



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111499562 B

(45) 授权公告日 2023. 12. 26

(21) 申请号 202010330453.6

C07C 43/13 (2006.01)

(22) 申请日 2014.12.26

C07F 7/18 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

C07C 309/66 (2006.01)

申请公布号 CN 111499562 A

C07C 233/47 (2006.01)

C07C 233/83 (2006.01)

(43) 申请公布日 2020.08.07

C07D 405/12 (2006.01)

(30) 优先权数据

2013-272766 2013.12.27 JP

(56) 对比文件

US 6399600 B1,2002.06.04

(62) 分案原申请数据

201480071310.0 2014.12.26

WO 2009011551 A2,2009.01.22

CN 102477019 A,2012.05.30

US 2007155983 A1,2007.07.05

(73) 专利权人 株式会社API

地址 日本福冈县

Yuichi Kobayashi, et al..Synthesis of macrosphelides H and G.《Tetrahedron Letters》.2002,第43卷(第24期),第4381-4384页.

(72) 发明人 竹原润 村井真人 大谷鹰士

前田智子 日高次彦

Biao Jiang, et al..Stereoselective synthesis of kurzilactone and determination of its absolute configuration.《Tetrahedron: Asymmetry》.2001,第12卷(第20期),第2835-2843页.

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任公司 11219

专利代理师 王海川 牛嵩林

审查员 柴莹莹

(51) Int.Cl.

C07D 211/60 (2006.01)

C07D 309/12 (2006.01)

C07C 69/708 (2006.01)

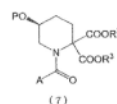
权利要求书1页 说明书44页 附图1页

(54) 发明名称

5-羟基哌啶-2-甲酸的制造方法

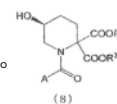
(57) 摘要

本发明涉及5-羟基哌啶-2-甲酸的制造方法。一种下述式(10)所示的(2S,5S)/(2R,5R)-5-羟基哌啶-2-甲酸的制造方法,其特征在于,包括将下述式(7)所示的化合物中的羟基脱保护而合成下述式(8)所示的化合物的工序(式(7)中,P表示保护基,R³表示碳原子数1~4的烷基,A表示碳原子数1~10的烷基、碳原子数6~12的芳基、碳原子数1~4的烷氧基或碳原子数7~20的芳烷氧基)(式(8)中,R³表示碳原子数1~4的烷基,A表示碳原子数1~10的烷基、碳原子数6~12的芳基、碳原子数1~4的烷氧基或碳原子数7~20的

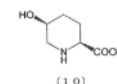


(7)

芳烷氧基)。



(8)



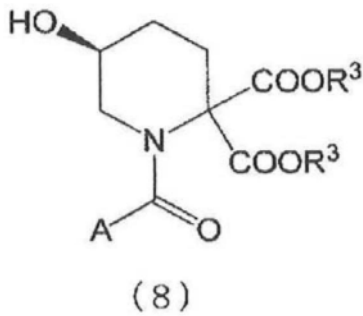
(10)

1. 一种下述式 (10) 所示的 (2S, 5S) / (2R, 5R) -5-羟基哌啶-2-甲酸的制造方法, 其特征在于, 所述制造方法包括 (i) 工序5:

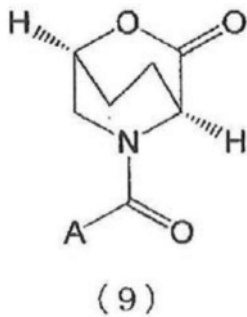
通过下述 (a) 或 (b) 合成下述式 (9) 所示的化合物的工序,

(a) 在下述式 (8) 所示的化合物中, 将酯基水解, 通过使一个羧基与羟基反应而进行内酯化, 然后使羧基脱羧,

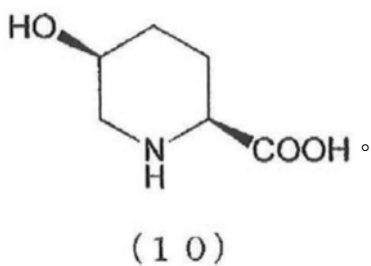
(b) 在下述式 (8) 所示的化合物中, 将酯基水解, 通过将一个羧基脱羧而形成2位单羧酸的立体异构体混合物, 接着使该立体异构体混合物进行异构化内酯化,



式 (8) 中, R^3 表示碳原子数 1 ~ 4 的烷基, A 表示碳原子数 1 ~ 10 的烷基、碳原子数 6 ~ 12 的芳基、碳原子数 1 ~ 4 的烷氧基、或碳原子数 7 ~ 20 的芳烷氧基,



式 (9) 中, A 表示碳原子数 1 ~ 10 的烷基、碳原子数 6 ~ 12 的芳基、或碳原子数 1 ~ 4 的烷氧基、碳原子数 7 ~ 20 的芳烷氧基,



2. 如权利要求 1 所述的 (2S, 5S) / (2R, 5R) -5-羟基哌啶-2-甲酸的制造方法, 其特征在于, 还包括 (ii) 工序6:

使所述化合物 (9) 中的酰胺键断裂, 并将所述化合物 (9) 中的内酯水解, 从而合成 (2S, 5S) / (2R, 5R) -5-羟基哌啶-2-甲酸的工序。

5-羟基哌啶-2-甲酸的制造方法

[0001] 本申请是申请日为2014年12月26日、申请号为201710817190.X的中国专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及(2S,5S)/(2R,5R)-5-羟基哌啶-2-甲酸及其合成中间体的制造方法。通过本发明的方法制造的(2S,5S)/(2R,5R)-5-羟基哌啶-2-羧酸作为抑制 β 内酰胺酶的药剂等的合成中间体有用。

背景技术

[0003] (2S,5S)/(2R,5R)-5-羟基哌啶-2-甲酸是对下述药剂等的合成有用的中间体,该药剂针对显示出耐 β 内酰胺类抗生素的耐药性的细菌、抑制作为其耐药性的主要原因的 β 内酰胺酶。

[0004] 作为(2S,5S)/(2R,5R)-5-羟基哌啶-2-甲酸的制造方法,已知以谷氨酸或焦谷氨酸作为起始原料的制造方法。具体而言,在专利文献1中记载了:以焦谷氨酸作为起始原料,形成N-保护的氧代氮杂环烷基羧酸中间体,经过增碳-环化工序,制造5-羟基哌啶-2-甲酸的保护体。

[0005] 另外,在非专利文献1中记载了:以谷氨酰胺作为起始原料,经过增碳-环化工序,制造5-羟基哌啶-2-甲酸的保护体。

[0006] 在非专利文献2中记载了:以保护谷氨酸作为起始原料,经过增碳-环化工序,以立体异构体混合物的形式制造5-羟基哌啶-2-甲酸的保护体。

[0007] 在非专利文献3中记载了:以保护焦谷氨酸作为起始原料,经过增碳-环化工序,制造5-羟基哌啶-2-甲酸的保护体。

[0008] 在专利文献2中记载了:以保护焦谷氨酸作为起始原料,经过以一个工序进行增碳-环化的工序,制造5-羟基哌啶-2-甲酸的保护体。

[0009] 现有技术文献

[0010] 专利文献

[0011] 专利文献1:W02010/126820

[0012] 专利文献2:W02006/125974

[0013] 非专利文献

[0014] 非专利文献1:P.D.Bailey et al.,Chem.Comm.1996,349.

[0015] 非专利文献2:P.D.Bailey et al.,Tetrahedron Lett.1988,29,2231.

[0016] 非专利文献3:M.A.Letavic et al.,Bioorg.Med.Chem.Lett.2002,12,1387.

发明内容

[0017] 发明所要解决的课题

[0018] 专利文献1中记载的(2S,5S)/(2R,5R)-5-羟基哌啶-2-甲酸的制造方法必须使用

非常昂贵的铈催化剂,不适合工业化。

[0019] 非专利文献1中记载的制造方法也需要使用昂贵的铈催化剂,还具有使用工业上难以使用的重氮甲烷的工序,因此难以工业化。

[0020] 非专利文献2中记载的制造方法也具有使用工业上难以使用的重氮甲烷的工序,因此难以工业化,还存在所得到的化合物为立体异构体的混合物的问题。

[0021] 非专利文献3和专利文献2中记载的制造方法也具有使用工业上难以使用的昂贵的TMS重氮甲烷的工序,因此难以工业化,而且专利文献2中记载的制造方法中需要使用昂贵的铈催化剂。非专利文献3和专利文献2中记载的制造方法均需要在极低温下进行反应,从这一点来看也难以工业化。

[0022] 鉴于上述问题,本发明的课题在于,提供工业上能够实用化的(2S,5S)/(2R,5R)-5-羟基哌啶-2-甲酸及其合成中间体的非手性体和手性体的制造方法。

[0023] 用于解决课题的手段

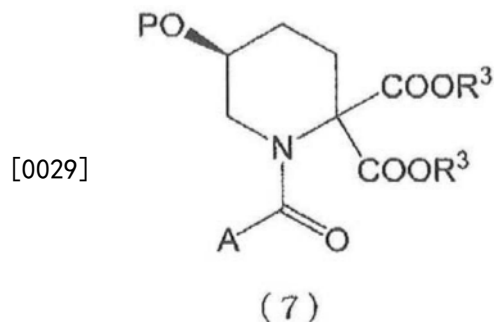
[0024] 本发明人为了解决上述课题进行了深入研究,结果发现,通过使用特定的合成中间体,能够有效地合成(2S,5S)/(2R,5R)-5-羟基哌啶-2-甲酸的光学活性体,从而完成了本发明。

[0025] 即,本发明如下所述。

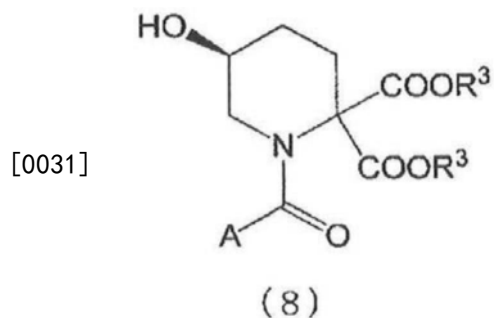
[0026] <1>

[0027] 一种下述式(10)所示的(2S,5S)/(2R,5R)-5-羟基哌啶-2-甲酸的制造方法,其特征在于,包括(i)工序4:

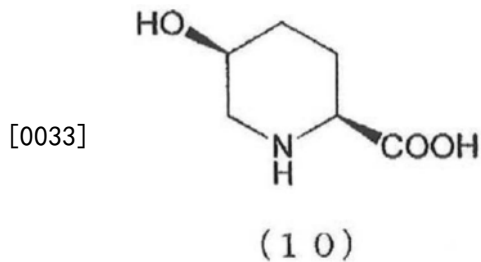
[0028] 将下述式(7)所示的化合物中的羟基脱保护从而合成下述式(8)所示的化合物的工序。



[0030] (式(7)中,P表示保护基,R³表示碳原子数1~4的烷基,A表示碳原子数1~10的烷基、碳原子数6~12的芳基、碳原子数1~4的烷氧基、或碳原子数7~20的芳烷氧基。)



[0032] (式(8)中,R³表示碳原子数1~4的烷基,A表示碳原子数1~10的烷基、碳原子数6~12的芳基、碳原子数1~4的烷氧基、或碳原子数7~20的芳烷氧基。)



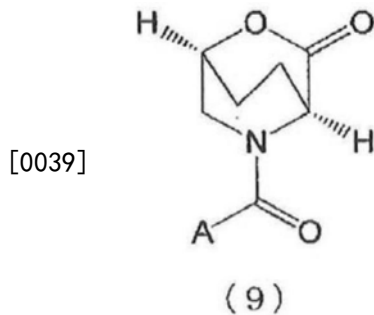
[0034] <2>

[0035] 如<1>所述的 (2S, 5S) / (2R, 5R) -5-羟基哌啶-2-甲酸的制造方法, 其特征在于, 还包括 (ii) 工序5:

[0036] 通过下述 (a) 或 (b) 合成下述式 (9) 所示的化合物的工序,

[0037] (a) 在上述化合物 (8) 中, 将酯基水解, 通过使一个羧基与羟基反应而进行内酯化, 然后使羧基脱羧,

[0038] (b) 在上述化合物 (8) 中, 将酯基水解, 通过将一个羧基脱羧而形成2位单羧酸的立体异构体混合物, 接着使该立体异构体混合物进行异构化内酯化。



[0040] (式 (9) 中, A 表示碳原子数 1 ~ 10 的烷基、碳原子数 6 ~ 12 的芳基、或碳原子数 1 ~ 4 的烷氧基、碳原子数 7 ~ 20 的芳烷氧基。)

[0041] <3>

[0042] 如<1>或<2>所述的 (2S, 5S) / (2R, 5R) -5-羟基哌啶-2-甲酸的制造方法, 其特征在于, 还包括 (iii) 工序6:

[0043] 使上述化合物 (9) 中的酰胺键断裂, 并将上述化合物 (9) 中的内酯水解, 从而合成 (2S, 5S) / (2R, 5R) -5-羟基哌啶-2-甲酸的工序。

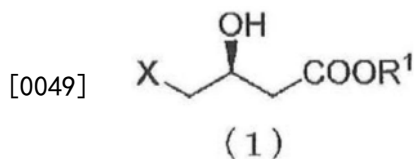
[0044] <4>

[0045] 如<2>或<3>所述的 (2S, 5S) / (2R, 5R) -5-羟基哌啶-2-甲酸的制造方法, 其特征在于, 在上述工序5(a) 或上述工序5(b) 中, 在有机碱的存在下进行将上述羧基脱羧的反应。

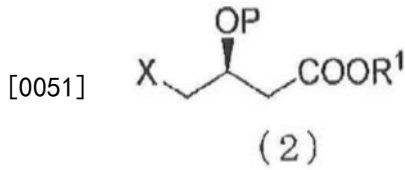
[0046] <5>

[0047] 一种下述式 (7) 所示的化合物的制造方法, 其特征在于, 包括工序1:

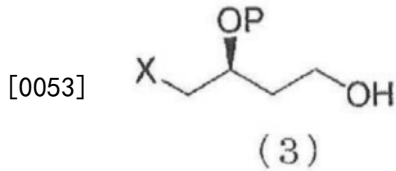
[0048] 将下述式 (1) 所示的化合物中的羟基利用保护基进行保护从而合成下述式 (2) 所示的化合物, 接着将化合物 (2) 中的酯基还原从而合成下述式 (3) 所示的化合物的工序。



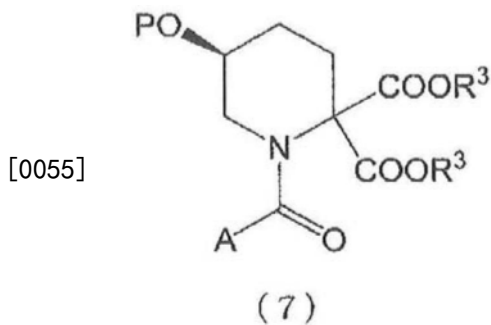
[0050] (式(1)中,X表示Cl、Br或I,R¹表示氢原子或可以被取代的碳原子数1~4的烷基。)



[0052] (式(2)中,X表示Cl、Br或I,R¹表示氢原子或可以被取代的碳原子数1~4的烷基,P表示保护基。)



[0054] (式(3)中,X表示Cl、Br或I,P表示保护基。)



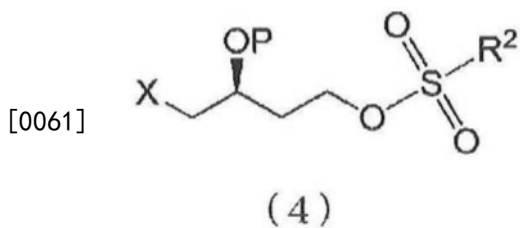
[0056] (式(7)中,P表示保护基,R³表示碳原子数1~4的烷基,A表示碳原子数1~10的烷基、碳原子数6~12的芳基、碳原子数1~4的烷氧基、或碳原子数7~20的芳烷氧基。)

[0057] <6>

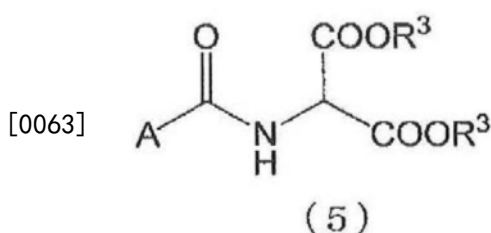
[0058] 如<5>所述的化合物(7)的制造方法,其特征在于,包括(i)工序2和(ii)工序3,

[0059] (i)工序2:

[0060] 对上述化合物(3)中的羟基进行磺酸酯化从而合成下述式(4)所示的化合物,并使上述化合物(4)与下述式(5)所示的化合物反应从而合成下述式(6)所示的化合物的工序,

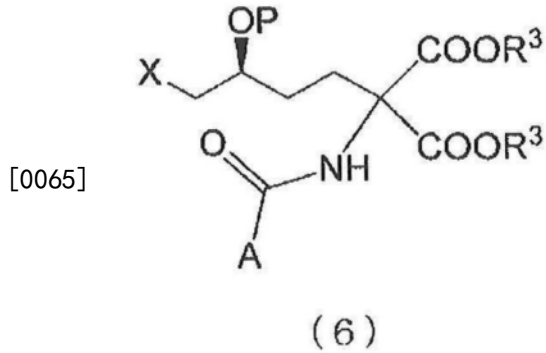


[0062] (式(4)中,X表示Cl、Br或I,R²表示碳原子数6~12的芳基、碳原子数1~10的烷基、或碳原子数7~20的芳烷基。)



[0064] (式(5)中,R³表示碳原子数1~4的烷基,A表示碳原子数1~10的烷基、碳原子数6

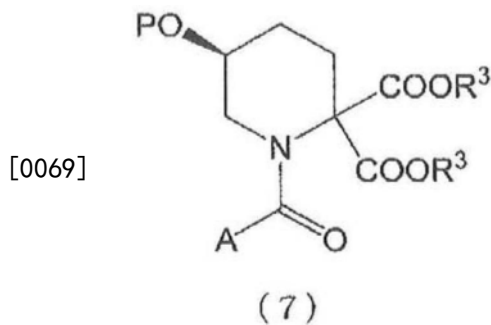
~12的芳基、碳原子数1~4的烷氧基、或碳原子数7~20的芳烷氧基。)



[0066] (式(6)中,X表示Cl、Br或I,P表示保护基,R³表示碳原子数1~4的烷基,A表示碳原子数1~10的烷基、碳原子数6~12的芳基、碳原子数1~4的烷氧基、或碳原子数7~20的芳烷氧基。)

[0067] (ii) 工序3:

[0068] 将上述化合物(6)环化从而合成下述式(7)所示的化合物的工序,



[0070] (式(7)中,P表示保护基,R³表示碳原子数1~4的烷基,A表示碳原子数1~10的烷基、碳原子数6~12的芳基、碳原子数1~4的烷氧基、或碳原子数7~20的芳烷氧基。)

[0071] <7>

[0072] 如<6>所述的化合物(7)的制造方法,其特征在于,在上述工序2中,在碘盐的存在下进行上述化合物(4)与上述化合物(5)的反应。

[0073] <8>

[0074] 如<6>或<7>所述的化合物(7)的制造方法,其特征在于,在上述工序3中,在季铵盐的存在下进行上述化合物(6)的环化反应。

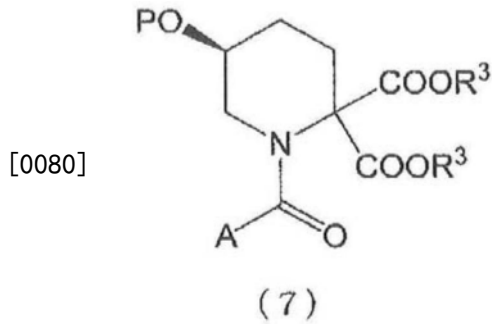
[0075] <9>

[0076] 如<1>~<4>中任一项所述的(2S,5S)/(2R,5R)-5-羟基哌啶-2-甲酸的制造方法,其特征在于,通过<5>~<8>中任一项所述的方法制造上述化合物(7)。

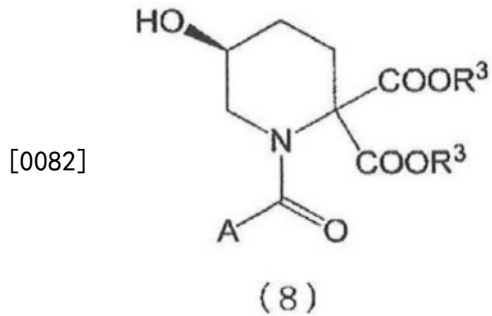
[0077] <10>

[0078] 一种式(8)所示的化合物的制造方法,其特征在于,具有(i)工序4:

