

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D413/04



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 00808156.5

C07D417/04 A61K 31/42
//(C07D413/04, 263 : 00,
209 : 00) (C07D413/04,
263 : 00, 215 : 00)
(C07D413/04,
265 : 00, 263 : 00)

[45] 授权公告日 2004 年 3 月 17 日

[11] 授权公告号 CN 1142162C

[22] 申请日 2000.5.17 [21] 申请号 00808156.5
[30] 优先权
[32] 1999. 5. 27 [33] US [31] 60/136,250
[86] 国际申请 PCT/US00/08224 2000.5.17
[87] 国际公布 WO00/73301 英 2000.12.7
[85] 进入国家阶段日期 2001.11.27
[71] 专利权人 法玛西雅厄普约翰美国公司
地址 美国密执安州
[72] 发明人 M·J·简宁 M·R·巴巴奇恩
J·B·小海斯特 P·D·约翰逊
审查员 陈 宁

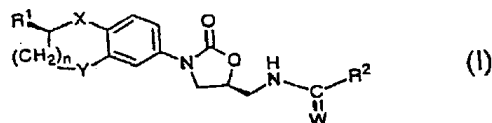
[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所
代理人 杜京英

权利要求书 6 页 说明书 64 页

[54] 发明名称 作为抗菌剂的新的双环噁唑烷酮

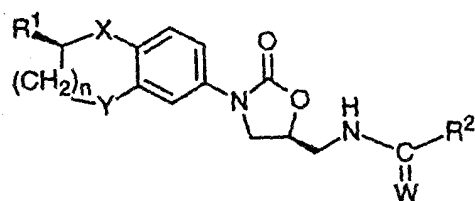
[57] 摘要

本发明提供了可用作抗菌剂的式 I 化合物, 其中 W、X、Y、R¹、R² 和 n 定义如说明书中所述。



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

1. 式I化合物或其药学上可接受的盐, 其中



I

W是

- a) O, 或
- b) S;

X是

- a) $-S(=O)_m-$, 或
- b) $-NR^3-$;

Y是

- a) $-O-$,
- b) $-CH_2-$,

 R^1 是 C_{1-4} 烷基, 任选被1-3个 R^5 取代; R^2 是

- a) H,
- b) C_{1-6} 烷基,

 R^3 是

- a) 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 取代基为1-3个卤原子,
- b) $-C(=O)R^4$, 或
- c) $-C(=S)NHC_{1-4}$ 烷基;

 R^4 是

- a) H,
- b) 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 取代基为OH、 C_{1-4} 烷氧基, 或

c) $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}_{1-4}\text{烷基}$;

R^5 是

卤原子,

m 是0;

n 是0或1;

条件是: 若 n 是0, 则 Y 是 $-\text{CH}_2-$ 。

2. 权利要求1的化合物, 其中 R^1 是甲基; X 是 $-\text{NR}^3$; R^3 是甲酰基或乙酰基; R^2 是甲基或乙基; Y 是 $-\text{CH}_2-$; W 是硫; 且 n 是0或1。

3. 权利要求1的化合物, 其中 R^1 是甲基; X 是 $-\text{NR}^3$; R^3 是甲酰基或乙酰基; R^2 是甲基或乙基; Y 是 $-\text{O}-$; W 是硫; 且 n 是1。

4. 权利要求1的化合物, 其中 W 是硫; R^1 、 R^2 、 n 、 X 和 Y 定义如权利要求1中所述。

5. 权利要求1的化合物, 其中 X 是 $-\text{NR}^3-$; R^3 是2-氟乙基、乙醇酰基、甲酰基、甲氧基乙酰基、氧代乙基乙酸酯、乙酰基或甲基氨基硫代羰基, R^1 、 R^2 、 n 、 W 和 Y 定义如权利要求1中所述。

6. 权利要求1的化合物, 其中 X 是 $-\text{NR}^3-$; R^3 是甲酰基或乙酰基; R^1 、 R^2 、 n 、 W 和 Y 定义如权利要求1中所述。

7. 权利要求1的化合物, 其中 X 是 $-\text{NR}^3-$; R^3 定义如权利要求1中所述; R^1 、 R^2 、 n 、 W 和 Y 定义如权利要求1中所述。

8. 权利要求1的化合物, 其中 Y 是 $-\text{CH}_2-$; R^1 、 R^2 、 n 、 W 和 X 定义如权利要求1中所述。

9. 权利要求1的化合物, 其中Y是-O-; R^1 、 R^2 、n、W和X定义如权利要求1中所述。

10. 权利要求1的化合物, 所述化合物是:

- a) N- {[(5S)-3-((2R)-1-乙醇酰基-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基)-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基] 甲基} 乙酰胺;
- b) N-({ (5S)-3-[(2R)-1-甲酰基-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基} 甲基) 乙酰胺;
- c) N-({ (5S)-3-[(2R)-1-甲酰基-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基} 甲基) 丙酰胺;
- d) N-({ (5S)-3-[(2R)-1-甲酰基-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基} 甲基) 硫代乙酰胺;
- e) N-({ (5S)-3-[(2R)-1-(2-甲氧基乙酰基)-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基} 甲基) 乙酰胺;
- f) 2-((2R)-5-{ (5S)-5-[(乙酰基氨基) 甲基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基}-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-2-氧代乙基乙酸酯;
- g) N-({ (5S)-3-[(2R)-1-乙醇酰基-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基} 甲基) 乙酰胺;
- h) N-[((5S)-3-{ (2R)-2-甲基-1-[(甲基氨基) 硫代羰基]-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基}-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基) 甲基] 乙酰胺;
- i) 2-((2R)-5-{ (5S)-5-[(硫代乙酰基氨基) 甲基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基}-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-2-氧代乙基乙酸酯;
- j) N-({ (5S)-3-[(2R)-1-乙醇酰基-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基} 甲基) 硫代乙酰胺;
- k) N- {[(5S)-3-[(2R)-1-甲酰基-2-甲基-1,2,3,4-四氢-6-喹啉基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基] 甲基} 乙酰胺;
- l) N-({ (5S)-3-[(2R)-1-甲酰基-2-甲基-1,2,3,4-四氢-6-喹啉基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基} 甲基) 硫代乙酰胺;
- m) N- {[(5S)-3-[(3R)4-甲酰基-3-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪

-7-基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基]甲基}乙酰胺;

n) N-(({5S)-3-[(3R)-4-甲酰基-3-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)硫代乙酰胺;

o) N-[(5R)-3-(2(+)-甲基-2,3-二氢-1-苯并噻吩-5-基)-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基]甲基}乙酰胺; 或

p) N-[(5S)-3-[2-(1,1-二甲基乙基)-1-甲酰基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]硫代乙酰胺。

11. 权利要求1的化合物, 所述化合物是:

a) N-(({5S)-3-[(2R)-1-甲酰基-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)硫代乙酰胺;

b) N-(({5S)-3-[(2R)-1-(2-甲氧基乙酰基)-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)乙酰胺;

c) 2-((2R)-5-((5S)-5-[(乙酰基氨基)甲基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-2-氧代乙基乙酸酯;

d) N-(({5S)-3-[(2R)-1-乙酰基-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)乙酰胺;

e) N-[(5S)-3-((2R)-2-甲基-1-[(甲基氨基)硫代羰基]-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基)-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基]甲基]乙酰胺;

f) 2-((2R)-5-((5S)-5-[(硫代乙酰基氨基)甲基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-2-氧代乙基乙酸酯;

g) N-(({5S)-3-[(2R)-1-乙醇酰基-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)硫代乙酰胺;

h) N-(({5S)-3-[(2R)-1-甲酰基-2-甲基-1,2,3,4-四氢-6-喹啉基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)乙酰胺;

i) N-(({5S)-3-[(2R)-1-甲酰基-2-甲基-1,2,3,4-四氢-6-喹啉基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)硫代乙酰胺;

j) N-(({5S)-3-[(3R)-4-甲酰基-3-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)乙酰胺;

k)N-(({5S)-3-[(3R)-4-甲酰基-3-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)硫代乙酰胺; 或

1)N-[[{5S)-3-[2-(1,1-二甲基乙基)-1-甲酰基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]硫代乙酰胺。

12. 权利要求1的化合物, 所述化合物是:

a)N-(({5S)-3-[(2R)-1-甲酰基-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)硫代乙酰胺;

b)N-(({5S)-3-[(2R)-1-乙醇酰基-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)硫代乙酰胺;

c)N-(({5S)-3-[(2R)-1-甲酰基-2-甲基-1,2,3,4-四氢-6-喹啉基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)硫代乙酰胺; 或

d)N-(({5S)-3-[(3R)-4-甲酰基-3-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)硫代乙酰胺。

13. 权利要求1的化合物, 所述化合物是N-(({5S)-3-[(2R)-1-甲酰基-2-甲基-1,2,3,4-四氢-6-喹啉基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)硫代乙酰胺。

14. 权利要求1所示的式I化合物用于制备治疗患者细菌感染的药物的用途。

15. 权利要求14的用途, 其中所述药物是适于口服、非肠道、经皮或局部给药的药物组合物。

16. 权利要求14的用途, 其中所述药物的剂量为0.1至100毫克/千克体重/天。

17. 权利要求14的用途, 其中所述药物的剂量为1至50毫克/千克体

重/天。

18. 权利要求14的用途, 其中所述感染是皮肤感染。

19. 权利要求14的用途, 其中所述感染是眼睛感染。

20. 药物组合物, 含有权利要求 1 的化合物和药学上可接受的载体。

作为抗菌剂的新的双环噁唑烷酮

发明所属技术领域

本发明涉及新的双环噁唑烷酮化合物及其制备，更具体地说，涉及如通式I所示的 R^1 -取代的双环噁唑烷酮。这些化合物具有抗革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌活性。

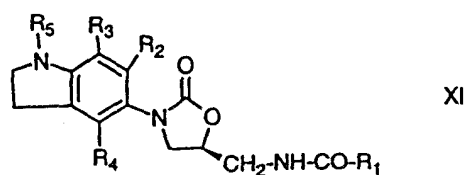
背景技术

噁唑烷酮抗菌剂是一类新的合成抗菌剂，它对大量的人和兽医病原体，包括革兰氏阳性需氧细菌如具有多种抗药性的葡萄球菌和链球菌，厌氧生物如类杆菌类和梭状芽胞杆菌类，以及耐酸的生物如结核分支杆菌和鸟[型]结核分支杆菌具有很强的活性。

但是，通常没有示例证明噁唑烷酮具有实用水平的抗需氧的革兰氏阴性菌的活性。因此，这些噁唑烷酮抗菌剂的应用仅限于由革兰氏阳性菌引起的感染。因此，本发明的一个目的是提供药用化合物，它具有广谱抗菌活性包括抗革兰氏阴性菌的活性。我们发现在双环噁唑烷酮中引入 R^1 基团可意想不到地增加其抗菌活性以及抗菌谱，使其对革兰氏阴性菌如流感嗜血杆菌和卡他（粘膜炎）莫拉氏菌（*Moraxella catarrhalis*）有活性。更重要的是只有在指定的式I的非对映体中才可观察到抗菌能力和抗菌谱的这种增加。

发明的公开

美国专利No. 5,164,510公开了可用作抗菌剂的式XI所示的5'-二氢吡啶基噁唑烷-2-酮。

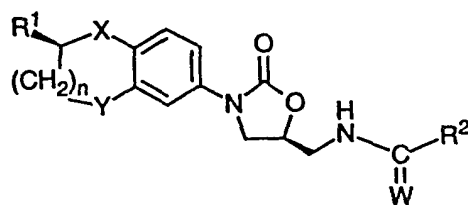


美国专利Nos. 5,036,092; 5,036,093; 5,039,690; 5,032,605 和 4,965,268公开了可用作抗菌剂的氨基甲基噁唑烷基氮杂环烷基苯衍生物。

美国专利Nos. 5,792,765和5,684,023 公开了可用作抗菌剂的取代的噁唑烷酮。

发明概述

本发明提供了通式I化合物或其药学上可接受的盐，其中



I

W是

- a) O, 或
- b) S;

X是

- a) $-S(=O)_m-$, 或
- b) $-NR^3-$;

Y是

- a) $-O-$,
- b) $-NH-$,
- c) $-CH_2-$, 或
- d) $-S(=O)_m-$;

R^1 是 C_{1-4} 烷基, 任选被1-3个 R^5 取代;

R^2 是

- a) H,
- b) C_{1-6} 烷基, 任选被1-3卤原子取代;

- c) 环丙基,
- d) $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基,
- e) $-\text{NH}_2$,
- f) $-\text{NHC}_{1-6}$ 烷基, 或
- g) $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$;

R^3 是

- a) 任选取代的 C_{1-8} 烷基, 取代基为1-3个卤原子, CN , NO_2 , OH , SH 或 NH_2 ,
- b) $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$, 或
- c) $-\text{C}(=\text{S})\text{NHC}_{1-4}$ 烷基;

R^4 是

- a) H ,
- b) 任选取代的 C_{1-6} 烷基, 取代基为 OH , C_{1-4} 烷氧基, NH_2 , SH 或卤原子, 或
- c) $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ 烷基;

R^5 是

- a) 卤原子,
- b) $-\text{CN}$,
- c) $-\text{OH}$
- d) $-\text{SH}$,
- e) $-\text{NH}_2$,
- f) $-\text{OR}^6$,
- g) $-\text{NHR}^6$,
- h) $-\text{N}(\text{R}^6)_2$, 或
- i) $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^6$;

R^6 是

- a) C_{1-6} 烷基,
- b) $-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ 烷基,
- c) $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-4}$ 烷基,

- d) $-C(=O)NH_2$,
- e) $-C(=O)NHC_{1-4}$ 烷基, 或
- f) $-SO_2C_{1-4}$ 烷基;

m是0, 1或2; n是0或1; 条件是若n是0, 则Y是 $-CH_2-$ 。

在其他方面, 本发明还提供了:

药物组合物, 含有通式I化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂(优选组合物含有有效量的化合物或其盐),

治疗人或其它温血动物革兰氏阳性菌感染的方法, 该方法包括对所需对象使用治疗有效量的通式I化合物或其药学上可接受的盐给药,

治疗人或其它温血动物革兰氏阴性菌感染的方法, 该方法包括对所需对象使用治疗有效量的通式I化合物或其药学上可接受的盐给药。

本发明还提供了可用于制备通式I化合物的一些新的中间体和方案。

发明详述

除非另有说明, 使用下列定义。

术语卤原子是指氟, 氯, 溴, 或碘。

术语烷基、烷氧基等都是指直链或支链基团, 但是涉及到个别基团如“丙基”只包括直链基团, 支链异构体如“异丙基”会特别指出。

各种含烃基部分的碳原子数量是通过在该部分指定的碳原子数的最小值和最大值的前缀表示的。即, 前缀 C_{i-j} 是指整数“i”到整数“j”(包括整数“i”和“j”)个碳原子部分。因此, 例如, C_{1-7} 烷基是指具有1至7个碳原子(包括1和7个碳原子)的烷基。

本发明化合物一般按照IUPAC或CAS命名系统命名。缩写都是本领域技术人员常用的(例如, “Ph”表示苯基, “Me”表示甲基, “Et”表示乙基, “h”表示小时或几小时, 且“rt”表示室温)。

本领域普通技术人员应理解, 本发明化合物可具有另外的手性中心, 因此可以光学活性体或外消旋体形式被分离。本发明包括本发明化合物的任一外消旋体、光学活性体(如对映体, 非对映体)、互变异构体或立体异构体形式, 或它们的混合物。

下文所述的残基、取代基和范围的特定和优选值只是用于举例说明，它们并不排除在残基和取代基定义范围内的其它定义值或其它值。

具体地说， C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-8} 烷基可以是分别具有1至4、1至6或1至8个碳原子的烷基，例如，甲基，乙基，丙基，丁基，戊基，己基，庚基，辛基及其同分异构体； C_{1-4} 烷氧基可以是具有1至4个碳原子的烷基与羟基的氧原子连接形成的集团，例如，甲氧基，乙氧基，丙氧基，丁氧基及其同分异构体。

优选的卤原子是氟或氯。

优选的W是硫原子。

优选的X是 $-NR^3-$ ，其中 R^3 定义如上。

优选的Y是 $-CH_2-$ 或氧原子。

优选的 R^1 是甲基或被氟取代的甲基。

更优选的 R^1 是甲基。

具体的 R^2 是 C_{1-6} 烷基，被1-3个卤原子取代的 C_{1-6} 烷基， NH_2 ， NHC_{1-6} 烷基，或 $N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ；

优选的 R^2 是甲基，乙基，二氯甲基，二氯乙基，或 NH_2 。

更优选的 R^2 是甲基和乙基。

具体的 R^3 是 C_{1-8} 烷基，取代的 C_{1-8} 烷基，取代基为1-3个卤原子， CN ， NO_2 ， OH ， SH 或 NH_2 ， $C(=S)NHC_{1-4}$ 烷基，或 $C(=O)R^4$ ，其中具体的 R^4 是 H ， C_{1-6} 烷基，任选被 OH ， C_{1-4} 烷氧基， NH_2 ， SH 或卤原子取代，或 $CH_2OC(=O)C_{1-4}$ 烷基。

优选的 R^3 是2-氟乙基，乙醇酰基，甲酰基，甲氧乙酰基，氧代乙酰乙酸酯（oxoethylacetate），乙酰基，或甲基氨基硫代羧基（methylaminocarbothioyl）。

更优选的 R^3 是甲酰基或乙酰基。

具体的 R^5 是卤原子， $-CN$ ， $-OH$ ， $-SH$ ， $-NH_2$ ， $-OR^6$ ， $-NHR^6$ ， $-N(R^6)_2$ ，或 $-S(=O)R^6$ 。

具体的 R^6 是 C_{1-6} 烷基， $-C(=O)C_{1-4}$ 烷基， $-C(=O)OC_{1-4}$ 烷基， $-C(=O)NH_2$ ， $-C(=O)NHC_{1-4}$ 烷基，或 $-SO_2C_{1-4}$ 烷基。

本发明的例子是:

- a) N-({ (5S)-3-[(2R)-1-(2-氯乙基)-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基} 甲基) 乙酰胺;
- b) N-{[(5S)-3-((2R)-1-乙醇酰基-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基)-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基]甲基} 乙酰胺;
- c) N-({(5S)-3-[(2R)-1-乙醇酰基-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基} 甲基) 乙酰胺;
- d) N-({(5S)-3-[(2R)-1-甲酰基-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基} 甲基) 乙酰胺;
- e) N-({(5S)-3-[(2R)-1-甲酰基-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基} 甲基) 丙酰胺;
- f) N-({(5S)-3-[(2R)-1-甲酰基-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基} 甲基) 硫代乙酰胺 (ethanethioamide);
- g) N-({(5S)-3-[(2R)-1-(2-甲氧基乙酰基)-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基} 甲基) 乙酰胺;
- h) 2-((2R)-5-{(5S)-5-[(乙酰基氨基) 甲基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基}-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-2-氧代乙基乙酸酯 (oxoethyl acetate);
- i) N-({(5S)-3-[(2R)-1-乙酰基-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]-2-氧-1,3-噁唑烷-5-基} 甲基) 乙酰胺;
- j) N-[(5S)-3-{(2R)-2-甲基-1-[(甲基氨基) 硫代羰基 (carbothioryl)]-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基}-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基) 甲基] 乙酰胺;
- k) 2-((2R)-5-{(5S)-5-[(硫代乙酰基氨基) 甲基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基}-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-2-氧代乙基乙酸酯;
- l) N-({(5S)-3-[(2R)-1-乙醇酰基-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基} 甲基) 硫代乙酰胺 (ethanethioamide);
- m) N-{[(5S)-3-[(2R)-1-甲酰基-2-甲基-1,2,3,4-四氢-6-喹啉基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基]甲基} 乙酰胺;

