

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
C07D413/10



[12] 发 明 专 利 说 明 书

C07D487/04 C07D417/10
//(C07D413/10,263 : 20,
227 : 04)

[21] ZL 专利号 01133003.1

[45] 授权公告日 2004 年 9 月 22 日

[11] 授权公告号 CN 1167701C

[22] 申请日 1997.3.28 [21] 申请号 01133003.1
分案原申请号 97193658.7
[30] 优先权
[32] 1996.4.11 [33] US [31] 60/015,499
[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 B·A·佩尔曼 W·R·佩拉特
M·R·巴巴切恩 P·R·曼尼内
D·S·托普斯 D·J·霍瑟
T·J·弗雷克
审查员 田 芳

[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 李华英

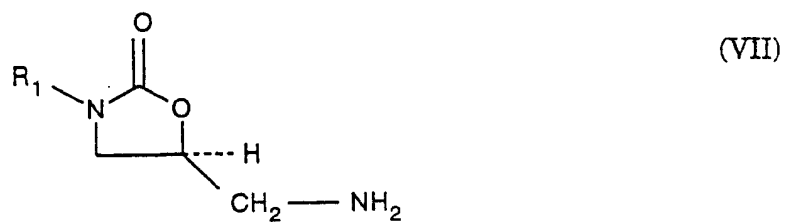
权利要求书 10 页 说明书 42 页

[54] 发明名称 制备噁唑烷酮胺的方法
[57] 摘要

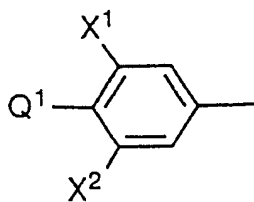
本发明包括用二羟基化合物(I)或缩水甘油(IV)作为起始物质,从氨基甲酸酯(IIA)或三氟乙酰胺(II B)生产5-羟基甲基取代的噁唑烷酮醇(III)和将羟基甲基取代的噁唑烷酮醇(III)转化为相应的氨基化合物5-氨基甲基取代的噁唑烷酮胺(VII)的方法,所述噁唑烷酮胺酰化后形成在商业上有用的抗菌剂5-酰氨基甲基取代的噁唑烷酮(VIII)。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1、制备式 (VII) 的 5-氨基甲基取代的噁唑烷酮胺的方法



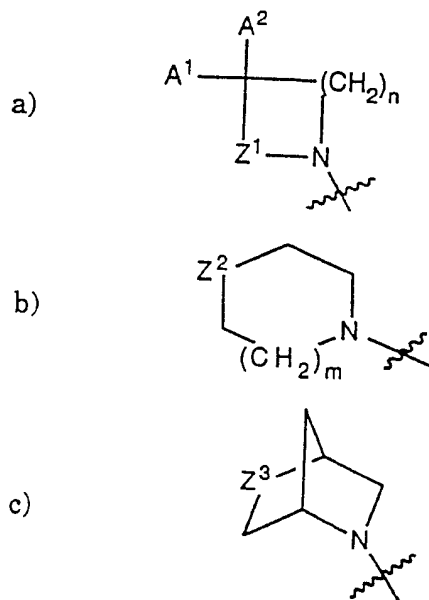
其中 R_1 为:

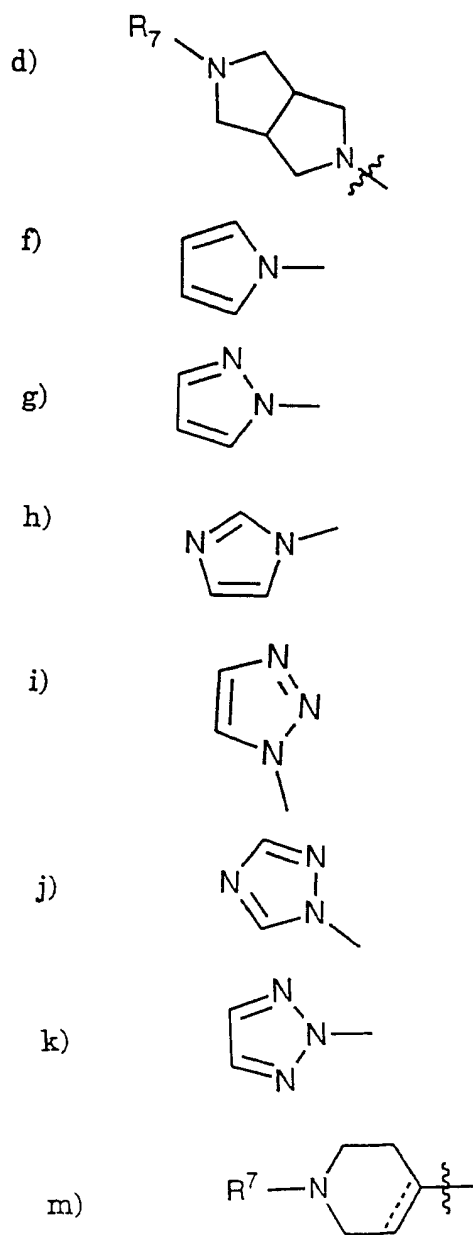


其中 X^1 为 - H 或 - F;

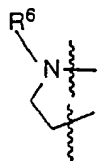
其中 X^2 为 - H 或 - F;

其中 Q^1 为:





Q^1 和 X^2 一起为:



其中 Z^1 为:

- a)-CH₂-,
- b)-CH(R⁴)-CH₂-,
- c)-C(O)-, 或
- d)-CH₂CH₂CH₂-;

其中 Z^2 为:

- a)-O₂S-,
- b)-O-,
- c)-N(R⁷)-,
- d)-OS-,或
- e)-S-;

其中 Z^3 为:

- a)-O₂S-,
- b)-O-,
- c)-OS-, 或
- d)-S-;

其中 A^1 为:

- a)H-或
- b)CH₃;

其中 A^2 为:

- a)H-,
- b)HO-,
- c)CH₃-,
- d)CH₃O-,
- e)R²O-CH₂-C(O)-NH-,
- f)R³O-C(O)-NH-,
- g)(C₁-C₂)烷基-O-C(O)-,

h) $\text{HO}-\text{CH}_2-$,

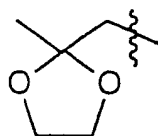
i) $\text{CH}_3\text{O}-\text{NH}-$,

j) (C_1-C_3) 烷基- $\text{O}_2\text{C}-$

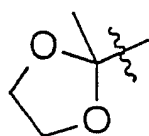
k) $\text{CH}_3-\text{C}(\text{O})-$,

l) $\text{CH}_3-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-$,

m)

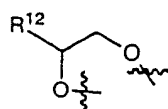


n)



A^1 和 A^2 一起为:

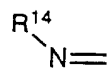
a)



b)



c)



其中 R^2 为:

a) $\text{H}-$,

b) CH_3- ,

c) 苯基- CH_2- , 或

d) $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$;

其中 R^3 为:

a) (C_1-C_3) 烷基-,或

b) 苯基;

其中 R^4 为:

a) H-,或

b) HO-;

其中 R^6 为:

a) $CH_3-C(O)-$,

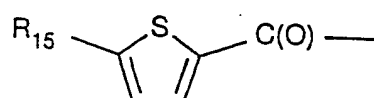
b) $H-C(O)-$,

c) $Cl_2CH-C(O)-$,

d) $HOCH_2-C(O)-$

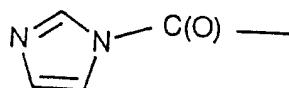
e) CH_3SO_2- ,

f)



g) $F_2CHC(O)-$,

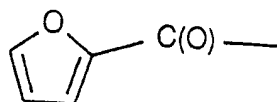
h)



i) $H_3C-C(O)-O-CH_2-C(O)-$,

j) $H-C(O)-O-CH_2-C(O)-$,

k)



l) $HC\equiv CH-CH_2O-CH_2-C(O)-$ 或

m) 苯基- $CH_2-O-CH_2-C(O)-$;

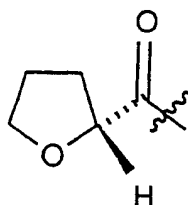
其中 R^7 为:

a) $R^2O-C(R^{10})(R^{11})-C(O)-$,

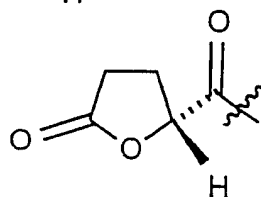
b) $R^3O-C(O)-$,

c) $R^8-C(O)-$,

d)



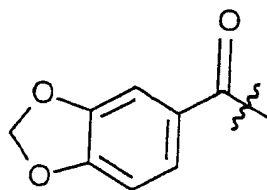
e)



f) $H_3C-C(O)-(CH_2)_2-C(O)-$,

g) R^9-SO_2- ,

h)



i) $HO-CH_2-C(O)-$,

j) $R^{16}-(CH_2)_2-$,

k) $R^{13}-C(O)-O-CH_2-C(O)-$,

l) $(CH_3)_2N-CH_2-C(O)-NH-$,

m) $NC-CH_2-$ 或

n) $F_2-CH-CH_2-$;

其中 R^8 为:

a) $H-$,

b) (C_1-C_4) 烷基,

c) 芳基- $(CH_2)_p$,

d) ClH_2C- ,

e) Cl_2HC- ,

f) FH_2C- ,

g) F_2HC- 或

h) (C_3-C_6) 环烷基;

其中 R^9 为:

a)-CH₃,

b)-CH₂Cl,

c)-CH₂CH=CH₂,

d)芳基或

e)-CH₂CN;

其中 R¹⁰ 为 H-或 CH₃-;

其中 R¹¹ 为 H-或 CH₃-;

其中 R¹² 为:

a)H-,

b)CH₃O-CH₂O-CH₂-或

c)HOCH₂-;

其中 R¹³ 为:

a)CH₃-,

b)HOCH₂-,

c)(CH₃)₂N-苯基-, 或

d)(CH₃)₂N-CH₂-;

其中 R¹⁴ 为:

a)HO-,

b)CH₃O-,

c)H₂N-,

d)CH₃O-C(O)-O-,

e)CH₃-C(O)-O-CH₂-C(O)-O-,

f)苯基-CH₂-O-CH₂-C(O)-O-,

g)HO-(CH₂)₂-O-,

h)CH₃O-CH₂-O-(CH₂)₂-O-,或

i)CH₃O-CH₂-O-;

其中 R¹⁵ 为:

a)H-或

b)Cl;

其中 R¹⁶ 为:

a)HO-,

b)CH₃O-,或

c)F;

其中 m 为 0 或 1;

其中 n 为 1 - 3;

其中 p 为 0 或 1;

其中芳基为由 0 或 1 个下列基团取代的苯基:

a)-F,

b)-Cl,

c)-OCH₃,

d)-OH,

e)-NH₂,

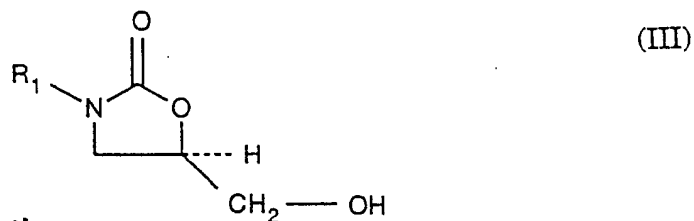
f)-(C₁-C₄)烷基,

g)-O-C(O)-OCH₃,或

h)-NO₂

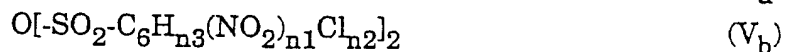
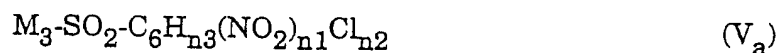
该方法包括:

(1)、将式 (III) 5 - 羟基甲基取代的噁唑烷酮醇



其中 R₁ 如上定义,

与磺酰化试剂接触, 所述磺酰化试剂选自式 (V_a - V_d) 化合物



其中 n₁ 为 0、1 或 2;

其中 n₂ 为 0 - 4, 条件是:

如果 n₁ 为 0, 那么 n₂ 为 2、3 或 4,

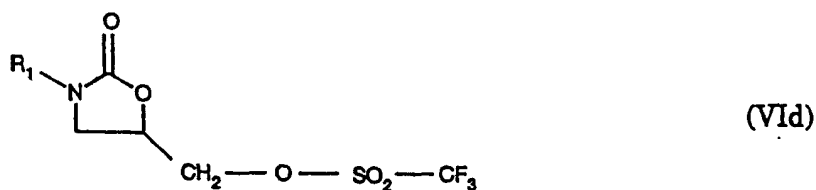
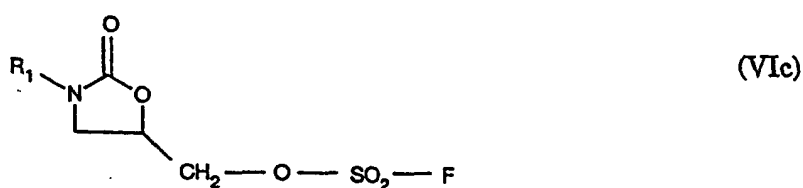
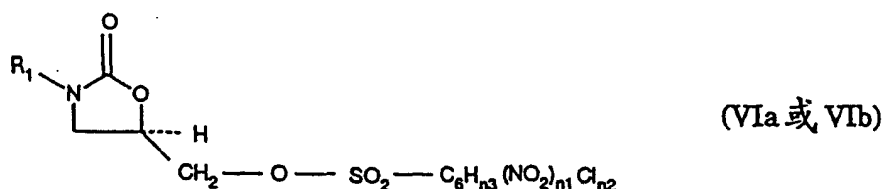
如果 n₁ 为 1, 那么 n₂ 为 0 或 1,

如果 n₁ 为 2, 那么 n₂ 为 0;

其中 n_3 为 $5-(n_1+n_2)$;

