〔19〕中华人民共和国专利局

〔11〕公开号 CN 1038645A

〔12〕发明专利申请公开说明书

〔21〕申请号 89103171.5

〔51〕Int.Cl[5]
C07D487/04

〔43〕公开日 1990年1月10日

〔22〕申请日 89.5.12

〔30〕优先权

〔32〕88.5.12 〔33〕GB 〔31〕8811237.0

〔71〕申请人 藤沢药品工业株式会社

地址 日本大阪府

〔72〕发明人 村田正好 津津美秀雄 松田管二
服部浩二 中肖尚志

〔74〕专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利代理部

代理人 唐 跃

//(C07D 487/04, 205:00, 209:00)

说明书页数: 86 附图页数:

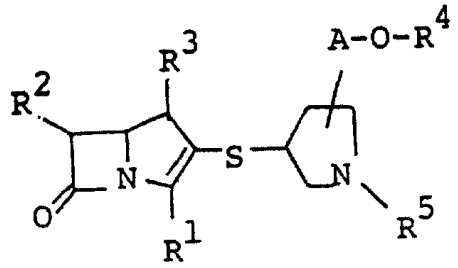
〔54〕发明名称 3-吡咯烷硫基-1-氮杂二环《3.2.0》庚-2-烯-2-羧酸衍生物及其制法

〔57〕摘要

本发明涉及新的3-吡咯烷硫基-1-氮杂二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸衍生物和其可药用盐及制备它们的方法. 该新化合物具有抗菌活性,其详细说明见说明书.

权　利　要　求　书

1.制备下式化合物或其盐的方法：



式中：

R^1 是羧基或保护的羧基，

R^2 是羟基（低级）烷基或保护的羟基（低级）烷基，

R^3 是氢或低级烷基，

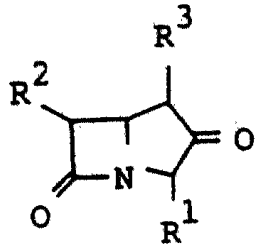
R^4 是一卤代（低级）烷基、一或二（低级）烷基氨基（低级）烷基、保护的单（低级）烷基氨基（低级）烷基、单或二（低级）烷基甲氨酰基（低级）烷基或保护或未保护的羧基（低级）烷基，

R^5 是氢、低级链烷亚胺酰基（alkanimido）、低级环烯基（可带有适宜取代基）或亚胺基保护基，

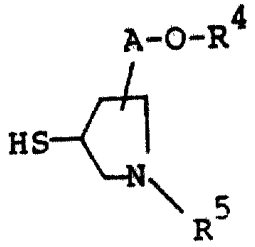
A是低级亚烷基，

该方法包括：

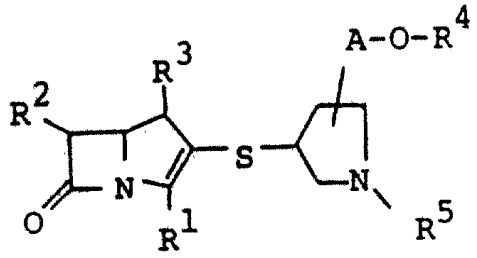
(a) 使下式化合物



（式中R^1、R^2、R^3的含义同上）或其在其氧化基上的反应活性衍生物或其盐与下式化合物

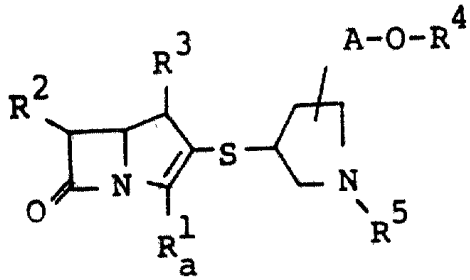


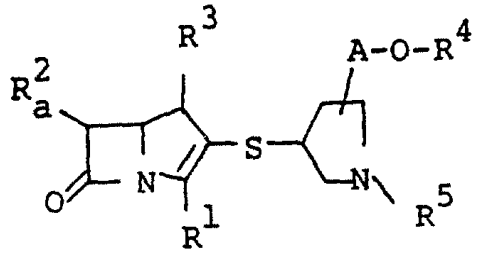
（式中R^4、R^5、A的含义同上）或其盐反应，得到下式化合物



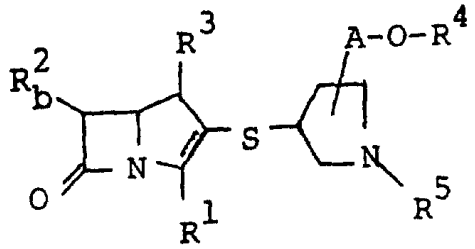
（式中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、A的含义同上）或其盐；和

（b）使下式化合物



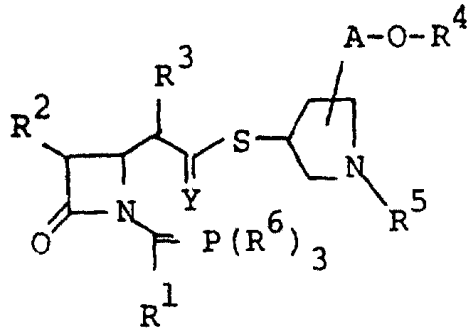


[式中R^1、R^3、R^4、R^5、A的含义同上，而Ra^2为保护的羟基（低级）烷基]或其盐进行脱去Ra^2上羟基保护基的反应，得下式化合物



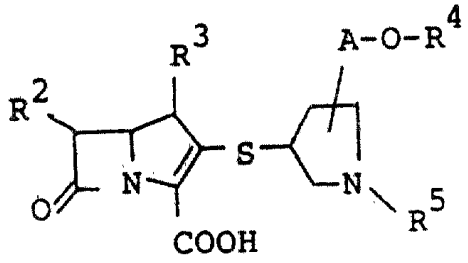
[式中R^1、R^3、R^4、R^5、A的含义同上，而Rb^2为羟基（低级）烷基]或其盐；或

(e) 使下式化合物



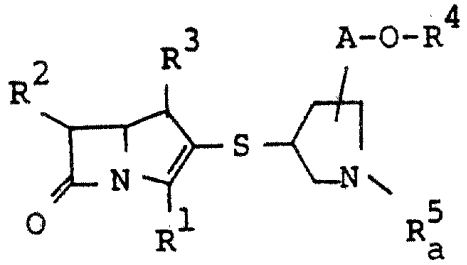
[式中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、A的含义同上，R^6为芳基或低级烷氧基，Y为氧代或硫代]或其盐环化，得下式化合物

（式中R^2、R^3、R^4、R^5、A的含义同上，而Ra^1为保护的羧基）或其盐进行脱去Ra上羧基保护基的反应，得下式化合物

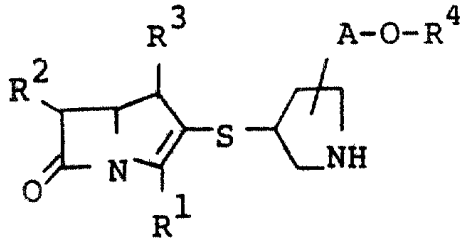


（式中R^2、R^3、R^4、R^5、A的含义同上）或其盐；和

（c）使下式化合物

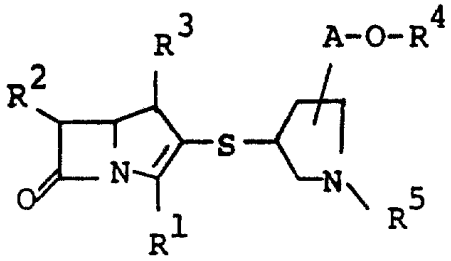


（式中R^1、R^2、R^3、R^4、A的含义同上，而Ra^5为亚氨基保护基）或其盐进行脱去亚氨基保护基Ra的反应，得下式化合物



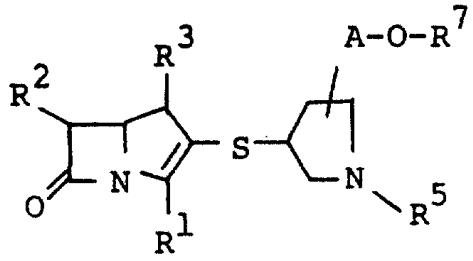
（式中R^1、R^2、R^3、R^4、A的含义同上）或其盐；和

（d）使下式化合物

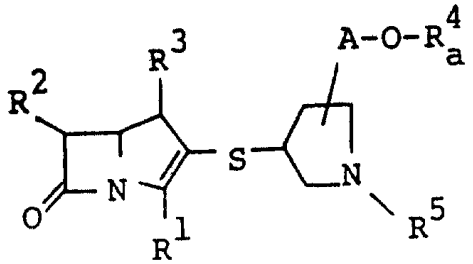


（式中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、A的含义同上）（或其盐）；或

（f）使下式化合物

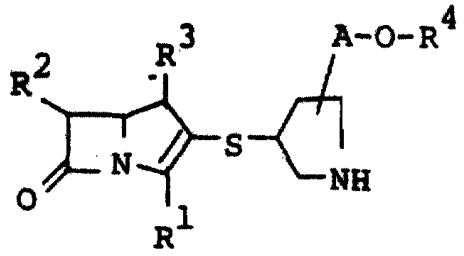


[式中R^1、R^2、R^3、R^5、A的含义同上，而R^7为羟基（低级）烷基]或其盐与卤化剂反应，得下式化合物



[式中R^1、R^2、R^3、R^5、A的含义同上，Ra^4为单卤代（低级）烷基]或其盐；或

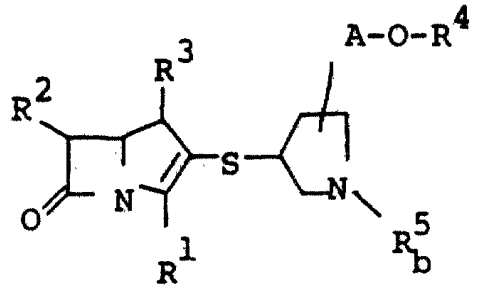
（g）使下式化合物



（式中R^1、R^2、R^3、R^4、A的含义同上）或其盐与下式化合物

$$R^5_b - L$$

[式中R^5_b为低级链烷亚胺酰基或低级环烯基（它们可带有适宜取代基），L为离去基]或其盐反应，得下式化合物



（式中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5_b、A的含义同上）或其盐。

说　　明　　书

3-吡咯烷硫基-1- 氮杂二环[3.2.0]庚-2- 烯-2- 羧酸衍生物及其制法

本发明是关于新的3-吡咯烷硫基-1- 氮杂二环[3.2.0] 庚-2- 烯-2- 羧酸衍生物及其可药用盐。

具体一些说，本发明是关于新的、具有抗菌活性的3-吡咯烷硫基-1- 氮杂二环[3.2.0] 庚-2- 烯-2- 羧酸衍生物及其可药用盐、其制法、含有上述化合物的组合物以及上述化合物作为药物及在治疗人或动物传染病上的应用。

因此，本发明目的之一是提供新的3-吡咯烷硫基-1- 氮杂二环[3.2.0] 庚-2- 烯-2- 羧酸衍生物及其可药用盐；这些化合物对许多致病微生物具有很高抗菌活性，可以用做抗菌剂。

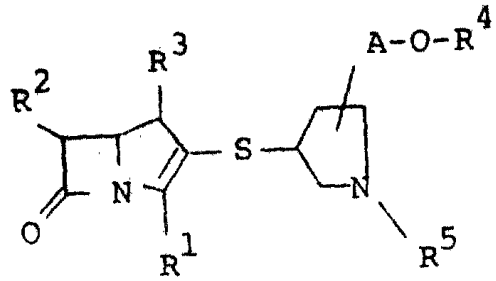
本发明目的之二是提供制备新的3-吡咯烷硫基-1- 氮杂二环[3.2.0] 庚-2- 烯-2- 羧酸衍生物及其盐的方法。

本发明目的之三是提供以上述3-吡咯烷硫基-1- 氮杂二环[3.2.0] 庚-2- 烯-2- 羧酸衍生物及其可药用盐作为有效成分的药物组合物。

本发明目的之四是将上述3-吡咯烷硫基-1- 氮杂二环[3.2.0] 庚-2- 烯-2- 羧酸衍生物及其可药用盐用做药物和用于治疗由致病微生物引起的人和动物传染病。

本发明的目的化合物3-吡咯烷硫基-1- 氮杂二环[3.2.0] 庚-2- 烯-2- 羧酸衍生物及其可药用盐是新化合物；该衍生物可用以

下通式表示：



(I)

式中：

R^1 是羧基或保护的羧基，

R^2 是羟基（低级）烷基或保护的羟基（低级）烷基，

R^3 是氢或低级烷基，

R^4 是一卤代（低级）烷基、一或二（低级）烷基氨基（低级）烷基、保护的单（低级）烷基氨基（低级）烷基、单或二（低级）烷基甲氨酰基（低级）烷基或保护或未保护的羧基（低级）烷基，

R^5 是氢、低级链烷亚胺酰基（alkanimido）、低级环烯基（可带有适宜取代基）或亚胺基保护基，

A是低级亚烷基，

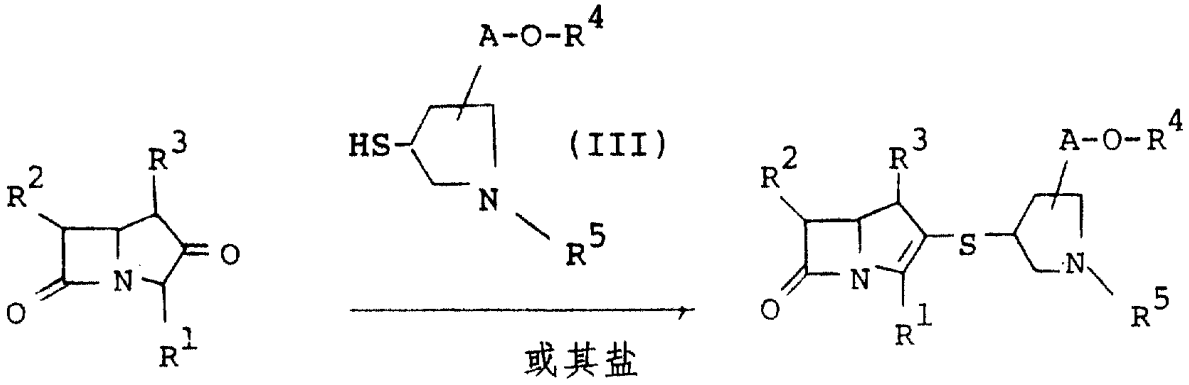
目的化合物（Ⅰ）的适宜的可药用盐是常规的无毒盐，可以包括与碱形成的盐，如与无机碱形成的盐，例如碱金属盐（如钠盐、钾盐等）、碱土金属盐（如钙盐、镁盐等）、铵盐，有机胺盐（如三乙胺盐、吡啶盐、甲基吡啶盐、乙醇胺盐、三乙醇胺盐、二环已基胺盐、N，N′-二苄基乙二胺盐等）；与酸形成的盐，如与无机酸形成的盐（如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐等）、与有机酸形成的盐（如甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、马来酸盐、酒石酸

盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐等）；与碱性或酸性氨基酸形成的盐（如与精氨酸、天冬氨酸、谷氨酸等形成的盐）。

应理解的是，由于存在不对称碳原子，目的化合物（Ⅰ）以及下述中间化合物可以一对或多对立体异构体形式存在，例如旋光异构体，这些异构体也在本发明的范围内。

按照本发明，目的化合物（Ⅰ）或其可药用盐可按以下反应流程所示的方法制备：

方法1：



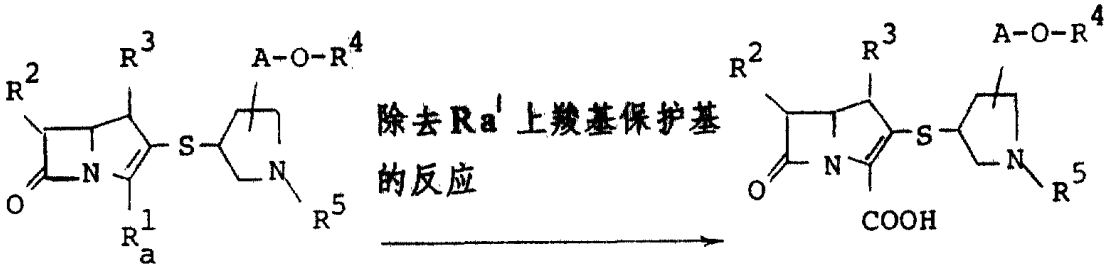
(II)

或其氧基上的反应活性衍生物或其盐

(I)

或其盐

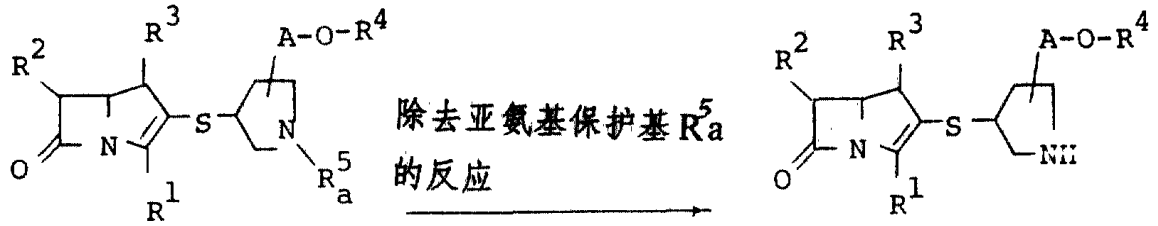
方法2：



(I-a)
或其盐

(I-b)
或其盐

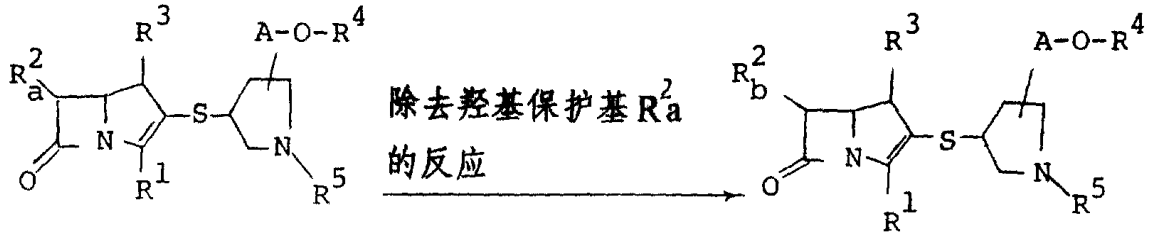
方法3：



(I-c)
或其盐

(I-d)
或其盐

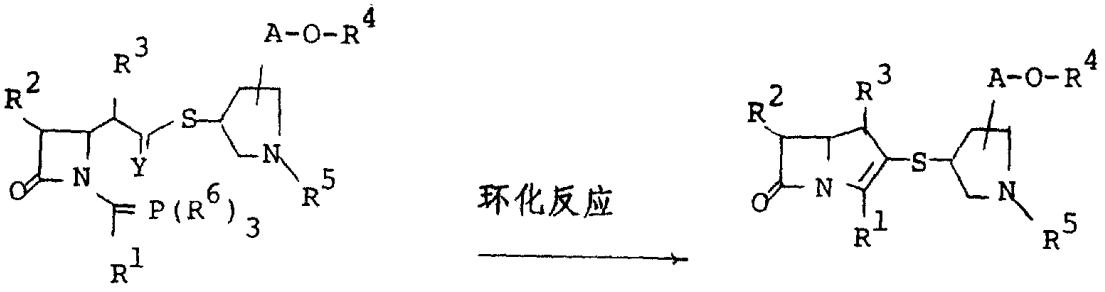
方法4：



(I-e)
或其盐

(I-f)
或其盐

方法5：



(IV)
或其盐

(I)
或其盐

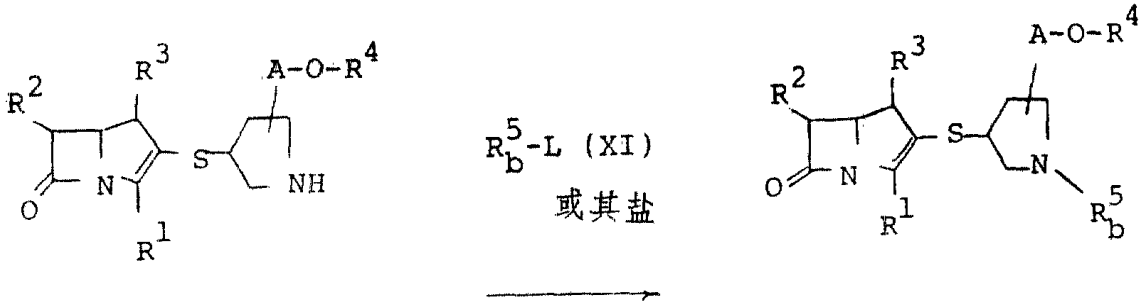
方法6 ：



(V)
或其盐

(I-g)
或其盐

方法7 ：



(I-d)
或其盐

(I-h)
或其盐

以上流程中，R^1、R^2、R^3、R^4、R^5 和A的含义同上述，

Ra^1 为保护的羧基，

Ra^2 为保护的羟基（低级）烷基，

Rb^2 为羟基（低级）烷基，

Ra^4 为单卤代（低级）烷基，

Ra^5 为亚氨基保护基，

Rb^5 为低级链烷亚胺酰基或低级环烯基（可以带适宜取代基），

R^6 为芳基或低级烷氧基，

R^7 为羟基（低级）烷基，

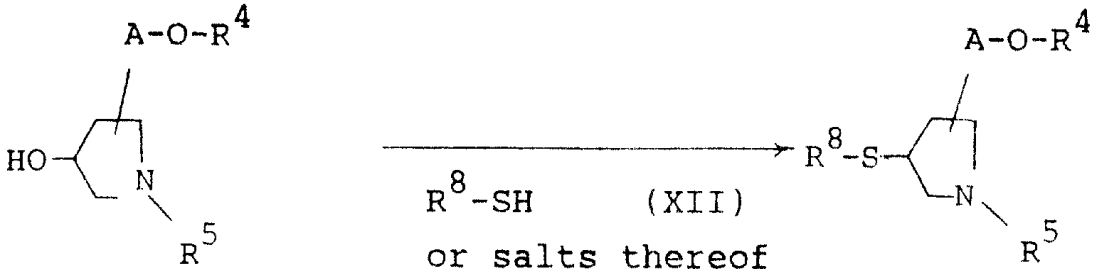
Y为氧代或硫代，

L为离去基团。

化合物（V）可按与方法I基本相同的方法制得。

方法1和5中所用的化合物（Ⅲ）和（Ⅳ）是新化合物，可按例如下述方法或常规方法制得：

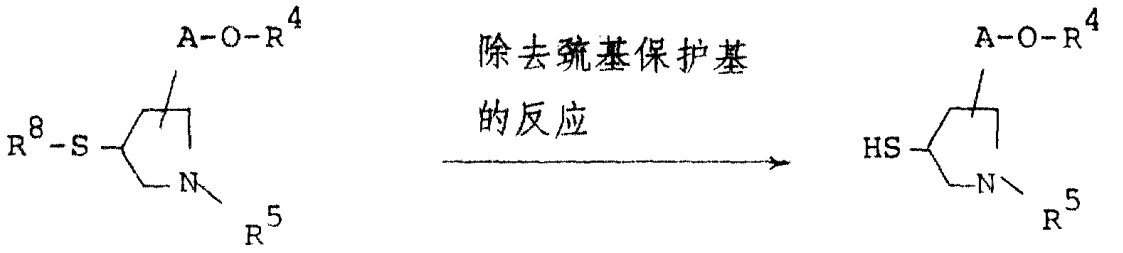
方法A：



(VI)
或其羟基上的反应
活性衍生物 或其盐

(III-a)
或其盐

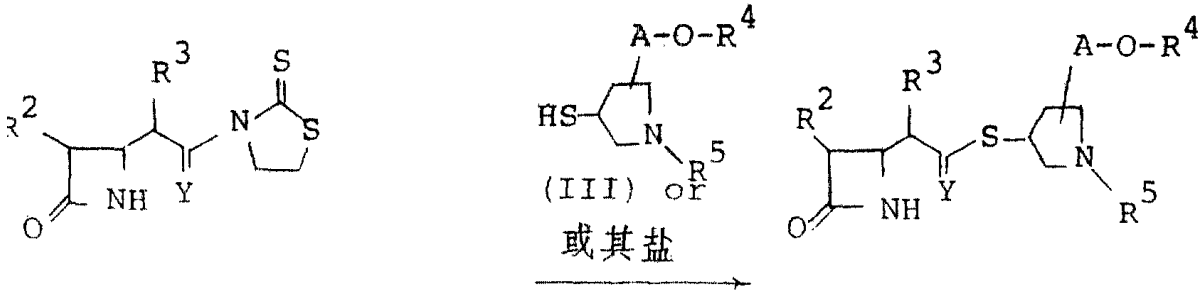
方法B：



(III-a)
或其盐

(III)
或其盐

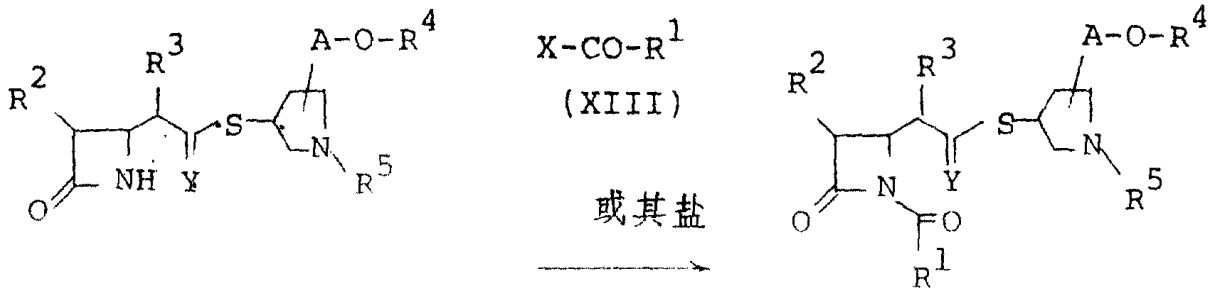
方法C：



(VII)

