

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D413/10

A61K 31/42 C07D413/14



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 98809395.2

[45] 授权公告日 2004 年 6 月 23 日

[11] 授权公告号 CN 1154644C

[22] 申请日 1998.10.30 [21] 申请号 98809395.2

[30] 优先权

[32] 1997.11.12 [33] US [31] 60/065,376

[86] 国际申请 PCT/US1998/022639 1998.10.30

[87] 国际公布 WO1999/024428 英 1999.5.20

[85] 进入国家阶段日期 2000.3.22

[71] 专利权人 法玛西雅厄普约翰美国公司

地址 美国密执安州

[72] 发明人 J·B·小海斯特

审查员 王勤耕

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利

商标事务所

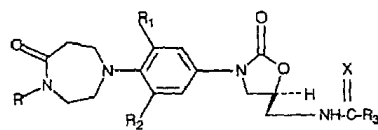
代理人 郭建新

权利要求书 2 页 说明书 19 页

[54] 发明名称 噁唑烷酮衍生物和药物组合物

[57] 摘要

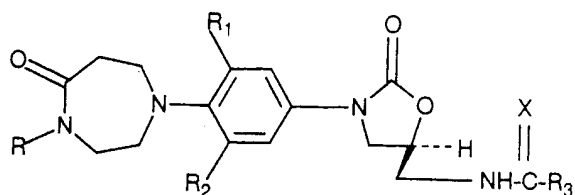
式 I 化合物或其药学上可接受的盐，它是抗微生物剂，有效对抗多种人和兽病原体，包括革兰氏阳性需氧生物、革兰氏阴性生物和厌氧生物。



(I)

ISSN 1008-4274

1. 式 I 化合物:



I

或其药学上可接受的盐, 其中:

R 是 H 或 C₁₋₆ 烷基,

R₁ 和 R₂ 独立地是

a) H, 或

b) F;

R₃ 是 C₁₋₆ 烷基, 且

X 是 O 或 S.

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 X 是 O.

3. 权利要求 1 的化合物, 其中 X 是 S.

4. 权利要求 1 的化合物, 其中 R 是 H.

5. 权利要求 1 的化合物, 其中 R 是甲基.

6. 权利要求 1 的化合物, 其中 R₃ 是甲基.

7. 权利要求 1 的化合物, 其中式 I 是 S 对映体.

8. 权利要求 1 的化合物, 它是

(a) (S)-N-[[3-[3-氟-4-(1, 2, 3, 4, 6, 7-六氢-5-氧代-1, 4-二氮杂萘-1-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺,

(b) (S)-N-[[3-[3-氟-4-(1, 2, 3, 4, 6, 7-六氢-5-氧代-1, 4-二氮杂萘-1-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]硫代乙酰胺,

(c) (S)-N-[[3-[3-氟-4-(1, 2, 3, 4, 6, 7-六氢-4-甲基-5-氧代-1, 4-二氮杂萘-1-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺, 或

(d) (S)-N-[[3-[3-氟-4-(1, 2, 3, 4, 6, 7-六氢-4-甲基-5-氧代-1, 4-二氮杂萘-1-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]硫代乙酰胺。

9. 如权利要求 1 所示的式 I 化合物在制备用于治疗微生物感染的药物中的用途。

10. 药物组合物, 包含如权利要求 1 所示的式 I 化合物和一种药学上可接受的载体。

噁唑烷酮衍生物和药物组合物

技术领域

本发明涉及新颖的噁唑烷酮化合物或其药学上可接受的盐，和含有它们作为活性成分的用于预防或治疗传染病的药剂。该化合物是独特的噁唑烷酮，具有六氢-1,4-二氮杂革-5-酮取代基。

更确切地说，本发明的新颖的噁唑烷酮化合物涉及有用的抗微生物剂，有效对抗多种人和兽病原体，包括革兰氏阳性需氧生物例如多耐受性葡萄球菌和链球菌，革兰氏阴性生物例如流感嗜血杆菌和卡他球菌，以及厌氧生物例如拟杆菌类和梭状芽胞杆菌类，和耐酸生物例如结核分支杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 和鸟型结核分支杆菌 (*Mycobacterium avium*)。

背景技术

国际专利公报 No. 97/27188 公开了哌嗪-3-酮类似物，它是本发明的同系物。

国际专利公报 No. W093/23384 公开了噁唑烷酮及其作为抗微生物剂的用途，该化合物含有取代的二嗪（哌嗪）部分。

国际专利公报 No. W093/09103 公开了取代芳基与杂芳基苯基噁唑烷酮，可用作抗微生物剂。

国际专利公报 No. W090/02744 公开了 5'-二氢吡嗪基-5-酰氨基甲基噁唑烷酮、3-(稠合环取代的)苯基-5-酰氨基甲基噁唑烷酮和 3-(氮取代的)-苯基-5-酰氨基甲基噁唑烷酮，它们可用作抗菌剂。

其他参考文献公开了多种噁唑烷酮，包括美国专利 5,547,950、4,801,600，《医药化学杂志》32,1673-81 (1989)；《医药化学杂志》33,2569-78 (1990)；《四面体》45,1323-26 (1989)；以及《医药化学杂志》35,1156 (1992)。

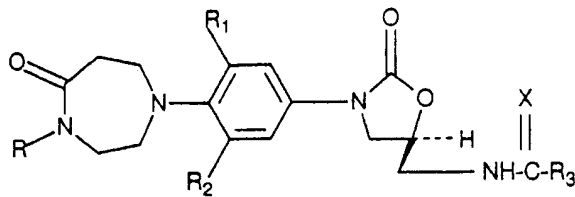
欧洲专利公报 352,781 公开了苯基与吡啶基取代的苯基噁唑烷酮。

欧洲专利公报 316,594 公开了 3-取代的苯乙基噁唑烷酮。

欧洲专利公报 312,000 公开了苯甲基与吡啶甲基取代的苯基噁唑烷酮。

发明内容

本发明提供了由通用结构式 I 代表的噁唑烷酮衍生物或其药学上可接受的盐，其中：



I

R 是 H、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₇ 炔基、C₁₋₆ 烷基，或者是被一或两个下列基团取代的 C₁₋₆ 烷基：

