mL)。然后通过加料漏斗用20分钟向该混合物然后溴乙酰溴(273g, 1.35mol)。移去冰浴并将混合物在氮气下搅拌2小时。使层分离,并用二乙醚(约350mL)提取水层。合并有机层,经硫酸镁干燥,过滤,并真空浓缩。得到目标产物,为黄色液体(143g, 70%)。

[0315] 中间体5: (S)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)丁-3-烯-2-基(2-(甲氧基(甲基)氨基)-2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯



[0317] 制备(S)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)丁-3-烯-2-胺(中间体3, 60.4g, 300mmol)和碳酸铯(103g, 315mmol)在乙腈(约700mL)和水(约120mL)中的悬液并在氮气下在冰浴中搅拌5分钟。混合物是双相的并且在反应期间保持这样。然后通过加料漏斗用10分钟向该混合物添加2-溴-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺(中间体4, 57.0g, 285mmol)。将混合物搅拌两天,温度保持在0℃附近。将混合物留在冰箱中过夜。再添加0.05当量的所述亲电子试剂。向混合物添加二碳酸二叔丁酯(165mL, 2M的THF溶液)。从水溶液中分离有机层(TLC表明没有产物残留在水溶液中),并将有机层真空浓缩。硅胶色谱(5-55%乙酸乙酯的己烷溶液),分成3批,获得目标产物,为浅黄色油状物(80g, 66%)。

[0318] 中间体6: (S)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)丁-3-烯-2-基(2-氧代戊-3-烯基)氨基甲酸叔丁酯



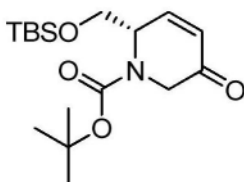
[0320] 在氮气和0℃下向(S)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)丁-3-烯-2-基(2-(甲氧基(甲基)氨基)-2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯(中间体5, 32.5g, 80.73mmol)在THF(400mL)中的溶液滴加丙-1-烯基溴化镁(323mL, 161.45mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌1小时,然后用400mL 10%柠檬酸淬灭,再用100mL水稀释并用二乙醚提取。浓缩有机物,将所生成的油状物溶于二乙醚中并用水和盐水洗涤。将有机物经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。硅胶色谱(5%-20%乙酸乙酯/己烷)获得目标产物,为无色油状物(27g, 87%)。

[0321] MS: 384ES+ (C₂₀H₃₇NO₄Si)

[0322] ¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ: 0.05 (2, 6H); 0.88 (s, 9H); 1.39-1.47 (m, 9H); 1.90 (m, 3H); 3.80 (m, 2H); 4.05-4.18 (m, 2H); 4.43-4.76 (m, 1H); 5.22 (m, 2H); 5.86 (m, 1H); 6.21 (m, 1H); 6.91 (m, 1H)。

[0323] 中间体7: (S)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷氧基)甲基)-5-氧代-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯

[0324]

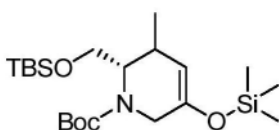


[0325] 将(S)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)丁-3-烯-2-基(2-氧代戊-3-烯基)氨基甲酸叔丁酯(中间体6, 27.0g, 70.39mmol)溶解在甲苯(650mL)中。将溶液用氮气吹扫15分钟,然后添加第二代Hoveyda-Grubbs催化剂(0.885g, 1.41mmol)。将反应混合物在65℃和氮气下加热。减压浓缩反应混合物。硅胶色谱(10%-35%乙酸乙酯/己烷)获得目标产物,为固体(17.0g, 70%)。

[0326] 旋光度: 0.1g/dL, 二氯甲烷 = -175

[0327] 中间体8: (6S)-6-(((叔丁基二甲基甲硅烷氧基)甲基)-5-甲基-3-((三甲基甲硅烷氧基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯

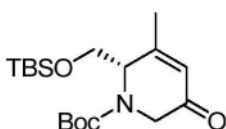
[0328]



[0329] 在0℃下经由插管向碘化铜(I) (22.31g, 117.12mmol)在二乙醚(250mL)中的悬液添加甲基锂(1.6M的乙醚溶液)(146mL, 234.25mmol)。将悬浮液在0℃搅拌45分钟。在0℃下将(S)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)甲基)-5-氧代-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(中间体7, 20g, 58.56mmol)在二乙醚(50mL)中的溶液滴加到该悬液中。一旦完成添加,即将反应混合物在0℃搅拌45分钟。然后向反应混合物滴加三甲基氯硅烷(1M的THF溶液)(117mL, 117.12mmol),然后三乙胺(16.28mL, 117.12mmol)。将反应混合物温热至室温并搅拌2小时。然后用乙酸乙酯稀释反应混合物,并用冰冷的饱和碳酸氢钠溶液洗涤(非常小心地添加)三次,然后用盐水洗涤。将有机物经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到棕色油状物。

[0330] 中间体9: (S)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷氧基)甲基)-3-甲基-5-氧代-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯

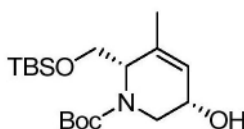
[0331]



[0332] 在室温下向(6S)-6-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)甲基)-5-甲基-3-((三甲基甲硅烷基)氧)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(中间体8, 24.1g, 56.08mmol)在乙腈(280mL)中的溶液添加乙酸钡(II) (12.59g, 56.08mmol)。将反应混合物在室温下搅拌~40小时,然后用乙酸乙酯稀释,并通过硅藻土过滤。将滤液集中到硅胶上。硅胶色谱(0%-20%乙酸乙酯/己烷)获得(S)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)甲基)-3-甲基-5-氧代-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(12.95g, 65%),为黄色固体。

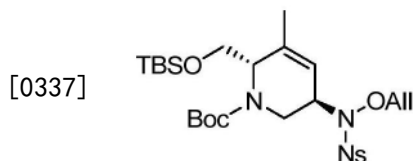
[0333] 中间体10: (2S,5S)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷氧基)甲基)-5-羟基-3-甲基-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯

[0334]



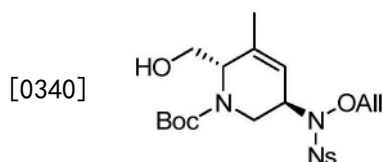
[0335] 在0℃下向氯化铯(III) (8.98g, 36.42mmol) 和(S)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)甲基)-3-甲基-5-氧代-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(中间体9, 12.95g, 36.42mmol)在甲醇(200mL)中的悬液分批添加硼氢化钠(1.378g, 36.42mmol)。15分钟后,将反应混合物用饱和氯化铵(100mL)和水(100mL)稀释,然后用在乙醚提取两次。有机提取物用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。硅胶色谱(0%-20%乙酸乙酯/己烷)获得(2S, 5S)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)甲基)-5-羟基-3-甲基-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(9.79g, 75%),为无色油状物。

[0336] 中间体11: (2S, 5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺酰胺基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)甲基)-3-甲基-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯



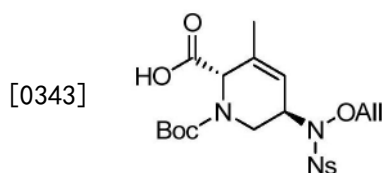
[0338] 在室温下向(2S, 5S)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)甲基)-5-羟基-3-甲基-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(中间体10, 9.79g, 27.38mmol)在甲苯(100mL)中的溶液添加三苯基膦(8.58g, 32.86mmol)、N-(烯丙氧基)-2-硝基苯磺酰胺(7.07g, 27.38mmol)和偶氮二羧酸二异丙酯(6.47mL, 32.86mmol)。将反应混合物搅拌过夜,然后过滤并浓缩。所生成的油状物用己烷研磨两次并过滤。硅胶色谱(0%-20%乙酸乙酯/己烷)获得(2S, 5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺酰胺基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)甲基)-3-甲基-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(10.75g, 66%),为浅黄色泡沫。

[0339] 中间体12: (2S, 5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺酰胺基)-2-(羟甲基)-3-甲基-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯



[0341] 在0℃下向(2S, 5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺酰胺基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)甲基)-3-甲基-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(中间体11, 10.75g, 17.98mmol)在THF(100mL)中的溶液添加四丁基氟化铵(1M在THF中)(23.38mL, 23.38mmol)。反应混合物由黄色转为绿褐色。将反应混合物搅拌约2小时,然后集中到硅胶上。硅胶色谱(0%-70%乙酸乙酯/己烷)获得(2S, 5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺酰胺基)-2-(羟甲基)-3-甲基-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(7.72g, 89%),为棕褐色泡沫。

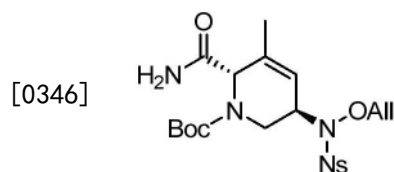
[0342] 中间体13: (2S, 5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺酰胺基)-1-(叔丁氧基羰基)-3-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-2-羧酸



[0344] 在室温下,向高碘酸(1.588g, 8.27mmol)在湿乙腈(20mL)(0.75体积%的水)中的溶液添加氧化铬(VI)(0.019g, 0.19mmol)。搅拌混合物直至达到完全溶解。在0℃下向(2S,

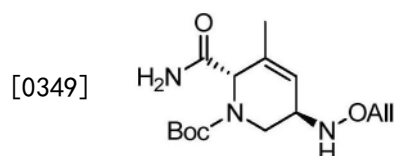
5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺酰胺基)-2-(羟甲基)-3-甲基-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(中间体12, 2g, 4.14mmol)在湿乙腈(20mL)(0.75体积%)中的溶液滴加之前形成的高碘酸/氧化铬溶液(20mL, 2当量), 并搅拌15分钟。将反应混合物用DCM(100mL)稀释, 用10%柠檬酸(50mL)洗涤, 并用盐水洗涤两次。将有机物经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到棕褐色泡沫(1.9g, 92%)。

[0345] 中间体14: (2S, 5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺酰胺基)-2-氨甲酰基-3-甲基-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯



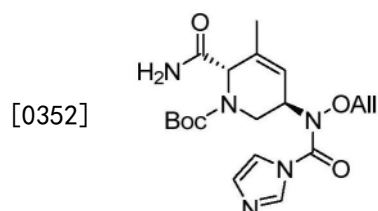
[0347] 在0℃下向(2S, 5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺酰胺基)-1-(叔丁氧基羰基)-3-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-2-羧酸(中间体13, 1.9g, 3.82mmol)在DMF(9.5mL)中的溶液滴加HATU(2.178g, 5.73mmol)、氯化铵(0.613g, 11.46mmol)和DIEA(2.67mL, 15.28mmol)。将反应混合物温热至室温并搅拌15分钟。用乙酸乙酯稀释反应混合物, 并用饱和碳酸氢钠和1:1盐水:水洗涤。硅胶色谱(0%-70%乙酸乙酯/己烷)获得(2S, 5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺酰胺基)-2-氨甲酰基-3-甲基-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(1.270g, 67%), 为浅橙色泡沫。

[0348] 中间体15: (2S, 5R)-5-((烯丙氧基)氨基)-2-氨甲酰基-3-甲基-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯



[0350] 在室温下向(2S, 5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺酰胺基)-2-氨甲酰基-3-甲基-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(中间体14, 3.63g, 7.31mmol)在乙腈(100mL)中的溶液添加碳酸钾(5.05g, 36.55mmol)和苯硫酚(3.75mL, 36.55mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。浓缩反应混合物, 将所生成的残余物用DCM研磨并过滤除去固体。将滤液集中到硅胶上并纯化。硅胶色谱(0%-90%乙酸乙酯/己烷)获得(2S, 5R)-5-((烯丙氧基)氨基)-2-氨甲酰基-3-甲基-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧叔丁酸酯(1.49g, 65%), 为黄色油状物。

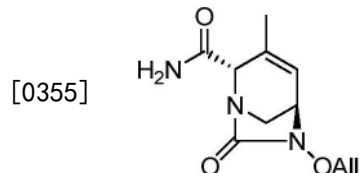
[0351] 中间体16: (2S, 5R)-5-(N-(烯丙氧基)-1H-咪唑-1-甲酰胺基)-2-氨甲酰基-3-甲基-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯



[0353] 在室温下向(2S, 5R)-5-((烯丙氧基)氨基)-2-氨甲酰基-3-甲基-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(中间体15, 1.49g, 4.79mmol)在THF(30mL)中的溶液添加N,N-二异丙基乙胺(2.5mL, 14.36mmol)和N,N-羰基二咪唑(2.328g, 14.36mmol)。将反应混合物在室温下搅

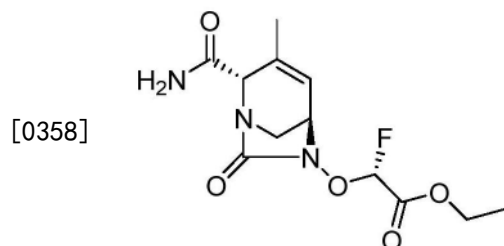
拌~2小时。添加另一当量的CDI,并将反应混合物在室温下搅拌1小时,然后添加一当量的CDI并将反应再搅拌1小时。将反应混合物用DCM稀释,并用1:1盐水:水洗涤四次,然后经酸镁干燥,过滤并浓缩,得到灰白色泡沫,1.86g。

[0354] 中间体17: (2S,5R) -6-(烯丙氧基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺

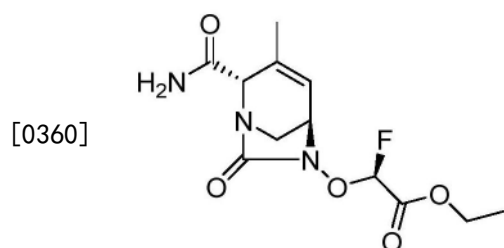


[0356] 在0℃下向 (2S,5R) -5-(N-(烯丙氧基)-1H-咪唑-1-甲酰胺基)-2-氨基甲酰基-3-甲基-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(中间体16,1.86g,4.59mmol)在DCM(20mL)中的溶液添加三氟乙酸(3.53mL,45.88mmol)。将反应混合物缓慢温热至室温并搅拌过夜。浓缩反应混合物。油状物重新溶解在DCM中并用饱和碳酸氢钠洗涤。将水溶液用~10% MeOH/DCM提取。有机物经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。硅胶色谱(0%-30%丙酮/二氯甲烷)获得 (2S,5R) -6-(烯丙氧基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺(0.83g,76%),为浅黄色油状物。

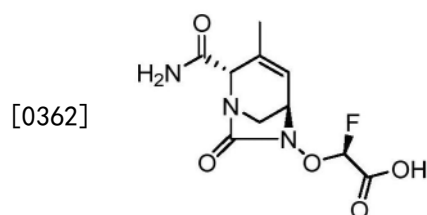
[0357] 实施例1: (R) -2-((2S,5R) -2-氨基甲酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基氧基)-2-氟乙酸乙酯



[0359] 实施例2: (S) -2-((2S,5R) -2-氨基甲酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基氧基)-2-氟乙酸乙酯



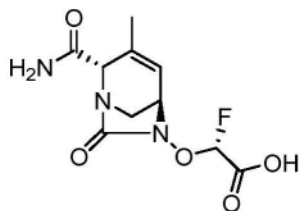
[0361] 实施例3: (2S) -{[(2S,5R) -2-氨基甲酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧基}(氟)乙酸锂盐



[0363] 实施例4: (2R) -{[(2S,5R) -2-氨基甲酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]

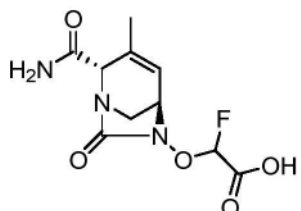
辛-3-烯-6-基]氧基} (氟) 乙酸锂盐

[0364]



[0365] 实施例5: {[(2S,5R) -2-氨甲酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧基} (氟) 乙酸锂盐 (非对映异构体的混合物)

[0366]



[0367] 实施例1-2

[0368] 在室温下向 (2S,5R) -6-(烯丙氧基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺 (中间体17, 100mg, 0.42mmol) 在甲醇 (3mL) 中的溶液添加1,3-二甲基巴比妥酸 (132mg, 0.84mmol) 和四(三苯基膦) 钨 (0) (48.7mg, 0.04mmol)。将反应在室温下搅拌2小时。浓缩反应混合物, 给出橙色薄膜。将该橙色薄膜溶解在DMF (3mL) 中并添加碳酸钾 (175mg, 1.26mmol) 和溴氟乙酸乙酯 (0.299mL, 2.53mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜, 然后用乙酸乙酯稀释, 并通过0.45μm过滤器过滤以除去固体碳酸钾。将滤液用1:1盐水: 水洗涤两次。有机物经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。硅胶色谱 (0% -70% 乙酸乙酯/己烷) 给出 2-(((2S,5R)-2-氨甲酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2-氟乙酸乙酯 (97mg, 76%), 为实施例1和实施例2的非对映异构体的混合物, 为橙色泡沫。

[0369] MS: 198ES+ (C₈H₁₁N₃O₃)

[0370] 实施例3-5

[0371] 在-5℃下向2-(((2S,5R)-2-氨甲酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2-氟乙酸乙酯 (实施例1-2, 97mg, 0.32mmol) 在THF (3mL) 和水 (1mL) 中的溶液添加作为在水 (0.5mL) 中的溶液的氢氧化锂 (9.25mg, 0.39mmol)。将混合物在0℃搅拌60分钟, 使其温热至室温并搅拌15分钟。用0.5M HCl将反应混合物调节至pH=7。蒸发THF, 将剩余的水相冷冻并冻干。

[0372] 实施例1-5的纯化

[0373] 由实施例3-5中描述的反应得到的混合物通过反相HPLC (Synergi Polar RP 21.2mm x 100mm, 4μm与YMC C30 20mm x 150mm, 5μm联用; 0%至50%乙腈的水溶液, 10min; 20mL/min) 纯化以获得:

[0374] 实施例1: {[(2S,5R) -2-氨甲酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧基} (氟) 乙酸乙酯 (第一洗脱酯): 4.4mg, 4.5%

[0375] MS: 302ES+ (C₁₂H₁₆FN₃O₅)

[0376] ¹HNMR (300MHz, DMSO-d₆) δ: 1.21 (t, 3H); 1.62 (s, 3H); 3.05 (m, 1H); 3.75 (m, 1H); 4.03 (m, 1H); 4.20 (m, 3H); 6.01 (m, 1H); 6.13-6.31 (d, 1H); 7.36 (bs, 1H); 7.81 (bs, 1H)。

[0377] 实施例2: (S) -2-((2S,5R)-2-氨甲酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基氧基)-2-氟乙酸乙酯(第二洗脱酯):4.2mg,4.3%

[0378] MS:302ES+(C₁₂H₁₆FN₃O₅)

[0379] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ:1.26 (t, 3H); 1.63 (s, 3H); 3.08 (m, 1H); 3.75 (m, 1H); 3.94 (m, 1H); 4.20 (m, 1H); 4.27 (q, 2H); 6.03 (m, 1H); 6.24-6.50 (d, 1H); 7.37 (bs, 1H); 7.83 (bs, 1H)。

[0380] 实施例3: (2S) -{[(2S,5R)-2-氨甲酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧基}(氟)乙酸(第一洗脱酯):7.7mg,8.8%。

[0381] MS:274ES+(C₁₀H₁₂FN₃O₅)

[0382] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ:1.61 (s, 3H); 3.05 (m, 1H); 3.68 (m, 1H); 3.96 (m, 1H); 4.13 (m, 1H); 5.12-5.33 (d, 1H); 6.03 (m, 1H); 7.31 (bs, 1H); 7.80 (bs, 1H)。

[0383] 实施例4: (2R) -{[(2S,5R)-2-氨甲酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧基}(氟)乙酸(第一洗脱酸):9.9mg,11%

[0384] MS:274ES+(C₁₀H₁₂FN₃O₅)

[0385] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ:1.61 (s, 3H); 3.05 (m, 1H); 3.70 (m, 1H); 4.00 (m, 1H); 4.13 (m, 1H); 5.15-5.37 (d, 1H); 6.01 (m, 1H); 7.31 (bs, 1H); 7.78 (bs, 1H)。

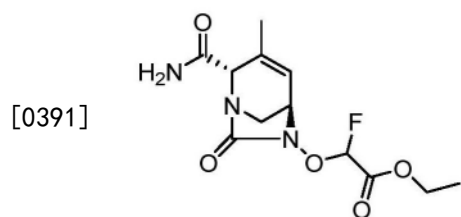
[0386] 实施例5: {[(2S,5R)-2-氨甲酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧基}(氟)乙酸(非对映异构体的混合物):20.4mg,23%

[0387] MS:274ES+(C₁₀H₁₂FN₃O₅)

[0388] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ:1.62 (s, 6H); 3.06 (m, 2H); 3.70 (m, 2H); 4.01 (m, 2H); 4.14 (m, 2H); 5.14-5.35 (d, 1H); 5.18-5.40 (d, 1H); 6.03 (m, 2H); 7.32 (bs, 2H); 7.80 (bs, 2H)。

[0389] 所有化合物的绝对立体化学通过表征与AmpC络合的实施例4的共晶结构来确定。实施例3的另一个非对映异构体的绝对立体化学被指定为在氟乙酸酯碳上具有相反的立体化学。每种酯的立体化学通过将每种酯水解成其相应的酸并将UPLC保留时间与实施例3和4的保留时间进行比较来指定。

[0390] 实施例6: {[(2S,5R)-2-氨甲酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧基}(氟)乙酸乙酯(非对映异构体的混合物)



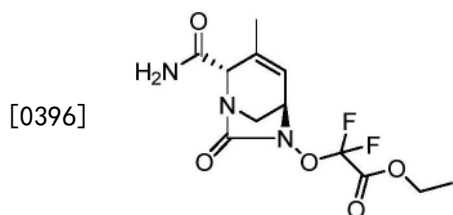
[0392] 根据实施例1和2给出的程序, (2S,5R) -6-(烯丙氧基) -3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺(中间体17,0.506g,2.13mmol)在HPLC(Synergi Polar RP 21.2mm x 100mm,4μm与YMC C30 20mm x 150mm,5μm联用;20%至60%乙腈的水溶液,10min;20mL/min)后转变成70mg的实施例6并冻干。

[0393] MS:302ES+(C₁₂H₁₆FN₃O₅)

[0394] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ:1.22 (t, 3H); 1.27 (t, 3H); 1.63 (s, 6H); 3.07 (m, 2H);

3.76 (m, 2H) ; 3.94 (m, 1H) ; 4.05 (m, 1H) ; 4.20 (m, 2H) ; 4.26 (m, 4H) ; 6.03 (m, 2H) ; 6.06-6.24 (d, 1H) ; 6.14-6.32 (d, 1H) ; 7.37 (bs, 1H) ; 7.83 (bs, 1H) 。

[0395] 实施例7: {[(2S,5R) -2-氨甲酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧基} (二氟) 乙酸乙酯

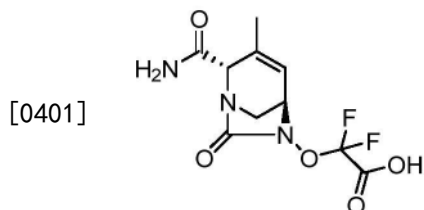


[0397] 将 (2S,5R) -6-(烯丙氧基) -3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺 (中间体17, 204.2mg, 0.86mmol) 根据实施例1和2的程序使用溴二氟乙酸乙酯 (0.441mL, 3.44mmol) 转化, 产生130mg (47%) 的标题化合物, 为橙色泡沫。对40mg进行反相色谱 (Synergi Polar RP 21.2mm x 100mm, 4 μ m与YMC C30 20mm x 150mm, 5 μ m联用; 20%至40%乙腈的水溶液, 10min; 20mL/min) 获得标题化合物, 为白色固体 (21mg) 。

[0398] MS: 320ES+ (C₁₂H₁₅F₂N₃O₅)

[0399] ¹HNMR (300MHz, DMSO-d₆) δ : 1.30 (t, 3H) ; 1.65 (s, 3H) ; 3.19 (m, 1H) ; 3.84 (m, 1H) ; 4.06 (m, 1H) ; 4.26 (m, 1H) ; 4.39 (q, 2H) ; 6.05 (m, 1H) ; 7.42 (bs, 1H) ; 7.87 (bs, 1H) 。

[0400] 实施例8: {[(2S,5R) -2-氨甲酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧基} (二氟) 乙酸锂盐

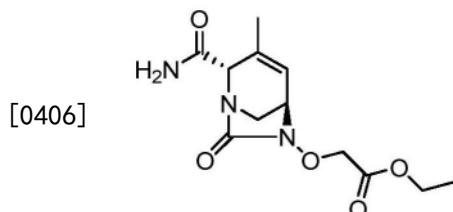


[0402] 将2-(((2S,5R) -2-氨甲酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧) -2,2-二氟乙酸乙酯 (实施例7, 113.7mg, 0.36mmol) 根据实施例3-5的程序转化。HPLC (Synergi Polar RP 21.2mm x 100mm, 4 μ m与YMC C30 20mm x 150mm, 5 μ m联用; 100%水, 10min; 20mL/min) 后获得白色固体并冻干, 36.7mg。

[0403] MS: 292ES+ (C₁₀H₁₁F₂N₃O₅)

[0404] ¹HNMR (300MHz, DMSO-d₆) δ : 1.63 (s, 3H) ; 3.13 (m, 1H) ; 3.75 (m, 1H) ; 3.95 (m, 1H) ; 4.18 (m, 1H) ; 6.04 (m, 1H) ; 7.34 (bs, 1H) ; 7.83 (bs, 1H) 。

[0405] 实施例9: {[(2S,5R) -2-氨甲酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧基} 乙酸乙酯



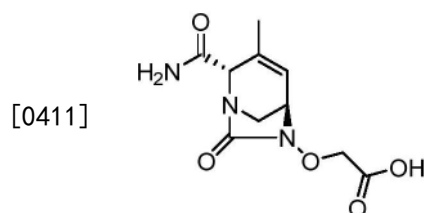
[0407] 将 (2S,5R) -6-(烯丙氧基) -3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-

甲酰胺(中间体17, 0.198g, 0.83mmol)根据实施例1-2的程序使用溴乙酸乙酯(0.592mL)转化,产生147mg (62%),为橙色固体。对41.5mg进行反相色谱(Synergi Polar RP 21.2mm x 100mm, 4 μ m与YMC C30 20mm x 150mm, 5 μ m联用;10%至50%乙腈的水溶液,10min;20mL/min)获得标题化合物,为白色固体(32mg)。

[0408] MS: 284ES+ (C₁₂H₁₇N₃O₅)

[0409] ¹HNMR (300MHz, DMSO-d₆) δ : 1.22 (t, 3H); 1.61 (s, 3H); 3.00 (m, 1H); 3.68 (m, 1H); 4.05 (m, 1H); 4.13 (m, 1H); 4.16 (q, 2H); 4.37-4.65 (m, 2H); 6.05 (m, 1H); 7.33 (bs, 1H); 7.77 (bs, 1H)。

[0410] 实施例10: {[(2S, 5R) -2-氨甲酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧基} 乙酸锂盐

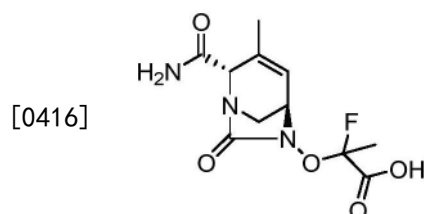


[0412] 将2-(((2S, 5R) -2-氨甲酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧) 乙酸乙酯(实施例9, 105.5mg, 0.37mmol)根据实施例3-5的程序水解,在HPLC (Synergi Polar RP 21.2mm x 100mm, 4 μ m; 0%至20%乙腈的水溶液,10min;20mL/min)后产生34mg (37%)的标题化合物并冻干。

[0413] MS: 256ES+ (C₁₀H₁₃N₃O₅)

[0414] ¹HNMR (300MHz, DMSO-d₆) δ : 1.60 (s, 3H); 2.96 (m, 1H); 3.58 (m, 1H); 3.87 (m, 2H); 4.05 (m, 1H); 4.27 (m, 1H); 6.08 (m, 1H); 7.27 (bs, 1H); 7.74 (bs, 1H)。

[0415] 实施例11: 2- {[(2S, 5R) -2-氨甲酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧基} -2-氟丙酸锂盐(非对映异构体的混合物)



[0417] 将(2S, 5R) -6-(烯丙氧基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺(中间体17, 0.101g, 0.43mmol)根据实施例1-2的程序使用2-溴-2-氟丙酸甲酯(0.315g, 1.70mmol)转化,得到2-(((2S, 5R) -2-氨甲酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2-氟丙酸甲酯(0.105g, 82%),为橙色泡沫。反相色谱(Synergi Polar RP 21.2mm x 100mm, 4 μ m与YMC C30 20mm x 150mm, 5 μ m联用;100%水,10min;20mL/min)获得标题化合物,为白色固体(19.1mg, 19%)。

[0418] MS: 302ES+ (C₁₂H₁₆FN₃O₅)

[0419] ¹HNMR (300MHz, DMSO-d₆) δ : 1.67 (m, 6H); 3.04 (m, 1H); 3.72 (m, 4H); 3.80 (m, 1H); 4.17 (m, 1H); 6.02 (m, 1H); 7.36 (bs, 1H); 7.81 (bs, 1H)。

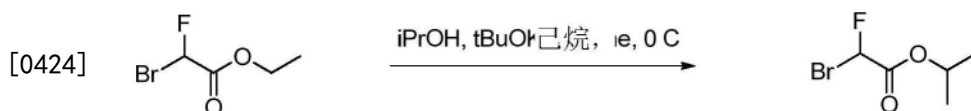
[0420] 根据实施例3-5的程序水解,在反相纯化(Synergi Polar RP 21.2mm x 100mm, 4 μ m

m与YMC C30 20mm x 150mm, 5 μ m联用; 100%水, 10min; 20mL/min) 后得到19.1mg的实施例11, 为白色固体。

[0421] MS: 288ES+ (C₁₁H₁₄FN₃O₅)

[0422] ¹HNMR (300MHz, DMSO-d₆) δ : 1.45 (m, 3H); 1.61 (s, 3H); 3.02 (m, 1H); 3.65 (m, 1H); 3.92-4.09 (m, 1H); 4.11 (m, 1H); 6.04 (m, 1H); 7.32 (m, 1H); 7.80 (m, 1H)。

[0423] 中间体18: 2-溴-2-氟乙酸异丙酯

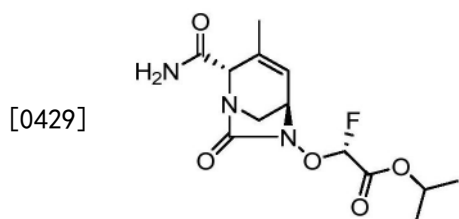


[0425] 在0℃下2-溴-2-氟乙酸乙酯(0.639mL, 5.41mmol)在己烷(70mL)和异丙醇1(7mL)中的溶液分两个等份、相隔5分钟添加叔丁醇钾(0.091g, 0.81mmol)。将反应混合物在0℃搅拌1小时。用浓HCl(7mL)淬灭反应, 使层分离。将有机物用水洗涤两次, 经硫酸镁干燥, 过滤并在0℃下浓缩, 得到无色油状物(0.88g, 4.42mmol, 82%)。NMR证实了产物的鉴别, 含有痕量己烷。该产物原样用于下一步骤。

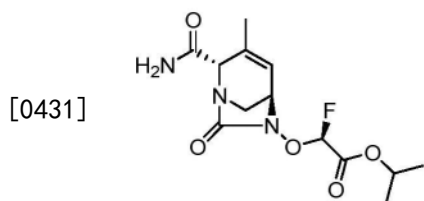
[0426] ¹HNMR (300MHz, CDCl₃-d) δ : 1.34 (m, 6H); 5.18 (m, 1H); 6.45-6.62 (d, 1H)。

[0427] 参考: Tet. Lett. (2000) 791.

[0428] 实施例12: (2R) - {[(2S, 5R) - 2-氨甲酰基-3-甲基-7-氧代-1, 6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧基} (氟) 乙酸丙-2-基酯



[0430] 实施例13: (2S) - {[(2S, 5R) - 2-氨甲酰基-3-甲基-7-氧代-1, 6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧基} (氟) 乙酸丙-2-基酯



[0432] 实施例12-13

[0433] 将(2S, 5R) - 6-(烯丙氧基) - 3-甲基-7-氧代-1, 6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺(中间体17, 0.103g, 0.43mmol)根据实施例1-2的程序使用2-溴-2-氟乙酸异丙酯(中间体18, 0.518g, 2.60mmol)转化。HPLC(Synergi Polar RP 21.2mm x 100mm, 4 μ m与YMC C30 20mm x 150mm, 5 μ m联用; 25%至50%乙腈的水溶液, 10min; 20mL/min) 后得到34mg各非对映异构体并冻干。每种酯的立体化学通过将每种酯水解成其相应的酸并将UPLC保留时间与实施例3和4的保留时间进行比较来指定。

[0434] 实施例12: (第一洗脱酯) 33.4mg, 24%

[0435] MS: 316ES+ (C₁₃H₁₈FN₃O₅)

[0436] ¹HNMR (300MHz, DMSO-d₆) δ : 1.22 (m, 6H); 1.63 (s, 3H); 3.03 (m, 1H); 3.75 (m, 1H);

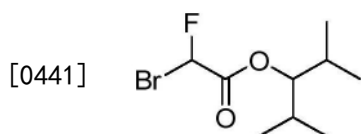
4.01 (m, 1H) ; 4.19 (m, 1H) ; 5.00 (m, 1H) ; 6.01 (m, 1H) ; 6.11-6.29 (d, 1H) ; 7.37 (bs, 1H) ; 7.81 (bs, 1H) 。

[0437] 实施例13: (第二洗脱酯) 33.6mg, 25 %

[0438] MS: 316ES+ ($C_{13}H_{18}FN_3O_5$)

[0439] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ : 1.27 (m, 6H) ; 1.63 (s, 3H) ; 3.07 (m, 1H) ; 3.75 (m, 1H) ; 3.94 (m, 1H) ; 4.20 (m, 1H) ; 5.05 (m, 1H) ; 6.03 (m, 1H) ; 6.02-6.21 (d, 1H) ; 7.37 (bs, 1H) ; 7.82 (bs, 1H) 。

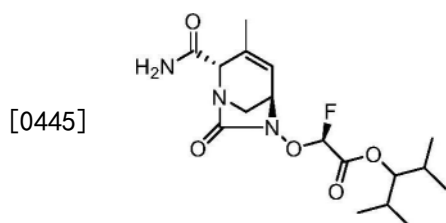
[0440] 中间体19: 2,4-二甲基戊-3-基2-溴-2-氟乙酸酯



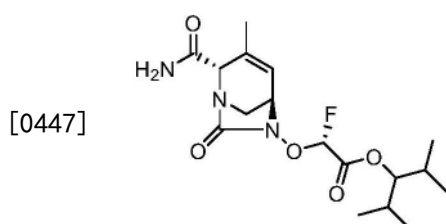
[0442] 按照中间体18的程序, 使用2-溴-2-氟乙酸乙酯 (0.639mL, 5.41mmol) 和2,4-二甲基-3-戊醇 (7.05mL, 50.27mmol) 得到标题化合物, 为有色油状物 (0.988g, 3.87mmol, 71.6%) 。

[0443] ^1H NMR (300MHz, $CDCl_3$ -d) δ : 0.94 (m, 12H) ; 2.01 (m, 2H) ; 4.73 (m, 1H) ; 6.52-6.69 (d, 1H) 。

[0444] 实施例14: (2S) - { [(2S, 5R) - 2-氨甲酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧基} (氟) 乙酸2,4-二甲基戊-3-基酯



[0446] 实施例15: (2R) - { [(2S, 5R) - 2-氨甲酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧基} (氟) 乙酸2,4-二甲基戊-3-基酯



[0448] 实施例14-15

[0449] 将(2S, 5R) - 6-(烯丙氧基) - 3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺(中间体17, 0.097g, 0.41mmol) 根据实施例1-2的程序使用2-溴-2-氟乙酸2,4-二甲基戊-3-基酯(0.626g, 2.45mmol) 转化, HPLC (Synergi Polar RP 21.2mm x 100mm, 4 μ m 与 YMC C30 20mm x 150mm, 5 μ m 联用; 40% 至 70% 乙腈的水溶液, 10min; 20mL/min) 后得到35mg 各非对映异构体(各为23%, 总计46%) 并冻干。酯的立体化学通过将每种酯水解成其相应的酸并将UPLC保留时间与实施例3和4的保留时间进行比较来指定。

[0450] 实施例14: (第二洗脱峰) 34.5mg, 23 %

[0451] MS: 372ES+ ($C_{17}H_{26}FN_3O_5$)

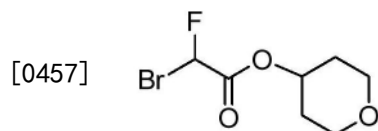
[0452] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ : 0.86 (m, 12H); 1.63 (s, 3H); 1.94 (m, 2H); 3.07 (m, 1H); 3.78 (m, 1H); 3.98 (m, 1H); 4.23 (m, 1H); 4.62 (m, 1H); 6.04 (m, 1H); 6.15-6.34 (d, 1H); 7.38 (bs, 1H); 7.81 (bs, 1H)。

[0453] 实施例15: (第一洗脱峰) 35.2mg, 23%

[0454] MS: 372ES+ ($\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_5$)

[0455] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ : 0.84 (m, 12H); 1.63 (s, 3H); 1.93 (m, 2H); 3.03 (m, 1H); 3.78 (m, 1H); 4.07 (m, 1H); 4.21 (m, 1H); 4.60 (m, 1H); 5.99 (m, 1H); 6.27-6.45 (d, 1H); 7.37 (bs, 1H); 7.83 (bs, 1H)。

[0456] 中间体20: 2-溴-2-氟乙酸四氢-2H-吡喃-4-基酯

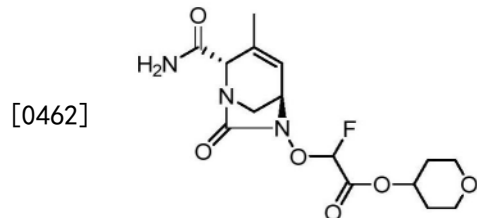


[0458] 按照中间体18的程序, 使用2-溴-2-氟乙酸乙酯 (0.319mL, 2.70mmol) 和四氢-2H-吡喃-4-醇 (2.333mL, 24.33mmol), 得到标题化合物, 为无色油状物 (0.15g, 0.62mmol, 29%)。

[0459] MS: $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{BrF}_3\text{O}_3$ 为 ES+241.2

[0460] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, 氯仿- d) δ ppm: 1.47-1.81 (m, 2H) 1.84-2.13 (m, 2H) 3.39-3.68 (m, 2H) 3.75-4.07 (m, 2H) 4.37 (q, $J=7.18\text{Hz}$, 1H) 6.37-6.74 (m, 1H)

[0461] 实施例16: {[(2S, 5R) -2-氨基酰基-3-甲基-7-氧代-1, 6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧基} (氟) 乙酸四氢-2H-吡喃-4-基酯 (非对映异构体的混合物)

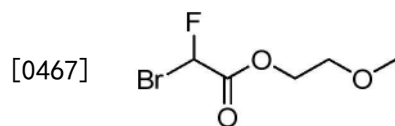


[0463] 按照实施例1-2的程序, 使用 (2S, 5R) -6-(烯丙氧基)-3-甲基-7-氧代-1, 6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺 (中间体17, 40mg, 0.17mmol) 和2-溴-2-氟乙酸四氢-2H-吡喃-4-基酯 (中间体20, 312mg, 1.29mmol), 在纯化后通过反相ISCO (15.5g C18 Gold, 0%-80%乙腈/水) 得到标题化合物, 浅橙色固体, 为非对映异构体的混合物。 (5.5mg, 9%)

[0464] MS: $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_6$ 为 ES+358.1

[0465] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, 氯仿- d) δ ppm 1.15-1.42 (m, 2H) 1.60 (br. s., 2H) 1.92 (s, 3H) 3.14-3.45 (m, 2H) 3.56 (d, $J=11.52\text{Hz}$, 1H) 3.88-4.13 (m, 2H) 4.20-4.50 (m, 2H) 5.09 (br. s., 1H) 5.35-5.58 (m, 1H) 5.63-5.96 (m, 1H) 6.09 (br. s., 1H)

[0466] 中间体21: 2-溴-2-氟乙酸2-甲氧基乙酯

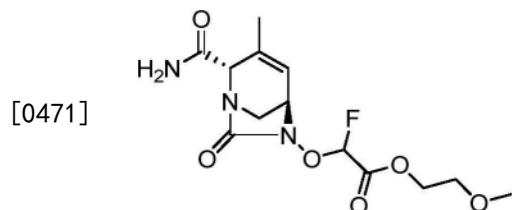


[0468] 根据中间体18的程序, 使用2-溴-2-氟乙酸乙酯 (1.278mL, 10.81mmol) 和2-甲氧基乙醇 (13.94mL, 183.79mmol) 得到标题化合物, 为无色油状物 (1.04g, 4.84mmol, 44.7%)。

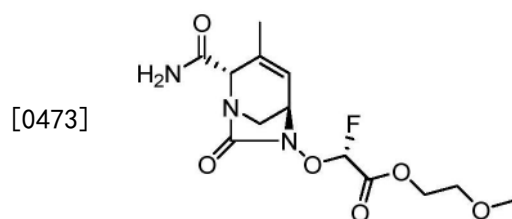
NMR符合产物:起始材料的3:1混合物,其原样用于下一步骤。

[0469] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ : 3.27 (s, 3H); 3.57 (m, 2H); 4.35 (m, 2H); 7.22-7.38 (d, 1H)。

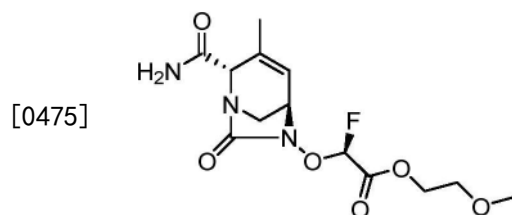
[0470] 实施例17: {[(2S, 5R) - 2-氨甲酰基-3-甲基-7-氧代-1, 6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧基} (氟) 乙酸2-甲氧基乙酯 (非对映异构体的混合物)



[0472] 实施例18: (2R) - {[(2S, 5R) - 2-氨甲酰基-3-甲基-7-氧代-1, 6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧基} (氟) 乙酸2-甲氧基乙酯



[0474] 实施例19: (2S) - {[(2S, 5R) - 2-氨甲酰基-3-甲基-7-氧代-1, 6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧基} (氟) 乙酸2-甲氧基乙酯



[0476] 实施例17-19

[0477] 根据实施例1-2的程序,使用2-溴-2-氟乙2-甲氧基乙酸酯(中间体21, 0.549g, 2.55mmol)将(2S, 5R) - 6-(烯丙氧基) - 3-甲基-7-氧代-1, 6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺(中间体17, 0.101g, 0.43mmol)转化为标题化合物。HPLC (Synergi Polar RP 21.2mm x 100mm, 4 μ m与YMC C30 20mm x 150mm, 5 μ m联用; 30%至50%乙腈的水溶液, 10min; 20mL/min) 后获得以下产物并冻干(其中酯的立体化学通过将每种酯水解成其相应的酸并将UPLC保留时间与实施例3和4的保留时间进行比较来指定):

[0478] 实施例17: 非对映异构体的混合物: 14.3mg, 10.1%

[0479] MS: 332ES+ (C₁₃H₁₈FN₃O₅)

[0480] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ : 1.63 (s, 6H); 3.07 (m, 2H); 3.26 (s, 3H); 3.27 (s, 3H); 3.54 (m, 2H); 3.59 (m, 2H); 3.73 (m, 1H); 3.77 (m, 1H); 3.98 (m, 1H); 4.03 (m, 1H); 4.19 (m, 1H); 4.32 (m, 4H); 6.02 (m, 2H); 6.11-6.30 (d, 1H); 6.17-6.35 (d, 1H); 7.37 (bs, 2H); 7.81 (bs, 2H)。

[0481] 实施例18: (第一洗脱酯): 22mg, 15.6%,

[0482] MS: 332ES+ (C₁₃H₁₈FN₃O₅)

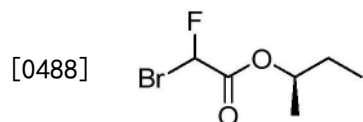
[0483] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ : 1.63 (s, 3H); 3.06 (m, 1H); 3.27 (s, 3H); 3.55 (m, 2H); 3.77 (m, 1H); 4.05 (m, 1H); 4.20 (m, 1H); 4.30 (m, 2H); 6.02 (m, 1H); 6.18-6.36 (d, 1H); 7.37 (bs, 1H); 7.82 (bs, 1H)。

[0484] 实施例19: (第二洗脱酯): 22.8mg, 16.1%

[0485] MS: 332ES+ ($\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_5$)

[0486] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ : 1.62 (s, 3H); 3.07 (m, 1H); 3.27 (s, 3H); 3.59 (m, 2H); 3.75 (m, 1H); 3.99 (m, 1H); 4.20 (m, 1H); 4.34 (m, 2H); 6.03 (m, 1H); 6.11-6.30 (d, 1H); 7.37 (bs, 1H); 7.83 (bs, 1H)。

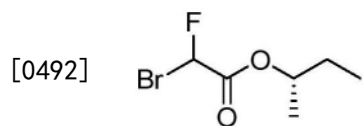
[0487] 中间体22: (S)-2-溴-2-氟乙酸仲丁酯



[0489] 在0℃下向2-溴-2-氟乙酸乙酯(0.319mL, 2.70mmol)和(S)-丁-2-醇(3.72mL, 40.54mmol)在己烷(35mL)中的溶液分两个等份相隔5分钟添加叔丁醇钾(0.061g, 0.54mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌2小时,然后在室温下搅拌过夜。用饱和氯化铵淬灭反应,并使层分离。将有机物用水洗涤三次,经硫酸镁干燥,过滤并在0℃浓缩,得到无色油状物,0.550g, 96%。

[0490] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ : 0.88 (m, 3H); 1.25 (m, 3H); 1.61 (m, 2H); 4.91 (m, 1H); 7.16-7.33 (m, 1H)。

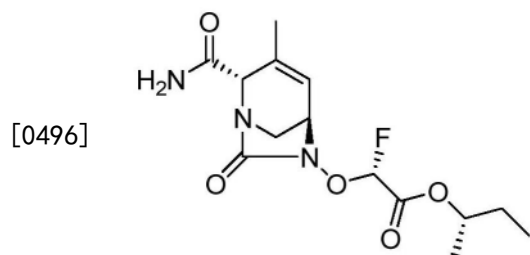
[0491] 中间体23: (R)-2-溴-2-氟乙酸仲丁酯



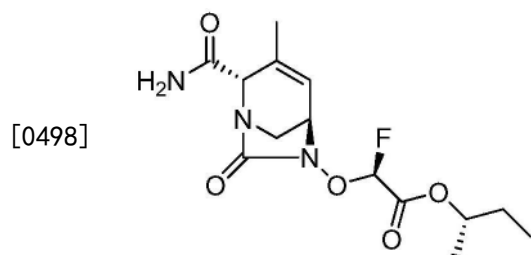
[0493] 在0℃下向2-溴-2-氟乙酸乙酯(0.319mL, 2.70mmol)和(R)-丁-2-醇(3.72mL, 40.54mmol)在己烷(35mL)中的溶液分两个等份相隔5分钟添加叔丁醇钾(0.061g, 0.54mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌2小时,然后在室温下搅拌2小时。然后,追加(R)-丁-2-醇(3.72mL, 40.54mmol),然后是另外0.1当量的叔丁醇钾。将反应混合物在室温下搅拌过夜。每2小时添加0.1当量的叔丁醇钾达6小时。用饱和氯化铵淬灭反应并使层分离。将有机物用水洗涤四次,经硫酸镁干燥,在0℃下过滤并在浓缩,得到无色油状物,422mg, 73%。

[0494] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ : 0.88 (m, 3H); 1.25 (m, 3H); 1.61 (m, 2H); 4.91 (m, 1H); 7.16-7.33 (m, 1H)。

[0495] 实施例20: (2R)-(S)-2-(((2S,5R)-2-氨基酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2-氟乙酸仲丁酯



[0497] 实施例21: (2S) - (S) - 2- (((2S,5R) - 2- 氨甲酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基) 氧) - 2- 氟乙酸仲丁酯



