

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl'

C07D491/10

C07D413/14 A61K 31/42

A61P 31/04

//(C07D491/10, 317 : 00,
221 : 00)



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01811640.X

[43] 公开日 2003 年 8 月 20 日

[11] 公开号 CN 1437603A

[22] 申请日 2001.4.23 [21] 申请号 01811640.X

[30] 优先权

[32] 2000. 4. 25 [33] GB [31] 0009803.8

[86] 国际申请 PCT/GB01/01815 2001.4.23

[87] 国际公布 WO01/81350 英 2001.11.1

[85] 进入国家阶段日期 2002.12.23

[71] 申请人 阿斯特拉曾尼卡有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 M · B · 格拉维斯托克

M · J · 贝特斯 D · A · 格里芬

I · R · 马特斯

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

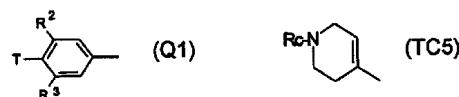
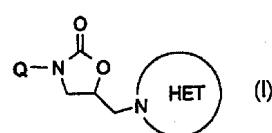
代理人 马崇德

权利要求书 14 页 说明书 130 页

[54] 发明名称 具有抗生素活性的噁唑烷酮衍生物

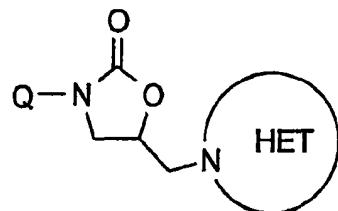
[57] 摘要

本发明介绍了式(I)化合物、或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯为有效的抗菌剂，其中 HET 为 N - 联 5 元杂芳基环，任选在原子上被氧化或硫代基取代；和/或被 1 个或 2 个(1 - 4C)烷基取代；和/或在可用的 N 原子上被(1 - 4C)烷基取代；或者 HET 为总共最多包含三个 N 杂原子的 N - 联 6 元杂芳基环，任选在碳原子上如上所述被取代；Q 选自例如(Q1)，R²和R³独立为氢或氟；T 选自一系列基团，例如式(TC5)，其中 Rc 为例如 R¹³CO - 、R¹³SO₂ - 或 R¹³CS - ；其中 R¹³为例如任选取代的(1 - 10C)烷基或 R¹⁴C(O)O(1 - 6C)烷基，其中 R¹⁴为任选取代的(1 - 10C)烷基；所述化合物可用作抗菌剂，以及介绍了其制造方法以及包含它们的药物组合物。



1. 一种下式(I)化合物、或其药学上可接受的盐或体内可水解的
酯：

5



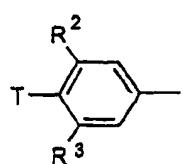
(I)

其中

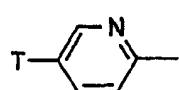
HET 为 N-联 5 元杂芳基环，它还包含(i)1-3 个氮杂原子，或(ii)一个
10 选自 O 或 S 的杂原子和任选的其它氮杂原子；所述环碳原子任选被
氧化或硫代基取代；和/或所述环碳原子任选被 1 个或 2 个(1-4C)烷基
取代；和/或在可取代 N 原子(前提是该环没有因此而季铵化)上被(1-4C)
烷基取代；或者

15 HET 为总共最多包含三个 N 杂原子(包括连接的氮杂原子)的 N-联 6
元杂芳基环，所述环合适碳原子被氧化或硫代基取代，并且在任何
可取代 C 原子上任选被 1 个或 2 个(1-4C)烷基取代基取代；

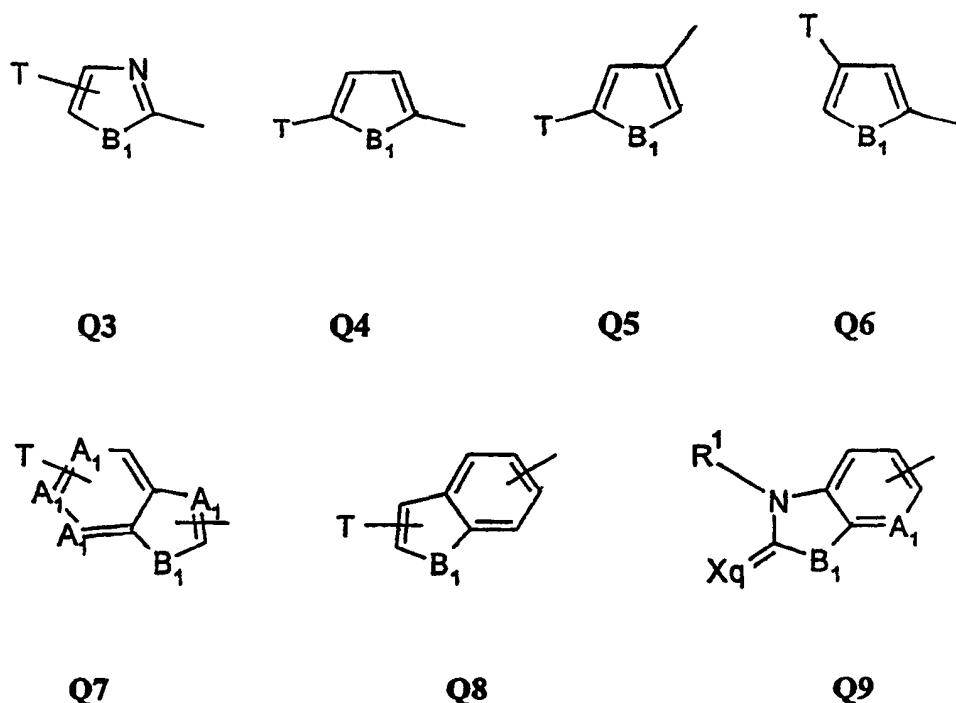
Q 选自 Q1 至 Q9：



Q1



Q2



其中 R^2 和 R^3 独立为氢或氟;

其中 A_1 为碳或氮; B_1 为 O 或 S(或仅在 Q9 中为 NH); X_q 为 O、S 或 $N-R^1$ (其中 R^1 为氢、(1-4C)烷基或羟基-(1-4C)烷基); 并且其中 Q7 中各 A_1 独立选自碳或氮, 在所述 6 元环中最多含有 2 个氮杂原子, Q7 通过任何 A_1 原子(当 A_1 为碳时)连接到 T, 而 5 元环的连接则通过特定碳原子连接, 或当 A_1 为碳时通过 A_1 连接; Q8 通过 5 元环中的特定碳原子连接到 T, 而苯环通过所示连接键两边的任何一个特定碳原子连接; Q9 通过所示连接键两边的任何一个特定碳原子连接;

其中 T 选自以下的(TA)至(TD)中的基团(其中 AR1、AR2、AR2a、AR2b、AR3、AR3a、AR3b、AR4、AR4a、CY1 和 CY2 在下文定义);

(TA) T 选自以下基团: -

(TAA) AR1、AR1-(1-4C)烷基-、AR2(碳联)、AR3;

(TAB) AR1-CH(OH)、AR2-CH(OH)-、AR3-CH(OH)-;

(TAC) AR1-CO-、AR2-CO-、AR3-CO-、AR4-CO-;

- (TAd) AR₁-O-、AR₂-O-、AR₃-O-;
- (TAe) AR₁-S(O)_q-、AR₂-S(O)_q-、AR₃-S(O)_q-(q 为 0、1 或 2);
- (TAf) 任选取代的包含 1、2 或 3 个氮原子的 N-联(完全不饱和)5-元杂芳基环;
- 5 (TAG) 碳联环庚三烯酚-3-酮或环庚三烯酚-4-酮，在不邻近连接位置的位置任选取代；或
- (TB) T 选自以下基团：-
- (TBa) 卤代或(1-4C)烷基
{任选被一个或多个独立选自以下的基团取代：羟基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷酰基、氰基、卤代、三氟甲基、(1-4C)烷氧羰基、-NR_vR_w、(1-6C)烷酰基氨基、(1-4C)烷氧羰基氨基、N-(1-4C)烷基-N-(1-6C)烷酰基氨基、(1-4C)烷基 S(O)_q-(q 为 0、1 或 2)、CY1、CY2 或 AR1};
- (TBb) -NR_{v¹}R_{w¹}；
- (TBc) 乙烯基、2-(1-4C)烷基乙烯基、2-氟基乙烯基、2-氟基-2-((1-4C)烷基)乙烯基、2-硝基乙烯基、2-硝基-2-((1-4C)烷基)乙烯基、2-((1-4C)烷基氨基羰基)乙烯基、2-((1-4C)烷氧羰基)乙烯基、2-(AR1)乙烯基、2-(AR2)乙烯基；
- (TBd) R¹⁰CO-、R¹⁰S(O)_q-(q 为 0、1 或 2)或 R¹⁰CS-，其中 R¹⁰ 选自下列基团：-
- 20 (TBda) CY1 或 CY2；
- (TBdb) 氢、(1-4C)烷氧羰基、三氟甲基、-NR_vR_w、乙烯基、2-(1-4C)烷基乙烯基、2-氟基乙烯基、2-氟基-2-((1-4C)烷基)乙烯基、2-硝基乙烯基、2-硝基-2-((1-4C)烷基)乙烯基、2-((1-4C)烷基氨基羰基)乙烯基、2-((1-4C)烷氧羰基)乙烯基、2-(AR1)乙烯基或 2-(AR2)乙烯基；
- 25 或
- (TBdc) (1-4C)烷基{如以上(TBa)定义任选取代，或任选被(1-4C)烷基 S(O)_pNH-或(1-4C)烷基 S(O)_p-((1-4C)烷基)N-(p 为 1 或 2)取代}；其中 R_v 为氢或(1-4C)烷基；R_w 为氢或(1-4C)烷基；R_{v¹} 为氢、(1-4C)

烷基或(3-8C)环烷基；R^{w1}为氢、(1-4C)烷基、(3-8C)环烷基、(1-4C)烷基-CO-或(1-4C)烷基S(O)_q- (q为1或2)；或

(TC) T选自下列基团：-

(TCA) 任选取代的包含一个选自O、N和S(任选氧化)的杂原子的完全饱和4元单环，并且通过环氮原子或sp³碳原子连接；

(TCB) 任选取代的包含一个选自O、N和S(任选氧化)的杂原子的5元单环，并且通过环氮原子或sp³或sp²环碳原子连接，其中单环为完全饱和，除了(如果合适的话)连接的sp²碳原子之外；

(TCC) 任选取代的包含1个或2个独立选自O、N和S(任选氧化)的杂原子的6元或7元单环，并且通过环氮原子或sp³或sp²环碳原子连接，其中单环为完全饱和，除了(如果合适的话)连接的sp²碳原子之外；或者

(TD) T选自下列基团：-

(TDA) 含有0、1或2个环氮原子作为唯一环杂原子的双环螺环系，其结构为被3-、4-或5-元螺碳联环取代(与连接位置不相邻)的5-或6-元环系(通过环氮原子或sp³或sp²环碳原子连接)；所述双环环系为：

(i) 除了(如果合适的话)连接的sp²碳原子外，完全饱和；

(ii) 在环系上包含一个-N(Rc)-基团(当通过氮原子或sp²碳原子连接时，则离连接位置至少两个碳原子)或在任选取代基中包含1个-N(Rc)-基团(与连接位置不相邻)并且

(iii) 在可取代环碳原子上任选进一步被取代；或

(TDB) 为包含0、1或2个环氮原子(并且还任选包含O或S环杂原子)的7-、8-或9-元双环环系(通过环氮原子或sp³或sp²环碳原子连接)，所述结构包含1、2或3个碳原子的桥，所述双环环系为：

(i) 除了(如果合适的话)连接的sp²碳原子外，完全饱和；

(ii) 包含1个O或S杂原子，或在所述环上包含1个-N(Rc)-基团(当通过氮原子或sp²碳原子连接时，则离连接位置至少两个碳原子)或在任选取代基上包含1个-N(Rc)-基团(与连接位置不相邻)并且

(iii) 在可取代环碳原子上任选进一步被取代;

其中 Rc 选自基团(Rc1)到(Rc5): -

(Rc1) (1-6C)烷基{任选被一个或多个(1-4C)烷酰基基团取代(包括成对双取代)和/或任选被以下基团单取代: 氟基、(1-4C)烷氧基、三氟甲基、(1-4C)烷氧羰基、苯基(任选取代, 同下文 AR 定义)、(1-4C)烷基 S(O)_q- (q 为 0、1 或 2); 或在(1-6C)烷基链第一个碳原子以外的任何碳原子上任选被一个或多个基团取代(包括成对双取代), 各所述取代基独立选自羟基和氟代, 和/或任选被以下基团单取代: 氧代、-NR_vR_w[其中 R_v 为氢或(1-4C)烷基; R_w 为氢或(1-4C)烷基]、(1-6C)烷酰基氨基、(1-4C)烷氧羰基氨基、N-(1-4C)烷基-N-(1-6C)烷酰基氨基、(1-4C)烷基 S(O)_pNH-或(1-4C)烷基 S(O)_p-((1-4C)烷基)N-(p 为 1 或 2)};

(RC2) R¹³CO-、R¹³SO₂-或 R¹³CS-

其中 R¹³ 选自(Rc2a)到(Rc2e): -

(Rc2a) AR1、AR2、AR2a、AR2b、AR3、AR3a、AR3b、AR4、AR4a、CY1、CY2;

(Rc2b) 氢、(1-4C)烷氧羰基、三氟甲基、-NR_vR_w [其中 R_v 为氢或(1-4C)烷基; R_w 为氢或(1-4C)烷基]、乙烯基、2-(1-4C)烷基乙烯基、2-氟基乙烯基、2-氟基-2-((1-4C)烷基)乙烯基、2-硝基乙烯基、2-硝基-2-((1-4C)烷基)乙烯基、2-((1-4C)烷基氨基羰基)乙烯基、2-((1-4C)烷氧羰基)乙烯基、2-(AR1)乙烯基、2-(AR2)乙烯基、2-(AR2a)乙烯基;

(Rc2c) (1-10C)烷基

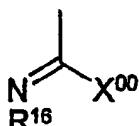
{任选被一个或多个基团取代(包括成对双取代), 各取代基独立选自羟基、(1-10C)烷氧基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷酰基、磷酰基[-O-P(O)(OH)₂ 及其一-、二-(1-4C)烷氧基衍生物]、亚磷酰基[-O-P(OH)₂ 及其单-、二-(1-4C)烷氧基衍生物]以及氨基; 和/或任选被一个选自以下的基团取代: 脲酸基[脲酰基-P(O)(OH)₂ 及其单-、二-(1-4C)烷氧基衍生物]、次脲酸基[-P(OH)₂ 及其单-、二-(1-4C)烷氧基衍生物]、氟基、卤代、三氟甲基、

(1-4C)烷氧羰基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧羰基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基氨基、二((1-4C)烷基)氨基、(1-6C)烷酰基氨基、(1-4C)烷氧羰基氨基、N-(1-4C)烷基-N-(1-6C)烷酰基氨基、(1-4C)烷基氨基羧基、二((1-4C)烷基)氨基羧基、(1-4C)烷基S(O)_pNH-、(1-4C)烷基S(O)_p-((1-4C)烷基)N-、氟(1-4C)烷基S(O)_pNH-、
 5 氟(1-4C)烷基 S(O)_p((1-4C)烷基)N-、(1-4C)烷基 S(O)_q-[(1-4C)烷基 S(O)_q-中的(1-4C)烷基基团任选被一个选自以下的取代基取代：羟基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷酰基、磷酰基[-O-P(O)(OH)₂ 及其单-、二-(1-4C)烷氧基衍生物]、亚磷酰基[-O-P(OH)₂ 及其单-、二-(1-4C)烷氧基衍生物]、氨基、氰基、卤代、三氟甲基、(1-4C)烷氧羰基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧羰基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧羰基、羧基、(1-4C)烷基氨基、二((1-4C)烷基)氨基、(1-6C)烷酰基氨基、(1-4C)烷氧羰基氨基、N-(1-4C)烷基-N-(1-6C)烷酰基氨基、(1-4C)烷基氨基羧基、二((1-4C)烷基)氨基羧基、(1-4C)烷基 S(O)_pNH-、(1-4C)烷基
 10 S(O)_p-((1-4C)烷基)N-、(1-4C)烷基 S(O)_q-、AR1-S(O)_q-、AR2-S(O)_q-、
 15 AR3-S(O)_q-以及包含 AR2a、AR2b、AR3a、AR3b 形式的 AR2 和 AR3 的基团)]、CY1、CY2、AR1、AR2、AR3、AR1-O-、AR2-O-、AR3-O-、AR1-S(O)_q-、AR2-S(O)_q-、AR3-S(O)_q-、AR1-NH-、AR2-NH-、
 AR3-NH-(p 为 1 或 2, q 为 0、1 或 2)、以及包含 AR2a、AR2b、AR3a、
 20 AR3b 形式的 AR2 和 AR3 的基团}；

(Rc2d) R¹⁴C(O)O(1-6C)烷基，其中 R¹⁴ 为 AR1、AR2、(1-4C)烷基氨基((1-4C)烷基任选被(1-4C)烷氧羰基或羧基取代)、苯甲氨基-(1-4C)烷基或(1-10C)烷基{任选取代，同(Rc2c)定义}；

(Rc2e) R¹⁵O-，其中 R¹⁵ 为苯甲基、(1-6C)烷基{任选取代，同(Rc2c)定义}、CY1、CY2 或 AR2b；

(Rc3) 氢、氨基、2-氨基乙烯基、2-氨基-2-((1-4C)烷基)乙烯基、2-((1-4C)烷基氨基羧基)乙烯基、2-((1-4C)烷氧羰基)乙烯基、2-硝基乙烯基、2-硝基-2-((1-4C)烷基)乙烯基、2-(AR1)乙烯基、2-(AR2)乙烯基、或式
(Rc3a)



其中 X^{00} 为 $-OR^{17}$ 、 $-SR^{17}$ 、 $-NHR^{17}$ 和 $-N(R^{17})_2$;

其中 R^{17} 为氢(当 X^{00} 为 $-NHR^{17}$ 和 $-N(R^{17})_2$ 时), 以及 R^{17} 为(1-4C)烷基、苯基或 AR2(当 X^{00} 为 $-OR^{17}$ 、 $-SR^{17}$ 和 $-NHR^{17}$); R^{16} 为氟基、硝基、(1-4C)烷基磺酰基、(4-7C)环烷基磺酰基、苯基磺酰基、(1-4C)烷酰基和(1-4C)烷氧羰基;

(Rc4) 三苯甲基、AR1、AR2、AR2a、AR2b、AR3、AR3a、AR3b;

(Rc5) $RdOC(Re)=CH(C=O)-$ 、 $RfC(=O)C(=O)-$ 、 $RgN=C(Rh)C(=O)-$

或 $RiNHC(Rj)=CHC(=O)-$, 其中 Rd 为(1-6C)烷基; Re 为氢或(1-6C)

10 烷基, 或 Rd 和 Re 一起构成(3-4C)亚烷基链; Rf 为氢、(1-6C)烷基、

羟基(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基(1-6C)烷基、 $-NRvRw$ [其中 Rv 为氢或

(1-4C)烷基; Rw 为氢或(1-4C)烷基]、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷氧基(1-

6C)烷氧基、羟基(2-6C)烷氧基、(1-4C)烷基氨基(2-6C)烷氧基、二-(1-4C)

15 烷基氨基(2-6C)烷氧基; Rg 为(1-6C)烷基、羟基或(1-6C)烷氧基; Rh

为氢或(1-6C)烷基; Ri 为氢、(1-6C)烷基、AR1、AR2、AR2a、AR2b;

Rj 为氢或(1-6C)烷基;

其中

AR1 为任选取代的苯基或任选取代的萘基;

AR2 为任选取代的 5-元或 6-元完全不饱和(也就是最大程度不饱和)

20 单环杂芳基环, 它包含最多 4 个独立选自 O、N 和 S 的杂原子(但不

包含任何 O-O、O-S 或 S-S 键), 并且通过环碳原子连接, 或者如果

环没有因此被季铵化, 则可通过环氮原子连接;

AR2a 为部分氢化型 AR2(也就是 AR2 环系保留部分不饱和而非完全

25 不饱和), 通过环碳原子连接, 或者如果环没有因此被季铵化, 则通

过环氮原子连接;

AR2b 为完全氢化型 AR2(也就是 AR2 环系完全饱和), 通过环碳原子或环氮原子连接;

AR3 为任选取代的 8-元、9-元或 10-元完全不饱和(也就是最大程度不饱和)双环杂芳基环, 它包含最多 4 个独立选自 O、N 和 S 的杂原子(但不包含任何 O-O、O-S 或 S-S 键), 并且通过构成双环系的任何一个环的环碳原子连接;

AR3a 为部分氢化型 AR3(也就是 AR3 环系保留部分不饱和而非完全不饱和), 通过构成双环环系的任何一个环中的环碳原子连接, 或者如果环没有因此被季铵化, 则通过环氮原子连接;

AR3b 为完全氢化型 AR3(也就是 AR3 完全饱和), 通过双环系的任何一个环中的环碳原子或环氮原子连接;

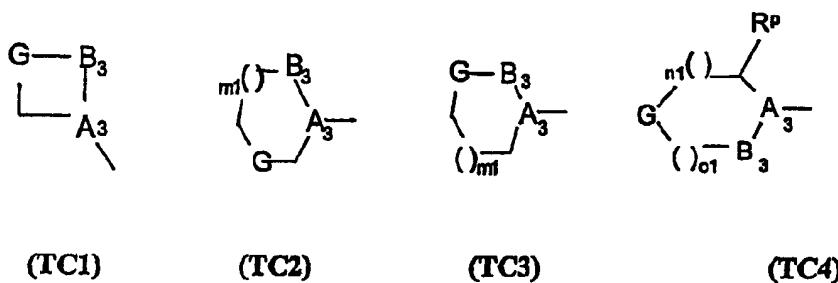
AR4 为任选取代的 13-元或 14-元完全不饱和(也就是最大程度不饱和)三环杂芳基环, 它包含最多 4 个独立选自 O、N 和 S 的杂原子(但不包含任何 O-O、O-S 或 S-S 键), 并且通过构成三环系的任何一个环的环碳原子连接;

AR4a 为部分氢化型 AR4(也就是 AR4 环系保留部分不饱和而非完全不饱和), 通过构成三环环系的任何一个环的环碳原子连接, 或者如果环没有因此被季铵化, 则通过环氮原子连接;

CY1 为任选取代的环丁基、环戊基或环己基环;

CY2 为任选取代的环戊烯基或环己烯基环。

2. 权利要求 1 要求保护的式(I)化合物、或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯, 其中 Q 为 Q1, 其中 R² 和 R³ 独立为氢或氟; 并且(TCa)至(TCc)中定义的基团由式(TC1)至式(TC4)定义: -



其中在(TC1)中：>A₃-B₃-为>C(Rq)-CH(Rr)-以及 G 为-O-、-S-、-SO-、-SO₂-或>N(Rc)；

在(TC2)中：m1 为 0、1 或 2；>A₃-B₃-为>C=C(Rr)-或>C(Rq)-CH(Rr)-，G 为-O-、-S-、-SO-、-SO₂-或>N(Rc)；

在(TC3)中：m1 为 0、1 或 2；>A₃-B₃-为>C(Rq)-CH(Rr)-(除了 Rq 和 Rr 同时为氢时)，G 为-O-、-S-、-SO-、-SO₂-或>N(Rc)；

在(TC4)中：n1 为 1 或 2；o1 为 1 或 2，并且 n1+o1=2 或 3；>-A₃-B₃-为>C=C(Rr)-或>C(Rq)-CH(Rr)-或>N-CH₂-，G 为-O-、-S-、-SO-、-SO₂-或>N(Rc)；Rp 为氢、(1-4C)烷基(除了所述取代定义为>A₃-B₃-时)、羟基、(1-4C)烷氧基或(1-4C)烷酰氧基；

在(TC1)、(TC2)以及(TC4)中：m1、n1 和 o1 同前定义；

>A₃-B₃-为>N-CH₂-，G 为>C(R¹¹)(R¹²)、>C=O、>C-OH、>C-(1-4C)烷氧基、>C=N-OH、>C=N-(1-4C)烷氧基、>C=N-NH-(1-4C)烷基、>C=N-N((1-4C)烷基)₂(前面 G 中的最后两个(1-4C)烷基基团任选被羟基取代)或>C=N-N-CO-(1-4C)烷氧基；其中>代表两个单键；

Rq 为氢、羟基、卤代、(1-4C)烷基或(1-4C)烷酰氧基；

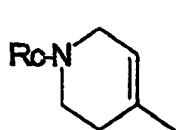
Rr 为(适当时独立为)氢或(1-4C)烷基；R¹¹为氢、(1-4C)烷基、氟(1-4C)烷基、(1-4C)烷基-硫代-(1-4C)烷基或羟基-(1-4C)烷基，R¹²为-[C(Rr)(Rr)]_{m2}-N(Rr)(Rc)，其中 m2 为 0、1 或 2；

除了 G、>A₃-B₃-以及 Rp 定义的环取代外，每个环系可以在不邻近>A₃-连接的碳原子上进一步任选被最多二个独立选自以下的取代基取代：(1-4C)烷基、氟(1-4C)烷基(包括三氟甲基)、(1-4C)烷基-硫代-(1-4C)

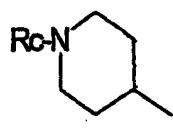
烷基、羟基-(1-4C)烷基、氨基、氨基-(1-4C)烷基、(1-4C)烷酰基氨基、(1-4C)烷酰基氨基-(1-4C)烷基、羧基、(1-4C)烷氧羰基、AR-氨基甲基、AR-硫代甲基、氧化(=O)(除了当 G 为>N-Rc, Rc 为以上定义的(Rc2)基团时)或独立选自 Rc 基团；还有羟基或卤代(仅当 G 为-O-或-S-时可为最后的两个任选取代基)；其中 AR 为任选取代的苯基、任选取代的苯基(1-4C)烷基、任选取代的萘基、任选取代的 5-元或 6-元杂芳基；任选取代的 5/6 或 6/6 双环杂芳基环系，其中所述双环杂芳基环系可通过构成双环环系的任何一个环的原子连接，并且其中单环和双环杂芳基环系都通过环碳原子连接，并可以被(部分)氢化；
10 Rc 选自权利要求 1 定义的基团(Rc1)至(Rc5)。

3. 权利要求 1 或 2 要求保护的式(I)化合物、或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯，其中 AR 中的任选取代基独立选自卤代、(1-4C)烷基、羟基、硝基、氨基甲酰基、(1-4C)烷基氨基甲酰基、二-((1-4C)烷基)氨基甲酰基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基、(1-4C)烷基氨基、二((1-4C)烷基)氨基、(1-4C)烷基 S(O)_q-(q 为 0、1 或 2)、羧基、(1-4C)烷氧羰基、(2-4C)链烯基、(2-4C)链炔基、(1-4C)烷酰基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基 S(O)₂ 氨基、(1-4C)烷酰基氨基、苯甲酰氨基、苯甲酰基、苯基(任选被最多三个选自以下的取代基取代：卤代、(1-4C)烷氧基或氰基)、呋喃、吡咯、吡唑、咪唑、三唑、嘧啶、哒嗪、吡啶、异𫫇唑、𫫇唑、异噻唑、噻唑、噻吩、羟基亚氨基(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基亚氨基(1-4C)烷基、羟基-(1-4C)烷基、卤代-(1-4C)烷基、硝基(1-4C)烷基、氨基(1-4C)烷基、氰基(1-4C)烷基、(1-4C)链烷磺酰胺基、氨基磺酰基、(1-4C)烷基氨基磺酰基和二-((1-4C)烷基)氨基磺酰基。
15
20

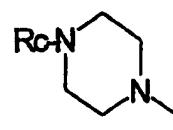
4. 权利要求 1-3 任一项要求保护的式(I)化合物、或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯，其中(TCa)至(TCc)和(TC1)至(TC4)定义的基团由式(TC5)至(TC11)定义： -
25



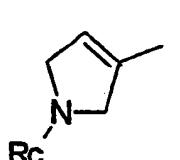
(TC5)



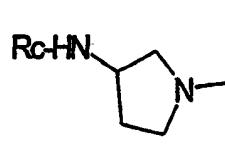
(TC6)



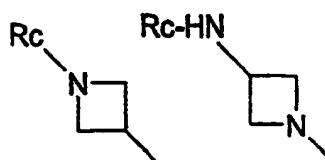
(TC7)



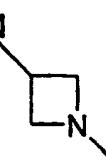
(TC8)



(TC9)



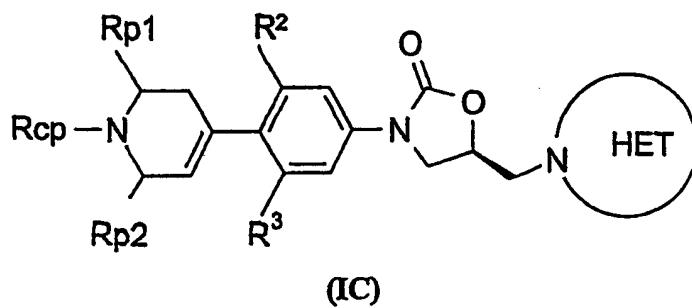
(TC10)



(TC11)

R_c 同权利要求 1 定义。

5. 权利要求 1-4 任一项要求保护的式(IC)化合物、或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯，



(IC)

5

其中 HET 同权利要求 1-4 所述；R² 和 R³ 独立为氢或氟；Rp1 和 Rp2 独立为氢、AR-氨基甲基或 AR-硫代甲基[其中 AR 为苯基、苯基-(1-4C)烷基、萘基、呋喃、吡咯、吡唑、咪唑、三唑、嘧啶、哒嗪、吡啶、异噁唑、噁唑、异噻唑、噻唑或噻吩]、(1-4C)烷基、羧基、(1-4C)烷氧羰基、羟甲基、(1-4C)烷氧基甲基或氨基甲酰基，Rcp 为氨基、嘧啶-2-基、2-氨基乙烯基、2-氨基-2((1-4C)烷基)乙烯基或 Rcp 为式 R^{10p}CO-、R^{10p}SO₂-或 R^{10p}CS-{其中 R^{10p} 为氢、(1-5C)烷基[任选被一个或多个独立选自羟基和氨基的基团取代，或任选被以下基团单取代：(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基 S(O)_q-、(1-4C)烷基氨基、(1-4C)烷酰基、

5 萘氧基、(2-6C)烷酰基氨基或(1-4C)烷基 $S(O)_pNH-$, 其中 p 为 1 或 2,
 q 为 0、1 或 2]、咪唑、三唑、嘧啶、哒嗪、吡啶、异𫫇唑、𫫇唑、
 异噻唑、噻唑、吡啶并咪唑、嘧啶并咪唑、喹喔啉、喹唑啉、酞嗪、
 肉啉或萘啶, 或 R^{10p} 为式 $R^{11p}C(O)O(1-6C)$ 烷基, 其中 R^{11p} 为(1-6C)烷
 基}, 或 Rcp 为式 $RfC(=O)C(=O)-$, 其中 Rf 为(1-6C)烷氧基。

6. 权利要求 1-5 任一项要求保护的式(IC)化合物、或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯, 其中 HET 为三唑或四唑。

7. 权利要求 1-6 任一项要求保护的化合物, 它为:

10 $((5R)-3-(4-(1-(2-\text{羟基乙酰基})-1,2,5,6-\text{四氢吡啶}-4-\text{基})-3,5-\text{二氟苯基})-5-(1,2,3-\text{三唑}-1-\text{基甲基})\text{𫫇唑烷}-2-\text{酮};$
 $(5R)-3-(4-(1-((2S)-2,3-\text{二羟基丙酰基})-1,2,5,6-\text{四氢吡啶}-4-\text{基})-3,5-\text{二氟苯基})-5-(1,2,3-\text{三唑}-1-\text{基甲基})\text{𫫇唑烷}-2-\text{酮};$
 $(5R)-3-(4-(1-(2-\text{羟基乙酰基})-1,2,5,6-\text{四氢吡啶}-4-\text{基})-3-\text{氟苯基})-5-(1,2,3-\text{三唑}-1-\text{基甲基})\text{𫫇唑烷}-2-\text{酮};$
 15 $(5R)-3-(4-(1-((2S)-2,3-\text{二羟基丙酰基})-1,2,5,6-\text{四氢吡啶}-4-\text{基})-3-\text{氟苯基})-5-(1,2,3-\text{三唑}-1-\text{基甲基})\text{𫫇唑烷}-2-\text{酮};$ 或它们的药学上可接受的盐、或体内可水解的酯。

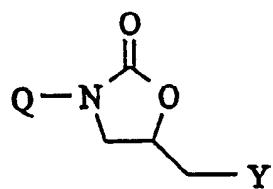
8. 权利要求 1 要求保护的化合物, 它为:

20 $(5R)-3-(3,5-\text{二氟}-4-(3,6-\text{二氢}-1,1-\text{二氧化}-2H-\text{噻喃}-4-\text{基})\text{苯基})-5-(1,2,3-\text{三唑}-1-\text{基甲基})\text{𫫇唑烷}-2-\text{酮}.$

9. 一种制备权利要求 1 要求保护的式(I)化合物、或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯的方法, 该方法包括(a)-(d): -

(a) 修饰另一种式(I)化合物中的取代基或者将取代基引入另一种式(I)化合物中;

(b) 使下式(II)化合物:



(II)

其中 Y 为可置换基团(它可以预先形成, 例如氯或甲磺酸根, 或原位形成, 例如在 Mitsunobu 条件下), 与下式(III)化合物反应:

5



(III)

其中 HET 为 HET-H 游离碱形式或由游离碱形式形成的 HET-阴离子; 或

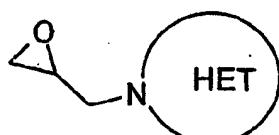
(c) 使下式(IV)化合物:

10



(IV)

其中 Z 为异氰酸根、胺或氨基甲酸乙酯基团, 与下式(V)环氧化物反
应:



(V)

15

(d) 当 HET 为 1,2,3-三唑时, 通过叠氮化物环化加成(其中式(II)中的 Y 为叠氮化物);

然后如果需要的话: (i) 除去全部保护基团; (ii) 形成药学上可接受的盐; (iii) 形成体内可水解的酯。

20

10. 一种在温血动物体内产生抗菌作用的方法, 该方法包括给予

所述动物有效量的权利要求 1-8 任一项要求保护的式(I)化合物、或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯。

11. 权利要求 1-8 任一项要求保护的式(I)化合物、药学上可接受的盐或体内可水解的酯，它用作药物。

5 12. 权利要求 1-8 任一项要求保护的式(I)化合物、药学上可接受的盐或体内可水解的酯在制造用于在温血动物体内产生抗菌作用的药物中的用途。

13. 一种药物组合物，它包含权利要求 1-8 任一项要求保护的式(I)化合物、或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯和药学上可接受的稀释剂或载体。

10

具有抗生素活性的噁唑烷酮衍生物

5 本发明涉及抗生素化合物，尤其是包含取代噁唑烷酮环的抗生素化合物。本发明进一步涉及它们的制备方法、用于其制备的中间体、其用作治疗药物的用途以及包含它们的药物组合物。

10 国际微生物界一直以来对抗生素耐药性演变表示密切的关注，这种演变可能产生对现有抗菌剂无效的菌株。通常，细菌病原体可分为革兰氏阳性病原体或革兰氏阴性病原体。通常认为，具有抗革兰氏阳性病原体和革兰氏阴性病原体活性的抗生素化合物具有广谱活性。由于本发明的化合物具有特别优异的抗革兰氏阳性病原体活性，因此认为它主要有效抗革兰氏阳性病原体，但也认为它可有效抗某些革兰氏阴性病原体。

15 革兰氏阳性病原体如葡萄球菌(Staphylococci)、肠球菌(Enterococci)、链球菌(Streptococci)和分枝杆菌(Mycobacteria)特别重要，因为它们形成耐药性菌株，不但很难治疗而且很难从其存在医院环境中根除。所述菌株如抗甲氧西林的葡萄球菌(Staphylococcus) (MRSA)、抗甲氧西林的凝固酶阴性葡萄球菌(staphylococci)(MRCNS)、抗青霉素的肺炎链球菌(S. pneumoniae)以及多药耐药性粪肠球菌(Enterococcus faecium)。

20 万古霉素为临幊上治疗所述耐药性革兰氏阳性病原体的主要有效抗生素。万古霉素为糖肽，它伴有肾毒性和耳毒性。此外更重要的是，对万古霉素和其它糖肽的抗菌耐药性也开始出现。这种耐药性正以稳定的速率增加，这导致所述药物在治疗革兰氏阳性病原体时效果越来越差。用于治疗某些上呼吸道感染的革兰氏阴性菌株的 β -内酰胺类、喹诺酮类以及大环内酯类等药物也面临耐药性增加的问题。这些菌株包括流感嗜血杆菌(H. influenzae)以及卡他性莫拉氏菌

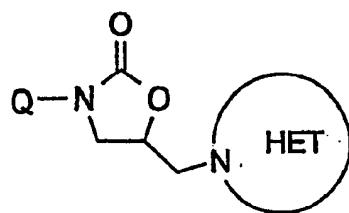
(M.catarrhalis)。

在一些研究中已介绍了某些含有𫫇唑烷酮环的抗菌化合物(例如 Walter A. Gregory 等, J.Med.Chem. 1990, 33, 2569-2578 和 1989, 32(8), 1673-81; Chung-Ho Park 等, J.Med.Chem. 1992, 35, 1156-1165)。

所述含一个 5-甲基乙酰胺侧链的抗菌𫫇唑烷酮化合物可被哺乳动物肽酶代谢。此外, 对已知的抗菌剂产生细菌耐药性的机制可能为例如, (i)细菌活性结合位置的演变致使以前的药效基团的效力减小或变得多余, 和/或(ii)这种化学性质的演变方式致使已有的药效基团无效。因此, 仍然需要利用有利的药理学特征寻找新的抗菌剂, 尤其是包含新药效基团的化合物。

我们找到了一类包含新型取代𫫇唑烷酮环的抗生素化合物, 该抗生素化合物具有有效的抗革兰氏阳性病原体活性, 包括 MRSA 和 MRCNS, 尤其对万古霉素显示出耐药性的不同菌株以及对氨基糖苷类和临床使用的 β -内酰胺类具有耐药性的粪肠球菌菌株有效, 还对 15 很难治疗的革兰氏阴性菌株如流感嗜血杆菌以及卡他性莫拉氏菌具有有效活性。

因此, 本发明提供式(I)化合物、或其药学上可接受的盐或体内可水解酯,



(I)

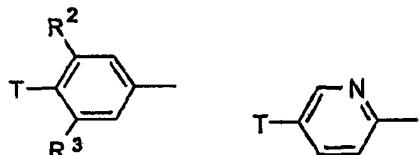
其中

HET 为 N-联 5 元杂芳基环, 它还包含(i)1-3 个氮杂原子, 或(ii)一个选自 O 或 S 的杂原子和任选的其它氮杂原子; 所述环碳原子任选被氧化或硫代基取代; 和/或所述环碳原子任选被 1 个或 2 个(1-4C)烷基取代; 和/或在可取代 N 原子(前提是该环没有因此而季铵化)上被(1-4C)

烷基取代；或者

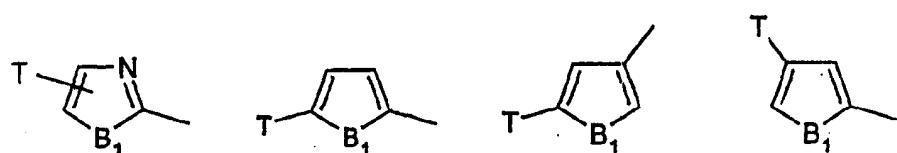
HET 为总共最多包含三个 N 杂原子(包括连接的氮杂原子)的 N-联 6 元杂芳基环，所述环合适碳原子被氧化或硫代基取代，并且在任何可取代 C 原子上任选被 1 个或 2 个(1-4C)烷基取代基取代；

5 Q 选自 Q1 至 Q9：



Q1

Q2

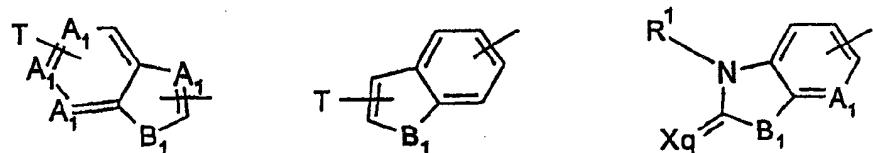


Q3

Q4

Q5

Q6



Q7

Q8

Q9

其中 R² 和 R³ 独立为氢或氟；

其中 A₁ 为碳或氮；B₁ 为 O 或 S(或仅在 Q9 中为 NH)；X_q 为 O、S 或

N-R¹(其中 R¹ 为氢、(1-4C)烷基或羟基-(1-4C)烷基)；并且其中 Q7 中

10 各 A₁ 独立选自碳或氮，在所述 6 元环中最多含有 2 个氮杂原子，Q7

通过任何 A₁ 原子(当 A₁ 为碳时)连接到 T, 而 5 元环的连接则通过特定碳原子连接, 或当 A₁ 为碳时通过 A₁ 连接; Q8 通过 5 元环中的特定碳原子连接到 T, 而苯环通过所示连接键两边的任何一个特定碳原子连接; Q9 通过所示连接键两边的任何一个特定碳原子连接;

5 其中 T 选自以下的(TA)至(TD)中的基团(其中 AR1、AR2、AR2a、AR2b、AR3、AR3a、AR3b、AR4、AR4a、CY1 和 CY2 在下文定义);

(TA) T 选自以下基团: -

(TAA) AR1、AR1-(1-4C)烷基-、AR2(碳联)、AR3;

(TAB) AR1-CH(OH)、AR2-CH(OH)-、AR3-CH(OH)-;

10 (TAC) AR1-CO-、AR2-CO-、AR3-CO-、AR4-CO-;

(TAD) AR1-O-、AR2-O-、AR3-O-;

(TAE) AR1-S(O)_q-、AR2-S(O)_q-、AR3-S(O)_q-(q 为 0、1 或 2);

(TAF) 任选取代的包含 1、2 或 3 个氮原子的 N-联(完全不饱和)5-元杂芳基环;

15 (TAG) 碳联环庚三烯酚-3-酮或环庚三烯酚-4-酮, 在不邻近连接位置的位置任选取代; 或

(TB) T 选自以下基团: -

(TBA) 卤代或(1-4C)烷基

{任选被一个或多个独立选自以下的基团取代: 羟基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷酰基、氨基、卤代、三氟甲基、(1-4C)烷氧羰基、-NR_vR_w、(1-6C)烷酰基氨基、(1-4C)烷氧羰基氨基、N-(1-4C)烷基-N-(1-6C)烷酰基氨基、(1-4C)烷基 S(O)_q-(q 为 0、1 或 2)、CY1、CY2 或 AR1};

(TBb) -NR_{v¹}R_{w¹};

20 (TBC) 乙烯基、2-(1-4C)烷基乙烯基、2-氨基乙烯基、2-氨基-2-((1-4C)烷基)乙烯基、2-硝基乙烯基、2-硝基-2-((1-4C)烷基)乙烯基、2-((1-4C)烷基氨基羰基)乙烯基、2-((1-4C)烷氧羰基)乙烯基、2-(AR1)乙烯基、2-(AR2)乙烯基;

(TBD) R¹⁰CO-、R¹⁰S(O)_q-(q 为 0、1 或 2)或 R¹⁰CS-,

其中 R¹⁰ 选自下列基团： -

(TBda) CY1 或 CY2;

(TBdb) 氢、(1-4C)烷氧羰基、三氟甲基、-NRvRw、乙烯基、2-(1-4C)烷基乙烯基、2-氟基乙烯基、2-氟基-2-((1-4C)烷基)乙烯基、2-硝基乙烯基、2-硝基-2-((1-4C)烷基)乙烯基、2-((1-4C)烷基氨基羰基)乙烯基、2-((1-4C)烷氧羰基)乙烯基、2-(AR1)乙烯基或 2-(AR2)乙烯基；或

(TBdc) (1-4C)烷基{如以上(TBa)定义任选取代，或任选被(1-4C)烷基 S(O)_pNH-或(1-4C)烷基 S(O)_p-((1-4C)烷基)N-(p 为 1 或 2)取代}；