其中 M_3 为 Cl-或 Br-,

产生相应的式 (VI_a-VI_d) 噁唑烷酮磺酸酯



和

(2) 在低于 239kPa、在 50℃ 以下, 将噁唑烷酮磺酸酯 (VI_a-VI_d) 与氨水溶液接触。

2. 权利要求 1 的方法, 其中磺酰化基团选自 2-硝基苯磺酰基, 3-硝基苯磺酰基, 4-硝基苯磺酰基, 2, 4-二硝基苯磺酰基和 2, 5-二氯苯磺酰基。

3. 权利要求 1 的方法, 其中在 0-136kPa 下进行步骤 (2)。

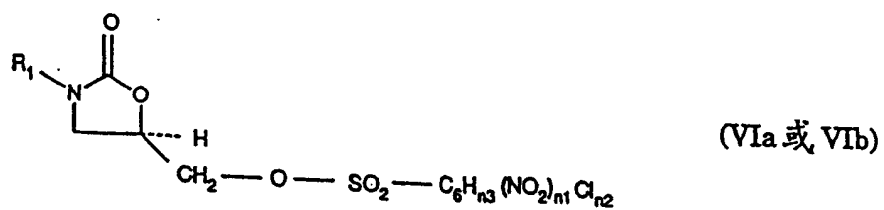
4. 权利要求 1-3 任一项的方法, 其中步骤 (2) 是在水杨醛存在下进行的。

5. 权利要求 1-3 任一项的方法, 其中 M_3 为 Cl。

6. 权利要求 1-3 任一项的方法, 其中在水存在下进行步骤 (1)。

7. 权利要求 1-3 任一项的方法, 其中 R_1 为由一个 F 和一个如权利要求 1 定义的 Q^1 取代的苯基。

8. 下式 VI_a 或 VIb 的噁唑烷酮磺酸酯,



其中 R_1 、 n_1 、 n_2 和 n_3 如权利要求 1 中所定义。

制备噁唑烷酮胺的方法

本发明是申请号为 97193658.7、发明名称为“制备噁唑烷酮的方法”的中国专利申请的分案申请。

技术领域

本发明涉及生产 5-羟甲基取代的噁唑烷酮醇(III)的方法。也公开了 5-羟甲基取代的噁唑烷酮醇(III)向相应的 5-氨基甲基取代的噁唑烷酮胺(VII)转化的方法,所述噁唑烷酮胺在生产噁唑烷酮抗菌药物(VIII)中是有用的。

背景技术

美国专利 5164510、5182403 和 5225565 中公开了 5'-二氢吡啶基噁唑烷酮、3-(5'-吡啶基)噁唑烷酮、3-(稠环取代的)苯基噁唑烷酮分别用作抗菌剂。

美国专利 5231188 和 5247090 公开各种三环〔6.5.5〕和〔6.6.5〕稠环噁唑烷酮用作抗菌剂。

国际公开的 WO93/09103 公开了单-和二-卤代苯基噁唑烷酮,因其抗菌活性而可用作药物。

美国专利 4150029、4250318、4476136、4340606 和 4461773 公开了由胺($R-NHX_1$, 其中 X_1 为 -H 或对甲苯磺酰基)和 R, S-缩水甘油($C^*H_2-O-C^*H-CH_2-OH$, 其中有*标记的碳原子键合在一起,环化形成环氧化物)合成 5-羟甲基噁唑烷酮。通过扁桃酸盐分步结晶来分离由该方法生产的对映体混合物(由式 $R-NH-CH_2-CHOH-CH_2-OH$ 表示)。然后,在甲醇钠存在下,通过与碳酸二乙基酯缩合,将对映体纯的 R-二醇转化为相应的 5R-羟基甲基取代的噁唑烷酮(III)。这些 5R-羟基甲基取代的噁唑烷酮用作可药用噁唑烷酮的合成前体。烦琐的步骤使该方法不具吸引力。

药物化学杂志(J. Med. Chem.), 32, 1673(1989)、四面体(Tetrahedron) 45, 1323(1989)和美国专利 4948801 公开了生产噁唑烷酮的方法,该方法包括在催化量的溴化锂-氧化三丁基膦复合物存在下异氰酸酯($R-N=C=O$)与(R)-缩水甘油基丁酸酯反应产生相应的 5R-丁酰氧基甲基取代的噁唑烷酮。该方法在 135 - 145 °C

下进行。然后，在下一步中将丁酸酯水解而获得相应的 5 - 羟基甲基取代的噁唑烷酮。原材料异氰酸酯的较高的费用和/或大量的使用并需要高的温度使该方法的吸引力明显受到影响。

1993 年 8 月于芝加哥 (IL) 的第 206 届美国化学会国际会议论文摘要；美国化学会：华盛顿特区，1993；ORGN089；药物化学杂志，39,673 (1996)；药物化学杂志，39,680(1996)；国际申请公开 WO93/09103、WO 93/09103、WO 95/07271 和 WO 93/23384；PCT 申请 PCT/US95/12751 和 PCT/US95/10992；1995 年 9 月于 San Francisco (CA) 的第 35 届抗菌剂和化疗研讨会 (Interescience Conference) 论文摘要；美国微生物学会：华盛顿特区 1995；摘要号 F208；1995 年 9 月于 San Francisco (CA) 的第 35 届抗菌剂和化疗研讨会论文摘要；美国微生物学会：华盛顿特区 1995；摘要号 F207；1995 年 9 月于 San Francisco (CA) 的第 35 届抗菌剂和化疗研讨会论文摘要；美国微生物学会：华盛顿特区 1995；摘要号 F206；1995 年 9 月于 San Francisco (CA) 的第 35 届抗菌剂和化疗研讨会论文摘要；美国微生物学会：华盛顿特区 1995；摘要号 F227；公开了在 - 78 到 - 40 °C 温度下氨基甲酸酯与正丁基锂、二异丙基氨基锂或六甲基二硅氮烷基锂反应，然后，在 - 78 °C 下与缩水甘油基丁酸酯反应并温热到 20 - 25 °C 以产生 5 - 羟基甲基取代的噁唑烷酮 (III)，其中的酯在反应期间被解离。

美国专利 4062862 和 4236012 中公开了制备噁唑烷酮的方法，它包括环氧化物与伯胺（在氮原子上无任何取代基）的氨基甲酸酯在催化剂存在下进行反应。该方法“优选的是在 100 - 150 °C 温度下进行数小时。”

加拿大专利 681830 公开了制备噁唑烷酮的方法，它包括缩水甘油的芳基醚与伯胺氨基甲酸酯在碱性催化剂（优选氨基锂或氢氧化锂）存在下进行反应。该方法“优选在 150 - 165 °C 温度范围内”进行。产物是 5 - 羟基甲基取代的噁唑烷酮的芳基醚并且产率是低的（40 - 78 %）。

美国化学会会志 (J. Am Chem. Soc.), 64, 1291 (1942) 和美国专利 3547951 公开了将伯醇转化为胺的方法, 包括用甲磺酰氯处理而产生甲磺酸酯, 然后将该甲磺酸酯与无水氨在室温下密封的反应器并在高压下接触。

也知道伯醇的甲磺酸酯与含水的氨反应获得相应的伯胺, 但需要高温和高压 (85 psig)。通常该方法不能使用常规目的的反应器而必需在特殊的高压反应器中进行。

国际公开 WO95/07271 公开了噁唑烷酮甲磺酸酯氨解的方法。

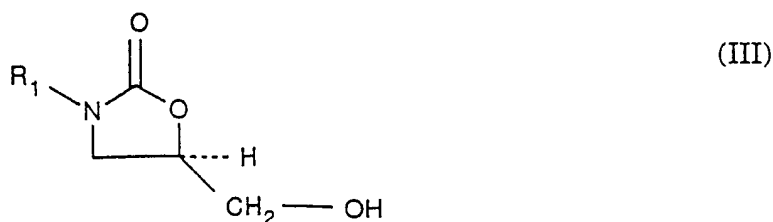
美国专利 4476136 公开了一种 5 - 羟基甲基取代的噁唑烷酮 (III) 转化为相应的 5 (S) - 氨基甲基取代的噁唑烷酮 (VII) 的方法, 它包括依次用甲磺酰氯、苯邻二甲酰亚胺钾和胼处理。该反应过程中产生难以与所需产物分离的副产物。

药物化学杂志, 32, 1673(1989)和四面体 45, 1323(1989)公开了将 5 - 羟基甲基取代的噁唑烷酮转化为相应的 5S - 乙酰氨基甲基取代的噁唑烷酮的方法, 包括依次用甲磺酰氯或甲苯磺酰氯、叠氮化钠、三甲基亚磷酸酯或二氧化铂/氢、乙酸酐或乙酰氯反应产生所需的 5 (S) - 乙酰氨基甲基取代的噁唑烷酮。已知叠氮化钠是爆炸性危险品。

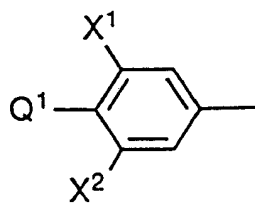
美国专利 5210303 公开了将各种取代的苄基氯转化为相应的苯甲胺, 它通过在芳醛存在下与含水的氨加热以抑制二烷基化作用。由二烷基化所产生的杂质通常难以去除, 见 Chem. Lett., 1057 (1978)。

发明内容

本发明公开了制备下式 5 - 羟基甲基取代的噁唑烷酮 (III) 及其被保护形式的方法



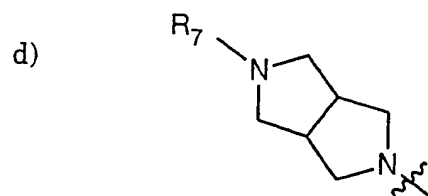
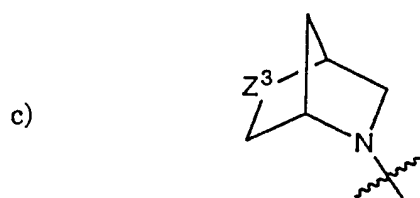
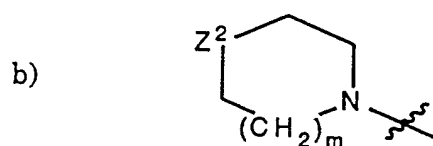
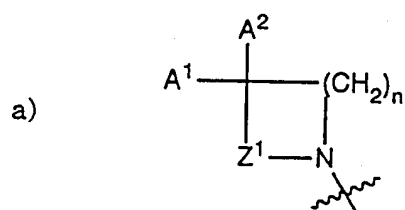
其中 R₁ 为:



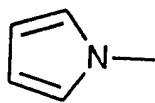
其中 X^1 为 - H 或 - F;

其中 X^2 为 - H 或 - F;

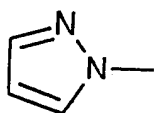
其中 Q^1 为:



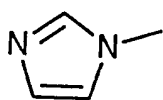
f)



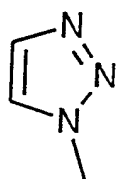
g)



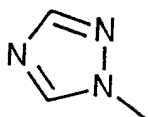
h)



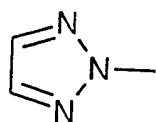
i)



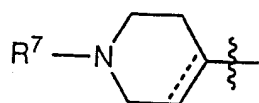
j)



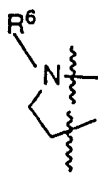
k)



m)



Q^1 和 X^2 一起为:



其中 Z^1 为:

- a)-CH₂-,
- b)-CH(R⁴)-CH₂-,
- c)-C(O)-, 或
- d)-CH₂CH₂CH₂-;

其中 Z^2 为:

- a)-O₂S-,
- b)-O-,
- c)-N(R⁷)-,
- d)-OS-,或
- e)-S-;

其中 Z^3 为:

- a)-O₂S-,
- b)-O-,
- c)-OS-, 或
- d)-S-;

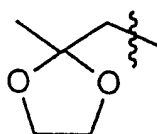
其中 A^1 为:

- a)H-或
- b)CH₃;

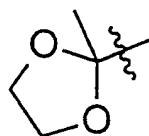
其中 A^2 为:

- a)H-,
- b)HO-,
- c)CH₃-,
- d)CH₃O ,
- e)R²O-CH₂-C(O)-NH-,
- f)R³O-C(O)-NH-,
- g)(C₁-C₂)烷基-O-C(O)-,

- h) $\text{HO}-\text{CH}_2-$,
 i) $\text{CH}_3\text{O}-\text{NH}-$,
 j) (C_1-C_3) 烷基- $\text{O}_2\text{C}-$
 k) $\text{CH}_3-\text{C}(\text{O})-$,
 l) $\text{CH}_3-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-$,
 m)

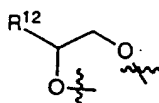


n)



A^1 和 A^2 一起为:

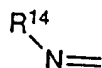
a)



b)



c)



其中 R^1 为:

- a) $-\text{CHO}$,
 b) $-\text{COCH}_3$,
 c) $-\text{COCHCl}_2$,
 d) $-\text{COCHF}_2$,
 e) $-\text{CO}_2\text{CH}_3$,
 f) $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ -, 或
 g) $-\text{COCH}_2\text{OH}$;

其中 R^2 为:

- a) $\text{H}-$,
 b) CH_3- ,
 c) 苯基- CH_2- , 或

d) $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$;

其中 R^3 为:

a) (C_1-C_3) 烷基-, 或

b) 苯基;

其中 R^4 为:

a) $\text{H}-$, 或

b) $\text{HO}-$;

其中 R^5 为:

a) $\text{H}-$,

b) (C_1-C_3) 烷基,

c) $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-$, 或

d) $\text{CH}_3-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$;

其中 R^6 为:

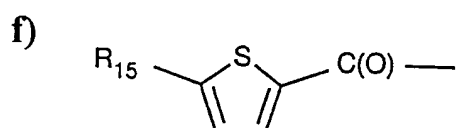
a) $\text{CH}_3-\text{C}(\text{O})-$,

b) $\text{H}-\text{C}(\text{O})-$,

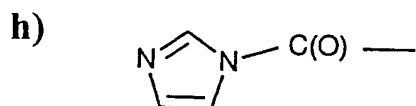
c) $\text{Cl}_2\text{CH}-\text{C}(\text{O})-$,

d) $\text{HOCH}_2-\text{C}(\text{O})-$

e) CH_3SO_2- ,

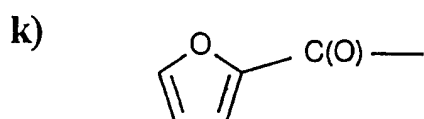


g) $\text{F}_2\text{CHC}(\text{O})-$,



i) $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$,

j) $\text{H}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$,



l) $\text{HC}\equiv\text{CH}-\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$ 或

m) 苯基-CH₂-O-CH₂-C(O)-;

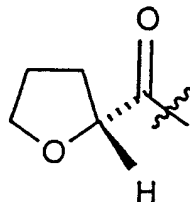
其中 R⁷ 为:

a) R²O-C(R¹⁰)(R¹¹)-C(O)-,

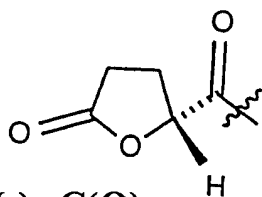
b) R³O-C(O)-,

c) R⁸-C(O)-,

d)



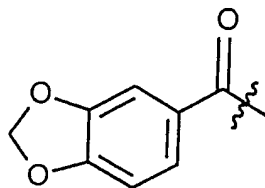
e)



f) H₃C-C(O)-(CH₂)₂-C(O)-,

g) R⁹-SO₂-,

h)



i) HO-CH₂-C(O)-,

j) R¹⁶-(CH₂)₂-,

k) R¹³-C(O)-O-CH₂-C(O)-,

l) (CH₃)₂N-CH₂-C(O)-NH-,

m) NC-CH₂-或

n) F₂-CH-CH₂-;

其中 R⁸ 为:

a) H-,

b) (C₁-C₄) 烷基,

c) 芳基-(CH₂)_p,

d) ClH₂C-,

e) Cl₂HC-,

f) FH₂C-,

g) F₂HC-或

h) (C₃-C₆) 环烷基;

其中 R^9 为:

- a)-CH₃,
- b)-CH₂Cl,
- c)-CH₂CH=CH₂,
- d)芳基或
- e)CH₂CN;

其中 R^{10} 为 H-或 CH₃-;

其中 R^{11} 为 H-或 CH₃-;

其中 R^{12} 为:

- a)H-,
- b)CH₃O-CH₂O-CH₂-或
- c)HOCH₂-;

其中 R^{13} 为:

- a)CH₃-,
- b)HOCH₂-,
- c) (CH₃)₂N-苯基-, 或
- d) (CH₃)₂N-CH₂-;

其中 R^{14} 为:

- a)HO-,
- b)CH₃O-,
- c)H₂N-,
- d)CH₃O-C(O)-O-,
- e)CH₃-C(O)-O-CH₂-C(O)-O-,
- f)苯基-CH₂-O-CH₂-C(O)-O-,
- g)HO-(CH₂)₂-O-,
- h)CH₃O-CH₂-O-(CH₂)₂-O-,或
- i)CH₃O-CH₂-O-;

其中 R^{15} 为:

- a)H-或
- b)Cl;

其中 R^{16} 为:

a)HO-,

b)CH₃O-,或

c)F;

其中 m 为 0 或 1;

其中 n 为 1 - 3;

其中 p 为 0 或 1;

其中芳基为由 0 或 1 个下列基团取代的苯基:

a)-F,

b)-Cl,

c)-OCH₃,

d)-OH,

e)-NH₂,

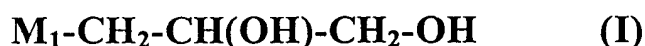
f)-(C₁-C₄)烷基,

g)-O-C(O)-OCH₃,或

h)-NO₂

该方法包括在锂离子和共轭酸 pKa 大于约 8 的碱存在下, 将选自下组的羟基化合物:

(a)式 (I) 的(S)-, (R)-二羟基化合物



或其任何混合物, 其中 M₁ 为 -Cl, -Br 或 -O-SO₂-φ-CH₃, 或

(b)(S)-, (R)-缩水甘油(IV)



或其混合物, 其中由*标示的碳原子各连结到相同的氧原子(-O-)上形成三元环,

与式 (IIA) 氨基甲酸酯

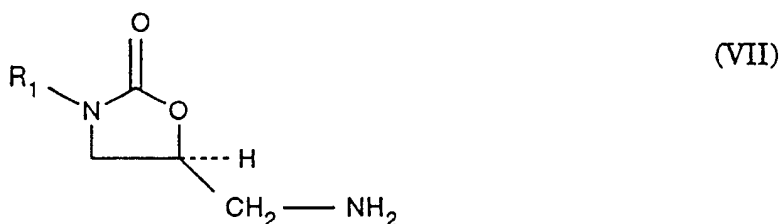


或式 (IIB) 三氟乙酰胺



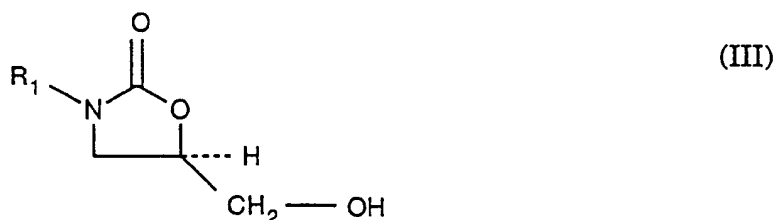
接触, 其中 -O-M₂ 为碱, 其共轭酸 pKa 大约在 8 - 24, 并且 R₁ 如上定义。

也公开制备式 (VII) 5-氨基甲基取代的噁唑烷酮胺的方法



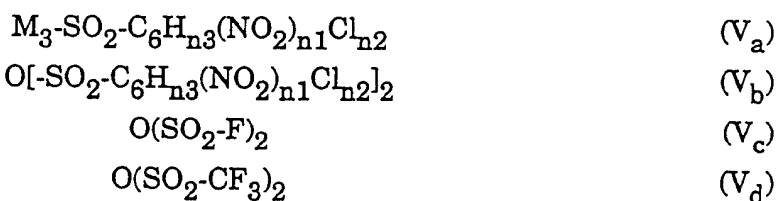
其中 R₁ 如上定义, 它包括:

(1) 将式 (III) 5-羟基甲基取代的噁唑烷酮醇



其中 R₁ 如上定义,

与磺酰化试剂接触, 所述磺酰化试剂选自式 (V_a - V_d) 化合物



其中 n₁ 为 0、1 或 2;

其中 n₂ 为 0 - 4, 条件是:

如果 n₁ 为 0, 那么 n₂ 为 2、3 或 4,

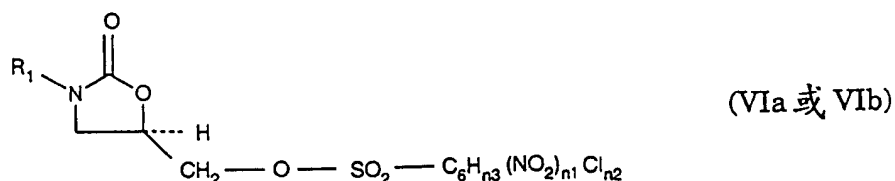
如果 n₁ 为 1, 那么 n₂ 为 0 或 1,

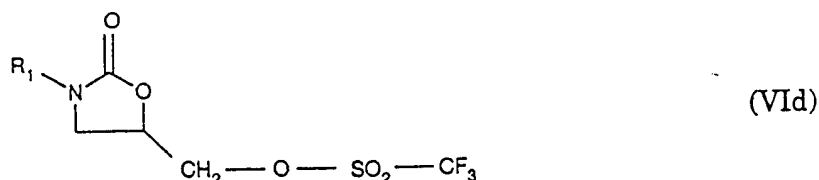
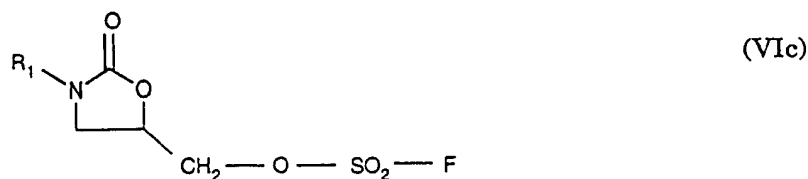
如果 n₁ 为 2, 那么 n₂ 为 0;

其中 n₃ 为 5-(n₁+n₂);

其中 M₃ 为 Cl-或 Br-,

产生相应的式 (VI_a - VI_d) 噁唑烷酮磺酸酯





(2) 在低于约 30psig 大气压下, 将噁唑烷酮磺酸盐 (VI_a - VI_d) 与氨接触。

制备 5 - 羟基甲基取代的噁唑烷酮醇 (III) 的方法可以为将式 (I) 非环(S)-, (R)-二羟基化合物或其任何混合物, 或(S)-, (R)-缩水甘油 (IV) 或其任何混合物与氨基甲酸酯 (IIA) 或式 (IIB) 三氟乙酰胺偶联。

5 - 羟基甲基取代的噁唑烷酮醇 (III) 可用作中间体来生产 5 - 氨基甲基取代的噁唑烷酮胺 (VII), 该 5 - 氨基甲基取代的噁唑烷酮胺 (VII) 可酰化来制备可药用 5 - 酰氨基甲基取代的噁唑烷酮 (VIII) 抗菌剂。由于具有对映体中心, 可生产 5(R)-, 5(S)-酰氨基甲基取代的噁唑烷酮 (VIII) 及其混合物。5 - 酰氨基甲基取代的噁唑烷酮 (VIII) (S) - 对映体具有抗菌活性, (R) - 对映体没有。5(S)-氨基甲基取代的噁唑烷酮胺 (VII) 对映体是由 5(R)-羟基甲基取代噁唑烷酮醇 (III) 对映体生产的, 所述 5(R)-羟基甲基取代的噁唑烷酮醇 (III) 对映体是由(S)-二羟基化合物 (I) 或(S)-缩水甘油 (IV) 生产的。因此, 所需要和优选的对映体顺序是利用对映体纯 (S) - 二羟基化合物 (I) 或 (S) - 缩水甘油 (IV) 得到 (R) - 5 - 羟基甲基取代的噁唑烷酮醇 (III), 利用该 (R) - 5 - 羟基甲基取代的噁唑烷酮醇 (III) 得到对映体纯 (S) - 5 - 氨基甲基取代的噁唑烷酮胺 (VII), 将该 (S) - 5 - 氨基甲基取代的噁唑烷酮胺 (VII) 转化为对映体纯 (S) - 5 - 酰氨基甲基取代的噁唑烷酮 (VIII)。但显而易见, 本领域技术人员可以用相反的对映体形式很容易地完成相同的方法步骤

并且在该方法的任何点将不需要的对映体构型转化为需要的构型。因此认为,利用任何对映体形式进行所公开方法的化学过程都与所述公开方法相同。

二羟基化合物式 (I) $M_1-CH_2-CH(OH)-CH_2-OH$ 和缩水甘油式 (IV) $C^*H_2-C^*H-CH_2-OH$, 其中由*标示的碳原子各连结到相同的氧原子(-O-)上形成三元环, 是本领域技术人员已知的或者可以按照本领域技术人员已知的方法很容易地从已知的化合物制备。优选地, 羟基起始物质为二羟基化合物 (I)。优选地, 二羟基化合物 (I) 和缩水甘油 (IV) 是 (S) - 对映体。优选地, M_1 为 Cl-; 优选地, 二羟基化合物 (I) 为权利要求 5, 它可以通过商业渠道购得。

氨基甲酸酯式 (IIA) $R_1-NH-CO-O-M_2$ 和三氟乙酰胺式 (IIB) $R_1-NH-CO-CF_3$ 也是本领域技术人员已知的并且可以按照本领域技术人员已知的方法从已知的化合物制备。离去基团 M_2 的性质是不重要的, 因为如本领域技术人员已知的, 它在反应过程中失去。适宜的 M_2 (离去基团) 为下列基团, 其中 -O- M_2 为碱, 其共轭酸的 pka 大约为 8 - 24。优选的 M_2 包括

