

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 98812351.7

C07C 69/74
C07C 61/06 C07C 61/20
C07C 49/105 C07C 49/297
C07C 49/395 C07C 49/597
C07D261/20 C07D233/54
C07D341/00

[43] 公开日 2001 年 1 月 31 日

[11] 公开号 CN 1282316A

[22] 申请日 1998.12.17 [21] 申请号 98812351.7

[30] 优先权

[32] 1997.12.17 [33] US [31] 60/069,956

[32] 1998.5.13 [33] US [31] 60/085,252

[86] 国际申请 PCT/US98/26871 1998.12.17

[87] 国际公布 WO99/33781 英 1999.7.8

[85] 进入国家阶段日期 2000.6.19

[71] 申请人 生物晶体药品股份有限公司

地址 美国亚拉巴马州

[72] 发明人 Y·S·巴比 P·昌德

J·A·蒙哥马利

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所

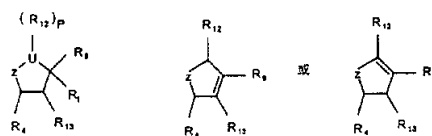
代理人 章鸣玉

权利要求书 10 页 说明书 121 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 用作神经氨酸酶抑制剂的取代环戊烷和环戊烯化合物

[57] 摘要

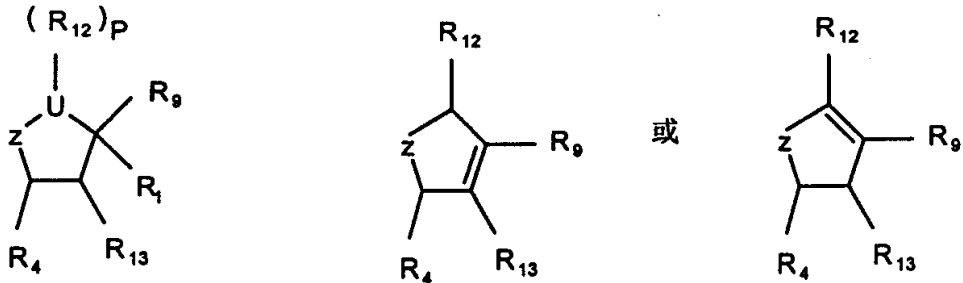
式(I、II或III)所示化合物及其药学上可接受的盐,其中U为CH、O或S;Z为-C(R₂)(R₃), -CH-N(R₂)(R₃), C(R₃)[(CH₂)_nR₂], CH-C(R₃)(R₈)[(CH₂)_nR₂], C[(CH₂)_nR₂]-[CH(R₃)(R₈)], C[(R₃)] [CH[(CH₂)_nR₂](R₈)]; R₁为H, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNR₁₀, R₁₁, (CH₂)_nOR₁₁, (CH₂)_nSR₁₁; 或(CH₂)_n卤素; R₉为(CH₂)_nCO₂H, (CH₂)_nSO₃H, (CH₂)_nPO₃H₂, (CH₂)_nNO₂, CH(SCH₃)₃。



ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 下式所示化合物及其药学上可接受的盐:



5 其中

U 为 CH, O 或 S;

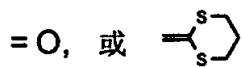
Z 为 $-\text{C}(\text{R}_2)(\text{R}_3)$, $-\text{CH}-\text{N}(\text{R}_2)(\text{R}_3)$, $\text{C}(\text{R}_3)[(\text{CH}_2)_n\text{R}_2]$, $\text{CH}-\text{C}(\text{R}_3)(\text{R}_8)(\text{CH}_2)_n\text{R}_2$,
 $\text{C}[(\text{CH}_2)_n\text{R}_2]-[\text{CH}(\text{R}_3)(\text{R}_8)]$, $\text{C}[(\text{R}_3)][\text{CH}[(\text{CH}_2)_n\text{R}_2](\text{R}_8)]$;

R_1 为 H, $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{10}$, R_{11} , $(\text{CH}_2)_n\text{OR}_{11}$, $(\text{CH}_2)_n\text{SR}_{11}$ 或 $(\text{CH}_2)_n$

10 卤素;

R_9 为 $(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_3\text{H}$, $(\text{CH}_2)_n\text{PO}_3\text{H}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{NO}_2$, $\text{CH}(\text{SCH}_3)_3$, 其酯或盐;

或 R_1 R_9 在一起代表



R_2 为 H, $\text{NHC}(\text{O})\text{R}_5$, $\text{NHC}(\text{S})\text{R}_5$, NHSO_2R_5 , $\text{C}(\text{O})\text{NHR}_5$, SO_2NHR_5 , $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{R}_5$, 或

15 $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{R}_5$;

R_3 和 R_8 各自为 H, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$, $(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}_{10}$, $(\text{CH}_2)_m\text{OR}_{10}$, $\text{CH}(\text{OR}_{10})\text{CH}(\text{R}_{10})_m$,
 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})_m$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}_{10})\text{R}_{10}$, $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}_{10})_m$, $\text{CH}(\text{R}_{10})_m$, $(\text{CH}_2)_n(\text{R}_{10})_m$,
 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR}_{10})\text{CH}_2\text{OR}_{10}$, $\text{CH}(\text{OR}_{10})\text{CH}(\text{OR}_{10})\text{CH}_2\text{OR}_{10}$, $\text{CH}_2\text{OR}_{10}$, $\text{CH}(\text{OR}_{10})\text{CH}_2\text{NHR}_{10}$,
 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR}_{10})\text{CH}_2\text{NHR}_{10}$, $\text{CH}(\text{OR}_{10})\text{CH}(\text{OR}_{10})\text{CH}_2\text{NHR}_{10}$, $\text{C}(=\text{NR}_{10})\text{N}(\text{R}_{10})_m$, NHR_{10} ,

20 $\text{NHC}(=\text{NR}_{10})\text{N}(\text{R}_{10})_m$, $(\text{CH}_2)_m-\text{X}-\text{W}-\text{Y}$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{X}-\text{W}-\text{Y})\text{CH}_2\text{OR}_{10}$, $\text{CH}(\text{X}-\text{W}-\text{Y})\text{CH}(\text{OR}_{10})\text{CH}_2\text{OR}_{10}$,

CH(X-W-Y)CH₂(OR₁₀), CH(OR₁₀)CH(X-W-Y)CH₂OR₁₀, CH(OR₁₀)CH₂(X-W-Y), CH₂CH(X-W-Y)CH₂NHR₁₀, CH(X-W-Y)CH(OR₁₀)CH₂NHR₁₀, CH(X-W-Y)CH₂(NHR₁₀), CH(OR₁₀)CH(X-W-Y)CH₂NHR₁₀ 或 CH(NHR₁₀)CH₂(X-W-Y);

条件为 R₂, R₃ 和 R₈ 中至少一个不是 H;

- 5 R₄ 为 H, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nOR₁₁, (CH₂)_nOC(O)R₁₁, (CH₂)_nNHC(NR₁₁)NHR₁₁,
 (CH₂)_nNR₁₀R₁₁, (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nC(=NH)(NH₂), (CH₂)_nNHC(=NR₁₁)NH₂,
 (CH₂)_nNHC(=NR₇)NH₂, (CH₂)_nCN, (CH₂)_nN₃, C(=NH)NH₂, C(NR₇)NH₂ 或 C(NR₁₁)NH₂;

R₅ 为 H, 低级烷基, 环烷基, 卤素取代的烷基, 芳基, 取代芳基或 CF₃;

R₇ 为 H, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nCN, (CH₂)_nNH₂ 或 (CH₂)_nNO₂;

- 10 R₁₀ 为 H, 低级烷基, 低级链烯基, 支链烷基, 环烷基, (CH₂)_n 芳香基,
 (CH₂)_n 取代芳香基, 或当 m 为 2、两个 R₁₀ 基可互连形成 N 取代的杂环, 或其它
 五元或六元杂环;

R₁₁ 为低级烷基, 支链烷基, (CH₂)_m 芳香基, SO₂R₁₀, C(O)R₁₀, 或 (O)OR₁₀;

R₁₂ 和 R₁₃ 为 H, (CH₂)_nOH, (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNR₁₀R₁₁, (CH₂)_nOR₁₁, (CH₂)_nF,

- 15 (CH₂)_nOC(O)R₁₁, (CH₂)_nNHC(O)R₁₁ 或 X-W-Y;

m 为 1 或 2;

n 为 0 - 4;

p 为 0 或 1;

X 为 O, S, CH₂ 或 NH;

- 20 W 为 1-100 个原子的链形成的间隔基, 还可任选地包含取代的碳和/或氮原子,
 可任选地包含氧原子或硫原子; 及

Y 为 H, OH, SH, NH₂, CH=O, CH=CH₂, CO₂H, CONHNH₂, 或这些末端官能团的一种保护形式。

2. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中所述低级烷基包含 1 个至约 8 个碳原子; 所述低级亚烷基包含 2 个至约 8 个碳原子。

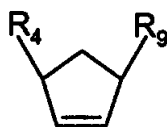
3. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中所述低级烷基包含 1 个至约 3 个碳原子; 5 所述低级亚烷基包含 2 个至约 3 个碳原子。

4. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中所述烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、环戊基和环己基; 芳香基选自苯基或烷基取代的芳香基; 取代的环烷基环上含有 3-8 个碳原子, 被具有 1-6 个碳原子的 1 个或 2 个烷基和/或羟基取代; 亚烷基选自乙烯基、1-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基和环戊烯基。

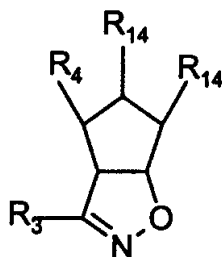
10 5. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中所述盐是选自以下的酸所形成的盐: 盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、高氯酸、富马酸、马来酸、磷酸、乙醇酸、乳酸、水杨酸、琥珀酸、甲苯-p-磺酸、酒石酸、乙酸、柠檬酸、甲磺酸、甲酸、苯甲酸、丙二酸、萘-2-磺酸、三氟乙酸和苯磺酸。

6. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中所述盐是钠盐或铵盐。

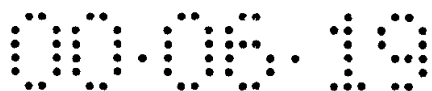
15 7. 下式所示化合物



或



其中



R_3 为 H, $(CH_2)_n C(O)R_{10}$, $(CH_2)_n CO_2R_{10}$, $(CH_2)_m OR_{10}$, $CH(OR_{10})CH(R_{10})_m$,
 $C(O)N(R_{10})_m$, $C(O)N(OR_{10})R_{10}$, $(CH_2)_n N(R_{10})_m$, $CH(R_{10})_m$, $(CH_2)_n (R_{10})_m$,
 $CH_2CH(OR_{10})CH_2OR_{10}$, $CH(OR_{10})CH(OR_{10})CH_2OR_{10}$, CH_2OR_{10} , $CH(OR_{10})CH_2NHR_{10}$,
 $CH_2CH(OR_{10})CH_2NHR_{10}$, $CH(OR_{10})CH(OR_{10})CH_2NHR_{10}$, $C(=NR_{10})N(R_{10})_m$, NHR_{10} ,
5 $NHC(=NR_{10})N(R_{10})_m$, $(CH_2)_m-X-W-Y$, $CH_2CH(X-W-Y)CH_2OR_{10}$, $CH(X-W-Y)CH(OR_{10})CH_2OR_{10}$,
 $CH(X-W-Y)CH_2(OR_{10})$, $CH(OR_{10})CH(X-W-Y)CH_2OR_{10}$, $CH(OR_{10})CH_2(X-W-Y)$, $CH_2CH(X-W-$
 $Y)CH_2NHR_{10}$, $CH(X-W-Y)CH(OR_{10})CH_2NHR_{10}$, $CH(X-W-Y)CH_2(NHR_{10})$, $CH(OR_{10})CH(X-W-$
 $Y)CH_2NHR_{10}$, 或 $CH(NHR_{10})CH_2(X-W-Y)$;

R_4 为 H, $(CH_2)_n OH$, $(CH_2)_n OC(O)R_{11}$, $(CH_2)_n OR_{11}$, $(CH_2)_n NHC(NR_{11})NHR_{11}$,
10 $(CH_2)_n NR_{10}R_{11}$, $(CH_2)_n NH_2$, $(CH_2)_n C(=NH)(NH_2)$, $(CH_2)_n NHC(=NR_{11})NH_2$,
 $(CH_2)_n NHC(=NR_7)NH_2$, $(CH_2)_n CN$, $(CH_2)_n N_3$, $C(=NH)NH_2$, $C(NR_7)NH_2$, 或 $C(NR_{11})NH_2$;

R_9 为 $(CH_2)_n CO_2H$, $(CH_2)_n SO_3H$, $(CH_2)_n PO_3H_2$, $(CH_2)_n NO_2$, $CH(SCH_3)_3$,
= O, 或 $\begin{matrix} \text{S} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \end{matrix}$, 其酯或其盐;

每个 R_{14} 各自为 H, $(CH_2)_n CO_2H$, $(CH_2)_n SO_3H$, $(CH_2)_n PO_3H_2$, $(CH_2)_n NO_2$,
= O, 或 $\begin{matrix} \text{S} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \end{matrix}$, 其酯或其盐, 但是至少一个 R_{14} 为 H;
 $CH(SCH_3)_3$,

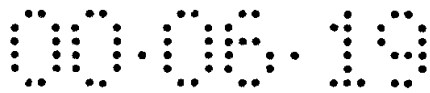
15 R_7 为 H, $(CH_2)_n OH$, $(CH_2)_n CN$, $(CH_2)_n NH_2$, 或 $(CH_2)_n NO_2$;

R_{10} 为 H, 低级烷基, 低级亚烷基, 支链烷基, 环烷基, $(CH_2)_n$ 芳基, $(CH_2)_n$
取代芳基, 或当 m 为 2 时两个 R_{10} 基也可互连形成 N 取代的杂环, 或其它五元或六
元杂环;

R_{11} 为低级烷基, 支链烷基, $(CH_2)_m$ 芳基, SO_2R_{10} , $C(O)R_{10}$, 或 $C(O)OR_{10}$;

20 m 为 1 或 2;

n 为 0 - 4;



W 为 1-100 个原子的链形成的间隔基，还可包含取代的碳原子和、或氮原子，可包含氧原子或硫原子；

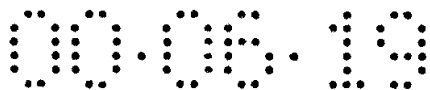
Y 为 H, OH, SH, NH₂, CH=O, CH=CH₂, CO₂H, CONHNH₂, 或这些末端官能团的一种保护形式。

5 8. 如权利要求 7 所述的化合物，其中所述低级烷基包含 1 个至约 8 个碳原子；所述低级亚烷基包含 2 个至约 8 个碳原子。

9. 如权利要求 7 所述的化合物，其中所述低级烷基包含 1 个至约 3 个碳原子；所述低级亚烷基包含 2 个至约 3 个碳原子。

10 10. 如权利要求 7 所述的化合物，其中所述烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、环戊基和环己基；芳香基选自苯基或烷基取代的芳香基；取代的环烷基环上含有 3-8 个碳原子，被具有 1-6 个碳原子的 1 个或 2 个烷基和/或羟基取代；亚烷基选自乙烯基、1-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基和环戊烯基。

11. 如权利要求 7 所述的化合物，所述化合物选自如下实施例中鉴定的化合物和中间体及其盐：实施例 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16,
15 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109,
20 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169,



170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184,
185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199,
200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208 和 209。

12. 如权利要求 1 所述的化合物及其药学上可接受的盐, 所述化合物选自
5 实施例 58, 79, 150, 152, 153, 155, 156, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 189,
190, 199, 200, 201, 202, 209 所鉴定的本申请化合物和中间体。

13. 如权利要求 1 所述的化合物及其药学上可接受的盐, 所述化合物为
(1S, 2S, 3R, 4R, 1' S) (-)3-(1' -乙酰氨基-2' -乙基)丁基-4-氨基-2-羟基环戊烷
-1-羧酸甲酯。

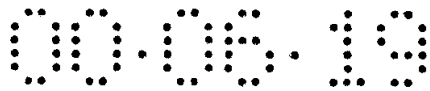
10 14. 如权利要求 1 所述的化合物及其药学上可接受的盐, 所述化合物为
(1S, 2S, 3R, 4R, 1' S)-(-)3-(1' -乙酰氨基-2' -丙基)戊基-4-氨基-2-羟基-环戊
烷-1-羧酸甲酯。

15 15. 如权利要求 1 所述的化合物及其药学上可接受的盐, 所述化合物为
(1S, 2S, 3R, 4R, 1' S)-(-)3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基)丁基-4-氨基-2-羟基-环戊烷-1-羧酸
乙酯。

16. 如权利要求 1 所述的化合物及其药学上可接受的盐, 所述化合物为
(1R, 2R, 3S, 4S, 1' R)-(+)-3-(1' -乙酰氨基-2' -乙基)丁基-4-氨基-2-羟基-环戊烷
-1-羧酸乙酯。

20 17. 如权利要求 1 所述的化合物及其药学上可接受的盐, 所述化合物为
(1S, 2S, 3R, 4R, 1' S)-(-)-3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基)丁基-4-氨基-2-羟基-环戊烷-1-羧
酸。

18. 如权利要求 1 所述的化合物及其药学上可接受的盐, 所述化合物为
(1R, 2R, 3S, 4S, 1' R)-(+)-3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基)丁基-4-氨基-2-羟基-环戊烷-1-羧



酸。

19. 如权利要求 1 所述的化合物及其药学上可接受的盐，所述化合物为
(1S,2S,3R,4R,1' S)-(-)-3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基) 丁基-4-[(氨基亚氨基)-甲基] 氨基-2-
羟基-环戊烷-1-羧酸乙酯。

5 20. 如权利要求 1 所述的化合物及其药学上可接受的盐，所述化合物为
(1S, 2S, 3R, 4R, 1' S)-(-)-3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基) 丁基-4-[(N-甲基氨基亚氨
基)-甲基] 氨基-2-羟基-环戊烷-1-羧酸乙酯。

21. 如权利要求 1 所述的化合物及其药学上可接受的盐，所述化合物为
(3R, 4R, 1' S)-(-) 3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基) 丁基-4-氨基环戊-1-烯-1-羧酸甲
10 酯。

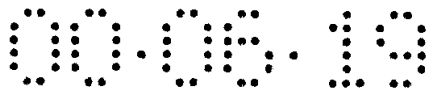
22. 如权利要求 1 所述的化合物及其药学上可接受的盐，所述化合物为
(3R,4R,1' S)-(-) 3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基) 丁基-4-氨基环戊-1-烯-1-羧酸。

23. 如权利要求 1 所述的化合物及其药学上可接受的盐，所述化合物为
(3R,4R,1' S)-(-) 3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基) 丁基-4-((氨基亚氨基) 甲基) 氨基-环
15 戊-1-烯-1-羧酸。

24. 如权利要求 1 所述的化合物及其药学上可接受的盐，所述化合物为
(1S,2S,3R,4R,1' S)-(-) 3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基) 丁基-4-((氨基亚氨基) 甲基) 氨
基-2-羟基环戊烷-1-羧酸。

25. 如权利要求 1 所述的化合物及其药学上可接受的盐，所述化合物为
20 (1S,2S,3R,4R,1' S)-(-) 3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基) 丁基-4-[(N-甲基氨基亚氨基)-甲基]
氨基-2-羟基-环戊烷-1-羧酸。

26. 如权利要求 1 所述的化合物及其药学上可接受的盐，所述化合物为
(1S,2S,3R,4R,1' S)-(-) 3-(1'-乙酰氨基-2'-丙基) 戊基-4-((氨基亚氨基) 甲基) 氨



基-2-羟基环戊烷-1-羧酸。

27. 如权利要求 1 所述的化合物及其药学上可接受的盐，所述化合物为
(1R,3R,4R,1' S)-(-) 3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基) 丁基-4-氨基环戊烷-1-羧酸甲酯。

28. 如权利要求 1 所述的化合物及其药学上可接受的盐，所述化合物为
5 (1R, 3R, 4R, 1' S)-(-) 3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基) 丁基-4-氨基环戊烷-1-羧酸乙酯。

29. 如权利要求 1 所述的化合物及其药学上可接受的盐，所述化合物为
(1R, 3R, 4R, 1' S)-(-) 3-(1'-乙酰氨基-2'-丙基) 戊基-4-氨基环戊烷-1-羧酸乙酯。

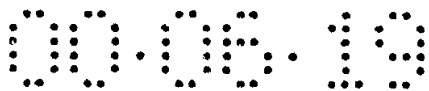
10 30. 如权利要求 1 所述的化合物及其药学上可接受的盐，所述化合物为
(1R, 3R, 4R, 1' S)-(-) 3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基) 丁基-4-氨基环戊烷-1-羧酸。

31. 如权利要求 1 所述的化合物及其药学上可接受的盐，所述化合物为
(1R, 3R, 4R, 1' S)-(-) 3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基) 丁基-4-((氨基亚氨基) 甲基)
氨基环戊烷-1-羧酸乙酯。

15 32. 如权利要求 1 所述的化合物及其药学上可接受的盐，所述化合物为
(1R, 3R, 4R, 1' S)-(-) 3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基) 丁基-4-((N-甲基氨基亚氨基)
甲基) 氨基环戊烷-1-羧酸乙酯。

33. 如权利要求 1 所述的化合物及其药学上可接受的盐，所述化合物为
(1R, 3R, 4R, 1' S)-(-) 3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基) 丁基-4-((氨基亚氨基) 甲基)
20 氨基环戊烷-1-羧酸。

34. 如权利要求 1 所述的化合物及其药学上可接受的盐，所述化合物为
(1R, 3R, 4R, 1' S)-(-) 3-(1'-乙酰氨基-2'-丙基) 戊基-4-((氨基亚氨基) 甲基)
氨基环戊烷-1-羧酸。



35. 如权利要求 1 所述的化合物及其药学上可接受的盐, 所述化合物为
(1R, 3R, 4R, 1' S)-(-) 3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基) 丁基-4-((N-甲基氨基亚氨基)
甲基) 氨基环戊烷-1-羧酸。

36. 如权利要求 1 所述的化合物及其药学上可接受的盐, 所述化合物为
5 (1S, 2S, 3R, 4R, 1' S)-(-) 3-(1'-乙酰氨基-2'-丙基) 戊基-4-氨基-2-羟基环戊烷
-1-羧酸。

37. 如权利要求 1 所述的化合物及其药学上可接受的盐, 所述化合物为
(1R, 2R, 3S, 4S, 1' R)-(+) 3-(1'-乙酰氨基-2'-丙基) 戊基-4-氨基-2-羟基环戊烷
-1-羧酸。

10 38. 如权利要求 1 所述的化合物及其药学上可接受的盐, 所述化合物为
(1R, 2R, 3S, 4S, 1' R)-(+) 3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基) 丁基-4-((氨基亚氨基) 甲
基) 氨基-2-羟基环戊烷-1-羧酸。

39. 如权利要求 1 所述的化合物及其药学上可接受的盐, 所述化合物为
(1R, 2R, 3S, 4S, 1' R)-(+) 3-(1'-乙酰氨基-2'-丙基) 戊基-4-((氨基亚氨基) 甲
15 基) 氨基-2-羟基环戊烷-1-羧酸。

40. 如权利要求 1 所述的化合物及其药学上可接受的盐, 所述化合物为 (1R, 3R,
4R, 1' S)-(-) 3-(1'-乙酰氨基-2'-丙基) 戊基-4-氨基环戊烷-1-羧酸。

41. 如权利要求 1 所述的化合物及其药学上可接受的盐, 所述化合物为
1S, 3S, 4S, 1' R)-(+)-3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基) 丁基-4-氨基环戊烷-1-羧酸。

20 42. 如权利要求 1 所述的化合物及其药学上可接受的盐, 所述化合物为
(1S, 3S, 4S, 1' R)-(+)-3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基) 丁基-4-((氨基亚氨基) 甲基)
氨基环戊烷-1-羧酸。

43. 如权利要求 1 所述的化合物及其药学上可接受的盐, 所述化合物为



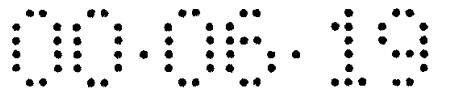
(1S, 3S, 4S, 1' R)-(+)-3-(1'-乙酰氨基-2'-丙基) 戊基-4-((氨基亚氨基) 甲基) 氨基环戊烷-1-羧酸。

44. 用于抑制流感病毒神经氨酸酶的组合物，包含：药学上可接受的载体和抑制流感病毒神经氨酸酶有效量的权利要求 1 化合物。

5 45. 抑制流感病毒神经氨酸酶的方法，其特征在于包括如下步骤：对此需要的患者给予含有药学上可接受的载体和抑制流感病毒神经氨酸酶有效量的权利要求 1 化合物的组合物。

46. 治疗流感病毒感染的方法，其特征在于包括如下步骤：对此需要的患者给予药学上可接受的载体和抑制流感病毒神经氨酸酶有效量的权利要求 1 化合物。

10



说明书

用作神经氨酸酶抑制剂的取代环戊烷和环戊烯化合物

5 技术领域

本发明涉及用作神经氨酸酶抑制剂的新型取代环戊烷和环戊烯化合物及其衍生物、用于预防、治疗或减轻病毒、细菌和其它感染的含所述化合物的药物组合物，及使用所述化合物的方法。本发明还涉及用于准备本发明的新型取代环戊烷和环戊烯化合物的新型中间体或母体。

10

发明的背景

尽管可得到信息财富，但流感仍是人类、低等哺乳动物和鸟类的潜在灾难性疾病。一旦发生感染，无有效的疫苗，也无合用的疗法。

15 流感病毒由单链 RNA 8 个片段组成，依序包装在病毒颗粒中。每个片段编码一个主要病毒蛋白。复制复合物被包在由基质蛋白和脂质双层组成的膜中。脂质双层中嵌着两个表面糖蛋白刺突，即血凝素 (HA) 和神经氨酸酶 (NA)。所有病毒基因均已被克隆，表面糖蛋白的三个二维结构已被确定。

20 流感病毒在两个表面抗原 HA 和 NA 上持续发生变异，中和抗体即针对这两个表面抗原。因此，疫苗和受治疗者的天然免疫系统不是十分有效。目前致力于发现作用于病毒颗粒其它部位的潜在抗病毒剂。本发明涉及在抑制病毒表面 NA 酶上有用的新型化合物。

25 此外，很多其它生物体也携带 NA。很多这种具有 NA 的生物体也是人和/或哺乳动物的主要病原体，包括霍乱弧菌、产气荚膜梭状芽胞杆菌、肺炎链球菌、*Arthrobacter sialophilus* 和其它病毒，如副流感病毒、流行性腮腺炎病毒、新城疫病毒、鸡瘟病毒和仙台病毒。本发明的化合物也针对这些生物体的抑制。

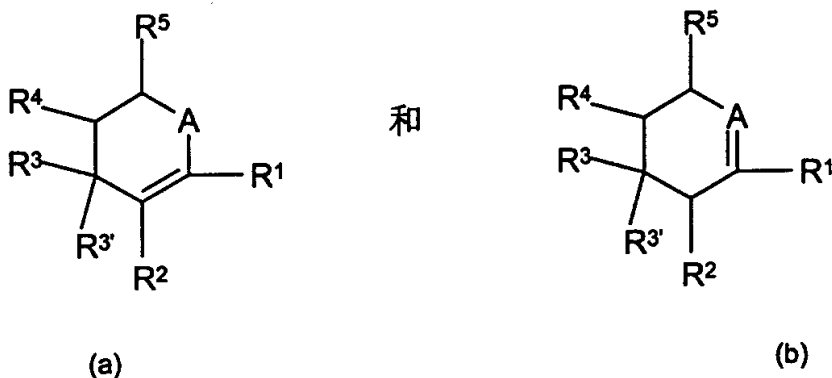
30 在病毒中，NA 以四个大致呈球形的亚单位组成的四聚体和含疏水区的中央附着杆的形式存在，它借助该疏水区包埋在生物体的膜中。已提出 NA 有几种作用。该酶催化末端唾液酸和邻近糖残基之间 α -酮苷键的裂解。唾液酸的除去降低了粘性，使病毒与上皮细胞接近。NA 还破坏宿主细胞上的 HA 受体，使子代病毒颗粒从感染细胞释出。

研究表明，对于大多数流感病毒株而言，流感病毒神经氨酸苷酶活性部位保持基本不变。例如，比较流感 A 亚型和流感 B 的序列显示具有关键性结构和功能作用的保守残基。即使序列同源性仅约为 30%，催化的残基中很多是保守的。此外，确定了流感 A 和 B 神经氨酸苷酶的三个二维结构。病毒结构的重叠表明活性部位明显的结构相似性。由于在目前已测序的所有已知的流感 A 神经氨酸苷酶中活性部位氨基酸残基是保守的，因此，基于神经氨酸苷酶的三个二维结构可设计出对流感 A 和/或 B 神经氨酸苷酶的不同株均有效的抑制剂。

一般说来，病毒进出感染部位移动被认为是 NA 的作用。抑制神经氨酸苷酶活性的化合物可保护个体免受感染和/或一旦感染则治愈个体。本发明的进一步目的是提供用本发明的化合物治疗和/或治愈病毒感染的方法。

已知神经氨酸的类似物(如 2-脱氧-2, 3-二脱氢-N-乙酰神经氨酸(DANA)及其衍生物)可体外抑制 HA; 但是, 这些化合物在体内是无活性的(Palese & Schulman, 化学预防和上呼吸道病毒感染, 第 1 卷(J.S.Oxford 编著), CRC Press, 1977; 第 189-205 页)。

Von Itzstein 等描述了用作抗病毒剂的下式所示 α -D-神经氨酸的环己烷类似物及其药物盐:



其中:

- 20 A 在式 (a) 中为 O, C 或 S, 在式 (b) 中为 N 或 C;
- R¹ 为 CO₂H, PO₃H₂, NO₂, SO₂H, SO₃H, 四唑基-, CH₂CHO, CHO 或 CH(CHO)₂;
- R² 为 H, OR⁶, F, Cl, Br, CN, NHR⁶, SR⁶ 或 CH₂X, 其中 X 为 NHR⁶ 卤素或 OR⁶;
- R³ 和 R^{3'} 为 H, CN, NHR⁶, SR⁶, = NOR⁶, OR⁶, 胍基, NR⁶;
- 25 R⁴ 为 NHR⁶, SR⁶, OR⁶, CO₂R⁶, NO₂, C(R⁶)₃, CH₂CO₂R⁶, CH₂NO₂ 或 CH₂NHR⁶;

R^5 为 CH_2YR^6 , $CHYR^6CH_2YR^6$ 或 $CHYR^6CHYR^6CH_2YR^6$;

R^6 为 H, 酰基, 烷基, 烯丙基或芳基;

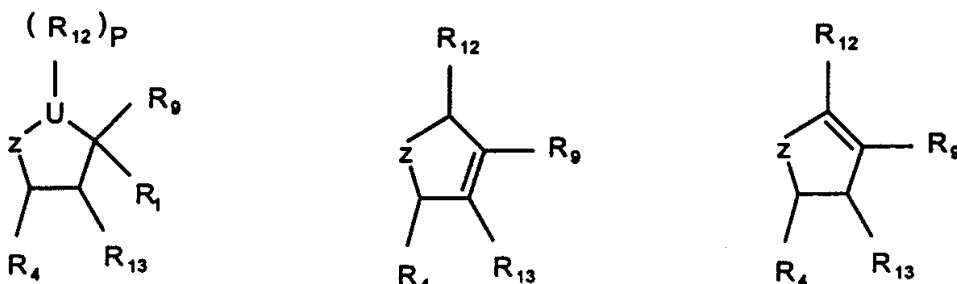
Y 为 O, S, NH, 或 H.

此外, 美国专利 No. 5, 453, 533 提示某些苯衍生物可作为流感病毒神经氨酸苷酶抑制剂, 美国专利 No. 5, 602, 277 中公开了其它各种类型。Yamamoto 等在“对神经氨酸苷酶具有抑制活性的唾液酸异构体的合成”一文 (Tetrahedron Letters, Vol. 33, No. 39, pp. 5791-5794, 1992) 中描述了对神经氨酸苷酶具有抑制活性的各种唾液酸异构体。Gilead sciences, Inc. 的 W096/26933 描述了可能作为神经氨酸苷酶抑制剂的六元环化合物。

10 但是, 这些文献无一揭示本发明的环戊烷和环戊烯衍生物。

发明的概述

本发明的一个方面涉及下式所示化合物及其药学上可接受的盐:



15 其中

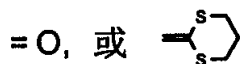
U 为 CH, O 或 S;

Z 为 $-C(R_2)(R_3)$, $-CH-N(R_2)(R_3)$, $C(R_3)[(CH_2)_nR_2]$, $CH-C(R_3)(R_8)(CH_2)_nR_2$, $C[(CH_2)_nR_2]-[CH(R_3)(R_8)]$, $C[(R_3)][CH[(CH_2)_nR_2](R_8)]$;

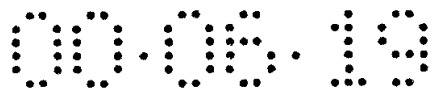
10 R_1 为 H, $(CH_2)_nOH$, $(CH_2)_nNH_2$, $(CH_2)_nNR_{10}R_{11}$, $(CH_2)_nOR_{11}$, $(CH_2)_nSR_{11}$ 或 $(CH_2)_n$ 卤素;

R_9 为 $(CH_2)_nCO_2H$, $(CH_2)_nSO_3H$, $(CH_2)_nPO_3H_2$, $(CH_2)_nNO_2$, $CH(SCH_3)_3$, 其酯或盐;

或 $R_1 R_9$ 在一起代表



25 R_2 为 H, $NHC(O)R_5$, $NHC(S)R_5$, $NHSO_2R_5$, $C(O)NHR_5$, SO_2NHR_5 , $CH_2S(O)R_5$, 或 $CH_2SO_2R_5$;



R_3 和 R_8 各自为 H, $(CH_2)_n C(O)R_{10}$, $(CH_2)_n CO_2R_{10}$, $(CH_2)_m OR_{10}$, $CH(OR_{10})CH(R_{10})_m$, $C(O)N(R_{10})_m$, $C(O)N(OR_{10})R_{10}$, $(CH_2)_n N(R_{10})_m$, $CH(R_{10})_m$, $(CH_2)_n (R_{10})_m$, $CH_2CH(OR_{10})CH_2OR_{10}$, $CH(OR_{10})CH(OR_{10})CH_2OR_{10}$, CH_2OR_{10} , $CH(OR_{10})CH_2NHR_{10}$, $CH_2CH(OR_{10})CH_2NHR_{10}$, $CH(OR_{10})CH(OR_{10})CH_2NHR_{10}$,
5 $C(=NR_{10})N(R_{10})_m$, NHR_{10} , $NHC(=NR_{10})N(R_{10})_m$, $(CH_2)_m-X-W-Y$, $CH_2CH(X-W-Y)CH_2OR_{10}$, $CH(X-W-Y)CH(OR_{10})CH_2OR_{10}$, $CH(X-W-Y)CH_2(OR_{10})$, $CH(OR_{10})CH(X-W-Y)CH_2OR_{10}$, $CH(OR_{10})CH_2(X-W-Y)$, $CH_2CH(X-W-Y)CH_2NHR_{10}$, $CH(X-W-Y)CH(OR_{10})CH_2NHR_{10}$, $CH(X-W-Y)CH_2(NHR_{10})$, $CH(OR_{10})CH(X-W-Y)CH_2NHR_{10}$ 或 $CH(NHR_{10})CH_2(X-W-Y)$;

10 条件为 R_2 , R_3 和 R_8 中至少一个不是 H;

R_4 为 H, $(CH_2)_n OH$, $(CH_2)_n OR_{11}$, $(CH_2)_n OC(O)R_{11}$, $(CH_2)_n NHC(NR_{11})NHR_{11}$, $(CH_2)_n NR_{10}R_{11}$, $(CH_2)_n NH_2$, $(CH_2)_n C(=NH)(NH_2)$, $(CH_2)_n NHC(=NR_{11})NH_2$, $(CH_2)_n NHC(=NR_7)NH_2$, $(CH_2)_n CN$, $(CH_2)_n N_3$, $C(=NH)NH_2$, $C(NR_7)NH_2$ 或 $C(NR_{11})NH_2$;

R_5 为 H, 低级烷基, 环烷基, 卤素取代的烷基, 芳基, 取代芳基或 CF_3 ;

15 R_7 为 H, $(CH_2)_n OH$, $(CH_2)_n CN$, $(CH_2)_n NH_2$ 或 $(CH_2)_n NO_2$;

R_{10} 为 H, 低级烷基, 低级链烯基, 支链烷基, 环烷基, $(CH_2)_n$ 芳香基, $(CH_2)_n$ 取代芳香基, 或当 m 为 2 时两个 R_{10} 基可互连形成 N 取代的杂环, 或其它五元或六元杂环;

R_{11} 为低级烷基, 支链烷基, $(CH_2)_m$ 芳香基, SO_2R_{10} , $C(O)R_{10}$, 或 $(O)OR_{10}$;

20 R_{12} 和 R_{13} 为 H, $(CH_2)_n OH$, $(CH_2)_n NH_2$, $(CH_2)_n NR_{10}R_{11}$, $(CH_2)_n OR_{11}$, $(CH_2)_n F$, $(CH_2)_n OC(O)R_{11}$, $(CH_2)_n NHC(O)R_{11}$ 或 $X-W-Y$;

m 为 1 或 2;

n 为 0 - 4;

p 为 0 或 1;

25 X 为 O, S, CH_2 或 NH;

W 为 1-100 个原子的链形成的间隔基, 还可任选地包含取代的碳和/或氮原子, 可任选地包含氧原子或硫原子; 及

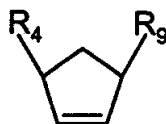
Y 为 H, OH, SH, NH_2 , $CH=O$, $CH=CH_2$, CO_2H , $CONHNH_2$, 或这些末端官能团的一种保护形式。

30 本发明还涉及用于抑制流感病毒神经氨酸苷酶的组合物, 包含药学上可接受的载体和抑制流感病毒神经氨酸苷酶有效量的上面所定义的化合物。

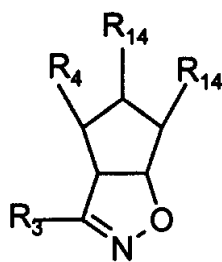
本发明的另一个方面涉及抑制流感病毒的方法，包括：对需要的患者给予抑制流感病毒神经氨酸苷酶有效量的上面所定义的化合物。

本发明的再一个方面涉及治疗流感病毒感染的方法，包括：对需要治疗的患者给予抑制流感病毒神经氨酸苷酶有效量的上面所定义的化合物。

5 本发明的另一个方面涉及下式表示的中间体、其酯或其盐：



其中 R_4 和 R_9 定义如上；且



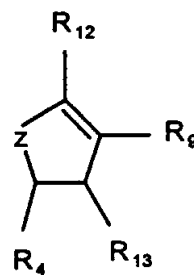
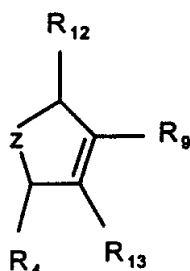
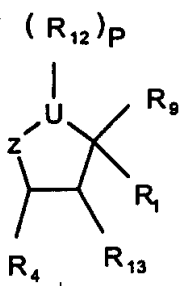
其中 R_{14} 各自为 H, O, $(CH_2)_nCO_2H$, $(CH_2)_nSO_3H$, $(CH_2)_nPO_3H_2$,