其中 Rv 为氢或(1-4C)烷基；Rw 为氢或(1-4C)烷基；Rv¹ 为氢、(1-4C)烷基或(3-8C)环烷基；Rw¹ 为氢、(1-4C)烷基、(3-8C)环烷基、(1-4C)烷基-CO-或(1-4C)烷基 S(O)_q- (q 为 1 或 2)；或

(TC) T 选自下列基团： -

(TCa) 任选取代的包含一个选自 O、N 和 S(任选氧化)的杂原子的完全饱和 4 元单环，并且通过环氮原子或 sp³ 碳原子连接；

(TCb) 任选取代的包含一个选自 O、N 和 S(任选氧化)的杂原子的 5 元单环，并且通过环氮原子或 sp³ 或 sp² 环碳原子连接，其中单环为完全饱和，除了(如果合适的话)连接的 sp² 碳原子之外；

(TCc) 任选取代的包含 1 个或 2 个独立选自 O、N 和 S(任选氧化)的杂原子的 6 元或 7 元单环，并且通过环氮原子或 sp³ 或 sp² 环碳原子连接，其中单环为完全饱和，除了(如果合适的话)连接的 sp² 碳原子之外；或者

(TD) T 选自下列基团： -

(TDA) 含有 0、1 或 2 个环氮原子作为唯一环杂原子的双环螺环系，其结构为被 3-、4-或 5-元螺碳联环取代(与连接位置不相邻)的 5-或 6-元环系(通过环氮原子或 sp³ 或 sp² 环碳原子连接)；所述双环环系为：

(i) 除了(如果合适的话)连接的 sp² 碳原子外，完全饱和；

(ii) 在环系上包含一个-N(Rc)-基团(当通过氮原子或 sp² 碳原子连接

时，则离连接位置至少两个碳原子)或在任选取代基中包含 1 个-N(Rc)-基团(与连接位置不相邻)并且

(iii) 在可取代环碳原子上任选进一步被取代；或

(TDb) 为包含 0、1 或 2 个环氮原子(并且还任选包含 O 或 S 环杂原子)的 7-、8-或 9-元双环环系(通过环氮原子或 sp^3 或 sp^2 环碳原子连接)，所述结构包含 1、2 或 3 个碳原子的桥，所述双环环系为：

(i) 除了(如果合适的话)连接的 sp^2 碳原子外，完全饱和；

(ii) 包含 1 个 O 或 S 杂原子，或在所述环上包含 1 个-N(Rc)-基团(当通过氮原子或 sp^2 碳原子连接时，则离连接位置至少两个碳原子)或在任选取代基上包含 1 个-N(Rc)-基团(与连接位置不相邻)并且

(iii) 在可取代环碳原子上任选进一步被取代；

其中 Rc 选自基团(Rc1)到(Rc5)： -

(Rc1) (1-6C)烷基{任选被一个或多个(1-4C)烷酰基基团取代(包括成对双取代)和/或任选被以下基团单取代：氟基、(1-4C)烷氧基、三氟甲基、(1-4C)烷氧羰基、苯基(任选取代，同下文 AR 定义)、(1-4C)烷基 $S(O)_q$ - (q 为 0、1 或 2)；或在(1-6C)烷基链第一个碳原子以外的任何碳原子上任选被一个或多个基团取代(包括成对双取代)，各所述取代基独立选自羟基和氟代，和/或任选被以下基团单取代：氧化、-NRvRw[其中 Rv 为氢或(1-4C)烷基；Rw 为氢或(1-4C)烷基]、(1-6C)烷酰基氨基、(1-4C)烷氧羰基氨基、N-(1-4C)烷基-N-(1-6C)烷酰基氨基、(1-4C)烷基 $S(O)_p$ NH-或(1-4C)烷基 $S(O)_p$ -((1-4C)烷基)N-(p 为 1 或 2)}；

(RC2) $R^{13}CO^-$ 、 $R^{13}SO_2^-$ 或 $R^{13}CS^-$

其中 R^{13} 选自(Rc2a)到(Rc2e)： -

(Rc2a) AR1、AR2、AR2a、AR2b、AR3、AR3a、AR3b、AR4、AR4a、CY1、CY2；

(Rc2b) 氢、(1-4C)烷氧羰基、三氟甲基、-NRvRw [其中 Rv 为氢或(1-4C)烷基；Rw 为氢或(1-4C)烷基]、乙烯基、2-(1-4C)烷基乙烯基、2-氯

基乙烯基、2-氟基-2-((1-4C)烷基)乙烯基、2-硝基乙烯基、2-硝基-2-((1-4C)烷基)乙烯基、2-((1-4C)烷基氨基羰基)乙烯基、2-((1-4C)烷氧羰基)乙烯基、2-(AR1)乙烯基、2-(AR2)乙烯基、2-(AR2a)乙烯基；

(Rc2c) (1-10C)烷基

5 {任选被一个或多个基团取代(包括成对双取代)，各取代基独立选自羟基、(1-10C)烷氧基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷酰基、磷酰基[-O-P(O)(OH)₂ 及其单-、二-(1-4C)烷氧基衍生物]、亚磷酰基[-O-P(OH)₂ 及其单-、二-(1-4C)烷氧基衍生物]以及氨基；和/或任选被一个选自以下的基团取代：膦酸基[膦酰基-P(O)(OH)₂ 及其单-、二-(1-4C)烷氧基衍生物]、次膦酸基[-P(OH)₂ 及其单-、二-(1-4C)烷氧基衍生物]、氟基、卤代、三氟甲基、(1-4C)烷氧羰基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧羰基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧羰基、(1-4C)烷基氨基、二((1-4C)烷基)氨基、(1-6C)烷酰基氨基、(1-4C)烷氧羰基氨基、N-(1-4C)烷基-N-(1-6C)烷酰基氨基、(1-4C)烷基氨基羧基、二((1-4C)烷基)氨基羧基、(1-4C)烷基S(O)_pNH-、(1-4C)烷基S(O)_p-((1-4C)烷基)N-、氟(1-4C)烷基S(O)_pNH-、氟(1-4C)烷基S(O)_p((1-4C)烷基)N-、(1-4C)烷基S(O)_q-[(1-4C)烷基S(O)_q-中的(1-4C)烷基基团任选被一个选自以下的取代基取代：羟基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷酰基、磷酰基[-O-P(O)(OH)₂ 及其单-、二-(1-4C)烷氧基衍生物]、亚磷酰基[-O-P(OH)₂ 及其单-、二-(1-4C)烷氧基衍生物]、氨基、氟基、卤代、三氟甲基、(1-4C)烷氧羰基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧羰基、羧基、(1-4C)烷基氨基、二((1-4C)烷基)氨基、(1-6C)烷酰基氨基、(1-4C)烷氧羰基氨基、N-(1-4C)烷基-N-(1-6C)烷酰基氨基、(1-4C)烷基氨基羧基、二((1-4C)烷基)氨基羧基、(1-4C)烷基S(O)_pNH-、(1-4C)烷基S(O)_p-((1-4C)烷基)N-、(1-4C)烷基S(O)_q-、AR1-S(O)_q-、AR2-S(O)_q-、AR3-S(O)_q-以及包含AR2a、AR2b、AR3a、AR3b形式的AR2和AR3的基团)]、CY1、CY2、AR1、AR2、AR3、AR1-O-、AR2-O-、AR3-O-、AR1-S(O)_q-、AR2-S(O)_q-、AR3-S(O)_q-、AR1-NH-、AR2-NH-、AR3-NH-(p为1或2，q为0、1或2)、以及包含AR2a、AR2b、AR3a、

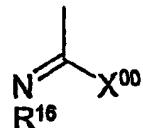
AR3b 形式的 AR2 和 AR3 的基团};

(Rc2d) R¹⁴C(O)O(1-6C)烷基, 其中 R¹⁴ 为 AR1、AR2、(1-4C)烷基氨基((1-4C)烷基任选被(1-4C)烷氧羰基或羧基取代)、苯甲氨基-(1-4C)烷基或(1-10C)烷基{任选取代, 同(Rc2c)定义};

5 (Rc2e) R¹⁵O-, 其中 R¹⁵ 为苯甲基、(1-6C)烷基{任选取代, 同(Rc2c)定义}、CY1、CY2 或 AR2b;

(Rc3) 氢、氟基、2-氟基乙烯基、2-氟基-2-((1-4C)烷基)乙烯基、2-((1-4C)烷基氨基羧基)乙烯基、2-((1-4C)烷氧羰基)乙烯基、2-硝基乙烯基、2-硝基-2-((1-4C)烷基)乙烯基、2-(AR1)乙烯基、2-(AR2)乙烯基、或式

10 (Rc3a)



(Rc3a)

其中 X⁰⁰ 为 -OR¹⁷、-SR¹⁷、-NHR¹⁷ 和 -N(R¹⁷)₂;

其中 R¹⁷ 为氢(当 X⁰⁰ 为 -NHR¹⁷ 和 -N(R¹⁷)₂ 时), 以及 R¹⁷ 为(1-4C)烷基、苯基或 AR2(当 X⁰⁰ 为 -OR¹⁷、-SR¹⁷ 和 -NHR¹⁷); R¹⁶ 为氟基、硝基、(1-4C)烷基磺酰基、(4-7C)环烷基磺酰基、苯基磺酰基、(1-4C)烷酰基和(1-4C)烷氧羰基;

(Rc4) 三苯甲基、AR1、AR2、AR2a、AR2b、AR3、AR3a、AR3b;

(Rc5) RdOC(Re)=CH(C=O)-、RfC(=O)C(=O)-、RgN=C(Rh)C(=O)-或 RiNHC(Rj)=CHC(=O)-, 其中 Rd 为(1-6C)烷基; Re 为氢或(1-6C)

20 烷基, 或 Rd 和 Re 一起构成(3-4C)亚烷基链; Rf 为氢、(1-6C)烷基、羟基(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基(1-6C)烷基、-NRvRw [其中 Rv 为氢或(1-4C)烷基; Rw 为氢或(1-4C)烷基]、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷氧基(1-6C)烷氧基、羟基(2-6C)烷氧基、(1-4C)烷基氨基(2-6C)烷氧基、二-(1-4C)烷基氨基(2-6C)烷氧基; Rg 为(1-6C)烷基、羟基或(1-6C)烷氧基; Rh 为氢或(1-6C)烷基; Ri 为氢、(1-6C)烷基、AR1、AR2、AR2a、AR2b; Rj 为氢或(1-6C)烷基;

其中

AR1 为任选取代的苯基或任选取代的萘基；

AR2 为任选取代的 5-元或 6-元完全不饱和(也就是最大程度不饱和)单环杂芳基环，它包含最多 4 个独立选自 O、N 和 S 的杂原子(但不包含任何 O-O、O-S 或 S-S 键)，并且通过环碳原子连接，或者如果环没有因此被季铵化，则可通过环氮原子连接；

AR2a 为部分氢化型 AR2(也就是 AR2 环系保留部分不饱和而非完全不饱和)，通过环碳原子连接，或者如果环没有因此被季铵化，则通过环氮原子连接；

AR2b 为完全氢化型 AR2(也就是 AR2 环系完全饱和)，通过环碳原子或环氮原子连接；

AR3 为任选取代的 8-元、9-元或 10-元完全不饱和(也就是最大程度不饱和)双环杂芳基环，它包含最多 4 个独立选自 O、N 和 S 的杂原子(但不包含任何 O-O、O-S 或 S-S 键)，并且通过构成双环系的任何一个环的环碳原子连接；

AR3a 为部分氢化型 AR3(也就是 AR3 环系保留部分不饱和而非完全不饱和)，通过构成双环环系的任何一个环中的环碳原子连接，或者如果环没有因此被季铵化，则通过环氮原子连接；

AR3b 为完全氢化型 AR3(也就是 AR3 完全饱和)，通过双环系的任何一个环中的环碳原子或环氮原子连接；

AR4 为任选取代的 13-元或 14-元完全不饱和(也就是最大程度不饱和)三环杂芳基环，它包含最多 4 个独立选自 O、N 和 S 的杂原子(但不包含任何 O-O、O-S 或 S-S 键)，并且通过构成三环系的任何环的环碳原子连接；

AR4a 为部分氢化型 AR4(也就是 AR4 环系保留部分不饱和而非完全不饱和)，通过构成三环环系的任何环的环碳原子连接，或者如果环没有因此被季铵化，则通过环氮原子连接；

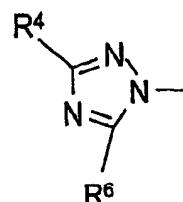
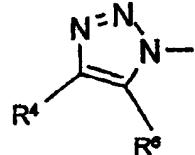
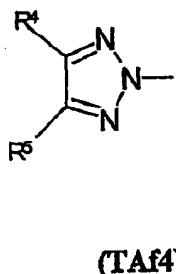
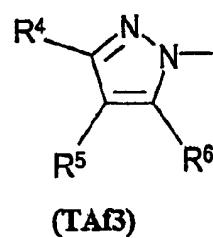
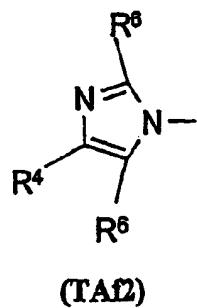
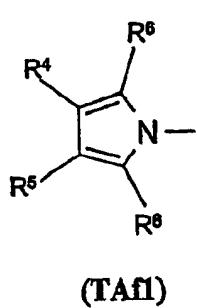
CY1 为任选取代的环丁基、环戊基或环己基环；

CY2 为任选取代的环戊烯基或环己烯基环。

在本说明书中，如果说一个环可以通过 sp^2 碳原子连接，此环除了(如果合适的话)连接的 sp^2 碳原子外完全饱和时，应当理解为此环通过 C=C 双键中其中一个碳原子连接。

5 在另一个实施方案中，(Rc1)的定义如上，除了(1-6C)烷基上的任选苯基取代基如下文 AR1 定义任选取代之外；(Rc2c)的定义如上，并且与(1-10C)烷基一样，羧基也为 R^{13} 的任选取代基。

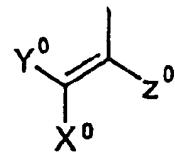
10 (TAf) 当 T 为任选取代的包含 1、2 或 3 个氮原子的 N-联(完全不饱和)5-元杂芳基环系时，则它优选自以下式(TAf1)至(TAf6)(特别优选(TAf1)、(Taf2)、(Taf4)和(Taf5)，尤其是(TAf1)和/或(TAf2))。当存在于 Q1 或 Q2、尤其是 Q1 时，尤其优选上述(TAf)优选值。



其中：

R^6 选自(如果合适的话，各 R^6 独立选自)氢、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧
羧基、(1-4C)烷酰基、氨基甲酰基和氰基；

5 R^4 和 R^5 独立选自氢、卤代、三氟甲基、氰基、硝基、(1-4C)烷氧基、
(1-4C)烷基 $S(O)_q$ -(q 为 0、1 或 2)、(1-4C)烷酰基、(1-4C)烷氧羧基、(2-4C)
烷酰氧基-(1-4C)烷基、苯酰氧基-(1-4C)烷基、(2-4C)烷酰基氨基、-
 $CONRvRw$ 、- $NRvRw$ 和(1-4C)烷基{任选被以下基团取代：羟基、三
氟甲基、氰基、硝基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基 $S(O)_q$ - (q 为 0、1
或 2)、(1-4C)烷氧羧基、(1-4C)烷酰基氨基、- $CONRvRw$ 、- $NRvRw$ ；
10 其中 $RvRw$ 为氢或(1-4C)烷基； Rw 为氢或(1-4C)烷基}；
或 R^4 为选自以下的(TAfa)至(TAfc)基团之一，或(如果合适的话) R^4 和
 R^5 之一选自上述 R^4 和 R^5 所列值，另一个选自一个以下(TAfa)至(Tafc)
中的基团： -

(TAfa) 式(TAfal)的基团**(TAfa1)**

其中 Z^0 为氢或(1-4C)烷基；

X^0 和 Y^0 独立选自氢、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧羰基、卤代、氰基、硝

5 基、(1-4C)烷基 $S(O)_q$ -(q 为 0、1 或 2)、 $RvRwNSO_2^-$ 、三氟甲基、五
氟乙基、(1-4C)烷酰基和-CONRvRw[其中 Rv 为氢或(1-4C)烷基； Rw
为氢或(1-4C)烷基]；或

X^0 和 Y^0 之一选自上述 X^0 和 Y^0 的值，另一个选自苯基、苯基羰基、-

$S(O)_q$ -苯基(q 为 0、1 或 2)、N-(苯基)氨基甲酰基、苯基氨基磺酰基、

10 AR2、(AR2)-CO-、(AR2)- $S(O)_q$ -(q 为 0、1 或 2)、N-(AR2)氨基甲酰基和(AR2)氨基磺酰基；其中(TAfa)的任何苯基基团任选被最多三个
独立选自以下的取代基取代：(1-4C)烷基、氰基、三氟甲基、硝基、
卤代和(1-4C)烷基磺酰基；

(TAfb) 为式- \equiv -H 或- \equiv -(1-4C)烷基的乙炔；

15 **(TAfc)** - X^1 - Y^1 -AR2、- X^1 - Y^1 -AR2a、- X^1 - Y^1 -AR2b、- X^1 - Y^1 -AR3、- X^1 -
 Y^1 -AR3a 或- X^1 - Y^1 -AR3b；

其中 X^1 为直接的键或-CH(OH)-，

Y^1 为- $(CH_2)_m$ -、- $(CH_2)_n$ -NH- $(CH_2)_m$ -、-CO- $(CH_2)_m$ -、-CONH- $(CH_2)_m$ -、
-C(=S)NH- $(CH_2)_m$ -或-C(=O)O- $(CH_2)_m$ -；

20 或其中 X^1 为- $(CH_2)_n$ -或-CH(Me)- $(CH_2)_m$ -，

Y^1 为- $(CH_2)_m$ -NH- $(CH_2)_m$ -、-CO- $(CH_2)_m$ -、-CONH- $(CH_2)_m$ -、-
C(=S)NH- $(CH_2)_m$ -、-C(=O)O- $(CH_2)_m$ -或-S(O) $_q$ - $(CH_2)_m$ -；

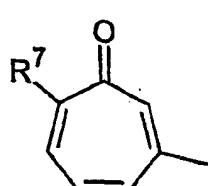
或者其中 X^1 为-CH₂O-、-CH₂NH-或-CH₂N((1-4C)烷基)-

而 Y^1 为 $-CO-(CH_2)_m-$ 、 $-CONH-(CH_2)_m-$ 或 $-C(=S)NH-(CH_2)_m-$ ；另外当 X^1 为 $-CH_2NH-$ 或 $-CH_2N((1-4C)烷基)-$ 时， Y^1 为 $-SO_2-$ ；当 X^1 为 $-CH_2O-$ 或 $-CH_2N((1-4C)烷基)-$ 时， Y^1 为 $-(CH_2)_m-$ ；其中 n 为 1、2 或 3； m 为 0、1、2 或 3， q 为 0、1 或 2；并且当 Y^1 为 $-(CH_2)_m-NH-(CH_2)_m-$ ， m 均独立选自 0、1、2 或 3。

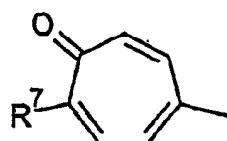
当 $-X^1-$ 为两个原子的连接，其写法如 $-CH_2NH-$ 时，应当理解为左边部分（此处为 $-CH_2-$ ）与式(TAf1)至(TAf6)基团键合，右边部分（此处为 $-NH-$ ）与(TAfc)中定义的 $-Y^1-$ 键合。同样，当 $-Y^1-$ 为两个原子的连接，其写法如 $-CONH-$ 时，应当理解为 $-Y^1-$ 的左边部分（此处为 $-CO-$ ）与 $-X^1-$ 的右边部分键合， $-Y^1-$ 的右边部分（此处为 $-NH-$ ）与(TAfc)中定义的 AR2、AR2a、AR2b、AR3、AR3a 或 AR3b 部分键合。

优选 R^6 为氢或(1-4C)烷基，而 R^4 和 R^5 则独立选自氢、(1-4C)烷基或 R^4 和 R^5 中的一个选自基团(TAfa)。(TAf1)至(TAf6)的其它优选取代基在附随的实施例中说明。最优先含所述优选取代基的(TAf2)。

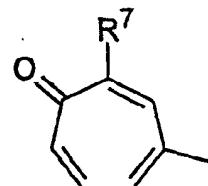
(TAg) 当 T 为碳联环庚三烯酚-3-酮或环庚三烯酚-4-酮，可在与连接位置(TAg)不相邻位置取代，则它优选式(TAg1)、(TAg2)或(TAg3)基团。当存在于 Q1 或 Q2、尤其是 Q1 时，则特别优选(TAg)的上述优选值。



(TAg1)



(TAg2)



(TAg3)

其中 R^7 选自

(TAg a) 氢、(1-4C)烷基{任选被一个或两个(不包括成对双取代)独立选自氟代、羟基、(1-4C)烷氧基和- NR_vRW 的取代基团取代}；或

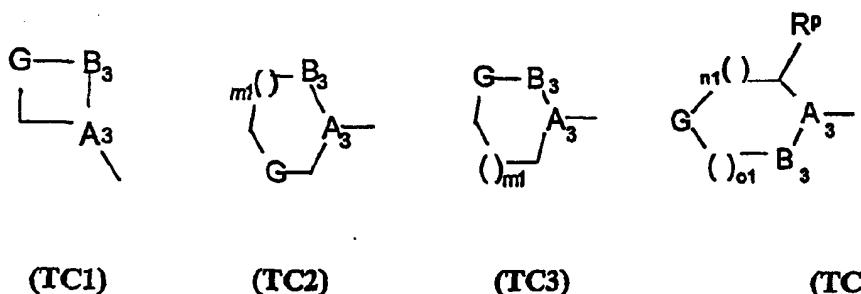
(TAg b) R^8-O- 、 R^8-S- 、 R^8-NH- 或 R^8R^8-N- ；

其中 R^8 选自(适当时独立选自)氢、(1-4C)烷基或(3-8C)环烷基{两者都

任选被一个或两个(不包括成对双取代)独立选自羟基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷氧羰基和-NR_vR_w 的取代基取代}，(2-4C)链烯基{任选被一个或两个-NR_vR_w 取代基取代}、(1-4C)烷酰基{任选被一个或两个独立选自-NR_vR_w 和羟基的取代基取代}、苯基-(1-4C)烷基或吡啶基-(1-4C)烷基{任选被一个或两个-NR_vR_w 取代基取代的苯基和吡啶基(优选吡啶-4-基)}；或

(TAGc) 吡咯代、硫代吗啉代、吡咯烷基{任选在 3-和/或 4-位独立被(1-4C)烷基取代}、在 4-位被 R⁹-、R⁹-O-、R⁹-S-、R⁹-NH-或 R⁹R⁹-N-取代的哌啶子基；其中 R⁹ 选自(适当时独立选自)氢、(1-4C)烷基{任选被一个或两个(不包括成对双取代)羟基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷氧羰基或-NR_vR_w 基团取代}和哌嗪基{任选在 4-位被以下基团取代：(1-4C)烷基、(3-8C)环烷基、(1-4C)烷酰基、(1-4C)烷氧羰基或(1-4C)烷基磺酰基，并任选在 3-和/或 5-位独立地被(1-4C)烷基取代}；其中 R_v 为氢或(1-4C)烷基；R_w 为氢或(1-4C)烷基。

(TC) 任选的取代基以及(TCa)至(TCc)定义的基团的优选值为式(TC1)到(TC4)所定义的基团：-



其中在(TC1)中：>A₃-B₃-为>C(Rq)-CH(Rr)-以及 G 为-O-、-S-、-SO-、-SO₂-或>N(Rc)；

在(TC2)中：m1 为 0、1 或 2；>A₃-B₃-为>C=C(Rr)-或>C(Rq)-CH(Rr)-，G 为-O-、-S-、-SO-、-SO₂-或>N(Rc)；

在(TC3)中：m1 为 0、1 或 2；>A₃-B₃-为>C(Rq)-CH(Rr)-(除了 Rq 和 Rr 同时为氢时)，G 为-O-、-S-、-SO-、-SO₂-或>N(Rc)；

在(TC4)中: n_1 为 1 或 2; o_1 为 1 或 2, 并且 $n_1+o_1=2$ 或 3; $>-A_3-B_3-$ 为 $>C=C(Rr)$ -或 $>C(Rq)-CH(Rl)$ -或 $>N-CH_2-$, G 为 -O-、-S-、-SO-、-SO₂- 或 $>N(Rc)$; Rp 为 氢、(1-4C)烷基(除了所述取代定义为 $>A_3-B_3-$ 时)、羟基、(1-4C)烷氧基或(1-4C)烷酰氧基;

5 在(TC1)、(TC2)以及(TC4)中; m_1 、 n_1 和 o_1 同前定义;
 $>A_3-B_3-$ 为 $>N-CH_2-$, G 为 $>C(R^{11})(R^{12})$ 、 $>C=O$ 、 $>C-OH$ 、 $>C-(1-4C)$ 烷
 氧基、 $>C=N-OH$ 、 $>C=N-(1-4C)$ 烷氧基、 $>C=N-NH-(1-4C)$ 烷基、
 $>C=N-N((1-4C)$ 烷基)₂(前面 G 中的最后两个(1-4C)烷基基团任选被羟
 基取代)或 $>C=N-N-CO-(1-4C)$ 烷氧基; 其中 $>$ 代表两个单键;

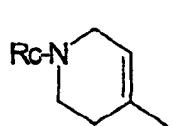
10 Rp 为 氢、羟基、卤代、(1-4C)烷基或(1-4C)烷酰氧基;
 Rr 为(适当时独立为)氢或(1-4C)烷基; R^{11} 为 氢、(1-4C)烷基、氟(1-4C)
 烷基、(1-4C)烷基-硫代-(1-4C)烷基或羟基-(1-4C)烷基, R^{12} 为 -
 $[C(Rr)(Rr)]_{m_2}-N(Rr)(Rc)$, 其中 m_2 为 0、1 或 2;

15 除了 G、 $>A_3-B_3-$ 以及 Rp 定义的环取代外, 每个环系可以在不邻近 $>A_3-$
 连接的碳原子上进一步任选被最多二个独立选自以下的取代基取
 代: (1-4C)烷基、氟(1-4C)烷基(包括三氟甲基)、(1-4C)烷基-硫代-(1-4C)
 烷基、羟基-(1-4C)烷基、氨基、氨基-(1-4C)烷基、(1-4C)烷酰基氨基、
 $(1-4C)$ 烷酰基氨基-(1-4C)烷基、羧基、(1-4C)烷氧羰基、AR-氨基甲
 基、AR-硫代甲基、氧化(=O)(除了当 G 为 $>N-Rc$, Rc 为以上定义的(Rc2)
 20 基团时)或独立选自 Rc 基团; 还有羟基或卤代(仅当 G 为 -O- 或 -S- 时
 可为最后的两个任选取代基); 其中 AR(或 ARp)同下文式(IP)定义;
 Rc 选自上文定义的基团(Rc1)至(Rc5)。

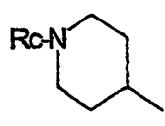
但是为了避免疑义, O_{ml} 、 O_{nl} 以及 O_{ol} 分别指 $(-CH_2-)^{m_1}$ 、 $(-CH_2-)^{n_1}$
 以及 $-(CH_2)^{o_1}-$ (如上所述任选取代)。

25 在上述有关(TC1)至(TC4)以及进一步的任选取代基的定义中, AR
 优选 AR2、进一步的任选取代基最好不选择式 Rc 所列的值。G 的优
 选基团为 $>N(Rc)$ 或 $>C(R^{11})(R^{12})$ 。

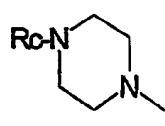
在(TCa)至(TCc)、(TC1)至(TC4)中定义的任选取代基以及基团的
 特别优选值包含在(TC5)至(TC11)的以下定义中: -



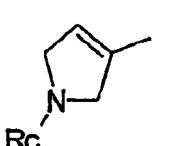
(TC5)



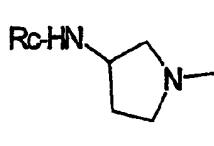
(TC6)



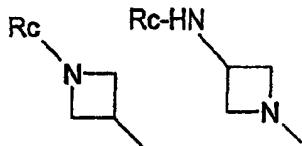
(TC7)



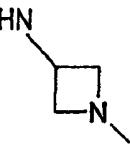
(TC8)



(TC9)



(TC10)



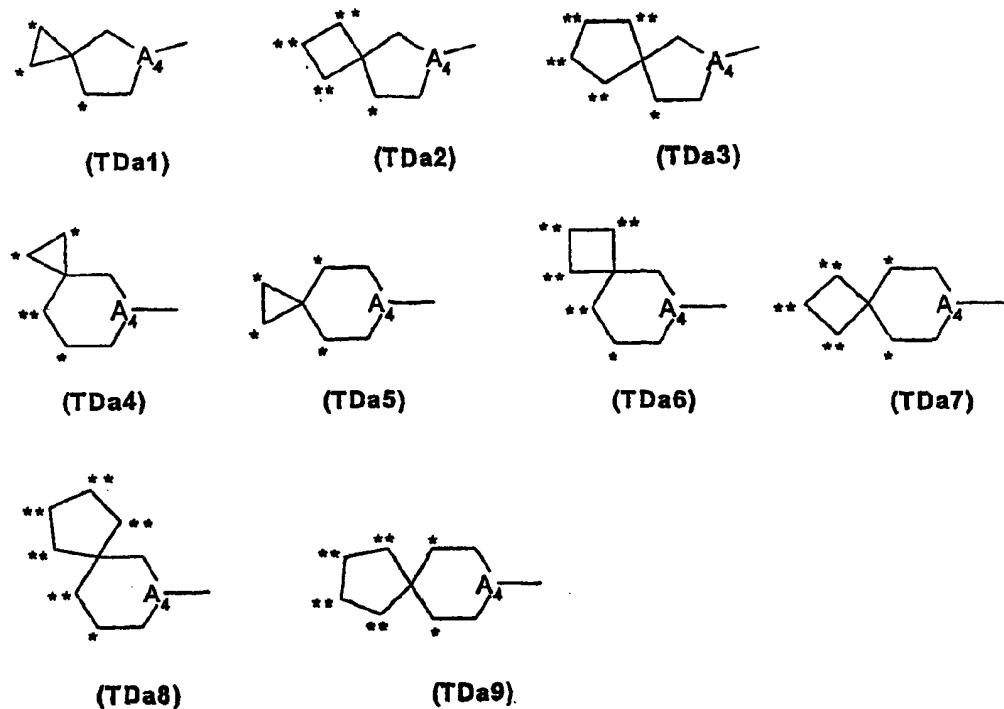
(TC11)

其中 Rc 为上下文所列的任何值。

尤其优选(TC5)、(TC6)、(TC7)和(TC9)，最优选(TC5)，其中 Rc 为上下文所列的任何值(尤其是下文给出的含有 R¹³ 优选值的 R¹³CO-)。 (TC5) 中 Rc 优选自基团(Rc2)，尤其优选下文给出的含有 R¹³ 优选值的 R¹³CO-。 (TC7) 中 Rc 优选(Rc3)或(Rc4)。

当存在于 Q1、Q2、尤其是 Q1(尤其是 HET 为异𫫇唑时)时，特别优选(TCa)至(TCc)的上述优选值。

(TDa) 当 T 为(TDa)中定义的双环螺环系时，其优选自式(TDAl)至(TDAl9)。当存在于 Q1、Q2、尤其是 Q1 时，特别优选(TDa)的上述优选值。



其中：

- (i) A₄ 连接基团为氮原子或 sp³ 或 sp² 碳原子(只要合适, 其双键可为任何取向);

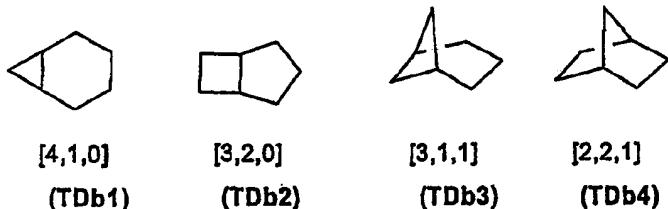
5 (ii) 环上标记*和**的其中一个环碳原子被以下的其中一个基团取代: -NRc-、>CH-NHRc、>CH-NRc-(1-4C)烷基、>CH-CH₂-NHRc、>CH-CH₂-NRc-(1-4C)烷基[其中中间的-CH₂-链连接任选被(1-4C)烷基单取代或双取代]; 前提是: 包含 A⁴ 连接的环中 A⁴ 为氮原子或 sp² 碳原子时, 标记*位置不能被-NH-取代, 并且(TDa1)、(TDa4)以及(TDa5)中三元环中标记*位置不被-NH-取代;

10 (iii) 上述环系在可取代环碳原子上任选被独立选自以下基团的最多两个取代基(进一步)取代: (1-4C)烷基、氟(1-4C)烷基(包括三氟甲基)、(1-4C)烷基-硫代-(1-4C)烷基、羟基-(1-4C)烷基、氨基、氨基-(1-4C)烷基、(1-4C)烷酰基氨基、(1-4C)烷酰基氨基-(1-4C)烷基、羧基、(1-4C)烷氧羰基、AR₂-氨基甲基、AR₂-硫代甲基、氧化(=O)(除了环中包含一个>N-Rc 基团并且 Rc 为(Rc2)时)以及羟基或卤代;

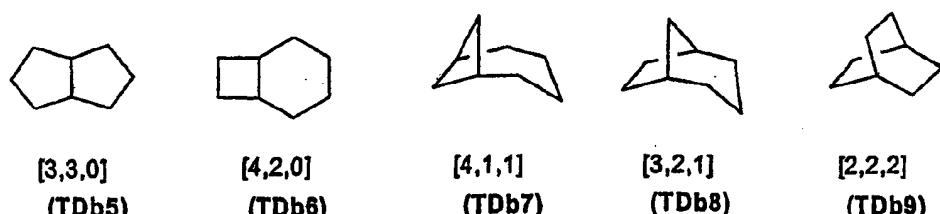
其中 R_c 为上下文所述任何值;

(TDb) 当 T 为包含(TDb)中定义的 1、2 或 3 个桥碳原子的 7-、8-或 9-元双环系时，它优选自环骨架为以下式(TDb1)至(TDb14)定义的基本团：-

5 7 元环骨架

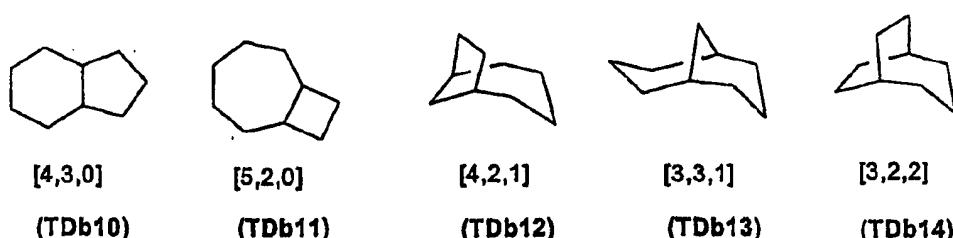


8 元环骨架



10

9 元环骨架



其中：

- (i) 上述环系中包含 0、1 或 2 个环氮原子(任选还包含一个 O 或 S 环杂原子)，当存在环氮原子，O 或 S 杂原子位于除了(TDb1)三元环部分以外的任何位置；
- (ii) 上述环系通过任何环的任何位置[除了桥头或(TDb2)、(TDb6)

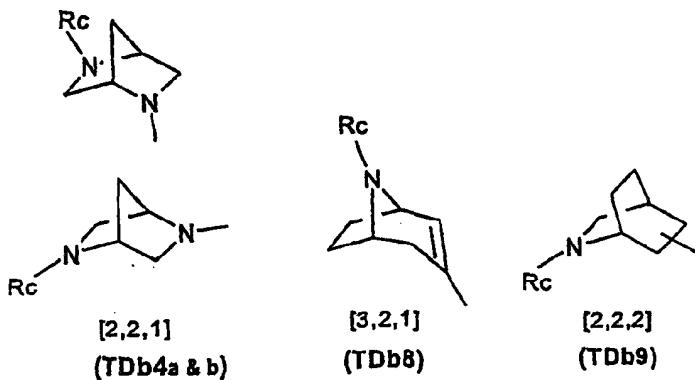
和(TDb11)4元环的sp²碳原子]的环氮原子或sp³或sp²环碳原子连接;

iii) 与连接位置不相邻的其中一个环碳原子被以下的其中一个基团取代(除了环中包含O或S杂原子时): -NRc-[在非桥头位置]、>C(H)-NHRc、>C(H)-NRc-(1-4C)烷基、>C(H)-CH₂-NHRc、>C(H)-CH₂-NRc-(1-4C)烷基[其中在桥头位置取代时,括号内的氢原子不存在,并且中间的-CH₂-链连接任选被(1-4C)烷基单或双取代];前提是:当环系通过环氮原子或sp²碳原子连接时,环碳原子的任何-NRc-、O或S的取代离连接位置至少两个碳原子;

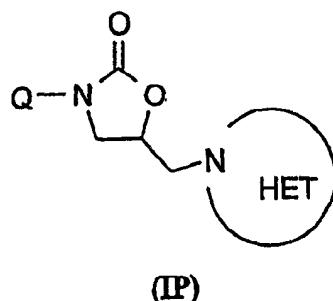
(iv) 如(TDa)中介绍的双螺环系,上述环系的可取代环碳原子上任选被(进一步)取代;其中Rc为上下文所列举的任何值。

应该知道的是,上述定义不包括不稳定的抗-Bredt化合物(即sp²碳原子直接朝向桥头位置的具有(TDb3)、(TDb4)、(TDb7)、(TDb8)、(TDb9)、(TDb12)、(TDb13)和(TDb14)结构的化合物)

(TDb)的特别优选值为以下结构式(TDb4)、(TDb8)和/或(TDb9);其中Rc为上下文所列的任何值。当存在于Q1或Q2、尤其是Q1时,特别优选(TDb)的上述优选值。



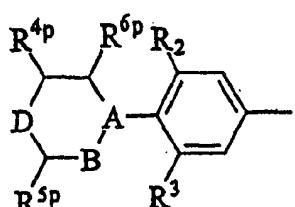
另一个实施方案提供下式(IP)定义的式(I)化合物及其药学上可接受的盐：



5 其中

HET 是 N-联 5 元杂芳基环，它还包含：(i) 1-3 个氮杂原子或(ii) 一个 O 或 S 杂原子以及一个任选氮杂原子；上述环的 C 原子上任选被氧化或硫代基取代；和/或环中碳原子任选被 1 或 2 个(1-4C)烷基取代；
10 和/或可取代氮原子(前提是所述环没有因此而季铵化)被(1-4C)烷基取代；

Q 为



其中

R² 和 R³ 独立为氢或氟；

15 R^{6p} 为氢、(1-4C)烷基、羟基、(1-4C)烷氧基或(2-4C)烷酰氧基；>A-B- 为式>C=C(R^a)-、>CHCHR^a-、>C(OH)CHR^a-或>N-CH₂-(>表示两个单键)，其中 R^a 为氢或(1-4C)烷基；

D 为 O、S、SO、SO₂ 或 NR^{7p}；

20 R^{4p} 和 R^{5p} 独立为氧化基(=O)[除了 R^{7p} 为以下的(PC)基团时]、(1-4C) 烷基、(1-4C) 烷酰基氨基-(1-4C) 烷基、羟基-(1-4C) 烷基、羧基、(1-4C)

烷氧羰基、 ARp -氨基甲基、 ARp -硫代甲基(其中 Arp 同下文定义)或者独立为下文 R^{7P} 的定义, 前提是: R^{4P} 和 R^{5P} 不能为苯基、苯甲基、 ARp (同下文定义)、四唑环系、环戊基或环己基; 当 D 为 O 或 S 时, R^{4P} 和 R^{5P} 另外独立为羟基或溴代;

5 其中 R^{7P} 选自(PA)至(PE): -

(PA) 氢、氟基、2-((1-4C)烷氧羰基)乙烯基、2-氯基乙烯基、2-氯基-2-((1-4C)烷基)乙烯基、2-((1-4C)烷基氨基羰基)乙烯基;

(PB) 苯基、苯甲基、 ARp (同下文定义)或四唑环系[四唑环在 1-或 2-位任选被(1-4C)烷基、(2-4C)链烯基、(2-4C)链炔基或(1-4C)烷酰基单取代], 其中四唑环系通过环碳原子连接到 NR^{7P} 的氮原子上;

(PC) $\text{R}^{10P}\text{CO}-$ 、 $\text{R}^{10P}\text{SO}_2-$ 或 $\text{R}^{10P}\text{CS}-$

其中 R^{10P} 选自(PCa)至(PCf): -

(PCa) ARp (同下文定义);

(PCb) 环戊基或环己基或 1,3-二氧戊环-4-基或 1,4-二氧六环-2-基或 1,3-二氧六环-4-基[任选被独立选自以下的基团单取代或双取代:(1-4C)烷基(包括成对双取代)、羟基(但是不包括羟基取代的 1,3-二氧戊环-4-基、1,4-二氧六环-2-基和 1,3-二氧六环-4-基)、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷硫基、乙酰胺基、(1-4C)烷酰基、氟基和三氟甲基];

(PCc) 氢、(1-4C)烷氧羰基、三氟甲基、氨基、(1-4C)烷基氨基、二((1-4C)烷基)氨基、2-(5-或 6 元杂芳基)乙烯基、2-(5-或 6-元)(部分)氢化杂芳基)乙烯基、2-苯基乙烯基[其中杂芳基或苯基取代基在可取代碳原子上任选被最多三个独立选自(1-4C)烷氧基、卤代、氟基和(仅用于苯基取代)(1-4C)烷基磺酰基的基团取代];

(PCd) (1-10C)烷基[任选被一个或多个(包括成对双取代)独立选自羟基和氨基的基团取代, 或任选被以下基团单取代: 氟基、卤代、(1-10C)烷氧基、三氟甲基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷酰基, (1-4C)烷氧羰基、(1-4C)烷基氨基、二((1-4C)烷基)氨基、(1-6C)烷酰基氨基、(1-4C)烷氧羰基氨基、

N-(1-4C)烷基-N-(2-6C)烷酰基氨基、(1-4C)烷基 S(O)_pNH-、(1-4C)烷基 S(O)_p((1-4C)烷基)N-、氟(1-4C)烷基 S(O)_pNH-、氟(1-4C)烷基 S(O)_p((1-4C)烷基)N-、膦酰基、(1-4C)烷氧基(羟基)磷酰基、二-(1-4C)烷氧基磷酰基、(1-4C)烷基 S(O)_q-、苯基、萘基、苯氧基、萘氧基、
5 苯基氨基、萘基氨基、苯基 S(O)_q-、萘基 S(O)_q-[其中所述苯基和萘基任选被最多 3 个独立选自(1-4C)烷氧基、卤代和氨基的基团取代]、或 CYp(同下文定义), 其中(合适的话) p 为 1 或 2, q 为 0、1 或 2];
(PCe) R^{11p}C(O)O(1-6C)烷基, 其中 R^{11p} 为任选取代的 5-元或 6-元杂芳基、任选取代的苯基、(1-4C)烷基氨基、苯甲氨基-(1-4C)烷基或任
10 选取代的(1-10C)烷基;
(PCf) R^{12p}O-, 其中 R^{12p} 为苯甲基或任选取代的(1-6C)烷基;
(PD) R^dOC(R^e)=CH(C=O)-、R^fC(=O)C(=O)-、R^gN=C(R^h)C(=O)- 或
15 RⁱNHC(R^j)=CHC(=O)-, 其中 R^d 为(1-6C)烷基, R^e 为氢或(1-6C)烷基, 或 R^d 和 R^e 一起构成(3-4C)亚烷基链, R^f 为氢、(1-6C)烷基、羟基(1-6C)烷基、(1-6C)烷氧基(1-6C)烷基、氨基、(1-4C)烷基氨基、二-(1-4C)烷基氨基、(1-6C)烷氧基、(1-6C)烷氧基(1-6C)烷氧基、羟基(2-6C)烷
20 氧基、(1-4C)烷基氨基(2-6C)烷氧基、二-(1-4C)烷基氨基(2-6C)烷氧基, R^g 为(1-6C)烷基、羟基或(1-6C)烷氧基, R^h 为氢或(1-6C)烷基, Rⁱ 为氢、(1-6C)烷基、任选取代的苯基或任选取代的 5-元或 6-元杂芳基
[及其(部分)氢化形式], R^j 为氢或(1-6C)烷基;
(PE) R^{14p}CH(R^{13p})(CH₂)_m-, 其中 m 为 0 或 1, R^{13p} 为氟代、氨基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基磺酰基、(1-4C)烷氧羰基或羟基, (前提是当 m 为 0 时, R^{13p} 不能为氟代或羟基), R^{14p} 为氢或(1-4C)烷基;
其中 ARp 为任选取代的苯基、任选取代的苯基(1-4C)烷基、任选取代的萘基、任选取代的 5-元或 6-元杂芳基;
25 其中 ARp 也为任选取代的 5/6 或 6/6 双杂芳基体系, 其中双杂芳基体系可通过双环的任何一个原子连接, 其中单环/双环杂芳基体系都可通过环碳原子连接, 并可以(部分)氢化;

