[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷
C07D487/10
C07D471/10 C07D401/10
C07D403/10
//(C07D487/04,205: 00,205: 00)

[12]发明专利申请公开说明书

[21]申请号 00132826.3

H002056

[43]公开日 2002年2月20日

[11]公开号 CN 1336375A

[22]申请日 1996.4.18 [21]申请号 00132826.3
分案原申请号 96193861.7
[30]优先权
[32]1995.5.11 [33]US [31]08/438,705
[71]申请人 法玛西雅厄普约翰美国公司
地址 美国密执安州
[72]发明人 M·R·巴巴克因 S·J·布里克纳
D·K·哈钦森

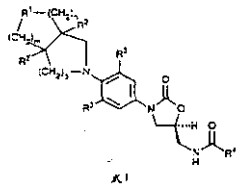
[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所
代理人 唐伟杰

权利要求书4页 说明书36页 附图页数0页

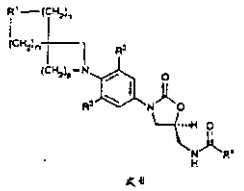
[54]发明名称 螺环和双环二嗪基和咔嗪基噁唑烷酮类

[57]摘要

本发明公开了说明书所定义的用于治疗人或其它温血动物微生物感染 的结构式Ⅰ或Ⅱ化合物或其可药用盐：



式Ⅰ

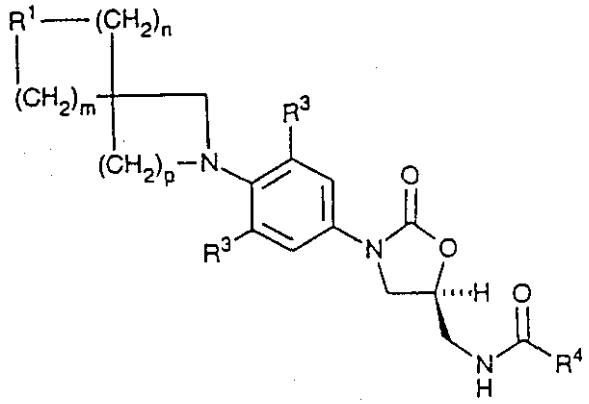


式Ⅱ

ISSN1008-4274

权 利 要 求 书

1. 结构式 II 化合物或其可药用盐:



式 II

其中

R^1 是（a）NR^5,

（b）CR^6R^7;

R^2 独立地是 H 或 CH_3;

R^3 独立地是 H, F, Cl 或甲氧基;

R^4 是（a）氢,

（b）任意被一个或多个下列基团取代的 C_1 - C_8 烷基: F, Cl, 羟基, C_1 - C_8 烷氧基, C_1 - C_8 酰氧基,

（c）C_3 - C_6 环烷基,

（d）氨基,

（e）C_1 - C_8 烷基氨基

（f）C_1 - C_8 二烷基氨基,

（g）C_1 - C_8 烷氧基,

R^5 是（a）H,

（b）任意被一个或多个下列基团取代的 C_{1-6} 烷基: Cl, F, CN,

OH，C_{1-4}烷氧基，氨基，羟氨基，烷氧基氨基，C_{1-4}酰氧基，C_{1-4}烷基亚磺酰基，C_{1-4}烷基亚硫酰基，C_{1-4}烷基磺酰基，氨基磺酰基，C_{1-4}烷基氨基磺酰基，C_{1-4}二烷基氨基磺酰基，4－吗啉基磺酰基，苯基（任意被一个或多个F、Cl，CN，OH，C_{1-4}烷氧基取代），5－异噁唑基，乙烯氧基，乙炔基，

（c）任意被一个或多个下列基团取代的C_{1-6}酰基：Cl，F，OH，SH，C_{1-4}烷氧基，萘氧基，苯氧基（任意被一个或多个下列基团取代：Cl，F，OH，C_{1-4}烷氧基，氨基，C_1－C_4酰氨基，C_1－C_4烷基），氨基，C_1－C_4酰氨基，羟氨基，烷氧基氨基，C_{1-4}酰氧基，苯基，C_1－C_4烷基羰基，C_1－C_4烷基氨基，C_1－C_4二烷氨基，C_1－C_4羟基酰氧基，C_1－C_4烷基亚磺酰基，苯邻二甲酰亚氨基，马来酰亚氨基，琥珀酰亚氨基，

（d）任意被一个或多个下列基团取代的C_{1-6}烷基磺酰基：Cl，F，OH，C_{1-4}烷氧基，氨基，羟氨基，烷氧基氨基，C_{1-4}酰氧基，苯基，

（e）任意被一个或多个下列基团取代的芳基磺酰基：F，Cl，OCH_3，OH或C_{1-4}烷基，

（f）任意被一个或多个下列基团取代的C_{1-6}烷氧羰基：Cl，F，OH，C_{1-4}烷氧基，C_{1-4}酰氧基，苯基，

（g）氨基羰基，C_{1-6}烷氨基羰基或C_{1-6}二烷氨基羰基（其中烷基任意被一个或多个下列基团取代：Cl，F，OH，C_{1-4}烷氧基，苯基），

（h）任意被一个或多个下列基团取代的5或6员杂环：Cl，F，OH，氨基，C_{1-4}酰氨基，C_{1-4}烷基磺酰氨基，C_{1-4}烷氧羰基氨基，C_{1-4}烷氧基，C_{1-4}酰氧基，可被F，OH，或C_{1-4}烷氧基取代的C_{1-4}烷基，

（i）任意被一个或多个下列基团取代的C_3－C_6环烷基羰基：F，Cl，OH，C_1－C_4烷氧基，CN，

（j）任意被一个或多个下列基团取代的苯甲酰基：F，Cl，OH，C_1－C_4烷氧基，C_1－C_4烷基，氨基，C_1－C_4酰氨基，

（k）任意被一个或多个 C_1－C_4 烷基取代的吡咯基羰基，

（l）C_1－C_2 酰氧基乙酰基，其中酰基任意被一个或多个下列基团取代：氨基，C_1－C_4 烷氨基，C_1－C_4 二烷氨基，4－吗啉代，4－氨基苯基，4－（二烷基氨基）苯基，4－（甘氨酰氨基）苯基；

R^6 是（a）H，

（b）OH，

（c）C_1－C_6 烷氧基，

（d）氨基，C_{1-6} 烷氨基，C_{1-6} 二烷氨基，羟氨基，或 C_{1-2} 烷氧氨基，所有这些基团可任意在氮原子上被下列基团取代：被 1－2 个 Cl 或 OH 取代的 C_{1-6} 酰基，任意被 1－2 个 Cl 或 OH 取代的 C_{1-6} 酰基，任意被 1－2 个 Cl 或 OH 取代的 C_{1-6} 烷基磺酰基，或 C_{1-6} 烷氧基羰基，

（e）Cl 或 F；

R^7 是（a）H，

（b）任意被一个或多个下列基团取代的 C_{1-6} 烷基：Cl，F，CN，OH，C_{1-4} 烷氧基，C_{1-4} 酰氧基，氨基，

（c）CN，

（d）任意被一个或多个下列基团取代的苯基：Cl，F，OH，C_{1-4} 烷氧基；或

R^6 和 R^7 一起是（a）羰基或硫代羰基，

（b）乙二醇缩酮基（－OCH_2CH_2O－），丙二醇缩酮基（－$OCH_2CH_2CH_2O$－），乙二醇硫代缩酮基（－SCH_2CH_2S－），丙二醇硫代缩酮基（－$SCH_2CH_2CH_2S$－），二甲基缩酮基，二乙基缩酮基，二甲基硫代缩酮基，或二乙基硫代缩酮基，

（c）任意被 H，C_{1-6} 烷基（任意被 Cl，F，或 C_{1-4} 烷氧基取代），C_{1-6} 酰基（任意被一个或多个下列基团取代：Cl，F，OH，C_{1-4} 烷氧基，C_{1-4} 酰氧基）取代的肟，

（d）任意被 H，C_{1-6} 烷基（任意被一个或多个 Cl，F，OH，C_{1-4} 烷氧基，C_{1-4} 酰氧基，苯基取代），C_{1-6} 酰基（任意被一个或多个

Cl，F，OH，C_{1-4}烷氧基，C_{1-4}酰氧基，苯基取代），C_{1-6}烷氧羰基（任意被一个或多个下列基团取代的：Cl，F，OH，C_{1-4}烷氧基，C_{1-4}酰氧基，苯基），C_{1-6}烷基磺酰基取代的脲，

（e）任意被H或C_{1-6}烷基（任意被Cl，F，OH，C_{1-4}烷氧基，C_{1-4}酰氧基，苯基取代）取代的亚氨基，

（f）任意被H，C_{1-4}烷氧羰基，C_{1-4}烷基（任意被Cl，F，OH，C_{1-4}烷氧基，苯基取代）取代的碳－碳双键；

m是0－2；

n是1－3；

o是0－3；及

p是1－3。

2. 权利要求1的化合物，其中一个R^3是氟，另一个是氢。

3. 权利要求1的化合物，其中每个R^3是氟。

4. 权利要求1的化合物，其中R^4是氢，甲基，二氟甲基，二氯甲基，羟基甲基或甲氧基。

5. 权利要求4的化合物，其中R^4是甲基，二氟甲基，二氯甲基或甲氧基。

6. 权利要求5的化合物，其中R^4是甲基。

7 权利要求1的化合物，其中R^5是羟基乙酰基。

说　明　书

螺环和双环二嗪基和咔嗪基噁唑烷酮类

本发明公开了具有螺环或双环二嗪基或咔嗪基(carbazinyl)的新的和有用的噁唑烷酮化合物。该类化合物对抗许多人和动物致病菌包括革兰氏阳性需氧细菌如多重耐药葡萄球菌，链球菌和肠球菌以及需氧生物体如拟杆菌属和梭菌属种和抗酸生物体如结核杆菌和其它分支杆菌种是有用的抗菌剂。

本发明化合物与下列出版物公开的苯基噁唑烷酮环结构相关，只是本发明化合物具有螺环或双环二嗪基或咔嗪基。本发明化合物具有有用的抗菌活性。

PCT/US94/08904 申请公开了具有吗啉或硫代吗啉取代基的噁唑烷酮抗菌化合物。

PCT/US93/03570 申请公开了含有取代的二嗪部分的噁唑烷酮类和它们作为抗微生物的用途。

PCT/US92/08267 申请公开了用作抗菌剂的取代的芳基和杂芳基-苯基-噁唑烷酮类。

PCT/US89/03548 申请公开了用作抗菌剂的5'－吲哚基－5β－氨基甲基－噁唑烷酮类，3－（稠合环取代的）苯基－5β－氨基甲基－噁唑烷酮类和3－（氮取代的）苯基－5β－氨基甲基－噁唑烷酮类。

