



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 95107584.5

[51]Int.Cl⁶

C07D413 / 04

[43]公开日 1996年4月3日

[22]申请日 95.7.20

[30]优先权

[32]94.7.20 [33]DE[31]P4425612.4

[71]申请人 拜尔公司

地址 联邦德国莱沃库森

[72]发明人 B·里多 D·哈必施 A·斯托尔乐

H·瓦尔德 R·恩德曼

K·D·布莱姆 H-P·克罗尔

H·拉比斯基 K·斯查尔乐

H-O 韦岭

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王景朝 田舍人

C07D413 / 14 C07D215 / 48

C07D213 / 72 C07D239 / 42

C07D215 / 38 C07D241 / 44

A61K 31 / 44 A61K 31 / 47

A61K 31 / 495

权利要求书 10 页 说明书 111 页 附图页数 0 页

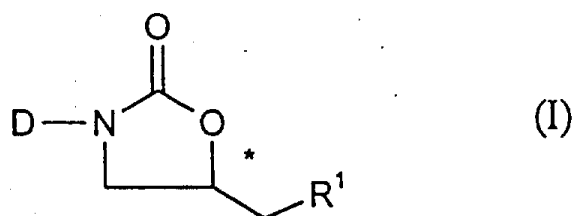
[54]发明名称 6元含氮杂芳基噁唑烷酮

[57]摘要

本发明涉及 6 元含氮杂芳基噁唑烷酮、其制备方法及其作为药物尤其是抗菌药物的用途。

权 利 要 求 书

1. 通式(I) 杂芳基噁唑烷酮及其盐和N-氧化物:



式中

R^1 代表叠氮基或羟基, 或代表式 $-OR^2$ 、 $-O-SO_2R^3$ 或 $-NR^4R^5$ 基团, 式中

R^2 代表具有至多8个碳原子的直链或支链酰基或羟基保护基团,

R^3 代表具有至多4个碳原子的直链或支链烷基或苯基, 它们可任选地被具有至多4个碳原子的直链或支链烷基取代,

R^4 和 R^5 相同或不同, 为具有3-6个碳原子的环烷基、氢、苯基或具有至多8个碳原子的直链或支链烷基或氨基保护基团,

或者

R^4 或 R^5 代表式 $-CO-R^6$ 基团, 式中

R^6 代表具有3-6个碳原子的环烷基、具有至多8个碳原子的直链或支链烷基、苯基或氢,

D代表具有至少一个氮原子并通过碳原子直接键合的6元芳杂环基, 或代表具有至少一个含氮环、通过碳原子直接键合并均为6元的二或三环芳基, 或代表 β -咪啉-3-基, 或代表通过6元环直接相连的中氮茛基, 其中环状基团均可任选地被下列基团以相同取代基或不同取代基的方式取代至多3次: 羧基, 卤素, 氰基, 巯基, 甲酰基, 三氟甲基, 硝基, 具有至多6个碳原子的直链或支链烷氧基、烷氧基羰

基、烷硫基或酰基，或者具有至多6个碳原子的直链或支链烷基，该烷基又可被羟基、具有至多5个碳原子的直链或支链烷氧基或酰基或式-NR⁷R⁸基团取代，式中

R⁷和R⁸相同或不同，代表氢、甲酰基、具有至多4个碳原子的直链或支链烷基或酰基、苯基或具有3-6个碳原子的环烷基，或者与氮原子一起形成5或6元饱和杂环基，该杂环基可任选地含有选自N、S和/或O的另外的杂原子且又可任选地被苯基、嘧啶基或具有至多3个碳原子的直链或支链烷基或酰基取代，包括在另外的氮原子上取代，

和/或

所述环状基团可任选地被式-NR^{7'}R^{8'}基团取代，式中

R^{7'}和R^{8'}相同或不同，并具有上述R⁷和R⁸的意义，并且与它们相同或不同，

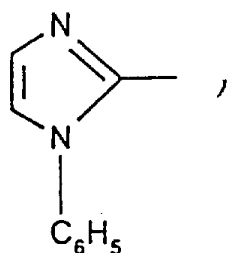
和/或

所述环状基团可任选地被(C₂-C₈)链烯基苯基、苯基或具有至多3个选自S、N和/或O的杂原子的5或6元饱和或不饱和杂环基团取代，这些基团又可任选地被式-CO-NR⁹R¹⁰、-NR¹¹R¹²、-NR¹³-SO₂-R¹⁴、R¹⁵R¹⁶-N-SO₂-、R¹⁷-S(O)_a-、R¹⁸-N=CH-或-CH(OH)-SO₃R²⁰基团取代，式中a代表数字0、1或2，

R⁹、R¹⁰、R¹³、R¹⁵和R¹⁶相同或不同，代表氢、具有至多6个碳原子的直链或支链烷基、甲苯基或苯基，

R¹¹和R¹²相同或不同，并具有上述R⁷和R⁸的意义，并且与它们相同或不同，

R¹⁴和R¹⁷相同或不同，并具有上述R³的意义，并且与其相同或不同，R¹⁸代表羟基、苄氧基或式

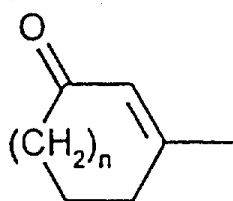


R^{26} 代表具有至多3个碳原子的直链或支链烷基,

R^{27} 代表具有至多6个碳原子的直链或支链烷氧羰基或羧基,

和/或

所述环状基团可任选地被下式基团取代:



式中 n 代表数字0、1或2。

2. 按照权利要求1的杂芳基咪唑烷酮及其盐和N-氧化物, 其中 R^1 代表叠氮基或羟基, 或代表式 $-OR^2$ 、 $-OSO_2R^3$ 或 $-NR^4R^5$ 基团, 式中

R^2 代表具有至多6个碳原子的直链或支链酰基或苄基,

R^3 代表具有至多3个碳原子的直链或支链烷基、苯基或甲苯基,

R^4 和 R^5 相同或不同, 代表环丙基、环戊基、环己基、氢、苯基或具有至多6个碳原子的直链或支链烷基、叔丁氧羰基或苄氧羰基,

或者

R^4 或 R^5 代表式 $-CO-R^6$ 基团, 式中

R^6 代表环丙基、环丁基、环戊基、环己基或具有至多6个碳原子的直链或支链烷基、苯基或氢,

D代表噻啉基、蝶啶基、吡啶基、喹啉基、喹啶基、1,5-二氮杂萘基、2,3-二氮杂萘基、喹啉基、异喹啉基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或哒嗪基，其中，这些环状基团均可任选地被下列基团以相同或不同的方式取代至多3次：羧基，氟，氯，溴，碘，氰基，巯基，三氟甲基，甲酰基，硝基，具有至多4个碳原子的直链或支链烷氧基、烷氧羰基、烷硫基或酰基，或者具有至多4个碳原子的直链或支链烷基，该烷基又可任选地被羟基、具有至多4个碳原子的直链或支链烷氧基或酰基或式-NR⁷R⁸基团取代，式中

R⁷和R⁸相同或不同，代表氢、甲酰基、具有至多3个碳原子的直链或支链烷基或酰基、苯基、环丙基、环戊基或环己基，或与氮原子一起形成吗啉基、吡咯烷基、哌嗪基或哌啶基环，这些杂环基可任选地被苯基、嘧啶基、甲基、乙基或乙酰基取代，包括在游离的N上取代，

和/或

所述环状基团可任选地被式-NR^{7'}R^{8'}基团取代，式中

R^{7'}和R^{8'}具有上述R⁷和R⁸的意义，并且与它们相同或不同，

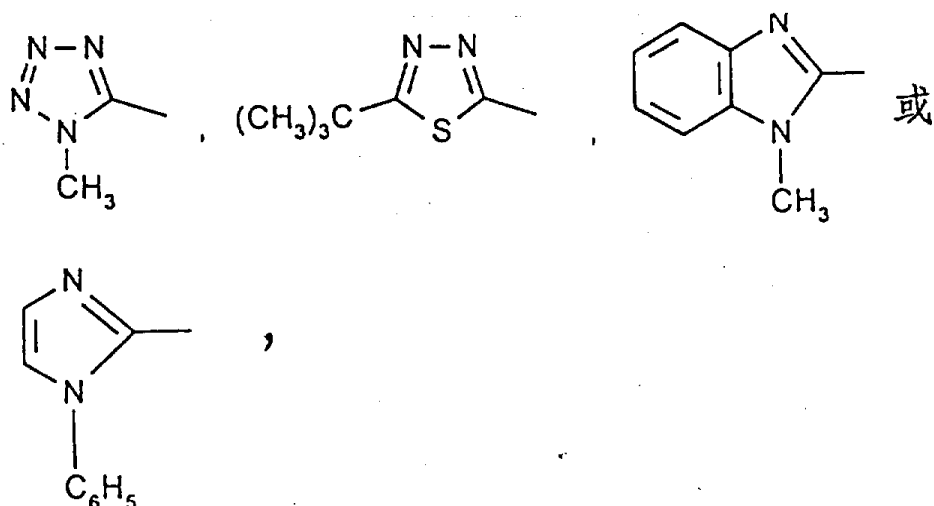
和/或

所述环状基团可任选地被(C₂-C₄)链烯基苯基、苯基、吡啶基或噻吩基取代，这些基团又可任选地被式-CO-NR⁹R¹⁰、-NR¹¹R¹²、-NR¹³-SO₂-R¹⁴、R¹⁵R¹⁶N-SO₂-、R¹⁷-S(O)_a-、R¹⁸-N=CH-或-CH(OH)-SO₃R²⁰基团取代，式中

a代表数字0、1或2，

R⁹、R¹⁰、R¹³、R¹⁵和R¹⁶相同或不同，代表氢、具有至多4个碳原子的直链或支链烷基、甲基或苯基，

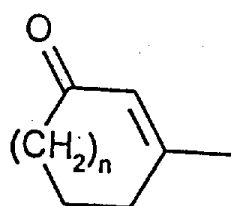
R¹¹和R¹²相同或不同，并具有上述R⁷和R⁸的意义，并且与它们相同或不同，



R^{26} 代表甲基、乙基、丙基或异丙基，

R^{27} 代表具有至多5个碳原子的直链或支链烷氧羰基或羧基，
和 / 或

所述环状基团可任选地被下式基团取代：



式中 n 代表数字 0、1 或 2。

3. 按照权利要求 1 的杂芳基噁唑烷酮及其盐和 N-氧化物，其中
 R^1 代表叠氨基或羟基，或代表式 $-OR^2$ 、 $-OSO_2R^3$ 或 $-NR^4R^5$ 基团，式中
 R^2 代表具有至多 6 个碳原子的直链或支链酰基，

R^3 代表甲基、乙基、苯基或甲苯基，

R^4 和 R^5 相同或不同，代表环丙基、环戊基、环己基、氢、苯基或具
有至多 5 个碳原子的直链或支链烷基，

或者

R^4 或 R^5 代表式 $-CO-R^6$ 基团，式中

R^6 代表环丙基、环戊基、环己基或具有至多4个碳原子的直链或支链烷基、氢或苯基，

D代表噁啉基、喹啉基、1,5-二氮杂萘基、2,3-二氮杂萘基、喹啉基、异喹啉基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或哒嗪基，其中，这些环状基团均可任选地被下列基团以相同或不同的方式取代至多2次：羧基，氟，氯，溴，碘，氰基、三氟甲基，甲酰基，硝基，具有至多4个碳原子的直链或支链烷氧基、烷氧羰基或酰基，或者具有至多4个碳原子的直链或支链烷基，该烷基又可任选地被羟基、具有至多4个碳原子的直链或支链烷氧基或酰基或式- NR^7R^8 基团取代，

式中

R^7 和 R^8 相同或不同，代表氢、甲酰基、乙酰基、甲基或环丙基，或与氮原子一起形成吗啉基、吡咯烷基、哌嗪基或哌啶基环，这些杂环基可任选地被甲基、乙基、苯基、嘧啶基或乙酰基取代，包括在游离的N上取代，

和/或

所述环状基团可任选地被式- $NR^{7'}R^{8'}$ 基团取代，式中

$R^{7'}$ 和 $R^{8'}$ 具有上述 R^7 和 R^8 的意义，并且与它们相同或不同，

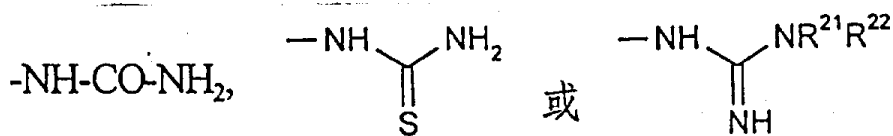
和/或

所述环状基团可任选地被2-苯基乙烯基、苯基、吡啶基或噻吩基取代，这些基团又可任选地被式- $CO-NR^9R^{10}$ 、- $NR^{11}R^{12}$ 、 $R^{18}-N=CH-$ 或- $CH(OH)-SO_3R^{20}$ 基团取代，式中

R^9 和 R^{10} 相同或不同，代表氢或甲基，

R^{11} 和 R^{12} 相同或不同，并具有上述 R^7 和 R^8 的意义，并且与它们相同或不同，

R^{18} 代表羟基、羧基或式-NH-CO-NH₂、



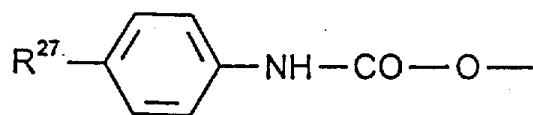
基团，式中

R^{21} 和 R^{22} 相同或不同，代表氢、甲基或乙基，它们又可被苯基或吡啶基取代，

R^{20} 代表氢或钠离子，

和/或又可任选地被下列基团以相同或不同的方式取代至多2次：

羧基，氟，氯，溴，碘，氰基，甲酰基，三氟甲基，硝基，苯基，具有至多4个碳原子的直链或支链烷氧基、烷氧羰基或酰基，或者具有至多4个碳原子的直链或支链烷基，该烷基又可被下列基团取代：羟基、叠氮基、具有至多4个碳原子的直链或支链烷氧基或酰基或者式 $-\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$ 、 $\text{R}^{25}-\text{S}-$ 、 $\text{R}^{26}-\text{SO}_2\text{O}-$ 或

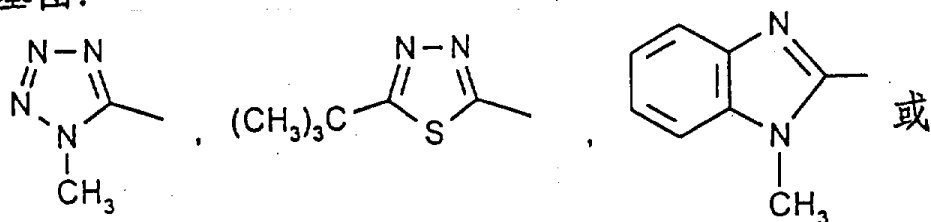


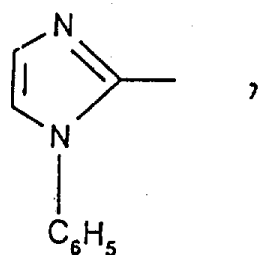
基团，式中

R^{23} 和 R^{24} 具有上述 R^7 和 R^8 的意义，并与它们相同或不同，或者代表式 $-\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_3)_2$ 或 $\text{R}^{30}-\text{SO}_2-$ 基团，式中

R^{30} 代表甲基、苯基或甲苯基，

R^{25} 代表下式基团：



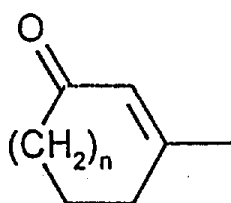


R²⁶代表甲基、乙基或丙基，

R²⁷代表具有至多4个碳原子的直链或支链烷氧羰基，

和/或

所述环状基团可任选地被下式基团取代：



式中n代表数字0、1或2。

4. 按照权利要求1至3的杂芳基咪唑烷酮在制备药物方面的用途。

5. 包含按照权利要求1至3的杂芳基咪唑烷酮的药物。

6元含氮杂芳基噁唑烷酮

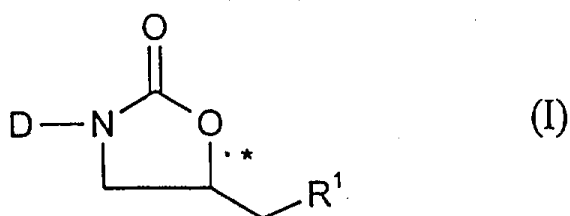
本发明涉及6元含氮杂芳基噁唑烷酮、其制备方法及其作为药物尤其是抗菌药物的用途。

由下述文献得知具有抗菌作用的N-芳基噁唑烷酮：

US 5 254 577, US 4 705 799, EP 311 090, US 4 801 600, US 4 921 869, US 4 965 268, EP 312 000和C. H. Park等人, J. Med. Chem. 35, 1156(1992)。

通式(I)化合物(D=吡啶基及R¹=羟基)还被包括在PCT WO 93/22298中的中间产物通式中, 但该文献既未描述这些物质的具体的代表性化合物, 亦未描述其药理作用。

本发明涉及通式(I) 6元含氮杂芳基噁唑烷酮及其盐和N-氧化物:



式中

R¹代表叠氨基或羟基, 或代表式-OR²、-O-SO₂R³或-NR⁴R⁵基团, 式中R²代表具有至多8个碳原子的直链或支链酰基或羟基保护基团, R³代表具有至多4个碳原子的直链或支链烷基或苯基, 它们可任选地被具有至多4个碳原子的直链或支链烷基取代, R⁴和R⁵相同或不同, 为具有3-6个碳原子的环烷基、氢、苯基或具

有至多8个碳原子的直链或支链烷基或氨基保护基团，

或者

R^4 或 R^5 代表式 $-CO-R^6$ 基团，式中

R^6 代表具有3-6个碳原子的环烷基、具有至多8个碳原子的直链或支链烷基、苯基或氢，

D代表具有至少一个氮原子并通过碳原子直接键合的6元芳杂环基，或代表具有至少一个含氮环、通过碳原子直接键合并均为6元的二或三环芳基，或代表 β -咪啉-3-基，或代表通过6元环直接相连的中氮茛基(indolizinyI)，其中环状基团均可任选地被下列基团以相同取代基或不同取代基的方式取代至多3次：羧基，卤素，氰基，巯基，甲酰基，三氟甲基，硝基，具有至多6个碳原子的直链或支链烷氧基、烷氧基羰基、烷硫基或酰基，或者具有至多6个碳原子的直链或支链烷基，该烷基又可被羟基、具有至多5个碳原子的直链或支链烷氧基或酰基或式 $-NR^7R^8$ 基团取代，式中

R^7 和 R^8 相同或不同，代表氢、甲酰基、具有至多4个碳原子的直链或支链烷基或酰基、苯基或具有3-6个碳原子的环烷基，或者与氮原子一起形成5或6元饱和杂环基，该杂环基可任选地含有选自N、S、O和/或其他的杂原子且又可任选地被苯基、咪啉基或具有至多3个碳原子的直链或支链烷基或酰基取代，包括在另外的氮原子上取代，

和/或

所述环状基团可任选地被式 $-NR^{7'}R^{8'}$ 基团取代，式中

$R^{7'}$ 和 $R^{8'}$ 相同或不同，并具有上述 R^7 和 R^8 的意义，并且与它们相同或不同，

和/或

所述环状基团可任选地被(C_2-C_8)链烯基苯基、苯基或具有至多3

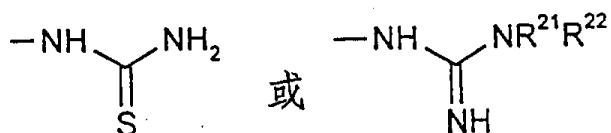
个选自S、N和/或O的杂原子的5或6元饱和或不饱和杂环基团取代，这些基团又可任选地被式 $-CO-NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{13}-SO_2-R^{14}$ 、 $R^{15}R^{16}N-SO_2-$ 、 $R^{17}-S(O)_a-$ 、 $R^{18}-N=CH-$ 或 $-CH(OH)-SO_3R^{20}$ 基团取代，式中a代表数字0、1或2，