其中 CYp 选自： -

- (i) 4-、5-或 6-元环烷基；
- (ii) 5-或 6-元环烯基；
- (iii) 5-或 6-元杂芳基、5-或 6-元杂芳基氧基、5-或 6-元杂芳基-S(O)_q-、5-或 6-元杂芳基氨基[及其(部分)氢化形式]；
- (iv) 5/6 或 6/6 双杂芳基、5/6 或 6/6 双杂芳基氧基、5/6 或 6/6 双杂芳基-S(O)_q-、5/6 或 6/6 双杂芳基氨基[及其(部分)氢化形式]；

其中 q 为 0、1 或 2，上述任何 Cyp 中的环系可以任选被最多三个独立选自以下的基团取代：卤代、(1-4C)烷基[当 CYp 为环烷基或环烯基时，包括成对双取代]、酰基、氧化和硝基-(1-4C)烷基。

在实施方案(IP)的说明中术语“烷基”包括直链和支链结构。例如，(1-6C)烷基包括丙基、异丙基和叔丁基。但是，涉及各个烷基例如“丙基”特指直链形式，涉及各个支链烷基例如“异丙基”特指支链形式。其它基团也适用类似约定，例如卤代(1-4C)烷基包括 1-溴乙基和 2-溴乙基。

在实施方案(IP)的说明中“5-或 6-元杂芳基”和“杂芳基(单环)环”是指一个 5-或 6-元芳基环，其中(除非另有说明)1、2 或 3 个环原子选自氮、氧和硫。除非另有说明，所述环均为芳族环。5-或 6-元杂芳基环系的具体实例为呋喃、吡咯、吡唑、咪唑、三唑、嘧啶、哒嗪、吡啶、异𫫇唑、𫫇唑、异噻唑、噻唑和噻吩。

在实施方案(IP)的说明中“5/6 或 6/6 双环杂芳基环系”和“杂芳基(双环)环”是指芳族双环系，它包含稠合到 5 元或 6 元环的 6 元环，此双环系包含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子。除非另有说明，所述环均为芳族环。5/6 或 6/6 双环系的具体实例有吲哚、苯并呋喃、苯并咪唑、苯并噻吩、苯并异噻唑、苯并𫫇唑、苯并异𫫇唑、吡啶并咪唑、嘧啶并咪唑、喹啉、喹喔啉、喹唑啉、酞嗪、肉啉和萘啶。

在实施方案(IP)的说明中“4-、5-或 6-元环烷基环”是指环丁基、环戊基或环己基环；“5-或 6-元环烯基环”是指环戊烯基或环己烯基

环。

烷基、苯基(以及含苯基的部分)、萘基以及在 R^{11p} 、 R^{12p} 、 R^i 和 AR_p 的杂芳基(单环或双环)中的环碳原子的特别任选取代基包括卤代、(1-4C)烷基、羟基、硝基、氨基甲酰基、(1-4C)烷基氨基甲酰基、二-((1-4C)烷基)氨基甲酰基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基、(1-4C)烷基氨基、二((1-4C)烷基)氨基、(1-4C)烷基 $S(O)_q$ -(其中 q 为 0、1 或 2)、羧基、(1-4C)烷氧羰基、(2-4C)链烯基、(2-4C)链炔基、(1-4C)烷酰基、(1-4C)烷氨基、(1-4C)烷基 $S(O)_2$ 氨基、(1-4C)烷酰基氨基、苯甲酰氨基、苯甲酰基、苯基(任选被最多三个选自以下的取代基取代：卤代、(1-4C)烷氨基或氰基)、呋喃、吡咯、吡唑、咪唑、三唑、嘧啶、哒嗪、吡啶、异𫫇唑、𫫇唑、异噻唑、噻唑、噻吩、羟基亚氨基(1-4C)烷基、(1-4C)烷氨基亚氨基(1-4C)烷基、羟基-(1-4C)烷基、卤代-(1-4C)烷基、硝基(1-4C)烷基、氨基(1-4C)烷基、氰基(1-4C)烷基、(1-4C)链烷磺酰胺基、氨基磺酰基、(1-4C)烷基氨基磺酰基和二-((1-4C)烷基)氨基磺酰基。苯基、萘基以及 R^{11p} 、 R^i 和 AR_p 的杂芳基(单环或双环)可以在环碳原子上单取代或双取代，取代基独立从上述所列的具体任选取代基中选取。

但是为了避免疑义，膦酰基为 $-P(O)(OH)_2$ ；(1-4C)烷氨基(羟基)-磷酰基为 $-O-P(O)(OH)_2$ 的单-(1-4C)烷氨基衍生物；二-(1-4C)烷氨基磷酰基为 $-O-P(O)(OH)_2$ 的二-(1-4C)烷氨基衍生物。

在上述式(IP)实施方案中“5-或 6-元杂芳基”和“杂芳基(单环)环”是指一个 5-或 6-元芳基环，其中(除非另有说明)1、2 或 3 个环原子选自氮、氧和硫。除非另有说明，所述环均为芳族环。5-或 6-元杂芳基环系的特定例子为呋喃、吡咯、吡唑、咪唑、三唑、嘧啶、哒嗪、吡啶、异𫫇唑、𫫇唑、异噻唑、噻唑和噻吩。

包含 2 个或 3 个独立选自 N、O 和 S 的杂原子(前提是设有 O-O、O-S 或 S-S 键；在替代实施方案中也没有 N-S 键)的 5-元杂芳基环的具体实例有吡唑、咪唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、𫫇唑、异𫫇唑、噻

唑、1,2,3-噁二唑、1,2,4-噁二唑、1,2,5-噁二唑、1,3,4-噁二唑；在替代的实施例中还有异噻唑、1,2,5-噻二唑、1,2,4-噻二唑或1,2,3-噻二唑。

在上述式(IP)实施方案中“5/6或6/6双环杂芳基体系”和“杂芳基(双环)”是指芳族双环系，它包含稠合到5元或另一个6元环的6元环，此双环系包含1-4个选自氮、氧和硫的杂原子。除非另有说明，所述环均为芳族环。5/6和6/6双环系的具体实例有吲哚、苯并呋喃、苯并咪唑、苯并噻吩、苯基并异噻唑、苯并噁唑、苯并异噁唑、吡啶并咪唑、嘧啶并咪唑、喹啉、喹喔啉、喹唑啉、酞嗪、肉啉和萘啶。

烷基、苯基(以及包含苯基的部分)、萘基以及在R^{14p}、R^{15p}、Rⁱ和AR_p的杂芳基(单环或双环)中的环碳原子的具体任选取代基包括卤代、(1-4C)烷基、羟基、硝基、氨基甲酰基、(1-4C)烷基氨基甲酰基、二-((1-4C)烷基)氨基甲酰基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基、(1-4C)烷基氨基、二((1-4C)烷基)氨基、(1-4C)烷基S(O)_q(q为0、1或2)、羧基、(1-4C)烷氧羰基、(2-4C)链烯基、(2-4C)链炔基、(1-4C)烷酰基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基S(O)₂氨基、(1-4C)烷酰基氨基、苯甲酰氨基、苯甲酰基、苯基(任选被最多三个选自以下的取代基取代：卤代、(1-4C)烷氧基或氰基)、呋喃、吡咯、吡唑、咪唑、三唑、嘧啶、哒嗪、吡啶、异噁唑、噁唑、异噻唑、噻唑、噻吩、羟基亚氨基(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基亚氨基(1-4C)烷基、羟基-(1-4C)烷基、卤代-(1-4C)烷基、硝基(1-4C)烷基、氨基(1-4C)烷基、氰基(1-4C)烷基、(1-4C)链烷磺酰胺基、氨基磺酰基、(1-4C)烷基氨基磺酰基和二-((1-4C)烷基)氨基磺酰基。苯基、萘基以及R^{14p}、Rⁱ和AR_p的杂芳基(单环或双环)可以在环碳原子上单取代或双取代，取代基独立从上述所列的具体任选取代基中选取。

在本说明书中术语“烷基”包括直链和支链结构。例如(1-6C)烷基包括丙基、异丙基和叔丁基。但是，涉及各个烷基例如“丙基”

特指直链形式，涉及各个支链烷基例如“异丙基”特指支链形式。

其它基团也适用类似约定，例如卤代(1-4C)烷基包括1-溴乙基和2-溴乙基。

本说明书涉及的某些取代基和基团的具体合适值如下。如果合
适的话，这些值可以用于上下文公开的任何定义和实施方案。

(1-4C)烷基和(1-5C)烷基的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基
和叔丁基；(1-6C)烷基的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁
基、戊基和己基；(1-10C)烷基的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙
基、戊基、己基、庚基、辛基和壬基；(1-4C)烷酰氨基-(1-4C)烷基
的实例包括甲酰胺基甲基、乙酰胺基甲基和乙酰胺基乙基；羟基(1-4C)
烷基和羟基(1-6C)烷基的实例包括羟甲基、1-羟基乙基、2-羟基乙基
和3-羟基丙基；(1-4C)烷氧羰基的实例包括甲氧羰基、乙氧羰基和丙
氧羰基；2-((1-4C)烷氧羰基)乙烯基的实例包括2-(甲氧羰基)乙烯基
和2-(乙氧羰基)乙烯基；2-氟基-2-((1-4C)烷基)乙烯基的实例包括2-
氟基-2-甲基乙烯基和2-氟基-2-乙基乙烯基；2-硝基-2-((1-4C)烷基)乙
烯基的实例包括2-硝基-2-甲基乙烯基和2-硝基-2-乙基乙烯基；2-((1-
4C)烷基氨基羰基)乙烯基的实例包括2-(甲基氨基羰基)乙烯基和2-(乙
基氨基羰基)乙烯基；(2-4C)链烯基的实例包括烯丙基和乙烯基；(2-4C)
链炔基的实例包括乙炔基和2-丙炔基；(1-4C)烷酰基的实例包括甲酰
基、乙酰基和丙酰基；(1-4C)烷氧基的实例包括甲氧基、乙氧基和丙
氧基；(1-6C)烷氧基和(1-10C)烷氧基的实例包括甲氧基、乙氧基、丙
氧基和戊氧基；(1-4C)烷硫基的实例包括甲硫基和乙硫基；(1-4C)烷
基氨基的实例包括甲基氨基、乙基氨基和丙基氨基；二-((1-4C)烷基)-
氨基的实例包括二甲基氨基、N-乙基-N-甲基氨基、二乙基氨基、N-
甲基-N-丙基氨基和二丙基氨基；卤代的实例包括氟、氯和溴；(1-4C)
烷基磺酰基的实例包括甲基磺酰基和乙基磺酰基；(1-4C)烷氧基-(1-4C)
烷氧基和(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷氧基的实例包括甲氧基甲氧基、2-甲
氧基乙氧基、2-乙氧基乙氧基和3-甲氧基丙氧基；(1-4C)烷氧基-(1-4C)

烷氨基-(1-4C)烷氨基的实例包括 2-(甲氨基甲氨基)乙氨基、2-(2-甲氨基乙氨基)乙氨基；3-(2-甲氨基乙氨基)丙氨基和 2-(2-乙氨基乙氨基)乙氨基；(1-4C)烷基 S(O)₂ 氨基的实例包括甲基磺酰基氨基和乙基磺酰基氨基；(1-4C)烷酰基氨基和(1-6C)烷酰基氨基的实例包括甲酰氨基、乙酰氨基和丙酰氨基；(1-4C)烷氧酰基氨基的实例包括甲氨基羧基氨基和乙氨基羧基氨基；N-(1-4C)烷基-N-(1-6C)烷酰基氨基的实例包括 N-甲基乙酰氨基、N-乙基乙酰氨基和 N-甲基丙酰氨基；(1-4C)烷基 S(O)_pNH-(其中 p 为 1 或 2)的实例包括甲基亚磺酰基氨基、甲基磺酰基氨基、乙基亚磺酰基氨基和乙基磺酰基氨基；(1-4C)烷基 S(O)_p((1-4C)烷基)N-(其中 p 为 1 或 2)的实例包括甲基亚磺酰基甲氨基、甲基磺酰基甲氨基、2-(乙基亚磺酰基)乙氨基和 2-(乙基磺酰基)乙氨基；氟(1-4C)烷基 S(O)_pNH-(其中 p 为 1 或 2)的实例包括三氟甲基亚磺酰基氨基和三氟甲基磺酰基氨基；氟(1-4C)烷基 S(O)_p((1-4C)烷基)NH-(其中 p 为 1 或 2)的实例包括三氟甲基亚磺酰基甲氨基和三氟甲基磺酰基甲氨基；(1-4C)烷氨基(羟基)磷酰基的实例包括甲氨基(羟基)磷酰基和乙氨基(羟基)磷酰基；二-(1-4C)烷氨基磷酰基的实例包括二-甲氨基磷酰基、二-乙氨基磷酰基和乙氨基(甲氨基)磷酰基；(1-4C)烷基 S(O)_q- (其中 q 为 0、1 或 2) 的实例包括甲硫基、乙硫基、甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、甲基磺酰基和乙基磺酰基；苯基 S(O)_q 和 萘基 S(O)_q- (其中 q 为 0、1 或 2) 的实例分别为苯硫基、苯基亚磺酰基、苯基磺酰基和萘硫基、萘基亚磺酰基和萘基磺酰基；苯甲氨基-(1-4C)烷基的实例包括苯甲氨基甲基和苯甲氨基乙基；(3-4C)亚烷基链的实例为环丙烷或环丁烷；(1-6C)烷氨基-(1-6C)烷基的实例包括甲氨基甲基、乙氨基甲基和 2-甲氨基乙基；羟基-(2-6C)烷氨基的实例包括 2-羟基乙氨基和 3-羟基丙氨基；(1-4C)烷基氨基-(2-6C)烷氨基的实例包括 2-甲氨基乙氨基和 2-乙氨基乙氨基；二-(1-4C)烷基氨基-(2-6C)烷氨基的实例包括 2-二甲氨基乙氨基和 2-二乙氨基乙氨基；苯基(1-4C)烷基的实例包括苯甲基和苯

乙基；(1-4C)烷基氨基甲酰基的实例包括甲基氨基甲酰基和乙基氨基甲酰基；二((1-4C)烷基)氨基甲酰基的实例包括二(甲基)氨基甲酰基和二(乙基)氨基甲酰基；羟基亚氨基(1-4C)烷基的实例包括羟基亚氨基甲基、2-(羟基亚氨基)乙基和1-(羟基亚氨基)乙基；(1-4C)烷氨基-亚氨基-(1-4C)烷基的实例包括甲氨基亚氨基甲基、乙氨基亚氨基甲基、1-(甲氨基亚氨基)乙基和2-(甲氨基亚氨基)乙基；卤代(1-4C)烷基的实例包括卤代甲基、1-卤代乙基、2-卤代乙基和3-卤代丙基；硝基(1-4C)烷基的实例包括硝基甲基、1-硝基乙基、2-硝基乙基和3-硝基丙基；氨基(1-4C)烷基的实例包括氨基甲基、1-氨基乙基、2-氨基乙基和3-氨基丙基；氟基(1-4C)烷基的实例包括氟基甲基、1-氟基乙基、2-氟基乙基和3-氟基丙基；(1-4C)链烷磺酰氨基的实例包括甲磺酰氨基和乙磺酰氨基；(1-4C)烷基氨基磺酰基的实例包括甲基氨基磺酰基和乙基氨基磺酰基；二-(1-4C)烷基氨基磺酰基的实例包括二甲基氨基磺酰基、二乙基氨基磺酰基和N-甲基-N-乙基氨基磺酰基；(1-4C)链烷磺酰氧基的实例包括甲基磺酰氧基、乙基磺酰氧基和丙基磺酰氧基；(1-4C)烷酰氧基的实例包括乙酰氧基；(1-4C)烷基氨基羧基的实例包括甲基氨基羧基和乙基氨基羧基；二((1-4C)烷基)氨基羧基的实例包括二甲基氨基羧基和二乙基氨基羧基；(3-8C)环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基；(4-7C)环烷基的实例包括环丁基、环戊基和环己基；二(N-(1-4C)烷基)氨基甲基亚氨基的实例包括二甲基氨基甲基亚氨基和二乙基氨基甲基亚氨基。

AR2的具体值包括，举例来说，包含一个杂原子的AR2有呋喃、吡咯、噻吩；包含1-4个氮原子的AR2有吡唑、咪唑、吡啶、嘧啶、吡嗪、哒嗪、1,2,3- & 1,2,4-三唑和四唑；包含一个氮原子和一个氧原子的AR2有噁唑、异噁唑和噁嗪；含一个氮原子和一个硫原子的AR2有噻唑和异噻唑；含二个氮原子和一个硫原子的AR2有1,2,4-和1,3,4-塞二唑。

AR2a的具体实例包括例如二氢吡咯(尤其是2,5-二氢吡咯-4-基)

和四氢吡啶(尤其是 1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)。

AR2b 的具体实例包括例如四氢呋喃、四氢化吡咯、吗啉(优选吗啉代)、硫代吗啉(优选硫代吗啉代)、哌嗪(优选哌嗪基)、咪唑啉和哌啶、1,3-二氧戊环-4-基、1,3-二氧杂环己烷-4-基、1,3-二氧杂环己烷-5-基和1,4-二氧杂环己烷-2-基。

AR3 的具体值包括例如苯并稠和双环系，它包括含一个氮原子及任选还包含1-3个选自氧、硫和氮的杂原子的5-或6-元杂芳基环。所述环系的具体实例包括例如吲哚、苯并呋喃、苯并噻吩、苯并咪唑、苯并噻唑、苯并异噻唑、苯并噁唑、苯并异噁唑、喹啉、喹喔啉、喹唑啉、酞嗪和肉啉。

AR3 的其它具体实例包括在两个环中均含有杂原子的5/5-, 5/6和6/6双环系。所述环的具体实例包括例如嘌呤和萘啶。

AR3 的更具体实例包括含至少一个桥头氮原子及任选还包含1-3个选自氧、硫和氮的杂原子的双环杂芳基环系。所述环系的具体实例包括例如3H-吡咯并[1,2-a]吡咯、吡咯并[2,1-b]噻唑、1H-咪唑并[1,2-a]吡咯、1H-咪唑并[1,2-a]咪唑、1H,3H-吡咯并[1,2-c]噁唑、1H-咪唑并[1,5-a]吡咯、吡咯并[1,2-b]异噁唑、咪唑并[5,1-b]噻唑、咪唑并[2,1-b]噻唑、中氮茚、咪唑并[1,2-a]吡啶、咪唑并[1,5-a]吡啶、吡唑并[1,5-a]吡啶、吡咯并[1,2-b]哒嗪、吡咯并[1,2-c]嘧啶、吡咯并[1,2-a]吡嗪、吡咯并[1,2-a]嘧啶、吡啶并[2,1-c]-s-三唑、s-三唑[1,5-a]吡啶、咪唑并[1,2-c]嘧啶、咪唑并[1,2-a]吡嗪、咪唑并[1,2-a]嘧啶、咪唑并[1,5-a]吡嗪、咪唑并[1,5-a]嘧啶、咪唑并[1,2-b]-哒嗪、s-三唑并[4,3-a]嘧啶、咪唑并[5,1-b]噁唑和咪唑并[2,1-b]噁唑。其它所述环的具体实例包括例如[1H]-吡咯并[2,1-c]噁嗪、[3H]-噁唑并[3,4-a]吡啶、[6H]-吡咯并[2,1-c]噁嗪和吡啶并[2,1-c][1,4]噁嗪。5/5-双环系的其它具体实例为咪唑并噁唑或咪唑并噻唑，特别是咪唑并[5,1-b]噻唑、咪唑并[2,1-b]噻唑、咪唑并[5,1-b]噁唑或咪唑并[2,1-b]噁唑。

AR3a 和 AR3b 的具体实例包括例如二氢吲哚、1,3,4,6,9,9a-六氢

吡啶并[2,1c][1,4]𫫇嗪-8-基、1,2,3,5,8,8a-六氢咪唑并[1,5a]吡啶-7-基、1,5,8,8a-四氢𫫇唑并[3,4a]吡啶-7-基、1,5,6,7,8,8a-六氢𫫇唑并[3,4a]吡啶-7-基、(7aS)[3H,5H]-1,7a-二氢吡咯并[1,2c]𫫇唑-6-基、(7aS)[5H]-1,2,3,7a-四氢吡咯并[1,2c]咪唑-6-基、(7aR)[3H,5H]-1,7a-二氢吡咯并[1,2c]𫫇唑-6-基、[3H,5H]-吡咯并[1,2-c]𫫇唑-6-基、[5H]-2,3-二氢吡咯并[1,2-c]咪唑-6-基、[3H,5H]-吡咯并[1,2-c]噻唑-6-基、[3H,5H]-1,7a-二氢吡咯并[1,2-c]噻唑-6-基、[5H]-吡咯并[1,2-c]咪唑-6-基、[1H]-3,4,8,8a-四氢吡咯并[2,1-c]𫫇嗪-7-基、[3H]-1,5,8,8a-四氢𫫇唑并[3,4-a]吡啶-7-基、[3H]-5,8-二氢𫫇唑并[3,4-a]吡啶-7-基和5,8-二氢咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基。

AR4 的具体值包括例如吡咯并[a]喹啉、2,3-吡咯并异喹啉、吡咯并[a]异喹啉、1H-吡咯并[1,2-a]苯并咪唑、9H-咪唑并[1,2-a]吲哚、5H-咪唑并[2,1-a]异吲哚、1H-咪唑并[3,4-a]吲哚、咪唑并[1,2-a]喹啉、咪唑并[2,1-a]异喹啉、咪唑并[1,5-a]喹啉和咪唑并[5,1-a]异喹啉。

AR4a 的特别值包括以上所列 AR4 值的部分氢化形式。

使用的命名规则参考如“Heterocyclic Compounds (Systems with bridgehead nitrogen), W.L. Mosby (Interscience Publishers INC., New York), 1961, 第 1 和 2 部分。

除非另有说明，否则列举任选取代基时，所述取代不优选成对二取代。如果其它地方没有说明，则具体基团的合适任选取代基与在本文说明的相似基团相同。

AR1、AR2、AR2a、AR2b、AR3、AR3a、AR3b、AR4、AR4a、CY1 和 CY2(在可取代碳原子上)的合适取代基最多为独立选自以下的三个取代基：(1-4C)烷基{任选被独立选自以下的取代基(优选一个)取代：羟基、三氟甲基、(1-4C)烷基 S(O)_q-(q 为 0、1 或 2)(最后这个取代基仅优先用于 AR1)、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷氧羰基、氰基、硝基、(1-4C)烷酰氨基、-CONR_vR_w 或-NR_vR_w}、三氟甲基、羟基、卤代、硝基、氰基、巯基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷酰氧基、二甲基氨基

基亚甲基氨基羰基、二(N-(1-4C)烷基)氨基甲基亚氨基、羧基、(1-4C)烷氧羰基、(1-4C)烷酰基、(1-4C)烷基 SO_2 氨基、(2-4C)链烯基{任选被羧基或(1-4C)烷氧羰基取代}、(2-4C)链炔基、(1-4C)烷酰基氨基、
 5 氧代(=O)、硫代基(=S)、(1-4C)烷酰基氨基{(1-4C)烷酰基任选被羟基取代}、(1-4C)烷基 S(O)_q -(q为0、1或2){(1-4C)烷基任选被一个或多个独立选自以下的基团取代：氨基、羟基和(1-4C)烷氨基}、-CONRvRw
 或-NRvRw[其中 Rv 为氢或(1-4C)烷基；Rw 为氢或(1-4C)烷基]。

AR1、AR2、AR2a、AR2b、AR3、AR3a、AR3b、AR4、AR4a、
 10 CY1 和 CY2(在可取代碳原子上)以及烷基基团(除非另有说明)的更合
 适取代基最多为独立选自以下的三个取代基：三氟甲氨基、苯甲酰
 氨基、苯甲酰基、苯基{任选被最多三个独立选自卤代、(1-4C)烷氧
 基或氨基的取代基取代}、呋喃、吡咯、吡唑、咪唑、三唑、嘧啶、
 吡嗪、吡啶、异𫫇唑、𫫇唑、异噻唑、噻唑、噻吩、羟基亚氨基(1-4C)
 15 烷基、(1-4C)烷氧基亚氨基(1-4C)烷基、卤代-(1-4C)烷基、(1-4C)链
 烷磺酰氨基、-SO₂NRvRw[其中 Rv 为氢或(1-4C)烷基；Rw 为氢或(1-
 4C)烷基]。

1,3-二氧戊环-4-基、1,3-二氧杂环己烷-4-基、1,3-二氧杂环己烷-
 20 5-基或 1,4-二氧杂环己烷-2-基的 Ar2b 上的优选任选取代基为独立选
 自以下基团的取代基的单取代或双取代：(1-4C)烷基(包括成对双取
 代)、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷硫基、乙酰胺基、(1-4C)烷酰基、氨基、
 三氟甲基和苯基。

CY1 & CY2 的优选任选取代基为独立选自以下基团的取代基的
 单取代或双取代：(1-4C)烷基(包括成对双取代)、羟基、(1-4C)烷氧
 基、(1-4C)烷硫基、乙酰胺基、(1-4C)烷酰基、氨基和三氟甲基。

25 AR2、AR2a、AR2b、AR3、AR3a、AR3b、AR4 和 AR4a 上的
 合适取代基为(在所述取代不会导致季铵化的可取代氮原子上)(1-4C)
 烷基、(1-4C)烷酰基{其中(1-4C)烷基和(1-4C)烷酰基任选被独立选自
 以下的取代基(优选一个)取代：氨基、羟基、硝基、三氟甲基、(1-4C)

烷基 $S(O)_q$ -(q 为 0、1 或 2)、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷氧羰基、(1-4C)烷酰基氨基、-CONRvRw 或-NRvRw[其中 Rv 为氢或(1-4C)烷基；Rw 为氢或(1-4C)烷基]}、(2-4C)链烯基、(2-4C)链炔基、(1-4C)烷氧羰基或氧化(形成氮氧化物)。

5 合适的药学上可接受的盐包括酸加成盐，例如甲磺酸盐、延胡索酸盐、盐酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、酒石酸盐和(次优选)氢溴酸盐。合适的盐还有与磷酸和硫酸形成的盐。另一方面合适的盐为碱盐，例如碱金属盐(如钠盐)、碱土金属盐(如钙盐和镁盐)、有机胺盐(如三乙胺、吗啉、N-甲基哌啶、N-乙基哌啶、普鲁卡因、二苯甲基胺、10 N,N-二苯甲基乙胺、三-(2-羟基乙基)胺、N-甲基 d-葡萄糖胺)和氨基酸如赖氨酸。取决于带电官能团的数量以及阳离子或阴离子的化合价，可含有 1 个以上阳离子或阴离子。优选药学上可接受的盐为钠盐。

但是，为了制备过程中易于分离，无论是否药学上可接受的盐，都优选在所选的溶剂中溶解度较小的盐。

15 式(I)化合物可以以药物前体形式给药，它在人体或动物体内分解产生式(I)化合物。药物前体可用来改变或增进母体化合物的物理和/或药动力特征，并且当母体化合物包含合适的可衍生形成药物前体的基团或取代基时就能够用它制备药物前体。药物前体的例子包括式(I)化合物的体内可水解酯或它的药学上可接受的盐。

20 不同形式的药物前体是本领域已知的，例如参见：

- a) Design of Prodrugs, H. Bundgaard 主编(Elsevier, 1985)和 Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, K. Widder 主编(Academic Press, 1985);
- b) A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen 和 H. bundgaard 主编，第 5 章 “Design and Application of Prodrugs” , H. Bundgaard, p. 113-191 (1991);
- c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);
- d) H. Bundgaard 等, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77,

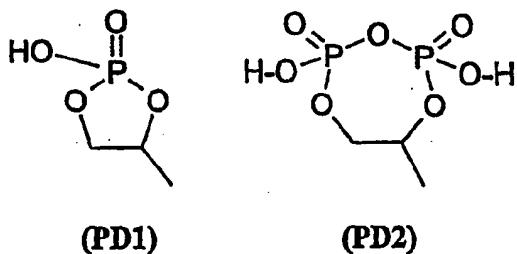
285(1988);

e) N. Kakeya 等, Chem. Pharm. Bull., 32, 692(1984)。

包含羧基或羟基基团的式(I)化合物的体内可水解的酯或其药学上可接受的盐有例如可以在人或动物体内水解形成母体化合物的酸或醇的药学上可接受的酯。羧基的合适的药学上可接受的酯包括(1-6C)烷氧基甲酯(例如甲氧基甲酯)、(1-6C)烷酰氧基甲酯(例如新戊酰氧基甲酯)、2-苯并[c]呋喃酮酯、(3-8C)环烷氧羰基氧基(1-6C)烷酯(例如1-环己基羰基氧基乙酯); 1,3-二氧戊环-2-基甲酯(例如5-甲基-1,3-二氧戊环-2-基甲基); (1-6C)烷氧羰基氧基乙酯(例如1-甲氧羰基氧基乙酯), 并且可以在本发明化合物的任何羧基基团形成所述酯。

包含一个或多个羟基的式(I)化合物的体内可水解的酯或其药学上可接受的盐包括无机酯例如磷酸酯(包括氨基磷酸环酯)和 α -酰氧基烷基酯, 以及因为酯体内水解分解产生母体羟基基团的相关化合物。 α -酰氧基烷酯的实例包括乙酰氧基甲氧基和2,2-二甲基丙酰氧基甲氧基。羟基用于形成体内可水解的酯的选择基团包括(1-10C)烷酰基、苯甲酰基、苯基乙酰基、取代的苯甲酰基和苯乙酰基、(1-10C)烷氧羰基(获得烷基碳酸酯)、二-(1-4C)烷基氨基甲酰基和N-(二-(1-4C)烷基氨基乙基)-N-(L-4C)烷基氨基甲酰基(获得氨基甲酸酯)、二-(1-4C)烷基氨基乙酰基和羧基乙酰基。苯基乙酰基和苯甲酰基上的环取代基实例包括氯甲基或氨基甲基、(1-4C)烷基氨基甲基和二-((1-4C)烷基)氨基甲基, 以及由环氮原子通过亚甲基连接基连接到苯甲酰基环3-或4-位的吗啉代或哌嗪基。

在本说明书中所述定义中介绍了式(I)化合物的某些合适的体内水解的酯, 例如定义(Rc2d)中介绍的酯, 以及在(Rc2c)介绍的一些基团。式(I)化合物的适合在体内水解的酯介绍如下。例如, 1,2-二醇可环化形成式(PD1)的环状酯或式(PD2)的焦磷酸酯:

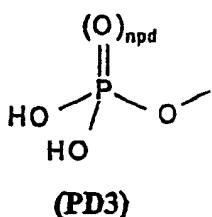


当 1,2 二醇位于(1-4C)烷基链上，而该(1-4C)烷基连接到(TC4)氮原子携带的式 Rc 取代基中的羧基时，特别优选所述环化药物前体。

其中(PD1)和(PD2)的 HO-官能团被(1-4)烷基、苯基或苯甲基保护的式(I)化合物的酯是制备所述药物前体的有用中间体。

5

进一步的体内可水解的酯包括氨基磷酸酯，还包括其中任何游离羟基独立形成式(PD3)的磷酰酯(npd 为 1)或亚磷酰酯(npd 为 0)的式(I)化合物：



10

用于制备所述酯的有用中间体包括包含式(PD3)基团的化合物，其中(PD3)中的两个-OH之一或两者独立被选自以下的基团保护：(1-4C)烷基(类化合物本身也为重要的化合物)、苯基或苯基-(1-4C)烷基(苯基任选被1个或2个独立选自(1-4C)烷基、硝基、卤代和(1-4C)烷氧基的基团取代)。

15

因此，包含如(PD1)、(PD2)和(PD3)的基团的药物前体可如下制备：使包含适当数量羟基的式(I)化合物与适当保护的磷酸化试剂(例如，包含氯或二烷基氨基离去基团)反应，然后氧化(如果需要)、去保护。

30

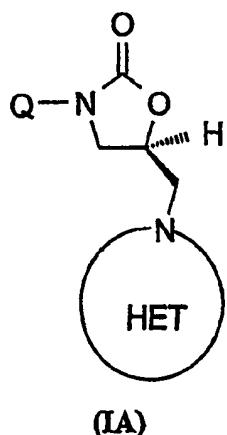
当式(I)化合物包含很多游离羟基时，则可以保护不需要转换成药物前体官能团的羟基(例如利用叔丁基-二甲基甲硅烷基)，然后去

保护。同样，可以利用酶方法选择性地磷酸化或去磷酸化醇官能团。

其它重要的体内可水解酯包括例如其中 R_c 定义为例如 R¹⁴C(O)O(1-6C)烷基-CO-(其中 R¹⁴ 例如为苯甲氧基-(1-4C)烷基或苯基)的酯。所述酯的苯基上的合适取代基包括例如 4-(1-4C)哌嗪基-(1-4C)烷基、哌嗪基-(1-4C)烷基和吗啉代-(1-4C)。

当可形成体内可水解酯的药学上可接受的盐时，可用常规方法达到此目的。因此，例如包含式(PD1)、(PD2)和/或(PD3)基团的化合物可以部分或全部离子化，以便与适当数量的反离子形成盐。因此，举例来说，如果式(I)化合物的体内可水解酯药物前体包含两个(PD3)基团，则在整个分子中有 4 个 HO-P-官能团，每一个官能团都可以形成合适的盐(即整个分子可以形成例如单-、二-、三-或四钠盐)。

本发明化合物在噁唑烷酮环的 C-5 位具有一个手性中心。药物活性对映异构体为式(IA):



15

本发明包括上述纯对映异构体或 5R 和 5S 对映异构体混合物，例如外消旋混合物。如果使用对映异构体混合物，要达到同样重量的药物活性对映异构体的效果，则需要更多的混合物(取决于对映异构体的比例)。尽管某些化合物(例如 HET 为吡啶-2-酮)为 5(S)对映异构体，但是为了避免疑义，以上所示的对映异构体通常为 5(R)对映异构体。5(S)化合物的实例在后面非限制性实施例中说明。

此外，某些式(I)化合物可能具有其它手性中心。应当理解的是，本发明包括所有具有抗菌活性的旋光异构体、非对映异构体以及外消旋混合物。如何制备旋光体(例如通过重结晶折分外消旋形式、手性合成、酶性折分、生物转化或色谱分离)以及如何如下文所述测定5 抗菌活性，这是本领域众所周知的。

本发明涉及具有抗菌活性的式(I)化合物的所有互变异构体形式。

应当理解，某些式(I)化合物能够以溶剂化物以及非溶剂化物的形式存在，例如水合物形式。也应当理解，本发明包括所有具有10 抗菌活性的溶剂化物形式。

还应当理解，某些式(I)化合物可能存在多晶型，本发明包括具有抗菌活性的所有晶型化合物。

如前所述，我们发现了一系列具有良好的抗广泛类型的革兰氏病原体(包括对大多数常用抗生素具有耐受性的生物)的化合物。物理15 和/或药物动力学性质例如增加对哺乳动物肽酶代谢的稳定性以及良好的毒性性质都是重要的特征。以下的化合物具有良好的物理和/或药物动力学性质，并且是优选的化合物。

本发明特别优选的化合物包括式(I)化合物或式(IP)化合物、或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯，其中取代基 Q、HET、T 和其它上述的取代基具有上文公开的值，或以下的任何值(适当时它可用于上下文公开的任何定义和实施方案):
20

Q 优选自 Q1、Q2、Q4、Q6 和 Q9；尤其是 Q1、Q2 和 Q9；更优选 Q1 和 Q2；最优选的 Q 为 Q1。

T 优选自(TAf)、(TDb)或(TC)；尤其是(TAf2)、(TCb)和(TCc)；25 更优选(TC2)、(TC3)和(TC4)；最优选(TC5)、(TC7)或(TC9)，特优选(TC9)和(TC5)。当存在于 Q1 和 Q2、尤其是 Q1 时，尤其优选 T 的这些值。

其它取代基的优选值(适当时它可用于上下文公开的任何定义和

实施方案)为： -

(a0) 在一个实施方案中，HET 为本文定义的 6-元杂芳基环，在另一个实施方案中，HET 为本文定义的 5-元杂芳基环。优选的 HET 为本文定义的 6-元杂芳基环。

5 在本说明书中，应该知道的是，当 HET 为 5-元杂芳基环时，此环必须为芳族环，当 HET 为 6-元杂芳基环时，所述环系(包含最佳数量的双键)仅能为假芳族环。还应该知道的是，当 HET N-联 5-元杂芳基环在可取代碳原子上任选被氧化或硫代基取代，这时当 HET 还包含 1-3 个氮杂原子时，则其中的一个氮杂原子以 NH 或 N-(1-4C)烷基的形式存在。同样，当 HET N-联 5-元杂芳基环在可取代碳原子上任选被(1-4C)烷基取代时，则此环在可取代碳原子上被氧化或硫代基取代。

10

(a) 当 HET 为本文定义的 6-元杂芳基时，优选 HET 为吡啶或哒嗪；优选含一个 2-氧化取代基。

15

(b) 当 HET 为本文定义的 5-元杂芳基时，优选 HET 仅包含氮杂原子，或为噻二唑或噻唑。

(c) 然而更优选 HET 为三唑、四唑或咪唑，尤其是三唑或四唑，最优选三唑。

20

(d) 进一步优选 HET 为 1,2,3-三唑和 1,2,4-三唑，尤其优选 1,2,3-三唑，最优选 1,2,3-三唑-1-基。

(e) 进一步优选 HET 为 1,2,3,4-四唑，尤其是 1,2,3,4-四唑-2-基。

(f) 最优选 HET 为 1,2,3-三唑-1-基。

(g) 优选 HET(其为 5 元环时)不被取代。

(h) 优选 R^{6P} 为氢；

25

(i) 优选 R^{4P} 和 R^{5P} 独立选自氢、(1-4C)烷基、羧基、(1-4C)烷氧羰基、羟甲基、(1-4C)烷氧基甲基或氨基甲酰基；

(j) 更优选 R^{4P} 和 R^{5P} 为氢；

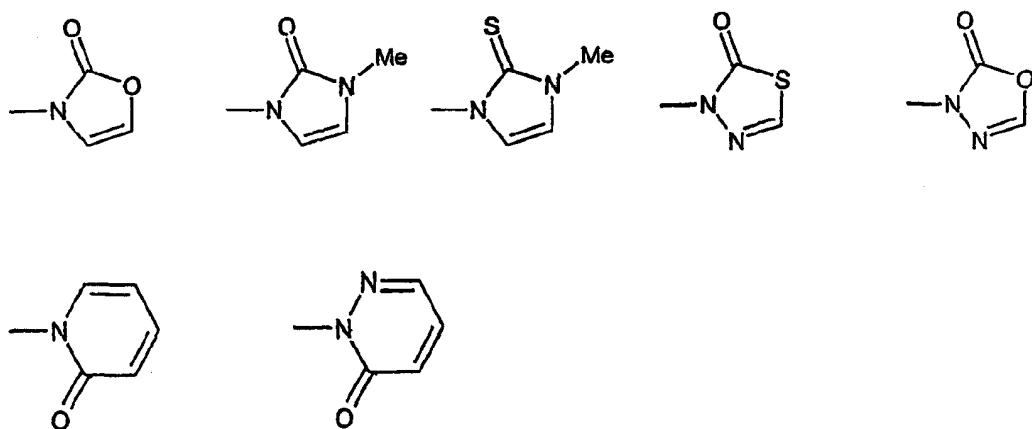
(k) 优选 R² 和 R³ 为氢或氟代；

- (1) 在本发明的一个方面，更优选 R² 和 R³ 中的一个为氢，另一个为氟代。在本发明的另一个方面，R² 和 R³ 两者都为氟代；
- (m) 优选>A-B-为式>C=CH-(即 R^a 优选氢)或>N-CH2-;
- (n) 优选 D 为 O 或 NR^{7p};
- 5 (o) 优选 R^{7p} 为 ARp, R^{10p}CO-, R^{10p}SO₂-、R^{10p}CS-;
- (p) 更优选 R^{7p} 为 ARp (最优选苯甲基、嘧啶基、吡啶基、哒嗪基或吡嗪基)或 R^{10p}CO-;
- (q) 特别优选 R^{7p} 为 R^{10p}CO-;
- (q1) 尤其优选 R^{10p}CO- (或 R¹³CO-), 其中 R^{10p} (或 R¹³) 为任选被羟基或(1-4C)烷基 S(O)_q- (其中 q 为 0、1 或 2) 取代的(1-10)烷基，其中(1-4C)烷基如本文对该具体取代基的定义任选取代；
- (r) 优选 ARp 为 5-或 6-元杂芳基；更优选 ARp 为 6-元杂芳基，例如吡啶基；
- (s) 苯基以及 ARp、R^{11p} 和 Rⁱ 中杂芳基(单环或双环)环系的碳原子的优选取代基包括卤代、(1-4C)烷基、羟基、硝基、氨基、氟基、(1-4C)烷基 S(O)_p- 和(1-4C)烷氧基；
- (t) ARp、R^{11p} 和 Rⁱ 中取代环系优选不被取代；
- (u) 在另一个实施方案中，实施方案(IP)的(PC)中 R^{10p} 的定义不包括 1,3-二氧戊环-4-基和 1,4-二氧杂环己烷-2-基。
- 20 (v) 在本发明的一个方面，优选 R^{10p} 为(1-4C)烷氧羰基、羟基(1-4C)烷基、(1-4C)烷基(任选被一个或两个羟基或一个(1-4C)烷酰基取代)、(1-4C)烷基氨基、二甲基氨基(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基甲基、(1-4C)烷酰基甲基、(1-4C)烷酰氧基(1-4C)烷基、(1-5C)烷氧基或 2-氟基乙基；
- 25 (w) 在本发明的一个方面，更优选 R^{10p} 为 1,2-二羟基乙基、1,3-二羟基丙-2-基、1,2,3-三羟基丙-1-基、甲氧羰基、羟甲基、甲基、甲氨基、二甲基氨基甲基、甲氧基甲基、乙酰氧基甲基、甲氨基、甲硫基、萘基、叔丁氧基或 2-氟基乙基；

- (x) 在本发明的一个方面, R^{10p} 特别为 1,2-二羟基乙基、1,3-二羟基丙-2-基或 1,2,3-三羟基丙-1-基;
- (y) 在本发明的另一个方面, 优选 R^{10p} 为氢、(1-10C)烷基[任选被一个或多个羟基取代]或 $R^{11p}C(O)O(1-6C)$ 烷基。
- 5 (z) 在本发明的另一个方面, 更优选 R^{10p} 为氢、羟甲基、1,2-二羟基乙基或乙酰氨基乙酰基; 和/或 $Rc2c$ 为任选被(1-4C)烷基 $S(O)_q$ -(q 为 0-2)取代、任选如权利要求 1 取代的 (1-10C)烷基。
- (aa) 优选 R^{11p} 为(1-10C)烷基;
- (ab) R^{11p} 中(1-10C)烷基的优选任选取代基为羟基、氟基、氨基、(1-4C)烷基氨基、二((1-4C)烷基)氨基、(1-4C)烷基 $S(O)_p$ (其中 p 为 1 或 2)、羧基、(1-4C)烷氧羰基、(1-4C)烷氨基、哌嗪基或吗啉代;
- (ac) R^{12p} 中(1-6C)烷基的优选任选取代基为羟基、(1-4C)烷氨基、氟基、氨基、(1-4C)烷基氨基、二((1-2C)烷基)氨基、(1-4C)烷基 $S(O)_p$ -(其中 p 为 1 或 2);
- 15 (ad) R^{11p} 中的 5-或 6-元杂芳基优选为吡啶基或咪唑-1-基;
- (ae) 优选 R^{12p} 为(1-6C)烷基; 最优选 R^{12p} 为叔丁基或甲基;
- (af) 优选 R^{13p} 为氟基或氯代;
- (ag) 优选 R^{14p} 为氢;
- (ah) 优选 CYp 为萘氧基, 尤其是萘-1-氧基或萘-2-氧基。

