



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0023597

(51)⁷ C07D 471/08; A61K 31/444; A61K
31/4545; A61P 31/04; A61P 43/00;
C07D 211/60; A61K 31/439; A61K
31/5377

(13) B

(21) 1-2014-04423

(22) 30/05/2013

(86) PCT/JP2013/064971 30/05/2013

(87) WO2013/180197 05/12/2013

(30) 2012-122603 30/05/2012 JP

(45) 25/05/2020 386

(43) 27/04/2015 325A

(73) MEIJI SEIKA PHARMA CO., LTD. (JP)

4-16, Kyobashi 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 104-8002, Japan

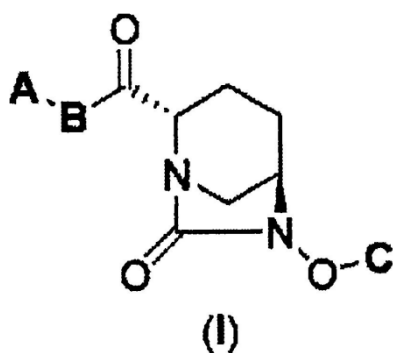
(72) ABE, Takao (JP); FURUUCHI, Takeshi (JP); SAKAMAKI, Yoshiaki (JP);
INAMURA, Seiichi (JP); MORINAKA, Akihiro (JP)

(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) HỢP CHẤT DIAZABIXYCLOOCTAN, QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT
NÀY VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Các thuốc ức chế β -lactamaza hiện có là không đủ để ức chế β -lactamaza không ngừng gia tăng, và ngày càng cần có các thuốc ức chế β -lactamaza mới để điều trị các bệnh nhiễm trùng vi khuẩn nặng do vi khuẩn kháng thuốc mà sản sinh ra β -lactamaza nhóm C, β -lactamaza phổ rộng (ESBL) thuộc nhóm A và D, hoặc KPC-2 nhóm A mà phân hủy cả carbapenem như là loại thuốc kháng sinh β -lactam cuối cùng.

Sáng chế đề cập đến hợp chất diazabixyclooctan có công thức (I), quy trình điều chế hợp chất này, các thuốc ức chế β -lactamaza và dược phẩm chứa hợp chất này.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất diazabixyclooctan. Sáng chế cũng đề cập đến quy trình điều chế hợp chất này. Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất đó.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Penixilin và xephalosporin là thuốc kháng sinh β -lactam được sử dụng rộng rãi và thường xuyên nhất trong lâm sàng. Tuy nhiên, sự kháng thuốc kháng sinh β -lactam có được ở nhiều vi sinh vật gây bệnh đã gây ra những ảnh hưởng cực kỳ bất lợi đối với việc duy trì điều trị hiệu quả các bệnh nhiễm khuẩn. Cơ chế được biết đến nhiều nhất liên quan đến việc có được sự kháng khuẩn là sự sản sinh các β -lactamaza nhóm A, C, và D có gốc serin ở tâm hoạt động. Các enzym này phân huỷ thuốc kháng sinh β -lactam, làm mất các hoạt tính kháng khuẩn. Các β -lactamaza nhóm A ưu tiên thủy phân các penixilin trong khi các β -lactamaza nhóm C có tiểu sử cơ chất ưa xephalosporin. Dưới dạng các thuốc ức chế β -lactamaza có bán sẵn trên thị trường, axit clavulanic, sulbactam, và tazobactam đã được biết đến, và các thuốc ức chế này chủ yếu có hiệu quả chống lại vi khuẩn sinh β -lactamaza nhóm A, và được sử dụng dưới dạng hỗn hợp với thuốc kháng sinh penixilin. Tuy nhiên, cho đến nay có 250 loại β -lactamaza hoặc nhiều hơn đã được báo cáo, và trong số chúng, ngoài việc mở rộng các β -lactamaza nhóm C cũng như β -lactamaza phổ rộng (ESBL) thuộc các β -lactamaza nhóm A và D, các vi khuẩn kháng thuốc khác mà sản sinh β -lactamaza KPC-2 nhóm A thậm chí phân hủy cả carbapenem như là loại thuốc kháng sinh β -lactam cuối cùng được xem là một vấn đề. Sự phát triển thuốc ức chế mới đặc biệt cần thiết vì các thuốc ức chế hiện có là không có hiệu quả đối với các β -lactamaza này.

Ngoài ra, trong những năm gần đây, các bệnh nhiễm trùng do vi khuẩn kháng thuốc nêu trên gây ra như là vi khuẩn sinh bệnh đã được phát hiện không chỉ ở các bệnh nhiễm trùng nặng mà đôi khi còn ở bệnh nhiễm trùng mắc phải ở cộng đồng, do đó việc phát triển thuốc ức chế mới mà có thể được sử dụng kết hợp với thuốc được lựa chọn đầu tiên (ví dụ, penixilin hoặc xephalosporin) ở đô thị là cực kỳ cần thiết. Tuy nhiên, mặc dù có báo cáo về các thuốc ức chế tiềm năng và báo cáo về việc điều trị bệnh nhiễm trùng nặng, chỉ có một vài chất được phát triển.

Trong những năm gần đây, US 7,112,592, US 7,612,087 và WO 2009/091856 đã bộc lộ rằng các loại dẫn xuất diazabixyclooctan là các hợp chất hứa hẹn trong điều trị các bệnh nhiễm trùng dưới dạng thuốc kháng sinh có cấu trúc không β -lactam hoặc thuốc ức chế β -lactamaza. Về quy trình điều chế dẫn xuất này, ngoài các tài liệu được đề cập trên đây, quy trình được bộc lộ trong WO 2010/126820 đã được biết đến.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

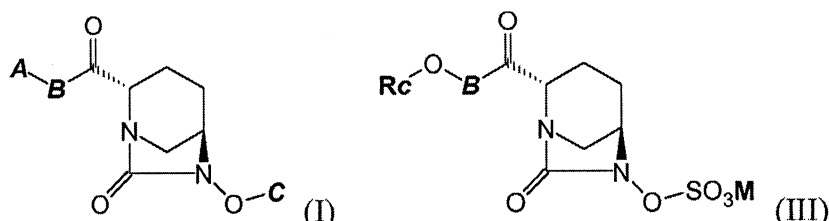
Vấn đề cần được giải quyết bởi sáng chế

Các thuốc ức chế β -lactamaza sẵn có hiện nay không đủ để ức chế β -lactamaza không ngừng gia tăng, và ngày nay đòi hỏi có các thuốc ức chế β -lactamaza mới để điều trị các bệnh nhiễm khuẩn gây ra do vi khuẩn kháng thuốc mà sản sinh ra β -lactamaza nhóm C, β -lactamaza phổ rộng (ESBL) thuộc nhóm A và D, hoặc KPC-2 nhóm A phân huỷ thậm chí cả carbapenem như là loại thuốc kháng sinh β -lactam cuối cùng.

Cách thức giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế đã tiến hành nghiên cứu sâu rộng về thuốc ức chế β -lactamaza mới có hiệu quả đối với vi khuẩn sinh β -lactamaza mà hiện nay đã gây ra các vấn đề nêu trên, cụ thể là các β -lactamaza nhóm A, nhóm C và nhóm D, và kết quả là đã phát hiện ra dẫn xuất diazabicyclooctan có công thức (I). Các tác giả sáng chế cũng phát hiện ra rằng hợp chất theo sáng chế có khả năng khôi phục hoạt tính kháng vi khuẩn của thuốc kháng sinh β -lactam chống lại các vi khuẩn kháng thuốc khi sử dụng kết hợp với thuốc kháng sinh β -lactam.

Ngoài ra, bản mô tả này cũng bộc lộ phương pháp điều chế hợp chất có công thức (III), mà bao hàm trong công thức (I) của sáng chế:



trong đó

A là $-N(R_a)(R_b)$ hoặc $-OR_c$, trong đó mỗi R_a và R_b độc lập là C_{1-6} -alkyl hoặc axyl; và R_c là C_{1-6} -alkyl hoặc heterocyclyl;

A có thể được thế bằng 4 phần tử thế F_{n1} được chọn từ C_{1-6} -alkyl, $=O$ và $-(CH_2)_n-R_g$, trong đó

n là 0-3 và

R_g là heterocyclyl; phenyl; heteroaryl, axyl, R_dO_2S- ; $R_e(R_f)N-$, $R_e(R_f)NCO-$, $-OR_e$, $-OCOR_e$ hoặc nhóm bảo vệ được chọn từ các nhóm bảo vệ kiểu trialkylsilyl và carbamat, trong đó

R_d là C_{1-6} -alkyl hoặc $-OM$, và

R_e , R_f mỗi nhóm độc lập là H hoặc C_{1-6} -alkyl,

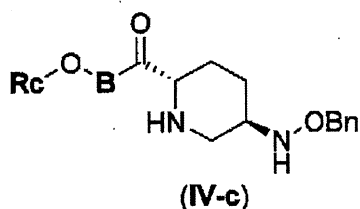
và F_{n1} có thể tiếp tục được thế;

B là $-NH$ hoặc $-N(C_{1-6}\text{-alkyl})$;

C là H, benzyl, hoặc $-SO_3M$, trong đó M là H, cation vô cơ hoặc cation hữu cơ;

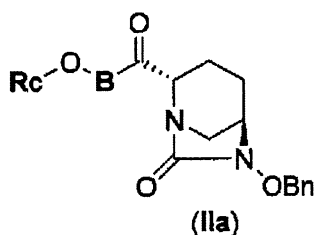
và tiếp theo, R_a và R_b , R_c và B, và R_e và R_f có thể được liên kết với nhau để tạo thành heteroxyclyl có ít nhất một nguyên tử nitơ.

Trước tiên, để nghiên cứu phương pháp điều chế để thu được hợp chất có công thức (II) nêu trên, thậm chí khi phương pháp trong đó một đương lượng phosgen và amin được sử dụng như đã được bộc lộ trong patent Mỹ số 7,112,592 hoặc patent Mỹ số 7,612,087 hoặc phương pháp trong đó hợp chất được xử lý bằng triphosgen và dung dịch axit phosphoric 10% như được bộc lộ trong WO 2009/133442 hoặc WO 2010/126820 được áp dụng cho hợp chất có công thức (IV-c):



trong công thức (IV-c) trên, Rc và B có nghĩa giống như đã được định nghĩa cho hợp chất có công thức (II), và OBn là benzyloxy,

hợp chất có công thức (IV-c) có N-alkoxycarbamoyl thể hiện tính axit yếu ở mạch nhánh ở vị trí 2, để hợp chất có cấu trúc diazabicyclooctan có công thức (IIa):

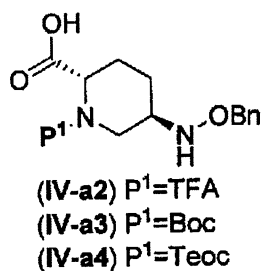


trong công thức (IIa) nêu trên, Rc và B có nghĩa giống như đã được định nghĩa cho hợp chất có công thức (II), và OBn là benzyloxy,

có thể được điều chế chỉ với hiệu suất cực kỳ nhỏ.

Ngoài ra, phương pháp được bộc lộ trong WO 2009/133442 hoặc WO 2010/126820 đã đưa mạch nhánh ở vị trí 2 vào giai đoạn đầu của quy trình điều chế, mà không quá tốn kém, để phương pháp này không có hiệu quả cần thiết như là một quy trình sản xuất thương mại, và việc thiết lập một quy trình điều chế mà dễ dàng công nghiệp hóa được mong đợi.

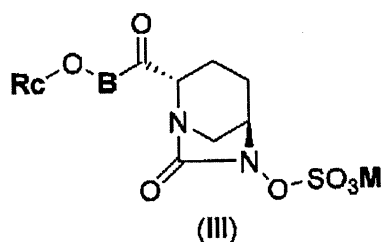
Vì thế, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra các hợp chất có công thức (IV-a2), (IV-a3) hoặc (IV-a4) dưới đây:



trong đó TFA là trifloaxetyl, Boc là tert-butoxycarbonyl, Teoc là 2-trimetylsilyletoxycarbonyl, và OBn là benzyloxy,

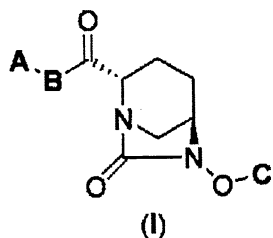
dưới dạng các nguyên liệu ban đầu hữu ích hơn, và đã nghiên cứu nghiêm túc để đưa chúng vào các hợp chất có công thức (IV-c) và (IIa) nêu trên.

Kết quả là, sáng chế đã đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (III) dưới đây:



trong đó R_f , B và M có nghĩa giống như đã được định nghĩa cho hợp chất có công thức (I) nêu trên.

Tức là, sáng chế đề cập đến hợp chất là dẫn xuất diazabicyclooctan có công thức (I) hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó:



trong đó

A là $-\text{N}(\text{R}_a)(\text{R}_b)$ hoặc $-\text{OR}_c$, trong đó mỗi R_a và R_b độc lập là C_{1-6} -alkyl hoặc axyl; và R_c là C_{1-6} -alkyl hoặc heteroxycyl;

A có thể được thế bằng 4 phần tử thế F_{n1} được chọn từ C_{1-6} -alkyl, $=\text{O}$ và $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}_g$, trong đó

n là 0-3 và

R_g là heterocyclyl; phenyl; heteroaryl, axyl, R_dO_2S- ; $R_e(R_f)N-$, $R_e(R_f)NCO-$, $-OR_e$, $-OCOR_e$ hoặc nhóm bảo vệ được chọn từ các nhóm bảo vệ kiểu trialkylsilyl và carbamat, trong đó

R_d là C_{1-6} -alkyl hoặc $-OM$, và

R_e , R_f mỗi nhóm độc lập là H hoặc C_{1-6} -alkyl,

và F_{nl} có thể tiếp tục được thế;

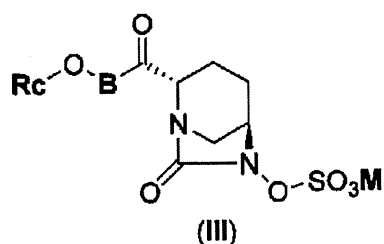
B là $-NH$ hoặc $-N(C_{1-6}\text{-alkyl})$;

C là H, benzyl, hoặc $-SO_3M$, trong đó M là H, cation vô cơ hoặc cation hữu cơ;

và tiếp theo, R_a và R_b , R_c và B, và R_e và R_f có thể được liên kết với nhau để tạo thành heterocyclyl có ít nhất một nguyên tử nitơ.

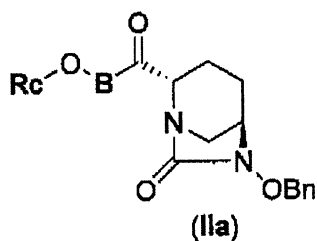
Ngoài ra, sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế nêu trên và tùy ý chất mang dược dụng, và cũng đề cập đến hợp chất theo sáng chế, được phẩm dùng trong phương pháp điều trị bệnh nhiễm trùng.

Hơn nữa, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (III):

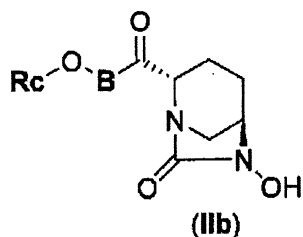


quy trình này bao gồm các bước:

(iv) loại nhóm benzyl Bn của hợp chất có công thức (IIa):



sử dụng chất xúc tác quá trình hydro phân trong môi trường hydro để tạo ra hợp chất có công thức (IIb):



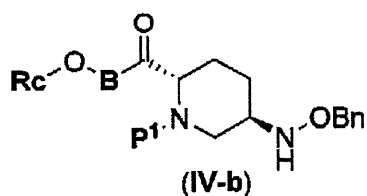
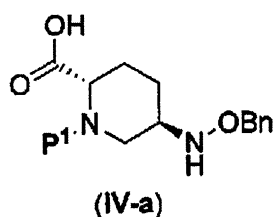
và

(v) sulfat hóa nhóm hydroxyl ở vị trí thứ 6 với sự có mặt của bazơ, và

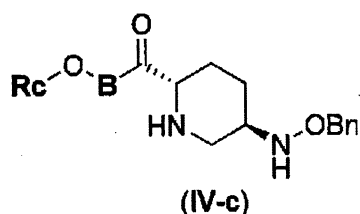
(vi) nếu cần, loại nhóm bảo vệ có mặt ở mạch nhánh -B-O-R_c,

và tùy ý các bước (i)-(iii) trước các bước (iv)-(vi) nêu trên:

(i) liên kết hợp chất có công thức (IV-a) với hợp chất có công thức R_cOBH, bằng cách sử dụng este hoạt tính, amit hoạt tính hoặc chất ngưng tụ loại nước để tạo ra hợp chất có công thức (IV-b):



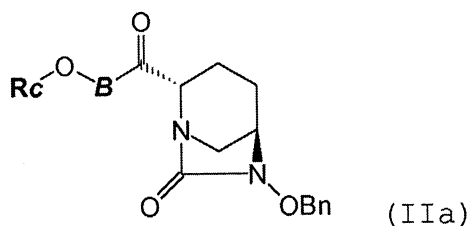
(ii) loại nhóm bảo vệ P¹ để tạo ra hợp chất có công thức (IV-c):



(iii) silyl hóa hợp chất này trong hệ phản ứng và sau đó đưa hợp chất đó đến phản ứng tạo ure nội phân tử để tạo ra hợp chất có công thức (IIa) nêu trên,

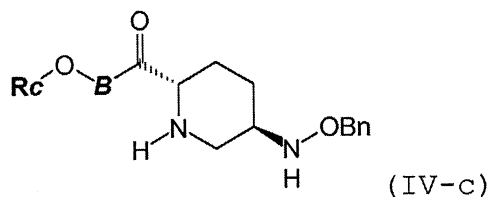
trong đó trong các công thức ở trên, R_c, B và M là như được định nghĩa ở cho hợp chất có công thức (I) ở trên, OBn là benzyloxy, và P¹ là nhóm bảo vệ mà có thể được loại bỏ bằng axit, bazơ hoặc chất ái nhân.

Hơn nữa, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (IIa):



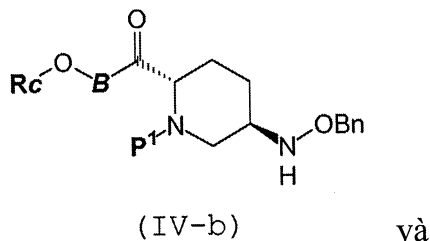
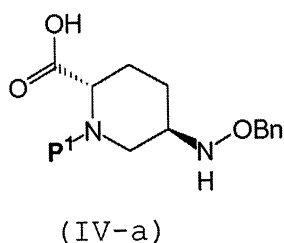
quy trình này bao gồm bước:

(iii) silyl hóa hợp chất có công thức (IV-c)

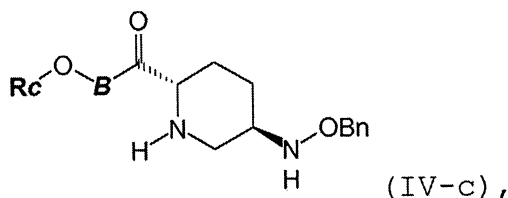


trong hệ phản ứng, và sau đó đưa đến phản ứng tạo ure nội phân tử, và tùy ý các bước (i) và (ii) trước bước (iii) nêu trên:

(i) liên hợp hợp chất có công thức (IV-a) với hợp chất có công thức R_cOBH , sử dụng este hoạt tính, amit hoạt tính hoặc chất ngưng tụ loại nước để tạo ra hợp chất có công thức (IV-b):



(ii) loại nhóm bảo vệ P^1 để tạo ra hợp chất có công thức (IV-c) ở trên,

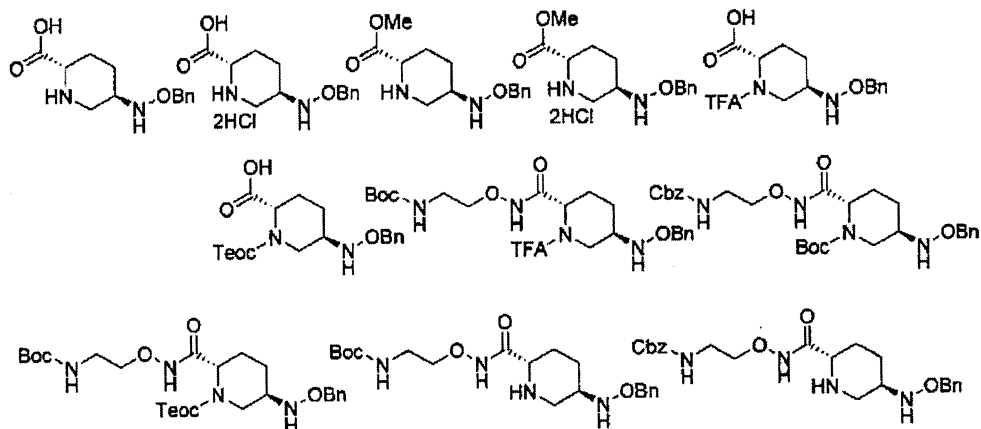


trong đó trong các công thức nêu trên, R_c và B là như được xác định cho hợp chất có công thức (I) nêu trên, OBn là benzyloxy, và P^1 là nhóm bảo vệ mà có thể được loại bỏ bằng axit, bazơ hoặc chất ái nhân.

Hơn thế nữa, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế (2S,5R)-metyl 5-(benzyloxyamino)piperidin-2-carboxylat và hydroclorua của nó, quy trình này bao gồm bước metyl este hóa axit (2S,5S)-5-hydroxypiperidin-2-carboxylic hoặc

hydroclorua của nó, trifloaxetyl hóa, benzyloxyamin hóa nhóm hydroxyl ở vị trí thứ 5, và loại bỏ trifloaxetyl.

Ngoài ra, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức sau đây:



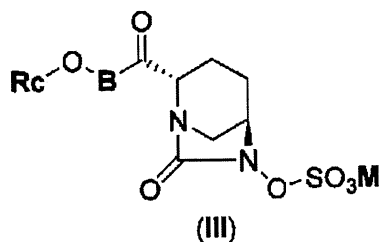
trong đó TFA là trifloaxetyl, OMe là metoxy, Boc là tert-butoxycarbonyl, OBn là benzyloxy và Teoc là 2-trimetylsilyletoxycarbonyl.

Các phương án ưu tiên của sáng chế là như được xác định ở các điểm yêu cầu bảo hộ phụ thuộc và/hoặc trong phần mô tả chi tiết dưới đây.

Hiệu quả của sáng chế

Các dẫn xuất diazabicyclooctan mới có công thức (I) nêu trên được tạo ra bởi sáng chế có hoạt tính ức chế hữu hiệu kháng lại nhiều loại β -lactamaza khác nhau. Cụ thể, nó có hoạt tính thuốc ức chế hữu hiệu đối với các β -lactamaza nhóm A, nhóm C và nhóm D. Cụ thể hơn, nó có hoạt tính ức chế hữu hiệu kháng lại β -lactamaza nhóm C, β -lactamaza phổ rộng (ESBL), và β -lactamaza KPC-2, và hoạt tính kháng khuẩn của thuốc kháng sinh β -lactam hiện có chống vi khuẩn mà sản sinh ra các β -lactamaza kháng thuốc kháng sinh β -lactam có thể được tái tạo một cách hữu hiệu khi kết hợp với hợp chất theo sáng chế.

Ngoài ra, quy trình điều chế hợp chất được thể hiện bằng công thức (III) dưới đây:



trong đó Rc, B và M có nghĩa giống như được xác định cho hợp chất có công thức (I) nêu trên, và

hợp chất này được bao hàm trong hợp chất có công thức (I) được tạo ra bởi sáng chế, là quy trình điều chế có tính hữu dụng cao hơn như quy trình điều chế để thương mại hóa.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 thể hiện các hoạt tính kháng khuẩn đối với 5 chủng sinh KPC-2 hoặc 3, *K. pneumoniae*.

Fig. 2 thể hiện các hoạt tính kháng khuẩn đối với 5 chủng biểu hiện cấu trúc AmpC, *P. aeruginosa*.

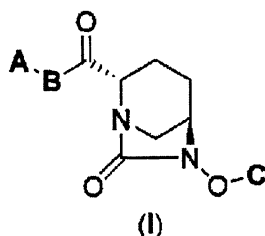
Fig. 3 thể hiện các hoạt tính kháng khuẩn đối với 5 chủng biểu hiện cấu trúc AmpC, Enterobacteriaceae.

Fig. 4 thể hiện các hoạt tính kháng khuẩn đối với 5 chủng sinh metallo- β -lactamaza loại IMP, Enterobacteriaceae.

Fig. 5 thể hiện các hoạt tính kháng khuẩn đối với 5 chủng sinh CTX-M-15 (ESBL), *E. coli*.

Mô tả chi tiết sáng chế

Như đã đề cập ở trên, sáng chế đề cập đến dẫn xuất diazabicyclooctan mới có công thức (I) dưới đây, muối được dụng của nó, hoặc solvat của nó, và thuốc ức chế β -lactamaza chứa hợp chất có công thức (I):



trong đó

A là $-N(R_a)(R_b)$ hoặc $-OR_c$, trong đó mỗi R_a và R_b độc lập là C_{1-6} -alkyl hoặc axyl; và R_c là C_{1-6} -alkyl hoặc heterocyclyl;

A có thể được thế bằng 4 phân tử thế F_{n1} được chọn từ C_{1-6} -alkyl, $=O$ và $-(CH_2)_n-R_g$, trong đó

n là 0-3 và

R_g là heterocyclyl; phenyl; heteroaryl, axyl, R_dO_2S- ; $R_e(R_f)N-$, $R_e(R_f)NCO-$, $-OR_e$, $-OCOR_e$ hoặc nhóm bảo vệ được chọn từ các nhóm bảo vệ kiểu trialkylsilyl và carbamat, trong đó

R_d là C_{1-6} -alkyl hoặc $-OM$, và

R_e , R_f mỗi nhóm độc lập là H hoặc C_{1-6} -alkyl,

và F_{n1} có thể tiếp tục được thế;

B là $-NH$ hoặc $-N(C_{1-6}\text{-alkyl})$;

C là H, benzyl, hoặc $-SO_3M$, trong đó M là H, cation vô cơ hoặc cation hữu cơ;

và tiếp theo, R_a và R_b , R_c và B, và R_e và R_f có thể được liên kết với nhau để tạo thành heterocyclyl có ít nhất một nguyên tử nitơ.

Dưới đây, các dẫn xuất diazabixcyclooctan mới có công thức (I) theo sáng chế và quy trình điều chế các dẫn xuất, thuốc ức chế β -lactamaza, và hợp chất theo sáng chế được sử dụng để điều trị bệnh nhiễm khuẩn sẽ được giải thích chi tiết, nhưng sáng chế không bị giới hạn ở phạm vi các ví dụ cụ thể này.

Thuật ngữ “muối” được sử dụng trong bản mô tả có nghĩa là muối được dụng, và có muối cộng bazơ bao gồm bazơ vô cơ hoặc bazơ hữu cơ, và muối cộng axit gồm axit vô cơ hoặc axit hữu cơ.

Thuật ngữ “cation vô cơ” có nghĩa là, ví dụ, kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ, và thuật ngữ “cation hữu cơ” nghĩa là muối amoni được tạo thành từ amin được thế từ một đến ba lần, và muối amoni bậc bốn được tạo thành từ amin được thế bốn lần hoặc từ vòng dị vòng thơm được thế.

Khi “M” là H và hợp chất theo sáng chế có nhóm amino, các amin vòng hoặc các amin thơm mà có thể proton hóa trong phân tử, nhóm amino, các amin vòng hoặc các amin thơm trong phân tử hoạt động dưới dạng muối amoni proton hóa, và nó có thể có dạng muối nội phân tử, mà cũng được coi là một phần của hợp chất theo sáng chế. Ngoài ra, nếu “M” là cation hữu cơ và có mặt trong hợp chất theo sáng chế dưới dạng muối amoni bậc bốn, nó cũng có thể có dạng muối nội phân tử, mà cũng được coi là một phần của hợp chất theo sáng chế.

Thuật ngữ “được thế” có nghĩa là trao đổi H trong A hoặc trong phần tử thế F_{n1} và liên kết với hoặc bằng phần tử thế F_{n1} .

Thuật ngữ “A có thể được thế bằng từ 0 đến 4 phần tử thế F_{n1} , và phần tử thế F_{n1} có thể được thế một cách liên tục” có nghĩa là F_{n1} mà cải biến A có thể tiếp tục được thế bằng F_{n1} , và có thể đề cập đến $A-(F_{n1})_{0-4}$, $A-(F_{n1})(F_{n1})_{0-3}$, $A-(F_{n1})_2(F_{n1})_{0-2}$, và $A-(F_{n1})_3(F_{n1})_{0-1}$ như là các ví dụ.

Các ví dụ cụ thể về “nhóm bảo vệ” có thể là nhóm bảo vệ dạng trialkylsilyl và, tốt hơn là triisopropylsilyl, tert-butyldimethylsilyl, tert-butoxycarbonyl hoặc benzyloxycarbonyl, mà là nhóm bảo vệ cho nhóm amino và nhóm hydroxyl được bộc lộ trong tài liệu: Protective Groups in Organic Synthesis (T. W. Greene et al., Wiley, New York (1999)).

Dung môi chứa trong “solvat” có thể là nước, metanol, etanol, isopropanol, axeton và methyl ethyl xeton, tốt hơn nữa là nước.

Thuật ngữ “C₁₋₆ alkyl” nghĩa là nhóm alkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, mà có thể là mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng.

Thuật ngữ “axyl” nghĩa là formyl, benzoyl, phenylaxetyl, C₁₋₆ alkylcarbonyl, heteroxyclylcarbonyl, và heteroarylcarbonyl.

Thuật ngữ “heteroxyclyl” nghĩa là vòng không thơm hoặc vòng dị vòng no một vòng có từ 3 đến 7 cạnh có tổng cộng 1 đến 3 nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy và/hoặc nguyên tử lưu huỳnh.

Thuật ngữ “heteroaryl” nghĩa là vòng dị vòng thơm một vòng có từ 5 đến 6 cạnh có tổng cộng 1 đến 4 nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy và/hoặc nguyên tử lưu huỳnh.

Thuật ngữ “Ra(Rb)N-” và “Re(Rf)N-” nghĩa là nhóm amino được thế bằng Ra và Rb, hoặc Re và Rf.

Thuật ngữ “RcO-” có nghĩa là oxy được liên kết với Rc, tức là, alkoxy hoặc heteroxyclyloxy, và thuật ngữ “ReO-” có nghĩa là oxy được liên kết với Re, tức là, alkoxy hoặc hydroxy.

Thuật ngữ “RdO₂S-” có nghĩa là sulfonyl liên kết với Rd.

Thuật ngữ “Re(Rf)NCO-” có nghĩa là carbonyl liên kết với Re(Rf)N-.

Thuật ngữ “ReOCO-” có nghĩa là carbonyl liên kết với ReO-.

Thuật ngữ “O=” có nghĩa là nhóm oxo.

Về các ví dụ cụ thể về các bazơ mà tạo thành “muối cộng bazơ”, có thể kể đến lithi hydroxit, natri hydroxit, kali hydroxit, natri hydro carbonat, kali hydro carbonat, natri carbonat, kali carbonat, lithi carbonat, canxi carbonat, natri axetat, kali axetat, trinatri xitrat, natri dihydro xitrat, trikali xitrat, kali dihydro xitrat, amoni, metylamin, etylamin, dimetylamin, dietylamin, trimetylamin, trietylamin, N-metylmorpholin, etanolamin và trietanolamin, tốt hơn là natri hydroxit, natri hydro carbonat, natri carbonat, natri axetat, trinatri xitrat, natri dihydro xitrat và trietanolamin.

Về các ví dụ cụ thể về các axit mà tạo thành “muối cộng axit”, có thể kể đến axit clohydric, axit bromhydric, axit hydroiodic, axit sulfuric, axit sulfuric, axit hemisulfuric, axit thioxyanic, axit axetic, axit butyric, axit propionic, axit xyclopentanpropionic, axit pivalic, axit heptanoic, axit hexanoic, axit 3-phenylpropionic, axit undecanoic, axit lactic, axit oxalic, axit malonic, axit succinic, axit xitric, tartaric, axit malic, axit maleic, axit fumaric, axit adipic, axit alginic, axit aspartic, axit benzoic, axit digluconic, axit nicotinic, axit pamoic, axit pectic, axit glucoheptanoic, axit glyxerophosphoric, axit benzensulfonic, axit tosylic, axit

metansulfonic, axit etansulfonic, axit camphorsulfonic, axit dodexylsulfuric, axit 2-hydroxyetansulfonic và axit 2-naphthalensulfonic, tốt hơn là axit clohydric, axit sulfuric, axit axetic, axit lactic, axit malic, axit xitric, metansulfonic và axit tosylic.

Các ví dụ cụ thể về “cation vô cơ” gồm natri, kali, liti, và canxi, tốt hơn là natri và kali.

Các ví dụ cụ thể về “cation hữu cơ” gồm metylamoni, etylamoni, dimethylamoni, diethylamoni, diisopropylamoni, pyridin, trimethylamoni, triethylamoni, xyclohexylamoni, dixyclohexylamoni, diisopropyletylamoni, pyridin, tetramethylamoni, tetraethylamoni, tetrabutylamoni, trietylbenzylamoni, N,N'-dimetylimidazoli và N-metylpyridin, tốt hơn là pyridini và tetrabutylamoni.

Các ví dụ cụ thể về “C₁₋₆ alkyl” gồm nhóm C₁₋₆ alkyl như metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, tert-butyl, s-butyl, isobutyl, pentyl, 1,1-dimetylpropyl, 1,2-dimetylpropyl, neopentyl, 1-metylbutyl, 2-metylbutyl, isopentyl và hexyl, nhóm C₃₋₆ xycloalkyl như xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl, hoặc nhóm metyl được thế bằng nhóm C₃₋₅ xycloalkyl như xyclopropylmetyl, xyclobutylmetyl, xyclopentylmetyl, tốt hơn là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, tert-butyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopropylmetyl và xyclobutylmetyl.

Các ví dụ cụ thể về “heteroxyclyl” gồm nhóm thu được từ aziridin, oxiran, thiiran, azetidin, oxetan, thietan, pyrrolidin, tetrahydrofuran, tetrahydrothiophen, imidazolidin, oxazolidin, thiazolidin, pyrazolidin, piperidin, tetrahydro-2H-pyran, tetrahydro-2H-thiopyran, hexahydropyridazin, piperazin, morpholin, thiomorpholin, 1,2-oxazolidin, 1,2-oxazinan, 1,4-dioxan, 1,2-thiazinan, azepan, oxepan, thiepan, 1,4-diazepan, 1,4-oxazepan, 1,4-thiazepan, 1,2,5-triazepan, 1,4,5-oxadiazepan, 1,2,5-oxadiazepan, 1,4,5-thiadiazepan, 1,5,2-dioxazepan, 1,5,2-oxathiazepan, 3,4-dihydro-2H-pyrol, 4,5-dihydro-1H-pyrazol, 4,5-dihydro-1H-imidazol, 4,5-dihydro-1,2-oxazol, 4,5-dihydro-1,3-oxazol, 4,5-dihydro-1,3-thiazol, 2,3,4,5-tetrahydropyridin, 1,2,3,6-tetrahydropyrazin, 5,6-dihydro-4H-1,2-oxazin hoặc 3,6-dihydro-2-H-1,4-oxazin, tốt hơn là nhóm thu được từ azetidin, pyrrolidin, tetrahydrofuran, piperidin, tetrahydro-2H-pyran, imidazolidin, oxazolidin, 1,2-oxazolidin, hexahydropyridazin, piperazin, morpholin, 1,2-oxazinan, azepan, 1,4-diazepan hoặc 1,2-oxazepan.

Các ví dụ cụ thể về nhóm bảo vệ cho “heteroxyclyl” mà “tert-butoxycarbonyl hoặc benzyloxycarbonyl được liên kết vào” gồm nhóm thu được từ 1-(tert-butoxycarbonyl)azetidin, 1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin, 1,3-di(tert-butoxycarbonyl)imidazolidin, 3-(tert-butoxycarbonyl)oxazolidin, 1,3-di(tert-butoxycarbonyl)pyrazolidin, 1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin, 1,2-di(tert-butoxycarbonyl)hexahydropyridazin, 1,4-di(tert-butoxycarbonyl)piperazin, 4-(tert-butoxycarbonyl)morpholin, 2-(tert-butoxycarbonyl)-1,2-oxazolidin, 2-(tert-

butoxycarbonyl)-1,2-oxazinan, 1-(tert-butoxycarbonyl)azepan, 1,4-di(tert-butoxycarbonyl)-1,4-diazepan, 1-(benzyloxycarbonyl)azetidin, 1-(benzyloxycarbonyl)pyrolidin, 1,3-di(benzyloxycarbonyl)imidazolidin, 3-(benzyloxycarbonyl)oxazolidin, 1,3-di(benzyloxycarbonyl)pyrazolidin, 1-(benzyloxycarbonyl)piperidin, 1,2-di(benzyloxycarbonyl)hexahydropyridazin, 1,4-di(benzyloxycarbonyl)piperazin, 4-(benzyloxycarbonyl)morpholin, 2-(benzyloxycarbonyl)-1,2-oxazolidin, 2-(benzyloxycarbonyl)-1,2-oxazinan, 1-(benzyloxycarbonyl)azepan hoặc 1,4-di(benzyloxycarbonyl)-1,4-diazepan, và hiển nhiên là các ví dụ cụ thể có nhóm bảo vệ nêu trên được bao gồm trong các ví dụ cụ thể có heterocyclyl được mô tả dưới đây.

Các ví dụ cụ thể về “heteroaryl” gồm nhóm thu được từ pyrol, furan, thiophen, pyrazol, imidazol, 1,2-oxazol, 1,3-oxazol, 1,2-thiazol, 1,3-thiazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,3-thiadiazol, 1,3,4-thiadiazol, tetrazol, pyridin, pyridazin, pyrimidin, pyrazin, 1,2,4-triazin hoặc 1,3,5-triazin, tốt hơn là nhóm thu được từ pyrol, furan, imidazol, oxazol hoặc pyridin.

Các ví dụ cụ thể về nhóm bảo vệ cho “heteroaryl” mà “tert-butoxycarbonyl hoặc benzyloxycarbonyl được liên kết” gồm nhóm thu được từ 1-tert-butoxycarbonylpyrol, 1-tert-butoxycarbonylpyrazol, 1-tert-butoxycarbonylimidazol, 1-tert-butoxycarbonyl-1,2,3-triazol, 1-tert-butoxycarbonyl-1,2,4-triazol, 1-tert-butoxycarbonyltetrazol, 1-benzyloxycarbonylpyrol, 1-benzyloxycarbonylpyrazol, 1-benzyloxycarbonylimidazol, 1-benzyloxycarbonyl-1,2,3-triazol, 1-benzyloxycarbonyl-1,2,4-triazol hoặc 1-benzyloxycarbonyltetrazol, và hiển nhiên là các ví dụ cụ thể có nhóm bảo vệ nêu trên được bao gồm trong các ví dụ cụ thể có heteroaryl được mô tả dưới đây.

Các ví dụ cụ thể về “C₁₋₆ alkylcarbonyl” gồm axetyl, propanoyl, butanoyl, isobutanoyl, pentanoyl, 2,2-dimetylpropanoyl, 2-metylbutanoyl, 3-metylbutanoyl, hexanoyl, xyclopropancarbonyl, xyclobutancarbonyl, xyclopentancarbonyl, xyclohexancarbonyl, 2-xyclopropylaxetyl, 2-xyclobutylaxetyl và 2-xyclopentylaxetyl.

Các ví dụ cụ thể về “heterocyclylcarbonyl” gồm aziridin-2-ylcarbonyl, oxiran-2-ylcarbonyl, thiiran-2-ylcarbonyl, azetidin-2-ylcarbonyl, azetidin-3-ylcarbonyl, oxetan-2-ylcarbonyl, oxetan-3-ylcarbonyl, thietan-2-ylcarbonyl, thietan-3-ylcarbonyl, pyrolidin-2-ylcarbonyl, pyrolidin-3-ylcarbonyl, tetrahydrofuran-2-ylcarbonyl, tetrahydrofuran-3-ylcarbonyl, tetrahydrothiophen-2-ylcarbonyl, tetrahydrothiophen-3-ylcarbonyl, pyrazolidin-3-ylcarbonyl, pyrazolidin-4-ylcarbonyl, 1,2-oxazolidin-3-ylcarbonyl, 1,2-oxazolidin-4-ylcarbonyl, 1,2-oxazolidin-5-ylcarbonyl, piperidin-2-ylcarbonyl, piperidin-3-ylcarbonyl, piperidin-4-ylcarbonyl, tetrahydro-2H-pyran-2-ylcarbonyl, tetrahydro-2H-pyran-3-ylcarbonyl, tetrahydro-2H-pyran-4-ylcarbonyl,

tetrahydro-2H-thiopyran-2-ylcarbonyl, tetrahydro-2H-thiopyran-3-ylcarbonyl, tetrahydro-2H-thiopyran-4-ylcarbonyl, hexahydropyridazin-3-ylcarbonyl, hexahydropyridazin-4-ylcarbonyl, piperazin-2-ylcarbonyl, morpholin-2-ylcarbonyl, morpholin-3-ylcarbonyl, thiomorpholin-2-ylcarbonyl, thiomorpholin-3-ylcarbonyl, 1,2-oxazinan-3-ylcarbonyl, 1,2-oxazinan-4-ylcarbonyl, 1,2-oxazinan-5-ylcarbonyl, 1,2-oxazinan-6-ylcarbonyl, 1,4-dioxan-2-ylcarbonyl, 1,2-thiazinan-3-ylcarbonyl, 1,2-thiazinan-4-ylcarbonyl, 1,2-thiazinan-5-ylcarbonyl, 1,2-thiazinan-6-ylcarbonyl, azepan-2-ylcarbonyl, azepan-3-ylcarbonyl, azepan-4-ylcarbonyl, oxepan-2-ylcarbonyl, oxepan-3-ylcarbonyl, oxepan-4-ylcarbonyl, thiepan-2-ylcarbonyl, thiepan-3-ylcarbonyl, thiepan-4-ylcarbonyl, 1,4-diazepan-2-ylcarbonyl, 1,4-diazepan-5-ylcarbonyl, 1,4-diazepan-6-ylcarbonyl, 1,4-oxazepan-2-ylcarbonyl, 1,4-oxazepan-3-ylcarbonyl, 1,4-oxazepan-5-ylcarbonyl, 1,4-oxazepan-6-ylcarbonyl, 1,4-oxazepan-7-ylcarbonyl, 1,4-thiazepan-2-ylcarbonyl, 1,4-thiazepan-3-ylcarbonyl, 1,4-thiazepan-5-ylcarbonyl, 1,4-thiazepan-6-ylcarbonyl, 1,4-thiazepan-7-ylcarbonyl, 1,2,5-triazepan-3-ylcarbonyl, 1,2,5-triazepan-4-ylcarbonyl, 1,4,5-oxadiazepan-2-ylcarbonyl, 1,4,5-oxadiazepan-3-ylcarbonyl, 1,2,5-oxadiazepan-3-ylcarbonyl, 1,2,5-oxadiazepan-4-ylcarbonyl, 1,2,5-oxadiazepan-6-ylcarbonyl, 1,2,5-oxadiazepan-7-ylcarbonyl, 1,4,5-thiadiazepan-2-ylcarbonyl, 1,4,5-thiadiazepan-3-ylcarbonyl, 1,5,2-dioxazepan-3-ylcarbonyl, 1,5,2-dioxazepan-4-ylcarbonyl, 1,5,2-dioxazepan-6-ylcarbonyl, 1,5,2-dioxazepan-7-ylcarbonyl, 1,5,2-oxathiazepan-3-ylcarbonyl, 1,5,2-oxathiazepan-4-ylcarbonyl, 1,5,2-oxathiazepan-6-ylcarbonyl và 1,5,2-oxathiazepan-7-ylcarbonyl. Hiển nhiên là các ví dụ cụ thể nêu trên gồm các hợp chất mà liên kết với tert-butoxycarbonyl hoặc benzyloxycarbonyl dưới dạng nhóm bảo vệ.

Các ví dụ cụ thể về “heteroarylcarbonyl” gồm pyrol-2-ylcarbonyl, pyrol-3-ylcarbonyl, furan-2-ylcarbonyl, furan-3-ylcarbonyl, thiophen-2-ylcarbonyl, thiophen-3-ylcarbonyl, pyrazol-3-ylcarbonyl, pyrazol-4-ylcarbonyl, imidazol-2-ylcarbonyl, imidazol-4-ylcarbonyl, 1,2-oxazol-3-ylcarbonyl, 1,2-oxazol-4-ylcarbonyl, 1,2-oxazol-5-ylcarbonyl, 1,3-oxazol-2-ylcarbonyl, 1,3-oxazol-4-ylcarbonyl, 1,3-oxazol-5-ylcarbonyl, 1,2-thiazol-3-ylcarbonyl, 1,2-thiazol-4-ylcarbonyl, 1,2-thiazol-5-ylcarbonyl, 1,3-thiazol-2-ylcarbonyl, 1,3-thiazol-4-ylcarbonyl, 1,3-thiazol-5-ylcarbonyl, 1,2,3-triazol-4-ylcarbonyl, 1,2,3-oxadiazol-4-ylcarbonyl, 1,2,3-oxadiazol-5-ylcarbonyl, 1,2,3-thiadiazol-4-ylcarbonyl, 1,2,3-thiadiazol-5-ylcarbonyl, 1,2,4-triazol-3-ylcarbonyl, 1,3,4-oxadiazol-2-ylcarbonyl, 1,3,4-thiadiazol-2-ylcarbonyl, tetrazol-5-ylcarbonyl, pyridin-2-ylcarbonyl, pyridin-3-ylcarbonyl, pyridin-4-ylcarbonyl, pyridazin-3-ylcarbonyl, pyridazin-4-ylcarbonyl, pyrimidin-2-ylcarbonyl, pyrimidin-4-ylcarbonyl, pyrimidin-5-ylcarbonyl, pyrazin-2-ylcarbonyl, 1,2,4-triazin-3-ylcarbonyl, 1,2,4-triazin-5-ylcarbonyl, 1,2,4-triazin-6-ylcarbonyl và 1,3,5-triazin-2-

ylcarbonyl. Hiển nhiên là các ví dụ cụ thể nêu trên gồm các hợp chất liên kết với tert-butoxycarbonyl hoặc benzyloxycarbonyl dưới dạng nhóm bảo vệ.

Bổ sung formyl, benzoyl, hoặc phenylaxetyl vào “axyl” nêu trên, và được ưu tiên là formyl, benzoyl, axetyl, phenylaxetyl, propanoyl, butanoyl, 2-metylpropanoyl, 2,2-dimetylpropanoyl, azetidin-2-ylcarbonyl, azetidin-3-ylcarbonyl, pyrrolidin-2-ylcarbonyl, pyrrolidin-3-ylcarbonyl, tetrahydrofuran-3-ylcarbonyl, piperidin-2-ylcarbonyl, piperidin-3-ylcarbonyl, piperidin-4-ylcarbonyl, tetrahydro-2H-pyran-2-ylcarbonyl, tetrahydro-2H-pyran-3-ylcarbonyl, tetrahydro-2H-pyran-4-ylcarbonyl, furan-2-ylcarbonyl, 1,3-oxazol-2-ylcarbonyl, 1,3-oxazol-4-ylcarbonyl, pyridin-2-ylcarbonyl, pyridin-3-ylcarbonyl, và pyridin-4-ylcarbonyl.

Các ví dụ cụ thể về Re(Rf)N- bao gồm amino, metylamino, etylamino, propylamino, isopropylamino, butylamino, tert-butylamino, s-butylamino, isobutylamino, pentylamino, 1,1-dimetylpropylamino, 1,2-dimetylpropylamino, neopentylamino, 1-metylbutylamino, 2-metylbutylamino, isopentylamino, hexylamino, N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, N,N-dipropylamino, N,N-di(isopropyl)amino, N,N-dibutylamino, N,N-di(tert-butyl)amino, N,N-di(s-butyl)amino, N,N-di(isobutyl)amino, N,N-dipentylamino, N,N-di(1,1-dimetylpropyl)amino, N,N-di(1,2-dimetylpropyl)amino, N,N-di(neopentyl)amino, N,N-di(1-metylbutyl)amino, N,N-di(2-metylbutyl)amino, N,N-di(isopentyl)amino và N,N-di(hexyl)amino, tốt hơn là amino, metylamino, etylamino, propylamino, isopropylamino, N,N-dimetylamino, và N,N-dietylamino. Hiển nhiên là các ví dụ cụ thể nêu trên bao gồm các hợp chất được bảo vệ bằng tert-butoxycarbonyl hoặc benzyloxycarbonyl dưới dạng nhóm bảo vệ.

Các ví dụ cụ thể về Re(Rf)NCO- gồm aminocarbonyl, metylaminocarbonyl, etylaminocarbonyl, propylaminocarbonyl, isopropylaminocarbonyl, butylaminocarbonyl, tert-butylaminocarbonyl, s-butylaminocarbonyl, isobutylaminocarbonyl, pentylaminocarbonyl, 1,1-dimetylpropylaminocarbonyl, 1,2-dimetylpropylaminocarbonyl, neopentylaminocarbonyl, 1-metylbutylaminocarbonyl, 2-metylbutylaminocarbonyl, isopentylaminocarbonyl, hexylaminocarbonyl, N,N-dimetylaminocarbonyl, N,N-dietylaminocarbonyl, N,N-dipropylaminocarbonyl, N,N-di(isopropyl)aminocarbonyl, N,N-dibutylaminocarbonyl, N,N-di(tert-butyl)aminocarbonyl, N,N-di(s-butyl)aminocarbonyl, N,N-di(isobutyl)aminocarbonyl, N,N-dipentylaminocarbonyl, N,N-di(1,1-dimetylpropyl)aminocarbonyl, N,N-di(1,2-dimetylpropyl)aminocarbonyl, N,N-di(neopentyl)aminocarbonyl, N,N-di(1-metylbutyl)aminocarbonyl, N,N-di(2-metylbutyl)aminocarbonyl và N,N-di(isopentyl)aminocarbonyl, mà có nguồn gốc từ các ví dụ cụ thể về Re(Rf)N- được mô tả ở trên, tốt hơn là dimetylaminocarbonyl hoặc dietylaminocarbonyl.

Các ví dụ cụ thể về ReO- gồm hydroxy, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, tert-butoxy, s-butoxy, isobutoxy, pentoxy, 1,1-dimetylpropoxy, 1,2-dimetylpropoxy, neopentoxy, 1-metylbutoxy, 2-metylbutoxy, isopentoxy, hexyloxy, benzyloxy, xyclopropoxy, xyclobutoxy, xyclopentyloxy, xyclohexyloxy, xyclopropylmetoxy, xyclobutylmetoxy và xyclopentylmetoxy, tốt hơn là hydroxy, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, tert-butoxy, xyclopropoxy và xyclobutylmetoxy. Hiển nhiên là hydroxy nêu trên gồm các hợp chất mà liên kết với triisopropylsilyl chứa trong trialkylsilyloxy dưới dạng nhóm bảo vệ.

Các ví dụ cụ thể về ReOCO- bao gồm metoxycarbonyl, etoxycarbonyl, propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, butoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, s-butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl, pentoxy carbonyl, 1,1-dimetylpropoxycarbonyl, 1,2-dimetylpropoxycarbonyl, neopentoxycarbonyl, 1-metylbutoxycarbonyl, 2-metylbutoxycarbonyl, isopentoxycarbonyl và hexyloxycarbonyl, mà bắt nguồn từ các ví dụ cụ thể về ReO- được mô tả ở trên, tốt hơn là metoxycarbonyl, etoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, và benzyloxycarbonyl, metoxycarbonyl được thế bằng phenyl mà đã được định nghĩa bằng Fn1.

Các ví dụ cụ thể về RdO₂S- bao gồm metylsulfonyl, etylsulfonyl, propylsulfonyl, isopropylsulfonyl, butylsulfonyl, tert-butylsulfonyl, s-butylsulfonyl, isobutylsulfonyl, pentylsulfonyl, 1,1-dimetylpropylsulfonyl, 1,2-dimetylpropylsulfonyl, neopentylsulfonyl, 1-metylbutylsulfonyl, 2-metylbutylsulfonyl, isopentylsulfonyl, hexylsulfonyl, xyclopropansulfonyl, xyclobutansulfonyl, xyclopentylsulfonyl, xyclohexylsulfonyl, xyclopropylmetansulfonyl, xyclobutylmetansulfonyl và xyclopentylmetansulfonyl, tốt hơn là sulfoxy và metansulfonyl.

Trong số các ví dụ cụ thể về Ra(Rb)N- bao gồm C₁₋₆ alkyl, axyl và Re(Rf)N- nêu trên, được ưu tiên là N,N-dimetylamino, N,N-dietylamino, N,N-di(isopropyl)amino. Hiển nhiên là các ví dụ cụ thể nêu trên bao gồm các hợp chất mà liên kết với tert-butoxycarbonyl hoặc benzyloxycarbonyl dưới dạng nhóm bảo vệ.

Trong số các ví dụ cụ thể về C₁₋₆ alkoxy được lấy làm ví dụ từ các ví dụ cụ thể về ReO- nêu trên, và RcO- thu được từ heterocyclyl, được ưu tiên là metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, xyclobutylmetoxy, azetidin-3-yloxy, oxetan-3-yloxy, thietan-3-yloxy, pyrrolidin-3-yloxy, tetrahydrofuran-3-yloxy, tetrahydrothiophen-3-yloxy, pyrazolidin-4-yloxy, piperidin-3-yloxy, piperidin-4-yloxy, tetrahydro-2H-pyran-3-yloxy, tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy, tetrahydro-2H-thiopyran-3-yloxy, tetrahydro-2H-thiopyran-4-yloxy, hexahydropyridazin-4-yloxy, 1,2-oxazolidin-4-yloxy, 1,2-oxazinan-4-yloxy, 1,2-oxazinan-5-yloxy, 1,2-thiazinan-4-yloxy, 1,2-thiazinan-5-yloxy, azepan-3-yloxy, azepan-4-yloxy, oxepan-3-yloxy, oxepan-4-yloxy, thiepan-3-yloxy, thiepan-4-yloxy, 1,4-diazepan-6-yloxy, 1,4-oxazepan-6-yloxy và 1,4-thiazepan-6-yloxy. Ngoài ra,

trong $RcO-b-$, các ví dụ cụ thể về heteroxyclyl được hình thành bằng liên kết của vòng Rc và B gồm 1,2-oxazolidin, 1,2-oxazinan và 1,2-oxazepan. Hiển nhiên là các ví dụ cụ thể bao gồm các hợp chất có liên kết với *tert*-butoxycarbonyl hoặc benzyloxycarbonyl dưới dạng nhóm bảo vệ.

Dưới đây, các ví dụ cụ thể trong trường hợp khi C_{1-6} alkyl, axyl, hoặc heteroxyclyl mà tạo thành $Ra(Rb)N-$ hoặc $RcO-$ nêu trên được thế bằng C_{1-6} alkyl, $O=$, $Rg-(CH_2)_{0-3}-$, heteroxyclyl, phenyl, heteroaryl, axyl, RdO_2S- , $Re(Rf)N-$, $Re(Rf)NCO-$, $ReO-$ và $ReOCO-$, mà được định nghĩa bằng $Fn1$, hoặc bằng nhóm bảo vệ sẽ được mô tả chi tiết bằng các ví dụ điển hình, nhưng hiển nhiên là các ví dụ không bị giới hạn ở phạm vi của các ví dụ cụ thể mà nó minh họa.

Ví dụ cụ thể về C_{1-6} alkyl được thế bằng amino (H_2N-) mà là ví dụ đại diện của $Re(Rf)N-$ gồm 2-aminoethyl, 2-aminopropyl, 3-aminopropyl, 2-amino-1-metyletyl, 2-aminobutyl, 3-aminobutyl, 4-aminobutyl, 2-amino-1,1-dimetyletyl, 2-amino-1-metylpropyl và 3-amino-2-metylpropyl. Hiển nhiên là các hợp chất mà có liên kết với *tert*-butoxycarbonyl hoặc benzyloxycarbonyl bảo vệ có trong $ReOCO-$ bao hàm trong các ví dụ cụ thể nêu trên.

Ngoài ra, CH_2 mà liên kết với amino trong 2-aminoethyl trong các ví dụ cụ thể nêu trên được thế bằng $O=$ (oxo) để thu được dẫn xuất aminocarbonylalkyl có trong $Re(Rf)NCO-$ bao gồm, ví dụ, 2-(amino)-2-oxoethyl, 2-(metylamino)-2-oxoethyl, 2-(etylamin)-2-oxoethyl, 2-oxo-2-(propylamin)etyl, 2-(isopropylamin)-2-oxoethyl, 2-(*tert*-butylamin)-2-oxoethyl và 2-(isobutylamin)-2-oxoethyl.

Ngoài ra, các ví dụ cụ thể trong đó dẫn xuất 2-aminoethyl nêu trên được thế bằng metylsulfonyl làm ví dụ cụ thể của RdO_2S- , axetyl làm ví dụ cụ thể của axyl hoặc carbamoyl (H_2NCO-) dưới dạng ví dụ cụ thể của $Re(Rf)NCO-$ bao gồm 2-(metylsulfonylamino)etyl, 2-(metylsulfonylamino)propyl, 3-(metylsulfonylamino)propyl, 2-(metylsulfonylamino)-1-metyletyl, 2-(metylsulfonylamino)butyl, 3-(metylsulfonylamino)butyl, 4-(metylsulfonylamino)butyl, 2-(metylsulfonylamino)-1,1-dimetyletyl, 2-(metylsulfonylamino)-1-metylpropyl, 3-(metylsulfonylamino)-2-metylpropyl, 2-(axetylamin)etyl, 2-(axetylamin)propyl, 3-(axetylamin)propyl, 2-(axetylamin)-1-metyletyl, 2-(axetylamin)butyl, 3-(axetylamin)butyl, 4-(axetylamin)butyl, 2-(axetylamin)-1,1-dimetyletyl, 2-(axetylamin)-1-metylpropyl, 3-(axetylamin)-2-metylpropyl, 2-(carbamoylamino)etyl, 2-(carbamoylamino)propyl, 3-(carbamoylamino)propyl, 2-(carbamoylamino)-1-metyletyl, 2-(carbamoylamino)butyl, 3-(carbamoylamino)butyl, 4-(carbamoylamino)butyl, 2-(carbamoylamino)-1,1-dimetyletyl, 2-(carbamoylamino)-1-metylpropyl và 3-(carbamoylamino)-2-metylpropyl.

Các ví dụ cụ thể trong đó C_{1-6} alkyl được thế bằng hydroxy (HO-) dưới dạng ví dụ cụ thể của ReO- gồm 2-hydroxyetyl, 2-hydroxypropyl, 3-hydroxypropyl, 2-hydroxy-1-metyetyl, 2-hydroxybutyl, 3-hydroxybutyl, 4-hydroxybutyl, 1,1-dimetyl-2-hydroxyetyl, 2-hydroxy-1-metylpropyl và 3-hydroxy-2-metylpropyl. Hiển nhiên là các ví dụ cụ thể nêu trên bao gồm hợp chất trong đó hydroxy được bảo vệ bởi triisopropylsilyl có trong trialkylsilyl.

Ví dụ cụ thể trong trường hợp mà etyl là ví dụ cụ thể của C_{1-6} alkyl được thế bằng metylsulfonyl dưới dạng ví dụ cụ thể của RdO_2S- gồm 2-(methylsulfonyl)etyl.

Các ví dụ cụ thể về C_{1-6} alkylcarbonyl, phenylaxetyl hoặc benzoyl được thế bằng amino (H_2N-) dưới dạng ví dụ cụ thể của $Re(Rf)N-$ gồm 2-aminoaxetyl, 2-aminopropanoyl, 3-aminopropanoyl, 2-aminobutanoyl, 3-aminobutanoyl, 4-aminobutanoyl, 3-amino-2-metylpropanoyl, 2-(2-aminophenyl)axetyl, 2-(3-aminophenyl)axetyl, 2-(4-aminophenyl)axetyl, 2-[2-(aminometyl)phenyl]axetyl, 2-[3-(aminometyl)phenyl]axetyl, 2-[4-(aminometyl)phenyl]axetyl, 2-aminobenzoyl, 3-aminobenzoyl, 4-aminobenzoyl, 2-(aminometyl)benzoyl, 3-(aminometyl)benzoyl và 4-(aminometyl)benzoyl. Hiển nhiên là các hợp chất mà có liên kết với tert-butoxycarbonyl hoặc benzyloxycarbonyl dưới dạng nhóm bảo vệ được bao gồm dưới dạng ví dụ cụ thể.

Các ví dụ cụ thể về C_{1-6} alkylcarbonyl, phenylaxetyl, benzoyl được thế bằng hydroxyl (HO-) dưới dạng ví dụ cụ thể của ReO- bao gồm 2-hydroxyaxetyl, 2-hydroxypropanoyl, 3-hydroxypropanoyl, 2-hydroxybutanoyl, 3-hydroxybutanoyl, 4-hydroxybutanoyl, 3-hydroxy-2-metylpropanoyl, 2-(2-hydroxyphenyl)axetyl, 2-(3-hydroxyphenyl)axetyl, 2-(4-hydroxyphenyl)axetyl, 2-hydroxybenzoyl, 3-hydroxybenzoyl và 4-hydroxybenzoyl. Hiển nhiên là hợp chất trong đó hydroxy được bảo vệ bằng triisopropylsilyl có trong trialkylsilyl được bao gồm trong các ví dụ cụ thể nêu trên.

Các ví dụ cụ thể trong đó metyl hoặc etyl dưới dạng ví dụ cụ thể của C_{1-6} alkyl được thế bằng heterocyclyl gồm azetidin-2-ylmetyl, azetidin-3-ylmetyl, pyrrolidin-2-ylmetyl, pyrrolidin-3-ylmetyl, tetrahydrofuran-3-ylmetyl, tetrahydrothiophen-3-ylmetyl, pyrazolidin-4-ylmetyl, 1,2-oxazolidin-3-ylmetyl, piperidin-2-ylmetyl, piperidin-3-ylmetyl, piperidin-4-ylmetyl, tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl, tetrahydro-2H-thiopyran-4-ylmetyl, hexahydropyridazin-4-ylmetyl, piperazin-2-ylmetyl, 1,2-oxazinan-3-ylmetyl, morpholin-2-ylmetyl, morpholin-3-ylmetyl, thiomorpholin-2-ylmetyl, thiomorpholin-3-ylmetyl, azepan-2-ylmetyl, azepan-4-ylmetyl, oxepan-2-ylmetyl, oxepan-4-ylmetyl, 1,4-diazepan-2-ylmetyl, 1,4-diazepan-6-ylmetyl, 2-(azetidin-1-yl)etyl, 2-(pyrrolidin-1-yl)etyl, 2-(pyrazolidin-1-yl)etyl, 2-(piperidin-1-yl)etyl, 2-(hexahydropyridazin-1-yl)etyl, 2-(piperazin-1-yl)etyl, 2-(morpholin-4-yl)etyl,

2-(thiomorpholin-4-yl)ethyl, 2-(1,2-oxazolidin-2-yl)ethyl, 2-(1,2-oxazinan-2-yl)ethyl, 2-(azepan-1-yl)ethyl và 2-(1,4-diazepan-1-yl)ethyl. Hiển nhiên là các ví dụ cụ thể nêu trên gồm các hợp chất có liên kết với tert-butoxycarbonyl hoặc benzyloxycarbonyl dưới dạng nhóm bảo vệ.

Ngoài ra, các ví dụ cụ thể trong đó ethyl của dẫn xuất heteroxyclyl-ethyl nêu trên tiếp tục được thế bằng O=(oxo) để tạo thành aminocarbonyl có trong Re(Rf)NCO- bao gồm 2-(azetidin-1-yl)-2-oxoethyl, 2-oxo-(pyrrolidin-1-yl)ethyl, 2-oxo-(pyrazolidin-1-yl)ethyl, 2-oxo-(piperidin-1-yl)ethyl, 2-(hexahydropyridazin-1-yl)-2-oxoethyl, 2-oxo-(piperazin-1-yl)ethyl, 2-(morpholin-4-yl)-2-oxoethyl, 2-oxo-(thiomorpholin-4-yl)ethyl, 2-(1,2-oxazolidin-2-yl)-2-oxoethyl, 2-(1,2-oxazinan-2-yl)-2-oxoethyl, 2-(azepan-1-yl)-2-oxoethyl và 2-(1,4-diazepan-1-yl)-2-oxoethyl. Hiển nhiên là các ví dụ cụ thể nêu trên bao gồm các hợp chất mà liên kết với tert-butoxycarbonyl hoặc benzyloxycarbonyl dưới dạng nhóm bảo vệ.

Các ví dụ cụ thể trong đó, trong số Re(Rf)NCO-, Re và Rf được thế bằng Fn1 được liên kết để tạo thành heteroxyclyl gồm azetidin-1-ylcarbonyl, pyrrolidin-1-ylcarbonyl, 1,2-oxazolidin-2-ylcarbonyl, pyrazolidin-1-ylcarbonyl, piperidin-1-ylcarbonyl, hexahydropyridazin-1-ylcarbonyl, piperazin-1-ylcarbonyl, morpholin-4-ylcarbonyl, thiomorpholin-4-ylcarbonyl, 1,2-oxazinan-2-ylcarbonyl, azepan-1-ylcarbonyl và 1,4-diazepan-1-ylcarbonyl.