(VIII)
或其盐

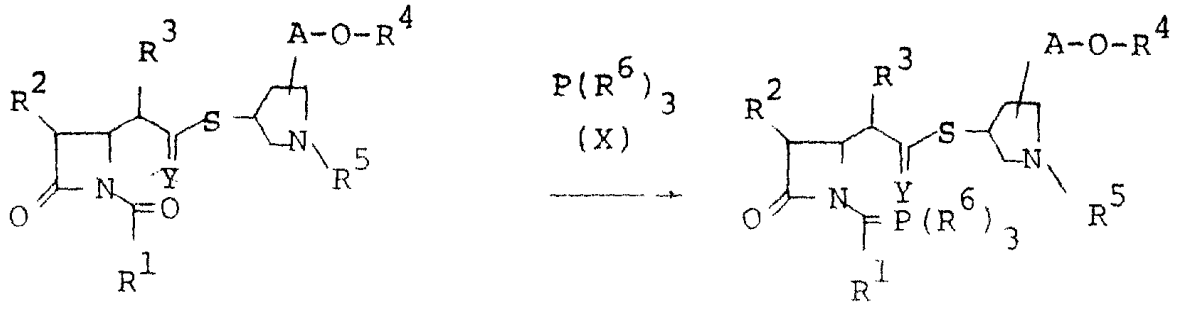
方法D：



(VIII)
或其盐

(IX)
或其盐

方法E：



(IX)
或其盐

(IV)
或其盐

其中，R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、A及Y的含义同上，

R^8 为巯基保护基，

X为卤素。

对于本说明书前文及后文中的本发明范围内的各种定义，其适宜实例及解释详细说明如下。

除另有说明的以外，术语“低级”是指有1 —6 个碳原子。

适宜的“保护的羧基”可以包括“酯化的羧基，后者可以指下述的酯化羧基。

酯化羧基的酯部分的适宜实例有，例如：低级烷基酯（例如甲酯、乙酯、丙酯、异丙酯、丁酯、异丁酯、叔丁酯、戊酯、己酯等），此低级烷基酯至少可带有一个适当取代基，例如链烷酰氧基（低级）烷基酯[例如：乙酰氧甲酯、丙酰氧甲酯、丁酰氧甲酯、戊酰氧甲酯、新戊酰氧甲酯、己酰氧甲酯、1-（或2-）乙酰氧乙酯、1-（或2-或3-）乙酰氧丙酯、1-（或2-或3-或4-）乙酰氧丁酯、1-（或2-）丙酰氧乙酯、1-（或2-或3-）丙酰氧丙酯、1-（或2-）丁酰氧乙酯、1-（或2-）异丁酰氧乙酯、1-（或2-）新戊酰氧乙酯、1-（或2-或）己酰氧乙酯、异丁酰氧甲酯、2-乙基丁酰氧甲酯、3,3-二甲基丁酰氧甲酯、1-（或2-）戊酰氧（pentanoyloxy）乙酯等]、低级烷磺酰（低级）烷基酯（例如甲磺酰乙酯等）、一（二或三）卤代（低级）烷基酯（例如2-碘乙酯、2,2,2-三氯乙酯等）；低级烷氧羰氧基（低级）烷基酯（例如甲氧羰氧基甲酯、乙氧羰氧基甲酯、丙氧羰氧基甲酯、叔丁氧羰氧基甲酯、1-（或2）甲氧羰氧基乙酯、1-（或2-）乙氧羰氧基乙酯、1-（或2-）异丙氧羰

氧基乙酯等）、苯并[C] 呋喃酮亚基（ 低级）烷基酯或（ 5-低级烷基-2- 氧代-1,3- 二氧杂环戊烯-4- 基）（ 低级）烷酯[例如（ 5-甲基-2- 氧代-1,3- 二氧杂环戊烯-4- 基）甲酯、（ 5-乙基-2- 氧代-1,3- 二氧杂环戊烯-4- 基）甲酯、（ 5-丙基-2- 氧代-1,3- 二氧杂环戊烯-4- 基）乙酯等）；低级链烯酯（ 例如乙烯酯、丙烯酯等）；低级炔酯（ 如乙炔酯、丙炔酯等）；可带有至少一个适宜取代基的芳基（ 低级）烷酯，如可带有卤素或低级烷氧基的一或二或三苯基（ 低级）烷酯（ 如苄酯、4-甲氧苯甲酯、4-硝基苄酯、苯乙酯、三苯甲酯、二苯甲酯、二（ 甲氧苯基）甲酯、3,4-二甲氧苄酯、4-羟-3,5- 二叔丁苄酯等）；可带有至少一个适宜取代基的芳基酯（ 如苯酯、4-氯苯酯、甲苯酯、叔丁苯酯、二甲苯酯、萘基酯、枯烯酯）；2-苯并[C] 呋喃酮基酯等。

这样定义的羧基的更好实例可以是C_2-C_4 链烷酰氧羰基和苯基（ 或硝苯基）（ C_1 - C_4 ）烷氧羰基，最优选的是丙炔氧羰基和4-硝基苄氧羰基。

适宜的“羟基（ 低级）烷基”可以包括带有羟基的直链或支链烷基，例如羟甲基、羟乙基、羟丙基、1-（ 羟甲基）乙基、1-羟基-1- 甲基乙基、羟丁基、羟戊基、羟已基等，其中更好的实例可以是羟基（ C_1 - C_4 ）烷基，最优选的是R^2 为1-羟乙基，而R为2-羟乙基。

适宜的“保护的羟基（ 低级）烷基”是指上述的羟基（ 低级）烷基，其中的羟基是由常用的羟基保护基保护的，例如：下文所述的亚氨基保护基；芳基（ 低级）烷基，如一或二或三苯基（ 低级）烷基（ 如苄基、二苯甲基、三苯甲基等）等；三取代的甲硅烷基，如三（ 低级）烷基甲硅烷基（ 如三甲基硅基、三乙基硅基、异丙基

二甲基硅基、叔丁基二甲基硅基、二异丙基甲基硅基等）、三芳基甲硅烷基（如三苯硅基）等；等等。

如此定义的“保护的羟基（低级）烷基”可以是[苯基（或）硝苯基）（C_1 - C_4）烷氧基]羰氧基（C_1 - C_4）烷基、C_2 - C_4 链烯氧羰氧基（C_1 - C_4）烷基和[三（C_1 - C_4）烷基硅基]氧基（C_1 - C_4）烷基；最优选的可以是1-（丙烯基羰氧基）乙基和1-（叔丁基二甲基硅氧基）乙基。

适宜的“低级烷基”可包括直链或支链低级烷基，如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、戊基、己基等，其中更好的实例可以是C_1 - C_4 烷基，最优选的可以是甲基。

适宜的“单卤代（低级）烷基”是指上述的直链或支链低级烷基，它带有一个卤原子（例如氯、溴、碘、氟），其适宜实例可包括氯甲基、氟甲基、溴甲基、碘甲基、氯乙基、溴乙基、氟乙基、1-（氯甲基）乙基、1-（氟甲基）乙基、氯丙基、氟丙基、氟丁基、氟戊基、氟己基等，其中更好的例子可以是单卤代（C_1 - C_4）烷基，最优选的可以是2-氯乙基、2-氯乙基、2-氟丙基和4-氟丁基。

适宜的“一或二（低级）烷基氨基（低级）烷基”是指带有直链或支链的一或二（低级）烷基氨基的如上所述的直链或支链低级烷基，该一或二（低级）烷基氨基例如有甲氨基、二甲氨基、乙氨基、二乙氨基、N- 甲基- N- 乙基氨基、丙氨基、二丙氨基、异丙氨基、丁氨基、戊氨基、己氨基等。这样定义的一或二（低级）烷基氨基（低级）烷基的更好的实例可以是一或二（C - C ）烷基氨基（C - C ）烷基，最优选的可以是2-（甲氨基）乙基和2-（二甲氨基）乙基。

适宜的“保护的单（低级烷基氨基（低级）烷基是指以上所述的单（低级）烷基氨基，其中的氨基是用常用的氨基保护基保护起来的。这些常用氨基保护基的例子有上面解释上述“保护的羟基（低级）烷基”时所举例的那些羟基保护基，其中更好的氨基保护基的实例可以是苯基（或硝苯基）（C_1 - C_4）烷氧羰基，最优选的可以是4-硝苄氧羰基。

如此定义的保护的单（低级烷基氨基（低级）烷基的较好的例子可以是N-（低级）烷基- N- 硝苯基（低级）烷氧羰氨基（低级）烷基，更好的可以是N-（C_1 - C_4）- N-（4-硝苄氧羰基）氨基（C_1 - C_4）烷基，最优选的可以是2-[N- 甲基- N（4-硝苄氧羰基）氨基）氨基] 乙基。

适宜的“一或二（低级）烷基甲氨酰（低级）烷基”是指带有直链或支链一或二（低级）烷基甲氨酰基的上述直链或支链低级烷基。所说一或二（低级）烷基甲氨酰基例如有甲基甲氨酰、二甲基甲氨酰、乙基甲氨酰、二乙基甲氨酰、N- 甲基- N- 乙基甲氨酰基、丙基甲氨酰、二丙基甲氨酰、异丙基甲氨酰、丁基甲氨酰、戊基甲氨酰、己基甲氨酰等。

这样定义的一或二（低级）烷基甲氨酰（低级）烷基的较好例子可以是一或二（C_1 - C_4）烷基甲氨酰（C_1 - C_4）烷基，最优选实例可以基（甲基甲氨酰）甲基和（二甲基甲氨酰）甲基。

适宜的“羧基（低级）烷基”是指带有羧酸的上述直链或支链低级烷基，例如羧甲基、羧乙基、羧丙基、1-（羧甲基）乙基、1-羧-1- 甲基乙基、羧丁基、羧戊基、羧己基等，其较好实例可以是羧基（C_1 - C_4）烷基，最优选实例可以是羧甲基。

适宜的“保护的羧基（低级）烷基”是指其羧基已被常用的羧基保护基保护起来而形成所谓“酯化羧基”的上述羧基（低级）烷基。“酯化羧基”例如解释上述“保护的羧基”时所列举的那些。这样定义的保护的羧基（低级）烷基的较好例子可以是低级链烯基氧羰基（低级）烷基和一或二或三苯基（低级）烷氧羰基（低级）烷基（苯环上可带硝基或低级烷氧基），更好的实例可以是（C_2 - C_4）链烯氧羰基（C_1 - C_4）烷基和苯基（或硝苯基）（C_1 - C_4）烷氧羰基（C_1 - C_4）烷基，最优选的可以是丙烯氧羰基甲基。

适宜的“亚氨基保护基”可包括酰基，如甲氨酰、脂肪酰、芳香酰、杂环酰和脂环酰，它们可带有由羧酸、碳酸和甲氨酸衍生的芳香或杂环取代基。

脂肪酰可包括饱和或不饱和、非环或环状的脂肪酰，例如：链烷酰，如低级链烷酰（如甲酰、乙酰、丙酰、丁酰、异丁酰、戊酰、异戊酰、新戊酰、己酰等）、烷磺酰如低级烷磺酰（如甲磺酰、乙磺酰、丙磺酰、异丙磺酰、丁磺酰、异丁磺酰、戊磺酰、己磺酰等）、甲氨酰、N- 烷基甲氨酰（如甲基甲氨酰、乙基甲氨酰等）、烷氧羰基如低级烷氧羰基（例如甲酯基、乙酯基、丙酯基、丁酯基、叔丁酯基等）、链烯酯基如低级链烯酯基（例如乙烯酯基、丙酰酯基等）、链烯酰基如低级链烯酰基（例如丙烯酰、异丁烯酰、丁烯酰等）、环烷羰基如环（低级）烷羰基（例如环丙烷羰基）、环戊烷羰基、环己烷羰基等）等。

有芳香族取代基的脂肪酰可包括芳基（低级）烷酯基如苯基（低级）烷酯基（例如苄酯基、苯乙酯基等）等。

这些酰基还可取代有一个或多个适宜取代基，如硝基等；较好的具有这种取代基的酰基可以是硝基芳基（低级）烷酯基（如硝基苄酯基等）等。

如此定义的“亚铵基保护基”的较好实例可以是低级链烯酯基和苯基（或硝苯基）（低级）烷酯基，更好的可以是（C_2 - C_4）链烯酯基和苯基（或硝苯基）（C_1 - C_4 烷基酯基，最优选的是可以是丙烯酯基和4-硝基苄酯基。

适宜的“低级亚烷基”可包括直链或支链低级亚烷基，如亚甲基、亚乙基、三亚甲基、四亚甲基、五亚甲基、六亚甲基、甲基亚甲基、乙基亚乙基、亚丙基等，其中较好的例子可以是C_1 - C_4亚烷基，最优选的可以是亚甲基。

适宜的“巯基苯基基”可包括上述的酰基、芳基（低级）烷基如一或二或三苯基（低级）烷基（例如苄基、苯乙基、二苯甲基、三苯甲基等），其中的较佳实例可以是C_1 - C_4 链烷酰基、芳酰基和三苯基（C_1 - C_4）烷基，最优选的可以是乙酰基。

适宜的“芳基”可包括苯基、甲苯基、二甲苯基、枯烯基、基、萘基等，其中较好实例可以是C_6 - C_{10}芳基，最好的可以是苯基。

适宜的“低级烷氧基”可包括直链或支链的，如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、戊氧基、异戊氧基、己氧基等，其中较佳例子可以是C_1 - C_4 烷氧基，最佳的可以是乙氧基。

适宜的“卤素”可包括氯、溴、碘和氟，其中优选的可以是氯。

适宜的“离去基”可包括芳基（低级）烷氧基，如苯基（低

级）烷氧基（例如苄氧基等）等；低级烷氧基（如乙氧基等）；卤素（例如氯、溴、碘等）；酰氧基如低级链烷酰氧基（如乙酯基等）、磺酰氧基（如甲磺酰氧基、苯磺酰氧基、甲苯磺酰氧基，等）等；等等。

“可带有适宜取代基的低级环烯基”的适宜的“低级环烯基”部分可以是C_3 - C_6 环烯基，例如环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环已烯基、环戊二烯基、环已二烯基等，其中所说的低级环烯基部分可带有适宜取代基，如氧代、氨基、保护的氨基（其中的氨基保护基如上述）等。

如此定义的“可带有适宜取代基的低级环烯基”的更好实例可以是可被适宜取代基取代的具有4 —6 个碳原子的3-氧代-1- 环烯-1- 基（其中的适宜取代基选自氨基和氧代），而最佳实例可以是2-氨基-3,4- 二氧代-1- 环丁烯-1- 基。

制备本发明目的化合物（ Ⅰ）的方法详细说明如下。

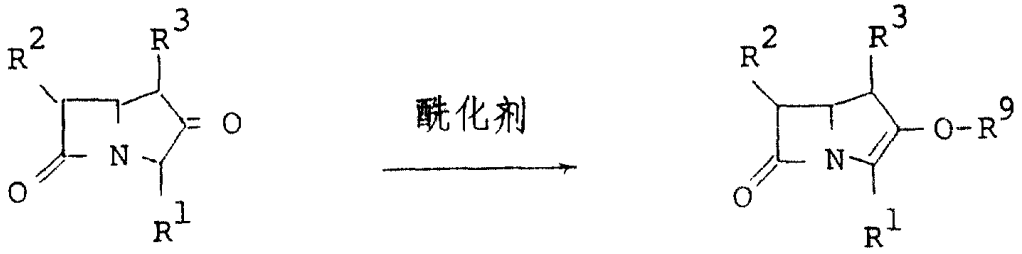
（1）方法1 ：

————————

使化合物（ Ⅱ）或其氧代基上的反应活性衍生物或其盐与化合物（ Ⅲ）或其盐反应，可以制得化合物（ Ⅰ）。

化合物（ Ⅱ）的适宜盐可以是与碱形成的盐，碱的例子有对化合物（ Ⅰ）给出的那些碱。

使化合物（ Ⅱ）在氧代基上的反应活性衍生物可用下面的式（Ⅱ′）表示；此式表示的衍生物用于此反应比较好；该衍生物可通过使化合物（ Ⅱ）或其盐与酰化剂反应来制备。



(II)
或其盐

(II')
或其盐

其中R^1、R^2和R^3的含义同所述，R^9是对亚氨基保护基所举例的酰基，还可以是由例如后面所述的有机磷酸所衍生的O，O-取代的膦酰基。

适宜的酰化剂可包括可将上面所述的酰基引入化合物（Ⅱ）的常用酰化剂。较好的酰化剂可以是有机磺酸或有机磷酸或其衍生物，例如酰卤、酸酐等，如芳基磺酰卤（如苯磺酰氯、对甲苯磺酰氯、对硝苯磺酰氯、对溴苯磺酰氯等）、芳基磺酸酐（如苯磺酸酐、对甲苯磺酸酐、对硝苯磺酸酐等）、低级烷基磺酰卤（可带有另外的卤原子）（例如甲磺酰氯、乙磺酰氯、三氟甲磺酰氯等）、可带有卤素的低级烷基磺酸酐（如甲磺酸酐、乙磺酸酐、三氟磺酸酐等）、二（低级）烷基）磷酸卤化物（如，二乙基磷酸氯化物等），二芳基磷酸卤化物（如，二苯基磷酸氯化物等），等等。

该酰化反应通常在一种常用的溶剂中进行，这些溶剂对反应无不利影响，它们是如丙酮、二恶烷、乙腈、氯仿、二氯甲烷、六甲基磷酰胺、二氯乙烷、四氢呋喃、乙酸乙酯、二甲亚砜、N，N-二甲基甲酰胺、吡啶等，或其混合物。

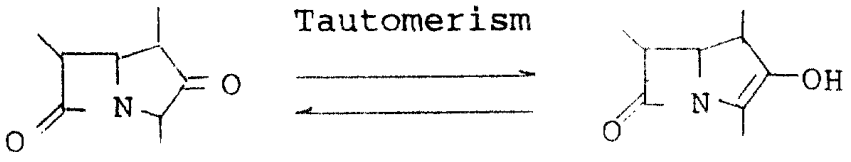
当在这个反应中的酰化剂是以游离酸或其盐的形式使用时，该反应最好是在一种常用的缩合剂存在下进行，该缩合剂有如碳化二亚胺（如，N，N′-二乙基碳化二亚胺、N，N′-二异丙基碳化二亚胺、N，N′-二环已基碳化二亚胺、N- 环已基- N′-吗啉代乙基碳化二亚胺、N- 环已基- N′-（4-二乙胺基环已基）碳化二亚胺、N- 乙基- N′-（3-二甲胺基丙基）碳化二亚胺等）；N，N′-羰基二咪唑、N，N′-羰基二（2-甲基咪唑）；烯酮亚胺化合物（如1,5-亚戊基烯酮- N- 环已烷亚胺、二苯基烯酮- N- 环已基亚胺，等）；乙氧乙炔、1-烷氧基-1- 氯乙烯；多磷酸乙酯；多磷酸异丙基酯；磷酰氯；三氯化磷；亚硫酰（二）氯；草酰氯；三苯基膦与四氯化碳或二羧酸二氮烯酯的混合物；2-乙基-7- 羟基- 苯并异恶唑翁盐；2-乙基-5-（间磺苯基）- 异恶唑翁氢氧化物的分子内盐；1-（对氯苯磺酰氧基）-6-氯-1H- 苯并三唑；使N，N- 二甲基甲酰胺与亚硫酰（二）氯、碳酰氯、磷酰氯等反应而制备的所谓Vilsmeier试剂；等。

该酰化反应可以在一种无机碱或有机碱存在下进行，这些碱可以是碱金属碳酸氢盐（如碳酸氢钠、碳酸氢钾等）、碱金属碳酸盐（如碳酸钠、碳酸钾等）、碱土金属碳酸盐（如碳酸镁、碳酸钙等）、三（低级）烷基胺（如三甲胺、三乙胺、N，N- 二异丙基- N- 乙基胺等）、吡啶化合物（如吡啶、甲基吡啶、卢剔啶、N，N-二（低级）烷基氨基吡啶例如N，N- 二甲胺基吡啶等）、喹啉、N- 低级烷基吗啉（如N- 甲基吗啉等）、N，N- 二（低级）烷基苄基胺（如N，N- 二甲基苄基胺等）、碱金属醇盐（如甲醇钠、乙醇钠、丁醇钾等）等。

该酰化反应的反应温度不苛刻，可根据具体情况在冷却或加热

下进行。

对化合物（ Ⅱ ）而言，值得注意的是，下式（ ⅡA ）表示的3，7-二氧代- 氮杂二环[3.2.0] 庚烷环体系与下式（ ⅡB ）表示的3-羟基-7- 氧代-1- 氮杂二环[3.2.0] 庚-2- 烯环体系具有互变异构关系是众所周知的，因此，应该把这两个环体系看作实质上是相同的。



(IIA)　　(IIB)