R^9 、 R^{10} 、 R^{13} 、 R^{15} 和 R^{16} 相同或不同，代表氢、具有至多6个碳原子的直链或支链烷基、甲基或苯基，

R^{11} 和 R^{12} 相同或不同，并具有上述 R^7 和 R^8 的意义，并且与它们相同或不同，

R^{14} 和 R^{17} 相同或不同，并具有上述 R^3 的意义，并且与其相同或不同，

R^{18} 代表羟基、苄氧基或式 $-NH-CO-NH_2$ 、



基团，式中

R^{21} 和 R^{22} 相同或不同，代表氢或具有至多4个碳原子的直链或支链烷基，所述烷基又可被苯基或吡啶基取代，

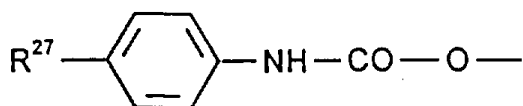
R^{20} 代表氢或钠离子，

和/或又可任选地被下列基团以相同或不同的方式取代至多2次：

羧基，卤素，氰基，巯基，甲酰基，三氟甲基，硝基，苯基，具有至多6个碳原子的直链或支链烷氧基、烷氧羰基、烷硫基或酰基，

或者具有至多6个碳原子的直链或支链烷基，该烷基又可被下列基团取代：羟基、叠氨基、具有至多5个碳原子的直链或支链烷氧基

或酰基或者式 $-NR^{23}R^{24}$ 、 $R^{25}-S-$ 、 $R^{26}-SO_2O-$ 或



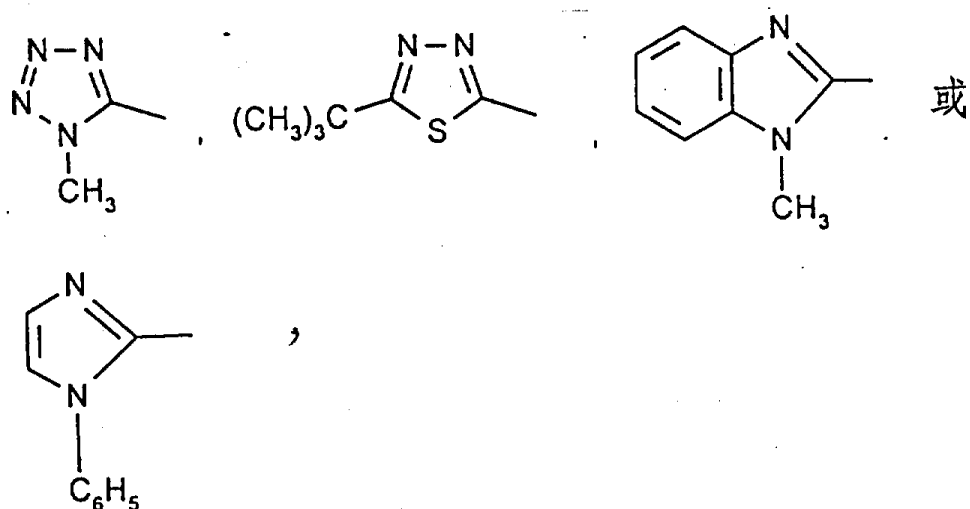
基团，式中

R^{23} 和 R^{24} 具有上述 R^7 和 R^8 的意义，并与它们相同或不同，或者代表式 $-P(O)(OR^{28})(OR^{29})$ 或 $R^{30}-SO_2-$ 基团，式中

R^{28} 和 R^{29} 相同或不同，代表氢或具有至多3个碳原子的直链或支链烷基，

R^{30} 代表甲基、苯基或甲苯基，

R^{25} 代表下式基团：

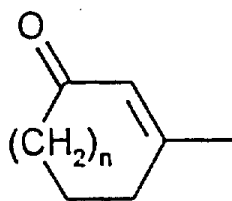


R^{26} 代表具有至多3个碳原子的直链或支链烷基，

R^{27} 代表具有至多6个碳原子的直链或支链烷氧羰基或羧基，

和/或

所述环状基团可任选地被下式基团取代：



式中 n 代表数字0、1或2。

本发明化合物可以表现为镜像(对映体)或不表现为镜像(非对映体)的立体异构形式存在。本发明涉及按已知方法分离成立体异构均一成分的对映体和非对映体。

6元杂芳基-噁唑烷酮的生理上可接受的盐可以是按照本发明的物质与无机酸、羧酸或磺酸形成的盐。特别优选的盐是例如与下列酸形成的盐: 盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、萘二磺酸、乙酸、丙酸、乳酸、酒石酸、柠檬酸、富马酸、马来酸或苯甲酸。

作为所述的盐,可以提及与常规碱形成的盐例如碱金属盐(例如钠盐或钾盐)、碱土金属盐(例如钙盐或镁盐)或衍生自氨或有机胺的铵盐,所述有机胺包括例如二乙胺、三乙胺、乙基二异丙基胺、普鲁卡因、二苄胺、N-甲基吗啉、二氢枞胺(dihydroabiethylamine)、1-phenamine或甲基哌啶。

此外, C_1-C_4 烷基卤化物尤其是 C_1-C_4 烷基碘也可用作盐。

在本发明上下文中,在取代基D项下直接与噁唑烷子基(oxazolidino)骨架相连的杂环基一般代表具有至少一个氮原子并通过碳原子直接键合的6元芳杂环基,或代表具有至少一个含氮环、通过碳原子直接键合并均为6元的二或三环芳基,或代表 β -咪啉-3-基,或代表通过6元环直接相连的中氮茛基。可提及的实例有咪啉基、蝶啶基、菲啶基、吡啶基、菲咯啉基、喹啉基、喹喔啉基、1,5-二氮杂萘基、2,3-二氮杂萘基、喹啉基、异喹啉基、4H-喹啉基、吩嗪基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、中氮茛基、 β -咪啉-3-基和通过6元环直接键合的中氮茛基。

在取代的另外的方面,杂环基还代表可含至多3个氧、硫和/或氮原子作杂原子的5或6元饱和或不饱和环。优选的杂环基有噻吩基、

呋喃基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基。

还包括通过N键合并可含至多2个氧、硫和/或氮原子作杂原子的5或6元饱和杂环，例如哌啶基，吗啉基或哌嗪基或吡咯烷基。哌啶基和吡咯烷基是特别优选的。

在上述定义中的羟基保护基团一般代表来自下列的一组保护基团：三甲基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、苄基、苄氧羰基、2-硝基苄基、4-硝基苄基、叔丁氧羰基、烯丙氧羰基、4-甲氧苄基、4-甲氧苄氧羰基、四氢吡喃基、甲酰基、乙酰基、三氯乙酰基、2,2,2-三氯乙氧羰基、甲氧基乙氧基甲基、[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基、苯甲酰基、4-甲氧基苯甲酰基、4-硝基苯甲酰基、4-氟苯甲酰基、4-氯苯甲酰基或4-甲氧基苯甲酰基。优选乙酰基、叔丁基二甲基甲硅烷基和四氢吡喃基。

在本发明上下文中的氨基保护基团是用在肽化学中的常规的氨基保护基团。

优选的氨基保护基团包括：苄氧羰基、2,4-二甲氧基苄氧羰基、4-甲氧基苄氧羰基、甲氧羰基、乙氧羰基、叔丁氧羰基、烯丙氧羰基、邻苯二甲酰基、2,2,2-三氯乙氧羰基、苄基-9-甲氧羰基、甲酰基、乙酰基、2-氯乙酰基、2,2,2-三氯乙酰基、2,2,2-三氯乙氧基、苯甲酰基、4-氯苯甲酰基、4-溴苯甲酰基、4-硝基苯甲酰基、苯二酰亚氨基、异戊酰或苄氧基亚甲基、4-硝基苄基、2,4-二硝基苄基、4-硝基苄基、4-甲氧基苄基或三苄基甲基。

优选的化合物是通式(I)中的取代基为如下定义的化合物及其盐和N-氧化物：

R^1 代表叠氮基或羟基，或代表式 $-OR^2$ 、 $-OSO_2R^3$ 或 $-NR^4R^5$ 基团，式中 R^2 代表具有至多6个碳原子的直链或支链酰基或苄基，

R^3 代表具有至多3个碳原子的直链或支链烷基、苯基或甲基，
 R^4 和 R^5 相同或不同，代表环丙基、环戊基、环己基、氢、苯基或具有至多6个碳原子的直链或支链烷基、叔丁氧羰基或苄氧羰基，
或者

R^4 或 R^5 代表式 $-CO-R^6$ 基团，式中

R^6 代表环丙基、环丁基、环戊基、环己基或具有至多6个碳原子的直链或支链烷基、苯基或氢，

D代表噁啉基、蝶啶基、吡啶基、喹啉基、喹喔啉基、1,5-二氮杂萘基、2,3-二氮杂萘基、喹啉基、异喹啉基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或哒嗪基，其中，这些环状基团均可任选地被下列基团以相同或不同的方式取代至多3次：羧基，氟，氯，溴，碘，氰基，巯基，三氟甲基，甲酰基，硝基，具有至多4个碳原子的直链或支链烷氧基、烷氧羰基、烷硫基或酰基，或者具有至多4个碳原子的直链或支链烷基，该烷基又可任选地被羟基、具有至多4个碳原子的直链或支链烷氧基或酰基或式 $-NR^7R^8$ 基团取代，式中

R^7 和 R^8 相同或不同，代表氢、甲酰基、具有至多3个碳原子的直链或支链烷基或酰基、苯基、环丙基、环戊基或环己基，或与氮原子一起形成吗啉基、吡咯烷基、哌嗪基或哌啶基环，这些杂环基可任选地被苯基、嘧啶基、甲基、乙基或乙酰基取代，包括在游离的N上取代，

和/或

所述环状基团可任选地被式 $-NR^{7'}R^{8'}$ 基团取代，式中

$R^{7'}$ 和 $R^{8'}$ 具有上述 R^7 和 R^8 的意义，并且与它们相同或不同，

和/或

所述环状基团可任选地被 (C_2-C_4) 链烯基苯基、苯基、吡啶基或噻吩基取代，这些基团又可任选地被式 $-CO-NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{13}-SO_2-$

R^{14} 、 R^{15} R^{16} N-SO₂-、 R^{17} -S(O)_a-、 R^{18} -N=CH-或-CH(OH)-SO₂R²⁰基团取代，
式中

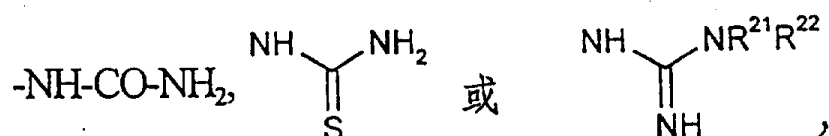
a代表数字0、1或2，

R^9 、 R^{10} 、 R^{13} 、 R^{15} 和 R^{16} 相同或不同，代表氢、具有至多4个碳原子的直链或支链烷基、甲基或苯基，

R^{11} 和 R^{12} 相同或不同，并具有上述 R^7 和 R^8 的意义，并且与它们相同或不同，

R^{14} 和 R^{17} 相同或不同，并具有上述 R^3 的意义，并且与其相同或不同，

R^{18} 代表羟基、苄氧基或下式基团：



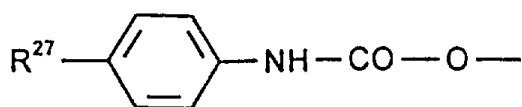
式中

R^{21} 和 R^{22} 相同或不同，代表氢或具有至多3个碳原子的直链或支链烷基，所述烷基又可被苯基或吡啶基取代，

R^{20} 代表氢或钠离子，

和/或又可任选地被下列基团以相同或不同的方式取代至多2次：

羧基，氟，氯，溴，碘，氰基，巯基，三氟甲基，甲酰基，硝基，苯基，具有至多4个碳原子的直链或支链烷氧基、烷氧羰基、烷硫基或酰基，或者具有至多4个碳原子的直链或支链烷基，该烷基又可被下列基团取代：羟基、叠氮基、具有至多4个碳原子的直链或支链烷氧基或酰基或者式-NR²³R²⁴、R²⁵-S-、R²⁶-SO₂O-或



基团，式中

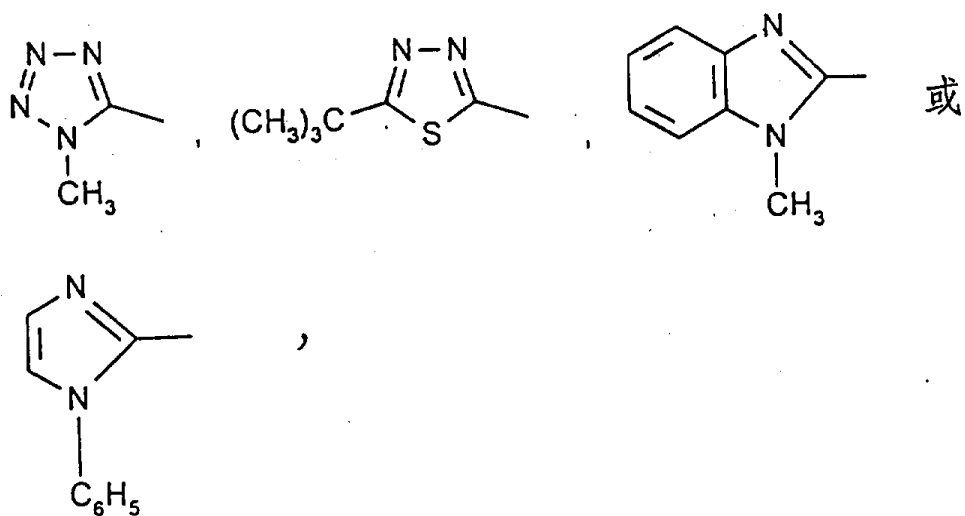
R^{23} 和 R^{24} 具有上述 R^7 和 R^8 的意义，并与它们相同或不同，或者代表

式- $P(O)(OR^{28})(OR^{29})$ 或 $R^{30}-SO_2$ -基团，式中

R^{28} 和 R^{29} 相同或不同，代表氢、甲基或乙基，

R^{30} 代表甲基、苯基或甲苯基，

R^{25} 代表下式基团：

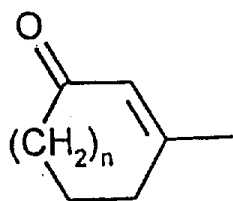


R^{26} 代表甲基、乙基、丙基或异丙基，

R^{27} 代表具有至多5个碳原子的直链或支链烷氧羰基或羧基，

和/或

所述环状基团可任选地被下式基团取代：



式中*n*代表数字0, 1或2。

特别优选的化合物是通式(I)中的取代基为如下定义的化合物及其盐和N-氧化物:

R^1 代表叠氮基或羟基, 或代表式 $-OR^2$ 、 $-OSO_2R^3$ 或 $-NR^4R^5$ 基团, 式中

R^2 代表具有至多6个碳原子的直链或支链酰基,

R^3 代表甲基、乙基、苯基或甲苯基,

R^4 和 R^5 相同或不同, 代表环丙基、环戊基、环己基、氢、苯基或具有至多5个碳原子的直链或支链烷基,

或者

R^4 或 R^5 代表式 $-CO-R^6$ 基团, 式中

R^6 代表环丙基、环戊基、环己基或具有至多4个碳原子的直链或支链烷基、氢或苯基,

D代表噁啉基、喹啉基、1,5-二氮杂萘基、2,3-二氮杂萘基、喹啉基、异喹啉基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或哒嗪基, 其中, 这些环状基团均可任选地被下列基团以相同或不同的方式取代至多2次:

羧基, 氟, 氯, 溴, 碘, 氰基, 三氟甲基, 甲酰基, 硝基,

具有至多4个碳原子的直链或支链烷氧基、烷氧羰基或酰基, 或者具有至多4个碳原子的直链或支链烷基, 该烷基又可任选地被羟基、具有至多4个碳原子的直链或支链烷氧基或酰基或式 $-NR^7R^8$ 基团取代, 式中

R^7 和 R^8 相同或不同, 代表氢、甲酰基、乙酰基、甲基或环丙基, 或与氮原子一起形成吗啉基、吡咯烷基、哌嗪基或哌啶基环, 这些杂环基可任选地被甲基、乙基、苯基、嘧啶基或乙酰基取代, 包括在游离的N上取代,

和/或

所述环状基团可任选地被式 $-NR^{7'}R^{8'}$ 基团取代, 式中

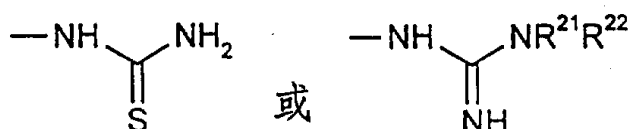
$R^{7'}$ 和 $R^{8'}$ 具有上述 R^7 和 R^8 的意义, 并且与它们相同或不同,
和/或

所述环状基团可任选地被2-苯基乙烯基、苯基、吡啶基或噻吩基取代, 这些基团又可任选地被式 $-CO-NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $R^{18}-N=CH-$ 或 $-CH(OH)-SO_3R^{20}$ 基团取代, 式中

R^9 和 R^{10} 相同或不同, 代表氢或甲基,

R^{11} 和 R^{12} 相同或不同, 并具有上述 R^7 和 R^8 的意义, 并且与它们相同或不同,

R^{18} 代表羟基、苄氧基或式 $-NH-CO-NH_2$ 、

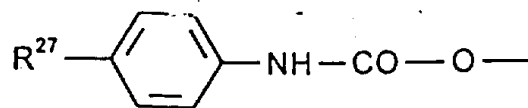


基团, 式中

R^{21} 和 R^{22} 相同或不同, 代表氢、甲基或乙基, 它们又可被苯基或吡啶基取代,

R^{20} 代表氢或钠离子,

和/或又可任选地被下列基团以相同或不同的方式取代至多2次: 羧基, 氟, 氯, 溴, 碘, 氰基, 甲酰基, 三氟甲基, 硝基, 苯基, 具有至多4个碳原子的直链或支链烷氧基、烷氧羰基或酰基, 或者具有至多4个碳原子的直链或支链烷基, 该烷基又可被下列基团取代: 羟基、叠氮基、具有至多4个碳原子的直链或支链烷氧基或酰基或者式 $-NR^{23}R^{24}$ 、 $R^{25}-S-$ 、 $R^{26}-SO_2O-$ 或

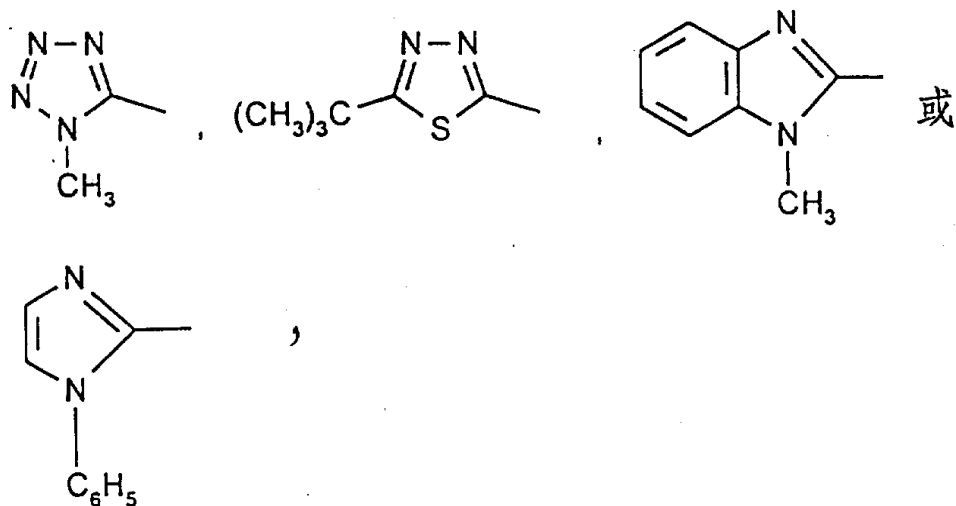


基团，式中

R^{23} 和 R^{24} 具有上述 R^7 和 R^8 的意义，并与它们相同或不同，或者代表式 $-\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_3)_2$ 或 $R^{30}-\text{SO}_2-$ 基团，式中

R^{30} 代表甲基、苯基或甲苯基，

R^{25} 代表下式基团：

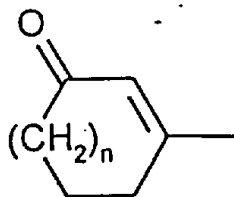


R^{26} 代表甲基、乙基或丙基，

R^{27} 代表具有至多4个碳原子的直链或支链烷氧羰基，

和/或

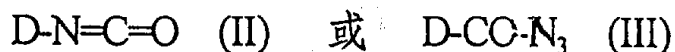
所述环状基团可任选地被下式基团取代：



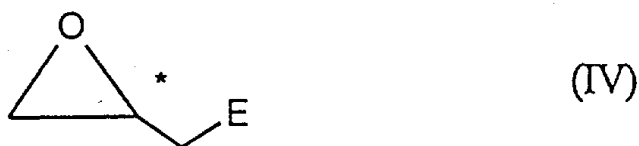
式中 n 代表数字0、1或2。

此外，已发现用于制备按照本发明的通式(I)化合物的方法，其特征在于：

[A] 在惰性溶剂中，若合适，在碱存在下，将通式(II)或(III)化合物

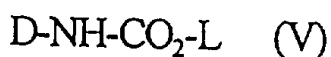


(式中D的定义同上) 与溴化锂 / $(C_4H_9)_3P(O)$ 和通式(IV)环氧衍生物



(式中E代表 $C_1 - C_6$ 酰氧基) 反应，并且，在 $R^1 = OH$ 的情况下，羟基官能团通过典型的酯水解或典型的酯基转移释出，或者

[B] 将通式(V)化合物在惰性溶剂中并在碱例如烷基锂(lithium alkyls)或N-烷基氨基化锂或N-甲硅烷基烷基氨基化锂、最好是正丁基锂存在下与通式(IV)环氧衍生物反应；所述通式(V)化合物如下：