[0499] 实施例20-21

[0500] 根据实施例1-2的程序制备。在室温下向 (2S,5R) - 6- (烯丙氧基) - 3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺 (中间体17, 0.196g, 0.83mmol) 在甲醇 (5mL) 中的溶液添加 1,3-二甲基巴比妥酸 (0.258g, 1.65mmol) 和四 (三苯基膦) 钯 (0) (0.095g, 0.08mmol)。将反应在室温下搅拌2小时, 然后浓缩, 得到橙色薄膜。将橙色薄膜溶解在 DMF (5mL) 中, 并添加碳酸钾 (0.343g, 2.48mmol) 和 (S) - 2- 溴-2- 氟乙酸仲丁酯 (中间体22, 0.528g, 2.48mmol)。将反应混合物在室温下搅拌~5小时, 然后用乙酸乙酯稀释, 并通过 0.45 μ m 过滤器过滤以除去固体碳酸钾。将滤液用1:1盐水:水洗三次。有机物经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。硅胶色谱 (0% - 65% 乙酸乙酯/己烷) 获得 (S) - 2- (((2S,5R) - 2- 氨甲酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基) 氧) - 2- 氟乙酸仲丁酯 (0.218g, 80%), 为浅黄色泡沫, 非对映异构体的~1:1混合物。非对映异构体的分离在反相HPLC上进行 (Atlantis T3 19mm x 150mm, 30-50% 乙腈的水溶液, 20mL/min, 15min)。酯的立体化学通过将每种酯水解成其相应的酸并将UPLC保留时间与实施例3和4的保留时间进行比较来指定。

[0501] 实施例20: (第一洗脱峰) 84mg, 31%

[0502] MS: 330ES+ ($C_{14}H_{20}FN_3O_5$)

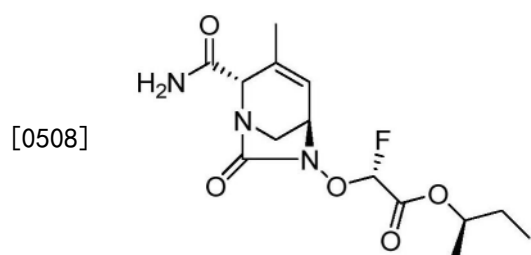
[0503] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ : 0.84 (t, 3H); 1.22 (d, 3H); 1.55 (m, 2H); 1.63 (s, 3H); 3.03 (m, 1H); 3.76 (d, 1H); 4.04 (m, 1H); 4.19 (s, 1H); 4.86 (m, 1H); 6.01 (m, 1H); 6.13-6.31 (m, 1H); 7.37 (bs, 1H); 7.82 (bs, 1H)。

[0504] 实施例21: (第二洗脱峰) 85mg, 31%。

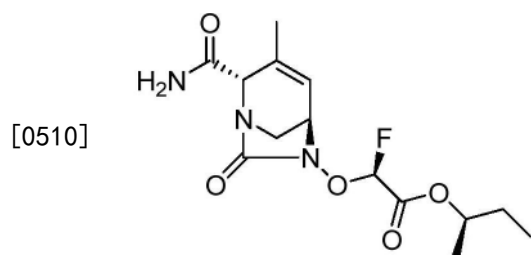
[0505] MS: 330ES+ ($C_{14}H_{20}FN_3O_5$)

[0506] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ : 0.84 (t, 3H); 1.22 (d, 3H); 1.55 (m, 2H); 1.63 (s, 3H); 3.03 (m, 1H); 3.76 (d, 1H); 4.04 (m, 1H); 4.19 (s, 1H); 4.86 (m, 1H); 6.01 (m, 1H); 6.13-6.31 (m, 1H); 7.37 (bs, 1H); 7.82 (bs, 1H)。

[0507] 实施例22: (2R) - (R) - 2- (((2S,5R) - 2- 氨甲酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基) 氧) - 2- 氟乙酸仲丁酯



[0509] 实施例23: (2S) - (R) - 2- (((2S,5R) - 2- 氨甲酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基) 氧) -2-氟乙酸仲丁酯



[0511] 实施例22-23

[0512] 实施例22-23根据实施例1-2的程序制备。在室温下向 (2S,5R) - 6- (烯丙氧基) -3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺 (中间体17, 0.202g, 0.85mmol) 在甲醇 (5mL) 中的溶液添加1,3-二甲基巴比妥酸 (0.266g, 1.70mmol) 和四 (三苯基膦) 钯 (0) (0.098g, 0.09mmol)。将反应在室温下搅拌2小时。浓缩反应混合物, 得到橙色薄膜。将该橙色薄膜溶解在DMF (5mL) 中, 并添加碳酸钾 (0.353g, 2.55mmol) 和 (R) - 2-溴-2-氟乙酸仲丁酯 (中间体23, 0.421g, 1.98mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3小时, 然后用乙酸乙酯稀释, 并通过0.45 μ m过滤器过滤以除去固体碳酸钾。将滤液用1:1盐水:水洗三次。有机物经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。硅胶色谱 (0% - 65% 乙酸乙酯/己烷) 获得 (R) - 2- (((2S,5R) - 2- 氨甲酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基) 氧) -2-氟乙酸仲丁酯 (0.220g, 78%), 为橙色泡沫, 非对映异构体的1:1混合物。非对映异构体的分离在反相HPLC上进行 (Atlantis T3 19mm x 150mm, 30-50% 乙腈的水溶液, 20mL/min, 15min)。酯的立体化学通过将每种酯水解成其相应的酸并将UPLC保留时间与实施例3和4的保留时间进行比较来指定。

[0513] 实施例22: (第一洗脱峰) 90mg, 32%

[0514] MS: 330ES+ ($C_{14}H_{20}FN_3O_5$)

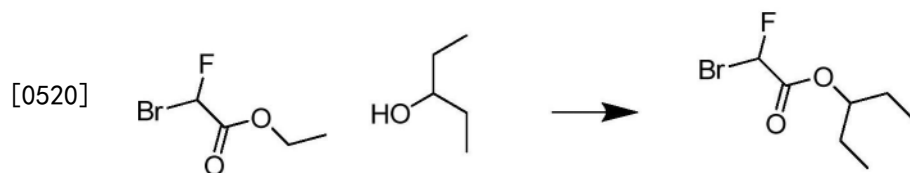
[0515] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ : 0.87 (t, 3H); 1.17 (d, 3H); 1.59 (m, 2H); 1.63 (s, 3H); 3.03 (m, 1H); 3.76 (d, 1H); 4.02 (m, 1H); 4.19 (s, 1H); 4.86 (m, 1H); 6.02 (m, 1H); 6.16-6.34 (m, 1H); 7.37 (bs, 1H); 7.82 (bs, 1H)。

[0516] 实施例23: (第二洗脱峰) 87mg, 31%

[0517] MS: 330ES+ ($C_{14}H_{20}FN_3O_5$)

[0518] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ : 0.88 (t, 3H); 1.24 (d, 3H); 1.61 (m, 2H); 1.63 (s, 3H); 3.08 (m, 1H); 3.76 (d, 1H); 3.94 (m, 1H); 4.21 (s, 1H); 4.89 (m, 1H); 6.04 (m, 1H); 6.03-6.22 (m, 1H); 7.38 (bs, 1H); 7.82 (bs, 1H)。

[0519] 中间体24: 2-溴-2-氟乙酸戊-3-基酯

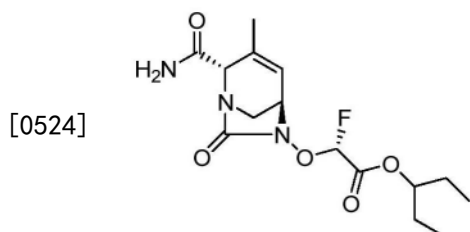


[0521] 将2-溴-2-氟乙酸乙酯 (0.639mL, 5.41mmol) 添加到无水戊-3-醇 (4.68mL, 43.25mmol) 和己烷 (20mL) 的混合物中。所生成的混合物冷却到0 $^{\circ}$ C。添加KOtBu (0.091g,

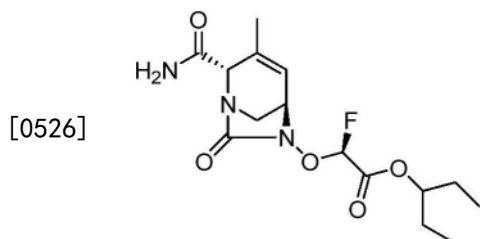
0.81mmol) 并将混合物在25℃下搅拌16h。然后用1N HCl (30mL) 淬灭反应,用水 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤,用Na₂SO₄干燥并浓缩。粗物质通过快速色谱 (20g硅胶,0-100% Et₂O的己烷溶液,25min) 进行纯化,得到2-溴-2-氟乙酸戊-3-基酯 (0.754g,61.4%),为无色油状物。

[0522] ¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δppm 0.96 (td, J=7.46, 2.08Hz, 6H) 1.60-1.76 (m, 4H) 4.93 (dt, J=12.28, 6.33Hz, 1H) 6.50 (s, 0.5H) 6.67 (s, 0.5H)

[0523] 实施例24: (R)-2-((2S,5R)-2-氨甲酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基氧基)-2-氟乙酸戊-3-基酯



[0525] 实施例25: (S)-2-((2S,5R)-2-氨甲酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基氧基)-2-氟乙酸戊-3-基酯



[0527] 实施例24-25

[0528] 实施例24-25根据实施例1-2的程序制备。在室温下向(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺(中间体17,272mg,1.15mmol)在甲醇(5mL)中的溶液添加1,3-二甲基巴比妥酸(358mg,2.29mmol)和Pd(Ph₃P)₄(132mg,0.11mmol)。将反应在室温下搅拌2小时。观察目标产物的质量并且通过LCMS未见起始材料。浓缩反应混合物,得到橙色薄膜。将该橙色薄膜溶解在DMF(5mL)中,并添加K₂CO₃(475mg,3.44mmol)和2-溴-2-氟乙酸戊-3-基酯(中间体24,751mg,3.31mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,然后用乙酸乙酯稀释,并通过0.45μm过滤器过滤以除去固体碳酸钾。将滤液用1:1盐水:水洗涤两次。有机物经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。硅胶色谱(0%-70%乙酸乙酯/己烷)得到2-(((2S,5R)-2-氨甲酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2-氟乙酸戊-3-基酯(320mg,81%),为浅黄色泡沫。LCMS和NMR证实它是非对映异构体的1:1混合物。在非对映异构体反相HPLC上分离(Atlantis T3 4.6mm x50mm 5μm柱,在5min内从30至50% ACN的水溶液,流速1mL/min)。

[0529] 实施例24:125mg,32%

[0530] UPLC LCMS2min_Acid_CV10法酸条件保留时间:0.86min,344(M+H)⁺

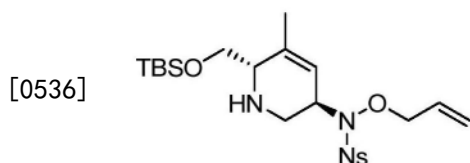
[0531] ¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δppm 0.92 (td, J=7.46, 3.21Hz, 6H) 1.61-1.75 (m, 4H) 1.93 (s, 3H) 3.21-3.35 (m, 2H) 4.07 (dd, J=4.91, 2.64Hz, 1H) 4.36 (s, 1H) 4.91 (quin, J=6.18Hz, 1H) 5.47 (br.s., 1H) 5.77 (s, 0.5H) 5.94 (s, 0.5H) 6.07-6.12 (m, 1H) 6.59 (br.s., 1H)

[0532] 实施例25:125mg,32%

[0533] UPLCMS2min_Acid_CV10法酸条件保留时间:0.91min,344 (M+H) +

[0534] ^1H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.93 (t, J=7.46Hz, 3H) 0.95 (t, J=7.46Hz, 3H) 1.63-1.74 (m, 4H) 1.93 (s, 3H) 3.20-3.38 (m, 2H) 4.02 (dd, J=5.00, 2.55Hz, 1H) 4.35 (s, 1H) 4.92 (quin, J=6.18Hz, 1H) 5.56 (br. s., 1H) 5.69 (s, 0.5H) 5.89 (s, 0.5H) 6.07-6.14 (m, 1H) 6.64 (br. s., 1H)

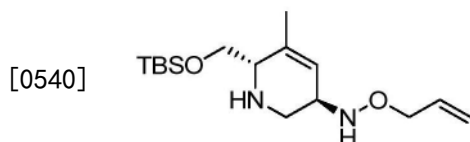
[0535] 中间体25: N-[(3R,6S)-6-[[叔丁基二甲基甲硅烷基]氧基]甲基]-5-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-3-基]-2-硝基-N-(丙-2-烯-1-基氧基)苯-1-磺酰胺



[0537] 在用惰性氮气吹扫并维持的250mL圆底烧瓶中,放入(3R,6S)-6-[[叔丁基二甲基甲硅烷基]-氧基]甲基]-5-甲基-3-[N-(丙-2-烯-1-基氧基)(2-硝基苯)磺酰胺基]-1,2,3,6-四氢吡啶-1-羧酸叔丁酯(中间体11,13.6g,22.75mmol,1当量)在二氯甲烷(100mL)中的溶液。这之后分数批添加 ZnBr_2 (10.2g,45.29mmol,2当量)。所生成的溶液在室温下搅拌过夜。将所生成的溶液用500mL二氯甲烷稀释。将所生成的混合物用2x200mL碳酸氢钠(水溶液)和2x200mL的 NH_4Cl (水溶液)洗涤。将混合物经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。这产生12g(粗产物)的标题化合物,为黄色油状物。

[0538] MS:498ES+ ($\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_6\text{Si}$)

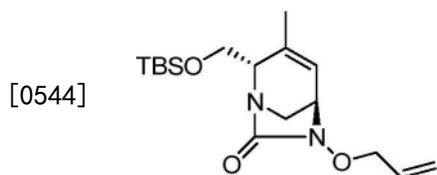
[0539] 中间体26: (3R,6S)-6-[[叔丁基二甲基甲硅烷基]氧基]甲基]-5-甲基-N-(丙-2-烯-1-基氧基)-1,2,3,6-四氢吡啶-3-胺



[0541] 在用惰性氮气吹扫并维持的250mL圆底烧瓶中,放入N-[(3R,6S)-6-[[叔丁基二甲基甲硅烷基]氧基]甲基]-5-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-3-基]-2-硝基-N-(丙-2-烯-1-基氧基)苯-1-磺酰胺(中间体25,12g,24.11mmol,1当量)在N,N-二甲基甲酰胺(100mL)中的溶液、2-巯烷基乙酸(4.4g,47.77mmol,2当量)。这之后分批添加LiOH(5.8g,242.17mmol,10当量)。所生成的溶液在室温下搅拌2h,然后用500mL水稀释,用5x200mL的乙酸乙酯提取,并合并有机层。将有机混合物用3x200mL的盐水和2x200mL的碳酸氢钠(水溶液)洗涤。将混合物经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。这产生8.4g(粗产物)的标题化合物,为黄色油状物。

[0542] MS:313ES+ ($\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$)

[0543] 中间体27: (2S,5R)-2-[[叔丁基二甲基甲硅烷基]氧基]甲基]-3-甲基-6-(丙-2-烯-1-基氧基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮

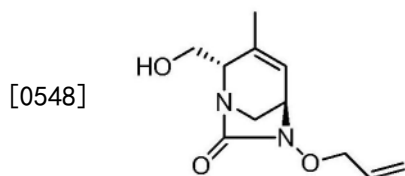


[0545] 在用惰性氮气吹扫并维持的2L 3颈圆底烧瓶中,放入(3R,6S)-6-[[叔丁基

二甲基甲硅烷基)氧基]甲基]-5-甲基-N-(丙-2-烯-1-基氧基)-1,2,3,6-四氢吡啶-3-胺(中间体26,8.4g,26.88mmol,1当量)在乙腈(1.6L)中的溶液和N,N-二异丙基乙胺(14.2g,109.87mmol,4当量)。这之后在-15℃下伴随搅拌用3h滴加二氯三甲基碳酸酯(2.9g,9.77mmol,0.4当量)在乙腈(100mL)中的溶液。所生成的溶液在室温下搅拌过夜。将所生成的混合物真空浓缩。粗产物用500mL乙酸乙酯稀释。所生成的混合物用2x400mL的NH₄Cl(水溶液)和2x400mL的盐水洗涤,然后真空浓缩。将残余物用乙酸乙酯/石油醚(1:10)加到硅胶柱上。这产生3.9g(43%)的标题化合物,为黄色油状物。

[0546] MS: 339ES+ (C₁₇H₃₀N₂O₃Si)

[0547] 中间体28: (2S,5R)-2-(羟甲基)-3-甲基-6-(丙-2-烯-1-基氧基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮

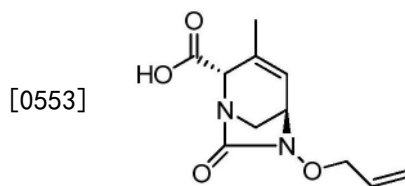


[0549] 在100mL圆底烧瓶中放入四氢呋喃(30mL)和(2S,5R)-2-[[叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基]-3-甲基-6-(丙-2-烯-1-基氧基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(中间体27,3.2g,9.45mmol,1当量)并将溶液冷却至0℃,然后滴加TBAF(14.2mL1N在THF中,1.5当量)。将反应混合物在水/冰浴中0℃下搅拌1h。将所生成的混合物真空浓缩。将残余物用乙酸乙酯/石油醚(1:5-1:2)加到硅胶柱上。这产生1.6g(75%)的标题化合物,为浅黄色固体。

[0550] MS: 225ES+ (C₁₁H₁₆N₂O₃)

[0551] ¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.63 (3H, d), 3.20 (2H, d), 3.62-3.84 (2H, m), 3.85-3.90 (2H, m), 4.35-4.48 (2H, m), 5.28-5.39 (2H, m), 5.95-6.08 (2H, m)。

[0552] 中间体29: (2S,5R)-3-甲基-7-氧代-6-(丙-2-烯-1-基氧基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-羧酸

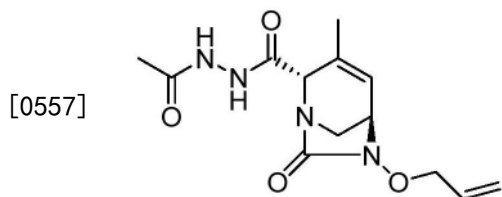


[0554] 在室温下向H₅IO₆(12.93g,56.71mmol)在湿CH₃CN(150mL,0.75% H₂O v/v)中的溶液添加CrO₃(128mg,1.28mmol)。搅拌混合物直到它完全溶解。在100mL圆底烧瓶中,放入湿乙腈(35mL)和(2S,5R)-2-(羟甲基)-3-甲基-6-(丙-2-烯-1-基氧基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(中间体28,740mg,3.30mmol,1当量)并将它冷却到0℃。然后,在0℃下在30分钟过程内滴加上述氧化溶液(35mL,3当量)。所生成的溶液在水/冰浴中0℃下搅拌1h。然后将反应混合物用200mL氯仿和50mL柠檬酸溶液(25%)稀释。分离有机层,然后用3x50mL的盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。这产生0.70g的粗标题化合物,为黄色油状物。

[0555] MS: 239ES+ (C₁₁H₁₆N₂O₄)

[0556] 中间体30: (2S,5R)-N'-乙酰基-6-(烯丙氧基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环

[3.2.1]辛-3-烯-2-碳酰肼

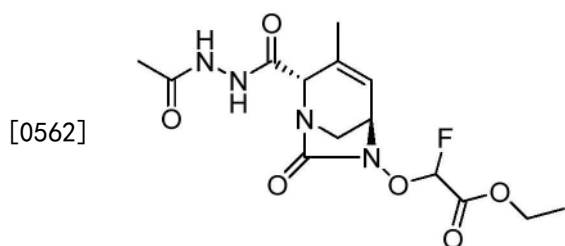


[0558] 在室温下向 (2S,5R)-6-(烯丙氧基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-羧酸 (中间体29, 195.7mg, 0.82mmol) 在DCM(10mL) 中的溶液添加1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (236mg, 1.23mmol)、1-羟基苯并三唑水合物 (219mg, 1.23mmol) 和单乙酰肼 (101mg, 1.23mmol)。将混合物冷却至0℃并添加DIEA(0.715mL, 4.11mmol)。将反应混合物温热至室温并在室温下搅拌过夜, 然后用乙酸乙酯稀释并用1:1盐水:水洗涤两次。所述含水洗涤液含有一些产物, 用乙酸乙酯反提取两次并用~5% 甲醇的二氯甲烷反提取一次。合并的有机物经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。硅胶色谱 (0%-5% 甲醇/二氯甲烷) 获得标题化合物, 为白色泡沫 (45.5mg, 19%, ~50% 纯度)。

[0559] MS: 295ES+ (C₁₃H₁₈N₄O₄)

[0560] ¹HNMR (300MHz, DMSO-d₆) δ: 1.62 (s, 3H); 1.86 (m, 3H); 2.88 (m, 1H); 3.40 (m, 1H); 3.81 (m, 1H); 3.95 (m, 1H); 4.38 (m, 2H); 5.32 (m, 2H); 5.94 (m, 1H); 6.11 (m, 1H); 9.86 (s, 1H); 10.24 (bs, 1H)。

[0561] 实施例26: 2-(((2S,5R)-2-(2-乙酰肼羰基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2-氟乙酸乙酯

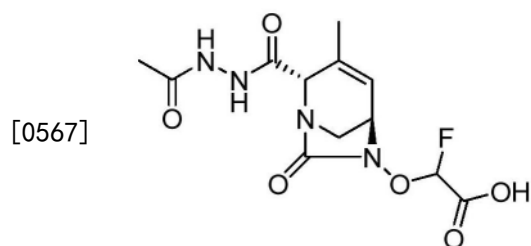


[0563] 在室温下向 (2S,5R)-N'-乙酰基-6-(烯丙氧基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-碳酰肼 (中间体30, 22.75mg, 0.08mmol) 在甲醇 (3mL) 中的溶液添加1,3-二甲基巴比妥酸 (48.3mg, 0.31mmol) 和四(三苯基膦) 钯 (0) (17.87mg, 0.02mmol)。将反应在室温下搅拌2小时, 然后浓缩, 得到橙色薄膜。将该橙色薄膜溶解在DMF (3mL) 中。添加碳酸钾 (64.1mg, 0.46mmol) 和2-溴-2-氟乙酸乙酯 (0.055mL, 0.46mmol)。将反应混合物在室温下搅拌~5小时, 然后用乙酸乙酯稀释, 并通过0.45μm过滤器过滤以除去固体碳酸钾。将滤液用1:1盐水:水洗涤三次。有机物经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。硅胶色谱 (0%-65% 乙酸乙酯/己烷) 获得标题化合物, 为橙色泡沫 (25.9mg, 94%)。两种非对映异构体以1:1的比率存在。将该物质溶于乙酸乙酯中, 用1:1盐水:水洗涤三次。将有机物经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。运行另一个硅胶柱 (0%-30% 丙酮/二氯甲烷) 以得到纯标题化合物 (16.6mg, 60%)。

[0564] MS: 359ES+ (C₁₄H₁₉FN₄O₆)

[0565] ¹HNMR (300MHz, DMSO-d₆) δ: 1.24 (m, 3H); 1.65 (s, 3H); 1.86 (m, 3H); 3.09 (m, 1H); 3.89 (d, 1H); 4.01 (m, 1H); 4.25 (m, 3H); 6.09 (m, 1H); 6.20 (m, 1H); 9.90 (s, 1H); 10.30 (d, 1H)。

[0566] 实施例27: 2-(((2S,5R)-2-(2-乙酰肼羰基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2-氟乙酸锂盐

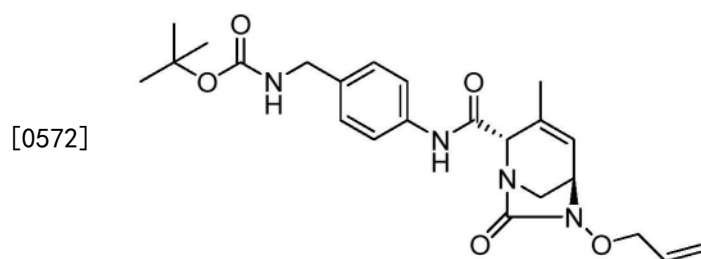


[0568] 在0℃下向2-(((2S,5R)-2-(2-乙酰肼羰基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2-氟乙酸乙酯(实施例26,16.6mg,0.05mmol)在THF(1mL)和水(0.33mL)中的溶液添加氢氧化锂(1M)(0.05mL,0.05mmol),并在0℃下搅拌10分钟。再添加0.2当量的氢氧化锂。30分钟后,再添加0.2当量的氢氧化锂。将反应混合物再搅拌30分钟。添加HCl(0.5M)(0.046mL,0.02mmol)以调节pH至~4-5。将反应混合物用乙酸乙酯提取两次。将水层冷冻并冻干。得到15mg的标题化合物,为橙色固体。2种非对映异构体以1:1的比率存在。

[0569] MS: 331ES+ (C₁₂H₁₅FN₄O₆)

[0570] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ: 1.65 (s, 3H); 1.87 (m, 3H); 3.08 (m, 1H); 3.84 (m, 1H); 4.03 (m, 1H); 4.23 (s, 1H); 5.23 (m, 1H); 6.10 (m, 1H); 9.88 (s, 1H); 10.26 (bs, 1H)。

[0571] 中间体31: 4-((2S,5R)-6-(烯丙氧基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-羧基)苄基氨基甲酸叔丁酯



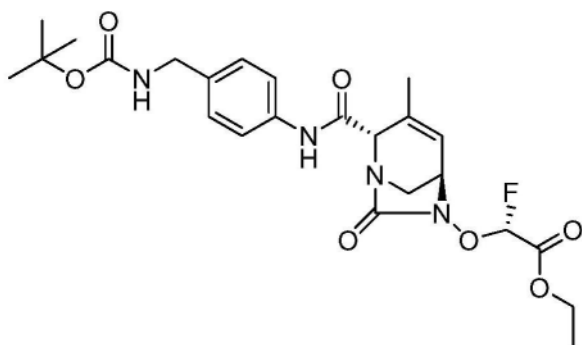
[0573] 在室温下向(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-羧酸(中间体29,130.5mg,0.55mmol)在DMF(5mL)中的溶液添加4-氨基苄基氨基甲酸叔丁酯(146mg,0.66mmol)、Hunig碱(0.287mL,1.64mmol)和1-丙烷膦酸环酐(50wt%的DMF溶液)(0.326mL,1.10mmol)。将混合物在室温下搅拌1h。添加水(10mL)和10% MeOH的DCM溶液(20mL)。分离有机层并浓缩,得到粗产物。通过快速色谱(20g硅胶,0%-10% MeOH的DCM溶液,20min)纯化,获得标题化合物(178mg,73.4%收率,~50%纯度),为黄色油状物。

[0574] MS: 443ES+ (C₂₃H₃₀N₄O₅)

[0575] ¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δppm 1.47 (m, 12H) 3.10-3.23 (m, 1H) 3.25-3.39 (m, 1H) 4.34-4.54 (m, 3H) 4.36-4.49 (m, 3H) 5.25-5.45 (m, 2H) 6.03 (d, J=6.61Hz, 1H) 6.09-6.17 (m, 1H) 7.24-7.29 (m, 2H) 7.42-7.62 (m, 2H) 8.64 (s, 1H)

[0576] 中间体32: (R)-2-((2S,5R)-2-(4-((叔丁氧基羰基氨基)甲基)苄基-氨基甲酰基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基氧基)-2-氟乙酸乙酯

[0577]



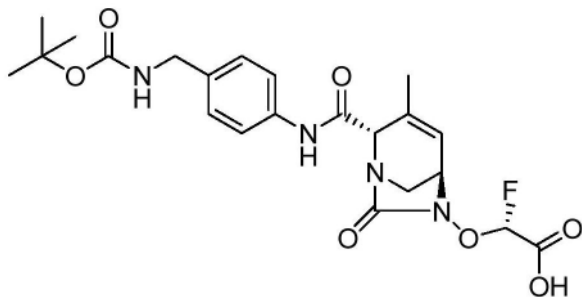
[0578] 在室温下向4-((2S,5R)-6-(烯丙氧基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺基)苄基氨基甲酸叔丁酯(中间体31,178mg,0.40mmol)在甲醇(10mL)中的溶液添加Pd(Ph₃P)₄(465mg,0.40mmol)。将反应在室温下搅拌16小时。浓缩反应混合物,得到粗中间体4-((2S,5R)-6-羟基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯甲酰胺基)苄基氨基甲酸叔丁酯,为橙色薄膜。将粗物质溶解在DMF(1mL)中。添加K₂CO₃(167mg,1.21mmol)和2-溴-2-氟乙酸乙酯(0.052mL,0.44mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。添加EtOAc(20mL),并将反应混合物用水(10mL)洗涤。浓缩有机层,得到产物,将其通过快速色谱纯化(12g硅胶,0-100% EtOAc的己烷溶液,20min;然后5% MeOH的DCM溶液,10min)以获得标题化合物(11mg,5.4%收率),为橙色固体。

[0579] MS: 507ES+ (C₂₄H₃₁FN₄O₇)

[0580] ¹HNMR (300MHz, 氯仿-d) δppm 1.36 (t, 3H) 1.48 (s, 9H) 2.00 (s, 3H) 3.21-3.27 (m, 1H) 3.36 (d, J=1.70Hz, 1H) 4.08 (dd, J=5.00, 2.74Hz, 1H) 4.24-4.42 (m, 5H) 4.47 (s, 1H) 5.78-5.95 (m, 1H) 6.12-6.17 (m, 1H) 7.38-7.55 (m, 4H) 8.47 (s, 1H)

[0581] 中间体33: (R)-2-((2S,5R)-2-(4-((叔丁氧基羰基氨基)甲基)苯基-氨甲酰基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基氧基)-2-氟乙酸锂盐

[0582]



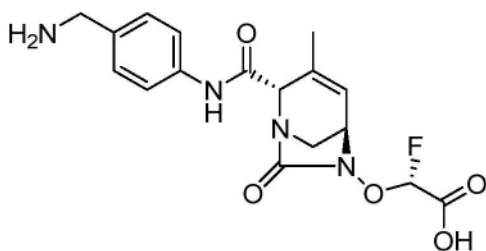
[0583] 在0℃下向(2R)-2-(((2S,5R)-2-(4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)苯基)-氨甲酰基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2-氟乙酸乙酯(中间体32,11mg,0.02mmol)在THF(1mL)和水(0.5mL)中的溶液添加氢氧化锂(1M)(0.02mL,0.02mmol)。将混合物在0℃搅拌5分钟并添加DCM(10mL)。小心添加盐酸(0.5N)以将pH调节至~5-6。分离有机层并浓缩,获得标题化合物(8mg,77%),为黄色固体。

[0584] UPLC酸条件保留时间:0.80min,479(M+H)+

[0585] ¹HNMR (300MHz, 氯仿-d) δppm 1.47 (s, 9H) 1.98 (s, 3H) 3.19-3.44 (m, 1H) 4.03-4.55 (m, 6H) 5.68-6.05 (m, 1H) 7.44-7.56 (m, 4H) 8.49 (br. s., 1H)

[0586] 实施例28: (R)-2-((2S,5R)-2-(4-(氨甲基)苯基氨甲酰基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基氧基)-2-氟乙酸TFA盐

[0587]



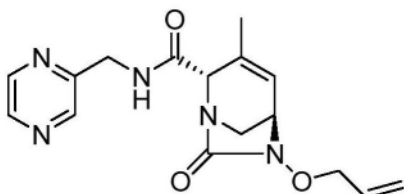
[0588] 在0℃下向(2R)-2-(((2S,5R)-2-((4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)苯基)-氨甲酰基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2-氟乙酸锂盐(中间体33, 8mg, 0.02mmol)在DCM(2mL)中的溶液添加TFA(0.128mL, 1.67mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌6小时,除去溶剂。添加甲苯(2x1mL)并浓缩以除去过量的TFA。Et₂O(2mL)添加并将形成的沉淀过滤,用Et₂O洗涤并干燥,获得标题化合物(8mg, 97%),为TFA盐。

[0589] MS: 379ES+ (C₁₇H₁₉FN₄O₅)

[0590] ¹HNMR (300MHz, D₂O) δppm 1.75 (s, 3H) 3.23-3.61 (m, 2H) 4.12-4.25 (m, 3H) 4.51-4.60 (m, 1H) 5.53-5.98 (m, 1H) 6.29 (br. s., 1H) 7.45-7.57 (m, 4H)

[0591] 中间体34: (2S,5R)-6-(烯丙氧基)-3-甲基-7-氧代-N-(吡嗪-2-基甲基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺

[0592]



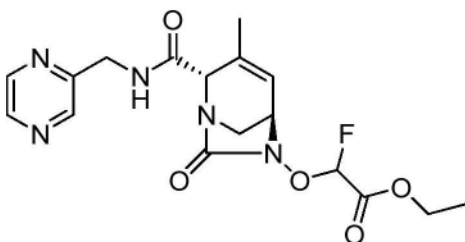
[0593] 在0℃下向(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-羧酸(中间体29, 199mg, 0.84mmol)在DMF(5mL)中的溶液添加吡嗪-2-基甲胺(91mg, 0.84mmol)、O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基六氟磷酸脲鎓(635mg, 1.67mmol)和DIEA(0.582mL, 3.34mmol)。将反应混合物在室温下搅拌30分钟,然后用乙酸乙酯稀释,用饱和碳酸氢钠洗涤一次并用1:1盐水:水洗三次。有机物经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。硅胶色谱(0%-2.5%甲醇/二氯甲烷)获得标题化合物(147mg, 53.5%),为橙色油状物。

[0594] MS: 330ES+ (C₁₆H₁₉N₅O₃)

[0595] ¹HNMR (300MHz, DMSO-d₆) δ: 1.60 (s, 3H); 3.14 (m, 2H); 3.64 (m, 1H); 3.94 (m, 1H); 4.35 (m, 2H); 4.46 (m, 2H); 5.29 (m, 2H); 5.96 (m, 1H); 6.07 (m, 1H); 8.56 (m, 3H); 9.05 (m, 1H)。

[0596] 实施例29: 2-氟-2-(((2S,5R)-3-甲基-7-氧代-2-((吡嗪-2-基甲基)氨甲酰基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)乙酸乙酯

[0597]



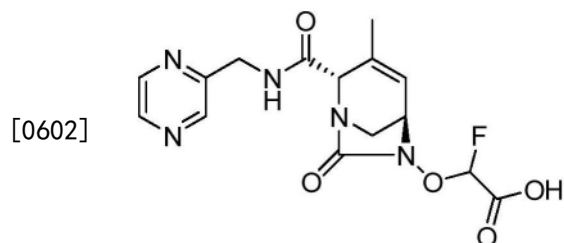
[0598] 在室温下向(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-3-甲基-7-氧代-N-(吡嗪-2-基甲基)-1,6-二

氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺(中间体34,153.8mg,0.47mmol)在甲醇(3mL)中的溶液添加1,3-二甲基巴比妥酸(146mg,0.93mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(54.0mg,0.05mmol)。将反应在室温下搅拌2小时。追加四(三苯基膦)钯(0)(54.0mg,0.05mmol)以及2mL甲醇,并将混合物在室温下再搅拌2小时。浓缩反应混合物,得到橙色油状物。将油状物溶解在DMF(3mL)中并添加碳酸钾(194mg,1.40mmol)和2-溴-2-氟乙酸乙酯(0.166mL,1.40mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,然后用乙酸乙酯稀释,并通过0.45 μ m过滤器过滤以除去固体碳酸钾。将滤液用1:1盐水:水洗涤三次。有机物经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。硅胶色谱(0%-100%乙酸乙酯/己烷)获得标题化合物(95mg,52%),为浅橙色泡沫。该化合物是非对映异构体的1:1混合物。

[0599] MS: 394ES+ ($C_{17}H_{20}FN_5O_5$)

[0600] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ : 1.22 (m, 3H); 1.63 (s, 3H); 2.71 (m, 1H); 3.10 (m, 1H); 3.98 (d, 1H); 4.02 (m, 1H); 4.26 (m, 2H); 4.47 (m, 2H); 6.05 (m, 1H); 6.20 (m, 1H); 8.56 (m, 3H); 9.10 (m, 1H)。

[0601] 实施例30: 2-氟-2-(((2S,5R)-3-甲基-7-氧代-2-(吡嗪-2-基甲基)氨基甲酰基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)乙酸锂盐

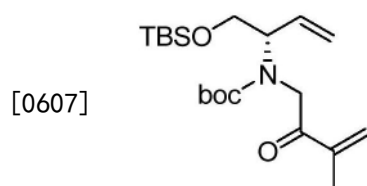


[0603] 在0℃下向2-氟-2-(((2S,5R)-3-甲基-7-氧代-2-(吡嗪-2-基甲基)-氨基甲酰基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)乙酸乙酯(实施例29,95.3mg,0.24mmol)在THF(2mL)和水(0.66mL)中的溶液添加氢氧化锂(1M)(0.254mL,0.25mmol),并在0℃搅拌25分钟。再添加0.1当量的氢氧化锂。15分钟后添加盐酸(0.5N)(0.242mL,0.12mmol)以调节pH至~5-6。将反应混合物冷冻并冻干。将90mg浅黄色固体通过反相HPLC(YMC Carotenoid C30, 21.2mm x 150mm, 4 μ m与Synergi Polar RP, 21.2mm x 100mm, 4 μ m联用, 0%-30%乙腈的水溶液, 20mL/min, 15min)纯化。得到23.6mg(27%)的标题化合物,为白色固体。该化合物是非对映异构体的1:1混合物。

[0604] MS: 366ES+ ($C_{15}H_{16}FN_5O_5$)

[0605] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ : 1.63 (s, 3H); 3.09 (m, 1H); 3.68 (m, 1H); 4.02 (m, 1H); 4.29 (s, 1H); 4.48 (d, 2H); 5.22 (m, 1H); 6.05 (m, 1H); 8.57 (m, 3H); 9.07 (m, 1H)。

[0606] 中间体35: (S)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)丁-3-烯-2-基(3-甲基-2-氧代丁-3-烯基)氨基甲酸叔丁酯



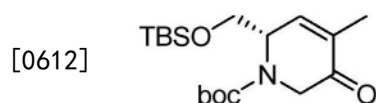
[0608] 在0℃下向(S)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)丁-3-烯-2-基(2-(甲氧基(甲基)氨基

基)-2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯(中间体5, 30.79g, 76.48mmol)在THF(200mL)中的溶液添加丙-1-烯-2-基溴化镁(0.5M的THF溶液)(300mL, 149.90mmol),并在0℃搅拌1小时。将反应混合物用200mL 10%柠檬酸淬灭,进一步用100mL水稀释并用在乙醚提取。浓缩有机物,将所生成的油状物溶于在乙醚中,用水和盐水洗涤。有机物经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。硅胶色谱(0%-20%乙酸乙酯/己烷)获得目标产物(26.2g, 89%),为无色油状物。

[0609] MS: 384ES+ ($C_{20}H_{37}NO_4Si$)

[0610] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ : 0.02 (d, 6H); 0.83 (s, 9H); 1.27-1.38 (m, 9H); 1.80 (m, 3H); 3.71 (m, 2H); 4.34 (m, 2H); 4.61 (m, 1H); 5.17 (m, 2H); 5.77 (m, 1H); 5.85 (m, 1H); 6.03 (m, 1H)。

[0611] 中间体36: (S)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷氧基)甲基)-4-甲基-5-氧代-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯

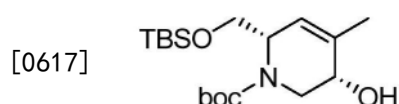


[0613] 将(S)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)丁-3-烯-2-基(3-甲基-2-氧代丁-3烯基)氨基甲酸叔丁酯(中间体35, 26.18g, 68.25mmol)在甲苯(600mL)中的溶液用氮气吹扫15分钟。然后添加(1,3-双-(2,4,6-三甲基苯基)-2-亚咪唑烷基)-二氯(o-异丙氧基苯基亚甲基)钨(0.987g, 1.57mmol)。将反应混合物在65℃加热1.5小时。将反应混合物集中到硅胶上。硅胶色谱(0%-15%乙酸乙酯/己烷)获得目标产物(21.18g, 87%),为无色油状物。

[0614] MS: 356ES+ ($C_{18}H_{33}NO_4Si$)

[0615] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ : 0.01 (d, 6H); 0.81 (s, 9H); 1.42 (s, 9H); 1.75 (m, 3H); 3.74-3.89 (m, 3H); 4.04-4.32 (m, 1H); 4.67 (m, 1H); 6.88 (m, 1H)。

[0616] 中间体37: (2S,5S)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷氧基)甲基)-5-羟基-4-甲基-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯

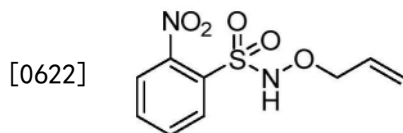


[0618] 在0℃下向氯化铯(III)(14.68g, 59.57mmol)和(S)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷氧基)甲基)-4-甲基-5-氧代-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(中间体36, 21.18g, 59.57mmol)在甲醇(300mL)中的溶液分批添加硼氢化钠(2.254g, 59.57mmol)。15分钟后,将反应混合物用饱和氯化铵(100mL)和水(100mL)稀释,然后用二乙醚提取两次。将有机提取物用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。硅胶色谱(0%-20%乙酸乙酯/己烷)获得目标产物(19.45g, 91%),为无色油状物。

[0619] MS: 358ES+ ($C_{18}H_{35}NO_4Si$)

[0620] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ : 0.02 (s, 6H); 0.86 (s, 9H); 1.39 (s, 9H); 1.69 (m, 3H); 2.63-2.72 (m, 1H); 3.59 (m, 2H); 3.82 (m, 1H); 4.03 (m, 1H); 4.21 (m, 1H); 5.04 (d, 1H); 5.38 (m, 1H)。

[0621] 中间体38: N-(烯丙氧基)-2-硝基苯磺酰胺

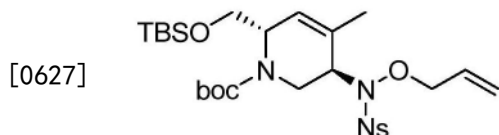


[0623] 在0℃下向0-烯丙基羟胺盐酸盐(147.05g, 1341.59mmol)在DCM(2.5L)中的经搅拌的溶液添加吡啶(318mL, 3948mmol), 然后分批添加作为固体的2-硝基苯-1-磺酰氯(250g, 1128.05mmol)。然后将反应混合物在相同温度下搅拌1h。通过TLC监测反应的完成。将反应混合物用1.5N HCl(1L)淬灭。分离有机层, 用水(250mL)、盐水(250mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩, 产生残余物。粗产物通过使用EtOAc:石油醚(1:3)(800mL)进行结晶来纯化, 得到202g标题化合物, 为浅棕色固体。浓缩母液并通过硅胶柱色谱(60-120目)使用石油醚:EtOAc(7:3)纯化, 产生另外19.1g标题化合物, 为黄色固体。总收率为76%。

[0624] UPLC: C₉H₁₀N₂O₅S为257 (M-1)

[0625] ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 4.36-4.38 (m, 2H), 5.22-5.32 (m, 2H), 5.84-5.91 (m, 1H), 7.92-7.96 (m, 2H), 8.02-8.05 (m, 2H), 11.07 (s, 1H)。

[0626] 中间体39: (2S, 5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺酰胺基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷氧基)甲基)-4-甲基-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯

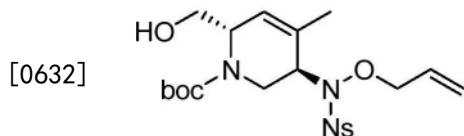


[0628] 在室温下向(2S, 5S)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷氧基)甲基)-5-羟基-4-甲基-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(中间体37, 19.45g, 54.40mmol)在甲苯(300mL)中的溶液添加三苯基膦(17.06g, 65.28mmol)、N-(烯丙氧基)-2-硝基苯磺酰胺(中间体38, 14.05g, 54.40mmol)和偶氮二羧酸二异丙酯(12.85mL, 65.28mmol)。2小时后, 将反应混合物集中到硅胶上并纯化。硅胶色谱(0%-50%乙酸乙酯/己烷)获得目标产物(25.2g, 78%), 为黄色油状物。

[0629] MS: 598ES+ (C₂₇H₄₃N₃O₈SSi)

[0630] ¹HNMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 0.00 (s, 6H); 0.83 (s, 9H); 1.31 (m, 9H); 1.34 (m, 3H); 3.10-3.25 (m, 1H); 3.59 (m, 2H); 3.99-4.41 (m, 5H); 5.17 (m, 2H); 5.72 (m, 2H); 7.93-8.16 (m, 4H)。

[0631] 中间体40: (2S, 5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺酰胺基)-2-(羟甲基)-4-甲基-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯

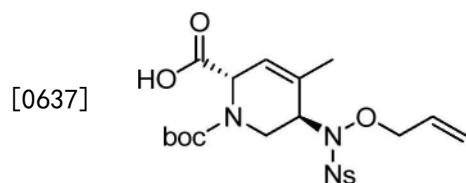


[0633] 在0℃下向(2S, 5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺酰胺基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷氧基)甲基)-4-甲基-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(中间体39, 1g, 1.67mmol)在THF(11mL)中的溶液添加四丁基氟化铵(1M的THF溶液)(2.175mL, 2.17mmol)。90分钟后, 将反应混合物集中到硅胶上。硅胶色谱(0%-70%乙酸乙酯/己烷)获得目标产物(0.732g, 90%), 为棕褐色泡沫。

[0634] MS: 484ES+ (C₂₁H₂₉N₃O₈S)

[0635] ¹HNMR (300MHz, DMSO-d₆) δ: 1.31 (m, 9H); 1.35 (m, 3H); 3.20 (m, 1H); 3.41 (m, 2H); 3.96-4.37 (m, 5H); 4.76 (m, 1H); 5.19 (m, 2H); 5.66-5.84 (m, 2H); 7.94-8.18 (m, 4H)。

[0636] 中间体41: (2S, 5R) - 5- (N- (烯丙氧基) - 2-硝基苯基磺酰胺基) - 1- (叔丁氧基羰基) - 4-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-2-羧酸

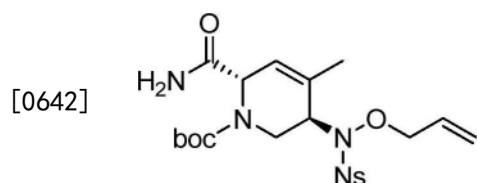


[0638] 在室温下向高碘酸 (6g, 31.26mmol) 在湿乙腈 (60mL) (0.75体积%水) 中的溶液添加氧化铬(VI) (10mg, 0.10mmol)。搅拌混合物直至达到完全溶解。在室温下向 (2S, 5R) - 5- (N- (烯丙氧基) - 2-硝基苯基磺酰胺基) - 2- (羟甲基) - 4-甲基-5,6-二氢吡啶-1 (2H) -羧酸叔丁酯 (中间体40, 5g, 10.34mmol) 在湿乙腈 (60mL) (0.75体积%) 中的溶液滴加之前形成的高碘酸/氧化铬溶液 (60mL, 3当量)。30分钟后, 将反应混合物用在乙醚稀释, 并用10%柠檬酸、饱和碳酸氢钠和盐水洗涤。将有机物经酸镁干燥, 过滤并浓缩, 得到橙色泡沫 (4.16g, 81%)。

[0639] MS: 498ES+ (C₂₁H₂₇N₃O₉S)

[0640] ¹HNMR (300MHz, DMSO-d₆) δ: 1.26 (m, 9H); 1.31 (m, 3H); 3.02-3.25 (m, 1H); 3.90 (m, 1H); 4.17 (m, 3H); 4.65-4.77 (m, 1H); 5.12-5.21 (m, 2H); 5.68 (m, 1H); 5.88 (m, 1H); 7.92-8.17 (m, 4H)。

[0641] 中间体42: (2S, 5R) - 5- (N- (烯丙氧基) - 2-硝基苯基磺酰胺基) - 2-氨甲酰基-4-甲基-5,6-二氢吡啶-1 (2H) -羧酸叔丁酯