Các ví dụ cụ thể trong trường hợp mà methyl hoặc ethyl là ví dụ cụ thể của C₁₋₆ alkyl được thế bằng heteroaryl bao gồm pyrol-2-ylmethyl, furan-2-ylmethyl, pyrazol-3-ylmethyl, pyrazol-4-ylmethyl, imidazol-2-ylmethyl, imidazol-4-ylmethyl, 1,2-oxazol-3-ylmethyl, 1,3-oxazol-2-ylmethyl, 1,3-oxazol-4-ylmethyl, 1,3-thiazol-2-ylmethyl, 1,3-thiazol-4-ylmethyl, 1,2,3-triazol-4-ylmethyl, 1,2,3-oxadiazol-4-ylmethyl, 1,2,4-triazol-3-ylmethyl, 1,3,4-oxadiazol-2-ylmethyl, tetrazol-5-ylmethyl, pyridin-2-ylmethyl, pyridin-3-ylmethyl, pyridin-4-ylmethyl, pyridazin-3-ylmethyl, pyridazin-4-ylmethyl, pyrimidin-2-ylmethyl, pyrimidin-4-ylmethyl, pyrazin-2-ylmethyl, 1,2,4-triazin-3-ylmethyl, 1,2,4-triazin-5-ylmethyl, 1,3,5-triazin-2-ylmethyl, 2-(pyrol-1-yl)ethyl, 2-(pyrazol-1-yl)ethyl, 2-(imidazol-1-yl)ethyl, 2-(1,2,3-triazol-1-yl)ethyl, 2-(1,2,4-triazol-4-yl)ethyl và 2-(tetrazol-1-yl)ethyl. Hiển nhiên là các ví dụ cụ thể nêu trên bao gồm các hợp chất mà liên kết với tert-butoxycarbonyl hoặc benzyloxycarbonyl dưới dạng nhóm bảo vệ.

Các ví dụ cụ thể trong đó heteroxyclyl được thế bằng methyl dưới dạng ví dụ cụ thể của C₁₋₆ alkyl bao gồm 1-methylazetidin, 3-methylazetidin, 1-methylpyrrolidin, 3-methylpyrrolidin, 1-methylimidazolidin, 3-methylloxazolidin, 1-methylpyrazolidin, 1-methylpiperidin, 4-methylpiperidin, 2-methyltetrahydro-2H-pyran, 4-methyltetrahydro-2H-pyran, 1-methylpiperazin, 1,4-dimethylpiperazin, 4-methylmorpholin, 4-methylthiomorpholin, 1-methylazepan, 1-methyl-1,4-diazepan và 1,4-dimethyl-1,4-diazepan.

Hiển nhiên là các ví dụ cụ thể nêu trên bao gồm các hợp chất mà liên kết với tert-butoxycarbonyl hoặc benzyloxycarbonyl dưới dạng nhóm bảo vệ.

Các ví dụ cụ thể về heterocyclyl được thế bằng O= (oxo) gồm 2-oxoazetidin, 2-oxopyrolidin, 3-oxopyrazolidin, 2-oxoimidazolidin, 3-oxo-1,2-oxazolidin, 2-oxooxazolidin, 2-oxopiperidin, 3-oxo-hexahydropyridazin, 2-oxopiperazin, 3-oxomorpholin, 3-oxo-1,2-oxazinan, 2-oxoazepan, 2-oxo-1,4-diazepan và 5-oxo-1,4-diazepan.

Các ví dụ cụ thể trong trường hợp mà etyl dưới dạng ví dụ cụ thể của C₁₋₆ alkyl được mô tả ở trên được thế bằng heterocyclyl và sau đó heterocyclyl được thế bằng O= (oxo) bao gồm 2-(2-oxoazetidin-1-yl)etyl, 2-(2-oxopyrolidin-1-yl)etyl, 2-(2-oxoimidazolidin-3-yl)etyl, 2-(2-oxooxazolidin-3-yl)etyl, 2-(3-oxopyrazolidin-1-yl)etyl, 2-(2-oxopiperidin-1-yl)etyl, 2-(3-oxo-hexahydropyridazin-1-yl)etyl, 2-(2-oxopiperazin-1-yl)etyl, 2-(3-oxomorpholin-4-yl)etyl, 2-(3-oxo-1,2-oxazolidin-2-yl)etyl, 2-(3-oxo-1,2-oxazinan-2-yl)etyl, 2-(2-oxoazepan-1-yl)etyl, 2-(2-oxo-1,4-diazepan-1-yl)etyl và 2-(5-oxo-1,4-diazepan-1-yl)etyl.

Các ví dụ cụ thể về heterocyclylcarbonyl trong đó heterocyclyl được thế bằng O= (oxo) bao gồm 4-oxoazetidin-2-ylcarbonyl, 5-oxopyrolidin-2-ylcarbonyl, 2-oxoimidazolidin-4-ylcarbonyl, 2-oxooxazolidin-4-ylcarbonyl, 5-oxopyrazolidin-3-ylcarbonyl, 6-oxopiperidin-2-ylmetyl, 2-oxopiperidin-4-ylcarbonyl, 6-oxo-hexahydropyridazin-3-ylcarbonyl, 3-oxo-hexahydropyridazin-4-ylcarbonyl, 5-oxopiperazin-2-ylcarbonyl, 6-oxopiperazin-2-ylcarbonyl, 5-oxomorpholin-2-ylcarbonyl, 5-oxomorpholin-3-ylcarbonyl, 3-oxothiomorpholin-2-ylcarbonyl, 5-oxothiomorpholin-3-ylcarbonyl, 7-oxoazepan-2-ylcarbonyl, 2-oxoazepan-4-ylcarbonyl, 7-oxo-1,4-diazepan-2-ylcarbonyl và 2-oxo-1,4-diazepan-6-ylcarbonyl. Hiển nhiên là các ví dụ cụ thể nêu trên bao gồm các hợp chất mà liên kết với tert-butoxycarbonyl hoặc benzyloxycarbonyl dưới dạng nhóm bảo vệ.

Các ví dụ cụ thể về heterocyclyl được thế bằng amino (H₂N-) dưới dạng ví dụ cụ thể của Re(Rf)N- bao gồm nhóm thu được từ 3-aminoazetidin, 3-aminopyrolidin, 3-amino-tetrahydrofuran, 3-amino-tetrahydrothiophen, 4-aminopyrazolidin, 4-aminopiperidin, 4-amino-tetrahydro-2H-pyran, 4-amino-tetrahydro-2H-thiopyran, 4-amino-hexahydropyridazin, 4-amino-1,2-oxazolidin, 4-amino-1,2-oxazinan, 4-aminoazepan, 4-aminooxepan hoặc 6-amino-1,4-diazepan. Hiển nhiên là các ví dụ cụ thể nêu trên gồm các hợp chất liên kết với tert-butoxycarbonyl hoặc benzyloxycarbonyl dưới dạng nhóm bảo vệ.

Các ví dụ cụ thể về heterocyclyl được thế bằng hydroxy (HO-) dưới dạng ví dụ cụ thể của ReO- bao gồm nhóm thu được từ 3-hydroxyazetidin, 3-hydroxypyrolidin, 4-hydroxypyrazolidin, 4-hydroxytetrahydrofuran, 4-hydroxytetrahydrothiophen, 3-

hydroxypiperidin, 4-hydroxypiperidin, 4-hydroxytetrahydro-2H-thiopyran, 4-hydroxyhexahydropyridazin, 4-hydroxy-1,2-oxazolidin, 4-hydroxy-1,2-oxazinan, 4-hydroxyazepan hoặc 6-hydroxy-1,4-diazepan. Hiển nhiên là các ví dụ cụ thể nêu trên gồm các hợp chất trong đó hydroxy được bảo vệ bằng triisopropylsilyl, heterocyclyl được bảo vệ bằng tert-butoxycarbonyl hoặc benzyloxycarbonyl.

Các ví dụ cụ thể về heteroaryl được thế bằng methyl dưới dạng ví dụ cụ thể của C₁₋₆ alkyl bao gồm nhóm thu được từ 1-methylpyrrol, 2-methylpyrrol, 3-methylpyrrol, 1-methylpyrazol, 3-methylpyrazol, 4-methylpyrazol, 2-methylimidazol, 4-methylimidazol, 4-methyl-1,2-oxazol, 5-methyl-1,2-oxazol, 2-methyl-1,3-oxazol, 4-methyl-1,3-oxazol, 5-methyl-1,3-oxazol, 1-methyl-1,2,3-triazol, 4-methyl-1,2,3-triazol, 1-methyl-1,2,4-triazol, 3-methyl-1,2,4-triazol, 1-methyltetrazol, 5-methyltetrazol, 2-methyl-1,3,4-oxadiazol, 2-methylpyridin, 3-methylpyridin, 4-methylpyridin, 3-methylpyridazin, 4-methylpyridazin, 2-methylpyrimidin, 4-methylpyrimidin, 2-methylpyrazin, 3-methyl-1,2,4-triazin, 5-methyl-1,2,4-triazin, 6-methyl-1,2,4-triazin hoặc 2-methyl-1,3,5-triazin. Hiển nhiên là các ví dụ cụ thể bao gồm các hợp chất liên kết với tert-butoxycarbonyl hoặc benzyloxycarbonyl dưới dạng nhóm bảo vệ.

Các ví dụ cụ thể về heteroaryl được thế bằng amino (H₂N-) dưới dạng ví dụ cụ thể của Re(Rf)N- bao gồm nhóm thu được từ 2-aminopyrrol, 3-aminopyrrol, 2-aminofuran, 3-aminofuran, 3-aminopyrazol, 4-aminopyrazol, 2-aminoimidazol, 3-amino-1,2-oxazol, 2-amino-1,3-oxazol, 2-aminothiazol, 4-amino-1,2,3-triazol, 3-amino-1,2,4-triazol, 2-amino-1,3,4-thiadiazol, 5-aminotetrazol, 2-amino-1,3,4-oxadiazol, 2-aminopyridin, 3-aminopyridazin, 2-aminopyrimidin, 3-amino-1,2,4-triazin hoặc 2-amino-1,3,5-triazin. Hiển nhiên là các ví dụ cụ thể bao gồm các hợp chất mà liên kết với tert-butoxycarbonyl hoặc benzyloxycarbonyl dưới dạng nhóm bảo vệ.

Các ví dụ cụ thể về heteroaryl được thế bằng hydroxy (OH-) dưới dạng ví dụ cụ thể của ReO- bao gồm nhóm thu được từ 2-hydroxypyrrol, 3-hydroxypyrrol, 2-hydroxyfuran, 3-hydroxyfuran, 3-hydroxypyrazol, 4-hydroxypyrazol, 2-hydroxyimidazol, 3-hydroxy-1,2-oxazol, 2-hydroxy-1,3-oxazol, 2-hydroxythiazol, 4-hydroxy-1,2,3-triazol, 3-hydroxy-1,2,4-triazol, 5-hydroxytetrazol, 2-hydroxy-1,3,4-oxadiazol, 2-hydroxypyridin, 3-hydroxypyridazin, 2-hydroxypyrimidin, 3-hydroxy-1,2,4-triazin hoặc 2-hydroxy-1,3,5-triazin. Hiển nhiên là các ví dụ cụ thể gồm các hợp chất trong đó hydroxy được bảo vệ bằng triisopropylsilyl, và heteroaryl được bảo vệ bằng tert-butoxycarbonyl hoặc benzyloxycarbonyl.

Dưới dạng các ví dụ cụ thể về Ra(Rb)N- gồm có C₁₋₆ alkyl hoặc axyl nêu trên, được ưu tiên là amino, methylamino, etylamino, propylamino, isopropylamino, dimethylamino, diethylamino, phenylamino, axetylamin, propanoylamino,

butanoylamino, 2-metylpropanoylamino, 2,2-dimetylpropanoylamino, 2-aminoaxetylamo, 3-aminopropanoylamino, 2-metoxyaetylamo, phenylaxetylamo, 2-(4-aminophenyl)axetylamo, 2-(4-aminometylphenyl)axetylamo, benzoylamino, 4-aminobenzoylamino, 4-aminometylbenzoylamino, [(azetidin-2-yl)carbonyl]amino, [(pyrolidin-2-yl)carbonyl]amino, [(pyrolidin-3-yl)carbonyl]amino, [(piperidin-2-yl)carbonyl]amino, [(piperidin-3-yl)carbonyl]amino, [(piperidin-4-yl)carbonyl]amino, [(4-xylopentylmetyl piperidin-2-yl)carbonyl]amino, [(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)carbonyl]amino, [(5-oxopyrolidin-2-yl)carbonyl]amino, furan-2-ylcarbonylamino, 1,3-oxazol-4-ylcarbonylamino, pyridin-2-ylcarbonylamino, pyridin-3-ylcarbonylamino, pyridin-4-ylcarbonylamino, metansulfonylamino, dimetylaminocarbonylamino, dietylaminocarbonylamino, phenylaminocarbonylamino, morpholin-4-ylcarbonylamino, metoxycarbonylamino, etoxycarbonylamino và tert-butoxycarbonylamino. Ngoài ra, các ví dụ cụ thể trong trường hợp mà trong số Ra(Rb)N-, Ra và Rb được thế bằng Fn1 được liên kết để tạo thành heteroxyclyl gồm azetidin-1-yl, pyrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, piperazin-1-yl, morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, azepan-1-yl, 1,4-diazepan-1-yl, 2-oxoazetidin-1-yl, 2-oxopyrolidin-1-yl, 2-oxopiperidin-1-yl, 2-oxo-piperazin-1-yl, 3-oxo-morpholin-4-yl, 2-oxoazepan-1-yl và 2-oxo-1,4-diazepan-1-yl. Hiên nhiên là NH hoặc HO tự do được thế bằng nhóm bảo vệ như tert-butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, hoặc triisopropylsilyl chứa trong Ra(Rb)N- nêu trên, nếu cần.

Ngoài ra, các ví dụ cụ thể về RcO- gồm có C₁₋₆ alkoxy và heteroxyclyloxy nêu trên tốt hơn là bao gồm metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, xyclobutylmetoxy, azetidin-3-yloxy, pyrolidin-3-yloxy, tetrahydrofuran-3-yloxy, tetrahydrothiophen-3-yloxy, pyrazolidin-4-yloxy, piperidin-3-yloxy, piperidin-4-yloxy, tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy, tetrahydro-2H-thiopyran-4-yloxy, 1,2-oxazolidin-4-yloxy, 1,2-oxazinan-4-yloxy, 1,2-oxazinan-5-yloxy, azepan-3-yloxy, azepan-4-yloxy, 1,4-diazepan-6-yloxy, 1,4-oxazepan-6-yloxy, 2-aminoetoxi, 2-(metylamo)etoxi, 2-(propylamo)etoxi, 2-(isopropylamo)etoxi, 2-(dimetylamo)etoxi, 2-hydroxyetoxi, 2-metoxietoxi, 2-aminopropoxy, 3-aminopropoxy, 2-amino-1-metyletoxi, 2-amino-2-oxo-etoxi, 2-(dimetylamo)-2-oxo-etoxi, 2-(metylsulfonyl)etoxi, (azetidin-2-yl)metoxi, (azetidin-3-yl)metoxi, (pyrolidin-2-yl)metoxi, (pyrolidin-3-yl)metoxi, (piperidin-2-yl)metoxi, (piperidin-3-yl)metoxi, (piperidin-4-yl)metoxi, (4-oxoazetidin-2-yl)metoxi, (5-oxopyrolidin-2-yl)metoxi, (6-oxopiperidin-2-yl)metoxi, 2-(azetidin-1-yl)etoxi, 2-(pyrolidin-1-yl)etoxi, 2-(piperidin-1-yl)etoxi, 2-(morpholin-4-yl)etoxi, 2-(piperazin-1-yl)etoxi, 2-(1,4-diazepan-1-yl)etoxi, 2-(azetidin-1-yl)-2-oxoetoxi, 2-oxo-2-(pyrolidin-1-yl)etoxi, 2-oxo-2-(piperidin-1-yl)etoxi, 2-oxo-2-(piperazin-1-yl)etoxi, 2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetoxi, 2-(1,4-diazepan-1-yl)-2-oxoetoxi, 2-(2-oxoazetidin-1-

yl)etoxy, 2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)etoxy, 2-(2-oxopiperidin-1-yl)etoxy, 2-(2-oxoimidazolidin-1-yl)etoxy, 2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)etoxy, 2-(pyrrol-1-yl)etoxy, 2-(imidazol-1-yl)etoxy và 2-(2-sulfonat-1H-imidazol-1-yl)etoxy. Ngoài ra, các ví dụ cụ thể về heterocyclyl được hình thành bằng liên kết giữa Rc và B hoặc Rc và B được thể bằng Fn1 trong RcO-b- bao gồm 1,2-oxazolidin-2-yl, 1,2-oxazinan-2-yl, 1,2-oxazepan-2-yl, 1,2,5-oxadiazepan-2-yl và 1,5,2-dioxazepan-5-yl. Hiển nhiên là NH hoặc HO tự do được thể bằng nhóm bảo vệ như tert-butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, hoặc triisopropylsilyl được bao gồm trong RcO- nêu trên, nếu cần.

Các ví dụ cụ thể hơn về các hợp chất được đề cập theo sáng chế tốt hơn là gồm các hợp chất dưới đây:

natri tert-butyl 1-metyl-2-{[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}hydrazinocarboxylat,

tert-butyl 2-{[(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}-1-methylhydrazinocarboxylat,

tert-butyl 2-{[(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}-1-methylhydrazinocarboxylat,

pyridini tert-butyl 2-{[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}-1-methylhydrazinocarboxylat,

natri (2S,5R)-N',N'-dimetyl-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carbohydrazit,

(2S,5R)-6-benzyloxy-N',N'-dimetyl-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carbohydrazit,

(2S,5R)-N',N'-dimetyl-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carbohydrazit,

pyridini (2S,5R)-N',N'-dimetyl-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carbohydrazit,

natri (2S,5R)-N'-axetyl-N'-metyl-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carbohydrazit,

(2S,5R)-N'-axetyl-6-benzyloxy-N'-metyl-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carbohydrazit,

(2S,5R)-N'-axetyl-6-hydroxy-N'-metyl-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carbohydrazit,

pyridini (2S,5R)-N'-acetyl-N'-methyl-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]-octan-2-carbohydrazit,

natri (2S,5R)-7-oxo-N-(2-oxopyrolidin-1-yl)-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]-octan-2-carboxamit,

(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-N-(2-oxopyrolidin-1-yl)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-N-(2-oxopyrolidin-1-yl)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

pyridini (2S,5R)-7-oxo-N-(2-oxopyrolidin-1-yl)-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

natri (2S,5R)-N-(morpholin-4-yl)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

(2S,5R)-6-benzyloxy-N-(morpholin-4-yl)-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

(2S,5R)-6-hydroxy-N-(morpholin-4-yl)-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

pyridini (2S,5R)-N-(morpholin-4-yl)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]-octan-2-carboxamit,

natri (2S,5R)-N-metoxy-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

(2S,5R)-6-benzyloxy-N-metoxy-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

(2S,5R)-6-hydroxy-N-metoxy-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

tetrabutylamoni (2S,5R)-N-metoxy-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

natri (2S,5R)-N-etoxy-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

(2S,5R)-6-benzyloxy-N-etoxy-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

(2S,5R)-N-etoxy-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

pyridini (2S,5R)-N-etoxy-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

natri (2S,5R)-N-(xyclobutylmetoxy)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

(2S,5R)-6-benzyloxy-N-(xyclobutylmetoxy)-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

(2S,5R)-N-(xyclobutylmetoxy)-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

pyridini (2S,5R)-N-(xyclobutylmetoxy)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]-octan-2-carboxamit,

(2S,5R)-N-(2-aminoetoxy)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

tert-butyl {2-[({[(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl} amino)oxy]etyl} carbamat,

tert-butyl {2-[({[(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl} amino)oxy]etyl} carbamat,

tetrabutylamoni tert-butyl {2-[({[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl} amino)oxy]etyl} carbamat,

pyridini tert-butyl {2-[({[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl} amino)oxy]etyl} carbamat,

natri tert-butyl {2-[({[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl} amino)oxy]etyl} carbamat,

(2S,5R)-N-[2-(metylamino)etoxy]-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

tert-butyl {2-[({[(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl} amino)oxy]etyl} metylcarbamat,

tert-butyl {2-[({[(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl} amino)oxy]etyl} metylcarbamat,

tetrabutylamoni tert-butyl {2-[({[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl} amino)oxy]etyl} metylcarbamat,

(2S,5R)-N-[2-(etylamino)etoxy]-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

tert-butyl {2-[({[(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl} amino)oxy]etyl} etylcarbamat,

tert-butyl etyl {2-[({[(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl} amino)oxy]etyl} carbamat,

tetrabutylamoni tert-butyl {2-[({[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl} amino)oxy]etyl} etylcarbamat,

(2S,5R)-7-oxo-N-[2-(propylamino)etoxy]-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

tert-butyl {2-[(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]ethyl}propylcarbamate,

tert-butyl {2-[(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]ethyl}propylcarbamate,

tetrabutylamoni tert-butyl {2-[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]ethyl}propylcarbamate,

(2S,5R)-7-oxo-N-[2-(propan-2-ylamino)ethoxy]-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamide,

tert-butyl {2-[(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]ethyl}propan-2-ylcarbamate,

tert-butyl {2-[(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]ethyl}propan-2-ylcarbamate,

tetrabutylamoni tert-butyl {2-[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]ethyl}propan-2-ylcarbamate,

(2S,5R)-N-[2-(dimethylamino)ethoxy]-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamide,

(2S,5R)-6-benzyloxy-N-[2-(dimethylamino)ethoxy]-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamide,

(2S,5R)-N-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamide,

pyridini (2S,5R)-N-[2-(dimethylamino)ethoxy]-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamide,

(2S,5R)-N-[(2S)-2-aminopropyl]oxy]-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamide,

tert-butyl {(2S)-1-[(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]propan-2-yl}carbamate,

tert-butyl {(2S)-1-[(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]propan-2-yl}carbamate,

tetrabutylamoni tert-butyl {(2S)-1-[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]propan-2-yl}carbamate,

(2S,5R)-N-[(2R)-2-aminopropyl]oxy]-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamide,

tert-butyl {(2R)-1-[(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]propan-2-yl}carbamate,

tert-butyl {(2R)-1-[({(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]propan-2-yl}carbamate,

tetrabutylamoni tert-butyl {(2R)-1-[({(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]propan-2-yl}carbamate,

(2S,5R)-N-{[(2S)-1-aminopropan-2-yl]oxy}-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamide,

tert-butyl {(2S)-2-[({(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]propyl}carbamate,

tert-butyl {(2S)-2-[({(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]propyl}carbamate,

tetrabutylamoni tert-butyl {(2S)-2-[({(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]propyl}carbamate,

(2S,5R)-N-(3-aminopropoxy)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamide,

tert-butyl {3-[({(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]propyl}carbamate,

tert-butyl {3-[({(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}-amino)oxy]propyl}carbamate,

tetrabutylamoni tert-butyl {3-[({(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]propyl}carbamate,

natri (2S,5R)-2-(1,2-oxazolidin-2-ylcarbonyl)-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-on,

(2S,5R)-6-benzyloxy-2-(1,2-oxazolidin-2-ylcarbonyl)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-on,

(2S,5R)-6-hydroxy-2-(1,2-oxazolidin-2-ylcarbonyl)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-on,
pyridini (2S,5R)-2-(1,2-oxazolidin-2-ylcarbonyl)-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-on,

natri (2S,5R)-2-(1,2-oxazinan-2-ylcarbonyl)-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-on,

(2S,5R)-6-benzyloxy-2-(1,2-oxazinan-2-ylcarbonyl)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-on,

(2S,5R)-6-hydroxy-2-(1,2-oxazinan-2-ylcarbonyl)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-on,

pyridini (2S,5R)-2-(1,2-oxazinan-2-ylcarbonyl)-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]-octan-7-on,

natri (2S,5R)-N-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

(2S,5R)-6-benzyloxy-N-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]-octan-2-carboxamit,

(2S,5R)-6-hydroxy-N-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

pyridini (2S,5R)-N-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

(2S,5R)-7-oxo-N-[2-(piperazin-1-yl)etoxy]-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

tert-butyl 4-{2-[({(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]etyl}piperazin-1-carboxylat,

tert-butyl 4-{2-[({(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]etyl}piperazin-1-carboxylat,

tetrabutylamoni tert-butyl 4-{2-[({(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]etyl}piperazin-1-carboxylat,

(2S,5R)-7-oxo-N-[2-(1,4-diazepan-1-yl)etoxy]-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]-octan-2-carboxamit,

tert-butyl 4-{2-[({(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]etyl}-1,4-diazepan-1-carboxylat,

tert-butyl 4-{2-[({(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]etyl}-1,4-diazepan-1-carboxylat,

pyridini tert-butyl 4-{2-[({(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]etyl}-1,4-diazepan-1-carboxylat,

(2S,5R)-N-[(2S)-azetidin-2-ylmetoxy]-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]-octan-2-carboxamit,

tert-butyl (2S)-2-{[({(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]metyl}azetidin-1-carboxylat,

tert-butyl (2S)-2-{[({(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]metyl}azetidin-1-carboxylat,

tetrabutylamoni tert-butyl (2S)-2-{[({(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]metyl}azetidin-1-carboxylat,

(2S,5R)-7-oxo-N-[(2S)-pyrrolidin-2-ylmethoxy]-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octan-2-carboxamit,

tert-butyl (2S)-2-{{[(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino}oxy]methyl}pyrrolidin-1-carboxylat,

tert-butyl (2S)-2-{{[(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino}oxy]methyl}pyrrolidin-1-carboxylat,

pyridini tert-butyl (2S)-2-{{[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino}oxy]methyl}pyrrolidin-1-carboxylat,

(2S,5R)-7-oxo-N-[(2R)-pyrrolidin-2-ylmethoxy]-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octan-2-carboxamit,

tert-butyl (2R)-2-{{[(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino}oxy]methyl}pyrrolidin-1-carboxylat,

tert-butyl (2R)-2-{{[(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino}oxy]methyl}pyrrolidin-1-carboxylat,

tetrabutylamoni tert-butyl (2R)-2-{{[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino}oxy]methyl}pyrrolidin-1-carboxylat,

(2S,5R)-7-oxo-N-[(2S)-piperidin-2-ylmethoxy]-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octan-2-carboxamit,

tert-butyl (2S)-2-{{[(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino}oxy]methyl}piperidin-1-carboxylat,

tert-butyl (2S)-2-{{[(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino}oxy]methyl}piperidin-1-carboxylat,

tetrabutylamoni tert-butyl (2S)-2-{{[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino}oxy]methyl}piperidin-1-carboxylat,

(2S,5R)-N-(azetidin-3-yloxy)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

tert-butyl 3-{{[(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino}oxy]azetidin-1-carboxylat,

tert-butyl 3-{{[(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino}oxy]azetidin-1-carboxylat,

tetrabutylamoni tert-butyl 3-{{[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino}oxy]azetidin-1-carboxylat,

(2S,5R)-7-oxo-N-[(3R)-pyrrolidin-3-yloxy]-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

tert-butyl (3R)-3-[(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]pyrrolidin-1-carboxylat,

tert-butyl (3R)-3-[(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]pyrrolidin-1-carboxylat,

tetrabutylamoni tert-butyl (3R)-3-[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]pyrrolidin-1-carboxylat,

(2S,5R)-7-oxo-N-[(3S)-pyrrolidin-3-yloxy]-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

tert-butyl (3S)-3-[(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]pyrrolidin-1-carboxylat,

tert-butyl (3S)-3-[(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]pyrrolidin-1-carboxylat,

tetrabutylamoni tert-butyl (3S)-3-[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]pyrrolidin-1-carboxylat,

(2S,5R)-N-(azetidin-3-ylmetoxy)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

tert-butyl 3-[(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]metyl}azetidin-1-carboxylat,

tert-butyl 3-[(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]metyl}azetidin-1-carboxylat,

tetrabutylamoni tert-butyl 3-[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]metyl}azetidin-1-carboxylat,

(2S,5R)-7-oxo-N-[(3R)-piperidin-3-ylmetoxy]-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

tert-butyl (3R)-3-[(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]metyl}piperidin-1-carboxylat,

tert-butyl (3R)-3-[(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]metyl}piperidin-1-carboxylat,

tetrabutylamoni tert-butyl (3R)-3-[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]metyl}piperidin-1-carboxylat,

(2S,5R)-7-oxo-N-(piperidin-4-yloxy)-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

tert-butyl 4-[(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]piperidin-1-carboxylat,

tert-butyl 4-[([{(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl}carbonyl}amino)oxy]piperidin-1-carboxylat,

tetrabutylamoni tert-butyl 4-[([{(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl}carbonyl}amino)oxy]piperidin-1-carboxylat,

(2S,5R)-7-oxo-N-(piperidin-4-ylmetoxy)-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

tert-butyl 4-{[([{(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl}carbonyl}amino)oxy]metyl}piperidin-1-carboxylat,

tert-butyl 4-{[([{(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl}carbonyl}amino)oxy]metyl}piperidin-1-carboxylat,

tetrabutylamoni tert-butyl 4-{[([{(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl}carbonyl}amino)oxy]metyl}piperidin-1-carboxylat,

natri (2S,5R)-N-[2-(1H-imidazol-1-yl)etoxy]-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

(2S,5R)-6-benzyloxy-N-[2-(1H-imidazol-1-yl)etoxy]-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

(2S,5R)-6-hydroxy-N-[2-(1H-imidazol-1-yl)etoxy]-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

pyridini (2S,5R)-N-[2-(1H-imidazol-1-yl)etoxy]-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

natri (2S,5R)-7-oxo-N-[2-(1H-pyrol-1-yl)etoxy]-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-N-[2-(1H-pyrol-1-yl)etoxy]-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-N-[2-(1H-pyrol-1-yl)etoxy]-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

pyridini (2S,5R)-7-oxo-N-[2-(1H-pyrol-1-yl)etoxy]-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

dinatri 1-{2-[([{(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfonatoxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl}carbonyl}amino)oxy]etyl}-1H-imidazol-2-sulfonat,

(2S,5R)-6-benzyloxy-N-[2-(1H-imidazol-1-yl)etoxy]-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

(2S,5R)-6-hydroxy-N-[2-(1H-imidazol-1-yl)etoxy]-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

pyridini 1-{2-[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfonatoxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]etyl}-1H-imidazol-1-i-2-sulfonat,

natri (2S,5R)-N-[2-(dimethylamino)-2-oxoetoxy]-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

(2S,5R)-6-benzyloxy-N-[2-(dimethylamino)-2-oxoetoxy]-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

(2S,5R)-N-[2-(dimethylamino)-2-oxoetoxy]-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

pyridini (2S,5R)-N-[2-(dimethylamino)-2-oxoetoxy]-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

(2S,5R)-7-oxo-N-[2-oxo-2-(piperazin-1-yl)etoxy]-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

tert-butyl 4-{[(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]axetyl}piperazin-1-carboxylat,

tert-butyl 4-{[(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]axetyl}piperazin-1-carboxylat,

tetrabutylamoni tert-butyl 4-{[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]axetyl}piperazin-1-carboxylat,

natri (2S,5R)-N-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetoxy]-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

(2S,5R)-6-benzyloxy-N-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetoxy]-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

(2S,5R)-6-hydroxy-N-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetoxy]-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

pyridini (2S,5R)-N-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetoxy]-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

(2S,5R)-N-[2-(1,4-diazepan-1-yl)-2-oxoetoxy]-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

tert-butyl 4-{[(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]axetyl}-1,4-diazepan-1-carboxylat,

tert-butyl 4-{[(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]axetyl}-1,4-diazepan-1-carboxylat,

tetrabutylamoni tert-butyl 4-{[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]axetyl}-1,4-diazepan-1-carboxylat,

natri (2S,5R)-7-oxo-N-[2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)etoxy]-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-N-[2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)etoxy]-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-N-[2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)etoxy]-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

pyridini (2S,5R)-7-oxo-N-[2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)etoxy]-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

natri (2S,5R)-7-oxo-N-[2-(2-oxoimidazolidin-1-yl)etoxy]-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-N-[2-(2-oxoimidazolidin-1-yl)etoxy]-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-N-[2-(2-oxoimidazolidin-1-yl)etoxy]-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

pyridini (2S,5R)-7-oxo-N-[2-(2-oxoimidazolidin-1-yl)etoxy]-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

natri (2S,5R)-N-(2-hydroxyetoxy)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-N-(2-triisopropylsilyloxyetoxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-N-(2-triisopropylsilyloxyetoxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

tetrabutylamoni (2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-N-(2-triisopropylsilyloxyetoxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

natri (2S,5R)-N-(2-metoxyetoxy)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

(2S,5R)-6-benzyloxy-N-(2-metoxyetoxy)-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

(2S,5R)-6-hydroxy-N-(2-metoxyetoxy)-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

pyridini (2S,5R)-N-(2-metoxyetoxy)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

natri (2S,5R)-N-[2-(metylsulfonyl)etoxy]-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

(2S,5R)-6-benzyloxy-N-[2-(metylsulfonyl)etoxy]-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

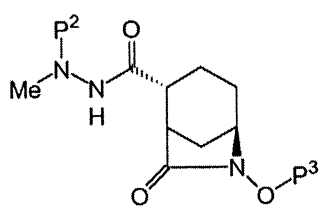
(2S,5R)-6-hydroxy-N-[2-(metylsulfonyl)etoxy]-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

pyridini (2S,5R)-N-[2-(metylsulfonyl)etoxy]-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

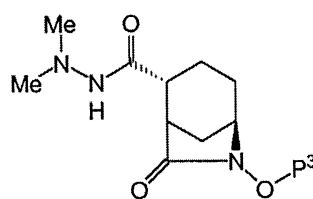
benzyl {2-[(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}-amino)oxy]etyl} carbamat, và

tert-butyl {2-[(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}-amino)oxy]etyl} carbamat.

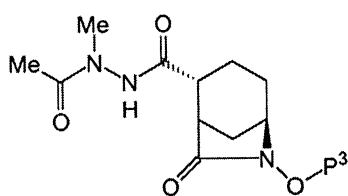
Ngoài ra, về các ví dụ cụ thể của các hợp chất theo sáng chế, các nhóm hợp chất dưới đây tốt hơn là được đề cập.



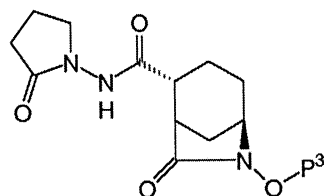
(II-018), (II-019)



(II-020)

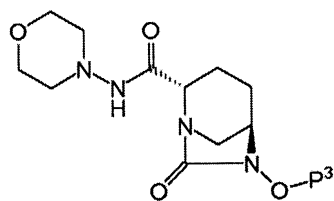


(II-025)



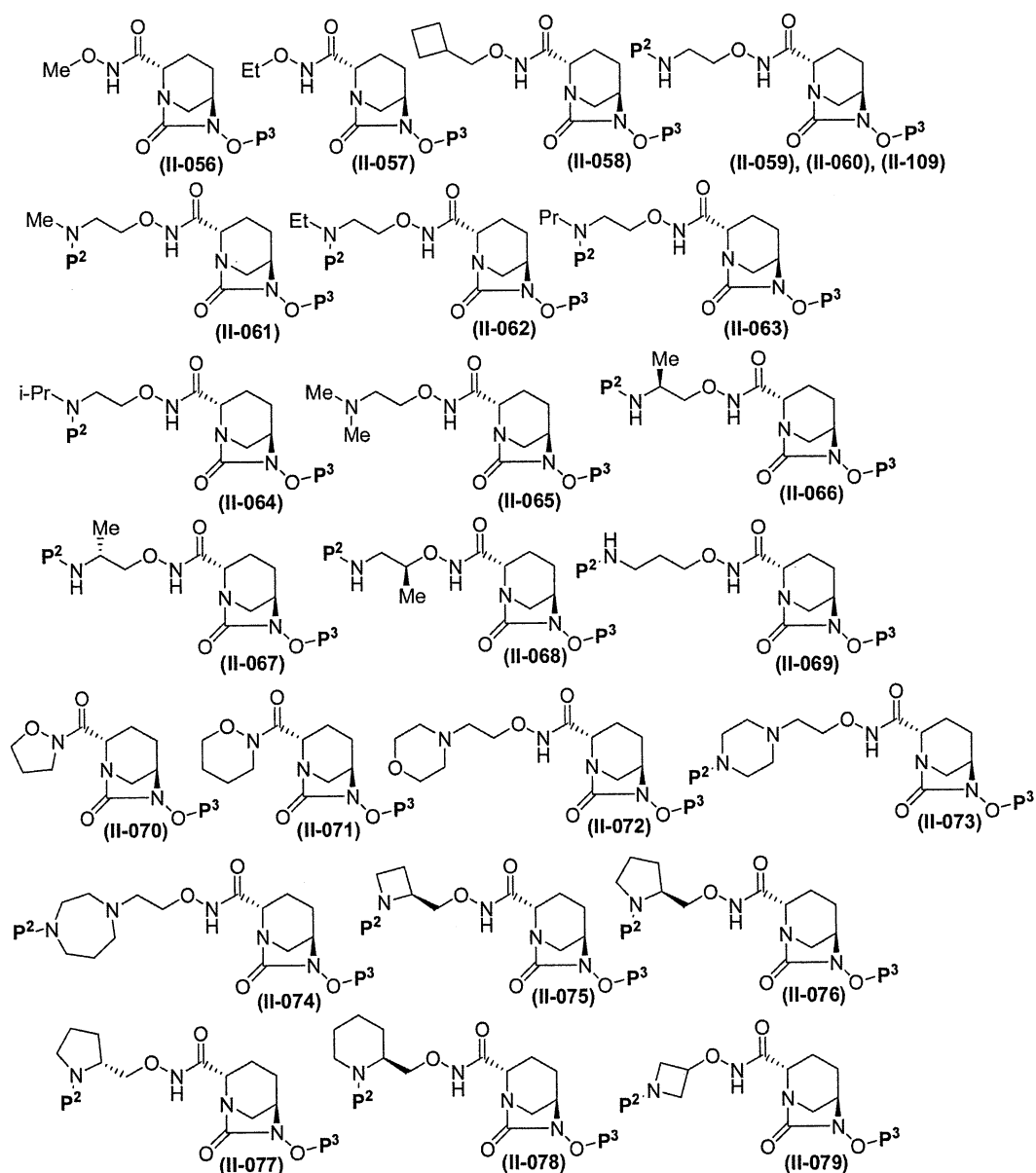
(II-033)

trong các công thức nêu trên, P² là tert-butoxycarbonyl (Boc) hoặc benzyloxycarbonyl (Cbz); P³ là benzyl (Bn), H hoặc SO₃M; trong đó M là H, natri, pyridini hoặc tetrabutylamoni.

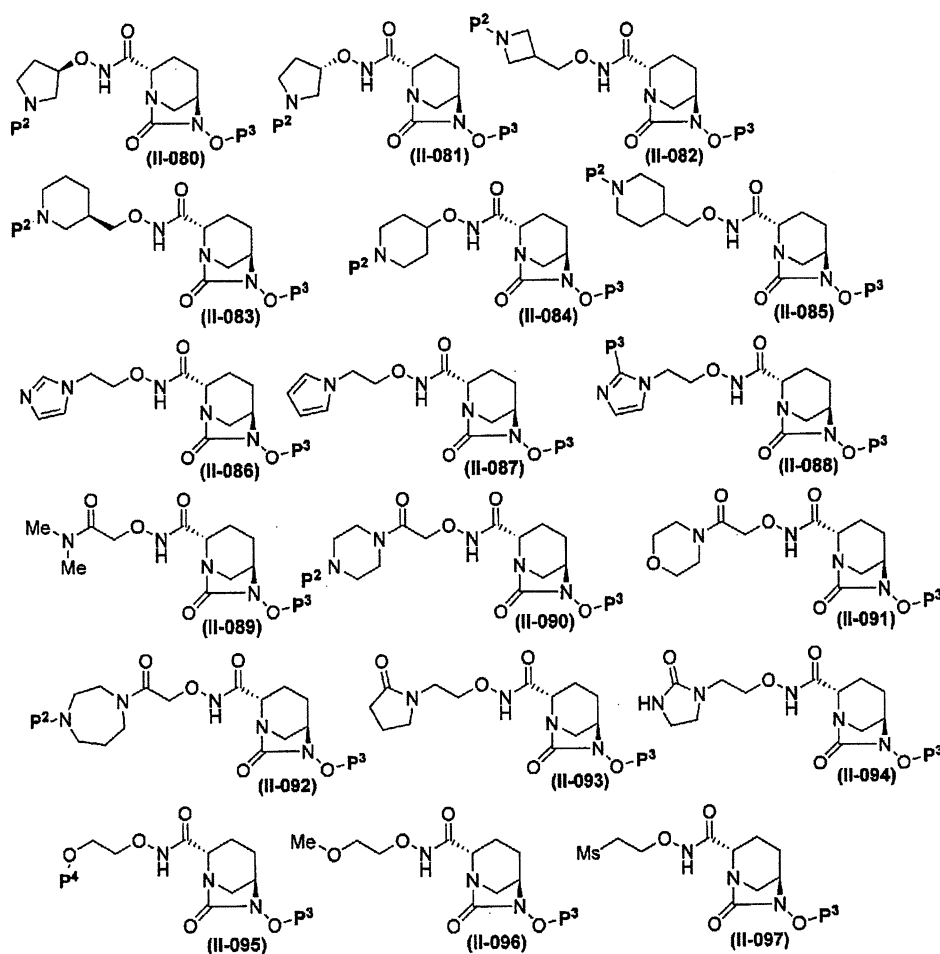


(II-055)

trong đó, P³ là benzyl (Bn), H hoặc SO₃M; trong đó M là H, natri, pyridini hoặc tetrabutylamoni.



trong các công thức nêu trên, P² là tert-butoxycarbonyl (Boc), benzyloxycarbonyl (Cbz), hoặc H; P³ là benzyl (Bn), H hoặc SO₃M; trong đó M là H, natri, pyridini hoặc tetrabutylamoni.



trong các công thức nêu trên, P² là tert-butoxycarbonyl (Boc), benzyloxycarbonyl (Cbz), hoặc H; P³ là benzyl (Bn), H hoặc SO₃M; trong đó M là H, natri, pyridini hoặc tetrabutylamoni; và P⁴ là triisopropylsilyl hoặc H.

Tốt hơn nữa là, các ví dụ cụ thể bao gồm:

tert-butyl {2-[(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]ethyl} carbamat,

tert-butyl {2-[(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}-amino)oxy]ethyl} carbamat,

pyridini tert-butyl {2-[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]ethyl} carbamat,

natri tert-butyl {2-[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]ethyl} carbamat,

tetrabutylamoni tert-butyl {2-[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]ethyl} carbamat,

(2S,5R)-N-(2-aminoethoxy)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

benzyl {2-[(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}-amino)oxy]ethyl} carbamat,

(2S,5R)-N-[2-(methylamino)ethoxy]-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamid,

tert-butyl {2-[(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]ethyl} methylcarbamate,

tert-butyl {2-[(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}-amino)oxy]ethyl} methylcarbamate,

tetrabutylamoni tert-butyl {2-[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]ethyl} methylcarbamate,

(2S,5R)-7-oxo-N-[2-(propan-2-ylamino)ethoxy]-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamid,

tert-butyl {2-[(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]ethyl} propan-2-ylcarbamate,

tert-butyl {2-[(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}-amino)oxy]ethyl} propan-2-ylcarbamate,

tetrabutylamoni tert-butyl {2-[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]ethyl} propan-2-ylcarbamate,

(2S,5R)-N-[2-(dimethylamino)ethoxy]-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamid,

(2S,5R)-6-benzyloxy-N-[2-(dimethylamino)ethoxy]-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamid,

(2S,5R)-N-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamid,

pyridini (2S,5R)-N-[2-(dimethylamino)ethoxy]-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamid,

(2S,5R)-N-{[(2S)-2-aminopropyl]oxy}-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamid,

tert-butyl {(2S)-1-[(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]propan-2-yl} carbamate,

tert-butyl {(2S)-1-[(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]propan-2-yl} carbamate,

tetrabutylamoni tert-butyl {(2S)-1-[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]propan-2-yl} carbamate,

(2S,5R)-N-[[[(2R)-2-aminopropyl]oxy]-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

tert-butyl {(2R)-1-[[[(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl]amino]oxy]propan-2-yl} carbamat,

tert-butyl {(2R)-1-[[[(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl]amino]oxy]propan-2-yl} carbamat,

tetrabutylamoni tert-butyl {(2R)-1-[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl]amino]oxy]propan-2-yl} carbamat,

(2S,5R)-N-(3-aminopropoxy)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

tert-butyl {3-[[[(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl]amino]oxy]propyl} carbamat,

tert-butyl {3-[[[(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl]amino]oxy]propyl} carbamat,

tetrabutylamoni tert-butyl {3-[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl]amino]oxy]propyl} carbamat,

(2S,5R)-N-[(2S)-azetidin-2-ylmetoxy]-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

tert-butyl (2S)-2-[[[(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl]amino]oxy]metyl} azetidin-1-carboxylat,

tert-butyl (2S)-2-[[[(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl]amino]oxy]metyl} azetidin-1-carboxylat,

tetrabutylamoni tert-butyl (2S)-2-[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl]amino]oxy]metyl} azetidin-1-carboxylat,

(2S,5R)-7-oxo-N-[(2R)-pyrolidin-2-ylmetoxy]-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

tert-butyl (2R)-2-[[[(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl]amino]oxy]metyl} pyrolidin-1-carboxylat,

tert-butyl (2R)-2-[[[(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl]amino]oxy]metyl} pyrolidin-1-carboxylat,

tetrabutylamoni tert-butyl (2R)-2-[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl]amino]oxy]metyl} pyrolidin-1-carboxylat,

(2S,5R)-7-oxo-N-[(2S)-piperidin-2-ylmetoxy]-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

tert-butyl (2S)-2-{{[(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino}oxy]methyl}piperidin-1-carboxylat,

tert-butyl (2S)-2-{{[(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino}oxy]methyl}piperidin-1-carboxylat,

tetrabutylamoni tert-butyl (2S)-2-{{[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino}oxy]methyl}piperidin-1-carboxylat,

(2S,5R)-7-oxo-N-[(3S)-pyrrolidin-3-yloxy]-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

tert-butyl (3S)-3-{{[(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino}oxy]pyrrolidin-1-carboxylat,

tert-butyl (3S)-3-{{[(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino}oxy]pyrrolidin-1-carboxylat,

tetrabutylamoni tert-butyl (3S)-3-{{[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino}oxy]pyrrolidin-1-carboxylat,

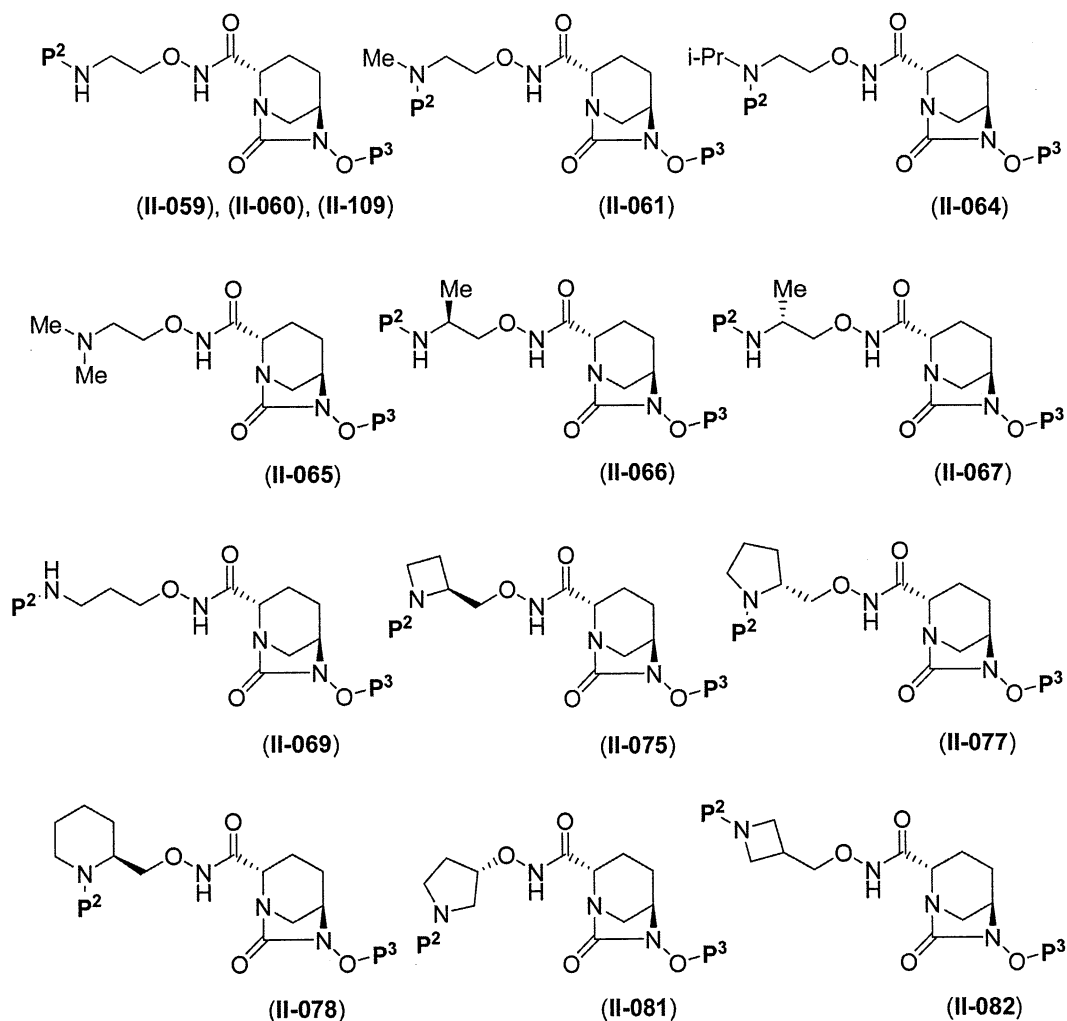
(2S,5R)-N-(azetidin-3-ylmetoxy)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

tert-butyl 3-{{[(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino}oxy]methyl}azetidin-1-carboxylat,

tert-butyl 3-{{[(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino}oxy]methyl}azetidin-1-carboxylat, và

tetrabutylamoni tert-butyl 3-{{[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino}oxy]methyl}azetidin-1-carboxylat,

và nhóm hợp chất dưới đây có thể được đề cập.



trong các công thức nêu trên, P² là tert-butoxycarbonyl (Boc), benzyloxycarbonyl (Cbz) hoặc H; P³ là benzyl (Bn), H hoặc SO₃M; trong đó M là H, natri, pyridini hoặc tetrabutylamoni.

Tốt nhất là,

(2S,5R)-N-(2-aminoetoxy)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

(2S,5R)-N-[2-(methylamino)etoxy]-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

(2S,5R)-7-oxo-N-[2-(propan-2-ylamino)etoxy]-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

(2S,5R)-N-[2-(dimethylamino)etoxy]-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

(2S,5R)-N-[(2S)-2-aminopropyl]oxy]-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

(2S,5R)-N-{[(2R)-2-aminopropyl]oxy}-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]-octan-2-carboxamit,

(2S,5R)-N-(3-aminopropoxy)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

(2S,5R)-N-[(2S)-azetidin-2-ylmetoxy]-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]-octan-2-carboxamit,

(2S,5R)-7-oxo-N-[(2R)-pyrolidin-2-ylmetoxy]-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]-octan-2-carboxamit,

(2S,5R)-7-oxo-N-[(2S)-piperidin-2-ylmetoxy]-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]-octan-2-carboxamit,

(2S,5R)-7-oxo-N-[(3S)-pyrolidin-3-yloxy]-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit, và

(2S,5R)-N-(azetidin-3-ylmetoxy)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit được đề cập.

Thuốc được đề cập theo sáng chế chứa chất được chọn từ các hợp chất có công thức (I) (như hợp chất có công thức (IIa), (IIb) hoặc (III)) và muối được dụng của nó, và hydrat của nó hoặc solvat của nó làm thành phần hoạt tính, được sử dụng đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa, và tốt hơn là sử dụng ngoài đường tiêu hóa. Hợp chất theo sáng chế và thuốc kháng sinh β -lactam có thể được sử dụng bằng phương pháp trong đó các thuốc tương ứng được bào chế một cách riêng rẽ ở thời điểm sử dụng được sử dụng kết hợp đồng thời hoặc riêng rẽ, hoặc phương pháp trong đó cả hai thuốc được trộn trước thông thường bằng cách sử dụng một hoặc nhiều chất phụ gia (chất mang) dùng cho chế phẩm để sản xuất được phẩm và sử dụng chúng.

Các ví dụ cụ thể về dược phẩm dùng qua đường miệng có thể bao gồm viên nén, viên nang, hạt, bột, viên tròn, dung dịch chứa nước hoặc không chứa nước dùng qua đường miệng và huyền phù.

Về đường dùng để dùng ngoài đường tiêu hóa, có thể kể đến đường dùng trong mũi, nhỏ mắt, nhỏ tai, qua da, qua khí quản, trong ruột, trong đường niệu, dưới da, trong cơ và trong tĩnh mạch.

Các ví dụ cụ thể về dược phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa dưới dạng sử dụng trong tĩnh mạch có thể bao gồm dung dịch tiêm để sử dụng trong tĩnh mạch trong đó dạng bột của dược phẩm được hoà tan trong dung môi khả dụng. Dung môi khả dụng có thể được đề cập, ví dụ, nước vô trùng dùng để tiêm, dung dịch muối sinh lý, chất lỏng glucoza, dung dịch Ringer, nước kim hãm vi khuẩn dùng để tiêm chứa

metylparaben và propylparaben, hoặc nước kim hãm vi khuẩn dùng để tiêm chứa rượu benzyl.

Dược phẩm dạng bột dùng ngoài đường tiêu hóa có thể được sản xuất bằng cách đưa vào quy trình khử trùng hợp chất theo sáng chế mà là thể hoạt tính và thuốc kháng sinh β -lactam, cho vào bình được gắn xi và làm khô lạnh, hoặc cho dược phẩm ở dạng bột đã khử trùng vào bình gắn xi. Các phương pháp cụ thể cho quy trình khử trùng tốt hơn là được đề cập:

phương pháp trong đó dung dịch đơn nhất hoặc hỗn hợp được cho tách nội độc tố, lọc chất không hoà tan, sau đó, kết tinh, đổ vào bình có gắn xi và chiếu tia gamma;

phương pháp trong đó dung dịch đơn nhất hoặc hỗn hợp được cho tách nội độc tố, lọc vô trùng, khử trùng lần cuối như khử trùng bằng hơi dưới áp suất và chiếu ánh sáng xung, và làm khô lạnh;

phương pháp trong đó dung dịch đơn nhất được cho tách nội độc tố, lọc vô trùng dưới không khí đã khử trùng, tiếp theo đổ vào bình có gắn xi, làm đông lạnh và đẩy lại, và sau đó, làm khô lạnh;

phương pháp trong đó mỗi dung dịch của hợp chất được cho tách nội độc tố, lọc vô trùng, và kết tinh trong không khí đã khử trùng;

phương pháp trong đó mỗi trong số thuốc ở dạng bột đã khử trùng được kết tinh trong không khí đã khử trùng được đặt trong không khí đã khử trùng trên một thuốc khác ở dạng bột đã khử trùng mà đã được làm khô lạnh trong một bình có gắn xi; và

phương pháp trong đó mỗi trong số thuốc ở dạng bột đã khử trùng đã được làm khô lạnh và thuốc khác ở dạng bột đã khử trùng được kết tinh trong không khí đã khử trùng được trộn với nhau trong không khí đã khử trùng.

Được ưu tiên hơn là phương pháp trong đó dung dịch đơn nhất được cho tách nội độc tố, lọc vô trùng trong không khí đã khử trùng, lần lượt đổ vào bình có gắn xi, làm đông lạnh và đẩy lại, và sau đó, làm khô lạnh, hoặc phương pháp trong đó mỗi dung dịch của hợp chất cho tách nội độc tố, lọc vô trùng, và kết tinh trong không khí đã khử trùng.

Dược phẩm nêu trên có thể được cất giữ ở nhiệt độ trong phòng hoặc thấp hơn đến khi nó được điều chế dưới dạng dung dịch tiêm trong tĩnh mạch, và được sử dụng bằng cách hoà tan ở trong đó tại thời điểm sử dụng. Nồng độ hợp chất theo sáng chế trong dung dịch tiêm trong tĩnh mạch được hoàn nguyên nằm trong khoảng, ví dụ, 1 đến 50mg/ml.

Liều dùng và số lần sử dụng được phẩm theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể, và liều dùng và số lần sử dụng có thể được xác định tùy ý phụ thuộc vào các điều kiện khác nhau như mục đích điều trị hoặc phòng ngừa, loại bệnh, độ tuổi, trọng lượng cơ thể và triệu chứng của bệnh nhân. Nồng độ máu hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với thuốc kháng sinh β -lactam được điều chỉnh sao cho tốt hơn là nó được duy trì ở mức $1\mu\text{g/ml}$ hoặc lớn hơn trong khi sử dụng thuốc kháng sinh β -lactam. Liều dùng hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong tĩnh mạch tốt hơn là từ 2 đến 75mg/kg cho mỗi lần sử dụng, và sử dụng qua đường miệng tốt hơn là từ 4 đến 300mg/kg trong vài lần mỗi ngày phụ thuộc vào số lần sử dụng thuốc kháng sinh β -lactam, tốt hơn là được sử dụng từ 2 đến 6 lần.

Ở đây, thuốc kháng sinh β -lactam mà có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế có thể là penixilin, xephem và carbapenem có thể được đề cập.

Các ví dụ cụ thể về các penixilin bao gồm benzylpenixilin, phenethixilin, cloxaxilin, dicloxaxilin, ampixilin, xyclaxilin, amoxyxilin, talampixilin, becampixilin, lenampixilin, aspoxixilin, piperaxilin, sulbenixilin, pivmexilinam, sultamixilin, phenoxymetylpenixilin, carbenixilin, azidoxilin, propixilin, epixilin, ticarxilin, pirbenicilin, azloxilin, mezloxilin, và các penixilin đã biết khác.

Các ví dụ cụ thể về các xephem bao gồm xefaclor, xefazolin, xefatrizin, xefadroxil, xephapirin, xefamandol-nafat, xephradin, xephalexin, xephalthin, xefepim, xefoxitin, xefixim, xeftazidim, xefditoren, xefdindir, xefsulodin, xefoselis, xefozopran, xefotaxim, xeftazidim, xeftarolin, xefotiam, xeftizoxim, xeftibuten, xeftezol, xefteram, xeftriaxon, xefonixit, xefpiramit, xefpirom, xefbuperazon, xefprozil, xefoperazon, xefpodoxim, xefminox, xefmetazol, xefmenoxim, xefradin, xefroxadin, xefuroxim, xeftolozan (hydro sulfat của axit CXA101, (6R,7R)-3-[5-amino-4-[3-(2-aminoethyl)ureido]-1-metyl-1H-pyrazol-2-ylmetyl]-7-[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-[(Z)-1-carboxy-1-metyloxyimino]axetamit]-3-xephem-4-carboxylic) và các xephem đã biết khác.

Các ví dụ về carbapenem có thể được đề cập là imipenem, panipenem, meropenem, biapenem, doripenem, ertapenem và tebipenem, và thuốc ức chế DHP-1 như natri xilastatin có thể được sử dụng kết hợp, nếu cần.

Các ví dụ về các thuốc kháng sinh β -lactam khác với các carbapenem, penixilin và xephem có thể được kể đến là thuốc kháng sinh β -lactam như aztreonam, carumonam, latamoxef, flomoxef, loracarbef, faropenem và ritipenem.

Các ví dụ về các penixilin mà đặc biệt phù hợp cho việc sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế có thể được kể đến là ampixilin, amoxixilin, carbenixilin, piperaxilin, azloxilin, mezloxilin và ticarxilin. Các penixilin này có thể được sử dụng, ví dụ, ở dạng muối được dùng như muối natri. Ở một phương án khác, ampixilin hoặc

amoxicillin có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất có công thức (I) dưới dạng huyền phù dùng để tiêm hoặc các hạt mịn (ampixillin·trihydrat hoặc amoxicillin·trihydrat) kiểu ion lưỡng tính cho huyền phù dùng để tiêm.

Các xephem đặc biệt phù hợp cho việc sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế bao gồm xefotaxim, xeftriaxon, xeftazidim và xefepim, và các xephem này có thể được sử dụng dưới dạng muối được dùng như muối natri.

Các carbapenem đặc biệt phù hợp cho việc sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế là imipenem, meropenem, biapenem, doripenem và ertapenem.

Một ví dụ về thuốc kháng sinh β -lactam đặc biệt phù hợp cho việc sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế ngoài các carbapenem, các penixilin và các xephem là aztreonam.

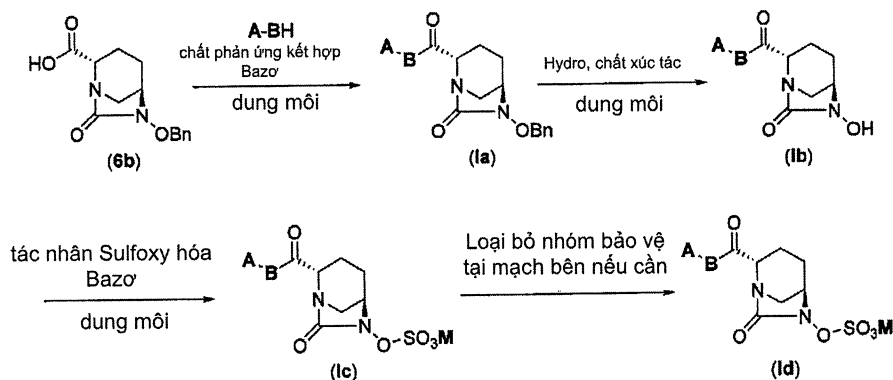
Bằng cách sử dụng kết hợp hợp chất theo sáng chế và thuốc kháng sinh β -lactam, hỗn hợp này có thể sử dụng để điều trị bệnh truyền nhiễm do các chủng sản sinh β -lactamaza lớp A và lớp C, và các chủng sản sinh ESBL và KPC2 carbapenemaza gây ra, ngoài bệnh nhiễm khuẩn thuộc phổ kháng khuẩn của các thuốc kháng sinh.

Các chủng sản sinh β -lactamaza lớp A và lớp C, và các chủng sản sinh ESBL và KPC2 carbapenemaza bao gồm *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter croacare*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *Morganella morganii*, *Pseudomonas aeruginosa* và *Acinetobacter baumannii*.

Dưới đây, quy trình điều chế chung của hợp chất theo sáng chế sẽ được giải thích.

Các hợp chất được sử dụng để kiểm tra và đánh giá sáng chế có thể được tổng hợp bằng cách sử dụng hợp chất tạo mạch nhánh (A-BH) và axit carboxylic có công thức (6b) theo sơ đồ 1 dưới đây:

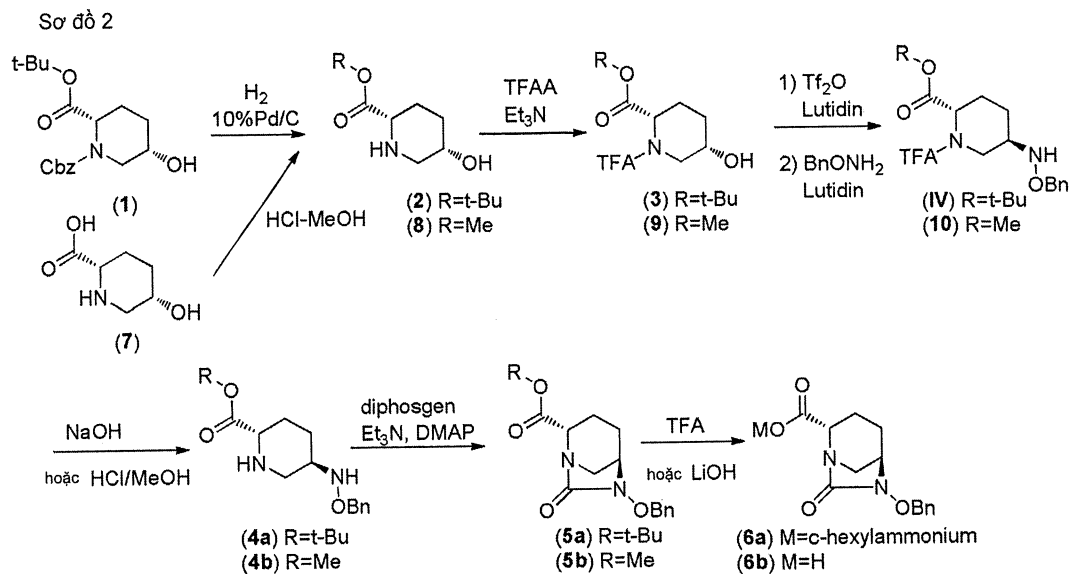
Sơ đồ 1



trong sơ đồ trên, OBN là benzyloxy, bao gồm phương pháp được bộc lộ trong patent Mỹ số 7,112,592, bằng cách tiến hành sự cải biến và cải thiện các điều kiện phản ứng, hậu xử lý và bước tinh chế dựa trên khả năng phản ứng riêng cho các nhóm chức tương ứng hoặc tính ổn định riêng cho các hợp chất tương ứng.

