

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D263/24

C07D413/04

C07D413/06 A61K 31/42

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 95118144.0

[45] 授权公告日 2001 年 6 月 20 日

[11] 授权公告号 CN 1067384C

[22] 申请日 1995.11.1 [24] 颁证日 2001.2.3

[21] 申请号 95118144.0

[30] 优先权

[32] 1994.11.2 [33] DE [31] P4439110.2

[32] 1995.3.16 [33] DE [31] 19509093.4

[73] 专利权人 默克专利股份有限公司

地址 联邦德国达姆施塔特

[72] 发明人 J·加恩特 H·尤拉斯基

P·拉德兹 H·沃滋格尔

S·贝诺特-丹尼龙斯基

G·米泽尔 M·威斯尼 C·菲斯奇

[56] 参考文献

EP352781 1990.1.31

EP511031 1992.10.28

EP605729 1994.7.13

EP86403 1983.8.24

[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 王杰

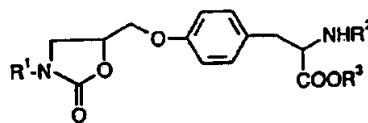
审查员 李虹奇

权利要求书 4 页 说明书 47 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 粘连受体拮抗剂及其制备方法与药物用途

[57] 摘要

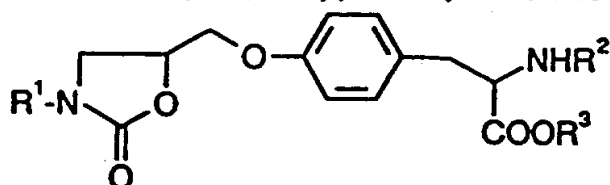
式 I 化合物及其生理学上可接受的盐,式 I 中 R¹、R²和 R³具有所示含义,它们抑制纤维蛋白原与其相应受体的结合,可用于治疗血栓形成、骨质疏松症、肿瘤病、中风、心肌梗塞、局部缺血、炎症、动脉硬化及溶骨性疾病。



ISSN 1008-4274

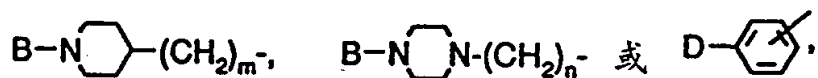
权 利 要 求 书

1. 式 I 的噁唑烷酮衍生物及其生理学上可接受的盐,



其中

R¹ 是



R² 是 H, A, Ac, A-SO₂-, Ar-SO₂- 或叔丁氧羰基, 2, 4-二硝基苯基, 苄氧基甲基, 苄氧羰基, 苄基和乙酰基,

R³ 是 H, A, 3 至 7 个碳原子的环烷基, Ar 或 Ar-(CH₂)ₖ-,

A 是 1 至 16 个碳原子的烷基,

B 是 H, A 或 H₂N-C(=NH)-,

D 是 H₂N-CH₂-, H₂N-C(=NH)- 或 H₂N-C(=NH)-NH-CH₂-, 其中, 伯氨基也可以带有叔丁氧羰基, 2, 4-二硝基苯基, 苄氧基甲基, 苄氧羰基, 苄基和乙酰基,

Ac 是具有 1 到 10 个碳原子的链烷酰基或 7 到 11 个碳原子的芳酰基,

Ar 是未取代的苯基或者被 A, Cl, Br, I, OA, OH, NO₂, CN, NH₂, NHA 和/或 NA₂ 单取代或双取代的苯基, 或者苄基,

m 是 0, 1, 2, 3 或 4,

n 是 2, 3 或 4 和

k 是 1, 2, 3 或 4.

2. 根据权利要求 1 的式 I 化合物的对映体。

3. 根据权利要求 1 的化合物，其中该化合物为

(a) 3-对脒基苯基-5-[对-(2-氨基-2-羧乙基)苯氧甲基]噁唑烷-2-酮；

(b) 3-对脒基苯基-5-[对-(2-氨基-2-甲氧羰基乙基)苯氧甲基]噁唑烷-2-酮；

(c) 3-对脒基苯基-5-[对-(2-N-丁基磺酰氨基-羧乙基)苯氧甲基]噁唑烷-2-酮；

(d) 3-对脒基苯基-5-[对-(2-N-对甲苯磺酰氨基-N-羧乙基)苯氧甲基]噁唑烷-2-酮；

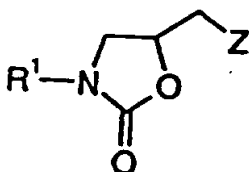
(e) 3-对脒基苯基-5-[对-(2-N-丁基磺酰氨基-2-甲氧羰基乙基)苯氧甲基]噁唑烷-2-酮；

及上述化合物的生理学上可接受的酸加成盐。

4. 权利要求 1 的式 I 化合物的制备方法，其特征在于：

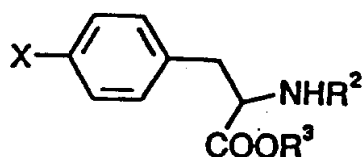
(a) 式 I 化合物通过使用酸、碱或使用氢在催化剂存在下进行处理，从它的一种官能衍生物游离得到，或者

(b) 式 II 化合物与式 III 化合物反应



式 II 中

R^1 如权利要求 1 限定并且 Z 是 Cl, Br, I, OH 或反应性酯化羧基，

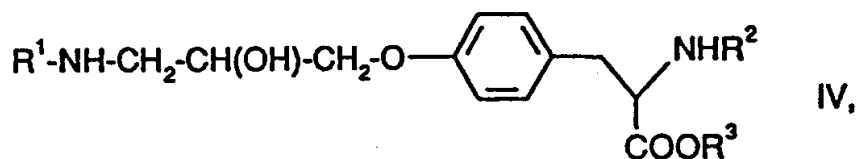


式 III 中

R^2 和 R^3 的含义如前所示, 且

X 是 OH, 或者

(c) 式 IV 的化合物与碳酸二烷基酯或氯甲酸烷基酯反应

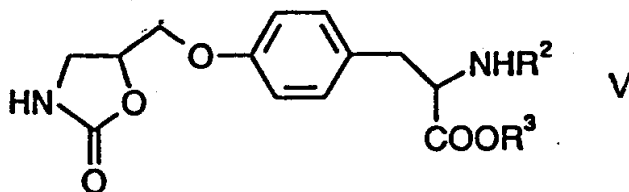


IV,

式 IV 中

R^1 , R^2 和 R^3 的含义如前所示, 或者

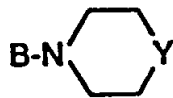
(d) 式 V 的化合物与式 VI 化合物反应



V

式 V 中

R^2 和 R^3 含义如前所示



VI

式 VI 中

B 的含义如前所示

Y 是

其中



m 和 n 的含义如前所示, 且

X' 是 Cl, Br, I, 或其它易于亲核取代的离去基团, 或者

(e) 为制备其中 R^1 = 被 $H_2N-C(=NH)-NH-CH_2-$ 单取代的苯基的式 I 胍甲基化合物, 将对应于式 I 的含有胍甲基苯基而不含基团 R^1 的氨基化合物用 1-胍基-3, 5-二甲基吡唑处理, 或者
(f) 通过水解式 I 的酯或酯化式 I 的羧酸将基团 R^3 转化为另一个基团 R^3 , 或者

(g) 将基团 R^1 和/或 R^2 转化为另外的基团 R^1 和/或 R^2 , 或者

(h) 通过用酸或碱处理将式 I 化合物转化为它的一种盐。

5. 药物制剂, 其特征在于包含至少一种权利要求 1 的式 I 化合物和/或其一种生理学上可接受的盐。

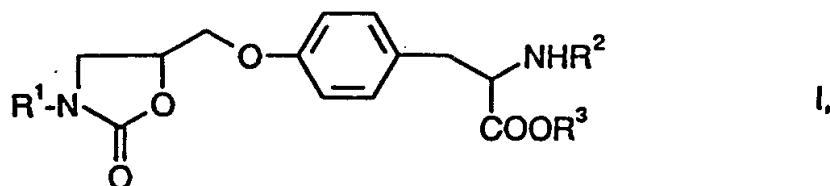
6. 权利要求 1 的式 I 化合物和/或其生理学上可接受的盐作为整联蛋白抑制剂在药物制备中的用途。

00.05.19

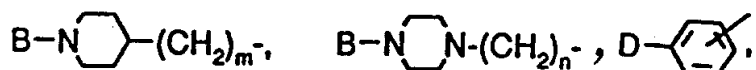
说明书

粘连受体拮抗剂及其制备方法与药物用途

本发明涉及新的式 I 噁唑烷酮衍生物及其生理学上可接受的盐。



式 I 中 R_1 是



R^2 是 H, A, Ac, $A-SO_2-$, $Ar-SO_2-$ 或常见的氨基保护基,

R^3 是 H, A, 3 至 7 个碳原子的环烷基, Ar 或 $Ar-(CH_2)_k-$,

A 是 1 至 16 个碳原子的烷基,

B 是 H, A 或 $H_2N-C(=NH)-$,

D 是 H_2N-CH_2- , $H_2N-C(=NH)-$ 或 $H_2N-C(=NH)-NH-CH_2$, 其中, 伯氨基也可以带有常见的氨基保护基,

Ac 是具有 1 到 10 个碳原子的链烷酰基或 7 到 11 个碳原子的芳酰基,

Ar 是未取代的苯基或者被 A, Cl, Br, I, OA, OH, NO_2 , CN,

NH_2 , NHA 或 NA_2 单取代或双取代的苯基, 或者苄基,

m 是 0, 1, 2, 3 或 4

n 是 2, 3 或 4 和

k 是 1, 2, 3 或 4.