[0079] 将下述式(7)所示的化合物中的羟基脱保护从而合成下述式(8)所示的化合物的工序。



[0081] (式(7)中,P表示保护基,R³表示碳原子数1~4的烷基,A表示碳原子数1~10的烷基、碳原子数6~12的芳基、碳原子数1~4的烷氧基、或碳原子数7~20的芳烷氧基。)



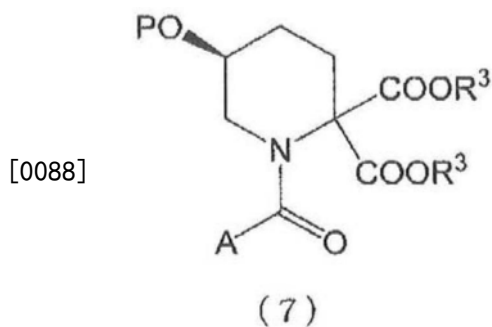
[0083] (式(8)中,R³表示碳原子数1~4的烷基,A表示碳原子数1~10的烷基、碳原子数6~12的芳基、碳原子数1~4的烷氧基、或碳原子数7~20的芳烷氧基。)

[0084] <11>

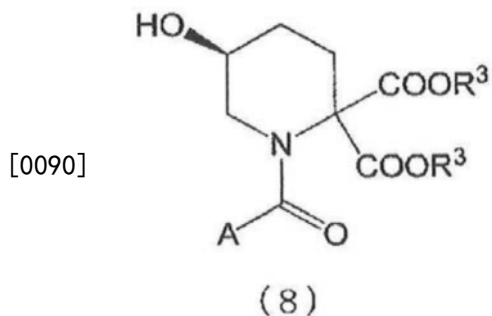
[0085] 一种式(9)所示的化合物的制造方法,其特征在于,具有(i)工序4和(ii)工序5,

[0086] (i)工序4:

[0087] 将下述式(7)所示的化合物中的羟基脱保护从而合成下述式(8)所示的化合物的工序,



[0089] (式(7)中,P表示保护基,R³表示碳原子数1~4的烷基,A表示碳原子数1~10的烷基、碳原子数6~12的芳基、碳原子数1~4的烷氧基、或碳原子数7~20的芳烷氧基。)



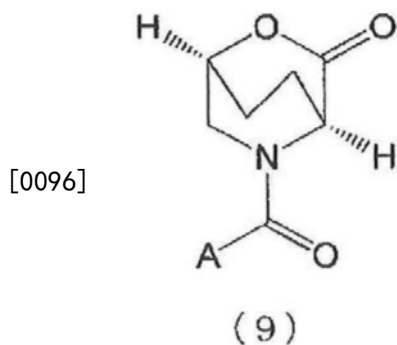
[0091] (式(8)中, R^3 表示碳原子数1~4的烷基,A表示碳原子数1~10的烷基、碳原子数6~12的芳基、碳原子数1~4的烷氧基、或碳原子数7~20的芳烷氧基。)

[0092] (ii) 工序5:

[0093] 通过下述(a)或(b)合成下述式(9)所示的化合物的工序,

[0094] (a)在上述化合物(8)中,将酯基水解,通过使一个羧基与羟基反应而进行内酯化,然后使羧基脱羧,

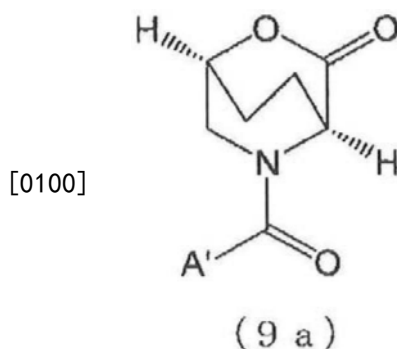
[0095] (b)在上述化合物(8)中,将酯基水解,通过将二个羧基脱羧而得到2位单羧酸的立体异构体混合物,接着使该立体异构体混合物进行异构化内酯化。



[0097] (式(9)中,A表示碳原子数1~10的烷基、碳原子数6~12的芳基、或碳原子数1~4的烷氧基、碳原子数7~20的芳烷氧基。)

[0098] <12>

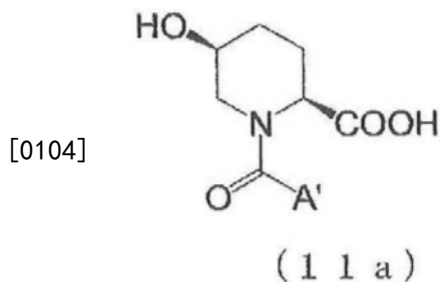
[0099] 下述式(9a)所示的化合物。



[0101] (式(9a)中,A'表示碳原子数6~12的芳基或碳原子数1~10的烷基。)

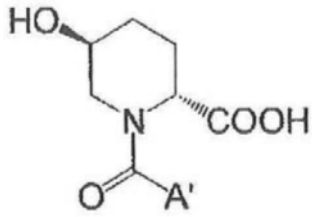
[0102] <13>

[0103] 下述式(11a)或(11b)所示的化合物或其盐。



[0105] (式(11a)中,A'表示碳原子数6~12的芳基或碳原子数1~10的烷基。)

[0106]



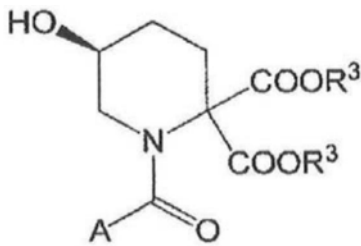
(11b)

[0107] (式(11b)中,A'表示碳原子数6~12的芳基或碳原子数1~10的烷基。)

[0108] <14>

[0109] 下述式(8)所示的化合物或其二羧酸的盐。

[0110]



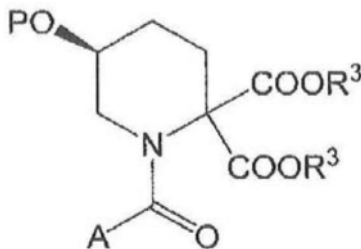
(8)

[0111] (式(8)中,R³表示碳原子数1~4的烷基,A表示碳原子数1~10的烷基、碳原子数6~12的芳基、碳原子数1~4的烷氧基、或碳原子数7~20的芳烷氧基。)

[0112] <15>

[0113] 下述式(7)所示的化合物。

[0114]



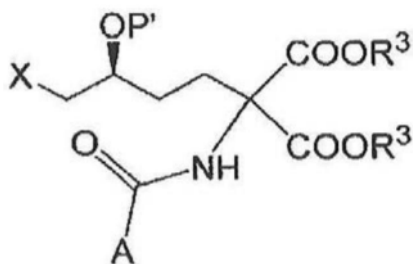
(7)

[0115] (式(7)中,P表示保护基,R³表示碳原子数1~4的烷基,A表示碳原子数1~10的烷基、碳原子数6~12的芳基、碳原子数1~4的烷氧基、或碳原子数7~20的芳烷氧基。)

[0116] <16>

[0117] 下述式(6a)所示的化合物。

[0118]

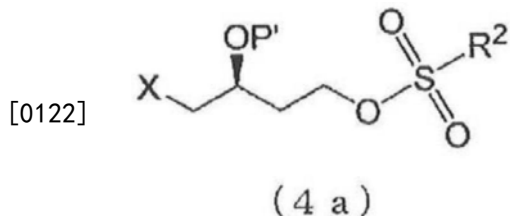


(6a)

[0119] (式(6a)中,X表示Cl、Br或I,P'表示四氢吡喃基、甲氧基甲基、乙氧基乙基、叔丁基、或叔丁基二甲基甲硅烷基,R³表示碳原子数1~4的烷基,A表示碳原子数1~10的烷基、碳原子数6~12的芳基、碳原子数1~4的烷氧基、或碳原子数7~20的芳烷氧基。)

[0120] <17>

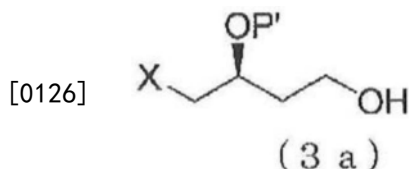
[0121] 下述式(4a)所示的化合物。



[0123] (式(4a)中,X表示Cl、Br或I,P'表示四氢吡喃基、甲氧基甲基、乙氧基乙基、叔丁基、或叔丁基二甲基甲硅烷基,R²表示碳原子数6~12的芳基、碳原子数1~10的烷基、或碳原子数7~20的芳烷基。)

[0124] <18>

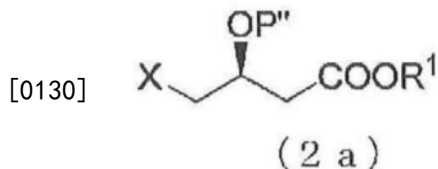
[0125] 下述式(3a)所示的化合物。



[0127] (式(3a)中,X表示Cl、Br或I,P'表示四氢吡喃基、甲氧基甲基、乙氧基乙基、叔丁基、或叔丁基二甲基甲硅烷基。)

[0128] <19>

[0129] 下述式(2a)所示的化合物。



[0131] (式中,X表示Cl、Br或I,R¹表示氢原子或可以被取代的碳原子数1~4的烷基,P''表示四氢吡喃基或乙氧基乙基。)

[0132] 发明效果

[0133] 根据本发明,可以提供安全性和操作性优良的在工业上能够实用化的制造(2S,5S)/(2R,5R)-5-羟基哌啶-2-甲酸的方法。另外,根据本发明,可以提供用于制造(2S,5S)/(2R,5R)-5-羟基哌啶-2-甲酸的新型的合成中间体。利用本发明的制造方法制造的(2S,5S)/(2R,5R)-5-羟基哌啶-2-甲酸能够用作抑制β内酰胺酶的药剂等的制造中的起始物质。

附图说明

[0134] 图1是示出(2S,5S)/(2R,5R)-5-羟基哌啶-2-甲酸的合成流程图的一个方式的图。图中,X表示Cl、Br或I。P表示保护基。A表示碳原子数1~10的烷基、碳原子数6~12的芳基、碳原子数1~4的烷氧基或碳原子数7~20的芳烷氧基。R¹表示氢原子或可以被取代的碳原

子数1~4的烷基。 R^2 表示碳原子数6~12的芳基、碳原子数1~10的烷基、或碳原子数7~20的芳烷基。 R^3 表示碳原子数1~4的烷基。

具体实施方式

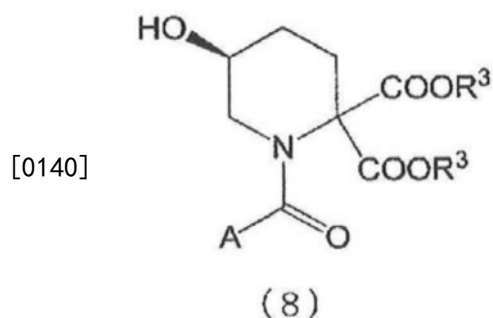
[0135] 以下,详细地对本发明进行说明。

[0136] 本说明书中,有时将“式(1)所示的化合物”称为“化合物(1)”。对于其它式所示的化合物也同样。

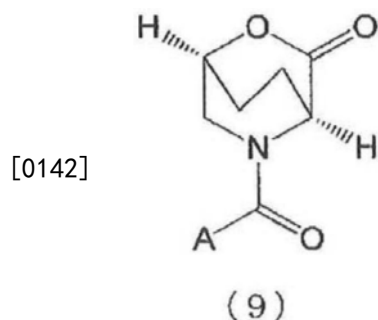
[0137] 本说明书中,Cl表示氯原子,Br表示溴原子,I表示碘原子,Et表示乙基。

[0138] [1]制造方法

[0139] 本发明的特征在于,通过使用下述式(8)或(9)所示的特定的合成中间体,制造(2S,5S)/(2R,5R)-5-羟基哌啶-2-甲酸的光学活性体。



[0141] (式(8)中, R^3 表示碳原子数1~4的烷基,A表示碳原子数1~10的烷基、碳原子数6~12的芳基、碳原子数1~4的烷氧基、或碳原子数7~20的芳烷氧基。)



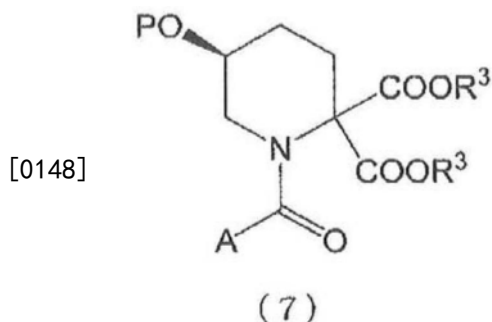
[0143] (式(9)中,A表示碳原子数1~10的烷基、碳原子数6~12的芳基、或碳原子数1~4的烷氧基、碳原子数7~20的芳烷氧基。)

[0144] 化合物(8)可以使用通常的有机化学方法来合成,优选通过下述工序4来合成。

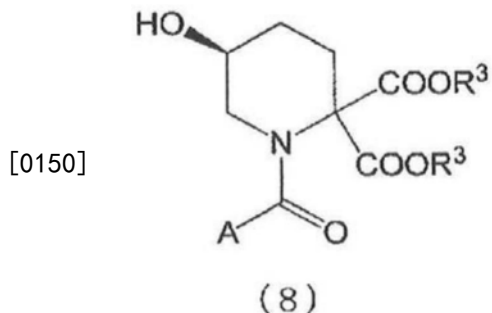
[0145] 工序4为以化合物(7)作为原料制造式(8)所示的化合物(化合物(8))的方法。

[0146] 工序4:

[0147] 可以将下述式(7)所示的化合物中的羟基脱保护从而合成下述式(8)所示的化合物。



[0149] (式(7)中,P表示保护基,R³表示碳原子数1~4的烷基,A表示碳原子数1~10的烷基、碳原子数6~12的芳基、碳原子数1~4的烷氧基或碳原子数7~20的芳烷氧基。)



[0151] (式(8)中,R³表示碳原子数1~4的烷基,A表示碳原子数1~10的烷基、碳原子数6~12的芳基、碳原子数1~4的烷氧基或碳原子数7~20的芳烷氧基。)

[0152] 作为脱保护的条件,可以采用通常用于各保护基的脱保护的条件,通常使用酸或者酸催化剂与醇的组合。

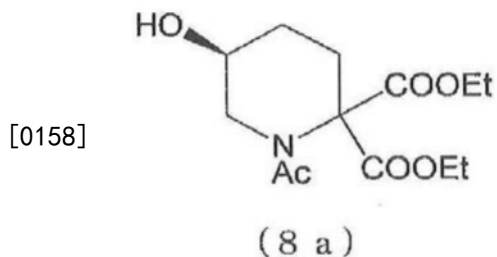
[0153] 作为用于脱保护的酸,通常使用盐酸、硫酸、磷酸等无机酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、草酸、三氟乙酸、甲酸、乙酸等有机酸,优选使用盐酸、对甲苯磺酸。

[0154] 作为酸催化剂,通常使用盐酸、硫酸等无机酸、甲磺酸、对甲苯磺酸等有机酸,优选使用盐酸、对甲苯磺酸。

[0155] 作为醇,通常使用甲醇、乙醇、正丙醇、2-丙醇、正丁醇等,优选使用甲醇。

[0156] 例如,在式(7)的P为四氢吡喃基或乙氧基乙基的情况下,优选在甲醇溶剂中使盐酸作为催化剂起作用,利用该方法,能够容易地进行脱保护。

[0157] 式(8)所示的化合物中,下述式(8a)所示的化合物为结晶性的,因此在脱保护后容易结晶化而分离纯化,能够合成高纯度的化合物(8a)。通过使用高纯度的化合物(8a)进行合成,能够合成高纯度的(2S,5S)/(2R,5R)-5-羟基哌啶-2-甲酸,因此,特别优选化合物(8a)作为合成中间体。作为结晶化溶剂,可以使用例如甲苯或者甲苯与庚烷的混合溶剂。



[0159] (式(8a)中,Ac表示乙酰基。)

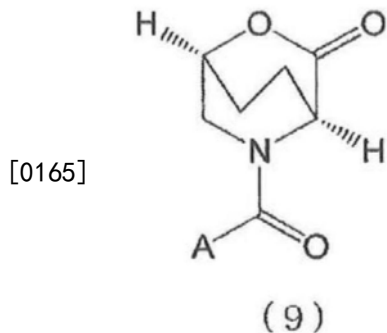
[0160] 需要说明的是,化合物(8)中,R³和A与后述的化合物(5)中的R³和A含义相同。

[0161] 化合物(9)可以使用通常的有机化学方法来合成,优选通过下述工序5进行合成。

[0162] 工序5为以化合物(8)作为原料制造式(9)所示的化合物(化合物(9))的方法。作为工序5,优选下述工序5(a)或工序5(b)。

[0163] 工序5(a):

[0164] 在上述化合物(8)中,将酯基水解,通过使一个羧基与羟基反应而进行内酯化,然后使羧基脱羧,由此合成下述式(9)所示的化合物。



[0166] (式(9)中,A表示碳原子数1~10的烷基、碳原子数6~12的芳基、碳原子数1~10的烷基、碳原子数6~12的芳基、或碳原子数1~4的烷氧基、碳原子数7~20的芳烷氧基。)

[0167] 在工序5(a)中,首先,将化合物(8)的酯基水解。酯基的水解中使用碱。

[0168] 反应溶剂使用水、甲醇、乙醇等。

[0169] 作为碱,可以使用氢氧化钠、氢氧化钾等,其中,优选氢氧化钠。

[0170] 碱的使用量相对于化合物(8)通常为2倍摩尔~10倍摩尔,优选为2倍摩尔~5倍摩尔。

[0171] 反应温度没有特别限制,通常为0℃~50℃,优选为0℃~10℃。

[0172] 反应时间没有特别限制,通常为1小时~24小时,优选5小时~10小时。

[0173] 接着,将化合物(8)的酯基水解(酯解)后,使一个羧基与羟基反应,由此进行内酯化。

[0174] 由于在内酯化后进行脱羧,因此首先使通过酯解得到的二羧酸与脱水剂反应,由此使5位羟基和顺式构型的羧基衍生为内酯。

[0175] 作为脱水剂,可以使用例如乙酸酐、乙酰氯、亚硫酸酐等一般的脱水剂。

[0176] 反应溶剂只要不抑制反应就没有特别限制,优选使用乙酸或者乙酸与甲苯的混合溶剂。

[0177] 脱水剂的使用量相对于将酯基水解而得到的化合物(8)通常为1倍摩尔~20倍摩尔,优选为1倍摩尔~5倍摩尔。

[0178] 反应温度没有特别限制,通常为0℃~80℃,优选为30℃~60℃。

[0179] 反应时间没有特别限制,通常为1小时~12小时,优选为2小时~5小时。

[0180] 使一个羧基内酯化后,进一步使另一个羧基脱羧。

[0181] 在使另一个剩余的羧基脱羧时,由于内酯化所带来的立体结构固定,脱羧后的质子化立体选择性地,从而得到羟基和羧基为顺式构型的5-酰基-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-酮结构的化合物(9)。

[0182] 脱羧可以仅通过加热(单纯加热)来进行,但通过添加三乙胺、吡啶等有机碱,反应加速,并且能够在较低温度下反应,因此优选。

[0183] 通过单纯加热进行脱羧时的反应温度通常为100℃~130℃,在添加有机碱的情况下的反应温度通常为60℃~90℃。

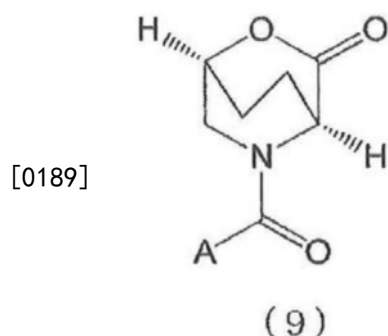
[0184] 反应溶剂只要不抑制反应就没有特别限制,优选使用乙酸或者乙酸与甲苯的混合溶剂。

[0185] 有机碱的使用量相对于内酯化的化合物(8)通常为0.1倍摩尔~2倍摩尔,优选为0.2倍摩尔~1倍摩尔。

[0186] 反应时间没有特别限制,通常为1小时~12小时,优选为2小时~5小时。

[0187] 工序5(b):