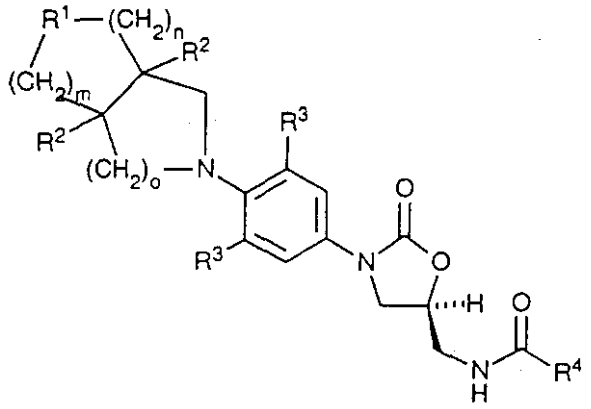
公开各种噁唑烷酮类的其它文献包括 US 专利 4,801,600，4,921,869，Gregory W. A. 等人,《药物化学杂志》（J. Med. Chem.），32，1673－81（1989）；Gregory W. A.等人,《药物化学杂志》（J. Med. Chem.），33，2569－78（1990）；Wang C.,等人，《四面体》（Tetrahedron），45，1323－26（1989）；和 Brittelli 等人，《药物化学杂志》（J. Med. Chem.），35，1156（1992）。

欧洲专利公开 352,781 公开了苯基和吡啶基取代的苯基噁唑烷酮类。

欧洲专利公开 316,594 公开了3－取代的苯乙烯基噁唑烷酮类。

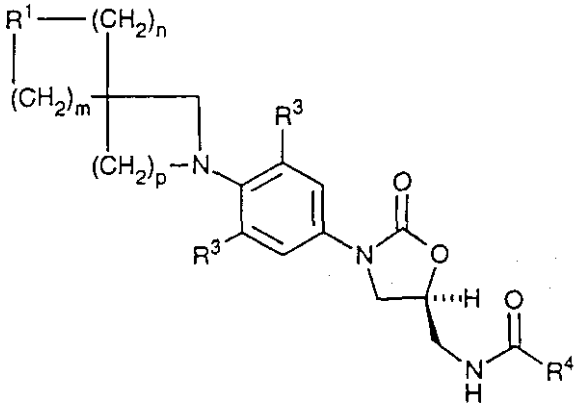
欧洲专利公开312,000公开了苯基甲基和吡啶基甲基取代的苯基噁唑烷酮类。

一方面本发明提供式I结构的化合物:



式I

另一方面本发明包括式II结构的化合物或其可药用盐:



式II

其中

R^1是（a）NR^5,

（b）CR^6R^7;

R^2 独立地是 H 或 CH_3；

R^3 独立地是 H，F，Cl 或甲氧基；

R^4 是（a）氢，

（b）C_1 - C_8 烷基（任意被一个或多个下列基团取代：F，Cl，羟基，C_1 - C_8 烷氧基，C_1 - C_8 酰氧基），

（c）C_3 - C_6 环烷基，

（d）氨基，

（e）C_1 - C_8 烷基氨基，

（f）C_1 - C_8 二烷基氨基，

（g）C_1 - C_8 烷氧基，

R^5 是（a）H，

（b）C_{1-6} 烷基（任意被一个或多个下列基团取代：Cl，F，CN，OH，C_{1-4} 烷氧基，氨基，羟氨基，烷氧基氨基，C_{1-4} 酰氧基，C_{1-4} 烷基亚磺酰基，C_{1-4} 烷基亚硫酰基，C_{1-4} 烷基磺酰基，氨基磺酰基，C_{1-4} 烷基氨基磺酰基，C_{1-4} 二烷基氨基磺酰基，4 - 吗啉基磺酰基，苯基（任意被一个或多个 F，Cl，CN，OH，C_{1-4} 烷氧基取代），5 - 异噁唑基，乙烯氧基，乙炔基），

（c）C_{1-6} 酰基（任意被一个或多个下列基团取代：Cl，F，OH，SH，C_{1-4} 烷氧基，萘氧基，苯氧基（任意被一个或多个下列基团取代：Cl，F，OH，C_{1-4} 烷氧基，氨基，C_1 - C_4 酰氨基，C_1 - C_4 烷基），氨基，C_1 - C_4 酰氨基，羟氨基，烷氧基氨基，C_{1-4} 酰氧基，苯基，C_1 - C_4 烷基羧基，C_1 - C_4 烷基氨基，C_1 - C_4 二烷基氨基，C_1 - C_4 羟基酰氧基，C_1 - C_4 烷基亚磺酰基，苯邻二甲酰亚氨基，马来酰亚氨基，琥珀酰亚氨基），

（d）C_{1-6} 烷基磺酰基（任意被一个或多个下列基团取代：Cl，F，OH，C_{1-4} 烷氧基，氨基，羟氨基，烷氧基氨基，C_{1-4} 酰氧基，苯基），

（e）芳基磺酰基（任意被一个或多个下列基团取代：Cl，F，OCH_3，OH 或 C_{1-4} 烷基），

（f）C_{1-6} 烷氧羧基（任意被一个或多个下列基团取代：F，Cl，

OH，C_{1-4}烷氧基，C_{1-4}酰氧基，苯基），

（g）氨基羰基，C_{1-6}烷氨基羰基或C_{1-6}二烷氨基羰基（其中烷基任意被一个或多个下列基团取代：Cl，F，OH，C_{1-4}烷氧基，苯基），

（h）5或6员杂环，特别是2－噁唑基，2－噻唑基，3－异噁唑基，3－异噻唑基和这些环系的二氢衍生物（所有杂环任意被一个或多个下列基团取代：Cl，F，OH，氨基，C_{1-4}酰氨基，C_{1-4}烷基磺酰氨基，C_{1-4}烷氧羰基氨基，C_{1-4}烷氧基，C_{1-4}酰氧基，可被F，OH，或C_{1-4}烷氧基取代的C_{1-4}烷基），

（i）C_3-C_6环烷基羰基（任意被一个或多个下列基团取代：F，Cl，OH，C_1-C_4烷氧基，CN），

（j）苯甲酰基（任意被一个或多个下列基团取代：F，Cl，OH，C_1-C_4烷氧基，C_1-C_4烷基，氨基，C_1-C_4酰氨基），

（k）吡咯基羰基（任意被一个或多个C_1-C_4烷基取代），

（l）C_1-C_2酰氧基乙酰基（酰基任意被一个或多个下列基团取代：氨基，C_1-C_4烷氨基，C_1-C_4二烷氨基，4－吗啉代，4－氨基苯基，4－（二烷基氨基）苯基，4－（甘氨酰氨基）苯基）；

R^6是（a）H，

（b）OH，

（c）C_1-C_6烷氧基，

（d）氨基，C_{1-6}烷氨基，C_{1-6}二烷氨基，羟氨基，或C_{1-2}烷氧氨基（所有这些基团可任意在氮原子上被下列基团取代：被1－2个Cl或OH取代的C_{1-6}酰基，任意被1－2个Cl或OH取代的C_{1-6}烷基磺酰基，C_{1-6}烷氧基羰基），

（e）Cl或F；

R^7是（a）H，

（b）C_{1-6}烷基(任意被一个或多个下列基团取代：Cl，F，CN，OH，C_{1-4}烷氧基，C_{1-4}酰氧基，氨基），

（c）CN，

（d）苯基（任意被一个或多个下列基团取代：Cl，F，OH，C_1

$_{-4}$烷氧基），或

R^6和R^7一起是（a）羰基或硫代羰基，

（b）乙二醇缩酮基（$-OCH_2CH_2O-$），丙二醇缩酮基（$-OCH_2CH_2CH_2O-$），乙二醇硫代缩酮基（$-SCH_2CH_2S-$），丙二醇硫代缩酮基（$-SCH_2CH_2CH_2S-$），二甲基缩酮基，二乙基缩酮基，二甲基硫代缩酮基，和二乙基硫代缩酮基，

（c）肟（任意被H，C_{1-6}烷基（任意被Cl，F，或C_{1-4}烷氧基取代），C_{1-6}酰基（任意被一个或多个下列基团取代：Cl，F，OH，C_{1-4}烷氧基，C_{1-4}酰氧基）取代），

（d）腙（任意被H，C_{1-6}烷基（任意被一个或多个Cl，F，OH，C_{1-4}烷氧基，C_{1-4}酰氧基，苯基取代），C_{1-6}酰基（任意被一个或多个Cl，F，OH，C_{1-4}烷氧基，C_{1-4}酰氧基，苯基取代），C_{1-6}烷氧羰基（任意被一个或多个下列基团取代：Cl，F，OH，C_{1-4}烷氧基，C_{1-4}酰氧基，苯基），C_{1-6}烷基磺酰基取代），

（e）亚氨基（任意被H或C_{1-6}烷基（任意被Cl，F，OH，C_{1-4}烷氧基，C_{1-4}酰氧基，苯基取代）取代），

（f）碳－碳双键（任意被H，C_{1-4}烷氧羰基，C_{1-4}烷基（任意被Cl，F，OH，C_{1-4}烷氧基，苯基取代）取代）；

m是0－2；

n是1－3；

o是0－3；及

p是1－3。

另一方面，本发明涉及通过给需要的患者使用有效量的上述式I或II化合物治疗人或其它温血动物微生物感染的方法。该化合物可以药物组合物形式通过口服，非肠道或局部给药。该化合物优选通过口服或非肠道以约0.1至约100mg/kg体重/天，更优选以约3.0至约50mg/kg体重/天的剂量给药。

本发明公开了新的上述结构式I和II的螺环和稠合双环二嗪基和吡嗪基噁唑烷酮类。该类化合物是有用的抗菌剂，可有效地抗许多人和动物致

病菌，特别是革兰氏阳性需氧细菌如多重耐药的葡萄球菌，链球菌和肠球菌以及需氧生物体如拟杆菌属和梭菌属种和抗酸生物体如结核杆菌和其它分支杆菌种。

R 基团如上所述。这里所用术语 C_{n-m} 包括 C_{1-8} 化合物，即 1 － 8 个碳原子的化合物及其异构体。各种碳部分定义如下：烷基指脂肪族烃基并且包括直链或支链形式如甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，异丁基，仲丁基，叔丁基，正戊基，异戊基，新戊基，正己基，异己基，正庚基，异庚基，和正辛基。酰基指具有 1 － 6 个碳原子的基团如甲酰基，乙酰基，丙酰基等及其异构体形式。

R^3 取代基优选是氟，更优选氟和氢。

R^4 取代基优选为氢，甲基，二氟甲基，二氯甲基，羟基甲基或甲氧基。R^4 更优选为甲氧基，二氟甲基，二氯甲基或甲基。R^4 最优选为甲基。

R^5 取代基优选为羟基乙酰基。

本发明化合物的噁唑烷酮环 C － 5 位的绝对构型优选式 I 和 II 结构代表的。该绝对构型在 Cahn-Ingold-Prelog 命名系统中被称为（S）。正是该（S）对映体具有药理活性。其外消旋混合物以相同的方式和与纯（S）－对映体相同的目的被使用；区别在于使用二倍的外消旋体才能产生相同的抗菌效果。本领域技术人员明白当结构式 I 和 II 化合物的二嗪基或吡嗪基部分存在手性中心时，非对映异构体是可能的。这些外消旋体和对映体富集形式的非对映异构体也属于本发明式 I 和 II 化合物的范畴。

如果需要，可以使用有机或无机酸以形成本发明化合物的无毒可药用酸加成盐。可列举的酸有硫酸，硝酸，磷酸，盐酸，柠檬酸，乙酸，乳酸，酒石酸，pamoic，乙烷二磺酸，氨基磺酸，琥珀酸，环己基氨基磺酸，富马酸，马来酸和苯甲酸。用现有技术中的已知方法容易制备这些盐。