化合物（ Ⅱ′ ）或其盐可以分离、也可不分离而用于进行后面的与化合物（ Ⅲ ）或其盐的反应。

适用的化合物（ Ⅲ ）的盐可以类同于化合物（ Ⅰ ）的盐形式，也可是银盐。

化合物（ Ⅱ ）或其它反应活性衍生物或它们的盐与化合物（ Ⅲ ）或其盐的反应可在一种有机或无机碱存在下进行，这些碱可以是如在上面阐述酰化反应中所说那的那些碱。

这个反应可在一种对反应无不利影响的常用溶剂中进行，例如在叙述酰化反应时提到的那些溶剂中进行。

该反应的反应温度并不苛刻，该反应通常在冷却或加热下进行。

(2)流程2：

可使化合物（ I－a ）或它的盐进行消去其Ra 上的羧基保护基团的反应，从而制得化合物（ I－b ）或其盐。

化合物（ I－a ）和（ I－b ）的适宜的盐类同于化合物（ I ）的情况。

这个反应通常采用一种通常的方法来进行，如水解、还原等。

（i）水解：

水解最好是在一种碱或一种酸存在下进行。适宜的碱包括简金属的氢氧化物（ 如氢氧化钠、氢氧化钾等）、碱土金属的氢氧化物（ 如氢氧化镁、氢氧化钙等）、碱金属的氢化物（ 如氢化钠、氢化钾等）、碱土金属的氢化物（ 如氢化钙等）、碱金属的醇盐（ 如甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾等）、碱金属碳酸盐（ 如碳酸钠、碳酸钾等）、碱土金属的碳酸盐（ 如碳酸镁、碳酸钙等）、碱金属的碳酸氢盐（ 如碳酸氢钠、碳酸氢钾等）等。

适宜的酸包括有机酸（ 如甲酸、乙酸、丙酸、三氟乙酸、苯磺酸、对甲苯磺酸等）和无机酸（ 如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸等），使用三氟乙酸进行酸性水解时，通常通过添加阳离子捕集剂（ 如苯酚、苯甲醚等）来加速。

当羟基保护基团是三（ 低级）烷基甲硅烷基时，该水解过程可在三（ 低级）烷基铵卤化物（ 如氟化三丁基铵等）存在下进行。

这个反应通常在一种对反应无不利影响的常用溶剂中进行，该溶剂是如水、二氯甲烷、醇（ 如甲醇、乙醇等）、四氢呋喃、二恶烷、丙酮等，或它们的混合物。液体碱或酸也可用作溶剂。

该反应的反应温度并不苛刻，可根据实际情况对反应进行冷却或加热。

(ii)还原：

可用于消去反应的还原方法包括，例如使用一种金属（如锌、锌汞齐等）或铬盐（如氯化亚铬、乙酸亚铬等）与一种有机或无机酸（如乙酸、丙酸、氢氯酸、硫酸等）的混合物的还原方法；在通常的金属催化剂存在下的通常的催化还原方法，所说金属催化剂有例如，钯催化剂（如海绵钯、钯黑、氧化钯、在碳上的钯、胶状钯、载钯硫酸钡、载钯碳酸钡、载氢氧化钯的碳等）、镍催化剂（如还原态镍、氧化镍、阮内镍等）、铂催化剂（如铂片、海绵铂、铂黑、胶状铂、氧化铂、铂丝等）等。

当采用催化还原方法时，该反应最好在近于中性的条件下进行。

该反应通常在一种对反应不利影响的一种常用溶剂中进行，所说溶剂是如水、醇（如甲醇、乙醇、丙醇，等）、二恶烷、四氢呋喃、乙酸、缓冲溶液（如磷酸盐缓冲液、乙酸盐缓冲液等）等，或它们的混合物。

该反应的反应温度并不苛刻，通常根据反应的实际情况进行冷却或加热。

当羧基保护基团是烯丙基时，可通过使用钯化合物的氢解方法来解除保护。

适宜于在这个反应中使用的钯化合物可以是载钯碳、载氢氧化钯的碳、氯化钯、钯配位体配合物（如四（三苯基膦）钯（0）、羰（二亚苄基丙酮）钯（0）、二[1,2-双（二苯膦基）乙烷]钯（0）、四（三亚磷酸三苄基酯）钯（0）、四（亚磷酸三乙基酯）钯（0））等。

该反应最好在一种能除去就地产生的烯丙基团的清除剂存在下进行，所说清除剂是如胺（如吗啉、N-甲基苯胺等）、活化的亚甲基化合物（如双甲酮、乙酸苯甲酰基酯、2-甲基-3-氧代戊酸等）、氰醇化合物（如α-四氢吡喃氧基苄基氰等）、链烷酸或其盐（如甲酸、乙酸、甲酸铵、乙酸钠、2-乙基已酸钠等）、N-羟基琥珀酰亚胺，以及类似物。

该反应可在一种碱存在下进行，所说的碱可以是如低级烷基胺（如丁胺、三乙胺等）、吡啶，以及类似物。

当在该反应中使用了钯-配位体配合物时，则该反应最好在其相应配位体（如三苯基膦、亚磷酸三苯基酯、亚磷酸三乙基酯等）存在下进行。

该反应最好在一种对反应无不利影响的常用溶剂存在下进行，所说溶剂是如水、甲醇、乙醇、丙醇、二恶烷、四氢呋喃、乙腈、氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷、乙酸乙酯等，或是它们的一种混合物。

可按照所要消去的羧基保护基团的种类来选择适宜的消去反应。

本过程也把以下情况包括在内，即在反应过程中，在R^2上的羟基保护基团、R^4上的氨基和/或羧基保护基团、以及R^5上的亚氨基保护基团被同时消去。

（3）流程3：

通过进行使化合物（I-c）或其盐所所有的Ra^5上的的亚氨基保护基团消去的反应，可以制得化合物（I-d）或其盐。

适宜的（I-c）和（I-d）的盐与化合物（I）的情况相

同。

该反应通常采用常用的方法如水解、还原或类似方法来进行。

其水解和还原方法、反应条件（如反应温度、溶剂等）基本上与过程2 中所叙对化合物（ I－a ）的羧基保护基团进行消去反应的情况相同，因此可参照该说明。

本过程也包括了以下情况，即可在反应过程中，同时消去R^1和/或R^2和/或R^4上的羧基- 和/或羟基- 和/或氨基- 保护基团。

（4）流程4 ：

通过化合物（ I－e ）或其盐所具有的Ra 上的羟基保护基团的消去反应，可以制得化合物（ I－f ）或其盐。

适宜的化合物（ I－e ）和（ I－f ）的盐与化合物（ I ）的情况相同。

该反应通常是采用常用方法来进行，如水解、还原及类似方法。

其所说的水解和还原方法，以及反应的条件（如反应温度、溶剂等）与在过程2 中所述对化合物（ I－a ）的羧基保护基团进行消去反应时所阐述的内容基本相同，因此可以参照所说内容。

当羟基保护基团是三（低级）烷基甲硅烷基时，这个保护基团也可在四（低级）烷基铵氟化物（如氟化四丁基铵等）的存在下除去。

本过程也包括了以下情况，即可在该反应过程中，同时消去在R^1和/或R^4上的羧基- 和/或氨基- 保护基团，以及在R^5上的亚氨基保护基团。

依照所述过程1 —7 获得的目的化合物（ Ⅰ）、（ Ⅰ－b ）、（ Ⅰ－d ）、（ Ⅰ－f ）、（ Ⅰ－g ）和（ Ⅰ－h ）能采用常用方式进行分离和纯化，如采用萃取、沉淀、部分结晶、重结晶、色谱法以及类似方法。

（5）流程5 ：

使化合物（ Ⅳ）或其盐进行环化可制得化合物（ Ⅰ）或其盐。

适宜的化合物（ Ⅳ）的盐与化合物（ Ⅰ）的情况相同。

这个反应最好通过在一种对反应无不利影响的常用溶剂中对化合物（ Ⅳ）进行加热来实现，所说溶剂是如二恶烷、六甲基磷酰胺、苯、甲苯、二甲苯、二甲亚砜、N，N－二甲基甲酰胺、吡啶等，或它们的一种混合物。

这个反应也能在氢醌存在下进行。

这个反应的反应温度并不苛刻，可根据实际情况对反应进行冷却或加热。

（6）流程6 ：

通过使卤化剂与化合物（ Ⅴ）或其盐进行反应，可制得化合物（ Ⅰ－g ）或其盐。

化合物（ Ⅰ－g ）和（ Ⅴ）的适宜的盐可以是如在化合物（ Ⅰ）的情况时的酸加成的盐。

在这个过程中使用的卤化剂的适宜例子包括能使一个羟基转换成一个卤素的任一种常用卤化剂，它们是如磷酰卤（ 如磷酰溴、磷酰氯等）、五卤化磷（ 如五溴化磷、五氯化磷、五氟化磷等）、三卤化磷（ 如三溴化磷、三氯化磷、三氟化磷等）、亚硫酰（ 二）卤

（如亚硫酰（二）氯、亚硫酰（二）溴等）、三苯基膦二卤化物（如二氯化三苯基膦、二溴化三苯基膦等）、三苯基膦和四卤化碳（如四氯化碳等）的混合物，或其类似物。

这个反应通常在一种对反应无不利影响的常用溶剂中进行，所说溶剂有如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、苯、四氢呋喃、二甲基甲酰胺二甲亚砜等，或它们的混合物。当所说卤化剂是液态的时，它可以用作溶剂。

该反应的反应温度并不苛刻，可根据实际情况对反应冷却或加热。

（7）流程7：

使化合物（Ⅰ-d）或其盐与化合物（ⅩⅠ）或其盐进行反应，可制得化合物（Ⅰ-h）或其盐。

化合物（Ⅰ-h）的适宜的盐与化合物（Ⅰ）的情况相同。

化合物（ⅩⅠ）的适宜的盐可以是与在化合物（Ⅰ）的情况所列举的相同的酸加成盐。

这个反应通常在一种对反应无不利影响的常用溶剂中进行，所说溶剂是如四氢呋喃、二恶烷、水、甲醇、乙醇、缓冲溶液（如磷酸盐缓冲液等）等，或它们的混合物。

这个反应能够在一种有机或无机碱存在下进行，这些碱是如在流程2 中所述的那些。

该反应的反应温度并不苛刻，通常可根据实际情况对反应进行冷却或加热。

下面详细解释用于制备新起始化合物（Ⅲ）和（Ⅳ）或其盐的方法A- E。

（A）方法A

使化合物（Ⅵ）或它的在其羟基上有反应活性的衍生物、或它们的盐与化合物（ⅩⅡ）或其盐进行反应，可制得化合物（Ⅲ-a）或其盐。

化合物（Ⅲ-a）、（Ⅵ）和（ⅩⅡ）的适宜的盐与化合物（Ⅲ）的情况相同。

在化合物（Ⅵ）羟基上的有反应活性的适宜衍生物可以是常见的，如卤化物（如氯化物、溴化物、碘化物，等）、磺酸酯（如甲磺酸酯）、苯磺酸酯、甲苯磺酸酯，等），以及类似物，在这些物质中，更优选的例子是磺酸酯。

在这个方法中的起始化合物（Ⅵ）或在它的羟基上的反应性衍生物是新的，且能用以下提到的制备过程中描述的方法，或通过一种通常的过程来制备。

化合物（ⅩⅡ）的优选例子可以是芳基（低级）烷基硫醇，如单、或双、或三苯基（低级）烷基硫醇（如苯基甲基硫醇、双苯基甲基硫醇、三苯基甲基硫醇等）、硫代（低级）链烷（S）酸（如硫代乙（S）酸等）、硫代芳烃（S）酸（如硫代苯甲（S）酸等），以及类似物，其中更优选的例子可以是三苯基（C_1 - C_4）烷基硫醇、硫代（C_1 - C_4）烷（S）酸和硫代（C_6 - C_{10}）芳烃（S）酸，最为优选的是硫代乙（S）酸。

当化合物（ⅩⅡ）是芳基（低级）烷基硫醇或硫代（低级）链烷（S）酸时，本反应的起始化合物（Ⅵ）最好以它的在羟基上有反应活性衍生物的形式使用，在这种情况下，这个反应通常在一种有机碱或无机碱存在下进行，所说的碱可以是在流程1中所叙述的

那些。

当化合物（ XⅡ）的合适例子是硫代（ 低级）链烷（ S）酸或硫代芳烃（ S）酸时，这个反应最好是在一种通常的缩合剂存在下进行，所说缩合剂是如三芳基膦（ 如三苯基膦等）与偶氮二羧酸二（ 低级）烷基酯（ 如偶氮二羧酸二乙酯等）的混合物。

这个反应通常在一种对反应无不利影响的通常溶剂中进行，所说溶剂是如二氯甲烷，甲醇、乙醇、丙醇、吡啶、N，N- 二甲基甲酰胺、4-甲基-2- 戊酮、四氢呋喃等，或它们的混合物。

反应温度并不苛刻，通常可根据实际情况对反应进行冷却或加热。

在这个方法中，化合物（ Ⅵ）的被羟基取代的碳原子的构型在化合物（ Ⅲ- a ）中发生了反转。

（ B）方法B

使化合物（ Ⅲ- a ）或其盐进行消去其巯基保护基团的反应，可以制得化合物（ Ⅲ）或其盐。

化合物（ Ⅲ- a ）的适宜的盐与化合物（ Ⅲ）的情况相同。

这个消去反应可用下述的一种通常方法进行，该方法的具体选择取决于要消去的巯基保护基团的种类。

当保护基团是芳基（ 低级）烷基时，它通常可通过如一种银化合物（ 如硝酸银、碳酸银等）处理来消去，或是在酸（ 如三氟乙酸等）存在下与一种巯基化合物（ 如2-巯基乙醇等）反应而消去。

所说与银化合物的反应最好是在一种有机碱（ 如吡啶等）存在下进行。

必要时，生成的化合物（ Ⅲ）的银盐可以转变成其碱金属盐，

这是通过使其与碱金属卤化物（如碘化钠、碘化钾等）进行反应而实现的。

此外，当所说保护基团是酰基时，它通常可借助溶剂分解作用而消去，如使用一种酸或碱的水解、使用一种碱的醇解，及其类似的方法。

在这些反应中适用的酸或简可以相同于流程2 中所述水解中已指出的那些。

这个反应通常在对反应无不利影响的通常溶剂中进行，所说溶剂是如水、醇（如甲醇、乙醇、丙醇、烯丙醇等）、吡啶、N，N－二甲基甲酰胺等，或它们的混合物，此外，当使用的碱或酸是液态的时，它也可用作溶剂。

所说醇解通常在一种通常的醇中进行，该醇是例如甲醇、乙醇、丙醇、烯丙醇，以及类似的醇。

该反应的反应温度并不苛刻，可根据实际情况对反应进行冷却或加热。

（C）方法C：

使化合物（Ⅶ）或其盐与化合物（Ⅱ）反应，可制得化合物（Ⅷ）或其盐。

化合物（Ⅷ）的适宜的盐与化合物（Ⅰ）的情况相同。

这个反应可在一种如流程1 中示例提到的碱存在下进行。

这个反应通常在一种对反应无不利影响的常用溶剂中进行，所说溶剂是如水、二氯甲烷、乙腈、醇（如甲醇、乙醇等）、四氢呋喃、二恶烷、丙酮等，或它们的混合物。

该反应的反应温度并不苛刻，可根据实际情况对反应进行冷却

或加热。

（D）方法D：

使化合物（Ⅷ）或其盐与化合物（ⅩⅢ）或其盐反应，可制得化合物（ⅠX）或其盐。

化合物（ⅠX）的适宜的盐与化合物（Ⅰ）的情况相同。

化合物（ⅩⅢ）的适宜的盐可以是与那些在化合物（Ⅰ）的情况中所例举的碱所成的盐。

化合物（ⅩⅢ）的适宜的例子可以是草酰卤，其中的羧基可以被以上提到的通常的羧基保护基团保护起来。

这个反应可在流程2 中提到的碱存在下进行。

这个反应通常在一种对反应无不利影响的常用溶剂中进行，所说溶剂是如二恶烷、乙腈氯仿、二氯甲烷、六甲基磷酰胺、二氯乙烷、四氢呋喃、乙酸乙酯、二甲亚砜、N，N- 二甲基甲酰胺、吡啶等，或是它们的混合物。

这个反应的反应温度并不苛刻，可根据实际情况对反应进行冷却或加热。

（E）方法E：

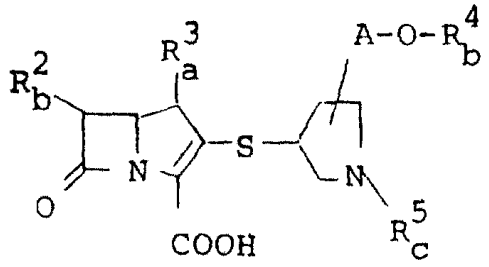
使化合物（ⅠX）或其盐与化合物（X）进行反应，可制得化合物（Ⅳ）或其盐。

这个反应通常在一种对反应无不利影响的常用溶剂中进行，所说溶剂是如二恶烷、乙腈、氯仿、二氯甲烷、六甲基磷酰胺、二氯乙烷、四氢呋喃、乙酸乙酯、二甲亚砜、N，N- 二甲基甲酰胺、吡啶、苯、甲苯、二甲苯等，或是它们的混合物。

这个反应的反应温度并不苛刻，可根据实际情况对反应进行冷却或加热。

本发明的目标化合物（ I ）和药用盐是新的，且具有高的灭菌活性，它对包括革兰氏阳性和革兰氏阴性微生物在内的许多病原微生物具有抑制其生长的作用，并可用作很好的灭菌剂。

在本发明中，具有更强的灭菌活性的目标化合物（ I ）能用下式表示：



(I')

其中，Rb^2 和A分别如以上定义，

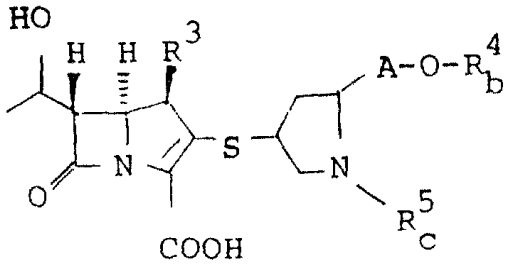
Ra^3 是一个低级烷基，

Rb^4 是单卤代（低级）烷基、一或二（低级）烷氧基（低级）烷基、单或双（低级）烷基氨基甲酰基（低级）烷基、或羧基（低级）烷基，

Rc^5 是H、低级烷基亚胺基，或是其上具有适当的（一个或多个）取代基的环烯基。

该化合物还有它们的适于药用的盐。

尤其具有最强灭菌活性的化合物（ Ⅰ ）可用下式表示：



其中，R^3、Rb^4、Rc^5和A的定义如前。该化合物同时也包括它们适于药用的盐。

为了表明目标化合物（ Ⅰ ）的效用，下面将给出本发明化合物（ Ⅰ ）中的有代表性化合物灭菌活性的试验数据。

体外灭菌活性

试验方法：

体外灭菌活性是用如下描述的二层琼脂平面稀释法确定的。

一菌环量在胰蛋白酶大豆培养液中的受试菌株过夜培养物（每毫升中10^6个活细胞）在含有梯度浓度受试化合物的心浸琼脂（ＨＩ－琼脂）上划线培养，在37℃培养20个小时之后，将其最小抑制浓度（ＭＩＣ）用μg/ml表示。

测试化合物：

例2 —1)的产品。

试验结果：

受试菌株	MIC（μg/ml）
铜绿假单胞菌26	0.39

为了便于治疗过程中的服用，本发明的目标化合物和其适于药用的盐被制成通常的药用制剂形式。这些药剂是将作为一种有效成分的所述化合物与可药用载体混和。所说载体是如一种有机的或无机的固态或液态赋形剂，这种赋形剂要宜于该药的口服、非肠道服用和外用。所说药用制剂可以是固态形式的，如片剂、粒剂、粉剂、胶囊剂；或是液态的，如溶液、悬浮液、糖浆、乳液、柠檬液以及类似形式。

如果需要，在上述制剂中还可包含有辅助物质、稳定剂、湿润剂和其它通常采用的添加剂如乳糖、硬脂酸、硬脂酸镁、石膏粉、蔗糖、玉米粉、滑石、白明胶、琼脂、果胶、花生油、橄榄、可可酱、乙二醇、酒石酸、柠檬酸、富马酸以及类似物质。

化合物（Ⅰ）的剂量是可变的且取决于年龄、病人状况、疾病的类型、所采用的化合物（Ⅰ）的种类等。一般而言，一个病人一天的服用量可在1 mg至4000mg之间甚至更多。治疗由致病微生物引起的疾病时，本发明的目标化合物（Ⅰ）的平均单剂量可采用1 mg、10mg、50mg、100 mg、250mg 、500mg 、1000mg、2000mg不等。

以下制备过程和实施例用于详细解释本发明。

制备例1

由10.0g（2 S，4 R）-4- 叔丁基二甲基甲硅烷氧基-2- 羟甲基-1-(4-硝基苄氧羰基）吡咯烷、100 ml甲醇和0.5 g 20%载氢氧化钯的碳形成一混合物，将该混合物在环境温度T及大气压氢气中搅拌3 小时。滤去催化剂，在减压下浓缩滤液，得到一种浆液。向在100 ml四氢呋喃和100 ml水的混合物中的该浆液溶液滴加由5.0 ml氯乙酰氯溶于10ml四氢呋喃所形成的溶液，在该过程中，使用冰冷却并搅拌、用4 N氢氧化钠水溶液保持其 pH值在8 —9 之间。在相同条件下继续搅拌该混合物2 小时，然后用乙酸乙酯与四氢呋喃的混合物（1 ：1 V/ V）萃取（100 ml×5 ）。该溶液用硫酸镁干燥，并在减压下浓缩以得到一种浆液。该浆液用硅胶（200 g ）柱色谱法处理、并用甲醇和二氯甲烷的混合物（1 ：99V / V）洗脱，得到4.22g（2 S，4 R）-4- 叔丁基二甲基甲硅烷氧基-1- 氯乙酰-2-(羟甲基）吡咯烷。

IR (Neat) : 3400, 1660-1630 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.10 (6H, s), 1.90 (9H, s), 1.5-2.3 (3H, m), 3.3-3.9 (5H, m), 4.03 (2H, s), 4.1-4.5 (3H, m)

制备例2

将4.20g（2 S，4 R）-4- 叔丁基二甲基甲硅烷氧基-1- 氯

乙酰-2-(羟甲基）吡咯烷溶于20ml四氢呋喃中形成一个溶液在20—30℃下滴加到由0.55g 氢化钠（ 62.8%的油悬浮液）在60ml四氢呋喃中所形成的悬浮液中，并在25—30℃下搅拌该混合物3 小时。在减压下将该混合物浓缩成浆液。将在80ml乙酸乙酯中的该浆液的溶液用100 ml水洗涤，用硫酸镁干燥，并在减压下浓缩。得到的剩余物用硅胶（ 30g ）柱色谱法处理，并用甲醇和氯仿的混合物（ 1 ：99 V/ V）洗脱，得到3.49g（ 6 S，8 R）-8- 叔丁基二甲基甲硅烷氧基-2- 氧代-1- 氮杂-4- 氧杂双环[4.3.0] 壬烷。

mp : 81-82°C
IR (Nujol) : 1650 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.10 (6H, s), 1.90 (9H, s), 1.3-1.6 (1H, m), 1.8-2.1 (1H, m), 3.1-3.5 (2H, m), 3.8-4.3 (5H, m), 4.4-4.6 (1H, m)
MS : 256 (M^+-15), 214