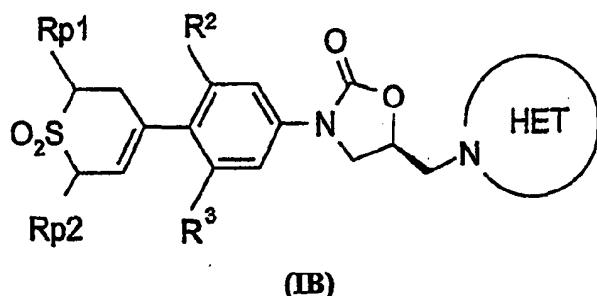
当给出式(IP)化合物取代基的优选值时, 式(I)化合物的相应取代基具有同样的优选值(因此, 例如式(I)化合物的 Rc 和 R^{13} 与式(IP)的 R^{7p} 和 R^{10p} 一致, 基团 D 和 G 为类似情况)。例如为(IP)定义的 R^{7p} 的优选值也为 Rc 的优选值, 并且可以作为任何式(I)化合物中 Rc 的优选值。对于式(I)化合物, 当存在于包含 Rc -的本文任何定义时, 例如当存在于其中含有(TC5)或(TC9)环系的化合物时, 则 Rc 的优选值为基团(Rc2)中的优选值。式(IP)化合物中 R^{13} 的上述优选值也是式(I)化合物中 R^{13} 的优选值。在(Rc2c)的定义中, 优选不包括含 AR2a、AR2b、AR3a 和 AR3b 形式的 AR2 和 AR3 的基团。

HET(当被取代时) 特别选自以下 7 个环(HET-P1 至 HET-P7):-



上述 HET 定义在实施方案(IP)中尤其优选。

5 本发明尤其优选的化合物为式(IV)化合物或它的药学上可接受的盐:



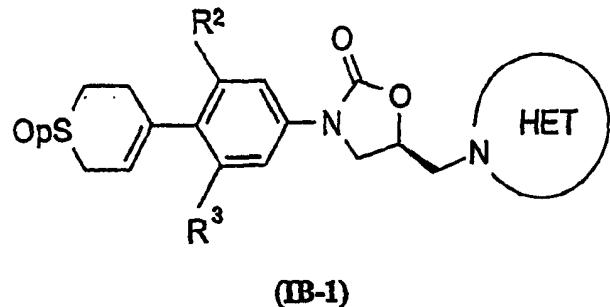
其中 HET 为三唑或四唑，最优先选三唑；

10 R² 和 R³ 独立为氢或氟；R_{p1} 和 R_{p2} 独立为氢、羟基、溴代、(1-4C)烷基、羧基、(1-4C)烷氧羰基、羟甲基、(1-4C)烷氧基甲基或氨基甲酰基。

更进一步，本发明尤其优选的化合物为式(IV)化合物或它的药学上可接受的盐，其中 HET 为三唑或四唑，最优先选三唑；R² 和 R³ 独立为氢或氟代；R_{p1} 和 R_{p2} 独立为氢、AR-氨基甲基或 AR-硫代甲基(其中 AR 为苯基、苯基-(1-4C)烷基、萘基、呋喃、吡咯、吡唑、咪唑、三唑、嘧啶、哒嗪、吡啶、异𫫇唑、𫫇唑、异噻唑、噻唑或噻吩)。

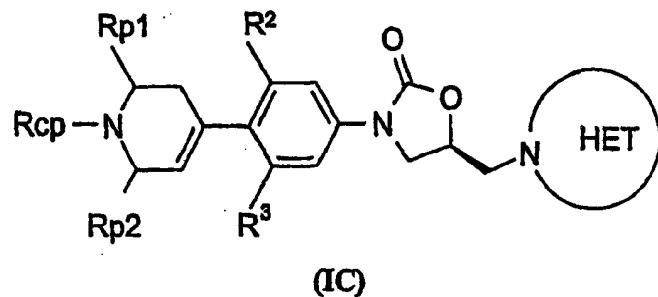
上述本发明尤其优选的式(IB)化合物中，特别优选的化合物为其中 Rp1 和 Rp2 为氢的化合物。

更进一步，本发明尤其优选的化合物为式(IB-1)化合物：



5 其中 HET 为三唑或四唑，最优选三唑（特别是 1,2,3-三唑，尤其是 1,2,3-三唑-1-基）；R² 和 R³ 独立为氢或氟代并且 p 为 1 或 2。

更进一步，本发明尤其优选的化合物为式(IC)或它的药学上可接受的盐：



10 其中 HET 为三唑或四唑，最优选三唑；R² 和 R³ 独立为氢或氟代；Rp1 和 Rp2 独立为氢、AR-氨基甲基或 AR-硫代甲基（其中 AR 为苯基、苯基-(1-4C)烷基、萘基、呋喃、吡咯、吡唑、咪唑、三唑、嘧啶、哒嗪、吡啶、异𫫇唑、𫫇唑、异噻唑、噻唑或噻吩）、(1-4C)烷基、羧基、(1-4C)烷氧羰基、羟甲基、(1-4C)烷氨基甲基或氨基甲酰基，
15 Rcp 为氯基、嘧啶-2-基、2-氯基乙烯基、2-氯基-2((1-4C)烷基)乙烯基或 Rcp 为式 R^{10p}CO-、R^{10p}SO₂-或 R^{10p}CS-（其中 R^{10p} 为氢、(1-5C)烷基[任选被一个或多个独立选自羟基和氨基的基团取代，或任选被以下基

5 团单取代：(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基 S(O)_q-、(1-4C)烷基氨基、(1-4C)烷酰基、萘氧基、(2-6C)烷酰基氨基或(1-4C)烷基 S(O)_pNH-，其中 p
 为 1 或 2，q 为 0、1 或 2]、咪唑、三唑、嘧啶、哒嗪、吡啶、异噁唑、噁唑、异噻唑、噻唑、吡啶并咪唑、嘧啶并咪唑、喹喔啉、喹
 喹啉、酞嗪、肉啉或萘啶，或 R^{10p} 为式 R^{11p}C(O)O(1-6C)烷基，其中 R^{11p} 为(1-6C)烷基)，或 Rcp 为式 RfC(=O)C(=O)-，其中 Rf 为(1-6C)烷
 氧基。

10 本发明上述尤其优选的式(IC)化合物中进一步优选以下这样的化
 合物或其药学上可接受的盐：其中 HET 为三唑或四唑，最优选三唑；
 R² 和 R³ 独立为氢或氟代；Rp1 和 Rp2 独立为氢、AR-氨基甲基或 AR-
 硫代甲基(其中 AR 为苯基、苯基-(1-4C)烷基、萘基、呋喃、吡咯、
 吡唑、咪唑、三唑、嘧啶、哒嗪、吡啶、异噁唑、噁唑、异噻唑、
 噻唑或噻吩)、(1-4C)烷基、羧基、(1-4C)烷氧羰基、羟甲基、(1-4C)
 21 烷氧基甲基或氨基甲酰基，Rcp 为氟基、嘧啶-2-基、2-氟基乙烯基、
 2-氟基-2((1-4C)烷基)乙烯基或 Rcp 为式 R^{10p}CO-、R^{10p}SO₂-或 R^{10p}CS-(其
 中 R^{10p} 为氢、(1-5C)烷基[任选被一个或多个独立选自羟基和氨基的
 基团取代，或任选被以下基团单取代：(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基
 S(O)_q、(1-4C)烷基氨基、(1-4C)烷酰基、(2-6C)烷酰基氨基或(1-4C)烷
 基 S(O)_pNH-，其中 p 为 1 或 2，q 为 0、1 或 2]、吡啶，或 R^{10p} 为式
 22 R^{11p}C(O)O(1-6C)烷基，其中 R^{11p} 为(1-6C)烷基)，或 Rcp 为式
 RfC(=O)C(=O)-，其中 Rf 为(1-6C)烷氧基。

25 本发明上述尤其优选的式(IC)化合物中，特别优选的化合物为以
 下这样的化合物或其药学上可接受的盐：其中 HET 为三唑或四唑，
 最优选三唑；R² 和 R³ 独立为氢或氟代；Rp1 和 Rp2 为氢，Rcp 为吡
 呤-2-基(任选被氟基取代)或 Rcp 为式 R^{10p}CO-(其中 R^{10p} 为氢、1,3-二
 氧戊环-4-基(任选被(1-4C)烷基取代)或(1-5C)烷基[任选被一个或多个
 羟基取代]或 R^{10p} 为式 R^{11p}C(O)O(1-6C)烷基，其中 R^{11p} 为(1-6C)烷基))。

本发明上述尤其优选的式(IC)化合物中，特别优选的化合物为以

下这样的化合物或其药学上可接受的盐：其中 Rcp 为式 $R^{10p}CO-$ (其中 R^{10p} 为氢、1,3-二氧戊环-4-基(任选被(1-4C)烷基取代)或(1-5C)烷基[被 2 个羟基取代，例如 2,3-二羟基丙酰基或被一个羟基取代，例如 羟基乙酰基]。

5 本发明另一方面，本发明特别优选化合物为式(IC)化合物，其中 HET 为三唑或四唑，最优选三唑； R^2 和 R^3 独立为氢或氟代；Rp1 和 Rp2 为氢，Rcp 为 $R^{10p}CO-$ (其中 R^{10p} 为氢、(1-5C)烷基[任选被一个或两个羟基取代]；或 R^{10p} 为式 $R^{11p}C(O)O(1-6C)$ 烷基，其中 R^{11p} 为(1-6C)烷基)；及其药学上可接受的盐。

10 本发明另一方面，当 HET 为三唑时，进一步优选所有上述式(IB)或(IC)化合物。

再一方面，本发明涉及所有上述式(IB)或(IC)化合物，其中 HET 为 1,2,3-三唑-1-基。

15 本发明的另一方面提供式(IP)的优选化合物，其中 HET 为三唑或四唑，最优选三唑； $>A-B->N-CH_2-$ ，并且 D 为 NR^{7p} (或 D 为 O)，其中 Rcp 为包含作为仅有环杂原子的 1、2 或 3 个环氮原子的 6-元杂芳体系，它通过环碳原子连接，而且在一个环碳原子上任选被 1、2 或 3 个独立选自以下的取代基取代：(1-4C)烷基、卤代、三氟甲基、(1-4C)烷基 $S(O)_q-$ (其中 q 为 0、1 或 2)、(1-4C)烷基 $S(O)_2$ 氨基、(1-4C)20 烷酰氨基、羧基、羟基、氨基、(1-4C)烷基氨基、二-(1-4C)烷基氨基、(1-4C)烷氧羰基、氨基甲酰基、N-(1-4C)烷基氨基甲酰基、二-(N-(1-4C)烷基)氨基甲酰基、(1-4C)烷氧基、氯基或硝基；或它的药学上可接受的盐。

25 再一方面，本发明涉及上一方面所述的所有式(IP)化合物，其中 $>A-B->N-CH_2-$ 并且 D 为 NR^{7p} ，其中 HET 为三唑或四唑，最优选三唑。

在所有以上方面以及式(IB)或(IC)的优选化合物中，适当的话优选体内可水解的酯，尤其是磷酰醋(正如式(PD3)定义，npd 为 1)。

在所有上述定义中，优选的化合物为式(IA)所示化合物，即药学活性(5(R))对映异构体。

本发明的特别化合物包括实施例 34b、44a、52、54、56、58、64 和 74 的化合物[(其中“a”表示实施例标题第一个化合物，“b”表示实施例标题的第二个化合物)；或它的药学上可接受的盐。尤其优选的盐为钠盐。此外，优选含有羟基基团的实施例的体内可水解的酯或它的药学上可接受的盐，尤其是磷酸酯。

制备部分：

再一方面，本发明提供式(I)化合物、或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯的制备方法。应该知道，在下面的某些制备方法中，某些基团可能需要保护，以阻止不需要的反应。熟练化学工作者完全知道，什么时候需要这种保护，如何将这类保护基团加入适当位置，然后去除保护基团。

关于保护基团的实例参见众多关于该主题的普通书籍之一，例如“Protective Groups in Organic Synthesis”，Theodora Green (出版者：John Wiley & Sons)。保护基团可用适合去除所述保护基团的文献介绍的任何常规方法或熟练化学工作者已知的任何常规方法去除保护基团，选择的方法应该有效移去保护基团，但又对分子的其它基团的干扰最小。

因此，如果反应物包含例如氨基、羧基或羟基等基团，可能需要在本文提及的某些反应中保护所述基团。

氨基或烷基氨基的合适保护基团有例如酰基，例如烷酰基(如乙酰基)、烷氧羰基(甲氧羰基、乙氧羰基或叔丁氧基羰基)、芳基甲氧基羰基(如苯甲氧基羰基)或芳酰基(如苯甲酰)。上述保护基团的去保护条件必需根据所择的保护基团不同而不同。因此，举例来说，酰基如烷酰基或烷氧羰基的除去方法，例如通过用合适的碱如碱金属氢氧化物(例如氢氧化锂或氢氧化钠)水解而除去。作为选择，酰基例

苯基氯化锡与例如吡喃或(四氢)吡啶化合物反应制备(T 基团)-(氟代)苯基中间体。或者，必要的原料可以用举例说明的、属于有机化学工作者普通技术的类似方法获得。必需原料以及相关化合物的制备信息(它们可用来制备必需的原料)也可参见以下的专利和申请公开内容，其相关方法部分的内容通过引用结合到本发明中：

5 WO99/02525 ; WO98/54161 ; WO97/37980 ; WO97/30981(& US5,736,545) ; WO97/21708(& US5,719,154) ; WO97/10223 ;
WO97/09328 ; WO96/35691 ; WO96/23788 ; WO96/15130 ;
WO96/13502 ; WO95/25106 (& US5,668,286) ; WO95/14684 (&
10 US5,652,238) ; WO95/07271 (& US5,688,792) ; WO94/13649 ;
WO94/01110 ; WO93/23384 (& US5,547,950 & US 5,700,799) ;
WO93/09103 (& US5,565,571、US5,654,428、US5,654,435、US5,756,732
& US5,801,246) ; US5,231,188 ; US5,247,090 ; US5,523,403 ;
WO97/27188 ; WO97/30995 ; WO97/31917 ; WO98/01447 ;
15 WO98/01446 ; WO99/10342 ; WO99/10343 ; WO99/11642 ;
WO99/64416; WO99/64417 和 GB99/03299;
欧洲专利申请号 0,359,418 和 0,609,905 ; 0,693,491 A1 (&
US5,698,574); 0,694,543 A1 (& AU 24985/95); 0,694,544 A1 (& CA
2,154,024); 0,697,412 A1 (& US5,529,998); 0,738,726 A1 (& AU
20 50735/96); 0,785,201 A1 (& AU 10123/97); 德国专利申请号 DE 195 14
313 A1 (& US5,529,998); DE 196 01 264 A1 (& AU 10098/97); DE 196
01 265 A1 (& AU 10097/97); DE 196 04 223 A1 (& AU 12516/97); DE
196 49 095 A1 (& AU 12517/97)。

25 以下的专利和申请公开可能也可提供有用的信息，相关方法部分
内容通过引用结合到本文中：

FR 2458547; FR 2500450 (& GB 2094299、GB 2141716 & US
4,476,136); DE 2923295 (& GB 2028306、GB 2054575、US4,287,351、
US4,348,393、US4,413,001、US4,435,415 & US4,526,786), DE 3017499
(& GB 2053196、US4,346,102 & US4,372,967); US4,705,799; 欧洲专
30 利申请号 0,312,000; 0,127,902; 0,184,170; 0,352,781; 0,316,594;

如叔丁氧基羰基的移去方法，例如用合适的酸(例如盐酸、硫酸、磷酸或三氟醋酸)处理而除去；芳基甲氧基羰基例如苯甲氧基羰基的除去方法，例如在如碳载钯的催化剂上氢化而除去或者用路易斯酸(例如三(三氟醋酸)硼)处理而除去。伯胺的合适选择保护基团有例如邻苯二甲酰基，可以用烷基胺(例如二甲基氨基丙基胺)或用肼处理而除去。

羟基的合适保护基团有例如酰基，例如烷酰基(如乙酰基)、芳酰基(如苯甲酰)或芳基甲基(例如苯甲基)。上述保护基团的去保护条件必需根据所择的保护基团不同而不同。因此举例来说，酰基如烷酰基或芳酰基的移去方法，例如通过用合适的碱如碱金属氢氧化物(例如氢氧化锂或氢氧化钠)水解而除去。作为选择，芳基甲基例如苯甲基的移去方法，例如在如碳载钯的催化剂上氢化而除去。

羧基的合适保护基团有例如酯化基团，例如可以用碱(例如氢氧化钠)水解而除去的甲基或乙基，或者例如可以用酸(例如有机酸，如三氟醋酸)处理而除去的叔丁基，或者例如可以利用催化剂(例如碳载钯)氢化而除去的苯甲基。

树脂也可用作保护基团。

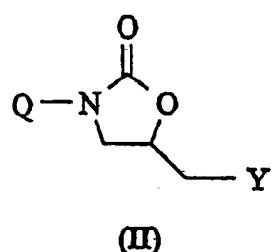
利用化学领域中众所周知的常规技术，保护基团可以在合成的任何适当阶段除去。

式(I)化合物、或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯可以用任何已知适合制备化学相关化合物的方法制备。当所述方法用于制备式(I)化合物、或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯时，其为本发明的进一步特征，而且通过以下代表性实施例予以说明。必需的原料可以按照有机化学的标准方法获得(参阅例如 Advanced Organic Chemistry (Wiley-Interscience), Jerry March)。在附随的非限制性实施例中介绍了所述原料的制备(其中，例如包含 3,5-二氟苯基、3-氟苯基和(脱氟)苯基的中间体都可以用类似方法制备；或者也可通过阴离子化学法制备(参阅如 WO97/30995)，作为选择方法-例如使(氟)

熟练有机化学工作者能够使用和修改上述参考文献、其中的附随实施例以及本发明的实施例中包含及涉及的信息，以获得必需的原料及产物。

因此，本发明还提供能够按照如下步骤(a)-(d)制备的式(I)化合物及其药学上可接受的盐和体内可水解的酯(除非另有说明，否则其改变同以上定义)：

(a) 修饰另一种式(I)化合物中的取代基或在另一种式(I)化合物中引入取代基；



(b) 使式(II)化合物：

其中 Y 为可置换基团(可以预先形成，例如氯代或甲磺酸酯，或在原位形成，例如在 Mitsunobu 条件下)，与式(III)化合物反应：



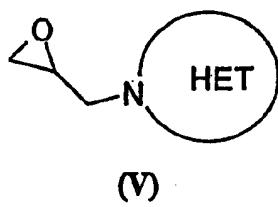
其中 HET 为 HET-H 游离碱形式或由游离碱形式形成的 HET-阴离子；或

(c) 使式(IV)化合物：



其中 Z 为异氰酸酯、胺或氨基甲酸乙酯，与式(V)环氧化物反应：

20

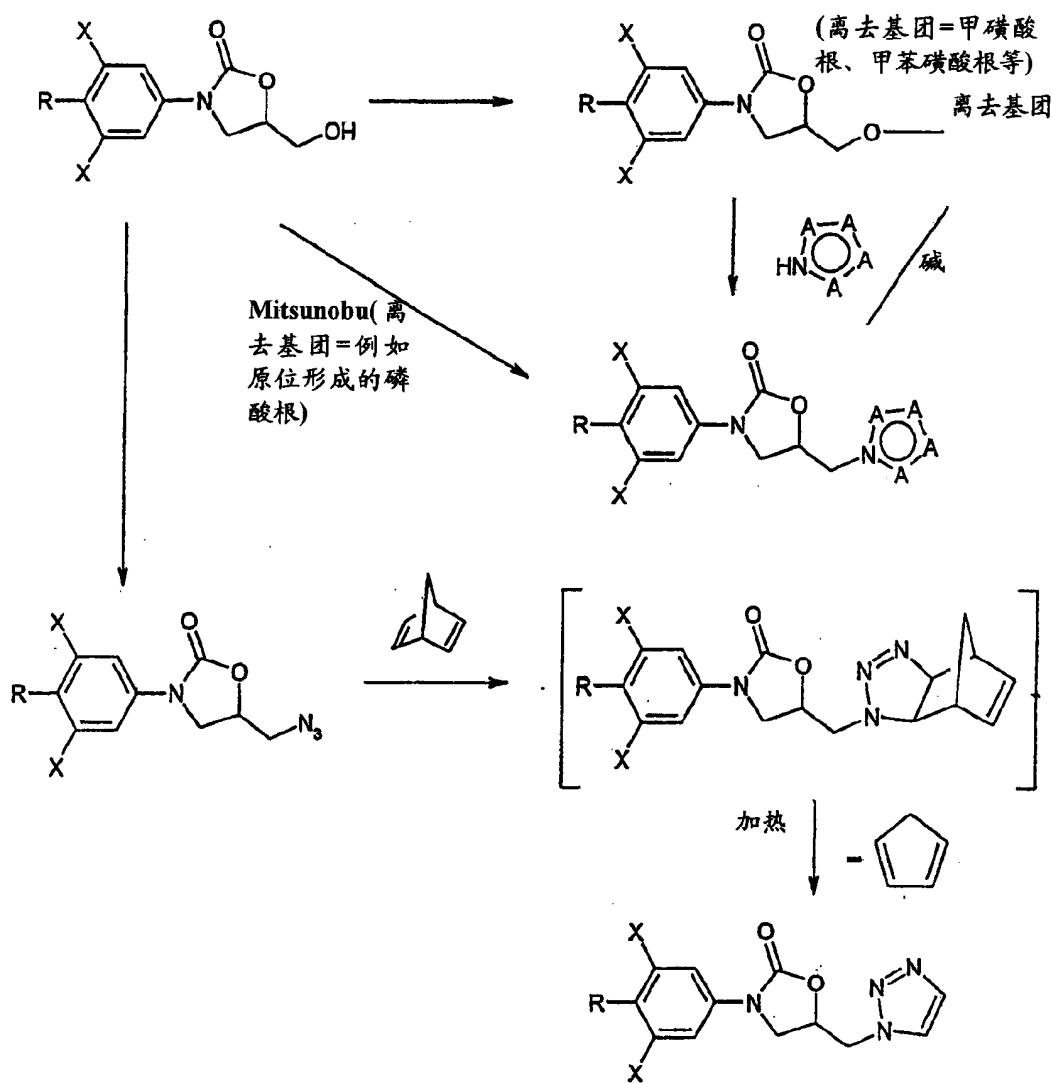


(d) 对于 1,2,3-三唑类，另外可通过叠氮化物环加成(其中式(II)中

的 Y 为叠氮化物);

然后如果必要的话: (i) 除去任何保护基团; (ii) 形成药学上可接受的盐; (iii) 形成体内可水解的酯。

主要的合成路线在以下的方案中图解说明(Q 为苯基, X、R 和 A 的定义参考本发明其它地方定义的类似取代基)。本发明的化合物可以根据此方案修改的类似化学方法制备。该方案还显示通过叠氮化物制备 1,2,3-三唑类(从相应的羟基化物开始制备)。



去保护、形成盐或形成体内可水解的酯均可作为特定的最终制备步骤。

当然整个合成中可在早期制备 N-联杂环，然后改变其它官能团。

当 Y 为可置换基团时，Y 的合适值为例如卤代或磺酰氧基，如氯、溴、甲基磺酰氧基或甲苯-4-磺酰氧基。

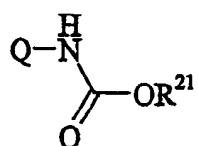
5 反应条件及试剂的总指导可以参阅 Advanced Organic Chemistry, 第四版, Jerry March (出版者: J. Wiley & Sons), 1992.

必需的原料可以通过有机化学标准方法获得，例如在此方法部分、实施例部分介绍的方法，或者通过属于有机化学工作者普通技术的类似方法获得。还提供一些介绍某些合适原料制备的参考文献，例如国际专利申请公布号 WO 97/37980，其内容通过引用结合到本文 10 中。一般有机化学工作者也可应用与所述文献介绍方法相似的方法获得必需的原料。

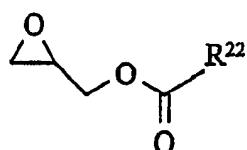
(a) 将取代基转化为其它取代基的方法是本领域已知的。例如烷硫基可以被氧化成烷基亚磺酰基或烷基磺酰基，氟基还原成氨基，硝基还原成氨基，羟基烷基化成为甲氨基，羟基硫甲基化成为芳基硫代甲基或杂芳基硫代甲基(参阅例如 Tet.Lett, 585, 1972)，羧基转换成硫羧基(例如利用 Lawsson 氏试剂)或溴代转换成烷硫基。作为制备式 15 (I)化合物的最后步骤，也可将一个 Rc 基团转换成另一个 Rc 基团，例如酰化其中 Rc 为氢的式(TC5)基团。

(b)(i) 反应(b)(i)(其中 Y 为初始羟基)在 Mitsunobu 条件下进行，例如在三正丁基膦以及偶氮二羧酸二乙酯(DEAD)存在下，在有机溶剂如 THF 中，温度范围为 0°C-60°C，但是优选室温。Mitsunobu 反应的详细说明见 Tet.Letts., 31, 699, (1990); The Mitsunobu Reaction, D.L. Hughes, Organic Reactions, 1992, Vol.42, 335-656; Progress in the Mitsunobu Reaction , D.L. Hughes , Organic Preparations and Procedures International, 1996, Vol.28, 127-164。

25 式(II)化合物，其中 Y 为羟基，可以按照本文(特别是在讨论保护基团部分)引用的参考文献介绍获得，例如将式(VI)化合物与式(VII)化合物反应：



(VI)



(VII)

其中 R^{21} 为(1-6C)烷基或苯甲基， R^{22} 为(1-4C)烷基或 $-\text{S}(\text{O})_n(1-4\text{C})$ 烷基，其中 n 为 0、1 或 2。 R^{22} 优选(1-4C)烷基。

具体来说，熟练技术人员可以按照例如国际专利申请公开号
5 WO95/07271、WO97/27188、WO 97/30995、WO 98/01446 和 WO
98/01446(其内容通过引用结合到本文中)或者应用类似方法制备式
(II)、(VI)和(VII)化合物。

如果不能商业性获得，式(III)化合物可以应用下述方法制备：从
标准化学技术中选择的方法、与已知结构类似的化合物合成相似的
10 技术、或者与实施例介绍方法相似的技术。例如，Houben Weyl,
Methoden der Organische Chemie, E8a, Pt.I (1993), 45-225, B.J.
Wakefield 中介绍的标准化学技术。

(b)(ii) 反应(b)(ii)在合适的碱存在下很方便地进行，所述合适的碱例
如碱金属或碱土金属的碳酸盐、醇化物或氢氧化物(例如碳酸钠或碳
15 酸钾)，或者例有机胺碱如吡啶、2,6-二甲基吡啶、三甲基吡啶、4-二
甲基氨基吡啶、三乙胺、吗啉或二氮杂二环-[5.4.0]十一碳-7-烯，所
述反应还优选在合适的情性溶剂或稀释剂中进行，例如二氯甲烷、
乙腈、四氢呋喃、1,2-二甲氧乙烷、 N,N -二甲基甲酰胺、 N,N -二甲基

乙酰胺、*N*-甲基吡咯烷-2-酮或二甲基亚砜，温度范围为 25-60℃。

当 Y 为氯时，式(II)化合物可如下形成：使其中 Y 为羟基的式(II)化合物(羟基化合物)与氯化剂反应。例如，将所述羟基化合物与亚硫酰氯反应，温度范围为室温至回流，任选在氯化溶剂如二氯甲烷中；或者将所述羟基化合物与四氯化碳/三苯基膦在二氯甲烷中反应，反应温度范围为 0℃ 至室温。Y 为氯或溴的式(II)化合物也可由 Y 为甲磺酸根或甲苯磺酸根的式(II)化合物制备：在合适的有机溶剂如 THF 中，温度范围为室温至回流，使后一化合物与氯化锂或碘化锂和冠醚反应。

当 Y 为(1-4)链烷磺酰氧基或甲苯磺酰根时，所述式(II)化合物可如下制备：使所述羟基化合物与(1-4)链烷磺酰氯或甲苯磺酰氯在弱碱如三乙胺或吡啶存在下反应。

当 Y 为磷酰酯(例如 $\text{PhO}_2\text{-P}(\text{O})\text{-O-}$ 或 $\text{Ph}_2\text{-P}(\text{O})\text{-O-}$)时，式(II)化合物可以由所述羟基化合物在标准条件下制备。

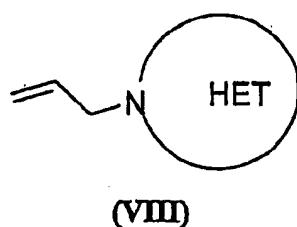
(c) 反应(c)在以下参考文献所介绍的类似条件下完成，所述参考文献公开了如何获得合适的类似原料。

反应(c)尤其适合 HET 为缺乏电子的杂芳基(例如噻二唑或三嗪)的化合物。

Z 为异氰酸根的式 Q-Z 化合物可以由熟练的化学工作者应用例如 Walter A. Gregory 等，J. Med. Chem. 1990, 33, 2569-2578 和 Chung-Ho Park 等，J. Med. Chem. 1992, 35, 1156-1165 介绍方法的类似方法制备。Z 为氨基甲酸乙酯的式 Q-Z 化合物可以由熟练的化学工作者应用例如国际专利申请公开号 WO 97/30995 和 WO 97/37980 介绍方法的类似方法制备。

可以进行反应(c)的类似反应，其中使 Z 为胺基的 Q-Z 与环氧化物(优选存在有机碱)反应，然后产物与例如碳酸氯反应形成噁唑烷酮环。参考公开类似反应和制备的上述引用文件，化学领域的普通技术人员可以完成所述反应以及原料的制备。

式(V)环氧化物可以由相应的式(VIII)化合物制备：



某些所述环氧化物和烯烃中间体是新的化合物，它们作为本发明进一步特征提供。不对称环氧化可以用来获得需要的旋光异构体。

(d) 由相应的叠氮化物形成 1,2,3 三唑的环加成反应在常规条件下完成。

Y 为叠氮化物的式(II)化合物可以按照本文引用的文献(尤其是讨论保护基团的部分)中介绍的方法获得，例如由 Y 为羟基或甲磺酸根的相应化合物制备。

除去任何保护基团、形成药学上可接受的盐和/或形成体内可水解的酯均属于一般有机化学工作者使用标准技术可完成的范畴。此外，这些步骤的细节，例如体内可水解酯药物前体的制备都已提供在关于这类酯的内容部分以及某些以下非限制性实施例中。

当需要旋光形式的式(I)化合物时，可以通过以下途径获得：利用旋光原料(例如利用不对称诱导合适反应步骤形成)实施一种上述方法，或者利用标准方法拆分外消旋形式的所述化合物或中间体，或者通过色谱法分离非对映异构体(当产生时)。酶技术也可用于制备旋光化合物和/或中间体。

同样，当需要纯区域异构体的式(I)化合物时，可以通过以下途径获得：用一种纯区域异构体原料实施一种上述方法，或者利用标准方法拆分区域异构体或中间体的混合物。

本发明的再一特征是提供用于治疗性治疗人类或动物的方法的式(I)化合物、或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯。

本发明又一特征是提供一种在需要这种治疗的温血动物(例如人类)体内产生抗菌作用的方法，该方法包括给予所述动物有效量的本发明化合物、或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯。

本发明还提供用作药物的式(I)化合物、或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯；本发明式(I)化合物、或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯在制备用于在温血动物(例如人类)体内产生抗菌作用的药物中的用途。
5

为了将式(I)化合物、或其体内可水解的酯或药学上可接受的盐(包括体内可水解酯的药学上可接受的盐)(在此部分的以下文字中涉及药物组合物“本发明化合物”)用于治疗(包括预防)性治疗包括人类在内的哺乳动物，尤其是治疗感染，通常根据标准药物学实践将其配制成药物组合物。
10

因此，再一方面，本发明提供药物组合物，它包含式(I)化合物、或其体内可水解的酯或药学上可接受的盐(包括体内可水解酯的药学上可接受的盐)以及药学上可接受的稀释剂或载体。
15

对于需要治疗的病症，本发明的药物组合物可以按照标准方法用药，例如通过口服、直肠或肠胃外给药。为达到这些目的，本发明的化合物可以用本领域已知的方法配制成例如片剂、胶囊剂、水性或油性溶液剂或混悬剂、(脂类)乳剂、可分散粉剂、栓剂、软膏、
20 乳膏、气溶胶剂(或喷雾剂)、滴剂和无菌注射水性或油性溶液剂或混悬剂。

除了本发明化合物之外，本发明的药物组合物还可包含或共同给予(同时、序贯或单独)一种或多种选自以下的已知药物：其它临床使用的有效抗菌药物(例如 β -内酰胺类或氨基糖苷类)和/或其它抗感染药物(例如抗真菌三唑或两性霉素)。可包括碳青霉烯类(例如美罗培南或亚胺培南)，以便增强治疗效果。本发明的化合物还可包含或同时给予增强杀菌/渗透性的蛋白(BPI)产物或通透泵抑制剂，以改善对革兰氏阴性菌以及微生物药物耐药菌的活性。
25

本发明的一种合适的药物组合物为适合口服给药的单位剂型，例如包含 1mg-1g 本发明化合物的片剂或胶囊剂，优选含量为 100mg-1g。尤其优选的片剂或胶囊剂包含 50mg-800mg 本发明化合物，特别优选 100mg-500mg。

5 另一方面，本发明的药物组合物为适合静脉内、皮下或肌内注射的药物组合物，例如包含 0.1% w/v-50% w/v(1mg/ml-500mg/ml)本发明化合物的注射剂。

10 每个患者每天可接受例如静脉内、皮下或肌内剂量为 0.5mgkg^{-1} - 20mgkg^{-1} 的本发明化合物，每天给予 1-4 次所述药物组合物。在另一实施方案中，本发明化合物的每天用药剂量为 5mgkg^{-1} - 20mgkg^{-1} 。静脉、皮下和肌内给药剂量可以使用快速浓注方式给药。作为选择，静脉给药剂量可以通过在一段时间连续注入给药。或者每个患者每天口服的剂量可相当于每天肠胃外给药的剂量，药物组合物每天可分 1-4 次服用。

15 静脉给药的药物组合物最好包含(例如为了增加稳定性)合适的杀菌剂、抗氧化剂或还原剂、或适当的螯合剂。

在上述其它部分的药物组合物、工艺、方法、用途以及药物制造特征中，在此介绍的本发明化合物的选择和优选实施方案同样适用。

20

抗菌活性：

本发明的药学上可接受的化合物是在体外对标准革兰氏阳性生物具有广谱活性的有用抗菌药物，所述标准革兰氏阳性生物用来筛选抗致病菌的活性。引人注目的是，本发明的药学上可接受的化合物对以下细胞具有活性：肠球菌、肺炎球菌、耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌和凝固酶阴性葡萄球菌菌株以及嗜血杆菌和莫拉氏菌菌株。特定化合物的抗菌谱及抗菌能力可以用标准测试系统测定。

本发明化合物的(抗菌)性能还可通过例如利用标准技术将化合物

通过口服和/或静脉给予温血动物，用常规试验体内证明和评价。

以下的结果用标准体外测试系统获得。活性表示为最小抑制浓度(MIC)，MIC 用接种量为 10^4 CFU/点的琼脂稀释技术测定。化合物活性通常为 0.01-256 μ g/ml。

5 如下测试葡萄球菌：在琼脂上接种 10^4 CFU/点，在 37℃培养 24 小时-表现甲氧西林耐药性的标准测试条件。

10 如下测试链球菌和肠球菌：在补充了 5% 的去纤维蛋白马血的琼脂上接种 10^4 CFU/点，在 37℃、5% 的二氧化碳的氛围下培养 48 小时-马血是某些测试生物生长所必需的。难以培养的革兰氏阴性生物在 Mueller-Hinton 肉汤中测试，补充氯化血红素和 NAD，在 37℃需氧生长 24 小时，接种 10^4 CFU/孔。

例如，以下为实施例 44a 化合物获得的结果：

<u>生物</u>	<u>MIC(μg/ml)</u>
金黄色葡萄球菌(<i>Staphylococcus aureus</i>)	
Oxford	0.125
Novb. Res	0.25
MRQR	0.25
凝固酶阴性葡萄球菌	
MS	0.06
MR	0.13
酿脓链球菌(<i>Streptococcus pyogenes</i>)	
C203	0.25
粪肠球菌(<i>Enterococcus faecalis</i>)	0.25
枯草杆菌(<i>Bacillus subtilis</i>)	0.25
流感嗜血杆菌 (<i>Haemophilus influenzae</i>)	ARC446 2
粘膜炎莫拉氏菌 (<i>Moraxella catarrhalis</i>)	ARC445 2
Novb. Res = 抗新生霉素	

MRQR = 抗甲氧西林及喹诺酮

MR = 抗甲氧西林

MS = 对甲氧西林敏感

属于本发明的范围的下文介绍的某些中间体和/或参考实施例也具有有效活性，因此为本发明的再一特征。

现在通过以下实施例阐明本发明，而不是限制本发明，其中除
5 非另有说明，否则下列表述的含义如下-

- (i) 蒸发使用真空旋转蒸发，并且在过滤除去固体残余物后进行后续处理步骤；
- (ii) 除非另有说明，否则操作在室温下完成，通常温度范围为 18-26 °C 并且是在大气中完成，或者熟练技术人员在惰性气氛下完成；
- 10 (iii) 柱色谱法(通过快速步骤)用来提纯化合物，并且除非另有说明，否则都是在 Merck Kieselgel 硅胶(Art. 9385) 上进行；
- (iv) 产率仅作为说明，并不一定是可达到的最大产率；
- (v) 式(I)化合物的最终产物的结构通常用 NMR 和质谱技术证实[质子磁共振光谱通常用 DMSO-d⁶ 测定，除非另有说明，使用 Varian Gemini 2000 光谱仪，操作磁场强度为 300MHz，或使用 Bruker AM250 光谱仪，操作磁场强度为 250MHz；化学位移表示为以四甲基硅烷作为内标的百万分之一低磁场(δ 值)，因此峰裂数表示为： s，单峰； d，双峰； AB 或 dd，双重峰中的双峰； dt，三重峰中的双峰； dm，多重峰中的双峰； t，三重峰， m，多重峰； br，宽峰； 快速原子轰击(FAB) 质谱数据一般用 Platform 质谱仪(Micromass 供应)通过电子喷射获得，并且如果适合的话收集正离子或负离子数据]；
- 15 (vi) 中间体一般没有完全表征，纯度一般通过薄层色谱、红外(IR)、质谱(MS)或 NMR 分析评价；
- (vii) 其中可能用到以下缩写： -

25 ⑧为商标； DMF 为 N,N-二甲基甲酰胺； DMA 为 N,N-二甲基乙

酰胺； TLC 为薄层色谱法； HPLC 为高压液相色谱法； MPLC 为中压液相色谱法； DMSO 为二甲基亚砜； CDCl_3 为氘化氯仿； MS 为质谱法； ESP 为电子喷雾法； EI 为电子碰撞； CI 为化学电离作用； THF 为四氢呋喃； TFA 为三氟醋酸； NMP 为 N- 甲基吡咯烷酮； HOBT 为 5 1- 氨基 - 苯并三唑； EtOAc 为醋酸乙酯； MeOH 为甲醇； 磷酰基为 $(\text{HO})_2\text{P}(\text{O})-\text{O}-$ ； 亚磷酰基为 $(\text{HO})_2\text{P}-\text{O}-$ ； EDC 为 1-(3- 二甲氨基丙基)-3- 乙基碳二亚胺 (盐酸盐) ； PSTA 为对甲苯磺酸。

(viii) 温度标记为 $^{\circ}\text{C}$

10 实施例 1：(5R)-3-(4-(1,4- 二氧杂 -8- 氮杂螺 [4,5] 呚 -8- 基)-3- 氟苯基)-5-
(1,2,3- 三唑 -1- 基甲基) 嘧唑烷 -2- 酮

将 (5R)-3-(4-(1,4- 二氧杂 -8- 氮杂螺 [4,5] 呚 -8- 基)-3- 氟苯基)-5- 叠氮基甲基 嘙唑烷 -2- 酮 (2.44 g, 6.5 mM) 溶于二噁烷 (50 ml) ，用降冰片二烯 (2.98 g, 32.3 mM) 处理，回流加热 20 小时。除去溶剂后，将残余物溶于二氯甲烷 (350 ml) ，用水 (3 × 200 ml) 洗涤，然后用硫酸镁干燥。经过过滤、蒸发后，残余物用色谱法提纯，其中使用 20 g 硅胶 Mega bond Elut® 柱，洗脱时梯度增加极性，二氯甲烷中的甲醇含量从 0 到 2.5% 。混合相关部分，蒸发获得需要的产物 (1.5 g) 。

MS (ESP) : 404 (MH^+) ($\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_4$)

20 NMR (CDCl₃) δ : 1.79 (t, 4H) ; 3.04 (t, 4H) ; 3.80 (dd, 1H) ; 3.92 (s, 4H) ; 4.04 (t, 1H) ; 4.70 (m, 2H) ; 4.96 (M, 1H) ; 6.85 (重叠 m, 2H) ; 7.20 (t, 1H) ; 7.66 (d, 1H) ; 7.71 (d, 1H) 。

此化合物的中间体如下制备 (另参阅 WO 95-25106-Ex 3) 。

4-(1,4- 二氧 -8- 氮杂螺 [4,5] 呚 -8- 基)-3- 氟硝基苯

25 将 3,4- 二氟硝基苯 (15.53 g, 0.098 M) 溶于乙腈 (150 ml) ，用 *N,N*- 二异丙基乙胺 (31.5 g, 0.244 M) 和 1,4- 二氧杂 -8- 氮杂螺 [4,5] 呚 (15.36 g, 0.107 M) 处理。混合物搅拌并加热至回流 18 小时。冷却后，析出产物为黄色固体，然后滤出 (16.1 g) ；通过浓缩残余物能够得到更多

产物(8.43 g)。

MS (ESP) : 283 (MH^+)($C_{13}H_{15}FN_2O_4$)

NMR (CDCl₃) δ : 1.86 (t, 4H); 3.41 (t, 4H); 4.00 (s, 4H); 6.91 (t, 1H); 7.89 (dd, 1H); 7.96 (dd, 1H)。

5 5-氨基-2-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4,5]癸-8-基)氟苯

将 4-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4,5]癸-8-基)-3-氟硝基苯(24.48 g, 0.087 M)溶于醋酸乙酯(500 ml)中, 用钯催化剂处理(10%碳载钯, 5 g), 在大气压下氢化一直到理论吸气量。经过硅藻土过滤并蒸发后, 获得所需的粉红色固体产物, 无需提纯而其质量足以满足使用(19.3 g)。

10 MS (ESP): 253 (MH^+)($C_{13}H_{17}FN_2O_2$)

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.69 (t, 4H); 2.84 (t, 4H); 3.86 (s, 4H); 4.91 (s, 2H); 6.28 (m, 2H); 6.75 (t, 1H)。

5-乙氧基羰基氨基-2-(4-二氧杂-8-氮杂螺[4,5]癸-8-基)氟苯

15 将 5-氨基-2-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4,5]癸-8-基)氟苯(19.26 g, 0.076 M)溶于无水吡啶(75 ml), 在氮气下搅拌冷却至 0℃。滴加加入氯甲酸乙酯(9.08, 0.084 M), 将混合物在同一温度搅拌 30 分钟。加入冰水(300 ml), 继续搅拌 1 小时。收集析出的沉淀物, 用水彻底洗涤, 然后干燥, 获得无需提纯而其质量足以满足使用的产物(20.5 g)。

MS (ESP): 325 (MH^+)($C_{16}H_{21}FN_2O_4$)

20 NMR (DMSO-d₆) δ : 1.21 (t, 3H); 1.71 (t, 4H); 2.96 (t, 4H); 3.88 (s, 4H); 4.09 (q, 2H); 6.95 (t, 1H); 7.09 (dd, 1H); 7.27 (dd, 1H); 9.54 (s, 1H)。

(5R)-3-(4-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4,5]癸-8-基)-3-氟苯基)-5-羟甲基𫫇唑烷-2-酮

25 在氮气下将 5-乙氧基羰基氨基-2-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4,5]癸-8-基)氟苯(22.9 g, 0.071 M)溶于无水四氢呋喃(250 ml), 冷却至 -70℃, 在 30 分钟内滴加叔丁醇锂溶液(1M 四氢呋喃溶液, 77.6 ml), 保持温度在 -70℃ 以下。搅拌 5 分钟后, 加入(R)-丁酸缩水甘油酯(11.19 g, 0.077

M), 在-65℃继续搅拌 1 小时, 然后在 16 小时内将温度升到室温。

收集沉淀物, 用四氢呋喃洗涤获得需要的产物(17.8 g)。

MS (ESP): 353 (MH⁺)(C₁₇H₂₁FN₂O₅)

NMR (DMSO-d₆): 1.83 (t, 4H); 3.09 (t, 4H); 3.69 (dd, 1H); 3.82 (dd, 1H); 3.88 (dd, 1H); 3.96 (s, 4H); 4.07 (t, 1H); 4.72 (m, 1H); 4.92 (s, 1H); 7.05 (t, 1H); 7.15 (dd, 1H); 7.46 (dd, 1H).