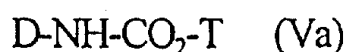


式中

D的定义同上，和

L代表典型的保护基团，优选苄基，或者

- [C] 在 $R^1 = OH$ 的情况下，首先将通式(III) 化合物通过在醇中裂解掉氮而转化成通式(Va) 化合物，第2步中，将这些化合物按[A] 项所述在惰性溶剂中并在碱、最好是N- 烷基氨基化锂或N- 甲基硅烷基烷基氨基化锂或正丁基锂存在下与通式(IV) 环氧衍生物反应；所述通式(Va) 化合物如下：



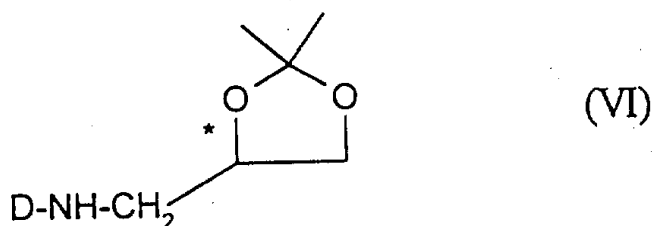
式中

D的定义同上，和

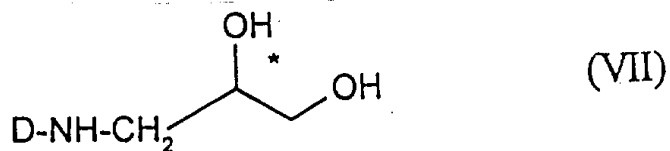
T代表直链或支链 C_2-C_6 烷基，最好是正丁基，

或者

- [D] 将通式(VI) 化合物

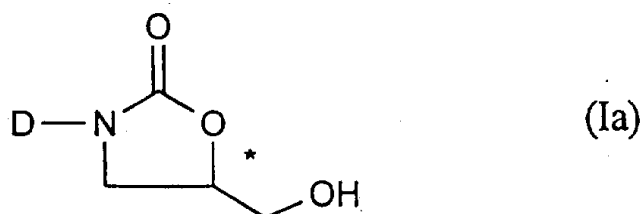


(式中D的定义同上) 直接与酸和碳酸二乙酯反应，或者通过将通式(VI) 化合物与通式(VII) 化合物的酸反应先制备通式(VII) 化合物

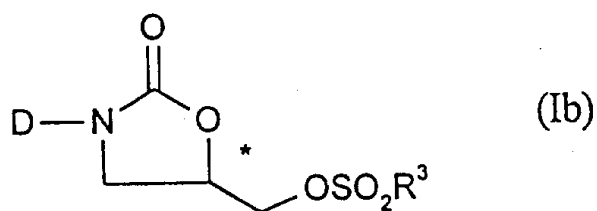


(式中D的定义同上)，然后在助剂存在下在惰性溶剂中环化，
或者

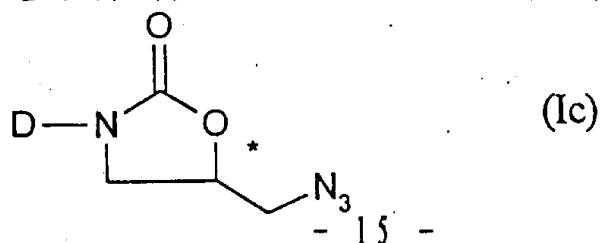
[E] 将通式(Ia) 化合物



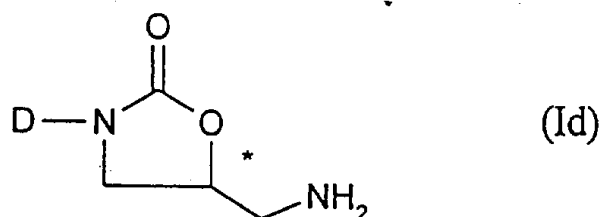
(式中D的定义同上) 通过与(C₁-C₄) 烷基或苯基磺酰氯在惰
性溶剂中并在碱存在下反应首先转化成相应的通式(Ib) 化合物



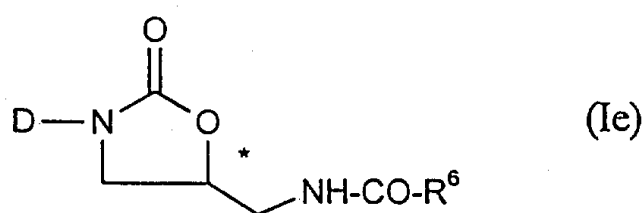
(式中D和R³的定义同上)，然后在惰性溶剂中用叠氮化钠制备
通式(Ic) 叠氮化物



(式中D的定义同上)，下一步，将它们通过在惰性溶剂中与 $(C_1-C_4-O)_3-P$ 或 PPh_3 、最好是 $(CH_3O)_3P$ 和酸反应转化成通式(I d)的胺



(式中D的定义同上)，并通过与乙酸酐或通式(VIII)其它酰化剂在惰性溶剂中反应来制备通式(I e)化合物：



1 式中D和 R^6 的定义同上；所述通式(VIII)其它酰化剂如下：



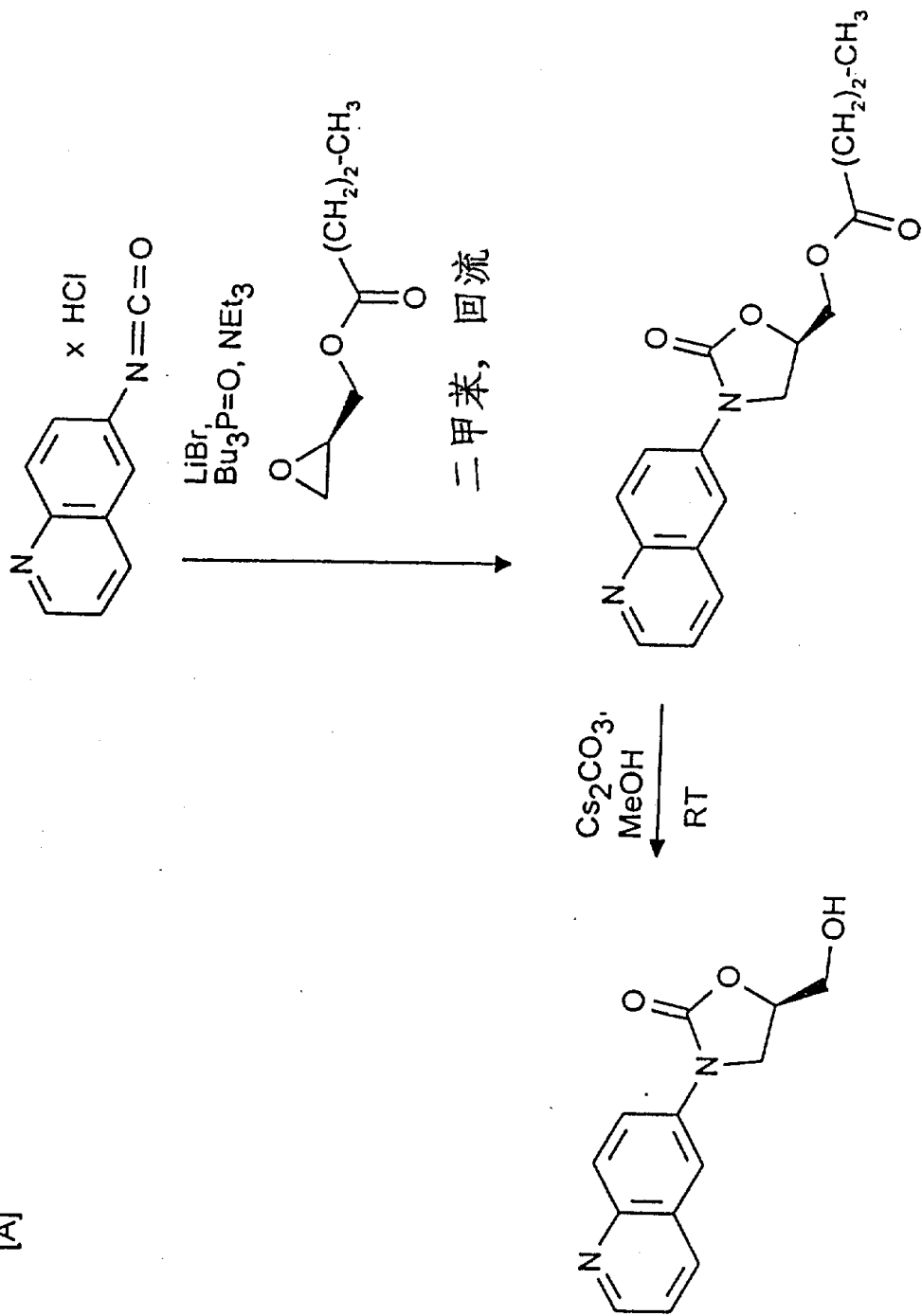
式中

R^6 的定义同上，和

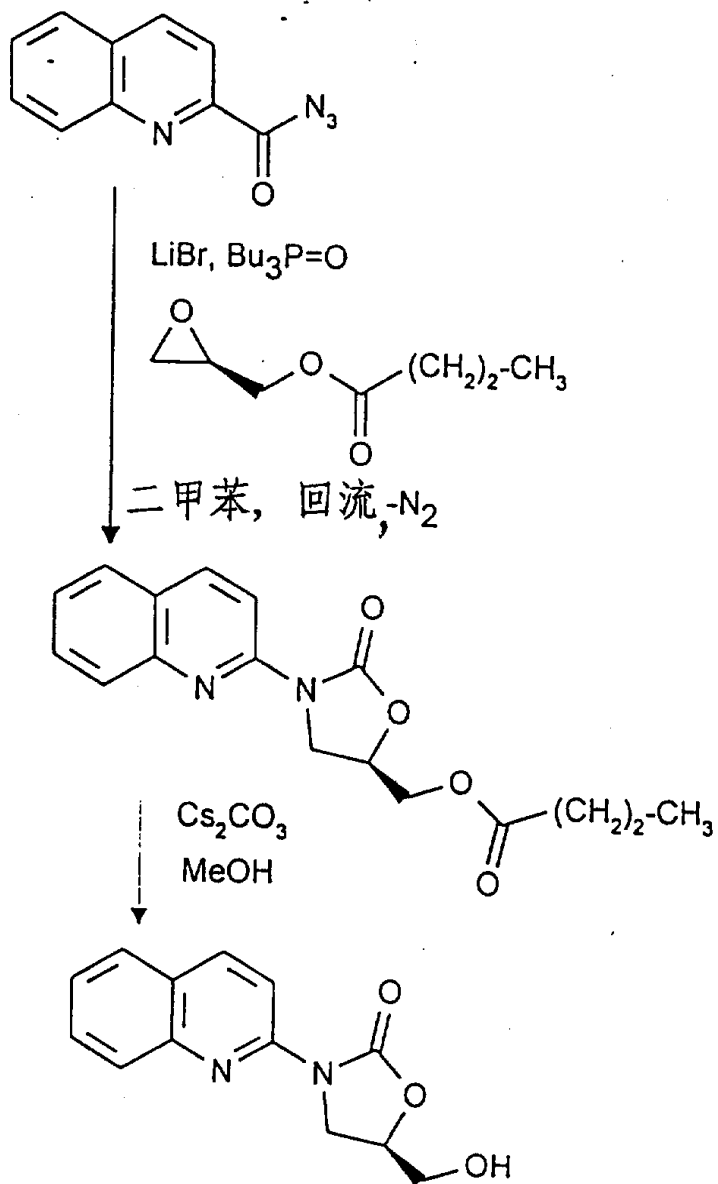
R^{31} 代表卤素、最好是氯，或代表基团 $-OCOR^6$ ，或者

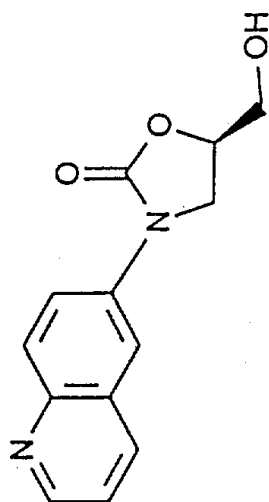
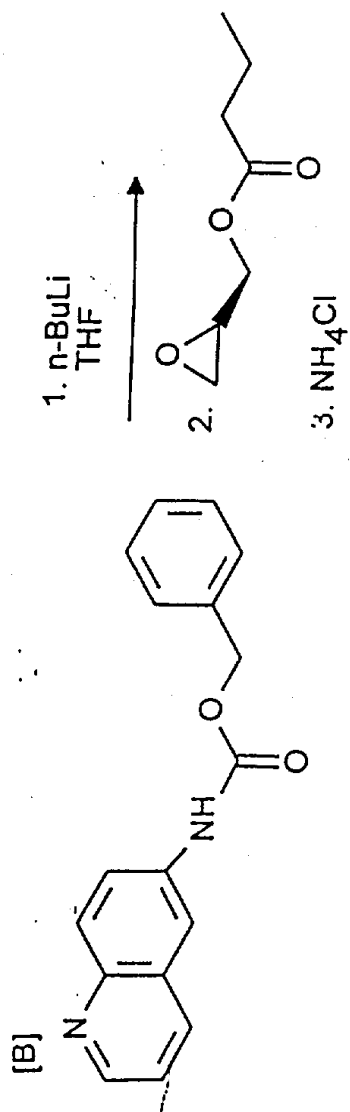
[F] 将通式(I e)化合物通过卤化，若合适，在银催化剂存在下，转化成通式(I f)化合物：

[A]

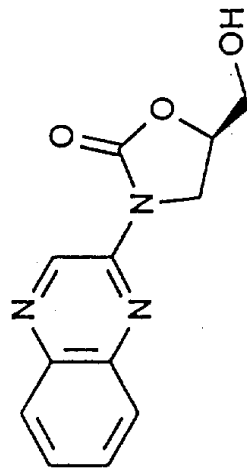
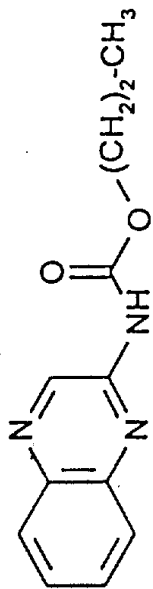
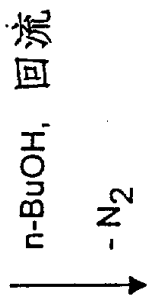
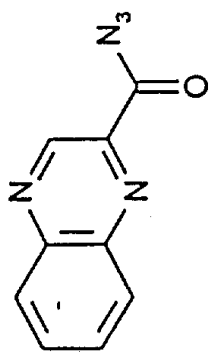


[A]

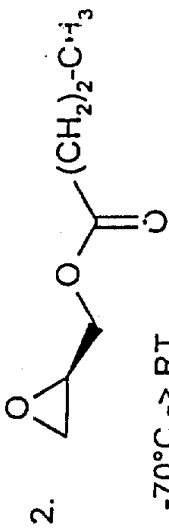




[C]



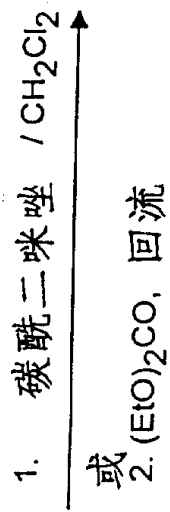
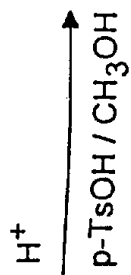
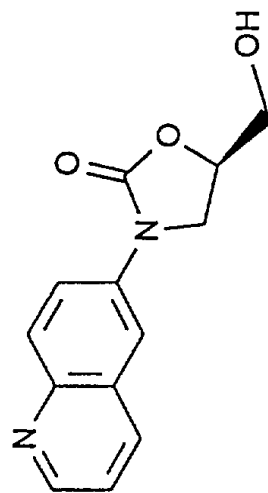
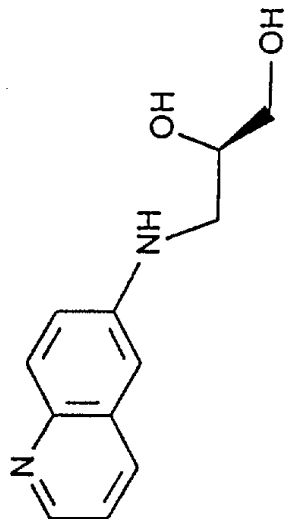
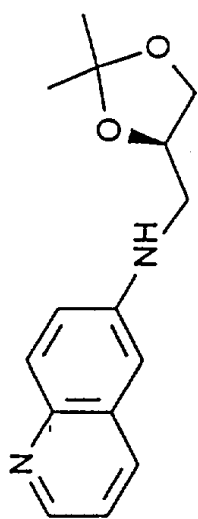
1. LiN(SiMe₃)₂, THF



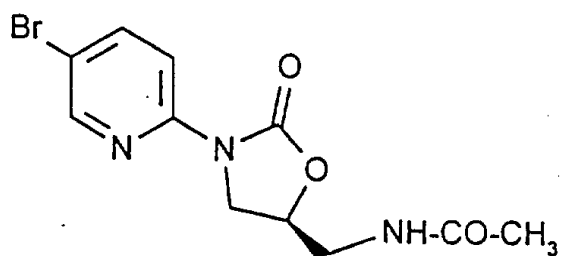
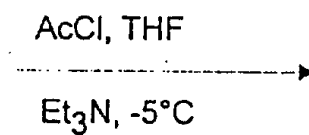
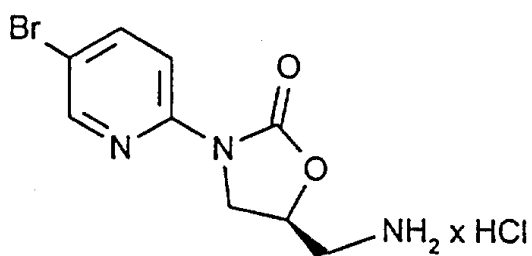
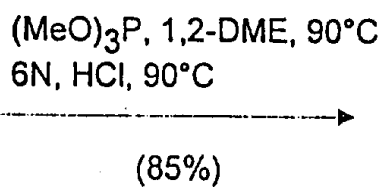
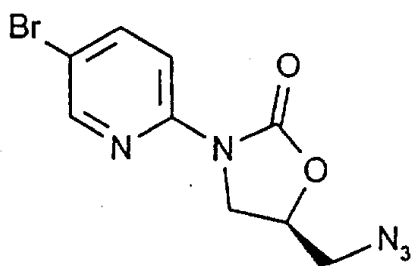
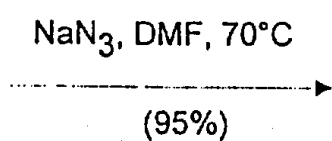
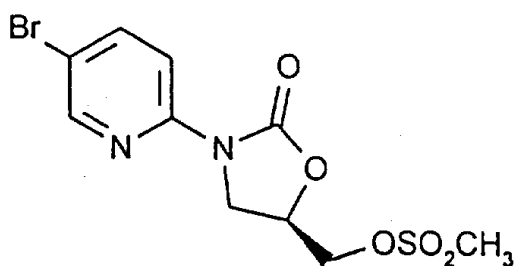
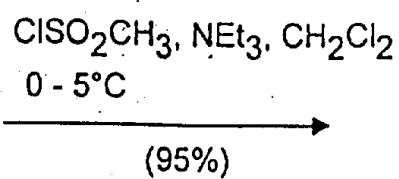
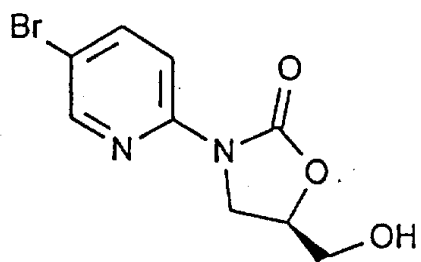
-70°C → RT