EP-A1-0381033 中公开了类似的化合物。

本发明旨在发现新的有用的化合物,尤其是可用于制药的新化合物。

本发明实现了这个目标。本发明发现式 I 化合物及其溶剂化合物和盐具有有用的药理学特性,同时具有良好的耐受性。该化合物具有整联蛋白抑制作用,尤其是它们抑制 β_3 -或 β_5 -整联蛋白受体与配位体间的相互作用。特别地它们可影响 $\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_5$ 和 $\alpha_{IIb}\beta_3$ 整联蛋白。该化合物的活性可通过例如 J. W. Smith 等在 *J. Biol. chem.* 265,12267—12271,1990 中所述的方法证明。尤其是它们抑制纤维蛋白原,纤粘连蛋白及 Von willebrand 因子与血小板的血纤维蛋白原受体(糖蛋白 II_b/III_a)的结合,并且它们还抑制上述蛋白(原)和因子及其它粘连蛋白如玻连蛋白、胶原蛋白和层粘连蛋白与各种类型细胞表面的相应受体结合。如此,该化合物影响细胞—细胞及细胞—基质间相互作用。尤其是它们可防止血小板血栓的形成,因而可用于治疗血栓形成,中风、心肌梗塞、心绞痛、溶骨性疾病、特别是骨质疏松症、血管成形术后抗血管生成和心瓣再狭窄、局部缺血、炎症、动脉硬化及急性肾衰竭。该化合物还可作用于肿瘤细胞,抑制它们的转移。

据示肿瘤细胞通过小血栓进入血管,故而可通过免疫系统细胞检测而得到保护。小血栓还对肿瘤细胞结合于血管壁有支持作用。因为小血栓的形成与纤维蛋白原受体(糖蛋白 II_b/III_a)结合的纤维蛋白原和与抑制剂结合的纤维蛋白原有关,该抑制剂还被看作是转移抑制剂。

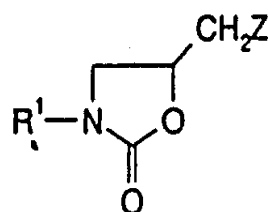
另外,该化合物还适用于作可防止感染的抗微生物剂,所述感染例如可由细菌、真菌或酵母菌引发。因此,当对机体施行使用如生

物材料,植入剂,导管或心脏起搏器的外原性物质手术时,该物质可优选作为伴随抗微生物剂。它们如抗菌剂一样发生作用。该化合物的抗微生物活性,例如可通过 P. Valentin — Weigand 等在 *Infection and Immunity*, 2851—2855(1988)中所述的方法证明。

该化合物的其它特征可通过 EP—A1—0462960 中所述的方法证明。对结合于纤维蛋白原受体的纤维蛋白的抑制作用可通过 EP—A1—0381033 中所示的方法证明。血小板凝集抑制作用可通过 Born (*Nature* 4832, 927—929, 1962)的方法在体外证明。

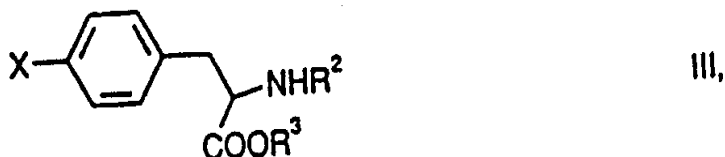
本发明还涉及所示式 I 化合物及其盐的制备方法,其特征在于 (a) 式 I 的化合物是通过使用溶剂分解剂和氢解剂处理,从它的一种官能衍生物游离得到,或者

(b) 式 II 化合物与式 III 化合物反应



式 II 中

Z 是 Cl, Br, I, OH 或反应性酯化羟基,且 R¹ 含义如前所示,

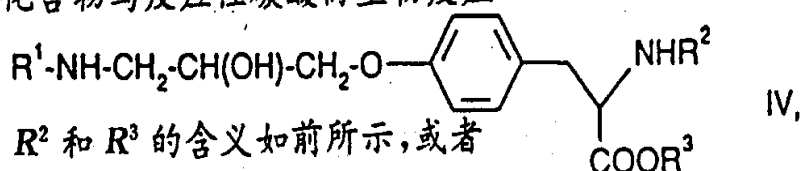


式 III 中

R² 和 R³ 的含义如前所示,且 X 是 OH 或可由 OH 衍生的似盐基,

或者

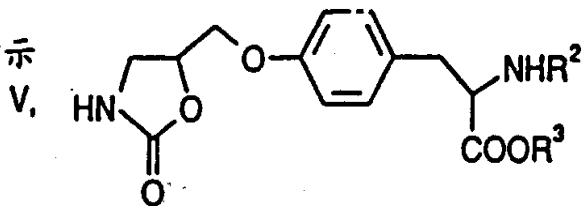
(c) 式 IV 的化合物与反应性碳酸衍生物反应



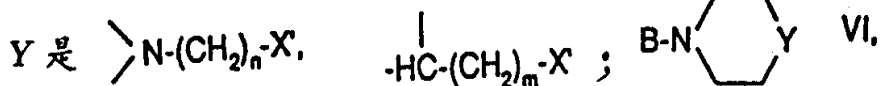
式 IV 中 R¹, R² 和 R³ 的含义如前所示,或者

(d) 式 V 的化合物与式 VI 化合物反应

式 V 中 R^2 和 R^3 含义如前所示



式 VI 中 B 的含义如前所示



其中 m 和 n 的含义如前所示, 且

- X' 是 Cl , Br , I , 或其它易于亲核取代的离去基团, 或者特征在于
- (e) 为制备式 I 的胍甲基化合物 (R^1 —被 $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}-\text{CH}_2-$) 单取代的苯基, 将对应于式 I 的氨基化合物 (所不同的是含有氨基甲基苯基而不含 R^1) 用一种酰胺化剂处理, 或者特征在于
- (f) 通过水解式 I 的酯或酯化式 I 的羧酸将基团 R^3 转化为另一个基团 R^3 , 或者特征在于
- (g) 将基团 R^1 和/或 R^2 转化为另外的基团 R^1 和/或 R^2 , 或者特征在于
- (h) 通过用酸或碱处理将式 I 化合物转化为它的一种盐。

式 I 化合物具有至少一个手性中心, 因而可出现几种对映体形式。所有这些形式 (例如 D -和 L -形式) 和它们的混合物 (例如 DL -形式) 都包括在式 I 中。

如果没有其它说明, 在本文中的基团或参数 A 、 B 、 D 、 X 、 Y 、 Z 、 R^1 到 R^3 、 Ac 、 Ar 、 k 、 m 和 n 具有式 I 至式 VI 中所示的含义。如果在分子中存在有几个定义相同的基团, 它们彼此可独立地以不同的定义出现。

在上式中, 基团 A 具有 1—6, 优选 1、2、3 或 4 个 C 原子。具体地说, A 优选是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基, 以及戊基、1—、2—或 3—甲基丁基、1,1—、1,2—或 2,2—二

甲基丙基、1-乙基丙基、己基、或1-、2-、3-或4-甲基戊基。

R^1 优选是4-位取代的苯基,也可以是2-位或3-位取代的苯基,具体地说,优选是2-、3-或者(尤其是)4-氨基苯基,2-、3-或(尤其是)4-脒基苯基、2-、3-或4-胍甲基苯基,其中各种情形下的伯氨基也可带有常见的氨基保护基。 R^1 还优选是4-哌啶基、4-哌啶甲基、4-哌啶乙基、1-脒基-4-哌啶基、1-脒基-4-哌啶甲基、4-哌嗪乙基、4-哌嗪丙基、4-哌嗪丁基、1-脒基-4-哌嗪乙基或1-脒基-4-哌嗪丙基。

R^2 优选是氢、甲基、乙基、甲基-、乙基-、正丙基-或正丁基磺酰基、甲苯磺酰基或常见的氨基保护基。

R^3 优选是氢、甲基或乙基。

Ar 优选是未取代的苯基或4-甲基苯基,Ac 优选是具有1-6个C原子的链烷酰基,如甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基或己酰基,以及苯甲酰基、甲苯甲酰基、1-或2-萘甲酰基或者苯乙酰基。

参数 k 和 m 优选是0或1。参数 n 优选是2或3。

式 I 化合物中,优选的是那些其中所示至少一个基、基团和/或参数具有所示优选的定义。几组优选的化合物是式 Ia 至式 If 的化合物,它们对应于式 I 化合物,但是

Ia 中 R^1 是脒基苯基;

Ib 中 R^1 是脒基苯基并且

R^1 是氢;

Ic 中 R^1 是氨基苯基并且

R^3 是氢或甲基;

Id 中 R^1 是脒基苯基并且

R^3 是氢或甲基;

Ie 中 R^1 是哌啶甲基或哌啶乙基并且

R^2 是氢或 $A-SO_2-$;

If 中 R^1 是 1-脒基哌啶甲基并且

R^2 是氢或 $A-SO_2-$;

Ig 中 R^1 是哌嗪子基(piperazino)乙基或-丙基且

R^2 是氢或 $A-SO_2-$;

