

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200610023990.6

C07D 403/14 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61K 31/551 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 7 月 30 日

[11] 授权公告号 CN 100406455C

[22] 申请日 2006.2.20

[21] 申请号 200610023990.6

[73] 专利权人 中国科学院上海药物研究所

地址 201203 上海市浦东新区张江高科技
园区祖冲之路 555 号

共同专利权人 南京长澳医药科技有限公司

[72] 发明人 杨玉社 樊后兴 陈凯先 嵇汝运

[56] 参考文献

WO0194342A1 2001.12.13

WO2005058886A1 2005.6.30

CN1206410A 1999.1.27

CN1510032A 2004.7.7

CN1594298A 2005.3.16

审查员 石继仙

[74] 专利代理机构 北京金信立方知识产权代理有
限公司

代理人 南 霆 朱 梅

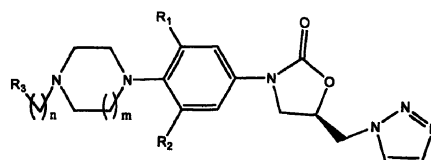
权利要求书 4 页 说明书 46 页

[54] 发明名称

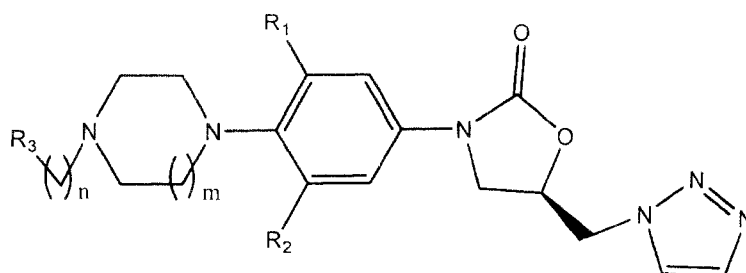
含三氮唑基的噁唑烷酮类化合物及其制备方法
和用途

[57] 摘要

本发明涉及一类结构式如下的含三氮唑基的噁唑烷酮类化合物，以及其药学上可接受的盐、制备方法和其在制备治疗感染性疾病、特别是多药耐药菌引起的感染性疾病的药物中的用途。本发明的含三氮唑基的噁唑烷酮类化合物或其药学上可接受的盐，具有很好的体内外抗菌活性和药物代谢特性，有可能降低 C-5 位的乙酰胺基噁唑烷酮类化合物对 MAO-A 的抑制活性，从而降低这类药物的临床副反应。



1、一种具有如下结构式 (I) 的含三氮唑基的噁唑烷酮类化合物或其药学上可接受的盐:



(I)

其中, R₁ 和 R₂ 单独为氢或氟;

n 为 1;

m 为 1;

R₃ 为芳基、取代的芳基、芳香杂环基或取代的芳香杂环基; 所述取代的芳基和取代的芳香杂环基分别为芳基和芳香杂环基任选地被选自卤原子、烷基、烷氧基、酰氧基、-OH、-NH₂、-NO₂、-NHAc、-CH₂NR₄R₅、-CH₂OR₆、-CH=NR₇ 的基团取代; 其中, R₄ 和 R₅ 分别为氢或烷基, 或者 R₄ 和 R₅ 与氮原子形成 4-10 元饱和或不饱和环系; R₆ 为氢或者烷基; R₇ 为羟基、氨基、烷氧基或烷基取代的胺基;

其中, 所述的烷基为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、1-甲基丁基、2-甲基丙基、己基、异己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,1,2-三甲基丙基、1,2,2-三甲基丙基、1-乙基-1-甲基丙基或 1-乙基-2-甲基丙基;

所述的芳基为苯基、甲苯基、二甲苯基、联苯基、萘基、蒽基或菲基；

所述的芳香杂环基为呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、吡唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、三唑基或四唑基。

2、如权利要求 1 所述的含三氮唑基的噁唑烷酮类化合物或其药学上可接受的盐，其特征是，所述的烷基为甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基；所述的芳基为苯基或萘基；所述的芳香杂环基为噻吩基、呋喃基、吡啶基、噁唑基、异噁唑基或噻唑基。

3、如权利要求 2 所述的含三氮唑基的噁唑烷酮类化合物或其药学上可接受的盐，其特征是，所述的烷基为甲基、乙基或丙基；所述的芳基为苯基；所述的芳香杂环基为噻吩基、呋喃基或吡啶基。

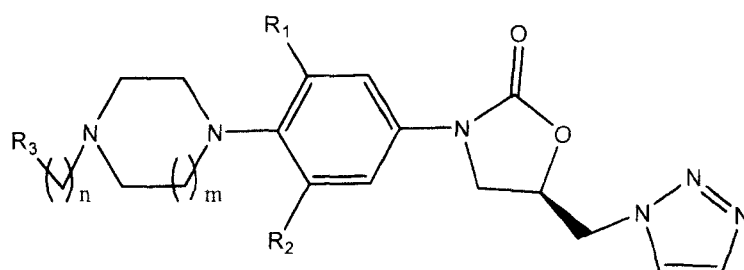
4、如权利要求 1~3 中任一项所述的含三氮唑基的噁唑烷酮类化合物或其药学上可接受的盐，其特征是，所述的 R_1 为氟； R_2 为氢。

5、如权利要求 4 所述的含三氮唑基的噁唑烷酮类化合物或其药学上可接受的盐，其特征是，所述的 R_3 为 4-硝基苯基、3-硝基苯基、2-硝基苯基、4-氨基苯基、3-氨基苯基、2-氨基苯基、2-呋喃基、3-呋喃基、5-甲基-2-呋喃基、5-氯-2-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、5-溴-2-噻吩基、3-甲基-2-噻吩基、5-甲基-2-噻吩基、2-吡啶基、4-吡啶基、3-吡啶基、5-硝基-2-呋喃基、4-羟基苯基、3-羟基苯基、4-(N,N-二甲基亚甲基)苯基、4-(N,N-二乙基亚甲基)苯基、4-(1-吡咯基亚甲基)苯基、4-(1-六氢吡啶基亚甲基)苯基、4-(4-吗啉基亚甲基)苯基、4-(4-硫代吗啉基亚甲基)苯基、4-(4-甲基-1-哌嗪基亚甲基)苯基、4-羟甲基苯基、4-(N-羟基次甲基)

苯基、4-(N-氨基次甲基)苯基、3-(N,N-二甲基亚甲基)苯基、3-(N,N-二乙基亚甲基)苯基、3-(1-吡咯基亚甲基)苯基、3-(1-六氢吡啶基亚甲基)苯基、3-(4-甲基-1-哌嗪基亚甲基)苯基、3-(4-吗啉基亚甲基)苯基、3-(N-羟基次甲基)苯基或3-羟甲基苯基。

6、如权利要求1或5所述的含三氮唑基的噁唑烷酮类化合物或其药学上可接受的盐，其特征是，所述的药学上可接受的盐为含三氮唑基的噁唑烷酮类化合物与盐酸、氢溴酸、氢氟酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、苦味酸、甲磺酸、乙磺酸、天冬氨酸或谷氨酸的盐。

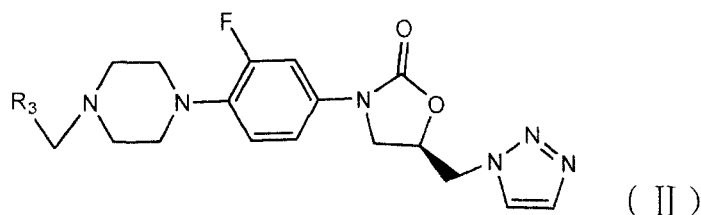
7、一种具有如下结构式(I)的含三氮唑基的噁唑烷酮类化合物或其药学上可接受的盐：



(I)

其中，n为1；m为1；R₁为氟；R₂为氢；R₃为4-苄氧基苯基、3-苄氧基苯基、4-甲酰基苯基、3-甲酰基苯基或4-(乙酰氧基亚甲基)苯基。

8、一种如权利要求4或7所述的具有如下结构式(II)的含三氮唑基的噁唑烷酮类化合物的制备方法，其特征是，



(II)

该方法包括：在极性非质子溶剂中，(R)-3-(3-氟-4-哌嗪基苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮盐酸盐与 $R_3\text{CHO}$ 反应，得到结构式 (II) 的含三氮唑基的噁唑烷酮类化合物；其中 R_3 的定义如权利要求 4 或 7 所述；

或在极性非质子溶剂中，在碱存在下，(R)-3-(3-氟-4-哌嗪基苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮盐酸盐与取代的苄氯或取代的苄溴反应，得到结构式 (II) 的含三氮唑基的噁唑烷酮类化合物。

9、根据权利要求 8 所述的制备方法，其特征是，该方法进一步包括：所得到的含三氮唑基的噁唑烷酮类化合物，其 R_3 上的活性官能团进一步通过硝基的还原反应、苄氧基的催化氢化、醛基和各种仲胺的还原胺化、醛基的还原或醛基成肟反应而衍生得到不同的含三氮唑基的噁唑烷酮类化合物。

10、一种权利要求 1 至 7 任一项所述的含三氮唑基的噁唑烷酮类化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗感染性疾病的药物中的用途。

含三氮唑基的噁唑烷酮类化合物及其制备方法和用途

技术领域

本发明属于药物学领域，涉及药物化学和药理学领域，更具体而言，涉及含三氮唑基的噁唑烷酮类化合物及其制备方法和在制备治疗感染性疾病、特别是多药耐药菌引起的感染性疾病药物中的用途。

背景技术

世界范围内出现的耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌（MRSA）和表皮葡萄球菌（MRSE）、耐药性肺炎链球菌、多药耐药的结核分支杆菌及耐万古霉素肠球菌（VRE）是当前临床抗感染治疗中最为棘手的问题 [Exp. Opin. Ther. Patents, 2000, 10 (9): 1405; Exp. Opin. Ther. Patents, 2004, 14 (9): 1309]。面对多药耐药菌带来的挑战，必须开发全新作用机制的抗菌药物。

噁唑烷酮是一类全新的抗菌药物，它对多药耐药的革兰氏阳性菌，如耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌、耐万古霉素的金黄色葡萄球菌、耐万古霉素的肠球菌、耐青霉素的肺炎链球菌等以及敏感的革兰氏阳性菌，均具有很强的抗菌活性（Angew. Chem. Int. Ed., 2003, 42: 2010; Current Topics in Medicinal Chemistry, 2003, 3: 1021）。噁唑烷酮抑制细菌蛋白质合成的初期阶段，其不同于目前已有的抗生素的全新结构和独特的抗菌机制吸引了众多制药公司的关注（Bioorg. & Med. Chem. Lett., 2003, 13: 4179; Bioorg. & Med. Chem. Lett., 2005, 15: 4261）。其中吗啉噁酮 2000 年经 FDA 批准首先在美国上市，商品名为 Zyvox，成为第一个获准进入临床应用的噁唑烷酮药物。噁唑烷酮有可能发展成为继磺胺药和喹诺酮之后第三大类全合成抗菌药物，目前研究重点是发现抗菌谱更广、抗菌活性更强和副反应更小的新结构化合物。

早期噁唑烷酮类化合物构效关系研究表明，噁唑烷酮的 C-5 位的乙酰胺基是药物活性所必须的，随着研究的不断深入，发现用三氮唑基取代 C-5 位的乙酰胺基，不但能保留噁唑烷酮类化合物的抗菌活性和抗菌谱 [Exp. Opin. Ther. Patents, 2004, 14 (9): 1309]，而且有可能降低 C-5 位的乙酰胺基噁唑烷酮类化合物对 MAO-A 的抑制活性，从而降低这类药物的临床副作用。

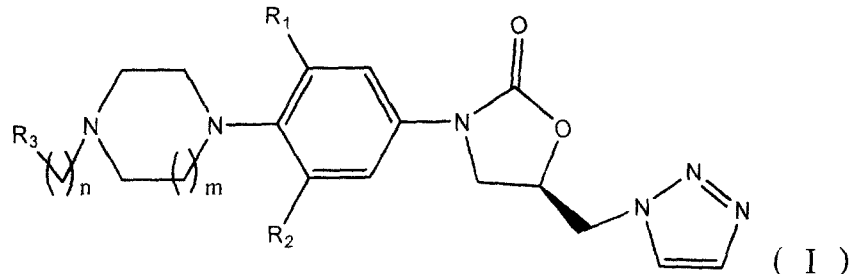
发明内容

本发明的目的是提供具有抗菌活性、特别是抗多药耐药菌活性的新型的含三氮唑基的噁唑烷酮类化合物或其药学上可接受的盐。

本发明的另一个目的是提供上述具有抗菌活性、特别是抗多药耐药菌活性的新型的含三氮唑基的噁唑烷酮类化合物或其药学上可接受的盐的制备方法。

本发明的再一个目的是提供上述含三氮唑基的噁唑烷酮类化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗感染性疾病、特别是多药耐药菌引起的感染性疾病的药物中的应用。

本发明提供具有如下结构式 (I) 的含三氮唑基的噁唑烷酮类化合物或其药学上可接受的盐：



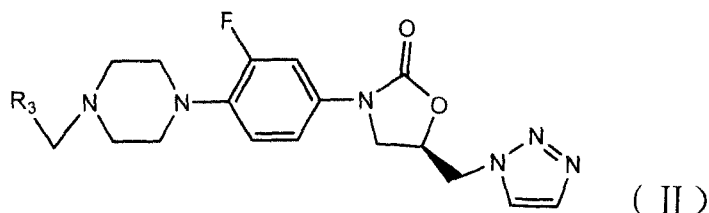
其中，R₁ 和 R₂ 单独为氢或氟；

n 为 1-3 的整数；

m 为 1-2 的整数；

R_3 为烷基或取代的烷基、芳基或取代的芳基、芳香杂环基或取代的芳香杂环基。

本发明提供结构式 (II) 的含三氮唑基的噁唑烷酮类化合物的制备方法，



该方法包括：在极性非质子溶剂中，(R)-3-(3-氟-4-哌嗪基苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮盐酸盐与 $R_3\text{CHO}$ 反应，得到结构式 (II) 的含三氮唑基的噁唑烷酮类化合物；其中 R_3 的定义如上所述；