C_1-C_{20} 烷基,

C_3-C_7 环烷基,

未取代或由一个或两个 C_1-C_3 烷基或者 F-, Cl-, Br-, I- 取代的 ϕ ,

$CH_2=CH-CH_2-$,

$CH_3-CH=CH-CH_2-$,

$(CH_3)_2C=CH-CH_2-$,

$CH_2=CH-$,

$\phi-CH=CH-CH_2-$,

未取代或在 ϕ -上由一个或两个 -Cl, C_1-C_4 烷基 -NO₂-, -CN, -CF₃ 取代的 $\phi-CH_2-$,

9-苄基甲基,

$(Cl)_3C-CH_2-$,

2-三甲基甲硅烷基乙基,

$\phi\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$,

1-金刚烷基,

$(\phi)_2\text{-CH-}$,

$\text{CH}\equiv\text{C-C(CH}_3)_2\text{-}$,

2-呋喃基甲基,

异冰片基, 更优选地, 离去基团为 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基或苄基。认为任何其它以类似方式发挥作用的离去基团与上述所确定的那些基团等同。氨基甲酸酯 (IIA) 和三氟乙酰胺 (IIB) 携带 5-羟基甲基取代的噁唑烷酮醇 (III) 的芳基/杂芳基 (R_1 -)。优选地, R_1 为由一个-F 和一个取代的胺基取代的苯基; 更优选地, R_1 为 3-氟-4-[4-(苄氧基羰基)-1-哌嗪基]苯基或 3-氟-4-(4-吗啉基)苯基。依赖于 R_1 上的特定取代基, 该基团可以如本领域技术人员已知的那样, 通过本领域技术人员已知的方法被保护, 以便阻止不需要的副反应。例如, 如果 R_1 取代基具有游离的伯或仲羟基, 那么不是必需的, 但优选在 5-羟基甲基取代的噁唑烷酮醇 (III) 形成中, 将其用醇保护基保护。通常, 未保护的醇不干扰二羟基化合物 (I) 或缩水甘油 (IV) 与氨基甲酸酯 (IIA) 或三氟乙酰胺 (IIB) 的反应, 得到 5-羟基甲基取代的噁唑烷酮醇 (III)。然而, 通常, 未保护的醇干扰 5-羟基甲基取代的噁唑烷酮醇 (III) 向相应的 5-氨基甲基取代的噁唑烷酮胺 (VII) 的转化, 因为在另一种伯或仲醇存在下, 选择性地保护 R_1 官能团上伯或仲醇是很困难的或者是不可能的。适宜的保护基是本领域技术人员已知的, 优选地保护基为 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 烷基, $\phi\text{-CH}_2\text{-}$, $\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-}$, $\text{CH}_3\text{-}$, $\text{CH}_3\text{-S-CH}_2\text{-}$, $\phi\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-}$, 四氢吡喃基, $\text{CH}_3\text{CH(O-C}_2\text{H}_5\text{)-}$, 对甲氧基苄基, 对甲氧基苯基, 对硝基苄基, $(\phi)_3\text{C-}$, $(\text{CH}_3)_3\text{-Si-}$, $[\text{CH}_3\text{-CH(CH}_3\text{)}]_3\text{Si-}$, $\phi\text{ (CH}_3)_2\text{Si-}$ 。这些保护基可通过本领域技术人员已知的方法除掉。例如, 如果 R_1 含羟基取代基, 那么它在 5-羟基甲基取代的噁唑烷酮醇 (III) 向 5-氨基甲基取代的噁唑烷酮胺 (VII) 或 5-酰氨基甲基取代的噁唑烷酮 (VIII) 转变过程中必需保护起来。如果 R_1 取代基含伯或仲氨基取代基, 那么, 它在 5-羟基甲基取代的

噁唑烷酮醇 (III) 形成过程中不必保护起来, 但在 5-羟基甲基取代的噁唑烷酮醇 (III) 向相应的 5-氨基甲基取代的噁唑烷酮胺 (VII) 和 5-酰氨基甲基取代的噁唑烷酮 (VIII) 转变过程中必需保护起来。原因是在涉及 5-羟基甲基取代的噁唑烷酮醇 (III) 向相应的 5-酰氨基甲基取代的噁唑烷酮胺 (VIII) 转变的一步或多步中, 该氨基通常进行不需要的副反应。因此, 优选地, 在二羟基化合物 (I) 或缩水甘油 (IV) 与氨基甲酸酯 (IIA) 或三氟乙酰胺 (IIB) 反应前, 将 R_1 官能团中的任何游离氨基保护起来。氨基保护基是本领域技术人员公知的。优选的氨基保护基包括:

(I) C_1 - C_4 烷基,

(II) ϕ - CH_2 -,

(III) $(\phi)_3$ -C-,

(IV) R_a -CO-, 其中 R_a 为 (A) H-, (B) C_1 - C_4 烷基, (C) C_5 - C_7 环烷基, (D) $(C_1$ - C_5 烷基)-O-, (E) Cl_3C - CH_2 -O-, (F) $H_2C=CH$ - CH_2 -O-, (G) ϕ - $CH=CH$ - CH_2 -O-, (H) ϕ - CH_2 -O-, (I) 对甲氧基苯基- CH_2 -O-, (J) 对硝基苯基- CH_2 -O-, (K) ϕ -O-, (L) CH_3 -CO- CH_2 -, (M) $(CH_3)_3Si$ -O-,

(V) R_b - SO_2 -, 其中 R_b 为 (A) $(C_1$ 烷基)-, (B) ϕ -, (C) 对甲基苯基-, (D) ϕ - CH_2 -. 优选的氨基保护基为苄氧基羰基, 它可以通过本领域技术人员已知的催化氢化反应除掉。关于保护基在这些反应中的应用或特定保护基的性质是本领域技术人员已知的。如本领域技术人员已知的那样, 保护基可在最后的反应后除掉, 在所述最后的反应中, 被保护的取代基可能受影响或携带着并在接下来的反应后除掉。例如, 如本领域技术人员已知的那样, 优选在除掉前一直携带着保护基直至最后酰化步骤完成。如本领域技术人员已知的那样, 可在制备 5-酰氨基甲基取代的噁唑烷酮 (VIII) 后, 根据所需要的化学反应, 修改或不修改 R_1 取代基。

二羟基甲基化合物 (I) 或缩水甘油 (IV) 与氨基甲酸酯 (IIA) 或三氟乙酰胺 (IIB) 的反应得到相同的 5-羟基甲基取代的噁唑烷酮

醇 (III)。选择用二羟基化合物 (I) 或缩水甘油 (IV) 来制备特定的 5 - 羟基甲基取代的噁唑烷酮醇 (III) 必须根据实际情况。在各情况下, 没有优选的起始物质; 通常单独根据化学过程和现象, 没有优选的方法。如本领域技术人员已知的那样, 该决定涉及特定起始物质是否可通过商业渠道获得, 其化学和对映体纯度, 其成本等。

本发明的一种方法是在锂阳离子 (Li^+) 和其共轭酸 pK_a 约大于 8 的碱存在下, 将二羟基化合物 (I) 或缩水甘油 (IV) 与氨基甲酸酯 (IIA) 或三氟乙酰胺 (IIB) 反应。

该方法需要 1 摩尔当量的二羟基化合物 (I) 或缩水甘油 (IV) /1 摩尔当量的氨基甲酸酯 (IIA) 或三氟乙酰胺 (IIB)。该反应需要碱, 该碱的性质是不重要的, 只要它足以将氨基甲酸酯 (II) 脱质子化即可。可使用的碱为那些其共轭酸 pK_a 约大于 8 的碱。优选的碱包括下列化合物, 它们选自:

含 1 - 7 个碳原子的烷氧基化合物,

碳酸盐,

甲基、仲丁基和叔丁基阴碳离子,

三 (烷基) 胺, 其中烷基为 1 - 4 个碳原子的烷基,

氨基甲酸酯 (II) 的共轭碱,

DBU,

DBN,

N - 甲基 - 哌啶,

N - 甲基吗啉,

2, 2, 2 - 三氟乙醇盐和

$\text{Cl}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}^-$; 最优选的碱为其骨架为 4 或 5 个碳原子烷氧基的碱。优选地, 4 或 5 个碳原子的醇碱是叔戊醇盐或叔丁醇盐。钠或钾碱与锂盐 (如氯化锂或溴化锂) 一起可用于就地形成锂阳离子和碱。

溶剂的性质是不重要的。可使用的溶剂包括环醚如 THF, 酰胺如 DNF 和 DMAC, 胺如三乙胺、乙腈和醇如叔戊醇和叔丁醇。如本领域技术人员已知的那样, 选择溶剂依赖于氨基甲酸酯 (IIA) 或三氟乙

酰胺 (IIB) 的溶解性。

当起始物质为二羟基化合物 (I) 时, 在与氨基甲酸酯 (IIA) 或三氟乙酰胺 (IIB) 接触之前, 将二羟基化合物 (I) 与环化剂反应是有益的。术语“环化剂”是指将二羟基化合物 (I) 环化成缩水甘油 (IV) 的碱。可使用的环化剂包括其酸的 pKa 约大于 7 的碱; 优选的环化剂为丁醇钠、钾或锂, 氢氧化钠或钾, 碳酸钾, DBU, 叔戊醇锂、钠和钾; 最优选的是叔丁醇钾。优选地, 在 <100 °C 下进行反应, 更优选在 <70 °C 下进行反应, 甚至更优选在 <50 °C 下进行反应并且最优选在 <25 °C 下进行反应。该反应可在室温 (大约 20 - 25 °C) 下进行。在大约 20 °C 下, 反应需要大约 8 小时完成 (在 DMAC 中)。如果需要较快的反应, 可在较高的温度下进行反应。如上所述, 区分伯醇和仲醇是困难的。在环化反应中, 形成简单的醇。例如当碳酸苄酯用于环化反应中时, 形成苄醇。除掉该醇是将醇转化为胺所必需的。这可通过在乙酸乙酯/庚烷 (1/2) 中结晶完成。苄醇留在溶液中而所需要的噁唑烷酮醇以固体的形式分离出来。

合成方案 C 中公开了将 5 - 羟基甲基取代的噁唑烷酮醇 (III) 转化为相应的 5 - 氨基甲基取代的噁唑烷酮胺 (VII) 的方法。以上讨论了保护 R₁ 官能团上醇和/或氨基的情况。将 5 - 羟基甲基取代的噁唑烷酮醇 (III) 与 4 种磺酰化试剂 (V_a-V_d) 之一接触。这 4 种磺酰化试剂为 M₃-SO₂-C₆H_{n3}(NO₂)_{n1}Cl_{n2} (V_a), O[-SO₂-C₆H_{n3}(NO₂)_{n1}Cl_{n2}]₂ (V_b), O(SO₂-F)₂ (V_c) 和 O(SO₂-CF₃)₂ (V_d)。M₃ 为离去基团, 它包括 Cl- 或 Br-; 优选地 M₃ 为 Cl-。将 5 - 羟基甲基取代的噁唑烷酮 (III) 与磺酰化试剂 (V_a-V_d) 接触形成噁唑烷酮磺酸酯 (VI_a-VI_d) 中间体。

通过在 0 °C 下, 在碱存在下, 在惰性溶剂中, 将 5 - 羟基甲基取代的噁唑烷酮 (III) 与至少 1 摩尔当量磺酰化试剂 (V_a-V_d) 接触来进行将 5 - 羟基甲基取代的噁唑烷酮 (III) 转化为相应的噁唑烷酮磺酸酯 (VI) 的磺化反应。可使用的碱包括三乙胺, 三丁胺, 二异丙基乙胺, DABCO, DBU, DBN, 正丁基锂, 乙基氯化镁及其相当物; 优选的是三乙胺。惰性溶剂包括大多数有机溶剂如二氯甲烷, THF,

DMA, DMF, 乙酸乙酯及其相当物; 优选的是二氯甲烷。

在开放或未封闭条件下或在完全封闭条件下, 优选在封闭条件下进行噁唑烷酮磺酸酯 (VI) 向相应的 5 - 氨基甲基取代的噁唑烷酮胺 (VII) 转化的氨解反应。

在任一条件下, 通过优选地在溶剂或溶剂混合物存在下, 将噁唑烷酮磺酸酯 (VI) 与氨 (优选水溶液) 接触来进行氨解反应。优选的溶剂为那些既溶解噁唑烷酮磺酸盐 (VI) 又溶解氨水溶液的溶剂, 因为通过溶解, 可确保二者之间接触。然而, 该方法也可以使用仅部分溶解噁唑烷酮磺酸酯 (VI) 的溶剂, 其不利之处是反应通常较慢。对间硝基苯磺酸酯的情形, 优选的溶剂为乙腈/异丙醇或 THF/异丙醇的混合物。将该系统置于减压状态下。然后, 将该系统密闭或封闭, 加入氨 (优选氨水溶液) 并加热至不超过 50 °C, 优选不超过 40 °C, 优选大约 38 °C (大约 3psig)。在大约 38 - 40 °C 下, 压力大约为 0 - 10psig, 它低于一般反应器的额定上限压力。在这些条件下, 在低于 60 °C, psig 大约为 20。优选地, 在大约 0 - 20psig, 优选地在大约为 0 - 5psig 压力下和大约 60 °C 或更低的温度下进行反应。或者, 在开放的系统中, 在回流下进行反应。在该情况下, 温度将略低并且反应将需要略长的时间完成。氨可以是含水的、含醇的或无水的; 然而, 优选氨水溶液。

或者, 可在芳醛 (IX, Ar-CHO), 优选水杨醛存在下与氨水溶液接触。5 - 氨基甲基取代的噁唑烷酮胺 (VII) 和醛 (IX) 形成具有式 (噁唑烷酮-N=CH-Ar) 的 Schiff 碱, 然后, 如本领域技术人员已知的那样, 将其用酸水溶液水解得到所需要的 5 - 氨基甲基取代的噁唑烷酮胺 (VII)。芳醛 (IX) 对抑制二聚物形成有用。

将 5 - 氨基甲基取代的噁唑烷酮胺 (VII) 通过已知的方法如酰基卤或酸酐酰化形成相应的 5 - 酰氨基甲基取代的噁唑烷酮 (VIII), 见合成方案 D。在制备 5 - 酰氨基甲基取代的噁唑烷酮 (VIII) 后, 任何醇或氨基保护基都必须除掉。然而, 如本领域技术人员已知的那样, 它们可依赖于所述特定取代基, 在反应过程中较早地除去。

已知, 5 - 酰氨基甲基取代的噁唑烷酮 (VIII) 是抗菌剂。R₂

选自-H,未取代或由一个或多个卤素取代的 C_1 - C_{12} 烷基, (C_3 - C_7)环(C_5 - C_9)烷基或-O- R_{2a} , 其中 R_{2a} 为 C_1 - C_6 烷基。优选地, R_2 为 C_1 烷基。