Ih 中 R^1 是 1-脒基哌嗪子基乙基或-丙基且

R^2 是氢或 $A-SO_2-$ 。

式 I 化合物及制备它们的原料也可以通过已知的方法制备,例如文献(如 Houben - Weyl, Methoden der organischen Chemie, [Methods of organic chemistry], Georg - Thieme - Verlag, Stuttgart 中的标准操作;及 EP-A1-0381033, EP-A1-0462960)中所述的方法,即在已知的并且适用上述反应的反应条件下制备。该方法的已知变通方式也可以使用,但在此不作进一步详述。

也可以就地形成原料,如果需要,这样它们就可以不从反应混合物中分离出来,而立即进行下一步反应制备式 I 化合物。

式 I 化合物可通过溶剂分解作用,特别是水解或氨解作用从它们的官能衍生物游离得到。

优选的用于溶剂分解或氨解的原料是那些对应于式 I 化合物,但其中不含一个或多个游离氨基和/或羟基,而含有相应被保护的氨基和/或羟基的化合物;优选的是那些其中与 N 原子连结的不是

H 原子,而携有氨基保护基的化合物;尤其是那些不带有 HN 基而含有 $R'-N$ 基团(其中 R' 为氨基保护基)的物质,和/或其中羟基不带有 H 原子,而带有羟基保护基的化合物,例如那些对应于式 I 化合物,但不带有 $-COOH$ 基团,而带有 $-COOR''$ (其中 R'' 是羟基保护基)的化合物。

在原料分子中也可以存在几个相同或不同的被保护氨基和/或羟基。如果存在的保护性基团彼此不同,则在许多情况下它们可被选择性地除去。

所示“氨基保护性基团”是通常已知的,它们是指那些适于防止(或阻断)氨基进行化学反应的基团,但在分子的另一位置上进行的目的化学反应完成之后,它们又容易被除去。特别地,典型的这类基团是未取代或取代的酰基、芳基(如 2,4-二硝基苯基(DNP))、芳烷氧甲基(如苄氧甲基(BOM)或芳烷基(如苄基、4-硝基苄基、三苯基甲基)。由于该氨基保护基在目的反应(或反应阶段)之后被除去,故其性质和大小也并不重要;但那些具有 1—20,尤其是 1—8 个 C 原子的基团是优选的。所示“酰基”包含与本发明方法相关的最广泛含义。它包括由脂族羧酸、芳脂族羧酸、芳族羧酸或杂环羧酸或者磷酸衍生的酰基,尤其是烷氧羰基、芳氧羰基和特别优选的芳烷氧羰基。这类酰基的例子有链烷酰基,如乙酰基、丙酰基、丁酰基;芳链烷酰基,如苯乙酰基;芳酰基,如苯甲酰基或甲苯甲酰基;芳基氧链烷酰基,如苯氧乙酰基;烷氧羰基,如甲氧羰基、乙氧羰基、2,2,2-三氯代乙氧羰基、异丙氧羰基、叔丁氧羰基(BOC)、2-碘代乙氧羰基;芳烷氧羰基,如苄氧羰基(CBZ)、4-甲氧苄基氧羰基和 9-芴基甲氧羰基(FMOC)。优选的氨基保护基是 BOC、DNP 和

BOM, 还有 CBZ、苄基和乙酰基。

所示“羟基保护基”也是通常已知的, 它是指适于防止羟基进行化学反应, 但在分子的另一位置上进行的所需化学反应完成之后又容易除去的基团。典型的这类基团是上述的未取代或取代的芳基、芳烷基或酰基, 还有烷基。羟基保护基的性质和大小并不重要, 因为在目的反应或反应阶段之后被除去, 但具有 1—20, 特别是 1—10 个 C 原子的基团是优选的。特别地, 羟基保护基的例子是叔丁基、苄基、对硝基苯甲酰基、对甲苯磺酰基和乙酰基, 苄基和乙酰基是特别优选的。

用作起始原料的式 I 化合物官能衍生物可按常规方法制备, 例如上述标准操作和专利申请中所述的方法, 如通过对应于式 II 与 III 的化合物反应, 但其中至少一种化合物含有保护基而不是 H 原子。

由其官能衍生物游离式 I 化合物是根据所用保护基进行的, 例如使用强酸, 有利的是使用三氟乙酸或高氯酸, 但也可以使用其它强无机酸, 如盐酸或硫酸; 强有机羧酸, 如三氟乙酸或磺酸, 如苯一或对甲苯磺酸。也可有另外的惰性溶剂存在, 但不总是必需的。

适宜的惰性溶剂优选为有机酸, 例如羧酸, 如乙酸; 醚, 如四氢呋喃或二恶烷; 酰胺如二甲基甲酰胺(DMF); 卤代烃如二氯甲烷; 亚砷如二甲基亚砷(DMSO); 还有醇类如甲醇、乙醇或异丙醇和水。上述溶剂的混合物也是适宜的。优选使用过量的三氟乙酸而不需加入其它的溶剂; 高氯酸优选以乙酸和 70% 高氯酸(9:1)的混合物形式使用。该分裂反应温度有利的是在约 0—约 50℃ 之间; 优选地, 该反应是在 15—30℃ 之间(室温)进行。

BOC 基团例如可优选使用 40% 三氟乙酸的二氯甲烷溶液或使用约 3—5N HCl 的二恶烷溶液在 15—60℃ 脱去, FMOS 基团例如可使用约 5—20% 的二甲胺、二乙胺或哌啶的 DNF 溶液在 15—50℃ 脱去。DNP 基团的脱去例如可使用约 3—10% 的 2-巯基乙醇的 DMF/水溶液于 15—30℃ 进行。

氢解可脱除的保护基(如 BOM, CBZ 或苄基)例如可通过在催化剂(例如贵金属催化剂如钯, 有利的是在载体如碳上)存在下使用氢处理脱去。这种情况下的适宜溶剂如上所示, 尤其是例如醇类如甲醇或乙醇, 或者酰胺如 DMF。原则上, 该氢解是在约 0—100℃ 温度之间和约 1—200 巴压力下进行的, 优选在 20—30℃ 和 1—10 巴进行。CBZ 基的氢解很容易进行, 例如于 20—30°, 在 5—10% Pd—C 的甲醇中进行。

式 I 化合物也可优选通过式 II 化合物与式 III 的酚衍生物反应得到。在此情况下, 利用已知的制备醚的方法是有利的。

离去基团 Z 优选是 Cl、Br、I、C₁—C₆ 烷基磺酰氧基如甲—或乙磺酰氧基或者 C₆—C₁₀ 芳基磺酰氧基如苯—、对甲苯或者 1—或 2—萘磺酰氧基。

该反应优选在有另外的碱存在下、在惰性溶剂中、于约—10—200° 温度之间, 优选在 0—120° 间进行, 所述碱例如是碱金属或碱土金属氢氧化物或碳酸盐, 如氢氧化钠、钾或钙, 碳酸钠、钾或钙; 所述惰性溶剂例如是卤代烃, 如二氯甲烷, 醚如 THF 或二恶烷, 酰胺如 DMF 或二甲基乙酰胺, 或者腈如乙腈。如果离去基 E 与 I 不同, 则推荐加入碘化物如碘化钾。

原则上, 原料式 II 是新的。例如它们可通过下述方法制备: 将

式 R^1-NH_2 的取代苯胺与式 $R^5CH_2-CHR^6-CH_2OH$ (其中 R^5 是 Z , R^6 是 OH 或者 R^5 与 R^6 一起是 O) 化合物反应得到式 $R^1-NH-CH_2-CHR^8-CH_2OH$ (其中 R^8 是 OH) 化合物, 该化合物与碳酸衍生物如碳酸二乙酯反应得到 3- R^1 -5-羟甲基-2-恶唑烷酮, 并且如果适当例如可使用 $SOCl_2$ 、 $SOBr_2$ 甲磺酰氯或对甲苯磺酰氯将羟甲基转化为 CH_2Z 基。原则上, 式 III 化合物是已知的, 或者它可由适宜的酚衍生物或类似于已知化合物的酚制备。

式 I 化合物也可以通过式 IV 化合物(或其反应性衍生物)与碳酸的反应性衍生物反应得到。

适宜的碳酸衍生物是碳酸二烷基酯如碳酸二乙酯, 以及氯代甲酸烷基酯如氯代甲酸乙酯。使用过量的碳酸衍生物是有利的, 该碳酸衍生物也优选用作溶剂或悬浮剂。但是如果所示的溶剂之一是惰性的, 它还可以存在于该反应中。另外还推荐加入碱, 特别是碱金属烷氧化物, 如叔丁醇钾。该反应在 $0-150^\circ$ 反应温度之间, 优选在 $70-120^\circ$ 之间进行是有利的。

原则上, 原料式 IV 是新的。例如它们可通过将上述式 $R^1-NH-CH_2-CH(OH)-CH_2OH$ 化合物官能化得到式 $R^1-NH-CH_2-CH(OH)-CH_2Z$ 化合物, 再与式 III 化合物反应得到。

为制备其中 R^1 是胍基苯基的式 I 化合物, 可使用酰胺化剂处理相应的氨基苯基化合物。优选的酰胺化剂是 1-脒基-3,5-二甲基吡唑, 特别地, 它是以其硝酸盐形式被使用的。该反应加入碱如三乙胺或乙基二异丙胺到惰性溶剂或溶剂混合物如水/二恶烷中于 $0-120^\circ$ 温度之间, 优选 $60-120^\circ$ 之间进行是有利的。

