



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104334524 B

(45)授权公告日 2016.10.12

(21)申请号 201380028764.5

(22)申请日 2013.05.31

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104334524 A

(43)申请公布日 2015.02.04

(30)优先权数据

2012-126162 2012.06.01 JP

2013-052574 2013.03.15 JP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2014.12.01

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2013/065202 2013.05.31

(87)PCT国际申请的公布数据

W02013/180271 JA 2013.12.05

(73)专利权人 大正制药株式会社

地址 日本东京都

(72)发明人 端早田隆 大岳宪一 宫腰直树

坂上一成

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 郭煜 刘力

(51)Int.Cl.

C07C 229/50(2006.01)

A61K 31/265(2006.01)

A61K 31/357(2006.01)

A61K 38/00(2006.01)

A61P 9/00(2006.01)

A61P 21/02(2006.01)

A61P 25/00(2006.01)

A61P 25/08(2006.01)

A61P 25/14(2006.01)

A61P 25/16(2006.01)

A61P 25/20(2006.01)

A61P 25/24(2006.01)

A61P 25/28(2006.01)

A61P 25/30(2006.01)

A61P 31/22(2006.01)

A61P 43/00(2006.01)

C07C 237/04(2006.01)

C07C 237/20(2006.01)

C07C 271/24(2006.01)

(续)

(56)对比文件

JP 2001-89367 A, 2001.04.03, 说明书全

文.

(续)

审查员 安玲玲

权利要求书4页 说明书62页

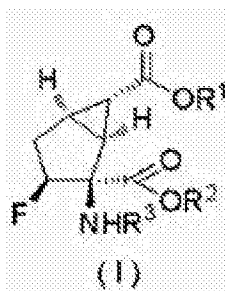
(54)发明名称

含氟氨基酸的前药

(57)摘要

提供将作为第Ⅱ组代谢型谷氨酸受体激动剂的含氟氨基酸前药化了的通式(I)所示的含氟氨基酸前药、或其药物上可接受的盐。更详细地,提供作为例如精神分裂症、焦虑性障碍和其关联疾病、抑郁症、双相型障碍、癫痫、发展障碍、睡眠障碍等的精神神经疾病的治疗和预防、以及药物依赖症、认知障碍、阿尔茨海默病、亨廷顿舞蹈病、帕金森病、伴随肌肉僵直的运动障碍、脑缺血、脑功能不全、脊髓损伤、头痛等的神经疾病

等、第Ⅱ组代谢型谷氨酸受体参与的疾病的治疗剂或预防剂的、使作用于第Ⅱ组代谢型谷氨酸受体的母体化合物的口服吸收性等的粘膜吸收性提高、使生物体内暴露量增大的前药。[化1]



[转续页]

[接上页]

(51) Int.Cl.

C07C 321/16(2006.01)

C07D 317/40(2006.01)

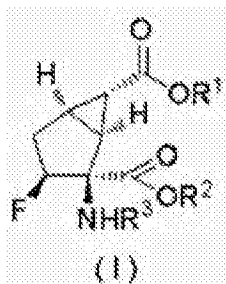
(56) 对比文件

CN 1295557 A, 2001.05.16, 说明书全文.

Concepcion Pedregal et

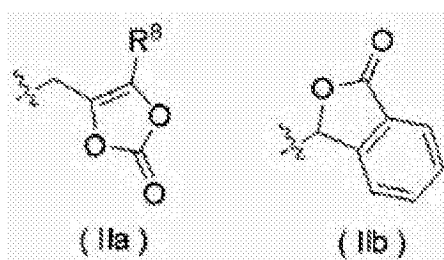
al.. Stereoselective Synthesis of 2-Amino-3-fluoro Bicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylic Acid.《Bioorganic & Medicinal Chemistry》.2002, 第10卷433-436.

1. 式(I)所示的化合物、或其药物上可接受的盐，
[化1]



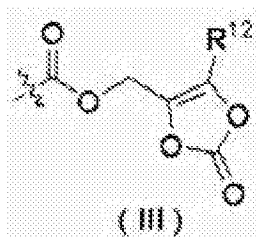
在式(I)中, R^1 和 R^2 相同或不同, 表示氢原子、式- $(CR^4R^{4'})-O-CO-R^5$ 、式- $(CR^6R^{6'})-O-CO-O-R^7$ 、下式(IIa)或式(IIb),

[化2]



R^3 表示氢原子、式- $CO-O-(CR^9R^{9'})-O-CO-R^{10}$ 、式- $CO-O-(CR^9R^{9'})-O-CO-O-R^{11}$ 、或下式(III),

[化3]



R^4 和 $R^{4'}$ 相同或不同, 表示氢原子或 C_{1-6} 烷基,

R^5 表示 C_{1-10} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、金刚烷基、或苯基, 其中, 该 C_{3-8} 环烷基可被1~3个 C_{1-6} 烷基取代, 该金刚烷基可被1~3个 C_{1-6} 烷基取代, 该苯基可被选自卤素原子和 C_{1-6} 烷基中的1~3个基团取代,

R^6 和 $R^{6'}$ 相同或不同, 表示氢原子或 C_{1-6} 烷基,

R^7 表示 C_{1-10} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、金刚烷基、苯基、1-萘基或2-萘基, 其中, 该 C_{3-8} 环烷基可被1~3个 C_{1-6} 烷基取代, 该金刚烷基可被1~3个 C_{1-6} 烷基取代, 该苯基、1-萘基或2-萘基可被选自卤素原子和 C_{1-6} 烷基中的1~3个基团取代,

R^8 表示 C_{1-6} 烷基或苯基,

R^9 和 $R^{9'}$ 相同或不同, 表示氢原子或 C_{1-6} 烷基,

R^{10} 表示 C_{1-10} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、金刚烷基或苯基, 其中, 该 C_{3-8} 环烷基可被1~3个 C_{1-6} 烷基取代, 该金刚烷基可被1~3个 C_{1-6} 烷基取代, 该苯基可被选自卤素原子和 C_{1-6} 烷基中的1~3个基团取代,

R^{11} 表示 C_{1-10} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、金刚烷基、苯基、1-萘基或2-萘基,其中,该 C_{3-8} 环烷基可被1~3个 C_{1-6} 烷基取代,该金刚烷基可被1~3个 C_{1-6} 烷基取代,该苯基、1-萘基或2-萘基可被选自卤素原子和 C_{1-6} 烷基中的1~3个基团取代,

R^{12} 表示 C_{1-6} 烷基或苯基,

其中, R^1 、 R^2 和 R^3 全部为氢原子的化合物除外。

2.根据权利要求1所述的化合物、或其药物上可接受的盐,其中,
在式(I)中, R^3 为氢原子。

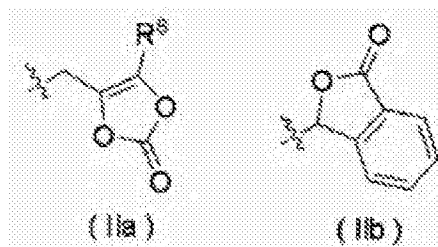
3.根据权利要求2所述的化合物、或其药物上可接受的盐,其中,
在式(I)中, R^1 为

式- $(CR^4R^{4'})-O-CO-R^5$,式中, R^4 、 $R^{4'}$ 和 R^5 与权利要求1中的定义相同、

式- $(CR^6R^{6'})-O-CO-O-R^7$,式中, R^6 、 $R^{6'}$ 和 R^7 与权利要求1中的定义相同、

下式(IIa)或式(IIb),

[化4]



式中, R^8 与权利要求1中的定义相同。

4.根据权利要求3所述的化合物、或其药物上可接受的盐,其中,
在式(I)中, R^1 为

式- $(CR^4R^{4'})-O-CO-R^5$,式中, R^4 、 $R^{4'}$ 和 R^5 与权利要求1中的定义相同、

或

式- $(CR^6R^{6'})-O-CO-O-R^7$,式中, R^6 、 $R^{6'}$ 和 R^7 与权利要求1中的定义相同。

5.根据权利要求4所述的化合物、或其药物上可接受的盐,其中,

在式(I)中, R^1 为式- $(CR^4R^{4'})-O-CO-R^5$ 或式- $(CR^6R^{6'})-O-CO-O-R^7$,

R^5 为金刚烷基,该金刚烷基可被1~3个甲基取代,

R^7 为被1~3个 C_{1-6} 烷基取代的 C_{3-8} 环烷基或金刚烷基,该金刚烷基可被1~3个 C_{1-6} 烷基取代,

R^4 、 $R^{4'}$ 、 R^6 和 $R^{6'}$ 与权利要求1中的定义相同。

6.根据权利要求2~5中任一项所述的化合物、或其药物上可接受的盐,其中,
在式(I)中, R^2 为氢原子。

7.以下所示的权利要求1所述的化合物、或其药物上可接受的盐:

(1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((金刚烷-1-羰基)氧基)甲氧基)羰基-2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2-甲酸、

(1S,2S,3S,5R,6S)-6-(1-(((金刚烷-1-羰基)氧基)乙氧基)羰基-2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2-甲酸、

(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-3-氟-6-((1-((((1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己基)氧基)羰基)氧基)乙氧基)羰基)双环[3.1.0]己烷-2-甲酸、

(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-3-氟-6-((((((1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己基)氧基)羰基)氧基)甲氧基)羰基)双环[3.1.0]己烷-2-甲酸、

(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-6-(1-((3,5-二甲基金刚烷-1-羰基)氧基)乙氧基)羰基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2-甲酸、

(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-3-氟-6-(((辛酰基氧基)甲氧基)羰基)双环[3.1.0]己烷-2-甲酸、

(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-6-(((苯甲酰基氧基)甲氧基)羰基)-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2-甲酸、

(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-6-((1-(((环己基氧基)羰基)氧基)乙氧基)羰基)-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2-甲酸、

(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-6-((1-(((环辛基氧基)羰基)氧基)乙氧基)羰基)-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2-甲酸、

(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-6-((1-(((4,4-二甲基环己基)氧基)羰基)氧基)乙氧基)羰基)-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2-甲酸、

(1S,2S,3S,5R,6S)-6-((((金刚烷-1-基氧基)羰基)氧基)甲氧基)羰基)-2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2-甲酸、

(1S,2S,3S,5R,6S)-6-((1-(((金刚烷-1-基氧基)羰基)氧基)乙氧基)羰基)-2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2-甲酸、

(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-3-氟-6-(((5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基)羰基)双环[3.1.0]己烷-2-甲酸、

(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸 6-(3-2-苯并[c]呋喃酮基)酯、

(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-3-氟-6-(((S)-1-((((((1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己基)氧基)羰基)氧基)乙氧基)羰基)双环[3.1.0]己烷-2-甲酸、

(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-3-氟-6-(((R)-1-((((((1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己基)氧基)羰基)氧基)乙氧基)羰基)双环[3.1.0]己烷-2-甲酸、

(1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((S)-1-((金刚烷-1-羰基)氧基)乙氧基)羰基)-2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2-甲酸、

(1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((R)-1-((金刚烷-1-羰基)氧基)乙氧基)羰基)-2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2-甲酸。

8. 以下所示的权利要求1所述的化合物、或其药物上可接受的盐：

(1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((金刚烷-1-羰基)氧基)甲氧基)羰基-2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2-甲酸。

9. 以下所示的权利要求1所述的化合物、或其药物上可接受的盐：

(1S,2S,3S,5R,6S)-6-(1-((金刚烷-1-羰基)氧基)乙氧基)羰基-2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2-甲酸。

10. 以下所示的权利要求1所述的化合物、或其药物上可接受的盐：

(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-3-氟-6-((1-((((((1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己基)氧基)羰基)氧基)乙氧基)羰基)双环[3.1.0]己烷-2-甲酸。

11. 以下所示的权利要求1所述的化合物、或其药物上可接受的盐:

(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-6-((1-(((环己基氧基)羰基)氧基)乙氧基)羰基)-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2-甲酸。

12. 以下所示的权利要求1所述的化合物、或其药物上可接受的盐:

(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-3-氟-6-(((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己基)氧基)羰基)氧基)乙氧基)羰基)双环[3.1.0]己烷-2-甲酸。

13. 以下所示的权利要求1所述的化合物、或其药物上可接受的盐:

(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-3-氟-6-(((R)-1-((((1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己基)氧基)羰基)氧基)乙氧基)羰基)双环[3.1.0]己烷-2-甲酸。

14. 以下所示的权利要求1所述的化合物、或其药物上可接受的盐:

(1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((R)-1-((金刚烷-1-羰基)氧基)乙氧基)羰基)-2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2-甲酸。

15. 药物,其含有权利要求1~14中任一项所述的化合物、或其药物上可接受的盐。

16. 疾病的预防或治疗用药物,其含有权利要求1~14中任一项所述的化合物、或其药物上可接受的盐,所述疾病选自精神神经疾病以及神经疾病。

17. 疾病的预防或治疗用药物,其含有权利要求1~14中任一项所述的化合物、或其药物上可接受的盐,所述疾病选自精神分裂症、焦虑性障碍和其关联疾病、抑郁症、双相型障碍、癫痫、发展障碍、睡眠障碍、药物依赖症、认知障碍、阿尔茨海默病、亨廷顿舞蹈病、帕金森病、伴随肌肉僵直的运动障碍、脑缺血、脑功能不全、脊髓损伤以及头痛。

含氟氨基酸的前药

技术领域

[0001] 本发明涉及作为代谢型谷氨酸受体激动剂的(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸(以下有时也记作母体化合物或化合物(IV))的前药。更详细地,涉及作为代谢型谷氨酸受体激动剂的(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸的前药,其被期待作为例如精神分裂症、焦虑性障碍和其关联疾病、抑郁症、双相型障碍、癫痫、发展障碍、睡眠障碍等的精神神经疾病、以及药物依赖症、认知障碍、阿尔茨海默病、亨廷顿舞蹈病、帕金森病、伴随肌肉僵直的运动障碍、脑缺血、脑功能不全、脊髓损伤、头痛等的神经疾病等、第Ⅱ组代谢型谷氨酸受体(グループⅡ代謝型グルタミン酸受容体)参与的疾病的治疗剂和预防剂是有用的。

[0002] 另外,本发明涉及前药,其利用作用于代谢型谷氨酸受体的化合物、即母体化合物的前药化,而提高了口服吸收性等的粘膜吸收性,增大了母体化合物的生物体内暴露量。

背景技术

[0003] 近年来,谷氨酸受体基因的克隆相继进行,发现在谷氨酸受体中存在很多亚型。目前,谷氨酸受体大致分为“受体具有离子通道型结构的离子通道型”和“受体与G-蛋白质共轭的代谢型”这两种,进而,离子通道型谷氨酸受体分为NMDA、 α -氨基-3-羟基-5-甲基异噁唑-4-丙酸盐(AMPA)和红藻氨酸盐这3种(非专利文献1),代谢型谷氨酸受体分为mGluR1~mGluR8这8种(非专利文献2、3)。第Ⅱ组代谢型谷氨酸受体存在于谷氨酸神经系统的突触前中,作为自受体发挥功能,因此抑制谷氨酸的过量游离(非专利文献4、5)。谷氨酸神经系统参与各种的精神神经功能,因此作用于第Ⅱ组代谢型谷氨酸受体的化合物对于急性和慢性的精神神经疾病和神经疾病的治疗或预防应该是有效的。

[0004] 作为第Ⅱ组代谢型谷氨酸受体的激动剂,公开了(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸(专利文献1)。其激动剂活性的ED₅₀值分别为29.4nM(mGluR2)和45.4nM(mGluR3),还认为有抑制作为精神分裂症模型的苯环己哌啶诱发的大鼠运动过度的效果,其ED₅₀值报道为5.1mg/kg。进而,还认为有抑制作为精神分裂症模型的、苯环己哌啶诱发的摇头行为和条件性回避反应的效果(非专利文献6、非专利文献7)。

[0005] 但是,(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸在猴中的口服吸收性差。因此,对于人来说,也有口服吸收性差的可能性。

[0006] 为了改善化合物的口服吸收性等的粘膜吸收性,大致分为2种方法。1种是改变化合物的化学结构本身的方法,另1种是不改变化学结构、而在制剂方面进行研究的方法。在前者中,有使化合物的羟基、氨基等的反应性取代基与烷基、酰基等小的修饰基团键合的前药化。

[0007] 作为上述前药,期望是吸收前作为前药形式稳定地存在、通过前药化而改善吸收、在吸收时和/或吸收后在小肠、肝脏、和/或血浆中、以化学方式或酶促方式迅速地转换为母体化合物的化合物。

[0008] 但是,满足上述所有条件的理想的前药的开发是困难的。例如,具有酯键的前药衍

生物有时也易于受到水解反应,因此存在对于吸收前的化学稳定性有大的影响的可能性。具有酰胺键的前药衍生物由于化合物的物性大大改变,因此存在对于口服吸收性等的粘膜吸收性有大的影响的可能性。另外,由于酰胺键难以水解,因此存在对于化合物在生物体内向母体化合物的转换和血浆中浓度有大的影响的可能性。进而,控制由前药向母体化合物进行生物体内转换的酶具有底物特异性,特别地,由于为了前药化所插入的取代基的立体障碍而导致酶不能反应等,难以进行前药在体内的药代动力学的预测。由于这些原因,预估前药化了的化合物的口服吸收性等的粘膜吸收性和向母体化合物的转换,提高母体化合物的血浆中浓度决非易事。

[0009] 实际上,在专利文献1中,对于(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸的前药,虽然有一般性的记载,但完全没有具体的公开,该文献申请的1999年以后至今,没有前药化的成功例。

[0010] 现有技术文献

[0011] 专利文献

[0012] 专利文献1 : 日本特开平11-279129号公报

[0013] 非专利文献

[0014] 非专利文献1 : Science,258,59,7-603,1992.

[0015] 非专利文献2 : J.Neurosci.,13,1372-1378,1993.

[0016] 非专利文献3 : Neuropharmacol.,34,1-26,1995.

[0017] 非专利文献4 : Neuropharmacol.,40,20-27,2001.

[0018] 非专利文献5 : Eur.J.Pharmacol.,356,149-157,1998.

[0019] 非专利文献6 : J.Med.Chem.,43,4893-4909,2000.

[0020] 非专利文献7 : Life Science,73,1721-1728,2003。

发明内容

[0021] 本发明的目的是提供前药,其作为例如精神分裂症、焦虑性障碍和其关联疾病、抑郁症、双相型障碍、癫痫、发展障碍、睡眠障碍等精神神经疾病的治疗和预防、以及药物依赖症、认知障碍、阿尔茨海默病、亨廷顿舞蹈病、帕金森病、伴随肌肉僵直的运动障碍、脑缺血、脑功能不全、脊髓损伤、头痛等的神经疾病等、被指出第Ⅱ组代谢型谷氨酸受体参与的疾病的治疗剂或预防剂,使作用于第Ⅱ组代谢型谷氨酸受体的母体化合物的口服吸收性等的粘膜吸收性提高、使生物体内暴露量增大。

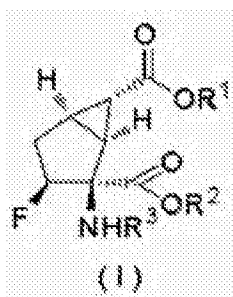
[0022] 本发明人等对于以作用于第Ⅱ组代谢型谷氨酸受体的(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸作为母体化合物的前药进行了努力研究,结果发现某种衍生物作为前药、提高了口服吸收性等的粘膜吸收性,提高了母体化合物的生物体内暴露量,从而完成了本发明。

[0023] 以下详细地说明本发明。本发明的方式(以下称为“本发明化合物”)可以列举以下的内容。

[0024] (1)式(I)所示的化合物、或其药物上可接受的盐,

[0025] [化1]

[0026]

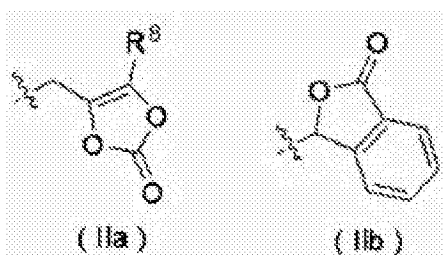


[0027] [式(I)中,

[0028] R^1 和 R^2 相同或不同,表示氢原子、式 $-(CR^4R^{4'})-O-CO-R^5$ 、式 $-(CR^6R^{6'})-O-CO-O-R^7$ 、下述式(IIa)或式(IIb),

[0029] [化2]

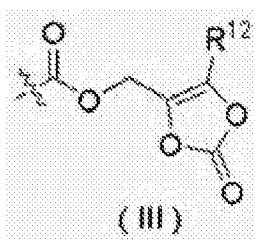
[0030]



[0031] R^3 表示氢原子、式 $-(AA)_n-H$ 、式 $-CO-O-(CR^9R^{9'})-O-CO-R^{10}$ 、式 $-CO-O-(CR^9R^{9'})-O-CO-O-R^{11}$ 、或下述式(III),

[0032] [化3]

[0033]

[0034] R^4 和 $R^{4'}$ 相同或不同,表示氢原子或 C_{1-6} 烷基,

[0035] R^5 表示 C_{1-10} 烷基、 C_{3-8} 环烷基(该 C_{3-8} 环烷基可被1~3个 C_{1-6} 烷基取代)、金刚烷基(该金刚烷基可被1~3个 C_{1-6} 烷基取代)、或苯基(该苯基可被选自卤素原子和 C_{1-6} 烷基中的1~3个基团取代),

[0036] R^6 和 $R^{6'}$ 相同或不同,表示氢原子或 C_{1-6} 烷基,

[0037] R^7 表示 C_{1-10} 烷基、 C_{3-8} 环烷基(该 C_{3-8} 环烷基可被1~3个 C_{1-6} 烷基取代)、金刚烷基(该金刚烷基可被1~3个 C_{1-6} 烷基取代)或芳基(该芳基可被选自卤素原子和 C_{1-6} 烷基中的1~3个基团取代),

[0038] R^8 表示 C_{1-6} 烷基或苯基,[0039] R^9 和 $R^{9'}$ 相同或不同,表示氢原子或 C_{1-6} 烷基,

[0040] R^{10} 表示 C_{1-10} 烷基、 C_{3-8} 环烷基(该 C_{3-8} 环烷基可被1~3个 C_{1-6} 烷基取代)、金刚烷基(该金刚烷基可被1~3个 C_{1-6} 烷基取代)或苯基(该苯基可被选自卤素原子和 C_{1-6} 烷基中的1~3个基团取代),

[0041] R^{11} 表示 C_{1-10} 烷基、 C_{3-8} 环烷基(该 C_{3-8} 环烷基可被1~3个 C_{1-6} 烷基取代)、金刚烷基

(该金刚烷基可被1~3个C₁₋₆烷基取代)或芳基(该芳基可被选自卤素原子和C₁₋₆烷基中的1~3个基团取代),

[0042] R¹²表示C₁₋₆烷基或苯基,

[0043] AA表示氨基酰基,

[0044] n表示1~3的整数。

[0045] 其中,R¹、R²和R³全部为氢原子的化合物除外。]

