



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102702184 A

(43) 申请公布日 2012. 10. 03

- 
- (21) 申请号 201210155386. 4 *C07D 417/14* (2006. 01)
- (22) 申请日 2004. 12. 17 *C07F 9/6558* (2006. 01)
- (30) 优先权数据 *A61K 31/4439* (2006. 01)
- 10-2003-0093342 2003. 12. 18 KR *A61K 31/422* (2006. 01)
- 10-2004-0058809 2004. 07. 27 KR *A61K 31/427* (2006. 01)
- A61K 31/675* (2006. 01)
- (62) 分案原申请数据 *A61P 31/04* (2006. 01)
200480037612. 2 2004. 12. 17
- (71) 申请人 东亚制药株式会社
- 地址 韩国首尔
- (72) 发明人 李在杰 任元彬 曹宗焕 崔成鹤  
李太镐
- (74) 专利代理机构 北京邦信阳专利商标代理有  
限公司 11012
- 代理人 何可
- (51) Int. Cl.
- C07D 413/14* (2006. 01)
- C07D 263/32* (2006. 01)
- C07D 417/10* (2006. 01)

权利要求书 6 页 说明书 33 页

---

### (54) 发明名称

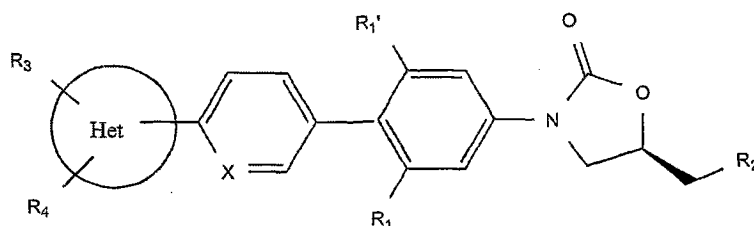
新型噁唑烷酮衍生物

### (57) 摘要

本发明是关于新型噁唑烷酮衍生物及其制备方法,以及含有该衍生物的用于抗生素的药物组合物。本发明的噁唑烷酮衍生物显示对广谱菌的抑制活性和低毒性。通过具有羟基的化合物与氨基酸或磷酸酯之间的反应制备的前体药物具有优异的水溶性。而且,本发明的衍生物可以显示对包括革兰氏阳性菌如葡萄球菌、肠道球菌和链球菌,厌氧微生物如类菌体和梭菌体以及耐酸微生物如结核分支菌、鸟分支菌在内的人和动物病原体的有力抗菌活性。因此,含有该噁唑烷酮的组合物用于抗生素中。

1. 对应于式 1 的噁唑烷酮衍生物或其药物可接受的盐：

< 式 1 >



在式 1 中, X 表示碳或氮；

$R_1$  和  $R_1'$  分别表示氢或氟；

$R_2$  表示  $-NR_5R_6$ 、 $-OR_7$ 、三唑、氟、烷基磷酸酯、单磷酸酯、或磷酸酯的金属盐；

$R_5$  和  $R_6$  相同或不同, 分别表示氢、1-4 个碳原子的烷基或乙酰基；

$R_7$  为氢、1-3 个碳原子的烷基或酰化氨基酸, 当  $R_7$  为酰化氨基酸时, 氨基酸为丙氨酸、氨基乙酸、脯氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、苯基丙氨酸、 $\beta$ -丙氨酸或缬氨酸；

Het 表示杂环或杂芳环, 为吡咯、呋喃、哌嗪、哌啶、咪唑、1,2,4-三唑、1,2,3-三唑、四唑、吡唑、吡咯烷、噁唑、异噁唑、噁二唑、吡啶、嘧啶、噻唑或吡嗪；

$R_3$  和  $R_4$  相同或不同, 分别表示氢、由氰基取代或未取代的 1-4 个碳原子的烷基、 $-(CH_2)_m-OR_7$  或酮, 其中 m 表示 0、1、2、3 或 4。

2. 根据权利要求 1 所述的噁唑烷酮衍生物或其药物可接受的盐, 其中, X 表示氮。

3. 根据权利要求 1 所述的噁唑烷酮衍生物或其药物可接受的盐, 其中,  $R_1$  表示氢,  $R_1'$  表示氟；或者  $R_1$  表示氟,  $R_1'$  表示氢。

4. 根据权利要求 1 所述的噁唑烷酮衍生物或其药物可接受的盐, 其中,  $R_2$  表示  $-OR_7$ , 并且  $R_7$  为氢。

5. 根据权利要求 1 所述的噁唑烷酮衍生物或其药物可接受的盐, 其中,  $R_2$  表示  $-OR_7$ , 并且  $R_7$  为酰化氨基酸。

6. 根据权利要求 5 所述的噁唑烷酮衍生物或其药物可接受的盐, 其中, 所述氨基酸为选自由丙氨酸、氨基乙酸、脯氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、苯基丙氨酸、 $\beta$ -丙氨酸和缬氨酸所组成的组中的一种。

7. 根据权利要求 1 所述的噁唑烷酮衍生物或其药物可接受的盐, 其中,  $R_2$  为选自由烷基磷酸酯、单磷酸酯、或磷酸酯的金属盐所组成的组中的一种。

8. 根据权利要求 1 所述的噁唑烷酮衍生物或其药物可接受的盐, 其中, Het 为四唑或噁二唑。

9. 根据权利要求 8 所述的噁唑烷酮衍生物或其药物可接受的盐, 其中, 四唑和噁二唑表示氢原子由甲基取代的单取代物。

10. 根据权利要求 1 所述的噁唑烷酮衍生物或其药物可接受的盐, 其中,  $R_3$  表示氢原子,  $R_4$  表示由氰基取代或未取代的 1-4 个碳原子的烷基；或者,  $R_3$  表示由氰基取代或未取代的 1-4 个碳原子的烷基,  $R_4$  表示氢原子。

11. 根据权利要求 1 所述的噁唑烷酮衍生物或其药物可接受的盐, 其中, 所述药物可接受的盐为选自由盐酸、溴酸、硫酸、磷酸、柠檬酸、乙酸、乳酸、马来酸、富马酸、葡糖酸、甲磺酸、醛糖酸、琥珀酸、4-甲苯磺酸、三氟乙酸、半乳糖醛酸、恩贝酸、谷氨酸和天冬氨酸所组成

的组中的一种所形成的盐。

12. 根据权利要求 11 所述的噁唑烷酮衍生物或其药物可接受的盐,其中,所述药物可接受的盐为选自由盐酸和三氟乙酸所组成的组中的一种所形成的盐。

13. 根据权利要求 1 所述的噁唑烷酮衍生物或其药物可接受的盐,其中,所述衍生物或药物可接受的盐选自由下列化合物所组成的组中:

(S)-3-(4-(2-(2-氧-4-甘氨酸氧甲基吡咯烷-1-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基甲基乙酰胺三氟乙酸盐,

(S)-3-(4-(2-(4-甘氨酸氧甲基-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基甲基乙酰胺三氟乙酸盐,

(S)-3-(4-(2-(5-甘氨酸氧甲基异噁唑-3-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基甲基乙酰胺三氟乙酸盐,

(R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-([1,2,4]三唑-1-基)甲基噁唑烷-2-酮,

(S)-3-(4-(2-(2-氧-3-甘氨酸氧甲基吡咯烷-1-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基甲基乙酰胺三氟乙酸盐,

(S)-3-(4-(2-(5-甘氨酸氧甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基甲基乙酰胺三氟乙酸盐,

(S)-3-(4-(2-(5-甘氨酸氧甲基-4,5-二氢异噁唑-3-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基甲基乙酰胺三氟乙酸盐,

(R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-([1,2,3]三唑-2-基)甲基噁唑烷-2-酮,

(R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-([1,2,3]三唑-1-基)甲基噁唑烷-2-酮,

(R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-羟甲基噁唑烷-2-酮,

(S)-3-(4-(4-(4,5-二甲基噁唑-2-基)苯基)-3-氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基甲基乙酰胺,

(R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-甘氨酸氧甲基噁唑烷-2-酮三氟乙酸盐,

(R)-3-(4-(2-(2-甲基-[1,3,4]噁二唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-([1,2,3]三唑-1-基)甲基噁唑烷-2-酮,

(R)-3-(4-(2-([1,2,4]三唑-1-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-([1,2,3]三唑-1-基)甲基噁唑烷-2-酮,

(S)-3-(4-(2-(4,5-二甲基唑-2-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基甲基乙酰胺,

(R)-3-(4-(2-(2-甲基-[1,3,4]噁二唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-羟甲基噁唑烷-2-酮,

(R)-3-(4-(2-([1,2,4]三唑-1-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-羟甲基噁唑烷-2-酮,

(R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-氟甲基噁唑烷-2-酮,

(S)-3-(4-(2-(咪唑-1-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-氨基噁唑烷-2-酮盐酸盐,

(R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-(L-缬氨酰氧)甲基噁唑烷-2-酮三氟乙酸盐,

(R)-3-(4-(4-(4,5-二甲基唑-2-基)苯基)-3-氟苯基)-5-羟甲基噁唑烷-2-酮,

(R)-3-(4-(2-[1,2,3]三唑-1-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-甘氨酸氧甲基噁唑烷-2-酮三氟乙酸盐,

(R)-3-(4-(4-(4,5-二甲基唑-2-基)苯基)-3-氟苯基)-5-甘氨酸氧甲基噁唑烷-2-酮三氟乙酸盐,

(R)-3-(4-(2-([1,2,3]三唑-1-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-羟甲基噁唑烷-2-酮,

(S)-3-(4-(2-([1,2,3]-三唑-2-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基甲基乙酰胺,

(S)-3-(4-(4-(4(S)-羟甲基-4,5-二氢唑-2-基)苯基)-3-氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基甲基乙酰胺,

(R)-3-(4-(2-(2-甲基-[1,3,4]噁二唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-甘氨酸氧甲基噁唑烷-2-酮三氟乙酸盐,

(S)-3-(4-(4-(4-羟甲基噻唑-2-基)苯基)-3-氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基甲基乙酰胺,

(R)-3-(4-(2-([1,2,3]三唑-2-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-羟甲基噁唑烷-2-酮,

(S)-3-(4-(4-(4-甘氨酸氧甲基噻唑-2-基)苯基)-3-氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基甲基乙酰胺三氟乙酸盐,

(S)-3-(4-(4-氰基甲基噻唑-2-基)苯基)-3-氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基甲基乙酰胺,

(R)-3-(4-(4-(4-氰甲基噻唑-2-基)苯基)-3-氟苯基)-5-羟甲基噁唑烷-2-酮,

(R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶)-5-基)-3-氟苯基)-5-甲氧甲基噁唑烷-2-酮,

(R)-3-(4-(4-(4-氰甲基噻唑-2-基)苯基)-3-氟苯基)-5-甘氨酸氧甲基噁唑烷-2-酮三氟乙酸盐,

(R)-3-(4-(2-[1,2,3]三唑-2-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-甘氨酸氧甲基噁唑烷-2-酮三氟乙酸盐,

(R)-3-(4-(4-(4-羟甲基噻唑-2-基)苯基)-3-氟苯基)-5-([1,2,3]三唑-1-基)甲基噁唑烷-2-酮,

(R)-3-(4-(4-(4-氨基乙酰氧甲基噻唑-2-基)苯基)-3-氟苯基)-5-([1,2,3]三唑-1-基)甲基噁唑烷-2-酮三氟乙酸盐,

(R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶)-5-基)-3,5-二氟苯基)-5-羟甲基噁唑烷-2-酮,

(R)-3-(4-(2-(2-甲基-[1,3,4]噁二唑-5-基)吡啶)-5-基)-3,5-二氟苯基)-5-羟

甲基噁唑烷-2-酮，

(R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶)-5-基)-3-氟苯基)-5-(N,N-二甲基氨基甲基)噁唑烷-2-酮，

(S)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶)-5-基)-3-氟苯基)-5-(N-甲基氨基甲基)噁唑烷-2-酮，

(R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶)-5-基)-3-氟苯基)-5-(L-丙氨酰氧)甲基噁唑烷-2-酮三氟乙酸盐，

(R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶)-5-基)-3-氟苯基)-5-(L-缬氨酰氧)甲基噁唑烷-2-酮盐酸盐，

(R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶)-5-基)-3-氟苯基)-5-(L-丙氨酰氧)甲基噁唑烷-2-酮盐酸盐，

(R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶)-5-基)-3-氟苯基)-5-氨基乙酰氧甲基噁唑烷-2-酮盐酸盐，

(R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶)-5-基)-3-氟苯基)-5-(L-脯氨酰氧)甲基噁唑烷-2-酮三氟乙酸盐，

(R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶)-5-基)-3-氟苯基)-5-(L-脯氨酰氧)甲基噁唑烷-2-酮盐酸盐，

(R)-3-(4-(2-(2-甲基-[1,3,4]噁二唑-5-基)吡啶)-5-基)-3-氟苯基)-5-氨基乙酰氧甲基噁唑烷-2-酮盐酸盐，

(R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶)-5-基)-3-氟苯基)-5-(β-丙氨酰氧)甲基噁唑烷-2-酮三氟乙酸盐，

(R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶)-5-基)-3-氟苯基)-5-(β-丙氨酰氧)甲基噁唑烷-2-酮盐酸盐，

(R)-3-(4-(2-(2-甲基-[1,3,4]-噁二唑-5-基)吡啶)-5-基)-3-氟苯基)-5-(L-丙氨酰氧)甲基噁唑烷-2-酮三氟乙酸盐，

(R)-3-(4-(2-(2-甲基-[1,3,4]-噁二唑-5-基)吡啶)-5-基)-3-氟苯基)-5-(L-丙氨酰氧)甲基噁唑烷-2-酮盐酸盐，

(R)-3-(4-(2-(2-甲基-[1,3,4]-噁二唑-5-基)吡啶)-5-基)-3-氟苯基)-5-(L-缬氨酰氧)甲基噁唑烷-2-酮三氟乙酸盐，

(R)-3-(4-(2-(2-甲基-[1,3,4]-噁二唑-5-基)吡啶)-5-基)-3-氟苯基)-5-(L-缬氨酰氧)甲基噁唑烷-2-酮盐酸盐，

(R)-3-(4-(2-(2-甲基-[1,3,4]-噁二唑-5-基)吡啶)-5-基)-3-氟苯基)-5-(L-脯氨酰氧)甲基噁唑烷-2-酮三氟乙酸盐，

(R)-3-(4-(2-(2-甲基-[1,3,4]-噁二唑-5-基)吡啶)-5-基)-3-氟苯基)-5-(L-脯氨酰氧)甲基噁唑烷-2-酮盐酸盐，

(R)-3-(4-(2-(2-甲基-[1,3,4]-噁二唑-5-基)吡啶)-5-基)-3-氟苯基)-5-(β-丙氨酰氧)甲基噁唑烷-2-酮三氟乙酸盐，

(R)-3-(4-(2-(2-甲基-[1,3,4]-噁二唑-5-基)吡啶)-5-基)-3-氟苯基)-5-(β-丙氨酰氧)基噁唑烷-2-酮盐酸盐，

(R)-[3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基甲基]磷酸二钠,

(R)-[3-(4-(2-(2-甲基-[1,3,4]-噁二唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基磷酸二钠,

(R)-3-(4-(2-(1-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-羟甲基噁唑烷-2-酮,

(R)-3-(4-(2-(1-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-氨基乙酰氧甲基噁唑烷-2-酮三氟乙酸盐,

(R)-3-(4-(2-(1-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-氨基乙酰氧甲基噁唑烷-2-酮盐酸盐,

(R)-3-(4-(2-(1-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-(L-丙氨酰氧)甲基噁唑烷-2-酮三氟乙酸盐,

(R)-3-(4-(2-(1-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-(L-丙氨酰氧)甲基噁唑烷-2-酮盐酸盐,

(R)-3-(4-(2-(1-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-(L-缬氨酰氧)甲基噁唑烷-2-酮三氟乙酸盐,

(R)-3-(4-(2-(1-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-(L-缬氨酰氧)甲基噁唑烷-2-酮盐酸盐,