再者, 通过水解式 I 化合物的酯或酯化式 I 的羧酸的可将式 I

化合物的一个基团 R^3 转化为另一个基团 R^3 。

为进行酯化,可将式 I 的酸($R^3=H$)用过量式 R^3-OH 的醇($R^3=A$ 或苄基)处理,有利的是在强酸如盐酸或硫酸存在下,在 0—100,优选在 20—50°之间进行处理。

相反地,式 I 的酯($R^3=A$ 或苄基)可以转化成相应的式 I 的酸($R^3=H$),该转化按照上文所示的方法,例如使用 $NaOH$ 或 KOH ,在水/二恶烷中、于 0—40°,优选 10—30°之间通过溶剂解或氢解作用是有利的。

也可以将一个基团 R^1 和/或 R^2 转化为另一个基团 R^1 和/或 R^2 。

特别地,伯或仲氨基可被烷化、酰化、酰胺化或带有常见的氨基保护基或烷基—或芳基磺酰基,或者相反地,它们可脱去这些基团游离出来。

为制备式 I 的脒($R^1=$ 脒基苯基),可将氨加到式 I 的脞($R^1=$ 氰基苯基)中。该添加过程优选分几步进行,即以已知的方法,a)使用 H_2S 将脞转化为硫代酰胺,使用烷化剂如 CH_3I 将该酰胺转化为相应的 S—烷基酰亚氨基硫代酯,该酯部分与 NH_3 反应得到脒,(b)使用醇,如乙醇,在 HCl 存在下将脞转化为相应的酰亚氨基酯,该酯再用氨处理,或者(c)脞与双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂反应,然后水解该反应产物。

相似地,如果该反应是按照 a)或 b)进行的,但使用羟胺来代替氨,则由脞可得到相应的式 I 的 N—羟基脒($R^1=$ 被 $HO-NH-C(=NH)$ 取代的苯基)。而后,这些产物可通过例如使用氢气还原进一步衍生。

使用酸可将式 I 的碱转化成缔合酸加成盐。对于该反应,特别地,适宜的酸是那些可以得到生理学上可接受的盐的酸。因此可用无机酸,例如硫酸,硝酸,氢卤酸如盐酸或氢溴酸,磷酸如正磷酸,氨基磺酸;还可使用有机酸,特别是脂族、脂环、芳脂族、芳香或杂环一元或者多元羧酸、磺酸或硫酸,例如甲酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、新戊酸、二乙基乙酸、丙二酸、琥珀酸、庚二酸、富马酸、马来酸、乳酸、酒石酸、苹果酸、柠檬酸、葡萄糖酸、抗坏血酸、烟酸、异烟酸、甲磺酸或乙磺酸、乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、萘磺酸或萘二磺酸和月桂基硫酸。生理学上不可接受酸的盐,如苦味酸盐可用于分离和/或精制式 I 化合物。

如果需要,可通过使用强碱如氢氧化钠或钾,或者碳酸钠或钾处理由式 I 的盐游离出式 I 的游离碱。

通过与适宜的碱反应可将式 I 的羧酸($R^3=H$)转化为其金属或铵盐,如其钠、钾或钙盐。

式 I 化合物含有一个或多个手性中心,因而可以外消旋或旋光形式存在。得到的外消旋体可通过已知的方法机械地或化学地拆分成对映体。优选地,非对映体可由外消旋体混合物与旋光拆解剂反应生成。例如,适宜的拆解剂是光学活性酸,如 D-和 L-形式的酒石酸、二乙酰基酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、扁桃酸、苹果酸、乳酸或各种光学活性的樟脑磺酸如 β -樟脑磺酸。借助于装有旋光拆解剂(如二硝基苯甲酰基苯基甘氨酸)的柱子拆分对映体也是有利的;适宜的洗脱剂,例如是己烷/异丙醇/乙腈混合物,如体积比为 82:15:3。

当然,按照上述方法,使用已经是光学活性的原料(如式 II 化

合物)来获得光学活性的式 I 化合物也是可行的。

该新的式 I 化合物及其生理学上可接受的盐可用于生产药物制剂,这种生产是通过将它们与至少一种赋形剂或辅助剂一起,如果需要还与一种或多种其它的活性化合物一起带入一种适宜的剂型中。所得制剂可用作人类用药或兽药。适宜的赋形剂是适于经肠(例如口服或直肠)或者非胃肠道施用或者适于以吸入喷雾形式施用并且不与该新化合物反应的有机或无机物,例如水、植物油、苧醇、聚乙二醇、三乙酸甘油酯和其它脂肪酸甘油酯、明胶、大豆卵磷脂、糖如乳糖或淀粉、硬脂酸镁、滑石粉或者纤维素。特别地,片剂、包衣片剂、胶囊剂、糖浆剂、汁液剂或滴剂用于口服;带有肠衣或胶囊壳的包衣片剂和胶囊剂用于口服是特别有益的。栓剂用于直肠施用,经非胃肠道施用的溶液优选油或水溶液,还有悬浮剂,乳剂或者植入剂。

喷雾剂可用于吸入喷雾施用,它含有溶于或悬浮于推进剂混合物中的活性化合物。在这种情况下,该活性化合物可方便地以微粉化形式使用,还可存在一种或多种其它的生理学上可耐受的溶剂,例如乙醇。可借助常规吸入器施用吸入溶液。该新化合物也可被冻干,所得冻干品,例如可用于生产注射制剂。所示制剂可进行灭菌和/或含有辅助剂,例如防腐剂、稳定剂和/或润湿剂、乳化剂、影响渗透压的盐、缓冲物质、着色剂和/或芳香物质。如果需要,它们也可含有一种或多种其它活性化合物,例如一种或多种维生素。

原则上,依据本发明的物质的施用与其它已知的可从商业上得到的药物类似,但特别相似于 EPA-459256 中所述的化合物,优选的每单位剂量在约 5mg—1g 之间,特别优选在 50—500mg 之

间。每日剂量优选在约 0.1—20mg/kg, 特别优选在 1—10mg/kg 体重。但对于每位患者的具体剂量应依据各种因素而定, 例如所用具体化合物的活性, 患者年龄、体重、健康状况、性别, 饮食习惯, 施用时间、次数和途径, 排泄率, 药物的结合及所医治的特定病症的严重程度。口服施用是优选的。

本文中, 所有的温度均以℃表示。下述实施例中“常规后处理”表示: 加入水, 如果需要, 根据终产物的组成, 将混合物的 pH 调节至 0—8 并经离子交换柱过滤, 有机相用硫酸钠干燥, 如果合适, 蒸发并冻干, 经硅胶层析和/或结晶法纯化产物。下述实施例中, “4-哌啶基乙基”均指“2-(4-哌啶基)乙基”, “4-哌啶基丙基”均指“3-(4-哌啶基)丙基”及“4-哌啶基丁基”均指“4-(4-哌啶基)丁基”。同样地, “4-哌嗪基乙基”均指“2-(4-哌嗪基)乙基”, “4-哌嗪基丙基”均指“3-(4-哌嗪基)丙基”及“4-哌嗪基丁基”均指“4-(4-哌嗪基)丁基”。在此情况下, 也包括带有保护基的衍生物, 如 BOC-保护的化合物。

实施例 1

将 1 当量 NaH 加到 1.9g 2-N-BOC-氨基-3-(4-羟基苯基)丙酸甲酯(“A”)[可由酪氨酸经甲醇酯化并引入 BOC 保护基得到]的 20ml 二甲基甲酰胺(DMF)溶液中, 于室温下搅拌该混合物 30 分钟。然后将溶于 10ml DMF 中的 1.8g 3-对位-N-BOC-脒基苯基-5-甲磺酰氧甲基恶唑烷-2-酮[可用下述方法得到: 对氨基苄腈与 2,3-环氧丙-1-醇反应得到对(N-2,3-二羟基丙氨基)苄腈, 所得苄腈在叔丁醇 K 存在下与碳酸二乙酯反应

得到 3-对氨基苯基-5-羟甲基恶唑烷-2-酮,该产物再与 H_2S 、碘甲烷和乙酸铵反应得到脒,在脒上引入 BOC 保护基,随后用甲磺酰氯酯化]加到该混合物中,再于室温搅拌 15 分钟。除去溶剂后,进行常规后处理,得到 3-对位-BOC 脒基苯基-5-[对位-(2-甲氧羰基-2-N-BOC-氨基乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮。

类似地,下列产物由“A”与下列原料反应得到:

由 3-(4-N-BOC-哌啶基)-5-甲磺酰氧甲基恶唑烷-2-酮
得到 3-(4-N-BOC-哌啶基-5-[对位-(2-甲氧羰基-2-N-BOC-氨基乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

由 3-(4-N-BOC-哌啶甲基)-5-甲磺酰氧甲基恶唑烷-2-酮
酮

得到 3-(4-N-BOC-哌啶甲基)-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-BOC-氨基乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

由 3-(4-N-BOC-哌啶乙基)-5-甲磺酰氧甲基恶唑烷-2-酮
酮

得到 3-(4-N-BOC-哌啶乙基)-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-BOC-氨基乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

由 3-(4-N-BOC-哌啶丙基)-5-甲磺酰氧甲基恶唑烷-2-酮
酮

得到 3-(4-N-BOC-哌啶丙基)-5-[对-(2-甲氧羰基-2

—*N*—*BOC*— α —苄氧基]甲基恶唑烷—2—酮;