下面定义和解释的是该文件包括说明书和权利要求中所使用的术语。

I、化学式的约定和变量的定义

在说明书中代表各种化合物或分子片断的化学式除了包含明确的结构特征外,还可以包含可变的取代基。这些可变的取代基由字母或带数字下标的字母表示,例如“ Z_1 ”或“ R_i ”表示,其中“ i ”为整数。这些可变的取代基是一价的或二价的,即它们表示由一个或两个化学键连结到所述式上的基团。例如,如果连结到式 $CH_3-C(=Z_1)H$ 上,那么 Z_1 基代表二价可变的取代基。如果连结到式 $CH_3-CH_2-C(R_i)(R_j)-H$ 上,那么 R_i 和 R_j 基代表一价可变的取代基。当以直线方式写化学式时,如上述化学式,括号内所包含的可变取代基与紧靠括号内可变取代基左侧的原子连结。当括号中包含两个或三个连着的可变取代基时,各连着的可变取代基与紧靠左侧不在括号内的前面原子连结。因此,在上式中, R_i 和 R_j 都与前面的碳原子连结。对于任何具有确定碳原子数系统的分子如甾族化合物来说,这些碳原子也可以用 C_i 表示,其中“ i ”为与碳原子数相对应的整数。例如,如甾族化学领域技术人员传统命名的那样, C_6 代表6位或甾核中的碳原子数。同样,术语“ R_6 ”代表在 C_6 位的可变取代基(一价的或二价的)。

以直线方式绘制的化学式或其部分代表原子在直链上。符号“-”通常代表在该链上两个原子之间的键。因此, $CH_3-O-CH_2-CH(R_i)CH_3$ 代表2-取代的-1-甲氧基丙烷化合物。以类似的方式,符号“=”代表双键,例如 $CH_2=C(R_i)-O-CH_3$,并且符号“ $\equiv$ ”代表三键,例如 $HC\equiv C-CH(R_i)-CH_2-CH_3$ 。羰基以两种方式中的任何一种表示: -CO-或-C(=O)-,就简单而言,前者是优选的。

环状化合物或分子片断的化学式可以以直线方式表示。因此,化合物4-氯-2-甲基吡啶可以以直线方式由 $N^*=C(CH_3)-CH=CCl-CH=C^*H$ 表示,通常,用星号(*)标记的原子彼此相连形成环。类似

地, 环状分子片断, 4 - (乙基) - 1 - 哌嗪基可以由 $-N^*-(CH_2)_2-N(C_2H_5)-CH_2-C^*H_2$ 表示。

对于本文的任何化合物来说, 刚性环状结构规定了连结到刚性化合物各碳原子上的取代基相对环平面的定位。对于有两个取代基连结到属于环系统部分的碳原子上 $-C(X_1)(X_2)-$ 的饱和化合物来说, 两个取代基可以处于环的轴向或平伏位置并且可以在轴向/平伏位置之间改变。然而, 两个取代基的位置相对环和彼此之间保持固定。尽管有时两个取代基中的任何一个都可以处于环的平面(平伏)而不是在环的上下(轴向), 但一个取代基总是在另一个的上面。在描述该化合物的化学结构式中, “低于”另一取代基(X_2)的取代基(X_1)将确定为(α)构型并且通过与碳原子虚线连结, 即通过符号“- - -”或“...”连结来确定。连结在另一取代基(X_1)“上面”的相对应的取代基(X_2)确定为(β)构型并且通过与碳原子实线连结表示。

当可变取代基为二价时, 所定义的可变基团的价键可以是连结在一起的或分离的或两种情况同时存在。例如, 与碳原子以 $-C(=R_i)-$ 连结的可变基团 R_i 可以是二价的并且可定义为氧代或酮基(由此形成羰基 $-CO-$)或者被定义为两个分别与单价可变取代基 $\alpha-R_{i-j}$ 和 $\beta-R_{i-k}$ 连结的基团。将二价可变基团 R_i 定义为由两个单价可变取代基组成时, 定义二价可变取代基的规则是形成“ $\alpha-R_{i-j}:\beta-R_{i-k}$ ”或者其某些变体。在这种情况下, $\alpha-R_{i-j}$ 和 $\beta-R_{i-k}$ 与碳原子连结形成 $-C(\alpha-R_{i-j})(\beta-R_{i-k})-$ 。例如, 二价可变基团 R_6 、 $-C(=R_6)-$ 被定义为由两个单价可变取代基组成时, 两个单价可变取代基为 $\alpha-R_{6-1}:\beta-R_{6-2}, \dots, \alpha-R_{6-9}:\beta-R_{6-10}$ 等, 而形成 $-C(\alpha-R_{6-1})(\beta-R_{6-2})-, \dots, C(\alpha-R_{6-9})(\beta-R_{6-10})$ 等。同样地, 对于二价可变取代基 R_{11} , $-C(=R_{11})-$ 来说, 两个单价可变取代基是 $\alpha-R_{11-1}:\beta-R_{11-2}$ 。对于不存在分离 α 和 β 定向的环取代基(如, 由于在环中存在碳碳双键)和与不是环部分的碳原子结合的取代基来说, 仍使用上述规则, 但删除对 α 和 β 的指定。

二价可变基团可被定义为两个独立的单价可变取代基时, 可以将

两个独立的单价可变取代基定义为连结在一起形成二价可变取代基。例如，在式 $-C_1(R_i)H-C_2(R_j)H-$ (C_1 和 C_2 分别任意地定义为第一个和第二个碳原子) 中，可将 R_i 和 R_j 定义为连结在一起而形成 (1) C_1 和 C_2 之间的双键或 (2) 二价基团如氧杂 ($-O-$) 并因此而将该式描述为环氧化物。当 R_i 和 R_j 连结在一起形成更复杂的基团时，如基团 $-X-Y-$ ，那么，该基团的定向是使得上式的 C_1 与 X 结合而 C_2 与 Y 结合。因此，一般来说，“ R_i 和 R_j 连结在一起形成 $-CH_2-CH_2-O-CO-\dots$ ”意指羰基与 C_2 结合的内酯。然而，指定“ $\dots R_i$ 和 R_j 连结在一起形成 $-CO-O-CH_2-CH_2-$ ”时，常规的意思是指羰基与 C_1 连结的内酯。

可变取代基中碳原子的含量以两种方法之一来表示。第一种方法是在可变基团的全称中使用词头如“ C_1-C_4 ”，“1”和“4”均为整数，代表可变取代基中碳原子的最小和最大数目。词头与可变取代基之间以空格分开。例如“ C_1-C_4 烷基”表示 1 到 4 个碳原子的烷基(包括其异构体形式，除非有相反表示)。无论什么时候给出单一的词头，该词头表示被定义可变取代基整个碳原子的含量。因此 C_2-C_4 烷氧基羰基表示 $CH_3-(CH_2)_n-O-CO-$ ，其中 n 为零、1 或 2。第二种方法中，通过将指定的“ C_i-C_j ”置于括号内并将其紧置于被定义基团部分的前面(不间隔空格)来分别表示所定义的该部分的碳原子含量。这样，(C_1-C_3) 烷基羰基与 C_2-C_4 烷基羰基具有相同的意思，因为 C_1-C_3 仅仅指烷氧基的碳原子含量。类似地，尽管 C_2-C_6 烷氧基烷基和 (C_1-C_3) 烷氧基 (C_1-C_3) 烷基均被定义为含有 2-6 个碳原子的烷氧基烷基，但两种定义是有区别的，因为前者的定义是或者烷氧基或者烷基部分含有 4 或 5 个碳原子而后者的定义将这些基团之一限制到 3 个碳原子。

权利要求书中包含相当复杂的(环状)取代基时，在特定取代基命名/指定的段落之后将在括号中作出标注，这种标注相应于一个合成方案中的相同名称/指定，在该合成方案中会给出特定取代基的化学结构式。

II、定义

所有的温度为摄氏度。

TLC 是指薄层层析。

THF 是指四氢呋喃。

DMF 是指二甲基甲酰胺。

DBU 是指 1, 8 - 二氮杂二环[5.4.0.]十一碳 - 7 - 烯。

DBN 是指 1, 5 - 二氮杂二环[4.3.0.]壬 - 5 - 烯。

DABCO 是指 1, 4 - 二氮杂二环[2.2.2]辛烷。

DMA 是指二甲基乙酰胺。

盐水是指饱和氯化钠水溶液。

层析（柱层析和快速层析）是指化合物的纯化/分离，以（载体，洗脱剂）表述。将适宜的级分合并而且浓缩得到所需要的化合物。

IR 是指红外光谱、

CMR 是指 ^{13}C 磁共振光谱，化学位移值是以相距 TMS 的 ppm(δ) 的值来表示的。

NMR 是指核（质子）磁共振光谱，化学位移值是以相距四甲基甲硅烷的 ppm(δ)的值来表示的。

$-\phi$ 是指苯基(C_6H_5)。

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ 是指在 25 $^{\circ}\text{C}$ 和钠 D 线（589A）下，平面偏振光旋转的角度（比旋光）。

MS 是指质谱，以 m/e、m/z 或质量/电荷单位表示。 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 是指母体阳离子加氢原子。EI 是指电子碰撞。CI 是指化学离子化。FAB 是指快速原子轰击。

HRMS 是指高分辨质谱。

可药用是指那些特性和/或物质，从药理学和毒理学观点上看，对病人是适宜的，并且关于组分、配制、稳定性、病人接受性和生物利用度，从物理/化学观点上看，对生产药物的药剂师是适宜的。

当使用溶剂对时，所使用溶剂的比率为体积/体积（v/v）比。

当使用固体在溶剂中的溶解度时，固体与溶剂的比率为重量/体积（wt/v）比。

NNNNNN-NN-N 是指化学摘要（CAS, Columbus, Ohio）登记号，其中“N”为0-9的整数，但删除在6-位数字部分中第一位的0。按照CAS标准，登记号指定特定的化学化合物，条件是已知该化合物存在并以某种方式定性。从大约1967年到现在所公开的化合物都已公开地登记并且该登记号是在CAS关于该登记化合物的数据库中找到参考文献的关键。该CAS数据库可公开地从几家数据库出售者如STN International, System Development Corporation (SDC) Orbit Search Service, Lockheed Dialog, Bibliographic Retrieval System, Questrel等处公开地获得。在实施例中包含了一些化合物的CAS登记号。

“psig”是指“计示压力”，相对于压力（以psi表示）减去1大气压（14.7psi）。

不必进一步详细说明，相信本领域技术人员可利用上述说明书实现本发明全部范围。下列实施例描述了怎样制备各种化合物和/或实现本发明各种方法，并仅用于说明而不以任何方式限定上述公开。本领域技术人员将很快发现对本方法的适当改变，包括对反应物、对反应条件和技术的改变。

具体实施方式

实施例1 (R) - [N - 3 - [3 - 氟 - 4 - [N - 1 - (4 - 苄氧羰基) 哌嗪基] 苯基] - 2 - 氧代 - 5 - 噁唑烷基] 甲醇 (III)

将N - 苄氧羰基 - 3 - 氟 - 4 - (N - 苄氧羰基哌嗪基) 苯胺 (II, 药物化学杂志 39 (3), 673 (1996), 100g 98.4 % 纯的物质, 0.2133 摩尔) 在DMAC (300ml) 中的混合物冷却至0℃。在分液瓶中，将叔戊醇 (75ml, 60.37g, 0.685 摩尔, 3.23eq) 和庚烷 (75ml) 的混合物冷却至-10℃并用正丁基锂的庚烷液 (290ml, 203g 的 14.4 % wt/v 溶液, 含 29.2g 或 0.456 摩尔 = 2/15 eq 的正丁基锂) 处理，同时保

持温度低于 10 °C。然后，将叔戊醇锂混合物加到 N - 苄氧羰基 - 3 - 氟 - 4 - (N - 苄氧羰基哌嗪基) 苯胺 (II) 中，同时保持温度低于 10 °C。

加入纯 S - (+) - 3 - 氟 - 1, 2 - 丙二醇 (I, CAS # 60827 - 45 - 4, 22ml, 29.1 g, 0.263 摩尔, 1.24eq), 用少量庚烷清洗。然后将反应混合物在 20 - 25 °C 下搅拌并通过 TLC 监测 (甲醇/二氯甲烷; 5/95) 直至反应完全。将反应混合物加到乙酸 (40ml, 42.0g, 0.699 摩尔, 3.29eq) 在甲醇 (700ml) 和水 (700ml) 的混合物中。将所得到的淤浆在 20 - 25 °C 下搅拌 30 分钟，冷却至 0 °C，在 0 °C 下搅拌 30 分钟，并过滤。将滤饼用甲醇/水 (50/50) 洗涤并减压干燥，得到标题化合物，TLC (二氯甲烷/甲醇, 95/5) $R_f=0.43$ 。

实施例 2 (R) - [N - 3 - [3 - 氟 - 4 - [N - 1 - (4 - 苄氧羰基) 哌嗪基] 苯基] - 2 - 氧代 - 5 - 噁唑烷基] 甲醇 (III)

将叔戊醇 (0.967g, 10.97mmol, 2.571eq) 冷却至 -10 °C。在搅拌下加入丁基锂 (4.3ml, 2.5M 的己烷液, 10.8mmol, 2.5eq) 同时保持温度低于 5 °C。

将 N - 苄氧羰基 - 3 - 氟 - 4 - (N - 苄氧羰基哌嗪基) 苯胺 (II, 1.9780g, 4.267mmol, 1.000eq) 和二甲基乙酰胺 (6.2ml) 混合，搅拌并冷却至 -25 °C 得到稀淤浆。将叔戊醇混合物加到 N - 苄氧羰基 - 3 - 氟 - 4 - ((4 - 苄氧基羰基) - 1 - 哌嗪基) 苯胺 (II) 的混合物中同时保持温度低于 -20 °C。将得到的混合物升温至 0 °C 并加入 S - (+) - 3 - 氟 - 1, 2 - 丙二醇 (I, 0.5672 g, 5.131 摩尔, 1.20eq)。将得到的混合物升温至 21 °C 并搅拌 7.5 小时。将反应混合物在 20 - 22 °C 下加到甲醇 (28ml) 和冰醋酸 (0.73ml, 12.75mmol) 的混合物中。然后将得到的淤浆冷却至 -30 °C 并通过真空过滤收集该产物并用 -30 °C 甲醇洗涤。将该固体在氮气流下干燥，得到标题化合物，TLC (洗脱剂: 氯仿/甲醇, 90/10), $R_f = 0.67$;

CMR (CDCl₃) 43.91, 46.39, 50.58, 62.60,

67.29, 72.89, 107.21, 107.56, 113.85, 119.36, 127.92, 128.09, 128.52, 133.51, 133.65, 136.05, 136.17, 136.57, 153.91, 154.80, 155.25 和 157.17 δ ; NMR (CDCl_3) 7.43, 7.31-7.37, 7.09, 6.88, 5.15, 4.67-4.90, 3.89-3.99, 3.67-3.74, 3.66, 3.25 和 2.98 δ ; MS (CI, m/e) = 430 (100%, P+1).