[0046] (2)根据(1)所述的化合物、或其药物上可接受的盐,其中,

[0047] 式(I)中,

[0048] R³为氢原子。

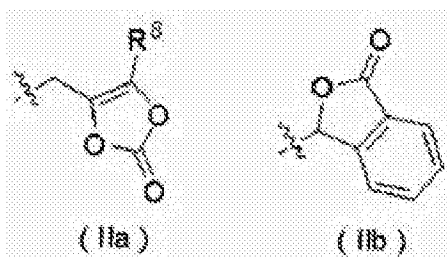
[0049] (3)根据(2)所述的化合物、或其药物上可接受的盐,其中,

[0050] 式(I)中,

[0051] R¹为式-(CR⁴R^{4'})-O-CO-R⁵(式中,R⁴、R^{4'}和R⁵与(1)中的定义相同)、式-(CR⁶R^{6'})-O-CO-O-R⁷(式中,R⁶、R^{6'}和R⁷与(1)中的定义相同)、下述式(IIa)或式(IIb),

[0052] [化4]

[0053]



[0054] R⁸与(1)中的定义相同)。

[0055] (4)根据(3)所述的化合物、或其药物上可接受的盐,其中,

[0056] 式(I)中,

[0057] R¹为式-(CR⁴R^{4'})-O-CO-R⁵(式中,R⁴、R^{4'}和R⁵与(1)中的定义相同)、式-(CR⁶R^{6'})-O-CO-O-R⁷(式中,R⁶、R^{6'}和R⁷与(1)中的定义相同)。

[0058] (5)根据(4)所述的化合物、或其药物上可接受的盐,其中,

[0059] 式(I)中,

[0060] R¹为式-(CR⁴R^{4'})-O-CO-R⁵或式-(CR⁶R^{6'})-O-CO-O-R⁷,R⁵为金刚烷基(该金刚烷基可被1~3个甲基取代),R⁷为被1~3个C₁₋₆烷基取代的C₃₋₈环烷基或金刚烷基(该金刚烷基可被1~3个C₁₋₆烷基取代),R⁴、R^{4'}、R⁶、和R^{6'}与(1)中的定义相同。

[0061] (6)根据(2)~(5)中任一项所述的化合物、或其药物上可接受的盐,其中,

[0062] 式(I)中,

[0063] R²为氢原子。

[0064] (7)根据(1)所述的化合物、或其药物上可接受的盐,其中,

[0065] 式(I)中,

[0066] R¹和R²都为氢原子,

[0067] R³为式-(AA)_n-H,

[0068] AA为氨基酰基,

[0069] n为1或2。

- [0070] (8)根据(7)所述的化合物、或其药物上可接受的盐,其中,
- [0071] 式(I)中,
- [0072] R^3 为式-(AA) $_n$ -H,
- [0073] AA为源自天然型氨基酸的氨基酰基,
- [0074] n 为1。
- [0075] (9)药物,其含有上述(1)~(8)中任一项所述的化合物、或其药物上可接受的盐。
- [0076] (10)疾病的预防或治疗用药物,其含有上述(1)~(8)中任一项所述的化合物、或其药物上可接受的盐,所述疾病选自精神分裂症、焦虑性障碍和其关联疾病、抑郁症、双相型障碍、癫痫、发展障碍、睡眠障碍等的精神神经疾病、以及药物依赖症、认知障碍、阿尔茨海默病、亨廷顿舞蹈病、帕金森病、伴随肌肉僵直的运动障碍、脑缺血、脑功能不全、脊髓损伤、头痛等的神经疾病。
- [0077] 本发明的含氟氨基酸的前药提高了口服吸收性等的粘膜吸收性,吸收后迅速转换为作为母体化合物的(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸,母体化合物对于代谢型谷氨酸受体显示亲和性,同时作为激动剂显示作用。

具体实施方式

- [0078] 以下具体地说明用于实施本发明的方式。
- [0079] 本说明书中使用的术语为以下意思。
- [0080] “卤素原子”是指氟原子、氯原子、溴原子、碘原子。
- [0081] “ C_{1-6} 烷基”是指直链状或支链状的碳原子数为1~6个的烷基,可以列举例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、1-乙基丙基、正己基、异己基、新己基等。
- [0082] “ C_{1-10} 烷基”是指直链状或支链状的碳原子数为1~10个的烷基,可以列举例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、1-乙基丙基、正己基、异己基、新己基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基等。
- [0083] “ C_{3-8} 环烷基”为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基。
- [0084] “芳基”是单环至2环式的芳香族烃环,可以列举例如苯基、1-萘基、2-萘基等。
- [0085] “氨基酰基”表示源于天然型或非天然型氨基酸的氨基酰基。“天然型氨基酸”可以列举丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、蛋氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸、缬氨酸,除了甘氨酸以外,全部具有L型的立体构型。“非天然型氨基酸”可以列举上述“天然型氨基酸”的立体构型为D型的异构体,进而可以列举例如 β -丙氨酸、氨基丁酸、 β -氨基丁酸、 γ -氨基丁酸、羧基脯氨酸、肌氨酸、苯基甘氨酸等。
- [0086] 本说明书中的“药物上可接受的盐”包含与硫酸、盐酸、氢溴酸、磷酸、或硝酸等无机酸的盐、或与乙酸、苯甲酸、草酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、富马酸、马来酸、柠檬酸、丙二酸、扁桃酸、葡萄糖酸、半乳糖二酸、葡庚糖酸、乙醇酸、谷氨酸、三氟醋酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、樟脑磺酸、或萘-2-磺酸等有机酸的盐、与锂离子、钠离子、钾离子、钙离子、镁离子、锌离子、铝离子等1种或多种金属离子的盐、与氨、精氨酸、赖氨酸、哌嗪、胆碱、二乙基胺、4-苯基环己基胺、2-氨基乙醇、苄星青霉素等胺的盐。由游离体向该盐的转换可以用

现有的方法来进行。

[0087] 在本发明化合物中,以下列举了优选的方式。

[0088] R^3 为氢原子时,优选 R^1 是式-($CR^4R^{4'}$)-O-CO- R^5 、式-($CR^6R^{6'}$)-O-CO-O- R^7 或式(IIa)的化合物,更优选 R^1 是式-($CR^6R^{6'}$)-O-CO-O- R^7 或式(IIa)的化合物。 R^3 为氢原子时,优选 R^2 是式-($CR^6R^{6'}$)-O-CO-O- R^7 或式(IIa)的化合物。

[0089] R^2 和 R^3 都为氢原子时,优选 R^1 是式-($CR^4R^{4'}$)-O-CO- R^5 、式-($CR^6R^{6'}$)-O-CO-O- R^7 、式(IIa)或式(IIb)的化合物,更优选 R^1 是式-($CR^4R^{4'}$)-O-CO- R^5 或式-($CR^6R^{6'}$)-O-CO-O- R^7 的化合物。

[0090] R^1 和 R^3 都为氢原子时,优选 R^2 是式-($CR^6R^{6'}$)-O-CO-O- R^7 或式(IIa)的化合物。

[0091] 优选 R^4 为氢原子的化合物。

[0092] 优选 $R^{4'}$ 为氢原子或 C_{1-6} 烷基的化合物,更优选 $R^{4'}$ 为氢原子或甲基的化合物。

[0093] 优选 R^5 为 C_{1-10} 烷基、 C_{3-8} 环烷基(该 C_{3-8} 环烷基可被1~3个 C_{1-6} 烷基取代)、金刚烷基(该金刚烷基可被1~3个 C_{1-6} 烷基取代)、或苯基(该苯基可被选自卤素原子和 C_{1-6} 烷基中的1~3个基团取代)的化合物,更优选 R^5 为 C_{1-10} 烷基、金刚烷基(该金刚烷基可被1~3个 C_{1-6} 烷基取代)、或苯基的化合物,进而优选 R^5 为金刚烷基(该金刚烷基可被1~3个甲基取代)的化合物。

[0094] 优选 R^6 为氢原子的化合物。

[0095] 优选 $R^{6'}$ 为氢原子或 C_{1-6} 烷基的化合物,更优选 $R^{6'}$ 为氢原子或甲基的化合物。

[0096] 优选 R^7 为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基(该 C_{3-8} 环烷基可被1~3个 C_{1-6} 烷基取代)或金刚烷基(该金刚烷基可被1~3个 C_{1-6} 烷基取代)的化合物,更优选 R^7 为被1~3个 C_{1-6} 烷基取代了的 C_{3-8} 环烷基或金刚烷基(该金刚烷基可被1~3个 C_{1-6} 烷基取代)的化合物。

[0097] 优选 R^8 为 C_{1-6} 烷基的化合物。

[0098] R^1 和 R^2 都为氢原子时,优选 R^3 是式-(AA) $_n$ -H的化合物。

[0099] 优选AA为源于天然型氨基酸的氨基酰基的化合物。

[0100] 优选 n 为1或2的化合物,更优选 n 为1的化合物。

[0101] 作为本发明化合物中的优选化合物的例子,可以列举下述的化合物或其药物上可接受的盐:

[0102] (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((金刚烷-1-羰基)氧基)甲氧基)羰基-2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2-甲酸、

[0103] (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(1-((金刚烷-1-羰基)氧基)乙氧基)羰基-2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2-甲酸、

[0104] (1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-3-氟-6-(((1-(((1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己基)氧基)羰基)氧基)乙氧基)羰基)双环[3.1.0]己烷-2-甲酸、

[0105] (1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-3-氟-6-((((((1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己基)氧基)羰基)氧基)甲氧基)羰基)双环[3.1.0]己烷-2-甲酸、

[0106] (1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-6-(1-((3,5-二甲基金刚烷-1-羰基)氧基)乙氧基)羰基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2-甲酸、

[0107] (1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-3-氟-6-(((辛酰基氧基)甲氧基)羰基)双环[3.1.0]己烷-2-甲酸、

- [0108] (1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-6-(((苯甲酰基氧基)甲氧基)羰基)-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2-甲酸、
- [0109] (1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-6-((1-(((环己基氧基)羰基)氧基)乙氧基)羰基)-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2-甲酸、
- [0110] (1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-6-((1-(((环辛基氧基)羰基)氧基)乙氧基)羰基)-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2-甲酸、
- [0111] (1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-6-((1-(((4,4-二甲基环己基)氧基)羰基)氧基)乙氧基)羰基)-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2-甲酸、
- [0112] (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((((金刚烷-1-基氧基)羰基)氧基)甲氧基)羰基)-2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2-甲酸、
- [0113] (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((1-(((金刚烷-1-基氧基)羰基)氧基)乙氧基)羰基)-2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2-甲酸、
- [0114] (1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-3-氟-6-(((5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基)羰基)双环[3.1.0]己烷-2-甲酸、
- [0115] (1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸 6-(3-2-苯并[c]呋喃酮基)酯、
- [0116] (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-氨基-4-(甲硫基)丁酰胺)-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸、
- [0117] (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-氨基丙酰胺)-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸、
- [0118] (1S,2S,3S,5R,6S)-2-(2-氨基乙酰胺)-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸、
- [0119] (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-氨基-4-甲基丁酰胺)-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸、
- [0120] (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2,6-二氨基己酰胺)-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸、
- [0121] (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-氨基-4-甲基戊酰胺)-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸、
- [0122] (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-((S)-2-氨基丙酰胺)丙酰胺)-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸、
- [0123] (1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-氨基-3-苯基丙酰胺)-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸、
- [0124] (1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-3-氟-6-(((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己基)氧基)羰基)氧基)乙氧基)羰基)双环[3.1.0]己烷-2-甲酸、
- [0125] (1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-3-氟-6-((R)-1-((((1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己基)氧基)羰基)氧基)乙氧基)羰基)双环[3.1.0]己烷-2-甲酸、
- [0126] (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((S)-1-((金刚烷-1-羰基)氧基)乙氧基)羰基)-2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2-甲酸、
- [0127] (1S,2S,3S,5R,6S)-6-((R)-1-((金刚烷-1-羰基)氧基)乙氧基)羰基)-2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2-甲酸。

[0128] 应予说明,本发明化合物形成水合物或溶剂化物时,其也包含在本发明的范围内。同样地,本发明化合物的水合物或溶剂化物的药物上可接受的盐也包含在本发明的范围内。

[0129] 本发明化合物包含对映异构体、非对映异构体、平衡化合物、它们的任意比例的混合物、外消旋物等所有的形式。

[0130] 本发明化合物中,还含有一个以上的氢原子、碳原子、氮原子、氧原子、氟原子被置换为放射性同位素、稳定同位素的化合物。这些标记化合物在代谢或药代动力学研究中、作为受体的配体等在生物学分析等中是有用的。

[0131] 本发明化合物可与1种或2种以上的药物上可接受的载体、赋形剂和稀释剂组合而制成药物制剂。作为上述载体、赋形剂和稀释剂,可以列举例如水、乳糖、右旋糖、果糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露醇、聚乙二醇、丙二醇、淀粉、树胶、明胶、藻酸盐、硅酸钙、磷酸钙、纤维素、糖水(水シロップ)、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、对羟基苯甲酸烷基酯、滑石、硬脂酸镁、硬脂酸、甘油、芝麻油、橄榄油、大豆油等的各种油。

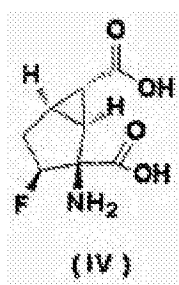
[0132] 本发明化合物在混合了这些载体、赋形剂或稀释剂、根据需要的一般使用的增量剂、粘合剂、崩解剂、pH调节剂、溶解剂等添加剂后,利用常用的制剂技术而作为片剂、丸剂、胶囊剂、颗粒剂、粉剂、液剂、乳剂、悬浮剂、软膏剂、注射剂、皮肤贴剂等口服或非口服用药物被制备,特别是作为第Ⅱ组代谢型谷氨酸受体作用药的前药被制备。

[0133] 对于成人患者,可以1天1次或分成数次口服或非口服给予0.01~500mg的本发明化合物,但从使用的容易性和药效的方面考虑,优选口服给予。应予说明,该给予量可以根据成为治疗对象的疾病的种类、患者的年龄、体重、症状等而适当增减。

[0134] 本发明化合物(I)对于第Ⅱ组代谢型谷氨酸受体没有影响。但是,在生物体内酶促地或化学性地受到水解,分别向对于第Ⅱ组代谢型谷氨酸受体具有强的作用的化合物、即化合物(IV)转换。因此,本发明化合物发挥作为作用于第Ⅱ组代谢型谷氨酸受体的药物的功能。

[0135] [化5]

[0136]



[0137] 即,本发明化合物作为前药发挥作用,所述前药作为精神分裂症、焦虑性障碍和其关联疾病、抑郁症、双相型障碍、癫痫、发展障碍、睡眠障碍等的精神神经疾病、以及药物依赖症、认知障碍、阿尔茨海默病、亨廷顿舞蹈病、帕金森病、伴随肌肉僵直的运动障碍、脑缺血、脑功能不全、脊髓损伤、头痛等的神经疾病等、被指出第Ⅱ组代谢型谷氨酸受体参与的疾病的治疗剂或预防剂,提高了作用于第Ⅱ组代谢型谷氨酸受体的母体化合物(IV)的口服吸收性等的粘膜吸收性,使生物体内暴露量增大。

[0138] 将本发明的化合物(I)的代表性的制造方法示于下述方案1~7。下述方法是本发明化合物的制造方法的列举,不限于于此。应予说明,在以下制造方法的列举中,化合物可

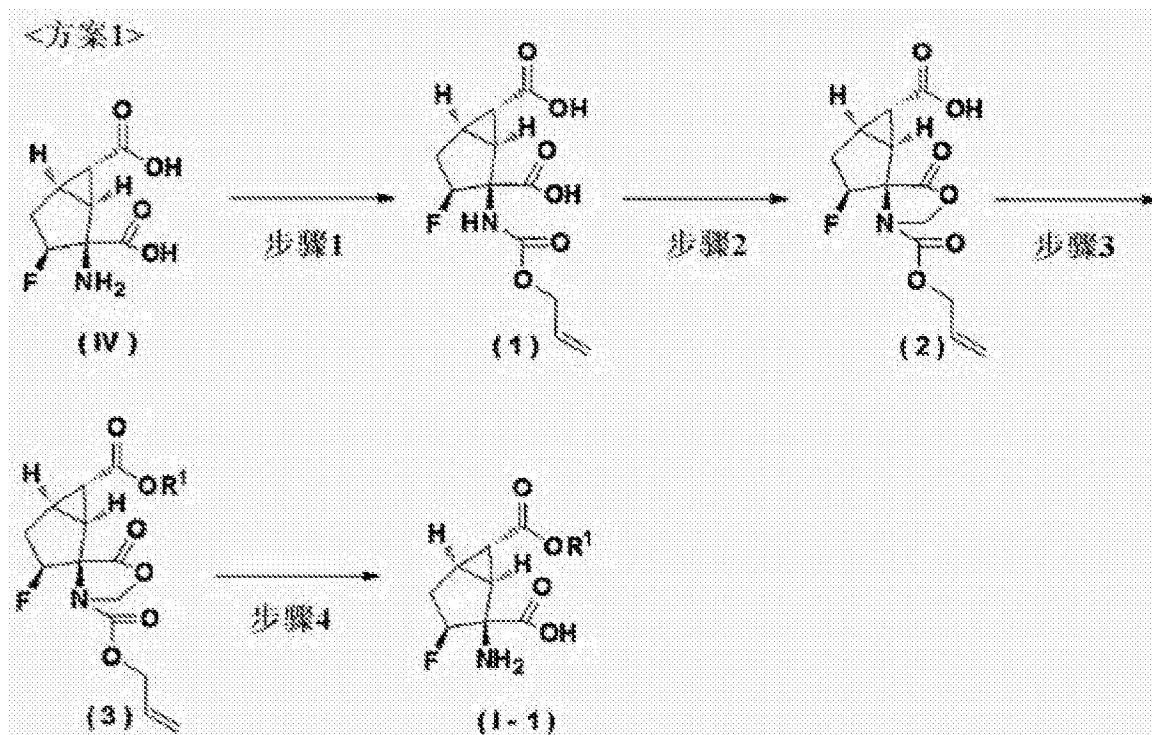
形成对反应不形成障碍的盐。

[0139] 式(I-1)所示的本发明化合物可以利用方案1所示的合成方法制造。

[0140] 方案1

[0141] [化6]

[0142]



[0143] (式中, R^1 与前述具有相同的意思)。

[0144] 步骤1: 将化合物(IV)的氨基进行通常的利用了烯丙基氧基羰基的保护反应{参照プロテクティブ グループズ イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)第4版、ジョン ウィリー アンド サンズ(John Wiley & Sons, INC.)}, 化合物(IV)可以转换为化合物(1)。例如在苯、甲苯、己烷等的烃系溶剂、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳等的卤素系溶剂、四氢呋喃、乙醚、1,2-二甲氧基乙烷等的醚系溶剂、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮等的酰胺类、二甲基亚砜、水、或它们的混合溶剂等的惰性溶剂中,在三乙胺、吡啶、N-甲基吗啉、二异丙基乙基胺、4-(N,N-二甲基氨基)吡啶、2,6-二叔丁基吡啶等有机碱类、或者碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠等无机盐类的存在下或不存在下,与氯甲酸烯丙酯进行反应,由此可以转换为化合物(1)。

[0145] 步骤2: 化合物(1)例如在苯、甲苯、己烷等的烃系溶剂、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳等的卤素系溶剂、四氢呋喃、乙醚、1,2-二甲氧基乙烷等的醚系溶剂或它们的混合溶剂等的惰性溶剂中、在仲甲醛这样的醛的存在下,使用对甲苯磺酸、草酸等的酸催化剂,在使用或不使用Dean-Stark水分分离器等脱水装置的情况下、进行反应,可以向化合物(2)转换。

[0146] 步骤3: 化合物(2)通过与式 $L-R^1$ (式中L表示离去基团,例如表示卤素原子、对甲苯磺酰基氧基、甲磺酰基氧基、三氟甲磺酰基氧基等)、在苯、甲苯、己烷、环己烷等的烃系溶剂、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳等的卤素系溶剂、四氢呋喃、乙醚、1,2-二甲氧基乙烷等的醚系溶剂、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮等的酰胺类、二甲基亚砜、或它们的混合溶

剂等的惰性溶剂中、在氢化钠、氢化钾、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸铯、碳酸氢铯、氢氧化钠、氢氧化钾等的无机碱类、双(三甲基硅烷基)氨基锂、二异丙基氨基锂、氨基钠等金属氨基化物类、三乙胺、吡啶、二异丙基乙基胺、4-(N,N-二甲基氨基)吡啶、2,6-二叔丁基吡啶等有机碱类、叔丁醇钾等碱的存在下、在碘化钠等合适的活化剂的存在下或不存在下进行反应,可以转换为化合物(3)。优选通过将化合物(2)、在N,N-二甲基甲酰胺中、碳酸钾和碘化钠的存在下、与式C1-R¹、或式Br-R¹在室温~80℃反应2小时~1天,而可以转换为化合物(3)。另外,通过将化合物(2)、在N,N-二甲基甲酰胺中、碳酸铯的存在下、与式C1-R¹、或式Br-R¹在室温~80℃反应2小时~1天,也可以转换为化合物(3)。