用标准和常规技术通过将式 I 或 II 化合物与固体或液体可药用载体和任选可药用附剂和赋形剂混合可制备本发明药物组合物。这种药物组合物通过各种给药途径以有效量或治疗有效量用于治疗人或其它温血动物（患者）的微生物感染。典型的用量可以从约 0.1 至约 100mg/kg 体重/天，更优选约 3.0 至约 50 mg/kg 体重/天。

固体形式组合物包括粉剂，片剂，可分散粒剂，胶囊，扁形胶囊剂和栓剂。固体载体可以至少是一种功能性物质如稀释剂，调味剂，增溶剂，润滑剂，悬浮剂，粘合剂，片剂崩解剂，包囊剂。惰性固体载体包括碳酸镁，硬脂酸镁，滑石，糖，乳糖，果胶，糊精，淀粉，明胶，纤维素物质，低熔点蜡，可可油等等。液体形式组合物包括溶液，悬浮液和乳液。例如，可提供溶解在水和水－丙二醇和水－聚乙二醇系统的本发明化合物溶液，其中任选含有适当常规着色剂，调味剂，稳定剂和增稠剂。

优选提供用常规技术制成的含有有效量或适当量的活性化合物即本发明式I化合物的单位剂量形式的药物组合物。

在药物组合物及其单位剂量形式中活性化合物即本发明式I或II化合物的量可根据具体应用，具体化合物的效力，所需浓度在宽范围内调节。一般活性化合物的量占组合物重量的0.5％至90％。

在治疗或对抗温血动物的细菌感染的应用中，化合物或其药物组合物将以口服和/或非肠道剂量形式给药以在进行治疗动物中获得和保持活性组分的一定浓度，即含量或血药水平，该含量或血药水平对抗菌是有效的。一般这种抗菌有效量的活性组分的剂量范围是约0.1至约100，更优选约3.0至约50mg/kg体重/天。可以理解这种剂量可根据患者的需要，要治疗的细菌感染的严重程度和具体使用的化合物而变化。还应理解为了迅速获得所需血药水平初始给药剂量应增加超过上述水平，或者初始剂量小于最佳剂量并且在治疗过程中根据具体情况逐渐增加日剂量。如果需要，日剂量也可以分成多剂量使用，例如每天2－4次。

本发明式I或II化合物可通过非肠道给药即注射，例如静脉内注射或通过其它非肠道途径给药。非肠道给药的药物组合物通常含有溶解在可药用液体载体中作为可溶盐（酸加成盐或碱盐）的可药用量的式I或II化合物，这种液体载体是例如注射用水和能提供适当缓冲等渗溶液的缓冲液，例如具有pH约3－7的溶液。适当的缓冲剂包括例如正磷酸三钠，碳酸氢钠，柠檬酸钠，N－甲基葡糖胺，L(+)－赖氨酸和L(+)－精氨酸，但不限于这几个有代表性的缓冲剂。通常将式I或II化合物溶解在足量的载体中以得到浓度范围在约1mg/ml至约400mg/ml内的可药用注射液。用所得液

体药物组合物给药从而获得上述抗菌有效剂量。

制备对映体纯形式的式 I 或 II 的噁唑烷酮类的方法在路线 I - VI 中说明。

如路线 I 所示，结构 1 的稠合双环二噻和吡噻在文献中是已知的。EP 0 350 733 A2， Dave, P. R.; Forohar, F.; Axenrod, T.; Qi, L.; Watnick, C.; Yazdekhasti, H. 《四面体通讯》（Tetrahedron Lett），1994，35，8965。Jacquet, J.-P.; Bouzard, D.; Kiechel, J.-R.; Remuzon, P. 《四面体通讯》（Tetrahedron Lett），1991, 32, 1565, JP 8956 673, 《化学文摘》（Chem.Abstr.），1989，111，153779w。Loftus, P.; 等人，《杂环化学杂志》（J. Heterocycl. Chem.），1983，20，321。Gobeaux, B.; Ghosez, L. 《杂环》（Heterocycles），1989，28，29。Xu,W.; Zhang, X.-M.; Mariano, P. S. 《美国化学会志》（J. Am. Chem. Soc.），1991，113，8863。另外，结构 2 的螺环二噻和吡噻也是已知物质。Culbertson, T. P.; Sanchez, J. P.; Gambino, L.; Sesnie, J. A. 《药物化学杂志》（J. Med. Chem.），1990，33，2270。Domagala, J. M.; 等人，U.S. 专利 4 638 067，1987，Xu,W.; Zhang, X.-M.; Mariano, P. S. 《美国化学会志》（J. Am. Chem. Soc.），1991，113，8863。

路线 II - VI 概括了从二噻或吡噻 1 和 2 合成结构式 I 和 II 的噁唑烷酮类抗菌剂的方法。

如路线 II 所示，将二噻或吡噻 1 与官能化的硝基苯 3（X = 卤素或三氟甲磺酸根）在适当的碱/溶剂混合物例如二元磷酸钾的二甲亚砜或 N，N-二异丙基乙胺的乙腈或 THF 存在下，和在适当温度，一般为室温至 70℃下反应，得到加成物 4。本领域技术人员应当明白化合物 1 的 R^1 基团可能需要适当的保护基存在。例如，对于二噻，当 R^1 是氮时，在该位置苄基保护基阻断是有效的。另外，对于吡噻变体（R^1=官能化碳）的敏感基团如羟基可被保护为其叔丁基二甲基甲硅烷基酯。对于其中 R^1 是羧基的情况，在转化之前，可用缩酮保护该官能基团不再进行以后的化学转化。本领域技术人员应该明白这些保护基只是些代表，我们当然可以使用其它保护基如在 Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. “有机合成中的保护基”(Protective

Groups in Organic Synthesis)，第二版， John Wiley & Sons: New York,1991 中所述的保护基。然后将 4 的硝基通过在适当催化剂如 10 %钯/炭或 W － 2 阮内镍存在下，适当的溶剂如 THF/H_2O 中催化氢化进行还原。当使用后一种溶剂系统时，首先过滤反应混合物以除去催化剂，并将含有中间体苯胺的滤液用例如碳酸氢钠和氯甲酸苄酯或甲酯处理，得到相应的苄基（ R = CH_2Ph ）或甲基（ R=CH_3 ）尿烷衍生物 5 。当 R^1 是苄基氨基时，在氢化条件下苄基失去并且在随后的尿烷形成反应中被例如 Cbz 取代。然后将尿烷 5 用适当的碱如正丁基锂（ n-BuLi ），二异丙基氨化锂（ LDA ）或双（三甲基甲硅烷基）氨化锂，在适当的溶剂如四氢呋喃（ THF ）中和适当温度如-78 ℃至-60 ℃进行脱质子化反应，得到锂化（ lithiated ）中间体，然后将其用商品(-)－（ R ）－缩水甘油丁酸酯处理。温热至室温直接以对映体富集形式得到 5 －（羟甲基）噁唑烷酮 6 。

如路线 III 所示，通过例如甲磺酰氯/吡啶或甲磺酰氯/三乙胺/二氯甲烷或对甲苯磺酰氯/吡啶的作用将化合物 6 转化为相应的甲磺酸酯 7 （ R = 甲基）或芳基磺酸酯 7 （ R = $ArSO_2$，例如对甲苯磺酰基）。然后将所得磺酸酯衍生物 7 与叠氮化物源例如叠氮化钠或钾在非质子传递溶剂如 N， N －二甲基甲酰胺（ DMF ）或 1 －甲基－ 2 －吡咯烷酮中，任选催化剂如 18 －冠醚－ 6 存在下和在温度 50 － 90 ℃反应得到叠氮化物。然后将叠氮化物用钯－炭或铂催化剂在适当溶剂如乙酸乙酯或甲醇中氢化，将其还原成相应的胺 9 。或者，将叠氮化物 8 用三价磷化合物如三苯膦在适当溶剂如四氢呋喃中接着加水处理进行还原。中间体胺 9 还可通过用甲胺的乙醇/H_2O 在回流温度下处理邻苯二甲酰亚胺衍生物 10 （通过磺酸酯 7 与邻苯二甲酰亚胺钾在适当的溶剂例如乙腈中及在回流温度反应得到）制备。或者胺 9 可直接从甲苯磺酰酯 7 通过浸润在 70 － 95 ℃油浴中的盛有 H_2O/异丙醇/THF 溶剂系统的密封反应容器中氨解制备。然后将胺 9 用本领域技术人员已知的反应进行酰基化得到结构 11 的噁唑烷酮。例如，该胺可与酰氯或酸酐在碱溶剂如吡啶中在温度－ 30 至 30 ℃范围内反应得到酰化的化合物 11 （ R^4=任意取代的烷基）。本领域技术人员应当明白用标准酰化技术，例如 March, J. “高等有机化学”（ Advanced Organic Chemistry ），第

3 版； John Wiley & Sons; New York, 1985； p370 - 375 中强调的那些，可将本发明范围内的其它羰基很容易地引入到胺 9 上得到 11 的其它实例。噁唑烷酮 11 是本发明结构式 I 的实例。

如路线 IV 和 V 所示，含有稠合双环和吡嗪的噁唑烷酮 11 的所选实例（本身即为结构式 I 抗菌剂）还可进一步合成为式 I 的其它化合物。

将相应的 Cbz 保护的衍生物 11（R^1 = CbzN）催化氢解有效得到的化合物 12（参见路线 IV）可通过本领域的已知方法进行 N - 烷基化，包括用烷基卤或甲苯磺酰酯在适当的碱存在下处理 12 得到化合物 13。或者，如 March,J. “高等有机化学”（Advanced Organic Chemistry），第 4 版； John Wiley & Sons; New York, 1992； p898 - 900 所述方法将所选烷基通过还原烷基化引入到 12 的氮上。也可以通过用各种羰基衍生物如酰氯，酸酐等等在适当的碱存在下和本领域已知的适当溶剂中处理 12，将化合物 12 转化为各种酰化衍生物 14。类似地，磺酰胺衍生物 15 可通过 12 与烷基和芳基磺酰氯在适当的胺碱存在下和本领域已知的适当溶剂中反应制备。通过化合物 12 与氯甲酸酯等在适当的碱存在下和本领域已知的适当溶剂系统中作用制备尿烷 16。实际上，上述讨论应当被认为仅仅是代表性的，因为 12 的其它衍生物是也可能的，例如，12 与异氰酸酯反应得到尿 14（R = NHY，其中 Y 是任意取代的烷基或苯基）。化合物 12 - 16 是本发明主题结构式 I 的稠合双环二嗪的实例。

由缩酮 11 [R^1 = C(OCH_2 CH_2O)]的酸性水解，例如用对甲苯磺酸的丙酮/水，很容易得到的化合物 17（参见路线 V）可进一步合成为结构式 I 的其它实例。例如，如 Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. “有机合成中的保护基”(Protective Groups in Organic Synthesis), 第二版， John Wiley & Sons: New York,1991， p212 - 213 和 March,J. “高等有机化学”（Advanced Organic Chemistry），第 4 版； John Wiley & Sons; New York, 1992； p904 - 905 所述方法，通过 17 与肼可制备各种腙衍生物 18。通过 17 与例如羟胺盐酸盐或甲氧基胺盐酸盐在适当的碱如吡啶存在下和适当溶剂如甲醇中及室温反应容易制备肟 19。如 March, J. “高等有机化学”（Advanced Organic Chemistry），第 4 版； John Wiley & Sons; New

