

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

C07D417/10

C07D413/10

A61K 31/42



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 98806846. X

[45] 授权公告日 2005 年 7 月 20 日

[11] 授权公告号 CN 1211384C

[22] 申请日 1998.7.8 [21] 申请号 98806846. X

[30] 优先权

[32] 1997. 7. 11 [33] US [31] 60/052,907

[32] 1997. 11. 7 [33] US [31] 60/064,746

[86] 国际申请 PCT/US1998/013437 1998.7.8

[87] 国际公布 WO1999/002525 英 1999.1.21

[85] 进入国家阶段日期 2000.1.3

[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 L·M·托马斯克

R·C·盖得伍德 D·J·安德森

审查员 陈 真

[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

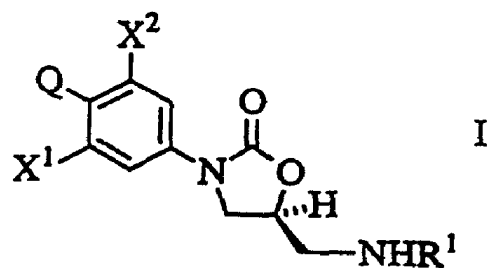
代理人 陈文平

权利要求书 15 页 说明书 79 页

[54] 发明名称 噻二唑基和噁二唑基苯基噁唑烷酮  
抗菌剂

[57] 摘要

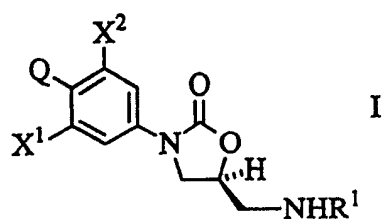
本发明公开了式 I 的噻二唑基和噁二唑基苯基噁唑烷酮化合物，其中 Q 是噻二唑基或噁二唑基；其中 X<sup>1</sup> 和 X<sup>2</sup> 彼此独立地是氢、氟或氯；其中 R<sup>1</sup> 是，例如 -COCH<sub>3</sub> 或 -COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。这些化合物是有用的抗菌剂，对多种人和兽的病原体、包括革兰氏阳性和革兰氏阴性的需氧菌有效。



I

ISSN 1008-4274

## 1. 式I化合物或其可药用盐:



其中R<sup>1</sup>是

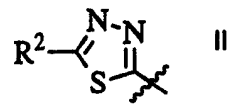
- (a) -COR<sup>3</sup>,
- (b) -COCH<sub>2</sub>Cl,
- (c) -COCHCl<sub>2</sub>,
- (d) -COCH<sub>2</sub>F,
- (e) -COCHF<sub>2</sub>,
- (f) -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,
- (g) -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,
- (h) -COCH<sub>2</sub>OH,
- (i) -CSR<sup>3</sup>,
- (j) -CSNH<sub>2</sub>, 或
- (k) -CSNHCH<sub>3</sub>;

其中X<sup>1</sup>和X<sup>2</sup>彼此独立地是

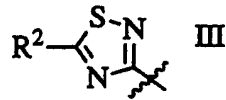
- (a) H,
- (b) F, 或
- (c) Cl;

其中Q是

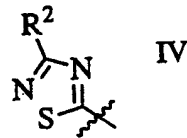
- (a) 1, 3, 4-噻二唑-2-基:



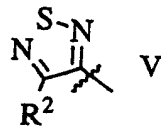
(b) 1, 2, 4-噻二唑-3-基:



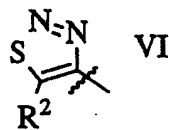
(c) 1, 2, 4-噻二唑-5-基:



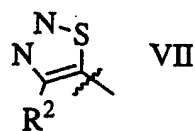
(d) 1, 2, 5-噻二唑-3-基:



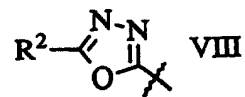
(e) 1, 2, 3-噻二唑-4-基:



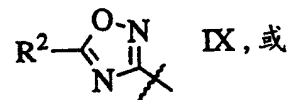
(f) 1, 2, 3-噻二唑-5-基:



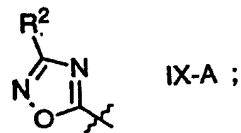
(g) 1, 3, 4-噁二唑-2-基:



(h) 1, 2, 4-噁二唑-3-基:



(i) 1, 2, 4-噁二唑-5-基:



其中 $\text{R}^2$ 是

- (a)  $\text{R}^3$ -
- (b)  $\text{R}^4\text{CO}_2(\text{CH}_2)_n$ -
- (c)  $\text{NC}(\text{CH}_2)_n$ -
- (d)  $\text{R}^3\text{OCO}(\text{CH}_2)_n$ -
- (e)  $\text{R}^3\text{R}^5\text{NCO}(\text{CH}_2)_n$ -
- (f)  $\text{R}^3\text{R}^5\text{N}(\text{CH}_2)_n$ -
- (g)  $\text{R}^4\text{CONR}^5(\text{CH}_2)_n$ -
- (h)  $\text{CF}_3(\text{CH}_2)_n$ -
- (i)  $\text{CF}_2\text{H}(\text{CH}_2)_n$ -
- (j)  $\text{R}^4\text{CO}(\text{CH}_2)_n$ -
- (k)  $\text{F}(\text{CH}_2)_n$ -

- (l)  $\text{Cl}(\text{CH}_2)_n-$ ,  
 (m)  $\text{Br}(\text{CH}_2)_n-$ ,  
 (n)  $\text{R}^3\text{O}(\text{CH}_2)_n-$ ,  
 (o)  $\text{R}^3\text{S}(\text{CH}_2)_n-$ ,  
 (p)  $\text{R}^3\text{SO}(\text{CH}_2)_n-$ ,  
 (q)  $\text{R}^3\text{SO}_2(\text{CH}_2)_n-$ ,  
 (r)  $\text{R}^3\text{SO}_2\text{NR}^5(\text{CH}_2)_n-$ ,  
 (s)  $\text{R}^3\text{R}^4\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_2)_n-$ ,  
 (t)  $\text{R}^3\text{R}^4\text{C}(\text{NHR}^5)(\text{CH}_2)_n-$ ,  
 (u)  $\text{HO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_n-$ ,  
 (v)  $\text{O}_2\text{N}(\text{CH}_2)_n-$ ,  
 (w)  $\text{C}_2-\text{C}_6$  链烯基  
 (x)  $\text{C}_2-\text{C}_6$  链炔基  
 (y)  $-\text{CCl}_3$ ,  
 (z)  $\text{R}^3\text{ON}=\text{CR}^3(\text{CH}_2)_n-$ ,  
 (aa)  $\text{NCNR}^5(\text{CH}_2)_n-$ ,  
 (bb)  $\text{R}^3\text{ONR}^5(\text{CH}_2)_n-$ , 或  
 (cc)  $\text{R}^3\text{OC}(\text{O})\text{NR}^5(\text{CH}_2)_n-$ ;

其中n是0、1、2、3、4或5;

其中p是1、2或3;

其中 $\text{R}^3$ 是

- (a) H,  
 (b)  $\text{C}_1-\text{C}_5$ 烷基, 或  
 (c) 环丙基-;

其中 $\text{R}^4$ 是

- (a) H,  
 (b)  $\text{C}_1-\text{C}_5$ 烷基-,  
 (c) 环丙基-,  
 (d)  $\text{R}^3\text{O}(\text{CH}_2)_p-$ , 或  
 (e)  $\text{R}^3\text{CO}_2(\text{CH}_2)_p-$ ;

其中 $R^5$ 是

- (a) H, 或
- (b)  $C_1-C_3$ 烷基;

条件是:

$X^1$ 和 $X^2$ 中至少有一个是F或Cl.

2. 权利要求1的化合物,

其中  $R^1$ 是

- (a)  $-COR^3$ , 或
- (b)  $-CSR^3$ ;

其中  $X^1$ 和 $X^2$ 彼此独立地是

- (a) H, 或
- (b) F;

其中Q是式II或IV的基团;

其中 $R^2$ 是

- (a)  $R^3$ ,
- (b)  $R^3CO_2(CH_2)_{n-}$ ,
- (c)  $NC(CH_2)_{n-}$ ,
- (d)  $R^3OCO(CH_2)_{n-}$ ,
- (e)  $R^3R^5NCO(CH_2)_{n-}$ ,
- (f)  $R^3R^5N(CH_2)_{n-}$ ,
- (g)  $R^4CONR^5(CH_2)_{n-}$ ,
- (h)  $CF_3(CH_2)_{n-}$ ,
- (i)  $R^4CO(CH_2)_{n-}$ ,
- (j)  $F(CH_2)_{n-}$ ,
- (k)  $Cl(CH_2)_{n-}$ ,
- (l)  $R^3O(CH_2)_{n-}$ ,
- (m)  $R^3S(CH_2)_{n-}$ ,
- (n)  $R^3SO(CH_2)_{n-}$ ,
- (o)  $R^3SO_2(CH_2)_{n-}$ ,
- (p)  $R^3SO_2NR^5(CH_2)_{n-}$ ,

(q)  $O_2N(CH_2)_n-$ , 或

(r)  $R^3R^4C(NHR^5)(CH_2)_n-$ ;

(o)  $R^3SO_2NR^3(CH_2)_n-$ ,

(p)  $R^3R^4C(OH)(CH_2)_n-$ , 或 (q)  $C_2-C_6$  链烯基

其中n是0、1或2;

其中 $R^4$ 是

(a) H,

(b)  $C_1-C_3$ 烷基, 或

(c) 环丙基。

3. 权利要求2的化合物,

其中 $R^2$ 是

(a)  $R^3$ ,

(b)  $NC(CH_2)_n-$ ,

(c)  $R^3NHCO(CH_2)_n-$ ,

(d)  $R^4CO(CH_2)_n-$ ,

(e)  $F(CH_2)_n-$ ,

(g)  $Cl(CH_2)_n-$ ,

(h)  $R^3O(CH_2)_n-$ ,

(i)  $R^3S(CH_2)_n-$ ,

(j)  $R^3NH(CH_2)_n-$ , 或

(k)  $R^4CONH(CH_2)_n-$ .

4. 权利要求3的化合物, 其中Q是式II的基团。

5. 权利要求1的化合物, 所述化合物选自:

1). (S)-N-[[3-[4-(5-氟基-1,3,4-噻二唑-2-基)]-3-氟苯

基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

2). (S)-5-[4-[5-(乙酰基氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-1,3,4-噻二唑-2-乙酰胺;

3). (S)-N-[[3-[3-氟-4-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

4). (S)-N-[[3-[4-(5-乙基-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

5). (S)-N-[[3-[3-氟-4-(5-丙基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

6). (S)-N-[[3-[4-[5-(氨基甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

7). (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-[[ (甲基磺酰基)氨基]甲基]-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

8). (S)-N-[[3-[3-氟-4-(5-氟甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

9). (S)-N-[[3-[3-氟-4-(1,3,4-噻二唑-2-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

10). (S)-N-[[3-[4-(5-乙酰氧基甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

11). (S)-N-[[3-[3-氟-4-(5-羟基甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

12). (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(甲氧基甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

13). (S)-N-[[3-[4-[5-(氨基甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

14). (S)-5-[4-[5-(乙酰基氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-1,3,4-噻二唑-2-乙酰胺;

15). (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

16). (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(3-氧代丁基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

17). (5S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(3-羟基丁基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

18). (S)-5-[4-[5-[(乙酰氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-1,3,4-噻二唑-2-丙酸甲酯;

19). (S)-5-[4-[5-[(乙酰氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-1,3,4-噻二唑-2-丙酰胺;

20). (S)-N-[[3-[4-[5-(2-氟基乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

21). (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-[(甲硫基)甲基]-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

22). (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-[(甲基亚磺酰基)甲基]-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

23). (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-[2-(甲硫基)乙基]-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

24). (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-[2-(甲基亚磺酰基)乙基]-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

25). (S)-5-[4-[5-[(乙酰氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-1,3,4-噻二唑-2-乙酸乙酯;

26). (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(2-羟基乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

27). (S)-5-[4-[5-[(乙酰氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-1,3,4-噻二唑-2-甲酸乙酯;

28). (5S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(2-羟基丙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

29). (S)-N-[[3-[4-(4,5-二氢-5-氧代-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

30). (S)-N-[[3-[4-(5-氨基-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-氟苯

基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

31). (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(甲硫基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

32). (S)-N-[[3-[3-氟-4-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]丙酰胺;

33). (S)-3-[4-[5-[(乙酰氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-1,2,4-噻二唑-5-甲酰胺;

34). (S)-N-[[3-[3-氟-4-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

35). (S)-N-[[3-[3-氟-4-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

36). (S)-N-[[3-[3-氟-4-(1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

37). (S)-3-[4-[5-[(乙酰基氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-1,2,4-噁二唑-5-甲酰胺;

38). (S)-N-[[3-[4-(5-氟基-1,2,4-噁二唑-3-基)-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

39). (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

40). (S)-N-[[3-[3-氟-4-(1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

41). (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(甲酰基氨基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

42). (S)-N-[[3-[4-[5-(2-氯乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

43). (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(1-丙烯基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

44). (S)-N-[[3-[4-[5-(2-氨基乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

- 45). (S)-N-[[3-[4-[5-[2-(乙酰氨基)乙基]-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
- 46). (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-[2-[(甲基磺酰基)氨基]乙基]-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
- 47). (5S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(甲基亚磺酰基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
- 48). (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(1-甲基乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
- 49). (S)-N-[[5-[4-[5-[(乙酰基氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-1,3,4-噻二唑-2-基]甲基]乙酰胺;
- 50). (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(3-羟基丙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
- 51). [S-(R\*,R\*)]-N-[[3-[3-氟-4-[5-(1-羟基乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
- 52). [S-(R\*,S\*)]-N-[[3-[3-氟-4-[5-(1-羟基乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
- 53). (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(2-硝基乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
- 54). (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(3-硝基丙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
- 55). [S-(R\*,R\*)]-N-[[3-[4-[5-(1-氨基乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
- 56). [S-(R\*,S\*)]-N-[[3-[4-[5-(1-氨基乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
- 57). (S)-N-[[3-[4-[5-(3-氨基丙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
- 58). (S)-N-[3-[5-[4-[5-[(乙酰氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-1,3,4-噻二唑-2-基]丙基]乙酰胺;
- 59). (S)-N-[[3-[4-(5-乙酰基-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

60). (S)-N-[[3-[4-[5-(3-氯丙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

61). (S)-N-[[3-[4-[5-(3-氟基丙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

62). (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(甲基磺酰基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

63). (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-[3-(羟基亚氨基)丁基]-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

64). (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-[2-(羟基亚氨基)乙基]-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

65). (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-[3-(甲氧基亚氨基)丁基]-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

66). (S)-N-[[5-[4-[5-[(乙酰氧基乙酰基氨基)甲基]-2-氧代-3-噁二唑基]-2-氟苯基]-1,3,4-噻二唑-2-基]甲基]乙酰胺;

67). (S)-N-[[5-[4-[5-[(羟基乙酰氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-1,3,4-噻二唑-2-基]甲基]乙酰胺;

68). (S)-N-[5-[4-[5-[(乙酰基氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-1,3,4-噻二唑-2-基]-2-(乙酰氧基)乙酰胺;

69). (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-[(甲基磺酰基)甲基]-1,3,4-噻二唑-2-基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

70). (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-[2-(甲基磺酰基)乙基]-1,3,4-噻二唑-2-基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

71). (S)-N-[[3-[3-氟-4-(1,3,4-噻二唑-2-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]丙酰胺;

72). (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(2-甲氧基乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]丙酰胺;

73). (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(2-甲氧基乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

- 74). (S)-N-[[3-[3-氟-4-(1,3,4-噻二唑-2-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]硫代乙酰胺;
- 75). (S)-[[3-[3-氟-4-(1,3,4-噻二唑-2-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]硫脲;
- 76). (S)-N-[[3-[3-氟-4-(1,3,4-噻二唑-2-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]硫代丙酰胺;
- 77). N-[(5S)-3-{4-[5-(氨基甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-氟苯基}-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基]硫代乙酰胺;
- 78). 2-({[5-(4-{(5S)-5-[(硫代乙酰基氨基)甲基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基}-2-氟苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基]甲基}氨基)-2-氧代乙基乙酸酯; 和
- 79). N-{[5-(4-{(5S)-5-[(硫代乙酰基氨基)甲基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基}-2-氟苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基]甲基}-2-羟基乙酰胺.

6. 权利要求5的化合物, 所述化合物是:

- 1). (S)-N-[[3-[4-(5-氟基-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
- 2). (S)-N-[[3-[3-氟-4-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
- 3). (S)-N-[[3-[4-(5-乙基-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
- 4). (S)-N-[[3-[4-[5-(氨基甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
- 5). (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-[(甲基磺酰基)氨基]甲基]-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
- 6). (S)-N-[[3-[3-氟-4-(5-氟甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
- 7). (S)-N-[[3-[3-氟-4-(1,3,4-噻二唑-2-基)苯基]-2-氧代

-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

8). (S)-N-[[3-[4-(5-乙酰氧基甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

9). (S)-N-[[3-[3-氟-4-(5-羟基甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

10). (S)-N-[[3-[4-[5-(氟基甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

11). (S)-5-[4-[5-(乙酰基氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-1,3,4-噻二唑-2-乙酰胺;

12). (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(3-氧代丁基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

13). (S)-N-[[3-[4-[5-(2-氟基乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

14). (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-[2-(甲基亚磺酰基)乙基]-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

15). (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(2-羟基乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

16). (S)-N-[[3-[4-(4,5-二氢-5-氧代-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

17). (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(甲硫基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

18). (S)-N-[[3-[3-氟-4-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]丙酰胺;

19). (5S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(甲基亚磺酰基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

20). (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(3-羟基丙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

21). [S-(R\*,R\*)]-N-[[3-[3-氟-4-[5-(1-羟基乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

- 22). [S-(R\*, S\*)]-N-[[3-[3-氟-4-[5-(1-羟基乙基)-1, 3, 4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
- 23). (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(2-硝基乙基)-1, 3, 4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
- 24). (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(3-硝基丙基)-1, 3, 4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
- 25). [S-(R\*, R\*)]-N-[[3-[4-[5-(1-氨基乙基)-1, 3, 4-噻二唑-2-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
- 26). [S-(R\*, S\*)]-N-[[3-[4-[5-(1-氨基乙基)-1, 3, 4-噻二唑-2-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
- 27). (S)-N-[[3-[4-[5-(3-氟基丙基)-1, 3, 4-噻二唑-2-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
- 28). (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-[3-(羟基亚氨基)丁基]-1, 3, 4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
- 29). (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-[2-(羟基亚氨基)乙基]-1, 3, 4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
- 30). (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-[2-(甲基磺酰基)乙基]-1, 3, 4-噻二唑-2-基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
- 31). (S)-N-[[3-[3-氟-4-(1, 3, 4-噻二唑-2-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]丙酰胺;
- 32). (S)-N-[[3-[3-氟-4-(1, 3, 4-噻二唑-2-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]硫代乙酰胺;
- 33). (S)-[[3-[3-氟-4-(1, 3, 4-噻二唑-2-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]硫脲;
- 34). (S)-N-[[3-[3-氟-4-(1, 3, 4-噻二唑-2-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]硫代丙酰胺;
- 35). N-[(5S)-3-{4-[5-(氨基甲基)-1, 3, 4-噻二唑-2-基]-3-氟苯基}-2-氧代-1, 3-噁唑烷-5-基)甲基]硫代乙酰胺;
- 36). 2-({[5-(4-{(5S)-5-[(硫代乙酰基氨基)甲基]-2-氧代

-1,3-噁唑烷-3-基}-2-氟苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基]甲基}氨基)-2-氧代乙基乙酸酯; 和

37). N- {[5-(4-{(5S)-5-[(硫代乙酰基氨基)甲基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基}-2-氟苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基]甲基}-2-羟基乙酰胺.