Tức là, axit carboxylic hoạt tính tùy ý có công thức (6b) và hợp chất tạo mạch nhánh (A-BH) được xử lý bằng phương pháp được chọn từ phương pháp anhydrit axit hỗn hợp, phương pháp este hóa hoạt tính, phương pháp amit hóa hoạt tính hoặc chất ngưng tụ loại nước với sự có mặt của bazơ để điều chế hợp chất có công thức (Ia), benzyl của benzyloxy có công thức (Ia) được đưa đến phản ứng hydro phân trong khí quyển hydro dưới sự có mặt của chất xúc tác được chọn từ platin oxit, paladi oxit, muối paladi và paladi-cacbon, và nếu cần, với sự có mặt của di-tert-butoxydicarbonat, để điều chế hợp chất có công thức (Ib), nhóm hydroxyl có công thức (Ib) được sulfat hóa bằng chất sulfat hóa được chọn từ phức chất lưu huỳnh trioxit-pyridin, phức chất lưu huỳnh trioxit-dimetylformamit và axit closulfonic dưới sự có mặt của bazơ được chọn từ pyridin, 2-picolin, 2,6-lutidin và 2,4,6-colidin để điều chế hợp chất có công thức (Ic), và nếu cần, nhóm bảo vệ cho nhóm amino (ví dụ, nhóm tert-butoxycarbonyl (Boc)) trên mạch nhánh được xử lý nhẹ bằng axit (ví dụ, được chọn từ axit clohydric, axit sulfuric, axit metansulfonic, axit p-toluensulfonic, axit triflometansulfonic, axit trifloaxetic và axit tetrafloroboric) để loại bỏ nhóm bảo vệ nó, và sau đó, hợp chất có công thức (Id) được tinh chế, ví dụ, bằng sắc ký cột octadexyl silicagel, sắc ký cột sử dụng nhựa tổng hợp như DIAION HP21 (có bán sẵn từ Mitsubishi Chemical Corporation), SEPABEADS SP207 (có bán sẵn từ Mitsubishi Chemical Corporation) hoặc HPLC điều chế, ở độ pH phù hợp, bằng cách đó hợp chất đích có thể được tổng hợp.

Axit carboxylic hoạt tính tùy ý có công thức (6b) nêu trên có thể được tổng hợp theo sơ đồ 2 dưới đây:



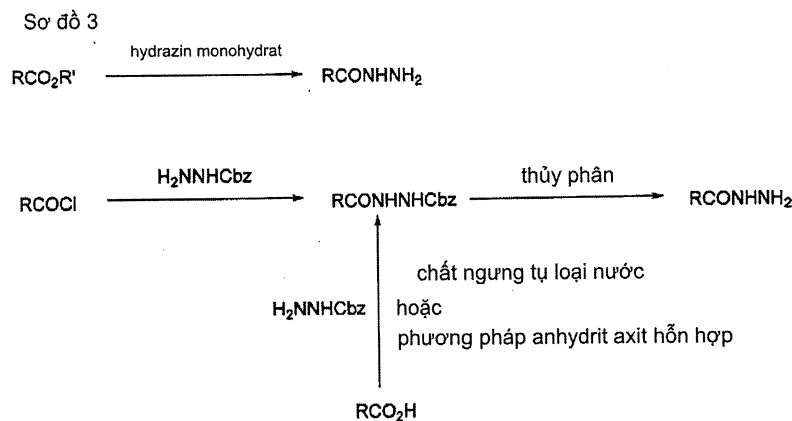
trong sơ đồ trên, Cbz là benzyloxycarbonyl, t-Bu là tert-butyl, TFAA là anhydrit của axit trifloaxetic, TFA liên kết với hợp chất là trifloaxetyl, Tf_2O là anhydrit của axit triflometansulfonic, BnONH_2 là benzyloxyamin, DMAP là 4-dimetylaminopyridin, TFA được mô tả duy nhất trong sơ đồ là axit trifloaxetic, OBn là benzyloxy, và LiOH là lithi hydroxit,

và phương pháp được thể hiện ở phần ví dụ thực hiện sáng chế.

Tức là, benzyloxycarbonyl của hợp chất đã biết có công thức (1) được loại bỏ bằng phản ứng thủy phân dưới sự có mặt của chất xúc tác như paladi-cacbon dưới khí quyển hydro để điều chế hợp chất có công thức (2); chuyển hóa nó bằng cách cho phản ứng với anhydrit của axit trifloaxetic dưới sự có mặt của trietylamin để điều chế hợp chất có công thức (3); cho nhóm hydroxyl ở vị trí thứ 5 của nó phản ứng với anhydrit của axit triflometansulfonic dưới sự có mặt của 2,6-lutidin, tiếp theo phản ứng với benzyloxyamin để điều chế hợp chất có công thức (IV); loại bỏ trifloaxetyl bằng cách sử dụng natri hydroxit để điều chế hợp chất có công thức (4a), hoặc loại bỏ trifloaxetyl bằng cách sử dụng hydro clorua-metanol và phản ứng trao đổi este một cách đồng thời để điều chế hợp chất có công thức (4b); cho chúng phản ứng với diphosgen hoặc phosgen dưới sự có mặt của trietylamin hoặc 4-dimetylaminopyridin để điều chế hợp chất có công thức (5a) hoặc (5b); và tách este ở vị trí thứ 2 bằng cách xử lý bằng axit sử dụng, ví dụ, axit trifloaxetic, hoặc xử lý bằng bazơ sử dụng, ví dụ, lithi hydroxit, để điều chế axit (2S,5R)-6-(benzyloxy)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxylic có công thức (6b). Hoặc hợp chất khác, axit (2S,5S)-5-hydroxypiperidin-2-carboxylic có công thức (7) có bán trên thị trường hoặc hydroclorua của nó được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (10) hoặc (4b) theo phương pháp tương tự như được đề cập ở trên mà không cần tinh chế, và được tách dưới dạng hydroclorua của nó, và

ngoài ra quy trình này được thực hiện để thu được axit (2S,5R)-6-(benzyloxy)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxylic có công thức (6b).

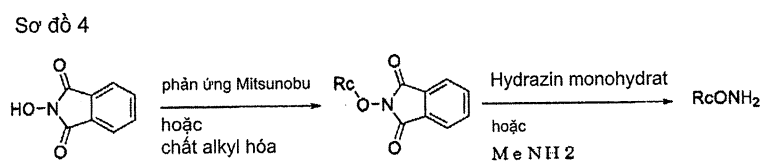
Trong số hợp chất tạo mạch nhánh A-BH, dẫn xuất hydrazin cụ thể được thể hiện bằng Ra(Rb)N-BH có thể được tổng hợp theo sơ đồ 3 dưới đây:



trong sơ đồ trên, Cbz là benzyloxycarbonyl.

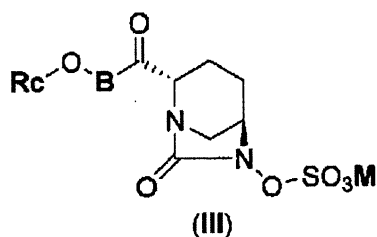
Tức là, nó có thể dễ dàng được tổng hợp bằng cách cho este phản ứng với hydrazin·monohydrat, amit hóa axit clorua và N-benzyloxycarbonyl hydrazin dưới sự có mặt của bazơ thích hợp, hoặc amit hóa axit carboxylic và N-benzyloxycarbonyl hydrazin bằng chất ngưng tụ loại nước hoặc bằng phương pháp anhydrit axit hỗn hợp, và sau đó, cho nhóm benzyloxycarbonyl đem đi hydro phân dưới sự có mặt của chất xúc tác như paladi-cacbon.

Ngoài ra, alkoxyamin cụ thể được thể hiện bằng RcOBH được tổng hợp bằng phương pháp được thể hiện trong sơ đồ 4 dưới đây:



Tức là, nó có thể dễ dàng được tổng hợp bằng cách cho N-hydroxyphtalimit và dẫn xuất rượu thích hợp liên hợp với nhau theo phản ứng Mitsunobu, hoặc cho phản ứng với chất alkyl hóa có nhóm rời chuyển như alkyl halogenua và nhóm methylsulfonyloxy, sau đó, loại bỏ nhóm bảo vệ phtalimit bằng bazơ hữu cơ như hydrazin·monohydrat hoặc metylamin.

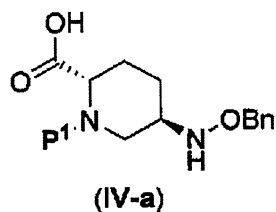
Dưới đây là quy trình điều chế hợp chất có công thức (III):



trong đó, R^c là C_{1-6} alkyl hoặc heterocyclyl; B là NH hoặc NC_{1-6} alkyl; M là H, cation vô cơ hoặc cation hữu cơ; R^c có thể được thế bằng 0 đến 4 phần tử thế $Fn1$, trong đó phần tử thế $Fn1$ có thể được thế tiếp; $Fn1$ là C_{1-6} alkyl, O= hoặc $Rg-(CH_2)_{0-3}-$, trong đó Rg là heterocyclyl, phenyl, heteroaryl, axyl, RdO_2S- , $Re(Rf)N-$, $Re(Rf)NCO-$, $ReO-$, $ReOCO-$ hoặc nhóm bảo vệ, trong đó Rd là C_{1-6} alkyl hoặc $MO-$; mỗi trong số Re và Rf độc lập là H hoặc C_{1-6} alkyl; và giữa R^c-b , và giữa $Re-Rf$ có thể được đóng vòng bằng cách liên kết để tạo thành heterocyclyl có ít nhất một nguyên tử nitơ,

được đề xuất trong sáng chế sẽ được giải thích chi tiết hơn.

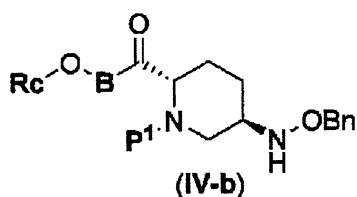
Trong quy trình điều chế theo sáng chế, về nhóm bảo vệ phù hợp được thể hiện bằng P^1 ở nguyên liệu ban đầu có công thức (IV-a):



trong công thức (IV-a) nêu trên, P^1 là nhóm bảo vệ mà có thể được loại bỏ bằng axit, bazơ hoặc chất ái nhân; và OBn là benzyloxy,

nhóm bảo vệ cho nhóm amino có khả năng loại nhóm bảo vệ bằng axit, bazơ hoặc chất ái nhân được mô tả trong Protective Groups in Organic Synthesis (T. W. Greene et al., Wiley, New York (1999)) có thể được sử dụng. Cụ thể hơn, có thể kể đến tert-butoxycarbonyl, 2-trimethylsilyloxycarbonyl, 1,1-dimethylpropinyloxycarbonyl, 1-methyl-1-(4-biphenyl)etoxycarbonyl, 1-methylxyclobutoxycarbonyl, 1-adamantyloxycarbonyl, diphenylmetoxycarbonyl, 9-florenylmetoxycarbonyl, 1,1-dimethyl-2-xyanoetoxycarbonyl, formyl, tricloaxetyl, trifloaxetyl, benzensulphenyl, 2-nitrobenzensulphenyl, 2-trimethylsilyletansulfonyl, 2-nitrobenzensulfonyl, 4-nitrobenzensulfonyl, 2,4-dinitrobenzensulfonyl, 2-naphtalensulfonyl, 9-antratensulfonyl và benzenthiazol sulfonyl, tốt hơn là tert-butoxycarbonyl, 2-trimethylsilyloxycarbonyl, trifloaxetyl, 9-florenylmetoxycarbonyl, 2-nitrobenzensulfonyl và 4-nitrobenzensulfonyl.

Bước thu hợp chất có công thức (IV-b):



trong công thức (IV-b) nêu trên, P¹ là nhóm bảo vệ mà có thể được loại bỏ bằng axit, bazơ hoặc chất ái nhân, Rc và B có nghĩa giống như đã được định nghĩa cho hợp chất có công thức (III), và OBn là benzyloxy,

bằng cách liên hợp hợp chất có công thức (IV-a) với hợp chất tạo mạch nhánh: RcOBH, có thể được thực hiện bằng phương pháp mà trong đó hợp chất có công thức (IV-a) được xử lý bằng cách bằng cách sử dụng este hoạt tính, amit hoạt tính hoặc chất ngưng tụ loại nước trong dung môi thích hợp.

Việc liên hợp bằng cách sử dụng chất ngưng tụ loại nước được thực hiện trong nhiều trường hợp bằng cách bổ sung nhóm este hoạt tính hoặc nhóm amit hoạt tính làm chất xúc tác để tạo ra este hoạt tính hoặc amit hoạt tính trong hệ phản ứng, và các ví dụ cụ thể được đề cập và được giải thích dưới đây.

Các ví dụ về dung môi được sử dụng cho chất làm ngưng tụ loại nước có thể được kể đến là nước, metanol, etanol, isopropanol, etyl axetat, toluen, tetrahydrofuran, dioxan, axetonitril, diclometan, clorofom, dimetylformamit và dimetylaxetamit, tốt hơn là etyl axetat, tetrahydrofuran, diclometan, axetonitril, dimetylformamit và dimetylaxetamit, mà có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp.

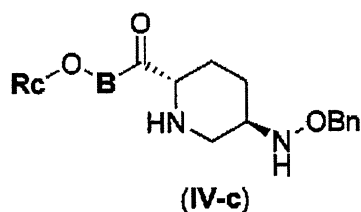
Khi chất làm este hóa hoạt tính hoặc chất làm amit hóa hoạt tính được sử dụng, phản ứng được thực hiện dưới sự có mặt của bazơ, nếu cần. Bazơ được sử dụng trong phản ứng có thể là triethylamin, diisopropyletylamin, tributylamin, N-metylmorpholin và 4-dimetylaminopyridin đã được đề cập, tốt hơn là triethylamin, và được sử dụng trong khoảng từ 1 đến 3 đương lượng phụ thuộc vào sự cần thiết dựa trên hợp chất có công thức (IV-a), tốt hơn là từ 1 đến 1,5 đương lượng.

Về chất làm ngưng tụ loại nước, có thể sử dụng riêng carbodiimit như N,N'-diisopropylcarbodiimit, N,N'-dicyclohexylcarbodiimit và 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua, hoặc kết hợp với nhóm amit hoạt tính hoặc nhóm este hoạt tính như imidazol, 1-hydroxybenzotriazol·monohydrat, N-hydroxysuccinimit và 2-hydroxypyridin-N-oxit, và ngoài ra có thể kể đến chất este hoá hoạt tính hoặc chất amit hoá hoạt tính như carbonyldiimidazol, benzotriazol-1-yloxy-tris(dimetylamino)phosphoni hexaflorophosphat, 2-clo-1-metylpyridin iodua và 4-(4,6-dimetoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-metylmorpholini clorua, tốt hơn là 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua kết hợp với 1-hydroxybenzotriazol·monohydrat, hoặc 2-clo-1-metylpyridini iodua được chọn, và

chất này được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1,0 đến 2,0 đương lượng tính theo hợp chất có công thức (IV-a), tốt hơn nữa là từ 1,0 đến 1,5 đương lượng. Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ -40°C đến nhiệt độ trong phòng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ -20°C đến nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được thực hiện trong khoảng thời gian từ 30 phút đến 1 ngày, tốt hơn là trong khoảng từ 2 đến 16 giờ.

Hợp chất có công thức (IV-b) có thể được tách bằng cách pha loãng hỗn hợp phản ứng với dung môi thích hợp sau khi hoàn thành phản ứng, rửa lần lượt bằng nước, axit loãng, dung dịch bazơ chứa nước (ví dụ, axit clohydric loãng, kali monohydro sulfat, axit xitric, hoặc dung dịch nước natri bicarbonat, dung dịch nước muối bão hòa), và làm bay hơi dung môi để cô hỗn hợp phản ứng. Dung môi hữu cơ được sử dụng để pha loãng có thể kể đến là diethyl ete, etyl axetat, butyl axetat, toluen, diclometan và clorofom, tốt hơn là etyl axetat.

Tiếp theo, bước loại bỏ nhóm bảo vệ hợp chất có công thức (IV-b) để điều chế hợp chất có công thức (IV-c) dưới đây:



trong công thức (IV-c) nêu trên, Rc và B có nghĩa giống như đã được định nghĩa cho hợp chất có công thức (III), và OBn là benzyloxy,

bước này có thể được thực hiện như sau.

Các ví dụ về dung môi được sử dụng để loại bỏ nhóm bảo vệ dưới các điều kiện axit có thể được kể đến là nước, metanol, etanol, isopropanol, etyl axetat, tetrahydrofuran, dioxan, diclometan, clorofom, 1,2-dicloetan và 2,2,2-trifloetan-1-ol, tốt hơn là nước, metanol, etanol, etyl axetat, dioxan và diclometan, mà có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp.

Các ví dụ về axit được sử dụng để loại bỏ nhóm bảo vệ dưới các điều kiện axit có thể được kể đến là axit clohydric, axit sulfuric, axit phosphoric, axit formic, axit trifloaxetic, axit metansulfonic, axit triflometansulfonic, axit clometansulfonic và axit tetrafloroboric, tốt hơn là axit clohydric, axit sulfuric, axit trifloaxetic, axit metansulfonic và axit tetrafloroboric, tốt hơn nữa là axit clohydric hoặc axit trifloaxetic. Axit này được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1 đương lượng đến lượng dung môi tính theo hợp chất có công thức (IV-b), tốt hơn là từ lượng gấp 5 lần đến lượng dung môi. Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ -25 đến 50°C , tốt hơn là trong khoảng từ -10 đến

30°C. Phản ứng được thực hiện trong khoảng thời gian từ 30 phút đến 16 giờ, tốt hơn là trong khoảng từ 30 phút đến 5 giờ.

Các ví dụ về dung môi được sử dụng để loại bỏ nhóm bảo vệ dưới các điều kiện bazơ hoặc bằng chất ái nhân có thể được kể đến là nước, metanol, etanol, isopropanol, tetrahydrofuran, dioxan, axetonitril, dimetylformamit, dimetylaxetamit và 2,2,2-trifloetanol, tốt hơn là nước, metanol, tetrahydrofuran và dioxan, mà có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp.

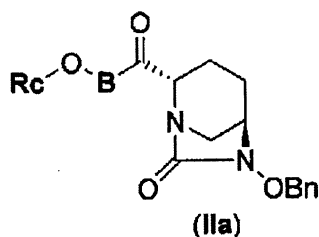
Các ví dụ về bazơ được sử dụng để loại bỏ nhóm bảo vệ dưới các điều kiện bazơ có thể được kể đến là lithi hydroxit, natri hydroxit, kali hydroxit, xesi hydroxit, lithi carbonat, natri carbonat, kali carbonat và xesi carbonat, tốt hơn là lithi hydroxit, natri hydroxit và kali hydroxit, và được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 5 đương lượng tính theo hợp chất có công thức (IV-b), tốt hơn là nằm trong khoảng từ 2 đến 4 đương lượng. Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ -25 đến 50°C, tốt hơn là từ 0 đến 10°C. Phản ứng được thực hiện trong khoảng thời gian từ 30 phút đến 16 giờ, tốt hơn là trong khoảng từ 30 phút đến 5 giờ.

Các ví dụ về chất ái nhân được sử dụng để loại bỏ nhóm bảo vệ bằng chất ái nhân có thể được kể đến là thiol như etanthiol, axit thioglycolic và thiophenol; và florua như hydro florua pyridin, natri florua, kali florua, xesi florua và tetrabutylamoni florua, tốt hơn là tetrabutylamoni florua, và được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 4 đương lượng tính theo hợp chất có công thức (IV-b), tốt hơn là từ 2 đến 3 đương lượng. Nhiệt độ phản ứng được chọn nằm trong khoảng từ 0 đến 100°C, tốt hơn là từ 25 đến 60°C. Phản ứng này được thực hiện trong khoảng thời gian từ 2 đến 48 giờ, tốt hơn là từ 8 đến 24 giờ.

Hợp chất có công thức (IV-c) có nhóm $RcONHCO$ có tính axit yếu là chất lưỡng tính, có khoảng pH tối ưu để thu hợp chất dưới dạng bazơ tự do. Độ pH tối ưu nằm trong khoảng pH = 6 đến 9, tốt hơn là trong khoảng pH = 6 đến 8.

Hợp chất có công thức (IV-c) có thể được tách bằng cách pha loãng hỗn hợp phản ứng với một dung môi hữu cơ, điều chỉnh độ pH tối ưu như đề cập ở trên, và chiết bằng dung môi. Dung môi hữu cơ được sử dụng để pha loãng hỗn hợp phản ứng bazơ có thể kể đến là dietyl ete, etyl axetat, butyl axetat, toluen, diclometan và clorofom, tốt hơn là etyl axetat hoặc diclometan.

Tiếp theo, bước silyl hóa hợp chất có công thức (IV-c) trong hệ phản ứng, và liên tục trải qua phản ứng hình thành urê nội phân tử để thu được hợp chất có công thức (IIa) dưới đây:



trong công thức (IIa) nêu trên, Rc và B có nghĩa giống như đã được định nghĩa cho hợp chất có công thức (III), và OBn là benzyloxy,

bước này có thể được thực hiện như sau.

Các ví dụ về dung môi được sử dụng cho phản ứng có thể được đề cập là etyl axetat, tetrahydrofuran, dioxan, axetonitril, dimetylformamit và dimetylaxetamit, tốt hơn là axetonitril được chọn.

Về bazơ được sử dụng cho phản ứng, có thể kể đến là trietylamin, diisopropyletylamin, tributylamin và N-metylmorpholin, tốt hơn là trietylamin, và được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 3 đến 6 đương lượng tính theo hợp chất có công thức (IV-c), tốt hơn là từ 3 đến 4 đương lượng.

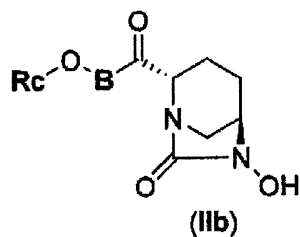
Về chất silyl hóa được sử dụng cho phản ứng, có thể kể đến clotrialkylsilan như clotrimetylsilan, clotrietylsilan, clotriisopropylsilan và clo-tert-butyldimetylsilan; trimetylsilyl triflometansulfonat và tert-butyldimetylsilyl triflometansulfonat, tốt hơn là clotrialkylsilan như clotrimetylsilan, và được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 3 đương lượng tính theo hợp chất có công thức (IV-c), tốt hơn là từ 1 đến 1,5 đương lượng.

Về chất tạo urê được sử dụng cho phản ứng, có thể được đề cập là phosgen, diphosgen, triphosgen và carbonyldiimidazol, tốt hơn là phosgen và diphosgen, và được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 2 đương lượng tính theo hợp chất có công thức (IV-c), tốt hơn là từ 0,5 đến 1,0 đương lượng. Ở thời điểm đó, để hoàn thành quá trình tạo thành urê, chất xúc tác 4-dimetylaminopyridin được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1 đương lượng tính theo hợp chất có công thức (IV-c), tốt hơn là từ 0,1 đến 0,2 đương lượng.

Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ -25 đến 50°C, tốt hơn là từ -15 đến 30°C. Phản ứng được thực hiện trong khoảng thời gian từ 10 phút đến 24 giờ, tốt hơn là từ 1 giờ đến 16 giờ.

Hợp chất được tạo ra có công thức (V-2) có thể được tách bằng quá trình hậu xử lý thông thường như làm bay hơi dung môi hữu cơ của hỗn hợp phản ứng để cô hỗn hợp này, pha loãng với dung môi, rửa bằng axit và bazơ, làm khô, làm bay hơi dung môi để cô hỗn hợp, và kết tủa.

Tiếp theo, bước điều chế hợp chất có công thức (IIb):



trong công thức (IIb) nêu trên, Rc và B có nghĩa giống như đã được định nghĩa cho hợp chất có công thức (III),

bước này có thể được thực hiện bằng cách phân tách nhóm benzyl của nhóm benzyloxy ở vị trí 6 của hợp chất có công thức (IIa) nêu trên sử dụng chất xúc tác hydro phân trong khí quyển hydro như sau.

Dung môi được sử dụng cho phản ứng có thể kể đến là nước, metanol, etanol, isopropanol, etyl axetat, tetrahydrofuran và dioxan, tốt hơn là metanol hoặc tetrahydrofuran, mà có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp.

Chất xúc tác hydro phân có thể được đề cập là platin oxit, paladi hydroxit, muối paladi hoặc paladi-cacbon, tốt hơn là paladi-cacbon.

Lượng chất xúc tác được sử dụng nằm trong khoảng từ 5 đến 100% trọng lượng tính theo hợp chất có công thức (IIa), tốt hơn là từ 5 đến 30% trọng lượng.

Nguồn cung cấp hydro được sử dụng cho quá trình hydro phân là khí hydro, và áp suất hydro được chọn nằm trong khoảng từ áp suất khí quyển đến 1 MPa, tốt hơn là từ áp suất khí quyển đến 0,5 MPa. Về nguồn cung cấp hydro, amoni format, xyclohexen hoặc xyclohexadien có thể được sử dụng như phương pháp khác. Lượng hydro được cung cấp được sử dụng ít nhất là lượng theo hệ số tỷ lệ.

Nhiệt độ phản ứng hydro phân nằm trong khoảng từ 10 đến 50°C, tốt hơn là trong khoảng từ 15 đến 30°C. Phản ứng được thực hiện trong khoảng thời gian từ 0,5 đến 3 giờ, tốt hơn là trong khoảng từ 0,5 đến 2 giờ.

Khi nhóm amino và nhóm benzyloxycarbonyl dưới dạng nhóm bảo vệ có mặt ở mạch nhánh Rc của hợp chất có công thức (IIa), chúng có thể lại được bảo vệ bằng nhóm tert-butoxycarbonyl dưới sự có mặt của di-tert-butoxycarbonyldicarbonat đồng thời với phản ứng hydro phân được đề cập ở trên.

Lượng di-tert-butoxycarbonyldicarbonat được bổ sung là từ 1 đến 2 đương lượng tính theo hợp chất có công thức (IIa), tốt hơn là từ 1 đến 1,2 đương lượng. Sau khi hoàn thành phản ứng, hợp chất có công thức (IIb) có thể được tách bằng các quá trình xử lý thông thường như lọc chất xúc tác, và làm bay hơi dung môi để cô hỗn hợp.

Tiếp theo, bước tạo ra hợp chất có công thức (III) bằng cách sulfat hóa nhóm hydroxyl ở vị trí 6 của hợp chất có công thức (IIb) dưới sự có mặt của bazơ, và loại bỏ nhóm bảo vệ ở mạch nhánh (RcO), nếu cần, có thể được thực hiện như sau.

Dung môi được sử dụng để sulfat hóa có thể được đề cập đến là nước, metanol, etanol, isopropanol, diclometan, clorofom, 1,2-dicloetan, pyridin, axetonitril và dimetylformamit, tốt hơn là diclometan, pyridin và axetonitril, mà có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp.

Bazơ được sử dụng cho phản ứng có thể được đề cập đến là trietylamin, tributylamin, diisopropyletylamin, N-metylmorpholin, pyridin, 2-picolin, 3-picolin, 2,6-lutidin, 2,4,6-colidin, 4-dimetylaminopiperidin và N-metylimidazol, tốt hơn là pyridin, 2-picolin và 2,6-lutidin, và được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1,0 đến lượng dung môi tính theo hợp chất có công thức (IIb), tốt hơn là trong khoảng từ 3,0 đến lượng dung môi.

Nguyên liệu được sử dụng dưới dạng chất sulfat hóa có thể được đề cập là axit closulfonic, phức chất lưu huỳnh trioxit-pyridin, phức chất lưu huỳnh trioxit-dimetylformamit, phức chất lưu huỳnh trioxit-trimetylamin và phức chất lưu huỳnh trioxit-trietylamin, tốt hơn là phức chất lưu huỳnh trioxit-pyridin hoặc phức chất lưu huỳnh trioxit-dimetylformamit, và được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 4 đương lượng tính theo hợp chất có công thức (IIb), tốt hơn là từ 2 đến 3 đương lượng. Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0 đến 50°C, tốt hơn là từ 10 đến 30°C. Phản ứng được thực hiện trong khoảng thời gian từ 12 đến 48 giờ, tốt hơn là trong khoảng từ 12 đến 24 giờ.

Sau khi hoàn thành phản ứng, hợp chất có công thức (III) có thể thu được dưới dạng muối pyridini của axit sulfonic bằng cách lọc và làm bay hơi dung môi để cô hỗn hợp phản ứng, và bằng cách xử lý với dung dịch nước bazơ vô cơ chứa natri như dung dịch nước natri bicarbonat để thu được muối natri, bằng cách bổ sung từ 1 đến 3 đương lượng mol của tetrabutylamoni hydro sulfat vào dung dịch nước muối natri, và chiết bằng dung môi hữu cơ như etyl axetat để thu được muối tetrabutylamoni, và dung dịch nước nêu trên được điều chỉnh đến độ pH tối ưu để thu được muối nội phân tử, được cung cấp cho bước tiếp theo hoặc sản phẩm được tinh chế để điều chế hợp chất có công thức (III) ở dạng mong muốn.

Ở đây, độ pH tối ưu có nghĩa là khoảng pH mà ở đó hợp chất có công thức (III) có thể có mặt ổn định dưới dạng muối nội phân tử. Khoảng pH được chọn là từ 4 đến 7 để phân tách hợp chất này dưới dạng muối nội phân tử, tốt hơn nữa là độ pH này nằm trong khoảng từ 5 đến 6.

Khi nhóm bảo vệ (ví dụ, nhóm tert-butoxycarbonyl) có mặt ở mạch nhánh (RcO) của hợp chất có công thức (III), tiếp tục áp dụng bước loại bỏ nhóm bảo vệ.

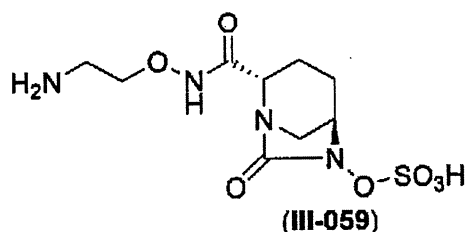
Về bước loại bỏ nhóm bảo vệ là nhóm tert-butoxycarbonyl ở mạch nhánh (RcO), sự loại bỏ nhóm bảo vệ dưới các điều kiện axit được sử dụng.

Các ví dụ về dung môi được sử dụng cho phản ứng có thể được đề cập là nước, metanol, etanol, isopropanol, etyl axetat, tetrahydrofuran, dioxan, diclometan, clorofom, 1,2-dicloetan và 2,2,2-trifloetanol, tốt hơn là diclometan, etyl axetat hoặc 2,2,2-trifloetanol.

Các ví dụ về axit được sử dụng để loại bỏ nhóm bảo vệ dưới các điều kiện axit có thể được đề cập đến là axit clohydric, axit sulfuric, axit phosphoric, axit formic, axit trifloaxetic, axit metansulfonic, axit triflometansulfonic, axit clometansulfonic và axit tetrafloboric, tốt hơn là axit clohydric, axit sulfuric, axit trifloaxetic, axit metansulfonic và axit tetrafloboric, tốt hơn nữa là axit clohydric, axit sulfuric và axit trifloaxetic. Axit được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1 đương lượng đến lượng dung môi tính theo hợp chất có công thức (III), tốt hơn là từ lượng gấp 3 lần đến lượng dung môi. Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ -25 đến 50°C, tốt hơn là từ -10 đến 30°C. Phản ứng được thực hiện trong khoảng thời gian từ 30 phút đến 5 giờ, tốt hơn là trong khoảng từ 30 phút đến 1 giờ.

Sau khi hoàn thành quá trình loại bỏ nhóm bảo vệ, dung môi chứa hỗn hợp phản ứng được bay hơi để cô hợp chất hoặc dung môi yếu được bổ sung để kết tủa sản phẩm thô và sau đó hỗn hợp được tạo dung dịch nước có độ pH tối ưu nằm trong khoảng từ pH5 đến 6, và được cho kết tủa lại, hoặc tinh chế bằng cách sử dụng octadexyl silic oxit (ODS), nhựa tổng hợp như DIAION HP-20 và SEPABEADS SP207, và nhựa trao đổi ion như DOWEX 50W-X8 (dạng Na), tiếp tục kết tủa hoặc làm khô lạnh để thu được hợp chất có công thức (III) ở dạng đích.

Ngoài ra, quy trình điều chế hợp chất có công thức (III) và (2S,5R)-7-oxo-N-(2-aminoetoxy)-6-sulfooxy-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit có công thức (III-059):



sẽ được giải thích chi tiết.

Bước điều chế (2S,5R)-metyl 5-(benzyloxyamino)piperidin-2-carboxylat có công thức (4b) hoặc hydroclorua của nó có thể được thực hiện như sau.

Metyl este hóa axit (2S,5S)-5-hydroxypiperidin-2-carboxylic có công thức (7) bán sẵn trên thị trường hoặc hydroclorua của nó được tiến hành trong metanol trong khi gia nhiệt dưới sự có mặt của axit phù hợp. Về axit được sử dụng, có thể được đề cập đến là hydro clorua, axit sulfuric, axit perchloric, axit metansulfonic và axit p-toluensulfonic, tốt hơn là hydro clorua. Khi hydro clorua được sử dụng, nó được sử dụng ở lượng nằm trong khoảng từ 3 đến 6 đương lượng, tốt hơn là từ 4 đến 5 đương lượng tính theo tỉ lệ số mol của axit amin/trọng lượng thu được từ lượng tiêu thụ axit/bazơ của hợp chất có công thức (7). Phản ứng được thực hiện dưới điều kiện hồi lưu trong 2 đến 4 giờ, tốt hơn là 3 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, phần cần thu được bằng cách cô hỗn hợp phản ứng được bazơ hóa, và chiết bằng dung môi hữu cơ phù hợp để tách (2S,5S)-metyl 5-hydroxypiperidin-2-carboxylat có công thức (8). Bazơ được sử dụng có thể được đề cập đến là natri hydroxit, natri carbonat và kali carbonat, tốt hơn là kali carbonat. Dung môi được sử dụng để chiết có thể được đề cập đến là dietyl ete, etyl axetat, diclometan, clorofom, tốt hơn là etyl axetat. Hợp chất đã tách có công thức (8) có thể được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Quá trình trifloaxetyl hóa (2S,5S)-metyl 5-hydroxypiperidin-2-carboxylat có công thức (8) được thực hiện bằng cách phản ứng với anhydrit trifloaxetic dưới sự có mặt của trietylamin. Anhydrit trifloaxetic được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,9 đến 1,3 đương lượng, tốt hơn là 1,0 đương lượng tính theo tổng của tỷ lệ số mol/trọng lượng của hợp chất có công thức (8) thu được bằng phương pháp HPLC đã được đánh dấu trước và tỉ lệ số mol/trọng lượng của axit amin thu được từ lượng tiêu thụ axit. Ngoài ra, trietylamin được sử dụng với lượng nhiều gấp đôi lượng anhydrit trifloaxetic. Dung môi phản ứng được chọn từ diclometan, clorofom, dicloetan, etyl axetat và tetrahydrofuran, tốt hơn là etyl axetat. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -70°C đến 0°C, tốt hơn là từ -40°C đến 0°C, và thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 60 đến 120 phút, tốt hơn là từ 60 đến 90 phút. (2S,5S)-metyl 5-hydroxy-1-(2,2,2-trifloaxetyl)piperidin-2-carboxylat có công thức (9) có thể được tách bằng cách bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng để hydro hóa nhóm trifloaxetoxy ở riêng vị trí 5, sau đó rửa bằng axit/bazơ thông thường và cô hỗn hợp dưới áp suất giảm. Hợp chất đã tách có công thức (9) có thể được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

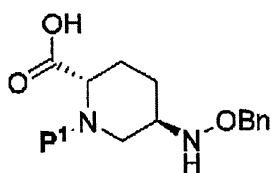
Bước benzyloxyamin hóa nhóm hydroxyl ở vị trí 5 của (2S,5S)-metyl 5-hydroxy-1-(2,2,2-trifloaxetyl)piperidin-2-carboxylat có công thức (9) có thể được thực hiện bằng cách cho hợp chất này phản ứng với anhydrit triflometansulfonic với lượng từ 1 đến 1,1 đương lượng, tốt hơn là 1 đương lượng dưới sự có mặt của 2,6-lutidin với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 1,2 đương lượng, tốt hơn là 1,1 đương lượng dựa trên độ chuẩn HPLC của hợp chất có công thức (9) trong hệ phản ứng để điều chế este

của axit triflometansulfonic, tiếp theo là cho hợp chất thu được phản ứng với benzyloxyamin ở lượng từ 1 đến 3 đương lượng, tốt hơn là 2 đương lượng dưới sự có mặt của 2,6-lutidin với lượng từ 1 đến 1,2 đương lượng, tốt hơn là 1,1 đương lượng. Dung môi phản ứng được chọn từ diclometan, clorofom, 1,2-diclometan, tetrahydrofuran và axetonitril, tốt hơn là axetonitril. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -50°C đến 50°C , tốt hơn là -35°C đến 0°C , và thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 1 đến 5 ngày, tốt hơn là từ 2 đến 3 ngày. (2S,5R)-metyl 5-(benzyloxyamino)-1-(2,2,2-trifloaxetyl)piperidin-2-carboxylat có công thức (10) có thể được tách và tinh chế bằng cách cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm, pha loãng phần cặn với dung môi như etyl axetat, rửa bằng axit/bazơ thông thường, và cô hỗn hợp dưới áp suất giảm để điều chế hợp chất thô có công thức (10), sau đó, hòa tan sản phẩm thô này trong etyl axetat và bổ sung dung dịch hydro clorua-etyl axetat vào đó để thu hydroclorua của hợp chất có công thức (10).

Sự loại bỏ nhóm 2,2,2-trifloaxetyl của (2S,5R)-metyl 5-(benzyloxyamino)-1-(2,2,2-trifloaxetyl)piperidin-2-carboxylat có công thức (10) có thể được thực hiện trong metanol trong khi gia nhiệt dưới sự có mặt của axit phù hợp. Axit phù hợp được sử dụng là hydro clorua, axit sulfuric, axit percloric, axit metansulfonic và axit p-toluensulfonic, tốt hơn là hydro clorua. Lượng hydro clorua được sử dụng nằm trong khoảng từ 10 đến 20 đương lượng, tốt hơn là từ 13 đến 18 đương lượng dựa trên lượng hợp chất có công thức (10). Thời gian phản ứng là từ 1 đến 4 ngày, tốt hơn là từ 1 đến 3 ngày. Khi axit không phải là hydro clorua được sử dụng, phần cặn thu được bằng cách cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm bị kiềm hóa, bazơ tự do của (2S,5R)-5-(benzyloxyamino)piperidin-2-carboxylat có công thức (4b) được chiết một lần bằng dung môi hữu cơ thích hợp, và sau đó, axit được chọn từ axit oxalic và hydro clorua được bổ sung vào đó để tách và tinh chế hợp chất đích dưới dạng muối. Nếu hydro clorua được sử dụng, hỗn hợp phản ứng được cô và etyl axetat được bổ sung dưới dạng dung môi nghèo để tách và tinh chế hydroclorua của hợp chất có công thức (4b).

Ở đây, hợp chất có công thức (4b) có thể dễ dàng được tách và tinh chế dưới dạng hydroclorua bằng cách kết tinh để nó là chất trung gian cực kỳ có lợi trong công nghiệp.

Hợp chất có công thức (IV-a2), (IV-a3) hoặc (IV-a4) dưới đây:

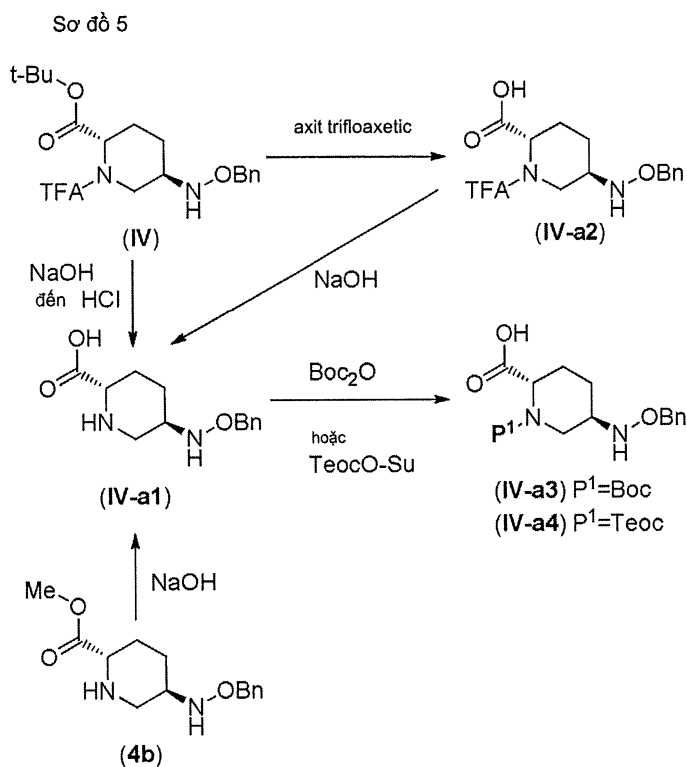


(IV-a2) $\text{P}^1 = \text{TFA}$

(IV-a3) $\text{P}^1 = \text{Boc}$

(IV-a4) $\text{P}^1 = \text{Teoc}$

trong công thức (IV-a2), (IV-a3) hoặc (IV-a4) nêu trên, TFA là trifloaxetyl, Boc là tert-butoxycarbonyl, Teoc là 2-trimetylsilyloxyethyl, và OBn là benzyloxy, hợp chất này có thể được điều chế theo sơ đồ 5 dưới đây:



trong sơ đồ nêu trên, TFA tự do là axit trifloaxetic, TFA liên kết với công thức hóa học này là trifloaxetyl, t-Bu là tert-butyl, OBn là benzyloxy, Boc₂O là di-tert-butoxydicarbonat, TeocO-Su là N-(2-trimetylsilyloxyethyl)succinimit, Boc là tert-butoxycarbonyl, và Teoc là 2-trimetylsilyloxyethyl,

từ hợp chất có công thức (IV) hoặc công thức (4b) trong sơ đồ tổng hợp 2 của axit carboxylic hoạt quang (6b), và bằng phương pháp được thể hiện trong phần ví dụ thực hiện sáng chế.

Tức là, hợp chất có công thức (IV-a2) có thể được điều chế bằng cách phân tách tert-butoxy este của hợp chất có công thức (IV) bằng lượng dung môi của axit trifloaxetic trong dung môi dãn halogen như diclometan và clorofom.

Ngoài ra, hợp chất có công thức (IV-a1) có thể thu được bằng cách loại bỏ trifloaxetyl của hợp chất có công thức (IV) bằng bazơ được chọn từ natri hydroxit và kali hydroxit trong dioxan được hydrat hóa, phân tách tert-butoxy este bằng axit được chọn từ axit clohydric, axit sulfuric, axit trifloaxetic hoặc axit metansulfonic để điều chế muối của hợp chất có công thức (IV-a1), mà có thể được sử dụng ở bước tiếp theo sau khi tách hoặc không cần tách. Ngoài ra, methyl este của hydroclorua của hợp chất có công thức (4b) được phân tách dưới các điều kiện cơ bản tương tự để điều chế dung

dịch của hợp chất có công thức (IV-a1) và hợp chất này có thể được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tách.

Các hợp chất có các công thức (IV-a3) và (IV-a4) có thể được điều chế bằng cách hòa tan hợp chất có công thức (IV-a1) trong dioxan chứa nước hoặc tetrahydrofuran chứa nước, và cho phản ứng với chất tert-butoxycarbonyl hóa được chọn từ Boc₂O (di-tert-butoxydicarbonat), Boc-ON (2-(tert-butoxycarbonyloxyimino)-2-phenylaxetonitril) và Boc-OSu (N-(tert-butoxycarbonyloxy)succinimit), hoặc với N-(2-trimetylsilyletoxycarbonyloxy)succinimit dưới sự có mặt của bazơ được chọn từ natri hydroxit, natri carbonat, kali carbonat và trietylamin

Axit (2S,5R)-5-(benzyloxyamino)piperidin-2-carboxylic,

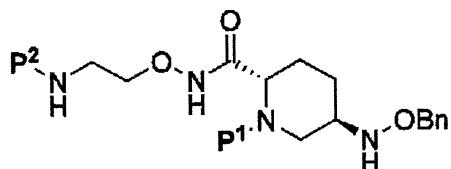
axit (2S,5R)-5-(benzyloxyamino)-1-(2,2,2-trifloaxetyl)piperidin-2-carboxylic,

axit (2S,5R)-5-(benzyloxyamino)-1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-2-carboxylic, và

axit (2S,5R)-5-(benzyloxyamino)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)carbonyl)piperidin-2-carboxylic,

mà lần lượt có công thức (IV-a1), (IV-a2), (IV-a3) và (IV-a4), trong sơ đồ 5 nêu trên là các hợp chất mới, và chúng hữu ích không chỉ trong lĩnh vực của sáng chế mà còn là các nguyên liệu khởi đầu chung.

Trong số các công thức (IV-a2), (IV-a3) và (IV-a4) nêu trên, bước thu được hợp chất có công thức (IV-b2-boc-059), (IV-b3-Cbz-059), (IV-b4-boc-059) dưới đây:



(IV-b2-Boc-059) P¹=TFA, P²=Boc

(IV-b3-Cbz-059) P¹=Boc, P²=Cbz

(IV-b4-Boc-059) P¹=Teoc, P²=Boc

trong công thức (IV-b2-boc-059), (IV-b3-Cbz-059), (IV-b4-boc-059) nêu trên, TFA là trifloaxetyl, Boc là tert-butoxycarbonyl, Cbz là benzyloxycarbonyl, Teoc là 2-trimetylsilyletoxycarbonyl, và OBn là benzyloxy,

bằng cách kết hợp các hợp chất được thể hiện bằng các công thức (IV-a2) và (IV-a4) bằng phương pháp sử dụng tert-butyl 2-(aminooxy)ethylcarbamate và este hoạt tính, amit hoạt tính hoặc chất ngưng tụ loại nước, và bằng cách kết hợp hợp chất có công thức (IV-a3) bằng phương pháp sử dụng benzyl 2-(aminooxy)ethylcarbamate và este hoạt tính, amit hoạt tính hoặc chất ngưng tụ loại nước có thể được thực hiện như sau.

Lượng tert-butyl 2-(aminooxy)ethylcarbammat hoặc benzyl 2-(aminooxy)ethylcarbammat được sử dụng nằm trong khoảng từ 1 đến 2 đương lượng tính theo hợp chất có công thức (IV-a2), (IV-a3) hoặc (IV-a4), tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1,0 đến 1,5 đương lượng.

Sự kết hợp sử dụng chất ngưng tụ loại nước được thực hiện trong nhiều trường hợp bằng cách bổ sung nhóm este hoạt tính hoặc nhóm amit hoạt tính dưới dạng chất xúc tác để tạo thành este hoạt tính hoặc amit hoạt tính trong hệ phản ứng, và các ví dụ cụ thể được đề cập và được giải thích dưới đây.

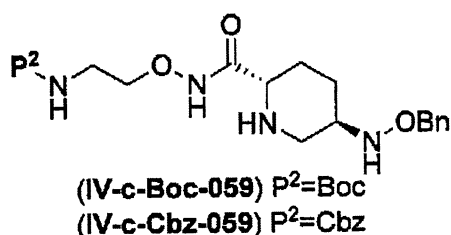
Các ví dụ về dung môi được sử dụng khi chất ngưng tụ loại nước được sử dụng có thể được đề cập đến là etyl axetat, toluen, tetrahydrofuran, dioxan, axetonitril, diclometan, clorofom, dimetylformamit và dimetylxetamit, tốt hơn là etyl axetat, tetrahydrofuran, diclometan, axetonitril, dimetylformamit và dimetylxetamit.

Khi chất este hóa hoạt tính hoặc chất amit hoá hoạt tính được sử dụng, phản ứng được thực hiện dưới sự có mặt của bazơ, nếu cần thiết. Bazơ được sử dụng cho phản ứng có thể được đề cập là trietylamin, diisopropyletylamin, tributylamin, N-metylmorpholin và 4-dimetylaminopyridin, tốt hơn là trietylamin, và được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 3 đương lượng tính theo hợp chất có công thức (IV-b2-boc-059), (IV-b3-Cbz-059) hoặc (IV-b4-boc-059) phụ thuộc vào tính cần thiết, tốt hơn là từ 1 đến 1,5 đương lượng.

Chất ngưng tụ loại nước có thể được sử dụng carbodiimit riêng rẽ như N,N'-diisopropylcarbodiimit, N,N'-dixyclohexylcarbodiimit và 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua, hoặc kết hợp với nhóm este hoạt tính như 1-hydroxybenzotriazol·monohydrat, N-hydroxysuccinimit và 2-hydroxypyridin-N-oxit, và ngoài ra chất amit hoá hoạt tính hoặc chất este hóa hoạt tính như carbonyldiimidazol, benzotriazol-1-yloxy-tris(dimetylamino)phosphoni hexaflophosphat, 2-clo-1-metylpyridin iodua và 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-yl)-4-metylmorpholini clorua, tốt hơn là 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua kết hợp với 1-hydroxybenzotriazol·monohydrat, hoặc 2-clo-1-metylpyridini iodua đã được chọn, và 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 2 mol đương lượng và 1-hydroxybenzotriazol·monohydrat với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 2 đương lượng tính theo hợp chất có công thức (IV-a2), (IV-a3) hoặc (IV-a4), tốt hơn là từ 1 đến 1,3 đương lượng của 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua và 0,1 đến 0,3 đương lượng của 1-hydroxybenzotriazol·monohydrat. Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ -40°C đến nhiệt độ trong phòng, tốt hơn là trong khoảng từ -20°C đến nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được thực hiện trong khoảng thời gian từ 30 phút đến 1 ngày, tốt hơn là từ 2 đến 16 giờ.

Hợp chất có công thức (IV-b2-boc-059), (IV-b3-Cbz-059) hoặc (IV-b4-boc-059) mà là sản phẩm kết hợp có thể được tách sau khi hoàn thành phản ứng, bằng cách pha loãng hỗn hợp phản ứng với một dung môi thích hợp, rửa lần lượt bằng nước, axit loãng, dung dịch bazơ chứa nước (ví dụ, axit clohydric loãng, kali monohydro sulfat, axit xitric, hoặc dung dịch nước natri bicarbonat), và làm bay hơi dung môi để cô hỗn hợp phản ứng. Dung môi hữu cơ được sử dụng để pha loãng có thể được đề cập đến là diethyl ete, etyl axetat, butyl axetat, toluen, diclometan và clorofom, tốt hơn là etyl axetat.

Sau đó, bước loại bỏ nhóm trifloaxetyl của hợp chất có công thức (IV-b2-boc-059) nêu trên bằng cách xử lý bằng bazơ để điều chế hợp chất có công thức (IV-c-boc-059) dưới đây:



trong công thức (IV-c-boc-059) hoặc (IV-c-Cbz-059) nêu trên, Boc là tert-butoxycarbonyl, Cbz là benzyloxycarbonyl, và OBn là benzyloxy,

bước này có thể được thực hiện như sau.

Các ví dụ về dung môi được sử dụng để loại bỏ nhóm trifloaxetyl có thể được đề cập đến là nước, metanol, etanol, isopropanol, tetrahydrofuran, dioxan, diclometan, clorofom và 1,2-dicloetan, tốt hơn là nước, metanol, tetrahydrofuran và dioxan, mà có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp, tốt hơn nữa là dung dịch dioxan hoặc tetrahydrofuran.

Các ví dụ về bazơ được sử dụng có thể được đề cập đến là lithi hydroxit, natri hydroxit, kali hydroxit, xesi hydroxit, lithi carbonat, natri carbonat, kali carbonat và xesi carbonat, tốt hơn là lithi hydroxit, natri hydroxit và kali hydroxit, tốt hơn nữa là natri hydroxit, và được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 4 đương lượng tính theo hợp chất có công thức (IV-b2), tốt hơn là từ 2 đến 3 đương lượng.

Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ -20 đến 30°C, tốt hơn là trong khoảng từ 0 đến 10°C. Phản ứng được thực hiện trong khoảng thời gian từ 1 đến 16 giờ, tốt hơn là từ 1 đến 3 giờ.

Hợp chất có công thức (IV-c-boc-059) có nhóm RcONHCO mà có tính axit yếu là chất lưỡng tính, mà có khoảng pH tối ưu để thu được hợp chất này dưới dạng bazơ tự do. Độ pH tối ưu nằm trong khoảng từ pH 6 đến 9, tốt hơn là nằm trong khoảng từ pH 6 đến 8.

Hợp chất có công thức (IV-c-boc-059) có thể được tách bằng cách pha loãng hỗn hợp phản ứng với dung môi hữu cơ, điều chỉnh hỗn hợp đến độ pH tối ưu, và chiết hỗn hợp với dung môi. Về dung môi hữu cơ được sử dụng để pha loãng hỗn hợp phản ứng có tính bazơ, có thể kể đến là diethyl ete, etyl axetat, butyl axetat, toluen, diclometan và clorofom, tốt hơn là etyl axetat hoặc diclometan.

Ngoài ra, bước loại bỏ nhóm tert-butoxycarbonyl của hợp chất có công thức (IV-b3-Cbz-059) nêu trên bằng cách xử lý bằng axit để điều chế hợp chất có công thức (IV-c-Cbz-059) có thể được thực hiện như sau.

Dung môi được sử dụng để loại bỏ nhóm tert-butoxycarbonyl có thể được đề cập đến là nước, metanol, etanol, isopropanol, etyl axetat, dioxan, diclometan, clorofom, 1,2-dicloetan và 2,2,2-trifloetanol, tốt hơn là metanol, etanol, etyl axetat, dioxan và diclometan, mà có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp.

Axit được sử dụng cho phản ứng có thể được đề cập đến là axit clohydric, axit sulfuric, axit phosphoric, axit formic, axit trifloaxetic, axit metansulfonic, axit triflometansulfonic, axit clometansulfonic và axit tetrafloboric, tốt hơn là axit clohydric, axit sulfuric, axit metansulfonic và axit trifloaxetic, tốt hơn nữa là axit clohydric hoặc axit trifloaxetic. Axit được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1 đương lượng đến lượng dung môi tính theo hợp chất có công thức (IV-b3-Cbz-059), tốt hơn là lượng gấp 5 lần so với lượng dung môi.

Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ -25 đến 50°C, tốt hơn là trong khoảng từ -10 đến 30°C. Phản ứng được thực hiện trong khoảng thời gian từ 1 đến 6 giờ, tốt hơn là trong khoảng từ 1 đến 3 giờ.

Hợp chất có công thức (IV-c-Cbz-059) có nhóm $RcONHCO$ mà có tính axit yếu là chất lưỡng tính, vậy nên có khoảng pH tối ưu để thu được hợp chất dưới dạng bazơ tự do. Độ pH tối ưu nằm trong khoảng từ pH 6 đến 9, tốt hơn là nằm trong khoảng từ pH 6 đến 8.

Hợp chất có công thức (IV-c-Cbz-059) có thể được tách bằng cách pha loãng hỗn hợp phản ứng với một dung môi hữu cơ, điều chỉnh hỗn hợp đến độ pH tối ưu, và chiết hỗn hợp với dung môi. Dung môi hữu cơ được sử dụng để pha loãng hỗn hợp phản ứng có tính bazơ có thể được đề cập đến là diethyl ete, etyl axetat, butyl axetat, toluen, diclometan và clorofom, tốt hơn là etyl axetat hoặc diclometan.

Bước loại bỏ 2-trimetylsilyltoxycarbonyl của hợp chất có công thức (IV-b4-boc-059) bằng florua để điều chế hợp chất có công thức (IV-c-boc-059) có thể được thực hiện như sau.

Về dung môi được sử dụng để loại bỏ 2-trimetylsilyltoxycarbonyl, có thể được kể đến là nước, metanol, etanol, isopropanol, etyl axetat, dioxan, tetrahydrofuran,

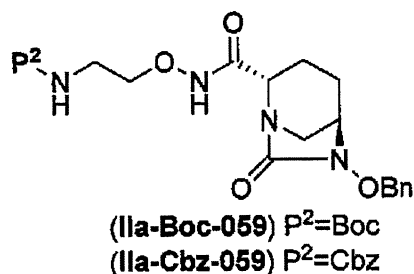
axetonitril, dimetylformamit và dimetylaxetamit, tốt hơn là dioxan, tetrahydrofuran và axetonitril.

Về florua được sử dụng cho phản ứng, có thể kể đến là natri florua, kali florua, xesi florua, axit flohydric, hydro florua-pyridin, tetrabutylamoni florua, tốt hơn là tetrabutylamoni florua, và được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 6 đương lượng tính theo hợp chất có công thức (IV-b4-boc-059), tốt hơn là nằm trong khoảng từ 2 đến 3 đương lượng.

Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0 đến 100°C, tốt hơn là trong khoảng từ 25 đến 60°C. Phản ứng được thực hiện trong khoảng thời gian từ 1 đến 48 giờ, tốt hơn là trong khoảng từ 12 đến 24 giờ.

Hợp chất có công thức (IV-c-boc-059) có thể được tách bằng cách pha loãng hỗn hợp phản ứng với một dung môi hữu cơ, điều chỉnh hỗn hợp đến độ pH tối ưu, và chiết hỗn hợp với dung môi theo cách thức giống như ở công thức (IV-b2-boc-059). Về dung môi hữu cơ được sử dụng để pha loãng hỗn hợp phản ứng có tính bazơ, có thể kể đến là dietyl ete, etyl axetat, butyl axetat, toluen, diclometan và clorofom, tốt hơn là etyl axetat.

Tiếp theo, bước điều chế hợp chất có công thức (IIa-boc-059) hoặc (IIa-Cbz-059):



trong công thức (IIa-boc-059) hoặc (IIa-Cbz-059) nêu trên, Boc là tert-butoxycarbonyl, Cbz là benzyloxycarbonyl, và OBn là benzyloxy,

bằng cách silyl hóa hợp chất có công thức (IV-c-boc-059) hoặc (IV-c-Cbz-059) trong hệ phản ứng, tiếp tục trải qua phản ứng hình thành ure nội phân tử có thể được thực hiện như sau.

Các ví dụ về dung môi được sử dụng cho phản ứng có thể được đề cập đến là etyl axetat, tetrahydrofuran, dioxan, axetonitril, dimetylformamit, dimetylaxetamit, diclometan, clorofom và 1,2-dicloetan, tốt hơn là axetonitril.

Các ví dụ về bazơ hữu cơ được sử dụng cho phản ứng, có thể được đề cập đến là trietylamin, diisopropyletylamin, tributylamin và N-metylmorpholin, tốt hơn là trietylamin, và được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 3 đến 6 đương lượng tính

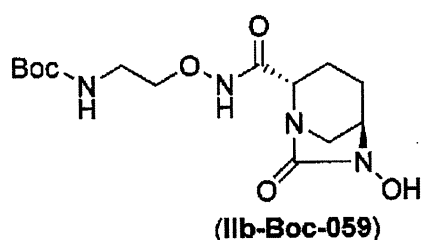
theo hợp chất có công thức (IV-c-boc-059) hoặc công thức (IV-c-Cbz-059), tốt hơn là nằm trong khoảng từ 3 đến 4 đương lượng.

Về chất silyl hóa được sử dụng cho phản ứng, có thể được đề cập đến là clo-trialkylsilan như clotrimetylsilan, clotrietylsilan, clotriisopropylsilan và clo-tert-butyltrimetylsilan; trimetylsilyl triflometansulfonat và tert-butyltrimetylsilyl triflometansulfonat, tốt hơn là clotrimetylsilan, và được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 3 đương lượng tính theo hợp chất có công thức (IV-c-boc-059) hoặc công thức (IV-c-Cbz-059), tốt hơn là từ 1 đến 2 đương lượng.

Chất tạo ure được sử dụng cho phản ứng có thể kể đến là phosgen, diphosgen, triphosgen và carbonyldiimidazol, tốt hơn là phosgen và diphosgen, và được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 2 đương lượng tính theo hợp chất có công thức (IV-c-boc-059) hoặc công thức (IV-c-Cbz-059), tốt hơn là từ 0,5 đến 1,0 đương lượng. Ở thời điểm đó, để hoàn thành quá trình tạo ure, chất xúc tác 4-dimethylaminopyridin được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1 đương lượng tính theo hợp chất có công thức (IV-c), tốt hơn là từ 0,1 đến 0,2 đương lượng. Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ -25 đến 50°C, tốt hơn là từ -15 đến 30°C. Phản ứng được thực hiện trong khoảng thời gian từ 10 phút đến 24 giờ, tốt hơn là trong khoảng từ 10 phút đến 16 giờ.

Hợp chất được tạo ra có công thức (IIa-boc-059) hoặc (IIa-Cbz-059) có thể được tách bằng phương pháp hậu xử lý thông thường như làm bay hơi dung môi hữu cơ của hỗn hợp phản ứng để cô hợp chất, pha loãng với dung môi, rửa bằng axit và bazơ, làm khô, và làm bay hơi dung môi để cô hỗn hợp.

Tiếp theo, bước điều chế hợp chất có công thức (IIb-boc-059):



trong công thức (IIb-boc-059) nêu trên, Boc là tert-butoxycarbonyl,

bằng cách phân tách benzyl của benzyloxy ở vị trí thứ 6 của hợp chất có công thức (IIa-boc-059) sử dụng chất xúc tác hydro phân dưới khí quyển hydro, hoặc

loại bỏ benzyl của benzyloxy ở vị trí 6 của hợp chất có công thức (IIa-Cbz-059) sử dụng chất xúc tác hydro phân dưới khí quyển hydro, và đồng thời cho tert-butoxycarbonyl hoá có thể được thực hiện dưới đây.

Dung môi được sử dụng cho phản ứng có thể được đề cập đến là nước, metanol, etanol, isopropanol, etyl axetat, tetrahydrofuran và dioxan, tốt hơn là metanol hoặc tetrahydrofuran, mà có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp.

Chất xúc tác hydro phân có thể được đề cập là platin oxit, paladi hydroxit, muối paladi hoặc paladi-cacbon, tốt hơn là paladi-cacbon.

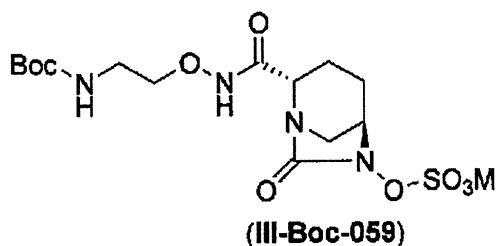
Lượng chất xúc tác được sử dụng nằm trong khoảng từ 5 đến 50% trọng lượng theo trọng lượng khô tính theo hợp chất có công thức (V-2), tốt hơn là nằm trong khoảng từ 5 đến 20% trọng lượng.

Nguồn cung cấp hydro được sử dụng cho quá trình hydro phân là khí hydro, và áp suất hydro được chọn nằm trong khoảng từ áp suất khí quyển đến 1MPa, tốt hơn nữa là từ áp suất khí quyển đến 0,5MPa. Về nguồn cung cấp hydro, amoni format, xyclohexen hoặc xyclohexadien có thể được sử dụng như phương pháp khác. Lượng hydro được cung cấp được sử dụng ít nhất ở lượng theo tỷ lệ hợp thức.

Nhiệt độ phản ứng của quá trình hydro phân nằm trong khoảng từ 10 đến 50°C, tốt hơn là trong khoảng từ 15 đến 30°C. Phản ứng được thực hiện trong khoảng thời gian từ 0,5 đến 3 giờ, tốt hơn là trong khoảng từ 0,5 đến 2 giờ. Như ở hợp chất có công thức (IIa-Cbz-059), khi hợp chất có benzyloxycarbonyl tách từ benzyloxy ở vị trí 6, nó có thể được bảo vệ một lần nữa bằng tert-butoxycarbonyl dưới sự có mặt của di-tert-butoxycarbonyldicarbonat đồng thời với phản ứng hydro phân được đề cập trên đây.

Lượng di-tert-butoxycarbonyldicarbonat được bổ sung là từ 1 đến 2 đương lượng tính theo hợp chất có công thức (IIa-Cbz-059), tốt hơn là từ 1 đến 1,2 đương lượng. Sau khi hoàn thành phản ứng, hợp chất có công thức (IIb-boc-059) được tạo ra trong hệ phản ứng có thể được tách bằng các quá trình xử lý thông thường như lọc chất xúc tác, và làm bay hơi dung môi để cô hỗn hợp.

Tiếp theo, bước điều chế hợp chất có công thức (III-boc-059) dưới đây:



trong công thức (III-boc-059) nêu trên, Boc là tert-butoxycarbonyl, và M là H, pyridini, natri hoặc tetrabutylamoni,

bằng cách sulfat hóa nhóm hydroxyl ở vị trí 6 của hợp chất có công thức (IIb-boc-059) dưới sự có mặt của bazơ hữu cơ có thể được thực hiện như sau.

Các ví dụ về dung môi được sử dụng để sulfat hóa có thể được đề cập đến là nước, metanol, etanol, isopropanol, diclometan, clorofom, 1,2-dicloetan, pyridin, axetonitril và dimetylformamit, tốt hơn là diclometan, pyridin hoặc axetonitril.

Bazơ hữu cơ được sử dụng cho phản ứng có thể được đề cập là trietylamin, tributylamin, diisopropyletylamin, N-metylmorpholin, pyridin, 2-picolin, 3-picolin, 2,6-lutidin, 2,4,6-collidin, 4-dimetylaminopiperidin và N-metylimidazol, tốt hơn là pyridin, 2-picolin và 2,6-lutidin, và được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1,0 đến lượng dung môi tính theo hợp chất có công thức (IIb-boc-059), tốt hơn là trong khoảng từ 3,0 đến lượng dung môi.