[0188] 在上述化合物(8)中,将酯基水解,通过将一个羧基脱羧而得到2位单羧酸的立体异构体混合物,接着使该立体异构体混合物进行异构化内酯化,由此合成下述式(9)所示的化合物。



[0190] (式(9)中,A表示碳原子数1~10的烷基、碳原子数6~12的芳基、或碳原子数1~4的烷氧基、碳原子数7~20的芳烷氧基。)

[0191] 工序5(b)中,对于化合物(8)的酯基的水解,可以在与工序5(a)同样的条件下进行。

[0192] 将化合物(8)的酯基水解后,将一个羧基脱羧,由此得到2位单羧酸的立体异构体混合物。

[0193] 工序5(b)中,首先进行脱羧,因此,先将通过酯解得到的二羧酸脱羧而得到2位单羧酸的立体异构体混合物。

[0194] 脱羧可以仅通过加热(单纯加热)来进行,但通过添加三乙胺、吡啶等有机碱,反应加速,并且能够在较低温度下反应。

[0195] 通过单纯加热进行脱羧时的反应温度通常为100℃~130℃,在添加有机碱的情况下的反应温度通常为60℃~90℃。

[0196] 反应溶剂只要不抑制反应就没有特别限制,优选使用乙酸或者乙酸与甲醇的混合溶剂。

[0197] 有机碱的使用量相对于将酯基水解而得到的化合物(8)通常为0.1倍摩尔~2倍摩尔,优选为0.2倍摩尔~1倍摩尔。

[0198] 反应时间没有特别限制,通常为1小时~12小时,优选为2小时~5小时。

[0199] 接着,使立体异构体混合物进行异构化内酯化。使2位单羧酸的立体异构体混合物进行异构化内酯化时,2位羧基与5位羟基呈顺式构型的异构体利用脱水剂直接形成内酯,2位羧基与5位羟基呈反式构型的异构体一边异构化为顺式构型一边形成内酯。其结果是,最终由全部2位单羧酸的立体异构体得到羟基与羧基呈顺式构型的5-酰基-2-氧杂-5-氮杂双

环[2.2.2]辛烷-3-酮结构的化合物(9)。此时,作为能够同时进行脱水和异构化的物质(脱水/异构化内酯化剂),可以列举乙酸酐、乙酸酐与胺的组合、三氟乙酸酐、三氟乙酸酐与胺的组合、氯甲酸酯类与胺的组合等,其中优选乙酸酐、或者乙酸酐与胺的组合。

[0200] 脱水/异构化内酯化剂的使用量相对于2位单羧酸的立体异构体混合物通常为1倍摩尔~20倍摩尔,优选为1倍摩尔~5倍摩尔。

[0201] 作为组合胺的情况下的胺,可以使用吡啶、三乙胺等,特别优选三乙胺。所使用的胺的使用量相对于2位单羧酸的立体异构体混合物通常为0.1倍摩尔~3倍摩尔,优选为0.2倍摩尔~1倍摩尔。

[0202] 反应温度没有特别限制,通常为20℃~130℃,优选为60℃~90℃。

[0203] 反应时间没有特别限制,通常为1小时~12小时,优选为2小时~5小时。

[0204] 工序5(a)和工序5(b)中,也可以中途不进行分离纯化而进行从通过酯解衍生的二羧酸至化合物(9)的工序。

[0205] 在这种情况下,例如将二羧酸的二钠盐溶解于乙酸,添加乙酸酐而形成分子内内酯,接着通过添加三乙胺并加热而进行脱羧,从而能够合成化合物(9)。

[0206] 另外,例如将二羧酸的二钠盐溶解于乙酸,添加三乙胺并加热,进行脱羧而得到2位单羧酸的立体异构体混合物,接着添加乙酸酐并加热,由此也能够合成化合物(9)。在这种情况下,副产物乙酸钠可以通过添加甲苯等不良溶剂而析出并通过过滤而除去。

[0207] 工序5(a)或工序5(b)中,在所合成的化合物(9)的A为苄氧基的情况下,化合物(9)为结晶性的,因此可通过结晶化进行分离纯化,因此能够合成高纯度的化合物(9)。通过使用高纯度的化合物(9)进行合成,能够合成高纯度的(2S,5S)/(2R,5R)-5-羟基哌啶-2-甲酸,因此,化合物(9)作为合成中间体是特别优选的。作为结晶化溶剂,可以使用例如甲苯与庚烷的混合溶剂。

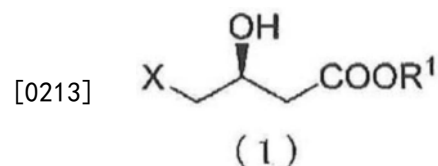
[0208] 需要说明的是,化合物(9)中的A与后述的化合物(5)中的A含义相同。

[0209] 在此,作为原料的化合物(7)可以使用通常的有机化学方法来合成,优选通过下述工序1~3来合成。

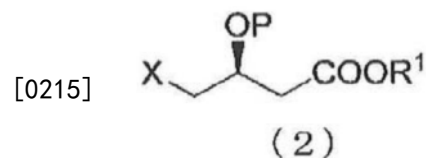
[0210] 工序1:

[0211] 该工序是以式(1)所示的化合物(化合物(1))作为原料制造式(3)所示的化合物(化合物(3))的工序。

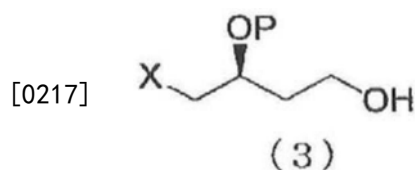
[0212] 将下述式(1)所示的化合物中的羟基利用保护基进行保护从而合成下述式(2)所示的化合物,接着将化合物(2)中的酯基还原从而合成下述式(3)所示的化合物。



[0214] (式(1)中,X表示Cl、Br或I,R¹表示氢原子或可以被取代的碳原子数1~4的烷基。)



[0216] (式(2)中,X表示Cl、Br或I,R¹表示氢原子或可以被取代的碳原子数1~4的烷基,P表示保护基。)



[0218] (式(3)中,X表示Cl、Br或I,P表示保护基。)

[0219] 化合物(1)为工序1的起始原料。

[0220] 式(1)中的X为Cl,Br或I,优选X为Cl。R¹为氢原子或可以被取代的碳原子数1~4的烷基,优选R¹为可以被取代的碳原子数1~4的烷基。作为烷基,例如为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基等。作为烷基的取代基,为卤素原子、烷氧基等。

[0221] 化合物(1)可以基于公知的方法、例如Tetrahedron:Asymmetry,12(12),1713(2001)等中记载的方法容易地进行制造。另外,式(1)中的X为Cl或Br且R¹为甲基或乙基的化合物(1)可以使用市售品。

[0222] 首先,将化合物(1)中的羟基利用保护基进行保护,从而合成化合物(2)。

[0223] 作为保护基,优选醚类保护基。作为使用醚类保护基的理由,是因为有利于耐受下一工序之后的碱性条件。需要说明的是,化合物(2)中,与保护基P键合的氧来源于羟基。

[0224] 作为保护基,可以列举四氢吡喃基、甲氧基甲基、乙氧基乙基、叔丁基或叔丁基二甲基甲硅烷基。通过分别利用二氢吡喃与酸催化剂、氯甲基甲基醚与二异丙基乙胺、乙基乙烯基醚与酸催化剂、异丁烯与酸催化剂、叔丁基二甲基氯硅烷与咪唑的反应剂的组合等进行反应而对羟基进行保护,由此能够引入保护基。优选的保护基为四氢吡喃基、甲氧基甲基、乙氧基乙基、叔丁基或叔丁基二甲基甲硅烷基。其中,从安全性高的观点出发,优选四氢吡喃基作为保护基。

[0225] 在使用四氢吡喃基作为保护基的情况下,例如通过在反应溶剂中使二氢吡喃与甲磺酸、对甲苯磺酸或对甲苯磺酸吡啶鎓等酸催化剂作用于化合物(1),能够得到化合物(2)。

[0226] 作为反应溶剂,只要反应进行就没有特别限定,可以使用甲苯、庚烷、二氯甲烷、乙酸乙酯等。另外,也可以在没有溶剂条件下进行反应。

[0227] 二氢吡喃的使用量相对于化合物(1)通常为1倍摩尔~10倍摩尔,优选为1倍摩尔~1.5倍摩尔。

[0228] 酸催化剂的使用量相对于化合物(1)通常为0.001倍摩尔~0.1倍摩尔,优选为0.002倍摩尔~0.02倍摩尔。

[0229] 反应温度没有特别限制,通常为0℃~80℃,优选为20℃~60℃。

[0230] 反应时间没有特别限制,通常为0.5小时~10小时,优选为1小时~3小时。

[0231] 另外,化合物(2)中,X为Cl、Br或I,优选X为Cl。

[0232] 化合物(2)中,R¹为氢原子或可以被取代的碳原子数1~4的烷基,优选R¹为可以被取代的碳原子数1~4的烷基。作为烷基,例如为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基等。作为烷基的取代基,为卤素原子、烷氧基等。

[0233] 化合物(2)中,P为保护基,优选为四氢吡喃基、甲氧基甲基、乙氧基乙基、叔丁基或叔丁基二甲基甲硅烷基,特别优选为四氢吡喃基。

[0234] 接着,将化合物(2)中的酯基还原,从而合成化合物(3)。

[0235] 将化合物(2)的酯基还原为醇时,优选使用氢化物类还原剂。可以使用例如氢化铝锂、二异丁基氢化铝或双(甲氧基乙氧基)氢化铝钠等铝系氢化物还原剂;硼氢化钠、硼氢化锂、硼氢化钙或硼烷等硼系氢化物还原剂。其中,优选使用铝系氢化物还原剂或硼氢化锂,因为其酯还原的反应活性高。

[0236] 例如,可以通过在反应溶剂中使铝系氢化物还原剂作用于化合物(2)等而合成化合物(3)。

[0237] 作为反应溶剂,只要反应进行就没有特别限定,可以使用四氢呋喃、甲苯等。另外,也可以在没有溶剂条件下进行反应。

[0238] 氢化物还原剂的使用量以氢化物计相对于化合物(2)通常为2倍摩尔~10倍摩尔,优选为2倍摩尔~3倍摩尔。

[0239] 反应温度没有特别限制,通常为0℃~80℃,优选为0℃~20℃。

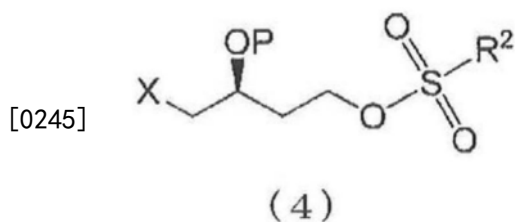
[0240] 反应时间没有特别限制,通常为0.5小时~10小时,优选为1小时~3小时。

[0241] 需要说明的是,化合物(3)中的X和P与上述化合物(2)中的X和P含义相同。

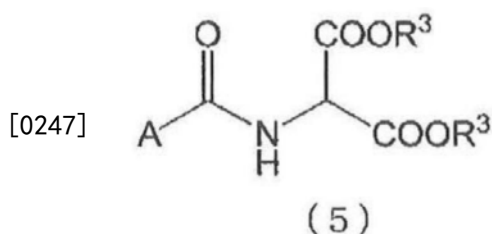
[0242] 工序2:

[0243] 该工序是以化合物(3)作为原料制造式(6)所示的化合物(化合物(6))的工序。

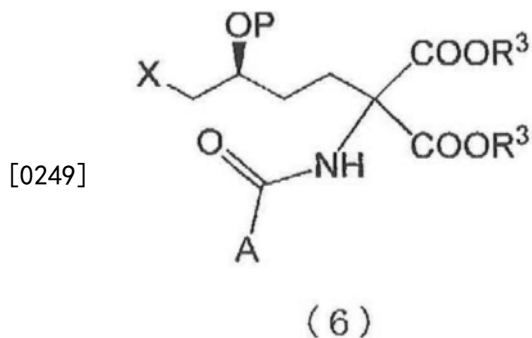
[0244] 将化合物(3)中的羟基磷酸酯化,从而合成下述式(4)所示的化合物,并使上述化合物(4)与下述式(5)所示的化合物反应,从而合成下述式(6)所示的化合物。



[0246] (式(4)中,X表示Cl、Br或I, R^2 表示碳原子数6~12的芳基、碳原子数1~10的烷基或碳原子数7~20的芳烷基。)



[0248] (式(5)中, R^3 表示碳原子数1~4的烷基、A表示碳原子数1~10的烷基、碳原子数6~12的芳基、碳原子数1~4的烷氧基或碳原子数7~20的芳烷氧基。)



[0250] (式(6)中,X表示Cl、Br或I,P表示保护基,R³表示碳原子数1~4的烷基、A表示碳原子数1~10的烷基、碳原子数6~12的芳基、碳原子数1~4的烷氧基或碳原子数7~20的芳烷氧基。)

[0251] 首先,将化合物(3)中的羟基磺酸酯化,从而合成化合物(4)。

[0252] 化合物(3)的羟基的磺酸酯化时可以采用一般的烷基磺酰氯与碱的组合、芳基磺酰氯与碱的组合。可以采用例如甲磺酰氯或对甲苯磺酰氯与三乙胺的组合。

[0253] 例如,可以通过在反应溶剂中使烷基磺酰氯或芳基磺酰氯和碱作用于化合物(3)而合成化合物(4)。

[0254] 作为反应溶剂,只要反应进行就没有特别限定,可以使用甲苯、二氯甲烷、四氢呋喃、乙酸乙酯等。另外,也可以在没有溶剂条件下进行反应。

[0255] 另外,作为碱,可以使用吡啶、三乙胺等有机碱、碳酸氢钠、氢氧化钠等无机碱等。

[0256] 烷基磺酰氯或芳基磺酰氯的使用量相对于化合物(3)通常为1倍摩尔~2倍摩尔,优选为1倍摩尔~1.2倍摩尔。

[0257] 碱的使用量相对于化合物(3)通常为1倍摩尔~2倍摩尔,优选为1倍摩尔~1.5倍摩尔。

[0258] 反应温度没有特别限制,通常为0℃~50℃,优选为0℃~20℃。

[0259] 反应时间没有特别限制,通常为0.5小时~5小时,优选为1小时~2小时。

[0260] 需要说明的是,化合物(4)中,X和P与上述化合物(2)中的X和P含义相同。

[0261] 另外,化合物(4)中,R²为碳原子数6~12的芳基、碳原子数1~10的烷基或碳原子数7~20的芳烷基,R²优选为碳原子数6~7的芳基、碳原子数1~3的烷基或碳原子数7~11的芳烷基,更优选为甲基。作为芳基,例如为苯基、甲苯基、萘基、联苯基等。作为烷基,例如为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基等。作为芳烷基,例如为苄基、苯乙基等。

[0262] 接着,使化合物(4)与化合物(5)反应从而合成化合物(6)。

[0263] 化合物(5)中,R³为碳原子数1~4的烷基,优选为碳原子数1~2的烷基。作为烷基,例如为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基等。

[0264] 另外,化合物(5)中,A为碳原子数1~10的烷基、碳原子数6~12的芳基、碳原子数1~4的烷氧基或碳原子数7~20的芳烷氧基,优选为碳原子数6~10的芳基、碳原子数1~3的烷基、碳原子数1~4的烷氧基或碳原子数7~11的芳烷氧基,更优选为甲基。作为芳基,例如为苯基、萘基、联苯基等。作为烷基,例如为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基等。作为烷氧基,为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基等。作为芳烷氧基,为苄氧基、苯乙基氧基等。

[0265] 化合物(5)可以使用市售品。化合物(5)例如可以从立山化成株式会社获得。

[0266] 进行化合物(4)与化合物(5)的反应时,为了使化合物(5)产生 α 位阴离子而需要碱。因此,优选在例如氢化钠、六甲基二硅基氨基钠、六甲基二硅基氨基锂、二异丙基氨基锂、叔丁醇钠、叔丁醇钾、乙醇钠、甲醇钠、氢氧化钠、氢氧化钾等强碱、碳酸铯、碳酸钾、碳酸钠等弱碱的存在下进行反应。其中,优选在氢化钠、叔丁醇钠、叔丁醇钾、乙醇钠、碳酸铯、碳酸钾等碱的存在下进行反应。

[0267] 作为所使用的碱的量,通常相对于底物(化合物(5))为0.8倍摩尔以上,在强碱的情况下优选为0.8倍摩尔~1.2倍摩尔,在弱碱的情况下优选为0.8倍摩尔~3倍摩尔。

[0268] 作为反应溶剂,只要可溶解底物就没有特别限制,优选使用二甲基亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮等非质子极性溶剂;甲醇、乙醇、丙醇、丁醇等醇溶剂;四氢呋喃、乙醚、甲基叔丁基醚、甲基环丙基醚等醚类溶剂;以及它们与甲苯、己烷、庚烷等烃溶剂、二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷等卤代烃溶剂的混合溶剂。更优选使用二甲基亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、四氢呋喃、以及它们与甲苯的混合溶剂、乙醇与甲苯的混合溶剂。

[0269] 反应温度没有特别限制,通常为 0°C ~ 130°C ,优选为 20°C ~ 80°C 。

[0270] 反应时间没有特别限制,通常为1小时~24小时,优选为1小时~5小时。

[0271] 本工序中,出于使反应加速、提高选择性的目的,优选添加碘盐。作为碘盐,优选MI(M表示碱金属)所示的碘盐,其中优选碘化钾、碘化钠等。它们的添加量相对于底物(化合物(4))为0.02倍摩尔~1倍摩尔,优选为0.2倍摩尔~0.4倍摩尔。

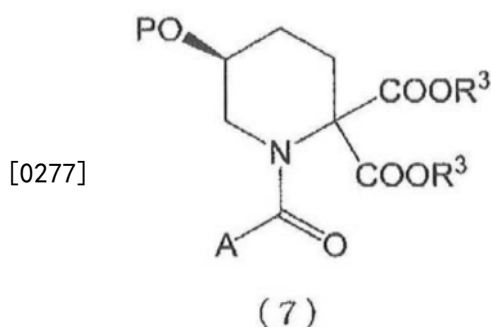
[0272] 相对于化合物(4)的化合物(5)的使用量相对于化合物(4)为1倍摩尔~2倍摩尔,优选为1倍摩尔~1.2倍摩尔。

[0273] 需要说明的是,化合物(6)中的X和P与上述化合物(2)中的X和P含义相同,化合物(6)中的 R^3 和A与上述化合物(5)中的 R^3 和A含义相同。

[0274] 工序3:

[0275] 该工序是以化合物(6)作为原料制造式(7)所示的化合物(化合物(7))的工序。

[0276] 将上述化合物(6)环化,从而合成下述式(7)所示的化合物。



[0278] (式(7)中,P表示保护基, R^3 表示碳原子数1~4的烷基,A表示碳原子数1~10的烷基、碳原子数6~12的芳基、碳原子数1~4的烷氧基或碳原子数7~20的芳烷氧基。)

[0279] 该工序3中需要碱。作为碱,例如使用氢化钠、六甲基二硅基氨基钠、六甲基二硅基氨基锂、二异丙基氨基锂、叔丁醇钠、叔丁醇钾、乙醇钠、甲醇钠、氢氧化钠、氢氧化钾等强碱、碳酸铯、碳酸钾、碳酸钠等弱碱,优选使用氢化钠、叔丁醇钠、叔丁醇钾、碳酸铯、碳酸钾。

[0280] 所使用的碱的量通常相对于底物(化合物(6))为1倍摩尔以上,在强碱的情况下优

选为1倍摩尔~2倍摩尔,在弱碱的情况下优选为1倍摩尔~3倍摩尔。

[0281] 反应溶剂只要可溶解底物(化合物(6))就没有特别限制,优选使用二甲基亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮等非质子极性溶剂;四氢呋喃、乙醚、甲基叔丁基醚、甲基环丙基醚等醚类溶剂;以及它们与甲苯、己烷、庚烷等烃溶剂或二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷等卤代烃溶剂的混合溶剂,更优选使用N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、四氢呋喃、以及它们与甲苯的混合溶剂。

[0282] 反应温度没有特别限制,通常为0℃~130℃,在强碱的情况下优选为10℃~50℃,在弱碱的情况下优选为80℃~130℃。

[0283] 反应时间没有特别限制,通常为1小时~24小时,优选为1小时~6小时。

[0284] 出于使反应加速、提高选择性的目的,优选在四丁基溴化铵等季铵盐的存在下进行该工序。它们的使用量相对于底物(化合物(6))为0.02倍摩尔~1倍摩尔,优选为0.2倍摩尔~0.4倍摩尔。