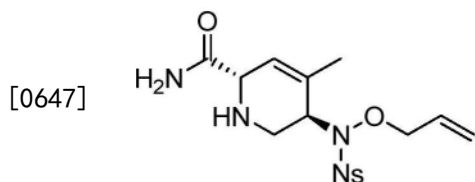


[0643] 在室温下向 (2S, 5R) - 5- (N- (烯丙氧基) - 2-硝基苯基磺酰胺基) - 1- (叔丁氧基羰基) - 4-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-2-羧酸 (中间体41, 4.16g, 8.36mmol) 在DMF (35mL) 中的溶液添加氯化铵 (0.895g, 16.72mmol)、HATU (4.77g, 12.54mmol) 和DIEA (5.84mL, 33.45mmol)。15分钟后, 将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用饱和碳酸氢钠洗涤并用1:1盐水:水洗涤两次。将有机物经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。将硅胶色谱 (0%-80%乙酸乙酯/己烷) 运行两次, 获得目标产物 (2.16g, 52%), 为黄色泡沫。

[0644] MS: 497ES+ (C₂₁H₂₈N₄O₈S)

[0645] ¹HNMR (300MHz, DMSO-d₆) δ: 1.26 (m, 9H); 1.37 (m, 3H); 3.12-3.35 (m, 1H); 3.80 (m, 1H); 4.18 (m, 3H); 4.64-4.79 (m, 1H); 5.13-5.22 (m, 2H); 5.68 (m, 1H); 5.88 (m, 1H); 7.04 (m, 1H); 7.45 (bs, 1H); 7.90-8.18 (m, 4H)。

[0646] 中间体43: (2S, 5R) - 5- (N- (烯丙氧基) - 2-硝基苯基磺酰胺基) - 4-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-2-甲酰胺

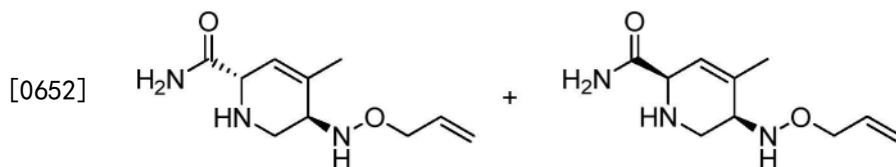


[0648] 在室温下向 (2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺酰胺基)-2-氨基甲酰基-4-甲基-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(中间体42,2.16g,4.35mmol)在DCM(20mL)中的溶液添加溴化锌(0.700mL,13.05mmol)。在室温下搅拌过夜后,将反应混合物用二氯甲烷稀释,并用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤。将有机物经硫酸镁干燥,过滤并浓缩,获得目标产物(1.450g,84%),为黄色泡沫。

[0649] MS: 397ES+ ($C_{16}H_{20}N_4O_6S$)

[0650] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ : 1.65 (m, 3H); 2.71 (m, 3H); 3.76 (m, 1H); 3.95 (m, 1H); 4.18-4.42 (m, 2H); 5.23 (m, 2H); 5.82 (m, 1H); 6.02 (m, 1H); 7.05 (bs, 1H); 7.30 (bs, 1H); 7.93-8.18 (m, 4H)。

[0651] 中间体44: (2S,5R)-5-(烯丙氧基氨基)-4-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-2-甲酰胺和(2R,5R)-5-(烯丙氧基氨基)-4-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-2-甲酰胺

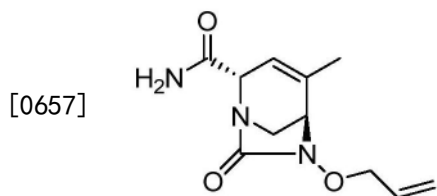


[0653] 在室温下向 (2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺酰胺基)-4-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-2-甲酰胺(中间体43,1.4g,3.53mmol)和碳酸铯(9.21g,28.25mmol)在THF(100mL)中的溶液添加PS-苯硫酚(3-(3-巯基苯基)丙酰胺基甲基聚苯乙烯)(1.55mmol/g)(9.12g,14.13mmol)。在室温下搅拌过夜后,将反应混合物通过烧结漏斗过滤,并将所述树脂用DCM洗涤两次。浓缩滤液,得到黄色油状物。硅胶色谱(0%-5%甲醇/二氯甲烷)得到反式和顺式异构体的3比1混合物(0.473g,63.4%),为浅黄色油状物。混合物无需分离向前进行。

[0654] MS: 212ES+ ($C_{10}H_{17}N_3O_2$)

[0655] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ : 1.73 (m, 3H); 2.63 (m, 1H); 2.97 (m, 1H); 3.01 (m, 1H); 3.60 (m, 1H); 4.12 (m, 2H); 5.11-5.26 (m, 2H); 5.92 (m, 1H); 6.45 (m, 1H); 7.00 (m, 1H); 7.33 (bs, 1H)。

[0656] 中间体45: (2S,5R)-6-(烯丙氧基)-4-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺



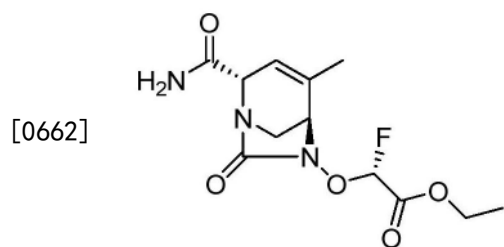
[0658] 在0℃下向 ((2S,5R)-5-(烯丙氧基氨基)-4-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-2-甲酰胺和(2R,5R)-5-(烯丙氧基氨基)-4-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-2-甲酰胺(中间体44,0.429g,

2.03mmol)和DIEA(1.415mL,8.12mmol)在乙腈(170mL)中的溶液以0.1mL/min的速率添加作为在乙腈(1.5mL)中的溶液的三光气(0.241g,0.81mmol)。一旦添加完成,就将反应温热至室温并搅拌两天。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。硅胶色谱(0%-20%乙酸乙酯/己烷)得到产物(0.312g,64.8%),为浅黄色油状物。

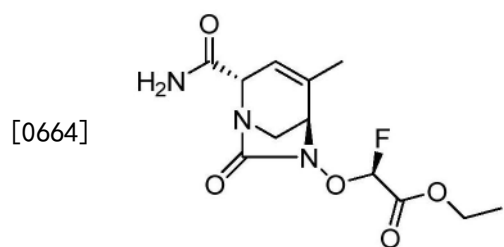
[0659] MS: 238ES+ ($C_{11}H_{15}N_3O_3$)

[0660] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ : 1.79 (m, 3H); 3.19 (m, 2H); 3.81 (m, 1H); 4.12 (m, 1H); 4.36 (m, 2H); 5.24-5.45 (m, 3H); 5.89-6.00 (m, 1H); 7.28 (bs, 1H); 7.49 (bs, 1H)。

[0661] 实施例31: (2R)-2-(((2S,5R)-2-氨甲酰基-4-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2-氟乙酸乙酯



[0663] 实施例32: (2S)-2-(((2S,5R)-2-氨甲酰基-4-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2-氟乙酸乙酯



[0665] 实施例31-32

[0666] 在室温下向(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-4-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺(中间体45,0.2972g,1.25mmol)在甲醇(6mL)中的溶液添加1,3-二甲基巴比妥酸(0.391g,2.51mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(0.145g,0.13mmol)。将反应在室温下搅拌2小时,然后浓缩,得到橙色薄膜。将该橙色薄膜溶解在DMF(6mL)中。添加碳酸钾(0.519g,3.76mmol)和溴氟乙酸乙酯(0.592mL,5.01mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,然后用乙酸乙酯稀释,并通过0.45 μm 过滤器过滤以除去固体碳酸钾。将滤液用1:1盐水:水洗涤两次。有机物经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。硅胶色谱(0%-65%乙酸乙酯/己烷)得到非对映异构体的1:1混合物,372mg,99%。非对映异构体的分离在反相HPLC(Atlantis T3,19mm x 150mm,5 μm ,20%-40%乙腈的水溶液,20mL/min,15min)上进行。冻干后得到这两种非对映异构体,为白色固体。

[0667] 得到以下产物:

[0668] 实施例31:(第一洗脱非对映异构体):108.8mg,29%

[0669] MS: 302ES+ ($C_{12}H_{16}FN_3O_5$)

[0670] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ : 1.23 (t, 3H); 1.82 (m, 3H); 3.19 (m, 1H); 3.29 (m, 1H); 3.96 (m, 1H); 4.23 (m, 1H); 4.24 (q, 2H); 5.52 (m, 1H); 6.28 (m, 1H); 7.32 (br s, 1H); 7.56 (br

s, 1H)。

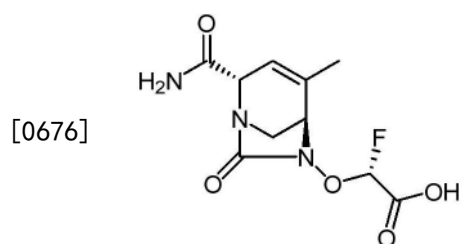
[0671] 实施例32: (第二洗脱非对映异构体): 103.3mg, 27%

[0672] MS: 302ES+ ($C_{12}H_{16}FN_3O_5$)

[0673] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ : 1.27 (t, 3H); 1.81 (m, 3H); 3.21 (m, 1H); 3.31 (m, 1H); 3.82 (m, 1H); 4.24 (m, 1H); 4.28 (q, 2H); 5.52 (m, 1H); 6.17 (m, 1H); 7.32 (br s, 1H); 7.55 (br s, 1H)。

[0674] 两种非对映异构体的立体化学基于洗脱顺序以及基于相应羧酸的抑制活性(实施例33和34)来指定: 来自第一洗脱的非对映异构体的活性更高的酸被指定为R-异构体。

[0675] 实施例33: (2R)-2-(((2S, 5R)-2-氨甲酰基-4-甲基-7-氧代-1, 6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2-氟乙酸锂盐

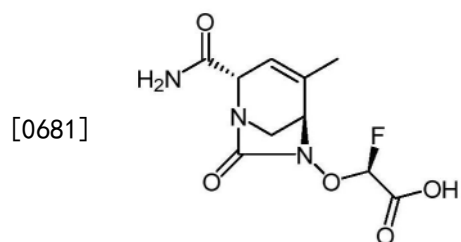


[0677] 在0℃下向(2R)-2-(((2S, 5R)-2-氨甲酰基-4-甲基-7-氧代-1, 6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2-氟乙酸乙酯(实施例31, 96.6mg, 0.32mmol)在THF (3mL)和水(1mL)中的溶液添加氢氧化锂(0.337mL, 0.34mmol)。将反应混合物保持在冰浴中并搅拌15分钟。再添加0.2当量的氢氧化锂。15分钟后, 用0.5N HCl将反应混合物调节至pH=7。蒸发THF, 将剩余的水溶液冷冻并冻干, 得到浅黄色固体。反相HPLC(YMC Carotenoid C30, 19mm x 150mm, 5 μ m与Synergi Polar RP 21.2mm x 100mm, 4 μ m联用, 0%-40%乙腈的水溶液, 20mL/min, 15min)获得标题化合物, 冻干后为白色固体, 34.8mg, 40%。

[0678] MS: 274ES+ ($C_{10}H_{12}FN_3O_5$)

[0679] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ : 1.83 (m, 3H); 3.21 (m, 2H); 3.91 (m, 1H); 4.16 (m, 1H); 5.33 (m, 1H); 5.44 (m, 1H); 7.27 (br s, 1H); 7.53 (br s, 1H)。

[0680] 实施例34: (2S)-2-(((2S, 5R)-2-氨甲酰基-4-甲基-7-氧代-1, 6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2-氟乙酸锂盐

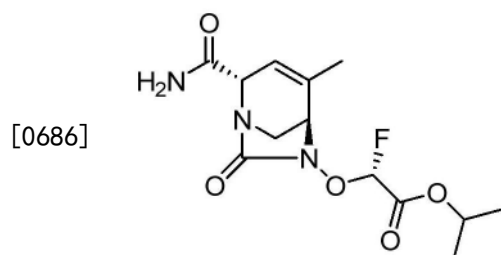


[0682] 根据实施例33的程序从(2S)-乙基2-(((2S, 5R)-2-氨甲酰基-4-甲基-7-氧代-1, 6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2-氟乙酸酯(实施例32, 91.8mg, 0.30mmol)制备标题化合物。纯化条件相同, 冻干后得到灰白色固体, 11.7mg, 14%。

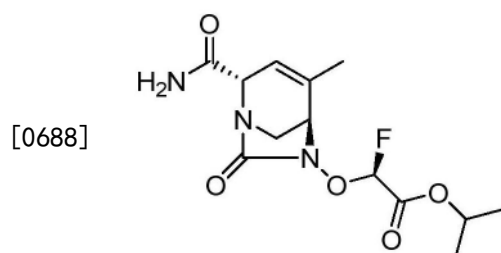
[0683] MS: 274ES+ ($C_{10}H_{12}FN_3O_5$)

[0684] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ : 1.81 (m, 3H); 3.21 (m, 2H); 3.87 (m, 1H); 4.16 (m, 1H); 5.25 (m, 1H); 5.45 (m, 1H); 7.28 (br s, 1H); 7.54 (br s, 1H)。

[0685] 实施例35: (2R) -2-(((2S,5R)-2-氨甲酰基-4-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2-氟乙酸异丙酯



[0687] 实施例36: (2S) -2-(((2S,5R)-2-氨甲酰基-4-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2-氟乙酸异丙酯



[0689] 在室温下向 (2S,5R) -6-(烯丙氧基)-4-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺 (中间体45, 0.15g, 0.63mmol) 在甲醇 (3mL) 中的溶液添加1,3-二甲基巴比妥酸 (0.197g, 1.26mmol) 和四(三苯基膦)钨 (0) (0.073g, 0.06mmol)。将反应在室温下搅拌2小时, 然后浓缩, 得到橙色薄膜。将该橙色薄膜溶解在DMF (4mL) 中。添加碳酸钾 (0.175g, 1.26mmol) 和2-溴-2-氟乙酸异丙酯 (中间体18, 0.377g, 1.90mmol)。将反应混合物在室温下搅拌4.5小时, 然后用乙酸乙酯稀释, 并通过0.45 μ m过滤器过滤以除去固体碳酸钾。将滤液用1:1盐水:水洗涤两次。有机物经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。硅胶色谱 (0% -65% 乙酸乙酯/己烷) 得到非对映异构体的1:1混合物, 196mg, 98%。非对映异构体的分离在反相HPLC上进行 (Atlantis T3, 19mm x 150mm, 5 μ m, 20% -40% 乙腈的水溶液, 20mL/min, 15min)。冻干后得到这两种非对映异构体, 为白色固体。

[0690] 实施例35: (第一洗脱非对映异构体): 58.6mg, 31%。

[0691] MS: 316ES+ ($C_{13}H_{18}FN_3O_5$)

[0692] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ : 1.22 (m, 6H); 1.81 (m, 3H); 3.17 (m, 1H); 3.34 (m, 1H); 3.93 (m, 1H); 4.22 (m, 1H); 5.01 (q, 2H); 5.51 (m, 1H); 6.23 (m, 1H); 7.31 (br s, 1H); 7.54 (br s, 1H)。

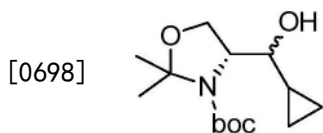
[0693] 实施例36: (第二洗脱非对映异构体): 53.8mg, 29%。

[0694] MS: 316ES+ ($C_{13}H_{18}FN_3O_5$)

[0695] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ : 1.28 (m, 6H); 1.81 (m, 3H); 3.19 (m, 1H); 3.29 (m, 1H); 3.82 (m, 1H); 4.24 (m, 1H); 5.06 (m, 1H); 5.52 (m, 1H); 6.14 (m, 1H); 7.32 (br s, 1H); 7.55 (br s, 1H)。

[0696] 中间体46-50被有意省略。

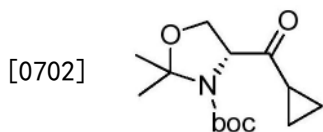
[0697] 中间体51: (R) -4-(环丙基(羟基)甲基)-2,2-二甲基恶唑烷-3-羧酸叔丁酯



[0699] 在-78℃下向(R)-4-甲酰基-2,2-二甲基恶唑烷-3-羧酸叔丁酯(Aldrich,12.44g,54.26mmol)在THF(150mL)中的溶液滴加环丙基溴化镁(217mL,108.52mmol)。将反应混合物温热至室温并搅拌过夜。用水淬灭反应,并用乙酸乙酯和盐水稀释。将所生成的乳液通过硅藻土过滤,并使层分离。有机物经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。硅胶色谱(0%-20%乙酸乙酯/己烷)获得标题化合物为浅黄色油状物(12.47g,85%)。

[0700] ^1H NMR (300MHz,DMSO- d_6) δ :0.16(m,2H);0.37(m,2H);0.82(m,1H);1.45(m,15H);2.87(m,1H);3.86(m,2H);3.97(m,1H);4.74(m,1H)。

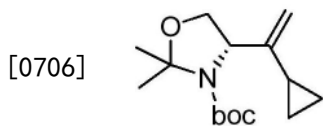
[0701] 中间体52:(R)-4-(环丙烷羰基)-2,2-二甲基恶唑烷-3-羧酸叔丁酯



[0703] 在室温下向(R)-4-(环丙基(羟基)甲基)-2,2-二甲基恶唑烷-3-羧酸叔丁酯(中间体51,12.47g,45.95mmol)在DCM(300mL)中的溶液添加Dess-Martin高碘烷(29.2g,68.93mmol)。将反应混合物搅拌过夜,然后用乙酸乙酯稀释,并用饱和碳酸氢钠洗涤。形成乳液并通过硅藻土过滤。使层分离并用盐水洗涤有机物。有机物经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。硅胶色谱(0%-20%乙酸乙酯/己烷)获得标题化合物,为无色油状物(11.15g,90%)。

[0704] ^1H NMR (300 MHz,DMSO- d_6) δ :0.90(m,4H);1.38(m,12H);1.54(m,3H);2.12(m,1H);3.94(m,1H);4.18(m,1H);4.56(m,1H)。

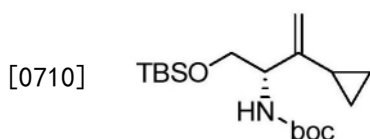
[0705] 中间体53:(S)-4-(1-环丙基乙烯基)-2,2-二甲基恶唑烷-3-羧酸叔丁酯



[0707] 在室温下向叔丁醇钾(9.29g,82.80mmol)在乙醚(250mL)中的悬液添加甲基三苯基溴化磷(29.6g,82.80mmol)。混合物转变为亮黄色并加热至40℃达1小时。将混合物冷却至室温并添加(R)-4-(环丙烷羰基)-2,2-二甲基恶唑烷-3-羧酸叔丁酯(中间体52,11.15g,41.40mmol)在乙醚(30mL)中的溶液并将反应混合物搅拌2小时。用水(10mL)淬灭反应并使层分离。将水溶液用乙醚提取一次。合并的有机提取物经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。硅胶色谱(0%-15%乙酸乙酯/己烷)获得标题化合物,为无色油状物(9.84g,89%)。

[0708] ^1H NMR (300 MHz,DMSO- d_6) δ :0.42(m,2H);0.65(m,2H);1.43(m,16H);3.76(m,1H);4.09(m,1H);4.27(m,1H);4.66(m,2H)。

[0709] 中间体54:(S)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-3-环丙基丁-3-烯-2-基氨基甲酸叔丁酯



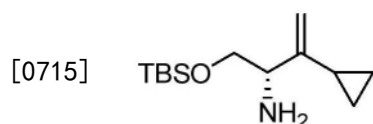
[0711] 在室温下向(S)-4-(1-环丙基乙烯基)-2,2-二甲基恶唑烷-3-羧酸叔丁酯(中间体

53, 8.25g, 30.86mmol) 在甲醇 (100mL) 中的溶液添加对甲苯磺酸一水合物 (1.174g, 6.17mmol)。将反应混合物加热至 80℃ 过夜。再添加 0.2 当量的对甲苯磺酸一水合物并在 80℃ 再加热 2 小时。将反应混合物冷却至室温。添加三乙胺 (4.29mL, 30.86mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (3.37g, 15.43mmol)。将反应混合物搅拌两天, 然后浓缩。残余物溶解在乙酸乙酯中, 用饱和碳酸氢钠洗涤一次。合并的有机提取物经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。所生成的油状物溶解在 DCM (100mL) 中。添加咪唑 (2.73g, 40.11mmol)、4-二甲氨基吡啶 (0.754g, 6.17mmol) 和叔丁基二甲基氯硅烷 (4.65g, 30.86mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌过夜。过滤反应混合物以除去固体并用盐水洗涤两次。有机层经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。硅胶色谱 (0% - 10% 乙酸乙酯/己烷) 获得标题化合物, 为无色油状物 (6.77g, 64%)。

[0712] MS: 342ES+ ($C_{18}H_{35}NO_3Si$)

[0713] ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 0.04 (s, 6H); 0.39 (m, 2H); 0.63 (m, 2H); 0.85 (s, 9H); 1.32 (m, 1H); 1.37 (m, 9H); 3.55 (m, 1H); 3.67 (m, 1H); 3.99 (m, 1H); 4.63 (s, 1H); 4.78 (s, 1H); 6.80 (m, 1H)。

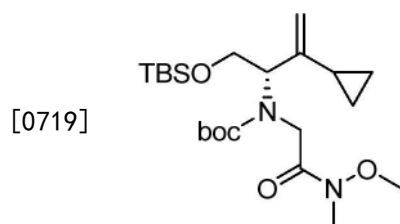
[0714] 中间体 55: (S)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-3-环丙基丁-3-烯-2-胺



[0716] 在室温下向 (S)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-3-环丙基丁-3-烯-2-基氨基甲酸叔丁酯 (中间体 54, 6.77g, 19.82mmol) 在 DCM (100mL) 中的溶液添加溴化锌 (17.86g, 79.28mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。再添加 1 当量的溴化锌。数小时后, 将反应混合物过滤并用饱和碳酸氢钠洗涤。所生成的乳液通过尼龙过滤器过滤并使层分离。将有机物经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩以获得标题化合物, 为黄色油状物 (4.61g, 96%)。

[0717] ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 0.04 (s, 6H); 0.39 (m, 2H); 0.63 (m, 2H); 0.87 (s, 9H); 1.35 (m, 1H); 1.81 (m, 2H); 3.33 (m, 1H); 3.45 (m, 1H); 3.67 (m, 1H); 4.59 (s, 1H); 4.83 (m, 1H)。

[0718] 中间体 56: (S)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-3-环丙基丁-3-烯-2-基 (2-(甲氧基(甲基)氨基)-2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯

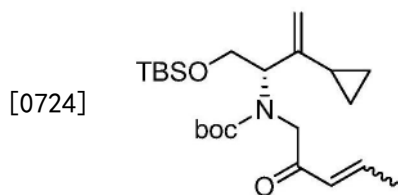


[0720] 按照对中间体 5 描述的程序, 由 (S)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-3-环丙基丁-3-烯-2-胺 (中间体 55, 4.61g, 19.09mmol) 和 2-溴-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺 (中间体 4, 3.16g, 17.36mmol) 制备标题化合物。得到为浅黄色油状物的目标产物 (4.94g, 64%)。

[0721] MS: 443ES+ ($C_{22}H_{42}N_2O_5Si$)

[0722] ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 0.03 (m, 6H); 0.35 (m, 1H); 0.48 (m, 1H); 0.61 (m, 2H); 0.83 (m, 9H); 1.35 (m, 9H); 3.07 (m, 3H); 3.65 (m, 3H); 3.84 (m, 2H); 4.02 (m, 2H); 4.54 (m, 1H); 4.83 (m, 2H)。

[0723] 中间体 57: (S)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-3-环丙基丁-3-烯-2-基 (2-氧代

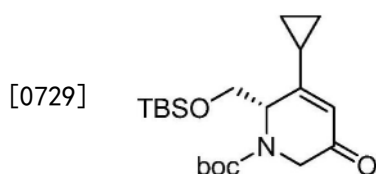
戊-3-烯基)氨基甲酸叔丁酯

[0725] 将氯化铯(III) (27.8g, 112.95mmol) 在THF (100mL) 中的悬液在室温下剧烈搅拌2小时。将悬液冷却至-78℃并滴加(E)-丙-1-烯基溴化镁(0.5M的THF溶液) (226mL, 112.95mmol)。将混合物在-78℃搅拌1.5小时。然后在-78℃下滴加在THF (20mL) 中的(S)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-3-环丙基丁-3-烯-2-基(2-(甲氧基(甲基)氨基)-2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯(中间体56, 5g, 11.30mmol)。将反应在-78℃下搅拌30分钟, 然后温热至0℃保持15分钟。用10%柠檬酸淬灭反应, 用水进一步稀释并用乙醚提取两次。将有机物用盐水洗涤一次, 经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。硅胶色谱(0%-20%乙酸乙酯/己烷) 获得标题化合物, 为浅黄色油状物(4.0g, 84%)。

[0726] MS: 424ES+ (C₂₃H₄₁NO₄Si)

[0727] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.03 (m, 6H); 0.43 (m, 2H); 0.61 (m, 2H); 0.83 (m, 9H); 1.34 (m, 10H); 1.84 (m, 2H); 2.04 (m, 1H); 3.74 (m, 1H); 3.84 (m, 2H); 4.03 (m, 1H); 4.57 (m, 1H); 4.79 (m, 2H); 6.28 (m, 1H); 6.84 (m, 1H)。

[0728] 中间体58: (S)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷氧基)甲基)-3-环丙基-5-氧代-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯

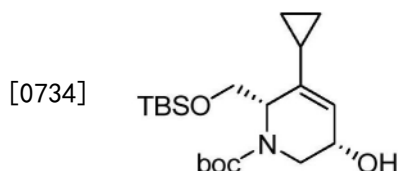


[0730] 除了将反应混合物在110℃加热过夜之外, 按照对中间体7描述的程序, 由(S)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-3-环丙基丁-3-烯-2-基(2-氧代戊-3-烯基)氨基甲酸叔丁酯(中间体57, 4g, 9.44mmol) 制备标题化合物。得到的目标产物为浅棕色油状物(2.97g, 82%)。

[0731] MS: 382ES+ (C₂₀H₃₅NO₄Si)

[0732] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.01 (m, 6H); 0.62 (m, 1H); 0.80 (s, 9H); 1.00 (m, 3H); 1.42 (s, 9H); 1.61 (m, 1H); 3.80 (m, 1H); 3.95 (m, 2H); 4.19 (m, 1H); 4.75 (m, 1H); 5.72 (s, 1H)。

[0733] 中间体59: (2S,5S)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷氧基)甲基)-3-环丙基-5-羟基-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯

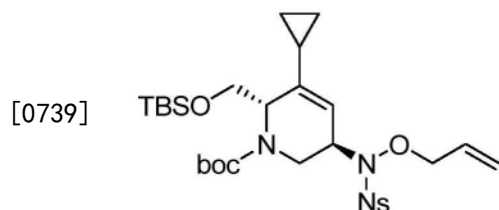


[0735] 按照对中间体10描述的程序, 由(S)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷氧基)甲基)-3-环丙基-5-氧代-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(中间体58, 2.97g, 7.78mmol) 制备标题化合物。得到的目标产物为棕褐色油状物(2.74g, 92%)。

[0736] MS: 384ES+ (C₂₀H₃₇NO₄Si)

[0737] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.02 (m, 6H); 0.34 (m, 1H); 0.47 (m, 1H); 0.64 (m, 2H); 0.85 (m, 9H); 1.26 (m, 1H); 1.39 (s, 9H); 2.65 (m, 1H); 3.89 (m, 3H); 4.05 (m, 1H); 4.95 (m, 1H); 5.34 (m, 1H)。

[0738] 中间体60: (2S, 5R) -5- (N- (烯丙氧基) -2- 硝基苯基磺酰胺基) -2- ((叔丁基二甲基甲硅烷氧基) 甲基) -3- 环丙基-5, 6- 二氢吡啶-1 (2H) -羧酸叔丁酯

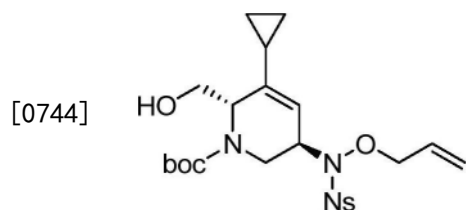


[0740] 按照对中间体11描述的程序, 由 (2S, 5S) -2- ((叔丁基二甲基甲硅烷氧基) -甲基) -3- 环丙基-5- 羟基-5, 6- 二氢吡啶-1 (2H) -羧酸叔丁酯 (中间体59, 2.74g, 7.14mmol) 和N- (烯丙氧基) -2- 硝基苯磺酰胺 (1.85g, 7.14mmol) 制备标题化合物。得到的目标产物为浅黄色油状物 (3.19g, 71%)。

[0741] MS: 624ES+ (C₂₉H₄₅N₃O₈SSi)

[0742] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.00 (m, 6H); 0.34 (m, 1H); 0.63 (m, 2H); 0.83 (m, 9H); 1.37 (m, 9H); 3.30 (m, 1H); 3.84 (m, 2H); 4.30 (m, 4H); 5.18 (m, 2H); 5.75 (m, 1H); 8.04 (m, 4H)。

[0743] 中间体61: (2S, 5R) -5- (N- (烯丙氧基) -2- 硝基苯基磺酰胺基) -3- 环丙基-2- (羟甲基) -5, 6- 二氢吡啶-1 (2H) -羧酸叔丁酯

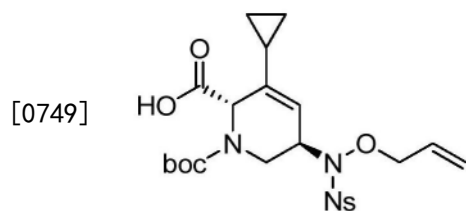


[0745] 按照对中间体12描述的程序, 由 (2S, 5R) -5- (N- (烯丙氧基) -2- 硝基苯基磺酰胺基) -2- ((叔丁基二甲基甲硅烷氧基) 甲基) -3- 环丙基-5, 6- 二氢吡啶-1 (2H) -羧酸叔丁酯 (中间体60, 3.19g, 5.11mmol) 制备标题化合物。得到的目标产物为棕褐色泡沫 (2.35g, 90%)。

[0746] MS: 510ES+ (C₂₃H₃₁N₃O₈S)

[0747] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.32 (m, 2H); 0.62 (m, 2H); 1.35 (m, 9H); 3.30 (m, 1H); 3.67 (m, 2H); 4.27 (m, 4H); 4.71 (m, 1H); 5.19 (m, 2H); 5.71 (m, 1H); 8.04 (m, 4H)。

[0748] 中间体62: (2S, 5R) -5- (N- (烯丙氧基) -2- 硝基苯基磺酰胺基) -1- (叔丁氧基羰基) -3- 环丙基-1, 2, 5, 6- 四氢吡啶-2- 羧酸

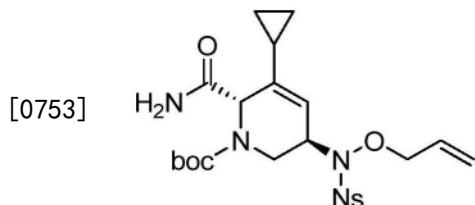


[0750] 按照对中间体13描述的程序, 由 (2S, 5R) -5- (N- (烯丙氧基) -2- 硝基苯基磺酰胺

基)-3-环丙基-2-(羟甲基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(中间体61,2.35g,4.61mmol)制备标题化合物。得到的目标产物为橙色泡沫(2.28g,94%)。

[0751] MS:524ES+ ($C_{23}H_{29}N_3O_9S$)

[0752] 中间体63: (2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺酰胺基)-2-氨甲酰基-3-环丙基-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯

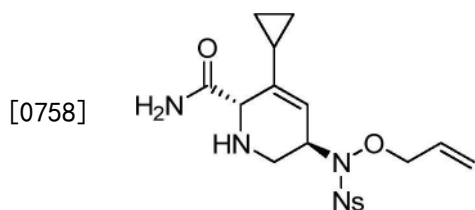


[0754] 按照对中间体14描述的程序,由(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺酰胺基)-1-(叔丁氧基羰基)-3-环丙基-1,2,5,6-四氢吡啶-2-羧酸(中间体62,2.28g,4.35mmol)制备标题化合物。得到的目标产物为橙色泡沫(1.07g,47%)。

[0755] MS:523ES+ ($C_{23}H_{30}N_4O_8S$)

[0756] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ :0.23(m,2H);0.59(m,2H);1.35(m,9H);3.58(m,1H);4.23(m,3H);4.72(m,1H);5.19(m,2H);5.71(m,1H);7.18(m,1H);7.59(m,1H);8.04(m,4H)。

[0757] 中间体64: (2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺酰胺基)-3-环丙基-1,2,5,6-四氢吡啶-2-甲酰胺

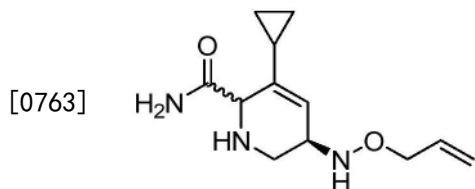


[0759] 按照对中间体25描述的程序,由(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺酰胺基)-2-氨甲酰基-3-环丙基-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(中间体63,0.932g,1.78mmol)制备标题化合物。得到的目标产物为橙色泡沫(0.518g,68%)。

[0760] MS:423ES+ ($C_{18}H_{22}N_4O_6S$)

[0761] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ :0.18(m,2H);0.53(m,2H);1.29(m,1H);2.30(m,1H);2.58(m,1H);2.95(m,1H);3.72(m,1H);4.22(m,1H);4.36(m,2H);4.96(m,1H);5.24(m,2H);5.80(m,1H);7.07(bs,1H);7.39(bs,1H);8.04(m,4H)。

[0762] 中间体65: (R)-5-(烯丙氧基氨基)-3-环丙基-1,2,5,6-四氢吡啶-2-甲酰胺

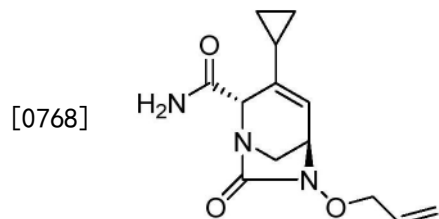


[0764] 按照对中间体26描述的程序,由(2S,5R)-5-(N-(烯丙氧基)-2-硝基苯基磺酰胺基)-3-环丙基-1,2,5,6-四氢吡啶-2-甲酰胺(中间体64,0.518g,1.23mmol)制备标题化合物。得到的目标产物为浅黄色油状物(0.171g,59%)。该产物是非对映异构体的混合物。

[0765] MS:238ES+ ($C_{12}H_{19}N_3O_2$)

[0766] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.28 (m, 2H); 0.41 (m, 2H); 0.54 (m, 2H); 1.33 (m, 1H); 2.49 (m, 1H); 2.64 (m, 1H); 2.93 (m, 1H); 3.23 (m, 1H); 3.65 (m, 1H); 4.07 (m, 2H); 5.19 (m, 3H); 5.89 (m, 1H); 6.26 (m, 1H); 6.97 (bs, 1H); 7.34 (bs, 1H)。

[0767] 中间体66: (2S, 5R) -6-(烯丙氧基)-3-环丙基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺

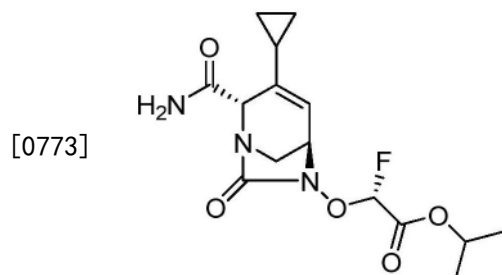


[0769] 按照对中间体27描述的程序,由(R)-5-(烯丙氧基氨基)-3-环丙基-1,2,5,6-四氢吡啶-2-甲酰胺(中间体65,0.316g,1.33mmol)制备标题化合物。得到的目标产物为无色油状物(0.261g,74%)。

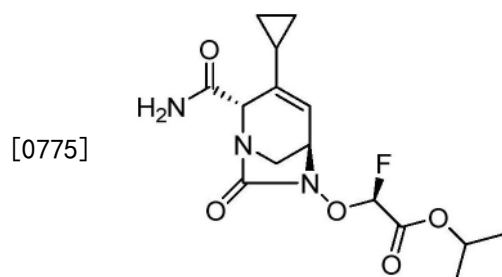
[0770] MS: 264ES+ ($\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$)

[0771] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.37 (m, 2H); 0.60 (m, 2H); 1.20 (m, 1H); 2.98 (m, 1H); 3.79 (m, 1H); 3.92 (m, 1H); 4.20 (m, 1H); 4.33 (m, 2H); 5.28 (m, 2H); 5.93 (m, 2H); 7.30 (bs, 1H); 7.86 (bs, 1H)。

[0772] 实施例37: (2R)-2-(((2S, 5R)-2-氨甲酰基-3-环丙基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2-氟乙酸异丙酯



[0774] 实施例38: (2S)-2-(((2S, 5R)-2-氨甲酰基-3-环丙基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2-氟乙酸异丙酯



[0776] 在室温下向(2S, 5R)-6-(烯丙氧基)-3-环丙基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺(中间体66,0.15g,0.57mmol)在甲醇(3mL)中的溶液添加1,3-二甲基巴比妥酸(0.178g,1.14mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(0.066g,0.06mmol)。将反应在室温下搅拌2小时,然后浓缩,得到橙色薄膜。将该橙色薄膜溶解在DMF(4mL)中。添加碳酸钾(0.157g,1.14mmol)和2-溴-2-氟乙酸异丙酯(中间体18,0.340g,1.71mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,然后用乙酸乙酯稀释,并通过0.45 μm 过滤器过滤以除去固体碳酸钾。将滤液用1:

1 盐水:水洗涤两次。有机物经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。硅胶色谱(0%-65%乙酸乙酯/己烷)获得非对映异构体的1:1混合物,166.3mg,86%。非对映异构体的分离在反相HPLC上进行(Atlantis T3,19mm x 150mm,5 μ m,20%-40%乙腈的水溶液,20mL/min,15min)。冻干后得到这两种非对映异构体,为白色固体。

[0777] 实施例37:(第一洗脱非对映异构体):47.3mg,24%

[0778] MS:342ES+(C₁₅H₂₀FN₃O₅)

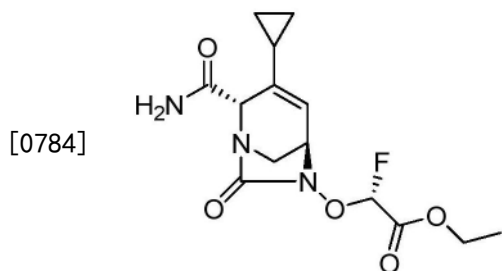
[0779] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ :0.39(m, 2H); 0.61(m, 1H); 1.19(d, 3H); 1.21(m, 1H); 1.24(d, 3H); 2.99(m, 1H); 3.88(m, 1H); 4.01(m, 1H); 4.29(m, 1H); 5.00(m, 1H); 5.87(m, 1H); 6.20(m, 1H); 7.36(br s, 1H); 7.90(br s, 1H)。

[0780] 实施例38:(第二洗脱非对映异构体):49.8mg,26%。

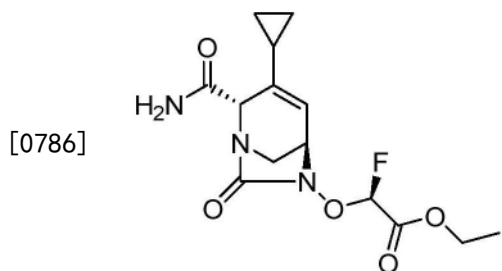
[0781] MS:342ES+(C₁₅H₂₀FN₃O₅)

[0782] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ :0.41(m, 2H); 0.62(m, 1H); 1.22(m, 1H); 1.27(d, 3H); 1.29(d, 3H); 3.03(m, 1H); 3.91(m, 1H); 3.94(m, 1H); 4.31(m, 1H); 5.05(m, 1H); 5.91(m, 1H); 6.12(m, 1H); 7.37(br s, 1H); 7.93(br s, 1H)。

[0783] 实施例39:(2R)-2-(((2S,5R)-2-氨甲酰基-3-环丙基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2-氟乙酸酯乙



[0785] 实施例40:(2S)-2-(((2S,5R)-2-氨甲酰基-3-环丙基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2-氟乙酸乙酯



[0787] 在室温下向(2S,5R)-6-(烯丙氧基)-3-环丙基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺(中间体66,0.2972g,1.13mmol)在甲醇(6mL)中的溶液添加1,3-二甲基巴比妥酸(0.352g,2.26mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(0.130g,0.11mmol)。将反应在室温下搅拌2小时,然后浓缩,得到橙色薄膜。将该橙色薄膜溶解在DMF(6mL)中。添加碳酸钾(0.468g,3.39mmol)和溴氟乙酸乙酯(0.534mL,4.52mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,然后用乙酸乙酯稀释,并通过0.45 μ m过滤器过滤以除去固体碳酸钾。将滤液用1:1盐水:水洗涤两次。有机物经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。硅胶色谱(0%-65%乙酸乙酯/己烷)得到非对映异构体的1:1混合物,303.7mg,82%。非对映异构体的分离在反相HPLC上进行(Atlantis T3,19mm x150mm,5 μ m,20%-40%乙腈的水溶液,20mL/min,15min)。冻干后得到

这两种非对映异构体,为白色固体。

[0788] 实施例39: (第一洗脱非对映异构体): 107mg, 29%

[0789] MS: 328ES+ ($C_{14}H_{18}FN_3O_5$)

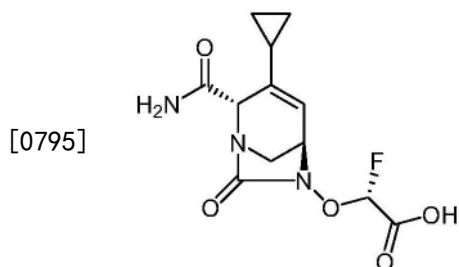
[0790] ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 0.39 (m, 2H); 0.61 (m, 2H); 1.21 (m, 4H); 3.01 (m, 1H); 3.89 (m, 1H); 4.02 (m, 1H); 4.19 (m, 2H); 4.29 (s, 1H); 5.88 (m, 1H); 6.22 (m, 1H); 7.36 (br s, 1H); 7.91 (br s, 1H)。

[0791] 实施例40: (第二洗脱非对映异构体): 110.9mg, 30%。

[0792] MS: 328ES+ ($C_{14}H_{18}FN_3O_5$)

[0793] ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 0.40 (m, 2H); 0.61 (m, 2H); 1.26 (m, 4H); 3.04 (m, 1H); 3.90 (m, 1H); 3.94 (m, 1H); 4.26 (m, 3H); 5.90 (m, 1H); 6.24 (m, 1H); 7.36 (br s, 1H); 7.92 (br s, 1H)。

[0794] 实施例41: (2R)-2-(((2S,5R)-2-氨甲酰基-3-环丙基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2-氟乙酸锂盐



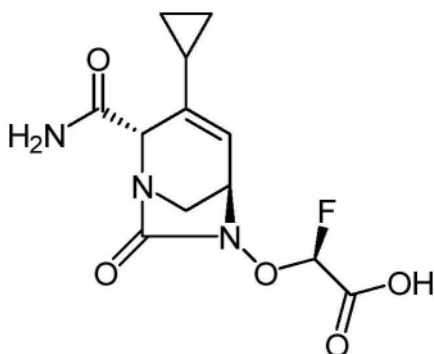
[0796] 在0℃下向(2R)-2-(((2S,5R)-2-氨甲酰基-3-环丙基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2-氟乙酸乙酯(实施例39, 96.6mg, 0.30mmol)在THF (3mL)和水(1mL)中的溶液添加氢氧化锂(1M) (0.310mL, 0.31mmol)。将反应混合物保持在冰浴中并搅拌15分钟。再添加0.2当量的氢氧化锂。15分钟后,用0.5N HCl将反应混合物调节至pH=7。将混合物冷冻并冻干,得到浅黄色固体, 90.4mg。反相HPLC (YMC Carotenoid 30, 19mm x 150mm, 5 μ m与Synergi Polar RP, 21.2mm x 100mm, 4 μ m联用, 0%-25%乙腈的水溶液, 20mL/min, 5min) 获得标题化合物, 为白色固体, 45.9mg, 52%。

[0797] MS: 300ES+ ($C_{12}H_{14}FN_3O_5$)

[0798] ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 0.38 (m, 2H); 0.59 (m, 2H); 1.20 (m, 1H); 3.02 (m, 1H); 3.83 (m, 1H); 4.00 (m, 1H); 4.25 (m, 1H); 5.24 (m, 1H); 5.89 (m, 1H); 7.30 (br s, 1H); 7.88 (br s, 1H)。

[0799] 实施例42: (2R)-2-(((2S,5R)-2-氨甲酰基-3-环丙基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2-氟乙酸锂盐

[0800]



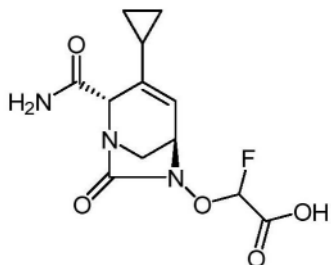
[0801] 在0℃下向(2S)-2-(((2S,5R)-2-氨甲酰基-3-环丙基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2-氟乙酸(实施例40,96.6mg,0.30mmol)在THF(3mL)和水(1)中的溶液添加氢氧化锂(1M)(0.310mL,0.31mmol)。将反应混合物保持在冰浴中并搅拌15分钟。再添加0.2当量的氢氧化锂。15分钟后,用0.5N HCl将反应混合物调节至pH=7。将混合物冷冻并冻干,得到浅黄色固体,90.4mg。反相HPLC(YMC Carotenoid 30,19mm x 150mm,5μm与Synergi Polar RP,21.2mm x 100mm,4μm联用,0%-25%乙腈的水溶液,20mL/min,5min)获得标题化合物,为白色固体,41.2mg,45%。

[0802] MS:300ES+(C₁₂H₁₄FN₃O₅)

[0803] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ:0.39(m,2H);0.59(m,2H);1.20(m,1H);3.02(m,1H);3.82(m,1H);3.98(m,1H);4.24(m,1H);5.24(m,1H);5.90(m,1H);7.31(br s,1H);7.90(br s,1H)。

[0804] 实施例43:2-(((2S,5R)-2-氨甲酰基-3-环丙基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2-氟乙酸锂盐

[0805]

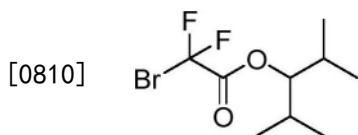


[0806] 将(2R)-2-(((2S,5R)-2-氨甲酰基-3-环丙基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2-氟乙酸(实施例41,8mg,0.03mmol)和(2S)-2-(((2S,5R)-2-氨甲酰基-3-环丙基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2-氟乙酸(实施例42,8mg,0.03mmol)在琥珀色小瓶中合并。添加水(1.5mL)。将混合物冷冻并冻干,获得白色固体,16mg。

[0807] MS:300ES+(C₁₂H₁₄FN₃O₅)

[0808] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ:0.39(m,2H);0.58(m,2H);1.19(m,1H);3.00(m,1H);3.81(m,1H);3.98(m,1H);4.24(m,1H);5.19(m,1H);5.89(m,1H);7.29(br s,1H);7.88(br s,1H)。

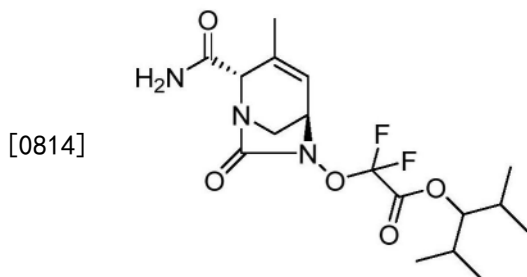
[0809] 中间体67:2-溴-2,2-二氟-乙酸(1-异丙基-2-甲基-丙基)酯



[0811] 在0℃下向2,4-二甲基戊-3-醇(0.72mL,5.17mmol)和N,N-二异丙基乙胺(1.81mL,10.34mmol)在DCM(20mL)中的溶液滴加2-溴-2,2-二氟乙酰氯(0.49mL,5.17mmol)。将反应混合物在35℃下搅拌过夜。用10mL的1N盐酸淬灭反应。使层分离。将有机物用水洗涤两次,用盐水洗涤一次,然后经硫酸镁干燥,过滤并浓缩,获得标题化合物,为深橙色油状物,1.95g,定量。粗产物用于下一步。

[0812] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 -d) δ : 0.95 (m, 12H); 2.06 (m, 2H); 4.74 (m, 1H)。