由 3—(4—*N*—*BOC*—哌啶丁基)—5—甲磺酰氧甲基恶唑烷—2—
酮

得到 3—(4—*N*—*BOC*—哌啶丁基)—5—[对—(2—甲氧羰基—2—
—*N*—*BOC*— α —苄氧基]甲基恶唑烷—2—酮;

由 3—(1—*N*—*BOC*—脒基—4—哌啶基)—5—甲磺酰氧甲基恶唑
烷—2—酮

得到 3—(1—*N*—*BOC*—脒基—4—哌啶基)—5—[对—(2—甲氧
羰基—2—*N*—*BOC*— α —苄氧基]甲基恶唑烷—2—酮;

由 3—(1—*N*—*BOC*—脒基—4—哌啶甲基)—5—甲磺酰氧甲基恶
唑烷—2—酮

得到 3—(1—*N*—*BOC*—脒基—4—哌啶甲基)—5—[对—(2—甲
氧羰基—2—*N*—*BOC*— α —苄氧基]甲基恶唑烷—2—酮;

由 3—(1—*N*—*BOC*—脒基—4—哌啶乙基)—5—甲磺酰氧甲基恶
唑烷—2—酮

得到 3—(1—*N*—*BOC*—脒基—4—哌啶乙基)—5—[对—(2—甲
氧羰基—2—*N*—*BOC*— α —苄氧基]甲基恶唑烷—2—酮;

由 3—(1—*N*—*BOC*—脒基—4—哌啶丙基)—5—甲磺酰氧甲基恶
唑烷—2—酮

得到 3-(1-N-BOC-脒基-4-哌啶丙基)-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-BOC-氨乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

由 3-(1-N-BOC-脒基-4-哌啶丁基)-5-甲磺酰氧甲基恶唑烷-2-酮

得到 3-(1-N-BOC-脒基-4-哌啶丁基)-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-BOC-氨乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

由 3-(1-异丙基-4-哌啶基)-5-甲磺酰氧甲基恶唑烷-2-酮

得到 3-(1-异丙基-4-哌啶基)-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-BOC-氨乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

由 3-(1-甲基-4-哌啶甲基)-5-甲磺酰氧甲基恶唑烷-2-酮

得到 3-(1-甲基-4-哌啶甲基)-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-BOC-氨乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

由 3-(4-N-BOC-哌嗪乙基)-5-甲磺酰氧甲基恶唑烷-2-酮

得到 3-(4-N-BOC-哌嗪乙基)-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-BOC-氨乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

由 3-(4-N-BOC-哌嗪丙基)-5-甲磺酰氧甲基恶唑烷-2-

酮

得到 3-(4-N-BOC-哌嗪丙基)-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-BOC-氨乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

由 3-(4-N-BOC-哌嗪丁基)-5-甲磺酰氧甲基恶唑烷-2-酮

得到 3-(4-N-BOC-哌嗪丁基)-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-BOC-氨乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

由 3-(1-N-BOC-脒基-4-哌嗪乙基)-5-甲磺酰氧甲基恶唑烷-2-酮

得到 3-(1-N-BOC-脒基-4-哌嗪乙基)-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-BOC-氨乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

由 3-(1-N-BOC-脒基-4-哌嗪丙基)-5-甲磺酰氧甲基恶唑烷-2-酮

得到 3-(1-N-BOC-脒基-4-哌嗪丙基)-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-BOC-氨乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

由 3-(1-N-BOC-脒基-4-哌嗪丁基)-5-甲磺酰氧甲基恶唑烷-2-酮

得到 3-(1-N-BOC-脒基-4-哌嗪丁基)-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-BOC-氨乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

实施例 2

于室温和 1 巴下用 0.6g 阮内镍对 0.9g 3-对氟基苯基-5-[对(2-甲氧羰基-2-N-BOC-氨基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮[可按实施例 1 通过 2-N-BOC-氨基-3-(4-羟基苯基)-丙酸甲酯与 3-对氟基苯基-5-甲磺酰氧甲基恶唑烷-2-酮反应得到]的 40ml 10% 甲醇 NH_3 溶液进行氢化, 直至不再吸收氢为止。过滤并蒸发后, 进行常规后处理, 得到 3-对氟甲基苯基-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-BOC-氨基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮。

类似地, 可得到下列产物:

由 3-间氟基苯基-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-BOC-氨基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮

得到 3-间氟甲基苯基-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-BOC-氨基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

由 3-间氟基苯基-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮

得到 3-间氟甲基苯基-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

由 3-对氟基苯基-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮

得到 3-对氟甲基苯基-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

由 3-邻氨基苯基-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-丁基磺酰氨基乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮

得到 3-邻氨基甲基苯基-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-丁基磺酰氨基乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

由 3-邻氨基苯基-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-BOC-氨基乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮

得到 3-邻氨基甲基苯基-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-BOC-氨基乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

实施例 3

与实施例 1 类似,由 2-N-丁基磺酰氨基-3-(4-羟基苯基)丙酸甲酯("B") [可由酪氨酸经用甲醇酯化,再与丁基磺酰氯反应得到]为原料通过与 3-(1-N-BOC-脒基-4-哌啶基)-5-甲磺酰氧甲基恶唑烷-2-酮 [可由下述方法得到:1-N-BOC-脒基-4-氨基哌啶与 2,3-环氧丙-1-醇反应得到 1-N-BOC-脒基-4-(N-2,3-二羟基丙氨基)哌啶,在叔丁醇 K 存在下再与碳酸二乙酯反应得到 3-(1-N-BOC-脒基-4-哌啶基)-5-羟甲基恶唑烷-2-酮,之后用甲磺酰氯酯化]反应,得到 3-[1-N-BOC-脒基-4-哌啶基)-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-丁基磺酰氨基乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮。

类似地:下列产物由"B"与下列原料反应得到:

由 3-(4-N-BOC-哌啶基)-5-甲磺酰氧甲基恶唑烷-2-酮
得到 3-(4-N-BOC-哌啶基)-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-

—丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷—2—酮;

由 3—(4—N—BOC—哌啶甲基)—5—甲磺酰氧甲基恶唑烷—2—
酮

得到 3—(4—N—BOC—哌啶甲基)—5—[对—(2—甲氧羰基—2
—N—丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷—2—酮;

由 3—(4—N—BOC—哌啶乙基)—5—甲磺酰氧甲基恶唑烷—2—
酮

得到 3—(4—N—BOC—哌啶乙基)—5—[对—(2—甲氧羰基—2
—N—丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷—2—酮;

由 3—(4—N—BOC—哌啶丙基)—5—甲磺酰氧甲基恶唑烷—2—
酮

得到 3—(4—N—BOC—哌啶丙基)—5—[对—(2—甲氧羰基—2
—N—丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷—2—酮;

由 3—(4—N—BOC—哌啶丁基)—5—甲磺酰氧甲基恶唑烷—2—
酮

得到 3—(4—N—BOC—哌啶丁基)—5—[对—(2—甲氧羰基—2
—N—丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷—2—酮;

由 3—(1—乙基—4—哌啶基)—5—甲磺酰氧甲基恶唑烷—2—酮

得到 3—(1—乙基—4—哌啶基)—5—[对—(2—甲氧羰基—2—N

—丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷—2—酮;

由 3-(1-N-BOC-脒基-4-哌啶甲基)-5-甲磺酰氧甲基恶唑烷—2—酮

得到 3-(1-N-BOC-脒基-4-哌啶甲基)-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷—2—酮;

由 3-(1-N-BOC-脒基-4-哌啶乙基)-5-甲磺酰氧甲基恶唑烷—2—酮

得到 3-(1-N-BOC-脒基-4-哌啶乙基)-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷—2—酮;

由 3-(1-N-BOC-脒基-4-哌啶丙基)-5-甲磺酰氧甲基恶唑烷—2—酮

得到 3-(1-N-BOC-脒基-4-哌啶丙基)-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷—2—酮;

由 3-(1-N-BOC-脒基-4-哌啶丁基)-5-甲磺酰氧甲基恶唑烷—2—酮

得到 3-(1-N-BOC-脒基-4-哌啶丁基)-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷—2—酮;

由 3-(1-异丙基-4-哌啶基)-5-甲磺酰氧甲基恶唑烷—2—酮

得到 3-(1-异丙基-4-哌啶基)-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

由 3-(1-甲基-4-哌啶甲基)-5-甲磺酰氧甲基恶唑烷-2-酮

得到 3-(1-甲基-4-哌啶甲基)-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

由 3-(4-N-BOC-哌嗪乙基)-5-甲磺酰氧甲基恶唑烷-2-酮

得到 3-(4-N-BOC-哌嗪乙基)-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

由 3-(4-N-BOC-哌嗪丙基)-5-甲磺酰氧甲基恶唑烷-2-酮

得到 3-(4-N-BOC-哌嗪丙基)-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

由 3-(4-N-BOC-哌嗪丁基)-5-甲磺酰氧甲基恶唑烷-2-酮

得到 3-(4-N-BOC-哌嗪丁基)-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

由 3-(1-N-BOC-脒基-4-哌嗪乙基)-5-甲磺酰氧甲基恶

唑烷-2-酮

得到 3-(1-N-BOC-脒基-4-哌嗪乙基)-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

由 3-(1-N-BOC-脒基-4-哌嗪丙基)-5-甲磺酰氧甲基恶唑烷-2-酮

得到 3-(1-N-BOC-脒基-4-哌嗪丙基)-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

由 3-(1-N-BOC-脒基-4-哌嗪丁基)-5-甲磺酰氧甲基恶唑烷-2-酮

得到 3-(1-N-BOC-脒基-4-哌嗪丁基)-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

实施例 4

将 1.2g 3-对脒基苯基-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-BOC-氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮[可按照实施例 1 得到]悬浮于 60ml 甲醇中,该混合物用 4ml 2N NaOH 溶液处理,再于室温下搅拌 4 小时。除去溶剂后,将残留物溶于水中,加入稀 HCl,将 pH 调节至 3,使该混合物滤过酸性离子交换剂。滤液用 $MgSO_4$ 干燥。除去溶剂后冻干,得到 3-对脒基苯基-5-[对-(2-羧基-2-N-BOC-氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮。