- a) F,
- b) Cl,
- c) CF₃,
- d) -OH,
- e) C₁₋₄ 烷氧基,
- f) -CH₂C(=O)C₁₋₄ 烷基,
- g) -OC(=O)N(R₄)₂,
- h) C₁₋₄ 烷基 S(O)_n (其中 n 是 0 至 2),
- i) -CN,
- j) 羧基,
- k) -C₁₋₄ 烷氧羰基,
- l) -C(=O)N(R₄)₂,
- m) -N(R₄)SO₂C₁₋₄ 烷基,

- n) $-N(R_4)C(=O)C_{1-4}$ 烷基,
- o) $-N(R_4)C(=O)N(R_4)_2$,
- p) $-N(R_4)C(=O)C_{1-4}$ 烷氧基,
- q) 芳基, 或
- r) Het;

芳基是任选被一或两个下列基团取代的苯基:

- a) F,
- b) Cl,
- c) Br,
- d) $-CF_3$,
- e) CN,
- f) C_{1-3} 烷氧基, 或
- g) C_{1-3} 烷硫基;

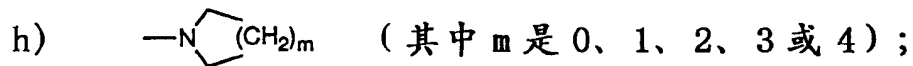
Het 是具有 1-3 个 N、O 或 S 原子的 5 或 6 元杂芳族部分, 任选被下列基团取代:

- a) F,
- b) Cl,
- c) C_{1-3} 烷氧基,
- d) C_{1-3} 烷硫基, 或
- e) CN;

R_1 和 R_2 独立地是 H、F 或 Cl;

R_3 是

- a) 任选被一至三个 F 或一至两个 Cl 取代的 C_{1-6} 烷基,
- b) C_{1-6} 烷氧基,
- c) 氨基,
- d) C_{1-6} 烷基氨基,
- e) C_{1-6} 二烷基氨基,
- f) C_{3-6} 环烷基,
- g) C_{1-6} 烷硫基, 或



R_4 是

- a) H, 或
- b) C_{1-3} 烷基；且

X 是 O 或 S。

本发明也提供了含有该噁唑烷酮化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分的抗微生物剂或药物组合物。含有本发明活性成分的抗微生物剂可用于传染病的治疗或预防。

结构被上文公开的式 I 化合物是有用的抗微生物剂。通常，如下文所进一步解释的，该化合物作为抗菌剂给药的剂量范围可以是约 0.1 至 100mg/kg 或优选约 3.0 至约 50mg/kg 体重每天。

在上文所示的结构式中，各种含烃部分的碳含量是由前缀表示的，前缀代表该部分中碳原子的最小和最大数，也就是说，前缀 $C_i - C_j$ 定义了所含的碳原子数，从整数“ i ”至整数“ j ”，含 i 和 j 。

本文所用的术语“ C_{1-6} 烷基”指的是具有一至六个碳原子的烷基，例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基和它们的异构形式；优选为甲基、乙基、丙基和它们的异构形式。

术语“ C_{2-6} 烯基”指的是具有二至六个碳原子的至少一条双键烯基，例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、1-己烯基和它们的异构形式，优选为具有 2 至 6 个碳原子的烯基，更优选为具有 2 至 4 个碳原子的烯基。

术语“ C_{2-7} 炔基”指的是具有二至七个碳原子的至少一条叁键炔基，例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基和它们的异构形式。

术语“ C_{1-6} 烷基氨基”指的是一个具有一至六个碳原子的与氨基

部分连接的烷基。

术语“C₁₋₆二烷基氨基”指的是两个具有一至六个碳原子的与氨基部分连接的烷基。

术语“C₁₋₄烷氧基”指的是具有一至四个碳原子的与羟基氧原子连接的烷基，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基和它们的异构形式，优选为具有1至2个碳原子的烷氧基。

术语“C₁₋₆烷硫基”指的是具有一至六个碳原子的与硫部分连接的烷基，例如甲硫基、乙硫基、丙硫基和它们的异构形式，优选为具有1至2个碳原子的烷硫基。

术语“C₃₋₆环烷基”指的是形成环丙基、环丁基、环戊基、环己基和它们的异构形式的三至六个碳原子。

术语“芳基”指的是任选被一或两个 F、Cl、Br、-CF₃、-CN、-C₁₋₃烷氧基或-C₁₋₃烷硫基取代的苯基部分。

术语“Het”指的是具有一至三个选自 O、N 或 S 原子的原子的 5 或 6 元杂芳族部分，例如咪喃、噻吩、吡咯、吡唑、三唑、噁唑、噻唑、异噻唑、噁二唑、噁噻唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、哌嗪和三嗪，所有这些都任选被一个取代基取代，取代基选自由 F、Cl、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷硫基或 CN 组成的组。

本发明化合物可以按照常规方法转化成它们的盐。

当存在碱性基团时，药学上可接受的盐指可用于本发明化合物给药的酸加成盐，包括盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐、乙酸盐、丙酸盐、乳酸盐、甲磺酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、2-羟乙基磺酸盐、富马酸盐等等。这些盐可以是水合形式。某些本发明化合物可以形成金属盐，例如钠、钾、钙和镁的盐，这些也包括在“药学上可接受的盐”内。

