



## 〔12〕发明专利申请公开说明书

〔21〕申请号 93105039.1

〔51〕Int.Cl<sup>b</sup>

C07D263 / 28

〔43〕公开日 1993年12月29日

〔22〕申请日 93.5.8

〔74〕专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

〔30〕优先权

代理人 谭明胜 汪洋

〔32〕92.5.8 〔33〕US 〔31〕880,432

〔71〕申请人 厄普约翰公司

地址 美国密歇根州

〔72〕发明人 D·K·哈钦森 S·J·布力克纳  
M·R·巴巴青 R·B·加米尔  
M·V·帕特尔

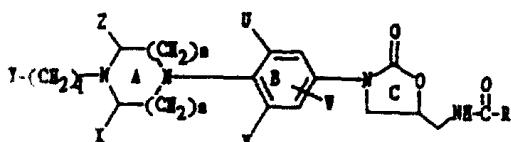
C07D413 / 10 A61K 31 / 495

说明书页数: 50      附图页数:

〔54〕发明名称 含取代二嗪基的噁唑烷酮类抗菌剂

〔57〕摘要

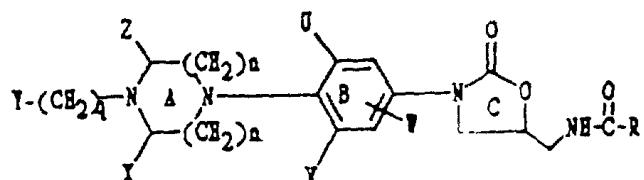
结构式 I 化合物或其药学上可以接受的盐,连接到 N-芳环上的具有取代二嗪基的噁唑烷酮类衍生物是有效的抗微生物剂,它们对人和兽类的许多病原体,包括多倍抗药性的葡萄球菌的链球菌,以及厌氧微生物(如拟杆菌属和梭状芽孢杆菌属)和耐酸微生物(如结核分支杆菌和鸟结核分支杆菌)均是有效的。



20 ▲

# 权 利 要 求 书

1. 结构式 I 化合物或其药学上可以接受的盐，



其中

Y 是 a ) 氢，

b )  $C_1 - C_6$  烷基或芳基，

c ) 羟基、 $-O-C_1 - C_6$  烷基、 $-O$ -乙烯基、 $-O$ -苯基、 $-O-C(O)-C_1 - C_6$  烷基、 $-O-C(O)-$ 苯基

(其中苯基可用 1 至 3 个 F、Cl、 $-OCH_3$ 、 $-OH$ 、

$-NH_2$  或  $C_1 - C_4$  烷基取代) 或  $-O-C(O)-CH_3$ ，

d )  $-S-C_1 - C_6$  烷基，

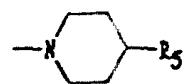
e )  $-SO_2-C_1 - C_6$  烷基、 $-SO_2-N(R^3)_2$  (其中  $R^3$  分别是氢,  $C_1 - C_4$  烷基或可由 1 至 3 个 F、Cl、 $-OCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、或  $C_1 - C_4$  烷基取代的苯基)，

f )  $-C(O)-C_1 - C_6$  烷基、 $-C(O)-O-C_1 - C_6$  烷基、 $-C(O)-N(R^3)_2$ 、 $-C(O)-CH(R^4)N(R^3)_2$  或

$-C(O)-CH(R^4)NH-C(NH)-NH_2$  (其中  $R^4$  是氨基酸侧链)，

g )  $-N(R^3)_2$ 、 $-N(CH_2)_m$  (其中 m 是 2 - 6，并与该氮原子形成一环状结构，而且其中一个或多个碳原子可用

S、O或N R<sup>3</sup>取代), 或



(其中 R<sup>5</sup> 是 OH, OCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 或 CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>).

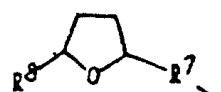
h) -C(CH<sub>3</sub>)=N-OR.

i)



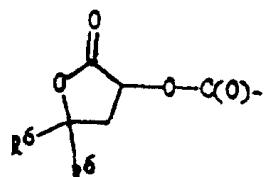
(其中 R<sup>6</sup> 是 CH<sub>3</sub> 或

j)

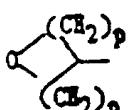


(其中 R<sup>7</sup> 是 CH<sub>3</sub> 或 C(O) 和 R<sup>8</sup> 是 -H 或 =O).

k)

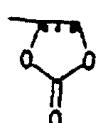


l)

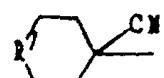


(其中 p 是 1 or 2).

m)



n)



(其中 R<sup>7</sup> 是 O, S, S(O), SO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, NH, NCH<sub>3</sub>, NC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, NCHO, NCOCH<sub>3</sub> 或 NCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);

其中所述的每一个  $C_1 - C_6$  烷基可用一个或多个 F、Cl、Br、I、 $OR^1$ 、 $CO_2R^1$ 、CN、 $SR^1$  或  $R^1$ （其中  $R^1$  是氢或  $C_1 - C_4$  烷基）取代；

X 和 Z 各自是  $C_1 - C_6$  烷基、 $C_{3-12}$  环烷基或氢，或者 X 和 Z 形成一个  $C_{0-3}$  桥基，X 和 Z 最好是氢；

U、V 和 W 各自是  $C_1 - C_6$  烷基，F、Cl、Br，氢原子或用一个或多个 F、Cl、Br 或 I 取代的  $C_1 - C_6$  烷基，最好 U 和 V 是 F，W 是氢；

R 是氢， $C_{1-12}$  烷基， $C_{3-12}$  环烷基， $C_1 - C_6$  烷氧基，用一个或多个 F、Cl、Br、I 或 OH 取代的  $C_1 - C_6$  烷基；和 q 是整数 0 至 4。

2. 权利要求 1 所述化合物，其中 X 和 Z 为氢。

3. 权利要求 1 所述化合物，其中 U 和 X 为氟，W 为氢。

4. 权利要求 1 所述化合物，其中 U 为氟，V 和 W 为氢。

5. 权利要求 1 所述化合物，其中 Y 系选自以下一组基团：氢、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、苄基、苯基、吡啶基、乙酰基、二氟乙酰基、羟基乙酰基、苯甲酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、2-氯乙氧基羰基、2-羟基乙氧基羰基、2-羟基乙氧基羰基、2-甲氧基乙氧基羰基、2, 2, 2-三氟乙氧基羰基、氯甲基、2-氯乙基、甲氧基羰基甲基、2-甲氧基羰基乙基、2-氟乙氧基羰基、苄氧基羰基、叔丁氧基羰基、甲磺酰基、苯磺酰基或对甲苯磺酰基。

6. 权利要求 4 所述化合物，其中 Y 为甲氧基羰基或氯甲基。

7. 权利要求 1 所述化合物，其中 R 为甲基、氢、甲氧基或  $CHCl_2$ 。

8. 权利要求 1 所述化合物，该化合物为在𫫇唑烷酮环的 C<sub>5</sub> 上具有 S 构型的旋光纯对映体。

9. 权利要求 1 所述化合物，其中 n 为 1。

10. 权利要求 1 所述化合物，该化合物是：

(a) 4-(4-(5-((乙酰氨基)甲基)-2-氯-3-𫫇唑烷基)-2-氟苯基)-1-哌嗪甲酸，甲酯；

(b) 4-(4-(5-((乙酰氨基)甲基)-2-氯-3-𫫇唑烷基)-2-氟苯基)-1-哌嗪甲酸，乙酯；

(c) 4-(4-(5-((乙酰氨基)甲基)-2-氯-3-𫫇唑烷基)苯基)-1-哌嗪甲酸，甲酯；

(d) N-((2-氯-3-(4-(4-(苯基酰基)-1-哌嗪基)苯基)-5-𫫇唑烷基)甲基)乙酰胺；

(e) N-((3-(4-(3-氯-4-(4-(2-氯乙基)-1-哌嗪基)苯基)-2-氯-5-𫫇唑烷基)甲基)乙酰胺；

(f) N-((3-(4-(3-氯-4-(4-(2-羟乙基)酰基-1-哌嗪基)苯基)-2-氯-5-𫫇唑烷基)甲基)乙酰胺；

(g) N-((3-(4-(3-氯-4-(4-(苯基酰基)-1-哌嗪基)苯基)-2-氯-5-𫫇唑烷基)甲基)乙酰胺；

(h) 4-[4-[5-[(乙酰氨基)甲基]-2-氯-3-𫫇唑烷基]-2-氟苯基]-1-哌嗪甲酸，2-甲氧基乙基酯；

(i) 4-[4-[5-[(乙酰氨基)甲基]-2-氯-3-𫫇唑烷基]-2-氟苯基]-1-哌嗪乙腈；

(j) (+/-)-N-[3-[4-[4-(1,4-二氧戊基)-1-哌嗪基]-3-氟苯基]-2-氯-5-𫫇唑烷基]甲

基) - 乙酰胺;

(k) (S)-N-[ [3-[3-氯-4-[4-(2-甲氧基乙基)-1-哌嗪基]苯基]-2-氯-5-𫫇唑烷基]甲基]乙酰胺; 或

(l) (S)-N-[ [3-[3, 5-二氟-4-[4-(2-甲氧基乙基)-1-哌嗪基]苯基]-2-氯-5-𫫇唑烷基]甲基]乙酰胺。

1 1 . 治疗温血动物微生物感染的方法, 该方法包括给需要治疗的温血动物服用有效剂量的权利要求 1 所示式 I 化合物。

1 2 . 权利要求 1 1 所述的方法, 其中服用的上述化合物的剂量为 0 . 1 ~ 1 0 0 毫克 / 公斤体重 / 天。

1 3 . 权利要求 1 2 所述的方法, 其中服用上述化合物的剂量约为 3 . 0 ~ 5 0 毫克 / 公斤体重 / 天。

# 说 明 书

## 含取代二嗪基的𫫇唑烷酮类抗菌剂

本发明公开了键合到N-芳环的具有取代二嗪基的𫫇唑烷酮衍生物。所述化合物是有用的抗菌剂，对人类和兽类的许多病原体（包括多倍抗药性的葡萄球菌和链球菌）及厌氧微生物（如拟杆菌属和梭状芽孢杆菌属）和耐酸微生物（如结核分支杆菌和鸟结核分支杆菌）均有效。由于已知这些化合物对与人的爱滋病感染有关的后几种微生物是有效的，因此它们特别有用。

PCT/US89/03548号申请分开了用作抗菌剂的5'-二氢𫫇唑基-5 $\beta$ -酰胺甲基𫫇唑烷酮、3-(稠环取代的)苯基-5 $\beta$ -酰胺甲基𫫇唑烷酮和3-(氮取代的)苯基-5 $\beta$ -酰胺甲基𫫇唑烷酮。

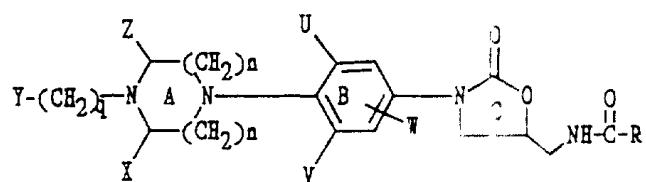
公开各种𫫇唑烷酮类化合物的其它参考文献包括：U.S. Patent 4,801,600; 4,921,869; Gregory W. A., et al., J. Med. Chem., 32, 1673-81 (1989); Gregory W. A., et al., J. Med. Chem., 33, 2569-78 (1990); Wang C., et al., Tetrahedron, 45, 1323-26 (1989); 和 Brittelli, et al., J. Med. Chem., 35, 1156 (1992)。

欧洲专利公报352,781号公开了苯基和吡啶基取代的苯基𫫇唑烷酮。

欧洲专利公报 316, 594 号公开了 3-取代的苯乙烯基𫫇唑烷酮。

欧洲专利公报 312, 000 号公开了苯甲基和吡啶甲基取代的苯基𫫇唑烷酮。

本发明的目的之一是提供 式(I) 结构的化合物或其药学上接受的盐：



式中

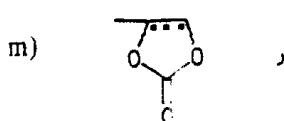
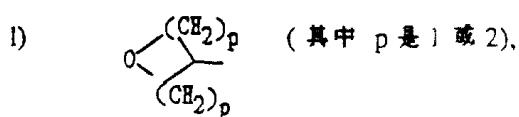
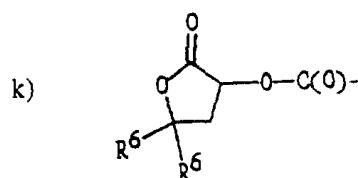
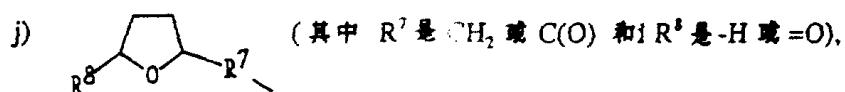
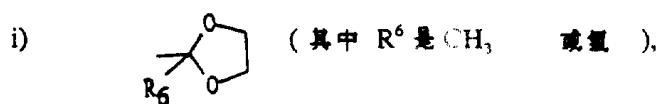
- Y 是 a ) 氢，  
b )  $C_1 - C_6$  烷基或芳基，  
c ) 羟基、 $-O-C_1 - C_6$  烷基、 $-O$ -乙烯基、 $-O$ -苯基、 $-O-C(O)-C_1 - C_6$  烷基、 $-O-C(O)-$  苯基  
(其中苯基可用 1 至 3 个 F、Cl、 $-OCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$  或  $C_1 - C_4$  烷基取代) 或  $-O-C(O)-CH_3$ ，  
d )  $-S-C_1 - C_6$  烷基，  
e )  $-SO_2-C_1 - C_6$  烷基、 $-SO_2-N(R^3)_2$  (其中  $R^3$  分别是氢,  $C_1 - C_4$  烷基或可由 1 至 3 个 F、Cl、 $-OCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$  或  $C_1 - C_4$  烷基取代的苯基)，  
f )  $-C(O)-C_1 - C_6$  烷基、 $-C(O)-O-C_1 - C_6$  烷基、 $-C(O)-N(R^3)_2$ 、 $-C(O)-CH(R^4)N(R^3)_2$  或