10 $(CH_2)_nNO_2$, $CH(SCH_3)_3$, $\begin{matrix} S \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{---} \end{matrix}$

条件为 R_{14} 中至少一个为 H, R_3 和 R_4 定义如上。

实施本发明的最佳方式和各种方式

本发明的一个方面涉及下式所示化合物及其药学上可接受的盐：



15

其中

U 为 CH, O 或 S;

Z 为 $-C(R_2)(R_3)$, $-CH-N(R_2)(R_3)$, $C(R_3)[(CH_2)_nR_2]$, $CH-C(R_3)(R_8)(CH_2)_nR_2$,
 $C[(CH_2)_nR_2]-[CH(R_3)(R_8)]$, $C[(R_3)][CH[(CH_2)_nR_2](R_8)]$;

20 R_1 为 H, $(CH_2)_nOH$, $(CH_2)_nNH_2$, $(CH_2)_nNR_{10}R_{11}$, $(CH_2)_nOR_{11}$, $(CH_2)_nSR_{11}$ 或

$(\text{CH}_2)_n$ 卤素;

R_9 为 $(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_3\text{H}$, $(\text{CH}_2)_n\text{PO}_3\text{H}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{NO}_2$, $\text{CH}(\text{SCH}_3)_3$, 其酯或盐;

或 R_1 R_9 在一起代表



5

R_2 为 H, $\text{NHC}(\text{O})R_5$, $\text{NHC}(\text{S})R_5$, NHSO_2R_5 , $\text{C}(\text{O})\text{NHR}_5$, SO_2NHR_5 , $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})R_5$, 或 $\text{CH}_2\text{SO}_2R_5$;

R_3 和 R_8 各自为 H, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})R_{10}$, $(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2R_{10}$, $(\text{CH}_2)_m\text{OR}_{10}$, $\text{CH}(\text{OR}_{10})\text{CH}(\text{R}_{10})_m$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{10})_m$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}_{10})R_{10}$, $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}_{10})_m$, $\text{CH}(\text{R}_{10})_m$,
 10 $(\text{CH}_2)_n(\text{R}_{10})_m$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR}_{10})\text{CH}_2\text{OR}_{10}$, $\text{CH}(\text{OR}_{10})\text{CH}(\text{OR}_{10})\text{CH}_2\text{OR}_{10}$, $\text{CH}_2\text{OR}_{10}$,
 $\text{CH}(\text{OR}_{10})\text{CH}_2\text{NHR}_{10}$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR}_{10})\text{CH}_2\text{NHR}_{10}$, $\text{CH}(\text{OR}_{10})\text{CH}(\text{OR}_{10})\text{CH}_2\text{NHR}_{10}$,
 $\text{C}(=\text{NR}_{10})\text{N}(\text{R}_{10})_m$, NHR_{10} , $\text{NHC}(=\text{NR}_{10})\text{N}(\text{R}_{10})_m$, $(\text{CH}_2)_m\text{-X-W-Y}$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{X-W-Y})\text{CH}_2\text{OR}_{10}$,
 $\text{CH}(\text{X-W-Y})\text{CH}(\text{OR}_{10})\text{CH}_2\text{OR}_{10}$, $\text{CH}(\text{X-W-Y})\text{CH}_2(\text{OR}_{10})$, $\text{CH}(\text{OR}_{10})\text{CH}(\text{X-W-Y})\text{CH}_2\text{OR}_{10}$,
 $\text{CH}(\text{OR}_{10})\text{CH}_2(\text{X-W-Y})$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{X-W-Y})\text{CH}_2\text{NHR}_{10}$, $\text{CH}(\text{X-W-Y})\text{CH}(\text{OR}_{10})\text{CH}_2\text{NHR}_{10}$,
 15 $\text{CH}(\text{X-W-Y})\text{CH}_2(\text{NHR}_{10})$, $\text{CH}(\text{OR}_{10})\text{CH}(\text{X-W-Y})\text{CH}_2\text{NHR}_{10}$ 或 $\text{CH}(\text{NHR}_{10})\text{CH}_2(\text{X-W-Y})$;

条件为 R_2 , R_3 和 R_8 中至少一个不是 H;

R_4 为 H, $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{OR}_{11}$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})R_{11}$, $(\text{CH}_2)_n\text{NHC}(\text{NR}_{11})\text{NHR}_{11}$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{10}R_{11}$, $(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{NH})(\text{NH}_2)$, $(\text{CH}_2)_n\text{NHC}(=\text{NR}_{11})\text{NH}_2$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{NHC}(=\text{NR}_7)\text{NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{CN}$, $(\text{CH}_2)_n\text{N}_3$, $\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{NR}_7)\text{NH}_2$ 或 $\text{C}(\text{NR}_{11})\text{NH}_2$;

20 R_5 为 H, 低级烷基, 环烷基, 卤素取代的烷基, 芳基, 取代芳基或 CF_3 ;

R_7 为 H, $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{CN}$, $(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 或 $(\text{CH}_2)_n\text{NO}_2$;

R_{10} 为 H, 低级烷基, 低级亚烷基, 支链烷基, 环烷基, $(\text{CH}_2)_n$ 芳香基,

$(\text{CH}_2)_n$ 取代芳香基, 或当 m 为 2 时两个 R_{10} 基可互连形成 N 取代的杂环, 或其它五元或六元杂环;

25 R_{11} 为低级烷基, 支链烷基, $(\text{CH}_2)_m$ 芳香基, SO_2R_{10} , $\text{C}(\text{O})R_{10}$, 或 $(\text{O})\text{OR}_{10}$;

R_{12} 和 R_{13} 为 H, $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}_{10}R_{11}$, $(\text{CH}_2)_n\text{OR}_{11}$, $(\text{CH}_2)_n\text{F}$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})R_{11}$, $(\text{CH}_2)_n\text{NHC}(\text{O})R_{11}$ 或 X-W-Y ;

m 为 1 或 2;

n 为 0 - 4;

30 p 为 0 或 1;

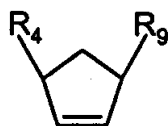
X 为 O, S, CH₂ 或 NH;

W 为 1-100 个原子的链形成的间隔基, 还可任选地包含取代的碳和/或氮原子, 可任选地包含氧原子或硫原子; 及

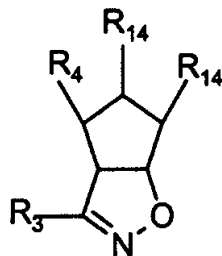
Y 为 H, OH, SH, NH₂, CH=O, CH=CH₂, CO₂H, CONHNH₂, 或这些末端官能

5 团的保护形式。

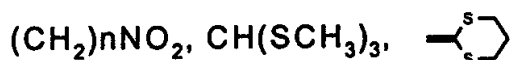
本发明还涉及下式表示的中间体、其酯或其盐:



其中 R₄ 和 R₉ 定义如上; 和



10 其中 R₁₄ 各自为 H, O, (CH₂)_nCO₂H, (CH₂)_nSO₃H, (CH₂)_nPO₃H₂,



条件为 R₁₄ 中至少一个为 H, R₃ 和 R₄ 定义如上。

低级烷基包含 1 至约 8 个碳原子, 较佳为 1 至约 3 个碳原子, 可以是直链、支链或环状的饱和脂肪烃基。

合适的烷基的例子包括甲基、乙基和丙基。支链烷基的例子包括异丙基和叔丁基。合适的环脂基典型地具有 3-8 个碳原子, 包括环戊基和环己基。芳香基即芳基, 较佳为苯基或烷基取代的芳香基(芳烷基), 例如苯基 C₁₋₃ 烷基(如苄基), 或卤素取代的芳基。

取代的环烷基的例子包括环上被典型地含有 1-6 个碳原子的烷基和/或羟基取代的典型地具有 3-8 个碳原子的环脂基。通常有 1 或 2 个取代基。

20 酯典型地为具有 1 至约 12 个碳原子(较佳为 1 至约 3 个碳原子)的低级烷酯和含有 6-14 个碳原子的芳酯。烷酯可以是直链、支链或环状饱和脂肪烃的酯。

某些烷酯的例子为甲酯、乙酯、丙酯、异丙酯、叔丁酯、环戊酯和环己酯。芳酯较佳为苯基或烷基取代的芳香酯(烷基芳基), 包括 C₁₋₃ 烷基取代的苯

基，如苄基。低级亚烷基可以是直链、支链或环状不饱和脂肪烃基，含有 2-8 个碳原子，较佳为 2-3 个碳原子。亚烷基的例子为乙烯基、1-丙烯基、烯丙基、异丙烯基、2-甲基-2-丙烯基和环戊烯基。

5 N-杂环的环上含有 3-7 个原子。杂环可被诸如低级烷基取代。合适的杂环基的例子为吡咯烷基、氮杂环丁基、哌啶基、3, 4-二氢哌啶基、2-甲基哌啶基和 2-乙基哌啶基。

合适的间隔基 W 包括(但不限于)线型肽、寡糖、多元醇、聚乙二醇基、烃基和与氧或硫原子或与羰基、酰氨基、脲或脞官能团连接的烃基。间隔基 W 还可包括这些不同基团的组合。间隔基可以是直链或支链。

10 合适的官能团 Y 的保护基包括(但不限于)OH、SH、CO₂H 基团的酯，NH₂ 和 CONHNH₂ 基的氨基甲酸酯，及 CH=O 基的缩醛。

本说明书所用的术语“烃基”包括饱和及不饱和直链或支链烃基，包括芳基，以及这些基团的组合。

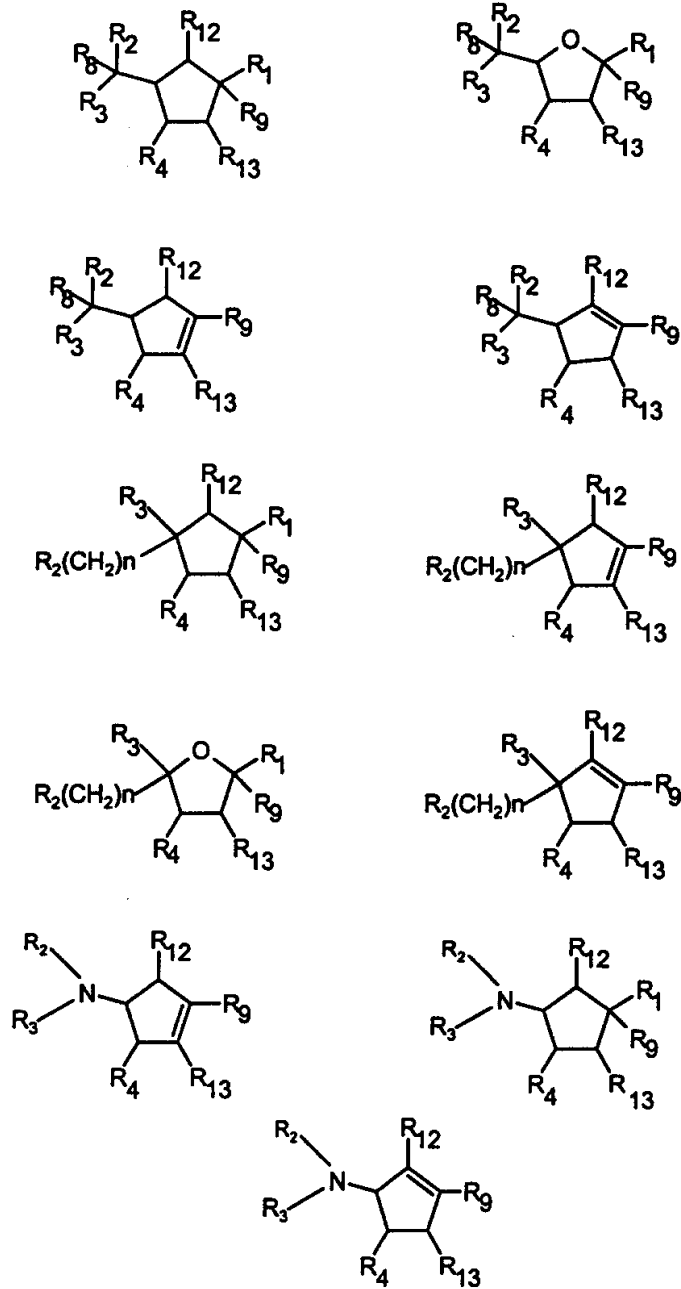
15 式(I)化合物的药学上可接受的盐包括从药学上可接受的无机和有机酸、碱衍生的盐。合适的酸包括例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、高氯酸、富马酸、马来酸、磷酸、乙醇酸、乳酸、水杨酸、琥珀酸、甲苯-p-磺酸、酒石酸、乙酸、柠檬酸、甲磺酸、甲酸、苯甲酸、丙二酸、萘-2-磺酸、三氟乙酸和苯磺酸。

从合适的碱衍生的盐包括来自诸如钠和氨之类碱的盐。

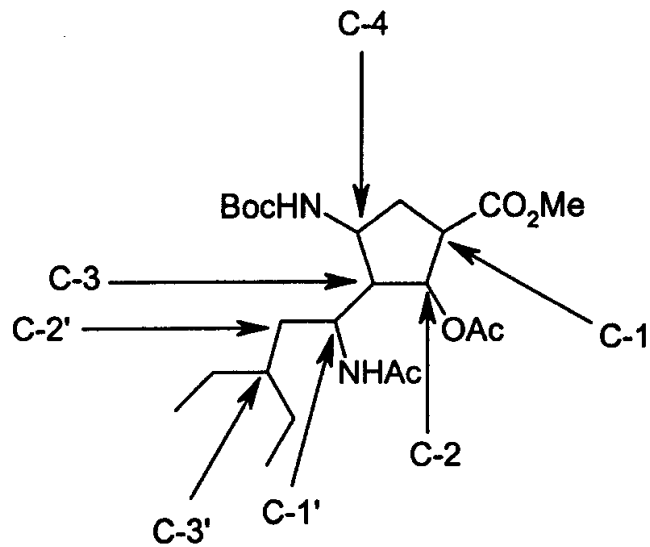
20 当然可以理解，本发明的化合物涉及在分子的各种可能的原子上的所有旋光异构体和立体异构体。

本发明范围内一些特殊式子的例子如下：

00.05.19

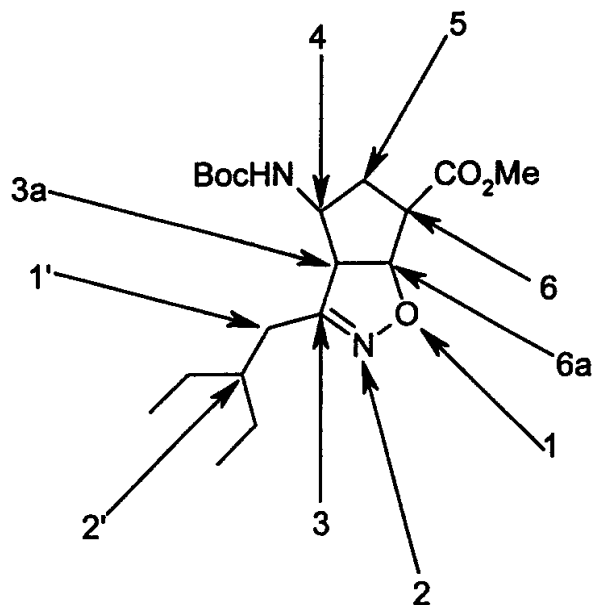


本发明用于如下类型化合物的命名系统为：



有时，用 α 和 β 表示这些基团互为反式。这些情况是在环戊烷环上有两个以上取代基而仅两个固定时。

在稠合环戊(d)异噁唑系统中，序号如下：



5 本申请的某些特殊化合物和中间体的例子在如下实施例中加以鉴定：实施例 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71,

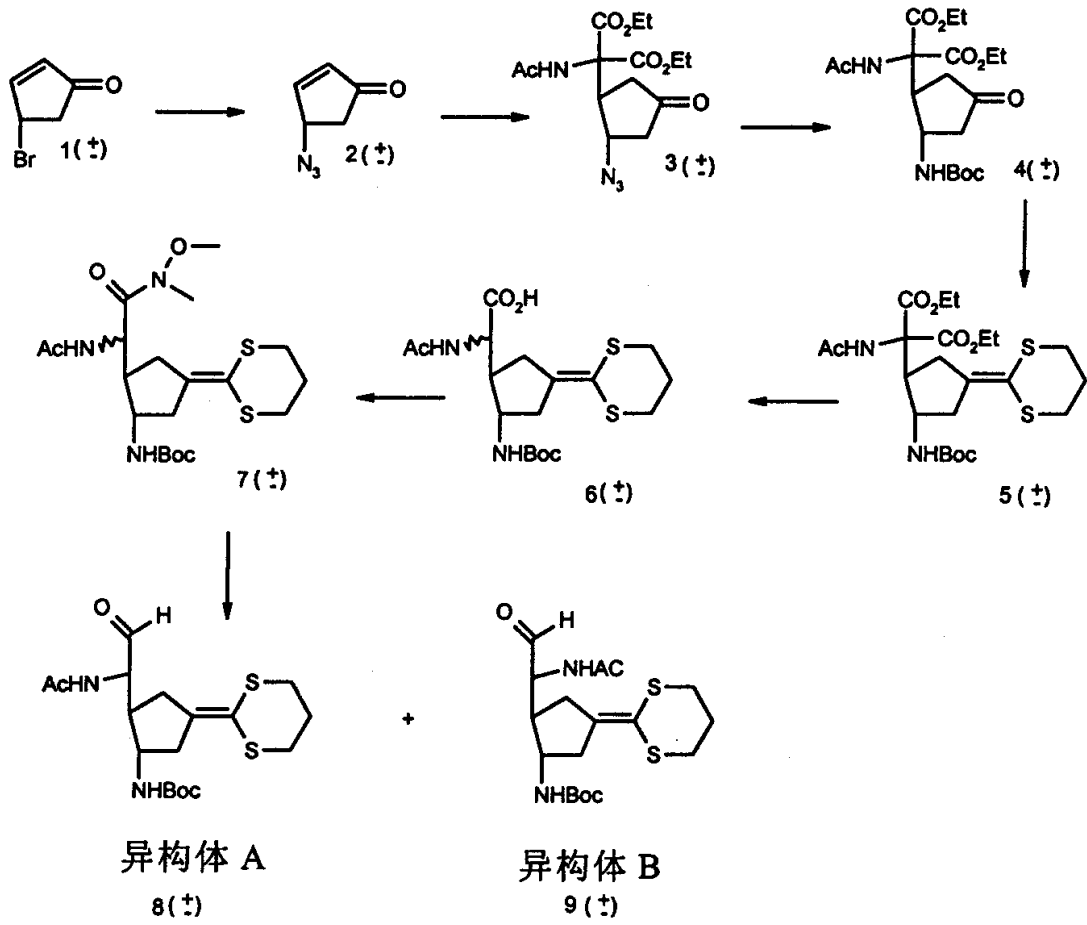
10 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146,

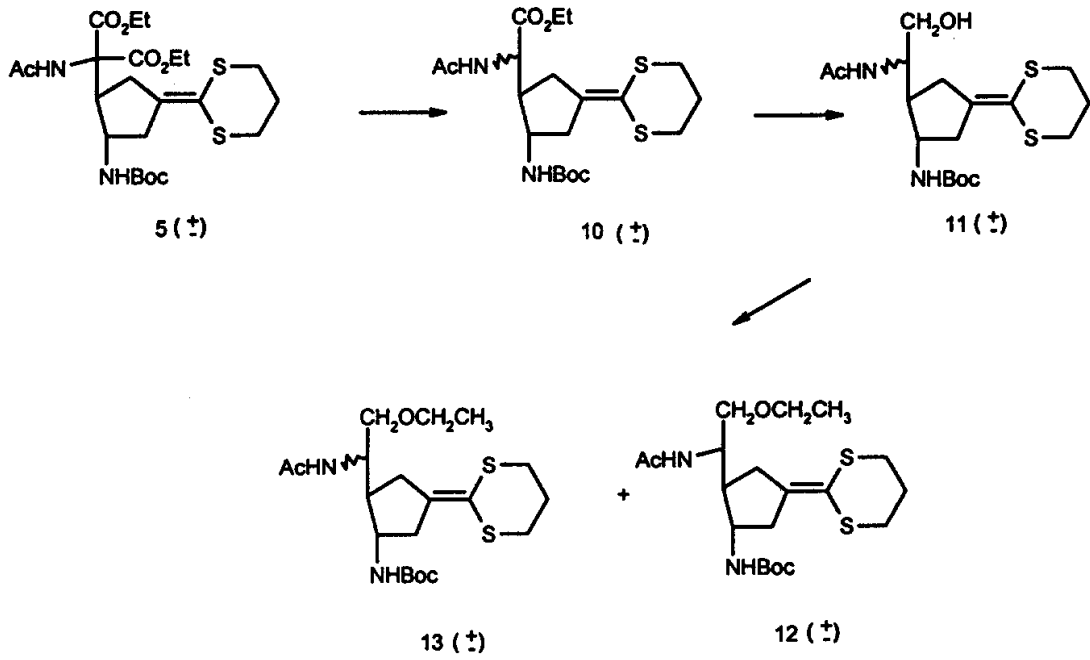
15 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208 和 209。

20 下面的流程表示制备本发明化合物的方法。

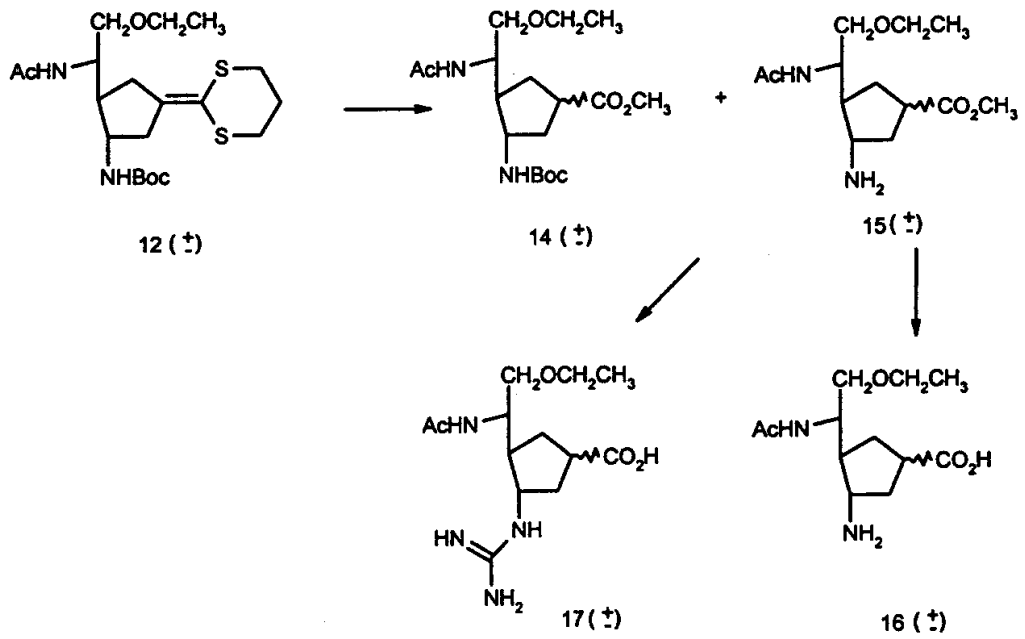
00.05.19

流程 1



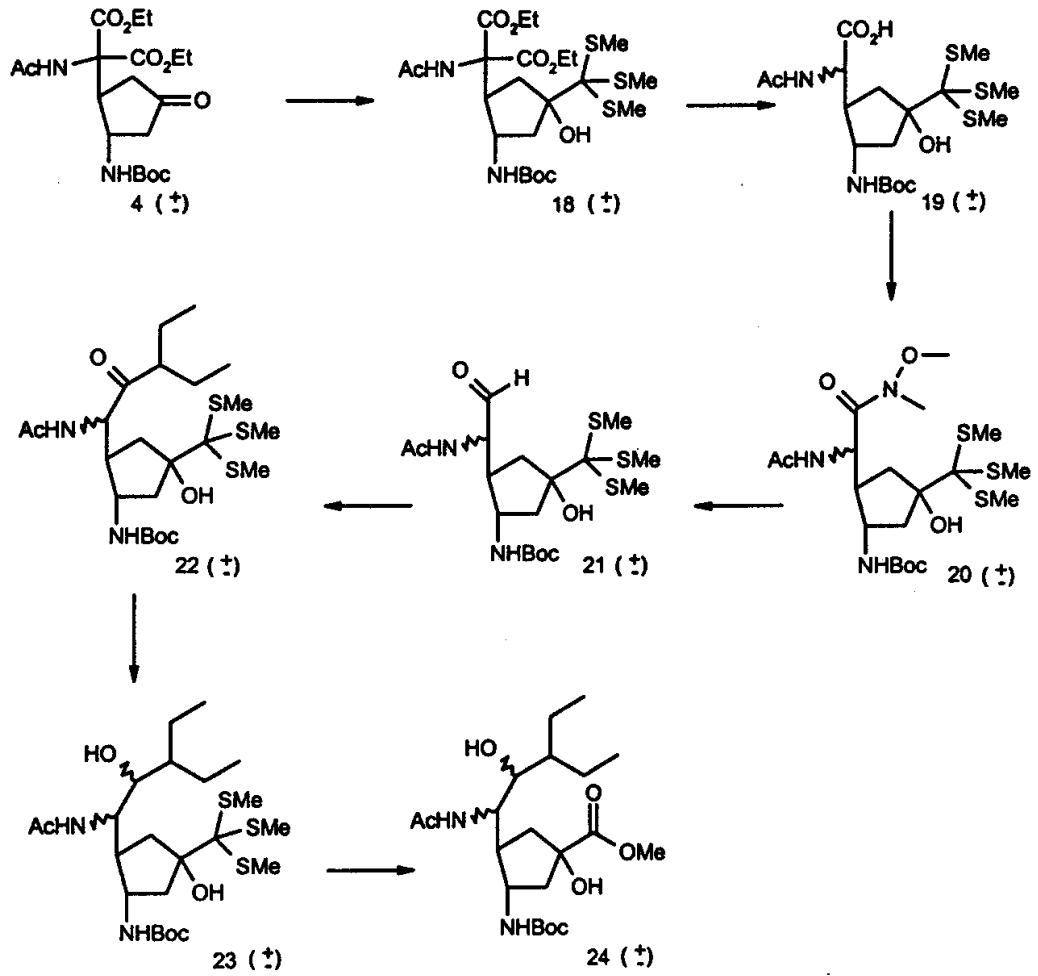


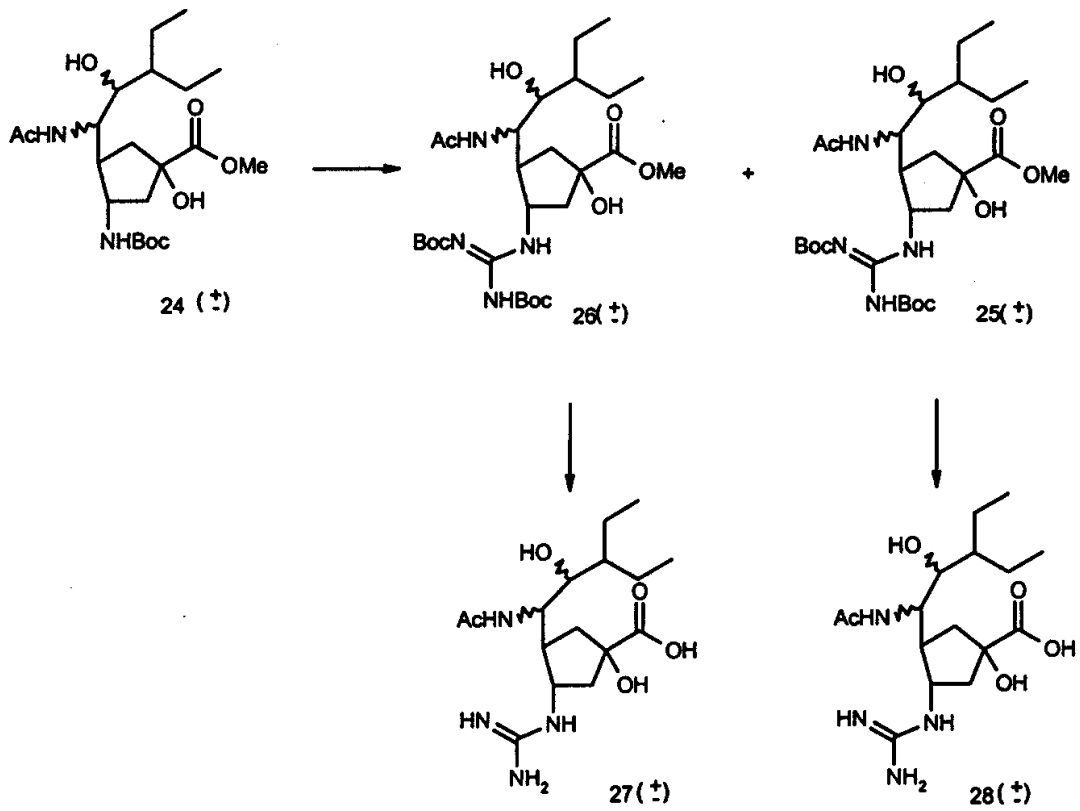
流程 3



00.05.19

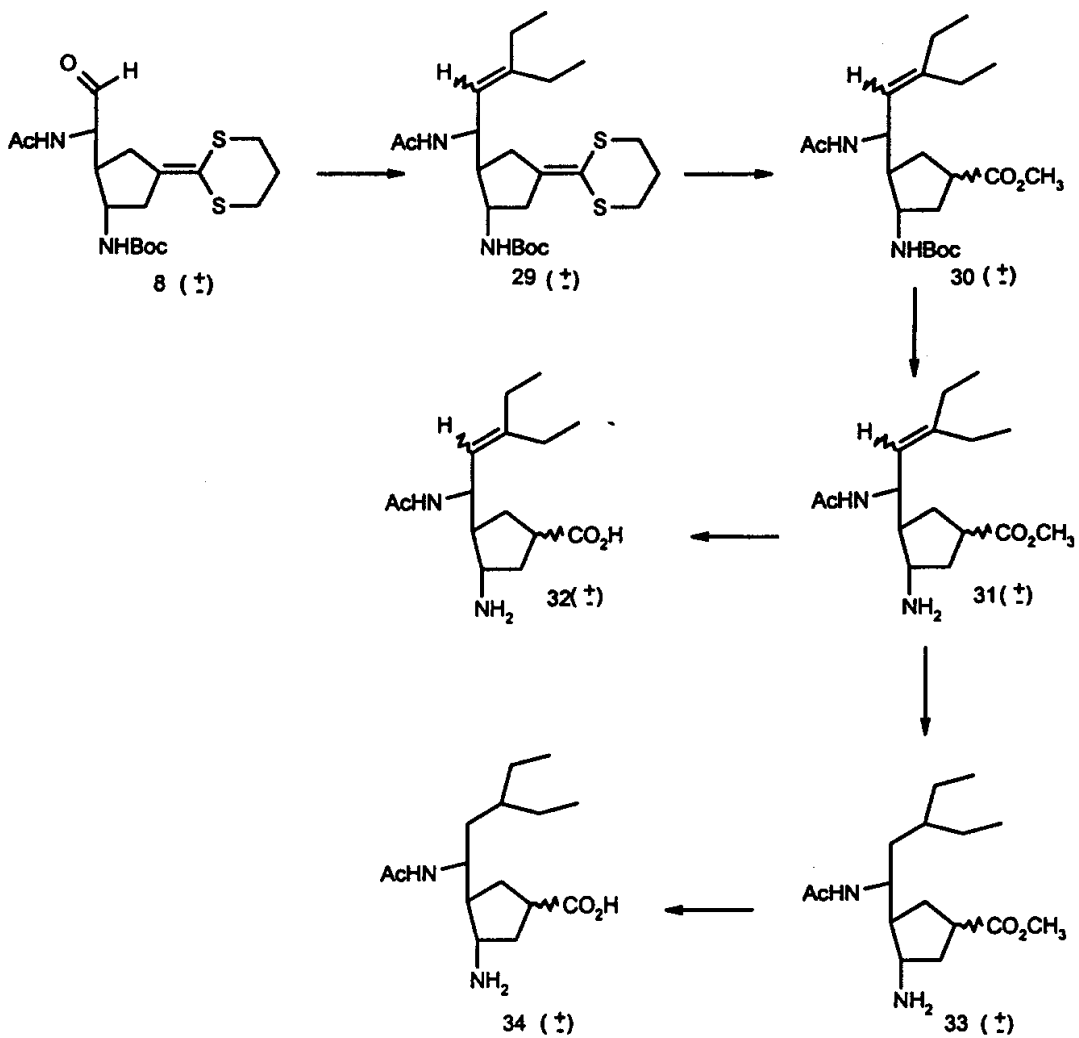
流程 4



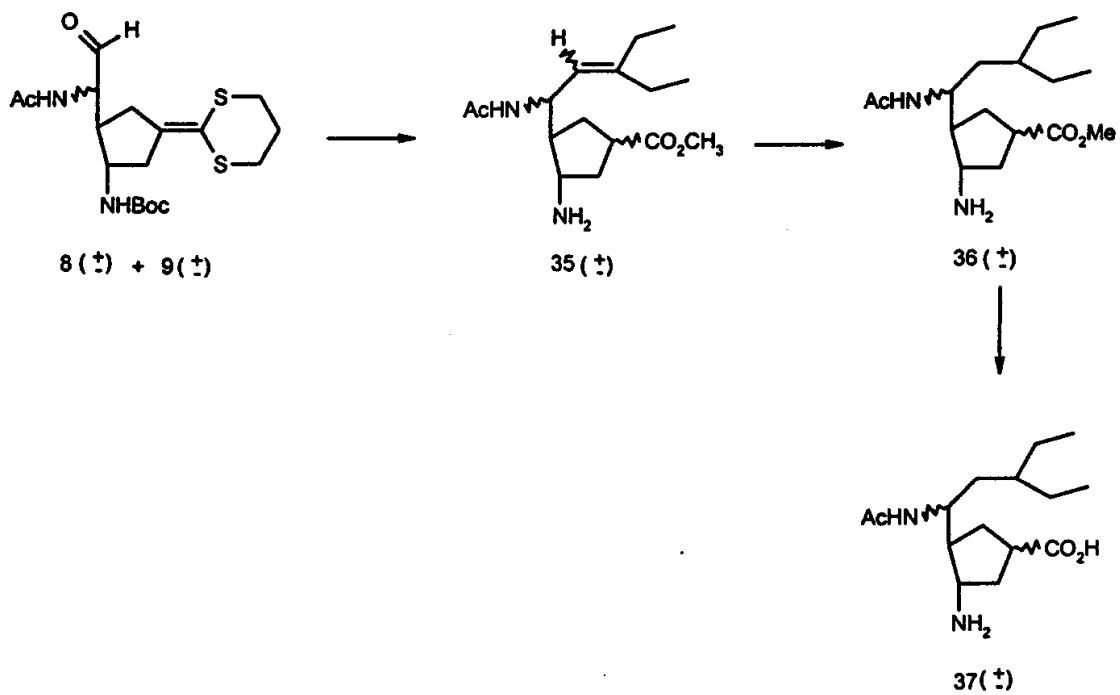


00.05.19

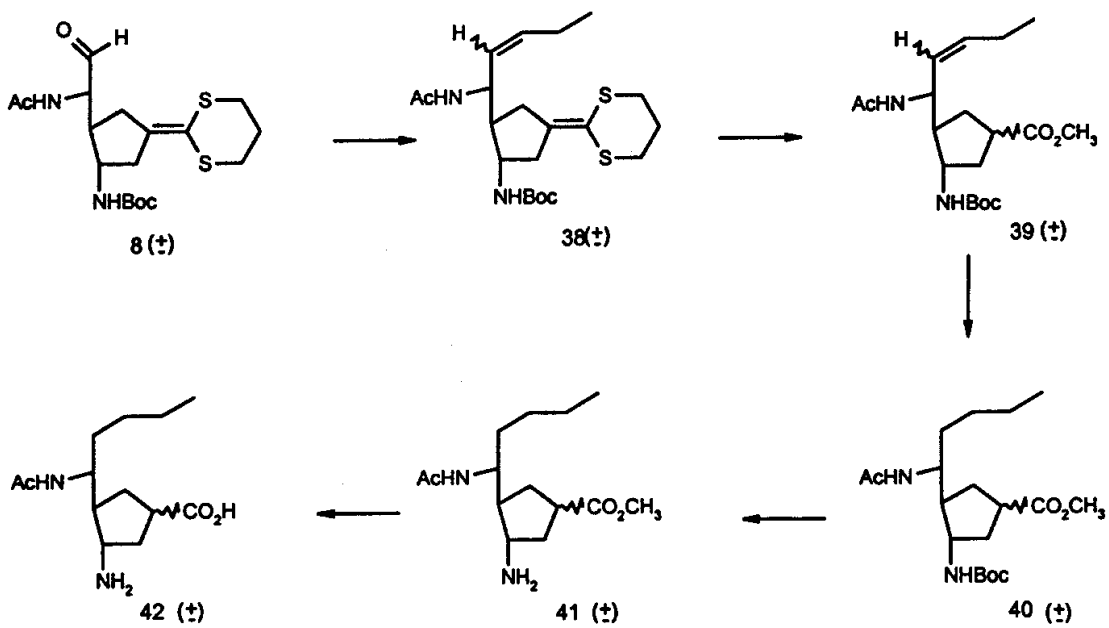
流程 6



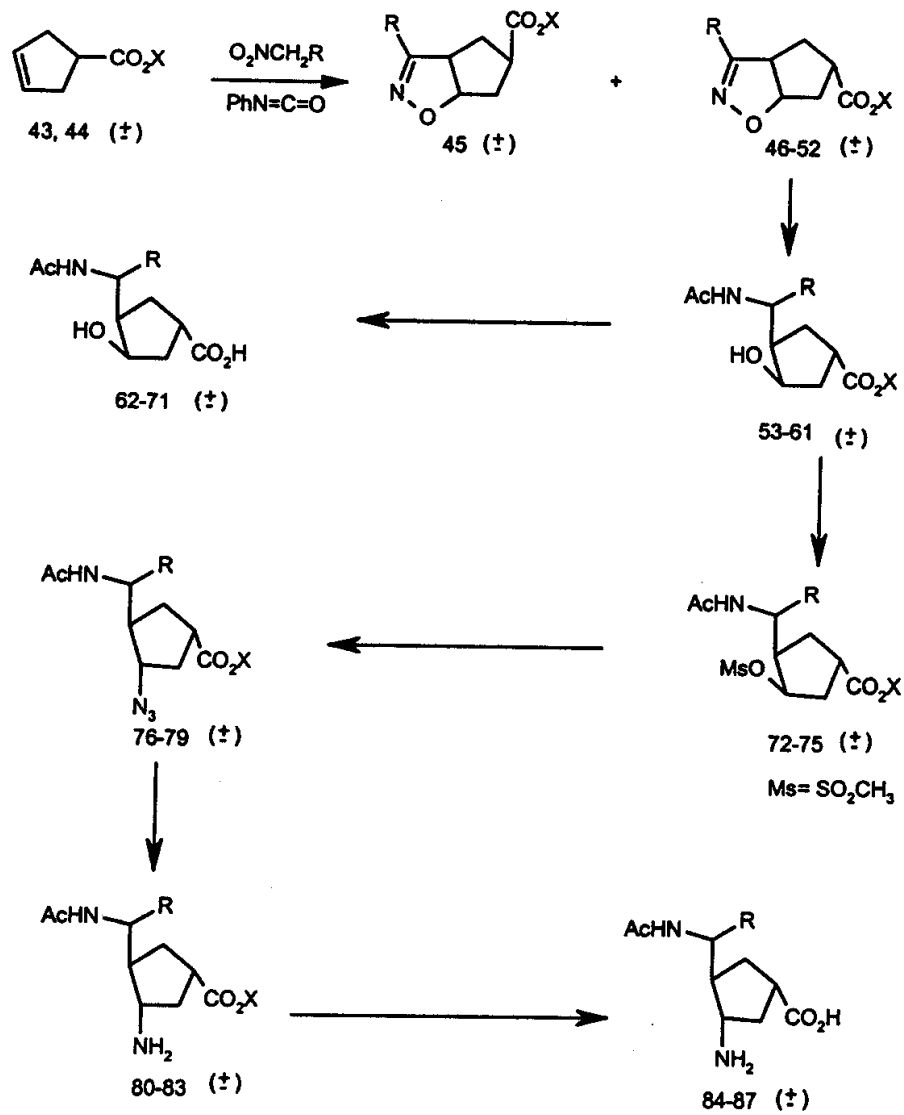
流程 7




流程 8




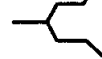
流程 9

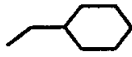


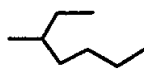
00:06:19


45,46, 53, 54, 62-64, 72, 73, 76, 77, 80, 81, 84, 85 R= 

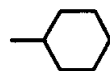
47, 55, 56, 65, 66, 74, 78, 82, 86 R= 

48, 57, 67, 75, 79, 83, 87 R= 

49, 58, 68 R= 

50, 59, 69 R= 

51, 60, 70 R= 

52, 61, 71 R= 

53, 55, 62, 65, 72, 76, 80, 84 :C-1'上的异构体 A

54, 56-61, 64, 66-71, 73-75, 77-79, 81-83, 85-87 :C-1'上的异构体 B

63: C-1'上的异构体 A 和 B 的混合物

44, 49, 50, 51, 52, 58, 59, 60, 61

在如下化合物中 $X=CH_3$,

43, 45, 46, 47, 48, 53, 54, 55, 56, 57, 72,

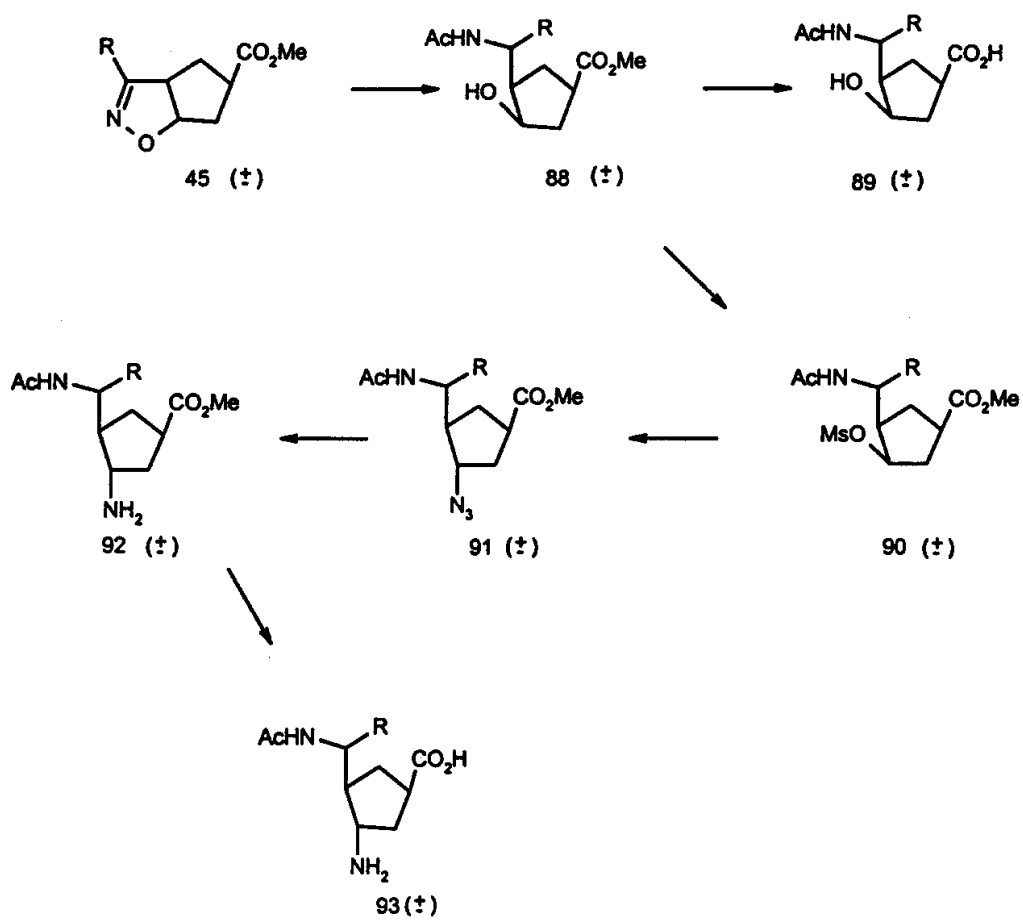
73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83