Nguyên liệu được sử dụng làm chất phản ứng sulfat hóa có thể được đề cập đến là axit closulfonic, phức chất lưu huỳnh trioxit-pyridin, phức chất lưu huỳnh trioxit-dimetylformamit, phức chất lưu huỳnh trioxit-trimetylamin và phức chất lưu huỳnh trioxit-trietylamin tốt hơn là phức chất lưu huỳnh trioxit-pyridin, và được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 4 đương lượng tính theo hợp chất có công thức (IIb-boc-059), tốt hơn là từ 1 đến 3 đương lượng.

Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0 đến 50°C, tốt hơn là từ 10 đến 30°C. Phản ứng được thực hiện trong khoảng thời gian từ 12 đến 48 giờ, tốt hơn là trong khoảng từ 12 đến 24 giờ.

Sau khi hoàn thành phản ứng, hợp chất có công thức (III-boc-059) có thể thu được dưới dạng muối pyridini của axit sulfonic bằng cách lọc và làm bay hơi dung môi để cô hỗn hợp phản ứng, và bằng cách xử lý hợp chất với dung dịch nước bazơ vô cơ chứa natri như dung dịch nước natri bicarbonat để thu được muối natri, loại bỏ bazơ hữu cơ dư bằng cách rửa bằng dung môi và bằng cách bổ sung từ 1 đến 3 đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 2 đương lượng của tetrabutylamoni hydro sulfat, và chiết bằng dung môi hữu cơ như etyl axetat để thu muối tetrabutylamoni, mà có thể được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Tiếp theo, bước điều chế (III-059) nêu trên bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ tert-butoxycarbonyl của hợp chất có công thức (III-boc-059) với axit được chọn từ axit clohydric, axit sulfuric, axit metansulfonic, axit trifloaxetic và axit tetrafloboric có thể được thực hiện dưới đây.

Các ví dụ về dung môi được sử dụng cho phản ứng có thể được đề cập đến là nước, metanol, etanol, isopropanol, etyl axetat, tetrahydrofuran, dioxan, diclometan, clorofom, 1,2-dicloetan và 2,2,2-trifloetanol, tốt hơn là diclometan hoặc 2,2,2-trifloetanol.

Các ví dụ về axit được sử dụng để loại bỏ nhóm bảo vệ dưới các điều kiện axit có thể được đề cập đến là axit clohydric, axit sulfuric, axit phosphoric, axit formic, axit

trifloaxetic, axit metansulfonic, axit triflometansulfonic, axit clometansulfonic và axit tetrafloroboric, tốt hơn là axit clohydric, axit sulfuric, axit trifloaxetic, axit metansulfonic và axit tetrafloroboric. Axit được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1 đương lượng đến lượng dung môi tính theo hợp chất có công thức (III-boc-059), tốt hơn là lượng gấp 5 lần so với lượng dung môi. Phản ứng được thực hiện nằm trong khoảng từ -25 đến 50°C, tốt hơn là từ -10 đến 30°C. Phản ứng được thực hiện trong khoảng thời gian từ 30 phút đến 5 giờ, tốt hơn là trong khoảng từ 30 phút đến 1 giờ.

Sau khi hoàn thành việc loại bỏ nhóm bảo vệ, dung môi chứa hỗn hợp phản ứng được làm cho bay hơi để cô hỗn hợp, phần cặn thu được được tạo thành dung dịch nước có độ pH tối ưu, và tinh chế bằng octadexyl silic oxit (ODS), nhựa tổng hợp như HP-20 và SP207, hoặc nhựa trao đổi ion như DOWEX 50W-X8 (loại Na), làm bay hơi dung môi để cô hỗn hợp và kết tủa hoặc làm khô lạnh để thu được hợp chất có công thức (III-059).

Ở đây, độ pH tối ưu có nghĩa là khoảng pH trong đó hợp chất có công thức (III-059) có khả năng tồn tại ổn định dưới dạng muối nội phân tử. Khoảng pH từ 4 đến 7 được chọn để phân tách hợp chất dưới dạng muối nội phân tử, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng pH từ 5 đến 6.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Dưới đây, sáng chế sẽ được giải thích chi tiết hơn bằng các ví dụ, nhưng sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ này, cùng với những sự cải biến khác có thể xảy ra.

Ví dụ tham khảo 1

(2S,5S)-1-benzyl 2-tert-butyl 5-hydroxypiperidin-1,2-dicarboxylat (1)

Bước 1: (S)-1-benzyl 2-tert-butyl 5-oxopyrrolidin-1,2-dicarboxylat

Axit (S)-1-(benzyloxycarbonyl)-5-oxopyrrolidin-2-carboxylic (100g) được hòa tan trong metylen clorua đã loại nước (2l), và bổ sung axit sulfuric đậm đặc (10ml) và isobuten (213g) trong điều kiện làm lạnh trong nước đá, sau đó khuấy qua đêm ở +20°C hoặc thấp hơn. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung vào dung dịch nước natri carbonat lạnh đồng thời chú ý đến sự sủi bọt, sau đó tách chất lỏng chứa pha hữu cơ, rửa bằng nước muối bão hòa và làm khô trên magie sulfat khan, sau đó cô dung môi dưới áp suất giảm. Phần cặn được cho chạy sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat = 7/3), và được kết tinh bằng hexan/etyl axetat để thu được 80g hợp chất được nêu ở phần đề mục này dưới dạng bột tinh thể không màu (hiệu suất 67%). Độ tinh khiết quang 99,9% ee hoặc cao hơn (CHIRALPAK AD-H, 4,6 x 150mm, UV 210nm, hexan/etanol = 2/1, tốc độ dòng chảy 1 ml/phút, thời gian lưu 4,2 phút).

$[\alpha]_D^{20}$ -43,3° (c 0,52 trong CHCl_3), theo tài liệu E.K.Dolence et al., Journal of Medicinal Chemistry 1991, 34(3), 956-968: "Synthesis and siderophore activity of

albomycin-like peptides derived from N5-acetyl-N5-hydroxy-L-ornithine" -41,8° (c 6,71, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,39 (s, 9H), 2,04 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,51 (ddd, J = 17,6, 9,5, 3,2 Hz, 1H), 2,62 (ddd, J = 17,6, 10,5, 9,5 Hz, 1H), 4,55 (dd, J = 9,5, 2,7 Hz, 1H), 5,25 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 5,30 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 7,26-7,41 (m, 5H); MS m/z 320 (M+H).

Bước 2: (S)-tert-butyl 2-(benzyloxycarbonylamino)-5-oxo-6-dimethylsulfoxoni hexanoat

Bổ sung kali tert-butoxit (36,8g, 279mmol) vào dung dịch trimethylsulfoxoni iodua (70,2g) trong N,N-dimethylformamit đã loại nước (585ml) dưới khí quyển argon, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó, ở nhiệt độ 5°C hoặc thấp hơn, bổ sung (S)-1-benzyl 2-tert-butyl 5-oxopyrrolidin-1,2-dicarboxylat (87,0g) trong vòng 20 phút (được rửa bằng N,N-dimethylformamit đã loại nước (87ml)), sau đó cho phản ứng ở cùng một nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung vào nước được làm lạnh bằng băng (2,6l), được bão hòa bằng natri clorua, chiết bằng etyl axetat (2,6l x một lần, 1,3l x hai lần, 650ml x 4 lần), và dung môi của lớp hữu cơ được lọc ra dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được cho chạy sắc ký cột silicagel (heptan/etyl axetat = 1/2 → etyl axetat/metanol = 19/1 → 9/1) để thu được 112,3g hợp chất được nêu ở phần đề mục này dưới dạng dầu màu vàng nhạt (định lượng).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,46 (s, 9H), 1,95 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 2,23-2,32 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 4,22 (m, 1H), 4,37 (s, 1H), 5,07 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,75 (br d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,30-7,36 (m, 5H); MS m/z 412 (M+H).

Bước 3: (S)-1-benzyl 2-tert-butyl 5-oxopiperidin-1,2-dicarboxylat

(S)-tert-butyl 2-(benzyloxycarbonylamino)-5-oxo-6-dimethyl sulfoxoni hexanoat (24,8g) được hòa tan trong 1,2-dicloetan (774ml) và sau khi khử khí, bổ sung di-μ-clobis-[(η-xycloocta-1,5-dien)]diiridi (I) (388,5mg) dưới khí quyển argon, sau đó nâng nhiệt độ và cho phản ứng ở +70°C trong 2 giờ. Dung môi chứa hỗn hợp phản ứng được lọc ra dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được cho chạy sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat = 2/1) để thu được 14,55g hợp chất được nêu ở phần đề mục này dưới dạng dầu màu đỏ (hiệu suất 76%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,38 (s, 4,5H), 1,47 (s, 4,5H), 2,12-2,48 (m, 4H), 3,93 (d, J = 19,0 Hz, 0,5H), 4,00 (d, J = 18,8 Hz, 0,5H), 4,37 (d, J = 18,8 Hz, 0,5H), 4,46 (d, J = 19,0 Hz, 0,5H), 4,62 (dd, J = 7,3, 6,6 Hz, 0,5H), 4,77 (dd, J = 6,6, 5,9 Hz, 0,5H), 5,10-5,23 (m, 2H), 7,34-7,35 (m, 5H); MS m/z 334 (M+H).

Bước 4: (2S,5S)-1-benzyl 2-tert-butyl 5-hydroxypiperidin-1,2-dicarboxylat (1)

Dung dịch chứa (S)-1-benzyl 2-tert butyl 5-oxopiperidin-1,2-dicarboxylat (14,55g) trong etanol (437ml) được làm lạnh bằng nước đá, và bổ sung natri borohydrua (1,65g), sau đó cho phản ứng trong khi làm lạnh bằng nước đá trong 20 phút. Bổ sung nhỏ giọt dung dịch nước amoni clorua bão hòa vào hỗn hợp phản ứng cho đến khi hết sủi bọt, và muối tạo thành được hòa tan bằng cách bổ sung nước. Dung môi hữu cơ của hỗn hợp được lọc ra dưới áp suất giảm, và lớp nước chứa phần cặn được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, sau đó làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được cho chạy sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat = 3/1 → 2/1) để thu được 13,35g hợp chất được nêu ở phần đề mục này dưới dạng dầu không màu (hiệu suất 91%). Độ tinh khiết quang 98,8% ee (CHIRALPAK AD-H, 4,6 x 150 mm, UV 210 nm, hexan/etanol = 4/1, tốc độ dòng chảy 1ml/phút, thời gian lưu 9,1 phút).

$[\alpha]_D^{20}$ -29,7° (c 1,3, CHCl₃), theo tài liệu JC. Jung et al., Tetrahedron Asymmetry 2006, 17(17), 2479-2486: "Diastereoselective synthesis of (2S,5S)- and (2S,5R)-N-benzyloxycarbonyl-5-hydroxypipicolinic acids from trans-4-hydroxy-L-proline" -27,9° (c 2,0, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,42 (s, 4,5H), 1,46 (s, 4,5H), 1,66-1,75 (m, 2H), 1,96-2,00 (m, 2H), 2,24-2,30 (m, 1H), 2,74-2,80 (m, 0,5H), 2,84-2,90 (m, 0,5H), 3,64 (br s, 1H), 4,15-4,20 (m, 0,5H), 4,23-4,27 (m, 0,5H), 4,65 (d, J = 5,4 Hz, 0,5H), 4,78 (d, J = 4,6 Hz, 0,5H), 5,07 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 5,21 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 7,26-7,37 (m, 5H); MS m/z 334 (M+H).

Tổng hợp liên tục (2S,5S)-1-benzyl 2-tert-butyl 5-hydroxypiperidin-1,2-dicarboxylat (1)

(S)-tert-butyl 2-(benzyloxycarbonylamino)-5-oxo-6-dimethyl sulfoxoni hexanoat (112,3g, 272mmol) được hòa tan trong 1,2-dicloetan (3,4l) và sau khi khử khí, bổ sung di-μ-clobis-[(η-xycloocta-1,5-dien)]diiridi (I) (1,83g) dưới khí quyển argon, sau đó nâng nhiệt độ đến +70 °C trong vòng 1,75 giờ và sau đó cho phản ứng trong 1 giờ. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, dung môi chứa hỗn hợp phản ứng được lọc ra dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được hòa tan trong etanol (1,1L). Hỗn hợp được làm lạnh bằng nước đá, và bổ sung natri bohydrua (5,14g) vào trong vòng 10 phút, sau đó cho phản ứng trong khi làm lạnh bằng nước đá trong 20 phút. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa (265ml) được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp phản ứng cho đến khi hết sủi bọt, và muối tạo thành được hòa tan bằng cách bổ sung nước (250ml). Dung môi hữu cơ của hỗn hợp được lọc ra dưới áp suất giảm, và lớp nước chứa phần cặn được chiết bằng etyl axetat (0,9 l x 3 lần). Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được cho chạy sắc ký cột silicagel (heptane/etyl axetat = 3/1 → 2/1) để thu được 66,82g hợp chất được nêu ở phần đề mục này dưới dạng dầu không màu (hiệu suất 73%). Dữ liệu theo dụng cụ thực nghiệm phù hợp với dữ liệu của bước 4 của ví dụ tham khảo 1.

Ví dụ tham khảo 2

Tetrahydro-2H-pyran-4-carbohydrazit

Dung dịch chứa metyl tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylat (1,44g, 10,0mmol) trong metanol (50ml) được khuấy ở 50°C. Bổ sung hydrazin-monohydrat (0,675g) vào hỗn hợp phản ứng, sau đó khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ, sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được cô và pha loãng bằng metylen clorua, dung dịch sau đó được rửa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa và nước muối bão hòa, và lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat và dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm để thu được 952mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 66,1%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,59-1,83 (m, 4H), 2,37-2,60 (m, 1H), 3,38-3,47 (m, 2H), 3,87-3,96 (m, 2H); MS m/z 145 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ tham khảo 3

Benzyl 2-(furan-2-cacbonyl)hydrazincarboxylat

Benzyl hydrazincarboxylat (1,66g, 10,0mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (20ml) và nước (20ml) và bổ sung natri hydro carbonat (1,68g) vào đó. Bổ sung từ từ furan-2-cacbonyl clorua (1,30g, 10mmol) trong khi làm lạnh bằng nước đá, sau đó khuấy trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, bổ sung 300ml etyl axetat vào dung dịch phản ứng, sau đó rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa và nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat, dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm, và 5ml etyl axetat được hòa tan trong phần cặn thu được, sau đó bổ sung từ từ hexan (100ml) để thu được 2,30g hợp chất được nêu ở phần đề mục này dưới dạng chất rắn (hiệu suất 88,4%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5,18 (s, 2H), 6,51 (m, 1H), 6,91(br s, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,33 (m, 5H), 7,47 (m, 1H), 8,17 (br s, 1H); MS m/z 261 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ tham khảo 4

(R)-tert-butyl 2-(2-((benzyloxy)carbonyl) hydrazincarbonyl)-5-oxopyrolidin-1-carboxylat

Dung dịch chứa axit (R)-1-(tert-butoxycarbonyl)-5-oxopyrolidin-2-carboxylic (1,146g, 5,00mmol) trong metylen clorua đã loại nước (25ml) được làm lạnh đến 0°C dưới khí quyển argon và bổ sung từ từ nhỏ giọt isobutyl clorofomat (0,682g) để nhiệt độ không vượt quá 0°C. Sau đó, bổ sung từ từ triethylamin (0,505g) để nhiệt độ không vượt quá 0°C, sau đó khuấy 30 phút, bằng cách đó điều chế axit anhydrit hỗn hợp trong hệ phản ứng. Bổ sung từ từ benzyl hydrazincarboxylat (0,830g) vào hỗn hợp phản ứng, sau khi bổ sung, sau đó nâng nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rửa bằng axit clohydric 0,5M và nước muối

bão hòa, lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat và sau đó được lọc ra dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được cho chạy sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat = 4/1 → 0/1 → etyl axetat/metanol = 30/1) để thu được 1,53g hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 80,1%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,45 (s, 9H), 2,20 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 4,59 (br s, 1H), 5,16 (m, 2H), 6,84 (br s, 1H), 7,33 (m, 5H), 8,17 (br s, 1H); MS m/z 378 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ tham khảo 5

(S)-tert-butyl 2-(2-((benzyloxy)carbonyl)hydrazincarbonyl)pyrrolidin-1-carboxylat

Axit (S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-carboxylic (1,076g, 5,00mmol) được khuấy dưới khí quyển argon ở nhiệt độ trong phòng với metylen clorua đã loại nước (16ml). Sau đó, bổ sung N-etyl-N'-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimide hydroclorua (EDC, 1,15g), 1-hydroxybenzotriazol·monohydrat ($\text{HOBt}\cdot\text{H}_2\text{O}$, 0,918g), và trietylamin (1,01g), sau đó khuấy trong 10 phút. Bổ sung benzyl hydrazincarboxylat (1,66g), sau đó khuấy trong 18 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch phản ứng được rửa bằng axit clohydric 0,5M và nước muối bão hòa, sau đó lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat, dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm, sau đó, phần cặn thu được được cho chạy sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat = 4/1 → 0/1 → etyl axetat/metanol = 30/1) để thu được 1,48g hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 81,6%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,45 (s, 9H), 1,64 (m, 1H), 1,87-2,16 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 3,31-3,45 (m, 2H), 4,32 (m, 1H), 5,14-5,19 (m, 2H), 6,68 (br s, 1H), 7,34-7,40 (m, 5H), 8,76 (br s, 1H); MS m/z 364 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ tham khảo 6

(S)-tert-butyl 2-(2-((benzyloxy)carbonyl)hydrazincarbonyl)-5-oxopyrrolidin-1-carboxylat

(S)-tert-butyl 2-(2-((benzyloxy)carbonyl)hydrazincarbonyl)pyrrolidin-1-carboxylat (1,089g, 3,00mmol) được mô tả ở Ví dụ tham khảo 5 được hòa tan trong metanol (15ml), bổ sung paladi 10%-cacbon (50% hàm lượng nước, 200mg), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ dưới khí quyển hydro. Chất xúc tác của hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite và cô dung môi dưới áp suất giảm để thu được 595,5mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 86,6%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,41-1,45 (m, 9H), 1,80-1,99 (m, 3H), 2,15-2,22 (m, 1H), 2,26-3,50 (m, 2H), 4,08-4,15 (m, 1H); MS m/z 230 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ tham khảo 7

tert-butyl (2-((1,3-dioxoisindolin-2-yl)oxy)ethyl)carbamate

tert-butyl (2-hydroxyethyl)carbamate (1,61g, 10,0mmol) được khuấy dưới khí quyển argon ở nhiệt độ trong phòng với tetrahydrofuran đã loại nước (50ml). Sau đó, bổ sung triphenylphosphin (2,75g) và N-hydroxyphtalimit (Pht-OH, 1,71 g. Sau khi hỗn hợp phản ứng được làm lạnh bằng nước đá, bổ sung từ từ nhỏ giọt diethyl azodicarboxylat (DEAD, 1,82g), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, phần cặn thu được từ sự chưng cất khô dung môi dưới áp suất giảm được cho chạy sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat = 4/1 → 1/1) để thu được 2,61g hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 85,2%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,45 (s, 9H), 3,40-3,44 (m, 2H), 4,22-4,24 (m, 2H), 5,62 (br s, 1H), 7,73-7,85 (m, 4H); MS m/z 307 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ tham khảo 8

tert-butyl (2-((1,3-dioxoisindolin-2-yl)oxy)ethyl)carbamate

tert-butyl (2-bromoethyl)carbamate (5,00g, 23,5mmol) được khuấy dưới khí quyển argon ở nhiệt độ trong phòng với axetonitril (74ml). Sau đó, bổ sung N-hydroxyphtalimit (Pht-OH, 3,83g) và triethylamin (5,64g), sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở 70°C trong 24 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch phản ứng được cô, sau đó pha loãng bằng etyl axetat và rửa bằng axit clohydric 0,5M và dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, và lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat, bổ sung etyl axetat vào phần cặn thu được từ sự chưng cất dung môi dưới áp suất giảm (10ml), sau đó bổ sung hexan, bằng cách đó 4,72g hợp chất được nêu ở phần đề mục này thu được (hiệu suất 65,7%). Dữ liệu theo dụng cụ thực nghiệm phù hợp với dữ liệu của hợp chất của ví dụ tham khảo 7.

Ví dụ tham khảo 9

tert-butyl 2-(aminooxy)ethylcarbamate

Bổ sung từ từ dung dịch metylamin metanol 9,8M (1,83ml) vào dung dịch chứa tert-butyl (2-((1,3-dioxoisindolin-2-yl)oxy)ethyl)carbamate (1,83g, 6,00mmol) được mô tả ở ví dụ tham khảo 7 trong metylen clorua (11ml), sau đó khuấy trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được lọc và chất lọc được lọc ra dưới áp suất giảm, sau đó chiết bằng axit clohydric 0,5M (24ml). Bổ sung metylen clorua và natri hydroxit 1M (18ml) vào lớp nước thu được, bằng cách đó chất đích được chiết bằng etylen clorua. Lớp hữu cơ thu được được làm khô bằng magie sulfat và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. 1,038g hợp chất được nêu ở phần đề mục này thu được dưới dạng sản phẩm thô (hiệu suất 98%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,45 (m, 9H), 3,35-3,36 (m, 2H), 3,70-3,72 (m, 2H), 4,91 (br s, 1H), 5,47 (br s, 2H); MS m/z 177 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ tham khảo 10

Benzyl (2-((1,3-dioxoisindolin-2-yl)oxy)ethyl)carbamate

Benzyl (2-hydroxyethyl)carbamate (5,857g, 30,0mmol) được khuấy dưới khí quyển argon ở nhiệt độ trong phòng với tetrahydrofuran đã loại nước (150ml). Sau đó, bổ sung triphenylphosphin (7,90g) và N-hydroxyphtalimit (Pht-OH, 4,89g). Sau khi hỗn hợp phản ứng được làm lạnh bằng nước đá, dung dịch diethyl azodicarboxylate toluen 2,2M (13,7ml) được bổ sung từ từ nhỏ giọt, sau đó khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi hoàn thành phản ứng, phần cặn thu được từ việc chưng cất ra khỏi dung môi dưới áp suất giảm được cho chạy sắc ký cột silicagel (hexan/ethyl axetat = 1/1) để thu được 9,36g hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 92%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3,50-3,54 (m, 2H), 4,26-4,34 (m, 2H), 5,14 (br s, 2H), 5,98 (br s, 1H), 7,18-7,40 (m, 5H), 7,75-8,06 (m, 4H); MS m/z 358 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ tham khảo 11

Benzyl 2-(aminooxy)ethylcarbamate

Bổ sung từ từ dung dịch metylamin metanol 9,8M (8,50ml) vào dung dịch chứa benzyl (2-((1,3-dioxoisindolin-2-yl)oxy)ethyl)carbamate (9,36g, 27,50mmol) được mô tả ở ví dụ tham khảo 10 trong metylen clorua (51ml), sau đó khuấy trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được chưng cất dưới áp suất giảm, và bổ sung metylen clorua (50ml) và nước (80ml), sau đó điều chỉnh đến độ pH = 1 bằng axit clohydric 5M, tách lớp nước, và rửa thêm bằng metylen clorua (50ml). Bổ sung metylen clorua (50ml) vào lớp nước thu được, sau đó điều chỉnh đến độ pH=11 bằng natri hydroxit 5M, tách lớp hữu cơ, và sau đó chiết lớp nước với metylen clorua (50ml) hai lần. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước kali carbonat 50%, sau đó làm khô trên kali carbonat khan, và chưng cất ra khỏi dung môi dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được cho chạy sắc ký cột silicagel (ethyl axetat) để thu được 5,61g hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 97%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3,42-3,46 (m, 2H), 3,72-3,74 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 5,15 (br s, 1H), 7,29-7,39 (m, 5H); MS m/z 211 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ tham khảo 12

2-(2-((triisopropylsilyl)oxy)ethoxy)isoindolin-1,3-dione

Bước 1

2-(2-hydroxyethoxy)isoindolin-1,3-dione

Bổ sung 2-bromoethanol (2,88ml) vào dung dịch chứa N-hydroxyphtalimit (2,20g, 13,5mmol) và natri axetat (3,30g) trong dimetylsulfoxit (40ml) dưới khí quyển argon ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 70 °C trong 5 giờ, sau

đó làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, bổ sung nước (40ml), và chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước, axit clohydric 2,5M, và nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ đã rửa được làm khô bằng magie sulfat, phần cần thu được từ việc chưng cất ra khỏi dung môi dưới áp suất giảm được kết tinh lại bằng etanol và nước để thu được 1,86g hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 66%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3,84 (t, $J = 4,6$ Hz, 2H), 4,26 (t, $J = 4,6$ Hz, 2H), 7,89-7,80 (m, 4H); MS m/z 208 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2

2-(2-((triisopropylsilyl)oxy)etoxy)isoindolin-1,3-dion

Bổ sung imidazol (306mg) và clotriisopropylsilan (TIPSCI, 963 μl) vào dung dịch chứa 2-(2-hydroxyetoxy)isoindolin-1,3-dion (622mg, 3,00mmol) trong metylen clorua đã loại nước (6ml) dưới khí quyển argon ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, axit clohydric 2M được bổ sung để dừng phản ứng, sau đó chưng cất ra khỏi metylen clorua dưới áp suất giảm. Lớp hữu cơ thu được được chiết bằng etyl axetat, tiếp theo rửa lớp hữu cơ bằng nước muối bão hòa và sau đó làm khô bằng magie sulfat. Phần cần thu được được cho chạy sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat = 9/1 $\rightarrow$ 2/1) để thu được 1,04g hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 95%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,93-1,06 (m, 21H), 4,09 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 4,33 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 7,70-7,76 (m, 2H), 7,80-7,86 (m, 2H); MS m/z 364 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ tham khảo 13

(R)-tert-butyl 3-(aminooxy)pyrrolidin-1-carboxylat

Bổ sung từ từ hydrazin $\cdot$ monohydrat (1,54g) vào (R)-tert-butyl 3-((1,3-dioxoisoindolin-2-yl)oxy)pyrrolidin-1-carboxylat (2,73g, 8,21mmol) được điều chế theo quy trình tương tự với ví dụ tham khảo 7 từ (R)-tert-butyl 3-hydroxypyrrrolidin-1-carboxylat trong metanol (43ml), sau đó khuấy trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được lọc, và phần cần thu được từ việc chưng cất ra khỏi chất lọc dưới áp suất giảm được cho chạy sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat = 4/1 $\rightarrow$ 0/1) để thu được 1,30g hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 78,3%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,45 (m, 9H), 1,86-1,88 (m, 1H), 2,01-2,06 (m, 1H), 3,26-3,60 (m, 4H), 4,42 (br s, 1H); MS m/z 203 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ tham khảo 14

tert-butyl 4-(2-((1,3-dioxoisoindolin-2-yl)oxy)axetyl)-1,4-diazepin-1-carboxylat

tert-butyl 1,4-diazepin-1-carboxylat (2,00g, 10,0mmol) được khuấy dưới khí quyển argon trong khi làm lạnh bằng nước đá với tetrahydrofuran đã loại nước (50ml).

Sau khi bổ sung triethylamin (1,01g), bổ sung từ từ cloaxetyl clorua (1,01g). Sau khi hoàn thành phản ứng, bổ sung N-hydroxyphtalimit (1,95g) và triethylamin (2,22g). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 22 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch phản ứng được cô, sau đó pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng axit xitric 8% và dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, làm khô lớp hữu cơ bằng magie sulfat. Phần cặn thu được từ việc chưng cất ra khỏi dung môi dưới áp suất giảm được cho chạy sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat = 4/1 → 0/1) để thu được 3,74g hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 93,0%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,45 (m, 9H), 1,85-1,99 (m, 2H), 3,37-4,11 (m, 8H), 4,84 (br s, 2H), 7,71-7,84 (m, 4H); MS m/z 404 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ tham khảo 15

tert-butyl 4-(2-(aminooxy)axetyl)-1,4-diazepin-1-carboxylat

Bổ sung từ từ dung dịch metylamin metanol 9,8M (1,62ml) vào tert-butyl 4-(2-((1,3-dioxoisindolin-2-yl)oxy)axetyl)-1,4-diazepin-1-carboxylat (2,14g, 5,30mmol) được mô tả ở ví dụ tham khảo 14 trong metanol (16ml), sau đó khuấy trong 2 giờ. Phần cặn thu được bằng chưng cất ra khỏi dung dịch phản ứng dưới áp suất giảm được hòa tan trong etyl axetat (50ml), sau đó chiết bằng axit clohydric 0,25M (20ml). Bổ sung metylen clorua và natri hydroxit 0,3M (40ml) vào lớp nước thu được và chất đích được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ thu được được làm khô bằng magie sulfat và dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm. 1,298g hợp chất được nêu ở phần đề mục này thu được dưới dạng sản phẩm thô (hiệu suất 89,6%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,45 (m, 9H), 1,85-1,99 (m, 2H), 3,36-3,63 (m, 8H), 4,37 (m, 2H), 5,92 (br s, 2H); MS m/z 274 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ tham khảo 16

tert-butyl 2-(aminooxy)etyl (metyl)carbammat

Hợp chất được nêu ở phần đề mục này được điều chế từ tert-butyl 2-hydroxyetyl(metyl)carbammat, theo quy trình tương tự với ví dụ tham khảo 7 và ví dụ tham khảo 13.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,46 (s, 9H), 2,88 (br s, 3H), 3,36-3,53 (m, 2H), 3,75 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 5,30-5,75 (m, 2H); MS m/z 191 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ tham khảo 17

tert-butyl (2-(aminooxy)etyl) (isopropyl)carbammat

Hợp chất được nêu ở phần đề mục này được điều chế từ tert-butyl 2-hydroxyetyl(isopropyl)carbammat, theo quy trình tương tự với ví dụ tham khảo 7 và ví dụ tham khảo 15.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,15 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 1,47 (s, 9H), 3,22-3,44 (m, 2H), 3,72 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,82-4,45 (m, 1H), 5,30-5,71 (m, 2H); MS m/z 219 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ tham khảo 18

2-(aminooxy)-N,N-dimetyletanamin dihydroclorua

Hợp chất được nêu ở phần đề mục này được điều chế theo *J. Med. Chem.*, 2000, 43 (15), pp 2332-2349.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2,80 (s, 6H), 3,43 (t, $J = 4,6$ Hz, 2H), 4,44 (d, $J = 4,6$ Hz, 2H), 11,2 (br s, 2H); MS m/z 105 $[\text{M}-2\text{HCl}+\text{H}]^+$.

Ví dụ tham khảo 19

(S)-tert-butyl (1-(aminooxy)propan-2-yl)carbamat

Hợp chất được nêu ở phần đề mục này được điều chế từ (S)-tert-butyl 1-hydroxypropan-2-ylcarbammat, theo quy trình tương tự với ví dụ tham khảo 7 và ví dụ tham khảo 15.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,12 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,45 (s, 9H), 3,43-3,54 (m, 1H), 3,64 (dd, $J = 11,2, 4,0$ Hz, 1H), 4,00 (br s, 1H), 4,64 (br s, 1H), 5,57 (br s, 1H), 6,64 (br s, 1H); MS m/z 191 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ tham khảo 20

tert-butyl 3-(aminooxy)propylcarbammat

Hợp chất được nêu ở phần đề mục này được điều chế từ tert-butyl 3-hydroxypropylcarbammat, theo quy trình tương tự với ví dụ tham khảo 7 và ví dụ tham khảo 13.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,44 (s, 9H), 1,68-1,82 (m, 2H), 3,14-3,27 (m, 2H), 3,73 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,77 (br s, 1H), 5,40 (br s, 2H); MS m/z 191 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ tham khảo 21

(S)-tert-butyl 2-((aminooxy)metyl)azetidin-1-carboxylat

Hợp chất được nêu ở phần đề mục này được điều chế từ (S)-tert-butyl 2-(hydroxymetyl)azetidin-1-carboxylat, theo quy trình tương tự với ví dụ tham khảo 7 và ví dụ tham khảo 15.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,45 (s, 9H), 1,97-2,11 (m, 1H), 2,19-2,30 (m, 1H), 3,78-3,93 (m, 4H), 4,42 (br s, 1H), 5,62 (br s, 1H); MS m/z 203 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ tham khảo 22

(R)-tert-butyl 2-(aminooxymetyl)pyrrolidin-1-carboxylat

Hợp chất được nêu ở phần đề mục này được điều chế từ (R)-tert-butyl 2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-carboxylat, theo quy trình tương tự với ví dụ tham khảo 7 và ví dụ tham khảo 13.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,47 (s, 9H), 1,68-1,97 (m, 4H) 3,33 (br s, 2H), 3,56 (br s, 1H), 3,61-3,82 (m, 1H), 3,88-4,26 (m, 1H), 5,37-5,74 (m, 2H); MS m/z 217 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ tham khảo 23

(S)-tert-butyl 2-((aminooxy)methyl)piperidin-1-carboxylat

Hợp chất được nêu ở phần đề mục này được điều chế từ (S)-tert-butyl 2-(hydroxymethyl)piperidin-1-carboxylat, theo quy trình tương tự với ví dụ tham khảo 7 và ví dụ tham khảo 15.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,32-1,76 (m, 6H), 1,47 (s, 9H), 2,71-2,84 (m, 1H), 3,56 (dd, $J = 11,2, 5,2\text{Hz}$, 1H), 3,86-4,04 (m, 2H), 4,59 (br s, 1H), 5,64 (br s, 2H); MS m/z 231 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ tham khảo 24

(S)-tert-butyl 3-(aminooxy)pyrrolidin-1-carboxylat

Bổ sung từ từ (S)-tert-butyl 3-((1,3-dioxoisindolin-2-yl)oxy)pyrrolidin-1-carboxylat (2,91g, 8,77mmol) được điều chế từ (R)-tert-butyl 3-hydroxypyrrrolidin-1-carboxylat theo quy trình tương tự với ví dụ tham khảo 7 vào metanol (43ml) và hydrazin-monohydrat (1,54g), sau đó khuấy trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được lọc và phần cặn thu được từ việc chưng cất ra khỏi chất lọc dưới áp suất giảm được cho chạy sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat = 4/1 $\rightarrow$ 0/1) để thu được 1,75g hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 98,7%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,42 (m, 9H), 1,86 (m, 1H), 2,01-2,06 (m, 1H), 3,28-3,60 (m, 4H), 4,23 (br s, 1H); MS m/z 203 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ tham khảo 25

tert-butyl 3-((aminooxy)methyl)azetidin-1-carboxylat

Hợp chất được nêu ở phần đề mục này được điều chế từ tert-butyl 3-(hydroxymethyl)azetidin-1-carboxylat, theo quy trình tương tự với ví dụ tham khảo 7 và ví dụ tham khảo 15.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,43 (s, 9H), 2,68-2,90 (m, 1H), 3,57-3,88 (m, 4H), 3,88-4,09 (m, 2H), 5,43 (br s, 2H); MS m/z 203 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 1

(2S,5S)-tert-butyl 5-hydroxypiperidin-2-carboxylat (2)

Bổ sung paladi 10%-cacbon (hàm lượng nước khoảng 50%, 10,1g) vào dung dịch chứa (2S,5S)-1-benzyl 2-tert-butyl 5-hydroxypiperidin-1,2-dicarboxylat (67,2g) được mô tả ở ví dụ tham khảo 1 trong etanol (900ml), sau đó khuấy mạnh dưới khí quyển hydro ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Chất xúc tác của hỗn hợp được lọc qua Celite, sau đó cô chất lọc, bằng cách đó thu được 39,3g hợp chất được nêu ở phần đề mục này dưới dạng chất rắn không màu (hiệu suất 97%). Độ tinh khiết quang 99% ee hoặc hơn (CHIRALPAK AD-H, 4,6 x 150mm, UV 210nm, diethylamin/hexan/etanol = 0,1/80/20, tốc độ dòng chảy 1 ml/phút, thời gian lưu 6,3phút).

$[\alpha]_D^{20}$ -28,7° (c 1,01, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,47 (s, 9H), 1,63 (m, 1H), 1,79-1,84 (m, 3H), 2,82 (dd, J = 12,2, 2,2 Hz, 1H), 3,02 (ddd, J = 12,2, 3,7, 1,7 Hz, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,80 (m, 1H); MS m/z 202 [M+H]⁺.

Ví dụ 2

(2S,5S)-tert-butyl 5-hydroxy-1-(2,2,2-trifloaxetyl)piperidin-2-carboxylat (3)

Dung dịch chứa (2S,5S)-tert-butyl 5-hydroxypiperidin-2-carboxylat (39,14g, 194mmol) trong tetrahydrofuran đã loại nước (450ml) được làm lạnh đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ -3 đến -5°C dưới khí quyển argon, sau đó bổ sung triethylamin (78,7g) và bổ sung nhỏ giọt trifloaxetic anhydrit (81,5g) trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cho phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -3 đến -5°C trong 1 giờ, sau đó bổ sung nước (90ml), nâng nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, và khuấy trong 1 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng (740ml), sau đó chiết bằng etyl axetat (450ml x ba lần) và rửa các lớp hữu cơ kết hợp lần lượt bằng dung dịch nước axit citric 5% (450ml), dung dịch nước natri bicarbonat 6,5% (450ml) và nước (450ml). Phần cần thu được từ việc chưng cất ra khỏi dung môi dưới áp suất giảm được cho chạy sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat = 2/1) để thu được 50,06g hợp chất được nêu ở phần đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (hiệu suất 87%). Độ tinh khiết quang 99% ee hoặc hơn (CHIRALPAK AD-H, 4,6 x 150mm, UV 210 nm, hexan/etanol = 4/1, tốc độ dòng chảy 1 ml/phút, thời gian lưu 4,2 phút).

$[\alpha]_D^{20}$ -54,1° (c 0,73, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ được quan sát dưới dạng là hỗn hợp gồm hai chất đồng phân hình học (7:3). 1,26-1,43 (m, 1H), 1,46 (s, 2,7H), 1,47 (s, 6,3H), 1,68-1,77 (m, 1H), 1,81 (d, J = 4,8 Hz, 0,3H), 1,89 (d, J = 5,2 Hz, 0,7H), 2,05-2,08 (m, 1H), 2,36-2,42 (m, 1H), 2,77 (dd, J = 12,2, 12,0 Hz, 0,3H), 3,12 (dd, J = 13,2, 10,7 Hz, 0,7H), 3,68-3,77 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 4,52-4,60 (m, 0,6H), 5,07 (d, J = 5,9 Hz, 0,7H); MS m/z 298 [M+H]⁺.

Ví dụ 3

(2S,5R)-tert-butyl 5-(benzyloxyamino)-1-(2,2,2-trifloaxetyl)piperidin-2-carboxylat (IV)

Dung dịch chứa (2S,5S)-tert-butyl 5-hydroxy-1-(2,2,2-trifloaxetyl)piperidin-2-carboxylat (10,22g, 34,38mmol) trong axetonitril loại nước (113ml) được làm lạnh đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ -30 đến -40°C dưới khí quyển argon, sau đó bổ sung 2,6-lutidin (4,4ml), sau đó bổ sung nhỏ giọt triflometansulfonic anhydrit (5,92ml) trong 10 phút, và sau đó phản ứng ở -30°C trong 15 phút. Bổ sung benzyloxyamin (8,46g) vào hỗn hợp phản ứng (được rửa bằng axetonitril (5ml)), sau đó nâng nhiệt độ đến 0°C trong vòng 30 phút, sau đó bổ sung 2,6-lutidin (4,4ml), và cho phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C trong 3,5 ngày. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, phần cặn thu được được pha loãng bằng etyl axetat (200ml), sau đó rửa lần lượt bằng nước (200ml), dung dịch nước axit citric 10% (200ml x ba lần), dung dịch nước natri bicarbonat 6,5% (100ml), và nước muối bão hòa (100ml). Mỗi lớp nước được chiết trở lại bằng etyl axetat (100ml), các lớp hữu cơ được kết hợp và làm khô bằng magie sulfat khan, và dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được cho chạy sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat = 4/1) để thu được 11,69g hợp chất được nêu ở phần đề mục này dưới dạng dầu không màu (hiệu suất 85%). Độ tinh khiết quang 99,0% ee (CHIRALPAK AD-H, 4,6 x 150 mm, UV 210 nm, hexan/etanol = 9/1, tốc độ dòng chảy 1ml/phút, thời gian lưu 4,5phút).

$[\alpha]_D^{20}$ -45,6° (c 0,73, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ được quan sát dưới dạng là hỗn hợp gồm hai chất đồng phân hình học (7:3). 1,46 (s, 2,7H), 1,48 (s, 6,3H), 1,62-1,65 (m, 2H), 1,93-2,05 (m, 2H), 3,13 (m, 0,3H), 3,24-3,29 (m, 1H), 3,46 (m, 0,7H), 4,12 (m, 0,3H), 4,58-4,77 (m, 2,7H), 5,06 (m, 0,7H), 5,38 (m, 1H), 7,30-7,36 (m, 5H); MS m/z 403 [M+H]⁺.

Ví dụ 4

(2S,5R)-tert-butyl 5-(benzyloxyamino)piperidin-2-carboxylat (4a)

Bổ sung nước (9,2ml) vào dung dịch chứa (2S,5R)-tert-butyl 5-(benzyloxyamino)-1-(2,2,2-trifloaxetyl)piperidin-2-carboxylat (6,91g, 17,17mmol) trong 1,4-dioxan (34ml), sau đó bổ sung nhỏ giọt natri hydroxit 2,5M (13,7ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và cho phản ứng ở cùng nhiệt độ trong 0,5 giờ. Bổ sung axit axetic vào hỗn hợp phản ứng (khoảng 1ml), sau đó cô dưới áp suất giảm, và phần cặn cô thu được được chiết bằng etyl axetat (58ml, 29ml). Mỗi lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước kali carbonat 50%, và các lớp hữu cơ kết hợp được loại nước trên natri sulfat khan để chưng cất khỏi dung môi dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được cho chạy sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat = 4/1 → 0/1 → etyl axetat/metanol = 19/1) để thu được 4,74g hợp chất được nêu ở phần đề mục này dưới dạng dầu không màu (hiệu suất 90%). Độ tinh khiết quang 98,9% ee (CHIRALPAK AD-H, 4,6 x 150mm, UV 210nm, dietylamin/hexan/etanol = 0,1/80/20, tốc độ dòng chảy 1ml/phút, thời gian lưu 5,5 phút).

$[\alpha]_D^{20}$ -2,8° (c 0,73, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,28 (m, 1H, 1,42-1,46 (m, 10H), 1,92 (m, 1H), 2,04 (ddd, J = 12,9, 7,3, 4,0 Hz, 1H), 2,43 (dd, J = 12,0, 9,8 Hz, 1H), 2,98 (m, 1H), 3,16 (dd, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,57 (ddd, J = 12,0, 4,2, 2,0 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 7,29-7,35 (m, 5H); MS m/z 307 [M+H]⁺.

Ví dụ 5

Tổng hợp liên tục (2S,5R)-tert-butyl 5-(benzyloxyamino)piperidin-2-carboxylat (4a)

Dung dịch chứa (2S,5S)-tert-butyl 5-hydroxy-1-(2,2,2-trifloaxetyl)piperidin-2-carboxylat (47,9g, 161mmol) trong axetonitril loại nước (318ml) được làm lạnh đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ -30 đến -40°C dưới khí quyển argon, sau đó bổ sung 2,6-lutidin (20,5ml), sau đó bổ sung nhỏ giọt triflometansulfonic anhydrit (28,4ml) trong 40 phút, và sau đó cho phản ứng ở -30°C trong 15 phút. Bổ sung benzyloxyamin (39,7g) vào hỗn hợp phản ứng (được rửa bằng axetonitril (11ml)) trong vòng 8 phút, sau đó nâng nhiệt độ đến 0°C trong vòng 30 phút, bổ sung thêm 2,6-lutidin (20,5ml), và cho phản ứng ở nhiệt độ giữa 0 và 5°C trong 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, phần cặn thu được được pha loãng bằng etyl axetat (960ml), và rửa lần lượt bằng nước (960ml), dung dịch nước axit xitric 10% (960ml x ba lần), dung dịch nước natri bicarbonat 6,5% (480ml) và nước muối bão hòa (480ml). Mỗi lớp nước được chiết trở lại bằng etyl axetat (960ml), các lớp hữu cơ được kết hợp, và dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được hòa tan trong dung dịch 1,4-dioxan (320ml) và nước (86ml), sau đó bổ sung nhỏ giọt natri hydroxit 2,5M (128ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và cho phản ứng ở cùng nhiệt độ trong 0,5 giờ. Bổ sung axit axetic (khoảng 9,3ml) vào hỗn hợp phản ứng, sau đó cô dưới áp suất giảm, phần cặn cô thu được được chiết bằng etyl axetat (580ml, 290ml). Mỗi lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước kali carbonat 50% (580ml), sau đó kết hợp các lớp hữu cơ và dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được cho chạy sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat = 4/1 → 0/1 → etyl axetat/metanol = 100/1 → 19/1) để thu được 36,58g hợp chất được nêu ở phần đề mục này dưới dạng dầu không màu (hiệu suất 74%). Dữ liệu theo dụng cụ thực nghiệm phù hợp với dữ liệu của ví dụ 4.

Ví dụ 6

(2S,5R)-tert-butyl 6-(benzyloxy)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxylat (5a)

Bổ sung triethylamin (4,9ml) vào dung dịch chứa (2S,5R)-tert-butyl 5-(benzyloxyamino)piperidin-2-carboxylat (4,14g, 13,51mmol) trong axetonitril loại nước (615ml) dưới khí quyển argon ở 0°C, sau đó bổ sung nhỏ giọt diphosgen (1,18ml) trong 5 phút, và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 10 phút. Bổ sung 4-dimethylaminopyridin (182mg) vào dung dịch này, sau đó nâng nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và sau đó cho phản ứng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp

suất giảm đến khi dung lượng bằng 1/10 của nó, dung dịch cô thu được được pha loãng bằng etyl axetat, sau đó rửa liên tiếp bằng nước, dung dịch nước axit xitric 5%, dung dịch nước natri bicarbonat 6,5%, và nước muối bão hòa, sau đó làm khô bằng magie sulfat khan, và chưng cất ra khỏi dung môi dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được cho chạy sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat = 2/1) để thu được 3,09g hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 69%). Chất rắn thu được được kết tinh lại từ etyl axetat-hexan, chất kết tủa xuất hiện được lọc ra. Tinh thể ướt được rửa bằng hexan, sau đó làm khô ở nhiệt độ trong phòng dưới áp suất giảm, và hợp chất được nêu ở phần đề mục này thu được dưới dạng bột tinh thể không màu. Độ tinh khiết quang 99,4% ee (CHIRALPAK AD-H, 4,6 x 150mm, hexan/etanol = 2/1, UV 210nm, tốc độ dòng chảy 1ml/phút, thời gian lưu 8,0 phút).

Mp (điểm nóng chảy) 83°; $[\alpha]_D^{20} +5,9^\circ$ (c 0,61, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,48 (s, 9H), 1,62 (m, 1H), 2,00-2,10 (m, 3H), 2,98 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,03 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 4,90 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 7,35-7,42 (m, 5H); MS m/z 333 [M+H]⁺.

Ở biểu đồ nhiễu xạ bột tia X, hợp chất tinh thể nêu ở đề mục thể hiện các mẫu có đỉnh đặc trưng như được thể hiện ở bảng 1 dưới đây. Để đo, sử dụng RINT 2100 từ Rigaku Corporation dưới dạng nhiễu xạ bột tia X, trong đó quá trình đo được tiến hành với CuKα1 dưới dạng nguồn tia X, điện thế ống là 40kV, dòng điện trong ống là 40mA, tốc độ quét 4°/phút, và phạm vi quét 2θ = 3 đến 40°.

Bảng 1

Nhiễu xạ bột tia X của hợp chất (5a)

Vị trí đỉnh		Cường độ tương đối
2θ	Hằng số mạng (d)	
(CuKa)	Å	I/IO
7,64	11,56	13
8,06	10,96	67
13,50	6,55	46
14,74	6,00	15
15,30	5,79	11
15,92	5,56	44
16,18	5,47	58
16,86	5,25	64
18,10	4,90	46
20,38	4,35	18
20,96	4,23	100
23,04	3,86	10

Ví dụ 7

(2S,5R)-tert-butyl 6-(benzyloxy)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxylat
(5a): Phản ứng do khí phosgen

Bổ sung triethylamin (3,82ml) và 4-dimethylaminopyridin (120mg) vào dung dịch chứa (2S,5R)-tert-butyl 5-(benzyloxyamino)piperidin-2-carboxylat (3,0g, 9,791mmol) trong axetonitril loại nước (150ml) dưới khí quyển argon, ở nhiệt độ trong phòng, và khí phosgen (sinh ra do bổ sung nhỏ giọt diphosgen (1,548g) trên cacbon hoạt tính (1g) đã được làm nóng lên đến 60°C trong vòng 1,5 giờ) được đưa vào bằng dòng chảy argon, sau đó khuấy qua đêm. Phosgen dư được phân huỷ bằng nước amoni cô (0,6ml), và dung môi chứa hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng bằng etyl axetat (50ml), được rửa lần lượt bằng nước (50ml), dung dịch nước axit xitric 5% (50ml), dung dịch nước natri bicarbonat 6,5% (25ml), và nước muối bão hòa, sau đó làm khô bằng magie sulfat khan, và dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được cho chạy sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat = 2/1) để thu được 2,25g hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 69%). Chất rắn thu được được kết tinh lại từ etyl axetat-hexan, chất kết tủa sinh ra được lọc. Tinh thể ướt được rửa bằng hexan và tiếp theo làm khô dưới áp suất giảm ở nhiệt độ trong phòng để thu được hợp chất được nêu ở phần đề mục này dưới dạng bột tinh thể không màu. Dữ liệu theo dụng cụ thực nghiệm phù hợp với dữ liệu của hợp chất được nêu ở phần đề mục này của ví dụ 6.

Ví dụ 8

Muối xyclohexylamin của axit (2S,5R)-6-(benzyloxy)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxylic (6a)

Bổ sung axit trifloaxetic (2ml) vào dung dịch chứa (2S,5R)-tert-butyl 6-(benzyloxy)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxylat (270mg, 0,842mmol) trong metylen clorua (2ml) dưới khí quyển argon ở 0°C, và nhiệt độ được nâng đến đến nhiệt độ trong phòng, sau đó cho phản ứng trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô, và phần cặn thu được được pha loãng bằng etyl axetat, được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng magie sulfat khan, và dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được hòa tan trong etyl axetat (2,5ml), và sau đó bổ sung dung dịch chứa xyclohexylamin (149mg) trong dietyl ete ở nhiệt độ trong phòng, sau đó khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Chất kết tủa sinh ra được lọc, và bánh lọc được rửa bằng dietyl ete, sau đó làm khô ở nhiệt độ trong phòng dưới áp suất giảm, và 270mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này thu được dưới dạng bột tinh thể không màu (hiệu suất 86%).

Mp (điểm nóng chảy) 175°; $[\alpha]_D^{20}$ -36,8° (c 0,50, H₂O); ¹H NMR (400 MHz, dimetylsulfoxit-d₆) δ 1,00-1,30 (m, 5H), 1,53-1,95 (m, 8H), 2,04-2,09 (m, 1H), 2,76 (d,

$J = 11,6$ Hz, 1H), 2,80-2,93 (m, 1H), 3,19 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,33 (br s, 2H), 3,40 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,51 (br s, 1H), 4,87 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 4,93 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 7,30-7,45 (m, 5H), 8,04 (br s, 1H); MS m/z 100, 277 $[M-C_6H_{13}N+H]^+$.

Ở biểu đồ nhiễu xạ bột tia X, hợp chất tinh thể nêu ở đề mục thể hiện các mẫu có đỉnh đặc trưng như được thể hiện ở bảng dưới đây 2. Để đo, sử dụng RINT 2100 từ Rigaku Corporation dưới dạng nhiễu xạ bột tia X, trong đó tiến hành đo bằng $CuK\alpha 1$ dưới dạng nguồn tia X, điện thế ống là 40kV, dòng điện trong ống là 40mA, tốc độ quét $4^\circ/\text{phút}$, và phạm vi quét $2\theta = 3$ đến 40° .

Bảng 2

Nhiễu xạ bột tia X của hợp chất (6a)

Vị trí đỉnh		Cường độ tương đối
2θ	Hằng số mạng (d)	
(Cuka)	Å	I/IO
8,88	9,95	46
10,46	8,45	9
14,14	6,26	14
15,08	5,87	17
16,04	5,52	100
16,98	5,22	71
17,38	5,10	17
17,88	4,96	26
18,74	4,73	57
19,52	4,54	22
21,36	4,16	13
22,60	3,93	68
25,08	3,55	12

Ví dụ 9

Axit (2S,5R)-6-(benzyloxy)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxylic (6b)

Muối cyclohexylamin (230mg) chứa axit (2S,5R)-6-(benzyloxy)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxylic được hòa tan trong dung dịch nước natri dihydro phosphat bão hòa, sau đó chiết 4 lần bằng etyl axetat, và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối bão hòa, và tiếp theo làm khô bằng magie sulfat khan. Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm, và làm khô trong chân không, để thu được 161mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này dưới dạng chất rắn có bột không màu (hiệu suất 87%). Độ tinh khiết quang 99,9% ee hoặc hơn (CHIRALPAK AD-H, 4,6 x 150mm, axit trifloaxetic/hexan/etanol = 0,1/80/20, UV 210nm, tốc độ dòng chảy 1ml/phút, thời gian lưu 10,5 phút).

$[\alpha]_D^{20} +11,5^\circ$ (c 0,56, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,67 (m, 1H), 2,04-2,26 (m, 3H), 2,85 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,13 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 4,91 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 5,06 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 7,37-7,44 (m, 5H); MS m/z 277 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 10

Axit (2S,5R)-6-(benzyloxy)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxylic (6b); xử lý bằng axit clohydric pha loãng sau đó kết tinh

Muối xyclohexylamin của axit (2S,5R)-6-(benzyloxy)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxylic (3,75g, 10,0mmol) được hòa tan trong nước (50ml). Bổ sung etyl axetat (100ml) và axit clohydric 1M (20ml). Hỗn hợp được khuấy, sau đó chiết bằng etyl axetat ba lần (mỗi lần 100ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, cô dung môi đến 10ml dưới áp suất giảm. Bổ sung từ từ 120ml hexan trong khi khuấy trong khi làm lạnh bằng nước đá và chất kết tủa thu được được lọc. Chất kết tủa sinh ra được lọc. Sau khi tinh thể ướt được rửa bằng hexan, và làm khô ở nhiệt độ trong phòng dưới áp suất giảm để thu được 2,44g hợp chất được nêu ở phần đề mục này dưới dạng bột tinh thể không màu. Mp (điểm nóng chảy) 116°C ; dữ liệu khác theo dụng cụ thực nghiệm phù hợp với dữ liệu của hợp chất được nêu ở phần đề mục này của ví dụ 9.

Ở biểu đồ nhiễu xạ bột tia X, hợp chất tinh thể nêu ở đề mục thể hiện các mẫu có đỉnh đặc trưng như được thể hiện ở bảng dưới đây 3. Để đo, sử dụng RINT 2100 từ Rigaku Corporation dưới dạng nhiễu xạ bột tia X, trong đó tiến hành đo bằng $\text{CuK}\alpha 1$ dưới dạng nguồn tia X, điện thế ống là 40kV, dòng điện trong ống là 40mA, tốc độ quét $4^\circ/\text{phút}$, và phạm vi quét $2\theta = 3$ đến 40° .

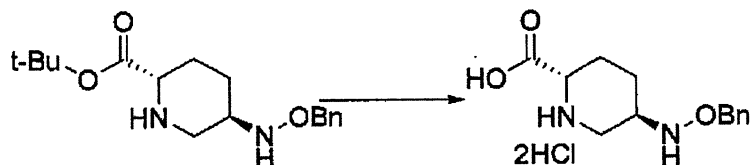
Bảng 3

Nhiễu xạ bột tia X của hợp chất (6b)

Vị trí đỉnh		Cường độ tương đối
2θ	Hằng số mạng (d)	
(Cuka)	Å	I/IO
10,80	8,19	10
12,38	7,14	14
13,32	6,64	11
14,06	6,29	81
15,82	5,60	33
17,02	5,21	92
18,04	4,91	12
19,28	4,60	37
21,06	4,21	100
24,08	3,69	42
25,80	3,45	16
28,52	3,13	33

Ví dụ 11

Dihydroclorua của axit (2S,5R)-5-(benzyloxyamino)piperidin-2-carboxylic (IV-a1)

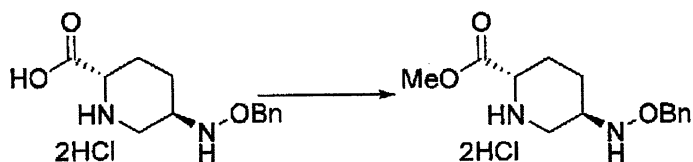


Bổ sung (2S,5R)-tert-butyl 5-(benzyloxyamino)piperidin-2-carboxylat (46,69g) vào axit clohydric 5M (500ml), sau đó khuấy ở 65°C trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, phần cặn thu được bằng cách cô dung môi dưới áp suất giảm được hòa tan trong nước (500ml), sau đó bổ sung cacbon hoạt tính (2,7g) và khuấy trong 30 phút. Than hoạt tính được loại bỏ bằng cách lọc, chất lọc được cô đến khô, sau đó làm khô trong chân không qua đêm, và bằng cách đó 49,3g hợp chất được nêu ở phần đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (định lượng).

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1,39-1,49 (m, 1H), 1,59-1,70 (m, 1H), 1,88-1,95 (m, 1H), 2,20-2,28 (m, 1H), 2,78 (t, $J = 11,8$ Hz, 1H), 3,19-3,28 (m, 1H), 3,48-3,52 (m, 1H), 3,68-3,72 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,70 (dd, $J = 3,4, 12,6$ Hz), 4,68 (s, 2H), 7,26-7,32 (m, 5H); MS m/z 251 $[\text{M}-2\text{HCl}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 12

Dihydroclorua của (2S,5R)-metyl 5-(benzyloxyamino)piperidin-2-carboxylat (4b)

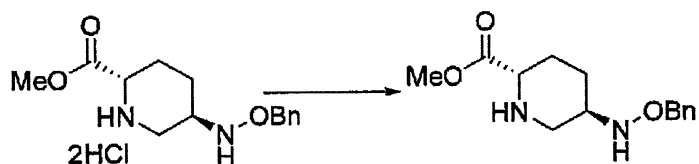


Bổ sung dihydroclorua của axit (2S,5R)-5-(benzyloxyamino)piperidin-2-carboxylic (176mg) vào hydro clorua metanol 2M (7ml), sau đó để hồi lưu trong 3 giờ, dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, làm khô trong chân không qua đêm để thu được hợp chất được nêu ở phần đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (định lượng).

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1,40-1,51 (m, 1H), 1,61-1,72 (m, 1H), 1,90-1,94 (m, 1H), 2,25-2,30 (m, 1H), 2,80 (t, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,19-3,27 (m, 1H), 3,51-3,55 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,87-3,91 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 7,27 (s, 5H); MS m/z 265 $[\text{M}-2\text{HCl}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 13

(2S,5R)-metyl 5-(benzyloxyamino)piperidin-2-carboxylat (4b)

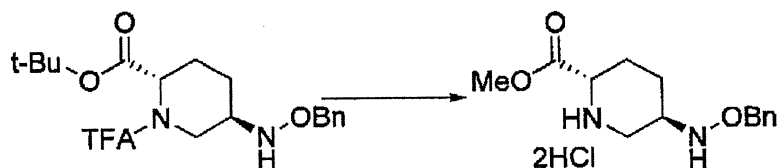


Bổ sung etyl axetat (20ml) và dung dịch nước kali carbonat 50% (20ml) vào (2S,5R)-metyl 5-(benzyloxyamino)piperidin-2-carboxylat, dihydroclorua (1,319g) trong phân tách chất lỏng và lớp nước được chiết bằng etyl axetat (15ml) ba lần. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và được lọc, tiếp theo được cô dưới áp suất giảm, và làm khô trong chân không qua đêm để thu được 975mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 94%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,25-1,35 (m, 1H), 1,49-1,59 (m, 1H), 1,89-2,11 (m, 2H), 2,45 (t, $J = 11,7$ Hz, 1H), 2,96-3,03 (m, 1H), 3,28-3,92 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 4,68 (s, 2H), 7,26-7,35 (m, 5H); MS m/z 265 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 14

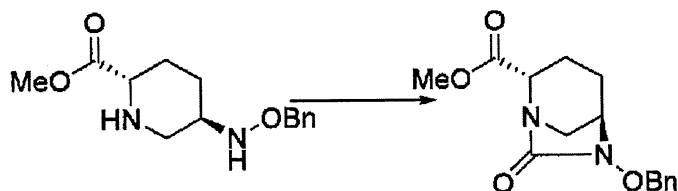
Tổng hợp trực tiếp dihydroclorua của (2S,5R)-metyl 5-(benzyloxyamino)piperidin-2-carboxylat (4b)



Nguyên liệu thô (507mg, 1,26mmol) của (2S,5R)-tert-butyl 5-(benzyloxyamino)-1-(2,2,2-trifluoroacetyl)piperidin-2-carboxylat được mô tả ở ví dụ 3 được hòa tan trong dung dịch hydro clorua metanol 2M (10,3ml), sau đó để hồi lưu trong 33 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm đến dung lượng khoảng 3,6ml, và etyl axetat (10,3ml) được bổ sung vào dung dịch được cô để cho kết tủa. Chất kết tủa thu được bằng cách lọc hút, bánh lọc được rửa bằng lượng nhỏ etyl axetat, sau đó làm khô có luồng dẫn, và bằng cách đó 290mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này thu được dưới dạng bột màu trắng (hiệu suất 68%). Dữ liệu theo dụng cụ thực nghiệm phù hợp với dữ liệu của ví dụ 12.

Ví dụ 15

(2S,5R)-metyl 6-(benzyloxy)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxylat (5b)



Bổ sung axetonitril loại nước (198ml) vào (2S,5R)-metyl 5-(benzyloxyamino)piperidin-2-carboxylat (1,154g, 4,37mmol), sau đó làm lạnh bằng nước đá. Bổ sung nhỏ giọt lần lượt triethylamin (1,60ml) và diphosgen (0,389ml) ở 5°C hoặc thấp hơn, sau đó khuấy ở 2°C trong 20 phút. Sau đó, bổ sung 4-dimethylaminopyridin (70,0mg) vào dung dịch phản ứng, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, sau đó thay thế và cô bằng etyl axetat ba lần, và dung dịch được cô đến 30ml. Etyl axetat (20ml) và nước (40ml) được bổ sung vào đó, sau đó tách chất lỏng, và lớp nước tách ra được chiết bằng etyl axetat (30ml) hai lần. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước axit xitric 5% (40ml), dung dịch nước natri bicarbonat 6,5% (30ml), và nước muối 5% (30ml), và làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó lọc và cô dưới áp suất giảm. 1,16g phần cặn thu được được pha loãng bằng etyl axetat (5,5ml), và bổ sung n-hexan (11ml), và tinh thể hạt được cấy truyền để kết tinh. Sau đó, bổ sung n-hexan (49ml), sau đó khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Tiếp theo, các tinh thể được lọc, được rửa bằng n-hexan (60ml), và sau đó làm khô trong chân không để thu được 882,3mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này dưới dạng bột tinh thể không màu (hiệu suất 71%).

Mp 86°; $[\alpha]_D^{20} +5,3^\circ$ (c 1,10, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,65-1,70 (m, 1H), 2,03-2,12 (m, 3H), 2,90 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,07 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 4,12 (dd, J = 4,6, 4,4 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,35-7,44 (m, 5H); MS m/z 291 [M+H]⁺.

Ở biểu đồ nhiễu xạ bột tia X, hợp chất tinh thể nêu ở đề mục thể hiện các mẫu có đỉnh đặc trưng như được thể hiện ở bảng dưới đây 4. Để đo, sử dụng RINT 2100 từ Rigaku Corporation dưới dạng nhiễu xạ bột tia X, trong đó tiến hành đo bằng CuKα1 dưới dạng nguồn tia X, điện thế ống là 40 kV, dòng điện trong ống là 40 mA, tốc độ quét 4°/phút, và phạm vi quét 2θ = 3 đến 40°.

Bảng 4

Nhiễu xạ bột tia X của hợp chất (5b)

Vị trí đỉnh		Cường độ tương đối
2 θ	Hằng số mạng (d)	
(Cuka)	Å	I/IO
8,50	10,39	92
15,10	5,86	9
15,56	5,69	66
16,60	5,34	11
18,42	4,81	28
19,98	4,44	100
22,30	3,98	9
23,50	3,78	66
28,64	3,11	13

29,44	3,03	19
30,52	2,93	13
32,28	2,77	11

Ví dụ 16

Axit (2S,5R)-6-(benzyloxy)-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxylic (6b):

Tổng hợp từ (5b)

Bổ sung tetrahydrofuran (8ml) và nước (3,6ml) vào (2S,5R)-metyl 6-(benzyloxy)-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxylat (809,0mg, 2,79mmol), sau đó bổ sung nhỏ giọt dung dịch nước lithi hydroxit 0,5M (6,41ml) ở 4,9°C hoặc thấp hơn trong 10 phút. Dung dịch phản ứng được khuấy ở 2 °C trong 2 giờ, sau đó bổ sung nước (30ml) và rửa bằng etyl axetat (25ml). Bổ sung etyl axetat (15ml) vào lớp nước tách ra, lớp nước được điều chỉnh đến độ pH 4,0 bằng dung dịch nước axit clohydric 1M, và chiết bằng etyl axetat hai lần (etyl axetat: tổng thể tích là 65ml). Lớp nước tách ra được điều chỉnh đến pH3,4 bằng dung dịch nước axit clohydric 1M, và chiết bằng etyl axetat một lần, tiếp theo lớp nước được điều chỉnh đến độ pH 2,4 và chiết bằng etyl axetat hai lần. Chất lỏng được chiết thu được từ tổng số năm lần chiết bằng etyl axetat (175ml) được rửa bằng nước muối bão hòa (40ml), làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. 759,1mg phần cặn thu được được pha loãng bằng etyl axetat (5ml), và bổ sung n-hexan (3ml), và tinh thể hạt được cấy truyền để kết tinh. Ngoài ra, bổ sung dung dịch etyl axetat/n-hexan (5/3) (8ml) và được khuấy, tiếp theo bổ sung n-hexan (20ml) và khuấy ở 4 °C trong 14 giờ. Các tinh thể được lọc, sau đó rửa bằng n-hexan (55ml), tiếp theo làm khô trong chân không để thu được 633,6mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này dưới dạng bột tinh thể không màu (hiệu suất 82%). Dữ liệu theo dụng cụ thực nghiệm của hợp chất này phù hợp với dữ liệu của hợp chất của ví dụ 9.

