

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D413/14

A61K 31/422

C07D417/14

A61K 31/454



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03809171.2

[43] 公开日 2005 年 8 月 3 日

[11] 公开号 CN 1649866A

[22] 申请日 2003.2.25 [21] 申请号 03809171.2

[30] 优先权

[32] 2002. 2. 28 [33] US [31] 60/360,957

[86] 国际申请 PCT/GB2003/000785 2003. 2. 25

[87] 国际公布 WO2003/072575 英 2003. 9. 4

[85] 进入国家阶段日期 2004. 10. 22

[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·格拉夫斯托克

N·J·黑尔斯 F·雷克 F·周

P·R·弗莱明 D·R·卡卡纳格

M·M·吉拉多特

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

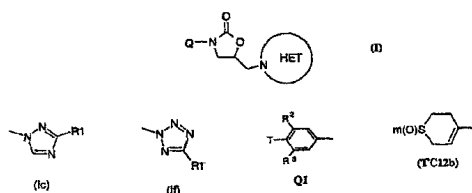
代理人 王景朝

权利要求书 21 页 说明书 117 页

[54] 发明名称 3-环状基-5-(含氮5-元环)甲基-噁唑烷酮衍生物及其作为抗菌药物的用途

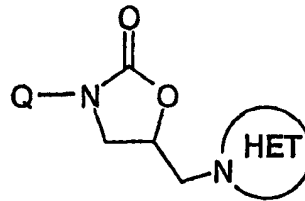
[57] 摘要

式(I)化合物或其药学上可接受的盐、体内可水解的酯可用作抗菌剂,其中-N-HET为例如(Ic)或(Ij),其中R¹为(1-4C)烷基;Q选自例如Q1,其中R²和R³独立为氢或氟;T选自一类基团,例如(TC12b),其中m为0、1或2;还介绍了它们的制备方法以及包含它们的药用组合物。



ISSN 1008-4274

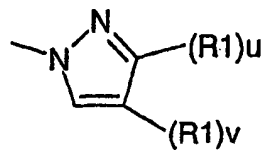
1. 一种式(I)化合物或者其药学上可接受的盐或体内可水解的酯,



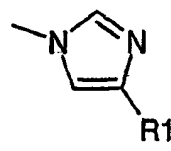
5

(I)

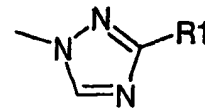
其中-N-HET选自以下结构(Ia)-(If): -



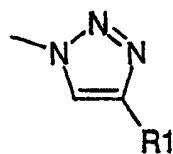
(Ia)



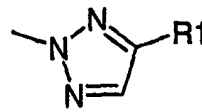
(Ib)



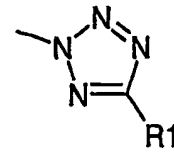
(Ic)



(Id)



(Ie)



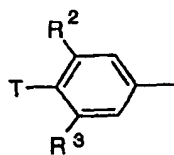
(If)

其中 u 和 v 独立为 0 或 1;

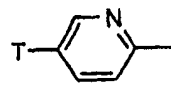
R1 为(1-4C)烷基;

10

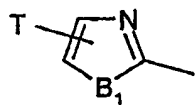
Q 选自 Q1-Q6:-



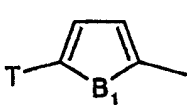
Q1



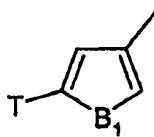
Q2



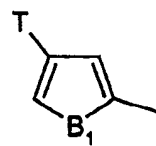
Q3



Q4



Q5



Q6

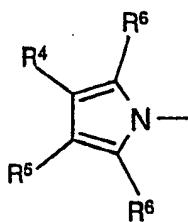
其中 R^2 和 R^3 独立选自 H、F、Cl、 CF_3 、OMe、SMe、Me 和 Et;
其中 B_1 为 O 或 S;

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

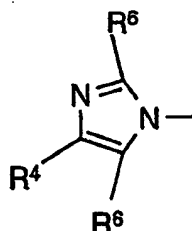
(TA) T 选自以下基团: -

(TAa) AR1 或 AR3; 或

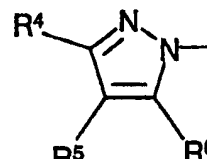
(TAB) 式(TAb1)-(TAB6)基团: -



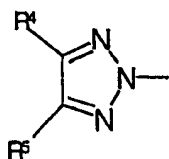
(TAB1)



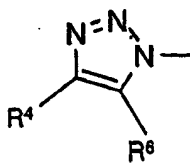
(TAB2)



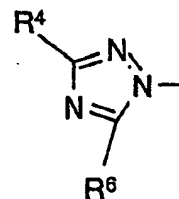
(TAB3)



(TAB4)



(TAB5)



(TAB6)

10 其中:

R^6 选自(适当时独立选自)氢、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基羰基、(1-4C)链烷酰基、氨基甲酰基和氰基;

R^4 和 R^5 独立选自氢、卤基、三氟甲基、氰基、叠氮基、硝基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基 $S(O)_q$ (q 为 0、1 或 2)、(1-4C)链烷酰基、(1-4C)

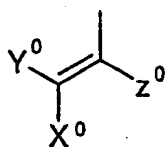
烷氧基羰基、苄氧基-(1-4C)烷基、(2-4C)链烷酰基氨基、羟基亚氨基、(1-4C)烷氧基亚氨基、-CONRcRv 和-NRcRv, 其中以上 R⁴ 和 R⁵ 基团中所含的任何(1-4C)烷基任选被至多 3 个独立选自以下的取代基取代: 羟基或叠氮基(这样的取代基都不在烷氧基的 C1 上, 并且不包括
5 偕二取代)、氧代、三氟甲基、氰基、硝基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)链烷酰氧基、羟基亚氨基、(1-4C)烷氧基亚氨基、(1-4C)烷基 S(O)q-(q 为 0、1 或 2)、(1-4C)烷基 SO₂-NRv-、(1-4C)烷氧基羰基、-CONRcRv 和-NRcRv(不在烷氧基的 C1 上, 并且不包括偕二取代); 其中 Rv 为氢或(1-4C)烷基, Rc 同下文定义;

10 R⁴ 和 R⁵ 还可独立选自(1-4C)烷基{任选被至多 3 个独立选自以下的基团取代: 羟基或叠氮基(这样的取代基都不包括偕二取代)、氧代、三氟甲基、氰基、硝基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)链烷酰氧基、羟基亚氨基、(1-4C)烷氧基亚氨基、(1-4C)烷基 S(O)q-(q 为 0、1 或 2)、(1-4C)烷基 SO₂-NRv-、(1-4C)烷氧基羰基、-CONRcRv 和-NRcRv(不包括偕
15 二取代); 其中 Rv 为氢或(1-4C)烷基}; Rc 同下文定义; 且其中

上一段各任选取代基中所含的任何(1-4C)烷基(当 R⁴ 和 R⁵ 独立为(1-4C)烷基时)本身任选被至多 3 个独立选自以下的基团取代: 羟基(不在烷氧基的 C1 上且不包括偕二取代)、氧代、三氟甲基、氰基、硝基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)链烷酰氧基、羟基亚氨基、(1-4C)烷氧基亚氨基、
20 (1-4C)烷基 S(O)q-(q 为 0、1 或 2)、(1-4C)烷基 SO₂-NRv-、(1-4C)烷氧基羰基、-CONRcRv 和-NRcRv(不在烷氧基的 C1 上且不包括偕二取代); 其中 Rv 为氢或(1-4C)烷基, Rc 同下文定义;

或者 R⁴ 选自以下(TAba)-(TAbc)中的一个基团, 或(适当时)R⁴ 和 R⁵ 之一选自以上列出的 R⁴ 和 R⁵ 基团, 而另一个则选自以下(TAba)-(TAbc)
25 中的一个基团: -

(TAba) 式(TAbal)基团



(TAb1)

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)烷氧基羰基、卤基、氰基、硝基、(1-4C)烷基 $S(O)_q$ (q 为 0、1 或 2)、 $R_vR_wNSO_2-$ 、三氟甲基、
5 五氟乙基、(1-4C)链烷酰基和 $-CONR_vR_w$ [其中 R_v 为氢或(1-4C)烷基;
 R_w 为氢或(1-4C)烷基]; 或

X^0 和 Y^0 之一选自上述 X^0 和 Y^0 基团, 而另一个则选自苯基、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、 AR_2 、 $(AR_2)-CO-$ 、 $(AR_2)-S(O)_q$ (q 为 0、1 或 2)、 N -(AR_2)氨基甲酰基和 (AR_2) 氨基磺酰基; 其中在(TAb1)中任何苯基可以任选被至
10 多 3 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、卤基和(1-4C)烷基磺酰基;

(TAbb) 式 $\equiv -H$ 或 \equiv -(1-4C)烷基的乙炔基;

(TAbc) $-X^1-Y^1-AR_2$ 、 $-X^1-Y^1-AR_{2a}$ 、 $-X^1-Y^1-AR_{2b}$ 、 $-X^1-Y^1-AR_3$ 、
15 $-X^1-Y^1-AR_{3a}$ 或 $-X^1-Y^1-AR_{3b}$;

其中 X^1 为化学键或 $-CH(OH)-$, 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 $-C(=O)O-(CH_2)_m-$;

或者其中 X^1 为 $-(CH_2)_n-$ 或 $-CH(Me)-(CH_2)_m-$, Y^1 为 $-(CH_2)_m-NH-$ 、
20 $(CH_2)_m-$ 、 $-CO-(CH_2)_m-$ 、 $-CONH-(CH_2)_m-$ 、 $-C(=S)NH-(CH_2)_m-$ 、 $-C(=O)O-(CH_2)_m-$ 或 $-S(O)_q-(CH_2)_m-$;

或者其中 X^1 为 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2NH-$ 或 $-CH_2N((1-4C)烷基)-$, Y^1 为 $CO-(CH_2)_m-$ 、 $-CONH-(CH_2)_m-$ 或 $-C(=S)NH-(CH_2)_m-$; 此外, 当 X^1 为 CH_2NH- 或 $-CH_2N((1-4C)烷基)-$ 时, 则 Y^1 为 $-SO_2-$, 当 X^1 为 $-CH_2O-$ 或
25 $CH_2N((1-4C)烷基)-$ 时, 则 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; 当 Y^1 为 $-(CH_2)_m-NH-(CH_2)_m-$ 时, 各个m独立选自0、1、2或3; 或者

(TB) T选自卤基、甲酰基或 $-NR^vR^w$; 或选自以下基团:

(TBa) $R^{10}CO-$ 、 $R^{10}S(O)q$ (q为0、1或2)或 $R^{10}CS-$, 其中 R^{10} 选自
5 以下基团: -

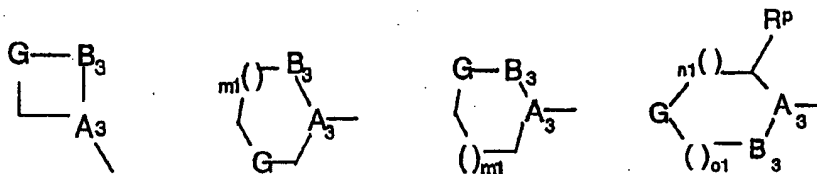
(TBaa) CY1或CY2;

(TBab) (1-4C)烷氧基羰基、三氟甲基、 $-NR^vR^w$ 、乙烯基、2-(1-4C)烷基乙烯基、2-氰基乙烯基、2-氰基-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、
10 2-((1-4C)烷氧基羰基)乙烯基、2-(AR1)乙烯基或2-(AR2)乙烯基; 或者

(TBac) (1-4C)烷基{任选被一个或多个各自独立选自以下的基团取代: 羟基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)链烷酰基、氰基、卤基、三氟甲基、(1-4C)烷氧基羰基、 $-NR^vR^w$ 、(1-6C)链烷酰基氨基、(1-4C)烷氧基羰基氨基、N-(1-4C)烷基-N-(1-6C)链烷酰基氨基、(1-4C)烷基S(O)q(q为0、
15 1或2)、CY1、CY2、AR1、(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)};

其中 R^v 为氢或(1-4C)烷基; R^w 为氢或(1-4C)烷基; R^v 为氢、(1-4C)烷基或(3-8C)环烷基; R^w 为氢、(1-4C)烷基、(3-8C)环烷基、甲酰基、(1-4C)烷基-CO-或(1-4C)烷基S(O)q(q为1或2); 或者

20 (TC) T选自式(TC1)-(TC4)基团: -



(TC1)

(TC2)

(TC3)

(TC4)

其中在(TC1)中: $>A_3-B_3-$ 为 $>C(Rq)-CH(Rr)-$ 或 $>N-CH_2-$, G为-O-、-S-、-SO-、-SO₂-或 $>N(Rc)$;

其中在(TC2)中: m_1 为0、1或2; $>A_3-B_3-$ 为 $>C=C(Rr)-$ 或

$>C(Rq)-CH(Rr)-$ 或 $>N-CH_2-$, G 为 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 或 $>N(Rc)$;

其中在(TC3)中: m_1 为 0、1 或 2; $>A_3-B_3-$ 为 $>C(Rq)-CH(Rr)-(Rq$
和 Rr 同时为氢时除外)或 $>N-CH_2-$, G 为 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 或 $>N(Rc)$;

其中在(TC4)中: n_1 为 1 或 2; o_1 为 1 或 2, $n_1 + o_1 = 2$ 或 3; $>A_3-B_3-$
5 为 $>C=C(Rr)-$ 或 $>C(Rq)-CH(Rr)-$ 或 $>N-CH_2-$, G 为 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$
或 $>N(Rc)$; R_p 为氢、(1-4C)烷基(当 $>A_3-B_3-$ 定义这样的取代时除外)、
羟基、(1-4C)烷氧基或(1-4C)链烷酰氧基;

其中在(TC1)、(TC2)和(TC4)中; m_1 、 n_1 和 o_1 同上文(TC)中的定
义: $>A_3-B_3-$ 为 $>N-CH_2-$, G 为 $>C(R^{11})(R^{12})$ 、 $>C=O$ 、 $>C-OH$ 、 $>C-(1-4C)$
10 烷氧基、 $>C=N-OH$ 、 $>C=N-(1-4C)$ 烷氧基、 $>C=N-NH-(1-4C)$ 烷基、
 $>C=N-N((1-4C)烷基)_2$ (G 的以上最后两个(1-4C)烷基任选被羟基取代)
或 $>C=N-N-CO-(1-4C)$ 烷氧基; 其中 $>$ 表示两个单键;

R_q 为氢、羟基、卤基、(1-4C)烷基或(1-4C)链烷酰氧基;

R_r 为(适当时独立为)氢或(1-4C)烷基;

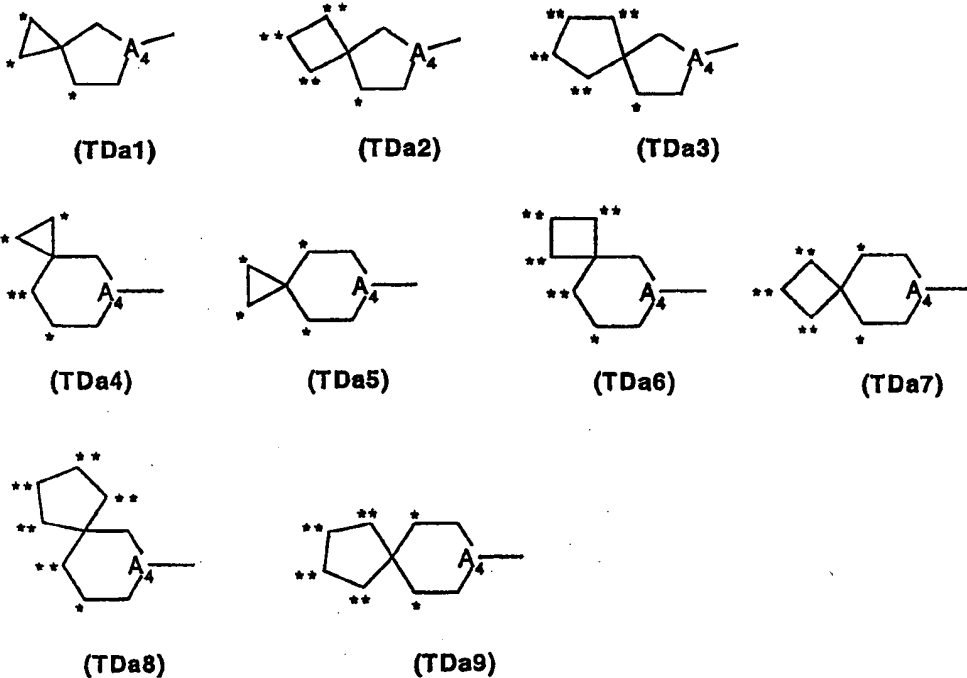
15 R^{11} 为氢、(1-4C)烷基、氟代(1-4C)烷基、(1-4C)烷基-硫基-(1-4C)
烷基或羟基-(1-4C)烷基, R^{12} 为 $-[C(Rr)(Rr)]_{m_2}-N(Rr)(Rc)$, 其中 m_2 为 0、
1 或 2;

除了用 G、 $>A_3-B_3-$ 和 R_p 定义的环取代外, 各个环系可以任选在
与 $>A_3-$ 连接原子不相邻的碳原子上进一步被至多两个独立选自以下的
20 取代基取代: (1-4C)烷基、氟代(1-4C)烷基(包括三氟甲基)、(1-4C)烷基
-硫基-(1-4C)烷基、羟基-(1-4C)烷基、氨基、氨基-(1-4C)烷基、(1-4C)
链烷酰基氨基、(1-4C)链烷酰基氨基-(1-4C)烷基、羧基、(1-4C)烷氧基
羰基、 ARc -氧基甲基、 ARc -硫甲基、氧代(=O)(当 G 为 $>N-Rc$ 且 Rc 为
25 上文定义的(Rc_2)基团时除外)或独立选自 Rc (当这样的取代基还没有
在此处的(TC)中定义时); 并且还选自羟基或卤基(只有当 G 为 $-O-$ 或 $-S-$
时可为最后两个任选取代基);

其中 ARc 选自下文定义的 AR_1 、 AR_2 、 AR_{2a} 、 AR_{2b} 、 CY_1 和
 CY_2 , Rc 选自下文定义的(Rc_1)至(Rc_5); 或者

(TD) T 选自以下基团: -

(TDa) 式(TDa1)-(TDa9)的二环螺环系: -



其中:

5 (i) A_4 连接基为氮原子或 sp^3 或 sp^2 碳原子(适当时, 双键取向为任何取向);

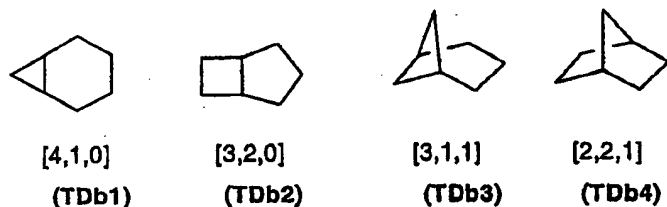
(ii) 标记*和**位置的其中一个环碳原子被一个以下基团置换: -
 NRc-、>CH-NHRc、>CH-NRc-(1-4C)烷基、>CH-CH₂-NHRc、>CH-
 10 CH₂-NRc-(1-4C)烷基[其中中心-CH₂-链接任选被(1-4C)烷基单或双取代]; 前提条件是在含 A_4 的环中, 当 A_4 为氮原子或 sp^2 碳原子时, 标记*的位置不被-NH-置换; 并且在(TDa1)、(TDa4)和(TDa5)的三元环中, 标记*的位置不被-NH-置换;

(iii) 所述环系任选(进一步)在有效环碳原子上被至多两个独立选自以下的取代基取代: (1-4C)烷基、氟代(1-4C)烷基(包括三氟甲基)、
 15 (1-4C)烷基-硫基-(1-4C)烷基、羟基-(1-4C)烷基、氨基、氨基-(1-4C)烷基、(1-4C)链烷酰基氨基、(1-4C)链烷酰基氨基-(1-4C)烷基、羧基、(1-4C)烷氧基羰基、AR₂-氧基甲基、AR₂-硫甲基、氧代(=O)(当环中包含>N-Rc且 R_c 为(R_{c2})时除外), 还选自羟基或卤基; R_c 选自下文定义的

(Rc1)-(Rc5); 或者

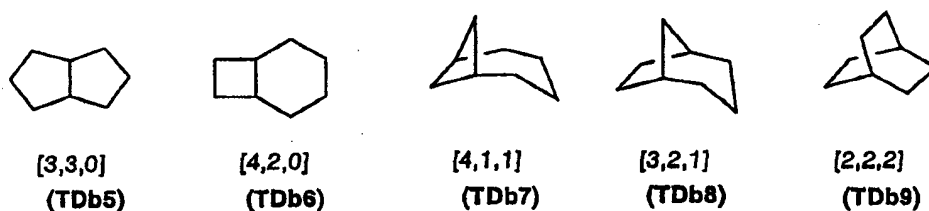
(TDb) 式(TDb1)-(TDb14)的含 0、1 或 2 个碳原子桥的 7-、8-或 9-元二环系: -

7-元环骨架



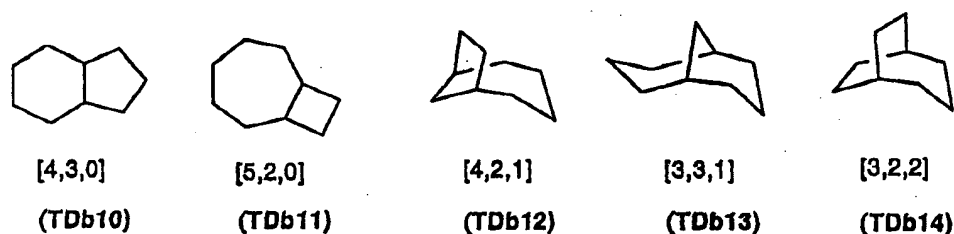
5

8-元环骨架



10

9-元环骨架



其中:

(i) 含 0、1 或 2 个环氮原子(并进一步任选含 O 或 S 环杂原子)的环系, 当存在环氮原子时, 除了不在(TDb1)的 3-元环中外, O 或 S 杂原子可在任何位置;

15

(ii) 环系通过任一环中任何位置的[桥头位置或(TDb2)、(TDb6)和(TDb11)的 4-元环中 sp^2 碳原子除外]环氮原子或 sp^3 或 sp^2 环碳原子(适当时, 双键取向为任何取向)连接;

(iii) 与连接位置不相邻的环碳原子之一被一个以下基团置换(当环中包含 O 或 S 杂原子时除外): $-NRc$ -[不在桥头位置]、 $>C(H)-NHRc$ 、

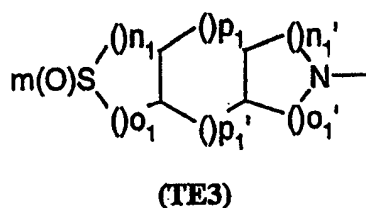
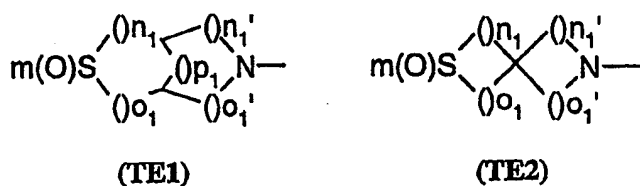
20

>C(H)-NRc-(1-4C)烷基、>C(H)-CH₂-NHRc、>C(H)-CH₂-NRc-(1-4C)烷基[其中当置换发生在桥头位置时，就不存在括号中的氢原子，并且其中中心-CH₂-链接任选被(1-4C)烷基单或二取代]；前提条件是当环系通过环氮原子或 sp² 碳原子连接时，-NRc-、O 或 S 对环碳原子的任何置换距离连接位置至少两个碳原子；

5 换距离连接位置至少两个碳原子；

(iv) 如同(TDa)中描述的二环螺环系，环系任选(进一步)在有效环碳原子上被取代；Rc 选自下文定义的(Rc1)-(Rc5)；或者

(TE) T 选自以下(TE1)-(TE3)： -



10 其中 m 为 0、1 或 2； O_{n_1} 、 O_{o_1} 、 $\text{O}_{n_1'}$ 、 $\text{O}_{o_1'}$ 、 O_{p_1} 和 $\text{O}_{p_1'}$ 表示长度分别为 n_1 、 o_1 、 n_1' 、 o_1' 、 p_1 和 p_1' 的碳原子链(如同下文定义的 AR1 任选被取代)，并且独立为 0-2，前提条件是(TE1)和(TE2)中 n_1 、 o_1 、 n_1' 和 o_1' 之和不超过 8((TE1)的最大环原子数为 14，(TE2)的最大环原子数为 11)，(TE3)中 n_1 、 o_1 、 n_1' 、 o_1' 、 p_1 和 p_1' 之和不超过 6(最大环原子数为 12)；

15

其中 Rc 选自(Rc1)-(Rc5)： -

(Rc1) (1-6C)烷基{任选被一个或多个(1-4C)链烷基取代(包括偕二取代)和/或任选被以下基团单取代：氰基、(1-4C)烷氧基、三氟甲基、(1-4C)烷氧基羰基、苯基(如同下文定义的 AR1 任选被取代)、(1-4C)烷基 S(O)_q(q 为 0、1 或 2)；或者在(1-6C)烷基链中除第一个碳原子外的任何碳原子上，任选被一个或多个各自独立选自羟基和氟的基团取

20

代(包括偕二取代), 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)链烷酰基氨基、(1-4C)烷氧基羰基氨基、N-(1-4C)烷基-N-(1-6C)链烷酰基氨基、(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)};

5 **(Rc2)** 甲酰基、R¹³CO-、R¹³SO₂-或 R¹³CS-, 其中 R¹³ 选自(Rc2a)-(Rc2e): -

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

10 **(Rc2b)** (1-4C)烷氧基羰基、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-氰基乙烯基、2-氰基-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)烷氧基羰基)乙烯基、2-(AR1)乙烯基、2-(AR2)乙烯基、2-(AR2a)乙烯基;

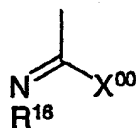
15 **(Rc2c)** (1-10C)烷基 {任选被一个或多个各自独立选自以下的基团取代(包括偕二取代): 羟基、(1-10C)烷氧基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基、(1-4C)链烷酰基、羧基、磷酸基[-O-P(O)(OH)₂ 及其单-和二-(1-4C)烷氧基衍生物]、亚磷酸基[-O-P(OH)₂ 及其单-和二-(1-4C)烷氧基衍生物]和氨基; 和/或任选被一个选自以下的基团取代: 磷酸一酰基[磷酰基-P(O)(OH)₂ 及其单-和二-(1-4C)烷氧基衍生物]、亚磷酸一酰基[-P(OH)₂ 及其单-和二-(1-4C)烷氧基衍生物]、氰基、卤基、三氟甲基、(1-4C)烷氧基羰基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基羰基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基羰基、(1-4C)烷基氨基、二((1-4C)烷基)氨基、(1-6C)链烷酰基氨基、(1-4C)烷氧基羰基氨基、N-(1-4C)烷基-N-(1-6C)链烷酰基氨基、(1-4C)烷基氨基羰基、二((1-4C)烷基)氨基羰基、(1-4C)烷基 S(O)_pNH-、(1-4C)烷
25 基 S(O)_p-((1-4C)烷基)N-、氟代(1-4C)烷基 S(O)_pNH-、氟代(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-的(1-4C)烷基任选被一个选自以下的取代基取代: 羟基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)

链烷基、磷酸基[-O-P(O)(OH)₂及其单-和二-(1-4C)烷氧基衍生物]、
 亚磷酸基[-O-P(OH)₂及其单-和二-(1-4C)烷氧基衍生物]、氨基、氰基、
 卤基、三氟甲基、(1-4C)烷氧基羰基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基羰基、
 (1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基羰基、羧基、(1-4C)烷基氨
 5 基、二((1-4C)烷基)氨基、(1-6C)链烷酰基氨基、(1-4C)烷氧基羰基氨基、
 N-(1-4C)烷基-N-(1-6C)链烷酰基氨基、(1-4C)烷基氨基羰基、二((1-4C)
 烷基)氨基羰基、(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
 及还有 AR2 和 AR3 基团中的 AR2a、AR2b、AR3a 和 AR3b 型基团]、
 10 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)以及还有 AR2 和 AR3 基团中的 AR2a、AR2b、AR3a
 和 AR3b 型基团};

(Rc2d) R¹⁴C(O)O(1-6C)烷基, 其中 R¹⁴ 为 AR1、AR2、(1-4C)烷基
 15 氨基((1-4C)烷基任选被(1-4C)烷氧基羰基或羧基取代)、苄氧基-(1-4C)
 烷基或(1-10C)烷基{如(Rc2c)的定义任选被取代};

(Rc2e) R¹⁵O-, 其中 R¹⁵ 为苄基、(1-6C)烷基{如(Rc2c)的定义任选
 被取代}、CY1、CY2 或 AR2b;

(Rc3) 氢、氰基、2-氰基乙烯基、2-氰基-2-((1-4C)烷基)乙烯基、
 20 2-((1-4C)烷基氨基羰基)乙烯基、2-((1-4C)烷氧基羰基)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、或者式(Rc3a)基团



(Rc3a)

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

25 其中 R¹⁷ 为氢(当 X⁰⁰ 为 -NHR¹⁷ 和 -N(R¹⁷)₂ 时), R¹⁷ 为(1-4C)烷基、
 苄基或 AR2(当 X⁰⁰ 为 -OR¹⁷、-SR¹⁷ 和 -NHR¹⁷ 时); R¹⁶ 为氰基、硝基、

(1-4C)烷基磺酰基、(4-7C)环烷基磺酰基、苯基磺酰基、(1-4C)链烷酰基和(1-4C)烷氧基羰基;

(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)-
 5 或 RiNHC(Rj)=CHC(=O)-, 其中 Rd 为(1-6C)烷基; Re 为氢或(1-6C)烷基, 或者 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-
 10 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;

15 AR2 为任选取代的 5-或 6-元完全不饱和(即具有最大不饱和度)单环杂芳基环, 环中包含至多四个独立选自 O、N 和 S 的杂原子(但是不含任何 O-O、O-S 或 S-S 键), 并且通过环碳原子连接, 或者如果该环没有因此被季铵化, 可通过环氮原子连接;

20 AR2a 为部分氢化型 AR2(即 AR2 环系保留部分, 而非全部的不饱和度), 通过环碳原子连接, 或者如果该环没有因此被季铵化, 可通过环氮原子连接;

AR2b 为完全氢化型 AR2(即 AR2 环系没有不饱和现象), 通过环碳原子或环氮原子连接;

25 AR3 为任选取代的 8-、9-或 10-元完全不饱和(即具有最大不饱和度)二环杂芳基环, 环中包含至多四个独立选自 O、N 和 S 的杂原子(但是不含任何 O-O、O-S 或 S-S 键), 并且通过构成二环系的任一环的环碳原子连接;

AR3a 为部分氢化型 AR3(即 AR3 环系保留部分不饱和而非完全

不饱和), 通过构成二环系的任一环的环碳原子连接, 或者如果该环没有因此被季铵化则可通过任一环的环氮原子连接;

AR3b 为完全氢化型 AR3(即 AR3 环系没有不饱和现象), 通过构成二环系的任一环的环碳原子或环氮原子连接;

- 5 **AR4** 为任选取代的 13-或 14-元完全不饱和(即具有最大不饱和度)三环杂芳基环, 环中包含至多四个独立选自 O、N 和 S 的杂原子(但是不含任何 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;

- 10 **AR4a** 为部分氢化型 AR4(即 AR4 环系保留部分, 而非全部的不饱和度), 通过构成三环系的任何环的环碳原子连接, 或者如果该环没有因此被季铵化则可通过任一环的环氮原子连接;

CY1 为任选取代的环丁基、环戊基或环己基;

CY2 为任选取代的环戊烯基或环己烯基;

- 其中: AR1、AR2、AR2a、AR2b、AR3、AR3a、AR3b、AR4、
 15 AR4a、CY1 和 CY2(在有效碳原子上)的任选取代基为至多三个独立选自以下的取代基: (1-4C)烷基{任选被独立选自以下的取代基取代: 羟基、三氟甲基、(1-4C)烷基 S(O)_q(q 为 0、1 或 2)、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷氧基羰基、氰基、硝基、(1-4C)链烷酰基氨基、-CONR_vR_w 或 -NR_vR_w}、三氟甲基、羟基、卤基、硝基、氰基、巯基、(1-4C)烷氧基、
 20 (1-4C)链烷酰氧基、二甲基氨基亚甲基氨基羰基、二(N-(1-4C)烷基)氨基甲基亚氨基、羧基、(1-4C)烷氧基羰基、(1-4C)链烷酰基、(1-4C)烷基 SO₂ 氨基、(2-4C)烯基{任选被羧基或(1-4C)烷氧基羰基取代}、(2-4C)炔基、(1-4C)链烷酰基氨基、氧代(=O)、硫代(=S)、(1-4C)链烷酰基氨基{(1-4C)链烷酰基任选被羟基取代}、(1-4C)烷基 S(O)_q(q 为 0、1 或
 25 2) {(1-4C)烷基任选被一个或多个独立选自以下的基团取代: 氰基、羟基和(1-4C)烷氧基}、-CONR_vR_w 或 -NR_vR_w [其中 R_v 为氢或(1-4C)烷基; R_w 为氢或(1-4C)烷基];

AR1、AR2、AR2a、AR2b、AR3、AR3a、AR3b、AR4、AR4a、

CY1 和 CY2(在有效碳原子上)上以及烷基(除非另有说明)上另外的任
 选取代基为至多三个独立选自以下的取代基: 三氟甲氧基、苯甲酰基
 氨基、苯甲酰基、苯基{任选被至多 3 个独立选自以下的取代基取代:
 5 卤基、(1-4C)烷氧基或氟基}、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、卤基-(1-4C)烷基、(1-4C)链烷
 亚磺酰氨基、 $-SO_2NR_vR_w$ [其中 R_v 为氢或(1-4C)烷基; R_w 为氢或(1-4C)
 烷基];

AR2、AR2a、AR2b、AR3、AR3a、AR3b、AR4 和 AR4a 的任选
 10 取代基为(在有效氮原子上, 这样的取代不会导致季铵化作用)(1-4C)
 烷基、(1-4C)链烷酰基{其中(1-4C)烷基和(1-4C)链烷酰基任选被独立选
 自以下的取代基(优选一个取代基)取代: 氟基、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)烷氧基羰
 基、(1-4C)链烷酰基氨基、 $-CONR_vR_w$ 或 $-NR_vR_w$ [其中 R_v 为氢或(1-4C)
 15 烷基; R_w 为氢或(1-4C)烷基]}、(2-4C)烯基、(2-4C)炔基、(1-4C)烷氧
 基羰基或氧代(构成 N-氧化物)。

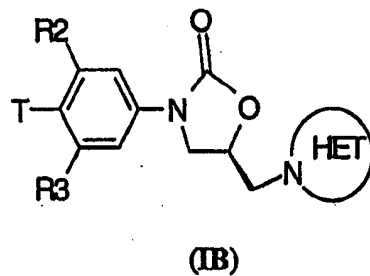
2. 权利要求 1 要求保护的式(I)化合物或者其药学上可接受的盐或
 体内可水解的酯, 其中 Q 为 Q1 或 Q2。

3. 权利要求 1 或 2 要求保护的式(I)化合物或者其药学上可接受的
 20 盐或体内可水解的酯, 其中 Q 为 Q1。

4. 任一项前述权利要求要求保护的式(I)化合物或其药学上可接
 受的盐, 其中 N-HET 选自结构(Id)和(Ie)。

5. 任一项前述权利要求要求保护的式(I)化合物或其药学上可接
 受的盐, 其中 T 选自 TA 和 TC。

25 6. 任一项前述权利要求要求保护的式(I)化合物或者其药学上可
 接受的盐或体内可水解的酯, 它是式(II)化合物:



其中-N-HET 为 1,2,3-三唑-1-基或四唑-2-基;

R¹ 为甲基;

R² 和 R³ 独立为氢或氟;

5 T 选自(TAb2, 3, 5 & 6)、(TC5)、(TC12a, b 和 d)以及(TC13a)。

7. 权利要求1要求保护的式(I)化合物或者其药学上可接受的盐或体内可水解的酯, 它是选自以下的化合物:

- 1) (5R)-3-[4-(1(R,S)-氧代-3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-甲基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑烷-2-酮;
- 2) (5R)-3-[4-(1,1-二氧化-3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-异丙基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑烷-2-酮;
- 3) (5R)-3-[4-(1,1-二氧化-3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-[(4-甲基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑烷-2-酮;
- 4) (5R)-3-[4-(1,1-二氧化-3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-[(4-丁基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑烷-2-酮;
- 5) (5R)-3-[4-(1,1-二氧化-3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-乙基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑烷-2-酮;
- 6) (5R)-3-[4-(1,1-二氧化-3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-甲基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑烷-2-酮;
- 7) (5R)-3-[3-氟-4-(1-氧代-4-硫吗啉基)苯基]-5-[(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑烷-2-酮;
- 8) (5R)-3-[4-(1,1-二氧化-4-硫吗啉基)-3-氟苯基]-5-[(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑烷-2-酮;
- 9) (5R)-3-[3,5-二氟-4-(1-氧代-4-硫吗啉基)苯基]-5-[4-甲基-1,2,3-三唑

- 1-基甲基]噁唑烷-2-酮;
- 10) (5R)-3-[4-(1,1-二氧代-4-硫吗啉基)-3,5-二氟苯基]-5-[(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基)甲基]噁唑烷-2-酮;
 - 11) (5R)-3-[4-(1,1-二氧代-四氢-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[4-甲基-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑烷-2-酮;
 - 12) (5R)-3-[4-(1,1-二氧代-2,5-二氢噻吩-3-基)-3-氟苯基]-5-[4-甲基-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑烷-2-酮;
 - 13) (5R)-3-[3-氟-4-(4-溴-1H-咪唑-1-基)苯基]-5-[4-甲基-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑烷-2-酮;
 - 14) (5R)-3-[3-氟-4-(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-[(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基)甲基]噁唑烷-2-酮;
 - 15) (5R)-3-[3-氟-4-(3-甲基-1,2,4-三唑-1-基)苯基]-5-[(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基)甲基]噁唑烷-2-酮;
 - 16) (5R)-3-[3-氟-4-[(4-甲醛肟)-咪唑-1-基]苯基]-5-[(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基)甲基]噁唑烷-2-酮;
 - 17) (5R)-3-[3-氟-4-[(4-甲醛)-咪唑-1-基]苯基]-5-[(4-戊基-1,2,3-三唑-1-基)甲基]噁唑烷-2-酮;
 - 18) (5R)-3-[3-氟-4-[4-(羟基甲基)-1H-咪唑-1-基]苯基]-5-[(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基)甲基]噁唑烷-2-酮;
 - 19) (5R)-3-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-5-[(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基)甲基]噁唑烷-2-酮;
 - 20) (5R)-3-[3-氟-4-(1H-咪唑-1-基)苯基]-5-[(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基)甲基]噁唑烷-2-酮;
 - 21) (5R)-3-[3-氟-4-(4-甲脞-1H-吡唑-1-基)苯基]-5-[(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基)甲基]噁唑烷-2-酮;
 - 22) (5R)-3-[3-氟-4-(1-氧代-四氢-2H-噻喃-4-基)苯基]-5-[(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基)甲基]噁唑烷-2-酮, E-异构体;
 - 23) (5R)-3-[3-氟-4-(1-氧代-四氢-2H-噻喃-4-基)苯基]-5-[(4-甲基-1,2,3-

- 三唑-1-基)甲基]-1,3-噁唑烷-2-酮, Z-异构体;
- 24) (5R)-3-[4-(四氢-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-[(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基)甲基]噁唑烷-2-酮;
- 25) (5R)-3-[4-(1,1-二氧化-四氢-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-[(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基)甲基]噁唑烷-2-酮;
- 26) (5R)-3-[3,5-二氟-4-(1-氧代-四氢-2H-噻喃-4-基)苯基]-5-[(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基)甲基]噁唑烷-2-酮, E-异构体;
- 27) (5R)-3-[3,5-二氟-4-(1-氧代-四氢-2H-噻喃-4-基)苯基]-5-[(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基)甲基]噁唑烷-2-酮, Z-异构体;
- 28) (5R)-3-[4-(1,1-二氧化-3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-[(5-甲基-2H-四唑-2-基)甲基]噁唑烷-2-酮;
- 29) (5R)-3-[4-(1,1-二氧化-3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-[(5-乙基-2H-四唑-2-基)甲基]噁唑烷-2-酮;
- 30) (5R)-3-[3-氟-4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)苯基]-5-[(5-甲基-2H-四唑-2-基)甲基]噁唑烷-2-酮;
- 31) (5R)-3-[4-(1,1-二氧化-3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-[(5-丙基-2H-四唑-2-基)甲基]噁唑烷-2-酮;
- 32) (5R)-3-[3-氟-4-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-[(5-甲基-2H-四唑-2-基)甲基]噁唑烷-2-酮;
- 33) (5R)-3-[3-氟-4-[4-(甲硫基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基]-5-[(5-甲基-2H-四唑-2-基)甲基]噁唑烷-2-酮;
- 34) (5R)-3-[4-(四氢-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-[(5-甲基-2H-四唑-2-基)甲基]噁唑烷-2-酮;
- 35) (5R)-3-[4-(1,1-二氧化-四氢-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-[(5-甲基-2H-四唑-2-基)甲基]噁唑烷-2-酮;
- 36) (5R)-3-[4-(1-氧代-四氢-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-[(5-甲基-2H-四唑-2-基)甲基]噁唑烷-2-酮, Z 异构体;
- 37) (5R)-3-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-5-[(5-甲基-2H-四唑-2-