(R)-3-(4-(2-(1-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-(β-丙氨酰氧)甲基噁唑烷-2-酮三氟乙酸盐,

(R)-3-(4-(2-(1-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-(β-丙氨酰氧)甲基噁唑烷-2-酮盐酸盐,

(R)-[3-(4-(2-(1-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基磷酸二钠,

(R)-3-(4-(2-(1-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-([1,2,3]-三唑-1-基)甲基噁唑烷-2-酮,

单-[(R)-[3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]磷酸酯,

单-[(R)-[3-(4-(2-(1-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]磷酸酯。

14. 一种制备噁唑烷酮衍生物的方法,该方法包括:

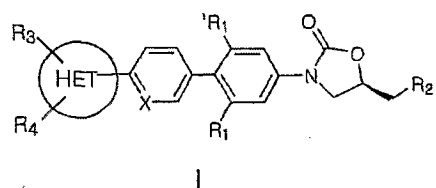
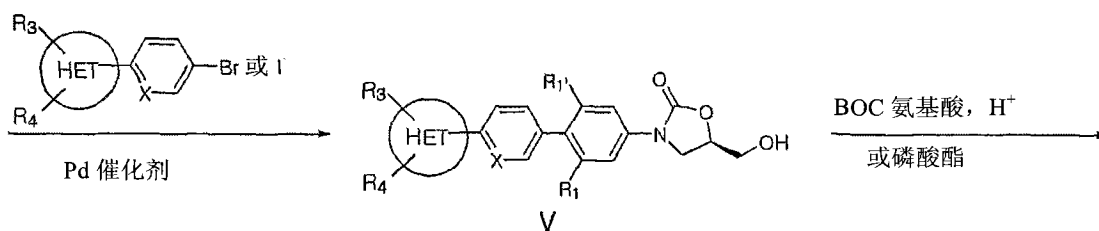
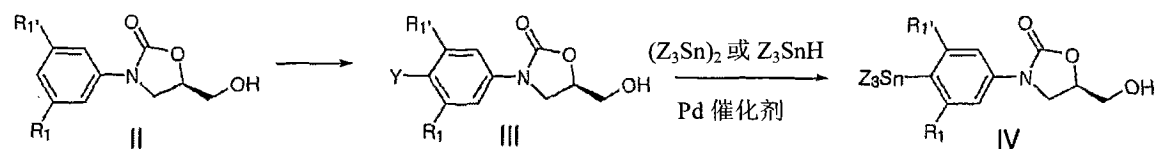
步骤 1,用卤素原子取代羟甲基噁唑烷酮衍生物(II)的苯基上的氢原子,由此形成衍生物(III);

步骤 2,用甲锡烷基取代衍生物(III)的卤素原子(Y),以形成衍生物(IV);

步骤 3,使衍生物(IV)与由溴或碘取代的吡啶或苯基衍生物反应,以形成具有吡啶环或苯环的噁唑烷酮衍生物(V);以及

步骤 4,使衍生物(V)与具有保护基的氨基酸反应,然后与酸反应,由此除去保护基和形成对应于式 1 的化合物的盐,或者使衍生物(V)与磷酸酯反应,然后与金属盐反应,由此形成对应于式 1 的化合物的盐;

<反应式 1>



在反应式 1 中,  $Z$  表示碳原子数为 1-4 的烷基,  $X$ 、 $R_1$ 、 $R_1'$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  和  $R_4$  如式 1 中所定义,  $Y$  表示卤素。

15. 根据权利要求 14 所述的方法, 其中, 在步骤 1 中, 所述卤素原子为碘原子。

16. 一种用于抗生素的药物组合物, 其特征在于, 所述药物组合物含有如权利要求 1-13 任意一项所述的噁唑烷酮衍生物或其药物可接受的盐作为有效成分。

## 新型噁唑烷酮衍生物

[0001] 本申请是申请日为2004年12月17日、申请号为200480037612.2、发明名称为“新型噁唑烷酮衍生物”的中国专利申请的分案申请。

## 技术领域

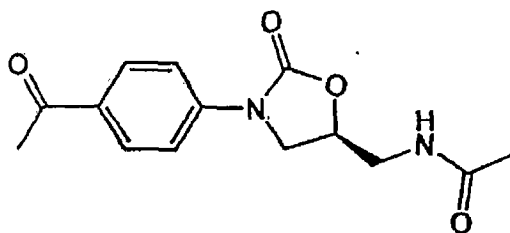
[0002] 本发明是关于新型噁唑烷酮衍生物及其制备方法以及含有该衍生物的用于抗生素的药物组合物。

## 背景技术

[0003] 用作口服抗菌剂的噁唑烷酮化合物不是发酵产品，而是人工合成的产物，噁唑烷酮衍生物的各种结构已公知。例如，US 4948801、4461773、4340606、4476136、4250318 和 4128654 中公开了 3-苯基-2-噁唑烷酮的单取代或二取代衍生物。EP 0312000、J. Med. Chem. 32, 1673(1989)、J. Med. Chem. 33, 2569(1990)、Tetrahedron, 45, 123(1989) 等公开了 下式 2 所示的 3-[一代苯基]-2-噁唑烷酮衍生物。

[0004] <式 2>

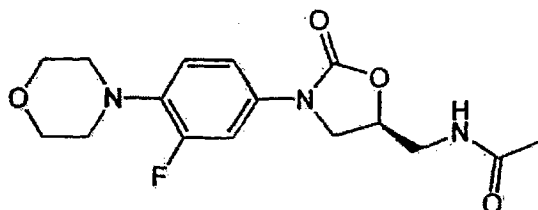
[0005]



[0006] Pharmacia & Upjohn 开发了式 3 和 4 所示的噁唑烷酮衍生物 (W093/23384、WO 95/14684 和 WO 95/07271)。成功地获得了美国食品与药品管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 的许可，名为“Zyvox”的式 3 所示的噁唑烷酮衍生物已进入市场。然而，人们发现这些常规的合成噁唑烷酮衍生物具有只对窄谱细菌显示抗菌活性、对人体有毒和体内治疗活性差的缺点。由于 Zyvox 在水中的溶解度仅为约 3 毫克 / 毫升，不适合用于注射，因此注射时受到限制。

[0007] <式 3>

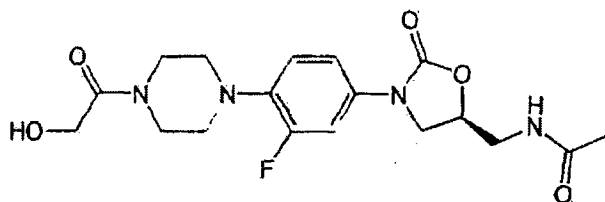
[0008]



[0009] <式 4>

[0010]





[0011] 此外,WO 93/09103 公开了苯环的 4 位由杂环如噻唑、吡啶和喹啉以及吡啶取代的苯基噁唑烷酮。然而,由于杂环具有简单的取代基如烷基或氨基,已知这些噁唑烷酮衍生物不能提供足够的药效。

[0012] WO 01/94342 描述了苯环的 4 位由吡啶或苯基衍生物取代的苯基噁唑烷酮的合成衍生物。这些合成的化合物对广谱菌具有有效的抑制活性,并且是比 Zyvox 更优异的抗生素。然而,由于溶解性小于 30 微克/毫升,这些化合物不能制成注射剂。

[0013] 因此,本发明人对噁唑烷酮衍生物进行了集中深入的研究,旨在克服现有技术遇到的上述问题,结果发现了噁唑烷酮衍生物及其前体药物,其中该前体药物通过氨基酸或磷酸酯与具有羟基的噁唑烷酮衍生物反应制得。此外,通过使用噁唑烷酮衍生物前体药物的氨基酸氨基合成有机酸或无机酸以及通过使用选自钠和钙中一种的磷酸盐的羟基可以轻易合成噁唑烷酮衍生物前体药物的盐。噁唑烷酮衍生物具有优异的抗菌活性和大大提高的溶解性。

## 发明内容

[0014] 本发明的目的是提供新型的噁唑烷酮衍生物。

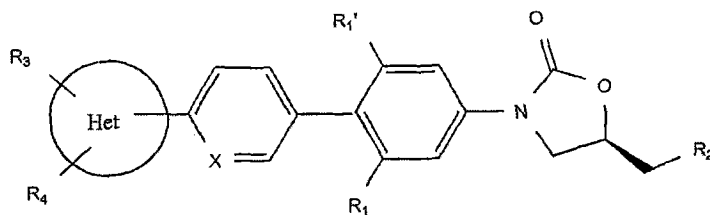
[0015] 本发明的另一个目的是提供制备上述衍生物的方法。

[0016] 本发明的又一个目的是提供含有上述衍生物的用于抗生素的药物组合物。

[0017] 本发明提供对应于下式 1 所定义的新型噁唑烷酮衍生物。

[0018] < 式 1 >

[0019]



[0020] 在式 1 中, X 表示碳或氮。

[0021]  $R_1$  和  $R_1'$  分别表示氢或氟。

[0022]  $R_2$  表示  $-NR_5R_6$ 、 $-OR_7$ 、三唑、氟、烷基磷酸酯、单磷酸酯、或磷酸酯的金属盐；

[0023]  $R_5$  和  $R_6$  相同或不同,分别表示氢、1-4 个碳原子的烷基或乙酰基；

[0024]  $R_7$  为氢、1-3 个碳原子的烷基或酰化氨基酸。当  $R_7$  为酰化氨基酸时,氨基酸为丙氨酸、氨基乙酸、脯氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、苯基丙氨酸、 $\beta$ -丙氨酸或缬氨酸。

[0025] Het 表示杂环或杂芳环,为吡咯、咪唑、哌嗪、哌啶、咪唑、1,2,4-三唑、1,2,3-三唑、四唑、吡唑、吡咯烷、噁唑、异噁唑、噁二唑、吡啶、嘧啶、噻唑或吡嗪。

[0026]  $R_3$  和  $R_4$  相同或不同,分别表示氢、由氰基取代或未取代的 1-4 个碳原子的烷基、 $-(CH_2)_m-OR_7$  ( $m$  表示 0、1、2、3 或 4) 或酮。

[0027] 对应于式 1 的噁唑烷酮衍生物可以用于药物可接受盐, 优选为通过使用药物可接受游离酸制备的酸加成盐 (acid addition salt)。游离酸可以为无机酸或有机酸。无机游离酸可以包括盐酸、溴酸、硫酸、磷酸等。有机游离酸可以包括柠檬酸、乙酸、乳酸、马来酸、富马酸、葡糖酸、甲磺酸、醛糖酸、琥珀酸、4- 甲苯磺酸、三氟乙酸、半乳糖醛酸、恩贝酸 (embonic acid)、谷氨酸、天冬氨酸等。

[0028] 根据本发明的噁唑烷酮衍生物的优选化合物包括下述化合物, 它们的结构如表 1 所述。

[0029] 1) (S)-3-(4-(2-(2- 氧-4- 甘氨酰氧甲基吡咯烷-1- 基) 吡啶-5- 基)-3- 氟苯基)-2- 氧代-5- 噁唑烷基甲基乙酰胺三氟乙酸盐,

[0030] 2) (S)-3-(4-(2-(4- 甘氨酰氧甲基-1,2,3- 三唑-1- 基) 吡啶-5- 基)-3- 氟苯基)-2- 氧代-5- 噁唑烷基甲基乙酰胺三氟乙酸盐,

[0031] 3) (S)-3-(4-(2-(5- 甘氨酰氧甲基异噁唑-3- 基) 吡啶-5- 基)-3- 氟苯基)-2- 氧代-5- 噁唑烷基甲基乙酰胺三氟乙酸盐,

[0032] 4) (R)-3-(4-(2-(2- 甲基四唑-5- 基) 吡啶-5- 基)-3- 氟苯基)-5-([1,2,4] 三唑-1- 基) 甲基噁唑烷-2- 酮,

[0033] 5) (S)-3-(4-(2-(2- 氧-3- 甘氨酰氧甲基吡咯烷-1- 基) 吡啶-5- 基)-3- 氟苯基)-2- 氧代-5- 噁唑烷基甲基乙酰胺三氟乙酸盐,

[0034] 6) (S)-3-(4-(2-(5- 甘氨酰氧甲基-[1,2,4] 噁二唑-3- 基) 吡啶-5- 基)-3- 氟苯基)-2- 氧代-5- 噁唑烷基甲基乙酰胺三氟乙酸盐,

[0035] 7) (S)-3-(4-(2-(5- 甘氨酰氧甲基-4,5- 二氢异噁唑-3- 基) 吡啶-5- 基)-3- 氟苯基)-2- 氧代-5- 噁唑烷基甲基乙酰胺三氟乙酸盐,

[0036] 8) (R)-3-(4-(2-(2- 甲基四唑-5- 基) 吡啶-5- 基)-3- 氟苯基)-5-([1,2,3] 三唑-2- 基) 甲基噁唑烷-2- 酮,

[0037] 9) (R)-3-(4-(2-(2- 甲基四唑-5- 基) 吡啶-5- 基)-3- 氟苯基)-5-([1,2,3] 三唑-1- 基) 甲基噁唑烷-2- 酮,

[0038] 10) (R)-3-(4-(2-(2- 甲基四唑-5- 基) 吡啶-5- 基)-3- 氟苯基)-5- 羟甲基噁唑烷-2- 酮,

[0039] 11) (S)-3-(4-(4-(4,5- 二甲基噁唑-2- 基) 苯基)-3- 氟苯基)-2- 氧代-5- 噁唑烷基甲基乙酰胺,

[0040] 12) (R)-3-(4-(2-(2- 甲基四唑-5- 基) 吡啶-5- 基)-3- 氟苯基)-5- 甘氨酰氧甲基噁唑烷-2- 酮三氟乙酸盐,

[0041] 13) (R)-3-(4-(2-(2- 甲基-[1,3,4] 噁二唑-5- 基) 吡啶-5- 基)-3- 氟苯基)-5-([1,2,3] 三唑-1- 基) 甲基噁唑烷-2- 酮,

[0042] 14) (R)-3-(4-(2-([1,2,4] 三唑-1- 基) 吡啶-5- 基)-3- 氟苯基)-5-([1,2,3] 三唑-1- 基) 甲基噁唑烷-2- 酮,

[0043] 15) (S)-3-(4-(2-(4,5- 二甲基唑-2- 基) 吡啶-5- 基)-3- 氟苯基)-2- 氧代-5- 噁唑烷基甲基乙酰胺,

[0044] 16) (R)-3-(4-(2-(2- 甲基-[1,3,4] 噁二唑-5- 基) 吡啶-5- 基)-3- 氟苯基)-5- 羟甲基噁唑烷-2- 酮,

- [0045] 17) (R)-3-(4-(2-([1,2,4] 三唑-1-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-羟甲基噁唑烷-2-酮,
- [0046] 18) (R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-氟甲基噁唑烷-2-酮,
- [0047] 19) (S)-3-(4-(2-(咪唑-1-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-氨基噁唑烷-2-酮盐酸盐,
- [0048] 20) (R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-(L-缬氨酰氧)甲基噁唑烷-2-酮三氟乙酸盐,
- [0049] 21) (R)-3-(4-(4-(4,5-二甲基唑-2-基)苯基)-3-氟苯基)-5-羟甲基噁唑烷-2-酮,
- [0050] 22) (R)-3-(4-(2-[1,2,3] 三唑-1-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-甘氨酸氧甲基噁唑烷-2-酮三氟乙酸盐,
- [0051] 23) (R)-3-(4-(4-(4,5-二甲基唑-2-基)苯基)-3-氟苯基)-5-甘氨酸氧甲基噁唑烷-2-酮三氟乙酸盐,
- [0052] 24) (R)-3-(4-(2-([1,2,3] 三唑-1-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-羟甲基噁唑烷-2-酮,
- [0053] 25) (S)-3-(4-(2-([1,2,3]-三唑-2-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基甲基乙酰胺,
- [0054] 26) (S)-3-(4-(4-(4(S)-羟甲基-4,5-二氢唑-2-基)苯基)-3-氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基甲基乙酰胺,
- [0055] 27) (R)-3-(4-(2-(2-甲基-[1,3,4] 噁二唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-甘氨酸氧甲基噁唑烷-2-酮三氟乙酸盐,
- [0056] 28) (S)-3-(4-(4-(4-羟甲基噁唑-2-基)苯基)-3-氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基甲基乙酰胺,
- [0057] 29) (R)-3-(4-(2-([1,2,3] 三唑-2-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-羟甲基噁唑烷-2-酮,
- [0058] 30) (S)-3-(4-(4-(4-甘氨酸氧甲基噁唑-2-基)苯基)-3-氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基甲基乙酰胺三氟乙酸盐,
- [0059] 31) (S)-3-(4-(4-(4-氰基甲基噁唑-2-基)苯基)-3-氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基甲基乙酰胺,
- [0060] 32) (R)-3-(4-(4-(4-氰甲基噁唑-2-基)苯基)-3-氟苯基)-5-羟甲基噁唑烷-2-酮,
- [0061] 33) (R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶)-5-基)-3-氟苯基)-5-甲氧甲基噁唑烷-2-酮,
- [0062] 34) (R)-3-(4-(4-(4-氰甲基噁唑-2-基)苯基)-3-氟苯基)-5-甘氨酸氧甲基噁唑烷-2-酮三氟乙酸盐,
- [0063] 35) (R)-3-(4-(2-[1,2,3] 三唑-2-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-甘氨酸氧甲基噁唑烷-2-酮三氟乙酸盐,
- [0064] 36) (R)-3-(4-(4-(4-羟甲基噁唑-2-基)苯基)-3-氟苯基)-5-([1,2,3] 三