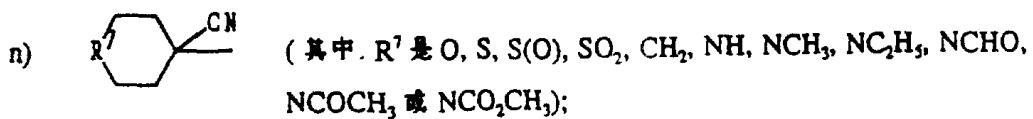
$-C(=O)-CH(R^4)-NH-C(NH)-NH_2$  (其中  $R^4$  是氨基酸侧链),  
 g)  $-N(R^3)_2$ 、 $-N(CH_2)_m$  (其中  $m$  是 2 - 6, 并与  
 该氮原子形成一环状结构, 而且其中一个或多个碳原子可用  
 S、O 或  $NR^3$  取代), 或



(其中  $R^5$  是 OH, OCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 或 CO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

h)  $-C(CH_3)=N-OR,$





其中所述的每一个  $C_1 - C_6$  烷基可用一个或多个  $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $OR^1$ 、 $CO_2R^1$ 、 $CN$ 、 $SR^1$  或  $R^1$  (其中  $R^1$  是氢或  $C_1 - C_4$  烷基) 取代;

X 和 Z 各自是  $C_1 - C_6$  烷基、 $C_{3-12}$  环烷基或氢，或者 X 和 Z 形成一个  $C_{0-3}$  桥基，X 和 Z 最好是氢;

U、V 和 W 各自是  $C_1 - C_6$  烷基， $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、氢原子或用一个或多个  $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$  或  $I$  取代的  $C_1 - C_6$  烷基，最好 U 和 V 是  $F$ ，W 是氢;

$R$  是氢， $C_{1-12}$  烷基， $C_{3-12}$  环烷基， $C_1 - C_6$  烷氧基，用一个或多个  $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$  或  $OH$  取代的  $C_1 - C_6$  烷基；和  
q 是整数 0 至 4。

在上式 I 中，优选 U 和 V 是  $F$ ，W 是氢；或者 U 是  $F$ ，V 和 W 是氢。Y 的优选形式系选自下列基团：氢、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、苄基、苯基、吡啶基、乙酰基、二氟乙酰基、羟乙酰基、苯甲酰基、甲氧酰基、乙氧酰基、2-氯乙氧酰基、2-羟乙氧酰基、2-苄氧基乙氧酰基、2-甲氧基乙氧酰基、2, 2, 2-三氟乙氧酰基、氟甲基、2-氟乙基、甲酯基甲基、2-甲酯基乙基、2-氟乙氧酰基、苄氧酰基、叔丁氧酰基、甲磺酰基、苯磺酰基或对甲苯磺酰基。更优选的是甲氧酰基或氟甲基。其中  $R$  是甲基、H、甲氧基或  $CHCl_2$  和 n 是 1 的化合物也是优选的。在𫫇唑烷酮环的 C 5 位具有 S 构型的式 (I) 化合物的旋光纯对映体也是优选的。

本发明优选的化合物是：

- (a) 4-(4-(5-(乙酰氨基)甲基)-2-氧-3-𫫇唑烷基)-2-氟苯基)-1-哌嗪甲酸，甲酯；
- (b) 4-(4-(5-(乙酰氨基)甲基)-2-氧-3-𫫇唑烷基)-2-氟苯基)-1-哌嗪甲酸，乙酯；
- (c) 4-(4-(5-(乙酰氨基)甲基)-2-氧-3-𫫇唑烷基)苯基)-1-哌嗪甲酸，甲酯；
- (d) N-((2-氧-3-(4-(4-(苯基酰基)-1-哌嗪基)苯基)-5-𫫇唑烷基)甲基)乙酰胺；
- (e) N-((3-(4-(3-氟-4-(4-(2-氯乙基)-1-哌嗪基)苯基)-2-氧-5-𫫇唑烷基)甲基)乙酰胺；
- (f) N-((3-(4-(3-氟-4-(4-(2-羟乙基)酰基-1-哌嗪基)苯基)-2-氧-5-𫫇唑烷基)甲基)乙酰胺；
- (g) N-((3-(4-(3-氟-4-(4-(苯基酰基)-1-哌嗪基))苯基)-2-氧-5-𫫇唑烷基)甲基)乙酰胺；
- (h) 4-[4-[5-(乙酰氨基)甲基]-2-氧-3-𫫇唑烷基]-2-氟苯基)-1-哌嗪甲酸，2-甲氧基乙基酯；
- (i) 4-[4-[5-(乙酰氨基)甲基]-2-氧-3-𫫇唑烷基]-2-氟苯基)-1-哌嗪乙腈；
- (j) (+/-)-N-[3-[4-[4-(1,4-二氧戊基)-1-哌嗪基]-3-氟苯基]-2-氧-5-𫫇唑烷基]甲基)乙酰胺；
- (k) (S)-N-[3-[3-氟-4-[4-(2-甲氧基乙基)-1-哌嗪基]苯基]-2-氧-5-𫫇唑烷基]甲基]乙

酰胺；或

(1) (S)-N-[ [3-[3,5-二氟-4-[4-(2-甲氧基乙基)-1-𫫇唑基]苯基]-2-氯-5-𫫇唑烷基]甲基]乙酰胺。

较好的化合物是(a)4-(4-(5-(乙酰氨基)甲基)-2-氯-3-𫫇唑烷基)-2-氟苯基)-1-𫫇唑甲酸，甲酯，以及(i)4-[4-[5-(乙酰氨基)甲基]-2-氯-3-𫫇唑烷基-2-氟苯基]-1-𫫇唑乙腈。

另一方面，本发明涉及治疗温血动物微生物感染的方法，该方法包括给需治疗的温血动物服用上述有效量的式I化合物。服用的化合物剂量为0.1~100毫克/公斤体重/天较好，为3.0~50毫克/公斤体重/天更好。

本发明公开了具有以上定义的结构式I的二嗪基𫫇唑烷酮类化合物。该类化合物是有效的抗菌剂，它们对人类和兽类的许多病原体，包括多倍抗药性的葡萄球菌和链球菌，厌氧微生物（如拟杆菌属和梭状芽孢杆菌属）以及耐酸微生物（如结核分支杆菌和鸟结核分支杆菌）均是有效的。

关于以上定义，C<sub>1-6</sub>或C<sub>1-12</sub>烷基是甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基等以及它们的异构形式。

环烷基是指有3~12个碳原子的环丙基、环丁基、环戊基、环己基等以及它们的异构形式。

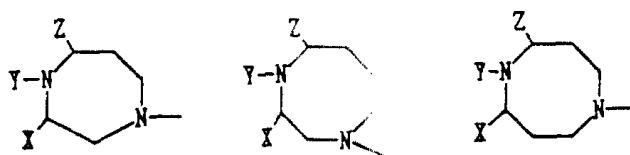
烷氧基是指有1~6个碳连接到氧上形 例如甲氧基、乙氧基、丁氧基等以及它们的异构形式。此外，在一些例子中，基团被称作烷氧基羧基，在化合物的命名中它们被称为烷基酯（如甲氧基羧基和甲

基酯)。

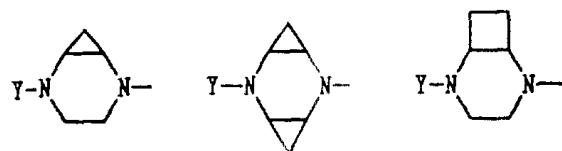
芳基被定义为苯基、吡啶基或萘基，它们可以由1个或多个F、Cl、Br、I、OR<sup>1</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>、CN、SR<sup>1</sup>或R<sup>1</sup>(这里R<sup>1</sup>为氢或C<sub>1-4</sub>烷基任意地取代)。

药学上可以接受的盐是指用作服用的本发明化合物的盐，包括盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、磷酸盐、乙酸盐、丙酸盐、乳酸盐、甲磺酸盐、马来酸盐、苹果酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、2-羟基乙基磷酸盐、富马酸盐等。上述盐可以为水合物形式。

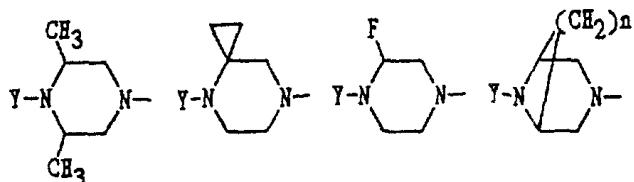
环A可以为6~8个原子的环，并且在较大的环中，在各个氮原子之间有2个或3个碳原子，例如



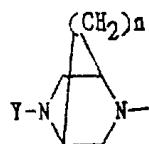
在较大的环的情况下，该环可以桥连形成双环系统，如以下例子所示，



当环A有6个原子时，那么在该环的X和Z位置可以任意地用烷基、环烷基、氟原子或桥烷基取代，如以下例子所示，



除了以上的例子之外，下示的另一双环系统也可作为另一个例子，



除了未被取代之外，环B也可以由一个或多个卤原子系列如氟、氯或溴取代。因此，B环上的基团U、V和W在各种取代模式中可以独立地是氢原子或卤原子。

可以按一般的方法（后面叙述），用市售的试剂引入环A氮原子上的基团Y。Y优先选用以下一组基团：氢、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、苄基、苯基、吡啶基、乙酰基、二氟乙酰基、羟基乙酰基、苯甲酰基、甲氧基酰基、乙氧基酰基、2-氯乙氧基酰基、2-羟基乙氧基酰基、2-苄氧基乙氧基酰基、2-甲氧基乙氧基酰基、2,2,2-三氟乙氧基酰基、氯甲基、2-氯乙基、甲氧基酰基甲基、2-甲氧基酰基乙基、2-氟乙氧基酰基、苄氧基酰基、叔丁氧基酰基、甲磺酰基、苯磺酰基或对甲苯磺酰基。更好的是甲氧基酰基或氯甲基。

取代基R是甲基较好，但是R可以是氢、甲氧基或CHCl<sub>2</sub>。

制备该系列最优秀的化合物－在𫫇唑烷酮环的C<sub>5</sub>上具有(S)构型的旋光对映体。

通过许多不对称合成之一的方法得到旋光物质，或者从外消旋混合物通过盐的选择性结晶用拆开法得到旋光纯的物质，例如使中间体 1 2（见实例 1 所述和反应式 1 中所示）与具有旋光的合适的酸（如二苯甲酰基酒石酸或 1 0 - 植酸）反应，接着用碱处理，得到旋光纯的胺。

制备旋光纯物质的另一条路线不同于以上反应式所述的方法。在 Herweh 和 Kauffmann ( Tetrahedron Letters 1 9 7 1 , 8 0 9 ) 的条件下，将市售的 3 - 氟苯基异氰酸酯与市售的 ( R ) - 缩水甘油基丁酸酯反应，得到在𫫇唑烷酮环的 5 位为 ( S ) - 构型相应的旋光纯𫫇唑烷酮。于甲醇中用碳酸钾或用甲醇钠处理，可脱去丁酸酯基，得到相应的醇，按一般方法可将该酸衍生为甲碘酸酯，接着用叠氮化钠取代，得叠氮基甲基𫫇唑烷酮。通过氢化将该叠氮化物还原，接着使得到的胺进行酰化（使胺与乙酸酐和吡啶反应），得到关键的光学纯的乙酰氨基甲基𫫇唑烷酮。在手头有了乙酰氨基甲基𫫇唑烷酮的情况下，需要精心研究𫫇唑基部分。将氟𫫇唑烷酮衍生物进行硝化，主要得到位于𫫇唑烷酮的氮原子对位并位于该环氟原子邻位为硝基的产物。通过氢化使硝基还原，得到相应的苯胺衍生物，于碳酸钾存在下，用双 ( 2 - 氯乙基 ) 胺盐酸盐在回流的二甘醇二甲醚中进行处理，得到旋光纯的𫫇唑衍生物 N - (( 3 - ( 4 - ( 3 - 氟 - 4 - ( 1 - 噬唑基 ) 苯基 - 2 - 氧 - 5 - 噐唑烷基 ) 甲基 ) 乙酰胺 ( 2 2 )，它可用于制备本发明的几个实例化合物。

本发明化合物可通过非经胃肠道途径或口服给药途径用于治疗人和其他温血动物的微生物感染。式 I 化合物中， 4 - ( 4 - ( 5 - ( ( 乙酰氨基 ) 甲基 ) - 2 - 氧 - 3 - 噐唑烷基 ) - 2 - 氟苯基 ) -

1 - 嘧啶甲酸甲酯 (23) 和 4 - [4 - [5 - (乙酰氨基) 甲基] - 2 - 氧 - 3 - 嘧啶烷基] - 2 - 氯苯基] - 1 - 嘧啶乙腈是最有效的，因此优先选用它们。这些化合物是通式 I 的实例，其中环 A 为 嘧啶基。