或在极性非质子溶剂中，在碱存在下，(R)-3-(3-氟-4-哌嗪基苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮盐酸盐与取代的苄氯或取代的苄溴反应，得到结构式 (II) 的含三氮唑基的噁唑烷酮类化合物。

根据本发明上述方法所制得的结构式 (II) 的含三氮唑基的噁唑烷酮类化合物，其 R_3 上的活性官能团可进一步通过硝基的还原反应、苄氧基的催化氢化、醛基和各种仲胺的还原胺化、醛基的还原、醛基成肟等反应而衍生得到不同的本发明的含三氮唑基的噁唑烷酮类化合物。

本发明的结构式 (I) 的含三氮唑基的噁唑烷酮类化合物或其药学上可接受的盐，具有很好的体内外抗菌活性和药物代谢特性，可用于制备治疗感染性疾病、特别是多药耐药菌引起的感染性疾病的药物。

本发明所涉及的噁唑烷酮类化合物或其药学上可接受的盐有可能降低 C-5 位的乙酰胺基噁唑烷酮类化合物对 MAO-A 的抑制活性，从而降低这类药物的临床副反应。

具体实施方式

除非特别注明，本发明中所用的术语定义如下：

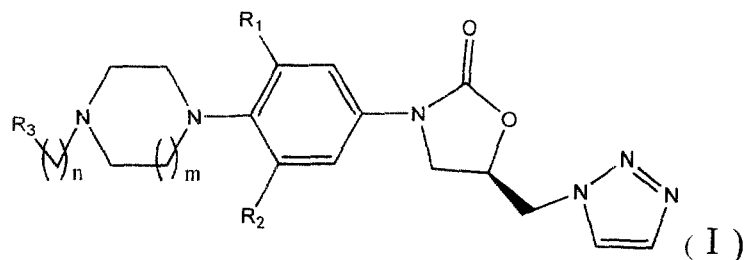
所述的烷基表示饱和或不饱和的、取代或非取代的直链或支链的烷基，具体地可列举如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、1-甲基丁基、2-甲基丙基、己基、异己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,1,2-三甲基丙基、1,2,2-三甲基丙基、1-乙基-1-甲基丙基、1-乙基-2-甲基丙基等。在这些基团中，优选碳原子数为1-4个的烷基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基等，更优选甲基、乙基或丙基，最优选甲基或乙基。

“芳基”表示芳香族烃基，优选6-14个碳原子的芳基，具体地为苯基、甲苯基、二甲苯基、联苯基、萘基、茚基、蒽基或菲基，更优选苯基或萘基，最优选苯基。

“芳香杂环基”表示含有1-4个选自氧原子、氮原子或硫原子的杂原子的五元或六元杂芳基，例如呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、吡唑基、异噻唑基、异噁唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、三唑基、四唑基等。在这些基团中，优选噻吩基、呋喃基、吡啶基、噁唑基、异噁唑基或噻唑基，更优选噻吩基、呋喃基或吡啶基。

“取代的烷基”、“取代的芳基”和“取代的芳香杂环基”分别表示上述“烷基”、“芳基”和“芳香杂环基”可任选地被选自卤原子、烷基、烷氧基、酰氧基、-OH、-NH₂、-NO₂、-NHAc、-CH₂NR₄R₅、-CH₂OR₆、-CH=NR₇的基团取代。其中，R₄和R₅分别为氢或烷基，或者R₄和R₅与氮原子以形成4-10元饱和或不饱和环系；R₆为氢或者烷基；R₇为羟基、氨基、烷氧基或烷基取代的胺基。

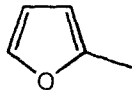
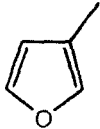
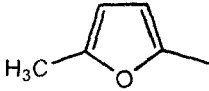
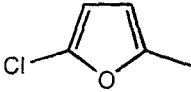
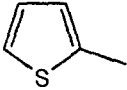
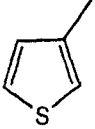
本发明的结构式 (I) 所示的含三氮唑基的噁唑烷酮类化合物中, 具有代表性的化合物名称及结构式如下,

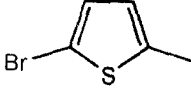
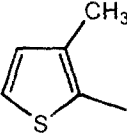
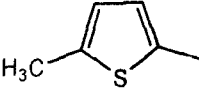
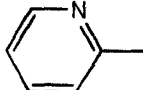
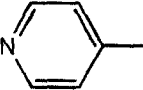
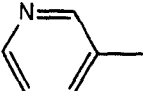
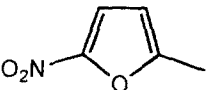
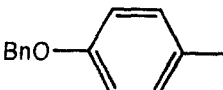


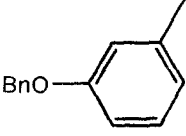
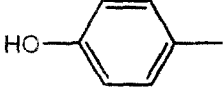
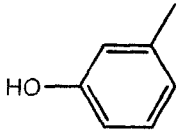
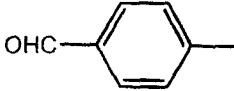
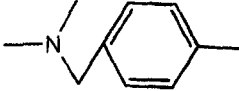
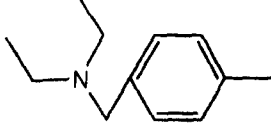
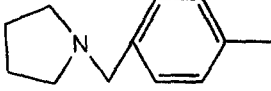

具体化合物在表 1 中示出, 其中 R_1 为氟, R_2 为氢, R_3 如表 1 中所示, n 为 1, m 为 1。

表 1

化合物	化合物名称	R_3
1	(R)-N-3-[3-氟-4-[4-(4-硝基苯基亚甲基)]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮	4-NO ₂ -Ph-
2	(R)-N-3-[3-氟-4-[4-(3-硝基苯基亚甲基)]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮	3-NO ₂ -Ph-
3	(R)-N-3-[3-氟-4-[4-(2-硝基苯基亚甲基)]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮	2-NO ₂ -Ph-
4	(R)-N-3-[3-氟-4-[4-(4-氨基苯基亚甲基)]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮	4-NH ₂ -Ph-

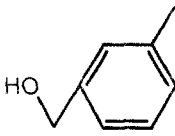
5	(R)-N-3-[3-氟-4-[4-(3-氨基苯基亚甲基)]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮	3-NH ₂ -Ph-
6	(R)-N-3-[3-氟-4-[4-(2-氨基苯基亚甲基)]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮	2-NH ₂ -Ph-
7	(R)-N-3-[3-氟-4-[4-(2-呋喃基亚甲基)]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮	
8	(R)-N-3-[3-氟-4-[4-(3-呋喃基亚甲基)]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮	
9	(R)-N-3-[3-氟-4-[4-(5-甲基-2-呋喃基亚甲基)]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮	
10	(R)-N-3-[3-氟-4-[4-(5-氯-2-呋喃基亚甲基)]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮	
11	(R)-N-3-[3-氟-4-[4-(2-噻吩基亚甲基)]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮	
12	(R)-N-3-[3-氟-4-[4-(3-噻吩基亚甲基)]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮	

13	(R)-N-3-[3-氟-4-[4-(5-溴-2-噻吩基亚甲基)]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮	
14	(R)-N-3-[3-氟-4-[4-(3-甲基-2-噻吩基亚甲基)]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮	
15	(R)-N-3-[3-氟-4-[4-(5-甲基-2-噻吩基亚甲基)]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮	
16	(R)-N-3-[3-氟-4-[4-(2-吡啶基亚甲基)]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮	
17	(R)-N-3-[3-氟-4-[4-(4-吡啶基亚甲基)]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮	
18	(R)-N-3-[3-氟-4-[4-(3-吡啶基亚甲基)]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮	
19	(R)-N-3-[3-氟-4-[4-(5-硝基-2-呋喃基亚甲基)]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮	
20	(R)-N-3-[3-氟-4-[4-(4-苄氧基苯基亚甲基)]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮	

21	(R)-N-3-[3-氟-4-[4-(3-苄氧基苯基亚甲基)]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮	
22	(R)-N-3-[3-氟-4-[4-(4-羟基苯基亚甲基)]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮	
23	(R)-N-3-[3-氟-4-[4-(3-羟基苯基亚甲基)]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮	
24	(R)-N-3-[3-氟-4-[4-(4-甲酰基苯基亚甲基)]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮	
25	(R)-N-3-[3-氟-4-[4-[4-(N,N-二甲基亚甲基)苯基]亚甲基]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮	
26	(R)-N-3-[3-氟-4-[4-[4-(N,N-二乙基亚甲基)苯基]亚甲基]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮	
27	(R)-N-3-[3-氟-4-[4-[4-(1-吡咯基亚甲基)苯基]亚甲基]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮	
28	(R)-N-3-[3-氟-4-[4-[4-(1-六氢吡啶基亚甲基)苯基]亚甲基]-1-哌嗪基]苯基	

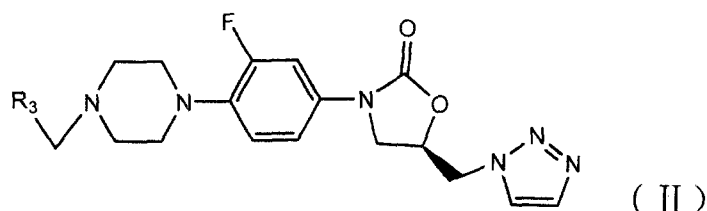
	-5-(1, 2, 3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮	
29	(R)-N-3-[3-氟-4-[4-[4-(4-吗啉基亚甲基)苯基]亚甲基]-1-哌嗪基]苯基-5-(1, 2, 3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮	
30	(R)-N-3-[3-氟-4-[4-[4-(4-硫代吗啉基亚甲基)苯基]亚甲基]-1-哌嗪基]苯基-5-(1, 2, 3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮	
31	(R)-N-3-[3-氟-4-[4-[4-(4-甲基-1-哌嗪基亚甲基)苯基]亚甲基]-1-哌嗪基]苯基-5-(1, 2, 3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮	
32	(R)-N-3-[3-氟-4-[4-(4-羟甲基苯基亚甲基)]-1-哌嗪基]苯基-5-(1, 2, 3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮	
33	(R)-N-3-[3-氟-4-[4-[4-(N-羟基次甲基)苯基]亚甲基]-1-哌嗪基]苯基-5-(1, 2, 3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮	
34	(R)-N-3-[3-氟-4-[4-[4-(乙酰氧基亚甲基)苯基]亚甲基]-1-哌嗪基]苯基-5-(1, 2, 3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮	
35	(R)-N-3-[3-氟-4-[4-[4-(N-氨基次甲基)苯基]亚甲基]-1-哌嗪基]苯基-5-(1, 2, 3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮	

36	(R)-N-3-[3-氟-4-[4-(3-甲酰基苯基亚甲基)]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮	
37	(R)-N-3-[3-氟-4-[4-[3-(N,N-二甲基亚甲基)苯基]亚甲基]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮	
38	(R)-N-3-[3-氟-4-[4-[3-(N,N-二乙基亚甲基)苯基]亚甲基]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮	
39	(R)-N-3-[3-氟-4-[4-[3-(1-吡咯基亚甲基)苯基]亚甲基]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮	
40	(R)-N-3-[3-氟-4-[4-[3-(1-六氢吡啶基亚甲基)苯基]亚甲基]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮	
41	(R)-N-3-[3-氟-4-[4-[3-(4-甲基-1-哌嗪基亚甲基)苯基]亚甲基]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮	
42	(R)-N-3-[3-氟-4-[4-[3-(4-吗啉基亚甲基)苯基]亚甲基]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮	
43	(R)-N-3-[3-氟-4-[4-[3-(N-羟基次甲基)苯基]亚甲基]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮	

	(1, 2, 3-三唑-1-基甲基) 噁唑烷-2-酮	
44	(R)-N-3-[3-氟-4-[4-(3-羟甲基苯基亚甲基)]-1-哌嗪基]苯基-5-(1, 2, 3-三唑-1-基甲基) 噁唑烷-2-酮	

本发明的含三氮唑基的噁唑烷酮类化合物的药学上可接受的盐，具体地可列举上述化合物与盐酸、氢溴酸、氢氟酸、硫酸、硝酸、磷酸等无机酸的盐，与甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、苦味酸、甲磺酸、乙磺酸等有机酸和天冬氨酸、谷氨酸等酸性氨基酸的酸加成盐。

本发明提供结构式 (II) 的含三氮唑基的噁唑烷酮类化合物的制备方法，



该方法包括：在极性非质子溶剂中，(R)-3-(3-氟-4-哌嗪基苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基) 噁唑烷-2-酮盐酸盐与 $R_3\text{CHO}$ 反应，得到结构式 (II) 的含三氮唑基的噁唑烷酮类化合物；其中 R_3 的定义如上所述；

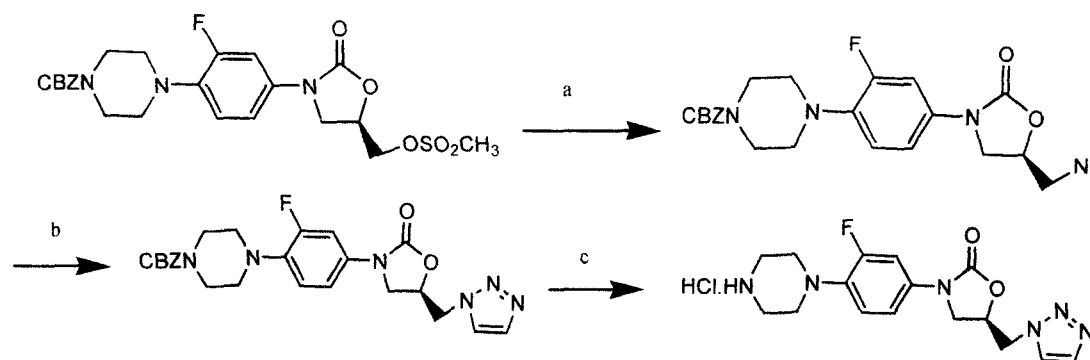
或在极性非质子溶剂中，在碱存在下，(R)-3-(3-氟-4-哌嗪基苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基) 噁唑烷-2-酮盐酸盐与取代的苄氯或取代的苄溴反应，得到结构式 (II) 的含三氮唑基的噁唑烷酮类化合物。