唑-1-基)甲基噁唑烷-2-酮,

[0065] 37) (R)-3-(4-(4-(4-氨基乙酰氧甲基噁唑-2-基)苯基)-3-氟苯基)-5-([1,2,3]三唑-1-基)甲基噁唑烷-2-酮三氟乙酸盐,

[0066] 38) (R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶)-5-基)-3,5-二氟苯基)-5-羟甲基噁唑烷-2-酮,

[0067] 39) (R)-3-(4-(2-(2-甲基-[1,3,4]噁二唑-5-基)吡啶)-5-基)-3,5-二氟苯基)-5-羟甲基噁唑烷-2-酮,

[0068] 40) (R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶)-5-基)-3-氟苯基)-5-(N,N-二甲基氨基甲基)噁唑烷-2-酮,

[0069] 41) (S)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶)-5-基)-3-氟苯基)-5-(N-甲基氨基甲基)噁唑烷-2-酮,

[0070] 42) (R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶)-5-基)-3-氟苯基)-5-(L-丙氨酰氧)甲基噁唑烷-2-酮三氟乙酸盐,

[0071] 43) (R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶)-5-基)-3-氟苯基)-5-(L-缬氨酰氧)甲基噁唑烷-2-酮盐酸盐,

[0072] 44) (R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶)-5-基)-3-氟苯基)-5-(L-丙氨酰氧)甲基噁唑烷-2-酮盐酸盐,

[0073] 45) (R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶)-5-基)-3-氟苯基)-5-氨基乙酰氧甲基噁唑烷-2-酮盐酸盐,

[0074] 46) (R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶)-5-基)-3-氟苯基)-5-(L-脯氨酰氧)甲基噁唑烷-2-酮三氟乙酸盐,

[0075] 47) (R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶)-5-基)-3-氟苯基)-5-(L-脯氨酰氧)甲基噁唑烷-2-酮盐酸盐,

[0076] 48) (R)-3-(4-(2-(2-甲基-[1,3,4]噁二唑-5-基)吡啶)-5-基)-3-氟苯基)-5-氨基乙酰氧甲基噁唑烷-2-酮盐酸盐,

[0077] 49) (R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶)-5-基)-3-氟苯基)-5-(β-丙氨酰氧)甲基噁唑烷-2-酮三氟乙酸盐,

[0078] 50) (R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶)-5-基)-3-氟苯基)-5-(β-丙氨酰氧)甲基噁唑烷-2-酮盐酸盐,

[0079] 51) (R)-3-(4-(2-(2-甲基-[1,3,4]-噁二唑-5-基)吡啶)-5-基)-3-氟苯基)-5-(L-丙氨酰氧)甲基噁唑烷-2-酮三氟乙酸盐,

[0080] 52) (R)-3-(4-(2-(2-甲基-[1,3,4]-噁二唑-5-基)吡啶)-5-基)-3-氟苯基)-5-(L-丙氨酰氧)甲基噁唑烷-2-酮盐酸盐,

[0081] 53) (R)-3-(4-(2-(2-甲基-[1,3,4]-噁二唑-5-基)吡啶)-5-基)-3-氟苯基)-5-(L-缬氨酰氧)甲基噁唑烷-2-酮三氟乙酸盐,

[0082] 54) (R)-3-(4-(2-(2-甲基-[1,3,4]噁二唑-5-基)吡啶)-5-基)-3-氟苯基)-5-(L-缬氨酰氧)甲基噁唑烷-2-酮盐酸盐,

[0083] 55) (R)-3-(4-(2-(2-甲基-[1,3,4]-噁二唑-5-基)吡啶)-5-基)-3-氟苯基)-5-(L-脯氨酰氧)甲基噁唑烷-2-酮三氟乙酸盐,

- [0084] 56) (R)-3-(4-(2-(2-甲基-[1,3,4]噁二唑-5-基)吡啶)-5-基)-3-氟苯基)-5-(L-脯氨酰氧)甲基噁唑烷-2-酮盐酸盐,
- [0085] 57) (R)-3-(4-(2-(2-甲基-[1,3,4]-噁二唑-5-基)吡啶)-5-基)-3-氟苯基)-5-(β-丙氨酰氧)甲基噁唑烷-2-酮三氟乙酸盐,
- [0086] 58) (R)-3-(4-(2-(2-甲基-[1,3,4]噁二唑-5-基)吡啶)-5-基)-3-氟苯基)-5-(β-丙氨酰氧)基噁唑烷-2-酮盐酸盐,
- [0087] 59) (R)-[3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基磷酸二钠,
- [0088] 60) (R)-[3-(4-(2-(2-甲基-[1,3,4]-噁二唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基磷酸二钠,
- [0089] 61) (R)-3-(4-(2-(1-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-羟甲基噁唑烷-2-酮,
- [0090] 62) (R)-3-(4-(2-(1-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-氨基乙酰氧甲基噁唑烷-2-酮三氟乙酸盐,
- [0091] 63) (R)-3-(4-(2-(1-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-氨基乙酰氧甲基噁唑烷-2-酮盐酸盐,
- [0092] 64) (R)-3-(4-(2-(1-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-(L-丙氨酰氧)甲基噁唑烷-2-酮三氟乙酸盐,
- [0093] 65) (R)-3-(4-(2-(1-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-(L-丙氨酰氧)甲基噁唑烷-2-酮盐酸盐,
- [0094] 66) (R)-3-(4-(2-(1-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-(L-缬氨酰氧)甲基噁唑烷-2-酮三氟乙酸盐,
- [0095] 67) (R)-3-(4-(2-(1-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-(L-缬氨酰氧)甲基噁唑烷-2-酮盐酸盐,
- [0096] 68) (R)-3-(4-(2-(1-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-(β-丙氨酰氧)甲基噁唑烷-2-酮三氟乙酸盐,
- [0097] 69) (R)-3-(4-(2-(1-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-(β-丙氨酰氧)甲基噁唑烷-2-酮盐酸盐,
- [0098] 70) (R)-[3-(4-(2-(1-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基磷酸二钠,
- [0099] 71) (R)-3-(4-(2-(1-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-([1,2,3]-三唑-1-基)甲基噁唑烷-2-酮,
- [0100] 72) 单-[ (R)-[3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]磷酸酯,
- [0101] 73) 单-[ (R)-[3-(4-(2-(1-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]磷酸酯。
- [0102] [表 1]
- [0103]

化合物	结构	化合物	结构
1		11	
2		12	
3		13	
4		14	
5		15	
6		16	
7		17	
8		18	
9		19	
10		20	

[0104]

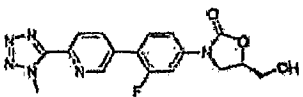
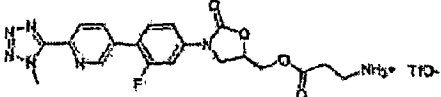
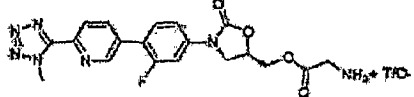
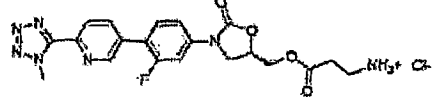
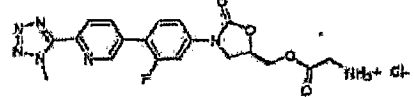
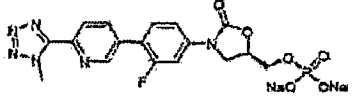
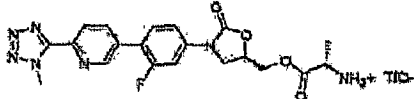
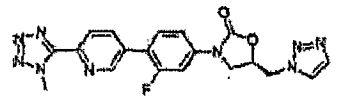
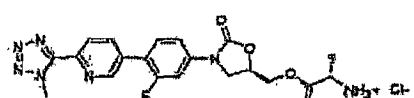
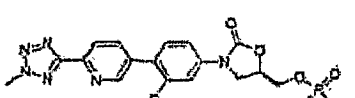
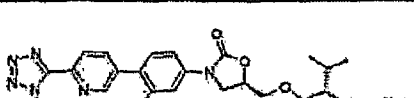
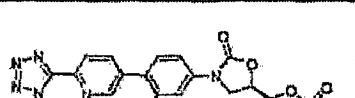
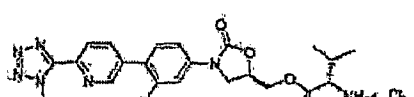
化合物	结构	化合物	结构
21		31	
22		32	
23		33	
24		34	
25		35	
26		36	
27		37	
28		38	
29		39	
30		40	

[0105]

化合物	结构	化合物	结构
41		51	
42		52	
43		53	
44		54	
45		55	
46		56	
47		57	
48		58	
49		59	
50		60	

[0106]



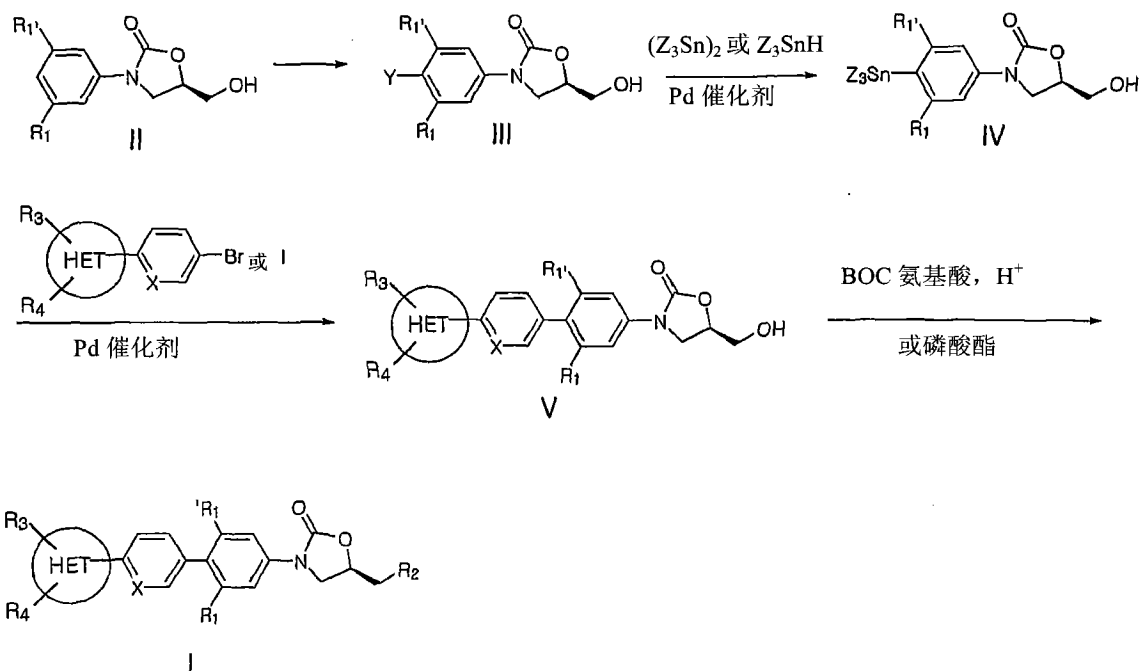
化合物	结构	化合物	结构
61		68	
62		69	
63		70	
64		71	
65		72	
66		73	
67			

[0107] 在表 1 中, 'Ac' 表示酰基, 'TfOH' 表示三氟乙酸。

[0108] 此外, 本发明提供了制备对应于式 1 的噁唑烷酮衍生物的方法, 如反应式 1 所示。

[0109] < 反应式 1 >

[0110]



[0111] 在反应式 1 中, Z 表示碳原子数为 1-4 的烷基, X、 $R_1$ 、 $R_1'$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  和  $R_4$  如式 1 中所定义, Y 表示卤素。

[0112] 根据本发明, 噁唑烷酮衍生物的制备方法包括: 用卤素原子取代羟甲基噁唑烷酮衍生物 (II) 的苯基上的氢原子, 由此形成衍生物 (III) (步骤 1);

[0113] 用甲锡烷基 (stannyl) 取代衍生物 (III) 的卤素原子 (Y), 以形成衍生物 (IV) (步骤 2);

[0114] 使衍生物 (IV) 与由溴或碘取代的吡啶或苯基衍生物反应, 以形成具有吡啶环或苯环的噁唑烷酮衍生物 (V) (步骤 3); 以及

[0115] 使衍生物 (V) 与具有保护基的氨基酸反应, 然后与酸反应, 由此除去保护基和形成对应于式 1 的化合物的盐, 或者使衍生物 (V) 与磷酸酯反应, 然后与金属盐反应, 由此形成对应于式 1 的化合物的盐 (步骤 4)。

[0116] 在步骤 1 中, 羟甲基噁唑烷酮的衍生物 (II) 可以通过常规方法合成。例如, 该方法可以包括用苄基氧羰基取代苯胺的氨基, 并将该取代化合物与丁酸缩水甘油酯在强碱条件下反应, 由此形成衍生物 (II)。该强碱条件可以通过加入强碱制得, 优选所述强碱可以包括正丁基锂、仲丁基锂、叔丁基锂等, 更优选正丁基锂。此外, 该方法优选在温度为约  $-78^{\circ}\text{C}$  在液氮条件下进行。

[0117] 步骤 1 是用卤素原子优选碘原子取代衍生物 (II) 的苯基上的氢原子。当氢原子被卤素原子取代时, 取代反应优选可以通过在室温下加入一氯化碘 (ICI) 或三氟乙酸银盐以及加入碘来实现。

[0118] 步骤 2 是通过加入钯催化剂使衍生物 (III) 与六甲基二锡 (hexamethylditin) 或三丁基氢化锡 (tributyltin hydride) 反应, 以形成衍生物 (IV), 其中碘原子由三甲基锡烷基或三丁基锡烷基取代。钯催化剂可以包括二氯双(三苯膦)钯 (II)、四(三苯膦)钯 (0) 等。优选步骤 2 在溶剂为 1,4-二噁烷、二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1-甲基-2-吡咯烷酮等, 温度为约  $90-150^{\circ}\text{C}$  的条件下进行。

[0119] 步骤 3 通过使衍生物 (IV) 与苯基或吡啶环上具有杂环的化合物反应进行, 以由此

形成衍生物 (V)。在步骤 3 中添加的钨催化剂可以与步骤 2 中的钨催化剂相同。步骤 3 优选在溶剂为二甲基甲酰胺、1-甲基-2-吡咯烷酮等,温度为约 100-120°C 下进行。