制备例3

将由1.43g（ 6 S，8 R）-8- 叔丁基二甲基甲硅烷氧基-2- 氧代-1- 氮杂-4- 氧杂双环[4.3.0] 壬烷在14ml 6N盐酸形成的悬浮液在回流下加热3 小时。冷却后，该溶液用乙酸乙酯洗涤（ 7 ml×2 ），并作减压浓缩，可得到（ 2 S，4 R）-2- 羧基甲氧基甲基）-4- 羟基吡咯烷的盐酸化物。

制备例4

向制备3 中得到的化合物在由30ml水和30ml四氢呋喃组成的混合物中形成的溶液中，滴加由1.36g 4-硝基苄氧碳酰氯溶于6 ml四氢呋喃所形成的溶液，该过程用水冷却并搅拌，用4 N氢氧化钠水溶液保持其 pH值处于8 —9 之间。在相同条件下继续搅拌该混合物2 小时，用6 N盐酸调节 pH值至2.5 ，并用乙酸乙酯萃取（ 50 ml×2 ）。合并有机相、用盐水洗涤、用硫酸镁干燥、并减压浓缩，得到浆液。

该浆液用硅胶（ 20g ）柱色谱法处理，并用乙醇与氯仿的混合物（ 3 ：97V/ V）洗脱，得到1.45g（ 2 S，4 R）-2-（ 羧基甲氧基甲基)-4-羟基-1-（ 4-硝基苄氧羰基）吡咯烷。

IR (Neat) : 3600-3300, 1750-1680 cm^{-1}

NMR (DMSO-d_6, δ) : 1.8-2.2 (2H, m), 3.2-3.7 (4H, m),
3.98 (2H, s), 3.9-4.4 (2H, m), 5.20 (2H, s),
7.58 (2H, d, J=8.5Hz), 8.18 (2H, d, J=8.5Hz)

制备例5

将0.62ml甲磺酰氯在2 ml二氯甲烷中的溶液在0 —5 ℃下滴加到由1.42g（ 2 S，4 R）-2-（ 羧基甲氧基甲基 -4-羟基-1-（ 4-硝基苄氧羰基）吡咯烷和1.4 ml三乙胺溶于14ml二氯甲烷所形成的溶液中，将该混合物在相同温度下继续搅拌1 小时，并将它倒入到50ml水中，用6 N盐酸调节其 pH值至2.5 ，然后用二氯甲烷萃取（ 50ml×2 ）。有机层用盐水洗涤，用硫酸镁干燥并在减压下浓缩，得到浆液。该浆液用硅胶（ 20g ）柱色谱法处理，并用甲醇与

氯仿的混合物（ 1 ：99V/ V）洗脱，得到1.30g（ 2 S，4 R）-2-（ 羧基甲氧甲基） -4-甲磺酰氧基-1-（ 4-硝基苄氧羰基）吡咯烷。

IR ($CHCl_3$) : 1750, 1705 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 2.3-2.5 (2H, m), 3.03 (3H, s), 3.5-4.4 (5H, m), 4.08 (2H, s), 5.22 (2H, s), 5.2-5.4 (1H, m), 5.8-6.2 (1H, m), 7.48 (2H, d, J=8.5Hz), 8.19 (2H, d, J=8.5Hz)

制备例6

将1.08ml氯甲酸异丁酯在3 ml四氢呋喃中形成的溶液在-10 —5 ℃下滴加到由2.4 g（ 2 S，4 R）-2-（ 羧基甲氧甲基)-4-甲磺酰氧基-1-（ 4-硝基苄氧羰基）吡咯烷和1.55ml三乙胺溶于50ml四氢呋喃所形成的溶液中，该混合物在相同温度下搅拌0.5 小时，滤去沉淀物，在0 ℃下向滤液加入0.7 g 氢硼化钠和30ml水。1 小时后，向混合物中加入3 ml冰醋酸。将该混合物倾入由50ml水和50ml要乙酸乙酯组成的混合物中。分离出有机层，用水、饱和碳酸氢钠水溶液和盐水依次洗涤，用硫酸镁干燥，在减压下浓缩，得到浆液。该浆液用硅胶（ 30g ）柱色谱法处理，并用甲醇和氯仿的混合物（ 5 ：95V/ V）洗脱，得到2.10g（ 2 S，4 R）-2-（ 2-羧基乙氧基甲基)-4-甲磺酰氧基-1-（ 4-硝基苄氧羰基）吡咯烷。

IR (CH_2Cl_2) : 3460, 1680-1720, 1605 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 2.1-2.5 (2H, m), 3.02 (3H, s), 3.4-4.0 (8H, m), 4.1-4.4 (1H, m), 5.2-5.5 (3H, m), 7.53 (2H, d, J=8.5Hz), 8.27 (2H, d, J=8.5Hz)

制备例7

在0 —5 ℃下向5.05g（2 S，4 R）-2-（2-羧基乙氧基甲基）-4-甲磺酰氧基-1-（4-硝基苄氧羰基）吡咯烷溶于30ml二氯甲烷形成的溶液中加入2.65ml六氟丙烯- 二乙胺复合物，所得混合物在上述温度下搅拌3 小时，并在室温下搅拌18小时。将该混合物倾入30ml冰水中。分离出有机层，用硫酸镁干燥并在减压下浓缩，得到浆液。该浆液进行硅胶（80g）柱色谱法处理，并用氯仿洗脱，得到5.05g（2 S，4 R）-2-（2-氟乙氧基甲基） -4-甲磺酰氧基-1-（4-硝基苄氧羰基）吡咯烷。

IR（纯的）：1720—1665cm^{-1}

NMR（$CDCl_3$，δ），3.02（3 H，s）

5.22（2 H，s）

制备8 - 1）

在0 —5 ℃下向由3.9 ml二甲基甲酰胺和30ml四氢呋喃组成的

混合物中滴加3.75ml磷酰氯，酸的混合物在相同温度下搅拌30分钟。0 —10℃下向所得到的混合物中加入由14.50 g（ 2 S，4 R）-2-（ 羧基甲氧基甲基）-4-甲磺酰氧基-1-（ 4-硝基苄氧羰基）吡咯烷溶于15ml四氢呋喃形成的溶液，将得到的混合物在与上述相同的温度下搅拌30分钟。在0 —10℃及搅拌下，将上面得到的混合物滴加到一个由50g 二甲胺盐酸化合物和100 ml三乙胺溶于200 ml甲醇所形成的混合物中。所得到的混合物在同样温度下搅拌2 小时。滤去不溶物质，使滤液在减压下浓缩，得到浆液，该浆液溶于200 ml乙酸乙酯中，依次用200 ml水、200 ml1 N盐酸、200 ml饱和碳酸氢钠水溶液和200 ml盐水洗涤，用硫酸镁干燥，减压浓缩，得到12.03 g（ 2 S，4 R）-2-（ 二甲基氨基甲酰基）甲氧甲基-4-甲磺酰氧基-1-(4-硝基苄氧羰基）吡咯烷。

IR (Neat) : 1705, 1655 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 2.90 (6H, s), 3.01 (3H, s),
4.10 (2H, s)

制备8 - 2)

按照与制备8 - 1)中的描述基本相同的方法，使14.20 g（ 2 S，4 R）-2-（ 羧基甲氧基甲基）-4- 甲磺酰氧基-1-(4-硝基苄氧羰基）吡咯烷顺序与二甲基甲酰胺- 磷酰氯复合物和100 ml在甲醇中的30%甲胺溶液反应，可制得13.99 g（ 2 S，4 R）-4- 甲磺酰氧基-2-(甲基氨基甲酰基)-甲氧基甲基-1-(4-硝基苄氧羰基）吡咯烷。

IR (Neat) : 1710-1655 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 2.78 (3H, d, J=6Hz), 3.03 (3H, s), 3.93 (2H, s)

制备9

向1.85g 硼氢化钠在75ml四氢呋喃中形成的悬浮液中加入1.85 ml三氟化硼醚合物，该过程在0 —10℃下，在氮气流中搅拌进行。得到的混合物在相同温度下搅拌30分钟。在0 —10℃下，向所得到的混合物中加入由7.50g（ 2 S，4 R）-2-（ 二甲胺基甲酰基）甲氧甲基-4- 甲磺酰氧基-1-(4-硝基苄氧羰基）吡咯烷溶于7.5 ml四氢呋喃所形成的溶液。得到的混合物在相同温度下搅拌3 小时然后在环境温度下搅拌过夜。在0 —10℃向该反应混合物加入5 ml甲醇。2 小时后，滤去不溶物，其滤液减压浓缩，得到剩余物。将该剩余物溶在由7 ml盐酸和70ml甲醇组成的混合物中，在环境温度下搅拌该溶液并过夜。所得混合物在减压下浓缩，得到浆液，将该浆液溶液75ml乙酸乙酯中，依次用水（ 75ml×2 ）、饱和碳酸氢钠水溶于（ 75ml×2 ）和盐水（ 75ml）洗涤，用硫酸镁干燥，减压浓缩，得到浆液。该浆液用硅胶（ 100 g ）柱色谱法处理，并用甲醇和氯仿的混合物（ 先5 ：95，然后10：90V/ V）洗脱，得到6.83 g（ 2 S，4 R）-2-［ 2-（ 二甲胺基）乙氧甲基］-4- 甲磺酰氧基-1-(4-硝基苄氧羰基）吡咯烷。

IR（ 纯的）：1705cm^{-1}

NMR（ $CDCl_3$，δ）：2.30（ 6 H，s ），3.00（ 3 H，s ）

制备10

向由1.87g 硼氢化钠在75ml四氢呋喃中形成的悬浮液中加入

18.7ml三氟化硼醚合物，该过程是在0 —10℃、于氮气流中搅拌进行。得到的混合物在相同温度下搅拌30分钟。在0 —10℃下向所得到的混合物中加入由7.35g（ 2 S，4 R）-4- 甲磺酰氧基-2-（甲基氨基甲酰基）甲氧甲基-1-(4-硝基苄氧羰基）吡咯烷溶于7.5 ml四氢呋喃所形成的溶液。在相同温度下搅拌该混合物3 小时，并在环境温度下搅拌过夜。在0 —10℃下向反应混合物中加入5 ml甲醇。2 小时后，滤去不溶物，滤液减压浓缩，得到剩余物。将该剩余物溶在由7 ml盐酸和70ml甲醇组成的混合物中，并在环境温度下搅拌该溶液过夜。减压浓缩得到的混合物，得到浆液。将该浆液溶于75ml乙酸乙酯中，依次用水（ 75ml×2 ）和盐水（ 75ml）洗涤，用硫酸镁干燥，减压浓缩，得到浆液。将该浆液溶于由30ml水和30 ml四氢呋喃组成的混合物中，向得到的混合物中加入由3.55g 4-硝基苄氧碳酰氯溶于7 ml四氢呋喃形成的溶液，这个过程用冰冷却并搅拌、且用4 N氢氧化钠水溶液调节其 pH值处于8.5 —9.5 之间。得到的混合物在相同条件下继续搅拌2 小时。在减压下除去反应混合物中的四氢呋喃，并向剩余物中加入50ml乙酸乙酯。分离出有机层，用硫酸镁干燥并减压浓缩，得到浆液。该浆液用硅胶（ 100 g ）柱色谱法处理，并用甲醇与氯仿的混合物（ 1 ：99V／ V）洗脱，得到8.33g（ 2 S，4 R）-4- 甲磺酰氧基-2-［ 2-{ N- 甲基-N-（4- 硝基苄氧羰基）氨基} 乙氧基甲基］-1-(4-硝基苄氧羰基）吡啶烷。

I R（ 纯的）：1710—1690cm^{-1}

NMR（ $CDCl_3$，δ）：2.95（ 3 H，s ），

3.01（ 3 H，s ）

制备例11

将(2S,4R)-2-(羧甲氧甲基)-4-甲磺酰氧基-4-(4-硝基苄氧羰基)吡咯烷(5.20g)的烯丙醇溶液(52ml)在硫酸(0.5ml)存在下回流5小时。冷却后，将三乙胺(3.14ml)加到该混合物中。减压浓缩该混合物得一浆状物，将该浆状物溶于乙酸乙酯，然后依次用水(100ml)和盐水(100ml)洗涤，用硫酸镁干燥，减压浓缩得(2S,4R)-2-(烯丙氧羰基甲氧甲基)-4-甲磺酰氧基-1-(4-硝基苄氧羰基)吡咯烷(6.05g)。

IR(纯)：1750，1705cm^{-1}

NMR($CDCl_3$，δ)：3.00(3H，S)，4.05(2H，S)

制备例12-1)

在氮气中将(2S,4R)-2-(2-氟乙氧甲基)-4-甲磺酰氧基-1-(4-硝基苄氧羰基)吡咯烷(4.95g)的二甲基甲酰胺(5ml)溶液加到硫代乙酸(1.26ml)和叔丁氧钾(1.98g)的二甲基甲酰胺(25ml)混合物中，得到的混合物在75-80 ℃加热2小时。然后将该混合物倾入到冰水中(100)，用乙酸乙酯(100ml)萃取。然后萃取液依次用水(100ml×2)和盐水洗涤(100ml)，用硫酸镁干燥，减压浓缩得一浆状物。将该浆状物置于80g硅胶柱上进行柱层析，用氯仿洗脱得到(2S,4R)-4-乙酰硫基-2-(2-氟乙氧甲基)-1-(4-硝基苄氧羰基)吡咯烷(1.75g)。

IR(纯品)：1710-1700 cm^{-1}

NMR($CDCl_3$，δ)：2.31(3H，S)，5.20(2H，S)

下面的化合物是按制备例12-1)的同样方法制备的。

制备例12-2)

(2S,4S)-4-乙酰硫基-2-(二甲基氨基甲酰基)甲氧甲基-1-(4-硝基苄氧羰基)吡咯烷

IR(纯品):1700,1655cm^{-1}

NMR($CDCl_3$,δ):2.31(3H,S),2.93(6H,S)
4.10(2H,S)

制备例12-3)

(2S,4S)-4-乙酰硫基-2-(二甲基氨基甲酰基)甲氧甲基-1-(4-硝基苄氧羰基)吡咯烷

IR(纯品):1710-1665 cm^{-1}

NMR($CDCl_3$,δ):2.33(3H,S),2.80(3H,d,J=
6HZ),3.94(2H,S)

制备例12-4)

(2S,4S)-4-乙酰硫基-2-[2-(二甲氨基)乙氧甲基]-1-(4-硝基苄氧羰基)吡咯烷

IR(纯品):1710-1690 cm^{-1}

NMR($CDCl_3$,δ):2.27(6H,S),2.31(3H,S)

制备例12-5)

(2S,4S)-4-乙酰硫基-2-[2-{N-甲基-N-(4-硝基苄氧羰基)氨基}乙氧甲基]-1-(4-硝基苄氧羰基)吡咯烷

IR(纯品):1710-1685 cm^{-1}

NMR($CDCl_3$,δ):2.30(3H,S),2.97(3H,S)

制备例12-6)

(2S,4S)-4-乙酰硫基-2-(烯丙氧羰基甲氧甲基)-1-(4-硝基苄氧羰基)吡咯烷

IR(纯品):1755,1710-1695 cm^{-1}

NMR（ $CDCl_3$，δ）：2.32(3 H，S)，4.15(2H，S)

制备例13-1)

在氮气流中，于-10 ～-5℃，往(2S，4S)-4-乙酰硫基-2-(2-氟乙氧甲基）-1-(4-硝基苄氧羰基）吡咯烷(1.70g）的甲醇(35ml)溶液中滴加含28%甲醇钠的甲醇溶液1.2ml，接着在同样温度下搅拌1小时。于-10 ℃～-5℃向该混合物中加入乙酸(0.4）。减压浓缩该混合得到剩余物。将该剩余物倾入到水(50ml)和乙酸乙酯(50ml)的混合物中。分出有机层，用硫酸镁干燥，减压浓缩得到一浆状物。将该浆状物加到硅胶(25g）上进行柱层析，用氯仿洗脱得到(2S，4S）-2-(2-氟乙氧甲基)-4-巯基-1-(4-硝基苄氧羰基）吡咯烷(0.91g）。

IR（纯品）：1710-1685 cm^{-1}

NMR（ $CDCl_3$，δ）：5.18(2 H，S)

MS：358(M+)，324，281

下面的化合物是按与制备例13-1）的同样方法制得的。

制备例13-2)

(2S，4S)-2-(二甲基氨基甲酰基）甲氧甲基-4-巯基-1-(4-硝基苄氧羰基）吡咯烷

IR（纯品）：1700，1650 cm^{-1}

NMR（ $CDCl_3$，δ）：2.93(6 H，S)，4.11(2H，S)

制备例13-3)

(2S，4S)-4-巯基-2-(甲基氨基甲酰基）甲氧甲基-1-(4-硝基苄氧羰基）吡咯烷

IR（纯品）：1760-1660 cm^{-1}

NMR（ $CDCl_3$，δ）：2.79(3 H，d，J=6HZ)，

3.96（2H，S）

制备例13-4）

（2S，4S）-2-[2-（二甲氨基）乙氧甲基-4- 巯基-1-（4-硝基苄氧羰基）吡咯烷

IR（纯品）：1710-1690 cm^{-1}

NMR（$CDCl_3$，δ）：2.50(6 H，S）

制备例13-5）

（2S，4S）-4-巯基-2-[2-{ N- 甲基 -N-（4-硝基苄氧羰基）氨基} 乙氧甲基]-1-（4-硝基苄氧羰基）吡咯烷

IR（纯品）：1710-1690 cm^{-1}

NMR（$CDCl_3$，δ）：2.98(3 H，S）

制备例13-6）

在-5～0 ℃氮气流中，向（2S，4S）-4-乙酰硫基-2-（烯丙氧羰基甲氧甲基）-1-（4-硝基苄氧羰基）吡咯烷（4.25g）的烯丙醇（40ml）溶液中加入氢化钠（62.8 %的油状悬浮液）（0.5g）。搅拌1 小时后。将乙酸（1ml）加到混合物中。减压浓缩该混合得到浆状物。将该浆状物溶于乙酸乙酯中（50ml），依次用水（50ml）和盐水（50ml）洗涤，用硫酸镁干燥，然后减压浓缩得到一浆状物。将该浆状物加到硅胶（30g）上进行柱层析，用氯仿洗脱得到（2S，4S）-2-（烯丙氧羰基甲氧甲基）-4-巯基-1-（4-硝基苄氧羰基）吡咯烷（2.29g）。

IR（纯品）：1750，1705 cm^{-1}

NMR（$CDCl_3$，δ）：4.07(2 H，S）

制备例14

按制备例6 的同样方法制备（2S，4R）-1-苄氧羰基-2-（2-羟乙氧甲基）-4-甲基磺酰氧吡咯烷，产率89.0%。

IR（纯品）：3550-3350，1715-1630 cm^{-1}

NMR（$CDCl_3$，δ）：2.2-2.5(2H,m)，2.95(3 H，S)
3.4-4.3(10 H,m),5.12(2H，S)，5.2-5.3(1H,m)，
7.31(5H，S)

制备例15

在-10 ～0 ℃向(2S,4R)-1-苄氧羰基-2-(2-羟乙氧甲基)-4-甲基磺酰氧吡咯烷(188g)的二氯甲烷(564ml) 溶液滴加六氟丙烯二乙胺复合物(115ml) 的二氯甲烷(115ml) 溶液，历时30分钟。该溶液在室温下搅拌2 小时，再在30-35 ℃搅拌10小时，然后将其倾入到水(600ml) 和二氯甲烷(400ml) 的混合物中。有机层用饱和碳酸氢钠(800ml×3)洗涤，然后减压浓缩得到浆状物。将浆状物溶于甲醇(600ml) 。将含28%甲醇钠的甲醇溶液(30ml)加到该溶液中，该混合物在室温下搅拌1 小时。将冰乙酸(10ml)加到该混合物中，然后减压浓缩得到残余物。将该残余物悬浮在二氯甲烷(800ml) 中，用水(400ml) 洗涤，硫酸镁干燥，减压浓缩得到浆状物。将浆状物加到硅胶(1kg) 上进行柱层析，用已烷和乙酸乙酯(1:1v/v)洗脱得到(2S,4R)-1-苄氧羰基-2-(2-氟乙氧甲基)-4-甲磺酰氧吡咯烷(151.28g)

IR（纯品）：1710-1685 cm^{-1}

NMR（$CDCl_3$，δ）：2.3-2.5(2H,m)，2.96(3 H，S)
3.4-4.9(9H,m),5.20(2H，S)，5.2-5.4(2H，S)，
5.25-5.4(1 H,m)，7.38(5 H,m)

制备例16

将溶于浓盐酸(4.3ml) 和甲醇(86ml)混合物中的(2S,4R)-1-苄氧羰基-2-(2-氟乙氧甲基)-4-甲基磺酰氧吡咯烷 (8.37g)溶液在

10%钯碳(0.86g) 存在下，于室温、常压加氢氢化3 小时。滤除催化剂，滤液减压浓缩得到浆状物。将该浆状物溶于水(50ml)和四氢呋喃(50ml)的混合物。在冰冷却和搅拌下，将溶于四氢呋喃(5ml)的氯甲酸烯丙酯(2,87ml)溶液滴加所说浆状物溶液中，同时用4 N氢氧化钠水溶液保持PH-8-9。该混合物在同样条件下搅拌1 小时，然后用乙酸乙酯(100ml) 萃取，依次用水(100ml) 和盐水(100ml)洗涤，硫酸镁干燥，减压浓缩得到浆状物。将该浆状物加到硅胶(75g) 上进行柱层析，用甲醇和氯仿的混合物(1:99v/v) 洗脱，得到(2S,4R)-1-烯丙氧羰基-2-(2-氟乙氧甲基)-4-甲基磺酰氧吡咯烷(6.50g)。

IR (纯品)：1710-1685 cm^{-1}

NMR($CDCl_3$, δ)：2.2-2.5(2H,m)，3.00(3 H，S)

3.4-4.8(11H,m),5.1-5.4(3H，S)，

5.7-6.1 (1 H,m)

制备例17

将溶于乙酸(60ml)和甲醇(60ml)混合物的(2S,4R)-1-苄氧羰基-2-{2-(2,2- 二甲基-4,6- 二氧代-1,3- 二恶烷-5- 基)-2-氧代乙基}-氧甲基 -4-甲基磺酰氧吡咯烷(20g) 溶液回流加热40小时。将反应混合物倾入到乙酸乙酯(400ml) 和水(400ml) 的混合物中，分出有机层，依次用水(400ml),饱和碳酸氢钠(400ml) 和盐水(400ml) 洗涤，用硫酸镁干燥。蒸除溶剂得到残余物，将残余物加到硅胶上(600ml) 进行柱层析，用含2 %甲醇的二氯甲烷(v/v) 洗脱，得到(2S,4R)-1-苄氧羰基-2-[{3- 甲氧羰基)-2-氧丙基} 氧甲基]-4-甲基磺酰氧吡咯烷(15.23g)。

IR(液体石蜡)：1690-1750 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 2.25-2.50 (2H, m), 3.01 (3H, s), 3.30-4.20 (9H, m), 5.14 (2H, s), 5.20-5.35 (1H, m), 7.36 (5H, s)