- 基)甲基]噁唑烷-2-酮;
- 38) (5R)-3-[3,5-二氟-4-(1-乙醇酰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基]-5-[(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基)甲基]噁唑烷-2-酮;
- 39) (5R)-3-[4-(1-苄基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-[(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基)甲基]噁唑烷-2-酮;
- 40) (5R)-3-(4-{1-[(2S)-2,3-二羟基丙酰基]-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基}-3,5-二氟苯基)-5-[(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基)甲基]噁唑烷-2-酮;
- 41) (5R)-3-[3-氟-4-(1-乙醇酰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基]-5-[(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基)甲基]噁唑烷-2-酮;
- 42) (5R)-3-[4-(1-乙酰氧基乙酰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基)甲基]噁唑烷-2-酮;
- 43) (5R)-3-[4-(1-苄基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基)甲基]噁唑烷-2-酮;
- 44) (5R)-3-[4-(1-苄基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基) 3,5-二氟苯基]-5-[(5-甲基-2H-1,2,3-四唑-2-基)甲基]噁唑烷-2-酮。

8. 一种任一项前述权利要求要求保护的化合物的前体药物。

9. 一种在温血动物产生抗菌效果的方法,该方法包括给予所述动物有效量的权利要求 1-7 任一项要求保护的本发明化合物或者其药学上可接受的盐或体内可水解的酯。

5 10. 用作药物的权利要求 1-7 任一项要求保护的本发明化合物或者其药学上可接受的盐或体内可水解的酯。

11. 权利要求 1-7 任一项要求保护的本发明化合物或者其药学上可接受的盐或体内可水解的酯在制备药物中的用途,所述药物用于在温血动物产生抗菌效果。

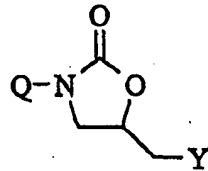
10 12. 一种药用组合物,该组合物包含权利要求 1-7 任一项要求保护的本发明化合物或者其药学上可接受的盐或体内可水解的酯以及药学上可接受的稀释剂或载体。

13. 一种制备权利要求 1 要求保护的式(I)化合物或者其药学上可

接受的盐或体内可水解的酯的方法，所述方法包括以下方法(a)-(g)之一：

(a) 修饰另一个式(I)化合物的 HET 的取代基 R1 中的取代基，或者在所述取代基 R1 上引入新的取代基；

5 (b) 使式(II)化合物：



(II)

其中 Y 为可置换基团，与式(III)化合物反应：

HET

(III)

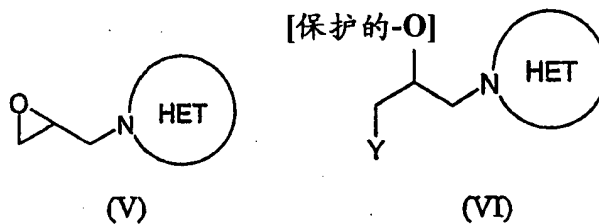
10 其中 HET(式(Ia)-(If)，已经被取代并且任选被保护)为 HET-H 游离碱形式或该游离碱形式形成的 HET-阴离子；或者

(c) 使式(IV)化合物：

Q-Z

(IV)

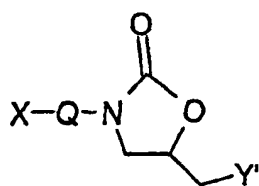
15 其中 Z 为异氰酸酯、胺或尿烷基团，与式(V)环氧化物反应；或者与相关的式(VI)化合物反应，式(VI)中内部 C-原子上的羟基被常规保护，并且在末端碳原子的离去基团 Y 为常规离去基团；或者



(V)

(VI)

(d)(i) 用过渡金属(例如钨(0))催化，使式(VII)化合物：



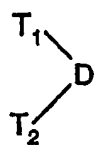
(VII)

其中 Y' 为上文定义的 HET, X 为可置换取代基;

与适合提供(TA)-(TE)定义的 T 取代基的式(VIII)化合物或其类似物偶

合反应, 其中通过 sp^2 碳原子连接($D=CH=C-Lg$, 其中 Lg 为离去基团;

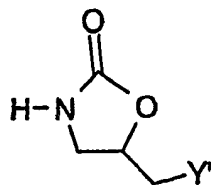
- 5 或在 Heck 反应条件下进行反应时, Lg 也可以为氢), 或其中通过 N 原子连接($D=NH$)



(VIII)

其中 T_1 和 T_2 可以相同或不同, 或者可以与 D 一起构成 T 类环;

(d)(ii) 用过渡金属(例如钯(0))催化, 使式(VIIA)化合物:



(VIIA)

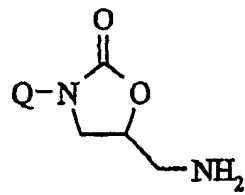
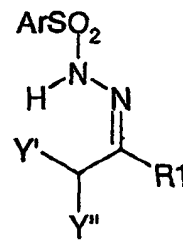
10

其中 Y' 为上文定义的 HET, 与化合物[芳基]-X 偶合反应, 其中 X 为可置换取代基;

(e) 当 N-HET 为 1,2,3-三唑时, 叠氮化物(其中在(II)中 Y 为叠氮基)与取代的乙炔或遮蔽的乙炔进行环加成反应;

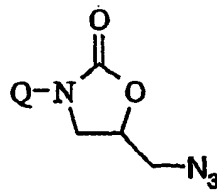
15

(f) 当 N-HET 为 1,2,3-三唑时, 使 $Y=NH_2$ (伯胺) 的式(II)化合物与式(IX)化合物反应, 式(IX)化合物也就是甲基酮的芳烃磺酰脲在所述甲基被两个取代基(Y' 和 Y'')进一步偕取代的化合物, 所述两个取代基能够从此初始化合物以及中间体取代的脲上以 HY' 和 HY'' (或以其共轭碱) 被脱去;

(II: Y = NH₂)

(IX)

(g) 当 N-HET 为 1,2,3-三唑时, 可以进行如下位置选择性合成:
通过 Cu(I) 催化作用, 使叠氮化物(其中在(II)中 Y 为叠氮基)与末端炔烃
进行环加成反应获得 4-取代的 1,2,3-三唑;

(II: Y = N₃)

5

其后, 如果需要可进行以下反应: (i) 脱去任何保护基团; (ii) 生
成药学上可接受的盐; (iii) 生成体内可水解的酯。

3-环状基-5-(含氮 5-元环)甲基-噁唑烷酮衍生物 及其作为抗菌药物的用途

5

本发明涉及抗菌化合物，尤其是含取代的噁唑烷酮环的抗菌化合物。本发明进一步涉及其制备方法、用于其制备的中间体、作为治疗药物的用途以及包含它们的药用组合物。

10 国际微生物学界继续对抗生素耐药性的发展表示严重关注，它可能导致菌株对目前有效的抗菌药产生抗性，使得抗菌药无效。通常，细菌性病原体可以分为革兰氏阳性或革兰氏阴性病原体。通常认为对革兰氏阳性和革兰氏阴性病原体都具有有效活性的抗菌化合物具有广谱活性。本发明化合物被认为是主要有效抗革兰氏阳性病原体。

15 革兰氏阳性病原体，例如葡萄球菌(*Staphylococci*)、肠球菌(*Enterococci*)和链球菌(*Streptococci*)，尤其重要，因为它们的耐药性菌株一旦形成，就很难治疗并且很难在医院环境根除。这样的菌株例子有耐甲氧西林葡萄球菌(MRSA)、耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS)、耐青霉素肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*)和多药
20 耐药性屎肠球菌(*Enterococcus faecium*)。

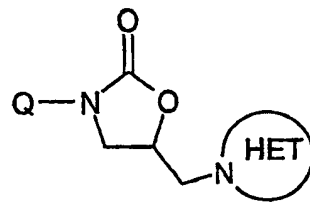
用于治疗这样的耐药性革兰氏阳性病原体的主要临床有效抗生素是万古霉素。万古霉素是糖肽，并且与不同的中毒，包括肾中毒有关。此外，最重要的是也正出现对万古霉素和其它糖肽的抗菌耐药性。这种耐药性正以稳定的速率增加，使得这些药物治疗革兰氏
25 阳性病原体的效率越来越低。如今，对用于治疗上呼吸道感染的药物(例如 β -内酰胺、喹诺酮和大环内酯)的耐药性也在增加，上呼吸道感染也是由某些革兰氏阴性菌株引起，包括流感嗜血杆菌(*H. influenzae*)和卡他莫拉菌(*M. catarrhalis*)。

本领域已经介绍了某些含噁唑烷酮环的抗菌化合物(例如 Walter A. Gregory 等, J. Med. Chem. 1990, 33, 2569-2578; Chung-Ho Park 等, J. Med. Chem., 1992, 35, 1156-1165)。这样的含 5-乙酰氨基甲基侧链的抗菌噁唑烷酮化合物可能发生哺乳动物肽酶代谢。此外, 可能通过某些方式形成耐已知抗菌药物的细菌, 例如通过(i)细菌上活性结合位点的演变, 致使以前的活性药效团效果降低或者变得多余, (ii) 形成化学灭活特定药效团的方式, 和/或(iii)形成和/或正调节外泵机制。因此, 需要不断开寻找的具有有益药理学特征的抗菌药, 尤其是包含新的药效团的化合物。

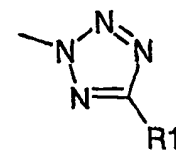
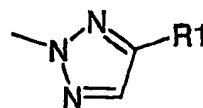
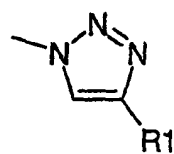
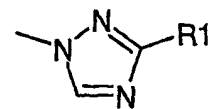
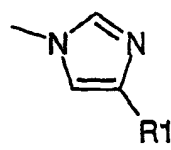
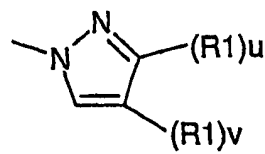
另外, 某些含噁唑烷酮环的抗菌化合物具有抗单胺氧化酶(MAO)的活性, 例如在噁唑烷酮环 C-5 位含酰胺基甲基或羟基甲基侧链的化合物。这样有潜在可能导致不需要的特性, 例如给予患者后升高血压, 或者可能引起药物间的相互作用。因此, 需要不断寻找新噁唑烷酮类抗菌药物, 这样的药物对 MAO 具有更有利的特征。

我们发现了一类新的含有被 5-吡咯基甲基取代的噁唑烷酮环的抗菌化合物, 其中吡咯基团通过氮原子连接并且吡咯基团进一步被取代。这些化合物具有抗革兰氏阳性病原体(包括 MRSA 和 MRCNS)的活性, 尤其对显示万古霉素耐药性的各种菌株具有抗性以及对氨基苷和临床使用的 β -内酰胺都有耐药性的屎肠球菌(*E. faecium*)菌株具有抗性, 而且也对某些难以培养的革兰氏阴性菌株(例如流感嗜血杆菌, 卡他莫拉菌和衣原体菌株)具有抗性。与先有技术的其它噁唑烷酮类似物(例如含未取代的 5-吡咯基甲基部分的化合物)相比, 本发明化合物的 MAO 效能也有益地降低。

因此, 本发明提供一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐、体内可水解的酯,



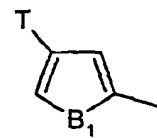
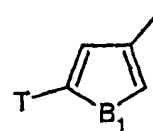
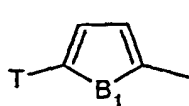
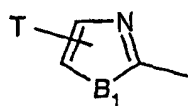
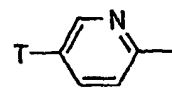
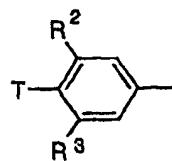
其中-N-HET选自以下结构(Ia)-(If): -



其中 u 和 v 独立为 0 或 1;

5 R1 为(1-4C)烷基;

Q 选自 Q1-Q6:-



其中 R^2 和 R^3 独立选自 H、F、Cl、 CF_3 、OMe、SMe、Me 和 Et;

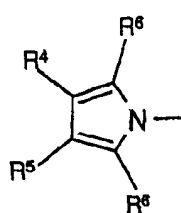
其中 B_1 为 O 或 S;

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

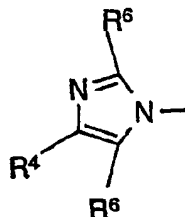
5 (TA) T 选自以下基团: -

(TAa) AR1 或 AR3; 或

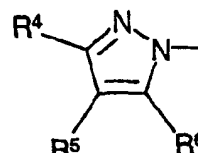
(TAB) 式(TAb1)-(TAb6)基团: -



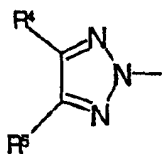
(TAb1)



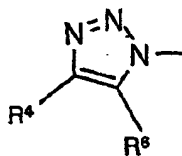
(TAb2)



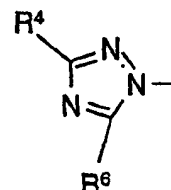
(TAb3)



(TAb4)



(TAb5)



(TAb6)

其中:

10 R^6 选自(适当时独立选自)氢、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基羰基、(1-4C)链烷酰基、氨基甲酰基和氰基;

15 R^4 和 R^5 独立选自氢、卤基、三氟甲基、氰基、叠氨基、硝基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷基 S(O) q (q 为 0、1 或 2)、(1-4C)链烷酰基、(1-4C)烷氧基羰基、苄氧基-(1-4C)烷基、(2-4C)链烷酰基氨基、羟基亚氨基、(1-4C)烷氧基亚氨基、-CONR c R v 和-NR c R v , 其中以上 R^4 和 R^5 基团中所含的任何(1-4C)烷基任选被至多 3 个独立选自以下的取代基取代: 羟基或叠氨基(这样的取代基都不在烷氧基的 C1 上, 并且不包括偕二取代)、氧代、三氟甲基、氰基、硝基、(1-4C)烷氧

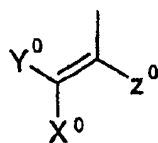
基、(2-4C)链烷酰氧基、羟基亚氨基、(1-4C)烷氧基亚氨基、(1-4C)烷基 S(O)_q(q 为 0、1 或 2)、(1-4C)烷基 SO₂-NR_v-、(1-4C)烷氧基羰基、-CONR_cR_v 和-NR_cR_v(不在烷氧基的 C1 上, 并且不包括偕二取代); 其中 R_v 为氢或(1-4C)烷基, R_c 同下文定义;

- 5 R⁴ 和 R⁵ 还可独立选自(1-4C)烷基{任选被至多 3 个独立选自以下的基团取代: 羟基或叠氮基(这样的取代基都不包括偕二取代)、氧代、三氟甲基、氰基、硝基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)链烷酰氧基、羟基亚氨基、(1-4C)烷氧基亚氨基、(1-4C)烷基 S(O)_q(q 为 0、1 或 2)、(1-4C)烷基 SO₂-NR_v-、(1-4C)烷氧基羰基、-CONR_cR_v 和-NR_cR_v(不包括偕二取代); 其中 R_v 为氢或(1-4C)烷基}; R_c 同下文定义; 且其中

10 上一段各任选取代基中所含的任何(1-4C)烷基(当 R⁴ 和 R⁵ 独立为(1-4C)烷基时)本身任选被至多 3 个独立选自以下的基团取代: 羟基(不在烷氧基的 C1 上且不包括偕二取代)、氧代、三氟甲基、氰基、硝基、(1-4C)烷氧基、(2-4C)链烷酰氧基、羟基亚氨基、(1-4C)烷氧基亚氨基、(1-4C)烷基 S(O)_q(q 为 0、1 或 2)、(1-4C)烷基 SO₂-NR_v-、(1-4C)烷氧基羰基、-CONR_cR_v 和-NR_cR_v(不在烷氧基的 C1 上且不包括偕二取代); 其中 R_v 为氢或(1-4C)烷基, R_c 同下文定义;

15 或者 R⁴ 选自以下(TAba)-(TAbc)中的一个基团, 或(适当时)R⁴ 和 R⁵ 之一选自以上列出的 R⁴ 和 R⁵ 基团, 而另一个则选自以下(TAba)-(TAbc)的一个基团: -

(TAb_a) 式(TAb_a1)基团



(TAb_a1)

其中 Z⁰ 为氢或(1-4C)烷基;

25 X⁰ 和 Y⁰ 独立选自氢、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基羰基、卤基、氰基、硝基、(1-4C)烷基 S(O)_q(q 为 0、1 或 2)、R_vR_wNSO₂-、三氟

甲基、五氟乙基、(1-4C)链烷酰基和-CONR^vR^w[其中 R^v 为氢或(1-4C)烷基; R^w 为氢或(1-4C)烷基]; 或

X⁰ 和 Y⁰ 之一选自上述 X⁰ 和 Y⁰ 基团, 而另一个则选自苯基、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、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; 其中在(TAba)中任何苯基可以任选被至多 3 个独立选自以下的取代基取代: (1-4C)烷基、氟基、三氟甲基、硝基、卤基和(1-4C)烷基磺酰基;

(TAbb) 式-≡-H 或-≡-(1-4C)烷基的乙炔基;

10 (TAbc) -X¹-Y¹-AR₂、-X¹-Y¹-AR_{2a}、-X¹-Y¹-AR_{2b}、-X¹-Y¹-AR₃、-X¹-Y¹-AR_{3a} 或-X¹-Y¹-AR_{3b};

其中 X¹ 为化学键或-CH(OH)-, Y¹ 为-(CH₂)_m-、-(CH₂)_n-NH-(CH₂)_m-、-CO-(CH₂)_m-、-CONH-(CH₂)_m-、-C(=S)NH-(CH₂)_m- 或 -C(=O)O-(CH₂)_m-;

15 或者其中 X¹ 为-(CH₂)_n-或-CH(Me)-(CH₂)_m-, Y¹ 为-(CH₂)_m-NH-(CH₂)_m-、-CO-(CH₂)_m-、-CONH-(CH₂)_m-、-C(=S)NH-(CH₂)_m-、-C(=O)O-(CH₂)_m-或-S(O)_q-(CH₂)_m-;

或者其中 X¹ 为-CH₂O-、-CH₂NH-或-CH₂N((1-4C)烷基)-, Y¹ 为-CO-(CH₂)_m-、-CONH-(CH₂)_m-或-C(=S)NH-(CH₂)_m-; 此外, 当 X¹ 为-CH₂NH-或-CH₂N((1-4C)烷基)-时, 则 Y¹ 为-SO₂-, 当 X¹ 为-CH₂O-或-CH₂N((1-4C)烷基)-时, 则 Y¹ 为-(CH₂)_m-; 其中 n 为 1、2 或 3; m 为 0、1、2 或 3, q 为 0、1 或 2; 当 Y¹ 为-(CH₂)_m-NH-(CH₂)_m-时, 各个 m 独立选自 0、1、2 或 3; 或者

(TB) T 选自卤基、甲酰基或-NR^vR^w¹; 或选自以下基团:

25 (TBa) R¹⁰CO-、R¹⁰S(O)_q(q 为 0、1 或 2)或 R¹⁰CS-, 其中 R¹⁰ 选自以下基团: -

(TBaa) CY1 或 CY2;

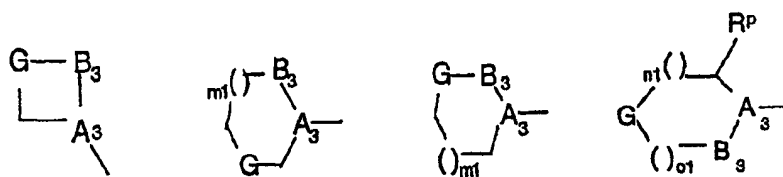
(TBab) (1-4C)烷氧基羰基、三氟甲基、-NR^vR^w、乙烯基、2-(1-

4C)烷基乙烯基、2-氰基乙烯基、2-氰基-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)烷氧基羰基)乙烯基、2-(AR1)乙烯基或 2-(AR2)乙烯基；或者

- 5 (TBac) (1-4C)烷基{任选被一个或多个各自独立选自以下的基团取代：羟基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)链烷酰基、氰基、卤基、三氟甲基、(1-4C)烷氧基羰基、-NRvRw、(1-6C)链烷酰基氨基、(1-4C)烷氧基羰基氨基、N-(1-4C)烷基-N-(1-6C)链烷酰基氨基、(1-4C)烷基 S(O)q-(q 为 0、1 或 2)、CY1、CY2、AR1、(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)}；

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、甲酰基、(1-4C)烷基-CO-或(1-4C)烷基 S(O)q-(q 为 1 或 2)；或者

(TC) T 选自式(TC1)-(TC4)基团： -



15

(TC1)

(TC2)

(TC3)

(TC4)

其中在(TC1)中：>A₃-B₃-为>C(Rq)-CH(Rr)-或>N-CH₂-，G 为-O-、-S-、-SO-、-SO₂-或>N(Rc)；

其中在(TC2)中：m₁ 为 0、1 或 2；>A₃-B₃-为>C=C(Rr)-或>C(Rq)-CH(Rr)-或>N-CH₂-，G 为-O-、-S-、-SO-、-SO₂-或>N(Rc)；

20

其中在(TC3)中：m₁ 为 0、1 或 2；>A₃-B₃-为>C(Rq)-CH(Rr)-(Rq 和 Rr 同时为氢时除外)或>N-CH₂-，G 为-O-、-S-、-SO-、-SO₂-或>N(Rc)；

其中在(TC4)中：n₁ 为 1 或 2；o₁ 为 1 或 2，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)；R_p 为氢、(1-4C)烷基(当>A₃-B₃-定义这样的取代时除外)。

羟基、(1-4C)烷氧基或(1-4C)链烷酰氧基;

其中在(TC1)、(TC2)和(TC4)中; m1、n1 和 o1 同上文(TC)中的定义: >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、
5 >C=N-N((1-4C)烷基)₂ (G 的以上最后两个(1-4C)烷基任选被羟基取代)或>C=N-N-CO-(1-4C)烷氧基; 其中>表示两个单键;

R_q 为氢、羟基、卤基、(1-4C)烷基或(1-4C)链烷酰氧基;

R_r 为(适当时独立为)氢或(1-4C)烷基;

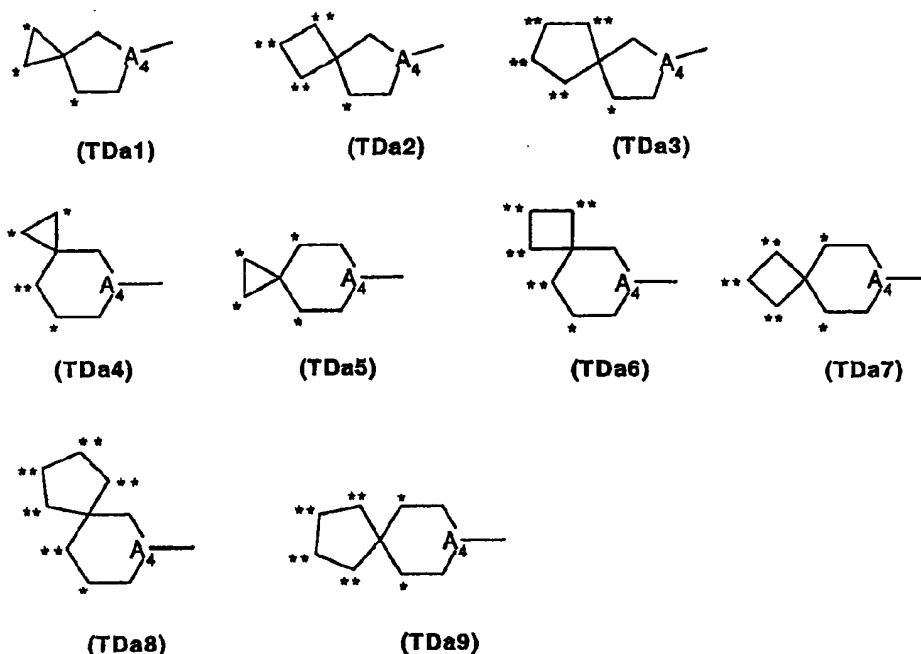
R¹¹ 为氢、(1-4C)烷基、氟代(1-4C)烷基、(1-4C)烷基-硫基-(1-4C)烷基或羟基-(1-4C)烷基, R¹² 为-[C(R_r)(R_r)]_{m2}-N(R_r)(R_c), 其中 m2 为
10 0、1 或 2;

除了用 G、>A₃-B₃-和 R_p 定义的环取代外, 各个环系可以任选在与>A₃-连接原子不相邻的碳原子上进一步被至多两个独立选自以下的取代基取代: (1-4C)烷基、氟代(1-4C)烷基(包括三氟甲基)、(1-4C)烷基-硫基-(1-4C)烷基、羟基-(1-4C)烷基、氨基、氨基-(1-4C)烷基、(1-4C)链烷酰基氨基、(1-4C)链烷酰基氨基-(1-4C)烷基、羧基、(1-4C)烷氧基羰基、AR_c-氧基甲基、AR_c-硫甲基、氧代(=O)(当 G 为>N-R_c 且 R_c 为上文定义的(R_{c2})基团时除外)或独立选自 R_c(当这样的取代基还没有在此处的(TC)中定义时); 并且还选自羟基或卤基(只有当 G 为-O-
15 或-S-时可为最后两个任选取代基);

其中 AR_c 选自下文定义的 AR1、AR2、AR2a、AR2b、CY1 和 CY2, R_c 选自下文定义的(R_{c1})至(R_{c5}); 或者

(TD) T 选自以下基团: -

(TDa) 式(TDa1)-(TDa9)的二环螺环系: -



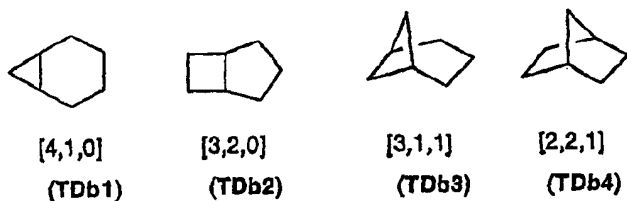
其中:

- (i) A_4 连接基为氮原子或 sp^3 或 sp^2 碳原子(适当时, 双键取向为任何取向);
- 5 (ii) 标记*和**位置的其中一个环碳原子被一个以下基团置换: -N R_c -、>CH-N R_c -、>CH-N R_c -(1-4C)烷基、>CH-CH₂-N R_c -、>CH-CH₂-N R_c -(1-4C)烷基[其中中心-CH₂-链接任选被(1-4C)烷基单或双取代]; 前提条件是在含 A_4 的环中, 当 A_4 为氮原子或 sp^2 碳原子时, 标记*的位置不被-NH-置换; 并且在(TDa1)、(TDa4)和(TDa5)的三元环中, 标记*的位置不被-NH-置换;
- 10 (iii) 所述环系任选(进一步)在有效环碳原子上被至多两个独立选自以下的取代基取代: (1-4C)烷基、氟代(1-4C)烷基(包括三氟甲基)、(1-4C)烷基-硫基-(1-4C)烷基、羟基-(1-4C)烷基、氨基、氨基-(1-4C)烷基、(1-4C)链烷酰基氨基、(1-4C)链烷酰基氨基-(1-4C)烷基、羧基、(1-4C)烷氧基羰基、AR₂-氧基甲基、AR₂-硫甲基、氧代(=O)(当环中包含>N- R_c 且 R_c 为(R_c2)时除外), 还选自羟基或卤基; R_c 选自下文定义的(R_c1)-(R_c5); 或者

(TDb) 式(TDb1)-(TDb14)的含 0、1 或 2 个碳原子桥的 7-、8-或

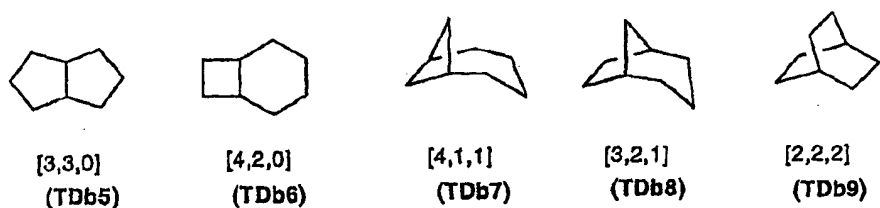
9-元二环系: -

7-元环骨架

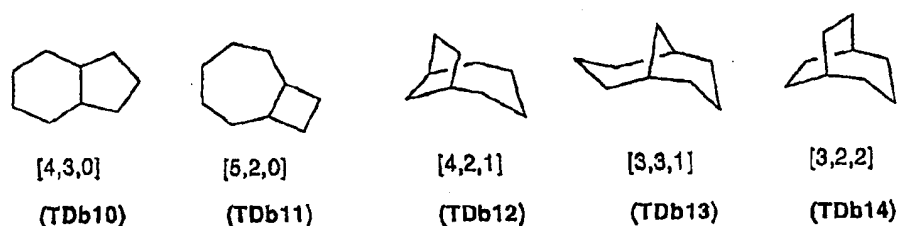


5

8-元环骨架



9-元环骨架



10

其中:

(i) 含 0、1 或 2 个环氮原子(并进一步任选含 O 或 S 环杂原子)的环系, 当存在环氮原子时, 除了不在(TDb1)的 3-元环中外, O 或 S 杂原子可在任何位置;

15

(ii) 环系通过任一环中任何位置的[桥头位置或(TDb2)、(TDb6)和(TDb11)的 4-元环中 sp^2 碳原子除外]环氮原子或 sp^3 或 sp^2 环碳原子(适当时, 双键取向为任何取向)连接;

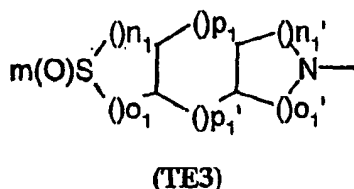
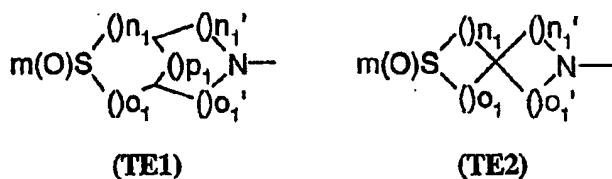
20

(iii) 与连接位置不相邻的环碳原子之一被一个以下基团置换(当环中包含 O 或 S 杂原子时除外): -NRc-[不在桥头位置]、>C(H)-NHRc、>C(H)-NRc-(1-4C)烷基、>C(H)-CH₂-NHRc、>C(H)-CH₂-NRc-(1-4C)烷基[其中当置换发生在桥头位置时, 就不存在括号中的氢原子, 并

且其中中心-CH₂-链接任选被(1-4C)烷基单或二取代]; 前提条件是当环系通过环氮原子或 sp² 碳原子连接时, -NRc-、O 或 S 对环碳原子的任何置换距离连接位置至少两个碳原子;

(iv) 如同(TDa)中描述的二环螺环系, 环系任选(进一步)在有效环碳原子上被取代; Rc 选自下文定义的(Rc1)-(Rc5); 或者

(TE) T 选自以下(TE1)-(TE3): -



其中 m 为 0、1 或 2; (O)n₁、(O)o₁、(O)n₁'、(O)o₁'、(O)p₁ 和 (O)p₁' 表示长度分别为 n₁、o₁、n₁'、o₁'、p₁ 和 p₁' 的碳原子链(如同下文定义的 AR1 任选被取代), 并且独立为 0-2, 前提条件是(TE1)和(TE2)中 n₁、o₁、n₁' 和 o₁' 之和不超过 8((TE1)的最大环原子数为 14, (TE2)的最大环原子数为 11), (TE3)中 n₁、o₁、n₁'、o₁'、p₁ 和 p₁' 之和不超过 6(最大环原子数为 12);

其中 Rc 选自(Rc1)-(Rc5): -

(Rc1) (1-6C)烷基{任选被一个或多个(1-4C)链烷酰基取代(包括偕二取代)和/或任选被以下基团单取代: 氰基、(1-4C)烷氧基、三氟甲基、(1-4C)烷氧基羰基、苯基(如同下文定义的 AR1 任选被取代)、(1-4C)烷基 S(O)q(q 为 0、1 或 2); 或者在(1-6C)烷基链中除第一个碳原子外的任何碳原子上, 任选被一个或多个各自独立选自羟基和氟的基团取代(包括偕二取代), 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)链烷酰基氨基、(1-4C)烷氧基羰基氨基、N-(1-4C)烷基-N-(1-6C)链烷

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) 甲酰基、R¹³CO-、R¹³SO₂-或 R¹³CS-, 其中 R¹³ 选自(Rc2a)-(Rc2e): -

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

(Rc2b) (1-4C)烷氧基羰基、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-氰基乙烯基、2-氰基-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

10 氧基羰基)乙烯基、2-(AR1)乙烯基、2-(AR2)乙烯基、2-(AR2a)乙烯基;

(Rc2c) (1-10C)烷基 {任选被一个或多个各自独立选自以下的基团取代(包括偕二取代): 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)链烷酰基、

15 羧基、磷酸基[-O-P(O)(OH)₂ 及其单-和二-(1-4C)烷氧基衍生物]、亚磷酸基[-O-P(OH)₂ 及其单-和二-(1-4C)烷氧基衍生物]和氨基; 和/或任选被一个选自以下的基团取代: 磷酸一酰基[磷酰基-P(O)(OH)₂ 及其单-和二-(1-4C)烷氧基衍生物]、亚磷酸一酰基[-P(OH)₂ 及其单-和二-(1-4C)烷氧基衍生物]、氰基、卤基、三氟甲基、(1-4C)烷氧基羰基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基羰基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基羰基、(1-4C)烷基氨基、二((1-4C)烷基)氨基、(1-6C)链烷酰基氨基、(1-4C)烷氧基羰基氨基、N-(1-4C)烷基-N-(1-6C)链烷酰基氨基、(1-4C)烷基氨基羰基、二((1-4C)烷基)氨基羰基、(1-4C)烷基 S(O)_pNH-、(1-4C)烷基 S(O)_p-((1-4C)烷基)N-、氟代(1-4C)烷基 S(O)_pNH-、氟代(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-的(1-4C)烷基任选被一个选自以下的取代基取代: 羟基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)链烷酰基、磷酸基[-O-P(O)(OH)₂ 及其单-和二-(1-4C)烷氧基衍生物]、亚磷酸基[-O-P(OH)₂ 及其单-和二-(1-4C)烷氧基衍生物]、氨基、

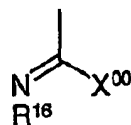
25

氰基、卤基、三氟甲基、(1-4C)烷氧基羰基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷
 氧基羰基、(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基羰基、羧基、(1-
 4C)烷基氨基、二((1-4C)烷基)氨基、(1-6C)链烷酰基氨基、(1-4C)烷
 氧基羰基氨基、N-(1-4C)烷基-N-(1-6C)链烷酰基氨基、(1-4C)烷基氨
 5 基羰基、二((1-4C)烷基)氨基羰基、(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-以及还有 AR2 和 AR3 基团中的 AR2a、AR2b、
 AR3a 和 AR3b 型基团]、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-、
 10 AR2-NH-、AR3-NH-(p 为 1 或 2, q 为 0、1 或 2)以及还有 AR2 和 AR3
 基团中的 AR2a、AR2b、AR3a 和 AR3b 型基团};

(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)烷氧基羰基或羧基取代)、苄氧基-(1-
 4C)烷基或(1-10C)烷基{如(Rc2c)的定义任选被取代};

15 **(Rc2e)** R¹⁵O-, 其中 R¹⁵ 为苄基、(1-6C)烷基{如(Rc2c)的定义任
 选被取代}、CY1、CY2 或 AR2b;

(Rc3) 氢、氰基、2-氰基乙烯基、2-氰基-2-((1-4C)烷基)乙烯基、
 2-((1-4C)烷基氨基羰基)乙烯基、2-((1-4C)烷氧基羰基)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)
 20 乙烯基、或者式(Rc3a)基团



(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), R¹⁷ 为(1-4C)烷基、
 苯基或 AR2(当 X⁰⁰ 为 -OR¹⁷、-SR¹⁷ 和 -NHR¹⁷ 时); R¹⁶ 为氰基、硝基、
 25 (1-4C)烷基磺酰基、(4-7C)环烷基磺酰基、苯基磺酰基、(1-4C)链烷
 酰基和(1-4C)烷氧基羰基;

(**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 $\text{RiNHC(Rj)=CHC(=O)-}$ ，其中 Rd 为(1-6C)烷基；Re 为氢或(1-6C)
 烷基，或者 Rd 和 Re 一起构成(3-4C)亚烷基链；Rf 为氢、(1-6C)烷基、
 5 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；
 10 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-或 6-元完全不饱和(即具有最大不饱和度)
 单环杂芳基环，环中包含至多四个独立选自 O、N 和 S 的杂原子(但
 15 是不含任何 O-O、O-S 或 S-S 键)，并且通过环碳原子连接，或者如
 果该环没有因此被季铵化，可通过环氮原子连接；

AR2a 为部分氢化型 AR2(即 AR2 环系保留部分，而非全部的不
 饱和度)，通过环碳原子连接，或者如果该环没有因此被季铵化，可
 通过环氮原子连接；

AR2b 为完全氢化型 AR2(即 AR2 环系没有不饱和现象)，通过
 20 环碳原子或环氮原子连接；

AR3 为任选取代的 8-、9-或 10-元完全不饱和(即具有最大不饱
 和度)二环杂芳基环，环中包含至多四个独立选自 O、N 和 S 的杂原
 子(但是不含任何 O-O、O-S 或 S-S 键)，并且通过构成二环系的任一
 25 环的环碳原子连接；

AR3a 为部分氢化型 AR3(即 AR3 环系保留部分不饱和而非完全
 不饱和)，通过构成二环系的任一环的环碳原子或环氮原子(如果该环
 没有因此被季铵化)连接；

AR3b 为完全氢化型 AR3(即 AR3 环系没有不饱和现象), 通过构成二环系的任一环的环碳原子或环氮原子连接;

AR4 为任选取代的 13-或 14-元完全不饱和(即具有最大不饱和度)三环杂芳基环, 环中包含至多四个独立选自 O、N 和 S 的杂原子(但是不含任何 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(即 AR4 环系保留部分, 而非全部的不饱和度), 通过构成三环系的任何环的环碳原子或环氮原子(如果该环没有因此被季铵化)连接;

CY1 为任选取代的环丁基、环戊基或环己基;

CY2 为任选取代的环戊烯基或环己烯基;

其中: AR1、AR2、AR2a、AR2b、AR3、AR3a、AR3b、AR4、AR4a、CY1 和 CY2(在有效碳原子上)的任选取代基为至多三个独立选自以下的取代基: (1-4C)烷基{任选被独立选自以下的取代基取代: 羟基、三氟甲基、(1-4C)烷基 S(O)_q(q 为 0、1 或 2)、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷氧基羰基、氰基、硝基、(1-4C)链烷酰基氨基、-CONR_vR_w 或 -NR_vR_w}、三氟甲基、羟基、卤基、硝基、氰基、巯基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)链烷酰氧基、二甲基氨基亚甲基氨基羰基、二(N-(1-4C)烷基)氨基甲基亚氨基、羧基、(1-4C)烷氧基羰基、(1-4C)链烷酰基、(1-4C)烷基 SO₂ 氨基、(2-4C)烯基{任选被羧基或(1-4C)烷氧基羰基取代}、(2-4C)炔基、(1-4C)链烷酰基氨基、氧代(=O)、硫代(=S)、(1-4C)链烷酰基氨基{(1-4C)链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: 氰基、羟基和(1-4C)烷氧基}、-CONR_vR_w 或 -NR_vR_w [其中 R_v 为氢或(1-4C)烷基; R_w 为氢或(1-4C)烷基];

AR1、AR2、AR2a、AR2b、AR3、AR3a、AR3b、AR4、AR4a、CY1 和 CY2(在有效碳原子上)上以及烷基(除非另有说明)上另外的任选取代基为至多三个独立选自以下的取代基: 三氟甲氧基、苯甲酰