York, 1992； p896－897所述方法，用伯胺处理17合成亚胺20。烯属衍生物21通过17与各种烯烃化试剂如本领域已知的磷内翁盐等反应制备。代表性的实例在March,J. “高等有机化学”（Advanced Organic Chemistry），第4版；John Wiley & Sons; New York, 1992； p956－963中有所描述。17的酮部分适于进一步修饰。如March, J. “高等有机化学”（Advanced Organic Chemistry），第4版；John Wiley & Sons; New York, 1992； p893－894所述方法，17与Lawesson试剂或其它试剂反应得到相应的硫代酮22。本领域技术人员应当明白17－22的进一步转化是可能的。例如，用催化氢化条件或基于硼烷的还原方法分别选择性地还原17，19和21的酮，肟和烯属部分，分别得到相应的羟基，氨基和烷基衍生物。，通过17与二醇，二硫醇，醇或硫醇在如Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. “有机合成中的保护基”(Protective Groups in Organic Synthesis)，第二版，John Wiley & Sons: New York,1991，p177－207所述条件下反应也可将化合物17转化为相应的环和无环缩酮和二硫代缩酮。化合物17－22和上述氧化物代表了本发明主题稠合双环咔嗪噁唑烷酮类抗菌剂的实例。

本领域技术人员应当明白上述制备稠合双环二嗪基和咔嗪基噁唑烷酮类抗菌剂的方法实际上仅是代表性的，其它合成方法是已知的，例如在引证文献中所述的一些方法。本领域技术人员还应明白以上概括的合成方法还可以基本无变化地用来制备本发明主题结构式II的螺环二嗪基和咔嗪基噁唑烷酮类抗菌剂（见路线VI）。

实施例1：（S）－N－[[3－[4－[顺－3－（苄氧羰基）－3，7－二氮杂双环[3.3.0]辛烷－7－基]－3－氟苯基]－2－氧－噁唑烷基]甲基]乙酰胺

步骤1：顺－3－苄基－7－（2－氟－4－硝基苯基）－3，7－二氮杂双环[3.3.0]辛烷

在氮气氛中和室温下，向顺－3－苄基－3，7－二氮杂双环[3.3.0]辛烷（0.35g,1.73mmol）的乙腈（10ml）溶液中加入3，4－二氟硝基

苯（0.19ml,1.73mmol）和碳酸钾（0.60g,4.33mmol）。将该反应搅拌15小时，真空浓缩，并用乙酸乙酯（100ml）稀释。用水（3X20ml）和盐水（20ml）洗涤有机相，用硫酸钠干燥，真空浓缩并在硅胶（230－400目，100ml）进行色谱分离，用氯仿/甲醇（99/1）洗脱。合并合适的流出液（Rf＝0.49,TLC,氯仿/甲醇，95/5）并真空浓缩得到标题化合物，NMR（$CDCl_3$）7.94,7.88,7.29,6.62,3.73,3.64,3.44,2.97,2.75,2.55。

步骤2：顺－3－（苄氧羰基）－7－[4-[（苄氧羰基）氨基]－2－氟苯基]－3，7－二氮杂双环[3.3.0]辛烷

将顺－3－苄基－7－（2－氟－4－硝基苯基）－3，7－二氮杂双环[3.3.0]辛烷（9.11g,26.71mmol），THF（100ml），和甲醇（50ml）与10％钯－炭（6.67g）和甲酸铵（16.83g,266.90mmol）在氮气氛下一起加热回流2.5小时，冷却至室温，搅拌15小时，用硅藻土过滤并真空浓缩得到粗的顺－3－（4－氨基－2－氟苯基）－3，7－二氮杂双环[3.3.0]辛烷。将顺－3－（4－氨基－2－氟苯基）－3，7－二氮杂双环[3.3.0]辛烷，水（100ml），丙酮（100ml）和碳酸钾（7.75g,56.07mmol）合并，冷却至0℃，慢慢加入氯甲酸苄酯。将反应温热至室温，搅拌15小时，真空浓缩，并用乙酸乙酯稀释。用水（2X150ml）和盐水（150ml）洗涤有机相，硫酸钠干燥，真空浓缩，并在硅胶（230－400目，100ml）上进行色谱分离，用己烷/乙酸乙酯（80/20）洗脱。合并合适的流出液（Rf=0.41,TCL,己烷/乙酸乙酯，50/50），真空浓缩得到标题化合物，mp 121－122℃。

步骤3：（R）－[3－[4－[顺－3－（苄氧羰基）－3，7－二氮杂双环[3.3.0]辛烷－7－基]－3－氟苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲醇

向烘干的冷却至-78℃并且配有氮气入口的烧瓶中装入顺－3－（苄氧羰基）－7－[4－[（苄氧羰基）氨基]－2－氟苯基]－3，7－二氮杂双环[3.3.0]辛烷（7.25g,14.81mmol），THF（100ml），和1.6M丁基锂（9.72ml,15.55mmol）。将该反应在-78℃搅拌1小时，然后慢慢加入（R）－（－）缩水甘油丁酸酯（2.26ml,15.99mmol）并在-78℃搅拌2小时及在室温搅拌15小时。加入饱和氯化铵（50ml）并用乙酸乙酯（2X50ml）

萃取水相。合并萃取液，用盐水（50ml）洗涤，硫酸钠干燥，真空浓缩，并在硅胶（230－400目，100ml）上进行色谱分离，用氯仿/甲醇（99/1）洗脱。合并合适的流出液（Rf=0.13,TCL,氯仿/甲醇，95/5），真空浓缩得到标题化合物，mp 168－171℃。

步骤4：（S）－N－[[3－[4－[顺－3－（苄氧羰基）－3，7－二氮杂双环[3.3.0]辛烷－7－基]－3－氟苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺

向烘干的并且配有氮气入口的烧瓶中装入（R）－[[3－[4－[顺－3－（苄氧羰基）－3，7－二氮杂双环[3.3.0]辛烷－7－基]－3－氟苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲醇（1.75g,3.84mmol）和冷却至0℃的二氯甲烷（100ml）。加入三乙胺（0.80ml,5.76mmol）和甲磺酰氯，在0℃搅拌2小时，并温热至室温1小时。用水（30ml），饱和碳酸氢钠（30ml）和盐水（30ml）洗涤反应物，用硫酸钠干燥，真空浓缩得到粗的（R）－[[3－[4－[顺－3－（苄氧羰基）－3，7－二氮杂双环[3.3.0]辛烷－7－基]－3－氟苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]甲磺酸酯。将（R）－[[3－[4－[顺－3－（苄氧羰基）－3，7－二氮杂双环[3.3.0]辛烷－7－基]－3－氟苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]甲磺酸酯在一个可再密封管中与THF（5ml），异丙醇（5ml），和浓氢氧化铵（10ml）合并并在95℃加热10小时。反应物用二氯甲烷（50ml）稀释并用盐水（30ml）洗涤，用硫酸钠干燥，真空浓缩得到（S）－[[3－[4－[顺－3－（苄氧羰基）－3，7－二氮杂双环[3.3.0]辛烷－7－基]－3－氟苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]胺。将粗的（R）－[[3－[4－[顺－3－（苄氧羰基）－3，7－二氮杂双环[3.3.0]辛烷－7－基]－3－氟苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]胺（1.67g,3.67mmol）溶解在二氯甲烷（20ml）中，在氮气下冷却至0℃，加入吡啶（0.89ml,11.02mmol）和乙酐（0.43ml, 4.59mmol），将该反应在室温搅拌15小时。反应物用二氯甲烷（50ml）稀释，用1N HCl（25ml），饱和碳酸氢钠（25ml），盐水（25ml）洗涤，用硫酸钠干燥，真空浓缩，并在硅胶（230－400目，200ml）上进行色谱分离，用氯仿/甲醇（98/2）

洗脱。合并合适的流出液（ Rf=0.15,TCL,氯仿/甲醇， 95/5 ），真空浓缩得到标题化合物， mp 165 - 168 ℃。

实施例 2： （ S ）- N -[[3 -[3 - 氟 - 4 -[顺 - 3 -（苄氧基乙酰基）- 3，7 - 二氮杂双环[3.3.0]辛烷 - 7 - 基]苯基] - 2 - 氧代 - 5 - 噁唑烷基]甲基]乙酰胺

将（ S ）- N -[[3 -[4 -[顺 - 3 -（苄氧羰基）- 3，7 - 二氮杂双环[3.3.0]辛烷 - 7 - 基] - 3 - 氟苯基] - 2 - 氧代 - 5 - 噁唑烷基]甲基]乙酰胺（ 150mg,0.30mmol ），二氯甲烷（ 5ml ），和甲醇（ 10ml ）与 10 %钯 - 炭（ 30mg ）合并并放在氮气中（球状） 15 小时。用硅藻土过滤该反应物并真空浓缩，得到粗的（ S ）- N -[[3 -[4 -[顺 - 3， 7 - 二氮杂双环[3.3.0]辛烷 - 7 - 基] - 3 - 氟苯基] - 2 - 氧代 - 5 - 噁唑烷基]甲基]乙酰胺，将该粗胺溶解在二氯甲烷（ 15ml ）中，冷却至 0 ℃，并加入三乙胺（ 0.09ml,0.67mmol ）和苄氧基乙酰氯（ 0.06ml,0.40mmol ）。将反应温热至室温，搅拌 15 小时，并用二氯甲烷（ 100ml ）稀释。用水（ 2X50ml ）和盐水（ 150ml ）洗涤有机相，用硫酸钠干燥，真空浓缩，并在硅胶（ 230 - 400 目， 100ml)上进行色谱分离，用氯仿/甲醇（ 95/5 ）洗脱。合并合适的流出液（ Rf=0.41,TCL,氯仿/甲醇， 90/10 ），真空浓缩得到标题化合物， mp 138 - 140 ℃。

实施例 3： （ S ）- N -[[3 -[3 - 氟 - 4 -[顺 - 3 -（羟基乙酰基）- 3，7 - 二氮杂双环[3.3.0]辛烷 - 7 - 基]苯基] - 2 - 氧代 - 5 - 噁唑烷基]甲基]乙酰胺

将（ S ）- N -[[3 -[3 - 氟 - 4 -[顺 - 3 -（苄氧基乙酰基）- 3，7 - 二氮杂双环[3.3.0]辛烷 - 7 - 基]苯基] - 2 - 氧代 - 5 - 噁唑烷基]甲基]乙酰胺（ 110mg,0.22mmol ）和甲醇（ 25ml ）与 10 %钯 - 炭（ 100mg ）合并，放在 40 帕斯卡氢气中（气球）并振荡 5 天。用硅藻土过滤该反应物，真空浓缩并在硅胶（ 230 - 400 目， 100ml ）上进行色谱分离，用氯仿/甲醇（ 95/5 ）洗脱。合并合适的流出液（ Rf=0.20,TCL,氯仿/甲醇， 90/10 ），真空浓缩得到标题化合物， mp 167 - 168 ℃。