## 噻二唑基和噁二唑基苯基噁唑烷酮抗菌剂

### 发明背景

本发明公开了噻二唑基和噁二唑基苯基噁唑烷酮衍生物。这些化合物是有用的抗微生物剂，可有效对抗多种人和兽的病原体，包括革兰氏阳性需氧菌如多重耐药的葡萄球菌、链球菌和肠球菌，以及厌氧生物如类杆菌属和耐酸生物如结核分支杆菌。

国际公开号W093/23384(1987年11月25日)(PCT/US93/03570)公开了含哌嗪的噁唑烷酮化合物。国际公开号W095/14684(1995年6月1日)(PCT/US94/10582)公开了噁唑烷酮的酯，在上述PCT申请中公开了哌嗪环结构。国际公开号W095/07271(1995年3月16日)(PCT/US94/08904)公开了含有吗啉和硫代吗啉而不是哌嗪的噁唑烷酮化合物。

在噁唑烷酮化合物领域的其它早期公开文献是美国专利4,801,600; 4,921,869; EPA 0352781(1989年1月31日)和EPA 0316594(1989年5月24日)，所有这些专利申请均属于E. I. DuPont De Nemours and Company，本文引用这些专利申请用来说明现有技术。

### 公开信息

国际公开号W0 93/09103(1993年5月13日公开)和相应的美国专利5,565,571公开了用作抗菌剂的取代芳基和杂芳基苯基噁唑烷酮化合物。其中所公开的杂芳基是咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基和三唑基。

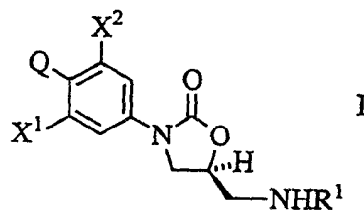
国际公开号W096/23788(1996年8月8日公开)公开了含氮杂芳环取代的苯基噁唑烷酮抗菌剂。该5元含氮杂芳环含有1-4个氮原子并且通过其中的一个氮原子与苯基噁唑烷酮相连。

美国专利4,948,801; 5,043,443; 5,130,316和5,254,577公开了用作抗菌剂的氨基甲基氧代噁唑烷基芳基取代的苯衍生物。其中所公开的芳基是二嗪基、三嗪基、噻唑基、噁唑基和未取代的1,2,3-噻二唑-4-基。这些化合物在苯环上不含卤素取代基。

国际公开号W097/30981(1997年8月28号公开)公开了唑系基团哌嗪基苯基噁唑烷酮抗菌剂。在5元杂环(即唑系环)中,公开了噻二唑基、噁二唑基、噻唑基、苯并噻唑基、噻三唑基、咪唑基、苯并咪唑基、三唑基、四唑基、吡唑啉基、吡唑基、吡唑基、苯并异噻唑基、异噻唑基和苯并异噻唑基等基团。在所有情况下,哌嗪的氮原子均连接在杂环碳-氮双键的碳原子上。

1998年5月18日递交的US申请序列号09/080,751中公开了含有硫代羧基功能基的噁唑烷酮抗菌剂。其中公开了化合物(S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-1-哌嗪基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]硫代乙酰胺。

### 发明概述



或其可药用盐,

其中R<sup>1</sup>是

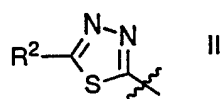
- (a) -COR<sup>3</sup>,
- (b) -COCH<sub>2</sub>Cl,
- (c) -COCHCl<sub>2</sub>,
- (d) -COCH<sub>2</sub>F,
- (e) -COCHF<sub>2</sub>,
- (f) -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,

- (g)  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  
 (h)  $-\text{COCH}_2\text{OH}$ ,  
 (i)  $-\text{CSR}^3$ ,  
 (j)  $-\text{CSNH}_2$ , 或  
 (k)  $-\text{CSNHCH}_3$ ;

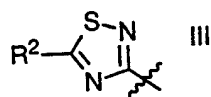
$X^1$  和  $X^2$  彼此独立地是 H、F 或 Cl; Q 是含有两个氮原子和一个硫或氧原子的选择性取代的 5 元杂环。

更具体地讲, 本发明中, Q 是:

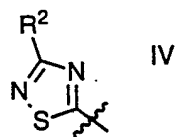
- (a) 1, 3, 4-噻二唑-2-基:



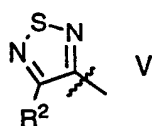
- (b) 1, 2, 4-噻二唑-3-基:



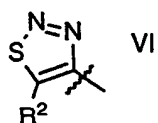
- (c) 1, 2, 4-噻二唑-5-基:



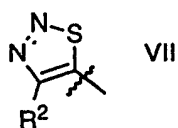
- (d) 1, 2, 5-噻二唑-3-基:



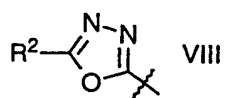
(e) 1, 2, 3-噻二唑-4-基:



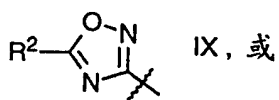
(f) 1, 2, 3-噻二唑-5-基:



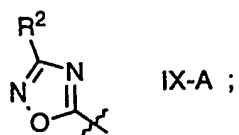
(g) 1, 3, 4-噁二唑-2-基:



(h) 1, 2, 4-噁二唑-3-基:



(i) 1, 2, 4-噁二唑-5-基:



其中R<sup>2</sup>是

- (a)  $R^3-$   
 (b)  $R^4CO_2(CH_2)_{n-}$ ,  
 (c)  $NC(CH_2)_{n-}$ ,  
 (d)  $R^3OCO(CH_2)_{n-}$ ,  
 (e)  $R^3R^5NCO(CH_2)_{n-}$ ,  
 (f)  $R^3R^5N(CH_2)_{n-}$ ,  
 (g)  $R^4CONR^5(CH_2)_{n-}$ ,  
 (h)  $CF_3(CH_2)_{n-}$ ,  
 (i)  $CF_2H(CH_2)_{n-}$ ,  
 (j)  $R^4CO(CH_2)_{n-}$ ,  
 (k)  $F(CH_2)_{n-}$ ,  
 (l)  $Cl(CH_2)_{n-}$ ,  
 (m)  $Br(CH_2)_{n-}$ ,  
 (n)  $R^3O(CH_2)_{n-}$ ,  
 (o)  $R^3S(CH_2)_{n-}$ ,  
 (p)  $R^3SO(CH_2)_{n-}$ ,  
 (q)  $R^3SO_2(CH_2)_{n-}$ ,  
 (r)  $R^3SO_2NR^5(CH_2)_{n-}$ ,  
 (s)  $R^3R^4C(OH)(CH_2)_{n-}$ ,  
 (t)  $R^3R^4C(NHR^5)(CH_2)_{n-}$ ,  
 (u)  $HO_2C(CH_2)_{n-}$ ,  
 (v)  $O_2N(CH_2)_{n-}$ ,  
 (w)  $C_2-C_6$  链烯基  
 (x)  $C_2-C_6$  链炔基  
 (y)  $-CCl_3$ ,  
 (z)  $R^3ON=CR^3(CH_2)_{n-}$ ,  
 (aa)  $NCNR^5(CH_2)_{n-}$ ,  
 (bb)  $R^3ONR^5(CH_2)_{n-}$ , 或  
 (cc)  $R^3OC(O)NR^5(CH_2)_{n-}$ ;

其中  $n$  是 0、1、2、3、4 或 5;

其中p是1、2或3;

其中R<sup>3</sup>是

- (a) H,
- (b) C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基, 或
- (c) 环丙基-;

其中R<sup>4</sup>是

- (a) H,
- (b) C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基-,
- (c) 环丙基-,
- (d) R<sup>3</sup>O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, 或
- (e) R<sup>3</sup>CO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-;

其中R<sup>5</sup>是

- (a) H, 或
  - (b) C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基;
- 或其可药用盐;

条件是:

X<sup>1</sup>和X<sup>2</sup>中至少有一个是F或Cl.

更具体地讲, 本发明提供如下式I的化合物:

其中 R<sup>1</sup>是-COR<sup>3</sup>或-CSR<sup>3</sup>;

其中 X<sup>1</sup>和X<sup>2</sup>彼此独立地是

- (a) H, 或
- (b) F;

其中Q是式II或IV的基团;

其中R<sup>2</sup>是

- (a) R<sup>3</sup>,
- (b) R<sup>4</sup>CO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-,
- (c) NC(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-,

- (d)  $R^3\text{OCO}(\text{CH}_2)_{n-}$ ,
- (e)  $R^3R^5\text{NCO}(\text{CH}_2)_{n-}$ ,
- (f)  $R^3R^5\text{N}(\text{CH}_2)_{n-}$ ,
- (g)  $R^4\text{CONR}^5(\text{CH}_2)_{n-}$ ,
- (h)  $\text{CF}_3(\text{CH}_2)_{n-}$ ,
- (i)  $R^4\text{CO}(\text{CH}_2)_{n-}$ ,
- (j)  $\text{F}(\text{CH}_2)_{n-}$ ,
- (k)  $\text{Cl}(\text{CH}_2)_{n-}$ ,
- (l)  $R^3\text{O}(\text{CH}_2)_{n-}$ ,
- (m)  $R^3\text{S}(\text{CH}_2)_{n-}$ ,
- (n)  $R^3\text{SO}(\text{CH}_2)_{n-}$ ,
- (o)  $R^3\text{SO}_2(\text{CH}_2)_{n-}$ ,
- (p)  $R^3\text{SO}_2\text{NR}^5(\text{CH}_2)_{n-}$ ,
- (q)  $\text{O}_2\text{N}(\text{CH}_2)_{n-}$ , 或
- (r)  $R^3R^4\text{C}(\text{NHR}^5)(\text{CH}_2)_{n-}$ ;

其中  $n$  是 0、1 或 2;

其中  $R^4$  是

- (a) H,
- (b)  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$  烷基, 或
- (c) 环丙基。

更具体地讲, 本发明提供如下式 I 的化合物, 其中  $R^2$  是

- (a)  $R^3$ ,
- (b)  $\text{NC}(\text{CH}_2)_{n-}$ ,
- (c)  $R^3\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{n-}$ ,
- (d)  $R^4\text{CO}(\text{CH}_2)_{n-}$ ,
- (e)  $\text{F}(\text{CH}_2)_{n-}$ ,
- (g)  $\text{Cl}(\text{CH}_2)_{n-}$ ,
- (h)  $R^3\text{O}(\text{CH}_2)_{n-}$ ,

- (i)  $R^3S(CH_2)_n-$ ,  
 (j)  $R^3NH(CH_2)_n-$ , 或  
 (k)  $R^4CONH(CH_2)_n-$ .

再具体地讲, 本发明提供其中Q是式II基团的上述化合物。

另一方面, 本发明涉及通过向所需患者施用有效量的上述式I化合物在患者中治疗微生物感染的方法。该化合物可以以药物组合物的形式口服、胃肠外、经皮或局部给药。优选将化合物以约0.1至约100mg/kg体重/天的量给药, 更优选约3.0至约50mg/kg体重/天。某些本发明的化合物、特别是含1, 3, 4-噻二唑-2-基的化合物, 还是革兰氏阴性菌/微生物的有效抗菌剂。表2给出了多种本发明化合物对革兰氏阴性菌株的抗菌活性。

本发明的化合物按照IUPAC或CAS命名系统命名。

各种含烷基部分的碳原子含量用表明该部分中碳原子数量最小值和最大值的前缀表示; 即前缀 $C_i-C_j$ 表示整数“i”至整数“j”个碳原子(包括端值)的基团。因此,  $C_1-C_3$ 烷基是指1-3个碳原子(包括端值)的烷基, 或甲基、乙基、丙基和异丙基。

1-9个碳原子(包括端值)的烷基的例子是甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基和壬基以及它们所有的直链和支链的异构体形式。

1-5个碳原子(包括端值)的链烯基的例子是乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基及其所有的异构体形式。

### 发明详述

$X^1$ 和 $X^2$ 基团可以以各种取代形式彼此独立地是氢原子或所定义的卤原子。 $X^1$ 和 $X^2$ 取代基优选一个是氟一个是H。

本发明化合物的噻唑烷酮环C-5位的优选绝对构型如式I的结构式所示。在Cahn-Ingold-Prelog命名系统下, 该构型称为(S)。正是该(S)-对映体是抗菌活性的。外消旋混合物与纯净的(S)-对映体以相同

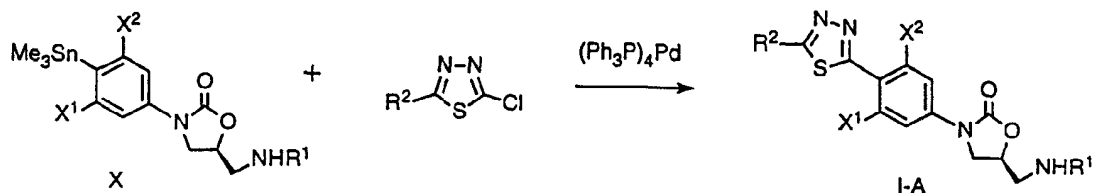
的方式使用并用于同样的目的；其区别在于必需使用两倍量的外消旋物质才能产生同样的抗菌作用。对本领域技术人员显而易见的是，在选定的噻系基团的环系中可能存在其它手性中心而产生非对映体。这些非对映体，无论是外消旋的还是富含对映体的形式，均包括在式I化合物的范围内。

对本领域技术人员显而易见的是，本发明的化合物可以以多种互变异构体的形式存在，所有这些互变异构体形式均包括在本发明的范围内。例如，在以下实施例29的化合物中，4,5-二氢-5-氧代-1,3,4-噻二唑-2-基可以以5-羟基-1,3,4-噻二唑-2-基的形式存在，所有这两种互变异构体均包括在本发明的范围内。

在以下几页中描述了式I的噻唑烷酮化合物的制备方法。对本领域技术人员显而易见的是，所描述的合成方法仅仅是代表性的，其它替代方法也是可行的并且在某些情况下可能还是优选的。

如反应方案I-A所示，本发明的1,3,4-噻二唑化合物(I-A)(式I，其中Q是式II的基团)通过将三甲基锡烷基苯基噻唑烷酮(X)与2-氯-1,3,4-噻二唑化合物反应制得。噻唑烷酮X按照美国专利5,565,571中的描述(制备例19)制备。所需的2-氯-1,3,4-噻二唑化合物是化学文献中熟知的，有多种制备该化合物的方法。

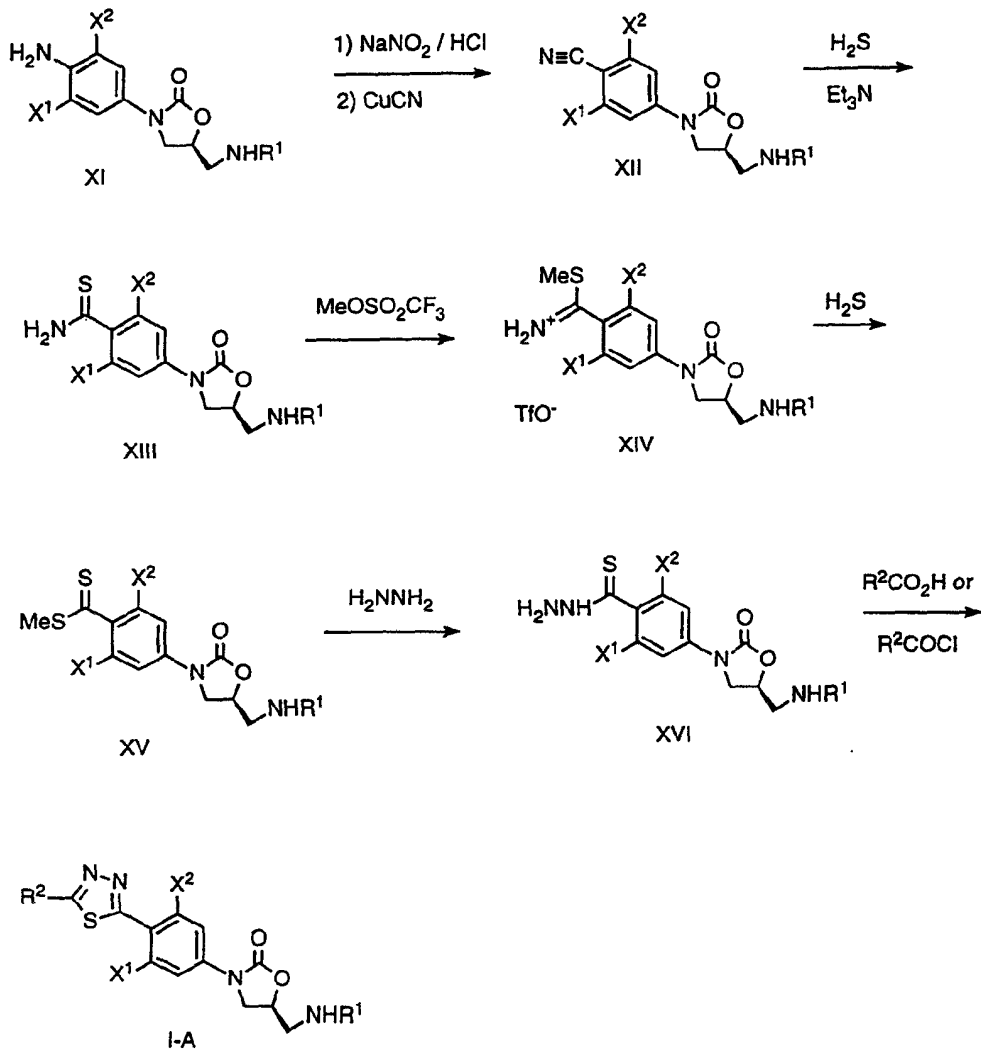
#### 反应方案I-A



另外，优选通过如下反应方案1中所示一系列步骤制备噻唑烷酮化合物I-A。将苯胺XI(按照1996年8月8日公开的国际公开号W0 96/23788, 33页, 13-20行中的描述制备)重氮化并将重氮盐与氰化亚

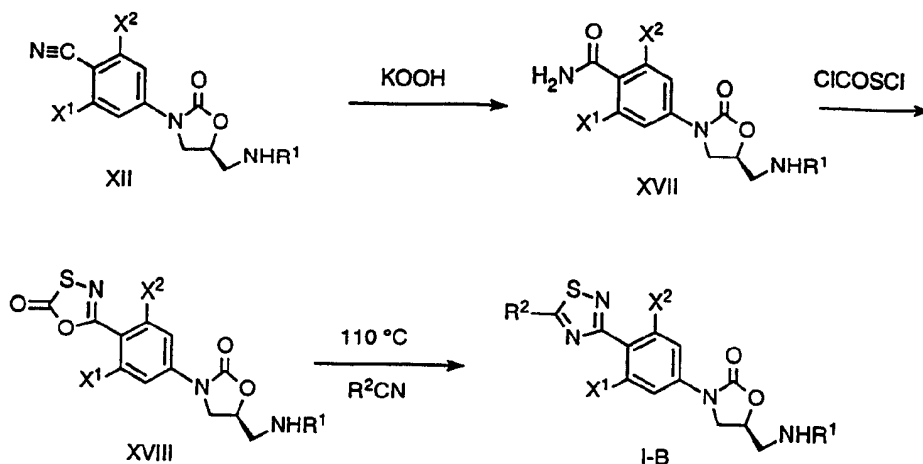
铜反应生成腈XII。将该腈与硫化氢反应转变成硫代酰胺XIII。将硫代酰胺与三氟甲磺酸甲酯反应进行甲基化，生成异硫代酰胺XIV。将XIV与硫化氢反应生成二硫代苯甲酸酯XV。将XV与肼加成生成硫代苯酰肼XVI。将XVI与各种羧酸或酰氯反应生成噻二唑化合物I-A。

### 反应方案1



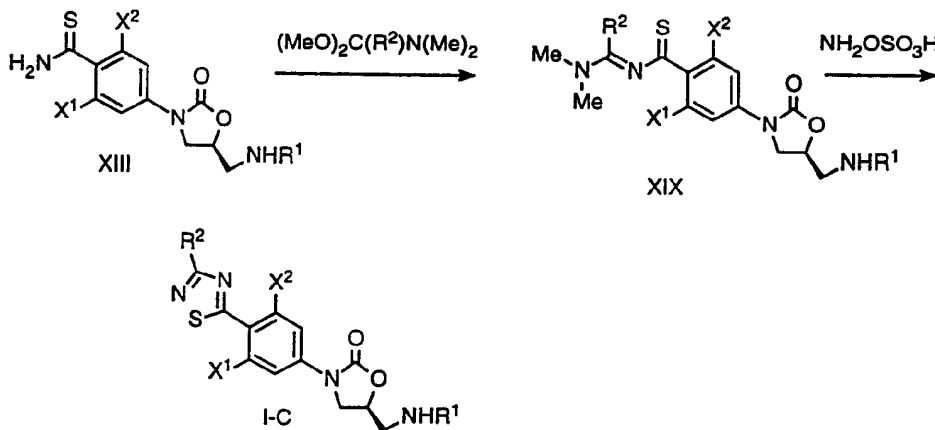
本发明的1, 2, 4-噻二唑化合物(I-B)(式I, 其中Q是式III的基团)通过如下反应方案2中所示的反应顺序制得。用氢过氧化钾将腈XII水解生成酰胺XVII。将XVII与氯代羰基硫化氯反应生成氧杂噻唑酮XVIII。将XVIII在各种腈的存在下水解得到噻唑烷酮化合物I-B。

### 反应方案2



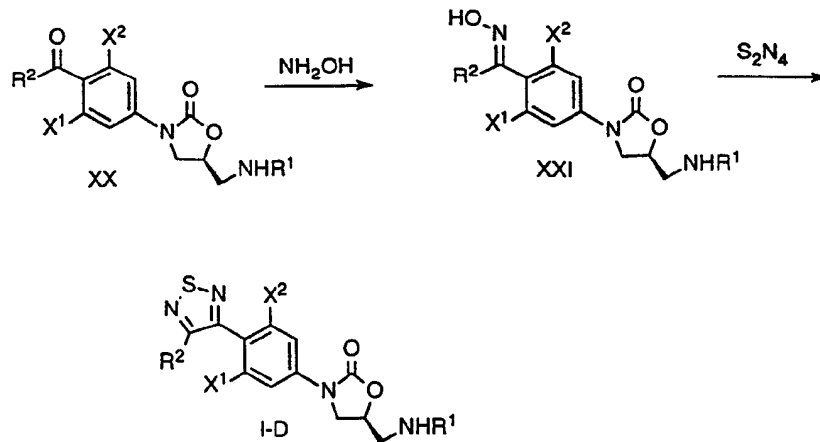
如以下反应方案3所示，本发明的1, 2, 4-噻二唑化合物 (I-C) (式 I, 其中Q是式IV的基团) 通过Y. Lin描述的方法 (有机化学杂志 (J. Org. Chem.) 1980, 45, 3750-3753) 制备。因此，将硫代苯甲酰胺XVIII与二甲氧基烷基胺反应生成脒XIX。将该脒用羟胺磺酸处理生成噻唑烷酮 I-C。