实施例 3 (R) - [N - 3 - (3 - 氟 - 4 - (4 - 吗啉基苯基) - 2 - 氧代 - 5 - 噁唑烷基) 甲醇 (III)]

将四氢呋喃 (3.0ml) 和叔戊醇 (0.66ml, 6.03mmol, 2.00eq) 混合。在搅拌下加入丁基锂 (1.8ml, 2.5M 的己烷液, 4.55mmol, 1.5eq) 同时保持温度低于 2.5 $^{\circ}\text{C}$ 。

将 N - 苄氧羰基 - 3 - 氟 - 4 - 吗啉基苯胺 (II, 药物化学杂志, 39 (3), 673 (1996)), 0.9942g, 3.009mmol, 1.000eq) 和四氢呋喃 (3.5ml) 混合, 搅拌并冷却。然后, 将叔戊醇锂混合物加到氨基甲酸酯 (II) 的混合物中, 同时保持温度低于 8 $^{\circ}\text{C}$ 并用四氢呋喃 (1ml) 洗涤。

将四氢呋喃 (3.2ml) 和 S - (+) - 3 - 氟 - 1, 2 - 丙二醇 (I, 0.299ml, 3.58 摩尔, 1.19eq) 混合。将混合物冷却至 -16 $^{\circ}\text{C}$ 并加入叔丁醇钾 (3.2ml, 1.0M 的四氢呋喃液, 3.2mmol, 1.07eq) 同时保持温度低于 -10 $^{\circ}\text{C}$ 。将得到的淤浆在 -14 - 0 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 1 小时, 然后加到锂的阴离子混合物中同时保持两混合物在 0 $^{\circ}\text{C}$, 用 THF (2ml) 洗涤。将得到的淤浆在 20 - 23 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 2 小时, 然后冷却至 6 $^{\circ}\text{C}$ 并加入柠檬酸一水合物 (0.4459g, 2.122mmol, 0.705eq) 在水 (10ml) 中的混合物。将得到的液相分离并将下面的水相用乙酸乙酯 (12ml) 洗涤。将有机层合并并将溶剂减压除掉至净重 9.73g。加入庚烷 (10ml) 和水 (5ml) 并将溶剂减压除掉至总体积 5ml。通过真空过滤收集沉淀的产物并用水 (7ml) 洗涤。将固体在氮气流下干燥, 得到标题化合物, TLC (氯仿/甲醇, 95/5), R_f = 0.23;

CMR (CDCl_3) 46.42, 51.01, 62.58, 73.07, 107.29, 107.64, 113.94, 118.80, 118.85, 128.28, 128.61, 133.15, 133.29, 136.26, 136.38, 153.82, 154.92 和 157.08 δ ; NMR (CDCl_3) 7.42, 7.32-7.37, 7.10, 4.67-4.75, 3.90-4.00, 3.86, 3.70-3.73, 3.44 和 3.03 δ ; MS (EI, m/e) = 296.

或者，可将粗品用二氯甲烷提取。将溶剂减压除去。将固体再溶解在热乙酸乙酯中，加入庚烷，将混合物冷却并回收标题化合物。

实施例 4 (R) - [N - 3 - (3 - 氟 - 4 - [N - 1 - (4 - 苄氧羰基)哌嗪基]苯基) - 2 - 氧代 - 5 - 噁唑烷基] 甲醇 (III)

将叔戊醇 (75ml, 60.3g, 0.68m) 和庚烷 (75ml) 搅拌并冷却至 -10 °C。将该混合物用正丁基锂的庚烷液 (1.6M, 0.46m, 290ml) 处理 30 分钟，同时保持温度 <10 °C。30 分钟后，将叔戊醇锂的混合物在 0 °C 下加到该 N - 苄氧羰基 - 3 - 氟 - 4 - (N - 苄氧羰基哌嗪基) 苯胺 (II, 100g, 0.22m) 和二甲基乙酰胺 (300ml) 的混合物中，同时保持温度 <10 °C。将该混合物搅拌 30 分钟，然后用 S - (+) - 3 - 氟 - 1, 2 - 丙二醇 (I, 22ml, 0.26m) 处理。停止冷却，并将混合物升温至 20 - 25 °C。将反应物通过 TLC 监测并判断大约 8 小时后反应结束。将反应混合物倾入甲醇 (700ml)、水 (700ml) 和乙酸 (40ml) 的混合物中并在 20 - 25 °C 下搅拌 30 分钟，然后搅拌 30 分钟同时冷却至 0 °C。将混合物过滤，用甲醇的水溶液 (50/50) 洗涤并在 45 °C 下减压干燥，得到标题化合物，TLC (硅胶，甲醇/二氯甲烷，5/95)， $R_f = 0.5$ 。(90.3 % 产率)。

实施例 5 (R) - [N - 3 - [3 - 氟 - 4 - (N - 1 - (4 - 苄氧羰基)哌嗪基) - 苯基] - 2 - 氧代 - 5 - 噁唑烷基] 甲醇的 3 - 硝基苯磺酸酯 (VI)

将 (R) - [N - 3 - [3 - 氟 - 4 - (N - 1 - (4 - 苄氧羰基)哌嗪基) - 苯基] - 2 - 氧代 - 5 - 噁唑烷基] 甲醇 (III, 实施例 1, 43g, 0.1m) 和二氯甲烷 (500ml) 的混合物用三乙胺 (32ml, 0.23m) 处理并冷却至 -5 °C。用 1 小时的时间向该混合物中加入 3 - 硝基苯磺酰氯 (CAS # 121-51-7, 32g, 0.14ml) 在二氯甲烷 (60ml) 中的混合物，同时保持温度 <10 °C。将反应物通过 TLC 监测并判断在 45

分钟后反应结束。将混合物用二氯甲烷（500ml）稀释，然后用水（2 × 600ml）洗涤。将有机相用盐酸（1N，400ml）洗涤并浓缩至粘稠的残渣。将该残渣用甲醇（200ml）稀释并搅拌1.5小时。将固体过滤，用甲醇洗涤并在40℃下减压干燥过夜，得到标题化合物，TLC（硅胶；甲醇/二氯甲烷，5/95） $R_f=0.75$ 。

实施例6 (S)-N-[[3-[3-氟-4-(N-1-(4-苄氧羰基)哌嗪基)-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺(VII)

将(R)-[N-3-[3-氟-4-(N-1-(4-苄氧羰基)哌嗪基)-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲醇的3-硝基苯磺酸酯(VI，实施例5，50g, 0.081ml)，异丙醇(250ml)，乙腈(400ml)和氢氧化铵水溶液(29% wt的氨，500ml)的淤浆在40℃下搅拌3.5小时。将该混合物用氨水溶液(100ml)处理并搅拌20小时。将反应物通过TLC监测并判断在此时反应结束。将该混合物在加热下减压浓缩并悬浮在二氯甲烷/水(1250ml/750ml)中。将两相分离并将有机相浓缩得到残渣。

将残渣溶解在二氯甲烷(2L)中并用三乙胺(20ml, 0.14m)处理。将该混合物在20-25℃下，用乙酸酐(10ml, 0.11m)处理10分钟。通过TLC监测乙酰化并判断15分钟后反应结束。将有机混合物用水(2 × 400ml)洗涤，然后浓缩为固体。将固体在乙醇(400ml)中重结晶，过滤并减压干燥得到标题化合物，TLC（硅胶；甲醇/二氯甲烷，5/95） $R_f=0.6$ 。

实施例7 (S)-N-[[3-[3-氟-4-(1-哌嗪基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺盐酸盐(中间体)

在22-42℃下，在42-50psi氢气压下，将(S)-N-[[3-[3-氟-4-(N-1-(4-苄氧羰基)哌嗪基)-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺(VII，实施例6，35kg, 74.5

摩尔)，碳酸钡（5%，10kg, 50%水），甲醇（550L）和四氢呋喃（250L）的混合物搅拌。31小时后，TLC分析表明反应结束并用氮气置换氢气环境。通过过滤沉淀催化剂并将滤液真空浓缩至100L。向该冷却至2℃的混合物中加入甲醇（50L），然后在-2 - 6℃下加入甲醇（100L）和乙酰氯（6.04kg, 77摩尔）。将得到的混合物搅拌90分钟，然后真空浓缩至60L，用丙酮（100L）稀释并再浓缩至100L。将得到的淤浆用丙酮（200L）稀释并在16℃下搅拌15小时。在过滤器上收集固体，用丙酮（50L）洗涤并在0 - 25℃下减压干燥得到所需要的产物。将其在53℃下溶解在甲醇（56L）中，用丙酮（150L）稀释，在48℃下搅拌30分钟，然后冷却至15℃并搅拌18小时。在过滤器上收集固体，用丙酮（50L）洗涤并在20 - 25℃下减压干燥，得到标题化合物。

NMR (CDCl₃) 7.56-7.45, 7.31, 7.12-6.86, 4.79, 4.09-4.0, 3.81, 3.62,

3.40-3.11 和 2.01 δ.

实施例8 (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(羟基乙酰基)-1-哌嗪基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺 3/2 水合物 (VIII)

在搅拌下，用35分钟的时间，向(S)-N-[[3-[3-氟-4-(1-哌嗪基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺盐酸盐（实施例7，16.2kg, 43.5摩尔）、四氢呋喃（205kg）和三乙胺（10.1kg, 100摩尔）的混合物中加入乙酰氧基乙酰氯（6.5kg, 47.8摩尔）的四氢呋喃（11.1kg）液，同时保持温度在22 - 23℃。40分钟后，TLC和HPLC分析表明已经形成乙酰氧基乙酰胺中间体，将该混合物减压浓缩至30L，用甲醇（100L）稀释并浓缩至30L。向该残余液中加入甲醇（25L）和碳酸钾的水溶液（5.6kg 在56L水中）。将得到的混合物在22 - 25℃下搅拌20小时，此时TLC和HPLC分析表明反应结束。将pH用盐酸（4N，14.3L）调至7 - 7.5。将该混合物在22 - 25℃下搅拌18小时，然后在2 - 5℃下搅拌3小时。

在过滤器上收集固体，用水（68L）洗涤并在 20 - 25 °C 和循环氮气下干燥，得到所需要的产物。在 60 - 70 °C 下，将粗品溶解在水（225L）中，通过 0.6 微米的过滤器过滤，用水（55L）稀释并在 15 °C 下搅拌 17 小时。在过滤器上收集固体，在 15 °C 下用水洗涤并在 45 °C 和循环氮气下干燥至水含量为 0.33 %。在 60 - 65 °C 下，将这些固体溶解在乙酸乙酯（143L）、甲醇（65L）和水（1.95L）的溶液中。将该溶液冷却至 15 - 25 °C 并搅拌 16 小时以便于结晶。在过滤器上收集固体，用乙酸乙酯（75L）洗涤并在 45 °C 氮气下干燥，得到所需要的产物。将该产物在 60 - 70 °C 下，从水（147L，然后 133L）中重结晶两次，每次通过 0.6 微米的过滤器过滤并用水（40L 和 30L）洗清。在 30 °C 和循环氮气下，将固体在过滤器上干燥，通过一磨解聚后，得到标题化合物的 3/2 水合物（6.45 % 水），TLC（硅胶；甲醇/二氯甲烷，5/95） $R_f=0.45$; $[\alpha]_D=-20^\circ$ （ $c=1.0$ ，乙醇）。

实施例 9 (R) - [N - 3 - [3 - 氟 - 4 - (N - 1 - (4 - 苄氧羰基) 哌嗪基) - 苯基] - 2 - 氧代 - 5 - 噁唑烷基] 甲醇的 3 - 硝基苯磺酸酯 (VI)

在 0 °C 下，用 6 分钟的时间，向 (R) - [N - 3 - [3 - 氟 - 4 - (N - 1 - (4 - 苄氧羰基) 哌嗪基) - 苯基] - 2 - 氧代 - 5 - 噁唑烷基] 甲醇 (III，实施例 1，5.086g，11.86mmol) 在二氯甲烷（50ml）和三乙胺（2.0ml，14.38mmol）的淤浆中滴加 3 - 硝基苯磺酰氯 (V) 的二氯甲烷溶液（0.356M，33.4ml，11.89mmol）。搅拌 3.25 小时后，另外加入 3.4ml（1.21mmol）0.356M 3 - 硝基苯磺酰氯 (V)。搅拌 1.75 小时后，加入盐酸（1N，50ml）。将两相分离并将水相用二氯甲烷提取。将合并的有机相用盐水洗涤，用硫酸镁干燥并浓缩。将浓缩物在热的二氯甲烷/甲醇中重结晶，得到标题化合物， $mp=155 - 157^\circ\text{C}$ ；NMR (CDCl₃, 400

MHz) 8.72, 8.51, 8.23, 7.81, 7.35, 7.01, 6.91, 5.17, 4.85, 4.44, 4.39, 4.09, 3.85, 3.68

和 3.01 δ ; CMR (CDCl₃, 100 MHz) 44.26, 46.81, 50.91, 67.64, 69.54, 69.91, 107.85, 114.32, 119.85, 123.55, 128.30, 128.47, 128.91, 129.15, 131.51, 133.71, 136.99,

137.70, 148.71, 153.62, 155.57 和 155.88 δ ; IR (无机油膜) 1744, 1703, 1528, 1520, 1367, 1347 和 1192 cm^{-1} ; MS (EI, M/Z) 614, 411, 107, 91, 79, 65 和 56; $[\alpha]_{\text{D}} = -78^{\circ}$ ($c = 0.9812$, CHCl_3);

TLC (乙酸乙酯/己烷, 3/1) $R_{\text{f}}=0.43$.