[0813] 实施例44: 2-[[(2S, 5R) -2-氨基酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]-2,2-二氟乙酸(1-异丙基-2-甲基-丙基)酯

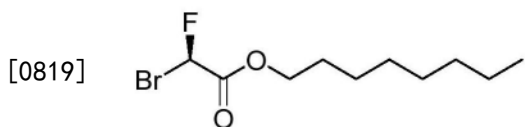


[0815] 在室温下向(2S, 5R) -6-羟基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺(中间体193, 150mg, 0.76mmol)在DMF(5mL)中的溶液添加碳酸钾(210.27mg, 1.52mmol)和2-溴-2,2-二氟乙酸(1-异丙基-2-甲基-丙基)酯(中间体67, 623.28mg, 2.28mmol)。将反应混合物在室温下搅拌4小时。再添加两当量的2-溴-2,2-二氟-乙酸(1-异丙基-2-甲基-丙基)酯,并将反应混合物在室温下搅拌过夜。用乙酸乙酯稀释反应混合物并过滤除去碳酸钾。将滤液用1:1盐水:水洗涤三次。有机物经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。硅胶色谱(0%-15%丙酮/二氯甲烷)获得标题化合物,冻干后为浅橙色粘性薄膜,44.6mg,13%。

[0816] MS: 390ES+ ($\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{FN}_3\text{O}_5$)

[0817] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.86 (m, 12H); 1.64 (s, 3H); 1.99 (m, 2H); 3.15 (m, 1H); 3.85 (m, 1H); 4.07 (m, 1H); 4.28 (s, 1H); 4.69 (m, 1H); 6.03 (m, 1H); 7.42 (s, 1H); 7.85 (s, 1H)。

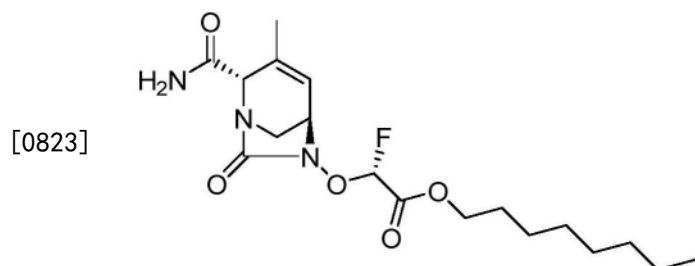
[0818] 中间体68: (2R) -2-溴-2-氟-乙酸辛酯



[0820] 在室温下向(2R) -2-溴-2-氟-乙酸;(1S) -1-苯基乙胺(中间体168, 642.8mg, 2.31mmol)和1-辛醇(554mg, 5.78mmol)在DCM(9mL)中的悬液滴加三甲基氯硅烷(1.19mL, 9.39mmol)。悬液变成溶液并在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水洗涤三次。有机物经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。硅胶色谱(0%-10%乙酸乙酯/己烷)获得标题化合物,为无色液体,554.9mg,89%。

[0821] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 -d) δ : 0.84 (m, 3H); 1.24 (m, 10H); 1.61 (m, 2H); 4.22 (m, 2H); 7.25 (d, 1H)。

[0822] 实施例45: (2R)-2-[[(2S,5R)-2-氨基甲酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]-2-氟-乙酸辛酯

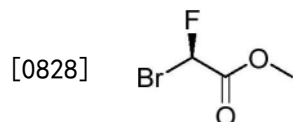


[0824] 向(2S,5R)-6-羟基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺(中间体193,150mg,0.76mmol)在1,4-二恶烷(4mL)和DMF(0.5mL)中的溶液添加(2R)-2-溴-2-氟-乙酸辛酯(中间体68,0.09mL,2.06mmol)。将反应混合物冷却至0℃并滴加DBU(0.11mL,0.76mmol)。将反应混合物搅拌10分钟,然后用乙酸乙酯稀释,并用1:1盐水:水洗涤三次。将有机物经硫酸镁干燥,过滤并浓缩,获得橙色油状物。硅胶色谱(0%-60%乙酸乙酯/己烷)获得标题化合物,为白色固体,247.9mg,84%。

[0825] MS: 386ES+ (C₁₈H₂₈FN₃O₅)

[0826] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.86 (m, 3H); 1.25 (m, 10H); 1.59 (m, 5H); 3.04 (m, 1H); 3.78 (m, 1H); 4.04 (m, 1H); 4.16 (m, 3H); 6.00 (m, 1H); 6.24 (d, 1H); 7.37 (s, 1H); 7.81 (s, 1H)。

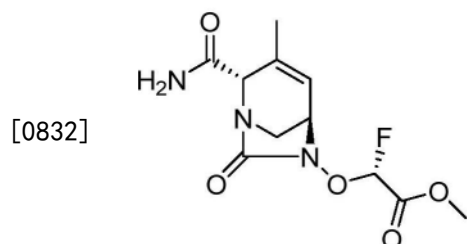
[0827] 中间体69: (2R)-2-溴-2-氟-乙酸辛酯



[0829] 根据中间体68的程序,由(2R)-2-溴-2-氟-乙酸;(1S)-1-苯基乙胺(中间体168,526.2mg,1.89mmol)和甲醇(260mg,5.68mmol)制备标题化合物,获得白色油性/固体,260mg,80%。

[0830] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃-d) δ: 3.84 (s, 3H); 6.52 (d, 1H)。

[0831] 实施例46: (2R)-2-[[(2S,5R)-2-氨基甲酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]-2-氟乙酸甲酯



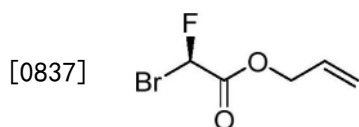
[0833] 根据实施例45的程序,由(2S,5R)-6-羟基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺(中间体193,120mg,0.61mmol)和(2R)-2-溴-2-氟乙酸甲酯(中间体69,0.09mL,1.52mmol)制备标题化合物,获得白色泡沫,81.2mg,46%。

[0834] MS: 288ES+ (C₁₁H₁₄FN₃O₅)

[0835] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.63 (s, 3H); 3.07 (m, 1H); 3.75 (m, 1H); 3.78 (s, 3H);

4.05 (m, 1H) ; 4.19 (s, 1H) ; 6.02 (m, 1H) ; 6.24 (m, 1H) ; 7.37 (s, 1H) ; 7.81 (s, 1H) 。

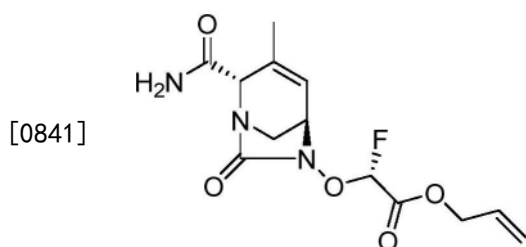
[0836] 中间体70: (2R)-2-溴-2-氟-乙酸烯丙酯



[0838] 根据中间体68的程序,由(2R)-2-溴-2-氟-乙酸;(1S)-1-苯基乙胺(中间体168, 510mg, 1.83mmol)和烯丙醇(0.37mL, 5.5mmol)制备标题化合物,获得无色液体,100mg, 28%。

[0839] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 -d) δ : 4.71 (m, 2H) ; 5.31 (m, 2H) ; 5.86 (m, 1H) ; 6.55 (d, 1H) 。

[0840] 实施例47: (2R)-2-[[(2S, 5R)-2-氨甲酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]-2-氟-乙酸烯丙酯

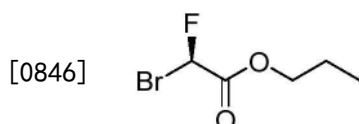


[0842] 根据实施例45的程序,由(2S, 5R)-6-羟基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺(中间体193, 50mg, 0.25mmol)和(2R)-2-溴-2-氟-乙酸烯丙酯(中间体70, 100mg, 0.51mmol)制备标题化合物,获得白色泡沫,61.3mg, 77%。

[0843] MS: 314ES+ ($\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_5$)

[0844] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.63 (s, 3H) ; 3.55 (m, 1H) ; 3.76 (m, 1H) ; 4.05 (m, 1H) ; 4.19 (s, 1H) ; 4.70 (m, 2H) ; 5.36 (m, 2H) ; 5.90 (m, 1H) ; 6.01 (m, 1H) ; 6.28 (d, 1H) ; 7.37 (s, 1H) ; 7.82 (s, 1H) 。

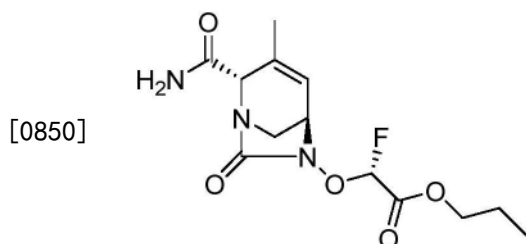
[0845] 中间体71: (2R)-2-溴-2-氟-乙酸丙酯



[0847] 根据中间体68的程序,由(2R)-2-溴-2-氟-乙酸;(1S)-1-苯基乙胺(中间体168, 444.9mg, 1.6mmol)和1-丙醇(0.3mL, 4mmol)制备标题化合物,获得无色液体,318mg, 100%。

[0848] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 -d) δ : 0.92 (t, 3H) ; 1.67 (m, 2H) ; 4.19 (m, 2H) ; 6.51 (d, 1H) 。

[0849] 实施例48: (2R)-2-[[(2S, 5R)-2-氨甲酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]-2-氟乙酸丙酯



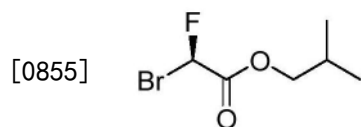
[0851] 根据实施例45的程序,由(2S, 5R)-6-羟基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环

[3.2.1] 辛-3-烯-2-甲酰胺(中间体193,150mg,0.76mmol)和(2R)-2-溴-2-氟-乙酸丙酯(中间体71,302.78mg,1.52mmol)制备标题化合物,获得白色粘性泡沫,156mg,65%。

[0852] MS:316ES+ ($C_{13}H_{18}FN_3O_5$)

[0853] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ :0.89(t,3H);1.61(m,5H);3.05(m,1H);3.76(m,1H);4.04(m,1H);4.13(m,2H);4.19(m,1H);6.01(m,1H);6.25(d,1H);7.37(s,1H);7.82(s,1H)。

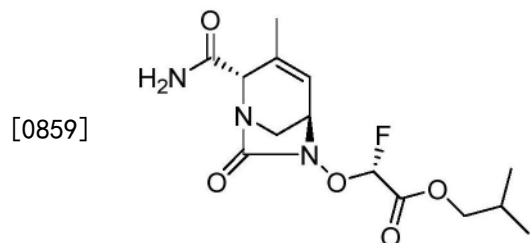
[0854] 中间体72: (2R)-2-溴-2-氟-乙酸异丁酯



[0856] 根据中间体68的程序,由(2R)-2-溴-2-氟-乙酸;(1S)-1-苯基乙胺(中间体168,487.5mg,1.75mmol)和2-甲基-1-丙醇(0.4mL,4.38mmol)制备标题化合物,获得无色液体,373mg,100%。

[0857] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$ -d) δ :0.91(d,6H);1.97(m,1H);4.00(m,2H);6.51(d,1H)。

[0858] 实施例49: (2R)-2-[[(2S,5R)-2-氨基酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]-2-氟-乙酸异丁酯

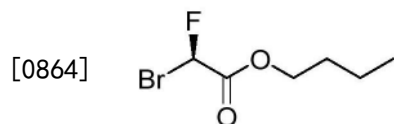


[0860] 根据实施例45的程序,由(2S,5R)-6-羟基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺(中间体193,150mg,0.76mmol)和(2R)-2-溴-2-氟-乙酸异丁酯(中间体72,372.73mg,1.75mmol)制备标题化合物,获得粘性白色泡沫,161mg,64%。

[0861] MS:330ES+ ($C_{14}H_{20}FN_3O_5$)

[0862] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ :0.90(d,6H);1.63(s,3H);1.90(m,1H);3.05(m,1H);3.76(m,1H);3.97(m,2H);4.04(m,1H);4.20(s,1H);6.00(m,1H);6.27(d,1H);7.37(s,1H);7.82(s,1H)。

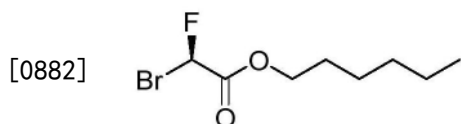
[0863] 中间体73: (2R)-2-溴-2-氟-乙酸丁酯



[0865] 根据中间体68的程序。由(2R)-2-溴-2-氟-乙酸;(1S)-1-苯基乙胺(中间体168,400mg,1.44mmol)和1-丁醇(0.33mL,3.6mmol)制备标题化合物,获得无色液体,322mg,定量。

[0866] ^1H NMR (300MHz, $CDCl_3$ -d) δ :0.88(t,3H);1.33(m,2H);1.65(m,2H);4.23(m,2H);6.50(d,1H)。

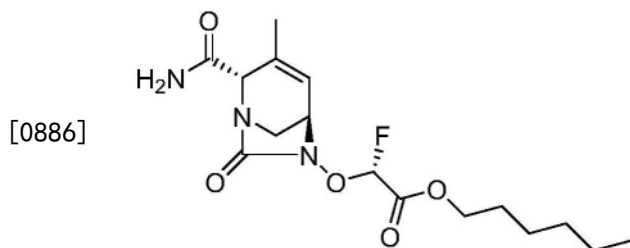
[0867] 实施例50: (2R)-2-[[(2S,5R)-2-氨基酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]-2-氟-酸丁酯



[0883] 根据中间体68的程序,由(2R)-2-溴-2-氟-乙酸;(1S)-1-苯基乙胺(中间体168, 400mg, 1.44mmol)和己醇(0.45mL, 3.6mmol)制备标题化合物,获得无色液体,313mg, 90%。

[0884] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ : 0.86 (m, 3H); 1.22 (m, 6H); 1.59 (m, 2H); 4.17 (m, 2H); 6.45 (d, 1H)。

[0885] 实施例52: (2R)-2-[[(2S, 5R)-2-氨基酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]-2-氟乙酸己酯

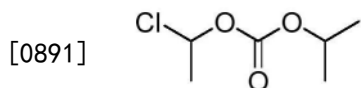


[0887] 根据实施例45的程序,由(2S, 5R)-6-羟基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺(中间体193, 150mg, 0.76mmol)和(2R)-2-溴-2-氟-乙酸己酯(中间体75, 313.62mg, 1.3mmol)制备标题化合物,获得粘性白色泡沫, 224mg, 82%。

[0888] MS : 358ES+ ($\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_5$)

[0889] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.87 (m, 3H); 1.30 (m, 6H); 1.57 (m, 2H); 1.62 (s, 3H); 3.04 (m, 1H); 3.77 (m, 1H); 4.04 (m, 1H); 4.19 (m, 2H); 4.20 (s, 1H); 6.00 (m, 1H); 6.24 (d, 1H); 7.37 (s, 1H); 7.82 (s, 1H)。

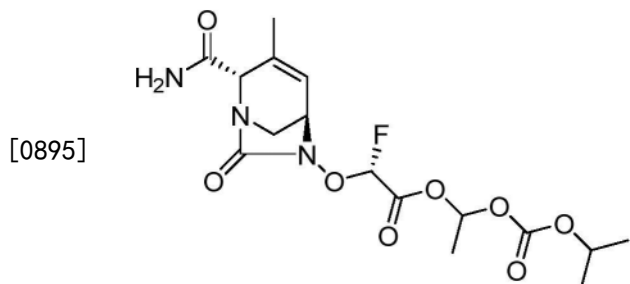
[0890] 中间体76: 碳酸1-氯乙基异丙酯



[0892] 在-78℃下向2-丙醇(0.64mL, 8.39mmol)和吡啶(0.79mL, 9.79mmol)的溶液滴加氯甲酸1-氯乙酯(0.76mL, 6.99mmol)。让反应混合物缓慢温热至室温并搅拌过夜。反应混合物变成固体白色团块并在二氯甲烷中超声处理。将所生成的悬液浓缩并将白色固体溶解在乙酸乙酯中,用水和盐水洗涤。有机物经硫酸镁干燥,过滤并浓缩,获得标题化合物,为无色液体, 1.29g, 99%。

[0893] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ : 1.35 (m, 6H); 1.84 (d, 3H); 4.96 (m, 1H); 4.44 (m, 1H)。

[0894] 实施例53: (2R)-2-[[(2S, 5R)-2-氨基酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]-2-氟乙酸1-异丙氧基羰氧基乙酯

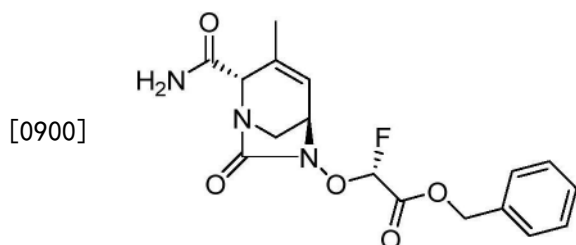


[0896] 在室温下向 (2R) -2-[[(2S,5R) -2-氨基酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]-2-氟乙酸 (实施例4, 194.46mg, 0.71mmol)、N,N-二异丙基乙胺 (0.12mL, 0.71mmol) 和基酸1-氯乙基异丙酯 (中间体76, 237.15mg, 1.42mmol) 在DMF (5mL) 中的溶液添加四丁基氯化铵 (162.22mg, 0.71mmol)。将反应混合物在40℃下加热~4小时, 然后用乙酸乙酯稀释, 并用1:1盐水:水洗涤两次。将有机物经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩, 获得橙色油状物。硅胶色谱 (0%-50% 乙酸乙酯/己烷) 获得标题化合物, 为非对映异构体的1:1混合物, 白色泡沫, 33.2mg, 11%。

[0897] MS: 404ES+ ($C_{16}H_{22}FN_3O_8$)

[0898] ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 1.23 (m, 6H); 1.46 (m, 3H); 1.62 (m, 3H); 3.05 (m, 1H); 3.79 (m, 1H); 4.00 (m, 1H); 4.19 (s, 1H); 4.80 (m, 1H); 6.00 (m, 1H); 6.33 (dd, 1H); 7.37 (s, 1H); 7.80 (d, 1H)。

[0899] 实施例54: (2R) -2-(((2S,5R) -2-氨基酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2-氟乙酸苄酯

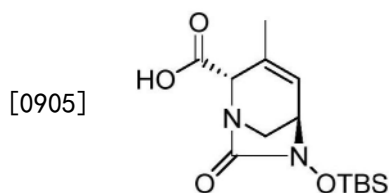


[0901] 将DBU (8.83mL, 58.57mmol) 在DMF (30mL) 中的溶液在-40℃和氮气下用30分钟时间滴加到 (2S,5R) -6-羟基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺 (中间体193, 10.5g, 53.25mmol) 和 (R) -2-溴-2-氟乙酸苄酯 (中间体171, 14.47g, 58.57mmol) 在DMF (100mL) 中的溶液中。所生成的溶液在-40℃下搅拌30分钟, 然后用水 (15mL) 淬灭。反应混合物用乙酸乙酯 (3x20mL) 提取。合并的有机物用盐水 (3x20mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。硅胶色谱 (0%至40% 乙酸乙酯/石油醚) 获得标题化合物, 为白色固体, 8.8g, 45%。

[0902] MS: 364ES+ ($C_{17}H_{18}FN_3O_5$)

[0903] ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 1.62 (s, 3H); 2.92 (d, 1H); 3.75 (d, 1H); 3.99 (m, 1H); 4.02 (s, 1H); 5.25 (s, 2H); 5.76 (s, 1H); 6.33 (d, 1H); 7.38 (m, 5H); 7.39 (s, 1H); 7.85 (s, 1H)。

[0904] 中间体77: (2S,5R) -6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-羧酸

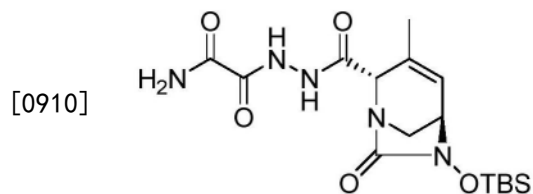


[0906] 向在20mL微波小瓶内的 (2S,5R) -6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-羧酸甲酯 (中间体185, 538.5mg, 1.65mmol) 在DCE (3mL) 中的溶液添加三甲基氢氧化锡 (477.17mg, 2.64mmol)。反应在微波中80℃下运行2小时。除去溶剂, 将所生成的残余物溶解乙酸乙酯中, 用0.01N硫酸氢钾洗涤三次, 用盐水洗涤一次。有机物经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 获得橙色泡沫, 649mg, 100%。

[0907] MS: 313ES+ ($C_{14}H_{24}N_2O_4Si$)

[0908] ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 0.00 (s, 6H); 0.78 (s, 9H); 1.50 (s, 3H); 2.92 (m, 1H); 3.47 (m, 1H); 3.53 (m, 1H); 3.77 (m, 1H); 5.85 (m, 1H)。

[0909] 中间体78: 2-[2-[(2S, 5R)-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-3-甲基-7-氧代-1, 6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-羰基]胍基]-2-氧代-乙酰胺

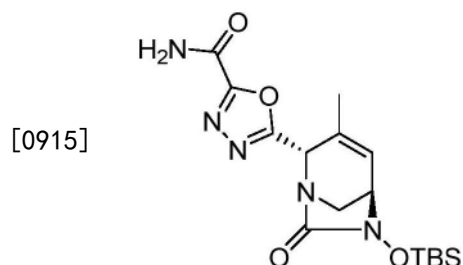


[0911] 在0℃下向(2S, 5R)-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-3-甲基-7-氧代-1, 6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-羧酸(中间体77, 397.5mg, 1.02mmol)在DMF(6mL)中的溶液添加草氨酰胍(209.83mg, 2.04mmol)、HATU(387mg, 1.02mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.57mL, 3.26mmol)。将反应混合物搅拌1小时, 然后用乙酸乙酯稀释, 用饱和碳酸氢钠洗涤一次。溶液含有一些产物, 用乙酸乙酯提取一次。将合并的有机物经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩, 获得黄色油状物。硅胶色谱(0%-5%甲醇)获得标题化合物, 为浅黄色固体, 142mg, 35%。

[0912] MS: 398ES+ ($C_{16}H_{27}N_5O_5Si$)

[0913] ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 0.00 (s, 6H); 0.78 (s, 9H); 1.53 (s, 3H); 2.95 (m, 1H); 3.60 (m, 1H); 3.67 (m, 1H); 4.04 (s, 1H); 5.98 (m, 1H); 7.75 (s, 1H); 8.07 (s, 1H); 10.30 (s, 1H); 10.48 (s, 1H)。

[0914] 中间体79: 5-[(2S, 5R)-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-3-甲基-7-氧代-1, 6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-基]-1, 3, 4-恶二唑-2-甲酰胺



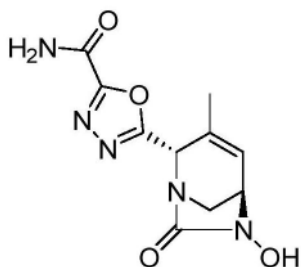
[0916] 在室温下向2-[2-[(2S, 5R)-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-3-甲基-7-氧代-1, 6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-羰基]胍基]-2-氧代-乙酰胺(中间体78, 142mg, 0.36mmol)在DCM(6mL)中的溶液添加4-硝基苯磺酰氯(79.17mg, 0.36mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.19mL, 1.07mmol)。反应混合物变成黄色并搅拌30分钟, 然后用二氯甲烷稀释并用盐水洗涤。将有机物经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩, 获得橙色油状物。硅胶色谱(0%-5%甲醇/二氯甲烷)获得标题化合物, 为橙色泡沫, 93.8mg, 69%。

[0917] MS: 380ES+ ($C_{16}H_{25}N_5O_4Si$)

[0918] ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 0.00 (s, 6H); 0.77 (s, 9H); 1.53 (s, 3H); 3.02 (m, 2H); 3.70 (m, 1H); 5.01 (s, 1H); 6.14 (m, 1H); 8.13 (s, 1H); 8.53 (s, 1H)。

[0919] 中间体80: 5-[(2S, 5R)-6-羟基-3-甲基-7-氧代-1, 6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-基]-1, 3, 4-恶二唑-2-甲酰胺

[0920]



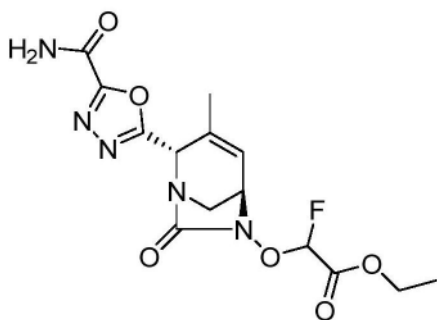
[0921] 向5-[(2S,5R)-6-[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-基]-1,3,4-恶二唑-2-甲酰胺(中间体79,267.6mg,0.71mmol)在乙酸乙酯(6mL)中的溶液添加HF-吡啶(0.04mL,1.41mmol)。将反应混合物搅拌2.5小时,然后再添加2当量的HF-吡啶并将反应再搅拌1小时。浓缩反应混合物,获得标题化合物,为棕褐色固体,245mg,99%。

[0922] MS: 266ES+ ($C_{10}H_{11}N_5O_4$)

[0923] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.52 (s, 3H); 3.01 (m, 2H); 3.66 (m, 1H); 4.95 (s, 1H); 6.18 (m, 1H); 8.09 (s, 1H); 8.45 (m, 1H)。

[0924] 中间体81: 乙基(2S)-2-[[(2S,5R)-2-(5-氨甲酰基-1,3,4-恶二唑-2-基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]-2-氟乙酸酯

[0925]



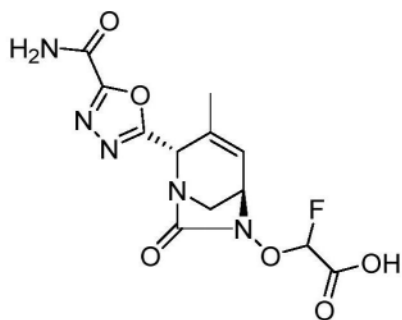
[0926] 向5-[(2S,5R)-6-羟基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-基]-1,3,4-恶二唑-2-甲酰胺(中间体80,176.8mg,0.67mmol)在DMF(5mL)中的溶液添加(2S)-2-溴-2-氟乙酸乙酯(0.16mL,1.33mmol)和碳酸钾(276.39mg,2mmol)。将反应混合物搅拌2小时,然后用乙酸乙酯稀释,过滤并用1:1盐水:水洗涤三次。将有机物经硫酸镁干燥,过滤并浓缩,获得黄色油状物。硅胶色谱(0%-70%乙酸乙酯/己烷)获得标题化合物,为浅黄色薄膜,66.8mg,27%。该化合物是非对映异构体的7:3混合物。

[0927] MS: 370ES+ ($C_{14}H_{16}FN_5O_6$)

[0928] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.25 (m, 3H); 1.72 (s, 3H); 3.20 (m, 2H); 4.19 (m, 1H); 5.30 (m, 1H); 6.25 (m, 1H); 6.26 (m, 1H); 8.26 (s, 1H); 8.65 (s, 1H)。

[0929] 实施例55: 2-[[(2S,5R)-2-(5-氨甲酰基-1,3,4-恶二唑-2-基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]-2-氟-乙酸锂盐

[0930]



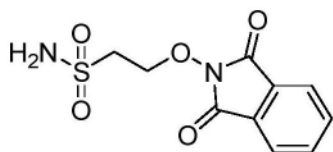
[0931] 在0℃下向(2S)-2-[[[(2S,5R)-2-(5-氨甲酰基-1,3,4-恶二唑-2-基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]-2-氟乙酸乙酯(中间体81,66.8mg,0.18mmol)在THF(1mL)和水(0.5mL)中的溶液添加氢氧化锂(0.18mL,0.18mmol)。将反应混合物搅拌10分钟。再添加0.5当量的氢氧化锂。10分钟后,用另外0.5当量的氢氧化合物处理反应混合物。将反应混合物搅拌20分钟,用0.5N HCl中和,冷冻并冻干,获得黄色固体。反相ISC0(50g RediSep Gold C18,100%水,4min;然后0%-50%乙腈/水)获得标题化合物,为灰白色固体,26mg,36%。该化合物是非对映异构体的7:3混合物。

[0932] MS: 342ES+ (C₁₂H₁₂FN₅O₆)

[0933] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.70 (s, 3H); 3.20 (m, 2H); 4.15 (m, 1H); 5.20 (s, 1H); 5.28 (m, 1H); 6.27 (m, 1H); 8.25 (s, 1H); 8.65 (s, 1H)。

[0934] 中间体82: 2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氧基乙磺酰胺

[0935]



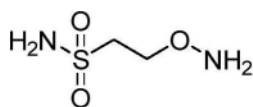
[0936] 在0℃下向2-羟基乙磺酰胺(Enamine,1.92mL,7.19mmol)、N-羟基邻苯二甲酰亚胺(1.41g,8.63mmol)和三苯基膦(2.26g,8.63mmol)的悬液滴加二异丙基偶氮二羧酸酯(1.7mL,8.63mmol)。反应混合物变成深橙色,然后转为淡黄色。搅拌~3小时后,将反应混合物浓缩,获得粘性的浅黄色油状物,将其用乙酸乙酯/己烷研磨。通过过滤收集白色固体,其是标题化合物,1.8g,70%。

[0937] MS: 271ES+ (C₁₀H₁₀N₂O₅S)

[0938] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 3.52 (m, 2H); 4.50 (m, 2H); 6.96 (s, 2H); 7.87 (s, 4H)。

[0939] 中间体83: 2-氨基氧基乙磺酰胺

[0940]

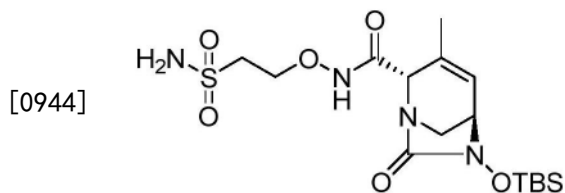


[0941] 在室温下向2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氧基乙磺酰胺(中间体82,740mg,2.05mmol)在DCM(20mL)中的溶液添加甲基胍(0.11mL,2.05mmol)。立即形成沉淀物。将该悬液在室温下搅拌~2小时,然后浓缩。将固体用DCM研磨并通过过滤收集。将该固体用甲醇研磨,过滤出所生成的白色固体。固体的NMR表明是副产物。浓缩滤液,获得标题化合物,为灰白色固体,228.2mg,58%。NMR表明是73%目标产物。

[0942] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ: 3.27 (m, 2H); 3.85 (m, 2H); 6.11 (bs, 2H); 6.79 (s, 2H)。

[0943] 中间体84: (2S,5R)-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-3-甲基-7-氧代-N-(2-氨磺

酰乙氧基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺

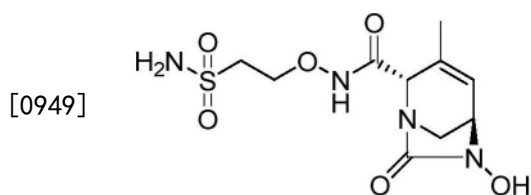


[0945] 在0℃下向(2S,5R)-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-羧酸(中间体77,465.74mg,1.19mmol)在DMF(8mL)中的溶液添加2-氨基氧基乙磺酰胺(中间体83,228.96mg,1.19mmol)、HATU(453.43mg,1.19mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.57mL,3.26mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌1小时,然后用乙酸乙酯稀释,并用1:1盐水:水洗涤两次。将有机物经硫酸镁干燥,过滤并浓缩,获得黄色油状物。硅胶色谱(0%-80%乙酸乙酯/己烷)获得标题化合物,为无色油状物,343mg,66%。

[0946] MS:435ES+(C₁₆H₃₀N₄O₆SiS)

[0947] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ:0.00(s,6H);0.78(s,9H);1.45(s,3H);2.97(m,1H);3.20(m,2H);3.57(m,2H);3.84(m,1H);4.02(m,2H);6.01(m,1H);6.80(s,2H);11.74(s,1H)。

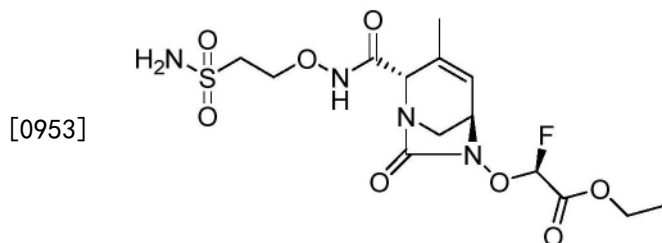
[0948] 中间体85:(2S,5R)-6-羟基-3-甲基-7-氧代-N-(2-氨磺酰乙氧基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺



[0950] 向(2S,5R)-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-3-甲基-7-氧代-N-(2-氨磺酰乙氧基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺(中间体84,343mg,0.79mmol)在乙酸乙酯(4mL)中的溶液添加HF-吡啶(0.04mL,1.58mmol)。将反应混合物搅拌30分钟。再添加2当量的HF-吡啶并将反应物再搅拌1小时。6小时后,总共7当量的HF-吡啶,反应完成。过滤反应混合物,收集灰白色固体。固体变成树胶状并粘在过滤器中。使用乙酸乙酯和少量甲醇冲洗过滤器,将固体转移到烧瓶中。真空除去溶剂,获得标题化合物,为灰白色固体,337mg,100%。

[0951] MS:321ES+(C₁₀H₁₆N₄O₅S)

[0952] 中间体86:(2S)-2-氟-2-[[[(2S,5R)-3-甲基-7-氧代-2-(2-氨磺酰乙氧基)氨基甲酰基]-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸乙酯



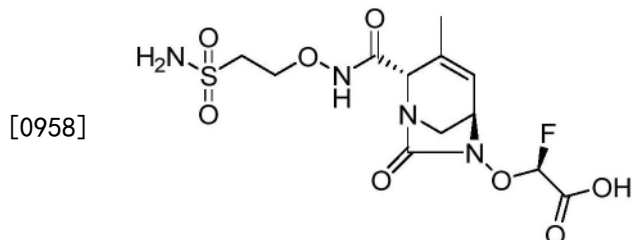
[0954] 根据实施例45的程序,由(2S,5R)-6-羟基-3-甲基-7-氧代-N-(2-氨磺酰乙氧基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺(中间体85,279.32mg,0.65mmol)和(2S)-2-溴-2-氟乙酸乙酯(中间体174,0.08mL,0.65mmol)制备标题化合物,获得浅黄色油状物,

26.7mg, 10%。

[0955] MS: 425ES+ ($C_{14}H_{21}FN_4O_8S$)

[0956] ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 1.25 (m, 3H); 1.60 (m, 3H); 3.15 (m, 1H); 3.36 (m, 1H); 3.78 (m, 1H); 4.02 (m, 3H); 4.07 (m, 2H); 4.28 (m, 2H); 6.13 (m, 1H); 6.16 (d, 1H); 6.95 (s, 2H); 11.91 (s, 1H)。

[0957] 实施例56: (2S)-2-氟-2-[[(2S,5R)-3-甲基-7-氧代-2-(2-氨磺酰乙氧基-氨甲酰基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸锂盐

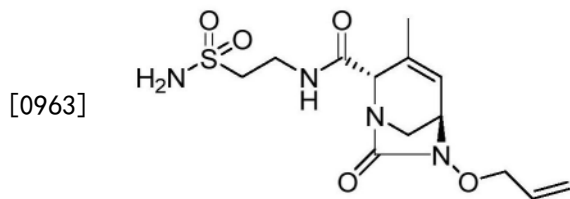


[0959] 在0℃下向 (2S)-2-氟-2-[[(2S,5R)-3-甲基-7-氧代-2-(2-氨磺酰乙氧基-氨甲酰基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸乙酯 (中间体86, 26.7mg, 0.06mmol) 在 THF (1mL) 和水 (0.5mL) 中的溶液添加 LiOH (0.06mL, 0.06mmol)。将反应混合物搅拌15分钟, 再添加0.5当量的氢氧化锂。15分钟后, 再添加0.5当量的氢氧化锂。30分钟后, 稍微升温, 反应完成。将反应混合物用0.5N HCl中和, 冷冻并冻干, 获得黄色油状物。该化合物通过反相 ISCO (5.5g RediSep Gold C18, 100%水) 纯化。得到标题化合物, 为灰白色固体, 11.3mg, 29%。

[0960] MS: 397ES+ ($C_{12}H_{17}FN_4O_8S$)

[0961] ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 1.56 (s, 3H); 3.02 (m, 1H); 3.26 (m, 1H); 3.98 (m, 5H); 5.20 (d, 1H); 6.03 (m, 1H); 7.06 (s, 2H)。

[0962] 中间体87: (2S,5R)-6-烯丙氧基-3-甲基-7-氧代-N-(2-氨磺酰乙基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺



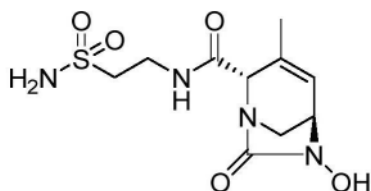
[0964] 根据中间体84的程序, 由 (2S,5R)-6-烯丙氧基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-羧酸 (中间体29, 208.5mg, 0.88mmol) 和2-氨基乙磺酰胺盐酸盐 (281.1mg, 1.75mmol) 制备标题化合物, 获得淡色油状物, 86.6, 29%。

[0965] MS: 345ES+ ($C_{13}H_{20}N_4O_5S$)

[0966] ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 1.63 (s, 3H); 3.04 (m, 1H); 3.14 (m, 2H); 3.26 (m, 1H); 3.51 (m, 2H); 3.94 (m, 1H); 4.09 (m, 1H); 4.36 (m, 2H); 5.27 (m, 2H); 5.95 (m, 1H); 6.07 (m, 1H); 6.89 (s, 2H); 8.52 (m, 1H)。

[0967] 中间体88: (2S,5R)-6-羟基-3-甲基-7-氧代-N-(2-氨磺酰乙基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺

[0968]

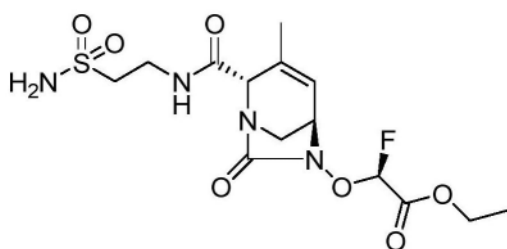


[0969] 在室温下向 (2S,5R)-6-烯丙氧基-3-甲基-7-氧代-N-(2-氨基磺酰乙基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺(中间体87,86.6mg,0.25mmol)在甲醇(3mL)中的溶液添加1,3-二甲基巴比妥酸(78.53mg,0.5mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(58.12mg,0.05mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时,然后浓缩,获得深橙色油状物,76.5mg,100%。

[0970] MS:305ES+ ($C_{10}H_{16}N_4O_5S$)

[0971] 中间体89: (2S)-2-氟-2-[[(2S,5R)-3-甲基-7-氧代-2-(2-氨基磺酰乙基氨基甲酰基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸乙酯

[0972]

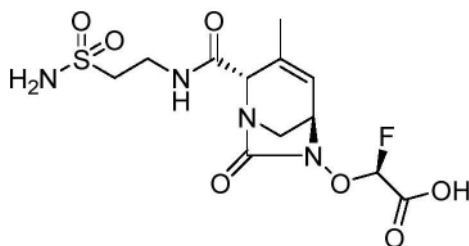


[0973] 向 (2S,5R)-6-羟基-3-甲基-7-氧代-N-(2-氨基磺酰乙基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺(中间体88,76.5mg,0.25mmol)在1,4-二恶烷(2mL)和DMF(0.25mL)中的溶液添加(2S)-2-溴-2-氟乙酸乙酯(中间体174,0.09mL,0.75mmol)。将反应混合物冷却至0℃并滴加DBU(0.04mL,0.25mmol)。追加(2S)-2-溴-2-氟乙酸乙酯(0.09mL,0.75mmol)。然后,追加DBU(0.04mL,0.25mmol)。在0℃下伴随间或升温再过15分钟后,再添加0.5当量的DBU的添加。反应混合物在室温下再搅拌15分钟。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,并用1:1盐水:水洗涤三次。将有机物经硫酸镁干燥,过滤并浓缩,获得橙色油状物。硅胶色谱(0%-25%丙酮/二氯甲烷)获得标题化合物并伴有一些三苯基氧化膦,为橙色薄膜,77.3mg,75%。

[0974] MS:409ES+ ($C_{14}H_{21}FN_4O_7S$)

[0975] 实施例57: (2S)-2-氟-2-[[(2S,5R)-3-甲基-7-氧代-2-(2-氨基磺酰乙基氨基甲酰基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸锂盐

[0976]

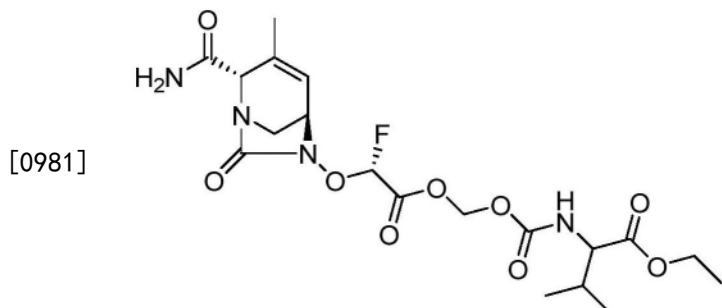


[0977] 在0℃下向 (2S)-2-氟-2-[[(2S,5R)-3-甲基-7-氧代-2-(2-氨基磺酰乙基-氨基甲酰基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸乙酯(中间体89,72.3mg,0.18mmol)在THF(2mL)和水(1mL)中的溶液添加1M氢氧化锂(0.18mL,0.18mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌10分钟。然后用0.5N盐酸中和,冷冻并冻干,获得黄色固体。反相ISCO(100%水)获得标题化合物,为淡黄色固体,14.3mg,21%。

[0978] MS: 381ES+ ($C_{12}H_{17}FN_4O_7S$)

[0979] ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 1.64 (s, 3H); 3.13 (m, 3H); 3.52 (m, 3H); 3.99 (m, 1H); 4.14 (m, 1H); 5.24 (d, 1H); 6.04 (m, 1H); 6.90 (m, 2H); 8.57 (m, 1H)。

[0980] 实施例58: 2-[[(2R)-2-[[(2S, 5R)-2-氨基甲酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]-2-氟-乙酰基]氧基甲氧基羰基氨基]-3-甲基丁酸乙酯

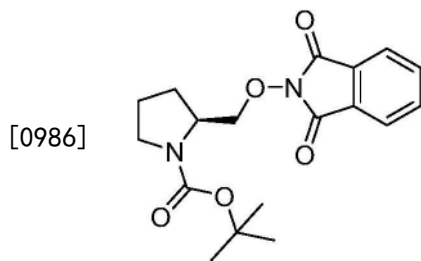


[0982] 在室温下向 (2R)-2-[[(2S, 5R)-2-氨基甲酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]-2-氟乙酸 (实施例4, 100mg, 0.37mmol)、Hunig碱 (0.06mL, 0.37mmol) 和 2-(氯甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酸乙酯 (0.05mL, 0.73mmol) 在 DMF (1.5mL) 中的溶液添加四丁基氯化铵 (83.42mg, 0.37mmol)。将反应混合物在 40℃ 下搅拌 2 小时。然后用乙酸乙酯稀释, 用盐水/水 (1:1) 洗涤两次。有机相经无水硫酸镁干燥, 过滤并浓缩, 获得橙色油状物。硅胶色谱 (0%-80% 乙酸乙酯/己烷) 获得标题化合物 (7mg, 3.63%), 为白色固体。

[0983] MS: 475ES+ ($C_{19}H_{27}FN_4O_9$)

[0984] ^1H NMR (300MHz, $DMSO-d_6$) δ : 0.90 (m, 6H); 1.21 (m, 3H); 1.61 (s, 3H); 2.15 (m, 1H); 3.78 (m, 1H); 3.95 (m, 1H); 4.01 (m, 1H); 4.15 (m, 2H); 4.22 (m, 1H); 5.80 (m, 2H); 5.95 (m, 1H); 6.30 (d, 1H); 7.40 (s, 1H); 7.80 (s, 1H); 8.10 (d, 1H)。

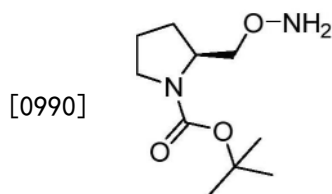
[0985] 中间体90: (2S)-2-[(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氧基甲基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯



[0987] 在 0℃ 下向二乙基偶氮二羧酸酯 (14.21mL, 12.48mmol) 在 THF (10mL) 中的溶液滴加三苯基膦 (3273.22mg, 12.48mmol) 在 THF (20mL) 中的溶液。将该悬液在 -10℃ 下搅拌。20 分钟后, 悬液变成固体, 再添加 40mL 的 THF。1 小时后, 添加 Boc-L-脯氨酸 (448.18mL, 5.94mmol) 在 THF (10mL) 中的溶液, 然后添加 N-羟基邻苯二甲酰亚胺 (969.41mg, 5.94mmol) 在 THF (10mL) 中的溶液。让反应混合物温热至室温并搅拌过夜。将其浓缩, 所生成的油状物用乙酸乙酯/己烷研磨。通过过滤除去沉淀, 将滤液集中到硅胶上。硅胶色谱 (0%-40% EtOAc/己烷) 获得标题化合物 (2.37g, 定量), 为淡黄色固体。

[0988] MS: 347ES+ ($C_{18}H_{22}N_2O_5$)

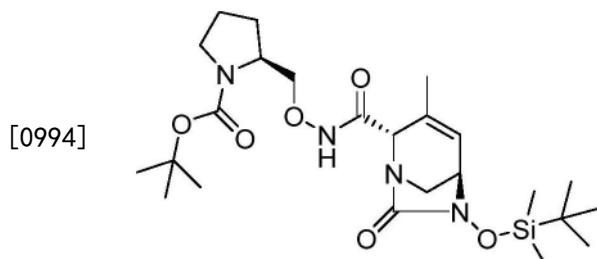
[0989] 中间体91: (2S)-2-(氨基氧甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯



[0991] 在室温下向 (2S)-2-[(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氧基甲基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (中间体90, 2.06g, 5.95mmol) 在DCM (20mL) 中的溶液添加一水合肼 (2.14mL, 17.84mmol)。立即形成白色沉淀。将该悬液在室温下搅拌1小时, 然后通过硅藻土过滤。滤液用盐水/水 (1:1) 洗涤两次, 经无水硫酸镁干燥, 过滤并浓缩, 获得标题化合物 (1.35g, 定量), 为粘性油状物。

[0992] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.50 (s, 9H); 1.85 (m, 4H); 3.32 (m, 2H); 3.63 (m, 1H); 4.25 (m, 2H)。

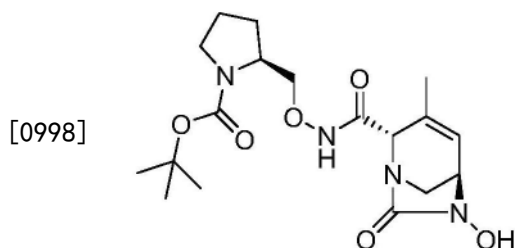
[0993] 中间体92: (2S)-2-[[[(2S,5R)-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-羰基]氨基]氧甲基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯



[0995] 根据中间体84的程序, 由 (2S,5R)-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-羧酸 (中间体77, 1.85g, 5.92mmol) 和 (2S)-2-(氨基氧甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (中间体91, 1.28g, 5.92mmol) 制备标题化合物, 获得 (585mg, 19%) 白色粘性泡沫。

[0996] MS: 511ES+ ($\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_6\text{Si}$)

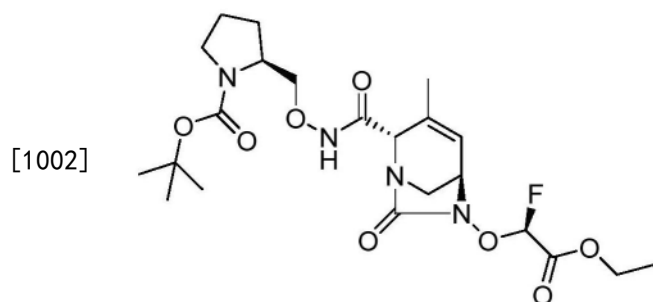
[0997] 中间体93: (2S)-2-[[[(2S,5R)-6-羟基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-羰基]氨基]氧甲基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯



[0999] 在0℃和氮气氛围下向 (2S)-2-[[[(2S,5R)-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-羰基]氨基]氧甲基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (中间体92, 401mg, 0.79mmol) 在乙酸乙酯 (20mL) 中的溶液添加HF·吡啶 (24μL, 0.94mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3小时, 然后浓缩。粗物质在DCM (100mL) 和盐水 (50mL) 之间分配。有机层经无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得到标题化合物 (309mg, 84%), 为白色粘性固体。

[1000] MS: 396ES+ ($\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_6$)

[1001] 实施例59: (2S)-2-(((2S,5R)-6-((S)-2-乙氧基-1-氟-2-氧代乙氧基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺基)氧)甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

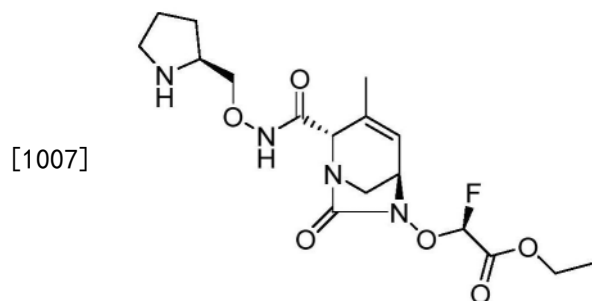


[1003] 在0℃下向(2S)-2-[[[(2S,5R)-6-羟基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-羰基]氨基]氧甲基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(中间体93,309mg,0.78mmol)和碳酸铯(304.75mg,0.94mmol)在THF(15mL)中的悬液添加(2S)-2-溴-2-氟乙酸乙酯(中间体174,0.14mL,1.17mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌8小时。添加水(50mL)和EtOAc(100mL)。将有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过快速色谱(20g硅胶,0-100% EtOAc/己烷)纯化,获得标题化合物(164mg,40%),为粘性固体。

[1004] MS: 501ES+ (C₂₂H₃₃FN₄O₈)

[1005] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.38 (m, 3H); 1.45 (s, 9H); 1.80 (s, 3H); 1.95 (m, 4H); 3.35 (m, 3H); 3.60 (m, 2H); 3.95 (m, 1H); 4.01 (m, 1H); 4.28 (m, 2H); 4.35 (m, 2H); 5.75 (d, 1H); 6.10 (s, 1H)。

[1006] 实施例60: (2S)-2-氟-2-(((2S,5R)-3-甲基-7-氧代-2-(((S)-吡咯烷-2-基)甲氧基)氨基)羰基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)乙酸乙酯TFA盐



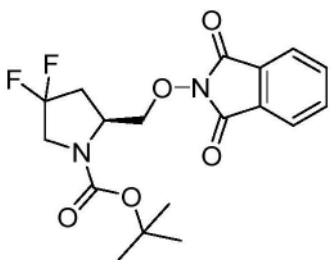
[1008] 在0℃下向(2S)-2-(((2S,5R)-6-((S)-2-乙氧基-1-氟-2-氧代乙氧基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺基)氧)甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(实施例59,76mg,0.15mmol)在DCM(10mL)中的溶液滴加TFA(0.58mL,7.59mmol)。将反应混合物在0℃搅拌2小时,然后浓缩。残余物用二乙醚研磨,获得标题化合物(53mg,83%),为TFA盐。

[1009] MS: 401ES+ (C₁₇H₂₅FN₄O₆)

[1010] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.45 (m, 3H); 1.86 (m, 4H); 2.15 (m, 3H); 3.55 (m, 4H); 4.01 (m, 2H); 4.32 (m, 5H); 5.85 (d, 1H); 6.13 (s, 1H)。

[1011] 中间体94: (S)-2-(((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氧)甲基)-4,4-二氟吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

[1012]

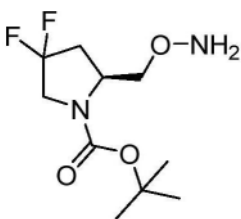


[1013] 根据中间体90的程序,由(S)-4,4-二氟-2-(羟甲基)-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(2.8g,11.8mmol)制备标题化合物,作为淡黄色粘性固体获得(4.3g,95%)。

[1014] MS: 383ES+ ($C_{18}H_{20}F_2N_2O_5$)

[1015] 中间体95: (S)-2-((氨氧基)甲基)-4,4-二氟吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

[1016]

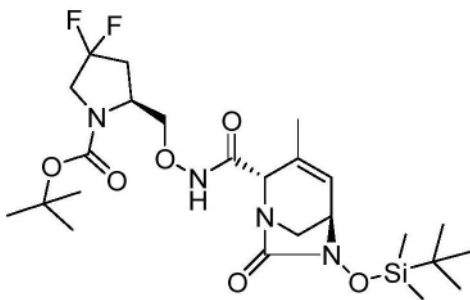


[1017] 根据中间体91的程序,由(S)-2-(((1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)氧)甲基)-4,4-二氟吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(中间体94,1.9g,4.97mmol)制备标题化合物,获得(1.25g,99%)橙色粘性油状物。

[1018] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.51 (s, 9H); 2.42 (m, 2H); 3.63 (m, 2H); 3.85 (m, 2H); 4.97 (m, 1H)。

[1019] 中间体96: (2S)-2-((((2S,5R)-6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺基)氧)甲基)-4,4-二氟吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

[1020]

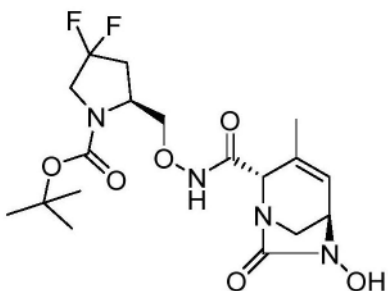


[1021] 根据中间体84的程序,由(2S,5R)-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-羧酸(中间体77,1.3g,4.16mmol)和(S)-2-((氨氧基)甲基)-4,4-二氟吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(中间体95,1.26g,4.99mmol)制备标题化合物,获得(489mg,18%)粘性白色泡沫。

[1022] MS: 547ES+ ($C_{24}H_{40}F_2N_4O_6Si$)

[1023] 中间体97: (2S)-4,4-二氟-2-((((2S,5R)-6-羟基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺基)氧)甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

[1024]

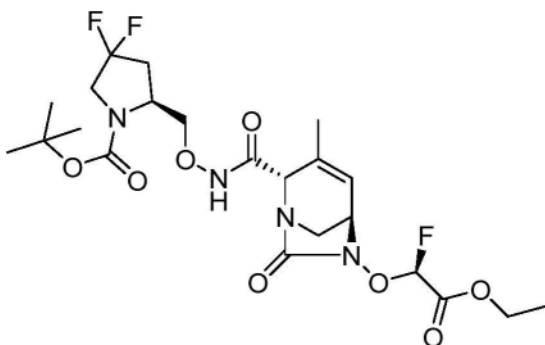


[1025] 根据中间体93的程序,由(2S)-2-(((2S,5R)-6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺基)氧)甲基)-4,4-二氟吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(中间体96,489mg,0.89mmol)制备标题化合物,作为白色粘性固体获得(330mg,72%)。

[1026] MS:433ES+ ($C_{18}H_{26}F_2N_4O_6$)

[1027] 中间体98: (2S)-2-(((2S,5R)-6-((S)-2-乙氧基-1-氟-2-氧代乙氧基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺基)氧)甲基)-4,4-二氟吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

[1028]

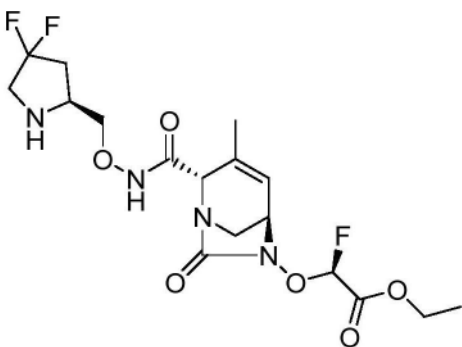


[1029] 在0℃下向(2S)-4,4-二氟-2-(((2S,5R)-6-羟基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺基)氧)甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(中间体97,300mg,0.69mmol)和碳酸铯(339mg,1.04mmol)在乙酸乙酯(15mL)中的悬液添加(2S)-2-溴-2-氟乙酸乙酯(中间体174,0.1mL,0.83mmol)。将反应在10℃搅拌1小时。添加水(50mL)和EtOAc(100mL)。分离有机层,浓缩并通过硅胶快速色谱(0-100%,EtOAc/己烷)纯化而获得标题化合物(70mg,18%),为粘性白色泡沫。

[1030] MS:537ES+ ($C_{22}H_{31}F_3N_4O_8$)

[1031] 实施例61: (2S)-2-(((2S,5R)-2-(((S)-4,4-二氟吡咯烷-2-基)甲氧基)氨甲酰基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2-氟乙酸乙酯TFA盐

[1032]

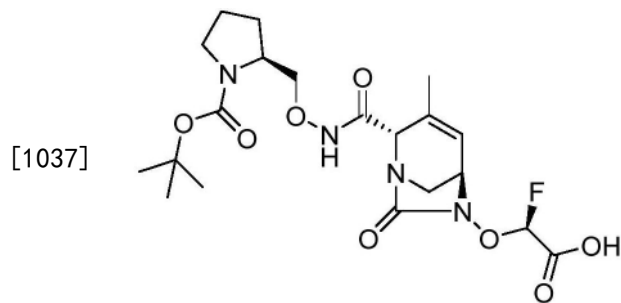


[1033] 根据实施例60的程序,由(2S)-2-(((2S,5R)-6-((S)-2-乙氧基-1-氟-2-氧代乙氧基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺基)氧)甲基)-4,4-二氟吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(中间体98,26mg,0.05mmol)制备标题化合物,作为TFA盐获得(20mg,85%)。

[1034] MS:437ES+ (C₁₇H₂₃F₃N₄O₆)

[1035] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ:1.42 (m, 3H); 1.80 (s, 3H); 2.65 (m, 2H); 3.45 (m, 2H); 3.82 (m, 2H); 4.10 (m, 1H); 4.38 (m, 6H); 5.80 (d, 1H); 6.18 (s, 1H)。

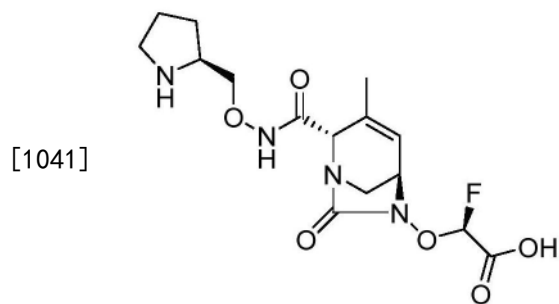
[1036] 中间体99: (2S)-2-[[(2S,5R)-2-[[(2S)-1-叔丁氧基羰基吡咯烷-2-基]甲氧基氨基甲酰基]-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]-2-氟乙酸



[1038] 在0℃下向(2S)-2-(((2S,5R)-6-((S)-2-乙氧基-1-氟-2-氧代乙氧基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺基)氧)甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(实施例59,81mg,0.16mmol)在THF(1mL)和水(0.50mL)中的溶液添加氢氧化锂(1N,0.01mL,0.40mmol)。将反应混合物搅拌30分钟。添加稀HCl溶液(0.5N)将pH调节至2。用EtOAc(20mL)提取反应混合物。有机层经无水硫酸钠干燥并浓缩,获得标题化合物(50mg,65%),为树脂状物。

[1039] MS:471ES- (C₂₀H₂₉FN₄O₈)

[1040] 实施例62: (2S)-2-氟-2-[[(2S,5R)-3-甲基-7-氧代-2-[[(2S)-吡咯烷-2-基]甲氧基氨基甲酰基]-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸TFA盐



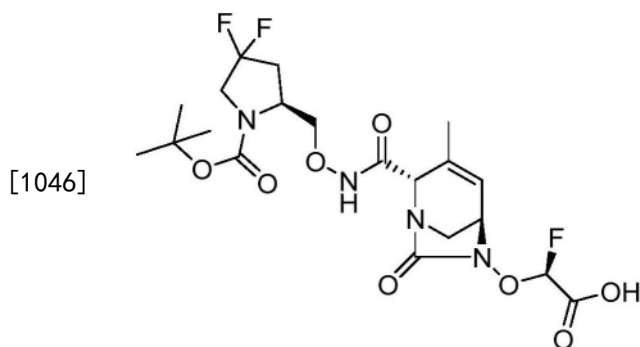
[1042] 根据实施例60的程序,由(2S)-2-[[(2S,5R)-2-[[(2S)-1-叔丁氧基羰基-吡咯烷-2-基]甲氧基氨基甲酰基]-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]-2-氟乙酸(中间体99,65mg,0.14mmol)制备标题化合物,获得(40mg,70%)TFA盐。

[1043] MS:473ES+ (C₂₀H₂₉FN₄O₈)

[1044] ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ:1.65 (s, 3H); 1.82 (m, 1H); 2.23 (m, 2H); 2.35 (m, 1H); 3.40 (m, 3H); 3.58 (m, 1H); 3.82 (m, 1H); 4.02 (m, 1H); 4.18 (m, 1H); 4.33 (m, 2H); 5.70 (d, 1H); 6.28 (s, 1H)。

[1045] 中间体100: (2S)-2-(((2S,5R)-2-(((S)-1-(叔丁氧基羰基)-4,4-二氟吡咯烷-

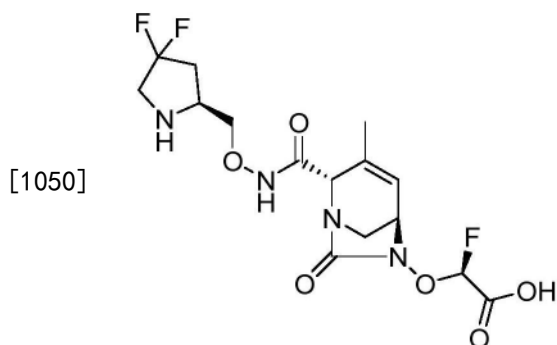
2-基)甲氧基)氨甲酰基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2-氟乙酸



[1047] 根据中间体99的程序,由(2S)-2-(((2S,5R)-6-((S)-2-乙氧基-1-氟-2-氧代乙氧基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺基)氧)甲基)-4,4-二氟吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(中间体98,37mg,0.07mmol)制备标题化合物,作为树胶状物获得(35mg,90%)。

[1048] MS:507ES- ($C_{20}H_{27}F_3N_4O_8$)

[1049] 实施例63: (2S)-2-(((2S,5R)-2-(((S)-4,4-二氟吡咯烷-2-基)甲氧基)氨甲酰基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2-氟乙酸TFA盐



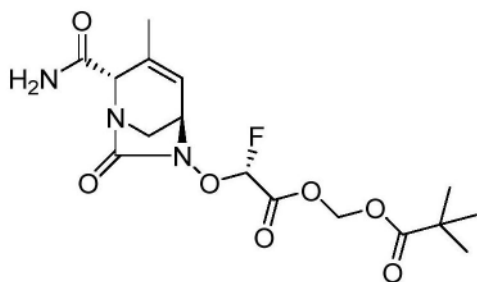
[1051] 根据实施例60的程序,由(2S)-2-(((2S,5R)-2-(((S)-1-(叔丁氧基羰基)-4,4-二氟吡咯烷-2-基)甲氧基)氨甲酰基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2-氟乙酸(中间体100,35mg,0.07mmol)制备标题化合物,获得(22mg,70%)TFA盐。

[1052] MS:409ES+ ($C_{15}H_{19}F_3N_4O_6$)

[1053] ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ : 1.78 (s, 3H); 2.62 (m, 1H); 2.95 (m, 1H); 3.13 (m, 1H); 3.42 (m, 1H); 3.58 (m, 1H); 3.96 (m, 2H); 4.61 (m, 1H); 4.40 (m, 3H); 5.82 (d, 1H); 6.33 (s, 1H)。

[1054] 实施例64: [(2R)-2-[[(2S,5R)-2-氨甲酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]-2-氟-乙酰基]氧甲基2,2-二甲基丙酸酯

[1055]



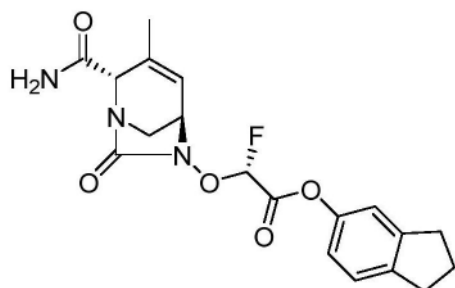
[1056] 根据实施例53的程序,由(2R)-2-[[(2S,5R)-2-氨基酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]-2-氟乙酸(实施例4,47mg,0.17mmol)和新戊酸氯甲酯(0.05mL,0.34mmol)制备标题化合物,获得(33.2mg,49.8%)白色固体。

[1057] MS: 388ES+ (C₁₆H₂₂FN₃O₇)

[1058] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.12 (s, 9H); 1.62 (s, 3H); 3.01 (m, 1H); 3.82 (m, 1H); 4.02 (m, 1H); 4.19 (m, 1H); 5.76 (m, 1H); 5.87 (m, 1H); 5.91 (m, 1H); 6.25-6.43 (d, 1H); 7.41 (bs, 1H); 7.86 (bs, 1H)。

[1059] 实施例65: (2R)-2-[[(2S,5R)-2-氨基酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]-2-氟乙酸茚满-5-基酯

[1060]



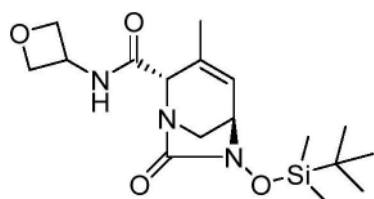
[1061] 在0℃下向(2R)-2-[[(2S,5R)-2-氨基酰基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]-2-氟-乙酸(实施例4,100mg,0.37mmol)和5-茚满醇(58.9mg,0.44mmol)在DCM(3mL)和THF(3mL)中的溶液添加N,N'-二环己基碳二亚胺(113.3mg,0.55mmol)和DMAP(5.0mg)。将反应混合物在室温下搅拌1小时。浓缩反应物,然后溶解在EtOAc中。过滤出形成的白色固体。浓缩滤液。硅胶色谱(0-80%乙酸乙酯/己烷)获得标题化合物(72mg,48%),为白色固体。

[1062] MS: 390ES+ (C₁₉H₂₀FN₃O₅)

[1063] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.64 (s, 3H); 2.05 (m, 2H); 2.85 (m, 4H); 3.10 (m, 1H); 3.79 (m, 1H); 4.06 (m, 1H); 4.22 (m, 1H); 6.06 (m, 1H); 6.44-6.51 (d, 1H); 6.86 (m, 1H); 6.97 (m, 1H); 7.28 (m, 1H); 7.43 (bs, 1H); 7.87 (bs, 1H)。

[1064] 中间体101: (2S,5R)-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-3-甲基-N-(氧杂环丁烷-3-基)-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺

[1065]

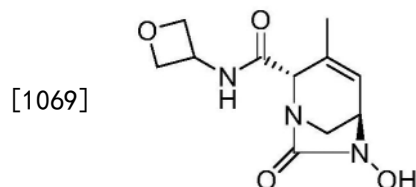


[1066] 在0℃下向(2S,5R)-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮

杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-羧酸(中间体77,100mg,0.32mmol)在DMF(1.5mL)中的溶液添加HATU(35mg,0.48mmol)和N,N'-二异丙基乙胺(0.167mL,0.96mmol)。将反应混合物在室温下搅拌30分钟,然后用乙酸乙酯稀释,用饱和碳酸氢钠洗涤一次和用1:1盐水:水洗涤三次。有机物经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。硅胶色谱(0-2.5%甲醇/二氯甲烷)获得标题化合物(80mg,68%),为黄色油状物。

[1067] MS: 368ES+ ($C_{17}H_{29}N_3O_4Si$)

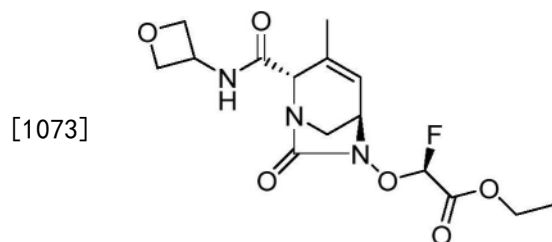
[1068] 中间体102: (2S,5R)-6-羟基-3-甲基-N-(氧杂环丁烷-3-基)-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺



[1070] 在室温和氮气下向25mL圆底烧瓶装入(2S,5R)-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-3-甲基-N-(氧杂环丁烷-3-基)-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺(中间体101,0.10g,0.22mmol)在乙酸乙酯(0.5mL)中的溶液。添加HF·吡啶(0.015mL,0.33mmol)并将反应混合物在室温下搅拌1小时。除去溶剂。

[1071] MS: 254ES+ ($C_{11}H_{15}N_3O_4$)

[1072] 中间体103: (2S)-2-氟-2-[[[(2S,5R)-3-甲基-2-(氧杂环丁烷-3-基氨基甲酰基)-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸乙酯

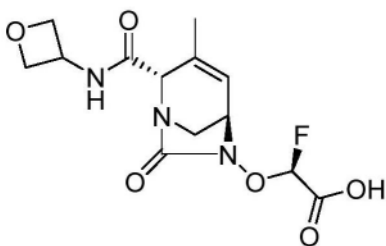


[1074] 向(2S,5R)-6-羟基-3-甲基-N-(氧杂环丁烷-3-基)-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺(中间体102,50mg,0.20mmol)在1,4-二恶烷(2mL)和DMF(0.25mL)中的溶液添加(2S)-2-溴-2-氟乙酸乙酯(中间体174,0.047mL,0.39mmol)。将反应混合物冷却到0℃并滴加DBU(0.089mL,0.59mmol)。将反应混合物在0℃搅拌15分钟,然后用乙酸乙酯稀释,用1:1盐水:水洗涤三次。有机物经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。硅胶色谱(0-80% EtOAc/己烷)获得标题化合物(58mg,82.2%),为无色油状物。该化合物是非对映异构体的2:8混合物

[1075] MS: 358ES+ ($C_{15}H_{20}FN_3O_6$)

[1076] 实施例66: (2S)-2-氟-2-[[[(2S,5R)-3-甲基-2-(氧杂环丁烷-3-基氨基甲酰基)-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸锂盐

[1077]



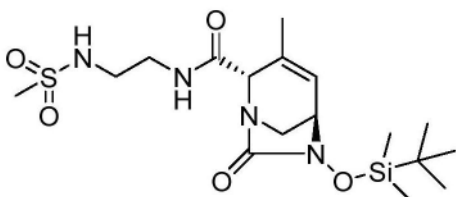
[1078] 在0℃下向 (2S)-2-氟-2-[[(2S,5R)-3-甲基-2-(氧杂环丁烷-3-基氨甲酰基)-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸乙酯(中间体103,56.3mg,0.16mmol) 在THF (1.0mL) 和水 (0.5mL) 中的溶液添加氢氧化锂 (1M) (0.50mL,0.50mmol)。将反应混合物搅拌1小时。添加HCl (1N) 溶液将pH调节至~5-6。除去溶剂。sepabead柱(首先用水、然后用ACN饱和,然后用水洗涤)用水 (0%-5% ACN/水) 洗脱,获得标题化合物 (10mg,17.3%),冻干后为白色固体。

[1079] MS:330ES+ (C₁₃H₁₆FN₃O₆)

[1080] ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ:1.63 (s,3H);3.22 (m,1H);3.37 (m,1H);4.04 (m,1H);4.30 (s,1H);4.58 (m,2H);4.86 (m,3H);5.15-5.56 (d,1H);6.15 (m,1H)。

[1081] 中间体104: (2S,5R)-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-N-[2-(甲磺酰胺基)乙基]-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺

[1082]

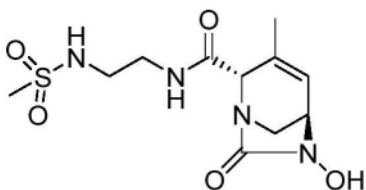


[1083] 根据中间体101的程序,由 (2S,5R)-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-羧酸(中间体77,300mg,0.96mmol) 在DMF (1.5mL) 中的溶液和N-(2-氨基-乙基)-甲磺酰胺盐酸盐 (251.5mg,1.44mmol) 制备标题化合物,作为白色固体获得 (220mg,53%)。

[1084] MS:433ES+ (C₁₇H₃₂N₄O₅SiS)

[1085] 中间体105: (2S,5R)-6-羟基-N-[2-(甲磺酰胺基)乙基]-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺

[1086]

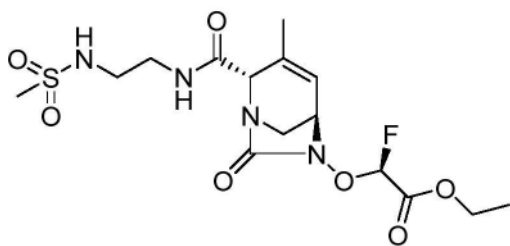


[1087] 根据中间体102的程序,由 (2S,5R)-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-N-[2-(甲磺酰胺基)乙基]-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺(中间体104,0.12g,0.28mmol) 制备标题化合物,获得棕褐色残余物。

[1088] MS:319ES+ (C₁₁H₁₈N₄O₅S)

[1089] 中间体106: (2S)-2-氟-2-[[(2S,5R)-2-[2-(甲磺酰胺基)乙基-氨甲酰基]-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸乙酯

[1090]

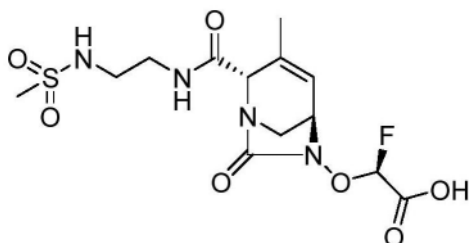


[1091] 根据中间体103的程序,由(2S,5R)-6-羟基-N-[2-(甲磺酰胺基)-乙基]-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺(中间体105,80mg,0.25mmol)和(2S)-2-溴-2-氟乙酸乙酯(中间体174,0.089mL,0.75mmol)制备标题化合物,作为白色固体获得(25mg,18.8%)。该化合物是非对映异构体的1:4混合物。

[1092] MS: 423ES+ (C₁₅H₂₃FN₄O₇S)

[1093] 实施例67: (2S)-2-氟-2-[[[(2S,5R)-2-[2-(甲磺酰胺基)乙基氨基甲酰基]-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸锂盐

[1094]



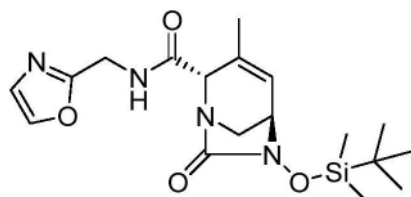
[1095] 根据实施例66的程序,由(2S)-2-氟-2-[[[(2S,5R)-3-甲基-2-(3-甲基磺酰基丙基氨基甲酰基)-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸乙酯(中间体106,25mg,0.06mmol)制备标题化合物,冻干后作为白色固体获得(4.0mg,15.4%)。

[1096] MS: 395ES+ (C₁₃H₁₉FN₄O₇S)

[1097] ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ: 1.63 (s, 3H); 2.95 (s, 3H); 3.18-3.38 (m, 6H); 4.02 (m, 1H); 4.27 (s, 1H); 5.56-5.74 (d, 1H); 6.13 (m, 1H)。

[1098] 中间体107: (2S,5R)-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-3-甲基-N-(恶唑-2-基甲基)-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺

[1099]

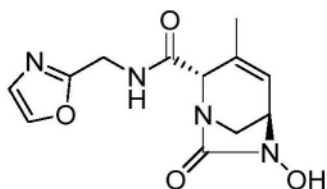


[1100] 根据中间体101的程序,由(2S,5R)-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-羧酸(中间体77,400mg,1.28mmol)和恶唑-2-基甲胺盐酸盐(258.4mg,1.92mmol)制备标题化合物,获得(120mg,23.9%)白色固体。

[1101] MS: 393ES+ (C₁₈H₂₈N₄O₄Si)

[1102] 中间体108: (2S,5R)-6-羟基-3-甲基-N-(恶唑-2-基甲基)-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺

[1103]

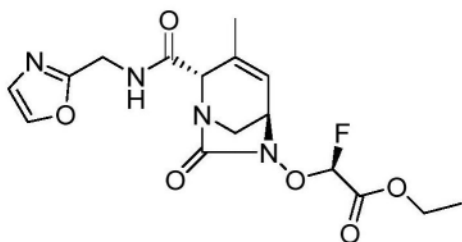


[1104] 根据中间体102的程序,由(2S,5R)-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-3-甲基-N-(恶唑-2-基甲基)-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺(中间体107,0.12g,0.31mmol)制备标题化合物,获得残余物。

[1105] MS: 279ES+ ($C_{12}H_{14}N_4O_4$)

[1106] 中间体109: (2S)-2-氟-2-[[(2S,5R)-3-甲基-2-(恶唑-2-基甲基氨基甲酰基)-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸乙酯

[1107]

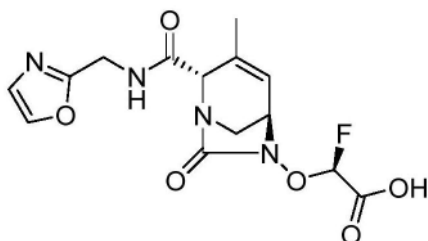


[1108] 根据中间体103的程序,由(2S,5R)-6-羟基-3-甲基-N-(恶唑-2-基甲基)-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺(中间体108,80mg,0.29mmol)和(2S)-2-溴-2-氟乙酸乙酯(中间体174,0.10mL,0.86mmol)制备标题化合物,作为无色油状物获得(15mg,13.6%)。该化合物是非对映异构体的15:85混合物

[1109] MS: 383ES+ ($C_{16}H_{19}FN_4O_6$)

[1110] 实施例68: (2S)-2-氟-2-[[(2S,5R)-3-甲基-2-(恶唑-2-基甲基氨基甲酰基)-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸锂盐

[1111]

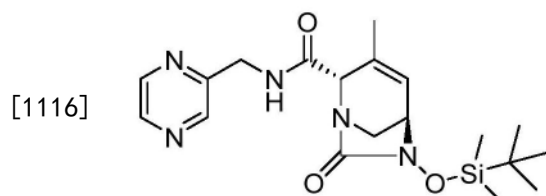


[1112] 根据实施例66的程序,由(2S)-2-氟-2-[[(2S,5R)-3-甲基-2-(恶唑-2-基甲基氨基甲酰基)-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸乙酯(中间体109,15mg,0.039mmol)制备标题化合物,冻干后作为白色固体获得(4.0mg,25.9%)。

[1113] MS: 355ES+ ($C_{14}H_{15}FN_4O_6$)

[1114] ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ : 1.62 (s, 3H); 3.28 (m, 2H); 4.03 (m, 1H); 4.36 (s, 1H); 4.47 (m, 2H); 5.56-5.74 (d, 1H); 6.13 (m, 1H); 7.01 (d, 1H); 7.71 (d, 1H)。

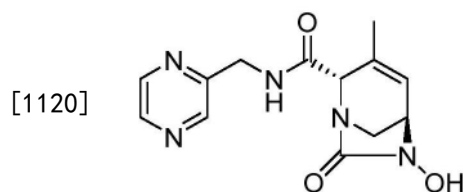
[1115] 中间体110: (2S,5R)-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-3-甲基-7-氧代-N-(吡嗪-2-基甲基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺



[1117] 根据中间体101的程序,由(2S,5R)-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-羧酸(中间体77,200mg,0.64mmol)和吡嗪-2-基-甲胺草酸盐(191.2mg,0.96mmol)制备标题化合物,获得(120mg,46.4%)白色固体。

[1118] MS: 404ES+ (C₁₉H₂₉N₅O₃Si)

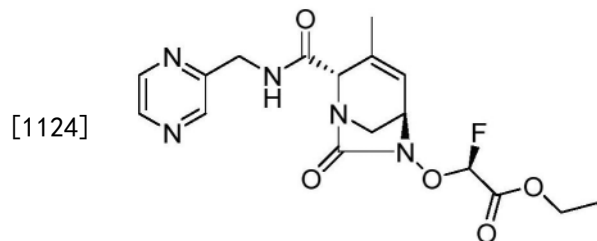
[1119] 中间体111: (2S,5R)-6-羟基-3-甲基-7-氧代-N-(吡嗪-2-基甲基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺



[1121] 根据中间体102的程序,由(2S,5R)-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-3-甲基-7-氧代-N-(吡嗪-2-基甲基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺(中间体110,0.10g,0.26mmol)制备标题化合物,获得残余物。

[1122] MS: 290ES+ (C₁₃H₁₅N₅O₃)

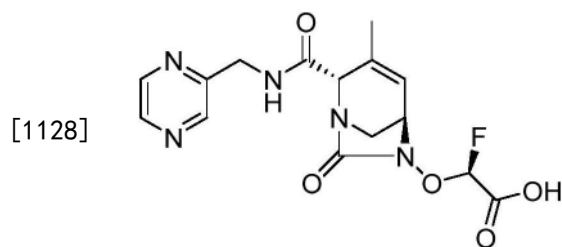
[1123] 中间体112: (2S)-2-氟-2-[[[(2S,5R)-3-甲基-7-氧代-2-(吡嗪-2-基甲基)氨甲酰基]-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸乙酯



[1125] 根据中间体103的程序,由(2S,5R)-6-羟基-3-甲基-7-氧代-N-(吡嗪-2-基甲基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺(中间体111,70mg,0.24mmol)和(2S)-2-溴-2-氟乙酸乙酯(中间体174,0.086mL,0.73mmol)制备标题化合物,获得(50mg,52.5%)无色油状物。该化合物是非对映异构体的15:85混合物。

[1126] MS: 394ES+ (C₁₇H₂₀FN₅O₅)

[1127] 实施例69: (2S)-2-氟-2-[[[(2S,5R)-3-甲基-7-氧代-2-(吡嗪-2-基甲基)氨甲酰基]-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸锂盐

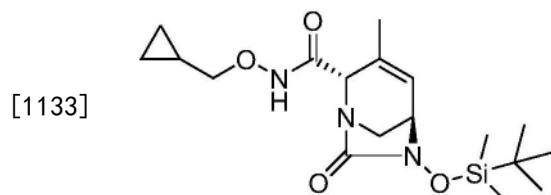


[1129] 根据实施例66的程序,由(2S)-2-氟-2-[[(2S,5R)-3-甲基-7-氧代-2-(吡嗪-2-基甲基氨基甲酰基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸乙酯(中间体112,50mg,0.13mmol)制备标题化合物,冻干后作为白色固体获得(4.0mg,8.2%)。

[1130] MS:366ES+ ($C_{15}H_{16}FN_5O_5$)

[1131] ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ :1.62 (s, 3H); 3.28 (m, 2H); 4.03 (m, 1H); 4.36 (s, 1H); 4.53 (m, 2H); 5.56-5.75 (d, 1H); 6.13 (m, 1H); 8.49 (m, 3H)。

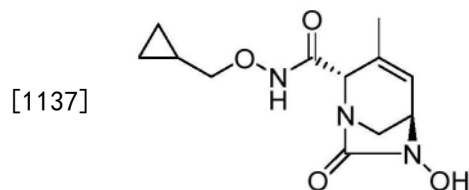
[1132] 中间体113: (2S,5R)-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-N-(环丙基甲氧基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺



[1134] 根据中间体101的程序,由(2S,5R)-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-羧酸(中间体77,200mg,0.64mmol)和O-(环丙基甲基)羟胺(83.6mg,0.96mmol)制备标题化合物,获得(100mg,40.9%)无色油状物。

[1135] MS:382ES+ ($C_{18}H_{31}N_3O_4Si$)

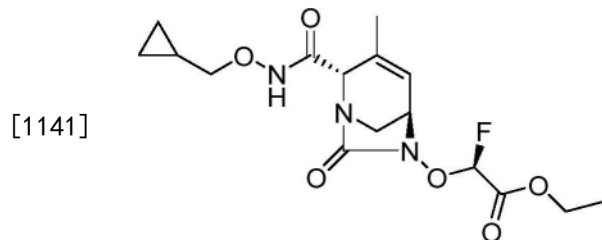
[1136] 中间体114: (2S,5R)-N-(环丙基甲氧基)-6-羟基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺



[1138] 根据中间体102的程序,由(2S,5R)-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-N-(环丙基甲氧基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺(中间体113,0.1g,0.26mmol)制备标题化合物,获得残余物。

[1139] MS:268ES+ ($C_{12}H_{17}N_3O_4$)

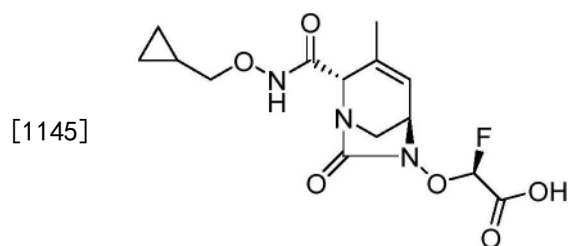
[1140] 中间体115: (2S)-2-[[(2S,5R)-2-(环丙基甲氧基氨基甲酰基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]-2-氟乙酸乙酯



[1142] 根据中间体103的程序,由(2S,5R)-N-(环丙基甲氧基)-6-羟基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺(中间体114,60mg,0.22mmol)和(2S)-2-溴-2-氟乙酸乙酯(中间体174,0.08mL,0.67mmol)制备标题化合物,获得(15mg,18%)无色油状物。该化合物是非对映异构体的1:9混合物。

[1143] MS:372ES+ ($C_{16}H_{22}FN_3O_6$)

[1144] 实施例70: (2S)-2-[[(2S,5R)-2-(环丙基甲氧基-氨甲酰基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]-2-氟-乙酸锂盐

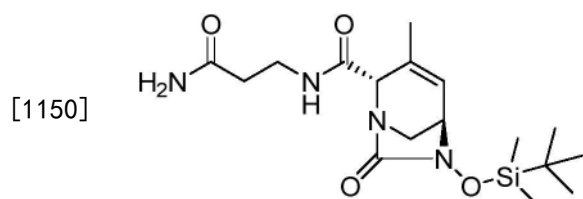


[1146] 根据实施例66的程序,由(2S)-2-[[(2S,5R)-2-(环丙基甲氧基-氨甲酰基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]-2-氟乙酸乙酯(中间体115,15mg,0.04mmol)制备标题化合物,冻干后作为白色固体获得(4.5mg,32.5%)。

[1147] MS: 344ES+ (C₁₄H₁₈FN₃O₆)

[1148] ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ: 0.00 (m, 2H); 0.28 (m, 2H); 0.81 (m, 1H); 1.38 (s, 3H); 3.02 (m, 1H); 3.35 (m, 1H); 3.42 (m, 2H); 3.82 (m, 1H); 3.92 (s, 1H); 5.37-5.55 (d, 1H); 5.95 (m, 1H)。

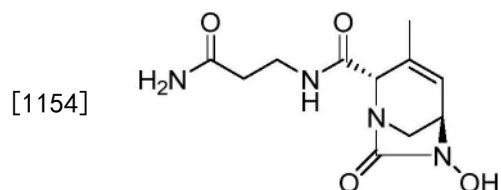
[1149] 中间体116: (2S,5R)-N-(3-氨基-3-氧代-丙基)-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺



[1151] 根据中间体101的程序,由(2S,5R)-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-羧酸(中间体77,200mg,0.64mmol)和丙氨酸酰胺盐(119.6mg,0.96mmol)制备标题化合物,获得(140mg,57.2%)白色固体。

[1152] MS: 383ES+ (C₁₇H₃₀N₄O₄Si)

[1153] 中间体117: (2S,5R)-N-(3-氨基-3-氧代-丙基)-6-羟基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺

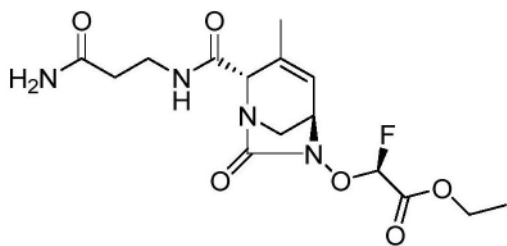


[1155] 根据中间体102的程序,由(2S,5R)-N-(3-氨基-3-氧代-丙基)-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺(中间体116,140mg,0.37mmol)制备标题化合物,获得残余物。

[1156] MS: 269ES+ (C₁₁H₁₆N₄O₄)

[1157] 中间体118: (2S)-2-[[(2S,5R)-2-[(3-氨基-3-氧代-丙基)氨甲酰基]-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]-2-氟乙酸乙酯

[1158]

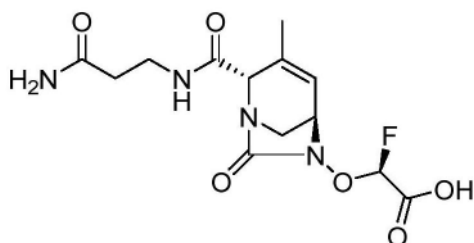


[1159] 根据中间体103的程序,由(2S,5R)-N-(3-氨基-3-氧代-丙基)-6-羟基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺(中间体117,90mg,0.34mmol)、 K_2CO_3 (139.1mg,1.01mmol)和(2S)-2-溴-2-氟乙酸乙酯(中间体174,0.12mL,1.01mmol)制备标题化合物,作为白色固体获得(26.0mg,20.8%)。该化合物是非对映异构体的1:9混合物。

[1160] MS: 373ES+ ($C_{15}H_{21}FN_4O_6$)

[1161] 实施例71: (2S)-2-[[[(2S,5R)-2-[(3-氨基-3-氧代-丙基)氨甲酰基]-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]-2-氟-乙酸锂盐

[1162]



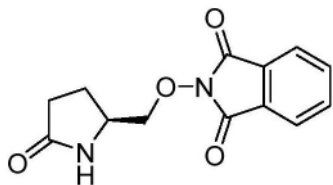
[1163] 根据实施例66的程序,由(2S)-2-[[[(2S,5R)-2-[(3-氨基-3-氧代-丙基)氨甲酰基]-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]-2-氟-乙酸乙酯(中间体118,25mg,0.07mmol)制备标题化合物,冻干后作为白色固体获得(8mg,34.6%)。

[1164] MS: 345ES+ ($C_{13}H_{17}FN_4O_6$)。

[1165] ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ : 1.62 (s, 3H); 2.49 (m, 2H); 3.29 (m, 1H); 3.42 (m, 1H); 3.50 (m, 2H); 4.10 (m, 1H); 4.30 (s, 1H); 5.65-5.82 (d, 1H); 6.22 (m, 1H)。

[1166] 中间体119: 2-[[[(2S)-5-氧代吡咯烷-2-基]甲氧基]异吲哚啉-1,3-二酮

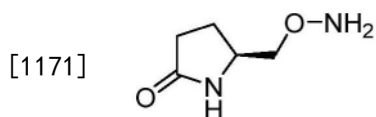
[1167]



[1168] 在 $-10^\circ C$ 下向二乙基偶氮二羧酸酯(16.6mL,14.6mmol,40%wt)在THF(10mL)中的溶液滴加三苯基膦(3.83g,14.6mmol)在THF(20mL)中的溶液。该悬液在 $-10^\circ C$ 下搅拌。1小时后,滴加(S)-(+)-5-(羟甲基)-2-吡咯烷酮(0.80g,6.95mmol)在THF(10mL)中的溶液,继以N-羟基邻苯二甲酰亚胺(1.13g,6.95mmol)在THF(10mL)中的溶液。让反应混合物温热至室温并搅拌2天。浓缩反应混合物。硅胶色谱(0-100% EtOAc/己烷,然后10% MeOH/DCM)获得标题化合物(1.5g,83%),为淡黄色固体。

[1169] MS: 261ES+ ($C_{13}H_{12}N_2O_4$)

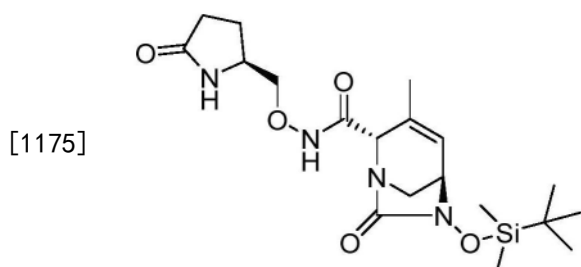
[1170] 中间体120: (5S)-5-(氨基氧甲基)吡咯烷-2-酮



[1172] 在室温下向2-[[(2S)-5-氧代吡咯烷-2-基]甲氧基]异吲哚啉-1,3-二酮(中间体119, 1.5g, 5.76mmol)在DCM(70mL)中的溶液添加一水合肼(0.84mL, 17.3mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时,然后用(3x20mL)水洗涤。浓缩水层。sepabead柱获得标题化合物(0.60g, 79.9%),为白色固体。

[1173] MS: 163ES+ (C₈H₆N₂O₂)

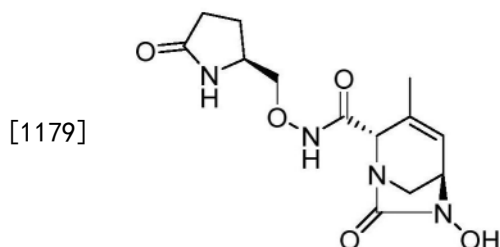
[1174] 中间体121: (2S, 5R)-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-3-甲基-7-氧代-N-[(5-氧代吡咯烷-2-基)甲氧基]-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺



[1176] 根据中间体101的程序,由(2S, 5R)-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-羧酸(中间体77, 250mg, 0.80mmol)和5-(氨基氧甲基)吡咯烷-2-酮(中间体120, 156.2mg, 1.2mmol)制备标题化合物,获得(55mg, 16.2%),为白色固体。

[1177] MS: 425ES+ (C₁₉H₃₂N₄O₅Si)

[1178] 中间体122: (2S, 5R)-6-羟基-3-甲基-7-氧代-N-[(5-氧代吡咯烷-2-基)甲氧基]-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺

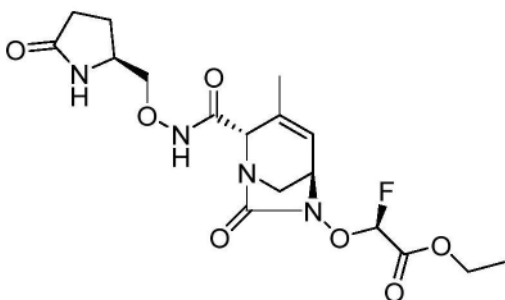


[1180] 根据中间体102的程序,由(2S, 5R)-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-3-甲基-7-氧代-N-[(5-氧代吡咯烷-2-基)甲氧基]-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺(中间体121, 55mg, 0.13mmol)制备标题化合物,获得浅黄色树胶状物。

[1181] MS: 311ES+ (C₁₃H₁₈N₄O₅)

[1182] 中间体123: (2S)-2-氟-2-[[(2S, 5R)-3-甲基-7-氧代-2-[(5-氧代吡咯烷-2-基)甲氧基]氨基甲酰基]-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸乙酯

[1183]

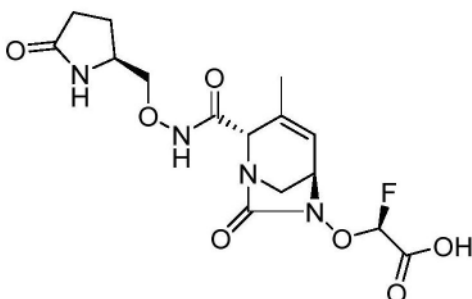


[1184] 根据中间体103的程序,由(2S,5R)-6-羟基-3-甲基-7-氧代-N-[(5-氧代吡咯烷-2-基)甲氧基]-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺(中间体122,35mg,0.11mmol)和(2S)-2-溴-2-氟乙酸乙酯(中间体174,0.04mL,0.34mmol)制备标题化合物,获得(15mg,32.1%)粘性固体。该化合物是非对映异构体的1:4混合物。

[1185] MS:415ES+(C₁₇H₂₃FN₄O₇)

[1186] 实施例72: (2S)-2-氟-2-[[[(2S,5R)-3-甲基-7-氧代-2-[(5-氧代吡咯烷-2-基)甲氧基氨基甲酰基]-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸锂盐

[1187]



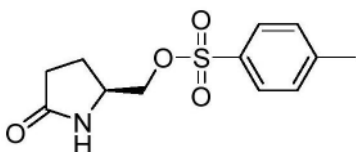
[1188] 根据实施例66的程序,由(2S)-2-氟-2-[[[(2S,5R)-3-甲基-7-氧代-2-[(5-氧代吡咯烷-2-基)甲氧基氨基甲酰基]-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸乙酯(中间体123,15mg,0.036mmol)制备标题化合物,冻干后作为白色固体获得(7.0mg,40%)。