基氨基、苯甲酰基、苯基{任选被至多 3 个独立选自以下的取代基取代：卤基、(1-4C)烷氧基或氰基}、咪喃、吡咯、吡啶、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、卤基-(1-4C)烷基、(1-4C)链烷亚磺酰氨基、 $-\text{SO}_2\text{NRvRw}$ [其中 Rv 为氢或(1-4C)烷基；Rw 为氢或(1-4C)烷基]；

AR2、AR2a、AR2b、AR3、AR3a、AR3b、AR4 和 AR4a 的任选取代基为(在有效氮原子上，这样的取代不会导致季铵化作用)(1-4C)烷基、(1-4C)链烷酰基{其中(1-4C)烷基和(1-4C)链烷酰基任选被独立选自以下的取代基(优选一个取代基)取代：氰基、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)烷氧基羰基、(1-4C)链烷酰基氨基、 $-\text{CONRvRw}$ 或 $-\text{NRvRw}$ [其中 Rv 为氢或(1-4C)烷基；Rw 为氢或(1-4C)烷基]}、(2-4C)烯基、(2-4C)炔基、(1-4C)烷氧基羰基或氧代(构成 N-氧化物)。

需要注意的是在基团(Ia)-(If)中与氮连接相邻的位置没有取代基。

在本说明书中，当指出某个环可以通过 sp^2 碳原子连接时，应当理解为该环通过 C=C 双键中的一个碳原子连接。

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。但是提及单独的烷基例如“丙基”时仅指直链型基团，提及单独的支链烷基例如“异丙基”仅指支链型基团。类似的约定适用于其它基团，例如卤基(1-4C)烷基包括 1-溴代乙基和 2-溴代乙基。

以下是本说明书中可能涉及的某些取代基和基团的适当的具体值。这些值可以适当地用于上下文中公开的任何定义和实施方案。

(1-4C)烷基和(1-5C)烷基的例子包括甲基、乙基、丙基、异丙基和叔丁基；(1-6C)烷基的例子包括甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、戊基和己基；(1-10C)烷基的例子包括甲基、乙基、丙基、异丙

基、戊基、己基、庚基、辛基和壬基；(1-4C)链烷酰基氨基-(1-4C)烷基的例子包括甲酰氨基甲基、乙酰氨基甲基和乙酰氨基乙基；羧基(1-4C)烷基和羧基(1-6C)烷基的例子包括羧基甲基、1-羧基乙基、2-羧基乙基和3-羧基丙基；(1-4C)烷氧基羰基的例子包括甲氧基羰基、乙氧基羰基和丙氧基羰基；2-((1-4C)烷氧基羰基)乙烯基的例子包括2-(甲氧基羰基)乙烯基和2-(乙氧基羰基)乙烯基；2-氰基-2-((1-4C)烷基)乙烯基的例子包括2-氰基-2-甲基乙烯基和2-氰基-2-乙基乙烯基；2-硝基-2-((1-4C)烷基)乙烯基的例子包括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)乙烯基的例子包括2-(甲基氨基羰基)乙烯基和2-(乙基氨基羰基)乙烯基；(2-4C)烯基的例子包括烯丙基和乙烯基；(2-4C)炔基的例子包括乙炔基和2-丙炔基；(1-4C)链烷酰基的例子包括甲酰基、乙酰基和丙酰基；(1-4C)烷氧基的例子包括甲氧基、乙氧基和丙氧基；(1-6C)烷氧基和(1-10C)烷氧基的例子包括甲氧基、乙氧基、丙氧基和戊氧基；(1-4C)烷硫基的例子包括甲硫基和乙硫基；(1-4C)烷基氨基的例子包括甲基氨基、乙基氨基和丙基氨基；二-((1-4C)烷基)氨基的例子包括二甲基氨基、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；卤基的例子包括氟、氯和溴；(1-4C)烷基磺酰基的例子包括甲磺酰基和乙磺酰基；(1-4C)烷氧基-(1-4C)烷氧基和(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷氧基的例子包括甲氧基甲氧基、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)烷氧基-(1-4C)烷氧基的例子包括2-(甲氧基甲氧基)乙氧基、2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基；3-(2-甲氧基乙氧基)丙氧基和2-(2-乙氧基乙氧基)乙氧基；(1-4C)烷基 S(O)₂ 氨基的例子包括甲磺酰基氨基和乙磺酰基氨基；(1-4C)链烷酰基氨基和(1-6C)链烷酰基氨基的例子包括甲酰氨基、乙酰氨基和丙酰基氨基；(1-4C)烷氧基羰基氨基的例子包括甲氧基羰基氨基和乙氧基羰基氨基；N-(1-4C)烷基-N-(1-6C)链烷酰基氨基的例子包括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)

的例子包括甲基亚磺酰基氨基、甲磺酰基氨基、乙基亚磺酰基氨基和乙磺酰基氨基；(1-4C)烷基 S(O)p((1-4C)烷基)N-(其中 p 为 1 或 2)的例子包括甲基亚磺酰基甲基氨基、甲磺酰基甲基氨基、2-(乙基亚磺酰基)乙基氨基和 2-(乙磺酰基)乙基氨基；

5 氟代(1-4C)烷基 S(O)pNH-(其中 p 为 1 或 2)的例子包括三氟甲基亚磺酰基氨基和三氟甲磺酰基氨基；氟代(1-4C)烷基 S(O)p((1-4C)烷基)NH-(其中 p 为 1 或 2)的例子包括三氟甲基亚磺酰基甲基氨基和三氟甲磺酰基甲基氨基；

10 (1-4C)烷氧基(羟基)磷酸基的例子包括甲氧基(羟基)磷酸基和乙氧基(羟基)磷酸基；二-(1-4C)烷氧基磷酸基的例子包括二-甲氧基磷酸基、二-乙氧基磷酸基和乙氧基(甲氧基)磷酸基；(1-4C)烷基 S(O)q-(其中 q 为 0、1 或 2)的例子包括甲硫基、乙硫基、甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、甲磺酰基和乙磺酰基；苯基 S(O)q 和萘基 S(O)q-(其中 q 为 0、1 或 2)的例子分别有苯硫基、苯基亚磺酰基、苯基磺酰基以及萘硫基、萘基亚磺酰基和萘基磺酰基；

15 苄氧基-(1-4C)烷基的例子包括苄氧基甲基和苄氧基乙基；(3-4C)亚烷基链的例子有三亚甲基或四亚甲基；(1-6C)烷氧基-(1-6C)烷基的例子包括甲氧基甲基、乙氧基甲基和 2-甲氧基乙基；羟基-(2-6C)烷氧基的例子包括 2-羟基乙氧基和 3-羟基丙氧基；(1-4C)烷基氨基-(2-6C)烷氧基的例子包括 2-甲基氨基乙氧基和 2-乙基氨基乙氧基；二-(1-4C)烷基氨基-(2-6C)烷氧基的例子包括 2-二甲基氨基乙氧基和 2-二乙基氨基乙氧基；

20 苯基(1-4C)烷基的例子包括苄基和苯乙基；(1-4C)烷基氨基甲酰基的例子包括甲基氨基甲酰基和乙基氨基甲酰基；二((1-4C)烷基)氨基甲酰基的例子包括二(甲基)氨基甲酰基和二(乙基)氨基甲酰基；羟基亚氨基(1-4C)烷基的例子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；

25 (1-4C)烷氧基亚氨基的例子包括甲氧基亚氨基和乙氧基亚氨基；(1-4C)烷氧基亚氨基-(1-4C)烷基的例子包括甲氧基亚氨基甲基、乙氧基亚氨基甲基、1-(甲氧基亚氨基)乙基和 2-(甲氧基亚氨基)乙基；卤基(1-4C)烷基的例子包括卤代甲基、1-卤代乙基、2-卤代乙基和 3-

卤代丙基；硝基(1-4C)烷基的例子包括硝基甲基、1-硝基乙基、2-硝基乙基和 3-硝基丙基；氨基(1-4C)烷基的例子包括氨基甲基、1-氨基乙基、2-氨基乙基和 3-氨基丙基；氰基(1-4C)烷基的例子包括氰基甲基、1-氰基乙基、2-氰基乙基和 3-氰基丙基；(1-4C)链烷亚磺酰氨基的例子包括甲烷亚磺酰氨基和乙烷亚磺酰氨基；(1-4C)烷基氨基磺酰基的例子包括甲基氨基磺酰基和乙基氨基磺酰基；二-(1-4C)烷基氨基磺酰基的例子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)链烷磺酰氧基的例子包括甲磺酰氧基、乙磺酰氧基和丙基磺酰氧基；(1-4C)链烷酰氧基的例子包括乙酰氧基；(1-4C)烷基氨基羰基的例子包括甲基氨基羰基和乙基氨基羰基；二((1-4C)烷基)氨基羰基的例子包括二甲基氨基羰基和二乙基氨基羰基；(3-8C)环烷基的例子包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基；(4-7C)环烷基的例子包括环丁基、环戊基和环己基；二(N-(1-4C)烷基)氨基甲基亚氨基的例子包括二甲基氨基甲基亚氨基和二乙基氨基甲基亚氨基。

AR2 的具体值包括例如含一个杂原子的 AR2，咪喃、吡咯、噻吩；含 1-4 个 N 原子的 AR2，吡唑、咪唑、吡啶、嘧啶、吡嗪、哒嗪、1,2,3-和 1,2,4-三唑和四唑；含一个 N 原子和一个 O 原子的 AR2，噁唑、异噁唑和噁嗪；含一个 N 原子和一个 S 原子的 AR2，噻唑和异噻唑；含两个 N 原子和一个 S 原子的 AR2，1,2,4-和 1,3,4-噻二唑。

AR2a 的具体例子包括例如二氢吡咯(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 的具体例子包括例如四氢咪喃、吡咯烷、吗啉(优选吗啉代)、硫吗啉(优选硫吗啉-4-基)、哌嗪(优选哌嗪-1-基)、咪唑啉和哌啶、1,3-二氧戊环-4-基、1,3-二噁烷-4-基、1,3-二噁烷-5-基和 1,4-二噁烷-2-基。

AR3 的具体例子包括例如含 5-或 6-元杂芳基环的二环苯并稠合体系，所述 5-或 6-元杂芳基环含一个氮原子以及进一步任选 1-3 个

选自氧、硫和氮的杂原子。这样的环系的具体例子包括例如吡啶、
 苯并咪唑、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、间二氮杂萘、酞嗪和肉脒。

5 AR3 的其它具体例子包括在两个环中都含杂原子的 5/5-、5/6 和
 6/6 二环系。这样的环系的具体例子包括例如嘌呤和茶啉。

AR3 的更多具体例子包括二环杂芳基环系，其中含有至少一个
 桥头氮以及进一步任选 1-3 个选自氧、硫和氮的杂原子。这样的环系
 的具体例子包括例如 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、
 10 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、吡嗪、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]
 15 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。这样的环系的其它具体例子
 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。5/5-二环系的其它具体例子有
 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]
 20 噻唑、咪唑并[5,1-b]噁唑或咪唑并[2,1-b]噁唑。

AR3a 和 AR3b 的具体例子包括例如二氢吡啶、1,3,4,6,9,9a-六氢
 吡啶并[2,1c][1,4]噁嗪-8-基、1,2,3,5,8,8a-六氢咪唑并[1,5a]吡啶-7-基、
 1,5,8,8a-四氢噁唑并[3,4a]吡啶-7-基、1,5,6,7,8,8a-六氢噁唑并[3,4a]吡
 啶-7-基、(7aS)[3H,5H]-1,7a-二氢吡咯并[1,2c]噁唑-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
 25 [1,2c]噁唑-6-基、[3H,5H]-吡咯并[1,2-c]噁唑-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]咪唑-7-基、[3H]-1,5,8,8a-四氢咪唑并[3,4-a]吡啶-7-基、[3H]-5,8-二氢咪唑并[3,4-a]吡啶-7-基和 5,8-二氢咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基。

5 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]吡啶、5H-咪唑并[2,1-a]异吡啶、1H-咪唑并[3,4-a]吡啶、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。

10 所使用的命名法参见例如“Heterocyclic Compounds (Systems with bridgehead nitrogen), W.L. Mosby (Interscience Publishers Inc., New York), 1961, 第 1 和第 2 部分。

除非另有说明, 否则在列出任选取代基时, 这样的取代优选不是偕二取代。如果在其它地方未指出用于特定基团的合适任选取代基, 则其为本文指出的用于类似基团的那些取代基。

15 为 1,3-二氧戊环-4-基、1,3-二噁烷-4-基、1,3-二噁烷-5-基或 1,4-二噁烷-2-基的 AR2b 上优选的任选取代基为独立选自以下的取代基的单取代或双取代: (1-4C)烷基(包括偕二取代)、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷硫基、乙酰氨基、(1-4C)链烷酰基、氰基、三氟甲基和苯基。

20 CY1 & CY2 的优选任选取代基为独立选自以下的取代基的单取代或双取代: (1-4C)烷基(包括偕二取代)、羟基、(1-4C)烷氧基、(1-4C)烷硫基、乙酰氨基、(1-4C)链烷酰基、氰基和三氟甲基。

25 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(次选)氢溴酸盐。合适的盐也包括与磷酸和硫酸形成的盐。在另一方面, 合适的盐为碱盐例如碱金属盐, 例如钠盐; 碱土金属盐, 例如钙盐或镁盐; 有机胺盐, 例如与三乙胺、吗啉、N-甲基哌啶、N-乙基哌啶、普鲁卡因、二苄基胺、N,N-二苄基乙胺、三-(2-羟基乙基)胺、N-甲基 d-葡萄糖胺和氨基酸(例如赖氨酸)的盐。可能有一个以上阳离子或阴离子, 这取决于带电官能团数量以及阳离子或阴离子的化合价。优选的药

学上可接受的盐为钠盐。

然而，为了在制备中促进盐的分离，不管是否为药学上可接受的，都可能优选在所选溶剂中溶解性较小的盐。

5 式(I)化合物可以前体药物形式给药，它将在人或动物体内分解获得式(I)化合物。前体药物可用于改变或改善母体化合物的物理和/或药动学特征，当母体化合物中包含能够衍生形成前体药物的合适基团或取代基时，就可以制备前体药物。前体药物的例子包括式(I)化合物或其药学上可接受的盐的体内可水解的酯。

各种形式的前体药物在本领域中众所周知，例如参见：

10 a) Design of Prodrugs, 主编 H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
Methods in Enzymology, Vol.42, p.309-396, 主编 K. Widder 等
(Academic Press, 1985);

b) A Textbook of Drug Design and Development, 主编
Krogsgaard-Larsen 和 H. Bundgaard, 第 5 章 “Design and Application of
15 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);

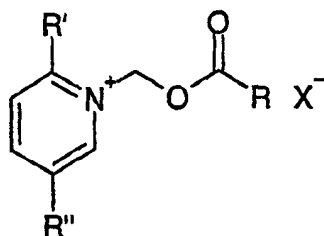
20 e) N. Kakeya 等, Chem Pharm Bull, 32, 692 (1984).

包含羧基或羟基的式(I)化合物或其药学上可接受的盐的体内可水解的酯为例如可在人或动物体内水解产生母体酸或醇的药学上可接受的酯。

25 羧基的合适的药学上可接受的酯包括(1-6C)烷氧基甲基酯(例如甲氧基甲基)、(1-6C)链烷酰氧基甲基酯(例如新戊酰氧基甲基)、肽基酯、(3-8C)环烷氧基羰基氧基(1-6C)烷基酯(例如 1-环己基羰基氧基乙基); 1,3-二氧戊环-2-基甲基酯(例如 5-甲基-1,3-二氧戊环-2-基甲基); (1-6C)烷氧基羰基氧基乙基酯(例如 1-甲氧基羰基氧基乙基), 可以在

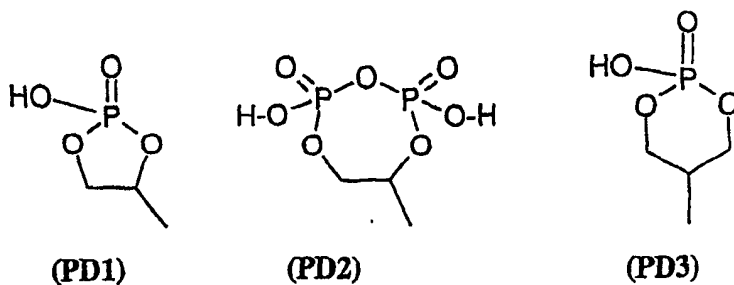
本发明化合物的任何羧基形成所述酯。

吡啶衍生物的前体药物包括酰氧基甲基吡啶鎓盐，例如卤化物；例如以下前体药物：



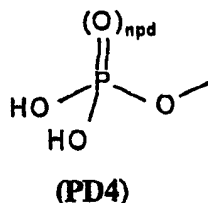
- 5 包含一个或多个羟基的本发明化合物或其药学上可接受的盐的体内可水解的酯包括无机酯例如磷酸酯(包括氨基磷酸环状酯)和 α -酰氧基烷基醚，以及由于酯的体内水解而分解获得母体羟基的相关化合物。 α -酰氧基烷基醚的例子包括乙酰氧基甲氧基和 2,2-二甲基丙酰氧基甲氧基。用于羟基生成体内可水解酯的基团的选择包括(1-10C)
- 10 链烷酰基、苯甲酰基、苯乙酰基以及取代的苯甲酰基和苯乙酰基、(1-10C)烷氧基羰基(获得碳酸烷基酯)、二-(1-4C)烷基氨基甲酰基和 N-(二-(1-4C)烷基氨基乙基)-N-(1-4C)烷基氨基甲酰基(获得氨基甲酸酯)、二-(1-4C)烷基氨基乙酰基、羧基(2-5C)烷基羰基和羧基乙酰基。
- 15 苯乙酰基和苯甲酰基上环取代基的例子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、以及吗啉代或哌嗪-1-基(通过环氮原子经由亚甲基连接基连接到苯甲酰基环的 3-或 4-位)。其它有关的体内可水解酯包括例如 $R^A C(O)O(1-6C)$ 烷基-CO-(其中 R^A 为例如任选取代的苄氧基-(1-4C)烷基或任选取代的苯基；在这样的酯中苯基的合适取代基包括例如 4-(1-4C)哌嗪-1-基-(1-4C)烷基、哌嗪-1-
- 20 基-(1-4C)烷基和吗啉代-(1-4C)烷基。

式(I)化合物的合适的体内可水解酯介绍如下。例如 1,2-二醇可以环化生成式(PD1)环状酯或式(PD2)焦磷酸酯，1,3-二醇可以环化生成式(PD3)环状酯：



式(I)化合物的酯(其中在(PD1)、(PD2)和(PD3)中 HO-官能团被(1-4C)烷基、苯基或苄基保护)可用作制备这样的前体药物的中间体。

5 更多的体内可水解酯包括氨基磷酸酯, 也包括本发明化合物, 其中任何游离羟基独立形成式(PD4)的磷酸酯(npd 为 1)或亚磷酸酯(npd 为 0):

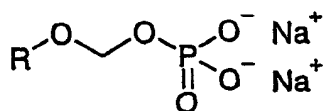


10 为了避免疑问, 磷酰基为 $-P(O)(OH)_2$; (1-4C)烷氧基(羟基)-磷酸基为 $-O-P(O)(OH)_2$ 的单-(1-4C)烷氧基衍生物; 二-(1-4C)烷氧基磷酸基为 $-O-P(O)(OH)_2$ 的二-(1-4C)烷氧基衍生物。

15 可用于制备这样的酯的中间体包括含一个或多个式(PD4)基团的化合物, 其中(PD1)的一个或两个-OH 独立被(1-4C)烷基保护(这样的化合物本身也是目的化合物)、苯基或苄基-(1-4C)烷基(这样的苯基任选被 1 个或 2 个独立选自(1-4C)烷基、硝基、卤基和(1-4C)烷氧基的取代基取代)。

20 因此, 包含例如(PD1)、(PD2)、(PD3)和(PD4)的前体药物可以如下制备: 含适当羟基的本发明化合物与适当保护的磷酸化剂(例如含卤基或二烷基氨基离去基团)反应, 然后进行氧化反应(如果需要)和脱保护反应。

其它合适的前体药物包括磷酰基氧基甲基醚及其盐, 例如 R-OH 的前体药物如:



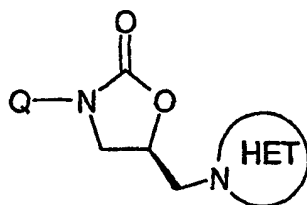
当本发明化合物包含多个游离羟基时，可以先将不需转化为前体药物官能团的羟基进行保护(例如用叔丁基-二甲基甲硅烷基)，以后再脱去保护。另外，酶催化方法可以用于选择性磷酸化或脱磷酸化醇官能团。

5

当可以生成体内可水解酯的药学上可接受的盐时，可通过常规技术完成该盐的制备。由此，例如含(PD1)、(PD2)、(PD3)和/或(PD4)的化合物可以离子化(部分或全部)生成含适当数量的相反离子的盐。因此，举例来说，如果本发明化合物的前体药物体内可水解的酯包含两个(PD4)基团，则整个分子中有 4 个 HO-P-官能团，各个官能团可以生成适当的盐(即整个分子可以生成例如单-、二-、三-或四-钠盐)。

10

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



(IA)

15

本发明包括以上图示纯净对映异构体或者 5R 与 5S 对映异构体的混合物，例如外消旋混合物。如果使用对映异构体混合物，需要更大的用量(取决于各对映异构体的比例)来实现同样重量的药学活性对映异构体的效果。以上图示对映异构体可能为 5(R)或 5(S)对映异构体，这取决于 N-HET 的性质(例如当-N-HET 为咪唑时，则它为 5(S)对映异构体)。

20

此外，部分式(I)化合物可能含有其它手性中心，例如某些亚砷化合物在硫原子可能为手性的。应当理解的是本发明包括所有这样

的具有抗菌活性的旋光异构体和非对映异构体以及外消旋混合物。如何制备旋光活性形式(例如通过重结晶技术、手性合成、酶法拆分、生物转化或色谱分离法拆分外消旋形式)以及如何如下文介绍检测抗菌活性都是本领域中众所周知的。

5 此外，部分式(I)化合物，例如某些亚砷化合物可能存在顺式和反式异构体。应当理解的是本发明包括所有这样的具有抗菌活性的异构体及其混合物。

 本发明涉及式(I)化合物的具有抗菌活性的所有互变异构体。

10 还应当理解的是某些式(I)化合物可能存在溶剂化物以及非溶剂化物形式，例如水合物形式。应当理解的是本发明包括所有这样的具有抗菌活性的溶剂化物形式。

 还应当理解的是某些式(I)化合物可能存在多晶形，而本发明包括所有这样的具有抗菌活性的形式。

15 如上所述，我们已经发现一系列具有良好活性的化合物，它们可用于许多革兰氏阳性病原体，包括已知对最常用抗生素具有耐药性的微生物，以及某些难以培养的革兰氏阴性菌株，例如流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌。这些化合物通常具有良好的物理和/或药动学特性，并且有良好的毒物学和和 MAO 特征。

20 本发明特别优选的化合物包括这样的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯：其中取代基 Q、HET(在本文也描述为-N-HET)、T 和上述其它取代基具有上文公开的值，或者任何以下的值(它可适当地用于上下文中公开的任何定义和实施方案)：

25 在本发明一个实施方案中提供式(I)化合物，在一个替代实施方案中提供式(I)化合物的药学上可接受的盐，在另一个替代实施方案中提供式(I)化合物的体内可水解的酯，在又一个替代实施方案中提供式(I)化合物的体内可水解酯的药学上可接受的盐。

 在本发明另一个实施方案中提供这样的式(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、HET(在本文中也描述为-N-

HET)和上述其它取代基具有上文公开的值, T 为上下文中定义的(TA)、(TB)和(TD)(即在此实施方案中 T 不为(TC)或(TE))。

在本发明另一个实施方案中提供这样的式(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、HET(在本文中也描述为-N-HET)和上述其它取代基具有上文公开的值, T 为上下文中定义的(TC), 尤其为 TC4。

在本发明另一个实施方案中提供这样的式(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、HET(在本文中也描述为-N-HET)和上述其它取代基具有上文公开的值, T 为上下文中定义的(TA)。

在本发明另一个实施方案中提供这样的式(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、HET(在本文中也描述为-N-HET)和上述其它取代基具有上文公开的值, T 为上下文中定义的(TA)和(TC)。

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

优选 R1 为甲基。

在(TAb)中, 优选(TAb1)-(TA b5), 尤其优选(TAb2)、(TA b3)和/或(TAb5), 最优选(TAb2)和(TAb5)。在另一个实施方案中, (TA b)优选(TAb2)、(TA b3)、(TA b5)和(TAb6)。(TA b)的以上优选值尤其优选出现于 Q1 或 Q2 中, 尤其在 Q1 中。

在(TAb)中, 应当理解的是在(TA bc)的定义中, 当-X¹-的值为两个原子的连接基并写为例如-CH₂NH-时, 左边部分(此处为-CH₂-)连接到式(TAb1)-(TA b6)基团, 右边部分(此处为-NH-)连接至-Y¹-。类似地, 在(TA bc)的定义中, 当-Y¹-为两个原子的连接基并写为例如-CONH-时, -Y¹-的左边部分(此处为-CO-)连接到-X¹-的右边, 而-Y¹-的右边部分(此处为-NH-)连接到 AR2、AR2a、AR2b、AR3、AR3a 或 AR3b 部分。

在(TAb)中, 优选 R^6 为氢或(1-4C)烷基、更优选为氢, R^4 和 R^5 独立选自氢、氰基、甲酰基、溴、羟基甲基、(1-4C)烷基、甲硫基和羟基亚氨基, 或者 R^4 和 R^5 之一选自基团(TAb1)。在(TAb)中更优选 R^4 和 R^5 独立选自氢、氰基、甲酰基、溴、羟基甲基、(1-4C)烷基(特别是甲基)、甲硫基和羟基亚氨基。最优选的是含这样的优选取代基的(TAb2)和/或(TAb5)。

为了避免疑问, 在(TC)中, O_{m1} 、 O_{n1} 和 O_{o1} 分别是指 $(-CH_2-)_{m1}$ 、 $(-CH_2-)_{n1}$ 和 $(-CH_2-)_{o1}$ (如上所述任选被取代)。

在(TC1)-(TC4)的定义中, 在一个替代实施方案中(TC1)-(TC3)的 $>A_3-B_3-$ 不为 $>N-CH_2-$ 。

在(TC1)-(TC4)及进一步的任选取代基的以上定义中: -

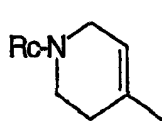
(i) ARc 优选 AR2, 在一个实施方案中, 进一步的任选取代基优选不是 Rc 的上述值。

(ii) G 的优选值为 $>N(Rc)$ 或 $>C(R^{11})(R^{12})$ 。还优选 G 为 O 或 S, 又特别是在(TC4)中 Rp 为氢时。

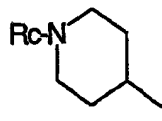
(iii) 优选(TC4)为哌嗪基、吗啉代或硫吗啉代, 或者为四氢吡啶-4-基。

(iv) (TC1)-(TC3)中 $>A_3-B_3-$ 优选为 $>C(Rq)-CH(Rr)-$ 。

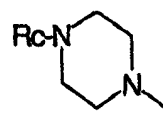
(TC)中定义的任选取代基和基团的特别优选值为式(TC5)-(TC11)的环, 在 Q1 或 Q2 中时、尤其是在 Q1 中时特别优选: -



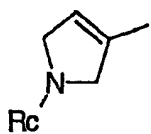
(TC5)



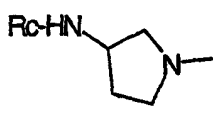
(TC6)



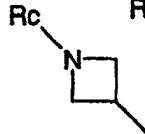
(TC7)



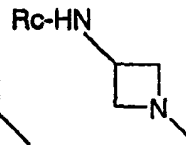
(TC8)



(TC9)



(TC10)

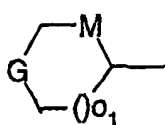


(TC11)

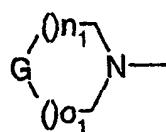
其中 Rc 具有上下文所列的任何值。

尤其优选(TC5)、(TC6)、(TC7)和(TC9)，最优选(TC5)，其中 Rc 具有上下文所列的任何值(尤其是含下文 R¹³ 的优选值的 R¹³CO-)。在(TC5)中，Rc 优选基团(Rc2)、尤其是含下文 R¹³ 的优选值的 R¹³CO-。
5 在(TC7)中，Rc 优选基团(Rc3)或(Rc4)。

对于(TC)，(TC)中定义的任选取代基和基团的进一步的优选值为式(TC12)和(TC13)的环，在 Q1 或 Q2 中时、尤其是在 Q1 中时特别优选： -



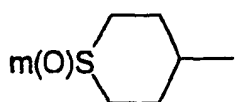
(TC12)



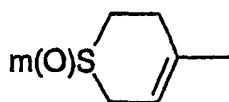
(TC13)

10 其中 G 为-O-、-S-、-SO-、-SO₂-或>N(Rc)，Rc、o1 和 n1 具有本文定义的任何值。

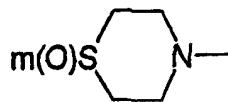
(TC12)优选为(TC12a)、(TC12b)、(TC12c)或(TC12d)，(TC13)优选为(TC13a)，在 Q1 或 Q2 中时、尤其是在 Q1 中时特别优选： -



(TC12a)



(TC12b)



(TC13a)



(TC12c)



(TC12d)

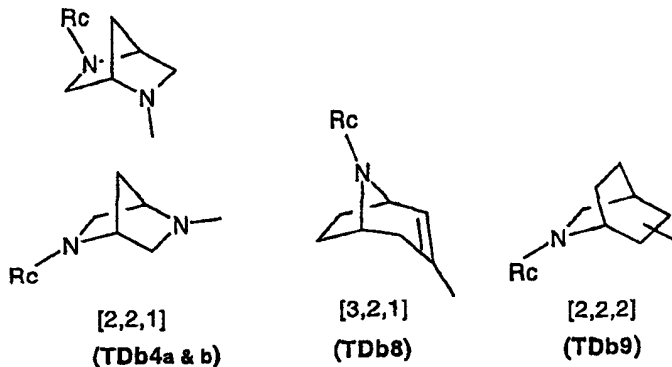
15 其中 m 为 0、1 或 2。

在(TDa)中，特别优选的值是在 Q1 或 Q2 中、尤其是在 Q1 中的值。

在(TDb)中，应当理解的是不稳定的 anti-Bredt 化合物不在此定义中(即具有这样的(TDb3)、(TDb4)、(TDb7)、(TDb8)、(TDb9)、
20 (TDb12)、(TDb13)和(TDb14)结构的化合物：其中 sp² 碳原子直接朝

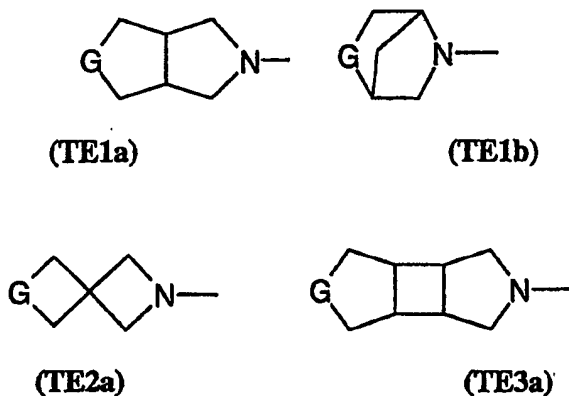
向桥头位置)。

在(TDb)中, (TDb)的特别优选值为以下结构的式(TDb4)、(TDb8)和/或(TDb9); 其中 R_c 具有上下文中所列的任何值。所述(TDb)的值在 Q1 或 Q2 中、尤其是 Q1 中出现时特别优选。



5

在(TE1)-(TE3)中, (TE)中定义的基团的优选值由式(TE1a, b)、(TE2a)和(TE3a)定义, 在 Q1 或 Q2 中、尤其是 Q1 中出现时特别优选:



其中 G 为 -O-、-S-、-SO- 或 -SO₂-。

10

其它取代基的优选值(它可以适当地用于上下文中公开的任何定义和实施方案)为: -

(a) -N-HET 优选式(Ic)、(Id)或(Ie)。-N-HET 更优选式(Id)或(Ie)。

(b) 在一个方面, 优选 R^2 和 R^3 之一为氢, 另一个为氟。在另一方面, R^2 和 R^3 都为氟。

15

(c) 在另一方面, R^2 和 R^3 之一为氢或氟, 另一个选自 Cl、CF₃、Me、Et、OMe 和 SMe。

(d) 在(TC4)中, 优选 $>A_3-B_3-$ 为 $>C=CH-$ 或 $>N-CH_2-$ 。

(e) R_c 优选 R¹³CO-, 并且 R¹³ 优选(1-4C)烷氧基羰基、羟基(1-4C)烷基、(1-4C)烷基(任选被一个或两个羟基取代或者被一个(1-4C)链烷酰基取代)、(1-4C)烷基氨基、二甲基氨基(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基甲基、(1-4C)链烷酰基甲基、(1-4C)链烷酰氧基(1-4C)烷基、(1-5C)烷氧基或 2-氰基乙基。

(f) 更优选 R¹³ 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、甲氧基羰基、羟基甲基、甲基、甲基氨基、二甲基氨基甲基、甲氧基甲基、乙酰氧基甲基、甲氧基、甲硫基、萘基、叔丁氧基或 2-氰基乙基。

(g) R¹³ 特别优选 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。

(h) 在另一个实施方案中, R¹³ 特别优选 1,2-二羟基乙基、羟基甲基或乙酰氧基甲基,

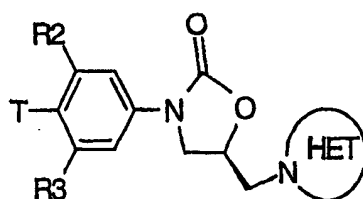
(i) 在另一方面, R¹³ 优选(1-10C)烷基[任选被一个或多个羟基取代]或 R¹⁴C(O)O(1-6C)烷基。R¹³ 更优选(1-4C)烷基[任选被一个或两个羟基取代]或 R¹⁴C(O)O(1-6C)烷基。

对于式(I)化合物, 当本文的任何定义中包含 R_c-时, 例如出现在含有(TC5)或(TC9)环系的化合物中时, R_c 的优选值为(R_{c2})的基团。

在(R_{c2c})的定义中, 优选不为含 AR_{2a}、AR_{2b}、AR_{3a} 和 AR_{3b} 型 AR₂ 和 AR₃ 的基团。

一个基团的任选取代基的数量没有其它优选定义时, 则任选取代基的优选数量为一个。

本发明特别优选的化合物为式(II)化合物或者其体内可水解的酯或药学上可接受的盐:



(IB)

其中-N-HET 为 1,2,3-三唑-1-基或四唑-2-基;

R¹ 为甲基;

R² 和 R³ 独立为氢或氟;

- 5 T 选自 (TA_b1-6)、(TC5)、(TC7)、(TC9)、(TC12)、(TC13) 和 (TE1)-(TE3)。

本发明进一步尤其优选以上定义的式(IB)化合物或者其体内可水解的酯或药学上可接受的盐, 其中 T 选自 (TA_b2 & 5)、(TC5)、(TC9)、(TC12a-d)、(TC13a)、(TE1a & b)、(TE2a)和(TE3a)。

- 10 本发明进一步尤其优选以上定义的式(IB)化合物或者其体内可水解的酯或药学上可接受的盐, 其中 T 选自 (TA_b2, 3, 5 & 6)、(TC5)、(TC12a, b 和 d)和(TC13a)。

本发明进一步尤其优选以上定义的式(IB)化合物或者其体内可水解的酯或药学上可接受的盐, 其中 T 选自 (TA_b2 & 5)、(TC5)和(TC9)。

- 15 在以上各方面以及优选的式(IB)化合物中, (TC5)、(TC7)、(TC9) 的优选 R_c 是(R_c2)定义的基团, 尤其是 R¹³CO-, 其中 R¹³ 优选(1-4C) 烷氧基羰基、羟基(1-4C)烷基、(1-4C)烷基(任选被一个或两个羟基取代, 或者被(1-4C)链烷酰基取代)、(1-4C)烷基氨基、二甲基氨基(1-4C) 烷基、(1-4C)烷氧基甲基、(1-4C)链烷酰基甲基、(1-4C)链烷酰氧基(1-4C) 烷基、(1-5C)烷氧基或 2-氰基乙基。更优选其中 R_c 为(R_c2)的定义, 尤其是 R¹³CO-, 其中 R¹³ 优选(1-4C)烷氧基羰基、羟基(1-4C)烷基和 (1-4C)烷基(任选被一个或两个羟基取代, 或者被(1-4C)链烷酰基取代)。
- 20

在所有的以上方面和优选的式(IB)化合物中, 在适当时, 优选体

内可水解的酯、尤其是磷酸酯(如 npd 为 1 的式(PD4)的定义)。

在所有以上定义中, 优选的化合物为式(IA)所示化合物, 即药学活性对映异构体。

5 方法部分:

在另一方面, 本发明提供制备式(I)化合物或者其药学上可接受的盐或体内可水解的酯的方法。应当理解的是在以下某些制备方法中, 某些取代基可能需要保护, 以防止不需要的反应。熟练化学技术人员知道什么时候需要这样的保护, 以及如何适当位置加上这样的保护, 并在以后脱去。

关于保护基团的例子, 参见有关主题的许多常用课本的其中一种, 例如“Protective Groups in Organic Synthesis”, Theodora Green (出版者: John Wiley & Sons)。保护基团可以通过文献中的或熟练化学技术人员已知的适合脱去所讨论保护基团的任何适当方法脱去, 所选择的方法应使保护基团脱去并且对分子中的其它基团干扰最小。

因此, 如果反应物包含例如氨基、羧基或羟基, 就可能需要在本文提到的某些反应中保护这样的基团。

氨基或烷基氨基的合适保护基团为例如酰基, 例如链烷酰基(例如乙酰基); 烷氧基羰基, 例如甲氧基羰基、乙氧基羰基或叔丁氧基羰基; 芳基甲氧基羰基, 例如苄氧基羰基; 或芳酰基, 例如苯甲酰基。用于上述保护基团的脱保护条件必然根据所选保护基团的不同而不同。因此, 例如酰基(例如链烷酰基或烷氧基羰基)或芳酰基可以通过例如以下方法脱去: 用适当的碱(例如碱金属氢氧化物, 例如氢氧化锂或氢氧化钠)水解。或者, 酰基(例如叔丁氧基羰基)可以通过例如以下方法除去: 将其用合适的酸(盐酸、硫酸、磷酸或三氟醋酸)处理, 芳基甲氧基羰基(例如苄氧基羰基)可以通过例如以下方法脱去: 用催化剂(例如碳载钨)氢化, 或者用 Lewis 酸(例如三(三氟醋酸)硼)处理。伯氨基的适当替代保护基团为例如邻苯二甲酰基, 可以用

烷基胺(例如二甲基氨基丙基胺)或者用肼处理将其脱去。

羟基的合适保护基团为例如酰基, 例如链烷酰基(例如乙酰基); 芳酰基, 例如苯甲酰基; 或芳基甲基, 例如苄基。以上保护基团的脱保护条件必然根据所选保护基团的不同而不同。由此, 例如酰基(例如链烷酰基或芳酰基)可以通过例如以下方法脱去: 用合适的碱(例如碱金属氢氧化物, 例如氢氧化锂或氢氧化钠)水解。或者, 芳基甲基(例如苄基)可以通过例如以下方法脱去: 用催化剂(例如碳载钯)氢化。

羧基的合适保护基团为例如酯化基团例如甲基或乙基, 它可以通过与碱(例如氢氧化钠)水解脱去; 或者例如叔丁基, 它可以通过例如用酸(例如有机酸, 例如三氟醋酸)处理脱去; 或者例如苄基, 它可以通过例如用催化剂(例如碳载钯)氢化脱去。

树脂也可以用作保护基团。

保护基团可以在合成中的任何适当阶段通过化学领域众所周知的常规技术脱去。

式(I)化合物或者其药学上可接受的盐或体内可水解的酯可以通过适于制备化学相关化合物的任何已知方法制备。当用于制备式(I)化合物或者其药学上可接受的盐或体内可水解的酯时, 这样的方法提供本发明的又一特征, 通过以下代表性实施例说明。必须的初始原料可以通过有机化学的标准方法获得(参见例如 *Advanced Organic Chemistry* (Wiley-Interscience), Jerry March)。附带的非限制性实施例介绍了这样的初始原料的制备方法(其中, 例如包含 3,5-二氟苯基、3-氟苯基和(去氟)苯基的中间体全都可以通过类似的方法制备; 或通过替代方法制备-例如(T 基团)-(氟)苯基中间体可如下制备: 使(氟)苯基锡与例如吡喃或(四氢)吡啶化合物反应; 还可以通过通过阴离子化学反应制备(参见例如 WO97/30995)。或者, 必须的初始原料可以通过与示例说明类似的方法获得, 这属于有机化学人员掌握的常规技术。制备必须初始原料或相关化合物的信息(可改进用于制备必须的初始原料)可以查阅以下专利、申请公开, 相关方法部分的内容通过引用