制备例18

在0 ℃向(2S,4R)-1-苄氧羰基-2-[{3-(甲氧羰基)-2-氧丙基}氧甲基)-4-甲基磺酰氧吡咯烷(7g)的乙醇(80ml)溶液中分批加入硼氢化钠。6 小时后，于0 ℃向反应混合物小心滴加丙醇(30ml)，然后真空蒸除溶剂。向得到的残余物加入乙酸乙酯(100ml) 和水(50ml)。分出有机层，用盐水(50ml)洗涤，硫酸镁干燥。蒸除溶剂，残余物加到硅胶(500g)上层析，用二氯甲烷和甲醇(18:1v/v) 进行洗脱，得到(2S,4R)-1-苄氧羰基-2-[{3-(乙氧羰基)-2-羟丙基}氧甲基)-4-甲基磺酰氧吡咯烷(75.1g) 。

IR(液体石蜡) : 3400-3500,1685-1730 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.27 (3H, t, J=7Hz), 2.16-2.47 (4H, m), 2.97 (3H, s), 3.18-4.26 (8H, m), 4.13 (2H, q, J=7Hz), 5.09 (2H, s), 5.12-5.20 (1H, m), 7.27 (5H, s)

制备例19

在-40 ℃向(2S,4R)-1-苄氧羰基-2-[{3-(乙氧羰基)-2-羟丙基}氧甲基)-4-甲基磺酰氧吡咯烷(9.5g)的乙酸溶液(150 ml)中加入三乙胺(15ml)和甲基磺酰氯(2ml)，然后该混合物在所说相同温度下氮气中搅拌2 小时滤出产生的沉淀，滤液真空浓缩，得到的残余物溶于乙酸乙酯(100ml) 和水(50ml)的混合物中，分出有机层，用盐水(50ml)洗涤，硫酸镁干燥。蒸除溶剂，所得残余物加到硅胶(300g)上进行层析，用己烷和乙酸乙酯(1:1 v/v) 的混合物洗脱，得

到(2S,4R)-1-苄氧羰基-2-[{3-(乙氧羰基)-2-甲基磺酰氧丙基}氧甲基)-4-甲基磺酰氧吡咯烷(3.74g)。

NMR ($CDCl_3$, δ): 1.24 (3H, t, J=7Hz), 2.27-2.40 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.97 (3H, s), 2.98 (3H, s), 3.44-4.23 (7H, m), 4.13 (2H, q, J=7Hz), 5.09 (2H, s), 5.00-5.33 (2H, m), 7.27 (5H, s)

制备例20

在室温下向(2S,4R)-1-苄氧羰基-2-[{3-(乙氧羰基)-2-甲基磺酰氧丙基氧甲基)-4-甲基磺酰氧吡咯烷(3.7g)的四氢呋喃(40ml)溶液中加入1,8-二氮杂双环[5,4,0]十一-7-烯(5.1ml),然后搅拌1小时。真空除去溶剂,将得到的油状物溶于乙酸乙酯(100ml),水(50ml)和1 N盐酸(10ml)的混合物中,分出有机层,用盐水(50ml)洗涤两次,用硫酸镁干燥。蒸除溶剂,将所得残余物加到硅胶(200g)上进行层析,用已烷和乙酸乙酯(1:1 v/v)混合物洗脱,得到(2S,4R)-1-苄氧羰基-2-[{3-(乙氧羰基)-2-丙烯基}氧甲基)--4-甲基磺酰氧吡咯烷(2.72g)。

IR(液体石蜡):1695-1720 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ): 1.29 (3H, t, J=0.7Hz), 2.0-2.4 (2H, m), 3.00 (3H, s), 3.47-4.25 (7H, m), 4.13 (2H, q, J=7Hz), 5.10 (2H, s), 5.10-5.31 (1H, m), 5.74-6.04 (1H, m), 6.65-6.94 (1H, m), 7.27 (5H, s)

制备例21

在-70 ℃,氮气氛下,向草酰氯(4.31ml)的二氯甲烷(200ml)溶液中滴加二甲亚砜(7.01ml),(2S,4R)-1-苄氧羰基-2-(2-羟乙

氧甲基)-4-甲基磺酰氧吡咯烷(7.57g) 的二氯甲烷(50ml)溶液和三乙胺(37.8ml)。在同样温度下搅拌反应混合物2 小时，然后加热到室温。滤出沉淀物，向滤液中加入乙酸乙酯(200ml) 和水(100ml) 的混合物。分出有机层，用盐水(100 ml)洗涤，硫酸镁干燥，向其中加入活性碳。蒸除溶剂，得到的残余物加到硅胶(500ml) 上层析，用二氯甲烷和甲醇(9:1 v/v) 混合物洗脱，得到(2S ,4R)-1-苄氧羰基-2-(2-氧代乙基) 氧甲基)-4-甲基磺酰氧吡咯烷(15.7g) 。

IR(液体石蜡) : 1660-1740 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 2.05-2.45 (3H, m), 3.01 (3H, s), 3.48-4.20 (8H, m), 5.15 (2H, s), 5.20-5.40 (1H, m), 7.36 (5H, s), 9.64 (1H, br s)

制备例22

将(2S ,4R)-1-苄氧羰基-2-(2-氧代乙基) 氧甲基)-4-甲基磺酰氧吡咯烷(15.7g) 和2-三苯基正膦亚基乙酸乙酯(16.2g) 的甲苯(150ml) 溶液回流加热3 小时。真空除去溶剂，将得到的残余物加到硅胶上(700ml) 层析，用已烷和乙酸乙酯(2:1-1:1 v/v) 的混合物洗脱，得到(2S ,4R)-1-苄氧羰基-2-[{3-(乙氧羰基)-2-丙烯基} 氧甲基)-4-甲基磺酰氧吡咯烷(12.86 g) 。

IR(液体石蜡) : 1695-1720 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.29 (3H, t, J=0.7Hz), 2.0-2.4 (2H, m), 3.00 (3H, s), 3.47-4.25 (7H, m), 4.13 (2H, q, J=7Hz), 5.10 (2H, s), 5.10-5.31 (1H, m), 5.74-6.04 (1H, m), 6.65-6.94 (1H, m), 7.27 (5H, s)

制备例23

在-40 ℃向(2S ,4R)-1-苄氧羰基-2-[{3-(乙氧羰基)-2-丙烯基)-4-甲基磺酰氧吡咯烷(10 g)的四氢呋喃(120 ml)溶液中滴加1 0 M氢化二异丁基铝的甲苯(56.6ml)溶液，将该混合物加热到0 ℃，再在此温度下搅拌10小时。向反应混合物滴加1 N盐酸(50ml)，滤出产生的沉淀。将滤液溶于乙酸乙酯(200ml) 和水(100 ml)的混合物中，分出有机层，用盐水(100 ml)洗涤，硫酸镁干燥。活性碳处理。蒸除溶剂，得到的残余物加到硅胶(200ml) 上层析，用已烷和乙酸乙酯(1:1 v/v) 混合物洗脱，得到(2S ,4R)-1-苄氧羰基-2-(4-羟基-2- 丁烯基) 氧甲基)-4-甲基磺酰氧吡咯烷(5.07g) 。

I R(液体石蜡) : 1680-1710 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 2.23-2.41 (2H, m), 2.94 (3H, s), 3.32-4.27 (9H, m), 5.07 (2H, s), 5.11-5.27 (1H, m), 5.60-5.74 (2H, m), 7.27 (5H, s)

制备例24

按与制备例16同样的方法由(2S ,4R)-1-苄氧羰基-2-(4-羟-2 - 丁烯基) 氧甲基)-4-甲基磺酰氧吡咯烷制备(2S ,4R)-1-烯丙氧羰基-2-(4-羟丁基)-氧甲基)-4-甲基磺酰氧吡咯烷(1.27g),产率72.2 %。

I R(液体石蜡) : 3300-3500,1735-1750,1670-1710 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.45-1.76 (4H, m), 2.24-2.46 (2H, m), 3.00 (3H, s), 3.28-3.83 (8H, m), 4.00-4.36 (2H, m), 4.51-4.66 (2H, m), 5.07-5.39 (3H, m), 5.77-6.12 (1H, m)

制备例25

按与制备例29相同的方法制备(2S,4R)-1-烯丙氧羰基-2-(4-氟丁基)-氧甲基)-4-甲基磺酰氧吡咯烷(1.47g),产率50.2%

IR(液体石蜡):1680-1715 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.52-1.97 (4H, m), 2.23-2.44 (2H, m), 2.98 (3H, s), 3.32-3.88 (6H, m), 4.04-4.27 (2H, m), 4.52-4.76 (3H, m), 5.13-5.37 (3H, m), 5.66-6.11 (1H, m)

制备例26

在5-10℃,向(2S,4R)-1-苄氧羰基-2-羧甲氧甲基-4-甲基磺酰氧吡咯烷(79.4g),2,2-二甲基-1,3-二恶烷-4,6-二酮(29.55g)和4-(二甲基氨基)吡啶(25.02g)的二氯甲烷(635ml)溶液中加入1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)-碳化二亚胺(39.3g)。在同一温度搅拌该溶液1小时,再在室温搅拌18小时。依次用水(650ml),1 N盐酸(650ml)饱和碳酸氢钠水溶液(650ml)和盐水(650ml)洗涤该混合物,用硫酸镁干燥,然后减压浓缩得到浆状物。将浆状物加到硅胶(800g)上层析,用甲醇和二氯甲烷(2:98v/v)的混合物洗脱,得到(2S,4R)-1-苄氧羰基-2-[2-(2,2-二甲基-4,6-二氧代-1,3-二恶烷-5-基)氧乙基]氧甲基-4-甲基磺酰氧吡咯烷(80.98g)。

IR(CHCl):1710-1675, 1650-1635 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.60 (6H, s), 2.99 (3H, s), 7.32 (5H, s)

制备例27

向(2S,4R)-1-苄氧羰基-2-[2-(2,2- 二甲基-4,6- 二氧代-1,3-二恶烷-5- 基)-2-氧代乙基] 氧甲基-4- 甲基磺酰氧吡咯烷(20g) 的溶液中加入乙酸(40ml)和水(60ml)，该混合物回流加热40小时。将反应混合物倒入乙酸乙酯(400ml) 和水(400ml) 的混合物中。分出有机层，依次用水(400),饱和碳酸氢钠(400ml×2)和饱和氯化钠洗涤，用硫酸镁干燥，蒸除溶剂，得到的残余物在硅胶(600ml) 上层析，用5 %甲醇的二氯甲烷洗脱，得到(2S,4R)-1-苄氧羰基-2-(2-氧丙基) 氧甲基-4- 甲基磺酰氧吡咯烷(12.3 g)。

IR(液体石蜡):1670-1730 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 2.00-2.10 (3H, m), 2.35-2.50 (2H, m), 3.01 (3H, s), 3.34-4.25 (7H, m), 5.14 (2H, s), 5.30-5.40 (1H, m), 7.36 (5H, s)

制备例28

向(2S,4R)-1-苄氧羰基-2-(2-氧代丙基) 氧甲基-4- 甲基磺酰氧吡咯烷(12.g)的乙醇(120ml) 溶液中分批加入硼氢化钠(2.4g)。7 小时后，在0 ℃向反应混合物小心滴加丙酮(20ml)，真空蒸除溶剂。向得到的残余物加入乙酸乙酯(200ml) 和水(100ml),分出有机层，用盐水(100ml) 洗涤，用硫酸镁干燥，蒸除溶剂，得到的残余

物在硅胶(500ml)上层析，用含5 %甲醇的二氯甲烷(v/v)洗脱，得到(2S,4R)-1-苄氧羰基-2-(2-羟丙基)氧甲基-4- 甲基磺酰氧吡咯烷(7.3g)。

IR(液体石蜡):3400，1710-1670 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ): 1.09 (3H, d, J=7Hz), 2.16-2.42 (2H, m), 2.97 (3H, s), 3.22-4.30 (8H, m), 5.10 (2H, s), 5.12-5.37 (1H, m), 7.27 (5H, s)

制备例29

于-30 ℃向(2S,4R)-1-苄氧羰基-2-(2-羟丙基)氧甲基-4-甲基磺酰氧吡咯烷(1.172g)的二氯甲烷(20ml)溶液中滴加六氟丙烯-二乙胺复合物(682μl)的二氯甲烷溶液历时1 小时。反应混合物在室温搅拌8 小时，然后倾入到冰水(10ml)和二氯甲烷(10ml)的混合物中。用4 NNa OH将混合物PH调到6.0 。分出有机层，向其中加入28%甲醇钠的甲醇溶液(120μl)，搅拌该混合物30分钟。得到的混合物倾入到饱和氯化钠(1.7ml)和乙酸(350μl)的混合物中。搅拌10分钟后，用4 NNa OH将得到的混合物PH调到6.0 。蒸除溶剂，得到的残余物在硅胶(200ml)上层析，用己烷和乙酸乙酯(2:1v/v)的混合物洗脱，得到(2S,4R)-1-苄氧羰基-2-(2-氟丙基)氧甲基-4- 甲基磺酰氧吡咯烷(967mg)。

IR(液体石蜡):1710-1690 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ): 1.67 (3H, dd, J=6.4, 23.5Hz), 2.37 (2H,m), 3.00 (3H, s), 3.46-3.80 (6H, m), 4.10-4.26 (1H, m), 4.60-4.85 (1H, m), 5.14 (2H, s), 5.20-5.40 (1H, m), 7.36 (5H, s)

制备例30

在室温大气氢压及载钯30%的钯-碳催化剂存在下，将(2S,4R)-1-苄氧羰基-2-(2-氟丙基)氧甲基-4-甲基磺酰氧吡咯烷(950mg)的甲醇(20ml)和浓盐酸(1滴)溶液中加氢氢化2小时。滤出催化剂，滤液真空浓缩，得到的残余物溶于乙酸乙酯(100ml)和水(40ml)的混合物中。分出水层，向其中加入四氢呋喃。在0℃向该溶液中滴加氯甲酸烯丙酮(320μl)，同时4 NNaOH保持PH值8-9,加入氯甲酸烯丙酯(320μl)后，在同样条件下搅拌混合物1小时。该混合物用乙酸乙酯(100ml)萃取，用盐水(50ml)洗涤，硫酸镁干燥。蒸除溶剂，得到的残余物在硅胶(100ml)上层析，用已烷和乙酸乙酯(2:1v/v)的混合物洗脱；得到(2S,4R)-1-烯丙氧羰基-2-(2-氟丙基)氧甲基-4-甲基磺酰氧吡咯烷(360mg)。

IR(液体石蜡):1710-1685 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ): 1.30 (3H, dd, J=6.4, 23.5Hz), 2.37 (2H, m), 3.00 (3H, s), 3.44-3.92 (6H, m), 4.09-4.28 (1H, m), 4.54-4.98 (3H, m), 5.18-5.40 (3H, m), 5.80-6.04 (1H, m)

制备例31

在5℃向(3S,4R)-3-[(1R)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧)乙基-4-{(1R)-1-甲基-2-氧代-2-(2-硫代噻唑烷-3-基)乙基]--2-氮杂环丁酮(3.17g)的四氢呋喃(30ml)溶液中加入1-烯丙氧羰基-2-(2-氟乙氧甲基)-4-巯基吡咯(2.21g)和乙胺(1.46ml)。然后在室温搅拌该反应混合物8.5小时。向该混合物加入乙酸(0.63ml).

蒸发混合物。得到的残余物溶于水和乙酸乙酯中。分出有机层，用水洗涤，干燥，然后蒸除溶剂。残余物通过硅胶层析纯化，用二氯甲烷和乙酸乙酯(2:1v/v)混合物洗脱，得到(3S,4S)-4-{[(1R)--2-{(2 S,4S)-1-烯丙氧羰基-2-(2-氟乙氧甲基) 吡咯烷-4- 基硫}-1-甲基-2- 氧乙基]-3-{(1 R)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧) 乙基}-2-氮杂环丁酮(1.82g) 。

IR(纯的):1750,1690 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.07 (6H, s), 0.87 (9H, s), 1.13 (3H, d, J=7Hz), 1.24 (3H, d, J=7Hz), 1.70-2.15 (1H, m), 1.30-3.28 (3H, m), 3.40-4.30 (10H, m), 4.46-4.80 (2H, m), 5.04-5.38 (2H, m), 5.65-6.10 (2H, m)

制备例32

于-25 ℃将氯代草酸烯丙酯(171mg) 滴加到(3S,4S)-4-{[(1R)-2-{(2 S,4S)-1-烯丙氧羰基-2-(2-氟乙氧甲基) 吡咯烷-4-基硫}-1-甲基-2- 氧乙基]-3-{(1 R)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧) 乙基}-2-氮杂环丁酮(560mg) 的吡啶(0.12ml)和二氯甲烷(5.6ml) 的溶液中，该混合物在同一温度下搅拌30分钟。将该混合物倾入冰水(10ml)中，用乙酸乙酯萃取。有机层依次用5 %碳酸氢钠水溶液和水洗涤，干燥并蒸除溶剂。得到的残余物用硅胶柱层析提纯，用正已烷和乙酸乙酯(1:1v/v)的混合物洗脱，得到(3S,4S)-1-烯丙氧草酰-4-[(1R)-2-{(2 S,4S)-1-烯丙氧羰基-2-(2-氟乙氧甲基) 吡咯烷-4- 基硫}-1-甲基-2- 氧乙基]-3-{(1 R)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧) 乙基}-2-氮杂环丁酮(665mg) 。

IR(纯的):1810,1755,1700cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.01 (6H, s), 0.83 (9H, s), 1.18 (3H, d, J=7Hz), 1.24 (3H, d, J=7Hz), 1.92-2.04 (1H, m), 2.48 (1H, m), 3.17 (1H, m), 3.51-4.14 (9H, m), 4.38-4.43 (3H, m), 4.57-4.80 (5H, m), 5.19-5.44 (4H, m), 5.90 (2H, m)

制备例33

于-78 ℃向(4R)-2-二氮杂-4{(2 R,3S)-3-{(1 R)-1-羟乙基}-4-氧代氮杂环丁烷-2- 基]-3-氧戊酸烯丙酯(14.6g) 的二氯甲烷(100ml) 溶液中加入吡啶(6.05ml)和氯甲酸烯丙酯(10.7ml)。将该混合物加热到室温并在此温度下搅拌一天。把反应混合物倾入乙酸乙酯(100ml) 和水(50ml)中，依次用水(50ml)和盐水(50ml ×2) 洗涤，用硫酸镁干燥。蒸除溶剂。得到的残余物加到硅胶(500ml) 上层析，用已烷和乙酸乙酯(1:1v/v)的混合物洗脱，得到(4R)-4-{(2 R，3 S)-3-{(1 R)-1-烯丙氧羰基氧乙基}-4-氧代氮杂环丁烷-2- 基]-2-二氮杂-3- 氧戊酸烯丙酯(10g) 。

IR(液态石蜡):1740-1760,1710cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.17 (3H, d, J=6.6Hz), 1.42 (3H, d, J=6.4Hz), 3.17 (1H, dd, J=2, 4Hz), 3.80-4.00 (2H, m), 4.60-4.75 (4H, m), 5.05-5.19 (1H, m), 5.24-5.45 (4H, m), 5.85-6.05 (3H, m)

制备例34

在室温、常压氢气及含钯10%的钯碳(5.3g，50 %湿度) 存在下，将(2S,4R)-1-苄氧羰基-2-(2-羟乙氧甲基)-4-甲基磺酰氧吡

咯烷(53.0g) 的甲醇(530 ml)溶液加氢4 小时。滤除催化剂，减压浓缩滤液，得到的浆状物加到硅胶(200g)上柱层析，用甲醇和二氯甲烷(5:95v/v) 的混合物洗脱，得到(2S ,4R)-2-(2- 羟乙氧甲基) -4-甲基磺酰氧吡咯烷(30.55 g) 。

IR(纯的):3600-3000 cm^{-1}

制备例35

在冰冷却、伴随搅拌及用4 NNa OH保持PH9-10的条件下，向(2S ,4R) -2-(2-羟乙氧甲基)-4-甲基磺酰氧吡咯烷(30.5g) 的四氢呋喃 (120ml)和水(120ml) 的溶液中滴加氯甲酸烯丙酯(14.5 ml)的四氢呋喃(14.5ml)溶液。在同样条件下搅拌该混合物1 小时，然后用乙酸乙酯(200ml) 萃取。有机层用硫酸镁干燥，减压蒸除溶剂，得到的浆状物加到硅胶(400g)上柱层析，用甲醇和二氯甲烷(2 :98v/v) 洗脱，得到(2S ,4R)-1-烯丙氧羰基 -2-(2- 羟乙氧甲基)- -4-甲基磺酰氧吡咯烷(28.03 g) 。

IR(纯的):3600-3250,1710-1670 cm^{-1}

NMR($CDCl_3$, δ), 3.05(3 H, S)

制备例36-1

按与制备例12-1) 同样的方法定量得到(2S ,4S)-4-乙酰硫基 -1- 烯丙氧羰基-2-(2-氟乙氧甲基) 吡咯烷。

IR(纯的):1705-1690 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.8-2.7 (2H, m), 2.30 (3H, s),
3.0-4.8 (12H, m), 5.1-5.5 (2H, m),
5.7-6.2 (1H, m)

制备例36-2)

在低于45℃下向(2S,4R)-1-烯丙氧羰基)-2-(2- 氟乙氧甲基)-4-甲基磺酰氧吡咯烷(17.30 g) 和硫代乙酸(5.88ml)的4-甲基-2- 戊酮(121ml) 溶液中加入氢氧化钙(3.05g) 。于40-45)℃减压(50-60mmHg)蒸除溶剂。悬浮液于80-85 ℃加热5 小时。冷却后，加水(30ml)到悬浮液中。滤出不溶物，用乙酸乙酯(50ml)洗涤。收集滤液和洗涤液。有机层用硫酸镁干燥，减压浓缩，得到的浆状物加到硅胶(170g)上柱层析，用已烷和乙酸乙酯(1:9-2:8) 的混合物洗脱，得到(2S,4R)-4-乙酰硫基-1- 烯丙氧羰基-2-(2-氟乙氧甲基)吡咯烷(13.80 g) 。

IR(纯的):1705-1690 cm^{-1}

制备例36-3)

按与制备例36-4) 同样方法得到(2S,4R)-4-乙酰硫基-1- 烯丙氧羰基-2-(4-氟丁基) 氧甲基吡咯烷，产率:78.8 %。

IR(液体石蜡):1705cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.45-2.15 (4H, m), 2.30 (3H, s),
2.40-2.75 (1H, m), 3.02-3.25 (1H, m),
3.37-4.27 (8H, m), 4.51-4.74 (3H, m),
5.05-5.40 (3H, m), 5.64-6.10 (1H, m)

制备例36-4)

于-10 ℃向氢化钠(200mg,62.8 %油悬浮液) 的二甲基甲酰胺(20ml)的悬浮液中滴加硫代乙酸(390μl)。搅拌30分钟后，向反应混合物滴加(2S ,4R)-1-烯丙氧羰基-2-(2-氟丙基) 氧甲基-4- 甲基磺酰氧吡咯烷(1.46g) 的二甲基甲酰胺(5) 溶液，然后加热到90 ℃。3 小时后，将反应混合物倾入到乙酸乙酯(60ml)，水(20ml)和盐水的混合物中。分出有机层，用盐水(30ml)洗涤，硫酸镁干燥。蒸除溶剂，得到的剩余物加到硅胶(100ml) 上层析，用已烷和乙酸乙酯(2:1 v/v) 的混合物洗脱，得到(2S ,4R)-4-乙酰硫基-1- 烯丙氧羰基-2-(2-氟丙基) 氧甲基磺酰氧吡咯烷(798mg)g。