类似地,下列产物可通过水解实施例 1 的产物得到:

3-(4-N-BOC-哌啶基)-5-[对-(2-羧基-2-N-BOC-

氨乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

3-(4-N-BOC-哌啶甲基)-5-[对-(2-羧基-2-N-BOC-氨乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

3-(4-N-BOC-哌啶乙基)-5-[对-(2-羧基-2-N-BOC-氨乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

3-(4-N-BOC-哌啶丙基)-5-[对-(2-羧基-2-N-BOC-氨乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

3-(4-N-BOC-哌啶丁基)-5-[对-(2-羧基-2-N-BOC-氨乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

3-(1-N-BOC-脒基-4-哌啶基)-5-[对-(2-羧基-2-N-BOC-氨乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

3-(1-N-BOC-脒基-4-哌啶甲基)-5-[对-(2-羧基-2-N-BOC-氨乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

3-(1-N-BOC-脒基-4-哌啶乙基)-5-[对-(2-羧基-2-N-BOC-氨乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

3-(1-N-BOC-脒基-4-哌啶丙基)-5-[对-(2-羧基-2-N-BOC-氨乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

3-(1-N-BOC-脒基-4-哌啶丁基)-5-[对-(2-羧基-2-N-BOC-氨乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

3-(1-异丙基-4-哌啶基)-5-[对-(2-羧基-2-N-BOC-氨乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

3-(1-甲基-4-哌啶甲基)-5-[对-(2-羧基-2-N-BOC-氨乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

3-(4-N-BOC-哌嗪乙基)-5-[对-(2-羧基-2-N-BOC

- 氨乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;
 3-(4-N-BOC-哌嗪丙基)-5-[对-(2-羧基-2-N-BOC
 - 氨乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;
 3-(4-N-BOC-哌嗪丁基)-5-[对-(2-羧基-2-N-BOC
 - 氨乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;
 3-(1-N-BOC-脒基-4-哌嗪乙基)-5-[对-(2-羧基-2
 -N-BOC-氨乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;
 3-(1-N-BOC-脒基-4-哌嗪丙基)-5-[对-(2-羧基-2
 -N-BOC-氨乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;
 3-(1-N-BOC-脒基-4-哌嗪丁基)-5-[对-(2-羧基-2
 -N-BOC-氨乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮。

实施例 5

将 0.6g 3-对-N-BOC-脒基苯基-5-[对-(2-羧基-2
 -N-BOC-氨乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮[可按照实施例
 4 得到]悬浮于 40ml 2NHCl 的二恶烷溶液中并于室温搅拌 3 小
 时。除去溶剂后进行常规后处理, 得到 3-对脒基苯基-5-[对-
 (2-羧基-2-氨乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮, 二盐酸盐, m.
 p. 165°(分解)。

类似地, 脱除由实施例 4 得到的产物的 BOC 保护基, 得到下列
 产物:

3-(4-哌啶基)-5-[对-(2-羧基-2-氨乙基)苯氧基]甲基恶
 唑烷-2-酮, 二盐酸盐;
 3-(4-哌啶甲基)-5-[对-(2-羧基-2-氨乙基)苯氧基]甲基

恶唑烷-2-酮,二盐酸盐;

3-(4-哌啶乙基)-5-[对-(2-羧基-2-氨基乙基)苯氧基]甲基

恶唑烷-2-酮,二盐酸盐;

3-(4-哌啶丙基)-5-[对-(2-羧基-2-氨基乙基)苯氧基]甲基

恶唑烷-2-酮,二盐酸盐;

3-(4-哌啶丁基)-5-[对-(2-羧基-2-氨基乙基)苯氧基]甲基

恶唑烷-2-酮,二盐酸盐;

3-(1-脒基-4-哌啶基)-5-[对-(2-羧基-2-氨基乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮,二盐酸盐;

3-(1-脒基-4-哌啶甲基)-5-[对-(2-羧基-2-氨基乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮,二盐酸盐;

3-(1-脒基-4-哌啶乙基)-5-[对-(2-羧基-2-氨基乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮,二盐酸盐;

3-(1-脒基-4-哌啶丙基)-5-[对-(2-羧基-2-氨基乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮,二盐酸盐;

3-(1-脒基-4-哌啶丁基)-5-[对-(2-羧基-2-氨基乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮,二盐酸盐;

3-(1-异丙基-4-哌啶基)-5-[对-(2-羧基-2-氨基乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮,二盐酸盐;

3-(1-甲基-4-哌啶甲基)-5-[对-(2-羧基-2-氨基乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮,二盐酸盐;

3-(4-哌嗪乙基)-5-[对-(2-羧基-2-氨基乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮,二盐酸盐;

3-(4-哌嗪丙基)-5-[对-(2-羧基-2-氨基乙基)苯氧基]甲基

恶唑烷-2-酮,二盐酸盐;

3-(4-哌嗪丁基)-5-[对-(2-羧基-2-氧乙基)苯氧基]甲基

恶唑烷-2-酮,二盐酸盐;

3-(1-脒基-4-哌嗪乙基)-5-[对-(2-羧基-2-氧乙基)苯
氧基]甲基恶唑烷-2-酮,二盐酸盐;

3-(1-脒基-4-哌嗪丙基)-5-[对-(2-羧基-2-氧乙基)苯
氧基]甲基恶唑烷-2-酮,二盐酸盐;

3-(1-脒基-4-哌嗪丁基)-5-[对-(2-羧基-2-氧乙基)苯
氧基]甲基恶唑烷-2-酮,二盐酸盐。

实施例 6

将 0.6g 3-对-N-BOC-脒基苯基-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-BOC-氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮[可按照实施例 1 得到]悬浮于 40ml 2NHCl 的二恶烷溶液中,并于室温搅拌 3 小时。除去溶剂后进行常规后处理,得到 3-对脒基苯基-5-[对-(2-甲氧羰基-2-氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮,二盐酸盐, m. p. 132-133°。

类似地,除去由实施例 1 得到的产物的 BOC 保护基后得到下列产物:

3-(4-哌啶基)-5-[对-(2-甲氧羰基-2-氧乙基)-苯氧基]
甲基恶唑烷-2-酮,二盐酸盐;

3-(4-哌啶甲基)-5-[对-(2-甲氧羰基-2-氧乙基)-苯氧基]
甲基恶唑烷-2-酮,二盐酸盐;

3-(4-哌啶乙基)-5-[对-(2-甲氧羰基-2-氧乙基)-苯氧基]

基]甲基恶唑烷-2-酮,二盐酸盐;
 3-(4-哌啶丙基)-5-[对-(2-甲氧羰基-2-氧乙基)-苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮,二盐酸盐;
 3-(4-哌啶丁基)-5-[对-(2-甲氧羰基-2-氧乙基)-苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮,二盐酸盐;
 3-(1-脒基-4-哌啶基)-5-[对-(2-甲氧羰基-2-氧乙基)-苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮,二盐酸盐;
 3-(1-脒基-4-哌啶甲基)-5-[对-(2-甲氧羰基-2-氧乙基)-苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮,二盐酸盐;
 3-(1-脒基-4-哌啶乙基)-5-[对-(2-甲氧羰基-2-氧乙基)-苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮,二盐酸盐;
 3-(1-脒基-4-哌啶丙基)-5-[对-(2-甲氧羰基-2-氧乙基)-苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮,二盐酸盐;
 3-(1-脒基-4-哌啶丁基)-5-[对-(2-甲氧羰基-2-氧乙基)-苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮,二盐酸盐;
 3-(1-异丙基-4-哌啶基)-5-[对-(2-甲氧羰基-2-氧乙基)-苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮,二盐酸盐;
 3-(1-甲基-4-哌啶甲基)-5-[对-(2-甲氧羰基-2-氧乙基)-苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮,二盐酸盐;
 3-(4-哌嗪乙基)-5-[对-(2-甲氧羰基-2-氧乙基)-苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮,二盐酸盐;
 3-(4-哌嗪丙基)-5-[对-(2-甲氧羰基-2-氧乙基)-苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮,二盐酸盐;
 3-(4-哌嗪丁基)-5-[对-(2-甲氧羰基-2-氧乙基)-苯氧基]

基]甲基恶唑烷-2-酮,二盐酸盐;

3-(1-咪基-4-哌嗪乙基)-5-[对-(2-甲氧羰基-2-氧乙基)-苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮,二盐酸盐;

3-(1-咪基-4-哌嗪丙基)-5-[对-(2-甲氧羰基-2-氧乙基)-苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮,二盐酸盐;