- n) N- {[(5S)-3-[(2R)-1-乙醇酰基-2-甲基-1,2,3,4-四氢-6-喹啉基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基] 甲基} 乙酰胺;
- o) N- ({ (5S)-3-[(2R)-1-甲酰基-2-甲基-1,2,3,4-四氢-6-喹啉基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基} 甲基) 乙酰胺;
- p) N- ({ (5S)-3-[(2R)-1-甲酰基-2-甲基-1,2,3,4-四氢-6-喹啉基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基} 甲基) 硫代乙酰胺;
- q) N- {[(5S)-3-[(3R)-4-甲酰基-3-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基] 甲基} 乙酰胺;
- r) N- ({ (5S)-3-[(3R)-4-甲酰基-3-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基} 甲基) 乙酰胺;
- s) N- ({ (5S)-3-[(3R)-4-甲酰基-3-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基} 甲基) 硫代乙酰胺;
- t) N- ({ (5S)-3-[(2R)-2-(氟甲基)-1-甲酰基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基} 甲基) 乙酰胺;
- u) N- {[(5S)-3-(2(+)-甲基-2,3-二氢-1-苯并噁吩-5-基)-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基] 甲基} 乙酰胺; 或
- v) N- [[(5S)-3-[2-(1,1-二甲基乙基)-1-甲酰基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]-2-氧代-5-噁唑烷基] 甲基] 硫代乙酰胺;

本发明优选的例子是:

- a) N- ({ (5S)-3-[(2R)-1-甲酰基-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基} 甲基) 硫代乙酰胺;
- b) N- ({ (5S)-3-[(2R)-1-(2-甲氧乙酰基)-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基} 甲基) 乙酰胺;
- c) 2- ((2R)-5- { (5S)-5- [(乙酰基氨基) 甲基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基}-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-2-氧代乙基乙酸酯;
- d) N- ({ (5S)-3-[(2R)-1-乙酰基-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基} 甲基) 乙酰胺;
- e) N- [((5S)-3- { (2R)-2-甲基-1- [(甲基氨基) 硫代羰基]-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基}-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基) 甲基] 乙酰胺;

f) 2-((2R)-5-((5S)-5-[(硫代乙酰基氨基)甲基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-2-氧代乙基乙酸酯;

g) N-((5S)-3-[(2R)-1-乙醇酰基-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基)硫代乙酰胺;

h) N-((5S)-3-[(2R)-1-甲酰基-2-甲基-1,2,3,4-四氢-6-喹啉基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺;

i) N-((5S)-3-[(2R)-1-甲酰基-2-甲基-1,2,3,4-四氢-6-喹啉基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基)硫代乙酰胺;

j) N-((5S)-3-[(3R)-4-甲酰基-3-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺;

k) N-((5S)-3-[(3R)-4-甲酰基-3-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基)硫代乙酰胺; 或

l) N-[[5S)-3-[2-(1,1-二甲基乙基)-1-甲酰基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]硫代乙酰胺;

本发明更优选的例子是:

a) N-((5S)-3-[(2R)-1-甲酰基-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基)硫代乙酰胺;

b) N-((5S)-3-[(2R)-1-乙醇酰基-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基)硫代乙酰胺;

c) N-((5S)-3-[(2R)-1-甲酰基-2-甲基-1,2,3,4-四氢-6-喹啉基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基)硫代乙酰胺; 或

d) N-((5S)-3-[(3R)-4-甲酰基-3-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基)硫代乙酰胺。

下列方案描述本发明化合物的制备。所有起始物都按照该方案描述的步骤制备,或用有机化学领域普通技术人员熟知的方法制备。该方案中使用的变量定义如下或如权利要求书中所定义。本发明化合物可使用下面讨论的一个或多个方法制备。

二氢吲哚

如图I所示, 2-烷基二氢吲哚可从已知化合物吲哚1制备。使用二碳酸二叔丁基酯将吲哚的氮Boc-保护, 并用DMAP催化, 接着用正丁基锂, 仲丁基锂和叔丁基锂进行区域选择性金属化, 并用合适的亲电子试剂如烷基溴化物和碘化物进行烷基化得到N-Boc-2-烷基吲哚3 (R是烷基或亲电基团)。除去boc-保护基得到2-烷基吲哚4, 将其用硫酸中的 NaNO_3 进行硝化得到2-烷基-5-硝基吲哚5。将结构5与氰基硼氢化钠反应得到还原产物, 外消旋的二氢吲哚6。可通过在合适的催化剂如钨/炭存在下, 在合适的溶剂中如乙酸乙酯、THF、甲醇或它们的混合溶剂中催化氢化还原硝基, 得到2-烷基-5-氨基二氢吲哚7, 为外消旋混合物。可用氯甲酸苄基酯(2当量)在THF中于合适的碱如碳酸氢钠, 碳酸钾或三乙胺存在下处理7, 得到二-Cbz-保护的通式8化合物。可任选地, 将中间体R, S-2-烷基硝基二氢吲哚通过手性HPLC分离, 得到纯的对映体R-和S-2-烷基-5-硝基二氢吲哚9和10。这些物质可分别用于手性合成所需类似物。

另外, 当在二氢吲哚的2-位需要除烷基之外的基团时, 可以从已知化合物5-硝基吲哚-2-羧酸乙酯11开始制备(图II)。可通过氢化将硝基还原得到5-氨基吲哚-2-羧酸乙酯。然后按照Young等人的方法(Tetrahedron Lett. 1986, 27, 2409-2410)在甲醇中用镁将结构12还原为二氢吲哚中间体13。使用氯甲酸苄基酯得到用Cbz-基团将两个氮原子保护的化合物14。然后可用合适的碱如LAH, NaBH_4 或DIBAL在溶剂如乙醚或THF或甲醇中将酯还原为醇15。用合适的保护基(R')如甲硅烷基或苄基醚保护羟基得到16。

如此制备的保护的二氢吲哚可按照图III列出的方法转化为最终的咪唑烷酮类似物(R是H, 烷基或 OR' ; 其中 R' 是保护基)。氨基甲酸酯衍生物8、16和18可用锂碱如正丁基锂、二异丙基胺化锂(LDA)或二(三甲基甲硅烷基)胺化锂(LHMDS)在合适的溶剂如THF、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)或它们的混合物中, 在合适的温度, 一般在 -78°C 至 40°C 脱保护得到锂化的中间体, 将其直接用R-(-)-丁酸缩水甘油酯处理。升温至室温然后得

到(羟甲基)噁唑烷酮19。当使用外消旋起始物时,得到的化合物19是两个非对映异构体的混合物。当使用纯的对映体中间体时,所得化合物19是一个非对映体。(羟甲基)噁唑烷酮19的非对映体混合物可通过手性HPLC分离成单个化合物,并在合适的溶剂如 CHCl_3 , Et_2O , CH_2Cl_2 , 己烷, 醇, 乙酸乙酯, THF, 丙酮或它们的混合物中结晶, 得到用X-射线结构分析确定其绝对构型的晶体。

如图III所示, 可通过在三乙胺或吡啶存在下用甲磺酰氯处理, 或在吡啶存在下用间硝基苯磺酰氯处理将羟甲基衍生物分别转化为相应的甲磺酸酯20 ($\text{R}' = \text{Me}$)或间硝基苯磺酸酯20 ($\text{R}' = 3\text{-NO}_2\text{Ph}$)。可将所得磺酸酯20用碱金属叠氮化物如叠氮化钾或叠氮化钠在非质子性溶剂如DMF或N-甲基吡咯烷酮(NMP)中在任选的催化剂如18-冠-6的存在下于50-90℃的温度范围内处理, 得到叠氮化物21。可在钨、铂或镍催化剂存在下, 在合适的溶剂如THF、乙酸乙酯或甲醇中将叠氮化物还原为相应的胺22。可供选择地是, 通过用三苯基膦或其他三价磷化合物在溶剂如THF中处理, 然后加入水并加热到65℃的温度将叠氮化物21还原为胺22。更直接的获得胺22的方法是将所述磺酸酯20在异丙醇/THF/氢氧化铵中在干冰/丙酮冷凝下回流。这样得到的胺22可用本领域技术人员熟知的反应进行酰化得到通式23的(酰基氨基甲基)噁唑烷酮。由此还可见, 其它的酰基衍生物, 如氨基甲酸酯, 可在类似的条件下制备。另外, 用Lawesson试剂在回流的甲苯或THF中处理中间体23 ($\text{W}=\text{O}$)可得到硫代酰胺23 ($\text{W}=\text{S}$)。(酰基氨基甲基)噁唑烷酮23的Cbz-基团可通过在合适的催化剂如钨/炭存在下, 在溶剂如THF、甲醇、乙酸乙酯、二氯甲烷或它们的混合物中氢化除去, 得到脱保护的中间体通式24。可供选择地是, 将Cbz-衍生物23在40% HBr/乙酸中进行溶剂解, 然后除去溶剂得到氢溴酸盐形式的脱保护的中间体24。可用本领域普通技术人员熟知的反应将脱保护的化合物酰化得到通式25的噁唑烷酮($\text{R}^3=\text{酰基}$)。由此还可见, 其它的酰基衍生物, 如氨基甲酸酯, 可在类似的条件下制备。另外, 可用本领域普通技术人员熟知的反应将脱保护的化合物烷基化得到通式25的噁唑烷酮($\text{R}^3=\text{烷基}$)。

当在二氢吲哚的 2-位需要其它取代基时,可将被保护的醇衍生物 25 ($R = \text{OSiR}_3$ 或 OBn) 脱保护, 当是甲硅烷基醚时用氟化物脱保护, 或当是苄基醚时用催化氢化脱保护。所得醇 26 可以烷基化制备其它醚衍生物 27 ($R''' = \text{O-烷基}$) 或酰基化得到其它酯 27 ($R''' = \text{O-酰基}$)。可供选择地是, 可将其活化为磺酸酯并用亲核试剂置换得到氨基甲基衍生物 27 ($R''' = \text{NH}_2$ 或 NH-烷基), 可用本领域普通技术人员熟知的反应将其酰化、磺酰化和/或烷基化得到 27 ($R''' = \text{NHCOH}$ 、 NHCO-烷基 、 $\text{NHSO}_2\text{-烷基}$)。最后, 可通过用三氟化(二乙基氨基)硫处理将该醇转化为氟衍生物。

苯并噻吩

图 IV (R^1 定义如上且 R' 是保护基) 显示的是 2-取代的-2,3-二氢-1-苯并噻吩中间体 33 和 39 的合成。苯胺 29 可通过将已知化合物 5-硝基-1-苯并噻吩-2-羧酸甲酯 28 (Syn. Comm. 1991, 21, 959-964) 与 Raney 镍或氯化亚锡在回流乙醇中反应制备。可按照 Youn 等人的方法 (Tetrahedron Lett. 1986, 27, 2409-2410) 在甲醇中使用镁进行反应得到 Cbz-保护并还原为苯并噻吩 31。按照图 II 中描述的步骤, 可将酯 31 转化为保护的醇 33。如果需要, 可使用本领域技术人员公知的方法, 在不同合成步骤中将硫原子氧化为亚砷或砷。

可供选择地是, 所需的 2-取代的苯并噻吩可通过烯丙基芳基亚砷 37 的硫-克莱森重排作用制备 (J. C. S. Chem. Comm. 1974, 850)。所需烯丙基硫醚 36 制备可从商业可得的化合物 4-氨基苯硫酚开始, 通过用氯甲酸苄基酯保护苯胺得到通式 35。用烯丙基卤化物将硫化物烯丙基化得到 36, 可将其用高碘酸钠氧化为亚砷 37。在合适的溶剂如二甲基苯胺或 DMF 中, 在 100-150℃ 的温度范围进行热重排可得到所需中间体 38。可在整个合成过程中保留亚砷或在此时将用不同的方法其还原为硫醚 39, 例如在丙酮中使用 NaI 和三氟乙酸酐 (J. Org. Chem 1994, 58, 3459-3466); 或在乙腈中使用 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 和 NaI (Tetrahedron Asymmetry 1997, 8, 3503-3511); 或在二氯甲烷中使用三苯基膦和催化剂 $\text{ReOCl}_3 (\text{PPh}_3)_2$ (Tetrahedron Lett. 1996, 7941-7944)。将 33 和 39 转化为所需噻唑烷

酮类似物40a和40b的步骤与图I-IV中描述的那些相似。

二氢苯并呋喃

如图V所示(其中 R是烷基, R'是保护基, 且R¹定义如上), 2,3-二氢苯并呋喃类似物48可从已知化合物5-硝基-2,3-二氢-2-苯并呋喃羧酸甲酯41 (Cham. Pharm. Bull. 1989, 37, 2361-2368)制备。可使用描述于上文的制备二氢吲哚类似物的方法将通式41的硝基转化为Cbz-保护的苯胺42。也可按照上述方法将酯还原为醇得到43。可将该化合物保护形成适当的醚衍生物44, 或将其脱氧形成甲基中间体45, 或经过Swern氧化将其氧化为醛46。烯化所述醛得到中间体47, 其可在以后的合成中通过催化氢化被还原。将44, 45和47转化为所需噁唑烷酮类似物48的步骤与图I-IV中描述的那些相似。

四氢喹啉

图VI举例说明了所需要的6-氨基-2-烷基-四氢喹啉类似物58的合成。可通过还原已知化合物6-硝基-2-喹啉羧酸甲酯49到相应的醇50, 然后用合适的保护基如甲硅烷基醚保护醇基得到结构51。也可通过Swern氧化将醇转化为醛52。将所述醛烯化得到烯烃53。用氯化亚锡可将结构53还原为氨基喹啉54。在氧化铂存在下氢化化合物54可得到所需的6-氨基-2-烷基-四氢喹啉55, 为外消旋混合物。在2-甲基衍生物的情况下, 通过从商业可得的6-硝基-2-甲基喹啉56开始可简化合成。将结构57转化为最终的噁唑烷酮类似物58的剩余步骤可按照类似于图I-V中描述的方法进行。

苯并噁嗪和苯并噻嗪

图VII描述7-氨基-3-烷基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪和7-氨基-3-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噻嗪的制备。从结构59、7-氨基-3-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噻嗪、2,5-二硝基苯酚开始, 形成三氟甲磺酸盐60, 然后用甲硫醇盐置换得到61。用Raney镍或氯化亚锡还原得到双苯胺62 (Y

= S), 可用 BBr_3 在合适的溶剂中如 CH_2Cl_2 中将其转化为双邻苯二甲酰亚胺63 ($Y = S$)。按照Young 等人的方法 (Tetrahedron Lett. 1984, 25, 1753-1756) 除去甲基得到苯硫酚64 ($Y = S$)。可供选择地是, 用过量的邻苯二甲酸酐处理 2,5-二氨基苯甲醚62 ($Y = O$) 得到双-邻苯二甲酰亚胺63 ($Y = O$)。可用 BBr_3 在合适的溶剂中如 CH_2Cl_2 中将结构63转化为苯酚64 ($Y = O$)。

用合适的 α -氯代酮 ($R = \text{烷基}$) 或氯代丙酮酸甲酯 ($R = \text{CO}_2\text{Me}$) 在碘化钾和合适的碱如碳酸钾存在下将苯酚衍生物64 O-或S-烷基化得到中间体65。将其用肼将氨基双脱保护并伴随环化得到亚胺66 ($R = \text{烷基}, \text{CO}_2\text{CH}_3$)。用硼氢化钠或氰基硼氢化钠将亚胺还原得到所需的7-氨基-3-取代的-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噻嗪67 ($Y = O$) 和7-氨基-3-取代的-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噻嗪67 ($Y = S$), 为外消旋混合物67 ($R = \text{烷基或 CO}_2\text{Me}$)。这些化合物可被Cbz-氯化物双保护得到中间体68。酯侧的链可如上所述被衍生, 从而可制备其它各种取代类似物。将结构68转化为最终的噻唑烷酮类似物69的剩余步骤可按照类似于图I-V中描述的方法进行。

另一个制备苯并噻吩的方法如图XI所示。图XI举例说明了2-取代的-2,3-二氢-1-苯并噻吩类似物的合成。从商业可得的2-氯-5-硝基-苯甲醛104开始, 与硫代乙醇酸甲酯缩合、接着脱羧得到105 (J. Amer. Chem. Soc. 1948, 70, 1955-1958)。将其氧化为砷106, 然后氢化并用2,5-二甲基吡咯基保护所得胺 (Synthesis, 1998, 1599-1603) 得到107。用正丁基锂或双(三甲基甲硅烷基)胺化锂进行区域选择性金属化并用合适的亲电体烷基化得到108。用氢化铝锂还原砷、然后除去保护基并用Cbz-保护得到110。108中的砷可在改变保护基中保留得到中间体113。将结构110和113转化为所需的噻唑烷酮类似物111、112和114的剩余步骤可按照类似于图I-IV中描述的方法进行。

四氢喹啉

图VIII举例说明2-烷基-1,2,3,4-四氢-6-喹啉基胺类似物的合成。将商业上可得的1-氯-2,4-二硝基苯75与合适的保护的氨基醇衍生物

72缩合得到中间体结构76。中间体76苯胺的氮原子可用Boc-基团保护得到77。除去氧保护基，然后甲磺酰化得到78。在高稀释度的合适催化剂存在下，用氢处理甲磺酸酯，导致同时进行硝基的还原和环化得到所需2-烷基-1,2,3,4-四氢-6-喹啉基胺79。将结构79转化为最后的噁唑烷酮类似物82的剩余步骤可按照类似于图I-V中描述的方法进行。

2,3-二氢-1,4-苯并氧硫杂环己二烯 (benzoxathines)

图IX举例说明从已知化合物83, 2-(苄氧基)-4-硝基苯硫酚(J. Am. Chem. Soc. 1950, 72, 3420)制备3-取代的-2,3-二氢-1,4-苯并氧硫杂环己二烯。通过在合适的催化剂存在下催化氢化，同时还原硝基和除去苄基部分，并用氯甲酸苄基酯处理得到保护的苯胺84。按照Martin等(J. Org. Chem. 1974, 39, 1811-1814)描述的方法用 α -溴代丙烯酸乙酯85处理这些化合物，得到1,4-苯并氧硫杂环己烷中间体86。该酯可还原为醇87，然后可将其转化为烯烃89或被保护形成醚90，或脱氧得到91。将结构89、90和91转化为最后的噁唑烷酮类似物92的剩余步骤可按照类似于图I-V中描述的方法进行。

如果需要，可用已知方法在合成中的不同阶段将硫原子氧化为亚砷或砷。

3,4-二氢-2H-1,4-苯并噻嗪

图X描述2-取代的-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噻嗪类似物的合成。用甲硫醇处理商业可得的化合物93得到化合物94。按照Young的方法(Tetrahedron Lett. 1984, 25, 1753-1756)将硫脱甲基化，然后在回流的乙醇中用氯化亚锡还原硝基得到二氨基苯硫酚95。按照Martin等(J. Org. Chem. 1974, 39, 1811-1814)描述的方法用 α -溴代丙烯酸乙酯85处理95，得到1,4-苯并噻嗪中间体96。用2当量的氯甲酸苄基酯进行双-保护得到化合物97。可用上述已经描述的方法将酯97转化为所需类似物103。

这些化合物在人或其他温血动物中，通过肠胃外或口服给药治疗细

菌感染，包括眼科感染中是有用的。

本发明的药物组合物可使用标准或常规方法通过将本发明的通式I化合物与固体或液体药学上可接受的载体，或与药学上可接受的助剂和赋形剂结合制备。固体形式的组合物包括粉剂，片剂，可分散颗粒，胶囊，扁囊剂和栓剂。固体载体可以是至少一种也可用作稀释剂、矫味剂、加溶剂、润滑剂、悬浮剂、粘结剂、片崩解剂和胶囊成形剂的物质。惰性固体载体包括碳酸镁，硬脂酸镁，滑石，糖，乳糖，果胶，糊精，淀粉，明胶，纤维素材料，低熔点蜡，可可脂等。液体形式的组合物包括溶液，悬浮液和乳液。例如，可将本发明化合物溶解于水和水-丙二醇和水-聚乙二醇系统中制备溶液，还可任选地含有合适的常规着色剂，矫味剂，稳定剂和增稠剂。

优选使用常规技术以含有有效或合适量的活性组分，即本发明通式I化合物的单位剂量形式提供药物组合物。

活性组分，即本发明通式I化合物在药物组合物和单位剂量形式中的量可根据特定应用、特定化合物的效力和所需浓度在很宽范围内变化或调整。通常，活性组分的量在组合物中在0.5%~90%（重量）范围内。

在治疗或对抗温血动物中细菌感染的治疗应用中，化合物或其药物组合物可通过口服、局部、透皮和/或肠胃外给药。给药的剂量应获得或保持一定浓度，即，在治疗时，该量，或活性化合物在被治疗动物中的血液水平应是抗菌有效的。通常，该活性化合物剂量的抗菌有效量应在约0.1~约100，更优选约3.0~约50mg/kg体重/天。应理解，该剂量可根据患者的需要、要治疗的细菌感染的严重程度以及所使用的特定化合物进行变化。还应理解，为了迅速达到所需血液水平首次给药剂量可以增加超过上述上限，或者，根据具体情况，首次剂量小于最佳剂量，且日剂量可以在治疗过程中逐渐增加。如果需要，日剂量可以分为多次剂量给药，例如，每天2~4次。

