

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

C07D263/20

A61K 31/42

C07D417/10 C07D413/10

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 94193313.X

[45]授权公告日 2000 年 10 月 4 日

[11]授权公告号 CN 1057087C

[22]申请日 1994.8.16 [24]颁证日 2000.7.21

[21]申请号 94193313.X

[30]优先权

[32]1993.9.9 [33]US[31]08/119,279

[32]1994.4.11 [33]US[31]08/226,158

[86]国际申请 PCT/US94/08904 1994.8.16

[87]国际公布 WO95/07271 英 1995.3.16

[85]进入国家阶段日期 1996.3.8

[73]专利权人 法玛西雅厄普约翰美国公司

地址 美国密执安

[72]发明人 M·R·巴尔巴奇恩

S·J·布里克尼尔

D·K·哈钦森

[56]参考文献

EP0127902 1984. 2.14 CO7D263/20

EP0352781 1990. 1.31 CO7D263/20

EPO018417 1986. 6. 6 CO7D263/20

WO93/09103 1993. 5.13 CO7D263/20

WO93/23384 1993.11.25 CO7D263/20

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所

代理人 唐伟杰

审查员 李虹奇

权利要求书 4 页 说明书 36 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 取代的噁嗪和噻嗪噁唑烷酮抗微生物剂

[57]摘要

式 I 化合物或其制药学上可接受的盐,其中:

X 为 O, S, SO, SO₂, SNR¹⁰或 S(O)NR¹⁰;

R 为(a)氢

(b)C₁-C₈烷基,该烷基可任意地被下列一个或多个基团所取代;F, Cl, 羟基, C₁-C₈烷氧基, C₁-C₈酰氧基或 -O-CH₂-Ph,

(c)C₃-C₆环烷基,

(d)氨基,

(e)C₁-C₈烷氨基,

(f)C₁-C₈二烷氨基或

(g)C₁-C₈烷氧基;

R¹为氢;但是当 X 为 O 时, R¹可以为 H, CH₃, CN, CO₂H, CO₂R 或 (CH₂)_mR¹¹(m 为 1 或 2);

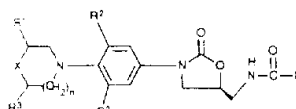
R²为独立的 H, F 或 Cl;

R³为 H, 但是当 X 为 O 且 R¹为 CH₃时, R³可以是 H 或 CH₃;

R¹⁰为独立的 H, C₁-C₄烷基(可任意地被氟, 氟, 羟基, C₁-C₈烷氧基, 氨基, C₁-C₈烷氨基, 或 C₁-C₈二烷

基氨基)或对甲苯磺酰基;

R¹¹为氢, OH, OR, OCOR, NH, NHCOR 或 N(R¹⁰)₂; 且 n 为 0, 1 或 2。 噁以及噻噁 唑烷酮衍生物是有效的抗微生物剂, 其可以有效地对抗部分人类或牲畜身体内的病原体, 包括革兰氏需氧菌, 如具多样耐受性的葡萄球菌, 链球菌 和肠球菌以及厌氧微生物, 如多形杆菌 spp. 和梭状芽胞杆菌 spp. 以及耐酸微生物, 如结核分枝杆菌, 鸟结核分枝杆菌及结核分枝杆菌 spp.。

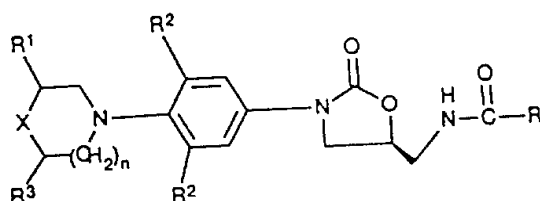


知识产权出版社出版

ISSN 1000-88-4274

权 利 要 求 书

1. 具有式 I 结构的化合物或其药学上可接受的盐:



其中:

X 为 O , S , SO , SO_2 , SNR^{10} 或 $S(O)NR^{10}$;

R 为 (a) 氢

(b) $C_1 - C_8$ 烷基, 该烷基可任意地被下列一个或多个基团所取代: F , Cl , 羟基, $C_1 - C_8$ 烷氧基, $C_1 - C_8$ 酰氧基或 $-O-CH_2-Ph$,

(c) $C_3 - C_6$ 环烷基,

(d) 氨基,

(e) $C_1 - C_8$ 烷氨基,

(f) $C_1 - C_8$ 二烷基氨基或

(g) $C_1 - C_8$ 烷氧基;

R^1 为氢; 但是当 X 为 O 时, R^1 可以为 H , CH_3 , CN , CO_2H , CO_2R 或 $(CH_2)_mR^{11}$, 其中 m 为 1 或 2;

R^2 为独立的 H , F 或 Cl ;

R^3 为 H , 但是当 X 为 O 且 R^1 为 CH_3 时, R^3 可以为 H 或 CH_3 ;

R^{10} 为独立的 H , 可任意地被氯, 氟, 羟基, $C_1 - C_8$ 烷氧基, 氨基, $C_1 - C_8$ 烷氨基, 或 $C_1 - C_8$ 二烷基氨基取代的 C_{1-4} 烷基或对甲苯磺

酰基；

R^{11} 为氢，OH，OR，OCOR NH₂，NHCOR 或 N(R¹⁰)₂；

且 n 为 0，1 或 2。

2. 权利要求 1 中所述化合物，其中 X 为 O。

3. 权利要求 2 中所述化合物，其中每一个 R² 均为氟。

4. 权利要求 1 中所述化合物，其中 n 为 1 且 X 为 S，SO 或 SO₂。

5. 权利要求 1 中所述化合物，该化合物为在噁唑烷酮环的 C5 上构型为 S 的光学纯的对映异构体。

6. 权利要求 1 中所述化合物，其中一个 R² 为氢，另一个 R² 为氟。

7. 权利要求 1 中所述化合物，其中 R 为甲基，OCH₃，CHCl₂，CH₂OH 或氢。

8. 权利要求 1 中所述化合物，该化合物为：

(a) (S)-N-[[3-[3-氟-4-(4-硫代吗啉基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基] 甲基] 乙酰胺；

(b) (S)-N-[[3-[3-氟-4-(1,1-二氧代硫代吗啉-4-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基] 甲基] 乙酰胺；

(c) (S)-N-[[3-[3-氟-4-(1-氧代硫代吗啉-4-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基] 甲基] 乙酰胺；

(d) (S)-N-[[3-[3,5-二氟-4-(4-吗啉基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基] 甲基] 乙酰胺；

(e) (S)-N-[[3-[3-氟-4-(4-吗啉基)苯基] α-氧代-5-噁唑烷基] 甲基] 乙酰胺；

(f) (S) - N - [[3 - [3 - 氟 - 4 - [1 - [(对甲苯磺酰基) 亚氨基] 硫代吗啉 - 4 - 基] 苯基] - 2 - 氧代 - 5 - 噁唑烷基] 甲基] 乙酰胺;

(g) (S) - N - [[3 - [3 - 氟 - 3 - (4 - 吗啉基)] 苯基] - 2 - 氧代 - 5 - 噁唑烷基] 甲基] 羟基乙酰胺;

(h) (S) - N - [[3 - [3 - 氟 - 3 - (4 - 吗啉基)] 苯基] - 2 - 氧代 - 5 - 噁唑烷基] 甲基] 甲酰胺;

(i) (S) - N - [[3 - [3 - 氟 - 3 - (4 - 吗啉基)] 苯基] - 2 - 氧代 - 5 - 噁唑烷基] 甲基] 甲基氨基甲酸酯; 或

(j) (S) - N - [[3 - [3 - 氟 - 3 - (4 - 吗啉基)] 苯基] - 2 - 氧代 - 5 - 噁唑烷基] 甲基] 二氯乙酰胺。

9. 权利要求 1 中所述化合物, 其中 n 为 0 且 X 为 0, S, SO 或 SO_2 。

10. 权利要求 9 中所述化合物, 其中一个 R^2 为氢且另一个 R^2 为氟。

11. 权利要求 9 中所述化合物, 该化合物为:

(S) - N - [[3 - [3 - 氟 - 4 - (3 - 噁唑烷基) 苯基] - 2 - 氧代 - 5 - 噁唑烷基] 甲基] 乙酰胺。

12. 权利要求 1 中化合物其中 n 为 2 且 X 为 0、S、SO 或 SO_2 。

13. 权利要求 12 中所述化合物, 其中一个 R^2 为氢, 且另一个为氟。

14. 权利要求 1 中式 I 化合物在制备用于治疗微生物感染病人药物方面的应用。

15. 权利要求 14 的应用, 其中所述的微生物选自: 葡萄球菌,

链球菌和肠球菌，多形杆菌 spp.，梭状芽胞杆菌 spp.，结核分枝杆菌，鸟结核分枝杆菌或结核分枝杆菌 spp.。

说明书

取代的噁嗪和噻嗪恶唑

烷酮抗微生物剂

本发明公开了噁嗪和噻嗪恶唑烷酮衍生物。该化合物为有用的抗微生物剂，它能有效地对抗许多人类和动物病原体。包括革兰氏需氧菌，如具多重耐药性的葡萄球菌，链球菌和肠球菌，以及厌氧微生物，例如多形杆菌 *spp.* 和梭状芽胞杆菌 *spp.* 以及耐酸微生物，如结核分枝杆菌，鸟结核分枝杆菌和分支杆菌 *spp.*。

本化合物类似于下列出版物中公开的含有环状结构的哌嗪，所不同的是末端的氮原子被氧，硫，亚磺酰基，磺酰基，磺酰亚氨基或亚磺酰亚氨基所取代。所列举的化合物为该类型中唯一的，未取代的哌嗪基恶唑烷酮化合物几乎很少有抗菌活性，而相应的噁嗪和噻嗪恶唑烷酮具有高度的活性。