本发明的药用组合物可以按下法制备：将本发明的式 I 化合物与 固体或液体药学上可以接受的载体应用一般或常规的技术进行混合，任意地与药学上可以接受的辅助剂和赋形剂进行混合。固体形式的组合物包括粉剂、片剂、分散的颗粒剂、胶囊剂、扁囊剂和栓剂。固体载体至少可以是一种用作为稀释剂、矫味剂、稳定剂、润滑剂、混悬剂、粘合剂、分散剂和包衣剂的物质。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、低熔点蜡、可可脂等。液体形式的组合物包括溶液剂、混悬液剂和乳剂。例如，本发明化合物溶于水、水 - 丙二醇以及水 - 聚乙二醇系统中，并任意地含有合适的普通着色剂、矫味剂、稳定剂和增稠剂，可以制得本发明化合物的溶液剂。

最好应用常规的方法，将上述药用组合物制成含有效剂量或合适剂量有效成分（即本发明的式 I 化合物）的单位剂量形式。

根据具体的使用情况、具体化合物的效果、所需浓度、有效成分（即本发明的式 I 化合物）在药用组合物中的数量及其单位剂量可以广泛地变化或调整。一般来讲，有效成分的量为组合物重量的 0.5% ~ 90%。

在用于治疗或抵御温血动物的细菌感染中，可以按一定剂量口服和／或非经胃肠道途径给予本发明化合物或其药用组合物，以便获得或维持某一定浓度，即在经治疗的动物体内有抗菌有效的有效成分剂

量或血液浓度。一般来讲，抗菌有效的有效成分的剂量约为 0 . 1 ~ 1 0 0 ，更好的是约 3 . 0 ~ 5 0 毫克 / 公斤体重 / 天。人们会认识到，根据患者的需要，需治疗的细菌感染的严重程度、以及所应用的具体化合物，所述剂量可以变化。此外，还应认识到，在治疗过程中，根据具体的情况开始服用的剂量可以增加到超过上限水平，以便迅速地达到所需的血液浓度，或者开始的剂量可以小于最适值，然后每天的剂量逐渐增加。

本发明化合物可以非经胃肠道服用，即通过注射给药，例如静脉注射或按其他非经胃肠道途径给药。非经胃肠道给药的药用组合物一般含有药学上可以接受剂量的可溶盐（酸加成盐或碱式盐）形式的式 I 化合物，该可溶盐溶于药学上可以接受的载体（如注射用水），并加入缓冲剂，以提供适当缓冲的等渗溶液（例如 P H 约 3 . 5 ~ 6 ）。合适的缓冲剂除了几个典型的之外还包括例如磷酸钠、碳酸氢钠、柠檬酸钠、N - 甲基葡萄糖胺、L ( + ) - 核氨酸和 L ( + ) - 精氨酸。通常将本发明化合物溶于载体中，其量足以提供药学上适用的注射浓度为 1 毫克 / 毫升 ~ 4 0 0 毫克 / 毫升的溶液。服用得到的液体药用组合物，以便获得上述抗菌有效的剂量。以固体或液体剂型口服本发明的式 I 化合物是有利的。

用 Murine 试验方法进行体内抗微生物活性试验。雌性小白鼠（ 6 只，体重 1 8 ~ 2 0 克）经腹腔内注射注入细菌，该细菌在应用之前刚解冻，并使其悬浮在脑心脏浸液和 4 % 啤酒酵母（金黄色葡萄球菌）或脑心脏浸液（链球菌）中。在感染后 1 小时和 5 小时通过口服或皮下途径给药，每个药物用 6 个剂量。每天观察存活，共 6 天。根据死亡率应用概率分析计算 E D 50 值。用已知的抗微生物剂作为对照，将

受试化合物与其进行比较。结果见表 1。

表 1  
实例 1~5 化合物的体内活性

微生物	UC #	ED <sub>50</sub> , PO (mg/kg)	对照 ED <sub>50</sub> , SC (mg/kg)
金黄色葡萄球菌	9213	实例 1 3.8	万古霉素 1.8
		实例 3 10.4	万古霉素 1.8
		实例 5 10.0	万古霉素 4.2
		实例 6 12.0	万古霉素 2.5
		实例 7 12.0	万古霉素 0.9
		实例 10 9.4	万古霉素 1.9
		实例 36 7.9	万古霉素 1.7
		实例 37 12.6	万古霉素 1.9
金黄色葡萄球菌	9271	实例 1 4.0	万古霉素 5.9
金黄色葡萄球菌	6685	Ex 实例 1 4.0	环丙氯哌酸 6.6
化脓性葡萄球菌	152	实例 1 2.3	氯林可霉素 2.6

在表 1 中各实例化合物是

实例 1 : 4 - ( 4 - ( 5 - ( ( 乙酰氨基 ) 甲基 ) - 2 - 氧 - 3 - 噻唑烷基 ) - 2 - 氟苯基 ) - 1 - 味噪甲酸, 甲酯 ( 2 3 ) ;

实例 3 : 4 - ( 4 - ( 5 - ( ( 乙酰氨基 ) 甲基 ) - 2 - 氧 - 3 - 噻唑烷基 ) 苯基 ) - 1 - 味噪甲酸, 甲酯;

实例 5 : N - ( ( 3 - ( 4 - ( 3 - 氟 - 4 - ( 4 - ( 2 - 氟乙基 ) - 1 - 味噪基 ) ) 苯基 ) - 2 - 氧 - 5 - 噻唑烷基 ) 甲基 ) - 乙酰胺;

实例 6 : 4 - ( 4 - ( 5 - ( ( 乙酰氨基 ) 甲基 ) - 2 - 氧 - 3 -

噻唑烷基) - 2 - 氟苯基) - 1 - 嘌嗪甲酸, 2 - 羟乙基酯;

实例 7: N - ((3 - (4 - (3 - 氟 - 4 - ((苯基酰基) - 1 - 嘌嗪基) ) 苯基) - 2 - 氧 - 5 - 噻唑烷基) 甲基) - 乙酰胺;

实例 10: (+/-) - N - [[3 - [4 - [4 - (1, 4 - 二氟戊基) - 1 - 嘌嗪基] - 3 - 氟苯基] - 2 - 氧 - 5 - 噻唑烷基] 甲基] - 乙酰胺;

实例 3 6: (S) - N - [[3 - [3 - 氟 - 4 - [4 - (2 - 甲氧基乙基) - 1 - 嘌嗪基] 苯基] - 2 - 氧 - 5 - 噻唑烷基] 甲基] - 乙酰胺; 和

实例 3 7: (S) - N - [[3 - [3, 5 - 二氟 - 4 - [4 - (2 - 甲氧基乙基) - 1 - 嘌嗪基] 苯基] - 2 - 氧 - 5 - 噻唑烷基] 甲基] 乙酰胺。

合成 4 - (4 - (5 - ((乙酰氨基) 甲基) - 2 - 氧 - 3 - 噻唑烷基) - 2 - 氟苯基) - 1 - 嘌嗪甲酸, 甲醋(23)和 4 - (4 - (5 - ((乙酰氨基) 甲基) - 2 - 氧 - 3 - 噻唑烷基) - 2 - 氟苯基) - 1 - 嘌嗪甲酸, 乙醋(24)的通法分别在实例 1 和实例 2 中叙述, 其结构见后面的反应式 1 和 2 (所用化合物先以化学名认定, 然后为了简便用反应式中的数字表示)。将市售的二氟硝基苯(2)与过量的哌嗪反应, 得到取代产物 3, 以叔丁氧基酰基(BOC)衍生物进行保护, 得化合物(4), 用甲酸铵-Pd/C 试剂系统还原硝基, 得苯胺衍生物(5)。将(5)进行保持, 得苄氧基酰基(CBZ)衍生物(6), 使(6)烯丙基化, 得化合物(7)。用 Kelly 和 Vankheen 的方法(Tetrahedron Letters, 1973 (1976))使(7)进行碱酰化, 得二醇化合物(8), 在回流

的乙腈中用碳酸钾进行反应，使化合物（8）环合，得𫫇唑烷酮（9）。在经典的条件下使（9）进行甲基化，得甲磺酸酯（10），用叠氮化钠进行缓和的取代，得叠氮化物（11）。将叠氮化物（11）用Pd/C进行催化氢化还原，得胺（12），不经分离，用乙酸酐和吡啶进行酰化，得Boc保护的𫫇唑烷基中间体4-（4-（5-（（乙酰氨基）甲基）-2-氧-3-𫫇唑烷基）-2-氟苯基）-1-哌嗪甲酸，1,1-二甲基乙基酯（21）。

用三氟乙酸脱去保护，得制备同类物的关键中间体N-（（3-（4-（3-氟-4-（1-哌嗪基）苯基）-2-氧-5-𫫇唑烷基）甲基）-乙酰胺（22）。最好在Schotten-Baumann条件下（NaHCO<sub>3</sub>/丙酮-水），用氯甲酸甲酯或氯甲酸乙酯处理（22），分别得4-（4-（5-（（乙酰氨基）甲基）-2-氧-3-𫫇唑烷基）-2-氟苯基）-1-哌嗪甲酸，甲酯（23），以及4-（4-（5-（（乙酰氨基）甲基）-2-氧-3-𫫇唑烷基）-2-氟苯基）-1-哌嗪甲酸，乙酯（24）。

虽然以上所阐明的路线和实例1中所述的方法可用于制备所有的目的化合物，但是它们用于制备其他目的化合物如N-（（2-氧-3-（4-（4-（（苯基氨基）-1-哌嗪基）苯基）-5-𫫇唑烷基）甲基乙酰胺（20）和4-（4-（5-乙酰氨基）甲基）-2-氧-3-𫫇唑烷基）苯基）-1-哌嗪甲酸，甲酯（19）可能是很少有效的路线。例如，二醇（13）（由哌嗪和对氟硝基苯按反应路线1的二醇（8）所述相同方式制备）用1当量甲磺酰氯或对甲苯磺酰氯处理，得到单衍生的物质（14），同时还有未反应的起始原料以及双衍生的物质。甲磺酸酯（14a）或甲苯磺酸酯（14b）

经层析分离之后，将(14a)或(14b)与叠氮化钠反应，得到叠氮基醇(15)，(15)用碱处理，引起环合，得到𫫇唑烷酮(16)，按实例1所述的一步还原-酰化方法，再将(16)转变为乙酰胺衍生物(17)。如反应式2所示，使(17)进行溶剂脱保护，得到N-(2-氯-3-(4-(1-𫫇唑基)苯基)-5-𫫇唑烷基)甲基-乙酰胺(18)，然后将其酰化，得到两个无氟的类似物：4-(4-(5-(乙酰氨基)甲基)-2-氯-3-𫫇唑烷基)苯基-1-𫫇唑甲酸，甲酯(19)和N-(2-氯-3-(4-(4-苯基酰基)-1-𫫇唑基)苯基)-5-𫫇唑烷基)甲基-乙酰胺(20)。

类似物4-(4-(4-(5-(乙酰氨基)甲基)-2-氯-3-𫫇唑烷基)-2-氟苯基)-1-𫫇唑甲酸，甲酯(23)和4-(4-(5-(乙酰氨基)甲基)-2-氯-3-𫫇唑烷基)-2-氟苯基)-1-𫫇唑甲酸，乙酯(24)的制备可以简单地概述如下：用其他的环胺代替𫫇唑，其他的硝基苯衍生物代替(2)，或者用其他的酰化剂或烷基化剂处理N-(3-(4-(3-氟-4-(1-𫫇唑基)苯基)-2-氯-5-𫫇唑烷基)甲基)-乙酰胺(22)(或它的类似物)。

### 实例1

4-(4-(5-(乙酰氨基)甲基)-2-氯-3-𫫇唑烷基)-2-氟苯基)-1-𫫇唑甲酸，甲酯(23)

(a)制备1-(2-氟-4-硝基苯基)𫫇唑(3)：

12.0克(75.42毫摩尔)3，4-二氟硝基苯(2)的150ml乙腈溶液用16.24克(188.6毫摩尔)𫫇唑处理，

随后温热回流3小时。将溶液冷却至室温并真空浓缩。残余物用200 ml水稀释，用乙酸乙酯( $3 \times 250\text{ ml}$ )萃取。合并的有机层用水( $200\text{ ml}$ )和饱和NaCl溶液( $200\text{ ml}$ )萃取，随后干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。溶液经真空浓缩得到橙色油状物，该油状物用450克230~400目硅胶层析，开始用二氯甲烷洗脱直至洗脱出最小的极性流分，然后依次用2%( $\text{V}/\text{V}$ )甲醇-氯仿和10%( $\text{V}/\text{V}$ )甲醇-氯仿继续洗脱。上述方法得到13.83克(81%)所需的哌嗪衍生物3，mp=68.5~71°C。

(b)制备1-(叔丁氧基羰基)-4-(2-氟-4-硝基苯基)哌嗪(4)：

向12.0克(53.29毫摩尔)硝基衍生物3的110ml四氢呋喃溶液中滴加14.53克(66.61毫摩尔)二叔丁基焦碳酸酷的110ml四氢呋喃溶液进行处理。加完后溶液于室温搅拌24小时。该溶液经真空浓缩，残余物用450克230~400目硅胶层析，依次有20%( $\text{V}/\text{V}$ )乙酸乙酯的己烷溶液和30%( $\text{V}/\text{V}$ )乙酸乙酯的己烷溶液洗脱，最后用50%( $\text{V}/\text{V}$ )乙酸乙酯的己烷溶液洗脱。上述方法得到16.6克(96%)BOC衍生物4，为黄色固体，mp=151~153.5°C。