结合到本文:

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 ;
5 WO96/13502 ; WO95/25106 (& US5,668,286) ; WO95/14684 (& 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 ;
10 WO97/27188 ; WO97/30995 ; WO97/31917 ; WO98/01447 ; WO98/01446 ; WO99/10342 ; WO99/10343 ; WO99/11642 ; WO99/64416 ; WO99/64417 ; WO00/21960 ; WO01/40222 ; WO01/81350 和 WO01/98297 ; 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 (& AU24985/95) ; 0,694,544 A1 (& CA 2,154,024) ; 0,697,412 A1 (& US5,529,998) ; 0,738,726 A1 (& AU 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)。

20 以下专利和专利公开也提供了有用的信息, 相关方法部分的内容通过引用结合到本文:

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
25 (& GB 2053196、US4,346,102 & US4,372,967) ; US4,705,799 ; 欧洲专利申请号 0,312,000 ; 0,127,902 ; 0,184,170 ; 0,352,781 ; 0,316,594 ;

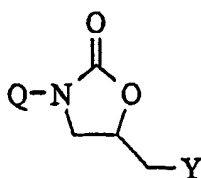
熟练有机化学技术人员将能够使用并改进以上参考文献和其中实施例以及本文实施例所包含和涉及的信息, 用于获得必须的初始

原料和产物。

因此，本发明也提供式(I)化合物及其药学上可接受的盐和体内可水解的酯可以通过以下方法(a)-(h)制备(除非另有说明，否则其中各变量的定义同上):

- 5 (a) 修饰另一个式(I)化合物的取代基 Q 中的取代基，或者在所述取代基 Q 上引入新的取代基-例如通过(i) 将式(I)化合物的一个官能团用另一个官能团置换，(ii) 氧化式(I)化合物，(iii) 还原式(I)化合物，(iv) 向式(I)化合物加入反应物，(v) 从式(I)化合物脱去反应物，(vi) 式(I)化合物置换为经修饰的式(I)化合物，(vii) 式(I)化合物重排为式(I)
- 10 化合物的异构体(流程 I 展示了以上合适方法的例子); 或者

(b) 使式(II)化合物:



(II)

其中 Y 为可置换基团(它(例如氯或甲磺酰氧基)可以预先形成或者在原位产生，例如在 Mitsunobu 条件下)，与式(III)化合物反应:



其中 HET(式(Ia)-(If)，已经被取代并且任选被保护)为 HET-H 游离碱形式或用游离碱形式生成的 HET-阴离子(流程 II 展示了以上合适方法的例子); 或者

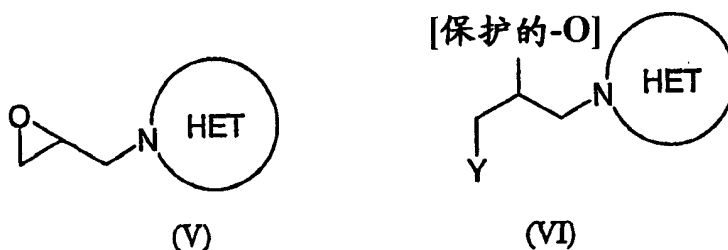
20 (c) 使式(IV)化合物:



其中 Z 为异氰酸酯、胺或尿烷基团，与式(V)环氧化物反应，其中环氧化基团用作末端碳原子的离去基团以及作为内部 C 原子上的被保护羟基; 或者与相关的式(VI)化合物反应，式(VI)中内部 C-原子上的羟基用例如乙酰基常规保护，并且在末端碳原子的离去基团 Y 为常

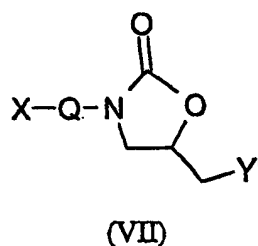
25

规离去基团如氯-或甲磺酰氧基-;



(流程 III 展示了以上合适方法的例子), 或者

(d)(i) 用过渡金属(例如钯(0))催化, 使式(VII)化合物:

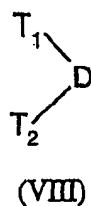


5

其中 Y' 为上文定义的 HET, X 为可置换取代基-例如氯、溴、碘或三氟甲磺酰氧基;

与适合提供(TA)-(TE)定义的 T 取代基的式(VIII)化合物或其类似物偶合反应, 其中由 sp^2 碳原子连接($D = CH = C - Lg$, 其中 Lg 为离去基团例如氯、溴、碘或三氟甲磺酰氧基; 或在 Heck 反应条件下进行反应时, Lg 也可以为氢), 或其中由 N 原子连接($D = NH$)

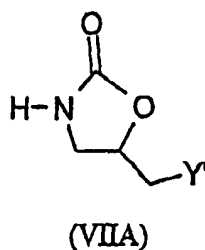
10



其中 T_1 和 T_2 可以相同或不同, 或者可以与 D 一起构成上述 T 类环(流程 IV 展示了选自以上合适方法的例子);

15

(d)(ii) 用过渡金属(例如钯(0))催化, 使式(VIIA)化合物:

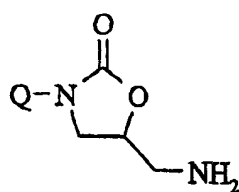


其中 Y' 为上文定义的 HET,

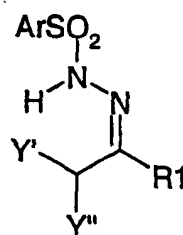
与化合物[芳基]-X 或其类似物偶合反应, 其中 X 为可置换取代基-例如氯、溴、碘或者三氟甲磺酰氧基(流程 IV 展示了以上合适方法的例子);

- 5 (e) 当 N-HET 为 1,2,3-三唑时, 还可能通过叠氮化物(其中在(II)中 Y 为叠氮基)与取代的乙炔或遮蔽的乙炔(例如乙烯基砷、硝基烯烃或烯胺)或取代的环己-1,4-二烯衍生物环加成反应(流程 II 展示了以上合适方法的例子);

- 10 (f) 当 N-HET 为 1,2,3-三唑时, 还可能如下合成: 使 Y=NH₂(伯胺)的式(II)化合物与式(IX)化合物反应, 式(IX)化合物也就是甲基酮的芳烃磺酰脲在所述甲基被两个取代基(Y'和 Y'')进一步偕取代的化合物, 所述两个取代基能够从此初始化合物以及中间体取代的脲上以 HY'和 HY''(或以其共轭碱)被脱去(流程 V 展示了以上合适方法的例子);



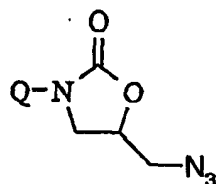
(II: Y = NH₂)



(IX)

15

- (g) 当 N-HET 为 1,2,3-三唑时, 还可以进行如下位置选择性合成: 通过 Cu(I)催化作用在例如醇的水溶液中, 于室温下使叠氮化物(其中在(II)中 Y 为叠氮基)与末端炔烃进行环加成反应获得 4-取代的 1,2,3-三唑;



(II: Y = N₃)

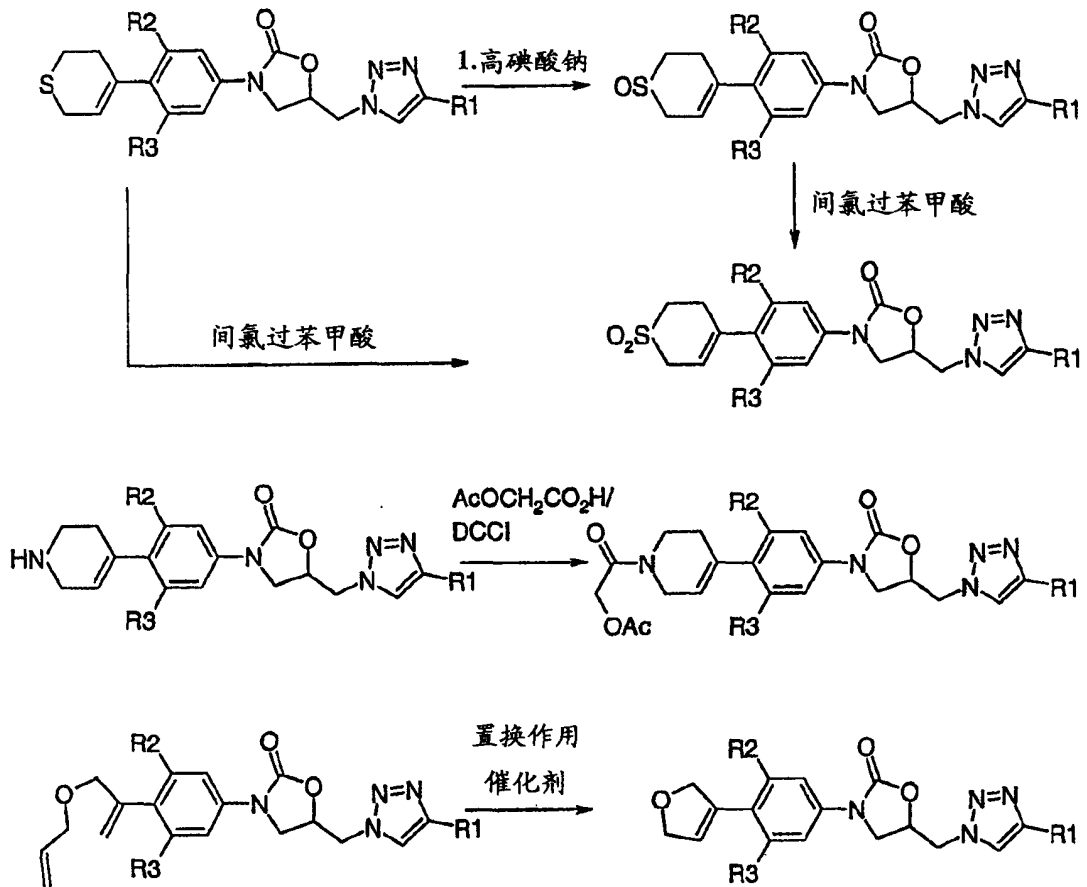
20

- 其后, 如果需要可进行以下反应: (i) 脱去任何保护基团; (ii) 生

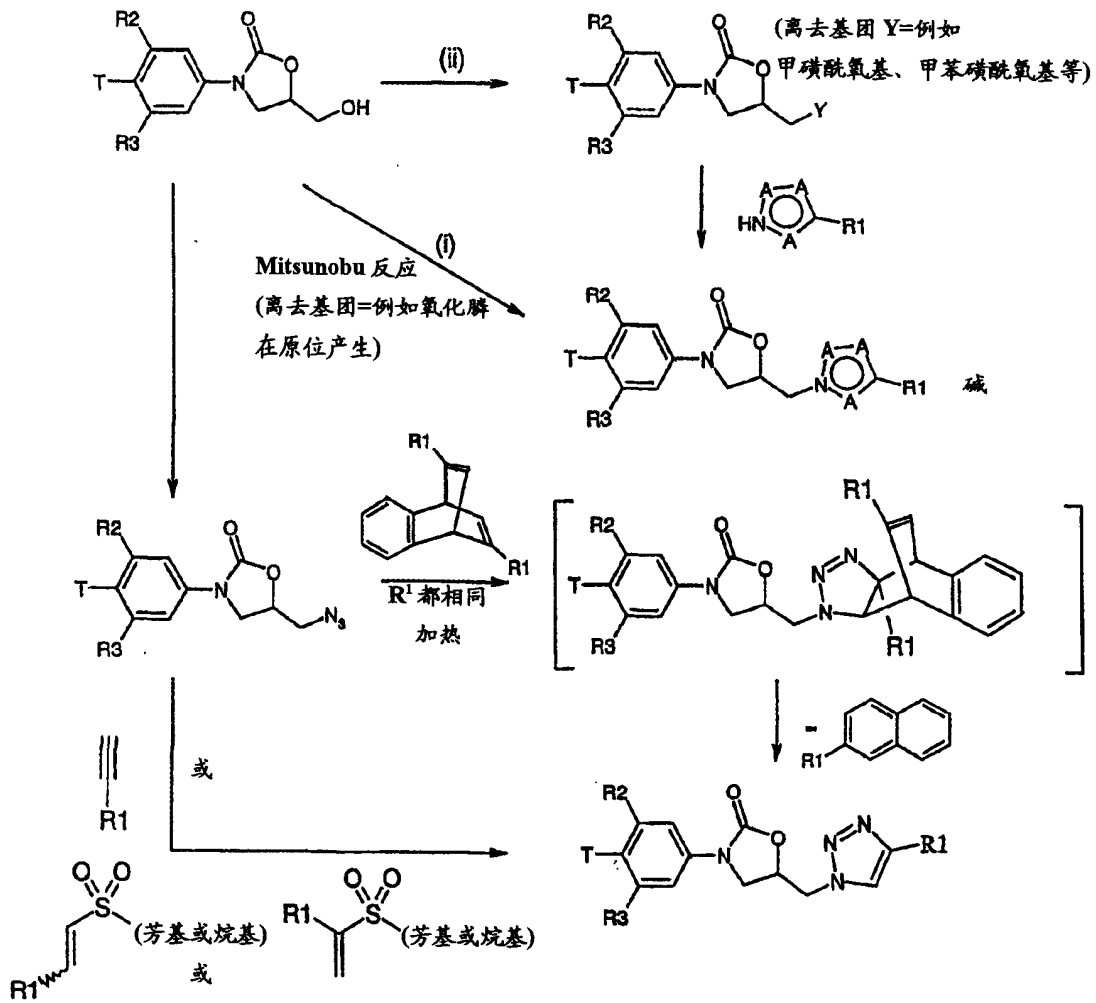
成药学上可接受的盐；(iii) 生成体内可水解的酯。

以下流程(I)-(VI)示例说明了主要的合成途径(其中 Q 为苯基, T、R1=(1-4)烷基、R2、R3 和 A 与本文其它地方定义的有关类似取代基相同)。本发明化合物可以通过改自这些流程的类似化学方法制备。

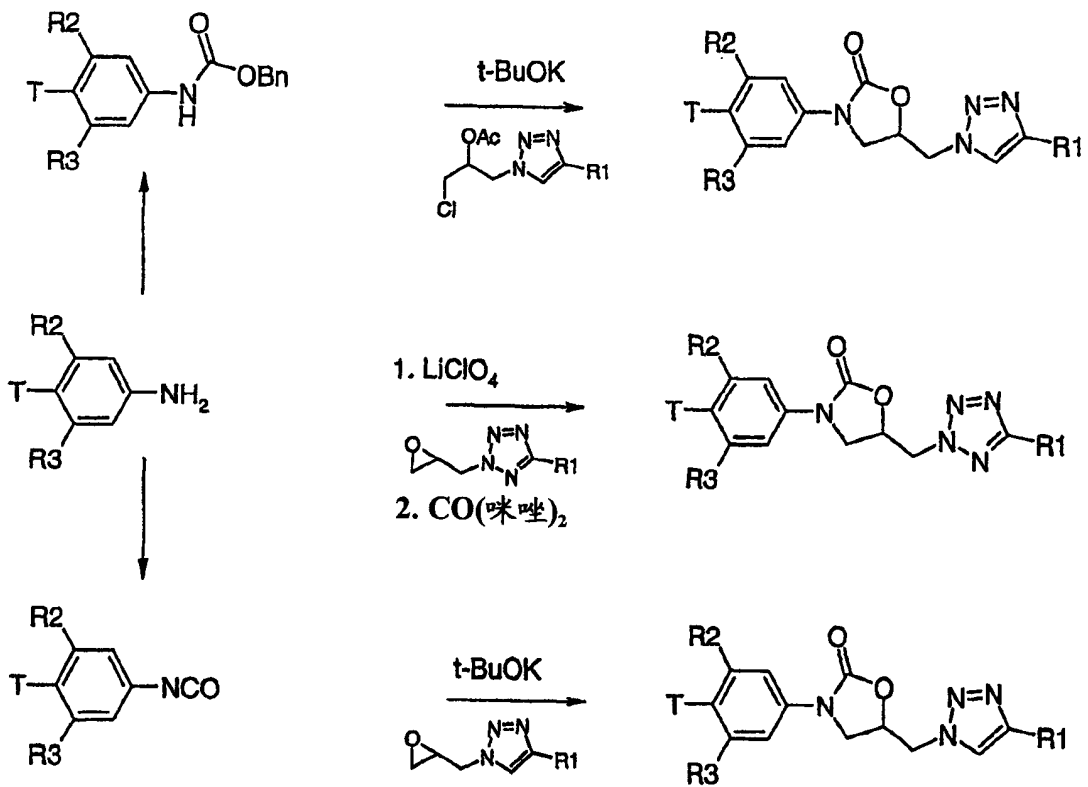
5 流程(II)和(VI)也展示了分别利用叠氮化物(用相关的羟基化合物制备)和胺(用例如叠氮化物制备)制备 1,2,3-三唑的方法。



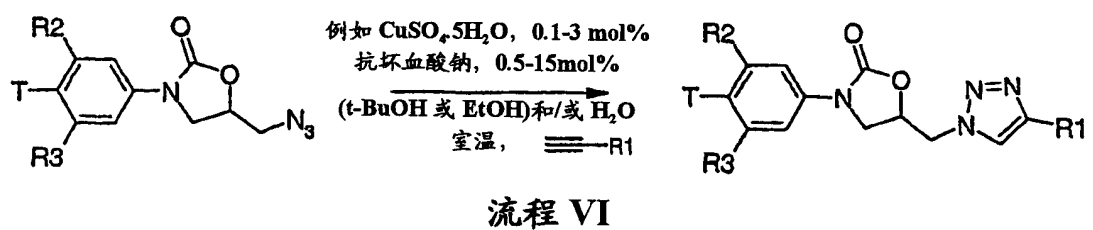
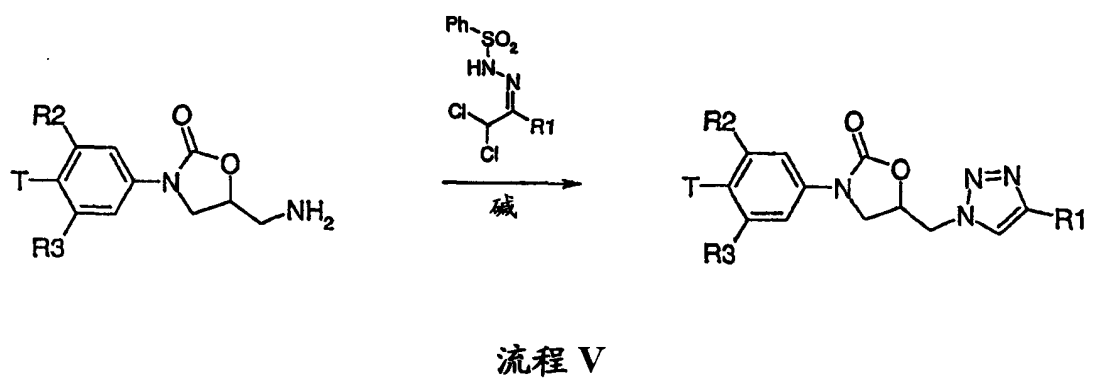
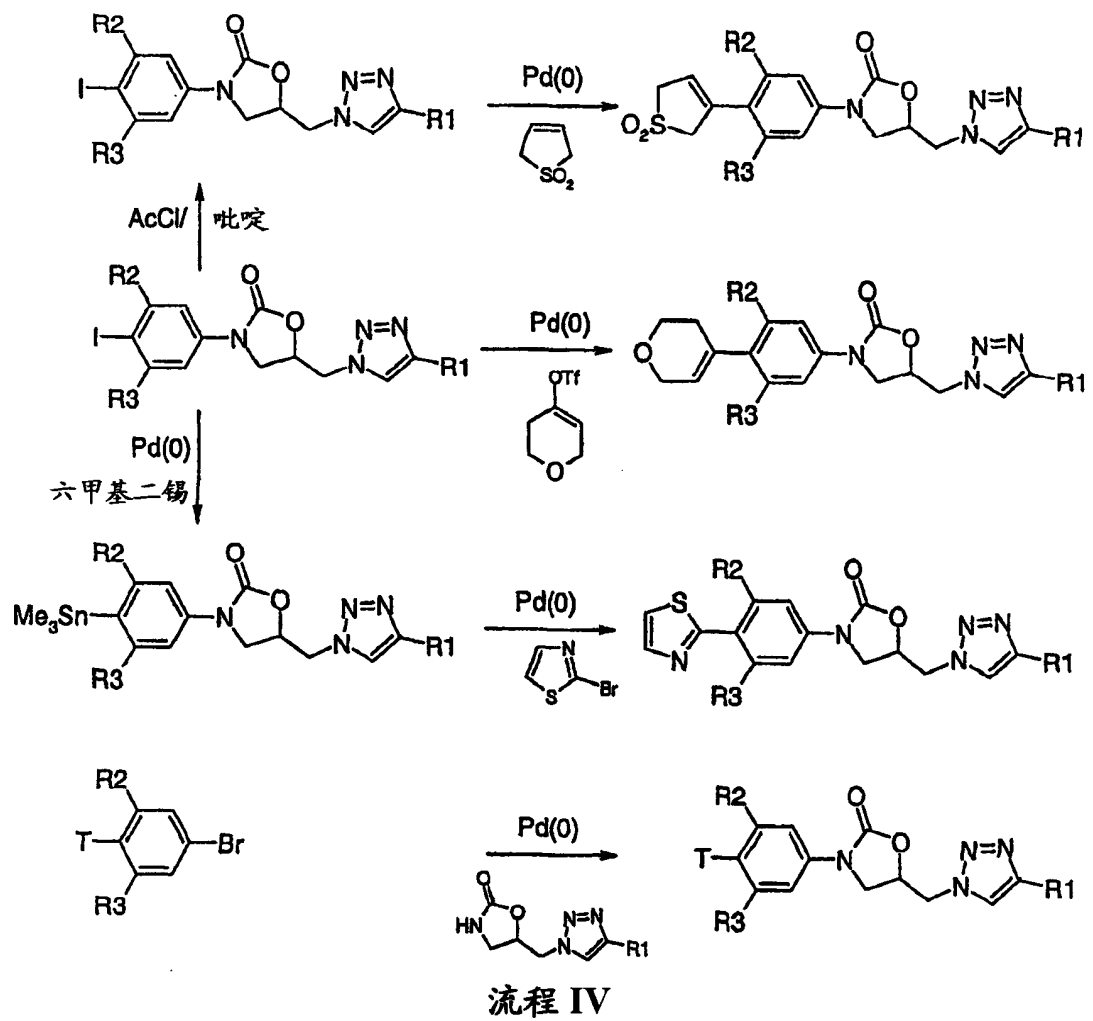
流程 I



流程 II



流程 III



脱去保护、制备盐或者制备体内可水解的酯都可作为具体的最终制备步骤。

当然，氮连接的杂环可以在整个合成早期制备，然后改变其它官能团。

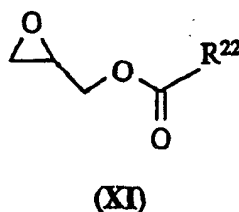
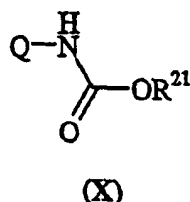
5 当 Y 为可置换基团时，Y 的合适值为例如卤素或磺酰氧基，例如氯、溴、甲磺酰氧基或甲苯-4-磺酰氧基。

反应条件和试剂的常规指导可以查阅 *Advanced Organic Chemistry*, 第 4 版, Jerry March (出版者: J. Wiley & Sons), 1992。必要的初始原料可以通过例如在此方法部分、实施例部分介绍的有机化学的标准方法获得，或者属于有机化学领域普通技术的类似方法获得。还提供了介绍某些合适初始原料制备方法的一些参考文献，
10 例如国际专利申请公开号 WO 97/37980，这些文献的内容通过引用结合到本文。普通有机化学技术人员也可以使用与文献介绍类似的方法制备必须的初始原料。

15 (a) 将取代基转化为其它取代基的方法在本领域中众所周知。例如烷硫基可被氧化为烷基亚磺酰基或烷基磺酰基、氰基还原为氨基、硝基还原为氨基、羟基烷基化为甲氧基、羟基硫甲基化为芳基硫甲基或杂芳基硫甲基(参见例如 *Tet. Lett.*, 585, 1972)、羰基转化为硫基羰基(例如利用 Lawsson 氏试剂)或溴基转化为烷硫基。也可以将一个
20 个 R_c 基团转化为另一个 R_c 作为制备式(I)化合物的最后步骤，例如酰化 R_c 为氢的式(TC5)基团。

(b)(i) 反应(b)(i) (其中 Y 最初为羟基)在 Mitsunobu 条件下进行，例如在三正丁基膦和偶氮二甲酸二乙酯(DEAD)存在下，在有机溶剂例如 THF 中，温度范围为 0°C-60°C，但是优选在室温下进行。具体的
25 的 Mitsunobu 反应参见 *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; Procedures International*, 1996, Vol. 28, 127-164。

Y 为羟基的式(II)化合物可以通过此处引用的参考文献方法(特别是讨论保护基团部分)获得, 例如通过使式(X)化合物与式(XI)化合物反应:



- 5 其中 R²¹ 为(1-6C)烷基或苄基; R²² 为(1-4C)烷基或-S(O)_n(1-4C)烷基, 其中 n 为 0、1 或 2。优选 R²² 为(1-4C)烷基。

特别是式(II)、(X)和(XI)化合物可以由熟练技术人员按照例如国际专利申请公开 WO 95/07271、WO 97/27188、WO 97/30995、WO 98/01446 和 WO 98/01447 介绍的方法或者其类似方法制备, 以上文
10 献的内容通过引用结合道本文。

如果没有商业产品, 式(III)化合物可以通过选自标准化学技术的方法、与合成已知的结构类似的化合物的方法类似的技术、与实施
15 例中介绍的方法类似的技术制备。例如 Houben Weyl, Methoden der Organische Chemie, E8a, Pt.I (1993), 45-225, B. J. Wakefield 介绍的标准化学技术。

(b)(ii) 反应(b)(ii)适宜在如下条件下进行: 在合适碱存在下, 例如碱或碱土金属的碳酸盐、醇盐或氢氧化物, 例如碳酸钠或碳酸钾; 或者例如有机胺碱, 例如吡啶、2,6-二甲基吡啶、三甲吡啶、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, 该反
20 应也优选在 25-60℃ 于适当惰性溶剂或稀释剂中进行, 例如二氯甲烷、

乙腈、四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷-2-酮或二甲亚砜。

5 当 Y 为氯时，式(II)化合物可以如下制备：使 Y 为羟基的式(II)化合物(羟基化合物)与氯化剂反应。例如，使羟基化合物与亚硫酸氯在室温至回流下反应，任选在氯化溶剂如二氯甲烷中进行，或者通过羟基化合物与四氯化碳/三苯基磷在二氯甲烷中于 0°C 至室温反应。Y 为氯或碘的式(II)化合物也可以用 Y 为甲磺酰氧基或甲苯磺酰氧基的式(II)化合物制备，使后一化合物与氯化锂或碘化锂以及冠醚在适当有机溶剂如 THF 中于室温至回流温度反应。

10 当 Y 为(1-4C)链烷磺酰氧基或甲苯磺酰氧基时，化合物(II)可以如下制备：使羟基化合物与(1-4C)链烷磺酰氯或甲苯磺酰氯在温和碱例如三乙胺或吡啶存在下反应。

当 Y 为磷酸酯(例如(PhO)₂-P(O)-O-)或 Ph₂-P(O)-O-时，可以用羟基化合物在标准条件下制备化合物(II)。

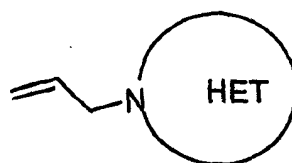
15 (c) 反应(c)在类似于以下参考文献描述的条件下进行，这些文献中公开了如何获得合适以及类似的初始原料。

反应(c)尤其适用于 HET-H 为弱酸性杂环(例如三唑或四唑)的化合物。

20 熟练化学技术人员可以通过例如类似于以下文献介绍的方法制备 Z 为异氰酸酯基的式 Q-Z 化合物：Walter A. Gregory 等，J. Med. Chem. 1990, 33, 2569-2578；Chung-Ho Park 等，J. Med. Chem. 1992, 35, 1156-1165。熟练化学技术人员可以通过例如类似于国际专利申请公开 WO 97/30995 和 WO 97/37980 介绍的方法制备 Z 为尿烷的式 Q-Z 化合物。

25 与反应(c)类似的反应可以如下进行：Z 为胺基的 Q-Z 与环氧化物反应(任选存在有机碱)，产物与例如碳酸氯反应生成咪唑烷酮环。普通化学技术人员能够根据以上公开类似反应和制备方法的文献掌握这样的反应以及初始原料的制备方法。

式(V)环氧化物可以用相应的式(XII)化合物制备:



(XII)

部分这样的环氧化物和烯烃中间体为新的化合物, 因此为本发明的又一特征。不对称环氧化作用可以用于获得所需的旋光异构体。式(VI)化合物可以用式(V)环氧化物获得; 或者, 根据各种情况下相对容易的合成方法, 式(VI)化合物可以用作式(V)环氧化物的前体。熟练化学技术人员将能够理解式(V)环氧化物和式(VI)化合物是结构上等价的, 对它们的选择将根据有效性、方便性以及成本决定。

(d) 用相应的芳基衍生物和芳烃、杂芳烃、烯烃、炔烃或胺生成 C-C 或 N-C 键的过渡金属催化的偶合反应在常规条件下进行(参见例如 J. K. Stille, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, 1986, 25, 509-524; N. Miyaura 和 A. Suzuki, *Chem. Rev.*, 1995, 95, 22457-2483; D. Baranano, G. Mann 和 J. F. Hartwig, *Current Org. Che.*, 1997, 1, 287-305; S. P. Stanforth, *Tetrahedron*, 1998, 54, 263-303)。反应 d(ii)适宜在 *Tetrahedron Letters* (2001), 42 (22), 3681-3684 介绍的条件下或在类似于上述文献介绍的常规条件下进行。在这样的方法中, X 优选为溴。

(e) 用相应的叠氮化物生成 1,2,3-三唑的环加成反应在常规条件下进行。Y 为叠氮基的式(II)化合物可以按照本文引用的参考文献(特别是讨论保护基团部分中的)获得, 例如用 Y 为羟基或甲磺酰氧基的相应化合物制备。

(f) 式(II, Y=NH₂)胺与芳烃磺酰肼生成 1,2,3 三唑的反应可以按照文献方法进行(Sakai, Kunikazu; Hida, Nobuko; Kondo 和 Kiyosi “Reactions of α -polyhalo ketone tosylhydrazones with sulfide ion and primary amines. Cyclization to 1,2,3-1,3,4-thiadiazoles and 1,2,3-triazoles.” *Bull. Chem. Soc. Jpn.* (1986), 59(1), 179-83; Sakai, Kunikazu; Tsunemoto, Daiei; Kobori, Takeo; Kondo, Kiyoshi; Hida

和 Nobuko: “1,2,3-Trihetero 5-membered heterocyclic compounds” EP103840 A2 19840328)。离去基团 Y'、Y''可以为氯或在与胺反应中能够从芳烃磺酰胺脱去的任何其它基团。熟练化学技术人员能够理解类似的反应也可用于制备其它取代的三唑，适合结合到相关的方法例如方法(c)中与式(IV)化合物反应中。

(g) 用 Cu(I)催化使式(II, Y=N₃)叠氮化物与末端炔烃反应得到位置选择性 4-取代的 1,2,3-三唑式(I)化合物，该反应可以按照文献方法完成(例如 V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin 和 K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2002, 41, 2596-2599)。

使用标准技术脱去任何保护基团、生成药学上可接受的盐和/或生成体内可水解得酯为有机化学普通技术人员所掌握。此外，这些步骤如前体药物体内可水解酯的制备的具体细节已经在关于这样的酯的以上部分以及以下某些非限制性实施例中提供。

当需要式(I)化合物的旋光性形式时，可以用旋光性初始原料(例如通过适当反应步骤的不对称诱导生成)通过一种以上方法获得，或者用标准方法拆分化合物或中间体的外消旋形式获得，或者通过色谱分离非对映异构体(如果产生)获得。酶促技术也可以用于制备旋光性化合物和/或中间体。

类似地，当需要式(I)化合物的纯净位置异构体时，可用纯净位置异构体作为初始原料通过一种以上方法获得，或者用标准方法拆分位置异构体或中间体的混合物获得。

根据本发明又一特征，本发明提供式(I)化合物或者其药学上可接受的盐或体内可水解的酯用于治疗人或动物体的方法。

根据本发明又一特征，本发明提供一种在需要这样治疗的温血动物(例如人)上产生抗菌效果的方法，该方法包括给予所述动物有效量本发明化合物或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯。

本发明还提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐或体内可水解的酯用作一种药物；用作抗菌药物；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)上产生抗菌效果的药物中的用途。

5 为了使用式(I)化合物、体内可水解的酯或其药学上可接受的盐,包括体内可水解酯的药学上可接受的盐(以下涉及药用组合物部分称为“本发明化合物”)用于治疗性(包括预防性)治疗哺乳动物(包括人)、特别是治疗感染,通常将其根据标准药物实践配制为药用组合物。

因此在另一方面,本发明提供药用组合物,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)以及药学上可接受的稀释剂或载体。

10 本发明组合物可以为适合以下给药方式的形式:口服(例如为片剂、锭剂、硬质或软质胶囊剂、水性或油性混悬剂、乳剂、可分散的散剂或粒剂、糖浆剂或酏剂)、局部给药(例如为乳膏、软膏、凝胶、或者水性或油性溶液剂或混悬剂)、眼部给药(滴剂)、吸入给药(例如微细粉末或液体气雾剂)、吹入给药(例如为微细粉末)或胃肠外给药(例如为无菌水性或油性溶液剂用于静脉内、皮下、舌下、肌肉或肌肉内
15 给药,或为栓剂用于直肠给药)。

除本发明化合物以外,本发明药用组合物还可以包含(即通过联合配制)或联合给予(同时、序贯或单独)一种或多种已知药物,所述药物选自其它临床有效的抗菌药物(例如 β -内酰胺、大环内酯、喹诺酮或氨基糖甙)和/或其它抗感染药(例如抗真菌三唑或两性霉素)。这些药物可包括碳青霉烯类(例如美罗培南或亚胺培南)以扩大疗效。本发明化合物也可以联合配制或联合给予杀菌/通透性增加蛋白(BPI)产品或外泵抑制剂以改善对革兰氏阴性细菌以及耐抗菌剂细菌的活性。

25 本发明组合物可以用常规药用赋形剂通过常规方法获得,这在本领域中众所周知。由此,用于口服的组合物可以包含例如一种或多种着色剂、甜味剂、调味剂和/或防腐剂。静脉内给药的药用组合物可以包含有利的(例如增强稳定性)适当杀菌剂、抗氧化剂、还原剂或

者适当的螯合剂。

用于片剂配制时，合适的药学上可接受的赋形剂包括例如惰性稀释剂(例如乳糖、碳酸钠、磷酸钙或碳酸钙)、造粒剂和崩解剂(例如玉米淀粉或海藻酸)；粘合剂例如淀粉；润滑剂例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉；防腐剂例如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸丙酯；以及抗氧化剂，例如抗坏血酸。片剂可以不包衣，或者包衣以改进其在胃肠道的崩解作用以及随后活性成分的吸收，或改善它们的稳定性和/或外观，在任何一种情况下，使用常规包衣剂和本领域众所周知的方法。

口服组合物可以为硬质明胶胶囊剂形式，其中活性成分与惰性固体稀释剂(例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土)混合，或者为软质明胶胶囊剂形式，其中活性成分与水或油(例如花生油、液体石蜡或橄榄油)混合。

水性混悬剂通常包含微细粉末形式的活性成分以及一种或多种悬浮剂，例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄芪胶和阿拉伯树胶；分散剂或润湿剂，例如卵磷脂或烯化氧与脂肪酸的缩合产物(例如聚氧乙烯硬脂酸酯)、氧化乙烯与长链脂肪醇的缩合产物(例如十七碳乙烯氧基十六醇)、氧化乙烯与衍生自脂肪酸和己糖醇的部分酯的缩合产物(例如聚氧乙烯山梨醇一油酸酯)、氧化乙烯与长链脂肪醇的缩合产物(例如十七碳乙烯氧基十六醇)、氧化乙烯与衍生自脂肪酸和己糖醇的部分酯的缩合产物(例如聚氧乙烯山梨醇一油酸酯)、或氧化乙烯与衍生自脂肪酸和己糖醇酸酐的部分酯的缩合产物(例如聚乙烯脱水山梨醇一油酸酯)。水性混悬剂还可以包含一种或多种防腐剂(例如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸丙酯)、抗氧化剂(例如抗坏血酸)、着色剂、调味剂和/或甜味剂(例如蔗糖、糖精或阿司帕坦)。

油性混悬剂可以如下配制：将活性成分悬浮于植物油(例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油)或矿物油(例如液体石蜡)。油性混悬

剂还可以包含增稠剂例如蜂蜡、固体石蜡或鲸蜡醇。可以加入甜味剂(例如上述甜味剂)和调味剂以提供适口的口服制剂。这些组合中可以加入抗氧化剂(例如抗坏血酸)保存。

5 适合通过加入水制备水性混悬剂的可分散散剂和粒剂通常包含活性成分以及分散剂或润湿剂、悬浮剂以及一种或多种防腐剂。合适的分散剂或润湿剂以及悬浮剂已在上文中示例说明。还可包含其它赋形剂例如甜味剂、调味剂和着色剂。

10 本发明药用组合物也可以为水包油的乳剂。油相可以为植物油(例如橄榄油或花生油)、矿物油(例如液体石蜡)或任何上述油的混合物。合适的乳化剂可以为例如天然存在的树胶(例如阿拉伯树胶或黄芪胶)、天然存在的磷脂(例如大豆卵磷脂)、衍生自脂肪酸和己糖醇酸酐的酯或部分酯(例如脱水山梨醇一油酸酯)以及所述部分酯与氧化乙烯的缩合产物(例如聚氧乙烯脱水山梨醇一油酸酯)。乳剂也可以包含甜味剂、调味剂和防腐剂。

15 糖浆剂和酏剂可以用甜味剂(例如甘油、丙二醇、山梨糖醇、阿司帕坦或蔗糖)配制,还可以包含缓和剂、防腐剂、调味剂和/或着色剂。

20 药用组合物也可以为无菌注射的水性或油性混悬剂,它可以用一种或多种适当的上述分散剂或润湿剂以及混悬剂根据已知方法配制。无菌注射制剂还可以为无毒胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射溶液或悬浮液,例如1,3-丁二醇中的溶液。可以使用溶解度增加剂例如环糊精。

25 吸入给药的组合物可以为常规加压气雾剂,使得活性成分配制为包含微细固体的烟雾或者为小液滴。可以使用常规气雾推进剂例如烃类或挥发性氟化烃类,气雾装置通常用于分配计量量活性成分。

关于配制的进一步信息,可查阅 *Comprehensive Medicinal Chemistry*, 第5卷, 25.2章, (Corwin Hansch; 编委主任), Pergamon Press 1990。

结合一种或多种赋形剂制备单一剂型的活性成分用量必须根据所治疗的主体和特定的给药途径变化。例如用于口服给予人的制剂通常包含例如 50 mg-5 g 活性药物以及适当用量赋形剂，赋形剂可以占整个组合物重量的约 5-98%。单位剂型通常包含约 200 mg-约 2 g 活性成分。关于给药途径和剂量方案的进一步信息，可查阅 Comprehensive Medicinal Chemistry, 第 5 卷, 25.3 章, (Corwin Hansch; 编委主任), Pergamon Press 1990。

本发明的合适药用组合物是一种适合口服给药的单位剂型，例如包含 1mg-1g 本发明化合物、优选 100mg-1g 化合物的片剂或胶囊剂。尤其优选包含 50mg-800mg、特别是 100mg-500mg 本发明化合物的片剂或胶囊剂。

在另一方面，本发明药用组合物为一种适合静脉内、皮下或肌肉内注射的组合物，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。