3-(1-咪基-4-哌嗪丁基)-5-[对-(2-甲氧羰基-2-氧乙基)-苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮,二盐酸盐。

实施例 7

与实施例 4 相似,由 3-(1-N-BOC-咪基-4-哌啶基)-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮[可按照实施例 3 得到]为原料,经过水解得到 3-(1-N-BOC-咪基-4-哌啶基)-5-[对-(2-羧基-2-N-丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮。

类似地,下列产物可经过水解下列原料得到:

由 3-(4-N-BOC-哌啶基)-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

得到 3-(4-N-BOC-哌啶基)-5-[对-(2-羧基-2-N-丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

由 3-(4-N-BOC-哌啶甲基)-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

得到 3-(4-N-BOC-哌啶甲基)-5-[对-(2-羧基-2-N-丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

由 3-(4-N-BOC-哌啶乙基)-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮:

得到 3-(4-N-BOC-哌啶乙基)-5-[对-(2-羧基-2-N-丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

由 3-(4-N-BOC-哌啶丙基)-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮:

得到 3-(4-N-BOC-哌啶丙基)-5-[对-(2-羧基-2-N-丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

由 3-(4-N-BOC-哌啶丁基)-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮:

得到 3-(4-N-BOC-哌啶丁基)-5-[对-(2-羧基-2-N-丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

由 3-(1-乙基-4-哌啶基)-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮:

得到 3-(1-乙基-4-哌啶基)-5-[对-(2-羧基-2-N-丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

由 3-(1-N-BOC-脒基-4-哌啶甲基)-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮:

得到 3-(1-N-BOC-脒基-4-哌啶甲基)-5-[对-(2-羧基-2-N-丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

由 3-(1-N-BOC-脒基-4-哌啶乙基)-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮:

得到 3-(1-N-BOC-脒基-4-哌啶乙基)-5-[对-(2-羧基-2-N-丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

由 3-(1-N-BOC-脒基-4-哌啶丙基)-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮:

得到 3-(1-N-BOC-脒基-4-哌啶丙基)-5-[对-(2-羧基-2-N-丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

由 3-(1-N-BOC-脒基-4-哌啶丁基)-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮:

得到 3-(1-N-BOC-脒基-4-哌啶丁基)-5-[对-(2-羧基-2-N-丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

由 3-(1-异丙基-4-哌啶基)-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮:

得到 3-(1-异丙基-4-哌啶基)-5-[对-(2-羧基-2-N-丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

由 3-(1-甲基-4-哌啶甲基)-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮:

得到 3-(1-甲基-4-哌啶甲基)-5-[对-(2-羧基-2-N-丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

由 3-(4-N-BOC-哌嗪乙基)-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮:

得到 3-(4-N-BOC-哌嗪乙基)-5-[对-(2-羧基-2-N-丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

由 3-(4-N-BOC-哌嗪丙基)-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮:

得到 3-(4-N-BOC-哌嗪丙基)-5-[对-(2-羧基-2-N-丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

由 3-(4-N-BOC-哌嗪丁基)-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮:

得到 3-(4-N-BOC-哌嗪丁基)-5-[对-(2-羧基-2-N-丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

由 3-(1-N-BOC-脒基-4-哌嗪乙基)-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮:

得到 3-(1-N-BOC-脒基-4-哌嗪乙基)-5-[对-(2-羧基-2-N-丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

由 3-(1-N-BOC-脒基-4-哌嗪丙基)-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮:

得到 3-(1-N-BOC-脒基-4-哌嗪丙基)-5-[对-(2-羧基-2-N-丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

由 3-(1-N-BOC-4-脞基-4-哌嗪丁基)-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮:
得到 3-(1-N-BOC-脞基-4-哌嗪丁基)-5-[对-(2-羧基-2-N-丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮。

实施例 8

将 20ml 20% NaOH 溶液加到 0.6g 3-对脞基苯基-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-BOC-氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮的 20ml THF 溶液中,并于室温搅拌该混合物 24 小时。除去溶剂后冻干,得到 3-对脞基苯基-5-[对-(2-羧基-2-N-BOC-氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮钠盐, *m. p.* 120-121°。

类似地,可得到下列产物:

3-对氧甲基苯基-5-[对-(2-羧基-2-N-BOC-氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮钠盐;

3-对脞基苯基-5-[对-(2-羧基-2-N-丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮钠盐;

3-对氧甲基苯基-5-[对-(2-羧基-2-N-丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮钠盐。

实施例 9

将 0.2g 1-脞基-3,5-二甲基吡唑硝酸酯(或盐)的 17ml 二恶烷和 5ml 水的溶液用 0.17ml 乙基二异丙基胺处理并搅拌 15 分钟。然后加入 0.4g 3-对氧甲基苯基-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-BOC-氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮,将该混合物煮

沸 30 小时,蒸发并以常规方法进行后处理。得到 3-对胍甲基苯基-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-BOC-氨乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮。

类似地,可得到下列产物:

由 3-间氨甲基苯基-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-BOC-氨乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮

得到 3-间胍甲基苯基-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-BOC-氨乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

由 3-间氨甲基苯基-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-丁基磺酰氨乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮

得到 3-间胍甲基苯基-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-丁基磺酰氨乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

由 3-对氨甲基苯基-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-丁基磺酰氨乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮

得到 3-对胍甲基苯基-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-丁基磺酰氨乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

由 3-邻氨甲基苯基-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-丁基磺酰氨乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮

得到 3-邻胍甲基苯基-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-丁基磺酰氨乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

由 3-邻氟甲基苯基-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-BOC-氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮

得到 3-邻胍甲基苯基-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-BOC-氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮。

实施例 10

-10℃下,往 1.2g 3-对氟基苯基-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮[可按照实施例 1 通过 2-N-丁基磺酰氧基-3-(4-羟基苯基)-丙酸甲酯与 3-对氟基苯基-5-甲磺酰氧甲基恶唑烷-2-酮反应得到]的 50ml 吡啶和 7ml 三乙胺溶液中通入 H_2S 气直至饱和。然后于室温搅拌该混合物 14 小时,蒸发,将残留物溶于 50ml 丙酮,该溶液用 9ml 碘代甲烷处理。再将该混合物搅拌 6 小时后,滤出固体,残留物用 5ml 丙酮洗并将其溶于 30ml 甲醇,加入 4.6g 乙酸铵,于室温搅拌该混合物 24 小时。进行常规后处理后,得到 3-对胍基苯基-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮, *m. p.* 162-163°。

类似地,可得到下列产物:

由 3-间氟基苯基-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮

得到 3-间胍基苯基-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮

由 3-对氟基苯基-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-BOC-氧乙

基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮

得到 3-对脞基苯基-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-BOC-氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮, *m. p.* 159-160°

由 3-对氟基苯基-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-对甲苯磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮

得到 3-对脞基苯基-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-对甲苯磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮

由 3-间氟基苯基-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-对甲苯磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮

得到 3-间脞基苯基-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-对甲苯磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮。

实施例 11

类似实施例 4, 由 3-对脞基苯基-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮[根据实施例 10 获得]为原料, 通过水解得到 3-对-脞基苯基-5-[对-(2-羧基-2-N-丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮, *m. p.* 236-237°。

类似地, 通过水解可得到下列产物:

由 3-间脞基苯基-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮

得到 3-间脞基苯基-5-[对-(2-羧基-2-N-丁基磺酰氧乙

基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮

由 3-对脞基苯基-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-对甲苯磺酰
氨乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮

得到 3-对脞基苯基-5-[对-(2-羧基-2-N-对甲苯磺酰氨
乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮

由 3-间脞基苯基-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-对甲苯磺酰
氨乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮

得到 3-间脞基苯基-5-[对-(2-羧基-2-N-对甲苯磺酰氨
乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮。

实施例 12

将 1.37g 3-对-(5-氧代-1,2,4-恶二唑啉-3-基)苯基
-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-乙基氨乙基)苯氧基]甲基恶唑
烷-2-酮[按照实施例 1,通过 2-N-乙氨基-3-(4-羟基苯
基)丙酸甲酯与 3-对-(5-氧代-1,2,4-恶二唑啉-3-基)苯
基-5-甲磺酰甲基恶唑烷-2-酮反应得到]溶于 50ml 甲醇并用
阮内镍进行氢化。然后过滤该反应混合物并真空下浓缩滤液。所得
产物用 20ml 乙酸乙酯加热处理,冷却后吸滤出产物。得到 3-对脞
基苯基-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-乙基氨乙基)苯氧基]甲
基恶唑烷-2-酮。

类似地,通过由下列化合物中还原分裂 5-氧代-1,2,4-恶
二唑啉基得到下列产物:

由 3-对-(5-氧代-1,2,4-恶二唑啉-3-基)苯基-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-异丙基氨乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮

得到 3-对脒基苯基-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-异丙基氨乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

由 3-对-(5-氧代-1,2,4-恶二唑啉-3-基)苯基-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-乙酰氨乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮

得到 3-对脒基苯基-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-乙酰氨乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

由 3-对-(5-氧代-1,2,4-恶二唑啉-3-基)苯基-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-丙酰氨乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮

得到 3-对脒基苯基-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-丙酰氨乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

由 3-对-(5-氧代-1,2,4-恶二唑啉-3-基)苯基-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-BOC-氨乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮

得到 3-对脒基苯基-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-BOC-氨乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

由 3-对-(5-氧代-1,2,4-恶二唑啉-3-基)苯基-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-叔丁基氨乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-