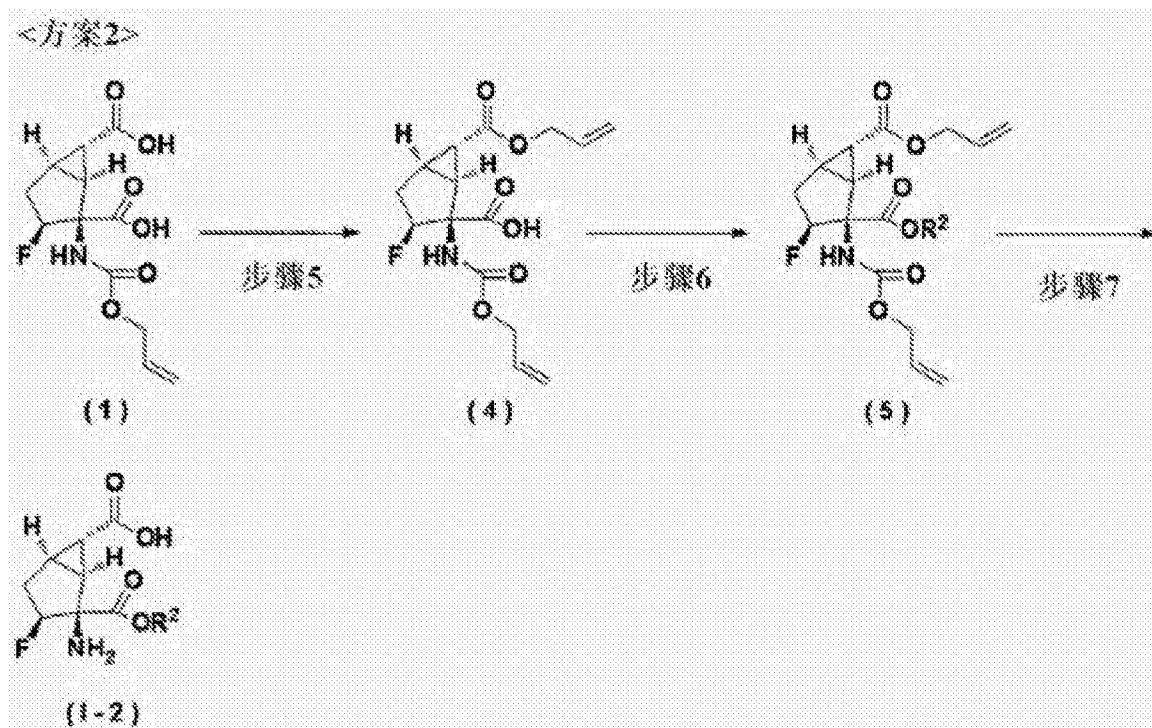
[0147] 步骤4:可以对化合物(3)的氨基进行通常的脱保护反应{参照プロテクティブ グループズ イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)第4版、ジョン ウィリー アンド サンズ(John Wiley & Sons, INC.)},化合物(3)可以转换为本发明的化合物[I-1]。例如在四(三苯基膦)钯(0)等0价的钯催化剂和1,3-二甲基巴比妥酸等金属催化剂的再生试剂的存在下、例如在苯、甲苯、己烷等的烃系溶剂、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳等的卤素系溶剂、四氢呋喃、乙醚、1,2-二甲氧基乙烷等的醚系溶剂或它们的混合溶剂等的惰性溶剂中、进行α-氨基酸部的脱保护,由此可以转换为作为本发明化合物的化合物(I-1)。优选化合物(3)通过在四(三苯基膦)钯(0)和1,3-二甲基巴比妥酸的存在下、在氯仿中、在室温~50℃反应2~8小时,可以转换为本发明的化合物(I-1)。

[0148] 式(I-2)所示的本发明化合物可以用方案2所示的合成方法来制造。

[0149] 方案2

[0150] [化7]

[0151]



[0152] (式中,R²与前述具有相同的意思)。

[0153] 步骤5:利用通常的酯化反应、控制时间和/或反应温度使化合物(1)的羧基与烯丙

基醇反应,由此化合物(1)可以转换为化合物(4){参照コンプリヘンシブ オーガニック トランスフォーメーションズ セカンド エディション (Comprehensive Organic Transformations Second Edition) 1999年、ジョン ウィリー アンド サンズ(John Wiley & Sons, INC.)}。其中,酯化反应例如是在惰性溶剂中、碱存在下或不存在下、使用了O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脲 六氟磷酸(HATU)、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲 六氟磷酸(HBTU)、N,N'-二环己基碳二亚胺(DCC)、1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(EDC·HCl)、叠氮磷酸二苯酯(DPPA)或羰二咪唑(CDI)等缩合剂的缩合反应、使用了氯甲酸乙酯、氯甲酸异丁酯或三甲基乙酰氯等的经由混合酸酐的缩合反应、使用了亚硫酸氯、草酰氯、1-氯-N,N,2-三甲基-1-丙烯基胺等的经由酰卤化物的缩合反应等。在进行使用了缩合剂的酯化反应时,根据需要可以使用1-羟基苯并三唑(HOBt)、羟基琥珀酰亚胺(HOSu)等的添加剂。优选通过使化合物(1)、在二异丙基乙基胺、4-(N,N-二甲氨基)吡啶、和1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(EDC·HCl)的存在下、在氯仿中、与1~1.5当量的烯丙基醇在室温下反应1~4天,可以转换为化合物(4)。

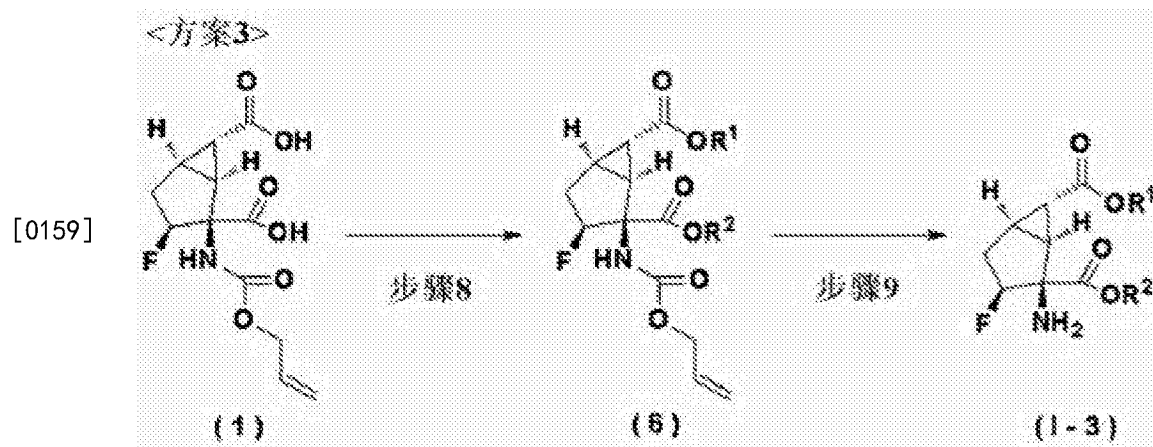
[0154] 步骤6:化合物(4)可以利用与步骤3同样的方式转换为化合物(5)。优选通过使化合物(4)、在N,N-二甲基甲酰胺中、在碳酸钾和碘化钠的存在下、与式Cl-R²、或式Br-R²在室温~80℃反应2小时~1天,而可以转换为化合物(3)。另外,通过使化合物(4)、在N,N-二甲基甲酰胺中、在碳酸铯的存在下、与式Cl-R²、或式Br-R²在室温~80℃反应2小时~1天,也可以转换为化合物(5)。

[0155] 步骤7:化合物(5)利用与步骤4同样的方式、通过进行氨基和6位羧基的保护基团的脱保护,可以转换为作为本发明化合物的化合物(I-2)。优选化合物(5)通过在四(三苯基膦)钯(0)和1,3-二甲基巴比妥酸的存在下、在氯仿中、在室温~50℃反应2~8小时,可以转换为本发明的化合物(I-2)。

[0156] 式(I-3)所示的本发明化合物可以利用方案3所示的合成方法来制造。

[0157] 方案3

[0158] [化8]



[0160] (式中,R¹=R²,R¹和R²与上述同义)。

[0161] 步骤8:化合物(1)可以利用与步骤3同样的方式转换为化合物(6)。优选通过使化合物(1)、在N,N-二甲基甲酰胺中、碳酸钾和碘化钠的存在下、与式Cl-R¹、或式Br-R¹在室温~80℃反应2小时~1天,可以转换为化合物(6)。另外,通过使化合物(1)、在N,N-二甲基甲

酰胺中、在碳酸铯的存在下、与式 Cl-R^1 、或式 Br-R^1 在室温 $\sim 80^\circ\text{C}$ 反应2小时 ~ 1 天,也可以转换为化合物(6)。

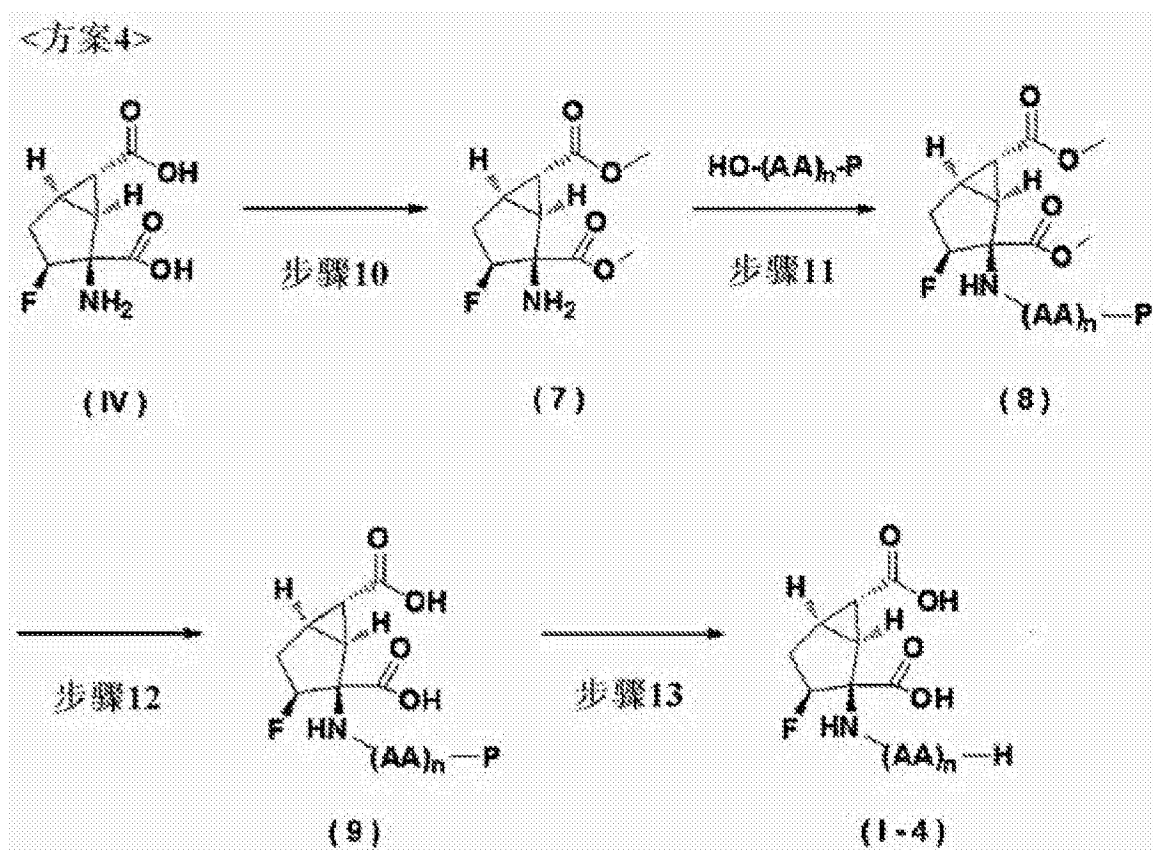
[0162] 步骤9:化合物(6)利用与步骤4同样的方式、通过进行氨基的保护基团的脱保护,可以转换为作为本发明化合物的化合物(I-3)。优选化合物(6)通过在四(三苯基膦)钯(0)和1,3-二甲基巴比妥酸的存在下、在氯仿中、在室温 $\sim 50^\circ\text{C}$ 反应2 ~ 8 小时,可以转换为本发明的化合物(I-3)。

[0163] 式(I-4)所示的本发明化合物可以利用方案4所示的合成方法制造。

[0164] 方案4

[0165] [化9]

[0166]



[0167] (式中,AA和n与上述同义,P表示氨基的保护基团)。

[0168] 步骤10:将化合物(IV)的羧基进行通常的酯化反应{参照プロテクティブ グループズ イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)第4版、ジョン ウィリー アンド サンズ(John Wiley & Sons, INC.)},可以使化合物(IV)向化合物(7)转换。优选化合物(IV)通过在含有5 $\sim 10\%$ 的氯化氢的甲醇溶液中、在室温 $\sim 80^\circ\text{C}$ 反应2小时 ~ 3 天,可以转换为化合物(7)。

[0169] 步骤11:将化合物(7)的氨基进行通常的酰胺化反应,可以使化合物(7)向化合物(8)转换。例如是在惰性溶剂中、在碱的存在下或不存在下、使用了0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲 六氟磷酸(HATU)、0-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲 六氟磷酸(HBTU)、N,N'-二环己基碳二亚胺(DCC)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(EDC $\cdot\text{HCl}$)、叠氮磷酸二苯酯(DPPA)或羰二咪唑(CDI)等缩合剂的缩合反应、使用了氯

甲酸乙酯、氯甲酸异丁酯或三甲基乙酰氯等的经由混合酸酐的缩合反应、使用了亚硫酸氯、草酰氯、1-氯-N,N,2-三甲基-1-丙烯基胺等的经由酰卤化物的缩合反应等。其中,在进行使用了缩合剂的酰胺化反应时,根据需要可以使用1-羟基苯并三唑(HOBT)、羟基琥珀酰亚胺(HOSu)等的添加剂。优选化合物(7)通过在氯仿中、在N-甲基吗啉、氯甲酸异丁酯、和化合物HO-(AA)-P的存在下、在-40~60℃反应20分钟~1天,可以转换为化合物(8)。

[0170] 步骤12:将化合物(8)的甲基酯进行通常的水解反应(参照T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis"),而向羧酸转换,可以转换为化合物(9)。优选化合物(8)通过在四氢呋喃和0.1~10mol/L氢氧化钠水溶液中、在-10~40℃反应2小时~2天,可以转换为化合物(9)。

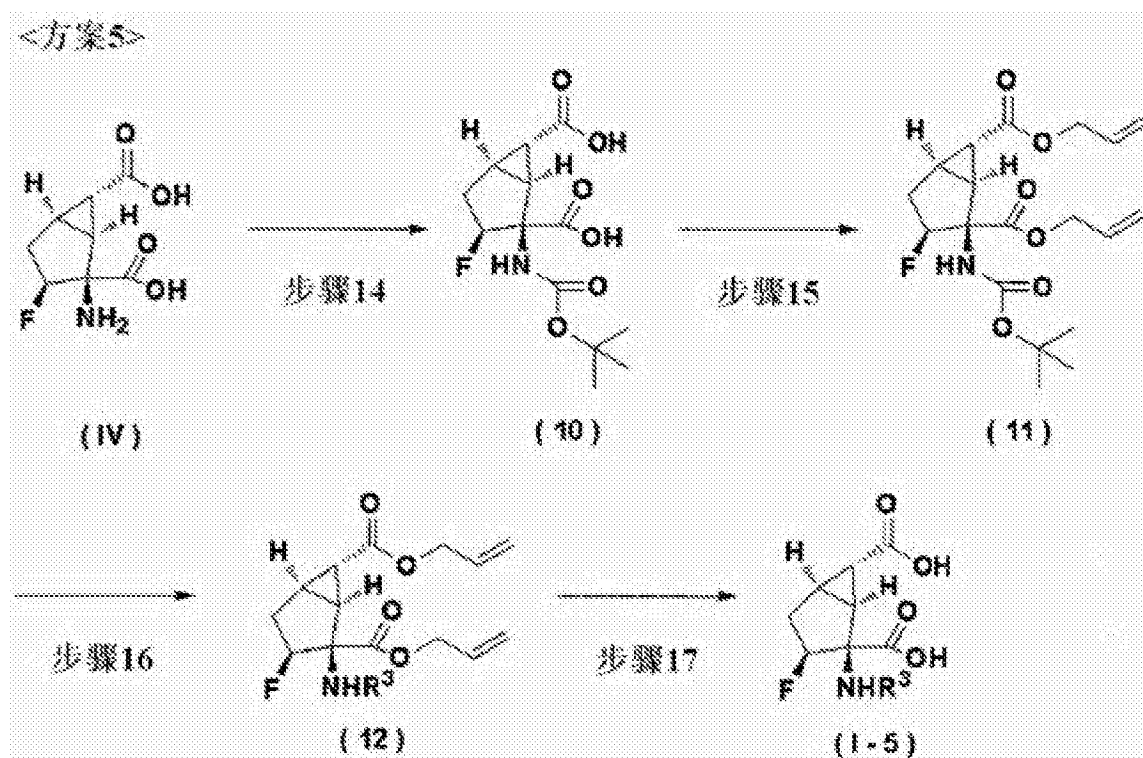
[0171] 步骤13:将化合物(9)的氨基的保护基团利用通常的脱保护反应{参照プロテクティブ グループズ イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)第4版、ジョン ウィリー アンド サンズ(John Wiley & Sons, INC.)}除去,化合物(9)可以向作为本发明化合物的化合物(I-4)转换。

[0172] 式(I-5)所示的本发明化合物可以利用方案5所示的合成方法制造。

[0173] 方案5

[0174] [化10]

[0175]



[0176] (式中, R^3 表示式- $\text{CO}-\text{O}-(\text{CR}^9\text{R}^{9'})-\text{O}-\text{CO}-\text{R}^{10}$ 、式- $\text{CO}-\text{O}-(\text{CR}^9\text{R}^{9'})-\text{O}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}^{11}$ 、或式(III)的结构。 R^9 、 $R^{9'}$ 、 R^{10} 、 R^{11} 和式(III)与前述具有相同的意思)。

[0177] 步骤14:化合物(IV)可以利用与步骤1同样的方式转换为化合物(10)。优选使化合物(IV)、在1,4-二噁烷中、1mol/L氢氧化钠水溶液的存在下、与1~5当量的二叔丁氧基羰基(Boc_2O)在室温下反应6小时~5天,由此可以转换为化合物(10)。

[0178] 步骤15:将化合物(10)的羧基利用与步骤5同样的方式反应,化合物(10)可以转换

为化合物(11)。优选将化合物(10)、在碳酸钾、烯丙基溴的存在下、在N,N-二甲基甲酰胺中、与2~5当量的烯丙基溴在0~80℃反应2小时~2天,由此可以转换为化合物(11)。

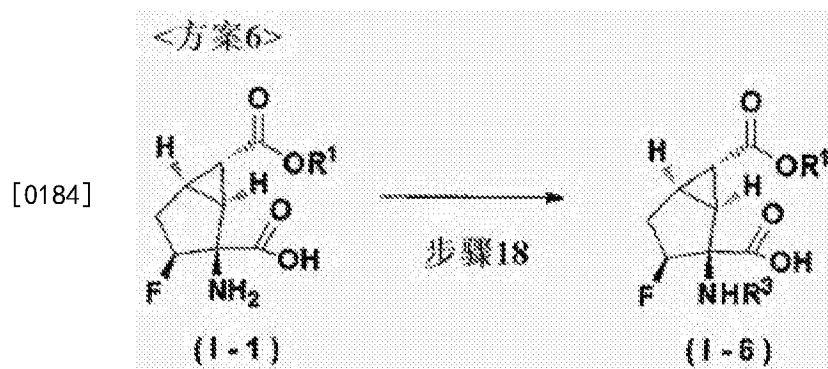
[0179] 步骤16:化合物(11)通过氨基的脱保护反应、接着通过利用了与步骤14同样的酰基的保护反应{参照プロテクティブ グループズ イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)第4版、ジョン ウィリー アンド サンズ(John Wiley & Sons, INC.)},可以转换为化合物(12)。优选化合物(11)在1~4mol/L氯化氢-乙酸乙酯溶液中、在-20~40℃反应30分钟~1天而除去叔丁氧基羰基后,在N,N-二甲基甲酰胺中、在碳酸铯的存在下、与二氧化碳、和化合物L-R³在-20~60℃反应1小时~1天,由此可以转换为化合物(12)。或者,化合物(11)在1~4mol/L氯化氢-乙酸乙酯溶液中、在-20~40℃反应30分钟~1天而除去叔丁氧基羰基后,在氯仿中、在N,N-二异丙基乙基胺、三光气的存在下、与化合物H0-(IIa)在-10~40℃反应1小时~1天,由此也可以转换为化合物(12)。

[0180] 步骤17:化合物(12)通过利用与步骤4同样的方式进行2位和6位的羧基的保护基团的脱保护,可以转换为作为本发明化合物的化合物(I-5)。优选化合物(6)在四(三苯基磷)钼(0)、和1,3-二甲基巴比妥酸的存在下、在氯仿中、在室温~50℃反应2~8小时,由此可以转换为本发明的化合物(I-5)。

[0181] 式(I-6)所示的本发明化合物可以利用方案6所示的合成方法制造。

[0182] 方案6

[0183] [化11]



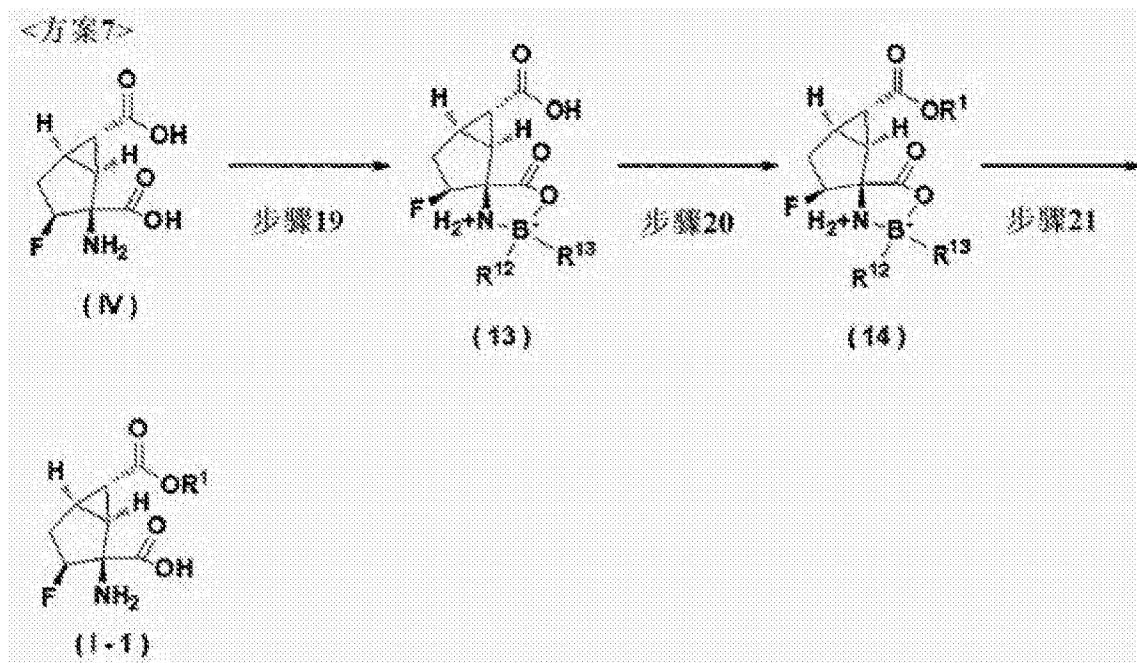
[0185] (式中,R¹与上述同义,R³表示式-CO-O-(CR⁹R^{9'})-O-CO-R¹⁰、式-CO-O-(CR⁹R^{9'})-O-CO-O-R¹¹、或式(III)的结构。R⁹、R^{9'}、R¹⁰、R¹¹和式(III)与前述具有相同的意思)。