(c)制备1-(叔丁氧基羰基)-4-(2-氟-4-氨基苯基)哌嗪(5)：

1.73克(5.32毫摩尔)硝基化合物4在30ml甲醇、20ml四氢呋喃和10ml乙酸乙酯中的溶液用1.68克(26.59毫摩尔)甲酸铵和200毫克10%钯炭处理。结果立即明显地放出气体，在约30分钟后减少。将混合物搅拌过夜，然后经硅藻土过滤，

用甲醇洗涤滤饼。滤液经真空浓缩，溶于 5.0 ml 乙酸乙酯中，并用水 ( $2 \times 3.0 \text{ ml}$ ) 和饱和 NaCl 溶液 ( $3.0 \text{ ml}$ ) 萃取。经干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 和真空浓缩，得到 1.6 克 (约 100%) 肼 5，为棕色固体，用下一步是足够纯的。

(d) 制备 1-(叔丁氧基羰基)-4-(2-氟-4-苄氧基羰基氨基)哌嗪 (6)：

于  $-20^\circ\text{C}$  向 1.57 克 (5.32 毫摩尔) 肼 5 和 8.06 毫克 (0.84 ml, 6.65 毫摩尔) 二甲基苯胺的 2.5 ml 四氢呋喃溶液中滴加 1.0 克 (0.84 ml, 5.85 毫摩尔) 氯甲酸苄酯。将溶液于  $-20^\circ\text{C}$  搅拌 30 分钟，随后温热至室温。混合物用 1.25 ml 乙酸乙酯稀释，并用水 ( $2 \times 5.0 \text{ ml}$ ) 和饱和 NaCl 溶液 ( $5.0 \text{ ml}$ ) 萃取。经干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 和真空浓缩，得到不纯一的物质，使该物质吸附在硅胶上，并用 1.15 克 230~400 目硅胶层析，依次用 1.8% (V/V) 乙酸乙酯的己烷溶液和 2.5% (V/V) 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱，最后用 3.0% (V/V) 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱。上述方法得到 1.15 克 (50%) C B Z 衍生物 6，为白色固体， $\text{mp} = 150 \sim 153^\circ\text{C}$ 。

(e) 制备 1-(叔丁氧基羰基)-4-(2-氟-4-苄氧基羰基烯丙基氨基)哌嗪 (7)：

1.15 克 (2.68 毫摩尔) C B Z 衍生物 6 在 1.0. 2 ml 二甲基甲酰胺中的溶液分次用 7.7 毫克 (1.29 毫克 6.0% 油溶液, 3.21 毫摩尔) 氢化钠处理，随后于室温搅拌 20 分钟。该溶液用 3.56 毫克 (0.26 ml, 2.95 毫摩尔) 烯丙基溴处理，随后于室温搅拌 18 小时。溶液小心地用 7.5 ml 水处理并用乙醚 ( $3 \times 100$

ml) 萃取。合并的有机层用饱和氯化钠溶液(100 ml)萃取并干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )。经真空浓缩得到不纯的物质，该物质溶于二氯甲烷并干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )。经真空浓缩得到琥珀色油状物，该油状物用6.0克230~400目硅胶层析，用2.5% (V/V)乙酸乙酯的己烷溶液洗脱。上述方法得到1.12克(90%)烯丙基衍生物为油状物。

(f) 制备1-(叔丁氧基羰基)-4-[2-氟-4-苄氧基羰基-(2,3-二羟基丙-1-基)氨基苯基]哌嗪(8)：

2.18克(4.64毫摩尔)烯丙基化合物7和3.26克(27.86毫摩尔)N-甲基吗啉N-氧化物在21 ml丙酮和6.4 ml不中的溶液用5 ml 2.5% (W/V)四氯化镁的叔丁醇溶液处理。得到的溶液于室温搅拌24小时。将溶液冷却至0°C并加入2.5 ml饱和 $\text{NaHSO}_3$ 溶液，接着于0°C搅拌15分钟，然后温热至室温保持2小时。混合物用5.0 ml水和5.0 ml饱和 $\text{NaCl}$ 溶液稀释，随后用乙酸乙酯(5×100 ml)萃取。合并的有机层经干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )和真空浓缩得到棕色油状物。该物质用1.50克230~400目硅胶层析，用1.0% (V/V)甲醇的氯仿溶液洗脱。上述方法得到2.0克(86%)二醇8，为米色吸湿性坚硬的泡沫状物。

(g) 制备3-[3-氟-4-(4-叔丁氧基羰基哌嗪-1-基)苯基]-5-羟甲基-2-𫫇唑烷酮(9)：

2.0克(4.01毫摩尔)二醇8在2.0 ml乙腈中的溶液用1.1克(8.02毫摩尔)碳酸钾处理，随后温热回流3小时。将溶液冷却并真空浓缩。残余物溶于100 ml乙酸乙酯中，得到的溶

液依次用水( $2 \times 50\text{ ml}$ )和饱和 $\text{NaCl}$ 溶液( $50\text{ ml}$ )萃取。经干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )和真空浓缩得到油状物，该油状物用80克230~400目硅胶层析，用20%( $V/V$ )丙酮的二氯甲烷溶液洗脱。上述方法得到1.6克(100%)噁唑烷酮9，为白色固体， $\text{mp} = 144 \sim 146.5^\circ\text{C}$ 。

(h) 制备3-[3-氟-4-(4-叔丁氧基羰基氨基)-1-基]苯基]-5-甲磺酰氨基甲基-2-噁唑烷酮(10)：

于0℃向375毫克(0.95毫摩尔)噁唑烷酮9和144毫克(0.20ml, 1.42毫摩尔)三乙胺的3.8ml二氯甲烷溶液中滴加130毫克(0.09ml, 1.14毫摩尔)甲磺酰氯，随后于0℃搅拌1小时。溶液用30ml二氯甲烷稀释，并依次用水( $2 \times 25\text{ ml}$ )和饱和 $\text{NaHCO}_3$ (25ml)萃取。经干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )和真空浓缩得到440毫克(98%)甲磺酸酯10，为白色固体，用于下一步是足够的。

(i) 制备3-[3-氟-4-(4-叔丁氧基羰基氨基)-1-基]苯基]-5-叠氮甲基-2-噁唑烷酮(11)：

440毫克(0.93毫摩尔)甲磺酸酯10的22ml丙酮溶液用604毫克(9.29毫摩尔)叠氮化钠的6.4ml水溶液处理。混合物温热回流18小时。将混合物冷却，向其中加入600毫克叠氮化钠的6ml水溶液，随后再温热回流18小时。使混合物冷却并加入1.2克叠氮化钠的12ml水溶液，然后温热回流24小时。将混合物冷却并用60ml水稀释，用乙酸乙酯( $3 \times 75\text{ ml}$ )萃取。合并的有机层用100ml饱和 $\text{NaCl}$ 溶液萃取，然后干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )。经真空浓缩得到358毫克(92%)叠氮化物11，

为白色固体,  $mp = 130.5^\circ\text{C} \sim 132.5^\circ\text{C}$ , 用于下一步是足够纯的。

(j) 制备 3 - ( 3 - 氟 - 4 - ( 4 - 叔丁氨基基咪唑 - 1 - 基 ) 苯基 ) - 5 - 氨甲基 - 2 - 嘧唑烷酮 ( 1 2 ) 和 3 - [ 3 - 氟 - 4 - 叔丁氨基基咪唑 - 1 - 基 ) 苯基 ] - 5 - 乙酰氨基甲基 - 2 - 嘙唑烷酮 ( 2 1 ) :

1.42 克 ( 3.38 毫摩尔 ) 叠氮化物 11 的 200 ml 乙酸乙酯溶液用 400 毫克 10% 铬炭处理, 随后于大气压下氢化 48 小时。得到的 12 的乙酸乙酯溶液用 1.34 克 ( 1.37 ml, 16.9 毫摩尔 ) 吡啶和 870 毫克 ( 0.80 ml, 8.5 毫摩尔 ) 乙酸酐处理, 然后于室温搅拌 48 小时。该溶液用 1.37 ml 吡啶和 0.8 ml 乙酸酐处理, 然后于室温再搅拌 48 小时。溶液经硅藻土过滤, 用乙酸乙酯洗涤滤饼。滤液依次用水 ( 4 × 50 ml )、1.0 M  $\text{CuSO}_4$  溶液 ( 50 ml ) 和水 ( 50 ml ) 洗涤。经干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 和真空浓缩得到泡沫状物, 该泡沫状物用二氯甲烷稀释, 并与饱和  $\text{NaHCO}_3$  溶液一起搅拌 1 小时。混合物用二氯甲烷萃取, 合并的有机层经干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 和真空浓缩, 得到琥珀色油状物, 该油状物用 74 克 230~400 目的硅胶层析, 依次用 2% ( V/V ) 甲醇的二氯甲烷溶液和 5% ( V/V ) 甲醇的二氯甲烷溶液洗脱。上述方法得到 1.19 克 ( 81% ) 3 - ( 3 - 氟 - 4 - 叔丁氨基基咪唑 - 1 - 基 ) 苯基 ) - 5 - 乙酰氨基甲基 - 2 - 嘙唑烷酮 ( 2 1 ), 为坚硬的米色泡沫状物,  $mp = 162 \sim 164^\circ\text{C}$ 。

(k) 制备 N - ( ( 3 - ( 4 - ( 3 - 氟 - 4 - ( 1 - 咪唑基 ) ) 苯基 ) - 2 - 氧 - 5 - 嘙唑烷基 ) 甲基 ) - 乙酰胺 ( 2 2 ) :

于0℃将1.19克(2.73毫摩尔)BOC衍生物3-(3-氯-4-叔丁氧基氨基咪唑-1-基)苯基)-5-乙酰氨基甲基-2-𫫇唑烷酮(21)的4.0ml二氯甲烷溶液用1.5ml三氟乙酸处理。溶液于0℃搅拌30分钟，随后温热至室温，在该温度下反应完全。溶液经真空浓缩，残余物用乙酸乙酯和饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液稀释。水层用乙酸乙酯萃取，但很明显大部分产物留在水层中。水层用50%NaOH溶液调节至PH1.4。用乙酸乙酯萃取，然后干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)和真空浓缩，得到1.79毫克琥珀色油状物。该物质用2毫米薄板进行径向层析，依次用10%(V/V)甲醇的氯仿溶液和15%(V/V)甲醇的氯仿溶液展开。上述方法得到1.25毫克(79%)N-(3-(4-(3-氯-4-(1-咪唑基)苯基)-2-氧-5-𫫇唑基)甲基)-乙酰胺，为米色坚硬的泡沫状物。

(1)制备4-(4-(5-(乙酰氨基)甲基)-2-氧-3-𫫇唑基)-2-氯苯基)-1-咪唑甲酸，甲酯(23)：

于0℃将1.20毫克(0.36毫摩尔)N-(3-(4-(3-氯-4-(1-咪唑基)苯基)-2-氧-5-𫫇唑基)甲基)-乙酰胺和6.0毫克(0.71毫摩尔)固体NaHCO<sub>3</sub>在1.5ml丙酮和0.7ml水中的溶液用3.7毫克(3.0μl, 0.39毫摩尔)氯甲酸甲酯处理。溶液于0℃搅拌1小时，随后用2.0ml水稀释。混合物用3.0ml乙酸乙酯萃取，然后有机层用水(2×1.0ml)和饱和NaHCO<sub>3</sub>(1.0ml)萃取。溶液经干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)和真空浓缩得到9.5毫克粗产物。该物质用2毫米薄板进行径向层析，依次用33%(V/V)丙酮的二氯甲烷溶液和50%(V/V)丙酮的二氯甲烷溶液展开。上述方法得到8.1毫克(57%)4-(4-

(5-((乙酰氨基)甲基)-2-氧-3-𫫇唑烷基)-2-氟苯基)-1-𫫇唑甲酸，甲酯(23)，为白色固体，mp=177~179℃。

### 实例 2

4-(4-(5-((乙酰氨基)甲基)-2-氧-3-𫫇唑烷基)-2-氟苯基)-1-𫫇唑甲酸，乙酯(24)

按实例1步骤a-k中相同的方法进行。然后于0℃将10毫克(0.30毫摩尔)N-(3-(4-(3-氟-4-(1-𫫇唑基)苯基)-2-氧-5-𫫇唑烷基)甲基)-乙酰胺(22)(由上面步骤k制得的产物)和50毫克(0.59毫摩尔)固体NaHCO<sub>3</sub>在2ml丙酮和1ml水中的溶液用35毫克(31μl,0.33毫摩尔)氯甲酸乙酯处理。溶液于0℃搅拌2小时，随后温至室温保持18小时。溶液用30ml水稀释，并用40ml乙酸乙酯萃取。有机层用30ml水和30ml饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液洗涤。经干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)和真空浓缩得到白色固体。该物质用2毫米薄板进行径向层析，用2%(V/V)甲醇的氯仿溶液展开。上述方法得到70毫克(58%)4-(4-(5-((乙酰氨基)甲基)-2-氧-3-𫫇唑烷基)-2-氟苯基)-1-𫫇唑甲酸，乙酯(24)，为白色固体，mp=224~226℃。

### 实例 3

4-(4-(5-((乙酰氨基)甲基)-2-氧-3-𫫇唑烷基)苯基)-1-𫫇唑甲酸，甲酯

按实例1的方法，用4-氟硝基苯代替起始物质3，4-二氟硝基苯(2)制备本化合物。

#### 实例 4

N - ((2 - 氯 - 3 - (4 - (4 - (苯基氨基) - 1 - 嘧噪基) - 5 - 嘧噪烷基) 甲基) 乙酰胺

按实例 2 的方法，用 4 - 氟硝基苯代替起始物质 3，4 - 二氟硝基苯（2）制备本化合物。

#### 实例 5

N - ((3 - (4 - (3 - 氯 - 4 - (4 - (2 - 氯乙基) - 1 - 嘙噪基) ) 苯基) - 2 - 氯 - 5 - 嘙噪烷基) 甲基) - 乙酰胺