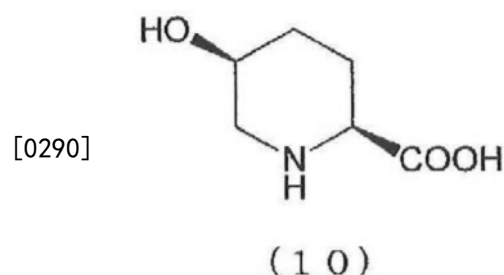
[0285] 另外,也可以中途不对化合物(6)进行分离纯化而连续地实施工序2和工序3,在该情况下,可以通过在工序2的反应结束后追加碱来实施。

[0286] 需要说明的是,化合物(7)中的P与上述化合物(2)中的P含义相同,化合物(7)中的R³和A与上述化合物(5)中的R³和A含义相同。

[0287] 本发明中,(2S,5S)/(2R,5R)-5-羟基哌啶-2-甲酸优选通过下述工序6来合成。

[0288] 工序6是以化合物(9)作为原料制造式(10)所示的化合物(化合物(10))的工序。

[0289] 将上述化合物(9)中的内酯水解,并使上述化合物(9)中的酰胺键断裂,从而合成下述式(10)所示的(2S,5S)/(2R,5R)-5-羟基哌啶-2-甲酸。



[0291] 化合物(9)中的内酯的水解与化合物(9)中的酰胺键的断裂可以同时进行。

[0292] 酰胺键的断裂可以采用通常使用的条件。例如在A为烷基或芳基的情况下,可以通过在反应溶剂中使盐酸、氢溴酸等强酸作为催化剂起作用而容易地断裂。

[0293] 使用水、或含水二氧杂环己烷、含水二甲氧基乙烷、含水丙酮等水性溶剂作为反应溶剂。

[0294] 强酸的使用量相对于化合物(9)通常为1倍摩尔~10倍摩尔,优选为1倍摩尔~2倍摩尔。

[0295] 反应温度没有特别限制,通常为0℃~100℃,优选为80℃~100℃。

[0296] 反应时间没有特别限制,通常为1小时~12小时,优选为3小时~6小时。

[0297] 内酯的水解时,基于水解中通常采用的方法,使用酸或碱,例如使用盐酸或氢氧化钠。

[0298] 使用水、甲醇、乙醇等作为反应溶剂。

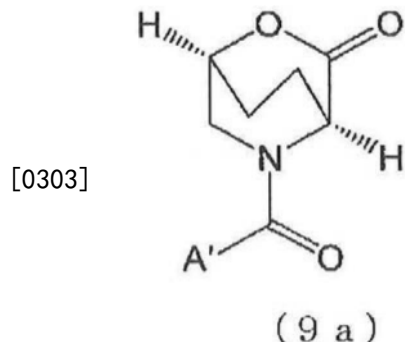
[0299] 酸或碱的使用量相对于使酰胺键断裂后的化合物(9)通常为1倍摩尔~10倍摩尔,

优选为1倍摩尔~2倍摩尔。

[0300] 反应温度没有特别限制,通常为0℃~100℃,优选为60℃~100℃。

[0301] 反应时间没有特别限制,通常为1小时~12小时,优选为8小时~12小时。

[0302] 工序6中,在化合物(9)为式(9a)所示的化合物的情况下,例如可以通过添加盐酸并加热来同时进行内酯的水解和乙酰基的水解。



[0304] (式(9a)中,A'表示碳原子数1~10的烷基或碳原子数6~12的芳基。)

[0305] 在这种情况下,所得到的(2S,5S)/(2R,5R)-5-羟基哌啶-2-甲酸为盐酸盐,因此,可以基于氨基酸的纯化中通常采用的方法,利用离子交换树脂进行脱盐酸等。另外,可以在盐酸的中和时使用氢氧化锂、碳酸锂而形成氯化锂,或者使用三乙胺而形成三乙胺盐酸盐,浓缩后添加醇类或丙酮等,由此将氯化锂或三乙胺盐酸盐除去。

[0306] 需要说明的是,化合物(9a)中,A'为碳原子数1~10的烷基或碳原子数6~10的芳基,优选为碳原子数1~3的烷基或碳原子数6的芳基。作为芳基,例如为苯基。作为烷基,例如为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基等。

[0307] 另外,(2S,5S)/(2R,5R)-5-羟基哌啶-2-甲酸为结晶性的,因此,可以通过进行重结晶来纯化。作为重结晶溶剂,可以使用例如水-乙醇混合体系、甲醇-丙酮混合体系等。

[0308] 本发明中,工序1~5中,优选化合物(1)~(9)中的X为Cl,R¹和R³为乙基,R²为甲基或对甲苯基,A为甲基或苯基,P为四氢吡喃基、或甲氧基甲基、乙氧基乙基、叔丁基二甲基甲硅烷基、或叔丁基。

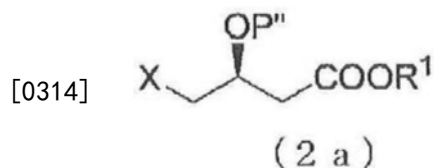
[0309] 本发明中,优选通过下述方法制造(2S,5S)/(2R,5R)-5-羟基哌啶-2-甲酸:使由光学活性的4-卤代-3-羟基丁酸酯(化合物(1))衍生的光学活性的4-卤代-3-保护羟基丁醇的磺酸酯(化合物(4))与酰基氨基丙二酸二酯(化合物(5))偶联而得到光学活性的2-酰基氨基-2-[4-卤代-3-保护羟基丁基]-丙二酸二酯(化合物(6)),将其环化、脱保护而得到光学活性的1-酰基-5-羟基哌啶-2,2-二甲酸二酯(化合物(8)),接着将酯水解,然后,(a)使5位羟基与2位二羧酸中的一个羧酸形成内酯并使剩余的羧酸脱羧、或者(b)进行脱羧而形成2位单羧酸的立体异构体混合物并进行异构化内酯化,从而得到5-酰基-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-酮(化合物(9)),最后,进行脱保护和水解。由此,能够效率良好地合成光学活性体。

[0310] [2]新型化合物

[0311] 本发明涉及以下所示的新型化合物。这些新型化合物作为抑制β内酰胺酶的药剂等的合成中间体有用。

[0312] 本发明的新型化合物可以通过本发明的制造方法进行制造。另外,根据本说明书明确了其结构,因此,也可以使用通常的有机化学方法进行合成。

[0313] (A) 下述式 (2a) 所示的化合物。



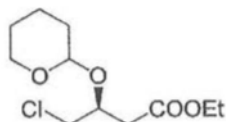
[0315] (式 (2a) 中,X表示Cl、Br或I,R¹表示氢原子或可以被取代的碳原子数1~4的烷基,P''表示四氢吡喃基或乙氧基乙基。)

[0316] X为Cl、Br或I,X优选为Cl。

[0317] R¹为氢原子或可以被取代的碳原子数1~4的烷基,R¹优选为可以被取代的碳原子数1~4的烷基。作为烷基,例如为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基等。作为烷基的取代基,为卤素原子、烷氧基等。

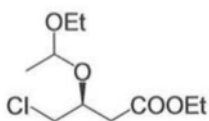
[0318] P''为四氢吡喃基或乙氧基乙基。

[0319] 化合物 (2a) 中,特别优选的化合物为下式所示的化合物。



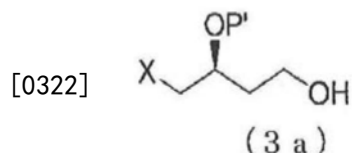
(2 b)

[0320]



(2 d)

[0321] (B) 下述式 (3a) 所示的化合物。

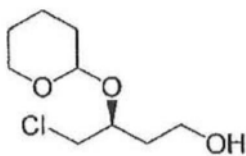


[0323] (式 (3a) 中,X表示Cl、Br或I,P'表示四氢吡喃基、甲氧基甲基、乙氧基乙基、叔丁基或叔丁基二甲基甲硅烷基。)

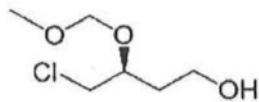
[0324] P'为四氢吡喃基、甲氧基甲基、乙氧基乙基、叔丁基、或叔丁基二甲基甲硅烷基。

[0325] 需要说明的是,化合物 (3a) 中的X与上述化合物 (2a) 中的X含义相同。

[0326] 化合物 (3a) 中,特别优选的化合物为下式所示的化合物。

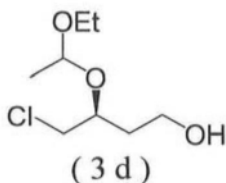


(3 b)

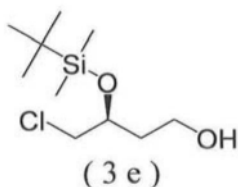


(3 c)

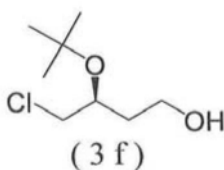
[0327]



(3 d)



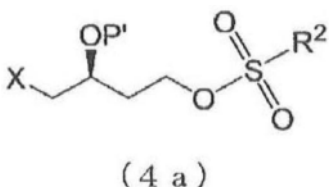
(3 e)



(3 f)

[0328] (C) 下述式 (4a) 所示的化合物。

[0329]



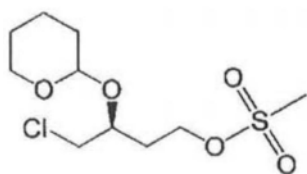
(4 a)

[0330] (式 (4a) 中, X 表示 Cl、Br 或 I, P' 表示四氢吡喃基、甲氧基甲基、乙氧基乙基、叔丁基或叔丁基二甲基甲硅烷基, R² 表示碳原子数 6 ~ 12 的芳基、碳原子数 1 ~ 10 的烷基或碳原子数 7 ~ 20 的芳烷基。)

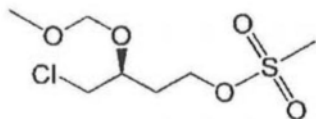
[0331] R² 为碳原子数 6 ~ 12 的芳基、碳原子数 1 ~ 10 的烷基或碳原子数 7 ~ 20 的芳烷基, R² 优选为碳原子数 6 ~ 7 的芳基、碳原子数 1 ~ 3 的烷基或碳原子数 7 ~ 11 的芳烷基, 更优选为甲基。作为芳基, 例如为苯基、甲苯基、萘基、联苯基等。作为烷基, 例如为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基等。作为芳烷基, 例如为苄基、苯乙基等。

[0332] 需要说明的是, 化合物 (4a) 中的 X 与上述化合物 (2a) 中的 X 含义相同, 化合物 (4a) 中的 P' 与上述化合物 (3a) 中的 P' 含义相同。

[0333] 化合物 (4a) 中, 特别优选的化合物为下式所示的化合物。

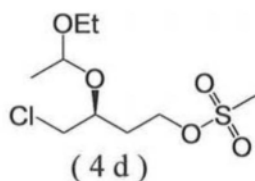


(4 b)

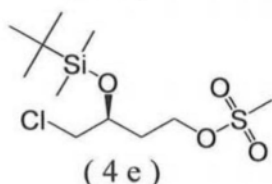


(4 c)

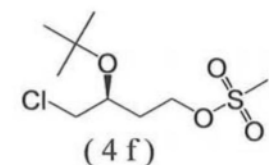
[0334]



(4 d)



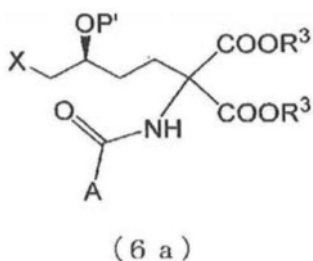
(4 e)



(4 f)

[0335] (D) 下述式 (6a) 所示的化合物。

[0336]



(6 a)

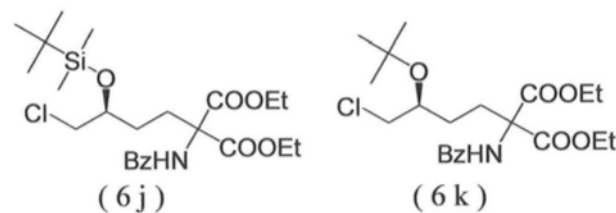
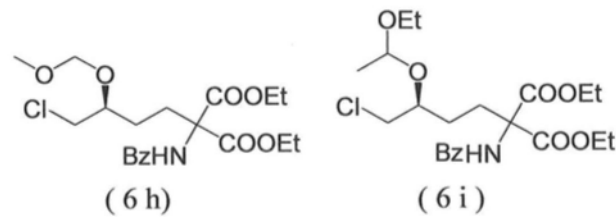
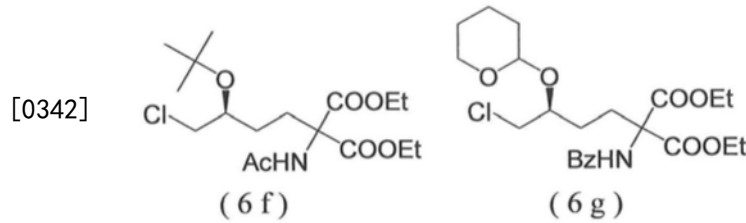
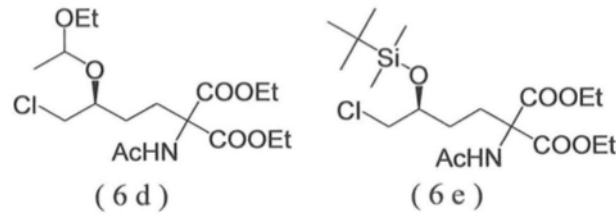
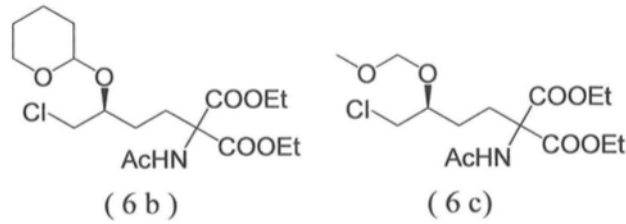
[0337] (式 (6a) 中, X 表示 Cl、Br 或 I, P' 表示四氢吡喃基、甲氧基甲基、乙氧基乙基、叔丁基或叔丁基二甲基甲硅烷基, R³ 表示碳原子数 1~4 的烷基, A 表示碳原子数 1~10 的烷基、碳原子数 6~12 的芳基、碳原子数 1~4 的烷氧基或碳原子数 7~20 的芳烷氧基。)

[0338] R³ 为碳原子数 1~4 的烷基, R³ 优选为碳原子数 1~2 的烷基。作为烷基, 例如为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基等。

[0339] A 为碳原子数 1~10 的烷基、碳原子数 6~12 的芳基、碳原子数 1~4 的烷氧基或碳原子数 7~20 的芳烷氧基, A 优选为碳原子数 1~3 的烷基、碳原子数 6~10 的芳基、碳原子数 1~4 的烷氧基或碳原子数 7~11 的芳烷氧基, 更优选为甲基和苯基。作为芳基, 例如为苯基、萘基、联苯基等。作为烷基, 例如为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基等。作为烷氧基, 为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基等。作为芳烷氧基, 为苄氧基、苯乙基氧基等。

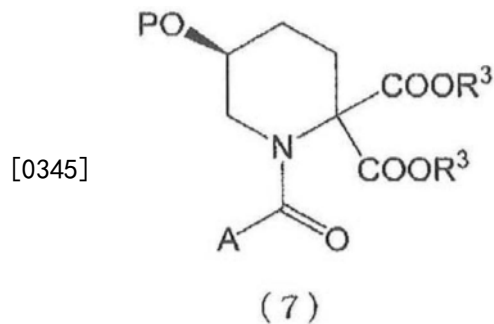
[0340] 需要说明的是,化合物(6a)中的X与上述化合物(2a)中的X含义相同,化合物(6a)中的P'与上述化合物(3a)中的P'含义相同。

[0341] 化合物(6a)中,特别优选的化合物为下式所示的化合物。



[0343] (式中,Ac表示乙酰基,Bz表示苯甲酰基。)

[0344] (E) 下述式(7)所示的化合物。



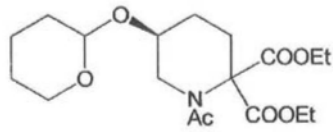
[0346] (式(7)中,P表示保护基,R³表示碳原子数1~4的烷基,A表示碳原子数1~10的烷基、碳原子数6~12的芳基、碳原子数1~4的烷氧基或碳原子数7~20的芳烷氧基。)

[0347] P为保护基,P优选为四氢吡喃基、甲氧基甲基、乙氧基乙基、叔丁基、或叔丁基二甲

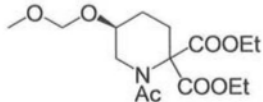
基甲硅烷基。

[0348] 需要说明的是,化合物(7)中的 R^3 和A与上述化合物(6a)中的 R^3 和A含义相同。

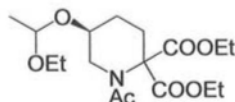
[0349] 化合物(7)中,特别优选的化合物为下式所示的化合物。



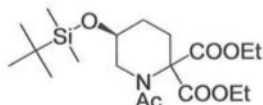
(7 a)



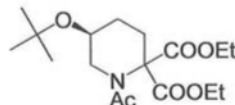
(7 b)



(7 c)

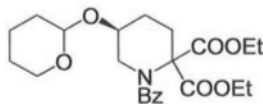


(7 d)

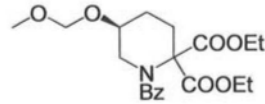


(7 e)

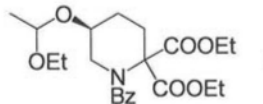
[0350]



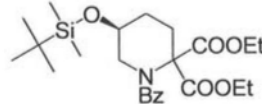
(7 f)



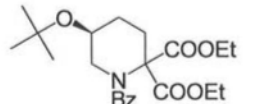
(7 g)



(7 h)



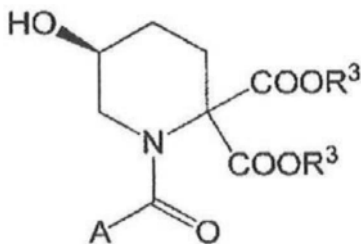
(7 i)



(7 j)

[0351] (式中,Ac表示乙酰基,Bz表示苯甲酰基。)

[0352] (F) 下述式(8)所示的化合物或其二羧酸盐。



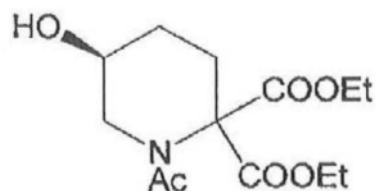
[0353]

(8)

[0354] (式(8)中, R^3 表示碳原子数1~4的烷基,A表示碳原子数1~10的烷基、碳原子数6~12的芳基、碳原子数1~4的烷氧基或碳原子数7~20的芳烷氧基。)

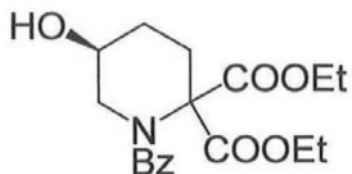
[0355] 需要说明的是,化合物(8)中的 R^3 和A与上述化合物(6a)中的 R^3 和A含义相同。

[0356] 化合物(8)中,特别优选的化合物为下式所示的化合物。



(8 a)

[0357]

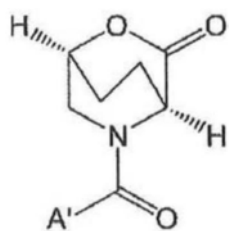


(8 b)

[0358] (式中,Ac表示乙酰基,Bz表示苯甲酰基。)

[0359] 这些化合物之中,化合物(8a)为结晶性的,因而可以通过结晶化进行分离纯化,作为合成中间体是优选的。

[0360] (G)下述式(9a)所示的化合物。



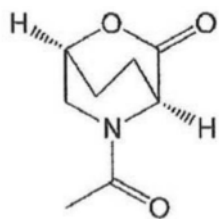
[0361]

(9 a)

[0362] (式(9a)中,A'表示碳原子数1~10的烷基或碳原子数6~12的芳基。)

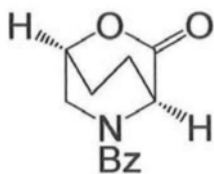
[0363] A'为碳原子数1~10的烷基或碳原子数6~12的芳基,A'优选为碳原子数1~3的烷基或碳原子数6的芳基。作为烷基,例如为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基等。作为芳基,为苯基、萘基等。

[0364] 化合物(9a)中,特别优选的化合物为下式所示的化合物。



(9 b)