[0186] 步骤18:化合物(I-1)可以利用与步骤14同样的方式转换为本发明化合物(I-6)。优选化合物(I-1)可以通过在N,N-二甲基甲酰胺中、在碳酸铯的存在下、与二氧化碳和式L-(CR⁹R^{9'})-O-CO-R¹⁰、式L-(CR⁹R^{9'})-O-CO-O-R¹¹(各式中,L为上述的离去基团)、在-20~60℃反应1小时~1天,而转换为本发明化合物(I-6)。或者化合物(I-1)也可以通过氯仿中、在N,N-二异丙基乙基胺、三光气的存在下、与化合物H0-(IIa)在-10℃~40℃反应1小时~1天,而转换为本发明化合物(I-6)。

[0187] 方案7

[0188] [化12]

[0189]



[0190] (式中, R^1 与前述具有相同的意思。 R^{12} 和 R^{13} 相同或不同,表示氢原子、卤素原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、芳基、或杂芳基(该芳基或杂芳基可被选自卤素原子和 C_{1-6} 烷基中的1~3个基团取代),或 R^{12} 和 R^{13} 与相邻的硼原子一起为5~8元的饱和杂环(该5~8元的饱和杂环可将环中不同的2个碳原子之间用 C_{1-6} 亚烷基交联)。

[0191] 步骤19:将化合物(IV)的 α -氨基酸部进行通常的利用了硼基的保护反应{参照プロテクティブ グループズ イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)第4版、ジョン ウィリー アンド サンズ(John Wiley & Sons, INC.)},化合物(IV)可以转换为化合物(13)。例如通过在苯、甲苯、己烷等的烃系溶剂、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳等的卤素系溶剂、四氢呋喃、乙醚、1,2-二甲氧基乙烷等的醚系溶剂、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮等的酰胺类、二甲基亚砜、或它们的混合溶剂等的惰性溶剂中、与三乙基硼烷、四苯基硼酸钠、9-硼双环[3.3.1]壬烷二聚物、三氟化硼等的硼试剂在-20~100℃反应1小时~2天,可以转换为化合物(13)。优选通过将化合物(IV)、在四氢呋喃中、与三乙基硼烷在0℃~80℃反应2小时~1天,可以转换为化合物(13)。

[0192] 步骤20:化合物(13)可以通过与式 $L-R^1$ (式中L表示离去基团,例如表示卤素原子、对甲苯磺酰基氧基、甲磺酰基氧基、三氟甲磺酰基氧基等)、在苯、甲苯、己烷、环己烷等烃系溶剂、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳等卤素系溶剂、四氢呋喃、乙醚、1,2-二甲氧基乙烷等醚系溶剂、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮等酰胺类、二甲基亚砜、或它们的混合溶剂等惰性溶剂中、在氢化钠、氢化钾、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸铯、碳酸氢铯、氢氧化钠、氢氧化钾等无机碱类、双(三甲基硅烷基)氨基锂、二异丙基氨基锂、氨基钠等金属酰胺类、三乙胺、吡啶、二异丙基乙基胺、4-(N,N-二甲基氨基)吡啶、2,6-二叔丁基吡啶等有机碱类、叔丁醇钾等碱的存在下、在碘化钠、18-冠醚-6等合适的活化剂的存在下或不存在下进行反应,而转换为化合物(14)。优选将化合物(13)在二甲基亚砜中、在碳酸钾和18-冠醚-6的存在下、与式 $Cl-R^1$ 、或式 $Br-R^1$ 在室温~80℃反应2小时~1天,由此可以转换为化合物(14)。

[0193] 步骤21:将化合物(14)的 α -氨基酸部进行通常的脱保护反应{参照プロテクティブ

グループズ イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)第4版、ジョン ウィリー アンド サンズ(John Wiley & Sons, INC.)},化合物(14)可以转换为本发明的化合物(I-1)。例如在氯化氢、对甲苯磺酸、苯磺酸等酸性试剂的存在下、例如在苯、甲苯、己烷等的烃系溶剂、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳等的卤素系溶剂、四氢呋喃、乙醚、1,2-二甲氧基乙烷等的醚系溶剂、乙酸乙酯、乙酸异丙酯等的酯类、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮等的酰胺类、二甲基亚砷、水、或它们的混合溶剂等的惰性溶剂中、进行 α -氨基酸部的脱保护,由此化合物(14)可以转换为作为本发明化合物的化合物(I-1)。优选化合物(14)通过在苯磺酸、或氯化氢的存在下、在乙酸乙酯中、在室温 $\sim 50^{\circ}\text{C}$ 反应2小时 ~ 1 天,可以转换为本发明的化合物(I-1)。

实施例

[0194] 以下列举参考例、实施例和试验例,进而详细地说明本发明,但本发明不限于于此,另外可以在不脱离本发明范围的范围下进行变化。

[0195] 在参考例和实施例中,使用柱层析法进行纯化时的“硅胶管(シリカゲルカートリッジ)”使用Biotage公司制Biotage(注册商标)SNAPCartridge KP-Sil和HP-Sil。使用反相柱层析法进行纯化时的反相柱层析法使用了YMC-Actus Triart C18, $5.0\mu\text{m}$, $\Phi 30 \times 50\text{mm}$ 。使用TLC进行纯化时的TLC(硅胶板)使用了Silica gel 60F254(Merck)。

[0196] 实施例中记载的各仪器数据用以下的测定仪器测定。

[0197] LCMS图谱:岛津LCMS-IT-TOF、岛津LCMS-2010EV、micromass Platform LC、micromass GCT、Agilent 6150、Agilent 1290Infinity和Agilent1100

[0198] NMR图谱:[^1H -NMR]600MHz:JNM-ECA600(日本电子)、500MHz:JNM-ECA500(日本电子)

[0199] X射线结构分析:R-Axis RAPID II(Rigaku)

[0200] 熔点:差热天平(TG-DTA):Thermo plus EVO TG8120(Rigaku)

[0201] 实施例中的化合物名利用ACD/Name (ACD/Labs 12.0, Advanced Chemistry Development Inc.)命名。

[0202] 实施例中使用的核磁共振(NMR)图谱中的缩写示于以下。

[0203] s:单峰(singlet)、d:二重峰(doublet)、t:三重峰(triplet)、q:四重峰(quartet)、dd:双二重峰(double doublet)、qd:四二重峰(quartet doublet)、ddd:双双二重峰(double double doublet)、ddt:双双三重峰(double double triplet)、dddd:双双双二重峰(double double double doublet)、m:多重峰(multiplet)、br:宽峰(broad)、J:偶合常数、Hz:赫兹、DMSO-d₆:氘化二甲基亚砷

[0204] 将全部 δ 值用ppm值表示。

[0205] 参考例1:(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-6-(乙氧基羰基)-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2-甲酸(参考例1)的合成

[0206] (1)(1S,2S,3S,5R,6S)-3'-烯丙基 6-乙基 3-氟-5'-氧代螺[双环[3.1.0]己烷-2,4'-噁唑烷]-3',6-二甲酸酯(参考例1-1)

[0207] 在由下述实施例A-1得到的(1S,2S,3S,5R,6S)-3'-(((烯丙基氧基)羰基)-3-氟-5'-氧代螺[双环[3.1.0]己烷-2,4'-噁唑烷]-6-甲酸(A-1-2,200mg)的N,N-二甲基甲酰胺

(6mL)悬浮液中,加入碳酸铯(261mg),在室温下搅拌30分钟。进而加入甲苯磺酸乙酯(201mg),在室温下搅拌1小时。在反应液中加入水,用乙酸乙酯萃取2次。将合并的有机层依次用水洗涤1次、用饱和食盐水洗涤1次后,用无水硫酸钠干燥乙酸乙酯层。将不溶物过滤分离,在减压下浓缩滤液,将残渣用硅胶柱层析法(硅胶管,己烷:乙酸乙酯=100:0~50:50)纯化,得到作为无色无定形的(1S,2S,3S,5R,6S)-3'-烯丙基 6-乙基 3-氟-5'-氧代螺[双环[3.1.0]己烷-2,4'-噁唑烷]-3',6-二甲酸酯(参考例1-1、68mg)。

[0208] ¹H NMR (600MHz, CHLOROFORM-d) δ=6.01-5.92 (m, 1H), 5.60 (d, J=4.5 Hz, 1H), 5.37-5.30 (m, 1H), 5.29-5.21 (m, 2H), 4.77-4.62 (m, 3H), 4.20-4.12 (m, 2H), 2.62-2.46 (m, 2H), 2.37-2.25 (m, 1H), 2.22-2.17 (m, 1H), 1.27 (t, J=1.0 Hz, 3H).
MS m/z; 350 ([M+Na]⁺)

[0209] (2)(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-6-(乙氧基羰基)-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2-甲酸(参考例1)

[0210] 与下述实施例A-1的4同样地,由(1S,2S,3S,5R,6S)-3'-烯丙基 6-乙基 3-氟-5'-氧代螺[双环[3.1.0]己烷-2,4'-噁唑烷]-3',6-二甲酸酯(参考例1-1、68mg)得到作为无色固体的标题化合物(参考例1、28mg)。

[0211] ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ=4.90-4.72 (m, 1H), 4.12-3.95 (m, 2H), 2.65-2.51 (m, 1H), 2.15-1.82 (m, 4H), 1.19 (t, J=7.2 Hz, 3H).
MS m/z; 232 ([M+H]⁺)

[0212] 参考例2:(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸(IV)的合成

[0213] (1)(1S,2S,3S,5R,6S)-乙基 2-氨基-2-氰基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-6-甲酸酯(参考例2-1)

[0214] 在(1S,3S,5R,6S)-乙基 3-氟-2-氧代双环[3.1.0]己烷-6-甲酸酯(国际公开第2000/37410号小册子、37.17g)的8mol/L氨水-甲醇(250mL)溶液中,在冰冷却下依次滴加原钛酸四异丙酯(68.09g)、和氰化三甲基硅烷(23.03g)。在冰冷却下搅拌3.5小时后,在该反应溶液中滴加12.4%柠檬酸二钠水溶液(848g)。用甲苯(743mL)萃取2次后,将合并的有机层用无水硫酸钠干燥。将不溶物过滤分离后,用甲苯(186mL)洗涤不溶物,不对滤液进行浓缩和纯化,而将含有(1S,2S,3S,5R,6S)-乙基 2-氨基-2-氰基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-6-甲酸酯(参考例2-1)的溶液用于下面的反应。

[0215]

¹H NMR (600MHz, CHLOROFORM-d) δ =4.84 (dd, J=5.6, 48.0 Hz, 1H), 4.13 (qd, J=7.4, 2.5 Hz, 2H), 2.59-2.49 (m, 1H), 2.46-2.45 (m, 1H), 2.36 (dd, J=7.6, 15.9 Hz, 1H), 2.09 (br s, 1H), 2.02-2.01 (m, 1H), 1.81 (br s, 2H), 1.27 (t, J=7.4 Hz, 1H).

MS m/z; 213 ([M+H]⁺)

[0216] (2)(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸(IV)

[0217] 将所得的含有(1S,2S,3S,5R,6S)-乙基 2-氨基-2-氰基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-6-甲酸酯(参考例2-1)的溶液进行减压浓缩。加入水(30ml)、乙酸(30ml)、35%盐酸(60ml),在外温105℃搅拌22小时。在反应溶液中,在室温下加入活性炭(3.0g),搅拌1小时。将不溶物过滤分离后,将滤液进行减压浓缩。将所得的残渣用阴离子交换柱层析法(Dowex 1×8,0.5mol/L乙酸-水)纯化,得到作为无色固体的(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸(IV、25.48g)。

[0218]

¹H NMR (500MHz, D₂O) δ =5.06 (dd, J=5.8, 53.2 Hz, 1H), 2.65 (ddt, J=15.5, 42.0, 4.5 Hz, 1H), 2.36 (dd, J=16.0, 29.0 Hz, 1H), 2.21-2.17 (m, 1H), 2.10 (br s, 1H), 1.91-1.89 (m, 1H).

MS m/z; 202 ([M-H]⁻)

[0219] 实施例A-1:(1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((金刚烷-1-羰基)氧基)甲氧基)羰基-2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2-甲酸(A-1)的合成。

[0220] (1)(1S,2S,3S,5R,6S)-2-(((烯丙基氧基)羰基)氨基)-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸(A-1-1)

[0221] 在(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸(IV)(4.00g)的二噁烷(24mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(48mL)悬浮液中,用15分钟滴加氯甲酸烯丙酯(0.42mL),在室温下搅拌20小时。在该反应溶液中加入1mol/L盐酸,形成pH1后,用乙酸乙酯萃取3次。将合并的乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥,将干燥剂过滤分离后,将滤液在减压下浓缩,得到作为无色无定形的(1S,2S,3S,5R,6S)-2-(((烯丙基氧基)羰基)氨基)-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸(A-1-1、6.23g)。

[0222] ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ=8.27 (s, 1H), 5.98–5.81 (m, 1H), 5.43–5.03 (m, 3H), 4.59–4.36 (m, 2H), 2.48–2.36 (m, 1H), 2.22–1.93 (m, 3H), 1.79 (br s, 1H), 1.71 (t, J=3.1 Hz, 1H).
MS m/z; 310 ([M+Na]⁺)

[0223] (2)(1S,2S,3S,5R,6S)-3'-(((烯丙基氧基)羰基)-3-氟-5'-氧代螺[双环[3.1.0]己烷-2,4'-噁唑烷]-6-甲酸(A-1-2)

[0224] 将所得的(1S,2S,3S,5R,6S)-2-(((烯丙基氧基)羰基)氨基)-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸(A-1-1,6.23g)、仲甲醛(3.00g)、对甲苯磺酸1水合物(45mg)的甲苯(150mL)悬浮液在Dean-Stark水分分离器中加入,加热回流34小时。放冷后,用乙酸乙酯稀释,将有机层用饱和食盐水洗涤2次。用无水硫酸钠干燥后,将不溶物过滤,将滤液在减压下浓缩,得到作为无色固体的(1S,2S,3S,5R,6S)-3'-(((烯丙基氧基)羰基)-3-氟-5'-氧代螺[双环[3.1.0]己烷-2,4'-噁唑烷]-6-甲酸(A-1-2,5.65g)。

[0225] ¹H NMR (600MHz, CHLOROFORM-d) δ=5.89–5.78 (m, 1H), 5.49 (d, J=4.5 Hz, 1H), 5.25–5.10 (m, 3H), 4.65–4.48 (m, 3H), 2.54–2.35 (m, 2H), 2.27–2.11 (m, 2H), 1.96 (dd, J=3.3, 6.6 Hz, 1H).
MS m/z; 300 ([M+H]⁺)

[0226] (3)(1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((金刚烷-1-羰基)氧基)甲基) 3'-烯丙基 3-氟-5'-氧代螺[双环[3.1.0]己烷-2,4'-噁唑烷]-3',6-二甲酸酯(A-1-3)

[0227] 在所得的(1S,2S,3S,5R,6S)-3'-(((烯丙基氧基)羰基)-3-氟-5'-氧代螺[双环[3.1.0]己烷-2,4'-噁唑烷]-6-甲酸(A-1-2,1.05g)的N,N-二甲基甲酰胺(30mL)溶液中,加入碳酸铯(1.37g),在60℃搅拌10分钟。使反应液变为室温后,加入金刚烷-1-甲酸氯甲酯(参照J. Med. Chem., 23, 474 (1980))(1.70g),在60℃搅拌1小时。放冷后,添加饱和氯化铵水溶液。将水层用乙酸乙酯萃取2次,将合并的有机层依次用水洗涤1次、用饱和食盐水洗涤2次后,将有机层用无水硫酸钠干燥。将不溶物过滤分离,将滤液在减压下浓缩。将所得的残渣用硅胶柱层析法(硅胶管,己烷:乙酸乙酯=90:10~50:50)纯化,得到作为无色无定形的(1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((金刚烷-1-羰基)氧基)甲基) 3'-烯丙基 3-氟-5'-氧代螺[双环[3.1.0]己烷-2,4'-噁唑烷]-3',6-二甲酸酯(A-1-3,894mg)。

[0228] ^1H NMR (600MHz, CHCl_3 -d) δ =5.95 (s, 1H), 5.79–5.71 (m, 2H), 5.61 (d, J =5.0 Hz, 1H), 5.37–5.30 (m, 1H), 5.30–5.24 (m, 2H), 4.77–4.60 (m, 3H), 2.68–2.61 (m, 1H), 2.61–2.48 (m, 1H), 2.38–2.28 (m, 1H), 2.27–2.21 (m, 1H), 2.12–2.07 (m, 1H), 2.02 (br s, 3H), 1.93–1.84 (m, 6H), 1.77–1.65 (m, 6H).
MS m/z ; 514 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$)

[0229] (4)(1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((金刚烷-1-羰基)氧基)甲氧基)羰基-2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2-甲酸(A-1)

[0230] 在所得的(1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((金刚烷-1-羰基)氧基)甲基) 3'-烯丙基 3-氟-5'-氧代螺[双环[3.1.0]己烷-2,4'-噁唑烷]-3',6-二甲酸酯(A-1-3,894mg)的氯仿(30mL)溶液中,在氮氛围下加入1,3-二甲基巴比妥酸(828mg)、四(三苯基磷)钼(102mg),在室温下搅拌1小时。将反应液在减压下浓缩后,在残渣中添加乙腈,在室温下搅拌20分钟。滤取所得的固体,用水洗涤,得到作为无色固体的标题化合物(A-1,588mg)。

[0231] ^1H NMR (600MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ =5.59 (m, 2H), 4.82–4.65 (m, 1H), 2.58–2.45 (m, 1H), 2.07–1.96 (m, 1H), 1.95–1.92 (m, 1H), 1.90 (br s, 3H), 1.86 (br s, 2H), 1.76–1.69 (m, 6H), 1.65–1.51 (m, 6H).
MS m/z ; 396 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)
 $[\alpha]_D^{25}$ 37.6 (c 0.25, EtOH)

[0232] 实施例A-2:

[0233] (1S,2S,3S,5R,6S)-6-(1-((金刚烷-1-羰基)氧基)乙氧基)羰基-2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2-甲酸(A-2)的合成

[0234] (1)1-氯乙基 金刚烷-1-甲酸酯(A-2-1)

[0235] 在1-金刚烷甲酸(1.50g)的水(22mL)悬浮液中加入碳酸钠(3.53g),在100℃搅拌20分钟。冷却至0℃后,在反应液中加入四丁基硫酸氢铵(1.00g)、氯仿(30mL)、和1-氯乙基氯磺酸酯(1.94g),在0℃搅拌1小时,在室温下搅拌12小时。在该反应溶液中加入水,用氯仿萃取2次。将合并的有机层用饱和食盐水洗涤后,用无水硫酸钠干燥。将不溶物过滤分离,将滤液在减压下浓缩。将所得的残渣用硅胶柱层析法(硅胶管,己烷:乙酸乙酯=100:0~50:50)纯化,得到作为无色油状物的1-氯乙基 金刚烷-1-甲酸酯(A-2-1,1.10g)。

[0236] ^1H NMR (600MHz, CHCl_3 -d) δ =6.54 (q, J =5.8 Hz, 1H), 2.03 (br s, 4H), 1.97-1.63 (m, 14H).

[0237] (2)1-溴乙基 金刚烷-1-甲酸酯(A-2-2)

[0238] 在所得的1-氯乙基 金刚烷-1-甲酸酯(A-2-1、500mg)的苯(5mL)溶液中,加入四丁基溴化铵(25.2mg)和三甲基溴硅烷(0.80mL),在80℃搅拌18小时。将该反应溶液进行减压浓缩后,用氯仿稀释。将该有机层用水、饱和食盐水洗涤后,用无水硫酸钠干燥。将干燥剂过滤分离后,在减压下浓缩,得到作为淡黄色油状物的1-溴乙基 金刚烷-1-甲酸酯(A-2-2、498mg)。

[0239] ^1H NMR (600MHz, CHCl_3 -d) δ =6.72 (q, J =5.8 Hz, 1H), 2.08-1.96 (m, 6H), 1.96-1.84 (m, 6H), 1.81-1.67 (m, 6H).