7.5 毫克（0.22 毫摩尔）N - ((3 - (4 - (3 - 氯 - 4 - (1 - 嘙噪基) ) 苯基) - 2 - 氯 - 5 - 嘙噪烷基) 甲基) 乙酰胺（2.2）（实例 1，k）的 5 ml 甲醇溶液用 1.3 毫克（1.7 μl，0.25 毫摩尔）丙烯腈处理，随后温热回流 3 小时。将溶液冷却和真空浓缩。残余物用 4 毫米薄板进行径向层析，用 5%（V/V）甲醇的氯仿溶液展开。上述方法得到 8.4 毫克（97%）所需的腈，N - ((3 - (4 - (3 - 氯 - 4 - (4 - (2 - 氯乙基) - 1 - 嘙噪基) ) 苯基) - 2 - 氯 - 5 - 嘙噪烷基) 甲基) - 乙酰胺，为白色固体，mp = 125 ~ 130 °C。

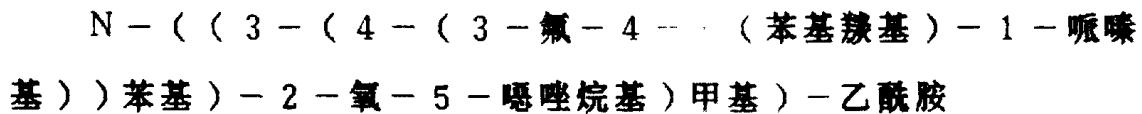
#### 实例 6

4 - (4 - (5 - ((乙酰氨基) 甲基) - 2 - 氯 - 3 - 嘙噪烷基) - 2 - 氯苯基) - 1 - 嘙噪甲酸，2 - 羟乙基酯

20.8 毫克（0.25 毫摩尔）N - ((3 - (4 - (3 - 氯 - 4 - (1 - 嘙噪基) ) 苯基) - 2 - 氯 - 5 - 嘙噪烷基) 甲基) - 乙酰胺（2.2）（实例 1，K）在 3 ml 丙酮和 2 ml 水中的溶液用 2.1 毫克（0.25 毫摩尔）碳酸氢钠处理，然后冷却至 0 °C。混合物用

5.4 毫克 (0.25 摩尔) 2-苄氨基乙基氯甲酸酯的 2 ml 丙酮溶液处理。将溶液温热至室温保持 22 小时以上，随后用 30 ml 乙酸乙酯稀释，并用水 ( $3 \times 30 \text{ ml}$ ) 和饱和碳酸氢钠溶液 ( $20 \text{ ml}$ ) 萃取。溶液经干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 和真空浓缩得到白色固体。该物质用 4 毫米薄板进行径向层析，用 20% (V/V) 丙酮的二氯甲烷溶液展开。上述方法得到 113 毫克 (约 100%) 氯甲酸酯， $4-(4-(5-(\text{乙酰氨基})\text{甲基})-2-\text{氧}-3-\text{𫫇唑烷基})-2-\text{氟苯基}-1-\text{哌嗪甲酸}$ ，2-羟乙基酯，为白色固体， $\text{mp} = 121 - 123^\circ\text{C}$ 。该物质的 5 ml 甲醇溶液用 3.5 毫克 10% 铬炭处理，随后于 1 个大气压下氢解 1 小时。混合物经硅藻土过滤，用甲醇洗涤滤饼。滤液经真空浓缩得到白色固体。该物质用 2 毫米薄板进行径向层析，依次用 5% (V/V) 甲醇的氯仿溶液和 10% (V/V) 甲醇的氯仿溶液展开。上述方法得到 7.6 毫克 (82%) 氯甲酸羟乙基酯， $4-(4-(5-(\text{乙酰氨基})\text{甲基})-2-\text{氧}-3-\text{𫫇唑烷基})-2-\text{氟苯基}-1-\text{哌嗪甲酸}$ ，2-羟乙基酯，为白色固体， $\text{mp} = 203 \sim 206^\circ\text{C}$ 。

#### 实例 7



按实例 1 的方法，用苯甲酰氯代替起始物质氯甲酸甲酯，并与 100 毫克 (0.297 摩尔)  $\text{N}-(3-(4-(3-\text{氟}-4-(1-\text{哌嗪基})\text{苯基})-2-\text{氧}-5-\text{𫫇唑烷基})\text{甲基}-\text{乙酰胺}$  (22) (实例 1, K) 反应制备本化合物。上述方法得到 7.3 毫克 (5.6%)  $\text{N}-(3-(4-(3-\text{氟}-4-(\text{苯基酰基})-$

1 - 嘧嗪基 ) ) 苯基 ) - 2 - 氧 - 5 - 嘧唑烷基 ) 甲基 ) - 乙酰胺，  
为细白色粉末，mp = 184 ~ 187 °C。

### 实例 8

4 - [ 4 - [ 5 - [ ( 乙酰氨基 ) 甲基 ] - 2 - 氧 - 3 - 嘧唑烷基 ] - 2 - 氟苯基 ] - 1 - 嘧嗪甲酸，2 - 甲氧基乙基酯

7.5 毫克 (0.22 毫摩尔) 嘧嗪衍生物 2.2 在 4 ml 丙酮和 2 ml 水中的溶液用 2.1 毫克 (0.25 毫摩尔) 碳酸氢钠处理，随后冷却至 0 °C 并加入 3.5 毫克 (0.25 毫摩尔) 2 - 甲氧基乙基氯甲酸酯的 0.5 ml 四氢呋喃溶液。混合物温热至室温保持 2.2 小时。混合物用 3.0 ml 乙酸乙酯稀释，并用水 (3 × 2.0 ml) 和饱和碳酸氢钠溶液 (2.0 ml) 萃取。合并的水层用乙酸乙酯 (2 × 2.0 ml) 萃取，合并的有机层经干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 和真空浓缩得到白色固体。该物质用 4 毫米薄板进行径向层析，依次用 2.0% (V/V) 丙酮的二氯甲烷溶液和 3.0% (V/V) 丙酮的二氯甲烷溶液展开。上述方法得到 9.2 毫克 (9.6%) 所需的化合物，为白色固体。

### 实例 9

4 - [ 4 - [ 5 - ( 乙酰氨基 ) 甲基 ] - 2 - 氧 - 3 - 嘧唑烷基 ] - 2 - 氟苯基 ] - 1 - 嘧嗪乙腈

7.5 毫克 (0.22 毫摩尔) 嘎嗪衍生物 2.2 在 4 ml 丙酮和 2 ml 水中的溶液用 2.1 毫克 (0.25 毫摩尔) 碳酸氢钠处理，随后冷却至 0 °C。混合物用 2.26 毫克 (1.90 μl, 3.0 毫摩尔) 新蒸馏的氯乙腈处理，随后温热至室温保持 6.0 小时。溶液用 3.5 ml 乙酸乙酯稀释，并用水 (3 × 2.0 ml) 和饱和碳酸氢钠溶液 (2.0 ml) 萃取。合并的水层用乙酸乙酯 (3 × 2.0 ml) 萃取，合并的有机层经干

燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 和真空浓缩得到白色固体。该物质用 4 毫米薄板进行径向层析，用 5% (V/V) 甲醇的氯仿溶液展开。上述方法得到 8.0 毫克 (96%) 所需的崩，为亮晶的白色固体。

#### 实例 1 0

(+/-)-N-[3-[4-[4-(1,4-二氟戊基)  
-1-哌嗪基]-3-氟苯基]-2-氧-5-𫫇唑烷基]甲基]乙  
酰胺 ( $Y = \text{MeCO}(\text{CH}_2)_2\text{CO}-$ , 一氟, 外消旋)

0.104 克上述实例 1 (K) 的化合物用 0.041 克乙酰丙  
酸、0.083 克 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基) 碳化二亚胺  
和 0.005 克 N, N-二甲氨基吡啶的 2 ml 吡啶溶液处理，混合  
物于 20 °C 搅拌 2 天。接着水萃取步骤之后用二氯甲烷处理，得到  
0.139 克残余物。该物质经硅胶中压液相色谱纯化，用 5% 甲醇  
的乙酸乙酯 (V/V) 溶液洗脱，得到 0.118 克白色固体，mp  
148~150 °C。

#### 实例 1 1

N-[3-[4-[4-(1,1-二氟戊基)-1-哌嗪  
基]-3,5-二氟苯基]-2-氧-5-𫫇唑烷基]甲基]乙酰胺，  
(S)-(Y=与上述相同，二氟，旋光的)

应用如上面制备实例 1 0 相同的通法，但用哌嗪的三氟乙酸盐 U  
- 99472 为起始物质，直接制得如下，经中压液相色谱后得到的  
0.291 克盐，再经制备 TLC (1000 微米，20% 丙酮/二  
氯甲烷, V/V) 纯化，得到 0.103 克泡沫状白色固体，mp 52  
~56 °C。

### 实例 1 2

(+/-)-N-[ [3-[4-[4-[ (1-氯-6-氯杂-7-苯基) 庚基]-1-哌嗪基]-3-氯苯基]-2-氯-5-𫫇唑烷基] 甲基] 乙酰胺 ( $Y = PhCH_2O(CH_2)_4CO-$ )。

应用如上面实例 1 0 相同的通法，但用 5-苄氧基戊酸 (0.074 克) 代替乙酰丙酸，与 0.101 克上面实例 1 K 化合物反应，经中压液相色谱 (10% 甲醇的乙酸乙酯溶液) 后得到 0.130 克标题化合物，TLC 的  $R_f = 0.24$  (10% 甲醇的乙酸乙酯 (溶液 (V/V)) )。

### 实例 1 3

(+/-)-N-[ [3-[4-[4-(1-氯-5-羟戊基)-1-哌嗪基]-3-氯苯基]-2-氯-5-𫫇唑烷基] 甲基] 乙酰胺 ( $Y = HO(CH_2)_4CO-$ )

将实例 1 2 化合物 (6.6 毫克) 溶于 5 ml 甲醇中，烧瓶抽真空并充氮气 3 次。向混合物中加入 0.034 克钯黑，烧瓶抽真空并用气球充氢气 3 次。混合物在氢气下搅拌 3 小时，然后经硅藻土过滤，用甲醇洗涤，将滤液蒸发。残余物与氯仿一起研磨，析出白色固体，经收集得到标题化合物，TLC  $R_f = 0.07$  (10% 甲醇的乙酸乙酯溶液，V/V)，mp 171~172°C。

### 实例 1 4

N-[ [3-[3,5-二氟-4-[4-[5-R, S-甲基-[ (1,3-二氯杂-2-氧) 环戊基]]]-1-哌嗪基] 苯基-2-氯-5-𫫇唑烷基] 甲基] 乙酰胺，-(5S) ( $Y =$  环状碳酸酯，𫫇唑烷酮部分具有旋光活性，但环状碳酸酯，二氟部分为外消

旋体)。

于0℃将BCO-哌嗪，二氟，旋光活性化合物(0.094克)用1.0ml三氟乙酸的1.5ml二氯甲烷溶液处理50分钟，然后使其温热至20℃，真空除去挥发性物质，得到红色油状物(U-99.472的三氟乙酸盐)。向其中加入0.036克氯甲基亚乙基碳酸酯和0.069克碳酸钾的乙腈溶液，混合物加热回流1天。混合物经过滤和真空蒸发，得到黄色油状物。残余物经硅胶中压液相色谱纯化(用5%~10%甲醇的二氯甲烷溶液(V/V)进行梯度洗脱)，随后用制备TLC(7%甲醇的二氯甲烷溶液)纯化，得到0.022克白色固体，mp 106~111℃。

#### 实例15

N-[3-[3,5-二氟-4-[4-(1-氧-2-甲氨基乙基)-1-哌嗪基]苯基]-2-氧-5-𫫇唑烷基]甲基]乙酰胺，(S)-(Y=MeOCH<sub>2</sub>CO-)，旋光活性，二氟)

于0℃在氮气下向哌嗪三氟乙酸盐(0.192克)的3ml二氯甲烷和1.0ml三乙胺的溶液中加入0.071克甲氨基乙酰氯。混合物于0℃搅拌，然后用二氯甲烷萃取水萃取液。有机层经干燥(MgSO<sub>4</sub>)并浓缩到5~10ml，冷却，收集固体并用乙酸乙酯重结晶，得到4.4毫克白色固体，mp 239~441℃。

#### 实例16

(+/-)-N-[3-[4-[4-(N-苄氨基)-2-氨基-1-氧-乙基]-1-哌嗪基]]-3-氟苯基]-2-氧-5-𫫇唑烷基]甲基]乙酰胺(Y=PhCH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>CNHCH<sub>2</sub>CO-)，外消旋体，一氟)

向实例 1 K 化合物 (0.115 克) 中加入 0.085 克 N - 苯氨基基甘氨酸在 4 ml 四氢呋喃和 2 ml 水中的溶液，然后用 3 N 盐酸调节 pH 至约 4，加入 0.203 克 1 - 乙基 - 3 - (3 - 二甲氨基丙基) 碳化二亚胺。混合物于 20 °C 搅拌 1 小时，然后加入另外的 0.101 克 N - 苯氨基基甘氨酸和 0.225 克 1 - 乙基 - 3 - (3 - 二甲氨基丙基) 碳化二亚胺，用 2 N 氢氧化钠将 pH 从 3 调节至 4 ~ 5，混合物搅拌过夜。用乙酸乙酯萃取水萃取液，浓缩有机层，残余物于二氯甲烷和甲醇中经浓缩纯化，然后与甲醇一起研磨，得到 0.042 毫克白色固体，mp = 189 ~ 191 °C。