每个患者每日可通过例如静脉内、皮下或肌肉内注射 0.5mg/kg-20mg/kg 本发明化合物，每天给予组合物 1-4 次。在另一个实施方案中，每日给予 5mg/kg-20mg/kg 本发明化合物。静脉内、皮下和肌肉内给药可以通过大剂量快速浓注方式给予。或者，静脉内给药可以通过在一定时间内连续输注给予。或者，各个患者可以接受大致相当于每日胃肠外剂量的日口服剂量，每天给予组合物 1-4 次。

在上文其它药用组合物、加工、方法、用途和药物制备特征中，也适用在此介绍的本发明化合物的替代及优选的实施方案。

生物活性:

药学上可接受的本发明化合物为有效的抗菌药，它在体外对用于筛选抗致病细菌活性的标准革兰氏阳性微生物具有良好活性范围。药学上可接受的本发明化合物特别显示了对肠球菌、肺炎双球菌(pneumococci)、耐甲氧西林菌株金黄色葡萄球菌(S. aureus)和凝固

酶阴性葡萄球菌、以及嗜血杆菌属菌株和摩拉克氏菌属菌株具有活性。特定化合物的抗菌范围和效能可以用标准测试系统检测。

5 本发明化合物的(抗菌)特性还可以用体内常规测试来证明和判定,例如利用标准技术通过口服和/或静脉注射将化合物给予温血哺乳动物。

以下结果由标准体外测试体系获得。活性根据最小抑制浓度(MIC)描述,用琼脂稀释技术以 10^4 CFU/点的接种密度检测 MIC。通常,化合物的活性范围为 0.01-256 $\mu\text{g/ml}$ 。

10 在琼脂上检测葡萄球菌,采用表达甲氧西林耐药性的标准测试条件:接种物 10^4 CFU/点,接种温度 37°C , 24 h。

在琼脂上检测链球菌和肠球菌,琼脂中补充 5%去纤维蛋白的马血,接种物 10^4 CFU/点,接种温度 37°C , 5%二氧化碳气氛, 48 h,血液是用于部分受试微生物的生长所必需的。难培养的革兰氏阴性微生物在 Mueller-Hinton 肉汤中测试,其中补充氯化血红素和 NAD, 15 在 37°C 有氧生长 24 h, 并且补充接种物 5×10^4 CFU/孔。

例如,以下为实施例 3 化合物的测试结果:

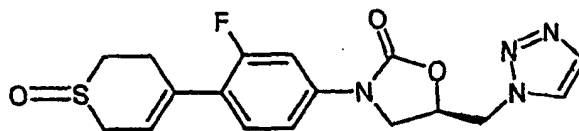
	<u>微生物</u>	<u>MIC($\mu\text{g/ml}$)</u>	
		<u>实施例 1 对比实施例 1</u>	
	金黄色葡萄球菌:		
20	MSQS	2	2
	MRQR	4	2
	肺炎链球菌		
		0.5	1
		0.5	1
25	酿脓链球菌(<i>Streptococcus pyogenes</i>)	1	1
	流感嗜血杆菌(<i>Haemophilus influenzae</i>)	2	4
	卡他莫拉菌(<i>Moraxella catarrhalis</i>)	2	2
	MSQS=甲氧西林敏感性和喹诺酮敏感性		
	MRQR=耐甲氧西林和耐喹诺酮		

本发明化合物抗 MAO-A 活性通过基于酵母表达的人肝酶的标准体外分析方法测试, 参见 Biochem. Biophys. Res. Commun. 1991, 181, 1084-1088。用 20mm 至 0.04 μ M 的系列两倍稀释检测 Ki 值

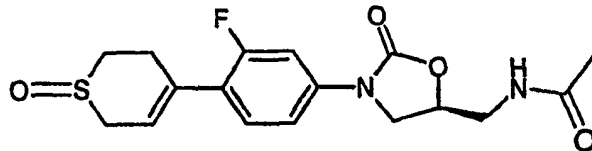
5 本发明化合物与含 C-5 侧链(例如乙酰氨基甲基或未取代的吡咯基甲基或羟基甲基)的已知类似化合物相比, MAO-A 效能降低。本发明化合物与式(Ia)-(If)HET 基团未被取代的类似化合物相比, MAO-A 效能降低。

10 为了对比, 将实施例 1 与对比实施例 1(参见 WO 01/81350; 实施例 82)和对比实施例 2(参见 WO 97/09328; 实施例 63)的化合物比较:

对比实施例 1



15 对比实施例 2



试验结果:	MAO-A Ki(μ M)
实施例 1	16
20 对比实施例 1	3.6
对比实施例 2	0.5

通常, MAO 活性包括 MAO-A 以及 MAO-B 酶活性。本发明化合物通常对两种酶都显示有利的特征。

25 下述属于本发明范围的某些中间体和/或参考实施例也可能具有有效的活性, 并且提供了本发明的又一特征。

下面通过实施例非限制性说明本发明，除非另有说明，否则其中： -

(i) 蒸发通过真空旋转蒸发完成，在过滤除去残余固体后进行后续处理(work-up)步骤；

5 (ii) 各种操作在室温下进行，通常为 18-26°C，除非另有说明否则无需排出空气，或者除非熟练技术人员需要在惰性气氛下进行操作；

(iii) 柱色谱(通过快速操作)用于提纯化合物，并且除非另有说明，否则使用 Merck Kieselgel 二氧化硅(Art. 9385)；

10 (iv) 给出的产量仅用作举例说明，不一定所能获得的最大产量；

(v) 通常，本发明终产物的结构通过 NMR 和质谱技术证实[质子磁共振谱通常用 DMSO-d₆ 检测，除非另有说明，否则使用 Varian Gemini 2000 分光计，操作的场强度 300 MHz，或者使用 Bruker AM250 分光计，操作的场强度 250 MHz；化学位移报告为距离内标四甲基硅烷的百万分子几低磁场(δ 标度)，由此峰的多重性表示为：s，单峰；d，双峰；AB 或 dd，双峰的双峰；dt，双峰的三重峰；dm，双峰的多重峰；t，三重峰，m，多重峰；br，宽峰；快速原子轰击(FAB)质谱数据通常使用 Platform 分光计(Micromass)获得，电喷雾，适当时，收集阳离子或阴离子数据]；

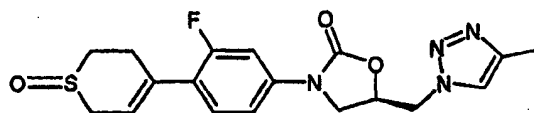
20 (vi) 各中间体提纯至随后阶段要求的标准，并且用足够的具体数据表征以证实指定的结构是正确的；HPLC，TLC 或 NMR 检测纯度，根据需要通过红外光谱(IR)、质谱或 NMR 光谱确定同一性；

(vii) 其中可能使用以下缩写： -

25 NOE 核 Overhauser 效应(NMR 实验)；DMF N,N-二甲基甲酰胺；DMA N,N-二甲基乙酰胺；TLC 薄层色谱；HPLC 高压液相色谱；MPLC 中压液相色谱；DMSO 二甲亚砜；CDCl₃ 氘化氯仿；MS 质谱；ESP 电喷雾；EI 电子冲击；CI 化学电离；APCI 大气压化学离子化；EtOAc 乙酸乙酯；MeOH 甲醇；LiHMDS 双(三甲基硅烷基)

氨基锂; THF 四氢呋喃; TFA 三氟醋酸。

实施例 1: (5R)-3-[4-(1(R,S)-氧代-3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-甲基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑烷-2-酮



5 在封闭微波反应管中, 将(5R)-3-[4-(1(R,S)-氧代-3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-叠氮基甲基噁唑烷-2-酮(0.35 g, 1.0 mmol; 中间体 1)与 5,6,7,8-四氯-2,9-二甲基-1,4-二氢-1,4-亚乙烯基萘(ethenonaphthalene)(0.64 g, 2.0 mmol)的无水 1,4-二噁烷(4 ml)溶液混合。将反应管置于 Smith 微波反应器在 170℃加热 20 分钟。然后将反应混合物转移到圆底烧瓶, 真空除去溶剂。残余物用硅胶色谱法(含 10 5%甲醇的二氯甲烷)提纯获得 4-和 5-甲基位置异构体的混合物。此混合物进一步用手性柱(chiralcel OD)分离(异丙醇/己烷 1:1)获得标题产物(74 mg)。

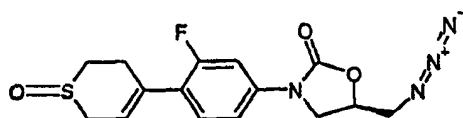
15 **MS (ESP):** 391.18(MH⁺) C₁₈H₁₉FN₄O₃S

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.24 (s, 3H); 2.85-3.00 (m, 2H); 3.14 (m, 1H); 3.40 (m, 2H)与 DMSOd6 重叠; 3.65 (m, 1H); 3.90 (dd, 1H); 4.25 (dd, 1H); 4.76 (d, 2H); 5.15 (m, 1H); 5.84 (m, 1H); 7.29 (dd, 1H); 7.40 (dd, 1H); 7.46 (dd, 1H); 7.89 (s, 1H)。

20 三唑部分的 4-甲基取代通过与相应的 5-甲基化合物比较证实, 5-甲基化合物单独由另一种合成途径制备, 其结构已经通过 NOE 实验证实。5-甲基位置异构体在 7.53 ppm 显示三唑部分的 H-4。

注解: 我们发现此处的 4-和 5-取代的 1,2,3-三唑通常可以根据三唑部分 H-5 和 H-4 的 ¹H-共振的化学位移区别: 对于所有的实施例, 25 H-5 明显低于 H-4 (G. Alonso, M. T. Garcia-Lopez, G. Garcia-Munoz, R. Madronero 和 M. Rico, J. Heterocycl. Chem. 1970, 7, 1269-1272)。

中间体 1: (5R)-3-[4-(1(R,S)-氧代-3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-叠氮基甲基噁唑烷-2-酮

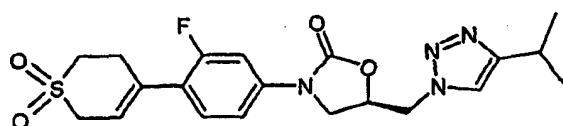


将(5R)-3-[4-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-叠氮基甲基噁唑烷-2-酮(2.3 g, 6.5 mmol) (参见 WO 01/81350)溶于甲醇/乙酸乙酯(1:1, 100 ml), 在 1 h 内滴加溶于水(20 ml)的高碘酸钠(1.75 g, 8.2 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 7 h, 过滤除去大部分的盐, 真空蒸发甲醇。由此获得的水溶液用乙酸乙酯萃取, 用硫酸钠干燥, 蒸发至干。残余物用硅胶色谱法(丙酮/己烷 2:1)处理获得 2.18 g 产物。

MS (ESP): 351.34 (MH⁺) C₁₅H₁₃FN₄O₃S

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.58 (m, 1H); 2.85-3.01 (m, 2H); 3.10-3.16 (m, 1H); 3.40 (dd, 1H); 3.64-3.84 (m, 4H); 4.17 (dd, 1H); 4.93 (m, 1H); 5.85 (m, 1H); 7.36 (dd, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.53 (dd, 1H)。

实施例 2: (5R)-3-[4-(1,1-二氧化-3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-异丙基)-1,2,3-三唑-1-基]甲基噁唑烷-2-酮

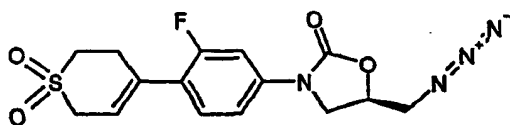


将(5R)-3-[4-(1,1-二氧化-3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-(叠氮基甲基)噁唑烷-2-酮(中间体 2) (0.5 g, 1.36 mmol)和(2-甲基-1-亚甲基丙基)磺酰苯(0.72 g, 3.42 mmol) (S. Chodroff 和 W. F. Whitmore, J. Am. Chem. Soc. 72, 1073-1075, 1950)在压力管中加热至 90°C 5 h。用二氯甲烷稀释, 填充到硅胶柱, 用己烷/丙酮(1:1)洗脱。将包含产物的各部分汇集, 真空蒸发溶剂, 从二氯甲烷/己烷析出产物获得 214 mg (36%)无色固体。

MS (ESP): 435.16 (MH⁺) C₂₀H₂₃FN₄O₄S

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ (500 MHz) δ : 1.20 (d, 6H, J 6.9 Hz); 2.93-3.00 (m, 3H); 3.31-3.37 (m, 2H); 3.89-3.94 (m, 3H); 4.26 (dd, 1H, J 9.1, 9.1 Hz); 4.76 (d, 2H, J 4.8 Hz); 5.16 (m, 1H); 5.83 (m, 1H); 7.27 (dd, 1H, J 1.9, 8.6 Hz); 7.40 (dd, 1H, J 8.6, 8.8 Hz); 7.43 (dd, 1H, J 1.9, 13.7 Hz); 7.89 (s, 1H)。NOE 研究证实三唑部分的 4-取代。

中间体 2: (5R)-3-[4-(1,1-二氧化-3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-(叠氮基甲基)噁唑烷-2-酮



10

将(5R)-3-[4-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-(叠氮基甲基)噁唑烷-2-酮(WO 01/81350 A1; WO02/081470 A1) (7 g, 20.9 mmol)溶于二氯甲烷(200 ml), 将溶液冷却至 0°C。滴加 3-氯过苯甲酸溶液(15.4 g, 70%, 62.9 mmol)。让反应混合物在 2 h 内升至室温, 在室温下将其再搅拌 30 分钟。用乙酸乙酯稀释, 用硫代硫酸钠水溶液洗涤, 然后用碳酸氢钠水溶液和水洗涤, 用硫酸钠干燥。硅胶色谱法(己烷/丙酮 3:2)处理得到 6.75 g (88%)标题化合物。

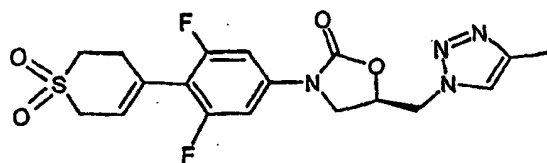
15

MS(ESP): 367.1 (MH⁺) C₁₅H₁₅FN₄O₄S

20

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ (500 MHz) δ : 2.98 (m, 2H); 3.35-3.40 (m, 2H); 3.71 (dd, 1H); 3.79 (dd, 1H); 3.82 (dd, 1H); 3.93 (m, 2H); 4.17 (dd, 1H); 4.93 (m, 1H); 5.84 (m, 1H); 7.37 (dd, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.54 (dd, 1H)。

实施例 3: (5R)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-[(4-甲基)-1,2,3-三唑-1-基]甲基噁唑烷-2-酮



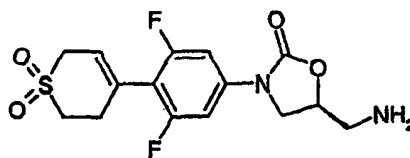
将(5S)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-
 5 (氨基甲基)噁唑烷-2-酮(中间体 3) (2.20 g, 6.14 mmol)溶于无水甲醇(30 ml)。加入二异丙基乙胺(1.59 g, 12.28 mmol), 将所得混合物冷却至 0℃, 然后缓慢加入 1,1-二氯丙酮甲苯磺酰脲(2.0 g, 6.75 mmol) [Sakai, Kunikazu; Hida, Nobuko; Kondo, Kiyosi, “Reactions of α -polyhalo ketone tosylhydrazones with sulfide ion and primary amines. Cyclization to 1,2,3-thiadiazoles and 1,2,3-triazoles.”, Bulletin of the
 10 Chemical Society of Japan (1986), 59(1), p179-83]。将所得混合物在室温搅拌 12 h。真空除去溶剂, 粗产物用硅胶快速色谱法(含 5% 甲醇的二氯甲烷)提纯获得 1.9 g 标题化合物。

MS (ESP): 425.12(MH⁺) C₁₈H₁₈F₂N₄O₄S

15 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.24 (s, 3H); 2.86 (m, 2H); 3.37 (m, 2H); 3.88 (m, 1H); 3.95 (m, 2H); 4.27 (dd, 1H); 4.76 (d, 2H); 5.15 (m, 1H); 5.78 (s, 1H); 7.33 (d, 2H); 7.89 (s, 1H)。

中间体 3: (5S)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-(氨基甲基)-噁唑烷-2-酮

20



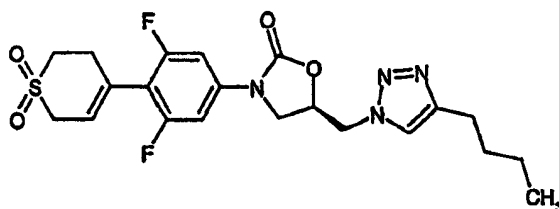
将(5S)-5-(叠氨基甲基)-3-[4-(1,1-二氧代-3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-
 3,5-二氟苯基]-1,3-噁唑烷-2-酮(WO 01/81350 A1) (7 g, 18.2 mmol)溶于
 水(15 ml)和乙腈(150 ml)。加入三苯基膦(5.73 g, 21.9 mmol), 将所
 25 得混合物在室温搅拌 2 h。蒸发溶剂, 残余物用快速硅胶柱色谱法(含

5%甲醇的二氯甲烷)提纯。蒸发含产物部分至接近干燥,用 HCl 的醚溶液处理,析出为白色固体的标题化合物的盐酸盐(5.03 g, 70%)。

MS(ESP): 359 (MH⁺) C₁₅H₁₆F₂N₂O₄S

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.87 (m, 2H); 3.26 (d, 2H); 3.37 (m, 2H); 3.86 (t, 1H); 3.96 (brs, 2H); 4.25 (dd, 1H); 4.98 (m, 1H); 5.78 (m, 1H); 7.38 (d, 2H); 8.26 (brs, 3H)。

实施例 4: (5R)-3-[4-(1,1-二氧化-3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-[(4-丁基)-1,2,3-三唑-1-基]甲基|噁唑烷-2-酮



10

(5S)-3-[4-(1,1-二氧化-3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-(氨基甲基)-噁唑烷-2-酮(中间体 3) (20.7 mg, 0.057 mmol)、N-[(1E)-1-(二氯甲基)亚戊基]-4-甲基苯磺酰肼(中间体 4) (25 mg, 0.074 mmol)和二异丙基乙胺(0.03 ml, 0.171 mmol)按照实施例 3 介绍的方法反应。硅胶色谱法(含 5%甲醇的二氯甲烷)处理得到标题化合物(16.6 mg)。

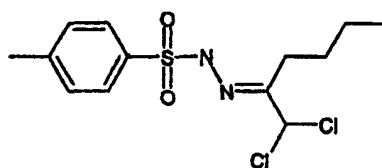
15

MS (APPI): 465.9 (MH⁺) C₂₁H₂₄F₂N₄O₄S

20

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.87 (m, 3H); 1.26 (m, 2H); 1.53 (m, 2H); 2.60 (t, 2H); 2.85 (s, 2H); 3.36 (m, 2H); 3.89 (m, 1H); 3.95 (s, 2H); 4.24 (dd, 1H); 4.77 (s, 2H); 5.17 (m, 1H); 5.76 (s, 1H); 7.30 (d, 2H); 7.89 (s, 1H)。

中间体 4: N'-[(1E)-1-(二氯甲基)亚戊基]-4-甲基苯磺酰肼

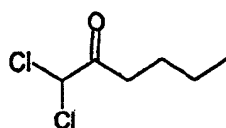


将 1,1-二氯己-2-酮(中间体 5) (45.3 mg, 0.27 mmol)和 4-甲基苯

磺酰肼(50 mg, 0.27 mmol)加入丙酸(0.5 ml), 然后加热至 60℃ 4 h。将反应混合物加热至 100℃ 5 分钟, 让其冷却至室温过夜。加入己烷(20 ml), 在氮气气氛下滤出沉淀得到标题化合物(39.5 mg)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.94 (m, 3H); 1.41 (m, 2H); 1.57 (m, 2H); 1.62 (s, 1H); 2.40 (m, 2H); 2.46 (s, 3H); 6.18 (s, 1H); 7.35 (m, 2H); 7.82 (m, 2H)。

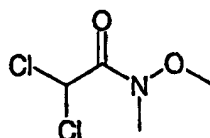
中间体 5: 1,1-二氯己-2-酮



10 将镁(727 mg, 29.9 mmol)加入无水乙醚, 冷却至 0℃。加入 1-溴丁烷(3.9 g, 28.5 mmol), 搅拌混合物生成 Grignard 试剂。然后加入 2,2-二氯-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺(中间体 6) (5 g, 27.2 mmol), 将反应物在室温下搅拌过夜。真空除去乙醚, 然后在 90℃、3 托真空下蒸馏提纯油状物。

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.89 (m, 3H); 1.31 (m, 2H); 1.55 (m, 2H); 2.77 (m, 2H)。

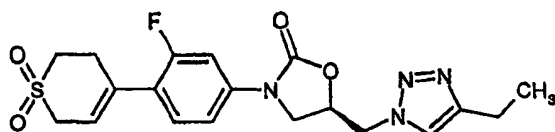
中间体 6: 2,2-二氯-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺



20 将 N,O-二甲基羟胺盐酸盐(7.94 g, 81.4 mmol)和 K₂CO₃ (17.2 g, 124.1 mmol)加入水(70 ml)和甲苯 (70 ml)的混合物。然后将混合物冷却至 0℃。滴加二氯乙酰氯(10 g, 67.85 mmol), 让反应物升至室温过夜。收集甲苯溶液, 水层用 EtOAc (2 x 100 ml)萃取。有机层用硫酸钠干燥, 真空浓缩获得标题产物(10.8 g)。

25 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 3.29 (s, 3H); 3.83 (s, 3H); 6.55 (s, 1H)。

实施例 5: (5R)-3-[4-(1,1-二氧化-3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-乙基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]咪唑烷-2-酮

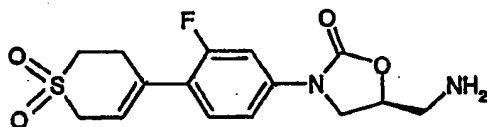


5 (5S)-3-[4-(1,1-二氧化-3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-(氨基甲基)-咪唑烷-2-酮(中间体 7)(85.5 mg, 0.25 mmol)、N'-[(1E)-1-(二氯甲基)亚丙基]-4-甲基苯磺酰肼(中间体 8) (10 mg, 0.32 mmol)和二异丙基乙胺(0.13 ml, 0.7 mmol)按照实施例 3 介绍的方法反应。硅胶色谱法(含 5% 甲醇的二氯甲烷)处理得到标题产物(71 mg)。

MS (APPI): 421.30 (MH⁺) C₁₉H₂₀F₂N₄O₄S

10 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.17 (m, 3H); 2.60 (m, 2H); 2.97 (m, 2H); 3.57 (m, 2H); 3.90 (m, 3H); 4.25 (m, 1H); 4.76 (d, 2H); 5.15 (m, 1H); 5.83 (s, 1H); 7.28 (d, 2H); 7.42 (m, 2H); 7.90 (s, 1H)。

中间体 7: (5S)-3-[4-(1,1-二氧化-3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-(氨基甲基)咪唑烷-2-酮



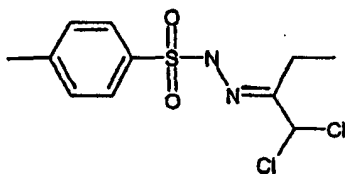
15 将(5R)-3-[4-(1,1-二氧化-3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-(叠氨基甲基)咪唑烷-2-酮(中间体 2) (3 g, 8.2 mmol)溶于乙腈/水(10:1, 50 ml)。加入三苯基膦(2.6 g, 9.9 mmol), 搅拌所得混合物过夜, 伴有氮气释放。将反应混合物填装到硅胶柱, 用乙腈/水(15:1-5:1)洗脱获得标题化合物(2.67 g)。

MS(ESP): 341(MH⁺) C₁₅H₁₇FN₂O₄S

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) (500 MHz) δ: 1.81 (brs, 2H); 2.81 (dd, 1H); 2.87 (dd, 1H); 2.98 (m, 2H); 3.30-3.38 (m, 2H); 3.89 (dd, 1H); 3.93 (m, 2H); 4.09 (dd, 1H); 4.65 (m, 1H); 5.84 (m, 1H); 7.37 (dd, 1H);

7.41 (dd, 1H); 7.54 (dd, 1H)。

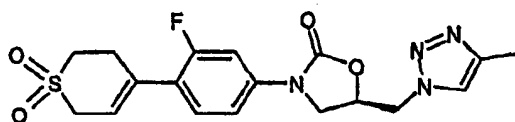
中间体 8: N'-[(1E)-1-(二氯甲基)亚戊基]-4-甲基苯磺酰肼



5 将 1,1-二氯丁-2-酮(CAS 注册号 2648-56-8) (210 mg, 1.49 mmol) 和 4-甲基苯磺酰肼(268 mg, 1.49 mmol)加入丙酸(3 ml), 加热至 80℃ 5 h, 然后让其冷却至室温过夜。加入己烷(20 ml), 在氮气氛下滤出沉淀得到标题化合物(100 mg)。

10 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ : 1.21 (m, 3H); 2.46 (m, 5H); 6.19 (s, 1H); 7.36 (m, 2H); 7.83 (m, 3H)。

实施例 6: (5R)-3-[4-(1,1-二氧化-3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-甲基)-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑烷-2-酮



15 将(5S)-3-[4-(1,1-二氧化-3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-(氨基甲基)噁唑烷-2-酮(中间体 7) (2.67 g, 7.8 mmol)溶于/悬浮于无水甲醇(100 ml)。加入二异丙基乙胺(5.4 ml, 31 mmol), 将其冷却至 0℃, 加入 α,α -二氯丙酮甲苯磺酰脲(2.9 g, 9.8 mmol), 搅拌反应混合物过夜, 同时缓慢升至室温。真空除去溶剂, 将残余物溶于二氯甲烷, 用硅胶色谱法(丙酮/己烷 1:1-2:1)提纯获得 2.04 g (64%)无色固体标题化合物。

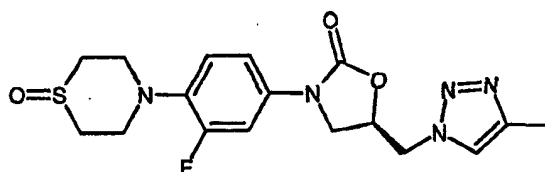
20

$\text{MS}(\text{ESP})$: 407.09 (MH^+) $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_4\text{S}$

25 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ (500 MHz) δ : 2.24 (s, 3H); 2.97 (m, 2H); 3.32-3.38 (m, 2H); 3.89-3.92 (m, 3H); 4.25 (dd, 1H, J 9.1, 9.1 Hz); 4.77 (d, 2H, J 5.2 Hz); 5.13 (m, 1H); 5.84 (m, 1H); 7.30 (dd, 1H,

J 1.9, 8.6 Hz); 7.41 (dd, 1H, J 8.6, 8.7 Hz); 7.47 (dd, 1H, J 1.9, 13.6 Hz); 7.89 (s, 1H).

5 实施例 7: (5R)-3-[3-氟-4-(1-氧代-4-硫吗啉基)苯基]-5-[(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮]

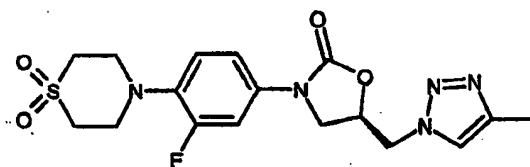


将(5R)-3-[3-氟-4-(1-氧代-4-硫吗啉基)苯基]-5-(叠氮基甲基)-噁唑烷-2-酮[Tokuyama, Ryukou; Takahashi, Yoshiei; Tomita, Yayoi; Tsubouchi, Masatoshi; Yoshida, Toshihiko; Iwasaki, Nobuhiko; Kado, Noriyuki; Okezaki, Eiichi; Nagata, Osamu; Chemical & Pharmaceutical Bulletin (2001), 49 (4), 353-360] (1 g, 2.83 mmol)和 5,6,7,8-四氯-1,4-二氢-2,9-二甲基-1,4-亚乙烯基萘(2.7 g, 8.49 mmol)的二噁烷溶液在 105 °C 加热 48 h。真空蒸发溶剂, 残余物用硅胶色谱法(含 10% 甲醇的乙酸乙酯)提纯获得标题化合物(100 mg)。

15 **MS (ESP):** 394.44 (MH⁺) C₁₇H₂₀FN₅O₃S

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.24 (s, 3H); 2.86 (dd, 2H); 3.04 (m, 2H); 3.19 (m, 2H); 3.53 (t, 2H); 3.85 (dd, 1H); 4.21 (t, 1H); 4.76 (d, 2H); 5.09 (m, 1H); 7.15 (dd, 1H); 7.21 (t, 1H); 7.44 (dd, 1H); 7.88 (s, 1H)。

20 实施例 8: (5R)-3-[4-(1,1-二氧化-4-硫吗啉基)-3-氟苯基]-5-[(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮]



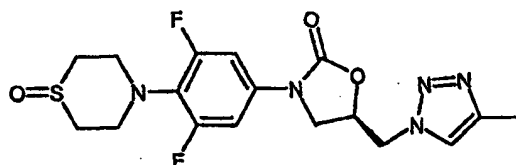
在室温下, 将四氧化钬(0.132ml 2.5wt% 2-甲基-2-丙醇溶液)滴加

到(5R)-3-[3-氟-4-(1-氧代-4-硫吗啉基)苯基]-5-[(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基
 甲基)噁唑烷-2-酮(实施例 9) (1.1 g, 2.9 mmol)与 4-甲基吗啉 N-氧化物
 (1.02 g, 8.7 mmol)的混合物的含 25%水的丙酮(40 ml)溶液。搅拌反
 5 应混合物 72 h。用饱和亚硫酸氢钠(50 ml)猝灭, 将混合物萃取到二
 氯甲烷(5 x 100 ml)中。合并的有机层用饱和亚硫酸氢钠(100 ml)和盐
 水(100 ml)洗涤, 用硫酸钠干燥, 浓缩。残余物用硅胶色谱法(含 10%
 甲醇的乙酸乙酯)提纯获得标题化合物(0.55g)。

MS (ESP): 410.27(MH⁺) C₁₇H₂₀FN₅O₄S

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.24 (s, 3H); 3.27 (m, 4H); 3.47 (m, 4H);
 10 3.85 (dd, 1H); 4.21 (dd, 1H); 4.75 (d, 2H); 5.10 (m, 1H); 7.15 (dd,
 1H); 7.22 (t, 1H); 7.45 (dd, 1H); 7.88 (s, 1H)。

**实施例 9: (5R)-3-[3,5-二氟-4-(1-氧代-4-硫吗啉基)苯基]-5-[4-甲基-
 1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑烷-2-酮**



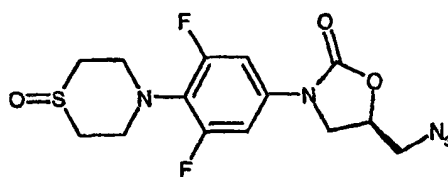
15

将(5R)-3-[3,5-二氟-4-(1-氧代-4-硫吗啉基)苯基]-5-(叠氮基甲基)-
 噁唑烷-2-酮(中间体 9) (3.0 g, 8.1 mmol)和聚苯乙烯三苯基膦(16 g, 24.2
 mmol)在混合物二氯甲烷/甲醇/水(90:48:6 ml)中的悬浮液在室温搅拌
 48 h。过滤后, 聚合物用含 10%甲醇的二氯甲烷(3x150 ml)洗涤。合
 20 并滤液及洗涤液, 浓缩至干获得所需的胺(3.2 g), 将其直接用于下一
 步。此胺(5S)-5-(氨基甲基)-3-[3,5-二氟-4-(1-氧代-4-硫吗啉基)-苯基]-2-
 噁唑烷酮(3.0 g, 8.7 mmol)与二异丙基乙胺(6 ml, 34.8 mmol)和 α,α-
 二氯丙酮甲苯磺酰脲(5.1 g, 17.4 mmol)按照实施例 3 介绍的方法反
 25 应。硅胶色谱法(用含 5%甲醇的二氯甲烷洗脱)处理获得标题化合物
 (2.2 g)。

MS(ESP): 412.02 (MH⁺) C₁₇H₁₉F₂N₅O₃S

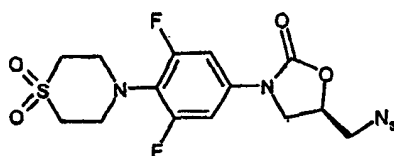
$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ : 2.23 (s, 3H); 2.89 (dd, 2H); 3.01 (m, 4H); 3.72 (dd, 2H); 3.81 (dd, 1H); 4.19 (dd, 1H); 4.72 (d, 2H); 5.11 (m, 1H); 7.26 (d, 2H); 7.88 (s, 1H).

5 中间体 9: (5R)-5-(叠氮基甲基)-3-[3,5-二氟-4-(1-氧代-4-硫吗啉基)苯基]-2-噁唑烷酮



和

10 中间体 10: (5R)-5-(叠氮基甲基)-3-[4-(1,1-二氧化-4-硫吗啉基)-3,5-二氟苯基]-2-噁唑烷酮



15 将(5R)-3-[3,5-二氟-4-(1,1-二氧化-4-硫吗啉基)苯基]-5-(叠氮基甲基)-噁唑烷-2-酮(0.82 g, 2.11 mmol)和聚苯乙烯三苯基膦(5.6 g, 8.5 mmol)在混合物二氯甲烷/甲醇/水(45:24:3ml)中的悬浮液在室温搅拌 15 h。过滤后, 聚合物用含 10%甲醇的二氯甲烷(3x50 ml)洗涤。合并滤液及洗涤液, 浓缩至干获得所需胺(0.65 g), 将其直接用于下一步。

20 在室温下, 将四氧化锇(3ml 2.5wt% 2-甲基-2-丙醇溶液)滴加到(5R)-3-[3,5-二氟-4-(4-硫吗啉基)苯基]-5-(叠氮基甲基)-噁唑烷-2-酮(中间体 11) (8.8 g, 24.8 mmol)与 4-甲基吗啉 N-氧化物(12.0 g, 102.6 mmol)的混合物的含 25%水的丙酮(200ml)溶液。搅拌反应混合物 48 h。按照实施例 8 的方法后续处理及色谱法处理得到亚砷(4.0 g)和砷(3.8 g)标题化合物。

中间体 9 的分析数据:

MS (ESP): 372.10(MH⁺) C₁₄H₁₅F₂N₅O₃S

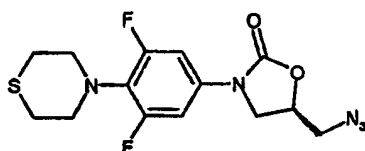
$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ : 2.74 (m, 2H); 2.94 (m, 4H); 3.75 (m, 5H); 4.11 (t, 1H); 4.91 (m, 1H); 7.31 (s, 1H); 7.36 (s, 1H).

中间体 10 的分析数据:

$\text{MS}(\text{ESP})$: 388.37(MH^+) $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$

5 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ : 3.22 (m, 4H); 3.48 (m, 4H); 3.75 (m, 3H); 4.11 (t, 1H); 4.92 (m, 1H); 7.32 (s, 1H); 7.37 (s, 1H).

中间体 11: (5R)-3-[3,5-二氟-4-(4-硫吗啉基)苯基]-5-(叠氮基甲基)-噁唑烷-2-酮



10

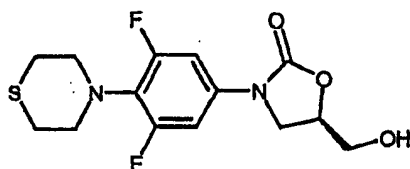
将(5R)-3-[3,5-二氟-4-(4-硫吗啉基)苯基]-5-(羟基甲基)-噁唑烷-2-酮(中间体 12) (15 g, 45.5 mmol)溶于三乙胺(9.6 ml, 68 mmol)和二氯甲烷(200 ml)的混合物。所得溶液冷却至 0°C, 加入甲磺酰氯(4.6ml, 59 mmol)。将反应混合物在 0°C 搅拌 2 h, 然后让其升至室温。加入水(200 ml), 然后分离有机层, 用硫酸镁干燥, 过滤, 真空浓缩。将此中间体溶于无水 DMF (120 ml)。加入叠氮化钠(11.8 g, 181 mmol), 将反应混合物在 70°C 搅拌过夜。用二氯甲烷(700 ml)稀释, 用水(200 ml)和盐水(200 ml)洗涤, 用硫酸镁干燥。真空浓缩得到 16 g 标题化合物。

15

$\text{MS}(\text{ESP})$: 356.37(MH^+) $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$

20

中间体 12: (5R)-3-[3,5-二氟-4-(4-硫吗啉基)苯基]-5-(羟基甲基)噁唑烷-2-酮



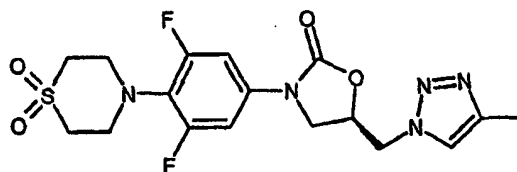
25

N-(3,5-二氟-4-硫吗啉-4-基-苯基)-氨基甲酸苄基酯(WO 0232857 A1; WO 0198297 A2) (31.5 g, 86.4 mmol)、双(三甲基甲硅烷基)氨基

锂溶液(95 ml, 1 M THF 溶液)和(R)-(-)-丁酸缩水甘油酯(14.5 g, 79.7 mmol)按照用于中间体 25 的方法反应获得粗制的标题化合物(19.4 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.6-2.8 (m, 4H); 3.2-3.3 (m, 4H); 3.48-3.58 (m, 1H); 3.62-3.70 (m, 1H); 3.79 (dd, 1H); 4.04 (dd, 1H); 4.60-4.80 (m, 1H); 5.22 (t, 1H); 7.25-7.40 (m, 2H)。

实施例 10: (5R)-3-[4-(1,1-二氧化-4-硫吗啉基)-3,5-二氟苯基]-5-[(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基)甲基]噁唑烷-2-酮



10

(5R)-3-[3,5-二氟-4-(1,1-二氧化-4-硫吗啉基)苯基]-5-(叠氮基甲基)-噁唑烷-2-酮(中间体 10) (0.82 g, 2.11 mmol)和聚苯乙烯三苯基膦(5.6 g, 8.5 mmol)悬浮液按照实施例 9 介绍的方法反应获得胺中间体(5R)-3-[4-(1,1-二氧化-4-硫吗啉基)-3,5-二氟苯基]-5-(氨基甲基)-噁唑烷-2-酮(0.65 g), 将其直接用于下一步。此胺(0.63 g, 1.75 mmol)与二异丙基乙胺(0.9 ml, 5.2 mmol)和 α,α -二氯丙酮甲苯磺酰脲(0.77 g, 2.62 mmol)按照实施例 3 介绍的方法反应。硅胶色谱法(用含 5% 甲醇的二氯甲烷洗脱)处理得到标题化合物(350 mg)。

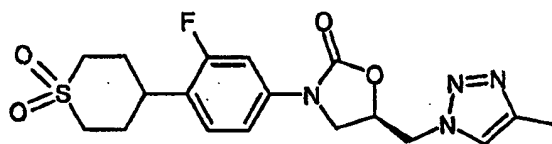
15

$\text{MS (ESP): } 428.04(\text{MH}^+) \text{ C}_{17}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$

20

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.24 (s, 3H); 3.20 (m, 4H); 3.46 (m, 4H); 3.85 (dd, 1H); 4.19 (t, 1H); 4.73 (d, 2H); 5.11 (m, 1H); 7.29 (d, 2H); 7.88 (s, 1H)。

实施例 11: (5R)-3-[4-(1,1-二氧化-四氢-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-[4-甲基-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑烷-2-酮

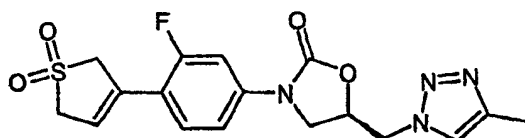


5 (5S)-3-[4-(1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-5-(氨基甲基)-噁唑烷-2-酮(WO 9854161 A1) (0.723 g, 2.11 mmol)与二异丙基乙胺(1.47 ml, 8.44 mmol)和 α,α -二氯丙酮甲苯磺酰脲(0.78 g, 2.64 mmol)按照实施例 3 介绍的方法反应。硅胶色谱法(含 0%-3%甲醇的二氯甲烷)处理得到 0.456 g (53%)白色固体标题化合物。

MS (APCI): 409.10 (MH⁺) C₁₈H₂₁FN₄O₄S

10 NMR(DMSO-d₆) δ : 2.06 (d, 2H); 2.16 (q, 2H); 2.24 (s, 3H); 3.12 (d, 2H); 3.21 (t, 1H); 3.39 (t, 2H); 3.88 (dd, 1H); 4.23 (t, 1H); 4.76 (d, 2H); 5.12 (m, 1H); 7.24 (dd, 1H); 7.39 (t, 1H); 7.43 (dd, 1H); 7.88 (s, 1H).