[0240] (3)(1S,2S,3S,5R,6S)-1-(((金刚烷-1-羰基)氧基)乙基) 3'-烯丙基 3-氟-5'-氧代螺[双环[3.1.0]己烷-2,4'-噁唑烷]-3',6-二甲酸酯(A-2-3)

[0241] 与实施例A-1(3)同样地,由(1S,2S,3S,5R,6S)-3'-(((烯丙基氧基)羰基)-3-氟-5'-氧代螺[双环[3.1.0]己烷-2,4'-噁唑烷]-6-甲酸(A-1-2、800mg)、和1-氯乙基 金刚烷-1-甲酸酯(A-2-1、1.62g),得到作为无色无定形的(1S,2S,3S,5R,6S)-1-(((金刚烷-1-羰基)氧基)乙基) 3'-烯丙基 3-氟-5'-氧代螺[双环[3.1.0]己烷-2,4'-噁唑烷]-3',6-二甲酸酯(A-2-3、500mg)。

[0242] ^1H NMR (600MHz, CHCl_3 -d) δ =6.87-6.76 (m, 1H), 6.03-5.92 (m, 1H), 5.64-5.57 (m, 1H), 5.39-5.22 (m, 3H), 4.79-4.58 (m, 3H), 2.62-2.47 (m, 2H), 2.39-2.27 (m, 1H), 2.26-2.18 (m, 1H), 2.11-2.05 (m, 1H), 2.04-1.97 (m, 3H), 1.92-1.80 (m, 6H), 1.77-1.64 (m, 6H), 1.49-1.41 (m, 3H).
MS m/z ; 528 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$)

[0243] (4)(1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((金刚烷-1-羰基)氧基)乙氧基)羰基-2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2-甲酸(A-2)

[0244] 与实施例A-1(4)同样地,由(1S,2S,3S,5R,6S)-1-(((金刚烷-1-羰基)氧基)乙基) 3'-烯丙基 3-氟-5'-氧代螺[双环[3.1.0]己烷-2,4'-噁唑烷]-3',6-二甲酸酯(A-2-3、700mg),得到作为无色固体的标题化合物(A-2、330mg)。

[0245]

¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ=6.70-6.65 (m, 1H), 4.89-4.75 (m, 1H), 2.66-2.51 (m, 1H), 2.14-2.04 (m, 1H), 1.97 (m, 4H), 1.93 (m, 2H), 1.78 (br s, 6H), 1.72-1.61 (m, 6H), 1.42-1.37 (m, 3H).
MS m/z; 410 ([M+H]⁺)

[0246] 实施例A-3:(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-3-氟-6-((1-((((1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己基)氧基)羰基)氧基)乙氧基)羰基)双环[3.1.0]己烷-2-甲酸(A-3)的合成

[0247] (1)(1S,2S,3S,5R,6S)-3'-烯丙基 6-((((1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己基)氧基)羰基)氧基)乙基) 3-氟-5'-氧代螺[双环[3.1.0]己烷-2,4'-噁唑烷]-3',6-二甲酸酯(A-3-1)

[0248] 与实施例A-1(3)同样地,由(1S,2S,3S,5R,6S)-3'-((((烯丙基氧基)羰基)-3-氟-5'-氧代螺[双环[3.1.0]己烷-2,4'-噁唑烷]-6-甲酸(A-1-2,350mg)、和1-氯乙基 ((1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己基)碳酸酯(768mg),得到作为无色油状物的(1S,2S,3S,5R,6S)-3'-烯丙基 6-((((1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己基)氧基)羰基)氧基)乙基) 3-氟-5'-氧代螺[双环[3.1.0]己烷-2,4'-噁唑烷]-3',6-二甲酸酯(A-3-1,260mg)。

[0249]

¹H NMR (600MHz, CHLOROFORM-d) δ=6.79-6.69 (m, 1H), 6.01-5.91 (m, 1H), 5.63-5.57 (m, 1H), 5.38-5.30 (m, 1H), 5.30-5.22 (m, 2H), 4.78-4.59 (m, 3H), 4.58-4.49 (m, 1H), 2.64-2.47 (m, 2H), 2.37-2.20 (m, 2H), 2.13-2.05 (m, 2H), 1.97-1.88 (m, 1H), 1.73-1.64 (m, 2H), 1.54-1.36 (m, 5H), 1.05 (dd, J=2.1, 11.1 Hz, 2H), 0.96-0.82 (m, 7H), 0.82-0.73 (m, 3H).
MS m/z; 548 ([M+Na]⁺)

[0250] (2)(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-3-氟-6-((1-((((1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己基)氧基)羰基)氧基)乙氧基)羰基)双环[3.1.0]己烷-2-甲酸(A-3)

[0251] 与实施例A-1(4)同样地,由(1S,2S,3S,5R,6S)-3'-烯丙基 6-((((1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己基)氧基)羰基)氧基)乙基) 3-氟-5'-氧代螺[双环[3.1.0]己烷-2,4'-噁唑烷]-3',6-二甲酸酯(A-3-1,260mg),得到作为无色固体的标题化合物(A-3,133mg)。

[0252] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ =6.65–6.51 (m, 1H), 4.91–4.74 (m, 1H), 4.53–4.37 (m, 1H), 2.69–2.53 (m, 1H), 2.15–1.99 (m, 2H), 1.98–1.87 (m, 3H), 1.86–1.75 (m, 1H), 1.68–1.57 (m, 2H), 1.52–1.39 (m, 4H), 1.39–1.29 (m, 1H), 1.11–0.95 (m, 2H), 0.93–0.80 (m, 7H), 0.78–0.68 (m, 3H).

MS m/z ; 430 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

[0253] 实施例A-4:(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-3-氟-6-((((((1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己基)氧基)羰基)氧基)甲氧基)羰基)双环[3.1.0]己烷-2-甲酸(A-4)的合成

[0254] 与实施例A-1(3)和(4)同样地,由(1S,2S,3S,5R,6S)-3'-(((烯丙基氧基)羰基)-3-氟-5'-氧代螺[双环[3.1.0]己烷-2,4'-噁唑烷]-6-甲酸(A-1-2,350mg)、和1-氯甲基((1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己基)碳酸酯(727mg),得到作为无色固体的标题化合物(A-4,140mg)。

[0255] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ =5.74–5.64 (m, 2H), 4.91–4.74 (m, 1H), 4.53–4.42 (m, 1H), 2.67–2.53 (m, 1H), 2.15–2.02 (m, 2H), 2.00–1.93 (m, 3H), 1.86–1.77 (m, 1H), 1.68–1.59 (m, 2H), 1.53–1.42 (m, 1H), 1.41–1.33 (m, 1H), 1.04 (s, 2H), 0.94–0.80 (m, 7H), 0.75 (d, $J=7.0$ Hz, 3H).

MS m/z ; 416 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

[0256] 实施例A-5:(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-6-(1-((3,5-二甲基金刚烷-1-羰基)氧基)乙氧基)羰基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2-甲酸(A-5)的合成

[0257] (1)1-氯乙基 3,5-二甲基金刚烷-1-甲酸酯(A-5-1)

[0258] 与实施例A-2(1)同样地,由3,5-二甲基金刚烷-1-甲酸(2.00g)、和1-氯乙基 氯磺酸酯(2.58g),得到作为无色油状物的1-氯乙基 3,5-二甲基金刚烷-1-甲酸酯(A-5-1, 1.48g)。

[0259] ^1H NMR (600MHz, CHLOROFORM- d) δ =6.59–6.48 (m, 1H), 2.17–2.08 (m, 4H), 1.79 (d, J =5.8 Hz, 3H), 1.76–1.69 (m, 1H), 1.60–1.43 (m, 5H), 1.40–1.29 (m, 4H), 1.21–1.11 (m, 2H), 0.90–0.82 (m, 6H).

[0260] (2)(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-6-(((3,5-二甲基金刚烷-1-羰基)氧基)乙氧基)羰基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2-甲酸(A-5)

[0261] 与实施例A-1(3)和(4)同样地,由(1S,2S,3S,5R,6S)-3'-(((烯丙基氧基)羰基)-3-氟-5'-氧代螺[双环[3.1.0]己烷-2,4'-噁唑烷]-6-甲酸(A-1-2,500mg)、和1-氯乙基 3,5-二甲基金刚烷-1-甲酸酯(A-5-1,1.13g)得到作为无色固体的标题化合物(A-5,70mg)。

[0262] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ =6.69–6.58 (m, 1H), 4.91–4.70 (m, 1H), 2.65–2.50 (m, 1H), 2.16–1.94 (m, 2H), 1.94–1.75 (m, 1H), 1.57 (br s, 2H), 1.47–1.19 (m, 7H), 1.16–1.03 (m, 2H), 0.84–0.69 (m, 6H).

MS m/z ; 438 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

[0263] 实施例A-6:(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-3-氟-6-(((辛酰基氧基)甲氧基)羰基)双环[3.1.0]己烷-2-甲酸(A-6)的合成

[0264] 与实施例A-1(3)和(4)同样地,由(1S,2S,3S,5R,6S)-3'-(((烯丙基氧基)羰基)-3-氟-5'-氧代螺[双环[3.1.0]己烷-2,4'-噁唑烷]-6-甲酸(A-1-2,300mg)、和辛酸氯甲酯(483mg),得到作为无色固体的标题化合物(A-6,95mg)。

[0265] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ =5.72–5.63 (m, 2H), 4.90–4.75 (m, 1H), 2.67–2.51 (m, 1H), 2.35 (t, J =7.4 Hz, 2H), 2.14–2.00 (m, 2H), 1.98–1.91 (m, 2H), 1.56–1.47 (m, 2H), 1.32–1.18 (m, 8H), 0.89–0.82 (m, 3H).

MS m/z ; 360 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

[0266] 实施例A-7:(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-3-氟-6-(((新戊酰氧基)甲氧基)羰基)双环[3.1.0]己烷-2-甲酸(A-7)的合成

[0267] 与实施例A-1(3)和(4)同样地,由(1S,2S,3S,5R,6S)-3'-(((烯丙基氧基)羰基)-3-氟-5'-氧代螺[双环[3.1.0]己烷-2,4'-噁唑烷]-6-甲酸(A-1-2,400mg)、和三甲基乙酸

氯甲酯(193mg),得到作为无色固体的标题化合物(A-7、60mg)。

[0268] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ =5.72–5.66 (m, 2H), 4.89–4.74 (m, 1H), 2.67–2.53 (m, 1H), 2.14–2.04 (m, 1H), 2.04–1.99 (m, 1H), 1.97–1.92 (m, 2H), 1.15 (s, 9H).
MS m/z ; 318 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

[0269] 实施例A-8:(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-3-氟-6-((1-(异丁基氧基)乙氧基)羰基)双环[3.1.0]己烷-2-甲酸 盐酸盐(A-8)的合成

[0270] (1)(1S,2S,3S,5R,6S)-3'-烯丙基 6-(1-(异丁酰基氧基)乙基) 3-氟-5'-氧代螺[双环[3.1.0]己烷-2,4'-噁唑烷]-3',6-二甲酸酯(A-8-1)

[0271] 与实施例A-1(3)同样地,由(1S,2S,3S,5R,6S)-3'-(((烯丙基氧基)羰基)-3-氟-5'-氧代螺[双环[3.1.0]己烷-2,4'-噁唑烷]-6-甲酸(A-1-2、1.43g)、和异丁酸1-氯乙酯(1.80g),得到作为淡黄色油状物的(1S,2S,3S,5R,6S)-3'-烯丙基 6-(1-(异丁酰基氧基)乙基) 3-氟-5'-氧代螺[双环[3.1.0]己烷-2,4'-噁唑烷]-3',6-二甲酸酯(A-8-1、307mg)。

[0272] ^1H NMR (600MHz, CHLOROFORM- d) δ =6.84 (dd, J =5.4, 11.1 Hz, 1H), 6.03–5.87 (m, 1H), 5.47–5.43 (m, 1H), 5.43–5.29 (m, 1H), 5.29–5.22 (m, 2H), 4.79–4.58 (m, 3H), 2.66–2.42 (m, 3H), 2.39–2.27 (m, 1H), 2.26–2.18 (m, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.48 (d, J =5.4 Hz, 3H), 1.24–1.12 (m, 13H).
MS m/z ; 436 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$)

[0273] (2)(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-3-氟-6-((1-(异丁基氧基)乙氧基)羰基)双环[3.1.0]己烷-2-甲酸 盐酸盐(A-8)

[0274] 与实施例A-1(4)同样地,由(1S,2S,3S,5R,6S)-3'-烯丙基 6-(1-(异丁酰基氧基)乙基)3-氟-5'-氧代螺[双环[3.1.0]己烷-2,4'-噁唑烷]-3',6-二甲酸酯(A-8-1、403mg),得到含有(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-3-氟-6-((1-(异丁基氧基)乙氧基)羰基)双环[3.1.0]己烷-2-甲酸的淡黄色油状物(278mg)。在所得的油状物中加入乙酸乙酯(3mL),进行搅拌后,在冰冷却下,加入4mol/L氯化氢-乙酸乙酯溶液(3mL)。在室温下搅拌30分钟后,进行减压浓缩、干燥,得到作为淡黄色固体的标题化合物(A-8、200mg)。

[0275] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ =8.82–8.64 (m, 1H), 6.80–6.63 (m, 1H), 5.19–4.99 (m, 1H), 3.49–3.30 (m, 2H), 2.68–2.43 (m, 1H), 2.37–2.18 (m, 2H), 2.18–2.01 (m, 2H), 1.49–1.38 (m, 3H), 1.16–1.01 (m, 6H).

MS m/z : 318 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

[0276] 实施例A-9:(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-6-(((苯甲酰基氧基)甲氧基)羰基)-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2-甲酸(A-9)的合成

[0277] 与实施例A-1(3)和(4)同样地,由(1S,2S,3S,5R,6S)-3'-(((烯丙基氧基)羰基)-3-氟-5'-氧代螺[双环[3.1.0]己烷-2,4'-噁唑烷]-6-甲酸(A-1-2,500mg)、和苯甲酸氯甲酯(712mg),得到作为无色固体的标题化合物(A-9,198mg)。

[0278] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ =8.03–7.94 (m, 2H), 7.77–7.68 (m, 1H), 7.62–7.51 (m, 2H), 6.00–5.89 (m, 2H), 4.97–4.77 (m, 1H), 2.67–2.53 (m, 1H), 2.17–2.06 (m, 2H), 2.05–1.95 (m, 2H).

MS m/z : 338 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

[0279] 实施例A-10:(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-6-((1-(((环己基氧基)羰基)氧基)乙氧基)羰基)-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2-甲酸(A-10)的合成

[0280] 与实施例A-1(3)和(4)同样地,由(1S,2S,3S,5R,6S)-3'-(((烯丙基氧基)羰基)-3-氟-5'-氧代螺[双环[3.1.0]己烷-2,4'-噁唑烷]-6-甲酸(A-1-2,1.35g)、和1-氯乙基环己基碳酸酯(2.06mL),得到作为无色固体的标题化合物(A-10,113mg)。

[0281] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ =6.68–6.52 (m, 1H), 4.92–4.75 (m, 1H), 4.62–4.49 (m, 1H), 2.70–2.52 (m, 1H), 2.19–1.89 (m, 4H), 1.89–1.78 (m, 2H), 1.70–1.58 (m, 2H), 1.53–1.12 (m, 7H).

MS m/z : 374 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

[0282] 实施例A-11:(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-6-((1-(((环辛基氧基)羰基)氧基)乙氧基)羰基)-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2-甲酸(A-11)的合成

[0283] (1)1-氯乙基环辛基碳酸酯(A-11-1)

[0284] 在环辛醇(1.79g)的氯仿(40mL)溶液中加入吡啶(1.13mL)后,将反应溶液冷却至-

60℃。在该反应溶液中,在相同温度下用10分钟加入氯甲酸1-氯乙酯(1.53mL)。然后,将反应溶液升温至室温,在相同温度下搅拌3小时。向反应溶液中加入氯仿,将该有机层用饱和食盐水洗涤3次后,用硫酸镁干燥。将不溶物过滤,将滤液减压浓缩,得到作为无色油状物的1-氯乙基环辛基碳酸酯(A-11-1、3.70g)。

¹H NMR (600MHz, CHLOROFORM-d) δ =6.48–6.37 (m, 1H), 4.96–4.81 (m, 1H), 1.97–1.66 (m, 7H), 1.64–1.42 (m, 7H).

[0286] (2)(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-6-((1-(((环辛基氧基)羰基)氧基)乙氧基)羰基)-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2-甲酸(A-11)

[0287] 与实施例A-1(3)和(4)同样地,由(1S,2S,3S,5R,6S)-3'-(((烯丙基氧基)羰基)-3-氟-5'-氧代螺[双环[3.1.0]己烷-2,4'-噁唑烷]-6-甲酸[A-1-2]380mg、和1-氯乙基环辛基碳酸酯(A-11-1、745mg),得到作为无色固体的标题化合物(A-11、93mg)。

¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ =6.64–6.53 (m, 1H), 4.92–4.76 (m, 2H), 4.76–4.66 (m, 1H), 2.68–2.53 (m, 1H), 2.17–2.00 (m, 2H), 2.00–1.89 (m, 2H), 1.85–1.57 (m, 6H), 1.57–1.36 (m, 11H).
MS m/z: 402 ([M+H])⁺

[0289] 实施例A-12:(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-6-((1-(((4,4-二甲基环己基)氧基)羰基)氧基)乙氧基)羰基)-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2-甲酸(A-12)的合成

[0290] (1)1-氯乙基(4,4-二甲基环己基)碳酸酯(A-12-1)

[0291] 与实施例A-11(1)同样地,由氯甲酸1-氯乙酯(1.19mL)、和4,4-二甲基-1-环己醇(2.00g),得到作为无色油状物的1-氯乙基(4,4-二甲基环己基)碳酸酯(A-12-1、4.37g)。

¹H NMR (200 MHz, CHLOROFORM-d) δ =6.49–6.36 (m, 1H), 4.68 (dddd, J=4.4, 4.4, 8.8, 8.8 Hz, 1H), 1.94–1.38 (m, 9H), 1.35–1.16 (m, 2H), 0.94 (s, 3H), 0.92 (s, 3H).

[0293] (2)(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-6-((1-(((4,4-二甲基环己基)氧基)羰基)氧基)乙氧基)羰基)-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2-甲酸(A-12)

[0294] 与实施例A-1(3)和(4)同样地,由(1S,2S,3S,5R,6S)-3'-(((烯丙基氧基)羰基)-3-氟-5'-氧代螺[双环[3.1.0]己烷-2,4'-噁唑烷]-6-甲酸(A-1-2、300mg)、和1-氯乙基(4,4-二甲基环己基)碳酸酯(A-12-1、588mg)得到作为无色固体的标题化合物(A-12、70mg)。

[0295]

^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ =6.64–6.55 (m, 1H), 4.89–4.73 (m, 1H), 4.60–4.50 (m, 1H), 2.67–2.51 (m, 1H), 2.15–1.99 (m, 2H), 1.99–1.89 (m, 2H), 1.78–1.70 (m, 2H), 1.61–1.50 (m, 2H), 1.47–1.41 (m, 3H), 1.40–1.32 (m, 2H), 1.28–1.18 (m, 2H), 0.94–0.84 (m, 6H).
MS m/z ; 402 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

[0296] 实施例A-13:(1S,2S,3S,5R,6S)-6-((((金刚烷-1-基氧基)羰基)氧基)甲氧基)羰基)-2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2-甲酸(A-13)的合成

[0297] 与实施例A-1(3)和(4)同样地,由(1S,2S,3S,5R,6S)-3'-(((烯丙基氧基)羰基)-3-氟-5'-氧代螺[双环[3.1.0]己烷-2,4'-噁唑烷]-6-甲酸(A-1-2,500mg)、和金刚烷-1-基(氯甲基)碳酸酯(1.02g),得到作为淡黄色固体的标题化合物(A-13,120mg)。

[0298]

^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ =5.67–5.60 (m, 2H), 4.94–4.77 (m, 1H), 2.67–2.54 (m, 1H), 2.21–1.94 (m, 13H), 1.62 (br s, 6H).
MS m/z ; 412 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

[0299] 实施例A-14:(1S,2S,3S,5R,6S)-6-((1-(((金刚烷-1-基氧基)羰基)氧基)乙氧基)羰基)-2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2-甲酸(A-14)的合成

[0300] 与实施例A-1(3)和(4)同样地,由(1S,2S,3S,5R,6S)-3'-(((烯丙基氧基)羰基)-3-氟-5'-氧代螺[双环[3.1.0]己烷-2,4'-噁唑烷]-6-甲酸(A-1-2,500mg)、和金刚烷-1-基(1-氯乙基)碳酸酯(1.08g),得到作为淡黄色固体的标题化合物(A-14,164mg)。

[0301]

^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ =6.60–6.48 (m, 1H), 4.92–4.72 (m, 1H), 2.69–2.42 (m, 1H), 2.20–1.86 (m, 13H), 1.61 (br s, 6H), 1.41 (dd, J =1.7, 5.4 Hz, 3H).
MS m/z ; 426 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

[0302] 实施例A-15:(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-3-氟-6-((1-((异丙基氧基羰基)氧基)乙氧基)羰基)双环[3.1.0]己烷-2-甲酸 三氟醋酸盐(A-15)的合成

[0303] (1)(1S,2S,3S,5R,6S)-3'-烯丙基 6-(1-(((异丙基氧基羰基)氧基)乙基) 3-氟-5'-氧代螺[双环[3.1.0]己烷-2,4'-噁唑烷]-3',6-二甲酸酯(A-15-1)

[0304] 与实施例A-1(3)同样地,由(1S,2S,3S,5R,6S)-3'-(((烯丙基氧基)羰基)-3-氟-

5'-氧代螺[双环[3.1.0]己烷-2,4'-噁唑烷]-6-甲酸(A-1-2、400mg)、和1-氯乙基异丙基碳酸酯(204mg)得到作为无色油状物的(1S,2S,3S,5R,6S)-3'-烯丙基 6-(1-(((异丙基氧基羰基)氧基)乙基) 3-氟-5'-氧代螺[双环[3.1.0]己烷-2,4'-噁唑烷]-3',6-二甲酸酯(A-15-1、95mg)。

[0305]

¹H NMR (600MHz, CHLOROFORM-d) δ = 6.79–6.70 (m, 1H), 6.02–5.90 (m, 1H), 5.63–5.56 (m, 1H), 5.38–5.30 (m, 1H), 5.27 (m, 2H), 4.94–4.84 (m, 1H), 4.78–4.57 (m, 3H), 2.63–2.47 (m, 2H), 2.38–2.20 (m, 2H), 2.13–2.05 (m, 1H), 1.52 (m, 3H), 1.33–1.29 (m, 6H).
MS m/z; 452 ([M+Na])⁺

[0306] (2)(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-3-氟-6-((1-(((异丙基氧基羰基)氧基)乙氧基)羰基)双环[3.1.0]己烷-2-甲酸 三氟醋酸盐(A-15)

[0307] 与实施例A-1(4)同样地,由(1S,2S,3S,5R,6S)-3'-烯丙基 6-(1-(((异丙基氧基羰基)氧基)乙基) 3-氟-5'-氧代螺[双环[3.1.0]己烷-2,4'-噁唑烷]-3',6-二甲酸酯(A-15-1、95mg),得到含有(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-3-氟-6-((1-(((异丙基氧基羰基)氧基)乙氧基)羰基)双环[3.1.0]己烷-2-甲酸的固体。在所得的固体中加入二甲基亚砷,将该溶液用反相柱层析(流动相:0.1% TFA MeCN/H₂O=10/90~90/10;v/v)进行纯化。将级分利用饱和碳酸氢钠水溶液中和,用氯仿萃取,利用分相器过滤。将滤液减压浓缩,得到作为无色固体的标题化合物(A-15、65mg)。

[0308]

¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ = 6.66–6.58 (m, 1H), 5.14–5.01 (m, 1H), 4.82–4.75 (m, 1H), 2.65–2.51 (m, 1H), 2.33–2.05 (m, 4H), 1.48–1.41 (m, 3H), 1.26–1.20 (m, 6H).
MS m/z; 334 ([M+H])⁺

[0309] 实施例A-16:(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-3-氟-6-(((5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基)羰基)双环[3.1.0]己烷-2-甲酸(A-16)的合成

[0310] 与实施例A-1(3)和(4)同样地,由(1S,2S,3S,5R,6S)-3'-(((烯丙基氧基)羰基)-3-氟-5'-氧代螺[双环[3.1.0]己烷-2,4'-噁唑烷]-6-甲酸(A-1-2、660mg)、和4-(溴甲基)-5-甲基-1,3-二氧杂环戊烯-2-酮(639mg),得到作为淡黄色固体的标题化合物(A-16、188mg)。

[0311] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ =4.96 (s, 2H), 4.93-4.78 (m, 1H), 2.68-2.52 (m, J=14.9 Hz, 1H), 2.19-2.01 (m, 5H), 2.01-1.89 (m, 2H).