根据本发明上述方法所制得的结构式 (II) 的含三氮唑基的噁唑烷酮类化合物，其 R_3 上的活性官能团可进一步通过硝基的还原反应、苄氧基的

催化氢化、醛基和各种仲胺的还原胺化、醛基的还原、醛基成脞等反应而得到不同的本发明的含三氮唑基的噁唑烷酮类化合物。

下面更具体地描述本发明的结构式(II)的含三氮唑基的噁唑烷酮类化合物的制备方法。

在本发明中,所使用的(R)-3-(3-氟-4-哌嗪基苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮盐酸盐可按如下路线制得:



其中, CBZ 为苄氧羰基; a 表示 $\text{NaN}_3, \text{DMF}, 100^\circ\text{C}$; b 表示醋酸乙烯, 80°C ; c 表示 $\text{H}_2/\text{Pd/C}$;

1. 按已知方法 (Brickner, S. J. et al, J. Med. Chem., 1996, 39: 673-679) 可制得中间体 (S)-3-(3-氟-(4-苄氧羰基)哌嗪基-苯基)-5-(甲磺酸基甲基)噁唑烷-2-酮。

2. (S)-3-(3-氟-(4-苄氧羰基)哌嗪基-苯基)-5-(甲磺酸基甲基)噁唑烷-2-酮在 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二乙基甲酰胺、乙腈、或二甲亚砜等极性非质子溶剂中,于 $40-120^\circ\text{C}$ 与金属叠氮化物反应 2-24 小时得到化合物 (R)-3-(3-氟-(4-苄氧羰基)哌嗪基-苯基)-5-(叠氮甲基)噁唑烷-2-酮。最佳条件为,以 N,N-二甲基甲酰胺为溶剂,在 100°C 与 NaN_3 反应 12 小时。

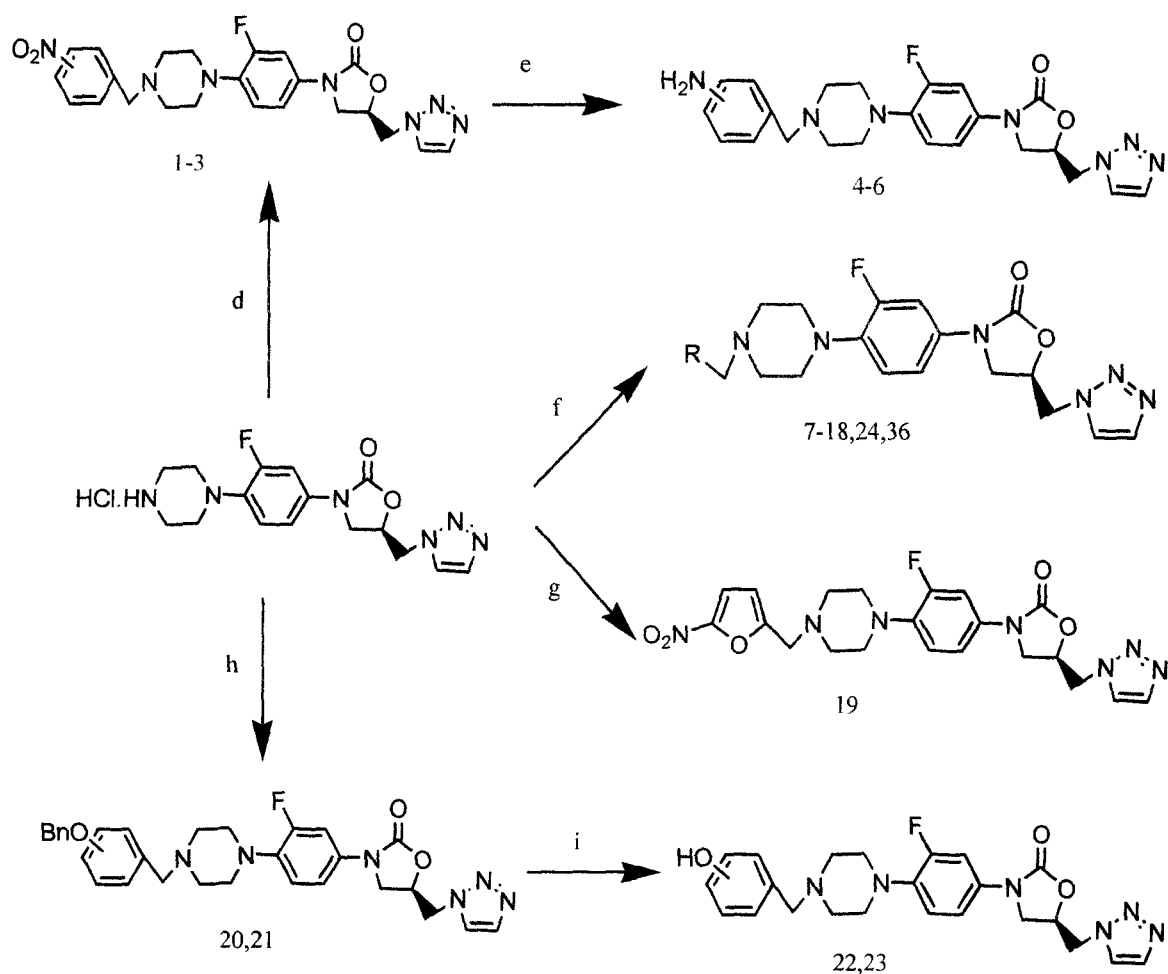
3. (R)-3-(3-氟-(4-苄氧羰基)哌嗪基-苯基)-5-(叠氮甲基)噁唑烷-2-酮与醋酸乙烯在分子筛存在下,加热到 $40-80^\circ\text{C}$ 反应 12-84 小时得到

化合物 (R)-3-(3-氟-(4-苄氧羰基)哌嗪基)-苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮。最佳条件为, 选用 4Å 分子筛, 加热回流反应 84 小时。

4. (R)-3-(3-氟-(4-苄氧羰基)哌嗪基)-苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮在金属催化剂存在下, 以二氯甲烷、甲醇、乙醇、四氢呋喃或者它们的两组分或多组分为溶剂, 在常温常压加氢 6-24 小时得到 (R)-3-(3-氟-4-哌嗪基苯基)-5-(1, 2, 3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮盐酸盐。最佳条件为以 10%Pd-C 为催化剂, 以二氯甲烷和甲醇的混合溶剂为溶剂, 在常温常压下加氢 12 小时。

以 (R)-3-(3-氟-4-哌嗪基苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮盐酸盐为基本原料, 根据路线 I 可制备本发明的一些化合物:

路线 I



其中，R 表示可被取代的芳基或可被取代的芳香杂环基；d 表示硝基苯甲醛， HCO_2H ，DMF， 100°C ；e 表示 $\text{H}_2/\text{Pd}/\text{C}$ ；f 表示 RCHO ， HCO_2H ，DMF， 100°C ；g 表示 5-硝基-2-呋喃甲醛， $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ ， NaBH_4 ；h 表示苄氧基取代苄基氯， Et_3N ，DMF；i 表示 $\text{H}_2/\text{Pd}/\text{C}$ 。

(1) (R)-3-(3-氟-4-哌嗪基苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮盐酸盐，在极性非质子溶剂中，例如 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二乙基甲酰胺或乙腈等，与各种取代的醛于 $20 \sim 120^\circ\text{C}$ 反应 1-24 小时，最佳条件为以 N,N-二甲基甲酰胺为溶剂于 100°C 反应 2-24 小时，得到化合物 **1-3**，**7-18**，**24**，**36**。

(2) (R)-3-(3-氟-4-哌嗪基苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁

唑烷-2-酮盐酸盐与 5-硝基-2-咪喃甲醛在 $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ 存在下反应, 生成金属钛的过渡态中间体, 该过渡态中间体再经 NaBH_4 还原得到化合物 **19**; 最佳反应条件为, 以甲醇作溶剂, 加入 Et_3N 和 $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$, 在氮气保护下于室温反应 6 小时后, 生成金属钛的过渡态中间体, 再经 NaBH_4 还原得到化合物 **19**。

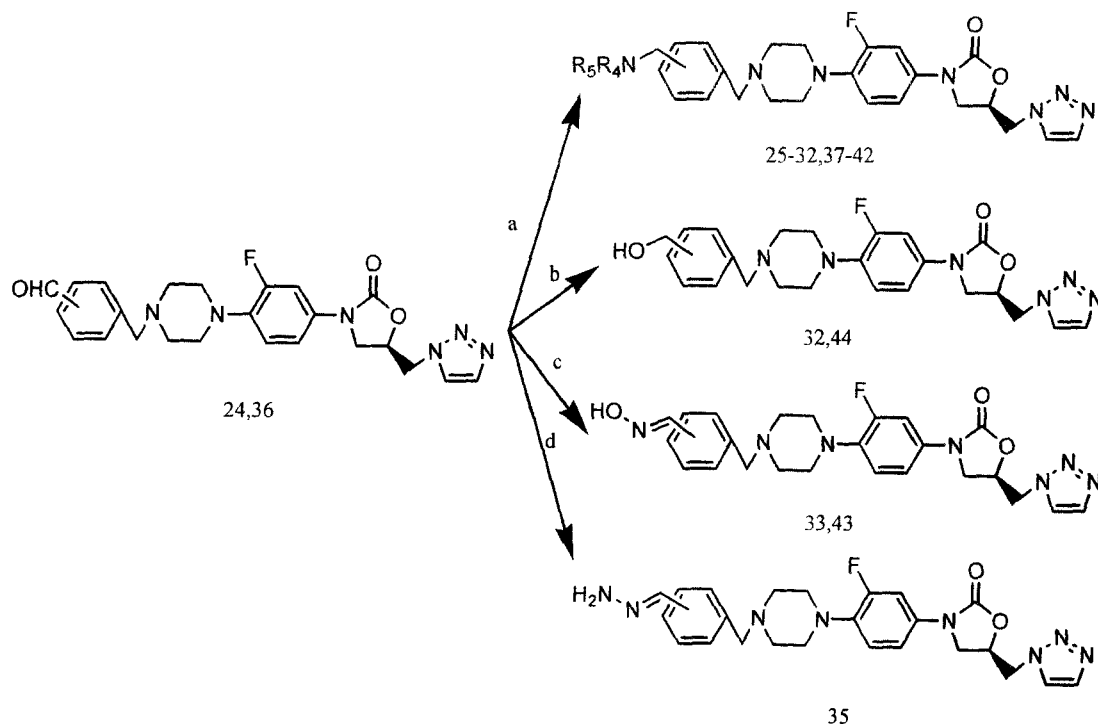
(3) 化合物 **1-3** 在极性溶剂中, 在金属催化剂存在下进行催化氢化得到化合物 **4-6**。更具体而言, 化合物 **1-3** 以二氯甲烷、甲醇、乙醇、四氢咪喃或者它们的两组分或多组分为溶剂, 以钨/碳或其它含钨或含镍的金属催化剂为催化剂, 在常温常压下经催化氢化得到化合物 **4-6**。反应的最佳条件是以甲醇和二氯甲烷的混合溶剂为溶剂, 5%或 10%的钨/碳为催化剂, 常温常压下催化氢化。

(4) 以羟基苯甲醛为原料, 按已知方法 (Bio. Med. Chem. Lett., 11(2001) 2205-2208) 经若干步合成中间体苄氧基取代苄基氯, 再与 (R)-3-(3-氟-4-哌嗪基苯基) 5-(1,2,3-三唑-1-基甲基) 噁唑烷-2-酮盐酸盐反应得到化合物 **20**, **21**。可选择的溶剂是 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二乙基甲酰胺、乙腈、或二甲亚砜等极性非质子溶剂, 以三乙胺、吡啶、无水碳酸钾、或无水碳酸钠为碱, 反应时间为 1-24 小时, 最佳条件为, 以 N,N-二甲基甲酰胺为溶剂, 三乙胺为碱反应 2 小时。

(5) 化合物 **20**, **21** 在极性溶剂中, 在金属催化剂存在下进行催化氢化得到化合物 **22**, **23**。例如以二氯甲烷、甲醇、乙醇、四氢咪喃或者它们的两组分或多组分为溶剂, 以钨/碳或其它含钨或含镍的金属催化剂为催化剂, 在常温常压下经催化氢化得到化合物 **22**, **23**。反应的最佳条件是以甲醇和二氯甲烷的混合溶剂为溶剂, 5%或 10%的钨/碳为催化剂, 常温常压下催化氢化。

根据路线 II，路线 I 所得到的化合物可进一步通过常规化学反应而衍生得到不同的本发明的化合物：

路线 II：



其中，a 表示 R_4R_5NH , CH_3CN , $HCOOH$, $80^\circ C$; b 表示 $NaBH_4$, CH_2Cl_2 , $MeOH$, rt , $2h$; c 表示 $NH_2OH \cdot HCl$, K_2CO_3 , CH_2Cl_2 , $MeOH$, $2h$; d 表示 $NH_2NH_2 \cdot H_2O$, $con.H_2SO_4$, CH_2Cl_2 , $MeOH$, $12h$ 。

(1) 化合物 24 与取代仲胺在极性非质子溶剂中，于 $60 \sim 100^\circ C$ 反应 12-84 小时，得到化合物 25-31；最佳条件为，以乙腈为溶剂，加热回流反应 12-84 小时。

(2) 化合物 36 与取代仲胺在极性非质子溶剂中，于 $60 \sim 100^\circ C$ 反应 12-84 小时，得到化合物 37-42；最佳条件为，以乙腈为溶剂，加热回流反应 12-84 小时。

(3) 化合物 24, 36 与 $NaBH_4$ 或 $LiAlH_4$ 等还原剂在极性溶剂中，于 $-10 \sim 30^\circ C$ 反应得到化合物 32, 44；最佳条件为，以 $NaBH_4$ 为还原剂，以甲