15 **实施例 12: (5R)-3-[4-(1,1-二氧化-2,5-二氢噻吩-3-基)-3-氟苯基]-5-[4-甲基-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑烷-2-酮**



20 将(5R)-3-(3-氟-4-碘苯基)-5-[4-甲基-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑烷-2-酮(中间体 13) (200 mg, 0.50 mmol)和碘化铜(I)(39 mg, 0.20 mmol)溶于无水 1-甲基-2-吡咯烷酮(2 ml), 将反应混合物置于氩气氛下。加入四(三苯基膦)钯(0) (35 mg, 0.05 mmol), 然后加入三丁基(1,1-二氧化-2,5-二氢噻吩-3-基)锡[Bew, Sean P.; Sweeney, J.B., Synthesis (1994), (7), p698] (263 mg, 0.65 mmol)的 1-甲基-2-吡咯烷酮(2 ml)溶液, 将反应混合物在 40°C 搅拌 5 天。加入氟化钾水溶液 1M (150 ml)和乙酸乙酯(150 ml), 滤除不能溶解的物质。分离出乙酸乙酯层, 用

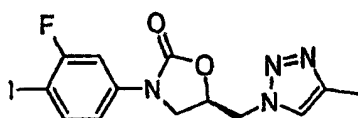
25

硫酸镁干燥, 过滤, 在 Isolute HM-N(2 g)上真空浓缩。硅胶色谱法(含 1.5% 甲醇的二氯甲烷)提纯获得 20 mg (10%) 所需化合物。

MS(ESP): (MH⁺) 393.0 C₁₇H₁₇FN₄O₄S

5 NMR(DMSO-d₆) δ: 2.24 (s, 3H); 3.92 (dd, 1H); 4.10 (m, 2H); 4.27 (dd, 1H); 4.30 (br s, 2H); 4.77 (d, 2H); 5.15 (m, 1H); 6.53 (t, 1H); 7.32 (dd, 1H); 7.50-7.55 (m, 2H); 7.88 (s, 1H)。

中间体 13: (5R)-3-(3-氟-4-碘苯基)-5-[(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]-1,3-噁唑烷-2-酮



10

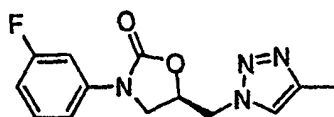
将三氟醋酸银(0.52 g, 2.35 mmol)加入(5R)-3-(3-氟苯基)-5-[(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]-1,3-噁唑烷-2-酮(中间体 14) (0.50 g, 1.81 mmol)的二氯甲烷(15 ml)溶液。在 1.5 h 内加入碘(0.55 g, 2.17 mmol), 搅拌过夜。在 16 h 后, 过滤除去固体, 再次加入三氟醋酸银(0.38 g, 1.72 mmol)和碘(0.27 g, 1.06 mmol)。在 24 h 后, 过滤反应混合物。滤饼用甲醇洗涤。真空浓缩甲醇滤液获得 0.31 g 标题产物。

15

MS (ESP): 403(MH⁺) C₁₃H₁₂FIN₄O₂

20 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.24 (s, 3H); 3.89 (dd, 1H); 4.23 (dd, 1H); 4.76 (d, 2H); 5.12 (m, 1H); 7.17 (dd, 1H); 7.51 (dd, 1H); 7.84 (dd, 1H); 7.88 (s, 1H)。

中间体 14: (5R)-3-(3-氟苯基)-5-[(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基)甲基]-1,3-噁唑烷-2-酮



25

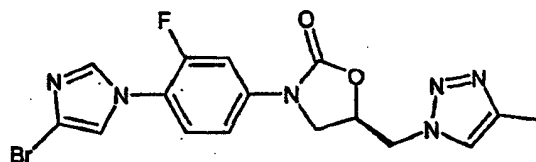
将(5S)-5-(氨基甲基)-3-(3-氟苯基)-1,3-噁唑烷-2-酮(WO 0194342) (0.77 g, 3.57 mmol)、α,α-二氯丙酮甲苯磺酰脲(1.28 g, 4.58 mmol)和

N,N-二异丙基乙胺(3.20 ml, 18.35 mmol)按照实施例 3 介绍的方法反应。用硅胶色谱法(2%甲醇的二氯甲烷溶液)处理获得 0.71g 标题产物。

MS (ESP): 277 (MH⁺) C₁₃H₁₃FN₄O₂

5 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.24 (s, 3H); 3.90 (dd, 1H); 4.25 (t, 1H); 4.77 (d, 2H); 5.13 (m, 1H); 6.99 (m, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.42-7.48 (m, 2H); 7.89 (s, 1H)。

10 实施例 13: (5R)-3-[3-氟-4-(4-溴-1H-咪唑-1-基)苯基]-5-[4-甲基-1,2,3-三唑-1-基甲基]噁唑烷-2-酮

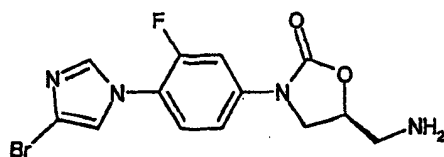


15 将(5S)-5-(氨基甲基)-3-[4-(4-溴-1H-咪唑-1-基)-3-氟苯基]-噁唑烷-2-酮(中间体 15) (0.35 g, 0.985 mmol)、二异丙基乙胺(0.21 ml, 1.23 mmol)和 α,α-二氯丙酮甲苯磺酰脲(0.33 g, 1.18 mmol)按照实施例 3 介绍的方法反应。硅胶色谱法(含 0-10%甲醇的二氯甲烷)处理得到 0.34 g(83%)白色固体标题化合物。

MS (APCI): 421.0, 423.0 (MH⁺) C₁₆H₁₄BrFN₆O₂

20 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.21 (s, 3H); 3.92 (dd, 1H); 4.27 (dd, 1H); 4.76 (d, 2H); 5.14 (m, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.66 (dd, 1H); 7.68 (dd, 1H); 7.74 (m, 1H); 7.87 (s, 1H); 8.01 (s, 1H)。

中间体 15: (5S)-5-(氨基甲基)-3-[4-(4-溴-1H-咪唑-1-基)-3-氟苯基]-1,3-噁唑烷-2-酮



25 将 N-((5S)-3-[4-(4-溴-1H-咪唑-1-基)-3-氟苯基]-2-氧代-1,3-噁唑

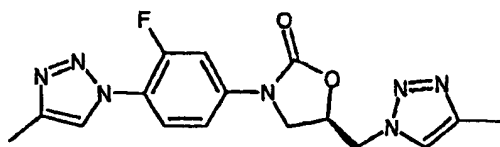
烷-5-基}甲基)乙酰胺(WO 9731917 A1) (7.5g, 18.9 mmol)溶于甲醇(25 ml)和 HCl 水溶液(6M, 25 ml)。回流 14 h, 冷却至室温, 真空浓缩, 用固体碳酸钠碱化。混合物用乙酸乙酯(4 x 150 ml)萃取, 用硫酸镁干燥, 真空浓缩, 高真空干燥获得标题产物(4.65g, 13.1 mmol)。此产物直接用于下一反应无需再提纯。

MS (ESP): 355.24 和 357.25 (MH⁺) C₁₃H₁₂BrFN₄O₂

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.60 (s, 2H); 2.82 (m, 2H); 3.90 (m, 1H); 4.10 (m, 1H); 4.65 (m, 1H); 7.48 (dd, 1H); 7.67 (m, 1H); 7.74 (m, 1H); 7.77 (m, 1H); 8.01 (m, 1H)。

10

实施例 14: (5R)-3-[3-氟-4-(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-[(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基)甲基]噁唑烷-2-酮



将(5S)-5-(氨基甲基)-3-[3-氟-4-(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-1,3-噁唑烷-2-酮(中间体 15) (1 g, 3.4 mmol)与二异丙基乙胺(2.34 ml, 13.6 mmol)和 α,α-二氯丙酮甲苯磺酰脲(1.2 g, 4.12 mmol)按照实施例 6 介绍的方法反应。硅胶色谱法(含 1% 甲醇的二氯甲烷)处理获得标题产物(0.45g)。

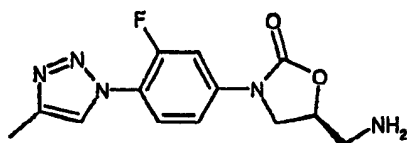
15

MS (ESP): 358(MH⁺) C₁₆H₁₆FN₇O₂

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.25 (s, 3H); 2.36 (s, 3H); 3.97 (m, 1H); 4.32 (t, 1H); 4.8 (d, 2H); 5.17 (m, 1H); 7.51 (dd, 1H); 7.75 (dd, 1H); 7.83 (t, 1H); 7.90 (s, 1H); 8.31 (s, 1H)。

20

中间体 16: (5S)-5-(氨基甲基)-3-[3-氟-4-(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-1,3-噁唑烷-2-酮

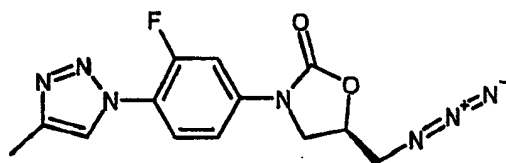


将(5R)-3-[3-氟-4-(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-(叠氮基甲基)-噁唑烷-2-酮(中间体 17) (2.0 g, 6.30 mmol)溶于甲醇/乙酸乙酯(50 ml, 1:1), 用碳载钨(10%, 0.2 g)在室温及常压下氢化 4 h。将所得混合物通过硅藻土过滤, 减压浓缩获得 1.02 g 固体标题化合物, 将其直接用于下一步无需再提纯。

MS (ESP): 292(MH⁺) C₁₃H₁₄FN₅O₂

10

中间体 17: (5R)-5-(叠氮基甲基)-3-[3-氟-4-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-1,3-噁唑烷-2-酮



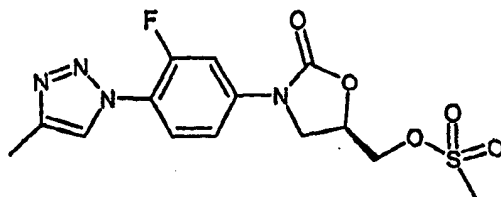
将(5R)-3-[3-氟-4-(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-[(甲磺酰基)甲基]-噁唑烷-2-酮(中间体 18) (5.0 g, 13.5 mmol)溶于 DMF(45 ml)。加入叠氮化钠(1.75g, 27.0 mmol), 将反应混合物在 70℃搅拌 1 h。将其在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠间分配, 有机相用水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 减压浓缩获得白色固体产物(4.1 g), 将其直接使用无需再提纯。

MS (ESP): 318 (MH⁺) C₁₃H₁₂FN₇O₂

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.36 (s, 3H); 3.82 (m, 2H); 3.89 (dd, 1H); 4.24 (dd, 1H); 4.98 (m, 1H); 7.56 (dd, 1H); 7.84 (m, 2H); 8.30 (s, 1H)。

25

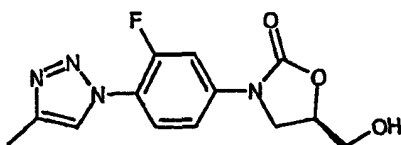
中间体 18: (5R)-3-[3-氟-4-(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-[甲磺酰基甲基]噁唑烷-2-酮



5 将(5R)-3-[3-氟-4-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-(羟基甲基)噁唑烷-2-酮(中间体 19) (4.0 g, 13.7 mmol)溶于二氯甲烷(30 ml), 冷却至 0°C。加入三乙胺(3.08 ml, 23.3 mmol), 接着加入甲磺酰氯(1.27 ml, 16.4 mmol)。将其搅拌 1 h, 倾入中饱和碳酸氢钠水溶液中, 用二氯甲烷(200 ml)稀释。有机相用硫酸镁干燥, 减压除去溶剂获得固体标题产物(5.1 g), 将其直接使用无需再提纯。

10 **MS (ESP):** 371 (MH⁺) C₁₄H₁₅FN₄O₅S

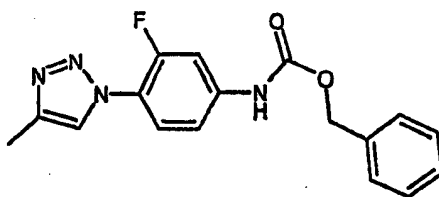
中间体 19: (5R)-3-[3-氟-4-(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-(羟基甲基)噁唑烷-2-酮



15 [3-氟-4-(4-甲基-[1,2,3]-三唑-1-基)-苯基]-氨基甲酸苄基酯(中间体 20) (56 g, 0.17 mol)、双(三甲基硅烷基)氨基锂(LiHMDS)(1M/THF, 200 ml, 0.20 mol)和 R-(-)-丁酸缩水甘油酯(25 ml, 0.18 mol)按照中间体 25 介绍的方法反应。硅胶色谱法(含 0-40%丙酮的乙酸乙酯)处理, 然后与丙酮/乙酸乙酯/氯仿/己烷(300 ml/100 ml/100 ml/500 ml)研磨过夜得到乳白色固体标题化合物(33.9 g), m.p.190.2-192.0°C。

20

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 8.28 (d, 1H); 7.82 (m, 2H); 7.56 (dd, 1H); 5.25 (brs, 1H); 4.77 (m, 1H); 4.16 (dd, 1H); 3.91 (dd, 1H); 3.66 (m, 2H); 2.34 (s, 3H)。

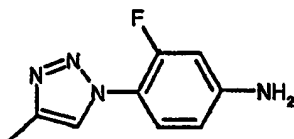
中间体 20: [3-氟-4-(4-甲基-[1,2,3]三唑-1-基)-苯基]-氨基甲酸苄基酯

3-氟-4-(4-甲基-[1,2,3]三唑-1-基)-苯胺(中间体 21) (34.8 g, 0.181 mol)和氯甲酸苄基酯(34 mL, 0.238 mol)按照中间体 26 的方法反应。

5 真空干燥过滤获得的粗产物, 然后与氯仿/己烷(250 ml/500 ml)研磨获得无色固体标题化合物(56 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.84 (dd, 1H); 7.77 (dd, 1H); 7.70 (dd, 1H); 7.41 (m, 5H); 7.09 (m, 1H); 6.85 (brs, 1H); 5.23 (s, 2H); 2.44 (d, 3H)。

10

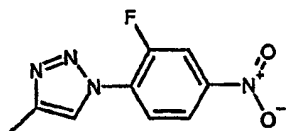
中间体 21: 3-氟-4-(4-甲基-[1,2,3]三唑-1-基)-苯胺

1-(2-氟-4-硝基-苯基)-4-甲基-[1,2,3]-三唑(中间体 22) (38.3 g, 0.173 mol)和 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (200 g, 0.886 mol)按照中间体 27 的方法反应获得粗制的乳白色固体标题化合物(31.9 g), 将其直接用于下一反应。

15

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.65 (dd, 1H); 7.57 (dd 1H); 6.53 (m, 2H); 2.43 (d, 3H)。

20

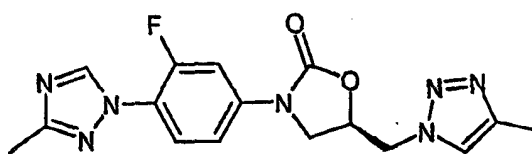
中间体 22: 1-(2-氟-4-硝基-苯基)-4-甲基-[1,2,3]-三唑

将 4-甲基-[1,2,3]-三唑(60 g, 0.72 mol)、 K_2HPO_4 (250 g, 1.44 mol)和 3,4-二氟硝基苯(80 ml, 0.723 mol)的 DMF(3.4 升)混合物在 85°C 、

氮气氛围下搅拌 2.5 天。真空除去 DMF 后，残余物用硅胶色谱法(含 0-5% 乙酸乙酯的二氯甲烷)处理获得浅黄色固体标题化合物(38.3 g, 24%)。还分离出其它两种异构体。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.35 (m, 1H); 8.23 (m, 2H); 7.98 (dd, 1H);
5 2.48 (d, 3H)。

实施例 15: (5R)-3-[3-氟-4-(3-甲基-1,2,4-三唑-1-基)苯基]-5-[(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基)甲基]噁唑烷-2-酮

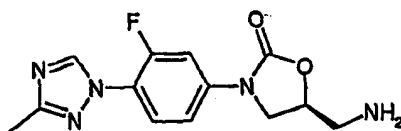


10 将(5S)-5-(氨基甲基)-3-[3-氟-4-(4-甲基-1,2,4-三唑-1-基)苯基]噁唑烷-2-酮(中间体 23) (1.2 g, 4.1 mmol)与二异丙基乙胺(2.8 ml, 16.4 mmol)和 α,α -二氯丙酮甲苯磺酰脲(1.5 g, 4.9 mmol)按照实施例 3 介绍的方法反应。硅胶色谱法(含 1% 甲醇的二氯甲烷)处理得到标题产物(0.41 g)。

15 MS (ESP): 358(MH^+) $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{FN}_7\text{O}_2$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.25 (s, 3H); 2.38 (s, 3H); 3.96 (m, 1H);
4.30 (dd, 1H); 4.79 (d, 2H); 5.16 (m, 1H); 7.48 (dd, 1H); 7.73 (dd,
1H); 7.79 (dd, 1H); 7.90 (s, 1H); 8.84 (d, 1H)。

20 **中间体 23: (5S)-3-[3-氟-4-(4-甲基-1,2,4-三唑-1-基)苯基]-5-(氨基甲基)-噁唑烷-2-酮**



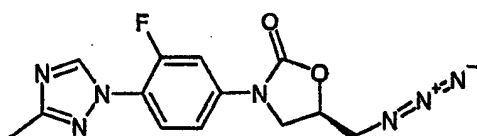
(5R)-3-[3-氟-4-(3-甲基-1,2,4-三唑-1-基)苯基]-5-(叠氨基甲基)噁唑
烷-2-酮(中间体 24) (1.8 g, 5.67 mmol)按照中间体 16 的方法氢化。硅
25 胶色谱法(含 3-7% 甲醇的二氯甲烷)处理得到标题化合物(1.28 g)。

MS (ESP): 292 (MH⁺) C₁₃H₁₄FN₅O₂

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.63 (brs, 2H); 2.38 (s, 3H); 2.86 (m, 2H); 3.94 (dd, 1H); 4.13 (dd, 1H); 4.68 (m, 1H); 7.54 (dd, 1H); 7.79 (m, 2H); 8.83 (d, 1H).

5

中间体 24: (5R)-3-[3-氟-4-(3-甲基-1,2,4-三唑-1-基)苯基]-5-(叠氮基甲基)-噁唑烷-2-酮



10 将(5R)-3-[3-氟-4-(3-甲基-1,2,4-三唑-1-基)苯基]-5-[(甲磺酰基)甲基]噁唑烷-2-酮(中间体 24A) (5.432 g, 14.7 mmol)、叠氮化钠(1.092 g, 16.6 mmol)和 18-冠-6 (0.069 g, 0.26 mmol)的二甲基甲酰胺(15mL)溶液加热至 90°C 3.75 h。将反应混合物倾入水(200ml)中,用二氯甲烷(3x100 ml)萃取。合并的有机层用盐水洗涤一次,用硫酸镁干燥,真空浓缩。硅胶色谱法(含 5%甲醇的二氯甲烷)处理得到无色固体标题化合物(3.7g)。

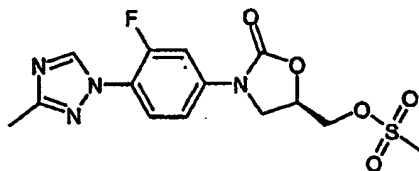
15

MS(ES⁺): 318.34 (MH⁺) C₁₃H₁₂FN₇O₂

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.35 (s, 3H); 3.75 (m, 2H); 3.83 (dd, 1H); 4.19 (dd, 1H); 4.93 (m, 1H); 7.51 (dd, 1H); 7.77 (m, 2H); 8.82 (d, 1H).

20

中间体 24A: (5R)-3-[3-氟-4-(3-甲基-1,2,4-三唑-1-基)苯基]-5-[(甲磺酰基)甲基]噁唑烷-2-酮



25 将(5R)-3-[3-氟-4-(3-甲基-1,2,4-三唑-1-基)苯基]-5-(羟基甲基)噁唑烷-2-酮(中间体 25) (10.08 g, 34.5 mmol)的二氯甲烷(100 ml)和三乙胺

(6.0 ml, 43 mmol)溶液冷却至 0℃, 用注射器加入甲磺酰氯(3.2 ml, 41 mmol)。让反应混合物升至室温过夜。再次加入吡啶(50 ml), 将反应混合物冷却至 0℃, 然后加入甲磺酰氯(3.2 ml, 41 mmol)。让反应物升至室温, 过滤收集固体, 用乙酸乙酯洗涤得到粗制的标题化合物

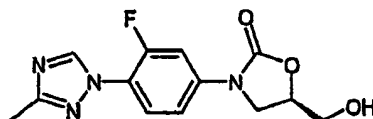
5

MS(ES+): 371.23 (MH⁺) C₁₄H₁₅FN₄O₅S

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.35 (s, 3H); 3.26 (s, 3H); 3.88 (dd, 1H); 4.24 (dd, 1H); 4.50 (m, 2H); 5.05 (m, 1H); 7.51 (dd, 1H); 7.76 (m, 2H); 8.82 (d, 1H)。

10

中间体 25: (5R)-3-[3-氟-4-(3-甲基-1,2,4-三唑-1-基)苯基]-5-(羟基甲基)咪唑烷-2-酮



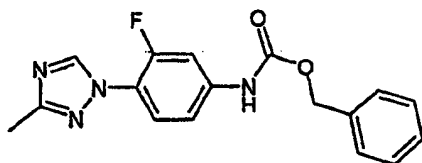
在-78℃、氮气氛下, 将 LiHMDS(1M THF 溶液, 250 ml, 0.250 mol) 滴加到[3-氟-4-(3-甲基-1,2,4-三唑-1-基)苯基]氨基甲酸苄基酯(中间体 26) (72.9 g, 0.224 mol)的无水 THF(1.35 l)溶液。搅拌所得混合物 30 分钟, 然后加入 R-(-)-丁酸缩水甘油酯(32 ml, 0.226 mol), 让混合物升至室温, 搅拌过夜。用乙酸乙酯(1 L)和水(250 ml)稀释。分离出有机层, 用水(2 x 250 ml)和盐水(2 x 250 ml)洗涤, 用硫酸钠干燥, 真空

20

浓缩至~400 ml。加入己烷(1 l), 将混合物搅拌过夜, 过滤收集沉淀, 用己烷洗涤, 真空干燥获得无色固体标题化合物(52.3 g), m.p.190.5-192.5℃。

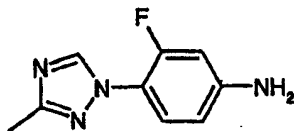
25

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 8.82 (d, 1H); 7.80 (m, 2H); 7.53 (dd, 1H); 5.25 (brs, 1H); 4.76 (m, 1H); 4.14 (dd, 1H); 3.89 (dd, 1H); 3.64 (dd, 2H)。

中间体 26: [3-氟-4-(3-甲基-1,2,4-三唑-1-基)苯基]氨基甲酸苄基酯

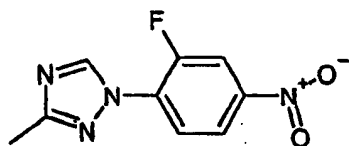
将饱和碳酸氢钠水溶液(375ml)加入 3-氟-4-(3-甲基-1,2,4-三唑-1-基)苯胺(中间体 27) (50.8 g, 0.265 mol)的 THF(1 l)溶液。将混合物冷却至-20℃, 加入氯甲酸苄基酯(48 ml, 0.336 mol)。在氮气氛下搅拌反应混合物, 让其升至室温, 搅拌 2 天。将混合物浓缩至约一半体积, 用乙酸乙酯(1 l)稀释。分离出有机层, 用水(2x)、盐水 (2x)洗涤, 用硫酸钠干燥, 真空浓缩。用乙酸乙酯/己烷(300 ml/200 ml)重结晶得到标题化合物(73.0 g), m.p.152.6-154.9℃。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 10.27 (s, 1H); 8.77 (d, 1H); 7.66 (m, 2H); 7.41 (m, 6H); 5.19 (s, 2H); 2.35 (s, 3H)。

中间体 27: 3-氟-4-(3-甲基-1,2,4-三唑-1-基)苯胺

将 1-(2-氟-4-硝基-苯基)-3-甲基-1,2,4-三唑(中间体 28) (56.6 g, 0.255 mol)和 SnCl₂·2H₂O (292 g, 1.29 mol)的乙醇(800 ml)混合物在 70℃、氮气氛下搅拌 1 h。冷却至室温后, 将反应混合物倾在冰上, 加入碳酸氢钠(固体)使 pH 呈弱碱性, 用乙酸乙酯(3x)萃取。合并的有机相用盐水(2x)洗涤, 用硫酸钠干燥, 真空浓缩获得无色固体标题化合物(48.8 g)。

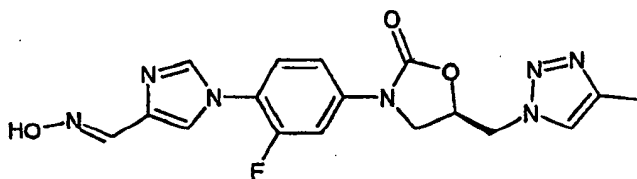
¹H-NMR(CDCl₃) δ: 8.32 (d, 1H); 7.47 (dd, 1H); 6.49~6.54 (m, 2H); 3.94 (brs, 2H); 2.48 (s, 3H)。

中间体 28: 1-(2-氟-4-硝基-苯基)-3-甲基-1,2,4-三唑

3-甲基-1,2,4-三唑(34.5 g, 0.416 mol)和 3,4-二氟硝基苯(46 ml, 0.416 mol)按照中间体 22 的方法反应。硅胶色谱法(含 5-50%乙酸乙酯的己烷)处理, 用乙酸乙酯/己烷重结晶得到为浅黄色晶体的标题化合物(41.3 g), m.p.113.8°C-114.3°C。还分离出其它两种异构体。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.73 (d, 1H); 8.19~8.23 (m, 3H); 2.53 (s, 3H)。

10 **实施例 16. (5R)-3-[3-氟-4-[(4-甲醛肟)-咪唑-1-基]苯基]-5-[(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基)甲基]噁唑烷-2-酮**

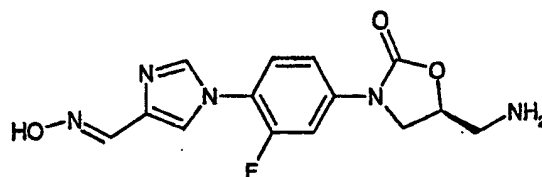


使(5S)-3-[3-氟-4-[(4-甲醛肟)-咪唑-1-基]苯基]-5-[氨基甲基]-噁唑烷-2-酮(中间体 29) (1.18 g, 3.68 mmol)在 60 ml 甲醇中呈浆状, 用冰水浴冷却, 然后加入二异丙基乙胺(2.6 ml, 15 mmol)。加入 N-[2,2-二氯-1-甲基亚乙基]-4-甲基苯磺酰肼(1.30 g, 4.40 mmol)。将反应物在 0°C 搅拌 5 h。真空除去溶剂, 残余物用快速硅胶色谱法(含 7.5-10% 甲醇的二氯甲烷梯度)提纯得到标题产物(1.71 g)。

MS (APCI): 386.2 (MH^+) $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{FN}_7\text{O}_3$

20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.25 (s, 3H); 3.95 (dd, 1H); 4.31 (t, 1H); 4.79 (d, 2H); 5.17 (m, 1H); 7.45 (dd, 1H); 7.48 (s, 1H); 7.74 (m, 2H); 7.90 (s, 1H); 8.13 (d, 2H)。10.96 和 11.65 (肟异构体, s, 1H)。

中间体 29: (5S)-3-[3-氟-4-[(4-甲醛肟)咪唑-1-基]苯基]-5-[氨基甲基]-噁唑烷-2-酮

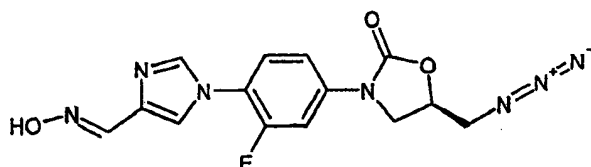


(5R)-3-[3-氟-4-[(4-甲醛肟)咪唑-1-基]苯基]-5-(叠氮基甲基)-噁唑烷-2-酮(中间体 29A) (1.53 g, 4.44 mmol)与聚苯乙烯三苯基膦(6.08 g, 9.2 mmol)按照用于胺的实施例 9 的类似方法反应获得粗制的标题化合物 (1.18 g)。

MS(ES⁺): 320.33 (MH⁺) C₁₄H₁₄FN₅O₃

¹H-NMR(MeOH-d₄) δ: 1.63 (s, 2H); 2.82 (m, 2H); 3.90 (dd, 1H); 4.09 (dd, 1H); 4.64 (m, 1H); 7.43 (s, 1H); 7.47 (dd, 1H); 7.71 (m, 2H); 8.07 (s, 1H); 8.10 (s, 1H); 11.61 (s, 1H)。

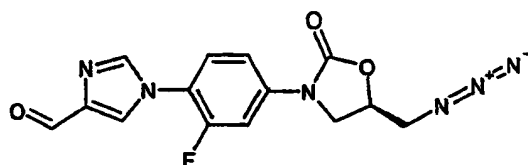
中间体 29A: (5R)-3-[3-氟-4-[(4-甲醛肟)咪唑-1-基]苯基]-5-(叠氮基甲基)-噁唑烷-2-酮



将羟胺盐酸盐(1.23 g, 17.7 mmol)和碳酸钾(1.47 g, 10.6 mmol)加入(5R)-3-[3-氟-4-[(4-甲醛肟)咪唑-1-基]苯基]-5-(叠氮基甲基)-噁唑烷-2-酮(中间体 29B, 3.34 g, 10.1 mmol)的甲醇(20 ml)和二氯甲烷(20 ml)溶液。在 18 h 后, 加入二氯甲烷(200 ml)和水(100 ml), 水层用二氯甲烷萃取两次, 合并的有机层用盐水洗涤一次, 用硫酸镁干燥, 真空浓缩得到固体标题化合物(1.53 g)。

MS(ES⁺): 346.27(MH⁺) C₁₄H₁₂FN₇O₃

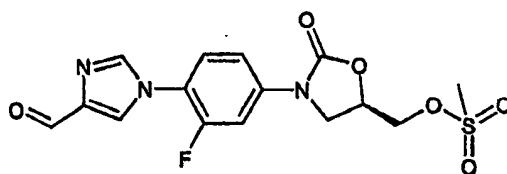
中间体 29B: (5R)3-[3-氟-4-[(4-甲醛)咪唑-1-基]苯基]-5-(叠氮基甲基)-噁唑烷-2-酮



5 (5R)3-[3-氟-4-[(4-甲醛)咪唑-1-基]苯基]-5-[(甲磺酰基)甲基]-噁唑烷-2-酮(中间体 29C, 6.601 g, 17.2 mmol)、叠氮化钠(1.37 g, 21 mmol)和 18-冠-6 (0.050 g, 0.19 mmol)的溶液按照中间体 24 的方法反应。后续处理水溶液(workup)获得粗制的无色固体标题化合物(3.35 g)。

MS (ES⁺): 331.30(MH⁺) C₁₄H₁₁FN₆O₃

10 **中间体 29C: (5R)3-[3-氟-4-[(4-甲醛)咪唑-1-基]苯基]-5-[(甲磺酰基)甲基]-噁唑烷-2-酮**

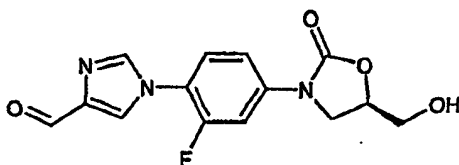


15 将三乙胺(3.0 ml, 22 mmol)加入(5R)3-[3-氟-4-[(4-甲醛)咪唑-1-基]苯基]-5-(羟基甲基)-噁唑烷-2-酮(中间体 29D, 5.42 g, 17.8 mmol)的二氯甲烷(100 ml)浆状物。将反应混合物冷却至 0℃, 然后用注射器加入甲磺酰氯(2.45 g, 21.4 mmol)。让反应混合物升至室温过夜。真空除去二氯甲烷, 剩余的固体在水(100 ml)和乙醚(100 ml)的混合物中研磨。过滤后洗涤固体, 得到粗制的黄褐色固体标题化合物(6.62 g), 将其直接使用无需再提纯。

20 MS(ES⁺): 384.23 (MH⁺) C₁₅H₁₄FN₃O₆S

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 3.26 (s, 3H); 3.89 (dd, 1H); 4.25 (dd, 1H); 4.51 (m, 2H); 5.07 (m, 1H); 7.51 (dd, 1H); 7.79 (m, 2H); 8.26 (s, 1H); 8.45 (s, 1H); 9.82 (s, 1H)。

中间体 29D: (5R)3-[3-氟-4-[(4-甲醛)咪唑-1-基]苯基]-5-(羟基甲基)-噁唑烷-2-酮

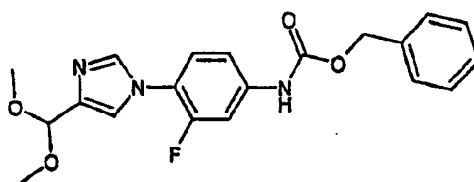


在 44℃、氮气氛下，将[3-氟-4-[(4-二甲氧基甲基)咪唑-1-基]苯基]-氨基甲酸苄基酯(中间体 29E) (364.5 g, 0.946 mol)溶于 THF (6.4 L)。将其冷却至-78℃，以使温度不超过-74℃的速率滴加双(三甲基硅烷基)氨基锂(1M 的 THF 溶液, 995 ml)。加入后继续搅拌 40 分钟，然后在 20 分钟内滴加 R-(-)丁酸缩水甘油酯(144 g, 0.933 mol)，将其再搅拌 3 h，然后在室温下搅拌过夜。加入乙酸乙酯 (200 ml)，搅拌 30 分钟。减压除去溶剂，将残余物溶于水(4 L)，搅拌 1 h。过滤收集所得粗制中间体沉淀(5R)3-[3-氟-4-[(4-二甲氧基甲基)咪唑-1-基]苯基]-5-(羟基甲基)-噁唑烷-2-酮，用水洗涤，溶于 THF/水(2.4 L, 5:1)。加入浓 HCl (100 ml)，在室温搅拌 4 h。减压除去 THF，加入水(1.4 L)，将混合物倾入饱和碳酸氢钠水溶液(4 L)中。将其搅拌 1 h，静置过夜。过滤收集沉淀，用水洗涤，真空干燥，用乙酸乙酯(3 L)重结晶得到无色固体标题化合物(148.8 g)。

MS (ES⁺): 306.26 (MH⁺) C₁₄H₁₂FN₃O₄

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 3.52-3.60 (m, 1H); 3.65-3.75 (m, 1H); 3.88 (dd, 1H); 4.14 (dd, 1H); 4.75 (m, 1H); 5.26 (m, 1H); 7.52 (m, 1H); 7.75 (dd, 1H); 7.80 (dd, 1H); 8.23 (s, 1H); 8.43 (s, 1H); 9.82 (s, 1H)。

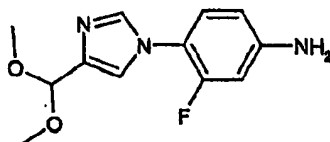
中间体 29E: [3-氟-4-[(4-二甲氧基甲基)咪唑-1-基]苯基]-氨基甲酸苄基酯



5 将[3-氟-4-[(4-二甲氧基甲基)咪唑-1-基]苯胺(中间体 29F) (251.7 g, 1.026 mol)溶于 THF (2 L), 冷却至 -5°C 。加入 N-甲基吗啉(156.15 g, 1.544 mol), 然后以使温度保持在 4°C 以下的速率滴加氯甲酸苄基酯(227 g, 1.33 mol)。将其搅拌 2 h, 然后升至室温过夜。将反应混合物倾入水(5 L)中, 搅拌 1 h。过滤收集沉淀, 用水洗涤, 干燥获得固体标题化合物(385.2 g)。

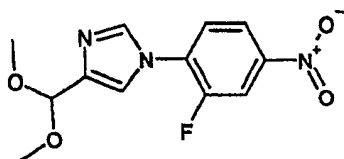
10 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ : 3.25 (s, 6H); 5.18 (s, 2H); 5.39 (s, 1H); 7.31-7.48 (m, 7H); 7.52-7.65 (m, 2H); 7.93 (s, 1H); 10.21 (s, 1H)。

中间体 29F: [3-氟-4-[(4-二甲氧基甲基)咪唑-1-基]苯胺



15 将 1-(2-氟-4-硝基-苯基)-4-(二甲氧基甲基)-1H-咪唑(中间体 29G) (110 g, 0.391 mol)溶于甲醇/水(1.65 L, 10:1), 加入碳载钨(10%, 12 g), 使其回流。分批加入肼(50ml), 继续加热 1 h。过滤, 真空除去溶剂, 将残余物悬浮于冰水(800 ml), 搅拌 1 h。过滤收集沉淀, 用水洗涤, 干燥获得固体标题化合物(85.2 g)。

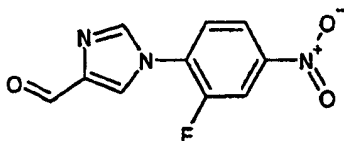
20 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ : 3.21 (s, 6H); 5.35 (s, 1H); 5.64 (s, 2H); 6.40-6.52 (m, 2H); 7.18 (dd, 1H); 7.20 (s, 1H); 7.72 (s, 1H)。

中间体 29G: 1-(2-氟-4-硝基-苯基)-4-(二甲氧基甲基)-1H-咪唑

5 将1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-咪唑-4-甲醛(中间体30) (361.7 g, 1.538 mol)悬浮于无水甲醇(1700 ml)。加入原甲酸三甲酯(340 g, 2 mol)和硫酸氢钠(8 g), 将混合物加热至回流 3.5 h。冷却至室温, 加入碳酸钠的水(10%, 200 ml)溶液, 搅拌 1 h。用水(4 L)稀释, 放置 2 h。过滤收集沉淀, 用水洗涤, 干燥获得固体标题化合物(402.4 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ : 3.27 (s, 6H); 5.40 (s, 1H); 7.62 (s, 1H); 8.01 (dd, 1H); 8.18-8.23 (m, 2H); 8.42 (dd, 1H)。

10

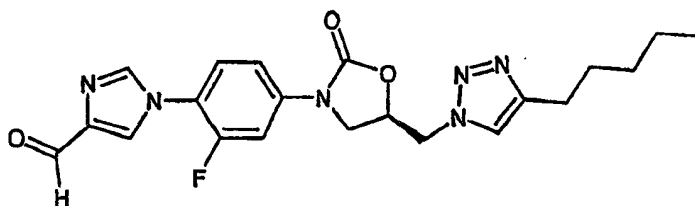
中间体 30: 1-(2-氟-4-硝基苯基)-1H-咪唑-4-甲醛

15 将4(5)-H-咪唑-3-甲醛(153.8 g, 1.6 mol)、3,4-二氟硝基苯(267 g, 1.68 mol)和碳酸钾(442 g, 3.2 mol)的二甲亚砷(700 ml)混合物在 90℃、氮气气氛下搅拌 8 h。冷却至室温, 用冰水(4 L)稀释, 搅拌 30 分钟。过滤收集沉淀, 用水洗涤, 干燥获得固体标题化合物(369.1 g)。

$\text{MS}(\text{ES}^+)$: 236.1(MH^+) $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{FN}_3\text{O}_3$

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ : 8.18 (m, 1H); 8.56 (m, 1H); 8.80 (m, 1H); 8.49 (m, 1H); 8.69 (m, 1H); 9.72 (s, 1H)。

实施例 17: (5R)-3-[3-氟-4-[(4-甲醛)-咪唑-1-基]苯基]-5-[(4-戊基-1,2,3-三唑-1-基)甲基]噁唑烷-2-酮

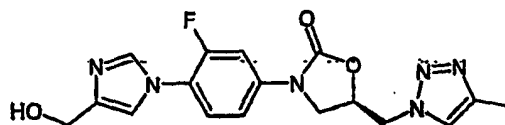


将(5R)-3-[3-氟-4-[(4-甲醛)-咪唑-1-基]苯基]-5-[(叠氮基甲基)噁唑烷-2-酮(中间体 29B) (0.507 g, 1.54 mmol)和 1-庚炔(0.82 ml, 6.1 mmol)置于 Radley's Carousel 管。加入无水 1,4-二噁烷(5ml), 在氮气氛下将反应混合物加热至 110°C 20 h。真空除去溶剂, 残余物用反相 HPLC 提纯得到 10 mg 产物。

MS (APCI): 427.2 (MH⁺) C₂₁H₂₃FN₆O₃

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 0.86 (t, 3H); 1.28 (m, 4H); 1.56 (m, 2H); 2.61 (dd, 2H); 3.96 (dd, 1H); 4.31 (dd, 1H); 4.79 (d, 2H); 5.19 (m, 1H); 7.45 (dd, 1H); 7.73 (dd, 1H); 7.77 (dd, 1H); 7.91 (s, 1H); 8.26 (s, 1H); 8.46 (s, 1H); 9.85 (s, 1H)。

实施例 18: (5R)-3-{4-[4-(叔丁基(二甲基)甲硅烷氧基甲基)-1H-咪唑-1-基]-3-氟苯基}-5-[(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基)甲基]噁唑烷-2-酮

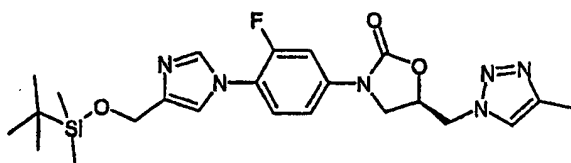


将(5R)-3-{4-[4-(叔丁基(二甲基)甲硅烷氧基甲基)-1H-咪唑-1-基]-3-氟苯基}-5-[(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基)甲基]噁唑烷-2-酮(中间体 31) (1.4 g, 2.88 mmol)溶于四氢呋喃(15 ml), 加入四丁基氟化铵(3.2 ml, 1.0 M THF 溶液)。将溶液在室温下搅拌 2 h, 加入水(50 ml)。过滤收集沉淀, 用硅胶色谱法(含 3-6%甲醇的二氯甲烷)提纯获得标题化合物(0.36 g)。

MS (ESP): 373(MH⁺) C₁₇H₁₇FN₆O₃

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ : 2.25 (s, 3H); 3.95 (dd, 1H); 4.29 (dd, 1H); 4.43 (d, 2H); 4.79 (d, 2H); 5.00 (t, 1H); 5.16 (m, 1H); 7.37 (s, 1H); 7.43 (dd, 1H); 7.68 (m, 2H); 7.90 (s, 1H); 7.94 (d, 1H).