由于由式 I 结构所代表的化合物噁唑烷酮环的 C5 位的构型，本发明化合物可以以几何、旋光和其他异构形式存在，本发明包括了任意这些异构体。外消旋混合物和对映体据信都可用作抗菌剂。不管怎样，优选的化合物噁唑烷酮环的 C5 位绝对构型是如式 I 结构所

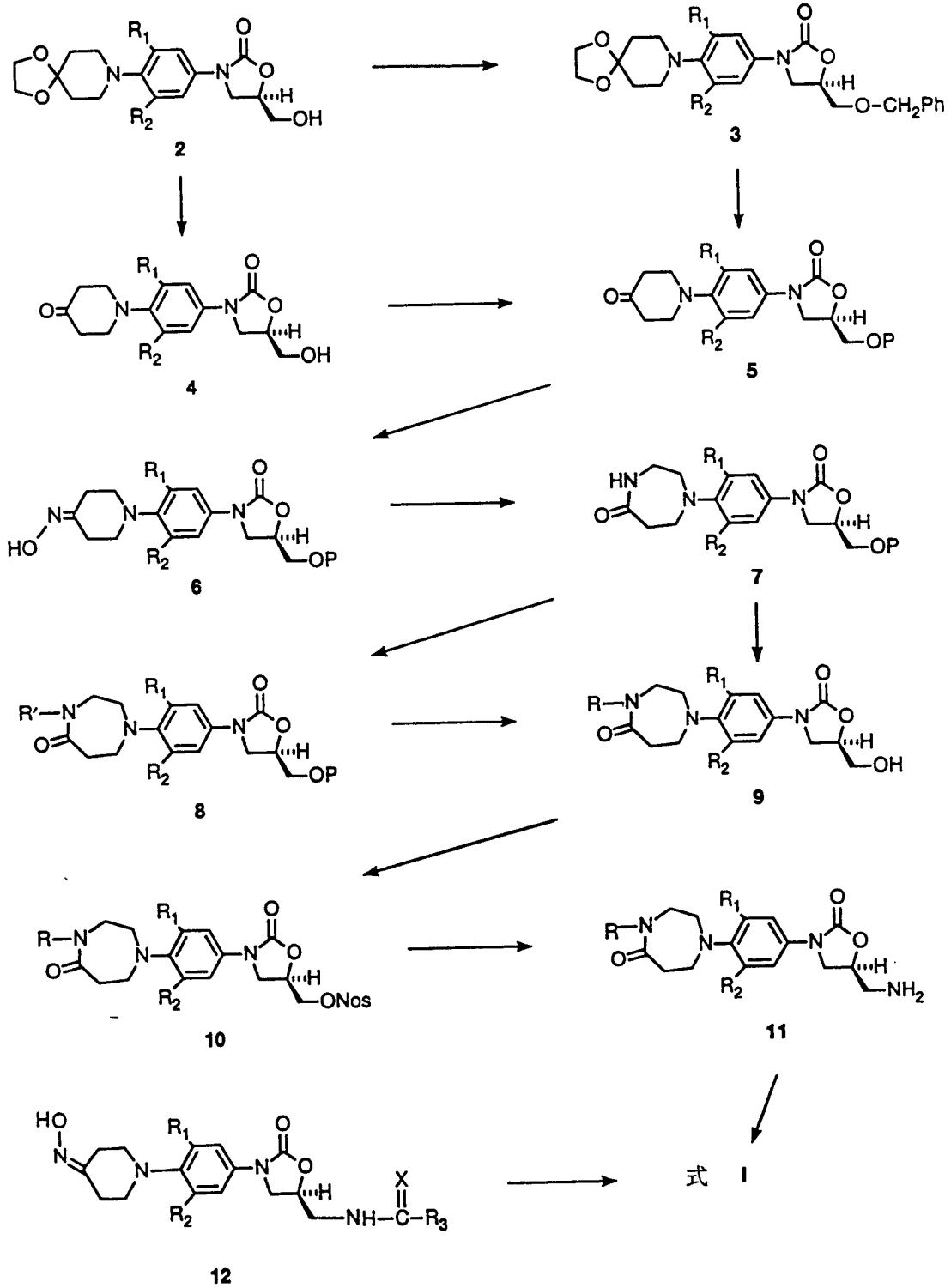
代表的。这种绝对构型在 Cahn-Ingold-Prelog 命名系统中被称为 (S) 型。据信，产生抗菌作用的主要药理学活性属于这种 (S) 对映体。