醇和二氯甲烷为溶剂，室温反应 2 小时。

(4) 化合物 **24**, **36** 与盐酸羟胺在极性溶剂中，于 0-60℃ 反应得到化合物 **33**, **43**。例如，化合物 **24**, **36** 与盐酸羟胺，以二氯甲烷、甲醇、乙醇、四氢呋喃或者它们的两组分或多组分为溶剂，在无水碳酸钾、无水碳酸钠等无机碱存在下，于 -10-60℃ 反应 2-12 小时得到化合物 **33**, **43**；最佳条件为，以甲醇或二氯甲烷为溶剂，以无水碳酸钾为碱，加热到 40℃ 反应 2 小时。

(5) 化合物 **32** 与水合肼在极性溶剂中，于室温反应得到化合物 **35**。例如，化合物 **32** 与水合肼，在二氯甲烷、甲醇、乙醇、四氢呋喃或者它们的两组分或多组分为溶剂中，于 -10-60℃ 反应得到化合物 **35**。最佳反应条件为，以甲醇或二氯甲烷为溶剂，以稀硫酸催化，于室温反应 12 小时。

根据本发明的含三氮唑基的噁唑烷酮类化合物，采用药学上常规方法，可以制得其相应的药学上可接受的盐。

下面结合实施例对本发明作进一步阐述，但这些实施例绝不是对本发明的任何限制。所有实施例中，熔点用 MEL-TEMP 熔点仪测定，温度计未校正；¹H-NMR 用 Varian Mercury 400 核磁共振仪记录，化学位移以 δ (ppm) 表示；分离用硅胶，未说明均为 200-300 目。

实施例 1: (R)-N-3-[3-氟-4-[4-(4-硝基苯基亚甲基)]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮 (1)

将 (R)-3-(3-氟-4-哌嗪基苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮盐酸盐 (3.8g, 10.0mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (50ml) 中，加入三乙胺 (2ml)，在冰盐浴冷却下，分批加入对硝基苄氟 (2.06g, 12mmol)，加完以后，室温反应 3 小时，TLC (CH₂Cl₂/MeOH=20: 1(V/V)) 监测反应。待反应完成后，停止反应，减压蒸去 N,N-二甲基甲酰胺；残留物用二氯甲

烷 100ml 溶解, 再用水 200ml 洗, 并对水层用二氯甲烷 50ml × 2 萃取; 合并有机相, 该有机相再水 200ml × 2 洗, 饱和氯化钠溶液 200ml 洗, 无水硫酸钠干燥, 旋干, 进行柱层析 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}=25:1(\text{V/V})$) 分离, 最后用二氯甲烷和石油醚 (1: 4 (V/V)) 重结晶, 得产物 1.937g, 产率 65.2%。

熔点: 181-182°C。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 8.18 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.80 (d, $J=0.98\text{Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J=0.78\text{Hz}$, 1H), 7.54 (d, $J=8.61\text{Hz}$, 2H), 7.27 (dd, $J=14.18\text{Hz}, 2.44\text{Hz}$, 1H), 6.95 (dd, $J=8.90\text{Hz}, 2.64\text{Hz}$, 1H), 6.88 (t, $J=8.91\text{Hz}$, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.78 (m, 2H), 4.13 (t, $J=9.19\text{Hz}$, 1H), 3.90 (dd, $J=9.27\text{Hz}, 6.17\text{Hz}$, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.08 (brs, 4H), 2.65 (brs, 4H)。

实施例 2: (R)-N-3-[3-氟-4-[4-(3-硝基苯基亚甲基)]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮 (2)

将 (R)-3-(3-氟-4-哌嗪基苯基)5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮盐酸盐 (0.385g, 1mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5ml) 中, 加入间硝基苯甲醛 (0.6g, 3.97mmol), 甲酸 (0.10g, 2.17mmol), 在氮气保护下加热到 120°C 反应 2 小时, TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=20:1(\text{V/V})$) 监测反应。待反应完成后, 停止反应, 加水 50ml 稀释, 并用饱和碳酸氢钠溶液中和至弱碱性 ($\text{pH} \approx 8$), 再用二氯甲烷 25ml × 2 萃取; 所得有机层依次用水 100ml 洗, 饱和氯化钠溶液 100ml 洗, 无水硫酸钠干燥, 再进行柱层析 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=50:1(\text{V/V})$) 分离, 最后用乙酸乙酯和石油醚 (1: 3 (V/V)) 重结晶, 得产物 0.39g, 产率 81.1%。

熔点: 127-128°C。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 8.13 (t, $J=1.77\text{Hz}$, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.80 (d, $J=0.98\text{Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J=0.98\text{Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=7.43\text{Hz}$, 2H), 7.48 (t, $J=7.92\text{Hz}$, 1H), 7.27 (dd, $J=14.09\text{Hz}, 2.54\text{Hz}$, 1H), 6.94 (dd, $J=9.19\text{Hz}, 2.54\text{Hz}$, 1H), 6.88 (t, $J=8.90\text{Hz}$, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.87 (m, 2H), 4.12 (t,

$J=9.10\text{Hz}$, 1H), 3.88 (dd, $J=9.39\text{Hz}, 6.06\text{Hz}$, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.06 (t, $J=4.70\text{Hz}$, 4H), 2.65(t, $J=4.30\text{Hz}$, 4H)。

实施例 3: (R)-N-3-[3-氟-4-[4-(2-硝基苯基亚甲基)]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮 (3)

将 (R)-3-(3-氟-4-哌嗪基苯基)5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮盐酸盐 (0.38g, 1mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5ml) 中, 加入邻硝基苯甲醛 (0.6g, 3.97mmol), 甲酸 (0.09g, 1.95mmol), 按实施例 2 所述的方法, 得产物 0.24g, 产率 50.0%。

熔点: 136-137°C。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.82 (d, $J=7.97\text{Hz}$, 1H), 7.78 (d, $J=0.96\text{Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J=0.96\text{Hz}$, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.27 (dd, $J=14.15\text{Hz}, 2.33\text{Hz}$, 1H), 6.94 (dd, $J=9.13\text{Hz}, 2.40\text{Hz}$, 1H), 6.87 (t, $J=8.92\text{Hz}$, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.88 (m, 2H), 4.12 (t, $J=9.13\text{Hz}$, 1H), 3.84-3.90 (m, 3H), 3.06 (brs, 4H), 2.60 (brs, 4H)。

实施例 4: (R)-N-3-[3-氟-4-[4-(4-氨基苯基亚甲基)]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮 (4)

将 1 (193mg, 0.4mmol) 溶于二氯甲烷和甲醇 (V/V=1) 的混合溶剂 (30ml) 中, 加入 10%Pd-C (40mg), 室温加氢反应 3 小时, TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=20:1(\text{V/V})$) 监测反应。待反应完成后, 停止反应, 过滤, 滤渣用少许二氯甲烷洗, 合并二氯甲烷层, 将其浓缩后进行柱层析 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=25:1(\text{V/V})$) 分离, 再用二氯甲烷和石油醚 (1:3 (V/V)) 重结晶, 得产物 54mg, 产率 30.0%。

熔点: 191-192°C。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.78 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.27 (dd, $J=14.08\text{Hz}, 2.34\text{Hz}$, 1H), 7.14 (d, $J=8.05\text{Hz}$, 2H), 6.95 (dd, $J=8.96\text{Hz}, 2.02\text{Hz}$, 1H), 6.88 (t, $J=8.79\text{Hz}$, 1H), 6.68 (t, $J=8.79\text{Hz}$, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.87 (m, 2H),

4.12 (t, J=9.03Hz, 1H), 3.87 (dd, J=9.27Hz,6.10Hz, 1H), 3.64 (brs, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.10(brs, 4H), 2.66 (brs, 4H)。

实施例 5: (R)-N-3-[3-氟-4-[4-(3-氨基苯基亚甲基)]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮 (5)

将 2 (200mg, 0.41mmol) 溶于二氯甲烷和甲醇 (V/V=1) 的混合溶剂 (30ml) 中, 加入 10%Pd-C (40mg), 室温加氢反应 3 小时, 按实施例 4 所述的方法, 得产物 120mg, 产率 53.5%。

熔点: 189-191°C。¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 8.13 (d, J=0.78Hz, 1H), 7.72 (d, J=0.78Hz, 1H), 7.34 (dd, J=14.86Hz,2.53Hz, 1H), 7.07 (dd, J=8.80Hz,2.34Hz, 1H), 6.99 (t, J=9.29Hz, 1H), 6.92 (t, J=7.63Hz, 1H), 6.54 (d, J=1.77Hz, 1H), 6.44 (m, 2H), 5.08 (m, 1H), 4.95 (brs, 2H), 4.17 (t,J=9.19Hz, 1H), 3.83 (dd, J=9.19Hz,5.77Hz, 1H), 3.36 (s, 2H), 2.96 (brs, 4H), 2.48 (brs, 4H)。

实施例 6: (R)-N-3-[3-氟-4-[4-(2-氨基苯基亚甲基)]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮 (6)

将 3 (200mg, 0.41mmol) 溶于二氯甲烷和甲醇 (V/V=1) 的混合溶剂 (30ml) 中, 加入 10%Pd-C (40mg), 室温加氢反应 1.5 小时, 按实施例 4 所述的方法, 得产物 146mg, 产 78.0%。

熔点: 201-202°C。¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 8.16 (d, J=0.78Hz, 1H), 7.74 (d, J=0.78Hz, 1H), 7.36 (dd, J=14.96Hz,2.40Hz, 1H), 7.08 (dd, J=9.10Hz,2.25Hz, 1H), 7.02 (t, J=9.29Hz, 1H), 6.95 (t, J=7.34Hz, 2H), 6.62 (d, J=8.02Hz, 1H), 6.49 (t, J=6.85Hz, 1H), 5.10(m, 1H), 4.80 (d, J=5.09Hz, 2H), 4.18 (t, J=9.19Hz, 1H), 3.83 (dd, J=9.19Hz,5.77Hz, 1H), 3.44 (brs, 2H), 3.36 (s, 2H), 2.96 (brs, 4H), 2.48 (brs, 4H)。

实施例 7: (R)-N-3-[3-氟-4-[4-(2-呋喃基亚甲基)]-1-哌嗪基]苯基-5-

(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮(7)

将(R)-3-(3-氟-4-哌嗪基苯基)5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮盐酸盐(5.738g, 15mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(100ml)中,加入糠醛(2.88g, 30mmol),甲酸(2.07g, 45mmol),按实施例2所述的方法,得产物5.19g,产率81.2%。

熔点: 148-149°C。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.78 (d, $J=0.98\text{Hz}$, 1H), 7.73 (d, $J=0.98\text{Hz}$, 1H), 7.39 (dd, $J=8.74\text{Hz}, 1.01\text{Hz}$, 1H), 7.27 (dd, $J=14.09\text{Hz}, 2.54\text{Hz}$, 1H), 6.93 (dd, $J=8.86\text{Hz}, 2.40\text{Hz}$, 1H), 6.87 (t, $J=8.86\text{Hz}$, 1H), 6.32 (dd, $J=3.13\text{Hz}, 1.95\text{Hz}$, 1H), 6.24 (d, $J=2.93\text{Hz}$, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.77 (m, 2H), 4.11 (t, $J=9.19\text{Hz}$, 1H), 3.88 (dd, $J=9.29\text{Hz}, 6.16\text{Hz}$, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.08 (t, $J=4.79\text{Hz}$, 4H), 2.65 (t, $J=4.69\text{Hz}$, 4H)。

实施例8: (R)-N-3-[3-氟-4-[4-(3-呋喃基亚甲基)]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮(8)

将(R)-3-(3-氟-4-哌嗪基苯基)5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮盐酸盐(1.15g, 3mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(20ml)中,加入3-呋喃甲醛(0.576g, 6mmol),甲酸(0.276g, 6mmol),按实施例2所述的方法,得产物0.708g,产率55.2%。

熔点: 156-157°C。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.78 (d, $J=1.10\text{Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J=0.96\text{Hz}$, 1H), 7.27 (dd, $J=14.16\text{Hz}, 2.32\text{Hz}$, 1H), 6.94 (dd, $J=8.93\text{Hz}, 2.47\text{Hz}$, 1H), 6.88 (t, $J=8.72\text{Hz}$, 1H), 6.24 (d, $J=3.16\text{Hz}$, 1H), 6.10 (d, $J=3.16\text{Hz}$, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.77 (m, 2H), 4.12 (t, $J=9.14\text{Hz}$, 1H), 3.87 (dd, $J=9.34\text{Hz}, 6.18\text{Hz}$, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.08 (t, $J=4.81\text{Hz}$, 4H), 2.66 (t, $J=4.74\text{Hz}$, 4H)。

实施例9: (R)-N-3-[3-氟-4-[4-(5-甲基-2-呋喃基亚甲基)]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮(9)

将 (R)-3-(3-氟-4-哌嗪基苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮盐酸盐 (0.38g, 1mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5ml) 中, 加入 5-甲基-2-呋喃甲醛 (0.44g, 4.0mmol), 甲酸 (0.10g, 2.17mmol), 按实施例 2 所述的方法, 得产物 0.10g, 产率 22.7%。

熔点: 139-140°C。¹H-NMR(CDCl₃): δ 7.78 (d, J=0.96Hz, 1H), 7.74 (d, J=0.97Hz, 1H), 7.27 (dd, J=8.98Hz,2.42Hz, 1H), 6.94 (dd, J=8.89Hz,2.42Hz, 1H), 6.87 (t, J=8.87Hz, 1H), 6.10 (d, J=2.89Hz, 1H), 5.90 (dd, J=3.01Hz,1.00Hz, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.77 (m, 2H), 4.12(t, J=9.15Hz, 1H), 3.87 (dd, J=9.34Hz,6.18Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.10 (t, J=4.82Hz, 4H), 2.65(t, J=4.61Hz, 4H), 2.28 (s, 3H)。

实施例 10: (R)-N-3-[3-氟-4-[4-(5-氟-2-呋喃基亚甲基)]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮 (10)

将 (R)-3-(3-氟-4-哌嗪基苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮盐酸盐 (0.38g, 1mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10ml) 中, 加入 5-氟-2-呋喃甲醛 (0.552g, 4.00mmol), 甲酸 (0.09g, 1.95mmol), 按实施例 2 所述的方法, 得产物 0.19g, 产率 41.5%。