#### 实例 17

(S) - N - [ [ 3 - [ 4 - [ 4 - ( 氯甲基 ) - 1 - 嘧唑基 ] - 3 - 氟苯基 ] - 2 - 氧 - 5 - 嘧唑烷基 ] 甲基 ] - 乙酰胺 (U - 97665)

下列步骤说明本发明一氟取代产物的制备方法。

(a) (S) - 4 - [ 4 - [ 5 - ( 羟甲基 ) - 2 - 氧 - 3 - 嘧唑烷基 ] - 2 - 氟苯基 ] - 1 - 嘧唑甲酸，1, 1 - 二甲基乙酯 (2)：于 -78 °C 向 7.5 克 (17.5 毫摩尔) CBZ 衍生物 1 的 240 ml 四氢呋喃溶液中滴加 12.0 ml (1.6 M, 19.25 毫摩尔) 正丁基锂的己烷溶液，约 3 分钟内加完。溶液于 -78 °C 搅拌 30 分钟，随后在约 5 分钟内滴加 2.78 克 (2.73 ml, 19.25 毫摩尔) 纯的 R - (-) - 缩水甘油基丁酸酯，接着将溶液温热至 0 °C，最后温热至室温保持 18 小时。混合物用二氯甲烷稀释，用水和饱和氯化钠水溶液萃取。有机层经干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 和真空浓缩，得到胶质残余物。该物质用热的乙酸乙酯并加一些己烷的溶液重结晶，

得到 6.4 克 (93%) 所需的产物, mp. 130.5~133°C。

(b) (S)-4-[4-[5-(甲磺酰氨基甲基)-2-氧-3-𫫇唑烷基]-2-氟苯基]-1-哌嗪甲酸, 1, 1-二甲基乙酯 (3) :

于 0°C 将 2.88 克 (7.28 毫摩尔) 酯 2 在 32 ml 二氯甲烷中的溶液用 1.29 克 (1.77 ml, 12.7 毫摩尔) 三乙胺处理, 随后加入 1.04 克 (0.70 ml, 9.10 毫摩尔) 甲磺酰氯。溶液于 0°C 搅拌 15 分钟, 然后用二氯甲烷稀释并用水萃取。溶液经干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 和真空浓缩, 得到 3.4 克 (98%) 甲磺酸酯 3, 为淡桃红色固体 (高分辨质谱:  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_7\text{S}$ , 计算值 473.1632, 实测值 473.1631), 用于下一步是足够纯的。

(c) (S)-4-[4-[5-(叠氮甲基)-2-氧-3-𫫇唑烷基]-2-氟苯基]-1-哌嗪甲酸, 1, 1-二甲基乙酯 (4) :

16.8 克 (35.5 毫摩尔) 甲磺酸酯 3 在 400 ml 二甲基甲酰胺中的溶液用 11.5 克 (177.5 毫摩尔) 叠氮化钠处理, 随后于 60°C 温热 16 小时。溶液用乙酸乙酯稀释并用水萃取。有机层经干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 和真空浓缩, 得到 14.9 克 (100%) 叠氮化物 4, 为淡黄色固体, mp. 101~104°C, 用于下一步是足够纯的。

(d) (S)-4-[4-[5-[（乙酰氨基）甲基]-2-氧-3-𫫇唑烷基]-2-氟苯基]-1-哌嗪甲酸, 1, 1-二甲基乙基酯 (5) :

14.92 克 (35.5 毫摩尔) 叠氮化物 4 在 2000 ml 乙

酸乙酯中的溶液用 2 克 1-0 % 钡炭处理，随后在 1 个大气压下氢化 24 小时。用氮气冲洗烧瓶，然后依次加入 14.0 克 (14.4 ml, 177.5 毫摩尔) 吡啶和 9.1 克 (8.4 ml, 88.8 毫摩尔) 乙酸酐。混合物于室温搅拌 72 小时，随后通过硅藻土过滤。滤液用水、1 N 硫酸铜溶液萃取、干燥并真空浓缩，得到褐色固体。该物质经硅胶层析纯化，得到 12.7 克 (82%) 产物 5，为粉状白色固体，mp 153~159 °C。

(e) (S)-N-[ [3-[4-[3-氟-4-(1-咪唑基)]苯基]-2-氧-5-𫫇唑烷基]甲基]-乙酰胺：

于 0 °C 将 35 ml 三氟乙酸与 5.0 克 (11.46 毫摩尔) BOC-衍生物反应，随后温热至室温保持 1 小时以上。溶液经真空浓缩得到残余物，将残余物溶于水中，并与 125 ml AG1-X8 (OH<sup>-</sup>型) 离子交换树脂一起搅拌 2.5 小时。滤除树脂，用水洗涤，合并的滤液经冷冻干燥得到 2.7 克 (69%) 所需的标题化合物，为白色松散的固体，mp 73~76 °C。

(f) (S)-N-[ [3-[4-[4-(氯甲基)-1-咪唑基]-3-氟苯基]-2-氧-5-𫫇唑烷基]甲基-乙酰胺：

将 2.42 克 (7.2 毫摩尔) 上述化合物 (e) 在 242 ml 丙酮和 74 ml 水中的溶液冷却至 0 °C，并用 1.20 克 (14.4 毫摩尔) 碳酸氢钠处理，然后加入 26.2 克 (22.0 ml, 0.35 摩尔) 氯乙腈。再将溶液温热至室温保持 36 小时。混合物用乙酸乙酯稀释，并用水和饱和氯化钠溶液萃取。经干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 和真空浓缩得到米色固体，该固体用硅胶层析纯化，用甲醇-氯仿溶剂系统洗脱。上述方法得到 2.2 克 (82%) 标题化合物，为松散的白色固

体, mp 166~167℃。

### 实例 1 8

(S)-N-[ [3-[4-[4-(氯甲基)-1-噁唑基]-3,5-二氟苯基]-2-氧-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺:

按制备实例 1 7 化合物的方法, 用二氟噁唑衍生物 ((S)-N-[ [3-[3,5-二氟-4-(1-噁唑基)苯基]-2-氧-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺) 代替实例 1 7 (e) 的一氟衍生物, 得到标题化合物, 为白色粉末, mp 150~154℃。

### 实例 1 9

(±)-N-[ [3-[4-[4-(2-氯乙基)-1-噁唑基]-3-氟苯基]-2-氧-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺:

7.5 毫克 (0.22 毫摩尔) 实例 1 7 (e) 的外消旋物在 5 ml 甲醇中的溶液用 1.3 毫克 (1.7 μl, 0.25 毫摩尔) 丙烯腈处理, 随后温热回流 3 小时。将溶液真空浓缩。残余物进行径向层析, 用 5% (V/V) 甲醇的氯仿溶液展开。上述方法得到 8.4 毫克 (97%) 标题化合物, 为白色固体, mp 125~130℃。

### 实例 2 0

(±)-N-[ [3-[4-[4-(2-氯基-2-丙基)-1-噁唑基]-3-氟苯基]-2-氧-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺:

7.5 毫克 (0.22 毫摩尔) 实例 1 7 (e) 的外消旋物在 1 ml 无水乙腈中的溶液依次用 5 毫克 (0.03 毫摩尔) 无水氯化锌、2.6 毫克 (3.3 μL, 0.45 毫摩尔) 无水丙酮和 4.4 毫克 (5.5 μl, 0.45 毫摩尔) 三甲基氯硅烷处理。将溶液温热回流 1.8 小

时，然后用乙酸乙酯稀释，并用水萃取。经干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )和真空浓缩得到褐色固体，该固体进行径向层析，用5% (V/V)甲醇的二氯甲烷溶液展开。上述方法得到3.6毫克(40%)标题化合物，为白色固体， $\text{mp} 139 \sim 143^\circ\text{C}$ 。

### 实例 2 1

(S)-N-[3-[4-[4-(4-氯基四氢吡喃-4-基)-1-哌嗪基]-3-氟苯基]-2-氧-5-𫫇唑烷基]甲基]-乙酰胺

5.0毫克(0.15毫摩尔)实例17(e)化合物在2ml无水乙腈中的溶液依次用3毫克(0.02毫摩尔)无水氯化锌、3.0毫克(2.8 $\mu\text{l}$ , 0.30毫摩尔)四氢吡喃-4-酮和2.9毫克(40 $\mu\text{l}$ , 0.30毫摩尔)三甲基氯硅烷处理。将溶液温热回流3.0小时，然后用乙酸乙酯稀释，并用水萃取。经干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )和真空浓缩得到淡黄色固体。该物质进行径向层析，用甲醇-二氯甲烷溶剂系统展开。上述方法得到2.4毫克(36%)标题化合物，为白色固体， $\text{mp} 134 \sim 137^\circ\text{C}$ 。

### 实例 2 2

(±)-N-[3-[3-氟-4-(4-甲酰-1-哌嗪基)苯基]-2-氧-5-𫫇唑烷基]甲基]-乙酰胺：

0.250克(0.267毫摩尔)实例17(e)的外消旋物在4ml THF和2ml水中的溶液用1.1毫克(9 $\mu\text{l}$ , 0.243毫摩尔)甲酸处理，用0.1N稀盐酸调节至PH4.5。在搅拌和室温下将混合物立即加入1.53毫克(0.80毫摩尔)1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐的1ml水溶液中，用2

N 氢氧化钠和 0.1 N 盐酸将混合物调节至 PH 4.5。搅拌约 1 小时后，加入另外的碳化二亚胺（100 毫克，0.53 摩尔）和甲酸（30 毫克，0.80 摩尔），同时在室温下搅拌 16 小时。混合物用水稀释，并用乙酸乙酯萃取。有机层依次用饱和碳酸氢钠和饱和氯化钠溶液萃取，经干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 和真空浓缩得到白色固体。该物质进行硅胶层析，用甲醇 - 二氯甲烷系统洗脱，得到 0.094 克（97%）标题化合物，为白色固体， $\text{mp} 190 \sim 193.5^\circ\text{C}$ 。

#### 实例 2 3

(S)-4-[4-[5-[(乙酰氨基)甲基]-2-氯-3-𫫇唑烷基]-2-氟苯基]-1-𫫇唑甲酸甲酯

实例 1 7 (e) 化合物在 2.2 ml 丙酮和 1.1 ml 水中的溶液用 150 毫克（1.80 摩尔）碳酸氢钠处理，并冷却至 0°C，随后加入 0.170 克（0.14 ml，1.80 摩尔）氯甲酸甲酯。2 小时后，混合物用乙酸乙酯稀释，并用水和饱和氯化钠溶液萃取。经干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 和真空浓缩得到白色固体，该固体进行硅胶层析纯化，用丙酮 - 二氯甲烷系统洗脱。上述方法得到 0.49 克（77%）标题化合物，为白色固体， $\text{mp} 179.5 \sim 182^\circ\text{C}$ 。

#### 实例 2 4

(S)-4-[4-[5-[(乙酰氨基)甲基]-2-氯-3-𫫇唑烷基]-2,6-二氟苯基]-1-𫫇唑甲酸甲酯

按制备实例 2 3 化合物的方法，用二氟𫫇唑 7 代替实例 1 7 (e) 化合物制得标题化合物，为白色粉末， $\text{mp} 175 \sim 178^\circ\text{C}$ 。

#### 实例 2 5

(±)-N-[[3-[4-[3-氯-4-[(苯基酰基)-

1 - 嘴噪基 ] ] 苯基 ] - 2 - 氧 - 5 - 嘴噪烷基 ] 甲基 ] - 乙酰胺：

按制备实例 2 3 化合物（用实例 1 7 (e) 的外消旋物）的方法，用苯甲酰氯代替氯甲酸甲酯制得标题化合物，为白色粉末，mp 184 ~ 187 °C。

### 实例 2 6

(±)-4-[4-[5-[ (乙酰氨基) 甲基] - 2 - 氧 - 3 - 嘴噪烷] - 2 - 氟苯基] - 1 - 嘴噪甲酸，2 - 甲氧基乙基酯

7.5 毫克 (0.22 毫摩尔) 实例 2 5 - 氟嘴噪衍生物在 4 ml 丙酮和 2 ml 水中的溶液用 2.1 毫克 (0.25 毫摩尔) 碳酸氢钠处理，随后冷却至 0 °C。溶液用 3.5 毫克 (0.25 毫摩尔) 2 - 甲氧基乙基氯甲酸酯的 0.5 ml 四氢呋喃溶液处理。然后将溶液温热至室温保持 2.2 小时。溶液用乙酸乙酯稀释，并依次用水、饱和碳酸氢钠溶液和饱和氯化钠溶液萃取。有机层经干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 和真空浓缩得到白色固体。该物质进行径向层析，用 3.0% (V/V) 丙酮 - 二氯甲烷展开。上述方法得到 9.2 毫克 (9.6%) 标题化合物，为白色固体，mp 166 ~ 167 °C。

### 实例 2 7

(S)-4-[4-[5-[ (乙酰氨基) 甲基] - 2 - 氧 - 3 - 嘴噪烷] - 2, 6 - 二氟苯基] - 1 - 嘴噪甲酸，2 - 甲氧基乙基酯：