Ví dụ 17 (là ví dụ tham khảo, không theo sáng chế)

(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carbohydrazit

Bước 1

tert-butyl 2-{[(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}hydrazincarboxylat

Bổ sung triethylamin (0,227ml) và isobutyl clorofomat (218μl) vào dung dịch chứa axit carboxylic (6b, 371mg, 1,34mmol) của ví dụ 9 hoặc 16 trong tetrahydrofuran (7ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá, sau đó khuấy ở 0°C trong 15 phút. Bổ sung t-butyl carbazat (245mg) vào dung dịch phản ứng ở 0°C, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ, và sau đó cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat = 1/1-0/1) để thu được 583mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 98%).

$[\alpha]_D^{20} +54,3^\circ$ (c 0,56, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,47 (s, 9H), 1,56-1,67 (m, 1H), 1,90-2,05 (m, 2H), 2,34-2,41 (m, 1H), 3,04-3,17 (m, 2H), 3,26-3,31 (m, 1H), 4,00 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,91 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 5,06 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 6,31 (br s, 1H), 7,34-7,46 (m, 5H), 8,14 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H); MS m/z 391 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2

tert-butyl 2- $\{[(2\text{S},5\text{R})\text{-}6\text{-hydroxy-}7\text{-oxo-}1,6\text{-diazabixyclo}[3.2.1]\text{oct-}2\text{-yl}] \text{carbonyl}\} \text{hydrazincarboxylat}$

Hợp chất (573mg, 1,47mmol) của bước 1 nêu trên được hòa tan trong metanol (10ml), và bổ sung paladi 10%-cacbon (50% hàm lượng nước, 126mg), sau đó khuấy dưới khí quyển hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 55 phút. Chất xúc tác của hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite, cô dung môi dưới áp suất giảm để thu được 423mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 96%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,48 (s, 9H), 1,70-1,82 (m, 1H), 1,86-1,98 (m, 1H), 2,01-2,12 (m, 1H), 2,27 (br dd, $J = 14,6, 6,6$ Hz, 1H), 3,11-3,25 (m, 2H), 3,70 (br s, 1H), 3,91 (br d, $J = 7,2$ Hz, 1H); MS m/z 301 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 3

(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carbohydrazit

Bổ sung phức chất lưu huỳnh trioxit-pyridin (1,01g) vào dung dịch chứa hợp chất (421mg, 1,40mmol) của bước 2 nêu trên trong pyridin (10ml), sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung metylen clorua vào dung dịch phản ứng, sau đó lọc, sau đó cô dưới áp suất giảm, và điều chỉnh đến độ pH 8 bằng một nửa dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa. Lớp nước được rửa bằng metylen clorua. Tiếp theo, bổ sung tetrabutylamoni hydro sulfat (564mg) và metylen clorua vào lớp nước, sau đó khuấy trộn trong 15 phút. Lớp nước được chiết bằng metylen clorua, tiếp theo lớp hữu cơ thu được được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó lọc, sau đó cô dưới áp suất giảm để thu được 841mg tetrabutylamoni tert-butyl 2- $\{[(2\text{S},5\text{R})\text{-}7\text{-oxo-}6\text{-}(sulfooxy)\text{-}1,6\text{-diazabixyclo}[3.2.1]\text{oct-}2\text{-yl}] \text{carbonyl}\} \text{hydrazincarboxylat}$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,01 (t, $J = 7,4$ Hz, 12H), 1,40-1,53 (m, 8H), 1,49 (s, 9H), 1,60-1,75 (m, 9H), 1,84-1,98 (m, 1H), 2,15-2,24 (m, 1H), 2,35-2,44 (m, 1H), 3,06-3,18 (m, 1H), 3,24-3,36 (m, 8H), 3,39 (br d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,97 (br d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,36 (br s, 1H), 6,31 (br s, 1H), 8,59-8,67 (m, 1H); MS m/z 381 $[\text{M}-\text{Bu}_4\text{N}+2\text{H}]^+$.

Toàn bộ lượng muối tetrabutylamoni nêu trên được hòa tan trong metylen clorua (15ml), sau đó bổ sung axit trifloaxetic (5ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Tiếp theo, dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, phần cặn thu được được rửa bằng dietyl ete và làm khô. Sản phẩm thô thu được được điều chỉnh đến

độ pH 8 bằng dung dịch nước natri bicarbonat và cho chạy sắc ký cột silicagel octadexyl để thu được 227mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (2 bước, hiệu suất 58%). $[\alpha]_D^{20}$ -52,9° (c 0,15, H₂O); ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 1,63-1,73 (m, 1H), 1,76-1,87 (m, 1H), 1,90-1,99 (m, 1H), 2,00-2,09 (m, 1H), 2,97 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 3,17 (br d, J = 12,2 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,04-4,08 (m, 1H); MS m/z 281 [M+H]⁺.

Ví dụ 18

Natri tert-butyl 1-metyl-2-{[(2SR,5RS)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}hydrazincarboxylat

Bước 1

tert-butyl 2-{[(2SR,5RS)-6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}-1-metylhydrazincarboxylat

Bổ sung triethylamin (972μl) và 2-clo-1-metylpyridin-1-ium iodua (554mg) vào dung dịch chứa axit (2SR,5RS)-6-(benzyloxy)-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxylic (400mg, 1,45mmol) và tert-butyl 1-metylhydrazincarboxylat (232mg) trong tetrahydrofuran (14ml), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa vào dung dịch phản ứng, sau đó chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, và sau đó được cô. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để thu được 458mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 78%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,29-1,40 (m, 10H), 1,53-1,60 (m, 2H), 2,24-2,30 (m, 1H), 2,96-3,24 (m, 6H), 3,87 (d, J = 1,7, 1H), 4,83 (d, J = 2,8, 1H), 4,97 (d, J = 2,8, 1H), 7,26-7,36 (m, 5H).

Bước 2

tert-butyl 2-{[(2SR,5RS)-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}-1-metylhydrazincarboxylat

Bổ sung paladi 50%-cacbon (50% hàm lượng nước, 50mg) vào dung dịch chứa hợp chất (485mg, 1,20mmol) của bước 1 nêu trên trong metanol (14ml), sau đó khuấy dưới khí quyển hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Chất xúc tác trong hỗn hợp phản ứng được lọc qua màng PTFE, sau đó cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để thu được 359mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 95%). MS m/z 315 [M+H]⁺.

Bước 3

Natri tert-butyl 1-metyl-2-{[(2SR,5RS)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}hydrazincarboxylat

Bổ sung 2,6-lutidin (842μl) và phức chất lưu huỳnh trioxit-pyridin (273mg) vào dung dịch chứa toàn bộ lượng hợp chất của bước 2 nêu trên trong metylen clorua (10,0ml), sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung clorofom vào dung dịch phản ứng, sau đó tách chất lỏng với nước. Pyridini tert-butyl 2-[[{(2SR,5RS)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}-1-methylhydrazinocarboxylat thu được ở lớp nước được trung hoà với dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, và tinh chế bằng sắc ký cột silicagel oxtadexyl để thu được 114mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 23%).

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1,47 (s, 9H), 1,84 (m, 1H), 1,96-2,04 (m, 1H), 2,11-2,15 (m, 1H), 2,23-2,28 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 3,18 (d, $J = 3,0$, 1H), 3,41 (d, $J = 2,7$, 1H), 4,15 (d, $J = 1,9$, 1H), 4,25 (br s, 1H); MS m/z 393 $[\text{M}-\text{Na}]^-$.

Ví dụ 20

Natri (2SR,5RS)-N',N'-dimetyl-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carbohydrazit

Bước 1

(2SR,5RS)-6-benzyloxy-N',N'-dimetyl-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carbohydrazit

Theo quy trình tương tự với ví dụ 18, từ axit (2SR,5RS)-6-(benzyloxy)-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxylic (200mg, 0,72mmol) và 1,1-dimethylhydrazin (48mg), thu được 150mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 65%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,53 (m, 1H), 1,75-1,88 (m, 2H), 2,21-2,27 (m, 1H), 2,46 (s, 6H), 2,61 (d, $J = 2,6$, 1H), 2,89 (d, $J = 2,6$, 1H), 3,19-3,21 (m, 1H), 3,75 (d, $J = 1,9$, 1H), 4,78 (d, $J = 2,9$, 1H), 4,92 (d, $J = 2,9$, 1H), 7,16-7,31 (m, 5H).

Bước 2

(2SR,5RS)-N',N'-dimetyl-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carbohydrazit

Theo quy trình tương tự với ví dụ 17, từ toàn bộ lượng hợp chất của bước 1 nêu trên, 101mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này thu được (hiệu suất 94%). MS m/z 229 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 3

Natri (2SR,5RS)-N',N'-dimetyl-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carbohydrazit

Theo quy trình tương tự với ví dụ 18, pyridin (2SR,5RS)-N',N'-dimetyl-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carbohydrazit thu được từ toàn bộ

lượng hợp chất của bước 2 nêu trên được trung hòa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, và tinh chế bằng sắc ký cột octadexyl silicagel để thu được 65mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 44%).

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1,80-1,98 (m, 2H), 2,07-2,20 (m, 2H), 2,59 (s, 6H), 3,11 (d, $J = 3,0$, 1H), 3,33 (d, $J = 3,0$, 1H), 4,01 (d, $J = 1,3$, 1H), 4,22 (br s, 1H); MS m/z 307 $[\text{M}-\text{Na}]^-$.

Ví dụ 22 (Tham khảo, không theo sáng chế)

Natri (2S,5R)-7-oxo-N'-propanoyl-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carbohydrazit

Bước 1

(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-N'-propanoyl-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carbohydrazit

Bổ sung triethylamin (0,216ml) và isobutyl clorofomat (208 μ l) vào dung dịch chứa axit carboxylic của ví dụ 9 hoặc ví dụ 16 (6b, 354mg, 1,28mmol) trong tetrahydrofuran (10ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá, sau đó khuấy trộn ở 0°C trong 15 phút. Bổ sung dung dịch chứa propionohydrazit (161mg, được điều chế theo quy trình tương tự với ví dụ tham khảo 3 và ví dụ tham khảo 6) vào dung dịch phản ứng trong tetrahydrofuran (3ml) ở 0°C, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và sau đó cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat = 1/1-0/1) để thu được 425mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 96%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} +95,6^\circ$ (c 0,46, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,20 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,56-1,66 (m, 1H), 1,91-2,05 (m, 2H), 2,25-2,40 (m, 3H), 3,09 (br d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,17 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,29-3,34 (m, 1H), 4,02 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,92 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 5,06 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 7,33-7,46 (m, 5H), 7,58 (br d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 8,50 (br d, $J = 3,0$ Hz, 1H); MS m/z 347 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2

(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-N'-propanoyl-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carbohydrazit

Hợp chất (417mg, 1,20mmol) của bước 1 nêu trên được hòa tan trong metanol (10ml), bổ sung paladi 10%-cacbon (50% hàm lượng nước, 110mg), sau đó khuấy dưới khí quyển hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 50 phút. Chất xúc tác của hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite và cô dung môi dưới áp suất giảm để thu được 297mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 96%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,17 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,69-1,79 (m, 1H), 1,88-1,99 (m, 1H), 2,02-2,11 (m, 1H), 2,24-2,32 (m, 1H), 2,28 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,16 (br d, $J =$

11,6 Hz, 1H), 3,26 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,68-3,72 (m, 1H), 3,95 (d, J = 7,6 Hz, 1H); MS m/z 257 [M+H]⁺.

Bước 3

Natri (2S,5R)-7-oxo-N'-propanoyl-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carbohydrazit

Bổ sung phức chất lưu huỳnh trioxit-pyridin (843mg) vào dung dịch chứa hợp chất (296mg, 1,15mmol) của bước 2 nêu trên trong pyridin (7,5ml), sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung metylen clorua vào dung dịch phản ứng, sau đó lọc và cô dưới áp suất giảm. Bổ sung toluen vào phần cặn, tiếp theo là quá trình đồng sôi. Bằng cách đó, pyridini (2S,5R)-7-oxo-N'-propanoyl-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carbohydrazit thu được, sau đó trung hòa bằng một nửa dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa và sau đó tinh chế bằng sắc ký cột silicagel oxtadexyl để thu được 357mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 86%).

$[\alpha]_D^{21}$ -46,7° (c 0,28, H₂O); ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 1,02 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,64-1,76 (m, 1H), 1,78-1,90 (m, 1H), 1,93-2,02 (m, 1H), 2,10 (br dd, J = 15,6, 7,2 Hz, 1H), 2,22 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 3,10 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,23 (br d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,07-4,12 (m, 1H); MS m/z 337 [M-Na+2H]⁺.

Ví dụ 25

Natri (2SR,5RS)-N'-axetyl-N'-metyl-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carbohydrazit

Bước 1

(2SR,5RS)-N'-axetyl-6-benzyloxy-N'-metyl-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carbohydrazit

Theo quy trình tương tự với ví dụ 17, từ axit (2SR,5RS)-6-(benzyloxy)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxylic (148mg, 0,536mmol) và N-metylxetohydrazit (64,0mg, được điều chế từ metylhydrazin và axetic anhydrit), thu được 221mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 88%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,59-1,73 (m, 1H), 1,88-2,10 (m, 2H), 2,02 (s, 1,8H), 2,17 (s, 1,2H), 2,31-2,39 (m, 1H), 2,69 (d, J = 11,6 Hz, 0,6H), 3,07 (br d, J = 11,6 Hz, 0,4H), 3,11-3,38 (m, 2H), 3,13 (s, 1,8H), 3,30 (s, 1,2H), 4,01 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 11,6 Hz, 0,4H), 5,07 (d, J = 11,2 Hz, 0,6H), 7,31-7,53 (m, 5H), 8,49 (br s, 0,4H), 8,58 (br s, 0,6H); MS m/z 347 [M+H]⁺.

Bước 2

(2SR,5RS)-N'-axetyl-6-hydroxy-N'-metyl-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carbohydrazit

Theo quy trình tương tự với ví dụ 17, từ hợp chất (216mg, 0,624mmol) của bước 1 nêu trên, thu được 156mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 98%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,74-1,83 (m, 1H), 1,89-2,04 (m, 1H), 2,01 (s, 2,5H), 2,06-2,14 (m, 1H), 2,17 (s, 0,5H), 2,22-2,32 (m, 1H), 2,96 (d, $J = 11,6$ Hz, 0,8H), 3,06-3,24 (m, 1,2H), 3,11 (s, 2,5H), 3,28 (s, 0,5H), 3,68-3,74 (m, 1H), 3,96 (br d, $J = 7,6$ Hz, 1H); MS m/z 257 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 3

Natri (2SR,5RS)-N'-axetyl-N'-metyl-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carbohydrazit

Theo quy trình tương tự với ví dụ 22, hợp chất (150mg, 0,585mmol) của bước 2 nêu trên, pyridini (2SR,5RS)-N'-axetyl-N'-metyl-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carbohydrazit thu được, trung hòa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, và sau đó tinh chế bằng cách sắc ký cột DIAION HP21 (MITSUBISHI CHEMICAL), thu được 148mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 71%).

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1,67-1,80 (m, 1H), 1,80-2,04 (m, 2H), 1,93 (s, 2,4H), 2,05-2,16 (m, 1H), 2,09 (s, 0,6H), 2,98 (d, $J = 12,0$ Hz, 0,8H), 3,00 (s, 2,4H), 3,11 (d, $J = 12,0$ Hz, 0,2H), 3,18 (s, 0,6H), 3,20 (br d, $J = 12,0$ Hz, 0,2H), 3,28 (br d, $J = 12,0$ Hz, 0,8H), 4,01-4,15 (m, 2H); MS m/z 337 $[\text{M}-\text{Na}+2\text{H}]^+$.

Ví dụ 26 (Tham khảo, không theo sáng chế)

(2SR,5RS)-N'-(aminoxetyl)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carbohydrazit

Bước 1

tert-butyl [2-(2-{\[(2SR,5RS)-6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}hydrazinyl)-2-oxoethyl]carbammat

Bổ sung triethylamin (0,232ml) và isobutyl clorofomat (89,1 μl) vào dung dịch chứa axit (2SR,5RS)-6-(benzyloxy)-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxylic (153mg, 0,554mmol) trong tetrahydrofuran (3ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá, sau đó khuấy trộn ở 0°C trong 45 phút. Bổ sung dung dịch chứa tert-butyl 2-hydrazinyl-2-oxoethylcarbammat (129mg, được điều chế theo quy trình tương tự với ví dụ tham khảo 5 và ví dụ tham khảo 6) trong tetrahydrofuran (3ml) vào dung dịch phản ứng ở 0°C , sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2,5 giờ và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat = 7/3-0/10) để thu được 179mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 72%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,45 (s, 9H), 1,57-1,70 (m, 1H), 1,91-2,06 (m, 2H), 2,28-2,38 (m, 1H), 3,07 (br d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,12 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,29-3,34 (m, 1H), 3,88 (dd, $J = 16,3, 6,1$ Hz, 1H), 3,92 (dd, $J = 16,3, 6,1$ Hz, 1H), 4,02 (br d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,91 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 5,05 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 5,24 (br t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,34-7,46 (m, 5H), 8,42 (br s, 1H), 8,53 (br s, 1H); MS m/z 448 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2

tert-butyl [2-(2-[(2SR,5RS)-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}hydrazinyl)-2-oxoethyl]carbamate

Hợp chất (176mg, 0,394mmol) của bước 1 nêu trên được hòa tan trong metanol (4ml), sau đó bổ sung paladi 10%-cacbon (50% hàm lượng nước, 42,4mg), và khuấy dưới khí quyển hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 40 phút. Chất xúc tác của hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite, cô dung môi dưới áp suất giảm để thu được 140mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (định lượng).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,45 (s, 9H), 1,69-1,79 (m, 1H), 1,87-2,00 (m, 1H), 2,01-2,11 (m, 1H), 2,27 (br dd, $J = 15,0, 6,6$ Hz, 1H), 3,16 (br d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,24 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,67-3,73 (m, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,95 (br d, $J = 7,2$ Hz, 1H); MS m/z 358 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 3

(2SR,5RS)-N'-(aminoxetyl)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carbohydrazit

Bổ sung phức chất lưu huỳnh trioxit-pyridin (276mg) vào dung dịch chứa hợp chất (137mg, 0,382mmol) của bước 2 nêu trên trong pyridin (4ml), sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung metylen clorua vào dung dịch phản ứng, sau đó lọc và cô dưới áp suất giảm. Bổ sung toluen vào phần cặn thu được, tiếp theo là quá trình đồng sôi. Bằng cách đó thu được 405mg pyridini tert-butyl [2-(2-[(2SR,5RS)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}hydrazinyl)-2-oxoethyl]carbamate. MS m/z 438 $[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_5\text{N}+\text{H}]^+$.

Toàn bộ lượng muối pyridin được hòa tan trong metylen clorua (5ml), và bổ sung axit trifloaxetic (1,7ml), sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 3,5 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được rửa bằng diethyl ete, và được điều chỉnh đến độ pH 7 bằng dung dịch nước natri bicarbonat và được làm khô lạnh. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng SEPABEADS SP207 (MITSUBISHI CHEMICAL) (axetonitril/nước = 0/100-10/90). Sau khi làm khô lạnh, thu được 42,6mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (2 bước, hiệu suất 33%).

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1,63-1,74 (m, 1H), 1,78-1,89 (m, 1H), 1,92-2,02 (m, 1H), 2,05-2,14 (m, 1H), 3,08 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 3,23 (br d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 4,06 (br d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,07-4,12 (m, 1H); MS m/z 338 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 27 (Tham khảo, không theo sáng chế)

(2S,5R)-N'-(3-aminopropanoyl)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carbohydrazit

Bước 1

tert-butyl [3-(2-{\[(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}hydrazinyl)-3-oxopropyl]carbamate

Bổ sung triethylamin (393 μl), N-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (406mg), 1-hydroxybenzotriazole monohydrate (324,6mg), và tert-butyl (3-hydrazinyl-3-oxopropyl)carbamate (430,8mg, được điều chế theo quy trình tương tự với ví dụ tham khảo 2) vào dung dịch chứa axit carboxylic (6b, 390mg, 1,41mmol) của ví dụ 9 hoặc ví dụ 16 trong metylen clorua (14,1ml), sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (ethyl acetate) để thu được 347,3mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 53,3%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,32 (s, 9H), 1,55-1,63 (m, 1H), 1,75-1,91 (m, 2H), 2,11-2,17 (m, 1H), 2,31-2,34 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,92-2,95 (br d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,09-3,12 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,20-3,26 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,47 (br s, 1H), 3,86-3,88 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,82-4,85 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 4,89-4,92 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 7,27-7,31 (m, 3H), 7,35-7,38 (m, 2H); MS m/z 462 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2

tert-butyl [3-(2-{\[(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}hydrazinyl)-3-oxopropyl]carbamate

Toàn bộ lượng hợp chất của bước 1 nêu trên được hòa tan trong metanol (7,5ml), sau đó bổ sung paladi 10%-cacbon (50% hàm lượng nước, 69mg) và khuấy dưới khí quyển hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Chất xúc tác của hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite và cô dung môi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất được nêu ở phần đề mục này (định lượng).

Bước 3

(2S,5R)-N'-(3-aminopropanoyl)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carbohydrazit

Bổ sung phức chất lưu huỳnh trioxit-pyridin (598,4mg) vào dung dịch chứa toàn bộ lượng hợp chất của bước 2 nêu trên trong pyridin (7,5ml), sau đó khuấy trộn ở

nhệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung metylen clorua vào dung dịch phản ứng, sau đó lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được bổ sung toluen, tiếp theo là quá trình đồng sôi. Bằng cách đó thu được pyridini tert-butyl [3-(2-{[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}hydrazinyl)-3-oxopropyl]carbamate (định lượng). MS m/z 450 $[M-C_5H_5N-H]^+$.

Toàn bộ lượng muối pyridin nêu trên được loại bỏ nhóm bảo vệ bằng axit trifloaxetic, và tinh chế bằng sắc ký cột octadexyl silicagel để thu được 191mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 72,3%).

1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1,62-1,70 (m, 1H), 1,76-1,86 (m, 1H), 1,92-1,95 (m, 1H), 2,04-2,09 (m, 1H), 2,60-2,63 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,04-3,07 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,13-3,16 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,18-3,22 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 4,02-4,03 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,06 (br s, 1H); MS m/z 352 $[M+H]^+$.

Ví dụ 33

Natri (2SR,5RS)-7-oxo-N-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Bước 1

(2SR,5RS)-6-benzyloxy-7-oxo-N-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Theo quy trình tương tự với ví dụ 17, từ axit (2SR,5RS)-6-(benzyloxy)-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxylic (164mg, 0,594mmol) và 1-aminopyrrolidin-2-on hydroclorua (101mg), thu được 128mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 60%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,57-1,70 (m, 1H), 1,88-2,22 (m, 4H), 2,30-2,52 (m, 3H), 3,09 (br d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,22 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,30-3,35 (m, 1H), 3,46 (ddd, $J = 8,5, 8,5, 4,8$ Hz, 1H), 3,73 (q, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,02 (br d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,92 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 5,06 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 7,35-7,46 (m, 5H), 8,34 (br s, 1H); MS m/z 359 $[M+H]^+$.

Bước 2

(2SR,5RS)-6-hydroxy-7-oxo-N-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Theo quy trình tương tự với ví dụ 17, từ hợp chất (126mg, 0,352mmol) của bước 1 nêu trên, thu được hợp chất được nêu ở phần đề mục này (định lượng).

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,70-1,80 (m, 1H), 1,88-2,00 (m, 1H), 2,02-2,19 (m, 3H), 2,27 (br dd, $J = 15,0, 7,0$ Hz, 1H), 2,40-2,47 (m, 2H), 3,16 (br d, $J = 11,6$ Hz, 1H),

3,21 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,52-3,65 (m, 2H), 3,68-3,73 (m, 1H), 3,96 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H); MS m/z 269 $[M+H]^+$

Bước 3

Natri (2SR,5RS)-7-oxo-N-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Dung dịch chứa toàn bộ lượng hợp chất của bước 2 nêu trên trong pyridin (3,5ml) được bổ sung phức chất lưu huỳnh trioxit-pyridin (248mg), sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được bổ sung thêm metylen clorua, sau đó lọc và cô dưới áp suất giảm. Bổ sung toluen vào phần cặn thu được, tiếp theo là quá trình đồng sôi. Bằng cách đó, thu được 178mg pyridini (2SR,5RS)-7-oxo-N-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit. MS m/z 349 $[M-C_5H_5NH]^+$.

Toàn bộ lượng muối pyridini nêu trên được bổ sung vào nước và dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa và được điều chỉnh đến độ pH 7, sau đó làm khô lạnh. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng DIAION HP21 (MITSUBISHI CHEMICAL) (axetonitril/nước = 100/0-90/10), sau đó làm khô lạnh, và 103mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này thu được (2 bước, hiệu suất 79%).

1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1,65-1,74 (m, 1H), 1,77-1,89 (m, 1H), 1,92-2,14 (m, 2H), 2,03 (qui, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,38 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,06 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,23 (br d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,49 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 4,05 (br d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,08 (br dd, $J = 5,8, 3,0$ Hz, 1H); MS m/z 349 $[M-Na+2H]^+$.

Ví dụ 45 (Tham khảo, không theo sáng chế)

Natri (2S,5R)-7-oxo-N'-(pyridin-3-ylcarbonyl)-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carbohydrazit

Bước 1

(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-N'-(pyridin-3-ylcarbonyl)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carbohydrazit

Dung dịch chứa axit carboxylic (6b, 390mg, 1,41mmol) của ví dụ 9 hoặc ví dụ 16 trong metylen clorua đã loại nước (14,1ml) được làm lạnh đến $0^\circ C$ dưới khí quyển argon, và bổ sung từ từ isobutyl clorofomat (231,1mg) để nhiệt độ không vượt quá $0^\circ C$. Sau đó, trietylamin (185mg) để nhiệt độ không vượt quá $0^\circ C$ sau đó khuấy trong 30 phút, bằng cách đó hỗn hợp anhydrit axit trong hệ phản ứng được điều chế. Bổ sung từ từ hydrazit của axit nicotinic (580mg) vào hỗn hợp phản ứng. Sau khi bổ sung, nhiệt độ được nâng đến nhiệt độ trong phòng, sau đó khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rửa bằng axit clohydric 0,5M và nước muối bão hòa, và lớp hữu cơ được

làm khô bằng magie sulfat, và sau đó được lọc ra dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được cho chạy sắc ký cột silicagel (hexan/ethyl axetat = 4/1-0/1, ethyl axetat/metanol = 30/1) để thu được 439,5mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này dưới dạng dầu không màu (hiệu suất 78,8%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,68-1,75 (m, 1H), 1,88-2,02 (m, 2H), 2,25-2,30 (m, 1H), 3,08-3,11 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 3,28-3,33 (m, 1H), 3,60 (br s, 1H), 4,03-4,08 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 4,90 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 5,00 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 7,33-7,41 (m, 3H), 7,45-7,48 (m, 2H), 7,54-7,58 (dd, $J = 5,0, 8,0$ Hz, 1H), 8,26-8,29 (dd, $J = 2,0, 8,0$ Hz, 1H), 8,71-8,72 (dd, $J = 1,2, 4,8$ Hz, 1H), 9,00-9,01 (dd, $J = 0,8, 2,0$ Hz, 1H); MS m/z 396 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2

(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-N'-(pyridin-3-ylcarbonyl)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carbohydrazit

Toàn bộ lượng hợp chất của bước 1 nêu trên được hòa tan trong metanol (11ml), và bổ sung paladi 10%-cacbon (50% hàm lượng nước, 80mg), sau đó khuấy dưới khí quyển hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Chất xúc tác của hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite, và cô dung môi dưới áp suất giảm để thu được 319,7mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 94,3%). MS m/z 306 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 3

Natri (2S,5R)-7-oxo-N'-(pyridin-3-ylcarbonyl)-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carbohydrazit

Bổ sung phức chất lưu huỳnh trioxit-pyridin (796mg) vào dung dịch chứa toàn bộ lượng hợp chất của bước 2 nêu trên trong pyridin (10,0ml), sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung metylen clorua vào dung dịch phản ứng, sau đó lọc và cô dưới áp suất giảm. Bổ sung toluen vào phần cặn thu được, tiếp theo là quá trình đồng sôi. Bằng cách đó, pyridini (2S,5R)-7-oxo-N'-(pyridin-3-ylcarbonyl)-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carbohydrazit thu được, và được trung hòa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, và sau đó tinh chế bằng sắc ký cột octadexyl silicagel để thu được 193,1mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 45,6%).

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1,67-1,75 (m, 1H), 1,80-1,90 (m, 1H), 1,95-1,99 (m, 1H), 2,06-2,16 (m, 1H), 3,14-3,18 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 3,25-3,28 (br d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 4,10 (m, 2H), 7,46-7,49 (dd, $J = 5,2, 8,0$ Hz, 1H), 8,12-8,14 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,58-8,60 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,81 (s, 1H); MS m/z 386 $[\text{M}-\text{Na}+2\text{H}]^+$.

Ví dụ 55

Natri (2SR,5RS)-N-(morpholin-4-yl)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Bước 1

(2SR,5RS)-6-benzyloxy-N-(morpholin-4-yl)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Bổ sung triethylamin (226 μ l), N-etyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydroclorua (125mg), 1-hydroxybenzotriazol·monohydrat (100mg), và morpholin-4-amin (62,7 μ l) vào dung dịch chứa axit (2SR,5RS)-6-(benzyloxy)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxylic (142mg, 0,513mmol) trong metylen clorua (3,5ml), sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat) để thu được 149mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 80%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,57-1,66 (m, 1H), 1,86-2,06 (m, 2H), 2,37 (br dd, $J = 14,2, 6,8$ Hz, 1H), 2,72 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 2,74-2,88 (m, 4H), 3,01 (br d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 3,28-3,33 (m, 1H), 3,81 (t, $J = 4,6$ Hz, 4H), 3,90 (br d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,91 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 5,06 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 7,32-7,48 (m, 6H); MS m/z 361 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2

(2SR,5RS)-6-hydroxy-N-(morpholin-4-yl)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Theo quy trình tương tự với ví dụ 17, từ hợp chất (170mg, 0,471mmol) của bước 1 nêu trên, thu được hợp chất được nêu ở phần đề mục này (định lượng).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,74-1,84 (m, 1H), 1,85-1,97 (m, 1H), 2,02-2,11 (m, 1H), 2,21 (br dd, $J = 14,8, 7,2$ Hz, 1H), 2,81 (br t, $J = 4,4$ Hz, 4H), 3,01 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,12 (br d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,69 (br s, 1H), 3,76 (br t, $J = 4,4$ Hz, 4H), 3,81 (br d, $J = 7,6$ Hz, 1H); MS m/z 271 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 3

Natri (2SR,5RS)-N-(morpholin-4-yl)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Theo quy trình tương tự với ví dụ 22, từ toàn bộ lượng hợp chất của bước 2 nêu trên, pyridin (2SR,5RS)-N-(morpholin-4-yl)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit thu được, và trung hòa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, và sau đó tinh chế bằng sắc ký cột SEPABEADS SP207 (MITSUBISHI CHEMICAL) để thu được 104mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (2 bước, hiệu suất 63%).

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1,65-1,85 (m, 2H), 1,90-1,99 (m, 1H), 2,00-2,08 (m, 1H), 2,68-2,80 (m, 4H), 3,97 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,18 (br d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,70 (br t, $J = 4,6$ Hz, 4H), 3,89 (br d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,07 (br dd, $J = 5,6, 2,8$ Hz, 1H); MS m/z 351 $[\text{M}-\text{Na}+2\text{H}]^+$.

Ví dụ 56

Natri (2S,5R)-N-metoxi-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Bước 1

(2S,5R)-6-benzyloxy-N-metoxi-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Bổ sung triethylamin (1,95ml), N-etyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydroclorua (802mg), 1-hydroxybenzotriazol · monohydrat (658mg), và O-methylhydroxylamin hydroclorua (363mg) vào dung dịch chứa axit carboxylic (6b, 965mg, 3,49mmol) của ví dụ 9 hoặc 16 trong tetrahydrofuran (20ml), sau đó khuấy trộn đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat = 9/1-0/10) để thu được 773mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 72%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -19,8° (c 0,60, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,60-1,71 (m, 1H), 1,88-2,07 (m, 2H), 2,32 (br dd $J = 14,2, 7,4$ Hz, 1H), 2,80 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,00 (br d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,30-3,35 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,94 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,90 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 5,05 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 7,34-7,46 (m, 5H), 9,22 (br s, 1H); MS m/z 306 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2

(2S,5R)-6-hydroxy-N-metoxi-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Theo quy trình tương tự với ví dụ 17, từ hợp chất (770mg, 2,52mmol) của bước 1 nêu trên, thu được 486mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 90%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -76,8° (c 0,34, MeOH); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,74-1,84 (m, 1H), 1,86-1,98 (m, 1H), 2,03-2,13 (m, 1H), 2,20 (br dd $J = 15,0, 7,0$ Hz, 1H), 3,05 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 3,12 (br d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 3,66-3,74 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,82 (br d, $J = 7,6$ Hz, 1H); MS m/z 216 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 3

Natri (2S,5R)-N-metoxi-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Theo quy trình tương tự với ví dụ 17, từ hợp chất (483mg, 2,24mmol) của bước 2 nêu trên, thu được 963mg tetrabutylamoni (2S,5R)-N-metoxi-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,93 (t, $J = 7,4$ Hz, 12H), 1,37 (sex, $J = 7,4$ Hz, 8H), 1,53-1,72 (m, 9H), 1,77-1,90 (m, 1H), 2,05-2,15 (m, 1H), 2,27 (br dd, $J = 14,8, 6,4$ Hz, 1H), 2,84 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,14-3,31 (m, 9H), 3,73 (s, 3H), 3,87 (br d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,25 (br s, 1H), 9,32 (br s, 1H); MS m/z 296 $[\text{M}-\text{Na}+2\text{H}]^+$.

Toàn bộ lượng muối tetrabutylamoni được cho trao đổi ion bằng DOWEX (kiểu Na), và sau đó tinh chế bằng sắc ký cột silicagel octadexyl để thu được 401mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 56%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -49,0° (c 0,85, H_2O); ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1,66-1,87 (m, 2H), 1,91-2,07 (m, 2H), 3,02(d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,18 (br d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,92 (dd, $J = 8,0, 2,4$ Hz, 1H), 4,07 (dd, $J = 6,0, 2,8$ Hz, 1H); MS m/z 296 $[\text{M}+\text{H}]^+$; hàm lượng Na 10,9%.

Ví dụ 57

Natri (2SR,5RS)-N-etoxy-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Bước 1

(2SR,5RS)-6-benzyloxy-N-etoxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Theo quy trình tương tự với ví dụ 27, từ axit (2SR,5RS)-6-(benzyloxy)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxylic (150mg, 0,58mmol) và O-etylhydroxylamin hydroclorua (85mg), thu được 95mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 39%). MS m/z 320 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2

(2SR,5RS)-N-Etoxy 6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Theo quy trình tương tự với ví dụ 17, từ toàn bộ lượng hợp chất của bước 1 nêu trên, thu được 88mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 96%).

Bước 3

Natri (2SR,5RS)-N-etoxy-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Theo quy trình tương tự với ví dụ 18, từ toàn bộ lượng hợp chất của bước 2 nêu trên, pyridin (2SR,5RS)-N-etoxy-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit thu được, và trung hòa bằng dung dịch nước

natri bicarbonat bão hòa, và sau đó tinh chế bằng sắc ký cột silicagel octadexyl để thu được 30mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 24%).

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1,09 (t, $J=1,7$, 3H), 1,66-1,86 (m, 2H), 1,91-2,02 (m, 2H), 3,00 (d, $J=3,0$, 1H), 3,17 (d, $J=2,9$, 1H), 3,84 (q, $J=1,7$, 2H), 3,92 (d, $J=1,7$, 1H), 4,06 (m, 1H); MS m/z 308 $[\text{M}-\text{Na}]^-$.

Ví dụ 58

Natri (2S,5R)-N-(xyclobutylmetoxy)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Bước 1

(2S,5R)-6-benzyloxy-N-(xyclobutylmetoxy)-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Theo quy trình tương tự với ví dụ 45, từ axit carboxylic (6b, 379mg, 1,37mmol) của ví dụ 9 hoặc 16 và O-(xyclobutylmetyl)hydroxylamin (274mg, được điều chế theo quy trình tương tự với ví dụ tham khảo 7 và ví dụ tham khảo 15), thu được 359,4mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 73%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,55-2,15 (m, 9H), 2,28-2,39 (m, 1H), 2,59-2,72 (m, 1H), 2,77 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,00 (br d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,26-3,34 (m, 1H), 3,83-3,89 (m, 1H), 3,90-3,97 (m, 2H), 4,90 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 5,05 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 7,34-7,46 (m, 5H), 8,98 (s, 1H); MS m/z 360 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2

(2S,5R)-N-(xyclobutylmetoxy)-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Theo quy trình tương tự với ví dụ 17, từ toàn bộ lượng hợp chất của bước 1 nêu trên, thu được hợp chất được nêu ở phần đề mục này (định lượng). MS m/z 270 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 3

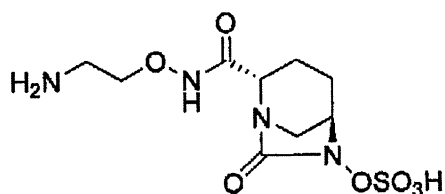
Natri (2S,5R)-N-(xyclobutylmetoxy)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Theo quy trình tương tự với ví dụ 18, từ toàn bộ lượng hợp chất của bước 2 nêu trên, pyridin (2S,5R)-N-(xyclobutylmetoxy)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit thu được, và trung hòa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, và sau đó tinh chế bằng sắc ký cột silicagel octadexyl để thu được 157,8mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (2 bước, hiệu suất 42%).

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1,55-1,86 (m, 6H), 1,88-2,07 (m, 4H), 2,46-2,57 (m, 1H), 3,00 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,18 (br d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,79 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,87-3,94 (m, 1H), 4,05-4,10 (m, 1H); MS m/z 350 $[\text{M}-\text{Na}+2\text{H}]^+$.

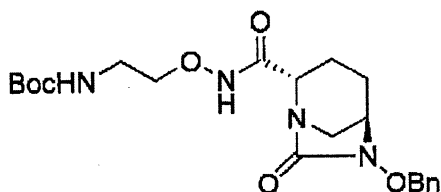
Ví dụ 59

(2S,5R)-N-(2-aminoetoxy)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit (II-059)



Bước 1

tert-butyl {2-[(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-yl]carbonyl}amino)oxy]ethyl}carbamate



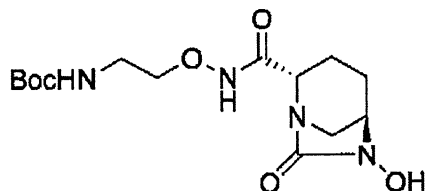
Bổ sung triethylamin (2,71ml), N-etyl-N'-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua (1,41g), 1-hydroxybenzotriazol · monohydrat (1,15g), và tert-butyl 2-(aminooxy)etylcarbamate (1,12g) được mô tả ở ví dụ tham khảo 9 vào dung dịch chứa axit carboxylic (6b, 1,34g, 4,87mmol) của ví dụ 9 hoặc 16 trong metylen clorua (35ml), sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung nước vào phần cạn thu được bằng cách cô dung dịch phản ứng dưới áp suất giảm, sau đó chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng axit clohydric 0,1M, dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, và dung dịch nước natri clorua bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc, và được cô. Phần cạn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat = 8/2-0/10) để thu được 1,77g hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 84%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -0,08° (c 0,29, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,44 (s, 9H), 1,56-1,70 (m, 1H), 1,90-2,09 (m, 2H), 2,25-2,38 (m, 1H), 2,76 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,03 (br d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,24-3,47 (m, 3H), 3,84-4,01 (m, 3H), 4,90 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 5,05 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 5,44 (br s, 1H), 7,34-7,48 (m, 5H), 9,37 (br s, 1H); MS m/z 435 $[\text{M}+\text{H}]^+$; độ tinh khiết quang bằng 99,9% ee hoặc lớn hơn (CHIRALPAK AD-H, 4,6 x

150mm, hexan/etanol = 2/1, UV 210 nm, tốc độ dòng chảy 1ml/phút, thời gian lưu 4,95 phút (2R,5S), 6,70 phút (2S,5R).

Bước 2

tert-butyl {2-[(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]ethyl}carbamate



Bổ sung chất xúc tác 10% paladi cacbon (50% hàm lượng nước, 803mg) vào dung dịch chứa hợp chất (3,91g, 9,01mmol) của bước 1 nêu trên trong metanol (80ml), sau đó khuấy trộn dưới khí quyển hydro trong 45 phút. Dung dịch phản ứng được lọc qua Celite và được cô dưới áp suất giảm để thu được 3,11g hợp chất được nêu ở phần đề mục này (định lượng).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,44 (s, 9H), 1,73-1,83 (m, 1H), 1,86-1,99 (m, 1H), 2,01-2,12 (m, 1H), 2,22 (br dd, $J = 15,0, 7,0$ Hz, 1H), 3,03 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,12 (br d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,25-3,35 (m, 2H), 3,68-3,71 (m, 1H), 3,82-3,91 (m, 3H); MS m/z 345 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 3

(2S,5R)-N-(2-aminoethoxy)-7-oxo-6-(sulfoxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Bổ sung 2,6-lutidin (3,20ml) và phức chất lưu huỳnh trioxit-pyridin (3,58g) vào dung dịch chứa hợp chất (3,09g, 8,97mmol) của bước 2 nêu trên trong metylen clorua (80ml), sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được rót vào một nửa dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, và lớp nước được rửa bằng clorofom. Bổ sung tetrabutylamoni hydro sulfat (3,47g) và clorofom (30ml) vào lớp nước, sau đó khuấy trộn trong 10 phút. Lớp nước được chiết bằng clorofom, và lớp hữu cơ thu được được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc, và được cô dưới áp suất giảm để thu được 5,46g tetrabutylamoni tert-butyl {2-[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfoxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]ethyl}carbamate (hiệu suất 91%).

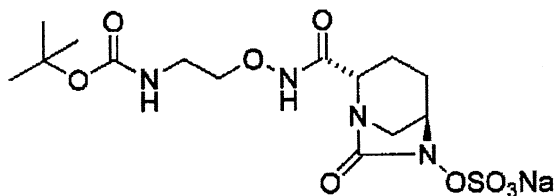
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,01 (t, $J = 7,4$ Hz, 12H), 1,37-1,54 (m, 8H), 1,45 (s, 9H), 1,57-1,80 (m, 9H), 1,85-1,98 (m, 1H), 2,14-2,24 (m, 1H), 2,30-2,39 (m, 1H), 2,83 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,20-3,50 (m, 11H), 3,85-3,99 (m, 3H), 4,33-4,38 (m, 1H), 5,51 (br s, 1H), 9,44 (br s, 1H); MS m/z 425 $[\text{M}-\text{bu}_4\text{N}+2\text{H}]^+$.

Bổ sung axit trifloaxetic (25ml) vào dung dịch chứa muối tetrabutylamoni (5,20g, 7,82mmol) trong metylen clorua (25ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá, sau đó khuấy trộn ở 0°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được rửa bằng dietyl ete, và được điều chỉnh đến độ pH = 7 bằng dung dịch nước natri bicarbonat, và sau đó tinh chế bằng sắc ký cột silicagel octadexyl (nước), và sau đó được làm khô lạnh để thu được 1,44g hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 57%).

$[\alpha]_D^{24}$ -63,5° (c 0,83, H₂O); ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 1,66-1,76 (m, 1H), 1,76-1,88 (m, 1H), 1,91-2,00 (m, 1H), 2,00-2,08 (m, 1H), 3,02(d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,15 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,18 (br d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,95 (dd, J = 7,8, 2,2 Hz, 1H), 4,04 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 4,07 (dd, J = 6,4, 3,2 Hz, 1H); MS m/z 325 [M+H]⁺.

Ví dụ 60

Natri tert-butyl {2-[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]etyl}carbamate (II-060)

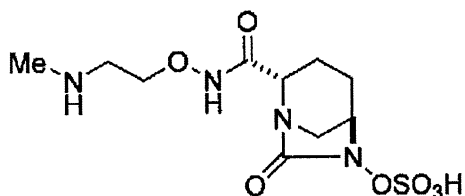


Từ hợp chất (1,700g, 4,938mmol) của bước 2 của ví dụ 59, pyridin tert-butyl {2-[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]etyl}carbamate thu được, và trung hòa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, và sau đó tinh chế bằng sắc ký cột silicagel octadexyl để thu được 926,7mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 43,6%).

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 1,28 (s, 9H), 1,68-1,83 (m, 2H), 1,92-2,07 (m, 2H), 3,00-3,03 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,16-3,22 (m, 3H), 3,81-3,84 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,90-3,92 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,06-4,07 (br s, 1H); MS m/z 423 [M-Na]⁻.

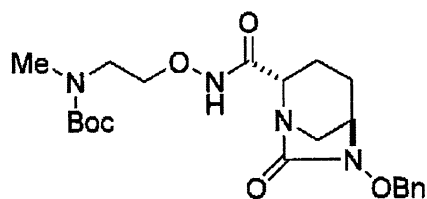
Ví dụ 61

(2S,5R)-N-[2-(Metylamino)etoxy]-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit (II-061)



Bước 1

tert-butyl {2-[(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]ethyl}methylcarbamate

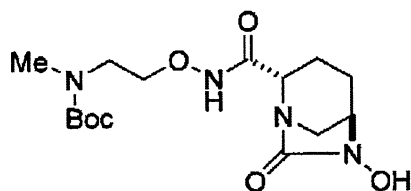


Theo quy trình tương tự với ví dụ 27, từ axit carboxylic (6b, 390mg, 1,41mmol) của ví dụ 9 hoặc 16 và tert-butyl (2-(aminooxy)ethyl)(methyl)carbamate (436mg) được mô tả ở ví dụ tham khảo 16, 347,8mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này thu được (hiệu suất 55%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,46 (s, 9H), 1,58-1,70 (m, 1H), 1,88-2,07 (m, 2H), 2,25-2,36 (m, 1H), 2,70-3,08 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 3,23-3,41 (m, 2H), 3,51-3,68 (m, 1H), 3,83-4,10 (m, 3H), 4,90 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 5,06 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 7,32-7,47 (m, 5H), 10,11 (br s, 1H); MS m/z 449 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2

tert-butyl {2-[(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]ethyl}methylcarbamate



Theo quy trình tương tự với ví dụ 17, từ toàn bộ lượng hợp chất của bước 1 nêu trên, hợp chất được nêu ở phần đề mục này thu được (định lượng).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,46 (s, 9H), 1,73-1,83 (m, 1H), 1,86-2,00 (m, 1H), 2,01-2,13 (m, 1H), 2,14-2,28 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 3,04 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 3,08-3,18 (m, 1H), 3,43-3,55 (m, 2H), 3,65-3,72 (m, 1H), 3,79-3,88 (m, 1H), 3,92-4,05 (m, 2H); MS m/z 359 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 3

(2S,5R)-N-[2-(Methylamino)etoxy]-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Theo quy trình tương tự với ví dụ 59, từ toàn bộ lượng hợp chất của bước 2 nêu trên, tetrabutylamoni tert-butyl {2-[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-

diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]etyl}methylcarbamate thu được (định lượng).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,01 (t, $J = 7,2$ Hz, 12H), 1,36-1,53 (m, 8H), 1,47 (s, 9H), 1,57-1,77 (m, 9H), 1,83-1,98 (m, 1H), 2,13-2,25 (m, 1H), 2,28-2,40 (m, 1H), 2,82-2,96 (m, 4H), 3,22-3,42 (m, 11H), 3,60-4,08 (m, 3H), 4,34 (br s, 1H), 10,15 (br s, 1H); MS m/z 437 $[\text{M}-\text{Bu}_4\text{N}]^-$.

Toàn bộ lượng muối tetrabutylamoni nêu trên được loại bỏ nhóm bảo vệ bằng axit trifloaxetic, và tinh chế bằng sắc ký cột silicagel octadexyl để thu được 149,4mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (3 bước, hiệu suất 57%).

^1H NMR (500 MHz, D_2O) δ 1,73-1,97 (m, 2H), 1,98-2,07 (m, 1H), 2,08-2,18 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 3,09 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,21-3,32 (m, 3H), 4,04 (dd, $J = 7,5, 2,0$ Hz, 1H), 4,10-4,23 (m, 3H); MS m/z 337 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ví dụ 62

(2S,5R)-N-[2-(etylamin)etoxy]-7-oxo-6-(sulfoxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Bước 1

tert-butyl{2-[(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]etyl}ethylcarbamate

Theo quy trình tương tự với ví dụ 45, từ axit carboxylic (6b, 414mg, 1,50mmol) của ví dụ 9 hoặc 16 và tert-butyl (2-(aminooxy)etyl) (etyl)carbamate (744mg, được điều chế theo các quy trình tương tự với ví dụ tham khảo 7 và ví dụ tham khảo 15), thu được 541,6mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 78%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,11 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,58-1,74 (m, 1H), 1,89-2,08 (m, 2H), 2,24-2,38 (m, 1H), 2,72-2,91 (m, 1H), 2,92-3,11 (m, 1H), 3,12-3,42 (m, 4H), 3,43-3,66 (m, 1H), 3,85-4,05 (m, 3H), 4,90 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 5,06 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 7,33-7,47 (m, 5H), 10,18 (br s, 1H); MS m/z 463 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2

tert-butyl etyl{2-[(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]etyl}carbamate

Theo quy trình tương tự với ví dụ 17, từ toàn bộ lượng hợp chất của bước 1 nêu trên, thu được hợp chất được nêu ở phần đề mục này (định lượng).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,22 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,73-1,84 (m, 1H), 1,86-1,98 (m, 1H), 2,02-2,12 (m, 1H), 2,14-2,27 (m, 1H), 3,04 (d, $J = 11,6$ Hz,

1H), 3,09-3,18 (m, 1H), 3,25-3,37 (m, 2H), 3,43-3,54 (m, 2H), 3,66-3,72 (m, 1H), 3,79-3,88 (m, 1H), 3,89-4,03 (m, 2H); MS m/z 373 [M+H]⁺.

Bước 3

(2S,5R)-N-[2-(etylamin)etoxy]-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Theo quy trình tương tự với ví dụ 59, từ toàn bộ lượng hợp chất của bước 2 nêu trên, thu được tetrabutylamoni tert-butyl {2-[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]etyl}etylcarbammat (định lượng). MS m/z 451 [M-Bu₄N]⁺.

Toàn bộ lượng muối tetrabutylamoni nêu trên được loại bỏ nhóm bảo vệ bằng axit trifloaxetic và tinh chế bằng sắc ký cột silicagel octadexyl để thu được 166,6mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (3 bước, hiệu suất 40%).

¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ 1,25 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,73-1,83 (m, 1H), 1,84-1,95 (m, 1H), 1,97-2,15 (m, 2H), 3,05-3,13 (m, 3H), 3,22-3,29 (m, 3H), 3,99-4,04 (m, 1H), 4,10-4,17 (m, 3H); MS m/z 353 [M+H]⁺.

Ví dụ 63

(2S,5R)-7-oxo-N-[2-(propylamin)etoxy]-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Bước 1

tert-butyl {2-[(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]etyl}propylcarbammat

Theo quy trình tương tự với ví dụ 45, từ axit carboxylic (6b, 414mg, 1,50mmol) của ví dụ 9 hoặc 16 và tert-butyl (2-(aminooxy)etyl)(propyl)carbammat (801mg, được điều chế theo các quy trình tương tự với ví dụ tham khảo 7 và ví dụ tham khảo 15), thu được 552,2mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 77%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,87 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,53 (sext, J = 7,2 Hz, 2H), 1,58-1,73 (m, 1H), 1,87-2,07 (m, 2H), 2,23-2,36 (m, 1H), 2,83 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,96-3,40 (m, 5H), 3,44-3,64 (m, 1H), 3,83-4,07 (m, 3H), 4,90 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,32-7,48 (m, 5H), 10,20 (br s, 1H); MS m/z 477 [M+H]⁺.

Bước 2

tert-butyl {2-[(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]etyl}propylcarbammat

Theo quy trình tương tự với ví dụ 17, từ toàn bộ lượng hợp chất của bước 1 nêu trên, thu được 436,7mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 97%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0,89 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,40-1,61 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,66-2,00 (m, 2H), 2,02-2,28 (m, 2H), 3,04 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,09-3,19 (m, 1H), 3,24 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,42-3,56 (m, 2H), 3,62-3,74 (m, 1H), 3,79-4,05 (m, 3H); MS m/z 387 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 3

(2S,5R)-7-oxo-N-[2-(propylamino)etoxy]-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

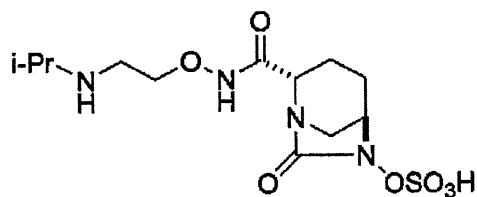
Theo quy trình tương tự với ví dụ 59, từ toàn bộ lượng hợp chất của bước 2 nêu trên, thu được tetrabutylamoni tert-butyl {2-[({(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]etyl}propylcarbammat (định lượng). MS m/z 465 $[\text{M}-\text{Bu}_4\text{N}]^-$.

Toàn bộ lượng muối tetrabutylamoni nêu trên được loại bỏ nhóm bảo vệ bằng axit trifloaxetic, và tinh chế bằng sắc ký cột silicagel octadexyl để thu được 226,9mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (3 bước, hiệu suất 53%).

^1H NMR (500 MHz, D_2O) δ 0,92 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,66 (sext, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,74-1,82 (m, 1H), 1,83-1,94 (m, 1H), 1,97-2,13 (m, 2H), 3,00 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,11 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,21-3,29 (m, 3H), 3,96-4,03 (m, 1H), 4,09-4,17 (m, 3H); MS m/z 367 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

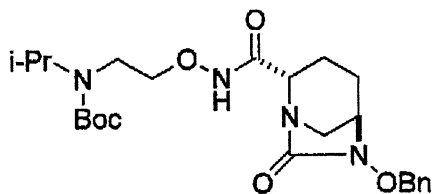
Ví dụ 64

(2S,5R)-7-oxo-N-[2-(propan-2-ylamino)etoxy]-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit (II-064)



Bước 1

tert-butyl {2-[({(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]etyl}propan-2-ylcarbammat

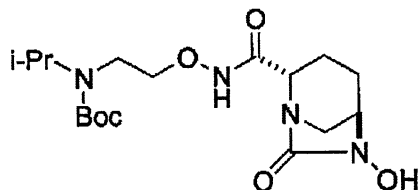


Theo quy trình tương tự với ví dụ 45, từ axit carboxylic (6b, 414mg, 1,50mmol) của ví dụ 9 hoặc 16 và tert-butyl (2-(aminooxy)ethyl)(isopropyl)carbamate (596mg) được mô tả ở ví dụ tham khảo 17, thu được 578,4mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 81%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,15 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,46 (s, 9H), 1,55-1,70 (m, 1H), 1,89-2,07 (m, 2H), 2,25-2,37 (m, 1H), 2,73-2,90 (m, 1H), 2,98-3,08 (m, 1H), 3,22-3,38 (m, 2H), 3,40-3,60 (m, 1H), 3,83-4,06 (m, 4H), 4,90 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 5,06 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 7,35-7,46 (m, 5H), 10,29 (br s, 1H); MS m/z 477 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2

tert-butyl {2-[(2-(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl)carbonyl]amino)oxy]ethyl}propan-2-ylcarbamate



Theo quy trình tương tự với ví dụ 17, từ toàn bộ lượng hợp chất của bước 1 nêu trên, thu được hợp chất được nêu ở phần đề mục này (định lượng).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,09-1,23 (m, 6H), 1,46 (s, 9H), 1,73-2,27 (m, 4H), 3,06 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,08-3,50 (m, 4H), 3,64-3,73 (m, 1H), 3,79-3,98 (m, 3H); MS m/z 387 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 3

(2S,5R)-7-oxo-N-[2-(propan-2-ylamino)ethoxy]-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Theo quy trình tương tự với ví dụ 59, từ toàn bộ lượng hợp chất của bước 2 nêu trên, thu được tetrabutylamoni tert-butyl {2-[(2-(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl)carbonyl]amino)oxy]ethyl}propan-2-ylcarbamate (định lượng).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,01 (d, $J = 7,4$ Hz, 12H), 1,10-1,20 (m, 6H), 1,33-1,77 (m, 17H), 1,46 (s, 9H), 1,84-1,97 (m, 1H), 2,12-2,25 (m, 1H), 2,28-2,40 (m, 1H), 2,79-

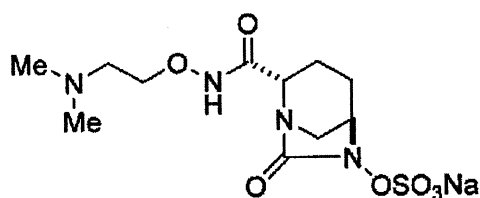
2,95 (m, 1H), 3,17-3,45 (m, 9H), 3,50-3,67 (m, 1H), 3,80-4,07 (m, 5H), 4,34 (br s, 1H), 10,36 (br s, 1H); MS m/z 465 $[M-Bu_4N]^+$.

Toàn bộ lượng muối tetrabutylamoni nêu trên được loại bỏ nhóm bảo vệ bằng axit trifloaxetic, và tinh chế bằng sắc ký cột silicagel octadexyl để thu được 252,1mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (3 bước, hiệu suất 57%).

1H NMR (500 MHz, D_2O) δ 1,28 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H), 1,74-1,83 (m, 1H), 1,85-1,96 (m, 1H), 1,98-2,14 (m, 2H), 3,11 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 3,22-3,30 (m, 3H), 3,40 (quint, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,01 (br d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,09-4,18 (m, 3H); MS m/z 367 $[M+H]^+$.

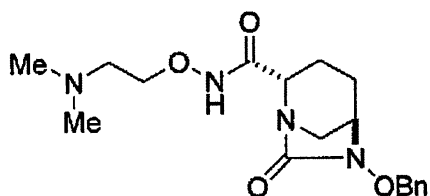
Ví dụ 65

(2S,5R)-N-[2-(Dimethylamino)etoxy]-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit



Bước 1

(2S,5R)-6-benzyloxy-N-[2-(dimethylamino)etoxy]-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit



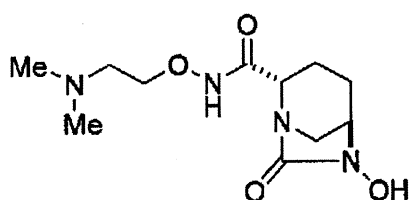
Dung dịch chứa axit carboxylic (6b, 553mg, 2,00mmol) của ví dụ 9 hoặc 16 trong metylen clorua đã loại nước (10ml) được làm lạnh đến $0^\circ C$ dưới khí quyển argon, sau đó bổ sung nhỏ giọt isobutyl clorofomat (289 μL , 2,20mmol). Sau đó, bổ sung trietylamin (293 μL), sau đó khuấy trong 30 phút. Bằng cách đó, hỗn hợp anhydrit axit được điều chế trong hệ phản ứng. Bổ sung từ từ 2-(aminooxy)-N,N-dimethylethanamin dihydroclorua (591mg) được mô tả ở ví dụ tham khảo 18 và trietylamin (930 μL) vào hỗn hợp phản ứng trong khi rửa bằng metylen clorua đã loại nước (7,0ml), sau đó khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc qua giấy lọc Kiriyaama. Tiếp theo, phần cặn được rửa bằng metanol và chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được hòa tan trong metylen clorua và nước, và lớp hữu cơ chiết bằng metylen clorua được làm khô bằng magie sulfat, sau đó chưng cất ra khỏi dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được cho chạy sắc ký cột silicagel (amino silic

oxit, clorofom/metanol = 10/1) để thu được 291,1mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này dưới dạng dầu không màu (hiệu suất 40%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,45-1,85 (m, 4H), 2,29 (s, 6H), 2,60 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 2,81 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,97 (br d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,28-3,34 (m, 1H), 3,92-4,07 (m, 3H), 4,90 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 5,05 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 7,35-7,48 (m, 5H); MS m/z 363 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2

(2S,5R)-N-[2-(dimethylamino)etoxy]-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit



Theo quy trình tương tự với ví dụ 17, từ toàn bộ lượng hợp chất của bước 1 nêu trên, thu được hợp chất được nêu ở phần đề mục này (định lượng).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,74-1,84 (m, 1H), 1,87-1,98 (m, 1H), 2,03-2,12 (m, 1H), 2,15-2,24 (m, 1H), 2,36 (s, 6H), 2,67-2,74 (m, 2H), 3,07 (br d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,12 (br d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,67-3,72 (m, 1H), 3,83 (br d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,96-4,06 (m, 2H); MS m/z 273 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 3

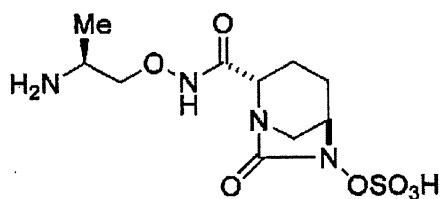
(2S,5R)-N-[2-(dimethylamino)etoxy]-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Theo quy trình tương tự với ví dụ 18, từ toàn bộ lượng hợp chất của bước 2 nêu trên, pyridin (2S,5R)-N-[2-(dimethylamino)etoxy]-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit thu được, và trung hòa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, và sau đó tinh chế bằng sắc ký cột silicagel octadexyl để thu được 130,7mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (2 bước, hiệu suất 43%).

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1,68-1,84 (m, 2H), 1,86-2,04 (m, 2H), 2,80 (s, 6H), 3,09-3,17 (m, 2H), 3,17-3,29 (m, 2H), 3,80-3,90 (m, 1H), 4,02-4,13 (m, 3H); MS m/z 353 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

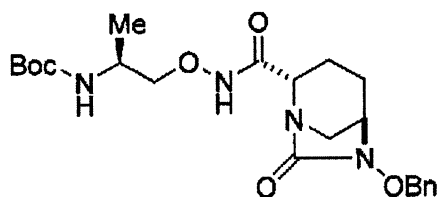
Ví dụ 66

(2S,5R)-N-{[(2S)-2-aminopropyl]oxy}-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit (II-066)



Bước 1

tert-butyl {(2S)-1-[({(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl)carbonyl}amino)oxy]propan-2-yl}carbamate

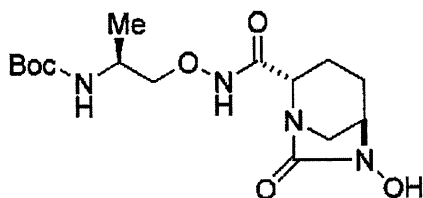


Theo quy trình tương tự với ví dụ 45, từ axit carboxylic (6b, 414mg, 1,50mmol) của ví dụ 9 hoặc 16 và (S)-tert-butyl (1-(aminooxy)propan-2-yl)carbamate (550mg) được mô tả ở ví dụ tham khảo 19, thu được 585,6mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 87%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,17 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,55-1,70 (m, 1H), 1,90-2,10 (m, 2H), 2,26-2,34 (m, 1H), 2,80 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,06 (br d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,27-3,34 (m, 1H), 3,64-3,74 (m, 1H), 3,86-3,98 (m, 3H), 4,81 (br d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,34-7,45 (m, 5H), 9,68 (br s, 1H); MS m/z 449 [M+H]⁺.

Bước 2

tert-butyl {(2S)-1-[({(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl)carbonyl}amino)oxy]propan-2-yl}carbamate



Theo quy trình tương tự với ví dụ 17, từ toàn bộ lượng hợp chất của bước 1 nêu trên, thu được hợp chất được nêu ở phần đề mục này (định lượng).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1,16 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,74-1,84 (m, 1H), 1,86-1,98 (m, 1H), 2,03-2,12 (m, 1H), 2,21 (br dd, J = 15,2, 6,8 Hz, 1H), 3,06 (d,

$J = 12,0$ Hz, 1H), 3,14 (br d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,68-3,72 (m, 1H), 3,74-3,87 (m, 4H); MS m/z 359 $[M+H]^+$.

Bước 3

(2S,5R)-N-{{[(2S)-2-aminopropyl]oxy}-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

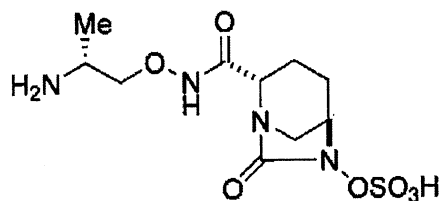
Theo quy trình tương tự với ví dụ 59, từ toàn bộ lượng hợp chất của bước 2 nêu trên, thu được tetrabutylamoni tert-butyl {(2S)-1-[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl]amino]oxy]propan-2-yl} carbamat (định lượng). MS m/z 437 $[M-Bu_4N]^+$.