[1189] MS:387ES+(C₁₅H₁₉FN₄O₇)。

[1190] ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ: 1.64 (s, 3H); 1.82 (m, 1H); 2.25 (m, 1H); 2.38 (m, 2H); 3.24 (m, 1H); 3.76 (m, 2H); 3.96 (m, 2H); 4.09 (m, 2H); 5.63-5.82 (d, 1H); 6.17 (m, 1H)。

[1191] 中间体124: [(2S)-5-氧代吡咯烷-2-基]4-甲基苯磺酸甲酯

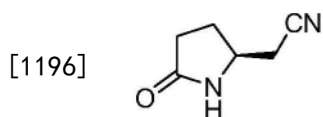
[1192]



[1193] 在0℃下向(S)-(+)-5-(羟甲基)-2-吡咯啉酮(2.0g,17.4mmol)和对甲苯磺酰氯(4.17g,21.9mmol)在CH₂Cl₂(50mL)中的经搅拌的溶液添加二甲氨基吡啶(111.4mg,0.91mmol)和三乙胺(3.05mL,21.9mmol)。让所生成的混合物温热至室温并搅拌12小时。然后用水淬灭反应,用CH₂Cl₂提取水层。合并的有机提取物用1N HCl溶液洗涤并经无水Na₂SO₄干燥。减压除去溶剂,然后快速色谱(2.5% MeOH的DCM溶液)获得标题化合物(4.58g,93.2%),为白色固体。

[1194] MS:270ES+(C₁₂H₁₅NO₄S)。

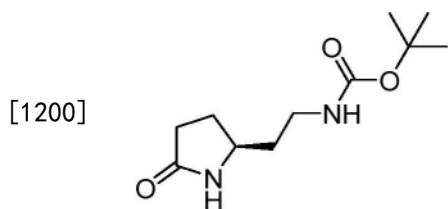
[1195] 中间体125: 2-[(2S)-5-氧代吡咯烷-2-基]乙腈



[1197] 向[(2S)-5-氧代吡咯烷-2-基]4-甲基苯磺酸甲酯(中间体124,4.5g,16.7mmol)在乙腈(50mL)中的溶液添加KCN(2.76g,41.8mmol)。将溶液在85℃加热18小时。然后将溶液用乙腈(200mL)稀释,通过硅藻土过滤,并真空浓缩。残余物通过硅胶快速色谱(9:1DCM/MeOH)纯化,获得标题化合物(1.8g,86.8%),为白色固体。

[1198] MS:125ES+(C₆H₈N₂O)。

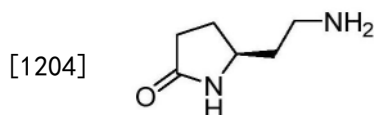
[1199] 中间体126:N-[2-[(2S)-5-氧代吡咯烷-2-基]乙基]氨基甲酸叔丁酯



[1201] 0℃下向2-[(2S)-5-氧代吡咯烷-2-基]乙腈(中间体125,300mg,2.42mmol)在甲醇(15mL)中的经搅拌的溶液添加二碳酸二叔丁酯(1.05g,4.83mmol)和NiCl₂·6H₂O(57.4mg,0.24mmol)。然后用30分钟添加NaBH₄(0.64g,16.9mmol)。将反应混合物温热至室温并搅拌1小时。添加Hunig碱(0.42mL,2.42mmol),然后搅拌30分钟。除去溶剂。将残余物溶于EtOAc中并用饱和NaHCO₃溶液、盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩,获得标题化合物(0.50g,90.6%),为白色固体。

[1202] MS:229ES+(C₁₁H₂₀N₂O₃)

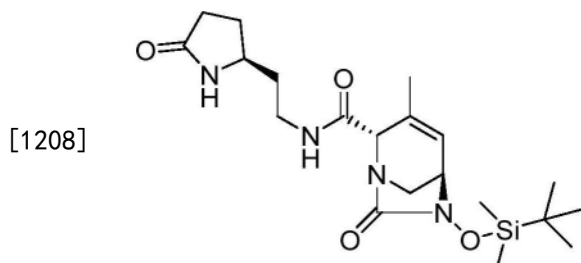
[1203] 中间体127:(5S)-5-(2-氨基乙基)吡咯烷-2-酮



[1205] 向N-[2-[(2S)-5-氧代吡咯烷-2-基]乙基]氨基甲酸叔丁酯(中间体126,500mg,2.19mmol)在DCM(2.5mL)中的溶液添加三氟乙酸(1.15g,10.9mmol)。然后将反应物在室温下搅拌2小时。除去溶剂,得到标题化合物,为TFA盐。

[1206] MS:129ES+(C₆H₁₂N₂O)

[1207] 中间体128:(2S,5R)-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-3-甲基-7-氧代-N-[2-(5-氧代吡咯烷-2-基)乙基]-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺

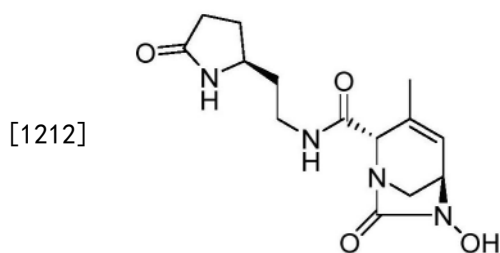


[1209] 根据中间体101的程序,由(2S,5R)-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-羧酸(中间体77,300mg,0.96mmol)和5-(2-氨基乙基)吡咯烷-2-酮TFA盐(中间体127,0.35g,1.44mmol)制备标题化合物,作为白色固体获

得 (120mg, 29.6%)。

[1210] MS: 423ES+ ($C_{20}H_{34}N_4O_4Si$)

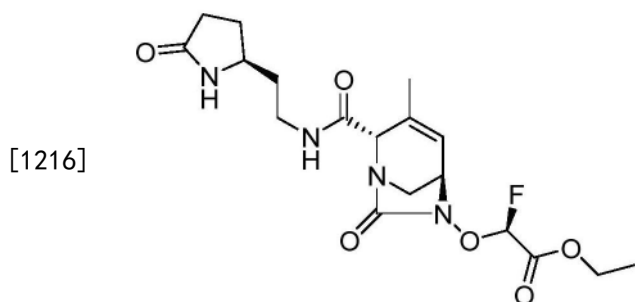
[1211] 中间体129: (2S,5R)-6-羟基-3-甲基-7-氧代-N-[2-(5-氧代吡咯烷-2-基)乙基]-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺



[1213] 根据中间体102的程序,由(2S,5R)-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-3-甲基-7-氧代-N-[2-(5-氧代吡咯烷-2-基)乙基]-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺(中间体128,120mg,0.28mmol)制备标题化合物,获得白色树胶状物。

[1214] MS: 309ES+ ($C_{14}H_{20}N_4O_4$)

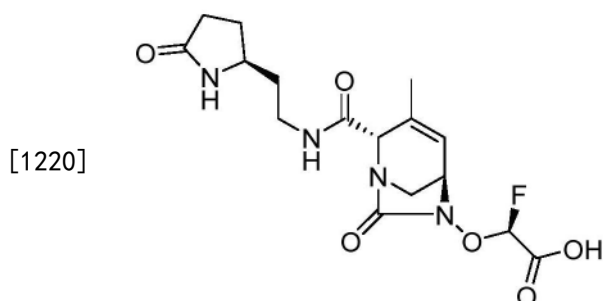
[1215] 中间体130: (2S)-2-氟-2-[[[(2S,5R)-3-甲基-7-氧代-2-[2-(5-氧代吡咯烷-2-基)甲氧基氨基甲酰基]-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸乙酯



[1217] 根据中间体103的程序,由(2S,5R)-6-羟基-3-甲基-7-氧代-N-[2-(5-氧代吡咯烷-2-基)乙基]-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺(中间体129,80mg,0.26mmol)、 K_2CO_3 (179.3mg,1.3mmol)和(2S)-2-溴-2-氟乙酸乙酯(中间体174,0.12mL,0.78mmol)制备标题化合物,作为白色固体获得(30mg,28%)。该化合物是非对映异构体的1:4混合物。

[1218] MS: 413ES+ ($C_{18}H_{25}FN_4O_6$)

[1219] 实施例73: (2S)-2-氟-2-[[[(2S,5R)-3-甲基-7-氧代-2-[2-(5-氧代吡咯烷-2-基)乙基氨基甲酰基]-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸锂盐

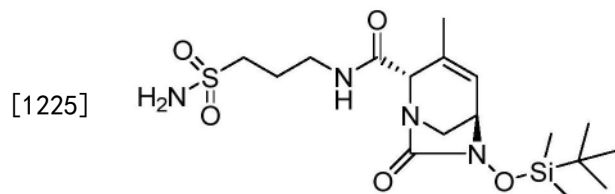


[1221] 根据实施例66的程序,由(2S)-2-氟-2-[[[(2S,5R)-3-甲基-7-氧代-2-[2-(5-氧代吡咯烷-2-基)乙基氨基甲酰基]-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸乙酯(中间体130,30mg,0.07mmol)制备标题化合物,冻干后作为白色固体获得(8.0mg,25.8%)。

[1222] MS: 385ES+ ($C_{16}H_{21}FN_4O_6$)

[1223] ^1H NMR (300MHz, D_2O) δ : 1.69 (s, 3H); 1.77 (m, 3H); 2.36 (m, 2H); 3.30 (m, 3H); 3.44 (m, 1H); 3.76 (m, 2H); 4.11 (m, 1H); 4.31 (m, 1H); 5.63-5.82 (d, 1H); 6.23 (m, 1H)。

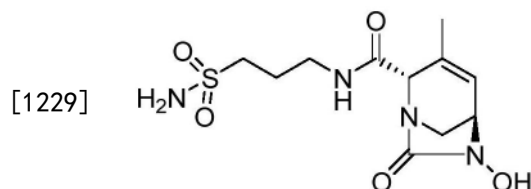
[1224] 中间体131: ((2S,5R)-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-3-甲基-7-氧代-N-(3-氨基磺酰丙基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺



[1226] 根据中间体101的程序,由(2S,5R)-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-羧酸(中间体174,300mg,0.96mmol)和3-氨基丙-1-磺酰胺盐酸盐(251mg,1.44mmol)制备标题化合物,获得(198mg,47.7%)白色固体。

[1227] MS: 433ES+ ($C_{17}H_{32}N_4O_5Si$)

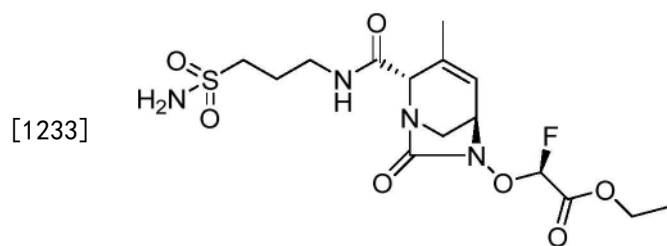
[1228] 中间体132: (2S,5R)-6-羟基-3-甲基-7-氧代-N-(3-氨基磺酰丙基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺



[1230] 根据中间体102的程序,由(2S,5R)-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-3-甲基-7-氧代-N-(3-氨基磺酰丙基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺(中间体131,200mg,0.46mmol)制备标题化合物,获得白色树胶状物。

[1231] MS: 319ES+ ($C_{11}H_{18}N_4O_5S$)

[1232] 中间体133: (2S)-2-氟-2-[[[(2S,5R)-3-甲基-7-氧代-2-(3-氨基磺酰丙基氨甲酰基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸乙酯

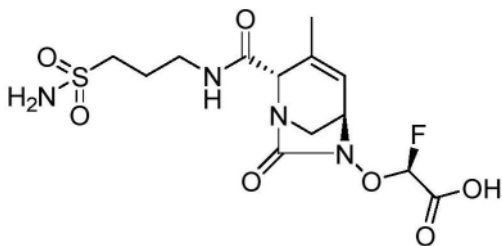


[1234] 根据中间体103的程序,由(2S,5R)-6-羟基-3-甲基-7-氧代-N-(3-氨基磺酰丙基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺(中间体132,100mg,0.31mmol)和(2S)-2-溴-2-氟-乙酸乙酯(中间体174,0.11mL,0.94mmol)制备标题化合物,作为白色固体获得(22mg,16.7%)。化合物是非对映异构体的1:4混合物。

[1235] MS: 423ES+ ($C_{15}H_{23}FN_4O_7S$)

[1236] 实施例74: (2S)-2-氟-2-[[[(2S,5R)-3-甲基-7-氧代-2-(3-氨基磺酰丙基氨甲酰基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸锂盐

[1237]



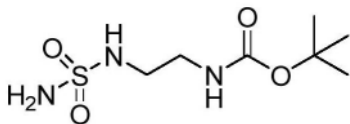
[1238] 根据实施例66的程序,由(2S)-2-氟-2-[[(2S,5R)-3-甲基-7-氧代-2-(3-氨磺酰丙基氨甲酰基)-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸乙酯(中间体133,22mg,0.05mmol)制备标题化合物,冻干后作为白色固体获得(8.0mg,37%)。

[1239] MS: 395ES+ (C₁₃H₁₉FN₄O₇S)

[1240] ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ: 1.69 (s, 3H); 2.04 (m, 2H); 3.35 (m, 6H); 4.11 (m, 1H); 4.34 (m, 1H); 5.65-5.83 (d, 1H); 6.22 (m, 1H)。

[1241] 中间体134: N-[2-(氨磺酰氨基)乙基]氨基甲酸叔丁酯

[1242]

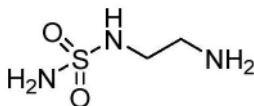


[1243] 将N-(2-氨基乙基)氨基甲酸叔丁酯(2.0g,12.5mmol)和磺酰胺(2.0g,24.9mmol)在二恶烷(10mL)中的溶液在90℃搅拌5小时。然后过滤混合物以除去不溶性物质并将减压浓缩滤液。然后将残余物溶解在EtOAc中,用稀HCl溶液洗涤三次,然后用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩,获得标题化合物(1.2g,40.2%),为黄色油状物。

[1244] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ: 1.39 (s, 9H); 2.92 (m, 2H); 3.04 (m, 6H); 6.50 (m, 3H); 6.75 (m, 1H)。

[1245] 中间体135: 1-氨基-2-(氨磺酰氨基)乙烷TFA盐

[1246]

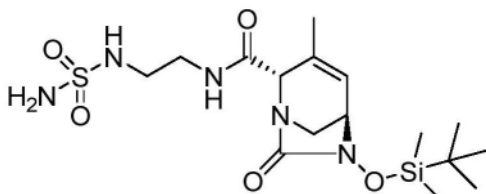


[1247] 向N-[2-(氨磺酰氨基)乙基]氨基甲酸叔丁酯(中间体134,1.2g,5.01mmol)在DCM(5mL)中的溶液添加三氟乙酸(5.72g,50.1mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。除去溶剂,获得标题化合物,为黄色TFA盐。

[1248] MS: 140ES+ (C₂H₉N₃O₂S)

[1249] 中间体136: (2S,5R)-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-3-甲基-7-氧代-N-[2-(氨磺酰氨基)乙基]-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺

[1250]

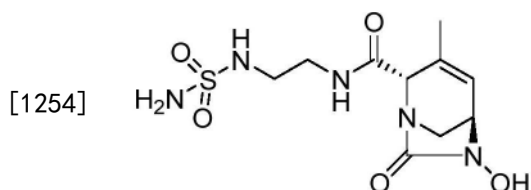


[1251] 根据中间体101的程序,由(2S,5R)-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-羧酸(中间体77,300mg,0.96mmol)和1-氨基-2-(氨磺酰氨基)乙烷TFA盐(中间体135,365mg,1.44mmol)制备标题化合物,获得(117mg,

28.1%) 白色固体。

[1252] MS: 434ES+ ($C_{16}H_{31}N_5O_5SiS$)

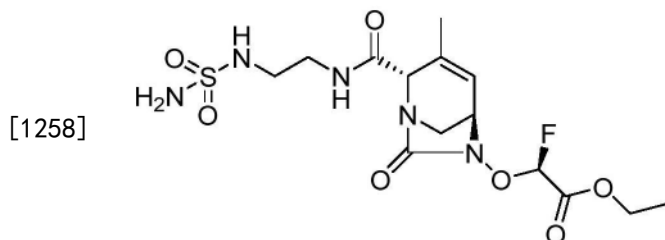
[1253] 中间体137: (2S,5R)-6-羟基-3-甲基-7-氧代-N-[2-(氨磺酰氨基)乙基]-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺



[1255] 根据中间体102的程序,由(2S,5R)-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-3-甲基-7-氧代-N-[2-(氨磺酰氨基)乙基]-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺(中间体136, 117mg, 0.27mmol) 制备标题化合物,获得标题化合物,为白色树胶状物。

[1256] MS: 320ES+ ($C_{10}H_{17}N_5O_5S$)

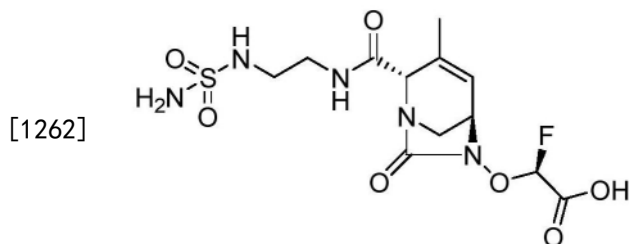
[1257] 中间体138: (2S)-2-氟-2-[[(2S,5R)-3-甲基-7-氧代-2-[2-(氨磺酰氨基)乙基]氨基甲酰基]-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸乙酯



[1259] 根据中间体103的程序,由(2S,5R)-6-羟基-3-甲基-7-氧代-N-[2-(氨磺酰氨基)乙基]-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺(中间体137, 80mg, 0.25mmol) 和(2S)-2-溴-2-氟乙酸乙酯(中间体174, 0.089mL, 0.75mmol) 制备标题化合物,获得(22.0mg, 16.5%) 白色固体。该化合物是非对映异构体的3:7混合物。

[1260] MS: 424ES+ ($C_{14}H_{22}FN_5O_7$)

[1261] 实施例75: (2S)-2-氟-2-[[(2S,5R)-3-甲基-7-氧代-2-[2-(氨磺酰氨基)乙基]氨基甲酰基]-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸锂盐



[1263] 根据实施例66的程序,由(2S)-2-氟-2-[[(2S,5R)-3-甲基-7-氧代-2-[2-(氨磺酰氨基)乙基]氨基甲酰基]-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸乙酯(中间体138, 30mg, 0.071mmol) 制备标题化合物,获得(13.0mg, 44.1%) 白色固体。

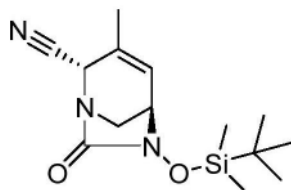
[1264] MS: 396ES+ ($C_{12}H_{18}FN_5O_7S$)

[1265] ^1H NMR (300MHz, D_2O) δ : 1.71 (s, 3H); 3.21-3.47 (m, 6H); 4.11 (m, 1H); 4.35 (m, 1H); 5.64-5.84 (d, 1H); 6.22 (m, 1H)。

[1266] 中间体139: (2S,5R)-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮

杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-腈

[1267]

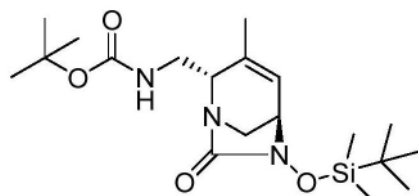


[1268] 在室温下用2小时向 (2S, 5R) -6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺(中间体192, 3.0g, 9.63mmol) 在DCM(50mL) 中的溶液分批添加Burgess试剂(3.44g, 14.4mmol)。将反应混合物再搅拌16小时, 然后用1:1盐水:水洗两次。有机物经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。硅胶色谱(0-25% 乙酸乙酯/己烷) 获得标题化合物(2.3g, 81.3%), 为白色固体。

[1269] MS: 294ES+ (C₁₄H₂₃N₃O₂Si)

[1270] 中间体140: N-[[(2S) -6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯

[1271]

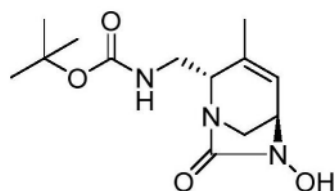


[1272] 在0℃下向 (2S) -6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-腈(中间体139, 1.2g, 4.09mmol) 在甲醇(100mL) 中的经搅拌的溶液添加二碳酸二叔丁酯(1.78g, 8.18mmol) 和NiCl₂·6H₂O(97.2mg, 0.41mmol)。然后用30分钟时间添加NaBH₄(1.08g, 28.6mmol)。然后将反应混合物温热至室温并搅拌1小时。添加Hunig碱(0.71mL, 4.09mmol), 然后搅拌30分钟。除去溶剂。将残余物溶于EtOAc中并用饱和NaHCO₃溶液、盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩。残余物用硅胶色谱(40g, 0%-35% EtOAc/己烷) 纯化, 获得标题化合物(0.58g, 35.7%), 为白色固体。

[1273] MS: 398ES+ (C₁₉H₃₅N₃O₄Si)

[1274] 中间体141: N-[[(2S, 5R) -6-羟基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯

[1275]

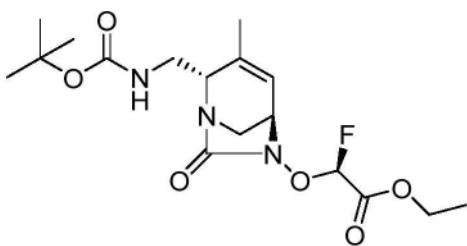


[1276] 根据中间体102的程序, 由N-[[(2S, 5R) -6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(中间体140, 80mg, 0.20mmol) 制备标题化合物, 获得白色树胶状物。

[1277] MS: 284ES+ (C₁₃H₂₁N₃O₄)

[1278] 中间体142: (2S) -2-(((2S, 5R) -2-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2-氟乙酸乙酯

[1279]

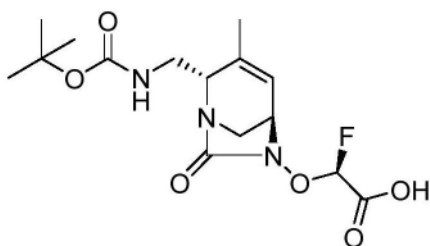


[1280] 根据中间体103的程序,由N-[[(2S,5R) -6-羟基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(中间体141,50mg,0.18mmol)和(2S)-2-溴-2-氟乙酸乙酯(中间体174,0.063mL,0.53mmol)制备标题化合物,获得(50mg,73.1%)白色固体。该化合物是非对映异构体的1:9混合物。

[1281] MS: 388ES+ (C₁₇H₂₆FN₃O₆)

[1282] 实施例76: (2S)-2-[[(2S,5R) -2-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]-2-氟-乙酸锂盐

[1283]



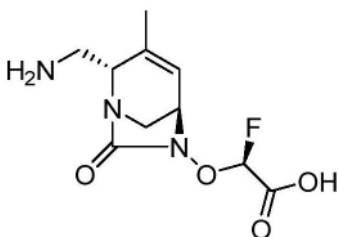
[1284] 根据实施例66的程序,由(2S)-2-(((2S,5R)-2-(((叔丁氧基羰基)-氨基)甲基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2-氟乙酸乙酯(中间体142,50mg,0.13mmol)制备标题化合物,冻干后作为白色固体获得(35mg,67.9%)。

[1285] MS: 360ES+ (C₁₅H₂₂FN₃O₆)

[1286] ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ: 1.43 (s, 9H); 1.65 (s, 3H); 3.17-3.36 (m, 3H); 3.49 (m, 1H); 3.74 (m, 1H); 4.05 (m, 1H); 5.62-5.81 (d, 1H); 6.08 (m, 1H)。

[1287] 实施例77: (2S)-2-[[(2S,5R) -2-(氨基甲基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]-2-氟乙酸

[1288]

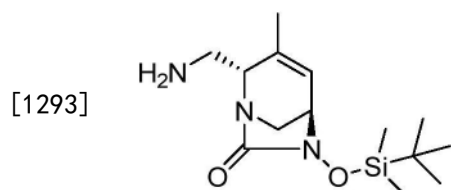


[1289] 在0℃下向(2S)-2-[[(2S,5R) -2-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]-2-氟-乙酸(实施例76,25mg,0.07mmol)在DCM(1mL)中的溶液添加三氟乙酸(0.79g,6.96mmol)。将反应混合物搅拌2小时,然后浓缩。将残余物溶于pH7缓冲液中,然后加载到sepabead柱上(首先用水、然后用ACN饱和,然后用水洗涤),用(0%-2.5% CAN/水)洗脱,获得标题化合物(8mg,37.7%),冻干后为白色固体。

[1290] MS: 260ES+ (C₁₀H₁₄FN₃O₄)

[1291] ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ: 1.64 (s, 3H); 3.19-3.30 (m, 3H); 3.44 (m, 1H); 3.96 (m, 1H); 4.09 (m, 1H); 5.64-5.84 (d, 1H); 6.16 (m, 1H)。

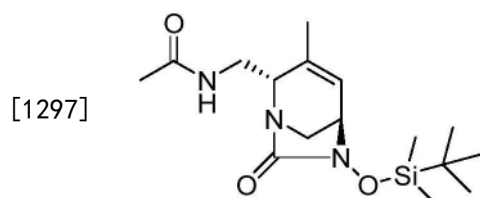
[1292] 中间体143: (2S,5R) -2-(氨基)-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-3-甲基-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮



[1294] 在0℃下向N-[[(2S,5R) -6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(中间体140,100mg,0.25mmol)在DCM(5mL)中的溶液添加ZnBr₂(170mg,0.75mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时,然后浓缩,不经纯化用于下一步骤。

[1295] MS: 298ES+ (C₁₄H₂₇N₃O₂Si)

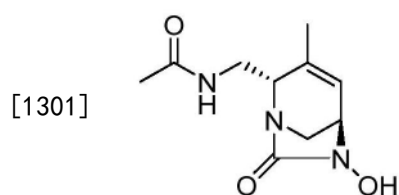
[1296] 中间体144: N-[[(2S,5R) -6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-基]甲基]乙酰胺



[1298] 在0℃下向(2S,5R) -2-(氨基)-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-3-甲基-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-7-酮(中间体143,74mg,0.25mmol)在吡啶(1mL)中的溶液添加Ac₂O(168mg,0.75mmol)。将反应混合物在室温下搅拌30分钟,然后用水、饱和NaHCO₃、盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。残余物通过硅胶色谱(0%-100% EtOAc/己烷)纯化,获得标题化合物(70mg,78.7%),为白色固体。

[1299] MS: 340ES+ (C₁₆H₂₉N₃O₃Si)。

[1300] 中间体145: N-[[(2S,5R) -6-羟基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-基]甲基]乙酰胺

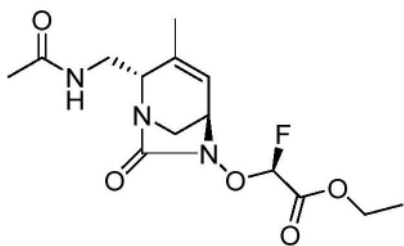


[1302] 根据中间体102的程序,由N-[[(2S,5R) -6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-基]甲基]乙酰胺(中间体144,70mg,0.21mmol)制备标题化合物,获得白色树胶状物。

[1303] MS: 226ES+ (C₁₀H₁₅N₃O₃)

[1304] 中间体146: (2S) -2-[[(2S,5R) -2-(乙酰胺基甲基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]-2-氟乙酸乙酯

[1305]

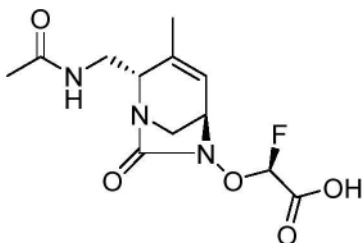


[1306] 根据中间体103的程序,由N-[[(2S,5R) -6-羟基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-基]甲基]乙酰胺(中间体145,40mg,0.18mmol)和(2S)-2-溴-2-氟乙酸乙酯(中间体174,0.063mL,0.53mmol)制备标题化合物,冻干后作为白色固体获得(15mg,25.6%)。该化合物是非对映异构体的15:85混合物。

[1307] MS: 330ES+ ($C_{14}H_{20}FN_3O_5$)

[1308] 实施例78: (2S)-2-[[(2S,5R) -2-(乙酰胺基甲基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]-2-氟-乙酸锂盐

[1309]



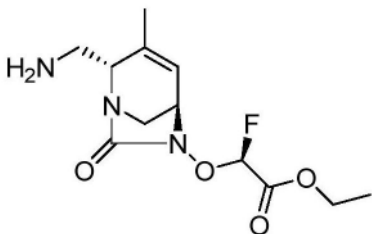
[1310] 根据实施例66的程序,由(2S)-2-[[(2S,5R) -2-(乙酰胺基甲基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]-2-氟-乙酸乙酯(中间体146,15mg,0.05mmol)制备标题化合物,冻干后作为白色固体获得(10mg,65.6%)。

[1311] MS: 302ES+ ($C_{12}H_{16}FN_3O_5$)

[1312] ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ : 1.64 (s, 3H); 1.99 (s, 3H); 3.19 (m, 1H); 3.34 (m, 2H); 3.64 (m, 1H); 3.79 (m, 1H); 4.05 (m, 1H); 5.63-5.81 (d, 1H); 6.09 (m, 1H)。

[1313] 中间体147: (2S)-2-[[(2S,5R) -2-(氨基甲基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]-2-氟乙酸乙酯TFA盐

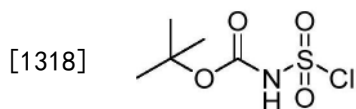
[1314]



[1315] 在0℃下向(2S)-2-[[(2S,5R) -2-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]-2-氟-乙酸乙酯(中间体142,97.4mg,0.25mmol)在DCM(2mL)中的溶液添加三氟乙酸(2.87g,25.2mmol)。将反应混合物在0℃搅拌2小时,然后浓缩,获得标题化合物,为TFA盐。

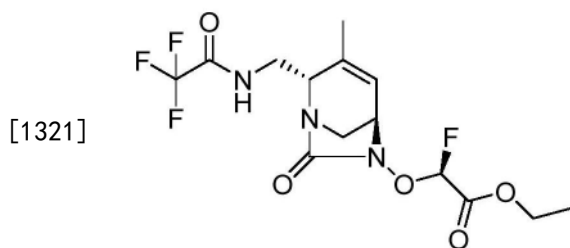
[1316] MS: 288ES+ ($C_{12}H_{18}FN_3O_4$)

[1317] 中间体148: N-氯磺酰氨基甲酸叔丁酯



[1319] 在0℃下向叔丁醇(1.9mL, 20mmol)在CH₂Cl₂(12mL)中的经搅拌的溶液用10分钟过程滴加氯磺酰异氰酸酯(1.4mL, 15mmol)。在0℃下搅拌5分钟后,将反应混合物温热至室温并搅拌20分钟。将反应混合物真空浓缩至三分之一体积。将烧瓶放回0℃浴中,产物从溶液中结晶出来。50分钟后,通过过滤收集产物,用己烷洗涤,获得标题化合物(2.8g, 80.7%),为白色固体。

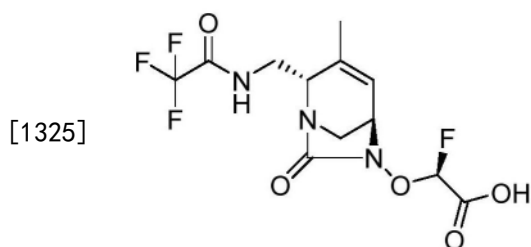
[1320] 中间体149: (2S)-2-氟-2-[[(2S,5R)-3-甲基-7-氧代-2-[[(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]甲基]-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸乙酯



[1322] 在0℃下向(2S)-2-[[(2S,5R)-2-(氨基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]-2-氟-乙酸乙酯TFA盐(中间体147, 72mg, 0.25mmol)在DCM(2mL)中的溶液添加N-氯磺酰氨基甲酸叔丁酯(中间体148, 54.0mg, 0.25mmol)和三乙胺(63.4mg, 0.63mmol)。将反应混合物在室温下搅拌30分钟,然后用DCM稀释,用水、盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。残余物通过快速色谱(0%-100% EtOAc/己烷)纯化,获得标题化合物(38mg, 39.6%),为白色固体。

[1323] MS: 384ES+ (C₁₄H₁₇F₄N₃O₅)

[1324] 实施例79: (2S)-2-氟-2-[[(2S,5R)-3-甲基-7-氧代-2-[[(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]甲基]-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸锂盐

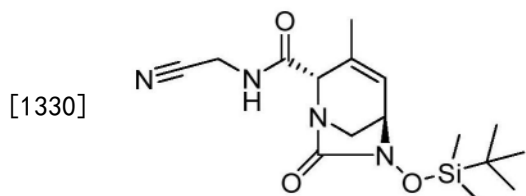


[1326] 根据实施例66的程序,由(2S)-2-氟-2-[[(2S,5R)-3-甲基-7-氧代-2-[[(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]甲基]-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸乙酯(中间体149, 38mg, 0.10mmol)制备标题化合物,冻干后作为白色固体获得(25mg, 60.3%)。

[1327] MS: 356ES+ (C₁₂H₁₃FN₃O₅)

[1328] ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ: 1.66 (s, 3H); 3.22 (m, 1H); 3.36 (m, 1H); 3.59 (m, 1H); 3.73 (m, 1H); 3.86 (m, 1H); 4.08 (m, 1H); 5.62-5.83 (d, 1H); 6.11 (m, 1H)。

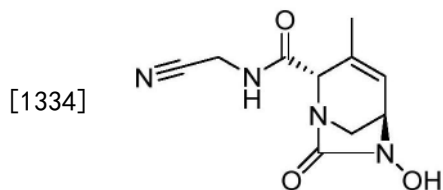
[1329] 中间体150: (2S,5R)-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-N-(氰甲基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺



[1331] 根据中间体101的程序,由(2S,5R)-6-[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-羧酸(中间体77,700mg,2.24mmol)和氨基乙腈盐酸盐(207mg,2.24mmol)制备标题化合物,获得(302mg,38.4%)白色固体。

[1332] MS: 351ES+ ($C_{16}H_{26}N_4O_3Si$)

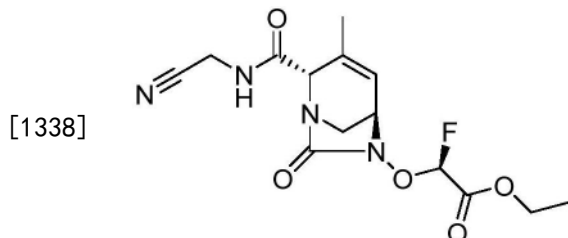
[1333] 中间体151: (2S,5R)-N-(氰甲基)-6-羟基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺



[1335] 根据中间体102的程序,由(2S,5R)-6-[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-N-(氰甲基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺(中间体150,300mg,0.86mmol)制备标题化合物,获得残余物。

[1336] MS: 237ES+ ($C_{10}H_{12}N_4O_3$)

[1337] 实施例80: (2S)-2-氟-2-[[[(2S,5R)-2-(氰甲基氨甲酰基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸乙酯



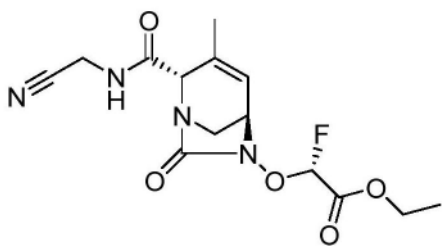
[1339] 在-40℃下向(2S,5R)-N-(氰甲基)-6-羟基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺(中间体151,239mg,1.01mmol)在THF(3mL)和DMF(0.3mL)中的溶液添加DBU(0.18mL,1.22mmol)和(2S)-2-溴-2-氟-乙酸乙酯(中间体174,0.18mL,1.52mmol)。将反应混合物在-40℃搅拌30分钟,然后用乙酸乙酯稀释,并用1:1盐水:水洗涤三次。有机物经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。残余物通过快速色谱(0%-100%EtOAc纯化/己烷),得到非对映异构体的1:4混合物。非对映异构体通过反相HPLC(T3柱,20%-50% ACN/水,10分钟)分离,获得实施例80(64mg,18.2%)和实施例81(8mg,2.3%),为白色固体。

[1340] MS: 341ES+ ($C_{14}H_{17}FN_4O_5$)

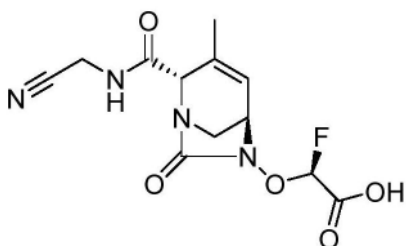
[1341] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.27 (m, 3H); 1.64 (s, 3H); 3.13 (m, 1H); 3.61 (m, 1H); 3.98 (m, 1H); 4.21 (m, 5H); 6.06-6.26 (m, 1H); 6.10 (m, 1H); 9.18 (m, 1H)。

[1342] 实施例81: (2R)-2-氟-2-[[[(2S,5R)-2-(氰甲基氨甲酰基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸乙酯

[1343]

[1344] MS: 341ES+ (C₁₄H₁₇FN₄O₅)[1345] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.21 (m, 3H); 1.65 (s, 3H); 3.12 (m, 1H); 3.60 (m, 1H); 4.07 (m, 1H); 4.22 (m, 5H); 6.08 (m, 1H); 6.15-6.33 (m, 1H); 9.16 (m, 1H)。[1346] 实施例82: (2S)-2-氟-2-[[(2S,5R)-2-(氰甲基氨甲酰基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸锂盐

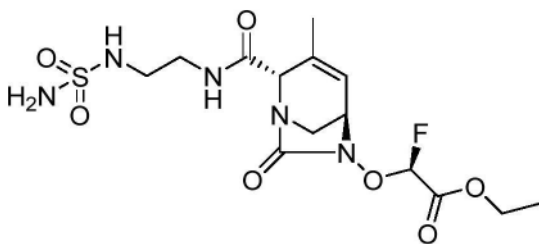
[1347]



[1348] 根据实施例66的程序,由(2S)-2-氟-2-[[(2S,5R)-2-(氰甲基-氨甲酰基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸乙酯(实施例80,50mg,0.15mmol)制备标题化合物,冻干后作为白色固体获得(32mg,66.3%)。

[1349] MS: 313ES+ (C₁₂H₁₃FN₄O₅)[1350] ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ: 1.74 (s, 3H); 3.35 (m, 2H); 4.12 (m, 1H); 4.25 (m, 2H); 4.42 (m, 1H); 5.63-5.83 (d, 1H); 6.23 (m, 1H)。[1351] 实施例83: (2S)-2-氟-2-[[(2S,5R)-2-(氰甲基氨甲酰基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸乙酯

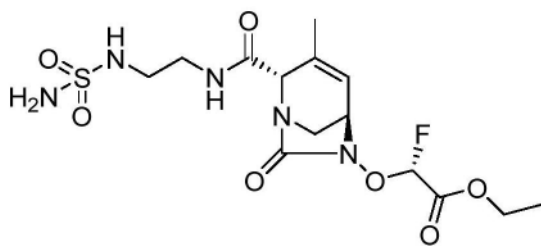
[1352]



[1353] 将中间体138(230mg)通过反相制备型HPLC(T3柱,ACN/水20-50%,为时10min)分离,获得实施例83(104mg)和实施例84(7mg),为白色固体。

[1354] MS: 424ES+ (C₁₄H₂₂FN₅O₇S)[1355] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.27 (m, 3H); 1.63 (s, 3H); 2.97 (m, 2H); 3.10 (m, 1H); 3.26 (m, 2H); 3.73 (m, 1H); 3.96 (m, 1H); 4.21 (m, 3H); 6.06-6.26 (m, 2H); 6.56 (m, 3H); 8.45 (m, 1H)。[1356] 实施例84: (2R)-2-氟-2-[[(2S,5R)-2-(氰甲基氨甲酰基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸乙酯

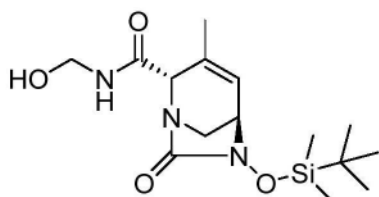
[1357]

[1358] MS: 424ES+ (C₁₄H₂₂FN₅O₇S)

[1359] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.21 (m, 3H); 1.62 (s, 3H); 2.95 (m, 2H); 3.07 (m, 1H); 3.24 (m, 2H); 3.71 (m, 1H); 4.06 (m, 1H); 4.21 (m, 3H); 6.03 (m, 1H); 6.14-6.31 (m, 1H); 6.55 (m, 3H); 8.42 (m, 1H)。

[1360] 中间体152: (2S,5R)-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-N-(羟甲基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺

[1361]

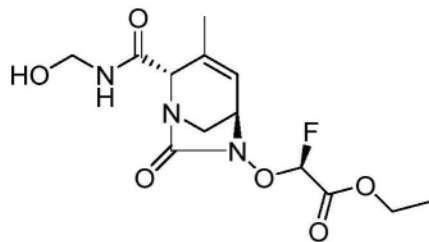


[1362] 向(2S,5R)-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺(中间体192, 1.0g, 3.21mmol)的溶液添加多聚甲醛(1.45g, 16.1mmol)在1,4-二恶烷(10mL)中的溶液。将反应混合物在微波下加热至90℃达16小时。除去溶剂。硅胶色谱(0%-80% EtOAc/己烷)获得标题化合物(0.62g, 56.5%), 为白色固体。

[1363] MS: 342ES+ (C₁₅H₂₇N₃O₄Si)

[1364] 中间体153: (2S)-2-氟-2-[[[(2S,5R)-2-(羟甲基氨甲酰基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸乙酯

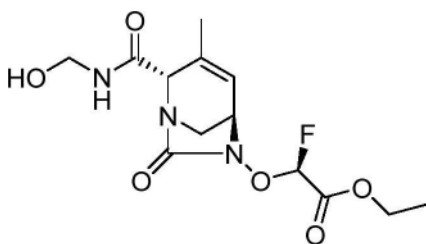
[1365]



[1366] 在-78℃下向(2S,5R)-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-N-(羟甲基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺(中间体152, 230mg, 0.67mmol)和氯化铯(III) (166mg, 0.67mmol)在THF (3mL)中的溶液添加TBAF (0.67mL, 0.67mmol) (1M的THF溶液)。将混合物搅拌约10分钟。向反应混合物添加(2S)-2-溴-2-氟乙酸乙酯(中间体174, 24.4mg, 0.67mmol)。5分钟后,将反应混合物在水和EtOAc之间分配。收集有机层,用水、盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。硅胶色谱(0%-80% EtOAc/己烷)获得两种非对映异构体以1:3比率的混合物, 180mg。

[1367] 实施例85: (2S)-2-氟-2-[[[(2S,5R)-2-(羟甲基氨甲酰基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸乙酯

[1368]



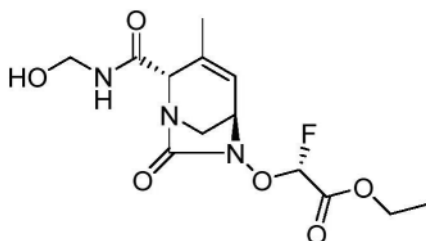
[1369] 将中间体153 (180mg) 通过反相制备型HPLC (T3柱, ACN/水20-50% 10min) 分离, 获得实施例85 (43mg) 和实施例86 (2.6mg), 为白色固体。

[1370] MS: 332ES+ ($C_{13}H_{18}FN_3O_6$)

[1371] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.28 (m, 3H); 1.61 (s, 3H); 3.09 (m, 1H); 3.79 (m, 1H); 3.96 (m, 1H); 4.25 (m, 3H); 4.54 (m, 2H); 5.68 (m, 1H); 6.06-6.24 (m, 2H); 8.99 (m, 1H)。

[1372] 实施例86: (2R)-2-氟-2-[[(2S,5R)-2-(羟甲基氨甲酰基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸乙酯

[1373]

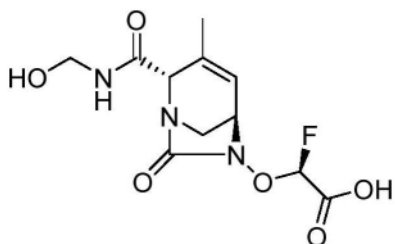


[1374] MS: 332ES+ ($C_{13}H_{18}FN_3O_6$)

[1375] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.24 (m, 3H); 1.61 (s, 3H); 2.97 (m, 1H); 3.35 (m, 1H); 4.06 (m, 1H); 4.26 (m, 3H); 4.59 (m, 2H); 5.52 (m, 1H); 6.03 (m, 1H); 6.06-6.24 (m, 1H); 8.99 (m, 1H)。

[1376] 实施例87: (2S)-2-氟-2-[[(2S,5R)-2-(羟甲基氨甲酰基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸锂盐

[1377]

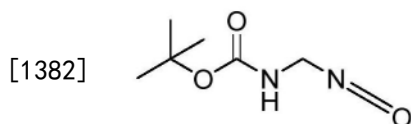


[1378] 根据实施例66的程序, 由 (2S)-2-氟-2-[[(2S,5R)-2-(羟甲基氨甲酰基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸乙酯 (实施例85, 15mg, 0.05mmol) 制备标题化合物, 冻干后作为白色固体获得 (8mg, 55.3%)。

[1379] MS: 304ES+ ($C_{11}H_{14}FN_3O_6$)

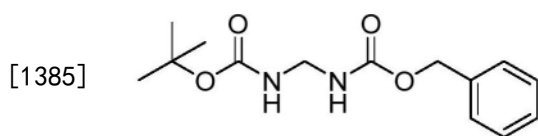
[1380] ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ : 1.77 (s, 3H); 3.42 (m, 2H); 4.17 (m, 1H); 4.41 (m, 1H); 4.79 (m, 2H); 5.70-5.89 (d, 1H); 6.28 (m, 1H)。

[1381] 中间体154: N-(异氰酸根合甲基)氨基甲酸叔丁酯



[1383] 在0℃下向BOC-GLY-OH (10g, 57.08mmol) 在THF (200mL) 中的经搅拌的溶液滴加氯甲酸甲酯 (5.29mL, 68.5mmol), 接着滴加三乙胺 (9.55mL, 68.5mmol)。立即形成白色沉淀物。将混合物搅拌45分钟, 然后在0℃添加NaN₃ (5.58g, 85.6mmol) 在水 (10mL) 中的溶液。所生成的混合物在0℃下搅拌1小时, 然后用水稀释。将该酰基叠氮用甲苯 (4x25mL) 提取四次, 合并的有机提取物依次用饱和碳酸氢钠 (2x30mL) 和水 (50mL) 洗涤。有机物在0℃下经MgSO₄干燥, 过滤, 然后在搅拌下缓慢加热, 直至观察到氮气放出, 这在59℃下发生20分钟。升高温度并保持在64℃下1.5小时, 然后缓慢升至70℃达20分钟。减压浓缩溶液, 获得标题化合物 (8.6g, 87.5%), 为无色油状物。

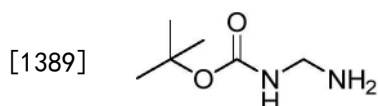
[1384] 中间体155: N-(苄氧基羰基氨基甲基)氨基甲酸叔丁酯



[1386] 在0℃下向N-(异氰酸根合甲基)氨基甲酸叔丁酯 (中间体154, 8.3g, 48.2mmol) 在DCE (5mL) 中的溶液滴加苯甲醇 (7.48mL, 72.3mmol) 和三乙胺 (0.67mL, 4.82mmol)。将反应混合物温热至室温并搅拌30分钟。通过过滤收集形成的白色固体并用己烷洗涤, 获得标题化合物 (5.2g, 38.5%), 为白色固体。

[1387] MS: 303ES+Na (C₁₄H₂₀N₂O₄)。

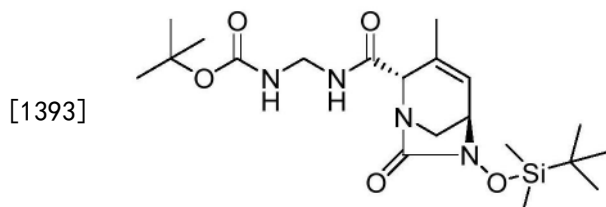
[1388] 中间体156: N-(氨基甲基)氨基甲酸叔丁酯



[1390] 将N-(苄氧基羰基氨基甲基)氨基甲酸叔丁酯 (中间体155, 1.5g, 5.35mmol) 在甲醇 (20mL) 中的溶液用氮气鼓泡。添加Pd/C (10%) (150mg)。将反应混合物脱气, 然后置于氢气球下30分钟。将反应混合物通过硅藻土过滤。浓缩滤液, 获得标题化合物, 为无色油状物。