[0120] 步骤 4 通过使衍生物 (V) 与其中氨基由叔丁基氧羰基、二环己基碳二亚胺和 4-二甲氨基氨基吡啶保护的氨基酸反应进行,由此形成具有氨基的衍生物 (I)。氨基酸可以包括丙氨酸、氨基乙酸、脯氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、苯基丙氨酸、β-丙氨酸、缬氨酸等。溶剂包括二甲基甲酰胺、1-甲基-2-吡咯烷酮等。优选情况下,通过加入衍生物 (V) 与氨基酸的反应通过在室温下搅拌约 5 小时以上而进行。

[0121] 衍生物 (V) 和氨基酸的混合物与强酸如三氟乙酸等起反应,以脱去保护基团。将溶剂从混合物中移除并将混合物结晶,由此获得对应于式 1 的噁唑烷酮衍生物的盐。优选情况下,通过将氨基酸加入到衍生物 (V) 中的反应通过在室温下搅拌约 2 小时以上而进行。

[0122] 可以获得通过在位置 R<sub>3</sub> 或 R<sub>4</sub> 上使用氨基酸由类似于上述方法的已知方法制得的式 1 衍生物的盐。在该方法中已知的起始物料为 (S)-3-(4-三甲基烷锡-3-氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基甲基乙酰胺,该方法在 WO 0194342 中进行了描述。

[0123] 此外,衍生物 (I) 的磷酸酯金属盐可以通过将甲醇钠、氢氧化钠等加入到溶剂如甲醇、乙醇等的组合物中形成,该组合物通过将衍生物 (V) 溶解在三甲基磷酸酯或三乙基磷酸酯中、加入磷酰氯 (phosphorus oxy chloride) 并在室温下搅拌约 12 小时制得。磷酸酯金属盐可以通过以下步骤制得:将衍生物 (V) 与四唑和阿米迪特 (amidite) 衍生物在室温下反应;氧化反应后的化合物;合成烷基磷酸酯衍生物;使用强酸除去烷基,由此形成磷酸衍生物;并通过上述方法将该磷酸衍生物转化成磷酸酯金属盐。

[0124] 进一步地,本发明提供了含有对应于式 1 的噁唑烷酮衍生物的用于抗生素的药物组合物。

[0125] 本发明的噁唑烷酮衍生物显示出对广谱菌、耐二甲氧基苯青霉素金黄色葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 以及耐万古霉素肠球菌 (vancomycin resistant *Enterococci*, VRE) 具有抑制活性和在相对低浓度或在体内具有相对优异的抗菌活性。

[0126] 进一步地,本发明的衍生物可以显示对包括革兰氏阳性菌如葡萄球菌 (*Staphylococci*)、肠道球菌 (*Enterococci*) 和链球菌 (*Streptococci*), 厌氧微生物如类菌体 (*Bacteroides*) 和梭菌体 (*Clostridia*) 以及耐酸微生物如结核分支菌 (*Mycobacterium tuberculosis*)、鸟分支菌 (*Mycobacterium avium*) 在内的人和动物病原体的有力抗菌活性。

[0127] 具有羟基的噁唑烷酮衍生物与氨基酸或磷酸酯反应形成噁唑烷酮衍生物前体药物。这种前体药物比未形成前体药物的化合物具有更优异的溶解性:前体药物的溶解性大于 28 毫克/毫升,化合物的溶解性为 10 毫克/毫升 (化合物 10)。前体药物在水或酸性溶液中稳定,并通过血液中的酯酶和磷酸酯酶转化成羟甲基化合物,由此开发用于注射或口服的制剂。

[0128] 本发明的组合物可以包括至少一种具有类似于噁唑烷酮衍生物功能的有效成分。

[0129] 至于配制药物组合物,至少一种式 1 的化合物可以与至少一种药物可接受载体混合。药物可接受载体可以包括生理盐水、无菌水、林格氏溶液 (Ringer's solution)、生理盐水缓冲溶液、葡萄糖溶液、麦芽糖糊精溶液、甘油、乙醇等。根据用户需要,药物组

合物可以含有常规赋形剂,如抗氧化剂、缓冲剂、清污剂(soil cleaner)等。组合物也与稀释剂、崩解剂(diintegrant)、表面活性剂、粘合剂、润滑剂、水溶液、悬浮液等混合,形成注射剂、粉剂、胶囊、颗粒、片剂等。优选情况下,根据疾病或组分,制剂通过使用 Remington's Pharmaceutical Science(最新版)(Mack Publishing Company,Easton PA 等)所述的方法制备。

[0130] 本发明的化合物可以口服或肠道外给药,例如静脉、皮下、腹内、局部给药等。化合物的剂量可以随使用的具体化合物、给药方式、所要治疗的病症的症状和严重性、以及与治疗个体相关的各种身体因素而变化。当本发明的化合物在需要时以每千克体重约 10-25 毫克、优选 13-20 毫克的日剂量对个体给药时,根据本发明的用法可以获得满意的结果。更优选上述日剂量分成每天几次给药。

[0131] 在急性毒性测试中,噁唑烷酮衍生物的半致死剂量(LD<sub>50</sub>)显示大于 1 克/千克,因此发现该衍生物是稳定的。

[0132] 本发明的噁唑烷酮衍生物显示对广谱菌具有抑制活性和低毒性。通过具有羟基的化合物与氨基酸或磷酸酯反应制得的前体药物具有高水溶性。

[0133] 进一步地,本发明的衍生物可以显示对包括革兰氏阳性菌如葡萄球菌、肠道球菌和链球菌,厌氧微生物如类菌体和梭菌体以及耐酸微生物如结核分支菌、鸟分支菌在内的人和动物病原体的有力抗菌活性。

[0134] 因此,将含有该噁唑烷酮衍生物的组合物用于抗生素中。

## 具体实施方式

[0135] 给出的实施例仅用于解释目的,而不是限制本发明,在不背离本发明的精神和范围的情况下,可以对本发明作出各种改变。

[0136] 制备实施例 1 :N- 苯甲氧甲酰基 -3- 氟苯胺 (N-carbobenzyloxy-3-fluoroaniline) 的制备

[0137] 将 100 克 3- 氟苯胺溶于 1 升四氢呋喃 (THF) 中,并将 150 克 (1.8 摩尔) 碳酸氢钠 (NaHCO<sub>3</sub>) 加入到该溶液中,冷却到 0°C 后,将 154 毫升 N- 苯甲氧甲酰氯 (carbobenzyloxy chloride, CbzCl) 缓慢加入溶液中进行反应。在搅拌条件下将反应混合物在 0°C 下持续反应 2 小时,之后用 0.5 升乙酸乙酯萃取反应体系,分离后,有机层用盐水洗涤,用无水硫酸镁 (MgSO<sub>4</sub>) 干燥并真空浓缩,残留物用正己烷洗涤两次,得到为白色晶体的 132 克标题化合物,收率 85%。

[0138] 制备实施例 2 : (R)-3-(3- 氟苯基)-2- 氧代 -5- 噁唑烷基甲醇的制备

[0139] 将 132 克制备实施例 1 制得的 N- 苯甲氧甲酰基 -3- 氟苯胺溶于 1.3 升四氢呋喃中,并将溶液冷却至 -78°C。将 370 毫升正丁基锂 (1.6 摩尔/升,正己烷) 在氮气气氛下慢慢加入到溶液中,然后搅拌 10 分钟。将 84 毫升 (R)-(-)- 丁酸缩水甘油酯慢慢加入到反应混合物中,在相同的温度下搅拌 2 小时,然后在室温下反应 24 小时。反应完成后,往溶液中加入氯化铵溶液,并在室温下用 0.5 升乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤分离所得的有机层,并用无水硫酸镁干燥、真空浓缩。将所得残留物溶于 100 毫升乙酸乙酯中并用正己烷洗涤,得到白色晶体,该白色晶体纯化为 80 克标题化合物,收率 70%。

[0140] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.85 (t, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.23 (dd, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.02 (t,

1H), 3.80 (dd, 1H), 3.60 (br dd, 2H).

[0141] 制备实施例 3:(R)-3-(4-碘代-3-氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基甲醇的制备

[0142] 将 30 克制备实施例 2 制得的 (R)-3-(3-氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基甲醇溶于 300 毫升乙腈中, 并将 46 克三氟乙酸银盐 ( $\text{CF}_3\text{COOAg}$ ) 和 43 克碘化物加入到溶液中, 在室温下搅拌 1 天后, 往溶液中加入水, 并用乙酸乙酯萃取, 分离所得的有机层用盐水洗涤并脱水。然后将残留物过滤、真空浓缩并干燥, 由此得到 44 克标题化合物, 收率 94%。

[0143]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.77 (t, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.20 (dd, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.07 (t, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.67 (m, 2H), 3.56 (m, 3H)

[0144] 制备实施例 4:(R)-3-(4-三丁基锡基-3-氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基甲醇的制备

[0145] 将 50 克制备实施例 3 制得的 (R)-3-(4-碘代-3-氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基甲醇溶于 660 毫升二, 4-噁烷中, 并将 52 克六丁基二锡 ( $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2$ ) 和 9.3 克二氯双(三苯膦)钯加入到溶液中, 搅拌 2 小时。溶液利用次乙酰塑料 (celite) 过滤并真空干燥, 所得残留物通过柱色谱提纯, 得到 45 克标题化合物。

[0146]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.74 (m, 3H), 5.20 (t, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.08 (t, 1H), 3.82 (dd, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 1.48 (m, 6H), 1.24 (m, 6H), 1.06 (m, 6H), 0.83 (t, 9H)

[0147] 制备实施例 5:2-氰基-5-溴吡啶的制备

[0148] 将 100 克 2,5-二溴吡啶溶于 1 升二甲基甲酰胺中, 在室温下将 32 克氰化铜和 17.8 克氰化钠加入溶液中, 在温度为  $150^\circ\text{C}$  下将溶液搅拌 7 小时进行反应。冷却至室温后, 反应混合物中加入水, 并用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤并脱水、过滤和真空浓缩, 得到 54 克标题化合物, 收率 70%。

[0149]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.76 (s, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.58 (dd, 1H)

[0150] 制备实施例 6:2-(四唑-5-基)-5-溴吡啶的制备

[0151] 将 10 克制备实施例 5 制得的 2-氰基-5-溴吡啶溶于 100 毫升二甲基甲酰胺中, 在室温下将 5.33 克叠氮化钠和 4.4 克氯化铵加入到溶液中, 溶液在温度为  $110^\circ\text{C}$  下搅拌 3 小时进行反应。反应混合物中加入水, 然后用乙酸乙酯萃取, 分离所得的有机层用盐水洗涤、脱水、过滤并真空浓缩, 由此得到 10.5 克标题化合物, 收率 85%。

[0152] 制备实施例 7:2-(1-甲基四唑-5-基)-5-溴吡啶和 2-(2-甲基四唑-5-基)-5-溴吡啶的制备

[0153] 将 10.5 克制备实施例 6 制得的 2-(四唑-5-基)-5-溴吡啶溶于 100 毫升二甲基甲酰胺中, 然后将 6.5 克氢氧化钠加入到溶液中, 并在  $0^\circ\text{C}$  下将 9.3 克碘代甲烷慢慢加入到溶液中。溶液在室温下搅拌 6 小时, 然后加入水, 并用乙酸乙酯萃取。然后所得有机层用盐水洗涤、脱水、过滤、真空浓缩并通过柱色谱提纯, 得到 4 克 2-(1-甲基四唑-5-基)-5-溴吡啶和 5 克 2-(2-甲基四唑-5-基)-5-溴吡啶。

[0154] 1)2-(1-甲基四唑-5-基)-5-溴吡啶

[0155]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.77 (t, 1H), 8.23 (dd, 1H), 8.04 (dd, 1H), 4.46 (s, 3H)

[0156] 2)2-(2-甲基四唑-5-基)-5-溴吡啶

[0157]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.80 (t, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.98 (dd, 1H), 4.42 (s, 3H)

[0158] 制备实施例 8:2-(2-甲基-[1,3,4]-噁二唑-5-基)-5-溴吡啶的制备

[0159] 将 8.6 克制备实施例 6 制得的 2-(四唑-5-基)-5-溴吡啶溶于 130 毫升乙酸酐中,然后将 15 毫升吡啶加入溶液中,并搅拌 3 小时进行反应。反应混合物中加入乙酸乙酯进行萃取,分离出有机层。然后用水和盐水洗涤有机层。将有机层干燥、过滤并真空浓缩,得到 7.3 克标题化合物,收率 80%。

[0160]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  7.99 (t, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.27 (dd, 1H), 1.83 (s, 3H)

[0161] 制备实施例 9:2-([1,2,3]三唑-1-基)-5-溴吡啶和 2-([1,2,3]三唑-2-基)-5-溴吡啶的制备

[0162] 将 20 克 2,5-二溴吡啶溶于 200 毫升 1-甲基-2-吡咯烷酮中。将 35 克碳酸钾加入溶液中并在温度为 100°C 下搅拌 10 小时。反应混合物中加入乙酸乙酯,用水和盐水洗涤所得有机层。将有机层干燥、过滤和真空浓缩,以获得 6 克 2-([1,2,3]三唑-1-基)-5-溴吡啶和 4 克 2-([1,2,3]三唑-2-基)-5-溴吡啶。

[0163] 1)2-([1,2,3]三唑-1-基)-5-溴吡啶

[0164]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  8.53 (dd, 2H), 8.10 (d, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.82 (s, 1H)

[0165] 2)2-([1,2,3]三唑-2-基)-5-溴吡啶

[0166]  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  8.60 (t, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.87 (s, 2H)

[0167] 实施例 1:(R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-羟甲基噁唑烷-2-酮(化合物 10)的制备

[0168] 将 37 克 (R)-3-(4-三丁基锡基-3-氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基甲醇溶于 150 毫升 1-甲基-2-吡咯烷酮中。在室温下将 19.7 克 2-(2-甲基四唑-5-基)-5-溴吡啶、10.44 克氯化锂和 2.9 克二氯双(三苯膦)钯(II)加入溶液中,然后在 120°C 下搅拌 4 小时。将水加入反应混合物中,然后用乙酸乙酯萃取。分离所得的有机层用盐水洗涤、脱水、过滤、真空浓缩并通过柱色谱纯化,得到 8 克标题化合物,收率 26%。

[0169]  $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  8.90 (s, 1H), 8.18 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.49 (dd, 1H), 5.25 (t, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.46 (s, 3H), 4.14 (t, 1H), 3.88 (dd, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.58 (m, 1H)

[0170] 实施例 2:(R)-3-(4-(2-(2-甲基-[1,3,4]噁二唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-羟甲基噁唑烷-2-酮(化合物 16)的制备

[0171] 利用类似于实施例 1 的方法制备 6.6 克(收率 30%)标题化合物,不同的是,使用 14.3 克 2-(2-甲基-[1,3,4]噁二唑-5-基)-5-溴吡啶代替 2-(2-甲基四唑-5-基)-5-溴吡啶作为起始物料。

[0172]  $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  8.93 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.71 (m, 2H), 7.50 (dd, 1H), 5.25 (t, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.14 (t, 1H), 3.89 (dd, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 2.64 (s, 3H)

[0173] 实施例 3:(R)-3-(4-(2-([1,2,4]三唑-1-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-羟甲基噁唑烷基-2-酮(化合物 17)的制备

[0174] 根据与实施例 1 相同的步骤制备 150 毫克(收率 48%)标题化合物,不同的是,使用 200 毫克 2-([1,2,4]三唑-1-基)-5-溴吡啶代替 2-(2-甲基四唑-5-基)-5-溴吡啶作为起始物料。

[0175] 实施例 4:(R)-3-(4-(4-(4,5-二甲基唑-2-基)苯基)-3-氟苯基)-5-羟甲基噁唑烷-2-酮(化合物 21)的制备

[0176] 根据与实施例 1 相同的步骤制备 780 毫克(收率 76%)标题化合物,不同的是,使

用 1 克 4-(4,5-二甲基唑-2-基)溴苯代替 2-(2-甲基四唑-5-基)-5-溴吡啶作为起始物料。

[0177]  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.96(s, 1H), 7.94(s, 1H), 7.63(m, 4H), 7.44(dd, 1H), 5.23(t, 1H), 4.72(m, 1H), 4.12(t, 1H), 3.87(dd, 1H), 3.68(m, 1H), 3.56(m, 1H), 2.32(s, 3H), 2.10(s, 3H)