PCT/US 93/03570 申请公开了具有取代的二嗪片断的恶唑烷酮及其作为抗菌素的应用。

PCT/US 92/08267 申请公开了取代的芳基和杂芳基—苯基—恶唑烷酮，它可用作抗菌药物。

PCT/US 89/03 548 申请公开了 5' 吡啶基—5 β —酰氨基甲基恶唑烷酮，3—(稠环取代)苯基—5 β —酰氨基甲基恶唑烷酮，以及 3—(氮取代)苯基—5 β —酰氨基甲基恶唑烷酮，它们可用作抗菌药物。

其它公开了各种恶唑烷的文献包括 *US Patent* 4, 801,600, 4, 921,869, *Gregory W. A*; 等人 *J. Med Chem*, 32, 1673—81(1989);

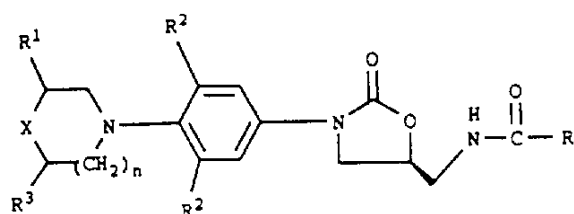
Gregory W. A. 等人 J. Med. Chem., 33, 2569—78(1990) ; Wang C., 等人., Tetrahedron, 45, 1323—26(1989); 以及 Britteli, 等人., J. Med. Chem., 35, 1156(1992)。

欧洲专利公报 352,781 公开了苯基和吡啶基取代的苯基噁唑烷酮。

欧洲专利公报 316,594 公开了 3-取代的苯乙烯基噁唑烷酮。

欧洲专利公报 312, 000 公开了苯甲基及吡啶甲基取代的苯基噁唑烷酮。

本发明涉及具有式 I 结构的化合物或其药用盐



其中:

X 为 O, S, SO, SO₂, SNR¹⁰ 或 S(O)NR¹⁰;

R 为(a)氢

(b) C₁—C₈ 烷基(任意地被一或多个下列基团所取代; F, Cl, 羟基, C₁—C₈ 烷氧基, C₁—C₈ 酰氧基或 O—CH₂—Ph,

(c) C₃—C₆ 环烷基,

(d) 氨基

(e) C₁—C₈ 烷氨基,

(f) C₁—C₈ 二烷氨基, 或

(g) C₁—C₈ 烷氧基;

R^1 为 H , 当 X 为 O 时, R^1 可以是 H , CH_3 , CN , CO_2H , CO_2R 或 $(CH_2)_mR^{11}$ (m 为 1 或 2);

R^2 为独立的 H , F 或 Cl ;

R^3 为 H , 当 X 为 O 且 R^1 为 CH_3 时, R^3 可以是 H 或甲基;

R^{10} 为独立的 H , C_1-C_4 烷基(任意地被氯, 氟, 羟基 C_1-C_8 烷氧基, 氨基, C_1-C_8 烷氨基或 C_1-C_8 二烷氨基)或对甲苯磺酰基;

R^{11} 为氢, OH , OR , $OCOR$, NH_2 , $NHCOR$ 或 $N(R^{10})_2$;

以及 n 为 0, 1 或 2。

较可取的 n 为 0 的化合物为

(a) $(S)-N-[[3-[3-氟-4-(3-噻唑烷基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺$;

(b) $(S)-N-[[3-[3-氟-4-(1,1-二氧代噻唑-3-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺$;

(c) $(S)-N-[[3-[3-氟-4-(1-氧代噻唑-3-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺$; 或

(d) $(S)-N-[[3-[3-氟-4-(3-噁唑烷基)]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺$

较可取的 n 为 1 的化合物为:

(a) $(S)-N-[[3-[3-氟-4-(4-硫代吗啉基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺$;

(b) $(S)-N-[[3-[3-氟-4-(1,1-二氧代硫代吗啉-4-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺$;

(c) $(S)-N-[[3-[3-氟-4-(1-氧代硫代吗啉-4-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺$;

(d) (S)-N-[[3-[3,5-二氟-4-吗啉基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺

(e) (S)-N-[[3-[3-氟-4-吗啉基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

(f) (S)-N-[[3-[3-氟-4-[1-[(对甲苯磺酰基)亚氨基]硫代吗啉-4-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

(g) (S)-N-[[3-[3-氟-4-吗啉基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]羟基乙酰胺;

(h) (S)-N-[[3-[3-氟-4-吗啉基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]甲酰胺

(i) (S)-N-[[3-[3-氟-4-吗啉基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]甲基氨甲酸酯; 或

(j) (S)-N-[[3-[3-氟-4-吗啉基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]二氯乙酰胺。

较可取的 n 为 2 的化合物为:

(a) (S)-N-[[3-[3-氟-4-(六氢硫氮杂萘-4-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

(b) (S)-N-[[3-[3-氟-4-(1,1-二氧代六氢硫氮杂萘-4-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺

(c) (S)-N-[[3-[3-氟-4-(1-氧代六氢硫氮杂萘-4-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺; 或

(d) (S)-N-[[3-[3-氟-4-(六氢硫氮杂萘-4-基)]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺。

另一方面，本发明涉及治疗微生物感染病人的方法，该方法为给病人服用有效量的上述式 I 化合物。该化合物可以药物组合物的形式经口服，非肠道或局部方式给药。较可取的服用量为大约 0.1 至大约 100mg/公斤体重/天，更可取的为大约 3.0 至大约 50mg/公斤体重/天。

本发明公开了具有上述式 I 结构的噁嗪和噻嗪噁唑烷酮。该化合物为有用的抗微生物剂，它能有效地对抗许多人类和动物病原体，特别是格兰氏阳性需氧菌，如多重耐药性的葡萄球菌，链球菌和肠球菌以及厌氧菌如多形杆菌 *spp.* 和梭状芽胞杆菌 *spp.* 以及耐酸菌如结核分枝杆菌，鸟结核分支杆菌和分支杆菌 *spp.*。

各种烃所含片断的碳组份是用标明最少和最多碳原子的缩写符号来表示的，例如， C_i-C_j 定义为从整数“i”至整数“j”个碳原子。因此， C_1-C_3 系指 1—3 个碳原子的烷基，包括甲基，乙基，和丙基及异丙基； C_1-C_8 烷基为甲基，乙基，丙基，丁基，戊基，己基，庚基，辛基及其异构基。

术语 C_1-C_8 烷氨基系指具有一个 1—8 个碳原子的烷基的氨基 ($-NH-$) 片断。术语 C_1-C_8 的二烷基氨基系指具有两个 1—8 个碳原子的烷基的氨基片断，例如，丙氨基和二丙氨基。 C_1-C_8 烷基或 C_1-C_4 烷基可任意地被如下基团所取代：氟，氯，羟基， C_1-C_8 烷氧基，氨基， C_1-C_8 烷氨基， C_1-C_8 二烷氨基或 $-O-CH_2Ph$ 其中 *Ph* 为苯基。“酰氧基”系指例如甲基氨甲酰基，乙基氨甲酰基，等。这些任意取代的 C_1-C_8 烷基可以包括 1-氟丙基，1-氟丙基，3-氟丙基，3-氟丙基，1-羟基丁基，2-羟基丁基，1-甲氧丙基，1-辛氧丙基，1-氨基丙基，1-氨基辛基，1-丁基氨基丙基，

1-二丁基氨基丙基等。

药学上可接受的盐系指服用本发明化合物所用的酸加成盐，包括盐酸盐，氢溴酸盐，氢碘酸盐，硫酸盐，磷酸盐，乙酸盐，丙酸盐，乳酸盐，甲磺酸盐，马来酸盐，苹果酸盐，琥珀酸盐，酒石酸盐，柠檬酸盐，2-羟基乙基磺酸盐，富马酸盐等以及与碱基团成盐，这些盐可以是含水形式的盐。

除未取代的之外，苯环还可带有一或多个卤原子(氟或氯)取代基。因此，在各种取代模式中， R^2 基团可以是独立的氢原子或卤原子。

较可取的 R^2 取代基为两者都是氟，更好的为氟和氢。

本发明中所要求权利的化合物的恶唑酮环上 C-5 位的绝对构型较可取的是结构式 I 中所给出的那种。在 *Cahn-Ingld-Prelog* 命名系统中该绝对构型被称为 (S) 构型。该 (S) 对映异构体具的抗菌活性，同样可以像纯的 (S) 对映异构体那样将该消旋混合物用于同样的目的，区别仅仅在于要用两倍量的消旋体才能达到同样的抗菌效果。在式 I 化合物的吗啉或硫代吗啉环上适当加以修饰，如加入第二个手性中心 (R^1 不是 H)，将会导致非对映异构体，这些非对映异构体 (处于消旋或对映增进状态) 也是本发明式 I 化合物的一部分，上述观点是熟悉本专业的人士所明了的。

可用如下方法得到光学纯的物质：将外消旋混合物通过拆分并将非对映盐选择性地结晶，例如从中间体胺与合适的光学活性酸，如二苯甲酰基酒石酸或 10-樟脑磺酸成盐，接着用碱处理成为光学纯的胺。