MS m/z ; 316 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

[0312] 实施例A-17:(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸6-(3-2-苯并[c]呋喃酮基)酯 盐酸盐(A-17)的合成

[0313] (1)(1S,2S,3S,5R,6S)-3'-烯丙基 6-(3-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基) 3-氟-5'-氧代螺[双环[3.1.0]己烷-2,4'-噁唑烷]-3',6-二甲酸酯(A-17-1)

[0314] 与实施例A-1(3)同样地,由(1S,2S,3S,5R,6S)-3'-(((烯丙基氧基)羰基)-3-氟-5'-氧代螺[双环[3.1.0]己烷-2,4'-噁唑烷]-6-甲酸(A-1-2、640mg)、和3-溴苯酐(456mg),得到作为淡黄色无定形的(1S,2S,3S,5R,6S)-3'-烯丙基 6-(3-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基) 3-氟-5'-氧代螺[双环[3.1.0]己烷-2,4'-噁唑烷]-3',6-二甲酸酯(A-17-1、380mg)。

[0315] ^1H NMR (600MHz, CHLOROFORM- d) δ =7.98-7.89 (m, J=7.4 Hz, 1H), 7.83-7.55 (m, 3H), 7.46-7.40 (m, 1H), 5.92-5.82 (m, 1H), 5.65-5.58 (m, 1H), 5.30-5.25 (m, 1H), 5.25-5.19 (m, 1H), 5.18-5.10 (m, 1H), 4.77-4.54 (m, 3H), 2.74-2.65 (m, 1H), 2.64-2.50 (m, 1H), 2.39-2.28 (m, 2H), 2.21-2.16 (m, 1H).

MS m/z ; 454 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$)

[0316] (2)(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸 6-(3-2-苯并[c]呋喃酮基)酯 盐酸盐(A-17)

[0317] 与实施例A-8(2)同样地,由(1S,2S,3S,5R,6S)-3'-烯丙基 6-(3-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基) 3-氟-5'-氧代螺[双环[3.1.0]己烷-2,4'-噁唑烷]-3',6-二甲酸酯(A-17-1、380mg),得到作为无色固体的标题化合物(A-17、120mg)。

[0318] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ =7.98-7.73 (m, 4H), 7.53-7.47 (m, 1H), 5.18-5.03 (m, 1H), 2.67-2.51 (m, 1H), 2.40-2.24 (m, 3H), 2.21-2.15 (m, 1H).

MS m/z ; 336 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

[0319] 实施例A-18:(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-3-氟-6-((((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己基)氧基)羰基)氧基)乙氧基)羰基)双环[3.1.0]己烷-2-甲酸(A-18)的合成

[0320] (1)(1S,2S,3S,5R,6S)-6-羧基-2,2'-二乙基-3-氟-5'-氧代螺[双环[3.1.0]己烷-2,4'-噁唑硼烷]-3'-鎗-8-负离子(-ウイド)(A-18-1)

[0321] 在(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸(IV)(70.0g)中,在冰冷却下用20分钟滴加1mol/L三乙基硼烷·四氢呋喃溶液(362mL),在水冷却下搅拌4小时。在庚烷(4200mL)中用1小时滴加该反应溶液,在室温下搅拌30分钟。滤取所得的固体,用庚烷(140mL)洗涤,得到作为无色固体的(1S,2S,3S,5R,6S)-6-羧基-2,2'-二乙基-3-氟-5'-氧代螺[双环[3.1.0]己烷-2,4'-噁唑硼烷]-3'-鎗-8-负离子(A-18-1,89.68g)。

[0322] ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ=6.89-6.80 (m, 1H), 6.15-6.04 (m, 1H), 4.95-4.81 (m, 1H), 3.33 (s, 1H), 2.53-2.37 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.06-2.02 (m, 1H), 2.00-1.93 (m, 1H), 1.82-1.76 (m, 1H), 0.77-0.69 (m, 6H), 0.35-0.22 (m, 4H).
MS m/z; 272 ([M+H]⁺)

[0323] (2)(S)-1-氯乙基 ((1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己基)碳酸酯(A-18-2-1)、和(R)-1-氯乙基 ((1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己基)碳酸酯(A-18-2-2)

[0324] 将1-氯乙基 ((1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己基)碳酸酯(146g)的庚烷(146mL)溶液在-25℃搅拌1.5小时。滤取所得的固体,作为含有(S)-1-氯乙基 ((1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己基)碳酸酯的无色固体得到。将所得的含有(S)-1-氯乙基 ((1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己基)碳酸酯的无色固体(46.8g)的庚烷(94mL)溶液在-40℃搅拌1.5小时。滤取所得的固体,得到作为无色固体的(S)-1-氯乙基 ((1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己基)碳酸酯(A-18-2-1,37.87g)。另外,将1-氯乙基 ((1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己基)碳酸酯(300mg)利用手性柱层析法分离(CHIRALCEL OD、己烷),得到作为无色固体的(S)-1-氯乙基 ((1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己基)碳酸酯(A-18-2-1,117mg),得到作为无色油状物的(R)-1-氯乙基 ((1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己基)碳酸酯(A-18-2-2,129mg)。所得的化合物(A-18-2-1)的绝对构型由X射线结构分析决定。

[0325] 化合物 (A-18-2-1) 的图谱 ^1H NMR (600MHz, CHLOROFORM- d) δ = 6.43 (q, J = 5.8 Hz, 1H), 4.58 (dt, J = 4.5, 10.9 Hz, 1H), 2.15–2.10 (m, 1H), 2.00–1.90 (m, 1H), 1.83 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 1.72–1.66 (m, 2H), 1.52–1.41 (m, 2H), 1.12–1.02 (m, 2H), 0.94–0.86 (m, 7H), 0.79 (d, J = 7.0 Hz, 3H) .

[0326] 化合物 (A-18-2-2) 的图谱 ^1H NMR (600MHz, CHLOROFORM- d) δ = 6.43 (q, J = 5.8 Hz, 1H), 4.60 (dt, J = 4.1, 10.9 Hz, 1H), 2.10–2.05 (m, 1H), 1.98–1.91 (m, 1H), 1.83 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 1.72–1.67 (m, 2H), 1.53–1.40 (m, 2H), 1.11–1.03 (m, 2H), 0.94–0.86 (m, 7H), 0.81 (d, J = 7.0 Hz, 3H) .

[0327] (3)(1S,2S,3S,5R,6S)-2,2'-二乙基-3-氟-6-((((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己基)氧基)羰基)氧基)乙氧基)羰基)-5'-氧代螺[双环[3.1.0]己烷-2,4'-噁唑硼烷]-3'-鎗-8-负离子(A-18-3)

[0328] 在(1)中得到的(1S,2S,3S,5R,6S)-6-羧基-2,2'-二乙基-3-氟-5'-氧代螺[双环[3.1.0]己烷-2,4'-噁唑硼烷]-3'-鎗-8-负离子(A-18-1、25.0g)的二甲基亚砜(475mL)溶液中,加入碳酸钾(13.38g),在室温下搅拌30分钟。在该反应液中一边用二甲基亚砜(25mL)洗涤一边加入(2)中得到的(S)-1-氯乙基((1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己基)碳酸酯(A-18-2-1、29.08g)、和18-冠醚-6(25.60g),在室温下搅拌4.5小时。将该反应混合物在冰冷却下用乙酸乙酯(750mL)稀释,将冰冷却的反应液用20分钟加入到饱和氯化铵水溶液(250mL)和水(250mL)的溶液中。用乙酸乙酯(250mL)洗涤反应容器,其也并入上述溶液中。将合并的反应液分液后,在所得的有机层中加入庚烷(500mL)。将所得的有机层用饱和食盐水洗涤1次后,将有机层用无水硫酸钠干燥。将不溶物过滤分离后,不对滤液进行浓缩和纯化,而将含有(1S,2S,3S,5R,6S)-2,2'-二乙基-3-氟-6-((((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己基)氧基)羰基)氧基)乙氧基)羰基)-5'-氧代螺[双环[3.1.0]己烷-2,4'-噁唑硼烷]-3'-鎗-8-负离子(A-18-3)的溶液用于下面的反应。

[0329]

¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ=6.94-6.85 (m, 1H), 6.64-6.54 (m, 1H), 6.19-6.09 (m, 1H), 4.99-4.84 (m, 1H), 4.51-4.43 (m, 1H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.24-2.15 (m, 1H), 2.14-2.09 (m, 1H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.83-1.72 (m, 2H), 1.67-1.58 (m, 2H), 1.50-1.42 (m, 4H), 1.39-1.30 (m, 1H), 1.08-0.98 (m, 2H), 0.91-0.84 (m, 7H), 0.78-0.67 (m, 9H), 0.37-0.21 (m, 4H).

MS m/z: 520 ([M+Na]⁺)

[0330] (4)(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-3-氟-6-(((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己基)氧基)羰基)氧基)乙氧基)羰基)双环[3.1.0]己烷-2-甲酸 苯磺酸盐(A-18-4)

[0331] 在(3)中得到的(1S,2S,3S,5R,6S)-2,2'-二乙基-3-氟-6-(((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己基)氧基)羰基)氧基)乙氧基)羰基)-5'-氧代螺[双环[3.1.0]己烷-2,4'-噁唑硼烷]-3'-鎓-8-负离子(A-18-3)的溶液中加入苯磺酸·1水合物(19.50g),在室温下搅拌18小时。滤取所得的固体,用乙酸乙酯和庚烷(50mL、25mL)的混合溶剂洗涤,得到作为无色固体的(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-3-氟-6-(((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己基)氧基)羰基)氧基)乙氧基)羰基)双环[3.1.0]己烷-2-甲酸 苯磺酸盐(A-18-4,33.0g)。所得的化合物(A-18-4)的绝对构型利用X射线结构分析确定。

[0332]

¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ=7.62-7.56 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 3H), 6.61-6.57 (m, 1H), 5.17-5.05 (m, 1H), 4.50-4.44 (m, 1H), 2.65-2.51 (m, 1H), 2.29-2.18 (m, 2H), 2.15-2.10 (m, 1H), 2.10-2.06 (m, 1H), 1.97-1.92 (m, 1H), 1.83-1.74 (m, 1H), 1.67-1.59 (m, 2H), 1.50-1.43 (m, 4H), 1.38-1.31 (m, 1H), 1.09-0.98 (m, 2H), 0.91-0.81 (m, 7H), 0.75 (d, J=7.0 Hz, 3H).

MS m/z; 428 ([M-H]⁻)

[α]_D²⁵ -5.8 (c 1.02, EtOH)

[0333] 熔点 178°C(分解)。

[0334] (5)(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-3-氟-6-(((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己基)氧基)羰基)氧基)乙氧基)羰基)双环[3.1.0]己烷-2-甲酸(A-18)

[0335] 在(4)中所得的(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-3-氟-6-(((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己基)氧基)羰基)氧基)乙氧基)羰基)双环[3.1.0]己烷-2-甲酸 苯磺酸盐(A-18-4、33.0g)的丙酮(125mL)悬浮液中,加入水(25mL),使其溶解。用30分钟在水(1225mL)中滴加所得的溶液,在室温下搅拌2小时。滤取所得的固体,用水(50ml)洗涤,得到作为无色固体的标题化合物(A-18、24.08g)。

[0336]

¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ=6.61-6.55 (m, 1H), 4.90-4.77 (m, 1H), 4.50-4.43 (m, 1H), 2.67-2.54 (m, 1H), 2.11-2.00 (m, 2H), 1.97-1.89 (m, 3H), 1.83-1.75 (m, 1H), 1.66-1.59 (m, 2H), 1.51-1.41 (m, 4H), 1.38-1.31 (m, 1H), 1.09-0.97 (m, 2H), 0.91-0.80 (m, 7H), 0.75 (d, J=7.0 Hz, 3H).

MS m/z; 428 ([M-H]⁻)

[0337] 熔点 175°C(分解)。

[0338] (6)(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-3-氟-6-(((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己基)氧基)羰基)氧基)乙氧基)羰基)双环[3.1.0]己烷-2-甲酸 甲磺酸盐(A-18-6)

[0339] 与实施例A-18(4)同样地,由(3)中得到的(1S,2S,3S,5R,6S)-2,2'-二乙基-3-氟-

6-((((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己基)氧基)羰基)氧基)乙氧基)羰基)-5'-氧代螺[双环[3.1.0]己烷-2,4'-噁唑硼烷]-3'-鎓-8-负离子(A-18-3)、和甲磺酸,得到作为无色固体的(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-3-氟-6-((((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己基)氧基)羰基)氧基)乙氧基)羰基)双环[3.1.0]己烷-2-甲酸 甲磺酸盐(A-18-6)。

[0340] 熔点 160°C(分解)。

[0341] (7)(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-3-氟-6-((((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己基)氧基)羰基)氧基)乙氧基)羰基)双环[3.1.0]己烷-2-甲酸 乙磺酸盐(A-18-7)

[0342] 与实施例A-18(4)同样地,由(3)中得到的(1S,2S,3S,5R,6S)-2,2'-二乙基-3-氟-6-((((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己基)氧基)羰基)氧基)乙氧基)羰基)-5'-氧代螺[双环[3.1.0]己烷-2,4'-噁唑硼烷]-3'-鎓-8-负离子(A-18-3)、和乙磺酸,得到作为无色固体的(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-3-氟-6-((((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己基)氧基)羰基)氧基)乙氧基)羰基)双环[3.1.0]己烷-2-甲酸 乙磺酸盐(A-18-7)。

[0343] 熔点 195°C(分解)。

[0344] (8)(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-3-氟-6-((((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己基)氧基)羰基)氧基)乙氧基)羰基)双环[3.1.0]己烷-2-甲酸 对甲苯磺酸盐(A-18-8)

[0345] 与实施例A-18(4)同样地,由(3)中得到的(1S,2S,3S,5R,6S)-2,2'-二乙基-3-氟-6-((((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己基)氧基)羰基)氧基)乙氧基)羰基)-5'-氧代螺[双环[3.1.0]己烷-2,4'-噁唑硼烷]-3'-鎓-8-负离子(A-18-3)、和对甲苯磺酸·1水合物,得到作为无色固体的(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-3-氟-6-((((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己基)氧基)羰基)氧基)乙氧基)羰基)双环[3.1.0]己烷-2-甲酸 对甲苯磺酸盐(A-18-8)。

[0346] 熔点 175°C(分解)。

[0347] (9)(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-3-氟-6-((((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己基)氧基)羰基)氧基)乙氧基)羰基)双环[3.1.0]己烷-2-甲酸 (-)-10-樟脑磺酸盐(A-18-9)

[0348] 与实施例A-18(4)同样地,由(3)中得到的(1S,2S,3S,5R,6S)-2,2'-二乙基-3-氟-6-((((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己基)氧基)羰基)氧基)乙氧基)羰基)-5'-氧代螺[双环[3.1.0]己烷-2,4'-噁唑硼烷]-3'-鎓-8-负离子(A-18-3)、和(-)-10-樟脑磺酸,得到作为无色固体的(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-3-氟-6-((((S)-1-((((1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己基)氧基)羰基)氧基)乙氧基)羰基)双环[3.1.0]己烷-2-甲酸 (-)-10-樟脑磺酸盐(A-18-9)。熔点 174°C(分解)。

[0349] 实施例A-19:(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-3-氟-6-(((R)-1-((((1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己基)氧基)羰基)氧基)乙氧基)羰基)双环[3.1.0]己烷-2-甲酸(A-19)的合成

[0350] 与实施例A-18(3)-(5)同样地,由(1S,2S,3S,5R,6S)-6-羧基-2,2'-二乙基-3-氟-5'-氧代螺[双环[3.1.0]己烷-2,4'-噁唑硼烷]-3'-鎓-8-负离子(A-18-1,33mg)和(R)-1-

氯乙基 ((1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己基)碳酸酯(A-18-2-2,51mg),得到作为无色固体的标题化合物(A-19,7.0mg)。

[0351] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ = 6.60 (m, 1H), 4.89-4.71 (m, 1H), 4.44 (dt, J =4.1, 10.9 Hz, 1H), 2.56-2.40 (m, 1H), 2.11-2.01 (m, 2H), 1.98-1.93 (m, 1H), 1.91 (br s, 2H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.90-1.60 (m, 2H), 1.49-1.42 (m, 4H), 1.39-1.31 (m, 1H), 1.08-0.98 (m, 2H), 0.91-0.83 (m, 7H), 0.74 (d, J =7.0 Hz, 3H).
MS m/z ; 428 ([M-H] $^-$)

[0352] 实施例A-20:(1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((S)-1-((金刚烷-1-羰基)氧基)乙氧基)羰基)-2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2-甲酸(A-20)的合成

[0353] (1)(S)-1-氯乙基 金刚烷-1-甲酸酯(A-20-1-1)、和(R)-1-氯乙基 金刚烷-1-甲酸酯(A-20-1-2)

[0354] 将1-氯乙基 金刚烷-1-甲酸酯(A-2-1,600mg)利用手性柱层析法分离(CHIRALPAK AD-H、己烷/乙醇=95/5),得到先洗脱出的作为无色固体的(S)-1-氯乙基 金刚烷-1-甲酸酯(A-20-1-1,230mg),和得到后洗脱出的作为无色固体的(R)-1-氯乙基 金刚烷-1-甲酸酯(A-20-1-2,200mg)。所得的化合物(A-20-1-2)的绝对构型由X射线结构分析来决定。

[0355] 化合物(A-20-1-1)的图谱 ^1H NMR (600MHz, CHLOROFORM- d) δ = 6.54 (q, J =5.8 Hz, 1H), 2.03 (br s, 4H), 1.97-1.63 (m, 14H).
[α] $_D^{25}$ 112.7 (c 1.11, EtOH)

[0356] 化合物(A-20-1-2)的图谱 ^1H NMR (600MHz, CHLOROFORM- d) δ = 6.54 (q, J =5.8 Hz, 1H), 2.03 (br s, 4H), 1.97-1.63 (m, 14H).
[α] $_D^{25}$ -111.7 (c 1.09, EtOH)

[0357] (2)(1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((S)-1-((金刚烷-1-羰基)氧基)乙氧基)羰基)-2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2-甲酸(A-20)

[0358] 与实施例A-18(3)~(5)同样地,由(1S,2S,3S,5R,6S)-6-羧基-2,2'-二乙基-3-氟-5'-氧代螺[双环[3.1.0]己烷-2,4'-噁唑硼烷]-3'-鎓-8-负离子(A-18-1,1.85g)和(S)-1-氯乙基 金刚烷-1-甲酸酯(A-2-1,1.10g),得到作为无色固体的标题化合物(A-20,636mg)。

¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ=6.70-6.65 (m, 1H), 4.88-4.75 (m, 1H), 2.66-2.51 (m, 1H), 2.14-2.05 (m, 1H), 2.02-1.95 (m, 4H), 1.95-1.90 (m, 2H), 1.79-1.76 (m, 6H), 1.71-1.62 (m, 6H), 1.42-1.38 (m, 3H).

MS m/z: 408 ([M-H]⁻)

[α]_D²⁵ 42.9 (c 0.57, MeOH)

[0360] (3)(1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((S)-1-((金刚烷-1-羰基)氧基)乙氧基)羰基)-2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2-甲酸 甲磺酸盐(A-20-3)

[0361] 与实施例A-18(6)同样地,得到作为无色固体的(1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((S)-1-((金刚烷-1-羰基)氧基)乙氧基)羰基)-2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2-甲酸 甲磺酸盐(A-20-3)。

[0362] 熔点 154℃(分解)。

[0363] (4)(1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((S)-1-((金刚烷-1-羰基)氧基)乙氧基)羰基)-2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2-甲酸 乙磺酸盐(A-20-4)

[0364] 与实施例A-18(7)同样地,得到作为无色固体的(1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((S)-1-((金刚烷-1-羰基)氧基)乙氧基)羰基)-2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2-甲酸 乙磺酸盐(A-20-4)。

[0365] 熔点 171℃(分解)。

[0366] (5)(1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((S)-1-((金刚烷-1-羰基)氧基)乙氧基)羰基)-2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2-甲酸 苯磺酸盐(A-20-5)

[0367] 与实施例A-18(4)同样地,得到作为无色固体的(1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((S)-1-((金刚烷-1-羰基)氧基)乙氧基)羰基)-2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2-甲酸 苯磺酸盐(A-20-5)。

[0368] 熔点 147℃(分解)。

[0369] (6)(1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((S)-1-((金刚烷-1-羰基)氧基)乙氧基)羰基)-2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2-甲酸 对甲苯磺酸盐(A-20-6)

[0370] 与实施例A-18(8)同样地,得到作为无色固体的(1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((S)-1-((金刚烷-1-羰基)氧基)乙氧基)羰基)-2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2-甲酸 对甲苯磺酸盐(A-20-6)。

[0371] 熔点 146℃(分解)。

[0372] 实施例A-21:(1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((R)-1-((金刚烷-1-羰基)氧基)乙氧基)羰基)-2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2-甲酸(A-21)的合成

[0373] (1)(1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((R)-1-((金刚烷-1-羰基)氧基)乙氧基)羰基)-2,2'-二乙基-3-氟-5'-氧代螺[双环[3.1.0]己烷-2,4'-噁唑硼烷]-3'-鎓-8-负离子(A-21-1)

[0374] 与实施例A-18(3)同样地,由(1S,2S,3S,5R,6S)-6-羧基-2,2'-二乙基-3-氟-5'-

氧代螺[双环[3.1.0]己烷-2,4'-噁唑硼烷]-3'-鎓-8-负离子(A-18-1,1.45g)和(R)-1-氯乙基 金刚烷-1-甲酸酯(A-20-1-2,2.08g),得到含有(1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((R)-1-((金刚烷-1-羰基)氧基)乙氧基)羰基)-2,2'-二乙基-3-氟-5'-氧代螺[双环[3.1.0]己烷-2,4'-噁唑硼烷]-3'-鎓-8-负离子(A-21-1)的溶液,用于下面的反应。

[0375] (2)(1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((R)-1-((金刚烷-1-羰基)氧基)乙氧基)羰基)-2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2-甲酸 盐酸盐(A-21-2)

[0376] 在所得的(1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((R)-1-((金刚烷-1-羰基)氧基)乙氧基)羰基)-2,2'-二乙基-3-氟-5'-氧代螺[双环[3.1.0]己烷-2,4'-噁唑硼烷]-3'-鎓-8-负离子(A-21-1)的溶液中,在室温下加入4mol/L氯化氢-乙酸乙酯溶液(2.7mL),在室温下搅拌7小时。滤取所得的固体,用乙酸乙酯和庚烷(10mL、10mL)的混合溶剂洗涤,得到作为无色固体的(1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((R)-1-((金刚烷-1-羰基)氧基)乙氧基)羰基)-2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2-甲酸 盐酸盐(A-21-2,1.20g)。

[0377] ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ = 6.72-6.68 (m, 1H), 5.14-5.02 (m, 1H), 2.61-2.51 (m, 1H), 2.32-2.20 (m, 2H), 2.13-2.04 (m, 2H), 1.98 (br s, 3H), 1.80-1.76 (m, 6H), 1.71-1.62 (m, 6H), 1.42 (d, J=5.4 Hz, 3H) .
MS m/z ; 410 ([M+H]⁺)