本发明的通式I化合物可通过非肠道给药，即，通过注射，例如静脉内注射或其它肠胃外途径给药。用于胃肠外给药的药物组合物通常含有药学上可接受量的通式I化合物的可溶盐（酸加成盐或碱盐），其溶解于

药学上可接受的液体载体如注射用水和缓冲液中，得到适当缓冲的等渗溶液，例如具有pH约3.5-6。合适的缓冲剂包括，例如可列举，正磷酸三钠，碳酸氢钠，柠檬酸钠，N-甲基葡萄糖胺，L(+)-赖氨酸和L(+)-精氨酸等代表性缓冲试剂。通式I化合物溶于载体中的量应达到足够提供药学上可接受的注射浓度，为约1mg/ml ~ 约400mg/ml溶液。所得液体药物组合物的给药应达到上述的抗菌有效剂量。本发明的通式I化合物优选以口服固体或液体剂量形式给药。

本发明的噁唑烷酮抗菌剂对各种微生物具有有用的抵抗活性。本发明化合物的体外活性可通过标准试验，如通过描述于“Approved Standard. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bacteria That Grow Aerobically”第3版，National Committee for clinical Laboratory Standard, Villanova, Pennsylvania, USA出版的琼脂稀释法检测最小抑制浓度（MIC）的方法进行测定。本发明化合物对金黄色葡萄球菌（*Staphylococcus aureus*）、表皮葡萄球菌（*Staphylococcus epidermidis*）、肺炎链球菌（*Streptococcus pneumoniae*）、粪肠球菌（*Enterococcus faecalis*）、粘膜炎莫拉氏菌（*Moraxella catarrhalis*）和流感嗜血杆菌（*H. Influenzae*）的活性如表1所示

表1

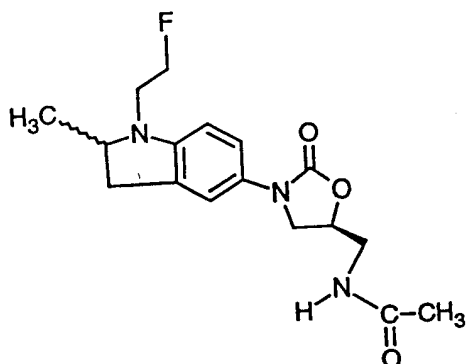
噁唑烷酮的抗菌活性, 最小抑制浓度 ($\mu\text{g/mL}$)

实施例 #	S. A. ¹	M. CAT. ²
3	4	4
4	1	4
5	2	4
6	<0.5	1
7	4	8
8	8	16
9	2	8
10	4	8
11	1	4
12	<0.5	1
14	2	4
15	<0.5	1
17	4	8
18	<0.5	2
19	4	16
20	4	16
21	2	4
linezolid	4	8
eperezolid	4	8
万古霉素	1	>32

No. 1是甲氧西林易感的金黄色葡萄球菌(*S. aureus*) UC[®]9213. No. 2是粘膜炎莫拉氏菌(*Moraxella catarrhalis*) UC[®]30610. 最小抑制浓度: 是抑制微生物可见生长的最低浓度 ($\mu\text{g/ml}$).

实施例

实施例 1 N-({ (5S)-3-[1-(2-氟乙基)-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基} 甲基) 乙酰胺



步骤1 2-甲基-5-硝基-1H-吡啶的制备

将2-甲基吡啶 (8.4g, 64 mmol) 在浓 H_2SO_4 (50mL) 中冷却至 -5°C 。滴加入 NaNO_3 (5.4g, 63.5 mmol) 在 H_2SO_4 (80mL) 中的溶液。加完后, 将混合物倒在冰 (800 g) 上。收集所得深棕色固体并用冷水洗涤并干燥。将固体在 CH_2Cl_2 (220mL) 中加热并将液体从剩余固体中倾析出来。真空除去溶剂, 剩余物在硅胶上用15% EtOAc / 己烷纯化, 得到2.5g (22%) 标题化合物。

MS (EI) m/z 176 (M^+), 分析计算值: $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$: C, 61.36; H, 4.58; N, 15.90. 实测值: C, 61.08; H, 4.64; N, 15.80.

步骤 2 2-甲基-5-硝基二氢吡啶的制备

将前述吡啶 (4.43g, 25.2mmol) 在AcOH (250mL) 中用 NaBH_3CN (75.5 mmol) 分批处理。添加完成后, 将反应混合物在室温搅拌30分钟。将反应混合物用水 (2000mL) 稀释并用50% NaOH将pH调至7。将混合物用EtOAc萃取并将有机萃取物用饱和 NaHCO_3 、盐水洗涤, 并干燥(Na_2SO_4)。除去溶剂, 剩余物在硅胶上用0 - 20% EtOAc/己烷梯度洗脱进行纯化, 得到标题化合物2.62g。

步骤 3 5-[[(苄氧) 羰基] 氨基]-2-甲基-1-二氢吡啶羧酸苄基酯的

制备

将硝基二氢吡啶 (2.62 g, 14.7 mmol) 和 10% Pd/C (300 mg) 在氢气氛围下置于 MeOH (100 mL) 中。将混合物剧烈搅拌 5 小时。将反应物过滤，并真空除去溶剂。将剩余物溶于 3:1 的丙酮/水 (150 mL) 中，加入 NaHCO₃ (4.9 g, 58.9 mmol)，然后加入氯甲酸苄基酯 (4.4 mL, 31 mmol)。将反应物搅拌 20 分钟，用水 (100 mL) 稀释并用 EtOAc 萃取。有机萃取物用水、盐水洗涤，并干燥 (Na₂SO₄)。除去溶剂得到浆状物，将其在硅胶上用 0 - 15% EtOAc / 己烷梯度洗脱进行纯化得到 3.53 g (58%) 标题化合物，为灰白色固体，Mp 107-111℃。

步骤 4 5-[(5R)-5-(羟甲基)-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]-2-甲基-1-二氢吡啶羧酸苄基酯的制备

将前述化合物 (417 mg, 1 mmol) 溶解于无水 THF 中。冷却至 -78℃ 并用 n-BuLi (己烷中 1.6 M, 0.63 mL, 1.02 mmol) 处理。15 分钟后，加入 R-(-)-丁酸缩水甘油酯 (0.14 mL, 1.01 mmol) 并将反应物温热至室温过夜。将混合物在 CH₂Cl₂ 和水之间分配。有机层用盐水洗涤并干燥 (Na₂SO₄)。除去溶剂得到剩余物，将其在硅胶上用 0-3% MeOH/CH₂Cl₂ 梯度洗脱进行纯化，得到固体标题化合物 0.26 g (68%): mp 129-132℃。

HRMS (EI) 计算值: C₂₁H₂₂N₂O₅ 382.1529,

实测值: 382.1518. $[\alpha]_D^{25} = -33^\circ$ (c 0.95, DMSO). 分析计算值: C₂₁H₂₂N₂O₅: C, 65.96; H, 5.80; N, 7.32. 实测值: C, 65.80; H, 5.69; N, 7.31.

步骤 5 5-{(5S)-5-[(乙酰氨基)甲基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基}-2-甲基-1-二氢吡啶羧酸苄基酯的制备

将前述化合物 (2.46 g, 6.43 mmol) 溶解于 CH₂Cl₂ 并冷却至 20℃。加入三乙胺 (0.98 mL, 7.08 mmol) 和间硝基苯磺酰氯 (Nosyl-Cl) (1.5 g, 6.75 mmol)。将反应物在室温搅拌 20 分钟并用饱和 NaHCO₃、盐水洗涤并干燥 (Na₂SO₄)。除去溶剂得到琥珀色浆液，将其与 1:1:1 MeCN/i-PrOH/30% NH₄OH (150 mL) 混合。将溶液置于干冰冷凝器下并加热至 60℃ 6 小时。真空除去溶剂，将残余物溶于 CH₂Cl₂ (50 mL) 中并用吡啶 (1.0 mL, 12.9 mmol) 和乙酸

酞(9.65 mL)处理。20分钟后,将反应物用水、盐水洗涤并干燥(Na_2SO_4)。除去溶剂得到剩余物,将其在硅胶上用1-3% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 梯度洗脱得到白色固体状的标题化合物1.8g(66%): mp 170-175°C。

HRMS (EI) 计算值: $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$ 423.1794,实测值423.1801. $[\alpha]_D^{25} = -14^\circ$ (c 1.02, DMSO). 分析计算值: $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$: C, 65.24; H, 5.95; N, 9.92.实测值: C, 64.92; H, 6.13; N, 9.84.

步骤 6 N-([(5S)-3-(2-甲基-2,3-二氢-1H-吲哚-5-基)-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基]甲基}乙酰胺

将前述化合物(1.47g, 3.5mmol)溶解于1:1 $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (75 mL), 并加入10 % Pd/C (100 mg)。将混合物在氢气氛下剧烈搅拌3小时。将反应物过滤并真空除去溶剂,得到粉红色固体状的标题化合物0.98 g (98%)。

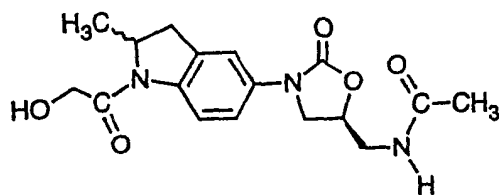
步骤 7 N-([(5S)-3-[1-(2-氟乙基)-2-甲基-2,3-二氢-1H-吲哚-5-基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基]甲基}乙酰胺

将前述化合物(0.48g, 1.7 mmol)置于MeCN (10 mL)和水(1 mL)中。加入1-溴-2-氟乙烷(0.16 mL, 2.16 mmol)和 K_2CO_3 (0.4g, 2.5mmol)并将反应物加热回流5小时。再加入4当量1-溴-2-氟乙烷和 K_2CO_3 并再加热回流2天。真空除去溶剂,将粗产物在硅胶上用0.8-1.5 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 梯度洗脱进行纯化,得到固体标题化合物522 mg (94%): mp 127-130°C。

HRMS (FAB) 计算值: $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_3 + \text{H}_1$ 336.1723,实测值336.1721.

分析计算值: $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_3$: C, 60.88; H, 6.61; N, 12.53.实测值: C, 60.58; H, 6.62; N, 12.31.

实施例 2 N-([(5S)-3-(1-乙醇酰基-2-甲基-2,3-二氢-1H-吲哚-5-基)-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基]甲基}乙酰胺

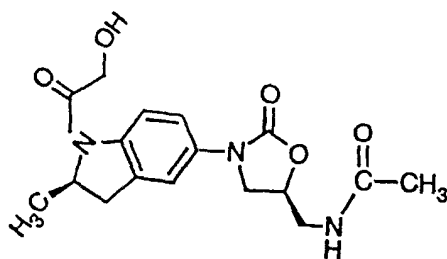


将脱保护的化合物N-([[(5S)-3-(2-甲基-2,3-二氢-1H-吲哚-5-基)-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基]甲基]乙酰胺(0.48 g, 1.66mmol)(实施例1, 步骤6)和三乙胺(0.35mL, 2.5mmol)溶于CH₂Cl₂(10 mL)。加入乙酰氧基乙酰氯(0.233 mL, 2.16 mmol)以及CH₂Cl₂(25mL)。20分钟后, 将混合物用CH₂Cl₂(200 mL)稀释并用水、盐水洗涤并干燥(Na₂SO₄)。除去溶剂得到剩余物, 将其溶解于MeOH(20 mL)和CH₂Cl₂(80 mL)中。加入碳酸钾(200 mg)并将反应物搅拌20分钟, 蒸发至干。将剩余物在硅胶上用2% MeOH/CH₂Cl₂纯化, 得到0.5 g (86%)灰白色固体: mp 130-133 °C。

HRMS (FAB) 计算值: C₁₇H₂₁N₃O₅ +H₁ 348.1559, 实测值348.1569. 分析计算值:

C₁₇H₂₁N₃O₅: C, 58.78; H, 6.09; N, 12.10. 实测值: C, 58.60; H, 6.27; N, 11.53.

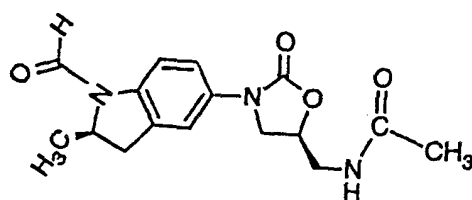
实施例3 N-([[(5S)-3-[(2R)-1-乙醇酰基-2-甲基-2,3-二氢-1H-吲哚-5-基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基]甲基]乙酰胺



将实施例2的产物(0.4g)通过使用chiralcel OJ 柱用0.5mL/min EtOH洗脱的手性色谱法拆分, 得到标题化合物(145 mg), 为玻璃状固体。mp 162-167 °C; $[\alpha]_D^{25} = -78^\circ$ (c 0.94, DMSO)。

另外, 从拆分还得到N-((5S)-3-[(2S)-1-乙醇酰基-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺(95 mg).
mp 91-100℃; $[\alpha]_D^{25}=34^\circ$ (c 0.96, DMSO).

实施例 4 N-((5S)-3-[(2R)-1-甲酰基-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺



步骤 1 (2R)-5-[(5R)-5-(羟甲基)-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-1-羧酸苄基酯的制备

将实施例1步骤4的产物(7.4g)通过使用chiralcel OJ 柱用0.5mL/min EtOH洗脱的手性色谱法拆分, 得到2.06g的(2R)-5-[(5S)-5-(羟甲基)-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-1-羧酸苄基酯, 先洗脱出的非对映异构体; mp: 144-145℃; $[\alpha]_D^{25}=4^\circ$ (c 0.96, DMSO). 另外, 还得到2.05g另一个非对映异构体(2R)-5-[(5R)-5-(羟甲基)-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-1-羧酸苄基酯(标题化合物)。将标题化合物用1:1的 $\text{CHCl}_3/\text{Et}_2\text{O}$ 结晶, 得到适于X-射线分析的晶体。解析出晶体的结构和绝对构型, 如标题化合物的结构所示。Mp 162-164℃; $[\alpha]_D^{25}=-72^\circ$ (c 0.96, DMSO).

步骤 2 (2R)-6-[(5S)-5-[(乙酰氨基)甲基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-1-羧酸苄基酯的制备

按照实施例1步骤5的方法, 使用上述化合物作为起始物, 得到标题化合物, 为黄色固体。

mp 201-203 °C; $[\alpha]_D^{25} = -50^\circ$ (c 0.92, DMSO). 分析计算值: $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$: C, 65.24; H, 5.95; N, 9.92 实测值: C, 65.36; H, 5.99; N, 9.86.

步骤 3 N-({(5S)-3-[(2R)-1-甲酰基-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)乙酰胺的制备

将上述产物 (200 mg, 0.47mmol) 和 10% Pd/C 在氢气氛为下置于 20% CH₂Cl₂/MeOH (20mL)。将反应物剧烈搅拌 2 小时并过滤。蒸发溶剂并将剩余物溶解于 CH₂Cl₂ (20 mL)，用 Hunig 碱 (0.098 mL, 0.57 mmol) 处理，加入 甲酸 (0.018 mL, 0.47mmol) 和 氰基磷酸二乙基酯 (0.086 mL, 0.57 mmol)。将混合物在室温搅拌 16 小时，溶液用水、盐水洗涤并干燥 (Na₂SO₄)。蒸发溶剂，剩余物在硅胶上用 1-3% MeOH/CH₂Cl₂ 梯度洗脱进行纯化，得到 0.14 g 标题化合物，为粉红色固体。

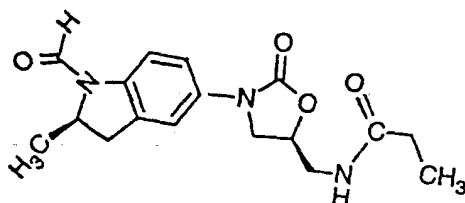
mp 158-159 °C; HRMS (EI) 计算值: C₁₆H₁₉N₃O₄ 318.14545, 实测值:

318.1441.

[α]²⁵_D = -58° (c 0.88, DMSO). 分析计算值: C₁₆H₁₉N₃O₄: C, 60.56; H, 6.03; N, 13.24.

实测值: C, 59.201; H, 6.18; N, 12.83.

实施例 5 N-({(5S)-3-((2R)-1-甲酰基-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基)-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)丙酰胺



步骤 1 (2R)-2-甲基-5-{{(5S)-2-氧代-5-[(丙酰基氨基)甲基]-1,3-噁唑烷-3-基}-2,3-二氢-1H-吡啶-1-羧酸苄基酯的制备

使用实施例 4，步骤 1 的产物作为起始原料并按照实施例 1，步骤 5 中描述的方法，只是使用丙酰氯代替乙酸酐，得到标题化合物为固体。

mp 181-183 °C; [α]²⁵_D = -50°. (c

0.87, DMSO). 分析计算值: C₂₄H₂₇N₃O₅: C, 65.89; H, 6.22; N, 9.60 实测值: C, 65.89;

H, 6.26; N, 9.38.

步骤 2 N-((5S)-3-[(2R)-1-乙酰基-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]-2-氧-1,3-噁唑烷-5-基)甲基)丙酰胺

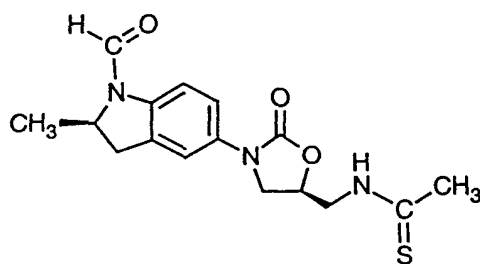
按照实施例4, 步骤3中描述的方法, 但是使用上述产物作为起始原料 (200 mg, 0.46 mmol), 得到标题化合物 (134 mg) 为粉红色固体。

mp 118-119 °C; HRMS (EI) 计算值: C₁₇H₂₁N₃O₄ 331.1532, 实测值 332.1610

[α]²⁵_D = -52° (c 0.64, DMSO). 分析计算值: C₁₇H₂₁N₃O₄: C, 61.62; H, 6.39; N, 12.68.

实测值: C, 60.68; H, 6.48; N, 12.36.

实施例 6 N-((5S)-3-[(2R)-1-乙酰基-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]-2-氧-1,3-噁唑烷-5-基)甲基)硫代乙酰胺 (ethanethioamide)



步骤 1 (2R)-2-甲基-5-硝基-2,3-二氢-1H-吡啶的制备

将相应的2-甲基-5-硝基-2,3-二氢-1H-吡啶通过手性色谱分离可制备 (2R)-2-甲基-5-硝基-2,3-二氢-1H-吡啶。2R对映体数据:

mp 63-64 °C; [α]²⁵_D = 167° (c 0.98,

氯仿) 分析计算值: C₉H₁₀N₂O₂: C, 60.66; H, 5.66; N, 15.72 实测值: C, 60.50; H,

5.70; N, 15.48.

2S对映体数据: mp 63-64 °C; [α]²⁵_D -162° (c 0.97, 氯仿)

分析计算值: C₉H₁₀N₂O₂: C, 60.66; H, 5.66; N, 15.72 实测值: C, 60.38; H, 5.76; N,

15.35.

步骤 2 (2R)-5-[(苄基氧)羰基]氨基]-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-1-羧酸苄基酯

从上述拆分得到的 2R-二氢吡啶 (7.5 g, 42.1 mmol) 和 10% Pd/C (0.7 g) 在 MeOH (100 mL) 中, 在 Parr 振荡器上在 30 psi 压力下氢化。将混合物过滤并蒸发溶剂。剩余物溶于无水 THF 并加入固体 NaHCO₃ (7.3 g,

85mmol), 然后加入氯甲酸苄基酯(12.6mL, 88 mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜, 剩余物在水和 EtOAc 之间分配。有机层用盐水洗涤并干燥(Na_2SO_4)。除去溶剂得到标题化合物, 然后将其用 EtOAc 结晶, 13.6 g (78%); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -30^\circ$ (C 0.93, 氯仿)。

分析计算值: $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 72.10; H, 5.81; N, 6.73. 实测值: C, 72.09; H, 5.85; N, 6.68.