### 反应方案3



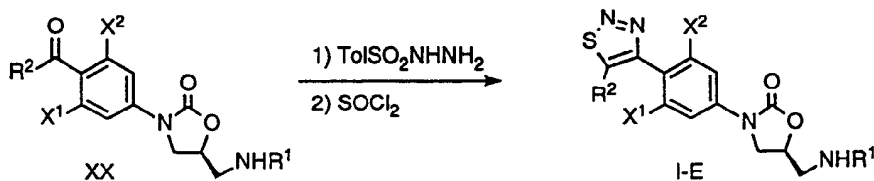
本发明的1, 2, 5-噻二唑化合物 (I-D) (式 I, 其中Q是式V的基团) 通过J. Cho描述的方法 (J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1993, 2345-2350) 制备。如以下反应方案4所示，将适宜的芳基酮XX与羟胺反应生成脒XXI。将XXI用S<sub>2</sub>N<sub>4</sub>处理生成噻唑烷酮 I-D。所需的酮通过C-H. Park公开的方法 (药物化学杂志 (J. Med. Chem.) 1992, 35, 1156-1165) 制备。

## 反应方案4



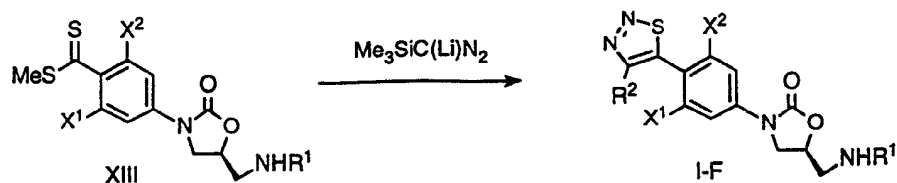
本发明的1, 2, 3-噻二唑化合物(I-E) (式I, 其中Q是式VI的基团) 通过E. Thomas描述的方法(药物化学杂志, 1985, 28, 2345-2350) 从适宜的酮XX制备, 如以下反应方案5所示。

## 反应方案5



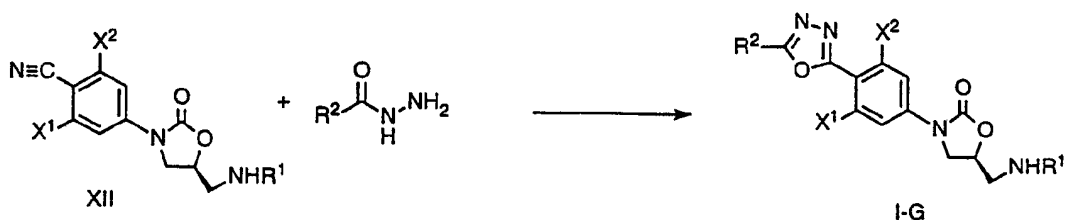
本发明的1, 2, 3-噻二唑化合物(I-F) (式I, 其中Q是式VII的基团) 按照T. Aoyama的方法(杂环(Heterocycles), 1986, 24, 589-592) 从二硫代苯甲酸酯XIII制备, 如以下反应方案6所示。

## 反应方案6



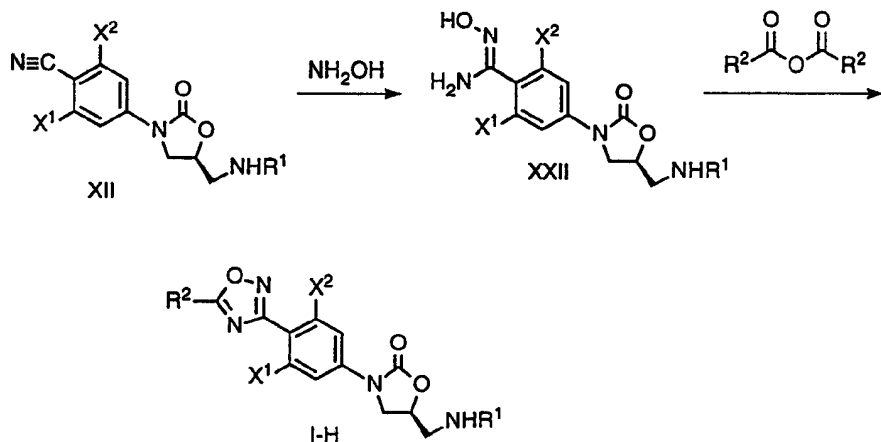
本发明的1, 3, 4-噁二唑化合物 (I-G) (式I, 其中Q是式VIII的基团) 按照R. L. Harris报道的方法(澳大利亚化学杂志(Aust. J. Chem.) 1977, 30, 2225-2240)从腈XII用适宜的酰肼制备, 如以下反应方案7所示。

#### 反应方案7

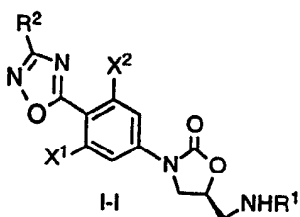


本发明的1, 2, 4-噁二唑化合物 (I-H) (式I, 其中Q是式IX的基团) 通过将腈XII转变成羟基脒XXII然后用适宜的酸酐环化制得, 如以下反应方案8所示。

#### 反应方案8



本发明的1, 2, 4-噁二唑化合物 (I-I) (式I, 其中Q是式IX-A的基团) 作为附加产物从反应方案3所示的反应中制得。



带有硫代羰基功能基的噁唑烷酮化合物的制备方法公开于1997年5月30日递交的美国专利申请序列号60/048,342中,该文献引入本文作为参考。

式I化合物可通过胃肠外、局部、经皮和口服给药来治疗人和其它恒温动物的微生物感染。

本发明的药物组合物通过将本发明的式I化合物与固体或液体可药用载体以及选择性的可药用辅剂和赋形剂采用常规技术混合进行制备。固体形式的组合物包括散剂、片剂、可分散颗粒剂、胶囊、扁囊剂和栓剂。固体载体可以是还可以起到稀释剂、矫味剂、增溶剂、润滑剂、助悬剂、粘合剂、片剂崩解剂和包封剂功能的至少一种物质。惰性固体载体包括碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、纤维素类材料、低熔点的蜡、可可脂等。液体形式的组合物包括溶液剂、混悬剂和乳液。例如,可以制备本发明化合物在水、水-丙二醇以及水-聚乙二醇系统中的溶液,其中还选择性地含有适宜的常规着色剂、矫味剂、增溶剂和增稠剂。

优选将药物组合物采用常规方法制成含有有效量或适量活性成分、即本发明式I化合物的单位剂量形式。

药物组合物及其单位剂量形式中的活性成分、即本发明的式I化合物的量可以根据具体应用、具体化合物的效力以及所需的浓度在宽的范围内变化。通常,活性成分的量在组合物重量的0.5%-90%范围内。

在治疗或对抗恒温动物的细菌感染时,可将化合物或其药物组合物以一定的剂量口服、胃肠外、经皮或局部给药以达到并维持一定的浓度,即,在进行治疗的动物中抗菌有效的活性成分的量或血液水平。这些化合物的治疗用途包括其在治疗眼感染和其它眼科应用中的用途。通常,活性成分的所述抗菌有效剂量在约0.1至约100、更优选约3.0至约50mg/kg体重/天的范围内。可以理解,该剂量可以根据患

者的需要、所治疗的细菌感染的严重程度以及所用的具体化合物而改变。此外还应理解，根据具体情况，给药的初始剂量可以超出上述的上限以便迅速达到所需的血液水平，或者使初始剂量小于最佳值并在治疗过程中逐渐增加每日剂量。如需要，还可将每日剂量分成多个给药剂量，例如每天2-4次。

本发明的式I化合物可以胃肠外、即通过注射给药，例如，通过静脉内注射或其它胃肠外给药途径进行给药。用于胃肠外给药的药物组合物通常含有溶于可药用液体载体如注射用水和缓冲剂的药物可接受量的可溶性盐形式(酸加成盐或碱盐)的式I化合物，以提供适当缓冲的等渗溶液，例如pH约3-7的溶液。适宜缓冲剂的代表性例子包括，例如磷酸三钠、碳酸氢钠、柠檬酸钠、N-甲基葡糖胺、L(+)-赖氨酸和L(+)-精氨酸。式I化合物通常以足以提供约1mg/ml至约400mg/ml溶液的可药用注射浓度的量溶于载体中。所得到的液体药物组合物可以进行给药以达到上述的抗菌有效剂量。由于本发明的式I化合物是水溶性，因此可以通过固体和液体剂量形式口服给药。

本发明的噁唑烷酮抗菌剂对多种微生物具有抗菌活性。本发明化合物的体外活性可以通过常规的试验方法进行评估，例如按照临床实验室标准国家委员会(771 East Lancaster Avenue, Villanova, 宾夕法尼亚19084, USA)1983年1月出版的“需氧细菌的稀释抗菌敏感性试验方法(Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically)”(MFT)中的描述通过琼脂稀释法测定最低抑菌浓度(MIC)。所选择的本发明化合物对金黄色酿脓葡萄球菌和肺炎链球菌的活性如表1所示。

以下本发明的化合物是优选的：

1. (S)-N-[[3-[4-(5-氟基-1,3,4-噁二唑-2-基)-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺；
2. (S)-5-[4-[5-(乙酰基氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺；
3. (S)-N-[[3-[3-氟-4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]-2-氧

- 代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
4. (S)-N-[[3-[4-(5-乙基-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
  5. (S)-N-[[3-[3-氟-4-(5-丙基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
  6. (S)-N-[[3-[4-[5-(氨基甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
  7. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-[[[(甲基磺酰基)氨基]甲基]-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
  8. (S)-N-[[3-[3-氟-4-(5-氟甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
  9. (S)-N-[[3-[3-氟-4-(1,3,4-噻二唑-2-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
  10. (S)-N-[[3-[4-(5-乙酰氧基甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
  11. (S)-N-[[3-[3-氟-4-(5-羟基甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
  12. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(甲氧基甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
  13. (S)-N-[[3-[4-[5-(氨基甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
  14. (S)-5-[4-[5-(乙酰基氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-1,3,4-噻二唑-2-乙酰胺;
  15. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
  16. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(3-氧代丁基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
  17. (5S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(3-羟基丁基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

- 18 (S)-5-[4-[5-[(乙酰氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-1,3,4-噻二唑-2-丙酸甲酯;
19. (S)-5-[4-[5-[(乙酰氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-1,3,4-噻二唑-2-丙酰胺;
20. (S)-N-[[3-[4-[5-(2-氟基乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
21. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-[(甲硫基)甲基]-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
22. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-[(甲基亚磺酰基)甲基]-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
23. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-[2-(甲硫基)乙基]-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
24. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-[2-(甲基亚磺酰基)乙基]-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
25. (S)-5-[4-[5-[(乙酰氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-1,3,4-噻二唑-2-乙酸乙酯;
26. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(2-羟基乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
27. (S)-5-[4-[5-[(乙酰氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-1,3,4-噻二唑-2-甲酸乙酯;
28. (5S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(2-羟基丙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
29. (S)-N-[[3-[4-(4,5-二氢-5-氧代-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
30. (S)-N-[[3-[4-(5-氨基-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
31. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(甲硫基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
32. (S)-N-[[3-[3-氟-4-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯基]-2-氧

- 代-5-噁唑烷基]甲基]丙酰胺;
33. (S)-3-[4-[5-[(乙酰氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-1,2,4-噻二唑-5-甲酰胺;
34. (S)-N-[[3-[3-氟-4-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
35. (S)-N-[[3-[3-氟-4-(5-甲基-1,2,4-噻二唑-3-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
36. (S)-N-[[3-[3-氟-4-(1,2,4-噻二唑-3-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
37. (S)-3-[4-[5-[(乙酰基氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-1,2,4-噻二唑-5-甲酰胺;
38. (S)-N-[[3-[4-(5-氟基-1,2,4-噻二唑-3-基)-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
39. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噻二唑-3-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
40. (S)-N-[[3-[3-氟-4-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
41. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(甲酰基氨基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
42. (S)-N-[[3-[4-[5-(2-氟乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
43. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(1-丙烯基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
44. (S)-N-[[3-[4-[5-(2-氨基乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
45. (S)-N-[[3-[4-[5-[2-(乙酰氨基)乙基]-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
46. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-[2-[(甲基磺酰基)氨基]乙基]-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

47. (5S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(甲基亚磺酰基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
48. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(1-甲基乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
49. (S)-N-[[5-[4-[5-[(乙酰基氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-1,3,4-噻二唑-2-基]甲基]乙酰胺;
50. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(3-羟基丙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
51. [S-(R\*,R\*)]-N-[[3-[3-氟-4-[5-(1-羟基乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
52. [S-(R\*,S\*)]-N-[[3-[3-氟-4-[5-(1-羟基乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
53. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(2-硝基乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
54. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(3-硝基丙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
55. [S-(R\*,R\*)]-N-[[3-[4-[5-(1-氨基乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
56. [S-(R\*,S\*)]-N-[[3-[4-[5-(1-氨基乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
57. (S)-N-[[3-[4-[5-(3-氨基丙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
58. (S)-N-[3-[5-[4-[5-[(乙酰氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-1,3,4-噻二唑-2-基]丙基]乙酰胺;
59. (S)-N-[[3-[4-(5-乙酰基-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
60. (S)-N-[[3-[4-[5-(3-氟丙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
61. (S)-N-[[3-[4-[5-(3-氟基丙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

- 基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
62. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(甲基磺酰基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
63. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-[3-(羟基亚氨基)丁基]-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
64. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-[2-(羟基亚氨基)乙基]-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
65. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-[3-(甲氧基亚氨基)丁基]-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
66. (S)-N-[[5-[4-[5-[(乙酰氧基乙酰基氨基)甲基]-2-氧代-3-噁二唑基]-2-氟苯基]-1,3,4-噻二唑-2-基]甲基]乙酰胺;
67. (S)-N-[[5-[4-[5-[(羟基乙酰氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基-2-氟苯基]-1,3,4-噻二唑-2-基]甲基]乙酰胺;
68. (S)-N-[5-[4-[5-[(乙酰基氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-1,3,4-噻二唑-2-基]-2-(乙酰氧基)乙酰胺;
69. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-[(甲基磺酰基)甲基]-1,3,4-噻二唑-2-基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
70. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-[2-(甲基磺酰基)乙基]-1,3,4-噻二唑-2-基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
71. (S)-N-[[3-[3-氟-4-(1,3,4-噻二唑-2-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]丙酰胺;
72. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(2-甲氧基乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]丙酰胺;
73. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(2-甲氧基乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
74. (S)-N-[[3-[3-氟-4-(1,3,4-噻二唑-2-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]硫代乙酰胺;
75. (S)-[[3-[3-氟-4-(1,3,4-噻二唑-2-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]硫脲;

76. (S)-N-[[3-[3-氟-4-(1,3,4-噻二唑-2-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]硫代丙酰胺;
77. N-(((5S)-3-{4-[5-(氨基甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-氟苯基}-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基]硫代乙酰胺;
78. 2-({[5-(4-((5S)-5-[(硫代乙酰基氨基)甲基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)-2-氟苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基]甲基}氨基)-2-氧代乙基乙酸酯; 和
79. N-{{5-(4-((5S)-5-[(硫代乙酰基氨基)甲基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)-2-氟苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基]甲基}-2-羟基乙酰胺。

首选如下的本发明化合物:

1. (S)-N-[[3-[4-(5-氟基-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
2. (S)-N-[[3-[3-氟-4-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
3. (S)-N-[[3-[4-(5-乙基-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
4. (S)-N-[[3-[4-[5-(氨基甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
5. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-[[[(甲基磺酰基)氨基]甲基]-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
6. (S)-N-[[3-[3-氟-4-(5-氟甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
7. (S)-N-[[3-[3-氟-4-(1,3,4-噻二唑-2-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
8. (S)-N-[[3-[4-(5-乙酰氧基甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
9. (S)-N-[[3-[3-氟-4-(5-羟基甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯基]-

- 2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
10. (S)-N-[[3-[4-[5-(氟基甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
  11. (S)-5-[4-[5-(乙酰基氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-1,3,4-噻二唑-2-乙酰胺;
  12. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(3-氧代丁基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
  13. (S)-N-[[3-[4-[5-(2-氟基乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
  14. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-[2-(甲基亚磺酰基)乙基]-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
  15. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(2-羟基乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
  16. (S)-N-[[3-[4-(4,5-二氢-5-氧代-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
  17. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(甲硫基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
  18. (S)-N-[[3-[3-氟-4-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]丙酰胺;
  19. (5S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(甲基亚磺酰基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
  20. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(3-羟基丙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
  21. [S-(R\*,R\*)]-N-[[3-[3-氟-4-[5-(1-羟基乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
  22. [S-(R\*,S\*)]-N-[[3-[3-氟-4-[5-(1-羟基乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
  23. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(2-硝基乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;

24. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(3-硝基丙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
25. [S-(R\*,R\*)]-N-[[3-[4-[5-(1-氨基乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
26. [S-(R\*,S\*)]-N-[[3-[4-[5-(1-氨基乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
27. (S)-N-[[3-[4-[5-(3-氟基丙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
28. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-[3-(羟基亚氨基)丁基]-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
29. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-[2-(羟基亚氨基)乙基]-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
30. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-[2-(甲基磺酰基)乙基]-1,3,4-噻二唑-2-基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺;
31. (S)-N-[[3-[3-氟-4-(1,3,4-噻二唑-2-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]丙酰胺;
32. (S)-N-[[3-[3-氟-4-(1,3,4-噻二唑-2-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]硫代乙酰胺;
33. (S)-[[3-[3-氟-4-(1,3,4-噻二唑-2-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]硫脲;
34. (S)-N-[[3-[3-氟-4-(1,3,4-噻二唑-2-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]硫代丙酰胺;
35. N-(((5S)-3-{4-[5-(氨基甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-氟苯基}-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基]硫代乙酰胺;
36. 2-([5-(4-((5S)-5-[(硫代乙酰基氨基)甲基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)-2-氟苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基]甲基)氨基)-2-氧代乙基 乙酸酯; 和
37. N-([5-(4-((5S)-5-[(硫代乙酰基氨基)甲基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)-2-氟苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基]甲基)-2-羟基乙酰

胺。

表1  
化合物对选定的革兰氏阳性菌的体外活性

实施例号	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )	
	金黄色酿脓 葡萄球菌	肺炎链球菌 C <sup>o</sup> 9912
1	0.5	<0.125
2	0.5	0.25
3	1	<0.125
4	1	0.25
5	1	0.25
6	8	<0.125
7	4	<0.125
8	1	0.25
9	1	0.25
10	1	<0.125
11	1	<0.125
12	2	0.25
13	2	0.25
14	4	<0.125
15	2	0.5
16	1	<0.125
17	2	0.25
18	2	0.25
19	8	<0.125
20	0.5	<0.125
21	1	0.25

实施例号	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )	
	金黄色酿脓葡萄球菌 UC <sup>®</sup> 9213	肺炎链球菌 UC <sup>®</sup> 9912
22	8	0.25
23	1	0.25
24	4	0.25
25	2	0.25
26	2	<0.125
27	8	<0.125
28	2	0.25
29	1	0.25
30	4	0.25
31	0.5	<0.125
32	1	<0.125
33	16	2
34	1	0.25
35	16	4
36	4	1
37	>16	1
38	>16	2
39	16	8
40	2	0.5
41	4	0.5
42	1	<0.125
43	2	0.5
44	>16	0.25
45	16	0.5
46	16	0.5
47	2	0.25
48	1	0.25
49	16	0.25
50	2	0.25
51	2	0.25

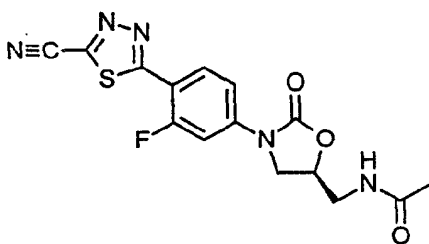
实施例号	MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	
	金黄色腺腺葡萄球菌 UC <sup>®</sup> 9213	肺炎链球菌 UC <sup>®</sup> 9912
52	2	0.25
53	1	0.25
54	2	0.25
55	8	<0.125
56	4	<0.125
57	16	0.5
58	8	0.25
59	2	0.5
60	2	0.5
61	1	<0.125
62	2	0.5
63	2	<0.125
64	1	<0.125
65	8	2
66	16	<0.5
67	16	<0.5
68	8	2
69	4	<0.5
70	4	<0.5
71	1	0.25
72	4	0.25
73	2	<0.5
74	0.25	<0.125
75	0.25	<0.125
76	0.25	<0.125
77	<0.5	<0.5
78	2	<0.5

表 2  
对革兰氏阴性菌株的 MIC 数据

实施例号	对 HI 30063 的 MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )
1	2
3	2
4	4
6	2
7	2
8	4
9	4
10	4
11	4
13	4
14	4
16	4
20	2
24	4
26	2
29	4
31	4
32	4
47	4
50	4
51	4
52	4
53	4
54	4
55	4
56	4
61	4
63	4
64	2
70	4
71	4
74	1
75	1
76	1
77	<0.5
78	4

### 优选实施方案的描述

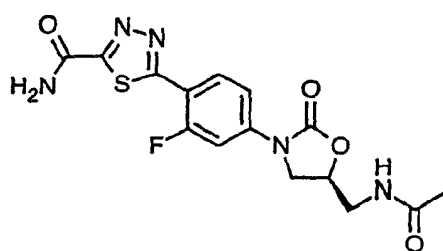
实施例1. (S)-N-[[3-[4-(5-氨基-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺 (I-A,  $X^1 = F$ ,  $X^2 = H$ ,  $R^1 = CH_3CO$ ,  $R^2 = CN$ ). 参见反应方案1-A.