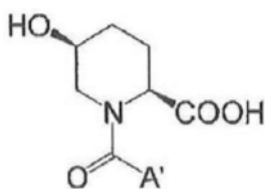
[0365]



(9 c)

[0366] (式中,Ac表示乙酰基,Bz表示苯甲酰基。)

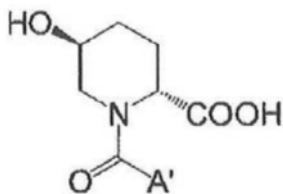
[0367] (H) 下述式(11a)或(11b)所示的化合物或其盐。



[0368]

(11 a)

[0369] (式(11a)中,A'表示碳原子数1~10的烷基或碳原子数6~12的芳基。)



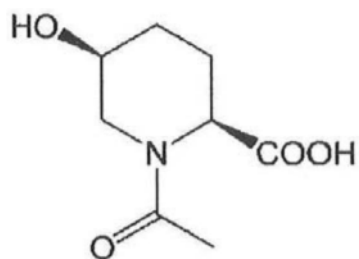
[0370]

(11 b)

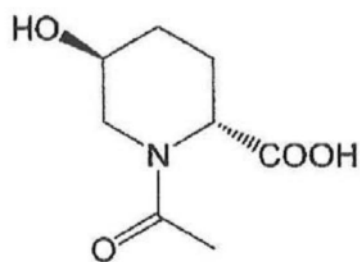
[0371] (式(11b)中,A'表示碳原子数1~10的烷基或碳原子数6~12的芳基。)

[0372] 需要说明的是,化合物(11a)和(11b)中的A'与上述化合物(9a)中的A'含义相同。

[0373] 化合物(11a)或(11b)中,特别优选的化合物为下式所示的化合物。

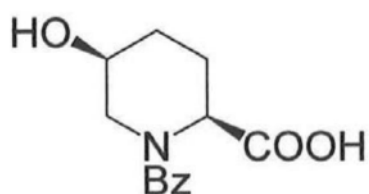


(11c)

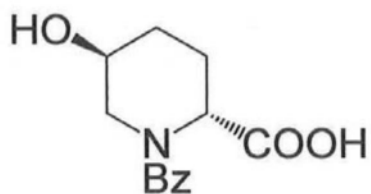


(11d)

[0374]



(11e)



(11f)

[0375] 实施例

[0376] 以下,通过实施例更详细地对本发明进行说明,但本发明不受这些实施例限定。

[0377] [实施例1] (3S)-4-氯-3-(四氢吡喃-2-基氧基)-丁烷-1-醇(式(3)中X=C1、P=四氢吡喃基的化合物)的制造

[0378] 在50mL反应器中投入(3S)-4-氯-3-羟基丁酸乙酯(式(1)中X=C1、R¹=乙基的化合物)1.50g(9mmol)、二氢吡喃1.51g(18mmol)、甲磺酸29μL(0.45mmol)、甲苯15mL,在室温下搅拌0.5小时,然后添加三乙胺250μL(1.8mmol)使反应停止。将该混合物水洗、干燥,然后进行浓缩,从而得到油状的粗(3S)-4-氯-3-(四氢吡喃-2-基氧基)-丁酸乙酯(式(2)中X=C1、P=四氢吡喃基、R¹=乙基的化合物)3.14g。[0379] ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ1.23(3H,m),1.44-1.85(6H,m),2.58-2.80(2H,m),3.47-

3.95(4H,m), 4.17(2H,m), 4.20-4.37(1H,m), 4.73-4.80(1H,m)。

[0380] 接着,将所得到的粗(3S)-4-氯-3-(四氢吡喃-2-基氧基)-丁酸乙酯(式(2)中X=C1、P=四氢吡喃基、R¹=乙基的化合物)溶解于干燥四氢呋喃(以下称为“THF”)15mL,添加氢化铝锂0.34g(9mmol),在5℃下搅拌2小时,然后添加乙酸乙酯1mL,接着添加水1mL,将过量还原剂分解而使反应停止。将该混合物进行硅藻土过滤,利用硅胶柱层析进行纯化,从而得到油状的(3S)-4-氯-3-(四氢吡喃-2-基氧基)-丁烷-1-醇(式(3)中X=C1、P=四氢吡喃基的化合物)1.43g(两工序总收率73%)。

[0381] ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ1.45-2.08(8H,m), 3.35-4.13(8H,m), 4.68-4.76(1H,m)。

[0382] [实施例2](3S)-甲磺酸4-氯-3-(四氢吡喃-2-基氧基)-丁酯(式(4)中X=C1、P=四氢吡喃基、R²=甲基的化合物)的制造

[0383] 在50mL反应器中投入实施例1中得到的(3S)-4-氯-3-(四氢吡喃-2-基氧基)-丁烷-1-醇(式(3)中X=C1、P=四氢吡喃基的化合物)1.43g(6.8mmol)、三乙胺1.05mL(7.5mmol)、甲苯14mL,在5℃下添加甲磺酰氯0.56mL(7.18mmol),并在5℃下搅拌1小时。将该反应液水洗、干燥,然后进行浓缩,从而得到油状的粗(3S)-甲磺酸4-氯-3-(四氢吡喃-2-基氧基)-丁酯(式(4)中X=C1、P=四氢吡喃基、R²=甲基的化合物)2.13g(收率97%)。

[0384] ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ1.48-1.60(4H,m), 1.72-1.85(2H,m), 1.97-2.20(2H,m), 3.02(3H,s), 3.50-4.12(5H,m), 4.30-4.45(2H,m), 4.68(1H,m)。

[0385] [实施例3](3S)甲磺酸4-氯-3-(四氢吡喃-2-基氧基)-丁酯(式(4)中X=C1、P=四氢吡喃基、R²=甲基的化合物)的制造

[0386] 在1L反应器中投入(3S)-4-氯-3-羟基丁酸乙酯(式(1)中X=C1、R¹=乙基的化合物)30g(180.18mmol)、二氢吡喃18.16g(216.22mmol)、对甲苯磺酸吡啶鎓0.44g(1.80mmol)、甲苯240mL,在45℃下搅拌10小时,从而得到(3S)-4-氯-3-(四氢吡喃-2-基氧基)-丁酸乙酯(式(2)中X=C1、P=四氢吡喃基、R¹=乙基的化合物)的甲苯溶液。

[0387] 接着在5℃~10℃下向该反应液中添加双(甲氧基乙氧基)氢化铝钠(70%甲苯溶液)70mL(252.25mmol),并在5℃~10℃下搅拌7小时。在5℃~10℃下向该反应液中依次添加水22.7mL、硫酸镁31.59g、水22.7mL,在5℃~10℃下搅拌1小时,在5℃下静置一夜,然后过滤出固体成分。接着,将滤液用饱和食盐水清洗、干燥,然后进行浓缩,从而得到(3S)-4-氯-3-(四氢吡喃-2-基氧基)-丁烷-1-醇(式(3)中X=C1、P=四氢吡喃基的化合物)的甲苯溶液247.39g(两工序总收率91%)。

[0388] 接着,在该溶液(含有(3S)-4-氯-3-(四氢吡喃-2-基氧基)-丁烷-1-醇(式(3)中X=C1、P=四氢吡喃基的化合物)32.59g(156.33mmol))237.3g中添加三乙胺17.37g(171.96mmol),在5℃~12℃下添加甲磺酰氯18.79g(164.15mmol),并在5℃~10℃下搅拌1小时。将该反应液水洗、干燥,然后进行浓缩,从而得到粗(3S)-甲磺酸4-氯-3-(四氢吡喃-2-基氧基)-丁酯(式(4)中X=C1、P=四氢吡喃基、R²=甲基的化合物)51.72g(纯成分43.92g)(3工序总收率89%)。

[0389] [实施例4-1](3S)-甲磺酸4-氯-3-甲氧基甲基氧基-丁酯(式(4)中X=C1、P=甲氧基甲基、R²=甲基的化合物)的制造

[0390] 在50mL反应器中投入(3S)-4-氯-3-羟基丁酸乙酯(式(1)中X=C1、R¹=乙基的化合物)1.50g(9.01mmol)、二异丙基乙胺2.02mL(11.71mmol)、甲苯15mL,在室温下添加氯甲

基甲基醚1.18g (11.71mmol),并在室温下搅拌。反应结束后,将反应液水洗、干燥,然后进行浓缩,从而得到粗(3S)-4-氯-3-甲氧基甲基氧基-丁酸乙酯(化合物(2)(X=C1、P=甲氧基甲基、R¹=乙基的化合物)2.54g。

[0391] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ1.26 (3H, t, J=7.6Hz), 2.60-2.75 (2H, m), 3.38 (3H, s), 3.67 (2H, d, J=5.2Hz), 4.15 (2H, q, J=7.3Hz), 4.23 (1H, m), 4.71 (2H, dd, J=6.8, 22Hz)。

[0392] 接着,将该粗(3S)-4-氯-3-甲氧基甲基氧基-丁酸乙酯(式(2)中X=C1、P=甲氧基甲基、R¹=乙基的化合物)2.54g溶解于甲苯14mL,在5°C~10°C下添加双(甲氧基乙氧基)氢化铝钠(70%甲苯溶液)2.75mL(9.91mmol),并在5°C~10°C下搅拌1小时。在5°C~10°C下向该反应液中依次加水1.8mL、硫酸钠0.56g、硫酸镁0.68g,在5°C~10°C下搅拌1小时,并过滤出固体成分。接着,将滤液用饱和食盐水清洗、干燥,然后进行浓缩,从而得到(3S)-4-氯-3-甲氧基甲基氧基-丁烷-1-醇(式(3)中X=C1、P=甲氧基甲基的化合物)的甲苯溶液。

[0393] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ1.78-1.95 (2H, m), 3.43 (3H, s), 3.58-3.67 (2H, m), 3.98 (1H, m), 4.74 (2H, dd, J=7.2, 24Hz)。

[0394] 接着,在该溶液中添加三乙胺1.57mL(11.29mmol),在5°C~10°C下添加甲磺酰氯0.83mL(10.72mmol),并在5°C~10°C下搅拌1小时。将该反应液水洗、干燥,然后进行浓缩,从而得到(3S)-甲磺酸4-氯-3-甲氧基甲基氧基-丁酯(式(4)中X=C1、P=甲氧基甲基、R²=甲基的化合物)1.39g(3工序总收率62%)。

[0395] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ1.98-2.15 (2H, m), 3.01 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.59-3.68 (2H, m), 3.92 (1H, m), 4.36 (1H, m), 4.71 (2H, dd, J=8, 13.6Hz)。

[0396] [实施例4-2](3S)甲磺酸4-氯-3-(1-乙氧基乙基氧基)-丁酯(式(4)中X=C1、P=乙氧基乙基、R²=甲基的化合物)的制造

[0397] 在1L反应器中投入(3S)-4-氯-3-羟基丁酸乙酯(式(1)中X=C1、R¹=乙基的化合物)5.02g(30.13mmol)、乙基乙烯基醚2.39g(33.14mmol)、对甲苯磺酸吡啶鎓0.08g(0.30mmol)、甲苯25mL,在40°C下搅拌3小时,从而得到(3S)-4-氯-3-(1-乙氧基乙基氧基)-丁酸乙酯(式(2)中X=C1、P=乙氧基乙基、R¹=乙基的化合物)的甲苯溶液。

[0398] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ1.18-1.36 (9H, m), 2.58-2.77 (2H, m), 3.23-3.75 (4H, m), 4.10-4.35 (3H, m), 4.82 (1H, m)。

[0399] 接着,在5°C~10°C下向该反应液中添加双(甲氧基乙氧基)氢化铝钠(70%甲苯溶液)70mL(252.25mmol),并在5°C~10°C下搅拌1小时。在5°C~10°C下向该反应液中依次加水3.25mL、硫酸镁9.53g、水3.25mL,在5°C~10°C下搅拌4小时,并过滤出固体成分。接着,将滤液用饱和食盐水清洗、干燥,然后进行浓缩,从而得到(3S)-4-氯-3-(1-乙氧基乙基氧基)-丁烷-1-醇(式(3)中X=C1、P=乙氧基乙基的化合物)的甲苯溶液5.81g(纯成分5.44g)(两工序总收率92%)。

[0400] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ1.17-1.29 (3H, m), 1.30-1.37 (3H, m), 1.61-1.72 (0.6H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 3.02 (0.4H, m), 3.50-3.90 (6H, m), 3.92-4.08 (1H, m), 4.79-4.86 (1H, m)。

[0401] 接着,在该溶液(含有(3S)-4-氯-3-(1-乙氧基乙基氧基)-丁烷-1-醇(式(3)中X=C1、P=乙氧基乙基的化合物)4.16g(21.17mmol))4.44g中添加甲苯20mL、三乙胺2.35g(23.29mmol),在5°C~15°C下添加甲磺酰氯2.55g(22.23mmol),并在5°C~10°C下搅拌0.5

小时。将该反应液水洗、干燥,然后进行浓缩,从而得到粗(3S)-甲磺酸4-氯-3-(1-乙氧基乙氧基)-丁酯(式(4)中 $X=C1$ 、 $P=$ 乙氧基乙基、 $R^2=$ 甲基的化合物)的甲苯溶液10.83g(纯成分5.33g)(收率92%)。

[0402] $^1H-NMR(400MHz, CDCl_3)$ δ 1.20(3H, t, $J=5.9Hz$), 1.32(3H, d, $J=7.4Hz$), 1.92-2.19(2H, m), 2.99(3H, s), 3.43-3.71(4H, m), 3.88(0.5H, m), 4.02(0.5H, m), 4.26-4.40(2H, m), 4.78(1H, m)。

[0403] [实施例4-3](3S)-甲磺酸4-氯-3-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基-丁酯(式(4)中 $X=C1$ 、 $P=$ 叔丁基二甲基甲硅烷基、 $R^2=$ 甲基的化合物)的制造

[0404] 在50mL反应器中投入(3S)-4-氯-3-羟基丁酸乙酯(式(1)中 $X=C1$ 、 $R^1=$ 乙基的化合物)5.00g(30.01mmol)、咪唑3.06g(45.02mmol)、二氯甲烷25mL,在冰冷却下添加叔丁基二甲基氯硅烷5.88g(39.01mmol)、氯甲基甲基醚1.18g(11.71mmol),并在室温下搅拌。反应结束后,将反应液水洗、饱和碳酸氢钠水溶液清洗、干燥,然后进行浓缩,从而得到粗(3S)-4-氯-3-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基-丁酸乙酯(化合物(2)($X=C1$ 、 $P=$ 叔丁基二甲基甲硅烷基、 $R^1=$ 乙基的化合物)8.01g(收率95%)。

[0405] $^1H-NMR(400MHz, CDCl_3)$ δ 0.05(3H, s), 0.11(3H, s), 0.88(9H, s), 1.26(3H, t, $J=7.4Hz$), 2.49-2.73(2H, m), 3.52(2H, s), 4.14(2H, m), 4.31(1H, m)。

[0406] 接着,将该粗(3S)-4-氯-3-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基-丁酸乙酯(式(2)中 $X=C1$ 、 $P=$ 叔丁基二甲基甲硅烷基、 $R^1=$ 乙基的化合物)8.01g溶解于甲苯25mL,在 $5^{\circ}C \sim 15^{\circ}C$ 下添加双(甲氧基乙氧基)氢化铝钠(70%甲苯溶液)9.5mL(34.24mmol),并在 $5^{\circ}C \sim 10^{\circ}C$ 下搅拌2.5小时。在 $5^{\circ}C \sim 10^{\circ}C$ 下向反应液中依次添加乙酸2.05mL、水5.55mL,在室温下搅拌0.5小时,并过滤出固体成分。接着,将滤液用饱和食盐水清洗、干燥,然后进行浓缩,从而得到(3S)-4-氯-3-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基-丁烷-1-醇(式(3)中 $X=C1$ 、 $P=$ 叔丁基二甲基甲硅烷基的化合物)的甲苯溶液4.66g(纯成分4.28g)(收率63%)。

[0407] $^1H-NMR(400MHz, CDCl_3)$ δ 0.14(6H, s), 0.92(9H, s), 1.80-2.01(3H, m), 3.52(2H, m), 3.81(2H, m), 4.10(1H, m)。

[0408] 接着,在该溶液中添加甲苯23mL、三乙胺2.17mL(21.46mmol),在 $5^{\circ}C \sim 10^{\circ}C$ 下添加甲磺酰氯2.35g(20.49mmol),并在 $5^{\circ}C \sim 10^{\circ}C$ 下搅拌1小时。将该反应液水洗、干燥,然后进行浓缩,从而得到(3S)-甲磺酸4-氯-3-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基-丁酯(式(4)中 $X=C1$ 、 $P=$ 叔丁基二甲基甲硅烷基、 $R^2=$ 甲基的化合物)的甲苯溶液6.09g(纯成分5.46g)(收率96%)。

[0409] $^1H-NMR(400MHz, CDCl_3)$ δ 0.10(6H, s), 0.89(9H, s), 1.90-1.99(1H, m), 2.06-2.17(1H, m), 3.02(3H, s), 3.47(2H, m), 4.03(1H, m), 4.28-4.40(2H, m)。

[0410] [实施例4-4](3S)-甲磺酸4-氯-3-叔丁基氧基-丁酯(式(4)中 $X=C1$ 、 $P=$ 叔丁基、 $R^2=$ 甲基的化合物)的制造

[0411] 在100mL反应器中投入(3S)-4-氯-3-羟基丁酸乙酯(式(1)中 $X=C1$ 、 $R^1=$ 乙基的化合物)7.51g(45.11mmol)、正己烷18mL,在冰冷却下添加浓硫酸0.47g(4.51mmol)、异丁烯6.17g(110.07mmol),在 $30^{\circ}C \sim 35^{\circ}C$ 下搅拌18小时。接着,将反应液进行饱和碳酸氢钠水溶液清洗、干燥,然后进行浓缩,利用硅胶柱层析进行纯化,从而得到(3S)-4-氯-3-叔丁基氧基-丁酸乙酯(化合物(2)($X=C1$ 、 $P=$ 叔丁基、 $R^1=$ 乙基的化合物)4.92g(收率49%)。

[0412] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.20 (9H, s), 1.28 (3H, t, $J=8\text{Hz}$), 2.51-2.76 (2H, m), 3.48-3.60 (2H, m), 4.15 (3H, m).

[0413] 接着,将该粗(3S)-4-氯-3-叔丁基氧基-丁酸乙酯(式(2)中 $X=\text{Cl}$ 、 $P=\text{叔丁基}$ 、 $R^1=\text{乙基}$ 的化合物) 4.92g (22.11mmol) 溶解于甲苯25mL,在 $5^\circ\text{C}\sim 15^\circ\text{C}$ 下添加双(甲氧基乙氧基)氢化铝钠(70%甲苯溶液) 8mL (28.74mmol),并在 $5^\circ\text{C}\sim 10^\circ\text{C}$ 下搅拌2小时。在 $5^\circ\text{C}\sim 10^\circ\text{C}$ 下向该反应液中依次添加乙醇0.77mL、柠檬酸3.41g、水20mL,在 $5^\circ\text{C}\sim 10^\circ\text{C}$ 下搅拌0.5小时,将分液得到的有机相用饱和食盐水清洗、干燥,然后进行浓缩,然后利用硅胶柱层析进行纯化,从而得到(3S)-4-氯-3-叔丁基氧基-丁烷-1-醇(式(3)中 $X=\text{Cl}$ 、 $P=\text{叔丁基}$ 的化合物) 3.29g (收率82%)。

[0414] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.25 (9H, s), 1.80-1.88 (1H, m), 1.94-2.03 (1H, m), 2.58 (1H, brm), 3.44-3.56 (2H, m), 3.75 (1H, m), 3.83 (1H, m), 3.96 (1H, m).

[0415] 接着,在所得到的(3S)-4-氯-3-叔丁基氧基-丁烷-1-醇(式(3)中 $X=\text{Cl}$ 、 $P=\text{叔丁基}$ 的化合物) 2.25g (12.47mmol) 添加甲苯23mL、三乙胺2.24mL (16.21mmol),在 $5^\circ\text{C}\sim 10^\circ\text{C}$ 下添加甲磺酰氯1.01mL (13.09mmol),并在 $5^\circ\text{C}\sim 10^\circ\text{C}$ 下搅拌2小时。将该反应液水洗、干燥,然后进行浓缩,从而得到(3S)-甲磺酸4-氯-3-叔丁基氧基-丁酯(式(4)中 $X=\text{Cl}$ 、 $P=\text{叔丁基}$ 、 $R^2=\text{甲基}$ 的化合物)的甲苯溶液4.23g (纯成分3.19g) (收率99%)。

[0416] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.23 (9H, s), 1.88-1.96 (1H, m), 2.12-2.21 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.39-3.57 (2H, m), 3.86 (1H, m), 4.35 (2H, m).