步骤 3 (2R)-5-[(5R)-5-(羟甲基)-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-1-羧酸苄基酯

按照实施例 1, 步骤 4 中描述的方法, 但是使用上述产物作为起始物(10 g, 24 mmol), 用丁基锂(1.6 M, 15.2 mL, 24.3 mmol)和 R-(-)-丁酸缩水甘油酯(3.44 mL, 24.3 mmol)处理, 得到标题化合物, 为白色固体(8.05 g)。

步骤 4 (2R)-2-甲基-5-((5R)-5-[(甲基磺酰基)氧基]甲基)-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]-2,3-二氢-1H-吡啶-1-羧酸苄基酯

将上述产物(8.05 g, 21.07 mmol)溶于 CH_2Cl_2 并冷却至 0°C 。将溶液用三乙胺(1.1当量)和甲磺酰氯(1.1当量)处理, 并升温至室温。将反应物用2 N HCl、饱和 NaHCO_3 、盐水洗涤并干燥(Na_2SO_4)。真空除去溶剂得到标题化合物, 然后将其在硅胶上用5% MeCN/ CH_2Cl_2 纯化, 得到白色固体(9.6g, 99%)。

Mp $72-73^\circ\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -74^\circ$ (c 0.97, DMSO). 分析计算值: $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$: C, 57.38; H, 5.25; N, 6.08; S, 6.96. 实测值: C, 57.22; H, 5.26; N, 6.00.

步骤5 (2R)-5-[(5R)-(叠氮基甲基)-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-1-羧酸苄基酯

将上述产物(9.5 g, 20.65 mmol)和 NaN_3 (5.37 g, 82.6 mmol)置于无水DMF(100 mL)中并在 65°C 加热过夜。将反应物冷却并用EtOAc(500 mL)稀释, 用水(3×100 mL)、盐水洗涤并干燥(Na_2SO_4)。除去溶剂得到标题化合物为白色固体7.11 g (85%)。

mp 192-193 °C; 分析

计算值: $C_{21}H_{21}N_5O_4$: C, 61.91; H, 5.20; N, 17.19. 实测值: C, 61.78; H, 5.19; N, 17.05.

步骤 6 (2R)-5-[(5S)-(氨基甲基)-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-1-羧酸苄基酯

将上述产物 (6.9 g, 16.9 mmol) 溶于无水 THF (75 mL)。滴加入三苯基膦 (5.3 g, 20 mmol) 在 THF (20 mL) 中的溶液。将反应物在室温搅拌 4 小时。加入水 (25 mL) 并将混合物加热至 65 °C 过夜。将反应物真空浓缩, 用 CH_2Cl_2 稀释, 并用饱和 $NaHCO_3$ 、盐水洗涤并干燥 (Na_2SO_4)。除去溶剂得到标题化合物, 然后将其在硅胶上用 0-10% MeOH/ CH_2Cl_2 梯度洗脱进行纯化。分离得到产物为白色固体。

mp 120-122 °C; 分析计算值: $C_{21}H_{23}N_3O_4$: C, 66.13; H, 6.08; N, 11.02. 实测值: C, 65.85; H, 6.18; N, 10.86.

步骤 7 (2R)-5-[(5S)-5-[(乙酰基氨基)甲基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-1-羧酸苄基酯

将上述产物 (5.3 g, 13.9 mmol) 溶于 CH_2Cl_2 并加入吡啶 (1.21 mL, 15 mmol), 然后加入乙酸酐 (1.42 mL, 15 mmol)。反应 1 小时后用 CH_2Cl_2 稀释, 用 1 N HCl、饱和 $NaHCO_3$ 、盐水洗涤并干燥 (Na_2SO_4)。除去溶剂得到标题化合物, 为白色固体。

步骤 8 N-({[(5S)-3-[(2R)-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基]硫代乙酰胺氢溴酸盐

将从上述反应得到的乙酰胺 (0.21 g, 0.5 mmol) 和 Lawesson 试剂 (0.1 g, 0.25 mmol) 在甲苯中回流。真空除去溶剂, 剩余物在硅胶色谱上用 0-5% MeOH/ CH_2Cl_2 梯度洗脱。分离出硫代酰胺, 为白色泡沫 0.21 g。将如此制备的硫代酰胺 (0.54 g, mmol) 置于 30% HBr/HOAc (20 mL) 中室温反应 30 分钟。将反应物用 Et_2O 稀释并通过过滤器分离沉淀的标题化合物。将产物溶于 MeOH/ CH_2Cl_2 并真空蒸发至干 (3 ×)。将剩余物在高真空中干燥。

步骤 9 N-({[(5S)-3-[(2R)-1-甲酰基-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-

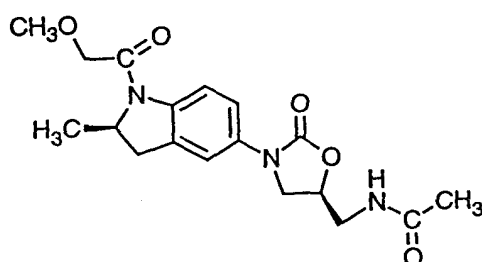
5-基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)硫代乙酰胺

将上述HBr盐(1.2 mmol)置于CH₂Cl₂中并加入Hunig碱(1 mL)。蒸发溶剂,将剩余物溶于CH₂Cl₂并用溶剂汽提(2×),然后真空干燥。在另一烧瓶中,将99%甲酸(0.45 mL)和乙酸酐(1.03 mL)在70℃加热2小时,冷却,并用THF(10mL)稀释。将上述产生的游离碱溶于THF并加入混合酸酐中。将反应物在室温搅拌过夜,用CH₂Cl₂稀释,用水、盐水洗涤并干燥(Na₂SO₄)。除去溶剂得到剩余物,将其在硅胶上用0-3% MeOH/CH₂Cl₂梯度洗脱。分离得到产物,为白色泡沫。 mp 95-

96 °C; HRMS (FAB) 计算值: C₁₆H₁₉N₃O₃S +H₁ 334.1225,实测值 334.1230.分析计算值:

C₁₆H₁₉N₃O₃S: C, 57.64; H, 5.74; N, 12.60; S, 9.62.实测值: C, 51.93; H, 5.29; N, 10.81.

实施例7 N-((5S)-3-[(2R)-1-(2-甲氧乙酰基)-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)乙酰胺



步骤 1 SN-((5S)-3-[(2R)-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)乙酰胺的制备

使用 10% Pd/C 作为催化剂,在 Parr 震动器在 20 psi 压力下将实施例 6,步骤 7 的产物(5.0 g, 11.8 mmol)在甲醇中氢化。将反应物过滤并真空除去溶剂。分离得到标题化合物,为无定形固体 1.9g (55%)。mp 56-57℃。

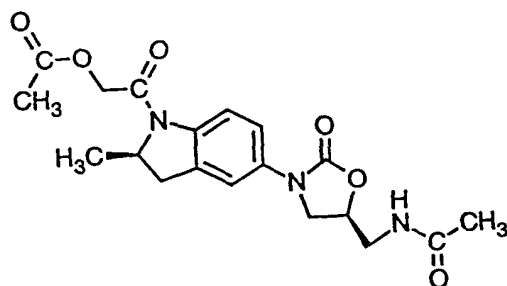
步骤 2 N-((5S)-3-[(2R)-1-(2-甲氧乙酰基)-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)乙酰胺的制备

将上述产物 (0.1 g, 0.35 mmol)、EDC (70 mg, 0.36 mmol) 和甲氧基乙酸 (0.03 mL, 0.36 mmol) 在 THF 中搅拌 5 小时。将反应物用 CH_2Cl_2 稀释, 用 2N HCl、饱和 NaHCO_3 、盐水洗涤并干燥 (Na_2SO_4)。除去溶剂, 将剩余物在硅胶上用 0-4% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 梯度洗脱进行纯化, 得到标题化合物, 为白色固体。

mp 174-175 °C; HRMS (FAB) 计算值:

$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5 + \text{H}_1$ 362.1716, 实测值 362.1725. 分析计算值: $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5$: C, 59.82; H, 6.41; N, 11.63. 实测值: C, 59.56; H, 6.40; N, 11.25.

实施例 8 2-((2R)-5-((5S)-5-[(乙酰氨基)甲基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-2-氧代乙基乙酸酯 (oxoethyl acetate)



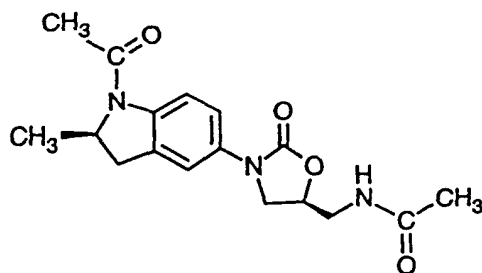
将实施例 7, 步骤 1 的产物 (0.1g, 0.35mmol) 和 NEt_3 (0.05mL) 置于无水 THF 中, 并加入乙酰氧基乙酰氯 (0.04mL, 0.36mmol)。将反应物搅拌 1 小时, 用 CH_2Cl_2 稀释, 用 2N HCl、饱和 NaHCO_3 、盐水洗涤并干燥 (Na_2SO_4)。除去溶剂得到标题化合物, 将其在硅胶上用 0-4% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 梯度洗脱进行纯化, 得到标题化合物, 为白色固体。

mp 186-

187 °C HRMS (FAB) 计算值: $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6 + \text{H}_1$ 390.1665, 实测值 390.1664. 分析计算值:

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6$: C, 58.60; H, 5.95; N, 10.79 实测值: C, 58.01; H, 6.13; N, 10.60.

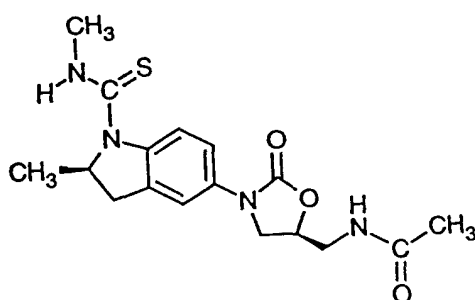
实施例 9 N-((5S)-3-[(2R)-1-乙酰基-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基) 甲基) 乙酰胺



将实施例7, 步骤1的产物 (0.5g, 1.3mmol) 溶于30mL CH_2Cl_2 中并冷却至0℃。加入三乙胺 (0.3g, 2.9mmol), 然后加入乙酰氯 (0.12mL, 1.6mmol), 将混合物缓慢升温至室温。1小时后, 再加入约20mg的乙酰氯, 并将混合物在室温再搅拌1小时。将混合物用水、稀HCl洗涤。分离有机相并用盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥。过滤并除去溶剂得到200 mg 灰白色固体 (45%); mp 184-185 °C;

HRMS (FAB) 计算值: $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4 + \text{H}^+$ 332.1610, 实测值 332.1606. $[\alpha]_D^{25} -71^\circ$ (c 0.46, DMSO). 分析计算值: $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$: C, 59.99; H, 6.51; N, 12.35. 实测值: C, 60.30; H, 6.39; N, 12.11.

实施例 10 N-[(5S)-3-[(2R)-2-甲基-1-[(甲基氨基)硫代羰基]-2,3-二氢-1H-咪唑-5-基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基]乙酰胺



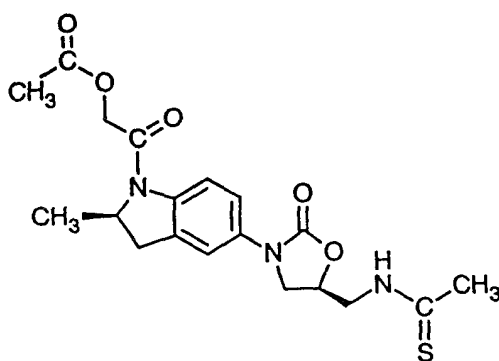
将实施例7, 步骤1的产物 (0.5 g, 1.3 mmol) 溶于30mL CH_2Cl_2 并冷却至0℃。加入三乙胺 (0.3 g, 2.9 mmol) 然后加入甲基异硫氰酸酯 (0.12 g, 1.6 mmol)。将混合物缓慢升温至室温并搅拌过夜。再加入约30mg 甲基异硫氰酸酯并将混合物在室温再搅拌3小时。将混合物用水和稀HCl洗涤。分离有机相用盐水洗涤并干燥 Na_2SO_4 。过滤并除去溶剂, 得到黄色固

体, 将其在硅胶色谱上用 CH_2Cl_2 至4% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 梯度洗脱进行纯化。得到410 mg产物, 为白色固体 (84%)。

mp 109-111 °C; HRMS (FAB) 计算值:

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3\text{S} + \text{H}^+$ 363.1491, 实测值 363.1495. $[\alpha]_D^{25}$ -118° (c 0.58, DMSO).

实施例 11 2-((2R)-5-{(5S)-5-[(硫代乙酰氨基)甲基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基}-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)-2-氧代乙基乙酸酯



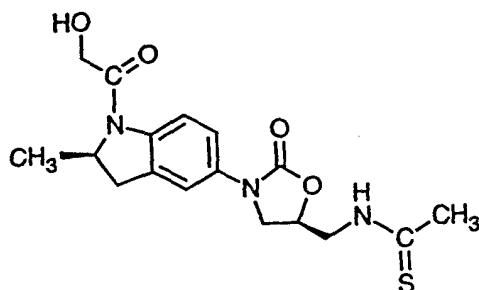
将实施例7, 步骤 1的产物 (0.3 g, 1.04 mmol) 和Lawesson 试剂 (0.42g, 1.04 mmol) 在甲苯中回流4小时。除去溶剂, 将剩余物在硅胶上用0-4% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 梯度洗脱进行纯化, 得到硫代酰胺为绿色泡沫0.26 g。将所得硫代酰胺 (0.13 g, 0.43mmol) 和三乙胺 (0.064 mL, 0.46 mmol) 置于 CH_2Cl_2 中并加入乙酰氧基乙酰氯 (0.05mL, 0.46 mmol)。将反应物在室温搅拌2小时, 用 CH_2Cl_2 稀释并用饱和 NaHCO_3 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4)。除去溶剂, 将剩余物在硅胶上用0-3% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 梯度洗脱进行纯化, 得到产物, 为白色固体 70 mg (从硫代酰胺计为40%)。

HRMS (FAB) 计算值: $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} + \text{H}^+$ 406.1436, 实测值:

406.1422. 分析计算值: $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: C, 56.28; H, 5.72; N, 10.36; S, 7.91. 实测值: C,

54.41; H, 5.65; N, 8.90.

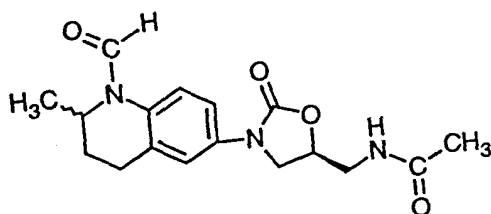
实施例 12 N-((5S)-3-[(2R)-1-乙醇酰基-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基)硫代乙酰胺



将实施例11的产物 (20 mg, 0.05 mmol) 和 K_2CO_3 (20 mg) 在 MeOH 中搅拌2小时。将反应物过滤并蒸除溶剂得到纯产物, 为白色固体18 mg (99%)。mp 115-117 °C; HRMS (FAB) 计算值:

$C_{17}H_{21}N_3O_4S + H_1$, 364.1331, 实测值 364.1317. 分析计算值: $C_{17}H_{21}N_3O_4S$: C, 56.18; H, 5.82; N, 11.56; S, 8.82. 实测值: C, 56.95; H, 6.58; N, 9.40.

实施例 13 N-{[(5S)-3-(1-甲酰基-2-甲基-1,2,3,4-四氢-6-喹啉基)-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基]甲基}乙酰胺



步骤 1 2-甲基-6-喹啉胺的制备

将氯化亚锡(II)二水合物 (60.4 g, 0.27 mol) 和 2-甲基-6-硝基喹啉 (8.4g, 44.6 mmol) 在乙醇中搅拌并将混合物加热回流过夜。冷却至室温后, 加入DI水 (1.2 mL) 并将溶液用碳酸氢钠调至碱性。将混合物用乙酸乙酯萃取 (3 x 250mL), 合并有机相并干燥 (Na_2SO_4), 过滤。蒸除溶剂得到固体, 将其用 CH_2Cl_2 重结晶得到标题化合物, 为结晶, 6.2g (88%)。

mp 187-189

°C; 分析计算值: $C_{10}H_{10}N_2$: C, 75.92; H, 6.37; N, 17.71. 实测值: C, 75.88; H, 6.35; N, 17.60.

步骤 2 6-[(苄氧)羰基]氨基}-2-甲基-3,4-二氢-1(2H)-喹啉羧酸苄基酯的制备

将上述产物 (3.5g, 22.1 mmol) 和 PtO_2 (0.2g) 在 MeOH (40mL) 和浓 H_2SO_4 (1.5mL) 中在 Parr 震动器上在 30psi 压力下氢化。将混合物过滤并蒸除溶剂。将剩余物溶于丙酮 (80mL) 和饱和 NaHCO_3 水溶液 (80mL) 中, 并冷却至 0°C 。滴加入氯甲酸苄基酯 (7.8mL, 55mmol), 混合物升温至室温并搅拌过夜。

将混合物在水和 EtOAc 之间分配。有机层先用水然后用盐水洗涤并干燥 (Na_2SO_4)。蒸除溶剂, 剩余物在硅胶色谱上用 25% EtOAc / 庚烷洗脱。分离标题化合物, 为灰白色固体 9.4g (98%)。

mp $115-117^\circ\text{C}$; 分析计算值: $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 72.54; H, 6.09; N, 6.51. 实测值: C, 72.50; H, 6.05; N, 6.49.

步骤 3 6-[(5R)-5-(羟甲基)-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]-2-甲基-3,4-二氢-1(2H)-喹啉羧酸苄基酯的制备

按照实施例 1, 步骤 4 中描述的方法, 但是使用上述产物作为起始物, 将标题化合物在硅胶色谱上用 1-2% MeOH / CH_2Cl_2 梯度洗脱进行纯化, 得到产物, 为灰白色泡沫状固体 5.0g (59%)。

mp $99-102^\circ\text{C}$; 分析计算值: $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 66.65; H, 6.10; N, 7.07. 实测值: C, 66.60; H, 6.50; N, 6.92.

步骤 4 6-[(5S)-5-[(乙酰氨基)甲基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]-2-甲基-3,4-二氢-1(2H)-喹啉羧酸苄基酯的制备

将上述产物 (1.3g, 3.3 mmol) 溶于 CH_2Cl_2 (20mL) 中并冷却至 0°C 。加入三乙胺 (0.55mL, 3.9 mmol), 然后加入 3-硝基苯磺酰氯 (0.84g, 3.8 mmol), 将混合物搅拌 1.5 小时。将混合物先用 H_2O 然后用饱和 NaHCO_3 洗涤, 将有机层干燥 (Na_2SO_4)。过滤混合物并蒸除溶剂。将剩余物与 CH_3CN (25mL)、IPA (25mL) 和 30% NH_4OH (25mL) 合并。将溶液在干冰冷凝下加热

至60℃ 7小时。蒸除溶剂并将剩余物溶于CH₂Cl₂ (25mL)。加入吡啶 (1.0mL) 和乙酸酐 (1.0mL) 并将混合物搅拌2小时。将剩余物先用H₂O然后用盐水洗涤并干燥 (Na₂SO₄)。过滤混合物, 蒸除溶剂并将剩余物在硅胶色谱上用0-4% MeOH/CH₂Cl₂洗脱进行纯化。分离产物, 为白色泡沫状固体1.1g (76%)。

mp126-129°C; HRMS (EI) 计算值:

C₂₄H₂₇N₃O₅ 437.1951, 实测值: 437.1961.

步骤5 N-[[(5S)-3-(2-甲基-1,2,3,4-四氢-6-喹啉基)-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基]甲基]乙酰胺的制备

将上述产物 (1.0g, 2.3mmol) 和10% Pd/C (0.15g) 溶于CH₂Cl₂ (25mL) 和 MeOH (25mL) 中, 并在Parr震动器上在30psi压力下氢化。将混合物过滤并蒸除溶剂得到标题化合物, 为固体67g (97%)。mp158-9°C; HRMS

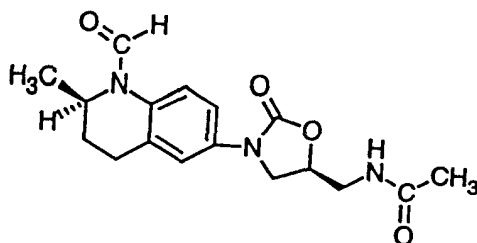
(FAB) 计算值: C₁₆H₂₁N₃O₃ + H₁ 304.1661, 实测值 304.1653.