将噁唑烷酮X(按照US 5,565,571(制备例19)中的描述制备)(208.1mg)、2-氟-5-氨基-1,3,4-噻二唑(72.9mg)、三(二亚苄基丙酮)二钨(0)(9.1mg)和三苯基膦(12.2mg)在1-甲基-2-吡咯烷酮(3mL)中的混合物抽真空并通入氮气,重复3次。将深色的反应混合物在氮气下搅拌6天。将反应混合物在水(20mL)和乙酸乙酯(30mL)之间分配并分液。将水相用乙酸乙酯(2 x 25mL)萃取。将合并的有机相用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,干燥(硫酸镁)、过滤并浓缩。将深色的残余物通过快速层析纯化,用5%甲醇的乙酸乙酯溶液洗脱得到25.2mg所需的噻二唑。

物理性质如下: mp 210-211°C.  $^1H$  NMR (DMSO)  $\delta$  8.39, 8.24, 7.78, 7.60, 4.78, 4.19, 3.81, 3.43, 1.81; 元素分析实测值: C, 48.67; H, 3.57; N, 18.86; S, 8.33.

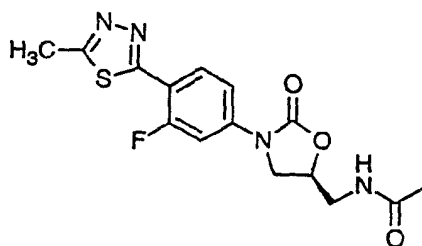
实施例2 (S)-5-[4-[5-[(乙酰基氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-1,3,4-噻二唑-2-甲酰胺 (I-A,  $X^1 = F$ ,  $X^2 = H$ ,  $R^1 = CH_3CO$ ,  $R^2 = H_2NCO$ ). 参见反应方案1.



将实施例1的标题化合物 (58.6mg) 的10:1 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>O (1mL) 溶液于40℃加热3.5小时。将冷却的反应混合物用冰 (15mL) 处理并用50%氢氧化钠将混合物调至pH 7, 导致固体沉淀的形成。将反应混合物浓缩。将得到的固体溶于甲醇/氯仿, 吸附在硅胶上并在20g硅胶上纯化, 用8%甲醇的氯仿溶液洗脱得到37.1mg黄褐色固体状的标题产物。

物理性质如下: mp 243-244℃ (分解)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ 8.62, 8.32, 8.25, 8.18, 7.76, 7.59, 4.76, 4.18, 3.80, 3.42, 1.81.

实施例3. (S)-N-[[3-[[3-氟-4-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯基]-2-氧代-5-噻唑烷基]甲基]乙酰胺 (I-A, X<sup>1</sup> = F, X<sup>2</sup> = H, R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>CO, R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>)。参见反应方案1。



步骤1. 将苯胺XI (按照国际公开号W0 96/23788 (1996年8月8日公开) 中的描述制备) (5.2g) 溶于2 N HCl (23mL) 并冷却至0℃。加入亚硝酸钠 (2.0g) 的水 (12mL) 溶液并将形成的黄色溶液0℃搅拌30分钟。小心加入固体碳酸氢钠直至溶液的pH值达到7。在另一个烧瓶中,

将氰化亚铜(2.3g)和氰化钾(1.9g)于0℃下悬浮在水(19mL)和乙酸乙酯(38mL)中。将中和了的重氮盐通过套管于35分钟内加入到该溶液中。将形成的混合物于0℃下搅拌30分钟(在此期间内混合物变成非常深的颜色),然后室温搅拌1小时。将深色的多相反应混合物用硅藻土垫过滤以除去铜盐。将滤饼用乙酸乙酯(2 x 50mL)和水(1 x 50mL)洗涤。将滤液分液。将水层用乙酸乙酯(100mL)萃取。将合并的有机相干燥(硫酸镁)、过滤并浓缩。将橙色残余物溶于30%丙酮的二氯甲烷溶液并用短的硅胶柱过滤,用30%丙酮的二氯甲烷溶液洗脱。将滤液浓缩得到3.4g黄色固体状所需的腈XII。

物理性质如下: mp 173-174℃。  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  8.22, 7.92, 7.74, 7.52, 4.76, 4.14, 3.76, 3.40, 1.80; 元素分析实测值: C, 56.16; H, 4.34; N, 14.83。

步骤2. 室温下,向搅拌中的腈XII(步骤1中制得,3.06g)的30 mL DMF溶液中加入三乙胺(3.8mL)。将反应液加热至100℃并向烧瓶中通入 $\text{H}_2\text{S}$ 气泡1小时。然后将反应液于30分钟内冷却至60℃。通过球瓶-球瓶蒸馏除去部分DMF(15mL)。然后将反应混合物倒在100mL冰上并搅拌至冰融化。将混合物过滤并将橙色固体在真空烤箱内干燥过夜得到2.9g硫代酰胺XIII。通过Biotage 40S柱层析分离(1% 甲醇的二氯甲烷溶液)制得硫代酰胺的分析样品。

物理性质如下: mp 116-119℃;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  10.1, 9.4, 8.23, 7.12, 7.46, 7.29, 4.7, 4.12, 3.73, 3.4045, 1.81。元素分析实测值: C, 50.54; H, 4.70; N, 13.04; S, 9.60。

步骤3. 氮气氛下,向硫代酰胺XIII(步骤2中制得,1.05g)的1:1 THF/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (37mL)溶液中加入三氯甲磺酸甲酯(0.49mL)。将形成的橙色溶液室温搅拌1小时,然后加入吡啶(0.82mL)。向反应混合物中通入硫化氢气泡1小时。向反应混合物中通入氮气气泡用 $\text{N}_2$ 30分钟代替硫化氢。将橙色溶液浓缩。将得到橙色残余物溶于甲醇/二氯甲烷,吸附在二氧化硅上,用带有SIM的Biotage 40 M柱纯化,用2.5%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱得到640.2mg橙色泡沫状二硫代苯甲酸甲酯XV,

该产物不经纯化立即用于下一步反应。

物理性质如下： $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 7.68, 7.47, 7.13, 6.81, 4.80, 4.04, 3.79, 3.64, 2.73, 2.00.

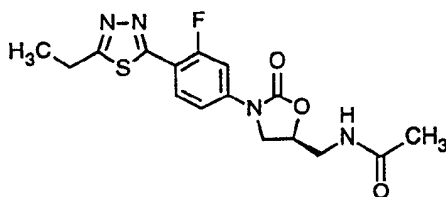
步骤4. 向搅拌中的二硫代苯甲酸酯XV(步骤3中制得, 640.2mg)的乙醇(18mL)溶液中加入胍一水合物(0.33mL)。(二硫代苯甲酸酯的橙色在加入胍5分钟内消失)。将反应混合物室温搅拌25分钟, 然后浓缩。将黄色残余物溶于甲醇/二氯甲烷, 吸附在二氧化硅上, 然后在Biotage 40S柱上纯化, 用SIM和7%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱得到369.0mg (60%)所需的硫代酰胍XVI。

物理性质如下: mp 207-208°C (有气泡生成)。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}$ )  $\delta$  12.4, 8.23, 7.54, 7.48, 7.29, 6.25, 4.73, 4.11, 3.72, 3.40, 1.81.

步骤5. 向硫代酰胍XVI(按照步骤4的描述制备, 200.0mg)的无水THF(4mL)溶液中加入乙酰氯(52 $\mu\text{L}$ )。将反应混合物加热回流30分钟, 冷却并浓缩。将黄色固体溶于甲醇/二氯甲烷, 吸附在二氧化硅上, 通过快速层析纯化, 用7%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱得到156.7mg米色固体状所需的噻二唑 1-A。

物理性质如下: mp 240-242°C。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}$ )  $\delta$  8.22, 7.72, 7.53, 4.76, 4.16, 3.78, 3.42, 2.77, 1.81; 元素分析实测值: C, 51.30; H, 4.17; N, 15.97.

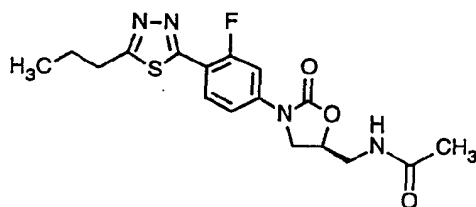
实施例4. (S)-N-[[3-[4-(5-乙基-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺。(I-A,  $\text{X}^1 = \text{F}$ ,  $\text{X}^2 = \text{H}$ ,  $\text{R}^1 = \text{CH}_3\text{CO}$ ,  $\text{R}^2 = \text{CH}_3\text{CH}_2$ )。参见反应方案1。



将实施例3步骤4制得的硫代酰胺XVI (200mg)与丙酰氯(107 $\mu$ L)按照实施例3步骤5的方法反应得到261mg标题化合物。

物理性质如下: mp 221-223 $^{\circ}$ C。  $^1$ H-NMR (DMSO)  $\delta$  8.23, 7.70, 7.53, 4.76, 4.17, 3.80, 3.42, 3.15, 1.82, 1.35。元素分析实测值: C, 52.69; H, 4.59; N, 15.39。

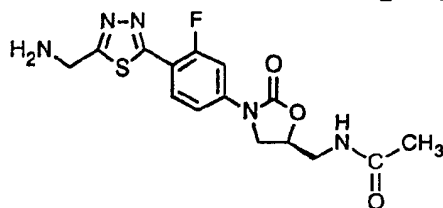
实施例5. (S)-N-[[3-[3-氟-4-(5-丙基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺。(I-A,  $X^1 = H$ ,  $X^2 = F$ ,  $R^1 = CH_3CO$ ,  $R^2 = CH_3CH_2CH_2$ )。参见反应方案1。



将实施例3步骤4制得的硫代酰胺XVI (300mg)与丁酰氯(190 $\mu$ L)按照实施例3步骤5的方法反应制得205mg标题化合物。

物理性质如下: mp 210-212 $^{\circ}$ C。  $^1$ H-NMR (DMSO)  $\delta$  8.24, 7.70, 7.53, 4.76, 4.17, 3.80, 3.42, 3.09, 1.82, 1.79, 0.96。元素分析实测值: C, 53.57; H, 5.02; N, 14.69。

实施例6. (S)-N-[[3-[4-[5-(氨基甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺。(I-A,  $X^1 = H$ ,  $X^2 = F$ ,  $R^1 = CH_3CO$ ,  $R^2 = NH_2CH_2$ )。参见反应方案1。

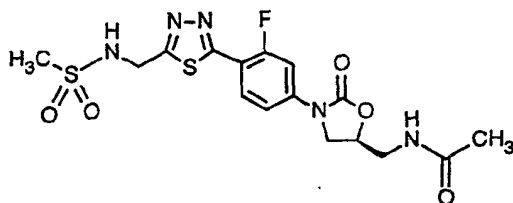


步骤1. 将实施例3步骤4制得的硫代酰肼(532mg)与甘氨酸(669mg)按照实施例3步骤5的方法反应制得631mg Fmoc保护形式的标题化合物。

步骤2. 将步骤1的产物在5mL吡啶中室温搅拌1小时。过滤收集所需的产物。将母液吸附在硅胶上并用2%甲醇(用NH<sub>3</sub>饱和)的二氯甲烷溶液作为洗脱剂进行层析分离, 得到178mg标题化合物。

物理性质如下: mp 216-217℃. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ 8.22, 7.70, 7.52, 4.76, 4.17, 4.13, 3.80, 3.42, 1.82. % H<sub>2</sub>O: 3.65. 元素分析实测值: C, 46.09; H, 4.45; N, 17.01.

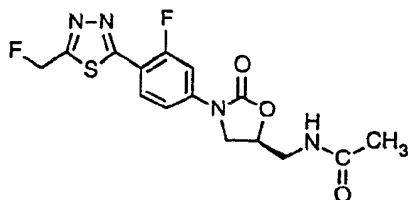
实施例7. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-[[[(甲基磺酰基)氨基]甲基]-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺. (I-A, X<sup>1</sup> = H, X<sup>2</sup> = F, R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>CO, R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>). 参见反应方案1.



向实施例6制得的胺(300mg)的二氯甲烷(10mL)溶液中加入三乙胺(459μL)和甲磺酰氯(127μL)。将反应液加热至100℃ 2小时。然后将反应混合物冷却至室温并浓缩。将残余物吸附在硅胶上并用10%甲醇/二氯甲烷作为洗脱剂进行层析分离得到161mg标题化合物。

物理性质如下: mp 160℃. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ 8.22, 7.70, 7.52, 4.77, 4.17, 4.13, 3.81, 3.42, 3.29, 1.82. % H<sub>2</sub>O: 3.08. 元素分析实测值: C, 46.12; H, 4.47; N, 17.06.

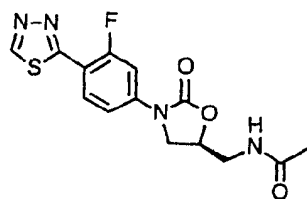
实施例8. (S)-N-[[3-[3-氟-4-(5-氟甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺 (I-A,  $X^1 = H$ ,  $X^2 = F$ ,  $R^1 = CH_3CO$ ,  $R^2 = FCH_2$ ). 参见反应方案1.



按照实施例3步骤5的方法并用氟乙酰氯代替乙酰氯, 从硫代酰肼 XVI 进行制备。通过快速层析纯化, 用5%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱得到107.0mg白色固体状所需的氟甲基噻二唑。

物理性质如下: mp 222-223°C.  $^1H$  NMR (DMSO)  $\delta$  8.30, 8.27, 7.76, 7.57, 6.01, 5.85, 4.77, 4.18, 3.80, 3.42, 1.81; 元素分析实测值: C, 48.64; H, 3.90; N, 15.09.

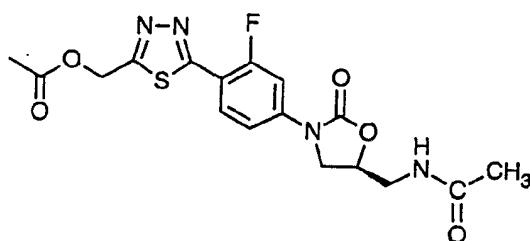
实施例9. (S)-N-[[3-[3-氟-4-(1,3,4-噻二唑-2-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺. (I-A,  $X^1 = H$ ,  $X^2 = F$ ,  $R^1 = CH_3CO$ ,  $R^2 = H$ ). 参见反应方案1.



将实施例3步骤4制得的硫代酰肼 XVI (195mg) 和甲酸 (2mL) 的混合物加热回流45分钟。将冷却的反应混合物浓缩。将得到的残余物溶于甲醇, 吸附在硅胶上并通过快速层析纯化, 用5%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱得到134mg标题化合物。

物理性质如下: mp 234-235 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO)  $\delta$  9.75, 8.27, 7.75, 7.55, 4.77, 4.17, 3.79, 3.42, 1.81. 元素分析实测值: C, 49.87; H, 3.79; N, 16.64; S, 9.43.

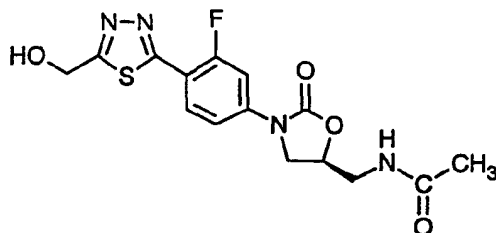
实施例10. (S)-N-[[3-[4-(5-乙酰氧基甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺. (I-A,  $X^1 = \text{H}$ ,  $X^2 = \text{F}$ ,  $R^1 = \text{CH}_3\text{CO}$ ,  $R^2 = \text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}_2$ ). 参见反应方案1.



按照实施例3步骤5的方法并用乙酰氧基乙酰氯代替乙酰氯, 从硫代酰肼XVI进行制备. 通过快速层析纯化, 用5%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱得到374.1mg米色固体状标题噻二唑.

物理性质如下: mp 181-182 °C.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO)  $\delta$  8.27, 7.75, 7.55, 5.53, 4.76, 4.17, 3.76, 3.42, 2.11, 1.81.

实施例11. (S)-N-[[3-[3-氟-4-(5-羟基甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺 (I-A,  $X^1 = \text{H}$ ,  $X^2 = \text{F}$ ,  $R^1 = \text{CH}_3\text{CO}$ ,  $R^2 = \text{HOCH}_2$ ). 参见反应方案1.

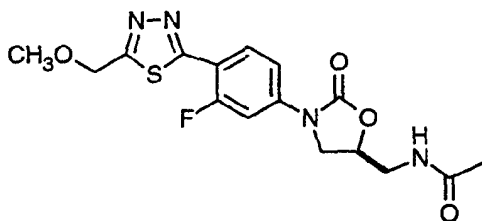


将碳酸钾 (60.6mg) 加入到搅拌中的实施例10的标题化合物

(128.0mg)的甲醇(3mL)悬浮液中。将该多相反应混合物室温搅拌15分钟。加入二氯甲烷(3mL)并将均相的反应混合物用棉花垫过滤除去固体。将滤液吸附在硅胶上并通过快速层析纯化,用10%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱得到93.6mg白色固体状所需的羟甲基噻二唑。

物理性质如下: mp 212-214℃。  $^1\text{H}$  NMR (DMSO)  $\delta$  8.24, 7.73, 7.54, 6.25, 4.90, 4.77, 4.17, 3.81, 3.42, 1.81; 元素分析实测值: C, 49.00; H, 4.20; N, 15.23; S, 8.55。

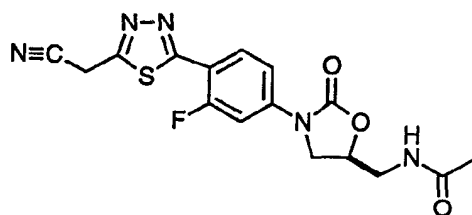
实施例12. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(甲氧基甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺。(I-A,  $X^1 = \text{F}$ ,  $X^2 = \text{H}$ ,  $R^1 = \text{CH}_3\text{CO}$ ,  $R^2 = \text{CH}_3\text{OCH}_2$ )。参见反应方案1。



将实施例3步骤4制得的硫代酰肼XVI(343mg)与甲氧基乙酰氯(228mg)按照实施例3,步骤5的方法反应得到339mg标题化合物。

物理性质如下: mp 198-199℃。  $^1\text{H}$ -NMR (DMSO)  $\delta$  8.26, 7.73, 7.55, 4.90, 4.77, 4.17, 3.79, 3.42, 3.40, 1.81。 %H<sub>2</sub>O(KF) = 0.13。元素分析实测值: C, 49.40; H, 4.44; N, 14.39; S, 8.24。

实施例13. (S)-N-[[3-[4-[5-(氟基甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺。(I-A,  $X^1 = \text{F}$ ,  $X^2 = \text{H}$ ,  $R^1 = \text{CH}_3\text{CO}$ ,  $R^2 = \text{NCCH}_2$ )。参见反应方案1。

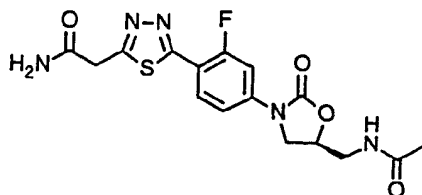


步骤1. 向搅拌中的氰基乙酸(10.0 mmol)的二氯甲烷(40mL)溶液中加入草酰氯(11.0 mmol), 然后加入2滴DMF。将反应混合物室温搅拌1-18小时, 然后浓缩。通过蒸馏分离氰基乙酰氯。

步骤2. 实施例3步骤4的硫代酰肼(216mg)与氰基乙酰氯(82mg)按照实施例3步骤5的方法反应得到164mg标题化合物。

物理性质如下: mp 250-251℃.  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO)  $\delta$  8.26, 7.76, 7.56, 4.75, 4.17, 3.79, 3.42, 1.81. %H<sub>2</sub>O (KF) = 0.65. 元素分析实测值: C, 50.03; H, 3.91; N, 17.98; S, 8.33.

实施例14. (S)-5-[4-[5-[(乙酰氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-1,3,4-噁二唑-2-乙酰胺. (I-A, X<sup>1</sup> = H, X<sup>2</sup> = F, R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>CO, R<sup>2</sup> = H<sub>2</sub>NCOCH<sub>2</sub>). 参见反应方案1.

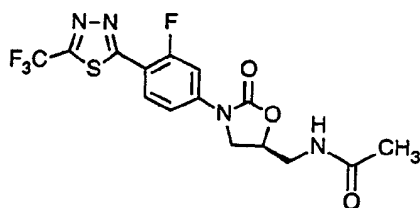


将实施例13的腈(378mg)的7 mL 10:1 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>O溶液于40℃加热3小时。将冷却的反应混合物倒在20mL冰上并用50%氢氧化钠将pH调至7。形成黄褐色的沉淀。过滤分离固体, 用水洗涤并干燥。将固体溶于甲醇/二氯甲烷, 吸附在硅胶上并通过快速层析纯化, 用10%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱得到227mg标题化合物。

物理性质如下: mp 248-249℃.  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO)  $\delta$  8.24, 7.81, 7.72, 7.53, 7.31, 4.76, 4.17, 4.09, 3.80, 3.42, 1.81; %H<sub>2</sub>O (KF) = 1.02;

元素分析实测值: C, 48.35; H, 4.17, N, 17.01, S, 7.80.