[0417] [实施例4-5] (3S)-对甲苯磺酸4-氯-3-甲氧基甲基氧基-丁酯(式(4)中 $X=\text{Cl}$ 、 $P=\text{甲氧基甲基}$ 、 $R^2=\text{对甲苯基}$ 的化合物)的制造

[0418] 在按照实施例4得到的(3S)-4-氯-3-甲氧基甲基氧基-丁烷-1-醇(式(3)中 $X=\text{Cl}$ 、 $P=\text{甲氧基甲基}$ 的化合物) 2.22g (纯成分2.00g、11.86mmol) 中添加甲苯9mL、吡啶1.00g (13.10mmol),在室温下添加对甲苯磺酰氯2.40g (12.50mmol)、4-二甲基氨基吡啶29mg (0.24mmol),并在 40°C 下搅拌16小时。将该反应液水洗、干燥,然后进行浓缩,并利用硅胶柱层析进行纯化,从而得到(3S)-对甲苯磺酸4-氯-3-甲氧基甲基氧基-丁酯(式(4)中 $X=\text{Cl}$ 、 $P=\text{甲氧基甲基}$ 、 $R^2=\text{对甲苯基}$ 的化合物) 1.75g (收率46%)。

[0419] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.88-2.03 (2H, m), 2.46 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.53-3.66 (2H, m), 3.87 (1H, m), 4.09-4.20 (4H, m), 4.61 (2H, m), 7.35 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.79 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

[0420] [实施例4-6] (3S)-对甲苯磺酸4-氯-3-(1-乙氧基乙基氧基)-丁酯(式(4)中 $X=\text{Cl}$ 、 $P=\text{乙氧基乙基}$ 、 $R^2=\text{对甲苯基}$ 的化合物)的制造

[0421] 在按照实施例4-2得到的(3S)-4-氯-3-(1-乙氧基乙基氧基)-丁烷-1-醇(式(3)中 $X=\text{Cl}$ 、 $P=\text{乙氧基乙基}$ 的化合物) 1.31g (纯成分6.23mmol) 中添加甲苯6.1mL、三乙胺0.69g (6.85mmol)、对甲苯磺酰氯1.19g (6.23mmol)、4-二甲基氨基吡啶0.76g (6.23mmol),在 40°C 下搅拌33小时。将该反应液水洗、干燥,然后进行浓缩,并利用硅胶柱层析进行纯化,从而得到(3S)-对甲苯磺酸4-氯-3-(1-乙氧基乙基氧基)-丁酯(式(4)中 $X=\text{Cl}$ 、 $P=\text{乙氧基乙基}$ 、 $R^2=\text{对甲苯基}$ 的化合物) 0.95g (纯成分0.44g) (收率20%)。

[0422] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.12-1.38 (6H, m), 1.80-2.10 (2H, m), 2.43 (3H, s), 3.40-3.85 (4H, m), 3.93-4.23 (3H, m), 4.80 (1H, m), 7.36 (2H, m), 7.80 (2H, m).

[0423] [实施例5] (3S)-2-乙酰基氨基-2-[4-氯-3-(四氢吡喃-2-基氧基)-丁基]丙二酸二乙酯(式(6)中X=C1、P=四氢吡喃基、R³=乙基、A=甲基的化合物)的制造

[0424] 在20mL反应器中投入乙酰基氨基丙二酸二乙酯(式(5)中R³=乙基、A=甲基的化合物)0.10g(0.46mmol)、甲苯1mL,添加20%乙醇钠180 μ L(0.46mmol),并在25 $^{\circ}$ C下搅拌1.5小时。在25 $^{\circ}$ C下向其中添加实施例2中得到的粗(3S)-甲磺酸4-氯-3-(四氢吡喃-2-基氧基)-丁酯(式(4)中X=C1、P=四氢吡喃基、R²=甲基的化合物)0.15g(纯成分0.13g、0.46mmol)的甲苯0.5mL溶液和碘化钾0.08g(0.46mmol)、乙醇1mL,并加热回流一夜。在该反应液中添加乙酸乙酯,水洗、干燥,然后进行浓缩,并利用硅胶柱层析进行纯化,从而得到(3S)-2-乙酰基氨基-2-[4-氯-3-(四氢吡喃-2-基氧基)-丁基]丙二酸二乙酯(式(6)中X=C1、P=四氢吡喃基、R³=乙基、A=甲基的化合物)0.12g(收率63%)。

[0425] [实施例6] (3S)-2-乙酰基氨基-2-[4-氯-3-(四氢吡喃-2-基氧基)-丁基]丙二酸二乙酯(式(6)中X=C1、P=四氢吡喃基、R³=乙基、A=甲基的化合物)的制造

[0426] 在50mL反应器中投入乙酰基氨基丙二酸二乙酯(式(5)中R³=乙基、A=甲基的化合物)0.68g(3.15mmol)、N,N-二甲基甲酰胺3.4mL,添加叔丁醇钠0.29g(3.00mmol),并在30 $^{\circ}$ C下搅拌1小时。在30 $^{\circ}$ C下向其中添加实施例3中得到的粗(3S)-甲磺酸4-氯-3-(四氢吡喃-2-基氧基)-丁酯(式(4)中X=C1、P=四氢吡喃基、R²=甲基的化合物)1.01g(纯成分0.86g、3.00mmol)的甲苯4mL溶液和碘化钾0.10g(0.6mmol),并在60 $^{\circ}$ C下搅拌7.5小时。将该反应液水洗、干燥,然后进行浓缩,从而得到粗(3S)-2-乙酰基氨基-2-[4-氯-3-(四氢吡喃-2-基氧基)-丁基]丙二酸二乙酯(式(6)中X=C1、P=四氢吡喃基、R³=乙基、A=甲基的化合物)1.22g(纯成分1.01g)(收率83%)。

[0427] ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ 1.25(6H,m),1.15-1.83(8H,m),2.03(3H,s),2.30-2.50(2H,m),3.47-3.95(5H,m),4.20-4.30(4H,m),4.61和4.72(1H,m),6.80(1H,brs)。

[0428] [实施例7-1] (3S)-2-乙酰基氨基-2-(4-氯-3-甲氧基甲基氧基-丁基)丙二酸二乙酯(式(6)中X=C1、P=甲氧基甲基、R³=乙基、A=甲基的化合物)的制造

[0429] 在30mL反应器中投入乙酰基氨基丙二酸二乙酯(式(5)中R³=乙基、A=甲基的化合物)0.49g(2.27mmol)、二甲基亚砜2.5mL,添加叔丁醇钠0.23g(2.38mmol),并在30 $^{\circ}$ C下搅拌2小时。在30 $^{\circ}$ C下向其中添加实施例4中得到的粗(3S)-甲磺酸4-氯-3-甲氧基甲基氧基-丁酯(式(4)中X=C1、P=甲氧基甲基、R²=甲基的化合物)0.56g(2.27mmol)的甲苯2.5mL溶液和碘化钾0.08g(0.45mmol),并在80 $^{\circ}$ C下搅拌5小时。取出该反应液200 μ L,添加乙酸乙酯进行水洗、干燥,然后进行浓缩,从而得到(3S)-2-乙酰基氨基-2-(4-氯-3-甲氧基甲基氧基-丁基)丙二酸二乙酯(式(6)中X=C1、P=甲氧基甲基、R³=乙基、A=甲基的化合物)25mg(收率94%)。

[0430] ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ 1.23(6H,t,J=5.2Hz),1.33-1.50(2H,m),2.01(3H,s),2.30-2.46(2H,m),3.36(3H,s),3.55(2H,d,J=5.2Hz),3.67(1H,m),4.21(4H,q,J=7.3Hz),4.64(2H,dd,J=7.2,18Hz),6.77(1H,brs)。

[0431] [实施例7-2] (3S)-2-乙酰基氨基-2-(4-氯-3-(1-乙氧基乙基氧基)-丁基)丙二酸二乙酯(式(6)中X=C1、P=乙氧基乙基、R³=乙基、A=甲基的化合物)的制造

[0432] 在50mL反应器中投入乙酰基氨基丙二酸二乙酯(式(5)中R³=乙基、A=甲基的化合物)4.95g(22.82mmol)、N,N-二甲基甲酰胺22mL,添加叔丁醇钠2.15g(22.40mmol),并在

40℃下搅拌1.5小时。在40℃下向其中添加实施例4-2中得到的粗(3S)-甲磺酸4-氯-3-(1-乙氧基乙基氧基)-丁酯(式(4)中X=C1、P=乙氧基乙基、R²=甲基的化合物)的甲苯溶液10.83g(纯成分5.33g、19.41mmol)、甲苯4mL和碘化钾0.69g(4.16mmol),并在80℃下搅拌2小时。向该反应液中追加甲苯,水洗、干燥,然后进行浓缩,从而得到(3S)-2-乙酰基氨基-2-(4-氯-3-(1-乙氧基乙基氧基)-丁基)丙二酸二乙酯(式(6)中X=C1、P=乙氧基乙基、R³=乙基、A=甲基的化合物)7.64g(纯成分7.14g、收率93%)。

[0433] ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ1.15-1.32(12H,m),1.30-1.60(2H,m),2.03(3H,s),2.30-2.52(2H,m),3.47-3.83(5H,m),4.23(4H,q,J=7.0Hz),4.73和4.81(1H,m),6.78(1H,brs)。

[0434] [实施例7-3](3S)-2-乙酰基氨基-2-(4-氯-3-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基-丁基)丙二酸二乙酯(式(6)中X=C1、P=叔丁基二甲基甲硅烷基、R³=乙基、A=甲基的化合物)的制造

[0435] 在50mL反应器中投入乙酰基氨基丙二酸二乙酯(式(5)中R³=乙基、A=甲基的化合物)1.15g(5.29mmol)、N,N-二甲基甲酰胺6.8mL,添加叔丁醇钠0.50g(5.19mmol),并在40℃下搅拌1小时。在40℃下向其中添加实施例4-3中得到的粗(3S)-甲磺酸4-氯-3-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基-丁酯(式(4)中X=C1、P=叔丁基二甲基甲硅烷基、R²=甲基的化合物)的甲苯溶液1.70g(纯成分1.52g、4.81mmol)、甲苯1mL和碘化钾0.16g(0.96mmol),并在80℃下搅拌4小时。向该反应液中追加甲苯,水洗、干燥,然后进行浓缩,从而得到(3S)-2-乙酰基氨基-2-(4-氯-3-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基-丁基)丙二酸二乙酯(式(6)中X=C1、P=叔丁基二甲基甲硅烷基、R³=乙基、A=甲基的化合物)2.10g(纯成分1.77g、收率84%)。

[0436] ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ0.09(6H,s),0.90(9H,s),1.24(6H,t,J=7.5Hz),1.29-1.55(2H,m),2.02(3H,s),2.30-2.50(2H,m),3.42(2H,m),3.83(1H,m),4.25(4H,m),6.75(1H,brs)。

[0437] [实施例7-4](3S)-2-乙酰基氨基-2-(4-氯-3-叔丁基氧基-丁基)丙二酸二乙酯(式(6)中X=C1、P=叔丁基、R³=乙基、A=甲基的化合物)的制造

[0438] 在50mL反应器中投入乙酰基氨基丙二酸二乙酯(式(5)中R³=乙基、A=甲基的化合物)0.87g(4.00mmol)、N,N-二甲基甲酰胺4.3mL,添加叔丁醇钠0.38g(3.92mmol),并在40℃下搅拌1小时。在40℃下向其中添加实施例4-4中得到的粗(3S)-甲磺酸4-氯-3-叔丁基氧基-丁酯(式(4)中X=C1、P=叔丁基、R²=甲基的化合物)的甲苯溶液1.25g(纯成分0.94g、3.64mmol)、甲苯2mL和碘化钾0.12g(0.73mmol),并在80℃下搅拌2小时。向该反应液中追加甲苯,水洗、干燥,然后进行浓缩,并利用硅胶柱层析进行纯化,从而得到(3S)-2-乙酰基氨基-2-(4-氯-3-叔丁基氧基-丁基)丙二酸二乙酯(式(6)中X=C1、P=叔丁基、R³=乙基、A=甲基的化合物)1.06g(纯成分0.95g、收率69%)。

[0439] ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ1.19(9H,s),1.25(6H,t,J=7.2Hz),1.30-1.38(1H,m),1.49-1.59(1H,m),2.03(3H,s),2.30-2.47(2H,m),3.33-3.49(2H,m),3.65(1H,m),4.27(4H,q,J=7.2Hz),6.78(1H,brs)。

[0440] [实施例7-5](3S)-2-乙酰基氨基-2-(4-氯-3-甲氧基甲基氧基-丁基)丙二酸二乙酯(式(6)中X=C1、P=甲氧基甲基、R³=乙基、A=甲基的化合物)的制造

[0441] 在50mL反应器中投入乙酰基氨基丙二酸二乙酯(式(5)中R³=乙基、A=甲基的化合物)1.04g(4.81mmol)、N,N-二甲基甲酰胺5.4mL,添加叔丁醇钠0.45g(4.72mmol),并在40

℃下搅拌1小时。在40℃下向其中添加实施例4-5中得到的粗(3S)-对甲苯磺酸4-氯-3-甲氧基甲基氧基-丁酯(式(4)中X=C1、P=甲氧基甲基、R²=对甲苯基的化合物)1.80g(纯成分1.41g、4.37mmol)的甲苯5.1mL溶液和碘化钾0.15g(0.87mmol),并在80℃下搅拌2小时。向该反应液中添加甲苯,水洗、干燥,然后进行浓缩,从而得到(3S)-2-乙酰基氨基-2-[4-氯-3-甲氧基甲基氧基-丁基]丙二酸二乙酯(式(6)中X=C1、P=甲氧基甲基、R³=乙基、A=甲基的化合物)2.08g(纯成分1.45g、收率90%)。

[0442] [实施例8-1] (3S)-2-苯甲酰基氨基-2-[4-氯-3-(四氢吡喃-2-基氧基)-丁基]丙二酸二乙酯(式(6)中X=C1、P=四氢吡喃基、R³=乙基、A=苯基的化合物)的制造

[0443] 在30mL反应器中投入苯甲酰基氨基丙二酸二乙酯(式(5)中R³=乙基、A=苯基的化合物)0.38g(1.37mmol)、N,N-二甲基甲酰胺1.9mL,添加叔丁醇钠0.13g(1.37mmol),并在室温下搅拌1小时。在室温下向其中添加实施例3中得到的粗(3S)-甲磺酸4-氯-3-(四氢吡喃-2-基氧基)-丁酯(式(4)中X=C1、P=四氢吡喃基、R²=甲基的化合物)0.51g(纯成分0.39g、1.37mmol)的甲苯1.9mL溶液和碘化钾0.09g(0.55mmol),并在80℃下搅拌1小时。取出少量该反应液,添加甲苯,水洗、干燥,然后进行浓缩,从而得到粗(3S)-2-苯甲酰基氨基-2-[4-氯-3-(四氢吡喃-2-基氧基)-丁基]丙二酸二乙酯(式(6)中X=C1、P=四氢吡喃基、R³=乙基、A=苯基的化合物)27mg。

[0444] ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ1.20(6H,m),1.32-1.80(8H,m),1.97-2.20(1H,m),2.40-2.57(1H,m),3.16-3.92(5H,m),4.20(4H,m),4.52和4.65(1H,m),7.30(3H,m),7.80(2H,m)。

[0445] [实施例8-2] (3S)-2-苯甲酰基氨基-2-[4-氯-3-(甲氧基甲基氧基-丁基]丙二酸二乙酯(式(6)中X=C1、P=甲氧基甲基、R³=乙基、A=苯基的化合物)的制造

[0446] 在50mL反应器中投入苯甲酰基氨基丙二酸二乙酯(式(5)中R³=乙基、A=苯基的化合物)1.87g(6.69mmol)、N,N-二甲基甲酰胺5.7mL,添加叔丁醇钠0.63g(6.57mmol),并在40℃下搅拌1小时。在40℃下向其中添加实施例3中得到的粗(3S)-甲磺酸4-氯-3-(四氢吡喃-2-基氧基)-丁酯(式(4)中X=C1、P=甲氧基甲基、R²=甲基的化合物)1.50g(6.08mmol)的甲苯6mL溶液和碘化钾0.20g(1.22mmol),并在80℃下搅拌2小时。向该反应液中添加甲苯,水洗、干燥,然后进行浓缩,从而得到粗(3S)-2-苯甲酰基氨基-2-[4-氯-3-甲氧基甲基氧基-丁基]丙二酸二乙酯(式(6)中X=C1、P=甲氧基甲基、R³=乙基、A=苯基的化合物)2.83g(纯成分2.20g、收率84%)。

[0447] ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ1.26(6H,t,J=7.5Hz),1.20-1.85(8H,m),2.45-2.65(2H,m),3.40-3.92(5H,m),4.29(4H,m),4.60和4.71(1H,m),7.42-7.55(4H,m),7.82(2H,m)。

[0448] [实施例8-3] (3S)-2-苯甲酰基氨基-2-[4-氯-3-(1-乙氧基乙基氧基)-丁基]丙二酸二乙酯(式(6)中X=C1、P=乙氧基乙基、R³=乙基、A=苯基的化合物)的制造

[0449] 在30mL反应器中投入苯甲酰基氨基丙二酸二乙酯(式(5)中R³=乙基、A=苯基的化合物)2.31g(8.27mmol)、N,N-二甲基甲酰胺8mL,添加叔丁醇钠0.78g(8.12mmol),并在40℃下搅拌2小时。在40℃下向其中添加按照实施例4-2得到的粗(3S)-甲磺酸4-氯-3-(1-乙氧基乙基氧基)-丁酯(式(4)中X=C1、P=乙氧基乙基、R²=甲基的化合物)2.06g(纯成分1.99g、7.52mmol)的甲苯4mL溶液和碘化钾0.25g(1.50mmol),并在80℃下搅拌4.5小时。向该反应液中追加甲苯,水洗、干燥,然后进行浓缩,并利用硅胶柱层析进行纯化,从而得到(3S)-2-苯甲酰基氨基-2-[4-氯-3-(1-乙氧基乙基氧基)-丁基]丙二酸二乙酯(式(6)中X=

C1、P=乙氧基乙基、R³=乙基、A=苯基的化合物) 2.31g (收率67%)。

[0450] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.13-1.35 (12H, m), 1.40-1.63 (2H, m), 2.45-2.65 (2H, m), 3.43-3.83 (5H, m), 4.30 (4H, m), 4.72和4.80 (1H, m), 7.43-7.58 (4H, m), 7.83 (2H, m)。

[0451] [实施例8-4] (3S)-2-苯甲酰基氨基-2-[4-氯-3-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基-丁基]丙二酸二乙酯(式(6)中X=C1、P=叔丁基二甲基甲硅烷基、R³=乙基、A=苯基的化合物)的制造

[0452] 在30mL反应器中投入苯甲酰基氨基丙二酸二乙酯(式(5)中R³=乙基、A=苯基的化合物) 1.48g (5.29mmol)、N,N-二甲基甲酰胺6.8mL, 添加叔丁醇钠0.50g (5.19mmol), 并在40℃下搅拌1小时。在40℃下向其中添加实施例4-3中得到的粗(3S)-甲磺酸4-氯-3-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基-丁酯(式(4)中X=C1、P=叔丁基二甲基甲硅烷基、R²=甲基的化合物) 1.70g (纯成分1.52g、4.81mmol)的甲苯1mL溶液和碘化钾0.16g (0.96mmol), 并在80℃下搅拌4.5小时。向该反应液中追加甲苯, 水洗、干燥, 然后进行浓缩, 从而得到粗(3S)-2-苯甲酰基氨基-2-[4-氯-3-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基-丁基]丙二酸二乙酯(式(6)中X=C1、P=叔丁基二甲基甲硅烷基、R³=乙基、A=苯基的化合物) 2.68g (纯成分1.95g、收率81%)。

[0453] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.10 (6H, s), 0.90 (9H, s), 1.30 (6H, t, J=8.3Hz), 1.35-1.65 (2H, m), 2.48-2.65 (2H, m), 3.43 (2H, m), 3.85 (1H, m), 4.33 (4H, m), 7.45-7.60 (4H, m), 7.84 (2H, m)。