步骤6 N-[[(5S)-3-(1-甲酰基-2-甲基-1,2,3,4-四氢-6-喹啉基)-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基]甲基]乙酰胺的制备

将上述产物 (0.20g, 0.66mmol) 和甲酸 (0.06mL, 1.4mmol) 在 CH₂Cl₂ (20mL) 中搅拌。加入氰基膦酸二乙基酯 (0.24mL, 1.6mmol) 和二异丙基乙胺 (0.28 mL, 1.6mmol), 将混合物搅拌过夜。将混合物洗涤 (H₂O)、干燥 (Na₂SO₄)、过滤并蒸除溶剂。剩余物在硅胶色谱上用 1-4% MeOH / CH₂Cl₂ 洗脱进行纯化。分离出标题化合物, 为白色固体 103 mg (47%)。

mp85-87°C; HRMS (EI) 计算值: C₁₇H₂₁N₃O₄ 331.1532, 实测值 331.1544.

实施例 14 N-((5S)-3-[(2R)-1-甲酰基-2-甲基-1,2,3,4-四氢-6-喹啉基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺



步骤 1 (2R)-6-[(5R)-5-(羟甲基)-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]-2-甲基-3,4-二氢-1(2H)-喹啉羧酸苄基酯的制备

通过使用5x50 cm Chiralcell® 0J 柱的制备液相色谱在35℃用EtOH (0.4mL/min) 洗脱将实施例13, 步骤 3 的产物拆分为其单个非对映异构体。收集首先洗脱出的部分, 蒸发除去溶剂并将剩余固体从MeOAc / 庚烷重结晶。通过X-射线晶体照相术测定绝对立体化学, 为标题化合物。

$[\alpha]^{25}_{\text{D}} -141^{\circ}(\text{DMSO})$; HRMS (FAB) 计算值: $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5 + \text{H}_1$ 397.1763, 实测值 397.1754.

收集第2洗脱部分, 蒸发除去溶剂并将所得固体从MeOAc / 庚烷重结晶。通过X-射线晶体照相术测定绝对立体化学, 为2S)-6-[(5R)-5-(羟甲基)-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]-2-甲基-3,4-二氢-1(2H)-喹啉羧酸苄基酯。

$[\alpha]^{25}_{\text{D}} +81^{\circ}(\text{DMSO})$;

HRMS (FAB) 计算值: $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5 + \text{H}_1$ 397.1763, 实测值 397.1746.

步骤 2 (2R)-6-[(5S)-5-[(乙酰氨基)甲基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]-2-甲基-3,4-二氢-1(2H)-喹啉羧酸苄基酯的制备

将上述产物、(2R)-6-[(5R)-5-(羟甲基)-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]-2-甲基-3,4-二氢-1(2H)-喹啉羧酸苄基酯(3.1g, 7.8mmol)用作起始物。按照实施例13, 步骤4中描述的方法得到标题化合物, 为灰白色固体(40%)。

mp 157-159°C; HRMS (FAB) 计算值:

$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5 + \text{H}_1$ 438.2029, 实测值 438.2028.

步骤 3 N-((5S)-3-[(2R)-1-甲酰基-2-甲基-1,2,3,4-四氢-6-喹

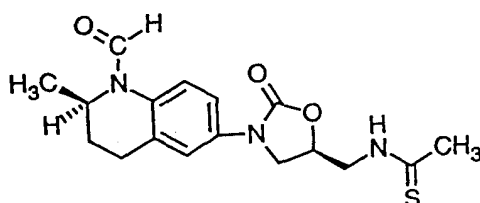
啉基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)乙酰胺的制备

将上述产物 (0.25g, 0.57mmol) 和 10% Pd/C (0.03g) 溶于 CH_2Cl_2 (20mL) 和 MeOH (20mL) 中, 并在 Parr 震动器上在 30psi 压力下氢化。将混合物过滤并蒸除溶剂得到中间体胺并进一步如下反应。将甲酸 (0.23mL, 6.8mmol) 滴加入乙酸酐 (0.51mL, 5.0mmol) 中并将混合物在 56℃ 加热 2 小时。冷却至室温后, 加入无水 THF (2mL), 然后加入上述溶解于 THF (2mL) 中的中间体胺。将混合物搅拌过夜, 然后蒸除溶剂。将剩余物在硅胶色谱上用 0-4% MeOH/ CH_2Cl_2 洗脱进行纯化。分离得到产物, 为白色固体 150mg (79%)。

mp 89-91°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -

106°(DMSO); HRMS (FAB) 计算值: $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4 + \text{H}_1$ 332.1610, 实测值 332.1613.

实施例 15 N-({(5S)-3-[(2R)-1-甲酰基-2-甲基-1,2,3,4-四氢-6-喹啉基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)硫代乙酰胺



步骤 1 (2R)-6-{{(5S)-5-[(硫代乙酰氨基)甲基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基}-2-甲基-3,4-二氢-1(2H)-喹啉羧酸苄基酯的制备

将实施例 14, 步骤 2 的产物 (1.0g, 2.3mmol) 和 Lawesson 试剂 (0.50g, 1.3mmol) 在甲苯 (20mL) 中搅拌回流 2 小时。蒸除溶剂, 将剩余物在硅胶色谱上用 0-4% MeOH/ CH_2Cl_2 洗脱进行纯化。分离出标题化合物为白色固体 1.0g (97%)。HRMS (FAB) 计算值: $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{S} + \text{H}_1$ 454.1800, 实测值 454.1813.

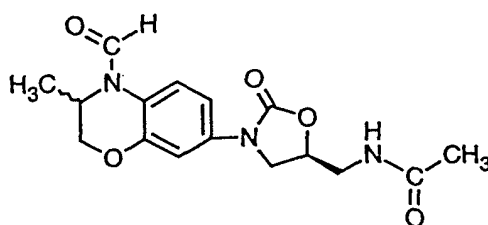
步骤 2 N-({(5S)-3-[(2R)-1-甲酰基-2-甲基-1,2,3,4-四氢-6-喹啉基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)硫代乙酰胺的制备

将上述产物 (1.0g, 2.2mmol) 溶于乙酸 (10mL)。滴加入 30% HBr / 乙酸 (20mL) 并将混合物搅拌 1 小时。加入 Et₂O (200mL) 以盐的形式沉淀中间体胺。倾析出 Et₂O 并再加入 Et₂O (200mL) 进行洗涤。倾析出 Et₂O, 加入 H₂O (50mL) 溶解固体。用饱和 NaHCO₃ 将水溶液调至碱性。将产物萃取入 CH₂Cl₂ (2 x 50 mL)。将有机相干燥 (Na₂SO₄), 过滤并蒸除溶剂。如此得到的中间体胺进一步如下反应。将甲酸 (0.23mL, 6.8mmol) 滴加入乙酸酐 (0.51mL, 5.0mmol) 并将混合物在 56℃ 加热 2 小时。冷却至室温后, 加入无水 THF (2mL), 然后加入上述溶解于 THF (2mL) 中的中间体胺。将混合物搅拌过夜, 然后蒸除溶剂。将剩余物在硅胶色谱上用 0-4% MeOH / CH₂Cl₂ 洗脱进行纯化。分离得到标题化合物, 为白色固体 150mg (20%)。

mp 184-186°C; [α]_D²⁵ -73°(DMSO); HRMS (FAB)

计算值: C₁₇H₂₁N₃O₃S + H₁ 348.1382, 实测值 348.1378.

实施例 16 N-{[(5S)-3-(4-甲酰基-3-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-基)-2-氧-1,3-噁唑烷-5-基]甲基}乙酰胺



步骤 1 2-[4-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)-2-甲氧苯基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮的制备

通过将 2,5-二氨基苯甲醚硫酸盐 (40.7g, 164mmol) 溶于 H₂O (600mL) 并加入饱和 NaOH 直到溶液的 pH 达到 11 将其转化为游离碱。将溶液用 Et₂O (3 x 300mL) 萃取, 将合并的萃取物干燥 (Na₂SO₄), 过滤并除去溶剂得到游离胺, 为紫色固体 (6.5g, 47mmol)。将其溶于无水 DMF (25mL) 和邻苯二甲酸酐 (17.2g, 116mmol) 并将混合物搅拌 1 小时。加入乙酸酐 (20mL), 然后

加入吡啶 (10mL) 并将混合物在 90℃ 加热 4 小时。将溶液冷却至室温。过滤收集固体产物, 洗涤 (H₂O) 并从 DMF 重结晶, 得到粉色固体 17.0g (从游离碱计 91%)。 mp284-286°C. MS (EI) *m/z* (

相对强度) 398 (M⁺, 58), 分析计算值: C₂₃H₁₄N₂O₅: C, 69.34; H, 3.54; N, 7.03. 实测值: C, 69.40; H, 3.41; N, 7.05.

步骤 2 2-[4-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)-3-羟基苯基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮的制备

在搅拌及 -78℃ 下, 将三溴化硼 (19.9mL, 211mmol) 滴加入上述产物 (12.0g, 30.1mmol) 在 CH₂Cl₂ (300mL) 的溶液中。浓稠的混合物升温至室温并搅拌过夜。将混合物小心用 H₂O 处理并过滤。将固体洗涤 (H₂O) 并从 DMF 重结晶, 得到粉色固体 11.0g (95%)。

mp>300°C. HRMS (EI) 计算值: C₂₂H₁₂N₂O₅ 384.0746, 实测值 384.0749. 分析计算值: C₂₂H₁₂N₂O₅: C, 68.75; H, 3.15; N, 7.29. 实测值: C, 66.53; H, 3.50; N, 7.15.

步骤 3 2-[4-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)-3-(2-氧代丙氧基)苯基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮的制备

将步骤 2 的产物 (1.0g, 2.6mmol)、K₂CO₃ (0.8g, 5.8mmol) 和 KI (80mg) 在丙酮 (30mL) 中混合。加入氯代丙酮 (0.43mL, 5.4mmol) 并将混合物加热回流过夜。蒸除溶剂并将固体溶于热 MeOH 并过滤。将固体溶于热 DMF, 过滤并用 MeOH 洗涤, 得到白色固体 (61%)。

mp.300°C. MS (EI) *m/z* (相对强度) 440 (M⁺); 分析计算值: C₂₅H₁₆N₂O₆: C, 68.18; H, 3.66; N, 6.36. 实测值: C, 67.98; H, 3.62; N, 6.26.

步骤 4 7-[[(苄氧) 羰基] 氨基]-3-甲基-2,3-二氢-4H-1,4-苯并噻嗪-4-羧酸苄基酯的制备

将 2-[4-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)-3-(2-氧代丙氧基)苯基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮搅拌形成在无水 THF 中的悬浮液。加入胍一水合物 (15mL, 0.31mol), 并将混合物加热回流 2 小时。将 THF (上层) 倾

析出并保留。剩余混合物用 CH_2Cl_2 (2 x 50mL) 萃取, 合并有机相。将THF / CH_2Cl_2 溶液干燥(Na_2SO_4), 过滤并蒸除溶剂。将剩余物在硅胶色谱上用0-2% MeOH / CH_2Cl_2 洗脱进行纯化得到黄色固体。将固体溶于MeOH (20mL) 并在0℃加入硼氢化钠(0.22g, 5.7mmol)。混合物升温至室温并搅拌5小时。蒸除溶剂得到紫色固体。将该物质加到无水THF (30mL) 中并加 NaHCO_3 (0.46g, 5.3mmol)。滴加入氯甲酸苄基酯(0.76mL, 5.3mmol) 并将混合物温热至室温, 同时搅拌过夜。将混合物在水和EtOAc之间分配。有机层先用水然后用盐水洗涤并干燥(Na_2SO_4)。蒸除溶剂, 将剩余物在硅胶色谱上用25%的EtOAc / 庚烷洗脱进行纯化。将油状产物用庚烷研制, 得到灰白色固体 (51%)。 mp104-

106°C. MS (EI) m/z 432 (M^+), 分析计算值: $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 69.43; H, 5.59; N, 6.48.

实测值: C, 69.21; H, 5.74; N, 6.49.

步骤 5 7-[(5R)-5-(羟甲基)-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]-3-甲基-2,3-二氢-4H-1,4-苯并噁嗪-4-羧酸苄基酯的制备

按照实施例1, 步骤4中描述的方法, 但是使用上一步骤的产物作为起始物, 得到标题化合物。将标题化合物用硅胶色谱纯化, 用0-3% MeOH / CH_2Cl_2 梯度洗脱, 得到灰白色泡沫状固体(65%)。

mp 68-73°C(分解); HRMS (FAB) 计算值:

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6 + \text{H}_1$ 399.1556, 实测值 399.1578.

步骤 6 7-[(5S)-5-[(乙酰氨基)甲基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]-3-甲基-2,3-二氢-4H-1,4-苯并噁嗪-4-羧酸苄基酯的制备

按照实施例13, 步骤4中描述的方法, 但是使用上一步骤的产物作为起始物, 得到标题化合物。分离出标题化合物, 为白色固体(66%)。

mp 78-81°C. HRMS (EI) 计算值: $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_6$

439.1743, 实测值439.1737. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -19^\circ$ (c 0.88, DMSO).

步骤 7 N-[[[(5S)-3-(3-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-基)-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基]甲基]乙酰胺的制备

按照实施例13, 步骤5中描述的方法, 但是使用上述步骤的产物作为起始物, 得到标题化合物。分离出标题化合物, 为灰白色固体(72%)。

mp163-165°C. HRMS (FAB) 计算值: $C_{15}H_{19}N_3O_4 + H_1$ 306.1454, 实测值 306.1433.

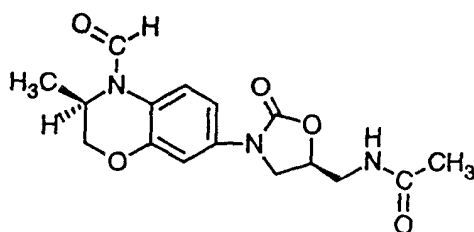
步骤 8 N-{[(5S)-3-(4-甲酰基-3-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-基)-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基]甲基}乙酰胺的制备

按照实施例13, 步骤6中描述的方法, 但是使用上述步骤的产物作为起始物, 得到标题化合物。分离出标题化合物, 为白色固体(97%)。

mp 118-121°C (分解). HRMS (FAB) 计算值:

$C_{16}H_{19}N_3O_5 + H_1$ 334.1403, 实测值 334.1382.

实施例 17 N-({(5S)-3-[(3R)-4-甲酰基-3-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)乙酰胺



步骤 1 (3R)-7-[(5R)-5-(羟甲基)-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]-3-甲基-2,3-二氢-4H-1,4-苯并噁嗪-4-羧酸苄基酯的制备

将实施例16, 步骤5的产物通过使用Chiralcell® 0J 柱的制备液相色谱在35°C用EtOH洗脱(0.4mL/min)拆分为其单个非对映异构体。收集先洗脱出的部分, 蒸除溶剂, 并将所得固体从MeOAc/庚烷重结晶。用X-射线晶体照相术测定绝对立体化学。 mp143-145°C. MS (EI) m/z 398

(M^+); 分析计算值: $C_{21}H_{22}N_2O_6$: C, 63.31; H, 5.57; N, 7.03. 实测值: C, 63.22; H, 5.80; N, 6.93.

另外, 收集第二洗脱出的部分, 蒸除溶剂, 并将所得固体从MeOAc / 庚烷重结晶。用X-射线晶体照相术测定绝对立体化学, 为(3S)-7-[(5R)-5-(羟甲基)-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]-3-甲基-2,3-二氢-4H-1,4-苯并噁嗪-4-羧酸苄基酯。

mp 143-5°C. MS (EI) m/z 398 (M^+); 分析计算值: $C_{21}H_{22}N_2O_6$: C, 63.31; H, 5.57; N, 7.03. 实测值: C, 63.20; H, 5.68; N, 7.00.

步骤 2 (3R)-7-[(5S)-5-[(乙酰氨基)甲基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]-3-甲基-2,3-二氢-4H-1,4-苯并噁嗪-4-羧酸苄基酯的制备

按照实施例13, 步骤4中描述的方法, 但是使用(3R)-7-[(5R)-5-(羟甲基)-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]-3-甲基-2,3-二氢-4H-1,4-苯并噁嗪-4-羧酸苄基酯作为起始物, 得到标题化合物。分离出产物, 为灰白色固体(70%)。

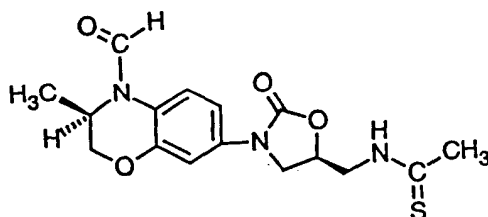
mp 79-82°C. HRMS (FAB) 计算值: $C_{23}H_{25}N_3O_6 + H_1$ 440.1821, 实测值 440.1819.

步骤3 N-({(5S)-3-[(3R)-4-甲酰基-3-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)乙酰胺的制备

按照实施例13, 步骤5中描述的方法, 但是使用上述产物作为起始物得到脱保护的中间体。将该中间体按照实施例14, 步骤3中描述的方法进行反应得到标题化合物。分离出的产物为白色固体(80%)。

mp 148-151°C; $[\alpha]_D^{25} = -75^\circ$ (DMSO). HRMS (FAB) 计算值: $C_{16}H_{19}N_3O_5 + H_1$ 334.1403, 实测值 334.1398.

实施例 18 N-({(5S)-3-[(3R)-4-甲酰基-3-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)硫代乙酰胺



步骤 1 (3R)-7-[(5S)-5-[(硫代乙酰氨基)甲基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]-3-甲基-2,3-二氢-4H-1,4-苯并噁嗪-4-羧酸苄基酯的制备

按照实施例15、步骤1中描述的方法，但是使用实施例17、步骤2的产物(0.5g, 1.1mmol)作为起始物，得到标题化合物，为灰白色固体(81%)
mp 84-86°C. HRMS (FAB) 计算值: $C_{23}H_{25}N_3O_5S + H_1$ 456.1593, 实测值 456.1601.

步骤 2 N-((5S)-3-[(3R)-3-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基)硫代乙酰胺的制备

将上述产物(0.41g, 0.9mmol)溶于乙酸(10mL)中。滴加入30% HBr / 乙酸(10mL)并将混合物搅拌1小时。加入 Et_2O (200mL)以盐的形式沉淀中间体胺。倾析出 Et_2O 并再加入 Et_2O (200mL)洗涤。倾析出 Et_2O ，加入 H_2O (50mL)溶解固体。用饱和 $NaHCO_3$ 将水溶液调至碱性。将产物萃取入 CH_2Cl_2 (2 x 50 mL)。将有机相干燥(Na_2SO_4)，过滤并蒸除溶剂。在硅胶色谱上用MeOH / CH_2Cl_2 (0-3% 梯度)洗脱得到产物，为白色固体(69%)；mp 74-77°C。

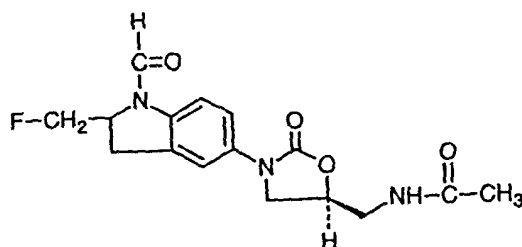
步骤 3 N-((5S)-3-[(3R)-4-甲酰基-3-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基)硫代乙酰胺的制备

按照实施例14，步骤3中描述的方法，但是使用上述产物作为起始物，得到标题化合物。分离出的化合物是固体(99%)。

mp 95-8°C; $[\alpha]_D^{25} = -42^\circ$ (DMSO). HRMS (FAB) 计算值:

$C_{16}H_{19}N_3O_4S + H_1$ 350.1174, 实测值 350.1188.