较可取的制备式 I 恶唑烷酮纯对映异构体的方法见反应路线 1

和 2。

如反应路线 1 所示, 具式 I 的噁嗪及噻嗪如噻唑烷($R^1=H$, $X=S$, $n=0$), 噁唑烷($R^1=H$, $X=O$, $n=0$), 吗啉($R^1=H$, $X=O$, $n=1$), 硫代吗啉($R^1=H$, $X=S$, $n=1$)取代的吗啉(R^1 不是 H , $X=O$, $n=1$), 六氢-1,4-硫氮杂卓($R^1=H$, $X=S$, $n=2$), 六氢-1,4-氧氮杂卓($R^1=H$, $X=O$, $n=2$), 或取代的六氢-1,4-氧氮杂卓(R^1 不是 H , $X=O$, $n=2$), 与功能化的硝基苯 2(Y =卤素或三氟甲磺酰基)进行反应, 该反应中有适当的碱存在, 如 N,N -二异丙基乙胺, 以及适当的溶剂, 如乙腈, 四氢呋喃(THF)或乙酸乙酯, 在回流温度下反应, 给出加成物 3。必要时, 将 1 中的 R^1 侧链用适当的保护基保护, 如苄基, 及 Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. 在“*Protective Groups in Organic Synthesis*”, 2nd ed.; John Wiley & Sons; New York’ (1991)中所述的其它保护基, 而后在合成过程中除去。当 $X=O$ 时, 3 中的硝基被还原, 该还原采用氢化反应, 有适当的催化剂如钨碳(氢来自氢气或间接地从甲酸铵得到), 采用适当的溶剂如乙酸乙酯, 四氢呋喃, 甲醇及其混合物。另外, 当 $X=S$ 时, 3 中的硝基可用亚硫酸氢钠水溶液来还原, 该还原在四氢呋喃及室温下进行给出苯胺 4。然后该苯胺 4 转化为其苄基($R^4=CH_2Ph$)或甲基($R^4=CH_3$)氨基甲酸乙酯衍生物 5, 所采用方法为标准的 Schotten-Baumann 条件或其它专业人士所熟悉的演变条件。然后氨基甲酸乙酯 5 在适当的碱, 如正丁基锂或 $LiN(SiMe_3)_2$ 处理下去质子, 该反应在适当的溶剂中进行, 如四氢呋喃(“THF”)及在适当的温度如 -78 至 $-40^\circ C$ 下给出锂化中间体, 然后用市售的(一)-(R)-缩水甘油丁酯, 处理该锂中间体。加温至室温, 直接

得到对映异构增进型的羟甲基取代的噁唑烷酮 6。然后将化合物 6 转化为相应的甲磺酸盐 7 ($R^5 = \text{甲磺酰基}$) 或芳基磺酸盐 7 ($R^5 = \text{Ar-SO}_2$), 如对甲苯磺酰基, 方法为: 例如, 甲磺酰氯/吡啶或者为甲磺酰氯/三乙胺/二氯甲烷或对-甲苯磺酰氯/吡啶。然后将所得到的磺酸盐衍生物 7 与叠氮化合物如叠氮化钠或钾进行反应, 反应在非质子溶剂中进行, 如 N,N -二甲基甲酰胺 (DMF) 或 1-甲基-2-吡咯烷酮, 可任意地有催化剂存在, 如 18-冠醚-6, 反应温度为 $50-90^\circ\text{C}$, 得到叠氮物 8 ($R^6 = \text{N}_3$)。然后该叠氮化合物进行氢化, 采用钨碳或铂催化剂, 在合适的溶剂如乙酸乙酯或甲醇中反应, 得到相应的胺 8 ($R^6 = \text{NH}_2$)。另外, 该叠氮物可被三价磷化合物如三苯基膦在合适的溶剂中如四氢呋喃还原, 然后加入水。另外, 甲磺酸盐或芳磺酸盐可被苯邻二甲酰亚胺钾在乙腈中回流或用其它溶剂除去。苯邻二甲酰亚胺 8 ($R^6 = \text{苯邻二甲酰亚胺}$) 在回流的乙醇中加入甲胺水溶液去保护, 得到胺 8 ($R^6 = \text{NH}_2$)。另外, 胺 8 可从甲磺酸盐 7 与氢氧化铵在异丙醇或 THF 中回流直接得到。然后用已知方法将胺 8 酰化, 得到噁唑烷酮 (结构 9)。例如, 该胺可与酰氯或酸酐在碱性溶剂中, 如吡啶在 -30 至 30°C 下反应, 得到酰化物 9 ($R = \text{任意取代的烷基}$)。本发明范围内的其它酰基可以很容易地通过标准的酰化技术添加到胺 8 ($R^6 = \text{NH}_2$) 上获得, 这一点是专业人士所明了的, 例如用下列文献中着重提到的方法: March, J. "Advanced Organic Chemistry", 3rd ed.; John Wiley & Sons; New York, 1985; P. 370-375, 以得到化合物 9 的其它实例。在此阶段, 支链吗啉或六氢-1,4-氧氮杂⁷草中侧链 R^1 上被添加的保护基被除去, 方法可采用如 Greene. T. W. Wuts. P. G. M., "Protective Groups in Organ-

ic Synthesis", 2nd ed. ; John Wiley & Sons. New York (1991) 中所述方法。结构式 9 化合物代表具式 I 结构的恶嗪和噻嗪取代的恶唑烷酮抗菌剂的实例，它为本发明的主体。

如反应路线 2 所示，含噻唑烷或含硫代吗啉的恶唑烷酮 10(以及含六氢—1, 4—硫氮杂卓的各种变体)，即具式 I 的抗菌剂的实例，可以按反应路线 2 所示进一步制成具式 I 的其它化合物。特别地，在水和甲醇的混合物中，使用偏高碘酸钠，可将 10 能被氧化成相应的亚砷 11(X=亚硫酰基)。另外，化合物 10 或 11 可在丙酮水溶液中被过硫酸氢钾制剂或 4—甲基吗啉 N—氧化物和催化量的四氧化钨氧化成砷(12X=磺酰基)。硫化物 10 可被转化成磺酰亚胺 13(X=磺酰亚氨基)。例如，在 CH_2Cl_2 中，在合适的相转移催化剂，如十六烷基三丁基磷溴化物存在下，用氯胺 T 三水合物对 10 进行处理可得化合物 13(R^{10} =对甲苯磺酰基)。其它的磺酰亚胺类可用本领域内熟知的方法来制备，例如 Oae, S. ; Furukawa, N. "Sulfilimines and Related Derivatives" ; American Chemical Society: Washington, D. C. , 1983。亚砷亚胺衍生物 14(X=亚砷亚氨酰基)也可以通过对亚砷 11 及硫亚胺 13 进行加工制得。无数转变的方法可在下列文献中获得：

(1)

Johnson, C. R., "Comprehensive Organic Chemistry"; Jones, N., ed.; Pergamon Press: Oxford, 1979; Vol. 3, Chapter 11.11, (2) Johnson, C. R., *Aldrichimica Acta*, 1985, 18, 3-4 and references cited therein, (3) Johnson, C. R.; Lavergne, O., *J. Org. Chem.* 1989, 54, 986-988 and references cited therein, (4) Johnson, C. R.; Rigau, J. J., *J. Org. Chem.* 1968, 33, 4340-4343, and (5) Oae, S.; Furukawa, N., "Sulfilimines and Related Derivatives"; American Chemical Society: Washington, D.C., 1983; p 297-317 and references cited therein.

例如, 在 EtOAc 和 CH_2Cl_2 的混合物中, 于四丁基铵溴化物存在下, 用次氯酸钠水溶液对 N -甲苯磺酰基硫亚胺 13 (R^{10} =对甲苯磺酰基) N -甲苯磺酰基进行氧化可获得亚砷亚胺 14 (R^{10} =对甲苯磺酰基)。14 结构式中的甲苯磺酰基基团在酸性条件下可以除去, 例如用浓硫酸, 可以获得 14 ($R^{10}=\text{H}$)。在上述文献中选择的条件下对亚砷亚胺上的氮原子进行烷基化, 酰基化或磺酰基化, 可以获得亚砷亚胺 14 的其它实例, 后者同样也是本发明中具式 I 的抗菌剂。具有代表性的, 将亚砷 11 转变成亚砷亚胺 14 操作步骤可在即刻所列的文献中找到。例如, 在合适的溶剂如 CH_2Cl_2 中, 11 可经 O -(苯基磺酰基羟胺) 处理形成相应的亚砷亚胺 14 ($R^{10}=\text{H}$) (见 Johnson, C. R. *etal.*, *J. Org. Chem.* 1974, 39, 2458—2459) 如上所述的亚砷亚胺氮的官能作用提供了 14 的其它实例。另外, 在合适的溶剂, 如甲醇或甲醇/ CH_2Cl_2 中, 于合适的促进剂如阮内铜的存在下, 用对甲苯磺酰基叠氮化物处理 11, 可得 N -甲苯磺酰基亚砷亚胺 14 (R^{10} =对甲苯磺酰基) (见 Johnson, C. R. 等人, *J. Am. Chem Soc.* 1973, 95, 4287—4291)。如上所述, 甲苯磺酰基团可被除去, 并可被其它基团替代, 给出亚砷亚胺 14 的其它实例。

对本领域内的专业人员来说是明了的, 所述的合成步骤本质上仅仅是代表, 条件变化是已知的, 例如取代吗啉(其中 R^1 不是氢): Araki, K. 等人, 发表于 28th Interscience Conference, Antimicrobial Agent and Chemotherapy, October 23—26, 1988, Los Angeles, CA, Abstract No. 947; 以及 JP 03,291,274, JP 03,148,276, JP 03, 066, 688, JP 03, 048,682, JP 02, 019, 380, JP 02, 115,

182 以及 EP 311,948。取代的六氢 1,4-氧氮杂萘的合成(其中 R^1 不是氢)可按 Araki, K. et. al., JP 02,115,181 所述方法进行,当 n 为 0 时,可参见 Oh, Chhang-Hyun 等人于 J. Antibiotics, 47: 126-28(1994)上公开的方法。

此类化合物对于治疗人类及其它温血动物如牛等的微生物感染是有效的,给药途径可以是非肠道途径,口服或局部给药。举例说明,本发明化合物对牛是有效的,其可用来对付乳腺炎。

本发明化合物的药物组合物制备如下:使用标准和常规的技术,使本发明式 I 化合物与制药学上可接受的固体或液体载体结合,以及使之任意地与制药学上可接受的辅助剂和赋形剂相结合。固体剂型包括粉剂,片剂,分散颗粒,胶囊,扁(胶)囊剂和栓剂。固体载体可以是至少一种物质,其可以充当稀释剂,香味剂,增溶剂,润滑剂,悬浮剂,粘合剂,片崩解剂以及包裹剂。惰性固体载体包括碳酸镁,硬脂酸镁,滑石,糖,乳糖,果胶,糊精,淀粉,明胶,纤维物质,低熔点石蜡,可可脂等等。液体剂型包括溶剂,悬浮液以及乳剂。例如可将本发明化合物溶于水、水-丙二醇、水-聚乙二醇系统来获得溶液,其可任意地含有合适的常规增色剂,香味剂,稳定剂和增稠剂。