Toàn bộ lượng muối tetrabutylamoni nêu trên được loại bỏ nhóm bảo vệ bằng axit trifloaxetic, và sau đó tinh chế bằng sắc ký cột silicagel octadexyl để thu được 117,1mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (3 bước, hiệu suất 26%).

1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1,17 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,66-1,89 (m, 2H), 1,91-2,08 (m, 2H), 3,02 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,18 (br d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,47-3,58 (m, 1H), 3,82 (dd, $J = 11,8, 9,4$ Hz, 1H), 3,92-4,02 (m, 2H), 4,05-4,10 (m, 1H); MS m/z 339 $[M+H]^+$.

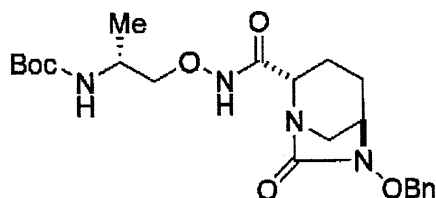
Ví dụ 67

(2S,5R)-N-{{[(2R)-2-aminopropyl]oxy}-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit (II-067)



Bước 1

tert-butyl {(2R)-1-[[[(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl]amino]oxy]propan-2-yl} carbamat



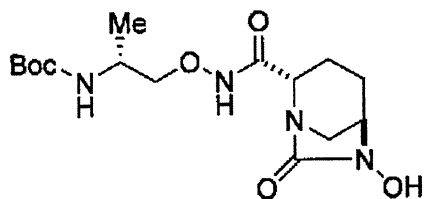
Theo quy trình tương tự với ví dụ 45, từ axit carboxylic (6b, 414mg, 1,50mmol) của ví dụ 9 hoặc 16 và (R)-tert-butyl (1-(aminooxy)propan-2-yl)carbamate (569mg, được điều chế theo các quy trình tương tự với ví dụ tham khảo 7 và ví dụ

tham khảo 15), thu được 625mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 93%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,14 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,53-1,70 (m, 1H), 1,90-2,06 (m, 2H), 2,28-2,36 (m, 1H), 2,79 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,02 (br d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,28-3,33 (m, 1H), 3,56-3,68 (m, 1H), 3,84 (dd, $J = 11,2, 3,6$ Hz, 1H), 3,92-4,04 (m, 2H), 4,66 (br d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,91 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 5,06 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 7,35-7,45 (m, 5H), 9,94 (br s, 1H); MS m/z 449 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2

tert-butyl {(2R)-1-[({(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl)carbonyl}amino)oxy]propan-2-yl}carbamate



Theo quy trình tương tự với ví dụ 17, từ toàn bộ lượng hợp chất của bước 1 nêu trên, thu được hợp chất được nêu ở phần đề mục này (định lượng).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,15 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,73-1,84 (m, 1H), 1,86-2,00 (m, 1H), 2,01-2,12 (m, 1H), 2,19-2,29 (m, 1H), 3,06 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,67-3,72 (m, 1H), 3,73-3,92 (m, 4H); MS m/z 359 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 3

(2S,5R)-N-[(2R)-2-aminopropyl]oxy-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamid

Theo quy trình tương tự với ví dụ 59, từ toàn bộ lượng hợp chất của bước 2 nêu trên, thu được tetrabutylamoni tert-butyl {(2R)-1-[({(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl)carbonyl}amino)oxy]propan-2-yl}carbamate (định lượng). MS m/z 437 $[\text{M}-\text{Bu}_4\text{N}]^-$.

Toàn bộ lượng muối tetrabutylamoni nêu trên được loại bỏ nhóm bảo vệ bằng axit trifloaxetic và tinh chế bằng sắc ký cột silicagel octadexyl để thu được 212,6mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (3 bước, hiệu suất 45%).

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1,17 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,66-1,78 (m, 1H), 1,78-1,88 (m, 1H), 1,90-2,06 (m, 2H), 3,02 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,18 (br d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,48-3,58 (m, 1H), 3,83 (dd, $J = 11,8, 9,0$ Hz, 1H), 3,94 (br d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,98 (dd, $J = 11,8, 3,4$ Hz, 1H), 4,06-4,10 (m, 1H); MS m/z 339 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 68

(2S,5R)-N-{[(2S)-1-aminopropan-2-yl]oxy}-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Bước 1

tert-butyl {(2S)-2-[(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]propyl}carbamate

Theo quy trình tương tự với ví dụ 45, từ axit carboxylic (6b, 414mg, 1,50mmol) của ví dụ 9 hoặc 16 và (S)-tert-butyl (2-(aminooxy)propyl)carbamate (597mg, được điều chế theo các quy trình tương tự với ví dụ tham khảo 7 và ví dụ tham khảo 15), thu được 626,6mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 93%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,22 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,40-1,70 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,92-2,08 (m, 2H), 2,27-2,36 (m, 1H), 2,77 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,94-3,08 (m, 2H), 3,30-3,35 (m, 1H), 3,38-3,50 (m, 1H), 3,95-4,05 (m, 2H), 4,91 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 5,05 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 5,48-5,60 (m, 1H), 7,35-7,45 (m, 5H), 9,25 (br s, 1H); MS m/z 449 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2

tert-butyl {(2S)-2-[(2S,5R)-6-hydroxy 7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]propyl}carbamate

Theo quy trình tương tự với ví dụ 17, từ toàn bộ lượng hợp chất của bước 1 nêu trên, thu được hợp chất được nêu ở phần đề mục này (định lượng).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,20 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,74-1,85 (m, 1H), 1,86-2,00 (m, 1H), 2,01-2,12 (m, 1H), 2,16-2,25 (m, 1H), 3,06 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,10-3,18 (m, 2H), 3,23-3,38 (m, 1H), 3,66-3,73 (m, 1H), 3,83-3,90 (m, 1H), 3,92-4,01 (m, 1H); MS m/z 359 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 3

(2S,5R)-N-{[(2S)-1-aminopropan-2-yl]oxy}-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

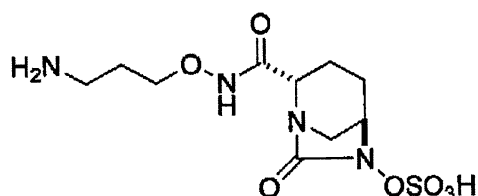
Theo quy trình tương tự với ví dụ 59, từ toàn bộ lượng hợp chất của bước 2 nêu trên, thu được tetrabutylamoni tert-butyl {(2S)-2-[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]propyl}carbamate (định lượng). MS m/z 437 $[\text{M}-\text{Bu}_4\text{N}]^+$.

Toàn bộ lượng muối tetrabutylamoni nêu trên được loại bỏ nhóm bảo vệ bằng axit trifloaxetic, và sau đó tinh chế bằng sắc ký cột silicagel octadexyl để thu được 175,0mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (3 bước, hiệu suất 37%).

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1,19 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,67-1,88 (m, 2H), 1,91-2,10 (m, 2H), 2,91-3,00 (m, 1H), 3,01-3,13 (m, 2H), 3,19 (br d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 3,95 (br d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,08 (br s, 1H), 4,11-4,20 (m, 1H); MS m/z 339 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

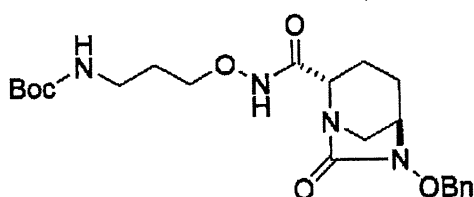
Ví dụ 69

(2S,5R)-N-(3-aminopropoxy)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit (II-069)



Bước 1

tert-butyl {3-[({(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]propyl}carbamate

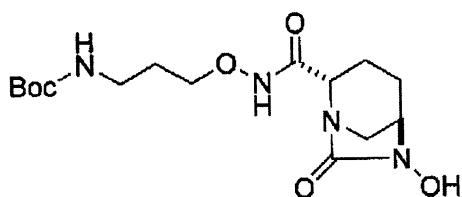


Theo quy trình tương tự với ví dụ 27, từ axit carboxylic (6b, 390mg, 1,41mmol) của ví dụ 9 hoặc 16 và tert-butyl (3-(aminooxy)propyl)carbamate (730mg) được mô tả ở ví dụ tham khảo 20, thu được 398,1mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 63%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,44 (s, 9H), 1,50-1,67 (m, 1H), 1,75-1,86 (m, 2H), 1,88-2,07 (m, 2H), 2,28-2,37 (m, 2H), 2,77 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 3,01 (br d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 3,20-3,38 (m, 3H), 3,89-4,04 (m, 3H), 4,90 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 5,05 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 5,17 (br s, 1H), 7,36-7,45 (m, 5H), 9,21 (br s, 1H); MS m/z 449 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2

tert-butyl {3-[({(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]propyl}carbamate



Theo quy trình tương tự với ví dụ 17, từ hợp chất (392,8mg, 876 μmol) của bước 1 nêu trên, thu được hợp chất được nêu ở phần đề mục này (định lượng).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,43 (s, 9H), 1,73-1,99 (m, 4H), 2,01-2,12 (m, 1H), 2,13-2,24 (m, 1H), 3,07 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,09-3,21 (m, 3H), 3,69 (br s, 1H), 3,80-3,96 (m, 3H); MS m/z 359 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 3

(2S,5R)-N-(3-aminopropoxy)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Theo quy trình tương tự với ví dụ 59, từ toàn bộ lượng hợp chất của bước 2 nêu trên, thu được tetrabutylamoni tert-butyl {3-[({(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]propyl}carbamit (định lượng).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,01 (t, $J = 7,4$ Hz, 12H), 1,33-1,53 (m, 8H), 1,47 (s, 9H), 1,55-1,96 (m, 12H), 2,14-2,23 (m, 1H), 2,31-2,41 (m, 1H), 2,85 (br d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,15-3,42 (m, 11H), 3,88-4,07 (m, 3H), 4,35 (br s, 1H), 5,27 (br s, 1H), 9,26 (br s, 1H); MS m/z 437 $[\text{M}-\text{Bu}_4\text{N}]^-$.

Toàn bộ lượng muối tetrabutylamoni nêu trên được loại bỏ nhóm bảo vệ bằng axit trifloaxetic, và sau đó tinh chế bằng sắc ký cột silicagel octadexyl để thu được 138,4mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (3 bước, hiệu suất 47%).

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1,67-2,05 (m, 6H), 3,00-3,19 (m, 4H), 3,82-3,94 (m, 3H), 4,05-4,10 (m, 1H); MS m/z 337 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ví dụ 70

Natri (2S,5R)-2-(1,2-oxazolidin-2-ylcarbonyl)-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-7-on

Bước 1

(2S,5R)-6-benzyloxy-2-(1,2-oxazolidin-2-ylcarbonyl)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-7-on

Theo quy trình tương tự với ví dụ 27, từ axit carboxylic (6b, 550mg, 2,00mmol) của ví dụ 9 hoặc 16 và 1,2-oxazolidin hydroclorua (328,6mg, có bán sẵn trên thị trường), thu được 588mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 88,7%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,26-2,34 (m, 6H), 2,95 (m, 1H), 3,33 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,98-4,42 (m, 3H), 4,92 (m, 1H), 5,03-5,06 (m, 1H), 7,26-7,52 (m, 5H); MS m/z 332 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2

(2S,5R)-6-hydroxy 2-(1,2-oxazolidin-2-ylcarbonyl)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-7-on

Theo quy trình tương tự với ví dụ 17, từ toàn bộ lượng hợp chất của bước 1 nêu trên, thu được hợp chất được nêu ở phần đề mục này (định lượng). MS m/z 242 $[M+H]^+$.

Bước 3

Natri (2S,5R)-2-(1,2-oxazolidin-2-ylcarbonyl)-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-7-on

Theo quy trình tương tự với ví dụ 22, từ toàn bộ lượng hợp chất của bước 2 nêu trên, pyridin (2S,5R)-2-(1,2-oxazolidin-2-ylcarbonyl)-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-7-on thu được, và trung hòa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, và sau đó tinh chế bằng sắc ký cột silicagel octadexyl để thu được 281,3mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 46,9%).

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1,79-1,98 (m, 4H), 2,28-2,30 (m, 2H), 3,13-3,24 (m, 2H), 3,61-4,33 (m, 6H); MS m/z 322 $[M-\text{Na}+2\text{H}]^+$.

Ví dụ 71

Natri (2S,5R)-2-(1,2-oxazinan-2-ylcarbonyl)-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-7-on

Bước 1

(2S,5R)-6-benzyloxy-2-(1,2-oxazinan-2-ylcarbonyl)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-7-on

Theo quy trình tương tự với ví dụ 27, từ axit carboxylic (6b, 552mg, 2,00mmol) của ví dụ 9 hoặc 16 và 1,2-oxazinan (261mg), thu được 679mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 98,3%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,63-2,10 (m, 8H), 2,93-2,96 (br d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,28-3,31 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,34 (s, 1H), 3,61 (br s, 1H), 3,93-4,14 (m, 3H), 4,47 (br s, 1H), 4,89-4,92 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 5,03-5,06 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 7,23-7,52 (m, 5H); MS m/z 346 $[M+H]^+$.

Bước 2

(2S,5R)-6-hydroxy-2-(1,2-oxazinan-2-ylcarbonyl)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-7-on

Theo quy trình tương tự với ví dụ 17, từ toàn bộ lượng hợp chất của bước 1 nêu trên, thu được hợp chất được nêu ở phần đề mục này (định lượng). MS m/z 256 $[M+H]^+$.

Bước 3

Natri (2S,5R)-2-(1,2-oxazinan-2-ylcarbonyl)-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-7-on

Theo quy trình tương tự với ví dụ 22, từ toàn bộ lượng hợp chất của bước 2 nêu trên, pyridin (2S,5R)-2-(1,2-oxazinan-2-ylcarbonyl)-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-7-on thu được, và trung hòa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, và sau đó tinh chế bằng sắc ký cột silicagel octadexyl để thu được 297mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 42,4%).

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1,64-1,97 (m, 8H), 2,99-3,16 (m, 1H), 3,21-3,24 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,54-4,37 (m, 6H); MS m/z 336 $[\text{M}-\text{Na}+2\text{H}]^+$.

Ví dụ 72

Natri (2S,5R)-N-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Bước 1

(2S,5R)-6-benzyloxy-N-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Theo quy trình tương tự với ví dụ 45, từ axit carboxylic (6b, 414mg, 1,50mmol) của ví dụ 9 hoặc 16 và O-(2-morpholinoetyl)hydroxylamin (306mg, Huhu Technology), thu được 629,6mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (định lượng).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,60-1,73 (m, 1H), 1,85-2,06 (m, 2H), 2,33 (br dd, $J = 14,4$, 7,6 Hz, 1H), 2,46-2,60 (m, 4H), 2,62-2,74 (m, 2H), 2,80 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 2,98 (br d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 3,28-3,34 (m, 1H), 3,70-3,81 (m, 4H), 3,93 (br d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,97-4,11 (m, 2H), 4,90 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 5,06 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 7,35-7,45 (m, 5H), 9,93 (br s, 1H); MS m/z 405 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2

(2S,5R)-6-hydroxy-N-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Theo quy trình tương tự với ví dụ 17, từ toàn bộ lượng hợp chất của bước 1 nêu trên, thu được 452,4mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 96%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,77-1,85 (m, 1H), 1,86-1,98 (m, 1H), 2,03-2,13 (m, 1H), 2,16-2,25 (m, 1H), 2,50-2,61 (m, 4H), 2,68 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,05 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,12 (br d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,67-3,74 (m, 5H), 3,84 (br d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,02-4,06 (m, 2H); MS m/z 315 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 3

Natri (2S,5R)-N-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Theo quy trình tương tự với ví dụ 18, từ toàn bộ lượng hợp chất của bước 2 nêu trên, pyridin (2S,5R)-N-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit thu được, và trung hòa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, và sau đó tinh chế bằng sắc ký cột silicagel octadexyl để thu được 30,9mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (4 bước, hiệu suất 21%).

^1H NMR (500 MHz, D_2O) δ 1,77-1,87 (m, 2H), 1,93-2,06 (m, 2H), 2,51-2,65 (m, 4H), 2,67 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,16 (br d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 3,24 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 3,66-3,76 (m, 4H), 3,85 (br d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 3,95 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 4,13 (br s, 1H); MS m/z 395 $[\text{M}-\text{Na}+2\text{H}]^+$.

Ví dụ 73

(2S,5R)-7-oxo-N-[2-(piperazin-1-yl)etoxy]-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Bước 1

tert-butyl 4-{2-[(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]ethyl}piperazin-1-carboxylat

Theo quy trình tương tự với ví dụ 27, từ axit carboxylic (6b, 552mg, 2,00mmol) của ví dụ 9 hoặc 16 và tert-butyl 4-(2-(aminooxy)ethyl)piperazin-1-carboxylat (735mg, được điều chế theo các quy trình tương tự với ví dụ tham khảo 7 và ví dụ tham khảo 15), thu được 476,5mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 47,3%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,45 (s, 9H), 1,64-2,06 (m, 3H), 2,30-2,35 (m, 1H), 2,58-2,66 (m, 4H), 2,68-2,69 (m, 2H), 2,77-2,80 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,96-2,99 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,31 (br s, 1H), 3,79-3,82 (m, 4H), 3,92-3,94 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,99-4,09 (m, 2H), 4,88-4,92 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 5,04-5,07 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 7,34-7,42 (m, 5H); MS m/z 504 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2

tert-butyl 4-{2-[(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]ethyl}piperazin-1-carboxylat

Theo quy trình tương tự với ví dụ 17, từ toàn bộ lượng hợp chất của bước 1 nêu trên, thu được hợp chất được nêu ở phần đề mục này (định lượng). MS m/z 414 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 3

(2S,5R)-7-oxo-N-[2-(piperazin-1-yl)etoxy]-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Theo quy trình tương tự với ví dụ 59, từ toàn bộ lượng hợp chất của bước 2 nêu trên, thu được tetrabutylamoni tert-butyl 4-{2-[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]etyl}piperazin-1-carboxylat (định lượng). MS m/z 492 [M-Bu₄N]⁺.

Toàn bộ lượng muối tetrabutylamoni được loại bỏ nhóm bảo vệ bằng axit trifloaxetic, và sau đó tinh chế bằng sắc ký cột silicagel octadexyl để thu được 12,3mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 3,3%).

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 1,74 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 2,65-2,69 (m, 6H), 2,96 (m, 4H), 2,98-2,99 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,17-3,20 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,86-3,89 (m, 3H), 4,04 (br s, 1H); MS m/z 394 [M+H]⁺.

Ví dụ 74

(2S,5R)-7-oxo-N-[2-(1,4-diazepan-1-yl)etoxy]-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Bước 1

tert-butyl 4-{2-[(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]etyl}-1,4-diazepin-1-carboxylat

Theo quy trình tương tự với ví dụ 17, từ axit carboxylic (6b, 548mg, 1,98mmol) của ví dụ 9 hoặc 16 và tert-butyl 4-(2-(aminooxy)etyl)-1,4-diazepin-1-carboxylat (921mg, được điều chế theo các quy trình tương tự với ví dụ tham khảo 7 và ví dụ tham khảo 15), thu được 1,13g hợp chất được nêu ở phần đề mục này. MS m/z 518 [M+H]⁺.

Bước 2

tert-butyl 4-{2-[(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]etyl}-1,4-diazepin-1-carboxylat

Theo quy trình tương tự với ví dụ 17, từ toàn bộ lượng hợp chất của bước 1 nêu trên, thu được 910mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này. MS m/z 428 [M+H]⁺.

Bước 3

(2S,5R)-7-oxo-N-[2-(1,4-diazepan-1-yl)etoxy]-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Bổ sung 2,6-lutidin (692μl) và phức chất lưu huỳnh trioxit-pyridin (945mg) vào dung dịch chứa toàn bộ lượng hợp chất của bước 2 nêu trên trong metylen clorua (20ml), sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi hoàn thành phản

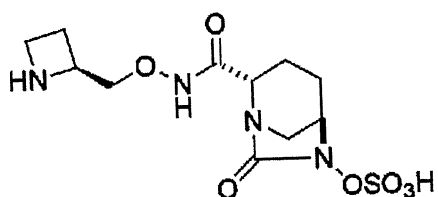
ứng, hỗn hợp phản ứng này được lọc, và chất lọc được cô để thu được 1,67g pyridin tert-butyl 4-{2-[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]ethyl}-1,4-diazepin-1-carboxylat. MS m/z 506 $[M-C_5H_5NH]^+$.

Muối pyridin nêu trên (1,00g, 1,19mmol) được hòa tan trong metylen clorua (2,0ml), và bổ sung axit trifloaxetic (2,0ml) vào đó trong khi làm lạnh bằng nước đá và khuấy trộn ở 0°C trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được rửa bằng dietyl ete, và điều chỉnh độ pH bằng dung dịch nước natri bicarbonat đến độ pH = 7, và sau đó tinh chế bằng sắc ký cột silicagel octadexyl (metanol /nước = 0/10-5/5). Sau khi làm khô lạnh, thu được 111mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (4 bước, hiệu suất 23%).

1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1,64-2,07 (m, 6H), 2,73-2,85 (m, 4H), 2,90-3,04 (m, 3H), 3,13-3,28 (m, 5H), 3,90-3,98 (m, 3H), 4,05 -4,09 (m, 5H); MS m/z 408 $[M+H]^+$.

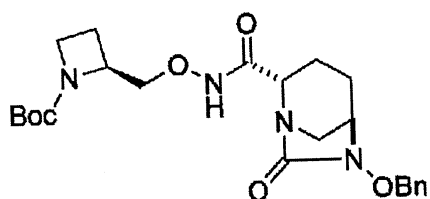
Ví dụ 75

(2S,5R)-N-[(2S)-azetidin-2-ylmetoxy]-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit (II-075)



Bước 1

tert-butyl (2S)-2-{[(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]methyl}azetidin-1-carboxylat



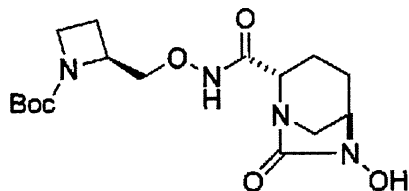
Theo quy trình tương tự với ví dụ 45, từ axit carboxylic (6b, 553mg, 2,00mmol) của ví dụ 9 hoặc 16 và (S)-tert-butyl 2-((aminooxy)methyl)azetidin-1-carboxylat (578mg) được mô tả ở ví dụ tham khảo 21, thu được 760,1mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 83%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,46 (s, 9H), 1,56-1,70 (m, 1H), 1,88-2,07 (m, 3H), 2,23-2,34 (m, 2H), 2,84 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,02 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,28 (br s, 1H),

3,77-4,03 (m, 4H), 4,06-4,15 (m, 1H), 4,37-4,48 (m, 1H), 4,89 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 5,04 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 7,34-7,44 (m, 5H), 10,63 (br s, 1H); MS m/z 461 $[M+H]^+$.

Bước 2

tert-butyl (2S)-2-{\{[(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl\}amino)oxy\}methyl\}azetidin-1-carboxylat



Theo quy trình tương tự với ví dụ 17, từ hợp chất (699mg, 1,52mmol) của bước 1 nêu trên, thu được hợp chất được nêu ở phần đề mục này (định lượng).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,44 (s, 9H), 1,74-1,85 (m, 1H), 1,86-1,99 (m, 1H), 2,02-2,14 (m, 1H), 2,16-2,40 (m, 3H), 3,06 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,10-3,17 (m, 1H), 3,67-3,74 (m, 1H), 3,75-3,93 (m, 3H), 4,01 (dd, $J = 10,6, 10,6$ Hz, 1H), 4,14 (dd, $J = 10,6, 10,6$ Hz, 1H), 4,37-4,47 (m, 1H); MS m/z 371 $[M+H]^+$.

Bước 3

(2S,5R)-N-[(2S)-azetidin-2-ylmetoxy]-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Theo quy trình tương tự với ví dụ 59, từ toàn bộ lượng hợp chất của bước 2 nêu trên, thu được tetrabutylamoni tert-butyl (2S)-2-{\{[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl\}amino)oxy\}methyl\}azetidin-1-carboxylat (định lượng).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,01 (t, $J = 7,2$ Hz, 12H), 1,30-2,10 (m, 19H), 1,46 (s, 9H), 2,12-2,39 (m, 3H), 2,89 (br d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,23-3,39 (m, 9H), 3,76-3,93 (m, 3H), 3,95-4,06 (m, 1H), 4,08-4,18 (m, 1H), 4,33 (br s, 1H), 4,37-4,50 (m, 1H); MS m/z 449 $[M-\text{Bu}_4\text{N}]^-$.

Toàn bộ lượng muối tetrabutylamoni nêu trên được loại bỏ nhóm bảo vệ bằng axit trifloaxetic, và sau đó tinh chế bằng sắc ký cột silicagel octadexyl, thu được 172,3mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (3 bước, hiệu suất 32%).

^1H NMR (500 MHz, D_2O) δ 1,71-1,83 (m, 1H), 1,84-1,97 (m, 1H), 1,98-2,16 (m, 2H), 2,36-2,49 (m, 1H), 2,50-2,61 (m, 1H), 3,10 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,22-3,30 (m, 1H), 3,92-4,12 (m, 5H), 4,25-4,36 (m, 1H), 4,68-4,77 (m, 1H); MS m/z 351 $[M+H]^+$.

Ví dụ 76

(2S,5R)-7-oxo-N-[(2S)-pyrrolidin-2-ylmethoxy]-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Bước 1

tert-butyl (2S)-2-{{[(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino}oxy]methyl}pyrrolidin-1-carboxylat

Theo quy trình tương tự với ví dụ 27, từ axit carboxylic (6b, 390mg, 1,41mmol) của ví dụ 9 hoặc 16 và (S)-tert-butyl 2-((aminooxy)methyl)pyrrolidin-1-carboxylat (649mg, được điều chế theo các quy trình tương tự với ví dụ tham khảo 7 và ví dụ tham khảo 13), thu được 477mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 71%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,46 (s, 9H), 1,62-1,77 (m, 1H), 1,70-2,07 (m, 6H), 2,21-2,37 (m, 1H), 2,88 (br d, J = 12,4 Hz, 1H), 2,98-3,10 (m, 1H), 3,25-3,38 (m, 3H), 3,65-4,05 (m, 3H), 4,08-4,24 (m, 1H), 4,90 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,32-7,46 (m, 5H), 10,22 (s, 1H); MS m/z 475 [M+H]⁺.

Bước 2

tert-butyl (2S)-2-{{[(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino}oxy]methyl}pyrrolidin-1-carboxylat

Theo quy trình tương tự với ví dụ 17, từ toàn bộ lượng hợp chất của bước 1 nêu trên, thu được hợp chất được nêu ở phần đề mục này (định lượng).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1,46 (s, 9H), 1,72-2,27 (m, 8H), 2,99-3,18 (m, 2H), 3,25-3,56 (m, 2H), 3,66-4,10 (m, 5H); MS m/z 385 [M+H]⁺.

Bước 3

(2S,5R)-7-oxo-N-[(2S)-pyrrolidin-2-ylmethoxy]-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Theo quy trình tương tự với ví dụ 26, từ toàn bộ lượng hợp chất của bước 2 nêu trên, thu được 385,6mg pyridin tert-butyl (2S)-2-{{[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino}oxy]methyl}pyrrolidin-1-carboxylat (71%).

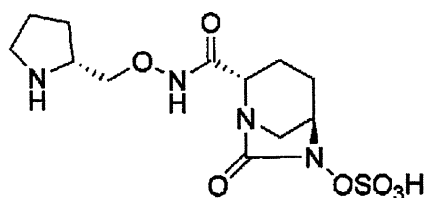
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,45 (s, 9H), 1,65-2,57 (m, 8H), 2,96-3,12 (m, 1H), 3,25-3,44 (m, 4H), 3,68-4,18 (m, 3H), 4,25 (br s, 1H), 7,92-8,00 (m, 2H), 8,45 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 8,98-9,07 (m, 1H), 10,61 (br s, 1H); MS m/z 463 [M-C₅H₅NH]⁻.

Toàn bộ lượng muối pyridin nêu trên được loại bỏ nhóm bảo vệ bằng axit trifloaxetic, và sau đó tinh chế bằng sắc ký cột silicagel octadexyl để thu được 58,1mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (3 bước, hiệu suất 16%).

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1,78-2,12 (m, 8H), 3,04 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 3,18 (br d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 3,24 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,83 (ddd, $J = 8,2, 8,2, 3,4$ Hz, 1H), 3,89-3,97 (m, 2H), 4,04-4,11 (m, 2H); MS m/z 365 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

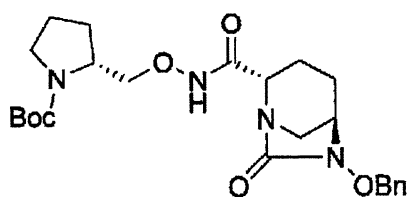
Ví dụ 77

(2S,5R)-7-oxo-N-[(2R)-pyrrolidin-2-ylmetoxy]-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit (II-077)



Bước 1

tert-butyl (2R)-2-{\{[(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl\}amino)oxy\}metyl\}pyrrolidin-1-carboxylat

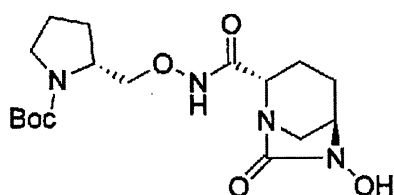


Theo quy trình tương tự với ví dụ 27, từ axit carboxylic (6b, 390mg, 1,41mmol) của ví dụ 9 hoặc 16 và (R)-tert-butyl 2-((aminooxy)metyl)pyrrolidin-1-carboxylat (796mg) được mô tả ở ví dụ tham khảo 22, thu được 336mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 50%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,45 (s, 9H), 1,52-1,72 (m, 1H), 1,80-2,09 (m, 6H), 2,27-2,39 (m, 1H), 2,84 (br d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 2,96-3,08 (m, 1H), 3,28-3,44 (m, 3H), 3,60-3,86 (m, 2H), 3,89-4,06 (m, 1H), 4,14-4,29 (m, 1H), 4,90 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 5,06 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 7,32-7,47 (m, 5H), 10,56 (s, 1H); MS m/z 475 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2

tert-butyl (2R)-2-{\{[(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl\}amino)oxy\}metyl\}pyrrolidin-1-carboxylat



Theo quy trình tương tự với ví dụ 17, từ toàn bộ lượng hợp chất của bước 1 nêu trên, thu được hợp chất được nêu ở phần đề mục này (định lượng).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,46 (s, 9H), 1,73-2,27 (m, 8H), 3,06 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,09-3,18 (m, 1H), 3,24-3,40 (m, 2H), 3,67-3,71 (m, 1H), 3,73-4,12 (m, 4H); MS m/z 385 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 3

(2S,5R)-7-oxo-N-[(2R)-pyrrolidin-2-ylmetoxy]-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Theo quy trình tương tự với ví dụ 59, từ toàn bộ lượng hợp chất của bước 2 nêu trên, thu được tetrabutylamoni tert-butyl (2R)-2-{\{[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl\}amino)oxy\}metyl\}pyrrolidin-1-carboxylat (định lượng).

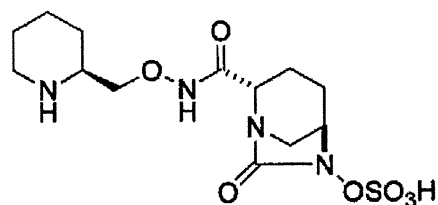
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,01 (t, $J = 7,4$ Hz, 12H), 1,34-1,51 (m, 8H), 1,46 (s, 9H), 1,55-1,78 (m, 10H), 1,80-2,01 (m, 4H), 2,11-2,23 (m, 1H), 2,29-2,42 (m, 1H), 2,88 (br d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,21-3,43 (m, 10H), 3,60-3,86 (m, 2H), 3,88-4,07 (m, 2H), 4,16-4,28 (m, 1H), 4,34 (br s, 1H), 10,62 (br s, 1H); MS m/z 463 $[\text{M}-\text{Bu}_4\text{N}+2\text{H}]^+$.

Toàn bộ lượng muối tetrabutylamoni nêu trên được loại bỏ nhóm bảo vệ bằng axit trifloaxetic, và sau đó tinh chế bằng sắc ký cột silicagel octadexyl để thu được 77,4mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (3bước, hiệu suất 30%).

^1H NMR (500 MHz, D_2O) δ 1,66-2,18 (m, 8H), 3,14 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,23 (br d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,30 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,89 (ddd, $J = 8,2, 8,2, 3,4$ Hz, 1H), 3,92-4,01 (m, 2H), 4,09-4,18 (m, 2H); MS m/z 365 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

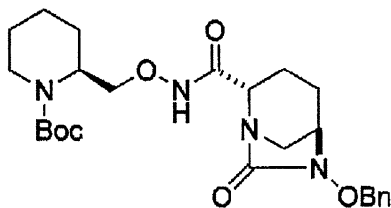
Ví dụ 78

(2S,5R)-7-oxo-N-[(2S)-piperidin-2-ylmetoxy]-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit (II-078)



Bước 1

tert-butyl (2S)-2-{\{[(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl\}amino)oxy\}metyl\}piperidin-1-carboxylat

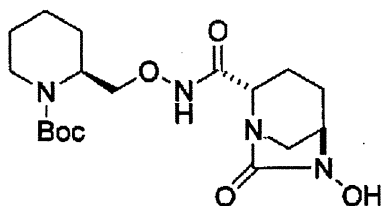


Theo quy trình tương tự với ví dụ 45, từ axit carboxylic (6b, 276mg, 1,00mmol) của ví dụ 9 hoặc 16 và (S)-tert-butyl 2-((aminooxy)metyl)piperidin-1-carboxylat (300mg) được mô tả ở ví dụ tham khảo 23, thu được 353,3mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 72%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,30-1,75 (m, 7H), 1,46 (s, 9H), 1,90-2,10 (m, 2H), 2,22-2,34 (m, 1H), 2,72-2,90 (m, 1H), 2,85 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,09 (br d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,26-3,32 (m, 1H), 3,68-3,84 (m, 1H), 3,90-4,01 (m, 2H), 4,06-4,15 (m, 1H), 4,44-4,58 (m, 1H), 4,90 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 5,05 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 7,35-7,46 (m, 5H), 10,14 (br s, 1H); MS m/z 489 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2

tert-butyl (2S)-2-{\{[(\{(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl\}amino)oxy]metyl\}piperidin-1-carboxylat



Theo quy trình tương tự với ví dụ 17, từ toàn bộ lượng hợp chất của bước 1 nêu trên, thu được hợp chất được nêu ở phần đề mục này (định lượng).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,33-1,70 (m, 5H), 1,45 (s, 9H), 1,74-2,00 (m, 3H), 2,03-2,12 (m, 1H), 2,17-2,26 (m, 1H), 2,82-2,93 (m, 1H), 3,06 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,14 (br d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,68-3,92 (m, 1H), 3,84 (br d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,92-4,08 (m, 3H), 4,43-4,51 (m, 1H); MS m/z 399 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 3

(2S,5R)-7-oxo-N-[(2S)-piperidin-2-ylmetoxy]-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Theo quy trình tương tự với ví dụ 59, từ toàn bộ lượng hợp chất của bước 2 nêu trên, thu được tetrabutylamoni tert-butyl (2S)-2-{\{[(\{(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl\}amino)oxy]metyl\}piperidin-1-carboxylat (định lượng).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,01 (t, $J = 7,2$ Hz, 12H), 1,14-1,79 (m, 23H), 1,45 (s, 9H), 1,84-2,00 (m, 1H), 2,12-2,23 (m, 1H), 2,24-2,38 (m, 1H), 2,72-2,83 (m, 1H), 2,92 (br d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,21-3,34 (m, 8H), 3,36-3,45 (m, 1H), 3,72-4,18 (m, 4H), 4,35 (br s, 1H), 4,45-4,56 (m, 1H); MS m/z 477 $[\text{M-Bu}_4\text{N}]^-$.

Toàn bộ lượng muối tetrabutylamoni nêu trên được loại bỏ nhóm bảo vệ bằng axit trifloaxetic và tinh chế bằng sắc ký cột silicagel octadexyl để thu được 52,8mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (3 bước, hiệu suất 19%).

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1,31-1,60 (m, 3H), 1,68-1,89 (m, 5H), 1,92-2,10 (m, 2H), 2,82-2,91 (m, 1H), 3,05 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,18 (br d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,26-3,40 (m, 2H), 3,87 (dd, $J = 11,8, 9,0$ Hz, 1H), 3,94 (br d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,97 (dd, $J = 11,8, 3,4$ Hz, 1H), 4,07-4,12 (m, 1H); MS m/z 377 $[\text{M-H}]^-$.

Ví dụ 79

(2S,5R)-N-(azetidin-3-yloxy)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Bước 1

tert-butyl 3-[($\{[(2S,5R)-6\text{-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl\}$ amino)oxy]azetidin-1-carboxylat

Theo quy trình tương tự với ví dụ 27, từ axit carboxylic (6b, 413mg, 1,50mmol) của ví dụ 9 hoặc 16 và tert-butyl 3-(aminooxy)azetidin-1-carboxylat (375mg, được điều chế theo các quy trình tương tự với ví dụ tham khảo 7 và ví dụ tham khảo 13), thu được 558mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 84%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} -17,0^\circ$ (c 0,30, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,43 (s, 9H), 1,57-1,70 (m, 1H), 1,84-2,07 (m, 2H), 2,31 (br dd, $J = 14,6, 7,4$ Hz, 1H), 2,41 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 3,01 (br d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 3,29-3,34 (m, 1H), 3,93-4,03 (m, 2H), 4,05-4,16 (m, 2H), 4,69-4,76 (m, 1H), 4,90 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 5,05 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 7,33-7,45 (m, 5H), 8,18 (br s, 1H); MS m/z 447 $[\text{M+H}]^+$.

Bước 2

tert-butyl 3-[($\{[(2S,5R)-6\text{-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl\}$ amino)oxy]azetidin-1-carboxylat

Theo quy trình tương tự với ví dụ 17, từ hợp chất (543mg, 1,22mmol) của bước 1 nêu trên, thu được 428mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (99%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,44 (s, 9H), 1,72-1,84 (m, 1H), 1,85-1,99 (m, 1H), 2,00-2,11 (m, 1H), 2,15-2,24 (m, 1H), 3,00 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,11 (br d, $J = 11,6$

Hz, 1H), 3,69 (br s, 1H), 3,85 (br d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,88-4,00 (m, 2H), 4,03-4,17 (m, 2H), 4,67-4,76 (m, 1H); MS m/z 357 $[M+H]^+$.

Bước 3

(2S,5R)-N-(Azetidin-3-yloxy)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Theo quy trình tương tự với ví dụ 59, từ hợp chất (424mg, 1,19mmol) của bước 2 nêu trên, thu được 739mg tetrabutylamoni tert-butyl 3-[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]azetidin-1-carboxylat (hiệu suất 91%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,01 (t, $J = 7,4$ Hz, 12H), 1,37-1,53 (m, 8H), 1,44 (s, 9H), 1,57-1,78 (m, 9H), 1,83-1,96 (m, 1H), 2,14-2,23 (m, 1H), 2,34 (br dd, $J = 15,0, 7,0$ Hz, 1H), 2,79 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,23-3,40 (m, 9H), 3,93 (br d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,95-4,15 (m, 4H), 4,33-4,38 (m, 1H), 4,70-4,78 (m, 1H), 9,24 (br s, 1H); MS m/z 435 $[M-\text{Bu}_4\text{N}]^-$.

Muối tetrabutylamoni (720mg, 1,06mmol) được loại bỏ nhóm bảo vệ bằng axit trifloaxetic, và sau đó tinh chế bằng sắc ký cột silicagel octadexyl để thu được 144mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 40%).

$[\alpha]_D^{25}$ -69,2° (c 0,32, H_2O); ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1,67-1,78 (m, 1H), 1,78-1,89 (m, 1H), 1,92-2,09 (m, 2H), 3,00 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 3,20 (br d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 3,97 (br d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,04-4,14 (m, 3H), 4,25-4,33 (m, 2H), 4,76-4,84 (m, 1H); MS m/z 337 $[M+H]^+$.

Ví dụ 80

(2S,5R)-7-oxo-N-[(3R)-pyrolidin-3-yloxy]-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Bước 1

tert-butyl (3R)-3-[(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]pyrolidin-1-carboxylat

Theo quy trình tương tự với ví dụ 27, từ axit carboxylic (6b, 553mg, 2,00mmol) của ví dụ 9 hoặc 16 và (R)-tert-butyl 3-(aminooxy)pyrolidin-1-carboxylat (606mg) được mô tả ở ví dụ tham khảo 13, thu được 904,6mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 98,3%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,46 (s, 9H), 1,61-1,68 (m, 1H), 1,83-2,09 (m, 3H), 2,13-2,19 (m, 1H), 2,28-2,34 (m, 1H), 2,75 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,03 (br d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,31-3,37 (m, 5H), 3,96 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,68 (br s, 1H), 4,90 (d, $J = 11,6$

Hz, 1H), 5,05 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 7,26-7,43 (m, 5H), 9,06-9,20 (m, 1H); MS m/z 461 $[M+H]^+$.

Bước 2

tert-butyl (3R)-3-[($\{[(2S,5R)$ -6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl $\}$ amino)oxy]pyrrolidin-1-carboxylat

Theo quy trình tương tự với ví dụ 17, từ hợp chất (805mg, 1,75mmol) của bước 1 nêu trên, thu được hợp chất được nêu ở phần đề mục này (định lượng).

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,46 (s, 9H), 1,75-2,12 (m, 4H), 2,15-2,28 (m, 2H), 3,06 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,13 (br d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,25-3,50 (m, 2H), 3,60 (br d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,70 (br s, 1H), 3,87 (br d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,34-4,38 (m, 1H), 4,56-4,63 (m, 1H); MS m/z 371 $[M+H]^+$.

Bước 3

(2S,5R)-7-oxo-N-[(3R)-pyrrolidin-3-yloxy]-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

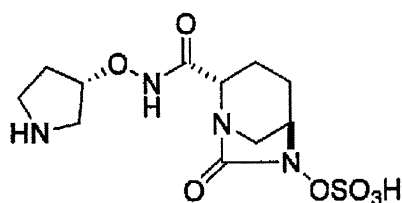
Theo quy trình tương tự với ví dụ 59, từ toàn bộ lượng hợp chất của bước 2 nêu trên, thu được tetrabutylamoni tert-butyl (3R)-3-[($\{[(2S,5R)$ -7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl $\}$ amino)oxy]pyrrolidin-1-carboxylat (định lượng). MS m/z 449 $[M-Bu_4N]^+$.

Toàn bộ lượng muối tetrabutylamoni nêu trên được loại bỏ nhóm bảo vệ bằng axit trifloaxetic, và sau đó tinh chế bằng sắc ký cột silicagel octadexyl để thu được 204,7mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (3 bước, hiệu suất 33%).

1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1,67-1,88 (m, 2H), 1,92-2,15 (m, 3H), 2,17-2,26 (m, 1H), 3,02 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,20 (br d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,27-3,44 (m, 3H), 3,48 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,96 (br d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,06-4,11 (m, 1H), 4,69-4,74 (m, 1H); MS m/z 349 $[M-H]^-$.

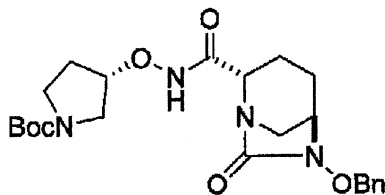
Ví dụ 81

(2S,5R)-7-oxo-N-[(3S)-pyrrolidin-3-yloxy]-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit (II-081)



Bước 1

tert-butyl (3S)-3-[($\{[(2S,5R)$ -6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]pyrrolidin-1-carboxylat

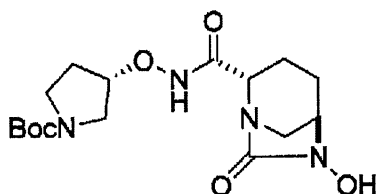


Theo quy trình tương tự với ví dụ 27, từ axit carboxylic (6b, 553mg, 2,00mmol) của ví dụ 9 hoặc 16 và (S)-tert-butyl 3-(aminooxy)pyrrolidin-1-carboxylat (606mg) được mô tả ở ví dụ tham khảo 24, thu được 920,4mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (định lượng).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,46 (s, 9H), 1,61-1,68 (m, 1H), 1,89-2,09 (m, 3H), 2,15-2,19 (m, 1H), 2,28-2,34 (m, 1H), 2,75 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,95-3,06 (m, 1H), 3,31 (br s, 1H), 3,35-3,68 (m, 4H), 3,97 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,60 (br d, $J = 23,2$ Hz, 1H), 4,90 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 5,05 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 7,26-7,43 (m, 5H), 9,08 (br d, $J = 23,2$ Hz, 1H); MS m/z 461 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2

tert-butyl (3S)-3-[($\{[(2S,5R)$ -6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]pyrrolidin-1-carboxylat



Theo quy trình tương tự với ví dụ 17, từ hợp chất (869mg, 1,89mmol) của bước 1 nêu trên, thu được hợp chất được nêu ở phần đề mục này (định lượng).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,47 (s, 9H), 1,75-2,12 (m, 4H), 2,13-2,25 (m, 2H), 3,05 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,13 (br d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,25-3,50 (m, 2H), 3,61 (br d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,70 (br s, 1H), 3,86 (br d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,32-4,38 (m, 1H), 4,54-4,62 (m, 1H); MS m/z 371 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 3

(2S,5R)-7-oxo-N-[(3S)-pyrrolidin-3-yloxy]-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Theo quy trình tương tự với ví dụ 59, từ toàn bộ lượng hợp chất của bước 2 nêu trên, tetrabutylamoni tert-butyl (3S)-3-[($\{[(2S,5R)$ -7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-

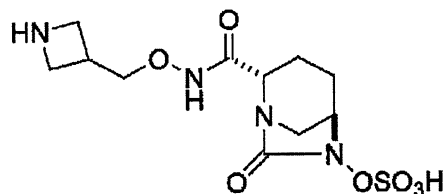
diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]pyrrolidin-1-carboxylat thu được (định lượng). MS m/z 449 $[M-Bu_4N]^+$.

Toàn bộ lượng muối tetrabutylamoni nêu trên được loại bỏ nhóm bảo vệ bằng axit trifloaxetic, và sau đó tinh chế bằng sắc ký cột silicagel octadexyl để thu được 170,7mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (3 bước, hiệu suất 26%).

1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1,71-1,92 (m, 2H), 1,95-2,18 (m, 3H), 2,21-2,30 (m, 1H), 3,07 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 3,24 (br d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 3,31-3,45 (m, 3H), 3,51 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,99 (br d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,10-4,14 (m, 1H), 4,72-4,77 (m, 1H); MS m/z 349 $[M-H]^+$.

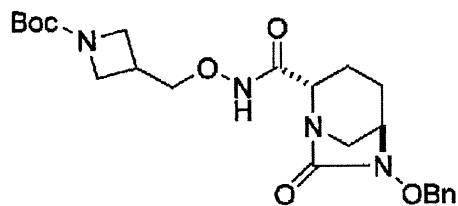
Ví dụ 82

(2S,5R)-N-(azetidin-3-ylmetoxy)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit (II-082)



Bước 1

tert-butyl 3-{[({[(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]metyl}azetidin-1-carboxylat

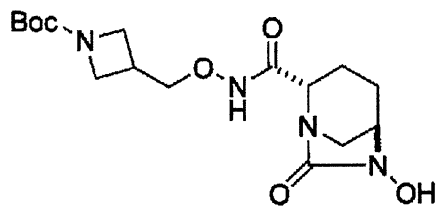


Theo quy trình tương tự với ví dụ 45, từ axit carboxylic (6b, 553mg, 2,00mmol) của ví dụ 9 hoặc 16 và tert-butyl 3-((aminooxy)metyl)azetidin-1-carboxylat (564mg) được mô tả ở ví dụ tham khảo 25, thu được 699,7mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 76%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,43 (s, 9H), 1,54-1,70 (m, 1H), 1,87-2,06 (m, 2H), 2,27-2,35 (m, 1H), 2,75 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,80-2,90 (m, 1H), 3,01 (br d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,32 (br s, 1H), 3,68-3,76 (m, 2H), 3,94 (br d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,00-4,15 (m, 4H), 4,90 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 5,05 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 7,35-7,44 (m, 5H), 9,08 (br s, 1H); MS m/z 461 $[M+H]^+$.

Bước 2

tert-butyl 3-{[({(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]methyl}azetidin-1-carboxylat



Theo quy trình tương tự với ví dụ 17, từ hợp chất (642mg, 1,39mmol) của bước 1 nêu trên, thu được hợp chất được nêu ở phần đề mục này (định lượng).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,43 (s, 9H), 1,74-1,85 (m, 1H), 1,86-1,97 (m, 1H), 2,04-2,13 (m, 1H), 2,16-2,24 (m, 1H), 2,84-2,94 (m, 1H), 3,05 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,13 (br d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,68-3,82 (m, 3H), 3,83 (br d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,97-4,06 (m, 4H); MS m/z 371 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 3

(2S,5R)-N-(azetidin-3-ylmetoxy)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Theo quy trình tương tự với ví dụ 59, từ toàn bộ lượng hợp chất của bước 2 nêu trên, thu được tetrabutylamoni tert-butyl 3-{[({(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]methyl}azetidin-1-carboxylat (định lượng).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,01 (t, $J = 7,2$ Hz, 12H), 1,37-1,51 (m, 8H), 1,46 (s, 9H), 1,54-1,75 (m, 9H), 1,82-1,97 (m, 1H), 2,13-2,25 (m, 1H), 2,29-2,40 (m, 1H), 2,77-2,95 (m, 2H), 3,24-3,40 (m, 9H), 3,64-4,16 (m, 7H), 4,36 (br s, 1H), 9,16 (br s, 1H); MS m/z 449 $[\text{M}-\text{Bu}_4\text{N}]^-$.

Toàn bộ lượng muối tetrabutylamoni nêu trên được loại bỏ nhóm bảo vệ bằng axit trifloaxetic, và sau đó tinh chế bằng sắc ký cột silicagel octadexyl để thu được 164,7mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (3 bước, hiệu suất 34%).

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1,65-1,89 (m, 2H), 1,92-2,06 (m, 2H), 3,06 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 3,10-3,22 (m, 2H), 3,90-4,00 (m, 5H), 4,07-4,14 (m, 3H); MS m/z 351 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 83

(2S,5R)-7-oxo-N-[(3R)-piperidin-3-ylmetoxy]-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Bước 1

tert-butyl (3R)-3-{{[(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]methyl}piperidin-1-carboxylat

Theo quy trình tương tự với ví dụ 27, từ axit carboxylic (6b, 390mg, 1,41mmol) của ví dụ 9 hoặc 16 và (R)-tert-butyl 3-((aminooxy)methyl)piperidin-1-carboxylat (527mg, được điều chế theo các quy trình tương tự với ví dụ tham khảo 7 và ví dụ tham khảo 13), thu được 333mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 48%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,15-2,10 (m, 8H), 1,45 (s, 9H), 2,25-2,40 (m, 1H), 2,70-3,08 (m, 4H), 3,27-3,37 (m, 1H), 3,65-4,00 (m, 5H), 4,90 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 5,05 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 7,34-7,46 (m, 5H), 9,22 (br s, 1H); MS m/z 489 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2

tert-butyl (3R)-3-{{[(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]methyl}piperidin-1-carboxylat

Theo quy trình tương tự với ví dụ 17, từ toàn bộ lượng hợp chất của bước 1 nêu trên, thu được hợp chất được nêu ở phần đề mục này (định lượng).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,24-1,37 (m, 1H), 1,40-1,56 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,64-1,73 (m, 1H), 1,75-2,00 (m, 4H), 2,03-2,13 (m, 1H), 2,15-2,26 (m, 1H), 2,65-2,95 (m, 2H), 3,06 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,13 (br d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,67-3,91 (m, 5H), 4,01-4,08 (m, 1H); MS m/z 399 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 3

(2S,5R)-7-oxo-N-[(3R)-piperidin-3-ylmetoxy]-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Theo quy trình tương tự với ví dụ 59, từ toàn bộ lượng hợp chất của bước 2 nêu trên, thu được tetrabutylamoni tert-butyl (3R)-3-{{[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]methyl}piperidin-1-carboxylat (định lượng).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,01 (dd, $J = 7,6, 6,8$ Hz, 12H), 1,11-1,99 (m, 23H), 1,46 (s, 9H), 2,12-2,24 (m, 1H), 2,30-2,42 (m, 1H), 2,67-2,96 (m, 3H), 3,19-3,38 (m, 9H), 3,70-3,99 (m, 5H), 4,35 (br s, 1H), 9,16 (br s, 1H); MS m/z 477 $[\text{M}-\text{Bu}_4\text{N}]^-$.

Toàn bộ lượng muối tetrabutylamoni nêu trên được loại bỏ nhóm bảo vệ bằng axit trifloaxetic, và sau đó tinh chế bằng sắc ký cột silicagel octadexyl để thu được 106mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (3 bước, hiệu suất 41%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,16-1,28 (m, 1H), 1,54-1,88 (m, 5H), 1,92-2,16 (m, 3H), 2,72 (t, $J = 12,2$ Hz, 1H), 2,81 (ddd, $J = 12,8, 12,8, 3,5$ Hz, 1H), 3,02 (d, $J = 12,0$

Hz, 1H), 3,15-3,28 (m, 2H), 3,37-3,44 (m, 1H), 3,70 (dd, $J = 10,3, 7,6$ Hz, 1H), 3,79 (dd, $J = 10,3, 5,0$ Hz, 1H), 3,88-3,94 (m, 1H), 4,06-4,10 (m, 1H); MS m/z 377 $[M-H]^-$.

Ví dụ 84

(2S,5R)-7-oxo-N-(piperidin-4-yloxy)-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Bước 1

tert-butyl 4-[($\{[(2S,5R)$ -6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]piperidin-1-carboxylat

Theo quy trình tương tự với ví dụ 27, từ axit carboxylic (6b, 552mg, 2,00mmol) của ví dụ 9 hoặc 16 và tert-butyl 4-(aminooxy)piperidin-1-carboxylat (1,08g, được điều chế theo các quy trình tương tự với ví dụ tham khảo 7 và ví dụ tham khảo 13), thu được 688,5mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 72,5%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,43 (s, 9H), 1,58-1,66 (m, 5H), 1,85-2,02 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 2,75-2,77 (br d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,99-3,02 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,07-3,13 (m, 2H), 3,29 (s, 1H), 3,71-3,77 (m, 2H), 3,94-3,96 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,98-4,08 (m, 1H), 4,86-4,90 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 5,01-5,05 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 7,34-7,41 (m, 5H), 9,02 (br s, 1H); MS m/z 475 $[M+H]^+$.

Bước 2

tert-butyl 4-[($\{[(2S,5R)$ -6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]piperidin-1-carboxylat

Theo quy trình tương tự với ví dụ 17, từ toàn bộ lượng hợp chất của bước 1 nêu trên, thu được hợp chất được nêu ở phần đề mục này (định lượng). MS m/z 385 $[M+H]^+$.

Bước 3

(2S,5R)-7-oxo-N-(piperidin-4-yloxy)-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Theo quy trình tương tự với ví dụ 17, từ toàn bộ lượng hợp chất của bước 2 nêu trên, thu được tetrabutylamoni tert-butyl 4-[($\{[(2S,5R)$ -7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]piperidin-1-carboxylat (định lượng). MS m/z 463 $[M-Bu_4N]^+$.

Toàn bộ lượng muối tetrabutylamoni được loại bỏ nhóm bảo vệ bằng axit trifloaxetic, và sau đó tinh chế bằng sắc ký cột silicagel octadexyl để thu được 216,3mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 40,9%).

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1,69-2,08 (m, 8H), 2,99-3,06 (m, 3H), 3,18-3,21 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,26-3,31 (m, 2H), 3,96-3,97 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 4,08-4,12 (m, 2H); MS m/z 365 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 85

(2S,5R)-7-oxo-N-(piperidin-4-ylmetoxy)-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Bước 1

tert-butyl 4-{\{[(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl\}amino)oxy\}metyl\}piperidin-1-carboxylat

Theo quy trình tương tự với ví dụ 27, từ axit carboxylic (6b, 390mg, 1,41mmol) của ví dụ 9 hoặc 16 và tert-butyl 4-((aminooxy)metyl)piperidin-1-carboxylat (749mg, được điều chế theo các quy trình tương tự với ví dụ tham khảo 7 và ví dụ tham khảo 13), thu được 360,3mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 52%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,12-1,30 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,55-1,69 (m, 1H), 1,70-1,79 (m, 2H), 1,80-2,07 (m, 3H), 2,27-2,38 (m, 1H), 2,60-2,80 (m, 2H), 2,76 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 3,01 (br d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 3,31 (br s, 1H), 3,68-3,83 (m, 2H), 3,94 (br d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,02-4,20 (m, 2H), 4,91 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 5,05 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 7,35-7,44 (m, 5H), 9,04 (br s, 1H); MS m/z 489 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2

tert-butyl 4-{\{[(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl\}amino)oxy\}metyl\}piperidin-1-carboxylat

Theo quy trình tương tự với ví dụ 17, từ toàn bộ lượng hợp chất của bước 1 nêu trên, thu được hợp chất được nêu ở phần đề mục này (định lượng).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,11-1,23 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,74-1,97 (m, 5H), 2,02-2,11 (m, 1H), 2,15-2,23 (m, 1H), 2,66-2,88 (m, 2H), 3,06 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,09-3,16 (m, 1H), 3,67-3,76 (m, 3H), 3,82 (br d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,07 (br d, $J = 13,6$ Hz, 2H); MS m/z 399 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 3

(2S,5R)-7-oxo-N-(piperidin-4-ylmetoxy)-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Theo quy trình tương tự với ví dụ 17, từ toàn bộ lượng hợp chất của bước 2 nêu trên, thu được 504mg tetrabutylamoni tert-butyl 4-{\{[(2S,5R)-7-oxo-6-

(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]methyl}piperidin-1-carboxylat (hiệu suất 95%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,01 (t, $J = 7,2$ Hz, 12H), 1,17-1,82 (m, 21H), 1,43 (s, 9H), 1,82-1,95 (m, 2H), 2,12-2,22 (m, 1H), 2,31-2,40 (m, 1H), 2,63-2,78 (m, 2H), 2,84 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,16-3,38 (m, 9H), 3,70-3,86 (m, 2H), 3,91 (br d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,00-4,19 (m, 2H), 4,34 (br s, 1H), 9,15 (br s, 1H); MS m/z 477 $[\text{M}-\text{Bu}_4\text{N}]^-$.

Toàn bộ lượng muối tetrabutylamoni nêu trên được loại bỏ nhóm bảo vệ bằng axit trifloaxetic, và sau đó tinh chế bằng sắc ký cột silicagel octadexyl để thu được 103mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (3 bước, hiệu suất 37%).

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1,30-1,46 (m, 2H), 1,68-2,11 (m, 7H), 2,85-2,95 (m, 2H), 3,03 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,19 (br d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,34 (br d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 3,73 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,93 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,06-4,14 (m, 1H); MS m/z 377 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ví dụ 86

Natri (2S,5R)-N-[2-(1H-imidazol-1-yl)etoxy]-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Bước 1

(2S,5R)-6-benzyloxy-N-[2-(1H-imidazol-1-yl)etoxy]-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Theo quy trình tương tự với ví dụ 45, từ axit carboxylic (6b, 552mg, 2,00mmol) của ví dụ 9 hoặc 16 và O-(2-(1H-imidazol-1-yl)etyl)hydroxylamin (386mg, được điều chế theo các quy trình tương tự với ví dụ tham khảo 7 và ví dụ tham khảo 13), thu được 770mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (định lượng).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,70-1,71 (m, 1H), 1,81-1,96 (m, 2H), 2,09-2,14 (m, 1H), 2,90-2,93 (br d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,80-3,85 (m, 2H), 4,12 (m, 1H), 4,22-4,35 (m, 2H), 4,85-4,96 (dd, $J = 11,2$ Hz, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,22-7,41 (m, 6H), 8,05 (s, 1H); MS m/z 386 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2

(2S,5R)-6-hydroxy-N-[2-(1H-imidazol-1-yl)etoxy]-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Theo quy trình tương tự với ví dụ 17, từ toàn bộ lượng hợp chất của bước 1 nêu trên, thu được hợp chất được nêu ở phần đề mục này (định lượng). MS m/z 296 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 3

Natri (2S,5R)-N-[2-(1H-imidazol-1-yl)etoxy]-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Theo quy trình tương tự với ví dụ 18, từ toàn bộ lượng hợp chất của bước 2 nêu trên, pyridin (2S,5R)-N-[2-(1H-imidazol-1-yl)etoxy]-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit thu được, và trung hòa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, và sau đó tinh chế bằng sắc ký cột silicagel octadexyl để thu được hợp chất được nêu ở phần đề mục này 63,6mg (hiệu suất 8,00%).

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1,66-1,85 (m, 2H), 1,97-2,09 (m, 2H), 2,94-2,97 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,14-3,17 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,87-3,89 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,07 (s, 1H), 4,13-4,15 (m, 2H), 4,23-4,26 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,86 (s, 1H); MS m/z 376 $[\text{M}-\text{Na}+2\text{H}]^+$.

Ví dụ 87

Natri (2S,5R)-7-oxo-N-[2-(1H-pyrol-1-yl)etoxy]-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Bước 1

(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-N-[2-(1H-pyrol-1-yl)etoxy]-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Theo quy trình tương tự với ví dụ 27, từ axit carboxylic (6b, 690mg, 2,50mmol) của ví dụ 9 hoặc 16 và O-(2-(1H-pyrol-1-yl)etyl)hydroxylamin (450,5mg, được điều chế theo các quy trình tương tự với ví dụ tham khảo 7 và ví dụ tham khảo 15), thu được 506mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 52,6%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,60-1,65 (m, 1H), 1,87-2,03 (m, 2H), 2,26-2,31 (m, 1H), 2,66-2,69 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,93-2,96 (br d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,29 (br s, 1H), 3,88-3,90 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,09-4,23 (m, 4H), 4,87-4,90 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 5,02-5,05 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 6,17 (s, 2H), 6,71 (s, 2H), 7,33-7,43 (m, 5H); MS m/z 385 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2

(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-N-[2-(1H-pyrol-1-yl)etoxy]-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Theo quy trình tương tự với ví dụ 17, từ toàn bộ lượng hợp chất của ví dụ 17, thu được hợp chất được nêu ở phần đề mục này (định lượng). MS m/z 295 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 3

Natri (2S,5R)-7-oxo-N-[2-(1H-pyrol-1-yl)etoxy]-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Theo quy trình tương tự với ví dụ 22, từ toàn bộ lượng hợp chất của bước 2 nêu trên, pyridin (2S,5R)-7-oxo-N-[2-(1H-pyrol-1-yl)etoxy]-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit thu được, và trung hòa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, và sau đó tinh chế bằng sắc ký cột silicagel octadexyl để thu được 153mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 29,4%).

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1,64-1,83 (m, 2H), 1,91-2,08 (m, 2H), 2,91-2,94 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,13-3,16 (br d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,87-3,89 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 4,05-4,09 (m, 5H), 6,17 (s, 2H), 6,74 (s, 2H); MS m/z 375 $[\text{M}-\text{Na}+2\text{H}]^+$.

Ví dụ 88

Dinatri 1-{2-[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfonatoxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]etyl}-1H-Imidazol-2-sulfonat

Phân đoạn thu được từ tinh chế bằng sắc ký cột silicagel octadexyl ở ví dụ 86, Bước 3 đã thu được 71,6mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 7,16%).

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1,66-1,73 (m, 1H), 1,76-1,86 (m, 1H), 1,92-2,08 (m, 2H), 2,96-2,99 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,17-3,20 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 3,92-3,94 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,07-4,08 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 4,22-4,24 (m, 2H), 4,41-4,44 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,61 (s, 1H); MS m/z 456 $[\text{M}-2\text{Na}+3\text{H}]^+$.

Ví dụ 89

Natri (2S,5R)-N-[2-(dimethylamino)-2-oxoetoxy]-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Bước 1

(2S,5R)-6-benzyloxy-N-[2-(dimethylamino)-2-oxoetoxy]-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Theo quy trình tương tự với ví dụ 45, từ axit carboxylic (6b, 428mg, 1,55mmol) của ví dụ 9 hoặc 16 và 2-(aminooxy)-N,N-dimethylaxetamit (244mg, Huhu Technology), thu được 269,2mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 46%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,50-1,70 (m, 1H), 1,87-2,10 (m, 2H), 2,24-2,37 (m, 1H), 2,78 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 3,03 (br d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,26-3,32 (m, 1H), 3,90-3,96 (m, 1H), 4,50-4,67 (m, 2H), 4,90 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 5,04 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 7,35-7,45 (m, 5H), 10,04 (br s, 1H); MS m/z 377 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2

(2S,5R)-N-[2-(dimethylamino)-2-oxoetoxy]-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Theo quy trình tương tự với ví dụ 17, từ toàn bộ lượng hợp chất của bước 1 nêu trên, thu được hợp chất được nêu ở phần đề mục này (định lượng).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,73-1,84 (m, 1H), 1,85-1,99 (m, 1H), 2,02-2,12 (m, 1H), 2,16-2,26 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 3,02-3,15 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,67-3,73 (m, 1H), 3,85 (br d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,57-4,68 (m, 2H); MS m/z 287 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 3

Natri (2S,5R)-N-[2-(dimethylamino)-2-oxoetoxy]-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Theo quy trình tương tự với ví dụ 18, từ toàn bộ lượng hợp chất của bước 2 nêu trên, pyridin (2S,5R)-N-[2-(dimethylamino)-2-oxoetoxy]-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit thu được, và trung hòa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, và sau đó tinh chế bằng sắc ký cột silicagel octadexyl để thu được 180,0mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (2 bước, hiệu suất 65%).