实施例 19 (S)-N-[[3-[1-甲酰基-2-(氟甲基)-5-二氢吡啶基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺



步骤 1 5-氨基吡啶-2-羧酸乙酯的制备

将5-硝基-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(15.0 g, 0.0641 mol)、10%钨/炭催化剂、乙醇(300 ml)和四氢呋喃(300 ml)的混合物在起始压力为47 p. s. i下氢化9小时并通过硅藻土过滤。将滤液浓缩, 并将剩余物用热乙醚溶解。浓缩醚萃取物得到产物(11.14 g)。

MS (ES) m/z 205 ($M+H^+$), 227 ($M+Na^+$)

*Uhlig, F.; Snyder, H.R. *Adv. Org. Chem.* 1960, 1, 35; Parmeter, S.M.; Cook, A.G.; Dixon, W.B. *J. Am. Chem. Soc.* 1958, 80, 4621-2.

步骤 2 5-氨基二氢吡啶-2-羧酸甲酯的制备

在氮气氛围下, 将搅拌着的步骤1产物的溶液(8.81 g, 0.0431 mol)用镁屑(3.3 g)处理, 溶液变混且放热反应开始, 保持约10分钟。再搅拌5分钟(23-24℃), 在水浴中冷却至6-7℃并保持5.5小时。将该混合物在8℃保持18小时, 用冰冷却的6N盐酸酸化至pH 3, 用饱和 $NaHCO_3$ 中和, 并用EtOAc萃取。将萃取物用水洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 真空浓缩得到7.39 g标题产物。

MS (ES) m/z 193 ($M+H^+$), 215

($17+Na^+$); ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ 3.28 (m, 2H), 3.52 (宽 s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.33 (q, 1H), 6.46 (m, 1H), 6.56 (m, 2H).

步骤 3 5-苄氧羰基氨基-1-苄氧羰基二氢吡啶-2-羧酸甲酯的制备

搅拌条件下, 将步骤2的产物(7.39 g, 0.0044 mol)、丙酮(130 ml)、水(130 ml)和 $NaHCO_3$ (12 g, 0.143 mol)的混合物在氮气氛围下用冰浴冷却, 滴加氯甲酸苄基酯(14.42ml), 搅拌10分钟。将其在冰浴中保持20分

钟，再在室温保持3.5小时，然后浓缩除去丙酮。过滤收集所得固体，用水洗涤，干燥并从EtOAc (Darco)重结晶，得到8.23 g标题产物。

步骤 4 5-苄氧羰基氨基-1-苄氧羰基二氢吡啶-2-甲醇的制备

在搅拌条件下，将步骤3产物 (3.06 g, 0.00665 mol) 在四氢呋喃 (25 ml) 中的冰冷却的溶液在5分钟内，滴加硼氢化锂 (0.53 g, 0.0241 mol) 进行处理。使混合物在90分钟内温热至室温，并保持18小时。然后在冰浴中冷却，与冰水混合，滴加乙酸 (1 ml) 进行处理，并用EtOAc萃取。将萃取物用水和盐水洗涤，干燥(MgSO₄)并浓缩。将剩余物从丙酮-庚烷中结晶，得到标题产物1.75g。

MS (ES) m/z 433 ($M+H^+$), 455 ($M+Na^+$); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃); δ 1.75 (宽 s), 2.88 (宽 s, 1H), 3.30 (q, 1H), 3.73 (s, 2H), 4.63 (宽 s, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.99 (m, 1H), 7.36 (m, 11H), 7.67 (宽 s, 1H).

步骤 5 5-苄氧羰基氨基-1-苄氧羰基-2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基二氢吡啶的制备

将步骤4产物 (9.2 g, 0.021 mol)、咪唑 (4.19 g, 0.0615 mol) 和二甲基甲酰胺 (50 ml) 的搅拌着的混合物用叔丁基二甲基甲硅烷基氯 (4.83 g, 0.0320 mol) 处理，在室温保持18小时，真空浓缩至约20 ml并倒入冰水中。将混合物用Et₂O萃取。萃取物用水和盐水洗涤，干燥(MgSO₄)并浓缩。剩余物在硅胶色谱上用含有100% CHCl₃到100% CH₂Cl₂的CHCl₃和CH₂Cl₂混合物纯化，得到标题产物8.32 g。

MS (ES) m/z 547 ($M+H^+$), 569 ($M+Na^+$); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ -0.10 (s, 3H), -0.06 (s, 3H), 0.76 (s, 9H), 3.07 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.51 (宽 s, 1H), 3.76 (宽 s, 1H), 4.50 (宽 s, 1H), 5.19 (s, 2H), 5.27 (宽 s, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.38 (m, 11H), 7.72 (宽 s, 1H).

步骤 6 (S)-[3-[1-苄氧羰基-2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基]-5-二氢吡啶基]-5-羟甲基噁唑烷-2-酮的制备

搅拌条件下，将步骤5的产物 (1.5 g, 0.0027 mol) 和四氢呋喃 (40 ml) 的混合物在氮气氛围下冷却至-70℃，滴加入正丁基锂在己烷中1.6M的溶

液(1.76 ml), 搅拌2分钟。将其在 -70°C 保持30分钟, 然后用(R)(-)-丁酸缩水甘油酯(0.393 ml, 0.00278 mol)处理。混合物缓慢温热至室温并放置20小时。然后, 将其用EtOAc稀释, 用冷的稀 NH_4Cl 、水和盐水洗涤, 干燥(MgSO_4)并浓缩。将剩余物在硅胶色谱上用含1-2% MeOH的 $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 混合物洗脱, 得到标题产物0.96 g。MS (ES) m/z 513 ($\text{M}+\text{H}^+$), 535 ($\text{M}+\text{Na}^+$)。

步骤 7 (S)-[3-[1-苄氧羰基-2-[[[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基]-5-二氢吡啶基]-5-氨基甲基噁唑烷-2-酮的制备

将冰冷却的、搅拌着的步骤6产物 (6.03 g, 0.0117 mol) 和三乙胺 (4.55 ml) 在二氯甲烷 (340 ml) 中的混合物, 通过在10分钟内分批加入3-硝基苯磺酰氯 (3.2 g) 处理, 并在冰浴下保持15分钟。然后在室温保持16小时, 用 CH_2Cl_2 稀释, 用饱和 NaHCO_3 和盐水洗涤, 干燥(MgSO_4)并浓缩。将搅拌着的剩余物 (9.32 g) 在2-丙醇 (250 ml)、乙腈 (250 ml) 和浓氢氧化铵 (250 ml) 的混合物中的溶液在干冰-丙酮冷凝下在 55°C 加热3.5小时, 并在室温保持18小时。再加入氢氧化铵 (50 ml), 将混合物在 55°C 加热30分钟, 在室温保持3小时并真空浓缩。将含水剩余物用二氯甲烷萃取。萃取物用水和盐水洗涤, 干燥(Na_2SO_4)并浓缩得到6.53 g标题产物。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ -0.11 (s, 3H), -0.06 (s, 3H), 0.76 (s, 9H), 3.03 (m, 3H), 3.24 (m, 1H), 3.79 (m, 2H), 4.02 (m, 2H), 4.52 (宽 s, 1H), 4.65 (m, 1H), 5.27 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.38 (m, 5H), 7.62, 7.79 (宽 s, 2H)。

步骤 8 (S)-N-[[3-[1-苄氧羰基-2-[[[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基]-5-二氢吡啶基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺的制备

在氮气氛围下, 向冷却的、搅拌着的步骤7产物 (6.39 g, 0.0125 mol) 和吡啶 (75 ml) 的混合物中, 在10分钟内, 滴加入乙酸酐 (24 ml)。将混合物在冰浴中保持20分钟并在室温保持2小时。然后, 将其真空浓缩。将剩余物与乙酸乙酯混合, 用稀释的碳酸氢钠、水和盐水洗涤, 干燥(Na_2SO_4)并浓缩。将剩余物在硅胶色谱上用含2.5-5% MeOH的 $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 混合物进行纯化, 得到标题产物。

MS (ES) m/z 554 ($M+H^+$), 576 ($M+Na^+$); ^1H NMR

(300 MHz, $CDCl_3$) δ -0.12 (s, 3H), -0.07 (s, 3H), 0.75 (s, 9H), 2.01 (s, 3H), 3.08 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 3.73 (m, 3H), 4.00 (m, 1H), 4.50 (宽 s, 1H), 4.73 (m, 1H), 5.27 (m, 2H), 6.22 (宽 s, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.37 (m, 6H), 7.79 (宽 s, 1H).

步骤 9 (S)-N-[[3-[2-[[叔丁基二甲基甲硅烷基]氧基]甲基]-5-二氢吡啶基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺的制备

将步骤8的产物 (2.2 g, 0.0040 mol)、10% 钨/炭催化剂 (0.4g) 和乙醇 (150 ml) 的混合物在起始压力 44 p. s. i 下氢化2小时。通过硅藻土过滤除去催化剂, 将滤液浓缩。将剩余物溶于 CH_2Cl_2 , 过滤并浓缩得到标题产物。

MS

(ES) m/z 420 ($M+H^+$), 442 ($M+Na^+$); ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.05 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 2.02 (s, 3H), 2.63 (q, 1H), 3.09 (q, 1H), 3.53 (m, 3H), 3.71 (m, 2H), 3.96 (m, 2H), 4.23 (宽 s, 1H), 4.71 (m, 1H), 6.14 (t, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.98 (d, d, 1H), 7.26 (d, 1H).

步骤 10 (S)-N-[[3-[2-[[叔丁基二甲基甲硅烷基]氧基]甲基]-1-甲酰基-5-二氢吡啶基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺的制备

在氮气氛围下, 将步骤9的产物 (0.39 g, 0.93 mmol) 和 THF (15 ml) 的混合物用 N-甲酰基苯并三唑 (0.164 g, 1.12 mmol) 处理, 并在室温保持1小时。然后将其真空浓缩。将剩余物在硅胶色谱上用含 20-40% 丙酮的丙酮-二氯甲烷混合物纯化, 得到标题产物 0.37 g。

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.00 (m, 6H),

0.73, 0.86 (s, s, 9H), 2.02 (s, 3H), 2.70, 3.23 (m, m, 2H), 3.68 (m, 5H), 4.03 (m, 1H), 4.43, 4.80 (m, m, 1H), 4.75 (m, 1H), 6.14 (m, 1H), 7.08, 7.20, 7.47, 7.61, 8.04 (m, 3H), 8.52, 8.86 (s, s, 1H).

步骤 11 (S)-N-[[3-[2-(羟甲基)-1-甲酰基-5-二氢吡啶基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺的制备

在氮气氛围下, 将 1M 四丁基氟化铵在 THF (3.31 ml) 中的溶液用 3 分钟滴加到搅拌着的冰冷却的步骤10的产物 (0.35 g, 0.78 mmol) 和 THF (20 ml) 的混合物中进行处理。将其在冰浴中保持5分钟并在室温保持2小时。然后用 EtOAc 稀释, 用水和盐水洗涤, 干燥 ($MgSO_4$) 并浓缩。将剩余物在硅

胶色谱上用丙酮纯化, 得到标题产物0.20 g.

mp 132-136 °C; HRMS (FAB) 计算值:

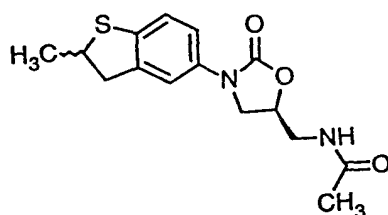
$C_{16}H_{19}N_3O_5 + H$ 334.1403, 实测值 334.1418; ^1H NMR [300 MHz, $(CD_3)_2SO$] δ 1.81 (s, 3H), 2.80, 3.01 (m, m, 1H), 3.38 (m, 5H), 3.69 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.89, 5.17 (t, t, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.38, 7.86 (d, d, 1H), 7.48 (m, 1H), 8.24 (t, 1H), 8.44, 8.95 (s, s, 1H).

步骤 12 (S)-N-[[3-[2-(氟甲基)-1-甲酰基-5-二氢吡啶基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺的制备

在氮气氛围下, 将搅拌着的步骤11的产物(0.085 g, 0.255 mmol)和 CH_2Cl_2 (10 ml)的混合物冷却至 $-70^\circ C$, 在2分钟内向其中滴加三氟化(二乙基氨基)硫(0.07 mL, 0.53 mmol)在 CH_2Cl_2 (1 ml)中的溶液。混合物在3小时内缓慢升温至室温。再加入 CH_2Cl_2 (10 ml)并将混合物在室温保持20小时。冷却至 $-70^\circ C$ 并再加入0.07 ml DAST进行处理。将其在 $-70^\circ C$ 保持1小时, 并在室温保持4小时。将其与冰冷却的饱和 $NaHCO_3$ 混合并用EtOAc萃取。将萃取物用水和盐水洗涤, 干燥($MgSO_4$)并浓缩。将剩余物在硅胶色谱上用3.5% MeOH- CH_2Cl_2 纯化, 得到 0.036 g标题产物。

HRMS (FAB) 计算值: $C_{16}H_{18}FN_3O_4 + H$ 336.1359, 实测值 336.1351; ^1H NMR [300 MHz, $(CD_3)_2SO$] δ 1.81 (s, 3H), 2.85, 3.00 (m, m, 1H), 3.38 (m, 3H), 3.71 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 4.30-4.88 (m, 4H), 7.30 (m, 1H), 7.43, 7.87 (d, d, 1H), 7.50 (m, 1H), 8.23 (t, 1H), 8.45, 9.00 (s, s, 1H).

实施例 20 N-{[(5R)-3-(2(+)-甲基-2,3-二氢-1-苯并噻吩-5-基)-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基]甲基}乙酰胺



步骤 1 5-硝基苯并[b]噻吩的制备

在 $40^\circ C$, 向硫代乙醇酸甲酯(14.3 g, 135 mmol)在甲醇(250 mL)中的

溶液中滴加入25% 甲醇钠在甲醇(37 mL, 160 mmol)中的溶液进行处理, 将所得混合物在50℃机械搅拌30分钟。以稳定速率加入2-氯-5-硝基苯甲醛在甲醇(250 mL)中的溶液, 得到大量的沉淀, 将其在50℃加热1小时。加入氢氧化钠(50% 水溶液, 15 mL), 继续加热2小时, 然后冷却至冰浴温度, 并用浓盐酸酸化。在此过程中, 加入200mL水以利于搅拌。过滤收集所得固体, 用水洗涤, 真空45℃干燥过夜。将干燥的固体悬浮于喹啉(120 mL)中, 加入金属铜(7.2 g)并将混合物在190℃加热2小时。将混合物冷却, 然后倒入500 g冰中, 加入6 N 盐酸(500 mL), 然后用二氯甲烷萃取。合并有机层并用6 N盐洗涤, 干燥, 在闪式硅胶色谱上用在庚烷中的10-40% 乙酸乙酯洗脱进行纯化, 得到标题化合物16.2 g (81%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.75 (s, 1 H), 8.22 (dd, $J = 2.3, 10$ Hz, 1 H), 8.0 (d, $J = 10$ Hz, 1 H), 7.68 (d, $J = 6$ Hz, 1 H), 7.53 (d, $J = 6$ Hz, 1 H); MS (-ESI) m/z 221.8 (M-H)

步骤 2 5-硝基苯并[b]噻吩-1-二氧化物的制备

将5-硝基苯并[b]噻吩(16 g, 89 mmol)、30%过氧化氢(70mL)在乙酸(300mL)中的混合物在蒸汽浴上加热3小时, 然后倒在500 g冰中。将混合物用600 mL水稀释, 过滤收集所得固体, 用水洗涤, 真空干燥, 得到标题化合物15.2 g (82%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.45 (dd, $J = 2.0, 9.0$ Hz, 1 H), 8.25 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.92 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H), 7.35 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 6.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H); MS (-ESI) m/z 211.0 (M-H)

步骤 3 5-(2,3-二氢-1-二氧化物-苯并[b]噻吩)-2,5-二甲基-1H-吡咯的制备

将5-硝基苯并[b]噻吩-1-二氧化物(15.2 g, 72 mmol)和10% 钨/炭(1.5 g)在乙醇(300mL)中的混合物在30psi下振动氢化16小时, 用硅藻土过滤, 将滤饼用3x100 mL甲醇洗涤。合并滤液并用旋转蒸发器浓缩, 将所得固体悬浮于甲苯(400mL)中。加入2,5-己二酮(9.5mL, 79 mmol)和对甲苯磺酸一水合物(100 mg), 将溶液回流18小时, 用Dean-Stark水分离器除去

水。将溶液冷却，用碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤，干燥，在闪式硅胶色谱上用在庚烷中30%的乙酸乙酯纯化，得到标题化合物14.1 g (75%)。

分析计算值: $C_{14}H_{15}NO_2S$: C, 64.34; H, 5.78; N, 5.36;

实测值: C, 64.43; H, 5.85; N, 5.37; MS (+ESI) m/z 262.0 (M+H)

步骤 4 5-(2-甲基-2,3-二氢-1-二氧化物-苯并[b]噻吩)-2,5-二甲基-1H-吡咯的制备

将5-(2,3-二氢-1-二氧化物-苯并[b]噻吩)-2,5-二甲基-1H-吡咯(9.68 g, 37 mmol)在无水四氢呋喃(350mL)中冷却至-70℃，然后滴加入双(三甲基甲硅烷基)胺化锂(1 M THF溶液, 39mL)。将溶液搅拌30分钟，然后加入碘甲烷(3.5mL, 55mmol)，使溶液升温至室温并搅拌过夜。将溶液用乙酸乙酯(250 mL)稀释，用水和盐水洗涤，干燥，在闪式硅胶色谱上用在庚烷中25-30%的乙酸乙酯纯化，得到标题化合物7.42g (73%)。分析计算值:

$C_{15}H_{17}NO_2S$: C, 65.43; H, 6.22; N, 5.09. 实测值: C, 65.22; H, 6.30; N, 5.06; MS (+ESI) m/z 276.1 (M+H)

步骤5 5-{[(苄氧)羰基]氨基}-2-甲基-2,3-二氢苯并[b]噻吩的制备

在室温用15-20分钟，向氢化铝锂(1.1 g, 29 mmol)在乙醚(50mL)中的溶液中滴加入5-(2-甲基-2,3-二氢-1-二氧化物-苯并[b]噻吩)-2,5-二甲基-1H-吡咯(3.00 g, 11mmol)在1:1的THF/乙醚(100m)的溶液。将混合物搅拌18-20小时，加入1.1mL水、然后加入1.1mL 2 N 氢氧化钠水溶液和3.3 mL水小心进行后处理。将所得悬浮液通过硅藻土过滤，将滤饼用THF洗涤，合并滤液并通过旋转蒸发器浓缩。将所得油状物溶于乙醇(50 mL)并加入羟胺盐酸盐(6.9 g, 99 mmol)和三乙胺(2.8 mL, 20 mmol)，将溶液回流过夜。冷却后，将混合物用水(200mL)稀释，用二氯甲烷萃取，干燥并浓缩。将所得油状物溶于丙酮(50mL)和水(15 mL)中，用碳酸氢钠(5.0 g, 36 mmol)和氯甲酸苄基酯(2.5mL, 17.6 mmol)处理并搅拌过

夜。通过旋转蒸发除去丙酮，然后将混合物用水稀释，用二氯甲烷萃取，干燥，并在闪式硅胶色谱上用10%的乙酸乙酯/庚烷洗脱进行纯化，得到标题化合物 2.25 g (69%)。分析计算值：

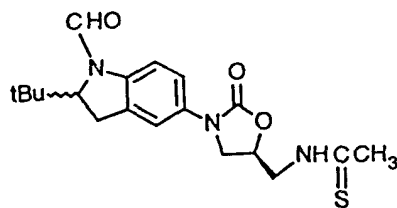
$C_{17}H_{17}NO_2S$: C, 68.20; H, 5.72; N, 4.68. 实测值: C, 68.21; H, 5.82; N, 4.67; MS (+ESI) m/z 300.1 (M+H).