较好地,药物组合物可用常规技术来提供单位剂型,其含有有效或合适剂量的活性成份,即本发明中的式 I 化合物。

药物组合物以及单位剂型中含有的活性成份(即本发明式 I 化合物)的量可以根据特定的应用,所用化合物的药效强度以及所需浓度在一个较宽的范围内调节。通常,活性化合物的量范围为组合物的 0.5%~90%。

在治疗和对抗细菌感染患者，如人类以及其它可被诊断出带有细菌感染的动物时，化合物或药物组合物可经口服，非肠道和/或局部给药途径给药，剂量水平以可获得相对恒定浓度为准，该水平即是指活性成分在接受治疗动物的血中浓度可以有效地抗菌。通常，活性成分的有效抗菌剂量为 $0.1 \sim 100 \text{ mg/kg}$ 体重/天，较好的是 $3.0 \sim 50 \text{ mg/kg}$ 体重/天。应该认识到，剂量可以取决于患者的需要，待治疗细菌感染的严重程度以及所用的特化合物而变化。同时也应该认识到，最初的给药剂量应高于上述水平，目的是迅速达到所期血中药物浓度或最初的剂量小于适宜的水平，然后根据情况在治疗过程中逐渐进行性地加大剂量。如有所需，每日剂量也可分成多次给药，例如每日 2—4 次。

本发明中的式 I 化合物可经非肠道途径给药，例如注射，象静脉注射或其它非肠道途径给药。用于非肠道给药的药物组合物通常含有制药学上可接受量的式 I 化合物的可溶性盐（酸加成盐或碱盐），该盐溶于制药学上可接受的液体载体中，如注射用水，提供合适缓冲等渗溶液的缓冲剂，如具 $\text{pH} = 3.5 - 7$ 的溶液。合适的缓冲剂包括磷酸三钠， NaHCO_3 ，柠檬酸钠，N—甲基葡糖胺，L(+)—赖氨酸以及 L(+)—精氨酸，以上仅举几例。通常将式 I 化合物溶于载体中，其量为足以提供制药学上可接受的注射浓度，该浓度范围是约 $1 \text{ mg/ml} - 400 \text{ mg/ml}$ 溶液。生成的液体药物组合物给药后可获得上述有效抗菌剂量。本发明中式 I 化合物在以固体口服给药以及液体剂型给药方面均有优势。

在局部治疗时，使有效剂量的式 I 化合物与制药学上可接受的胶或霜载体相混合，其可以应用于患者待治疗的皮肤上。这类霜和

胶的制备对于本领域内的专门人员来说是熟知的，并且可以包含有渗透增强剂。

采用 *Murine Assay* 步骤进行了体内抗菌活性试验。雌性小鼠（每只 18—20g 重的小鼠，共 6 只）经腹膜内注射金黄色葡萄球菌，该细菌在使用之前解冻，然后悬浮于含 4% 的酿制酵母（金黄色葡萄球菌）的脑心浸液或脑心浸液（链球菌种）中。每个药物进行六个剂量级的抗菌治疗效果检验，分别在感染 1 小时及 5 小时后经口服插管法或皮下给药。连续 6 天观察存活率。基于死亡率的 ED_{50} 值可采用概率单位分析来计算。将受试化合物与作为对照物的万古霉素作比较。结果列于表 1。

表 1

实例 1—5 体内抗金黄色葡萄球菌 UC^R No. 9213 的活性

实例序号	ED_{50} (mg/kg)	
	实例, PO	万古霉素, SC
1	1.25	3.9
2	2.0	2.3
3	3.4	2.5
4	5.5	2.0
5	5.6	3.9
8	12.4	2.0
9	4.4	2.0
10	6.8	5.0
11	14.0	2.0

表 2

体外抗结核分枝杆菌及鸟结核分枝杆菌的活性

化合物买例号	小鼠 结核分枝杆菌 _B 91-2225	M I C A 鸟结核分枝杆菌 Lowell Young	M I C A 鸟结核分枝杆菌 L P R
1	0.5	1.0	4.0
2	0.5	2.0	4.0
异烟肼 ^C	<0.015	未作	未作
阿齐霉素 ^C	未作	4.0	8.0

A. 体外杀死有机物或抑制其生长所需药物的最低浓度。

B. 菌株指定名称。

C. 异烟肼用作杀结核菌实验的对照药物，

阿齐霉素用作鸟结核分枝杆菌试验的对照药物。

表 2 所示的体外活性结果是采用本领域内专业人员熟知的标准稀释法进行的。简单来说，就是在稀释剂中进行系列的抗菌素两倍稀释，并将分枝杆菌生长培养基的标准体积加入药物等份中，用标准化分枝杆菌细胞悬浮液对培养基接种，然后在合适的条件下培养。培养完毕，通过肉眼观察即可以决定最小抑制浓度(MIC)。MIC 的定义为抑制分枝杆菌生长所需的最低药物浓度($\mu\text{g/ml}$)。

表 3

体内抗分枝杆菌活性

化合物实施例号	每个器官结核分枝杆菌形成单位 ^A (以 $\text{Log } 10$ 表示)	
药物治疗	脾	肺
无 ^B	7 . 7 2	8 . 4 7
异烟肼 ^C	4 . 3 6	3 . 8 1
4	5 . 2 4	5 . 0 3
1	4 . 6 1	3 . 5 9

A. 在感染小鼠接受治疗一个月之后进行可存活的结核分枝杆菌器官计数。

B. 感染后未接受治疗的动物用作对照。

C. 异烟肼(阳性对照)的剂量为 25mg/kg, 口服, 而上述三个测试药物的剂量为 100mg/kg。

用 1×10^7 可存活的结核分枝杆菌(Erdman 菌株)经静脉使 CD-1 小鼠感染, 从而获得表 3 中所列的体内数据。24 小时后, 开始药物治疗。所有的药物经口服管饲法, 每日两次给药, 共持续 4 周。治疗结束后, 从脾和肺的(组织)匀浆中进行存活细菌计数的测定。

实例 1: (S)-N-[[3-[3-氟-4-(4-硫代吗啉基)苯基]2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺

步骤 1: 4-(2-氟-4-硝基苯基)硫代吗啉

将 3, 4-二氟硝基苯 (2.09ml, 18.857mmol) 溶于干燥的 CH_3CN (50ml) 中, 然后滴加 N,N -二异丙基乙胺 (8.212ml, 47.143mmol), 生成的黄色混合物用硫代吗啉 (4.74ml, 47.143mmol) 进行处理。加热回流 (85°C) 16 小时, 3 小时内冷却至室温, N_2 气氛下搅拌。此时用 TLC (15% EtOAc/己烷, UV 短波) 进行检查反应完全。减压浓缩, 用硅胶 (50g) 吸附。此物再次在硅胶 (175g, 用己烷装填) 上进行层析, 依次以 1L 的 5%, 10%, 15% EtOAc/己烷洗脱, 得 4.6g (100%) 标题化合物, 其为橙色、固体结晶, 熔点为 59.5~60.5°C, $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2\text{FS}$ 的 HRMS (M^+) 实测值为 242.0525 (理论值为 242.0522)。

步骤 2: 4-[2-氟-4-(苄氧羰基)氨基苯基]硫代吗啉

将 4-(2-氟-4-硝基苯基)硫代吗啉(3.67g, 8.255mmol)溶于 THF(75ml)中, 用 NaHSO_3 (26.4g, 151.56mmol)水溶液(150ml)处理, 此反应微微放热。1 小时后, 以 TLC(30%EtOAc/己烷, UV 短波)检查反应完全。用冰浴冷却到 0°C, 加 NaHCO_3 (25.5g, 303.12mmol)终止反应。用 pH=7 的缓冲液(500ml)稀释之。然后, 用固体 NaCl 饱和, 产品用 CH_2Cl_2 (4×500ml)提取。合并的提取液经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 减压浓缩, 得黄色固体, 放置冰箱中过夜(16 小时)。将粗品胺(1.826g, 8.601mmol)溶于干燥 THF(85ml)中, 冷却至 -20°C(MeOH/冰浴)。溶液用 *N,N*-二甲基苯胺(1.36ml, 10.75mmol)进行处理, 于 -20°C 下搅拌 15 分钟, 然后滴加氯代甲酸苄酯[1.42ml(校正纯度为 95%), 9.46mmol], 立即有沉淀生成。移去冷浴前继续搅拌 15 分钟。当在 N_2 气氛下加热至室温后(1 小时), 经 TLC(30%EtOAc/己烷, UV 短波波)检查反应完全。反应物用 EtOAc(200ml)稀释, 然后用(2×200ml)和盐水(200ml)洗涤。合并水相, 再次用 EtOAc(2×200ml)进行反提取。合并有机相, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 减压浓缩, 得黄色固体。粗品进行硅胶层析(150g, 以 5%EtOAc/己烷装填), 以 2L5%EtOAc/己烷, 1L10%ETOAC/己烷(加入 CH_2Cl_2 保持溶解度)洗脱, 得 2.65g (50%)的标题化合物, 其为米色结晶, 熔点 142°C, $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2\text{FS}$ 的 HRMS(M^+)实测值为 346.115(理论值为 346.1151)。

步骤 3: (S)-[3-[3-氟-4-(4-硫代吗啉基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲醇

将 4-[2-氟-4-(苄氧羰基)氨基苯基]硫代吗啉(2.0g, 5.77mmol)溶于干燥 THF(55ml)中, 冷却至 -78°C (干冰/丙酮浴)。于 6 分钟内向溶液中滴加正丁基锂。混合物于 -78°C 下搅拌 30 分钟, 2 分钟内滴加(R)-(-)-丁酸缩水甘油酯(0.85ml, 6.0mmol)。移去冰浴前, 混合物再于 -78°C 下搅拌 30 分钟。升至室温, N_2 下搅拌过夜(16 小时)。此时, 用 TLC(5% MeOH/ CHCl_3 , UV 短波)检查反应完全。用 250ml CH_2Cl_2 稀释之, 水(3 $\times$ 200ml)和盐水(200ml)洗涤。水相再次用 CH_2Cl_2 (3 $\times$ 150ml)进行反提取, 合并有机层, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 减压浓缩, 得黄色固体, 此粗品经硅胶层析(175g, 以 10% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CHCl}_3$ 装填)纯化, 以 1-3% MeOH/(10% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CHCl}_3$)进行梯度洗脱, 得 1.583(88%)标题化合物, 其为米色固体, mp. $136\sim 137^{\circ}\text{C}$, $\text{C}_{14}\text{N}_{17}\text{N}_2\text{O}_3\text{FS}$ 的 HRMS(M^+)实测值为 312.0942(理论值为 312.0944)。

步骤 4: (R)-[[3-氟-4-(4-硫代吗啉基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-对-甲苯磺酸酯

将[3-[3-氟-4-(4-硫代吗啉)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲醇 1.465g, 4.69mmol)溶于吡啶(15ml)中, 然后冷至 0°C (冰浴)。溶液用对甲苯碘酰氯(1.34g, 7.035mmol)进行处理, 0°C 氮气下搅拌 7 小时。此时反应终止, 存在于冰箱中过夜(16 小时)。于早晨, 经 TLC(5% MeOH/ CHCl_3 , UV 短波)检查仅有痕量的起始物质。加入冰水(100ml)终止反应, 沉淀析出, 抽滤分离固体, 用水彻底洗涤。得 2.02g(92%)标题化合物, 其为白色固体, m. p. 141°C , $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5\text{FS}$ 的 HRMS(M^+)实测值为 466.1036(理论值 466.1032)。

步骤 5: (R)-[[3-(3-氟-4-(4-硫代吗啉基)苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]叠氮化物

将[[3-[3-氟-4-(4-硫代吗啉基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-对甲苯磺酸酯(2.0g, 4.287mmol)溶于干燥 DMF(15ml)中, 用固体 NaN_3 (1.67g, 25.722mmol) 进行处理。反应混合物加热至 65℃(外部温度)6 小时, 冷却至室温, 搅拌约一周(158 小时)。经 TLC 检查(6% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CHCl}_3$, UV 短波)反应完全。用 EtOAc(300ml)稀释, 然后水(3×250ml)洗涤, 水相再次用 EtOAc(2×150ml)进行反提取, EtOAc 相合并, Na_2SO_4 干燥, 过滤, 减压浓缩, 得 1.447g(100%)标题化合物, 其为米色固体, m. p. 91.5–3℃, $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}_5\text{FS}$ 的 HRMS(M^+)(理论值 337.1009)实测值为 337.100%。

步骤 6: (S)-N-[[3-[3-氟-4-(4-硫代吗啉)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺

将粗品[[3-[3-氟-4-(4-硫代吗啉基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]叠氮化物(889mg, 2.635mmol)溶于干燥 THF(15ml)中, 用三苯基膦(864mg, 3.294mmol)处理, 1 小时后, TLC(10% MeOH/ CHCl_3 , UV 短波)检查反应完全。加水(0.949ml, 52.7mmol), 加热至 50℃2 小时。此时, 反应不完全, 因此再加水(0.475ml, 26.35mmol), 将混合物加热至 60℃5 小时。冷至室温, 氮气下搅拌过夜(11 小时)。于早晨, TLC 检查(10% MeOH/ CHCl_3 , UV 短波)反应完全, 浓缩, 高真空下干燥 2 小时。将此半固体物溶于 CH_2Cl_2 (15ml)中, 用吡啶处理(0.320ml, 3.953mmol)。搅拌 15 分钟, 滴加乙酸酐(0.497ml, 5.270mmol)。1 小时后, TLC

检查(10% MeOH/CHCl₃, UV 短波) 反应完全。混合物用 CH₂Cl₂ (50ml) 稀释, 1NHCl (50ml) 洗涤, 再用饱和 NaHCO₃ (50ml) 和盐水 (50ml) 洗涤。水相再次用 CH₂Cl₂ (2×20ml) 反提取, 合并有机相, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 减压浓缩, 得白色固体。此粗品经硅胶层析 (100g, 用 10% CH₃CN/CHCl₃ 装填) 纯化, 用 1—2% MeOH/10% CH₃CN/CHCl₃ 进行洗脱, 得 667mg (72%) 标题化合物, 其为白色固体, m. p. 185~186.5℃, C₁₆H₂₀N₃O₃FS 的 HRMS(M⁺) (理论值为 353.1209) 实测值为 353.1200。

实例 2: (S)-N-[[3-[3-氟-4-(1,1-二氧代硫代吗啉-4-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺

将 N-[[3-[3-氟-4-(4-硫代吗啉基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺 (280mg, 0.792mmol) 在 25% 水/丙酮 (12ml) 中成浆, 然后用固体 4-甲基吗啉 N-氧化物 (278mg, 2.376mmol) 进行处理。然后, 滴加四氧化铁的 2-甲基-2-丙醇 (0.037ml 2.5% 的溶液, 15%) 溶液。反应液在 N₂ 室温下搅拌 16 小时。此时 TLC (10% MeOH/CHC 时 I₃, UV 短波) 检查反应完全。加入饱和 NaHSO₃ (15ml) 终止反应, 用 CH₂Cl₂ (4×25ml) 提取。合并有机层, 用更多的饱和 NaHSO₃ (100ml) 和盐水 (100ml) 洗涤。水相再次用 CH₂Cl₂ (2×50ml) 进行反提取。合并所有的有机层, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 减压浓缩, 得米色固体, 将此固体吸附于硅胶 (2.5g) 上, 再在较多的硅胶 (30g, 用 10% CH₃CN/CHCl₃ 装填) 上进行层析, 以 1—5% MeOH/(10% CH₃CN/CHCl₃) 进行梯度洗脱, 得 224mg (73%) 标题化合物, 其为白色固体, 熔点 202—203℃, C₁₆H₂₀N₃O₅FS 的 HRMS(M⁺) (理论值为 385.1108) 实测

值为 385.1102。

实例 3: (S)-N-[[3-[3-氟-4-(1-氧代硫代吗啉-4-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺

将偏高碘酸钠(42mg, 0.196mmol) 溶于水(1ml)中, 冷至 0℃ (冰浴, 加入 N-[[3-[3-氟-4-(4-硫代吗啉基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺(66mg, 0.187mmol)。加入甲醇(3ml)以增加溶解度。反应物在 0℃下, 于 N₂ 中再搅拌 4 小时, 然后加塞密闭保存于冰箱中(65 小时)。反应物经中级多孔沙芯漏斗过滤, 用 CHCl₃(5ml) 淋洗烧瓶和滤饼。将滤液转移至分液漏斗中, 分层, 水层再次用 CHCl₃(3×5ml) 提取, 合并有机层, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 减压浓缩得 80mg 粘性固体。此物经硅胶层析(10g 硅胶, 用 10%CH₃CN/CHCl₃ 装填), 以 1-5% MeOH/(10% CH₃CN/CHCl₃) 进行梯度洗脱, 得 49mg(71%)标题化合物, 其为米色固体, m. p. 159-161℃, C₁₆H₂₀N₃O₄FS 的 HRMS(M⁺)(理论值 369.1158)实测值为 369.1182。

实例 4: (S)-N-[[3-[3,5-二氟-4-吗啉基]苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺

步骤 1: 3,5-二氟-4-吗啉-硝基苯向 1.468g 吗啉和 3.0ml 二异丙基乙胺的 80ml 乙腈溶液中加入 5.019g 2,6-二氟-4-硝基苯(三氟甲烷)磺酸酯的 10ml 乙腈溶液。混合物加热回流 5 小时, 冷却, 真空浓缩, 残渣经硅胶柱层析(3cm 高, 10cm 的直径)纯化, 以 25%乙酸乙酯/己烷(V/V), 后用 2%乙酸/25%乙酸乙酯/己烷作洗脱液, 得 1.95g 橙色油状物。其经 5%乙酸乙酯/己烷洗涤, 得明黄色固体, 空气干燥, m. p. 91-92℃。

步骤 2: 3,5-二氟-4-吗啉-苯胺

将含有 0.203g 3,5-二氟-4-吗啉基-硝基苯的 5ml 乙酸乙酯溶液的烧瓶抽空, 三次向其中充入氮气, 加入 50mg 105pd/C, 再次抽空烧瓶, 通过气球填充入氮气然后是氢气(三次)。混合物于 20℃ 共搅拌小时, 经硅藻土过滤, 减压浓缩, 得米色固体, $R_f=0.24$ (25% 乙酸乙酯/己烷, V/V)。

步骤 3: N-碳苄氧基-3,5-二氟-4-吗啉基苯胺

在 0℃ 下, 于 2 分钟内, 向 0.518g 3,5-二氟-4-吗啉基苯胺和 0.432g NaHCO_3 的 20ml 丙酮: 水(2:1V/V)溶液中加入 0.36ml 氯甲酸苄酯。5.5 小时后, 升至室温, 再过 2.6 小时后, 向混合物中加入 25ml 乙酸乙酯以及 20ml 盐水。水相用 3×25ml 乙酸乙酯提取, 合并有机层, MgSO_4 干燥, 减压浓缩, 得一固体, $m. p. 131-133^\circ\text{C}$ 。

步骤 4: (R)-N-[[3-[3,5-二氟-4-吗啉基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲醇

在 -78°C , N_2 气下, 向 0.195g N-碳苄氧基-3,5-二氟-4-吗啉基苯胺的 5.0ml 新盐 THF 溶液中加入 0.36ml 1.6M 正丁基锂/己烷溶液, 混合物搅拌 1.5 小时。此时, 加入 0.10ml (R)-丁酸缩水甘油酯, 1 小时后, 从干冰浴中移出烧瓶, 放置于室温下。再过 2 小时后, 加 2ml 饱和 NH_4Cl 溶液以及 5ml 乙酸乙酯, 然后再加足量的水, 以使水层均匀。分出的水层用乙酸乙酯提取, MgSO_4 干燥, 减压浓缩, 得黄色固体。此残渣经硅胶柱层析(24cm×2.5cm 柱, 硅胶粒度为 40-63 μm)纯化, 以乙酸乙酯/己烷(50%-100%)然后以 10-20% 甲醇/乙酸乙酯进行梯度洗脱, 得一白色固体, $m.$

p. 123–125°C。

步骤 5: (R)-N-[[3-[3,5-二氟-4-吗啉基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲磺酸酯

在 0°C 下, 向 0.097g(R)-N-[[3-[3,5-二氟-4-吗啉基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基] 甲醇和 0.10ml 三乙胺的 5.0mlCH₂Cl₂ 溶液中加入 0.030ml 甲磺酰氯, 30 分钟后, 从冰浴中移去烧瓶, 放置升至室温。减压浓缩, 混合物在水和乙酸乙酯之间进行分配, 水相用乙酸乙酯提取, 合并有机层, MgSO₄ 干燥, 减压浓缩, 得一白色固体, *R_f*=0.55(乙酸乙酯)

步骤 6: (R)-N-[[3-[3,5-二氟-4-吗啉基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]叠氮化物

向(R)-N-[[3-[3,5-二氟-4-吗啉基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲磺酸酯(0.082g)的 3.0ml 二甲基甲酰胺中加入 0.069g 叠氮化钠, 混合物于 6°C 下过夜。冷却、减压浓缩, 将此容器保存在一个安全罩内, 得一白色固体。残渣用水和乙酸乙酯提取, 水相用乙酸乙酯提取 3 次。合并有机层, 盐水洗涤, MgSO₄ 干燥, 浓缩, 得无色油状物, *R_f*=0.29(1:1 V/V 乙酸乙酯/己烷)。

步骤 7: (S)-N-[[3-[3,5-二氟-4-吗啉基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酸胺

将含有 0.632g(R)-N-[[3-[3,5-二氟-4-吗啉基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]叠氮化物的 35ml 乙酸乙酯溶液的烧瓶抽空, 充入 N₂ 气(三次)。加入 0.116g *pd/C*, 再次抽空烧瓶, 充入氮气(三次)。然后, 和气球充入氢气(三次)。混合物搅拌 3.3 小时, 抽空, 再充入 N₂ 气(3 次), 加入 3.0ml 吡啶和 2.0ml 乙酸酐。

40 分钟后, 混合物经硅藻土过滤, 滤液减压浓缩过夜。生成的粉色固体残渣用热乙酸乙酯/己烷重结晶, 得一固体。此物经硅胶层析 (2.5cm×26cm 柱, 硅胶粒度 40~63 μ m) 纯化, 以 0—10% 甲醇/乙酸乙酯(V/V) 进行梯度洗脱, 合并合适的组分, 得一固体, 其用乙酸乙酯/己烷处理(1:1, V/V) 得一白色固体, *m. p.* 195~198 $^{\circ}$ C。

实例 5: (S)-N-[[3-[3-氟-4-吗啉基]苯基]-2-氧代-5-恶唑烷基]甲基]乙酰胺 步骤 1: 3-氟-4-吗啉基-硝基苯

在 N_2 气下, 将 19.9g 吗啉, 28.7g 3,4-二氟硝基苯以及 14.8g 二异丙基乙胺的 100ml EtOAc 溶液加热回流 4 小时。混合物于室温下放置过夜, 然后加入 100ml EtOAc, 150ml CH_2Cl_2 以及 150ml 水。水相用 2×50ml CH_2Cl_2 以及 50ml EtOAc 进行提取, 合并有机层, $NaSO_4$ 干燥, 得一黄色固体, *m. p.* 112—113 $^{\circ}$ C。

步骤 2: 3-氟-4-吗啉基苯胺

在 N_2 下, 向 36.56g 3-氟-4-吗啉基硝基苯和 48.84g 甲酸铵在 110ml THF 以及 440ml 甲醇的溶液中加入 0.524g 10% Pd/C。共搅拌 3 小时后, 混合物经硅藻土过滤, 滤板用 EtOAc 洗涤, 滤液浓缩到体积为 450ml, 然后加 200ml 水。和 300ml EtOAc 提取, 有机层用 2×150ml 水及 200ml 盐水洗涤, $MgSO_4$ 干燥, 浓缩, 得一棕色固体, *R_f*=0.47(1×1 EtOAc/己烷, V/V)

步骤 3: N-碳苄氧基-3-氟-4-吗啉基苯胺

在 0 $^{\circ}$ C 下向 28.91g 3-氟-4-吗啉基苯胺和 27.88g $NaHCO_3$ 在 500ml 丙酮及 250ml 水的溶液中加入 28.68g 氯代甲酸苄酯。搅拌 1.5 小时后, 混合物倾入 1000ml 冰和水中, 冰溶化, 滤集沉淀, 用 3×250ml 水洗涤, 75 $^{\circ}$ C 下真空烤箱中干燥, 得一灰紫色固体。其

用丙酮—水重结晶，得一米色固体，*m. p.* 123—124℃。

步骤 4: (R)—N—[[3—[3—氟—4—吗啉基]苯基]—2—氧代—5—噁唑烷基]甲醇

在—78℃N₂ 气下，用注射器于 30 分钟内向 39.01gN—碳苄氧基—3—氟—4—吗啉基苯胺在 550ml 新蒸 THF 的溶液中加入 77ml 1.6M 正丁基锂/己烷。混合物继续搅拌 40 分钟。此时，于 30 分钟内加入 18.32g(R)—丁酸缩水甘油酯的 30ml THF 溶液，1.5 小时后，从冰浴中移出烧瓶，使之升至室温。混合物搅拌过夜后，加入 20ml 饱和 NH₄Cl，再加 500ml 水，水层用 EtOAc(4×300ml) 提取。合并有机层，用 200ml 盐水洗涤，MgSO₄ 干燥，得一浅紫色固体。此物用 1200ml 1 : 1 EtOAc/己烷 (V : V) 处理，再用 EtOAc/己烷重结晶，得一白色固体，*m. p.* 110—113℃。

步骤 5: (R)—N—[[3—[3—氟—4—吗啉基]苯基]—2—氧代—5—噁唑烷基]甲磺酸酯

在 0℃N₂ 气下，于 4 分钟内向 13.28g(R)N—[[3—[3—氟—4—吗啉基]苯基]—2—氧代—5—噁唑烷基]甲醇及 8.71g 三乙胺在 100mlCH₂Cl₂ 的溶液中加入 7.4g 甲磺酰氯。混合物于 0℃下搅拌 30 分钟，放置升至室温。有白色沉淀生成，加入 175ml 水和 650ml CH₂Cl₂ 以及 100mlEtOAc，但固体不能完全溶解，因此过滤得白色固体，用 CH₂Cl₂ 通过对水层的多次提取，从滤液中回收另一部分物质，白色固体于真空烤箱中进行干燥，*m. p.* 183—184℃。

步骤 6: (R)—N—[[3—[3—氟—4—吗啉基]苯基]—2—氧代—5—噁唑烷基]甲基]叠氮化物

向(R)—N—[[3—[3—氟—4—吗啉基]苯基]—2—氧代—5—

噁唑烷基]甲磺酸酯(9.05g)的 200ml DMF 溶液中加入 6.367g 叠氮化钠,混合物于 85℃下加热过夜,冷却,倾入 500ml 和 150ml EtOAc 中。水相用 2×75ml EtOAc 提取,合并有机层, MgSO₄ 干燥,真空蒸馏浓缩,除去大部分 DMF,含有 DMF 的棕色油状物无需纯化即可进一步利用, $R_f=0.74$ (10% 甲醇/EtOAc, V/V)。

步骤 7: (S)-N-[[3-[3-氟-4-吗啉基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺

将含有粗品叠氮化物(R)-N-[[3-[3-氟-4-吗啉基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]叠氮化物(大约 24.2mmol)的 500ml EtOAc 溶液的烧瓶抽空,充氮气(3 次)。加入 0.602g 10% Pd/C,再次抽空烧瓶,充氮气(3 次)。用气球充入氢气(4 次)。混合物搅拌 17 小时,连上一个新的氢气球。5 小时后,抽空烧瓶,充氮气(3 次),加入 16ml 吡啶和 10ml 乙酸酐。2.5 小时后,经硅藻土过滤混合物,滤板用 EtOAc 洗涤,减压浓缩,得棕色粘性固体,残渣经硅胶柱层析(5.5cm×25cm 柱,硅胶粒度 40-63μm)纯化,以 2-10% 甲醇/EtOAc(V/V)进行梯度洗脱;合并合适的组分,得一米色固体,其用 EtOAc 处理,干燥得一米色固体, $m.p.=181.5-182.5^{\circ}\text{C}$ 。

实例 6: (S)-N-[[3-[3-氟-4-[1-[(对-甲苯磺酰基)亚氨基]硫代吗啉-4-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺

将 N-[[3-[3-氟-4-(4-硫代吗啉基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺(213mg, 0.603mmol)溶于干燥 CH₂Cl₂(11.5ml)中,用十六烷基-三丁基磷溴化物(138mg, 0.271mmol)处理之。向此清亮的无色溶液中加入氯胺-T(165mg, 0.