IR(液体石蜡):1750cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.28 (3H, dd, J=6.4, 23.5Hz), 1.83-2.60 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.03-4.60 (10H, m), 4.80-5.38 (3H, m), 5.64-6.10 (1H, m)

制备例36-5)

在低于45℃下向(2S ,4R)-1-烯丙氧羰基 -2-(2- 羟乙氧甲基) -4-甲基磺酰氧吡咯烷(28.0g) 和硫乙酸(12.47ml) 的4-甲基-2-戊酮(168ml) 溶液中滴加氢氧化钙(6.41g) 。于40-50 ℃减压(50-60mmHg)蒸除溶剂，得到的悬浮液在80-85 ℃加热15小时。冷却后，滤除不溶物，用乙酸乙酯(50ml)洗涤。合并滤液和洗涤液，用硫酸镁干燥，减压浓缩，得到的浆状物加到硅胶(280g)上柱层析，用甲醇和二氯甲烷(1:99v/v) 的混合物洗脱，得到(2S ,4S)-4-乙酰硫基 -1-烯丙氧羰基 -2-(2- 羟乙氧甲基) 吡咯烷(10.74 g) 。

IR（纯的）：3550-3200，1715-1670 cm^{-1}

NMR（$CDCl_3$，δ），2.34(3 H，S)

制备例37

按与制备例13-1）同样的方法制得(2S，4S)-1-烯丙氧羰基-2-(2-氟乙氧甲基)-4-巯基吡咯烷，产率70.9%。

IR（纯的）：1710-1685 cm^{-1}

制备例38

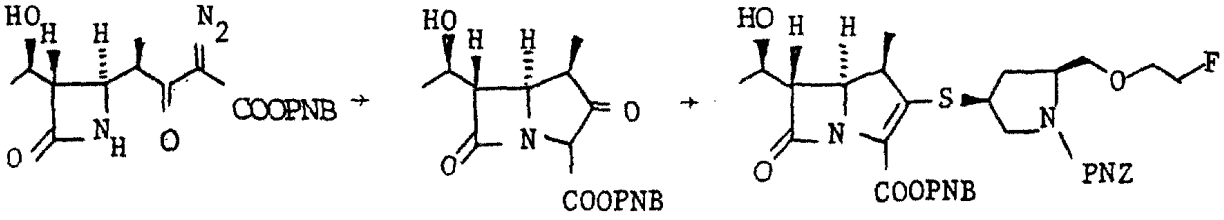
在氮气中，回流条件下，向(4R)-2-二氮杂-4-[(2R，3S)-3-{(1 R)-1-（叔丁基二甲基甲硅烷氧）乙基}-4-氧代氮杂环丁烷-2-基]-3-氧戊酸烯丙酯(13.5g）的乙酸乙酯(65ml)的溶液中加入辛酸铑（Ⅱ）(50mg）。20分钟后，在同样条件下再加辛酸铑（Ⅱ）(50mg）。反应混合物回流30分钟，然后减压浓缩，得到的浆状物溶于乙腈(65ml)并在常压氮气下于0-5 ℃冷却。在同样条件下依次向该溶液加入氯化二苯膦(7.52ml)和N，N-二异丙基-N-乙胺(6.31ml)，该混合物同样条件下搅拌18小时（溶液A）。在-10-0 ℃，氮气流中，向(2S，4R)-4-乙酰硫基-1烯丙氧羰基-2-(2-羟乙氧甲基）吡咯烷(10.7g）的乙腈(40.5ml)溶液中加入28%甲醇钠的甲醇溶液(6.92ml)，并在同样条件下搅拌（溶液B）。在-10-0 ℃及氮气流中，将溶液B加到溶液A中，得到的混合物在-10-0 ℃搅拌1小时，然后在10-20 ℃搅拌3 小时。往混合物中加入乙酸乙酯(200ml)，用水(200ml×3)洗涤该混合物，用硫酸镁干燥，减压浓缩，得到的浆状物加到硅胶(300g)上柱层析，用乙酸乙酯洗脱，得到(4R 5 S，6S)-3-[(2 S，4S)-1-烯丙氧羰基-2-(2-羟乙氧甲基）吡咯烷-4-基]硫代-6-[(1)-1-（叔丁基二甲基甲硅烷氧）乙基}-4-甲基-7-氧代-1-氮杂二环[3，2，0]庚-2-烯-2-羧酸烯丙酯(8.80

g)。

IR（纯的）：3550-3350，1790-1765，1725-1680cm

FAB-MS：625（M^+）

实施例1-1）



PNB：4-硝基苄基

PNE：4-硝基苄氧羰基

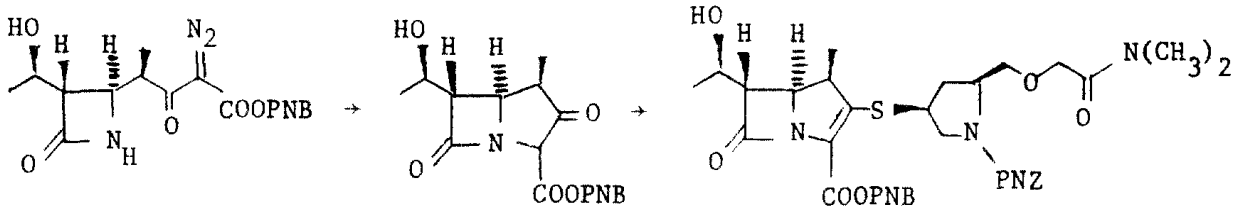
在氮气流中，回流条件下，向(4R)-2-二氮杂-4-[(2R,3S)--3-{(1 R)-1-羟乙基}-4-氧代氮杂环丁烷-2- 基]-3-氧戊酸4-硝基苄酯(0.95g) 的二氯甲烷(20ml)溶液中加入乙酸铑（Ⅱ)(10 mg)。回流1 小时后，减压浓缩该混合物，得到的残余物溶于无水乙腈(20ml)，在-10 ～-5℃，氮气下，向该混合物中加入氯代膦酸二苯酯(0.52ml)和N，N- 二异丙基- N- 乙胺(0.51ml)。该混合物在所说相同条件下搅拌1 小时。在-20 ℃时，依次地向该混合物中加入N，N- 二异丙基- N- 乙胺(0.51ml)、(2S,4S)-2-(2- 氟乙氧甲基)-4-巯基-1-(4-硝基苄氧羰基) 吡咯烷(0.87g) 的乙腈(2ml)溶液。该混合物在同一条件下搅拌30分钟，然后再于0 ～10℃搅拌3 小时。把该混合物倾入到水(50ml)和乙酸乙酯(50ml)的混合物中。分出有机层，用盐水洗涤，碳酸镁干燥，减压浓缩，得到的浆状物

加到硅胶(20g)上柱层析，用丙酮和二氯甲烷(5:95,然后10:90 v/v)的混合物洗脱，得到(4R,5S,6S)-3-[(2S,4S)-2-(2-氟乙氧甲基)-1-(4-硝基苄氧羰基)吡咯烷-4-基]硫-6-[(1R)-1-羟乙基]-4-甲基-7-氧代-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸4-硝基苄酯(0.83g)。

IR($CHCl_3$): 1765, 1705 cm^{-1}

下面的化合物是按与实施例1-1)相同的方法得到的。

实施例1-2

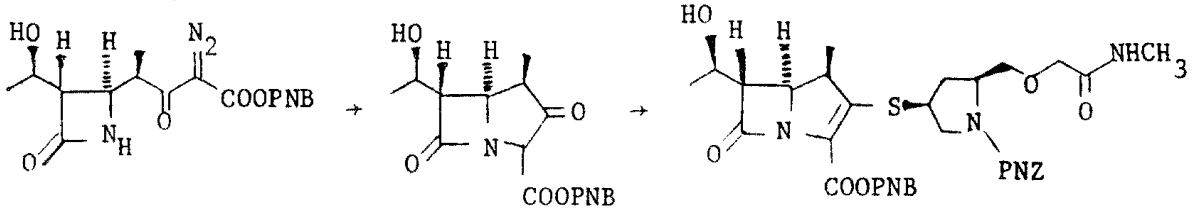


(4R,5S,6S)-3-[(2S,4S)-2-(二甲基氨基甲酰基)甲氧甲基-1-(4-硝基苄氧羰基)-吡咯烷-4-基]硫-6-[(1R)-1-羟乙基]-4-甲基-7-氧代-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸4-硝基苄酯

IR ($CHCl_3$) : 3400, 1765, 1700, 1650 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.30 (3H, d, J=7Hz), 1.34 (3H, d, J=7Hz), 2.92 (6H, s), 4.10 (2H, s)

实施例1-3

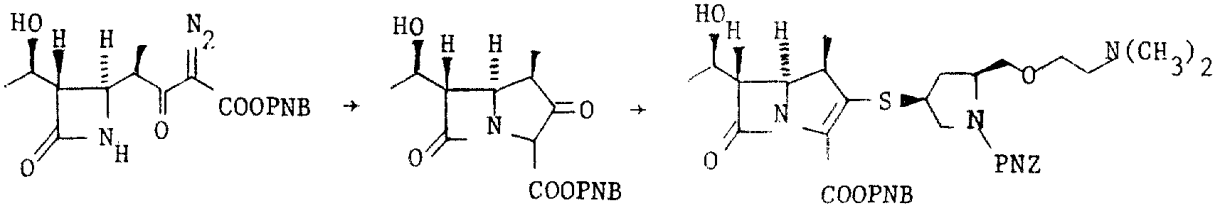


(4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-羟乙基]-4-甲基-3-[(2S,4S)--2-(甲基氨基甲酰基)甲氧甲基-1-(4-硝基苄氧羰基)吡咯烷-4-基]硫-7-氧代-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸4-硝基苄酯

IR ($CHCl_3$): 1780-1760, 1710-1665 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ): 1.29 (3H, d, J=7Hz), 1.33 (3H, d, J=7Hz), 2.78 (3H, d, J=6Hz), 3.92 (2H, s)

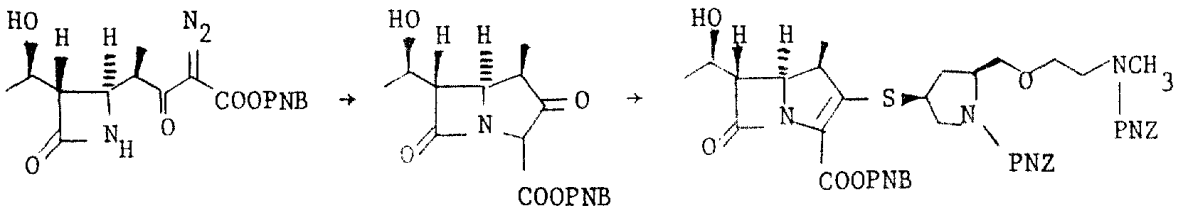
实施例1-4



(4R,5S,6S)-3-[(2 S,4S)-2-{2-(二甲基氨基)2乙氧甲基}-1-(4-硝基苄氧羰基)吡咯烷-4-基]硫-6-[(1R)-1-羟乙基]--4-甲基-7-氧代-1-氮杂双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸4-硝基苄酯

IR(纯的): 1760-1640, 1705-1685 cm

实施例1-5

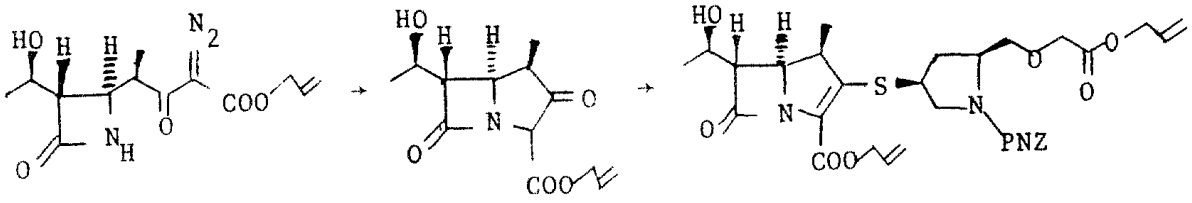


(4R,5S,6S)-6-[(1 R)-1-羟乙基]-4-甲基-3-[(2S,4S)--2-[2-{N- 甲基- N-(4-硝基苄氧羰基) 氨基} 乙氧基甲基]-1-(4- 硝基苄氧羰基) 吡咯烷-4- 基] 硫基-7- 氧代-1- 氮杂二环[3.2.0] 庚-2- 烯-2- 羧酸-4- 硝基苄基酯。

IR ($CHCl_3$) : 1770, 1710-1690 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.28 (3H, d, J=7Hz), 1.22 (3H, d, J=7Hz), 2.97 (3H, s)

实施例1-6

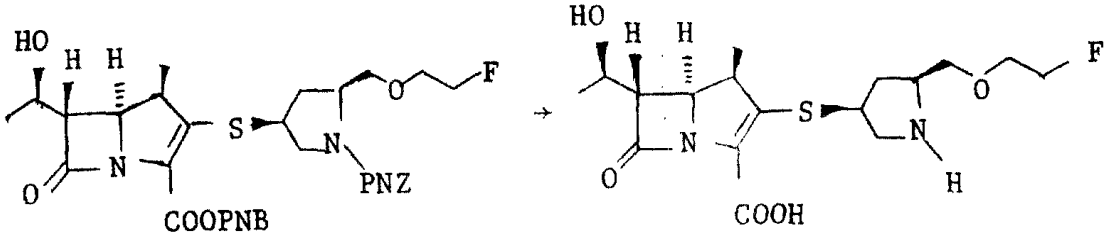


在回流下及氮气流中，向(4R)-2-重氮基-4-[(2R,3S)-3-{(1 R)-1-羟乙基}-4-氧代氮杂环丁烷-2- 基]-3-氧代戊酸4-烯丙酯(1.60g) 在CHCl 中的溶液内加入辛酸铑(Ⅱ) (30mg)。回流一小时后，将混合物在减压下浓缩得到残留物。将残留物溶在无水乙腈(32ml)中。在-10 —5 ℃下及氮气流中向该混合物中加入氯代磷酸二苯酯(1.25ml)和N，N- 二异丙基- N- 乙基胺(1.13ml)。将混合物在同样条件下搅拌1 小时。在0 —10℃下向该混合物中顺序加入N，N- 二异丙基- N- 乙基胺(1.13ml)和(2S,4S)-2-烯丙氧羰甲氧甲基-4- 氢硫基-1-(4-硝基苄氧羰基) 吡咯烷(2.20g) 在乙腈(4ml) 中的溶液。将混合物在同样的温度下搅拌1 小时，再在常温下搅拌2 小时。将混合物倾入到水(100ml) 和乙酸乙酯(100 ml) 的混合物中。将有机层分出，用盐水洗涤，用硫酸镁干燥并在减压下浓缩，从而得到一种浆液。将该浆液在硅胶(30g) 上用柱色

谱法处理，用丙酮和二氯甲烷的混合物洗脱[先用5:95(体积比)，再用10:90(体积比)]，得到(4R,5S,6S)-3-[(2 S,4S)-2-(烯丙氧羰甲氧甲基)-1-(4- 硝基苄氧羰基) 吡咯烷-4- 基] 硫基-6-[(1R)-1-羟乙基]-4-甲基-7- 氧代-1- 氮杂二环[3.2.0] 庚-2-烯-2- 羧酸丙酯(1.36g) 。

IR($CHCl_3$)： 1755， 1705 cm^{-1}

实施例2-1)



在处于常压氢气中的承载于碳上的20%的氢氧化钯(0.3g)的存在下，并且在室温下，将(4R,5S,6S)-3-[(2 S,4S)-2-(2- 氟乙氧甲基)-1-(4- 硝基苄氧羰基) 吡咯烷-4- 基] 硫基-6-[(1R)--1-羟乙基]-4-甲基-7- 氧代-1- 氮杂二环[3.2.0] 庚-2- 烯-2-羧酸4-硝基苄基酯(0.80g) 在四氢呋喃(50ml)和0.1 M磷酸盐缓冲溶液(PH5.8)(50ml)的混合物中的溶液搅拌5 小时。将催化剂滤掉，滤液在减压下浓缩以除去四氢呋喃。得到的水溶液用乙酸乙酯洗涤(50ml ×2)，并蒸发除去有机溶剂。残余液在柱色谱(装填有商标为" Diaion HP-"的Mitoubishi Chemical Industries制造的非离子吸附树脂(50ml)上用丙酮和水(5:95(体积比) 的混合物洗脱。将含有目的化合物的洗脱液部分合并，并且冻干，得到(4R,5S,6S)-3-[(2 S,4S)-2-(2- 氟乙氧甲基) 吡咯烷-4- 基] 硫基-6-[(1R)-1-羟乙基]-4-甲基-7- 氧代-1- 氮杂二环[3.2.0) 庚-2- 烯-2- 羧酸(0.20g) 。

mp： 155℃(分解)

IR(kBr)：1760-1730 cm

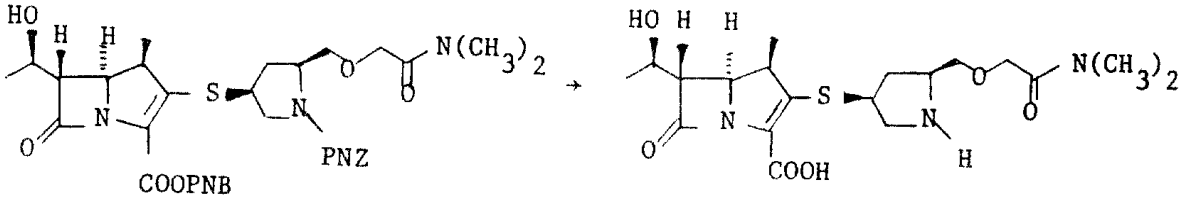
MMR(DO，)： 1.21(3H，d， J=7Hz)，

1.28(3H，d， J=7Hz)，

FD- MS： 389 (M +1)

以与实施例2-1 基本相同的方式制备下列化合物。

实施例2-2



(4R,5S,6S)-3-[(2 S,4S)-2-{(二甲基氨基甲酰基)-甲氧甲基} 吡咯烷-4- 基] 硫基-6-[(1R)-1-羟乙基]-4-甲基-7- 氧代-1- 氮杂二环[3.2.0] 庚-2- 烯-2- 羧酸。

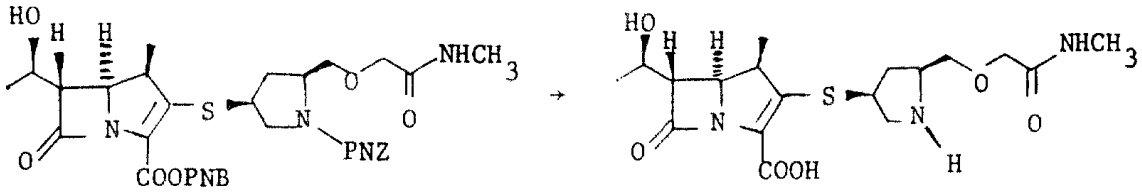
mp : 150°C (dec.)

IR (KBr) : 1750-1730 cm^{-1}

NMR (D_2O, δ) : 1.20 (3H, d, J=7Hz), 1.27 (3H, d, J=7Hz), 2.88 (6H, s)

FD-MS : 428 (M^+)

实施例2-3



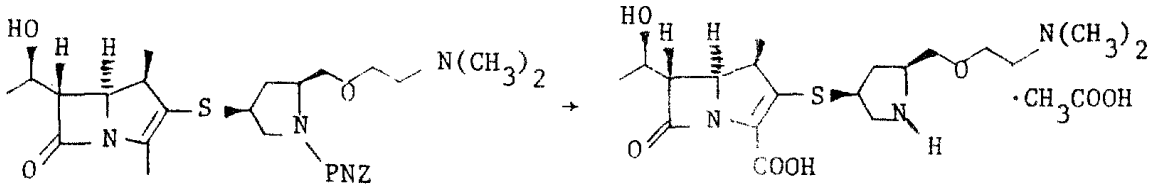
(4 R,5S,6S)-6-[(1 R)-1-羟乙基]-4-甲基-3-[(2S,4S)--2-{(甲基氨基甲酰) 甲氧甲基} 吡咯烷-4- 基] 硫基-7- 氧代-1-氮杂二环[3.2.0] 庚-2- 烯-2- 羧酸

IR (KBr) : 1760-1720 cm^{-1}

NMR (D_2O, δ) : 1.21 (3H, d, J=7Hz), 1.28 (3H, d, J=7Hz), 2.80 (2H, s)

FD-MS : 414 (M^++1)

实施例2-4



在承载在碳上的20%的氢氧化钯的存在下，在氢气常压以及室温下将(4R,5S,6S)-3-[(2 S,4S)-2-{2-(二甲氨基) 乙氧甲基}-1-(4- 硝基苄氧羰基) 吡咯烷-4- 基] 硫基-6-[(1R)-1-羟乙基]-4-甲基-7- 氧代-1- 氮杂二环[3.2.0] 庚-2- 烯-2- 羧酸4-硝基苄基酯(1.48g) 在四氢呋喃(60ml)和0.3 M乙酸盐缓冲溶液(PH 5.8)(60ml)的混合物中的溶液搅拌5 小时。滤掉催化剂，并将滤液减压浓缩以除去四氢呋喃。得到的水溶液用乙酸乙酯洗涤(50ml × 3)，并蒸发除去有机溶剂。残余溶液在一个装有非离子吸附树脂" Diaion HP-20 (60ml)的色谱柱中用丙酮和水的混合物(2:98v/v) 洗脱，收集含有目的化合物洗脱液部分，并向其中加入0.5 M的乙酸水溶液(1.5ml) 。

将溶液冻干得到(4R,5S,6S)-3-[(2 S,4S)-2-{2-(二甲氨基) 乙氧甲基} 吡咯烷-4- 基] 硫基-6-[(1R)-1-羟乙基]-4-甲基

-7- 氧代-1- 氮杂二环[3.2.0) 庚-2- 烯-2- 羧酸单乙酸盐(0.14 g) 。

mp : 90°C (dec.)

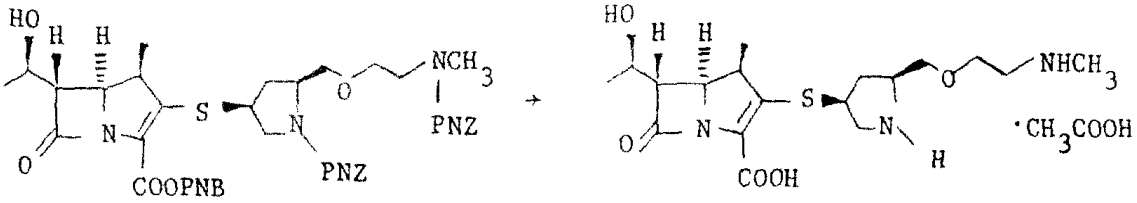
IR (KBr) : 1720 cm^{-1}

NMR (D_2O, δ) : 1.97 (3H, s), 2.94 (6H, s)

FD-MS : 414 ($M^+-CH_3CO_2H$)

用与实施例2-4 基本相同的方式制备下述化合物。

实施例2-5



(4R,5S,6S)-6-[(1 R)-1-羟乙基]-4-甲基-3-[(2S,4S)--2-{2- 甲氨基) 乙氧甲基} 吡咯烷-4- 基] 硫基-7- 氧代-1- 氮杂二环[3.2.0] 庚-2- 烯-2- 羧酸单乙酸盐。

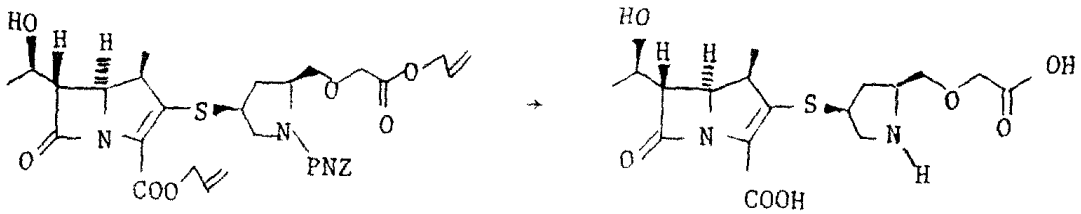
mp : 80°C (dec.)