^1H NMR (500 MHz, D_2O) δ 1,72-1,85 (m, 2H), 1,89-2,20 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 3,11 (br d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 3,28 (br d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 3,76-3,81 (m, 1H), 4,08-4,12 (m, 1H), 4,49 (s, 2H); MS m/z 367 $[\text{M}-\text{Na}+2\text{H}]^+$.

Ví dụ 90

(2S,5R)-7-oxo-N-[2-oxo-2-(piperazin-1-yl)etoxy]-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Bước 1

tert-butyl 4-{{{[(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino]oxy}axetyl}piperazin-1-carboxylat

Theo quy trình tương tự với ví dụ 27, từ axit carboxylic (6b, 552mg, 2,00mmol) của ví dụ 9 hoặc 16 và tert-butyl 4-(2-(aminooxy)axetyl)piperazin-1-carboxylat (686,2mg, được điều chế theo các quy trình tương tự với ví dụ tham khảo 14 và ví dụ tham khảo 15), thu được 499,8mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 48,3%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,43 (s, 9H), 1,67 (m, 1H), 1,90-2,04 (m, 2H), 2,26-2,31 (m, 1H), 2,75-2,78 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,01-3,04 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,33 (m, 3H), 3,45 (m, 4H), 3,58 (m, 2H), 3,92-3,94 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 4,53-4,56 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 4,60-4,63 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 4,88-4,92 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 5,02-5,07 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 7,26-7,43 (m, 5H); MS m/z 518 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2

tert-butyl 4-{{[({[(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]axetyl}piperazin-1-carboxylat

Theo quy trình tương tự với ví dụ 17, từ toàn bộ lượng hợp chất của bước 1 nêu trên, thu được hợp chất được nêu ở phần đề mục này (định lượng). MS m/z 428 [M+H]⁺.

Bước 3

(2S,5R)-7-oxo-N-[2-oxo-2-(piperazin-1-yl)etoxy]-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Theo quy trình tương tự với ví dụ 17, từ toàn bộ lượng hợp chất của bước 2 nêu trên, thu được tetrabutylamoni tert-butyl 4-{{[({[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]axetyl}piperazin-1-carboxylat (định lượng).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,00 (m, 12H), 1,40 (m, 8H), 1,43 (s, 9H), 1,62 (m, 8H), 1,84-1,94 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,16-2,20 (m, 1H), 2,29-2,34 (m, 1H), 2,81-2,84 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,35-3,37 (m, 3H), 3,45 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 3,89-3,92 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,09-4,14 (m, 8H), 4,31 (br s, 1H), 4,51-4,59 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,61-4,65 (d, J = 14,4 Hz, 1H); MS m/z 508 [M-Bu₄N+H]⁺.

Toàn bộ lượng muối tetrabutylamoni nêu trên được loại bỏ nhóm bảo vệ bằng axit trifloaxetic và tinh chế bằng sắc ký cột silicagel octadexyl để thu được 149,8mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 38,1%).

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 1,17-1,89 (m, 2H), 1,96-2,12 (m, 2H), 3,05-3,08 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,19-3,26 (dt, J = 5,2, 16,8 Hz, 4H), 3,22 (m, 1H), 3,68-3,75 (dt, J = 5,2, 16,8 Hz, 4H), 3,94-3,96 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,11-4,12 (br s, 1H), 4,61-4,68 (m, 2H); MS m/z 408 [M+H]⁺.

Ví dụ 91

Natri (2S,5R)-N-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetoxy]-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Bước 1

(2S,5R)-6-benzyloxy-N-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetoxy]-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Theo quy trình tương tự với ví dụ 27, từ axit carboxylic (6b, 690mg, 2,50mmol) của ví dụ 9 hoặc 16 và 2-(aminooxy)-1-morpholinoetanon (641mg, được điều chế theo các quy trình tương tự với ví dụ tham khảo 14 và ví dụ tham khảo 15), thu được 941,9mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 90,0%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,61-1,66 (m, 1H), 1,91-2,04 (m, 2H), 2,21-2,31 (m, 1H), 2,77-2,79 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,96-2,97 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 3,01-3,04 (br d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,29-3,38 (m, 4H), 3,57-3,70 (m 4H), 3,92-3,94 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,52-4,66 (dd, $J = 11,6, 14,4$ Hz, 2H), 4,87-4,91 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 5,02-5,05 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 7,36-7,47 (m, 5H); MS m/z 419 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2

(2S,5R)-6-hydroxy-N-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetoxy]-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Theo quy trình tương tự với ví dụ 17, từ toàn bộ lượng hợp chất của bước 1 nêu trên, thu được hợp chất được nêu ở phần đề mục này (định lượng). MS m/z 329 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 3

Natri (2S,5R)-N-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetoxy]-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Theo quy trình tương tự với ví dụ 22, từ toàn bộ lượng hợp chất của bước 2 nêu trên, pyridin (2S,5R)-N-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetoxy]-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit thu được, và trung hòa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, và sau đó tinh chế bằng sắc ký cột silicagel octadexyl để thu được 152mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 15,7%).

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1,67-1,85 (m, 2H), 1,92-2,04 (m, 2H), 3,00-3,03 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,15-3,18 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,37-3,47 (m, 4H), 3,60-3,62 (m, 4H), 3,90-3,92 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,6 (br s, 1H), 4,62-4,68 (m, 2H); MS m/z 409 $[\text{M}-\text{Na}+2\text{H}]^+$.

Ví dụ 92

(2S,5R)-N-[2-(1,4-diazepan-1-yl)-2-oxoetoxy]-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Bước 1

tert-butyl 4-{\{[[(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl\}amino]oxy\}axetyl}-1,4-diazepin-1-carboxylat

Theo quy trình tương tự với ví dụ 27, từ axit carboxylic (6b, 690mg, 2,50mmol) của ví dụ 9 hoặc 16 và tert-butyl 4-(2-(aminooxy)axetyl)-1,4-diazepin-1-carboxylat (1,298g) được mô tả ở ví dụ tham khảo 15, thu được 517,6mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 38,9%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,44 (s, 9H), 1,58 (m, 1H), 1,83-1,96 (m, 3H), 2,27 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 3,30-3,80 (m, 9H), 3,90 (br s, 1H), 4,58 (m, 2H), 4,88 (m, 1H), 5,03 (m, 1H), 7,24-7,37 (m, 5H); MS m/z 532 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2

tert-butyl 4-{{{[(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino]oxy}axetyl}-1,4-diazepin-1-carboxylat

Theo quy trình tương tự với ví dụ 17, từ toàn bộ lượng hợp chất của bước 1 nêu trên, thu được hợp chất được nêu ở phần đề mục này (định lượng). MS m/z 442 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 3

(2S,5R)-N-[2-(1,4-diazepan-1-yl)-2-oxoetoxyl]-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Theo quy trình tương tự với ví dụ 17, từ toàn bộ lượng hợp chất của bước 2 nêu trên, thu được tetrabutylamoni tert-butyl 4-{{{[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino]oxy}axetyl}-1,4-diazepin-1-carboxylat (định lượng). MS m/z 520 $[\text{M}-\text{Bu}_4\text{N}]^-$.

Muối tetrabutylamoni nêu trên (742,4mg, 0,973mmol) được loại bỏ nhóm bảo vệ bằng axit trifloaxetic, và sau đó tinh chế bằng sắc ký cột silicagel octadexyl để thu được 153,1mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 37,3%).

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1,71-1,89 (m, 2H), 1,97-2,16 (m, 4H), 3,06-3,10 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,19-3,22 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 3,25-3,29 (m, 3H), 3,36-3,39 (m, 2H), 3,50-3,60 (m, 2H), 3,73-3,75 (m, 2H), 3,94-3,95 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,62-4,69 (m, 2H); MS m/z 422 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 93

Natri (2S,5R)-7-oxo-N-[2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)etoxyl]-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Bước 1

(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-N-[2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)etoxyl]-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Theo quy trình tương tự với ví dụ 27, từ axit carboxylic (6b, 550mg, 2,00mmol) của ví dụ 9 hoặc 16 và 1-(2-(aminooxy)etyl)pyrrolidin-2-on (518,4mg), thu được 699,5mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 86,9%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,60-1,66 (m, 1H), 1,92-2,11 (m, 4H), 2,26-2,31 (m, 1H), 2,40-2,44 (m, 2H), 2,78-2,81 (br d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,06-3,09 (d, $J = 11,6$ Hz,

1H), 3,27 (br s, 1H), 3,33-3,38 (m, 1H), 3,44-3,54 (m, 2H), 3,68-3,74 (m, 1H), 3,94-4,14 (m, 3H), 4,87-4,90 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 5,02-5,04 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 7,26-7,42 (m, 5H), 10,10 (br s, 1H); MS m/z 403 $[M+H]^+$.

Bước 2

(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-N-[2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)etoxy]-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Theo quy trình tương tự với ví dụ 17, từ toàn bộ lượng hợp chất của bước 1 nêu trên, thu được hợp chất được nêu ở phần đề mục này (định lượng). MS m/z 313 $[M+H]^+$.

Bước 3

Natri (2S,5R)-7-oxo-N-[2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)etoxy]-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Theo quy trình tương tự với ví dụ 22, từ toàn bộ lượng hợp chất của bước 2 nêu trên, pyridin (2S,5R)-7-oxo-N-[2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)etoxy]-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit thu được, và trung hòa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, và sau đó tinh chế bằng sắc ký cột silicagel octadexyl để thu được 460,6mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 64,2%).

1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1,67-1,73 (m, 1H), 1,79-1,87 (m, 1H), 1,90-2,06 (m, 4H), 2,30-2,34 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,01-3,08 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 3,19-3,22 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,38-3,50 (m, 4H), 3,93-3,99 (m, 3H), 4,09 (br s, 1H); MS m/z 393 $[M-Na+2H]^+$.

Ví dụ 94

Natri (2S,5R)-7-oxo-N-[2-(2-oxoimidazolidin-1-yl)etoxy]-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Bước 1

(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-N-[2-(2-oxoimidazolidin-1-yl)etoxy]-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Theo quy trình tương tự với ví dụ 45, từ axit carboxylic (6b, 390mg, 1,41mmol) của ví dụ 9 hoặc 16 và 1-(2-(aminooxy)etyl)imidazolidin-2-on (512mg, được điều chế theo các quy trình tương tự với ví dụ tham khảo 7 và ví dụ tham khảo 15), thu được (347mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này hiệu suất 61%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,50-1,68 (m, 1H), 1,91-2,06 (m, 2H), 2,24-2,35 (m, 1H), 2,80 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,06 (br d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,21-3,39 (m, 2H), 3,40-3,68 (m, 5H), 3,92-4,06 (m, 3H), 4,32 (br s, 1H), 4,89 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 5,04 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 7,33-7,44 (m, 5H), 10,10 (br s, 1H); MS m/z 404 $[M+H]^+$.

Bước 2

(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-N-[2-(2-oxoimidazolidin-1-yl)etoxy]-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Theo quy trình tương tự với ví dụ 17, toàn bộ lượng hợp chất của bước 1 nêu trên, thu được hợp chất được nêu ở phần đề mục này (định lượng).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,74-1,84 (m, 1H), 1,87-2,13 (m, 2H), 2,16-2,27 (m, 1H), 3,04 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,11-3,18 (m, 1H), 3,27-3,49 (m, 4H), 3,58-3,66 (m, 2H), 3,67-3,73 (m, 1H), 3,85 (br d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,92-4,05 (m, 2H); MS m/z 314 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 3

Natri (2S,5R)-7-oxo-N-[2-(2-oxoimidazolidin-1-yl)etoxy]-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Bổ sung 2,6-lutidin (300 μl) và phức chất lưu huỳnh trioxit-pyridin (410mg) vào dung dịch chứa toàn bộ lượng hợp chất của bước 2 nêu trên trong metylen clorua (8,6ml), sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung metylen clorua vào dung dịch phản ứng, sau đó lọc và cô dưới áp suất giảm. Bổ sung dung dịch nước natri bicarbonat vào 486,7mg pyridin (2S,5R)-7-oxo-N-[2-(2-oxoimidazolidin-1-yl)etoxy]-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit đã thu được, sau đó làm khô lạnh. Bằng cách đó thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel octadexyl để thu được 36,8mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (2 bước, hiệu suất 10%).

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1,59-2,08 (m, 4H), 3,02 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 3,18 (br d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 3,27-3,49 (m, 4H), 3,59-3,67 (m, 2H), 3,90-3,98 (m, 3H), 4,05-4,10 (m, 1H); MS m/z 394 $[\text{M}-\text{Na}+2\text{H}]^+$.

Ví dụ 95

Natri (2S,5R)-N-(2-hydroxyetoxy)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Bước 1

(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-N-(2-triisopropylsilyloxyetoxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Theo quy trình tương tự với ví dụ 45, từ axit carboxylic (6b, 553mg, 2,00mmol) của ví dụ 9 hoặc 16 và O-(2-((triisopropylsilyl)oxy)etyl)hydroxylamin (630mg, được điều chế theo quy trình tương tự với ví dụ tham khảo 15 từ hợp chất của ví dụ tham khảo 12), thu được 695,0mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 71%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,00-1,20 (m, 21H), 1,57-1,70 (m, 1H), 1,88-2,10 (m, 2H), 2,28-2,37 (m, 1H), 2,78 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,98 (br d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,31 (br s, 1H), 3,87-4,08 (m, 5H), 4,90 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 5,05 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 7,35-7,45 (m, 5H), 9,38 (br s, 1H); MS m/z 492 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2

(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-N-(2-triisopropylsilyloxyetoxy)-1,6-diazabixclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Theo quy trình tương tự với ví dụ 17, từ toàn bộ lượng hợp chất của bước 1 nêu trên, thu được 530,7mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 94%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,00-1,20 (m, 21H), 1,74-1,85 (m, 1H), 1,86-1,99 (m, 1H), 2,01-2,13 (m, 1H), 2,15-2,25 (m, 1H), 3,06 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,12 (br d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,69 (br s, 1H), 3,82 (br d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,90-4,01 (m, 4H); MS m/z 402 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 3

Natri (2S,5R)-N-(2-hydroxyetoxy)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Theo quy trình tương tự với ví dụ 59, từ toàn bộ lượng hợp chất của bước 2 nêu trên, thu được tetrabutylamoni (2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-N-(2-triisopropylsilyloxyetoxy)-1,6-diazabixclo[3.2.1]octan-2-carboxamit (định lượng).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,87-1,19 (m, 33H), 1,36-1,98 (m, 18H), 2,13-2,23 (m, 1H), 2,31-2,42 (m, 1H), 2,85 (br d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,21-3,38 (m, 9H), 3,83-4,17 (m, 5H), 4,35 (br s, 1H), 9,37 (br s, 1H); MS m/z 480 $[\text{M}-\text{Bu}_4\text{N}]^-$.

Toàn bộ lượng muối tetrabutylamoni nêu trên được loại bỏ nhóm bảo vệ bằng axit trifloaxetic, và sau đó tinh chế bằng sắc ký cột silicagel octadexyl để thu được 140,2mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (3 bước, hiệu suất 29%).

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1,65-1,88 (m, 2H), 1,91-2,08 (m, 2H), 3,04 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,18 (br d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,63-3,69 (m, 2H), 3,85-3,96 (m, 3H), 4,05-4,09 (m, 1H); MS m/z 324 $[\text{M}-\text{Na}]^-$.

Ví dụ 96

Natri (2S,5R)-N-(2-metoxietoxy)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Bước 1

(2S,5R)-6-benzyloxy-N-(2-metoxietoxy)-7-oxo-1,6-diazabixclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Theo quy trình tương tự với ví dụ 45, từ axit carboxylic (6b, 414mg, 1,50mmol) của ví dụ 9 hoặc 16 và O-(2-metoxyletyl)hydroxylamin (190mg, Huhu Technology), thu được 386,7mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 74%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,57-1,72 (m, 1H), 1,88-2,10 (m, 2H), 2,29-2,37 (m, 1H), 2,78 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 2,99 (br d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 3,30 (br s, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,63 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,95 (br d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,01-4,15 (m, 2H), 4,90 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 5,05 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 7,35-7,45 (m, 5H), 9,32 (br s, 1H); MS m/z 350 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2

(2S,5R)-6-hydroxy-N-(2-metoxyletyloxy)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamid

Theo quy trình tương tự với ví dụ 17, từ toàn bộ lượng hợp chất của bước 1 nêu trên, thu được 272,4mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 95%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,74-1,85 (m, 1H), 1,86-1,98 (m, 1H), 2,02-2,12 (m, 1H), 2,16-2,25 (m, 1H), 3,08 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,12 (br d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,61-3,65 (m, 2H), 3,67-3,72 (m, 1H), 3,82 (br d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,99-4,03 (m, 2H); MS m/z 260 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 3

Natri (2S,5R)-N-(2-metoxyletyloxy)-7-oxo-6-(sulfoxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamid

Theo quy trình tương tự với ví dụ 18, từ toàn bộ lượng hợp chất của bước 2 nêu trên, pyridin (2S,5R)-N-(2-metoxyletyloxy)-7-oxo-6-(sulfoxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamid thu được, và trung hòa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, và sau đó tinh chế bằng sắc ký cột silicagel octadexyl để thu được 247,4mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (2 bước, hiệu suất 62%).

^1H NMR (500 MHz, D_2O) δ 1,69-1,78 (m, 1H), 1,78-1,88 (m, 1H), 1,93-2,01 (m, 1H), 2,01-2,09 (m, 1H), 3,06 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 3,20 (br d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,57-3,62 (m, 2H), 3,94 (br d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 3,94-3,99 (m, 2H), 4,08-4,13 (m, 1H); MS m/z 340 $[\text{M}-\text{Na}+2\text{H}]^+$.

Ví dụ 97

Natri (2S,5R)-N-[2-(metylsulfonyl)etoxyl]-7-oxo-6-(sulfoxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamid

Bước 1

(2S,5R)-6-benzyloxy-N-[2-(metylsulfonyl)etoxy]-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Theo quy trình tương tự với ví dụ 45, từ axit carboxylic (6b, 414mg, 1,50mmol) của ví dụ 9 hoặc 16 và O-(2-(metylsulfonyl)etyl)hydroxylamin (279mg, Huhu Technology), thu được 293mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 49%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,44-1,70 (m, 1H), 1,90-2,10 (m, 2H), 2,24-2,36 (m, 1H), 2,74 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,04 (br d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,12 (s, 3H), 3,31-3,39 (m, 3H), 3,96 (br d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,38 (br t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 4,91 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 5,05 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 7,36-7,45 (m, 5H), 9,31 (br s, 1H); MS m/z 398 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2

(2S,5R)-6-hydroxy-N-[2-(metylsulfonyl)etoxy]-7-oxo-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Theo quy trình tương tự với ví dụ 17, từ toàn bộ lượng hợp chất của bước 1 nêu trên, thu được hợp chất được nêu ở phần đề mục này (định lượng).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,77-1,86 (m, 1H), 1,87-1,99 (m, 1H), 2,03-2,13 (m, 1H), 2,17-2,26 (m, 1H), 3,04 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,07-3,18 (m, 4H), 3,46 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,68-3,74 (m, 1H), 3,86 (br d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,30 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H); MS m/z 308 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 3

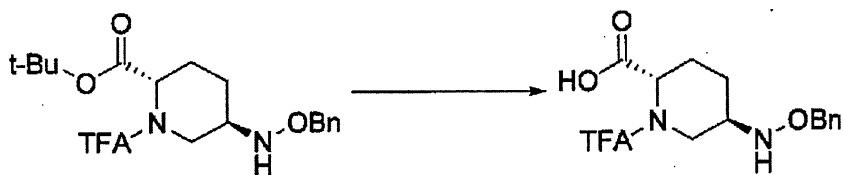
Natri (2S,5R)-N-[2-(metylsulfonyl)etoxy]-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit

Bổ sung 2,6-lutidin (257 μl) và phức chất lưu huỳnh trioxit-pyridin (352mg) vào dung dịch chứa tổng lượng hợp chất của bước 2 nêu trên trong metylen clorua (7,4ml), sau đó khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pyridin (2S,5R)-N-[2-(metylsulfonyl)etoxy]-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabixyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit thu được được trung hòa bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa. Dung môi hữu cơ được lọc ra dưới áp suất giảm, sau đó làm khô lạnh, bằng cách đó thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel octadexyl để thu được 51,1mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (2 bước, hiệu suất 17%).

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1,65-1,86 (m, 2H), 1,90-2,06 (m, 2H), 3,00-3,10 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 3,06 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,15 (br d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,49 (br t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,86-3,93 (m, 1H), 4,05-4,09 (m, 1H), 4,22 (br t, $J = 5,6$ Hz, 1H); MS m/z 388 $[\text{M}-\text{Na}+2\text{H}]^+$.

Ví dụ 98

Axit (2S,5R)-5-(benzyloxyamino)-1-(2,2,2-trifloaxetyl)piperidin-2-carboxylic (IV-a2)

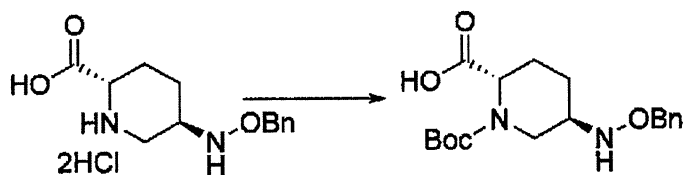


Dung dịch chứa (2S,5R)-tert-butyl 5-(benzyloxyamino)-1-(2,2,2-trifloaxetyl)piperidin-2-carboxylat (1,50g, 3,73mmol) trong metylen clorua (5,0ml) được làm lạnh bằng nước đá, và bổ sung axit trifloaxetic (5,0ml), và phản ứng ở cùng nhiệt độ trong 30 phút và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, sau đó nước và dung dịch nước natri bicarbonat 6,5% được bổ sung vào phần cặn. Sau khi pH được điều chỉnh đến ca. pH = 8, lớp nước được rửa bằng etyl axetat. Bổ sung dung dịch nước kali hydro sulfat 5% vào lớp nước này. Sau khi pH được điều chỉnh đến ca. pH = 5,6, lớp nước được chiết bằng etyl axetat. Sau đó lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, loại nước trên magie sulfat khan, và dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm để thu được 0,913g hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 71%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ được quan sát dưới dạng hỗn hợp của hai chất đồng phân quay (khoảng 6:4). 1,68-1,76 (m, 2H), 2,05-2,08 (m, 2H), 3,14 (d, $J = 14,4$ Hz, 0,4H), 3,27 (m, 1H), 3,48 (m, 0,6H), 4,15 (m, 1H), 4,58-4,75 (m, 3H), 5,20 (m, 1H), 4,30-4,38 (m, 5H); MS m/z 347 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 99

Axit (2S,5R)-5-((benzyloxy)amino)-1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-2-carboxylic (IV-a3)



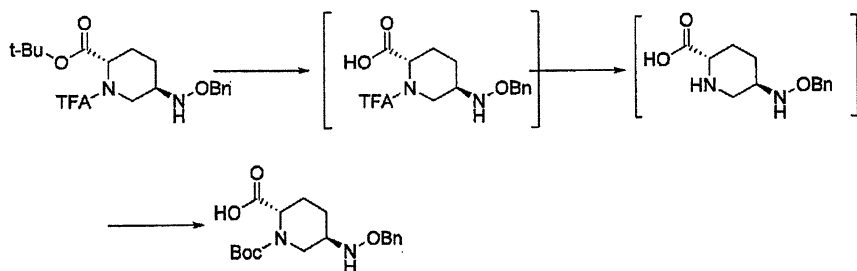
Dihydroclorua của axit (2S,5R)-5-(benzyloxyamino)piperidin-2-carboxylic (2,00g, 6,19mmol) được mô tả ở ví dụ 11 được bổ sung vào 1,4-dioxan (10ml) và nước (15ml), sau đó bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 5M (3,7ml), và khuấy trong khi làm lạnh bằng nước đá. Tiếp theo bổ sung kali carbonat (854mg) và di-tert-butoxycarbonyl dicarbonat (1,69g) vào hỗn hợp, và nhiệt độ được nâng lên đến nhiệt độ trong phòng, sau đó khuấy qua đêm. Dung dịch thu được được cô, và dung dịch nước được điều chỉnh đến độ pH = 3,3 bằng axit xitric monohydrat, và sau đó chiết bằng etyl axetat (20ml) hai lần, và rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri

sulfat khan, và lọc. Cô dung môi dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được cho chạy sắc ký cột silicagel (etyl axetat) để thu được 1,879g hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 87%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,46 (s, 9H), 1,50-1,72 (m, 2H), 1,98-2,10 (m, 2H), 3,12-3,19 (m, 2H), 4,13-4,20 (m, 1H), 4,76 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 4,70 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 4,85-4,92 (m, 1H), 7,26-7,35 (m, 5H); MS m/z 351 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 100

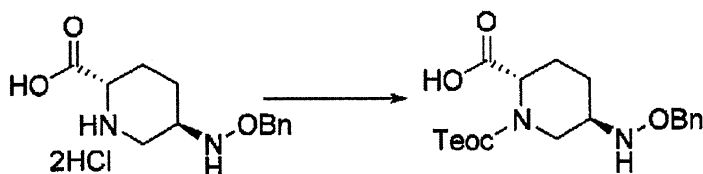
Tổng hợp liên tục axit (2S,5R)-5-((benzyloxy)amino)-1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-2-carboxylic (IV-a3)



Dung dịch chứa (2S,5R)-tert-butyl 5-(benzyloxyamino)-1-(2,2,2-trifloaxetyl)piperidin-2-carboxylat (66,8g, 166,0mmol) được mô tả ở ví dụ 3 trong metylen clorua (135ml) được làm lạnh bằng nước đá, và bổ sung axit trifloaxetic (135ml) vào đó, sau đó cho phản ứng ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và sau đó hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong etyl axetat (500ml), và được rửa bằng mononatri xitrat 25% (200ml) và nước muối bão hòa (200ml), và làm khô bằng magie sulfat khan, và sau đó dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong 1,4-dioxan (133ml), và bổ sung natri hydroxit 5M (133ml) vào đó trong khi làm lạnh bằng nước đá, sau đó khuấy trong 1 giờ, và sau đó hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm. Sau khi lớp nước được rửa bằng ete (200ml), độ pH được điều chỉnh đến độ pH = 10 bằng cách bổ sung axit clohydric 5M (55ml), và bổ sung kali carbonat (23g) và di-tert-butyl dicarbonat (44g) vào đó, sau đó khuấy qua đêm. Dung môi hữu cơ của hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm, và hỗn hợp được cô được rửa bằng ete (200ml). Lớp nước được điều chỉnh đến độ pH = 3,9 bằng axit xitric, và chiết bằng etyl axetat (500ml, 250ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa (250ml), và làm khô bằng natri sulfat khan. Cô dung môi dưới áp suất giảm để thu được 48,02g hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 83%). Dữ liệu theo dụng cụ thực nghiệm phù hợp với dữ liệu của ví dụ 99.

Ví dụ 101

Axit (2S,5R)-5-((benzyloxy)amino)-1-(2-trimethylsilyletoxycarbonyl)piperidin-2-carboxylic (IV-a4)

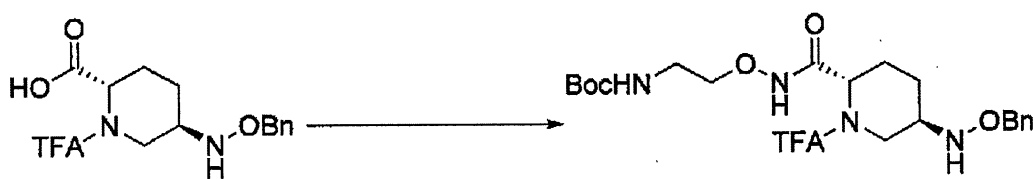


Bổ sung 1,4-dioxan (10ml), nước (15ml) và natri hydroxit 5M (6ml) vào dihydroclorua của axit (2S,5R)-5-(benzyloxyamino)piperidin-2-carboxylic (3,23g, 10mmol) được mô tả ở ví dụ 11, và khuấy trong khi làm lạnh bằng nước đá. Bổ sung thêm kali carbonat (1,38g), N-(trimethylsilyletoxycarbonyloxy)succinimit (2,85g) vào hỗn hợp, và nhiệt độ được nâng đến nhiệt độ trong phòng, sau đó khuấy qua đêm. Hỗn hợp được điều chỉnh đến độ pH = 4 bằng axit xitric·monohydrat, và chiết bằng etyl axetat (50ml) hai lần. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được cho chạy qua sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan = 1:1 → 1:0) để thu được 3,41g hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 86%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,01 (s, 9H), 0,97 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 1,59-1,68 (m, 2H), 1,97-2,02 (m, 2H), 3,00-3,25 (m, 2H), 4,08-4,19 (m, 3H), 4,65 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 4,72-4,89 (m, 1H), 7,23-7,32 (m, 5H); MS m/z 395 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 102

(2S,5R)-N-(2-tert-butoxycarbonylaminoethoxy)-5-(benzyloxyamino)-1-(2,2,2-trifloaxetyl)piperidin-2-carboxamit (IV-b2-boc-059)



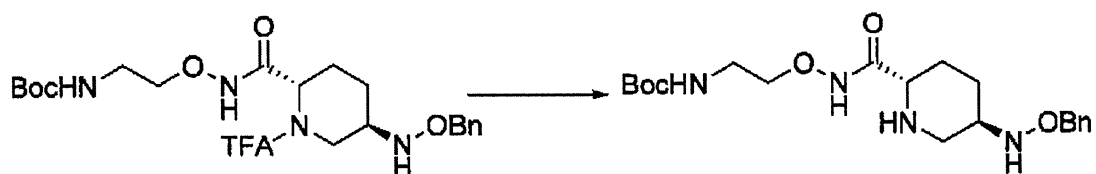
Axit (2S,5R)-5-(benzyloxyamino)-1-(2,2,2-trifloaxetyl)piperidin-2-carboxylic (0,879g, 2,54mmol) được mô tả ở ví dụ 98 và tert-butyl 2-(aminooxy)ethylcarbammat (0,559g) của ví dụ tham khảo 9 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (11ml), và bổ sung 1-hydroxybenzotriazol·monohydrat (0,489g) vào đó, sau đó làm lạnh bằng nước đá. Bổ sung N-etyl-N'-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimitt hydroclorua (0,613g) vào đó, và nhiệt độ được nâng đến nhiệt độ trong phòng, sau đó cho phản ứng trong 3 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và chiết bằng etyl axetat. Sau đó lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng dung dịch nước axit xitric 10%, nước, dung dịch nước natri bicarbonat 6,5% và nước muối bão hòa, và sau đó dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm. Phần cặn dầu thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-

hexan/etyl axetat = 1/2) để thu được 1,07g hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 84%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ được quan sát dưới dạng hỗn hợp gồm hai chất đồng phân quay (khoảng 7:3). 1,26 (m, 0,3H), 1,44 (s, 9H), 1,70 (m, 0,7H), 1,81-2,12 (m, 3H), 3,10 (br. d, $J = 14,4$ Hz, 0,3H), 3,30 (m, 3H), 3,54 (br. d, $J = 12,4$ Hz, 0,7H), 3,87 (m, 2H), 4,15 (d, $J = 13,2$ Hz, 0,7H), 4,58-4,79 (m, 2,6H), 4,90 (m, 0,7H), 4,97 (m, 0,3H), 5,11 (m, 0,7H), 5,33 (m, 1H), 7,26-7,38 (m, 5H), 9,75 (br. s, 0,7H), 10,48 (br. s, 0,3H); MS m/z 505 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 103

(2S,5R)-N-(2-tert-butoxycarbonylaminoethoxy)-5-(benzyloxyamino)piperidin-2-carboxamit (IV-c-boc-059)

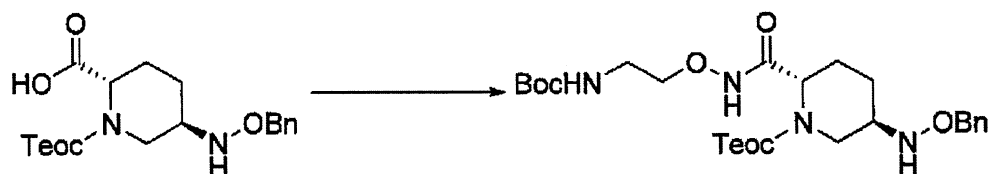


(2S,5R)-N-(2-tert-butoxycarbonylaminoethoxy)-5-(benzyloxyamino)-1-(2,2,2-trifluoroethyl)piperidin-2-carboxamit (1,07g, 2,06mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (4,2ml), bổ sung nước (1,1ml) vào đó, và sau đó làm lạnh bằng nước đá. Bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 1M (6,3ml) vào đó, và sau đó phản ứng ở cùng nhiệt độ trong 2,5 giờ. Độ pH được điều chỉnh đến ca. pH = 7 bằng cách bổ sung axit axetic vào hỗn hợp phản ứng. Dung môi hữu cơ được lọc ra dưới áp suất giảm. Dung dịch nước thu được được chiết bằng etyl axetat. Sau đó lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, và loại nước bằng natri sulfat khan, và dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm. Phần cặn dầu thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat/metanol = 9/1) để thu được 0,80g hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 93%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,36-1,44 (m, 10H), 1,74 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,33 (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,88 (m, 2H), 4,66 (s, 2H), 5,49 (br. m, 1H), 7,29-7,37 (m, 5H); MS m/z 409 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 104

(2S,5R)-N-(2-tert-butoxycarbonylaminoethoxy)-5-(benzyloxyamino)-1-[2-(trimethylsilyl)etyloxycarbonyl]piperidin-2-carboxamit (IV-b4-059)

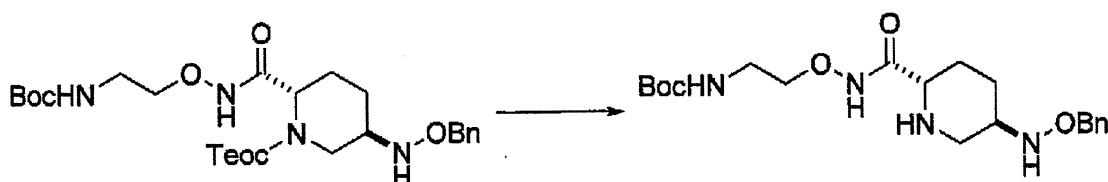


Bổ sung 1-hydroxybenzotriazol·monohydrat (264mg) vào axit (2S,5R)-5-(benzyloxyamino)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)carbonyl)piperidin-2-carboxylic (601mg, 1,52mmol) được mô tả ở ví dụ 101 và tert-butyl 2-(aminooxy)ethylcarbamate (303mg, 1,72mmol) của ví dụ tham khảo 9 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (5,8ml), sau đó làm lạnh bằng nước đá. Bổ sung N-etyl-N'-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimide hydroclorua (330mg) vào đó, nhiệt độ được nâng đến nhiệt độ trong phòng, sau đó phản ứng trong 5 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và chiết bằng etyl axetat. Sau khi lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng dung dịch nước axit xitric 10%, nước, dung dịch nước natri bicarbonat 6,5% và nước muối bão hòa, lớp hữu cơ được loại nước trên magie sulfat khan, và sau đó dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm. Phần cặn dầu thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/etyl axetat = 1/2) để thu được 450mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 54%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,01 (s, 9H), 0,98 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,58 (m, 1H), 1,84-1,96 (m, 3H), 3,04 (m, 1H), 3,18 (br. s, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 4,16-4,35 (m, 3H), 4,63-4,75 (m, 3H), 5,32-5,70 (br. m, 2H), 4,26-4,33 (m, 5H), 9,44 (br. s, 1H); MS m/z 553 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 105

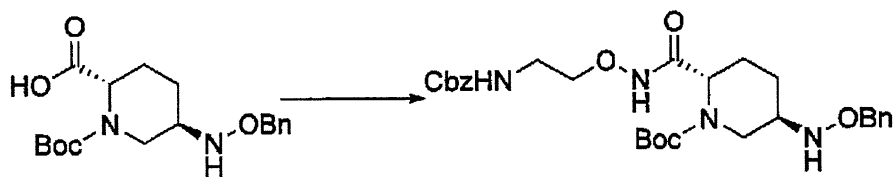
Tổng hợp từ tert-butyl 2-((2S,5R)-5-(benzyloxyamino)piperidin-2-carboxamitoxy)ethylcarbamate (IV-c-boc-059): (IV-b4-boc-059)



Bổ sung dung dịch flotetra-n-butylamoni tetrahydrofuran 1,0M (1,9ml) vào (2S,5R)-N-(2-tert-butoxycarbonylaminoetoxy)-5-(benzyloxyamino)-1-[2-(trimetylsilyl)etyloxycarbonyl]piperidin-2-carboxamit (417mg, 0,754mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (5,5ml), sau đó phản ứng ở 50°C trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, và được rửa lần lượt bằng dung dịch nước natri bicarbonat 6,5%, nước và nước muối bão hòa, sau thời gian đó, lớp hữu cơ được loại nước trên natri sulfat khan, và dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm. Phần cặn dầu thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat → etyl axetat/metanol = 9/1) để thu được 250mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 81%). Dữ liệu theo dụng cụ thực nghiệm phù hợp với dữ liệu của ví dụ 103.

Ví dụ 106

(2S,5R)-N-(2-benzyloxycarbonylaminoetoxy)-5-(benzyloxyamino)-1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-2-carboxamit (IV-c-Cbz-059)



Axit (2S,5R)-5-((Benzyloxy)amino)-1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-2-carboxylic (1,879g, 5,362mmol) được mô tả ở ví dụ 99 hoặc 100, benzyl 2-(aminooxy)ethylcarbamate (1,41g, 6,707mmol) của ví dụ tham khảo 11 và 1-hydroxybenzotriazol·monohydrat (220mg) được hòa tan trong metylen clorua (20ml), sau đó khuấy trong khi làm lạnh bằng nước đá. Bổ sung N-etyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydroclorua (1,29g) vào đó, và nhiệt độ được nâng đến nhiệt độ trong phòng, sau đó khuấy qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng metylen clorua (20ml), và được rửa lần lượt bằng nước, dung dịch nước axit xitric 10%, dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, và nước muối bão hòa, và sau đó làm khô bằng magie sulfat. Cô dung môi dưới áp suất giảm để thu được 2,91g hợp chất được nêu ở phần đề mục này (định lượng).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,46 (s, 9H), 1,50-1,93 (m, 4H), 3,40 (m, 2H), 3,89 (m, 2H), 4,15-4,21 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,69 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 4,76 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 5,86 (s, 1H), 7,27-7,36 (m, 5H), 9,28 (s, 1H); MS m/z 543 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 107

(2S,5R)-N-(2-benzyloxycarbonylaminoethoxy)-5-(benzyloxyamino)piperidin-2-carboxamid (IV-c-Cbz-059)

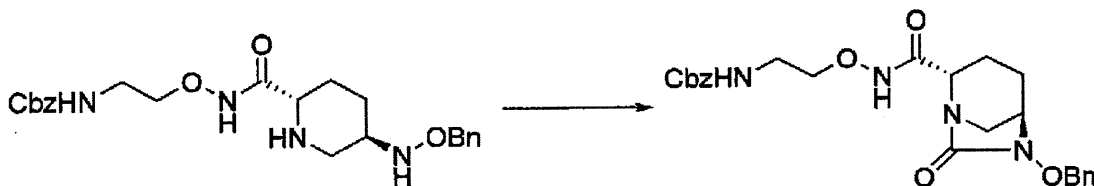


Bổ sung trong khi làm lạnh bằng nước đá dung dịch axit clohydric-dioxan 4M (10ml) vào (2S,5R)-N-(2-benzyloxycarbonylaminoethoxy)-5-(benzyloxyamino)-1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-2-carboxamid (2,91g, 5,362mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (5ml). Sau khi khuấy trong 2 giờ, hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm, được hòa tan trong nước (30ml), và được rửa bằng ete. Lớp nước được làm lạnh bằng nước đá, và độ pH được đặt đến ca. pH 7 bằng natri hydroxit 5M và axit axetic, và sau đó chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, và làm khô bằng natri sulfat khan, và sau đó cô dung môi dưới áp suất giảm. Phần cặn được cho chạy qua sắc ký cột silicagel (clorofom $\rightarrow$ clorofom/metanol = 3:1) để thu được 2,27g hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 95%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,22-1,34 (m, 1H), 1,50-1,58 (m, 1H), 1,89-1,92 (m, 1H), 1,92-2,06 (m, 1H), 2,43-2,48 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 3,23-3,27 (m, 1H), 3,40-3,42 (m, 2H), 3,71-3,73 (m, 2H), 3,89-3,92 (m, 2H), 4,66 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 5,91 (s, 1H), 7,26-7,52 (m, 10H); MS m/z 443 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 108

Benzyl {2-[($[(2\text{S},5\text{R})$ -6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl)carbonyl}amino)oxy]etyl}carbamate (IIa-Cbz-059)

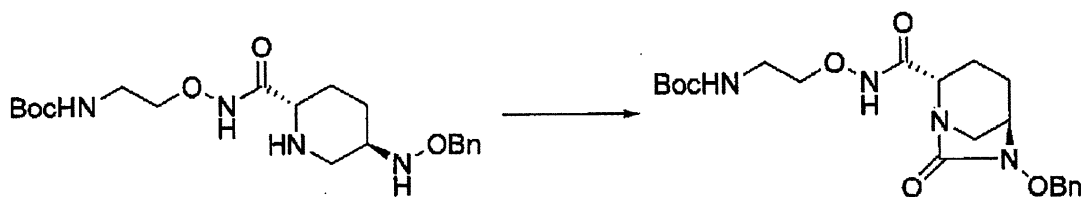


Dung dịch chứa ($2\text{S},5\text{R}$)-N-(2-benzyloxycarbonylaminoethoxy)-5-(benzyloxyamino)piperidin-2-carboxamid (642mg, 1,451mmol) trong axetonitril (66ml) được làm lạnh bằng nước đá, và bổ sung triethylamin (709 μL) và clotrimetylsilan (203 μL) vào đó, sau đó khuấy trong 1 giờ. Bổ sung clorofomat trichlometyl (105 μL) vào dung dịch phản ứng, sau đó khuấy ở cùng nhiệt độ trong 20 phút. Sau đó bổ sung 4-(dimethylamino)pyridin (18mg) vào dung dịch phản ứng, nhiệt độ được nâng đến nhiệt độ trong phòng, sau đó khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được pha loãng bằng etyl axetat, và sau đó được rửa lần lượt bằng nước, dung dịch nước axit xitric 5%, dung dịch nước natri bicarbonat 6,5% và nước muối bão hòa. Tiếp theo, lớp hữu cơ được loại nước trên magie sulfat khan, và dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/etyl axetat = 1/3) để thu được 407mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 60%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,59-1,65 (m, 1H), 1,91-2,02 (m, 2H), 2,26-2,31 (m, 1H), 2,71-2,74 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,99-3,02 (br d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,28 (s, 1H), 3,31-3,39 (m, 1H), 3,46-3,49 (m, 1H), 3,88-3,97 (m, 3H), 4,88-4,91 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 5,03-5,06 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 5,83 (br s, 1H), 7,27-7,43 (m, 10H), 9,36 (br s, 1H); MS m/z 469 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 109

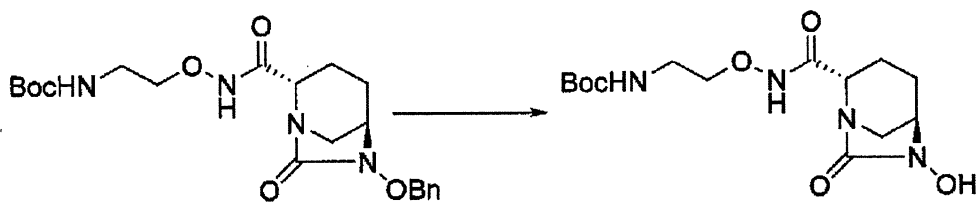
($2\text{S},5\text{R}$)-N-(2-tert-butoxycarbonylaminoethoxy)-6-(benzyloxy)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamid (IIa-boc-059)



Dung dịch chứa (2S,5R)-N-(2-tert-butoxycarbonylaminoethoxy)-5-(benzyloxyamino)piperidin-2-carboxamit (368mg, 0,901mmol) được mô tả ở ví dụ 103 hoặc 105 trong axetonitril (40,9ml) được làm lạnh bằng nước đá, và bổ sung triethylamin (440 μ L) và clotrimetylsilan (126 μ L) vào đó, sau đó khuấy trong 1 giờ. Bổ sung trichloromethyl chlorofomat (66,0 μ L) vào dung dịch phản ứng, sau đó khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, sau đó bổ sung 4-(dimethylamino)pyridin (10,2mg) vào dung dịch phản ứng, và nhiệt độ được nâng đến nhiệt độ trong phòng, sau đó phản ứng trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được pha loãng bằng ethyl axetat, và sau đó được rửa lần lượt bằng nước, dung dịch nước axit xitric 5%, dung dịch nước natri bicarbonat 6,5% và nước muối bão hòa. Sau đó, lớp hữu cơ được loại nước trên magie sulfat khan, và dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm. Phần cặn dầu thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan/ethyl axetat = 2/3) để thu được 202mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này dưới dạng chất rắn không màu (hiệu suất 52%). Dữ liệu theo dụng cụ thực nghiệm phù hợp với dữ liệu của ví dụ 59.

Ví dụ 110

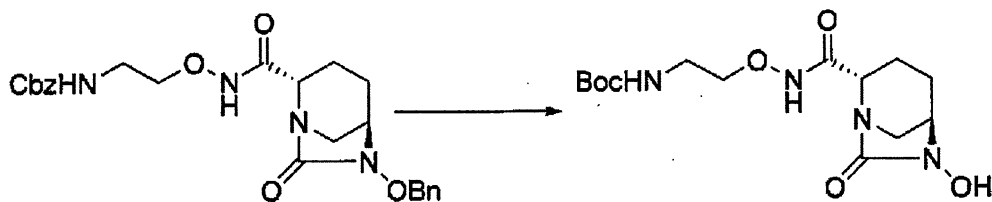
tert-butyl {2-[(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]ethyl}carbamate (IIb-boc-059)



tert-butyl {2-[(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]ethyl}carbamate (43,4g, 100mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (475ml). Sau khi hòa tan, bổ sung nước (25ml), và đặt dưới khí quyển argon. Bổ sung 10% Pd/C (8,68g, 50% ướt), và khuấy mạnh dưới khí quyển hydro trong 3 giờ. Điểm cuối được xác định bằng TLC, và sau đó chất xúc tác được lọc qua Celite. Dung môi của chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn đã cô được ngừng phản ứng thế và cô bằng ethyl axetat (100ml) hai lần, và bằng metylen clorua (100ml) một lần để thu được 34,5g hợp chất được nêu ở phần đề mục này (định lượng). Dữ liệu theo dụng cụ thực nghiệm phù hợp với dữ liệu của ví dụ 59.

Ví dụ 111

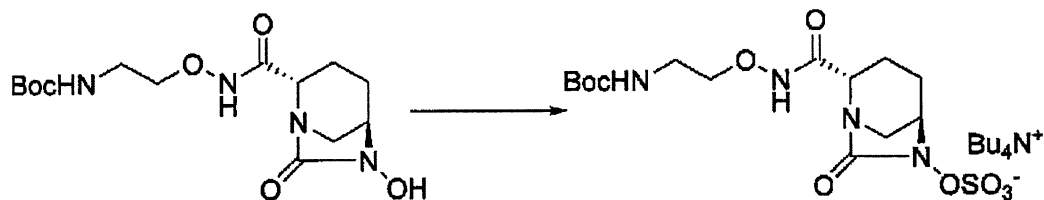
tert-butyl {2-[(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]etyl} carbamat (IIb-boc-059): Tổng hợp từ (IIa-Cbz-059)



Benzyl {2-[(2S,5R)-6-benzyloxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]etyl} carbamat (468mg, 1,00mmol) được mô tả ở ví dụ 108 và di-tert-butoxycarbonyldicarbamat (240mg) được hòa tan trong tetrahydrofuran (6,6ml), và bổ sung 10% Pd/C (93mg, độ ẩm 50%) vào đó, sau đó khuấy mạnh dưới khí quyển hydro trong 3 giờ. Điểm cuối được xác định bằng TLC, và sau đó chất xúc tác được lọc qua Celite. Dung môi của chất lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được 403,7mg hợp chất được nêu ở phần đề mục này (định lượng). Dữ liệu theo dụng cụ thực nghiệm phù hợp với dữ liệu của ví dụ 59.

Ví dụ 112

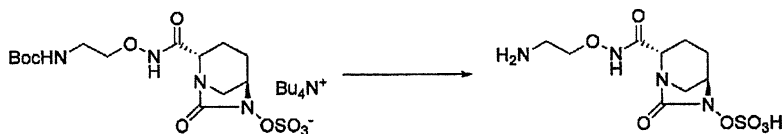
Tetrabutylamoni tert-butyl {2-[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]etyl} carbamat (III-boc-059)



Bổ sung liên tục 2,6-lutidin (32,8g) và phức chất lưu huỳnh trioxit -pyridin (51,9g) vào dung dịch chứa tert-butyl {2-[(2S,5R)-6-hydroxy-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino)oxy]etyl} carbamat (34,5g, 100mmol) trong metylen clorua (500ml), và khuấy trong 24 giờ. Phản ứng hoàn thành bằng HPLC, dung dịch phản ứng được lọc, và bổ sung chất lọc vào dung dịch nước natri bicarbonat 8% (1L), và được rửa bằng metylen clorua (500ml). Bổ sung etyl axetat (1L) vào lớp nước, sau đó bổ sung tetrabutylamoni hydro sulfat (37,34g) trong khi chú ý đến sự sủi bọt, và khuấy trong 30 phút. Sau khi tách chất lỏng của hỗn hợp, lớp nước được chiết bằng etyl axetat (500ml) hai lần. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng magie sulfat, và cô dung môi dưới áp suất giảm để thu được 53,9g hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 81,1%). Dữ liệu theo dụng cụ thực nghiệm phù hợp với dữ liệu của ví dụ 59.

Ví dụ 113

(2S,5R)-N-(2-aminoetoxy)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit (III-059)



Dung dịch chứa tetrabutylamoni tert-butyl {2-[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-yl]carbonyl}amino]oxy]etyl} carbamat (68,9g, 104mmol) trong dung dịch metylen clorua (170ml) được làm lạnh đến -20°C , và bổ sung axit trifloaxetic (170ml) ở -15°C hoặc thấp hơn trong 20 phút, sau đó khuấy ở 0°C trong 35 phút. Bổ sung dietyl ete (510ml) vào dung dịch phản ứng, và sau đó khuấy ở 0°C trong 40 phút. Chất rắn kết tủa được lọc qua phễu Kiriama, và được rửa bằng dietyl ete (450ml), tiếp theo làm khô trong chân không để thu được sản phẩm thô (39,5g). Chất đậm natri axetat 0,5M/axit axetic (400ml, độ pH 5,6) được bổ sung vào đó, và sau đó pH được điều chỉnh đến độ pH 5,6 bằng dung dịch nước natri hydroxit 5M, và sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel octadexyl (nước) để thu được 24,8g hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hiệu suất 74%).

Dữ liệu theo dụng cụ thực nghiệm phù hợp với dữ liệu của ví dụ 59.

Ví dụ 114

Dihydroclorua của (2S,5R)-metyl 5-(benzyloxyamino)piperidin-2-carboxylat (4b);

Tổng hợp từ hợp chất (2) thông qua hydroclorua của axit (2S,5S)-5-hydroxypiperidin-2-carboxylic (7)

Bước 1

Hydroclorua của axit (2S,5S)-5-hydroxypiperidin-2-carboxylic (7)

Bổ sung từ từ (2S,5S)-tert-butyl 5-hydroxypiperidin-2-carboxylat (126,22g, 0,63 mol) được mô tả ở ví dụ 1 vào axit clohydric 5M (630ml) ở nhiệt độ trong phòng, sau đó gia nhiệt đến 65°C và khuấy trong 2 giờ. Tiếp theo, dung dịch phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và dung môi phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong nước (500ml), và bổ sung than hoạt tính (6,5g), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Than hoạt tính được lọc qua Celite. Celite được rửa hai lần bằng nước (100ml) và chất lọc được kết hợp, sau đó cô dưới áp suất giảm. Phần cặn (150g) được làm lạnh bằng nước đá, sau đó nuôi cấy và khuấy. Bổ sung nhỏ giọt axeton (650ml) vào hỗn hợp trong 30 phút, sau đó khuấy trong 30 phút. Các tinh thể lắng được lọc ra theo dòng argon, sau đó rửa bằng axeton. Sau khi loại

chất lỏng và làm khô trong chân không qua đêm, 108,79g hợp chất được nêu ở phần đề mục này thu được dưới dạng tinh thể bột không màu (hiệu suất 96%).

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1,66-2,23 (m, 4H), 3,25 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 3,38 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 4,00 (dd, $J = 11,7, 3,7$ Hz, 1H), 4,22 (brs, 1H); MS m/z : 146 (M-HCl+H) $^+$.

Bước 2

Muối hydroclorua của (2S,5S)-metyl 5-hydroxypiperidin-2-carboxylat (8)

Bổ sung hydro clorua 2M - metanol (230ml) vào muối hydroclorua của axit (2S,5S)-5-hydroxypiperidin-2-carboxylic (26,46g, 0,146 mol), sau đó gia nhiệt ở điều kiện hồi lưu. Sau 1,5 giờ, dung dịch phản ứng được cô, sau đó thể và cô bằng metanol (200ml) ba lần. Phần cặn được làm khô trong chân không để thu được 28,55g hợp chất được nêu ở phần đề mục này dưới dạng bột tinh thể không màu (định lượng hiệu suất).

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1,74-2,06 (m, 4H), 3,12 (dd, $J = 2,0, 13,2$ Hz, 1H), 3,25-3,29 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,98 (dd, $J = 3,8, 12,2$ Hz, 1H), 4,09 (brs, 1H); MS m/z : 160 (M-HCl+H) $^+$.

Bước 3

(2S,5S)-metyl 5-hydroxy-1-(2,2,2-trifloaxetyl)piperidin-2-carboxylat (9)

Bổ sung trietylamin (91,0ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá vào huyền phù chứa (2S,5S)-metyl 5-hydroxypiperidin-2-carboxylat hydroclorua (26,80g, 0,137 mol) trong tetrahydrofuran đã loại nước (440ml), sau đó bổ sung nhỏ giọt trifloaxetic anhydrit (39,5ml) ở 10°C hoặc thấp hơn trong 1 giờ. Huyền phù phản ứng được khuấy trong 70 phút trong khi nhiệt độ được nâng dần đến nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước (80ml) vào dung dịch phản ứng, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Tiếp theo, bổ sung nước (1000ml) vào đó và chiết bằng etyl axetat ba lần (500ml + 2 x 250ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng axit clohydric (300ml) 1M, dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa (200ml) và nước muối bão hòa (2 x 150ml), làm khô bằng natri sulfat khan, lọc, và sau đó được cô dưới áp suất giảm để thu được 34,65g hợp chất được nêu ở phần đề mục này dưới dạng dầu (hiệu suất 99%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ được quan sát dưới dạng hợp chất của 2 chất đồng phân hình học (7:3). 1,34-1,44 (m, 1H), 1,73-1,83 (m, 1H), 2,00-2,10 (m, 2H), 2,39-2,45 (m, 1H), 2,75 (t, $J = 11,5$ Hz, 0,3H), 3,11 (dd, $J = 5,7, 13,4$ Hz, 0,7H), 3,79 (s, 2,1H), 3,81 (s, 0,9H), 4,00-4,06 (m, 0,7H), 4,58-4,67 (m, 0,3H), 4,62 (m, 0,3H), 5,20 (d, $J = 5,9$ Hz, 0,7H); MS m/z : 256 (M+H) $^+$.

Bước 4

Hydroclorua của (2S,5R)-metyl 5-(benzyloxyamino)-1-(2,2,2-trifloaxetyl)piperidin-2-carboxylat (10)

Dung dịch chứa (2S,5S)-metyl 5-hydroxy-1-(2,2,2-trifloaxetyl)piperidin-2-carboxylat (32,71g, 0,128 mol) trong axetonitril loại nước (250ml) được làm lạnh đến -30°C , sau đó bổ sung 2,6-lutidin (16,9ml) và bổ sung nhỏ giọt triflometansulfonic anhydrit (22,5ml) ở -36 đến -30°C trong 15 phút. Sau khi khuấy ở -32°C trong 25 phút, bổ sung nhỏ giọt benzyloxyamin (32,25g) ở -32°C hoặc thấp hơn, sau đó rửa bằng axetonitril (10ml). Sau khi dung dịch phản ứng đã được làm nóng dần lên đến 0°C , bổ sung 2,6-lutidin (16,9ml) và khuấy ở 4°C trong 2 ngày. Dung dịch phản ứng được cô đến 150ml, sau đó pha loãng bằng etyl axetat (750ml) và rửa bằng nước (750ml), dung dịch nước axit xitric 10% (3 x 750ml), dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa (375ml), và nước muối bão hòa (400ml). Mỗi lớp nước được chiết lại bằng etyl axetat (400ml) và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc, và sau đó được cô dưới áp suất giảm để thu được 46,93g phần cặn. 38,24g phần cặn thu được được lấy ra và pha loãng bằng etyl axetat (120ml). Ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung hydro clorua 1M - etyl axetat 160ml (0,160 mol) để kết tinh, và bổ sung hexan (560ml). Sau khi khuấy ở 0°C trong 3 giờ, các tinh thể được lọc, được rửa bằng hexan (400ml), và sau đó làm khô trong chân không để thu được 30,36g hợp chất được nêu ở phần đề mục này dưới dạng bột tinh thể (hiệu suất 73%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ được quan sát dưới dạng là hỗn hợp gồm hai chất đồng phân quay. 2,00-2,09 (m, 3H), 2,23-2,24 (m, 1H), 3,33- 3,42 (m, 0,5H), 3,74 (dd, $J = 3,2, 15,6$ Hz, 0,5H), 3,79 (s, 2H), 3,81 (s, 1H), 3,89 (brs, 1H), 4,29 (d, $J = 15,9$ Hz, 0,5H), 4,81 (d, $J = 14,4$ Hz, 0,5H), 5,08-5,16 (m, 2,5H) ; MS m/z: 361 (M-HCl+H) $^{+}$.

Bước 5

Dihydroclorua của (2S,5R)-metyl 5-(benzyloxyamino)piperidin-2-carboxylat (4b)

Bổ sung hydro clorua 2M - metanol (40ml) vào muối (2S,5R)-metyl 5-(benzyloxyamino)-1-(2,2,2-trifloaxetyl)piperidin-2-carboxylat hydroclorua (1,951g, 4,92mmol), sau đó để hồi lưu trong 3 ngày. Tiếp theo, dung dịch phản ứng được cô đến 14ml, và etyl axetat (40ml) được bổ sung để làm lắng tinh thể. Huyền phù được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ, sau đó được lọc qua phễu Kiriyaama, được rửa bằng etyl axetat (80ml), và làm khô trong chân không để thu được 1,439g hợp chất được nêu ở phần đề mục này dưới dạng bột tinh thể (hiệu suất 87%). Dữ liệu theo dụng cụ thực nghiệm phù hợp với dữ liệu của ví dụ 12.

Ví dụ 115

Dihydroclorua của (2S,5R)-5-(benzyloxyamino)piperidin-2-carboxylat (4b);

Tổng hợp từ axit (2S,5S)-5-hydroxypiperidin-2-carboxylic có bán sẵn trên thị trường (7)

Bước 1

Hydroclorua của (2S,5S)-metyl 5-hydroxypiperidin-2-carboxylat (8)

Bổ sung axit (2S,5S)-5-hydroxypiperidin-2-carboxylic (hàm lượng 84%, khối lượng tịnh 912,22g, được rửa bằng hydro clorua 2M - metanol 3,1L) vào hydro clorua 2M - metanol (12,8L), sau đó để hồi lưu trong 3 giờ (nhiệt độ bên trong 63 - 67°C). Sau khi dung dịch phản ứng được làm lạnh, bổ sung 1,4-dioxan (12,8L) và dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm. Bổ sung etyl axetat (18,3L) và dung dịch nước kali carbonat 44% (23,7L) đã được làm lạnh bằng nước đá vào phần cặn (4,1 kg), sau đó là quá trình tách lớp của lớp hữu cơ. Lớp nước được chiết thêm bằng etyl axetat (3 x 18,3L). Dung dịch nước kali carbonat 50% (7,3L) được tách ở mỗi lớp nước, các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô bằng kali carbonat khan (2,37 kg) và được lọc, và dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong toluen (9,1L), và bổ sung than hoạt tính (9,2g), sau đó khuấy trong 30 phút và lọc, và dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm. Phần cặn được thể bằng etyl axetat (9,1L) và được cô để thu được 1130g hợp chất được nêu ở phần đề mục này dưới dạng dầu màu vàng nhạt (hàm lượng 78,9%, khối lượng tịnh 891,57g, hiệu suất 89%).

Bước 2

(2S,5S)-metyl 5-hydroxy-1-(2,2,2-trifloaxetyl)piperidin-2-carboxylat (9)

Dung dịch chứa (2S,5S)-metyl 5-hydroxypiperidin-2-carboxylat (hàm lượng 78,8%, khối lượng tịnh 459,48g) trong etyl axetat đã loại nước (7,4L) được làm lạnh đến -40°C và triethylamin (1300g) và sau đó trifloaxetic anhydrit (1349g), được rửa bằng etyl axetat đã loại nước (100ml) được bổ sung từng giọt vào ở -40 đến -12°C trong 30 phút. Nhiệt độ được nâng đến -2°C trong vòng 15 phút sau khi bổ sung nhỏ giọt, sau đó khuấy trong 75 phút. Ngoài ra, bổ sung nước (1277ml) vào hỗn hợp, sau đó khuấy ở 25 °C trong 1 giờ. Hỗn hợp được bổ sung vào nước (8,4L) (được rửa bằng etyl axetat (4,5L), sau đó chiết thêm bằng etyl axetat (2 x 9,8L). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa liên tục bằng axit clohydric 1M (8,5L), dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa (8,5L) và nước muối bão hòa (8,5L), sau đó làm khô bằng natri sulfat khan (1,8 kg) và lọc. Sau khi dung môi của lớp hữu cơ được lọc ra dưới áp suất giảm, bổ sung etyl axetat (3,6L) vào phần cặn, sau đó là quá trình thể và cô. Phần cặn được làm khô trong chân không để thu được 793,4g hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hàm lượng 81,5%, khối lượng tịnh 648,66g, hiệu suất 88%).

Bước 3

(2S,5R)-metyl 5-(benzyloxyamino)-1-(2,2,2-trifloaxetyl)piperidin-2-carboxylat (10)

Dung dịch chứa (2S,5S)-metyl 5-hydroxy-1-(2,2,2-trifloaxetyl)piperidin-2-carboxylat (hàm lượng 81,5%, khối lượng tịnh 556,23g) trong axetonitril loại nước (4,0L) được làm lạnh đến -40°C, bổ sung nhỏ giọt 2,6-lutidin (259,24g) (được rửa bằng axetonitril (100ml), và anhydrit của axit triflometan sulfonic (645,72g) ở -43 đến -37°C trong 1 giờ và 10 phút (được rửa bằng axetonitril 100ml). Sau khi dung dịch phản ứng được khuấy ở -35°C trong 50 phút, bổ sung nhỏ giọt benzyloxyamin (550,27g) ở -35 °C hoặc thấp hơn, sau đó rửa bằng axetonitril (500ml). Sau khi dung dịch phản ứng được làm nóng dần lên đến -5°C, bổ sung 2,6-lutidin (259,24g), sau đó khuấy ở 5°C trong 40 giờ. Hỗn hợp được cô đến 1,8L, sau đó pha loãng bằng etyl axetat (12,4L) và rửa bằng nước (12,4L), dung dịch nước axit xitric 10% (4 x 8L + 4,7L), dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa (6,3L) và nước muối bão hòa (7,2L). Lốp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó lọc và sau đó cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được làm khô trong chân không để thu được 867,73g hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hàm lượng 71,56%, hiệu suất 79%).

Bước 4

Hydroclorua của (2S,5R)-metyl 5-(benzyloxyamino)-1-(2,2,2-trifloaxetyl)piperidin-2-carboxylat (10)

(2S,5R)-metyl 5-(benzyloxyamino)-1-(2,2,2-trifloaxetyl)piperidin-2-carboxylat (hàm lượng 70,13%, khối lượng tịnh 673,20g) được pha loãng bằng etyl axetat (4,8L) và bổ sung than hoạt tính (48g), sau đó khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp được lọc, sau đó rửa bằng etyl axetat (2L). Chất lọc được pha loãng bằng etyl axetat (4,7L), và bổ sung dung dịch hydro clorua 1M - etyl axetat (2,7L) ở nhiệt độ trong phòng, sau đó khuấy trong 15 phút. Sau đó, bổ sung hexan 28,6L, sau đó làm lạnh đến 0°C. Sau khi khuấy và hóa già trong 3 giờ, các tinh thể được lọc, được rửa bằng hexan/etyl axetat = 4/1 (3L), và sau đó làm khô trong chân không để thu được 724,0g hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hàm lượng 91,72%, hiệu suất 90%).