723mmol)。生成的浑浊溶液室温搅拌3小时。此时，用TLC检查(10% MeOH/CHCl₃, UV 短波)反应已完全。将反应混合物转移至分液漏斗中，用CH₂Cl₂稀释(10ml)。溶液用冷的5%NaOH(20ml)，水(20ml)和盐水(20ml)洗涤。合并水相，用较多的CH₂Cl₂(3×20ml)进行反提取，合并有机层，无水Na₂SO₄干燥，过滤，减压浓缩。生成物经硅胶层析(100g)纯化，以0—6% MeOH/(10% CH₃CN/CHCl₃)进行梯度洗脱，将314mg(99%)标题化合物，其为白色固体，于79℃分解，C₂₃H₂₈FN₄O₅S₂(M+H)⁺的HRMS(FAB)(理论值为523,1485)实测值为523.1477。

实例7: (S)-N-[[3-[3-氟-4-4-(3-噻唑烷基)]苯基]-2-氧代-5-噻唑烷基]-甲基]乙酰胺

步骤1: 3-(2-氟-4-硝基苯基)噻唑烷采用与实例1中步骤1中相同的方法，用4.1ml(37.03mmol)3,4-二氟硝基苯以及10.0ml(57.41mmol)N,N-二异丙基乙胺对4.092g(45.90mmol)噻唑烷进行处理，得2.020g(24%)标题化合物，其为橙色固体。用CH₂Cl₂/己烷重结晶，得可供分析的样品，m. p. 94—95℃。

步骤2: 3-[2-氟-4-(苄氧基羰基)氨基苯基]噻唑烷

将3-(2-氟-4-硝基苯基)噻唑烷(1.485g, 6.513mmol)溶于THF(25ml)和水5(ml)中，在40psi压力的氢气下，于阮内镍(500mg)存在下振摇5小时。然后经硅藻土过滤。用甲醇洗涤滤板，滤液浓缩至水层，向其中加水(15ml)和丙酮(25ml)，冰浴中冷却。加入固体NaHCO₃(2.728g, 32.47mmol)，然后再加氯甲酸苄酯(3.0ml, 21.01mmol)。混合物放置于室温下，搅拌3个夜晚。加EtOAc，分层。水层用乙酸乙酯(3次)提取，合并有机层，MgSO₄干

燥,减压浓缩,得 3.925g 粗品,为深色油状物。粗品经硅胶柱层析(27cm×4.5cm 柱,40—63 μ)纯化,以 500ml 40% 己烷/ CH_2Cl_2 洗脱,再依次用 1L 20% 己烷/ CH_2Cl_2 , 500ml 10% 己烷/ CH_2Cl_2 , 500ml CH_2Cl_2 以及 500ml 3% 甲醇/ CH_2Cl_2 洗脱,得 480mg 标题化合物,(其为黄色固体)及 950mg 带有苄醇的标题化合物。为了除去苄醇沾染物,于 0℃ 下用三乙胺(0.6ml, 4.31mmol),丁酸酐(0.45ml, 2.86mmol)和小量 4—二甲氨基吡啶处理之。35 分钟后,浓缩混合物,硅胶柱层析(23.5cm×2.5cm 柱,40—63 μ),以 250ml 10% EtOAc/己烷以及 500ml 15% EtOAc/己烷洗脱,得 700mg 标题化合物,为浅黄色固体,共得到 1.180g(59%)标题化合物。经乙醚/己烷重结晶,得分析纯样品, *m. p.* 90—92℃。

步骤 3: (R)—[3—[3—氟—4—(3—噻唑烷基)苯基]—2—氧代—5—噻唑烷基]甲醇

用与实例 1 中步骤 3 相同的方法,依次用正丁基锂(1.5ml, 2.40mmol)和 (R)—(—)—丁酸缩水甘油酯对 3—[2—氟—4—(苄氧羰基)氨基苯基]噻唑烷(692mg, 2.24mmol)进行处理,得 500mg (78%)标题化合物。用 CH_2Cl_2 /己烷重结晶,得可供分析的样品, *m. p.* 96—97℃。

步骤 4: (R)—[[3—[3—氟—4—(3—噻唑烷基)苯基]—2—氧代—5—噻唑烷基]甲基]甲磺酸酯

将溶于 15ml CH_2Cl_2 中的 (R)—[3—[3—氟—4—(3—噻唑烷基)苯基]—2—氧代—5—噻唑烷基]甲醇(300mg, 1.05mmol)和三乙胺(0.30ml, 2.16mmol)在冰浴中冷却,用甲磺酰氯进行处理(0.10ml, 1.29mmol)。从冰浴中移出混合物,室温搅拌 45 分钟,然后

加入 10ml 1N HCl。分层，水相用 CH_2Cl_2 提取，合并有机层，用饱和 NaHCO_3 洗涤， MgSO_4 干燥，减压浓缩得 342mg (87%) 标题化合物，其为黄色固体， $R_f=0.58(\text{EtOAc})$ 。

步骤 5: (S)-N-[[3-[3-氟-4-(3-噻唑烷基)苯基]-2-氧代-5-噻唑烷基]甲基]乙酰胺

将 (R)-[[3-[3-氟-4-(3-噻唑烷基)苯基]-2-氧代-5-噻唑烷基]甲基]-甲磺酸酯 (342mg, 0.910mmol) 在 5ml THF: 异丙醇 (1:1) 中成浆，用 5.0ml 浓 $\text{NH}_4(\text{OH})$ 于 85~95℃ 下在一个封闭的管子中对其进行处理 6 小时。将混合物倾入 20ml 水和 20ml CH_2Cl_2 中，分层，水相用 CH_2Cl_2 提取 (3 次)，合并有机层，盐水洗， MgSO_4 干燥，减压浓缩得一黄色油状物。粗品用 20ml CH_2Cl_2 提取，冰浴冷却。混合物用 0.5ml 吡啶和 0.5ml 乙酸酐处理，移去冰浴。室温搅拌 30 分钟后，减压浓缩得一油状物。粗品经硅胶柱层析 (23cm × 2.5cm, 40-63 μ) 纯化，以 200ml 75% EtOAc/己烷，250ml EtOAc 以及 500ml 10% 甲醇/乙酸乙酯洗脱，得 190mg 标题化合物，为黄色固体 (从 (R)-[3-[3-氟-4-(3-噻唑烷基)苯基]-2-氧代-5-噻唑烷基]甲醇计算，产率为 53%)。用 CH_2Cl_2 己烷对黄色固体进行重结晶，得 113mg 标题化合物，其为亮黄色固体，*m. p.* 103-105℃。

步骤 6: (S)-N-[[3-[3-氟-4-吗啉基]苯基]-2-氧代-5-噻唑烷基]甲基]苯邻二甲酰亚胺

将甲磺酸酯 (实例 5 步骤 5 中制得)，(32.559g, 87.0mmol 上述步骤 5 中制得的化合物) 以及苯邻二甲酰亚胺钾 (32.348g, 174.6mmol) 称量放入烧瓶中，加乙腈 (500ml)，混合物于 N_2 气下回流 2

天, 室温搅拌 1 周。过滤其中生成的白色沉淀。仔细用乙腈洗涤。滤液蒸发得所需产品, 为黄色固体(22.807g)。由于回收率较低, 将白色固体与 600ml 乙腈搅拌过夜, 再过滤。固体再仔细地用较多的乙腈洗涤, 蒸除溶剂, 得所需产品(7.964g)。重复此提取过程, 又得 4.408g 产品(共计 35.179g)。粗品用丙酮和水分批重结晶(13.138g, 沸腾, 800ml 丙酮, 900ml 水, 冷却至室温), 得 31.745g(86%)产品, 白色结晶, 为“第一次收获”, 另有 2.004g(5%)产品为“第二次收获”。*m. p.* 199—200°C。

质谱:

m/e (相对丰度): 425(100, M^+), 426(25.6), 186(23.9), 176(14.5), 175(16.4), 160(27.1), 150(18.9), 149(16.1), 140(11.5), 77(11.4);

$C_{22}H_{20}FN_3O_5$ 的准确质谱(理论值 425.137) 实测值 425.1387。 $C_{22}H_{20}FN_3O_5$ 的元素分析结果为: C, 62.11; H, 4.74; N, 9.88(理论值), 实测值 C62.06; H 4.78; N, 9.88。

步骤 7: (S)-N-[[3-[3-氟-4-吗啉基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]胺

将乙醇(320ml)和甲胺水溶液(30ml 40%溶液, 386.3mmol)加到含有来自步骤 6 的苯邻二甲酰亚氨基噁唑烷酮(27.013g, 63.5mmol)中, 将此悬浮液置于氮气氛下, 70°C 下加热 3 小时, 回流 1 小时。55ml 的等分试样用于纯化(其余的转化乙成酰胺 U-100766)。采用分批纯化, 使用中压硅胶柱(40×63μ, 4.2cm×28cm, 用 3% 甲醇/ CH_2Cl_2 装填), 以 500ml 3%, 2000ml 5%, 1000ml 10% 甲醇/ CH_2Cl_2 作洗脱液, 每 50ml 收集一个样品, 得 3.