[0178] 实施例 5:(R)-3-(4-(2-([1,2,3]三唑-1-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-羟甲基噁唑烷-2-酮(化合物 24)的制备

[0179] 根据与实施例 1 相同的步骤制备 1.2 克标题化合物,不同的是,使用 2 克 2-([1,2,3]三唑-1-基)-5-溴吡啶代替 2-(2-甲基四唑-5-基)-5-溴吡啶作为起始物料。

[0180]  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.88(s, 1H), 8.76(s, 1H), 8.28(d, 1H), 8.21(d, 1H), 8.01(s, 1H), 7.70(m, 2H), 7.51(dd, 1H), 5.26(t, 1H), 4.75(m, 1H), 4.14(t, 1H), 3.90(dd, 1H), 3.68(m, 1H), 3.58(m, 1H)

[0181] 实施例 6:(R)-3-(4-(2-([1,2,3]三唑-2-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-羟甲基噁唑烷-2-酮(化合物 29)的制备

[0182] 根据与实施例 1 相同的步骤制备 0.7 克标题化合物,不同的是,使用 1 克 2-([1,2,3]三唑-2-基)-5-溴吡啶代替 2-(2-甲基四唑-5-基)-5-溴吡啶作为起始物料。

[0183]  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.74(s, 1H), 8.25(dd, 1H), 8.23(s, 1H), 8.11(d, 1H), 7.69(m, 3H), 7.49(dd, 1H), 5.24(t, 1H), 4.75(m, 1H), 4.14(t, 1H), 3.89(dd, 1H), 3.68(m, 1H), 3.59(m, 1H)

[0184] 实施例 7:(R)-3-(4-(4-(4-氰甲基噁唑-2-基)苯基)-3-氟苯基)-5-羟甲基噁唑烷-2-酮(化合物 32)的制备

[0185] 根据与实施例 1 相同的步骤制备 520 毫克标题化合物,不同的是,使用 1 克(4-(4-氰甲基噁唑-2-基)-5-溴苯代替 2-(2-甲基四唑-5-基)-5-溴吡啶作为起始物料。

[0186]  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.04(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.65(m, 5H), 7.47(dd, 1H), 5.24(t, 1H), 4.74(m, 1H), 4.23(s, 2H), 4.13(t, 1H), 3.88(dd, 1H), 3.68(m, 1H), 3.59(m, 1H)

[0187] 实施例 8:(R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶)-5-基)-3,5-二氟苯基)-5-羟甲基噁唑烷-2-酮(化合物 38)的制备

[0188] 根据与实施例 1 相同的步骤制备标题化合物,不同的是,使用(R)-3-(4-三丁基锡基-3,4-二氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基甲醇代替(R)-3-(4-三丁基锡基-3-氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基甲醇作为起始物料。

[0189]  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.81(s, 1H), 8.25(d, 1H), 8.10(d, 1H), 7.54(d, 2H), 5.25(t, 1H), 4.77(m, 1H), 4.47(s, 3H), 4.13(t, 1H), 3.89(dd, 1H), 3.68(m, 1H), 3.57(m, 1H)

[0190] 实施例 9:(R)-3-(4-(2-(2-甲基-[1,3,4]噁二唑-5-基)吡啶)-5-基)-3,4-二氟苯基)-5-羟甲基噁唑烷-2-酮(化合物 39)的制备

[0191] 通过使用(R)-3-(4-三丁基锡基-3,4-二氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基甲醇和 2-(2-甲基-[1,3,4]噁二唑-5-基)-5-溴吡啶作为起始物料根据与实施例 1 相同的步骤制备标题化合物。

[0192]  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.83(s, 1H), 8.25(d, 1H), 8.15(d, 1H), 7.55(d, 2H), 5.25(t,

1H), 4.77 (m, 1H), 4.13 (t, 1H), 3.89 (dd, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 2.63 (s, 3H)

[0193] 实施例 10 : (R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-甘氨酸氧甲基噁唑烷-2-酮三氟乙酸盐 (化合物 12) 的制备

[0194] 将 4 克 (R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-羟甲基噁唑烷-2-酮三氟乙酸 (化合物 10) 溶于 25 毫升二甲基甲酰胺中。在室温下将 3.34 克 1,3-二环己基碳二亚胺、2.36 克 BOC-氨基乙酸和 0.2 克 4-二甲基氨基吡啶加入溶液中, 然后搅拌 10 小时。反应混合物中加入水, 然后用乙酸乙酯萃取, 分离所得的有机层用盐水洗涤、脱水、过滤、真空浓缩并通过柱色谱提纯。真空浓缩后所得残留物溶解在 70 毫升二氯甲烷中, 加入 30 毫升三氯乙酸, 在室温下搅拌 2 小时, 残留物用乙醇和乙酸乙酯洗涤并真空浓缩得到 4.47 克标题化合物, 收率 76%。

[0195]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.92 (s, 1H), 8.19 (s, 3H), 8.17 (m, 2H), 7.77 (t, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.49 (dd, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.46 (m, 2H), 4.47 (s, 3H), 4.24 (t, 1H), 3.92 (dd, 1H), 3.90 (s, 2H)

[0196] 实施例 11 : (R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-(L-缬氨酸氧)甲基噁唑烷-2-酮三氟乙酸盐 (化合物 20) 的制备

[0197] 采用类似于实施例 10 所述的方法利用 BOC-缬氨酸而不是 BOC-氨基乙酸制备标题化合物。

[0198]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.92 (s, 1H), 8.40 (s, 3H), 8.21 (m, 2H), 7.76 (t, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.48 (dd, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.63 (dd, 1H), 4.47 (s, 3H), 4.43 (dd, 1H), 4.28 (t, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.93 (dd, 1H), 2.14 (m, 1H), 0.98 (d, 3H), 0.95 (d, 3H)

[0199] 实施例 12 : (R)-3-(4-(2-[1,2,3]三唑-1-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-甘氨酸氧甲基噁唑烷-2-酮三氟乙酸盐 (化合物 22) 的制备

[0200] 采用类似于实施例 10 所述的方法利用化合物 24 制备标题化合物。

[0201]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.87 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.33 (s, 3H), 8.29 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.77 (t, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 5.02 (m, 1H), 4.49 (m, 2H), 4.23 (t, 1H), 3.93 (m, 3H)

[0202] 实施例 13 : (R)-3-(4-(4-(4,5-二甲基唑-2-基)苯基)-3-氟苯基)-5-甘氨酸氧甲基噁唑烷-2-酮三氟乙酸盐 (化合物 23) 的制备

[0203] 采用类似于实施例 10 所述的方法利用化合物 21 制备标题化合物。

[0204]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.31 (s, 3H), 7.97 (d, 2H), 7.64 (m, 4H), 7.45 (dd, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.47 (m, 2H), 4.25 (t, 1H), 3.94 (dd, 1H), 3.90 (s, 2H)

[0205] 实施例 14 : (R)-3-(4-(2-甲基-[1,3,4]噁二唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-甘氨酸氧甲基噁唑烷-2-酮三氟乙酸盐 (化合物 27) 的制备

[0206] 采用类似于实施例 10 所述的方法利用化合物 16 制备标题化合物。

[0207]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.96 (s, 1H), 8.31 (s, 3H), 8.22 (s, 2H), 7.76 (t, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.50 (dd, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.50 (m, 2H), 4.25 (t, 1H), 3.94 (dd, 1H), 3.91 (s, 2H), 2.63 (s, 3H)

[0208] 实施例 15 : (R)-3-(4-(4-(4-氰甲基噁唑-2-基)苯基)-3-氟苯基)-5-甘氨酸氧甲基噁唑烷-2-酮三氟乙酸盐 (化合物 34) 的制备



[0209] 采用类似于实施例 10 所述的方法利用化合物 32 制备标题化合物。

[0210]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.25 (s, 3H), 8.03 (d, 2H), 7.68 (m, 5H), 7.44 (dd, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.48 (m, 2H), 4.25 (m, 3H), 3.92 (m, 3H)

[0211] 实施例 16 : (R)-3-(4-(2-[1,2,3] 三唑-2-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-甘氨酸氧甲基噁唑烷-2-酮三氟乙酸盐 (化合物 35) 的制备

[0212] 采用类似于实施例 10 所述的方法利用化合物 29 制备标题化合物。

[0213]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.78 (s, 1H), 8.23 (m, 2H), 8.22 (s, 3H), 8.20 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.48 (dd, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.49 (m, 2H), 4.24 (t, 1H), 3.92 (dd, 1H), 3.89 (s, 2H)

[0214] 实施例 17 : (S)-3-(4-(2-(2-氧-4-甘氨酸氧甲基吡咯烷-1-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基甲基乙酰胺三氟乙酸盐 (化合物 1) 的制备

[0215] 1、第一步

[0216] 将 1.8 克 (S)-3-(4-三甲基锡烷基-3-氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基甲基乙酰胺溶于 14 毫升 1-甲基-2-吡咯烷酮中。在室温下将 1.03 克 2-(2-氧-4-羟甲基吡咯烷-1-基)-5-溴吡啶、0.55 克氯化锂和 0.15 克二氯双(三苯膦)钯(II) 加入溶液中, 然后在 110 $^{\circ}\text{C}$  下搅拌 2 小时, 将水加入反应混合物中并用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤后, 将分离所得的有机层脱水、过滤、真空浓缩并用柱色谱提纯, 由此得到 410 毫克 (S)-3-(4-(2-(2-氧-4-羟甲基吡咯烷-1-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基甲基乙酰胺, 收率 21%。

[0217] 2、第二步

[0218] 将 50 毫克步骤 1 中制得的化合物溶于 2.3 毫升二甲基甲酰胺中。在室温下将 35 毫克 1,3-二环己基碳二亚胺、25 毫克 BOC-氨基乙酸和 2.1 毫克 4-二甲基氨基吡啶加入溶液中, 然后搅拌 10 小时, 将水加入反应混合物中并用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤后, 将分离所得的有机层脱水、过滤、真空浓缩并用柱色谱提纯。将浓缩所得残留物溶于 2 毫升二氯甲烷中, 加入 1 毫升三氟乙酸, 然后在室温下搅拌 2 小时, 所得残留物用乙醇和乙酸乙酯洗涤, 真空蒸发, 获得 140 毫克标题化合物。

[0219]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.60 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.28 (s, 3H), 8.25 (m, 1H), 8.08 (dd, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.42 (dd, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.16 (q, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.83 (s, 3H)

[0220] 实施例 18 : (S)-3-(4-(2-(4-甘氨酸氧甲基-[1,2,3] 三唑-1-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基甲基乙酰胺三氟乙酸盐 (化合物 2) 的制备

[0221] 根据与实施例 17 相同的步骤制备标题化合物, 不同的是, 使用 2-(4-羟甲基-[1,2,3] 三唑-1-基)-5-溴吡啶代替 2-(2-氧-4-羟甲基吡咯烷-1-基)-5-溴吡啶作为起始物料。

[0222]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.96 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.22 (m, 6H), 7.74 (t, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.48 (dd, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.78 (m, 1H), 4.19 (t, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.79 (dd, 1H), 3.43 (m, 2H), 1.83 (s, 3H)

[0223] 实施例 19 : (S)-3-(4-(2-(5-甘氨酸氧甲基异噁唑-3-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基甲基乙酰胺三氟乙酸盐 (化合物 3) 的制备

[0224] 根据与实施例 17 相同的步骤制备标题化合物,不同的是,使用 2-(5-羟甲基异噁唑)-5-溴吡啶代替 2-(2-氧-4-羟甲基吡咯烷-1-基)-5-溴吡啶作为起始物料。

[0225]  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.89(s, 1H), 8.26(s, 3H), 8.12(m, 2H), 7.72(t, 1H), 7.64(dd, 1H), 7.48(dd, 1H), 7.21(s, 1H), 5.49(s, 2H), 4.77(m, 1H), 4.17(t, 1H), 3.98(s, 2H), 3.79(m, 1H), 3.43(m, 2H), 1.83(s, 3H)

[0226] 实施例 20:(S)-3-(4-(2-(2-氧-3-甘氨酸氧吡咯烷-1-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基甲基乙酰胺三氟乙酸盐(化合物 5)的制备

[0227] 根据与实施例 17 相同的步骤制备标题化合物,不同的是,使用 2-(2-氧-3-羟吡咯烷-1-基)-5-溴吡啶代替 2-(2-氧-4-羟甲基吡咯烷-1-基)-5-溴吡啶作为起始物料。

[0228]  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.60(s, 1H), 8.33(d, 1H), 8.28(s, 3H), 8.25(m, 1H), 8.05(d, 1H), 7.63(m, 2H), 7.42(dd, 1H), 5.78(t, 1H), 4.78(m, 1H), 4.16(q, 2H), 3.98(s, 2H), 3.85(m, 1H), 3.78(m, 1H), 3.43(m, 2H), 2.62(m, 1H), 2.12(m, 1H), 1.83(s, 3H)

[0229] 实施例 21:(S)-3-(4-(2-(5-甘氨酸氧甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基甲基乙酰胺三氟乙酸盐(化合物 6)的制备

[0230] 根据与实施例 17 相同的步骤制备标题化合物,不同的是,使用 2-(5-羟甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-5-溴吡啶代替 2-(2-氧-4-羟甲基吡咯烷-1-基)-5-溴吡啶作为起始物料。

[0231]  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.95(s, 1H), 8.32(s, 3H), 8.21(m, 3H), 7.75(t, 1H), 7.65(dd, 1H), 7.47(d, 1H), 5.67(s, 1H), 4.78(m, 1H), 4.18(t, 1H), 4.05(s, 2H), 3.80(m, 1H), 3.43(m, 2H), 1.83(s, 3H)

[0232] 实施例 22:(S)-3-(4-(2-(5-甘氨酸氧甲基-4,5-二氢异噁唑-3-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基甲基乙酰胺三氟乙酸盐(化合物 7)的制备

[0233] 根据与实施例 17 相同的步骤制备标题化合物,不同的是,使用 2-(5-羟甲基-4,5-二氢异噁唑-1-基)-5-溴吡啶代替 2-(2-氧-4-羟甲基吡咯烷-1-基)-5-溴吡啶作为起始物料。

[0234]  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.81(s, 1H), 8.27(t, 1H), 8.24(s, 3H), 8.05(m, 2H), 7.69(m, 2H), 7.44(d, 1H), 5.04(m, 1H), 4.76(m, 1H), 4.41(dd, 1H), 4.32(m, 1H), 4.17(t, 1H), 3.86(s, 2H), 3.77(m, 1H), 3.60(m, 1H), 3.44(m, 2H), 1.83(s, 3H)

[0235] 实施例 23:(S)-3-(4-(4-(4-甘氨酸氧甲基噻唑-2-基)苯基)-3-氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基甲基乙酰胺三氟乙酸盐(化合物 30)的制备

[0236] 根据与实施例 17 相同的步骤制备标题化合物,不同的是,使用 4-(4-羟甲基噻唑-2-基)-5-溴苯代替 2-(2-氧-4-羟甲基吡咯烷-1-基)-5-溴吡啶作为起始物料。

[0237]  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.25(s, 3H), 8.00(d, 2H), 7.85(s, 1H), 7.69(m, 4H), 7.44(dd, 1H), 5.63(s, 2H), 4.76(m, 1H), 4.16(t, 1H), 3.93(s, 2H), 3.79(dd, 1H), 3.43(m, 2H), 1.83(s, 3H)

[0238] 实施例 24:(R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-([1,2,4]三唑-1-基)甲基噁唑烷-2-酮(化合物 4)的制备

[0239] 1、第一步

[0240] 将 1 克 (R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-羟甲基

噁唑烷-2-酮(化合物10)溶于14毫升二氯甲烷中。在室温下将0.46克甲磺酰氯、0.75毫升三乙胺加入溶液中并在相同温度下搅拌30分钟。用水和盐水洗涤反应混合物,然后萃取。有机层脱水、过滤并真空浓缩,由此得到1克(R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-甲磺酰氧甲基噁唑烷-2-酮,收率82%。