Bước 5

Dihydroclorua của (2S,5R)-metyl 5-(benzyloxyamino)piperidin-2-carboxylat (4b)

(2S,5R)-metyl 5-(benzyloxyamino)-1-(2,2,2-trifloaxetyl)piperidin-2-carboxylat (hàm lượng 92,01%, khối lượng tịnh 732,25g) được hòa tan trong dung dịch hydro clorua 2M - metanol (15L), sau đó gia nhiệt ở điều kiện hồi lưu trong 27 giờ. Hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và được cô đến 3L dưới áp suất giảm. Bổ sung metanol (2,7L) vào hỗn hợp, sau đó bổ sung etyl axetat

(16,3L), sau đó khuấy trong 1 giờ. Các tinh thể lắng được lọc, được rửa bằng ethyl axetat (3 x 1,1L), và làm khô trong chân không để thu được 572,0g hợp chất được nêu ở phần đề mục này (hàm lượng 98,06%, hiệu suất 92%). Dữ liệu theo dụng cụ thực nghiệm phù hợp với dữ liệu của ví dụ 12.

Ví dụ 116

Axit (2S,5R)-5-((benzyloxy)amino)-1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-2-carboxylic (IV-a3)

Dihydroclorua của (2S,5R)-metyl 5-(benzyloxyamino)piperidin-2-carboxylat (4b) được mô tả ở ví dụ 12 (6,64g, 20mmol) được hòa tan trong nước (40ml) và 1,4-dioxan (27ml), sau đó làm lạnh bằng nước đá. Bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 5M (13,2ml), sau đó khuấy trong 1 giờ. Bổ sung axit clohydric 5M (1,2ml), kali carbonat (2,76g), di-tert-butoxycarbonyl dicarbonat (4,8g) vào dung dịch phản ứng, sau đó nâng nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Dung dịch nước thu được bằng cách cô dung dịch phản ứng được rửa bằng ete, sau đó điều chỉnh đến độ pH 3,3 bằng axit xitric monohydrat, chiết bằng ethyl axetat (50ml) hai lần, rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô dung môi dưới áp suất giảm. Bằng cách đó, 6,87g hợp chất được nêu ở phần đề mục này thu được (định lượng hiệu suất). Dữ liệu theo dụng cụ thực nghiệm phù hợp với dữ liệu của ví dụ 99.

Ví dụ 117

Điều chế β -Lactamaza enzym

Sử dụng *Pseudomonas aeruginosa* ATCCBAA-47 genome, plasmid pBR322, *Klebsiella pneumoniae* ATCCBAA-1705, và *P. aeruginosa* MSC17696 làm mẫu, mỗi DNA mã hóa peptidase tín hiệu loại trừ β -lactamaza, AmpC, TEM-1, KPC-2 hoặc miền OXA-2 được khuếch đại bằng PCR. Mỗi trong số sản phẩm PCR được kết hợp vào vector pET-28b(+)(Merck), được đưa vào *Escherichia coli* BL21 (DE3) (Merck) và trong khi cảm ứng bởi 1mM isopropyl- β -D-(-)-thiogalactopyranoside (Nacalai Tesque), được nuôi cấy qua đêm ở 20°C để biểu hiện AmpC, TEM-1, KPC-2, và OXA-2. Sau khi tế bào vi khuẩn được thu gom, AmpC được tinh chế từ dịch chiết tế bào thu được bằng cách xử lý siêu âm, sử dụng CM Sepharose Fast Flow (GE Healthcare) và HiTrap Heparin HP (GE Healthcare) ở 4°C. TEM-1 được tinh chế bằng HiTrap SPHP (GE Healthcare), HiTrap Q (GE Healthcare) và Mono Q (GE Healthcare), và KPC-2 được tinh chế bằng HiTrap SPHP. OXA-2 được tinh chế bằng HiTrap SPHP và HiTrap Heparin HP.

Ví dụ 118

Hoạt tính ức chế β -lactamaza

Để đánh giá hoạt tính ức chế β -lactamaza, nitrocefim 100 μ M (nồng độ cuối) (Oxoid) được sử dụng làm cơ chất, và DMSO 2,5%, albumin 10 μ g/ml thu được từ huyết thanh bò (Sigma-Aldrich) và đệm phosphat 50mM ở độ pH 7,0 được sử dụng làm dung dịch phản ứng. Phân chia các hợp chất thử nghiệm vào mỗi lỗ của đĩa 96 lỗ, tazobactam (TAZ, LKT Laboratories), NXL104 (được điều chế theo US 7,112,592, độ tinh khiết 99,5%, Meiji Seika Pharma Co., Ltd.) hoặc MK-7655 (được điều chế theo WO2009/091856, độ tinh khiết 99,4%, Meiji Seika Pharma Co., Ltd.) và AmpC, TEM-1, KPC-2 hoặc OXA-2 (nồng độ cuối lần lượt là 0,5 nM, 0,1 nM, 0,5 nM, hoặc 2 nM), sau đó nuôi cấy ở 30°C trong 10 phút. Nitrocefim được bổ sung vào mỗi lỗ để được trộn vào đó, sau đó nuôi cấy ở 30°C trong 20 phút, và sử dụng Multiscan Ascent (Thermo Fisher Scientific) để đo bước sóng 492nm, bằng cách đó đánh giá hoạt tính thủy phân nitrocefim của β -Lactamaza, để xác định hoạt tính ức chế enzym. Để làm mẫu đối chứng, dung dịch phản ứng không chứa β -lactamaza được điều chế, và nồng độ của hợp chất thử nghiệm thể hiện ức chế 50% được xác định là trị số IC₅₀. Về độ mạnh hoạt tính ức chế, các mức thấp hơn 0,1 μ M, thấp hơn 1 μ M, thấp hơn 3 μ M, thấp hơn 10 μ M, và 10 μ M hoặc cao hơn lần lượt được thể hiện là A, B, C, D, và E. Các kết quả được thể hiện ở bảng 5.

Lớp A β -Lactamaza: KPC-2, TEM-1

Lớp C β -Lactamaza: AmpC

Lớp D β -Lactamaza: OXA-2 (ESBL)

Bảng 5

Hợp chất	Hoạt tính ức chế β -Lactamaza			
	AmpC	TEM-1	KPC-2	OXA-2
TAZ	B	A	B	A
NXL104	B	A	B	B
MK-7655	B	A	B	B
Ví dụ 18	B	A	B	C
Ví dụ 20	B	B	C	D
Ví dụ 25	B	A	A	E
Ví dụ 33	B	A	B	D
Ví dụ 55	B	B	C	D
Ví dụ 56	B	A	B	C
Ví dụ 57	B	A	C	NT
Ví dụ 58	A	A	A	B
Ví dụ 59	B	A	B	C
Ví dụ 60	B	A	B	B
Ví dụ 61	B	A	C	C
Ví dụ 62	B	A	B	C
Ví dụ 63	B	A	B	C
Ví dụ 64	B	A	B	C
Ví dụ 65	B	B	C	C
Ví dụ 66	B	A	C	C
Ví dụ 67	B	A	C	C
Ví dụ 68	A	A	B	C
Ví dụ 69	B	A	C	B
Ví dụ 70	B	A	B	B
Ví dụ 71	B	A	B	NT
Ví dụ 72	A	A	B	B
Ví dụ 73	A	A	B	NT
Ví dụ 74	A	A	B	B
Ví dụ 75	B	A	B	C
Ví dụ 76	B	A	B	B
Ví dụ 77	B	A	B	B
Ví dụ 78	B	A	C	C
Ví dụ 79	B	A	C	C
Ví dụ 80	B	A	C	B
Ví dụ 81	A	A	B	C
Ví dụ 82	A	A	B	B
Ví dụ 83	A	A	B	B
Ví dụ 84	A	A	C	B
Ví dụ 85	A	A	B	B
Ví dụ 86	A	A	B	NT
Ví dụ 87	A	A	A	B
Ví dụ 88	B	A	B	B
Ví dụ 89	A	A	A	B
Ví dụ 90	A	A	B	B

Ví dụ 91	A	A	A	B
Ví dụ 92	A	A	B	B
Ví dụ 93	A	A	B	B
Ví dụ 94	A	A	B	B
Ví dụ 95	A	A	A	C
Ví dụ 96	A	A	B	C
Ví dụ 97	A	A	A	B

NT: không được thử nghiệm; A: $<0,1 \mu\text{M}$, B: $<1 \mu\text{M}$,
C: $<3 \mu\text{M}$, D: $<10 \mu\text{M}$, E: $\geq 10 \mu\text{M}$

Ví dụ 119

Tác dụng hiệp đồng

Tác dụng hiệp đồng của hợp chất thử nghiệm với chất β -lactam chống vi khuẩn được đánh giá bằng cách sử dụng chủng chủ yếu biểu hiện AmpC, *P. aeruginosa* ATCCBAA-47CR được chọn từ ATCCBAA-47 thông qua việc tiếp xúc tác nhân, chủng sinh KPC-2, *K. pneumoniae* ATCCBAA-1705, và chủng sinh CTX-M-15 (ESBL) và OXA-1, *E. coli* MSC19503. Sử dụng piperaxilin (PIPC, Sigma-Aldrich) làm chất β -lactam, nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của PIPC được đánh giá bằng quy trình hòa tan đĩa thạch aga theo Clinical và Laboratory Standards Institute (quy trình CLSI). Tức là, đĩa aga chứa PIPC ở mỗi nồng độ được điều chỉnh tỷ số chung 2 của các dãy hòa tan trong aga Mueller-Hinton (MHA, Becton, Dickinson và Company) và hợp chất thử nghiệm có 1/4 hoặc 1/8 nồng độ PIPC tương ứng được tạo ra, và vi khuẩn đã nuôi cấy qua đêm trong môi trường canh thang Muller-Hinton được điều chỉnh cation (CAMHB, Becton, Dickinson và Company) được điều chỉnh trong cùng môi trường để có 10^4 CFU/vết và được cấy vào đĩa chứa tác nhân. Đĩa chứa tác nhân này được nuôi cấy qua đêm ở 35°C , và nồng độ chất tối thiểu trong đó không quan sát thấy sự phát triển của vi khuẩn được xác định là MIC. Các hoạt tính kháng khuẩn của riêng PIPC đối với *P. aeruginosa* biểu hiện liên tục AmpC, *K. pneumoniae* sinh KPC-2, và *E. coli* sinh CTX-M-15 (ESBL) và OXA-1 được thể hiện lần lượt là $64 \mu\text{g/ml}$, $> 128 \mu\text{g/ml}$, $> 128 \mu\text{g/ml}$, và các hoạt tính trong đó hoạt tính kháng khuẩn của PIPC được phục hồi là nhỏ hơn 1/16, nhỏ hơn 1/4, và nhỏ hơn 1/1, và không được phục hồi nhờ tác dụng hiệp đồng của các hợp chất thử nghiệm được thể hiện lần lượt là A, B, C, và D. Các kết quả được thể hiện ở bảng 6.

Lớp A β -Lactamaza: KPC-2, CTX-M-15 (ESBL)

Lớp C β -Lactamaza: AmpC

Lớp D β -Lactamaza: OXA-1

Bảng 6

	Vi sinh vật	<i>P. aeruginosa</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>E. coli</i>
	Chủng vi khuẩn	ATCCBAA-47CR	ATCCBAA-1705	MSC19503
	sinh enzym	AmpC(++)	KPC-2	CTX-M-15, OXA-1
Hợp chất	Hợp chất/tỷ lệ PIPC	Hoạt tính tăng cường		
TAZ	1/8	D	D	B
NXL104	1/8	B	B	A
Ví dụ 18	1/4	D	C	B
Ví dụ 20	1/4	C	B	A
Ví dụ 25	1/4	C	B	A
Ví dụ 33	NT	NT	NT	NT
Ví dụ 55	NT	NT	NT	NT
Ví dụ 56	1/8	C	B	A
Ví dụ 57	1/4	C	B	A
Ví dụ 58	1/8	C	C	A
Ví dụ 59	1/8	B	B	A
Ví dụ 60	1/8	D	C	B
Ví dụ 61	1/8	B	A	A
Ví dụ 62	1/8	C	B	A
Ví dụ 63	1/8	C	B	A
Ví dụ 64	1/8	C	A	A
Ví dụ 65	1/8	C	A	A
Ví dụ 66	1/8	B	B	A
Ví dụ 67	1/8	B	A	A
Ví dụ 68	1/8	B	B	B
Ví dụ 69	1/8	B	B	A
Ví dụ 70	1/8	C	B	A
Ví dụ 71	1/8	D	C	B
Ví dụ 72	1/8	C	B	A
Ví dụ 73	1/8	C	B	A
Ví dụ 74	1/8	C	B	A
Ví dụ 75	1/8	B	A	A
Ví dụ 76	1/8	C	A	A
Ví dụ 77	1/8	B	A	A
Ví dụ 78	1/8	C	A	A
Ví dụ 79	1/8	B	B	A
Ví dụ 80	1/8	C	B	A
Ví dụ 81	1/8	B	B	B
Ví dụ 82	1/8	B	B	A
Ví dụ 83	1/8	C	B	A
Ví dụ 84	1/8	B	B	A
Ví dụ 85	1/8	B	B	A
Ví dụ 86	1/8	C	B	A

Ví dụ 87	1/8	C	B	A
Ví dụ 88	1/8	D	B	A
Ví dụ 89	1/8	C	B	A
Ví dụ 90	1/8	C	B	A
Ví dụ 91	1/8	C	B	A
Ví dụ 92	1/8	B	B	A
Ví dụ 93	1/8	C	B	A
Ví dụ 94	1/8	D	C	A
Ví dụ 95	1/8	C	B	A
Ví dụ 96	1/8	C	B	A
Ví dụ 97	1/8	C	B	A

NT: không được thử nghiệm; A:<1/16, B:<1/4, C:<1, D:≥1

Ví dụ 120

Tác dụng hiệp đồng của các hợp chất thử nghiệm được tổng hợp ở các ví dụ 59, 61 và 69 có tác nhân β -lactam chống vi khuẩn được đánh giá bằng cách sử dụng chủng sinh KPC-2, *K. pneumoniae* ATCCBAA-1705, chủng sinh CTX-M-15 (ESBL) và OXA-1, *E. coli* MSC19503, và chủng chủ yếu biểu hiện AmpC, *P. aeruginosa* ATCCBAA-47CR. Sử dụng ampicillin (ABPC, Sigma-Aldrich), amoxicillin (AMPC, Sigma-Aldrich), piperacillin (PIPC), ceftazidim (CAZ, Sigma-Aldrich), cefepim (CFPM, United States Pharmacopeial Convention), ceftotaxim (CTX, Sigma-Aldrich), ceftriaxone (CTR, Sigma-Aldrich), imipenem (IPM, United States Pharmacopeial Convention), biapenem (BIPM, Meiji Seika Pharma Co., Ltd.), meropenem (MEPM, United States Pharmacopeial Convention), doripenem (DRPM, Sequoia Research Products), ceftinax (CMNX, Meiji Seika Pharma), flomoxef (FMOX, SHIONOGI & CO., Ltd.), aztreonam (AZT, United States Pharmacopeial Convention) dưới dạng tác nhân β -lactam, MIC của mỗi β -lactam được đo bằng phương pháp vi hòa tan trong canh thang theo quy trình CLSI. Tức là, môi trường chất lỏng chứa 4 μ g/ml (nồng độ cuối) hợp chất thử nghiệm, TAZ, NXL104, hoặc MK-7655, và chất β -lactam và hợp chất thử nghiệm ở mỗi nồng độ được điều chỉnh theo tỷ lệ chung 2 của các dãy hòa tan trong CAMHB được tạo ra, và vi khuẩn được nuôi cấy qua đêm trong CAMHB được điều chỉnh trong cùng môi trường để có nồng độ 10⁵CFU/ml và được cấy vào môi trường lỏng chứa tác nhân. Môi trường chất lỏng chứa tác nhân được nuôi cấy qua đêm ở 35°C, và nồng độ tác nhân tối thiểu trong đó không quan sát thấy sự phát triển của vi khuẩn được xác định là MIC. Các kết quả được thể hiện ở các bảng từ 7 đến 9.

Bảng 7

Vi sinh vật, chủng vi khuẩn (sinh enzym)	Thuốc kháng sinh	MIC hiệp đồng (µg/ml)						
		Riêng rẽ	Ví dụ 59	Ví dụ 61	Ví dụ 69	TAZ	NXL104	MK- 7655
<i>P. aeruginosa</i> PAO1CR (AmpC)	ABPC	>64	64	>64	>64	>64	>64	>64
	AMPC	>64	64	64	64	>64	>64	64
	PIPC	>64	4	4	4	>64	8	8
	CAZ	64	2	2	2	32	2	2
	CFPM	16	2	2	2	16	2	2
	CTX	>64	16	16	16	>64	64	16
	CTRX	>64	16	16	8	>64	32	16
	IPM	1	0,25	0,5	0,5	1	0,25	0,25
	BIPM	0,5	0,25	0,25	0,25	0,5	0,25	0,25
	MEPM	1	0,5	0,5	1	1	0,5	0,5
	DRPM	1	0,25	0,5	0,5	1	0,25	0,25
	CMNX	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64
	FMOX	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64
	AZT	32	4	4	8	32	8	4

Bảng 8

Vi sinh vật, chủng vi khuẩn (sinh enzym)	Thuốc kháng sinh	MIC hiệp đồng (µg/ml)						
		Riêng rẽ	Ví dụ 59	Ví dụ 61	Ví dụ 69	TAZ	NXL104	MK- 7655
<i>K. pneumoniae</i> MSC19408 (KPC-2)	ABPC	>64	≤0,031	≤0,031	≤0,031	>64	16	64
	AMPC	>64	≤0,031	≤0,031	≤0,031	>64	32	>64
	PIPC	>64	≤0,031	≤0,031	≤0,031	>64	8	32
	CAZ	>64	≤0,031	≤0,031	≤0,031	>64	0,5	2
	CFPM	>64	≤0,031	≤0,031	≤0,031	>64	≤0,031	0,25
	CTX	>64	≤0,031	≤0,031	≤0,031	>64	0,063	0,5
	CTRX	>64	≤0,031	≤0,031	≤0,031	>64	0,063	0,5
	IPM	8	≤0,031	≤0,031	≤0,031	4	0,125	0,063
	BIPM	16	≤0,031	≤0,031	≤0,031	8	0,125	0,063
	MEPM	16	≤0,031	≤0,031	≤0,031	4	≤0,031	≤0,031
	DRPM	8	≤0,031	≤0,031	≤0,031	4	≤0,031	≤0,031
	CMNX	16	≤0,031	≤0,031	≤0,031	16	0,25	2
	FMOX	>64	≤0,031	≤0,031	≤0,031	32	0,063	0,5
	AZT	>64	≤0,031	≤0,031	≤0,031	>64	0,063	0,5

Bảng 9

Vi sinh vật, chủng vi khuẩn (sinh enzym)	Thuốc kháng sinh	MIC hiệp đồng ($\mu\text{g/ml}$)						
		Riêng rẽ	Ví dụ 59	Ví dụ 61	Ví dụ 69	TAZ	NXL104	MK-7655
<i>E. coli</i> MSC19503 (CTX-M- 15, OXA-1)	ABPC	>64	$\leq 0,031$	$\leq 0,031$	$\leq 0,031$	>64	4	>64
	AMPC	>64	$\leq 0,031$	$\leq 0,031$	$\leq 0,031$	>64	4	>64
	PIPC	>64	$\leq 0,031$	$\leq 0,031$	$\leq 0,031$	>64	4	>64
	CAZ	>64	$\leq 0,031$	$\leq 0,031$	$\leq 0,031$	0,5	0,25	1
	CFPM	>64	$\leq 0,031$	$\leq 0,031$	$\leq 0,031$	0,25	$\leq 0,031$	0,125
	CTX	>64	$\leq 0,031$	$\leq 0,031$	$\leq 0,031$	0,25	$\leq 0,031$	1
	CTRX	>64	$\leq 0,031$	$\leq 0,031$	$\leq 0,031$	0,25	$\leq 0,031$	1
	IPM	0,25	$\leq 0,031$	$\leq 0,031$	$\leq 0,031$	0,125	0,25	0,25
	BIPM	0,25	$\leq 0,031$	$\leq 0,031$	$\leq 0,031$	0,125	0,25	0,25
	MEPM	$\leq 0,031$	$\leq 0,031$	$\leq 0,031$	$\leq 0,031$	$\leq 0,031$	$\leq 0,031$	$\leq 0,031$
	DRPM	$\leq 0,031$	$\leq 0,031$	$\leq 0,031$	$\leq 0,031$	$\leq 0,031$	$\leq 0,031$	$\leq 0,031$
	CMNX	1	$\leq 0,031$	$\leq 0,031$	$\leq 0,031$	1	0,125	0,5
	FMOX	0,25	$\leq 0,031$	$\leq 0,031$	$\leq 0,031$	0,25	$\leq 0,031$	0,125
	AZT	>64	$\leq 0,031$	$\leq 0,031$	$\leq 0,031$	0,25	0,063	0,5

Ví dụ 121

Tác dụng hiệp đồng của các hợp chất thử nghiệm được tổng hợp ở các ví dụ 59, 61, và 69 có chất β -lactam kháng khuẩn được đánh giá bằng cách sử dụng 5 chủng từ mỗi trong số các chủng sinh KPC-2 hoặc 3, *K. pneumoniae*, chủng chủ yếu biểu hiện AmpC, *P. aeruginosa*, chủng chủ yếu biểu hiện AmpC, Enterobacteriaceae, chủng sinh β -lactamaza kim loại typ IMP, Enterobacteriaceae, chủng sinh CTX-M-15 (ESBL), *E. coli*. Sử dụng PIPC làm tác nhân β -lactam, MIC của tác nhân β -lactam này được đánh giá bằng quy trình pha loãng đĩa aga theo quy trình CLSI. Tức là, đĩa aga chứa $4\mu\text{g/ml}$ (nồng độ cuối) của hợp chất thử nghiệm, TAZ, NXL104 hoặc MK-7655 và tác nhân β -lactam và hợp chất thử nghiệm ở mỗi nồng độ được điều chỉnh ở tỷ lệ chung 2 của dãy pha loãng trong MHA được tạo ra, và vi khuẩn được nuôi cấy qua đêm trong CAMHB được điều chỉnh ở cùng môi trường để có nồng độ 10^4 CFU/vết và được cấy vào đĩa chứa ác nhân. Đĩa chứa tác nhân này được nuôi cấy qua đêm ở 35°C , và nồng độ tác nhân tối thiểu trong đó không quan sát thấy sự phát triển của vi khuẩn được xác định là MIC. Các kết quả như được thể hiện ở các bảng 1 đến 5.

Ví dụ 122

Đánh giá hoạt tính kháng vi khuẩn tubercle bacillus

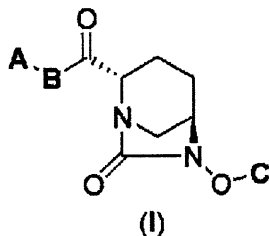
Tác dụng kết hợp của hợp chất của ví dụ 59 với tác nhân β -lactam đối với tubercle bacillus được đánh giá bằng cách sử dụng các mẫu phân lập lâm sàng của

bệnh lao kháng đa thuốc (MDR-TB), bệnh lao kháng thuốc rộng (XDR-TB), và bệnh lao nhạy (H37Rv). Sử dụng meropenem (MEPM), biapenem (BIPM), tebipenem (TBPM, Meiji Seika Pharma), ampicillin (ABPC), amoxicillin (AMPC) làm tác nhân β -lactam, MIC của mỗi tác nhân β -lactam được đánh giá bằng phương pháp pha loãng môi trường lỏng theo quy trình BrothMIC MTB-I (Kyokuto Pharmaceutical Industrial Co., Ltd.). Tức là, môi trường lỏng chứa 4 μ g/ml (nồng độ cuối) của hợp chất của ví dụ 59 và tác nhân β -lactam ở mỗi nồng độ được điều chỉnh ở tỷ lệ chung 2 của dãy hòa tan trong môi trường lỏng Middlebrook 7H9 (Becton, Dickinson và Company) chứa 5% albumin huyết thanh bò, 2% Dextroza, 0,005% catalaza gan bò, và 0,05% Tween-80 được tạo ra, và huyền phù chứa vi khuẩn được điều chỉnh đến OD₆₆₀ = 0,16-0,2 được cấy với độ pha loãng 200 lần. Huyền phù này được ủ trong 7 ngày ở 37°C trong điều kiện được tạo ẩm, và nồng độ tác nhân tối thiểu mà trong đó không quan sát thấy sự phát triển của vi khuẩn được xác định là MIC.

Kết quả là, hoạt tính kháng khuẩn (μ g/ml) của riêng tác nhân β -lactam đối với MDR-TB, XDR-TB, và H37Rv được thể hiện là 16, 4, và 1 đối với MEPM, 16, 2, và 1 đối với BIPM, 4, 1, và 0,5 đối với TBPM, 128, 32, và 16 đối với ABPC, và 128, 64, và 16 đối với AMPC, và các hoạt tính kháng khuẩn khi sử dụng kết hợp với hợp chất của ví dụ 59 được thể hiện là 8, 1, và 0,5 đối với MEPM, 4, 1, và 1 đối với BIPM, 2, 0,5, và 0,25 đối với TBPM, 32, 16, và 2 đối với ABPC, và 64, 16, và 2 đối với AMPC.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất, mà là dẫn xuất diazabicyclooctan có công thức (I) hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó:



trong đó :

A là $-N(R_a)(R_b)$ hoặc $-OR_c$, trong đó mỗi R_a và R_b độc lập là C_{1-6} -alkyl hoặc axyl; và R_c là C_{1-6} -alkyl hoặc heterocyclyl;

A có thể được thế bằng 4 phân tử thế F_{n1} được chọn từ C_{1-6} -alkyl, $=O$ và $-(CH_2)_n-R_g$, trong đó:

n là 0-3 và

R_g là heterocyclyl; phenyl; heteroaryl, axyl, R_dO_2S- ; $R_e(R_f)N-$, $R_e(R_f)NCO-$, $-OR_e$, $-OCOR_e$ hoặc nhóm bảo vệ được chọn từ các nhóm bảo vệ kiểu trialkylsilyl và carbamat, trong đó :

R_d là C_{1-6} -alkyl hoặc $-OM$, và

R_e , R_f mỗi nhóm độc lập là H hoặc C_{1-6} -alkyl,

và F_{n1} có thể tiếp tục được thế;

B là $-NH$ hoặc $-N(C_{1-6}\text{-alkyl})$;

C là H, benzyl, hoặc $-SO_3M$, trong đó M là H, cation vô cơ hoặc cation hữu cơ;

và tiếp theo, R_a và R_b , R_c và B, và R_e và R_f có thể được liên kết với nhau để tạo thành heterocyclyl có ít nhất một nguyên tử nitơ.

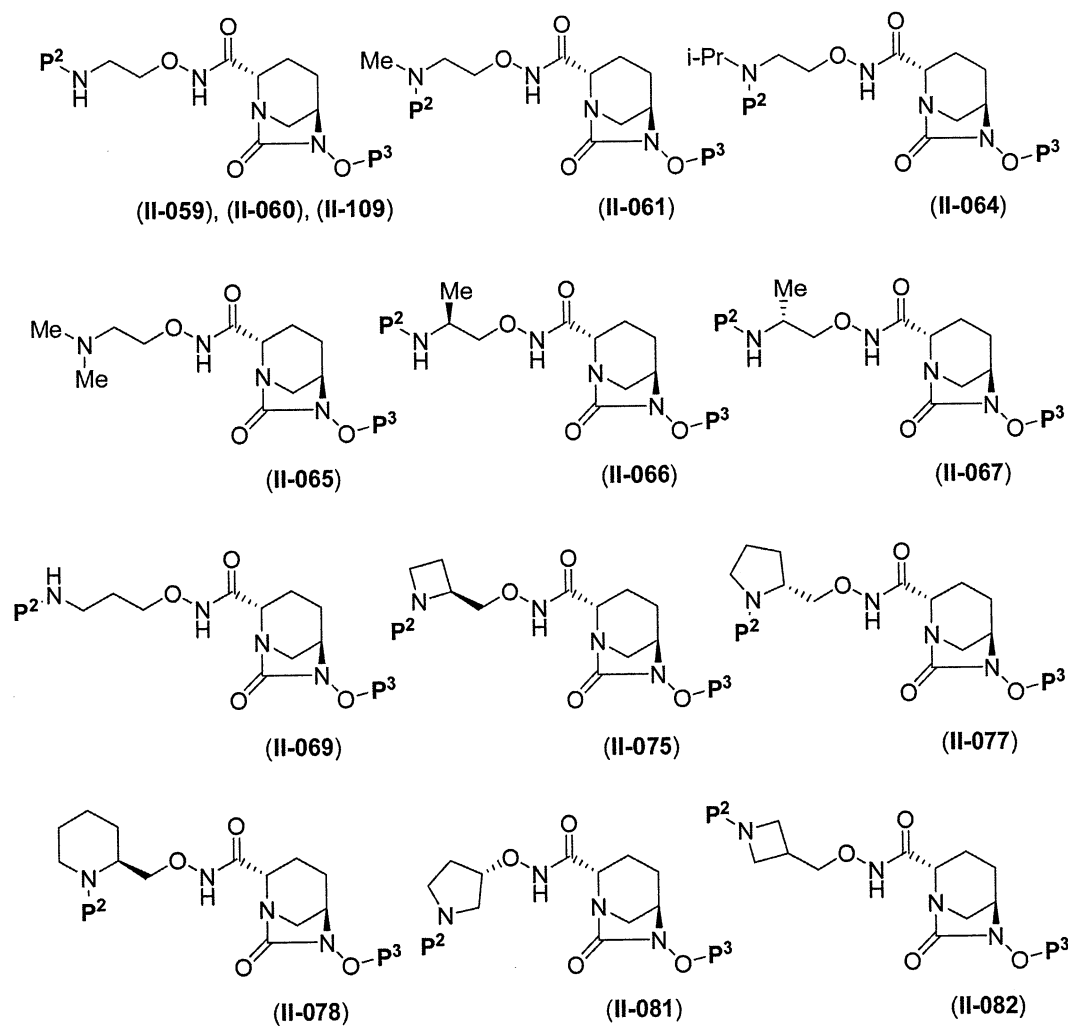
2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó trong công thức (I):

A là $-OR_c$ và C là benzyl (công thức (IIa)), hoặc

A là $-OR_c$ và C là H (công thức (IIb)), hoặc

A là $-OR_c$ và C là $-SO_3M$ (công thức III).

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, là hợp chất có công thức bất kỳ dưới đây hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó:



trong đó:

P² là t-butoxycarbonyl (Boc), benzyloxycarbonyl (Cbz) hoặc H; và

P³ là benzyl (Bn), H hoặc SO₃M (trong đó M là H, Na, pyridini hoặc tetrabutylamoni).

4. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó hợp chất này được chọn từ:

(2S,5R)-N-(2-aminoetoxy)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

(2S,5R)-N-[2-(metylamo)etoxy]-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

(2S,5R)-7-oxo-N-[2-(propan-2-ylamino)etoxy]-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

(2S,5R)-N-[2-(dimetylamo)etoxy]-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

(2S,5R)-N-{[(2S)-2-aminopropyl]oxy}-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

(2S,5R)-N-{[(2R)-2-aminopropyl]oxy}-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

(2S,5R)-N-(3-aminopropoxy)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

(2S,5R)-N-[(2S)-azetidin-2-ylmetoxy]-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

(2S,5R)-7-oxo-N-[(2R)-pyrrolidin-2-ylmetoxy]-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

(2S,5R)-7-oxo-N-[(2S)-piperidin-2-ylmetoxy]-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

(2S,5R)-7-oxo-N-[(3S)-pyrrolidin-3-yloxy]-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

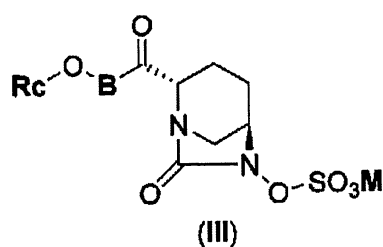
(2S,5R)-N-(azetidin-3-ylmetoxy)-7-oxo-6-(sulfooxy)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxamit,

hoặc muối được dụng hoặc solvat được dụng của nó.

5. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 và tùy ý chất mang được dụng.

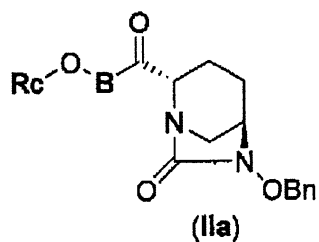
6. Dược phẩm theo điểm 5 còn chứa thuốc kháng sinh β -lactam và tốt hơn là thuốc kháng sinh β -lactam được chọn từ ampixilin, amoxixilin, piperaxilin, ticarxilin, flomoxef, xefotaxim, xeftriaxon, xeftazidim, xefepim, xeftarolin, xeftolozan, imipenem, meropenem, biapenem, doripenem, ertapenem và aztreonam.

7. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (III) dưới đây:

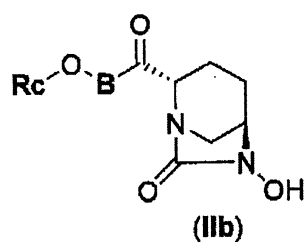


quy trình này bao gồm các bước:

(iv) loại nhóm benzyl Bn của hợp chất có công thức (IIa):



sử dụng chất xúc tác quá trình hydro phân trong môi trường hydro để tạo ra hợp chất có công thức (IIb):



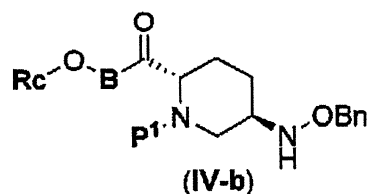
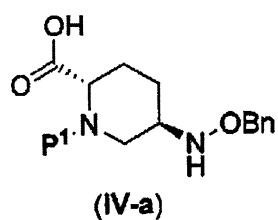
và

(v) sulfat hóa nhóm hydroxyl ở vị trí thứ 6 với sự có mặt của bazơ, và

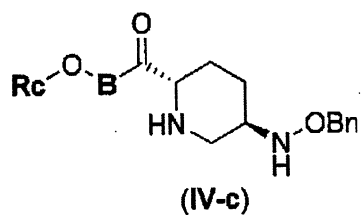
(vi) nếu cần, loại nhóm bảo vệ có mặt ở mạch nhánh -B-O-R_c,

và tùy ý các bước (i)-(iii) trước các bước (iv)-(vi) nêu trên:

(i) liên kết hợp chất có công thức (IV-a) với hợp chất có công thức R_cOBH, bằng cách sử dụng este hoạt tính, amit hoạt tính hoặc chất ngưng tụ loại nước để tạo ra hợp chất có công thức (IV-b):



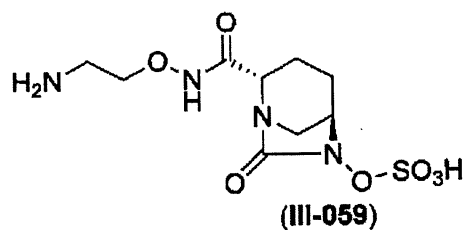
(ii) loại nhóm bảo vệ P¹ để tạo ra hợp chất có công thức (IV-c):



(iii) silyl hóa hợp chất này trong hệ phản ứng và sau đó đưa hợp chất đó đến phản ứng tạo ure nội phân tử để tạo ra hợp chất có công thức (IIa) nêu trên,

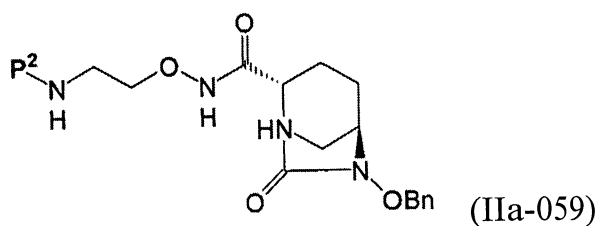
trong đó trong các công thức ở trên, R_c , B và M là như được định nghĩa ở điểm 1, OBn là benzyloxy, và P^1 là nhóm bảo vệ mà có thể được loại bỏ bằng axit, bazơ hoặc chất ái nhân.

8. Quy trình theo điểm 7, trong đó hợp chất được tạo ra là hợp chất có công thức (III-059) dưới đây:

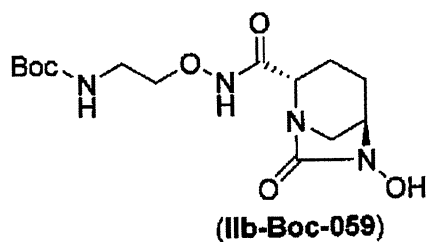


và quy trình này bao gồm các bước (iv)-(vi):

(iv) loại nhóm benzyl Bn của hợp chất có công thức (IIa-059) trong đó P^2 là Boc hoặc Cbz, và OBn là benzyloxy:

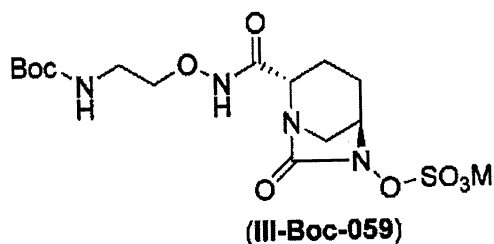


bằng cách sử dụng paladi-carbon trong môi trường hydro và nếu P^2 là Cbz, đồng thời t-butoxycarbonyl hóa hợp chất này với sự có mặt của di-t-butoxydicarbonat, để tạo ra hợp chất có công thức (IIb-Boc-059):



và

(v) sulfat hóa nhóm hydroxyl ở vị trí 6 bằng phức chất lưu huỳnh trioxit-pyridin với sự có mặt của pyridin, 2-pinolin hoặc 2,6-lutidin, tạo ra hợp chất có công thức (III-Boc-059), trong đó M là H, Na, pyridini, hoặc tetrabutylamoni:

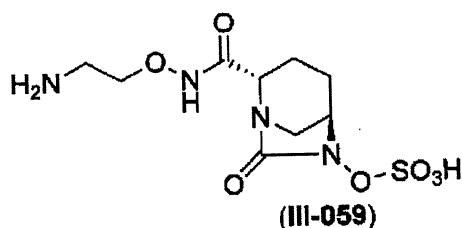


và

(vi) loại bỏ nhóm bảo vệ Boc bằng axit được chọn từ axit clohydric, axit sulfuric, axit metansulfonic, axit trifloaxetic và axit tetrafloboric.

9. Quy trình theo điểm 8, trong đó P² là Boc ở hợp chất có công thức (IIa-059) được sử dụng trong bước (iv).

10. Quy trình theo điểm 7, trong đó hợp chất được tạo ra là hợp chất có công thức (III-059):



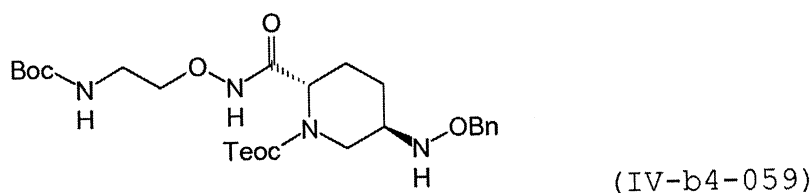
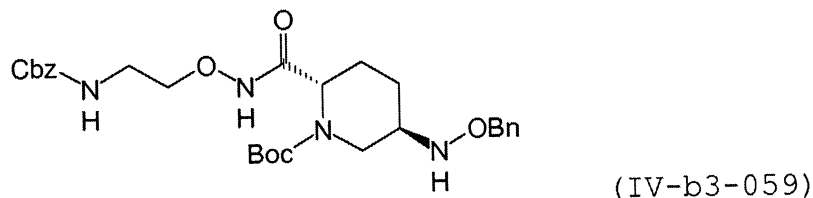
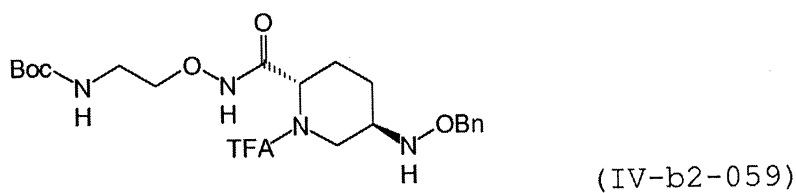
và quy trình này bao gồm các bước (i)-(vi) sau đây:

(i) liên hợp

hợp chất có công thức (IV-a) trong đó P¹ là trifloaxetyl (TFA) hoặc 2-trimetylsilyletoxycarbonyl (Teoc) với t-butyl 2-(aminooxy)ethylcarbamate, hoặc

hợp chất có công thức (IV-a) trong đó P¹ là t-butoxycarbonyl (Boc) với benzyl 2-(aminooxy)ethylcarbamate

tạo ra hợp chất có công thức (IV-b2-059), (IV-b3-059) hoặc (IV-b4-059):



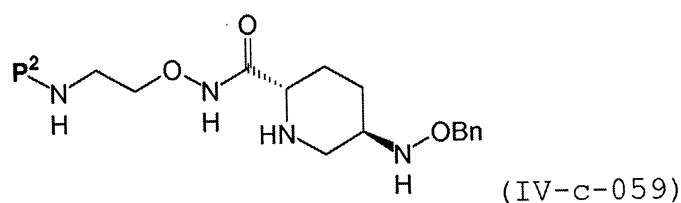
(ii) loại nhóm bảo vệ P¹ bằng cách:

loại bỏ TFA khỏi công thức (IV-b2-059) bằng cách xử lý bằng bazơ,

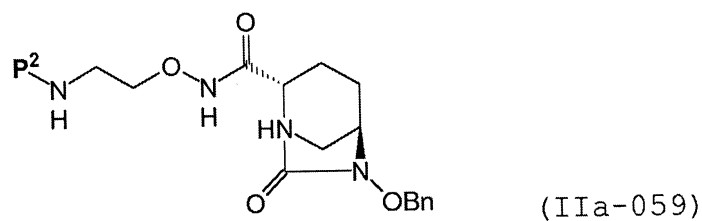
loại bỏ Boc khỏi công thức (IV-b3-059) bằng cách xử lý bằng axit, hoặc

loại bỏ Teoc khỏi công thức (IV-b4-059) bằng florua,

tạo ra hợp chất có công thức (IV-c-059), trong đó P² là Boc hoặc Cbz,

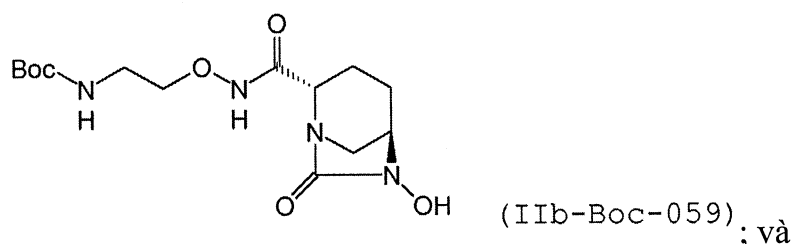


(iii) silyl hóa hợp chất thu được có công thức (IV-c-059) trong hệ phản ứng, và sau đó cho hợp chất này đến phản ứng tạo ure nội phân tử để tạo ra hợp chất có công thức (IIa-059) trong đó P² là Boc hoặc Cbz:



(iv) tiếp theo, loại bỏ nhóm benzyl Bn bằng cách sử dụng chất xúc tác quá trình hydro phân trong môi trường hydro và, nếu P² là Cbz, đồng thời t-butoxycarbonyl hóa hợp

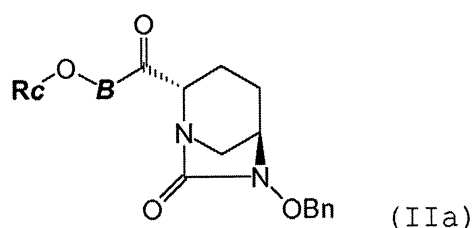
chất này với sự có mặt của di-t-butoxydicarbonat, để tạo ra hợp chất có công thức (IIb-Boc-059):



(v) sulfat hóa nhóm hydroxyl ở vị trí 6, và

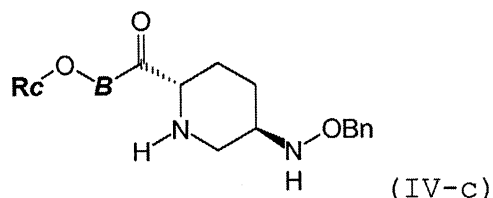
(vi) loại nhóm bảo vệ Boc bằng cách xử lý bằng axit.

11. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (IIa):



quy trình này bao gồm bước

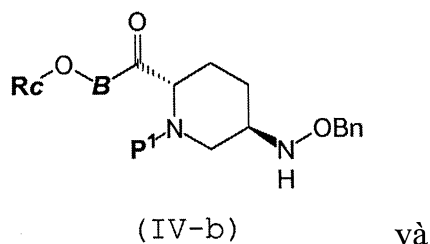
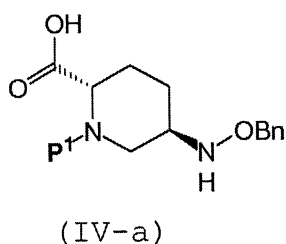
(iii) silyl hóa hợp chất có công thức (IV-c)



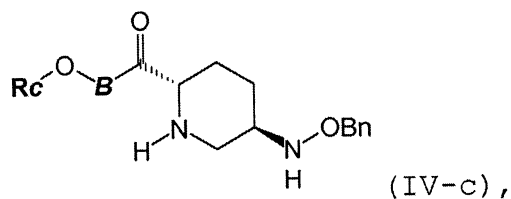
trong hệ phản ứng, và sau đó đưa đến phản ứng tạo ure nội phân tử,

và tùy ý các bước (i) và (ii) trước bước (iii) nêu trên:

(i) liên hợp hợp chất có công thức (IV-a) với hợp chất có công thức R_cOBH , sử dụng este hoạt tính, amit hoạt tính hoặc chất ngưng tụ loại nước để tạo ra hợp chất có công thức (IV-b):

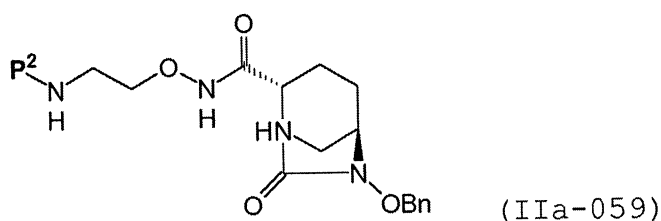


(ii) loại nhóm bảo vệ P^1 để tạo ra hợp chất có công thức (IV-c) ở trên,



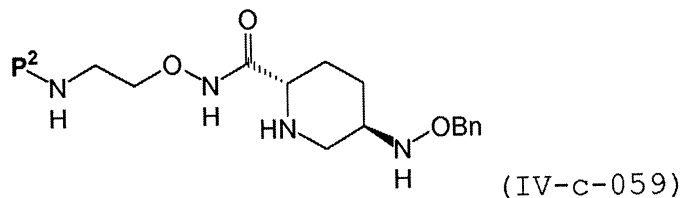
trong đó trong các công thức nêu trên, R_c và B là như được xác định ở điểm 1, OBn là benzyloxy, và P^1 là nhóm bảo vệ mà có thể được loại bỏ bằng axit, bazơ hoặc chất ái nhân.

12. Quy trình theo điểm 11, trong đó hợp chất được tạo ra là hợp chất có công thức (IIa-059) trong đó P^2 là Boc hoặc Cbz, và OBn là benzyloxy:



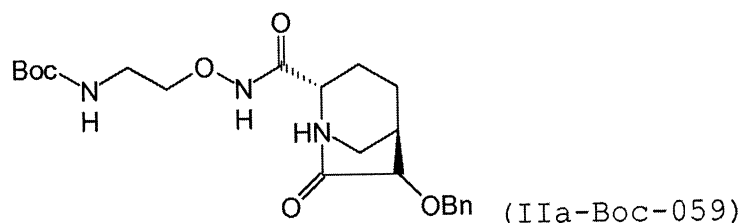
và trong đó bước (iii) bao gồm:

(iii) silyl hóa hợp chất có công thức (IV-c-059):



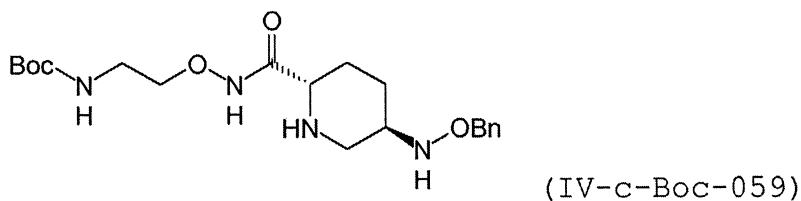
sử dụng clotrialkylsilan trong hệ phản ứng và sau đó đem hợp chất này đến phản ứng tạo ure nội phân tử sử dụng phosgen hoặc diphosgen.

13. Quy trình theo điểm 12, trong đó hợp chất được tạo ra là hợp chất có công thức (IIa-Boc-059) trong đó OBn là benzyloxy:



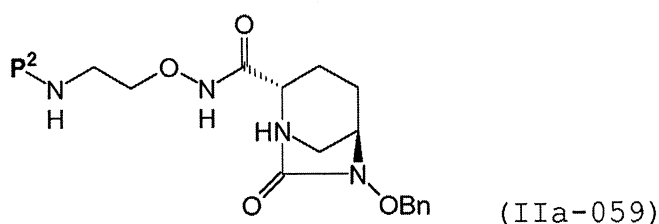
và trong đó bước (iii) bao gồm:

(iii) silyl hóa hợp chất có công thức (IV-c-Boc-059):



sử dụng clotrialkylsilan và triethylamin trong hệ phản ứng và sau đó đem hợp chất này đến phản ứng tạo ure nội phân tử sử dụng phosgen hoặc diphosgen với lượng xúc tác của 4-dimethylamipyridin.

14. Quy trình theo điểm 11, trong đó hợp chất được tạo ra là hợp chất có công thức (IIa-059) trong đó P² là Boc hoặc Cbz, và OBn là benzyloxy:

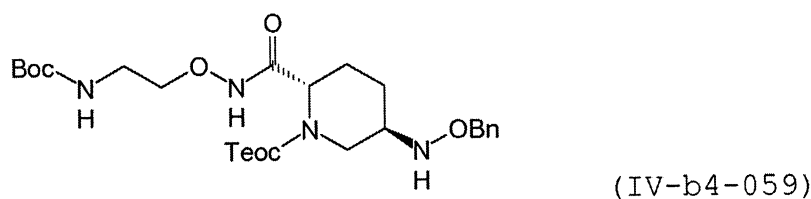
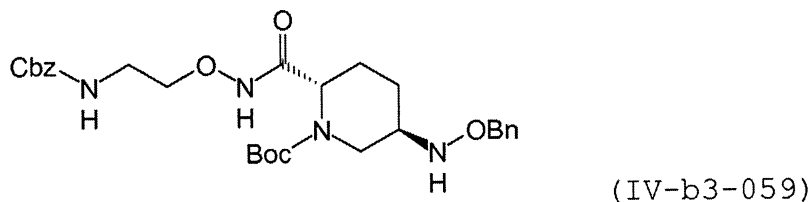
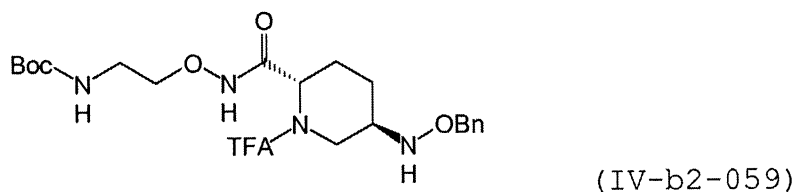


và trong đó các bước (i)-(iii) là:

(i) đem đi liên hợp

hợp chất có công thức (IV-a) trong đó P¹ là trifloaxetyl (TFA) hoặc 2-trimetylsilyletoxycarbonyl (Teoc) sử dụng kết hợp t-butyl 2-(aminooxy)ethylcarbamate, 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochlorua và 1-hydroxybenzo triazol, hoặc hợp chất có công thức (IV-a) trong đó P¹ là t-butoxycarbonyl (Boc) kết hợp sử dụng benzyl 2-(aminooxy)ethylcarbamate, 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide hydrochlorua và 1-hydroxybenzo triazol,

để tạo ra hợp chất có công thức (IV-b2-059), (IV-b3-059) hoặc (IV-b4-059):

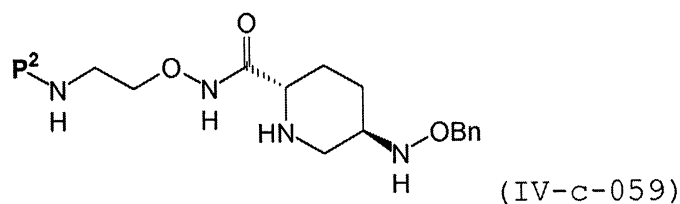


(ii) loại nhóm bảo vệ P¹ bằng cách:

loại bỏ TFA khỏi công thức (IV-b2-059) bằng cách xử lý bằng bazơ được chọn từ LiOH, NaOH và KOH,

loại bỏ Boc khỏi công thức (IV-b3-059) bằng cách xử lý bằng axit được chọn từ axit clohydric, axit sulfuric, axit metansulfonic và axit trifloaxetic, hoặc

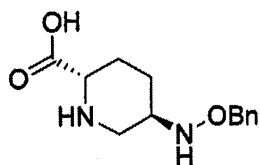
loại bỏ Teoc khỏi công thức (IV-b4-059) sử dụng tetrabutylamoni florua, tạo ra hợp chất có công thức (IV-c-059), trong đó P² là Boc hoặc Cbz,



(iii) silyl hóa hợp chất thu được có công thức (IV-c-059) sử dụng clotrialkylsilan trong hệ phản ứng, và sau đó đưa hợp chất này đến phản ứng tạo ure nội phân tử bằng cách sử dụng phosgen hoặc diphosgen.

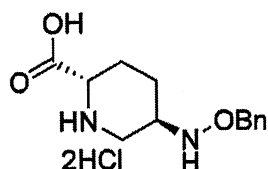
15. Quy trình điều chế (2S,5R)-metyl 5-(benzyloxyamino)piperidin-2-carboxylat và hydroclorua của nó, quy trình này bao gồm bước metyl este hóa axit (2S,5S)-5-hydroxypiperidin-2-carboxylic hoặc hydroclorua của nó, trifloaxetyl hóa, benzyloxyamin hóa nhóm hydroxyl ở vị trí thứ 5, và loại bỏ trifloaxetyl.

16. Hợp chất có công thức sau đây:



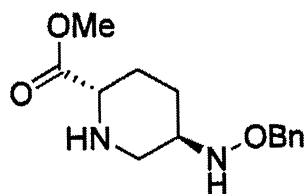
trong đó OBn là benzyloxy.

17. Hợp chất có công thức sau đây:



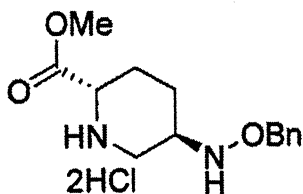
trong đó OBn là benzyloxy.

18. Hợp chất có công thức sau đây:



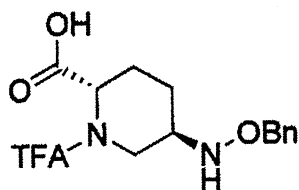
trong đó OMe là metoxy, và OBn là benzyloxy.

19. Hợp chất có công thức sau đây:



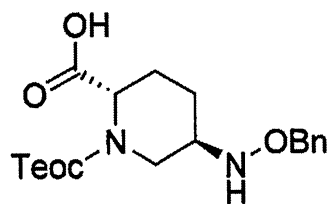
trong đó OMe là metoxy, và OBn là benzyloxy.

20. Hợp chất có công thức sau đây:



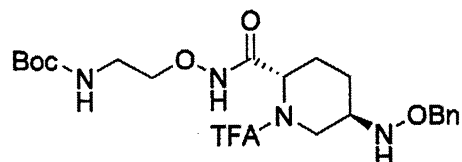
trong đó TFA là trifloaxetyl, và OBn là benzyloxy.

21. Hợp chất có công thức sau đây:



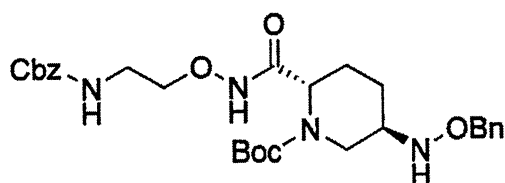
trong đó Teoc là 2-trimethylsilyloxyethyl, và OBn là benzyloxy.

22. Hợp chất có công thức sau đây:



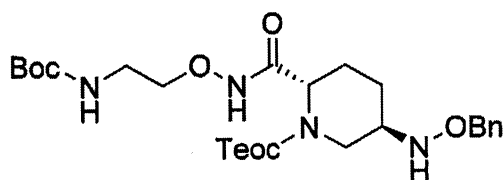
trong đó TFA là trifluoroacetyl, Boc là tert-butoxycarbonyl, và OBn là benzyloxy.

23. Hợp chất có công thức sau đây:



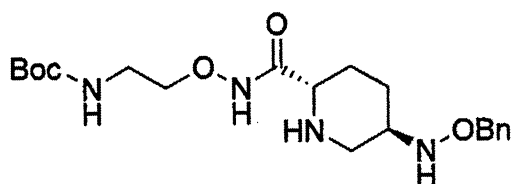
trong đó Cbz là benzyloxycarbonyl, Boc là tert-butoxycarbonyl, và OBn là benzyloxy.

24. Hợp chất có công thức sau đây:



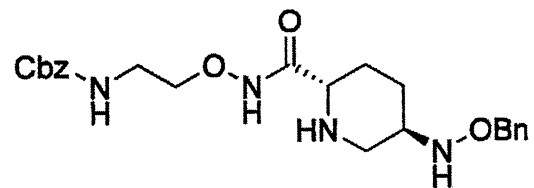
trong đó Boc là tert-butoxycarbonyl, Teoc là 2-trimethylsilyloxyethyl, và OBn là benzyloxy.

25. Hợp chất có công thức sau đây:



trong đó Boc là tert-butoxycarbonyl, và OBn là benzyloxy.

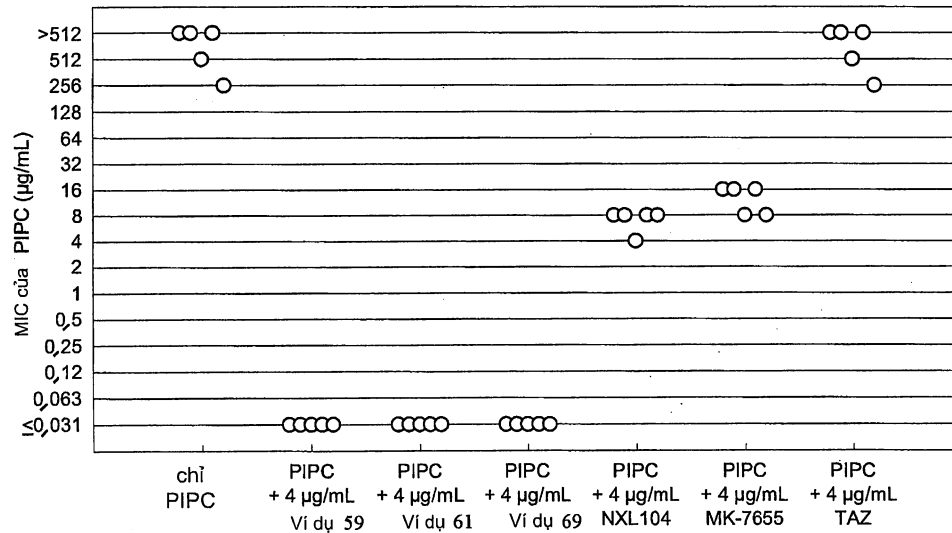
26. Hợp chất có công thức sau đây:



trong đó Cbz là benzyloxycarbonyl, và OBn là benzyloxy.

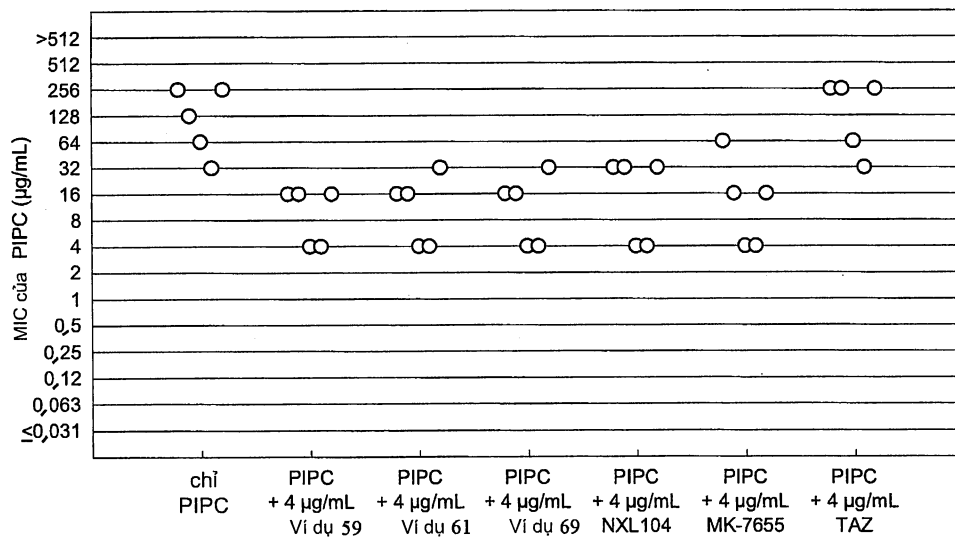
[Fig. 1]

Hoạt tính kháng khuẩn đối với 5 chủng sinh KPC-2 hoặc 3, *K. pneumoniae*.



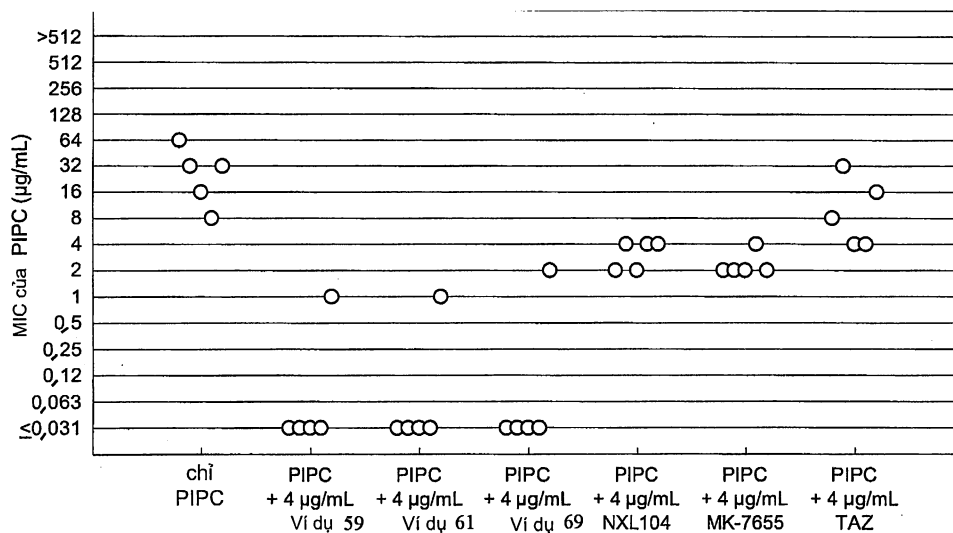
[Fig. 2]

Hoạt tính kháng khuẩn đối với 5 chủng biểu hiện cấu trúc AmpC, *P. aeruginosa*.



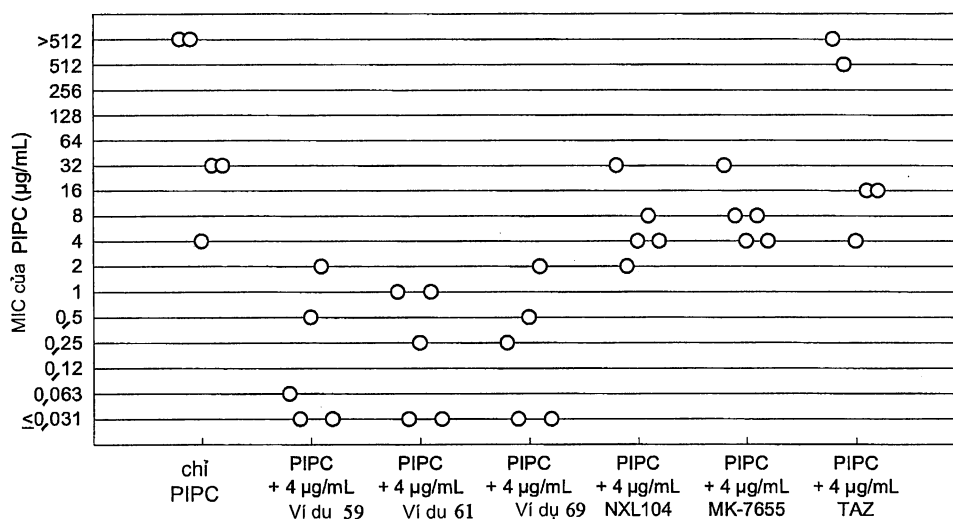
[Fig. 3]

Hoạt tính kháng khuẩn đối với 5 chủng biểu hiện cấu trúc AmpC, Enterobacteriaceae.



[Fig. 4]

Hoạt tính kháng khuẩn đối với 5 chủng sinh metallo- β -lactamaza loại IMP, Enterobacteriaceae.



[Fig. 5]

Hoạt tính kháng khuẩn đối với 5 chủng sinh CTX-M-15 (ESBL), *E. coli*.