IR (KBr) : 1755-1735 cm^{-1}

NMR (D_2O, δ) : 1.21 (3H, d, J=7Hz), 1.28 (3H, d, J=7Hz), 1.92 (3H, s), 1.75 (3H, s)

FD-MS : 400 ($M^+-CH_3CO_2H$)

实施例2-6



在室温下，向(4R,5S,6S)-3-[(2 S,4S)-2-(烯丙氧羰甲

氧甲基)-1-(4- 硝基苄氧羰基) 吡咯烷-4- 基] 硫基-6-[(1R)-1-羟乙基]-4-甲基-7- 氧代-1- 氮杂二环[3.2.0] 庚-2- 烯-2- 羧酸烯丙基酯(1.33g) 、2-乙基已酸钠(0.75g) 和三苯基膦(0.21g) 在四氢呋喃(60ml)中的溶液内，加入四(三苯基膦) 和钯(0)(0.25g)。该混合物在相同温度下搅拌1 小时，然后向其中加入0.3 M的乙酸盐缓冲液(PH5.8)(60ml)。在承载碳上的20%的氢氧化钯(0.5g)存在下，并在常压及室温下，将该混合物搅拌6 小时。滤掉催化剂，滤液减压浓缩以除去四氢呋喃。得到的水溶液用乙酸乙酯洗涤(60 ml x 3)并蒸发以除去有机溶剂。残余溶液在装有" Diaion HP-20"非离子吸附剂(60ml)的色谱柱中用丙酮/ 水混合物(2.98v/v)洗脱。收集含有目的化合物的洗脱液部分，并冻干，得到(4R,5S,6 6S)-3-[(2 S,4S)-2-(羧甲氧甲基) 吡咯烷-4- 基] 硫基-6-[(1 R)-1-羟乙基]-4-甲基-7- 氧代-1- 氮杂二环[3.2.0] 庚-2- 烯-2- 羧酸(0.37g) 。

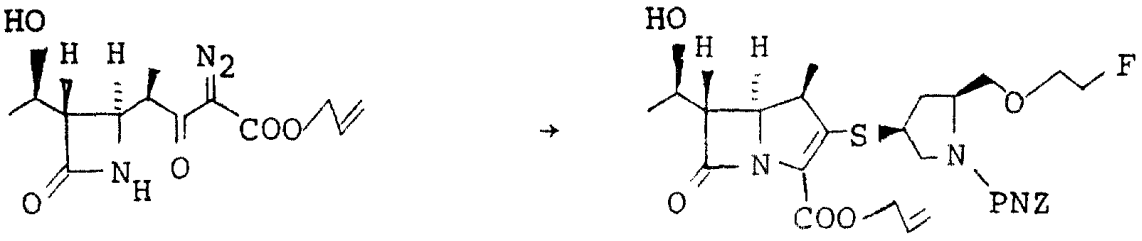
mp : 175°C (dec.)

IR (KBr) : 1750-1730 cm^{-1}

NMR (D_2O, δ) : 1.18 (3H, d, J=7Hz), 1.27 (3H, d, J=7Hz)

FD-MS : 401 (M^++1)

实施例3-1



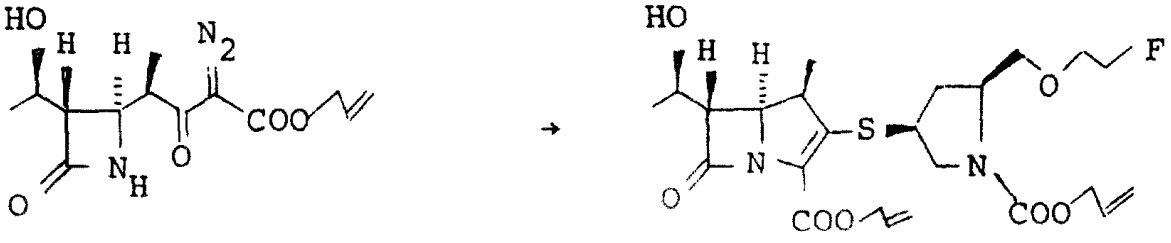
在回流下及氮气流中，向(4R)-2-重氮基-4-[(2R,3S)-3-{(1R)-1-羟乙基}-4-氧代氮杂环丁-2- 基]-3-氧代戊酸烯丙酯(1.7

5g）在乙酸乙酯(50ml)中的溶液内加入辛酸铑（ Ⅱ)(0.59mg) 。将该混合物回流1 小时并减压浓缩得到浆液。将该浆液溶解在乙腈(17ml)中并在氮气氛中冷却至0 —5 ℃。向该溶液中依次加入二苯酯磷酰氯(diphenyl chlorophosphate)(1.35ml)和N，N- 二异丙基- N- 乙基胺(1.25ml)，在相同的条件下将该混合物搅拌18小时。在0 —5 ℃下向该混合物中依次加入(2S ,4S)-2-(2-氟乙基）氧甲基-4- 氢硫基-1-(4-硝基苄氧基羰基）吡咯烷(2.10g) 在乙腈(2ml）中的溶液和N，N- 二异丙基- N- 乙基胺(1.25ml)。将该混合物在0 —5 ℃下搅拌1 小时，然后在室温下搅拌3 小时，然后倾入乙酸乙酯(80ml)和水(80ml)的混合物中。有机层顺序用水(80ml)和盐水(80ml)洗，用硫酸镁干燥，减压浓缩，得到一种浆液。该浆液在装有40g 硅胶的色谱柱中用丙酮/ 二氯甲烷(1.9v/v)的混合物洗脱，得到(4R ,5S ,6S)-3-[(2 S ,4S)-2-(2- 氟乙氧甲基)-1-(4- 硝基苄氧基羰基）吡咯烷-4- 基] 硫基-6-[(1R)-1-羟乙基]-4-甲基-7- 氧代-1- 氮杂二环[3.2.0] 庚-2- 烯-2- 羧酸烯丙酯(2.10g) 。

IR (CH_2Cl_2) : 3450-3300, 1775-1600, 1710-1685 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.25 (3H, d, J=7Hz), 1.35 (3H, d, J=7Hz), 5.22 (2H, s), 5.7-6.2 (1H, m), 7.48 (2H, d, J=8Hz), 8.22 (2H, d, J=8Hz)

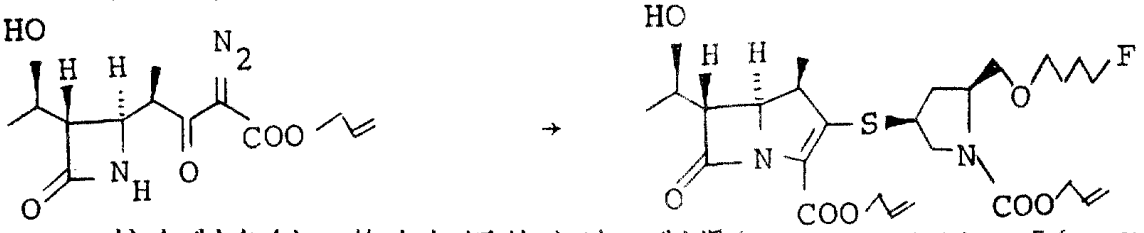
实施例3-2



在回流下，并在氮气流中，向(4R)-2-重氮基-4-[(2R,3S)--3-{(1R)-1-羟乙基}-4-氧代氮杂环丁烷-2- 基]-3-氧代戊酸烯丙酯(3.80g) 在乙酸乙酯(20ml)中的溶液内加入辛酸铑(II)(20(20mg) 。将该混合物回流40分钟并减压浓缩得到浆液。在氮气氛中将该浆液溶解在乙腈(20ml)中并冷却至0 —5 ℃。向该溶液中依次加入二苯酯磷酰氯(2.94ml)和N，N- 二异丙基- N- 乙基胺2.69ml)， 并在同样的条件下将该混合物搅拌18小时。在0 —5 ℃下向该混合物中顺序加入(2S,4S)-1-烯丙氧羰基-2-(2-氟乙氧甲基)-- 4- 氢硫基吡咯烷(3.65g) 在乙腈(4ml) 中的溶液和N，N- 二丙基- N- 乙基胺(2.69ml)。将该混合物在0 —5 ℃下搅拌1 小时，在环境温度下搅拌3 小时，然后倾入乙酸乙酯 (100ml)和水(60ml)的混合物中。有机层顺序用水(60ml)和盐水(60ml)洗，用硫酸镁干燥，减压浓缩，得到一种浆液。该浆液在装有(60g) 硅胶的色谱柱中用已烷和乙酸乙酯的混合物(4:1v/v)洗脱，得到(4R,5S,6S)-3-[(2 S,4S)-1-烯丙氧羰基-2-(2-氟乙氧甲基) 吡咯烷-4- 基]硫基-6-[(1R)-1-羟乙基]-4-甲基-7- 氧代-1- 氮杂二环[3.2.0]庚-2- 烯-2- 羧酸烯丙酯(2.58g) 。

IR(纯)： 1785-1745，1710-1670 cm^{-1}

实施例3-3



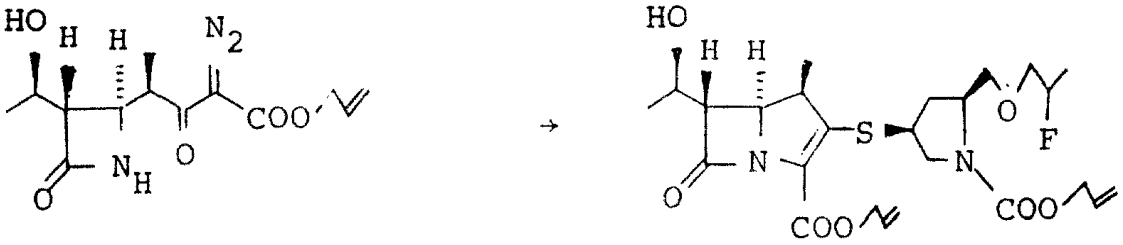
按与制备例38基本相同的方法，制得(4R,5S,6S)-3-[(2 S,4S)-1-烯丙氧基羰基)-2-(4- 氟丁基) 氧甲基吡咯烷-4- 基] 硫

-6-[(1R)-1-羟乙基]-4-甲基-7- 氧代-1- 氮杂双环[3.2.0] 庚-2 - 烯-2- 羧酸烯丙酯，其产率为32.8%。

IR (液体石蜡) : 3350-3500, 1750, 1685-1710 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.12-2.05 (10H, m), 2.24-2.71 (1H, m), 3.05-4.30 (14H, m), 4.50-4.75 (5H, m), 5.13-5.51 (4H, m), 5.65-6.12 (2H, m)

实施例3-4



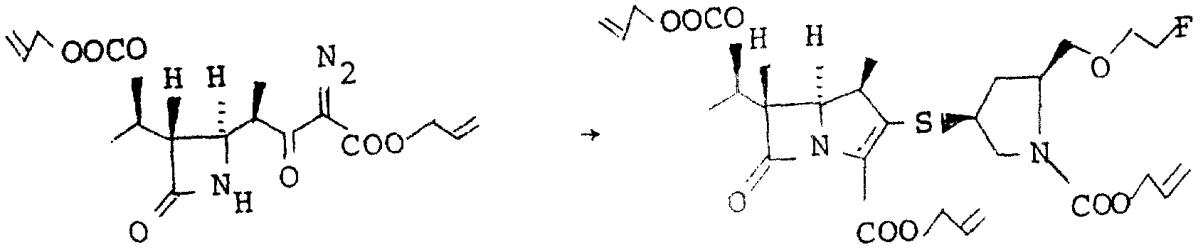
在氮气氛下，向(4R)-2-重氮基-4-[(2R,3S)-3-{(1R)-1羟乙基}-4-氧代氮杂环丁烷-2- 基]-3-氧代戊酸烯丙酯(621mg) 在乙酸乙酯(10ml)中的溶液内加入辛酸铑(II)(10mg) 。并将其在回流下加热30分钟。蒸发溶剂，剩余的乙酸乙酯以与/ 乙腈(10ml) 共沸物的形式除去，得到残余物。将该残余物溶于乙腈(10ml)中并在氮气氛中冷却至0 ℃。向该溶液中加入二苯酯氯酰磷(480ml) 、N，N- 二异丙基- N- 乙基胺(421ml) 和N，N- 二甲基乙酰胺(5ml),并在 0℃搅拌溶液10小时。在0 ℃下向该溶液加入(2S,4S) -4- 乙酰硫基-1- 烯丙氧基羰基-2-(2-氟丙基) 氧甲基吡咯烷(790mg) 和28%的甲醇钠(485μl)在乙腈(5ml) 中的反应混合物，该反应已在-20 ℃下进行了15分钟。将该反应混合物置于室温下并搅拌5 小时，然后将其倾入乙酸乙酯(50ml)和水(20ml)的混合物中。分出有机层，用盐水洗涤，用硫酸镁干燥并真空蒸发得到一种残余物。将该残余物在硅胶(100ml) 用己烷/ 乙酸乙酯的混合物 [1:

1 —1:2 v/v)洗脱进行色谱分离，得到(4R,5S,6S)--[(2S,4S)--1-烯丙氧基羰基-2-(2-氟丙基）氧甲基吡咯烷-4- 基] 硫基-6-[(1R)-1-羟乙基]-4-甲基-7- 氧代-1- 氮杂二环[3.2.0] 庚-2- 烯-2 - 羧酸烯丙酯(300mg) 。

IR (液体石蜡) : 3350-3400, 1770, 1690-1710 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.16-1.45 (9H, m), 1.80-2.67 (2H, m), 3.12-4.23 (13H, m), 4.45-4.78 (4H, m), 5.08-5.50 (4H, m), 5.67-6.00 (2H, m)

实施例3-5



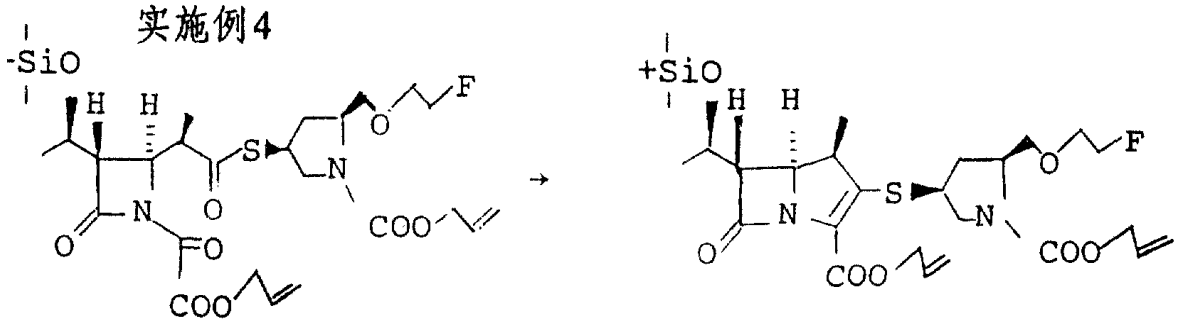
在氮气氛下，向(4R) -4-[(2R,3S)-3-{ (1R)-1-烯丙氧羰氧乙基}-4-氧代氮杂环丁烷-2- 基]-2-偶氮基-3- 氧代戊酸烯丙酯(1.8 g) 在乙酸乙酯(30ml)中的溶液内，加入辛酸铑(II)(21.9 g)。将该混合物在回流下加热30分钟，然后冷至-20 ℃。向该反应混合物中加入甲磺酰氯(405μl)，然后滴加三乙胺(793μl)，将其混合物搅拌1 小时。在0 ℃下向该混合物中加入(2S,4S)-4-乙酰硫基-1- 烯丙氧羰基-2-(2-氟乙基) 氧甲基吡咯烷(1.62g) 和28%的乙醇钠在乙腈中的溶液(957μl) 的反应混合物，该反应已在-20 ℃下进行了15分钟。将该反应混合物置于室温下并搅拌3 小时，然后将其倾入乙酸乙酯(100ml) 和水(50ml)的混合物中。分出有机层，用盐水洗涤，用硫酸镁干燥，使溶剂蒸发得到残余物。将该残

余物在硅胶(100ml) 上，用已烷/ 乙酸乙酯的混合物(2:1 v/v)洗脱进行层析，得到(4R,5S,6S)-6-[(1 R)-1-烯丙氧基羰氧乙基-3-[(2S,4S)-烯丙氧羰基-2-(2-氟乙基) 氧甲基吡咯烷-4- 基] 硫基 -4-甲基-7- 氧代-1- 氮杂二环[3.2.0] 庚-2- 烯-2- 羧酸烯丙酯(1.72g) 。

IR (Nujol) : 1750-1780, 1670-1710 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.25 (3H, d, J=7Hz), 1.40 (3H, d, J=7Hz), 2.30-2.50 (1H, m), 3.10-4.28 (15H, m), 4.45-4.82 (6H, m), 4.95-5.48 (6H, m), 5.68-6.12 (3H, m)

实施例4

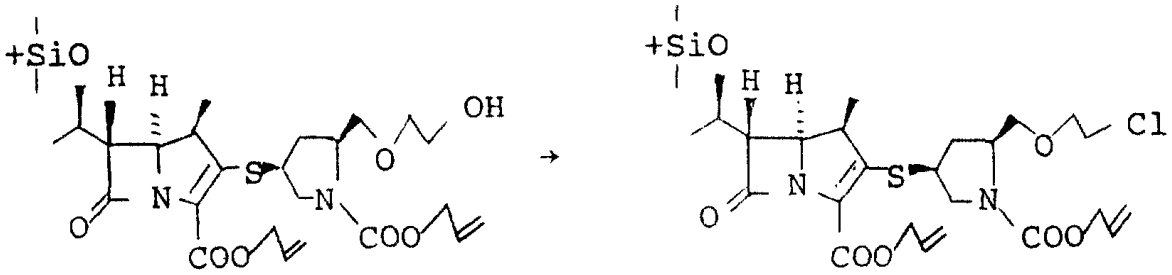


向(3S,4S)-1-烯丙氧基草酰基-4-[(1R)-2-{(2 S,4S)-烯丙氧羰基-2-(2-氟乙氧甲基) 吡咯烷-4- 基硫基}-1-甲基-2- 氧代乙基]-3-{(1 R)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基) 乙基}-2-- 氮杂环丁酮(640mg) 在甲苯(2ml) 中的溶液内加入亚磷酸三乙酯(0.65ml)。将该溶液在90—95℃下搅拌2.5 小时并减压蒸发。向其中加入二甲苯(6ml),将该混合物回流8 小时。残余物在硅胶色谱柱中用正已烷/ 乙酸乙酯混合物(2:1 v/v) 洗脱进行纯化，得到(4R,5S,6S)-3-[(2 S,4S)-1-烯丙氧基羰基-2-(2-氟乙氧基甲基) 吡咯烷-4- 基] 硫基-6-[(1R)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基) 乙基]-(4- 甲基-7- 氧代-1- 氮杂二环[3.2.0] 庚-2- 烯-2- 羧酸烯丙酯(250mg) 。

IR (Neat) : 1760, 1695 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.08 (6H, s), 0.87 (9H, s), 1.24 (6H, d, J=7Hz), 1.72-2.18 (1H, m), 2.30-2.65 (1H, m), 3.10-4.34 (13H, m), 4.43-4.82 (5H, m), 5.02-5.50 (4H, m), 5.64-6.13 (2H, m)

实施例5

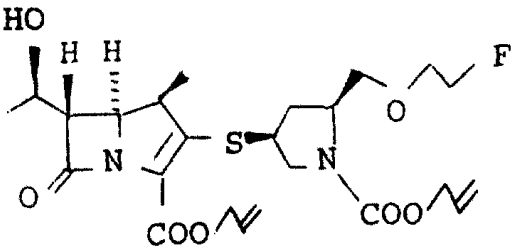


将(4R,5S,6S)-3-[(2 S,4S)-1-烯丙氧羰基-2-(2-羟乙氧甲基) 吡咯烷-4- 基] 硫基-6-[(1R)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基) 乙基]-4-甲基-7- 氧代-1- 氮杂二环[3.2.0] 庚-2- 烯-2 - 羧酸烯丙酯(4.50g) 和三苯膦(3.78g) 在四氯化碳(90ml)中的溶液在回流中加热14小时。将产生的不溶物滤掉，滤液减压浓缩，得到一种浆液。该浆液用硅胶(90g) 层析，并用乙酸乙酯和已烷的混合物(40:60 v/v) 洗脱，得到(4R,5S,6S)-3-[(2 S,4S)-1-烯丙氧羰基-2-(2-氯乙氧甲基) 吡咯烷-4- 基) 硫基-6-[(1R)-1-(叔丁基二乙基甲硅烷基氧基) 乙基]-4-甲基-7- 氧代-1- 氮杂二环[3.2.0] 庚-2- 烯-2- 羧酸烯丙酯(2.42g) 。

IR (Neat) : 1780-1765, 1710-1690 cm^{-1}

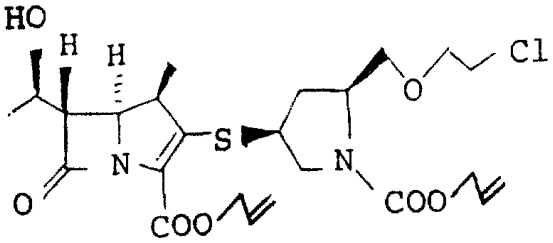
NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.08 (6H, s), 0.88 (9H, s)

实施例6-1



向(4R,5S,6S)-3-[(2 S,4S)-1-烯丙氧羰基-2-(2-氟乙氧甲基) 吡咯烷-4- 基] 硫基-6-[(1R)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基) 乙基]-4-甲基-7- 氧代-1- 氮杂二环[3.2.0] 庚-2- 烯-2-羧酸烯丙酯(250mg) 在四氢呋喃(5ml) 中的溶液内加入1 M的四氢呋喃中的氟化四丁铵(1.2ml) 和乙酸(0.8ml),并且将该溶液在室温下搅拌23小时。加入水(10ml)和乙酸乙酯(10ml)并搅拌5 分钟。分出有机层,用盐水(10ml)洗,干燥并蒸发,得到油状残余物,将该残余物在硅胶上进行层析,用正己烷和乙酸乙酯的混合物(1:1 v/v) 洗脱,得到(4R,5S,6S)-3-[(2 S,4S)-1-烯丙氧羰基-2-(2-氟乙氧甲基) 吡咯烷-4- 基] 硫基-6-[(1R)-1-(羟乙基)-4-甲基-7- 氧代-1- 氮杂二环[3.2.0] 庚-2- 烯-2- 羧酸烯丙酯(110mg),该化合物是通过与标准样品比较红外光谱而鉴定的。