在如下化合物中 $X=C_2H_5$,

44, 49, 50, 51, 52, 58, 59, 60, 61

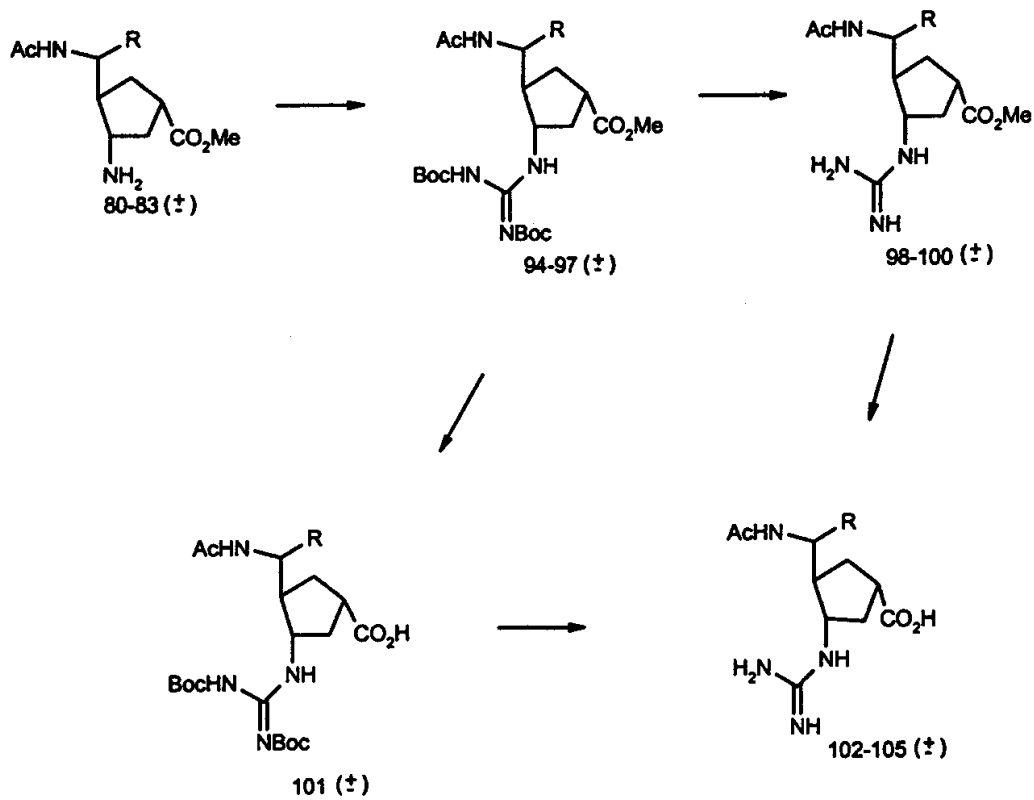
00.05.19


流程 10





88-93: C-1'上的异构体 B

流程 11



80, 81, 94, 95, 98, 99, 102, 103 R= 

82, 96, 100, 104 R= 

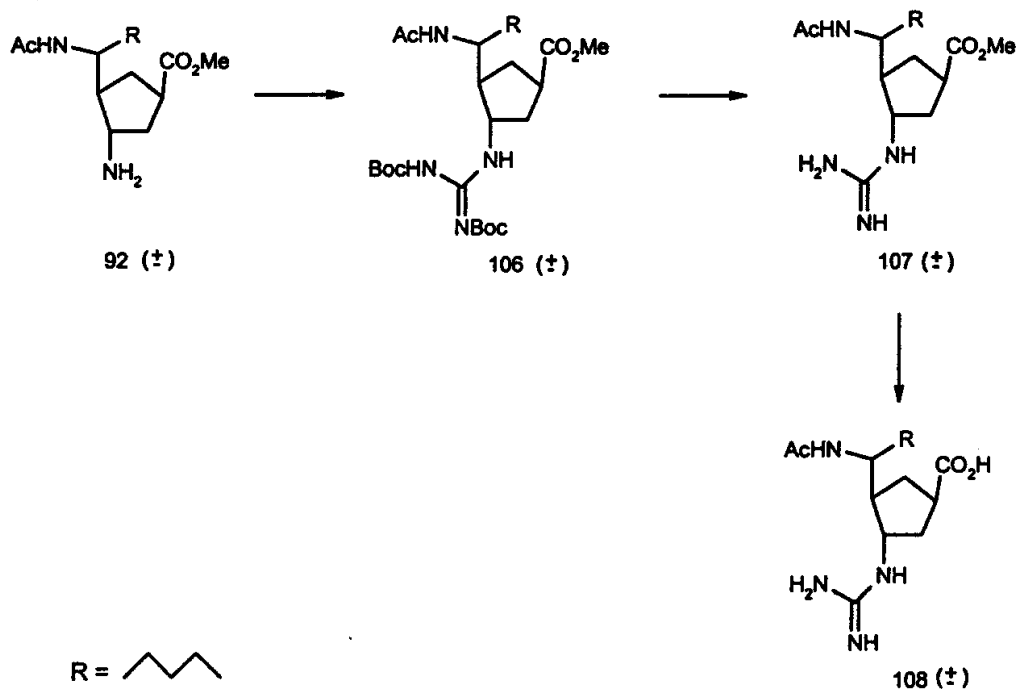
83, 97, 101, 105 R= 

80, 94, 98, 102 :C-1'上的异构体 A

81-83, 96, 97, 99-101, 103-105 :C-1'上的异构体 B

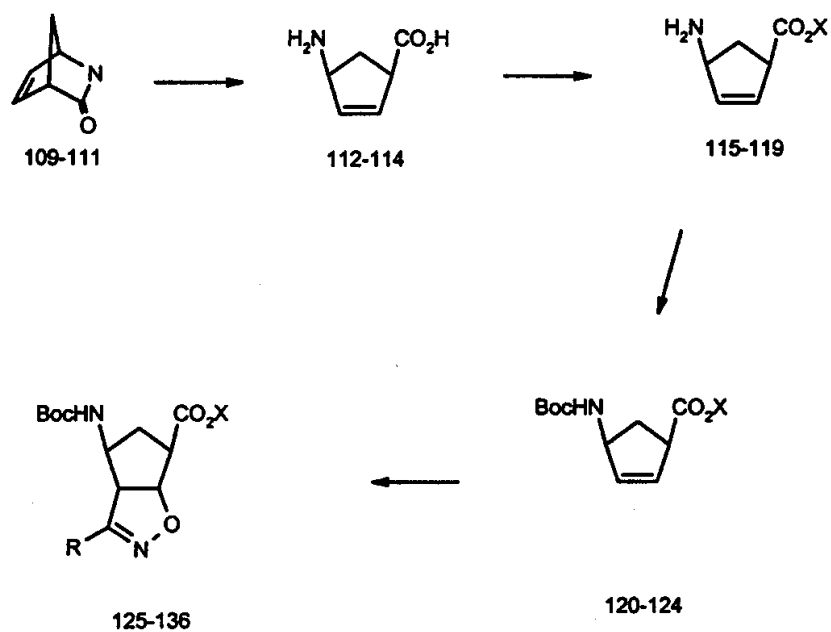
00.05.19

流程 12



92, 106-108 : C-1'上的异构体 B

流程 13



109, 112 : (-)

110, 113 : (+)

111, 114 : (










115, 120 : (-) X = Me

116, 121 : (-) X = Et

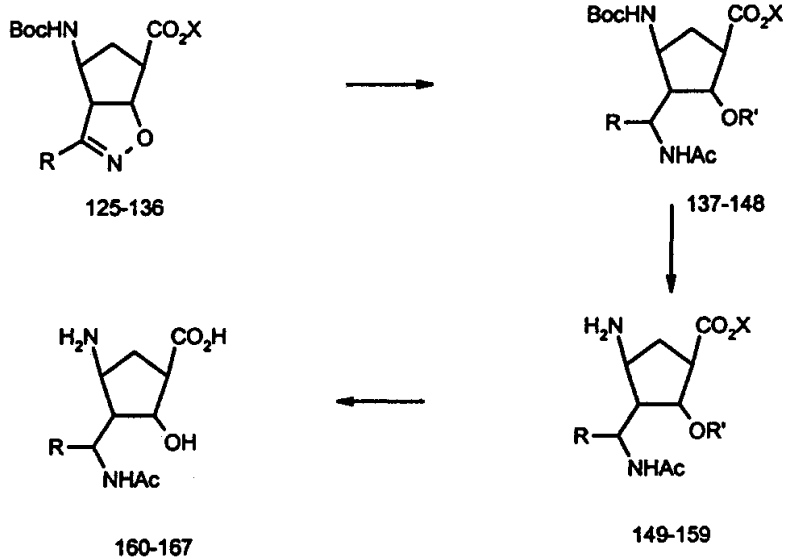
117, 122 : (+) X = Et

118, 123 : (X = Me

119, 124 : (X = Et

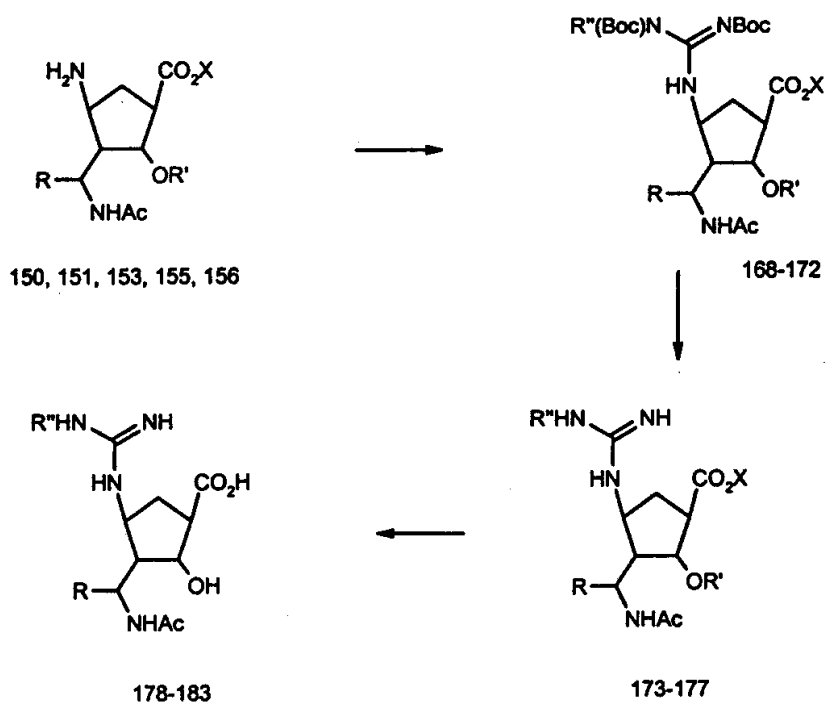
125 : (+) X = Me, R = 126 : (+) X = Me, R = 127 : (+) X = Et, R = 128 : (+) X = Et, R = 129 : (-) X = Et, R = 130 : (X = Me, R = 131 : (X = Me, R = 132 : (X = Me, R = 133 : (X = Me, R = 134 : (X = Et, R = 135 : (X = Et, R = 136 : (X = Et, R = 

流程 14



- | | |
|-------------------------------------|---------------|
| 137, 149 : (-) X = Me, R = , R' = H | 160 : (-) R = |
| 138, 150 : (-) X = Me, R = , R' = H | 161 : (+) R = |
| 139, 151 : (-) X = Et, R = , R' = H | 162 : (R = |
| 140 : (-) X = Et, R = , R' = H | 163 : (R = |
| 141, 152 : (+) X = Et, R = , R' = H | 164 : (R = |
| 142, 153 : (X = Me, R = , R' = H | 165 : (R = |
| 143, 154 : (X = Me, R = , R' = H | 166 : (R = |
| 144, 155 : (X = Me, R = , R' = Ac | 167 : (R = |
| 145, 156 : (X = Me, R = , R' = Ac | |
| 146, 157 : (X = Et, R = , R' = H | |
| 147, 158 : (X = Et, R = , R' = H | |
| 148, 159 : (X = Et, R = , R' = H | |

流程 15

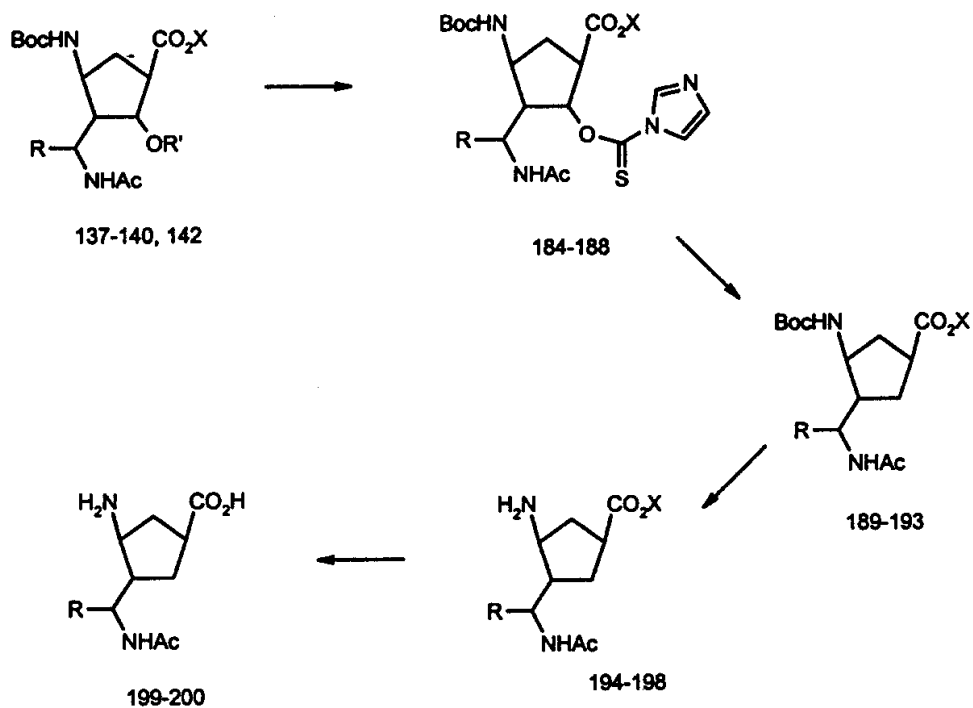



- 168, 173: (-) X = Et, R = , R' = H, R'' = H
- 169, 174: (X = Me, R = , R' = H, R'' = H
- 170, 175: (X = Me, R = , R' = Ac, R'' = H
- 171, 176: (X = Me, R = , R' = Ac, R'' = H
- 172, 177: (-) X = Et, R = , R' = H, R'' = CH₃


- 178: (-) R = , R'' = H
- 179: (R = , R'' = H
- 180: (R = , R'' = H
- 181: (R = , R'' = H
- 182: (-) R = , R'' = CH₃
- 183: (-) R = , R'' = H


00.05.19


流程 16





184, 189, 194 : (-) X= Me, R= 


185, 190, 195 : (-) X= Me, R= 

186, 191, 196 : (-) X = Et, R = 

187, 192, 197: (-) X= Et, R= 

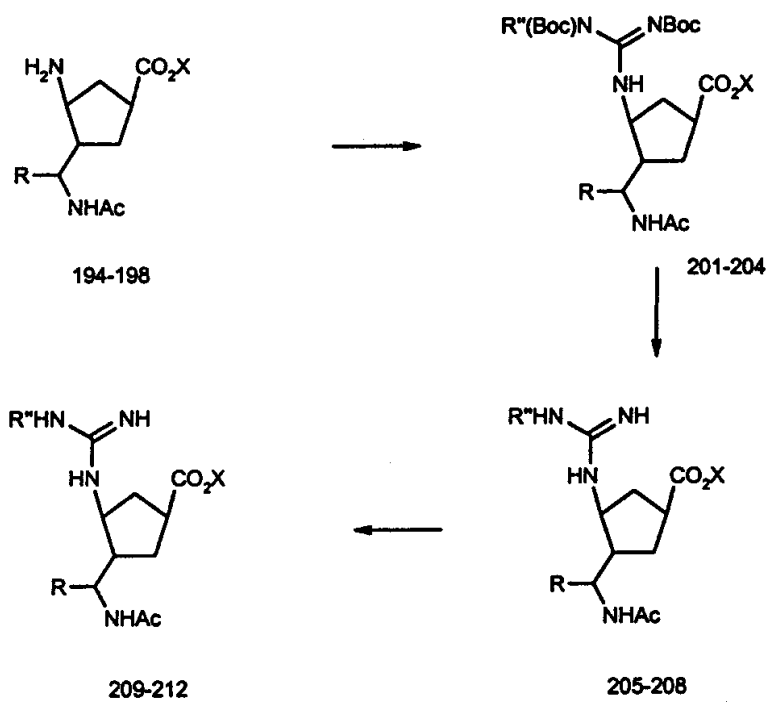
188, 193, 198: (-) X=Me, R= 

199: (-) R= 

200: (+) R= 

00.05.19

流程 17



201, 205: (-) X = Et, R = , R'' = H

202, 208: (-) X = Et, R = , R'' = H

203, 207: (X = Me, R = , R'' = H

204, 208: (-) X = Et, R = , R'' = CH₃

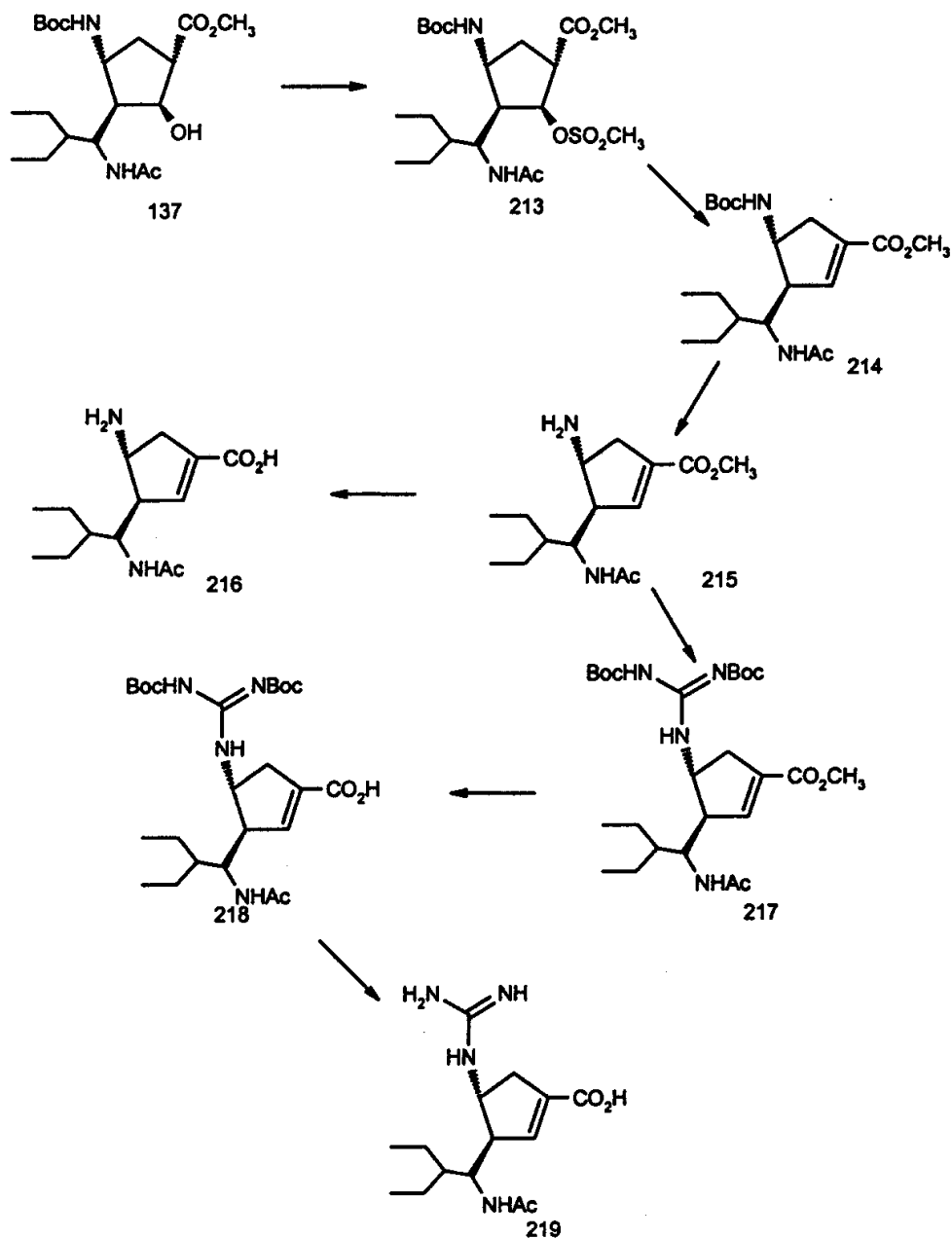
209: (-) R = , R'' = H

210: (-) R = , R'' = H

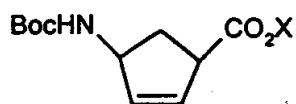
211: (R = , R'' = H

212: (-) R = , R'' = CH₃

流程 18



此外，本发明的重要中间体化合物 125-136 可通过如下方法制得：将下式所示环戊烯



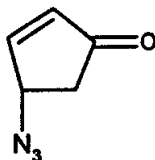
- 与相应的氧化腈(由异氰酸苯酯和硝基烷在三乙胺存在下或由氯脒和三乙胺制得)反应,产生环戊(d)异噁唑系统。然后可将该产物在 PtO₂ 存在下在乙醇和 HCl 中氢化开环,形成相应的氨基化合物。

制备本发明化合物的方法也可见于 Chand 等 1998 年 5 月 13 日申请的题为“取代的环戊烷和环戊烯化合物及某些中间体的制备”的美国专利 No.

60/085, 252, 该专利公开的内容引入本文作为参考。

下面举出非限制性实施例进一步阐述本发明。

实施例 1 (±) 4-叠氮环戊-2-烯-1-酮(2, 流程 1)



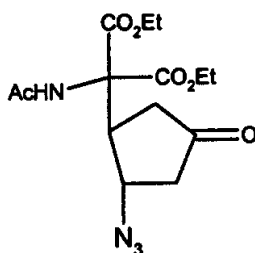
5

于搅拌下, 向冷却于 0°C 的叠氮化钠 (2.12g, 32.6mmol) 的 DMF (15ml) 溶液中滴加 4-溴环戊-2-烯 1-酮(1, 3.5g, 21.7mmol, 用 Depuy 等. J. Org. Chem. 29, 3503, 1964 的方法制得) 的 DMF (5ml) 溶液, 历时 5 分钟。将反应混合物于 0°C 搅拌 30 分钟, 用乙酸乙酯 (20ml) 稀释。反应混合物用水 (2×20ml) 和盐水 (2×20ml) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤。滤液真空浓缩, 得一油状残渣。用快速柱色谱法 (硅胶, 10-15% 乙酸乙酯己烷溶液) 提纯, 得到 1.9g (71%) 化合物 2, 为一油状物。

¹H NMR (CDCl₃): δ 2.35 (dd, J = 18.6 和 2.4 Hz, 1 H), 2.77 (dd, J = 18.6 和 6.6 Hz, 1 H), 4.67 (dd, J = 4.9 和 2.6 Hz, 1 H), 6.35 (dd, J = 5.6 和 1.5 Hz, 1 H), 7.54 (dd, J = 5.5 和 2.4 Hz, 1 H)。

15

实施例 2 (±) 3β-[1'-乙酰氨基-1'-双(乙氧基羰基)]甲基-4α-叠氮环戊-1-酮(3, 流程 1)



20

于氮气下, 向乙酰氨基丙二酸二乙酯 (1.25 g, 5.7mmol) 的乙醇 (10ml) 溶液中加入新鲜切断的金属钠 (0.03g, 1.4mmol)。室温下将反应液搅拌至全部金属钠溶解。将反应混合物冷却至 -40°C, 滴加化合物 2 (0.7g, 5.7mmol) 的乙醇 (5ml) 溶液。将反应混合物于 -40°C 搅拌 30 分钟, 用三氟乙酸 (0.1ml, 1.4mmol) 淬灭。真空除去溶剂, 得到粗化合物 3, 为一白色固体。将此固体溶于乙酸乙酯, 水洗, 干燥和真空浓缩, 将所得的固体从乙醚/己烷中结晶析出, 得到

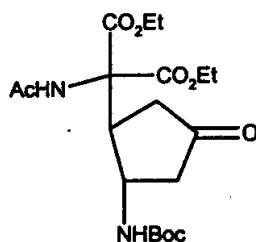
25

1.2g(63%)化合物 3, 为一白色固体, 熔点 121-122°C。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 2.05 (s, 3 H), 2.27 (m, 2 H), 2.54 (dd, $J = 18$ 和 8 Hz, 1 H), 2.78 (dd, $J = 18$ 和 8 Hz, 1 H), 3.26 (m, 1 H), 4.30 (m, 4 H), 4.38 (m, 1 H), 6.78 (br s, 1 H); IR (KBr): 3331, 2981, 2107, 1744, 1605, 1525 cm^{-1} ; mS (ES^+): 341.2 (100%, $\text{M}+1$)。

元素分析: 计算值 ($\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_6$): C, 49.41; H, 5.92; N, 16.46
实测值: C, 49.47; H, 5.95; N, 16.48

10 实施例 3 (±) 3 β -[1'-乙酰氨基-1'-双(乙氧基羰基)]甲基-4 α -叔丁氧基羰基氨基环戊-1-酮(4, 流程 1)



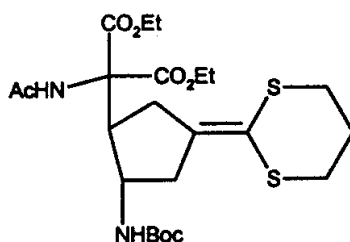
15 将化合物 3(0.5g, 1.5mmol)、二碳酸二叔丁酯(0.39g, 1/77mmol)和 10%Pd/C(0.14g)在乙酸乙酯(25ml)中的混合物于 45psi 下氢化 1 小时。滤去催化剂, 滤液真空浓缩, 得到粗化合物 4。从乙醚/己烷中重结晶, 得到 0.28g(45%)化合物 4, 为一白色固体, 熔点 135-136°C。

20 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.27 (m, 6 H), 1.45 (s, 9 H), 2.10 (s, 3 H), 2.33 (m, 2 H), 2.75 (m, 2 H), 3.25 (m, 1H), 4.14 (m, 1 H), 4.28 (m, 4 H), 4.83 (s, 1 H), 6.98 (s, 1 H); IR (KBr) 3365, 2980, 1739, 1689, 1519, 1394, 1275 cm^{-1} ; mS (CI^-): 413 (10%, $\text{M}-1$)。

元素分析: 计算值 ($\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_8$): C, 55.06; H, 7.30; N, 6.76
实测值: C, 54.63; H, 7.17; N, 6.74

实施例 4 (±) 2-{3 β -[1'-乙酰氨基-1'-双(乙氧基羰基)]甲基-4 α -叔

丁氧基羰基氨基-1-亚环戊基}-1, 3-二噻烷(5, 流程 1)

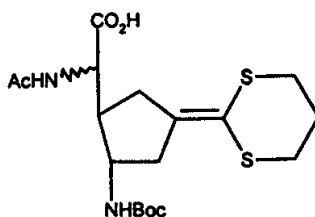


于氮气下，向 0℃ 的 2-三甲基甲硅烷基-1, 3-二噻烷 (7.88g, 41.5mmol) THF (100ml) 混合物中滴加正丁基锂 (1.6M 己烷溶液, 28.6ml, 45.7mmol), 0℃ 搅拌 45 分钟。将阴离子冷却至 -40℃, 滴加化合物 4 (4.3g, 10.4mmol) 的 THF (50ml) 溶液, 反应混合物于 -40℃ 搅拌 5 小时, 升温至 -20℃。用饱和 NH₄Cl (50ml) 淬灭反应, 升温至室温, 加入乙醚, 分离有机层。水层用乙醚萃取 (2×50ml)。合并有机层, 干燥 (MgSO₄) 和浓缩。所得的残渣用快速柱色谱法提纯 (硅胶, 30-35% 乙酸乙酯己烷溶液), 得到 3.16g (59%) 化合物 5, 为一无色油状物, 放置即固化, 熔点 66-68℃。

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.26 (m, 6 H), 1.44 (s, 9 H), 2.05 (s, 3 H), 2.11 (m, 2 H), 2.22 (m, 2 H), 2.84 (m, 5 H), 2.98 (m, 2 H), 3.77 (m, 1 H), 4.23 (m, 4 H), 4.85 (d, 1 H), 6.95 (br s, 1 H); IR (KBr): 3388, 2979, 2934, 1743, 1690, 1512, 1368, 1242, 1169 cm⁻¹; mS (ES⁺): 517.7 (35%, M+1)。

元素分析: 计算值 (C₂₃H₃₆N₂O₇S₂): C, 53.47; H, 7.02; N, 5.42
实测值: C, 53.50; H, 7.07; N, 5.41

实施例 5 (±) 2-{3β-(1'-乙酰氨基-1'-羧基)甲基-4α-叔丁氧基羰基氨基-1-亚环戊基}-1, 3-二噻烷(6, C-1' 上的异构体的混合物, 流程 1)



向化合物 5 (7.5g, 14.53mmol) 的乙醇 (75ml) 和水 (25ml) 溶液中加入 1N

NaOH(50.9ml, 50.9mmol), 回流加热 2 小时。用冰醋酸(4.6ml, 76.3mmol)淬灭, 温和地回流加热 2 小时。滤集所得固体, 水洗, 在甲苯回流温度下真空干燥, 得到 1.63g(27%)化合物 6, 为一白色固体。滤液用乙酸乙酯萃取(3×100ml), 干燥(MgSO₄), 过滤, 将滤液真空浓缩, 得到 3.5g(58%)化合物 6。

5 从乙醇中重结晶, 得到化合物 6, 为一白色固体, 熔点 174-176°C。

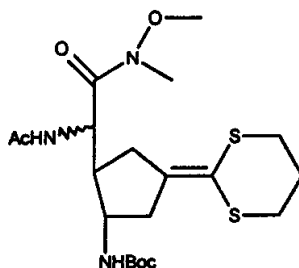
¹H NMR (CDCl₃): δ 1.35 和 1.36 (two s, 9 H), 1.82 (s, 3 H), 2.08 (m, 5 H), 2.27 (m, 2 H), 2.80 (m, 4 H), 3.54 (m, 1 H), 3.71 (m, 1 H), 4.06 (m, 0.6 H), 4.22 (m, 0.4 H), 6.48 (d, J = 6 Hz, 0.6 H), 6.98 (m, 0.4 H) 7.65 (d, J = 8 Hz, 1 H). NHAc 碳原子上的异构体比例(A 和 B)为 3:2;

10 IR (KBr): 3371, 2977, 1689, 1530, 1172 cm⁻¹。

元素分析: 计算值 (C₁₈H₂₈N₂O₅S₂·0.75H₂O): C, 50.27; H, 6.91; N, 6.51

实测值: C, 50.03; H, 6.54; N, 6.41

15 实施例 6 (±) 2-[3β-[1'-乙酰氨基-1'-[(N-甲氧基-N-甲基)氨基羰基]甲基]-4α-叔丁氧基羰基氨基-1-亚环戊基]-1, 3-二噻烷(7, C-1' 上的异构体的混合物, 流程 1)



20 于 0°C 下, 向化合物 6(5.13g, 12.33mmol)的 THF(120ml)溶液中滴加氯甲酸甲酯(1.01ml, 13.56mmol)和三乙胺(2.2ml, 15.42mmol), 0°C 搅拌 45 分钟。将先搅拌过 30 分钟的盐酸 N, 0-二甲基羟胺(3.68g, 37mmol)和三乙胺(7ml)的 THF(25ml)溶液滴加到上述混合物中。将反应混合物再于室温下搅拌 16 小时。然后浓缩成残渣, 加入 0.1 N NaOH(100ml)和乙酸乙酯(100ml)。收集有机层。水层再用乙酸乙酯萃取(2×75ml)。合并有机层并干燥(MgSO₄)。过滤后, 将滤液浓缩, 所得残渣用快速柱色谱法提纯{硅胶, 90%乙酸乙酯的己烷溶液和 25%(氯仿: 甲醇: 氢氧化铵(80:18:2))的二氯甲烷溶液}, 得到 4.2g(74%)化合物 7, 为一白色固体, 熔点 122-126°C。用乙醚-己烷重结晶制得分析

25

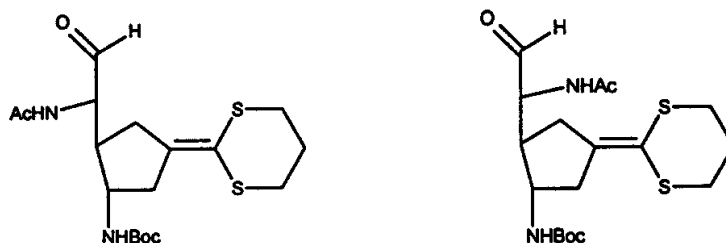
样品。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.44 (s, 9 x 0.5 H), 1.45 (s, 9 x 0.5 H), 2.02 (s, 3 x 0.5 H), 2.03 (s, 3 x 0.5 H), 2.17 (m, 4 H), 2.35 (m, 0.5 H), 2.58 (m, 2 H), 2.77 (m, 6 H), 3.19 (s, 3 x 0.5 H), 3.22 (s, 3 x 0.5 H), 3.57 (m, 0.5 H), 3.77 (s, 3 x 0.5 H), 3.78 (s, 3 x 0.5 H), 3.90 (m, 0.5 H), 4.60 (d, $J = 8$ Hz, 0.5 H), 4.89 (br s, 0.5 H), 5.01 (br s, 0.5 H), 5.16 (m, 0.5 H) 6.34 (br s, 0.5 H), 6.89 (br s, 0.5 H)。在 NHAc 碳原子上的异构体的比例(A 和 B)为 1:1; IR (KBr): 3341, 3269, 2978, 2936, 1715, 1681, 1653, 1521, 1156, 1171 cm^{-1} 。