酮

得到 3-对脞基苯基-5-[对-(2-甲氧羰基-2-N-叔丁基氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮。

实施例 13

类似于实施例 4,由实施例 12 通过水解其相应的酯可得到下列羧酸:

3-对脞基苯基-5-[对-(2-羧基-2-N-乙基氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

3-对脞基苯基-5-[对-(2-羧基-2-N-异丙基氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

3-对脞基苯基-5-[对-(2-羧基-2-N-乙酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

3-对脞基苯基-5-[对-(2-羧基-2-N-丙酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

3-对脞基苯基-5-[对-(2-羧基-2-N-BOC-氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

3-对脞基苯基-5-[对-(2-羧基-2-N-叔丁基氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮。

实施例 14

类似于实施例 4,由实施例 9 通过水解其相应的酯得到下列羧酸:

3-对脞甲基苯基-5-[对-(2-羧基-2-N-BOC-氧乙基)苯

氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

3-间胍甲基苯基-5-[对-(2-羧基-2-N-BOC-氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

3-间胍甲基苯基-5-[对-(2-羧基-2-N-丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

3-对胍甲基苯基-5-[对-(2-羧基-2-N-丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

3-邻胍甲基苯基-5-[对-(2-羧基-2-N-丁基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮。

3-邻胍甲基苯基-5-[对-(2-羧基-2-N-BOC-氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮。

实施例 15

类似于实施例 5, 通过除去作为原料的实施例 14 的产物的 BOC 保护基得到下列化合物:

3-对胍甲基苯基-5-[对-(2-羧基-2-氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

3-间胍甲基苯基-5-[对-(2-羧基-2-氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

3-邻胍甲基苯基-5-[对-(2-羧基-2-氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮。

实施例 16

将 1 当量丙磺酰氧和 2 当量三乙胺加到 0.5g 3-对-(5-氧

代-1,2,4-恶二唑啉-3-基)苯基-5-[对-(2-苄氧羰基-2-氯乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮[可通过下述方法得到:2-N-BOC-氯基-3-(4-羟基-苯基)丙酸苄酯与3-对-(5-氧代-1,2,4-恶二唑啉-3-基)苯基-5-甲磺酰基-甲基恶唑烷-2-酮反应,得到3-对-(5-氧代-1,2,4-恶二唑啉-3-基)苯基-5-[对-(2-苄氧羰基-2-N-BOC-氯乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮,之后再用三氟乙酸处理,上述丙酸苄酯可由酪氨酸经苄醇酯化再引入BOC保护基得到]的10ml二氯甲烷溶液中。在冷却条件下搅拌该混合物1小时。进行常规后处理后得到3-对-(5-氧代-1,2,4-恶二唑啉-3-基)苯基-5-[对-(2-苄氧羰基-2-N-丙磺酰氯乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮, FAB-MS: m/e 635 ($M+H^+$)。

类似地,通过3-对-(5-氧代-1,2,4-恶二唑啉-3-基)苯基-5-[对-(2-苄氧羰基-2-氯乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮与下列原料反应得到下述产物

与乙磺酰氯反应:

得到3-对-(5-氧代-1,2,4-恶二唑啉-3-基)苯基-5-[对-(2-苄氧羰基-2-N-乙磺酰氯乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

与甲苯磺酰氯反应:

得到3-对-(5-氧代-1,2,4-恶二唑啉-3-基)苯基-5-[对-(2-苄氧羰基-2-N-甲苯磺酰氯乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

与苄基磺酰氯反应:

得到 3-对-(5-氧代-1,2,4-恶二唑啉-3-基)苯基-5-[对-(2-苄氧羰基-2-N-苄基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

与己磺酰氯反应:

得到 3-对-(5-氧代-1,2,4-恶二唑啉-3-基)苯基-5-[对-(2-苄氧羰基-2-N-己磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

与戊磺酰氯反应

得到 3-对-(5-氧代-1,2,4-恶二唑啉-3-基)苯基-5-[对-(2-苄氧羰基-2-N-戊磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

与十六碳磺酰氯反应:

得到 3-对-(5-氧代-1,2,4-恶二唑啉-3-基)苯基-5-[对-(2-苄氧羰基-2-N-十六碳磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

与丁酰氯反应:

得到 3-对-(5-氧代-1,2,4-恶二唑啉-3-基)苯基-5-[对-(2-苄氧羰基-2-N-丁酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

与戊酰氯反应:

得到 3-对-(5-氧代-1,2,4-恶二唑啉-3-基)苯基-5-[对-(2-苄氧羰基-2-N-戊酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

与己酰氯反应:

得到 3-对-(5-氧代-1,2,4-恶二唑啉-3-基)苯基-5-[对-(2-苄氧羰基-2-N-乙酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

与苯甲酰氯反应:

得到 3-对-(5-氧代-1,2,4-恶二唑啉-3-基)苯基-5-[对-(2-苄氧羰基-2-N-苯甲酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

与 1-萘甲酰氯反应:

得到 3-对-(5-氧代-1,2,4-恶二唑啉-3-基)苯基-5-[对-(2-苄氧羰基-2-N-(1-萘甲酰基)-氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

与 2-萘甲酰氯反应:

得到 3-对-(5-氧代-1,2,4-恶二唑啉-3-基)苯基-5-[对-(2-苄氧羰基-2-N-(2-萘甲酰基)-氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;

实施例 17

为水解苄基酯并分裂恶二唑啉环,将 0.4g 3-对-(5-氧代-1,2,4-恶二唑啉-3-基)苯基-5-[对-(2-苄氧羰基-2-N-丙磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮溶于 10ml 二氯甲烷、1ml 乙酸、0.5ml 水和 5ml 甲醇中。加入 0.1g Pd/C(10%),并于室温用氢处理该混合物 30 分钟。滤出催化剂,进行常规后处理后,得到 3-对脞基苯基-5-[对-(2-羧基-2-N-丙磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮, m. p. 200°.

类似地,下列产物可通过氨化实施例 16 的产物得到:

- 3-对脒基苯基-5-[对-(2-羧基-2-N-乙磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮, *m. p.* 212°(分解);
- 3-对脒基苯基-5-[对-(2-羧基-2-N-甲苯磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮, *m. p.* 205°(分解);
- 3-对脒基苯基-5-[对-(2-羧基-2-N-苯甲磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮, *m. p.* 211°(分解);
- 3-对脒基苯基-5-[对-(2-羧基-2-N-己磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮, *m. p.* 198°(分解);
- 3-对脒基苯基-5-[对-(2-羧基-2-N-戊磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮, *m. p.* 215°(分解);
- 3-对脒基苯基-5-[对-(2-羧基-2-N-十六碳磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮, *m. p.* 220°(分解);
- 3-对脒基苯基-5-[对-(2-羧基-2-N-丁酰基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮, *m. p.* 190°(分解);
- 3-对脒基苯基-5-[对-(2-羧基-2-N-戊酰基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮, *m. p.* 195°(分解);
- 3-对脒基苯基-5-[对-(2-羧基-2-N-己酰基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮, *m. p.* 188°(分解);
- 3-对脒基苯基-5-[对-(2-羧基-2-N-苯甲酰基磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮, *m. p.* 204°(分解);
- 3-对脒基苯基-5-[对-(2-羧基-2-N-(1-萘甲酰基)磺酰氧乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮;
- 3-对脒基苯基-5-[对-(2-羧基-2-N-(2-萘甲酰基)磺酰

氯乙基)苯氧基]甲基恶唑烷-2-酮; m. p. 226°(分解);

下列实施例涉及药物制剂:

实施例 A: 注射液

用 2N 盐酸将 100g 式 I 活性化合物和 5g 磷酸氢二钠的 3l 双蒸水溶液 pH 调至 6.5, 无菌过滤, 装入注射小瓶中, 无菌条件下冻干并无菌密封。每瓶注射液含 5mg 活性化合物。

实施例 B: 栓剂

将 20g 式 I 活性化合物与 100g 大豆卵磷脂及 1400g 可可黄油混合物熔化, 倾入模具中并使之冷却。每枚栓剂含 20mg 活性化合物。

实施例 C: 溶液

由 1g 式 I 活性化合物、9.38g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、28.48g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 和 0.1g 氯苄烷铵及 940ml 双蒸水制成溶液。调节该溶液 pH 至 6.8, 补至 1l 并经辐射灭菌。该溶液可以滴眼剂形式使用。

实施例 D: 软膏剂

将 500mg 式 I 活性化合物与 99.5g 凡士林在无菌条件下混合。

实施例 E: 片剂

将 1kg 式 I 活性化合物、4kg 乳糖、1.2kg 土豆淀粉、0.2kg 滑石粉和 0.1kg 硬脂酸镁的混合物以常规方法压制成片剂,使每片含 10mg 活性化合物。

实施例 F: 包衣片剂:

类似于实施例 E,压制片剂,然后将该片剂以常规方法包衣,包衣材料为乳糖、土豆淀粉、滑石粉、黄蓍胶和着色剂。

实施例 G: 胶囊剂

将 2kg 式 I 活性化合物以常规方法填充到硬明胶囊中,使得每枚胶囊含 20mg 活性化合物。

实施例 H: 安瓿剂

将 1kg 式 I 活性化合物的 60l 双蒸水溶液进行无菌过滤,装入安瓿中,无菌条件下冻干并进行无菌密封。每安瓿含 10mg 活性化合物。