熔点: 135-137°C。¹H-NMR(CDCl₃): δ 7.78 (d, J=0.97Hz, 1H), 7.74 (d, J=1.10Hz, 1H), 7.27 (dd, J=14.10Hz,2.41Hz, 1H), 7.14(d, J=1.37Hz, 1H), 6.85-6.97 (m, 3H), 5.04 (m, 1H), 4.77 (m, 2H), 4.11 (t, J=9.08Hz, 1H), 3.88(dd, J=9.35Hz,6.19Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.07 (t, J=4.82Hz, 4H), 2.67 (t, J=4.75Hz, 4H)。

实施例 11: (R)-N-3-[3-氟-4-[4-(2-噻吩基亚甲基)]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮 (11)

将 (R)-3-(3-氟-4-哌嗪基苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-

酮盐酸盐 (0.38g, 1mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10ml) 中, 加入 2-噻吩甲醛 (0.45g, 3.68mmol), 甲酸 (0.18g, 3.9mmol), 按实施例 2 所述的方法, 得产物 0.33g, 产率 74.7%。

熔点: 156-157°C。¹H-NMR(CDCl₃): δ 7.78 (d, J=1.10Hz, 1H), 7.74 (d, J=0.96Hz, 1H), 7.23-7.30 (m, 2H), 6.85-6.97 (m, 4H), 5.05 (m, 1H), 4.77 (m, 2H), 4.11 (t, J=9.08Hz, 1H), 3.87(dd, J=9.35Hz,6.19Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.08 (t, J=4.82Hz, 4H), 2.67(t, J=4.75Hz, 4H)。

实施例 12: (R)-N-3-[3-氟-4-[4-(3-噻吩基亚甲基)]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮 (12)

将 (R)-3-(3-氟-4-哌嗪基苯基)5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮盐酸盐 (0.38g, 1mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10ml) 中, 加入 3-噻吩甲醛 (0.45g, 3.68mmol), 甲酸 (0.09g, 1.95mmol), 按实施例 2 所述的方法, 得产物 0.31g, 产率 70.1%。

熔点: 149-151°C。¹H-NMR(CDCl₃): δ 7.78 (d, J=0.96Hz, 1H), 7.74 (d, J=1.10Hz, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.15 (dd, J=3.02Hz,1.10Hz, 1H), 7.08 (dd, J=4.88Hz, 1H), 6.95 (dd, J=9.07Hz,2.47Hz, 1H), 6.88 (t, J=8.80Hz, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.77 (m, 2H), 4.11(t, J=9.08Hz, 1H), 3.87(dd, J=9.35Hz,6.19Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.08 (t, J=4.82Hz, 4H), 2.67 (t, J=4.75Hz, 4H)。

实施例 13: (R)-N-3-[3-氟-4-[4-(5-溴-2-噻吩基亚甲基)]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮 (13)

将 (R)-3-(3-氟-4-哌嗪基苯基)5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮盐酸盐 (0.38g, 1mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10ml) 中, 加入 5-溴-2-噻吩甲醛 (0.76g, 3.97mmol), 甲酸 (0.09g, 1.95mmol), 按实施例 2 所述的方法, 得产物 0.26g, 产率 50.0%。

熔点: 151-152°C。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.78 (d, $J=0.97\text{Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J=1.10\text{Hz}$, 1H), 7.27 (dd, $J=14.10\text{Hz}, 2.41\text{Hz}$, 1H), 7.14(d, $J=1.37\text{Hz}$, 1H), 6.85-6.97 (m, 3H), 5.04 (m, 1H), 4.77 (m, 2H), 4.11 (t, $J=9.08\text{Hz}$, 1H), 3.88(dd, $J=9.35\text{Hz}, 6.19\text{Hz}$, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.07 (t, $J=4.82\text{Hz}$, 4H), 2.67 (t, $J=4.75\text{Hz}$, 4H)。

实施例 14: (R)-N-3-[3-氟-4-[4-(3-甲基-2-噻吩基亚甲基)]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮 (14)

将 (R)-3-(3-氟-4-哌嗪基苯基)5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮盐酸盐 (0.38g, 1mmol) 溶于 N, N-二甲基甲酰胺 (10ml) 中, 加入 3-甲基-2-噻吩甲醛 (0.50g, 3.96mmol), 甲酸 (0.09g, 1.95mmol), 按实施例 2 所述的方法, 得产物 0.30g, 产率 65.8%。

熔点: 131-133°C。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.78 (d, $J=0.96\text{Hz}$, 1H), 7.73 (d, $J=0.82\text{Hz}$, 1H), 7.27 (dd, $J=14.10\text{Hz}, 2.27\text{Hz}$, 1H), 7.14 (d, $J=5.09\text{Hz}$, 1H), 6.95 (dd, $J=8.87\text{Hz}, 2.26\text{Hz}$, 1H), 6.88 (t, $J=8.80\text{Hz}$, 1H), 6.80 (d, $J=5.09\text{Hz}$, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.77 (m, 2H), 4.11(t, $J=9.14\text{Hz}$, 1H), 3.87(dd, $J=9.28\text{Hz}, 6.26\text{Hz}$, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.08 (t, $J=4.54\text{Hz}$, 4H), 2.67(t, $J=4.60\text{Hz}$, 4H), 2.12 (s, 3H)。

实施例 15: (R)-N-3-[3-氟-4-[4-(5-甲基-2-噻吩基亚甲基)]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮 (15)

将 (R)-3-(3-氟-4-哌嗪基苯基)5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮盐酸盐 (0.38g, 1mmol) 溶于 N, N-二甲基甲酰胺 (10ml) 中, 加入 3-甲基-2-噻吩甲醛 (0.50g, 3.96mmol), 甲酸 (0.09g, 1.95mmol), 按实施例 2 所述的方法, 得产物 0.30g, 产率 65.8%。

熔点: 153-154°C。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.78 (d, $J=1.10\text{Hz}$, 1H), 7.74 (d,

$J=1.10\text{Hz}$, 1H), 7.27 (dd, $J=14.16\text{Hz}, 2.34\text{Hz}$, 1H), 6.95 (dd, $J=8.86\text{Hz}, 2.40\text{Hz}$, 1H), 6.88 (t, $J=8.71\text{Hz}$, 1H), 6.72 (d, $J=3.30\text{Hz}$, 1H), 6.59 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.87 (m, 2H), 4.11 (t, $J=9.07\text{Hz}$, 1H), 3.87 (dd, $J=9.35\text{Hz}, 6.16\text{Hz}$, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.08 (t, $J=4.81\text{Hz}$, 4H), 2.65 (t, $J=4.61\text{Hz}$, 4H), 2.45 (s, 3H)。

实施例 16: (R)-N-3-[3-氟-4-[4-(2-吡啶基亚甲基)]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮(16)

将 (R)-3-(3-氟-4-哌嗪基苯基)5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮盐酸盐 (0.38g, 1mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5ml) 中, 加入 2-吡啶甲醛 (0.43g, 4.0mmol), 甲酸 (0.10g, 2.17mmol), 按实施例 2 所述的方法, 得产物 0.258g, 产率 59.0%。

熔点: 140-142°C。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 8.58 (m, $J=1.08\text{Hz}$, 1H), 7.78 (d, $J=0.95\text{Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J=1.10\text{Hz}$, 1H), 7.66 (t, $J=7.63\text{Hz}$, 1H), 7.45 (d, $J=7.70\text{Hz}$, 1H), 7.27 (dd, $J=14.16\text{Hz}, 2.47\text{Hz}$, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.94 (dd, $J=8.94\text{Hz}, 2.75\text{Hz}$, 1H), 6.87 (t, $J=8.94\text{Hz}$, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.77 (m, 2H), 4.12 (t, $J=9.14\text{Hz}$, 1H), 3.87 (dd, $J=9.35\text{Hz}, 6.18\text{Hz}$, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.08 (t, $J=4.54\text{Hz}$, 4H), 2.72 (brs, 4H)。

实施例 17: (R)-N-3-[3-氟-4-[4-(4-吡啶基亚甲基)]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮(17)

将 (R)-3-(3-氟-4-哌嗪基苯基)5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮盐酸盐 (0.38g, 1mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5ml) 中, 加入 4-吡啶甲醛 (0.43g, 4.0mmol), 甲酸 (0.10g, 2.17mmol), 按实施例 2 所述的方法, 得产物 0.242g, 产率 55.4%。

熔点: 151-152°C。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 8.56 (d, $J=5.50\text{Hz}$, 1H), 7.78 (d, $J=0.79\text{Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J=0.79\text{Hz}$, 1H), 7.34 (d, $J=5.36\text{Hz}$, 2H), 7.27 (dd,

$J=14.16\text{Hz}, 2.34\text{Hz}, 1\text{H}$), 6.95 (dd, $J=8.87\text{Hz}, 2.40\text{Hz}, 1\text{H}$), 6.88 (t, $J=8.87\text{Hz}, 1\text{H}$), 5.04 (m, 1H), 4.77 (m, 2H), 4.12(t, $J=9.15\text{Hz}, 1\text{H}$), 3.87(dd, $J=9.35\text{Hz}, 6.12\text{Hz}, 1\text{H}$), 3.78 (s, 2H), 3.08 (brs, 4H), 2.75(brs, 4H)。

实施例 18: (R)-N-3-[3-氟-4-[4-(3-吡啶基亚甲基)]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮(18)

将 (R)-3-(3-氟-4-哌嗪基苯基)5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮盐酸盐 (0.38g, 1mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5ml) 中, 加入 3-吡啶甲醛 (0.43g, 4.0mmol), 甲酸 (0.10g, 2.17mmol), 按实施例 2 所述的方法, 得产物 0.216g, 产率 49.4%。

熔点:158-159°C。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 8.57 (d, $J=2.01\text{Hz}, 1\text{H}$), 8.52 (dd, $J=4.75\text{Hz}, 1.64\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.78 (d, $J=0.92\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.74 (d, $J=0.91\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.71 (d, $J=8.68\text{Hz}, 2\text{H}$), 7.27(m, 2H), 6.94 (dd, $J=8.96\text{Hz}, 2.74\text{Hz}, 1\text{H}$), 6.87 (t, $J=9.06\text{Hz}, 1\text{H}$), 5.03 (m, 1H), 4.77 (m, 2H), 4.12(t, $J=9.06\text{Hz}, 1\text{H}$), 3.87 (dd, $J=9.33\text{Hz}, 6.22\text{Hz}, 1\text{H}$), 3.78 (s, 2H), 3.07 (t, $J=4.48\text{Hz}, 4\text{H}$), 2.64 (t, $J=4.21\text{Hz}, 4\text{H}$)。

实施例 19: (R)-N-3-[3-氟-4-[4-(5-硝基-2-呋喃基亚甲基)]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮(19)

将 (R)-3-(3-氟-4-哌嗪基苯基)5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮盐酸盐 (0.38g, 1mmol) 溶于无水甲醇 (6ml) 中, 加入三乙胺 (0.3g), $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (0.6ml), 5-硝基-2-呋喃甲醛 (0.28g, 2mmol), 在氮气保护下室温反应 6 小时, 待原料基本消失后, 停止反应, 在上述体系中加入 NaBH_4 (0.3g), 反应过夜, TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=20:1$ (V/V)) 监测反应; 待反应完成后, 停止反应, 加入氨水 15ml, 在冰盐浴冷却下搅拌 10 分钟, 再室温搅拌 10 分钟, 过滤, 滤渣用少许甲醇洗, 滤液用二氯甲烷 50ml \times 2

萃取，有机层再依次用水 100ml 洗，饱和 NaCl 溶液 100ml 洗，无水硫酸钠干燥，浓缩后进行柱层析（先 CH_2Cl_2 ，后 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=100:1$ ）分离，所得产物溶于甲醇，活性炭脱色，二氯甲烷和石油醚（1:3 (V/V)）重结晶，得产物 42mg，产率 9.0%。

熔点：128-130°C。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.79 (d, $J=0.96\text{Hz}$, 1H), 7.73 (d, $J=0.97\text{Hz}$, 1H), 7.27(m, 2H), 6.95 (dd, $J=8.94\text{Hz}, 2.55\text{Hz}$, 1H), 6.88 (t, $J=8.87\text{Hz}$, 1H), 6.74 (d, $J=3.58\text{Hz}$, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.78 (m, 2H), 4.12 (t, $J=9.15\text{Hz}$, 1H), 3.89(dd, $J=9.35\text{Hz}, 6.19\text{Hz}$, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.09 (t, $J=4.82\text{Hz}$, 4H), 2.71 (t, $J=4.82\text{Hz}$, 4H)。

实施例 20: (R)-N-3-[3-氟-4-[4-(4-苄氧基苯基亚甲基)]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮(20)

将 (R)-3-(3-氟-4-哌嗪基苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮盐酸盐 (0.492g, 1.29mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (30ml) 中，加入无水碳酸钾 (0.8g, 5.8mmol)，再加入 4-苄氧基苄氟 (0.7g, 3mmol)，于室温反应过夜，TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=20:1$ (V/V)) 监测反应，待原料基本消失后，停止反应，减压蒸干溶剂；残留物用二氯甲烷 50ml 溶解，再依次用水 100ml 洗，饱和食盐水 100ml 洗，无水硫酸钠干燥，浓缩后进行柱层析 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=50:1$ (V/V)) 分离，得产物 0.639g，产率 91.3%。

熔点：157-158 °C。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.79 (d, $J=0.96\text{Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J=0.96\text{Hz}$, 1H), 7.25-7.45 (m, 7H), 6.85-6.97(m, 5H), 5.08 (s, 2H), 5.03(m, 1H) 4.87 (m, 2H), 4.12 (t, $J=9.14\text{Hz}$, 1H), 3.87 (dd, $J=9.42\text{Hz}, 6.12\text{Hz}$, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.08(t, $J=4.47\text{Hz}$, 4H), 2.55(brs, 4H)。

实施例 21: (R)-N-3-[3-氟-4-[4-(3-苄氧基苯基亚甲基)]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮(21)

将 (R)-3-(3-氟-4-哌嗪基苯基)-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮盐酸盐 (0.382g, 1mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (20ml) 中, 加入无水碳酸钾 (0.276g, 2mmol), 再加 3-苄氧基苄氟 (0.7g, 3mmol), 按实施例 20 所述的方法, 得产物 0.417g, 产率 87%。