实施例6-2



在氮气流中,向(4R,5S,6S)-3-[(2 S,4S)-1-烯丙氧基羰基-2-(2-氯乙氧基甲基) 吡咯烷-4- 基] 硫基-6-[(1R)-1-(叔丁

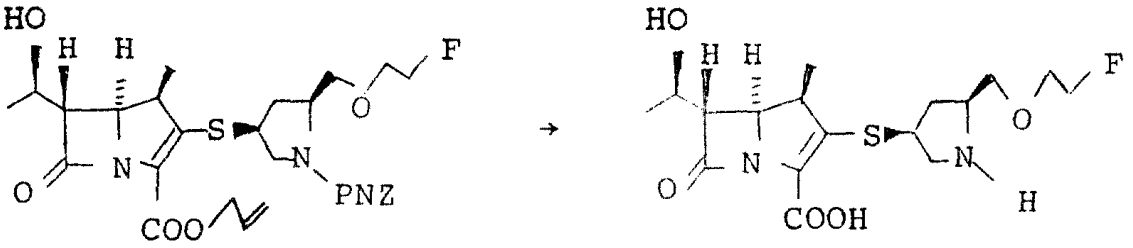
基二甲基甲硅烷基氧基）乙基]-4-甲基-7- 氧代-1- 氮杂二环[3.2.0] 庚-2- 烯-2- 羧酸烯丙酯(0.72g) 在四氢呋喃(7.2ml) 中的溶液内加入冰醋酸(0.65ml)和氟化四丁铵在四氢呋喃中的1 M溶液(5.6ml)，并将混合物在室温下搅拌10小时。向该混合物中加乙酸乙酯(50ml)。将溶液用水洗(50ml x 3)，用硫酸镁干燥并减压浓缩，得到一种浆液。将该浆液用硅胶(10g) 层析并用已烷/ 乙酸乙酯的混合物(80:20 v/v) 洗脱，得到(4R,5S,6S)-3-[(2 S,4S)-1-烯丙氧基羰基-2-(2-氯乙基氧甲基) 吡咯烷-4- 基] 硫基-6-[(1R)--1-羟乙基]-4-甲基-7- 氧代-1- 氮杂二环[3.2.0] 庚-2- 烯-2-羧酸烯丙酯(0.30g)

IR (Neat) : 3550-3300, 1780-1760, 1710-1675 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.27 (3H, d, J=7.5Hz), 1.33 (3H, d, J=7.5Hz)

FAB-MS : 529, 531 (M^++1)

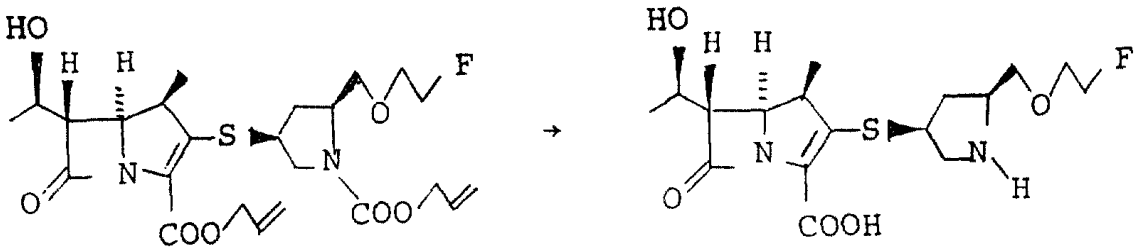
实施例7-1



在环境温度下和氮气流中，向(4R,5S,6S)-3-[(2 S,4S)--2-(2- 氟乙基氧甲基)-1-(4- 硝基苄氧基羰基) 吡咯烷-4- 基] 硫基-6-[(1R)-1-羟乙基)-4-甲基-7- 氧代-1- 氮杂二环[3.2.0] 庚-2- 烯-2- 羧酸烯丙酯(4.00g) ，2-乙基已酸钠(1.21g) 和三苯基膦(0.35g) 在四氢呋喃(120ml) 的溶液内加入四(三苯基膦) 合钯(0) (0.77g) 将该混合物在相同条件下搅拌1 小时。向该混合

物中加入0.1 M磷酸盐缓冲液(PH6.0)(120ml) 。将该混合物在有承裁在碳上的氢氧化钯(20 %，0.8g) 的存在下以及在常压氢压和环境温度下搅拌4 小时。将催化剂滤掉，滤液减压浓缩除去四氢呋喃。将水溶液用乙酸乙酯(100ml x 3) 洗涤，蒸发除去有机溶剂。残余溶液在装有非离子吸附树脂" Diaion HP-20" (100ml)的色谱柱中用丙酮和水的混合物(7:93 v/v)洗脱。收集含有目的化合物的部分并将其冻干，得到(4R,5S,6S)-3-[(2 S,4S)-2-(2- 氟乙基氧甲基) 吡咯烷-4- 基] 硫基-6-[(1R)-1-(羟乙基]-4-甲基-7- 氧代-1- 氮杂二环[3.2.0] 庚-2- 烯-2- 羧酸固体(1.36g) 。

实施例7-2

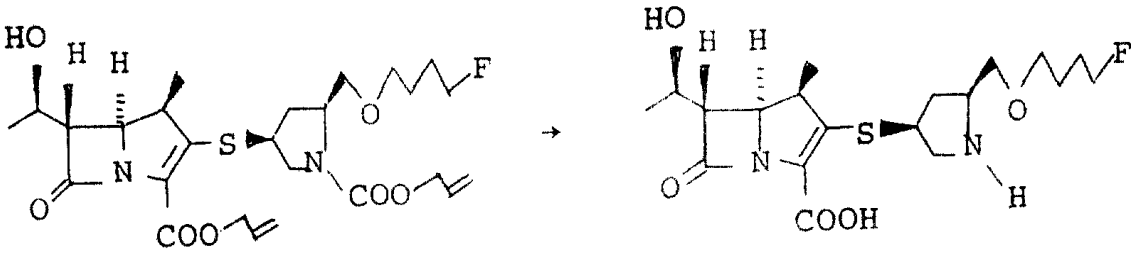


在环境温度下和氮气流中，向(4R,5S,6S)-3-[(2 S,4S)--1-烯丙氧基羰基-2-(2-氟乙氧基甲基) 吡咯烷-4- 基] 硫基-6-[(1R)-1-(羟乙基]-4-甲基-7- 氧代-1- 氮杂二环[3.2.0] 庚-2- 烯-2- 羧酸烯丙酯(2.35g) 、吗啉(0.84ml)和三苯基膦(0.24g) 在水(3ml) 、乙醇(12ml)和四氢呋喃(35ml)的混合物中的溶液内加入四(三苯基膦) 合钯(0)(0.32g)。将该混合物在相同的条件下搅拌2小时，得到一种沉淀。过滤收集沉淀，用四氢呋喃洗，用五氧代磷干燥，得到(4R,5S,6S)-3-[(2 S,4S)-2-(2- 氟乙氧基甲基) 吡咯烷-4- 基] 硫基-6-[(1R)-1-(羟乙基]-4-甲基-7- 氧代-1-氮杂二环[3.2.0] 庚-2- 烯-2- 羧酸(0.67g) 。

mp : 155°C (dec.)

IR (Nujol) : 1760-1730 cm^{-1}

实施例7-3

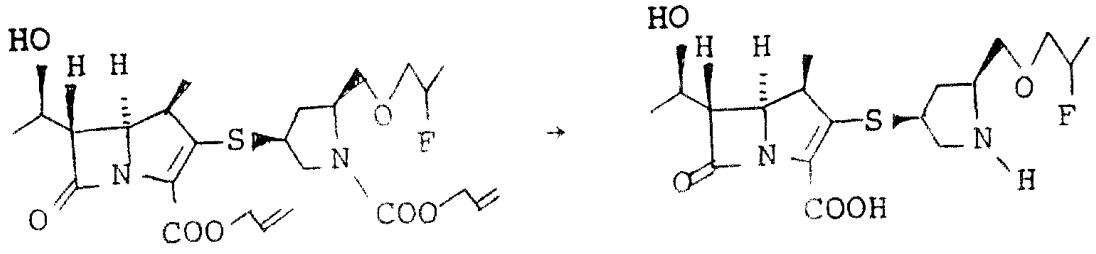


以与实施例7-2 基本相同的方式制备(4R,5S,6S)-3-[(2 S,4S)-2-(4- 氟丁基) 氧甲基吡咯烷-4- 基] 硫基-6-[(1R)-1-羟乙基]-4-甲基-7- 氧代-1- 氮杂二环[3.2.0] 庚-2- 烯-2- 羧酸(产率: 91.0 %) 。

IR (Nujol) : 1750 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.21 (3H, d, J=7Hz), 1.27 (3H, d, J=7Hz), 1.53-1.92 (4H, m), 2.47-2.86 (1H, m), 3.27-5.00 (16H, m)

实施例7-4

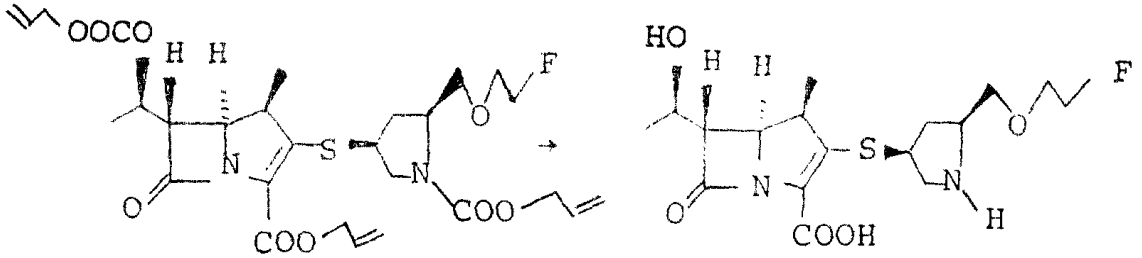


在室温和氮气氛下，于3 小时内，向(4R,5S,6S)-3-[(2 S,4S)-1-烯丙氧基羰基-2-(2-氟丙基) 氧甲基吡咯烷-4- 基] 硫基-6-[(1R)-1-羟乙基]-4-甲基-7- 氧代-1- 氮杂二环[3.2.0] 庚-2- 烯-2- 羧酸烯丙酯(280mg) 在四氢呋喃(2ml) 、乙醇(1ml) 和水(200μl)的混合物中的溶液内加入三苯基膦(14.2mg)、吗啉(125μl)和四(三苯基膦) 合钯(0)(12.2mg) 。将该反应混合物倾入乙酸乙酯(20ml)和水(10ml)的混合物中。分出水层，在真空浓缩得到一种残余溶液，将该残余溶液在" Diaion HP-20"上依次用水和5%丙酮水溶液洗脱进行层析。收集含所需化合物的部分并将其冻干，得到(4R,5S,6S)-3-[(2 S,4S)-2-(2- 氟丙基) 氧甲基吡咯烷-4- 基] 硫基-6-[(1R)-1-羟乙基]-4-甲基-7- 氧代-1- 氮杂 环[3.2.0] 庚-2- 烯-2- 羧酸(216mg) 。

IR (Nujol) : 3200-3400, 1750-1760 cm^{-1}

NMR (D_2O, δ) : 1.00-1.45 (9H, m), 3.20-4.10 (14H, m)

实施例7-5



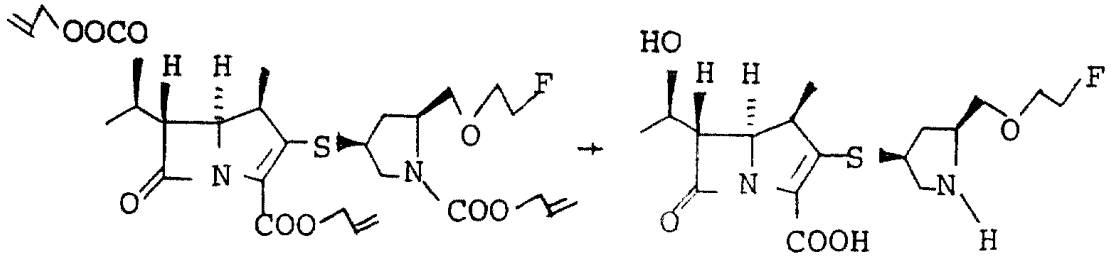
在室温、氮气氛下，于3 小时内，向(4R,5S,6S)-6-[(1 R)-1-烯丙氧基羰基氧乙基]-3-[(2 S,4S)-1-烯丙氧羰基-2-(2-氟乙基) 氧甲基吡咯烷-4- 基] 硫基-4- 甲基-7- 氧代-1- 氮杂二环[3.2.0] 庚-2- 烯-2- 羧酸烯丙酯(372mg) 在四氢呋喃(3.2ml) 、乙醇(1.6ml) 和水(800μl)的混合物中的溶液内加入三苯膦(17mg)、

吗啉(216μl)和四(三苯基膦)合钯(0)(72mg)。将该反应混合物倾入乙酸乙酯(40ml)和水(20ml)的混合物中。分出水层，真空浓缩，得到一种残余溶液，将该残余溶液在"Diaion HP-20"上依次用水和10%丙酮水溶液洗脱进行层析。收集含目的化合物部分并将其冻干，得到(4R,5S,6S)-3-[(2S,4S)-2-(2-氟乙基)氧甲基吡咯烷-4-基]硫基-4-甲基-7-氧代-1-氮杂二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸(20mg)。

IR (Nujol) : 3350-3050, 1730-1770 cm^{-1}

NMR (D_2O, δ) : 1.21 (3H, d, J=7Hz), 1.28 (3H, d, J=8Hz), 1.5-2.0 (1H, m), 2.5-2.9 (1H, m)

实施例7-6



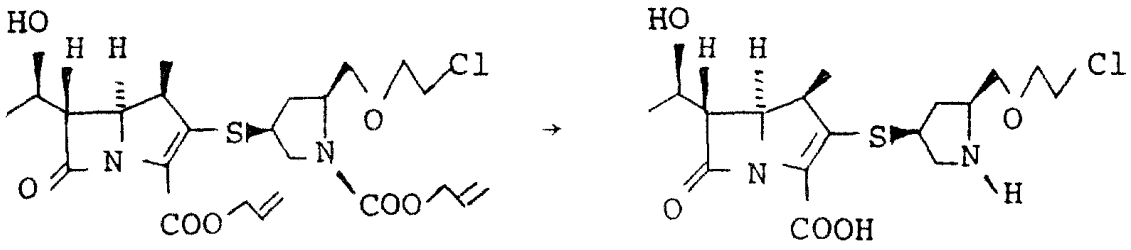
在室温、氮气氛下，3小时内，向(4R,5S,6S)-6-[(1R)--1-烯丙氧基羰基氧乙基-3-[(2S,4S)-1-烯丙氧基羰基-2-(2-氟乙基)氧甲基吡咯烷-4-基]硫基-4-甲基-7-氧代-1-氮杂二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸烯丙酯(350mg)在4-甲基-2-戊酮(4.2ml)、乙醇(2.1ml)和水(170μl)的混合物中的溶液内加入三苯膦(16mg)、5,5-二甲基-1,3-环己二酮(255mg)和四(三苯基膦)合

钯(0)(68mg)。蒸发掉溶剂，得到一种残余物，将该残余物溶于乙酸乙酯(40ml)和水(20ml)的混合物中。分出水层，浓缩之。残余溶液在"Diaion HP-20"上，用10%丙酮水溶液洗脱进行层析，收集含目的化合物的部分并冻干，得到(4R,5S,6S)-3-[(2S,4S)--2-(2-氟乙基)氧甲基吡咯烷-4-基]硫基-6-[(1R)-1-羟乙基-4-甲基-7-氧代-1-氮杂二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸(100mg)。

IR (Nujol): 3350-3050, 1730-1770 cm^{-1}

NMR (D_2O, δ): 1.21 (3H, d, J=7Hz), 1.28 (3H, d, J=8Hz), 1.5-2.0 (1H, m), 2.5-2.9 (1H, m)

实施例7-7



在环境温度及氮气流下，向(4R,5S,6S)-3-[(2S,3S)-1-烯丙氧基羰基-2-(2-氯乙基氧甲基)吡咯烷-4-基]硫基-6-[(1R)-1-羟乙基]-4-甲基-7-氧代-1-氮杂二环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸烯丙酯(0.28g)、三苯基膦(0.015g)和双甲酮(0.16g)在4-甲基-2-戊酮(3.36ml)、乙醇(1.68ml)和水(0.14ml)的混合物中的溶液中，加入四(三苯基膦)合钯(0)(30mg)。将该混合物在相同

条件下搅拌5 小时，得到一种固体。过滤收集该固体，得到(4R,5S,6S)-3-[2S,4S)-2-(2- 氟乙基氧甲基）吡咯烷-4- 基] 硫基-6-[(1R)-1-羟乙基]-4-甲基-7- 氧代-1- 氮杂二环[3.2.0] 庚-2- 烯-2- 羧酸(0.55g) 。

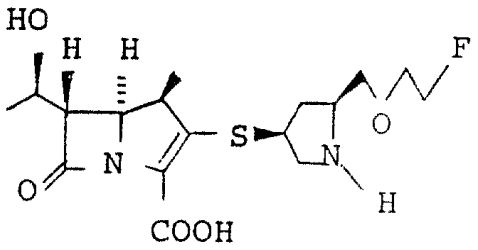
mp : 170°C (dec.)

IR (KBr) : 1760-1720 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.20 (3H, d, J=7.5Hz), 1.28 (3H, d, J=7.5Hz)

FAB-MS : 405, 407 (M^++1)

实施例8



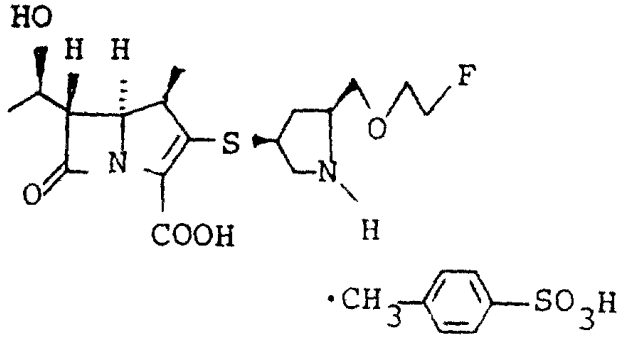
在0 ～10℃及搅拌下，将丙酮(5.0ml) 滴加到实施例7-6 得到的化合物(0.53g) 的水(0.8ml) 溶液中。过滤收集沉淀，得到(4R,5S,6S)-3-[(2 S,4S)-2-(2- 氟乙基氧甲基）吡咯烷-4- 基] 硫基-6- [(1 R)-1-羟乙基]-4-甲基-7- 氧代-1- 氮杂二环[3.2.0] 庚-2- 烯-2- 羧酸结晶(0.47g) 。

mp : 180°C (dec.)

IR (Nujol) : 3350-3050, 1760, 1735 cm^{-1}

NMR (D_2O, δ) : 1.21 (3H, d, J=7Hz), 1.28 (3H, d, J=8Hz)

实施例9

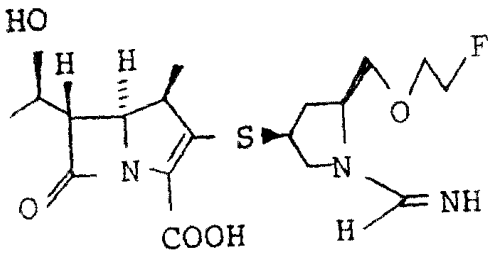


将(4R,5S,6S)-3-[(2 S,4S)-2-(2- 氟乙基氧甲基) 吡咯烷-4- 基] 硫基-6-[(1R)-1-羟乙基]-4-甲基-7- 氧代-1- 氮杂二环[3.2.0] 庚-2- 烯-2- 羧酸(0.20g) 和对甲苯磺酸单水合物(0.075g)在水(10ml)中的溶液，冻干，得到(4R,5S,6S)-3-[(2 S,4S)-2-(2- 氟乙基氧甲基) 吡咯烷-4- 基] 硫基-6-[(1R)-1-羟乙基]-4-甲基-7- 氧代-1- 氮杂二环[3.2.0] 庚-2- 烯-2- 羧酸的对甲苯磺酸盐(0.26g) 。

mp : 95°C (dec.)

IR (KBr) : 1760-1745 cm^{-1}

实施例10

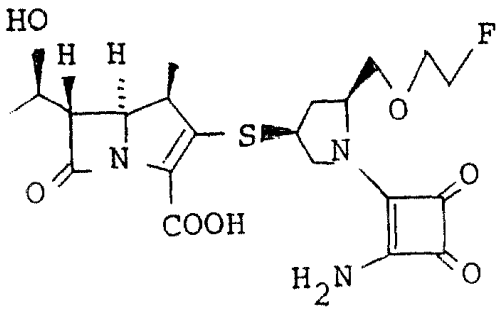


在冰冷却、搅拌、4 N氢氧化钠溶液保持PH为8.5 ～9 的情

况下，向(4R,5S,6S)-3-[(2 S,4S)-2-(2- 氟乙基氧甲基) 吡咯烷-4- 基] 硫基-6-[(1R)-1-羟乙基]-4-甲基-7- 氧代-1- 氮杂二环[3.2.0] 庚-2- 烯-2- 羧酸(0.3 g) 在水(90ml)中的溶液内加入0.4g甲亚胺酸苄酯盐酸盐。搅拌30分钟后，将该混合物的PH用1 N盐酸调节到6.5,并用乙酸乙酯洗涤(60ml x 3)。水层在装有水洗过的" Diaion HP-20" (10ml) 的色谱柱中，用丙酮和水的混合物(7:93 v/v)洗脱，冻干，得到(4R,5S,6S)-3-[(2 S,4S)--2-(2- 氟乙基氧甲基)-1-甲亚胺酰基吡咯烷-4- 基] 硫基-6-[(1R)-1-羟乙基]-4-甲基-7- 氧代-1- 氮杂二环[3.2.0] 庚-2- 烯-2-羧酸(0.2g)。

mp : 165°C (dec.)
IR (KBr) : 1760-1735, 1710-1700, 1595-1580 cm^{-1}
NMR (D_2O, δ) : 1.18 (3H, d, J=7.5Hz), 2.07 (3H, d J=7Hz), 7.98 (1H, s)
FAB-MS : 416 (M^++1)

实施例11



在10～11℃和搅拌，以及用4 N氢氧化钠水溶液保持PH为8.2～8.7的情况下，向(4R,5S,6S)-3-[(2 S,4S)-2-(2- 氟乙基）氧甲基吡咯烷-4- 基] 硫基-6-[(1R)-1-羟乙基]-4-甲基-7-氧代-1- 氮杂二环[3.2.0] 庚-2- 烯-2- 羧酸(0.4 g) 在水(20ml)中的溶液内加入2-氨基-1- 乙氧基-3,4- 二氧代-1- 环丁烯(320mg) 。1 小时后，用1 N盐酸将混合物的PH调节到6， 并且用乙酸乙酯和四氢呋喃的混合物(1:1 v/v) (30ml x 6)洗涤。水溶液在装有水洗过的" Diaion HP-20" (20ml) 的色谱柱中，用丙酮和水的混合物(7:93 v/v)洗脱，收集含有目的化合物的部分并冻干，得到(4R,5S,6S)-3-[(2 S,4S)-1-2-氨基-3,4- 二氧代-1- 环丁烯-1- 基)-2-(2- 氟乙基) 氧甲基吡咯烷-4- 基] 硫基-6-[(1R)--1-羟乙基]-4-甲基-7- 氧代-1- 氮杂二环[3.2.0] 庚-2- 烯-2- 羧酸(0.38Gg)。

mp : 200°C (dec.)

IR (KBr) : 1750-1720 cm^{-1}

NMR (D_2O, δ) : 1.22 (3H, d, J=7.5Hz), 1.30 (3H, d, J=7.5Hz)