实施例 4： （ S ）- N -[[3 -[3 - 氟 - 4 -[顺 - 3 -（ 5 - 异噁唑啉酰

基）－3，7－二氮杂双环[3.3.0]辛烷－7－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺

将（S）－N－[[3－[4－[顺－3－（苄氧羰基）－3，7－二氮杂双环[3.3.0]辛烷－7－基]－3－氟苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺（150mg,0.30mmol），二氯甲烷（5ml），和甲醇（10ml）与10％钯－炭（30mg）合并并放在氢气中（气球）15小时。用硅藻土过滤该反应物并真空浓缩得到粗的（S）－N－[[3－[4－[顺－3，7－二氮杂双环[3.3.0]辛烷－7－基]－3－氟苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺，在0℃向粗的（S）－N－[[3－[4－[顺－3，7－二氮杂双环[3.3.0]辛烷－7－基]－3－氟苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺（115mg,0.30mmol）的吡啶（5ml）中加入1－（3－二甲氨基丙基）－3－乙基碳化二亚胺盐酸盐(70mg, 0.35mmol)，4－二甲氨基吡啶（5mg, 0.05mmol）和异噁唑－5－甲酸（40mg, 0.35mmol）。将反应温热至室温，搅拌15小时，并用二氯甲烷（30ml）稀释。有机相用1N HCl（20）和盐水（20ml）洗涤，硫酸钠干燥，真空浓缩，并在硅胶（230－400目，100ml）上进行色谱分离，用氯仿/甲醇（97/3）洗脱。合并合适的流出液（Rf=0.16,TCL,氯仿/甲醇，95/5），真空浓缩得到标题化合物，mp 172－175℃。

实施例5：（S）－N－[[3－[3－氟－4－[顺－3－（2－吲哚基羰基）－3，7－二氮杂双环[3.3.0]辛烷－7－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺

根据实施例4的一般方法制备没有本质区别的变体，只是用吲哚－2－甲酸（60mg,0.35mmol）代替异噁唑－5－甲酸，得到标题化合物，mp 211℃。

实施例6：（S）－N－[[3－[3－氟－4－[顺－3－（甲氧羰基）－3，7－二氮杂双环[3.3.0]辛烷－7－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺

根据实施例2的一般方法制备没有本质区别的变体，只是用氯甲酸甲酯（80mg,0.80mmol）代替苄氧基乙酰氯，用碳酸氢钠

（240mg,2.80mmol）代替三乙胺，并用丙酮（5ml）和水（5ml）作溶剂，得到标题化合物，mp 128 - 132 ℃。

实施例 7：（S）- N -[[3 -[3 - 氟 - 4 -[顺 - 3 -（甲酰基）- 3，7 - 二氮杂双环[3.3.0]辛烷 - 7 - 基]苯基]- 2 - 氧代 - 5 - 噁唑烷基]甲基]乙酰胺

根据实施例 4 的一般方法制备没有本质区别的变体，只是用甲酸（40mg,0.60mmol）代替异噁唑 - 5 - 甲酸，得到标题化合物，$C_{19}H_{23}N_4FO_4$ 的 HRMS 分析：计算值：390.1703，实测值：390.1709。

实施例 8：（S）- N -[[3 -[3 - 氟 - 4 -[顺 - 3 -（乙酰基）- 3，7 - 二氮杂双环[3.3.0]辛烷 - 7 - 基]苯基]- 2 - 氧代 - 5 - 噁唑烷基]甲基]乙酰胺

根据实施例 2 的一般方法制备没有本质区别的变体，只是用乙酰氯（80mg,1.05mmol）代替苄氧基乙酰氯，得到标题化合物，mp 168 - 170 ℃。

实施例 9：（S）- N -[[3 -[4 -[顺 - 3 -（苄氧羰基）- 3，7 - 二氮杂双环[3.3.0]辛烷 - 7 - 基]苯基]- 2 - 氧代 - 5 - 噁唑烷基]甲基]乙酰胺

步骤 1：顺 - 3 - 苄基 - 7 -（4 - 硝基苯基）- 3，7 - 二氮杂双环[3.3.0]辛烷

根据实施例 1 步骤 1 的一般方法制备没有本质区别的变体，只是用 4 - 氟硝基苯（8.16g, 57.80mmol）代替 3，4 - 二氟硝基苯，得到标题中间体化合物，mp 121 - 123 ℃。

步骤 2：顺 - 3 -（苄氧羰基）- 7 - [4 -[（苄氧羰基）氨基]苯基]- 3，7 - 二氮杂双环[3.3.0]辛烷

根据实施例 1 步骤 2 的一般方法制备没有本质区别的变体，只是用顺 - 3 - 苄基 - 7 -（4 - 硝基苯基）- 3，7 - 二氮杂双环[3.3.0]辛烷（1.00g,3.10mmol）代替顺 - 3 - 苄基 - 7 -（2 - 氟 - 4 - 硝基苯基）- 3，7 - 二氮杂双环[3.3.0]辛烷，得到标题中间体化合物，mp 145 - 146 ℃。

步骤3：（R）－[3－[4－[顺－3－（苄氧羰基）－3，7－二氮杂双环[3.3.0]辛烷－7－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基] 甲醇

根据实施例1步骤3的一般方法制备没有本质区别的变体，只是用顺－3－（苄氧羰基）－7－[4－[（苄氧羰基）氨基]苯基]－3，7－二氮杂双环[3.3.0]辛烷（575mg,1.22mmol）代替顺－3－（苄氧羰基）－7－[4-[（苄氧羰基）氨基]－3－氟苯基]－3，7－二氮杂双环[3.3.0]辛烷，得到标题中间体化合物，mp 163－164℃。

步骤4：（S）－N－[[3－[4－[顺－3－（苄氧羰基）－3，7－二氮杂双环[3.3.0]辛烷－7－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺

根据实施例1步骤4的一般方法制备没有本质区别的变体，只是用（R）－[3－[4－[顺－3－（苄氧羰基）－3，7－二氮杂双环[3.3.0]辛烷－7－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基] 甲醇（280mg, 0.65mmol）代替（R）－[[3－[4－[顺－3－(苄氧羰基)－3，7－二氮杂双环[3.3.0]辛烷－7－基]－3－氟苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲醇，得到标题化合物，mp 135－140℃。

实施例10：（S）－N－[[3－[3－氟－4－[顺－2－(苄氧羰基)－2，8－二氮杂双环[4.3.0]壬烷－8－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺

步骤1：

将（±）－顺－2，8－二氮杂双环[4.3.0]壬烷（24.6mmol）溶解在30ml无水DMSO中。先后用K_2HPO_4（8.6g,49.2mmol）和3，4－二氟硝基苯（3.9g,24,6mmol）处理该溶液。该混合物变为亮橙色。将该混合物在N_2和室温下搅拌20小时。然后将混合物与$CHCl_3$一起倒入分液漏斗。用水和盐水洗涤该溶液。分离有机相并用无水Na_2SO_4干燥。过滤该溶液并浓缩得到橙色油状物，将其用硅胶色谱纯化，用1－5% MeOH/ $CHCl_3$梯度洗脱，得到4.2g橙色蜡状固体产物。MP：77－79℃。

步骤2：

将步骤1得到的硝基芳香产物（1.5g,5.65mmol）溶解在50ml THF中。将该溶液在N_2流下用催化剂10% Pd/C处理。将该混合物排空脱气

并用 N_2 冲洗（3 次），接着排空并用 H_2 冲洗（3 次）。将该混合物保持在 35 帕斯卡（psi）H_2 中并在帕尔瓶上振荡。反应 4 小时后 TLC 显示起始原料已经耗尽。用 50ml 1： 1 的丙酮/H_2O 稀释该溶液并将该混合物冷却至 0 ℃。先后用固体 $NaHCO_3$（1.4g,17.0mmol）和氯甲酸苄酯（2.0g, 11.9mmol）处理该反应混合物。将混合物温热至室温的同时搅拌过夜。16 小时后用 CH_2Cl_2 稀释反应混合物并用硅藻土过滤。将滤液与 H_2O 一起倒入分液漏斗。振荡该混合物并分离有机相，用盐水洗涤然后用无水 Na_2SO_4 干燥。过滤该溶液并浓缩得到一种固体，将其用硅胶色谱纯化，用 5： 1 己烷/EtOAc 洗脱，得到 2.0g 黄色固体状的 U－141248。将该物质从 10% EtOAc/己烷中重结晶得到白色固体。MP： 139－140 ℃。

步骤 3：

将步骤 2 的产物（505mg,1.00mmol）溶解在 10ml 无水 THF 中，并将该溶液冷却至－78 ℃。经过注射器用 n-BuLi（1.6M 的己烷溶液;Aldrich;656μL,1.05mmol）处理该溶液。10 分钟后加入（R）－缩水甘油丁酸酯（151mg,1.05mmol）并将该混合物温热至室温的同时搅拌过夜。14 小时后用 TLC 检测该混合物表明起始原料已经耗尽。将反应物与 EtOAc 一起倒入分液漏斗。用饱和 NH_4Cl 水溶液和盐水洗涤该混合物。分离有机相并用无水 Na_2SO_4 干燥。过滤并浓缩得到一种剩余物，将其用径向色谱纯化，用 1－3 % MeOH/$CHCl_3$ 梯度洗脱，得到 294mg 褐色泡沫状 5－（羟甲基）噁唑烷酮中间体。MP： 71－73 ℃。

步骤 4：

将步骤 3 得到的醇（880mg,1.90mmol）溶解在 15ml 无水 CH_2Cl_2 中，并将该溶液冷却至 0 ℃。溶液用 Et_3N (336mg, 3.32mmol)处理并搅拌 5 分钟，然后加入固体 3－硝基苯磺酰氯（NosylCl,561mg,2.53mmol）并将混合物放在冰箱中过夜。15 小时后 TLC 显示起始原料已经耗尽同时形成 Rf 更高的产物。将反应物与 CH_2Cl_2 一起倒入分液漏斗。用 1.0N 的 HCl 水溶液和饱和碳酸氢钠洗涤该溶液。分离有机相并用无水 Na_2SO_4 干燥。过滤并浓缩得到 1.3g 橙色泡沫状苯磺酸酯（nosylate）。该物质不用纯化。

步骤 5：

将粗的苯磺酸酯（1.9mmol）溶解在10ml CH_3CN中并将该溶液转移至一个可再密封的试管中。用5ml异丙醇和10ml 28%的NH_4OH水溶液稀释该溶液。将该试管密封并加热至65℃。15小时后将该溶液冷却至室温，TLC显示苯磺酸酯已经耗尽。将反应物与CH_2Cl_2一起倒入分液漏斗。用饱和$NaHCO_3$水溶液和盐水洗涤该溶液。分离有机相并用无水Na_2SO_4干燥。过滤并浓缩得到泡沫状粗胺。将该物质溶解在20ml的无水CH_2Cl_2中并将该溶液冷却至0℃。用500μL无水吡啶与过量Ac_2O（200μL）一起处理反应物。将混合物温热至室温的同时搅拌过夜。18小时后将反应混合物与CH_2Cl_2一起倒入分液漏斗。将该溶液用1.0N的HCl水溶液和饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。分离有机相并用无水Na_2SO_4干燥。将溶液过滤并浓缩得到一种棕色泡沫，将其用径向硅胶色谱纯化，用3 % MeOH/$CHCl_3$洗脱，得到776mg褐色泡沫状标题化合物（非对映异构体混合物）。MP：74－76℃。$C_{27}H_{31}FN_4O_5$的HRMS分析：计算值：510.2278，实测值：510.2278。