[0378] 熔点 164°C(分解)。

[0379] (3)(1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((R)-1-((金刚烷-1-羰基)氧基)乙氧基)羰基)-2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2-甲酸(A-21)

[0380] 与实施例A-18(5)同样地,由(1S,2S,3S,5R,6S)-6-(((R)-1-((金刚烷-1-羰基)氧基)乙氧基)羰基)-2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2-甲酸 盐酸盐(A-21-2,2.20g)得到作为无色固体的标题化合物(A-21,1.36g)。

[0381] ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ = 6.68 (q, J=5.6 Hz, 1H), 4.90-4.74 (m, 1H), 2.66-2.52 (m, 1H), 2.12-2.04 (m, 1H), 2.01 (dd, J=2.9, 6.6 Hz, 1H), 1.97 (br s, 3H), 1.96-1.90 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.78 (d, J=2.5 Hz, 6H), 1.71-1.61 (m, 6H), 1.40 (d, J=5.4 Hz, 3H) .
MS m/z ; 410 ([M+H]⁺)
[α]_D²⁵ 24.0 (c 0.53, MeOH)

[0382] 实施例B-1:(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-2-((1-(((环己基氧基)羰基)氧基)乙氧基)羰基)-3-氟代双环[3.1.0]己烷-6-甲酸(B-1)的合成

[0383] (1)(1S,2S,3S,5R,6S)-6-((烯丙基氧基)羰基)2-(((烯丙基氧基)羰基)氨基)-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2-甲酸(B-1-1)

[0384] 将(1S,2S,3S,5R,6S)-2-(((烯丙基氧基)羰基)氨基)-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸(A-1-1,1.41g)、烯丙基醇(336 μ L)、N,N-二异丙基乙基胺(837 μ L)、N,N-二甲基氨基吡啶(60mg)的氯仿(30mL)溶液冷却至0℃。在该溶液中加入1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(837mg)后,升温至室温,搅拌2天。在该反应溶液中加入氯仿,将该有机层依次用0.25mol/L-盐酸洗涤2次、用水洗涤1次、用饱和食盐水洗涤1次。将有机层用无水硫酸镁干燥后,将不溶物过滤,将滤液减压浓缩,得到作为无色无定形的(1S,2S,3S,5R,6S)-6-((烯丙基氧基)羰基)2-(((烯丙基氧基)羰基)氨基)-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2-甲酸(B-1-1,1.30g)。

[0385] (2)(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-2-((1-(((环己基氧基)羰基)氧基)乙氧基)羰基)-3-氟代双环[3.1.0]己烷-6-甲酸(B-1)

[0386] 与实施例A-8(2)同样地,由(1S,2S,3S,5R,6S)-6-((烯丙基氧基)羰基)2-(((烯丙基氧基)羰基)氨基)-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2-甲酸(B-1-1,701mg)、和1-氯乙基环己基碳酸酯(664mg),得到作为黄色固体的标题化合物(B-1,115mg)。

¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ = 6.79–6.64 (m, 1H), 5.26–4.93 (m, 1H), 4.64–4.51 (m, 1H), 2.38–2.13 (m, 2H), 2.13–1.94 (m, 2H), 1.91–1.80 (m, 2H), 1.73–1.58 (m, 2H), 1.53 (dd, J = 5.4, 8.3 Hz, 7H), 1.38–1.17 (m, 3H).
MS m/z : 374 ([M+H]⁺)

[0388] 实施例B-2:(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-3-氟-2-(((5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基)羰基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酸(B-2)的合成

[0389] 与实施例A-1(3)和(4)同样地,由(1S,2S,3S,5R,6S)-6-((烯丙基氧基)羰基)2-(((烯丙基氧基)羰基)氨基)-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2-甲酸(B-1-1,650mg)、和4-(溴甲基)-5-甲基-1,3-二氧杂环戊烯-2-酮(384mg),得到作为淡黄色固体的标题化合物(B-2,262mg)。

[0390]

^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ =5.05 (s, 2H), 4.84-4.68 (m, 1H), 2.42-2.27 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.16-2.07 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.83-1.76 (m, 1H), 1.76-1.70 (m, 3H).
MS m/z ; 316 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

[0391] 实施例C-1:(1S,2S,3S,5R,6S)-双(((1-(((环己基氧基)羰基)氧基)乙基 2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸酯(C-1)的合成

[0392] 与实施例A-1(3)和(4)同样地,由(1S,2S,3S,5R,6S)-2-(((烯丙基氧基)羰基)氨基)-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸(A-1-1、573mg)、和1-氯乙基环己基碳酸酯(905mg),得到作为黄色油状物的标题化合物(C-1、124mg)。

[0393]

^1H NMR (600MHz, CHLOROFORM- d) δ =6.84-6.75 (m, 1H), 6.75-6.69 (m, 1H), 4.85-4.55 (m, 3H), 2.55-2.37 (m, 1H), 2.37-2.20 (m, 2H), 2.10-1.88 (m, 6H), 1.79-1.70 (m, 4H), 1.66-1.42 (m, 13H), 1.42-1.30 (m, 4H), 1.30-1.20 (m, 2H).
MS m/z ; 544 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

[0394] 实施例C-2:(1S,2S,3S,5R,6S)-双(((5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基) 2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸酯(C-2)的合成

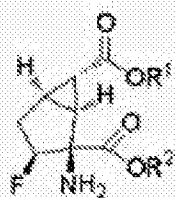
[0395] 与实施例A-1(3)和(4)同样地,由(1S,2S,3S,5R,6S)-2-(((烯丙基氧基)羰基)氨基)-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸(A-1-1、660mg)、和4-(溴甲基)-5-甲基-1,3-二氧杂环戊烯-2-酮(639mg),得到作为淡黄色油状物的标题化合物(C-2、207mg)。

[0396]

^1H NMR (600MHz, CHLOROFORM- d) δ =4.95 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.80-4.65 (m, 1H), 2.56-2.40 (m, 1H), 2.38-2.25 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.07-1.98 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 1H).
MS m/z ; 428 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

[0397] 实施例A-1~A-21、B-1、B-2、C-1、C-2和参考例1的结构式示于表1-1~表1-6。

[0398] [表1-1]

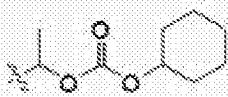
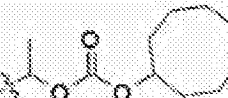
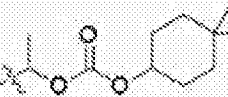
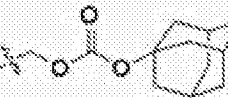
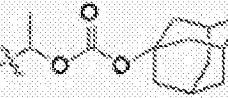
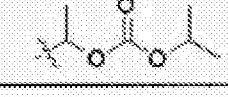
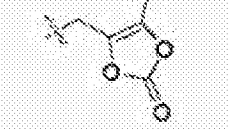
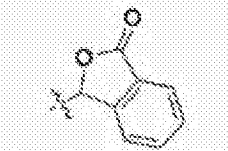


[0399]

化合物编号	R1	R2	盐
实施例 A-1		H	
实施例 A-2		H	
实施例 A-3		H	
实施例 A-4		H	
实施例 A-5		H	
实施例 A-6		H	
实施例 A-7		H	
实施例 A-8		H	HCl
实施例 A-9		H	

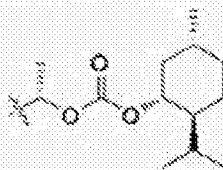
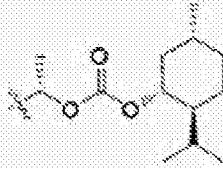
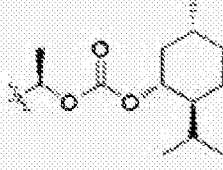
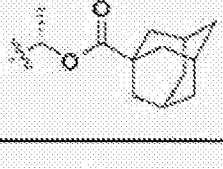
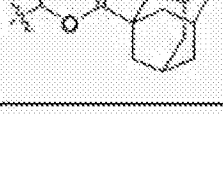
[0400] [表1-2]

[0401]

化合物编号	R1	R2	盐
实施例A-10		H	
实施例A-11		H	
实施例A-12		H	
实施例A-13		H	
实施例A-14		H	
实施例A-15		H	CF ₃ CO ₂ H
实施例A-16		H	
实施例A-17		H	HCl

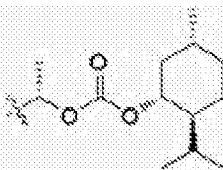
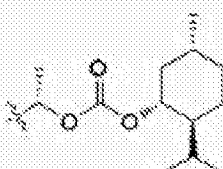
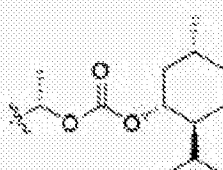
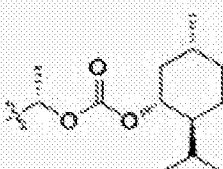
[0402] [表1-3]

[0403]

化合物编号	R1	R2	盐
实施例A-18		H	
实施例A-18-4		H	$C_6H_5SO_3H$
实施例A-19		H	
实施例A-20		H	
实施例A-21		H	

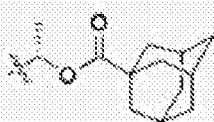
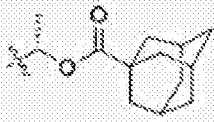
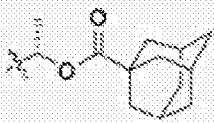
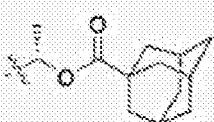
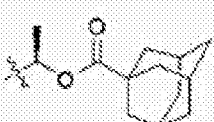
[0404] [表1-4]

[0405]

化合物编号	R1	R2	盐
实施例 A-18-6		H	CH ₃ SO ₃ H
实施例 A-18-7		H	C ₆ H ₅ SO ₃ H
实施例 A-18-8		H	对甲苯 磺酸
实施例 A-18-9		H	(-)-10- 樟脑磺酸

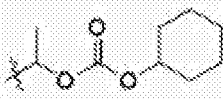
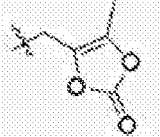
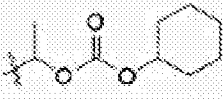
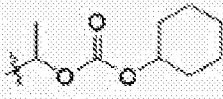
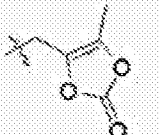
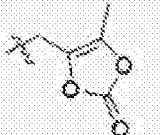
[0406] [表1-5]

[0407]

化合物编号	R1	R2	盐
实施例 A-20-3		H	CH ₃ SO ₃ H
实施例 A-20-4		H	C ₂ H ₅ SO ₃ H
实施例 A-20-5		H	C ₆ H ₅ SO ₃ H
实施例 A-20-6		H	对甲苯磺酸
实施例 A-21-2		H	HCl

[0408] [表1-6]

[0409]

化合物编号	R1	R2	盐
实施例 B-1	H		HCl
实施例 B-2	H		
实施例 C-1			
实施例 C-2			
参考例 1	Et	H	

[0410] 实施例D-1:(1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-氨基-4-(甲硫基)丁酰胺)-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸 盐酸盐(D-1)的合成

[0411] (1)(1S,2S,3S,5R,6S)-二甲基 2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸酯(D-1-1)

[0412] 在甲醇(40mL)中,在-20℃滴加亚硫酸氯(3.59mL),在相同温度下搅拌30分钟。然后,加入(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸(IV、2.00g),加热回流4小时。放冷后,将反应液在减压下浓缩。在反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液,用氯仿萃取2次。将有机层用无水硫酸钠干燥后,过滤不溶物,将滤液在减压下浓缩,得到作为黄色油状物的(1S,2S,3S,5R,6S)-二甲基 2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸酯(D-1-1、2.03g)。

¹H NMR (600MHz, CHLOROFORM-d) δ =4.86-4.71 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.57-2.42 (m, 1H), 2.33-2.23 (m, 2H), 2.05-1.96 (m, 2H).
MS m/z; 232 ([M+H]⁺)

[0414] (2)(1S,2S,3S,5R,6S)-二甲基 2-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-(甲硫基)丁酰胺)-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸酯(D-1-2)

[0415] 在(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-(甲硫基)丁酸(600mg)的氯仿(6mL)悬浮液中加入N-甲基吗啉(0.265mL),在-20℃滴加氯甲酸异丁酯(0.312mL),在相同温度下搅拌15分钟。在反应液中,在-20℃滴加(1S,2S,3S,5R,6S)-二甲基 2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸酯(D-1-1、464mg)的氯仿(4mL)溶液后,在室温下搅拌40分钟。在反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液,用氯仿萃取3次。将合并的有机层用饱和食盐水洗涤1次后,用无水硫酸钠干燥。将不溶物过滤分离,在减压下浓缩滤液,将残渣用硅胶柱层析法(硅胶管,己烷:乙酸乙酯=100:0~0:100)纯化,得到作为无色无定形的(1S,2S,3S,5R,6S)-二甲基 2-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-(甲硫基)丁酰胺)-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸酯(D-1-2、895mg)。

¹H NMR (600MHz, CHLOROFORM-d) δ =5.37-5.20 (m, 1H), 4.36-4.28 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.64-2.51 (m, 2H), 2.38-2.25 (m, 2H), 2.12 (s, 4H), 2.00 (br s, 2H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.60-1.51 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.26 (s, 2H).
MS m/z; 485 ([M+Na]⁺)

[0417] (3)(1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-(甲硫基)丁酰胺)-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸(D-1-3)

[0418] 在(1S,2S,3S,5R,6S)-二甲基 2-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-(甲硫基)丁酰胺)-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸酯(D-1-2,895mg)的四氢呋喃(10mL)溶液中,在室温下加入2mol/L氢氧化钠水溶液(2.92mL),在相同温度下搅拌6小时。将反应液用叔丁基甲基醚洗涤后,在0℃加入1mol/L盐酸,使反应液为酸性,用乙酸乙酯萃取3次。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥。将不溶物过滤分离,在减压下浓缩滤液,得到作为无色无定形的(1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-(甲硫基)丁酰胺)-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸(D-1-3,795mg)。

[0419] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CHCl_3 -d) δ =5.43-5.22 (m, 1H), 4.40-4.30 (m, 1H), 2.60-2.46 (m, 2H), 2.40-2.19 (m, 1H), 2.18-2.06 (m, 4H), 2.02-1.90 (m, 1H), 1.45 (br s, 9H), 1.26 (t, $J=7.0$ Hz, 2H).
MS m/z ; 433 ($[\text{M}-\text{H}]^-$)

[0420] (4)(1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-氨基-4-(甲硫基)丁酰胺)-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸 盐酸盐(D-1)

[0421] 在(1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-(甲硫基)丁酰胺)-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸(D-1-3,795mg)的乙酸乙酯(5mL)悬浮液中,在0℃加入4mol/L氯化氢-乙酸乙酯溶液(11.0mL),在室温下搅拌4小时。然后,滤取产生的固体,并进行干燥,得到作为白色固体的标题化合物(D-1,543mg)。

[0422] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, D_2O) δ =5.30-5.14 (m, 1H), 4.25-4.13 (m, 1H), 2.73-2.50 (m, 3H), 2.50-2.42 (m, 1H), 2.39-2.26 (m, 1H), 2.26-2.16 (m, 2H), 2.16-2.09 (m, 4H), 1.95-1.84 (m, 2H).
MS m/z ; 335 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

[0423] 实施例D-2:(1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-氨基丙酰胺)-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸 盐酸盐(D-2)的合成

[0424] 与实施例D-1(2)、(3)和(4)同样地,由(1S,2S,3S,5R,6S)-二甲基 2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸酯(D-1-1,1.27g)、和(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酸(1.10g),得到作为无色固体的标题化合物(D-2,1.50g)。

[0425] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ =9.12 (s, 1H), 5.36–5.12 (m, 1H), 3.97–3.82 (m, 1H), 2.63–2.52 (m, 1H), 2.25–2.11 (m, 1H), 2.11–2.02 (m, 1H), 1.89–1.82 (m, 1H), 1.76–1.69 (m, 1H), 1.40 (d, J =7.0 Hz, 3H).
MS m/z ; 275 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

[0426] 实施例D-3:(1S,2S,3S,5R,6S)-2-(2-氨基乙酰胺)-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸 盐酸盐(D-3)的合成

[0427] 与实施例D-1(2)、(3)和(4)同样地,由(1S,2S,3S,5R,6S)-二甲基 2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸酯(D-1-1、500mg)、和2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙酸(455mg),得到作为无色固体的标题化合物(D-3、300mg)。

[0428] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ =9.18 (s, 1H), 8.21–8.04 (m, 1H), 5.35–5.12 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.58–2.39 (m, 1H), 2.24–2.11 (m, 1H), 2.11–2.03 (m, 1H), 1.87 (br s, 1H), 1.77–1.69 (m, 1H).
MS m/z ; 261 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

[0429] 实施例D-4:(1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-氨基-4-甲基丁酰胺)-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸 盐酸盐(D-4)的合成

[0430] 与实施例D-1(2)、(3)和(4)同样地,由(1S,2S,3S,5R,6S)-二甲基 2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸酯(D-1-1、500mg)、和(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)3-甲基丁酸(564mg),得到作为无色固体的标题化合物(D-4、133mg)。

[0431] ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ =9.09 (s, 1H), 5.32–5.13 (m, 1H), 3.74 (d, J =4.1 Hz, 2H), 2.65–2.35 (m, 1H), 2.31–2.12 (m, 2H), 2.12–2.03 (m, 1H), 1.93–1.82 (m, 1H), 1.80–1.70 (m, 1H), 1.05–0.90 (m, 6H).
MS m/z ; 303 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

[0432] 实施例D-5:(1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2,6-二氨基己酰胺)-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸 盐酸盐(D-5)的合成

[0433] 与实施例D-1(2)、(3)和(4)同样地,由(1S,2S,3S,5R,6S)-二甲基 2-氨基-3-氟代

双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸酯(D-1-1、200mg)、和(S)-2,6-双((叔丁氧基羰基)氨基)己酸(360mg),得到作为无色固体的标题化合物(D-5、281mg)。

[0434] ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ=9.21 (s, 1H), 8.27 (br s, 1H), 8.03 (br s, 1H), 5.32-5.13 (m, 1H), 3.95-3.85 (m, 1H), 2.81-2.70 (m, 2H), 2.62-2.40 (m, 1H), 2.27-2.10 (m, 1H), 2.07 (dd, J=2.7, 6.4 Hz, 1H), 1.95-1.69 (m, 4H), 1.66-1.51 (m, 2H), 1.47-1.36 (m, 2H), 1.17 (t, J=7.2 Hz, 2H).
MS m/z; 332 ([M+H]⁺)

[0435] 实施例D-6:(1S,2S,3S,5R,6S)-2-((2S,3S)-2-氨基-3-甲基戊酰胺)-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸 盐酸盐(D-6)的合成

[0436] 与实施例D-1(2)、(3)和(4)同样地,由(1S,2S,3S,5R,6S)-二甲基 2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸酯(D-1-1、500mg)、和(2S,3S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲基戊酸(600mg),得到作为无色固体的标题化合物(D-6、662mg)。

[0437] ¹H NMR (600MHz, METHANOL-d₄) δ=5.40-5.21 (m, 1H), 3.84 (d, J=4.5 Hz, 1H), 2.75-2.53 (m, 1H), 2.37-2.17 (m, 2H), 2.08-1.86 (m, 3H), 1.76-1.57 (m, 1H), 1.32-1.17 (m, 1H), 1.10 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.04-0.93 (m, 3H).
MS m/z; 317 ([M+H]⁺)

[0438] 实施例D-7:(1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-氨基-4-甲基戊酰胺)-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸 盐酸盐(D-7)的合成

[0439] 与实施例D-1(2)、(3)和(4)同样地,由(1S,2S,3S,5R,6S)-二甲基 2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸酯(D-1-1、300mg)、和(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-甲基戊酸(360mg),得到作为无色固体的标题化合物(D-7、240mg)。

¹H NMR (600MHz, METHANOL-d₄) δ=5.42-5.23 (m, 1H), 4.01-3.91 (m, 1H), 2.74-2.56 (m, 1H), 2.34-2.19 (m, 2H), 2.00-1.89 (m, 2H), 1.86-1.75 (m, 2H), 1.73-1.63 (m, 1H), 1.03 (d, J=6.2 Hz, 3H), 1.01 (d, J=6.2 Hz, 3H).

MS m/z; 317 ([M+H]⁺)

[0441] 实施例D-8:(1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-((S)-2-氨基丙酰胺)丙酰胺)-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸 盐酸盐(D-8)的合成

[0442] 与实施例D-1(2)、(3)和(4)同样地,由(1S,2S,3S,5R,6S)-二甲基 2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸酯(D-1-1、300mg)、和(S)-2-((S)-2-((叔丁氧基羰基)丙酰胺)丙酸(405mg),得到作为无色固体的标题化合物(D-8、452mg)。

¹H NMR (600MHz, METHANOL-d₄) δ=5.37-5.20 (m, 1H), 4.57 (d, J=7.0 Hz, 1H), 3.91 (d, J=7.0 Hz, 1H), 2.70-2.54 (m, 1H), 2.31-2.18 (m, 2H), 1.97-1.86 (m, 2H), 1.48 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.39 (d, J=7.0 Hz, 3H).

MS m/z; 346 ([M+H]⁺)

[0444] 实施例D-9:(1S,2S,3S,5R,6S)-2-((S)-2-氨基-3-苯基丙酰胺)-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸 盐酸盐(D-9)的合成

[0445] 与实施例D-1(2)、(3)和(4)同样地,由(1S,2S,3S,5R,6S)-二甲基 2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸酯(D-1-1、150mg)、和(S)-2-((S)-2-((叔丁氧基羰基)-3-苯基丙酸(207mg),得到作为无色固体的标题化合物(D-9、205mg)。

¹H NMR (600MHz, METHANOL-d₄) δ=7.43-7.28 (m, 5H), 5.41-5.25 (m, 1H), 4.24-4.15 (m, 1H), 3.46-3.37 (m, 1H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.73-2.58 (m, 1H), 2.38-2.21 (m, 2H), 2.04-1.92 (m, 2H).