10

元素分析: 计算值 ($\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$): C, 52.26; H, 7.24; N, 9.14
实测值: C, 52.34; H, 7.20; N, 9.09

实施例 7 (±) 2-{3 β -(1'-乙酰氨基-1'-甲酰基)甲基-4 α -叔丁氧基羰基氨基-1-亚环戊基}-1, 3-二噻烷(8, C-1' 上的异构体 A, 和 9, C-1' 上的异构体 B, 流程 1)



15 向化合物 7(0.23g, 0.5mmol)的 THF(5ml)溶液中于 0 $^{\circ}\text{C}$ 滴加三叔丁氧基铝氢化锂(1M THF 溶液, 1.1ml, 1.1mmol), 室温搅拌 16 小时。用 1 N HCl(1.0ml, pH 4)小心地将反应混合物淬灭, 搅拌 5 分钟。向反应混合物中加入乙醚(10ml)和 1.0M 酒石酸钠钾水溶液(10ml), 室温搅拌 30 分钟。分离有机层, 将水层再用乙醚萃取(2 \times 10ml)。合并有机层, 干燥(MgSO_4), 真空浓缩, 得到粗醛, 20 为一白色固体。将粗产物用快速柱色谱法提纯(硅胶, 50-80% 乙酸乙酯的己烷溶液), 得到 0.08g(40%, 异构体 A)化合物 8, 为一白色固体, 熔点 188-192 $^{\circ}\text{C}$ (分解)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.41 (s, 9 H), 2.10 (m, 4 H), 2.16 (s, 3 H), 2.52 (m, 1 H), 2.69 (dd, $J = 17.5$ 和 7.7. Hz, 1 H), 2.83 (m, 5 H), 3.73 (m,

1 H), 4.54 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 4.77 (dd, $J = 9.6$ 和 2.1 Hz, 1 H), 7.45 (d, $J = 9.6$ Hz, 1 H), 9.49 (s, 1 H); IR (KBr): 3337, 2982, 1729, 1681, 1535, 1166 cm^{-1} ; mS (ES⁺): 401.4 (100%, M+1)。

元素分析: 计算值 ($\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$): C, 53.97; H, 7.05; N, 6.99
实测值: C, 53.93; H, 7.09; N, 6.93

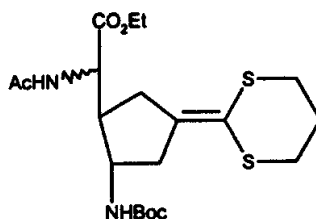
5

再洗脱, 得到化合物 9 (0.07g, 35%, 异构体 B), mp > 180 °C.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.45 (s, 9 H), 2.08 (s, 3 H), 2.13 (m, 3 H), 2.41 (m, 1 H), 2.55 (m, 1 H), 2.67 (dd, $J = 17.2$ 和 8 Hz, 1 H), 2.84 (m, 10 5 H), 3.70 (m, 1 H), 4.38 (m, 1 H), 4.79 (m, 1 H), 6.76 (br s, 1 H), 9.65 (s, 1 H); IR (KBr): 3335, 2979, 1730, 1686, 1533, 1165 cm^{-1} ; mS (ES⁺): 401.2 (20%, M+1)。

元素分析: 计算值 ($\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$): C, 53.97; H, 7.05; N, 6.99
实测值: C, 54.03; H, 7.05; N, 6.97

15 实施例 8 (±) 2-{3 β -(1'-乙酰氨基-1'-乙氧基羰基)甲基-4 α -叔丁氧基羰基氨基-1-亚环戊基}-1, 3-二噻烷(10, C-1' 上的异构体的混合物, 流程 2)



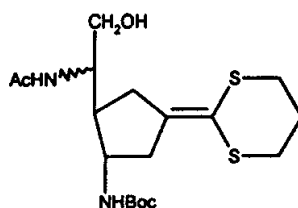
向化合物 5 (3.06g, 5.94mmol) 的乙醇 (20ml) 和水 (15ml) 溶液中加入 1N NaOH (19.29ml, 19.29mmol), 室温搅拌 16 小时。用冰醋酸 (1.74ml, 28.94mmol) 将反应混合物淬灭, 80-90°C 加热 1 小时。滤集所得的固体, 用水和己烷洗涤, 干燥, 到 1.43g (54%) 化合物 10, 为一白色固体, 熔点 157-167°C。

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.86 (m, 3 H), 1.44 (s, 9 H), 2.04 (s, 1.2 H), 2.09 (s, 1.8 H), 2.14 (m, 3 H), 2.57 (m, 2 H), 2.69 (m, 1 H), 2.87 (m,

5 H), 3.67 (m, 0.4 H), 3.87 (m, 0.6 H), 4.19 (m, 2 H), 4.49 (d, $J = 8.6$ Hz, 0.6 H), 4.68 (m, 0.4 H), 4.77 (dd, $J = 8.9$ 和 3.6 Hz, 1 H), 6.48 (br s, 0.4 H), 6.99 (d, $J = 8.5$ Hz, 0.6 H) The ratio of isomers A 和 B was 3:2; IR (KBr): 3338, 2982, 1740, 1681, 1545, 1530, 1170 cm^{-1} ;
 5 mS (ES+): 445.6 (20%, M+1)。

元素分析: 计算值 ($\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$): C, 54.02; H, 7.25; N, 6.30
 实测值: C, 54.15; H, 7.26; N, 6.30

实施例 9 (±) 2-(3 β -(1'-乙酰氨基-2'-羟基)乙基-4 α -叔丁氧基羰基氨基-1-亚环戊基)-1, 3-二噻烷(11, C-1' 上的异构体的混合物, 流程 2)



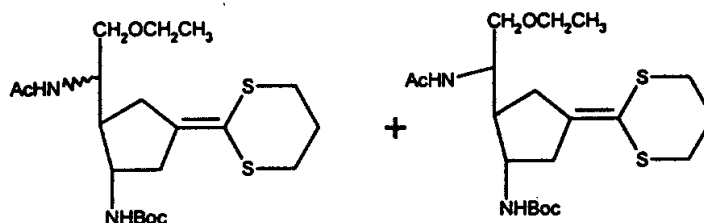
10

向化合物 10 (0.44g, 1mmol) 的 THF (10ml) 溶液中滴加氢硼化锂 (2M THF 溶液, 1.0ml, 2.0mmol) 和锂 9-BBN (1M THF 溶液, 1.0ml, 0.1mmol)。将反应混合物室温搅拌 16 小时, 用 1 N NaOH (3ml) 和盐水 (3ml) 小心淬灭, 搅拌 5 分钟。用冰醋酸酸化反应液, 加入乙醚 (10ml)。分离有机层, 水层进一步用乙醚萃
 15 取 (2 \times 10ml)。合并有机层, 干燥 (MgSO_4), 真空干燥, 得到粗醇, 为一白色固体。将粗产物从乙醇中结晶析出, 得到 0.09g (22%) 化合物 11, 为一白色固体, 熔点 222-226 $^{\circ}\text{C}$ 。滤液用快速柱色谱法提纯 (硅胶, 75% 乙酸乙酯己烷溶液), 得到 0.21g (52%) 化合物 11, 为一白色固体。

^1H NMR (DMSO-d_6): δ 1.34 (s, 9 H), 1.81 (s, 3 H), 2.07 (m, 6 H),
 20 2.69 (dd, $J = 17.3$ 和 6.9 Hz, 1 H), 2.82 (m, 4 H), 3.62 (m, 2 H), 3.66 (t, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 3.73 (m, 1 H), 4.59 (t, $J = 5.2$ Hz, 1 H), 6.80 (d, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 7.43 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H); IR (KBr): 3350, 1685, 1535, 1173, 1050 cm^{-1} ; mS (ES+): 403.5 (100%, M+1)。

25 元素分析: 计算值 ($\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$): C, 53.70; H, 7.51; N, 6.96
 实测值: C, 53.69; H, 7.56; N, 6.88

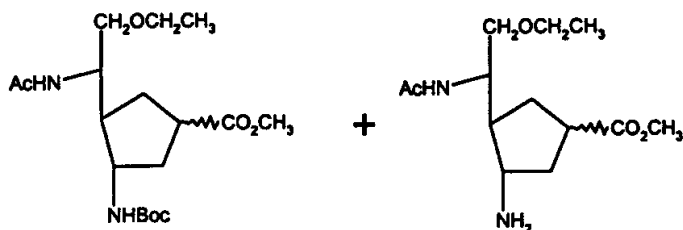
实施例 10 (±) 2-{3β-(1'-乙酰氨基-2'-乙氧基)乙基-4α-叔丁氧基羰基氨基-1-亚环戊基}-1, 3-二噻烷(12, C-1' 上的异构体 A; 和 13, C-1' 上的异构体的混合物, 流程 2)



5

向搅拌下的化合物 11 (1.5g, 3.73mmol) 的 DMF (20ml) 溶液中于 0°C 加入 95% NaH (0.125g, 4.95mmol)。搅拌 1 小时后, 滴加乙基碘 (0.4ml, 6.4mmol), 将反应混合物搅拌 3 小时。向反应混合物中加入水 (20ml), 分离有机层。水层进一步用 EtOAc (4×15ml) 萃取。合并有机萃取物, 用盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 经 Celite 过滤, 滤液真空浓缩, 得粗产物。用辐射状 PLC (SiO₂, 50% EtOAc/己烷) 提纯, 先提供化合物 12 (0.75g, 47%, 异构体 A), 为一白色固体, 然后是异构体 A 和 B 的混合物, 化合物 13 (11%)。

实施例 11 (±) 3β-(1'-乙酰氨基-2'-乙氧基)乙基-4α-叔丁氧基羰基氨基环戊烷-1-羧酸甲酯 (14, C-1' 上的异构体 A; 和 C-1 上的混合物, 流程 3) 和 (±) 3β-(1'-乙酰氨基-2'-乙氧基)乙基-4α-氨基环戊烷-r-1-羧酸甲酯 (15, C-1' 上的异构体 A; 和 C-1 上的混合物, 流程 3)

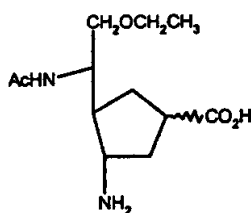


于室温下, 向搅拌中的化合物 12 (0.7g, 1.63mmol) 的甲醇 (48ml) 溶液中加入 6 N HCl (4.0ml, 24mmol), 将反应混合物搅拌 24 小时。向此混合物中加入 NaOH (1.4g, 35mmol), 搅拌 1 小时。用冰醋酸将反应混合物酸化, 过滤, 滤液真空浓缩, 得到粗产物。用快速柱色谱法提纯 (硅胶, 75% EtOAc/己烷), 得到 0.15g (34%) 化合物 14, 为一棕色油状物。用 CHCl₃/MeOH/NH₄OH (8:1.8:0.2) 进一步洗脱, 得到 0.163g (37%) 化合物 15, 为一黄色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1.11 (m, 3 H), 1.58 (m, 2 H), 1.82 (s, 3 H), 2.14-1.83 (m, 3 H), 3.28-2.73 (m, 3 H), 3.49-3.30 (m, 3 H), 3.58 (s, 3 H), 3.84-3.78 (m, 2 H), 4.14 (m, 1 H), 7.79-7.94 (m, 1 H); IR (NaCl): 3256, 3065, 2975, 1732, 1657, 1556, 1440, 1376, 1298 cm^{-1} ; mS (ES+): 273.0 (100%, M+1).

元素分析: 计算值 ($\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$): C, 57.33; H, 8.88; N, 10.29
 计算值 ($\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 0.2 \text{CHCl}_3$): C, 53.52; H, 8.23; N, 9.45
 实测值: C, 53.24; H, 8.46; N, 9.04

实施例 12 (\pm) 3 β -(1'-乙酰氨基-2'-乙氧基)乙基-4 α -氨基环戊烷-1-羧酸(16, C-1'上的异构体 A; 和 C-1 上的混合物, 流程 3)



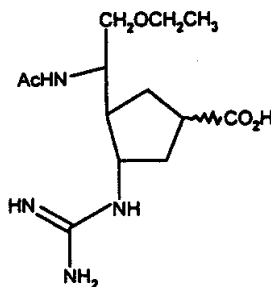
10

将化合物 15 (0.124g, 0.046mmol)、1 N NaOH (0.2ml, 0.2mmol) 和水 (0.2ml) 的混合物室温搅拌 1 小时。用冰醋酸中和反应混合物, 用水稀释, 得到化合物 16, 为 29.2 毫摩尔水溶液。

MS (ES+): 259.0 (100%, M+1).

15

实施例 13 (\pm) 3 β -(1'-乙酰氨基-2'-乙氧基)乙基-4 α -[(氨基亚氨基)甲基]氨基环戊烷-1-羧酸(17, C-1'上的异构体 A; 和 C-1 上的混合物, 流程 3)



20

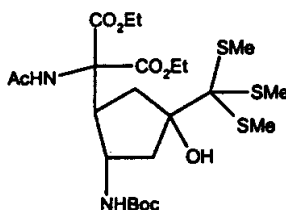
将化合物 15 (0.0166g, 0.0611mmol)、氨基亚氨基甲磺酸 (0.1g, 0.81mmol)

和碳酸钾(0.1g, 0.72mmol)在水中的混合物室温搅拌 6 小时。向此混合物中加入 1 N NaOH(2ml, 2mmol), 将混合物搅拌 45 分钟。用冰醋酸中和反应混合物, 经棉花垫过滤, 用水稀释, 得到化合物 17, 为 4.4 毫摩尔溶液。

MS (ES+): 301.0 (100%, M+1)。

5

实施例 14 (±) t-3-[1'-乙酰氨基-1'-双(乙氧基羰基)]甲基-c-4-叔丁氧基羰基氨基-t-1-[(三甲基硫代)甲基]环戊-r-1-醇(18, 流程 4)



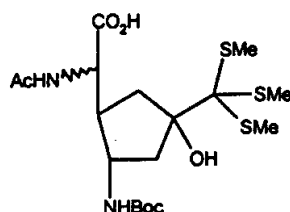
在氮气下, 向-78℃的三(甲基硫代)甲烷(1.6ml, 12mmol)的 THF(20ml)液
10 中滴加正丁基锂(2.5M 己烷溶液, 5.3ml, 13.3mmol), 于-78℃搅拌 30 分钟。
向其中于-78℃滴加化合物 4(1.0g, 2.4mmol)的 THF(15ml)溶液, 将反应混合物于-78℃搅拌 3 小时。然后用饱和 NH₄Cl(15ml)淬灭, 升温至室温。加入乙醚, 分离有机层。水层用乙醚萃取(4×10ml)。合并有机层, 干燥(MgSO₄), 真空浓缩。所得残渣用辐射状 PLC(50% 乙酸乙酯己烷液)提纯, 得到化合物
15 18(0.48g, 35%), 为一无色半固体。

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.28 (m, 6 H), 1.43 (s, 9 H), 1.76 (d, J = 17 Hz, 1 H), 2.03 (s, 3 H), 2.13 (m, 1 H), 2.25 (s, 9 H), 2.42 (m, 1 H), 2.51 (m, 1 H), 2.98 (m, 1 H), 3.17 (s, 1 H), 3.93 (m, 1 H), 4.26 (m, 4 H), 5.40 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7.57 (s, 1 H); IR (NaCl): 3383, 2981, 1738,
20 1688, 1526, 1369, 1274, 1206, 1168 cm⁻¹; mS (ES+): 569.3 (100%, M+1)。

元素分析: 计算值 (C₂₃H₄₀N₂O₈S₃): C, 48.57; H, 7.09; N, 4.93
实测值: C, 48.74; H, 7.00; N, 4.91

实施例 15 (±) t-3-[1'-乙酰氨基-1'-羧基]甲基-c-4-叔丁氧基羰基氨基-t-1-[(三甲基硫代)甲基]环戊-r-1-醇(19, C-1' 上的异构体的混合物, 流
25 程 4)

00-06-19



将化合物 18 (3.66g, 6.4mmol) 进行如关于化合物 6 所描述的反应, 得到 2.25g (75%) 化合物 19, 为褐色固体, 熔点 220-223°C (分解)。

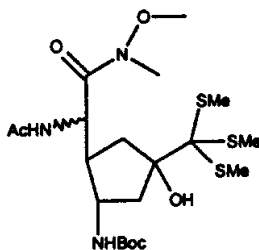
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.36 (s, 9 H), 1.49 (m, 1 H), 1.81 (m, 5 H), 2.16 (s, 9 H), 2.48 (m, 2 H), 2.61 (m, 1 H), 3.66 (m, 1 H), 4.03 (m, 1 H), 4.93 (m, 1 H), 6.40 (m, 1 H), 7.52 (m, 1 H); IR (KBr) 3400, 2979, 2921, 1684, 1585, 1417, 1368, 1250, 1168 cm^{-1} ; mS (ES+): 469.3 (20%, M+1)。

元素分析: 计算值 ($\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$): C, 43.62; H, 6.71; N, 5.65

实测值: C, 43.88; H, 6.47; N, 5.28

10

实施例 16 (±) t-3-[1'-乙酰氨基-1'-[(N-甲氧基-N-甲基)氨基羰基]甲基]-c-4-叔丁氧基羰基氨基-t-1-[(三甲基硫代)甲基]环戊-r-1-醇 (20, C-1' 上的异构体的混合物, 流程 4)



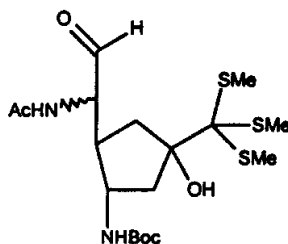
15 将化合物 19 (6.43g, 13.5mmol) 进行如关于化合物 7 所描述的反应, 得到 3.85g (56%) 化合物 20, 为白色固体, 熔点 142-143°C。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.41 (s, 9 H), 1.77 (m, 1 H), 2.01 (m, 5 H), 2.39 (s, 9 H), 2.49 (m, 2 H), 3.21 (s, 3 H), 3.36 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 4.34 (br s, 1 H), 5.11 (br s, 1 H), 5.51 (m, 1 H), 7.26-7.69 (m, 1 H); IR (KBr): 3427, 3315, 1681, 1637 cm^{-1} ; mS (ES+): 512.5 (M+1)。

20

元素分析: 计算值 (C₂₀H₃₇N₃O₆S₃): C, 46.94; H, 7.29; N, 8.21
 实测值: C, 47.13; H, 7.34; N, 8.16

实施例 17 (±) t-3-[1'-乙酰氨基-1'-甲酰基]甲基-c-4-叔丁氧基羰基氨基-t-1-[(三甲基硫代)甲基]环戊-r-1-醇 (21, C-1' 上的异构体的混合物, 流程 4)

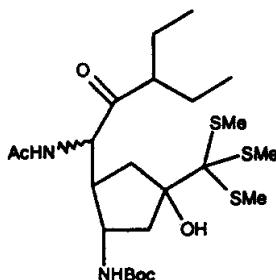


5 将化合物 20 (1.12g, 2.18mmol) 进行如关于化合物 8 和 9 所描述的反应, 得到 0.29g (25%) 化合物 21, 为淡黄色固体, 熔点 78-79°C。

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.44 (s, 9 H), 1.75-2.18 (m, 5 H), 2.08 (s, 9 H), 2.46 (m, 2 H), 2.58 (m, 1 H), 3.10 (s, 0.5 H), 3.26 (s, 0.5 H), 3.82 (m, 1 H), 4.13 (m, 0.5 H), 4.53 (m, 0.5 H), 5.37 (d, J = 8.8 Hz, 0.5 H), 10 H), 5.58 (d, J = 8.5 Hz, 0.5 H), 8.03 (m, 1 H), 9.42 (s, 0.5 H), 9.61 (s, 0.5 H); IR (KBr): 3329, 2979, 2921, 1683, 1527, 1367, 1169 cm⁻¹; mS (ES⁺): 453.4 (100%, M+1)。

元素分析: 计算值 (C₁₈H₃₂N₂O₅S₃): C, 47.76; H, 7.13; N, 6.19
 实测值 C, 47.70; H, 7.17; N, 6.11

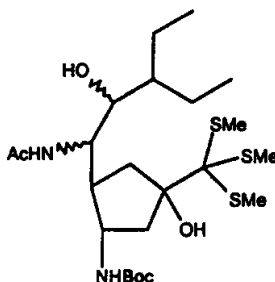
15 实施例 18 (±) t-3-[(1'-乙酰氨基-3'-乙基-2'-氧代)戊基]-c-4-叔丁氧基羰基氨基-t-1-[(三甲基硫代)甲基]环戊-r-1-醇 (22, C-1' 上的异构体的混合物, 流程 4)



5 在一干的园底烧瓶中加热干 Mg(17.1g, 704mmol)和碘(1 个结晶)直至碘升华。停止加热,使紫色蒸气沉降在 Mg 上。向反应混合物中加入 THF(250ml)和几滴 3-溴戊烷,然后加热引起反应。以维持温和回流的速度将剩下的 3-溴戊烷(100ml, 805mmol)滴加到反应混合物中。冷却至室温后,将反应液转入一个干净的干烧瓶中。向此混合物中加入化合物 21(4.0g, 8.84mmol)在干燥 THF(100ml)中的混合物,混合物室温搅拌 16 小时。用水(100ml)淬灭反应混合物,用 Et₂O(3×50ml)萃取。合并有机层,用盐水(3×50ml)洗涤,干燥(Na₂SO₄)。真空除去溶剂,得一粗混合物,用快速柱色谱法提纯(硅胶, 20% EtOAc/己烷),得到 1.44g(33%)化合物 22。

10

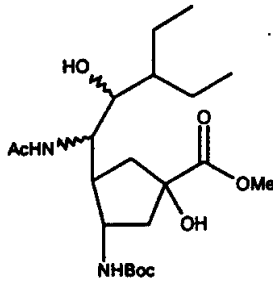
实施例 19 (±) t-3-[(1'-乙酰氨基-3'-乙基-2'-羟基)戊基] -c-4-叔丁氧基羰基氨基-t-1-[(三甲基硫代)甲基]环戊-r-1-醇(23, C-1' 和 C-2' 上的异构体的混合物, 流程 4)



15 将化合物 22(1.4g, 2.62mmol)与 NaBH₄(0.2g, 5.29mmol)共同放入干甲醇(20ml)中,室温搅拌 1 小时,用冰醋酸中和。真空除去溶剂,得一残渣,收集在水中,用乙酸乙酯萃取(3×50ml)。合并有机萃取液,干燥(MgSO₄),浓缩得一粗反应混合物,用快速色谱法提纯(硅胶, 50% 乙酸乙酯/己烷,然后用甲醇/乙酸乙酯洗脱),得到化合物 23(0.75g, 53%)。

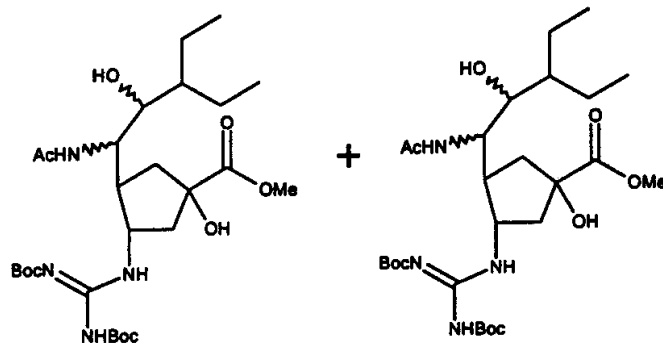
20

实施例 20 (±) c-3-[(1'-乙酰氨基-3'-乙基-2'-羟基)戊基] -t-4-叔丁氧基羰基氨基-t-1-羟基环戊烷-r-1-羧酸甲酯(24, C-1' 和 C-2' 上的异构体的混合物, 流程 4)



将化合物 23(0.74g, 1.38mmol) 的甲醇/水(12:1, 35ml)溶液、
 HgCl₂(1.43g, 5.27mmol)和 HgO(0.49g, 2.26mmol)的混合物室温搅拌 2 小时。
 将反应混合物经 Celite 过滤, 用甲醇(25ml)洗涤 Celite。滤液真空浓缩, 留
 5 下白色残渣, 将其在水(50ml)和乙酸乙酯(50ml)中分配。分离乙酸乙酯层,
 水层再用乙酸乙酯(2×50ml)萃取。合并有机层, 用盐水洗涤(2×50ml), 干燥
 (MgSO₄)。过滤后, 将滤液浓缩, 得一粗反应混合物。将此粗反应混合物用快
 速色谱法提纯(硅胶, 60%乙酸乙酯/己烷), 得到化合物 24(0.27g, 43%)。

10 实施例 21 (±) c-3-[(1'-乙酰氨基-3'-乙基-2'-羟基)戊基]-t-4-[(叔
 丁氧基羰基氨基叔丁氧基羰基亚氨基)甲基]氨基-t-1-羟基环戊烷-r-1-羧酸
 甲酯(25, C-1' 或 C-2' 上的一个异构体和其它上的混合物; 26, C-1' 和 C-2'
 上的混合物, 流程 5)

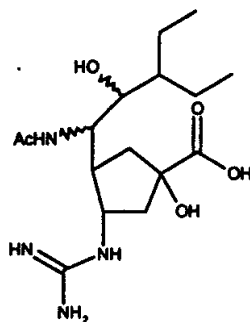


15

将化合物 24(0.23g, 0.52mmol)在二氯甲烷(10ml)和 TFA(1ml)中的混合
 物室温搅拌 16 小时。将混合物真空浓缩, 与二氯甲烷(2×5ml)共蒸发以除去
 痕量 TFA。残渣在高真空下干燥。向残渣中加入干燥的 DMF(5ml)、Et₃N(0.5ml,
 3.6mmol)、双-(叔丁氧基羰基)-2-甲基-2-硫代假脲(0.15g, 0.52mmol)和
 20 HgCl₂(0.15g, 0.55mmol)。将混合物室温搅拌 4 小时。用乙酸乙酯稀释混合物,
 经 Celite 过滤。滤液用水(2×50ml)和盐水(2×50ml)洗涤, 干燥(NaSO₂)。过
 滤后, 将滤液浓缩, 得到粗产物, 用辐射状 PLC(SiO₂)提纯, 以 30%乙酸乙酯

/己烷为洗脱液，先得到 0.06g(20%)化合物 25，接着是 0.085g(28%)化合物 26。

5 实施例 22 (±) c-3-[(1'-乙酰氨基-3'-乙基-2'-羟基)戊基] -t-4-(氨基亚氨基甲基)氨基-t-1-羟基环戊烷-r-1-羧酸(27, C-1' 和 C-2' 上的混合物, 流程 5)

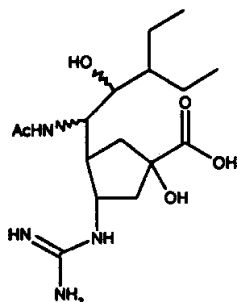


10 将化合物 26(0.075g, 0.13mmol)在二氯甲烷(3ml)中的混合物与 TFA(0.5ml)一起室温搅拌 16 小时。将反应混合物浓缩，在高真空下干燥，得到 c-3-[(1'-乙酰氨基-3'-乙基-2'-羟基)戊基] -t-4-(氨基亚氨基甲基)氨基-t-1-羟基环戊烷-r-1-羧酸甲酯；MS (ES+): 373 (M + 1)。

将上述产物(0.015g, 0.04mmol)与 1 N NaOH(0.1ml, 0.1mmol)和水(0.2ml)一起搅拌 16 小时。溶液用乙酸中和，经棉花过滤，用水稀释，得到 13.2 毫摩尔化合物 27 的溶液。

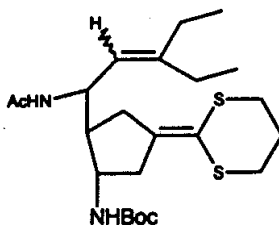
15

实施例 23 (±) c-3-[(1'-乙酰氨基-3'-乙基-2'-羟基)戊基] -t-4-(氨基亚氨基甲基)氨基-t-1-羟基环戊烷-r-1-羧酸(28, C-1' 或 C-2' 上的一个异构体及其它上的混合物, 流程 5)



20 将化合物 25(0.045g, 0.078mmol)如关于化合物 27 所述进行反应，得到 5.37 毫摩尔化合物 28 的溶液。

实施例 24 (±) 2-{3β-(1'-乙酰氨基-3'-乙基)-2'-戊烯基-4α-叔丁氧基羰基氨基-1-亚环戊基}-1, 3-二噻烷(29, C-1' 上的异构体 A; C-2' 上的混合物, 流程 6)



5

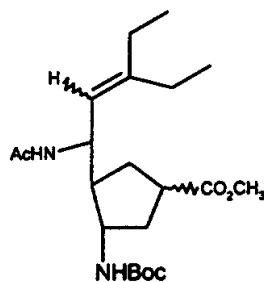
于-78℃向溴化丙基三苯基磷(0.5g, 1.3mmol)的 THF(15ml)悬浮液中滴加双(三甲基甲硅烷基)酰胺钠 NaHMDS(1M THF 溶液, 1.3ml, 1.3mmol)。搅拌 30 分钟后, 使反应混合物升温至 0℃, 搅拌 30 分钟。向此混合物中加入化合物 8(0.21g, 0.52mmol)的 THF(10ml)溶液, 将反应混合物搅拌 1 小时。再滴加另
10 外量的 NaHMDS(2.6ml, 2.6mmol), 将反应混合物搅拌 30 分钟, 然后滴加乙基溴(0.3ml)。使反应混合物升温至室温, 搅拌 2 小时。加水(20ml), 分层。水层用乙醚萃取(4×15ml)。合并有机萃取液, 用盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 经 Celite 过滤, 滤液真空浓缩, 得到粗产物。用辐射状 PLC 提纯(硅胶, 50-75% 乙酸乙酯/己烷), 得到化合物 29(0.045g, 20%), 为一白色固体。

15 ¹H NMR (CDCl₃): δ 0.99-0.94 (m, 3 H), 1.19-1.12 (m, 3 H), 1.48 (s, 9 H), 1.74-1.52 (m, 2 H), 2.00 (s, 3 H), 2.15-2.02 (m, 6 H), 2.78-2.55 (m, 2 H), 2.99-2.82 (m, 4 H), 3.22-3.16 (m, 2 H), 5.13-4.93 (m, 1 H), 5.49-5.47 (m, 1 H), 5.58-5.57(m, 1 H), 6.96 (bs, 1 H); mS (ES⁺): 455.6 (100%, M+1)。

20

元素分析: 计算值	(C ₂₃ H ₃₈ N ₂ O ₃ S ₂):	C, 60.75; H, 8.42; N, 6.16
计算值	(C ₂₃ H ₃₈ N ₂ O ₃ S ₂ • 0.2 CH ₂ Cl ₂):	C, 59.08; H, 8.21; N, 5.94
实测值		C, 58.92; H, 8.21; N, 6.02

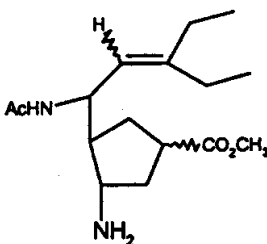
实施例 25 (±) 3β-(1'-乙酰氨基-3'-乙基)-2'-戊烯基-4α-(叔丁氧基羰基)氨基环戊烷-1-羧酸甲酯(30, C-1' 上的异构体 A; C-1 和 C-2' 上的异构体的混合物, 流程 6)



于室温下，向搅拌下的化合物 29 (0.019g, 0.042mmol) 的甲醇 (1ml) 溶液中加入 6 N HCl (0.1ml, 0.6mmol)，将反应混合物搅拌 24 小时。将反应混合物真空浓缩，得到化合物 30 棕色残渣，直接用于如下实施例的反应。

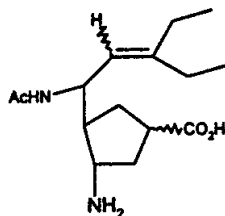
5

实施例 26 (±) 3β-(1'-乙酰氨基-3'-乙基)-2'-戊烯基-4α-氨基环戊烷-1-羧酸甲酯 (31, C-1' 上的异构体 A; C-1 和 C-2' 上的异构体的混合物, 流程 6)



10 向化合物 30 (0.042mmol) 在二氯甲烷 (1ml) 中的混合物中加入三氟乙酸 (0.1ml, 1.3mmol)，将混合物搅拌 4 小时，真空浓缩，得到化合物 31，为一棕色固体，直接用于如下实施例的反应。

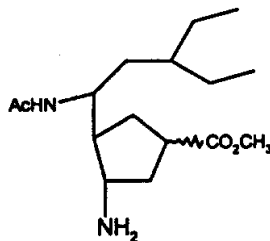
15 实施例 27 (±) 3β-(1'-乙酰氨基-3'-乙基)-2'-戊烯基-4α-氨基环戊烷-1-羧酸 (32, C-1' 上的异构体 A; C-1 和 C-2' 上的异构体混合物, 流程 6)



向化合物 31 (0.042mmol) 的甲醇 (1ml) 溶液中加入 NaOH (0.7ml, 0.7mmol)，室温搅拌 1 小时。将反应混合物用冰醋酸中和，用水稀释，得到 20 毫摩尔的化合物 32 溶液。

20

实施例 28 (±) 3β-(1'-乙酰氨基-3'-乙基)-戊基-4α-氨基环戊烷-1-羧酸甲酯(33, C-1' 上的异构体 A; C-1 上的混合物, 流程 6)

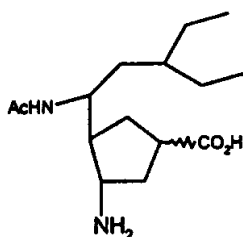


5 将化合物 31 (0.2mmol) 和 PtO₂ (0.1g) 在乙醇 (10ml) 中的混合物于 45psi 压力下氢化 16 小时。滤去催化剂, 滤液真空浓缩, 得到化合物 33 (59%), 为黄色油状物。

¹H NMR (360MHz, CDCl₃): δ 8.40-8.45 (bs, 2 H), 7.73-7.70 (m, 1 H), 3.62 (s, 3 H), 3.28-2.50 (m, 3 H), 2.10-1.87 (m, 4 H), 1.83 (s, 3 H), 1.44-1.24 (m, 3 H), 1.19-1.15 (m, 8 H), 0.85-0.84 (m, 3 H); IR (NaCl): 10 3358, 2946, 2834, 1451, 1418, 1029 cm⁻¹; mS (ES⁺): 299.0 (100%, M+1)。

元素分析: 计算值 (C₁₆H₃₀N₂O₃): C, 64.39; H, 10.13; N, 9.39
 计算值 (C₁₆H₃₀N₂O₃ • 2.25 CF₃CO₂H): C, 44.37; H, 5.86; N, 5.05
 实测值: C, 44.25; H, 6.04; N, 5.17

实施例 29 (±) 3β-(1'-乙酰氨基-3'-乙基)戊基-4α-氨基环戊烷-1-羧酸(34, C-1' 上的异构体 A; C-1 上的混合物, 流程 6)



15

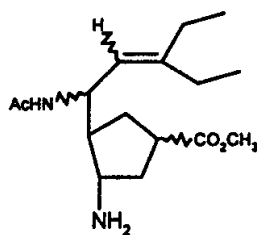
将化合物 33 (0.0089g, 0.03mmol) 和 1 N NaOH (0.2ml, 0.2mmol) 在水 (0.4ml) 中的混合物室温搅拌 1 小时。反应混合物用乙酸中和, 用水稀释, 得到化合物 34, 为 12.1 毫摩尔水溶液。

MS (ES⁺): 285.1 (100%, M+1)。

20

实施例 30 (±) 3β-(1'-乙酰氨基-3'-乙基)-2'-戊烯基-4α-氨基环戊

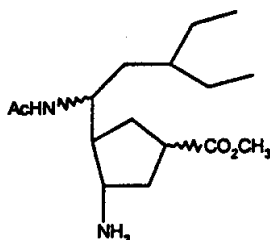
烷-1-羧酸甲酯(35, C-1、C-1' 和 C-2' 上的异构体的混合物, 流程 7)



按关于化合物 29、30 和 31 同样的步骤从化合物 8 和 9(1.74g, 4.5mmol) 进行制备。得到的为黄色油状物。

5

实施例 31 (±) 3β-(1'-乙酰氨基-3'-乙基)戊基-4α-氨基环戊烷-1-羧酸甲酯(36, C-1' 和 C-1 上的异构体的混合物, 流程 7)



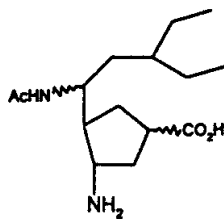
按关于化合物 33 同样的步骤从化合物 35 进行制备。

10 $^1\text{H NMR}$ (360MHz, CDCl_3): δ 0.85-0.84 (m, 3 H), 1.15-1.51 (m, 11 H), 1.83 (s, 3 H), 2.10-1.92 (m, 4 H), 3.01-2.86 (m, 3 H), 3.61 (s, 3 H), 7.4-7.71 (m, 1 H), 8.40-8.45 (bs, 2 H); IR (NaCl) 3358, 2946, 2834, 1451, 1418, 1029 cm^{-1} ; mS (ES+): 299.0 (100%, M+1)。

元素分析: 计算值 ($\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$): C, 64.39; H, 10.13; N, 9.39
 计算值 ($\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 3 \text{CF}_3\text{CO}_2\text{H} \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$): C, 39.05; H, 5.51; N, 4.41
 实测值: C, 38.79; H, 5.13; N, 4.34

15

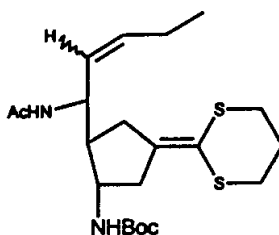
实施例 32 (±) 3β-(1'-乙酰氨基-3'-乙基)戊基-4α-氨基环戊烷-1-羧酸(37, C-1 和 C-1' 上的混合物, 流程 7)



如关于化合物 34 所述, 化合物 36 (0.010g, 0.034mmol) 的反应得到 9.8 毫摩尔化合物 37 的溶液。

MS (ES⁺): 285.1 (100%, M+1)。

- 5 实施例 33 (±) 2-{3β-(1'-乙酰氨基)-2'-戊烯基-4α-叔丁氧基羰基氨基-1-亚环戊基}-1, 3-二噻烷 (38, C-1' 上的异构体 A; C-2' 上的混合物, 流程 8)



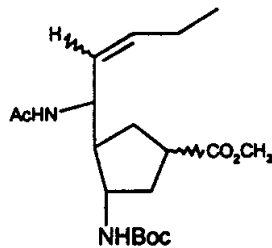
- 10 于-78℃向溴化丙基三苯基磷(0.28g, 0.73mmol)的 THF(10ml)悬浮液中滴加 NaHMDS(1M THF 溶液, 0.73ml, 0.73mmol)。搅拌 10 分钟后, 使反应混合物升温至 0℃, 搅拌 20 分钟, 冷却至-78℃。向此混合物中加入化合物 8(0.097g, 0.24mmol)的 THF(6ml)溶液, 将反应混合物搅拌 1 小时。加水(10ml), 分层。水层用乙醚萃取(4×10ml)。合并有机萃取液, 用盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 经 Celite 过滤, 滤液真空浓缩, 得到 0.16g 粗产物。用辐射状 PLC 提纯(硅胶, 50-75%乙酸乙酯/己烷), 得到 0.093g(91%)化合物 38, 为一白色固体, 熔点 175-177℃。