[0241] 2、第二步

[0242] 将第一步制得的化合物溶于15毫升二甲基甲酰胺中。在室温下将300毫克1,2,4-三唑和100毫克氢氧化钠(60%)加入溶液中,并搅拌2天。用乙酸乙酯萃取反应混合物,然后用水和盐水洗涤分离所得的有机层。将有机层脱水、过滤和真空浓缩。通过柱色谱提纯由浓缩制得的残留物,获得400毫克标题化合物,收率43%。

[0243]  $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  8.91(s, 1H), 8.57(s, 1H), 8.19(m, 2H), 7.74(t, 1H), 7.58(dd, 1H), 7.42(dd, 1H), 5.13(m, 1H), 4.64(m, 2H), 4.46(s, 3H), 4.28(t, 1H), 3.99(dd, 1H)

[0244] 实施例25:(R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-([1,2,3]三唑-2-基)甲基噁唑烷-2-酮(化合物8)和(R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-([1,2,3]三唑-1-基)甲基噁唑烷-2-酮(化合物9)的制备

[0245] 根据与实施例24相同的步骤制备化合物8和化合物9,不同的是加入1,2,3-三唑而不是1,2,4-三唑,然后通过柱色谱将化合物分离。

[0246] (化合物8)  $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  8.90(s, 1H), 8.19(m, 2H), 7.82(s, 2H), 7.71(t, 1H), 7.59(dd, 1H) 7.41(dd, 1H), 5.22(m, 1H), 4.86(m, 2H), 4.46(s, 3H), 4.30(t, 1H), 3.98(dd, 1H)

[0247] (化合物9)  $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  8.90(s, 1H), 8.18(m, 3H), 7.75(s, 1H), 7.72(t, 1H), 7.59(dd, 1H) 7.42(dd, 1H), 5.22(m, 1H), 4.86(m, 2H), 4.46(s, 3H), 4.30(t, 1H), 3.98(dd, 1H)

[0248] 实施例26:(R)-3-(4-(2-(2-甲基-[1,3,4]噁二唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-([1,2,3]三唑-1-基)甲基噁唑烷-2-酮(化合物13)的制备

[0249] 根据与实施例24相同的步骤制备标题化合物,不同的是加入1,2,3-三唑和使用化合物16作为起始物料。

[0250]  $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  8.92(s, 1H), 8.20(s, 2H), 8.17(s, 1H), 7.75(s, 1H), 7.73(t, 1H), 7.61(dd, 1H) 7.43(dd, 1H), 5.18(m, 1H), 4.85(m, 2H), 4.29(t, 1H), 3.96(dd, 1H), 2.62(s, 3H)

[0251] 实施例27:(R)-3-(4-(2-([1,2,4]三唑-1-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-([1,2,3]三唑-1-基)甲基噁唑烷-2-酮(化合物14)的制备

[0252] 根据与实施例24相同的步骤制备标题化合物,不同的是加入1,2,3-三唑和使用化合物17作为起始物料。

[0253]  $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  9.40(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.32(s, 2H), 8.25(d, 1H), 8.17(s, 1H), 7.96(d, 1H), 7.75(s, 1H), 7.71(t, 1H), 7.60(dd, 1H) 7.42(dd, 1H), 5.18(m, 1H), 4.86(m, 2H), 4.29(t, 1H), 3.96(dd, 1H)

[0254] 实施例28:(R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-氟甲基噁唑烷-2-酮(化合物18)的制备

[0255] 将 100 毫克化合物 10 溶于 5 毫升二氯甲烷中。将 43 毫克三氟化二乙基氨基硫 (diethylaminosulfurtrifluoride, DAST) 和 0.078 毫升三乙胺加入溶液中, 然后搅拌 24 小时。浓缩后, 通过柱色谱将反应混合物提纯, 得到标题化合物 75 毫克, 收率 75%。

[0256]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.91 (s, 1H), 8.19 (m, 2H), 7.74 (t, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.49 (dd, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.89 (m, 2H), 4.46 (s, 3H), 4.23 (t, 1H), 3.95 (dd, 1H)

[0257] 实施例 29 : (S)-3-(4-(2-(咪唑-1-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-氨基噁唑烷-2-酮盐酸盐 (化合物 19) 的制备

[0258] 将 2.5 克 (S)-3-(4-(2-(咪唑-1-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基甲基乙酰胺溶于 3.4 毫升乙醇和 30.6 毫升吡啶中。在室温下将 2.36 克羟胺加入到溶液中并在温度为 100°C 下搅拌 10 小时。反应混合物用乙酸乙酯萃取, 用水和盐水洗涤分离所得的有机层。有机层脱水、过滤并真空浓缩。浓缩所得的残留物通过柱色谱将提纯并溶于四氢呋喃溶液中, 用盐酸饱和并搅拌 10 分钟。将由上述反应制得的固体重结晶, 得到 1 克标题化合物。

[0259] 实施例 30 : (S)-3-(4-(4-(4,5-二甲基唑-2-基)苯基)-3-氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基甲基乙酰胺 (化合物 11) 的制备

[0260] 按照与实施例 1 相同的步骤制备标题化合物, 不同的是, 加入 4-(4,5-二甲基唑-2-基)-溴苯和使用 (S)-3-(4-三甲基锡烷基-3-氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基甲基乙酰胺作为起始物料。

[0261]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.24 (m, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.62 (m, 4H), 7.45 (dd, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.16 (t, 1H), 3.79 (dd, 1H), 3.41 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.83 (s, 3H)

[0262] 实施例 31 : (S)-3-(4-(2-(4,5-二甲基唑-2-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基甲基乙酰胺 (化合物 15) 的制备

[0263] 按照与实施例 1 相同的步骤制备标题化合物, 不同的是, 加入 4-(4,5-二甲基唑-2-基)-溴吡啶和使用 (S)-3-(4-三甲基锡烷基-3-氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基甲基乙酰胺作为起始物料。

[0264]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.81 (s, 1H), 8.24 (t, 1H), 8.07 (m, 2H), 7.77 (t, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.45 (dd, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.18 (t, 1H), 3.79 (dd, 1H), 3.42 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.84 (s, 3H)

[0265] 实施例 32 : (S)-3-(4-(2-([1,2,3]-三唑-2-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基甲基乙酰胺 (化合物 25) 的制备

[0266] 按照与实施例 1 相同的步骤制备标题化合物, 不同的是, 加入 2-([1,2,3]-三唑-2-基)-5-溴吡啶和使用 (S)-3-(4-三甲基锡烷基-3-氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基甲基乙酰胺作为起始物料。

[0267]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.74 (s, 1H), 8.24 (m, 2H), 8.19 (s, 2H), 8.11 (d, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.45 (dd, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.18 (t, 1H), 3.79 (dd, 1H), 3.43 (m, 2H), 1.84 (s, 3H)

[0268] 实施例 33 : (S)-3-(4-(4-(4(S)-羟甲基-4,5-二氢唑-2-基)苯基)-3-氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基甲基乙酰胺 (化合物 26) 的制备

[0269] 按照与实施例 1 相同的步骤制备标题化合物, 不同的是, 加入 4-(4(S)-羟甲基-4,

5-二氢唑-2-基)-溴苯和使用(S)-3-(4-三甲基锡烷基-3-氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基甲基乙酰胺作为起始物料。

[0270]  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.23(t, 1H), 7.91(d, 2H), 7.62(m, 4H), 7.42(dd, 1H), 4.82(t, 1H), 4.78(m, 1H), 4.41(t, 1H), 4.28(m, 2H), 4.16(t, 1H), 3.79(dd, 1H), 3.61(m, 1H), 3.48(m, 1H), 3.43(m, 2H), 1.84(s, 3H)

[0271] 实施例 34:(S)-3-(4-(4-氰基甲基噁唑-2-基)苯基)-3-氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基甲基乙酰胺(化合物 31)的制备

[0272] 按照与实施例 1 相同的步骤制备标题化合物,不同的是,加入 4-(4-氰基甲基噁唑-2-基)溴苯和使用(S)-3-(4-三甲基锡烷基-3-氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基甲基乙酰胺作为起始物料。

[0273]  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.25(t, 1H), 8.00(d, 2H), 7.67(m, 4H), 7.44(dd, 1H), 4.79(m, 1H), 4.23(s, 2H), 4.14(t, 1H), 3.79(dd, 1H), 3.43(m, 2H), 1.83(s, 3H)

[0274] 实施例 35:(R)-3-(4-(4-(4-羟甲基噁唑-2-基)苯基)-3-氟苯基)-5-([1,2,3]三唑-1-基)甲基噁唑烷-2-酮(化合物 36)的制备

[0275] 按照与实施例 1 相同的步骤制备标题化合物,不同的是,加入 4-(4-羟甲基噁唑-2-基)溴苯和使用(R)-3-(4-三甲基锡烷基-3-氟苯基)-5-[1,2,3]-三唑-1-基-噁唑烷-2-酮作为起始物料。

[0276]  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.16(s, 1H), 8.00(d, 2H), 7.75(s, 1H), 7.64(dd, 2H), 7.62(t, 1H), 7.52(dd, 1H), 7.48(s, 1H), 7.36(dd, 1H), 5.40(t, 1H), 5.18(m, 1H), 4.85(d, 2H), 4.62(d, 2H), 4.28(t, 1H), 3.95(dd, 1H)

[0277] 实施例 36:(R)-3-(4-(4-(4-氨基乙酰氧甲基噁唑-2-基)苯基)-3-氟苯基)-5-([1,2,3]三唑-1-基)甲基噁唑烷-2-酮三氟乙酸盐(化合物 37)的制备

[0278] 按照与实施例 1 相同的步骤制备标题化合物,不同的是,使用(R)-3-(4-(4-(4-羟甲基噁唑-2-基)苯基)-3-氟苯基)-5-([1,2,3]三唑-1-基)甲基噁唑烷-2-酮作为起始物料。

[0279]  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.29(s, 3H), 8.17(s, 1H), 8.00(d, 2H), 7.85(s, 1H), 7.75(s, 1H), 7.69(dd, 2H), 7.67(t, 1H), 7.55(dd, 1H), 7.43(dd, 1H), 5.36(s, 2H), 5.19(m, 1H), 4.86(d, 2H), 4.28(t, 1H), 4.28(t, 1H)

[0280] 实施例 37:(R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶)-5-基)-3-氟苯基)-5-甲氧甲基噁唑烷-2-酮(化合物 33)的制备

[0281] 将 400 毫克由实施例 24 第二步制得的(R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶)-5-基)-3-氟苯基)-5-甲磺酰氧甲基噁唑烷-2-酮溶于 10 毫升甲醇中。在室温下将 90 毫克甲醇钠加入溶液中,并在室温下搅拌 1 天。用乙酸乙酯萃取溶液,用水和盐水洗涤分离所得的有机层。有机层脱水、过滤、真空浓缩并通过柱色谱提纯,得到 200 毫克标题化合物,收率 58%。

[0282]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.90(s, 1H), 8.29(d, 1H), 8.04(d, 1H), 7.61(dd, 1H), 7.58(t, 1H), 7.38(dd, 1H), 4.80(m, 1H), 4.45(s, 3H), 4.08(t, 1H), 3.96(dd, 1H), 3.67(m, 2H), 3.43(s, 3H)

[0283] 实施例 38:(R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶)-5-基)-3-氟苯基)-5-(N,

N-二甲基氨基甲基)噁唑烷-2-酮(化合物40)的制备

[0284] 将100毫克由实施例24第二步制得的(R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶)-5-基)-3-氟苯基)-5-甲磺酰氧甲基噁唑烷-2-酮溶于5毫升二甲基甲酰胺中。在室温下将30毫克二甲胺盐酸盐加入溶液中,并在60℃下将溶液搅拌30小时。然后用乙酸乙酯萃取溶液,用水和盐水洗涤分离所得的有机层。使用柱色谱提纯通过脱水、过滤、真空浓缩有机层所得的残留物,得到70毫克标题化合物,收率76%。

[0285]  $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  8.91(s, 1H), 8.19(m, 2H), 7.76(t, 1H), 7.65(dd, 1H), 7.49(dd, 1H), 4.98(m, 1H), 4.63(s, 3H), 4.27(m, 3H), 3.94(dd, 1H), 2.79(s, 3H), 2.74(s, 3H)

[0286] 实施例39:(S)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶)-5-基)-3-氟苯基)-5-N-甲基氨基甲基噁唑烷-2-酮(化合物41)的制备

[0287] 将200毫克由实施例24第一步制得的(R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶)-5-基)-3-氟苯基)-5-甲磺酰氧甲基噁唑烷-2-酮溶于7毫升二甲基甲酰胺中。在室温下将100毫克甲胺盐酸盐和240毫克碳酸钾加入溶液中,并在80℃下将溶液搅拌30小时。然后用乙酸乙酯萃取溶液,用水和盐水洗涤分离所得的有机层。使用柱色谱提纯通过脱水、过滤、真空浓缩有机层所得的残留物,得到80毫克标题化合物,收率45%。

[0288]  $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  8.91(s, 1H), 8.18(m, 2H), 7.73(t, 1H), 7.66(dd, 1H), 7.47(dd, 1H), 7.17(m, 1H), 4.94(m, 1H), 4.46(s, 3H), 4.25(m, 3H), 3.85(dd, 1H), 2.49(d, 3H)

[0289] 实施例40:(R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶)-5-基)-3-氟苯基)-5-(L-丙氨酰氧)甲基噁唑烷-2-酮三氟乙酸盐(化合物42)的制备

[0290] 采用与实施例10相同的步骤制备标题化合物,不同的是,使用BOC-L-丙氨酸代替BOC-氨基乙酸。

[0291]  $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  8.91(s, 1H), 8.42(s, 3H), 8.20(m, 2H), 7.75(t, 1H), 7.67(dd, 1H), 7.48(dd, 1H), 5.05(m, 1H), 4.61(dd, 1H), 4.46(s, 3H), 4.41(dd, 1H), 4.26(t, 1H), 4.18(m, 1H), 3.96(dd, 1H), 1.36(d, 3H)

[0292] 实施例41:(R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶)-5-基)-3-氟苯基)-5-(L-缬氨酰氧)甲基噁唑烷-2-酮盐酸盐(化合物43)的制备

[0293] 将实施例1制得的500毫克化合物20溶于水中,通过加入碳酸氢钠水溶液控制溶液的pH值为5,用乙酸乙酯萃取水层,然后将由盐酸饱和的乙醚溶液慢慢加入到有机层中,过滤出由上述方法制得的固体并真空干燥,得到200毫克标题化合物,收率46%。

[0294]  $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  8.92(s, 1H), 8.54(bs, 3H), 8.20(m, 2H), 7.76(t, 1H), 7.65(dd, 1H), 7.49(dd, 1H), 5.04(m, 1H), 4.58(dd, 1H), 4.46(s, 3H), 4.41(dd, 1H), 4.26(t, 1H), 3.95(m, 2H), 2.17(m, 1H), 0.97(d, 3H), 0.94(d, 3H)

[0295] 实施例42:(R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶)-5-基)-3-氟苯基)-5-(L-丙氨酰氧)甲基噁唑烷-2-酮盐酸盐(化合物44)的制备

[0296] 采用与实施例41相同的步骤制备标题化合物,不同的是,使用化合物42。

[0297]  $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  8.92(s, 1H), 8.52(bs, 3H), 8.20(m, 2H), 7.75(t, 1H), 7.66(dd, 1H), 7.49(dd, 1H), 5.05(m, 1H), 4.60(dd, 1H), 4.46(s, 3H), 4.41(dd, 1H), 4.26(t, 1H), 4.18(m, 1H), 4.00(dd, 1H), 1.37(d, 3H)

[0298] 实施例43:(R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶)-5-基)-3-氟苯基)-5-氨

基乙酰氧甲基噁唑烷-2-酮盐酸盐（化合物 45）的制备

[0299] 采用与实施例 41 相同的步骤制备标题化合物，不同的是，使用化合物 12。

[0300]  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.91(s, 1H), 8.48(bs, 3H), 8.18(m, 2H), 7.75(t, 1H), 7.65(dd, 1H), 7.49(dd, 1H), 5.03(m, 1H), 4.48(m, 2H), 4.46(s, 3H), 4.24(t, 1H), 3.99(dd, 1H), 3.86(m, 2H)

[0301] 实施例 44:(S)-3-(4-(4-(4-羟甲基噁唑-2-基)苯基-5-基)-3-氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基甲基乙酰胺（化合物 28）的制备

[0302] 采用与实施例 1 相同的步骤制备标题化合物，不同的是，使用(S)-3-(4-三甲基锡烷基-3-氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基甲基乙酰胺作为起始物料和 4-(4-羟甲基噁唑-2-基)-溴苯。

[0303]  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.24(t, 1H), 7.98(d, 2H), 7.65(m, 2H), 7.59(m, 2H), 7.43(s, 1H), 7.41(dd, 1H), 5.40(t, 1H), 4.79(m, 1H), 4.63(d, 2H), 4.16(t, 1H), 3.79(dd, 1H), 3.43(m, 2H), 1.84(s, 3H)

[0304] 实施例 45:(R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶)-5-基)-3-氟苯基)-5-(L-脯氨酰氧)甲基噁唑烷-2-酮三氟乙酸盐（化合物 46）的制备

[0305] 采用与实施例 10 相同的步骤制备标题化合物，不同的是，使用 BOC-L-脯氨酸而不是 BOC-氨基乙酸。

[0306]  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.25(bs, 2H), 8.91(s, 1H), 8.20(m, 2H), 7.76(t, 1H), 7.65(dd, 1H), 7.48(dd, 1H), 5.05(m, 1H), 4.57(dd, 1H), 4.45(s, 3H), 4.41(dd, 1H), 4.26(t, 1H), 3.96(dd, 1H), 3.23(m, 2H), 2.21(m, 1H), 1.92(m, 3H).