步骤 6 N-{[(5S)-3-[2(-)-甲基-2,3-二氢-1-苯并[b]噻吩-5-基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基]甲基}乙酰胺和N-{[(5S)-3-[2(+)-甲基-2,3-二氢-1-苯并[b]噻吩-5-基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基]甲基}乙酰胺的制备

向15℃的5-{[(苄氧)羰基]氨基}-2-甲基-2,3-二氢苯并[b]噻吩(1.5 g, 5mmol)在二甲基甲酰胺(3mL)中的悬浮液中，加入甲醇(406μL, 10 mmol)，然后用2小时滴加入在己烷中的1M叔丁醇锂(15mL, 15 mmol)。将混合物冷却至5℃，并一次性加入(1S)-2-(乙酰氨基)-1-(氯甲基)乙基的乙酸酯(1.94 g, 10 mmol)。在室温连续搅拌过夜，加入饱和氯化铵水溶液(50 mL)，然后用二氯甲烷萃取，干燥，并在闪式硅胶色谱上用在二氯甲烷中的5%甲醇洗脱进行纯化，得到标题化合物的混合物1.20(78%)。将标题化合物在Chiralpak AD柱上用乙醇洗脱进行拆分得到2-(-)-异构体。

$[\alpha]_D^{25} = -102$ (c 0.49, DMSO). 分析计算值: $C_{15}H_{18}N_2O_3S$: C, 58.80; H, 5.92; N, 9.14. 实测值: C, 59.03; H, 6.03; N, 8.99) 和 2-(+)-异构体 ($[\alpha]_D^{25} = 55$ (c 0.58, DMSO). 分析计算值: $C_{15}H_{18}N_2O_3S$: C, 58.80; H, 5.92; N, 9.14. 实测值: C, 59.12; H, 6.09; N, 8.78.)

实施例 21 N-[[(5S)-3-[2-(1,1-二甲基乙基)-1-甲酰基-2,3-二氢-1H-吲哚-5-基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]硫代乙酰胺



步骤 1 1-乙酰基-2-叔丁基二氢吡啶的制备

将2-叔丁基二氢吡啶(20.3 g, 116 mmol)(可按照J. Chem Soc. Chem. Commun. 1974, 677-78中描述的方法制备)和4-二甲基氨基吡啶(10 mg)溶于吡啶(100 ml)中。加入乙酸酐(11.5 ml, 122 mmol)并将溶液搅拌2小时。将混合物倒入水(1 L)中, 过滤固体并真空干燥。得到标题化合物, 为白色结晶(22.2 g, 88%): mp 75℃。

步骤 2 1-乙酰基-2-叔丁基-5-硝基二氢吡啶的制备

将从前一步骤得到的物质(22.2 g, 102 mmol)溶于三氟乙酸(100 ml)。用10分钟加入硝酸钠(8.71 g, 102 mmol)并将反应物搅拌4小时。加入冰水(1 L), 在冷却下将混合物用固体氢氧化钠(40 g, 1摩尔)处理。将混合物用乙醚萃取(2 x 500 ml), 用盐水(100 ml)反洗并干燥(MgSO₄)。蒸发得到深红色油状物, 将其溶于乙醇(50 ml)中, 放入冰箱过夜。将所得结晶过滤, 得到硝基化合物, 为金黄色颗粒(15.0 g, 56%): mp 99℃。

步骤 3 2-叔丁基-5-硝基二氢吡啶的制备

将前一步骤制备的硝基酰胺(14.5 g, 55.3 mmol)在乙醇(100 ml)和5N·HCl(150 ml)的混合物中加热回流2小时。冷却后, 加入水(1.5 L)并过滤固体。得到产物为黄色固体(11.5 g, 94%): mp 110-112℃。

步骤 4 2-(1,1-二甲基乙基)-2,3-二氢-5-[[(苯基甲氧基)羰基]氨基]-1H-吡啶-1-羧酸苯甲基酯的制备

将前一步骤得到的硝基二氢吡啶(9.0 g, 40.9 mmol)溶于乙酸乙酯(125 ml)和乙醇(125 ml)的混合物中, 并在30 psi下在10% Pd/C(1.6 g)存在下氢化2小时。通过纤维素过滤, 蒸发, 得到粗品5-氨基二氢吡啶(7.77 g, 100%), 为棕色油, 将其溶于THF(180 ml)。向该溶液中加入NaHCO₃(14.4 g, 171.4 mmol)在水(180 ml)中的溶液, 然后加入氯甲酸苄基酯(14.4 ml, 100.8 mmol)。将反应物搅拌30分钟, 然后蒸发出大部分THF。加入乙酸乙酯(500 ml), 有机层用盐水(100 ml)洗涤并干燥(MgSO₄)。蒸发得

到胶状物, 将其在硅胶(500 g)色谱上用1-20% 乙酸乙酯-己烷洗脱进行纯化。得到的产物为白色泡沫(18.5 g, 99%)。MS(电喷雾) m/z 459($m+1$)。分析计算值: $C_{28}H_{30}N_2O_4$: C, 73.34; H, 6.59; N, 6.11。实测值: C, 73.04; H, 6.71; N, 5.99。

步骤5 2-(1,1-二甲基乙基)-2,3-二氢-5-[(5R)-5-(羟甲基)-2-氧代-3-噁唑烷基]-1H-吡啶-1-羧酸苯甲基酯的制备

在氮气氛围下, 将前一步骤的化合物(19.77 g, 43.2 mmol)溶于无水THF(150 ml)中, 并冷却至 -78°C 。用1分钟加入在己烷中的1.6 N 正丁基锂溶液(30 ml, 48 mmol)并搅拌1小时。用3分钟加入R(-)丁酸缩水甘油酯(7.0 g, 48.6 mmol)在无水THF(25 ml)中的溶液, 并将混合物升温至室温过夜。蒸除溶剂, 剩余物在乙酸乙酯(750 ml)和饱和 NH_4Cl 溶液(150 ml)之间分配。将有机层用盐水(100 ml)洗涤并干燥(MgSO_4)。蒸发得到黄色油状物, 将其在硅胶(500 g)色谱上用50-100% 乙酸乙酯-己烷洗脱。得到的产物为白色固体(11.2 g, 61%): mp $141-149^{\circ}\text{C}$ 。

步骤6 2-(1,1-二甲基乙基)-2,3-二氢-5-[(5R)-5-[(甲磺酰基)氧基]甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-1H-吡啶-1-羧酸苯甲基酯的制备

将步骤5中制备的醇(11.3 g, 26.6 mmol)溶于 CH_2Cl_2 (125 mL)和三乙胺(11.0 ml, 79 mmol)并冷却至 0°C 。加入甲磺酰氯(2.4 ml, 31 mmol)并将反应物搅拌2小时。再加入 CH_2Cl_2 (100 ml)并将溶液用水(100 ml)和盐水(50 ml)洗涤, 然后干燥(MgSO_4)。蒸发得到胶状物, 将其在硅胶(500 g)色谱上用25-60% 乙酸乙酯-己烷洗脱进行纯化。得到产物为白色泡沫(10.95 g, 82%)。HRMS

(FAB): 计算值: $m+\text{Na} = 525.1672$; 实测值: 525.1671。分析计算值: $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$:

C, 59.74; H, 6.02; N, 5.57。实测值: C, 59.44; H, 6.07; N, 5.49。

步骤7 5-[(5R)-5-(叠氮基甲基)-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-(1,1-二甲基乙基)-2,3-二氢-1H-吡啶-1-羧酸苯甲基酯的制备

将步骤6的甲磺酸酯(10.56 g, 21.0 mmol)和叠氮化钠(6.8 g, 104.6

mmol)在DMF (100 ml)中的混合物在60℃加热7小时。将DMF蒸发(45° /0.6 mm)并将剩余物在乙酸乙酯(250 ml)和水(100 ml)之间分配。将有机层用水(100 ml)和盐水(50 ml)洗涤,然后干燥(MgSO₄)。蒸发得到产物(9.0 g, 95%),为玻璃状的泡沫。分析计算值:

C₂₄H₂₇N₅O₄: C, 64.13; H, 6.05; N, 15.58. 实测值: C, 63.84; H, 6.15; N, 15.23.

步骤 8 5-[(5S)-5-(氨基甲基)-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-(1,1-二甲基乙基)-2,3-二氢-1H-吡啶-1-羧酸苯甲基酯的制备

将从前一步骤得到的叠氮化物(8.68 g, 19.3 mmol)在无水THF (75 ml)中的溶液用三苯基膦(5.77 g, 22.0 mmol)处理。19小时后,加入水(5 ml),将反应物搅拌24小时。蒸除溶剂,将剩余物在硅胶(500 g)色谱上用1-10% 甲醇-氯仿洗脱进行纯化。得到胺,为白色固体(7.51 g, 92%)。

mp 80-85° C. HRMS (FAB): 计算值: m+H = 424.2236; 实测值: 424.2229.

步骤 9 5-[(5S)-5-[[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-(1,1-二甲基乙基)-2,3-二氢-1H-吡啶-1-羧酸苯甲基酯的制备

将从前一步骤得到的胺(7.23 g, 17.1 mmol)和二碳酸二叔丁酯(3.84 g, 17.6 mmol)在THF (50 ml)中的溶液搅拌2小时。蒸除溶剂,将剩余物在硅胶(500 g)色谱上用1-5% 甲醇-氯仿洗脱进行纯化。得到产物,为白色泡沫(8.91 g, 100%)。HRMS

(FAB): 计算值: m+Na = 546.2580. 实测值: 546.2568.

步骤 10 [[(5S)-3-[2-(1,1-二甲基乙基)-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯的制备

将前一步骤的化合物(8.72 g, 16.7 mmol)在30 psi下在乙酸乙酯(125 ml)和乙醇(125 ml)中在10% Pd/C (1.0 g)存在下氢化16小时。过滤并蒸

发得到浅黄色固体 (6.48 g, 100%). mp 153-160° C.

HRMS (FAB): 计算值: $m+H = 390.2393$. 实测值: 390.2393.

步骤 11 [[(5S)-3-[2-(1,1-二甲基乙基)-1-甲酰基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯的制备

将前一步骤得到的二氢吡啶 (2.0 g, 5.14 mmol) 与 N-甲酰基苯并三唑 (1.0 g, 6.80 mmol) 一起在 THF (25 ml) 中搅拌 24 小时。蒸除溶剂, 将剩余物在硅胶 (40 g) 色谱上用 25-75% 乙酸乙酯-己烷洗脱进行纯化。得到产物, 为白色固体 (1.88 g, 88%). mp 153-

161°C. 分析计算值: $C_{22}H_{31}N_3O_5$: C, 63.29; H, 7.48; N, 10.06. 实测值 C, 63.29; H, 7.57; N, 10.02.

步骤 12 5-[(5S)-5-(氨基甲基)-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-(1,1-二甲基乙基)-2,3-二氢-1H-吡啶-1-甲醛-盐酸盐的制备

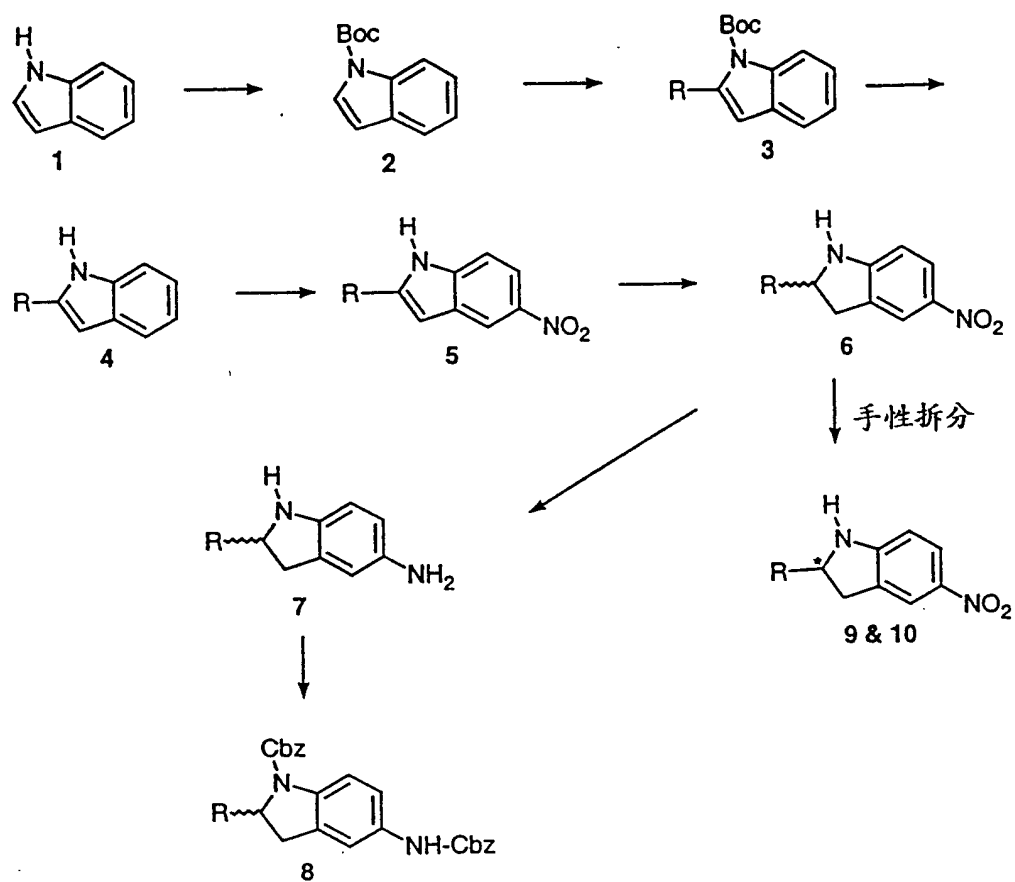
将前一步骤得到的化合物 (1.77 g, 4.24 mmol) 在 4N·HCl 的二噁烷 (40 ml) 中搅拌 3 小时。蒸除溶剂, 得到产物, 为粉色固体 (1.50g, 100%). HRMS (FAB): 计算值: $m+H = 318.1817$. 实测值: 318.1803.

步骤 13 N-[[[(5S)-3-[2-(1,1-二甲基乙基)-1-甲酰基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]硫代乙酰胺

搅拌步骤 12 制备的胺盐酸盐 (200 mg, 0.566 mmol) 在甲醇 (4 ml) 和三乙胺 (0.234 ml, 1.683 mmol) 的混合物。向该溶液中加入二硫代乙酸乙酯 (0.08 ml, 0.70 mmol) 并将混合物加热回流 2 小时, 然后冷却。过滤沉淀得到硫代酰胺, 为白色针状物 (97 mg, 46%).

mp 219-221° C. 分析计算值: $C_{19}H_{25}N_3O_3S$: C, 60.78; H, 6.71; N, 11.19. 实测值: C, 60.63; H, 6.80; N, 11.12.