(5R)-3-(4-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4,5]癸-8-基)-3-氟苯基)-5-甲基磺酰氨基甲基-𫫇唑烷-2-酮

将(5R)-3-(4-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4,5]癸-8-基)-3-氟苯基)-5-羟甲基-𫫇唑烷-2-酮(4.024 g, 11.43 mM)溶解于二氯甲烷(200 ml), 用三乙胺 (1.45 g, 14.4 mM)处理, 然后在氮气下冷却到 0℃。滴加甲磺酰氯(1.32 g, 11.5 mM), 然后搅拌混合物 18 小时, 将其升高到室温。混合物用水洗涤(3×75 ml), 浓缩, 然后用色谱法提纯, 其中使用 90g 硅胶 Biotage 柱, 用含 1% 甲醇的二氯甲烷洗脱。混合相关部分, 蒸发获得所需产物(3.09 g)。

MS (ESP): 431 (MH⁺)(C₁₈H₂₃FN₂O₇S)

NMR (DMSO-D₆) δ: 1.82 (t, 4H); 3.03 (s, 3H); 3.08 (t, 4H); 3.84 (dd, 1H); 3.92 (s, 4H); 4.04 (t, 1H); 4.33 (dd, 1H); 4.43 (dd, 1H); 4.84 (m, 1H); 6.91 (t, 1H); 7.02 (dd, 1H); 7.34 (dd, 1H).

(5R)-3-(4-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4,5]癸-8-基)-3-氟苯基)-5-叠氮基甲基-𫫇唑烷-2-酮

将(5R)-3-(4-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4,5]癸-8-基)-3-氟苯基)-5-甲基磺酰氨基甲基-𫫇唑烷-2-酮(3.03 g, 7.04 mM)溶解于 N,N-二甲基甲酰胺(50 ml)中, 用叠氮化钠(732 mg, 11.3 mM)处理, 在 50℃搅拌加热 4 小时。混合物冷却后用水(250 ml)稀释, 用醋酸乙酯萃取(3×100 ml)。混合有机层, 用硫酸镁干燥, 蒸发获得产物(2.44 g), 其质量足以满足使用而无需提纯。

MS (ESP): 378 (MH⁺)(C₁₇H₂₀FN₅O₄)

NMR (CDCl₃) δ: 1.73 (t, 4H); 3.02 (t, 4H); 3.66 (dd, 1H); 3.74 (m, 2H); 3.91 (s, 4H); 4.11 (t, 1H); 4.86 (m, 1H); 7.09 (t, 1H); 7.17 (dd, 1H); 7.48 (dd, 1H).

5 实施例 2: (5R)-3-(4-(4-氧代哌啶-1-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮

将(5R)-3-(4-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮(1.47 g, 3.65 mM)溶解于冰醋酸(30 ml)和水(30 ml)的混合物中，在50℃加热18小时。蒸发除去溶剂，残余物与甲苯(50 ml)共沸，然后分配在醋酸乙酯(150 ml)和水(100 ml)之间。有机层用饱和碳酸氢钠水溶液(2×100 ml)、水(100 ml)洗涤，用硫酸镁干燥，蒸发获得产物(894 mg)，其质量足以满足使用而无需提纯。

10 MS (ESP): 360 (MH⁺)(C₁₇H₁₈FN₅O₃)

15 NMR (CDCl₃) δ: 2.53 (t, 4H); 3.29 (t, 4H); 3.84 (dd, 1H); 4.06 (t, 1H); 4.71 (d, 2H); 4.97 (m, 1H); 6.90 (重叠 m, 2H); 7.24 (dd, 1H); 7.67 (d, 1H); 7.72 (d, 1H)。

20 实施例 3: (5R)-3-(4-(4-氨基哌啶-1-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮

将(5R)-3-(4-(4-氨基哌啶-1-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基)甲基)𫫇唑烷-2-酮(838 mg, 2.33 mM)溶于甲醇(25 ml)，用醋酸铵(1.8 g, 23.3 mM)和氨基硼氢化钠(1.03 g, 16.3 mM)处理，回流16小时。混合物用1 N盐酸中和，加入水(125 ml)，用二氯甲烷(5×75 ml)萃取，用硫酸镁干燥。蒸发获得需要产物(686 mg)。

25 MS (ESP): 361 (MH⁺)(C₁₇H₂₁FN₆O₂)

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.43 (m, 2H); 1.86 (dd, 2H); 2.71 (tm, 4H); 3.29 (m, 1H); 3.90 (dd, 1H); 4.25 (t, 1H); 4.87 (d, 2H); 5.15 (m, 1H); 7.08 (t, 1H); 7.12 (dd, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.81 (d, 1H); 8.21

(d, 1H); 未发现 NH₂ 交换。

实施例 4: (5R)-3-(4-(4-甲基亚磺酰氨基哌啶-1-基)-3-氟苯基-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮

将(5R)-3-(4-(4-氨基哌啶-1-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基)甲基)𫫇唑烷-2-酮(175 mg, 0.49 mM)的二氯甲烷(10 ml)用三乙胺(78 mg, 0.78 mm)和甲磺酰氯(67 mg, 0.58 mM)处理, 混合物在氮气下于室温搅拌 18 小时。过滤混合物, 用色谱法直接提纯溶液, 其中使用 10 g 硅胶 Mega Bond Elut® 柱, 洗脱时梯度增加极性, 在二氯甲烷中甲醇含量从 0 到 2.5%。混合相关部分, 蒸发获得需要的产物(19 mg)。

MS (ESP): 439 (MH⁺)(C₁₈H₂₃FN₆O₄S)

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.66 (m, 2H); 1.98 (dd, 2H); 2.76 (tm, 4H); 3.00 (s, 3H); 3.89 (dd, 1H); 4.12 (dd, 1H); 4.25 (t, 1H); 4.87 (d, 2H); 5.17 (m, 1H); 7.08 (t, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.19 (dd, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.81 (d, 1H); 8.21 (d, 1H)。

实施例 5: (5R)-3-(4-(4-甲氧基羰基氨基哌啶-1-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮

将(5R)-3-(4-(4-氨基哌啶-1-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基)甲基)𫫇唑烷-2-酮(151 mg, 0.42 mM)的二氯甲烷(20 ml)冷却到 0°C, 用 5% 碳酸氢钠溶液(4 ml)处理。剧烈地搅拌所得悬浮液, 加入氯甲酸甲酯(245 mg, 2.6 mM), 然后在室温下继续搅拌 3 小时。蒸发除去二氯甲烷, 加入醋酸乙酯(15 ml), 分离出有机层, 用 2% 磷酸二氢钠 (2×15 ml)、盐水(15 ml)洗涤, 用硫酸镁干燥, 获得需要的产物(170 mg)。

MS (ESP): 419 (MH⁺)(C₁₉H₂₃FN₆O₄)

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.53 (qm, 2H); 1.82 (dd, 2H); 2.68 (t, 2H); 3.24 (m, 2H); 3.39 (m, 1H); 3.52 (s, 3H); 3.83 (dd, 1H); 4.18 (t, 1H); 4.83 (d, 2H); 5.09 (m, 1H); 7.02 (t, 1H); 7.06 (dd, 1H); 7.15

(d, 1H); 7.36 (dd, 1H); 7.74 (d, 1H); 8.14 (d, 1H)。

实施例 6: (5R)-3-(4-(4-甲基氨基哌啶-1-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮

5 在氮气下将(5R)-3-(4-(4-氧化哌啶-1-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮(250 mg, 0.70 mM)溶于无水四氢呋喃(5 ml)和二氯甲烷(5 ml)混合物中。加入醋酸(1 滴)、甲胺(33%的甲醇溶液, 31μl, 0.77 mM)和乙酸基硼氢化钠(222 mg, 1.05 mM), 将混合物在室温下搅拌 3 小时。混合物用水(15 ml)和二氯甲烷(15 ml)稀释, 加入 10 三乙胺调节 pH 值至 9。分离出有机层, 用水(2×15)、盐水(15 ml)洗涤, 用硫酸镁干燥。蒸发获得所需要的产物(145 mg)。

MS (ESP): 375 (MH⁺)(C₁₈H₂₃FN₆O₂)

15 **NMR (DMSO-D₆) δ:** 1.45 (m, 2H); 1.95 (dd, 2H); 2.36 (s, 3H); 2.48 (dd, 2H); 2.71 (t, 2H); 3.91 (dd, 1H); 4.25 (t, 1H); 4.87 (d, 2H); 5.16 (m, 1H); 7.10 (重叠 m, 2H); 7.45 (dd, 1H); 7.81 (d, 1H); 8.22 (d, 1H); NH 交换, 在水下的 CH-N, 两者皆未发现。

实施例 7: (5R)-3-(4-(4-N-甲基-甲基亚磺酰氨基哌啶-1-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮

20 (5R)-3-(4-(4-甲基氨基哌啶-L-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基)甲基-𫫇唑烷-2-酮(200 mg, 0.53 mM, 实施例 6), 基本按照实施例 4 方法处理, 用色谱法提纯获得标题产物(53 mg)。

MS (ESP): 453 (MH⁺)(C₁₉H₂₅FN₆O₄S)

25 **NMR (DMSO-d₆) δ :** 1.79 (d, 2H); 2.00 (ddd, 2H); 2.74 (t, 2H); 2.84 (s, 3H); 2.87 (s, 3H); 3.44 (d, 2H); 3.87 (m, 1H); 3.89 (dd, 1H); 4.12 (t, 1H); 4.77 (d, 2H); 5.04 (m, 1H); 6.89 (t, 1H); 6.95 (dd, 1H); 7.28 (dd, 1H); 7.74 (d, 1H); 7.79 (d, 1H)。

实施例 8: (5R)-3-(4-(4-N-甲基-甲氨基碳基氨基哌啶-1-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮

(5R)-3-(4-(4-甲基氨基哌啶-1-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基)甲基)-𫫇唑烷-2-酮(200 mg, 0.53 mM, 实施例 6), 除了用氯甲酸甲酯代替甲磺酰氯外, 基本按照实施例 4 处理, 色谱法提纯后获得标题产物(131 mg)。

MS (ESP): 433 (MH^+)($\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{FN}_6\text{O}_4$)

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.62 (d, 2H); 1.82 (ddd, 2H); 2.69 (t, 2H); 2.74 (s, 3H); 3.32 (d, 2H); 3.59 (s, 3H); 3.83 (dd, 1H); 3.92 (m, 1H); 4.18 (t, 1H); 4.81 (d, 2H); 5.10 (m, 1H); 7.03 (t, 1H); 7.08 (dd, 1H); 7.37 (dd, 1H); 7.73 (d, 1H); 8.13 (d, 1H)。

实施例 9: (5R)-3-(4-(4-N-甲基-(2-乙酸基乙酰基)氨基哌啶-1-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮

(5R)-3-(4-(4-甲基氨基哌啶-1-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)-𫫇唑烷-2-酮(350 mg, 0.94 mM, 实施例 6), 除了用乙酸基乙酰氯代替甲磺酰氯外, 基本按照实施例 4 处理, 色谱法提纯后获得标题产物(207 mg)。

MS (ESP): 475 (MH^+)($\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{FN}_6\text{O}_5$)

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.75 (d, 2H); 1.87 (dd, 2H); 2.07 (s, 3H); 2.70 (t, 2H); 2.74 (s, 3H); 3.36 (d, 2H); 3.62 (m, 1H); 3.83 (dd, 1H); 4.18 (t, 1H); 4.53 (s, 2H); 4.82 (d, 2H); 5.11 (m, 1H); 7.10 (重叠 m, 2H); 7.49 (dd, 1H); 7.76 (d, 1H); 8.16 (d, 1H)。

实施例 10: (5R)-3-(4-(4-N-甲基-(2-羟基乙酰基)氨基哌啶-1-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮

(5R)-3-(4-(4-N-甲基-(2-乙酸基乙酰基)氨基哌啶-1-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮(186 mg, 0.39 mM)溶解于甲醇 (20

ml), 用碳酸钾(0.3 g, 2.1 mM)处理, 在室温下搅拌 30 分钟。除去溶剂后, 残余物用色谱法提纯, 其中使用 5 g 硅胶 Mega bond Elut®柱, 洗脱时梯度增加极性, 二氯甲烷中甲醇含量从 0 到 5%。混合相关部分, 蒸发获得需要的产物(30 mg)。

5 MS (ESP) : 433 (MH^+) ($\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{FN}_6\text{O}_4$)

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.73 (d, 2H); 1.93 (ddd, 2H); 2.74 (t, 2H); 2.79 (s, 3H); 3.45 (d, 2H); 3.68 (s, 1H); 3.89 (dd, 1H); 4.11 (t, 1H); 4.16 (s, 2H); 4.58 (m, 1H); 4.79 (d, 2H); 5.04 (m, 1H); 6.91 (t, 1H); 6.95 (dd, 1H); 7.29 (dd, 1H); 7.73 (d, 1H); 7.79 (d, 1H)。

10

实施例 11: (5R)-3-(4-(4-(2S)-2,3-二羟基丙酰基)哌嗪-1-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮

15

将(5R)-3-(4-(4-((4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧基)哌嗪-1-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮(278 mg, 0.59 mM)溶于四氢呋喃 (20 ml), 用 1M 盐酸水溶液(2 ml)处理, 在室温下搅拌 72 小时。用四氢呋喃(30 ml)稀释后, 加入固体碳酸钾(2 g), 搅拌混合物 5 分钟, 过滤, 蒸发至干。残余物用色谱法提纯, 其中使用 5 g 硅胶 Mega bond Elut®柱, 洗脱时梯度增加极性, 二氯甲烷中甲醇含量从 5 到 10%。混合相关部分, 蒸发, 用乙醚研磨获得需要的产物(89 mg)。

20

MS (ESP) : 435 (MH^+) ($\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{FN}_6\text{O}_5$)

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.91 (br m, 4H); 3.45 (m, 1H); 3.51 (m, 1H); 3.63 (br m, 4H); 3.82 (dd, 1H); 4.18 (t, 1H); 4.34 (dd, 1H); 4.66 (t, 1H); 4.80 (d, 2H); 4.91 (d, 1H); 5.11 (m, 1H); 7.04 (t, 1H); 7.11 (dd, 1H); 7.39 (dd, 1H); 7.74 (d, 1H); 8.13 (d, 1H)。

25

该化合物的中间体的制备如下:

(5R)-3-(4-(4-叔丁氧基羰基哌嗪-1-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮

将(5R)-3-(4-(4-叔丁氧基羰基哌嗪-1-基)-3-氟苯基)-5-叠氮基甲基)

噁唑烷基-2-酮(2.52 g, 6 mM)和降冰片二烯(4.2 g, 45.6 mM)溶于二噁烷(50 ml), 回流加热 6 小时。蒸发除去溶剂后, 残余物用异丙醇(50 ml)重结晶提纯获得所需产物(2.29 g)。

MS (ESP): 447 (MH⁺) (C₂₁H₂₇FN₆O₄)

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.40 (s, 9H); 2.81 (t, 4H); 3.45 (t, 4H); 3.83 (dd, 1H); 4.18 (t, 1H); 4.79 (d, 2H); 5.10 (m, 1H); 7.06 (t, 1H); 7.11 (dd, 1H); 7.38 (dd, 1H); 7.73 (d, 1H); 8.13 (d, 1H)。

(中间体噁唑烷酮在 Upjohn WO 93-23384 中有介绍)

(5R)-3-(4-(哌嗪-1-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮

将(5R)-3-(4-(4-叔丁氧基羰基哌嗪-1-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮(2.0 g, 4.48 mM)悬浮于乙醇(20 ml), 用氯化氢的乙醇(3.8M, 15 ml)溶液处理。在室温下搅拌 18 小时后, 将溶液蒸发至干, 残余物用乙醇和乙醚重结晶, 用木炭处理获得产物, 为它的二盐酸盐(0.72 g)。

MS (ESP): 347 (MH⁺) (C₁₆H₁₉FN₆O₂)

微量分析: 实测值, C 46.2; H 5.1; N 18.8%。C₁₆H₁₉FN₆O₂.2HCl 理论值 C 45.8; H 5.0; N 20.0%

(5R)-3-(4-(4-((4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧基)哌嗪-1-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮

将(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸的锂盐(342 mg, 2.25 mM)的二氯甲烷(10 ml)在氮气下搅拌冷却至 0°C, 用亚硫酰氯(321 mg, 2.7 mM)处理, 然后在同一温度下搅拌 3 小时。过滤后, 将残余物蒸发至干, 再重新溶解到二氯甲烷(10 ml)中, 然后加入到搅拌中的(5R)-3-(4-哌嗪-1-基-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮二盐酸盐(630 mg, 1.5 mM)的二氯甲烷(30 ml)悬浮液中, 悬浮液中包含吡啶(370 mg, 4.9 mM)和三乙胺(500 mg, 4.9 mM)。混合物搅拌 18 小时, 将温度升高到室温。用二氯甲烷(30 ml)稀释后, 分离出有机层, 用水(3×30 ml)、盐水(50 ml)洗涤, 然后用硫酸镁干燥。残余物蒸发后用色谱法

提纯，其中使用 10 g 硅胶 Mega bond Elut®柱，洗脱时梯度增加极性，二氯甲烷中甲醇含量从 0 到 2.5%。混合相关部分，蒸发获得需要的产物(278 mg)。

MS (ESP): 475(MH⁺)(C₂₂H₂₇FN₆O₅)

5 NMR (DMSO-d₆) δ: 1.32 (s, 6H); 2.95 (br m, 4H); 3.63 (m, 4H); 3.86 (dd, 1H); 4.08 (t, 1H); 4.21 (m, 2H); 4.83 (d, 2H); 4.89 (t, 1H); 5.12 (m, 1H); 7.07 (t, 1H); 7.12 (dd, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.77 (d, 1H); 8.17 (d, 1H)。

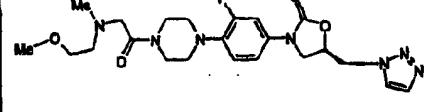
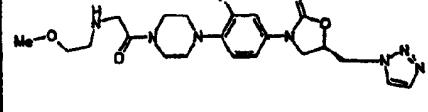
10

实施例 12-16

将(5R)-3-(4-(4-(2-氯乙酰基)哌嗪-1-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮(422 mg, 1 mM)和合适的胺(3 mM)溶解于二氯甲烷(10 ml)和乙醇(10 ml)的混合溶液中，在室温下搅拌 18 小时。蒸发除去溶剂，残余物用色谱法提纯，其中使用 10 g 硅胶 Mega bond Elut®柱，洗脱时以合适的梯度增加二氯甲烷中的甲醇含量。混合相关部分，蒸发获得需要的产物。

15

实施例	产物	胺	产量 (mg)	注解
12			289	1
13			159	2
14			120	3

15			245	4
16			143	5

注释

1 MS (ESP): 474 (MH^+)($\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{FN}_7\text{O}_4$)

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.40 (br, 4H); 2.90 (br, 2H); 2.96 (br, 2H); 3.19
 5 (br, 2H); 3.56 (br, 6H); 3.65 (br, 2H); 3.84 (dd, 1H); 4.20 (t, 1H);
 4.83 (d, 2H); 5.12 (m, 1H); 7.06 (t, 1H); 7.11 (dd, 1H); 7.41 (dd,
 1H); 7.75 (d, 1H); 8.17 (d, 1H).

2 将色谱法获得的样品溶解于最小量的乙醇中，用乙醇中的盐酸溶液(3.8M, 1 ml)溶液处理，然后用过量的乙醚处理沉淀盐酸盐。

10 MS (ESP): 462 (MH^+)($\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{FN}_7\text{O}_4$)

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.87 (d, 3H); 2.99 (br m, 4H); 3.19 (br m, 1H);
 3.28 (br m, 1H); 3.49 (br, 2H); 3.64 (br, 2H); 3.76 (t, 2H); 3.85 (dd,
 1H); 4.18 (t, 1H); 4.34 (dd, 1H); 4.46 (dd, 1H); 4.81 (d, 2H); 5.11
 (m, 1H); 7.04 (t, 1H); 7.13 (dd, 1H); 7.40 (dd, 1H); 7.74 (d, 1H);
 15 8.16 (d, 1H); 9.58 (br, 1H); OH 消失在溶剂中；+1H, (盐酸盐)。

3 室温下，乙醇中的反应很少；溶剂用异丙醇代替(10 ml)，回流 18 小时后，如上所述处理。将色谱法获得的样品溶解于最小量的乙醇中，用氯化氢的乙醇(3.8M, 1 ml)溶液处理，然后用过量的乙醚沉淀盐酸盐。

20 MS (ESP): 489 (MH^+)($\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{FN}_8\text{O}_4$)

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.83 (s, 3H); 2.97 (br, 6H); 3.33 (br m, 2H);
 3.51 (br, 2H); 3.64 (br, 2H); 3.85 (dd, 1H); 4.10 (br t, 2H); 4.18 (t,
 1H); 4.81 (d, 2H); 5.11 (m, 1H); 7.050 (t, 1H); 7.13 (dd, 1H); 7.41

(dd, 1H); 7.74 (d, 1H); 8.16 (d, 1H); 8.27 (br t, 1H); 9.07 (br, 2H); +1H(盐酸盐)。

4 将色谱法获得的样品溶解于最小量的乙醇中，用氯化氢的乙醇(3.8M, 1 ml)溶液处理，然后用过量的乙醚沉淀盐酸盐。

5 MS (ESP): 476 (MH⁺)(C₂₂H₃₀FN₇O₄)

NMR(DMSO-d₆) δ: 2.87 (d, 3H); 2.99 (m, 4H); 3.28 (s, 3H); 3.33 (m, 1H); 3.42 (m 被溶剂重叠, ~1H)]; 3.52 (br, 2H); 3.69 (t 重叠 br, 4H); 3.86 (dd, 1H); 4.20 (t, 1H); 4.33 (dd, 1H); 4.43 (dd, 1H); 4.84 (d, 2H); 5.13 (m, 1H); 7.05 (t, 1H); 7.13 (dd, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.75 (d, 1H); 8.18 (d, 1H); 9.78 (br, 1H); +1H(盐酸盐)。

10 5 将色谱法获得的样品溶解于最小量的乙醇中，用氯化氢的乙醇(3.8M, 1 ml)溶液处理，然后用过量的乙醚沉淀盐酸盐。

MS (ESP): 462 (MH⁺)(C₂₁H₂₈FN₇O₄)

NMR(DMSO-d₆) δ: 2.72 (t, 2H); 2.93 (t, 4H); 3.25 (s, 3H); 3.39 (t, 2H); 3.52 (s, 2H); 3.54 (br, 2H); 3.63 (br, 2H); 3.84 (dd, 1H); 4.18 (t, 1H); 4.80 (d, 2H); 5.11 (m, 1H); 7.03 (t, 1H); 7.12 (dd, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.76 (d, 1H); 8.16 (d, 1H); NH 消失在溶剂中。

15 20 这些化合物的中间体的制备如下：
(5R)-3-(4-(4-(2-氯乙酰基)哌嗪-1-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)恶唑烷-2-酮

在氮气下将(5R)-3-(4-(哌嗪-1-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)恶唑烷-2-酮二盐酸盐(4.19 g, 10 mM)悬浮于无水二氯甲烷(100 ml)，用三乙胺(3.03 g, 30 mM)处理获得溶液。冷却到 4°C，加入氯乙酰氯(1.14 g, 10 mM)，搅拌混合物 15 分钟。体积减少至 20 ml，溶液用硅胶色谱法处理，用二氯甲烷(30 ml)洗脱。混合相关部分，用水(50 ml)洗涤，用硫酸镁干燥。蒸发获得所需的产物(2.86 g)

25 MS (ESP): 423 (MH⁺)(C₁₈H₂₀ClFN₆O₃)

NMR(DMSO-d₆) δ: 2.93 (br, 2H); 2.98 (br, 2H); 3.60 (br, 4H); 3.84

(dd, 1H); 4.18 (t, 1H); 4.41 (s, 2H); 4.81 (d, 2H); 5.11 (m, 1H); 7.06 (t, 1H); 7.13 (dd, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.76 (d, 1H); 8.16 (d, 1H)。

5 实施例 17: (5R)-3-(4-((3R)-3-(叔丁氧基羰基)氨基吡咯烷-1-基)-3-氟-苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮

将(5R)-3-(4-((3R)-3-(叔丁氧基羰基)氨基吡咯烷-1-基)-3-氟苯基)-5-叠氮基甲基-𫫇唑烷-2-酮(695 mg, 1.65 mM)溶于二𫫇烷(30 ml), 用降冰片二烯(760 mg, 8.25 mM)处理, 回流加热 6 小时。除去溶剂后, 10 残余物溶于最小量的二氯甲烷中, 用色谱法提纯, 其中使用 20 g 硅胶 Mega bond Elut®柱, 洗脱时梯度增加极性, 二氯甲烷中甲醇含量从 0 到 2.5%。混合相关部分, 蒸发获得需要的产物(544 mg)。

MS (ESP): 447 (MH⁺)(C₂₁H₂₇FN₆O₄)

15 NMR (CDCl₃) δ: 1.44 (s, 9H); 1.86 (m, 1H); 2.24 (m, 1H); 3.22 (d, 1H); 3.31 (t, 1H); 3.52 (m, 2H); 3.84 (dd, 1H); 4.04 (t, 1H); 4.28 (br, 1H); 4.74 (m, 3H); 5.01 (m, 1H); 6.58 (t, 1H); 6.87 (dd, 1H); 7.18 (dd, 1H); 7.73 (d, 1H); 7.78 (d, 1H)。

此化合物的中间体的制备如下:

3-氟-4-((3R)-3-(叔丁氧基羰基)氨基吡咯烷-1-基)硝基苯

20 将 3,4-二氟硝基苯(16.03 g, 0.101 M)溶于乙腈(300 ml), 用 N,N-二异丙基乙胺(32.63 g, 0.253 M)和(3R)-3-(叔丁氧基羰基)-氨基吡咯烷(20.65 g, 0.111 M)处理。搅拌并加热回流混合物 18 小时。蒸发溶剂, 残余物用醋酸乙酯(300 ml)和水(150 ml)处理。用水(150 ml)、柠檬酸溶液(10%的水溶液, 2×150 ml)洗涤有机层, 用硫酸镁干燥。蒸 25 发获得所需要的黄色固体产物(32.7 g), 其质量足以满足使用而无需提纯。

MS (ESP): 326 (MH⁺)(C₁₅H₂₀FN₃O₄)

NMR (CDCl₃) δ: 1.43 (s, 9H); 1.85 (m, 1H); 2.25 (m, 1H); 3.44 (dt,

1H); 3.65 (重叠 m, 2H); 3.84 (dm, 1H); 4.34 (br m, 1H); 4.69 (br, 1H); 6.53 (t, 1H); 7.87 (dd, 1H); 7.92 (dd, 1H)。

5-氨基-2-((3R)-3-(叔丁氧基羰基)氨基吡咯烷-1-基)氟苯

将 3-氟-4-((3R)-3-(叔丁氧基羰基)氨基吡咯烷-1-基)硝基苯(32.7 g, 0.101 M)溶于醋酸乙酯 (500 ml), 用钯催化剂处理(10%碳载钯, 7.5 g), 在大气压下氢化直到吸取理论量的气体。经过硅藻土过滤并蒸发后, 获得所需的红色树胶产物, 其质量足以满足使用而无需提纯(29.85 g)。MS (ESP): 296 (MH⁺)(C₁₅H₂₂FN₃O₂)

NMR (CDCl₃) δ: 1.44 (s, 9H); 1.82 (m, 1H); 2.27 (m, 1H); 3.11 (m, 2H); 3.37 (m, 2H); 3.43 (br, 2H); 4.27 (br m, 1H); 4.82 (br, 1H); 6.38 (dd, 1H); 6.44 (dd, 1H); 6.57 (t, 1H)。

5-乙氧基羰基氨基-2-((3R)-3-(叔丁氧基羰基)氨基吡咯烷-1-基)氟苯

将 5-氨基-2-((3R)-3-(叔丁氧基羰基)氨基吡咯烷-1-基)氟苯(27.33 g, 0.093 M)溶于无水吡啶(150 ml), 在氮气下搅拌冷却至 0℃。滴加氯甲酸乙酯(11.01, 0.102 M), 在同样温度下搅拌混合物 30 分钟。加入冰水(250 ml), 继续搅拌 1 小时。收集析出的沉淀物, 用水彻底洗涤, 干燥, 获得无需提纯而质量足以满足使用的需要产物(33.6 g)。

MS (ESP): 368 (MH⁺)(C₁₈H₂₆FN₃O₄)

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.21 (t, 3H); 1.36 (s, 9H); 1.90 (m, 1H); 2.05 (m, 1H); 3.04 (m, 1H); 3.20 (m, 1H); 3.32 (m, 1H); 3.40 (m, 1H); 4.02 (br, 1H); 4.05 (q, 2H); 6.62 (t, 1H); 7.02 (d, 1H); 7.08 (d, 1H); 7.22 (d, 1H); 9.38 (br, 1H)。

(5R)-3-(3-氟-4-((3R)-3-(叔丁氧基羰基)氨基吡咯烷-1-基)-5-羟甲基-𫫇唑烷-2-酮

在氮气下将 5-乙氧基羰基氨基-2-((3R)-3-(叔丁氧基羰基)氨基吡咯烷-1-基)氟苯(33.6 g, 0.092 M)溶于无水四氢呋喃 (300 ml), 冷却至-70℃, 在 30 分钟内滴加叔丁醇锂(1M 的四氢呋喃溶液, 100.7 ml), 保持温度在-60℃以下。搅拌 5 分钟后, 加入(R)-丁酸缩水甘油酯(14.52

g, 0.101 M), 在-65°C继续搅拌 1 小时, 然后在 16 小时内将温度升至室温。用甲醇(50 ml)处理混合物, 在室温搅拌 1 小时, 收集沉淀物, 用四氢呋喃充分洗涤获得所需产物(21.8 g)。

MS (ESP): 396 (MH⁺)(C₁₉H₂₆FN₃O₅)

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.36 (s, 9H); 1.80 (m, 1H); 2.07 (m, 1H); 3.09 (m, 1H); 3.26 (t, 1H); 3.35 (m, 1H); 3.49 (m, 2H); 3.62 (m, 1H); 3.73 (dd, 1H); 3.98 (t, 1H); 4.04 (m, 1H); 4.63 (m, 1H); 5.15 (t, 1H); 6.70 (t, 1H); 7.09 (dd 重叠 br, 2H); 7.39 (dd, 1H)。

(5R)-3-(4-((3R)-3-(叔丁氧基羰基)氨基吡咯烷-1-基)-3-氟苯基)-5-甲基磺酰氨基甲基𫫇唑烷-2-酮

将(5R)-3-(4-((3R)-3-(叔丁氧基羰基)氨基吡咯烷-1-基)-3-氟苯基)-5-羟甲基𫫇唑烷-2-酮(3.99 g, 10.1 mM)悬浮于二氯甲烷(50 ml), 用三乙胺 (1.53 g, 15.2 mM) 处理, 然后在氮气下冷却至 0°C。滴加甲磺酰氯(1.39 g, 12.12 mM), 将混合物搅拌 18 小时, 使温度升至室温。

滤除沉淀盐酸盐, 滤液用饱和碳酸氢钠(75 ml)和水(3×75 ml)洗涤, 浓缩, 用色谱法提纯, 其中使用 90 g 硅胶 Biotage 柱, 并用二氯甲烷洗脱。混合相关部分, 蒸发获得所需要的产物(1.25 g)。

MS (ESP) : 474 (MH⁺)(C₂₀H₂₈FN₃O₇S)

NMR (CDCl₃) δ: 1.37 (s, 9H); 1.82 (m, 1H); 2.17 (m, 1H); 3.03 (s, 3H); 3.17 (d, 1H); 3.26 (t, 1H); 3.48 (m, 2H); 3.82 (dd, 1H); 4.03 (t, 1H); 4.24 (br, 1H); 4.33 (dd, 1H); 4.41 (dd, 1H); 4.72 (br, 1H); 4.83 (m, 1H); 6.57 (t, 1H); 6.96 (dd, 1H); 7.27 (dd, 1H)。

(5R)-3-(4-((3R)-3-(叔丁氧基羰基)氨基吡咯烷-1-基)-3-氟苯基)-5-叠氮基甲基-𫫇唑烷-2-酮

(5R)-3-(4-((3R)-3-(叔丁氧基羰基)氨基吡咯烷-1-基)-3-氟苯基)-5-甲基磺酰氨基甲基𫫇唑烷-2-酮(1.25 g, 2.64 mM)溶解于 N,N-二甲基甲酰胺(20 ml), 用叠氮化钠(275 mg, 4.23 mM) 处理, 在 50°C 搅拌加热 5 小时。冷却后, 混合物用水(100 ml)稀释, 用醋酸乙酯(3×75 ml)

萃取。混合有机层用硫酸镁干燥，蒸发获得黄色固体，其中 14:32 用异丙醇重结晶获得所需产物(715 mg)。

MS (ESP): 421 (MH^+)($\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{FN}_6\text{O}_4$)

NMR (CDCl₃) δ: 1.37 (s, 9H); 1.82 (m, 1H); 2.17 (m, 1H); 3.17 (d, 1H); 3.25 (t, 1H); 3.51 (dd 重叠 m, 3H); 3.61 (dd, 1H); 3.71 (dd, 1H); 3.95 (t, 1H); 4.25 (br, 1H); 4.78 (m, 2H); 6.57 (t, 1H); 6.98 (dd, 1H); 7.28 (dd, 1H).

实施例 18: (5R)-3-(4-((3R)-3-氨基吡咯烷-1-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮

将(5R)-3-(4-((3R)-3-(叔丁氧基羰基)氨基吡咯烷-1-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮(532 mg, 1.2 mM)溶解于二氯甲烷(10 ml)，用氯化氢的乙醇(3.8M, 2 ml)溶液处理，在室温下搅拌 4 小时后，过滤出该产物的沉淀盐酸盐(230 mg)，滤液用乙醚稀释沉淀出更多的产物(218 mg)。

MS (ESP): 347 (MH^+)($\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{FN}_6\text{O}_2$)

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.03 (m, 1H); 2.25 (m, 1H); 3.25 (dd, 1H); 3.41 (m, 1H); 3.51 (m, 2H); 3.82 (重叠 m, 2H); 4.17 (t, 1H); 4.81 (d, 2H); 5.08 (m, 1H); 6.74 (t 被 H₂O 重叠, ~1H); 7.05 (dd, 1H); 7.32 (dd, 1H); 7.74 (d, 1H); 8.15 (d, 1H); 8.43 (br, -2H).

实施例 19: (5R)-3-(4-((3R)-3-甲氧基羰基氨基吡咯烷-1-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮

将(5R)-3-(4-((3R)-3-氨基吡咯烷-1-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮盐酸盐(200 mg, 0.5 mM)的二氯甲烷(20 ml)冷却至 0°C，用 5% 的碳酸氢钠溶液(5 ml)处理。将所获得的悬浮液剧烈地搅拌，加入氯甲酸甲酯(245 mg, 2.6 mM)，在室温下继续搅拌 3 小时。分离出有机层，用 2% 的磷酸二氢钠(2 × 10 ml)、盐水(10 ml)洗涤，

用硫酸镁干燥获得所需的产物(143 mg)。

MS (ESP): 405 (M⁺) C₁₈H₂₁FN₆O₄)

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.82 (m, 1H); 2.11 (m, 1H); 3.13 (m, 1H); 3.27 (dd, 1H); 3.37 (dd, 1H); 3.53 (s 重叠 m, 4H); 3.81 (dd, 1H); 4.09 (m, 1H); 4.15 (t, 1H); 4.80 (d, 2H); 5.08 (m, 1H); 6.69 (t, 1H); 7.01 (dd, 1H); 7.28 (dd, 1H); 7.42 (br, 1H); 7.75 (d, 1H); 8.13 (d, 1H)。

实施例 20: (5R)-3-(4-((3R)-3-((4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲氧基羧基氨基)吡咯烷-1-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮

将(5R)-3-(4-((3R)-3-氨基吡咯烷-1-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)-𫫇唑烷-2-酮盐酸盐(400 mg, 1.05 mM)悬浮于四氢呋喃(10 ml), 用溶于二氯甲烷(5 ml)的二异丙基乙胺(176 mg, 1.36 mM)和(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲基 4-硝基苯基碳酸酯(429 mg, 1.44 mM)处理。混合物在室温下剧烈搅拌 18 小时, 再两次加入二异丙基乙胺(137 mg, 1.06 mM)。将溶剂蒸发, 残余物再溶于醋酸乙酯(20 ml)中, 用水(3×20 ml)洗涤, 用硫酸镁干燥。去除溶剂后, 残余物用色谱法提纯, 其中使用 10 g 硅胶 Mega bond Elut®柱, 洗脱时梯度增加极性, 二氯甲烷中甲醇含量从 0 到 5%。混合相关部分, 蒸发获得需要的产物(273 mg)。

MS (ESP): 505 (M⁺)(C₂₃H₂₉FN₆O₆)

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.25 (s, 3H); 1.31 (s, 3H); 1.84 (m, 1H); 2.10 (m, 1H); 3.15 (m, 1H); 3.38 (dd, 1H); 3.50 (t, 1H); 3.63 (t, 1H); 3.81 (dd, 1H); 3.91 (m, 1H); 3.95-4.25 (重叠 m, 6H); 4.79 (d, 2H); 5.08 (m, 1H); 6.69 (t, 1H); 7.01 (dd, 1H); 7.28 (dd, 1H); 7.57 (br, 1H); 7.75 (d, 1H); 8.14 (d, 1H)。

用于该化合物的试剂的制备如下:

(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲基 4-硝基苯基碳酸酯

将(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲醇(362 mg, 2.74 mM)溶于吡啶(9 ml), 在室温下搅拌, 逐量加入氯甲酸 4-硝基苯酯(552 mg, 2.74 mM)。6 小时后蒸发掉溶剂, 将残余物再溶于醋酸乙酯(15 ml)中, 用水(15 ml)、碳酸氢钠溶液(15 ml)、盐水(15 ml)洗涤, 用硫酸镁干燥。除去溶剂获得纯度足以满足进一步使用的油产物(858 mg)。

MS (ESP): 298 (MH^+)($\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_7$)

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.28 (s, 3H); 1.34 (s, 3H); 3.74 (dd, 1H); 4.05 (t, 1H); 4.20 (dd, 1H); 4.25 (dd, 2H); 7.54 (d, 2H); 8.29 (d, 2H)。

10

实施例 21: (5R)-3-(4-((3R)-3-((2S)-2,3-二羟基丙氧基羰基氨基)吡咯烷-1-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮

将(5R)-3-(4-((3R)-3-((4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲氧基羰基氨基)吡咯烷-1-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮(240 mg, 0.48 mM)的四氢呋喃(5 ml)溶液用盐酸(2m, 2 ml)处理, 在室温下搅拌 18 小时。加入固体碳酸钾中和, 过滤混合物, 将滤液蒸干。残余物用色谱法提纯, 其中使用 10 g 硅胶 Mega bond Elut® 柱, 洗脱时梯度增加极性, 二氯甲烷中甲醇含量从 0 到 10%。混合相关部分, 蒸发获得需要的产物(170 mg)。

MS (ESP): 465 (MH^+)($\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{FN}_6\text{O}_6$)

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.83 (六重峰, 1H); 2.10 (六重峰, 1H); 3.15 (s, 1H); 3.17 (s, 1H); 3.33 (t, 2H); 3.50 (t, 1H); 3.60 (dd, 1H); 3.80 (dd, 1H); 3.84 (dd, 1H); 3.97 (dd, 1H); 4.05 (dd, 1H); 4.09 (d, 1H); 4.15 (t, 1H); 4.54 (t, 1H); 4.73 (d, 1H); 4.80 (d, 2H); 5.08 (m, 1H); 6.69 (t, 1H); 7.00 (dd, 1H); 7.27 (dd, 1H); 7.43 (d, 1H); 7.74 (d, 1H); 8.13 (d, 1H)。

实施例 22: (5R)-3-(4-((3R)-3-(2-甲氨基乙氧基羰基氨基)吡咯烷-1-基)-3-氟苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮

将(5R)-3-(4-((3R)-3-氨基吡咯烷-1-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)-噁唑烷-2-酮盐酸盐(200 mg, 0.52 mM)在0℃通过搅拌悬浮于二氯甲烷(10 ml), 加入碳酸氢钠溶液(5 ml)。加入氯甲酸2-甲氨基乙酯(340 mg, 2.46 mM), 将混合物搅拌4小时, 将温度升至室温。分离出有机层, 用磷酸二氢钠(2%, 2×15 ml)、水(15 ml)洗涤, 用硫酸镁干燥。过滤并蒸发获得需要的产物(183 mg)。

MS (ESP): 449 (MH^+)($\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{FN}_6\text{O}_5$)

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.82 (六重峰, 1H); 2.10 (六重峰, 1H); 3.13 (m, 1H); 3.24 (s, 3H); 3.36 (t, 1H); 3.48 (m, 4H); 3.79 (dd, 1H); 4.05 (m, 3H); 4.16 (t, 1H); 4.79 (d, 2H); 5.08 (m, 1H); 6.69 (t, 1H); 7.01 (dd, 1H); 7.28 (dd, 1H); 7.51 (d, 1H); 7.74 (d, 1H); 8.13 (d, 1H)。

实施例 23: (5R)-3-(4-((3R)-3-(2-羟基乙氧基羰基氨基)吡咯烷-1-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮

将携带通过其终端羟基结合的标题化合物的树脂(200 mg, 额定0.118 mM)在二氯甲烷(2 ml)中溶胀30分钟。排除过量的溶剂, 加入三氟乙酸(1%的二氯甲烷溶液, 1 ml)溶液, 室温下搅拌混合物2小时。用二氯甲烷(5×5 ml)反复洗涤树脂, 浓缩混合洗涤液。如此获得的胶状物与异己烷/二氯甲烷(20 ml)共沸, 获得所需要的产物(40 mg)。

MS (ESP): 435 (MH^+)($\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{FN}_6\text{O}_5$)

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.85 (六重峰, 1H); 2.10 (六重峰, 1H); 3.17 (m, 1H); 3.28 (dd, 1H); 3.41 (dd, 1H); 3.51 (m, 2H); 3.82 (dd, 1H); 3.97 (t, 1H); 4.12 (m, 1H); 4.17 (t, 1H); 4.29 (m, 1H); 4.55 (m, 1H); 4.81 (d, 2H); 5.10 (m, 1H); 6.69 (t, 1H); 7.01 (dd, 1H); 7.27 (dd, 1H); 7.46 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 8.15 (d, 1H); 未发现 1×OH

交换。

此化合物中间体的制备如下：

用 2-羟基乙氧基-2'-氯三苯甲基官能团衍生的聚苯乙烯 (Novabiochem, 0.59 mM/g, 250 mg, 0.148 mM) 在经碱洗的二氯甲烷 (3 ml) 中溶胀 30 分钟，排除过量的二氯甲烷。加入氯甲酸 4-硝基苯酯 (149 mg, 0.738 mM) 和吡啶 (175 mg, 2.22 mM) 的经碱洗二氯甲烷溶液，将混合物在室温下温和地振荡 18 小时。排除溶剂，分几次用二氯甲烷洗涤树脂，然后用乙醚洗涤，在干燥器中干燥。