式 I 化合物可以如流程 I 所示进行制备，其中 P 代表一种醇的保护基团，例如苄基或叔丁基二甲基甲硅烷基。该流程的结构 2 是按照实施例 1 步骤 1 和 2 所述方法制备的。流程 I 中，醇 2 被保护成为苄醚。在适合于该反应的操作中，使醇 2 在溶剂例如 Et₂O 或 THF 中的溶液首先与氯化钠在 0-25℃ 下反应，然后与苄基溴和四丁基碘化铵在 0-25℃ 下反应，得到结构 3。3 的乙二醇缩酮然后可以被一种酸性催化剂除去，例如对甲苯磺酸的丙酮溶液（如实施例 1 步骤 2 所述），得到结构 5，其中 P 是苄基。或者，可以除去 2 的缩酮，使所得结构 4 与叔丁基二甲基甲硅烷基氯和咪唑的 DMF 溶液或叔丁基二甲基甲硅烷基氯和三乙胺的二氯甲烷溶液反应，得到结构 5，其中的醇保护基团 (P) 是叔丁基二甲基甲硅烷基。然后使酮 5 与盐酸羟胺和乙酸钠的甲醇-二氯甲烷溶液反应，得到肟 6（见实施例 1 步骤 3）。在 20-40℃ 下，用对甲苯磺酰氯和碳酸钠的含水丙酮溶液进行结构 6 的贝克曼重排，得到结构 7。为了得到其中 R 不是氢的式 I 化合物，化合物 7 可以用 R'Y 进行烷基化，其中 Y 是 Br、I、CH₃SO₃ 或 p-CH₃PhSO₃，R' 是一种适当的烷基取代基。在一种该烷基化方法中，使结构 7 的化合物与氯化钠和 R'Y 在溶剂例如 DMF 中、在 0-25℃ 下反应，得到 8。或者，结构 7 可以与 R'Y、氢氧化钾和四丁基碘化铵的 THF 或乙腈溶液在 20-50℃ 下反应，得到 8。醇 7 或 8 的去保护作用得到结构 9。当 P 是苄醚时，该反应可以通过用氢和钯催化剂的乙醇溶液或甲酸铵和钯催化剂的甲醇溶液在 10-30℃ 下进行氢解作用来完成。叔丁基二甲基甲硅烷基保护基团可以在酸性条件下或者用氟离子除去。该去保护作用例如可以用三氟乙酸的二氯甲烷溶液在 25℃ 下、或者用四丁基氟化铵的 THF 溶液在 25℃ 下进行，得到醇 9。醇 9 向胺 11 的转化可以如实施例 1 步骤 1 所述进行。或者，使 9 与间硝基苯磺酰氯和三乙胺的二氯甲烷溶液在 5-25℃ 下反应，得到间硝基苯磺酸盐 10，使 10 与氢氧化铵的 THF 或乙腈-异丙

醇溶液在 30-60℃下反应，得到胺 11。使化合物 11 与酰基卤、酸酐、异氰酸盐、异硫氰酸盐或二硫代酸酯反应，得到式 I 化合物。

使化合物 12 与对甲苯磺酰氯和碳酸钠的含水丙酮溶液在 20-40℃下反应（见实施例 1 步骤 4），可方便地制备其中 R 是氢且 X 是氧的式 I 化合物。

流程 I



通过胃肠外、口服或局部给药，本发明化合物可用于人和其他温血动物微生物感染的治疗。

本文所用的术语“治疗”指部分或全部减轻患者的疾病症状；本文所用的术语“预防”指部分或全部避免患者的疾病症状，除非采取预防措施，根据医生的诊断，该患者可能患有疾病或处于相关状态。

利用标准和常规的工艺，将本发明的式 I 化合物与一种固体或液体药学上可接受的载体、和任选地与药学上可接受的助剂和赋形剂组合，可以制备本发明的药物组合物。固体形式的组合物包括粉剂、片剂、可分散的颗粒、胶囊和栓剂。固体载体可以是至少一种也可起到下列作用的物质：稀释剂、矫味剂、增溶剂、润滑剂、悬浮剂、粘合剂、片剂崩解剂和包封剂。惰性固体载体包括碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、纤维素物质、低熔点蜡、可可脂等等。液体形式的组合物包括溶液、混悬液和乳液。例如，可以提供本发明化合物溶于水、水-丙二醇和水-聚乙二醇系统中的溶液，任选地含有常规的着色剂、矫味剂、稳定剂和增稠剂。

优选地，利用常规工艺将药物组合物制备成单元剂型，其中含有有效量的活性组分，也就是按照本发明的式 I 化合物。

可以广泛改变或调节药物组合物及其单元剂型中活性组分即式 I 化合物的量，这取决于特定的用药方法、特定化合物的功效和所需的浓度。一般，活性组分的量在 0.5% 与 90% 之间的范围内，以组合物重量计。

在治疗或对抗已被诊断为细菌感染的人和其他动物细菌感染的治疗用途中，化合物或其药物组合物将被口服、胃肠外和/或局部给药，给药剂量使所得到和保持的受治疗动物中活性组分的浓度、也就是量或血液水平是抗菌有效的。一般，活性组分剂量的该抗菌有效量是在约 0.1 至约 100mg/kg、更优选约 3.0 至约 50mg/kg 体重/天的范围内。不言而喻的是，剂量可因患者需要、所治疗细菌感染的严重性和所用特定化合物而异。而且，为了快速达到所需血液水

平，最初的给药剂量可以超过上限，或者最初剂量可以小于最佳值，在治疗过程中，根据具体情况，每日剂量可以逐渐增加。如果需要的话，每日剂量也可以分成多次剂量给药，例如每天二至四次。

式 I 化合物胃肠外给药、即通过注射给药的方式例如静脉内注射，或者通过其他胃肠外给药途径。胃肠外给药的药物组合物一般含有药学上可接受量的式 I 化合物，作为可溶性盐（酸加成盐或碱盐）溶于一种药学上可接受的液体载体、例如注射用水和一种适当缓冲的等渗溶液、例如 pH 约 3.5 - 6。适当的缓冲剂例如包括正磷酸三钠、碳酸氢钠、柠檬酸钠、N-甲基葡糖胺、L(+)-赖氨酸和 L(+)-精氨酸等等。式 I 的化合物溶解在载体中的量一般足以提供药学上可接受的可注射浓度，其范围是约 1mg/ml 至约 400mg/ml。将所得液体药物组合物给药，以得到上述抗菌有效量的剂量。按照本发明的式 I 化合物以固体和液体剂型口服给药是有利的。

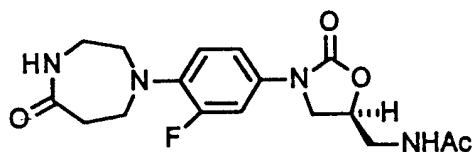
至于局部治疗，将有效量的式 I 化合物混合在可涂抹在患者皮肤治疗部位上的一种药学上可接受的凝胶或乳膏赋形剂中。该乳膏和凝胶制剂是本领域所熟知的，其中可以包括透皮增强剂。