图 1



图II

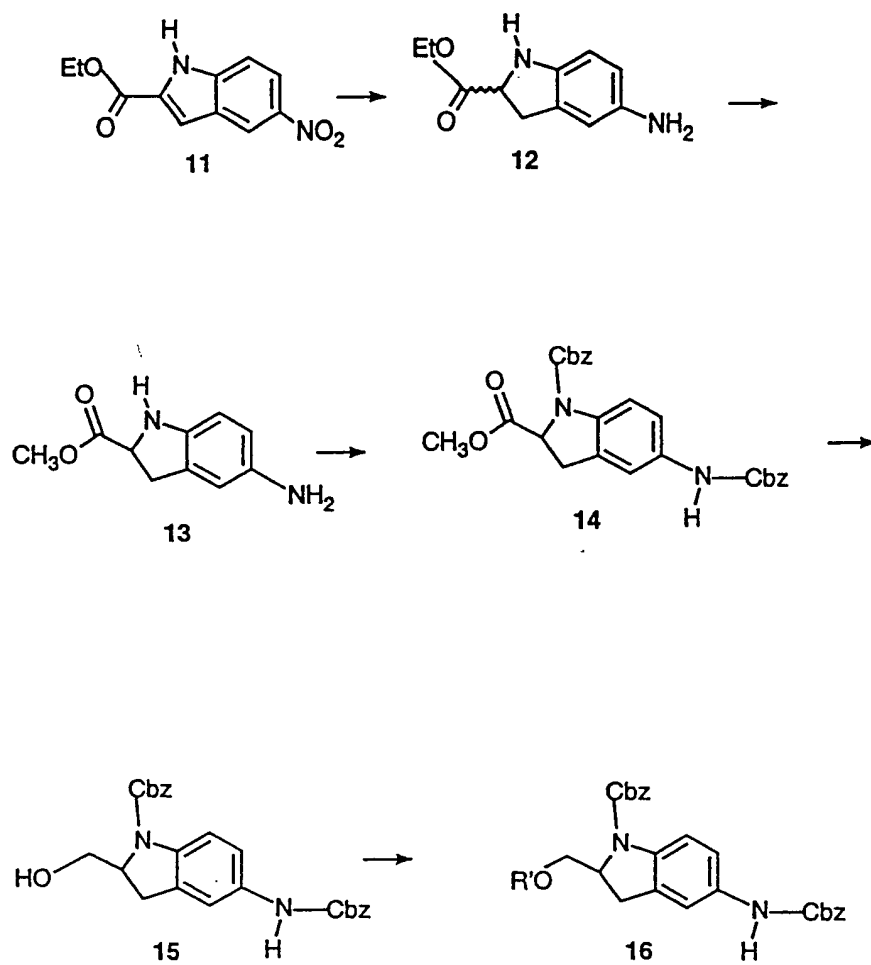


图 III

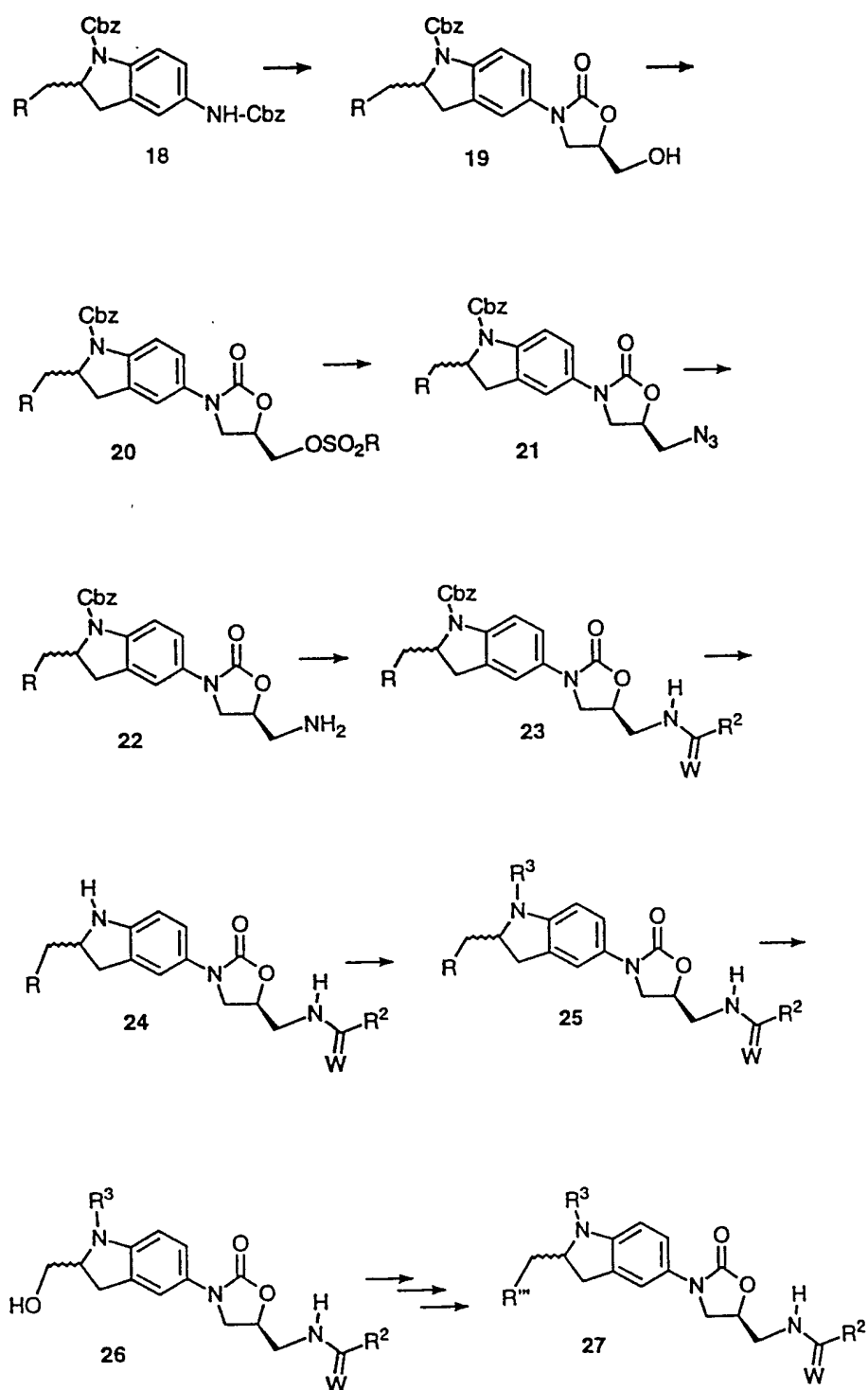


图 IV

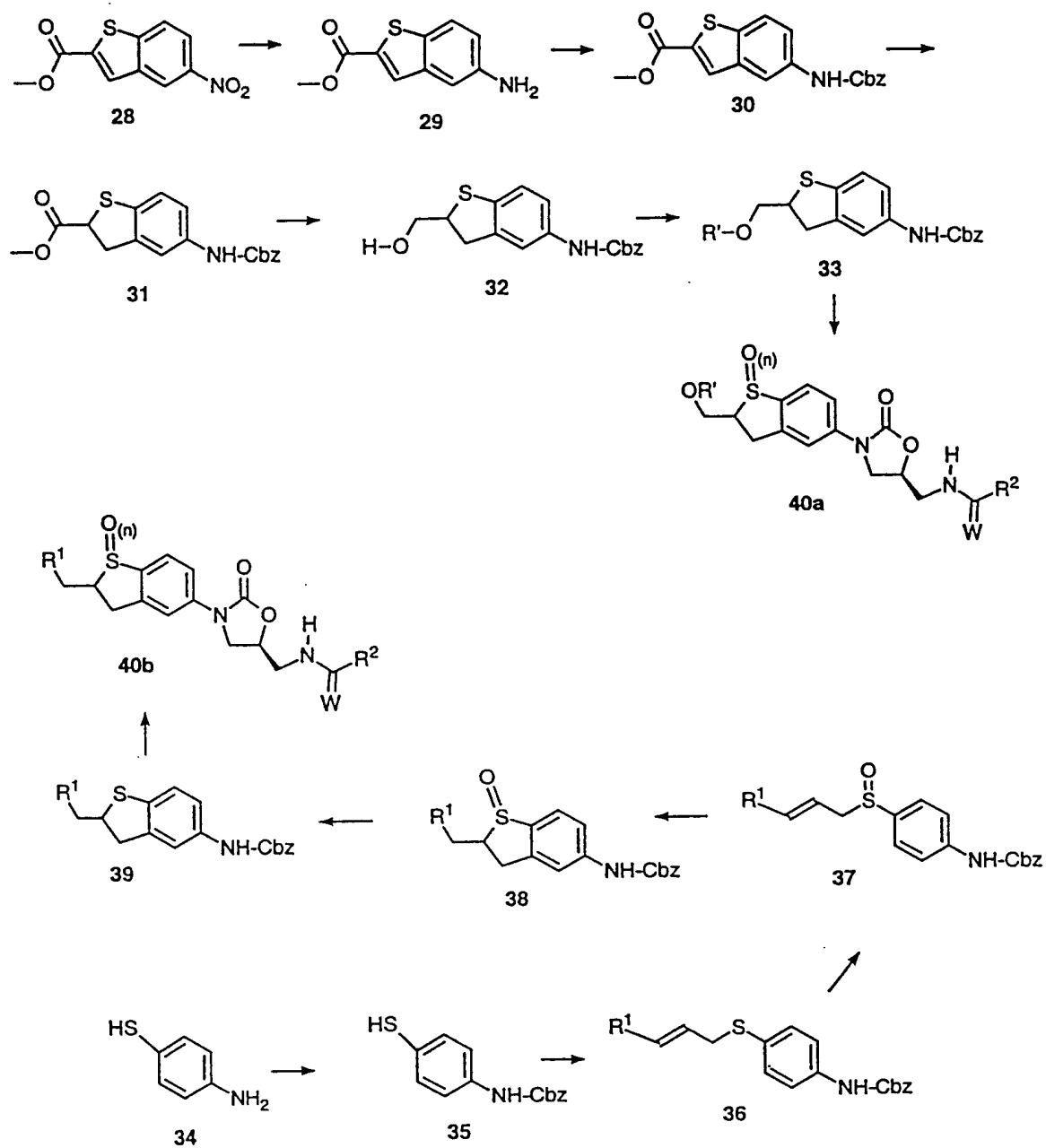


图 v

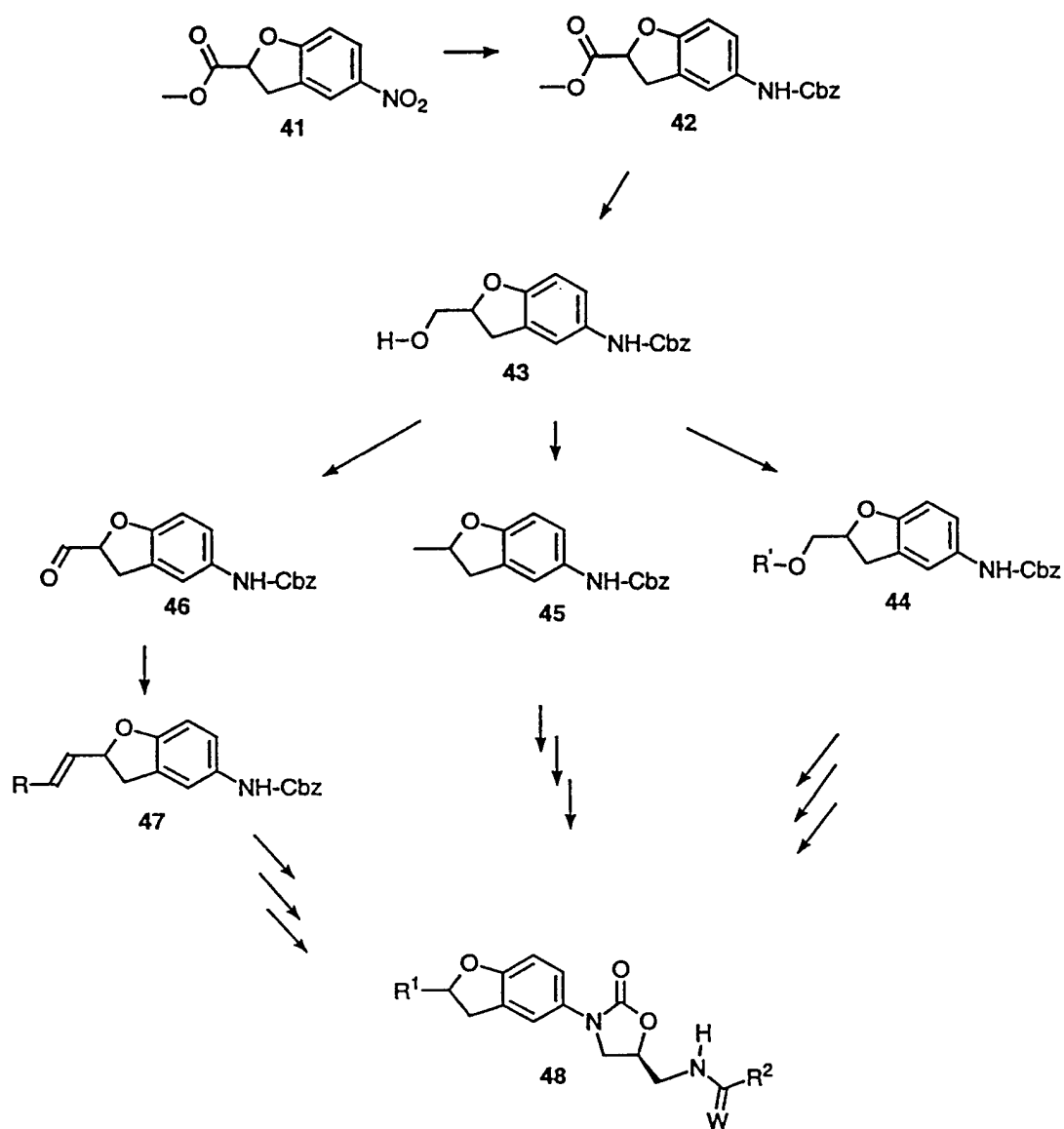


图 VI

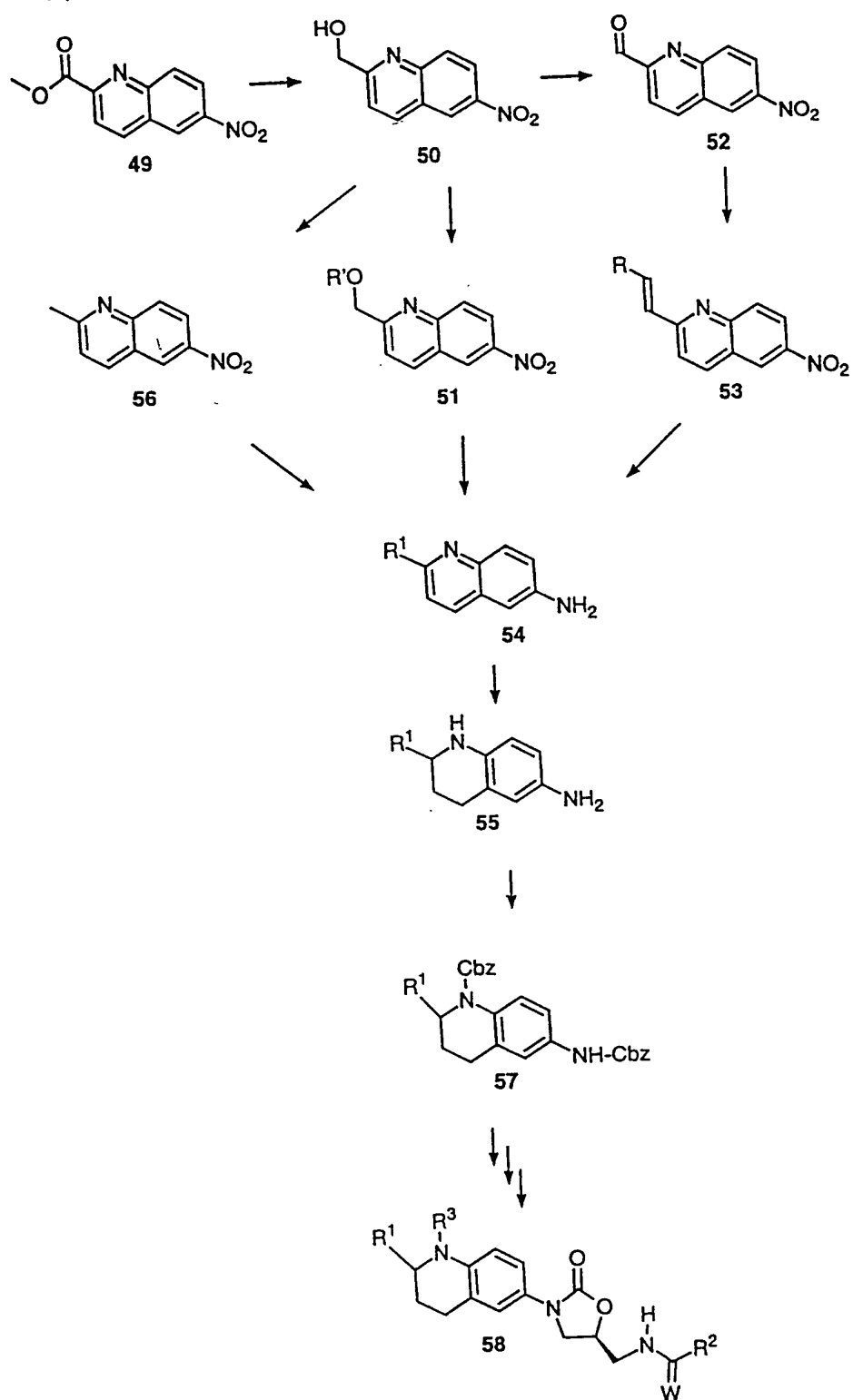


图 VII

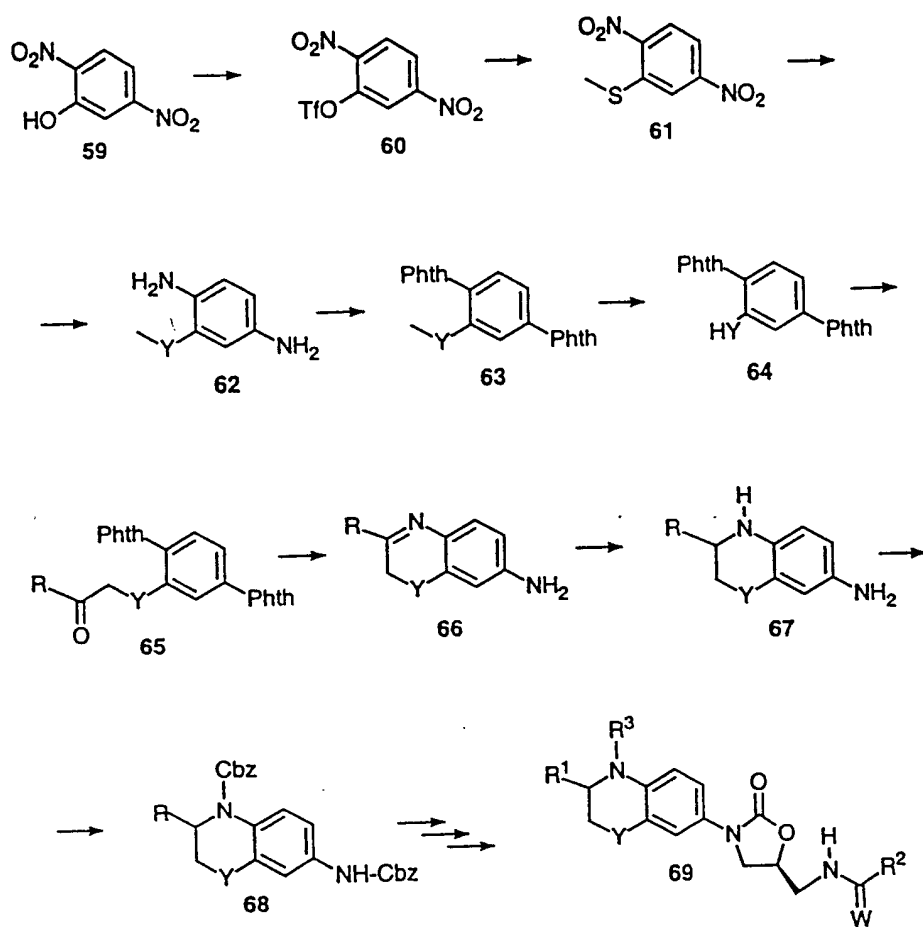


图 VIII

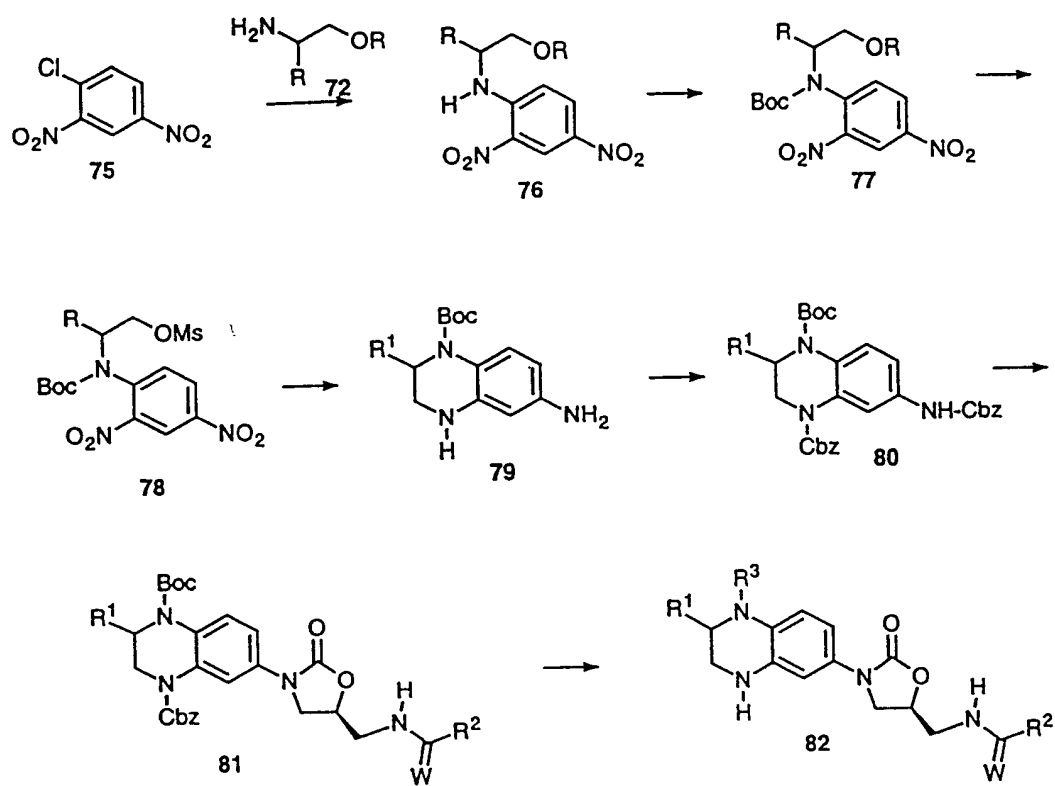


图 IX

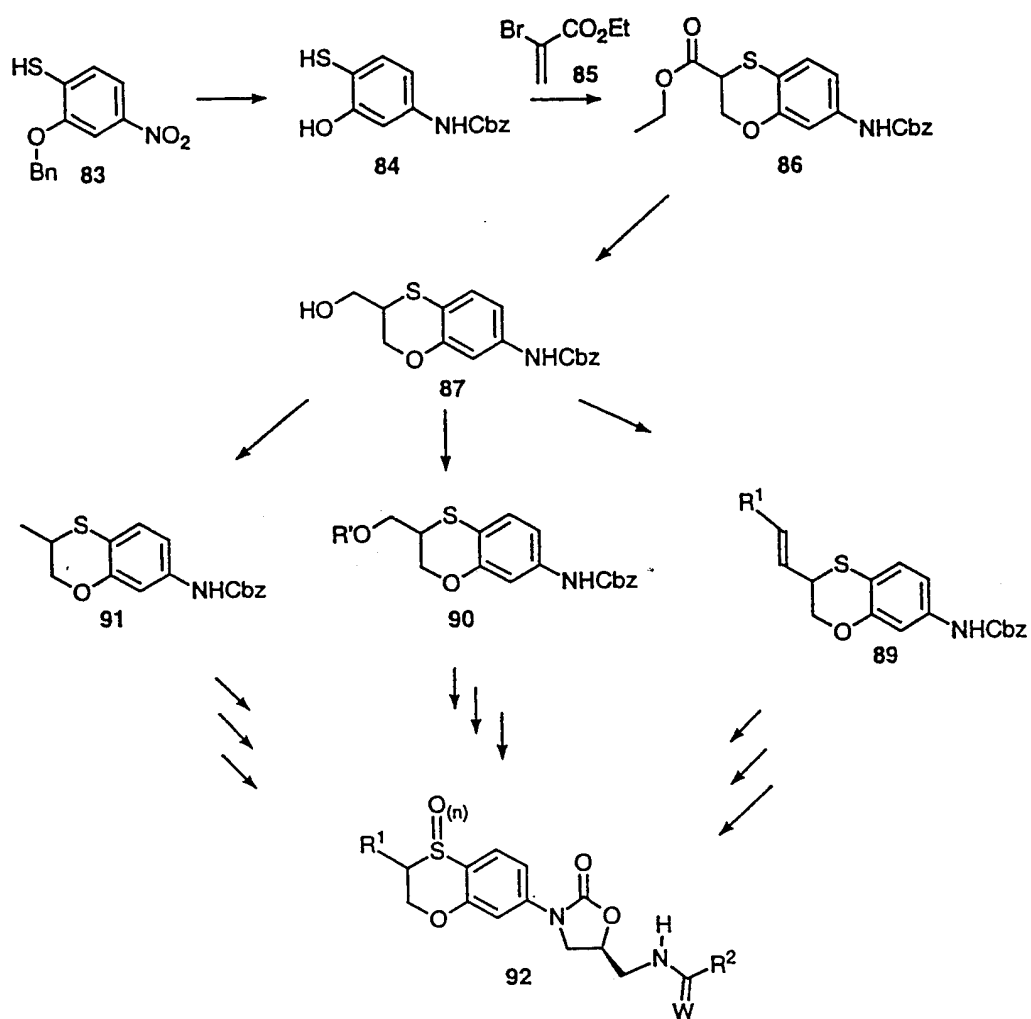


图 x