- 20 ¹H NMR (360MHz, CDCl₃): δ 0.95-1.0 (m, 3 H), 1.45 (s, 9 H), 1.97-2.27 (m, 10 H), 2.56-2.72 (m, 1 H), 2.82-2.86 (m, 5 H), 3.82-3.88 (m, 1 H), 4.45 (m, 1 H), 4.71 (m, 1 H), 5.33-5.44 (m, 1 H), 5.58-5.75 (m, 1 H) 6.54-6.61 (m, 1 H); IR (KBr): 3342, 2970, 2935, 1683, 1646, 1537, 1367, 1296, 1170 cm⁻¹; mS (ES⁺): 427.5 (100%, M+1)。

元素分析: 计算值 (C₂₁H₃₄N₂O₃S₂): C, 59.12; H, 8.03; N, 6.57
实测值: C, 59.21; H, 8.04; N, 6.51

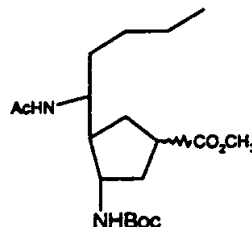
- 25 实施例 34 (±) 3β-(1'-乙酰氨基)-2'-戊烯基-4α-叔丁氧基羰基氨基环戊烷-1-羧酸甲酯(39, C-1' 上的异构体 A 和 C-2' 上的混合物, 流程 8)

00.06.19



如关于化合物 30 所述, 化合物 38(4.0g, 9.4mmol) 的反应得到 2.7g(78%) 化合物 39, 为油状物。

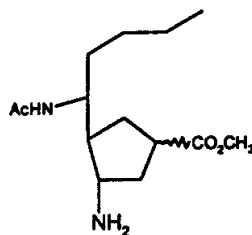
- 5 实施例 35 (±) 3β-(1'-乙酰氨基)戊基-4α-叔丁氧基羰基氨基环戊烷-1-羧酸甲酯(40, C-1' 上的异构体 A 和 C-1 上的混合物, 流程 8)



如关于化合物 33 所述, 化合物 39(0.145g, 0.39mmol) 的反应得到 0.14g(97%) 化合物 40, 为粘稠的油状物。

10

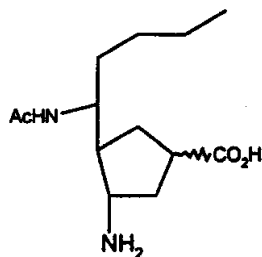
- 实施例 36 (±) 3β-(1'-乙酰氨基)戊基-4α-氨基环戊烷-1-羧酸甲酯(41, C-1' 上的异构体 A 和 C-1 上的混合物, 流程 8)



- 15 将化合物 40(0.08g, 0.22mmol) 和 TFA(0.5ml, 6.5mmol) 在二氯甲烷(8ml) 中的混合物室温搅拌 16 小时。反应混合物真空浓缩, 得到 0.112g 化合物 41。

实施例 37 (±) 3β-(1'-乙酰氨基)戊基-4α-氨基环戊烷-1-羧酸(42, C-1' 上的异构体 A 和 C-1 上的混合物, 流程 8)

00.06.19



如关于化合物 34 所述, 化合物 41 (0.112g) 的反应得到 31.9 毫摩尔化合物 42 的溶液。

MS (ES⁺): 257.4 (100%, M+1)。

5

实施例 38

(±) 环戊-3-烯-1-羧酸甲酯(43, 流程 9), 和

(±) 环戊-3-烯-1-羧酸乙酯(44, 流程 9)



10 按 Depres 等, J. Org. Chem. 1984, 49, 928-931 的方法, 从顺-1, 4-二氯-2-丁烯和丙二酸二甲酯制备这些化合物。所得酸按标准方法酯化, 得到 43 或 44。

15 实施例 39 (±)3-丁基-4, 5, 6, 6a-四氢-3aH-环戊二烯并[d]异噁唑-5-羧酸甲酯(45, 流程 9, 酯基和异噁唑啉环互为顺式), 和(±)3-丁基-4, 5, 6, 6a-四氢-3aH-环戊二烯并[d]异噁唑-5-羧酸甲酯(45, 流程 9, 酯基和异噁唑啉环互为反式)



20 向回流中的 3-环戊烯-1-羧酸甲酯 43(10.21g, 80.9mmol)和异氰酸苯酯(17.5ml, 161mmol)的干苯(50ml)溶液中滴加 1-硝基戊烷(10.8ml, 87.8mmol)和 Et₃N(20 滴)在干苯(30ml)中的混合物, 历时 1 小时。将混合物再加热回流 1 小时。滤除固体, 用 Et₂O 洗涤。合并滤液, 浓缩得到橙色油状物, 用快速色谱法将其提纯(硅胶, 0-50%乙酸乙酯己烷液)。含所需化合物的流分收集

在一起，蒸发，得到化合物 46 (8.1g, 45%)，为黄色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ ppm 0.83 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.24-1.38 (m, 2 H), 1.39-1.58 (m, 2 H), 1.85-2.20 (m, 4 H), 2.22-2.39 (m, 2 H), 2.62-2.73 (m, 1 H), 3.54-3.67 (m, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 4.95-5.03 (m, 1 H); mS (ES+): 225.9 (M + 1)。

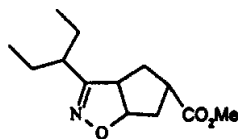
元素分析: 计算值 ($\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_3$): C, 63.97; H, 8.52; N, 6.21
实测值: C, 63.77; H, 8.46; N, 6.25

进一步洗脱，得到化合物 45 (2.0g, 11%)，为黄色油状物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ ppm 0.90 (t, $J = 15.0$ Hz, 3 H), 1.27-1.40 (m, 2 H), 1.41-1.63 (m, 2 H), 1.92-2.05 (m, 1 H), 2.13-2.45 (m, 5 H), 2.78-2.86 (m, 1 H), 3.48-3.58 (m, 1 H), 3.62 (s, 3 H), 4.91-5.03 (m, 1 H); mS (ES+): 225.8 (M + 1)。

元素分析: 计算值 ($\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_3$): C, 63.97; H, 8.52; N, 6.21
实测值: C, 63.80; H, 8.54; N, 6.16

15 实施例 40 (\pm)3-(1'-乙基丙基)-4,5,6,6a-四氢-3aH-环戊二烯并[d]异噁唑-5-羧酸甲酯(47, 流程 9, 酯基和异噁唑啉环互为反式)



按关于化合物 46 的制备方法，用 1-硝基-2-乙基丁烷 (20.3g, 0.156mol) 和化合物 43 (20g, 0.158mol) 进行制备，得率 53%，为一黄色油状物。

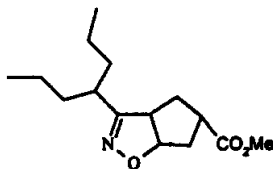
20 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ ppm 0.8 (m, 6 H), 1.5 (m, 4 H), 1.9 (m, 2 H), 2.0 (m, 1 H), 2.1 (m, 1 H), 2.2 (m, 1 H), 2.5 (m, 1 H), 3.6 (s, 3 H), 3.7 (m, 1 H), 4.8 (m, 1 H); mS (ES+): 240 (100%, M+1)。

元素分析: 计算值 ($\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_3$): C, 65.28; H, 8.78; N, 5.85

实测值:

C, 65.26; H, 8.78; N, 5.92

实施例 41 (±)3-(1'-丙基丁基)-4,5,6,6a-四氢-3aH-环戊二烯并[d]异噁唑-5-羧酸甲酯(48, 流程 9, 酯基和异噁唑啉环互为反式)



5 按关于化合物 46 的制备方法, 用 1-硝基-2-丙基戊烷(73.06g, 460mmol) 和化合物 43(63g, 515mmol)进行制备, 得率 45%, 为一黄色油状物。

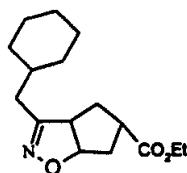
¹H NMR (CDCl₃): δ ppm 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 6 H), 1.24-1.37 (m, 4 H), 1.42-1.55 (m, 3 H), 1.63 (m, 1 H), 1.98 (m, 2 H), 2.06 (m, 1 H), 2.39 (m, 2 H), 2.79 (m, 1 H), 3.61 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.69 (s, 3 H),

10 5.01 (dd, J = 8.5 和 5.3 Hz, 1 H); mS (ES⁺): 225.8 (M + 1)。

元素分析: 计算值 (C₁₅H₂₅NO₃) C, 67.39; H, 9.42; N, 5.24

实测值: C, 67.25; H, 9.36; N, 5.17

实施例 42 (±)3-(环己基甲基)-4,5,6,6a-四氢-3aH-环戊二烯并[d]异噁唑-5-羧酸乙酯(49, 流程 9, 酯基和异噁唑啉环互为反式)



15 按关于化合物 46 的制备方法, 用 1-硝基-2-环己基乙烷(3.3g, 21mmol) 和化合物 44(2.68g, 19.1mmol)进行制备, 得率 31%, 为一黄色油状物。

¹H NMR (CDCl₃): δ ppm 0.97 (m, 2 H), 1.22 (m, 6 H), 1.63 (m, 6 H), 2.01 (m, 4 H), 2.23 (dd, J = 8.9 和 15 Hz, 1 H), 2.33 (dd, J = 6.2 和 14 Hz, 1 H), 2.74 (m, 1 H), 3.62 (t, J = 8.6 Hz, 1 H), 4.13 (m, 2 H),

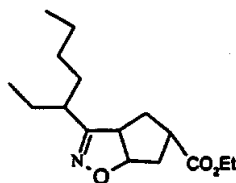
20 5.03 (dd, J = 5.5 和 8.6 Hz); mS (ES⁺): 280.4 (M+1)。

元素分析: 计算值 (C₁₆H₂₅NO₃): C, 68.79; H, 9.02; N, 5.01

实测值：

C, 68.81; H, 8.96; N, 5.06

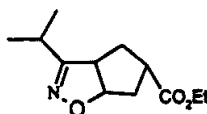
实施例 43 (±)3-(1'-乙基戊基)-4,5,6,6a-四氢-3aH-环戊二烯并[d]异噁唑-5-羧酸乙酯(50, C-1'上的异构体的混合物, 流程 9, 酯基和异噁唑啉环互为反式)



5

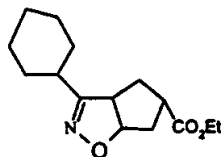
按关于化合物 46 的制备方法, 用 1-硝基-2-乙基己烷(5.75g, 36mmol)和化合物 44(4.6g, 33mmol)进行制备, 得率 34%, 为一黄色油状物:

10 实施例 44 (±)3-(1'-甲基乙基)-4,5,6,6a-四氢-3aH-环戊二烯并[d]异噁唑-5-羧酸乙酯(51, 流程 9, 酯基和异噁唑啉环互为反式)



按关于化合物 46 的制备方法, 用 1-硝基-2-甲基丙烷(6.2g, 60mmol)和化合物 44(0.7g, 50mmol)进行制备, 得率 41.5%, 为一黄色油状物。

15 实施例 45 (±)3-环己基-4,5,6,6a-四氢-3aH-环戊二烯并[d]异噁唑-5-羧酸乙酯(52, 流程 9, 酯基和异噁唑啉环互为反式)

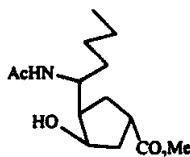


按关于化合物 46 的制备方法, 用 1-硝基-2-丙基戊烷(2.86g, 20mmol)和化合物 44(2.8g, 20mmol)进行制备, 得率 39.6%, 为一黄色油状物。

20

实施例 46 (±)_t-3-(1'-乙酰氨基戊基)-_t-4-羟基环戊烷-_r-1-羧酸甲酯(53, C-1'上的异构体 A, 流程 9)

00.05.19



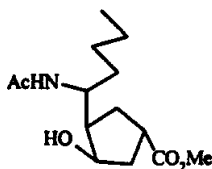
5 向化合物 46 (3.0g, 13.3mmol) 的 THF (10ml) 溶液中加入乙酸酐 (25ml, 27mmol) 和阮内镍 (3g)。将混合物于 35 psi 下氢化 16 小时。经 Celite 滤去催化剂, 滤液真空浓缩。粗产物用快速柱色谱法提纯 (硅胶, 40%-100% 乙酸乙酯/己烷)。将所需流分收集在一起并浓缩。残渣溶于甲醇 (10ml), 加入钠粒 (10mg), 搅拌 4 小时。用 AcOH 中和反应混合物, 真空浓缩。加水 (20ml) 后, 用乙酸乙酯萃取混合物 (2×20ml)。合并有机层, 干燥 (MgSO₄), 真空浓缩。残渣用快速柱色谱法提纯 (硅胶, 50-80% 乙酸乙酯/己烷)。将所需流分收集在一起并浓缩, 得到化合物 53, 得率 20%, 为一无色油状物。

10 ¹H NMR (CDCl₃): δ ppm 0.90 (t, J = 6.5 Hz, 3 H), 1.32 (m, 6 H), 1.90 (m, 4 H), 2.05 (s, 3 H), 2.09 (m, 1 H), 3.19 (m, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.81 (m, 1 H), 4.07 (s, 1 H), 4.52 (s, 1 H,), 5.38 (d, J = 8.7 Hz, 1 H); IR (NaCl) 3285, 2952, 1733, 1626, 1549, 1436, 1202 cm⁻¹; mS (ES⁺): 272.3 (100% , M+1)。

15

元素分析:	计算值	(C ₁₄ H ₂₅ NO ₄):	C; 61.97;	H; 9.29;	N; 5.16
	计算值	(C ₁₄ H ₂₅ NO ₄ ·0.25H ₂ O):	C; 60.96;	H; 9.31;	N; 5.08
	实测值:		C; 60.79;	H; 9.01;	N; 5.13

实施例 47 (±)-t-3-(1'-乙酰氨基戊基)-t-4-羟基环戊烷-r-1-羧酸甲酯 (54, C-1' 上的异构体 B, 流程 9)



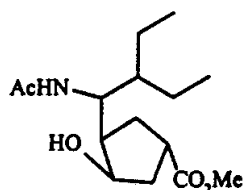
20 向化合物 46 (3.5g, 15.6mmol) 的 THF (150ml) 溶液中加入乙酸酐 (29ml, 31mmol) 和氧化铂 (0.8g)。将混合物于 50 psi 下氢化 24 小时。经 Celite 滤去催化剂, 滤液真空浓缩。粗产物溶于乙酸乙酯 (50ml), 用浓 NH₄OH 中和, 加水 (25ml)。分离有机层, 水层进一步用乙酸乙酯萃取 (2×20ml)。合并有机层,

干燥(MgSO_4)。过滤后,将滤液真空浓缩。残渣从乙醚中重结晶,得到化合物 54,得率 24%,为一白色固体。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ ppm 0.89 (t, $J = 6.5$ Hz, 3 H), 1.35 (m, 5 H), 1.97 (m, 6 H), 2.00 (s, 3 H), 2.73 (s, 1 H), 3.10 (m, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 4.13 (m, 1 H), 4.28 (d, $J = 2.6$ Hz, 1 H), 5.28 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H); IR (KBr) 3537, 3286, 2951, 1700, 1640, 1559, 1219 cm^{-1} ; mS (ES+): 272.4 (100%, $M+1$)。

元素分析: 计算值 ($\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_4$): C, 61.97; H, 9.29; N, 5.16
实测值: C, 61.78; H, 9.09; N, 5.08

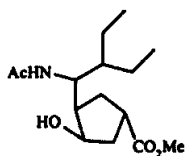
10 实施例 48 (±)-3-(1'-乙酰氨基-2-乙基)丁基-t-4-羟基环戊烷-r-1-羧酸甲酯(55, C-1'上的异构体 A, 流程 9)



向化合物 47(0.5g, 2mmol)在 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (15:1, 50ml)混合物中的溶液中加入 $\text{Mo}(\text{CO})_6$ (0.2g, .8mmol)和 NaBH_4 (91mg, 2.4mmol)。将反应混合物回流 3 小时,冷却至室温,蒸发至干。向所得混合物中加入乙酸乙酯(50ml)、乙酸酐(3.78ml, 40mmol),将反应混合物室温搅拌 16 小时。然后将反应混合物蒸发至干,残渣用快速柱色谱法提纯(硅胶, 0-100%乙酸乙酯/己烷)。将所需流分收集在一起,浓缩,得到化合物 55,得率 20%,为一白色固体。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 0.8 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 0.9 (t, $J = 7$ Hz, 3 H), 1.0 (m, 1 H) 1.2 (m, 2 H), 1.4 (m, 2 H), 1.6 (m, 1 H), 1.7 (m, 2 H), 1.8 (m, 2 H), 1.88 (s, 3 H), 3.0 (m, 1 H), 3.6 (s, 3 H), 3.9 (m, 2 H), 4.5 (s, 1 H), 7.5 (d, $J = 9.5$ Hz, 1 H); mS(ES+): 244.13 ($M+1$)。

25 实施例 49 (±)-3-((1'-乙酰氨基-2'-乙基)丁基)-t-4-羟基环戊烷-r-1-羧酸甲酯(56, C-1'上的异构体 B, 流程 9)



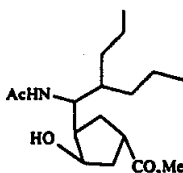
用关于化合物 54 同样的方法，从化合物 47 (15g, 62.7mmol) 制得，为一无色油状物，得率 61%。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-*d*6): δ ppm 0.8 (m, 6 H), 1.0 (m, 2 H), 1.3 (m, 2 H), 1.4 (m, 1 H), 1.7 (m, 1 H), 1.8 (s, 3 H), 1.9 (m, 3 H), 2.0 (m, 1 H), 3.0 (m, 1 H), 3.6 (s, 3 H), 4.0 (m, 1 H), 4.1 (dd, $J = 1.4$ 和 10.4 Hz, 1 H), 4.5 (d, 1 H, $J = 4.3$ Hz), 7.3 (d, $J = 10.2$ Hz, 1 H); mS (ES+): 286.3 (100%*m*+1)。

元素分析: 计算值 ($\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NO}_4 \cdot 0.75 \text{H}_2\text{O}$): C: 60.31; H: 9.54; N: 4.69
实测值: C: 60.24; H: 9.51; N: 4.59

10

实施例 50 (\pm)-3-(1'-乙酰氨基-2'-丙基)戊基-4-羟基环戊烷-1-羧酸甲酯 (57, C-1' 上的异构体 B, 流程 9)



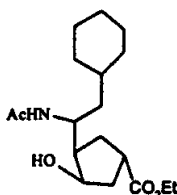
向化合物 48 (14g, 52mmol) 溶于 MeOH/H₂O/AcOH (12/15/15ml) 形成的混合物中加入 PrO₂ (1.4g), 将混合物于 50 psi 下氢化 16 小时。滤去催化剂, 滤液浓缩, 得到氨基衍生物。将所述粗产物溶于二氯甲烷 (250ml), 加入乙酸酐 (55ml, 520mmol), 将反应混合物室温搅拌 45 分钟。向此混合物中加入浓氨水至 pH 8。分离有机层, 用盐水洗涤, 干燥, 真空浓缩。残油从乙醚/己烷结晶析出, 得到化合物 57, 得率 64%, 为一白色固体。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃): δ ppm 0.9 (m, 6 H), 1.06 (m, 1 H), 1.14 (m, 1 H), 1.32 (m, 4 H), 1.44 (m, 2 H), 1.52 (m, 1 H), 1.96 (m, 5 H), 2.00 (s, 3 H), 2.59 (d, $J = 3.1$ Hz, 1 H), 3.10 (m, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 4.21 (m, 1 H), 4.27 (m, 1 H), 5.29 (d, $J = 10$ Hz, 1 H); IR (KBr): 3493, 3277, 2955, 2930, 2870, 1734, 1713, 1642, 1560, 1442, 1372, 1216 cm⁻¹; mS (ES+):

314.5 (20%, M+1)。

元素分析: 计算值 (C₁₇H₃₁NO₄): C: 65.14; H:9.97; N: 4.47
 实测值: C: 65.19; H:10.04; N: 4.50

5 实施例 51 (±)t-3- (1'-乙酰氨基-2'-环己基)乙基-t-4-羟基环戊烷-r-1-羧酸甲酯(58, C-1' 上的异构体 B, 流程 9)

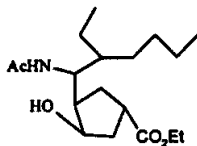


用关于化合物 54 同样的方法, 从化合物 49(0.5g, 1.79mmol)制得, 为一黄色油状物, 得率 68.5%。

10 ¹H NMR (CDCl₃): δ ppm 0.82-0.99 (m, 2 H), 1.10-1.23 (m, 4 H), 1.25 (t, 3 H), 1.28-1.42 (m, 4 H), 1.58-1.70 (m, 4 H), 1.97-2.05 (m, 3 H), 2.00 (s, 3 H), 2.80 (d, 1H), 3.06 (m, 1 H), 4.12 (m, 3 H), 4.26 (m, 2 H), 5.18 (d, 1 H); mS(ES⁺): 326.5 (M+1)。

元素分析: 计算值 (C₁₈H₃₁NO₄ · 0.25 H₂O): C, 65.52; H, 9.62; N, 4.25
 实测值: C, 65.48; H, 9.63; N, 4.27.

15 实施例 52 (±)t-3- (1'-乙酰氨基-2'-乙基)己基-t-4-羟基环戊烷-r-1-羧酸甲酯(59, C-1' 上的异构体 B, C-2' -上的混合物, 流程 9)

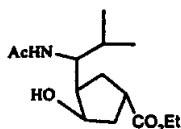


用关于化合物 54 同样的方法, 从化合物 50(1.0g, 3.55mmol)制得, 为一油状物, 得率 34%。

20

实施例 53 (±)t-3- (1'-乙酰氨基-2'-甲基)丙基-t-4-羟基环戊烷-r-1-羧酸乙酯(60, C-1' 上的异构体 B, 流程 9)

00.05.19

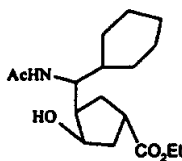


用关于化合物 54 同样的方法，从化合物 51 (0.98g, 4.1mmol) 制得，为一油状物，得率 15.5%。

MS (ES⁺): 272.1 (M+1)。

5

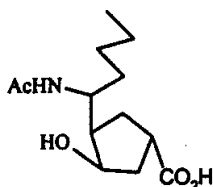
实施例 54 (±)t-3- (1'-乙酰氨基-1'-环己基) 甲基-t-4-羟基环戊烷-r-1-羧酸乙酯 (61, C-1' 上的异构体 B, 流程 9)



用关于化合物 54 同样的方法，从化合物 52 (1g, 3.77mmol) 制得，为一油状物，得率 17%。

MS (ES⁺): 312.0 (M+1)。

实施例 55 (±)t-3- (1'-乙酰氨基-戊基) -t-4-羟基环戊烷-r-1-羧酸 (62, C-1' 上的异构体 A, 流程 9)



15

向化合物 53 (0.1g, 0.37mmol) 在 THF (2ml) 和乙醇 (2ml) 中的混合物中加入 1 N NaOH (0.93ml, 0.93mmol) 和水 (2ml)。将混合物搅拌 30 分钟。除去溶剂，用水收集残渣，用乙酸乙酯 (5ml) 萃取。将水层酸化 (pH 4)，用乙酸乙酯萃取 (2×5ml)。合并从酸性混合物中得到的有机萃取物，干燥 (MgSO₄)。过滤后，将滤液浓缩，与乙醚/己烷一起研磨，得到化合物 62 (84%)，为一白色固体。

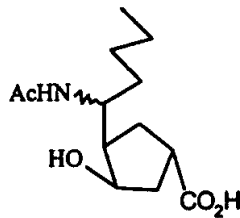
¹H NMR (DMSO-*d*6): δ ppm 0.85 (t, J = 5.0 Hz, 3 H), 1.26 (m, 6 H), 1.74 (m, 5 H), 1.86 (s, 3 H), 2.92 (m, 1 H), 3.54 (m, 1 H), 3.90 (s, 1 H), 4.60 (s, 1 H), 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 11.96 (s, 1 H); IR (KBr):

00.05.19

3259, 3112, 1727, 1607, 1200 cm^{-1} ; mS (ES+) 258.4 (100%, M+1)。

元素分析: 计算值 ($\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_4$): C, 60.68; H, 9.01; N, 5.44
实测值: C, 60.63; H, 9.00; N, 5.45

5 实施例 56 (±)t-3- (1'-乙酰氨基-戊基) -t-4-羟基环戊烷-r-1-羧酸
(63, C-1' 上的异构体的混合物, 流程 9)



10 向化合物 46 (3.0g, 13.3mmol) 在 THF (100ml) 中的混合物中加入乙酸酐
(25ml, 270mmol) 和阮内镍 (3g)。将混合物于 35 psi 下氢化 16 小时。经 Celite
滤去催化剂, 滤液真空浓缩。粗产物用快速柱色谱法提纯 (硅胶, 40-100%
EtOAc/己烷)。合并合适的流分, 浓缩。

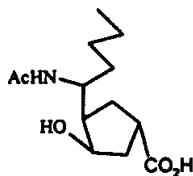
15 向上面得到的酯 (0.15g) 中加入 THF (2ml)、EtOH (2ml) 和 1 N NaOH (2ml,
2mmol)。将反应混合物室温搅拌 30 分钟, 真空浓缩, 除去有机溶剂。水层用
乙酸乙酯洗涤, 用 1N HCl 酸化至 pH 4。将水层用氯化钠饱和, 乙酸乙酯萃取
(2×5ml)。合并从酸层中得到的有机萃取物, 干燥 (MgSO_4)。过滤后, 滤液真
空浓缩。残渣与乙醚/己烷 (1: 1) 一起研磨, 得到化合物 63, 为一白色固体。

20 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0.83 (m, 3 H), 1.3 (m, 5 H), 1.9 (m, 6 H),
2.9 (m, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 3.5 (m, 0.4 H), 3.85 (m, 0.6 H), 3.95 (s,
0.4 H), 4.05 (s, 0.6 H), 4.6 (s, 0.6 H), 4.7 (s, 0.4 H), 7.44 (d, J=9.5
Hz, 0.6 H), 8.0 (d, J=9.5 Hz, 0.4 H), 12.0 (s, 1 H); IR (KBr) 3303,
2951, 2934, 1726, 1688, 1650, 1550, 1202 cm^{-1} ; mS (ES+): 258.4 (100%,
M+1)。

元素分析: 计算值 ($\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_4$): C, 60.68; H, 9.01; N, 5.44
实测值: C, 60.67; H, 8.96; N, 5.42

实施例 57 (±)t-3- (1'-乙酰氨基-戊基) -t-4-羟基环戊烷-r-1-羧酸

(64, C-1' 上的异构体 B, 流程 9)

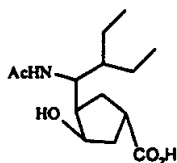


用关于化合物 62 同样的制备方法, 从化合物 54 (0.15g, 0.48mmol) 制得, 为吸湿性固体, 得率 61%。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (DMSO-*d*6): δ ppm 0.83 (t, $J = 6.5$ Hz, 3 H), 1.26 (m, 5 H), 1.47 (m, 2 H), 1.61 (m, 1 H), 1.71 (m, 1 H), 1.79 (s, 3 H), 1.91 (m, 1 H), 2.02 (m, 1 H), 2.56 (m, 1 H), 3.37 (m, 1 H), 3.68 (m, 1 H), 3.80 (dd, $J = 13.0$ 和 6.6 Hz, 1 H), 7.44 (d, $J = 9.5$ Hz, 1 H), 11.8 (brs, 1 H); IR (NaCl) 3303, 2957, 2934, 1708, 1628, 1556, 1376 和 1221 cm^{-1} ;
- 10 mS (ES+): 258.3 (100%, M+1)。

元素分析: 计算值 ($\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_4$): C, 60.68; H, 9.01; N, 5.44
 计算值 ($\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_4 \cdot 0.33\text{H}_2\text{O}$): C, 59.30; H, 9.06; N, 5.32
 实测值: C, 59.08; H, 8.85; N, 5.13

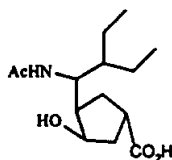
实施例 58 (\pm)t-3- (1'-乙酰氨基-2'-乙基)丁基 -t-4-羟基环戊烷-r-1-羧酸 (65, C-1' 上的异构体 A, 流程 9)



- 15 将化合物 55 (8.4mg, 0.03mmol)、1 N 氢氧化钠 (0.1ml, 0.1mmol) 和水 (0.2ml) 的混合物室温搅拌 2 小时。用 1 N 盐酸中和混合物, 用水稀释, 得到 29.4 毫摩尔溶液。

MS (ES+): 272.2 (M+1)。

- 20 实施例 59 (\pm)t-3- (1'-乙酰氨基-2'-乙基)丁基 -t-4-羟基环戊烷-r-1-羧酸 (66, C-1' 上的异构体 B, 流程 9)

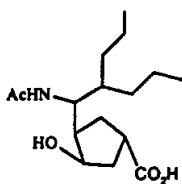


用关于化合物 65 同样的制备方法, 从化合物 56 (5.3mg, 0.0177mmol) 制得, 为 44.2 毫摩尔溶液。

MS (ES⁺): 272.2 (M+1)。

5

实施例 60 (±)t-3- (1'-乙酰氨基-2'-丙基) 戊基 -t-4-羟基环戊烷-r-1-羧酸 (67, C-1' 上的异构体 B, 流程 9)



向化合物 57 (0.15g, 0.48mmol) 的 THF (2ml) 和甲醇 (2ml) 溶液中加入 1 N NaOH (1.9ml, 1.9mmol) 和水 (1ml)。室温搅拌 1 小时后, 用 6 N HCl 将混合物酸化至 pH 3。滤集固体, 真空干燥, 得到化合物 67, 为一白色固体, 得率 96 %。

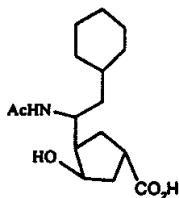
¹H NMR (DMSO-d₆): δ ppm 0.80 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 0.88 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 0.99 (m, 2 H), 1.11 (m, 1 H), 1.22 (m, 2 H), 1.41 (m, 3 H), 1.52 (m, 1 H), 1.66 (m, 1 H), 1.78 (s, 3 H), 1.83 (m, 3 H), 1.92 (m, 1 H), 2.86 (m, 1 H), 3.95 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 4.07 (dt, J = 10.8 和 1.4 Hz, 1 H), 4.42 (d, J = 4.2 Hz, 1 H), 7.24 (d, J = 10.3 Hz, 1 H), 11.92 (s, 1 H); IR (KBr) 3369, 2962, 2934, 1695, 1596, 1548, 1217 cm⁻¹; mS (ES⁺): 300.4 (100%, M+1)。

20

元素分析: 计算值	(C ₁₆ H ₂₉ NO ₄):	C, 64.19; H, 9.76, N; 4.68
实测值:		C, 64.04; H, 9.73, N; 4.68

实施例 61 (±)t-3- (1'-乙酰氨基-2'-环己基) 乙基 -t-4-羟基环戊烷-r-1-羧酸 (68, C-1' 上的异构体 B, 流程 9)

00.05.19

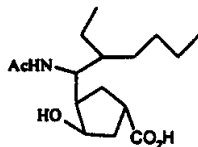


用关于化合物 65 同样的制备方法，从化合物 58 (6.5mg, 0.02mmol) 制得，
为 50 毫摩尔溶液。

MS (ES+): 320.4 (M+Na)。

5

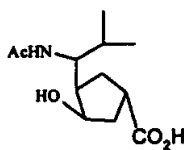
实施例 62 (±)-3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基)己基-4-羟基环戊烷-1-羧酸 (69, C-1' 上的异构体 B 和 C-2' 上的混合物, 流程 9)



用关于化合物 65 同样的制备方法，从化合物 59 (10mg, 0.0306mmol) 制得，
10 为 76 毫摩尔溶液。

MS (ES+): 300.5 (M+1)。

实施例 63 (±)-3-(1'-乙酰氨基-2'-甲基)丙基-4-羟基环戊烷-1-羧酸 (70, C-1' 上的异构体 B, 流程 9)

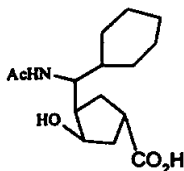


15

用关于化合物 65 同样的制备方法，从化合物 60 (10mg, 0.032mmol) 制得，
为 80 毫摩尔溶液。

MS (ES+): 266.0 (M+Na)。

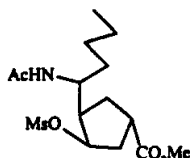
20 实施例 64 (±)-3-(1'-乙酰氨基-2'-环己基)甲基-4-羟基环戊烷-1-羧酸 (71, C-1' 上的异构体 B, 流程 9)



用关于化合物 65 同样的制备方法，从化合物 61 (10mg, 0.032mmol) 制得，为 80 毫摩尔溶液。

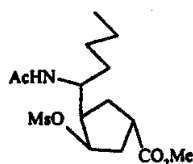
MS (ES⁺): 305.9 (M+Na)。

- 5 实施例 65 (±)-t-3-(1'-乙酰氨基戊基)-t-4-甲磺酰氧基环戊烷-r-1-羧酸甲酯(72, C-1' 上的异构体 A, 流程 9)



10 将甲磺酰氯 (0.3ml, 3.87mmol) 和 Et₃N (0.75ml, 5.38mmol) 加到化合物 53 (0.59g, 2.17mmol) 和 DMAP (30mg, 0.24mmol) 在干二氯乙烷 (10ml) 中的冷却至 4°C 的混合物中。在此温度搅拌过夜后，用水淬灭反应，用二氯乙烷萃取 (2 × 50ml)。合并有机萃取物，用盐水洗涤，干燥 (MgSO₄)。过滤后，滤液真空浓缩，得到化合物 72 (83%)，为一油状物。

- 15 实施例 66 (±)-t-3-(1'-乙酰氨基戊基)-t-4-甲磺酰氧基环戊烷-r-1-羧酸甲酯(73, C-1' 上的异构体 B, 流程 9)

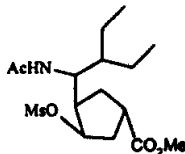


用关于化合物 72 同样的制备方法，从化合物 54 (2.13g, 7.85mmol) 制得，得率 41%。将其从乙醚/己烷中重结晶，得到所需化合物，为一白色固体。

20 ¹H NMR (CDCl₃): δ ppm 0.91 (m, 3 H), 1.20-1.45 (m, 4 H), 1.53-1.80 (m, 2 H), 1.98 (s, 3 H), 2.01-2.21 (m, 4 H), 2.48-2.51 (m, 1 H), 3.02 (s, 3 H), 3.04-3.10 (m, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 4.00-4.15 (m, 1 H), 5.15-5.25 (m, 2 H); mS (ES⁺): 350.4 (M+1)。

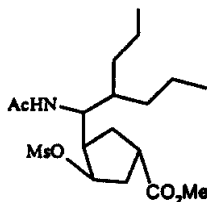
元素分析: 计算值 (C₁₅H₂₇N₁O₆S): C, 51.56; H, 7.79; N, 4.01
实测值: C, 51.44; H, 7.75; N, 4.25

实施例 67 (±)t-3- (1'-乙酰氨基-2'-乙基)丁基 -t-4-甲磺酰氧基环戊烷-r-1-羧酸甲酯(74, C-1' 上的异构体 B, 流程 9)



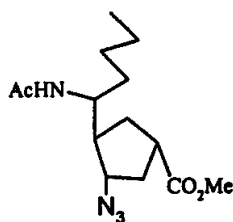
用关于化合物 72 同样的制备方法, 从化合物 56 (5.18g, 18.2mmol) 制得, 5 为黄色油状物, 得率 20%。

实施例 68 (±)t-3- (1'-乙酰氨基-2'-丙基)戊基 -t-4-甲磺酰氧基环戊烷-r-1-羧酸甲酯(75, C-1' 上的异构体 B, 流程 9)



10 用关于化合物 72 同样的制备方法, 从化合物 57 (1.92g, 6.13mmol) 制得, 得率 81%。

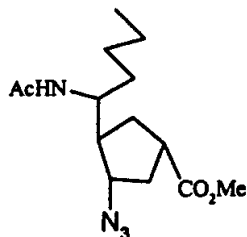
实施例 69 (±)t-3- (1'-乙酰氨基戊基) -c-4-叠氮基环戊烷-r-1-羧酸甲酯(76, C-1' 上的异构体 A, 流程 9)



15

向化合物 72 (0.6g, 1.72mmol) 在干 DMF (6ml) 中的混合物中加入叠氮化钠 (0.47g, 7.2mmol), 80℃ 加热 3 小时。用水 (5ml) 淬灭反应, 乙酸乙酯萃取 (2 × 10ml)。合并萃取液, 水洗 (2 × 5ml), 干燥 (MgSO₄)。过滤后, 滤液浓缩, 得到粗油状物, 在硅胶快速柱上分离, 用 8 份二氯甲烷和 2 份(氯仿 (80): 甲醇 (18): 氢氧化铵 (2)) 的混合物作为洗脱剂, 得到 0.45g (88%) 化合物 76, 为一白色固体。 20

实施例 70 (±)t-3-(1'-乙酰氨基戊基)-c-4-叠氮基环戊烷-r-1-羧酸甲酯(77, C-1' 上的异构体 B, 流程 9)

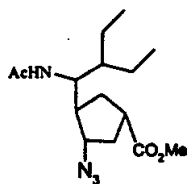


用如化合物 76 同样的方法, 从化合物 73(2.4g, 6.87mmol)制得, 得率 85
5 %。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ ppm 0.90 (m, 3 H), 1.20-1.40 (m, 5 H), 1.58-1.69 (m, 2 H), 1.95-2.13 (m, 3 H), 2.01 (s, 3 H), 2.29-2.39 (m, 1 H), 2.75-2.80 (m, 1 H), 3.50-3.61 (m, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 4.05-4.10 (m, 1 H), 5.20 (d, 1 H, $J=6$ Hz); mS (ES⁺): 297.4 (M+1); IR (KBr): 3200, 3085,
10 2091, 1737, 1645 cm^{-1} 。

元素分析: 计算值 ($\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$): C, 56.74; H, 8.16; N, 18.90
实测值: C, 56.83; H, 8.14; N, 18.81

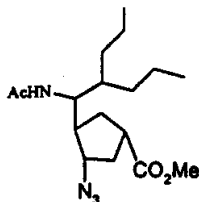
实施例 71 (±)t-3-[(1'-乙酰氨基-2'-乙基)丁基]-c-4-叠氮基环戊烷-r-1-羧酸甲酯(78, C-1' 上的异构体 B, 流程 9)



15

用如化合物 76 同样的方法, 从化合物 74(1g, 2.7mmol)制得, 得率 74%。

实施例 72 (±)t-3-(1'-乙酰氨基-2'-丙基)戊基-c-4-叠氮基环戊烷-r-1-羧酸甲酯(79, C-1' 上的异构体 B, 流程 9)



20

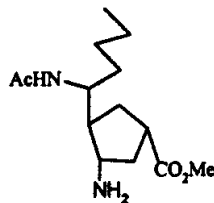
用如化合物 76 同样的方法，从化合物 75(0.56g, 1.44mmol)制得，得率 76%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ ppm 0.9 (m, 6 H), 1.04 (m, 1 H), 1.17 (m, 2 H), 1.37 (m, 7 H), 1.69 (m, 1 H), 2.01 (s, 3 H), 2.02 (m, 1 H), 2.08 (m, 1 H), 2.37 (m, 1 H), 2.84 (m, 1 H), 3.52 (dd, $J = 15$ 和 7.5 Hz, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 4.07 (m, 1 H), 5.17 (d, $J = 10$ Hz, 1 H); IR (KBr): 3280, 2959, 2872, 2104, 1725, 1645, 1560, 1438, 1372 cm^{-1} ; mS (ES+): 339.5 (100%, M+1).