MS m/z; 351 ([M+H]⁺)

[0447] 实施例D-10:(1S,2S,3S,5R,6S)-3-氟-2-((S)-吡咯烷-2-(羧基酰胺)双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸 盐酸盐(D-10)的合成

[0448] 与实施例D-1(2)、(3)和(4)同样地,由(1S,2S,3S,5R,6S)-二甲基 2-氨基-3-氟代

双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸酯(D-1-1、150mg)、和(S)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-甲酸(168mg),得到作为无色固体的标题化合物(D-10、182mg)。

[0449] ¹H NMR (600MHz, METHANOL-d₄) δ = 5.40–5.23 (m, 1H), 4.32 (dd, J=6.6, 8.7 Hz, 1H), 3.46–3.37 (m, 1H), 3.34–3.25 (m, 1H), 2.73–2.59 (m, 1H), 2.51–2.41 (m, 1H), 2.33–2.22 (m, 2H), 2.21–2.13 (m, 1H), 2.11–2.00 (m, 2H), 2.00–1.95 (m, 1H), 1.94–1.89 (m, 1H).
MS m/z; 301 ([M+H]⁺)

[0450] 实施例D-11:(1S,2S,3S,5R,6S)-2-((R)-2-氨基-4-(甲硫基)丁酰胺)-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸 盐酸盐(D-11)的合成

[0451] 与实施例D-1(2)、(3)和(4)同样地,由(1S,2S,3S,5R,6S)-二甲基 2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸酯(D-1-1、200mg)、和(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-(甲硫基)丁酸(258mg),得到作为无色固体的标题化合物(D-11、54.0mg)。

[0452] ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ = 9.28 (s, 1H), 5.35–5.12 (m, 1H), 4.01–3.93 (m, 1H), 2.66–2.36 (m, 3H), 2.29–2.10 (m, 2H), 2.08–1.82 (m, 6H), 1.73–1.64 (m, 1H).
MS m/z; 335 ([M+H]⁺)

[0453] 实施例D-12:(1S,2S,3S,5R,6S)-2-((R)-2-氨基丙酰胺)-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸 盐酸盐(D-12)的合成

[0454] 与实施例D-1(2)、(3)和(4)同样地,由(1S,2S,3S,5R,6S)-二甲基 2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸酯(D-1-1、200mg)、和(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酸(196mg),得到作为无色固体的标题化合物(D-12、128mg)。

[0455] ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ = 9.15 (s, 1H), 5.34–5.11 (m, 1H), 3.98–3.85 (m, 1H), 2.56–2.40 (m, 1H), 2.23–2.05 (m, 2H), 1.91–1.83 (m, 1H), 1.75–1.65 (m, 1H), 1.35 (d, J=7.0 Hz, 3H).
MS m/z; 275 ([M+H]⁺)

[0456] 实施例D-13:(1S,2S,3S,5R,6S)-2-(((1-(((环己基氧基)羰基)氧基)乙氧基)羰基)氨基)-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸(D-13)的合成

[0457] (1)(1S,2S,3S,5R,6S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸(D-13-1)

[0458] 与实施例A-1(1)同样地,由(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸(IV、1.00g)、和二叔丁氧基羰基(4.30g),得到作为无色无定形的(1S,2S,3S,5R,6S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸(D-13-1、1.30g)。

[0459] (2)(1S,2S,3S,5R,6S)-二烯丙基 2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸酯(D-13-2)

[0460] 在(1S,2S,3S,5R,6S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸(D-13-1、1.30g)的N,N-二甲基甲酰胺(25mL)溶液中,在室温下加入烯丙基溴(1.09mL)、和碳酸钾(1.18g),在相同温度下搅拌18小时。在该反应溶液中加入水,用乙酸乙酯萃取3次。将合并的有机层依次用5%食盐水洗涤3次、用饱和食盐水洗涤1次。将有机层用无水硫酸钠干燥后,将不溶物过滤,将滤液减压浓缩,将残渣利用硅胶柱层析法(硅胶管,己烷:乙酸乙酯=100:0~60:40)纯化,得到作为无色油状物的(1S,2S,3S,5R,6S)-二烯丙基 2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸酯(D-13-2、1.49g)。

[0461] (3)(1S,2S,3S,5R,6S)-二烯丙基 2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸酯(D-13-3)

[0462] 在(1S,2S,3S,5R,6S)-二烯丙基 2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸酯(D-13-2、1.49g)中,在0℃加入4mol/L氯化氢-乙酸乙酯溶液(24mL),在室温下搅拌18小时。然后,将反应溶液在减压下浓缩,加入饱和碳酸氢钠水溶液,用乙酸乙酯萃取3次。将合并的有机层用饱和食盐水洗涤1次,用无水硫酸钠干燥后,将不溶物过滤分离,将滤液减压浓缩,得到(1S,2S,3S,5R,6S)-二烯丙基 2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸酯(D-13-3、949mg)。

[0463] (4)(1S,2S,3S,5R,6S)-二烯丙基 2-(((1-(((环己基氧基)羰基)氧基)乙氧基)羰基)氨基)-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸酯(D-13-4)

[0464] 在(1S,2S,3S,5R,6S)-二烯丙基 2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸酯(D-13-3、880mg)的N,N-二甲基甲酰胺(20mL)溶液中,在室温下加入碳酸铯(4.05g)、环己基(1-碘乙基)碳酸酯(2.23g),一边吹入二氧化碳,一边在相同温度下搅拌2小时。然后,停止二氧化碳的吹入,在相同温度下搅拌18小时。在反应溶液中加入水,用乙酸乙酯萃取3次。将合并的有机层依次用5%食盐水洗涤3次、用饱和食盐水洗涤1次,用无水硫酸钠干燥后,将不溶物过滤分离,将滤液进行减压浓缩,将残渣利用硅胶柱层析法(硅胶管,己烷:乙酸乙酯=100:0~50:50)纯化,得到作为黄色油状物的(1S,2S,3S,5R,6S)-二烯丙基 2-(((1-(((环己基氧基)羰基)氧基)乙氧基)羰基)氨基)-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸酯(D-13-4、840mg)。

[0465] (5)(1S,2S,3S,5R,6S)-2-(((1-(((环己基氧基)羰基)氧基)乙氧基)羰基)氨基)-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸(D-13)

[0466] 与实施例A-1(4)同样地,由(1S,2S,3S,5R,6S)-二烯丙基 2-(((1-(((环己基氧基)羰基)氧基)乙氧基)羰基)氨基)-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸酯(D-13-4、958mg),得到作为无色无定形的标题化合物(D-13、537mg)。

[0467] ^1H NMR (600MHz, CHCl_3 -d) δ =6.79–6.62 (m, 1H), 5.85 (br s, 1H), 5.36–5.14 (m, 1H), 4.73–4.55 (m, 1H), 2.69–2.46 (m, 1H), 2.45–2.26 (m, 1H), 2.20–1.84 (m, 4H), 1.80–1.68 (m, 2H), 1.59–1.42 (m, 5H), 1.41–1.18 (m, 6H).
MS m/z ; 440 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$)

[0468] 实施例D-14:(1S,2S,3S,5R,6S)-3-氟-2-(((1-(异丁基氧基)乙氧基)羰基)氨基)双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸(D-14)的合成

[0469] 与实施例D-13(4)和(5)同样地,由(1S,2S,3S,5R,6S)-二烯丙基 2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸酯(D-13-3,800mg)、和异丁酸1-碘乙酯(1.37g),得到作为无色无定形的(1S,2S,3S,5R,6S)-3-氟-2-(((1-(异丁基氧基)乙氧基)羰基)氨基)双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸(D-14,87mg)。

[0470] ^1H NMR (600MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ =8.51 (br s, 1H), 6.69–6.49 (m, 1H), 5.25–4.98 (m, 1H), 2.49–2.36 (m, 1H), 2.22–2.06 (m, 1H), 2.05–1.90 (m, 1H), 1.79 (br s, 1H), 1.75–1.62 (m, 1H), 1.45–1.34 (m, 3H), 1.05 (m, 6H).
MS m/z ; 384 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$)

[0471] 实施例D-15:(1S,2S,3S,5R,6S)-3-氟-2-(((5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基)羰基)氨基)双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸(D-15)的合成

[0472] (1)(1S,2S,3S,5R,6S)-二烯丙基 3-氟-2-(((5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基)羰基)氨基)双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸酯(D-15-1)

[0473] 在三光气(35mg)的氯仿(4mL)溶液中,在室温下加入N,N-二异丙基乙基胺(0.18mL)的四氢呋喃(4mL)溶液和4-(羟基甲基)-5-甲基-1,3-二氧杂环戊烯-2-酮45.9mg。在相同温度下搅拌30分钟后,在反应混合物中加入(1S,2S,3S,5R,6S)-二烯丙基 2-氨基-3-氟代双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸酯(D-13-3,100mg)的氯仿(4mL)溶液,在相同温度下搅拌3小时。在反应液中加入乙酸乙酯,将有机层依次用水洗涤1次、用饱和食盐水洗涤1次。用无水硫酸钠干燥后,将不溶物过滤,将滤液减压浓缩,将残渣用硅胶柱层析法(硅胶管,己烷:乙酸乙酯=90:10~70:30)纯化,得到作为无色无定形的(1S,2S,3S,5R,6S)-二烯丙基 3-氟-2-(((5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基)羰基)氨基)双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸酯(D-15-1,60.0mg)。

[0474] (2)(1S,2S,3S,5R,6S)-3-氟-2-(((5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基)羰基)氨基)双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸(D-15)

[0475] 与实施例A-1(4)同样地,由(1S,2S,3S,5R,6S)-二烯丙基 3-氟-2-(((5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基)羰基)氨基)双环[3.1.0]己烷-2,6-二甲酸酯(D-15-1、1.25g),得到作为无色固体的标题化合物(D-15、94mg)。

¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ=5.25-5.07 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 2.55-2.44 (m, 1H),
[0476] , 2.21-2.07 (m, 4H), 2.02-1.94 (m, 1H),
1.83-1.75 (m, 1H), 1.72-1.65 (m, 1H).
MS m/z; 382 ([M+Na]⁺)

[0477] 实施例D-16:(1S,2S,3S,5R,6S)-3-氟-6-(((1-(异丁基氧基)乙氧基)羰基)-2-(((1-(异丁基氧基)乙氧基)羰基)氨基)双环[3.1.0]己烷-2-甲酸(D-16)的合成

[0478] 与实施例D-13(4)和(5)同样地,由(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-3-氟-6-((1-(异丁基氧基)乙氧基)羰基)双环[3.1.0]己烷-2-甲酸 盐酸盐(A-8、152mg)、和异丁酸1-碘乙酯(208mg),得到作为无色无定形的标题化合物(D-16、108mg)。

¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ=8.68-8.51 (m, 1H), 6.76-6.65 (m, 2H), 6.65-6.57 (m, 2H), 5.23-5.05 (m, 1H), 2.61-2.39 (m, 3H), 2.27-2.13 (m, 1H), 2.11-1.97 (m, 1H), 1.95-1.82 (m, 1H), 1.81-1.69 (m, 1H), 1.46-1.35 (m, 6H), 1.13-0.98 (m, 12H).
[0479] MS m/z; 498 ([M+Na]⁺)

[0480] 实施例D-17:(1S,2S,3S,5R,6S)-3-氟-6-(((5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基)羰基)-2-(((5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基)羰基)氨基)双环[3.1.0]己烷-2-甲酸(D-17)的合成

[0481] 与实施例D-15(1)同样地,由(1S,2S,3S,5R,6S)-2-氨基-3-氟-6-(((5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基)羰基)双环[3.1.0]己烷-2-甲酸(A-16、340mg)、和4-(羟基甲基)-5-甲基-1,3-二氧杂环戊烯-2-酮(154mg),得到作为无色固体的标题化合物(D-17、53.0mg)。

[0482]

^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ =5.25–5.09 (m, 1H), 4.99–4.86 (m, 4H), 2.56–2.43 (m, 1H), 2.23–2.10 (m, 7H), 2.08–2.01 (m, 1H), 1.95–1.87 (m, 1H), 1.81–1.73 (m, 1H).

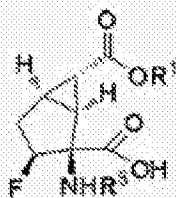
MS m/z ; 494 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$)

[0483]

实施例D-1~D-17示于表2-1~表2-2。

[0484]

[表2-1]

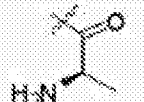
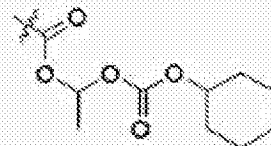
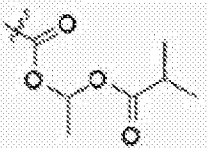
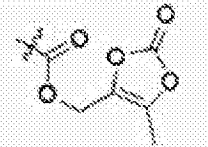
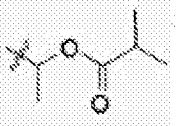
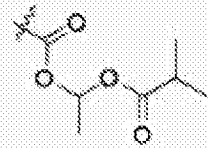
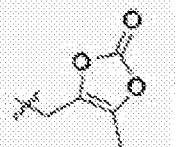
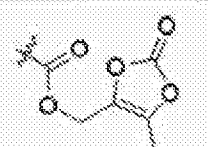


[0485]

化合物编号	R1	R3	盐
实施例 D-1	H		HCl
实施例 D-2	H		HCl
实施例 D-3	H		HCl
实施例 D-4	H		HCl
实施例 D-5	H		2HCl
实施例 D-6	H		HCl
实施例 D-7	H		HCl
实施例 D-8	H		HCl
实施例 D-9	H		HCl
实施例 D-10	H		HCl

[0486] [表2-2]

[0487]

化合物编号	R1	R3	盐
实施例 D-11	H		HCl
实施例 D-12	H		HCl
实施例 D-13	H		
实施例 D-14	H		
实施例 D-15	H		
实施例 D-16			
实施例 D-17			

[0488] 试验例1:溶液稳定性试验

[0489] 对于本发明化合物(I),试验在以下设想为胃和小肠的消化液的溶液中的稳定性。

[0490] 根据以下的试验方法测定本发明化合物(I)分别在盐酸溶液(pH1.2)和20mM磷酸缓冲液(pH6.5)中的残留率。

[0491] 在含有盐酸和氯化钠的盐酸溶液(pH1.2)或含有磷酸氢二钠、磷酸二氢钠和氯化钠的20mM 磷酸缓冲液(pH6.5)中溶解试验化合物,制备约50μg/mL(不溶解时,为溶解度附近)的浓度的溶液。将该溶液在37℃孵育1小时,利用高效液相色谱法对孵育前后的化合物浓度进行定量,算出残留率。

[0492] 代表性的化合物在盐酸溶液(pH1.2)和20mM磷酸缓冲液(pH6.5)中的残留率示于下表3。

[0493] [表3]

[0494]

化合物编号	化合物的残留率(%)	
	pH1.2	pH6.5
实施例A-1	100	99
实施例A-2	101	101
实施例A-3	100	100
实施例A-4	99	98
实施例A-7	100	99
实施例A-8	100	101
实施例A-10	100	97
实施例A-13	93	93
实施例A-14	95	97
实施例A-15	102	101
实施例A-16	99	98
实施例A-17	99	97
实施例D-1	103	102
实施例D-2	100	103
实施例D-3	100	102
实施例D-4	101	100
实施例D-6	101	101
实施例D-7	99	102

[0495] 根据以上,本发明化合物在设想为胃和小肠的消化液的溶液中的稳定性良好,可以设想在消化管中以前药形式稳定存在。

[0496] 试验例2:肝微粒体中的化合物(IV)的生成试验

[0497] 对于本发明化合物(I),在人和猴肝微粒体中的化合物(IV)的生成率试验根据以下方法进行。作为比较对照,使用了化合物(IV)的乙基酯(参考例1)。

[0498] 将试验化合物在NADPH 生成体系(0.16mM NADP⁺、2.4mM MgCl₂、1.5mM 葡萄糖-6-磷酸)的存在下、与人肝微粒体(Ms)部分(Xenotech/H630B/lot.0810472)、或猴肝Ms部分(BD Biosciences/452413/lot.94518)一起在含有69mM KCl的0.250M 磷酸缓冲液(pH7.4)中进行孵育(37℃,15分钟)。试验化合物、肝Ms蛋白的终浓度分别设为3μM和1mg 蛋白质/mL。孵育后的反应混合液在添加2倍体积的DMSO、进行搅拌后,以3000rpm进行离心分离(4℃,10分钟)。所得的上清液供于利用了液相色谱串联质谱(LC-MS/MS)系统的分析。对于定量下限,试验化合物、化合物(IV)都为0.3μM。

[0499] 对于代表性的化合物,人和猴肝微粒体中的化合物(IV)的生成率的结果示于下表4。

[0500] [表4]

[0501]

化合物编号	肝微粒体中的 化合物IV的生成率(%)	
	人	猴
实施例A-1	100	90
实施例A-2	100	82
实施例A-3	101	78
实施例A-4	94	72
实施例A-5	72	NT
实施例A-6	90	NT
实施例A-7	19	NT
实施例A-8	36	38
实施例A-9	56	NT
实施例A-10	69	97
实施例A-11	93	NT
实施例A-12	94	NT
实施例A-13	86	75
实施例A-14	51	NT
实施例A-15	22	NT
实施例A-16	29	46
实施例A-17	86	80
实施例A-18	84	NT
实施例A-18-4	NT	75
实施例A-19	87	NT
实施例A-21	87	93
参考例1	< 10	NT

[0502] NT:没有试验

[0503] 由人肝微粒体导致的参考例1化合物向化合物(IV)的转换率低,几乎保持了100%的未变化物(参考例1)。另一方面,本发明化合物向化合物(IV)的转换率高,在人肝微粒体和猴肝微粒体中进行转换,可以设想由前药向母体化合物的转换。

[0504] 试验例3:血清中的化合物(IV)的生成试验

[0505] 对于本发明化合物(I),在人和猴血清中的化合物(IV)的生成率试验根据以下方法进行。作为比较对照,使用了化合物(IV)的乙基酯(参考例1)。

[0506] 将试验化合物以为3 μ M的方式添加到人或猴的血清中,在 37℃孵育规定的时间。接着,在这些孵育后的样品50 μ L中,加入含有内标物质的乙腈/甲醇混合液200 μ L,搅拌后,进行离心分离(4℃,10分钟)。所得的上清液供于LC-MS/MS分析。作为定量下限,试验化合物、化合物(IV)都为0.03 μ M。

[0507] 对于代表性的化合物,人和猴血清中的化合物(IV)的生成率的结果示于下述表5。

[0508] [表5]

化合物编号	血清中的 化合物IV的生成率(%)	
	人	猴
实施例 A-16	75	80
实施例 A-17	37	NT
参考例 1	< 5	NT

[0510] NT:没有试验

[0511] 利用了人血清的参考例1化合物向化合物(IV)的转换率低。另一方面,本发明化合物向化合物(IV)的转换率高,在人血清和猴血清中进行转换,可以设想由前药向母体化合物的转换。

[0512] 试验例4:人小肠S9中的化合物(IV)的生成率试验

[0513] 对于本发明化合物(I),在人小肠S9中的化合物(IV)的生成率试验按照以下的方法进行。

[0514] 将本发明化合物在 Mg^{2+} (5mM)、 Ca^{2+} (5mM)、 Zn^{2+} (0.1mM)的存在下、与人小肠S9部分(XenoTech、LLC/CP710571/Lot.710571)一起在0.1M磷酸缓冲液(pH7.4)中孵育(37℃,1小时)。本发明化合物、小肠S9蛋白的终浓度分别设为3 μ M和1mg 蛋白质/mL。孵育后的反应混合液添加3倍体积的DMSO,搅拌后,以3000rpm进行离心分离(4℃、10分钟)。所得的上清液供于利用了液相色谱串联质谱(LC-MS/MS)系统的分析。作为定量下限,本发明化合物(I)、化合物(IV)都为0.3 μ M。

[0515] 测定中使用装配了Waters XBridge Amide(3.5 μ m、50mmx4.6mm I.D.)、Waters Atlantis T3(3 μ m、50mmx4.6mm I.D.)或Shimadzu Shim-pack XR-ODS(2.2 μ m、30mmx3.0mm I.D.)作为分离柱的LC-MS/MS系统。流动相使用0.1%甲酸/乙腈溶液、或0.1%甲酸/甲醇溶液(流速:0.7~1.3mL/min),在线性梯度模式下将测定目标物洗脱。本发明化合物(I)和化合物(IV)的MS/MS检测使用装配了TurboIonSpray界面的API4000或Triple quad 5500系统(均为AB SCIEX公司制),利用正或负离子检测模式进行。

[0516] 对于本发明化合物,人小肠S9中的化合物(IV)的生成率示于下表6。

[0517] [表6]

[0518]

化合物编号	人小肠S9中的 化合物IV的生成率(%)
实施例D-1	20.9
实施例D-2	17.8
实施例D-3	< 10
实施例D-4	< 10
实施例D-5	25.9
实施例D-6	< 10
实施例D-7	11.7
实施例D-8	11.7
实施例D-9	< 10
实施例D-10	< 10
实施例D-11	< 10

[0519] 可知试验的本发明化合物(I)向化合物(IV)的转换在人小肠S9中进行。

[0520] 试验例5:猴的化合物(IV)血浆中浓度的测定

[0521] 口服化合物(IV)和本发明化合物(I)时的化合物(IV)的血浆中浓度测定试验按照以下的方法进行。

[0522] 给雄性食蟹猴(饱食)以4.92 μ mol/kg的用量口服化合物(IV)和发明化合物(I)(基质:0.5%甲基纤维素(MC)液,给予容量5mL/kg)。

[0523] 在口服后2小时、和4小时从头静脉采集血液约0.7mL(抗凝剂:EDTA-2K)。利用离心分离(3000rpm、4℃、10分钟)得到的血浆在-80℃冷冻保存,直至供于分析。分析时,对于在冰冷却下融化的血浆样品50 μ L,加入含有内标物质的乙腈/甲醇混合液200 μ L进行搅拌后,离心分离(4℃、10分钟),所得的上清液供于LC-MS/MS分析。本发明化合物(I)和化合物(IV)的定量下限分别为1ng/mL和3ng/mL。

[0524] 口服代表性的化合物后的、化合物(IV)的血浆中浓度的结果示于下表7中。

[0525] [表7]

[0526]

化合物编号	化合物IV在 猴血浆中的浓度 (ng / mL)	
	2小时后	4小时后
化合物 IV	8.15	18.8
实施例 A-1	197	270
实施例 A-2	305	302
实施例 A-3	277	271
实施例 A-10	94.9	119
实施例 A-16	55.4	52.0
实施例 A-18-4	309	412
实施例 A-21	364	387
实施例 D-1	141	128

[0527] 由以上可知,本发明化合物(I)与化合物(IV)的口服时相比,化合物(IV)在血浆中的浓度飞跃性地提高。

[0528] 产业可利用性

[0529] 本发明化合物显示作为对于第Ⅱ组代谢型谷氨酸受体具有强的作用的化合物(IV)的前药是极其有用的。因此,本发明化合物或其药物上可接受的盐能够用作可利用第Ⅱ组代谢型谷氨酸受体激动剂调节的病症、例如精神分裂症、焦虑性障碍和其关联疾病、抑郁症、双相型障碍、癫痫等的精神神经疾病、以及药物依赖症、认知障碍、阿尔茨海默病、亨廷顿舞蹈病、帕金森病、伴随肌肉僵直的运动障碍、脑缺血、脑功能不全、脊髓损伤、头痛等神经疾病的治疗或预防药。