实施例11：（S）－N－[[3－[3－氟－4－[顺－2－（甲氧羰基）－2，8－二氮杂双环[4.3.0]壬烷－8－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺

步骤1：

将起始原料（实施例10）（850mg,1.7mmol）溶解在20ml MeOH中。在N_2气流中用10 % Pd/C（85mg）催化剂处理该溶液。将帕尔瓶排空并用N_2冲洗（3次），随后排空并用H_2冲洗（3次）。将该混合物保持在帕斯卡35（psi）H_2中并在帕尔瓶中振荡。反应10小时后TLC显示起始原料已经耗尽。将该溶液用硅藻土过滤并减压浓缩滤液，得到585mg褐色泡沫状物质。该粗胺不用纯化。

步骤2：

将粗胺（380mg,1.01mmol）溶解在2：1的丙酮/H_2O中并将溶液冷却至0℃。加入固体$NaHCO_3$ (170mg,2.02mmol）和氯甲酸甲酯（119mg,1.26mmol）。将混合物温热至室温的同时搅拌过夜。16小时后将反应混合物与CH_2Cl_2一起倒入分液漏斗。该混合物用水和盐水洗涤。分

离有机相并用无水 Na_2SO_4 干燥。过滤该溶液并浓缩得到一种白色泡沫，将其用径向色谱纯化，用 20 % $CH_3CN/CHCl_3$ 洗脱，得到 367mg 白色泡沫状的标题化合物（非对映异构体混合物）。MP： 83 - 85 ℃。$C_{21}H_{27}FN_4O_5$ 的 HRMS （EI）分析：计算值： 434.1965，实测值： 434.1971 。

实施例 12：：（S）- N -[[3 -[3 - 氟 - 4 -[顺 - 2 -（乙酰氧基乙酰基）- 2，8 - 二氮杂双环[4.3.0]壬烷 - 8 - 基]苯基] - 2 - 氧代 - 5 - 噁唑烷基]甲基]乙酰胺

步骤 1：

将在实施例 11 步骤 1 中得到的粗胺中间体（500mg,1.33mmol）溶解在 10ml 无水 CH_2Cl_2 中。将该溶液冷却至 0 ℃并依次用 1.0ml 无水吡啶和乙酰氧基乙酰氯（218mg,1.59mmol）处理。将混合物温热至室温的同时搅拌过夜。 18 小时后 TCL 显示起始原料已经耗尽。将反应混合物与 CH_2Cl_2 一起倒入分液漏斗。将该溶液用 0.5N HCl 水溶液，饱和 $NaHCO_3$ 水溶液和盐水洗涤。分离有机相并用无水 Na_2SO_4 干燥。过滤并浓缩得到一种胶状物，将其用径向色谱纯化，用 10 % CH_3CN/2 % $CHCl_3$ 洗脱，得到 426mg 白色泡沫状固体标题化合物（非对映异构体混合物）。MP： 113 - 116 ℃。$C_{23}H_{29}FN_4O_6$ 的 HRMS （EI）分析：计算值： 476.2071，实测值： 476.2065 。

实施例 13：：（S）- N -[[3 -[3 - 氟 - 4 -[顺 - 2 -（羟基乙酰基）- 2，8 - 二氮杂双环[4.3.0]壬烷 - 8 - 基]苯基] - 2 - 氧代 - 5 - 噁唑烷基]甲基]乙酰胺

步骤 1：

将起始原料（实施例 12）（325mg,0.68mmol）溶解在 6mlMeOH 中。在 N_2 中将该溶液冷却至 0 ℃。用 3.0ml10 % K_2CO_3 水溶液处理该溶液。将混合物搅拌 2 小时。之后， TCL 显示 U - 141950 已经耗尽。将反应混合物与 CH_2Cl_2 一起倒入分液漏斗。将该溶液用水和盐水洗涤。分离有机相并用无水 Na_2SO_4 干燥。过滤并浓缩得到 276mg 白色泡沫状标题化合物（非对映异构体混合物）。MP： 102 - 110 ℃。$C_{21}H_{27}FN_4O_5$ 的 HRMS （EI）分析：计算值： 434.1965，实测值： 434.1975 。

根据概括在路线中的一般方法和在实施例1－13所用的技术，特别是制备（S）－N－[[3－[3－氟－4－[顺－3－（苄氧羰基）－3，7－二氮杂双环[3.3.0]辛烷－7－基]苯基]－2－氧代－噁唑烷基]甲基]乙酰胺（实施例1），（S）－N－[[3－[3－氟－4－[顺－3－（苄氧基乙酰基）－3，7－二氮杂双环[3.3.0]辛烷－7－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺（实施例2）；（S）－N－[[3－[3－氟－4－[顺－3－（羟基乙酰基）－3，7－二氮杂双环[3.3.0]辛烷－7－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺（实施例3）；和（S）－N－[[3－[3－氟－4－[顺－3－（5－异噁唑啉酰基）－3，7－二氮杂双环[3.3.0]辛烷－7－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺（实施例4）的方法，还可制备下列式I的其它化合物：

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[顺－3－（乙酰氧基乙酰基）－3，7－二氮杂双环[3.3.0]辛烷－7－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[顺－3－（甲酰基）－3，7－二氮杂双环[3.3.0]辛烷－7－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[顺－3－（甲基磺酰基）－3，7－二氮杂双环[3.3.0]辛烷－7－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[顺－3－（2－氟乙基）－3，7－二氮杂双环[3.3.0]辛烷－7－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[顺－3－（2－羟基乙基）－3，7－二氮杂双环[3.3.0]辛烷－7－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[顺－3－（2－甲氧基乙基）－3，7－二氮杂双环[3.3.0]辛烷－7－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[顺－3－（氰基甲基）－3，7－二氮

杂双环[3.3.0]辛烷－7－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[顺－3－（甲氧羰基）－3，7－二氮杂双环[3.3.0]辛烷－7－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[（S，S）－2－（苄氧羰基）－2，8－二氮杂双环[4.3.0]壬烷－8－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[（S，S）－2－（羟基乙酰基）－2，8－二氮杂双环[4.3.0]壬烷－8－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[（S，S）－2－（乙酰氧基乙酰基）－2，8－二氮杂双环[4.3.0]壬烷－8－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[（S，S）－2－（甲酰基）－2，8－二氮杂双环[4.3.0]壬烷－8－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[（S，S）－2－（甲基磺酰基）－2，8－二氮杂双环[4.3.0]壬烷－8－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[（S，S）－2－（2－氟乙基）－2，8－二氮杂双环[4.3.0]壬烷－8－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[（S，S）－2－（2－羟基乙基）－2，8－二氮杂双环[4.3.0]壬烷－8－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[（S，S）－2－（2－甲氧基乙基）－2，8－二氮杂双环[4.3.0]壬烷－8－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[（S，S）－2－（氧基甲基）－2，8－二氮杂双环[4.3.0]壬烷－8－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[（S，S）－2－（甲氧羰基）－2，8－二氮杂双环[4.3.0]壬烷－8－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[（R，R）－2－（苄氧羰基）－2，8－二氮杂双环[4.3.0]壬烷－8－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[（R，R）－2－（羟基乙酰基）－2，8－二氮杂双环[4.3.0]壬烷－8－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[（R，R）－2－（乙酰氧基乙酰基）－2，8－二氮杂双环[4.3.0]壬烷－8－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[（R，R）－2－（甲酰基）－2，8－二氮杂双环[4.3.0]壬烷－8－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[（R，R）－2－（甲基磺酰基）－2，8－二氮杂双环[4.3.0]壬烷－8－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[（R，R）－2－（2－氟乙基）－2，8－二氮杂双环[4.3.0]壬烷－8－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[（R，R）－2－（2－羟基乙基）－2，8－二氮杂双环[4.3.0]壬烷－8－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[（R，R）－2－（2－甲氧基乙基）－2，8－二氮杂双环[4.3.0]壬烷－8－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷

基]甲基]乙酰胺；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[（R，R）－2－（氰基甲基）－2，8－二氮杂双环[4.3.0]壬烷－8－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[（R，R）－2－（甲氧羰基）－2，8－二氮杂双环[4.3.0]壬烷－8－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[顺－3－（苄氧羰基）－3，6－二氮杂双环[3.2.0]庚烷－6－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[顺－3－（羟基乙酰基）－3，6－二氮杂双环[3.2.0]庚烷－6－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[顺－3－（乙酰氧基乙酰基）－3，6－二氮杂双环[3.2.0]庚烷－6－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[顺－3－（甲酰基）－3，6－二氮杂双环[3.2.0]庚烷－6－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[顺－3－（甲基磺酰基）－3，6－二氮杂双环[3.2.0]庚烷－6－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[顺－3－（2－氟乙基）－3，6－二氮杂双环[3.2.0]庚烷－6－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[顺－3－（2－羟基乙基）－3，6－二氮杂双环[3.2.0]庚烷－6－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[顺－3－（2－甲氧基乙基）－3，6－二氮杂双环[3.2.0]庚烷－6－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]

乙酰胺；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[顺－3－（氰基甲基）－3，6－二氮杂双环[3.2.0]庚烷－6－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[顺－3－（甲氧羰基）－3，6－二氮杂双环[3.2.0]庚烷－6－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[顺－6－（苄氧羰基）－3，6－二氮杂双环[3.2.0]庚烷－3－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[顺－6－（羟基乙酰基）－3，6－二氮杂双环[3.2.0]庚烷－3－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[顺－6－（乙酸基乙酰基）－3，6－二氮杂双环[3.2.0]庚烷－3－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[顺－6－（甲酰基）－3，6－二氮杂双环[3.2.0]庚烷－3－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[顺－6－（甲基磺酰基）－3，6－二氮杂双环[3.2.0]庚烷－3－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[顺－6－（2－氟乙基）－3，6－二氮杂双环[3.2.0]庚烷－3－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[顺－6－（2－羟基乙基）－3，6－二氮杂双环[3.2.0]庚烷－3－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[顺－6－（2－甲氧基乙基）－3，6－二氮杂双环[3.2.0]庚烷－3－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]