元素分析: 计算值 ($\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$): C, 60.33; H, 8.93; N, 16.55
实测值: C, 60.60; H, 8.85; N, 16.31

10

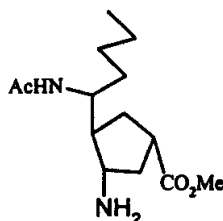
实施例 73 (±)t-3-(1'-乙酰氨基戊基)-c-4-氨基环戊烷-r-1-羧酸甲酯 (80, C-1' 上的异构体 A, 流程 9)



向化合物 76(0.45g, 1.5mmol) 在甲醇 (10ml) 中的混合物中加入 15 PtO_2 (50mg), 于 50 psi 下氢化 12 小时。滤除催化剂, 用甲醇洗涤, 滤液浓缩至干。残渣用柱色谱法提纯(硅胶, 用乙酸乙酯、然后用氯仿(80): 甲醇(18): 氢氧化铵(2)混合物洗脱), 得到化合物 78(27%)。

MS (ES+): 257.4 (M+1)。

20 实施例 74 (±)t-3-(1'-乙酰氨基戊基)-c-4-氨基环戊烷-r-1-羧酸甲酯 (81, C-1' 上的异构体 B, 流程 9)

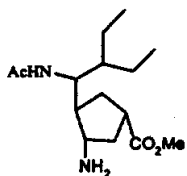


用如化合物 80 同样的方法, 从化合物 77(95g, 0.32mmol)制得, 得率 65%, 为盐酸盐。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-*d*6): δ ppm 0.85 (t, 3 H), 1.10-1.45 (m, 5 H), 1.71-1.90 (m, 5 H), 1.91 (s, 3 H), 2.00-2.09 (m, 1 H), 2.15-2.28 (m, 1 H),
5 2.75-2.85 (m, 1 H), 2.92-3.05 (m, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 3.90-4.01 (m, 1 H), 7.95-8.15 (m, 3 H); mS (ES⁺): 271.4 (M+1); IR (KBr): 3400, 3240, 1733, 1645 cm^{-1} 。

元素分析: 计算值 ($\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$): C, 54.80; H, 8.87; N, 9.11
实测值: C, 54.77; H, 8.80; N, 8.72

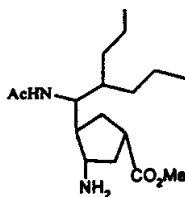
10 实施例 75 (\pm)t-3-[(1'-乙酰氨基-2'-乙基)丁基]-c-4-氨基环戊烷-r-1-羧酸甲酯(82, C-1' 上的异构体 B, 流程 9)



用如化合物 80 同样的方法, 从化合物 78(0.5g, 1.6mmol)制得, 得率 35%, 为一白色固体。

15 $^1\text{H NMR}$ (DMSO-*d*6): δ ppm 0.75 (t, 3 H, $J=7.2$ Hz), 0.8 (t, 3 H, $J=7.2$ Hz), 1.2 (m, 2 H), 1.3 (m, 1 H), 1.4 (m, 2 H), 1.8 (m, 3 H), 1.9 (s, 3 H), 2.2 (m, 2 H), 2.9 (m, 2 H), 3.6 (m, 3 H), 3.8 (m, 1 H), 8.0 (m, 3 H)。

20 实施例 76 (\pm)t-3-(1'-乙酰氨基-2'-丙基)戊基-c-4-氨基环戊烷-r-1-羧酸甲酯(83, C-1' 上的异构体 B, 流程 9)



用如化合物 80 同样的方法, 从化合物 79(0.7g, 2.1mmol)制得, 得率 90

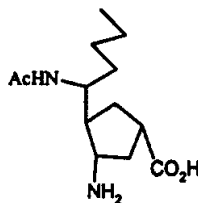
%, 为盐酸盐。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-*d*6): δ ppm 0.85 (m, 6 H), 1.26 (m, 8 H), 1.4 (m, 1 H), 1.77 (m, 2 H), 1.84 (m, 1 H), 1.88 (s, 3 H), 2.20 (m, 2 H), 2.83 (m, 1 H), 2.92 (m, 1 H), 3.61 (s, 3 H), 3.83 (t, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.92 (d, $J = 9$ Hz, 1 H), 7.98 (s, 2 H); IR (KBr): 3321, 2958, 2933, 2872, 1725, 1641, 1614, 1368, 1166 cm^{-1} ; mS (ES+): 313.4 (100%, M+1).

元素分析: 计算值 ($\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$): C, 58.52; H, 9.53; N, 8.03
 计算值 ($\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$): C, 56.50; H, 9.34; N, 7.75
 实测值: C, 56.33; H, 9.24; N, 7.48

实测值:

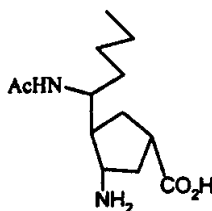
实施例 77 (\pm)t-3-(1'-乙酰氨基戊基)-c-4-氨基环戊烷-r-1-羧酸(84, C-1' 上的异构体 A, 流程 9)



将化合物 80 (4.6mg, 0.0017mmol)、1 N 氢氧化钠 (0.1ml, 0.1mmol) 和水 (0.2ml) 的混合物室温搅拌 2 小时。用 1 N 盐酸中和混合物, 用水稀释, 得到所需化合物, 为 10.6 毫摩尔溶液。

15 MS (ES+): 257.0 (M+1)。

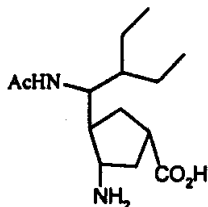
实施例 78 (\pm)t-3-(1'-乙酰氨基戊基)-c-4-氨基环戊烷-r-1-羧酸(85, C-1' 上的异构体 B, 流程 9)



20 用如化合物 84 同样的方法, 从化合物 81 (10.9mg, 0.036mmol) 制得, 为 35.4 毫摩尔溶液。

MS (ES+): 257.3 (M+1)。

实施例 79 (±)t-3-[(1'-乙酰氨基-2'-乙基)丁基]-c-4-氨基环戊烷-r-1-羧酸(86, C-1' 上的异构体 B, 流程 9)

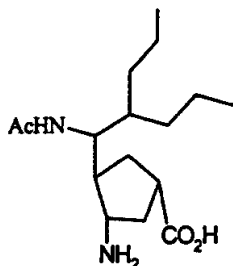


5

用如化合物 84 同样的方法, 从化合物 82 (10mg, 0.036mmol) 制得, 为 35.9 毫摩尔溶液。

MS (ES+): 271.4 (M+1)。

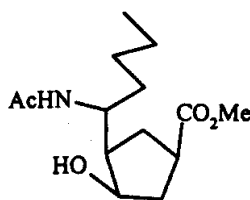
10 实施例 80 (±)t-3-(1'-乙酰氨基-2'-丙基)戊基-c-4-氨基环戊烷-r-1-羧酸(87, C-1' 上的异构体 B, 流程 9)



用如化合物 84 同样的方法, 从化合物 83 (10.5mg, 0.03mmol) 制得, 为 13.4 毫摩尔溶液。

15 MS (ES+): 299.4 (M+1)。

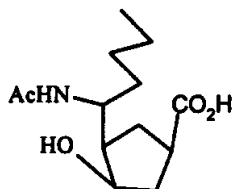
实施例 81 (±)c-3-(1'-乙酰氨基戊基)-c-4-羟基环戊烷-r-1-羧酸甲酯(88, C-1' 上的异构体 B, 流程 10)



20 用如化合物 54 同样的方法, 从化合物 45 (2.0g, 8.9mmol) 制得, 得率 88

%。将产物从乙醚中重结晶。

实施例 82 (±)-c-3-(1'-乙酰氨基戊基)-c-4-羟基环戊烷-r-1-羧酸(89, C-1' 上的异构体 B, 流程 10)



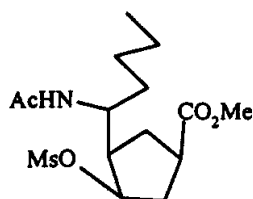
5

向化合物 88(174mg, 0.64mmol)在 THF/MeOH(4ml, 1:1)中的混合物中加入 1 N NaOH(1.6ml, 1.6mmol), 将混合物搅拌 30 分钟。除去溶剂, 残渣用水(10ml)收集起来, 用乙酸乙酯萃取(2×10ml)。将水层酸化(pH 4), 用乙酸乙酯萃取(2×10ml)。合并从酸化层得到的有机萃取液, 干燥(MgSO₄)。过滤后将
10 滤液浓缩。残渣与乙醚/己烷一起研磨, 得到化合物 89, 为一白色固体, 得率 69%。

¹H NMR (DMSO-*d*6): δ ppm 0.85 (t, 3 H), 1.13-1.28 (m, 5 H), 1.51-1.87 (m, 5 H), 1.75 (s, 3 H), 1.98-2.07 (m, 1 H), 2.52-2.68 (m, 1H),
15 3.75-3.84 (m, 1H), 3.89 (br s, 1 H), 4.39 (br s, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 11.90 (s, 1 H); mS (ES⁺): 258.0 (M+1); IR (KBr): 3500-2850, 3529, 3318, 1700, 1601, 1565 cm⁻¹。

元素分析: 计算值 (C₁₃H₂₃NO₄): C, 60.68; H, 9.01; N, 5.44
实测值: C, 60.57; H, 8.95; N, 5.40

实施例 83 (±)-c-3-(1'-乙酰氨基戊基)-c-4-甲磺酰氧基环戊烷-r-1-羧酸甲酯(90, C-1' 上的异构体 B, 流程 10)



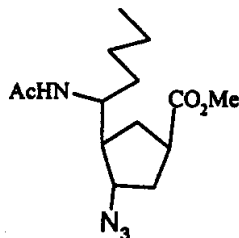
20

用如化合物 72 同样的方法, 从化合物 88(1.4g, 5.16mmol)制得, 得率 20%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 0.90 (t, 3 H, $J = 6.5$ Hz), 1.21-1.48 (m, 5 H), 1.61-1.75 (m, 1 H), 1.92-2.30 (m, 7 H), 2.50 (dd, 1 H, $J = 4.0$ 和 1.1 Hz), 2.81-2.95 (m, 1 H), 3.09 (s, 3 H), 3.68 (s, 3 H), 4.02-4.15 (m, 1 H), 5.10 (s, 1 H), 5.45 (d, 8.7 Hz, 1 H); IR (KBr) 3327, 1725, 1648 cm^{-1} ; mS (ES+) : 350.0 (M+1).

元素分析: 计算值 ($\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NO}_6\text{S}$): C, 51.56; H, 7.79; N, 4.01
实测值: C, 51.82; H, 7.84; N, 4.02

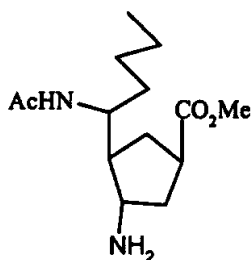
实施例 84 (±)c-3-(1'-乙酰氨基戊基)-t-4-叠氮基环戊烷-r-1-羧酸甲酯(91, C-1' 上的异构体 B, 流程 10)



10

用如化合物 76 同样的方法, 从化合物 90 (0.712g, 2.04mmol) 制得, 得率 68%。

实施例 85 (±)c-3-(1'-乙酰氨基戊基)-t-4-氨基环戊烷-r-1-羧酸甲酯(92, C-1' 上的异构体 B, 流程 10)



15

用如化合物 80 同样的方法, 从化合物 91 (50mg, 0.17mmol) 制得, 得率 90%。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 0.85 (m, 3 H), 1.3 (m, 6 H), 1.5 (m, 1 H), 1.8 (m, 4 H), 2.1 (m, 3 H), 3.1 (m, 2 H), 3.6 (s, 3 H), 4.0 (m, 1 H), 7.9 (m, 1 H), 8.2 (m, 3 H); IR (KBr): 3249, 2955, 2933, 2871, 2361,

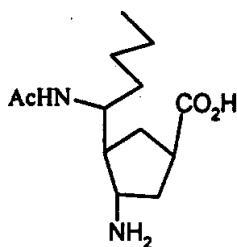
20

1732, 1645, 1548, 1437; mS (ES+): 271.0 (100%, M+1)。

元素分析: 计算值 (C₁₄H₂₆N₂O₃·HCl·0.7H₂O) C, 52.71; H, 8.99; N, 8.78

实测值: C, 53.09; H, 8.59; N, 8.20

5 实施例 86 (±)c-3-(1'-乙酰氨基戊基)-t-4-氨基环戊烷-r-1-羧酸(93, C-1' 上的异构体 B, 流程 10)

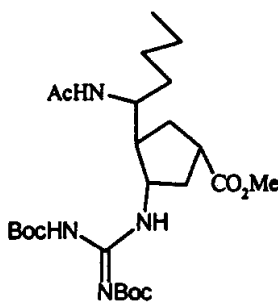


用如化合物 84 同样的方法,从化合物 92(9.3mg, 0.029mmol)制得,为 228.5 毫摩尔溶液。

MS (ES+): 257.0 (M+1)。

10

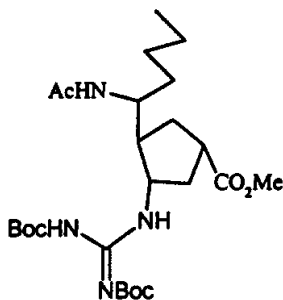
实施例 87 (±)t-3-(1'-乙酰氨基戊基)-c-4-[(叔丁氧基羰基氨基叔丁氧基羰基亚氨基)甲基]氨基环戊烷-r-1-羧酸甲酯(94, C-1' 上的异构体 A, 流程 11)



15 向化合物 80(0.1g, 0.38mmol)在干 DMF(4ml)中的混合物中加入 Et₃N(0.19ml, 1.32mmol)、1,3-双(叔丁氧基羰基)-2-甲基-2-硫代假脲(0.42g, 0.12mmol)和 HgCl₂(0.11g, 0.42mmol)。将反应混合物室温搅拌 16 小时。混合物用乙酸乙酯(20ml)稀释,经 Celite 过滤。滤液用水、盐水洗涤,干燥 (MgSO₄)。过滤后,将滤液真空浓缩。粗产物用快速柱色谱法提纯(硅胶, 60-70
20 %乙酸乙酯/己烷),得到化合物 94,为无色油状物,得率 34%。

MS (ES⁺): 513.6 (M+1)。

5 11) 实施例 88 (±)t-4-(1'-乙酰氨基戊基)-c-4-[(叔丁氧基羰基氨基叔丁氧基羰基亚氨基)甲基]氨基环戊烷-r-1-羧酸甲酯(95, C-1' 上的异构体 B, 流程

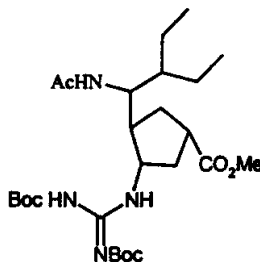


用如化合物 94 同样的方法, 从化合物 81(1.3g, 4.81mmol)制得, 得率 64 %。

10 ¹H NMR (CDCl₃): δ 0.90 (m, 3 H), 1.4 (m, 6 H), 1.48 (s, 9 H), 1.50 (s, 9 H), 1.71-1.85 (m, 1 H), 1.88 (s, 3 H), 2.15-2.30 (m, 3 H), 2.75-2.85 (m, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 3.91-4.00 (m, 1 H), 4.42-4.51 (m, 1 H), 7.10 (m, 1 H), 8.25 (m, 1 H), 11.30 (m, 1 H); IR (KBr) 3323, 1721, 1716, 1612 cm⁻¹; mS (ES⁺): 513.7 (M+1)。

元素分析: 计算值 (C₂₅H₄₄N₄O₇): C, 58.57; H, 8.65; N, 10.93
实测值: C, 58.30; H, 8.57; N, 10.93

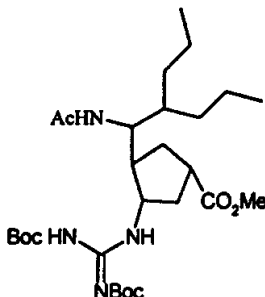
15 实施例 89 (±)t-3-[(1'-乙酰氨基-2'-乙基)丁基]-c-4-[(叔丁氧基羰基氨基叔丁氧基羰基亚氨基)甲基]氨基环戊烷-r-1-羧酸甲酯(96, C-1' 上的异构体 B, 流程 11)



用如化合物 94 同样的方法, 从化合物 82(0.26g, 1mmol)制得, 得率 50

%。

5 实施例 90 (±)t-3-(1'-乙酰氨基-2'-丙基)戊基-c-4-[(叔丁氧基羰基氨基叔丁氧基羰基亚氨基)甲基]氨基环戊烷-r-1-羧酸甲酯(97, C-1' 上的异构体 B, 流程 11)



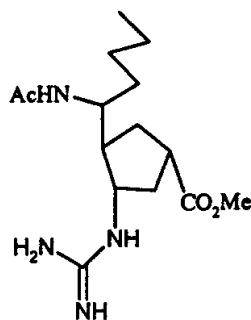
用如化合物 94 同样的方法, 从化合物 83 (0.58g, 1.87mmol) 制得, 得率 91%。

10 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ ppm 0.88 (m, 6 H), 0.97 (m, 1 H), 1.10-1.46 (m, 7 H), 1.48 (s, 9 H), 1.49 (s, 9 H), 1.70 (m, 1 H), 1.83 (m, 2 H), 1.97 (s, 3 H), 2.06 (m, 1 H), 2.13 (m, 1 H), 2.42 (m, 1 H), 2.87 (m, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 3.95 (m, 1 H), 4.43 (m, 1 H), 5.66 (d, $J = 9.9$ Hz, 1 H), 8.56 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 11.44 (s, 1 H); IR (KBr): 3323, 2958, 2932, 2872, 1724, 1641, 1614, 1418, 1368, 1166, 1126, 1056 cm^{-1} ; mS (ES⁺):

15 555.8 (100%, M+1)。

元素分析: 计算值 ($\text{C}_{28}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_7$): C, 60.63; H, 9.09; N, 10.10
实测值: C, 60.69; H, 9.01; N, 10.10

实施例 91 (±)t-3-(1'-乙酰氨基戊基)-c-4-[(氨基亚氨基)甲基]氨基环戊烷-r-1-羧酸甲酯(98, C-1' 上的异构体 A, 流程 11)



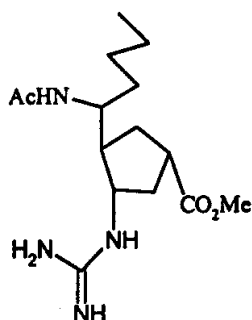
向化合物 94 (66mg, 0.13mmol) 在二氯甲烷 (2ml) 中的混合物中加入三氟乙酸 (0.1ml, 1.3mmol)。将反应混合物室温搅拌 16 小时。然后将反应混合物蒸发至干, 得到化合物 98 (63%), 为吸湿性固体。

MS (ES⁺): 313.0 (100%, M+1)。

5

元素分析:	计算值	(C ₁₅ H ₂₈ N ₄ O ₃ ·CF ₃ COOH):	C, 47.88;	H, 6.85;	N, 13.14
	计算值	(C ₁₅ H ₂₈ N ₄ O ₃ ·CF ₃ COOH·0.75H ₂ O):	C, 46.41;	H, 6.99;	N, 12.74
	实测值:		C, 46.44;	H, 6.88;	N, 12.67

实施例 92 (±)t-3-(1'-乙酰氨基戊基)-c-4-[(氨基亚氨基)甲基]氨基环戊烷-r-1-羧酸甲酯(99, C-1' 上的异构体 B, 流程 11)



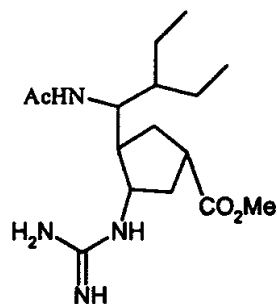
10 用如化合物 98 同样的方法, 从化合物 95 (0.3g, 0.59mmol) 制得, 得率 89%。

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ ppm 0.80 (m, 3 H), 1.2 (m, 6 H), 1.5 (m, 1 H), 1.8 (m, 6 H), 2.2 (m, 1 H), 2.7 (m, 1 H), 3.5 (m, 1 H), 3.6 (s, 3 H), 3.8 (m, 1 H), 7.0 (br s, 3 H), 7.8 (m, 2 H); IR (KBr) 3365, 3182,

15 2958, 2873, 1675, 1655, 1552 cm⁻¹; mS(ES⁺): 313 (100%, M+1)。

元素分析:	计算值	(C ₁₅ H ₂₈ N ₄ O ₃ ·1.15 CF ₃ CO ₂ H):	C, 46.84;	H, 6.63;	N, 12.62
	实测值:		C, 47.19;	H, 6.83;	N, 12.33

实施例 93 (±)t-3-[(1'-乙酰氨基-2'-乙基)丁基]-c-4-[(氨基亚氨基)甲基]氨基环戊烷-r-1-羧酸甲酯(100, C-1' 上的异构体 B, 流程 11)

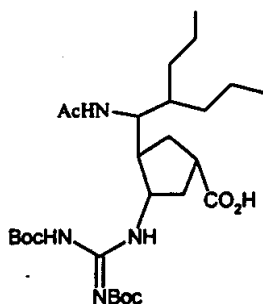


用如化合物 98 同样的方法，从化合物 96 (0.32g, 0.55mmol) 制得，为白色吸湿性固体，得率 85%。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (DMSO-*d*₆): δ ppm 0.80 (m, 6 H), 1.3 (m, 5 H), 1.6 (m, 1 H), 1.8 (m, 2 H), 1.9 (s, 3 H), 2.2 (m, 2 H), 2.7 (m, 1 H), 3.4 (m, 1 H), 3.6 (m, 3 H), 3.8 (m, 1 H), 7.0 (br s, 4 H), 7.8 (m, 2 H); MS (ES⁺): 327.5 (100%, M+1).

元素分析: 计算值 (C₁₆H₃₀N₄O₃ · 0.75 CF₃CO₂H): C, 47.40; H, 6.43; N, 11.34
实测值: C, 48.13; H, 6.94; N, 11.58

- 10 实施例 94 (±)-3-(1'-乙酰氨基-2'-丙基)戊基-c-4-[(叔丁氧基羰基氨基叔丁氧基羰基亚氨基)甲基]氨基环戊烷-r-1-羧酸 (101, C-1' 上的异构体 B, 流程 11)



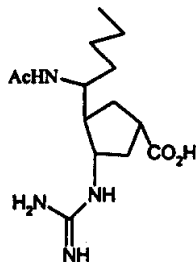
- 15 向化合物 97 (0.3g, 0.54mmol) 在 THF (5ml) 和 MeOH (5ml) 中的混合物中加入 1 N NaOH (2.2ml, 2.2mmol)，将反应混合物室温搅拌 1 小时，真空浓缩除去 THF 和 MeOH，水层用冰醋酸酸化，滤集所得固体，用水、己烷洗涤，真空干燥，得到化合物 101，为一白色固体，得率 87%。

- 20 $^1\text{H NMR}$ (DMSO-*d*₆): δ ppm 0.80 (m, 6 H), 0.95 (m, 2 H), 1.06 (m, 2 H), 1.28 (m, 5 H), 1.37 (s, 9 H), 1.46 (s, 9 H), 1.58 (m, 1 H), 1.70 (m, 1 H), 1.78 (s, 3 H), 1.93 (m, 1 H), 2.16 (m, 2 H), 2.70 (m, 1 H), 3.81 (m, 1 H), 4.19 (m, 1 H), 7.35 (d, J = 9.9 Hz, 1 H), 8.42 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 11.48 (s, 1 H), 12.19 (s, 1 H); IR (KBr): 3317, 2958, 2933, 2872, 1724,

1641, 1614, 1418, 1368, 1156, 1127, 1056 cm^{-1} ; MS (ES⁺): 541.7 (100%, M+1).

元素分析: 计算值 (C₂₇H₄₈N₄O₇): C, 59.97; H, 8.95; N, 10.36
实测值: C, 59.54; H, 8.81; N, 10.29

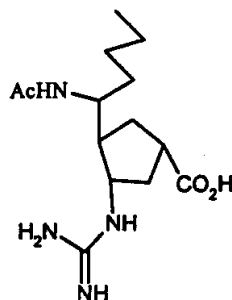
5 实施例 95 (±)t-3-(1'-乙酰氨基戊基)-c-4-[(氨基亚氨基)甲基]氨基环戊烷-r-1-羧酸(102, C-1' 上的异构体 A, 流程 11)



将化合物 98 (4.2mg, 0.0095mmol)、1N 氢氧化钠 (0.1ml, 0.1mmol) 和水 (0.2ml) 的混合物室温搅拌 2 小时。用 1N 盐酸中和混合物, 用水稀释, 得到化合物 102, 为 9.5 毫摩尔溶液。

10 MS (ES⁺): 299.2 (M+1).

实施例 96 (±)t-3-(1'-乙酰氨基戊基)-c-4-[(氨基亚氨基)甲基]氨基环戊烷-r-1-羧酸(103, C-1' 上的异构体 B, 流程 11)

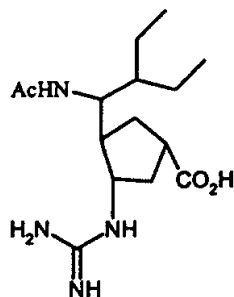


15 用如化合物 102 同样的方法, 从化合物 99 (13mg, 0.042mmol) 制得, 为 19.5 毫摩尔溶液。

MS (ES⁺): 299.2 (M+1).

20 实施例 97 (±)t-3-[(1'-乙酰氨基-2'-乙基)丁基]-c-4-[(氨基亚氨基)甲基]氨基环戊烷-r-1-羧酸(104, C-1' 上的异构体 B, 流程 11)

00.05.19

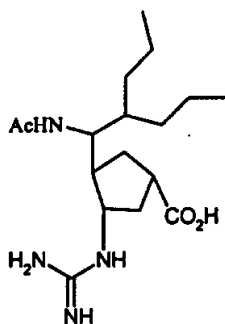


用如化合物 102 同样的方法，从化合物 100 (10.9mg, 0.029mmol) 制得，为 33.4 毫摩尔溶液。

MS (ES⁺): 313.4 (M+1).

5

实施例 98 (±)t-3-(1'-乙酰氨基-2'-丙基)戊基)-c-4-[(氨基亚氨基)甲基]氨基环戊烷-r-1-羧酸(105, C-1' 上的异构体 B, 流程 11)



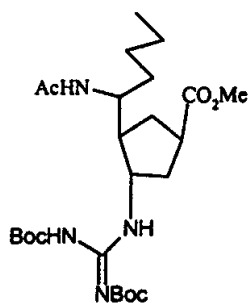
用如化合物 98 同样的方法，从化合物 101 (0.2g, 0.37mmol) 制得，与乙醚一起研磨后得到化合物 105，为白色固体，得率 65%。

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ ppm 0.82 (m, 6 H), 1.22 (m, 9 H), 1.62 (m, 2 H), 1.82 (m, 1 H), 1.87 (s, 3 H), 2.11 (m, 2 H), 3.38 (m, 1 H), 3.76 (m, 1 H), 7.43 (br s, 4 H), 7.67 (d, J = 9.7 Hz, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 12.5 (s, 1 H); IR (KBr): 3318, 2959, 2933, 2872, 1724, 1641, 1615, 1419, 1369, 1156, 1126, 1056 cm⁻¹; MS (ES⁺): 341.5 (100%, M+1).

元素分析:	计算值	(C ₁₇ H ₃₂ N ₄ O ₃ ·0.5CF ₃ COOH):	C, 54.39; H, 8.24; N, 14.10
	计算值	(C ₁₇ H ₃₂ N ₄ O ₃ ·0.5CF ₃ COOH·0.25H ₂ O):	C, 53.78; H, 8.27; N, 13.94
	实测值:		C, 53.89; H, 8.00; N, 13.92

实施例 99 (±)c-3-(1'-乙酰氨基戊基)-t-4-[(叔丁氧基羰基氨基叔丁氧基羰基亚氨基)甲基]氨基环戊烷-r-1-羧酸甲酯(106, C-1' 上的异构体 B, 流

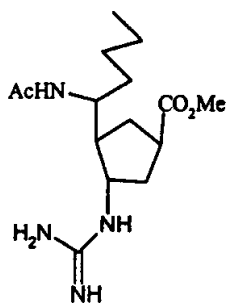
程 12)



用如化合物 94 同样的方法，从化合物 92 (0.4g, 1.48mmol) 制得，为一白色固体，得率 60%。

5

实施例 100 (±)c-3-(1'-乙酰氨基戊基)-t-4-[(氨基亚氨基)甲基]氨基环戊烷-r-1-羧酸甲酯(107, C-1' 上的异构体 B, 流程 12)



用如化合物 98 同样的方法，从化合物 106 (0.35g, 0.68mmol) 制得，为褐色固体，得率 80%。

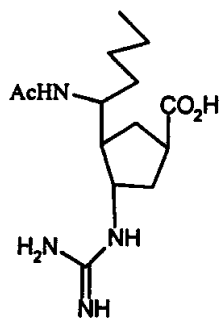
10

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ ppm 0.80 (m, 3 H), 1.3 (m, 6 H), 1.6 (m, 2 H), 1.8 (s, 3 H), 1.9 (m, 2 H), 2.1 (m, 1 H), 2.9 (m, 1 H), 3.5 (m, 1 H), 3.6 (s, 3 H), 3.9 (m, 2 H), 7.2 (br s, 3 H), 7.8 (m, 2 H); MS (ES $^+$): 313.1 (100%, M+1).

15

元素分析: 计算值 (C₁₅H₂₈N₄O₃ · 1.15 CF₃CO₂H): C, 46.84; H, 6.64; N, 12.62
实测值: C, 46.83; H, 6.74; N, 12.4

实施例 101 (±)c-3-(1'-乙酰氨基戊基)-t-4-[(氨基亚氨基)甲基]氨基环戊烷-r-1-羧酸(108, C-1' 上的异构体 B, 流程 12)

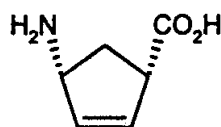


用如化合物 102 同样的方法，从化合物 107 (11mg, 0.0248mmol) 制得，为 24.8 毫摩尔溶液。

MS (ES⁺): 299.5 (M+1).

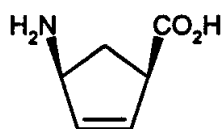
5

实施例 102 (1S, 4R)-(-)-4-氨基环戊-2-烯-1-羧酸盐 (112, 流程 13)



10 将 (-)-(1R, 4S)-2-氮杂双环并[2.2.1]庚-5-烯-3-酮 (109, 15g, 137mmol) 和 1N HCl (375ml) 的混合物加热回流 1 小时。将混合物浓缩，残渣真空干燥，得到 112，得率 95%，直接用于下一步。

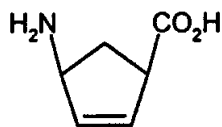
实施例 103 (1R, 4S)-(+)-4-氨基环戊-2-烯-1-羧酸盐 (113, 流程 13)



15

按用于化合物 112 的方法，从 (+)-(1S, 4R)-2-氮杂双环并[2.2.1]庚-5-烯-3-酮 (110, 4.9g) 制得。

实施例 104 (±)cis-4-氨基环戊-2-烯-1-羧酸盐 (114, 流程 13)

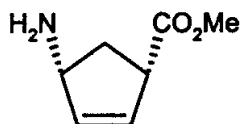


20

按用于化合物 112 的方法，从 (±)-2-氮杂双环并[2.2.1]庚-5-烯-3-酮

(111, 3.2g)制得。

实施例 105 (1S, 4R)-(-) 4-氨基环戊-2-烯-1-羧酸甲酯盐酸盐 (115, 流程 13)



5

将(-)-(1R, 4S)-2-氮杂双环并[2.2.1]庚-5-烯-3-酮(109, 600g, 5.51mmol)和 1N 盐酸甲醇溶液(12 L)的混合物加热回流 10 小时。减压蒸去溶剂, 向残渣中加入乙醚(800ml), 冷却。滤集所得固体, 用乙醚洗涤, 干燥, 得到 956g(98%)化合物 115, 为白色结晶形固体, 熔点 106-108℃。

10

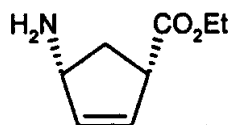
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.98 (m, 1 H), 2.52 (m, 1 H), 3.6 (s, 3 H), 3.68 (m, 1 H), 4.15 (m 1 H), 5.88 (d, 1 H), 6.08 (d, 1 H), 8.40 (m, 2 H); MS (ES+): 142.11 (100%, M+1); IR (KBr): 3004, 1722, 1239, 1217 cm^{-1}

元素分析: 计算值($\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}_2$): C, 47.33; H, 6.81; N, 7.89

15

实测值: C, 47.12; H, 7.12; N, 7.85

实施例 106 (1S, 4R)-(-) 4-氨基环戊-2-烯-1-羧酸乙酯盐酸盐 (116, 流程 13)



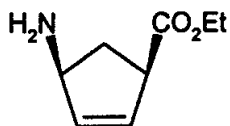
20

方法 A: 按用于化合物 115 的方法, 从(-)-(1R, 4S)-2-氮杂双环并[2.2.1]庚-5-烯-3-酮(109, 4.9g)和盐酸乙醇溶液制得。

方法 B: 按用于化合物 115 的方法, 也从化合物 112 和盐酸乙醇溶液制得。

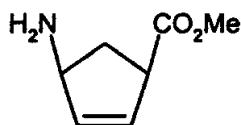
25

实施例 107 (1R, 4S)-(+)-4-氨基环戊-2-烯-1-羧酸乙酯盐酸盐 (117, 流程 13)



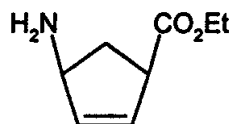
按用于化合物 116 的方法 B, 从化合物 113(7.3g) 制得。

实施例 108 (±)cis 4-氨基环戊-2-烯-1-羧酸甲酯盐酸盐(118, 流程 13)



5 按用于化合物 115 的方法, 从(±)-2-氮杂双环并[2.2.1]庚-5-烯-3-酮(111, 11.2g)和盐酸甲醇液制得。

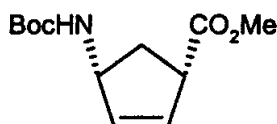
实施例 109 (±)cis -4-氨基环戊-2-烯-1-羧酸乙酯盐酸盐(119, 流程 13)



10

按用于化合物 116 的方法 B, 从化合物 114(4.9g)和盐酸乙醇液制得。

实施例 110 (1S, 4R)-(-) 4-叔丁氧基羰基氨基环戊-2-烯-1-羧酸甲酯(120, 流程 13)



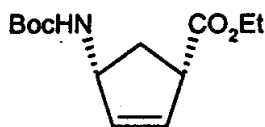
15

20 向化合物 115(950g, 5.35mol)和碳酸二叔丁酯(1226g, 5.62mol)在二氯甲烷(12 L)中的混合物中, 于 0°C 加入三乙胺, 历时 2.5 小时, 将反应混合物再搅拌 1 小时。用水(2×8 L)和盐水(2×4 L)洗涤反应混合物, 分离有机层, 用 MgSO₄ 干燥。过滤后, 将滤液浓缩, 剩下的稠厚糖浆从己烷中结晶, 三次得到 1196g(92%)化合物 120。

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.44 (s, 9 H), 1.85 (m, 1 H), 2.51 (m, 1 H), 3.47 (m, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 4.78 (m, 1 H), 4.88 (br s, 1 H), 5.86 (m, 2 H); MS (ES⁺): 242.25 (80%, M+1).

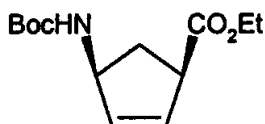
25 元素分析: 计算值(C₁₂H₁₉NO₄): C, 59.73; H, 7.94; N, 5.80
实测值: C, 59.57; H, 7.86; N, 5.79

实施例 111 (1S, 4R)-(-)-4-叔丁氧基羰基氨基环戊-2-烯-1-羧酸乙酯
(121, 流程 13)



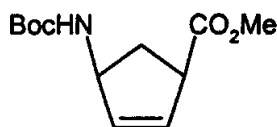
5 按用于化合物 120 的方法, 从 116(17.5g)制得。

实施例 112 (1R, 4S)-(+)-4-叔丁氧基羰基氨基环戊-2-烯-1-羧酸乙酯
(122, 流程 13)



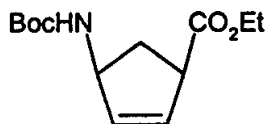
10 按用于化合物 120 的方法, 从 117(8.4g)制得。

实施例 113 (±)cis-4-叔丁氧基羰基氨基环戊-2-烯-1-羧酸甲酯(123,
流程 13)



15 按用于化合物 120 的方法, 从 118(17.8g)制得。

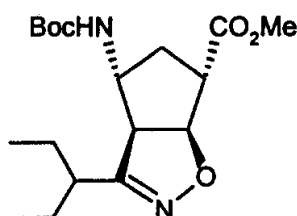
实施例 114 (±)cis-4-叔丁氧基羰基氨基环戊-2-烯-1-羧酸乙酯(124,
流程 13)



20 按用于化合物 120 的方法, 从 119(20.8g)制得。

实施例 115 (3aR, 4R, 6S, 6aS)-(+)-4-叔丁氧基羰基氨基-3-(1'-乙基丙基)-4,5,6,6a-四氢-3aH-环戊二烯并[d]异噁唑-6-羧酸甲酯(125, 流程 13)

00-05-19



方法 A: 将化合物 120(949g, 3.93mol)和异氰酸苯酯(1.5 L, 13.8mol)在苯(10L)中的混合物加热回流。向此混合物中加入 2-乙基-1-硝基丁烷(918g, 5.92mol, ^1H NMR 纯度 85%)和三乙胺(55ml, 0.40mol)在苯(2 L)中的混合物, 历时 5 小时。再将反应混合物于回流下搅拌 24 小时。冷却, 滤去固体, 将滤液浓缩, 残渣中加入乙醚(2 L)。令混合物静置过夜, 再滤去固体, 滤液真空浓缩, 得到 1.991kg 深棕色糖浆。

将上面得到的产物溶于 THF(5.0 L)和乙醇(7.5 L)。向此混合物中加入氢氧化钠(454g, 于 5 L 冷水中), 将混合物室温搅拌 3 小时。然后将混合物真空浓缩。残渣溶于水(10 L)中, 用乙醚萃取(2×2 L), 弃去有机层。水层用乙酸酸化, 用乙酸乙酯萃取(2×7 L)。合并有机萃取液, 干燥(MgSO_4), 有机层浓缩, 得到 1.75 kg 粗酸。

将上述产物置于甲醇(19.5 L)中, 加入浓盐酸(162ml), 混合物室温搅拌 16 小时。用氢氧化铵中和混合物, 真空蒸去溶剂, 得到 1.422 kg 粗酯。将此粗产物溶于乙酸乙酯(5 L), 用水(5 L)和盐水(5 L)洗涤, 干燥(MgSO_4)。过滤后, 将滤液浓缩, 残渣通过硅胶柱提纯, 用己烷/乙酸乙酯(95/5 至 85/5)混合物作为洗脱剂, 将合适的流分收集在一起浓缩得到 984g(70.5%)化合物 125, 熔点 66°C 。

元素分析: 计算值 ($\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$): C, 61.00; H, 8.53; N, 7.90

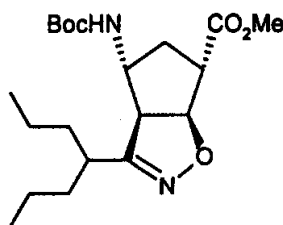
实测值: C, 61.13; H, 8.45; N, 7.84

^1H NMR (CDCl_3): δ ppm 0.87- 0.95 (m, 6H), 1.44 (s, 9H), 1.58-1.78 (m, 4H), 2.0-2.15 (m, 2H), 2.51 (b s, 1H), 3.21 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 3.58 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.23 (b s, 1H), 5.21 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 5.59 (b s, 1H); MS (ES $^+$): 355.64 (M+1).