实施例 10 (R) - [N - 3 - [3 - 氟 - 4 - (N - 1 - (4 - 苄氧羰基) 哌嗪基) 苯基] - 2 - 氧代 - 5 - 噁唑烷基] 甲醇的 3 - 硝基苯磺酸酯 (VI)

按照实施例 5 (3 - 硝基苯磺酸酯, (VI)) 的一般方法和进行非关键性改变, 将 (R) - [N - 3 - [3 - 氟 - 4 - (N - 1 - (4 - 苄氧羰基) 哌嗪基) 苯基] - 2 - 氧代 - 5 - 噁唑烷基] 甲醇 (III , 实施例 1 , 1.106g, 2.578mmol) 用三乙胺 (0.54ml, 3.882mmol) 和商品级 2 - 硝基苯磺酰氯 (V , 679mg, 3.064mmol) 处理, 得到标题化合物。 NMR (CDCl_3 , 400 MHz) 8.15, 7.82, 7.37, 7.06, 6.94, 5.17, 4.89, 4.59, 4.50, 4.10, 3.98, 3.69 和 3.03 δ ; IR (无机油膜) 1757, 1697, 1517, 1445, 1423, 1376, 1237 和 1188 cm^{-1} ; MS (EI, M/Z; 相对丰度): 614 (18.3, M^+), 91 (100), 69 (23.8) 和 56 (52.9); 0.31.

TLC (乙酸乙酯/己烷, 3/1) $R_{\text{f}}=0.31$.

实施例 11 (R) - [N - 3 - [3 - 氟 - 4 - (N - 1 - (4 - 苄氧羰基) 哌嗪基) - 苯基] - 2 - 氧代 - 5 - 噁唑烷基] 甲醇的 2, 4 - 二硝基苯磺酸酯 (VI)

按照实施例 5 (3 - 硝基苯磺酸酯) 的一般方法和进行非关键性改变, 将 (R) - [N - 3 - [3 - 氟 - 4 - (N - 1 - (4 - 苄氧羰基) 哌嗪基) 苯基] - 2 - 氧代 - 5 - 噁唑烷基] 甲醇 (III , 实施例 1 , 1.094g, 2.550mmol) 用三乙胺 (0.55ml, 3.950mmol) 和商品级 2, 4 - 二硝基苯磺酰氯 (833mg, 3.124mmol) 处理, 得到标题化合物。 NMR (CDCl_3 , 400 MHz) 8.59, 8.38, 7.35, 7.02,

5.17, 4.88, 4.74, 4.58, 4.10, 3.98, 3.71, 和 3.05 δ ; IR (无机油膜) 1756, 1697, 1554, 1541, 1517, 1351, 1237 和 1189 cm^{-1} ; MS (FAB, M/Z, 相对丰度) 660 (21.3, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 659 (24.2, M^+), 102 (76.5) 和 91 (100);

TLC (乙酸乙酯/己烷, 3/1) $R_f=0.41$.

实施例 12 (R) - [N - 3 - [3 - 氟 - 4 - (N - 1 - (4 - 苄氧羰基) 哌嗪基) 苯基] - 2 - 氧代 - 5 - 噁唑烷基] 甲醇的 4 - 氯苯磺酸酯 (VI)

在 $-12\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下, 向 (R) - [N - 3 - [3 - 氟 - 4 - (N - 1 - (4 - 苄氧羰基) 哌嗪基) 苯基] - 2 - 氧代 - 5 - 噁唑烷基] 甲醇 (III, 实施例 1, 3.450g, 8.034mmol) 在二氯甲烷 (40ml) 和三乙胺 (2.55ml, 18.3mmol) 的淤浆中一次加入 4 - 氯苯磺酰氯 (V, Aldrich Chemical Co.-商品级, 2.298g, 10.88mmol) 的固体。将该混合物在 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 浴中搅拌 2.5 小时, 然后用水 ($2 \times 35\text{ml}$) 和 1N 盐酸 (35ml) 洗涤。将有机提取物浓缩至 20ml 总体积并加入甲醇 (50ml) 。通过真空过滤收集沉淀, 用甲醇洗涤, 干燥并再溶解在二氯甲烷 (55ml) 中。将该混合物浓缩至 32g 重的淤浆并加入甲醇 (11ml) 。通过真空过滤收集沉淀, 用甲醇洗涤并干燥。然后将固体溶解在二氯甲烷 (58ml) 中并进行柱层析 (硅胶柱, 93g, 40-603 μ ; 用乙酸乙酯/环己烷混合物 25/75; 35/65; 45/55; 55/45 各 450ml 洗脱; 收集最后 50 % 洗脱剂) 。将收集到的洗脱剂浓缩至 200ml 并加入 200ml 庚烷。通过真空过滤收集沉淀并干燥得到标题化合物; TLC (硅胶; 甲醇/氯仿 5/95) $R_f=0.53$; MS (FAB, M/Z) = 604.7 (100%, $[\text{P}+\text{H}]^+$); NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz)

7.93, 6.7, 7.75, 7.48-7.32, 7.12-7.03, 5.12, 4.93-4.92, 4.40, 4.09, 3.69, 3.57 和 2.96 δ ;
CMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) 43.51, 45.84, 50.22, 66.33, 69.75, 70.75, 106.63, 114.08, 119.83, 127.59, 127.87, 128.43, 129.62, 130.00, 133.31, 133.63, 135.52, 136.84, 139.63, 153.54, 154.40 和 154.62 δ .

实施例 13 (R) - [N - 3 - [3 - 氟 - 4 - (N - 1 - (4 - 苄氧羰基) 哌嗪基) 苯基] - 2 - 氧代 - 5 - 噁唑烷基] 甲醇的 2, 5 - 二氯苯磺酸酯 (VI)

在 -8℃ 下, 向 (R) - [N - 3 - [3 - 氟 - 4 - (N - 1 - (4 - 苄氧羰基) 哌嗪基) 苯基] - 2 - 氧代 - 5 - 噁唑烷基] 甲醇 (III, 实施例 1, 3.439g, 8.008mmol) 在二氯甲烷 (40ml) 和三乙胺 (2.55ml, 18.3mmol) 的淤浆中一次加入 2, 5 - 二氯苯磺酰氯 (V, Aldrich Chemical Co.-商品级, 2.675g, 10.90mmol) 的固体。将该混合物在 0℃ 浴中搅拌 2.5 小时, 然后用水 (2 × 35ml) 和 1N 盐酸 (35ml) 洗涤。将有机提取物浓缩至 12.0g, 将其进行柱层析 (硅胶柱, 108g, 40-63 μ; 用乙酸乙酯/环己烷混合物 10/90; 20/80; 30/70; 40/60 和 60/40 各 450ml 洗脱; 收集最后 20 % 洗脱剂)。将收集到的洗脱剂浓缩并加入 300ml 甲醇。通过真空过滤收集沉淀, 用甲醇洗涤并干燥得到标题化合物, TLC (硅胶; 甲醇/氯仿 5/95) $R_f=0.66$; MS

(FAB, M/Z) = 638.6 (100%, [P+H]⁺); NMR (CDCl₃, 300 MHz) 8.04, 7.57-7.32, 7.06, 6.91, 5.16, 4.89-4.47, 4.42, 4.08, 3.93, 3.67 和 3.01 δ; CMR (CDCl₃, 75 MHz) 43.93, 45.51, 50.56, 67.26, 69.16, 69.46, 107.55, 113.98, 119.41, 127.92, 128.10, 128.54, 131.21, 131.46, 132.97, 133.44, 133.50, 134.68, 135.15, 136.45, 136.61, 153.36, 155.22 和 155.53 δ.

实施例 14 (R) - [N - 3 - [3 - 氟 - 4 - (N - 1 - (4 - 苄氧羰基) 哌嗪基) 苯基] - 2 - 氧代 - 5 - 噁唑烷基] 甲醇的 4 - 硝基苯磺酸酯 (VI)

在 0℃ 下, 向 (R) - [N - 3 - [3 - 氟 - 4 - (N - 1 - (4 - 苄氧羰基) 哌嗪基) 苯基] - 2 - 氧代 - 5 - 噁唑烷基] 甲醇 (III, 实施例 1, 3.437g, 8.003mmol) 和 4 - 硝基苯磺酰氯 (V, 75 % 纯的工业材料, Aldrich Chemical Co.-商品级, 3.077g, 10.41mmol) 在二氯甲烷 (32ml) 的淤浆中加入三乙胺 (2.23ml,

16.0mmol)。将该混合物在 0℃浴中搅拌 1 小时,然后加入水 (1ml) 并将该混合物在 20 - 25℃下搅拌 30 分钟。加入二氯甲烷 (75ml) 并将该混合物用盐酸 (5%, 50ml) 洗涤,然后用碳酸氢钠 (5%, 50ml) 洗涤并用硫酸镁干燥。将有机提取物浓缩并将浓缩物溶解在沸腾的乙酸乙酯/环己烷 (1/1, 10ml) 中并进行柱层析 (硅胶柱, 4cm X6", 40-60 μ ; 用乙酸乙酯/环己烷混合物 20/80; 30/70; 40/60; 50/50; 60/40 和 70/30 各 400ml 洗脱; 收集最后大约 45% 洗脱剂)。将适宜的级分合并并浓缩至固体,将其溶解在 70ml 二氯甲烷和 50ml 乙酸乙酯中。将该混合物浓缩至 50ml 两次并在每次浓缩后加入 50ml 环己烷。通过真空过滤收集沉淀,用环己烷洗涤并干燥得到标题化合物; TLC (硅胶; 乙酸乙酯/环己烷 60/40) $R_f=0.37$;

NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 8.36, 8.07, 7.38-7.29,

7.03, 6.89, 5.15, 4.86-4.80, 4.39, 4.07, 3.80, 3.67 和 3.00 δ ; CMR ($CDCl_3$, 75 MHz)

43.85, 46.34, 50.45, 67.20, 69.17, 69.57, 107.64, 113.88, 119.34, 124.63, 127.85,

128.05, 128.49, 129.26, 132.67, 136.48, 136.57, 140.75, 150.95, 153.29, 155.14 和

155.40 δ .

实施例 15 (S) - [N - 3 - [3 - 氟 - 4 - (N - 1 - (4 - 苄氧羰基)哌嗪基]苯基] - 2 - 氧代 - 5 - 噁唑烷基]甲胺 (VII)

在氮气和 40℃下,将 (R) - [N - 3 - [3 - 氟 - 4 - (N - 1 - (4 - 苄氧羰基)哌嗪基]苯基] - 2 - 氧代 - 5 - 噁唑烷基]甲醇的 3 - 硝基苯磺酸酯 (VI, 实施例 5, 1.0099g, 1.643mmol), 异丙醇 (5.6ml), 乙腈 (9.0ml), 苯甲醛 (0.50ml, 4.92mmol) 和氨水溶液 (29.8wt% 9.5ml, 148.6mmol) 混合。将该混合物在 40℃下搅拌 21.5 小时,然后减压浓缩。加入甲苯 (13.3ml) 和乙醇 (6.0ml) 并将该混合物在 70℃浴中温热。然后,用 3.5 小时的时间加入柠檬酸一水合物 (2.433g, 11.58mmol) 并在 64℃下将两相分离。在 64℃下,将有机相用水 (2.5ml) 洗涤。在 64℃下,将合并的水层用甲苯 (10ml) 洗涤。然后将甲苯 (10ml) 加到该水溶液中并将该混合物冷却至 0℃。通过真空过滤收集沉淀,用 0℃的甲苯 (10ml) 和 0℃

的水 (10ml) 洗涤并干燥为固体。将部分该固体混合在水 (10ml) 和二氯甲烷 (10ml) 中并在 -4 - -2 °C 下用氢氧化钠水溶液 (50 % , 0.3915g, 4.90mmol) 将 pH 从 2.78 调至 13.92 。将该混合物温热至 20 - 25 °C 并在搅拌下处理 0.5 小时。加入二氯甲烷 (55ml) 、饱和氯化钠水溶液 (5ml) 和水 (35ml) 并将两相分离。将水相用二氯甲烷 (25ml) 洗涤两次并将合并的有机相在硫酸钠中干燥, 过滤并减压浓缩。加入甲苯 (5ml) , 然后缓慢加入庚烷 (25ml) 。通过真空过滤收集沉淀, 用庚烷 (20ml) 洗涤并干燥得到标题化合物; TLC (硅胶; 甲醇/氯仿 10/90) $R_f=0.32$; MS (EI), M/Z

(相对强度) = 428 (28%, M^+), 252 (15%), 92 (32%), 91 (100%); NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 7.46, 7.38-7.27, 7.12, 6.90, 5.16, 4.69-4.60, 3.98, 3.80, 3.67, 3.09, 3.00-2.92 和 1.30 δ ; CMR ($CDCl_3$, 75 MHz) 43.94, 44.89, 47.60, 50.63, 67.23, 73.84, 107.29, 113.72, 119.37, 127.92, 128.07, 128.52, 133.79, 136.05, 136.64, 154.57, 155.19 和 155.61 δ .