乙酰胺；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[顺－6－（氰基甲基）－3，6－二氮杂双环[3.2.0]庚烷－3－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[顺－6－（甲氧羰基）－3，6－二氮杂双环[3.2.0]庚烷－3－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[顺－3－氮杂－6－氧代双环[3.2.0]庚烷－3－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[顺－3－氮杂－6－（肟基）双环[3.2.0]庚烷－3－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[顺－3－氮杂－6－（甲氧基亚氨基）双环[3.2.0]庚烷－3－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[顺－3－氮杂－6－氧代双环[3.2.0]庚烷－3－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺乙二醇缩酮；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[反－3－氮杂－7－氧代双环[4.4.0]癸烷－3－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[反－3－氮杂－7－（甲氧基亚氨基）双环[4.4.0]癸烷－3－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[反－3－氮杂－7－（肟基）双环[4.4.0]癸烷－3－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[反－3－氮杂－7－氧代双环[4.4.0]癸烷－3－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺乙二醇缩酮；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[顺－3－[2－（乙基亚磺酰基）乙基]－3，7－二氮杂双环[3.3.0]辛烷－7－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[顺－3－[2－[（4－吗啉基）磺酰基]乙基]－3，7－二氮杂双环[3.3.0]辛烷－7－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[（S，S）－2－[2－（乙基亚磺酰基）乙基]－2，8－二氮杂双环[4.3.0]壬烷－8－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[（S，S）－2－[2－[（4－吗啉基）磺酰基]乙基]－2，8－二氮杂双环[4.3.0]壬烷－8－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[（R，R）－2－[（4－吗啉基）磺酰基]乙基]－2，8－二氮杂双环[4.3.0]壬烷－8－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[（R，R）－2－[2－（乙基亚磺酰基）乙基]－2，8－二氮杂双环[4.3.0]壬烷－8－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[顺－3－（2－氟苯甲酰基）－3，7－二氮杂双环[3.3.0]辛烷－7－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[顺－3－[（环丙基）羰基]－3，7－二氮杂双环[3.3.0]辛烷－7－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[（S，S）－2－（2－氟苯甲酰基）－2，8－二氮杂双环[4.3.0]壬烷－8－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[（S，S）－2－[（环丙基）羰基]－2，8－二氮杂双环[4.3.0]壬烷－8－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[（R，R）－2－（2－氟苯甲酰基）－2，8－二氮杂双环[4.3.0]壬烷－8－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[（R，R）－2－[（环丙基）羰基]－2，8－二氮杂双环[4.3.0]壬烷－8－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]

乙酰胺;

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[顺－3－（甲氧基乙酰基）－3，7－二氮杂双环[3.3.0]辛烷－7－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[顺－3－（甲氧基乙酰基）－3，7－二氮杂双环[3.3.0]辛烷－7－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[（S，S）－2－（甲氧基乙酰基）－2，8－二氮杂双环[4.3.0]壬烷－8－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[（S，S）－2－（甲氧基乙酰基）－2，8－二氮杂双环[4.3.0]壬烷－8－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[（R，R）－2－（甲氧基乙酰基）－2，8－二氮杂双环[4.3.0]壬烷－8－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[（R，R）－2－（甲氧基乙酰基）－2，8－二氮杂双环[4.3.0]壬烷－8－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

用制备式I的技术和如路线VI所示方法可制备下列式II的其它化合物:

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[7－（羟基乙酰基）－2，7－二氮杂螺[4.4]壬烷－2－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[7－（乙酰氧基乙酰基）－2，7－二氮杂螺[4.4]壬烷－2－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[7－（甲酰基）－2，7－二氮杂螺[4.4]壬烷－2－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[7－（甲基磺酰基）－2，7－二氮杂螺[4.4]壬烷－2－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

（S）－N－[[3－[3－氟－4－[7－（2－氟乙基）－2，7－二氮杂螺[4.4]壬烷－2－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；
（S）－N－[[3－[3－氟－4－[7－(氟基甲基)－2，7－二氮杂螺[4.4]壬烷－2－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；
（S）－N－[[3－[3－氟－4－[7－(甲氧羰基)－2，7－二氮杂螺[4.4]壬烷－2－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；
（S）－N－[[3－[3－氟－4－[1－（羟基乙酰基）－1，7－二氮杂螺[4.4]壬烷－7－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；
（S）－N－[[3－[3－氟－4－[1－（乙酰氧基乙酰基）－1，7－二氮杂螺[4.4]壬烷－7－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；
（S）－N－[[3－[3－氟－4－[1－（甲酰基）－1，7－二氮杂螺[4.4]壬烷－7－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；
（S）－N－[[3－[3－氟－4－[1－（甲基磺酰基）－1，7－二氮杂螺[4.4]壬烷－7－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；
（S）－N－[[3－[3－氟－4－[1－（2－氟乙基）－1，7－二氮杂螺[4.4]壬烷－7－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；
（S）－N－[[3－[3－氟－4－[1－(氟基甲基)－1，7－二氮杂螺[4.4]壬烷－7－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；
（S）－N－[[3－[3－氟－4－[1－(甲氧羰基)－1，7－二氮杂螺[4.4]壬烷－7－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；
（S）－N－[[3－[3－氟－4－[2－氮杂－7－氧代螺[4.5]癸烷－2－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；
（S）－N－[[3－[3－氟－4－[2－氮杂－7－(甲氧基亚氨基）螺[4.5]癸烷－2－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；
（S）－N－[[3－[3－氟－4－[2－氮杂－7－（肟基）螺[4.5]癸烷－2－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺；和
（S）－N－[[3－[3－氟－4－[2－氮杂－7－氧代螺[4.5]癸烷－2－基]苯基]－2－氧代－5－噁唑烷基]甲基]乙酰胺乙二醇缩酮。

抗菌活性

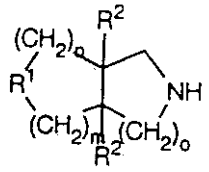
本发明噁唑烷酮抗菌剂对各种微生物具有有用的活性。本发明化合物的体外活性通过用标准试验方法如“Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteriz That Grow Aerobically” (MFT), 1983年1月出版, National Committee For Clinical Laboratory Standards, 771 East Lancaster Avenue,Villanova, Pennsylvania 19084, USA所述方法，用琼脂稀释法测定最小抑制浓度（MIC）来评价。本发明所选化合物对抗金黄色葡萄球菌和肺炎链球菌的活性示于表1。