5 **中间体 31: (5R)-3-{4-[4-(叔丁基(二甲基)甲硅烷氧基甲基)-1H-咪唑-1-基]-3-氟苯基}-5-[(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基)甲基]噁唑烷-2-酮**

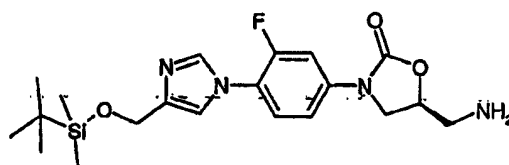


10 将(5S)-3-{4-[4-(叔丁基(二甲基)甲硅烷氧基甲基)-1H-咪唑-1-基]-3-氟苯基}-5-(氨基甲基)噁唑烷-2-酮(中间体 32) (1.78 g, 4.23 mmol)与二异丙基乙胺(2.9 ml, 17 mmol)和 α,α -二氯丙酮甲苯磺酰脲(1.5 g, 5 mmol)按照实施例 3 介绍的方法反应。硅胶色谱法(含 1%甲醇的二氯甲烷)处理得到标题产物(1.41 g)。

MS (ESP): 487 (MH^+) $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{FN}_6\text{O}_3\text{Si}$

15 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ : 0.10 (s, 6H); 0.90 (s, 9H); 2.25 (s, 3H); 3.94 (dd, 1H); 4.29 (dd, 1H); 4.63 (s, 2H); 4.79 (d, 2H); 5.17 (m, 1H); 7.40 (s, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.67 (dd, 1H); 7.70 (dd, 1H); 7.90 (s, 1H); 7.96 (s, 1H)。

20 **中间体 32: (5S)-3-{4-[4-(叔丁基(二甲基)甲硅烷氧基甲基)-1H-咪唑-1-基]-3-氟苯基}-5-(氨基甲基)噁唑烷-2-酮**

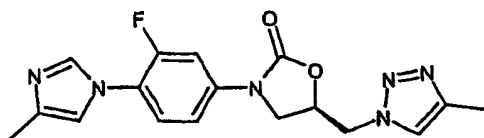


将(5R)-3-{4-[4-(叔丁基(二甲基)甲硅烷氧基甲基)-1H-咪唑-1-基]-3-氟苯基}-5-(叠氮基甲基)噁唑烷-2-酮(WO 9928317, WO 9910343, WO 9731917) (2.0 g, 4.17 mmol)按照中间体 16 的方法反应, 获得固

体标题化合物(1.8 g), 将其直接用于下一步无需再提纯。

MS(ESP): 421(MH⁺) C₂₀H₂₉FN₄O₃Si.

5 实施例 19: (5R)-3-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-5-[(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基)甲基]噁唑烷-2-酮

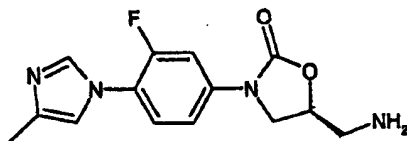


10 将(5S)-3-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-5-(氨基甲基)-噁唑烷-2-酮(中间体 33) (0.67g, 2.30 mmol)与二异丙基乙胺(1.61 ml, 2.77 mmol)和 α,α -二氯丙酮甲苯磺酰脲(0.75 g, 2.5 mmol)按照实施例 3 介绍的方法反应。硅胶色谱法(含 0-5%甲醇的二氯甲烷)处理得到标题化合物(0.24 g)。

MS(ESP): 357.37 (MH⁺) C₁₇H₁₇FN₆O₂

15 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.15 (s, 3H); 2.22 (s, 3H); 3.14 (dd, 1H); 4.26 (dd, 1H); 4.76 (d, 2H); 5.13 (m, 1H); 7.21 (s, 1H); 7.38 (dd, 1H); 7.61 (dd, 1H); 7.65 (dd, 1H); 7.85 (s, 1H); 7.86 (s, 1H)。

20 中间体 33: (5S)-3-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-5-(氨基甲基)噁唑烷-2-酮

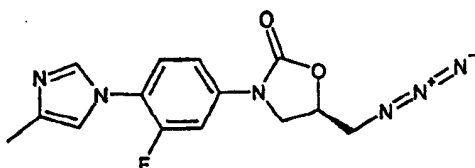


20 (5R)-3-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-5-(叠氨基甲基)噁唑烷-2-酮(中间体 34) (1.02g, 3.21 mmol)与结合聚苯乙烯的三苯基膦(8.5g, 12.8 mmol)按照实施例 9 的中间体胺的方法反应获得粗制的标题化合物(0.67 g, 2.30 mmol)。此产物直接用于下一反应无需再提纯。

MS(APCI): 291.2(MH⁺) C₁₄H₁₅FN₄O₂

25

中间体 34: (5R)-3-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-5-(叠氮基甲基)噁唑烷-2-酮

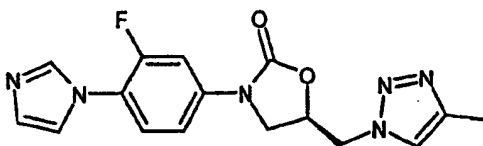


5 将叠氮化钠(0.596 g, 9.08 mmol)和 18-冠-6 (0.025 g, 0.095 mmol) 加入甲磺酸{(5R)-3-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲酯(WO 01/81350 A1) (3.161 g, 8.56 mmol)的DMF (8.5 ml) 溶液。在氮气氛围下将反应混合物加热至 90℃ 19 h。将其倾入乙酸乙酯和水的混合物中,用乙酸乙酯萃取三次。合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤,真空除去溶剂得到固体标题化合物(1.94 g)。

10 MS(ESP): 317.13 (MH⁺) C₁₄H₁₃FN₆O₂

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.16 (s, 3H); 3.70 (dd, 1H); 3.78 (dd, 1H); 3.82 (dd, 1H); 4.18 (dd, 1H); 4.92 (m, 1H); 7.21 (s, 1H); 4.75 (dd, 1H); 7.62 (dd, 1H); 7.73 (dd, 1H); 7.85 (s, 1H)。

15 **实施例 20: (5R)-3-[3-氟-4-(1H-咪唑-1-基)苯基]-5-[(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基)甲基]噁唑烷-2-酮**

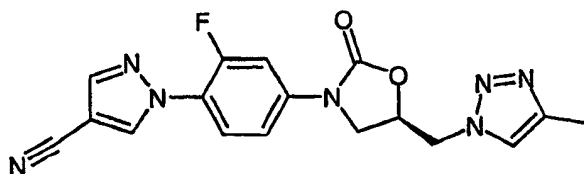


20 将(5S)-5-(氨基甲基)-3-[3-氟-4-(1H-咪唑-1-基)苯基]噁唑烷-2-酮 (5.5 g, 19.9 mmol) [Tokuyama, Ryukou; Takahashi, Yoshiei; Tomita, Yayoi; Tsubouchi, Masatoshi; Iwasaki, Nobuhiko; Kado, Noriyuki; Okezaki, Eiichi; Nagata, Osamu, Chemical & Pharmaceutical Bulletin (2001), 49 (4), 361-367]与三乙胺(11.1 ml, 79.6 mmol)和 α,α-二氯丙酮甲苯磺酰脲(6.6 g, 22 mmol)按照实施例 3 介绍的方法反应。硅胶色谱法(含 0-5%甲醇的二氯甲烷)处理得到标题化合物(4.2 g)。

25 MS(ESP): 343.38 (MH⁺) C₁₆H₁₅FN₆O₂

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ : 2.22 (s, 3H); 3.92 (dd, 1H); 4.27 (dd, 1H); 4.76 (d, 2H); 5.14 (m, 1H); 7.11 (s, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.53 (d, 1H); 7.65 (dd, 1H); 7.67 (dd, 1H); 7.87 (s, 1H); 7.99 (s, 1H).

5 **实施例 21: (5R)-3-[3-氟-4-(4-甲腈-1H-吡唑-1-基)苯基]-5-[(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基)甲基]噁唑烷-2-酮**

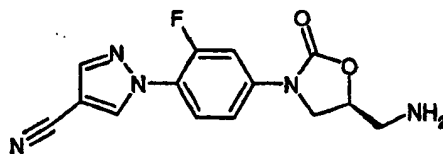


10 将(5S)-3-[3-氟-4-(4-甲腈-1H-吡唑-1-基)苯基]-5-(氨基甲基)-噁唑烷-2-酮(中间体 35) (0.45 g, 1.49 mmol)与二异丙基乙胺(1.04 ml, 5.96 mmol)和 α,α -二氯丙酮甲苯磺酰脲(0.55 g, 1.87 mmol)按照实施例 3 介绍的方法反应。硅胶色谱法(含 1%-3%甲醇的二氯甲烷)处理得到标题产物(0.45 g)。

MS(ESP): 368(MH^+) $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{FN}_7\text{O}_2$

15 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ : 2.25 (s, 3H); 3.96 (dd, 1H); 4.30 (dd, 1H); 4.85 (d, 2H); 5.18 (m, 1H); 7.50 (dd, 1H); 7.74 (dd, 1H); 7.82 (dd, 1H); 7.90 (s, 1H); 8.41 (s, 1H); 9.07 (s, 1H).

20 **中间体 35: (5S)-3-[3-氟-4-(4-甲腈-1H-吡唑-1-基)苯基]-5-(氨基甲基)-噁唑烷-2-酮**



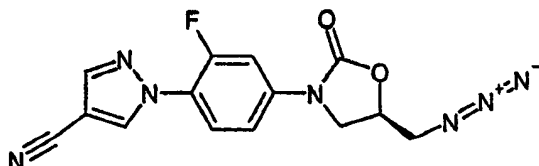
20 将(5R)-3-[3-氟-4-(4-甲腈-1H-吡唑-1-基)苯基]-5-(叠氮基甲基)-噁唑烷-2-酮(中间体 36) (0.88 g, 2.7 mmol)按照中间体 16 的方法氢化。硅胶色谱法(含 3%-5%甲醇的二氯甲烷)处理得到标题化合物(0.46 g)。

MS(ESP): 302 (MH^+) $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{FN}_5\text{O}_2$

25 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ : 1.95 (brs, 1H); 2.86 (m, 2H); 3.94 (dd,

1H); 4.15 (dd, 1H); 4.65 (m, 1H); 7.56 (dd, 1H); 7.80 (m, 2H);
8.41 (s, 1H); 9.07 (s, 1H)。

5 **中间体 36: (5R)-3-[3-氟-4-(4-甲腈-1H-吡唑-1-基)苯基]-5-(叠氮基甲基)-噁唑烷-2-酮**

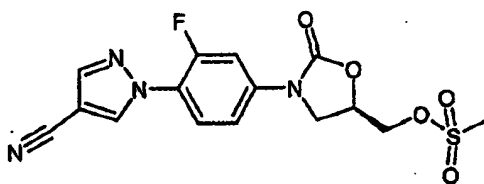


10 将{(5R)-3-[3-氟-4-(4-甲腈-1H-吡唑-1-基)苯基]-5-[甲磺酰氧基甲基]-噁唑烷-2-酮(中间体 37) (1.1 g, 2.89 mmol)溶于 DMF (12 ml), 加入叠氮化钠(0.38g, 5.18 mmol), 在 70℃搅拌 3 h。使其在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液间分配。有机相依次用水、盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 真空浓缩获得标题产物(1 g)。

MS (ESP): 328 (MH⁺) C₁₄H₁₀FN₇O₂

15 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 3.92 (dd, 1H); 4.29 (dd, 1H); 4.54 (m, 2H); 5.08 (m, 1H); 7.56 (dd, 1H); 7.83 (m, 2H); 8.41 (s, 1H); 9.07 (s, 1H)。

中间体 37: {(5R)-3-[3-氟-4-(4-甲腈-1H-吡唑-1-基)苯基]-5-[(甲磺酰基)氧基]甲基]-1,3-噁唑烷-2-酮



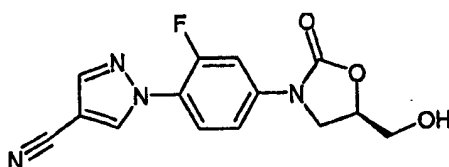
20 将(5R)-3-[3-氟-4-(4-甲腈-1H-吡唑-1-基)苯基]-5-(羟基甲基)-噁唑烷-2-酮(中间体 38) (0.44 g, 1.45 mmol)的二氯甲烷(7 ml)浆状物冷却至 0℃, 加入三乙胺(0.27ml, 1.95 mmol), 接着加入甲磺酰氯(0.21 g, 2.18 mmol)。在 2 h 后, 将溶液倾入饱和碳酸氢钠水溶液中, 分离各层。用二氯甲烷萃取, 用硫酸镁干燥, 真空除去溶剂。硅胶色谱法(乙

酸乙酯)处理得到标题产物(0.40 g)。

MS (APCI): 381(MH⁺) C₁₅H₁₃FN₄O₅S

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 3.28 (s, 3H); 3.92 (dd, 1H); 4.27 (dd, 1H); 4.54 (m, 2H); 5.08 (m, 1H); 7.56 (dd, 1H); 7.83 (m, 2H); 8.41 (s, 1H); 9.07 (s, 1H)。

中间体 38: (5R)-3-[3-氟-4-(4-甲腈-1H-吡唑-1-基)苯基]-5-(羟基甲基)噁唑烷-2-酮



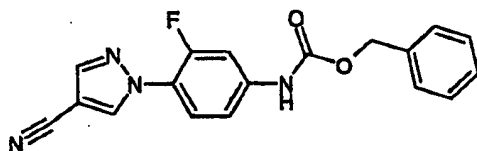
10 将 3-氟-4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)苯基氨基甲酸苄基酯(中间体 39) (0.71 g, 2.11 mmol)的四氢呋喃(10 ml)溶液冷却至-78℃, 在氮气氛下滴加正丁基锂(1.37 ml, 1.6 M 己烷溶液)。在搅拌 30 分钟后, 滴加(R)-丁酸缩水甘油酯(0.30 ml, 2.11 mmol, 1 ml 四氢呋喃溶液)。让温度逐渐升至室温, 搅拌反应物过夜。用氯化铵水溶液(4M)猝灭, 用乙酸乙酯萃取, 用硫酸镁干燥。硅胶色谱法(己烷/乙酸乙酯 1:1 至纯净

15 乙酸乙酯)处理得到标题化合物(0.45 g)。

MS (ESP): 303 (MH⁺) C₁₄H₁₁FN₄O₃

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 3.60 (m, 1H); 3.71 (m, 1H); 3.92 (m, 1H); 4.16 (dd, 1H); 4.78 (m, 1H); 5.27 (t, 1H); 7.56 (dd, 1H); 7.82 (m, 2H); 8.41 (s, 1H); 9.07 (s, 1H)。

中间体 39: 3-氟-4-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)苯基氨基甲酸苄基酯



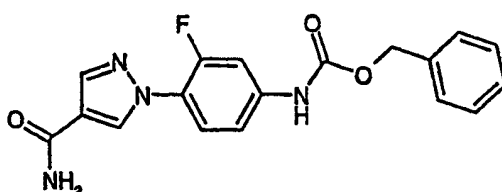
25 在 0℃, 将亚硫酸氯(0.23 ml)加入搅拌下的 4-[4-(氨基羰基)-1H-吡唑-1-基]-3-氟苯基氨基甲酸苄基酯(中间体 40) (0.76 g, 2.14 mmol)

的 DMF (20 ml) 溶液。将所得混合物升至室温，搅拌 1 h。用饱和碳酸氢钠水溶液猝灭，用乙酸乙酯萃取，用硫酸钠干燥，真空除去溶剂获得标题产物(0.71 g)。

MS (ESP): 337(MH⁺) C₁₈H₁₃FN₄O₂

5 **¹H-NMR(DMSO-d₆)** δ: 5.21 (s, 2H); 7.43 (m, 6H); 7.71 (m, 2H); 8.40 (s, 1H); 9.23 (s, 1H); 10.32 (s, 1H)。

中间体 40: 4-[4-(氨基羰基)-1H-吡唑-1-基]-3-氟苯基氨基甲酸苄基酯



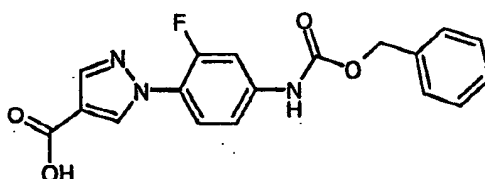
10 使 1-(4-{{苄氧基羰基}氨基}-2-氟苯基)-1H-吡唑-4-甲酸(1.1 g, 3.1 mmol) (中间体 41)和苯并三唑-1-基-氧基-三吡咯烷基磷鎓六氟磷酸盐 (PyBob) (1.61 g, 3.1 mmol)在二氯甲烷(25 ml)中呈浆状，加入三乙胺 (0.43 ml, 3.1 mmol)。加入含过量氨水溶液的乙醇(2M)，搅拌所得混合物 1 h。减压除去溶剂，将残余物溶于水。加入 1M 氢氧化钠溶液

15 碱化，然后用乙酸乙酯萃取，用硫酸镁干燥，真空浓缩。硅胶色谱法(含 0-1% 甲醇的乙酸乙酯)处理得到标题化合物(0.82 g)。

MS(ESP): 355(MH⁺) C₁₈H₁₅FN₄O₃

20 **¹H-NMR(DMSO-d₆)** δ: 5.21 (s, 2H); 7.19 (brs, 1H); 7.45 (m, 6H); 7.65 (d, 1H); 7.73 (m, 2H); 8.11 (s, 1H); 8.56 (s, 1H); 10.26 (s, 1H)。

中间体 41: 1-(4-{{苄氧基羰基}氨基}-2-氟苯基)-1H-吡唑-4-甲酸



将 1-(4-{{苄氧基羰基}氨基}-2-氟苯基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(J.

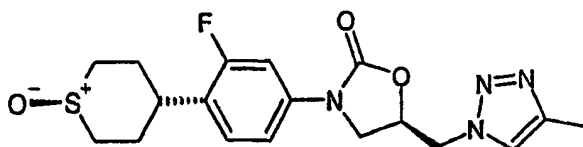
Med. Chem, 2000, 43, 5, p953) (1.33g, 3.45 mmol)溶于乙醇/水(1/1, 80 ml), 加入四氢呋喃 (10 ml), 接着加入氢氧化钠水溶液(1M, 155 ml), 在室温搅拌 5 h。除去有机溶剂, 水溶液用 1M 盐酸水溶液酸化。酸性溶液用乙酸乙酯萃取, 用硫酸镁干燥, 减压除去溶剂获得标题产物(1.1 g)。

MS (ESP): 356(MH⁺) C₁₈H₁₄FN₃O₄

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 5.21 (s, 2H); 7.44 (m, 6H); 7.65 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H); 8.10 (s, 1H); 8.59 (s, 1H); 10.28 (s, 1H); 12.65 (s, 1H)。

10

实施例 22: (5R)-3-[3-氟-4-(1-氧代-四氢-2H-噻喃-4-基)苯基]-5-[(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基)甲基]噁唑烷-2-酮, E-异构体



将(5R)-3-[3-氟-4-(1-氧代-四氢-2H-噻喃-4-基)苯基]-5-(叠氮基甲基)-噁唑烷-2-酮, E-异构体(中间体 43) (1.00 g, 2.84 mmol)和 5,6,7,8-四氯-2,9-二甲基-1,4-二氢-1,4-亚乙烯基萘(1.82 g, 5.67 mmol)悬浮于无水 1,4-二噁烷(4 ml)。在 Smith 微波反应器(Personal Chemistry)的封闭管中于 180°C 加热反应混合物 30 分钟。真空除去溶剂。硅胶色谱法(含 0-10% 甲醇的二氯甲烷)处理得到标题化合物以及相应的 5-甲基三唑位置异构体。此混合物用 Chirocel AD 色谱(用含 20% 2-丙醇的己烷洗脱)提纯获得 0.342 g (31%) 白色固体标题化合物。

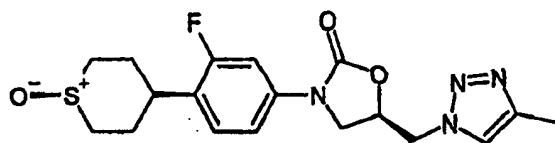
20

MS (APCI): 393.14 (MH⁺) C₁₈H₂₁FN₄O₃S

NMR(DMSO-d₆) δ: 1.89 (q, 2H); 2.00 (d, 2H); 2.24 (s, 3H); 2.07 (t, 2H); 3.07 (t, 1H); 3.41 (m, 2H); 3.87 (dd, 1H); 4.22 (dd, 1H); 4.75 (d, 2H); 5.11 (m, 1H); 7.21 (dd, 1H); 7.36 (dd, 1H); 7.40 (dd, 1H); 7.88 (s, 1H)。

25

实施例 23: (5R)-3-[3-氟-4-(1-氧代-四氢-2H-噻喃-4-基)苯基]-5-[(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基)甲基]-1,3-噁唑烷-2-酮, Z-异构体

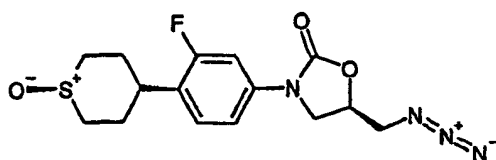


(5R)-3-[3-氟-4-(1-氧代四氢-2H-噻喃-4-基)苯基]-5-(叠氮基甲基)-
5 噁唑烷-2-酮, Z-异构体 (中间体 42) (1.00 g, 2.84 mmol)和 5,6,7,8-四
氯-2,9-二甲基-1,4-二氢-1,4-亚乙烯基萘(1.82-g, 5.67 mmol)按照实施
例 22 的方法反应获得 0.370 g (33%)白色固体标题化合物。

MS (APCI): 393.14(MH⁺) C₁₈H₂₁FN₄O₃S

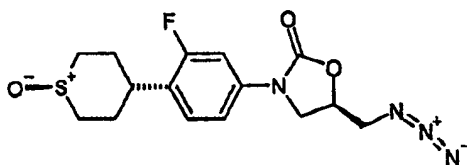
NMR(DMSO-d₆) δ: 1.69 (d, 2H); 2.24 (s, 3H); 2.36 (q, 2H);
10 2.84 (m, 2H); 2.97 (d, 2H); 3.07 (dd, 1H); 3.88 (dd, 1H); 4.24 (dd,
1H); 4.76 (d, 2H); 5.12 (m, 1H); 7.25 (dd, 1H); 7.39 (dd, 1H); 7.43
(dd, 1H); 7.89 (s, 1H)。

**中间体 42: (5R)-3-[3-氟-4-(1-氧代-四氢-2H-噻喃-4-基)苯基]-5-(叠氮
15 基甲基)噁唑烷-2-酮, Z-异构体**



和

**中间体 43: (5R)-3-[3-氟-4-(1-氧代-四氢-2H-噻喃-4-基)苯基]-5-(叠氮
基甲基)噁唑烷-2-酮, E-异构体**



20

将(5R)-3-(3-氟-4-四氢-2H-噻喃-4-基苯基)-5-(羟基甲基)噁唑烷-2-
酮(WO 0281468 A1) (0.987 g, 3.0 mmol)溶于无水二氯甲烷(40 ml),
冷却至 0℃。加入三乙胺(0.50 ml, 3.60 mmol)和甲磺酰氯(0.26 ml 3.30

mmol)。在 0℃ 将反应混合物搅拌 45 分钟，然后让其升至室温。再搅拌 70 分钟，加入水(40 ml)。分离出二氯甲烷层，用硫酸镁干燥，过滤，真空浓缩得到白色固体。将此甲磺酸酯中间体溶于无水 DMF (10 ml)。加入叠氮化钠(0.292 g, 4.50 mmol)，在 85℃ 搅拌 60 分钟。将其冷却至室温，真空浓缩。加入水(100 ml)，将产物萃取到乙酸乙酯(200 ml)中。分离出乙酸乙酯层，用硫酸镁干燥，过滤，然后真空浓缩得到浅黄色油状叠氮化物中间体。将此油状物溶于乙酸乙酯(15 ml)、甲醇(20 ml)和水(20 ml)的混合物，冷却至 5℃。加入高碘酸钠(0.642 g, 3.00 mmol)，将反应混合物在室温下搅拌 14 h。过滤，真空除去有机溶剂。所得水溶液用乙酸乙酯(80 ml)萃取，用硫代硫酸钠溶液洗涤，用硫酸镁干燥，过滤，然后真空浓缩得到 0.983 mg (93%) 标题产物的 E-和 Z-异构体混合物。此混合物(11.4 g)用 Chirocel OD 色谱(含 50% 2-丙醇的己烷)处理。首先洗脱的产物是 Z-异构体(6.212 g)，第二种是 E-异构体 (2.714 g)。

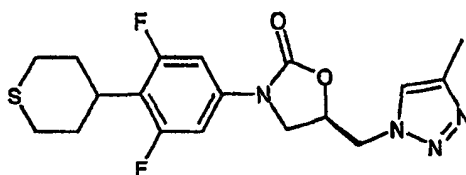
15 MS (APCI): (Z-异构体) 353.07 (MH⁺) C₁₅H₁₇FN₄O₃S

NMR(DMSO-d₆) (Z-异构体) δ: 1.70 (d, 2H); 2.36 (q, 2H); 2.85 (m, 2H); 2.97 (d, 2H); 3.07 (t, 1H); 3.70 (dd, 1H); 3.80 (m, 2H); 4.16 (dd, 1H); 4.91 (m, 1H); 7.32 (dd, 1H); 7.40 (dd, 1H); 7.51 (dd, 1H)。

20 MS (APCI): (E-异构体) 353.07(MH⁺) C₁₅H₁₇FN₄O₃S

NMR(DMSO-d₆) (E-异构体) δ: 1.90 (q, 2H); 2.03 (d, 2H); 2.83 (dd, 2H); 3.08 (t, 1H); 3.39 (d, 2H); 3.71 (dd, 1H); 3.79 (m, 2H); 4.14 (dd, 1H); 4.92 (m, 1H); 7.29 (dd, 1H); 7.38 (dd, 1H); 7.49 (dd, 1H)。

实施例 24: (5R)-3-[4-(四氢-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-[(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基)甲基]噁唑烷-2-酮

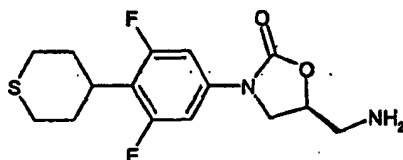


(5S)-5-(氨基甲基)-3-[四氢-2H-噻喃-4-基]-3,5-二氟苯基]-噁唑烷-2-酮(中间体 44) (1.98g, 6 mmol)与二异丙基乙胺(4.2 ml, 24 mmol)和 α,α -二氯丙酮甲苯磺酰脲(2.1 g, 7.1 mmol)按照实施例 3 介绍的方法反应。硅胶色谱法(含 0-5%甲醇的二氯甲烷)处理得到 2.13 g 标题化合物。

MS (ESP): 395.2(MH⁺) C₁₈H₂₀F₂N₄O₂S

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 7.88 (s, 1H); 7.25 (d, 2H); 5.14 (m, 1H); 4.75 (d, 2H); 4.21 (dd, 1H); 3.87 (dd, 1H); 2.98 (m, 1H); 2.81 (m, 2H); 2.67 (m, 2H); 2.24 (s, 3H); 2.0 (m, 4H)。

中间体 44: (5S)-5-(氨基甲基)-3-[四氢-2H-噻喃-4-基]-3,5-二氟苯基]-噁唑烷-2-酮

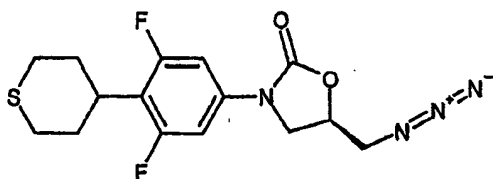


(5R)-3-[4-(四氢-2H-噻喃-4-基)-3,5-(二氟苯基)-5-(叠氨基甲基)-噁唑烷-2-酮(6.5 g, 18.3 mmol)和三苯基膦(5.8 g, 22.0 mmol)按照中间体 3 的方法反应。硅胶色谱法(含 0-10%甲醇的二氯甲烷)处理,在己烷中研磨得到无色固体标题化合物(1.98 g)。

MS (ESP): 329.37(MH⁺) C₁₅H₁₈F₂N₂O₂S

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 7.30 (d, 2H); 4.63 (m, 1H); 4.05 (dd, 1H); 3.86 (m, 1H); 2.98 (m, 1H); 2.81 (m, 4H); 2.67 (m, 2H); 2.00 (m, 4H); 1.59 (s, 2H)。

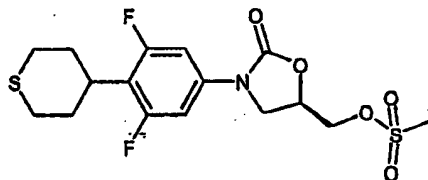
中间体 45: (5R)-3-[4-(四氢-2H-噻喃-4-基)-3,5-(二氟苯基)-5-(叠氮基甲基)-噁唑烷-2-酮



5 将(5R)-3-[4-(四氢-2H-噻喃-4-基)-3,5-(二氟苯基)-5-[(甲磺酰基)甲基]噁唑烷-2-酮(13 g, 30.4 mmol)溶于 DMF (150 ml), 加入叠氮化钠(5.9 g, 91.2 mmol), 将混合物加热至 80℃ 3 h。用乙酸乙酯稀释, 用水、盐水洗涤, 用硫酸钠干燥。硅胶色谱法(含 0-5% 甲醇的二氯甲烷)处理得到油状标题化合物(10.0 g)。

10 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ : 7.31 (d, 2H); 4.92 (m, 1H); 4.13 (dd, 1H); 3.79 (mm, 2H); 3.70 (m, 1H); 2.98 (dd, 1H); 2.80 (m 2H); 2.67 (m, 2H); 2.04 (m, 4H)。

中间体 46: (5R)-3-[4-(四氢-2H-噻喃-4-基)-3,5-(二氟苯基)-5-[(甲磺酰基)甲基]噁唑烷-2-酮



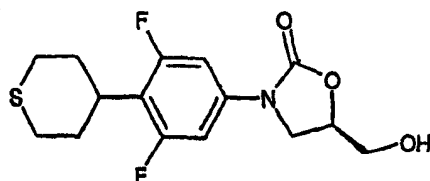
15 将(5R)-3-[4-(四氢-2H-噻喃-4-基)-3,5-(二氟苯基)-5-[(羟基甲基)甲基]噁唑烷-2-酮(10 g, 30.4 mmol)溶于二氯甲烷(300 ml), 加入三乙胺(8.9 ml, 63.8 mmol)。将其冷却至 0℃, 滴加甲磺酰氯(2.9 ml, 36.4 mmol)。在氮气氛下搅拌反应物 2 h, 让其升至室温。用二氯甲烷稀
20 释, 用饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤, 用硫酸钠干燥获得固体标题化合物(13 g), 将其直接使用无需再提纯。

$\text{MS}(\text{ESP})$: 408.0(MH^+) $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}_5\text{S}_2$

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ : 7.31 (d, 2H); 5.03 (m, 1H); 4.49 (m, 2H); 4.18 (dd, 1H); 3.83 (m, 1H); 3.27 (s, 3H); 2.98 (m 1H); 2.78 (m,

2H); 2.66 (d, 2H); 2.05 (m, 4H)。

中间体 47: (5R)-3-[4-(四氢-2H-噻喃-4-基)-3,5-(二氟苯基)-5-[(羟基甲基)甲基]噁唑烷-2-酮



5

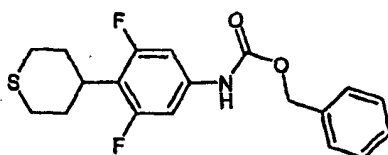
将[3,5-(二氟-4-(四氢-2H-噻喃-4-基)-苯基)氨基甲酸苄基酯(中间体 47A)(281 g, 0.773 mol)溶于 THF(2800 ml)。冷却溶液至-78℃, 在氮气氛围下, 在 1 h 内滴加 ⁿBuLi (1.47 M, 526 ml), 保持温度低于-60℃。将深红色溶液搅拌 10 分钟, 在 40 分钟内滴加丁酸缩水甘油酯(109 ml)的 THF (200 ml)溶液, 让反应物升至室温过夜。加入甲醇(480 ml), 搅拌黄色沉淀 10 分钟。加入饱和碳酸氢钠水溶液(1500 ml), 有机层用饱和氯化钠水溶液(1200 ml)洗涤, 用硫酸镁干燥, 蒸发。将产物溶于二氯甲烷(2500 ml), 蒸发至很小体积, 加入异己烷(2000 ml)。过滤产物, 用异己烷(500 ml)洗涤, 在真空烘箱中干燥过夜得到乳膏状固体标题化合物(226 g)。

15

¹H-NMR (DMSO-d₆) (300MHz) δ: 1.9-2.1 (m, 4H); 2.6 (d, 2H); 2.7-2.85 (m, 2H); 2.9-3.05 (m, 1H); 3.5-3.6 (m, 1H); 3.6-3.7 (m, 1H); 3.8 (dd, 1H); 4.05 (t, 1H); 4.65-4.75 (m, 1H); 5.2 (t, 1H); 7.25 (d, 2H)。

20

中间体 47A: [3,5-(二氟-4-(四氢-2H-噻喃-4-基)-苯基)氨基甲酸苄基酯

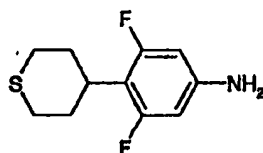


将 3,5-(二氟-4-(四氢-2H-噻喃-4-基)-苯胺(中间体 47B) (200 g, 0.872 mol)溶于二氯甲烷(3600ml)和吡啶(120 ml)。冷却溶液至-20℃,

在 1 h 内滴加氯甲酸苄基酯(149 ml)的二氯甲烷(400 ml)溶液, 在室温下搅拌反应物过夜。褐色溶液用 HCl(1M, 2250 ml)、饱和氯化钠水溶液(2250 ml)洗涤, 干燥(MgSO₄)。蒸发有机溶液至很小体积, 加入异己烷(2000ml), 滤出固体, 在真空烘箱中干燥过夜得到黄色固体标题化合物(281 g)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) (300MHz) δ: 1.9-2.1 (m, 4H); 2.6 (d, 2H); 2.7-2.8 (m, 2H); 2.85-3.0 (m, 1H); 5.15 (s, 2H); 7.1 (d, 2H) 7.3-7.45 (m, 5H); 10.10 (s, 1H)。

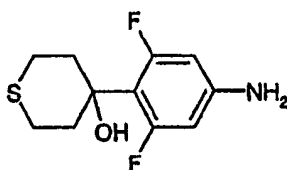
10 中间体 47B: 3,5-(二氟-4-(四氢-2H-噻喃-4-基)-苯胺



将 4-(4-氨基-2,6-二氟苯基)四氢-2H-噻喃-4-醇(中间体 47C) (175 g, 0.713 mol)溶于二氯甲烷(880 ml)。加入三乙基硅烷(433 ml, 2.71 mol), 冷却反应混合物至 0℃, 在 2 h 内滴加 TFA (960 ml), 在室温下搅拌过夜。加入水(6895 ml), 搅拌二相溶液 30 分钟。用 880 氨水(800 ml, pH >11)碱化。加入乙醚(6000 ml), 有机层用水(2400 ml)、饱和氯化钠水溶液(1200 ml)洗涤, 用硫酸镁干燥, 蒸发。产物用异己烷(1000 ml)稀释, 滤出固体, 在真空烘箱中于 40℃干燥过夜得到黄色固体标题化合物(157 g)。

20 ¹H-NMR(CDCl₃) (300MHz) δ: 1.9 (dd, 2H); 2.20 (m, 2H); 2.70 (d, 2H); 2.85 (m, 3H); 3.70 (brs, 2H); 6.10 (d, 2H)。

25 中间体 47C: 4-(4-氨基-2,6-二氟苯基)四氢-2H-噻喃-4-醇

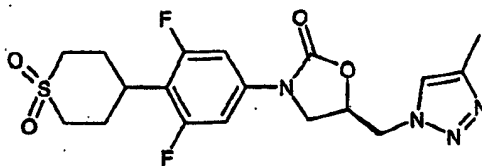


将 3,5-二氟苯胺(250g, 1.94 mol)溶于 THF (3800 ml), 冷却至-78

°C。在 5 小时内滴加 ⁿBuLi (1.59 M, 2560 ml), 保持温度低于 -70°C, 将所得白色浆状物搅拌 1 h。在 2.5 小时内滴加氯代三甲基硅烷(502 ml, 4.07 mol)的 THF(2000 ml)溶液, 保持温度低于 -70°C, 让所得黄色浆状物升至室温过夜。将褐色溶液重新冷却至 -78°C, 在 1.5 h 内滴加 ⁿBuLi (1340 ml), 保持温度低于 -70°C, 搅拌反应混合物 5 h。在 2 h 内滴加四氢噻喃-4-酮(241g, 2.07 mol)的 THF (1500 ml)溶液, 在加入过程中保持温度低于 -70°C, 然后让反应物升至室温过夜。用 5M HCl (约 2000ml)将反应物酸化至 pH < 1, 用乙醚(2500 ml)萃取。有机层用 5M HCl (1000ml)洗涤, 合并的水层用 880 氨水碱化至 pH 11 (1500 ml), 然后用乙醚(2500 ml x 2)萃取, 用饱和氯化钠水溶液(1000 ml)洗涤, 用硫酸镁干燥, 蒸发。将残余物溶于二氯甲烷(800 ml), 蒸发至很小体积, 加入异己烷(1000ml), 用冰冷却。滤出黄色固体, 在真空烘箱中于 40°C 干燥过夜得到 287g 标题化合物。

¹H-NMR(CDCl₃) (300MHz) δ: 2.26 (d, 2H); 2.39 (t, 4H); 2.65 (t, 1H); 3.27 (t, 2H); 3.82 (br s, 2H); 6.17 (m, 2H)。

实施例 25: (5R)-3-[4-(1,1-二氧代-四氢-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-[(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基)甲基]噁唑烷-2-酮



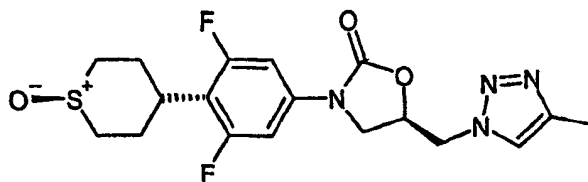
将(5R)-3-[4-(四氢-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-[(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基)甲基]噁唑烷-2-酮(实施例 24) (0.5 g, 1.27 mmol)用 3-氯过苯甲酸(0.94 g, 3.8 mmol)按照中间体 2 的方法氧化。硅胶色谱法(含 0-10% 甲醇的二氯甲烷)处理得到无色固体标题化合物(0.54g)。