3. NH₄Cl

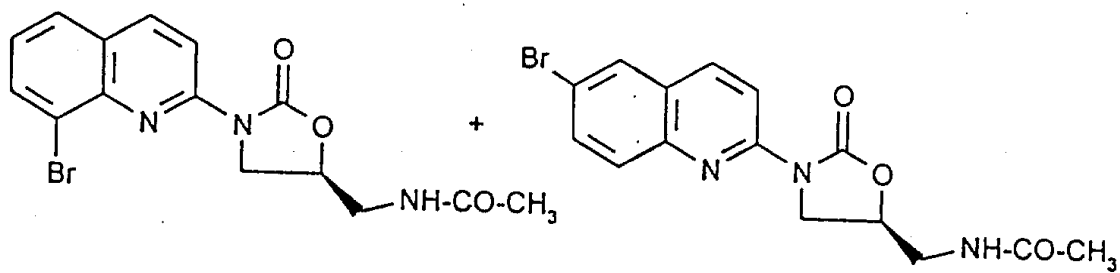
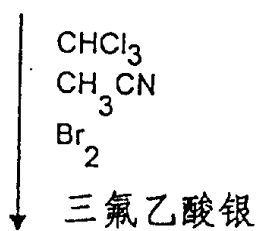
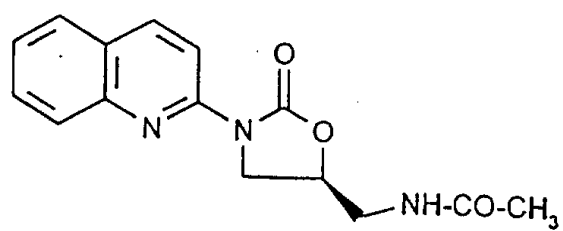
[D]



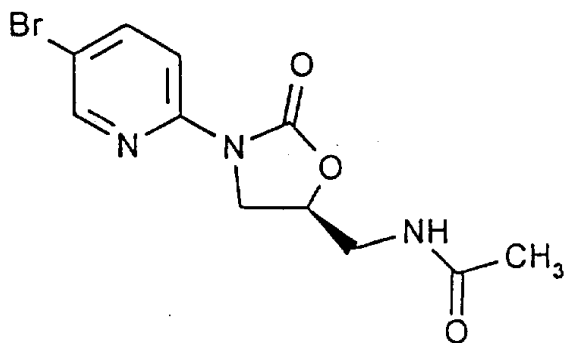
[E]



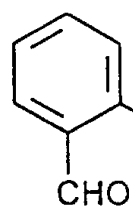
[F]



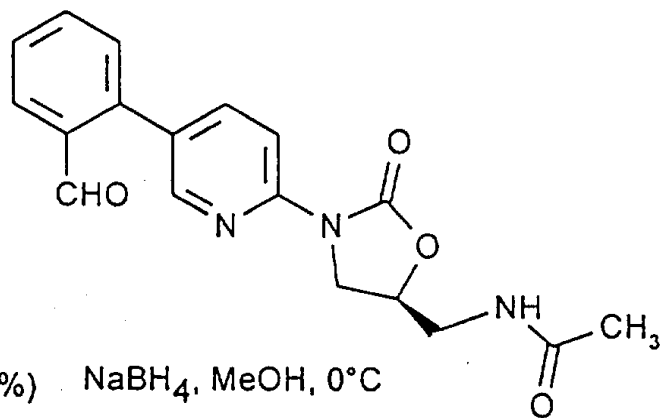
[G]



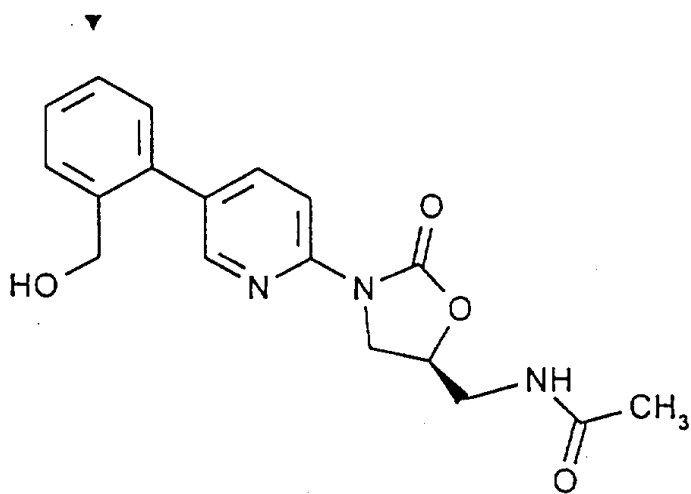
(65%)



$B(OH)_2$, $[Ph_3P]_4Pd$, THF, 回流



(27%) $NaBH_4$, MeOH, $0^\circ C$



根据各操作步骤，适宜的溶剂是在反应条件下不改变的常规溶剂。优选的溶剂包括醇类，例如甲醇、乙醇、丙醇或异丙醇，或醚类，例如乙醚、二氧六环、1,2-二甲氧基乙烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚、叔丁基甲基醚，或酮类，例如丙酮或丁酮，酰胺类，例如二甲基甲酰胺或六甲基磷酸三酰胺，或烃类，例如己烷、苯、二氯苯、二甲苯或甲苯，或二甲亚砷，乙腈，乙酸乙酯或卤代烃类，例如二氯甲烷、氯仿或四氯化碳，或吡啶，甲基吡啶或N-甲基吡啶。也可以使用所述溶剂的混合物。

根据各操作步骤，适宜的碱是常规无机或有机碱。优选的碱包括碱金属氢氧化物，例如氢氧化钠或氢氧化钾，或碱金属碳酸盐，例如碳酸钠或碳酸钾，或碱金属醇化物，例如甲醇钠或甲醇钾或乙醇钠或乙醇钾，或有机胺，例如乙基二异丙基胺、三乙胺、甲基吡啶、吡啶或N-甲基吡啶或氮化物，例如氨基化钠或二异丙基氨基化锂，或N-甲硅烷基烷基氨基化锂，例如N-(双)三苯基甲硅烷基氨基化锂或烷基锂，例如正丁基锂。

碱的用量为每摩尔通式(II)、(III) 和(IV) 和(Va) 化合物1-10 mol，优选1-3 mol。

所有的反应一般在常压、加压或减压(例如0.5-5巴)下进行。反应一般在常压下进行。

方法[A] 最好在二甲苯或二氯苯中，若合适，在三乙胺存在下在回流的条件下进行。

碱催化的酯基转移反应用一种上述的醇、最好是甲醇在-10℃-+40℃、优选室温下进行。

适宜的碱一般是碳酸氢钠、甲醇钠、水合肼、碳酸钾或碳酸铯。优选碳酸铯。

方法[B] 在一种上述的醚中与烷基锂化合物或N-甲硅烷基氨基

化锂例如正丁基锂、二异丙基氨基化锂或双-三甲基甲硅烷基氨基化锂一起、最好是在四氢呋喃和双-三甲基甲硅烷基氨基化锂或正丁基锂中在 -100°C — $+20^{\circ}\text{C}$ 、最好是 -75°C — -40°C 的温度范围内实施。

对于方法[C]，上述的醇优选适宜于第一步，而四氢呋喃适宜于随后的环化反应的场合。

环化适宜的碱最好是上述的 n -烷基甲硅烷基锂化合物或正丁基锂。特别优选正丁基锂。

第一反应步骤在相应醇的沸点进行，而环化反应在 -70°C 至室温的温度范围内进行。

环化[D]在助剂和/或酸存在下进行。

适宜的酸一般是无机酸，例如盐酸和硫酸，或具有1-6个碳原子的有机羧酸，它们可任选地被氟、氯和/或溴取代，例如乙酸、三氟乙酸、三氯乙酸或丙酸，或具有 C_1 - C_4 烷基或芳基的磺酸，例如甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸或甲苯磺酸。盐酸是特别优选的。

酸的用量为每摩尔通式(VI)化合物1-10 mol，优选1-2 mol。

适宜的助剂是常规试剂，例如光气、碳酰二咪唑或碳酸二乙酯或氯甲酸三氯甲酯。优选碳酰二咪唑、碳酸二乙酯或氯甲酸三氯甲酯。

适宜的溶剂是上述的卤代烃类，优选二氯甲烷。

环化反应通常在 -20°C 至 100°C 、优选 -20°C 至室温的温度范围内进行。

酰化反应[E]通常在一种上述的醚或卤代烃、最好是四氢呋喃或二氯甲烷中，在 -30°C 至 50°C 、最好是 -10°C 至室温的温度范围内进行。

与二羟硼基化合物(boronic acid compound)和芳基锡化合物的偶联反应[G]同样在一种上述的醚或烃、最好是四氢呋喃或甲苯中并在钯配合物存在下进行。

适合的钯配合物是例如 $\text{Pd}[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_4$, $[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}]_2\text{PdCl}_2$ 或 $(\text{C}_6\text{H}_5\text{CN})_2\text{PdCl}_2$ 。优选 $[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}]_4\text{Pd}$ 。

反应在室温至 150°C 的温度范围内、最好在特定溶剂的沸点进行。

还原一般用氢化物在惰性溶剂中与硼氢化合物、乙硼烷类(di-boranes)或其配位化合物一起进行。

还原反应最好用氢化物例如配位硼氢化物或氢化铝, 以及硼氢化合物进行。这里特别优先选用硼氢化钠、硼氢化锂、氰基硼氢钠、氢化铝锂、氢化二(2-甲氧基乙氧基)铝钠或甲硼烷四氢吡喃。

还原反应一般在 -50°C 至溶剂的特定沸点、最好是 -20°C — $+90^\circ\text{C}$ 的温度范围内进行。

还原反应通常可采用氢在水中或在惰性有机溶剂如醇、醚或卤代烃或其混合物中用催化剂例如阮内镍、钯、钯/骨炭或铂或者用氢化物或硼氢化合物在惰性溶剂中, 若合适, 在催化剂存在下进行。

该反应最好用氢化物例如配位硼氢化物或氢化铝进行。特别优先选用硼氢化钠、氢化铝锂或氰基硼氢钠。

这里合适的溶剂是所有在反应条件下不变化的惰性有机溶剂, 优选的溶剂包括醇类, 例如甲醇、乙醇、丙醇或异丙醇, 或醚类, 例如乙醚、二氧六环、四氢吡喃、乙二醇二甲醚或二甘醇二甲醚, 或酰胺类, 例如六甲基磷酸三酰胺或二甲基甲酰胺, 或乙酸。也可以使用所述溶剂的混合物。

产生N-氧化物的氧化反应一般在一种上述的溶剂、最好是二氯甲烷中用氧化剂例如间氯过苯甲酸、过氧化氢或过乙酸、最好是间氯过苯甲酸在 $0-80^\circ\text{C}$ 、最好是 $0-40^\circ\text{C}$ 的温度范围内进行。

羟基保护基团一般采用常规方法裂解掉, 例如采用在上述的惰性溶剂中在催化剂存在下使用氢气将苄基醚氢解裂解的方法。

氨基保护基团一般也采用常规方法裂解掉，特别是，最好将Boc用盐酸在二氧六环中裂解，将Fmoc用哌啶裂解，将Z用HBr / HOAc或通过氢解裂解掉。

上述的其它衍生反应一般采用在Compendium of Organic Synthetic Methods, T. T. Harrison和S. Harrison, Wiley Interscience中发表的方法来实施。

优选提及氧化还原反应、还原胺化反应、酯基转移反应和用N-溴代琥珀酰亚胺(NBS)或N-氯代琥珀酰亚胺(NCS)的甲基卤化反应，下面将对这些反应举例说明。

烷基化反应适宜的溶剂是在反应条件下不变化的常规有机溶剂。优选的溶剂包括醚类，例如乙醚、二氧六环、四氢呋喃或乙二醇二甲醚，或烃类，例如苯、甲苯、二甲苯、己烷、氯己烷或石油馏分，或卤代烃类，例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、二氯乙烯、三氯乙烯或氯苯，或乙酸乙酯，或三乙胺，吡啶，二甲亚砷，二甲基甲酰胺，乙腈，丙酮或硝基甲烷。也可以使用所述溶剂的混合物。优选二氯甲烷，二甲亚砷和二甲基甲酰胺。

烷基化反应在上述的溶剂中于0-+150℃、最好是室温至+100℃的温度在常压下进行。

酰胺化反应和磺基酰胺化反应(sulphoamidation)一般在惰性溶剂中在碱和脱水剂存在下进行。

这里，适宜的溶剂是在反应条件下不变化的惰性有机溶剂，包括卤代烃类，例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷、三氯乙烷、四氯乙烷、1,2-二氯乙烷或三氯乙烯，烃类，例如苯、二甲苯、甲苯、己烷、环己烷或石油馏分，硝基甲烷，二甲基甲酰胺，乙腈或四氢呋喃。也可以使用这些溶剂的混合物。二氯甲烷和四氢呋喃是特别优选的。

酰胺化反应和磺基酰胺化反应适宜的碱是常规的碱性化合物。优选的碱包括碱金属和碱土金属氢氧化物，例如氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化钡，碱金属氢化物，例如氢化钠，碱金属碳酸盐或碱土金属碳酸盐，例如碳酸钠或碳酸钾，或碱金属醇化物，例如甲醇钠或乙醇钠、甲醇钾或乙醇钾或叔丁醇钾，或有机胺，例如氢氧化苄基三甲基铵、氢氧化四丁基铵、吡啶、三乙胺或N-甲基吡啶。

酰胺化反应和磺基酰胺化反应一般在0-150℃、最好是25-40℃的温度进行。

酰胺化反应和磺基酰胺化反应一般在常压下进行，也可以在减压或加压（例如在0.5-5巴范围内）下进行。

在进行酰胺化反应和磺基酰胺化反应时，碱的用量一般为每摩尔特定的羧酸1-3摩尔，优选1-1.5摩尔。

适宜的脱水剂是碳化二亚胺类，例如二异丙基碳化二亚胺、二环己基碳化二亚胺或盐酸N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳化二亚胺，或羰基化合物，例如碳酰二咪唑，或1,2-噁唑啉(1,2-oxazolium)化合物，例如2-乙基-5-苯基1,2-噁唑啉-3-磺酸酯，或丙烷磷酸酐或氯甲酸异丁酯或六氟磷酸苯并三唑基氧基-三(二甲氨基)磷或磷酸二苯酯酰胺或甲磺酰氯，若合适，在碱例如三乙胺或N-乙基吗啉或N-甲基吡啶或4-二甲氨基吡啶存在下。

水解适宜的碱是常规无机碱。优选的碱包括碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物，例如氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化钡，或碱金属碳酸盐例如碳酸钠或碳酸钾或碳酸氢钠。特别优先选用氢氧化钠或氢氧化钾。

水解适宜的溶剂是水或常规用于水解的有机溶剂。优选的溶剂包括醇类，例如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇，或醚类，例如四氢呋喃或二氧六环，或二甲基甲酰胺或二甲亚砷。特别优先选用醇类，

例如甲醇，乙醇，丙醇或异丙醇。也可以使用所述溶剂的混合物。

水解一般在 0°C — $+100^{\circ}\text{C}$ 、优选 $+20^{\circ}\text{C}$ — $+80^{\circ}\text{C}$ 的温度范围内进行。

水解一般在常压下进行。但也可以在减压或加压(例如 0.5 — 5 巴)下进行水解。

在进行水解时，碱的用量一般为每摩尔酯 1 — 3 摩尔，优选 1 — 1.5 摩尔。特别优先选用摩尔量的反应剂。

酯化一般用相应的醇在酸、最好是硫酸存在下在 0 — 150°C 、最好是 50 — 100°C 的温度范围内在常压下进行。

通式(IV)、(VIII)和(IX)化合物是已知的，或可采用常规方法来制备。

通式(VII)化合物在多数情况下是新的，可例如按上述来制备。

通式(II)化合物在某些情况下是已知的，或是新的，可通过例如将相应的胺与氯甲酸三氯乙酯在一种上述的溶剂、最好是二甲苯中于回流温度反应来制备。

通式(III)化合物在某些情况下是已知的，或者是新的，可例如由相应的羧酸开始，通过与氯甲酸异丁酯/丙酮、叠氮化钠/水或与二苯基磷酰基叠氮/四氢呋喃或与二甲苯或二氯甲烷在上述的一种碱、最好是三乙胺存在下在 -10°C 至室温反应来制备。

通式(V)和(Va)化合物在某些情况下是已知的，或是新的，可采用下述方法来制备：将氮从相应的羧酸叠氮化物中裂解掉并与相应的醇反应，或者将相应的胺与氯甲酸酯类、最好是氯甲酸苄酯在一种上述的溶剂、最好是四氢呋喃或二氧六环中在 -10°C — 200°C 、最好是 0 — 150°C 的温度范围内反应。

通式(VII)化合物在多数情况下是新的，可按上述制备。

通式(Ia)化合物是新的，可例如按[A]、[B]、[D]或[

E] 项下所述来制备。

通式[1b] 、[1c] 、[1d] 、[1e] 和[1f] 化合物是新的，可按上述制备。

通式(VI) 化合物在多数情况下是已知的，或是新的，可例如由游离胺(1a) 开始，通过与甘油醛的丙酮化物在甲醇中并在乙酸钠/ 氟基硼氢钠存在下或在四硼酸钠(sodium boranate) 和甲醇存在下在 -20°C — $+40^{\circ}\text{C}$ 、最好是 -10°C — 20°C 的温度范围内在常压下反应。

卤原子Y(通式(1f) 化合物) 在溴和碘的情况下用元素溴或碘或在银盐存在下在一种上述的溶剂、最好是二氯甲烷、乙腈或氯仿中在 -30°C — $+60^{\circ}\text{C}$ 、最好是 0°C — $+30^{\circ}\text{C}$ 的温度范围内在常压下引入。

适宜的银盐是例如四氟硼酸银、三氟甲磺酸银或三氟乙酸银。

最低抑制浓度(MIC) 通过在Iso-Sensitest琼脂(Oxoid) 上的系列稀释法来测定。对各试验物质，制备含活性化合物而其浓度均通过两倍稀释降低的一系列琼脂板。将这些琼脂板用多点接种器(Denley) 接种。将已预先稀释而使各接种点含约 10^4 菌落形成颗粒的病原菌的过夜培养物用于接种。将接种过的琼脂板在 37°C 培养。约20小时后读出病原菌的生长。MIC值($\mu\text{g}/\text{ml}$) 表示用肉眼检测不到生长的活性化合物的最低浓度。

MIC值借助于微量稀释法在BH介质中测定。将各试验物质溶于营养介质中。通过系列稀释在微滴板中制备试验物质的浓度系列。将已在营养介质中预先稀释1:250的病原菌的过夜培养物用于接种。在每种情况下，将 $100\mu\text{l}$ 接种液加至 $100\mu\text{l}$ 含活性化合物的稀释的营养液中。

将微滴板在 37°C 培养，并在约20小时后读数。MIC值($\mu\text{g}/\text{ml}$) 表示检测不到生长的活性化合物的最低浓度。

MIC 值 (μ /ml):

实施序号	Staph. 133	Staph. 48N	Staph 25701	Staph. 9TV	E. coli Neumann	Klebs. 57 USA	Psdm. Bonn
29	8	8	8	8	>64	>64	--
36	4	4	4	1	>32	>32	>32
37	1	1	1	0.5	>32	>32	>32
38	4	4	8	2	>32	>32	>32
39	0.25	0.5	0.5	0.125	>32	>32	>32
40	1	1	1	0.5	>32	>32	>32
41	2	4	4	1	>32	>32	>32
42	4	4	4	4	>64	>64	--
43	0.25	0.5	0.5	0.25	>32	>32	>32
44	2	4	2	2	>32	>32	>32
46	8	2	4	2	>64	>64	>64
47	4	2	1	1	>64	>64	>64
48	4	2	2	1	>64	>64	>64
59	1	2	1	1	>32	>32	>32

按照本发明的通式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)和(If) 化合物具有广抗菌谱，尤其是对革兰氏阳性菌和分枝菌、棒状杆菌、流感嗜血杆菌和厌氧菌，而且毒性低。这些特性使它们能够被用作人用化疗活性化合物和兽药。

本发明化合物具有广谱抗微生物的活性。革兰氏阳性菌和似细菌微生物例如支原体属(*Mycoplasma*) 可被杀灭，而且由这些病原菌引起的疾病可用这些化合物来预防、缓解和 / 或治愈。