[0454] [实施例8-5] (3S)-2-苯甲酰基氨基-2-[4-氯-3-叔丁基氧基-丁基]丙二酸二乙酯(式(6)中X=C1、P=叔丁基、R³=乙基、A=苯基的化合物)的制造

[0455] 在50mL反应器中投入苯甲酰基氨基丙二酸二乙酯(式(5)中R³=乙基、A=苯基的化合物) 1.12g (4.00mmol)、N,N-二甲基甲酰胺4.4mL, 添加叔丁醇钠0.38g (3.92mmol), 并在40℃下搅拌1小时。在40℃下向其中添加实施例4-4中得到的粗(3S)甲磺酸4-氯-3-叔丁基氧基-丁酯(式(4)中X=C1、P=叔丁基、R²=甲基的化合物) 1.25g (纯成分0.94g、3.64mmol)的甲苯2mL溶液和碘化钾0.12g (0.73mmol), 并在80℃下搅拌2小时。向该反应液中追加甲苯, 水洗、干燥, 然后进行浓缩, 并利用硅胶柱层析进行纯化, 从而得到(3S)-2-苯甲酰基氨基-2-[4-氯-3-叔丁基氧基-丁基]丙二酸二乙酯(式(6)中X=C1、P=叔丁基、R³=乙基、A=苯基的化合物) 1.24g (纯成分1.10g、收率69%)。

[0456] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.16 (9H, s), 1.25-1.29 (7H, m), 1.31-1.42 (1H, m), 2.48-2.57 (2H, m), 3.34-3.49 (2H, m), 3.65 (1H, m), 4.28 (4H, q, J=6.8Hz), 7.44-7.53 (4H, m), 7.81 (2H, m)。

[0457] [实施例9] (5S)-1-乙酰基-5-(四氢吡喃-2-基氧基)-哌啶-2,2-二甲酸二乙酯(式(7)中P=四氢吡喃基、R³=乙基、A=甲基的化合物)的制造

[0458] 在100mL反应器中投入实施例5中得到的粗(3S)-2-乙酰基氨基-2-[4-氯-3-(四氢吡喃-2-基氧基)-丁基]丙二酸二乙酯(式(6)中X=C1、P=四氢吡喃基、R³=乙基、A=甲基的化合物) 5.08g (纯成分4.35g、10.68mmol)、二甲基甲酰胺40mL、碳酸铯10.44g (32.04mmol), 并在100℃下搅拌7小时。向该反应液中加入甲苯, 水洗、干燥, 然后进行浓缩, 从而得到粗(5S)-1-乙酰基-5-(四氢吡喃-2-基氧基)-哌啶-2,2-二甲酸二乙酯(式(7)中P=四氢吡喃基、R³=乙基、A=甲基的化合物) 4.18g (收率94%)。

[0459] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.15-1.25 (6H, m), 1.32-1.95 (8H, m), 1.95-2.10 (1H, m),

2.10(3H,s), 2.40-2.50(1H,m), 3.02和3.22(1H,m), 3.43(1H,m), 3.55-3.70(1H,m), 3.72-3.88(2H,m), 4.10-4.25(4H,m), 4.65(1H,m)。

[0460] [实施例10] (5S)-1-乙酰基-5-(四氢吡喃-2-基氧基)-哌啶-2,2-二甲酸二乙酯(式(7)中P=四氢吡喃基、R³=乙基、A=甲基的化合物)的制造

[0461] 在100mL反应器中投入实施例5中得到的粗(3S)-2-乙酰基氨基-2-[4-氯-3-(四氢吡喃-2-基氧基)-丁基]丙二酸二乙酯(式(6)中X=C1、P=四氢吡喃基、R³=乙基、A=甲基的化合物) 5.77g(纯成分4.95g、12.14mmol)、二甲基甲酰胺58mL,在15℃下用3小时分3份投入叔丁醇钠1.52g(15.78mmol),并在15℃下搅拌2小时。向该反应液中添加乙酸0.22mL以中和过量碱,添加甲苯,水洗、干燥,然后进行浓缩,从而得到粗(5S)-1-乙酰基-5-(四氢吡喃-2-基氧基)-哌啶-2,2-二甲酸二乙酯(式(7)中P=四氢吡喃基、R³=乙基、A=甲基的化合物) 3.85g(纯成分2.77g、收率62%)。

[0462] [实施例11-1] (5S)-1-乙酰基-5-(四氢吡喃-2-基氧基)-哌啶-2,2-二甲酸二乙酯(式(7)中P=四氢吡喃基、R³=乙基、A=甲基的化合物)的制造

[0463] 在10mL反应器中投入实施例5中得到的粗(3S)-2-乙酰基氨基-2-[4-氯-3-(四氢吡喃-2-基氧基)-丁基]丙二酸二乙酯(式(6)中X=C1、P=四氢吡喃基、R³=乙基、A=甲基的化合物) 0.53g(纯成分0.5g、1.23mmol)、二甲基甲酰胺2.7mL,投入碳酸钾(1.23mmol)、四丁基溴化铵(以下称为“TBAB”) (1.227mmol),并在100℃下搅拌15小时。

[0464] 添加甲苯,用食盐水清洗,干燥,然后进行浓缩,从而得到(5S)-1-乙酰基-5-(四氢吡喃-2-基氧基)-哌啶-2,2-二甲酸二乙酯(式(7)中P=四氢吡喃基、R³=乙基、A=甲基的化合物) 0.61g(纯成分0.37g、收率80%)。

[0465] [实施例11-2] (5S)-1-乙酰基-5-甲氧基甲基氧基-哌啶-2,2-二甲酸二乙酯(式(7)中P=甲氧基甲基、R³=乙基、A=甲基的化合物)的制造

[0466] 在50mL反应器中投入按照实施例7得到的粗(3S)-2-乙酰基氨基-2-[4-氯-3-甲氧基甲基氧基-丁基]丙二酸二乙酯(式(6)中X=C1、P=甲氧基甲基、R³=乙基、A=甲基的化合物) 1.41g(纯成分1.12g、3.04mmol)、二甲基甲酰胺5.3mL、碳酸铯2.97g(9.12mmol),并在100℃下搅拌3小时。向该反应液中添加甲苯,水洗、干燥,然后进行浓缩,从而得到粗(5S)-1-乙酰基-5-甲氧基甲基氧基-哌啶-2,2-二甲酸二乙酯(式(7)中P=甲氧基甲基、R³=乙基、A=甲基的化合物) 0.95g(纯成分0.87g、收率87%)。

[0467] ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ1.27-1.31(6H,m), 1.50-1.59(1H,m), 1.80-1.90(1H,m), 2.08-2.17(1H,m), 2.17(3H,s), 2.48-2.55(1H,m), 3.28-3.40(1H,m), 3.40(3H,s), 3.63(1H,m), 3.76(1H,m), 4.18-4.30(4H,m), 4.71(2H,m)。

[0468] [实施例11-3] (5S)-1-乙酰基-5-(1-乙氧基乙基氧基)-哌啶-2,2-二甲酸二乙酯(式(7)中P=乙氧基乙基、R³=乙基、A=甲基的化合物)的制造

[0469] 在100mL反应器中投入实施例7-2中得到的粗(3S)-2-乙酰基氨基-2-[4-氯-3-(1-乙氧基乙基氧基)-丁基]丙二酸二乙酯(式(6)中X=C1、P=乙氧基乙基、R³=乙基、A=甲基的化合物) 7.64g(纯成分7.14g、18.06mmol)、二甲基甲酰胺17.1mL,在40℃下用5小时分批添加60%氢化钠853mg(21.40mmol)。向该反应液中添加乙酸0.43mL和甲苯,进行水洗、2%碳酸钾水溶液清洗,干燥,然后进行浓缩,从而得到粗(5S)-1-乙酰基-5-(1-乙氧基乙基氧基)-哌啶-2,2-二甲酸二乙酯(式(7)中P=乙氧基乙基、R³=乙基、A=甲基的化合物) 5.64g

(纯成分5.31g、收率77%)。

[0470] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.20-1.35 (12H, m), 1.35-1.50 (1H, m), 1.90 (1H, m), 2.03-2.12 (1H, m), 2.14 (3H, s), 2.47-2.55 (1H, m), 3.02-3.15和3.44-3.86 (5H, m), 4.20-4.35 (4H, m), 4.81 (1H, m)。

[0471] [实施例11-4] (5S)-1-乙酰基-5-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基-哌啶-2,2-二甲酸二乙酯(式(7)中P=叔丁基二甲基甲硅烷基、 R^3 =乙基、A=甲基的化合物)的制造

[0472] 在50mL反应器中投入实施例7-3中得到的粗(3S)-2-乙酰基氨基-2-[4-氯-3-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基-丁基]丙二酸二乙酯(式(6)中X=C1、P=叔丁基二甲基甲硅烷基、 R^3 =乙基、A=甲基的化合物)2.10g(纯成分1.77g、4.05mmol)、二甲基甲酰胺8.4mL、碳酸铯3.96g(12.15mmol),并在100°C下搅拌3小时。向该反应液中添加甲苯,水洗、干燥,然后进行浓缩,并利用硅胶柱层析进行纯化,从而得到(5S)-1-乙酰基-5-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基-哌啶-2,2-二甲酸二乙酯(式(7)中P=叔丁基二甲基甲硅烷基、 R^3 =乙基、A=甲基的化合物)1.18g(纯成分1.13g、收率70%)。

[0473] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.09 (3H, s), 0.10 (3H, s), 0.90 (9H, s), 1.25-1.30 (6H, m), 1.30-1.40 (1H, m), 1.75-1.85 (1H, m), 2.03-2.10 (1H, m), 2.15 (3H, s), 2.49-2.58 (1H, m), 3.02 (1H, dd, J=10.6, 12.1Hz), 3.58 (1H, dd, J=3.0, 12.1Hz), 3.83 (1H, m), 4.17-4.31 (4H, m)。

[0474] [实施例11-5] (5S)-1-乙酰基-5-叔丁基氧基-哌啶-2,2-二甲酸二乙酯(式(7)中P=叔丁基、 R^3 =乙基、A=甲基的化合物)的制造

[0475] 在50mL反应器中投入实施例7-4中得到的粗(3S)-2-乙酰基氨基-2-[4-氯-3-叔丁基氧基-丁基]丙二酸二乙酯(式(6)中X=C1、P=叔丁基、 R^3 =乙基、A=甲基的化合物)1.06g(纯成分0.95g、2.50mmol)、二甲基甲酰胺4mL、碳酸铯2.44g(7.50mmol),并在100°C下搅拌4小时。向该反应液中添加甲苯,水洗、干燥,然后进行浓缩,从而得到(5S)-1-乙酰基-5-叔丁基氧基-哌啶-2,2-二甲酸二乙酯(式(7)中P=叔丁基、 R^3 =乙基、A=甲基的化合物)0.73g(纯成分0.64g、收率75%)。

[0476] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.22 (9H, s), 1.25-1.32 (6H, m), 1.35 (1H, m), 1.83-1.87 (1H, m), 2.00-2.07 (1H, m), 2.15 (3H, s), 2.50-2.56 (1H, m), 2.85-2.91 (1H, m), 3.63-3.66 (2H, m), 4.20-4.27 (4H, m)。

[0477] [实施例11-6] (5S)-1-苯甲酰基-5-(四氢吡喃-2-基氧基)-哌啶-2,2-二甲酸二乙酯(式(7)中P=四氢吡喃基、 R^3 =乙基、A=苯基的化合物)的制造

[0478] 在50mL反应器中投入按照实施例8得到的粗(3S)-2-苯甲酰基氨基-2-[4-氯-3-(四氢吡喃-2-基氧基)-丁基]丙二酸二乙酯(式(6)中X=C1、P=四氢吡喃基、 R^3 =乙基、A=苯基的化合物)3.09g(6.57mmol)、二甲基甲酰胺12mL、碳酸铯6.42g(19.71mmol),并在100°C下搅拌4.5小时。向该反应液中添加甲苯,水洗、干燥,然后进行浓缩,并利用硅胶柱层析进行纯化,从而得到(5S)-1-苯甲酰基-5-(四氢吡喃-2-基氧基)-哌啶-2,2-二甲酸二乙酯(式(7)中P=四氢吡喃基、 R^3 =乙基、A=苯基的化合物)2.08g(纯成分1.88g、收率66%)。

[0479] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.23-1.35 (6H, m), 1.43-1.95 (8H, m), 2.20-2.31 (1H, m), 2.57-2.69 (1H, m), 3.22-3.89 (5H, m), 4.22-4.32 (4H, m), 4.50和4.69 (1H, m), 7.40 (3H, m), 7.53-7.61 (2H, m)。

[0480] [实施例11-7] (5S)-1-苯甲酰基-5-甲氧基甲基氧基-哌啶-2,2-二甲酸二乙酯(式(7)中P=甲氧基甲基、 R^3 =乙基、A=苯基的化合物)的制造

[0481] 在50mL反应器中投入按照实施例8-2得到的粗(3S)-2-苯甲酰基氨基-2-[4-氯-3-甲氧基甲基氧基]-丁基]丙二酸二乙酯(式(6)中X=C1、P=甲氧基甲基、 R^3 =乙基、A=苯基的化合物) 1.42g(纯成分1.10g、2.56mmol)、二甲基甲酰胺5.2mL、碳酸铯2.50g(7.68mmol),并在100°C下搅拌3小时。向该反应液中添加甲苯,水洗、干燥,然后进行浓缩,从而得到(5S)-1-苯甲酰基-5-甲氧基甲基氧基-哌啶-2,2-二甲酸二乙酯(式(7)中P=甲氧基甲基、 R^3 =乙基、A=苯基的化合物) 0.99g(纯成分0.93g、收率92%)。

[0482] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.29-1.34 (6H, m), 1.58-1.68 (1H, m), 1.81-1.90 (1H, m), 2.21-2.30 (1H, m), 2.55-2.65 (1H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 3.28 (3H, s), 3.40 (1H, m), 3.58 (1H, dd, $J=3.2, 14.0\text{Hz}$), 3.75 (1H, m), 4.20-4.39 (4H, m), 4.54和4.63 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.42 (3H, m), 7.55 (2H, m)。

[0483] [实施例11-8] (5S)-1-苯甲酰基-5-(1-乙氧基乙基氧基)-哌啶-2,2-二甲酸二乙酯(式(7)中P=乙氧基乙基、 R^3 =乙基、A=苯基的化合物)的制造

[0484] 在50mL反应器中投入实施例8-3中得到的(3S)-2-苯甲酰基氨基-2-[4-氯-3-(1-乙氧基乙基氧基)-丁基]丙二酸二乙酯(式(6)中X=C1、P=乙氧基乙基、 R^3 =乙基、A=苯基的化合物) 2.31g (5.04mmol)、二甲基甲酰胺9.2mL、碳酸铯4.93g (15.12mmol),并在100°C下搅拌5小时。向该反应液中添加甲苯,水洗、干燥,然后进行浓缩,从而得到(5S)-1-苯甲酰基-5-(1-乙氧基乙基氧基)-哌啶-2,2-二甲酸二乙酯(式(7)中P=乙氧基乙基、 R^3 =乙基、A=苯基的化合物) 0.92g(收率43%)。

[0485] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.99-1.10 (3H, m), 1.17-1.35 (9H, m), 1.45-1.60 (1H, m), 1.83-1.92 (1H, m), 2.18-2.26 (1H, m), 2.57-2.65 (1H, m), 3.11 (1H, m), 4.20-4.33 (4H, m), 4.61和4.73 (1H, m), 7.40 (3H, m), 7.52 (2H, m)。

[0486] [实施例11-9] (5S)-1-苯甲酰基-5-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基-哌啶-2,2-二甲酸二乙酯(式(7)中P=叔丁基二甲基甲硅烷基、 R^3 =乙基、A=苯基的化合物)的制造

[0487] 在50mL反应器中投入实施例8-4中得到的(3S)-2-苯甲酰基氨基-2-[4-氯-3-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基-丁基]丙二酸二乙酯(式(6)中X=C1、P=叔丁基二甲基甲硅烷基、 R^3 =乙基、A=苯基的化合物) 2.68g(纯成分1.95g、3.91mmol)、二甲基甲酰胺10.7mL、碳酸铯3.82g (11.73mmol),并在100°C下搅拌3小时。向该反应液中添加甲苯,水洗、干燥,然后进行浓缩,并利用硅胶柱层析进行纯化,从而得到(5S)-1-苯甲酰基-5-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基-哌啶-2,2-二甲酸二乙酯(式(7)中P=叔丁基二甲基甲硅烷基、 R^3 =乙基、A=苯基的化合物) 1.70g(纯成分1.45g、收率80%)。

[0488] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.02 (3H, s), 0.03 (3H, s), 0.90 (9H, s), 1.32 (6H, m), 1.50-1.59 (1H, m), 1.77-1.85 (1H, m), 2.20-2.30 (1H, m), 2.62-2.70 (1H, m), 3.16 (1H, dd, $J=6.9, 12.0\text{Hz}$), 3.50 (1H, dd, $J=1.7, 13.7\text{Hz}$), 3.83 (1H, m), 4.23-4.37 (4H, m), 4.65 (1H, m), 7.42 (3H, m), 7.58 (2H, m)。

[0489] [实施例11-10] (5S)-1-苯甲酰基-5-叔丁基氧基-哌啶-2,2-二甲酸二乙酯(式(7)中P=叔丁基、 R^3 =乙基、A=苯基的化合物)的制造

[0490] 在50mL反应器中投入实施例8-5中得到的(3S)-2-苯甲酰基氨基-2-[4-氯-3-叔丁

基氧基-丁基]丙二酸二乙酯(式(6)中X=C1、P=叔丁基、R³=乙基、A=苯基的化合物) 1.24g(纯成分1.10g、2.50mmol)、二甲基甲酰胺5mL、碳酸铯2.44g(7.50mmol),并在100℃下搅拌4小时。向该反应液中添加甲苯,水洗、干燥,然后进行浓缩,从而得到(5S)-1-苯甲酰基-5-叔丁基氧基-哌啶-2,2-二甲酸二乙酯(式(7)中P=叔丁基、R³=乙基、A=苯基的化合物) 1.06g(纯成分0.84g、收率83%)。

[0491] ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ1.11(9H,s),1.28-1.33(6H,m),1.42(1H,m),1.80-1.86(1H,m),2.17-2.24(1H,m),2.60-2.66(1H,m),2.94-2.99(1H,m),3.56-3.63(2H,m),4.26-4.31(4H,m),7.38-7.43(3H,m),7.54(2H,m)。

[0492] [实施例12-1](5S)-1-乙酰基-5-羟基-哌啶-2,2-二甲酸二乙酯(式(8)中R³=乙基、A=甲基的化合物)的制造

[0493] 在100mL反应器中投入实施例10中得到的粗(5S)-1-乙酰基-5-(四氢吡喃-2-基氧基)-哌啶-2,2-二甲酸二乙酯(式(7)中P=四氢吡喃基、R³=乙基、A=甲基的化合物) 4.18g(10.68mmol)、甲醇20mL、浓盐酸19μL,并在室温下搅拌4小时。向该反应液中添加三乙胺45μL使反应停止,并将甲醇减压浓缩,从而得到3.7g的油状物。接着将该油状物溶解于甲苯20mL,在室温下添加正庚烷10mL使结晶析出,再添加正庚烷10mL,在室温下熟化后,过滤结晶,进行正庚烷清洗、干燥,从而得到(5S)-1-乙酰基-5-羟基-哌啶-2,2-二甲酸二乙酯(式(8)中R³=乙基、A=甲基的化合物) 2.30g(收率75%)。

[0494] ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ1.20-1.30(6H,m),1.40-1.52(1H,m),1.80-1.90(1H,m),2.09-2.15(1H,m),2.15(3H,s),2.40-2.50(1H,m),3.23(1H,dd,J=7.6,14.4Hz),3.57(1H,dd,J=4.8,12.8Hz),3.92(1H,m),4.17-4.32(4H,m)。

[0495] [实施例12-2](5S)-1-乙酰基-5-羟基-哌啶-2,2-二甲酸二乙酯(式(8)中R³=乙基、A=甲基的化合物)的制造

[0496] 在50mL反应器中投入实施例11-3中得到的粗(5S)-1-乙酰基-5-(1-乙氧基乙基氧基)-哌啶-2,2-二甲酸二乙酯(式(7)中P=乙氧基乙基、R³=乙基、A=甲基的化合物) 1.45g(纯成分1.28g、3.57mmol)、甲醇7.25mL、浓盐酸10μL,并在室温下搅拌4小时。将该反应液减压浓缩,并利用硅胶柱层析进行纯化,从而得到(5S)-1-乙酰基-5-羟基-哌啶-2,2-二甲酸二乙酯(式(8)中R³=乙基、A=甲基的化合物) 0.79g(收率77%)。