实施例 16 (R) - [N - 3 - [3 - 氟 - 4 - 吗啉基苯基] - 2 - 氧代 - 5 - 噁唑烷基] 甲醇的 4 - 硝基苯磺酸酯 (VI)

在 0 °C 下, 向 (R) - [N - 3 - [3 - 氟 - 4 - 吗啉基苯基] - 2 - 氧代 - 5 - 噁唑烷基] 甲醇 (III, 实施例 3, 43.0g, 145mmol) 和三乙胺 (36g, 355mmol) 在二氯甲烷 (450ml) 的淤浆中加入 4 - 硝基苯磺酰氯 (V, 32g, 145mmol) 在二氯甲烷 (55ml) 中的混合物。将该混合物在 0 °C 浴中搅拌 30 分钟, 然后用盐酸 (10 % , 200ml) 终止反应。将有机相分离, 并将水相再用二氯甲烷 (200ml) 提取。将合并的有机相浓缩并进行柱层析 (硅胶, 4 cm X 6'', 40-63 μ ; 甲醇/二氯甲烷 1-2/98-99, 大约 8L) 。将适宜的级分合并并浓缩得到标题化合物, $R_f=0.2$; NMR ($CDCl_3$, 300

MHz) 8.73, 8.54, 8.23, 7.82, 7.33, 7.04, 6.91, 4.86, 4.42, 4.12, 3.86, 和 3.05 δ ; CMR ($CDCl_3$, 75 MHz, 部分 46.42, 50.89, 66.87, 69.09, 69.45, 107.45, 113.95, 118.84, 123.14, 128.73, 131.08, 133.28 和 137.27 δ .

实施例 17 (S) - [N - 3 - [3 - 氟 - 4 - 吗啉基苯基] - 2 - 氧代 - 5 - 噁唑烷基] 甲胺水杨醛亚胺

将 (R) - [N - 3 - [3 - 氟 - 4 - (4 - 吗啉基苯基) - 2 - 氧代 - 5 - 噁唑烷基] 甲醇的 3 - 硝基苯磺酸酯 (VI, 实施例 16, 20.608g, 42.803mmol), 异丙醇 (149ml), 乙腈 (245ml), 水杨醛 (13.7ml, 129mmol) 和氨水溶液 (30%, 257ml, 4.02mol) 的混合物加热至 40 °C 并在 39 - 42 °C 下搅拌 24 小时。然后将该混合物冷却至 -22 °C 并通过真空过滤收集沉淀, 用水 (10ml) 洗涤并干燥得到标题化合物, TLC (硅胶; 甲醇/氯仿 5/95) $R_f=0.79$; EIMS (m/z , 相对

强度) = 399 (M^+ , 51) 234 (11), 196 (11), 149 (22), 135 (100), 134 (47); NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 8.44, 7.41, 7.33-6.87, 4.96-4.88, 4.12, 3.94-3.84 和 3.04 δ ; CMR ($CDCl_3$, 75 MHz) 48.21, 50.99, 61.94, 66.95, 71.30, 107.68, 114.12, 117.02, 118.43, 118.82, 119.01, 131.93, 133.04, 136.51, 154.24, 155.47, 160.78 和 168.87 δ .

实施例 18 (S) - N - [[3 - (3 - 氟 - 4 - 吗啉基苯基) - 2 - 氧代 - 5 - 噁唑烷基] 甲基] 乙酰胺 (VIII)

将 (S) - [N - 3 - [3 - 氟 - 4 - 吗啉基苯基] - 2 - 氧代 - 5 - 噁唑烷基] 甲胺水杨醛亚胺 (实施例 17, 1.0068g, 2.521mmol) 混合在水 (10ml) 和 37 % 盐酸水溶液 (0.417ml, 5.04mmol) 中并在 20 - 25 °C 下搅拌 15 小时。加入甲苯 (10ml) 并将两相分离; 然后将有机相用盐酸 (1M, 5ml) 洗涤并将合并的水相用甲苯 (10ml) 洗涤。将甲苯洗涤液用盐酸 (1M, 5ml) 反提取。然后将合并水相用氢氧化钠水溶液 (50 %, 1.83g, 22.9mmol) 调至 pH13.0。向得到的该淤浆中加入二氯甲烷 (10ml) 和氯化钠 (1g) 并将两相分离。将水相用二氯甲烷 (10ml) 洗涤。向合并的有机相中加入乙酸酐 (0.472ml, 5.00mmol), 同时保持温度在 24 - 27 °C。将该混合物搅拌 40 分钟, 然后加入水 (5ml)。将两相分离并将水相用二氯甲烷 (5ml) 洗涤。将合并的有机相浓缩并加入乙酸乙酯 (25ml)。将该混合物升温至 70

℃，然后将得到的混合物缓慢地冷却至-25℃。通过真空过滤收集沉淀，用-25℃的乙酸乙酯（5ml）洗涤并干燥得到标题化合物，HPLC主要组分（99.93面积%，在254nm检测）的保留时间=0.97分钟，柱=Zorbax RX-C8, 250×4.6mm，流动相=650ml乙腈、1.85ml三乙胺、1.30ml乙酸和足够量的水加至1000ml；流动速度=3ml/分钟。

实施例19 (R)-[N-3-[3-氟-4-[N-1-(4-苄氧羰基)哌嗪基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲醇(III)

将N-苄氧羰基-3-氟-4-(N-苄氧羰基哌嗪基)苯胺(II, 2.014g, 4.345mmol)和THF(10ml)的混合物冷却至-20℃。在分液瓶中，在-33℃下，将叔戊醇(0.71ml, 6.48mmol)在THF(10ml)中的溶液用正丁基锂的庚烷液(13.65wt%, 2.53g, 5.38mmol)处理，同时保持混合物的温度低于-20℃。然后，将得到的叔戊醇锂溶液加到N-苄氧羰基-3-氟-4-(N-苄氧羰基哌嗪基)苯胺的混合物中，同时保持温度低于-20℃并用THF(4ml)洗涤。在-28℃下，向该得到的混合物中加入S-缩水甘油(IV, 0.3360g, 4.536mmol)。然后，将混合物在-20℃下搅拌1.5小时，在-16℃下搅拌17小时，在-11℃下搅拌4小时，在-1℃下搅拌2小时。HPLC分析表明主要组分的保留时间与标题化合物一致(90.4面积%，在254nm检测；保留时间=1.30分钟，柱=Zorbax RX-C8, 250×4.6mm；流动相=650ml乙腈、1.85ml三乙胺、1.30ml乙酸和足够量的水加至1000ml；流动速度=3ml/分钟)。TLC(硅胶；甲醇/氯仿10/90)R_f=0.60。

实施例20 (R)-[N-3-[3-氟-4-吗啉基苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲醇的4-硝基苯磺酸酯(VI)

按照实施例16的一般方法和进行非关键性改变，但从4-硝基苯磺酰氯开始，得到标题化合物。

实施例21 (R)-[N-3-[3-氟-4-吗啉基苯基]-2

- 氧代 - 5 - 噁唑烷基] 甲醇的 2 - 硝基苯磺酸酯 (VI)

按照实施例 16 的一般方法和进行非关键性改变, 但从 2 - 硝基苯磺酰氯开始, 得到标题化合物。

实施例 22 (R) - [N - 3 - [3 - 氟 - 4 - 吗啉基苯基] - 2 - 氧代 - 5 - 噁唑烷基] 甲醇的 2, 4 - 二硝基苯磺酸酯 (VI)

按照实施例 16 的一般方法和进行非关键性改变, 但从 2, 4 - 二硝基苯磺酰氯开始, 得到标题化合物。

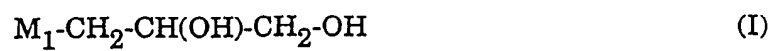
实施例 23 (R) - [N - 3 - [3 - 氟 - 4 - 吗啉基苯基] - 2 - 氧代 - 5 - 噁唑烷基] 甲醇的 4 - 氯苯磺酸酯 (VI)

按照实施例 16 的一般方法和进行非关键性改变, 但从 4 - 氯苯磺酰氯开始, 得到标题化合物。

实施例 24 (R) - [N - 3 - [3 - 氟 - 4 - 吗啉基苯基] - 2 - 氧代 - 5 - 噁唑烷基] 甲醇的 2, 5 - 二氯苯磺酸酯 (VI)

按照实施例 16 的一般方法和进行非关键性改变, 但从 2, 5 - 二氯苯磺酰氯开始, 得到标题化合物。

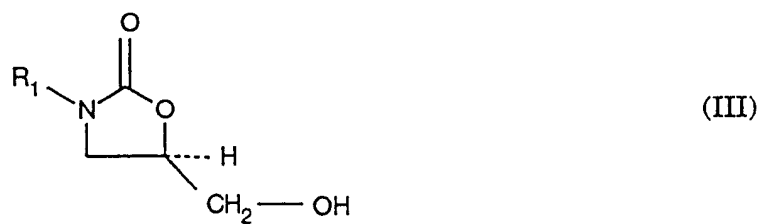
合成方案 A



+



或



合成方案 B

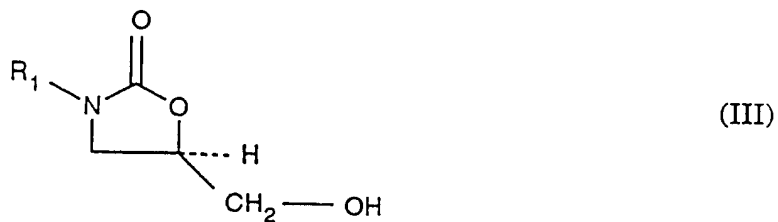


其中标有*的碳原子与同一个氧原子(-O-)键合形成三元环或环氧化物

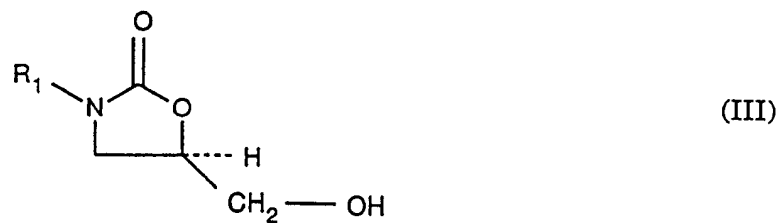
+



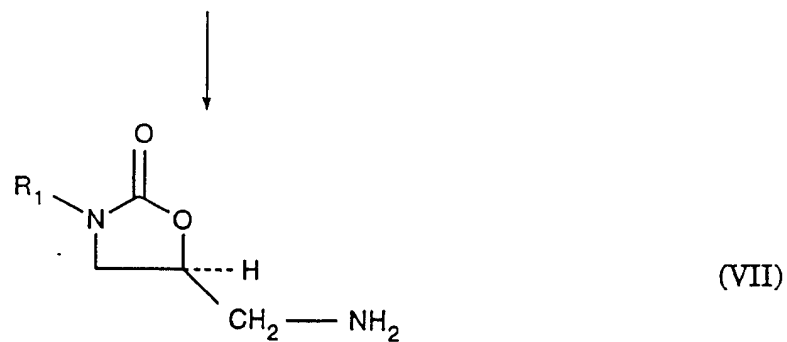
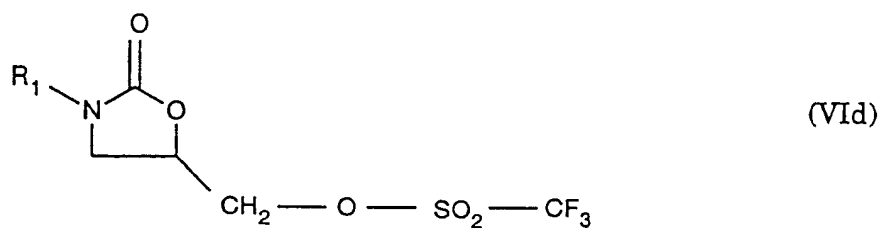
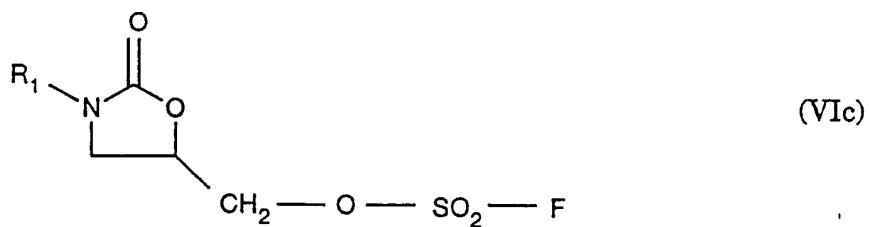
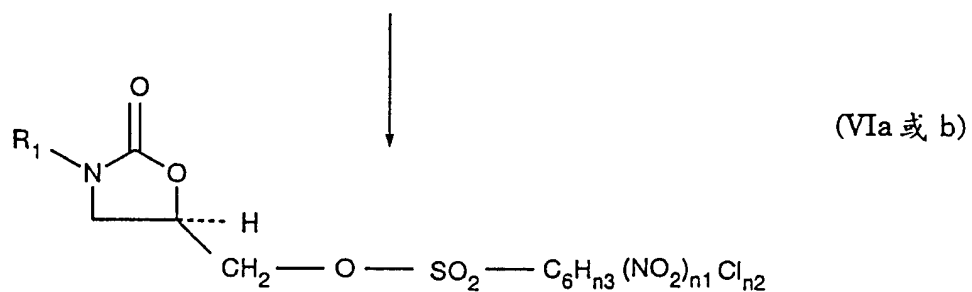
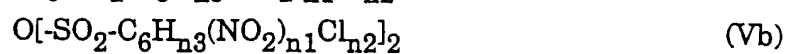
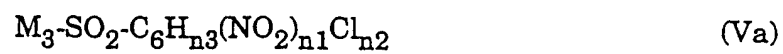
或



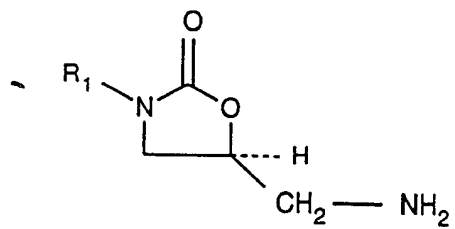
合成方案 C



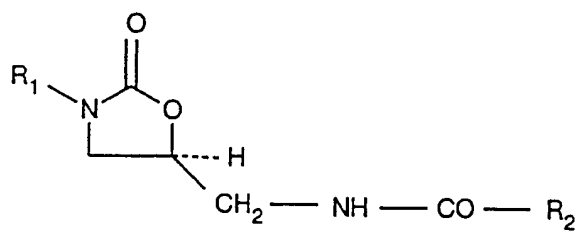
+



合成方案 D



(VII)



(VIII)