[1391] MS: 147ES+ (C₆H₁₄N₂O₂)

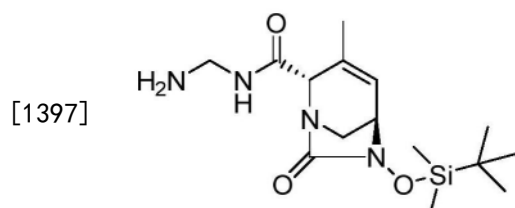
[1392] 中间体157: N-[[(2S, 5R) -6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-3-甲基-7-氧代-1, 6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-羰基]氨基]甲基]氨基甲酸叔丁酯



[1394] 根据中间体101的程序, 由 (2S, 5R) -6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-3-甲基-7-氧代-1, 6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-羧酸 (中间体77, 350mg, 1.12mmol) 和N-(氨基甲基)氨基甲酸叔丁酯 (中间体156, 246mg, 1.68mmol) 制备标题化合物, 获得 (170mg, 34.4%) 白色固体。

[1395] MS: 441ES+ (C₂₀H₃₆N₄O₅Si)

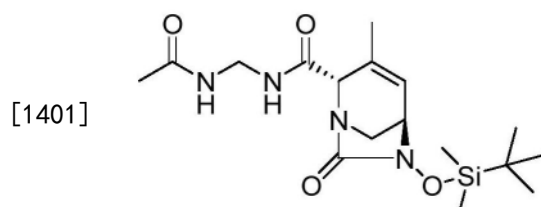
[1396] 中间体158: (2S,5R) -N-(氨甲基)-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺



[1398] 在0℃下向N-[[[(2S,5R) -6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-羰基]氨基]甲基]氨基甲酸叔丁酯(中间体157,170mg,0.39mmol)在DCM(3mL)中的溶液添加ZnBr₂(261mg,1.16mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时,然后浓缩,获得标题化合物。

[1399] MS: 341ES+ (C₁₅H₂₈N₄O₃Si)

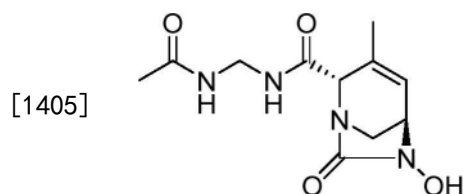
[1400] 中间体159: (2S,5R) -N-(乙酰胺基甲基)-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺



[1402] 在0℃下向(2S,5R) -N-(氨甲基)-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺(中间体158,131mg,0.39mmol)在吡啶(3mL)中的溶液添加乙酸酐(394mg,3.86mmol)。将反应混合物在室温下搅拌30分钟,然后在EtOAc和水之间分配。有机层用水、饱和NaHCO₃、盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。硅胶色谱(0%-80% EtOAc/己烷)获得标题化合物(75mg,50.8%),为白色固体。

[1403] MS: 383ES+ (C₁₇H₃₀N₄O₄Si)

[1404] 中间体160: (2S,5R) -N-(乙酰胺基甲基)-6-羟基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺

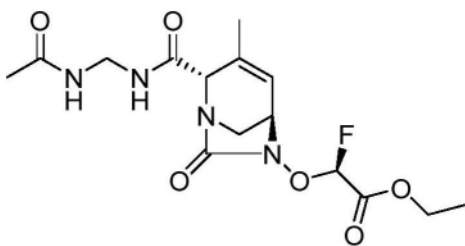


[1406] 根据中间体102的程序,由(2S,5R) -N-(乙酰胺基甲基)-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺(中间体159,75mg,0.20mmol)制备标题化合物,获得白色树胶状物。

[1407] MS: 269ES+ (C₁₁H₁₆N₄O₄)

[1408] 中间体161: (2S) -2-氟-2-[[[(2S,5R) -2-(乙酰胺基甲基氨基甲酰基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸乙酯

[1409]

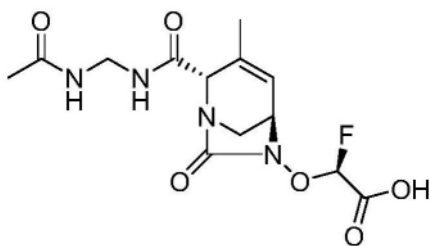


[1410] 根据中间体103的程序,由(2S,5R)-N-(乙酰胺基甲基)-6-羟基-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺(中间体160,50mg,0.19mmol)和(2S)-2-溴-2-氟乙酸乙酯(中间体174,0.067mL,0.56mmol)制备标题化合物,在sepabead柱(首先用水、然后用ACN饱和,然后用水洗脱)用(0%-15% ACN/水)洗脱和冻干后,获得白色固体,21mg,27%。该化合物是非对映异构体的1:4混合物。

[1411] MS: 373ES+ ($C_{15}H_{21}FN_4O_6$)

[1412] 实施例88: (2S)-2-氟-2-[[(2S,5R)-2-(乙酰胺基甲基氨甲酰基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸锂盐

[1413]



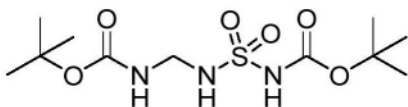
[1414] 根据实施例66的程序,由(2S)-2-氟-2-[[(2S,5R)-2-(乙酰胺基-甲基氨甲酰基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸乙酯(中间体161,21mg,0.056mmol)在水(1mL)中的溶液制备标题化合物,冻干后作为白色固体获得(6.0mg,29.3%)。

[1415] MS: 345ES+ ($C_{13}H_{17}FN_4O_6$)

[1416] ^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ : 1.75 (s, 3H); 2.02 (s, 3H); 3.42 (m, 2H); 4.15 (m, 1H); 4.37 (m, 1H); 4.64 (m, 2H); 5.70-5.89 (d, 1H); 6.27 (m, 1H)。

[1417] 中间体162: N-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基氨磺酰]-氨基甲酸叔丁酯

[1418]

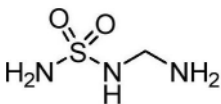


[1419] 在0℃下向N-(氨甲基)氨基甲酸叔丁酯(中间体156,700mg,4.79mmol)在DCM(20mL)中的溶液添加三乙胺(0.67mL,4.79mmol)。然后滴加N-氯磺酰氨基甲酸叔丁酯(中间体148,1.03g,4.79mmol)在DCM(5mL)中的溶液。将反应混合物在0℃下搅拌30分钟,然后用DCM稀释,用水、盐水洗涤,经 $MgSO_4$ 干燥,过滤并浓缩。残余物用DCM/己烷研磨,得到标题化合物(650mg,41.7%),为白色固体。

[1420] MS: 324ES- ($C_{11}H_{23}N_3O_6S$)

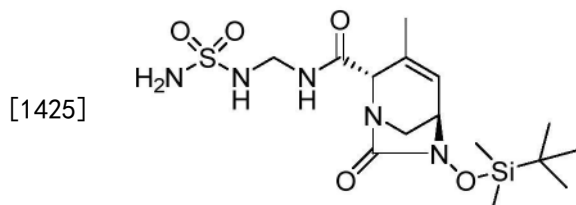
[1421] 中间体163: 氨基-(氨磺酰氨基)甲烷TFA盐

[1422]



[1423] 在0℃下向N-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基氨磺酰]氨基甲酸叔丁酯(中间体162, 650mg, 2mmol)在DCM(5mL)中的溶液添加三氟乙酸(2.28g, 19.9mmol)。将反应混合物在室温下搅拌30分钟,然后浓缩,获得标题化合物,为浅黄色树胶状物。

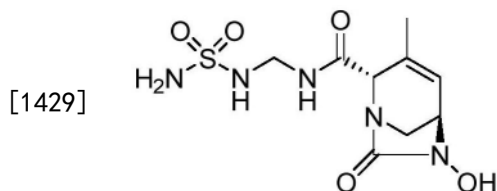
[1424] 中间体164: (2S,5R)-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-3-甲基-7-氧代-N-[(氨磺酰氨基)甲基]-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺



[1426] 根据中间体101的程序,由(2S,5R)-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-羧酸(中间体77,350mg,1.12mmol)制备标题化合物,获得(125mg,26.6%)白色固体。

[1427] MS: 420ES+ (C₁₅H₂₉N₅O₅SiS)

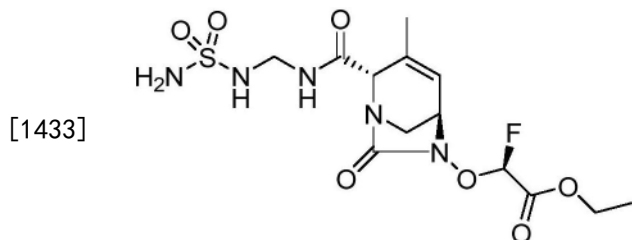
[1428] 中间体165: (2S,5R)-6-羟基-3-甲基-7-氧代-N-[(氨磺酰氨基)甲基]-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺



[1430] 根据中间体102的程序,由(2S,5R)-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-3-甲基-7-氧代-N-[(氨磺酰氨基)甲基]-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺(中间体164, 125mg, 0.30mmol)制备标题化合物,获得浅黄色树胶状物。

[1431] MS: 306ES+ (C₉H₁₅N₅O₅S)

[1432] 中间体166: (2S)-2-氟-2-[[[(2S,5R)-3-甲基-7-氧代-2-[(氨磺酰氨基)甲基氨甲酰基]-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸乙酯

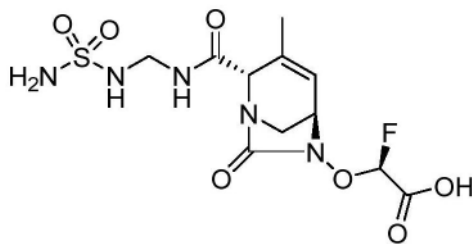


[1434] 根据中间体103的程序,由(2S,5R)-6-羟基-3-甲基-7-氧代-N-[(氨磺酰氨基)甲基]-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺(中间体165,88mg,0.29mmol)和(2S)-2-溴-2-氟乙酸乙酯(中间体174,0.10mL,0.86mmol)制备标题化合物,获得(18mg,12.2%)白色固体。该化合物是非对映异构体的17:83混合物。

[1435] MS: 410ES+ (C₁₃H₂₀FN₅O₅S)

[1436] 实施例89: (2S)-2-氟-2-[[[(2S,5R)-3-甲基-7-氧代-2-[(氨磺酰氨基)-甲基氨甲酰基]-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸锂盐

[1437]

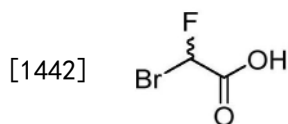


[1438] 根据实施例66的程序,由(2S)-2-氟-2-[[(2S,5R)-3-甲基-7-氧代-2-[(氨磺酰氨基)甲基氨基甲酰基]-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基]氧]乙酸乙酯(中间体166, 18mg, 0.040mmol)制备标题化合物,冻干后作为白色固体获得(5.0mg, 25.3%)。

[1439] MS: 382ES+ (C₁₁H₁₆F₅O₇S)

[1440] ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ: 1.76 (s, 3H); 3.40 (m, 2H); 4.16 (m, 1H); 4.41 (m, 1H); 4.63 (m, 2H); 5.70-5.89 (d, 1H); 6.28 (m, 1H)。

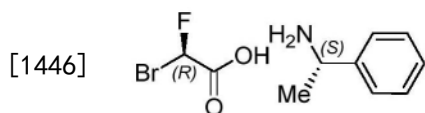
[1441] 中间体167: 外消旋2-溴-2-氟乙酸



[1443] 在0-5℃下向50L反应器中装入2-溴-2-氟乙酸乙酯(3.5kg)在四氢呋喃(7L, 2V)中的溶液并用1小时滴加氢氧化钠(830g)在水(7L, 2V)中的溶液。所生成的溶液在0-5℃搅拌1小时。在0-5℃下添加HCl(160mL)。通过真空浓缩除去水和四氢呋喃。残余物悬浮在四氢呋喃(35L, 10V)中并滴加浓HCl(1.57L, 1.0当量)。添加无水硫酸钠并将所生成的混合物搅拌2小时。过滤出固体,并用THF(1Lx2)洗涤。将滤液真空浓缩,得到2-溴-2-氟乙酸(2.2kg),为黄色油状物,将其与之前通过相同方法制作的批次合并(940g, 纯度: 72%)并在真空中蒸馏(65-70℃ 100Pa),得到2-溴-2-氟乙酸(2.55kg, 总收率67%),为无色油状物。

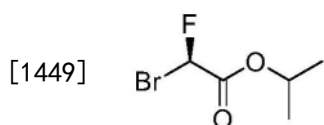
[1444] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 11.15 (s, 1H), 6.66 (d, 1H, J=68Hz)。

[1445] 中间体168: (S)-1-苯基乙-(R)-2-溴-2-氟乙酸酯



[1447] 在0-5℃下向10L反应器中装入2-溴-2-氟乙酸(中间体167, 2.0kg)在1L氯仿(1V)中的溶液,向其滴加(S)-1-苯基乙胺(1.39kg)在1L氯仿(1V)中的溶液。将混合物在室温下搅拌过夜并通过过滤收集所生成的白色固体,得到(S)-1-苯基乙胺2-溴-2-氟乙酸酯的盐(2.5kg; ee: 6%),将其装入10L反应器中,然后添加氯仿(5L, 2V)。将所生成的混合物在50℃下搅拌2小时(固体部分溶于氯仿中),冷却至0℃,并使其静置2个小时。通过过滤收集固体,并用冷却的氯仿(500mL, 0.2V)洗涤。将重结晶程序重复4次,获得1.09kg (97% ee)的标题化合物,为白色固体,总收率为31% (2步)。

[1448] 中间体169: (R)-2-溴-2-氟乙酸戊-3-基酯

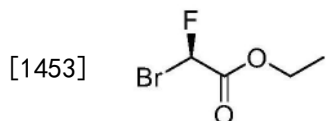


[1450] 在室温下向2L反应器中装入(S)-1-苯基乙-(R)-2-溴-2-氟乙酸酯(中间体168,

450g)、二氯甲烷(900mL, 2V)和iPrOH(2.0当量)。缓慢添加三甲基氯硅烷(1.12L), 并形成白色沉淀。将所生成的混合物在室温下搅拌过夜。过滤出白色沉淀, 并用己烷(450mL, 1V)洗涤滤饼。合并的滤液用水(3x100mL)洗涤。有机溶液用无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。将残余物蒸馏(54-60°C, 100Pa), 得到标题化合物, 为无色油状物(290g, 79%收率, 95%纯度)。

[1451] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 6.53 (d, $J=51.2\text{Hz}$, 1H), 5.17 (m, 1H), 1.32 (m, 6H)。

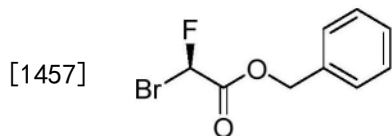
[1452] 中间体170: (R)-2-溴-2-氟乙酸乙酯



[1454] 在用氮气惰性气氛吹扫并维持的50mL 3颈圆底烧瓶中, 放入(1R)-1-苯基乙-1-胺; (2S)-2-溴-2-氟乙酸(中间体168, 30g, 107.9mmol)和乙醇(34.7g, 755.3mmol)。这之后在室温下伴随搅拌滴加三甲基氯硅烷(82g, 755.3mmol)。将所生成的溶液在室温下搅拌4h, 然后通过添加10mL的水/冰淬灭。所生成的溶液用3x20mL的石油醚(30-60度)提取并合并有机层。将所生成的混合物用2x20mL的盐水洗涤。将混合物经无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将残余物用石油醚(30-60度)加到硅胶柱上。这产生10g (50%)的标题化合物, 为无色油状物。

[1455] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 6.58 (d, 1H, $J=51\text{Hz}$), 4.38 (q, 2H, $J=6\text{Hz}$), 1.38 (t, 3H, $J=6\text{Hz}$)。

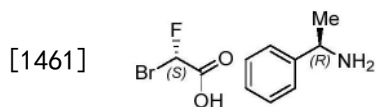
[1456] 中间体171: (R)-2-溴-2-氟乙酸苄酯



[1458] 在25°C和氮气下将三甲基氯硅烷(60mL, 719.12mmol)用3分钟时间分批添加到(S)-1-苯基乙胺(R)-2-溴-2-氟乙酸酯(中间体168, 20g, 71.91mmol)和苯甲醇(60mL, 71.91mmol)中。所生成的溶液在25°C搅拌4小时。将反应混合物用庚烷(500mL)稀释, 然后用水和盐水洗涤。有机物经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。硅胶色谱(0%至10%乙酸乙酯/石油醚)获得标题化合物, 为黄色油状物, 17.5g, 98%。

[1459] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3 -d, 30°C) δ : 5.30 (s, 2H); 6.60 (d, 1H); 7.40 (m, 5H)。

[1460] 中间体172: (1R)-1-苯基乙-1-胺; (2S)-2-溴-2-氟乙酸

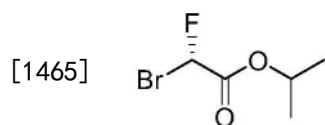


[1462] 向100mL圆底烧瓶中放入(1R)-1-苯基乙-1-胺(107.7g, 0.89mol)在甲醇(325mL)中的溶液。这之后在0°C下伴随搅拌用30min滴加2-溴-2-氟乙酸(中间体167, 140g, 0.89mol)在甲醇(420mL)中的溶液。所生成的溶液在室温下搅拌过夜, 然后真空浓缩。残余物用 CHCl_3 (3V)稀释。通过过滤收集固体。将固体真空干燥, 然后悬浮在 CHCl_3 中并加热至60°C达2小时。然后将混合物冷却到0°C并过滤固体。该过程重复6次。这产生80g (32%)的标题化合物, 为白色固体。

[1463] ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 8.56 (brs, 3H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.42-7.38 (m,

2H), 7.36-7.34(m, 1H), 6.48(d, 1H, J=56Hz), 4.39-4.34(m, 1H), 1.48(d, 3H, J=6.8Hz)。

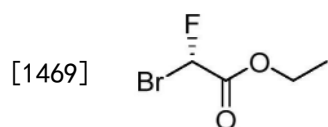
[1464] 中间体173: (S)-2-溴-2-氟乙酸异丙酯



[1466] 在用氮气惰性气氛吹扫并维持的250-mL 3颈圆底烧瓶中,放入(R)-1-苯基乙胺(S)-2-溴-2-氟乙酸酯(中间体172, 32.0g, 116mmol)、以及异丙醇(13.9g, 232mmol)在DCM(64mL)中的溶液。这之后在室温下伴随搅拌分批添加三甲基氯硅烷(56.4g, 519mmol)。所生成的溶液在室温下搅拌过夜,然后通过添加100mL的水/冰淬灭。所生成的溶液用3x100mL的石油醚(30-60度)提取,并合并有机层。将所生成的混合物用3x70mL的盐水洗涤。该混合物经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物用石油醚(30-60度)加到硅胶柱上。这产生19g(83%)的标题化合物,为无色油状物。

[1467] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6.53(d, J=50.8Hz, 1H), 5.17(m, 1H), 1.32(m, 6H)。

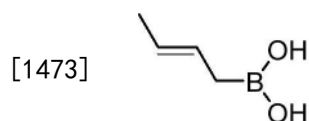
[1468] 中间体174: (2S)-2-溴-2-氟乙酸乙酯



[1470] 在用氮气惰性气氛吹扫并维持的50-mL 3颈圆底烧瓶中,放入(1R)-1-苯基乙-1-胺(2S)-2-溴-2-氟乙酸(中间体172, 20g, 72mmol)和乙醇(23.2g, 504mmol)。这之后在室温下伴随搅拌分批添加三甲基氯硅烷(54.8g, 504mmol)。所生成的溶液在室温下搅拌4h,然后通过添加10mL的水/冰淬灭。所生成的溶液用3x20mL的石油醚(30-60度)提取,并合并有机层。将所生成的混合物用2x20mL的盐水洗涤。该混合物经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物用石油醚(30-60度)加到硅胶柱上。这产生6g(45%)的标题化合物,为无色油状物。

[1471] ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 6.57(d, 1H, J=56Hz), 4.37(q, J=7.2Hz, 2H), 1.33(t, 3H, J=7.2Hz)。

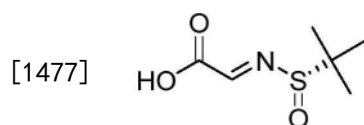
[1472] 中间体175: (E)-丁-2-烯基硼酸



[1474] 在室温下向(E)-丁-2-烯-1-醇(59.5g, 826mmol)在MeOH(360mL)中的溶液添加 H_2PdCl_4 (2.06g, 8.34mmol),然后在30-40℃下向该混合物分批添加 $\text{B}_2(\text{OH})_4$ (81.8g, 919mmol)。所生成的溶液在30-40℃搅拌20分钟,然后通过硅藻土过滤。

[1475] ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): δ 5.39-5.49(m, 1H), 5.16-5.26(m, 1H), 3.38(s, 2H), 1.38-1.58(m, 5H)

[1476] 中间体176: (S,E)-2-(叔丁基亚磺酰基氨基)乙酸

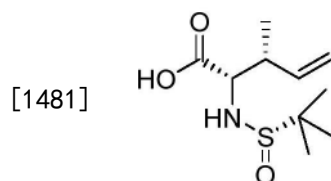


[1478] 在室温下向含有4Å型分子筛(500g)的DCM(600mL)中添加(S)-2-甲基丙烷-2-亚

磺酰胺(100g, 819mmol)和2-乙醛酸水合物(91.2g, 991mmol)。所生成的溶液在室温下搅拌过夜, 然后通过硅藻土过滤。

[1479] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 7.77 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 1.13 (s, 9H)

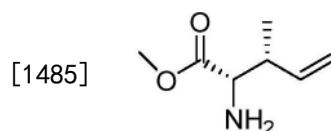
[1480] 中间体177: (2S, 3R)-2-((S)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)-3-甲基戊-4-烯酸



[1482] 在0-15℃下向粗产物(S,E)-2-(叔丁基亚磺酰基氨基)乙酸(中间体176)在DCM(600mL)中的溶液滴加(E)-丁-2-烯基硼酸(中间体175)在MeOH(360mL)中的溶液。所生成的溶液在0-15℃搅拌1小时。通过过滤除去分子筛, 用DCM洗涤。通过真空蒸馏除去滤液, 得到粗产物。向粗产物添加H₂O(600mL)、石油醚(240mL)和甲基叔丁基醚(120mL), 在室温下搅拌1小时, 然后过滤并收集固体并在25℃下真空干燥, 获得产物(110g, 58%), 为白色固体。

[1483] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 5.71-5.80 (m, 1H), 5.01-5.07 (m, 2H), 4.94 (d, J=8Hz, 1H), 3.58-3.62 (m, 1H), 2.56-2.61 (m, 1H), 1.15 (s, 9H), 0.975 (d, J=4Hz, 3H)

[1484] 中间体178: (2S, 3R)-2-氨基-3-甲基戊-4-烯酸甲酯

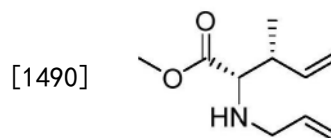


[1486] 在0℃下向(2S, 3R)-2-((S)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)-3-甲基戊-4-烯酸(中间体177, 44g, 189mmol)在MeOH(200mL)中的溶液滴加SOCl₂(68.6mL, 944mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌1小时, 然后升温至70℃并搅拌过夜。除去溶剂, 残余物用水稀释。向水相添加NaHCO₃以将pH中和至~8, 用DCM提取, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到23g粗产物, 为黄色液体。

[1487] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 5.71-5.82 (m, 1H), 4.97-5.05 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.27 (d, J=8Hz, 1H), 2.33-2.45 (m, 1H), 1.79 (s, 2H), 0.96 (d, J=8Hz, 3H)

[1488] LCMS: tR=0.682, [M+H]⁺144.2

[1489] 中间体179: (2S, 3R)-2-(烯丙基氨基)-3-甲基戊-4-烯酸甲酯



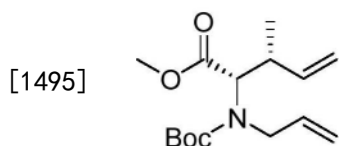
[1491] 在0℃下向(2S, 3R)-2-氨基-3-甲基戊-4-烯酸甲酯(中间体178, 23g, 161mmol)在DMF(90mL)中的溶液添加LiOH(4.248g, 177mmol)。将混合物在0℃搅拌30分钟。然后滴加4-溴丁-1-烯(17.5g, 145mmol)在DMF(15mL)中的溶液。将反应在-7℃搅拌20分钟, 然后缓慢温热至室温, 并搅拌过夜。将反应用水淬灭, 用EtOAc提取。有机层用水、盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到28g粗产物, 为黄色液体。

[1492] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 5.65-5.83 (m, 2H), 4.93-5.16 (m, 4H), 3.60 (s, 3H), 3.14-3.22 (m, 1H), 3.06 (d, J=8Hz, 1H), 2.93-3.01 (m, 1H), 2.34-2.41 (m, 1H), 0.99 (d, J=

8Hz, 3H)

[1493] LCMS: tR=0.461, m/z: 184 [M+H]

[1494] 中间体180: (2S, 3R) -2- (烯丙基 (叔丁氧基羰基) 氨基) -3-甲基戊-4-烯酸甲酯

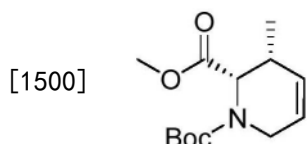


[1496] 向 (2S, 3R) -2- (烯丙基氨基) -3-甲基戊-4-烯酸甲酯 (中间体179, 28g, 153mmol) 在 t-BuOH (150mL) 中的溶液添加 (Boc)₂O (33.4g, 153mmol)。将反应在室温下搅拌10分钟, 然后升温至90℃并搅拌过夜。浓缩反应混合物。粗产物通过快速硅胶色谱纯化, 洗脱梯度为含0至6% EtOAc的石油醚。将纯级分蒸发, 获得产物 (24g, 56%), 为浅黄色液体。

[1497] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ5.71-5.84 (m, 2H), 5.00-5.11 (m, 4H), 3.66-4.43 (m, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.81 (s, 1H), 1.39 (s, 9H), 0.93 (d, J=8Hz, 3H)

[1498] LCMS: tR=1.096, 184 [M-Boc+H]

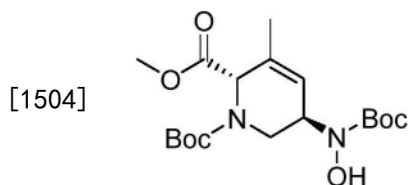
[1499] 中间体181: (2S, 3R) -3-甲基-2,3-二氢吡啶-1,2(6H)-二羧酸1-叔丁基-2-甲酯



[1501] 在0℃下向 (2S, 3R) -2- (烯丙基 (叔丁氧基羰基) 氨基) -3-甲基戊-4-烯酸甲酯 (中间体180, 24g, 84.8mmol) 在DCM (250mL) 中的溶液分三批添加第一代Grubbs催化剂 (886mg 1.06mmol) 并搅拌4小时。追加的第一代Grubbs催化剂在0℃下分三批添加 (886mg 1.06mmol), 然后升温至25℃。将所生成的溶液在室温下搅拌过夜。

[1502] LCMS: tR=0.987, 156.2 [M-Boc+H], 295 [M+K]

[1503] 中间体182: (2S, 5R) -5- (叔丁氧基羰基 (羟基) 氨基) -3-甲基-5,6-二氢吡啶-1,2(2H)-二羧酸1-叔丁基-2甲酯

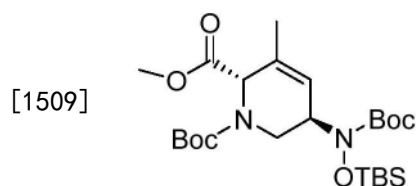


[1505] 向 (2S, 3R) -3-甲基-2,3-二氢吡啶-1,2(6H)-二羧酸1-叔丁基-2-甲酯 (中间体181, 21.6g, 84.8mmol) 在DCM (250mL) 中的溶液添加BocNH₂OH (16.9g, 127mmol)、CuCl (0.419g, 4.24mmol) 和吡啶 (87mg, 1.1mmol) 并用氧气脱气。所生成的溶液在氧气下于室温搅拌44小时。通过过滤除去固体。滤液用水 (3x200mL) 和盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。粗产物通过快速硅胶色谱纯化, 用含0至50% DCM的石油醚洗脱, 得到产物 (29g, 88%), 为棕色油状物。

[1506] ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ5.66 (d, J=16Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.90 (d, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.11 (t, J=20Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.50-3.61 (m, 1H), 1.90 (d, J=8Hz, 3H), 1.43-1.51 (m, 18H)

[1507] LCMS: tR=0.713, 279 [M-Boc+Na]

[1508] 中间体183: (2S,5R)-5-(叔丁氧基羰基(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)氨基)-3-甲基-5,6-二氢吡啶-1,2(2H)-二羧酸1-叔丁基2-甲酯

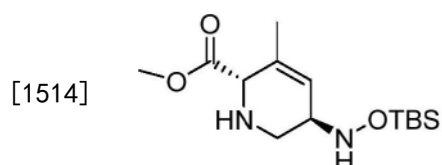


[1510] 向(2S,5R)-5-(叔丁氧基羰基(羟基)氨基)-3-甲基-5,6-二氢吡啶-1,2(2H)-二羧酸1-叔丁基2-甲酯(中间体182,23g 59.5mmol)在DCM(180mL)中的溶液添加咪唑(8.09g, 119mmol)。所生成的溶液在室温下搅拌10分钟,然后在0-5℃下滴加TBS-Cl(11.6g, 77.4mmol)在DCM(20mL)中的溶液。将反应在0℃再搅拌18小时。将有机相用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。粗产物通过快速硅胶色谱纯化,用石油醚和DCM洗脱,得到产物(20g,67%),为棕色油状物。

[1511] ¹H-NMR(CDCl₃,400 MHz):δ5.7(s,1H),4.45-4.85(m,2H),4.09(d,J=20Hz,1H),3.76(s,3H),3.53-3.58(m,1H),1.9(s,3H),1.45-1.54(m,18H),0.92(d,J=16Hz,9H),0.10(d,J=20Hz,6H)。

[1512] LCMS: tR=1.467,523.55[M+Na]

[1513] 中间体184: (2S,5R)-5-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基氨基)-3-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-2-羧酸甲酯

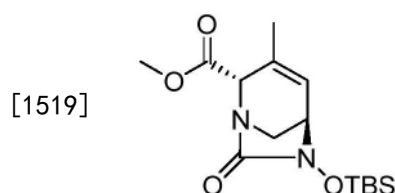


[1515] 在0℃下向(2S,5R)-5-(叔丁氧基羰基(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)氨基)-3-甲基-5,6-二氢吡啶-1,2(2H)-二羧酸1-叔丁基2-甲酯(中间体183,20g,40mmol)在DCM(200mL)中的溶液添加ZnBr₂(35.5g 160mmol)。将所生成的溶液在室温下搅拌过夜。通过过滤除去固体。将滤液用饱和NaHCO₃洗涤以中和pH至~8,用DCM提取,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。粗产物通过快速硅胶色谱法纯化,用含0至1%MeOH的DCM洗脱,得到产物(8.4g,70%),为棕色油状物。

[1516] ¹H-NMR(CDCl₃,400 MHz):δ5.59-5.62(m,1H),3.82(s,1H),3.75(s,3H),3.14-3.23(m,2H),2.92-2.97(m,1H),1.79(s,3H),0.90(s,9H),0.10(s,6H)。

[1517] LCMS: tR=1.073,301.2[M+H]

[1518] 中间体185: (2S,5R)-6-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-羧酸甲酯



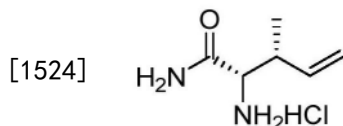
[1520] 向(2S,5R)-5-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基氨基)-3-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-2-羧酸甲酯(中间体184,42g,140mmol)在MeCN(840mL)中的溶液添加DIEA(72.2g560mmol)并用

氮气脱气,然后在氮气下于 $0\pm 5^{\circ}\text{C}$ 滴加三光气(16.408g,56mmol)在MeCN(120mL)中的溶液。所生成的溶液在氮气下于室温搅拌过夜。浓缩反应混合物,然后添加EtOAc并用1N柠檬酸、饱和 NaHCO_3 和盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。粗产物通过快速C-18色谱纯化,用含0至38%MeCN的 H_2O 洗脱,得到产物(22g,49%),为橙色固体。

[1521] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 6.15 (t, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 4.412 (s, 1H), 3.807 (s, 3H), 3.610-3.629 (m, 1H), 3.506 (d, $J=11\text{Hz}$, 1H), 3.290-3.322 (m, 1H), 1.722 (s, 3H), 0.962 (s, 9H), 0.195 (s, 3H), 0.172 (s, 3H)

[1522] LCMS: $t_R=1.585, 327.35$ [M+H]

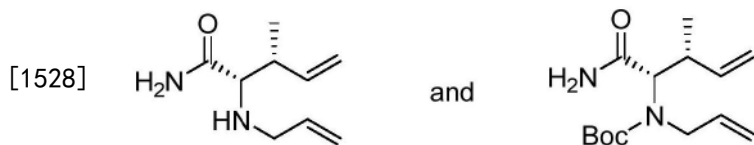
[1523] 中间体186: (2S, 3R) -2-氨基-3-甲基戊-4-烯酰胺盐酸盐



[1525] 在 $20\pm 10^{\circ}\text{C}$ 下向(中间体177, 75.2kg, 322.8mol, 1.0当量)在THF(600L)中的溶液分批添加CDI(61.9kg, 382.1mol, 1.2当量)。将混合物在 $20\pm 10^{\circ}\text{C}$ 搅拌2h。将混合物冷却至 $-40\pm 5^{\circ}\text{C}$ 。在 $-40\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下滴加 $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ (43.55kg, 640.4mol, 2.0当量, 25wt.%)。将混合物在 $-40\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下搅拌10min。反应完成后,将其温热至 $-10\sim 0^{\circ}\text{C}$,然后真空浓缩至 $\sim 3.0\text{vol}$ 。添加THF(2.0vol)并真空浓缩至 $\sim 3.0\text{vol}$ 。将THF与EtOAc(2.0vol)交换两次。向溶液添加EtOAc(6.0vol),并冷却至 $5\pm 5^{\circ}\text{C}$ 。在 $<10^{\circ}\text{C}$ 下滴加 MeSO_3H (148.3kg, 1543.0mol, 2.4当量),并在 $5\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下搅拌1h。将混合物离心,生成的固体滤饼用EtOAc(1.0vol)洗涤两次。收集母液,获得化合物的EtOAc溶液,将其直接用于下一步。在 $0\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下将HCl(气体)鼓入溶液中17h($\sim 4\text{kg/h}$)。反应完成后,将混合物离心,并将生成的固体滤饼用EtOAc(1.0vol)洗涤两次。将滤饼在 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下真空干燥至少12h,获得标题化合物,为浅黄色固体(98kg, 两步总收率为90%)。

[1526] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ 8.24 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 5.84-5.76 (m, 1H), 5.17-5.09 (m, 2H), 3.70-3.68 (m, 1H), 2.77-2.72 (m, 1H), 1.04 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)。

[1527] 中间体187和188: ((2S, 3R) -1-氨基-3-甲基-1-氧代戊-4-烯-2-基)氨基甲酸烯丙酯和((2S, 3R) -1-氨基-3-甲基-1-氧代戊-4-烯-2-基)氨基甲酸叔丁基烯丙酯

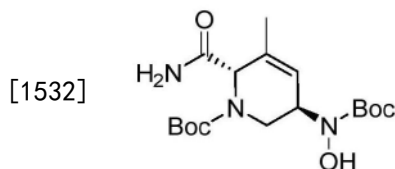


[1529] 在 $0\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下向LiOH(27.55kg, 1147.9mol, 2.0当量)在DMF(285L)中的溶液分批添加中间体186(95kg, 564.67mol, 1.0当量)。将混合物搅拌0.5h。在 $0\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下滴加烯丙基溴(76.76kg, 634.5mol, 1.1当量)9h。将反应混合物温热至 $20\pm 5^{\circ}\text{C}$ 并搅拌至少8h。将反应混合物冷却至 $10\pm 5^{\circ}\text{C}$ 并添加软水(3.0vol)。用DCM(3.0vol)提取混合物三次。合并的有机物用盐水(2.0vol)洗涤。盐水层用DCMM(3.0vol)提取。合并的有机层在大气压于 $<60^{\circ}\text{C}$ 浓缩至 $\sim 5.0\text{vol}$ 。向该溶液添加叔丁醇(2.0vol)并在 $<60^{\circ}\text{C}$ 下真空浓缩至 $\sim 5.0\text{vol}$ 。重复一次用叔丁醇(2.0vol)浓缩,直至水含量 $\leq 0.2\%$,获得中间体187。向浓缩的溶液添加叔丁醇(8.0vol)。在 $20\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下添加 Boc_2O (138.07kg, 633.3mol, 1.1当量)。将混合物温热至 70 ± 5

℃并搅拌至少15h。反应完成后,将混合物冷却至 $40\pm 5^{\circ}\text{C}$,然后在 $<60^{\circ}\text{C}$ 下真空浓缩至 $\sim 5\text{vol}$ 。将浓缩的混合物冷却至 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$,并添加软水(5.0vol)。将混合物用甲基叔丁基醚(4.0vol)提取两次。合并的有机物用0.5M HCl溶液(2.0vol)洗涤一次、盐水(1.0vol)洗涤三次,并在 $<50^{\circ}\text{C}$ 下真空浓缩至 $\sim 2.0\text{vol}$ 。向反应器添加正庚烷(1.0vol)在 $<50^{\circ}\text{C}$ 下真空浓缩至 $\sim 2.0\text{vol}$ 。将这再重复一次。向浓缩的溶液添加正庚烷(1.0vol),冷却至 $-10\pm 5^{\circ}\text{C}$ 并搅拌至少2h。将混合物离心,生成的固体滤饼用冷却的正庚烷(0.5vol)洗涤。滤饼在 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下真空干燥至少12h,获得中间体188,为白色固体(84.2kg,100%纯度,两步总收率为54.4%)。

[1530] ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 7.42 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.78-5.70 (m, 2H), 5.11-4.98 (m, 4H), 4.33 (d, $J=10.8\text{Hz}$, 1H), 3.92-3.78 (m, 2H), 2.70 (br, 1H), 1.41 (s, 9H), 0.88 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H)。LC/MS (ES^+) m/z 169.2 (M+H)

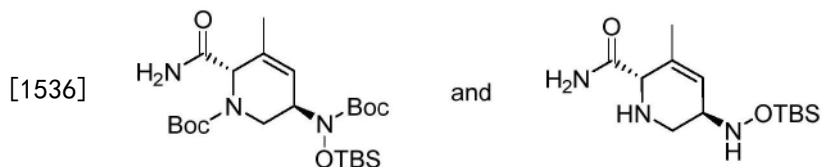
[1531] 中间体189: (2S,5R)-5-(叔丁氧基羰基(羟基)氨基)-2-氨甲酰基-3-甲基-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯



[1533] 在 $0\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下向中间体188(81.0kg,301.8mol,1.0当量)在DCM(810L)中的溶液分三批添加第一代Grubb's催化剂(1.215kg,1.5mol,0.005当量)。将反应混合物在 $0\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下搅拌1h,然后温热至 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$ 并搅拌1h。将混合物冷却至 $0\pm 5^{\circ}\text{C}$ 并在 $0\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下分三批添加追加的催化剂(1.215kg,1.5mol,0.005当量)。将混合物温热至 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$ 并搅拌至少8h。反应完成后,在 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下向溶液添加CuCl(1.46kg,14.8mol,0.05当量)、BocNH₂OH(59.94kg,450.7mol,1.5当量)和吡啶(0.31kg,3.9mol,0.013当量)。将混合物在氧气氛下于 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$ 搅拌至少43h。一旦反应完成,就向反应器添加EDTA₂Na溶液(5.0vol)并在 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下搅拌至少4h。使层分离并将水层用DCM(3.0vol)提取两次。合并有机层,在 $<40^{\circ}\text{C}$ 下真空浓缩至 $\sim 3.0\text{vol}$ 。向反应器添加甲基叔丁基醚(MTBE)(2.0vol)并在 $<40^{\circ}\text{C}$ 下真空浓缩 $\sim 3.0\text{vol}$ 。将这再重复一次。向浓缩的溶液添加MTBE(2.5vol)、正庚烷(2.5vol)和软水(5.0vol)并将混合物在 $20\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下浆化至少2h。将混合物离心并用MTBE/正庚烷(0.5vol,1:1)洗涤滤饼。将滤饼在 $35\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下真空干燥至少12h直至水含量 $\leq 1\%$,得到标题化合物,为浅棕色固体(70.3kg,98%纯度,两步总收率为61.3%)。

[1534] ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.93-8.78 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.62-4.41 (m, 2H), 3.76-3.50 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.43 (s, 1H), 1.40 (s, 9H)。LC/MS (ES^+) m/z 272.2 (M+H)

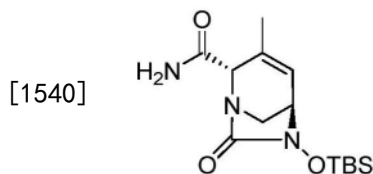
[1535] 中间体190和191: (3R,6S)-3-((叔丁氧基羰基)((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)氨基)-6-氨甲酰基-5-甲基-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯和(2S,5R)-5-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基氨基)-3-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-2-甲酰胺



[1537] 在 $0 \pm 5^\circ\text{C}$ 下用4.5h向中间体189 (50kg, 134.6mol, 1.0当量) 和咪唑 (18.5kg, 268.1mol, 2.0当量) 在DCM (500L) 中的溶液滴加TBS-Cl (30.5kg, 202.0mol, 1.5当量) 的DCM溶液 (1.5vol)。将混合物温热至 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ 并搅拌至少5h。反应完成后, 添加软水 (250L, 5.0vol)。使层分离并将水层用DCM (3.0vol) 提取两次。合并的有机层用软水 (3.0vol) 洗涤两次, 然后在 $<50^\circ\text{C}$ 下常压蒸馏浓缩至 $\sim 2.0\text{vol}$ 。向溶液添加DCM (200L, 4.0vol) 并在 $<50^\circ\text{C}$ 下常压蒸馏浓缩至 $\sim 2.0\text{vol}$, 直到水含量为 $\leq 1\%$, 获得中间体190。在氮气氛下于 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ 伴随搅拌向溶液添加DCM (750L, 15.0vol)。向溶液添加 ZnBr_2 (60.5kg, 268.9mol, 2.0当量) 并在 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ 下搅拌6h。将追加的 ZnBr_2 (30.5kg, 135.6mol, 1.0当量) 用6-8小时添加到反应混合物中, 直到反应完成 (总共 ~ 5 当量的 ZnBr_2)。用 NaHCO_3 (113.0kg, 1345.2mol, 10.0当量) 溶液 (18.0vol) 在低于 20°C 下添加来淬灭反应。将混合物在 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ 搅拌至少1小时, 然后离心, 并收集液体。将生成的固体滤饼在 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ 下用二氯甲烷 (5.0vol) 浆化1h, 然后离心。将液体与先前的液体合并并使层分离。将水层用DCM (3.0vol) 提取两次。将合并的有机层用软水 (4.0vol) 洗涤四次, 然后在 $<50^\circ\text{C}$ 下常压浓缩至 $\sim 2.0\text{vol}$ 。向溶液添加 CH_3CN (2.0vol) 并在 $<50^\circ\text{C}$ 下真空浓缩至 $\sim 4.0\text{vol}$, 得到中间体191的溶液。

[1538] LC/MS: (ES^+) m/z 282.2 (M+H)

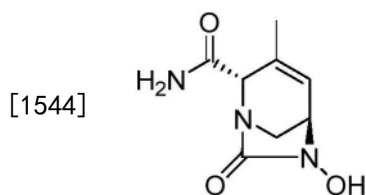
[1539] 中间体192: (2S, 5R) -6-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-3-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺



[1541] 在 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ 下向中间体191 (理论上38.43kg, 134.6mol, 1.0当量) 在 CH_3CN (1036L, 27vol) 中的溶液添加DIEA (69.56kg, 539.2mol, 4.0当量)。将混合物冷却至 $0 \pm 5^\circ\text{C}$, 并滴加含三光气 (13.07kg, 44.0mol, 0.33当量) 的 CH_3CN (115.2L, 3.0vol)。将混合物温热至 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ 并搅拌至少8h, 然后冷却至 $10 \pm 5^\circ\text{C}$, 并用软水 (24.19kg, 1343.9mol, 10.0当量) 淬灭。将混合物搅拌至少1h, 然后在 $<40^\circ\text{C}$ 下真空浓缩至 $\sim 5.0\text{vol}$ 。将溶液冷却至 $10 \pm 5^\circ\text{C}$ 并添加MTBE (384L, 10vol) 和盐水 (4.0vol)。使层分离, 用盐水 (4.0vol) 洗涤有机层, 并在 $<40^\circ\text{C}$ 下真空浓缩至 $\sim 2.0\text{vol}$ 。MTBE与正庚烷 (1.0vol) 交换并将固体在 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ 下浆化1h。将混合物离心, 用正庚烷 (0.5vol) 洗涤滤饼两次。将滤饼在MTBE (67.5L) 中在 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ 下浆化至少3h, 然后伴随搅拌添加正庚烷 (336L) 至少1h。将混合物离心, 并将生成的固体滤饼用正庚烷 (1.0vol) 洗涤。将滤饼在 $30 \pm 5^\circ\text{C}$ 下真空干燥12h, 得到标题化合物, 为浅棕色固体 (21.1kg, 99.6%纯度, 三步总收率为49.6%)。

[1542] ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 7.80 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.06 (t, $J=2\text{Hz}$, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.71-3.69 (m, 1H), 3.65 (d, $J=10.8\text{Hz}$, 1H), 3.10 (dd, $J=10.8\text{Hz}$, 2.0Hz, 1H), 1.63 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.14 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H)。LC/MS (ES^+) m/z 312.2 (M+H)

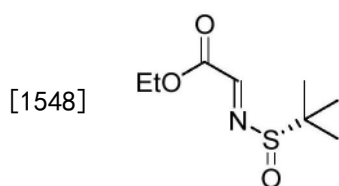
[1543] 中间体193: (2S,5R) -5- (叔丁氧基羰基 (羟基) 氨基) -2- 氨甲酰基-3-甲基-5,6-二氢吡啶-1 (2H) -羧酸叔丁酯



[1545] 在 $0 \pm 5^\circ\text{C}$ 下向中间体192 (18.5kg, 59.4mmol, 1.0当量) 在EtOAc (92.5L, 5vol) 中的溶液添加HF·Py (2.04kg, 71.4mmol, 1.2当量, 70wt. %)。将混合物在 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ 下搅拌至少10h, 然后冷却至 $0 \pm 5^\circ\text{C}$ 并添加补加的HF·Py (0.33kg, 11.6mmol, 0.2当量, 70wt. %)。将混合物在 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ 下搅拌至少3h, 然后添加MTBE (27.8L, 1.5vol) 并在 $10 \pm 5^\circ\text{C}$ 下搅拌3h。将混合物离心并用EtOAc (0.5vol) 洗涤滤饼。将滤饼在 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ 下用EtOAc (2.0V) 浆化至少1h, 然后离心。将滤饼用EtOAc (0.5vol) 浆化, 然后在 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ 真空干燥12h, 获得标题化合物, 为黄色固体 (11.0kg, 99.5%纯度, 91%收率)。

[1546] ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.56 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.10 (d, $J = 3.2\text{Hz}$, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.68-3.62 (m, 2H), 3.07 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 1.61 (s, 3H)。LC/MS (ES $^+$) m/z 198.1 (M+H)

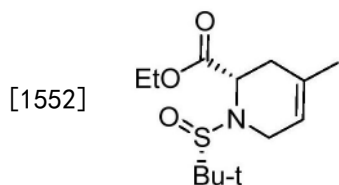
[1547] 中间体194: (S,E) -2- ((叔丁基亚磺酰基) 亚氨基) 乙酸乙酯



[1549] 在 0°C 下向2-乙醛酸乙酯 (66mL, 321mmol, 50%在甲苯中) 在DCM (1L) 中的溶液添加 (S) -2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (30g, 248mmol) 和分子筛 (4Å, 500g)。所生成的溶液在室温下搅拌将18小时。通过过滤除去分子筛; 通过真空蒸馏浓缩滤液, 得到粗产物, 其通过快速硅胶色谱 (含0%至5% EtOAc的石油醚) 纯化, 得到无色油状物, 45g, 88%。

[1550] ^1H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.28 (s, 9H), 1.39 (t, $J = 12\text{Hz}$, 3H), 4.38 (q, $J = 12\text{Hz}$, 2H), 8.01 (s, 1H)。

[1551] 中间体195: (S) -1- ((S) -叔丁基亚磺酰基) -4-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-2-羧酸乙酯



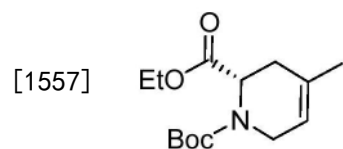
[1553] 在 -78°C 下向 (S,E) -乙基2- (叔丁基亚磺酰基亚氨基) 乙酸酯 (中间体194, 50g, 244mmol) 在DCM (600mL) 中的溶液添加异戊二烯 (97.21mL, 971.91mmol), 之后添加TMSOTf (97.42mL, 416.54mmol)。所生成的溶液在 -78°C 下搅拌3小时, 并在 -78°C 下用磷酸盐缓冲溶液 (pH=7.4, 1L缓慢淬灭)。温热至室温后, 将混合物用DCM (3x500mL) 提取。将合并的有机提取物用水 (2x500mL) 和盐水洗涤。有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并蒸发, 获得60g粗产物, 为棕色

油状物。产物不经进一步纯化即用于下一步。

[1554] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 1.08 (s, 9H), 1.18 (t, $J=12\text{Hz}$, 3H), 1.64 (q, $J=4\text{Hz}$, 3H), 3.59 (m, 2H), 4.11 (dq, $J=12, 4\text{Hz}$, 2H), 4.30 (dd, $J=8, 4\text{Hz}$, 1H), 5.39 (ddd, $J=4, 8, 4\text{Hz}$, 1H);

[1555] LCMS: (ES^+) $[\text{M}+\text{H}]^+=274$; HPLC $t_R=1.78\text{min}$.