本发明化合物尤其对细菌和似细菌微生物有活性，因此特别适用于由这样的病原菌引起的局部和全身性感染的预防和化疗用人药和兽药中。

本发明包括药用制剂，所述药用制剂除包含无毒的惰性药学上适宜的赋形剂外，还包含一种或多种按照本发明的化合物，或者由一种或多种按照本发明的活性化合物所组成。本发明还包括这些制剂的制备方法。

若合适，活性化合物还可以在一种或多种上述的赋形剂中以微囊化的形式存在。

1 治疗活性化合物在上述药用制剂中的含量应最好为浓度约是混合物总重量的0.1-99.5%，最好是约0.5-95%(重量)。

除本发明化合物外，上述药用制剂还可以包含其它药用活性化合物。

一般来讲，业已证明，不论人用或是兽用，每24小时使用本发明活性化合物的总量约为0.5-500、最好是5-100mg / kg体重是有利的，若合适，以若干单剂量的形式使用，能达到所需结果。单剂量最好包含本发明活性化合物约1-80、尤其是3-3mg / kg体重。

新化合物可按常规浓度和配剂与饲料或内酰胺酶抑制剂例如与尤

其是耐青霉素酶和棒酸的青霉素类合用。这样的配合应是例如与苯唑青霉素或双氯青霉素的配合。

本发明化合物还可与其它用于扩展作用谱并为达到增效目的的抗生素合用。

用于层析的流动相混合物:

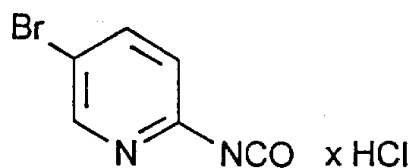
- I 二氯甲烷: 甲醇
- II 甲苯: 乙酸乙酯
- III 乙腈: 水
- IV 乙酸乙酯
- V 石油醚: 乙酸乙酯

缩写:

- Z 苄氧基羰基
- Boc 叔丁氧羰基
- DMF 二甲基甲酰胺
- Ph 苯基
- Me 甲基
- THF 四氢呋喃
- CDI 碳酰二咪唑
- DCE 二氯乙烷

起始化合物

5-溴-2-异氰酸根合吡啶盐酸盐



将78.0 ml (0.64 mol) 氯甲酸三氯乙酯在沸点滴加至搅拌着的100 g (0.58 mol) 2-氨基-5-溴吡啶在400 ml 1,2-二氯乙烷中的溶液中。加毕后, 将混合物回流沸腾2小时, 然后冷却至室温。滤出生成的沉淀, 用100 ml 1,2-二氯乙烷充分洗涤, 并在高真空下用氢氧化钠干燥, 得到98.3 g (72%) 标题化合物, 为黄色固体。

熔点: 248-254 °C (分解)

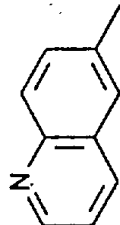
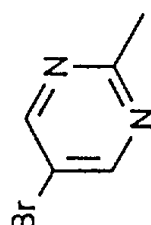
$R_f = 0.23$ (乙酸乙酯)

MS (EI) $m/z = 198$ (M)⁺

如实施例I所述, 由相应的杂芳胺通过与氯甲酸三氯甲酯反应, 得到下列异氰酸酯的盐酸盐:

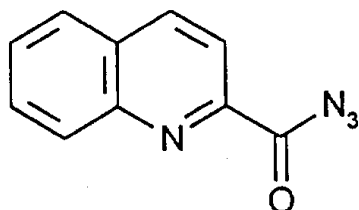
表 I:



实施例 序号	D	收率(%)	熔点 (°C)	MS (DCL, NH ₃) m/z = (M+H) ⁺
II		90	>265	171
III		75	166	200

实施例 IV

喹啉-2-酰基叠氮

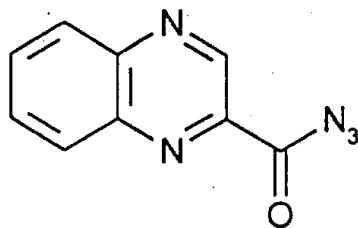


将47 ml (0.34 mol) 三乙胺加至搅拌着的冷却至-10℃的30.0 g (0.17 mol) 喹啉-2-羧酸在385 ml 无水四氢呋喃中的悬浮液中, 并将混合物在-10℃搅拌10分钟, 形成澄清的溶液。然后滴加73.0 ml (0.34 mol) 二苯基磷酰基叠氮, 并将反应混合物在冰箱中于0℃放置20小时。然后将混合物搅拌入350 ml 冰冷的稀碳酸氢钠溶液中。滤出生成的沉淀, 用水洗涤, 风干, 得到88.9 g (86%) 标题化合物, 为淡黄色固体。

$R_f = 0.35$ (甲苯: 乙酸乙酯9:1)

实施例 V

喹喔啉-2-酰基叠氮

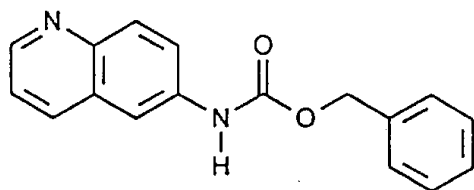


如实施例IV所述, 由2.60 g (15.0 mmol) 喹喔啉-2-羧酸得到2.87 g (96%) 相应的酰基叠氮, 为棕色粉末。

$R_f = 0.65$ (二氯甲烷: 乙酸乙酯9:1)

实施例 VI

6-苄氧基羰基氨基-喹啉



将13.0 ml (76.28 mmol) 氯甲酸苄酯用30分钟时间滴加至搅拌着的冷却至0℃的10.0 g (69.36 mmol) 6-氨基喹啉在160 ml 水和80 ml THF 中的溶液中, 并通过同时加入4 N NaOH溶液将pH保持在10。随后将混合物在0℃再搅拌2小时, 真空蒸除THF, 将残留物用3 × 50 ml 乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取液用硫酸镁干燥, 真空蒸除溶剂, 并将残留物用450 g 硅胶层析纯化(甲苯: 乙酸乙酯1:4)。得到11.60 g (60%) 标题化合物, 为结晶。

熔点: 122℃

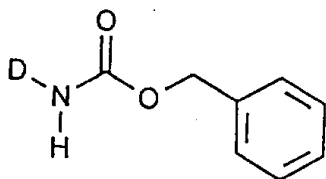
$R_f = 0.43$ (甲苯: 乙酸乙酯1:4)

MS (EI) $m/z = 278$ (M^+)

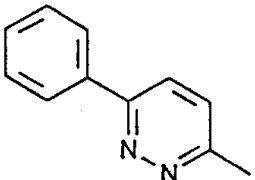
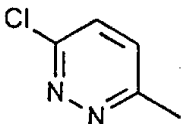
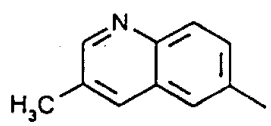
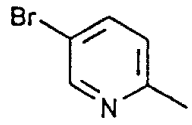
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{D}_2\text{O-DMSO}$): $\delta = 5.22$ (s, 2H, CH_2O); 7.3 - 7.5 (m, 6H, Ph, 喹啉-H); 7.78 (dd, $J = 1.5, 9$ Hz, 1H, 喹啉-H); 7.96 (d, $J = 9$ Hz, 1H, 喹啉-H); 8.17 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, 喹啉 H-5); 8.25 (d, $J = 9$ Hz, 1H, 喹啉-H); 8.77 (m, 1H, 喹啉 H-2).

如实施例6所述，由相应的芳香杂环化合物通过与氯甲酸苄酯反应，得到表II中所列的化合物：

表 II:

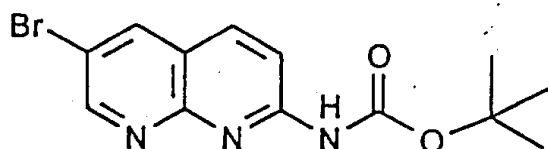


实施例 序号	D	收率(%)	熔点 [°C]	R _f / 流动相 (比率)
VII		47	85	0.69 V (1:1)
VIII		76	108	0.57 II (9:1)
IX		48		0.55 V (1:1)
X		36	151	0.43 I (9:1)
XI		86		0.59 I (100:3)

实施例 序号	D	收率(%)	熔点 [°C]	R _f / 流动相 (比率)
XII		75	180	0.63 V (1:1)
XIII		48	153	0.67 V (1:1)
XIV		64	231	0.3 II (1:1)
XV		65	198	0.8 II (1:1)

实施例XVI

N-Boc-2-氨基-6-溴-1,8-二氮杂萘



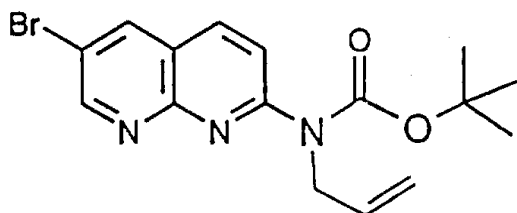
将200mg (0.893mmol) 2-氨基-6-溴-1,8-二氮杂萘 (C. Reichardt; W. Scheibelein, *Tetrahedron Lett.* 1977, 2087) 在氩气下溶于3ml 无水DMF中, 并将该溶液加至冷却至0℃的28.2mg 80% 纯NaH (0.937mmol) 在2ml 无水DMF中的悬浮液中, 温度不超过+5℃。搅拌10分钟后, 加入0.21g (0.937mmol) (Boc)₂O, 并使混合物在室温过夜。加入水, 将混合物用乙酸乙酯萃取3次, 每次30ml。将有机相用30ml 水洗涤一次, 用硫酸镁干燥并蒸发。用硅胶柱层析, 以二氯甲烷: 甲醇=100:2 洗脱, 得到114mg (收率39%) 标题化合物, 为黄色固体。

R_f 值 (二氯甲烷: 甲醇=100:2) : 0.42

熔点: >230℃

实施例XVII

N-烯丙基-N-Boc-2-氨基-6-溴-1,8-二氮杂萘



将9.7mg NaH (80% 纯品在油中; 0.324mmol) 在氩气下悬浮于2ml

无水THF中，并将悬浮液冷却至0℃。缓慢加入100mg(0.308mmol) 实施例XVI化合物的无水THF(3ml)溶液，随后将混合物于0℃搅拌10分钟，并于室温再搅拌15分钟。

加入10mg碘化四丁基铵和32μl(0.37mmol)烯丙基溴，并将混合物在室温搅拌过夜。

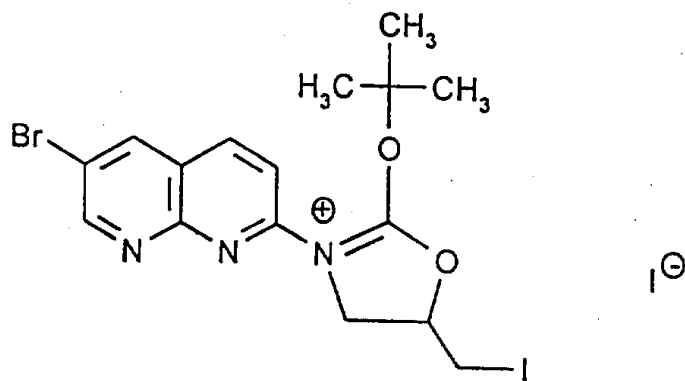
加入水，将混合物用25ml乙酸乙酯萃取3次，并将萃取液用硫酸镁干燥并浓缩。将粗产物在硅胶上用二氯甲烷:甲醇=100:1.5层析纯化，得到5.84mg(收率75%)标题化合物。

R_f值(二氯甲烷:甲醇=100:2):0.22

熔点114℃

实施例XVIII

碘化3-(6-溴-1,8-二氮杂萘-2-基)-5-碘甲基-2-(叔丁氧基)咪唑鎓



将74mg(0.203mmol)得自实施例XVII的化合物在氩气下溶于在暗色烧瓶中的5ml氯仿中。加入129mg(0.508mmol)碘，并将混合物搅拌过夜。

加入5ml 20%硫代硫酸钠溶液。分出有机相并浓缩。将残留物用

水搅拌，吸滤并用水洗涤。

将残留物在高真空下干燥，得到99 mg 产物。

熔点：210 °C (伴有分解)

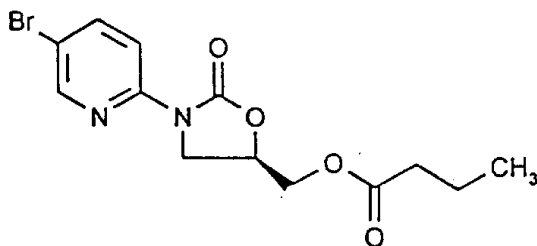
¹³C-NMR(DMSO, 75 MHz): 156.2 (d); 153.2 (s); 148.3 (s); 148.2 (d); 142.5 (s); 141.1 (d); 120.5 (s); 118.5 (s); 113.6 (d); 86.5 (s); 59.0 (d); 52.6 (t); 27.4 (q); 7.9 (t);

MS (FAB): 492 (62), 490 (50), 436 (100).

制备实施例

实施例1

(5R) - 3 - (5 - 溴吡啶 - 2 - 基) - 5 - 丁酰氧基 - 甲基 - 噁唑烷 - 2 - 酮



将2.17g (25 mmol) 溴化锂和5.46g (25 mmol) 氧化三丁基磷在73 ml 二甲苯中的悬浮液用水分离器煮沸1小时。在沸点滴加58.5 ml (0.42 mol) 三乙胺和66.6g (0.42 mol) 丁酸(R) - 缩水甘油酯的混合物，同时，用20分钟时间分批加入98.2g (0.42 mol) 得自实施例1的化合物。加毕后，将混合物再回流搅拌1小时。冷却至室温，真空蒸

除溶剂。将残留物用1kg硅胶层析(甲苯:乙酸乙酯95:5),得到37.9g(26%)标题化合物,为油状物。

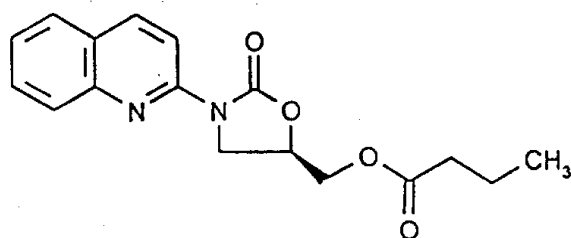
$R_f = 0.43$ (甲苯:乙酸乙酯4:1)

MS (FAB) $m/z = 343$ (M+H)⁺

¹H-NMR (250 MHz, D₆-DMSO): $\delta = 0.81$ (t, J = 7 Hz, 3H, CH₃CH₂); 1.5 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂CO); 2.29 (t, J = 7 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂CO); 3.91 (dd, J = 7 Hz, 10 Hz, 1H, H-4 反); 4.25 (dd, J = 9 Hz, 10 Hz, 1H, H-4 顺); 4.36 (m, 2H, CH₂O); 4.97 (m, 1H, H-5); 8.08 (d, J = 1 Hz, 2H, 吡啶基 H-3,4); 8.50 (d, J = 1 Hz, 吡啶基 H-6).

实施例2

(5R) - 3 - (喹啉-2-基) - 5 - 丁酰氧基甲基噁唑烷-2-酮



将51mg(0.06mmol)溴化锂和126mg(0.06mmol)氧化三丁基磷在10ml 1,3-二氯苯中的悬浮液用水分离器煮沸1小时。在沸点(浴温220℃)用10分钟时间滴加1.42ml(10.0mmol)丁酸(R)-缩水甘油酯和19.82g(10.0mmol)得自制备实施例IV的酰基叠氮在17ml 1,3-二氯苯中的混合物(气体逸出猛烈)。加毕后,将混合物再回流搅拌30分钟,然后冷却至室温。高真空下蒸除溶剂,将残留物用175g硅胶层析纯化(甲苯:乙酸乙酯9:1),得到2.51g(80%)标题化合物

，为浅色油状物。

$R_f=0.20$ (二氯甲烷)

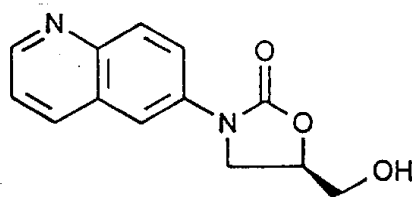
$R_f=0.34$ (甲苯: 乙酸乙酯9:1)

MS (FAB) $m/z = 315 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CD_3OD) $\delta = 0.82$ (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_3CH_2); 1.57 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 2.29 (t, $J = 7$ Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 4.25 (dd, $J = 6.5, 10$ Hz, 1H, H-4 反式); 4.4 - 4.5 (m, 3H, H-4, CH_2O); 5.00 (m, 1H, H-5); 7.48 (m, 1H, H arom); 7.68 (m, 1H, H arom); 7.83 (d, $J = 7$ Hz, 2H, 喹啉 H-6,7); 8.25 (d, $J = 8$ Hz, 1H, 喹啉 H-3); 8.36 (d, $J = 8$ Hz, 1H, 喹啉 H-4).

实施例3

(5R) - 3 - (喹啉 - 6 - 基) - 5 - 羟甲基噁唑烷 - 2 - 酮



将4.70 ml (11.78 mmol) 2.5 M 正丁基锂的正己烷溶液缓慢滴加至搅拌着的冷却至 -78°C 的3.28 g (11.78 mmol) 6-苄氧基羰基氨基喹啉和1 mg 1,10-菲咯啉水合物在30 ml 无水THF中的溶液中，直至颜色改变。然后滴加1.67 ml (11.78 mmol) 丁酸(R) - 缩水甘油酯，并用16小时时间将反应混合物温至室温。然后用15分钟时间滴加30 ml 饱和氯化铵水溶液。将水层用3 × 60 ml 乙酸乙酯萃取将有机相合并，用3 × 50 ml NaCl 溶液洗涤，用硫酸镁干燥。真空蒸发溶剂。将残留物用乙醚研制，用25 ml 乙醇重结晶，得到1.30 g (45%) 标题化合物，为无色结晶。

熔点: 165 °C

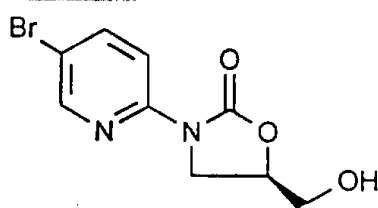
$R_f = 0.08$ (甲苯: 乙酸乙酯1:4)

MS (DCI, NH_3) $m/z = 245$ ($\text{M}+\text{H}^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) $\delta = 3.6 - 3.8$ (m, 2H, CH_2O); 4.00 (dd, $J = 7, 10$ Hz, 1H, H-4 反); 4.25 (dd, $J = 10, 10$ Hz, 1H, H-4 顺); 4.78 (m, 1H, H-5); 5.25 (t, $J = 6$ Hz, 1H, OH); 7.52 (dd, $J = 6, 9$ Hz, 1H, 喹啉 H-3); 7.92 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, 喹啉 H-5); 8.02 (d, $J = 10$ Hz, 1H, 喹啉 H-8); 8.3 (m, 2H, 喹啉 H-4,7); 8.82 (m, 1H, 喹啉 H-2).

实施例4

(5R) - 3 - (5 - 溴吡啶 - 2 - 基) - 5 - 羟甲基噁唑烷 - 2 - 酮



将185 mg (0.57 mmol) 碳酸铯加至19.6 g (57.3 mmol) 得自实施例1的化合物的无水甲醇(125 ml) 溶液中, 并将混合物于室温搅拌5小时。真空蒸除溶剂。将残留物用30 ml 乙醚搅拌。滤出沉淀, 用25 ml 水和5 ml 乙醚洗涤, 高真空干燥, 得到10.73 g (69%) 标题化合物, 为浅色结晶。

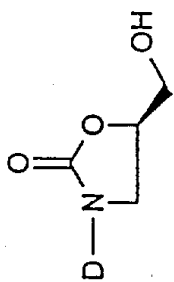
熔点: 123-124 °C

R_f 值: 0.09 (甲苯: 乙酸乙酯4:1)

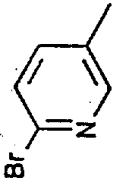
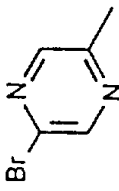
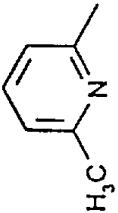
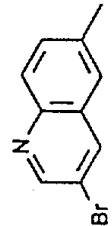
MS (DCI, NH₃) m/z = 273 (M+H)⁺

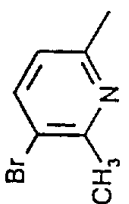
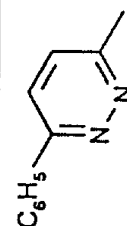
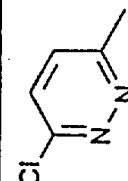
¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ = 3.68 (d, J = 5.9 Hz, 1 H, CH₂O); 3.87 (dd, J = 4, 9 Hz, 1H, CH₂O); 4.06 (dd, J = 7, 10 Hz, 1H, H-4 反); 4.26 (dd, J = 9, 10 Hz, 1H, H-4 顺); 4.75 (m, 1H, H-5); 7.92 (dd, J = 1.5 Hz, 10 Hz, 1H, 吡啶基 H-3); 8.12 (d, J = 10 Hz, 1H, 吡啶基 H-4); 8.40 (d, J = 1.5 Hz, 1H, 吡啶基 H-6).