IR : 1768; 1596; 1264 cm⁻¹

将上述树脂 (200 mg, 额定 0.118 mM) 在 N,N-二甲基乙酰胺 (3 ml) 中溶胀 30 分钟，排除溶剂，加入经预混合的 (5R)-3-(4-((3R)-3-氨基吡咯烷-1-基-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮盐酸盐 (226 mg, 0.59 mM) 和二异丙基乙胺 (228 mg, 1.77 mM) 的 N,N-二甲基乙酰胺 (3 ml) 溶液。上述混合物在室温下温和地振荡 4 小时。排除溶剂，将树脂先用 N,N-二甲基乙酰胺 (3×4 ml) 洗涤，然后用二氯甲烷 (3×4 ml) 洗涤，在干燥器中干燥。

IR : 3409; 1758; 1725 化合物⁻¹。

实施例 24: (5R)-3-(4-((3S)-3-(叔丁氧基羰基)氨基吡咯烷-1-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮

(5R)-3-(4-((3S)-3-(叔丁氧基羰基)氨基吡咯烷-1-基)-3-氟苯基)-5-叠氮基甲基-噁唑烷-2-酮 (3.2 g, 7.61 mM) 基本按照实施例 17 的工艺反应，用色谱法提纯，其中使用 60 g 硅胶 Biotage 柱上，洗脱时梯度增加极性，二氯甲烷中甲醇含量从 0 到 7%。混合相关部分，蒸发获得需要的产物 (1.66 g)。

MS (ESP): 447 (MH⁺) (C₂₁H₂₇FN₆O₄)

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.39 (s, 9H); 1.84 (m, 1H); 2.10 (m, 1H); 3.12 (m, 1H); 3.27 (t, 1H); 3.38 (m, 1H); 3.50 (t, 1H); 3.83 (dd, 1H);

4.06 (m, 1H); 4.18 (t, 1H); 4.82 (d, 2H); 5.11 (m, 1H); 6.71 (t, 1H); 7.03 (dd, 1H); 7.13 (br, 1H); 7.30 (dd, 1H); 7.77 (d, 1H); 8.16 (d, 1H)。

此化合物中间体的制备如下：

5 3-氟-4-((3S)-3-(叔丁氧基羰基)氨基吡咯烷-1-基)硝基苯

利用实施例17中等同中间体的基本相同工艺，但原料为(3S)-3-(叔丁氧基羰基)氨基吡咯烷(20 g, 0.108 M)，获得所需要的黄色固体产物(33.5 g)，其质量足以满足使用而无需提纯。

MS (ESP): 326 (MH^+)($C_{15}H_{20}FN_3O_4$)

10 NMR (DMSO-d₆) δ: 1.36 (s, 9H); 1.87 (m, 1H); 2.08 (m, 1H); 3.36 (m, 1H); 3.54 (m, 1H); 3.62 (tm, 1H); 3.73 (m, 1H); 4.09 (m, 1H); 6.72 (t, 1H); 7.19 (d, 1H); 7.88 (重叠 m, 2H)。

5-氨基-2-((3S)-3-(叔丁氧基羰基)氨基吡咯烷-1-基)氟苯

15 利用实施例17中等同中间体的基本相同工艺，但原料为3-氟-4-((3S)-3-(叔丁氧基羰基)氨基吡咯烷-1-基)硝基苯(33.5 g, 0.103 M)，获得所需要的油产物(约30 g)，其质量足以满足使用而无需提纯。

MS (ESP) : 296 (MH^+)($C_{15}H_{22}FN_3O_2$)

20 NMR (DMSO-d₆) δ: 1.35 (s, 9H); 1.71 (m, 1H); 2.06 (m, 1H); 2.87 (dd, 1H); 3.05 (m, 1H); 3.11 (m, 1H); 3.26 (m 重叠 H₂O, ~1H); 3.97 (m, 1H); 4.68 (s, 2H); 6.25 (dd, 1H); 6.31 (dd, 1H); 6.51 (t, 1H); 7.03 (d, 1H)。

5-乙氧基羰基氨基-2-((3 S)-3-(叔丁氧基羰基)氨基吡咯烷-1-基)氟苯

25 利用实施例17中等同中间体的基本相同工艺，但原料为5-氨基-2-((3S)-3-(叔丁氧基羰基)氨基吡咯烷-1-基)氟苯(30.4 g, 0.103 M)，沉淀获得粗产物。如下提纯：通过溶解于甲苯(500 ml)中，共沸腾直至产物开始沉淀，然后冷却，加入异己烷(500 ml)以完全沉淀。过滤获得需要的产物(35.3 g)。

MS (ESP) : 368 (MH^+)($C_{18}H_{26}FN_3O_4$)

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.21 (t, 3H); 1.37 (s, 9H); 1.77 (m, 1H); 2.06 (m, 1H); 3.04 (m, 1H); 3.20 (dd, 1H); 3.30 (m 重叠 H₂O, 1H); 3.42 (tm, 1H); 4.02 (br, 1H); 4.08 (q, 2H); 6.63 (t, 1H); 7.02 (d, 1H); 7.08 (br, 1H); 7.22 (d, 1H); 9.38 (s, 1H)。

5 (5R)-3-(3-氟-4-((3S)-3-(叔丁氧基羰基)氨基吡咯烷-1-基)-5-羟甲基𫫇唑烷-2-酮

在氮气下将 5-乙氧基羰基氨基-2-((3S)-3-(叔丁氧基羰基)氨基吡咯烷-1-基)氟苯(35.2 g, 0.096 M)溶于无水四氢呋喃(400 ml), 冷却至-70℃, 在 20 分钟内滴加叔丁醇锂溶液[由叔丁醇(9.3 g, 123 mM)的无水四氢呋喃(70 ml)溶液和正丁基锂(66 ml, 1.6M 己烷溶液)制备]。搅拌 20 分钟后, 在 10 分钟内加入(R)-丁酸缩水甘油酯(15.2 g, 0.102 M)的四氢呋喃(20 ml)溶液, 在 16 小时内将温度升至室温。用甲醇(10 ml)处理混合物, 在室温搅拌 10 分钟, 然后用 5% 碳酸氢钠(250 ml)水溶液和醋酸乙酯(500 ml)的混合物处理。收集沉淀物, 用醋酸乙酯和水彻底地洗涤以获得所需产物(19.5 g)。滤液分离出有机层, 将其用硫酸镁干燥, 然后蒸发。残余物与醋酸乙酯(100 ml)一起简单地回流, 冷却, 过滤获得更多的产物(16.6 g)。

MS (ESP) : 396 (MH⁺)(C₁₉H₂₆FN₃O₅)

20 NMR (DMSO-d₆) δ: 1.37 (s, 9H); 1.79 (m, 1H); 2.07 (m, 1H); 3.08 (m, 1H); 3.24 (m 重叠 H₂O, ~1H); 3.36 (m, 1H); 3.48 (tm, 1H); 3.53 (d, 1H); 3.63 (d, 1H); 3.74 (dd, 1H); 3.99 (t, 1H); 4.04 (m, 1H); 4.63 (m, 1H); 5.15 (s, 1H); 6.71 (t, 1H); 7.08 (dd 重叠 br, 2H); 7.39 (dd, 1H)。

25 (5R)-3-(4-((3S)-3-(叔丁氧基羰基)氨基吡咯烷-1-基)-3-氟苯基)-5-甲基磺酰氨基甲基𫫇唑烷-2-酮

将(5R)-3-(4-((3S)-3-(叔丁氧基羰基)氨基吡咯烷-1-基)-3-氟苯基)-5-羟基甲基𫫇唑烷-2-酮(3.04 g, 7.7 mM)悬浮于二氯甲烷(25 ml)和吡啶(20 ml)的混合物中, 在氮气下冷却至 0℃, 用三乙胺(1.15 g, 11.4 mM)

处理。滴加甲磺酰氯(1.04 g, 9.1mM)的二氯甲烷(5 ml)溶液，然后在同一温度搅拌 45 分钟。将混合物浓缩至干，将残余物溶解于醋酸乙酯(70 ml)，然后用 5% 碳酸氢钠(70 ml)、水(2×70 ml)、盐水(70 ml)洗涤，然后用硫酸镁干燥。蒸发后与甲苯(20 ml)共沸，获得质量足以满足需要而无需进一步提纯的产物(3.64 g)。

MS (ESP): 474 (MH^+) $(\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_7\text{S})$
NMR (DMSO-d₆) δ: 1.37 (s, 9H); 1.81 (m, 1H); 2.08 (m, 1H); 3.11 (m, 1H); 3.26 (s, 3H); 3.28 (m, 1H); 3.38 (m, 1H); 3.49 (tm, 1H); 3.76 (dd, 1H); 4.05 (m, 1H); 4.11 (t, 1H); 4.43 (dd, 1H); 4.50 (dd, 1H); 4.96 (m, 1H); 6.72 (t, 1H); 7.10 (dd, 1H); 7.16 (d, 1H); 7.49 (dd, 1H)。

(5R)-3-(4-((3S)-3-(叔丁氧基羰基)氨基吡咯烷-1-基)-3-氟苯基)-5-叠氮基甲基𫫇唑烷-2-酮

将(5R)-3-(4-((3S)-3-(叔丁氧基羰基)氨基吡咯烷-1-基)-3-氟苯基)-5-甲基磺酰氧基甲基𫫇唑烷-2-酮(3.6 g, 7.61 mM)溶解于 N,N-二甲基-甲酰胺(40 ml)，用叠氮化钠(0.99 g, 15.2 mM)处理，在 80℃ 搅拌加热 3.5 小时。混合物冷却后用水(400 ml)稀释，萃取入醋酸乙酯(400 ml)。混合所得有机物，用水(2×400 ml)和盐水(200 ml)洗涤，用硫酸镁干燥，蒸发获得需要的产物(3.2 g)。

MS (ESP): 421 (MH^+) $(\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{FN}_6\text{O}_4)$

实施例 25 : (5R)-3-(4-((3S)-3-氨基吡咯烷-1-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮

将(5R)-3-(4-((3S)-3-(叔丁氧基羰基)氨基吡咯烷-1-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮(1.55 g, 3.47 mM)溶解于二氯甲烷(8 ml)，用氯化氢的乙醇(3.8m, 40 ml)溶液处理。在室温下搅拌 2 小时后，将混合物蒸发至干，获得的盐酸盐产物足以满足使用而无需提纯(1.64 g)。

MS (ESP): 347 (MH^+) $(\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{FN}_6\text{O}_2)$

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.00 (m, 1H); 2.25 (m, 1H); 3.24 (dd, 1H); 3.41 (m, 1H); 3.52 (m, 2H); 3.82 (重叠 m, 2H); 4.17 (t, 1H); 4.81 (d, 2H); 5.10 (m, 1H); 6.78 (t, 1H); 7.06 (dd, 1H); 7.33 (dd, 1H); 7.76 (d, 1H); 8.17 (d, 1H); 8.36 (br, ~2H).

实施例 26: (5R)-3-(4-((3S)-3-乙酰胺基吡咯烷-1-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮

基本按照实施例 19 的工艺, 但原料为(5R)-3-(4-((3S)-3-氨基吡咯烷-1-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮盐酸盐(250 mg, 0.65 mM), 并且用醋酸酐代替氯甲酸甲酯获得需要的产物(150 mg)。

MS (ESP): 405 (MH^+) $(\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{FN}_6\text{O}_3)$

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.87 (s 重叠 m, 4H); 2.16 (m, 1H); 3.18 (m, 1H); 3.33 (dd, 1H); 3.46 (t, 1H); 3.56 (tm, 1H); 3.88 (dd, 1H); 4.24 (t, 1H); 4.35 (m, 1H); 4.88 (d, 2H); 5.15 (m, 1H); 6.89 (t, 1H); 7.08 (dd, 1H); 7.37 (dd, 1H); 7.84 (d, 1H); 8.19 (d, 1H); 8.23 (d, 1H)。

实施例 27: (5R)-3-(4-((3S)-3-甲氧基羰基氨基吡咯烷-1-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮

基本按照实施例 19 的工艺, 但原料为(5R)-3-(4-((3S)-3-氨基吡咯烷-1-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮盐酸盐(250 mg, 0.65 mM), 得到需要的产物(192 mg)。

MS (ESP): 405 (MH^+) $(\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{FN}_6\text{O}_4)$

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.82 (m, 1H); 2.11 (m, 1H); 3.13 (m, 1H); 3.31 (m 重叠 H₂O, ~2H); 3.51 (s 重叠 m, 4H); 3.81 (dd, 1H); 4.07 (m, 1H); 4.17 (t, 1H); 4.80 (d, 2H); 5.08 (m, 1H); 6.71 (t, 1H); 7.02 (dd,

1H); 7.27 (dd, 1H); 7.47 (d, 1H); 7.76 (d, 1H); 8.15 (d, 1H)。

实施例 28 : (5R)-3-(4-((3S)-3-甲基亚磺酰氨基吡咯烷-1-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮

将(5R)-3-(4-(3S)-3-氨基吡咯烷-1-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)-噁唑烷-2-酮盐酸盐(250 mg, 0.65 mM)的二氯甲烷(20 ml)溶液冷却至 0°C, 用 5%的碳酸氢钠溶液(10 ml)处理。将所得悬浮液剧烈搅拌, 加入甲磺酰氯(290 mg, 2.5 mM), 在室温下继续搅拌 18 小时。加入二氯甲烷(10 ml), 分离出有机层, 用异己烷(30 ml)稀释。滤出沉淀物, 将其与 2%磷酸二氢钠一起研磨, 用色谱法提纯, 其中使用 2 g 硅胶 Mega bond Elut®柱, 洗脱时梯度增加极性, 二氯甲烷中甲醇含量从 0 到 8%。混合相关部分, 蒸发获得需要的产物(28 mg)。

MS (ESP): 425 (MH^+) $(\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{FN}_6\text{O}_4\text{S})$

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.84 (m, 1H); 2.18 (m, 1H); 2.93 (s, 3H); 3.18 (m, 1H); 3.34 (m 重叠 H₂O, ~2H); 3.54 (t, 1H); 3.80 (dd, 1H); 3.96 (dd, 1H); 4.15 (t, 1H); 4.49 (d, 2H); 5.08 (m, 1H); 6.71 (t, 1H); 7.01 (dd, 1H); 7.28 (dd, 1H); 7.34 (d, 1H); 7.74 (d, 1H); 8.13 (d, 1H)。

实施例 29: (5R)-3-(4-咪唑-1-基-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)-噁唑烷-2-酮

将(5R)-3-(4-咪唑-1-基-3-氟苯基)-5-叠氮基甲基噁唑烷-2-酮(755 mg, 1.35 mM)溶于二噁烷(40 ml), 用降冰片二烯(1.15 g, 12.5 mM)处理, 回流加热 16 小时。除去溶剂后, 将残余物溶于最小量的二氯甲烷中用色谱法提纯, 其中使用 20 g 硅胶 Mega bond Elut®柱, 洗脱时梯度增加极性, 二氯甲烷中甲醇含量从 0 到 10%。混合相关部分, 蒸发获得需要的产物(660 mg)。

MS (ESP): 329 (MH^+) $(\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{FN}_6\text{O}_2)$

NMR (DMSO-d₆) δ: 3.95 (dd, 1H); 4.29 (t, 1H); 4.85 (D, 2H); 5.16 (m, 1H); 7.11 (D, 1H); 7.39 (dd, 1H); 7.54 (重叠 m, 2H); 7.66 (d, 1H); 7.77 (d, 1H); 7.98 (m, 1H); 8.18 (d, 1H)。

(Upjohn WO 96-23788 中介绍了中间体噁唑烷酮)

5

实施例 30: (5R)-3-(4-咪唑-1-基-3-氟苯基)-5-(1-吡唑基)甲基)噁唑烷-2-酮

将氢化钠(60%油溶液, 32 mg, 0.8 mM)在氮气下在 N,N-二甲基甲酰胺(2 ml)中搅拌, 加入吡唑(68 mg, 1 mM), 再继续搅拌 10 分钟。

将(5R)-3-(4-咪唑-1-基-3-氟苯基)-5-甲基磺酰氧基甲基噁唑烷-2-酮(142 mg, 0.4 mM)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(1 ml)中后加入上述反应物中, 然后将混合物在室温下搅拌 18 小时。用 5%的碳酸氢钠水溶液(30 ml)稀释后, 将混合物用醋酸乙酯(50 ml)萃取, 萃取物用水(2 × 30 ml)、盐水(25 ml)洗涤, 用硫酸镁干燥, 蒸发。将残余物溶于最小量的二氯甲烷中用色谱法提纯, 其中使用 10 g 硅胶 Mega bond Elut®柱, 洗脱时梯度增加极性, 二氯甲烷中异丙醇含量从 0 到 15%。混合相关部分, 蒸发, 然后溶解于二氯甲烷(5 ml), 与 PS-异氰酸酯树脂(Argonaut Technologies, 500 mg)一起搅拌 18 小时除去开环的杂质。过滤, 蒸发获得需要的产物(34 mg)。

MS (ESP): 328 (MH⁺)(C₁₆H₁₄FN₅O₂)

NMR (DMSO-d₆) δ: 3.89 (dd, 1H); 4.17 (t, 1H); 4.46 (d, 2H); 5.04 (m, 1H); 6.21 (t, 1H); 7.08 (m, 1H); 7.32 (dd, 1H); 7.39 (d, 1H); 7.50 (m, 1H); 7.58 (t, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.72 (d, 1H); 8.00 (m, 1H)。

(WO 96-23788 中介绍了中间体)

**实施例 31: (5R)-3-(4-咪唑-1-基-氟苯基)-5-四唑-1-基甲基噁唑烷-2-酮
和(5R)-3-(4-咪唑-1-基-3-氟苯基)-5-四唑-2-基甲基噁唑烷-2-酮**

将(5R)-3-(4-咪唑-1-基-3-氟苯基)-5-甲基磺酰氧基甲基噁唑烷-2-酮(249 mg, 0.7 mM)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(2 ml), 用 1H-四唑(123 mg, 1.75 mM)和碳酸钾(241 mg, 1.75 mM)处理, 在 95°C 加热 3 小时。冷却后, 将混合物用水(30 ml)稀释, 用醋酸乙酯(50 ml)萃取, 用水(2 × 30 ml)、盐水(25 ml)洗涤, 用硫酸镁干燥, 蒸发。将残余物溶于最少量的二氯甲烷中用色谱法提纯, 其中使用 10 g 硅胶 Mega bond Elut® 柱, 洗脱时梯度增加极性, 二氯甲烷中异丙醇含量从 0 到 10%, 然后二氯甲烷中的甲醇含量从 0 到 20%。混合相关部分, 蒸发, 首先洗脱产物为 2-异构体(80 mg)。

MS (ESP): 330 (MH⁺) (C₁₄H₁₂FN₇O₂)

NMR (DMSO-d₆) δ: 3.96 (dd, 1H); 4.34 (t, 1H); 5.26 (重叠 m, 3H); 7.12 (m, 1H); 7.40 (dd, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.66 (t 重叠 dd, 2H); 8.00 (m, 1H); 9.05 (s, 1H)。

第二次洗脱产物为 1-异构体(51 mg)。

MS (ESP): 330 (MH⁺) (C₁₄H₁₂FN₇O₂)

NMR (DMSO-d₆) δ: 3.98 (dd, 1H); 4.31 (t, 1H); 4.95 (m, 2H); 5.21 (m, 1H); 7.12 (m, 1H); 7.43 (dd, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.67 (t 重叠 dd, 2H); 8.01 (m, 1H); 9.49 (s, 1H)。

WO 96-23788 中介绍了中间体。

实施例 32: (5R)-3-(4-(4-羟甲基咪唑-1-基)-3-氟苯基)-5-四唑-1-基甲基噁唑烷-2-酮和(5R)-3-(4-(4-羟甲基咪唑-1-基-3-氟苯基)-5-四唑-2-基甲基噁唑烷-2-酮

将(5R)-3-(4-(4-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基甲基咪唑-1-基)-3-氟苯基)-5-羟基甲基噁唑烷-2-酮(421 mg, 1 mM)、1H-四唑(105 mg, 1.5 mM)和三苯基膦(393 mg, 1.5 mM)在氮气下于冰浴中通过搅拌溶于无水四

5 氢呋喃(5 ml)。滴加偶氮二羧酸二异丙酯(303 mg, 1.5 mM), 将混合物搅拌 2 小时, 将温度升至室温。将混合物冷却至 0℃, 用三氟乙酸(5 ml)处理, 在室温搅拌 30 分钟。混合物用醋酸乙酯(100 ml)稀释, 用盐酸水溶液(1M, 100ml)萃取。酸萃取物用醋酸乙酯(100 ml)洗涤, 然后用浓氨水碱化, 再用二氯甲烷萃取。在用硫酸镁干燥后, 残余物用色谱法提纯, 其中使用 10 g 硅胶 Mega bond Elut®柱, 洗脱时梯度增加极性, 二氯甲烷中甲醇含量从 0 到 10%。混合相关部分获得极性较小的四唑-2-基异构体(105 mg).

MS (ESP): 360 (MH⁺)(C₁₅H₁₄FN₇O₃)

10 NMR (DMSO-d₆) δ: 3.96 (dd, 1H); 4.32 (t, 1H); 4.39 (d, 2H); 4.96 (t, 1H); 5.16 (dd, 1H); 5.25 (dd, 1H); 5.31 (m, 1H); 7.32 (d, 1H); 7.38 (dd, 1H); 7.63 (t, 1H); 7.66 (dd, 1H); 7.90 (d, 1H); 9.02 (s, 1H)。

15 将氨水溶液冷却到 4℃ 过夜, 沉淀结晶出极性更大的四唑-1-基异构体(6 mg)。

MS (ESP): 360 (MH⁺)(C₁₄H₁₂FN₇O₂)

WO 97-31917 中介绍了该𫫇唑烷酮中间体。

20 实施例 33 : (5R)-3-(4-(2-甲基咪唑-1-基)-3-氟苯基)-5-四唑-1-基-甲基
𫫇唑烷-2-酮和(5R)-3-(4-(2-甲基咪唑-1-基)-3-氟苯基)-5-四唑-2-基甲基
𫫇唑烷-2-酮

25 基本按照实施例 17 的工艺, 但原料为(5R)-3-(4-(2-甲基咪唑-1-基)-3-氟苯基)-5-羟甲基𫫇唑烷-2-酮(582 mg, 2 mM)。由酸萃取的粗产物用色谱法提纯, 其中使用 20 g 硅胶 Mega bond Elut®柱, 洗脱时梯度增加极性, 二氯甲烷中甲醇含量从 0 到 20%。混合首先洗脱的相关产物部分获得较小极性的四唑-2-基异构体(246 mg)。

MS (ESP): 344 (MH⁺)(C₁₅H₁₄FN₇O₂)

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.14 (s, 3H); 3.97 (dd, 1H); 4.34 (t, 1H); 5.16

(dd, 1H); 5.26 (dd, 1H); 5.32 (m, 1H); 6.91 (d, 1H); 7.20 (d, 1H); 7.40 (dd, 1H); 7.54 (t, 1H); 7.66 (dd, 1H); 9.02 (s, 1H)。

第二次洗脱产物为 1-异构体(210 mg)。

MS (ESP): 344 (MH^+)($C_{15}H_{14}FN_7O_2$)

5 NMR (DMSO-d₆) δ: 2.13 (s, 3H); 3.97 (dd, 1H); 4.31 (t, 1H); 4.94 (d, 2H); 5.21 (m, 1H); 6.91 (d, 1H); 7.20 (d, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.55 (t, 1H); 7.67 (dd, 1H); 9.47 (s, 1H)。

这些化合物的中间体的制备如下:

3-氟-4-(2-甲基咪唑-1-基)硝基苯

10 将 2-甲基咪唑(9.02 g, 0.11 M)和 N,N-二异丙基乙胺(32.2 g, 0.25 M)溶于乙腈(160 ml), 加入 3,4-二氟硝基苯(15.9 g, 0.1 M)。搅拌混合物, 在氮气下加热回流 24 小时。蒸发溶剂, 将残余物溶于醋酸乙酯(300ml), 用水(150 ml)、盐水(150 ml)洗涤, 硫酸镁干燥。加入木炭将残余物从醋酸乙酯(25 ml)和环己烷(150 ml)的混合物中重结晶, 获得标题化合物(11.5 g), 熔点 106-107°C。

MS (ESP): 222 (MH^+)($C_{10}H_8FN_3O_2$)

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.25 (s, 3H); 7.00 (d, 1H); 7.35 (t, 1H); 7.87 (t, 1H); 8.23 (dd, 1H); 8.43 (dd, 1H)。

5-氨基-2-(2-甲基咪唑-1-基)氟苯

20 3-氟-4-(2-甲基咪唑-1-基)基苯(40 g, 0.181 M)溶于甲醇(200 ml)和四氢呋喃(800 ml)的混合物中, 在氮气下冷却至 0°C, 用甲酸铵(57 g, 0.905 M)处理, 然后用碳载钯处理(10%, 2 g)。混合物在室温下搅拌 18 小时, 通过硅藻土过滤, 用甲烷(100 ml)洗涤硅藻土, 将滤液蒸发至干。残余物分配在醋酸乙酯(800 ml)和 10% 碳酸氢钠水溶液(250 ml)之间。分离出有机层, 用盐水(250 ml)洗涤, 用硫酸镁干燥, 蒸发获得标题化合物(34.6 g)。

MS (ESP): 192 (MH^+)($C_{10}H_{10}FN_3$)

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.08 (s, 3H); 5.68 (s, 2H); 6.45 (重叠 m, 2H);

6.84 (d, 1H); 7.03 (重叠 m, 2H)。

5-苯甲氧基羧基氨基-2-(2-甲基咪唑-1-基)氟苯

在氮气下将 5-氨基-2-(2-甲基咪唑-1-基)氟苯(34.25 g, 0.179 M)溶于无水二氯甲烷 (600 ml), 冷却至-5℃。加入吡啶(17.7 g, 0.224 M), 然后在 20 分钟内加入氯甲酸苯甲酯(33.7 g, 0.197 M)。搅拌混合物, 在 16 小时内将温度升至室温。加入碳酸氢钠(5%, 250 ml), 分离出有机层, 水层再用二氯甲烷(2×300 ml)萃取, 混合萃取液用硫酸镁干燥。在过滤并蒸发后, 残余物从甲苯(400 ml)重结晶获得标题产物(54.5 g)。

MS (ESP): 326 (MH^+) $(\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_2)$

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.13 (s, 3H); 5.18 (s, 2H); 6.89 (s, 1H); 7.17 (s, 1H); 7.41 (重叠 m, 7H); 7.73 (dd, 1H); 10.21 (br, 1H)。

(5R)-3-(3-氟-4-(2-甲基咪唑-1-基)苯基)-5-羟甲基𫫇唑烷-2-酮

在氮气下将 5-苯甲氧基羧基氨基-2-(2-甲基咪唑-1-基)氟苯(54 g, 0.166 M)溶于无水四氢呋喃(600 ml)和 1,3-二甲基-四氢嘧啶-2-酮(100 ml)的混合物, 使其冷却至-70℃, 用正丁基锂溶液(1.6M 的异己烷溶液, 114 ml)处理 30 分钟。在-70℃搅拌 30 分钟, 将(R)-丁酸缩水甘油酯(26.35 g, 0.183 M)的无水四氢呋喃(50 ml)溶液在 15 分钟内加入上述混合物。继续搅拌 16 小时让温度升至室温。混合物用碳酸氢钠水溶液(5%, 500ml)和醋酸乙酯(800 ml)处理, 分离出有机层, 水层进一步用醋酸乙酯(3×750 ml)萃取, 混合萃取液用硫酸镁干燥, 然后蒸发, 然后将所获得的油与乙醚一起研磨。所获得的固体用异丙醇重结晶获得标题化合物(21.5 g)。

MS (ESP): 292 (MH^+) $(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}_3)$

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.16 (s, 3H); 3.56 (dt, 1H); 3.69 (dt, 1H); 3.88 (dd, 1H); 4.15 (t, 1H); 4.74 (m, 1H); 5.24 (t, 1H); 6.92 (s, 1H); 7.20 (s, 1H); 7.48 (dd, 1H); 7.53 (t, 1H); 7.74 (dd, 1H)。

**实施例 34: (5R)-3-(4-(4-甲基咪唑-1-基)-3-氟苯基)-5-四唑-1-基-甲基
噁唑烷-2-酮和(5R)-3-(4-(4-甲基咪唑-1-基)-3-氟苯基)-5-四唑-2-基甲基
噁唑烷-2-酮**

将氢化钠(50%油溶液, 108 mg, 2.25 mM)在氮气下在 *N,N*-二甲基甲酰胺(3 ml)中搅拌, 然后加入溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(4 ml)的 1*H*-四唑(158 mg, 2.25 mM)。搅拌 10 分钟后, 加入(5*R*)-3-(4-甲基咪唑-1-基-3-氟苯基)-5-甲基磺酰氧基甲基噁唑烷-2-酮(553 mg, 1.5 mM), 然后将混合物加热至 80°C 4 小时。上述混合物用 5% 的碳酸氢钠水溶液(30 ml)稀释, 再用醋酸乙酯(3 × 20 ml)萃取, 萃取液先用水(2 × 30 ml)、再用盐水(20 ml)洗涤。用硫酸镁干燥并蒸发后, 残余物用色谱法提纯, 其中使用 20 g 硅胶 Mega bond Elut®柱, 洗脱时梯度增加极性, 二氯甲烷中异丙醇含量从 0 到 25%。混合首先洗脱产物相关部分获得极性较小的四唑-2-基异构体(269 mg)。

MS (ESP): 344 (MH^+)($\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{FN}_7\text{O}_2$)

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.15 (s, 3H); 3.96 (dd, 1H); 4.34 (t, 1H); 5.17 (dd, 1H); 5.27 (dd, 1H); 5.33 (m, 1H); 7.21 (d, 1H); 7.37 (dd, 1H); 7.63 (t, 1H); 7.66 (dd, 1H); 7.87 (d, 1H); 9.04 (s, 1H)。

第二个洗脱产物为 1-异构体(166 mg)。

MS (ESP): 344 (MH^+)($\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{FN}_7\text{O}_2$)

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.16 (s, 3H); 3.97 (dd, 1H); 4.31 (t, 1H); 4.96 (d, 2H); 5.21 (m, 1H); 7.21 (d, 1H); 7.39 (dd, 1H); 7.62 (t, 1H); 7.66 (dd, 1H); 7.87 (dd, 1H); 9.48 (s, 1H)。

这些化合物的中间体如下制备:

3-氟-4-(4-甲基咪唑-1-基)硝基苯

将 4-甲基咪唑(45.1 g, 0.55 M)和 *N,N*-二异丙基乙胺(161 g, 1.25 M)溶于乙腈(800 ml), 加入 3,4-二氟硝基苯(79.5 g, 0.5 M)。在氮气下将混合物搅拌, 加热回流 24 小时。蒸发除去溶剂, 将残余物溶于醋酸乙酯(800 ml), 用水(400 ml)、盐水(200 ml)洗涤, 硫酸镁干燥。将残

余物溶于甲苯(250 ml), 用木炭处理, 过滤, 然后用热环己烷(75 ml)稀释以结晶得到 3-氟-4-(4-甲基咪唑-1-基)硝基苯(64.7 g)。

MS (ESP): 222 (MH^+)($C_{10}H_8FN_3O_2$)

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.18 (s, 3H); 7.29 (s, 1H); 7.92 (t, 1H); 8.07 (s, 1H); 8.18 (dd, 1H); 8.38 (dd, 1H)。

5-氨基-2-(4-甲基咪唑-1-基)氟苯

将 3-氟-4-(4-甲基咪唑-1-基)硝基苯(64.7 g, 0.293 M)溶于甲醇(200 ml)和四氢呋喃(800 ml)的混合物在氮气下冷却至 0℃, 先用甲酸铵(99.3 g, 1.46 M)、再用碳载钯(10%, 2.5 g)处理。上述混合物在室温下搅拌 48 小时, 用硅藻土过滤, 用甲醇(200 ml)洗涤硅藻土, 将所得滤液蒸发至干。残余物分配在醋酸乙酯(800 ml)和 10% 碳酸氢钠水溶液(250 ml)之间分离。分离出有机层, 用盐水(250 ml)洗涤, 然后用硫酸镁干燥, 再蒸发获得标题化合物(50.6 g)。

MS (ESP): 192 (MH^+)($C_{10}H_{10}FN_3$)

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.12 (s, 3H); 5.60 (br s, 2H); 6.42 (dd, 1H); 6.47 (dd, 1H); 6.98 (s, 1H); 7.11 (t, 1H); 7.60 (s, 1H)。

5-苯甲氨基羰基氨基-2-(4-甲基咪唑-1-基)氟苯

在氮气下将 5-氨基-2-(4-甲基咪唑-1-基)氟苯(50.6 g, 0.265 M)溶于无水二氯甲烷(800 ml), 然后冷却至 -5℃。先加入吡啶(26.1 g, 0.33 M), 然后在 30 分钟内加入氯甲酸苯甲酯(49.9 g, 0.292 M)。搅拌混合物, 在 16 小时内将温度升至室温。加入碳酸氢钠水溶液(5%, 350ml), 分离出有机层, 将水层用二氯甲烷(2 × 200 ml)再次萃取, 混合所得有机层用硫酸镁干燥。在过滤并蒸发后, 残余物用甲苯(300 ml)重结晶获得标题产物(80 g)。

MS (ESP): 326 (MH^+)($C_{18}H_{16}FN_3O_2$)

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.15 (s, 3H); 5.16 (s, 2H); 7.13 (s, 1H); 7.31 (dd, 1H); 7.41 (m, 5H); 7.48 (t, 1H); 7.57 (dd, 1H); 7.78 (s, 1H); 10.15 (br s, 1H)。

(5R)-3-(3-氟-4-(4-甲基咪唑-1-基)苯基)-5-羟甲基𫫇唑烷-2-酮

将 5-苯甲氧基羰基氨基-2-(4-甲基咪唑-1-基)氟苯(54 g, 0.166 M)在氮气下溶于无水四氢呋喃(600 ml)和 1,3-二甲基-四氢嘧啶-2-酮(100 ml)的混合物，冷却至 70°C，用正丁基锂(1.6M 的异己烷溶液, 114 ml)处理 30 分钟。在-70°C 搅拌 30 分钟后，将(R)-丁酸缩水甘油酯(26.35 g, 0.183 M)的无水四氢呋喃(50 ml)溶液在 15 分钟内加入上述混合物。继续搅拌 16 小时让温度升至室温。混合物用碳酸氢钠水溶液(5%, 500ml)和醋酸乙酯(800 ml)处理，然后将不溶解的固体移出并用乙醚充分洗涤获得标题产物(16.3 g)。

水层进一步用醋酸乙酯(2×750 ml)萃取，混合萃取液用硫酸镁干燥，然后蒸发，再将残余物与乙醚一起研磨。所获得的固体用乙醇重结晶获得更多标题化合物(10.9 g)。

MS (ESP): 292 (MH^+) $(C_{14}H_{14}FN_3O_3)$

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.13 (s, 3H); 3.56 (dd, 1H); 3.68 (dd, 1H); 3.86 (dd, 1H); 4.11 (t, 1H); 4.73 (m, 1H); 5.21 (br, 1H); 7.18 (s, 1H); 7.45 (dd, 1H); 7.60 (t, 1H); 7.73 (dd, 1H); 7.83 (s, 1H)。

(5R)-3-(3-氟-4-(4-甲基咪唑-1-基)苯基)-5-甲基磺酰氨基甲基𫫇唑烷-2-酮

在氮气下于冰浴中将(5R)-3-(3-氟-4-(4-甲基咪唑-1-基)苯基)-5-羟甲基𫫇唑烷-2-酮(11.8 g, 40.5 mM)在吡啶(200 ml)和三乙胺(4.86g, 48.2mM)的混合物中搅拌。滴加甲磺酰氯(5.16 g, 45 mM)，将上述混合物搅拌 2 小时，让温度升至室温。蒸发除去溶剂，将残余物与碳酸氢钠(5%, 200 ml)和异己烷(200 ml)的混合物一起剧烈地搅拌。滤出沉淀物，先用水、然后用异己烷洗涤，干燥。残余物经异己烷(300 ml)稀释后用热丙酮重结晶获得标题化合物(11.7 mg)，熔点 151-153°C。

MS (EI): 369 (M^+) $(C_{15}H_{16}FN_3O_5S)$

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.16 (s, 3H); 3.27 (s, 3H); 3.88 (dd, 1H); 4.24 (t, 1H); 4.47 (dd, 1H); 4.54 (dd, 1H); 5.04 (m, 1H); 7.20 (d, 1H);

7.45 (dd, 1H); 7.63 (t, 1H); 7.73 (dd, 1H); 7.85 (t, 1H)。

实施例 35: (5R)-3-(4-(1-苯甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3,5-二氟苯基)-5-(2-氧化-3H-1,3,4-噁二唑-3-基甲基)噁唑烷-2-酮

用甲苯(50 ml)处理(5R)-3-(4-(1-苯甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3,5-二氟苯基)-5-羟基甲基噁唑烷-2-酮(4.67 g, 11.6 mM)、3H-1,3,4-噁二唑-2-酮(1 g, 11.6 mM, J. Het. Chem., 1995, 32, 123)和三苯基膦(4.58 g, 17.5 mM), 在 50℃ 蒸发至干, 除去痕量的水。在冰浴中于氮气下通过搅拌使残余物溶解于无水回氢呋喃(100 ml)。滴加偶氮二羧酸二异丙酯(3.53 g, 17.5 mM), 混合物搅拌 2 小时, 让温度升至室温。蒸发除去溶剂, 然后将残余物用色谱法提纯, 其中使用 90 g 硅胶 Biotage 柱, 洗脱时梯度增加极性, 二氯甲烷中醋酸乙酯含量从 0 到 100%。混合相关部分获得包含三苯基膦氧化物的不纯产物(6.2 g)。将部分此产物(2 g)用二氯甲烷加入 10 g Isolute 强酸 SCX 柱, 二氯甲烷中甲醇含量从 0 到 50% 梯度增加极性洗脱, 以去除中性杂质, 最后用二氯甲烷: 甲醇: 浓氨水 80:16:4 的混合物洗脱。从相关部分将溶剂蒸发除去, 残余物溶于 10% 的磷酸水溶液, 用氨水再沉淀获得标题化合物(275 mg)。

MS (ESP): 469 (MH^+) $(\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4)$

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.29 (br, 2H); 2.62 (t, 2H); 3.03 (m, 2H); 3.57 (s, 2H); 3.86 (dd, 1H); 4.01 (dd, 1H); 4.11 (dd, 1H); 4.18 (t, 1H); 5.00 (m, 1H); 5.78 (s, 1H); 7.27 (d, 2H); 7.33 (m, SH); 8.45 (s, 1H)。

实施例 36: (5R)-3-(4-(1-苯甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3,5-二氟苯基)-5-(2-氧化-3H-1,3,4-噁二唑-3-基甲基)噁唑烷-2-酮

基本按照实施例 35 的方法, 但原料用(5R)-3-(4-(1-苯甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3,5-二氟苯基)-5-羟甲基噁唑烷-2-酮(800 mg, 2 mM)

和 3H-1,3,4-噻二唑-2-酮(214 mg, 2.2 mM, *Helv. Chim. Acta*, 1982, 65, 2606), 并搅拌反应 18 小时。从 SCX 柱洗脱后, 胶状物经蒸发后与乙醚一起研磨获得需要的产物(291 mg)。

MS (ESP): 485 (MH^+)($C_{24}H_{22}F_2N_4O_3S$)

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.29 (br, 2H); 2.60 (t, 2H); 3.03 (m, 2H); 3.57 (s, 2H); 3.85 (dd, 1H); 4.18 (重叠 m, 2H); 4.29 (dd, 1H); 5.03 (m, 1H); 5.76 (s, 1H); 7.26 (d, 2H); 7.32 (m, 5H); 8.56 (s, 1H)。

实施例 37 : (5S)-3-(4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-3-氟苯基)-5-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢咪唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮

将 1-甲基咪唑-2-酮(80 mg, 0.82 mM, *Heterocycles*, 1987, 26, 3153)的二甲基亚砜(1 ml)溶液在室温下氮气下用氢化钠处理(55%油溶液, 40 mg, 0.92 mM)。搅拌 20 分钟后, 加入(*5R*)-3-(4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-3-氟苯基)-5-甲基磺酰氧基甲基𫫇唑烷-2-酮(300 mg, 0.81 mM; WO 97-09328)的二甲基亚砜(1.5 ml), 继续搅拌 1.5 小时。然后将温度逐渐升至 85°C, 在此温度加热 24 小时。冷却后用水(50 ml)稀释, 混合物用醋酸乙酯(3×30 ml)萃取, 混合萃取液用盐水(20 ml)洗涤。经硫酸镁干燥并蒸发后, 残余物用色谱法提纯, 其中使用 10 g 硅胶 Mega bond Elut®柱, 洗脱时梯度增加极性, 二氯甲烷中甲醇含量从 0 到 6%。混合相关部分获得标题化合物(60 mg)。

MS (ESP): 374 (MH^+)($C_{19}H_{20}FN_3O_4$)

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.41 (s, 2H); 3.08 (s, 3H); 3.76-3.95 (重叠 m, 5H); 4.15 (t, 1H); 4.20 (m, 2H); 4.92 (m, 1H); 6.08 (s, 1H); 6.50 (m, 2H); 7.25 (d, 1H); 7.40 (m, 2H)。

25

实施例 38: (5R)-3-(4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-3-氟苯基)-5-(3-甲基-2-硫代基-2,3-二氢咪唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮

基本上按照实施例 37 的方法, 但原料用(*5R*)-3-(4-(3,6-二氢-2H-

吡喃-4-基)-3-氟苯基)-5-甲基磺酰氨基甲基𫫇唑烷-2-酮(300 mg, 0.81 mM)和 1-甲基咪唑啉-2-硫酮(100 mg, 0.88 mM), 在 60℃加热反应物 1.5 小时。在两个色谱柱上用色谱法获得需要的产物(29 mg)。

MS (ESP): 390 (MH^+)($\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}$)

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.42 (br s, 2H); 3.46 (s, 3H); 3.80 (t, 2H); 4.02 (dd, 1H); 4.20 (重叠 m, 3H); 4.27-4.47 (m, 2H); 5.09 (m, 1H); 6.09 (br s, 1H); 7.17 (m, 2H); 7.29 (dd, 1H); 7.38 (d, 1H); 7.45 (dd, 1H)。

10 实施例 39: (5R)-3-(4-甲硫基苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮

将(5R)-3-(4-甲硫基苯基)-S-叠氮基甲基𫫇唑烷-2-酮(1.62 g, 6.14 mM)溶于二𫫇烷 (30 ml), 用降冰二片烯(2.98 g, 31.5 mM)处理, 回流加热 6 小时。除去溶剂后, 将残余物溶于最小量热醋酸乙酯, 过滤, 冷却, 然后用异己烷稀释沉淀出需要的产物(600 mg)。

15 MS (CI): 291 (MH^+)($\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$)

NMR (270 MHZ, CDCl₃) δ: 2.46 (s, 3H); 3.92 (dd, 1H); 4.15 (t, 1H); 4.79 (m, 2H); 5.04 (m, 1H); 7.23 (d, 2H); 7.31 (d, 2H); 7.74 (d, 1H); 7.80 (d, 1H)。

20 WA Gregory 等, J.Med.Chem., 1989, 32, 1673 中介绍了所述原料。

25 实施例 40: (5R)-3-(4-甲基磺酰基苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮

将(5R)-3-(4-甲硫基苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基乙基)𫫇唑烷-2-酮(500 mg, 1.72 mM)溶于二氯甲烷(15 ml), 用 3-氯过苯甲酸(50%, 1.24 g, 3.59 mM)处理, 在室温下搅拌 3 小时。除去溶剂后, 残余物与乙醚一起研磨, 然后过滤获得所需要的产物(350 mg)。

MS (CI): 323 (MH^+) $(\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4\text{S})$

NMR (270 MHZ, CDCl₃ + DMSO-d₆) δ : 2.57 (s, 3H); 3.52 (dd, 1H); 3.78 (t, 1H); 4.36 (m, 2H); 4.67 (m, 1H); 7.18 (d, 2H); 7.26 (d, 1H); 7.38 (d, 2H); 7.47 (d, 1H).