表1

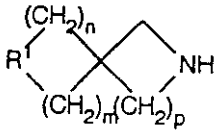
最小抑制浓度（μg/mL）

实施例号	金黄色葡萄球菌 UC®9213	肺炎链球菌 UC®9912
1	4	2
2	8	1
3	4	<0.5
万古霉素	1	0.5

路线 I

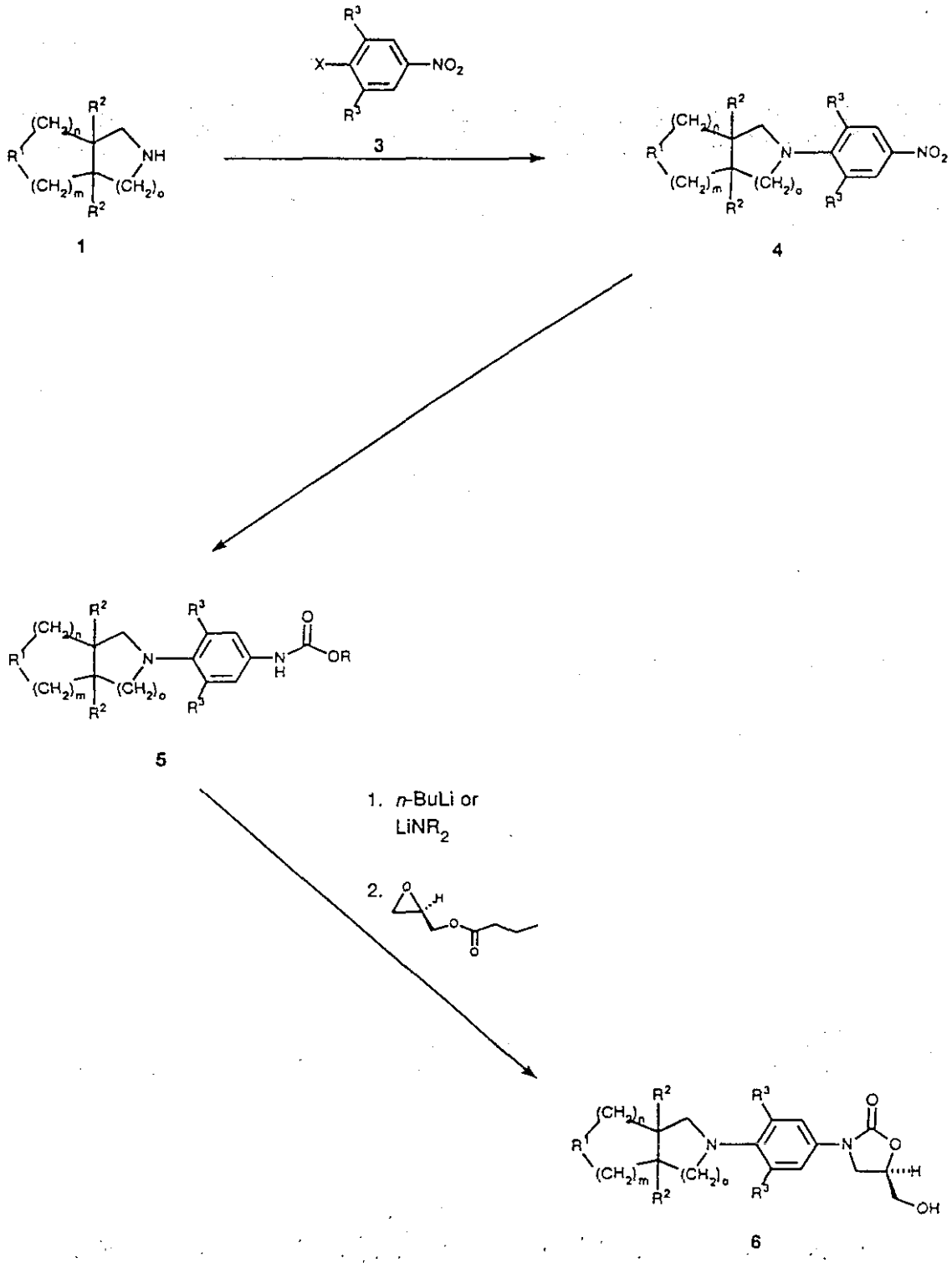


1

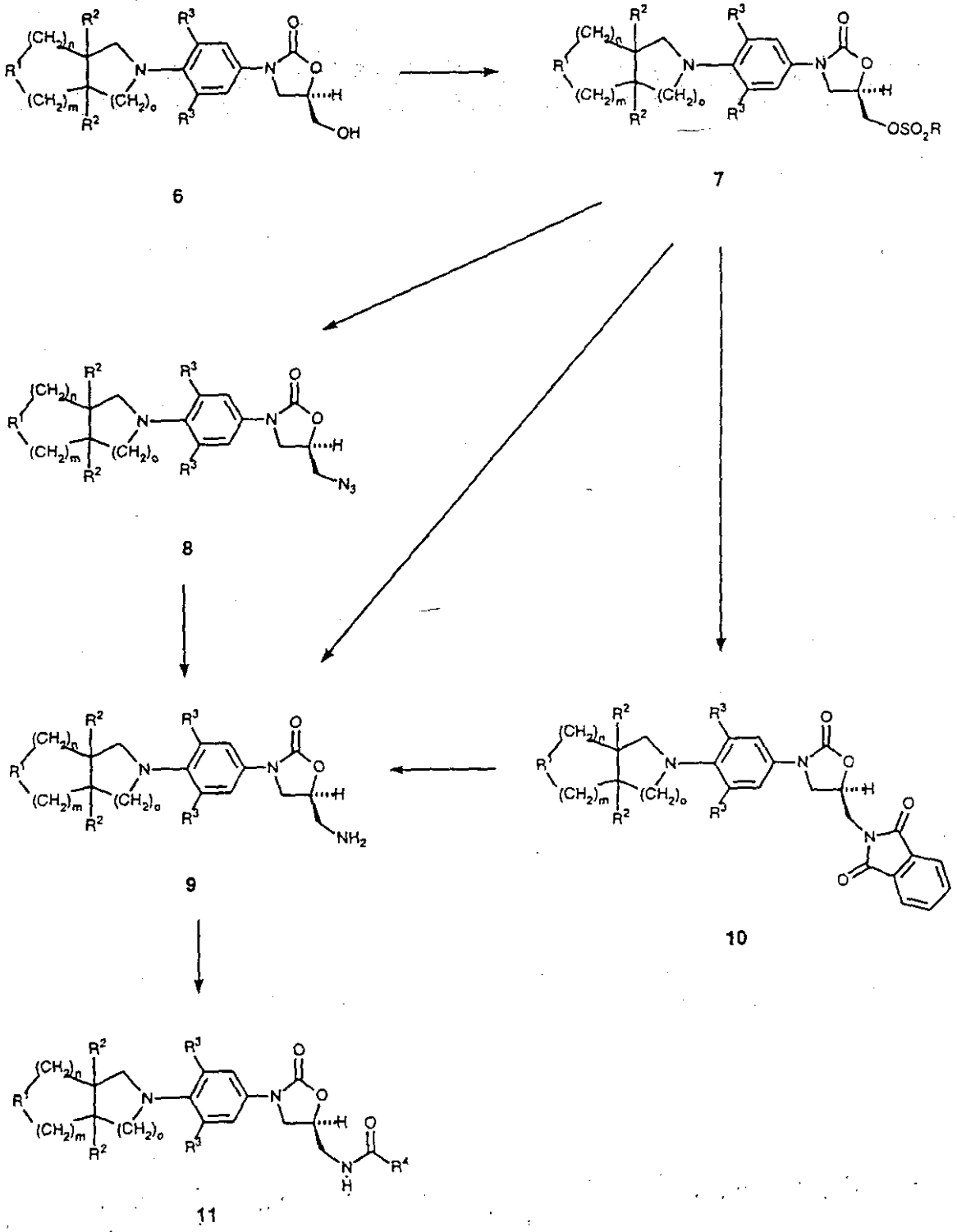


2

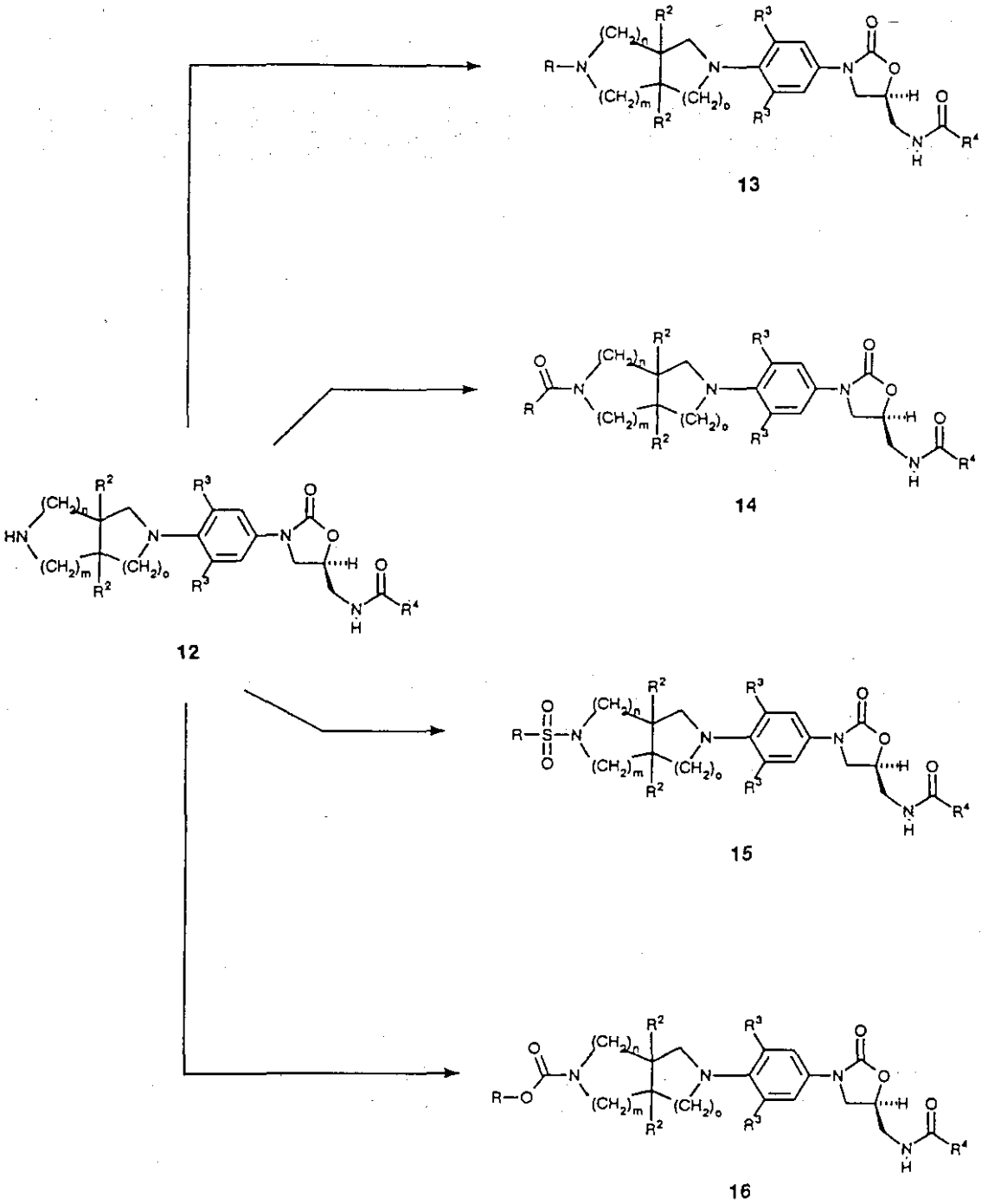
路线 II



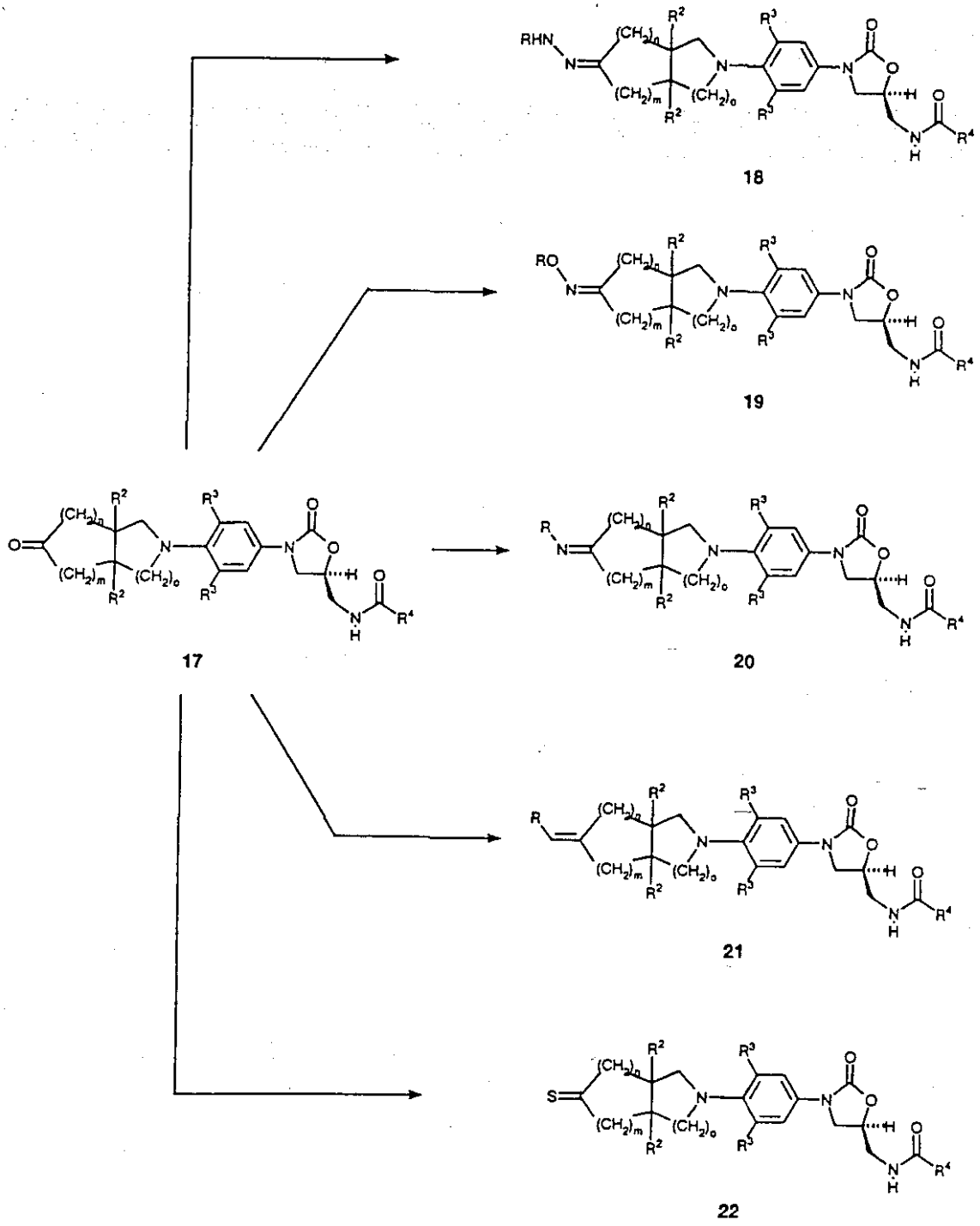
路线 III



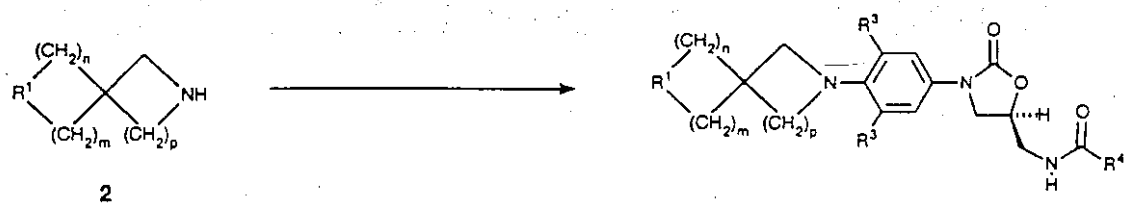
路线 IV



路线 V



路线 VI



2

式 II

(57) **Abstract**

A compound of structural Formula (I or II) useful for treating microbial infections in humans or other warm-blooded animals, or pharmaceutically acceptable salts thereof as defined herein.