表 1:



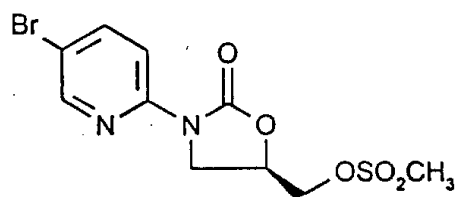
实施例 序号	D	相似的制备 方法(试剂)	收率(%)	熔点 [°C]	R _f / 流动相 (比率)	MS (FAB) m/z (M+H) ⁺
5		4 (Cs ₂ CO ₃)	63	159	0.28, II (1:1)	245
6		4 (Cs ₂ CO ₃)	29	174	0.44, II (0:100)	246
7		4 (NaHCO ₃)	5	无定形	0.20, II (1:1)	274

实施例 序号	D	相似的制备 方法(试剂)	收率(%)	熔点 [°C]	R _f / 流动相 (比率)	MS (FAB) m/z (M+H) ⁺
8		3 (BuLi)	60	185-187	0.34, I (100:5)	272
9		3 (BuLi)	12	-	0.19 II (1:1)	274
10		3 (BuLi)	78	144	0.32 I (95:5)	209
11		3 (BuLi)	86	205 (伴有分解)	0.25 I (100:5)	

实施例 序号	D	相似的制备 方法(试剂)	收率(%)	熔点 [°C]	R _f / 流动相 (比率)	MS (FAB) m/z (M+H) ⁺
12		3 (BuLi)	1	107	0.18 II (7:3)	287
13		3 (BuLi)	28	158	0.29 II (1:1)	218
14		3 (BuLi)	19	121	0.22 II (1:1)	230

实施例15

(5R)-3-(5-溴吡啶-2-基)-5-甲磺酰氧基甲基咪唑烷-2-酮



将3.27 ml (42.28 mmol) 甲磺酰氯缓慢加至搅拌着的冷却至0℃的10.5 g (38.44 mmol) 得自实施例4的化合物和6.40 ml (46.14 mmol) 三乙胺在36 ml 无水二氯甲烷中的溶液中。随后将混合物于0-5℃搅拌10分钟，并搅拌入50 ml 冰水中。分出有机碱，用20 ml 饱和碳酸氢钠溶液和20 ml 冰水洗涤，用硫酸镁干燥。真空蒸发溶剂。将残留物用50 ml 乙醚搅拌，吸滤，高真空干燥，得到12.8 g (95%) 标题化合物，为无色结晶。

熔点: 138-138.5℃

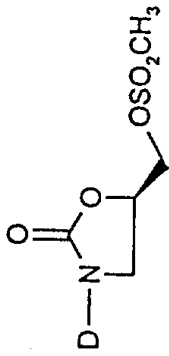
$R_f = 0.65$ (二氯甲烷: 甲醇95:5)

MS (DCI, NH_3) $m/z = 351$ ($\text{M}+\text{H}^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) $\delta = 3.25$ (s, 3H, OSO_2CH_3); 3.91 (dd, $J = 7, 10$ Hz, 1H, H-4 反); 4.27 (dd, $J = 10, 10$ Hz, 1H, H-4 顺); 4.52 (m, 2H, CH_2O); 5.02 (m, 1H, H-5); 8.09 (s, 2H, 吡啶基 H-3,4); 8.52 (s, 1H, 吡啶基 H-6).

如实施例15所述，由相应的醇获得下列甲磺酸酯(表2)：

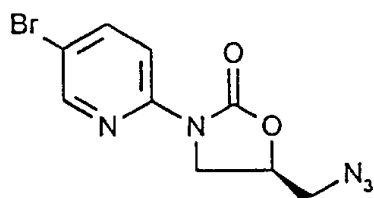
表 2:



实施例 序号	D	收率(%)	熔点 °C	R _f / 流动相 (比率)	MS (FAB) m/z (M+H) ⁺
16		98	158	0.42, II (1:1)	323
17		73	143	0.14, II (1:9)	323
18		95	-	0.32, I (100:3)	

实施例19

(5R) - 3 - (5 - 溴吡啶 - 2 - 基) - 5 - 叠氮基甲基恶唑烷 - 2 - 酮



将3.01g(46.28mmol)叠氮化钠加至搅拌着的12.5g(35.6mmol)得自实施例15的化合物的无水DMF(48ml)溶液中,并将混合物于70℃搅拌3小时。将其冷却至室温,并搅拌入100ml冰水中。滤出生成的沉淀,用50ml水和20ml石油醚洗涤并风干,得到10.1g(95%)标题化合物,为浅色结晶。

熔点: 64-67℃

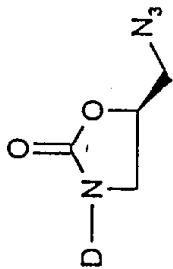
$R_f = 0.63$ (甲苯: 乙酸乙酯2:3)

MS (DCI, NH_3) $m/z = 298$ (M+H)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) $\delta = 3.73$ (m, 2H, CH_2N_3); 3.87 (dd, $J = 6, 8$ Hz, 1H, H-4 反); 4.22 (dd, $J = 8, 8$ Hz, 1H, H-4 顺); 4.92 (m, 1H, H-5); 8.08 (s, 2H, 吡啶基 H-3,4); 8.51 (s, 1H, 吡啶基 H-6).

如实施例19所述, 由相应的甲磺酸酯获得下列叠氮化物(表3)

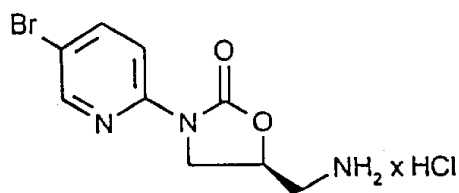
表 3:



实施例 序号	D	收率(%)	熔点 [°C]	R _f / 流动相 (比率)	MS (FAB) m/z (M+H) ⁺
20		98	107	0.56, II (4:1)	270
21		89	92	0.20, II (1:9)	270
22		82	80		298

实施例23

(5S) - 3 - (5 - 溴吡啶 - 2 - 基) - 5 - 氨基甲基噁唑烷 - 2 - 酮盐酸盐



将搅拌着的10.1g(33.9mmol)得自实施例19的化合物的1,2-二甲氧基乙烷(16.5ml)溶液加热至50℃。缓慢滴加4.68ml(4.70mmol)亚磷酸三甲酯(有气体逸出)。加毕后将混合物接着于90℃搅拌2小时。滴加6.6ml 6N HCl,接着将混合物再于90℃搅拌2小时。将其冷却至室温。滤出沉淀,用2×10ml 1,2-二甲氧基乙烷洗涤,在高真空下用NaOH干燥,得到8.9g(85%)标题化合物,为无色结晶。

熔点: 260-262℃

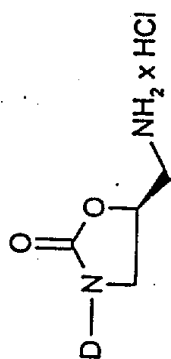
$R_f = 0.53$ (乙腈: 水4:1)

MS (EI) $m/z = 271$ (M^+)

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) $\delta = 3.28$ (m, 2H, CH_2NH_2); 3.93 (dd, J 7, 9 Hz, 1H, H-4 反); 4.28 (dd, J = 9, 9 Hz, 1H, H-4 顺); 5.00 (m, 1H, H-5); 8.05 (s, 2H, 吡啶基 H-3,4); 8.5 (m, 3H, NH_2 , 吡啶基 H-6).

如实施例23所述,通过相应的叠氮化物的反应得到下列产物(表4):

表 4:

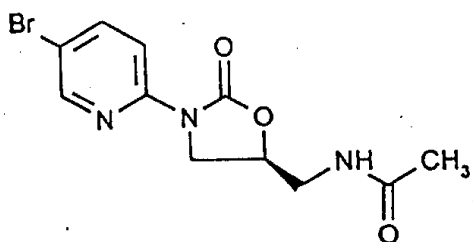


实施例 序号	D	收率 (%)	熔点 [°C]	R _f / 流动相 (比率)	MS (FAB) m/z (M+H) ⁺
24		62	216	0.54, II (4:1)	243 ^{a)}
25		87	80	0.12, II (4:1)	244
26		79		0.13, I (100:3)	-

a) MS (EI) m/z = (M⁺)

实施例27

(5S)-3-(5-溴吡啶-2-基)-5-乙酰基氨基甲基噁唑烷-2-酮



将1.03g(25.73mmol)氢氧化钠在8.4ml水中的溶液加至搅拌着的8.90g(28.84mmol)得自实施例23的化合物的THF(35ml)溶液中,于0-5℃缓慢滴加2.68ml(28.30mmol)乙酸酐的THF(3ml)溶液,并通过同时加入5N NaOH水溶液将pH保持在9。接着将混合物在0℃搅拌1小时,真空蒸除溶剂。将残留物用2×20ml水充分搅拌,分出,并用Sicapent在高真空下干燥,得到8.90g(98%)标题化合物,为无色结晶。

熔点: 166-168℃

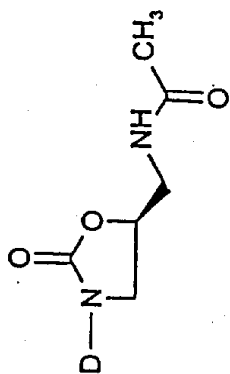
$R_f = 0.57$ (乙腈: 水95:5)

MS (EI) $m/z = 313$ (M^+)

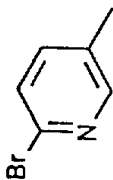
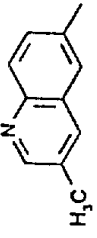
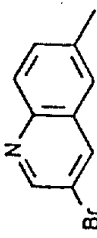
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, D_6 -DMSO) $\delta = 1.82$ (s, 3H, COCH_3); 3.42 (t, $J = 6, 5$ Hz, 2H, CH_2N); 3.84 (dd, $J = 7, 9$ Hz, 1H, H-4 反); 4.18 (dd, $J = 9, 10$ Hz, 1H, H-4 顺); 4.75 (m, 1H, H-5); 8.05 (s, 2H, 吡啶基H-3,4); 8.23 (m, 1H, NHCO); 8.50 (s, 1H, 吡啶基H-6).

如实施例27所述, 通过将相应的胺酰化, 得到下列产物(表5)

表 5:

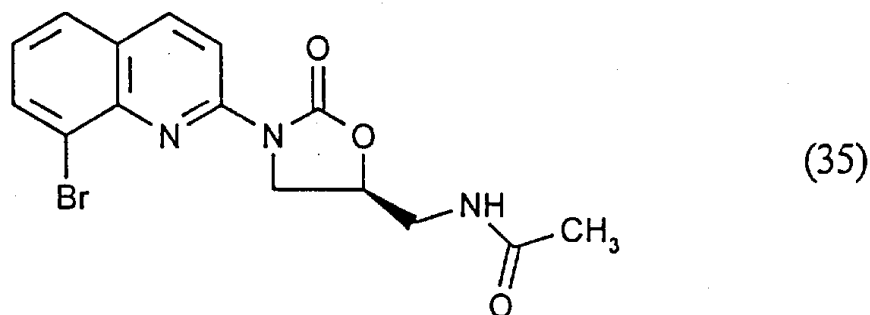
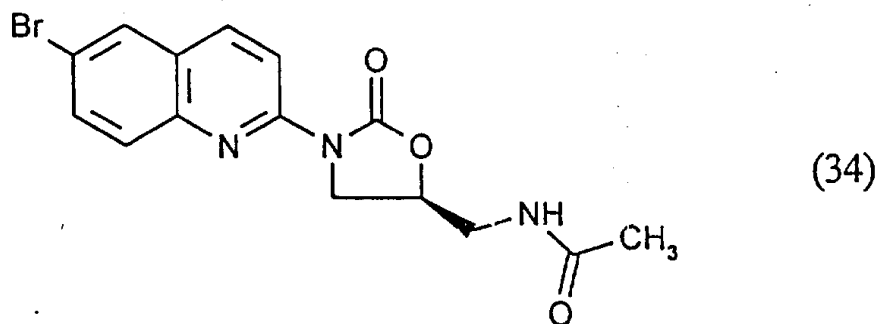


实施例序号	D	收率(%)	熔点 [°C]	R _f / 流动相 (比率)	MS (FAB) m/z (M+H) ⁺
28		80	187	0.44, I (9:1)	286
29		42	146	0.33, I (9:1)	286
30		94	242	0.58 III (9:1)	286 a)

实施例序号	D	收率(%)	熔点 [°C]	R _f / 流动相 (比率)	MS (FAB) m/z (M+H) ⁺
31		56	133	0.22 I (100:5)	
32		15	153 (伴有分解)	0.33 II (1:1)	
33		90	202	-	365

实施例34和实施例35

(5S) - 3 - (6 - 溴喹啉 - 2 - 基) - 5 - 乙酰氨基甲基恶唑烷 - 2 - 酮和(5S) - 3 - (8 - 溴喹啉 - 2 - 基) - 5 - 乙酰氨基甲基恶唑烷 - 2 - 酮



将4.36g (19.73mmol) 三氟乙酸银加至搅拌着的冷却至0℃的4.38g (15.20mmol) 得自实施例28的化合物在87ml 氯仿和56ml 乙腈中的溶液中。然后用15分钟滴加0.78ml (15.20mmol) 溴在氯仿中的标准液。除去冰浴, 接着将混合物于室温搅拌4小时。对于后处理而言, 将混合物搅拌入100ml 乙酸乙酯中, 用2×50ml 饱和碳酸氢钠溶液和50ml NaCl 溶液洗涤。将有机相用硫酸镁干燥, 真空蒸除溶剂。将残留物用50ml 乙醚/正戊烷搅拌。滤出沉淀, 在高真空下干燥, 得到5.43g (98%) 标题化合物的异构体混合物。将该混合物用540g 硅胶 (乙酸乙酯) 分离, 得到2.70g (43%) 非极性8 - 溴异构体, 为无色结晶,

熔点: 211℃

$R_f = 0.29$ (乙酸乙酯)

MS (DCI, NH_3) $m/z = 364$ (M+H)⁺

¹H-NMR (250 MHz, D_6 -DMSO) $\delta = 1.85$ (s, 3H, COCH_3); 3.50 (m, 2H, CH_2NH); 4.01 (dd, $J = 7, 10$ Hz, 1H, H-4 反); 4.45 (dd, $J = 9, 10$ Hz, 1H, H-4 顺); 4.85 (m, 1H, H-5); 7.45 (t, $J = 7$ Hz, 1H, 喹啉 H-6); 7.99 (dd, $J = 1, 7$ Hz, 1H, 喹啉 H-7); 8.11 (dd, $J = 1, 7$ Hz, 1H, 喹啉 H-5); 8.29 (m, 1H, NHCO); 8.43 (m, 2H, 喹啉 H-3,4).

和1.02 g (16%) 极性6-溴异构体,

熔点: 210-213 °C

$R_f = 0.22$ (乙酸乙酯)

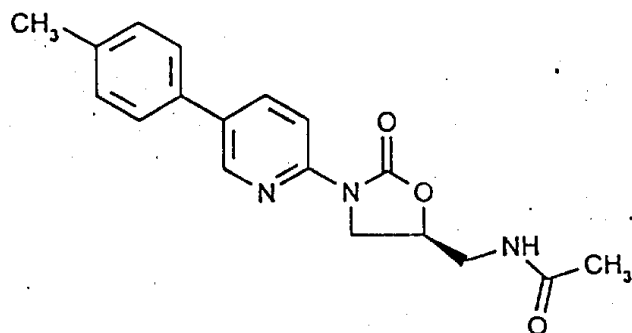
MS (DCI, NH_3) $m/z = 364$ (M+H)⁺

¹H-NMR (250 MHz, D_6 -DMSO) $\delta = 1.85$ (s, 3H, COCH_3); 3.48 (m, 2H, CH_2N); 4.00 (dd, $J = 6, 10$ Hz, 1H, H-4 反); 4.36 (dd, $J = 9, 10$ Hz, 1H, H-4 顺); 4.80 (m, 1H, H-5); 7.8 (m, 2H, 喹啉 H-7,8); 8.21 (d, $J = 1$ Hz, 1H, 喹啉 H-5); 8.27 (m, 1H, NHCO); 8.37 (s, 2H, 喹啉 H-3,4).

和830 mg (13%) 两种异构体的混合部分。

实施例36

(5S) - 3 - [5 - (4 - 甲基苯基) 吡啶 - 2 - 基] - 5 - 乙酰基氨基
甲基恶唑烷 - 2 - 酮



将104 mg (0.09 mmol) 四(三苯基膦) 钯加至搅拌着的943 mg (3.00 mmol) 得自实施例27的化合物和530 mg (3.90 mmol) 4-甲基苯基硼酸在15.4 ml THF中的溶液中, 并将混合物加热回流1小时。然后, 加入2.07 ml (4.14 mmol) 2M碳酸钠溶液, 并将混合物加热回流30小时。然后将混合物冷却, 真空蒸发溶剂。将残留物用88g硅胶(乙酸乙酯) 层析纯化, 用甲醇重结晶, 得到582 mg (60%) 标题化合物, 为无色结晶。

熔点: 186-188 °C

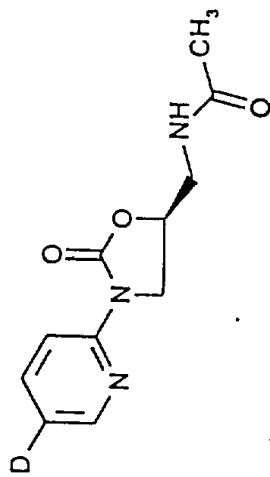
$R_f = 0.18$ (乙酸乙酯)

MS (EI) $m/z = 325$ (M)⁺

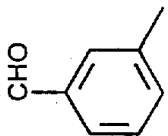
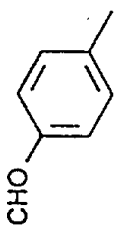
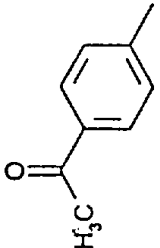
¹H-NMR (200 MHz, D₆-DMSO) $\delta = 1.85$ (s, 3H, COCH₃); 2.36 (s, 3H, CH₃); 3.45 (m, 2H, CH₂N); 3.91 (dd, $J = 7, 10$ Hz, 1H, H-4 反); 4.25 (dd, $J = 10, 10$ Hz, 1H, H-4 cis); 4.77 (m, 1H, H-5); 7.30, 7.61 (AB, $J_{AB} = 9$ Hz, 4H, 甲基-H); 8.15 (s, 2H, 吡啶基H-3,4); 8.28 (bt, $J = 6$ Hz, 1H, NHCO); 8.68 (m, 1H, 吡啶基H-6).