熔点: 159-160 °C, ¹H-NMR(CDCl₃): δ 7.79 (d, J=0.96Hz, 1H), 7.75 (d, J=0.96Hz, 1H), 7.21-7.47 (m, 7H), 7.02 (s, 1H), 6.85-6.97 (m, 4H), 5.08 (s, 2H), 4.87 (m, 2H), 4.13 (t, J=9.07Hz, 1H), 3.87 (dd, J=9.35Hz,6.19Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.06(brs, 4H), 2.62(brs, 4H)。

实施例 22: (R)-N-3-[3-氟-4-[4-(4-羟基苯基亚甲基)]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮(22)

将 20 (0.418g, 0.768mmol) 溶于二氯甲烷 (15ml) 和甲醇 (30ml) 的混合溶剂中, 加入 10%的 Pd-C (0.125g), 常温常压下加氢反应 12 小时, TLC (CH₂Cl₂/MeOH=20: 1, V/V) 监测反应, 待反应完成后, 停止反应, 过滤, 滤液加入二氯甲烷 50ml, 再加入饱和碳酸氢钠溶液 200ml, 分层, 水层用二氯甲烷 50ml × 2 萃取, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 再进行柱层析 (CH₂Cl₂/MeOH=25: 1 (V/V)) 分离, 得产物 0.145g, 产率 42%。

熔点: 235-236 °C (变黑)。¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 8.17 (d, J=0.74Hz, 1H), 7.76 (d, J=0.73Hz, 1H), 7.38 (dd, J=14.83Hz,2.38Hz, 1H), 7.00-7.14 (m, 4H), 6.72 (d, J=8.43Hz, 2H), 5.10 (m, 1H), 4.92 (d, J=4.76Hz, 2H), 4.00 (t, J=9.17Hz, 1H), 3.84 (dd, J=9.53Hz,5.87Hz, 1H), 3.38 (m, 4H), 2.95(brs, 4H)。

实施例 23: (R)-N-3-[3-氟-4-[4-(3-羟基苯基亚甲基)]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮(23)

将 21 (0.312g, 0.5748mmol) 溶于二氯甲烷 (20ml) 和甲醇 (15ml) 的混合溶剂中, 加入 10%的 Pd-C (94mg), 常温常压下加氢反应 12 小时,

按实施例 22 所述的方法得产物 0.166g, 产率 64%。

熔点: 229-230 °C (变黑), $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 8.16 (d, $J=0.884\text{Hz}$, 1H), 7.77(d, $J=0.88\text{Hz}$, 1H), 7.38(dd, $J=14.95\text{Hz}, 2.34\text{Hz}$, 1H), 7.00-7.16(m, 3H), 6.73 (m, 2H), 6.64 (dd, $J=7.62\text{Hz}, 1.46\text{Hz}$, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.82 (d, $J=4.98\text{Hz}$, 2H), 4.18 (t, $J=9.23\text{Hz}$, 1H), 3.83 (dd, $J=9.24\text{Hz}, 5.71\text{Hz}$, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.33 (m, 4H), 2.97(brs, 4H)。

实施例 24: (R)-N-3-[3-氟-4-[4-(4-乙酰基苯基亚甲基)]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮(24)

将 (R)-3-(3-氟-4-哌嗪基苯基)5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮盐酸盐 (3.83g, 10mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (50ml) 中, 加入对苯二甲醛 (2.01g, 15mmol), 甲酸 (0.92g, 20mmol), 在氮气保护下, 加热到 100°C 反应 10 小时, TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}=20:1$ (V/V)) 监测反应; 待反应完全后, 停止反应, 减压蒸干溶剂, 残留物用二氯甲烷 100ml 溶解, 再用饱和碳酸氢钠溶液 200ml 洗, 水层用二氯甲烷 50ml \times 2 萃取, 合并有机层, 有机层再依次用水 200ml 洗, 饱和食盐水 200ml 洗, 无水硫酸钠干燥, 旋干, 而后进行柱层析 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}=100:1$ (V/V)) 分离, 再用二氯甲烷和石油醚 (1: 4 (V/V)) 重结晶。得产物 3.48g, 产率 75%。

熔点: 161-162°C; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 10.00 (s, 1H), 7.85 (d, $J=8.05\text{Hz}$, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.53 (d, $J=8.05\text{Hz}$, 2H), 7.27 (dd, $J=14.09\text{Hz}, 2.57\text{Hz}$, 1H), 6.95 (dd, $J=8.78\text{Hz}, 2.38\text{Hz}$, 1H), 6.88 (t, $J=8.78\text{Hz}$, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.78 (m, 2H), 4.12(t, $J=9.15\text{Hz}$, 1H), 3.88 (dd, $J=9.33\text{Hz}, 6.22\text{Hz}$, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.08 (t, $J=4.76\text{Hz}$, 4H), 2.65 (t, $J=4.76\text{Hz}$, 4H)。

实施例 25:(R)-N-3-[3-氟-4-[4-[4-(N,N-二甲基亚甲基)苯基]亚甲基]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮(25)

将 **24** (232mg, 0.5mmol)溶于 N, N-二甲基甲酰胺 (10ml) 中, 加入二甲胺盐酸盐 (82mg, 1mmol), 甲酸 (92mg, 2mmol), 在氮气保护下, 加热到 100°C 反应 6 小时, TLC (CH₂Cl₂/CH₃OH=10:1 (V/V)) 监测反应; 待反应完全后, 蒸干溶剂, 残留物用二氯甲烷 50ml 溶解, 饱和碳酸氢钠溶液 100ml 洗, 水层用二氯甲烷 25ml × 2 萃取, 合并有机层, 该有机层再依次用水 200ml 洗, 饱和食盐水 200ml 洗, 无水硫酸钠干燥, 旋干, 而后进行柱层析 (CH₂Cl₂/CH₃OH=20:1 (V/V)) 分离, 得到产物 109mg, 产率 44%。

熔点: 162-163°C; ¹H-NMR(CDCl₃): δ 7.79 (d, J=0.91Hz, 1H), 7.74 (d, J=0.73Hz, 1H), 7.34(m, 4H), 7.27 (dd, J=14.09Hz,2.38Hz, 1H), 6.94 (dd, J=8.69Hz,2.56Hz, 1H), 6.87 (t, J=8.69Hz, 1H), 5.03 (m, 1H), 4.78 (m, 2H), 4.12(t, J=9.15Hz, 1H), 3.88 (dd, J=9.42Hz,6.13Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.08(t, J=4.58Hz, 4H), 2.62(t, J=4.49Hz, 4H), 2.38(s, 6H)。

实施例 26:(R)-N-3-[3-氟-4-[4-[4-(N,N-二乙基亚甲基)苯基]亚甲基]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮(26)

将 **24** (232mg, 0.5mmol) 溶于干燥乙腈 (10ml) 中, 加入二乙胺盐酸盐 (110mg, 1mmol), 甲酸 (92mg, 2mmol), 在氮气保护下, 加热回流反应 60 小时, TLC (CH₂Cl₂/CH₃OH=10:1 (V/V)) 监测反应; 待反应完全后, 蒸干溶剂, 残留物用二氯甲烷 50ml 溶解, 饱和碳酸氢钠溶液 100ml 洗, 水层用二氯甲烷 25ml × 2 萃取, 合并有机层, 该有机层再依次用水 200ml 洗, 饱和食盐水 200ml 洗, 无水硫酸钠干燥, 旋干, 而后进行柱层析 (CH₂Cl₂/CH₃OH=20:1 (V/V)) 分离, 得到产物 96mg, 产率 36.8%。

熔点: 146-147°C; ¹H-NMR(CDCl₃): δ 7.78 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.34(m, 4H), 7.23-7.35 (m, 5H), 6.95 (dd, J=8.88Hz,2.47Hz, 1H), 6.88 (t, J=8.79Hz,

1H), 5.05 (m, 1H), 4.78 (m, 2H), 4.12 (t, J=9.15Hz, 1H), 3.87 (dd, J=9.33Hz, 6.04Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.08 (t, J=4.67Hz, 4H), 2.52-2.66 (m, 8H), 1.09 (t, J=7.14Hz, 6H)。

实施例 27: (R) -N-3-[3-氟-4-[4-[4-(1-吡咯基亚甲基)苯基]亚甲基]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮(27)

将 **24** (232mg, 0.5mmol) 溶于干燥乙腈(10ml)中, 加入吡咯烷(107mg, 1.5mmol), 甲酸(138mg, 3mmol), 按实施例 26 所述的方法, 反应时间为 24 小时。得产物 187mg, 产率 72.6%。

熔点: 158-159°C; ¹H-NMR(CDCl₃): δ 7.78 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.39(d, J=8.05Hz, 2H), 7.32 (d, J=7.86Hz, 2H), 7.27 (dd, J=14.18Hz, 2.47Hz, 1H), 6.95 (dd, J=8.88Hz, 2.48Hz, 1H), 6.88 (t, J=8.87Hz, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.77(m, 2H), 4.12 (t, J=9.15Hz, 1H), 3.87 (dd, J=9.33Hz, 6.22Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.08 (t, J=4.67Hz, 4H), 2.74 (brs, 4H), 2.61(t, J=4.67Hz, 4H), 1.92(brs, 4H)。

实施例 28: (R) -N-3-[3-氟-4-[4-[4-(1-六氢吡啶基亚甲基)苯基]亚甲基]-1-哌嗪基]苯基-5-(1, 2, 3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮(28)

将 **24** (232mg, 0.5mmol) 溶于干燥乙腈(10ml)中, 加入六氢吡啶(128mg, 1.5mmol), 甲酸(138mg, 3mmol), 按实施例 26 所述的方法, 反应时间为 24 小时。得产物 204mg, 产率 76.7%。

熔点: 173-174°C; ¹H-NMR(CDCl₃): δ 7.78 (d, J=1.10Hz, 1H), 7.74 (d, J=1.10Hz, 1H), 7.23-7.30 (m, 5H), 6.95 (dd, J=8.88Hz, 2.47Hz, 1H), 6.88 (t, J=8.79Hz, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.77(m, 2H), 4.12 (t, J=9.15Hz, 1H), 3.88 (dd, J=9.43Hz, 6.13Hz, 1H), 3.67(s, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.08(t, J=4.76Hz, 4H), 2.62 (t, J=4.67Hz, 4H), 2.45 (brs, 4H), 1.64 (t, J=5.49Hz, 4H), 1.46 (t, J=4.76Hz,

2H)。

实施例 29: (R)-N-3-[3-氟-4-[4-[4-(4-吗啉基亚甲基)苯基]亚甲基]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮(29)

将 24 (232mg, 0.5mmol) 溶于干燥乙腈(10ml)中, 加入吗啉(174mg, 2mmol), 甲酸(184mg, 4mmol), 按实施例 26 所述的方法, 反应时间为 72 小时。得产物 172mg, 产率 64%。

熔点: 182-183°C; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.78 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.29-7.40 (m, 5H), 6.94 (dd, $J=9.08\text{Hz}$, 2.48Hz , 1H), 6.88 (t, $J=8.89\text{Hz}$, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.78(m, 2H), 4.12 (t, $J=9.07\text{Hz}$, 1H), 3.88 (dd, $J=9.34\text{Hz}$, 6.23Hz , 1H), 3.74(brs, 4H), 3.63 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.11 (brs, 4H), 2.66 (brs, 4H), 2.45 (brs, 4H)。

实施例 30: (R)-N-3-[3-氟-4-[4-[4-(4-硫代吗啉基亚甲基)苯基]亚甲基]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮(30)

将 24 (232mg, 0.5mmol) 溶于干燥乙腈(10ml)中, 加入硫代吗啉(206mg, 2mmol), 甲酸(184mg, 4mmol), 按实施例 26 所述的方法, 反应时间为 72 小时。得产物 165mg, 产率 59%。

熔点: 165-166°C; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.78 (d, $J=0.92\text{Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J=0.92\text{Hz}$, 1H), 7.25-7.36 (m, 5H), 6.94 (dd, $J=9.17\text{Hz}$, 2.38Hz , 1H), 6.88 (t, $J=8.89\text{Hz}$, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.78 (m, 2H), 4.12 (t, $J=9.08\text{Hz}$, 1H), 3.87 (dd, $J=9.35\text{Hz}$, 6.05Hz , 1H), 3.74(brs, 4H), 3.63 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.10(brs, 4H), 2.62-2.78(m, 12H)。

实施例 31: (R)-N-3-[3-氟-4-[4-[4-(4-甲基-1-哌嗪基亚甲基)苯基]亚甲基]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮(31)

将 24 (232mg, 0.5mmol) 溶于干燥乙腈(10ml)中, 加入甲基哌嗪

(200mg, 2mmol), 甲酸(184mg, 4mmol), 按实施例 26 所述的方法, 反应时间为 36 小时。得产物 163mg, 产率 59.5%。

熔点: 178-179°C; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.78 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.23-7.33 (m, 5H), 6.95 (dd, $J=8.87\text{Hz}, 2.47\text{Hz}$, 1H), 6.88 (t, $J=8.79\text{Hz}$, 1H) 5.05(m, 1H), 4.78 (m, 2H), 4.12 (t, $J=9.15\text{Hz}$, 1H), 3.88(dd, $J=9.42\text{Hz}, 6.13\text{Hz}$, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.08(t, $J=4.76\text{Hz}$, 4H), 2.54-2.74(m, 12H), 2.43 (s, 3H)。

实施例 32: (R) -N-3-[3-氟-4-[4-(4-羟甲基苯基亚甲基)]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮(32)

将 24 (162mg, 0.35mmol) 溶于二氯甲烷和甲醇的混合溶剂 (30ml) ($V/V=1:1$) 中, 在冰盐浴冷却下, 缓慢加入 NaBH_4 (65mg, 1.7mmol), 加完, 室温反应 2 小时, TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=15:1 (V/V)$) 监测反应; 待反应完成后, 稀盐酸调节为中性, 蒸干溶剂, 残留物用二氯甲烷 50ml 溶解, 饱和碳酸氢钠溶液 100ml 洗, 水层再用二氯甲烷 25ml \times 2 萃取, 合并有机层, 该有机层再依次用水 200ml 洗, 饱和食盐水 200ml 洗, 无水硫酸钠干燥, 而后进行柱层析 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=25:1 (V/V)$) 分离, 再用甲醇, 二氯甲烷和乙醚 (1:2:4 ($V/V/V$)) 的混合溶剂重结晶。得产物 150mg, 产率 92%。