[1556] 中间体196: 2-乙基 (S) -4-甲基-3,6-二氢吡啶-1,2(2H)-二羧酸1-(叔丁基)酯

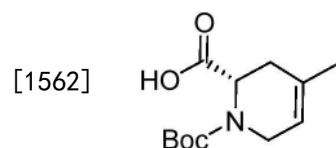


[1558] 在 0°C 下向粗 (S) -1-((S)-叔丁基亚磺酰基)-4-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-2-羧酸乙酯 (中间体195, 100g) 在 MeOH (1L) 中的溶液添加氯化氢 (100mL, 4M 的二恶烷溶液)。所生成的溶液在室温下搅拌将18小时。通过真空蒸馏除去 MeOH 和 HCl/二恶烷, 得到粗产物, 将其溶于水 (1L) 中并用 EtOAc (3x500mL) 提取。用固体 NaHCO_3 将水溶液的 pH 调节至 7。用 EtOAc 提取水相直至 LCMS 显示未检测到产物。合并有机相, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 获得粗产物 (30g, 177mmol) 为浅黄色油状物。将该油状物溶解在 THF (500mL) 中并通过冰水浴冷却。向冷却的溶液添加碳酸氢钠 (22.3g, 265.5mmol) 在水 (500mL) 中的溶液, 然后添加二碳酸二叔丁酯 (57.8g, 265.5mmol)。所生成的溶液在室温下搅拌将18小时。分离两层。用乙酸乙酯提取水层。合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并蒸发。粗产物通过快速硅胶色谱 (含 0% - 30% EtOAc 的 PE) 纯化, 获得标题化合物 47.5g, 从中间体194的收率为 43%。

[1559] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.24 (t, 3H), 1.50 (m, 9H), 1.71 (s, 3H), 2.46 (m, 2H), 3.73 (m, 1H), 4.10 (m, 3H), 4.95 (m, 1H);

[1560] LC-MS: (ES^+) $[\text{M}+\text{Na}]^+=292$; HPLC $t_R=1.71\text{min}$.

[1561] 中间体197: (S) -2-氨甲酰基-4-甲基-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯

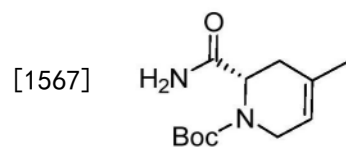


[1563] 在 0°C 下向 (S) -4-甲基-3,6-二氢吡啶-1,2(2H)-二羧酸1-(叔丁基) 2-乙酯 (中间体196, 47.5g, 176mmol) 在 THF (1000mL) 和水 (500mL) 中的溶液滴加氢氧化锂 (1M, 440mL, 440mmol)。将反应混合物温热至室温并搅拌16小时。除去溶剂; 用水稀释残余物。用 HCl (1N) 溶液将溶液的 pH 调节至 ~ 3 。将混合物用 EtOAc (3x300mL) 提取。合并有机层并用水和盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到无色油状物, 40.3g。

[1564] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 1.38 (m, 9H), 1.64 (s, 3H), 2.53 (m, 2H), 3.68 (m, 3H), 4.73 (m, 1H), 5.35 (dd, $J=3, 15\text{Hz}$, 1H), 12.45 (s, 1H);

[1565] LCMS: (ES^+) $[\text{M}+\text{Na}]^+=264$; HPLC $t_R=1.01\text{min}$.

[1566] 中间体198: (S) -2-氨甲酰基-4-甲基-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯

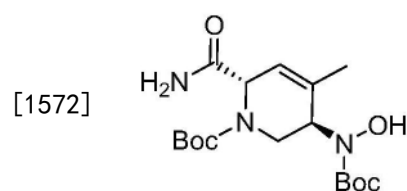


[1568] 在0℃下向(S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-2-羧酸(中间体197, 40.3g, 167.2mmol)在THF(500mL)中的溶液分批添加N,N'-羰基二咪唑(32.5g, 200.6mmol)。该粗制品在0℃下搅拌5小时。然后添加乙酸铵(38.2g, 502.9mmol)。将反应在室温下再搅拌18小时,用水淬灭并用EtOAc提取。合并有机层并用水和盐水洗涤,经干燥Na₂SO₄,过滤并浓缩。粗产物通过快速硅胶色谱(含0%-30%EtOAc的PE)纯化,得到白色固体,25g,62%。

[1569] ¹HNMR (400MHz, d₆-DMSO): δ1.41 (s, 9H), 1.66 (s, 3H), 2.35 (s, 2H), 3.84 (m, 2H), 4.66 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.19 (s, 1H);

[1570] LCMS: (ES⁺) [M+Na]⁺=263; HPLC t_R=0.86min.

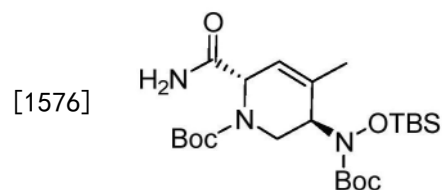
[1571] 中间体199: (3R,6S)-3-((叔丁氧基羰基)(羟基)氨基)-6-氨甲酰基-4-甲基-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯



[1573] 向(S)-2-氨甲酰基-4-甲基-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(中间体198, 25g, 104.1mmol)在DCM(250mL)中的溶液添加BocNH₂OH(70.6g, 530.9mmol)、CuCl(6.1g, 62.5mmol)和吡啶(106.9mg, 1.3mmol)。将生成的溶液在氧气下于室温搅拌44小时。通过过滤除去固体。滤液用水(6x500mL)和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。粗产物通过快速硅胶色谱(含0%-50%EtOAc的PE)纯化,得到标题化合物,为白色固体,40%收率。回收起始材料(10g)。相同的程序重复三次,获得总共15g产物。

[1574] LCMS: (ES⁺) [M+Na]⁺=394 (C₁₇H₂₉N₃O₆)

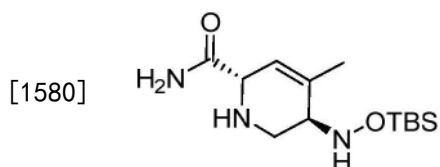
[1575] 中间体200: (3R,6S)-3-((叔丁氧基羰基)((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)氨基)-6-氨甲酰基-4-甲基-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯



[1577] 在0±5℃下向(3R,6S)-3-((叔丁氧基羰基)(羟基)氨基)-6-氨甲酰基-4-甲基-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(中间体199, 12g, 32.3mmol)在DCM(96mL)中的溶液添加咪唑(4.4g, 64.6mmol)。将生成的溶液在室温下搅拌10min,然后滴加含TBS-Cl(4.8g, 32.3mmol)的DCM(10mL)。将反应混合物在0℃下再搅拌18小时,用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。粗产物通过快速硅胶色谱(含0%-20%EtOAc的PE)纯化,获得标题化合物,为白色固体,10g,63%。

[1578] LCMS: (ES⁺) 486 (C₂₃H₄₃N₃O₆Si)

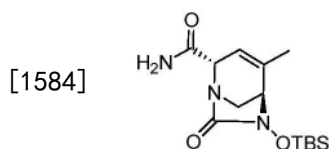
[1579] 中间体201: (2S,5R)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)氨基)-4-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-2-甲酰胺



[1581] 在0℃下向 (3R,6S)-3-[[叔丁氧基羰基-[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧-氨基]-6-氨基甲酰基-4-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯 (中间体200, 21.7g, 44.68mmol) 在DCM (250mL) 中的溶液添加溴化锌 (40.24g, 178.71mmol)。让所生成的悬浮液温热至室温并搅拌~66小时。通过冰水浴冷却反应混合物, 向其添加NaHCO₃ (38.23g, 10当量) 在水 (300mL) 中的浆液。将所生成的混合物搅拌1h。通过过滤除去固体, 用DCM洗涤3-4次, 直至从漂洗溶液中检测不到产物。分离滤液的两层。将水层用DCM提取三次 (直至从水层检测不到产物)。将合并的DCM溶液浓缩以除去大部分溶剂。残余物部分溶解在含10% MeOH的DCM中, 并加载到短硅胶垫上, 用含10% MeOH的DCM洗脱。蒸发滤液并真空干燥, 得到黄色泡沫状固体 (粗产物 9.9g, 77%)。

[1582] MS: 286ES+ (C₁₃H₂₇N₃O₂Si)

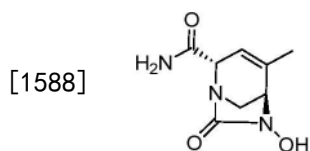
[1583] 中间体202: (2S,5R)-6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)-4-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺



[1585] 在0℃下向 (3R,6S)-3-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基氨基]-4-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-6-甲酰胺 (中间体201, 7.66g, 26.83mmol) 在MeCN (150mL) 和DCM (200mL) 中的澄清溶液添加N,N'-二异丙基乙胺 (19.11mL, 107.34mmol), 之后滴加三光气 (2.71g, 9.12mmol) 在MeCN (50mL) 中的溶液 (通过注射泵, 2mL/h)。添加后, 让溶液温热至室温并搅拌过夜。将反应混合物浓缩至干。将生成的残余物用EtOAc稀释并用盐水洗涤。用EtOAc提取水层。合并的有机提取物经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩。粗产物通过硅胶色谱 (0%-100% EtOAc/己烷) 纯化, 得到标题化合物, 为白色固体4.36g, 52%。

[1586] MS: 312ES+ (C₁₄H₂₅N₃O₃Si)

[1587] 中间体203: (2S,5R)-6-羟基-4-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺



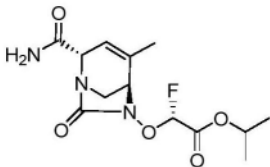
[1589] 在0℃下向 (2S,5R)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)氨基)-4-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-2-甲酰胺 (中间体202, 165.mg, 0.53mmol) 在乙酸乙酯 (4mL) 中的溶液添加HF-吡啶 (0.02mL, 0.64mmol)。将反应混合物温热至室温并搅拌1h。仅观察到少量产物。再添加一当量的HF-吡啶并将反应混合物搅拌3h。浓缩反应混合物, 获得橙色固体。

[1590] MS: 198ES+ (C₈H₁₁N₃O₃)

[1591] 实施例35: (2R)-异丙基2-(((2S,5R)-2-氨基甲酰基-4-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双

环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2-氟乙酸酯

[1592]



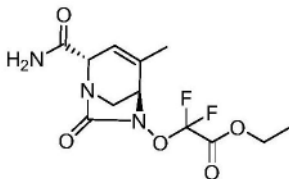
[1593] 在0℃下向(2S,5R)-6-羟基-4-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺(中间体203,582mg,2.95mmol)在1,4-二恶烷(16mL)DMF(2mL)中的溶液添加(2R)-2-溴-2-氟-乙酸异丙酯(中间体169,881.1mg,4.43mmol)。将反应混合物冷却至0℃并滴加DBU(0.44mL,2.95mmol)。将反应混合物搅拌10分钟,然后用乙酸乙酯稀释,并用1:1盐水:水洗涤两次。有机物经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。硅胶色谱(0%-90%乙酸乙酯/己烷)获得白色泡沫。将泡沫溶于1:1乙腈:水中,冷冻并冻干,获得白色固体,614mg,66%。有6%的S-非对映异构体存在。

[1594] MS: 316ES+ (C₁₃H₁₈FN₃O₅)

[1595] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.22 (m, 6H); 1.81 (m, 3H); 3.17 (m, 1H); 3.34 (m, 1H); 3.93 (m, 1H); 4.22 (m, 1H); 5.01 (m, 2H); 5.51 (m, 1H); 6.23 (m, 1H); 7.31 (s, 1H); 7.55 (s, 1H)。

[1596] 实施例90: 2-(((2S,5R)-2-氨甲酰基-4-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2,2-二氟乙酸乙酯

[1597]



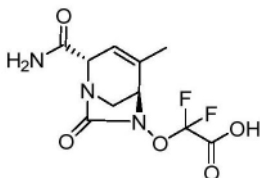
[1598] 在室温下向(2S,5R)-6-羟基-4-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺(中间体203,64.5mg,0.33mmol)和溴二氟乙酸乙酯(0.13mL,0.98mmol)在DMF(3mL)中的溶液添加碳酸钾(135.62mg,0.98mmol)。将混合物搅拌~3小时,然后用乙酸乙酯稀释并过滤。将滤液与先前的小批次合并,用1:1盐水:水洗涤两次,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。硅胶色谱(0%-80%乙酸乙酯/己烷)获得标题化合物(52.1mg,34%),冻干后为橙色固体。

[1599] MS: 320ES+ (C₁₂H₁₅F₂N₃O₅)

[1600] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.29 (t, 3H); 1.82 (m, 3H); 3.36 (m, 2H); 3.94 (m, 1H); 4.31 (m, 1H); 4.39 (m, 2H); 5.57 (m, 1H); 7.36 (s, 1H); 7.59 (s, 1H)。

[1601] 实施例91: 2-(((2S,5R)-2-氨甲酰基-4-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2,2-二氟乙酸锂盐

[1602]



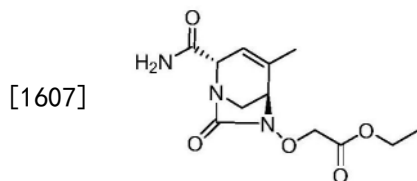
[1603] 在0℃下向2-(((2S,5R)-2-氨甲酰基-4-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2,2-二氟乙酸乙酯(实施例90,46mg,0.14mmol)在THF(2mL)和水(0.50mL)中的溶液添加1M氢氧化锂(0.14mL,0.14mmol)。将反应混合物在0℃搅拌10分钟。

再添加0.2当量的氢氧化锂,在5分钟后,用0.5N盐酸中和反应混合物,并蒸发THF。将生成的溶液冷冻并冻干。Gilson纯化(Synergi Polar RP 21.2mm x 100mm, 4 μ m与YMC C30 20mm x 150mm, 5 μ m联用, 0% - 16% 乙腈/水, 6min) 获得标题化合物 (27.2mg, 64.8%), 为灰白色固体。

[1604] MS: 292ES+ (C₁₀H₁₁F₂N₃O₅)

[1605] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.81 (m, 3H); 3.30 (m, 2H); 3.84 (m, 1H); 4.20 (m, 1H); 5.48 (m, 1H); 7.29 (s, 1H); 7.55 (s, 1H)。

[1606] 实施例92: 2-(((2S, 5R)-2-氨基甲酰基-4-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)乙酸乙酯

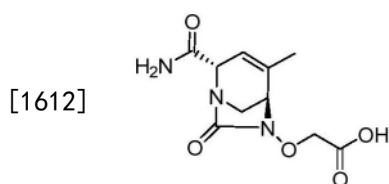


[1608] 在0℃下向(2S, 5R)-6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)-4-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环-[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺(中间体202, 152mg, 0.49mmol)在THF (4mL)中的溶液添加TBAF (0.49mL, 0.49mmol)。将混合物搅拌~10分钟。向反应混合物添加溴乙酸乙酯(0.05mL, 0.49mmol)并搅拌10分钟。添加追加的溴乙酸乙酯(0.05mL, 0.49mmol)并搅拌30分钟。再添加乙酸乙酯(0.05mL, 0.49mmol),并将反应混合物温热至室温并搅拌1小时。将反应混合物集中到硅胶上并纯化(0% - 90% 乙酸乙酯/己烷),获得无色油状物。将油状物溶解在1:1乙腈:水中,冷冻并冻干,获得标题化合物,为白色固体, 78.5mg, 56%。

[1609] MS: 284ES+ (C₁₂H₁₇N₃O₅)

[1610] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.23 (t, 3H); 1.84 (m, 3H); 3.19 (m, 2H); 3.97 (m, 1H); 4.17 (m, 3H); 4.53 (m, 2H); 5.46 (m, 1H); 7.29 (s, 1H); 7.50 (s, 1H)。

[1611] 实施例93: 2-(((2S, 5R)-2-氨基甲酰基-4-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)乙酸锂盐



[1613] 在0℃下向2-(((2S, 5R)-2-氨基甲酰基-4-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)乙酸乙酯(实施例92, 57.4mg, 0.2mmol)在THF (2mL)和水(1mL)中的溶液添加1M氢氧化锂(0.66mL, 0.66mmol)。将反应混合物在0℃搅拌10分钟。再添加0.2当量的氢氧化锂,10分钟后反应完成。将反应混合物用0.5N盐酸中和,并在0℃下添加1当量的碳酸氢钠水溶液。将所生成的溶液冷冻并冻干。Gilson纯化(0% - 16%, 6min)获得标题化合物,为白色固体, 18.3mg, 35%。

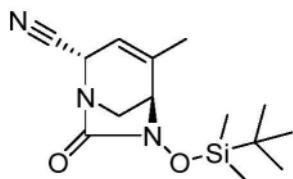
[1614] MS: 256ES+ (C₁₀H₁₃N₃O₅)

[1615] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.85 (m, 3H); 3.11 (m, 2H); 3.88 (m, 2H); 4.07 (m, 1H); 4.24 (m, 1H); 5.39 (m, 1H); 7.24 (s, 1H); 7.48 (s, 1H)。

[1616] 中间体204: (2S, 5R)-6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)-4-甲基-7-氧代-1,6-二氮

杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-腈

[1617]

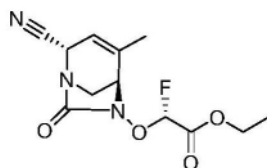


[1618] 根据中间体139的程序,由(2S,5R)-6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)-4-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺(中间体202,0.205g,0.66mmol)制备标题化合物,得到标题化合物(159mg,82%),为白色固体。

[1619] MS: 294ES+ ($C_{14}H_{23}N_3O_2Si$)

[1620] 实施例94: (2R)-2-(((2S,5R)-2-氰基-4-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2-氟乙酸乙酯

[1621]



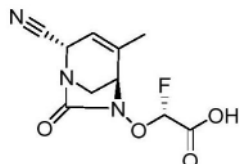
[1622] 根据实施例35的替代程序,由(2S,5R)-6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)-4-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-腈(中间体204,152mg,0.49mmol)制备标题化合物,获得(26.9mg,19%)无色油状物。有大约9%的S-非对映异构体存在。

[1623] MS: 284ES+ ($C_{12}H_{14}FN_3O_4$)

[1624] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.09 (t, 3H); 1.72 (m, 3H); 3.26 (m, 2H); 3.97 (m, 1H); 4.11 (m, 2H); 4.94 (m, 1H); 5.30 (m, 1H); 6.16 (m, 1H)。

[1625] 实施例95: (2R)-2-(((2S,5R)-2-氰基-4-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2-氟乙酸锂盐

[1626]



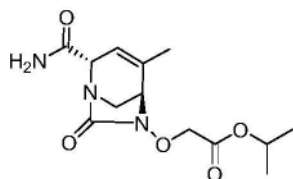
[1627] 根据实施例91的程序,由(2R)-2-(((2S,5R)-2-氰基-4-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)-2-氟乙酸乙酯(实施例94,22mg,0.08mmol)制备标题化合物,获得(3.8mg,15%)浅黄色固体。

[1628] MS: 256ES+ ($C_{10}H_{10}FN_3O_4$)

[1629] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.81 (m, 3H); 3.30 (m, 2H); 4.00 (m, 1H); 4.92 (m, 1H); 5.27 (m, 1H); 5.28 (m, 1H)。

[1630] 实施例96: 2-(((2S,5R)-2-氨甲酰基-4-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-6-基)氧)乙酸异丙酯

[1631]



[1632] 在室温下向 (2S,5R)-6-羟基-4-甲基-7-氧代-1,6-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-2-甲酰胺(中间体203,93.38mg,0.47mmol)和溴乙酸异丙酯(0.18mL,1.42mmol)在DMF(4mL)中的溶液添加碳酸钾(196.35mg,1.42mmol)。将反应混合物搅拌~3小时,用乙酸乙酯稀释并过滤。将滤液用1:1盐水:水洗涤两次,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。硅胶色谱(0%-80%乙酸乙酯/己烷)获得标题化合物,在乙腈中冻干后为灰白色固体,106.6mg,72%。

[1633] MS: 298ES+ ($C_{13}H_{19}N_3O_5$)

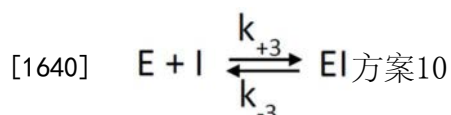
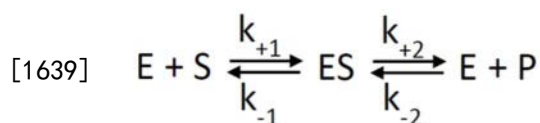
[1634] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.23 (m, 6H); 1.84 (m, 3H); 3.19 (m, 2H); 3.97 (m, 1H); 4.16 (m, 1H); 4.35 (m, 1H); 4.62 (m, 1H); 5.00 (m, 1H); 5.46 (m, 1H); 7.29 (s, 1H); 7.50 (s, 1H)。

[1635] 生物实施例

[1636] 实施例102: β -内酰胺酶的抑制

[1637] 由0.1M磷酸钠(pH 7.0)、10mm $NaHCO_3$ 和0.005% Triton X-100组成的缓冲液用于所有酶。显色底物头孢硝噻吩(nitrocefin)(SynGene,Bangalore,India)以100 μ M使用。通过头孢硝噻吩水解后490nm吸光度增加来监测酶活性。测定在透明的聚苯乙烯384孔板(Greiner Bio-One,Monroe,NC)中进行。使用Spectramax吸光度板读数器(Molecular Devices,Sunnyvale,CA)以30秒间隔测量吸光度,持续1小时。通过抑制剂测量 β -内酰胺酶抑制使用了在测定缓冲液中该抑制剂的系列3倍稀释液,范围从100 μ M至62.7 μ M。从每个进展曲线中减去缺乏酶和抑制剂的对照的本底吸光度进展曲线。

[1638] 将具有所有抑制剂浓度的一种酶的完整进展曲线组用程序Kintek Global Kinetic Explorer(Kintek Corp,Snowshoe PA)进行数值积分,以获得对方案10中所示机制的最佳拟合。



[1641] 其中E、S、ES、P、I和EI分别是酶、头孢硝噻吩、酶-头孢硝噻吩复合物、头孢硝噻吩水解产物、抑制剂和酶-抑制剂复合物的浓度。 K_m 的测量值(硝基呋喃)用于限定 k_{+1} 、 k_{-1} 和 k_{+2} 的定值,其中 $k_{+1}=k_{-1}=1$ 并且 $k_{+2}=K_m-1$ 。将 k_{+2} 、 k_{+3} 和 k_{-3} 的值进行拟合。吸光度测量的浓度系列偏移用于校正孔之间的轻微吸光度基线差异。参数 k_{+3} 相当于二阶速率常数 k_{inact}/K_i 。在一些情况下,抑制在实验时间尺度上处于快速平衡状态,因此只能确定 $k_{-3}/k_{+3}=K_i$ 比率。虽然 k_{-3} 表示方案10中抑制剂结合的逆转,但基于动力学测量,不能排除酶-抑制剂复合物的水解。

[1642] 将来自上述程序的对各化合物浓度在每个时间点的最佳拟合吸光度值输出到Excel。为了计算60分钟 IC_{50} ,基于当时最佳拟合吸光度值,使用下面的等式计算各抑制剂浓度在60分钟时的抑制%,

[1643] $\% \text{抑制} = 100 \times (1 - A_{inhib}/A_{max})$

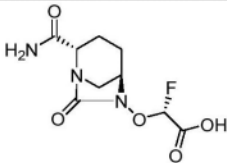
[1644] 其中A是没有抑制剂时的最佳拟合吸光度, A_{inhib} 是抑制剂存在下的最佳拟合吸光度。 IC_{50} 通过非线性最小二乘回归,使用下面的等式从%抑制值的集合计算

[1645] $\% \text{抑制} = 100[I]^n / (IC_{50} + [I]^n)$

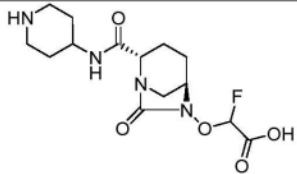
[1646] 其中[I]是抑制剂浓度,n是Hill系数。Excel add-in XLfit(ID Business Solutions)用于非线性回归。

[1647] 表1列出了示例化合物的 IC_{50} (μM) 表1

[1648]

实施例	A 类 TEM-1 60min IC_{50} (μM)	C 类 AmpC 60min IC_{50} (μM)	D 类 OXA-48 60min IC_{50} (μM)
3	0.019	0.071	0.015
4	0.00135	0.011	0.015
5	0.0044	0.02	0.017
8	0.0015	0.012	0.014
10	0.43	1.2	0.051
11	0.23	0.4	22
27	0.047	0.0083	0.018
30	0.081	0.0018	0.14
33	0.0032	0.16	0.077
34	0.026	0.3	0.019
41	0.0035	0.022	0.0064
42	0.024	0.095	0.0052
55	0.024	0.18	0.0073
56	0.093	0.14	0.22
57	0.057	0.0041	0.41
62	0.21	0.41	0.87
63	0.11	0.04	0.23
66	0.66	0.054	0.012
67	0.064	0.0073	0.34
68	0.31	0.0093	0.078
69	0.18	0.002	0.11
70	0.026	0.13	0.087
71	0.11	0.0044	0.075
72	0.077	0.053	0.11
73	0.73	0.01	0.53
74	0.28	0.022	0.59
75	0.083	0.014	0.42
76	0.94	44	0.22
77	>100	>100	>100
78	3.6	>100	0.69
79	4.2	>100	5.7
82	0.085	0.014	0.028
87	0.15	0.017	0.011
88	0.054	0.0031	0.045
89	0.033	0.0021	0.15
91	0.00047	0.036	0.018
93	0.15	4.6	0.053
95	0.035	0.59	0.0013
 比较物 98	0.0013	2	2.6

[1649]

 比较物 99	0.03	1.6	82
---	------	-----	----

[1650] 实施例103:在固定浓度的4 μ g/mL BLI存在下头孢泊肟的活性恢复

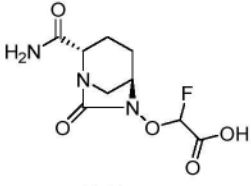
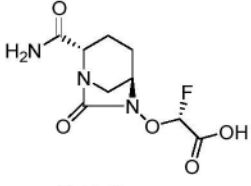
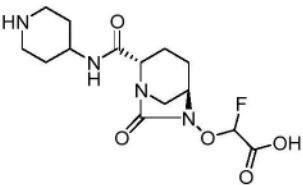
[1651] 使用临床和实验室标准研究所 (Clinical and Laboratory Standards Institute) 指南 (CLSI) 肉汤微量稀释方法 (CLSIM07-A10), 测定针对每种生物和药物组合的最小抑制浓度 (MIC) 值。推荐的质量控制 (QC) 细菌菌株大肠杆菌 ATCC 25922、大肠杆菌 ATCC 35218 和肺炎克雷伯菌 ATCC 700603 根据 CLSI 指南纳入每个试验中, 以确保在试验日期之间没有变异 (CLSIM100-S25)。在所有测试场合, 这些 QC 菌株的 MIC 均在 QC 范围内。使用母板法制造含药物的板。将头孢泊肟溶液制备成 20X 浓度, 并在阳离子调节的 Mueller-Hinton 肉汤中进行 2 倍连续稀释。将等体积的固定浓度的 20X 示例性化合物添加到母板中。使用 Tecan EVO 机器人将 10 μ L 压印到子板上。将生物悬浮液调节至 0.5 McFarland 标准并进一步稀释以产生最终接种物在 3×10^5 和 7×10^5 菌落形成单位 (CFU) /mL 之间。细菌接种物在无菌、阳离子调节的 Mueller-Hinton 肉汤 (Beckton Dickinson) 中制备。向孔中添加 90 μ L 的 1.1X 浓度的接种物体积 (使用 Tecan EVO 机器人)。将所有接种的微量稀释板在 35 $^{\circ}$ C 下环境空气中温育 18-24 小时。温育后, 将在 OD 600nm 处读取的阻止可见生长的最低药物浓度记录为 MIC (表 2, 所有 MIC 均以 μ g/mL 表示, 所有 β -内酰胺酶抑制剂均以 4 μ g/mL 的固定浓度进行测试)。

[1652] 表2

[1653]

化合物	弗氏柠檬酸杆菌	大肠杆菌		肺炎克雷伯菌	
β -内酰胺酶内容物:	AmpC, TEM-1, CMY65	WT (ATCC 25922)	AmpC, OXA-1, CTX-M-15, TEM-1	SHV-18, OXA-2, OKP-6 (ATCC 700603)	KPC-2, SHV-11, TEM-1 OXA-9
仅头孢泊肟	>64	1	>64	16	>64
+ 3	≤ 1	≤ 0.5	1	2	0.5
+ 4	≤ 0.125	≤ 0.06	0.06	0.25	0.06
+ 5	<0.03125	<0.03125	<0.03125	0.0625	<0.03125
+ 10	2	0.5	4	2	1
+ 11	16	0.5	2	2	4
+ 27	<0.03125	<0.03125	<0.03125	0.25	<0.03125
+ 28	32	1	4	1	2
+ 30	0.5	0.03125	0.5	2	1
+ 33	<0.03125	≤ 0.03125	<0.03125	≤ 0.0625	<0.03125
+ 34	<0.03125	≤ 0.03125	<0.03125	≤ 0.125	≤ 0.0625

[1654]

+ 41	<0.00012	<0.00012	0.00024	0.25	0.01117
+ 42	4	0.5	2	2	1
+ 43	0.13	0.016	0.0039	1	0.063
+ 55	>32	0.0625	2	2	32
+ 56	8	<0.03125	<0.03125	0.125	0.0625
+ 57	<0.0625	<0.0625	<0.0625	1	0.0625
+ 62	<0.03125	<0.03125	<0.03125	≤0.0625	<0.03125
+ 63	>32	0.25	32	8	>32
+ 66	16	0.5	>32	4	8
+ 67	0.5	<0.03125	<0.03125	4	1
+ 68	>32	0.5	>32	4	8
+ 69	>32	0.25	16	4	8
+ 70	>32	0.5	16	4	>32
+ 71	0.25	0.5	2	2	1
+ 72	>32	<0.03125	4	4	8
+ 73	>32	0.25	32	ND	16
+ 74	0.5	<0.03125	<0.03125	2	0.03125
+ 75	<0.03125	<0.03125	<0.03125	0.125	<0.03125
+ 76	>32	1	>32	16	>32
+ 77	<0.03125	<0.03125	<0.03125	<0.03125	<0.03125
+ 78	>32	1	>32	8	>32
+ 79	>32	1	>32	16	>32
+ 82	<0.03125	<0.03125	<0.03125	0.0625	<0.03125
+ 87	<0.03125	<0.03125	<0.03125	0.125	<0.03125
+ 88	<0.03125	<0.03125	<0.03125	2	<0.03125
+ 89	<0.03125	<0.03125	<0.03125	0.0625	<0.03125
+ 91	≤0.03	≤0.03	≤0.03	≤0.03	≤0.03
+ 93	≤0.03	≤0.03	≤0.03	0.125	≤0.03
+ 95	32	0.25	1	2	2
 + 比较物 97	>32	1	2	2	2
 + 比较物 98	16	0.5	2	2	0.5
 + 比较物 99	>32	0.5	8	2	4

[1655] 实施例104:在固定浓度的4 μ g/mL BLI存在下各种口服 β -内酰胺的活性恢复[1656] 按照实施例103的程序,在固定浓度(4 μ g/mL)的针对3种肠杆菌科菌株的示例性化合物(表3)存在下测定几种 β -内酰胺的MIC。

[1657] 表3

[1658]

化合物	弗氏柠檬酸杆菌	大肠杆菌	肺炎克雷伯菌
	AmpC, TEM-1, CMY65	WT (ATCC 25922)	SHV-18, OXA-2, OKP-6 (ATCC 700603)
头孢泊肟	>64	1	16
头孢泊肟+实施例 3 (4μg/ml)	0.5	0.125	2
头孢泊肟+实施例 4 (4μg/ml)	≤0.125	≤0.06	0.25
头孢泊肟+实施例 33 (4μg/ml)	<0.03125	≤0.03125	0.25
头孢泊肟+实施例 34 (4μg/ml)	<0.03125	≤0.03125	0.25
头孢泊肟+实施例 93 (4μg/ml)	≤0.06	≤0.06	0.25
头孢呋辛	>64	4	32
头孢呋辛+实施例 3 (4μg/ml)	1	0.02	ND
头孢呋辛+实施例 4 (4μg/ml)	0.02	0.02	ND
头孢呋辛+实施例 33 (4μg/ml)	<0.03125	<0.03125	4
头孢呋辛+实施例 34 (4μg/ml)	<0.03125	<0.03125	1
替吉莫南	4	1	32
替吉莫南+实施例 3 (4μg/ml)	0.125	1	2
替吉莫南+实施例 4 (4μg/ml)	≤0.06	≤0.06	0.5
替吉莫南+实施例 33 (4μg/ml)	≤0.06	≤0.06	0.5
替吉莫南+实施例 34 (4μg/ml)	≤0.06	≤0.06	0.5
替吉莫南+实施例 93 (4μg/ml)	0.125	0.125	1
替比培南	0.125	≤0.06	0.125
替比培南+实施例 3 (4μg/ml)	≤0.06	≤0.06	0.125
替比培南+实施例 4 (4μg/ml)	≤0.06	≤0.06	≤0.06
替比培南+实施例 33 (4μg/ml)	≤0.06	≤0.06	0.125
替比培南+实施例 34 (4μg/ml)	≤0.06	≤0.06	≤0.06
替比培南+实施例 93 (4μg/ml)	≤0.06	≤0.06	≤0.06
法罗培南	8	0.5	8
法罗培南+实施例 3 (4μg/ml)	0.25	0.25	2
法罗培南+实施例 4 (4μg/ml)	≤0.06	≤0.06	1

[1659]

法罗培南+实施例 33 (4μg/ml)	≤0.06	≤0.06	0.5
法罗培南+实施例 34 (4μg/ml)	≤0.06	≤0.06	0.5
法罗培南+ 实施例 93 (4μg/ml)	≤0.06	≤0.06	1
头孢克肟	>64	0.5	8
头孢克肟+实施例 3 (4μg/ml)	1	0.125	0.5
头孢克肟+实施例 4 (4μg/ml)	≤0.06	≤0.06	≤0.06
头孢克肟+实施例 33 (4μg/ml)	≤0.06	≤0.06	≤0.06
头孢克肟+实施例 34 (4μg/ml)	≤0.06	≤0.06	≤0.06
头孢克肟+实施例 93 (4μg/ml)	≤0.06	≤0.06	0.125
劳拉卡帕	>64	2	32
劳拉卡帕+实施例 3 (4μg/ml)	1	0.5	0.5
劳拉卡帕+实施例 4 (4μg/ml)	≤0.06	≤0.06	0.125
劳拉卡帕+实施例 33 (4μg/ml)	≤0.06	≤0.06	0.125
劳拉卡帕+实施例 34 (4μg/ml)	≤0.06	≤0.06	0.125
劳拉卡帕+实施例 93 (4μg/ml)	≤0.06	≤0.06	0.25

[1660] 实施例105:不存在或存在代谢酶下的稳定性/转化

[1661] 不存在PMSF的人肠S9、以及人肝S9、大鼠肠S9和大鼠肝S9制剂从Xenotech (Lenexa, Kansas) 获得。

[1662] 500-μL温育溶液在100mM HEPES缓冲液中含有0.8mg/mL的酶(或用于缓冲稳定性时不含酶)、10μM测试化合物, pH 7.4。水解反应在37℃的振荡水浴内在1mL玻璃插管 (Analytical Sales, Pompton Plains, New Jersey) 中进行。在0、2、5、10、15、30和60min时, 通过移取50μL温育物至96孔DeepWell板 (Thermo Fisher Scientific, Rochester, New York) 来终止反应, 该板含有100μL乙腈和250ng/mL氨磺丁脲 (Sigma-Aldrich, St. Louis, Missouri) 作为内标。然后将淬灭的 (crashed) 溶液充分涡旋, 然后在4℃下以4000rpm离心15min。将提取物转移到新的96孔DeepWell板上进行LC-MS/MS分析。

[1663] LC-MS/MS分析使用AB Sciex QTrap 6500质谱仪在正电离模式下进行, 该质谱仪与Schimadzu Nexera LC系统偶联。

[1664] 将Waters Atlantis T3(3μm, 3.0x 50mm) 柱用于分离。流动相包含含0.1%甲酸的水(A)和含0.1%甲酸的乙腈(B), 流速设定为1.2mL/min。对于前药分析, 设立了对每种化合物特异性的多反应监测(MRM), 以便可同时监测前药及其水解的活性物质。

[1665] 表4列出了示例性化合物的一阶半衰期($T_{1/2}$ 以分钟计)。列出的半衰期基于起始酯的消失。从表4可以看出, 大鼠和人类酶之间存在良好的相关性。表4中的数据表明, 通过大鼠和人肝S9酶, 酯通常更快地转化为活性化合物, 而酯在缓冲液和肠S9存在下是基本稳定

的。

[1666] 表4

[1667]

实施例	pH 7.4 缓冲液	大鼠肠 S9	大鼠肝 S9	人肠 S9	人肝 S9
1	41	39	4.4	38	6.5
2	29	24	1.4	21	1.9
7	3.9	3.9	0.5	2.4	0.8
9	18.3	27.3	1.4	17.8	2.9
12	236	233	14	132	16
13	55	ND	ND	44	1
15	98	>100	1.5	>100	12.4
18	18	16	7	15	9.2
20	39	54	6.1	40	5.1
22	38	56	9.2	43	4.6
24	>100	ND	ND	34	9
31	44	42	20	35	27
32	22	18	2.4	6.9	2.4
35	186	240	32	163	39
36	91	68	3	36	8.5
45	33	17	0.22	2	0.39
47	12	11	1.8	8.2	2.3
48	62	50	3	42	6.1
49	68	26	1.8	32	6.9
50	120	30	2.8	73	3.5
51	75	4.1	1.7	1.5	6.4
52	76	39	0.45	5.7	0.84
53	4.8	4.2	2	<1.0	1.7
54	22	19	0.9	5	1.9
60	29	21	10	22	9.9
64	1.2	1.1	<1.0	<1.0	<1.0
65	1.7	1.3	<1.0	<1.0	<1.0
85	26	21	3.8	20	3.5
86	39	43	23	36	24
90	2.9	3.3	0.7	1	0.7
92	160.9	397	11	193.1	24.8
94	46.9	25.9	1.3	10.6	0
96	>100	210.7	10.3	1475.6	57

[1668] ND=未测定

[1669] 实施例106:大鼠PK

[1670] 在颈静脉插管的Sprague-Dawley大鼠(n=3)(Harlan Laboratories, Indianapolis, IN)中以10mg/kg的剂量测定示例性化合物的静脉内大鼠药代动力学。将化合物溶解在pH6.5的0.9%盐水中并以2mL/kg的剂量体积静脉内施用。在给药之前以及给药后0.08、0.17、0.25、0.5、1、2、4和8h时经由颈静脉导管获得血样(~100μL),并且在K₂EDTA微量采血器中准备血浆。用10mg/kg当量羧酸的示例性化合物进行口服药代动力学研究。将剂量溶解在25:75PEG400:注射用水中,pH 4.5,并以10mL/kg的剂量体积口服施用。在给药之前以及给药后0.25、0.5、1、2、4、8和24h时经由颈静脉导管获得血样,并在K₂EDTA微量采血器中准备血浆。在生物分析之前将血浆样品储存在-80℃下。

[1671] 用于LC/MS/MS分析的样品制备

[1672] 在处理之前将血浆样品在冰上解冻。用180μL含有0.1%甲酸和250ng/mL氨磺丁脲(N1-(丁基氨甲酰基)磺胺,Sigma-Aldrich目录号S385433)作为内标的乙腈稀释样品(30μ

L) 并沉淀蛋白质。将样品涡旋30秒,以3400g离心10分钟,并将上清液转移至注射小瓶中。

[1673] LC/MS/MS条件

[1674] 快速水解阻碍了实施例12和35的令人满意的循环浓度分析。LC/MS/MS分析在与Schimadzu Nexera LC系统偶联的AB Sciex QTrap 6500质谱仪上以正电离模式完成。

[1675] 将Waters Atlantis T3 (3 μ m, 3.0x 50mm)柱用于色谱分离。注射体积为1 μ L。流动相包含0.1%甲酸的水(A)和0.1%甲酸的乙腈(B),梯度为2分钟内2-98% B:A。

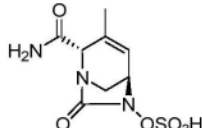
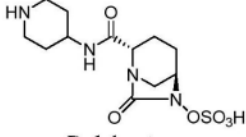
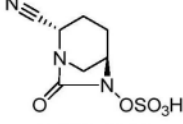
[1676] 药代动力学分析

[1677] 使用WinNonLin 6.4通过非房室分析来分析静脉内(IV)施用和口服(PO)施用示例性化合物后的血浆浓度与时间的曲线。平均AUC和F%在表5中总结。施用它们各自的酯后,分析物的绝对口服生物利用度(F%)确定为:

[1678] $F\% = 100 * (AUC_{po} * 剂量_{iv}) / (AUC_{iv} * 剂量_{po})$ 。

[1679] 一般而言,与硫酸盐衍生的 β -内酰胺酶抑制剂相比,示例性化合物在口服给药后表现出增加的AUC,产生有利的F%。

[1680] 表5

施用的实施例	途径	分析物	AUC, μ M*h	F%
4	IV	4	19.1	
3	IV	3	34.9	
13	PO	3	18.3	53
12	PO	4	8.2	38
2	PO	3	18.5	58
1	PO	4	8.4	45
60	PO	62	2.2	6.3
33	IV	33	26.3	
34	IV	34	16.1	
36	PO	34	13.5	84
35	PO	33	25.8	98
32	PO	34	11.5	71
31	PO	33	19.8	75
53	PO	4	2.2	11
65	PO	4	2.8	15
 ETX2514	PO	ETX2514	0.44	
 Relebactam	PO	Relebactam	0.29	
 WCK 4234	PO	WCK 4234	0.45	

[1682] 实施例106: 头孢泊肟酯与实施例35联用对大肠杆菌的体内口服效力(β -内酰胺酶内容物:AmpC, CTX-M-14)

[1683] 在小鼠中性粒细胞减少性大腿感染模型中,联合头孢泊肟酯相对于相关临床分离物来评价实施例35的口服体内效力。分离物,大肠杆菌ARC2687,表达 β -内酰胺酶AmpC和

CTX-M-14,两者都可以容易地水解头孢泊肟,导致不敏感的MIC,超过512 μ g/mL。与实施例33(4 μ g/mL)联合,头孢泊肟MIC降至<0.03 μ g/mL。该研究的剂量设定基于在滴定增加实施例35的化合物的剂量的同时,寻找所有治疗组中至少50%给药间隔的头孢泊肟暴露超过0.03 μ g/mL的MIC。CD-1小鼠(Charles River,Wilmington US)放置在有接触性垫料的鞋盒式笼子中,并在使用前适应设施至少2天。动物室维持在70°F,50+/-10%相对湿度和12小时明/暗周期。该研究使用IACUC批准的方案按照联邦法规第9篇(Title 9 of The Code of Federal Regulations)进行。用两次腹腔内环磷酰胺剂量使动物中性粒细胞减少(感染前150mg/kg-4天和100mg/kg-1天(Gerber等人(1983) J Infect Dis 147(5);910-917))。动物经由在100 μ L 0.9%盐水内施用的 $\sim 1 \times 10^6$ CFU肌内攻击感染。接种物由大肠杆菌ARC 2687在胰蛋白酶大豆肉汤培养基中的25mL过夜培养物制备。在OD₆₀₀测定后,将接种物在0.9%盐水中稀释至 $\sim 1.0 \times 10^6$ CFU/mL的浓度,然后接种到左和右大腿。在细菌攻击后2小时,开始用头孢泊肟酯单独和与实施例35联合进行口服治疗。将剂量悬浮在0.5%HPMC/0.1% Tween 80中并通过经口管饲法以10mL/kg的剂量体积施用。在24h达到结束终点以确定大腿组织中的细菌计数(CFU/gm)。将动物伦理安乐死,无菌取下大腿,称重并在1mL盐水中匀浆。通过在胰蛋白酶大豆琼脂平板上连续稀释进行组织匀浆的细菌负荷计数,该平板在菌落(CFU)计数之前在37°C温育过夜。检测下限是 $\sim 2.6 \log_{10}$ CFU/gm组织。

[1684] 如表6概况,单独接受50mg/kg q6h的头孢泊酯或10mg/kg q6h的实施例35的小鼠大腿的细菌负荷证实在治疗24小时后生长大于 $3 \log_{10}$ CFU/gm。与头孢泊肟酯联用,来自实施例35的化合物剂量渐增导致剂量依赖性的细菌负荷减少,最大杀灭-0.75 $\log_{10}$ CFU/gm(相对于治疗开始)在50mg/kg的头孢泊肟酯+100mg/kg的实施例35q6h时达到。用作阳性对照的美罗培南以600mg/kg q6h皮下施用时,相对于治疗开始达到仅略微超过1- $\log_{10}$ CFU减少。

[1685] 表6

[1686]

组	剂量 (mg/kg)	途径/方案	$\log_{10}$ CFU/gm 大腿	标准差	来自2h的 CFU变化	来自26h的 CFU变化
Rx起始	n/a	n/a	6.27	0.35	--	-4.59
26h生长对照	介质	PO/q6h	10.86	0.19	+4.59	--
单独头孢泊肟酯	50	PO/q6h	10.24	0.15	+3.97	-0.62
单独 实施例35	10	PO/q6h	9.56	0.29	+3.29	-1.30
实施例35 +头孢泊肟酯	10+50	PO/q6h	5.77	0.14	-0.50	-5.09
实施例35 +头孢泊肟酯	25+50	PO/q6h	5.59	0.17	-0.68	-5.27
实施例35 +头孢泊肟酯	100+50	PO/q6h	5.52	0.20	-0.75	-5.34
美罗培南	600	SC/q6h	5.17	0.27	-1.10	-5.69