本发明化合物是有用的抗微生物剂，有效对抗多种人和兽病原体，包括革兰氏阳性需氧生物例如多耐受性葡萄球菌和链球菌，革兰氏阴性生物例如流感嗜血杆菌和卡他球菌，以及厌氧生物例如拟杆菌类和梭状芽胞杆菌类，和耐酸生物例如结核分支杆菌和鸟型结核分支杆菌。

具体实施方式

为了更加充分地阐述本发明性质和实施本发明的方法，列出下列实验例，但是它们不应被视为限制。

实施例 1: (S)-N-[[3-[3-氟-4-(1, 2, 3, 4, 6, 7-六氢-5-氧代-1, 4-二氮杂萘-1-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺的制备



步骤 1: (S)-N-[3-(3-氟-4-哌啶-1-基苯基)-2-氧代-噁唑烷-5-基甲基)乙酰胺的制备

向哌啶(5.77g)的乙酸乙酯溶液(70ml)中连续加入二异丙基乙胺(15.7ml)和 3,4-二氟硝基苯(5.0ml), 混合物在室温下搅拌 2 天。向反应溶液中加入水, 分离乙酸乙酯层, 用水和盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥。蒸发溶剂, 得到硝基化合物(10.1g), 产率 100%。向该硝基化合物(10.1g)的乙酸乙酯溶液(101ml)中加入钨碳(10%, 1.0g), 在氢气氛下将混合物在室温下搅拌 4 小时。滤出钨碳, 滤液在真空中浓缩, 得到胺(8.75g, 100%)。向该胺(8.75g)的四氢呋喃(THF)溶液(100ml)中连续加入碳酸氢钠(5.0g)和苄氧羰基氯(8.4ml), 混合物在室温下搅拌 14 小时。向反应溶液中加入水, 分离 THF 层, 用水和盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥。蒸发溶剂, 残余物用硅胶柱色谱法纯化(溶剂: 乙酸乙酯/己烷/氯仿 = 1/6/4), 得到氨基甲酸苄酯(14.5g), 产率 98%。在 -78C 下, 向该氨基甲酸苄酯(2.75g)的 THF 溶液(24ml)中加入丁基锂(1.6M 己烷溶液: 5.2ml), 混合物搅拌 5 分钟。在相同温度下, 向搅拌着的溶液中加入(R)-(-)-缩水甘油丁酸酯(1.25ml), 混合物搅拌 14 小时, 同时使温度缓慢升至室温。向反应溶液中加入水, 分离 THF 层, 用水和盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥。蒸发溶剂, 残余物用硅胶柱色谱法纯化(溶剂: 乙酸乙酯/己烷 = 3/1), 得到醇(2.20g), 产率 89%。向该醇(2.20g)的吡啶溶液(8ml)中加入甲苯磺酰氯(2.85g), 混合物在室温下搅拌 6 小时。向反应溶液中加入水(32ml), 混合物搅拌 1 小时。过滤收集所得沉淀, 用水洗涤, 然后在室温、真空下干燥, 得到甲苯磺酸盐(3.28g), 产率 98%。在室温下, 向该甲苯磺酸盐(3.28g)的二甲基甲酰胺(DMF)溶液(23ml)中加入叠氮化钠(3.80g), 混合物在 65C 下搅拌 5.5 小时。反应混合物冷却至室温

后，加入水，混合物用乙酸乙酯萃取；有机层在真空下浓缩。将所得残余物溶于乙酸乙酯，用水和盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥。蒸发溶剂，残余物用硅胶柱色谱法纯化（溶剂：乙酸乙酯/己烷 = 1/1），得到叠氮化物（2.20g），产率 94%。在室温下，向该叠氮化物（2.20g）的乙酸乙酯溶液（19ml）中加入乙酸酐（0.65ml）和吡啶（1.0ml）；加入钨碳（10%，0.22g）后，混合物在室温、1atm 氢气氛下搅拌 6 小时。滤出钨碳，滤液用水和盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥。蒸发溶剂，将残余物用硅胶柱色谱法纯化（溶剂：丙酮/己烷 = 1/1），得到标题化合物。

步骤 2: (S)-N-{3-[3-氟-4-(4-氧代-哌啶-1-基)苯基]-2-氧代-噁唑烷-5-基甲基}乙酰胺的制备

使用商业上可得到的 1,4-二氧代-8-氮杂螺[4.5]癸烷，通过与步骤 1 相同的方法合成 (S)-N-{3-[4-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-氟苯基]-2-氧代-噁唑烷-5-基甲基}乙酰胺。向该化合物（3.79g）的丙酮溶液（70ml）中连续加入水（20ml）和对甲苯磺酸一水合物（3.66g），混合物加热回流 3 小时。反应混合物冷却至室温后，蒸馏除去丙酮，含水层用三乙胺中和。溶液用二氯甲烷萃取，有机层用盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥。蒸发溶剂，将残余物用硅胶柱色谱法纯化（溶剂：氯仿/甲醇 = 50/1 - 25/1），得到标题化合物。

步骤 3: (S)-N-{3-[3-氟-4-(4-肟基-哌啶-1-基)苯基]-2-氧代-噁唑烷-5-基甲基}乙酰胺的制备

向 1.00g 步骤 2 产物的甲醇-二氯甲烷溶液（10-10ml）中连续加入乙酸钠（517mg）和盐酸羟胺（219mg），混合物在室温下搅拌 2 天。蒸发溶剂，将残余物溶于甲醇，然后加入硅胶（8g）。蒸发甲醇，将残余物用硅胶柱色谱法纯化（溶剂：氯仿/甲醇 = 50/1 - 25/1），得到标题化合物。