按实例 2 6 的制备方法，用二氟嘴噪 7 代替实例 1 7 (e) 化合物制得标题化合物，为白色固体，mp 154 ~ 156 °C。

### 实例 2 8

(±)-4-[4-[5-[ (乙酰氨基) 甲基] - 2 - 氧 - 3 -

—𫫇唑啉基]—2—氟苯基]—1—噁唑甲酸，2—(苯基甲氧基)乙基酯：

208毫克(0.25毫摩尔)实例25化合物在3ml丙酮和2ml水中的溶液用21毫克(0.25毫摩尔)碳酸氢钠处理，随后冷却至0℃。混合物用54毫克(0.25毫摩尔)2—(苯基甲氧基)乙基氯甲酸醋的2ml丙酮溶液处理。将溶液温热至室温保持22小时，然后用乙酸乙酯稀释，并用水和饱和碳酸氢钠溶液萃取。经干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )和真空浓缩得到白色固体，该固体进行径向层析，用20%(V/V)丙酮的二氯甲烷溶液展开。上述方法得到113毫克(100%)标题化合物。为白色固体， $\text{mp}\ 121\sim123^\circ\text{C}$ 。

#### 实例29

(S)—4—[4—[5—[(乙酰氨基)甲基]—2—氧—3—𫫇唑啉基]—2，6—二氟苯基]—1—噁唑甲酸，2—(苯基甲氧基)乙基酯：

按实例28的制备方法，用二氟噁唑7代替实例17(e)化合物制得标题化合物，为白色固体， $\text{mp}\ 108\sim110^\circ\text{C}$ 。

#### 实例30

(±)—4—[4—[5—[(乙酰氨基)甲基]—2—氧—3—𫫇唑啉基—2，6—二氟苯基]—1—噁唑甲酸，2—羟乙基酯：

113毫克实例28化合物在5ml甲醇中的溶液用35毫克10%钯炭处理，随后在大气压下氢化1小时。混合物经硅藻土过滤，用甲醇洗涤滤饼。将滤液真空浓缩得到白色固体。该物质进行径向层析纯化，用甲醇—氯仿溶剂系统展开。上述方法得到76毫克(82%)标题化合物，为白色固体， $\text{mp}\ 203\sim206^\circ\text{C}$ 。

### 实例 3 1

[ S - ( R ) ] - N - [ [ 3 - [ 3 , 5 - 二氟 - 4 - [ 4 - [ ( 四氢 - 2 - 呋喃基 ) 羰基 ] - 1 - 嘧啶基 ] 苯基 ] - 2 - 氧 - 5 - 嘧啶烷基 ] 甲基 ] - 乙酰胺 :

100 毫克 ( 0.28 毫摩尔 ) 二氟嘧啶衍生物 ( ( S ) - N - [ [ 3 - [ 3 , 5 - 二氟 - 4 - ( 1 - 嘧啶基 ) 苯基 ] - 2 - 氧 - 5 - 嘎啶烷基 ] 甲基 ] - 乙酰胺 ) 和 144 毫克 ( 1.25 毫摩尔 ) ( R ) - 2 - 四氢呋喃酸在 4 ml 四氢呋喃和 2 ml 水中的溶液用 2 N NaOH 溶液调节至 PH 4.5。该溶液用 324 毫克 ( 1.69 毫摩尔 ) 1 - 乙基 - 3 - ( 3 - 二甲氨基丙基 ) 碳化二亚胺盐酸盐的 2 ml 水溶液处理。然后加入 2 N NaOH 溶液使溶液保持 PH 为 4.6，同时在室温下搅拌 1.5 小时。溶液用水稀释，并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层经干燥 (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ) 和真空浓缩得到褐色固体，该固体进行径向层析，用甲醇 - 二氯甲烷溶剂系统展开。上述方法得到 106 毫克 ( 83% ) 标题化合物酰胺，为白色固体，mp. 198~200°C。

### 实例 3 2

( S ) - N - [ [ 3 - [ 3 , 5 - 二氟 - 4 - [ 4 - [ 2 - ( 1 - 嘧啶基 ) 乙基 ] - 1 - 嘙啶基 ] 苯基 ] - 2 - 氧 - 5 - 嘎啶烷基 ] 甲基 ] 乙酰胺

以下说明本发明二氟类中间体的制备步骤。

(a) 2, 6 - 二氟 - 4 - 硝基苯 ( 三氟甲烷 ) 磷酸酯

将 2, 6 - 二氟 - 4 - 硝基酚 ( 31.55 克, 180.19 毫摩尔 ) 与  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 300 ml ) 和吡啶 ( 29.15 ml, 360.38 毫摩尔 ) 混合。得到的泥浆状物置于冰浴上冷却至 0°C，然后在 45

分钟内滴加三氟甲磺酸酐（31.8 ml, 189.2毫摩尔）。反应液于0℃搅拌2小时，然后在冰箱（5℃）内放置过夜。用TLC（15%EtOAc/己烷，UV短波长）检测，反应已完成。反应混合物在减压下浓缩，然后用水（50 ml）和EtOAc（50 ml）处理。该混合物转移到带有EtOAc（100 ml）的分液漏斗中，用1N HCl洗涤直至洗涤液为酸性（2×100 ml）。水相用EtOAc（2×200 ml）反萃取。合并EtOAc萃取液，然后再用1N HCl（400 ml）洗涤，并用盐水（400 ml）洗涤1次。有机相经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤和浓缩，得到54.092克红—金黄色油状物。该油状物经NMR分析是纯的，将其与另外2批得到的粗产物合并，并进行层析（用硅胶550克和5%EtOAc装柱）。用21.5%EtOAc和21.10%EtOAc洗脱，得到总产率为95%的标题化合物，为淡黄色油状物，HRMS (M<sup>+</sup>)，C<sub>7</sub>H<sub>2</sub>F<sub>5</sub>NO<sub>3</sub>S，计算值306.9574，实测值306.9590。

(b) 1-(叔丁氧基羰基)-4-(2,6-二氟-4-硝基苯基)哌嗪

2,6-二氟-4-硝基苯(三氟甲烷)磺酸酯（5.5克，15.5毫摩尔）的无水DMF（275 ml）溶液用1-(叔丁氧基羰基)哌嗪（45.71克，250毫摩尔）处理。加入N,N-二异丙基乙基胺（4.7 ml, 26.9毫摩尔），得到的澄清的黄色溶液转变成橙色。在N<sub>2</sub>下将反应液加热回流1.5小时。用TLC（30%EtOAc/己烷，UV短波长）检测，反应已完成。使反应混合物浓缩至干，与另外反应的粗产物合并进行纯化。粗产物溶于热的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（420 ml；一些与产物无关的固体不溶解），然后经3支分离柱（2支柱用750

克硅胶和 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  装柱，载有 180 ml 物质，用 1~5% 分别为 1% 的 $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  洗脱；1 支柱用 250 克硅胶和 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  装柱，载有 60 ml 化合物，并用 2.5 和 5% $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  洗脱) 层析得到产率为 87% 的标题化合物，为橙色固体，HRMS ( $M^+$ )， $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$ ，计算值 343.1343，实测值 343.1358。

(c) 1-(叔丁氧基羰基)-4-[2, 6-二氟-4-(苄氧基羰基)氨基苯基]哌嗪

在 2 L 烧瓶中将 1-(叔丁氧基羰基)-4-(2, 6-二氟-4-硝基苯基)哌嗪 (4.47 克，130 毫摩尔) 溶于 20% THF / MeOH (600 ml) 中。滴加甲酸铵 (41 克，651 毫摩尔)，随后加入 10% Pd-C (1.12 克，2.5 重量%)，同时在冰浴上冷却。加入完毕后移去冰浴。烧瓶变得轻微温热，并且黄色消失。于 1.5 小时后用 TLC (30% $\text{EtOAc}/\text{己烷}$ , UV 短波长) 检测，反应已完成。反应混合物通过硅藻土过滤 (用 500 ml MeOH 洗涤滤饼)。滤液在减压下浓缩得到固体，然后将该固体用 1 l EtOAc 和 500 ml 水处理。分离水层和有机层，有机层再用水 (500 ml) 洗涤，并用盐水 (500 ml) 洗涤 1 次。含水部分用 EtOAc (2 × 300 ml) 反萃取。合并的有机萃取液经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥，过滤和浓缩，得到黄色固体 (40.8 克)，在 $\text{N}_2$  下将该固体立即溶于无水 DMF (500 ml) 中，并冷却至 -20°C (冰 / MeOH 浴)。将该溶液与 N, N-二甲基苯胺 (20.6 ml, 163 毫摩尔) 反应，接着滴加氯甲酸苄酯 (21.5 ml, 143 毫摩尔)。使冰浴消融过夜。通过 TLC (30% $\text{EtOAc}/\text{己烷}$ , UV 短波长) 检测，反应已完成。浓缩混合物，直到呈黄色油状物，将其溶于 1 l EtOAc 中，并

用水 (500 ml) 和盐水 (500 ml) 洗涤。水层用 EtOAc (2 × 300 ml) 反萃取。合并的有机萃取液经干燥 (无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，过滤和浓缩，得到黄色固体。粗产物用热的 EtOAc / 己烷重结晶，得 39.11 克 (67%) 标题化合物，为淡黄色结晶固体，mp. 171 ~ 172 °C。

(d) [3-[3, 5-二氟-4-[4-(叔丁氧基羰基)-1-哌嗪基]苯基]-2-氧-5-𫫇唑烷基]甲醇

将 1-(叔丁氧基羰基)-4-[2, 6-二氟-4-(苄氧基羰基)氨基苯基]哌嗪 (14.05 克，31 毫摩尔) 溶于无水 THF (150 ml) 中，然后冷却至 -78 °C (干冰 / 丙酮)。于 25 分钟内滴加 n-BuLi (21.6 ml, 35 毫摩尔) 进行处理。于 -78 °C 将反应液搅拌 30 分钟，然后于 7 分钟内滴加 (R)-(+)缩水甘油基丁酸酯 (4.89 ml, 35 毫摩尔)。反应液于 -78 °C 保持另外的 15 分钟，然后除去冷却浴，使反应物缓慢温热至室温过夜。通过 TLC (5% MeOH / CHCl<sub>3</sub>, UV 短波长) 检测，反应已完成。反应混合物用 500 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 稀释，然后用水 (3 × 300 ml) 和盐水 (300 ml) 洗涤。水层用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 400 ml) 反萃取。合并的有机萃取液经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥，过滤并浓缩，得到米黄色的固体。粗产物用热 EtOAc / 己烷重结晶，得 11.063 克 (85%) 标题化合物，为白色固体，mp. 164 ~ 166 °C。

(e) [[3-[3, 5-二氟-4-[4-(叔丁氧基羰基)-1-哌嗪基]苯基]-2-氧-5-𫫇唑烷基]甲基]-对甲苯磺酸酯

将 [3-[3, 5-二氟-4-[4-(叔丁氧基羰基)-1-哌嗪基]苯基]-2-氧-5-𫫇唑烷基] 甲醇 (24.2 克，59

毫摩尔)溶于吡啶(11.0 ml)中,然后冷却至0℃(冰浴)。加入新重结晶的对甲苯磺酰氯(13.4克,7.0毫摩尔),并于0℃和N<sub>2</sub>气流下搅拌2.5小时。然后烧瓶加塞并贮存在冰箱(5℃)中过夜。反应混合物变为淡桃红色浆状物。TLC表明,一些醇仍然存在。反应混合物用另外的对甲苯磺酰氯(1.12克,5.85毫摩尔)、催化量的4-(二甲氨基)吡啶处理,并加入20 ml无水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,以便容易搅拌。在0℃搅拌4小时后,TLC(5%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,UV短波长)检测表明,反应已完成。将混合物加到750 ml冰水中,抽滤分离析出的产物,用水(11)和乙醚(500 ml)洗涤。真空干燥后,得到29.921克(90%)标题化合物,为白色固体,mp. 150.5~151.5℃。

(f) [ [ 3 - [ 3 , 5 - 二氟 - 4 - [ 4 - ( 叔丁氧基羰基 ) - 1 - 嘌嗪基 ] 苯基 ] - 2 - 氧 - 5 - 噻唑烷基 ] 甲基 ] 甲磺酸酯  
 将[3-[3,5-二氟-4-[4-(叔丁氧基羰基)-1-哌嗪基]苯基]-2-氧-5-噻唑烷基]甲醇(3.831克,9.27毫摩尔)溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(40 ml)中,冷至0℃,并于氮气流下与三乙胺(1.74克,2.4 ml,17.22毫摩尔)反应。于1分钟内缓慢加入甲磺酰氯(1.48克,1 ml,12.92毫摩尔)。0.5小时后TLC分析(20%丙酮/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)表明,反应已完成。反应混合物用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(200 ml)稀释,并用水(3×50 ml)和盐水(50 ml)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩,得标题化合物,为米色固体,HRMS(M<sup>+</sup>),C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S,计算值491.1538,实测值491.1543。

(g) [ [ 3 - [ 3 , 5 - 二氟 - 4 - [ 4 - ( 叔丁氧基羰基 ) - 1 - 嘻唑基 ] 苯基 ] - 2 - 氧 - 5 - 嘻唑烷基 ] 甲基 ] 叠氮化物