[0497] [实施例12-3](5S)-1-乙酰基-5-羟基-哌啶-2,2-二甲酸二乙酯(式(8)中R³=乙基、A=甲基的化合物)的制造

[0498] 在10mL反应器中投入实施例11-4中得到的粗(5S)-1-乙酰基-5-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基-哌啶-2,2-二甲酸二乙酯(式(7)中P=叔丁基二甲基甲硅烷基、R³=乙基、A=甲基的化合物) 355mg(纯成分342mg、0.85mmol)、甲醇2mL、20%盐酸20μL,并在室温下搅拌28.5小时。将该反应液减压浓缩,并利用硅胶柱层析进行纯化,从而得到(5S)-1-乙酰基-5-羟基-哌啶-2,2-二甲酸二乙酯(式(8)中R³=乙基、A=甲基的化合物) 171mg(收率70%)。

[0499] [实施例12-4](5S)-1-乙酰基-5-羟基-哌啶-2,2-二甲酸二乙酯(式(8)中R³=乙基、A=甲基的化合物)的制造

[0500] 在10mL反应器中投入实施例11-5中得到的粗(5S)-1-乙酰基-5-叔丁基氧基-哌啶-2,2-二甲酸二乙酯(式(7)中P=叔丁基、R³=乙基、A=甲基的化合物) 0.30mg(纯成分0.26g、0.77mmol)、甲苯1mL、三氟乙酸0.5mL,并在室温下搅拌48.5小时。向该反应液中添加

三乙胺1mL,并利用硅胶柱层析进行纯化,从而得到(5S)-1-乙酰基-5-羟基-哌啶-2,2-二甲酸二乙酯(式(8)中 R^3 =乙基、A=甲基的化合物)0.14g(收率64%)。

[0501] [实施例12-5] (5S)-1-苯甲酰基-5-羟基-哌啶-2,2-二甲酸二乙酯(式(8)中 R^3 =乙基、A=苯基的化合物)的制造

[0502] 在50mL反应器中投入实施例11-6中得到的粗(5S)-1-苯甲酰基-5-(四氢吡喃-2-基氧基)-哌啶-2,2-二甲酸二乙酯(式(7)中P=四氢吡喃基、 R^3 =乙基、A=苯基的化合物)2.08g(纯成分1.88g、4.33mmol)、甲醇10mL、浓盐酸20 μ L,并在室温下搅拌6小时。向该反应液中添加三乙胺100 μ L使反应停止,将甲醇减压浓缩,并利用硅胶柱层析进行纯化,从而得到(5S)-1-苯甲酰基-5-羟基-哌啶-2,2-二甲酸二乙酯(式(8)中 R^3 =乙基、A=苯基的化合物)1.59g(纯成分1.46g、收率97%)。

[0503] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.29-1.35(6H, m), 1.50-1.65(1H, m), 1.82-1.90(1H, m), 2.05(1H, brs), 2.25-2.33(1H, m), 2.56-2.62(1H, m), 3.30(1H, dd, $J=6.8, 13.6\text{Hz}$), 3.50(1H, dd, $J=3.2, 14.0\text{Hz}$), 3.89(1H, m), 4.21-4.38(4H, m), 7.42(3H, m), 7.52(2H, m)。

[0504] [实施例12-6] (5S)-1-苯甲酰基-5-羟基-哌啶-2,2-二甲酸二乙酯(式(8)中 R^3 =乙基、A=苯基的化合物)的制造

[0505] 在50mL反应器中投入实施例11-7中得到的粗(5S)-1-苯甲酰基-5-甲氧基甲基氧基-哌啶-2,2-二甲酸二乙酯(式(7)中P=甲氧基甲基、 R^3 =乙基、A=苯基的化合物)0.38g(纯成分0.36g、0.92mmol)、甲醇5mL、浓盐酸50 μ L,并在70 $^\circ\text{C}$ 下搅拌4.5小时。将该反应液减压浓缩,从而得到(5S)-1-苯甲酰基-5-羟基-哌啶-2,2-二甲酸二乙酯(式(8)中 R^3 =乙基、A=苯基的化合物)0.30g(纯成分0.29g、收率91%)。

[0506] [实施例12-7] (5S)-1-苯甲酰基-5-羟基-哌啶-2,2-二甲酸二乙酯(式(8)中 R^3 =乙基、A=苯基的化合物)的制造

[0507] 在50mL反应器中投入实施例11-8中得到的粗(5S)-1-苯甲酰基-5-(1-乙氧基乙基氧基)-哌啶-2,2-二甲酸二乙酯(式(7)中P=乙氧基乙基、 R^3 =乙基、A=苯基的化合物)0.86g(2.03mmol)、甲醇4mL、浓盐酸10 μ L,并在室温下搅拌4小时。向该反应液中添加三乙胺100 μ L使反应停止,将甲醇减压浓缩,并利用硅胶柱层析进行纯化,从而得到(5S)-1-苯甲酰基-5-羟基-哌啶-2,2-二甲酸二乙酯(式(8)中 R^3 =乙基、A=苯基的化合物)0.68g(纯成分0.60g、收率85%)。

[0508] [实施例12-8] (5S)-1-苯甲酰基-5-羟基-哌啶-2,2-二甲酸二乙酯(式(8)中 R^3 =乙基、A=苯基的化合物)的制造

[0509] 在50mL反应器中投入实施例11-9中得到的粗(5S)-1-苯甲酰基-5-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基-哌啶-2,2-二甲酸二乙酯(式(7)中P=叔丁基二甲基甲硅烷基、 R^3 =乙基、A=苯基的化合物)383mg(纯成分327mg、0.71mmol)、甲醇2mL、20%盐酸50 μ L,并在室温下搅拌28.5小时。接着将甲醇减压浓缩,并利用硅胶柱层析进行纯化,从而得到(5S)-1-苯甲酰基-5-羟基-哌啶-2,2-二甲酸二乙酯(式(8)中 R^3 =乙基、A=苯基的化合物)269mg(纯成分226mg、收率91%)。

[0510] [实施例12-9] (5S)-1-苯甲酰基-5-羟基-哌啶-2,2-二甲酸二乙酯(式(8)中 R^3 =乙基、A=苯基的化合物)的制造

[0511] 在50mL反应器中投入实施例11-10中得到的粗(5S)-1-苯甲酰基-5-叔丁基氧基-

哌啶-2,2-二甲酸二乙酯(式(7)中P=叔丁基、 R^3 =乙基、A=苯基的化合物)0.29g(纯成分0.23g、0.57mmol)、甲苯1mL、三氟乙酸0.5mL,并在室温下搅拌48.5小时。接着添加乙酸乙酯,进行饱和碳酸氢钠水溶液清洗、浓缩,并利用硅胶柱层析进行纯化,从而得到(5S)-1-苯甲酰基-5-羟基-哌啶-2,2-二甲酸二乙酯(式(8)中 R^3 =乙基、A=苯基的化合物)0.03g(收率15%)。

[0512] [实施例13] (2S,5S)-5-乙酰基-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-酮(式(9)中A=甲基的化合物)的制造

[0513] 在200mL的反应器中投入实施例10中得到的粗(5S)-1-乙酰基-5-(四氢吡喃-2-基氧基)-哌啶-2,2-二甲酸二乙酯(式(7)中P=四氢吡喃基、 R^3 =乙基、A=甲基的化合物)8.7g(23.45mmol)、甲醇44mL、甲苯43.5mL、35%盐酸0.24g,并在室温下搅拌3小时,从而得到(5S)-1-乙酰基-5-羟基哌啶-2,2-二甲酸二乙酯(式(8)中 R^3 =乙基、A=甲基的化合物)的甲醇、甲苯溶液。向该反应液中添加氢氧化钠3.75g并搅拌3小时,减压蒸馏出甲醇,从而得到甲苯溶液。接着,向其中添加乙酸21.1g、乙酸酐12.0g,在50℃下搅拌1小时,再添加三乙胺0.47g,升温至70℃,并搅拌5小时。将该反应液冷却至30度,添加甲苯15mL,通过过滤除去析出的乙酸钠,并将滤液浓缩,从而得到(2S,5S)-5-乙酰基-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-酮(式(9)中A=甲基的化合物)2.83g(收率96%)。

[0514] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.78-2.23 (4H, m), 2.06和2.12 (3H, s), 3.55 (1H, t, J=12.4Hz), 3.65-3.77 (1H, m), 4.38和5.19 (1H, m), 4.83-4.90 (1H, m) .

[0515] [实施例14-1] (2S,5S)-5-乙酰基-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-酮(式(9)中A=甲基的化合物)的制造

[0516] 在500mL的反应器中投入实施例12中得到的(5S)-1-乙酰基-5-羟基哌啶-2,2-二甲酸二乙酯(式(8)中 R^3 =乙基、A=甲基的化合物)38.1g(132.8mmol)、甲醇190mL、氢氧化钠21.2g,并在50℃下搅拌3小时,从而得到(5S)-1-乙酰基-5-羟基哌啶-2,2-二甲酸二钠盐(化合物(8) (R^3 =Na、A=甲基的化合物)的甲醇溶液。向该反应液中添加乙酸119.5g、三乙胺1.3g,并在95℃下搅拌1小时,从而得到(5S)-1-乙酰基-5-羟基哌啶-2-甲酸的非对映异构体混合物(化合物(11c、11d))的乙酸-甲醇混合溶液。

[0517] (2R,5S)-1-乙酰基-5-羟基哌啶-2-甲酸

[0518] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D_2O) δ 1.50-1.70 (2H, m), 1.85-2.10 (2H, m), 2.03和2.10 (3H, s), 2.81 (0.3H, d, J=8.9Hz), 3.35 (0.7H, d, J=8.9Hz), 3.75 (0.7H, d, J=8.9Hz), 3.98 (1H, m), 4.26 (0.3H, d, J=8.9Hz), 4.66 (0.3H, m), 5.08 (0.7H, m)

[0519] (2S,5S)-1-乙酰基-5-羟基哌啶-2-甲酸

[0520] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D_2O) δ 1.23-1.36 (1H, m), 1.59-1.81 (1H, m), 1.98 (1H, m), 2.10和2.19 (3H, s), 2.24-2.36 (1H, m), 2.54 (0.4H, t, J=12.6Hz), 3.03 (0.6H, dd, J=10.7和13.3Hz), 3.55-3.65 (0.6H, m), 3.67-3.76 (0.8H, m), 3.92 (0.6H, dd, J=5.3和13.3Hz), 4.44 (0.6H, m), 4.47 (0.4H, m), 4.94 (0.6H, m)

[0521] 接着,在减压下蒸馏出甲醇,添加乙酸酐108g,并在100℃下搅拌3小时。将该反应液冷却至30度,添加甲苯190mL,通过过滤除去析出的乙酸钠,并将滤液浓缩,从而得到粗(2S,5S)-5-乙酰基-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-酮(式(9)中A=甲基的化合物)2.83g(收率72%)。

[0522] [实施例14-2] (2S,5S)-5-苯甲酰基-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-酮(式(9)中A=苯基的化合物)的制造

[0523] 在30mL的反应器中投入按照实施例12-5得到的(5S)-1-苯甲酰基-5-羟基哌啶-2,2-二甲酸二乙酯(式(8)中R³=乙基、A=苯基的化合物)1.29g(3.68mmol)、甲醇6.5mL、氢氧化钠0.29g(7.36mmol),加热回流2小时,再追加氢氧化钠0.15g(3.68mmol),加热回流14.5小时,接着在冰冷却下利用硫酸水溶液调节pH为1,滤去生成的无机盐,添加乙酸钠,调节pH为2,然后将甲醇和水浓缩,从而得到(5S)-1-苯甲酰基-5-羟基哌啶-2-甲酸的非对映异构体混合物(化合物(11e、11f))的白色固体。

[0524] (2R,5S)-1-苯甲酰基-5-羟基哌啶-2-甲酸

[0525] ¹H-NMR(400MHz,D₂O) δ1.33-1.85(2H,m),2.20(2H,m),3.12(0.5H,d,J=15.0Hz),3.40(0.5H,m),3.50-3.90(1H,m),4.09(0.5H,brs),4.47(0.5H,m),4.60(0.5H,d,J=15.0Hz),5.46(0.5H,m),7.40-7.50(5H,m).

[0526] (2S,5S)-1-苯甲酰基-5-羟基哌啶-2-甲酸

[0527] ¹H-NMR(400MHz,D₂O) δ1.33-1.46(1H,m),1.65(0.4H,m),1.81(0.6H,m),2.02(1H,m),2.30(0.4H,m),2.43(0.6H,m),2.72(0.4H,t,J=12.0Hz),3.03(0.6H,t,J=12.0Hz),3.58(0.6H,m),3.65(0.4H,m),3.80(0.6H,m),4.40(0.4H,m),4.65(0.4H,m),5.40(0.6H,m),7.40(5H,m).

[0528] 接着,添加乙酸1.32mL(22.08mmol)、甲苯5.2mL、三乙胺0.04g(0.37mmol)、乙酸酐0.57g(6.38mmol),并在90℃下搅拌2.5小时。将该反应液浓缩,添加甲苯,通过过滤除去析出的乙酸钠,将滤液浓缩,并利用硅胶柱层析进行纯化,从而得到(2S,5S)-5-苯甲酰基-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-酮(式(9)中A=苯基的化合物)0.76g(纯成分0.65g、收率76%)。

[0529] ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ1.88-2.30(4H,m),3.70(1H,m),3.90(1H,m),4.45和4.79(1H,brs),4.98和5.27(1H,brs),7.45(5H,m).

[0530] [实施例15] (2S,5S)-5-羟基哌啶-2-甲酸(化合物(10))的制造

[0531] 在200mL反应器中投入实施例13中得到的粗(2S,5S)-5-乙酰基-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-酮(式(9)中A=甲基的化合物)6.36g(37.59mmol)、2mol/L盐酸93.98mL(187.97mmol),并在90℃下搅拌3小时。将该反应液浓缩,然后再次溶解于水(42.9mL),并吸附于强酸性阳离子交换树脂(88.69mL)。将树脂水洗,然后利用氨水进行洗脱,并将级分浓缩,由此得到粗(2S,5S)-5-羟基哌啶-2-甲酸(化合物(10))。

[0532] 将所得到的粗(2S,5S)-5-羟基哌啶-2-甲酸(化合物(10))溶解于水(10mL),添加活性炭0.26g,并在40℃下搅拌2小时。将反应液过滤,然后进行浓缩,向残渣中添加乙醇而得到粗结晶,然后利用水-乙醇-丙酮重结晶,由此得到(2S,5S)-5-羟基哌啶-2-甲酸(化合物(10))1.61g(96%纯度、收率28%)。

[0533] ¹H-NMR(400MHz,CD₃OD) δ1.73-1.90(2H,m),2.03-2.10(2H,m),3.09(1H,dd,J=2.4,12.8Hz),3.17-3.23(1H,m),3.45(1H,m),4.02(1H,m).

[0534] [实施例16-1] (2S,5S)-5-羟基哌啶-2-甲酸(化合物(10))的制造

[0535] 在1000mL反应器中,向含有按照实施例13制备的粗(2S,5S)-5-乙酰基-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-酮(式(9)中A=甲基)11.31g(66.90mmol)的乙酸水溶液18g中投

入2mol/L盐酸121mL,并在90℃下搅拌3小时。向该反应液中添加活性炭1.2g,在45℃下搅拌1小时,然后过滤活性炭,并将滤液浓缩,从而得到20.5g残渣。接着将该残渣溶解于50mL水中,添加175mL的ダイイオン(注册商标) SAT10L(乙酸阴离子型),在室温下搅拌30分钟,然后过滤,并将滤液浓缩,从而得到16.5g残渣。接着向该残渣中添加水2.1mL和乙醇70mL,在60℃下使其结晶化,在室温下过滤结晶并干燥,从而得到(2S,5S)-5-羟基-哌啶-2-甲酸(化合物(10))的粗结晶8.0g(93%纯度、收率77%)。

[0536] [实施例16-2] (2S,5S)-5-羟基哌啶-2-甲酸盐(化合物(10)的盐酸盐)的制造

[0537] 在10mL反应器中投入实施例14-2中得到的(2S,5S)-5-苯甲酰基-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-酮(式(9)中A=苯基)0.43g(纯成分0.36g、1.58mmol)、水1.5mL、35%盐酸0.50g,在100℃下搅拌15小时。滤出析出的苯甲酸,利用HPLC对所得到的滤液11.38g进行定量,结果含有(2S,5S)-5-羟基哌啶-2-甲酸盐1.50mmol(收率95%)。

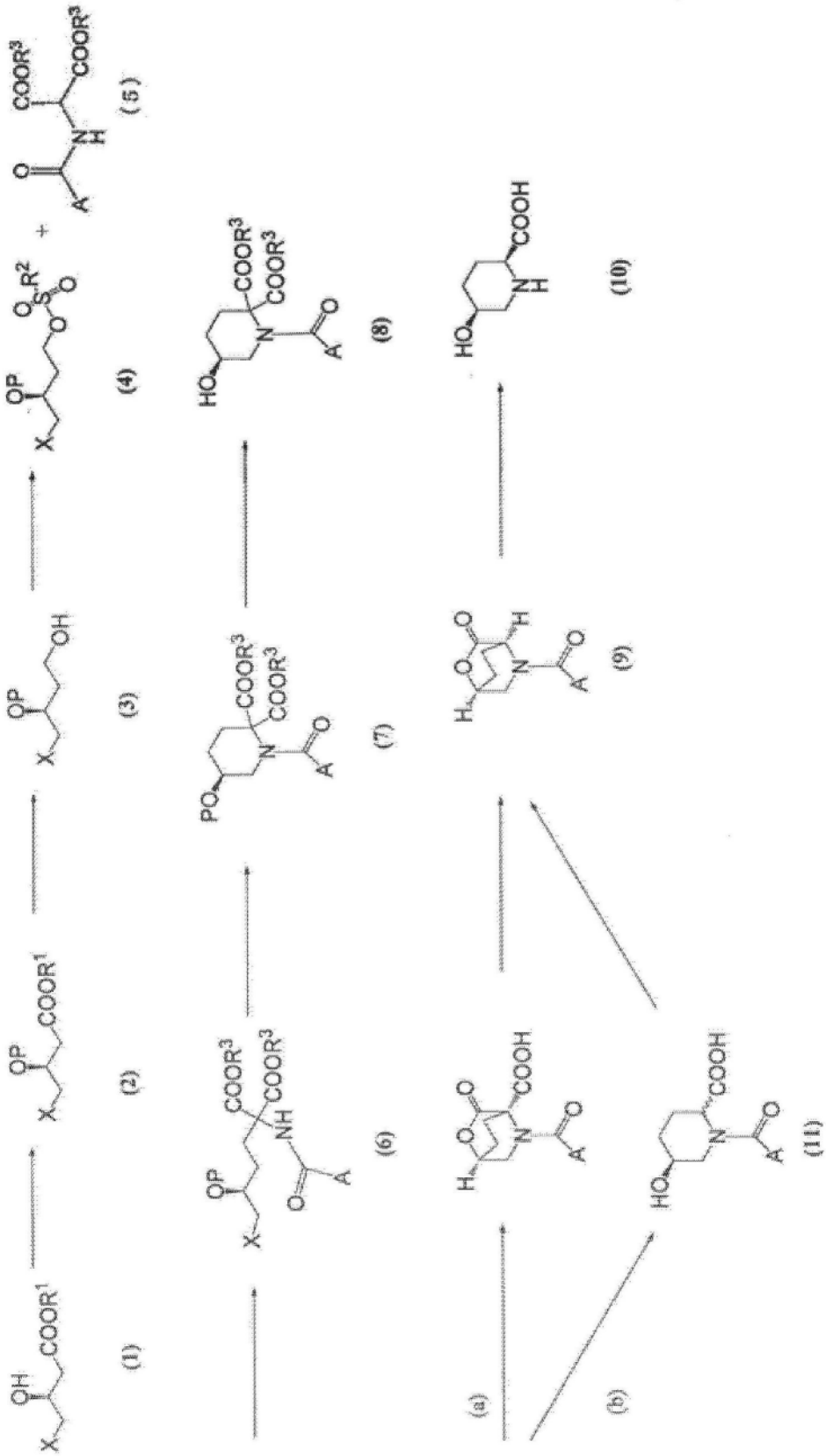


图1