步骤 4: (S)-N-[[3-[3-氟-4-(1,2,3,4,6,7-六氢-5-氧代-1,4-二氮杂革-1-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺的制备

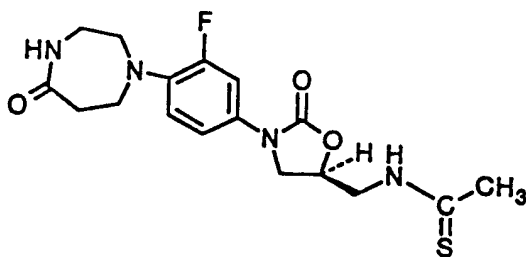
在氮下，将搅拌着的步骤 3 产物 (0.200g, 0.549mmol) 在丙酮 (5.3ml) 中的混合物首先用 5% 碳酸钠水溶液 (5.3ml) 处理，然后在 3 分钟内滴加对甲苯磺酰氯 (0.16g, 0.82mmol) 的丙酮 (2.7ml) 溶液。最初，该混合物是两相溶液；不过约 25 分钟后，开始生成沉淀。在环境温度 (23℃) 下保持 4 小时，过滤。滤液在减压下浓缩以除去丙酮，含水残余物用 CH_2Cl_2 萃取。萃取液干燥 (MgSO_4) 并浓缩，得到少量粗产物。大部分产物在含水层中，将其在真空中浓缩。将残余物与来自 CH_2Cl_2 萃取液的粗产物合并，用硅胶色谱法纯化，使用 $\text{MeOH-NH}_4\text{OH-CH}_2\text{Cl}_2$ 混合物，然后使用 3-5% MeOH 和 0.3-0.5% NH_4OH 。将产物从 MeOH-EtOAc 中结晶，得到标题化合物，熔点 140 - 146℃；

MS m/z (相对强度) 364 (M^+ , 96.1), 320 (100), 306 (6.7), 294 (10.9), 236 (41.8);

HRMS 计算值 $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_4$; 364.1547 (M^+); 实测值 364.1545;

$^1\text{H NMR}$ [300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 1.81 (s, 3H), 2.57 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 3.24 (m, 2H), 3.38 (t, 2H), 3.67 (d, d, 1H), 4.06 (t, 1H), 4.68 (m, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.13 (d, d, 1H), 7.45 (d, d, 1H), 7.65 (t, 1H), 8.21 (t, 1H),

实施例 2: (S)-N-[[3-[3-氟-4-(1,2,3,4,6,7-六氢-5-氧代-1,4-二氮杂萘-1-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]硫代乙酰胺的制备



步骤 1: (S)-[3-[3-氟-4-(1, 2, 3, 4, 6, 7-六氢-5-氧代-1, 4-二氮杂萘-1-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基叔丁基二甲基甲硅烷基醚的制备

将搅拌着的用于制备(S)-N-{3-[3-氟-4-(4-氧代吡啶-1-基)苯基]-2-氧代噁唑烷-5-基甲基}乙酰胺(实施例 1 步骤 2)的 10.6g (0.03mol)式 2(流程 1)中间体(S)-[3-[4-(1, 4-二氧代-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲醇的丙酮(230ml)溶液用水(65ml)和对甲苯磺酸一水合物(11.4g, 0.06mol)处理, 在氮下回流 5 小时, 在环境温度(24℃)下保持 18 小时。然后在真空中浓缩以除去丙酮。含水残余物用碳酸氢钠中和, 用乙酸乙酯萃取; 萃取液用饱和碳酸氢钠、水和稀氯化钠洗涤, 干燥(Na_2SO_4)并浓缩, 得到酮, 即式 4(流程 1)化合物。将该酮和三乙胺(12.5ml, 0.09mol)的二氯甲烷(100ml)溶液用叔丁基二甲基甲硅烷基氯(6.03g, 0.04mol)处理, 在氮、环境温度下保持 23 小时。另加入叔丁基二甲基甲硅烷基氯(3.0g), 混合物在环境温度下另保持 20 小时。再次另加入三乙胺(3.0ml)和叔丁基二甲基甲硅烷基氯(3.0g), 混合物在环境温度下保持 4 天, 用二氯甲烷稀释, 用水和稀氯化钠洗涤, 干燥(Na_2SO_4)并浓缩。残余物用硅胶色谱法纯化, 使用含有 20-30%丙酮的丙酮-庚烷混合物, 得到 7.72g 叔丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS)醚, 即其中 P 是 TBDMS 的式 5(流程 1)化合物。将搅拌着的 TBDMS 醚(7.27g, 17.2mmol)的甲醇(150ml)溶液用盐酸羟胺(1.44g, 0.021mol)和乙酸钠(1.72g, 0.021mol)的水(15ml)溶液处理, 在环境温度下保持 20 小时。混合物在减压下浓缩。将白色固体残余物的二氯甲烷溶液用水和稀氯化钠洗涤, 干燥(Na_2SO_4)并浓缩, 得到 7.25g 肟, 即式 6(流程 1)化合物。在氮下, 将搅拌着的该肟的丙酮(165ml)溶液用 5%碳酸钠水溶液(165ml)处理, 然后在 20 分钟内滴加对甲苯磺酰氯(4.92g, 0.0258mol)的丙酮(80ml)溶液。混合物在环境温度下保持 18 小时, 然后在减压下浓缩。将残

余物的二氯甲烷溶液用水和稀氯化钠洗涤，干燥(Na_2SO_4)并浓缩。残余物用硅胶色谱法纯化，使用3%甲醇-0.3%氢氧化铵-二氯甲烷，得到5.98g标题化合物。

步骤2: (S)-[[3-[3-氟-4-(1,2,3,4,6,7-六氢-5-氧代-1,4-二氮杂革-1-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]胺的制备