熔点: 190-191°C; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.79(s, 1H), 7.75(s, 1H), 7.34 (m, 4H), 7.27 (dd, $J=14.09\text{Hz}, 2.47\text{Hz}$, 1H), 6.94 (dd, $J=8.87\text{Hz}, 2.47\text{Hz}$, 1H), 6.88(t, $J=8.78\text{Hz}$, 1H), 5.03(m, 1H), 4.78 (m, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.11(t, $J=9.15\text{Hz}$, 1H), 3.88 (dd, $J=9.24\text{Hz}, 6.13\text{Hz}$, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.06 (t, $J=4.76\text{Hz}$, 4H), 2.62 (t, $J=4.67\text{Hz}$, 4H)。

实施例 33: (R) -N-3-[3-氟-4-[4-[4-(N-羟基次甲基)苯基]亚甲基]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮(33)

将 **24** (46mg, 0.1mmol) 溶于少量甲醇和二氯甲烷的混合溶剂中, 加入盐酸羟胺 (24mg, 0.35mmol) 和无水碳酸钾 (48mg, 0.35mmol), 加热到 40°C 反应 2 小时, TLC (CH₂Cl₂/MeOH=10: 1 (V/V)) 监测反应; 待反应完成后, 蒸干溶剂, 残留物用二氯甲烷 50ml 溶解, 再用水 100ml 洗, 水层用二氯甲烷 25ml × 2 萃取, 合并有机相, 该有机相再用饱和食盐水 100ml 洗, 无水硫酸钠干燥, 而后进行柱层析 (CH₂Cl₂/MeOH=25: 1 (V/V)) 分离, 再用二氯甲烷 5ml 悬浮, 得到产物 38mg, 产率 79%。

熔点: 219-221°C, ¹H-NMR(CDCl₃): δ 8.13 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.75(s, 1H), 7.54 (d, J=7.50Hz, 2H), 7.37 (d, J=8.05Hz, 2H), 7.24-7.30 (m, 1H), 6.85-6.97 (m, 2H), 5.05(m, 1H), 4.77(m, 2H), 4.12(t, J=9.15Hz, 1H), 3.87 (dd, J=8.87Hz, 6.45Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.08 (brs, 4H), 2.64 (brs, 4H)。

实施例 34: (R) -N-3-[3-氟-4-[4-[4-(乙酰氧基亚甲基)苯基]亚甲基]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮(34)

将 **32** (117mg, 0.25mmol) 溶于二氯甲烷 (30ml) 中, 冰盐浴冷却, 缓慢加入乙酰氯 (40mg, 0.5mmol), 加完, 室温反应 0.5 小时, TCL (CH₂Cl₂/MeOH=15: 1 (V/V)) 监测反应; 待反应完成后, 加水 100ml, 再用二氯甲烷 50ml 萃取, 水层用二氯甲烷 25ml × 2 萃取, 合并有机层, 该有机层再依次用水 200ml 洗, 饱和食盐水 200ml 洗, 无水硫酸钠干燥, 而后进行柱层析 (CH₂Cl₂/MeOH=50: 1) 分离, 得产物 113mg, 产率 88%。

熔点: 105-106°C; ¹H-NMR(CDCl₃): δ 7.80 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.34 (m, 4H), 7.22-7.40 (m, 5H), 6.84-6.96 (m, 2H), 5.01-5.14 (m, 3H), 4.78 (brs, 2H), 4.12 (t, J=8.97Hz, 1H), 3.87 (t, J=7.69Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.08 (brs, 4H), 2.64 (brs, 4H), 2.10 (s, 3H)。

实施例 35: (R) -N-3-[3-氟-4-[4-[4-(N-氨基次甲基)苯基]亚甲基]-1-哌

噻基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮(35)

将 24 (140mg, 0.3mmol) 溶于少量甲醇和二氯甲烷的混合溶剂中, 加入水和胼 (85%) (75mg, 1.5mmol), 加入一滴稀硫酸催化, 在氮气保护下, 室温反应 12 小时, TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=15:1$ (V/V)) 监测反应; 待反应完成后, 停止反应, 浓缩, 残留物加二氯甲烷 50ml 溶解, 再用饱和碳酸氢钠 100ml 溶液洗, 水层用二氯甲烷 25ml \times 2 萃取, 合并有机相, 该有机相再依次用水 200ml 洗, 饱和食盐水 200ml 洗, 再用无水硫酸钠干燥, 最后进行柱层析 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=50:1$ (V/V)) 分离, 得产物 77mg, 产率 53%。

熔点: 274-276°C (变黑); $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.74-7.80 (m, 3H), 7.30 (d, $J=7.86\text{Hz}$, 2H), 7.24-7.36 (m, 3H), 6.95 (dd, $J=8.78\text{Hz}$, 2.38Hz, 1H), 6.88 (t, $J=8.60\text{Hz}$, 1H), 5.51 (s, 2H), 5.03 (m, 1H), 4.77 (m, 2H), 4.11 (t, $J=9.06\text{Hz}$, 1H), 3.88 (dd, $J=8.78\text{Hz}$, 6.22Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.06 (brs, 4H), 2.61 (brs, 4H)。

实施例 36: (R)-N-3-[3-氟-4-[4-(3-甲酰基苯基亚甲基)]-1-噁噻基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮(36)

将 (R)-3-(3-氟-4-噁噻基苯基)5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮盐酸盐 (3.83g, 10mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (50ml) 中, 加入间苯二甲醛 (2.01g, 15mmol), 甲酸 (0.92g, 20mmol), 在氮气保护下, 加热到 100°C 反应 16 小时, TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}=20:1$ (V/V)) 监测反应; 待反应完全后, 停止反应, 减压蒸干溶剂, 残留物用二氯甲烷 100ml 溶解, 再用饱和碳酸氢钠溶液 200ml 洗, 水相用二氯甲烷 50ml \times 2 萃取, 合并有机层, 该有机层再依次用水 300ml 洗, 饱和食盐水 300ml 洗, 再无水硫酸钠干燥, 旋干, 而后进行柱层析 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}=100:1$ (V/V)) 分离, 再

用二氯甲烷和石油醚 (1: 4 (V/V)) 重结晶。得产物 2.702g, 产率 58%。

熔点: 120-121°C; ¹H-NMR(CDCl₃): δ 10.03 (s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.76-7.82(m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.64 (d, J=7.50Hz, 2H), 7.50(t, J=7.59Hz, 1H), 7.27 (dd, J=14.18Hz, 2.47Hz, 1H), 6.95 (dd, J=8.88Hz,2.47Hz, 1H), 6.88 (t, J=8.78Hz, 1H), 5.03 (m, 1H), 4.78(m, 2H), 4.12 (t, J=9.15Hz, 1H), 3.88 (dd, J=9.42Hz, 6.13Hz, 1H), 3.64(s, 2H), 3.12(t, J=4.76Hz, 4H), 2.64 (t, J=4.76Hz, 4H)。

实施例 37:(R)-N-3-[3-氟-4-[4-[3-(N,N-二甲基亚甲基)苯基]亚甲基]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮(37)

将 36 (186mg, 0.4mmol) 溶于干燥乙腈 (20ml) 中, 加入二甲胺盐酸盐 (82mg, 1mmol), 甲酸 (92mg, 2mmol), 在氮气保护下, 加热回流反应 12 小时, TLC (CH₂Cl₂/CH₃OH=10:1 (V/V)) 监测反应; 待反应完全后, 蒸干溶剂, 残留物用二氯甲烷 50ml 溶解, 再用饱和碳酸氢钠溶液 100ml 洗, 水层用二氯甲烷 25ml × 2 萃取, 合并有机层, 该有机层再依次用水 200ml 洗, 饱和食盐水 200ml 洗, 无水硫酸钠干燥, 旋干, 而后进行柱层析 (CH₂Cl₂/CH₃OH=10:1 (V/V)) 分离, 得到产物 134mg, 产率 68%。

熔点: 171-172°C; ¹H-NMR(CDCl₃): δ 7.78(d, J=0.73Hz, 1H), 7.74 (d, J=0.91Hz, 1H), 7.18-7.32 (m, 5H), 6.95 (dd, J=8.79Hz, 2.56Hz, 1H), 6.88 (t, J=8.79Hz, 1H), 5.03 (m, 1H), 4.78 (m, 2H), 4.12 (t, J=9.15Hz, 1H), 3.88 (dd, J=9.42Hz, 6.13Hz, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.08 (t, J=4.76Hz, 4H), 2.62(t, J=4.67Hz, 4H), 2.42 (s, 6H)。

实施例 38:(R)-N-3-[3-氟-4-[4-[3-(N,N-二乙基亚甲基)苯基]亚甲基]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮(38)

将 36 (186mg, 0.5mmol) 溶于干燥乙腈 (20ml) 中, 加入二乙胺盐

酸盐 (110mg, 1mmol), 甲酸 (92mg, 2mmol), 如实施例 37 所述的方法, 反应时间为 80 小时, 得到产物 94mg, 产率 45.2%。

熔点: 106-107°C; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.78 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.18-7.30 (m, 5H), 6.94 (dd, $J=8.96\text{Hz}, 2.38\text{Hz}$, 1H), 6.87 (t, $J=8.78\text{Hz}$, 1H), 5.03 (m, 1H), 4.78 (m, 2H), 4.12 (t, $J=9.15\text{Hz}$, 1H), 3.88 (dd, $J=9.33\text{Hz}, 6.04\text{Hz}$, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.05 (t, $J=4.67\text{Hz}$, 4H), 2.62 (t, $J=4.48\text{Hz}$, 4H), 2.54 (d, $J=7.08\text{Hz}$, 4H), 1.06 (t, $J=7.04\text{Hz}$, 6H)。

实施例 39: (R)-N-3-[3-氟-4-[4-[3-(1-吡咯基亚甲基)苯基]亚甲基]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮(39)

将 36 (186mg, 0.4mmol) 溶于干燥乙腈 (20ml) 中, 加入吡咯烷 (71mg, 1mmol), 甲酸 (92mg, 2mmol), 如实施例 37 所述的方法, 反应时间为 24 小时。得产物 126mg, 产率 60.8%。

熔点: 161-163°C; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.79 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.22-7.33 (m, 5H), 6.95 (dd, $J=8.88\text{Hz}, 2.28\text{Hz}$, 1H), 6.88 (t, $J=8.78\text{Hz}$, 1H), 5.03 (m, 1H), 4.78 (m, 2H), 4.12 (t, $J=9.15\text{Hz}$, 1H), 3.88 (dd, $J=9.33\text{Hz}, 6.04\text{Hz}$, 1H), 3.68 (s, 2), 3.57 (s, 2H), 3.08 (t, $J=4.40\text{Hz}$, 4H), 2.50-2.64 (m, 8H), 1.82 (brs, 4H)。

实施例 40: (R)-N-3-[3-氟-4-[4-[3-(1-六氢吡啶基亚甲基)苯基]亚甲基]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮(40)

将 36 (186mg, 0.4mmol) 溶于干燥乙腈 (20ml) 中, 加入六氢吡啶 (85mg, 1mmol), 甲酸 (92mg, 2mmol), 如实施例 37 所述的方法, 反应时间为 24 小时。得到产物 181mg, 产率 86%。

熔点: 165-166°C; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.79 (d, $J=1.10\text{Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J=0.92\text{Hz}$, 1H), 7.19-7.30 (m, 5H), 6.94 (dd, $J=8.97\text{Hz}, 2.38\text{Hz}$, 1H), 6.88 (t,

J=8.79Hz, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.78(m, 2H), 4.12 (t, J=9.15Hz,1H), 3.88 (dd, J=9.33Hz, 6.22Hz,1H), 3.57 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.08 (t, J=4.67Hz, 4H), 2.62 (t, J=4.67Hz, 4H), 2.48 (brs, 4H),1.58 (m, 4H), 1.44 (m, 4H)。

实施例 41: (R)-N-3-[3-氟-4-[4-[3-(4-甲基-1-哌嗪基亚甲基)苯基]亚甲基]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮(41)

将 36 (186mg, 0.4mmol) 溶于干燥乙腈 (20ml) 中, 加入甲基哌嗪 (100mg, 1mmol), 甲酸 (92mg, 2mmol), 如实施例 37 所述的方法, 反应时间为 48 小时。得产物 105mg, 产率 48%。

熔点: 103-105°C; ¹H-NMR(CDCl₃): δ 7.78 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.10-7.22 (m, 5H), 6.79-6.90 (m, 2H), 4.97 (m, 1H), 4.72 (m, 2H), 4.08 (t, J=9.15Hz, 1H), 3.80(dd, J=9.15Hz, 6.40Hz, 1H), 3.50(s, 2H), 3.44(s, 2H), 2.98 (brs, 4H), 2.36-2.64(m, 12H), 2.24 (s, 3H)。

实施例 42: (R)-N-3-[3-氟-4-[4-[3-(4-吗啉基亚甲基)苯基]亚甲基]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮(42)

将 36 (186mg, 0.4mmol) 溶于干燥乙腈 (20ml) 中, 加入吗啉 (87mg, 1mmol), 甲酸 (92mg, 2mmol), 如实施例 37 所述的方法, 反应时间为 80 小时。得产物 162mg, 产率 76%。

熔点: 147-148°C; ¹H-NMR(CDCl₃): δ 7.79 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 5H), 6.95(dd, J=8.88Hz,2.47Hz, 1H), 6.88 (t, J=8.87Hz, 1H), 5.03 (m, 1H), 4.78(m, 2H), 4.12 (t, J=9.15Hz, 1H), 3.87 (dd, J=9.33Hz, 6.22Hz, 1H), 3.72 (t, J=4.67Hz, 4H), 3.57(s, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.08(t, J=4.67Hz, 4H), 2.62(t, J=4.58Hz, 4H), 2.44(t, J=4.58Hz, 4H)。

实施例 43: (R)-N-3-[3-氟-4-[4-[3-(N-羟基次甲基)苯基]亚甲基]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮(43)