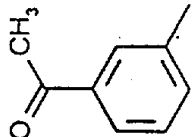
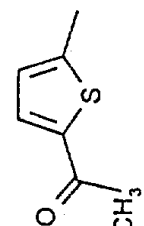
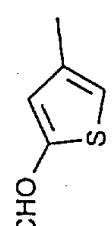
按与实施例36类似的方法制得表6和表7中所列的化合物:

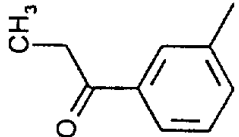
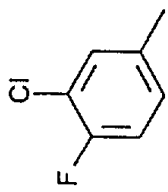
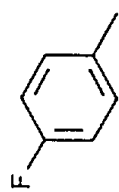
表 6:

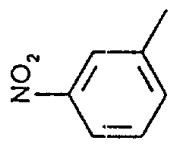
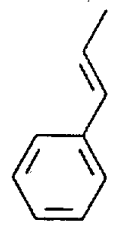
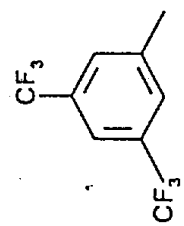


实施例序号	D	收率(%)	熔点 (°C)	R _f (乙酸乙酯)	MS (FAB) m/z (M+H) ⁺
37		42	145	0.20	312
38		65	70	0.16	340

实施例序号	D	收率(%)	熔点 (°C)	R _f (乙酸乙酯)	MS (FAB) m/z (M+H) ⁺
39	 <chem>Cc1cccc(C=O)c1</chem>	57	162	0.17	340
40	 <chem>Cc1ccc(C=O)cc1</chem>	54	120	0.15	340
41	 <chem>Cc1ccc(C(=O)C)cc1</chem>	29	221.5	0.11	354

实施例序号	D	收率(%)	熔点 (°C)	R _f (乙酸乙酯)	MS (FAB) m/z (M+H) ⁺
42		60	154	0.10	354
43		31	223	0.10	360
44		30	185	0.10	346

实施例序号	D	收率(%)	熔点 (°C)	R _f (乙酸乙酯:)	MS (FAB) m/z (M+H) ⁺
45		65	193	0.18	368
46		11	139	0.19	364
47		63	153	0.17	330

实施例序号	D	收率(%)	熔点 (°C)	R _f (乙酸乙酯)	MS (FAB) m/z (M+H) ⁺
48		52	118	0.15	357
49		49	189	0.17	338
50		33	186	0.25	448

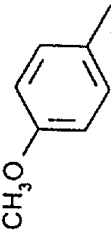
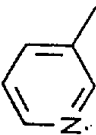
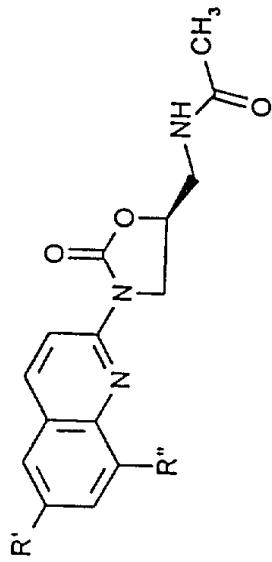
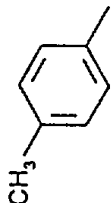
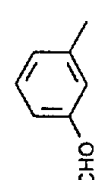
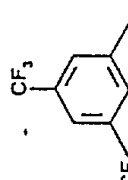
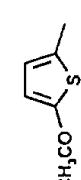
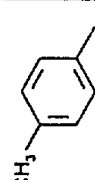
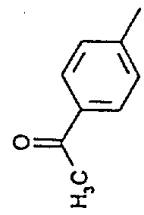
实施例序号	D	收率(%)	熔点 (°C)	R _f (乙酸乙酯)	MS (FAB) m/z (M+H) ⁺
51		50	180	0.14	342
52		46	-	0.33 I (9:1)	313

表 7:



实施例 序号	R'	R''	收率 (%)	熔点 (°C)	R _f (乙酸 乙酯)	MS (DCI, NH ₃) m/z (M+H) ⁺
53		H	37	245	0.15	410
54		H	33	236	0.19	390

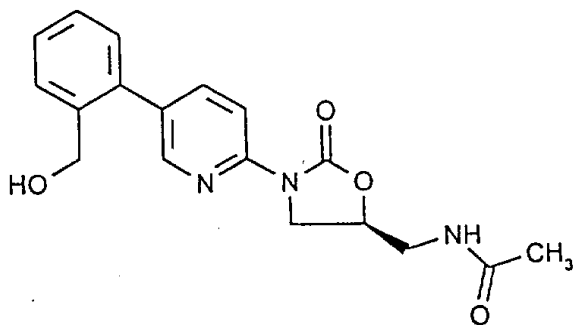
实施例 序号	R ^I	R ^{II}	收率(%)	熔点 (°C)	R _f (乙酸 乙酯)	MS (DCI, NH ₃) m/z (M+H) ⁺
55		H	44	232	0.23	376
56	H		79	Foam	0.25	390
57	H		47	208	0.54	498 ^{a)}
58	H [*]		55	235	0.16	410
59	H		48	186	0.35	376

实施例 序号	R'	R''	收率(%)	熔点 (°C)	R _f (乙酸 乙酯)	MS (DCI, NH ₃) m/z (M+H) ⁺
60		H	36	212	0.29	404

a) MS (FAB) m/z = (M+H)⁺

实施例61

(5S) - 3 - [5 - (2 - 羟甲基苯基) 吡啶 - 2 - 基] - 5 - 乙酰基氨基甲基恶唑烷 - 2 - 酮



将8 mg (0.20 mmol) 硼氢化钠加至搅拌着的冷却至0℃的88 mg (0.26 mmol) 得自实施例38的化合物的甲醇(3 ml) 溶液中, 并将混合物在0℃搅拌4小时。真空蒸除溶剂。将残留物用9 g 硅胶(乙酸乙酯) 层析纯化, 得到25 mg (27%) 标题化合物, 为无色结晶。

熔点: 从85℃开始分解

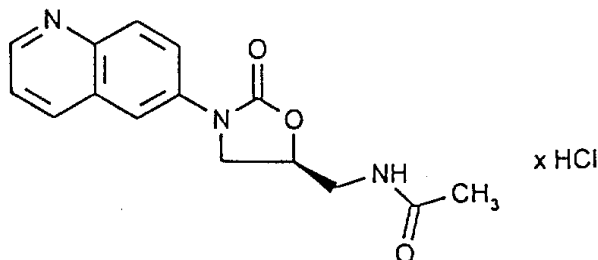
$R_f = 0.06$ (乙酸乙酯)

MS (DCI, NH_3) $m/z = 342$ (M+H)⁺

¹H-NMR (250 MHz, D_6 -DMSO) $\delta = 1.86$ (s, 3H, COCH_3); 3.46 (m, 2H, CH_2N); 4.02 (dd, $J = 8, 10$ Hz, 1H, H-4 反); 4.28 (dd, $J = 10, 10$ Hz, 1H, H-4 顺); 4.40 (d, $J = 6$ Hz, 2H, CH_2O); 4.76 (m, 1H, H-5); 5.21 (t, 1H, OH); 7.3 - 7.6 (m, 4H, H: 芳环); 8.91 (dd, $J = 1.5, 9$ Hz, 1H, 吡啶基H-4); 8.12 (d, $J = 9$ Hz, 1H, 吡啶基H-3); 8.27 (m, 1H, CONH); 8.40 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, 吡啶基H-6).

实施例62

盐酸(5S)-3-(喹啉-6-基)-5-乙酰基氨基甲基噁唑烷-2-酮

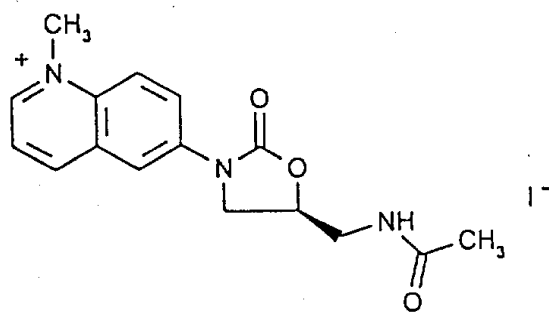


将5 ml 1N氯化氢气体在乙醚中的溶液滴加至搅拌着的285 mg (1.00 mmol) 得自实施例29的化合物在5 ml 无水二氧六环中的溶液中。接着将混合物在室温搅拌30分钟。加入20 ml 乙醚，将混合物充分搅拌，滤出沉淀。将沉淀溶于30 ml 水中，使该溶液强制通过“微孔膜”(0.2 μ) 并冰冻干燥。得到300 mg (93%) 标题化合物，为无色冻干物，将其在高真空下用NaOH干燥。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, D_2O) δ = 2.02 (s, 3H, COCH_3); 3.71 (m, 2H, CH_2N); 4.15 (dd, J = 10 Hz, 1H, H-4 反); 4.43 (dd, J = 10, 10 Hz, 1H, H-4 顺); 5.02 (m, 1H, H-5); 8.07 (dd, J = 6, 9 Hz, 1H, 喹啉 H-3); 8.16 (d, J = 1 Hz, 1H, 喹啉 H-5); 8.23 (d, J = 10 Hz, 1H, 喹啉 H-8); 8.50 (dd, J = 1, 10 Hz, 1H, 喹啉 H-7); 9.05 (m, 2H, 喹啉 H-2, 4).

实施例63

碘化(5S)-3-(1-甲基喹啉-6-基)-5-乙酰基氨基甲基噁唑烷-2-酮



将0.35 ml (5.05 mmol) 碘甲烷加至搅拌着的314 mg (1.10 mmol) 得自实施例29的化合物在3 ml 无水乙腈中的溶液中，并将混合物于室温搅拌2小时，生成浅色沉淀。加入50 ml 乙醚，将混合物充分搅拌10分钟。滤出沉淀，用5 ml 乙醚洗涤，并在高真空下干燥，得到451 mg (96%) 标题化合物，为浅色结晶。

熔点: 196 °C (伴有分解)

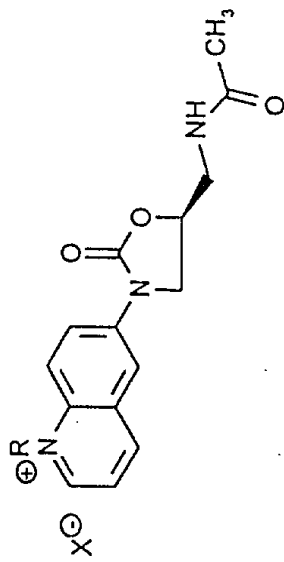
$R_f = 0.06$ (乙腈/水4:1)

MS (FAB): 300 (M^+ , 100) 游离阳离子

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$, TMS): 9.4 (d, $J = 6\text{ Hz}$, 1H); 9.22 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H); 8.7 (dd, $J = 12\text{ Hz}$, $J = 3\text{ Hz}$, 1H); 8.56 (d, $J = 12\text{ Hz}$, 1H); 8.25 - 8.4 (m, 2H); 8.15 (dd, $J = 8\text{ Hz}$, $J = 6\text{ Hz}$, 1H); 4.8 - 4.95 (m, 1H); 4.62 (s, 3H); 4.33 (t, $J = 10\text{ Hz}$, 1H); 3.95 (dd, $J = 10\text{ Hz}$, $J = 7\text{ Hz}$, 1H); 3.45 - 3.57 (m, 2H); 1.83 (s, 3H).

1 按照实施例63所述制得表8中所列的化合物:

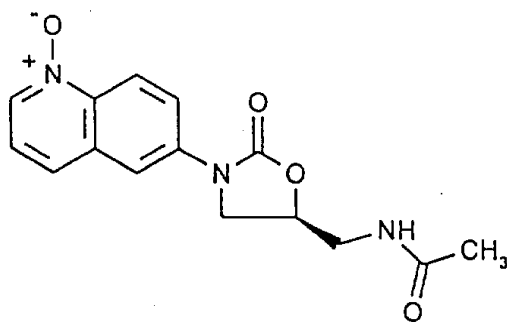
表 8:



实施例序号	R-	X	收率(%)	熔点 (°C)	R _f , 流动相(比率)	MS (FAB) m/z (M) ⁺
64	C ₂ H ₅	I	59	76	0.06, III (4:1)	314

实施例65

(5R) - 3 - (喹啉 - 6 - 基) - 5 - 乙酰基氨基甲基噁唑烷 - 2 - 酮 N - 1 - 氧化物



将832 mg (3.85 mmol) 80% n-氯过苯甲酸加至搅拌着的500 mg (1.75 mmol) 得自实施例29的化合物的二氯甲烷(5 ml) 溶液中, 并将混合物于室温搅拌16小时。然后将反应混合物搅拌入20 ml 10%的亚硫酸钠水溶液中。分出水相并真空蒸发。加入25 ml 甲苯和1.5 g 硅胶, 并将混合物再次蒸发。将残留物用50 g 硅胶(二氯甲烷: 甲醇4:1) 层析纯化。将含产物的流份合并, 加入200 ml 乙醚。滤出生成的沉淀, 并在高真空下干燥, 得到453 mg (86%) 标题化合物, 为无色结晶。

熔点: 191 °C (分解)

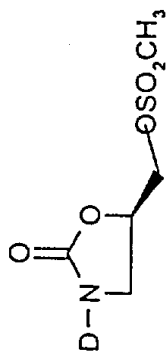
$R_f = 0.15$ (二氯甲烷: 甲醇9:1)

MS (FAB) $m/z = 302$ (M+H)⁺

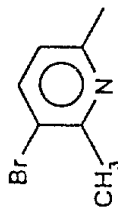
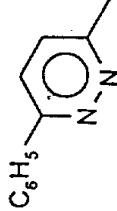
¹H-NMR (300 MHz, D₆-DMSO): $\delta = 1.85$ (s, 3H, COCH₃); 3.50 (m, 2H, CH₂N); 3.91 (dd, J = 7, 10 Hz, 1H, H-4 反); 4.28 (dd, J = 10, 10 Hz, 1H, H-4 顺); 4.82 (m, 1H, H-5); 7.3 - 7.5 (m, 2H); 7.9 (m, 1H); 8.0 (s, 1H, 喹啉 H-5); 8.3 (m, 1H); 8.50 (m, 1H, 喹啉 H-2).

按与实施例15类似的方法制得表9中所列的化合物:

表 9

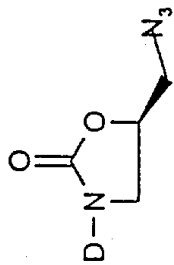


实施例序号	D	收率(%)	熔点 (°C)	R _f /流动相 (比率)	MS(FAB) m/z (M+H) ⁺
66		93	164	0.3 II (1:1)	324
67					
68		96	Oil	0.43 II (2:3)	287
69		22	-	-	-
70		39	-	-	-

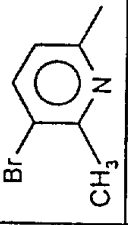
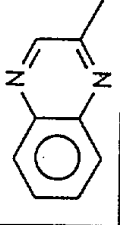
实施例序号	D	收率(%)	熔点 (°C)	R _f 流动相 (比率)	MS(FAB) m/z (M+H) ⁺
71	 <chem>Cc1cc(Br)nn1</chem>	53	118	0.27 IV (7:3)	365
72	 <chem>Cc1cc(Cc2ccccc2)nn1</chem>	63	222	0.22 II (1:1)	350

按与实施例19类似的方法制得表10中所列的化合物:

表 10



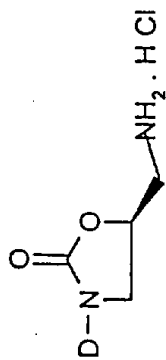
实施例序号	D	收率(%)	熔点(°C)	R _f /流动相 (比率)	MS(FAB) m/z (MH+) ⁺
73		80	-	0.80 I (95:5)	233
74		50	-	0.28 II (1:1)	-
75		28	-	0.12 II (1:1)	-
76		96	144	0.60 IV	297

实施例序号	D	收率(%)	熔点 (°C)	R _f /流动相 (比率)	MS(FAB) m/z (M+H) ⁺
77		-	-	-	-
78		88	103	0.35 II (1:1)	270 ^{a)}

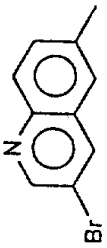
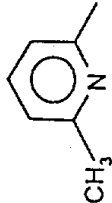
a) MS (EI) m/z = M⁺

按与实施例23类似的方法制得表II中所列的化合物:

表 II



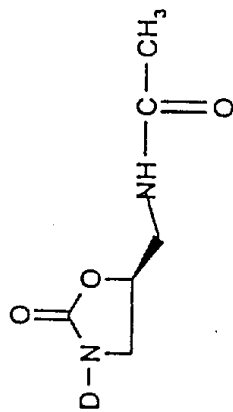
实施例序号	D	收率(%)	熔点 (°C)	R _f /流动相 (比率)	MS(FAB) m/z (MH+) ⁺
79		83	253	0.28 III (4:1)	224 ^{a)}
80		75	273	0.24 III (4:1)	271
81		98	-	-	-

实施例序号	D	收率(%)	熔点 (°C)	R _f 流动相 (比率)	MS(FAB) m/z (M+H) ⁺
82		75	-	-	-
83		75	-	0.21 III (9:1)	207 ^{a)}

a) MS (EI) m/z = M⁺

按与实施例21类似的方法制得表12中所列的化合物:

表 12

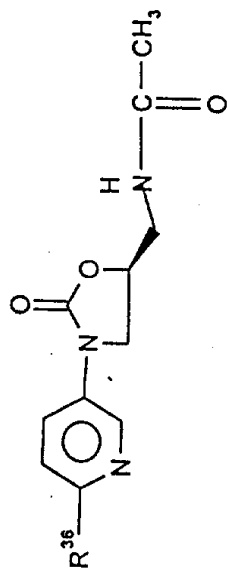


实施例序号	D	收率(%)	熔点 (°C)	R _f /流动相 (比率)	MS(FAB) m/z (M+H) ⁺
84		58	121	0.20 I (95:5)	249 ^{a)}
85		86	200	0.54 I (9:1)	313

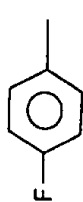
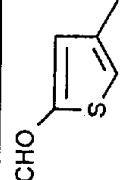
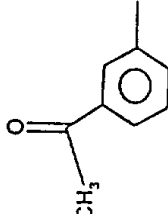
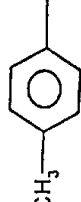
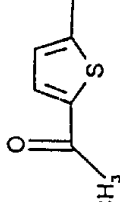
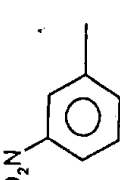
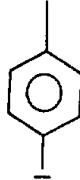
a) MS (EI) m/z = M⁺

按与实施例36类似的方法制得表13和14中所列的化合物：

表 13



实施例序号	R ³⁶	收率(%)	熔点 (°C)	R _f /流动相 (比率)	MS(FAB) m/z (M+H) ⁺
86		76	208 (伴有分解)	0.21 I (100:5)	353
87		93	202 (伴有分解)	0.26 I (100:5)	311
88		88	194 (伴有分解)	0.18 I (100:5)	339
89		91	172 (伴有分解)	0.09 I (100:5)	339

实施例序号	R ³⁶	收率(%)	熔点 (°C)	R _f /流动相 (比率)	MS(FAB) m/z (M+H) ⁺
90		99	205 (伴有分解)	0.24 I (100:5)	330
91		75	195 (伴有分解)	0.19 I (100:5)	346
92		84	204 (伴有分解)	0.23 I (100:5)	353
93		96	203 (伴有分解)	0.38 I (100:5)	325
94		54	>210 (伴有分解)	0.25 I (100:5)	359
95		66	204	0.29 I (100:5)	356
96		82	206 (伴有分解)	0.34 I (100:5)	345

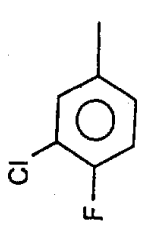
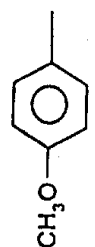
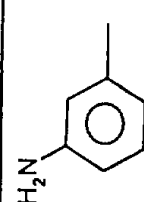
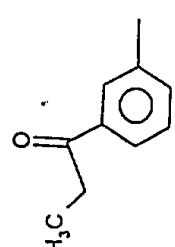
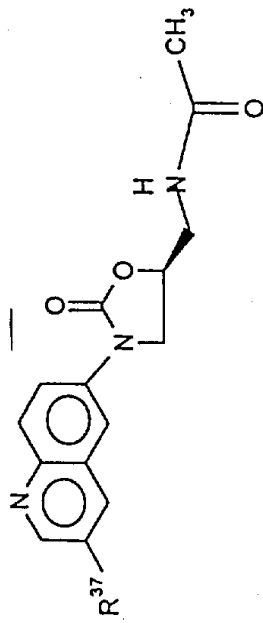
实施例序号	R ³⁶	收率(%)	熔点 (°C)	R _f /流动相 (比率)	MS(FAB) m/z (M+H) ⁺
97		84	202 (伴有分解)	0.2 I (100:5)	363
98		92	190 (伴有分解)	0.25 I (100:5)	341
99		79	191 (伴有分解)	0.09 I (100:5)	326
100		82	198 (伴有分解)	0.27 I (100:5)	367

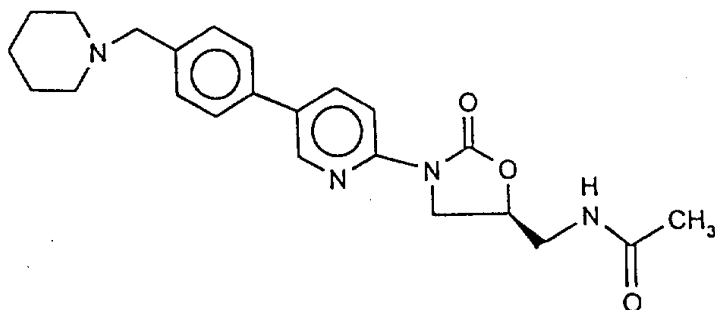
表 14



实施例 序号	R ³⁷	收率(%)	熔点 (°C)	R _f 流动相 (比率)	MS(FAB) m/z (M+H) ⁺
101		14	228 (伴有分解)	0.5 I (100:5)	380
102		64	159 (伴有分解)	0.35 I (100:5)	390
103		40	207 (伴有分解)	0.21 I (100:5)	404
104		65	211 (伴有分解)	0.45 I (100:5)	-
105		18	200 (伴有分解)	0.4 I (100:5)	362