[0307] 实施例 46:(R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶)-5-基)-3-氟苯基)-5-(L-脯氨酰氧)甲基噁唑烷-2-酮盐酸盐（化合物 47）的制备

[0308] 采用与实施例 41 相同的步骤制备标题化合物，不同的是，使用化合物 46。

[0309]  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.11(bs, 2H), 8.91(s, 1H), 8.20(m, 2H), 7.76(t, 1H), 7.65(dd, 1H), 7.49(dd, 1H), 5.05(m, 1H), 4.55(dd, 1H), 4.46(s, 3H), 4.41(dd, 1H), 4.25(t, 1H), 4.01(dd, 1H), 3.36(m, 2H), 2.07(m, 1H), 1.89(m, 3H)

[0310] 实施例 47:(R)-3-(4-(2-(2-甲基-[1,3,4]噁二唑-5-基)吡啶)-5-基)-3-氟苯基)-5-氨基乙酰氧甲基噁唑烷-2-酮盐酸盐（化合物 48）的制备

[0311] 采用与实施例 41 相同的步骤制备标题化合物，不同的是，使用化合物 27。

[0312]  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.92(s, 1H), 8.48(s, 3H), 8.21(s, 2H), 7.76(t, 1H), 7.66(dd, 1H), 7.48(dd, 1H), 5.04(m, 1H), 4.47(m, 2H), 4.23(t, 1H), 3.94(m, 1H), 3.84(d, 2H), 2.62(s, 3H)

[0313] 实施例 48:(R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶)-5-基)-3-氟苯基)-5-( $\beta$ -丙氨酰氧)甲基噁唑烷-2-酮三氟乙酸盐（化合物 49）的制备

[0314] 采用与实施例 10 相同的步骤制备标题化合物，不同的是，使用 BOC- $\beta$ -丙氨酸而不是 BOC-氨基乙酸。

[0315]  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.91(s, 1H), 8.20(m, 2H), 7.75(t, 1H), 7.73(bs, 3H), 7.68(dd, 1H), 7.48(dd, 1H), 5.02(m, 1H), 4.46(s, 3H), 4.36(m, 2H), 4.26(t, 1H), 3.93(dd, 1H), 3.02(m, 2H), 2.70(t, 2H)

[0316] 实施例 49 : (R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶)-5-基)-3-氟苯基)-5-(β-丙氨酰氧)甲基噁唑烷-2-酮盐酸盐(化合物 50)的制备

[0317] 采用与实施例 41 相同的步骤制备标题化合物,不同的是,使用化合物 49。

[0318]  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.91(s, 1H), 8.22(m, 2H), 8.11(bs, 3H), 7.76(t, 1H), 7.65(dd, 1H), 7.48(dd, 1H), 5.02(m, 1H), 4.46(s, 3H), 4.36(m, 2H), 4.23(t, 1H), 3.95(m, 1H), 3.00(m, 2H), 2.74(t, 2H)

[0319] 实施例 50 : (R)-3-(4-(2-(2-甲基-[1,3,4]-噁二唑-5-基)吡啶)-5-基)-3-氟苯基)-5-(L-丙氨酰氧)甲基噁唑烷-2-酮三氟乙酸盐(化合物 51)的制备

[0320] 采用与实施例 10 相同的步骤制备标题化合物,不同的是,使用化合物 16 和 BOC-L-丙氨酸。

[0321]  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.93(s, 1H), 8.39(bs, 3H), 8.21(s, 2H), 7.76(t, 1H), 7.68(dd, 1H), 7.49(dd, 1H), 5.04(m, 1H), 4.61(dd, 1H), 4.40(dd, 1H), 4.28(t, 1H), 4.18(dd, 1H), 3.95(dd, 1H), 2.62(s, 3H), 1.36(d, 3H)

[0322] 实施例 51 : (R)-3-(4-(2-(2-甲基-[1,3,4]-噁二唑-5-基)吡啶)-5-基)-3-氟苯基)-5-(L-丙氨酰氧)甲基噁唑烷-2-酮盐酸盐(化合物 52)的制备

[0323] 采用与实施例 41 相同的步骤制备标题化合物,不同的是,使用化合物 51。

[0324]  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.93(s, 1H), 8.61(bs, 3H), 8.21(s, 2H), 7.76(t, 1H), 7.65(dd, 1H), 7.49(dd, 1H), 5.05(m, 1H), 4.58(dd, 1H), 4.39(dd, 1H), 4.25(t, 1H), 4.12(m, 1H), 4.00(dd, 1H), 2.62(s, 3H), 1.36(d, 3H)

[0325] 实施例 52 : (R)-3-(4-(2-(2-甲基-[1,3,4]-噁二唑-5-基)吡啶)-5-基)-3-氟苯基)-5-(L-缬氨酰氧)甲基噁唑烷-2-酮三氟乙酸盐(化合物 53)的制备

[0326] 采用与实施例 10 相同的步骤制备标题化合物,不同的是,使用化合物 16 和 BOC-L-缬氨酸。

[0327]  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.93(s, 1H), 8.40(bs, 3H), 8.21(s, 2H), 7.75(t, 1H), 7.68(dd, 1H), 7.48(dd, 1H), 5.04(m, 1H), 4.62(dd, 1H), 4.40(dd, 1H), 4.26(t, 1H), 3.99(d, 1H), 3.92(dd, 1H), 2.62(s, 3H), 2.12(m, 1H), 0.97(d, 3H), 0.94(d, 3H)

[0328] 实施例 53 : (R)-3-(4-(2-(2-甲基-[1,3,4]-噁二唑-5-基)吡啶)-5-基)-3-氟苯基)-5-(L-缬氨酰氧)甲基噁唑烷-2-酮盐酸盐(化合物 54)的制备

[0329] 采用与实施例 41 相同的步骤制备标题化合物,不同的是,使用化合物 53。

[0330]  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.93(s, 1H), 8.60(bs, 3H), 8.21(s, 2H), 7.75(t, 1H), 7.67(dd, 1H), 7.49(dd, 1H), 5.04(m, 1H), 4.58(dd, 1H), 4.42(dd, 1H), 4.26(t, 1H), 3.92(m, 1H), 2.62(s, 3H), 2.12(m, 1H), 0.97(d, 3H), 0.94(d, 3H)

[0331] 实施例 54 : (R)-3-(4-(2-(2-甲基-[1,3,4]-噁二唑-5-基)吡啶)-5-基)-3-氟苯基)-5-(L-脯氨酰氧)甲基噁唑烷-2-酮三氟乙酸盐(化合物 55)的制备

[0332] 采用与实施例 10 相同的步骤制备标题化合物,不同的是,使用化合物 16 和 BOC-L-脯氨酸。

[0333]  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.20(bs, 2H), 8.93(s, 1H), 8.21(s, 2H), 7.77(t, 1H), 7.66(dd, 1H), 7.50(dd, 1H), 5.04(m, 1H), 4.59(dd, 1H), 4.43(m, 2H), 4.26(t, 1H), 3.96(dd, 1H), 3.21(m, 2H), 2.62(s, 3H), 2.21(m, 1H), 1.95(m, 1H), 1.89(m, 2H)



[0334] 实施例 55 : (R)-3-(4-(2-(2-甲基-[1,3,4]噁二唑-5-基)吡啶)-5-基)-3-氟苯基)-5-(L-脯氨酰氧)甲基噁唑烷-2-酮盐酸盐(化合物 56)的制备

[0335] 采用与实施例 41 相同的步骤制备标题化合物,不同的是,使用化合物 55。

[0336]  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.18(bs, 2H), 8.93(s, 1H), 8.21(s, 2H), 7.76(t, 1H), 7.65(dd, 1H), 7.49(dd, 1H), 5.05(m, 1H), 4.57(dd, 1H), 4.43(m, 2H), 4.26(t, 1H), 4.00(dd, 1H), 3.21(m, 2H), 2.62(s, 3H), 2.21(m, 1H), 1.95(m, 1H), 1.89(m, 2H)

[0337] 实施例 56 : (R)-3-(4-(2-(2-甲基-[1,3,4]-噁二唑-5-基)吡啶)-5-基)-3-氟苯基)-5-( $\beta$ -丙氨酰氧)甲基噁唑烷-2-酮三氟乙酸盐(化合物 57)的制备

[0338] 采用与实施例 10 相同的步骤制备标题化合物,不同的是,使用化合物 16 和 BOC- $\beta$ -丙氨酸。

[0339]  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.92(s, 1H), 8.21(s, 2H), 7.88(bs, 3H), 7.76(t, 1H), 7.68(dd, 1H), 7.49(dd, 1H), 5.02(m, 1H), 4.36(m, 2H), 4.25(t, 1H), 3.94(dd, 1H), 3.03(m, 2H), 2.70(t, 2H), 2.62(s, 3H)

[0340] 实施例 57 : (R)-3-(4-(2-(2-甲基-[1,3,4]噁二唑-5-基)吡啶)-5-基)-3-氟苯基)-5-( $\beta$ -丙氨酰氧)甲基噁唑烷-2-酮盐酸盐(化合物 58)的制备

[0341] 采用与实施例 41 相同的步骤制备标题化合物,不同的是,使用化合物 57。

[0342]  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.92(s, 1H), 8.21(s, 2H), 8.08(bs, 3H), 7.76(t, 1H), 7.68(dd, 1H), 7.49(dd, 1H), 5.02(m, 1H), 4.36(m, 2H), 4.25(t, 1H), 3.96(dd, 1H), 3.00(m, 2H), 2.71(t, 2H), 2.62(s, 3H)

[0343] 实施例 58 : 单-[(R)-[3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]磷酸酯(化合物 72)和 (R)-[3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基磷酸二钠(化合物 59)的制备

[0344] 1、第一步

[0345] 将 1 克化合物 10 溶于 10 毫升混合溶剂(四氢呋喃:二氯甲烷=1:1)中。在室温下将 0.6 克四唑和 2.3 克双四丁基二异丙基磷酰胺(di-tetrabutyl diisopropylphosphoamidite)加入溶液中并在室温下搅拌 15 小时。反应混合物冷冻至  $-78^\circ\text{C}$ , 加入 0.7 克间氯过苯甲酸并搅拌 2 小时。反应混合物搅拌 2 小时后,反应混合物升温至室温。将乙酸乙酯加入反应混合物中。用硫酸氢钠、碳酸氢钠和盐水洗涤分离所得的有机层、脱水、过滤并真空浓缩,随后通过柱色谱提纯,由此得到 0.71 克 (R)-[3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基磷酸双(四丁基酯),收率 71%。

[0346]  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.90(s, 1H), 8.18(m, 2H), 7.74(t, 1H), 7.68(dd, 1H), 7.49(dd, 1H), 4.98(m, 1H), 4.46(s, 3H), 4.23(t, 1H), 4.18(m, 1H), 4.09(m, 1H), 3.89(dd, 1H), 1.39(s, 9H), 1.38(s, 9H)

[0347] 将由上述方法制得的晶体溶于甲醇和氯仿的混合物中,然后在室温下将 3.4 毫升甲醇钠(0.3 摩尔/升甲醇溶液)加入溶液中,搅拌 10 小时。浓缩反应混合物制得残留物。将残留物结晶、过滤,由此获得 300 毫克标题化合物(化合物 59)。

[0348]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.27(s, 1H), 7.56(dd, 2H), 7.06(m, 2H), 6.90(m, 1H), 4.79(m, 1H),

4. 63 (s, 3H), 3. 90 (m, 4H)

[0349] 2、第二步

[0350] 将第一步制得的化合物 (0. 7 克) 溶于 30 毫升二氯甲烷中。在室温下将 15 毫升三氟乙酸加入溶液中并搅拌 1 小时。将反应混合物真空浓缩, 制得残留物。残留物用乙醇和乙醚结晶, 得到 400 毫克单 -[(R)-[3-(4-(2-(2- 甲基四唑 -5- 基) 吡啶 -5- 基) -3- 氟苯基) -2- 氧代 -5- 噁唑烷基] 甲基] 磷酸酯 (化合物 72)。

[0351]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8. 92 (s, 1H), 8. 20 (m, 2H), 7. 74 (t, 1H), 7. 66 (dd, 1H), 7. 500 (dd, 1H), 4. 95 (m, 1H), 4. 46 (s, 3H), 4. 21 (t, 1H), 4. 05 (m, 2H), 3. 91 (dd, 1H)

[0352] 实施例 59 : (R)-[3-(4-(2-(2- 甲基 -[1, 3, 4]- 噁二唑 -5- 基) 吡啶 -5- 基) -3- 氟苯基) -2- 氧代 -5- 噁唑烷基] 甲基磷酸二钠 (化合物 60) 的制备

[0353] 利用类似于实施例 58 的方式使用化合物 16 制备标题化合物。

[0354]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8. 33 (s, 1H), 7. 65 (dd, 2H), 7. 17 (m, 2H), 6. 90 (m, 1H), 4. 79 (m, 1H), 4. 63 (s, 3H), 3. 94 (t, 1H), 3. 78 (m, 3H)

[0355] 实施例 60 : (R)-3-(4-(2-(1- 甲基四唑 -5- 基) 吡啶 -5- 基) -3- 氟苯基) -5- 羟甲基噁唑烷 -2- 酮 (化合物 61) 的制备

[0356] 利用类似于实施例 1 的方式使用 2-(1- 甲基四唑 -5- 基) -5- 溴吡啶制备标题化合物。

[0357]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8. 98 (s, 1H), 8. 30 (m, 2H), 7. 75 (m, 2H), 7. 53 (dd, 1H), 5. 25 (t, 1H), 4. 76 (m, 1H), 4. 44 (s, 3H), 4. 14 (t, 1H), 3. 89 (dd, 1H), 3. 69 (m, 1H), 3. 58 (m, 1H)

[0358] 实施例 61 : (R)-3-(4-(2-(1- 甲基四唑 -5- 基) 吡啶 -5- 基) -3- 氟苯基) -5- 氨基乙酰氧甲基噁唑烷 -2- 酮三氟乙酸盐 (化合物 62) 的制备