在氮下，向冰冷冷却的、搅拌着的实施例2步骤1产物(0.22g, 0.50mmol)在四氢呋喃(THF; 15ml)中的混合物中在2分钟内滴加1M四丁基氟化铵的THF(1.5ml)溶液。混合物在冰浴中保持10分钟，再在环境温度(24℃)下保持1小时25分钟，用乙酸乙酯稀释，用水和盐水洗涤，干燥(Na_2SO_4)并浓缩。残余物用硅胶色谱法纯化，使用含有3-6%甲醇的甲醇-二氯甲烷混合物，得到0.15g醇，即其中R是氢的式9(流程1)化合物: MS(ES) m/z 324 ($\text{M}+\text{H}^+$)。在氮下，将搅拌着的该醇(0.15g, 0.46mmol)在二氯甲烷(15ml)与THF(8ml)中的混悬液用三乙胺(0.5ml, 1.4mmol)处理，然后在环境温度下，在1分钟内分次用0.14g(0.56mmol)间硝基苯磺酰氯处理。混合物搅拌90分钟，另与二氯甲烷(10ml)混合，得到一溶液，在环境温度下保持1小时。然后在-11℃下保持数天，用二氯甲烷稀释，用饱和碳酸氢钠、水和盐水洗涤，干燥(Na_2SO_4)并浓缩，得到0.21g间硝基苯磺酸盐，即式10(流程1)化合物。将搅拌着的该间硝基苯磺酸盐(0.21g, 0.44mmol)、乙腈(10ml)、2-丙醇(10ml)与29%氢氧化铵(10ml)的混合物在干冰-丙酮冷凝器中在45-50℃下加热4.5小时，再在环境温度下保持18小时。另加入氢氧化铵(5ml)，混合物在45-50℃下加热4.5小时，在环境温度下保持1小时，用5ml氢氧化铵处理，再在环境温度下保持18小时。然后浓缩，得到黄色固体，用硅胶色谱法纯化，使用含有5-7.5%甲醇的甲醇-二氯甲烷混合物，然后使用8%甲醇-0.2%氢氧化铵-二氯甲烷，得到标题产物。

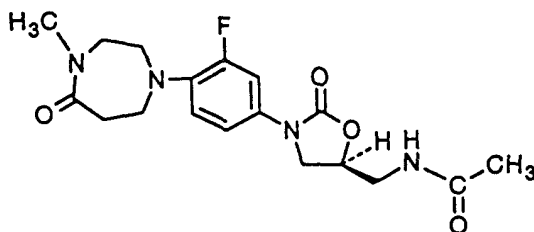
步骤3: (S)-N-[[3-[3-氟-4-(1,2,3,4,6,7-六氢-5-氧代-1,4-二氮杂革-1-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]硫代乙酰胺的制

备

在氮下，将搅拌着的 0.12g 实施例 2 步骤 2 产物和 0.40ml 三乙胺在二氯甲烷(10ml)与甲醇(10ml)混合物中的溶液用二硫代乙酸乙酯(0.05ml)处理，在环境温度下保持 145 小时。24、31 和 49 小时后另加入 0.05ml 份二硫代乙酸乙酯；也在 49 小时后另加入三乙胺(1.0ml)。混合物浓缩至小体积，用乙酸乙酯稀释，用水和盐水洗涤，干燥(Na_2SO_4)并浓缩。残余物用硅胶色谱法纯化，使用 3.5% 甲醇-二氯甲烷，得到 0.061g 标题产物。

$^1\text{H NMR}$ [300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ 2.42 (s, 3H), 2.56 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 3.24 (m, 2H), 3.76 (dd, 1H), 3.87 (m, 2H), 4.11 (t, 1H), 4.91 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.46 (dd, 1H), 7.67 (宽 s, 1H), 10.35 (宽 s, 1H).

实施例 3: (S)-N-[[3-[3-氟-4-(1,2,3,4,6,7-六氢-4-甲基-5-氧代-1,4-二氮杂革-1-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺的制备



步骤 1: (S)-[[[3-[3-氟-4-(1,2,3,4,6,7-六氢-4-甲基-5-氧代-1,4-二氮杂革-1-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]胺的制备

在氮下，向搅拌着的粉状氢氧化钾(0.12g)与四丁基溴化铵(0.096g)在 THF (10ml) 中的混合物中在 12 分钟内滴加 0.63g (1.4mmol) 实施例 2 步骤 2 产物、甲基碘(0.093ml)与 THF (40ml) 的混合物，在环境温度下保持 20 小时。然后用乙酸乙酯稀释，用水和盐水洗涤，干燥(MgSO_4)并浓缩。残余物用硅胶色谱法纯化，使用含有 10-40% 丙酮的丙酮-二氯甲烷混合物，得到 0.46g (71%) 甲基化产物，即其中 R' 是甲基的式 8 (流程 1) 化合物。在氮下，向冰冷却的、搅拌着的该产物(0.17g, 0.38mmol)与 THF (12ml) 的混合物