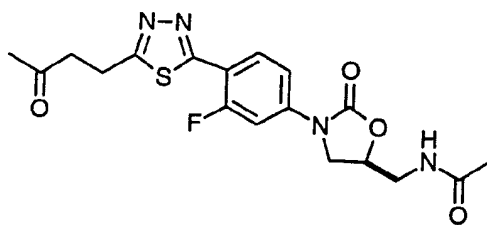
实施例15. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺. (I-A,  $X^1 = H$ ,  $X^2 = F$ ,  $R^1 = CH_3CO$ ,  $R^2 = CF_3$ ). 参见反应方案1.



将实施例3步骤4制得的硫代酰肼XVI (300mg) 在三氟乙酸 (3mL) 中回流8小时, 然后室温搅拌过夜。将反应混合物真空浓缩。将残余物用乙腈研制得到156mg标题化合物。

物理性质如下: mp 237-239 °C.  $^1H$ -NMR (DMSO)  $\delta$  8.38, 8.26, 7.78, 7.61, 4.78, 4.19, 3.81, 3.43, 1.82. 元素分析实测值: C, 44.97; H, 3.12; N, 13.90.

实施例16. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(3-氧代丁基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺. (I-A,  $X^1 = F$ ,  $X^2 = H$ ,  $R^1 = CH_3CO$ ,  $R^2 = CH_3COCH_2CH_2$ ). 参见反应方案1.



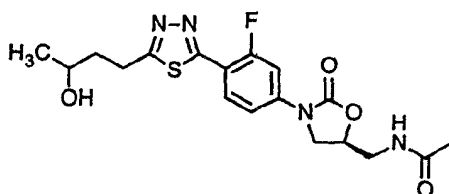
步骤1. 按照实施例13步骤1的方法, 从乙酰丙酸和草酰氯制备乙酰丙酰氯。

步骤2. 将实施例3步骤4制得的硫代酰肼XVI (328mg) 用乙酰丙酰

氯 (268mg) 按照实施例3步骤5的方法处理得到323mg标题化合物。

物理性质如下: mp 209-210°C. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ 8.23, 7.68, 7.52, 4.76, 4.16, 3.78, 3.42, 3.28, 3.03, 2.13, 1.81. 元素分析实测值: C, 52.86; H, 4.71; N, 13.79; S, 7.76.

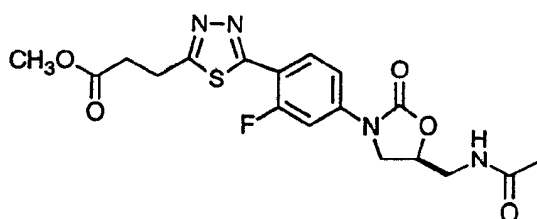
实施例17. (5S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(3-羟基丁基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺. (I-A, X<sup>1</sup> = H, X<sup>2</sup> = F, R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>CO, R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). 参见反应方案1.



向冷却至0°C的、搅拌中的实施例16的酮(280mg)的甲醇悬浮液中加入硼氢化钠(52mg)。将反应混合物室温搅拌1小时,然后补加硼氢化钠(25mg)。继续搅拌3小时,然后将反应混合物用水处理。将反应混合物倒入二氯甲烷(50mL)中并分液。将水相用二氯甲烷(3 x 25mL)萃取并将合并的有机相干燥(硫酸镁),过滤并浓缩。将残余物溶于甲醇,吸附在硅胶上并通过快速层析纯化,用5%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱得到130.3mg白色固体状标题化合物。

物理性质如下: mp 200-201°C. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ 8.23, 7.72, 7.53, 4.76, 4.62, 4.17, 3.78, 3.67, 3.42, 3.16, 1.81, 1.10. 元素分析实测值: C, 52.59; H, 5.16; N, 13.63; S, 7.78.

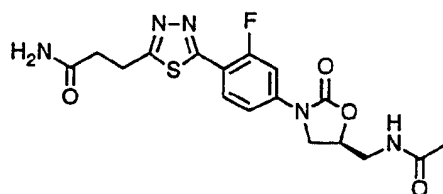
实施例18. (S)-5-[4-[5-[(乙酰氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-1,3,4-噻二唑-2-丙酸甲酯 (I-A, X<sup>1</sup> = F, X<sup>2</sup> = H, R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>CO, R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>OCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). 参见反应方案1.



将实施例3制得的硫代酰肼 XVI (346mg) 用3-甲氧甲酰基丙酰氯 (335mg) 按照实施例3步骤5的方法处理得到327mg标题化合物。

物理性质如下: mp 200-202 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO)  $\delta$  8.22, 7.70, 7.52, 4.76, 4.17, 3.78, 3.60, 3.40, 2.89, 1.81. 元素分析实测值: C, 51.06; H, 4.52; N, 13.23; S, 7.42.

实施例19. (S)-5-[4-[5-[(乙酰氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-1,3,4-噻二唑-2-丙酰胺. (I-A,  $X^1 = \text{H}$ ,  $X^2 = \text{F}$ ,  $R^1 = \text{CH}_3\text{CO}$ ,  $R^2 = \text{NH}_2\text{COCH}_2\text{CH}_2$ ). 参见反应方案1.

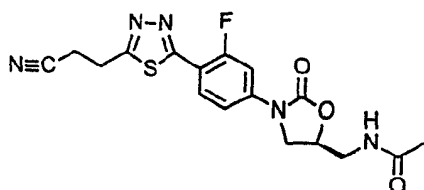


将实施例18的酯 (156.7mg) 的甲醇-氨溶液 (7mL) 在封管中于100 °C加热12小时。冷却时形成固体沉淀。过滤分离固体，用乙醚洗涤并干燥得到115.0mg白色固体状标题化合物。

物理性质如下: mp 254-255 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO)  $\delta$  8.22, 7.72, 7.53, 7.41, 6.90, 4.76, 4.17, 3.79, 3.42, 2.60, 1.81. 元素分析实测值: C, 49.71; H, 4.49; N, 17.13; S, 7.87.

实施例20. (S)-N-[[3-[4-[5-(2-氟乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺. (I-A,  $X^1 = \text{H}$ ,

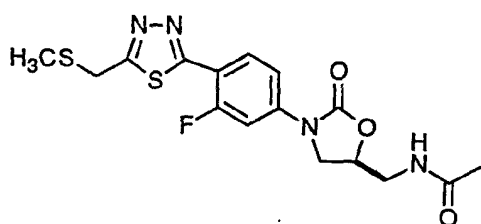
$X^2 = F$ ,  $R^1 = CH_3CO$ ,  $R^2 = NCCH_2CH_2$ ). 参见反应方案1.



向冷却至0℃的、搅拌中的实施例19的酰胺(110mg)在无水THF(1.4mL)和吡啶(0.42mL)中的悬浮液中加入三氟乙酸酐(96μL)。将反应混合物于0℃搅拌,然后室温搅拌2小时。将反应混合物浓缩并将残余物通过快速层析纯化,用5%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱得到64mg标题化合物。

物理性质如下: mp 208-210℃。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ 8.25, 7.72, 7.54, 4.77, 4.16, 3.81, 3.50, 3.48, 3.06, 1.81; % H<sub>2</sub>O (KF) = 0.4; 元素分析实测值: C, 51.63; H, 4.18; N, 17.23; S, 7.92。

实施例21. (S)-N-[[[3-[3-氟-4-[5-[(甲硫基)甲基]-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺。(I-A,  $X^1 = F$ ,  $X^2 = H$ ,  $R^1 = CH_3CO$ ,  $R^2 = CH_3SCH_2$ )。参见反应方案1.



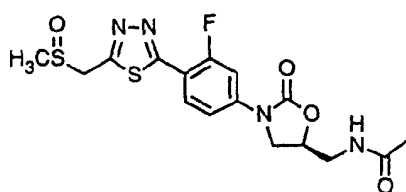
步骤1. 按照J. Chem. Soc., Perkins Trans. I 1996, 853中的描述制备(甲硫基)乙酰氯。

步骤2. 将实施例3制得的硫代酰肼 XVI (628mg)按照实施例3,步骤5的方法与(甲硫基)乙酰氯(480mg)反应得到573mg标题化合物。

物理性质如下: mp 209-211℃。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ 8.25, 7.70, 7.55,

4.76, 4.23, 4.17, 3.82, 3.42, 2.10, 1.81. 元素分析实测值: C, 48.36; H, 4.38; N, 14.05; S, 16.04.

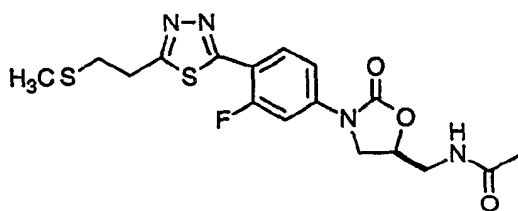
实施例22. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-[(甲基亚磺酰基)甲基]-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺. (I-A,  $X^1 = H$ ,  $X^2 = F$ ,  $R^1 = CH_3CO$ ,  $R^2 = CH_3S(O)CH_2$ ). 参见反应方案1.



向搅拌中的实施例21的硫醚(110mg)在1:1甲醇/水(4.4mL)中的悬浮液中加入偏高碘酸钠(65mg)。将反应混合物加热回流30分钟,在此期间内反应混合物变为均相。将反应混合物冷却,有固体沉淀形成。过滤除去固体并将滤液浓缩。将得到的残余物溶于甲醇/二氯甲烷,吸附在硅胶上并通过快速层析纯化,用5%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱得到89mg标题化合物。

物理性质如下: mp 200-201°C.  $^1H$ -NMR (DMSO)  $\delta$  8.29, 8.23, 7.74, 7.55, 4.84, 4.77, 4.64, 4.18, 3.80, 3.42, 2.56, 1.81; 元素分析实测值: C, 46.32; H, 4.18; N, 13.38; 15.44.

实施例23. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-[2-(甲硫基)乙基]-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺. (I-A,  $X^1 = F$ ,  $X^2 = H$ ,  $R^1 = CH_3CO$ ,  $R^2 = CH_3SCH_2CH_2$ ). 参见反应方案1.



步骤1. 按照合成 (Synthesis), 1986, 1070 中描述的方法制备 3-(甲硫基)丙酰氯。

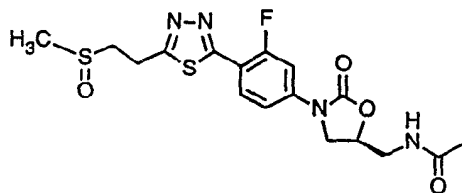
步骤2. 将实施例3制得的硫代酰胺 XVI (357mg) 与 3-(甲硫基)丙酰氯 (299mg) 按照实施例3步骤5的方法反应得到 404mg 标题化合物。

物理性质如下: mp 211-213 °C. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ 8.24, 7.69, 7.53, 4.77, 4.17, 3.79, 3.42, 2.91, 2.10, 1.81. 元素分析实测值: C, 49.90; H, 4.79; N, 13.50; S, 15.37.

实施例24. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-[2-(甲基亚磺酰基)乙基]-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺。

(I-A, X<sup>1</sup> = H, X<sup>2</sup> = F, R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>CO, R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>S(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

参见反应方案1。



向搅拌中的实施例23的硫醚 (170mg) 在 6.4 mL MeOH/H<sub>2</sub>O (1:1) 中的悬浮液中加入偏高碘酸钠 (97mg)。将反应液加热回流15分钟, 在此期间内反应混合物变为均相。将反应混合物冷却, 有沉淀形成。过滤除去固体, 将滤液吸附在硅胶上并通过快速层析纯化, 用7%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱得到 150mg 白色固体状标题化合物。

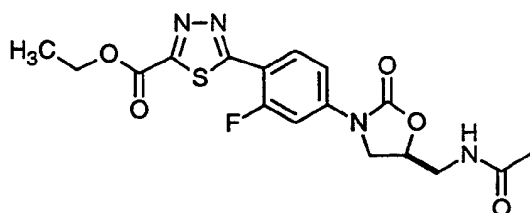
物理性质如下: mp 193-194 °C. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ 8.24, 7.74, 7.54, 4.76, 4.17, 3.79, 3.55, 3.42, 3.16, 2.61, 1.81. 元素分析实测值: C, 47.70; H, 4.64; N, 13.02; S, 14.83.



溶液洗脱得到54.0mg白色固体状标题化合物。

物理性质如下: mp 192-194 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO)  $\delta$  8.24, 7.70, 7.51, 5.08, 4.77, 4.17, 3.76, 3.42, 3.25, 1.81. 元素分析实测值: C, 50.09; H, 4.62; N, 14.71; S, 8.22.

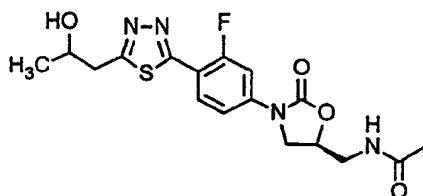
实施例27. (S)-5-[4-[5-[(乙酰氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-1,3,4-噻二唑-2-甲酸乙酯. (I-A,  $X^1 = \text{F}$ ,  $X^2 = \text{H}$ ,  $R^1 = \text{CH}_3\text{CO}$ ,  $R^2 = \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$ ). 参见反应方案1.



将实施例3制得的硫代酰肼XVI (364mg) 与乙基草酰氯 (198mg) 按照实施例3步骤5的方法反应得到332mg标题化合物。

物理性质如下: mp 220-222 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO)  $\delta$  8.37, 8.23, 7.76, 7.59, 4.77, 4.43, 4.18, 3.81, 3.42, 3.29, 1.81, 1.35. 元素分析实测值: C, 49.53; H, 4.23; N, 13.53; S, 7.79.

实施例28. (5S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(2-羟基丙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺. (I-A,  $X^1 = \text{H}$ ,  $X^2 = \text{F}$ ,  $R^1 = \text{CH}_3\text{CO}$ ,  $R^2 = \text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ ). 参见反应方案1.



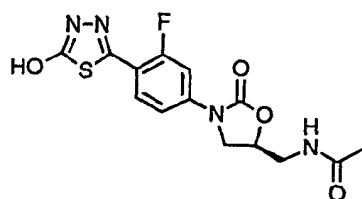
步骤1. 按照有机化学杂志1987, 52, 1780-1789中描述的方法制

备3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)丁酰氯。

步骤2. 将实施例3制得的硫代酰肼 XVI (323mg) 与3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)丁酰氯 (468mg) 按照实施例3步骤5的方法反应得到219mg标题化合物。

物理性质如下: mp 200-202 °C. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 4.35, 2.95, 1.23, 0.87, 0.07. 元素分析实测值: C, 51.42; H, 4.89; N, 14.03; S, 7.93.

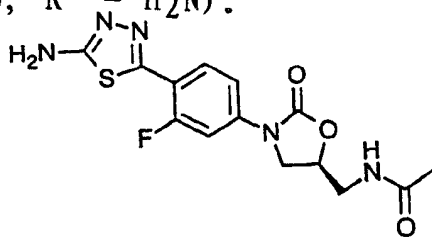
实施例29. (S)-N-[[3-[4-(4,5-二氢-5-氧代-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺. (I-A, X<sup>1</sup> = H, X<sup>2</sup> = F, R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>CO, R<sup>2</sup> = HO). 参见反应方案1.



向搅拌中的实施例3步骤4制得的硫代酰肼 XVI (339mg) 的 THF (10mL) 悬浮液中加入双光气 (0.16mL)。将反应液加热回流1小时。将冷却的反应液浓缩。将残余物溶于甲醇/二氯甲烷, 吸附在硅胶上并通过快速层析纯化得到54mg标题化合物。

物理性质如下: mp 230-232 °C. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ 8.22, 7.88, 7.50, 7.46, 4.74, 4.15, 3.76, 3.41, 1.81.

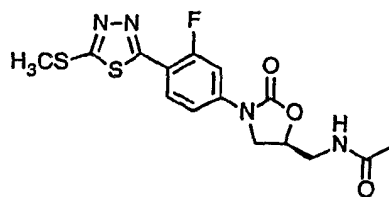
实施例30. (S)-N-[[3-[4-(5-氨基-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺. (I-A, X<sup>1</sup> = F, X<sup>2</sup> = H, R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>CO, R<sup>2</sup> = H<sub>2</sub>N).



制备式I-A化合物的另一种方法如下：将胍XII(在实施例3的步骤1中制得, 1.22g)和氨基硫脲(441.2mg)的混合物在甲磺酸(5mL)中于70℃加热45分钟。将冷却的反应混合物用1N NH<sub>4</sub>OH处理直至有沉淀生成。过滤分离黄色沉淀并干燥。将固体溶于热乙醇和水并用1N NH<sub>4</sub>OH将溶液调至碱性(pH 8)。冷却时有固体析出。过滤收集固体, 用水洗涤并在真空烤箱内于40℃干燥过夜得到982.7mg标题噻二唑。

物理性质如下: mp 261-262℃(分解)。<sup>1</sup>H NMR(DMSO) δ 8.24, 8.06, 7.62, 7.45, 4.74, 4.14, 3.76, 3.41, 1.81; %H<sub>2</sub>O(KF) = 0.35%。元素分析实测值: C, 47.42; H, 4.09; N, 19.75; S, 9.14。

实施例31. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(甲硫基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺。(I-A, X<sup>1</sup> = H, X<sup>2</sup> = F, R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>CO, R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>S)。参见反应方案1。



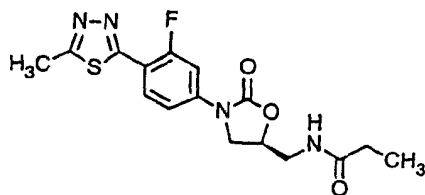
步骤1. 按照药物化学杂志1979, 22, 855-862中描述的方法制备胍二硫代羧酸甲酯。

步骤2. 将实施例3步骤1制得的胍XII(266mg)和胍二硫代羧酸甲酯(293mg)的混合物在甲磺酸(4mL)中于65℃加热18小时。将反应混合物冷却并用1M氨水处理, 有固体沉淀生成。过滤收集固体。将固体溶于甲醇/二氯甲烷, 吸附在硅胶上并用Biotage 40 S柱纯化, 用3%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱得到124.5mg白色固体状标题化合物。

物理性质如下: mp 196-198℃。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO) δ 8.23, 7.75, 7.54, 4.77, 4.16, 3.78, 3.42, 2.80, 1.81. %H<sub>2</sub>O(KF) 2.50; 元素分析

实测值: C, 45.51; H, 3.88; N, 14.15; S, 16.22.

实施例32. (S)-N-[[3-[3-氟-4-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]丙酰胺。(I-A,  $X^1 = H$ ,  $X^2 = F$ ,  $R^1 = CH_3CH_2CO$ ,  $R^2 = CH_3$ )。参见反应方案1。

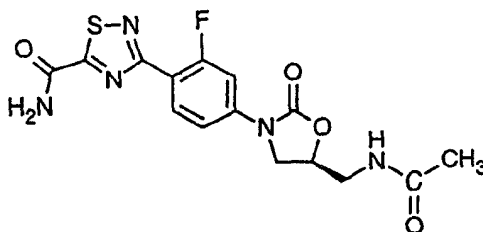


步骤1. 向羟胺盐酸盐(732mg)的吡啶(25mL)溶液中加入实施例3的标题化合物(693mg)。加入乙醇(2.5mL)后反应混合物变为均相。将反应混合物加热回流4小时。将反应液冷却至室温,然后过滤收集析出的产物沉淀得到124mg氨基甲基噁唑烷酮。

步骤2. 向步骤1制得的化合物(200mg)的10 mL二氯甲烷悬浮液中加入丙酰氯(113 $\mu$ L)和三乙胺(362 $\mu$ L)。将反应液于70 $^{\circ}$ C加热2小时。将反应液浓缩并将残余物用乙醚研制。进一步通过层析纯化,用5%甲醇/二氯甲烷洗脱得到189mg标题化合物。

物理性质如下: mp 249-251 $^{\circ}$ C.  $^1H$ -NMR (DMSO)  $\delta$  8.20, 7.69, 7.51, 4.78, 4.17, 3.82, 3.43, 2.77, 2.08, 0.93. 元素分析实测值: C, 52.78; H, 4.66; N, 15.32.