将 [ [ 3 - [ 3 , 5 - 二氟 - 4 - [ 4 - ( 叔丁氧基羰基 ) - 1 - 嘻唑基 ] 苯基 ] - 2 - 氧 - 5 - 嘻唑烷基 ] 甲基 ] - 对甲苯磺酸酯 ( 29.661 克, 52 毫摩尔) 溶于无水 DMF (125 ml) 中, 然后于室温下用固体  $\text{NaN}_3$  (10.19 克, 156 毫摩尔) 处理。反应物在  $\text{N}_2$  气流中加热至 60 °C 保持 3 小时, 然后使其冷至室温过夜。经 TLC (30% EtOAc / 己烷, 展开 2 次, UV 短波长) 检测, 反应已完成。反应混合物真空浓缩, 得到米色固体。粗产物溶于 600 ml EtOAc 中, 然后用水 ( $2 \times 500 \text{ ml}$ ) 和盐水 (500 ml) 洗涤。水层用 EtOAc ( $2 \times 400 \text{ ml}$ ) 反萃取。合并的有机萃取液经干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 过滤和真空浓缩, 得到 22.41 克标题化合物, 为淡黄色固体, mp. 115 ~ 117 °C。

基本上应用相同的条件, 将相应的甲磺酸酯转变成相同的叠氮化物。

(h) N - [ [ 3 - [ 3 , 5 - 二氟 - 4 - [ 4 - ( 叔丁氧基羰基 ) - 1 - 嘻唑基 ] 苯基 ] - 2 - 氧 - 5 - 嘻唑烷基 ] 甲基 ] 乙酰胺

将 [ [ 3 - [ 3 , 5 - 二氟 - 4 - [ 4 - ( 叔丁氧基羰基 ) - 1 - 嘻唑基 ] 苯基 ] - 2 - 氧 - 5 - 嘻唑烷基 ] 甲基 ] 叠氮化物 (22.4 克, 51 毫摩尔) 溶于 11 EtOAc 中, 然后用  $\text{N}_2$  排空气 3 次。下一步, 加入 10% Pd-C (4.48 克, 20% (重量)), 溶液再次用  $\text{N}_2$  排空气 3 次, 然后用气球充入常压氢气。3 小时后, 用 TLC (20% MeOH /  $\text{CHCl}_3$ , UV 短波长) 检测, 反应已完成。此时加入吡啶 (8.26 ml, 102 毫摩尔), 接着用乙酸酐 (9.64 ml,

1.02毫摩尔)处理。于室温下将反应混合物搅拌过夜。用TLC (20%MeOH/CHCl<sub>3</sub>, UV短波长)检测, 反应已完成。反应混合物经硅藻土过滤, 滤饼用500ml EtOAc洗涤, 滤液浓缩至约600ml, 用水(2×500ml)和盐水(500ml)洗涤。水层用EtOAc(2×500ml)反萃取。合并的有机萃取液经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤和浓缩, 得到黄色固体。粗产物用热CHCl<sub>3</sub>和己烷重结晶, 得到19.167克(83%)标题化合物, 为白色固体, mp. 177~179°C。

(i) N-[3-[3,5-二氟-4-[4-(叔丁氧基羰基)-1-咪唑基]苯基]-2-氧-5-𫫇唑烷基]甲基]乙酰胺

将N-[3-[3,5-二氟-4-[4-(叔丁氧基羰基)-1-咪唑基]苯基]-2-氧-5-𫫇唑烷基]甲基]乙酰胺(1.00克, 2.20毫摩尔)溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(6ml)中, 然后用冰浴冷至0°C。加入三氟乙酸(20ml), 除去冷却浴, 使反应混合物温热至室温1小时。然后将反应混合物真空浓缩, 残余物溶于水(15ml)中。生成的溶液加到Bio Rad AG-1-X8离子交换树脂(12ml; OH<sup>-</sup>型, 用水洗涤直至中性)中, 加入另外的水(3ml), 并将混合物搅拌10分钟。然后过滤混合物, 树脂用另外的水(3×5ml)洗涤。含水过滤液经冷冻干燥得到0.559克(72%)标题化合物, 为白色固体, mp. 108~112°C(分解)。

(j) (S)-N-[3-[3,5-二氟-4-[4-[2-(1-哌啶基)乙基]-1-咪唑基]苯基]-2-氧-5-𫫇唑烷基]甲基]乙酰胺

将(S)-N-[3-[3,5-二氟-4-(1-咪唑基)

苯基] - 2 - 氧 - 5 - 嘧唑烷基] 甲基] 乙酰胺 (0.200 克, 0.565 毫摩尔)、1 - (2 - 氯乙基) 嘧啶单盐酸盐 (0.125 克, 0.678 毫摩尔) 和碳酸钾 (0.478 克, 3.39 毫摩尔) 在乙腈 (10 ml) 中的混合物加热回流 1.5 小时。反应混合物冷却至室温并真空浓缩。残余物与二氯甲烷一起研磨, 滤出固体, 滤液于真空下浓缩, 得到米色固体 (0.248 克)。粗品经硅胶 (5 克) 层析, 依次用 5% 和 10% 甲醇 / 氯仿洗脱, 合适的流出液经浓缩后得到 0.137 克 (52%) 标题化合物, 为米色固体, mp 198 ~ 200 °C。

### 实例 3 3

(S)-N-[ [3-[3-氟-4-[4-(2-(1-嘧啶基)乙基]-1-嘧啶基]苯基]-2-氧-5-𫫇唑烷基]甲基]乙酰胺

将 (S)-N-[ [3-[3-氟-4-(1-嘧啶基)苯基]-2-氧-5-𫫇唑烷基]甲基]乙酰胺 (0.200 克, 0.595 毫摩尔)、1 - (2 - 氯乙基) 嘎啶单盐酸盐 (0.131 克, 0.714 毫摩尔) 和碳酸钾 (0.493 克, 3.57 毫摩尔) 的乙腈 (12 ml) 混合物加热回流 1.0 小时。反应混合物冷却至室温并真空浓缩。残余物与二氯甲烷一起研磨, 滤出固体, 将滤液真空浓缩得到粗产物 (0.308 克)。粗品经硅胶 (5 克) 层析, 依次用 5% 和 10% 甲醇 / 氯仿洗脱, 浓缩合适的流出物后得到 0.192 克 (72%) 标题化合物, 为米色固体, mp 167 ~ 170 °C。

### 实例 3 4

(S)-N-[ [3-[3-氟-4-[4-[2-(4-吗啉

基)乙基]-1-噁唑基]苯基]-2-氯-5-𫫇唑烷基]甲基]乙酰胺

将(S)-N-[ [3-[3-氯-4-(1-噁唑基)苯基]-2-氯-5-𫫇唑烷基]甲基]乙酰胺(0.200克, 0.595毫摩尔)、4-(2-氯乙基)吗啉盐酸盐(0.133克, 0.714毫摩尔)和碳酸钾(0.493克, 3.57毫摩尔)的乙腈(12ml)混合物加热回流1.0小时。反应混合物冷却至室温并真空浓缩。残余物与二氯甲烷一起研磨, 滤出固体, 滤液真空浓缩, 得琥珀色胶状物(0.201克)。粗品经硅胶(5克)层析, 依次用5%和10%甲醇/氯仿洗脱, 浓缩合适的流出液之后得到0.129克(48%)标题化合物, 为米色固体, mp 150~151.5℃。

实例35

(S)-N-[ [3-[4-[4-[2-(二乙氨基)乙基]-1-噁唑基]-3-氟苯基]-2-氯-5-𫫇唑烷基]甲基]乙酰胺

将(S)-N-[ [3-[3-氯-4-(1-噁唑基)苯基]-2-氯-5-𫫇唑烷基]甲基]乙酰胺(0.200克, 0.595毫摩尔)、2-二乙氨基乙基氯盐酸盐(0.123克, 0.714毫摩尔)和碳酸钾(0.493克, 3.57毫摩尔)的乙腈(12ml)混合物加热回流1.0小时。反应混合物冷却至室温并真空浓缩。残余物与二氯甲烷一起研磨, 滤出固体, 将滤液真空浓缩得到米色固体胶状物(0.241克)。粗品经硅胶(5克)层析, 依次用5%和10%甲醇/氯仿洗脱, 浓缩合适的流出液之后得到0.159克(61%)标题化合物, 为米色固体, mp. 131~133℃。

### 实例 3 6

( S ) - N - [ [ 3 - [ 3 - 氟 - 4 - [ 4 - ( 2 - 甲氧基乙基 ) - 1 - 嘧噪基 ] 苯基 ] - 2 - 氧 - 5 - 嘧唑烷基 ] 甲基 ] 乙酰胺

将 ( S ) - N - [ [ 3 - [ 3 - 氟 - 4 - ( 1 - 嘙噪基 ) 苯基 ] - 2 - 氧 - 5 - 嘙唑烷基 ] 甲基 ] 乙酰胺 ( 0 . 450 克, 1 . 34 毫摩尔)、 2 - 氯乙基甲基醚 ( 1 . 220 ml, 13 . 40 毫摩尔) 和碳酸钾 ( 1 . 110 克, 8 . 04 毫摩尔) 的乙腈 ( 25 ml ) 混合物加热回流 24 小时。反应混合物冷却至室温并真空浓缩。残余物与二氯甲烷一起研磨，滤出固体，将滤液真空浓缩得到黄色固体泡沫状物 ( 0 . 326 克)。粗品经硅胶 ( 25 克) 层析，依次用 1% 、 3% 和 5% 甲醇 / 氯仿洗脱，浓缩合适的流出液后得到 0 . 296 克 ( 56% ) 标题化合物，为米色固体， mp . 144 . 5 ~ 146 °C。

### 实例 3 7

( S ) - N - [ [ 3 - [ 3 , 5 - 二氟 - 4 - [ 4 - ( 2 - 甲氧基乙基 ) - 1 - 嘙噪基 ] 苯基 ] - 2 - 氧 - 5 - 嘙唑烷基 ] 甲基 ] 乙酰胺

将 ( S ) - N - [ [ 3 - [ 3 , 5 - 二氟 - 4 - [ 4 - ( 叔丁氧基羰基 ) - 1 - 嘙噪基 ] 苯基 ] - 2 - 氧 - 5 - 嘙唑烷基 ] 甲基 ] 乙酰胺 ( 0 . 200 克, 0 . 441 毫摩尔) 的二氯甲烷 ( 1 ml ) 溶液与三氟乙酸 ( 4 ml ) 于室温反应 1 小时。将反应混合物真空浓缩，残余物与 2 - 氯乙基甲基醚 ( 403 μl, 4 . 41 毫摩尔) 、碳酸钾 ( 0 . 730 克, 5 . 28 毫摩尔) 和乙腈 ( 9 ml ) 混合，并将该混合物加热回流 15 小时。反应混合物冷却至室温并真空浓缩。残余物与二氯甲烷一起研磨，滤出固体，将滤液真空浓缩得到粗产物。粗品

经硅胶（10克）层析，依次用1%、3%和5%甲醇／氯仿洗脱，浓缩合适的流出液之后得到0.097克（53%）标题化合物，为米色固体，mp 162~164°C。

### 实例 3 8

(S)-N-[ [3-[3-氟-4-[4-(3-羟丙基)-1-噁唑基]苯基]-2-氯-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺

将(S)-N-[ [3-[3-氟-4-(1-噁唑基)苯基]-2-氯-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺（0.200克，0.595毫摩尔）、3-氯-1-丙醇（299μl，3.57毫摩尔）和碳酸钾（0.493克，3.57毫摩尔）的乙腈（12ml）混合物加热回流7小时。反应混合物冷却至室温并真空浓缩。粗品溶于10%甲醇／氯仿，并吸入硅胶（2克）中。经硅胶（10克）层析，依次用1%、3%和6%甲醇／氯仿洗脱，浓缩合适的流出液后得到0.096克（41%）标题化合物，为白色固体，mp. 154~155.5°C。

### 实例 3 9

(S)-N-[ [3-[3,5-二氟-4-[4-(2-羟乙基)-1-噁唑基]苯基]-2-氯-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺

于室温下将(S)-N-[ [3-[3,5-二氟-4-[4-(叔丁氧基羰基)-1-噁唑基]苯基]-2-氯-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺（0.400克，0.881毫摩尔）的氯仿（3ml）溶液用三氟乙酸（7ml）处理1小时。反应混合物真空浓缩，得到的琥珀色糖浆状物与2-氯乙醇（354μl，5.27毫摩尔）、碳酸钾（0.730克，5.27毫摩尔）和乙腈（20ml）混合，并将该混合物加热回流24小时。反应混合物冷却至室温，并真空浓缩。

粗品经硅胶（10克）层析，依次用1%、3%和6%甲醇／氯仿洗脱，浓缩合适的流出液后得到0.067克（19%）标题化合物，为米色固体，mp. 12174℃。

#### 实例 4 0

(S)-N-[ [3-[3-氟-4-[4-[3-(4-吗啉基)-1-氧丙基]-1-噁唑基]苯基]-2-氧-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺

将3-(4-吗啉基)丙酸（0.600克，2.11毫摩尔）[按下法制备：吗啉与丙烯酸乙酯（3当量）在回流的乙醇中缩合，然后蒸馏，皂化（1N氢氧化钠水溶液，四氢呋喃中回流），中和（1N HCl）并冷冻干燥]与1,3-二环己基碳二亚胺（0.434克，2.11毫摩尔）、4-(二甲氨基)吡啶（13毫克，0.11毫摩尔）、(S)-N-[ [3-[3-氟-4-(1-噁唑基)苯基]-2-氧-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺（0.354克，1.05毫摩尔）和1:1四氢呋喃／二氯甲烷（50ml）于室温下混合。3天后，过滤反应混合物，除去析出的1,3-二环己基脲，将滤液真空浓缩。粗品经硅胶（20克）层析，用1~6%甲醇／氯仿进行梯度洗脱，得到0.446克（95%）标题化合物，为白色固体，mp. 209~210℃。