MS (ESP): 427.27 (MH⁺) C₁₈H₂₀F₂N₄O₄S

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 7.88 (s, 1H); 7.28 (d, 2H); 5.14 (m, 1H); 4.76 (m, 2H); 4.22 (m, 1H); 3.88 (m, 1H); 3.37 (m, 4H); 3.10 (d,

2H); 2.43 (m, 2H); 2.24 (s, 2H); 2.03 (d, 2H)。

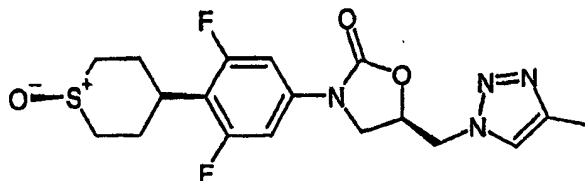
实施例 26: (5R)-3-[3,5-二氟-4-(1-氧代-四氢-2H-噻喃-4-基)苯基]-5-[(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基)甲基]噁唑烷-2-酮, E-异构体



5

和

实施例 27: (5R)-3-[3,5-二氟-4-(1-氧代-四氢-2H-噻喃-4-基)苯基]-5-[(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基)甲基]噁唑烷-2-酮, Z-异构体



10

将(5R)-3-[4-(四氢-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-[(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基)甲基]噁唑烷-2-酮(实施例 24) (1.0 g, 2.5 mmol)用高碘酸钠(0.6 g, 2.8 mmol)按照中间体 42 和 43 的方法氧化。反相色谱法(10-25%乙腈的水溶液, 包含 0.1%三氟醋酸)得到第一种洗脱产物 Z-异构体(105 mg), 接着洗脱出 E-异构体(60 mg)标题化合物。

15

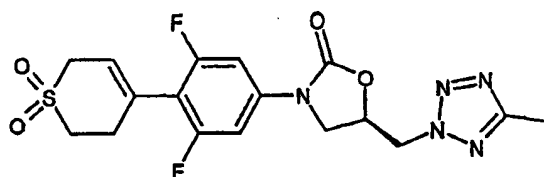
MS (ESP) (E-和 Z-异构体): 411(MH⁺) C₁₈H₂₀F₂N₄O₃S

¹H-NMR(DMSO-d₆) (Z-异构体) δ: 7.87 (d, 1H); 7.25 (d, 2H); 5.14 (m, 1H); 4.75 (m, 2H); 4.21 (m, 1H); 3.87 (m, 1H); 3.35 (d, 1H); 3.20 (m, 1H); 2.85 (m, 5H); 2.24 (s, 3H); 2.05 (m, 1H); 1.65 (d, 1H)。

20

(E-异构体) δ: 7.86 (s, 1H); 7.24 (d, 2H); 5.11 (m, 1H); 4.74 (m, 2H); 4.19 (m, 1H); 3.84 (m, 1H); 3.37 (m, 1H); .17 (m, 1H); 2.81 (m, 2H); 2.22 (s, 3H); 2.02 (m, 5H)。

实施例 28: (5R)-3-[4-(1,1-二氧化-3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-(羟基甲基)-咪唑烷-2-酮

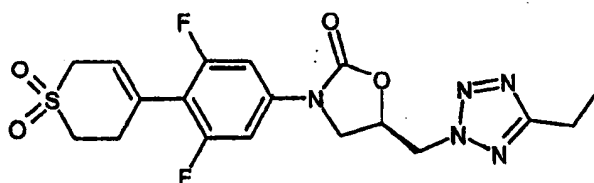


将(5R)-3-[4-(1,1-二氧化-3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-(羟基甲基)-咪唑烷-2-酮(WO 01/81350 A1) (0.50 g, 1.39 mmol), 三苯基膦(0.55 g, 2.1 mmol)和 5-甲基-1H-四唑(0.18 g, 2.14 mmol)溶于无水四氢呋喃(5 ml), 用冰水浴冷却。滴加偶氮二甲酸二异丙酯(0.41 ml, 2.58 mmol), 在 0°C 将混合物搅拌 4 h。加入甲醇(3 ml), 然后减压蒸发溶剂, 用快速硅胶柱色谱法(含 10%乙腈的二氯甲烷)提纯。将色谱提纯后获得的物质从二氯甲烷和乙醚中析出获得标题化合物(0.335 g)。

MS (ESP): 851.02 (2 MH⁺) C₁₇H₁₇F₂N₅O₄S

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.57 (s, 3H); 3.05 (m, 2H); 3.26 (dd, 2H); 3.85 (m, 2H); 4.01 (dd, 1H); 4.81 (dd, 1H); 4.91 (dd, 1H); 5.02 (dd, 1H); 5.21 (m, 1H); 5.78 (m, 1H); 7.17 (m, 2H)。

实施例 29: (5R)-3-[4-(1,1-二氧化-3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-(乙基)-咪唑烷-2-酮

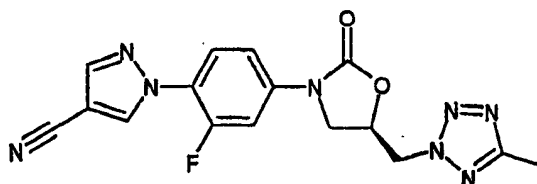


将 5-乙基-1H-四唑(0.164 g, 1.67 mmol)、(5R)-3-[4-(1,1-二氧化-3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-(羟基甲基)咪唑烷-2-酮(WO 01/81350 A1) (0.30 g, 0.84 mmol)和聚苯乙烯-三苯基膦(装载 1.73 mmol/g: Argonaut Technologies, Inc. Foster City, CA USA, 1.46 g, 2.53 mmol)溶于无水二氯甲烷(30 ml)。加入偶氮二甲酸二异丙酯(0.33

ml, 1.68 mmol), 将混合物在室温搅拌 16 h。滤出树脂, 用二氯甲烷冲洗。将滤液蒸发至干, 用硅胶色谱法(含 10%乙腈的二氯甲烷)提纯。将色谱提纯后获得的物质从二氯甲烷和乙醚中析出得到白色粉末状标题化合物(0.26 g, 71%)。

- 5 MS(ESP): 440.0 (MH⁺) C₁₈H₁₉F₂N₅O₄S
 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.11 (t, 3H); 2.82 (m, 4H); 3.37 (m, 2H);
 3.92 (m, 3H); 4.29 (dd, 1H); 5.08 (dd, 1H); 5.15 (dd, 1H); 5.30 (m,
 1H); 5.77 (m, 1H); 7.30 (d, 2H)。

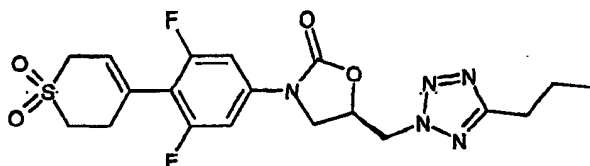
10 实施例 30: (5R)-3-[3-氟-4-(4-甲腈-1H-吡唑-1-基)苯基]-5-[(5-甲基-2H-四唑-2-基)甲基]噁唑烷-2-酮



- 15 将(5R)-3-[3-氟-4-(4-甲腈-1H-吡唑-1-基)苯基]-5-(羟基甲基)噁唑烷-2-酮(中间体 38) (0.3g, 0.99 mmol)、5-甲基-1H-四唑(0.17g, 2.08 mmol)和聚苯乙烯-三苯基膦(装载 1.73 mmol/g, 2.03 g)按照实施例 29 的方法反应。硅胶色谱法(己烷/乙酸乙酯 2:1 至纯净乙酸乙酯)处理得到标题化合物(0.17 g)。

- 20 MS (ESP): 369 (MH⁺) C₁₆H₁₃FN₈O₂
 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.46 (s, 3H); 3.99 (dd, 1H); 4.36 (dd,
 1H); 5.10 (dd, 1H); 5.18 (dd, 1H); 5.31 (m, 1H); 7.49 (dd, 1H);
 7.74 (dd, 1H); 7.83 (dd, 1H); 8.41 (s, 1H); 9.07 (s, 1H)。

实施例 31: (5R)-3-[4-(1,1-二氧化-3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-[(5-丙基-2H-四唑-2-基)甲基]噁唑烷-2-酮

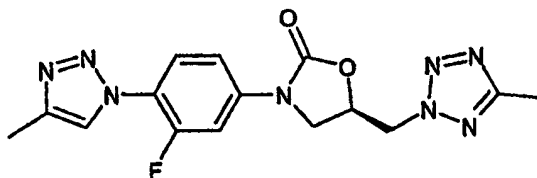


此化合物用 5-丙基-1H-四唑 (0.187 g, 1.67 mmol)和(5R)-3-[4-(1,1-二氧化-3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-(羟基甲基)噁唑烷-2-酮(WO01/81350 A1) (0.30 g, 0.84 mmol)按照实施例 29 的方法制备。获得无色固体标题化合物(0.25 g)。

MS (ESP): 454.0(MH⁺) C₁₉H₂₁F₂N₅O₄S

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.86 (t, 3H); 1.64 (m, 2H); 2.78 (t, 2H); 2.85 (m, 2H); 3.37 (t, 2H); 3.92 (m, 3H); 4.29 (dd, 1H); 5.09 (dd, 1H); 5.15 (dd, 1H); 5.30 (m, 1H); 5.77 (m, 1H); 7.30 (d, 2H)。

实施例 32: (5R)-3-[3-氟-4-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-[(5-甲基-2H-四唑-2-基)甲基]噁唑烷-2-酮



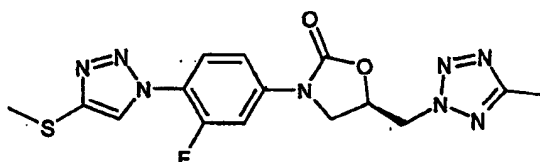
此化合物用(5R)-3-[3-氟-4-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-(羟基甲基)噁唑烷-2-酮(中间体 19) (1.054g, 3.61 mmol)和 5-甲基-2H-四唑(0.608 g, 7.23 mmol)按照实施例 29 的方法制备。硅胶色谱法(含 5%甲醇的二氯甲烷)处理得到粗产物(0.72 g), 将其进一步与二氯甲烷和乙醚研磨提纯得到标题产物(0.571 g)。还分离出位置异构体产物(5R)-3-[3-氟-4-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-[(5-甲基-1H-四唑-1-基)甲基]-1,3-噁唑烷-2-酮(0.228 g)。

MS (ESP): 359.31(MH⁺) C₁₅H₁₅FN₈O₂

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.36 (s, 3H); 2.47 (s, 3H); 4.00 (dd, 1H);

4.37 (dd, 1H); 5.11 (dd, 1H); 5.19 (dd, 1H); 5.31 (m, 1H); 7.50 (dd, 1H); 7.76 (dd, 1H); 7.85 (dd, 1H); 8.32 (s, 1H).

实施例 33: (5R)-3-{3-氟-4-[4-(甲硫基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-[(5-甲基-2H-四唑-2-基)甲基]咪唑烷-2-酮

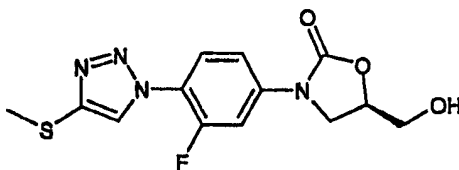


将(5R)-3-{3-氟-4-[4-(甲硫基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-(羟基甲基)-咪唑烷-2-酮(中间体 48) (1.10 g, 3.39 mmol)、5-甲基-2H-四唑 (0.347 g, 4.09 mmol)、聚苯乙烯-三苯基磷(装载磷 51 mmol/g, 3.79 g, 5.72 mmol)和偶氮二甲酸二异丙酯(0.856 g, 4.11 mmol)按照实施例 29 的方法反应, 在硅胶色谱法(含 5%甲醇的二氯甲烷)处理后得到标题产物(0.632 g)。还分离出位置异构体产物(5R)-3-{3-氟-4-[4-(甲硫基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-[(5-甲基-1H-四唑-1-基)甲基]-1,3-咪唑烷-2-酮(0.369 g)。

MS (APCI): 391.0(MH⁺) C₁₅H₁₅FN₈O₂S

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.47 (s, 3H); 2.56 (s, 3H); 4.00 (dd, 1H); 4.37 (t, 1H); 4.79 (m, 1H); 5.11 (dd, 1H); 5.19 (dd, 1H); 5.33 (m, 1H); 7.52 (dd, 1H); 7.78 (dd, 1H); 7.86 (t, 1H); 8.65 (d, 1H); 8.90 (s, 1H)。

中间体 48: (5R)-3-{3-氟-4-[4-(甲硫基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-(羟基甲基)咪唑烷-2-酮

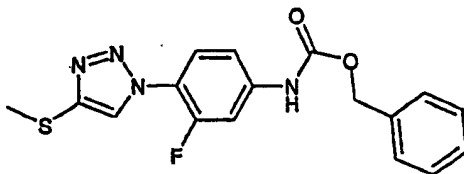


[3-氟-4-[4-(甲硫基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基]氨基甲酸苄基酯(中

中间体 49) (27.4g, 76.5 mmol)、LiHMDS(1M THF 溶液, 91 ml)和 R-(-)-丁酸缩水甘油酯(11.5 g, 79.7 mmol)按照中间体 25 的方法反应获得粗制的标题化合物(19.4 g), 将其直接使用无需再提纯。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ : 2.53 (s, 3H); 3.50-3.78 (m, 2H); 3.91 (dd, 1H); 4.16 (dd, 1H); 4.72-4.83 (m, 1H); 5.26 (t, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.78-7.90 (m, 2H); 8.62 (d, 1H)。

中间体 49: 3-氟-4-[4-(甲硫基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基氨基甲酸苄基酯



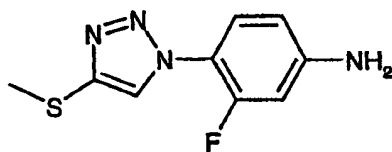
10

3-氟-4-(3-(甲硫基)-[1H-1,2,3]三唑-1-基)-苯胺(中间体 50) (4.65 g, 20 mmol)和氯甲酸苄基酯(4.25 g, 25 mmol)按照中间体 26 的方法反应。硅胶色谱法(含 5%乙酸乙酯的己烷)处理获得无色固体标题化合物(5.86 g)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.57 (s, 3H); 5.22 (s, 2H); 7.15 (m, 1H); 7.31-7.43 (m, 5H); 7.72 (dd, 1H); 7.80 (dd, 1H); 7.94 (d, 1H)。

15

中间体 50: 3-氟-4-(3-(甲硫基)-[1H-1,2,3]三唑-1-基)-苯胺



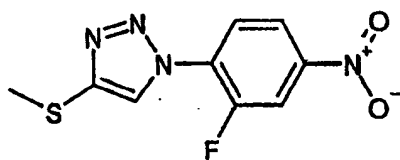
20

14.0 g (0.055 mol) 1-(2-氟-4-硝基-苯基)-3-(甲硫基)-1H-[1,2,3]三唑(中间体 51)中加入浓 HCl (260 ml), 然后加入 62.1 g $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (62.1 g, 0.275 mol)。将混合物在搅拌下加热至 90°C 1 h。将其冷却至室温, 用碳酸氢钠中和, 用乙酸乙酯萃取, 用硫酸钠干燥, 减压除去溶剂。用乙酸乙酯/己烷结晶得到固体标题化合物(6.96 g)。母液用硅胶色谱

法(含 20-40%乙酸乙酯的己烷)提纯, 再获得 4.65 g 产物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.57 (s, 3H); 3.69 (m); 6.40-6.60 (m, 2H); 7.57 (dd, 1H); 7.83 (d, 1H)。

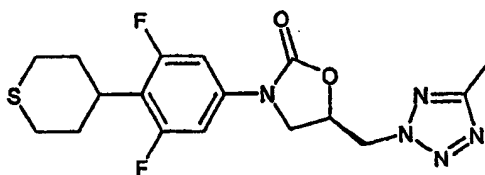
5 中间体 51: 1-(2-氟-4-硝基-苯基)-3-(甲硫基)-1H-[1,2,3]三唑



4-甲硫基-1,2,3-三唑(1.15 g, 10 mmol)和 3,4-二氟-1-硝基苯 (1.59 g, 10 mmol)按照中间体 27 的方法在 60°C 反应 18 h。硅胶色谱法(含 3-5%乙酸乙酯的己烷)处理获得标题化合物(1.28 g), 以及相应的 2H-[1,2,3]三唑(0.66 g)。通过 x-射线分析证实其结构。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.65 (s, 3H); 7.78 (s, 1H); 8.14-8.21 (m, 3H)。

15 实施例 34: (5R)-3-[4-(四氢-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-[(5-甲基-2H-四唑-2-基)甲基]噁唑烷-2-酮



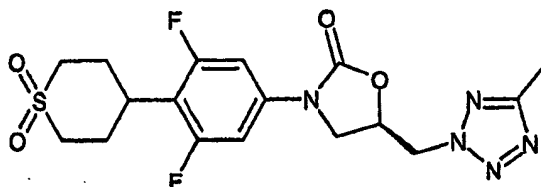
20 将(5R)-3-[4-(四氢-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-[(羟基甲基)甲基]噁唑烷-2-酮(中间体 47) (0.66 g, 2 mmol)、三苯基膦(0.786 g, 3 mmol)、5-甲基四唑(0.303 g, 3.6 mmol)和偶氮二甲酸二异丙酯(0.59ml, 3 mmol)按照实施例 28 的方法反应。硅胶色谱法(含 0.2-0.5% 甲醇的二氯甲烷, 然后是含 40%乙酸乙酯的己烷)处理得到标题产物(0.412 g)。

MS (ESP): 396.20 (MH^+) $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ : 7.24 (d, 2H); 5.27 (m, 1H); 5.13 (m,

1H); 5.07 (m, 1H); 4.26 (m, 1H); 3.90 (m, 1H); 2.98 (dd, 1H); 2.80 (dd, 2H); 2.67 (m, 2H); 2.45 (s, 3H); 2.0 (m, 4H).

5 **实施例 35: (5R)-3-[4-(1,1-二氧化-四氢-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-[(5-甲基-2H-四唑-2-基)甲基]噁唑烷-2-酮**

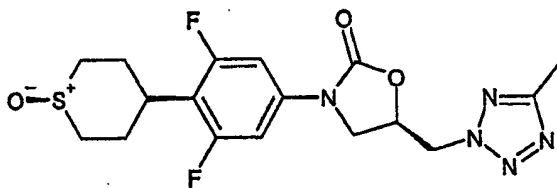


(5R)-3-[4-(四氢-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-[(5-甲基-2H-四唑-2-基)甲基]噁唑烷-2-酮(实施例 34) (0.5 g, 1.26 mmol)和 3-氯过苯甲酸 (0.98 g, 3.8 mmol)按照中间体 2 的方法反应。硅胶色谱法(含 1% 甲醇的二氯甲烷)处理获得标题化合物(0.405 g)。

MS (ESP): 428.0(MH⁺) C₁₇H₁₉F₂N₅O₄S

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 7.27 (d, 2H); 5.28 (m, 1H); 5.14 (m, 1H); 5.07 (m, 1H); 4.27 (dd, 1H); 3.91 (m, 1H); 3.36 (mm, 3H); 3.10 (d, 2H); 2.45 (s, 3H); 2.43 (m, 2H); 2.03 (d, 2H).

15 **实施例 36: (5R)-3-[4-(1-氧代-四氢-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-[(5-甲基-2H-四唑-2-基)甲基]噁唑烷-2-酮, Z 异构体**



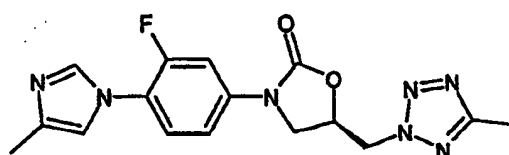
20 将(5R)-3-[4-(四氢-2H-噻喃-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-[(5-甲基-2H-四唑-2-基)甲基]噁唑烷-2-酮(实施例 34) (0.53 g, 1.34 mmol)用高碘酸钠 (0.314 g, 1.47 mmol)按照中间体 42 和 43 的方法氧化。硅胶色谱法(含 0-5%甲醇的二氯甲烷)处理获得与相应 E-异构体的混合物, 将其用 Chiracel OD 手性色谱柱分离(用己烷/异丙醇 1:1 作为洗脱剂)获得无色固体标题化合物(50 mg)。

MS (ESP): 412.02 (MH⁺) C₁₇H₁₉F₂N₅O₃S

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.25 (d, 2H); 5.26 (m, 1H); 5.11 (m, 3H); 4.25 (dd, 1H); 3.88 (m, 1H); 3.18 (m, 1H); 2.95 (m, 2H); 2.85 (m, 1H); 2.68 (m, 2H); 2.44 (s, 3H); 1.62 (d, 2H).

5

实施例 37: (5R)-3-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-5-[(5-甲基-2H-四唑-2-基)甲基]噁唑烷-2-酮

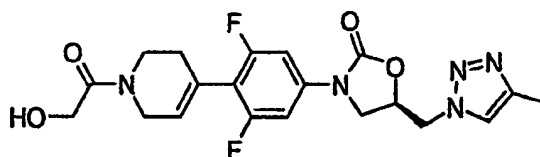


10 将5-甲基四唑(0.18g, 2.18 mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(10 ml)溶液冷却至 0℃, 加入氢氧化钠(0.088g, 2.18 mmol), 将其搅拌 25 分钟。加入甲磺酸{(5R)-3-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲酯(WO01/81350 A1) (0.70 g, 1.90 mmol), 搅拌反应物过夜, 让温度缓慢升至室温。反应物用乙酸乙酯(150 ml)稀释, 依次用饱和碳酸氢钠水溶液(50 ml)、盐水(50 ml)洗涤, 用无水硫酸镁
15 干燥。真空除去乙酸乙酯, 粗产物用硅胶柱色谱(含 0-4%甲醇的二氯甲烷)处理获得无色固体标题化合物(0.205 g)。

MS (ESP): 358.32 (MH⁺) C₁₆H₁₆FN₇O₂

20 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.15 (s, 3H); 2.43 (s, 3H); 3.94 (dd, 1H); 4.31 (dd, 1H); 5.10 (m, 2H); 5.27 (m, 1H); 7.22 (s, 1H); 7.37 (dd, 1H); 7.61 (dd, 1H); 7.65 (dd, 1H); 7.86 (s, 1H)。

实施例 38: (5R)-3-[3,5-二氟-4-(1-乙醇酰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基]-5-[(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基)甲基]噁唑烷-2-酮



25 将(5R)-3-[4-(1-乙酰氧基乙酰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-3,5-二氟

苯基]-5-[(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基)甲基]噁唑烷-2-酮(中间体 52) (1.00 g, 2.10 mmol)悬浮于无水甲醇(20 ml)。加入氨水的甲醇(2 M, 10 ml)溶液, 将混合物在 65℃加热。在 5 分钟后, 停止加热, 在室温搅拌反应物 4 h。过滤收集产物, 依次用甲醇、乙醚洗涤, 真空干燥获得

5

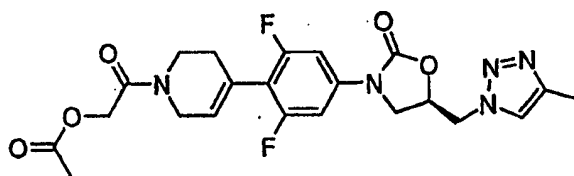
MS (ESP): 434 (MH⁺) C₂₀H₂₁F₂N₅O₄

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ: 2.24 (s, 3H); 2.33 (brs, 1H); 2.40 (s, 1H); 3.55 (dd, 1H); 3.70 (dd, 1H); 3.89 (dd, 1H); 4.08(br s, 1H); 4.13-4.14 (m, 2H); 4.18 (d, 1H); 4.24 (dd, 1H); 4.64 (m, 1H);

10

4.76 (d, 2H); 5.15 (m, 1H); 5.89 (m, 1H); 7.31 (d, 2H); 7.89 (s, 1H)。

中间体 52: (5R)-3-[4-(1-乙酰氧基乙酰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-[(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基)甲基]噁唑烷-2-酮



15

将(5R)-3-[3,5-二氟-4-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基]-5-[(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基)甲基]噁唑烷-2-酮盐酸盐(中间体 53) (1.54 g, 3.74 mmol)悬浮于二氯甲烷(10 ml)。加入吡啶 (20 ml), 将混合物冷却至 0℃。加入乙酰氧基乙酰氯(0.80ml, 7.48 mmol), 在室温下搅拌反应混合物。

20

在 16 h 后, 再次加入乙酰氧基乙酰氯(0.80 ml, 7.48 mmol)。在搅拌 3 天后, 将混合物倾入二氯甲烷中, 有机相用水洗涤, 用硫酸镁干燥, 真空浓缩。硅胶色谱法(乙酸乙酯)处理得到 1.09 g 标题产物。

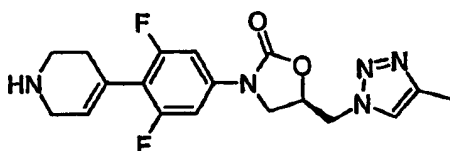
MS(ESP): 476 (MH⁺) C₂₂H₂₃F₂N₅O₅

25

¹H-NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ: 2.11 (s, 3H); 2.24 (s, 3H); 2.33 (brs, 1H); 2.43 (brs, 1H); 3.58 (dd, 1H); 3.66 (dd, 1H); 3.89 (dd, 1H); 4.09 (s, 1H); 4.13 (s, 1H); 4.24 (dd, 1H); 4.77 (d, 2H); 4.84

(s, 1H); 4.88 (s, 1H); 5.14 (m, 1H); 5.89 (m, 1H); 7.31 (d, 2H); 7.89 (s, 1H)。

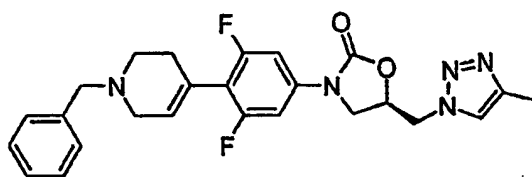
中间体 53: (5R)-3-[3,5-二氟-4-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基]-5-[(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基)甲基]噁唑烷-2-酮



将(5R)-3-[4-(1-苄基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-[(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基)甲基]噁唑烷-2-酮(实施例 39) (1.74 g, 3.74 mmol) 溶于二氯甲烷(20 ml), 冷却至 0°C。加入二异丙基乙胺(0.13 ml, 0.75 mmol), 然后加入氯甲酸 1-氯乙酯(0.48 ml, 4.48 mmol)。将其搅拌 30 分钟, 然后升至室温。在 16 h 后, 将反应混合物真空浓缩。将氨基甲酸氯乙酯中间体溶于甲醇(20 ml), 加热至回流。在 30 min 后, 将反应混合物冷却至室温, 真空浓缩获得标题化合物的盐酸盐(1.5 g), 将其直接使用无需再提纯。

MS (ESP): 376 (MH⁺) C₁₈H₁₉F₂N₅O₂

实施例 39: (5R)-3-[4-(1-苄基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-[(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基)甲基]噁唑烷-2-酮

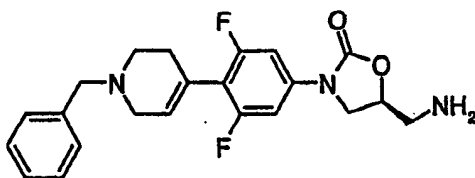


(5S)-5-(氨基甲基)-3-[4-(1-苄基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-3,5-二氟苯基]-1,3-噁唑烷-2-酮(中间体 54) (3.20 g, 8.01 mmol)与二异丙基乙胺(5.60 ml, 32.04 mmol)和 1,1-二氯丙酮甲苯磺酰脲(2.8 g, 9.6 mmol)按照实施例 3 介绍的方法反应。硅胶色谱法(乙酸乙酯)处理得到 1.74 g 标题产物。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ : 2.24 (s, 3H); 2.33 (brs, 2H); 2.64 (dd, 2H); 3.05-3.10 (m, 2H); 3.61 (s, 2H); 3.88 (dd, 1H); 4.23 (dd, 1H); 4.76 (2H); 5.14 (m, 1H); 5.81(brs, 1H); 7.27-7.36 (m, 7H); 7.88 (s, 1H).

5

中间体 54: (5S)-5-(氨基甲基)-3-[4-(1-苄基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-3,5-二氟苯基]咪唑烷-2-酮

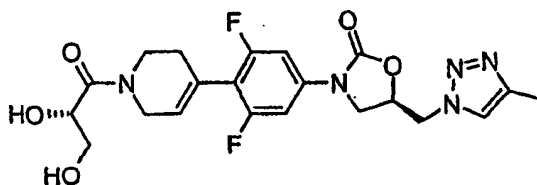


将(5R)-5-(叠氨基甲基)-3-[4-(1-苄基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-3,5-二氟苯基]-1,3-咪唑烷-2-酮(WO 0181350) (10.60 g, 24.97 mmol)溶于乙腈(250 ml)和水(25 ml)。加入三苯基膦(7.86 g, 29.96 mmol), 在室温搅拌悬浮液约 16 h。真空浓缩反应混合物。粗制产物用硅胶色谱法(含 2.5-5% 甲醇的二氯甲烷)提纯获得 7.03 g 标题产物。

MS (ESP): 400 (MH^+) $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.84 (s, 2H); 1.93 (s, 2H); 2.33 (brs, 2H); 2.63 (dd, 2H); 3.04-3.07 (m, 2H); 3.36 (brs, 1H); 3.47 (brs, 1H); 3.84 (dd, 1H); 4.16 (dd, 1H); 4.95 (m, 1H); 5.80 (m, 1H); 7.27-7.36 (m, 7H)。

实施例 40: (5R)-3-[4-(1-[(2S)-2,3-二羟基丙酰基]-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-[(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基)甲基]咪唑烷-2-酮



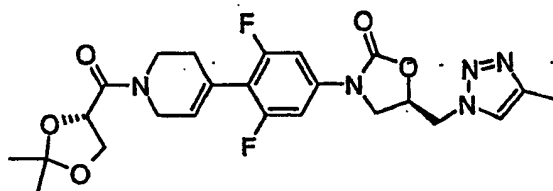
将(5R)-3-[4-(1-[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]羰基]-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-[(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基)甲基]

噁唑烷-2-酮(中间体 55) (542 mg, 1.08 mmol)溶于四氢呋喃(20 ml)。加入盐酸溶液(1N, 10 ml), 在室温下搅拌反应混合物。在 64 h 后, 将溶液倾入乙酸乙酯中, 水溶液用乙酸乙酯萃取。水溶液用 10% 醋酸钠水溶液碱化, 用乙酸乙酯再次萃取。用硫酸镁干燥合并的有机物, 真空浓缩。硅胶色谱法(含 10% 甲醇的乙酸乙酯)处理得到 254 mg 标题产物。

MS (ESP): 464(MH⁺) C₂₁H₂₃F₂N₅O₅

¹H-NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ: 2.24 (s, 3H); 2.32-2.41 (m, 2H); 3.50 (m, 1H); 3.57 (m, 1H); 3.70-3.87 (m, 2H); 3.89 (dd, 1H); 4.12-4.40 (m, 4H); 4.73-4.77 (m, 3H); 5.04 (m, 1H); 5.15 (m, 1H); 5.90 (m, 1H); 7.30 (d, 2H); 7.89 (s, 1H)。

中间体 55: (5R)-3-[4-(1-[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]羰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基]-3,5-二氟苯基]-5-(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基)甲基噁唑烷-2-酮



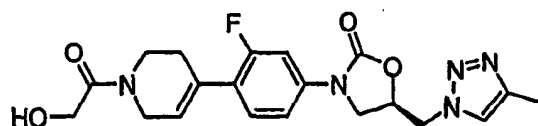
将(5R)-3-[3,5-二氟-4-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基]-5-[(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基)甲基]噁唑烷-2-酮盐酸盐(中间体 53) (1.13 g, 2.75 mmol)悬浮于二氯甲烷(20 ml)。加入吡啶(2.22 ml, 27.50 mmol), 将溶液冷却至 0°C。加入(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羰基氯(WO 01/81350, 0.89 g, 5.43 mmol)的二氯甲烷(10 ml)溶液。在 2 h 后, 将溶液倾入水中, 有机相用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 真空浓缩。硅胶色谱法(乙酸乙酯)处理得到 542 mg 标题产物。

MS (ESP): 504 (MH⁺) C₂₄H₂₇F₂N₅O₅

¹H-NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.33 (s, 3H); 1.36 (s, 3H); 2.24 (s, 3H); 2.30-2.48 (m, 2H); 3.70 (m, 1H); 3.78 (m, 1H); 3.89

(dd, 1H); 4.09-4.26 (m, 5H); 4.76 (d, 2H); 4.92 (m, 1H); 5.14 (m, 1H); 5.92 (m, 1H); 7.31 (d, 2H); 7.89 (s, 1H)。

实施例 41: (5R)-3-[3-氟-4-(1-乙醇酰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基]-5-[(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基)甲基]噁唑烷-2-酮

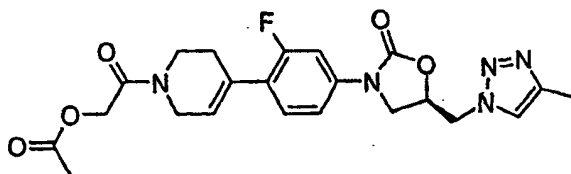


将(5R)-3-[4-(1-乙酰氧基乙酰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基)甲基]噁唑烷-2-酮(实施例 42) (1.06 g, 2.32 mmol)悬浮于无水甲醇(23 ml)。加入氨水的甲醇溶液(2 M, 15 ml), 将混合物在 65℃加热 5 分钟, 然后置于室温下 7 h。过滤收集产物, 依次用甲醇、乙醚洗涤, 真空干燥获得 618 mg 标题化合物。

MS(ESP): 416(MH⁺) C₂₀H₂₂FN₅O₄

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.24 (s, 3H); 2.44-2.51 (m, 2H); 3.55 (m, 1H); 3.70 (m, 1H); 3.90 (dd, 1H); 4.07-4.19 (m, 4H); 4.25 (dd, 1H); 4.62 (m, 1H); 4.77 (d, 2H); 5.13 (m, 1H); 6.03 (m, 1H); 7.27-7.46 (m, 3H); 7.89 (s, 1H)。

实施例 42: (5R)-3-[4-(1-乙酰氧基乙酰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基)甲基]噁唑烷-2-酮



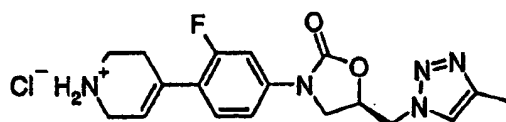
将(5R)-3-[3-氟-4-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基]-5-[(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基)甲基]噁唑烷-2-酮(中间体 56) (2.49 g, 6.32 mmol)悬浮于二氯甲烷(50 ml), 冷却至 0℃。加入吡啶(5.10 ml, 63.22 mmol), 接着加入乙酰氧基乙酰氯(1.40 ml, 12.64 mmol), 让混合物升至室温。在 16 h 后加入水, 有机相用二氯甲烷萃取, 用盐水洗涤, 用硫酸镁干

干燥，真空浓缩。硅胶色谱法(乙酸乙酯)处理得到 1.33 g 标题产物。

MS (APCI): 458 (MH⁺) C₂₂H₂₄FN₅O₂

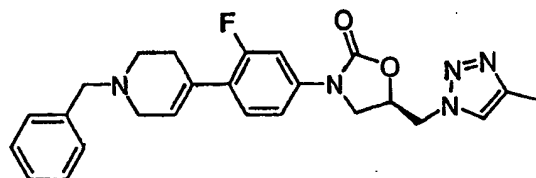
¹H-NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ: 2.11 (s, 3H); 2.24 (s, 3H);
2.44 (m, 1H); 2.51 (m, 1H); 3.58 (dd, 1H); 3.66 (dd, 1H); 3.90 (dd,
5 1H); 4.09-4.12 (m, 2H); 4.25 (dd, 1H); 4.77 (d, 2H); 4.83 (s, 1H);
4.88 (s, 1H); 5.13 (m, 1H); 6.03 (m, 1H); 7.28 (dd, 1H); 7.39-7.47
(m, 2H); 7.89 (s, 1H)。

10 中间体 56: (5R)-3-[3-氟-4-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基]-5-[(4-甲基-1,2,3-三唑-1-基)甲基]噁唑烷-2-酮



(5R)-3-[4-(1-苄基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-3-氟苯基]-5-[(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]-1,3-噁唑烷-2-酮(实施例 43) (5.13 g, 11.46 mmol)与二异丙基乙胺(0.40 ml, 2.29 mmol)和氯甲酸 1-氯乙酯(1.50 ml, 13.76 mmol)按照中间体 53 的方法反应获得粗制的标题化合物 (4.4g)。

20 实施例 43: (5S)-5-(氨基甲基)-3-[4-(1-苄基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-3-氟苯基]-噁唑烷-2-酮

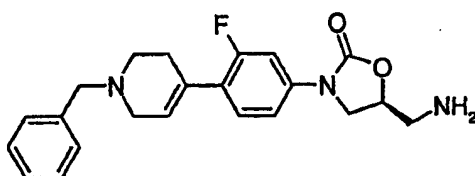


(5S)-5-(氨基甲基)-3-[4-(1-苄基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-3-氟苯基]-噁唑烷-2-酮(中间体 57) (13 g, 34 mmol)与二异丙基乙胺(23 ml, 136 mmol)和 1,1-二氯丙酮甲苯磺酰脲(15.1 g, 51 mmol)按照实施例 3 的方法反应。硅胶色谱法(含 0-5%甲醇的乙酸乙酯)处理得到 5.17 g 标题产物。

MS(ESP): 448(MH⁺) C₂₅H₂₆FN₅O₂

¹H-NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ: 2.24 (s, 3H); 2.45 (brs, 2H);
2.64 (dd, 2H); 3.08-3.09 (m, 2H); 3.61 (s, 2H); 3.89 (dd, 1H); 4.06
(dd, 1H); 4.76 (d, 2H); 5.12 (m, 1H); 5.99 (m, 1H); 7.34-7.38 (m,
8H); 7.88 (s, 1H).

中间体 57: (5S)-5-(氨基甲基)-3-[4-(1-苄基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-3-氟苯基]咪唑烷-2-酮

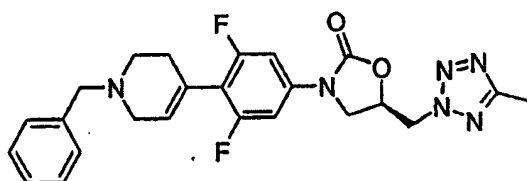


按照用于中间体 54 的相同方法,除了用(5R)-5-(叠氨基甲基)-3-[4-(1-苄基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-3-氟苯基]-1,3-咪唑烷-2-酮(WO 0181350 A1) (21.19 g, 52.00 mmol)作为初始原料。获得 13 g 标题产物。

MS (ESP): 382 (MH⁺) C₂₂H₂₄FN₃O₂

¹H-NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.84 (s, 2H); 1.93 (s, 2H);
2.46 (br s, 2H); 2.63 (t, 2H); 3.04-3.08 (m, 2H); 3.48 (br s, 2H);
3.85 (dd, 1H); 4.18 (t, 1H); 4.93 (m, 1H); 5.99 (m, 1H); 7.33-7.52
(m, 8H).

实施例 44: (5R)-3-[4-(1-苄基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-[(5-甲基-2H-1,2,3-四唑-2-基)甲基]咪唑烷-2-酮



将 5-甲基-1H-四唑(211 mg, 2.51 mmol)加入(5R)-3-[4-(1-苄基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-3,5-二氟苯基]-5-(甲烷-磺酰氧基甲基)-1,3-咪唑

5 烷-2-酮(WO 0181350 A1) (1.00 g, 2.09 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(10 ml)溶液。加入三乙胺(0.35 ml, 2.51 mmol), 将混合物在室温搅拌 24 h。加入 N,N-二甲基氨基吡啶(255 mg, 2.09 mmol), 将混合物在 75°C 加热。在 16 h 后, 再次加入 5-甲基-1H-四唑(100 mg, 1.19 mmol), 再搅拌 1 天。将混合物倾入水中, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用硫酸镁干燥, 真空浓缩。硅胶色谱法(含 50%-0%己烷的乙酸乙酯)处理得到 288 mg 标题产物。

MS (ESP): 467 (MH⁺) C₂₄H₂₄F₂N₆O₂

10 ¹H-NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ: 2.34 (brs, 2H); 2.46 (s, 3H); 2.64 (dd, 2H); 3.07 (brs, 2H); 3.61 (s, 2H); 3.91 (dd, 1H); 4.28 (dd, 1H); 5.05-5.17 (m, 2H); 5.28 (m, 1H); 5.82 (brs, 1H); 7.27-7.37 (m, 7H)。