实施例33. (S)-3-[4-[5-[(乙酰氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-1,2,4-噻二唑-5-甲酰胺。(I-B,  $X^1 = H$ ,  $X^2 = F$ ,  $R^1 = COCH_3$ ,  $R^2 = NH_2CO$ )。参见反应方案2。



步骤1. 将腈XII(实施例3的步骤1中制得, 1.11g)溶于温热的DMSO(3.0mL)并加入碳酸钾粉末(100mg)。将混合物冷却至15℃并加入30%过氧化氢(900μL)。剧烈的放热反应开始, 当反应平息后, 移走冷却浴并将反应液于20℃搅拌15分钟。将反应液用乙醇(100mL)和甲苯(200mL)稀释并过滤, 然后真空浓缩得到橙色油。将该油进行硅胶层析, 用10%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱得到840mg白色结晶状产物XVII。

物理性质如下: mp 219-20℃;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO)  $\delta$  8.27, 7.71, 7.56, 7.53, 7.34, 4.72, 4.12, 3.74, 3.40, 1.80; 元素分析实测值: C, 52.55; H, 4.90; N, 14.12。

步骤2. 将步骤1制得的酰胺XVII(100mg)分散在乙腈(4mL)中并加入氯羰基硫化氯(70μL)。将反应液于80℃加热1.5小时。蒸发溶剂并将残余物进行硅胶层析, 用5%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱得到黄褐色固体状产物XVIII(47mg)。

物理性质如下: mp 175℃, 分解。  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO)  $\delta$  8.24, 7.92, 7.65, 7.51, 4.75, 4.16, 3.78, 3.41, 1.81;

步骤3. 将步骤2制得的1, 3, 4-氧杂噻唑-2-酮XVIII(40mg)于氯基甲酸乙酯(1.5mL)在甲苯(3.0mL)中混合并加热至回流(130℃)17小时。在干燥的氯气流下蒸除溶剂并将残余物进行硅胶层析, 用5%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱得到21mg黄色固体噻二唑甲酸乙酯(I-B,  $\text{R}^2 = \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}$ )。

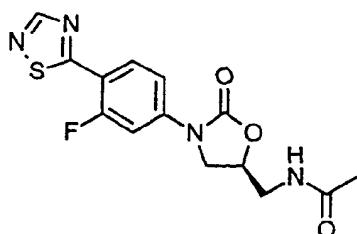
物理性质如下: mp 115-117℃,  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.25, 7.60, 7.28, 6.43, 4.83, 4.53, 4.11, 3.84, 3.69, 2.03, 1.46。

步骤4. 将步骤3制得的噻二唑甲酸乙酯(175mg)溶于甲醇(10mL)并加入用氨饱和的甲醇(5mL)。将反应液于20℃搅拌2小时。形成黄褐色沉淀。将溶液用温热的甲醇(10mL)稀释, 用脱色炭处理并过滤。将溶液浓缩并将残余物用乙酸乙酯/甲醇重结晶得到120mg黄褐色结晶

状标题化合物。

物理性质如下：mp = 238-240℃。  $^1\text{H NMR}$  (300MHz, DMSO)  $\delta$  8.53, 8.26, 8.24, 7.67, 7.49, 4.77, 4.18, 3.80, 3.42, 1.82. HRMS (FAB) 实测值 ( $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{FN}_5\text{O}_4\text{S}+\text{H}1$ ), 380.0822.

实施例34. (S)-N-[[3-[3-氟-4-(1,2,4-噻二唑-5-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺。(I-C,  $\text{X}^1 = \text{F}$ ,  $\text{X}^2 = \text{H}$ ,  $\text{R}^1 = \text{COCH}_3$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$ )。参见反应方案3。

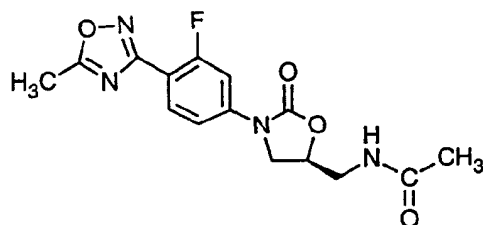


步骤1：将实施例3步骤2中制得的硫代酰胺XIII(0.500g)和N,N-二甲基甲酰胺二甲缩醛(257 $\mu\text{L}$ )在无氯二氯甲烷(3.2mL)中的混合物在氮气下搅拌1小时。然后将反应混合物用乙醚研制，滤出橙色沉淀并减压干燥得到脒，该产物不经纯化直接用于随后的步骤。mp 163-165℃(分解)。

步骤2：将步骤1制得的脒(0.250g)在无氯乙醇(1.7mL)和吡啶(0.11mL)中的混合物在氮气氛下用羧胺-O-磺酸(85mg)的甲醇(1.0mL)溶液处理。将形成的混合物室温搅拌45分钟，减压浓缩，用水(25mL)稀释并用甲醇/氯仿(10/90, 4 x 50mL)萃取。将合并的有机相用氢氧化钠水溶液(0.1M, 50mL)、水(50mL)和盐水(20mL)洗涤，用无水硫酸钠干燥并减压浓缩得到粗产物。通过反向HPLC (Zorbax SB-18柱, 20-60%乙腈/水洗脱)纯化得到21mg标题化合物。

物理性质如下：mp 199-200℃。  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.71, 8.34, 7.76, 7.32, 6.17, 4.85, 4.13, 3.86, 3.72, 2.05.

实施例35. (S)-N-[[3-[3-氟-4-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺。(I-H, 其中 $X^1$ 是H,  $X^2$ 是F,  $R^1$ 是 $\text{COCH}_3$ ,  $R^2$ 是 $\text{CH}_3$ )。参见反应方案8。



步骤1. 将腈XII(实施例3的步骤1中制得, 2.77g)、羟胺盐酸盐(2.08g)和碳酸钠粉末(4.23g)溶于甲醇(30mL)。将反应液加热至回流2.5小时, 反应液变为非常深的颜色。将反应液用1:1二氯甲烷和甲醇(50mL)稀释并用硅藻土过滤。将硅藻土用相同的溶剂(50mL)洗涤并将合并的滤液真空浓缩。将残余物进行硅胶层析, 用10%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱得到黄色泡沫, 将其用甲醇/乙酸乙酯结晶得到2.2g黄色结晶固体状的羟基脒XXII。

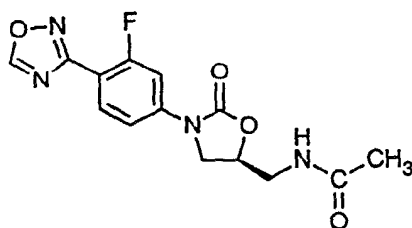
物理性质如下: mp 196-7°C (分解);  $^1\text{H NMR}$  (300MHz, DMSO)  $\delta$  9.63, 8.26, 7.50, 7.31, 5.78, 4.75, 4.13, 3.75, 3.42, 1.83; 元素分析实测值: C, 50.23; H, 4.89; N, 17.96。

步骤2. 将步骤1制得的羟基脒XXII(310mg)溶于乙酸酐(3mL)并于120°C加热3小时。在干燥的氮气流下蒸除溶剂并将残余物进行硅胶层析, 用10%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱得到白色固体。将产物用乙酸乙酯/己烷重结晶得到145mg白色针状的标题产物。

物理性质如下: mp 177-9°C.  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.02, 7.62, 7.31, 6.13, 4.82, 4.10, 3.83, 3.68, 2.66, 2.03; 元素分析实测值: C, 53.55; H, 4.64; N, 16.41。

实施例36. (S)-N-[[3-[3-氟-4-(1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺。(I-H, 其中 $X^1$ 是H,  $X^2$ 是F,  $R^1$ 是

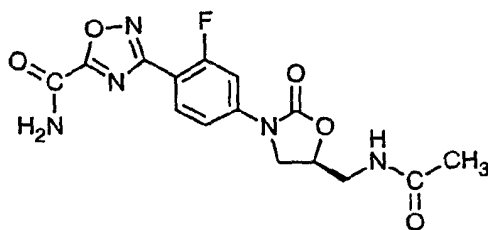
COCH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>是H)。参见反应方案8。



将羟基脒XXII(实施例35的步骤1中制得, 200mg)分散在原甲酸三乙酯(3mL)中并加热回流直至TLC检测表明已不存在原料。加入三乙胺(3当量)和甲醇(2mL)并将混合物于50℃搅拌17小时。蒸除溶剂并将残余物进行硅胶层析得到47mg白色固体状所需产物。

物理性质如下: mp 197-9℃。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO) δ 9.77, 8.27, 8.08, 7.75, 7.56, 4.78, 4.19, 3.81, 3.44, 1.83; 元素分析实测值: C, 52.51; H, 4.45; N, 16.37。

实施例37. (S)-3-[4-[5-[(乙酰基氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-1,2,4-噁二唑-5-甲酰胺。(I-H, 其中X<sup>1</sup>是H, X<sup>2</sup>是F, R<sup>1</sup>是COCH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>是H<sub>2</sub>NCO)。参见反应方案8。



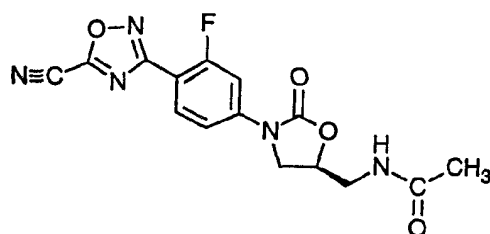
步骤1. 将羟基脒XXII(实施例35的步骤1中制得, 930mg)溶于吡啶(1.0mL)和二氯甲烷(10mL)并将溶液于20℃搅拌。滴加乙基草酰氯(285μL)并将反应液搅拌1小时。在氮气流下蒸除溶剂并将残余物进行硅胶层析, 用10%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱得到700mg噁二唑酯粗品。

步骤2. 将步骤1制得的酯粗品(700mg)溶于甲醇(15mL)并加入用

氨饱和的甲醇(10mL)。将反应液室温搅拌3小时,然后在冰箱中冷却2小时。产物从反应混合物中结晶出来,过滤收集得到315mg标题产物。

物理性质如下: mp 218-20℃;  $^1\text{H NMR}$  (300MHz, DMSO)  $\delta$  8.80, 8.48, 8.27, 8.08, 7.74, 7.58, 4.80, 4.20, 3.82, 3.45, 1.84; 元素分析实测值: C, 48.35; H, 4.13; N, 18.48。

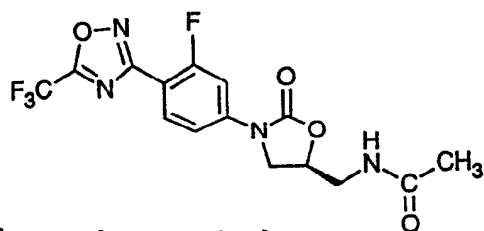
实施例38. (S)-N-[[3-[4-(5-氟基-1,2,4-噁二唑-3-基)-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺。(I-H, 其中 $X^1$ 是H,  $X^2$ 是F,  $R^1$ 是 $\text{COCH}_3$ ,  $R^2$ 是CN)。



将实施例37的标题酰胺(150mg)溶于吡啶(1.0mL)和THF(2.0mL)并冷却至0℃。加入三氟乙酸酐(170 $\mu\text{L}$ )。将反应液搅拌20分钟,然后升温至室温并搅拌17小时。在干燥氮气流下蒸除溶剂并将残余物进行硅胶层析,用10% 甲醇的二氯甲烷溶液洗脱得到白色固体。用乙酸乙酯/己烷重结晶得到110mg 白色针状的标题产物。

物理性质如下: mp 200-2℃.  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.98, 7.67, 7.31, 7.26, 4.78, 4.04, 3.83, 3.58, 1.93; 元素分析实测值: C, 51.98; H, 3.72; N, 20.00.

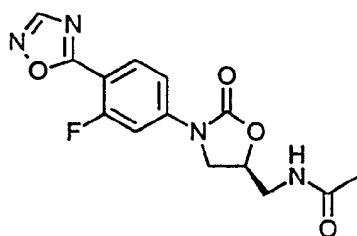
实施例39. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺(I-H, 其中 $X^1$ 是H,  $X^2$ 是F,  $R^1$ 是 $\text{COCH}_3$ ,  $R^2$ 是 $\text{CF}_3$ )。参见反应方案8。



将实施例35的步骤1中制得羟基脒XXII (310mg) 溶于吡啶 (3.0mL) 并于20℃下加入和三氟乙酸酐 (282 μL)。将反应液搅拌10分钟, 然后加热至回流30分钟。将反应液缓慢冷却, 然后在干燥的氮气流下蒸除溶剂。将残余物进行硅胶层析, 用10%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱得到白色固体, 将其用乙酸乙酯/己烷重结晶得到295mg标题产物。

物理性质如下: mp 192-3℃。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO) δ 8.27, 8.10, 7.74, 7.60, 4.80, 4.20, 3.81, 3.44, 1.83。元素分析实测值: C, 46.21; H, 3.25; N, 14.29。

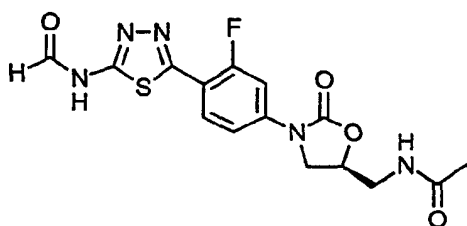
实施例40. (S)-N-[[3-[3-氟-4-(1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺。(I-I, X<sup>1</sup> = F, X<sup>2</sup> = H, R<sup>1</sup> = COCH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = H)。



标题化合物 (57mg) 以副产物的形式从实施例34得到。

物理性质如下: mp 199-200℃。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 9.12, 8.24, 8.17, 7.73, 7.59, 4.79, 4.20, 3.82, 3.44, 1.83。元素分析实测值: C, 52.16; H, 4.13; N, 17.34。

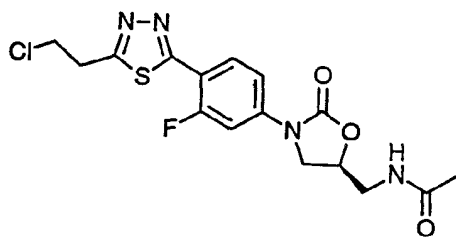
实施例41. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(甲酰基氨基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺 (I-A, X<sup>1</sup> = H, X<sup>2</sup> = F, R<sup>1</sup> = COCH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = HC(O)NH)。



向搅拌中的实施例30化合物(184mg)的无水THF(5mL)悬浮液中加入1H-苯并三唑-1-甲醛(168mg)。将反应混合物加热回流48小时,冷却并浓缩。将残余物溶于乙醇/乙腈,吸附硅胶上并通过快速层析纯化,用7%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱得到155mg白色固体状标题化合物。

物理性质如下: mp 259-260°C (分解)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.9, 8.53, 8.25, 7.71, 7.53, 4.76, 4.17, 3.79, 3.42, 1.81。%H<sub>2</sub>O (KF) = 3.65。元素分析实测值: C, 46.29; H, 3.92; N, 17.65; S, 8.04。

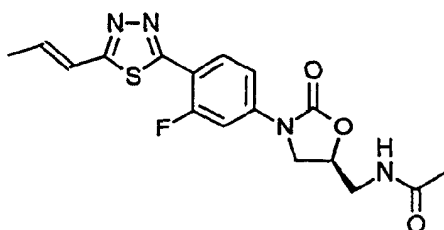
实施例42. (S)-N-[[3-[4-[5-(2-氯乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺(I-A, X<sup>1</sup> = F, X<sup>2</sup> = H, R<sup>1</sup> = COCH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = C1CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)。



将实施例3制得的硫代酰肼XVI(250mg)与丙烯酰氯(125μL)按照实施例3步骤5的方法反应得到196mg标题化合物。

物理性质如下: mp 178-180°C。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.26, 7.73, 7.53, 4.76, 4.18, 4.05, 3.80, 3.63, 3.43, 1.82。元素分析实测值: C, 48.94; H, 4.08; N, 13.96。

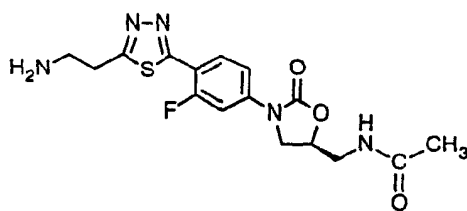
实施例43. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(1-丙烯基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺. (I-A,  $X^1 = F$ ,  $X^2 = H$ ,  $R^1 = COCH_3$ ,  $R^2 = CH_3CH=CH$ ).



将实施例3步骤4中制得的硫代酰肼 XVI (200mg) 与 3-丁烯酰氯 (127mg) 按照实施例3步骤5的方法反应得到120mg标题化合物。

物理性质如下: mp 242-244 °C.  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.27, 7.71, 7.53, 6.88, 6.76, 4.77, 3.80, 3.42, 1.94, 1.82. HRMS (EI) 实测值 ( $C_{17}H_{17}FN_4O_3S$ ), 377.1075.

实施例44. (S)-N-[[3-[4-[5-(2-氨基乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺. (I-A,  $X^1 = F$ ,  $X^2 = H$ ,  $R^1 = CH_3CO$ ,  $R^2 = H_2NCH_2CH_2$ ). 参见反应方案I.



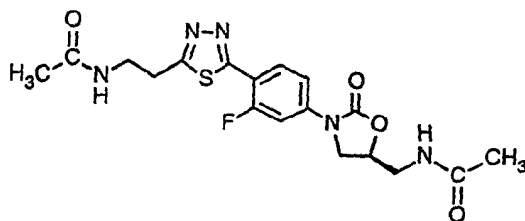
步骤1. 室温及氮气下, 将Fmoc- $\beta$ -Ala-OH (1.0g) 悬浮在二氯甲烷中. 加入草酰氯 (298 $\mu$ L), 然后加入两滴DMF. 室温搅拌过夜后, 将反应液浓缩得到0.75g酰氯 (Fmoc- $\beta$ -Ala-Cl).

步骤2. 将实施例3制得的硫代酰肼XVI (210mg) 与Fmoc- $\beta$ -Ala-Cl (275mg, 步骤1中制得) 按照实施例3步骤5的方法反应得到358mg Fmoc-保护的标题化合物。

步骤3. 将步骤2制得的Fmoc-保护的胺(1.3g)溶于吡啶(30mL)并室温搅拌1小时。将反应液浓缩并将残余物通过快速层析纯化,用5%甲醇(用NH<sub>3</sub>饱和)的二氯甲烷溶液洗脱得到0.59 g标题化合物。

物理性质如下: mp 195-197℃。 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.22, 7.70, 7.52, 4.76, 4.17, 3.80, 3.42, 3.32, 3.15, 2.91, 1.82。元素分析实测值: C, 50.19; H, 5.07; N, 17.92; S, 8.02。

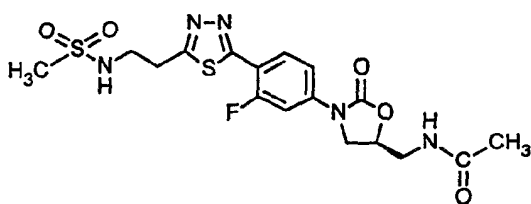
实施例45. (S)-N-[[3-[4-[5-[2-(乙酰氨基)乙基]-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺。(I-A, X<sup>1</sup> = F, X<sup>2</sup> = H, R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>CO, R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)。参见反应方案I。



将实施例44步骤3制得的噻二唑(300mg)与乙酸酐(97μL)和吡啶(199μL)在20mL二氯甲烷中混合。将反应液加热过夜,然后真空浓缩。将残余物溶于二氯甲烷和甲醇,吸附在硅胶上并通过快速层析纯化,用5%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱得到251mg标题化合物。

物理性质如下: mp 259-261℃。 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.25, 8.08, 7.70, 7.53, 4.77, 4.17, 3.79, 3.42, 3.26, 1.82, 1.78。元素分析实测值: C, 51.25; H, 4.83; N, 16.59; S, 7.46。

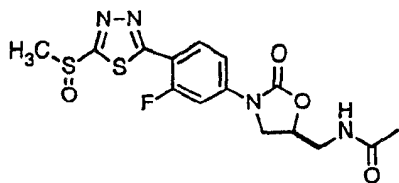
实施例46. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-[2-[(甲基磺酰基)氨基]乙基]-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺。(I-A, X<sup>1</sup> = F, X<sup>2</sup> = H, R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>CO, R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)。参见反应方案I。



将实施例44步骤3制得的噻二唑(300mg)悬浮在二氯甲烷(10mL)中并加入甲磺酰氯(127 $\mu$ L)和三乙胺(458 $\mu$ L)。将反应液于60 $^{\circ}$ C加热3小时,然后浓缩至干。将残余物溶于二氯甲烷和甲醇中,吸附在硅胶上并通过快速层析纯化,用5%甲醇的氯仿溶液洗脱得到145mg标题化合物。

物理性质如下: mp 213-214 $^{\circ}$ C。  $^1$ H NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.25, 7.71, 7.53, 7.30, 4.77, 4.17, 3.81, 3.35, 2.92, 1.82。元素分析实测值: C, 44.19; H, 4.57; N, 15.08; S, 13.57。

实施例47. (5S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(甲基亚磺酰基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺。(I-A,  $X^1 = \text{F}$ ,  $X^2 = \text{H}$ ,  $R^1 = \text{CH}_3\text{CO}$ ,  $R^2 = \text{CH}_3\text{SO}$ )。参见反应方案I。

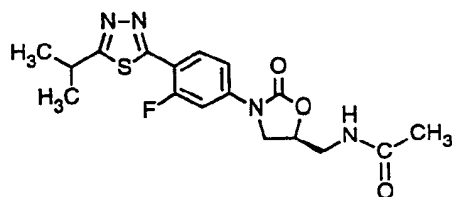


将实施例31步骤2制得的硫醚(252mg)悬浮在甲醇(5mL)和水(5mL)中。搅拌下加入偏高碘酸钠(155mg)。将反应混合物加热回流18小时,然后冷却并浓缩。将残余物溶于甲醇和二氯甲烷,吸附在硅胶上并通过快速层析纯化,用20%  $\text{CH}_3\text{CN}$ 的乙酸乙酯溶液至5%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱得到104mg标题化合物。

物理性质如下: mp 213-215 $^{\circ}$ C。  $^1$ H NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.31, 7.76,

7.59, 4.77, 4.18, 3.81, 3.42, 3.17, 1.81. 元素分析实测值: C, 44.87; H, 3.72; N, 13.88; S, 15.61.