5

实施例 41: (5R)-3-(4-叔丁基苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮

将(5R)-3-(4-叔丁基苯基)-5-叠氮基甲基𫫇唑烷-2-酮(400 mg, 1.46 mM)溶于二噁烷(8 ml), 用降冰片二烯(1.3 g, 14.1 mM)处理, 回流加热 16 小时。除去溶剂后, 将残余物溶于醋酸乙酯中, 用快速色谱法提纯, 其中使用硅胶, 用同样溶剂洗脱。混合相关部分获得所需要的产物(260 mg, 熔点 140-142 °C)

MS (EI): 300 (M^+) $(\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2)$

NMR (270 MHZ, CDCl₃) δ: 1.26 (s, 9H); 3.90 (dd, 1H); 4.15 (t, 1H); 4.77 (m, 2H); 5.03 (m, 1H); 7.30 (d, 2H); 7.36 (d, 2H); 7.72 (d, 1H); 7.79 (d, 1H)。

(5R)-3-(4-叔丁基苯基)-5-叠氮基甲基𫫇唑烷-2-酮可以按照 WA Gregory 等, J.Med.Chem., 1990, 33, 2569 所介绍的路线制备。

实施例 42: (5S)-3-(4-甲基磺酰基苯基)-5-(咪唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮

将(5S)-3-(4-甲硫基苯基)-5-(咪唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮(100 mg, 0.35 mM)溶于二氯甲烷(5 ml), 用 3-氯过苯甲酸(50%, 262 mg, 0.76 mM)处理, 在室温下搅拌 3 小时。混合物用稀碳酸氢钠水溶液(10 ml)洗涤, 用硫酸镁干燥。除去溶剂后, 残余物与乙醚以及醋酸乙酯一起研磨, 过滤, 获得需要的产物(82 mg)。

MS (CI): 322 (MH^+) $(\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4\text{S})$

NMR (270 MHz, CDCl₃ + DMSO-d₆) δ: 3.10 (s, 3H); 3.87 (dd, 1H); 4.25 (t, 1H); 4.44 (m, 2H); 5.05 (m, 1H); 6.98 (br s, 1H); 7.17 (br s, 1H); 7.67 (br s, 1H); 7.73 (d, 2H); 7.90 (d, 2H)。

此化合物的中间体如下制备：

(5S)-3-(4-甲硫基苯基)-5-(咪唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮

在氮气下，将氢化钠(80%的油溶液，23 mg, 0.77 mM)在 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 ml)中搅拌，加入咪唑(52 mg, 0.77 mM)，继续搅拌
5 10分钟。将(*5R*)-3-(4-甲硫基苯基)-5-甲基磺酰氧基甲基𫫇唑烷-2-酮
(200 mg, 0.63 mM)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 ml)后加入上述溶液，
混合物在室温下搅拌18小时。经水(30 ml)稀释后，上述混合物用醋
酸乙酯(30 ml)萃取，萃取液用盐水(25 ml)洗涤，用硫酸镁干燥，然后
蒸发。残余物与乙醚一起研磨，过滤获得需要的产物(129 mg, 熔点
10 129-131°)。

MS (CI): 290 (MH^+)($\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$)

NMR (270 MHz, CDCl_3) δ : 2.48 (s, 3H); 3.66 (dd, 1H); 4.11 (t, 1H);
4.28 (dd, 1H); 4.37 (dd, 1H); 4.91 (m, 1H); 7.11 (br S, 2H); 7.25 (d,
2H); 7.35 (d, 2H); 7.58 (br s, 1H)。

15 (*5R*)-3-(4-甲硫基苯基)-5-甲基磺酰氧基甲基𫫇唑烷-2-酮可以由相
应的5-羟甲基化合物制备(WA Gregory 等, J.Med.Chem., 1989, 32,
1673)，制备步骤类似于实施例1的甲基磺酰基中间体。

实施例43：(5R)-3-(4-甲硫基苯基)-5-(吡唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮

20 将氢化钠(80%的油溶液，63 mg, 2.1 mM)在氮气下在 *N,N*-二甲
基甲酰胺(2 ml)中搅拌，将(*5R*)-3-(4-甲硫基苯基)-5-甲基磺酰氧基甲
基-𫫇唑烷-2-酮(630 mg, 2 mM)溶解于 *N,N*-二甲基甲酰胺(10 ml)后加
入上述溶液，然后加入溶解于 *N,N*-二甲基甲酰胺(2 ml)的吡唑(140
mg, 2 mM)。在室温下继续搅拌1.5小时。用水(30 ml)稀释后搅拌1
25 小时，滤出沉淀获得需要的产物(190 mg, 熔点 72-73°C)。

MS (EI): 289 (MH^+)($\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$)

NMR (270 MHz, CDCl_3) δ : 2.47 (s, 3H); 3.96-4.10 (m, 2H); 4.50 (d,
2H); 4.99 (m, 1H); 6.29 (m, 1H); 7.26 (d, 2H); 7.36 (d, 2H); 7.53

(m, 2H).

实施例 44: (5R)-3-(3,5-二氟-4-(3,6-二氢-1,1-二氧化代-2H-噻喃-4-基)苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮和(5R)-3-(3,5-二氟-4-(3,6-二氢-1,1-二氧化代-2H-噻喃-4-基)苯基)-5-(1,2,3-三唑-2-基甲基)𫫇唑烷-2-酮

将氢化钠(50%的油溶液, 72 mg, 1.5 mM)在氮气下在 N,N-二甲基甲酰胺(3 ml)中搅拌, 然后加入溶于 N,N-二甲基甲酰胺(4 ml)中的 1,2,3-三唑(104 mg, 1.5 mM)溶液, 继续搅拌 10 分钟。加入(5R)-3-(3,5-二氟-4-(2,6-二氢-1,1-二氧化代-2H-噻喃-4-基)苯基)-5-甲磺酰基氨基甲基
10 𫫇唑烷-2-酮(437 mg, 1 mM)固体, 将反应物在 70℃加热 1.5 小时。

上述混合物用 5% 的碳酸氢钠水溶液(25 ml)稀释, 再用醋酸乙酯(2 × 20 ml)萃取, 萃取液先用水和盐水(各 20 ml)洗涤, 用硫酸镁干燥, 蒸发。残余物用色谱法提纯, 其中使用 10 g 硅胶 Mega bond Elut® 柱, 洗脱时梯度增加极性, 二氯甲烷中醋酸乙酯含量从 0 到 100%。混合相关部分获得极性较小的 2-三唑产物(250 mg)和极性较大的 1-三唑产物(100 mg)。
15

2-三唑:

MS (ESP): 411 (MH⁺)(C₁₇H₁₆F₂N₄O₄S)

NMR (DMSO-d₆) δ: : 2.82 (m, 2H); 3.32 (m 被 H₂O 重叠, ~2H); 20 3.90 (dd 被 m 重叠, 3H); 4.23 (t, 1H); 4.86 (m, 2H); 5.22 (m, 1H); 5.74 (t, 1H); 7.28 (d, 2H); 7.83 (s, 2H)。

1-三唑:

MS (ESP): 411 (MH⁺)(C₁₇H₁₆F₂N₄O₄S)

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.82 (m, 2H); 3.32 (被 H₂O 重叠, ~2H); 3.90 (dd 被 m 重叠, 3H); 4.21 (t, 1H); 4.82 (m, 2H); 5.16 (m, 1H); 5.75 (t, 1H); 7.30 (d, 2H); 7.87 (d, 1H); 8.18 (d, 1H)。
25

此化合物中间体的制备如下:

4-(4-氨基-2,6-二氟-苯基)-四氢-噻喃-4-醇

在氮气下将 3,5-二氟苯胺(12.9 g, 0.1 M)的无水四氢呋喃(400 ml)搅拌冷却至-78℃。将正丁基锂(1.6M 的己烷溶液, 131 ml, 0.21 M)在 15 分钟内缓慢加入, 维持温度低于-65℃。在同一温度继续搅拌 30 分钟, 然后在 15 分钟内滴加溶于四氢呋喃(100 ml)的氯化三甲硅烷 5 (22.8 g, 0.21 M)。让温度升至室温, 将混合物搅拌过夜。冷却到-78 ℃后, 再在-70℃以下滴加正丁基锂(1.6M 己烷溶液, 68.8 ml, 0.11 M), 继续搅拌 5 小时形成阴离子。滴加溶于四氢呋喃(80 ml)的四氢噻喃-4-酮(12.5 g, 0.107 M)溶液, 保持温度低于-70℃, 然后过夜将温度升至室温。将上述混合物在冰浴中冷却, 缓慢地加入盐酸(1M, ~500 ml) 10 酸化调节 pH<1。搅拌 15 分钟后加入乙醚(1 L), 分离两相。有机层用盐酸(1M, 200 ml)洗涤, 然后混合所得水层用浓氨水碱化, 然后用乙醚(600 ml)萃取。萃取液用水(100 ml)、盐水(100 ml)洗涤, 用硫酸镁干燥, 再蒸发。将残余物溶于二氯甲烷中, 加入异己烷沉淀出所需要的产物(17.4 g)。

15 MS (负 ES) : 244 (M-H⁻)(C₁₁H₁₃F₂NOS)

NMR (CDCl₃) δ: 2.27 (d, 2H); 2.40 (t, 4H); 2.65 (t, 1H); 3.27 (t, 2H); 3.82 (br s, 2H); 6.17 (d, 2H)。

4-(4-氨基-2,6-二氟苯基)-5,6-二氢-2H-噻喃

4-(4-氨基-2,6-二氟-苯基)-四氢-噻喃-4-醇(16.7 g, 68 mM)悬浮于 20 浓盐酸(200 ml)、水(50 ml)和醋酸(200 ml)的混合物中, 加入 BHT(50 ml), 整个混合物在氮气下于 80℃搅拌 18 小时。冷却后, 在混合物中小心地加入浓氨水碱化, 然后加入冰水。用乙醚(2×300 ml)萃取混合物, 萃取液用水(100 ml)、盐水(200 ml)洗涤, 然后用硫酸镁干燥。蒸发获得需要的膏状固体产物(15.2 g)

25 MS (ESP): 244 (MH⁺)(C₁₁H₁₁F₂NS)

NMR (CDCl₃) δ: 2.48 (m, 2H); 2.82 (t, 2H); 3.30 (m, 2H); 3.80 (br s, 2H); 5.87 (s, 1H); 6.17 (d, 2H)。

4-(4-苯甲氧基羰基氨基-2,6-二氟苯基)-5,6-二氢-2H-噻喃

将 4-(4-氨基-2,6-二氟苯基)-5,6-二氢-2H-噻喃(15.0 g, 66 mM)溶于无水二氯甲烷(250 ml), 加入吡啶(9.45 g, 113 mM), 整个混合物在氮气下在 20℃ 搅拌。混合物中滴加氯甲酸苯甲酯(17.1 g, 100 mM)的无水二氯甲烷(25 ml)溶液, 然后在 18 小时内将温度升至室温。混合物用盐酸(1M, 2×200 ml)、盐水(200 ml)洗涤, 然后用硫酸镁干燥。蒸发至少量体积, 用异己烷稀释获得需要的白色固体产物(22.5 g)。

MS (ESP): 362 (MH⁺) (C₁₉H₁₇F₂NO₂S)

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.38 (m, 2H); 2.78 (t, 2H); 3.24 (m, 2H); 5.15 (s, 2H); 5.89 (s, 1H); 7.17 (d, 2H); 7.38 (m, 5H); 10.18 (s, 1H).

10 (5R)-3-(3,5-二氟-4-(2,6-二氢-2H-噻喃-4-基)苯基)-5-羟甲基𫫇唑烷-2-酮

将 4-(4-苯甲氧基羰基氨基-2,6-二氟苯基)-5,6-二氢-2H-噻喃(22 g, 61 mM)溶于无水四氢呋喃(235 ml), 在氮气下搅拌冷却至-78℃。

将正丁基锂(1.6M 的己烷溶液, 38.2 ml, 0.61 mM)在 20 分钟内缓慢加入, 维持温度低于-65℃。在同一温度继续搅拌 10 分钟, 然后在 10 分钟内滴加溶于四氢呋喃(15 ml)的(R)-丁酸缩水甘油酯(8.8 g, 61 mM), 维持温度低于-60℃。让温度升至室温, 将混合物搅拌过夜。

加入甲醇(25 ml), 继续搅拌 10 分钟, 然后加入碳酸氢钠水溶液(5%, 200 ml), 用醋酸乙酯(400 ml)萃取。用碳酸氢钠(5%, 100 ml)和盐水(100 ml)洗涤, 硫酸镁干燥, 蒸发所得溶液, 残余物重新溶于二氯甲烷, 用异己烷沉淀得到产物。用异丙醇重结晶获得需要的产物(16.2 g)。

MS (ESP): 328 (MH⁺) (C₁₅H₁₅F₂NO₃S)

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.39 (m, 2H); 2.80 (t, 2H); 3.27 (m, 2H); 3.53 (m, 1H); 3.66 (m, 1H); 3.81 (dd, 1H); 4.07 (t, 1H); 4.69 (m, 1H); 5.21 (t, 1H); 5.93 (s, 1H); 7.33 (d, 2H).

(5R)-3-(3,5-二氟-4-(2,6-二氢-1,1-二氧化代-2H-噻喃-4-基)苯基)-5-羟甲基-𫫇唑烷-2-酮

将(5R)-3-(3,5-二氟-4-(2,6-二氢-2H-噻喃-4-基)苯基)-5-羟甲基𫫇

唑烷-2-酮(6.54 g, 20 mM)溶于二氯甲烷(250 ml), 在室温下搅拌。滴加溶于二氯甲烷(90 ml)中的 3-氯过苯甲酸(80%, 10 g, 46 mM), 继续搅拌 1 小时。加入过量的偏亚硫酸氢钠水溶液, 继续搅拌 10 分钟。加入过量的二氯甲烷(~1.5 L)溶解所有的有机物, 然后分离出有机相。
5 用碳酸氢钠水溶液(200 ml)洗涤后用硫酸镁干燥, 蒸发滤液减至少量体积, 滤出所需要的产物(6.5 g)。

MS (ESP): 360 (MH⁺) (C₁₅H₁₅F₂NO₅S)

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.82 (m, 2H); 3.34 (m 被 H₂O 重叠, 2H); 3.52 (m, 1H); 3.67 (m, 1H); 3.83 (dd, 1H); 3.91 (m, 2H); 4.08 (t, 1H); 4.82 (m, 1H); 5.22 (t, 1H); 5.83 (t, 1H); 7.38 (d, 2H).

(5R)-3-(3,5-二氟-4-(2,6-二氢-1,1-二氧化代-2H-噻喃-4-基)苯基)-5-甲基-磺酰氧基甲基𫫇唑烷-2-酮

将(5R)-3-(3,5-二氟-4-(2,6-二氢-1,1-二氧化代-2H-噻喃-4-基)苯基)-5-羟甲基-𫫇唑烷-2-酮(6.1 g, 17 mM)溶于无水四氢呋喃(400 ml), 在氮气下置于冰浴中搅拌。加入三乙胺(2.4 g, 23.7 mM), 然后滴加甲磺酰氯(2.33 g, 20.3 mM)。在 0°C 搅拌 2 小时后, 混合物先用碳酸氢钠水溶液(400 ml)稀释, 然后蒸发除去四氢呋喃。残余物用二氯甲烷(2×500 ml)萃取, 萃取液用硫酸镁干燥。将滤液蒸发至剩少量, 用异己烷稀释沉淀, 过滤得到所需要产物(8.0 g)。

20 MS (ESP): 438 (MH⁺) (C₁₆H₁₇F₂NO₇S₂)

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.82 (m, 2H); 3.25 (s, 3H); 3.33 (m 被 H₂O 重叠, ~2H); 3.84 (dd, 1H); 3.93 (m, 2H); 4.19 (t, 1H); 4.48 (m, 2H); 5.03 (m, 1H); 5.85 (s, 1H); 7.38 (d, 2H)。

25

实施例 45: (5R)-3-(4-(1-苯甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮

将(5R)-3-(4-(1-苯甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3-氟苯基)-5-叠氮

基甲基-噁唑烷-2-酮(4.55 g, 11.2 mM)和降冰片二烯(5.15 g, 56 mM)溶于二噁烷(50 ml), 回流加热 4 小时。蒸发反应混合物, 在硅胶上用 MPLC 分离产物, 洗脱用 5% 甲醇的二氯甲烷。混合相关部分, 蒸发, 用乙醚研磨结晶获得所需要的树胶产物(2.9 g)。

5 MS (ESP): 434 (MH⁺)(C₂₄H₂₄FN₅O₂)

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.43 (s, 2H); 2.63 (t, 2H); 3.04 (d, 2H); 3.69 (s, 2H); 3.89 (dd, 1H); 4.24 (t, 1H); 4.84 (d, 2H); 5.14 (m, 1H); 5.98 (s, 1H); 7.32 (m, 8H); 7.75 (s, 1H); 8.15 (s, 1H)。

此化合物的中间体制备如下:

10 (5R)-3-(4-(1-苯甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3-氟苯基)-5-甲基磺酰氧基甲基噁唑烷-2-酮

使(5R)-3-(4-(1-苯甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3-氟苯基)-5-羟甲基-噁唑烷-2-酮(4.97 g, 13 mM; WO 97-30995)基本按照实施例 1 的相关中间体的工艺反应, 用乙醚研磨后获得需要的产物, 无需用色谱法提纯(5.78 g)。

15 MS (ESP): 461 (MH⁺)(C₂₃H₂₅FN₂O₅S)

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.43 (s, 2H); 2.62 (t, 2H); 3.03 (d, 2H); 3.25 (s, 3H); 3.58 (s, 2H); 3.84 (dd, 1H); 4.18 (t, 1H); 4.47 (m, 2H); 5.02 (m, 1H); 5.98 (s, 1H); 7.32 (m, 8H)。

20 (5R)-3-(4-(1-苯甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3-氟苯基)-5-叠氮基甲基-噁唑烷-2-酮

使(5R)-3-(4-(1-苯甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3-氟苯基)-5-甲基磺酰氧基甲基噁唑烷-2-酮(5.61 g, 12.2 mM)基本按照实施例 1 的相关中间体的工艺反应, 例外的是用二甲基亚砜作为溶剂, 获得所需要的产物(4.66 g)。

25 MS (ESP): 408 (MH⁺)(C₂₂H₂₂FN₅O₂)

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.45 (s, 2H); 2.62 (t, 2H); 3.05 (d, 2H); 3.56 (s, 2H); 3.71 (m, 3H); 4.15 (t, 1H); 4.88 (m, 1H); 5.95 (s, 1H); 7.31

(m, 8H).

实施例 46: (5R)-3-(4-(1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮

在氮气下在 0-4℃滴加氯甲酸 1-氯乙酯(1.09 g, 7.62 mM)到(5R)-3-(4-(1-苯甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮(2.75 g, 6.35 mM)和 N,N-二异丙基乙胺(165 mg, 1.27 mM)的二氯甲烷(30 ml)溶液中。将上述溶液搅拌 30 分钟后蒸发。残余物在硅胶上用 MPLC 提纯，洗脱时梯度增加醋酸乙酯中的乙腈含量 0-20%，获得为结晶固体的氨基甲酸酯中间体。将它置于甲醇(50 ml)中回流加热 20 分钟。蒸发除去溶剂，用醋酸乙酯研磨获得所需要的盐酸盐产物(1.94 g)。

MS (ESP): 344 (MH^+) $(\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FN}_5\text{O}_2)$

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.63 (s, 2H); 3.24 (2d, 2H); 3.72 (d, 2H); 3.92 (m, 1H); 4.23 (t, 1H); 4.83 (d, 2H); 5.15 (m, 1H); 6.03 (s, 1H); 7.29 (dd, 1H); 7.42 (m, 2H); 7.76 (s, 1H); 8.17 (s, 1H); 9.24 (s, 2H); +1H(盐酸盐)。

实施例 47: (5R)-3-(4-(1-酰基-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮

将(5R)-3-(4-(1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮盐酸盐(450 mg, 1.19 mM)和三乙胺(156 mg, 1.56 mM)在甲酸乙酯(20 ml)中回流加热 48 小时。反应混合物用醋酸乙酯(30 ml)稀释，然后用水和盐水洗涤。用硫酸钠干燥，蒸发获得胶状物，将其用乙醚研磨结晶得到所需要的产物(358 mg)。

MS (ESP): 372 (MH^+) $(\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FN}_5\text{O}_3)$

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.38 (br, 2H); 3.59 (m, 2H); 3.91 (dd, 1H); 4.06 (dd, 2H); 4.22 (t, 1H); 4.83 (d, 2H); 5.13 (m, 1H); 6.00 (2×s, 1H);

7.23 (dd, 1H); 7.38 (m, 2H); 7.75 (s, 1H); 8.14 (2×s, 1H); 8.17 (s, 1H)。

实施例 48: (5R)-3-(4-(1-苯甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3,5-二氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮

使(5R)-3-(4-(1-苯甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3,5-二氟苯基)-5-叠氮基甲基-𫫇唑烷-2-酮(850 mg, 2 mM)基本按照实施例 45 的工艺反应, 获得所需要的产物(550 mg)。

MS (ESP): 452 (MH⁺) (C₂₄H₂₃F₂N₅O₂)

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.29 (s, 2H); 2.61 (t, 2H); 3.05 (s, 2H); 3.59 (s, 2H); 3.88 (dd, 1H); 4.21 (t, 1H); 4.80 (d, 2H); 5.15 (m, 1H); 5.78 (s, 1H); 7.29 (m, 7H); 7.75 (s, 1H); 8.15 (s, 1H)。

此化合物的中间体制备如下:

(5R)-3-(4-(1-苯甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3,5-二氟苯基)-5-甲基磺酰氨基甲基𫫇唑烷-2-酮

使(5R)-3-(4-(1-苯甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3,5-二氟苯基)-5-羟甲基-𫫇唑烷-2-酮(WO 99-64417; 8.4 g, 21 mM)基本按照实施例 1 的相关中间体的工艺反应, 用乙醚研磨后获得所需要的无需用色谱法提纯的产物(9.38 g)。

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.30 (s, 2H); 2.62 (t, 2H); 3.05 (d, 2H); 3.24 (s, 3H); 3.58 (s, 2H); 3.82 (dd, 1H); 4.17 (t, 1H); 4.46 (m, 2H); 5.02 (br s, 1H); 5.78 (s, 1H); 7.30 (m, 7H)。

(5R)-3-(4-(1-苯甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3,5-二氟苯基)-5-叠氮基甲基-𫫇唑烷-2-酮

使(5R)-3-(4-(1-苯甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3,5-二氟苯基)-5-甲基磺酰氨基甲基-𫫇唑烷-2-酮(4.06 g, 8.5 mM) 基本按照实施例 1 的相关中间体的工艺反应, 例外的是使用二甲基亚砜作为溶剂。处理后, 残余物在硅胶上通过 MPLC 提纯, 用含 50% 异己烷的醋酸乙酯

洗脱，将其用醋酸乙酯以及异己烷研磨结晶获得需要的树胶产物(2.84 g)。

MS (ESP): 408 (MH⁺) (C₂₂H₂₁F₂N₅O₂)

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.31 (s, 2H); 2.62 (t, 2H); 3.05 (d, 2H); 3.60 (s, 2H); 3.75 (m, 3H); 4.12 (t, 1H); 4.90 (m, 1H); 5.88 (s, 1H); 7.30 (m, 7H).

实施例 49: (5R)-3-(4-(1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3,5-二氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮

使(5R)-3-(4-(1-苯甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮(1.13 g, 2.5 mM)基本按照实施例 46 的工艺反应获得需要的其盐酸盐产物(665 mg)。

MS (ESP): 362 (MH⁺) (C₁₇H₁₇F₂N₅O₂)

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.55 (重叠 DMSO, ~2H); 3.29 (重叠 H₂O, ~2H); 3.79 (d, 2H); 3.90 (dd, 1H); 4.23 (t, 1H); 4.82 (d, 2H); 5.19 (m, 1H); 5.90 (s, 1H); 7.31 (d, 2H); 7.76 (s, 1H); 8.18 (s, 1H); 9.25 (s, 2H); +1H(盐酸盐)。

实施例 50: (5R)-3-(4-(1-甲酰基-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3,5-二氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮

使(5R)-3-(4-(1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3,5-二氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)-𫫇唑烷-2-酮盐酸盐(450 mg, 1.13 mM)基本按照实施例 47 的工艺反应获得所需要的产物(387 mg)。

MS (ESP): 390 (MH⁺) (C₁₈H₁₇F₂N₅O₃)

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.33 (2×s, 2H); 3.60 (m, 2H); 3.90 (dd, 1H); 4.05 (2×d, 2H); 4.23 (t, 1H); 4.82 (d, 2H); 5.18 (m, 1H); 5.90 (2×s, 1H); 7.28 (d, 2H); 7.75 (s, 1H); 8.13 (2×s, 1H); 8.16 (2×s, 1H)。

实施例 51: (5R)-3-(4-(1-(2-乙酰基乙酰基)-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3,5-

(5R)-3-(4-(1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3,5-二氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮

(5R)-3-(4-(1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3,5-二氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮盐酸盐(650 mg, 1.64 mM)的丙酮(20 ml)和水(10 ml)的溶液用碳酸氢钠 (1.38 g, 16.4 mM)处理，然后将混合物冷却到
5 0-4°C。滴加乙酸基乙酰氯(448 mg, 3.28 mM)，将反应混合物在 0-4 °C 搅拌 20 分钟，然后让温度升至室温。用水稀释后将反应混合物用醋酸乙酯彻底萃取。分离出有机相用硫酸钠干燥，蒸发除去溶剂，残余物用乙醚研磨获得所需要的产物(702 mg)。

MS (ESP): 462 (MH⁺) (C₂₁H₂₁F₂N₅O₅)

10 **NMR (DMSO-d₆)** δ: 2.09 (s, 3H); 2.36 (2×s, 2H); 3.60 (m, 2H); 3.89 (dd, 1H); 4.09 (br, 2H); 4.23 (t, 1H); 4.83 (m, 4H); 5.18 (m, 1H); 5.89 (s, 1H); 7.29 (d, 2H); 7.78 (s, 1H); 8.20 (s, 1H)。

实施例 52: ((5R)-3-(4-(1-(2-羟基乙酰基)-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3,5-二氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮

15 将(5R)-3-(4-(1-(2-羟基乙酰基)-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3,5-二氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮(430 mg, 0.93 mM)在室温下与饱和甲醇氨溶液(10 ml)搅拌 18 小时。最初的悬浮液产生一种溶液，产物从溶液中结晶出来。反应混合物用乙醚稀释，然后滤出产物，
20 用乙醚洗涤(337 mg)。

MS (ESP): 420 (MH⁺) (C₁₉H₁₉F₂N₅O₄)

25 **NMR (DMSO-d₆)** δ: 2.32 (2×s, 2H); 3.54 (br, 1H); 3.68 (br, 1H); 3.99 (dd, 1H); 4.10 (m, 4H); 4.24 (t, 1H); 4.58 (m, 1H); 4.82 (d, 2H); 5.18 (m, 1H); 5.88 (br, 1H); 7.28 (d, 2H); 7.77 (s, 1H); 8.17 (s, 1H)。

实施例 53: (5R)-3-(4-(1-((4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羰基)-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3,5-二氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮

将(*5R*)-3-(4-(1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3,5-二氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮盐酸盐(650 mg, 1.64 mM)的无水二氯甲烷(20 ml)溶液在 0-4℃用吡啶(648 mg, 8.2 mM)处理, 然后滴加(*4S*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧基氯(430 mg, 2.64 mM)。让溶液温度升至室温, 搅拌 1 小时。反应混合物用水和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 蒸发成胶状物, 将其用乙醚研磨很容易结晶获得标题化合物(788 mg)。

MS (ESP): 490 (MH^+) $(\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_5)$

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.32 (d, 6H); 2.34 (2×s, 2H); 3.87 (dd, 1H); 4.09 (t, 1H); 4.20 (t, 2H); 3.00-4.30 (m, 4H); 4.80 (d, 2H); 4.90 (m, 1H); 5.15 (m, 1H); 5.89 (s, 1H); 7.25 (d, 2H); 7.75 (s, 1H); 8.17 (s, 1H)。

实施例 54: (*5R*)-3-(4-(1-((2*S*)-2,3-二羟基丙酰基)-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3,5-二氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮

搅拌(*5R*)-3-(4-(1-((4*S*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧基)-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3,5-二氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮(700 mg, 1.43 mM)的四氢呋喃(25 ml)溶液, 加入盐酸水溶液(1M, 15 ml), 上述混合物在室温下搅拌 2 天。蒸发除去溶剂, 残余物用水处理(10 ml)。加入醋酸钠水溶液(10%, 10 ml), 滤出沉淀, 用乙醇和乙醚洗涤获得标题化合物(514 mg)。

MS (ESP): 450 (MH^+) $(\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_5)$

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.33 (m, 2H); 3.51 (m, 3H); 3.71 (br, 2H); 3.90 (dd, 1H); 4.00-4.40 (复合峰, 3H); 4.67 (m, 1H); 4.82 (d, 2H); 4.92 (m, 1H); 5.15 (m, 1H); 5.87 (s, 1H); 7.27 (d, 2H); 7.76 (s, 1H); 8.17 (s, 1H)。

实施例 55: (*5R*)-3-(4-(1-(2-乙酰基乙酰基)-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮

使(*5R*)-3-(4-(1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)-噁唑烷-2-酮盐酸盐(803 mg, 2.11 mM)基本按照实施例51的工艺反应获得所需要的产物(767 mg)。

MS (ESP): 444 (MH^+) $(\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_5)$

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.00 (s, 3H); 2.41 (s, 2H); 3.59 (m, 2H); 3.90 (dd, 1H); 4.09 (s, 2H); 4.25 (t, 1H); 4.83 (m, 4H); 5.15 (m, 1H); 5.98 (s, 1H); 7.25 (dd, 1H); 7.40 (m, 2H); 7.76 (s, 1H); 8.17 (s, 1H)。

实施例 56: (*5R*)-3-(4-(1-(2-羟基乙酰基)-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮

使(*5R*)-3-(4-(1-(2-乙酸基乙酰基)-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮(443 mg, 1 mM)基本按照实施例51的工艺反应获得所需要的产物(370 mg)。

MS (ESP): 402 (MH^+) $(\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}_4)$

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.45 (s, 2H); 3.60 (m, 2H); 3.89 (dd, 1H); 4.12 (m, 4H); 4.25 (t, 1H); 4.55 (m, 1H); 4.82 (d, 2H); 5.15 (m, 1H); 6.00 (d, 1H); 7.25 (dd, 1H); 7.40 (m, 2H); 7.75 (s, 1H); 8.16 (s, 1H)。

实施例 57: (*5R*)-3-(4-(1-((4*S*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羰基)-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮

使(*5R*)-3-(4-(1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)-噁唑烷-2-酮盐酸盐(651 mg, 1.71 mM)基本按照实施例53的工艺反应获得所需要的产物(697 mg)。

MS (ESP): 472 (MH^+) $(\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_5)$

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.31 (m, 6H); 2.40 (s, 2H); 3.60-4.30 (复合峰, 8H); 4.83 (d, 2H); 4.90 (m, 1H); 5.15 (m, 1H); 6.00 (s, 1H); 7.15 (dd, 1H); 7.40 (m, 2H); 7.73 (s, 1H); 8.15 (s, 1H)。

实施例 58: (5R)-3-(4-(1-((2S)-2,3-二羟基丙酰基)-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮

使(5R)-3-(4-(1-((4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧基)-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮(600 mg,

5 1.27 mM)基本按照实施例 54 的工艺反应获得所需要的产物(443 mg)。

MS (ESP): 432 (MH^+)($C_{20}H_{22}FN_5O_5$)

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.40 (br, 2H); 3.35-3.85 (复合峰, 4H); 3.90 (dd, 1H); 4.10 (s, 1H); 4.25 (t, 2H); 4.35 (m, 1H); 4.65 (m, 1H); 4.82 (d, 2H); 4.93 (m, 1H); 5.13 (m, 1H); 6.00 (s, 1H); 7.22 (dd, 1H); 7.38 (m, 2H); 7.73 (s, 1H); 8.15 (s, 1H)

实施例 59: (5R)-3-(4-(1-苯甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3,5-二氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-2-基甲基)𫫇唑烷-2-酮

将(5R)-3-(4-(1-苯甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3,5-二氟苯基)-5-甲基磺酰氧基甲基𫫇唑烷-2-酮(2.39 g, 5.0 mM)溶解于 *N,N*-二甲基甲酰胺(25 ml), 用 1,2,3-三唑(690 mg, 10 mM)和无水碳酸钾(1.38 g, 10 mM)处理, 然后在 80℃ 搅拌 3 小时。反应混合物用水稀释, 用醋酸乙酯萃取。有机相用水、盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 蒸发获得胶状物, 将其在硅胶上通过 MPLC 提纯, 洗脱时梯度增加异己烷中的醋酸乙酯含量从 10 到 100%。合并的合适部分用乙醚研磨结晶获得两种树胶产物。极性较小的部分鉴定为所需要的产物(1.45 g)。

MS (ESP): 452 (MH^+)($C_{24}H_{23}F_2N_5O_2$)

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.31 (s, 2H); 2.62 (t, 2H); 3.05 (d, 2H); 3.59 (s, 2H); 3.89 (dd, 1H); 4.21 (t, 1H); 4.83 (m, 2H); 5.21 (m, 1H); 5.78 (s, 1H); 7.27 (m, 7H); 7.82 (s, 2H)。

极性较大的产物(760 mg)证实为实施例 48 的 1-取代三唑异构体。

使(*5R*)-3-(4-(1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3,5-二氟苯基)-5-(1,2,4-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮盐酸盐(399 mg, 1.0 mM)基本按照实施例 53 的工艺反应, 例外的是需要在硅胶上通过 MPLC 提纯, 洗脱用含 5% 甲醇的二氯甲烷, 获得所需要的产物(288 mg)。

5 **MS (ESP):** 490 (MH^+) $(\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_5)$

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.32 (d, 6H); 2.35 (m, 2H); 3.70 (m, 2H); 3.90 (dd, 1H); 3.95-4.30 (复合峰, 5H); 4.60 (m, 2H); 4.88 (m, 1H); 5.10 (m, 1H); 5.85 (s, 1H); 7.25 (d, 2H); 7.98 (s, 1H); 8.55 (s, 1H)。

10 **实施例 63: (*5R*)-3-(4-(1-((2*S*)-2,3-二羟基丙酰基)-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3,5-二氟苯基)-5-(1,2,4-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮**

使(*5R*)-3-(4-(1-((4*S*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羰基)-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3,5-二氟苯基)-5-(1,2,4-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮(269 mg, 0.55 mM)基本按照实施例 54 的工艺反应获得所需要的产物(130 mg)。

15 **MS (ESP):** 450 (MH^+) $(\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_5)$

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.35 (m, 2H); 3.52 (m, 2H); 3.72 (br, 2H); 3.92 (dd, 1H); 4.00-4.45 (复合峰, 4H); 4.65 (m, 3H); 4.98 (m, 1H); 5.15 (m, 1H); 5.90 (s, 1H); 7.30 (d, 2H); 8.00 (s, 1H); 8.55 (s, 1H)。

20

实施例 64: (*5R*)-3-(4-(1-((2*R*)-2-羟基-3-甲硫基丙酰基)-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮

将(*5R*)-3-(4-(1,2,5,6-四氢吡啶-4-基-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮盐酸盐(400 mg, 1.05 mM)、(*2R*)-2-羟基-3-甲硫基丙酸(143 mg, 1.05 mM; WO 92-00276)、1-羟基苯并三唑(184 mg, 1.37 mM)和 *N,N*-二异丙基乙胺(177 mg, 1.37 mM)溶于二氯甲烷(10 ml)中, 并逐量加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(263 mg, 1.37 mM), 将上述混合物搅拌过夜。除去溶剂, 粗产物用硅胶快速

实施例 60: (5R)-3-(4-(1-苯甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3,5-二氟苯基)-5-(1,2,4-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮

使(5R)-3-(4-(1-苯甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3,5-二氟苯基)-5-甲基磺酰氧基甲基𫫇唑烷-2-酮(956 mg, 2.0 mM)溶解于 N,N-二甲基甲酰胺(12 ml), 用 1,2,4-三唑(173 mg, 2.5 mM)和无水碳酸钾(690 g, 5.0 mM)处理, 然后在 80℃ 搅拌 18 小时。反应混合物用水稀释, 用醋酸乙酯萃取。有机相用水、盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 蒸发获得胶状物, 将其在硅胶上通过 MPLC 提纯, 洗脱时梯度增加醋酸乙酯中乙腈的含量从 0 到 20%。用乙醚研磨后, 蒸发合适部分获得标题化合物(719 mg)。

MS (ESP): 452 (MH⁺)(C₂₄H₂₃F₂N₅O₂)

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.30 (s, 2H); 2.61 (s, 2H); 3.05 (d, 2H); 3.69 (s, 2H); 3.80 (dd, 1H); 4.20 (t, 1H); 4.60 (m, 2H); 5.09 (m, 1H); 5.80 (s, 1H); 7.30 (m, 7H); 6.99 (s, 1H); 8.56 (s, 1H)。

15

实施例 61: (5R)-3-(4-(1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3,5-二氟苯基)-5-(1,2,4-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮

使(5R)-3-(4-(1-苯甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3,5-二氟苯基)-5-(1,2,4-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮(631 mg, 1.4 mM)基本按照实施例 46 的工艺反应获得所需要产物的盐酸盐(401 mg)。

MS (ESP): 362 (MH⁺)(C₁₇H₁₇F₂N₅O₂)

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.55 (重叠 DMSO, ~2H); 3.25 (重叠 H₂O, ~2H); 3.73 (s, 2H); 3.9 (dd, 1H); 4.17 (t, 1H); 4.60 (t, 2H); 5.10 (m, 1H); 5.87 (s, 1H); 7.27 (d, 2H); 7.98 (s, 1H); 8.55 (s, 1H); 9.23 (s, 2H); +1H(盐酸盐)。

20

实施例 62: (5R)-3-(4-(1-((4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羰基)-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3,5-二氟苯基)-5-(1,2,4-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮

色谱法提纯，洗脱用含 2%甲醇的二氯甲烷，获得透明的很容易结晶的油状标题化合物(480 mg)。

MS (ESP): 462 (MH⁺)(C₂₁H₂₄FN₅O₄S)

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.10 (s, 3H); 2.43 (m, 2H); 2.61 (m, 1H); 2.78 (m, 1H); 3.65 (m, 2H); 3.90 (m, 1H); 4.17 (m, 2H); 4.24 (t, 1H); 4.50 (m, 1H); 4.84 (d, 2H); 5.15 (m, 1H); 5.44 (dd, 1H); 6.03 (s, 1H); 7.20-7.45 (m, 3H); 7.77 (s, 1H); 8.17 s, 1H).

实施例 65: (5R)-3-(4-(1-((2R)-2-羟基-3-甲基磺酰基丙酰基)-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮

将(5R)-3-(4-(1-((2R)-2-羟基-3-甲硫基丙酰基)-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮(430 mg, 0.93 mM)于 0℃在二氯甲烷(15 ml)中搅拌，逐量加入 3-氯过苯甲酸 (70%, 456 mg, 1.87 mM)。上述溶液在 0℃搅拌 1 小时。加入二氯甲烷(50 ml)，混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(50 ml)洗涤，用硫酸镁干燥，蒸发。粗产物用硅胶快速色谱法提纯，洗脱用含 4%甲醇的二氯甲烷，获得白色固体的标题化合物(349 mg)。

MS (ESP): 494 (MH⁺)(C₂₁H₂₄FN₅O₆S)

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.18-4.23 (m, 8H); 3.03 (s, 3H); 3.92 (m, 1H); 4.23 (t, 1H); 4.78 (m, 1H); 4.83 (d, 2H); 5.14 (m, 1H); 6.02 (dd, 1H); 6.04 (s, 1H); 7.20-7.46 (m, 3H); 7.75 (s, 1H); 8.17 (s, 1H).

实施例 66: (5S)-3-(4-(1-苯甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3-氟苯基)-5-(2-氧代-3H-1,3-𫫇唑-3-基甲基)𫫇唑烷-2-酮

将(5R)-3-(4-(1-苯甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3-氟苯基)-5-羟甲基-𫫇唑烷-2-酮(2.92 g, 7.3 mM; WO 97-30995)在四氢呋喃(60 ml)中搅拌，加入 3H-𫫇唑-2-酮(0.69 g, 8.12 mM)和三丁基膦(1.77 g, 8.75 mM)。混合物在氮气下在℃搅拌，逐量加入 1,1'-偶氮二羰基二哌啶

(2.06 g, 8.18 mM)。让反应混合物升至室温，搅拌过夜。滤除沉淀物，并将溶剂除去。所获得的油溶于二氯甲烷(30 ml)中，在 0℃搅拌 30 分钟，进一步将沉淀物除去。所得滤液用硅胶快速色谱法提纯，洗脱用醋酸乙酯含量从 60%到 80%梯度增加的异己烷，获得原料与产物的混合物，将其再次用色谱法(用含 3%MeOH 的二氯甲烷洗脱)提纯获得为白色固体的标题化合物(30 mg)。

MS (ESP): 468 (MH^+) $(\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4)$

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.28 (m, 2H); 2.62 (t, 2H); 3.04 (m, 2H); 3.57 (s, 2H); 3.78-3.95 (m, 3H); 4.17 (t, 1H); 4.96 (m, 1H); 5.78 (s, 1H); 7.07 (d, 1H) 7.19 (d, 1H); 7.21-7.35 (m, 7H)。

实施例 67: (5S)-3-(4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-3-氟苯基)-5-(2-氧化-1H-吡啶-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮

将 2-羟基吡啶(108 mg, 1.14 mM)在氮气下在室温下加入氯化锂(60%分散于油中的分散液, 48 mg, 1.2 mM)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 ml)搅拌悬浮液中。反应物搅拌 30 分钟，然后一次加入(*5R*)-3-(4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-3-氟苯基)-5-甲基磺酰氧基甲基𫫇唑烷-2-酮(400 mg, 1.08 mM; WO 97-09328)。搅拌混合物，在 60℃加热 5 小时，然后用水(20 ml)骤冷，用醋酸乙酯萃取。萃取液用水洗涤两次，用饱和盐水洗涤一次，用硫酸镁干燥，然后蒸发至橙色油状物，将其用硅胶快速色谱法提纯，洗脱用含 2.5%甲醇的二氯甲烷，获得为无色固体的标题化合物(115 mg)。

MS (ESP): 371 (MH^+) $(\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_4)$

NMR (CDCl₃) δ: 2.50 (m, 2H); 3.90 (m, 3H); 4.15 (t, 1H); 4.22 (dd, 1H); 4.31 (m, 2H); 4.46 (dd, 1H); 5.17 (m, 1H); 6.06 (m, 1H); 6.25 (t, 1H); 6.60 (d, 1H); 7.14 (dd, 1H); 7.26 (t, 1H); 7.30-7.45 (m, 3H)。

**实施例 68: (5R)-3-(4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-3-氟苯基)-5-(2-氧化-2H-)
哒嗪(pyridaz)-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮**

将偶氮二羧酸二异丙酯(248 mg, 1.2 mM)在室温下加入到(5R)-3-(4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-3-氟苯基)-5-羟甲基𫫇唑烷-2-酮(300 mg, 1.02 mM)、2H-哒嗪-3-酮(118 mg, 1.22 mM)和三苯基膦(340 mg, 1.30 mM)的四氢呋喃(8 ml)溶液中。搅拌上述反应物 30 分钟，然后蒸发除去溶剂，残余物用硅胶快速色谱法提纯，用甲醇梯度含量从 0 到 100% 的醋酸乙酯洗脱，获得为无色固体的标题化合物(219 mg)。

MS (ESP): 372 (MH^+)($\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_4$)

NMR (CDCl_3) δ : 2.50 (m, 2H); 3.90 (t, 2H); 3.96 (d, 1H); 4.12 (t, 1H); 4.32 (m, 2H); 4.50 (dd, 1H); 4.58 (dd, 1H); 5.14 (m, 1H); 6.05 (m, 1H); 6.96 (dd, 1H); 7.17-7.28 (m, 3H); 7.38 (dd, 1H); 7.81 (m, 1H)。

15 **实施例 69: (5R)-3-(4-(1-苯甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3 氟苯基)-5-(四
唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮和(5R)-3-(4-(1-苯甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-4-
基)-3-氟苯基)-5-(四唑-2-基甲基)𫫇唑烷-2-酮**

将偶氮二羧酸二乙酯(2.28 g, 13.1 mM)在氮气下加入溶于四氢呋喃(150 ml)的(5R)-3-(4-(1-苯甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3-氟苯基)-5-羟甲基𫫇唑烷-2-酮(5.0 g, 13.1 mM; WO 97-30995)、1H-四唑(0.91 g, 13.0 mM)和三苯基膦(3.43 g, 13.1 mM)的混合物中，其中所述混合物预冷于冰/水中。然后将反应混合物升温至室温，搅拌 18 小时。蒸发除去溶剂，所得褐色油状物溶于二氯甲烷(80 ml)中，在过滤前用冰水冷却。滤液用 MPLC 提纯，其中使用硅胶，用醋酸乙酯洗脱获得标题化合物；较小极性的 2-四唑异构体首先洗出。各自用强阳离子交换色谱法(10 g Bond Elut®)提纯，其中先用梯度增加二氯甲烷中的甲醇含量从 0 到 5% 洗脱，然后用含 3% 880 氨水的 9:1 二氯甲烷和甲醇混合物洗脱，获得为无色固体的 2-四唑(2.61 g)和 1-四唑异构

体(0.44 g)。

2-四唑:

MS (ESP): 435 (MH^+)($\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{FN}_6\text{O}_2$)

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.42 (m, 2H); 2.60 (t, 2H), 3.05 (d, 2H), 3.58 (s, 2H); 3.91 (dd, 1H); 4.30 (t, 1H); 5.11-5.31 (m, 3H); 5.97 (m, 1H); 7.19-7.44 (m, 8H); 9.01 (s, 1H).