方法 B: 如方法 A 中所述同样的方法进行环戊烯化合物 120 与 1-硝基-2-乙基丁烷和异氰酸苯酯的反应。反应完成(24 小时回流)后, 滤集固体, 将滤液浓缩。残渣经硅胶柱提纯两次, 用乙酸乙酯: 己烷混合物作为洗脱剂。

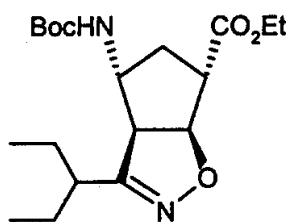
方法 C: 将化合物 120 (1.08 kg, 4.46mol) 和 2-乙基丁羟肟酰氯 (从 2-乙基丁醛肟和 N-氯琥珀酰亚胺制得, 614g, 4.1mol) 在 THF (8 L) 中的混合物加热回流。向此混合物中加入三乙胺 (340ml, 2.4mol) 在 THF 中的混合物, 历时 1.5 小时。加入另一个量的氯肟 (550g, 3.7mol), 然后加入三乙胺 (340ml, 2.4mol) 在 THF (340ml) 中的混合物, 历时 1 小时。这种精确的添加重复两次。30 分钟内再加入三乙胺 (100ml, 0.7mol)。将反应混合物再加热回流 16 小时。将反应混合物冷却, 滤去不溶性固体。滤液浓缩, 残渣用方法 A 和方法 B 中所述的色谱法或经酸碱处理加以提纯。

10 实施例 116 (3aR, 4R, 6S, 6aS)-(+)-4-叔丁氧基羰基氨基-3-(1'-丙基丁基)-4, 5, 6, 6a-四氢-3aH-环戊二烯并[d]异噁唑-6-羧酸甲酯 (126, 流程 13)



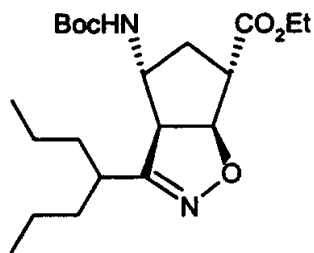
按用于化合物 125 同样的方法 (方法 A), 从 120 (171g) 制得。

15 实施例 117 (3aR, 4R, 6S, 6aS)-(+)-4-叔丁氧基羰基氨基-3-(1'-乙基丙基)-4, 5, 6, 6a-四氢-3aH-环戊二烯并[d]异噁唑-6-羧酸乙酯 (127, 流程 13)



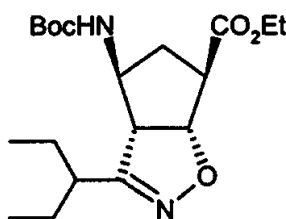
按用于化合物 125 同样的方法 (方法 B) 从 121 (5.64g) 制得。

20 实施例 118 (3aR, 4R, 6S, 6aS)-(+)-4-叔丁氧基羰基氨基-3-(1'-丙基丁基)-4, 5, 6, 6a-四氢-3aH-环戊二烯并[d]异噁唑-6-羧酸乙酯 (128, 流程 13)



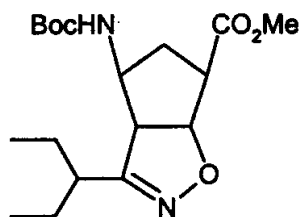
按用于化合物 125 同样的方法(方法 B), 从 121(16.1g)制得。

5 实施例 119 (3aS, 4S, 6R, 6aR)-(-) 4-叔丁氧基羰基氨基-3-(1'-乙基丙基)-4, 5, 6, 6a-四氢-3aH-环戊二烯并[d]异噁唑-6-羧酸乙酯(129, 流程 13)



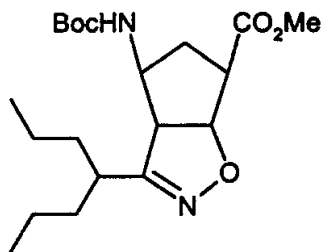
按用于化合物 125 同样的方法(方法 B), 从 122(5.1g)制得。

10 实施例 120 (±) 4-叔丁氧基羰基氨基-3-(1'-乙基丙基)-4, 5, 6, 6a-四氢-3aH-环戊二烯并[d]异噁唑-6-羧酸甲酯(NHBoc 和酯基互为顺式, 但与异噁唑啉环成反式, 130, 流程 13)



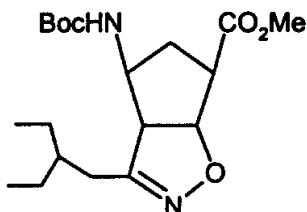
按用于化合物 125 同样的方法(方法 B), 从 123(4.8g)制得。

15 实施例 121 (±) 4-叔丁氧基羰基氨基-3-(1'-丙基丁基)-4, 5, 6, 6a-四氢-3aH-环戊二烯并[d]异噁唑-6-羧酸甲酯(NHBoc 和酯基互为顺式, 但与异噁唑啉环成反式, 131, 流程 13)



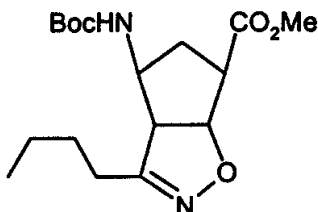
按用于化合物 125 同样的方法(方法 B), 从 123(4.0g) 制得。

- 5 实施例 122 (±) 4-叔丁氧基羰基氨基-3-(2'-乙基丁基)-4,5,6,6a-四氢-3aH-环戊二烯并[d]异噁唑-6-羧酸甲酯(NHBoc 和酯基互为顺式, 但与异噁唑啉环成反式, 132, 流程 13)



按用于化合物 125 同样的方法(方法 B), 从 123(1.18g) 制得。

- 10 实施例 123 (±) 4-叔丁氧基羰基氨基-3-正丁基-4,5,6,6a-四氢-3aH-环戊二烯并[d]异噁唑-6-羧酸甲酯(NHBoc 和酯基互为顺式, 但与异噁唑啉环成反式, 133, 流程 13)

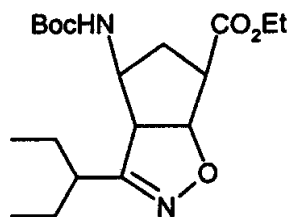


按用于化合物 125 同样的方法(方法 B), 从 123(1.2g) 制得。

15

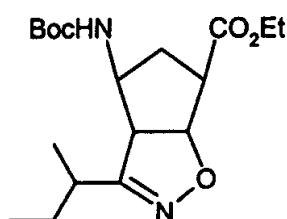
- 实施例 124 (±) 4-叔丁氧基羰基氨基-3-(1'-乙基丙基)-4,5,6,6a-四氢-3aH-环戊二烯并[d]异噁唑-6-羧酸乙酯(NHBoc 和酯基互为顺式, 但与异噁唑啉环成反式, 134, 流程 13)

00.05.19



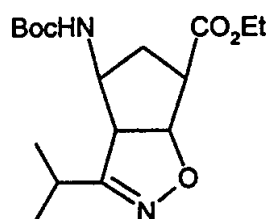
按用于化合物 125 同样的方法(方法 B), 从 124(4.8g)制得。

- 5 实施例 125 (±) 4-叔丁氧基羰基氨基-3-(1'-甲基丁基)-4,5,6,6a-四氢-3aH-环戊二烯并[d]异噁唑-6-羧酸乙酯(C-1'上的混合物, NHBoc 和酯基互为顺式, 但与异噁唑啉环成反式, 135, 流程 13)



按用于化合物 125 同样的方法(方法 B), 从 124(3.5g)制得。

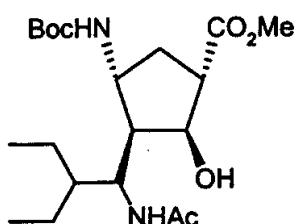
- 10 实施例 126 (±) 4-叔丁氧基羰基氨基-3-(1'-甲基乙基)-4,5,6,6a-四氢-3aH-环戊二烯并[d]异噁唑-6-羧酸乙酯(NHBoc 和酯基互为顺式, 但与异噁唑啉环成反式, 136, 流程 13)



按用于化合物 125 同样的方法(方法 B), 从 124(2.9g)制得。

15

- 实施例 127 (1S, 2S, 3R, 4R, 1'S) (-) 3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基)丁基-4-叔丁氧基羰基氨基-2-羟基环戊烷-1-羧酸甲酯(137, 流程 14)



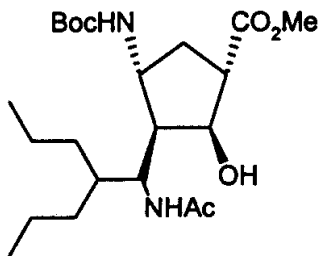
向化合物 125 (80g, 0.226mol) 与甲醇 (1.6 L) 的混合物中加入浓盐酸 (18.8ml, 0.226mol) 和 Adam's 催化剂 (PtO_2 , 8.0g), 将混合物于 100 psi 氢气压力下非常激烈地搅拌 4 小时。滤去催化剂, 将滤液浓缩, 得到 82.7g (93%) (1S, 2S, 3R, 4R, 1'S) (-) 3-(1'-氨基-2'-乙基)丁基-4-叔丁氧基羰基氨基-2-羟基环戊烷-1-羧酸甲酯, 直接用于乙酰化。

将上面所得胺的盐酸盐 (66.2g, 0.168mol) 置于二氯甲烷 (600ml) 中, 于室温下加入三乙胺 (23.4ml, 0.168mol) 和乙酸酐 (17.5ml, 0.184mol), 搅拌 2 小时。反应混合物用水 (600ml) 洗涤。水层再用二氯甲烷 (200ml) 萃取。合并有机层, 用水 (300ml) 和盐水 (300ml) 洗涤, 经 MgSO_4 干燥。过滤后, 将滤液浓缩, 残渣经硅胶柱提纯, 用己烷/乙酸乙酯 (1:1) 作为洗脱剂。将合适的流分收集在一起, 浓缩, 得到 45g (67%) 化合物 137。

元素分析: 计算值 ($\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6$): C, 59.98; H, 9.06; N, 6.99
实测值: C, 59.89; H, 8.91; N, 6.94

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ ppm 0.77-0.87 (m, 6H), 1.19-1.44 (m, 15H), 1.66-1.72 (m, 1H), 1.96-2.00 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.45-2.53 (m, 1H), 2.80-2.84 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.99-4.04 (m, 1H), 4.11-4.15 (m, 1H), 4.23 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=10.0$ Hz, 1H); MS (ES⁺): 401.75 (M+1).

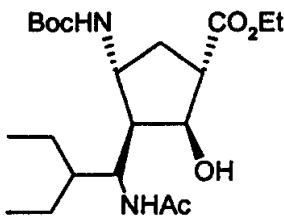
实施例 128 (1S, 2S, 3R, 4R, 1'S) (-) 3-(1'-乙酰氨基-2'-丙基)戊基-4-叔丁氧基羰基氨基-2-羟基环戊烷-1-羧酸甲酯 (138, 流程 14)



按用于化合物 137 同样的方法, 从 126 (77g) 制得。

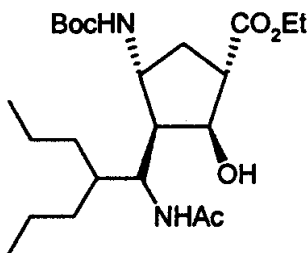
实施例 129 (1S, 2S, 3R, 4R, 1'S) (-) 3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基)丁基-4-叔丁氧基羰基氨基-2-羟基环戊烷-1-羧酸乙酯 (139, 流程 14)

00.05.19



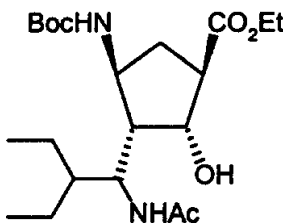
按用于化合物 137 同样的方法，从 127 (5g) 制得。

实施例 130 (1S, 2S, 3R, 4R, 1' S) (-) 3-(1'-乙酰氨基-2'-丙基)戊基-4-叔丁氧基羰基氨基-2-羟基环戊烷-1-羧酸甲酯 (140, 流程 14)



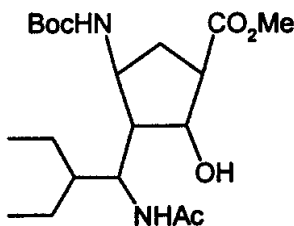
按用于化合物 137 同样的方法，从 128 (15g) 制得。

实施例 131 (1R, 2R, 3S, 4S, 1' R) (+) 3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基)丁基-4-叔丁氧基羰基氨基-2-羟基环戊烷-1-羧酸乙酯 (141, 流程 14)



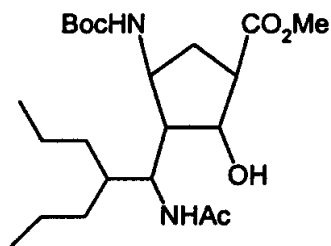
按用于化合物 137 同样的方法，从 129 (5.9g) 制得。

实施例 132 (±) t-3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基)丁基-c-4-叔丁氧基羰基氨基-t-2-羟基环戊烷-r-1-羧酸甲酯 (142, C-1' 上的异构体 A, 流程 14)



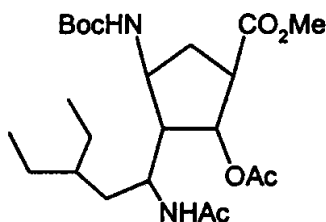
按用于化合物 137 同样的方法，从 130 (2.6g) 制得。

实施例 133 (±)t-3-(1'-乙酰氨基-2'-丙基)戊基-c-4-叔丁氧基羰基氨基-t-2-羟基环戊烷-r-1-羧酸甲酯(143, C-1' 上的异构体 A, 流程 14)



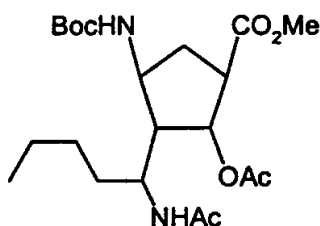
5 按用于化合物 137 同样的方法, 从 131(6.2g)制得。

实施例 134 (±)t-3-(1'-乙酰氨基-3'-乙基)戊基-c-4-叔丁氧基羰基氨基-t-2-乙酰氧基环戊烷-r-1-羧酸甲酯(144, C-1' 上的异构体 A, 流程 14)



10 除了乙酰化时用过量乙酸酐(2.5 当量)和三乙胺(2.5 当量)外, 按用于化合物 137 同样的方法, 从 132(2.4g)制得。

实施例 135 (±)t-3-(1'-乙酰氨基正丁基)-c-4-叔丁氧基羰基氨基-t-2-乙酰氧基环戊烷-r-1-羧酸甲酯(145, C-1' 上的异构体 A, 流程 14)

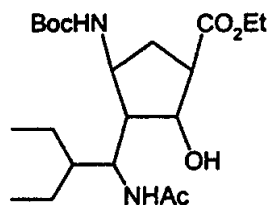


15

除了乙酰化时用过量乙酸酐(2.5 当量)和三乙胺(2.5 当量)外, 按用于化合物 137 同样的方法, 从 133(0.45g)制得。

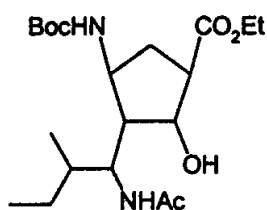
20 实施例 136 (±)t-3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基)丁基-c-4-叔丁氧基羰基氨基-t-2-羟基环戊烷-r-1-羧酸乙酯(146, C-1' 上的异构体 A, 流程 14)

00.05.19



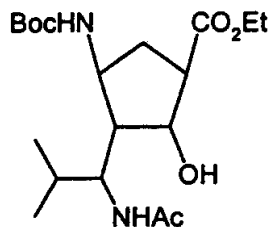
按用于化合物 137 同样的方法，从 134(2.6g)制得。

- 5 实施例 137 (±) t-3-(1'-乙酰氨基-2'-甲基)丁基-c-4-叔丁氧基羰基氨基-t-2-羟基环戊烷-r-1-羧酸乙酯(147, C-1' 上的异构体 A, C-2' 上的混合物, 流程 14)



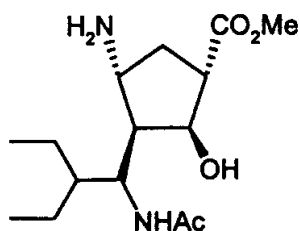
按用于化合物 137 同样的方法，从 135(1.3g)制得。

- 10 实施例 138 (±) t-3-(1'-乙酰氨基-2'-甲基)丙基-c-4-叔丁氧基羰基氨基-t-2-羟基环戊烷-r-1-羧酸乙酯(148, C-1' 上的异构体 A, 流程 14)



按用于化合物 137 同样的方法，从 136(1.39g)制得。

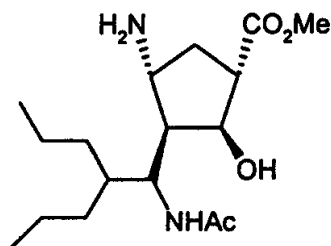
- 15 实施例 139 (1S, 2S, 3R, 4R, 1' S) (-) 3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基)丁基-4-氨基-2-羟基环戊烷-1-羧酸甲酯盐酸盐(149, 流程 14)



向化合物 137(150g, 0.375mol)与乙醚(800ml)的混合物中加入 1 N HCl

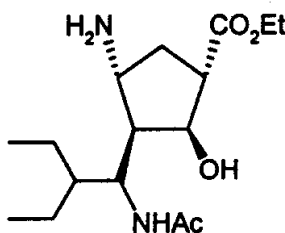
乙醚液(1170ml, 1.17mol), 室温搅拌 24 小时, 然后回流加热 2 小时。冷却后, 滤集固体, 用乙醚洗涤, 真空干燥, 得到 126g 化合物 149。该化合物直接用于下一步。

- 5 实施例 140 (1S, 2S, 3R, 4R, 1'S) (-) 3-(1'-乙酰氨基-2'-丙基)戊基-4-氨基-2-羟基环戊烷-1-羧酸甲酯盐酸盐(150, 流程 14)



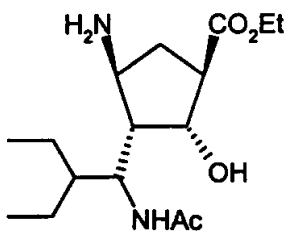
按用于化合物 149 同样的方法, 从 138(10.4g)制得。

- 10 实施例 141 (1S, 2S, 3R, 4R, 1'S) (-) 3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基)丁基-4-氨基-2-羟基环戊烷-1-羧酸乙酯三氟乙酸盐(151, 流程 14)



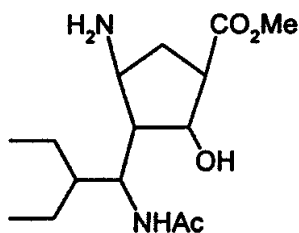
- 15 向化合物 139(1.3g, 3.14mmol)在二氯甲烷(20ml)中的混合物中加入三氟乙酸(4.0ml), 室温搅拌 6 小时。浓缩, 与二氯甲烷共蒸发 2 次, 与乙醚共蒸发 2 次。残渣真空干燥, 得化合物 151, 直接用于下一步。

- 实施例 142 (1R, 2R, 3S, 4S, 1'R) (+) 3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基)丁基-4-氨基-2-羟基环戊烷-1-羧酸乙酯三氟乙酸盐(152, 流程 14)



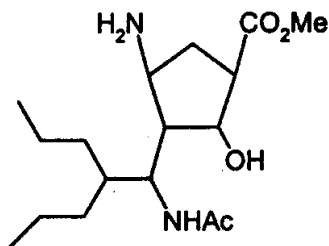
- 20 按用于化合物 151 同样的方法, 从 141(0.6g)制得。

实施例 143 (±) t-3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基)丁基-c-4-氨基-t-2-羟基环戊烷-r-1-羧酸甲酯三氟乙酸盐(153, C-1'上的异构体 A, 流程 14)



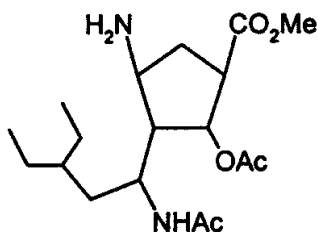
5 按用于化合物 151 同样的方法, 从 142(0.8g)制得。

实施例 144 (±) t-3-(1'-乙酰氨基-2'-丙基)戊基-c-4-氨基-t-2-羟基环戊烷-r-1-羧酸甲酯三氟乙酸盐(154, C-1'上的异构体 A, 流程 14)



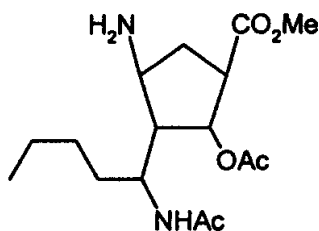
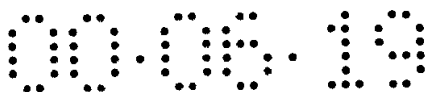
10 按用于化合物 151 同样的方法, 从 143(0.39g)制得。

实施例 145 (±) t-3-(1'-乙酰氨基-3'-乙基)戊基-c-4-氨基-t-2-乙酰氧基环戊烷-r-1-羧酸甲酯三氟乙酸盐(155, C-1'上的异构体 A, 流程 14)



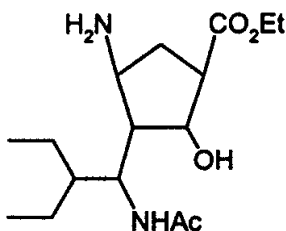
15 按用于化合物 151 同样的方法, 从 144(0.47g)制得。

实施例 146 (±) t-3-(1'-乙酰氨基正丁基)-c-4-氨基-t-2-乙酰氧基环戊烷-r-1-羧酸甲酯三氟乙酸盐(156, C-1'上的异构体 A, 流程 14)



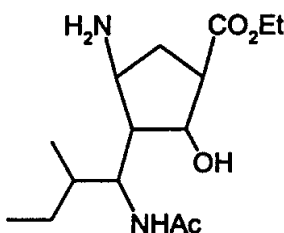
按用于化合物 151 同样的方法，从 145(0.27g)制得。

- 5 实施例 147 (±) t-3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基)丁基-c-4-氨基-t-2-羟基
环戊烷-r-1-羧酸乙酯三氟乙酸盐(157, C-1'上的异构体 A, 流程 14)



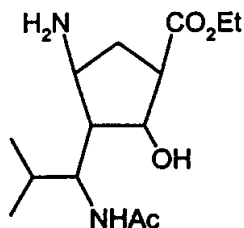
按用于化合物 151 同样的方法，从 146(0.8g)制得。

- 10 实施例 148 (±) t-3-(1'-乙酰氨基-2'-甲基)丁基-c-4-氨基-t-2-羟基
环戊烷-r-1-羧酸乙酯三氟乙酸盐(158, C-1'上的异构体 A, C-2'上的混合物,
流程 14)



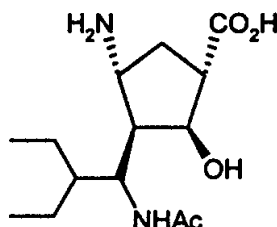
按用于化合物 151 同样的方法，从 147(0.74g)制得。

- 15 实施例 149 (±) t-3-(1'-乙酰氨基-2'-甲基)丙基-c-4-氨基-t-2-羟基
环戊烷-r-1-羧酸乙酯三氟乙酸盐(159, C-1'上的异构体 A, 流程 14)



按用于化合物 151 同样的方法，从 148(1.0g)制得。

实施例 150 (1S, 2S, 3R, 4R, 1'S) (-) 3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基)丁基-4-氨基-2-羟基环戊烷-1-羧酸(160, 流程 14)



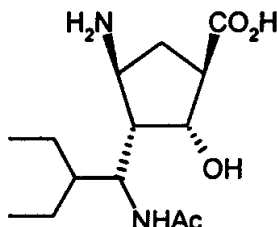
5

将化合物 151(14mg, 0.0327mmol)在 1 N NaOH(0.1ml)和水(0.2ml)中的混合物室温搅拌 2 小时。用 1 N HCl 中和反应混合物，用水稀释，得到 32.7 毫摩尔溶液。

MS(ES⁺):287.4(100%, M+1).

10

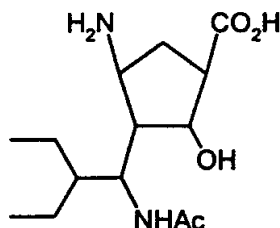
实施例 151 (1R, 2R, 3S, 4S, 1'R) (+) 3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基)丁基-4-氨基-2-羟基环戊烷-1-羧酸(161, 流程 14)



用关于化合物 160 所述的同样方法，从化合物 152(100mg, 0.234mmol)制得，为 93.6 毫摩尔溶液。

MS(ES⁺):287.4(100%, M+1).

实施例 152 (±) t-3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基)丁基-c-4-氨基-t-2-羟基环戊烷-r-1-羧酸(162, C-1' 上的异构体 A, 流程 14)



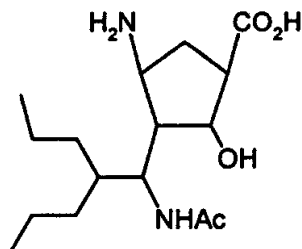
20

用关于化合物 160 所述的同样方法，从化合物 153(12.5mg, 0.030mmol)

制得，为 30.0 毫摩尔溶液。

MS (ES⁺): 287.4 (100%, M+1).

5 实施例 153 (±) t-3-(1'-乙酰氨基-2'-丙基)戊基-c-4-氨基-t-2-羟基环戊烷-r-1-羧酸(163, C-1' 上的异构体 A, 流程 14)

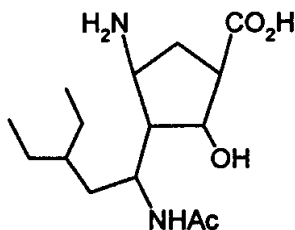


用关于化合物 160 所述的同样方法，从化合物 154 (7.5mg, 0.017mmol) 制得，为 7.7 毫摩尔溶液。

MS (ES⁺): 315.5 (100%, M+1).

10

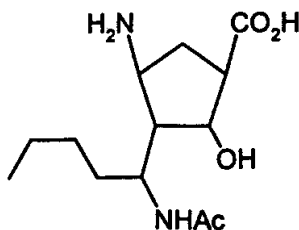
实施例 154 (±) t-3-(1'-乙酰氨基-3'-乙基)戊基-c-4-氨基-t-2-羟基环戊烷-r-1-羧酸(164, C-1' 上的异构体 A, 流程 14)



15 用关于化合物 160 所述的同样方法，从化合物 155 (10.6mg, 0.0225mmol) 制得，为 21.5 毫摩尔溶液。

MS (ES⁺): 301.4 (100%, M+1).

实施例 155 (±) t-3-(1'-乙酰氨基正丁基)-c-4-氨基-t-2-羟基环戊烷-r-1-羧酸(165, C-1' 上的异构体 A, 流程 14)

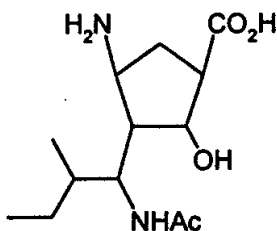


20

用关于化合物 160 所述的同样方法，从化合物 156 (5.0mg, 0.011mmol) 制得，为 11.0 毫摩尔溶液。

MS (ES⁺): 273.0 (100%, M+1).

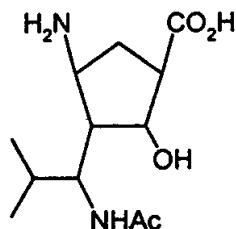
- 5 实施例 156 (±) t-3-(1'-乙酰氨基-2'-甲基)丁基-c-4-氨基-t-2-羟基环戊烷-r-1-羧酸 (166, C-1' 上的异构体 A, C-2' 上的混合物, 流程 14)



用关于化合物 160 所述的同样方法，从化合物 158 (9.5mg, 0.0229mmol) 制得，为 9.36 毫摩尔溶液。

- 10 MS (ES⁺): 273.5 (100%, M+1).

- 实施例 157 (±) t-3-(1'-乙酰氨基-2'-甲基)丙基-c-4-氨基-t-2-羟基环戊烷-r-1-羧酸 (167, C-1' 上的异构体 A, 流程 14)

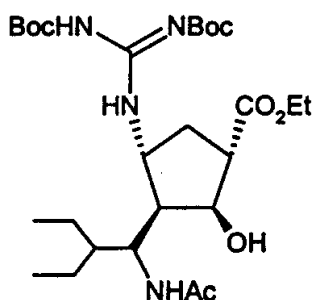


- 15 用关于化合物 160 所述的同样方法，从化合物 159 (9.5mg, 0.0237mmol) 制得，为 12.9 毫摩尔溶液。

MS (ES⁺): 259.4 (100%, M+1).

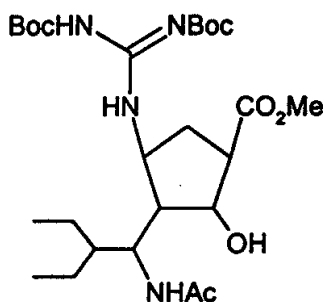
- 20 实施例 158 (1S, 2S, 3R, 4R, 1'S) (-) 3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基)丁基-4-[(叔丁氧基羰基氨基叔丁氧基羰基亚氨基)甲基]氨基-2-羟基环戊烷-1-羧酸乙酯 (168, 流程 15)

00.05.19



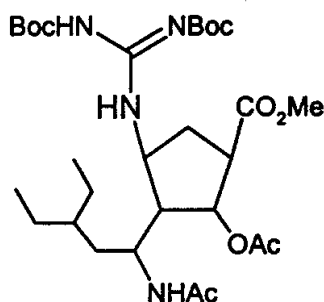
按用于化合物 94 同样的方法，从 151 (0.65g) 制得。

- 5 实施例 159 (±) t-3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基)丁基-c-4-[(叔丁氧基羰基氨基叔丁氧基羰基亚氨基)甲基]氨基-t-2-羟基环戊烷-r-1-羧酸甲酯 (169, C-1' 上的异构体, 流程 15)



按用于化合物 94 同样的方法，从 153 (0.6g) 制得。

- 10 实施例 160 (±) t-3-(1'-乙酰氨基-3'-乙基)戊基-c-4-[(叔丁氧基羰基氨基叔丁氧基羰基亚氨基)甲基]氨基-t-2-乙酰氧基环戊烷-r-1-羧酸甲酯 (170, C-1' 上的异构体 A, 流程 15)

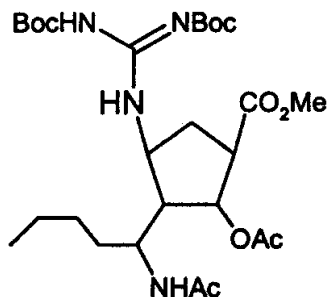


按用于化合物 94 同样的方法，从 155 (0.25g) 制得。

15

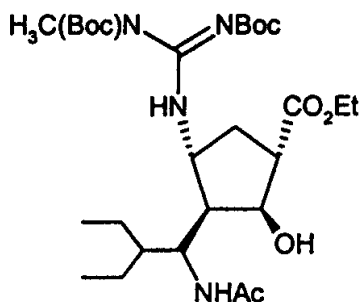
- 实施例 161 (±) t-3-(1'-乙酰氨基正丁基)-c-4-[(叔丁氧基羰基氨基叔丁氧基羰基亚氨基)甲基]氨基-t-2-乙酰氧基环戊烷-r-1-羧酸甲酯 (171, C-1' 上的异构体 A, 流程 15)

00.05.19



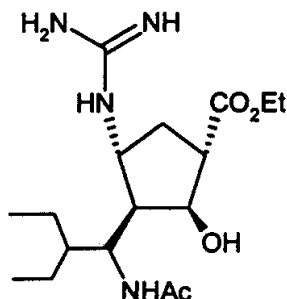
按用于化合物 94 同样的方法，从 156 (0.26g) 制得。

5 实施例 162 (1S, 2S, 3R, 4R, 1'S) (-) 3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基)丁基-4-[(N-叔丁氧基羰基-N-甲基氨基-N'-叔丁氧基羰基亚氨基)甲基]氨基-2-羟基环戊烷-1-羧酸乙酯 (172, 流程 15)



10 用关于化合物 94 所述的同样方法，从 151 (0.46g) 制得。所用的试剂为 1, 3-双(叔丁氧基羰基)-N-甲基-2-(2, 4-二硝基苯基)-2-硫代假脒，代替 1, 3-双(叔丁氧基羰基)-2-甲基-2-硫代假脒，且不需要 HgCl₂。

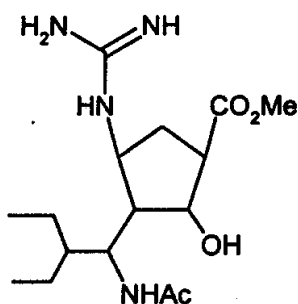
实施例 163 (1S, 2S, 3R, 4R, 1'S) (-) 3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基)丁基-4-[(氨基亚氨基)甲基]氨基-2-羟基环戊烷-1-羧酸乙酯 (173, 流程 15)



15 用关于化合物 151 所述的同样方法，从 168 (0.1g) 制得。

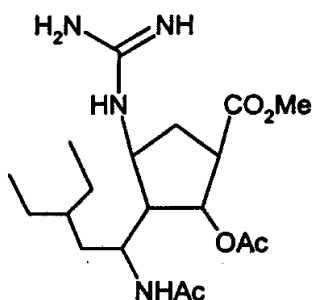
实施例 164 (±) t-3-(1'-乙酰氨基-3'-乙基)丁基-c-4-[(氨基亚氨基)甲基]氨基-t-2-乙酰氧基环戊烷-r-1-羧酸甲酯 (174, C-1' 上的异构体 A, 流

程 14)



用关于化合物 151 所述的同样方法，从 169 (0.38g) 制得。

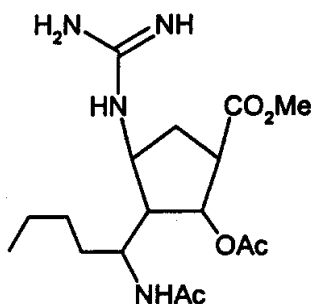
- 5 实施例 165 (±) t-3-(1'-乙酰氨基-3'-乙基)戊基-c-4-[(氨基亚氨基)甲基]氨基-t-2-乙酰氧基环戊烷-r-1-羧酸甲酯 (175, C-1' 上的异构体 A, 流程 15)



用关于化合物 151 所述的同样方法，从 170 (0.1g) 制得。

10

- 实施例 166 (±) t-3-(1'-乙酰氨基正丁基)-c-4-[(氨基亚氨基)甲基]氨基-t-2-乙酰氧基环戊烷-r-1-羧酸甲酯 (176, C-1' 上的异构体 A, 流程 15)

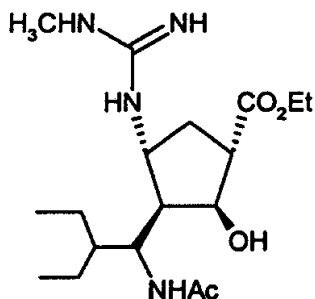


用关于化合物 151 所述的同样方法，从 171 (0.08g) 制得。

15

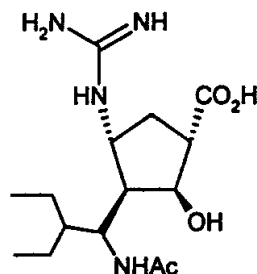
- 实施例 167 (1S, 2S, 3R, 4R, 1'S) (-) 3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基)丁基-4-[(N-甲基氨基亚氨基)甲基]氨基-2-羟基环戊烷-1-羧酸乙酯 (177, 流程 15)

00.05.19



用关于化合物 151 所述的同样方法，从 172 (0.3g) 制得。

5 实施例 168 (1S, 2S, 3R, 4R, 1'S) (-) 3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基)丁基-4-[(氨基亚氨基)甲基]氨基-2-羟基环戊烷-1-羧酸 (178, 流程 15)



方法 A: 用关于化合物 160 所述的同样方法，从 173 (7.8mg, 0.0166mmol) 制得，为 7.2 毫摩尔溶液。

10 MS (ES+): 329.5 (M+1).

方法 B: 向化合物 149 (3.0g, 8.9mmol) 在 DMF (20ml) 中的混合物中加入盐酸吡啶甲脒 (1.56g, 10.6mmol) 和二异丙基乙胺 (3.9ml, 22.4mmol)，于 60°C 加热 36 小时。再加盐酸吡啶甲脒 (0.65g) 和二异丙基乙胺 (1ml)，于 60°C 再加
15 加热 12 小时。减压蒸去溶剂。在残渣中加入 1 N NaOH (22ml, 22mmol)，室温搅拌 5 小时。用乙酸乙酯萃取反应混合物 (3×25ml)，将水层浓缩。滤集得到的固体，干燥，得到 1.22g (39%) 化合物 178。

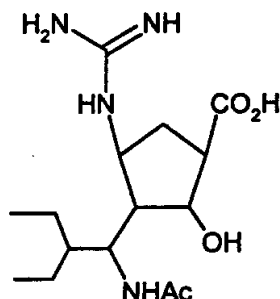
¹H NMR (D₂O): ¹H NMR (D₂O): δ ppm 0.90 (m, 3 H), 0.95 (m, 3 H), 1.05 (m, 2 H),
20 1.5 (m, 3 H), 1.8 (m, 1 H), 2.0 (s, 3 H), 2.3 (m, 1 H), 2.55 (m, 1 H), 2.75 (m, 1 H), 3.9 (m, 1 H), 4.4 (m, 2H).

元素分析: 计算值 (C₁₅H₂₈N₄O₄·H₂O): C, 52.01; H, 8.73; N, 16.17

实测值:

C, 51.64; H, 8.57; N, 16.14

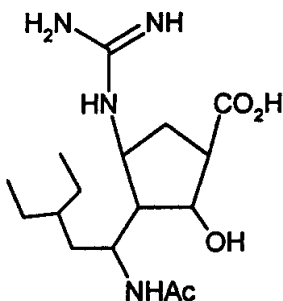
实施例 169 (±) t-3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基)丁基-c-4-[(氨基亚氨基)甲基]氨基-t-2-羟基环戊烷-r-1-羧酸(179, C-1'上的异构体 A, 流程 15)



5 用关于化合物 160 所述的同样方法(方法 A), 从 174(12.0g, 0.0263mmol) 制得, 为 26.3 毫摩尔溶液。

MS(ES⁺):329.5(M+1).