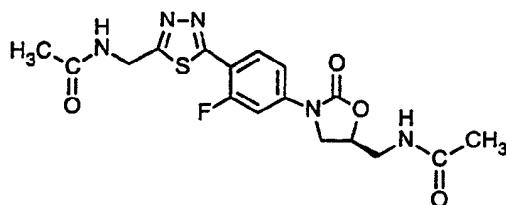
实施例48. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(1-甲基乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺. (I-A,  $X^1 = F$ ,  $X^2 = H$ ,  $R^1 = CH_3CO$ ,  $R^2 = (CH_3)_2CH$ ). 参见反应方案I.



将实施例3步骤4制得的硫代酰胺 XVI (300mg) 与异丁酰氯 (125 $\mu$ L) 按照实施例3步骤5的方法反应得到150mg标题化合物。

物理性质如下: mp 158 $^{\circ}$ C.  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.22, 7.70, 7.52, 4.73, 3.79, 3.79, 3.50, 3.42, 1.82, 1.39. 元素分析实测值: C, 53.63; H, 5.18; N, 14.81; S, 8.43.

实施例49. (S)-N-[[5-[4-[5-[(乙酰基氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-1,3,4-噻二唑-2-基]甲基]乙酰胺. (I-A,  $X^1 = F$ ,  $X^2 = H$ ,  $R^1 = CH_3CO$ ,  $R^2 = CH_3C(O)NHCH_2$ ). 参见反应方案I.

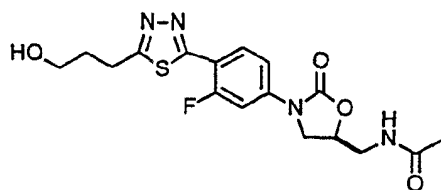


将实施例6步骤2制得的胺 (300mg) 与二氯甲烷 (10mL) 和三乙胺

(457 $\mu$ L)混合。将温度降低至0 $^{\circ}$ C并加入乙酰氯(117 $\mu$ L)。将反应液升温至室温,然后真空浓缩。将固体溶于二氯甲烷和甲醇,吸附在硅胶上并通过快速层析纯化,用6%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱得到301mg标题化合物。

物理性质如下: mp 233-235 $^{\circ}$ C。  $^1$ H NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.90, 8.25, 7.70, 7.51, 4.77, 4.65, 4.17, 3.81, 3.41, 1.89, 1.82。元素分析实测值: C, 49.98; H, 4.45; N, 16.95。

实施例50. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(3-羟基丙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺。(I-A,  $X^1 = F$ ,  $X^2 = H$ ,  $R^1 = CH_3CO$ ,  $R^2 = HOCH_2CH_2CH_2$ )。参见反应方案I。



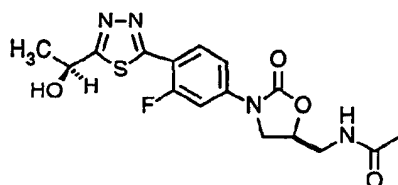
步骤1. 按照有机化学杂志, 1996, 61, 2413-2427中的描述制备4-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]丁酰氯。

步骤2. 将实施例3步骤4制得的硫代酰肼XVI(352mg)与本实施例步骤1制得的酰氯(776mg)按照实施例3步骤5的方法反应。将残余物用甲醇处理得到363mg标题化合物。

物理性质如下: mp 195-197 $^{\circ}$ C。  $^1$ H NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.23., 7.70, 7.51, 4.76, 4.62, 4.16, 3.79, 3.42, 3.16, 1.89, 1.81; 元素分析实测值: C, 51.33; H, 4.97; N, 14.06; S, 7.42。

实施例51. [S-(R\*, R\*)]-N-[[3-[3-氟-4-[5-(1-羟基乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺。

(I-A,  $X^1 = F$ ,  $X^2 = H$ ,  $R^1 = CH_3CO$ ,  $R^2 = S-CH_3CH(OH)$ ).  
参见反应方案I.

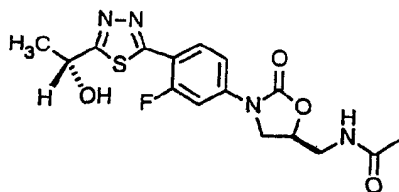


步骤1. 按照“四面体通讯” (Tetrahedron Letters), 1996, 37, 3515-3518中的描述制备L-乳酸酰氯的叔丁基二甲基甲硅烷基醚。

步骤2. 将实施例3步骤4制得的硫代酰肼XVI (414mg) 与本实施例步骤1 制得的酰氯 (563mg) 按照实施例3步骤5的方法反应。将残余物用甲醇处理得到383mg标题化合物。

物理性质如下: mp 202-203°C.  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.25, 7.70, 7.52, 6.39, 5.15, 4.76, 4.17, 3.79, 3.42, 1.81, 1.53. 元素分析实测值: C, 50.28; H, 4.44; N, 14.73; S, 8.42.

实施例52. [S-(R\*, S\*)]-N-[[3-[3-氟-4-[5-(1-羟基乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺。(I-A,  $X^1 = F$ ,  $X^2 = H$ ,  $R^1 = CH_3CO$ ,  $R^2 = R-CH_3CH(OH)$ ).  
参见反应方案I.



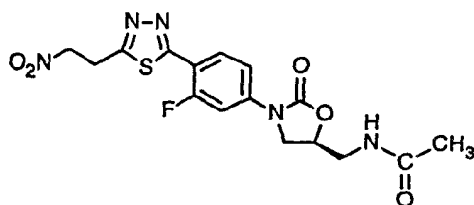
步骤1. 按照“四面体通讯”, 1996, 37, 3515-3518中的描述制备R-乳酸酰氯的叔丁基二甲基甲硅烷基醚。

步骤2. 将实施例3步骤4制得的硫代酰肼XVI (414mg) 与本实施例

步骤1 制得的酰氯(563mg)按照实施例3步骤5的方法反应。将残余物用甲醇处理得到383mg标题化合物。

物理性质如下: mp 209-210°C;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.23, 7.70, 7.51, 6.41, 5.15, 4.76, 4.17, 3.79, 3.42, 1.81, 1.50; 元素分析实测值: C, 50.32; H, 4.66; N, 14.56; S, 8.27.

实施例53. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(2-硝基乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺(I-A,  $X^1 = \text{F}$ ,  $X^2 = \text{H}$ ,  $R^1 = \text{CH}_3\text{CO}$ ,  $R^2 = \text{O}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ). 参见反应方案I.

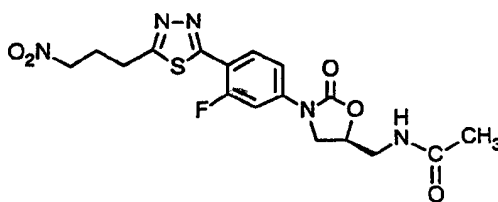


步骤1. 按照“药学杂志”(J. Pharm. Sci.), 1978, 67, 421-3中的描述制备3-硝基丙酰氯。

步骤2. 将实施例3步骤4制得的硫代酰肼 XVI(300mg)与本实施例步骤1制得的酰氯(164mg)按照实施例3步骤5的方法反应。

物理性质如下: mp 195-197°C.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.23, 7.71, 7.53, 5.09, 4.76, 4.17, 3.81, 3.42, 1.82. 元素分析实测值: C, 46.87; H, 4.19; N, 16.79; S, 7.70.

实施例54. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(3-硝基丙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺.(I-A,  $X^1 = \text{F}$ ,  $X^2 = \text{H}$ ,  $R^1 = \text{CH}_3\text{CO}$ ,  $R^2 = \text{O}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ). 参见反应方案I.

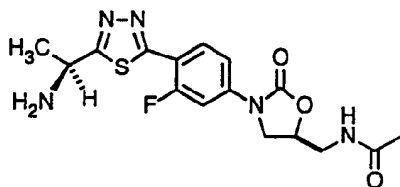


步骤1. 按照“化学药物通讯” (Chem. Pharm. Bull.), 1992, 40, 2338-2343中的描述制备4-硝基丁酰氯。

步骤2. 将实施例3步骤4制得的硫代酰肼 XVI (1.44g) 与本实施例步骤1制得的酰氯 (868mg) 按照实施例3步骤5的方法反应。

物理性质如下: mp 183-185°C.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.26, 7.71, 7.53, 4.76, 4.69, 4.17, 3.80, 3.42, 3.24, 2.40, 1.82. 元素分析实测值: C, 48.50; H, 4.44; N, 16.10; S, 7.45.

实施例55. [S-(R\*, R\*)]-N-[[3-[4-[5-(1-氨基乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺。(I-A,  $X^1 = \text{F}$ ,  $X^2 = \text{H}$ ,  $R^1 = \text{CH}_3\text{CO}$ ,  $R^2 = \text{S-CH}_3\text{CHNH}_2$ ). 参见反应方案I.

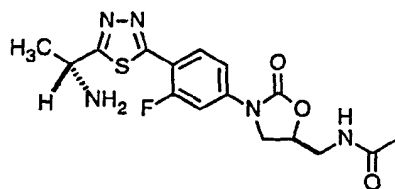


步骤1. 将实施例3步骤4制得的硫代酰肼 XVI (383mg) 与 FMOC-Ala-C1 (503mg) 按照实施例3步骤5的方法反应得到保护形式的氨基乙基噻二唑。

步骤2. 将步骤1制得的保护形式的噻二唑 (355mg) 在哌啶 (8.4mL) 中室温搅拌1小时, 然后浓缩。将残余物用乙醚研制, 过滤分离固体并干燥。将固体溶于甲醇/二氯甲烷, 吸附在硅胶上并通过快速层析纯化, 用7%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱得到211mg标题化合物。

物理性质如下: mp 184-186℃。  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.24, 7.70, 7.50, 4.76, 4.40, 4.17, 3.78, 3.42, 2.57, 1.81, 1.44。元素分析实测值: C, 49.49; H, 5.10; N, 17.93; S, 8.11。

实施例56. [S-(R\*, S\*)]-N-[[3-[4-[5-(1-氨基乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺。(I-A,  $X^1 = \text{F}$ ,  $X^2 = \text{H}$ ,  $R^1 = \text{CH}_3\text{CO}$ ,  $R^2 = \text{R}-\text{CH}_3\text{CHNH}_2$ )。参见反应方案I。

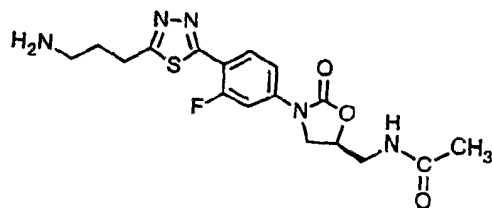


步骤1. 将实施例3步骤4制得的硫代酰肼 XVI (359mg) 与 Fmoc-D-Ala-C1 (472 $\mu\text{L}$ ) 按照实施例3步骤5的方法反应得到保护形式的氨基乙基噻二唑。

步骤2. 将本实施例步骤1制得的噻二唑 (390mg) 的吡啶 (9mL) 悬浮液室温搅拌1小时然后浓缩。将残余物用乙醚研制, 过滤分离固体并干燥。将固体溶于甲醇/二氯甲烷, 吸附在硅胶上并通过快速层析纯化, 用7%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱得到229mg标题化合物。

物理性质如下: mp 201-203℃。  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.24, 7.70, 7.51, 4.76, 4.40, 4.16, 3.79, 3.42, 3.33, 2.63, 1.81, 1.44。元素分析实测值: C, 49.27; H, 5.03; N, 17.90; S, 8.07。

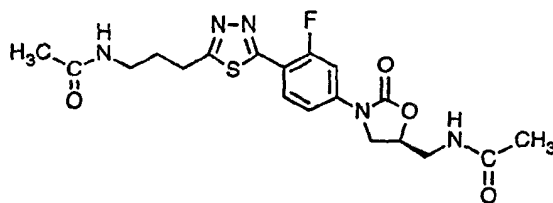
实施例57. (S)-N-[[3-[4-[5-(3-氨基丙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺。(I-A,  $X^1 = \text{F}$ ,  $X^2 = \text{H}$ ,  $R^1 = \text{CH}_3\text{CO}$ ,  $R^2 = \text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ )。参见反应方案I。



将实施例 54 步骤 2 制得的 3-硝基丙基噻二唑 (400mg) 溶于 MeOH (100mL) 和 DMF (25mL)。加入阮内镍 (约 1.0g) 并将反应液置于 Parr 装置中于氢气 (45 磅/平方英寸) 下过夜。将反应液过滤并浓缩。将残余物溶于氯仿和甲醇中, 吸附在硅胶上并通过快速层析纯化, 用 1.5% MeOH (用 NH<sub>3</sub> 饱和) 的二氯甲烷溶液洗脱得到 193mg 标题化合物。

物理性质如下: mp 181-183°C。 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.23, 7.70, 7.52, 4.77, 4.16, 3.81, 3.42, 3.17, 2.61, 1.82。元素分析实测值: C, 51.36; H, 5.04; N, 17.23; S, 7.85。

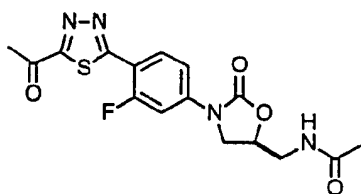
实施例 58. (S)-N-[3-[5-[4-[5-[(乙酰氨基)甲基]-2-氧代-3-噻唑烷基]-2-氟苯基]-1,3,4-噻二唑-2-基]丙基]乙酰胺 (I-A, X<sup>1</sup> = F, X<sup>2</sup> = H, R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>CO, R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)。参见反应方案 I。



将实施例 57 制得的 3-氨基丙基噻二唑 (300mg) 在室温及氮气下溶于二氯甲烷 (20mL)。加入乙酸酐 (90μL) 和吡啶 (185μL), 将反应液加热回流 1 小时。然后将反应液冷却并浓缩。将残余物溶于甲醇和二氯甲烷, 吸附在硅胶上并通过快速层析纯化, 用 3% MeOH (用 NH<sub>3</sub> 饱和) 的二氯甲烷溶液洗脱得到 287mg 标题化合物。

物理性质如下: mp 229-230℃。  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.23, 7.93, 7.71, 7.53, 4.77, 4.17, 3.82, 3.42, 3.13, 1.88, 1.82, 1.79。元素分析实测值: C, 52.04; H, 5.10; N, 15.89; S, 7.27。

实施例 59. (S)-N-[[3-[4-(5-乙酰基-1,3,4-噻二唑-2-基)-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺。(I-A,  $X^1 = \text{F}$ ,  $X^2 = \text{H}$ ,  $R^1 = \text{CH}_3\text{CO}$ ,  $R^2 = \text{CH}_3\text{CO}$ )。参见反应方案 I。

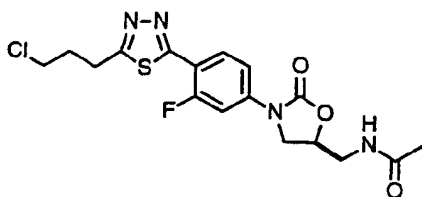


步骤 1. 按照合成, 1975, 163-164 中的描述制备丙酮酰氯。

步骤 2. 将实施例 3 步骤 4 制得的硫代酰肼 XVI (959mg) 与本实施例步骤 1 制得的酰氯 (655mg) 按照实施例 3 步骤 5 的方法反应得到 442mg 标题化合物。

物理性质如下: mp 242-244℃。  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.35, 8.27, 7.75, 7.56, 4.78, 4.18, 3.81, 3.43, 2.74, 1.81。元素分析实测值: C, 50.43; H, 4.03; N, 14.75; S, 8.35。

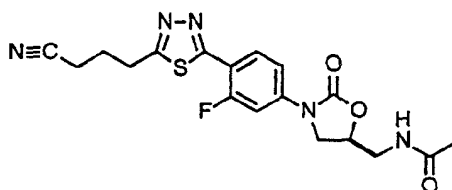
实施例 60. (S)-N-[[3-[4-[5-(3-氯丙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺。(I-A,  $X^1 = \text{F}$ ,  $X^2 = \text{H}$ ,  $R^1 = \text{CH}_3\text{CO}$ ,  $R^2 = \text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ )。参见反应方案 I。



将实施例3步骤4制得的硫代酰肼 XVI (322mg) 与4-氯丁酰氯 (140 $\mu$ L) 按照实施例3步骤5的方法反应得到标题化合物 (306mg)。

物理性质如下: mp 199–200 $^{\circ}$ C.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.23, 7.73, 7.52, 4.77, 4.17, 3.79, 3.74, 3.42, 3.29, 2.27, 1.8. 元素分析实测值: C, 49.08; H, 4.50; N, 13.45; Cl, 8.52; S, 7.62.

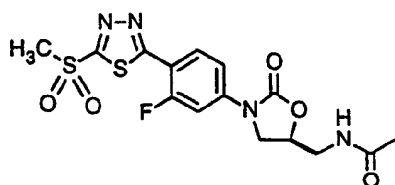
实施例61. (S)-N-[[3-[4-[5-(3-氟丙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺. (I-A,  $X^1 = \text{F}$ ,  $X^2 = \text{H}$ ,  $R^1 = \text{CH}_3\text{CO}$ ,  $R^2 = \text{NCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ). 参见反应方案I.



将实施例60制得的氯化物 (145mg) 和四丁基氯化铵 (189mg) 在无水DMF (3.5mL) 中的混合物于80 $^{\circ}$ C 加热30分钟。真空蒸除DMF并将残余物溶于溶于甲醇/二氯甲烷。过滤分离形成的固体并干燥得到81mg 标题化合物。

物理性质如下: mp 186–187 $^{\circ}$ C.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.24, 7.73, 7.55, 4.77, 4.17, 3.79, 3.42, 3.24, 2.63, 2.08, 1.81. 元素分析实测值: C, 51.05; H, 4.74; N, 16.47; S, 7.59.

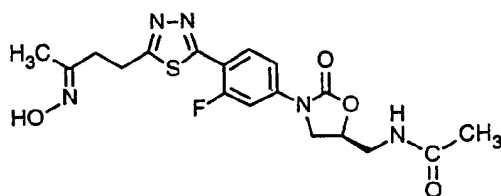
实施例62. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(甲基磺酰基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺. (I-A,  $X^1 = \text{F}$ ,  $X^2 = \text{H}$ ,  $R^1 = \text{CH}_3\text{CO}$ ,  $R^2 = \text{CH}_3\text{SO}_2$ ). 参见反应方案I.



将实施例31步骤2制得的硫醚(206mg)溶于甲醇(2mL)和水(2mL)。加入Oxone(过硫酸氢甲制剂)(431mg)并将反应混合物加热回流4小时。将反应混合物冷却,过滤分离固体,然后用水洗涤。将固体溶于甲醇/二氯甲烷,吸附在硅胶上并通过快速层析纯化,用6%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱得到166mg标题化合物。

物理性质如下: mp 244-245℃。  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.36, 8.24, 7.80, 7.62, 4.78, 4.19, 3.81, 3.65, 3.43, 1.81。元素分析实测值: C, 43.08; H, 3.90; N, 13.28; S, 14.92。

实施例63. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-[3-(羟基亚氨基)丁基]-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺。(I-A,  $X^1 = \text{F}$ ,  $X^2 = \text{H}$ ,  $R^1 = \text{CH}_3\text{CO}$ ,  $R^2 = \text{CH}_3\text{C}(\text{NOH})\text{CH}_2\text{CH}_2$ )。参见反应方案I。

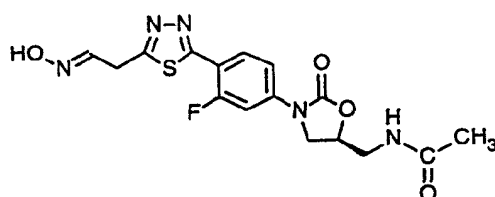


将实施例16步骤2制得的酮(330mg)溶于乙醇(20mL)和二氯甲烷(15mL)。加入羟胺盐酸盐(169mg)并将反应液在氮气氛下于60℃加热过夜。然后将反应液浓缩并将残余物溶于甲醇和二氯甲烷,吸附在硅胶上并通过快速层析纯化,用3%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱得到304mg标题化合物。

物理性质如下: mp 218-220℃。  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.23, 7.70,

7.50, 4.76, 4.17, 3.79, 3.42, 3.29, 2.64, 1.82, 1.78. 元素分析实测值: C, 50.58; H, 4.78; N, 16.36; S, 8.07.

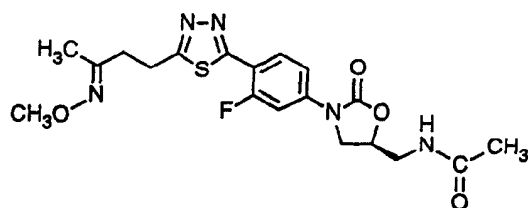
实施例64. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-[2-(羟基亚氨基)乙基]-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺. (I-A,  $X^1 = F$ ,  $X^2 = H$ ,  $R^1 = CH_3CO$ ,  $R^2 = HC(NO)CH_2$ ). 参见反应方案I.



室温下, 在乙腈(5mL)中制备氯化亚锡(407mg)、苯硫酚(462mg)和三乙胺(0.98mL)的混合物。将实施例53步骤2制得的确基乙基噻二唑(585mg)的1:1甲醇和二氯甲烷(5mL)溶液加入该混合物中。将反应液搅拌2小时, 然后浓缩至干。将残余物吸附在硅胶上并通过硅胶层析纯化, 用5%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱得到205mg标题化合物。

物理性质如下: mp 228-230°C.  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.25, 7.70, 7.55, 7.08, 4.80, 4.16, 3.79, 3.42, 1.81. 元素分析实测值: C, 48.51; H, 4.17; N, 17.39; S, 7.88.