[0359] 利用类似于实施例 10 的方式使用 2-(1- 甲基四唑 -5- 基) -5- 溴吡啶制备标题化合物。

[0360]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8. 95 (s, 1H), 8. 20 (s, 3H), 8. 19 (m, 2H), 7. 80 (t, 1H), 7. 69 (dd, 1H), 7. 49 (dd, 1H), 5. 00 (m, 1H), 4. 46 (m, 2H), 4. 45 (s, 3H), 4. 24 (t, 1H), 3. 92 (dd, 1H), 3. 90 (s, 2H)

[0361] 实施例 62 : (R)-3-(4-(2-(1- 甲基四唑 -5- 基) 吡啶 -5- 基) -3- 氟苯基) -5- 氨基乙酰氧甲基噁唑烷 -2- 酮盐酸盐 (化合物 63) 的制备

[0362] 利用类似于实施例 43 的方式使用 2-(1- 甲基四唑 -5- 基) -5- 溴吡啶制备标题化合物。

[0363]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8. 95 (s, 1H), 8. 50 (bs, 3H), 8. 21 (m, 2H), 7. 80 (t, 1H), 7. 65 (dd, 1H), 7. 49 (dd, 1H), 5. 03 (m, 1H), 4. 48 (m, 2H), 4. 43 (s, 3H), 4. 24 (t, 1H), 3. 99 (dd, 1H), 3. 86 (m, 2H)

[0364] 实施例 63 : (R)-3-(4-(2-(1- 甲基四唑 -5- 基) 吡啶 -5- 基) -3- 氟苯基) -5- (L- 丙氨酰氧) 甲基噁唑烷 -2- 酮三氟乙酸盐 (化合物 64) 的制备

[0365] 利用类似于实施例 40 的方式使用 2-(1- 甲基四唑 -5- 基) -5- 溴吡啶制备标题化合物。

[0366]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8. 95 (s, 1H), 8. 43 (s, 3H), 8. 25 (m, 2H), 7. 77 (t, 1H), 7. 68 (dd, 1H), 7. 48 (dd, 1H), 5. 05 (m, 1H), 4. 63 (dd, 1H), 4. 44 (s, 3H), 4. 42 (dd, 1H), 4. 24 (t, 1H),

4. 18(m, 1H), 3. 98(dd, 1H), 1. 36(d, 3H)

[0367] 实施例 64 : (R)-3-(4-(2-(1-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-(L-丙氨酰氧)甲基噁唑烷-2-酮盐酸盐(化合物 65)的制备

[0368] 利用类似于实施例 42 的方式使用 2-(1-甲基四唑-5-基)-5-溴吡啶制备标题化合物。

[0369]  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8. 95(s, 1H), 8. 53(bs, 3H), 8. 24(m, 2H), 7. 77(t, 1H), 7. 67(dd, 1H), 7. 49(dd, 1H), 5. 05(m, 1H), 4. 60(dd, 1H), 4. 43(s, 3H), 4. 42(dd, 1H), 4. 26(t, 1H), 4. 20(m, 1H), 4. 00(dd, 1H), 1. 37(d, 3H)

[0370] 实施例 65 : (R)-3-(4-(2-(1-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-(L-缬氨酰氧)甲基噁唑烷-2-酮三氟乙酸盐(化合物 66)的制备

[0371] 利用类似于实施例 11 的方式使用 2-(1-甲基四唑-5-基)-5-溴吡啶制备标题化合物。

[0372]  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8. 95(s, 1H), 8. 42(s, 3H), 8. 25(m, 2H), 7. 79(t, 1H), 7. 70(dd, 1H), 7. 48(dd, 1H), 5. 05(m, 1H), 4. 64(dd, 1H), 4. 44(s, 3H), 4. 43(dd, 1H), 4. 30(t, 1H), 4. 01(d, 1H), 3. 93(dd, 1H), 2. 14(m, 1H), 0. 98(d, 3H), 0. 95(d, 3H)

[0373] 实施例 66 : (R)-3-(4-(2-(1-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-(L-缬氨酰氧)甲基噁唑烷-2-酮盐酸盐(化合物 67)的制备

[0374] 利用类似于实施例 41 的方式使用 2-(1-甲基四唑-5-基)-5-溴吡啶制备标题化合物。

[0375]  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8. 94(s, 1H), 8. 57(bs, 3H), 8. 22(m, 2H), 7. 79(t, 1H), 7. 67(dd, 1H), 7. 49(dd, 1H), 5. 04(m, 1H), 4. 59(dd, 1H), 4. 43(s, 3H), 4. 41(dd, 1H), 4. 27(t, 1H), 3. 99(m, 2H), 2. 17(m, 1H), 0. 97(d, 3H), 0. 94(d, 3H)

[0376] 实施例 67 : (R)-3-(4-(2-(1-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-( $\beta$ -丙氨酰氧)甲基噁唑烷-2-酮三氟乙酸盐(化合物 68)的制备

[0377] 利用类似于实施例 48 的方式使用 2-(1-甲基四唑-5-基)-5-溴吡啶制备标题化合物。

[0378]  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8. 94(s, 1H), 8. 24(m, 2H), 7. 77(t, 1H), 7. 73(bs, 3H), 7. 70(dd, 1H), 7. 49(dd, 1H), 5. 02(m, 1H), 4. 44(s, 3H), 4. 36(m, 2H), 4. 27(t, 1H), 3. 93(dd, 1H), 3. 05(m, 2H), 2. 70(t, 2H)

[0379] 实施例 68 : (R)-3-(4-(2-(1-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-( $\beta$ -丙氨酰氧)甲基噁唑烷-2-酮盐酸盐(化合物 69)的制备

[0380] 利用类似于实施例 49 的方式使用 2-(1-甲基四唑-5-基)-5-溴吡啶制备标题化合物。

[0381]  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8. 96(s, 1H), 8. 25(m, 2H), 8. 13(bs, 3H), 7. 79(t, 1H), 7. 66(dd, 1H), 7. 48(dd, 1H), 5. 02(m, 1H), 4. 43(s, 3H), 4. 36(m, 2H), 4. 25(t, 1H), 3. 97(m, 1H), 3. 01(m, 2H), 2. 74(t, 2H)

[0382] 实施例 69 : 单-[(R)-[3-(4-(2-(1-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]磷酸酯(化合物 73)和 (R)-[3-(4-(2-(1-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基磷酸二钠(化合物 70)

的制备

[0383] 1、第一步

[0384] 利用类似于实施例 58 的方式使用化合物 61 制备 (R)-[3-(4-(2-(1-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基磷酸双四丁酯。

[0385]  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.94(s, 1H), 8.20(m, 2H), 7.78(t, 1H), 7.68(dd, 1H), 7.49(dd, 1H), 4.98(m, 1H), 4.44(s, 3H), 4.21(t, 1H), 4.18(m, 1H), 4.10(m, 1H), 3.89(dd, 1H), 1.39(s, 9H), 1.38(s, 9H)

[0386] 2、第二步

[0387] 利用类似于实施例 58 的方式使用第一步制得的化合物制备 400 毫克单-[(R)-[3-(4-(2-(1-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]磷酸酯(化合物 73)。

[0388]  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.95(s, 1H), 8.23(m, 2H), 7.76(t, 1H), 7.66(dd, 1H), 7.500(dd, 1H), 4.95(m, 1H), 4.44(s, 3H), 4.21(t, 1H), 4.05(m, 2H), 3.91(dd, 1H)

[0389] 利用类似于实施例 58 的方式制备标题化合物(化合物 70)。

[0390]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.29(s, 1H), 7.60(dd, 2H), 7.10(m, 2H), 6.90(m, 1H), 4.79(m, 1H), 4.60(s, 3H), 3.90(m, 4H)

[0391] 实施例 70 : (R)-3-(4-(2-(1-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-([1, 2, 3]-三唑-1-基)甲基噁唑烷-2-酮(化合物 71) 的制备

[0392] 利用类似于实施例 24 的方式使用化合物 61 制备标题化合物。

[0393]  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.95(s, 1H), 8.21(m, 3H), 7.77(s, 1H), 7.75(t, 1H), 7.59(dd, 1H), 7.42(dd, 1H), 5.22(m, 1H), 4.86(m, 2H), 4.44(s, 3H), 4.31(t, 1H), 3.98(dd, 1H)

[0394] 实验实施例 1 : 体内抗菌活性的评估

[0395] 为了测试噁唑烷酮衍生物的抗菌活性, 利用 Chemotherapy, 29(1), 76, (1981) 中描述的方法利用琼脂稀释溶液将包括耐二甲氧基苯青霉素金黄色葡萄球菌 (MRSA) 和耐万古霉素肠道球菌 (VRE) 在内的抗菌活性表示为最小抑制浓度 ( $\text{MIC}_{50}$ , 微克 / 毫升)。使用 Pharmacia & Upjohn Inc. 的对应于式 3 的 Zyvox 作为对照。结果如下表 2 所示。

[0396] 表 2

[0397]

化合物	最小抑制浓度 (MIC <sub>50</sub> , 微克/毫升)		化合物	最小抑制浓度 (MIC <sub>50</sub> , 微克/毫升)	
	MRSA	VRE		MRSA	VRE
Zyvox	2	2	37	0.5	0.5
1	1	0.25	38	0.5	1
2	0.5	0.125	39	1	1
3	0.25	0.25	40	4	8
4	2	2	41	4	8
5	0.5	0.25	42	0.5	0.25
6	NA	NA	43	0.5	0.25
7	0.5	0.5	44	0.5	0.25
8	16	16	45	0.5	0.25
9	0.25	0.125	46	0.5	0.25
10	0.5	0.25	47	0.5	0.25
11	0.5	0.25	48	0.5	1
12	0.5	0.25	49	0.5	0.25
13	0.25	0.25	50	0.5	0.25
14	0.25	0.25	51	0.5	1
15	1	1	52	0.5	1
16	0.5	1	53	0.5	1
17	1	1	54	0.5	1
18	1	2	55	0.5	1
19	32	32	56	0.5	1
20	0.5	0.25	57	0.5	1
21	1	1	58	0.5	1
22	1	1	59	0.5	0.25
23	2	2	60	0.5	1
24	0.5	0.5	61	0.5	0.25
25	0.25	0.125	62	0.5	0.25
26	0.5	0.5	63	0.5	0.25
27	0.5	1	64	0.5	0.25
28	0.5	0.5	65	0.5	0.25
29	0.5	1	66	0.5	0.25
30	0.5	0.5	67	0.5	0.25
31	0.5	0.5	68	0.5	0.25
32	0.5	1	69	0.5	0.25
33	2	2	70	0.5	0.25
34	1	1	71	0.5	0.125
35	1	1	72	32	32
36	0.5	0.5	73	32	32

NA: 未检测  
MRSA: 耐二甲氧基苯青霉素金黄色葡萄球菌  
VRE: 耐万古霉素肠道球菌

[0398] 如表 2 所示, 尽管本发明衍生物的使用浓度低于 Zyvox, 本发明的衍生物对耐二甲氧基苯青霉素金黄色葡萄球菌 (MRSA) 和耐万古霉素肠道球菌 (VRE) 显示足够的抗菌活性效力。因此, 本发明的化合物可以用作抗生素。

[0399] 实验实施例 2: 溶解性评估

[0400] 为了测试本发明衍生物的溶解性, 按照下述进行实验。将本发明的衍生物加入到 200 微升蒸馏水中, 然后将溶液搅拌 2 分钟。通过肉眼观察溶液的浊度 (turbidity)。

[0401] 当衍生物未完全溶解时, 将 50 微升蒸馏水加入溶液中, 然后用上述方式评估溶液的浊度, 以发现溶液的清亮转变点。

[0402] 当第一次将 2 毫克衍生物加入蒸馏水中并完全溶解时, 溶液变清亮, 再往溶液中加入 2 毫克衍生物, 然后观察溶液的状态。本发明的衍生物加入 5 次, 然后评估溶液的溶解度。用上述方法重复三次进行溶解度评估, 结果取平均值。平均值如表 3 所示。

[0403] 表 3

[0404]

化合物	溶解度	化合物	溶解度
Zyvox	3 毫克 / 毫升	51	> 50 毫克 / 毫升
10	10 微克 / 毫升	52	> 50 毫克 / 毫升
12	28 毫克 / 毫升	53	30.3 毫克 / 毫升
16	20 微克 / 毫升	54	2.9 毫克 / 毫升
20	4.7 毫克 / 毫升	55	7.2 毫克 / 毫升
27	> 50 毫克 / 毫升	56	> 50 毫克 / 毫升
42	> 50 毫克 / 毫升	57	> 50 毫克 / 毫升
43	4.2 毫克 / 毫升	58	5.5 毫克 / 毫升
44	> 50 毫克 / 毫升	59	> 50 毫克 / 毫升
45	12 毫克 / 毫升	60	> 50 毫克 / 毫升
46	< 1.63 毫克 / 毫升	62	28 毫克 / 毫升
47	2 毫克 / 毫升	64	> 50 毫克 / 毫升
48	> 50 毫克 / 毫升	66	4.7 毫克 / 毫升
49	2.6 毫克 / 毫升	68	2.6 毫克 / 毫升
50	20.4 毫克 / 毫升	70	> 50 毫克 / 毫升

[0405] 如表 3 所示,与 Zyvox(3 毫克 / 毫升)和化合物 10(10 微克 / 毫升)的溶解度相比,衍生物前体药物化合物 42 的溶解度提高了(大于 50 毫克 / 毫升)。

[0406] 因此,当本发明的衍生物制成口服药剂时,可以提高衍生物的吸收。当衍生物制成注射药剂时,可以获得各种衍生物制剂。

[0407] 实验实施例 3:通过将衍生物对小鼠口服给药的急性毒性测试

[0408] 为测试本发明化合物的急性毒性,进行下述实验。

[0409] 将 1%羟丙基甲基纤维素与 200 毫克选自由化合物 10、12、16、17、20、22、24 和 27 组成的组中的一种的混合物对 5 只 ICR 小鼠给药(5 周大,雄性,体重 20 克 ± 2 克的小鼠)。然后观察 2 周后的致死率、体重、症状等,以确定最小致死量(Minimum Lethal Dose, MLD, 毫克 / 千克)。使用 Pharmacia& Upjohn Inc 的 Zyvox 作为对照。结果如表 4 所示。

[0410] 表 4

[0411]

化合物	最小致死量 (MLD, 毫克 / 千克)
Zyvox	> 1000
10	> 1000
12	> 1000
16	> 1000
17	> 1000
20	> 1000
22	> 1000
24	> 1000
27	> 1000

[0412] 存活率、体重变化、血液测试和中毒综合症观察证明服用本发明的组合物没有毒性。

[0413] 根据表 4, 本发明的组合物具有优异的抗菌活性效应, 且没有任何毒性。

[0414] 实施例配方: 药物组合物的制备

[0415] 1、粉剂的制备

[0416] 噁唑烷酮衍生物            2 克

[0417] 乳糖                            1 克

[0418] 将上述物料混合, 然后将混合物填充到密封包装中, 以制备粉剂。

[0419] 2、片剂的制备

[0420]

噁唑烷酮衍生物            500 毫克

玉米淀粉                    100 毫克

乳糖                         100 毫克

硬脂酸镁                    2 毫克

[0421] 将上述物料混合, 然后将混合物用已知方法压片制成片剂。

[0422] 3、胶囊的制备

[0423]

噁唑烷酮衍生物	500 毫克
玉米淀粉	100 毫克
乳糖	100 毫克
硬脂酸镁	2 毫克

[0424] 将上述物料混合并通过已知方法将混合物填充到明胶胶囊中制成胶囊。

[0425] 4、注射剂的制备

[0426] 噁唑烷酮衍生物 500 毫克

[0427] 柠檬酸盐缓冲剂 保持 pH 为 3.5

[0428] 葡萄糖 等渗性

[0429] 将噁唑烷酮衍生物、柠檬酸钠盐、柠檬酸和葡萄糖填充到用于注射液的 20 毫升无菌小瓶中,然后用铝帽密封。将混合物溶解在注射用蒸馏水中并在具有注射用合适体积的蒸馏水溶液中稀释。