中滴加 1M 四丁基氟化铵的 THF (1.2ml) 溶液。在冰浴中保持 15 分钟，再在环境温度下保持 3 小时，与冰水混合，用乙酸乙酯萃取。萃取液用水和盐水洗涤，干燥(MgSO₄)并浓缩，得到 0.15g 醇，即式 9 (流程 1) 化合物。向搅拌着的、冰冷却的该醇(0.52g, 1.5mmol) 与三乙胺(0.60ml)的二氯甲烷(45ml)溶液中在 5 分钟内滴加间硝基苯磺酰氯(0.42g)。混合物在冰浴中保持 15 分钟，再在环境温度下保持 3 小时，用二氯甲烷稀释，用饱和碳酸氢钠、水和盐水洗涤，干燥(MgSO₄)并浓缩，得到间硝基苯磺酸盐，即式 10 (流程 1) 化合物。将搅拌着的该产物、乙腈(35ml)、2-丙醇(35ml)与浓氢氧化铵(35ml)的混合物在 45-50℃干冰-丙酮冷凝器中保持 4.5 小时，再在环境温度下保持 20 分钟。另加入氢氧化铵(6ml)，混合物在 45-50℃下保持 5.5 小时，再在环境温度下保持 18 小时。混合物然后在减压下浓缩，以除去有机溶剂，含水残余物先用乙酸乙酯、后用二氯甲烷萃取。萃取液用水和盐水洗涤，干燥(MgSO₄)并浓缩。残余物用硅胶色谱法纯化，使用含有 7.5-10% 甲醇的甲醇-二氯甲烷混合物，得到标题化合物。

步骤 2: (S)-N-[[3-[3-氟-4-(1, 2, 3, 4, 6, 7-六氢-4-甲基-5-氧代-1, 4-二氮杂萘-1-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺的制备

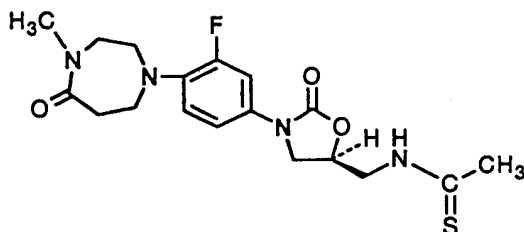
在氮下，向搅拌着的、冰冷却的 0.10g (0.30mmol) 实施例 3 步骤 1 产物与吡啶(1.74ml)的混合物中滴加乙酸酐(0.57ml, 6.04mmol)，在冰浴中保持 15 分钟，再在环境温度下保持 3.5 小时。然后在真空中浓缩；将残余物与冰水和饱和碳酸氢钠混合，用乙酸乙酯萃取。萃取液用水和盐水洗涤，干燥(MgSO₄)并浓缩。残余物从乙酸乙酯-甲醇中结晶，得到 0.053g 标题化合物。

熔点 203 - 204℃。

MS(ES) *m/z* 379 (M+H⁺), 401 (M+Na⁺).

分析计算值 C₁₈H₂₃FN₄O₄: C, 57.13; H, 6.13; N, 14.81. 实测值: C, 57.05; H, 6.23; N, 14.85.

实施例 4: (S)-N-[[3-[3-氟-4-(1,2,3,4,6,7-六氢-4-甲基-5-氧代-1,4-二氮杂革-1-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]硫代乙酰胺的制备



将冰冷却的、搅拌着的 0.18g (0.535mmol) 实施例 3 步骤 1 产物与三乙胺(0.21ml)在 THF (8ml)与二氯甲烷(10ml)中的溶液用二硫代乙酸乙酯(0.074ml, 0.64mmol)的 THF (2ml)溶液处理。混合物在环境温度下保持 20 小时,用另一滴二硫代乙酸乙酯处理,在环境温度下保持 7 小时。然后在氮流中浓缩。将残余物与二氯甲烷混合,用饱和碳酸氢钠、水和盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)并浓缩。残余物用硅胶色谱法纯化,使用含有 2-4% 甲醇的甲醇-二氯甲烷混合物,并将产物从乙酸乙酯中结晶,得到 0.13g 标题化合物,熔点 157-158 $^{\circ}\text{C}$ 。

分析计算值 $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_3\text{S}$: C, 54.81; H, 5.88; N, 14.20. 实测值: C, 54.83; H, 5.93; N, 14.11.

实施例 5: MIC 试验方法

用标准琼脂稀释法测定供试化合物的体外 MIC。制备每种类似物在优选溶剂、通常为 $\text{DMSO}:\text{H}_2\text{O}$ (1:3) 中的药物储备溶液。用 1.0ml 等量无菌蒸馏水制备每份样本的系列 2 倍稀释液。向每个 1.0ml 等量药物中加入 9ml 熔化的 Mueller Hinton 琼脂培养基。混合添加了药物的琼脂,倾入 15 x 100mm 培替氏培养皿,使其固化和干燥,然后接种。

将每种供试生物小瓶保持在液氮冰库的汽相中冷冻。在 35 $^{\circ}\text{C}$ 下,

供试培养物在适合于生物的培养基上生长过夜。用无菌拭子收集菌落，制备在胰酪豆胨培养液(TSB)中的细胞悬液，使浊度等于 0.5 McFarland标准。制备每份悬液在TSB中的1:20稀释液。使用Steers复制物，用 0.001ml 细胞悬液滴接种含有添加了药物的琼脂的平板，所得每个斑点有大约 10^4 至 10^5 个细胞。平板在 35C 下恒温过夜。

恒温后，读取并记录最小抑制浓度(MIC $\mu\text{g/ml}$)，这是药物抑制生物可见生长的最低浓度。数据如表 I 所示。

表 I

实施例号	SAUR ^a 9213 MIC	SEPI ^b 12084 MIC	EFAE ^c 9217 MIC	SPNE ^d 9912 MIC	HINF ^e 30063 MIC	MCAT ^f 30610 MIC
1	4	1	4	0.5	8	8
3	4	1	4	1	32	8
4	1	<0.5	1	<0.5	8	2

a) 金黄色葡萄球菌 (*S. aureus*)，培养物 9213

b) 表皮葡萄球菌 (*S. epidermidis*)，培养物 12084

c) 粪肠球菌 (*E. faecalis*)，培养物 9217

d) 肺炎链球菌 (*S. pneumoniae*)，培养物 9912

e) 流感嗜血杆菌 (*H. influenzae*)，培养物 30063

f) 卡他球菌 (*M. catarrhalis*)，培养物 30610