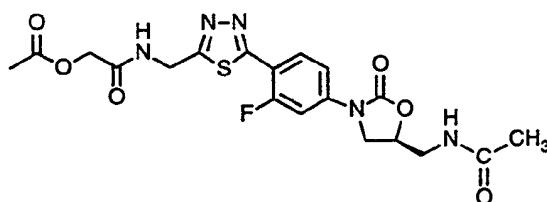
实施例65. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-[3-(甲氧基亚氨基)丁基]-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺. (I-A,  $X^1 = F$ ,  $X^2 = H$ ,  $R^1 = CH_3CO$ ,  $R^2 = CH_3C(NOCH_3)CH_2CH_2$ ). 参见反应方案I.



将实施例16步骤2制得的酮(200mg)溶于MeOH(2mL)和H<sub>2</sub>O(6mL)。向该溶液中加入甲氧基胺盐酸盐(45mg)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(28mg)和一滴乙酸。将反应液于100℃加热2小时。将反应液冷却并过滤除去固体。将滤液进行快速层析,用5%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱得到104mg标题化合物。

物理性质如下: mp 220-221℃。 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.26, 7.73, 7.55, 4.78, 4.19, 3.80, 3.73, 3.44, 3.33, 2.67, 1.85, 1.83。元素分析实测值: C, 52.13; H, 5.03; N, 15.78; S, 7.20。

实施例66. (S)-N-[[5-[4-[5-[(乙酰氧基乙酰基氨基)甲基]-2-氧代-3-噁二唑基]-2-氟苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基]乙酰胺。(I-A, X<sup>1</sup> = F, X<sup>2</sup> = H, R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>CO, R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>2</sub>)。参见反应方案I。

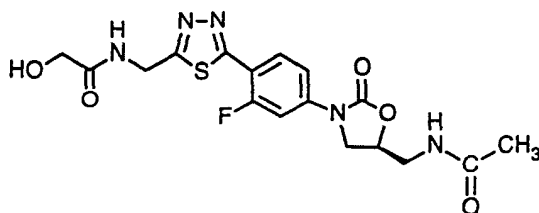


将实施例6步骤2制得的胺(605mg)溶于二氯甲烷(25mL)。向该溶液中加入乙酰氧基乙酰氯(348μL)和吡啶(541μL)。将反应液加热回流1小时。蒸除溶剂,将残余物吸附在硅胶上并通过快速层析纯化,用5% MeOH的二氯甲烷溶液洗脱得到445mg标题化合物。

物理性质如下: mp 210-211℃。 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.00, 8.27, 7.74, 7.55, 4.75, 4.54, 4.20, 3.82, 3.44, 2.11, 1.84。元素分析实测值: C, 48.41; H, 4.24; N, 14.63; S, 6.58。

实施例67. (S)-N-[[5-[4-[5-[(羟基乙酰氨基)甲基]-2-氧代-3-噁二

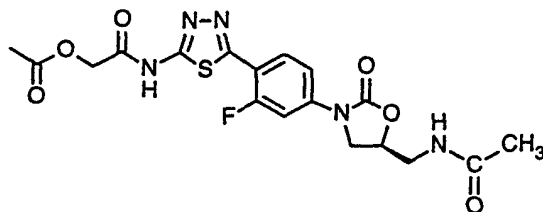
烷基-2-氟苯基]-1, 3, 4-噻二唑-2-基]甲基]乙酰胺。(I-A,  $X^1 = F$ ,  $X^2 = H$ ,  $R^1 = CH_3CO$ ,  $R^2 = HOCH_2C(O)NHCH_2$ )。参见反应方案I。



将实施例66制得的噻二唑(250mg)于室温下悬浮在MeOH(8mL)中并加入碳酸钾(104mg)。将反应液室温搅拌30分钟,然后用二氯甲烷稀释直至形成均相。过滤除去固体并将反应液浓缩。将残余物溶于甲醇和二氯甲烷,吸附在硅胶上并通过快速层析纯化,用8% MeOH的二氯甲烷溶液洗脱得到108mg标题化合物。

物理性质如下: mp 202-5°C。  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.80, 8.26, 7.73, 7.55, 5.26, 4.76, 4.19, 3.89, 3.82, 3.44, 1.84。元素分析实测值: C, 47.76; H, 4.39; N, 15.97; S, 7.28。

实施例68. (S)-N-[5-[4-[5-[(乙酰基氨基)甲基]-2-氧代-3-噻唑烷基]-2-氟苯基]-1, 3, 4-噻二唑-2-基]-2-(乙酰氧基)乙酰胺。(I-A,  $X = F$ ,  $X^2 = H$ ,  $R^1 = CH_3CO$ ,  $R^2 = CH_3CO_2CH_2C(O)NH$ )。参见反应方案I。

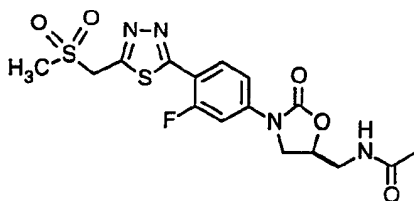


将实施例30制得的氨基噻二唑(100mg)溶于吡啶(5mL)并在冰浴

中冷却。加入乙酰氧基乙酰氯(184 $\mu$ L)并移走冰浴。将反应液搅拌30分钟然后真空浓缩。将残余物溶于甲醇/二氯甲烷,吸附在硅胶上,用4% MeOH的二氯甲烷溶液作为洗脱剂进行快速层析得到89mg标题化合物。

物理性质如下: mp 245-246 $^{\circ}$ C.  $^1$ H NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.0, 8.26, 7.71, 7.55, 4.85, 4.78, 4.19, 3.82, 3.44, 2.14, 1.84. 元素分析实测值: C, 47.66; H, 4.14; N, 14.94; S, 6.74.

实施例69. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-[(甲基磺酰基)甲基]-1,3,4-噻二唑-2-基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺。(I-A,  $X^1 = F$ ,  $X^2 = H$ ,  $R^1 = CH_3CO$ ,  $R^2 = CH_3SO_2CH_2$ ). 参见反应方案I.



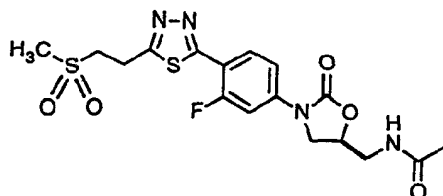
将实施例21步骤2制得的硫醚(177mg)悬浮在1:1甲醇/水(4.0mL)中并加入oxone(359mg)。将反应混合物加热回流2小时,然后冷却。过滤分离固体,用水洗涤并干燥。将固体溶于THF/丙酮,吸附在硅胶上并通过快速层析纯化,用5% MeOH的二氯甲烷溶液洗脱得到136mg标题化合物。

物理性质如下: mp 216-217 $^{\circ}$ C.  $^1$ H NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.32, 8.25, 7.74, 7.59, 5.32, 4.79, 4.20, 3.83, 3.45, 3.16, 1.84. 元素分析实测值: C, 44.68; H, 4.06; N, 12.95; S, 14.65.

实施例70. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-[2-(甲基磺酰基)乙基]-1,3,4-噻二唑-2-基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺。

(I-A,  $X^1 = F$ ,  $X^2 = H$ ,  $R^1 = CH_3CO$ ,  $R^2 = CH_3SO_2CH_2CH_2$ ).

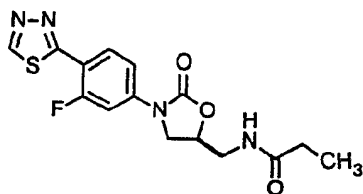
参见反应方案I.



将实施例23步骤2制得的硫醚(303mg)悬浮在1:1甲醇/水(8mL)中。加入Oxone(590mg)并将反应混合物加热回流3小时,然后冷却。过滤分离固体,用水洗涤并干燥。将固体溶于THF/丙酮,吸附在硅胶上并通过快速层析纯化,用5% MeOH的二氯甲烷溶液洗脱得到213mg标题化合物。

物理性质如下: mp 217-218 °C.  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.26, 7.76, 7.56, 4.78, 4.19, 3.81, 3.69, 3.63, 3.44, 3.08, 1.83. 元素分析实测值: C, 45.61; H, 4.41; N, 12.52; S, 14.32.

实施例71. (S)-N-[[3-[3-氟-4-(1,3,4-噻二唑-2-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]丙酰胺. (I-A,  $X^1 = F$ ,  $X^2 = H$ ,  $R^1 = CH_3CH_2CO$ ,  $R^2 = H$ ). 参见反应方案I.



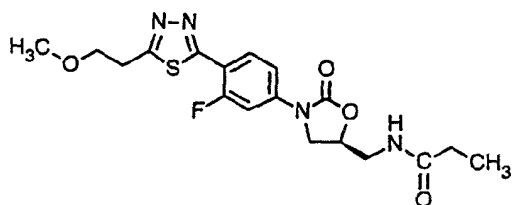
步骤1. 将实施例9制备的噻二唑(1.65g)溶于MeOH(130mL)并加入6M HCl(42mL).将反应液加热回流24小时,然后冷却并用乙醚(20mL)稀释。滤出沉淀,用乙醚洗涤并干燥得到1.60g氨基甲基噻唑烷酮盐酸盐。

步骤2. 将步骤1制得的氨基甲基噻唑烷酮(249mg)溶于THF(10mL)

并加入饱和碳酸钠水溶液(10mL)。将反应液在冰浴中冷却并加入丙酰氯(98 $\mu$ L)。移走冰浴,将反应液搅拌1小时。分离两液相,将水相用二氯甲烷萃取。将合并的有机相用甲醇(10mL)稀释以溶解悬浮的固体。将有机溶液用硫酸镁干燥,过滤并浓缩。将残余物用叔丁基甲基醚和数滴甲醇研制得到固体,将固体过滤并干燥得到234mg标题化合物。

物理性质如下: mp 232-234 $^{\circ}$ C。  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.70, 8.31, 8.17, 7.73, 7.54, 4.79, 4.18, 3.82, 3.44, 2.08, 0.93。元素分析实测值: C, 50.77; H, 4.27; N, 15.75; S, 9.15。

实施例72. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(2-甲氧基乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]丙酰胺。(I-A,  $X^1 = \text{F}$ ,  $X^2 = \text{H}$ ,  $R^1 = \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}$ ,  $R^2 = \text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2$ )。参见反应方案I。



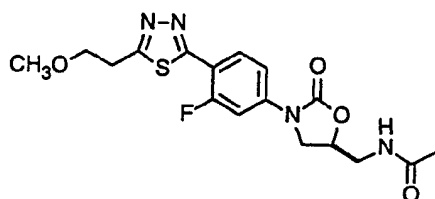
步骤1. 将实施例42制得的2-氯乙基噻二唑(760mg)溶于MeOH(60mL)并加入6M HCl(22mL)。将溶液回流24小时,然后冷却并用乙醚(20mL)稀释。滤出沉淀,用乙醚洗涤并干燥得到800mg 2-甲氧基乙基噻二唑中间体胺的盐酸盐。

步骤2. 将步骤1制得的胺盐(700mg)于0 $^{\circ}$ C下溶于15 mL THF和15 mL饱和碳酸钠水溶液的混合物。加入丙酰氯(170 $\mu$ L)并将反应混合物室温搅拌3小时。将反应液浓缩,将残余物溶于甲醇和二氯甲烷并吸附在硅胶上。将产物通过快速层析纯化,用2.5%甲醇(用NH<sub>3</sub>饱和)的

二氯乙烷溶液洗脱得到175mg标题化合物。

物理性质如下: mp 189-190℃。  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.24, 8.16, 7.70, 7.52, 4.78, 4.16, 3.81, 3.69, 3.44, 3.37, 3.29, 2.08, 0.93。元素分析实测值: C, 52.78; H, 5.21; N, 13.65; S, 7.78。

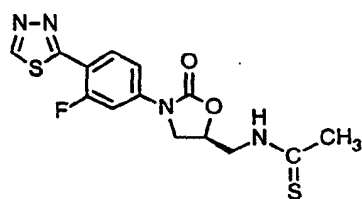
实施例73. (S)-N-[[3-[3-氟-4-[5-(2-甲氧基乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺。(I-A,  $X^1 = \text{F}$ ,  $X^2 = \text{H}$ ,  $R^1 = \text{CH}_3\text{CO}$ ,  $R^2 = \text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2$ )。参见反应方案I。



将实施例72步骤1制得的胺盐(150mg)于0℃下溶于THF (5mL)和饱和碳酸钠水溶液(5mL)的混合物。向该溶液中加入乙酰氯(30 $\mu\text{L}$ )，将反应混合物升温至室温并搅拌1小时。将反应液用水(5mL)稀释并用二氯甲烷萃取。合并有机相，用硫酸镁干燥，过滤并浓缩得到142mg标题化合物。

物理性质如下: mp 187-188℃。  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.26, 7.73, 7.53, 4.78, 4.20, 3.85, 3.71, 3.45, 3.40, 3.31, 1.84。元素分析实测值: C, 51.43; H, 4.97; N, 13.95; S, 8.03。

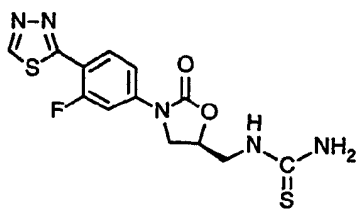
实施例74. (S)-N-[[3-[3-氟-4-(1,3,4-噻二唑-2-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]硫代乙酰胺。(I-A,  $X^1 = \text{F}$ ,  $X^2 = \text{H}$ ,  $R^1 = \text{CH}_3\text{CS}$ ,  $R^2 = \text{H}$ )。参见反应方案I。



将实施例71步骤1制得的胺的盐酸盐(300mg)溶于THF(10mL)。向该溶液中加入三乙胺(507 $\mu$ L)和二硫代乙酸乙酯(210 $\mu$ L)。将反应混合物室温搅拌1.5小时,然后浓缩至干。将残余物加入二氯甲烷中并用10%KHSO<sub>4</sub>溶液、水和盐水洗涤。将水相再次用二氯甲烷洗涤。将合并的有机层用硫酸镁干燥,过滤并吸附在硅胶上以通过快速层析进行纯化,用2.5% MeOH的二氯甲烷溶液洗脱得到175mg标题化合物。

物理性质如下: mp 195-196 $^{\circ}$ C。 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.4, 9.7, 8.31, 7.74, 7.56, 5.00, 4.23, 3.90, 2.43。元素分析实测值: C, 47.53; H, 3.89; N, 15.70; S, 18.08。

实施例75. (S)-[[3-[3-氟-4-(1,3,4-噻二唑-2-基)苯基]-2-氧代-5-噻唑烷基]甲基]硫脲。(I-A, X<sup>1</sup> = F, X<sup>2</sup> = H, R<sup>1</sup> = H<sub>2</sub>NCS, R<sup>2</sup> = H)。参见反应方案I。



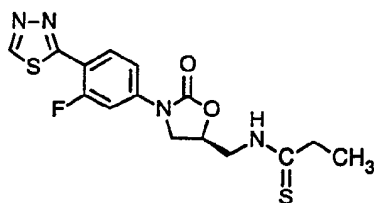
步骤1. 将实施例71步骤1制得的胺的盐酸盐(500mg)溶于60mL二氯甲烷。将溶液于0 $^{\circ}$ C下加入到搅拌中的1,1'-硫代羰基-2-2-(1H)-吡啶酮(422mg)的二氯甲烷(18mL)溶液中。将反应液升温至室温并搅拌过夜。加入三乙胺(315 $\mu$ L)并将反应液继续搅拌1小时。然后将反应液用水和盐水洗涤并用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物吸附在硅胶上并通过快速层析纯化,用20%乙腈的二氯甲烷溶液洗脱得到250mg

异硫氰酸酯，将其直接用于随后的反应。

步骤2. 将步骤1制得的异硫氰酸酯(240mg)溶于THF(20mL)并将形成的溶液冷却至0℃。向反应液中通入氨气泡6分钟。将反应液密封并放置45分钟。将反应液浓缩并用乙醚和数滴甲醇研制得到230mg标题化合物。

物理性质如下: mp 215-217℃。  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.85, 8.31, 7.93, 7.74, 7.55, 7.20, 4.90, 4.20, 3.85。元素分析实测值: C, 43.91; H, 3.59; N, 19.40; S, 17.92。

实施例76. (S)-N-[[3-[3-氟-4-(1,3,4-噻二唑-2-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]硫代丙酰胺。(I-A,  $X^1 = \text{F}$ ,  $X^2 = \text{H}$ ,  $R^1 = \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CS}$ ,  $R^2 = \text{H}$ )。参见反应方案I。

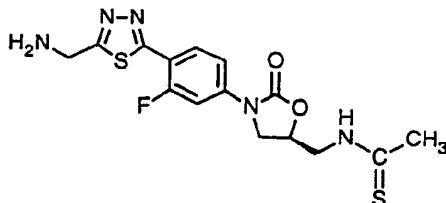


将实施例71步骤2制得的噻二唑丙酰胺(238mg)溶于1,4-二氧六环(7mL)并向该溶液中加入Lawesson's试剂(286mg)。将反应液于100℃加热18小时。真空蒸除二氧六环并将残余物溶于甲醇和二氯甲烷,吸附在硅胶上并通过快速层析纯化,用5%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱得到225mg标题化合物。

物理性质如下: mp 179-181℃。  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.3, 9.80, 8.31, 7.73, 7.55, 5.02, 4.23, 3.92, 2.58, 1.13。元素分析实测值: C, 48.94; H, 4.36; N, 14.84; S, 17.21。

实施例77. N-[((5S)-3-{4-[5-(氨基甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-3-氟苯基}-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基]硫代乙酰胺。

(I-A,  $X^1 = F$ ,  $X^2 = H$ ,  $R^1 = CH_3CS$ ,  $R^2 = H_2NCH_2$ )。参见反应方案I。

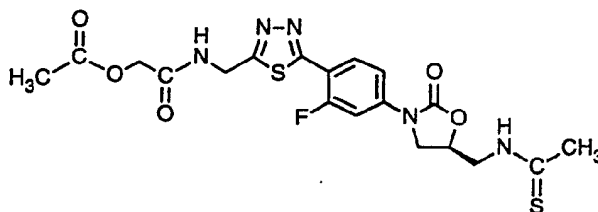


步骤1. 将实施例6步骤1制得的FMOC-保护的胺(3.0g)溶于60 mL 1,4-二氧六环。加入Lawesson's试剂(2.13g)并将反应液于100℃加热2小时。将反应液冷却至室温并用乙醚稀释。将形成的沉淀用甲醇研制得到2.6 g硫代酰胺。

步骤2. 将步骤1制得的硫代酰胺(2.4g)的41mL吡啶溶液室温搅拌30分钟。然后将反应混合物浓缩。通过快速层析纯化,用10%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱得到1.17 g标题化合物。

物理性质如下: mp 205-206℃。  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.35, 8.25, 7.73, 7.55, 5.00, 4.24, 4.16, 3.90, 2.58, 2.50。元素分析实测值: C, 47.12; H, 4.26; N, 18.16; S, 16.48。

实施例78. 2-([5-(4-((5S)-5-[(硫代乙酰基氨基)甲基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)-2-氟苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基]甲基)氨基)-2-氧代乙基 乙酸酯。(I-A,  $X^1 = F$ ,  $X^2 = H$ ,  $R^1 = CH_3CS$ ,  $R^2 = CH_3CO_2CH_2CONHCH_2$ )。参见反应方案I。

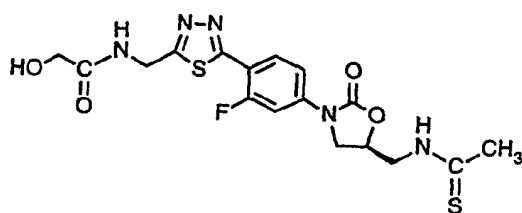


将实施例77 步骤2制得的胺(850mg)在35 mL二氯甲烷中搅拌。向其中加入乙酰氧基乙酰氯(480 $\mu$ L)和吡啶(730 $\mu$ L)。将反应液加热回流

1小时。将反应液冷却至室温并浓缩。用1% NH<sub>4</sub>OH、10%异丙醇和89%氯仿作为洗脱剂通过快速层析进行纯化，导致乙酰氧基乙酰胺的部分水解而得到化合物的混合物。将该混合物通过快速层析进一步纯化，用5%甲醇的氯仿溶液洗脱得到157mg标题化合物。

物理性质如下：mp 145-146 °C。 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.35, 9.00, 8.28, 7.74, 7.54, 5.00, 4.75, 4.55, 4.25, 3.94, 2.50, 2.11。  
元素分析实测值：C, 47.18; H, 4.28; N, 14.21; S, 12.82。

实施例79. N-[[5-(4-((5S)-5-[(硫代乙酰基氨基)甲基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)-2-氟苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基]甲基]-2-羟基乙酰胺。(I-A, X<sup>1</sup> = F, X<sup>2</sup> = H, R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>CS, R<sup>2</sup> = HOCH<sub>2</sub>CONHCH<sub>2</sub>)。参见反应方案I。



将实施例78第一次层析分离得到的混合物通过快速层析进一步纯化，用5%甲醇的氯仿溶液洗脱得到319mg标题化合物。

物理性质如下：mp 182-184 °C。 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.40, 8.80, 8.27, 7.73, 7.57, 5.62, 5.00, 4.74, 4.24, 3.90, 2.50。元素分析实测值：C, 46.28; H, 4.15; N, 15.88; S, 14.31。