将 **36** (186mg, 0.4mmol) 溶于少量甲醇和二氯甲烷的混合溶剂中, 加入盐酸羟胺 (139mg, 2mmol) 和无水碳酸钾 (276mg, 2mmol), 加热到 40°C 反应 2 小时, TLC (CH₂Cl₂/MeOH=20: 1 (V/V)) 监测反应; 蒸干溶剂, 残留物用二氯甲烷 50ml 溶解, 用水 100ml 洗, 水层用二氯甲烷 25ml × 2 萃取, 合并有机相, 该有机相再用饱和食盐水 200ml 洗, 无水硫酸钠干燥, 而后进行柱层析 (CH₂Cl₂/MeOH=25: 1 (V/V)) 分离, 最后用甲醇, 二氯甲烷和乙醚 (1: 2: 4 (V/V/V)) 的混合溶剂重结晶, 得到产物 163mg, 产率 85%。

熔点: 186-187°C; ¹H-NMR(CDCl₃): δ 8.14(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.75(s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.34-7.38(m, 2H), 7.27 (dd, J=14.09Hz, 2.38Hz, 1H), 6.95 (dd, J=8.88Hz, 2.38Hz, 1H), 6.88 (t, J=8.87Hz, 1H), 5.03(m, 1H), 4.78 (m, 2H), 4.12 (t, J=9.15Hz, 1H), 3.88 (dd, J=9.52Hz, 6.22Hz, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.08 (t, J=4.76Hz, 4H), 2.64(t, J=4.67Hz, 4H)。

实施例 44: (R)-N-3-[3-氟-4-[4-(3-羟甲基苯基亚甲基)]-1-哌嗪基]苯基-5-(1,2,3-三唑-1-基甲基)噁唑烷-2-酮(44)

将 **36** (162mg, 0.35mmol) 溶于甲醇和二氯甲烷的混合溶剂(30ml)(V/V=1: 1)中, 冰盐浴冷却, 缓慢加入 NaBH₄ (65mg, 1.7mmol), 加完, 室温反应 2 小时, TLC (CH₂Cl₂/MeOH=15:1 (V/V)) 监测反应; 稀盐酸调节为中性, 蒸干溶剂, 残留物用二氯甲烷 50ml 溶解, 再用饱和碳酸氢钠溶液 100ml 洗, 水层再用二氯甲烷 25ml × 2 萃取, 合并有机层, 该有机层再依次用水 200ml 洗, 饱和食盐水 200ml 洗, 再用无水硫酸钠干燥, 而后进行柱层析 (CH₂Cl₂/MeOH=25:1 (V/V)) 分离, 最后用甲醇, 二氯甲烷和乙醚 (1: 2: 4 (V/V/V)) 的混合溶剂重结晶。得产物 149mg, 产率 91%。

熔点: 179-180°C; ¹H-NMR(CDCl₃): δ 7.79(d, J=0.91Hz, 1H), 7.74(d,

J=1.10Hz, 1H), 7.23-7.36 (m, 5H), 6.95 (dd, J=8.88Hz, 2.42Hz, 1H), 6.88 (t, J=8.78Hz, 1H), 5.03 (m, 1H), 4.78 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.12(t, J=9.15Hz, 1H), 3.88 (dd, J=9.43Hz, 6.12Hz, 1H), 3.58(s, 2H), 3.08 (t, J=4.76Hz, 4H), 2.62(t, J=4.67Hz, 4H)。

试验实施例

体外抗菌活性测定:

1.试验方法: 采用琼脂二倍稀释法测定本发明系列化合物及阳性对照药物万古霉素对所试菌株的最低抑菌浓度(MIC)。采用多点接种仪(Denley A400)将细菌接种于含不同药物浓度的琼脂平皿表面, 每点接种菌量约为 10^6 CFU/ml, 37°C 孵育 18-24 小时观察结果, 以无菌生长的平皿培养基中所含药物最低浓度为药物对该菌的最低抑菌浓度(MIC 值)。

2.试验菌株: 所用试验菌株均为 2002 年 12 月至 2004 年 2 月于四川地区收集的临床分离致病菌, 经常规方法重新鉴定后使用。受试化合物均先加入 2ml 的 DMSO, 可以帮助其充分良好地溶解, 再加入无菌双蒸水至所需浓度; 万古霉素直接用双蒸水可以良好溶解至所需浓度, 在各个加入药液的培养皿中加入 20ml 加热融化为液体状的 MH 培养基, 使培养皿中的药物终浓度为 8、4、2、1.....0.002、0.001、0.0005ug/ml。

3.阳性对照组为 LZ 和万古霉素。

4.其中 22 个进行了体外活性测试, 该系列化合物对试验菌株的 MIC₅₀, MIC₉₀, 及 MIC_{range} 结果见表 2。

由表 2 可知在 22 个受试化合物中, 化合物 3、4、6、8、11、12、13、16, 对所试 20 株革兰氏阳性菌均具有较好抗菌活力, 活性与对照药 LZ 和万古霉素相当; 化合物 2、4、7、19 的活性强于阳性对照 LZ 和万古霉素。

表 2 该系列化合物对实验菌株的 MIC₅₀/MIC₉₀

化合物	细菌* (株数)	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC _{range}
1	金葡 (10 株)	4	>8	0.5->8
	肺链 (5 株)	8	>8	4->8
	肠球 (5 株)	>8	>8	8->8
2	金葡 (10 株)	0.5	1	0.03-4
	肺链 (5 株)	0.5	1	0.5-1
	肠球 (5 株)	1	1	0.5-1
3	金葡 (10 株)	1	2	0.125-4
	肺链 (5 株)	1	2	0.25-2
	肠球 (5 株)	8	>8	2->8
4	金葡 (10 株)	0.25	1	0.06-4
	肺链 (5 株)	0.5	0.5	0.125-0.5
	肠球 (5 株)	0.5	1	0.25-1
5	金葡 (10 株)	0.5	1	0.25-4
	肺链 (5 株)	1	2	0.5-2
	肠球 (5 株)	1	2	0.5-2
6	金葡 (10 株)	0.5	1	0.125-4
	肺链 (5 株)	0.5	1	0.25-1
	肠球 (5 株)	2	2	1-2
7	金葡 (10 株)	0.25	1	0.06-4
	肺链 (5 株)	0.5	0.5	0.25-0.5
	肠球 (5 株)	0.5	0.5	0.5-1
8	金葡 (10 株)	0.03	1	0.008-2

	肺链 (5 株)	0.25	2	0.03-2
	肠球 (5 株)	4	4	0.5-4
9	金葡 (10 株)	1	2	0.125-8
	肺链 (5 株)	2	2	1-2
	肠球 (5 株)	8	8	2->8
10	金葡 (10 株)	1	4	0.125-4
	肺链 (5 株)	1	4	0.25-4
	肠球 (5 株)	4	4	2-4
11	金葡 (10 株)	0.125	2	0.06-4
	肺链 (5 株)	0.06	0.25	0.03-0.25
	肠球 (5 株)	4	4	2-4
12	金葡 (10 株)	0.125	1	0.06-4
	肺链 (5 株)	0.5	0.5	0.125-0.5
	肠球 (5 株)	2	8	1-8
13	金葡 (10 株)	0.25	2	0.06-4
	肺链 (5 株)	0.5	1	0.03-1
	肠球 (5 株)	4	8	1-8
14	金葡 (10 株)	4	4	1->8
	肺链 (5 株)	4	8	4-8
	肠球 (5 株)	8	8	4->8
15	金葡 (10 株)	0.5	2	0.06-4
	肺链 (5 株)	2	8	1-8
	肠球 (5 株)	8	>8	4->8
16	金葡 (10 株)	0.5	1	0.125-4

	肺链 (5 株)	0.5	1	0.125-1
	肠球 (5 株)	1	1	0.5-1
17	金葡 (10 株)	1	2	0.5-8
	肺链 (5 株)	1	2	0.5-4
	肠球 (5 株)	4	8	2-8
18	金葡 (10 株)	0.5	2	0.125-4
	肺链 (5 株)	1	1	0.5-1
	肠球 (5 株)	4	4	1-4
19	金葡 (10 株)	0.125	0.25	0.06-4
	肺链 (5 株)	0.03	0.125	0.008-0.125
	肠球 (5 株)	0.5	0.5	0.25-0.5
20	金葡 (10 株)	>8	>8	>8
	肺链 (5 株)	>8	>8	>8
	肠球 (5 株)	>8	>8	>8
21	金葡 (10 株)	>8	>8	>8
	肺链 (5 株)	>8	>8	>8
	肠球 (5 株)	>8	>8	>8
22	金葡 (10 株)	4	>8	1->8
	肺链 (5 株)	8	>8	8->8
	肠球 (5 株)	8	>8	8->8
LZ	金葡 (10 株)	1	2	0.5-4
	肺链 (5 株)	1	2	1-2
	肠球 (5 株)	1	2	1-2
万古霉素	金葡 (10 株)	0.5	1	0.25-4

肺链 (5 株)	1	2	1-2
肠球 (5 株)	1	2	0.5-2

*金葡表示金黄色葡萄球菌，肺链表示肺炎链球菌，肠球表示肠球菌；金黄色葡萄球菌 10 株中包括 MSSA 5 株，MRSA 3 株。

体内抗菌活性测定：

1. 实验菌种：用于感染动物的细菌为金黄色葡萄球菌 05-02,系 2004 ~ 2005 年从成都地区收集的临床分离致病菌，并经 API 方法重新鉴定。

2. 实验动物：选用健康昆明种小鼠 SPF 级，体重 18-22 克，雌雄各半，由四川抗菌素工业研究所动物繁殖室提供。动物合格证号：川实动质管第 005 号。

3. 感染及治疗实验方法：将实验动物按性别、体重随机均匀分组，每组 10 只小鼠，雌雄各半，分别给小鼠腹腔注射感染菌液，0.5ml/鼠，感染后 1 小时，分别给小鼠口服灌胃或静脉注射不同浓度的受试药液，每只鼠 0.5ml/20g。口服灌胃的小鼠，在首次给药 4 小时后再灌胃一次，给药后观察，记录小鼠的死亡情况。同时设感染对照组，记录感染后七天内小鼠死亡数。

4. 实验数据处理：各受试药物对实验菌株感染小鼠的体内保护作用按 Bliss 法计算半数有效剂量 ED₅₀ 及 95%可信限。实验结果见表 3。

由表 3 可知受试化合物对金黄色葡萄球菌感染小鼠有很好的治疗作用，其体内疗效与 LZ 和万古霉素相似或更好。

表 3 部分化合物的体内抗菌实验结果

细菌	化合物	给药途径	ED ₅₀ (mg/kg)	95%可信限
金葡球菌	2	p.o	7.87	5.24~21.81
05-2		iv	11.21	7.30~168.99

4	p.o	14.53	99.72~34.78
	iv	6.73	4.47~10.79
7	p.o	7.47	5.21~15.41
	iv	6.99	4.48~19.90
8	p.o	12.28	8.25~24.67
	iv	12.00	7.65~27.95
LZ	p.o	8.45	5.65~14.26
	iv	8.45	5.65~14.26
万古霉素	s.c	6.00	3.83~13.96
	iv	6.54	3.89~21.87

大鼠体内药动学试验:

受试化合物为化合物 2、4 和 8。每个化合物采用两种给药途径（灌胃和静脉注射），灌胃给药采用两个剂量组（10 mg/kg 和 50 mg/kg），静脉注射剂量为 10 mg/kg。每组用健康 SD 大鼠 4 只，雄雌各半，体重 220-280 g。试验结果见表 4。

对大鼠灌胃给予低、高两个剂量组获得的 C_{\max} 、 AUC_{0-t} 与给药剂量呈线性相关 ($R^2 > 0.81$, $P < 0.05$)。以 10 mg/kg 剂量组的 AUC_{0-t} 平均值计算，化合物 2 在大鼠体内的绝对生物利用度为 61.5%。

对大鼠灌胃给予低、高两个剂量组获得的 C_{\max} 、 AUC_{0-t} 与给药剂量呈线性相关 ($R^2 = 0.7793$, $P < 0.05$)。以 10 mg/kg 剂量组的 AUC_{0-t} 平均值计算，化合物 4 在大鼠体内的绝对生物利用度为 43.8%。

对大鼠灌胃给予低、高两个剂量组获得的 C_{\max} 、 AUC_{0-t} 与给药剂量呈线性相关 ($R^2 = 0.8863$, $P < 0.05$)。以 10 mg/kg 剂量组的 AUC_{0-t} 平均值计算，化合物 8 在大鼠体内的绝对生物利用度为 62.7%。

表4 部分化合物的大鼠体内药动学试验结果

化合物	给药途径	剂量 mg/kg	C_{max} μg/ml	T_{max} h	$t_{1/2\beta}$ h	AUC_{0-t} μg·h/ml	MRT h	CL/F ml/min·kg
2	灌胃	10	3.24 ±0.68	1.4 ±0.8	2.36 ±0.56	16.10±5.98	3.63 ±0.94	11.7 ± 4.99
	灌胃	50	10.77 ±2.15	2.3 ±0.5	5.34 ±2.56	74.5±21.9	7.68 ±1.91	11.3 ± 3.58
	静注	10	-	-	2.95 ±0.46	26.16±8.24	3.41 ±0.77	6.98 ± 2.73
4	灌胃	10	1.20 ±0.47	0.75 ±0.29	3.40 ±0.24	3.10 ± 0.46	2.99 ±0.77	54.4 ± 8.0
	灌胃	50	2.32 ±0.77	1.0 ± 0.0	4.67 ±0.98	18.1 ± 6.5	7.17 ±1.23	49.0 ± 17.5
	静注	10	-	-	3.52 ±0.52	7.08 ± 1.07	1.94 ±0.33	23.9 ± 4.24
8	灌胃	10	3.04 ±0.12	0.88 ±0.25	2.76 ±0.52	16.4 ± 3.5	4.70 ±0.73	10.5 ± 2.5
	灌胃	50	10.7 ± 3.0	1.9 ±1.0	8.60 ±3.15	85.8 ± 20.0	11.8± 3.9	8.86 ± 3.03
	静注	10	-	-	2.95 ±0.46	26.2 ± 8.2	3.41 ±0.77	6.98 ± 2.73