1-四唑:

MS (ESP): 435 (MH^+)($\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{FN}_6\text{O}_2$)

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.43 (m, 2H); 2.60 (t, 2H); 3.04 (d, 2H); 3.58 (s, 2H); 3.92 (dd, 1H); 4.25 (t, 1H); 4.93 (d, 2H); 5.17 (m, 1H); 5.97 (m, 1H); 7.19-7.44 (m, 8H); 9.48 (s, 1H).

实施例 70: (5R)-3-(4-(1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3-氟苯基)-5-(四唑-2-基甲基)𫫇唑烷-2-酮

在氮气下, 将氯甲酸 1-氯乙酯(1.18 g, 8.3 mM)滴加入(5R)-3-(4-(1-苯甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3-氟苯基)-5-(四唑-2-基甲基)𫫇唑烷-2-酮(2.56 g, 5.90 mM)和 *N,N*-二异丙基乙胺(0.230 mg, 1.77 mM)的二氯甲烷(50 ml)的搅拌溶液中, 同时用冰/水冷却。反应混合物在冰点温度搅拌 30 分钟, 然后将褐色溶液用 MPLC 提纯, 其中使用硅胶, 用含 75%醋酸乙酯的异己烷洗脱。所得氨基甲酸酯中间体溶于甲醇中(60 ml), 在 60℃加热 30 分钟。蒸发除去溶剂, 用乙醚研磨获得标题化合物的盐酸盐(1.76 g)。

MS (ESP): 345 (MH^+)($\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{FN}_6\text{O}_2$)

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.65 (s, 2H); 3.28 (t, 2H); 3.72 (d, 2H); 3.92 (dd, 1H); 4.30 (t, 1H); 5.11-5.32 (m, 3H); 6.03 (m, 1H); 7.28 (m, 1H); 7.38-7.50 (m, 2H); 9.05 (s, 1H); 9.30 (br s; 2H)。

实施例 71: (5R)-3-(4-(1-((4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羰基)-1,2,5,6-

四氢吡啶-4-基)-3-氟苯基)-5-(四唑-2-基甲基)𫫇唑烷-2-酮

将(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧基氯(350 mg, 2.10 mM)滴加入(5R)-3-(4-(1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3-氟苯基)-5-(四唑-2-基甲基)𫫇唑烷-2-酮盐酸盐(500 mg, 1.31 mM)和吡啶(0.52 g, 6.57 mM)的二氯甲烷(20 ml)搅拌悬浮液中，同时用冰/水冷却。让反应物温度升至室温，搅拌 1 小时。所得溶液用水和饱和盐水洗涤，用硫酸镁干燥，然后蒸发浓缩。加入乙醚获得为黄色固体的标题化合物(600 mg)。MS (ESP): 473 (MH^+)($\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{FN}_6\text{O}_5$)
NMR (DMSO-d₆) δ: 1.30-1.38 (m, 6H); 2.43 (部分被 DMSO 遮蔽, 2H); 3.61-3.80 (m, 2H); 3.94 (dd, 1H); 4.06-4.33 (m, 5H); 4.90 (m, 1H); 5.10-5.31 (m, 3H); 6.01 (m, 1H); 7.24 (m, 1H); 7.35-7.48 (m, 2H); 9.04 (s, 1H)。

实施例 72: (5R)-3-(4-(1-(2-乙酸基乙酰基)-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3-氟苯基)-5-(四唑-2-基甲基)𫫇唑烷-2-酮

将乙酸基乙酰基氯(0.356 mg, 2.63 mM)滴加到(5R)-3-(4-(1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3-氟苯基)-5-(四唑-2-基甲基)𫫇唑烷-2-酮盐酸盐(500 mg, 1.31 mM)和碳酸氢钠(1.10 g, 13.1 mM)的水(10 ml)和丙酮(20 ml)搅拌混合溶液中，同时用冰/水冷却。让反应混合物升至室温，搅拌 16 小时，然后用水(80 ml)稀释，用醋酸乙酯(3×80 ml)萃取。混合萃取液用饱和盐水洗涤，硫酸镁干燥，然后蒸发获得黄色油状物。将其用乙醚研磨获得为黄色固体的标题化合物(390 mg)。

MS (ESP): 445 (MH^+)($\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FN}_6\text{O}_5$)
NMR (DMSO-d₆) δ: 2.10 (s, 3H); 2.42 (部分被 DMSO 遮蔽, 2H); 3.51-3.68 (m, 2H); 3.94 (dd, 1H); 4.09 (m, 2H); 4.29 (t, 1H); 4.82 (m, 2H); 5.10-5.30 (m, 3H); 6.00 (m, 1H); 7.24 (m, 1H); 7.35-7.49 (m, 2H); 9.02 (s, 1H)。

实施例 73: (5R)-3-(4-(1-((2S)-2,3-二羟基丙酰基)-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3-氟苯基)-5-(四唑-2-基甲基)𫫇唑烷-2-酮

将(5R)-3-(4-(1-((4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧基)-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3-氟苯基)-5-(四唑-2-基甲基)𫫇唑烷-2-酮(550 mg, 1.17 mM)在四氢呋喃(25 ml)和盐酸水溶液(1M, 10 ml)中的混合物在室温搅拌 24 小时，蒸发浓缩得到固体。滤出固体，用水洗涤，然后用少量乙醇洗涤，然后用乙醚研磨获得为无色固体的标题化合物(450 mg)。

MS (ESP): 433 (MH⁺) (C₁₉H₂₁FN₆O₅)

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.41 (部分被 DMSO 遮蔽, 2H); 3.41-4.42 (m, 11H); 5.11-5.32 (m, 3H); 6.01 (m, 1H); 7.25 (m, 1H); 7.35-7.48 (m, 2H); 9.04 (s, 1H).

实施例 74: (5R)-3-(4-(1-(2-羟基乙酰基)-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3-氟苯基)-5-(四唑-2-基甲基)𫫇唑烷-2-酮

将(5R)-3-(4-(1-(2-乙酸基乙酰基)-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3-氟苯基)-5-(四唑-2-基甲基)𫫇唑烷-2-酮(365 mg, 0.82 mM)用饱和的氯甲醇溶液(40 ml)处理，微微加热使其完全溶解，然后在室温搅拌 20 小时。蒸发除去溶剂获得橙色油状物，将其用乙醚研磨获得为淡黄色固体的标题化合物(211 mg)。

MS (ESP): 403 (MH⁺) (C₁₈H₁₉FN₆O₄)

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.45 (部分被 DMSO 遮蔽, 2H); 3.50-3.70 (m, 2H); 3.92 (dd, 1H); 4.03-4.19 (m, 4H); 4.30 (t, 1H); 4.55-4.65 (m, 1H); 5.10-5.31 (m, 3H); 5.95-6.04 (m, 1H); 7.23 (m, 1H); 7.34-7.48 (m, 2H); 9.04 (s, 1H).

实施例 75: (5R)-3-(3,5-二氟-4-(3,6-二氢-1,1-二氧代-2H-噻喃-4-基)苯基)-5-(四唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮和(5R)-3-(3,5-二氟-4-(3,6-二氢-1,1-

二氧代-2H-噻喃-4-基)苯基)-5-(四唑-2-基甲基)𫫇唑烷-2-酮

将(5R)-3-(3,5-二氟-4-(2,6-二氢-1,1-二氧代-2H-噻喃-4-基)苯基)-5-甲基磺酰氨基甲基四唑-2-酮(437 mg, 1 mM)基本上按照实施例34工艺用1H-四唑(105 mg, 1.5 mM)处理, 例外的是将混合物加热至75°C反应2小时。醋酸乙酯萃取所得粗产物用色谱法提纯, 其中使用10 g硅胶Mega bond Elut®柱, 洗脱时梯度增加极性, 二氯甲烷中醋酸乙酯含量从0到100%。混合首先洗脱产物相关部分, 获得极性较小的四唑-2-基异构体(206 mg)。

MS (ESP): 412 (MH⁺) (C₁₆H₁₅F₂N₅O₄S)

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.82 (m, 2H); 3.32 (m被H₂O重叠, ~2H); 3.93 (重叠 m, 3H); 4.28 (t, 1H); 5.15 (d, 1H); 5.24 (d, 1H); 5.30 (m, 1H); 5.75 (br s, 1H); 7.31 (d, 2H); 9.03 (s, 1H)。

第二部分洗脱产物为1-异构体(105 mg)。

MS (ESP): 412 (MH⁺) (C₁₆H₁₅F₂N₅O₄S)

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.81 (m, 2H); 3.33 (m被H₂O重叠, ~2H); 3.92 (重叠 m, 3H); 4.26 (t, 1H); 4.93 (d, 2H); 5.18 (m, 1H); 5.74 (s, 1H); 7.31 (d, 2H); 9.48 (s, 1H)。

实施例 76: (5R)-3-(4-(1-异丙基磺酰基-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮

将(5R)-3-(4-(1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)-𫫇唑烷-2-酮盐酸盐(380 mg, 1 mM)溶于水(5 ml), 然后将其用丙酮(10 ml)稀释, 加入固体碳酸氢钠(0.84 g, 10 mM)。搅拌混合物并冷却至0°C, 滴加异丙基磺酰氯(285 mg, 2 mM)。搅拌5小时后, 加入相同量的磺酰氯, 再继续搅拌18小时。蒸发除去大部分的丙酮, 残余物用水(50 ml)稀释, 用醋酸乙酯(3×20 ml)萃取。萃取液用盐水洗涤, 硫酸镁干燥。蒸发所得残留油状物用色谱法提纯, 其中使用10 g硅胶Mega Bond Elut®柱, 洗脱时梯度增加极性, 二氯甲烷中甲醇

含量从 0 到 5%。混合相关部分，蒸发获得所需要的化合物(205 mg)。

MS (ESP): 450 (MH^+)($C_{20}H_{24}FN_5O_4S$)

NMR (CDCl₃) δ : 1.37 (d, 6H); 2.53 (br, 2H); 3.22 (七重峰, 1H);

3.56 (td, 2H); 3.94 (dd, 1H); 4.03 (m, 2H); 4.16 (t, 1H); 4.78 (d,

5 2H); 5.06 (m, 1H); 5.92 (m, 1H); 7.07 (dd, 1H); 7.19 (td, 1H); 7.29
(dd, 1H); 7.74 (d, 1H); 7.78 (d, 1H)。

实施例 77: (5R)-3-(4-(1-甲基磺酰基-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮

10 将(5R)-3-(4-(1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基
甲基)-𫫇唑烷-2-酮盐酸盐(380 mg; 1 mM)悬浮于二氯甲烷 (15 ml),
加入 4-二甲基氨基吡啶(305 mg, 2.5 mM), 将混合物剧烈地搅拌 15
分钟。在氮气下冷却至 0℃后, 滴加甲磺酰氯(229 mg, 2 mM), 将混
合物在室温下搅拌 18 小时。除去析出的沉淀, 浓缩有机层, 然后用
15 色谱法提纯, 其中使用 10 g 硅胶 Mega Bond Elut®柱, 洗脱时梯度增
加极性, 二氯甲烷中甲醇含量从 0 到 5%。混合相关部分, 蒸发获得
所需要的产物(30 mg)。

MS (ESP): 422 (MH^+)($C_{18}H_{20}FN_5O_4S$)

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.52 (br, 2H); 2.92 (s, 3H); 3.34 (t, 2H); 3.84 (m,

20 2H); 3.89 (dd, 1H); 4.23 (t, 1H); 4.82 (d, 2H); 6.01 (br, 1H); 7.23
(dd, 1H); 7.36 (t, 1H); 7.40 (dd, 1H); 7.74 (d, 1H); 8.14 (d, 1H)。

实施例 78: (5R)-3-(4-(1-乙基磺酰基-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮

25 将(5R)-3-(4-(1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基
甲基)-𫫇唑烷-2-酮盐酸盐(380 mg, 1 mM)基本按照实施例 77 的方法
用乙磺酰氯处理, 用色谱法提纯后获得所需要的产物(21 mg)。

MS (ESP): 436 (MH^+)($C_{19}H_{22}FN_5O_4S$)

NMR (CDCl₃) δ: 1.39 (t, 3H); 2.55 (br, 2H); 3.02 (q, 2H); 3.53 (t, 2H); 3.94 (dd, 1H); 3.99 (m, 2H); 4.16 (t, 1H); 4.78 (d, 2H); 5.06 (m, 1H); 5.92 (br, 1H); 7.06 (dd, 1H); 7.19 (t, 1H); 7.29 (dd, 1H); 7.74 (d, 1H); 7.78 (d, 1H).

5

实施例 79: (5R)-3-(4-(1-三氟甲基磺酰基-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮

(5R)-3-(4-(1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)-𫫇唑烷-2-酮盐酸盐(380 mg, 1 mM)基本按照实施例 76 的方法用三氟甲磺酰氯处理。粗产物用色谱法提纯，其中使用 5 g 硅胶 Mega Bond Elut® 柱，洗脱时梯度增加极性，二氯甲烷中甲醇含量从 0 到 10%。混合相关部分，蒸发获得所需要的产物(444 mg)。

MS (ESP): 476 (MH⁺)(C₁₈H₁₇F₄N₅O₄S)

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.55 (br, 2H); 3.71 (t, 2H); 3.88 (dd, 1H); 4.16 (m, 2H); 4.23 (t, 1H); 4.81 (d, 2H); 5.13 (m, 1H); 6.02 (br, 1H); 7.24 (dd, 1H); 7.38 (t, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.74 (d, 1H); 8.14 (d, 1H)。

20 实施例 80: (5R)-3-(4-(1-(3-氯丙基)磺酰基-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮

(5R)-3-(4-(1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)-𫫇唑烷-2-酮盐酸盐(380 mg, 1 mM)基本按照实施例 76 的方法用 3-氯丙基磺酰氯处理。反应后，滤出沉淀，用水(10 ml)、乙醚(2×10 ml)洗涤，然后干燥获得所需要的产物(245 mg)。

25 MS (ESP): 484 (MH⁺)(C₂₀H₂₃ClFN₅O₄S)

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.12 (五重峰, 2H); 2.49 (br, 被 DMSO 遮蔽, ~2H); 3.21 (t, 2H); 3.42 (t, 2H); 3.73 (t, 2H); 3.89 (重叠 m, 3H); 4.23 (t, 1H); 4.82 (d, 2H); 5.13 (m, 1H); 6.01 (br, 1H); 7.23 (dd, 1H);

7.35 (t, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.74 (d, 1H); 8.14 (d, 1H)。

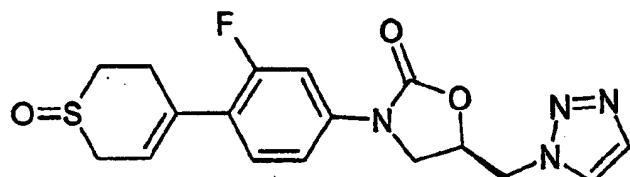
实施例 81: (5R)-3-(4-(1-(2-甲氧基乙基)磺酰基-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮

(5R)-3-(4-(1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3-氟苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)-𫫇唑烷-2-酮盐酸盐(380 mg, 1 mM)基本按照实施例 79 的方法用 2-甲氧基乙基磺酰氯处理。用色谱法获得所需要的产物(65 mg)。

MS (ESP): 466 (MH⁺) (C₂₀H₂₄FN₃O₂S)

NMR (CDCl₃) δ: 2.55 (br, 2H); 3.25 (t, 2H); 3.37 (s, 3H); 3.50 (t, 2H); 3.77 (t, 2H); 3.92 (m, 1H); 3.97 (m, 2H); 4.16 (t, 1H); 4.78 (d, 2H); 5.06 (m, 1H); 5.91 (br, 1H); 7.06 (dd, 1H); 7.18 (t, 1H); 7.29 (dd, 1H); 7.74 (d, 1H); 7.78 (d, 1H)。

实施例 82: (5R)-3-[3-氟-4-(1(R,S)-氧化-3,6-二氢-2H-塞喃-4-基)苯基]-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮

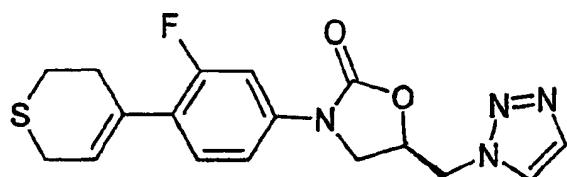


将(5R)-3-[4-(3,6-二氢-2H-塞喃-4-基)-3-氟苯基]-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮(实施例 83; 1.25 g, 3.5 mmol)在室温下在甲醇和醋酸乙酯(1:1, 50 ml)中搅拌。滴加高碘酸钠(0.93 g, 4.3 mmol)的水(10 ml)溶液，将上述混合物搅拌 18 小时。过滤除去析出的盐，在真空下除去溶剂。残余物用色谱法提纯，其中使用硅胶，洗脱时先用含 25% 丙酮的二氯甲烷洗脱，然后用含 5% 到 7% 甲醇的二氯甲烷洗脱，获得标题化合物(1.152 g)。

MS (ESP): 377 (MH^+) $(\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_3\text{S})$

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6)$ $\delta:$ 2.57 (m, 1H); 2.91 (m, 1H); 2.97 (m, 1H); 3.13 (m, 1H); 3.39 (m, 1H); 3.67 (m, 1H); 3.92 (dd, 1H); 4.27 (dd, 1H); 4.86 (m, 2H); 5.17 (m, 1H); 5.84 (m, 1H); 7.28 (dd, 1H); 7.39 (dd, 1H); 7.45 (dd, 1H); 7.79 (d, 1H); 8.20 (d, 1H).

实施例 83: (5R)-3-[4-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮



10 (5R)-3-[4-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-叠氮基甲基𫫇唑烷-2-酮(2 g, 5.7 mmol)溶于二𫫇烷(10 ml)。加入二环[2.2.1]庚-2,5-二烯(3.1 ml, 28.7 mmol), 在氮气下回流 18 小时。溶剂真空蒸发除去, 残余物用硅胶色谱法提纯, 洗脱用含 25%醋酸乙酯的二氯甲烷, 获得标题化合物(1.51 g)。

15 MS (ESP): 361 (MH^+) $(\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S})$

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6)$ $\delta:$ 2.56 (m, 2H); 2.83 (dd, 2H); 3.31 (m, 2H); 3.91 (dd, 1H); 4.26 (dd, 1H); 4.86 (m, 2H); 5.17 (m, 1H); 6.06 (m, 1H); 7.25 (dd, 1H); 7.33 (dd, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.78 (d, 1H); 8.19 (d, 1H)。

20 上述实施例 82 & 83 由以下中间体制备:

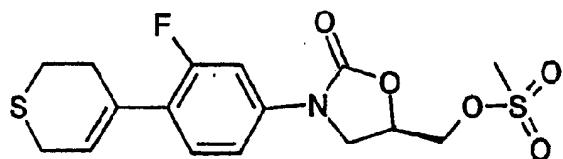
(5R)-3-[4-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-叠氮基甲基𫫇唑烷-2-酮

甲磺酸(5R)-3-[4-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-2-氧化-𫫇唑烷-5-基甲酯(8 g, 19.7 mmol)和叠氮化钠(4 g, 61.5 mmol)在 N,N -二甲基甲酰胺(75 ml)中在 80℃加热 2 小时。然后冷却至室温, 用醋酸乙

酯稀释，用磷酸钾缓冲溶液(pH 7)以及水洗涤，用硫酸钠干燥。蒸发除去溶剂后获得褐色油的标题化合物(~7 g, 粗产物)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.56 (m, 2H); 2.83 (dd, 2H); 3.31 (m, 2H); 3.71 (dd, 1H); 3.80 (dd, 1H); 3.81 (dd, 1H); 4.17 (dd, 1H); 4.92 (m, 1H); 6.06 (m, 1H); 7.34 (m, 2H); 7.50 (m, 1H)。

甲磺酸(5R)-3-[4-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-2-氧化-𫫇唑烷-5-基甲酯



(5R)-3-[4-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-羟甲基𫫇唑烷-2-酮(14 g, 453 mmol)溶于二氯甲烷(300 ml)中，加入三乙胺(8.8 ml, 63.3 mmol)。将其冷却至-20℃，再滴加溶于二氯甲烷(50 ml)的甲磺酰氯(4.22 ml, 54.4 mmol)。让反应混合物温度加热至室温，再用磷酸钾缓冲液(pH 7)猝灭。在真空下除去二氯甲烷，然后用醋酸乙酯萃取，用水洗涤，再经硫酸镁干燥。加入己烷后标题化合物(16.9 g)从二氯甲烷中析出。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.56 (m, 2H); 2.83 (dd, 2H); 3.28 (s, 3H);

3.32 (m, 2H); 3.85 (dd, 1H); 4.21 (dd, 1H); 4.48 (dd, 1H); 4.53 (dd, 1H); 5.04 (m, 1H); 6.07 (m, 1H); 7.33 (dd, 1H); 7.36 (dd, 1H); 7.50 (dd, 1H)。

(5R)-3-[4-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-羟甲基𫫇唑烷-2-酮

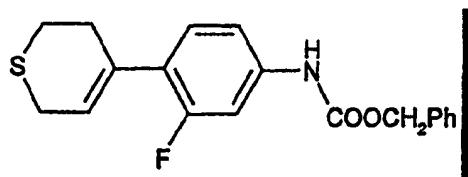
4-(2-氟-4-苯甲氧基羰基氨基苯基)-3,6-二氢-2H-噻喃(15.3 g, 44.6 mM)溶于无水四氢呋喃(175 ml)，在氮气下在-70℃搅拌。将正丁基锂(1.6M 的己烷溶液, 30 ml, 175 mM)在 20 分钟内加入，维持温度低于-60℃，然后将混合物在-70℃再搅拌 10 分钟。然后在 10 分钟内滴加溶于无水四氢呋喃(10 ml)的(R)-丁酸缩水甘油酯(6.42 g, 44.62 mM)

溶液并将温度保持在-60℃以下，然后让温度在18小时内升至室温。加入甲醇(29 ml)，再将混合物仅搅拌10分钟。混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液(200 ml)，用醋酸乙酯(400 ml)萃取。萃取液用饱和碳酸氢钠水溶液(100ml)、盐水(100ml)洗涤，用硫酸镁干燥。过滤，蒸发。粗产物在300 g硅胶烧结柱上提纯，洗脱时梯度增加二氯甲烷中醋酸乙酯的含量从0到100%。混合相关部分，蒸发只剩少量，用过量的异己烷稀释析出所需要的产物(11.3 g)。

MS (ESP): 310 (MH^+)($C_{15}H_{16}FNO_3S$)

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.52 (m 被 DMSO 重叠, ~2H); 2.78 (t, 2H); 3.27 (m, 2H); 3.52 (m, 1H); 3.65 (m, 1H); 3.80 (dd, 1H); 4.06 (dd, 1H); 4.65 (m, 1H); 5.19 (t, 1H); 6.01 (s, 1H); 7.28 (m, 2H); 7.47 (dd, 1H)。

4-(2-氟-4-苯甲氨基苯基)-3,6-二氢-2H-噻喃



15 4-(2-氟-4-氨基苯基)-3,6-二氢-2H-噻喃(9.8 g, 46.8 mM)溶于无水二氯甲烷(196 ml)，加入吡啶(6.23g, 79.1 mM)，上述混合物在氮气下于-20℃搅拌。滴加氯甲酸苯甲酯(9.54g, 53.9 mM)的无水二氯甲烷(25 ml)溶液，然后将上述混合物在18小时内升至室温。混合物用1M盐酸(200 ml)、盐水(100 ml)洗涤，用硫酸镁干燥，过滤后蒸发至剩少量。加入异己烷(300 ml)析出所需要的产物(15.5 g)。

MS (负 ESP): 342 ($M-H^-$)($C_{19}H_{18}FNO_2S$)

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.50 (s, 2H); 2.79 (t, 2H); 3.26 (m, 2H); 5.15 (s, 2H); 5.99 (s, 1H); 7.18 (m, 2H); 7.38 (m, 6H); 10.01 (s, 1H)。

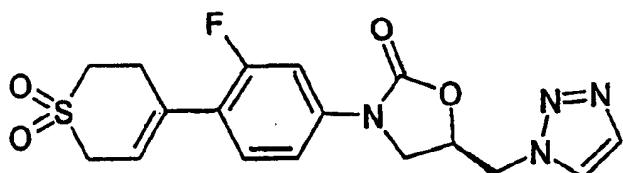
4-(2-氟-4-氨基苯基)-3,6-二氢-2H-噻喃

25 4-羟基-4-(2-氟-4-氨基苯基)四氢噻喃(11.35 g, 50 mM)和作为抗

5 氧剂的丁基化羟基甲苯(50 mg)悬浮于浓盐酸(37%, 200 ml)和水(50 ml)的混合物中，在氮气下在 80℃搅拌 18 小时。加入冰醋酸(150 ml)，并在 80℃再继续反应 5 小时。冷却后，小心地加入浓氨水和冰以碱化反应物。上述混合物用乙醚(400 ml)萃取，萃取液用水(100 ml)、盐水(100 ml)洗涤，用硫酸镁干燥，过滤后蒸发获得为黑色油状物的标题化合物(10 g)。

NMR (CDCl₃) δ: 2.59 (m, 2H); 2.72 (t, 2H); 3.30 (m, 2H); 3.80 (br, 2H); 5.93 (m, 1H); 6.35 (dd, 1H); 6.39 (dd, 1H); 6.97 (t, 1H)。

10 实施例 84: (5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮

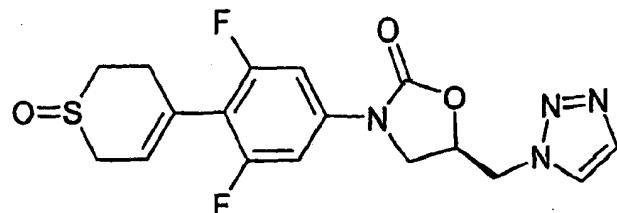


15 将(5R)-3-[4-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮(250 mg, 0.7mmol)溶于二氯甲烷(10 ml)。在冰冷却下，滴加间氯过苯甲酸(~70%, 0.54 g, ~2.2 mmol)的二氯甲烷(5 ml)溶液。让反应物温度升至室温，搅拌 2 小时。反应混合物用醋酸乙酯稀释，用 5% 的硫代硫酸钠水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液以及水洗涤。用硫酸钠干燥，真空蒸发除去溶剂。残余物用硅胶色谱法提纯，洗脱用含 3% 甲醇的二氯甲烷，获得标题化合物(197 mg)。

20 MS (ESP): 393 (MH⁺)(C₁₇H₁₇FN₄O₄S)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.97 (m, 2H); 3.36 (m, 2H); 3.93 (m, 3H); 4.27 (dd, 1H); 4.86 (m, 2H); 5.18 (m, 1H); 5.83 (m, 1H); 7.29 (dd, 1H); 7.40 (dd, 1H); 7.47 (dd, 1H); 7.78 (s, 1H); 8.19 (s, 1H)。

实施例 85: (5R)-3-[3,5-二氟-4-(1(R,S)-氧化-3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-苯基]-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮



5 将(5R)-3-[4-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮(实施例 86; 0.86 g, 2.3 mmol)在甲醇和醋酸乙酯(1:1, 20 ml)的混合物中在室温下搅拌。滴加高碘酸钠(0.50 g, 2.4 mmol)的水(10 ml)溶液, 将混合物搅拌 3 小时。滤出析出的盐, 用醋酸乙酯洗涤。滤液用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 然后浓缩至干。残余物用硅胶色谱法提纯, 用含 5% 甲醇的二氯甲烷洗脱, 获得标题化合物(0.69 g)。
10

MS (ESP): 395 (MH^+)($\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.41 (brs, 1H); 2.80 (m, 1H); 2.97 (brs, 1H);
15 3.15 (m, 1H); 3.39 (m, 1H); 3.67 (brs, 1H); 3.94 (m, 1H); 4.25 (dd,
1H); 4.85 (brs, 2H); 5.19 (m, 1H); 5.75 (brs, 1H); 7.33 (d, 2H);
7.79 (brs, 1H); 8.20 (brs, 1H)。

实施例 86: (5R)-3-[4-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)𫫇唑烷-2-酮

20 甲磺酸(5R)-3-[4-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-2-氧化-𫫇唑烷-5-基甲酯(1.1 g, 5.7 mmol)溶于无水 N,N -二甲基甲酰胺(5 ml), 加入叠氮化钠(0.35 g, 5.43 mmol)。将其在 60°C 加热 18 小时。反应混合物冷却至室温, 用醋酸乙酯稀释, 用水洗涤, 然后用硫酸镁干燥。在真空下除去溶剂获得一种油状物。粗制的中间体叠氮化物没有特征鉴定。将其溶于 1,4-二𫫇烷(20 ml), 加入二环[2.2.1]庚-2,5-二

烯(1.0 g, 10.9 mmol), 然后回流12小时。在真空中除去溶剂, 残余物用硅胶色谱法提纯, 用含5%甲醇的二氯甲烷洗脱, 获得标题化合物(0.62 g)。

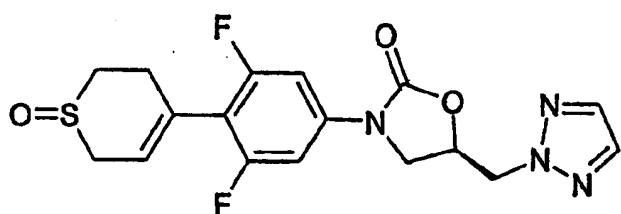
MS (ESP): 379 (MH^+)($\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$)

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.43 (brs, 2H); 2.83 (dd, 2H); 3.31 (brs, 2H); 3.92 (m, 1H); 4.25 (dd, 1H); 4.84 (d, 2H); 5.18 (m, 1H); 5.98 (brs, 1H); 7.28 (d, 2H); 7.79 (brs, 1H); 8.19 (brs, 1H)。

上述实施例85 & 86用类似于实施例82 & 83使用的方法制备的中间体制得。

10

实施例 87 : (5R)-3-[3,5-二氟-4-(1(R,S)-氧化-3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-苯基]-5-(1,2,3-三唑-2-基甲基)𫫇唑烷-2-酮



15

将(5R)-3-[4-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-(1,2,3-三唑-2-基甲基)𫫇唑烷-2-酮(实施例88; 0.48 g, 1.3 mmol)在甲醇和醋酸乙酯(1:1, 20 ml)的混合物中在室温下搅拌。滴加高碘酸钠(0.28 g, 1.4 mmol)的水溶液(10 ml), 将混合物搅拌3小时。滤出析出的盐, 用醋酸乙酯洗涤。滤液用盐水洗涤, 硫酸镁干燥, 然后浓缩至干。从二氯甲烷中结晶获得标题化合物(0.38 g)。

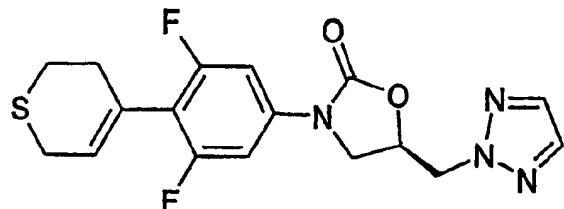
MS (ESP): 395 (MH^+)($\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.41 (brs, 1H); 2.83 (m, 1H); 2.97 (m, 1H); 3.11 (m, 1H); 3.41 (m, 1H); 3.67 (brs, 1H); 3.93 (m, 1H); 4.26 (dd, 1H); 4.88 (m, 2H); 5.24 (m, 1H); 5.76 (brd, 1H); 7.31 (d, 2H); 7.86 (s, 2H)。

20

25

实施例 88: (5R)-3-[4-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-(1,2,3-三唑-2-基甲基)𫫇唑烷-2-酮



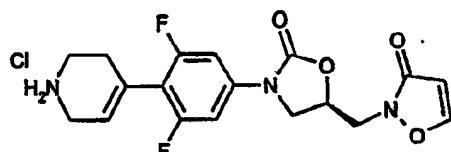
将氢化钠(60%的油溶液, 148 mg, 3.7 mmol)悬浮于无水 N,N-二甲基甲酰胺(5 ml)中, 在氮气下加入 1,2,3-三唑(0.26 g, 3.7 mmol)。在室温下搅拌 5 分钟, 加入甲磺酸(5R)-3-[4-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-2-氧化-𫫇唑烷-5-基甲基酯(见实施例 86; 1.0 g, 2.47 mmol)。将上述混合物加热至 75°C 3.5 小时, 然后冷却到室温, 用碳酸氢钠水溶液(5%, 100 ml)稀释, 用醋酸乙酯(2×100 ml)萃取。有机相用水(2×50 ml)、盐水(100 ml)洗涤, 用硫酸镁干燥, 然后真空蒸发除去溶剂。用色谱法(硅胶, 梯度增加己烷中的醋酸乙酯从 10% 到 50%)获得标题化合物(0.65 g)。
MS (ESP): 379 (MH^+)($\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$)
NMR (CDCl₃) δ : 2.53 (m, 2H); 2.89 (dd, 2H); 3.35 (m, 2H); 3.95 (m, 1H); 4.25 (dd, 1H); 4.83 (m, 2H); 5.09 (m, 1H); 5.96 (brs, 1H); 7.05 (d, 2H); 7.79 (d, 2H)。

实施例 89: 5(R)-(3-氧化-异𫫇唑-2-基甲基)-3-(4-(1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3,5-二氟苯基)𫫇唑烷-2-酮

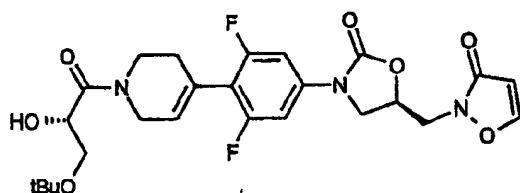
PCT 申请第 GB99/01753 号(公开号 WO 99/64417)介绍了 5(R)-羟甲基-3-(4-(1-苯甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3,5-二氟苯基)𫫇唑烷-2-酮(GB99/01753 的参考实施例 4)的制备, 其在 Mitsunobu 条件下与 3-羟基异𫫇唑反应获得 5(R)-异𫫇唑-3-基氧基甲基-3-(4-(1-苯甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3,5-二氟苯基)𫫇唑烷-2-酮(GB99/01753 的参考实施例 5)。提纯(通过柱色谱法)后与氯甲酸 1-氯乙酯反应, 随后处理获得 5(R)-

异噁唑-3-基氧基甲基-3-(4-(1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3,5-二氟苯基)噁唑烷-2-酮(GB99/01753 的参考实施例 6)。

在 Mitsunobu 反应中，两可亲核试剂 3-羟基异噁唑与 5(R)-羟甲基-3-(4-(1-苯甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3,5-二氟苯基)噁唑烷-2-酮反 5 应获得一定数量的 5(R)-(3-氧化-异噁唑-2-基甲基)-3-(4-(1-苯甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3,5-二氟苯基)噁唑烷-2-酮。不能由 GB99/01753 介绍的 Mitsunobu 反应提纯(例如不能用合适的柱色谱法)产物，然后与氯甲酸 1-氯乙酯反应，接着用盐酸处理才能获得一定量的 5(R)-(3-10 氧化-异噁唑-2-基甲基)-3-(4-(1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3,5-二氟苯基)噁唑烷-2-酮盐酸盐，它如下在混合物中得到鉴定：相关性 TOCSY NMR(总相关光谱，即与异噁唑酮环氮原子连接的亚甲基碳的位移为 48 ppm(该连接的特征)，以及通过 LC-MS ($MH^+ + 378$: 较少氯)，利用 C-18 Hichrom RPB 柱，5min， $25\text{cm} \times 0.46\text{mm i.d.}$ ；洗脱剂：650ml 水，350ml 乙腈，1 ml TFA (biograde)；流速 1.5ml/min；保留时间：N-联 15 呕啶烯(piperidene): $R_t = 2.0\text{ min}$ ，O-联哌啶烯: $R_t = 3.25\text{ min}$ 。



实施例 90: 5(R)-(3-氧化-异噁唑-2-基甲基)-3-(4-(1-(3-叔丁氧基-2(S)-羟基丙酰基)-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3,5-二氟苯基)噁唑烷-2-酮



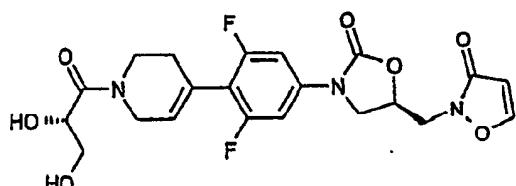
20 在 20-25°C，向 3-叔丁氧基-2(S)-羟丙酸(343 mmol)的二甲基甲酰胺(DMF)溶液中加入(4-(1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3,5-二氟苯基)噁唑烷-2-酮盐酸盐(264 mmol；GB99/01753 的参考实施例 6，如实施例 89 所

述制备，在 3-羟基异噁唑与 5(R)-羟甲基-3-(4-(1-苯甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3,5-二氟苯基)噁唑烷-2-酮进行 Mitsunobu 反应之后，无需提纯）。混合物中加入 1-羟基苯并三唑水合物(HOBt; 0.4 eq.)，然后加入 DMF(至 6 体积)。将上述溶液置于氮气下，冷却至 16-18℃，加入 Et₃N(1.5 eq.)。滴加 1-[3-(二甲基氨基)丙基]-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC1; 1.4 eq.)的水(1.5 vol.)溶液，保持温度低于 25℃。在约 1 小时后反应完成，先加入叔丁基甲醚(MTBE; 1 vol.)然后加入水(12 vol.)。经过 1 小时的剧烈搅拌后，滤出所获得的固体，用水和 MTBE 洗涤，在 35-40℃ 真空干燥。

所获得的产物(3.71 kg)溶于 DCM(8.5 升)，用柱色谱法(用 EtOAc: 异己烷=80:20 洗脱)提纯，收集合适的部分，在减压下除去溶剂，获得为白色泡沫状的 5(R)-异噁唑-3-基氧基甲基-3-(4-(1-(3-叔丁氧基-2(S)-羟基丙酰基)-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3,5-二氟苯基)噁唑烷-2-酮(3.03 kg, 产率 82%)。色谱柱进一步用甲醇(50.5 升)洗脱，溶剂减压除去获得褐色胶状物(100 g)。将胶状物用 EtOAc(500 ml)研磨获得为深黄色固体的标题化合物(100 g)。

IR (KBr 圆片) (cm^{-1}) 1737 (C=O, 噁唑烷酮), 1638 (C=O, 酰胺); MS (MH⁺) 522; ¹H NMR (500MHz)，用 TOCSY 和 HMQC 确定 (Heteronuclear Multiple Quantum Coherence spectra-A 1H/13C 相关)，与异噁唑酮环氮原子连接的亚甲基碳原子的化学位移为 49 ppm (此连接的特征)。

实施例 91: 5(R)-(3-氧化-异噁唑-2-基甲基)-3-(4-(1-(2(S),3-二羟基丙酰基)-1,2,5,6-四氢吡啶-4-基)-3,5-二氟苯基)噁唑烷-2-酮



实施例 90(5.0g)在含 4M HCl 的二噁烷(25ml)中成浆状，在室温下搅拌 24 小时，形成的胶状物用二噁烷(20 ml)洗涤，然后用异丁醇(50 ml)研磨。所得的固体用异丁醇(2×10)洗涤，减压干燥获得为黄色固体的标题化合物(3.4g)。

5 ^1H NMR (500MHz)，用 TOCSY 和 HMQC 相关性光谱确定。与异噁唑酮环氮原子连接的亚甲基化学位移为 47 ppm(它为该连接对 O-联的特征)；MS (MH $^+$) 466。

实施例 92

10 以下举例说明典型的药物剂型，它包含式(I)化合物、其体内可水解的酯或药学上可接受的盐，包括体内可水解酯的药学上可接受的盐，(下面用化合物 X 表示)，所述药物剂型用于人类治疗或预防。

(a)	<u>片剂 I</u>	mg/片
	化合物 X.....	500
	乳糖 Ph.Eur.....	430
	交联羧甲基纤维素钠.....	40
	聚乙烯吡咯烷酮.....	20
	硬脂酸镁.....	10
(b)	<u>片剂 II</u>	mg/片
	化合物 X.....	100
	乳糖 Ph.Eur.....	179
	交联羧甲基纤维素钠.....	12
	聚乙烯吡咯烷酮.....	6
	硬脂酸镁.....	3
(c)	<u>片剂 III</u>	mg/片
	化合物 X.....	50
	乳糖 Ph.Eur.....	229
	交联羧甲基纤维素钠.....	12

	聚乙烯吡咯烷酮.....	6
	硬脂酸镁.....	3
(d)	<u>片剂 IV</u>	mg/片
	化合物 X.....	1
	乳糖 Ph.Eur.....	92
	交联羧甲基纤维素钠.....	4
	聚乙烯吡咯烷酮.....	2
	硬脂酸镁.....	1
(e)	<u>胶囊剂</u>	mg/胶囊
	化合物 X.....	10
	乳糖 Ph.Eur.....	389
	交联羧甲基纤维素钠.....	100
	硬脂酸镁.....	1
(f)	<u>注射剂 I</u>	
	化合物 X.....	50% w/v
	等渗水溶液.....	至 100%
(g)	<u>注射剂 II(例如快速注射剂)</u>	
	化合物 X.....	10% w/v
	等渗水溶液.....	至 100%
(h)	<u>注射剂 III</u>	
	化合物 X.....	5% w/v
	等渗水溶液.....	至 100%
(i)	<u>注射剂 IV(例如输液剂)</u>	
	化合物 X.....	1% w/v
	等渗水溶液.....	至 100%

缓冲剂、药学上可接受的表面活性剂、油类或助溶剂(例如聚乙二醇、聚丙二醇、甘油或乙醇)、助流剂(例如二氧化硅)或复合剂(例如环糊精, 如羟丙基 β -环糊精或硫代丁基醚 β -环糊精)可以用来辅助

配制。此外，如果需要，例如通过使式(I)化合物与磷脂缀合(例如(磷酸)胆碱衍生物)形成胶束乳状液，可提高水溶解度。

注意：上述制剂可以用药学领域熟知的常规方法获得，例如参阅“Remington : The Science & Practice of Pharmacy” Vols.I & II (A.R.Gennaro (Chairman)等编著；出版者：Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania; 第 19 版-1995) 以及“Pharmaceutics- The Science of Dosage Form Design” (M.E.Aulton 主编；出版者：Churchill Livingstone; 1988 年第一次出版)。片剂(a)-(d)可以通过常规方式进行聚合物包衣，例如提供一种邻苯二甲酸乙酸纤维素的肠溶包衣。