10 实施例 170 (±) t-3-(1'-乙酰氨基-3'-乙基)戊基-c-4-[(氨基亚氨基)甲基]氨基-t-2-羟基环戊烷-r-1-羧酸(180, C-1'上的异构体 A, 流程 15)



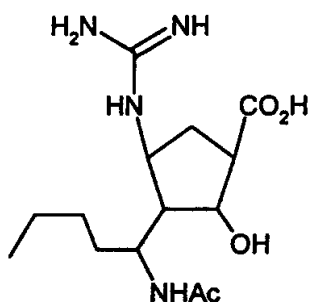
用关于化合物 160 所述的同样方法(方法 A), 从 174(9.0g, 0.0176mmol) 制得, 为 17.6 毫摩尔溶液。

MS(ES⁺):343.5(M+1).

15

实施例 171 (±) t-3-(1'-乙酰氨基正丁基)-c-4-[(氨基亚氨基)甲基]氨基-t-2-羟基环戊烷-r-1-羧酸(181, C-1'上的异构体 A, 流程 15)

00.05.19

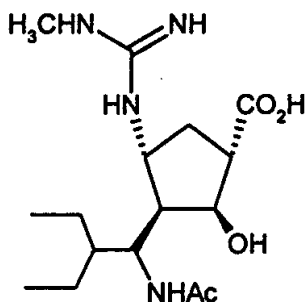


用关于化合物 160 所述的同样方法(方法 A), 从 176(4.9g, 0.010mmol) 制得, 为 10.0 毫摩尔溶液。

MS(ES⁺):315.0(M+1).

5

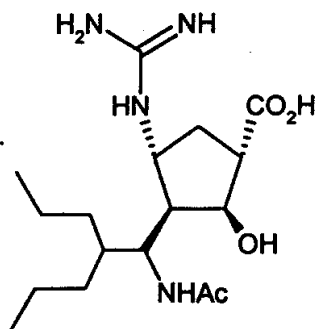
实施例 172 (1S, 2S, 3R, 4R, 1'S) (-) 3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基)丁基-4-[(N-甲基氨基亚氨基)甲基]氨基-2-羟基环戊烷-1-羧酸(182, C-1' 上的异构体 A, 流程 15)



10 用关于化合物 160 所述的同样方法(方法 A), 从 177(10.4g, 0.0203mmol) 制得, 为 20.3 毫摩尔溶液。

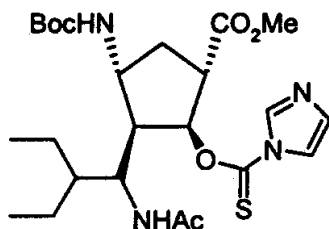
MS(ES⁺):343.6(M+1).

15 实施例 173 (1S, 2S, 3R, 4R, 1'S) (-) 3-(1'-乙酰氨基-2'-丙基)戊基-4-[(氨基亚氨基)甲基]氨基-2-羟基环戊烷-1-羧酸(183, 流程 15)



用关于化合物 178 所述的同样方法(方法 B), 从 150(8.7g)制得。

实施例 174 (1S, 2S, 3R, 4R, 1'S) (-) 3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基)丁基-4-叔丁氧基羰基氨基-2-(N-咪唑基-硫代羰基氧基)环戊烷-1-羧酸甲酯(184, 流程 16)



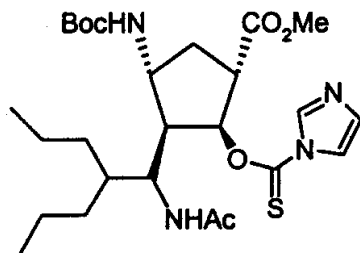
5

将化合物 137(100g, 0.25mol)和 1, 1'-硫代羰基二咪唑(90g, 0.5mol) 5 在无水 THF(1.3 L)中的混合物于回流温度下加热 16 小时。减压除去溶剂, 将残渣溶于乙酸乙酯(1 L), 用 0.5 N HCl 洗涤(3×1 L)。乙酸乙酯层用 MgSO₄ 干燥, 过滤后, 将滤液浓缩。残渣从乙酸乙酯/己烷中重结晶, 得到 76g(59.6 10 %)化合物 184。将滤液浓缩, 残渣通过硅胶柱提纯, 用乙酸乙酯/己烷为洗脱剂, 又得到 14g(11%)化合物 184。

¹H NMR (CDCl₃): δ 0.75 (m, 3 H), 0.9. (m, 3 H), 1.15 (m, 3 H), 1.4 (m, 9 H), 1.9 (m, 2 15 H), 2.0 (s, 3 H), 2.5 (m, 2 H), 3.1 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 4.25 (m, 1 H), 4.5 (m, 1 H), 5.0 (m, 1 H) 6.0 (m, 1 H), 6.4 (m, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 7.7 (s, 1 H), 8.4 (s, 1 H)

元素分析: 计算值 (C₂₄H₃₈N₄O₆S): C, 56.45; H, 7.50; N, 10.97
实测值: C, 56.40; H, 7.50; N, 10.98

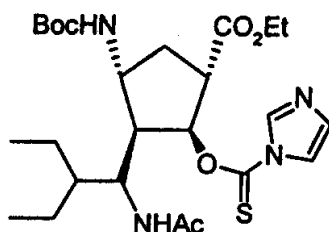
实施例 175 (1S, 2S, 3R, 4R, 1'S) (-) 3-(1'-乙酰氨基-2'-丙基)戊基-4-叔丁氧基羰基氨基-2-(N-咪唑基-硫代羰基氧基)环戊烷-1-羧酸甲酯(185, 流程 16)



20

按用于化合物 184 的同样方法, 从 138(17.1g)制得。

实施例 176 (1S, 2S, 3R, 4R, 1' S) (-) 3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基)丁基- 4-叔丁氧基羰基氨基-2-(N-咪唑基-硫代羰基氧基)环戊烷-1-羧酸乙酯(186, 流程 16)

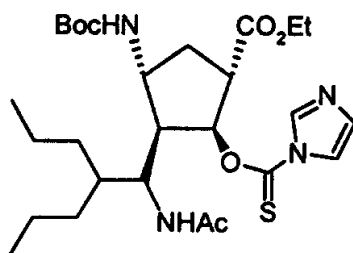


5

按用于化合物 184 的同样方法, 从 139(2.8g)制得。

实施例 177 (1S, 2S, 3R, 4R, 1' S) (-) 3-(1'-乙酰氨基-2'-丙基)戊基- 4-叔丁氧基羰基氨基-2-(N-咪唑基-硫代羰基氧基)环戊烷-1-羧酸甲酯(187, 流程 16)

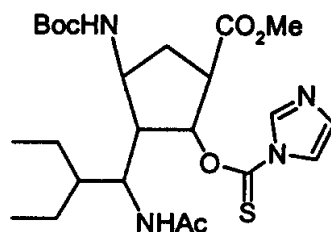
10



按用于化合物 184 的同样方法, 从 140(3.43g)制得。

实施例 178 (±) t-3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基)丁基- 4-叔丁氧基羰基氨基-t-2-(N-咪唑基-硫代羰基氧基)环戊烷-r-1-羧酸甲酯(188, C-1' 上的异构体 A, 流程 16)

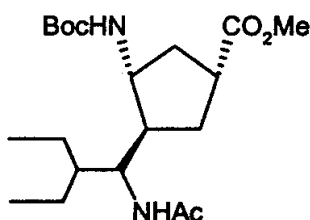
15



按用于化合物 184 的同样方法, 从 142(0.4g)制得。

20 实施例 179 (1R, 3R, 4R, 1' S) (-) 3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基)丁基- 4-叔

丁氧基羰基氨基环戊烷-1-羧酸甲酯(189, 流程 16)

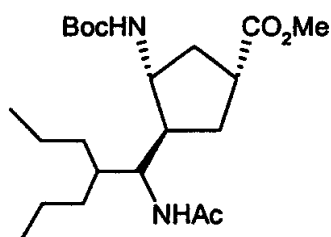


向化合物 184(50g, 0.098mol)在甲苯(1.3 L)中的混合物于 70℃加入氢化三丁基锡(34ml, 0.126mol), 然后加入偶氮二异丁腈(AIBN, 0.1g, 0.06mmol), 将混合物于 70℃搅拌 10 分钟。真空除去溶剂, 将残渣溶于乙腈(1 L), 用己烷洗涤(3×1 L)。将乙腈层浓缩, 残渣通过硅胶柱提纯, 用乙酸乙酯: 己烷(0-50%混合物)为洗脱剂。将适当的流分收集在一起, 浓缩得到 36g(95%)化合物 189。

10 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 0.8 (m, 6 H), 1.2 (m, 5 H), 1.4 (s, 9 H), 1.6 (m, 2 H), 1.85 (s, 3 H), 1.9 (m, 1 H), 2.1 (m, 2 H), 2.7 (m, 1 H), 3.55 (s, 3 H), 3.7 (m, 1 H), 3.8 (m, 1 H), 6.72 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 7.20 (d, $J = 9.9$ Hz, 1 H)

元素分析: 计算值 (C₂₀H₃₆N₂O₅·0.75H₂O): C, 60.35; H, 9.50; N, 7.04
实测值: C, 60.60; H, 9.49; N, 7.05

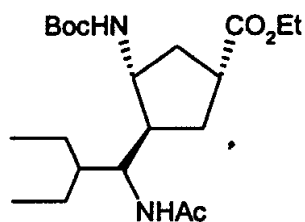
15 实施例 180 (1R, 3R, 4R, 1'S) (-) 3-(1'-乙酰氨基-2'-丙基)戊基-4-叔丁氧基羰基氨基环戊烷-1-羧酸甲酯(190, 流程 16)



按用于化合物 189 的同样方法, 从 185(16.0g)制得。

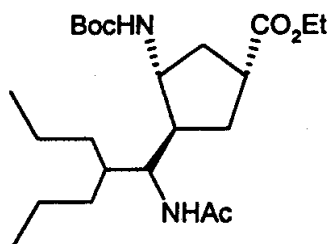
20 实施例 181 (1R, 3R, 4R, 1'S) (-) 3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基)丁基-4-叔丁氧基羰基氨基环戊烷-1-羧酸乙酯(191, 流程 16)

00.05.19



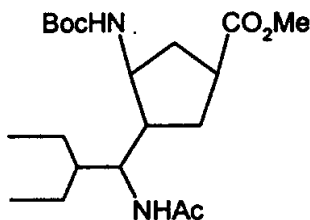
按用于化合物 189 的同样方法，从 186 (1.9g) 制得。

实施例 182 (1R, 3R, 4R, 1' S) (-) 3-(1'-乙酰氨基-2'-丙基)戊基-4-叔
5 丁氧基羰基氨基环戊烷-1-羧酸甲酯(192, 流程 16)



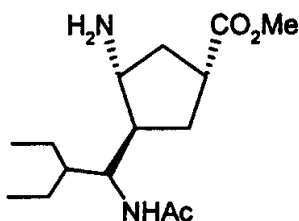
按用于化合物 189 的同样方法，从 187 (1.2g) 制得。

实施例 183 (±) t-3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基)丁基-4-叔丁氧基羰基氨
10 基环戊烷-1-羧酸甲酯(193, C-1' 上的异构体 A, 流程 16)



按用于化合物 189 的同样方法，从 188 (0.2g) 制得。

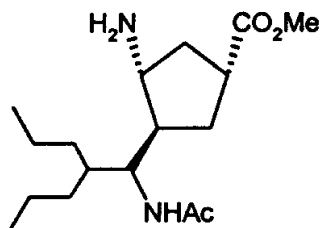
实施例 184 (1R, 3R, 4R, 1' S) (-) 3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基)丁基-4-氨基
15 环戊烷-1-羧酸甲酯盐酸盐(194, 流程 16)



按用于化合物 149 的同样方法，从 189 (10.0g) 制得。

00.05.19

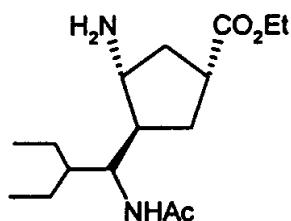
实施例 185 (1R, 3R, 4R, 1' S) (-) 3-(1'-乙酰氨基-2'-丙基)戊基-4-氨基环戊烷-1-羧酸甲酯盐酸盐(195, 流程 16)



按用于化合物 149 的同样方法, 从 190(10.0g)制得。

5

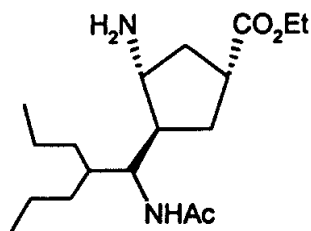
实施例 186 (1R, 3R, 4R, 1' S) (-) 3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基)丁基-4-氨基环戊烷-1-羧酸乙酯三氟乙酸盐(196, 流程 16)



按用于化合物 151 的同样方法, 从 191(1.4g)制得。

10

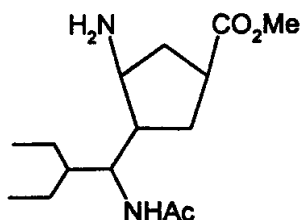
实施例 187 (1R, 3R, 4R, 1' S) (-) 3-(1'-乙酰氨基-2'-丙基)戊基-4-氨基环戊烷-1-羧酸乙酯三氟乙酸盐(197, 流程 16)



按用于化合物 151 的同样方法, 从 192(0.84g)制得。

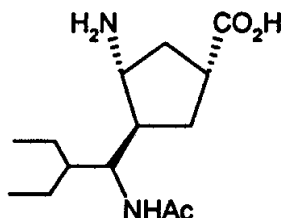
15

实施例 188 (±) t-3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基)丁基- c-4-氨基环戊烷-1-羧酸甲酯三氟乙酸盐(198, C-1'上的异构体 A, 流程 16)



按用于化合物 151 的同样方法, 从 193 (5.7mg) 制得。

实施例 189 (1R, 3R, 4R, 1' S) (-)-3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基)丁基-4-氨基环戊烷-1-羧酸(199, 流程 16)

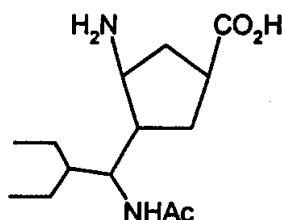


5

用关于化合物 160 所述同样的方法, 从 196 (8.3mg, 0.0233mmol) 制得, 为 23.3 毫摩尔溶液。

MS (ES⁺): 271.4 (M+1).

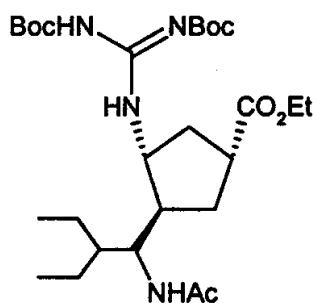
10 实施例 190 (±) t-3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基)丁基- c-4-氨基环戊烷-1-羧酸(200, C-1' 上的异构体 A, 流程 16)



按用于化合物 160 的同样方法, 从 198 (4.21mg, 0.0148mmol) 制得, 为 14.8 毫摩尔溶液。

15 MS (ES⁺): 271.4 (M+1).

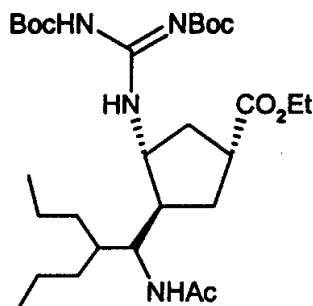
实施例 191 (1R, 3R, 4R, 1' S) (-) 3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基)丁基-4-[(叔丁氧基羰基氨基叔丁氧基羰基亚氨基)甲基]氨基环戊烷-1-羧酸乙酯(201, 流程 17)



20

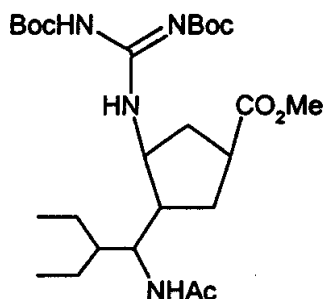
按用于化合物 94 同样的方法, 从 196(1.52g) 制得。

5 实施例 192 (1R, 3R, 4R, 1'S) (-) 3-(1'-乙酰氨基-2'-丙基)戊基-4-[(叔丁氧基羰基氨基叔丁氧基羰基亚氨基)甲基]氨基环戊烷-1-羧酸乙酯(202, 流程 17)



按用于化合物 94 同样的方法, 从 197(0.87g) 制得。

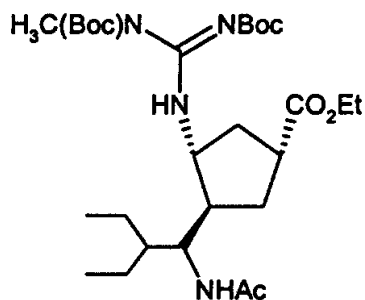
10 实施例 193 (±) t-3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基)丁基- c-4-[(叔丁氧基羰基氨基叔丁氧基羰基亚氨基)甲基]氨基环戊烷-r-1-羧酸甲酯(203, C-1' 上的异构体 A, 流程 17)



按用于化合物 94 同样的方法, 从 198(0.093g) 制得。

15 实施例 194 (1R, 3R, 4R, 1'S) (-) 3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基)丁基-4-[(N-叔丁氧基羰基-N-甲基氨基-N'-叔丁氧基羰基亚氨基)甲基]氨基环戊烷-1-羧酸乙酯(204, 流程 17)

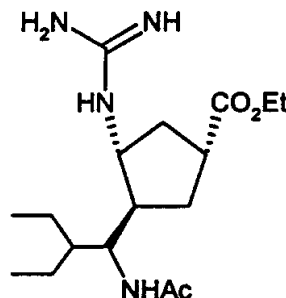
00.05.19



用关于化合物 94 所述同样的方法，从 196(0.33g)制得。代替 1, 3-双(叔丁氧基羰基)-2-甲基-2-硫代假脲，所用的试剂为 1, 3-双(叔丁氧基羰基)-N-甲基-2-(2, 4-二硝基苯基)-2-硫代假脲。

5

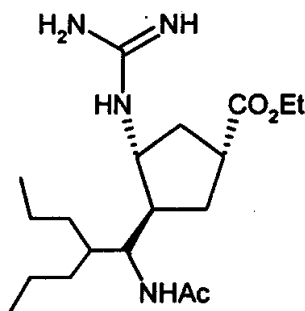
实施例 195 (1R, 3R, 4R, 1' S) (-) 3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基)丁基-4-[(氨基亚氨基)甲基]氨基环戊烷-1-羧酸乙酯三氟乙酸盐(205, 流程 17)



用关于化合物 151 所述同样的方法，从 201(0.9g)制得。

10

实施例 196 (1R, 3R, 4R, 1' S) (-) 3-(1'-乙酰氨基-2'-丙基)戊基-4-[(氨基亚氨基)甲基]氨基环戊烷-1-羧酸乙酯三氟乙酸盐(206, 流程 17)

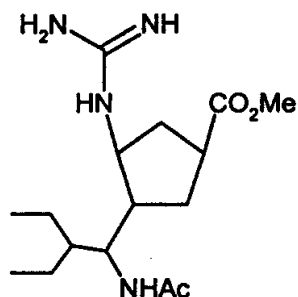


用关于化合物 151 所述同样的方法，从 202(0.8g)制得。

15

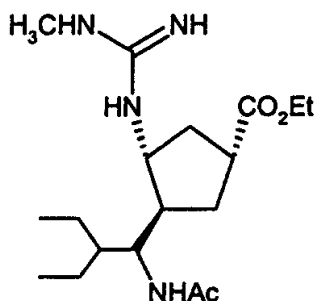
实施例 197 (±) t-3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基)丁基-4-[(氨基亚氨基)甲基]氨基环戊烷-r-1-羧酸甲酯三氟乙酸盐(207, C-1' 上的异构体 A, 流程 17)

00.05.19



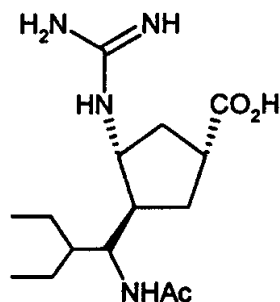
用关于化合物 151 所述同样的方法，从 203 (0.055g) 制得。

5 实施例 198 (1R, 3R, 4R, 1' S) (-) 3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基)丁基-4-[(N-甲基氨基亚氨基)甲基]氨基环戊烷-1-羧酸乙酯三氟乙酸盐 (208, 流程 17)



用关于化合物 151 所述同样的方法，从 204 (0.35g) 制得。

10 实施例 199 (1R, 3R, 4R, 1' S) (-)-3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基)丁基-4-[(氨基亚氨基)甲基]氨基环戊烷-1-羧酸 (209, 流程 17)



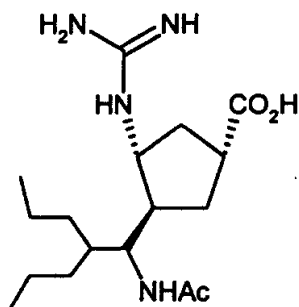
方法 A: 用关于化合物 160 所述同样的方法，从 205 (7.6mg, 0.0167mmol) 制得，为 16.7 毫摩尔溶液。

15 MS (ES+): 313.4 (100%, M+1).

方法 B: 用关于化合物 178 所述同样的方法(方法 B)，从 194 (15.02g) 制得。

$^1\text{H NMR (D}_2\text{O)}$: δ 0.90 (m, 6 H), 1.1 (m, 2 H), 1.4 (m, 1 H), 1.5 (m, 2 H), 1.75 (m, 2 H), 2.05 (s, 3 H), 2.15 (m, 1 H), 2.35 (m, 2 H), 2.8 (m, 1 H), 3.65 (m, 1 H), 4.0 (m, 1 H).

5 实施例 200 (1R, 3R, 4R, 1'S) (-)-3-(1'-乙酰氨基-2'-丙基)戊基-4-[(氨基亚氨基)甲基]氨基环戊烷-1-羧酸(210, 流程 17)



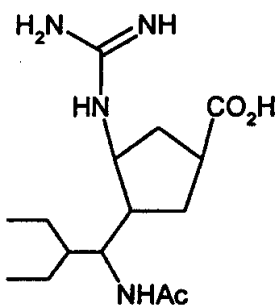
方法 A: 用关于化合物 160 所述同样的方法, 从 206 (9.69mg, 0.0197mmol) 制得, 为 14.9 毫摩尔溶液。

10 MS (ES⁺): 341.7 (100%, M+1).

方法 B: 用关于化合物 178 所述同样的方法(方法 B), 从 153 (8.4g) 制得。

$^1\text{H NMR (D}_2\text{O)}$: δ 0.90 (m, 6 H), 1.1 (m, 2 H), 1.4 (m, 6 H), 1.6 (m, 1 H), 1.75 (m, 2 H), 2.05 (s, 3 H), 2.15 (m, 1 H), 2.3 (m, 1 H), 2.4 (m, 1 H), 2.78 (m, 1 H), 3.6 (m, 1 H), 3.9 (m, 1 H)

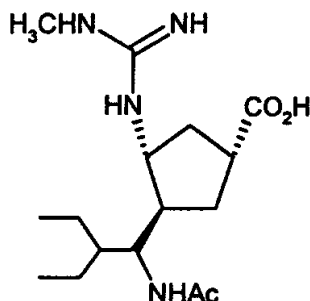
15 实施例 201 (±) t-3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基)丁基-4-[(氨基亚氨基)甲基]氨基环戊烷-r-1-羧酸(211, C-1' 上的异构体 A, 流程 17)



20 用关于化合物 160 所述同样的方法, 从 207 (18mg, 0.0342mmol) 制得, 为 34.2 毫摩尔溶液。

MS (ES+): 313.4 (100%, M+1).

实施例 202 (1R, 3R, 4R, 1' S) (-) 3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基)丁基-4-[(N-甲基氨基亚氨基)甲基]氨基环戊烷-1-羧酸 (212, 流程 17)



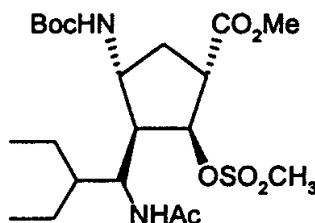
5

用关于化合物 160 所述同样的方法, 从 208 (10.7mg, 0.0235mmol) 制得, 为 30.18 毫摩尔溶液。

MS (ES+): 327.6 (100%, M+1).

10

实施例 203 (1S, 2S, 3R, 4R, 1' S) (-) 3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基)丁基-4-叔丁氧基羰基氨基-2-甲磺酰氧基环戊烷-1-羧酸甲酯 (213, 流程 18)

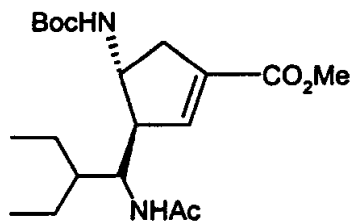


于 4°C, 向化合物 137 (1.0g, 2.4mmol) 在二氯甲烷 (40ml) 中的混合物中
15 加入甲磺酰氯 (0.37ml, 4.8mmol) 和三乙胺 (1.0ml, 7.2mmol)。将反应混合物于 4°C 搅拌 16 小时。向混合物中加水 (10ml), 用二氯甲烷萃取 (3×10ml)。合并有机萃取液, 用盐水 (20ml) 洗涤、MgSO₄ 干燥。过滤后, 将滤液浓缩, 残渣经硅胶柱提纯, 得到 0.8g (68%) 化合物 213。

20 MS (ES+1): 493.8 (M+1).

实施例 204 (3R, 4R, 1' S) (-) 3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基)丁基-4-叔丁氧基羰基氨基环戊-1-烯-1-羧酸甲酯 (214, 流程 18)

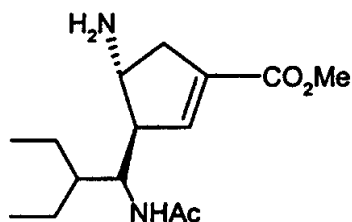
00.05.19



5 向化合物 213 (0.4g, 0.81mmol) 在 THF (5ml) 中的混合物中于 4℃ 加入新鲜制备的乙醇钠 (2.43mmol) 乙醇液 (1.5ml), 搅拌 30 分钟。将混合物用乙酸中和并浓缩。残渣用二氯甲烷 (20ml) 收集, 用水和盐水洗涤, MgSO₄ 干燥。过滤后, 将滤液浓缩, 残渣经硅胶柱提纯, 得到 0.11g (37%) 化合物 214。

MS (ES⁺): 397.8 (M+1).

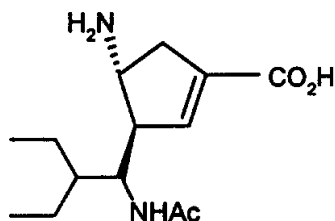
10 实施例 205 (3R, 4R, 1' S) (-) 3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基)丁基-4-氨基环戊-1-烯-1-羧酸甲酯盐酸盐 (215, 流程 18)



按用于化合物 149 的方法, 从化合物 214 (23mg, 0.81mmol) 制得, 直接用于下一步。

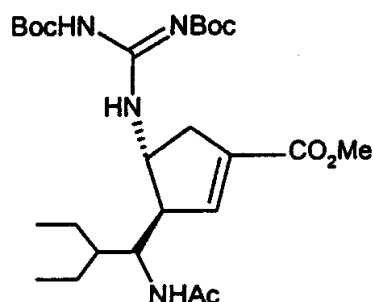
15 MS (ES⁺): 297.5 (M+1).

实施例 206 (3R, 4R, 1' S) (-) 3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基)丁基-4-氨基环戊-1-烯-1-羧酸 (216, 流程 18)



20 将上面所得的混合物 216 用与化合物 160 同样的方法进行处理, 得到 58 毫摩尔溶液。

实施例 207 (3R, 4R, 1'S) (-) 3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基)丁基-4-[(叔丁氧基羰基氨基-叔丁氧基羰基亚氨基)甲基]氨基环戊-1-烯-1-羧酸甲酯(217, 流程 18)

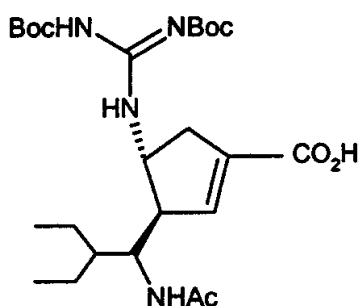


5 将化合物 215 (4.23g, 13.6mmol)、N-叔丁氧基羰基-N'-叔丁氧基羰基-N''-三氟甲磺酰基胍 (5.87g, 15mmol) 和三乙胺 (4.1ml, 29.2mmol) 在二氯甲烷 (70ml) 中的混合物室温搅拌 16 小时。将反应混合物用饱和碳酸氢钠溶液、水和盐水洗涤，MgSO₄ 干燥。过滤后，滤液浓缩，残渣经硅胶柱提纯，得到 3.9g (60%) 化合物 217。

10

MS (ES⁺): 526.08 (M+1).

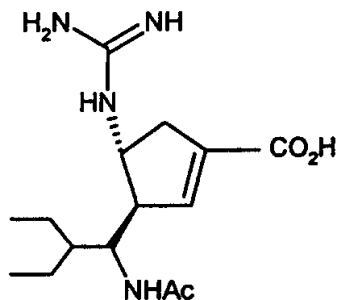
实施例 208 (3R, 4R, 1'S) (-) 3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基)丁基-4-[(叔丁氧基羰基氨基-叔丁氧基羰基亚氨基)甲基]氨基环戊-1-烯-1-羧酸(218, 流程 15 18)



20 将化合物 217 (1.8g, 3.4mmol)、THF (10ml)、乙醇 (10ml)、水 (10ml) 和 1N NaOH (10ml) 的混合物室温搅拌 8 小时。将反应混合物浓缩，残留的水层用乙醚 (20ml) 洗涤，用乙酸酸化。滤集固体，水洗，干燥，得 1.6g (92%) 化合物 218。

MS (ES⁺): 512.0 (M+1).

实施例 209 (3R, 4R, 1'S) (-) 3-(1'-乙酰氨基-2'-乙基)丁基-4-[(氨基-亚氨基)甲基]氨基环戊-1-烯-1-羧酸盐 (219, 流程 18)



5 将化合物 218 (1.52g, 2.98mmol) 和 3N HCl (20ml, 60mmol) 的混合物搅拌 24 小时。将反应混合物浓缩、干燥。残渣用乙醇/乙醚结晶, 得到 0.84g (83%) 化合物 219。

MS (ES+): 311.4 (M+1).

元素分析: 计算值 (C₁₅H₂₆N₄O₃·HCl): C, 51.94; H, 7.56; N, 16.15
实测值: C, 51.84; H, 7.75; N, 16.03

10 生物化学

体外试验基于 von Itzstein 等 (欧洲专利申请 92309634.6) 报告的方法。用 Laver 等在 Virology 1984, 137, p. 314-323 中描述的方法从 H₁N₉ 流感株得到神经氨酸酶。经采用荧光发生物质 2'-(4-甲基-2, 4-二羟肉桂基)-α-D-乙酰基神经氨酸的荧光光谱测定技术测得 IC₅₀ 值。将此物质用神经氨酸酶裂解, 得到可定量的荧光产物。试验混合物包含各种浓度的抑制剂 (4-6 点), 和以 32.5mM MES ((2-(N-吗啉代)乙磺酸)缓冲液, 4mM CaCl₂, pH=6.5 (总体积=80μl)) 配制的酶。加入 20 μl 底物使其终浓度为 75 μM, 开始反应。在 37°C 10 分钟后, 加入 150 μl 0.2M 甘氨酸/氢氧化钠 (pH10.2) 以同样的底物溶液但不含酶为空白对照。用荧光光谱测定仪 (激发波长: 360 nm; 发射波长: 450 nm) 读取荧光, 将底物空白读数从样品读数中扣除。将 NA 活性抑制百分率对抑制剂浓度作图, 计算出 IC₅₀, 每个点测定两次。

生物学数据

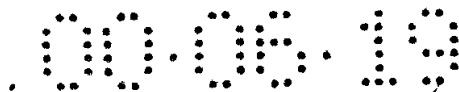
下表提供神经氨酸酶抑制数据 (IC_{50} 值)。

+ $>100 \mu M$; ++ $1-100 \mu M$; +++ $<1 \mu M$ 。

化合物编号	Flu A	Flu B
65	++	++
86	++	++
160	+++	+++
162	+++	+++
163	+++	+++
165	++	++
166	+++	++
178	+++	+++
179	+++	+++
180	+++	+++
181	+++	+++
182	+++	+++
183	+++	+++
199	+++	+++
200	+++	+++
209	+++	+++
210	+++	+++
211	+++	+++
212	+++	+++
219	+++	+++

5 晶体学

将 H1N9 神经氨酸酶结晶转移到已溶解了抑制剂的 2ml 磷酸盐缓冲液中，制成神经氨酸酶和抑制剂分子之间的复合物。将抑制剂化合物的浓度调节成 2mM。使结晶在缓冲液中平衡约 1 天，然后从溶液中取出，装在玻璃毛细管中，用于 X-射线衍射数据收集。用 Siemens X-100 多线区域检测器 (multiwire area detector) 记录在 100mA 和 50 KV 的条件下工作的 Rigaku RU-300 旋转阳极发



生器(rotating anode generator)和铜阳极上记录所有 X-射线强度测定值。结晶到检测器距离是 160mm, 检测器偏移 2.2 埃。强度数据在 0.1° 振动架(oscillation frame)上测定, 每幅照片曝光 240 秒。每个结晶得到 600-700 幅数据, 然后结晶受到辐射损伤, 不能再收集到数据。

- 5 用 XENGEN 程序包处理强度数据。测量和, 合并积分强度产生只含独特反射的一组最终数据。所有加工过程均用 XPLOR 程序进行。起始加工模式是 2.0 埃加工的天然 N9 结构。用加工模式计算相(calculated phases from the refined model)计算差值傅里叶偏差图(difference Fourier maps)至 2.2 埃。用 QUANTA 图形程序在 Silicon Graphics Indigo Extreme 2 计算机作图工作站分析电子强度图。理想化的抑制剂分子模式是手工拟合偏差电子强度而成的。这些抑制剂模式以后包括在 XPLOR 加工程序中。

剂量和制剂

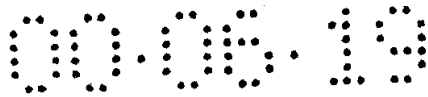
- 15 本发明的抗病毒化合物可用各种方法给药, 作为对病毒感染的治疗, 这些方法在人、哺乳动物、鸟或其它动物体内使活性剂作用部位与病毒的神经氨酸酶接触。本发明的化合物可用与药物(无论是各个治疗剂或治疗剂的联合使用)使用有关的常规方法给药, 它们可单独给药, 但一般与药物载体一起给药, 这些药物载体在所选给药途径和标准药物实践基础上加以选择。

- 20 给药剂量当然根据已知的因素而变化, 例如特定药物的药代动力学特性及其给药方式和途径; 接受治疗者的年龄、健康状况和体重; 症状的性质和程度; 同时进行的治疗的种类; 治疗频率; 及所需的效应。活性成分的每天剂量可预期约为 0.001-1000mg/kg 体重, 较佳剂量为 0.1-30mg/kg。

剂型(适于给药的组合物)包含活性成分约 1-500mg/单位。这些药物组合物中, 活性成分的量通常为组合物总重量的约 0.5-95%。

- 25 活性成分可以固体剂型(如胶囊、片剂和粉剂)或液体剂型(如酞剂、糖浆剂、悬浮液)口服给药。它还可以灭菌液体剂型胃肠外给药。活性成分还可以滴鼻剂或通过吸入药粉雾作鼻内给药。其它剂型亦是潜在可能的, 诸如经皮给药, 如经药物贴片机或软膏给药。

- 30 明胶胶囊包含活性成分和粉状载体, 如乳糖、淀粉、纤维素衍生物、生物相容性聚合物、硬脂酸镁、硬脂酸等。类似的稀释剂可用于制备压制片剂。片剂和胶囊均可制成缓释产品, 使药物在数小时的时间内持续释放药物。压



5 制片剂可包糖衣或包薄膜，以掩蔽任何令人不快的味道，并保护片剂免受潮气影响，或包肠溶衣，以在胃肠道选择性崩解。口服给药的液体剂型可包含着色剂和调味剂，利于患者接受。它们还可含缓冲剂、表面活性剂和防腐剂。液体口服产品可开发成具有缓释性质。它们还可包含环糊精衍生物，以增加活性成分的溶解度，促进其经口摄取。

10 一般说来，水、合适的油、盐水、右旋糖(葡萄糖)水溶液和有关的糖溶液及二元醇(如丙二醇或聚乙二醇)是适用于胃肠外溶液的载体。胃肠外给药的溶液以含有活性成分的水溶性盐、合适的稳定剂为佳，需要时可含有缓冲剂。抗氧化剂(如亚硫酸氢钠、亚 NaSO₂ 或抗坏血酸)单用或合用，是合适的稳定剂。还可使用的是柠檬酸及其盐和 EDTA 钠。另外，胃肠外溶液可含有防腐剂，如苯扎氯铵、羟苯甲酯或羟苯丙酯，及三氯叔丁醇。

15 合适的药物载体在如下文献中有描述：Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company 和 Handbook of Pharmaceuticals Excipients, American Pharmaceutical Association, 两者在本领域是标准参考书。

本发明化合物给药的有用剂型可阐述如下：

硬壳胶囊

20 通过充填标准的两段硬明胶胶囊，每段充填 100mg 粉状活性成分、150mg 乳糖、50mg 纤维素和 6mg 硬脂酸镁，制成大量单位胶囊。

软明胶胶囊

25 制备活性成分在可消化油(如豆油、棉籽油或橄榄油)中的混合物，通过排液泵注入熔融的明胶，形成含 100mg 活性成分的软明胶胶囊。将胶囊洗涤、干燥。可将活性成分溶于聚乙二醇、甘油和山梨醇的混合物中，制成可溶于水的药物混合物。

片剂

30 用常规方法制备大量片剂，剂量单位为 100mg 活性成分、0.2mg 胶态二氧化硅、5mg 硬脂酸镁、275mg 微晶纤维素、11mg 淀粉和 98.8mg 乳糖。可使用合适的水性和非水性包衣以增加可口性，改善外观和稳定性或延缓吸收。

即刻释放片剂/胶囊

用常规方法和新方法制备这些固体口服剂型。不用水而口服摄入这些剂量单位，以即刻溶解和输送药物。将活性成分混合于含诸如糖、明胶、果胶

和增甜剂的液体中。用冷冻干燥和固态提取技术将这些液体固化成固体片剂或胶囊。将药物化合物与粘弹性和热弹性糖和聚合物或泡腾成分一起压制，产生拟用于即刻释放(无需用水)的多孔基质。

此外，本发明的化合物可以滴鼻剂、或计量的鼻或粘膜吸入剂的形式给药。药物从鼻用溶液以细雾状或从粉剂以气溶胶的形式输送药物。

除了本说明书所揭示和描述的内容外，本领域技术人员从上述描述中会明了本发明的各种变动。这样的变动也都落在所附权利要求的范围内。

前面揭示的内容包括被认为使本领域技术人员能实施本发明所必需的所有信息。由于引用的申请可进一步提供有用的信息，因此所引用的这些材料全文引入本文作为参考。