681g 标题化合物胺，为白色固体。

m. p. 103—104°C。

质谱： m/e (相对丰度)：295(100, M^+)，237(8.9)，222(10.5)，209(29.4)，164(28.6)，151(53.9)，150(20.5)。C₁₄H₁₈FN₃O₃ 元素分析：理论值 C, 56.94；H, 6.14；N, 14.23。实测值：C, 56.56；H, 6.24；N, 14.05。

步骤 8：(S)-N-[[3-[3-氟-4-吗啉基]苯基]-2-氧代-5-恶唑烷基]甲基]苄氧乙酰胺

在氮气氛围下，将得自步骤 7 的氮甲基恶唑烷酮(0.201g, 0.68mmol)的 5ml 吡啶溶液冷却至 0°C，经由注射器加入苄氧乙酰氯(0.13ml, 0.82mmol)。反应混合物搅拌 24 小时，使之逐渐升温至室温，蒸除溶剂，残渣在中压硅胶柱(43×60μ, 2.4cm×26cm，用 5% 甲醇/CH₂Cl₂ 装填)进行层析纯化，以 5% 及 10% 甲醇/CH₂Cl₂ 洗脱，每 15ml 收集一个样品，得 0.296g(98%)质量上有所改善的白色固体物质，将此固体中的一部分(0.053g)用 CH₂Cl₂ 和己烷重结晶，得 0.036g 所需白色结晶，*m. p.* 104.5—106°C。

质谱： m/e (相对丰度)：443(100, M^+)，399(14.2)，234(28.3)，209(16.8)，196(10.1)，176(9.3)，164(13.2)，150(10.6)，91(66.2)。

元素分析 C₂₃H₂₆FN₃O₅：理论值 C, 62.29；H, 5.91；N, 9.47。实测值：C, 62.04；H, 5.93；N, 9.37。

实例 8：(S)-N-[[3-[3-氟-4-吗啉基]苯基]-2-氧代-5-恶唑烷基]甲基]羟基乙酰胺

将得自实例 7 步骤 8 中的苄氧乙酰氮基甲基恶唑烷酮(0.

163g, 0.37mmol)溶于 EtOAc(10ml)和甲醇(1ml)中,置于氮气氛下(通过反复抽空和充 N 气来实现,共3次)。向系统内加入 10% pd/C(0.050g),再次抽空和充氮气,共3次。然后经过氢气球两次向系统内导入氢气。反应搅拌一周。混合物经硅藻土过滤,用 5% 甲醇/EtOAc 仔细洗涤,蒸除溶剂,得 0.120g 粗品,经中压硅胶柱(43×60μ, 1.6cm×27cm, 用 10% 甲醇/CH₂Cl₂ 装填并洗脱,每 10ml 收集一个样品)层析纯化,得 0.026g(20%)所需产品,其为白色固体。m. p. 114~115℃。

质谱: m/e(相对丰度): 353(100, M⁺), 309(20.7), 234(28.4), 222(7.6), 209(21.8), 196(10.2), 176(24.9), 164(17.4), 151(14.9), 138(19.0), 101(12.5), 56(16.8), 43(18.0)。

实例 9: (S)-N-[[3-[3-氟-4-吗啉基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]甲酰胺

将乙酸酐(0.35ml, 3.7mmol)加到得自实例 7 步骤 7 中的产品氨基甲基噁唑烷酮(0.199g, 0.67mmol)的甲酸(2ml, 53mmol)溶液中。溶液于 N₂ 气下搅拌两周,但经 TLC 检查,仍明显有起始物存在,反应混合物蒸发,残渣经中压硅胶柱(43×60μ, 2.4cm×25cm, 用 5% 甲醇/CH₂Cl₂ 装填并洗脱,每 15ml 收集一个样品)进行层析纯化,得 0.162g(74%)所需物质,其为白色泡沫状固体, m. p. 44-47℃。

质谱: m/e(相对丰度): 323(100, M⁺), 279(5.9), 265(6.7), 234(11.1), 221(6.5), 209(6.8), 176(13.2), 164(8.3), 151(13.0), 138(8.6)。

实例 10: (S)-N-[[3-[3-氟-4-吗啉基]苯基]-2-氧代-5-

—恶唑烷基]甲基]甲基氨基甲酸酯

将得自实例 7 步骤 7 中的氨甲基恶唑烷酮(0.209g, 0.71mmol)的 CH_2Cl_2 (2ml) 溶液于 N_2 气下冷却至 0°C 。加入三乙胺(0.12ml, 0.86mmol) 和氯甲酸甲酯(0.25ml, 3.23mmol)。使混合物逐渐升温至室温。搅拌 4.5 小时后, 蒸除溶剂, 得一泡沫状粉色固体。将此残渣经中压硅胶柱($42\times 60\mu$, $2.4\text{cm}\times 25\text{cm}$, 用 5% 甲醇/ CH_2Cl_2 装填并洗脱, 每 15ml 收集一个样品) 层析纯化, 得 0.188g 所需产品, 其为白色固体。更高规格的产品可用 CH_2Cl_2 和己烷进行重结晶, 得 0.168g(67%) 白色结晶, *m. p.* $147-148.5^\circ\text{C}$ 。另有 0.018g(7%) 的所需化合物可以随后的重结晶中分离出来。

质谱: *m/e* (相对丰度): 353(100, M^+), 295(4.3), 234(14.6.), 222(6.7), 209(6.7), 176(16.6), 164(14.0), 150(10.6), 138(13.7), 114(4.8), 88(6.1), 43(10.9)。

比旋光 $[\alpha]_D$: -14° (C 0.844, CHCl_3)。

实例 11: (S)-N-[[3-[3-氟-4-吗啉基]苯基]-2-氧代-5-恶唑烷基]甲基]二氯乙酰胺

在 N_2 气下, 将得自实例 7, 步骤 7 中的产品氨甲基恶唑烷酮(0.200g, 0.68mmol)的 CH_2Cl_2 溶液(2ml)冷却至 0°C , 然后加入三乙胺(0.11ml, 0.79mmol)。然后在 3 分钟内经过注射器慢慢向其中加入二氯乙酰氯(0.11ml, 1.14mmol), 有气体产生。混合物慢慢升至室温, 搅拌过夜。蒸除溶剂, 残渣经中压硅胶柱($43\times 60\mu$, $2.5\text{cm}\times 27\text{cm}$, 用 2% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 装填并洗脱, 第 15ml 收集一个样品) 进行层析纯化, 得 0.140g(51%) 所需物质, 为浅褐色固体, *m. p.* $193-196^\circ\text{C}$ 。

质谱: m/e (相对丰度): 353(M^{2+} , 64.9), 405(M^+ , 100), 176(12.3), 164(18.1), 151(26.7), 150(18.7), 149(17.8), 138(19.6)。

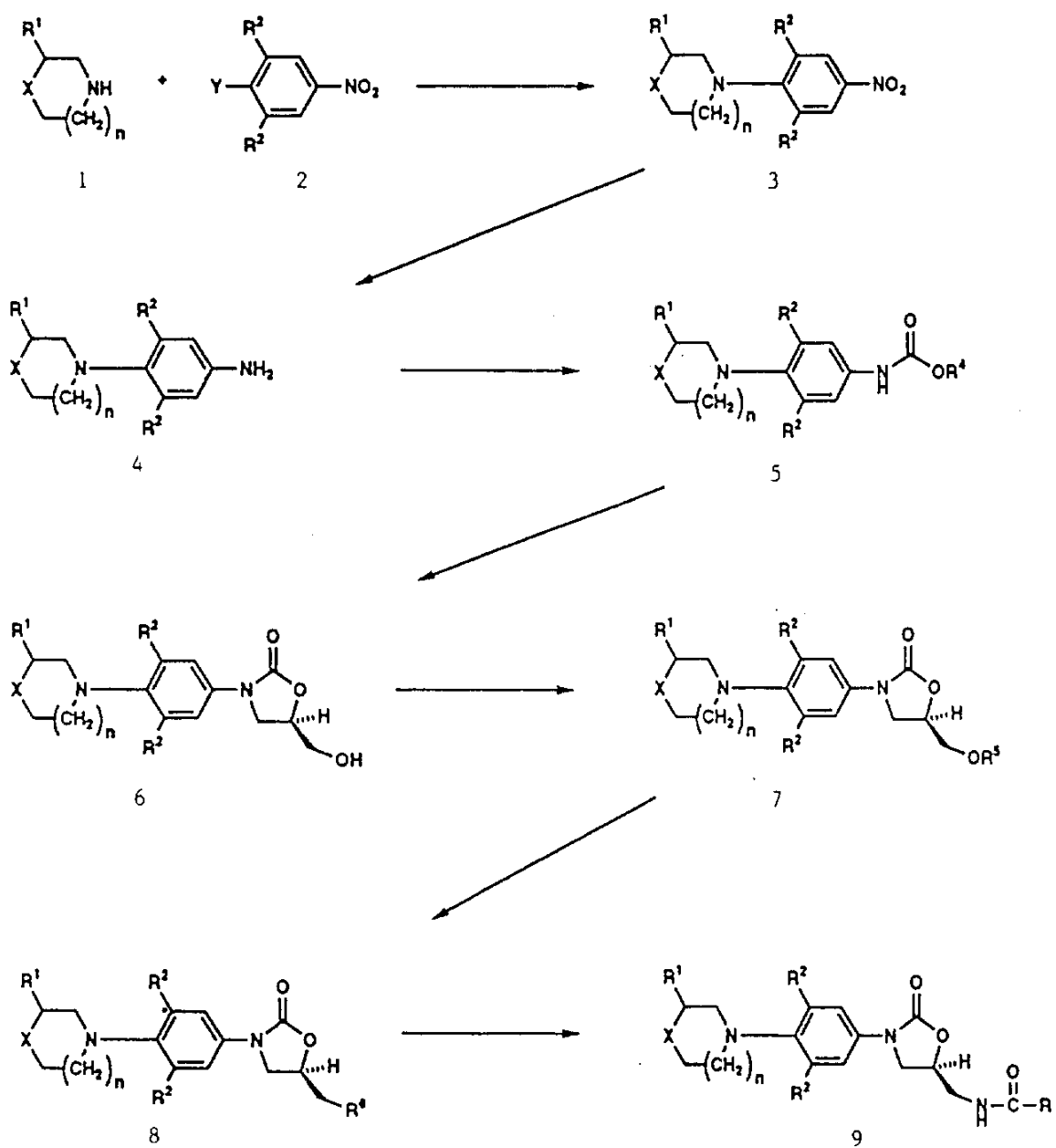
元素分析 $C_{16}H_{18}Cl_{12}FN_3O_4$:

理论值 C , 47.31; H , 4.47; N , 10.34

实测值 C , 47.12; H , 4.67; N , 10.20。

比旋光 $[\alpha]_D -36^\circ$ (c 0.955, $CHCl_3$)。

反应路线 1



反应路线 2