实施例106

(5S)-3-[5-(4-哌啶-1-基)苯基]吡啶-2-基]-5-乙酰基氨基甲基噁唑烷-2-酮



将0.37 ml (1.26 mmol) 四异丙氧基钛加至搅拌着的340 mg (1.00 mmol) 得自实施例40的醛和86 mg (1.00 mmol) 哌啶在10 ml 二氯甲烷中的溶液中, 并将混合物在室温搅拌1小时, 形成澄清的溶液。然后真空蒸除溶剂, 将残留物溶于2 ml 乙醇中。加入44 mg (0.67 mmol) 氰基硼氢钠, 并将混合物于室温搅拌18小时。真空蒸除溶剂, 将残留物溶于40 ml 乙酸乙酯和水1:1的混合物中。分出有机相, 用2 × 10 ml 水和10 ml NaCl 溶液洗涤, 并用硫酸镁干燥, 蒸发溶剂, 将残留物用80 g 硅胶 (二氯甲烷: 甲醇9:1) 层析, 得到187 mg (46%) 标题化合物, 为无色结晶。

熔点: 154-155 °C

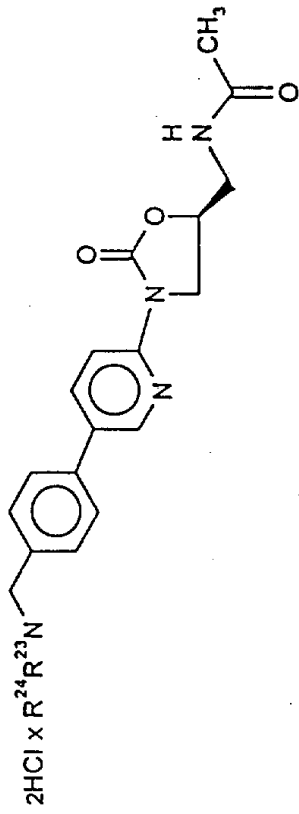
$R_f = 0.20$ (二氯甲烷: 甲醇9:1)

MS (FAB) $m/z = 409$ (M+H)⁺


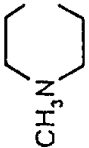
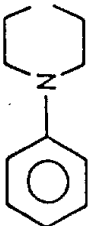
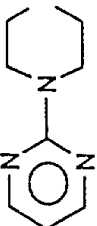
¹H-NMR (200 MHz, D₆-DMSO); $\delta = 1.3 - 1.6$ (m, 6H, CH₂); 1.84 (s, 3H, COCH₃); 2.33 (m, 4H, CH₂N); 3.45 (m, 4H, CH₂N); 3.91 (dd, I = 8.10 N₂, 1H, H-4 反); 4.25 (dd, I = 10, 10 N₂, 1H, H-4 顺); 4.78 (m, 9H, H-5); 7.40, 7.68 (AB, I = 9 H₂, 芳H); 8.13 (s, 2H, 吡啶基H-3,4); 8.25 (m, 1H, NHCO); 8.70 (m, 1H, 吡啶基H-6).

如实施例106所述，通过将得自实施例40的醛还原胺化并将其转化成相应的盐酸盐(类似于实施例62)以冻干物形式获得表15中所列的化合物：

表 15:

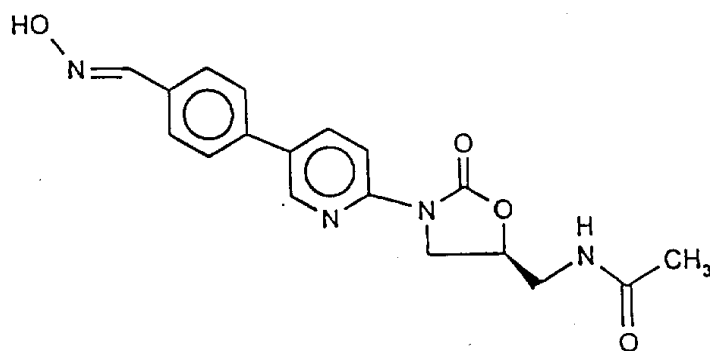


实施例 序号	R ²³ 与R ²⁴ 一起 或 R ²³ 和 R ²⁴	收率(%)	R _f /流动相 (比率)	MS (FAB m/z (M + H) ⁺)
107		41	0.11 I (9:1)	408
108		39	0.49 I (9:1)	410 ^{a)}

实施例 序号	R ²³ 与R ²⁴ 一起或 R ²³ 和R ²⁴	收率(%)	R ⁴ 流动相 (比率)	MS (FAB m/z (M+H) ⁺)
109		20	0.15 I (9:1)	380 ^{a)}
110	 CH ₃ N	27	0.11 I (9:1)	424
111		25	0.53 I (9:1)	486
112		20	0.49 I (9:1)	488

实施例113

(5S) - 3 - [5 - (4 - 肟基甲基) 苯基) 吡啶 - 2 - 基] - 5 - 乙酰基氨基甲基恶唑烷 - 2 - 酮



将0.33 ml (4.00 mmol) 吡啶和278 mg (4.00 mmol) 盐酸胍加至搅拌着的340 mg (1.00 mmol) 得自实施例40的醛的乙醇(15 ml) 悬浮液中, 并将混合物加热回流1小时。将混合物冷却, 加入15 ml 水。滤出沉淀, 并用水洗涤几次, 用Sicapent在真空下干燥, 得到173 mg 标题化合物, 为无色结晶。

熔点: 233-234 °C

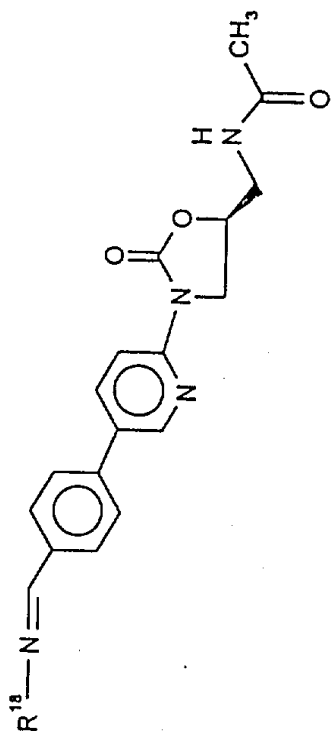
R_f = 0.29 (二氯甲烷: 甲醇9:1)

MS (DCI, NH₃) m/z = 355 (M+H)⁺

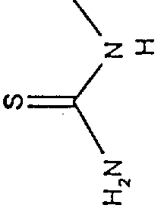
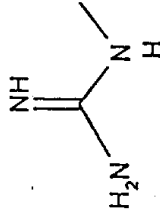
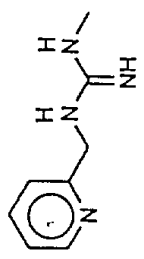
¹H-NMR (250 MHz, D₆-DMSO); δ = 1.85 (s, 3H, COCH₃); 3.46 (m, 2H, CH₂N); 3.92 (dd, I = 8, 10 Hz, 1H, H-4 反); 4.27 (dd, I = 10, 10 Hz, 1H, H-4 顺); 4.78 (m, 1H, H-5); 7.71, 7.79 (AB, I = 11 Hz, 4H, 芳 H); 8.20 (m, 2H, 吡啶基H-3,4); 3,4); 8.26 (m, 1H, NHCO); 8.72 (bs, 1H, 吡啶基H-6).

如实施例113所述，通过将得自实施例40的醛与相应的化合物缩合制得表16中所列的化合物：

表 16

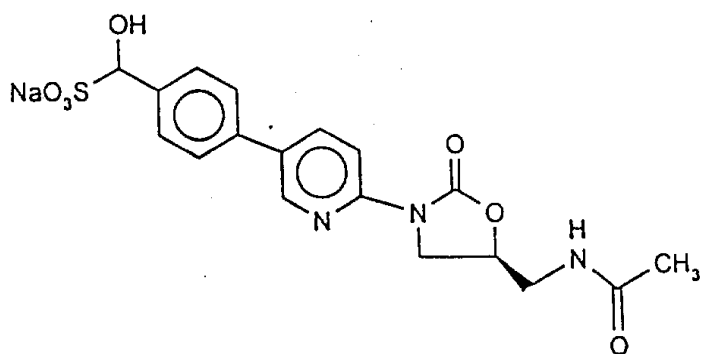


实施例序号	R ¹⁸	收率(%)	熔点 [°C]	R _f /流动相 (比率)	MS (FAB) m/z (M + H) ⁺
114		90	206	0.14 I (9:1)	444
115		81	275	0.15 I (9:1)	397

实施例序号	R ¹⁸	收率(%)	熔点 [°C]	R _f /流动相 (比率)	MS (FAB) m/z (M + H) ⁺
116		92	272	0.35 I (9:1)	413
117		58	235	0.01 III (8:2)	396
117 a)		96	255	0.05 I (9:1)	487

实施例118

(5S) - 3 - [5 - (4 - 甲酰基苯基) 吡啶 - 2 - 基] - 5 - 乙酰基氨基
甲基噁唑烷 - 2 - 酮亚硫酸氢盐加合物



将搅拌着的232 mg (0.50 mmol) 得自实施例40的醛和0.2 ml 39 %
亚硫酸氢钠水溶液在20 ml 乙醇中的混合物加热回流。冷却后，滤出沉
淀，用乙醇洗涤，采用Sicapent在真空下干燥，得到225 mg (98 %)
标题化合物，为无色结晶。

熔点： >310 °C

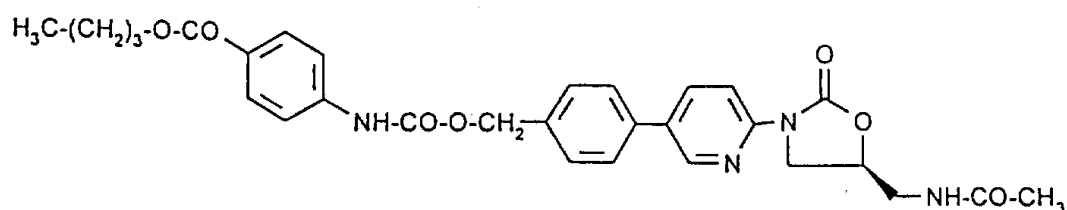
R_f = 0.29 (二氯甲烷： 甲醇9:1)

MS (FAB) m/z = 420 (M)⁺

¹H-NMR (200 MHz, D₆-DMSO); δ = 1.90 (s, 3H, COCH₃); 3.48 (m, 2H, NCH₂); 3.92
(dd, I = 8, 10 Hz, 1H, H-4 反); 4.26 (dd, I = 10, 10 Hz, 1H, H-4 顺); 4.75 (m, 1H,
H-5); 5.01, (d, I = 5 Hz, 1H, CHOH); 5.92 (d, 5 Hz, 1H, CHOH); 7.57 (m, 2H,
芳 H); 8.18 (s, 2H, 吡啶基H-3,4); 8.30 (m, 1H, NHCO); 8.70, (s, 1H, 吡啶基
H-6).

实施例119

(5S) - 3 - [5 - ((4 - (正丁氧基羰基苯基) 氨基羰基) 氧基甲基) 苯基) 吡啶 - 2 - 基] - 5 - 乙酰基氨基甲基恶唑烷 - 2 - 酮



将0.11 ml (0.77 mmol) 三乙胺和61 mg (0.28 mmol) 4-异氰酸根合苯甲酸正丁酯加至搅拌着的80 mg (0.25 mmol) 得自实施例120的醇的二氯甲烷(35 ml) 溶液中, 形成大量沉淀。接着将混合物于室温搅拌1小时。滤出沉淀, 用3 × 5 ml 二氯甲烷洗涤, 采用Sicapent在高真空下干燥, 得到82 mg (77%) 标题化合物, 为无色结晶。

熔点: 233-234 °C

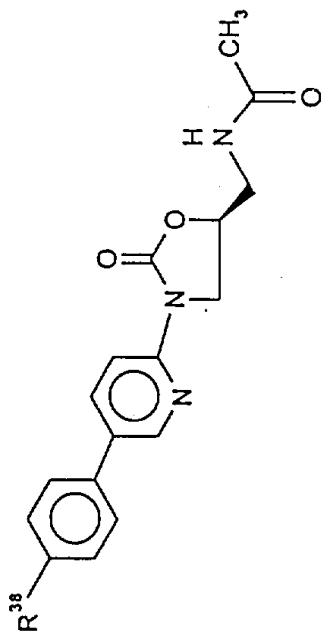
R_f = 0.43 (二氯甲烷: 甲醇9:1)

MS (DCI, NH₃) m/z = 561 (M+H)⁺

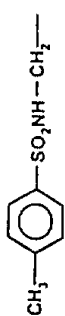
¹H-NMR (200 MHz, D₆-DMSO); δ = 0.93 (t, I = 6.5 Hz, 3H, CH₃); 1.40 (m, 2H, CH₂); 1.70 (m, 2H, CH₂), 1.82 (s, 3H, COCH₃); 3.46 (m, 2H, CH₂N); 3.92 (dd, I = 8, 10 Hz, 1H, H-3 反); 4.25 (m, 3H, 4 顺, CH₂OCO); 4.75 (m, 1H, H-5); 5.25 (2, 2H, CH₂O); 7.55, 7.61, 7.77, 7.90 (AB, I 10 Hz, 8H, C₆NH₄); 8.18 (s, 2H, 吡啶基H-3,4); 8.28 (m, 1H, NHCO); 8.73 (s, 1H, 吡啶基H-6); 10.23 (s, 1H, NHCOO).

按与上述实施例相类似的方法制得表17中所列的化合物:

表 17

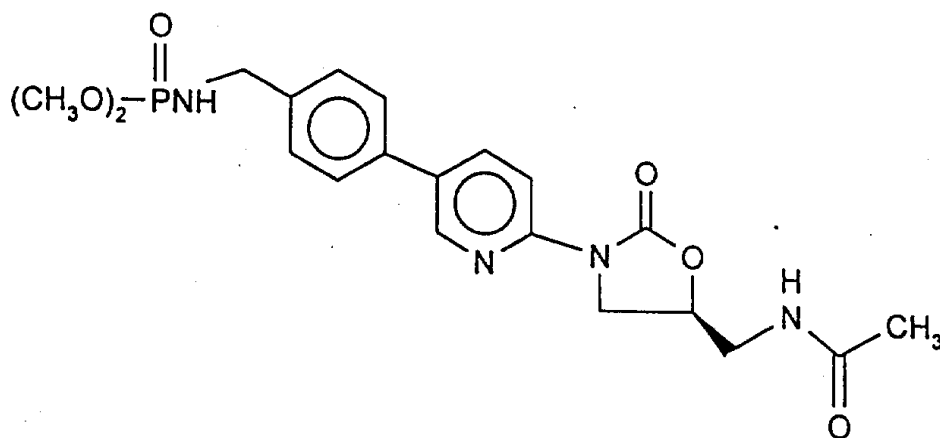


实施例 序号	R ³⁸	制备方法所类似 的实施例序号	收率(%)	熔点 [°C]	RF/ 流动相 (比率)	MS (FAB) m/z (M+H) ⁺
120	HO-CH ₂ -	60	81	175	0.29 I (9:1)	342
121	CH ₃ SO ₂ O-CH ₂ -	15	86	168	0.42 I (9:1)	420
122	N ₃ -CH ₂ -	19	59	142	0.46 I (9:1)	367
123	2 HCl x H ₂ N-CH ₂ -	23	46		0.02 I (9:1)	341

实施例 序号	R ³⁸	制备方法所类似 的实施例序号	收率(%)	熔点 [°C]	R ³⁷ 流动相 (比率)	MS (FAB) m/z (M+H) ⁺
124	CH ₃ CONH-CH ₂ -	27	68	215	0.24 I (9:1)	383
125	CHONH-CH ₂ -	27				
126		15	76	无定形	0.32 I (9:1)	495

实施例127

(5S) - 3 - [5 - (4 - 二甲氧基磷酰基氨基甲基) 苯基) 吡啶 - 2 - 基] - 5 - 乙酰基氨基甲基噁唑烷 - 2 - 酮



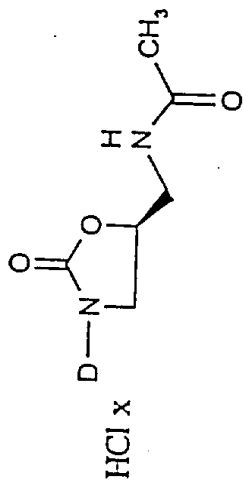
将搅拌着的310 mg (0.85 mmol) 得自实施例122中的叠氮化物的二甲氧基甲烷(1.5 ml) 溶液加热至70℃, 并缓慢滴加0.12 ml (1.02 mmol) 亚磷酸三甲酯(有气体逸出) 。然后将混合物于70℃搅拌2小时, 将其冷却并倒入30 ml 乙酸乙酯: 水: 1:1混合物中。分出有机相, 用硫酸镁干燥, 蒸发溶剂。将残留物用15 g 硅胶(二氯甲烷: 甲醇 97:3) 层析, 得到213 mg (56%) 标题化合物, 为无色结晶。

熔点: 131-132℃

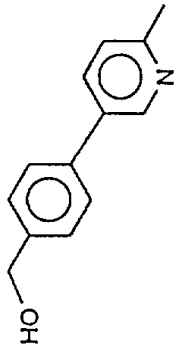
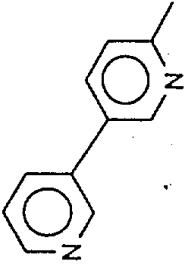
R_f = 0.28 (二氯甲烷: 甲醇9:1)

按实施例62所述, 制得表18中所列的盐酸盐:

表 18

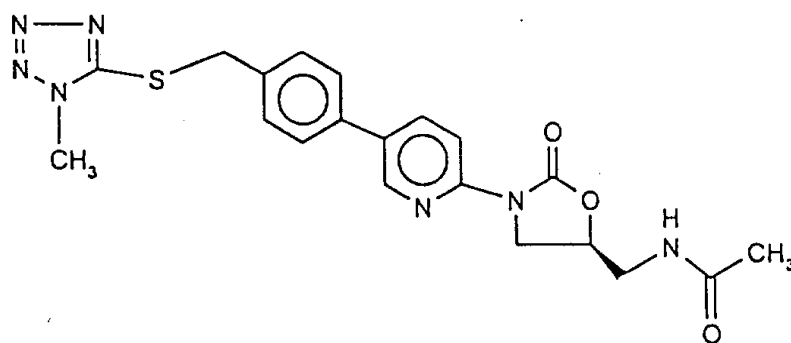


实施例序号	D	收率(%)	熔点 [°C]	R _f 流动相 (比率)	MS (FAB) m/z (M + H) ⁺
128		90	211	0.67 III (8:2)	365
129		81	冻干物	0.58 II (9:1)	287

实施例序号	D	收率(%)	熔点 [°C]	R _f 流动相 (比率)	MS (FAB) m/z (M + H) ⁺
130	<p>D</p> 	86	冻干物	0.30 I (9:1)	-
131		82	冻干物	0.32 I (9:1)	313

实施例132

(5S)-3-[5-(4-甲基-1H-四唑-5-基硫甲基)苯基]吡啶-2-基]-5-乙酰基氨基甲基恶唑烷-2-酮



将0.05 ml (0.32 mmol) 三乙胺和36 mg (0.31 mmol) 1-甲基四唑-5-硫醇加至122 mg (0.29 mmol) 得自实施例121的甲磺酸酯的乙腈(2 ml) 溶液中, 并将混合物于室温搅拌1小时。然后加入1 g 硅胶, 真空蒸除溶剂, 将残留物用10 g 硅胶(乙酸乙酯) 层析纯化, 得到72 mg (57%) 标题化合物, 为无色结晶。

熔点: 154-155 °C

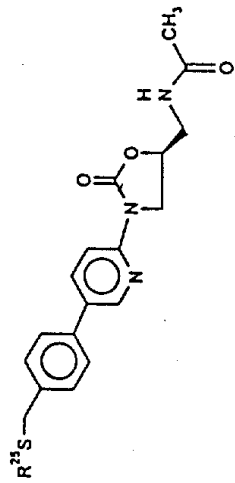
R_f = 0.10 (乙酸乙酯)

MS (DCI, NH_3) m/z = 440 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

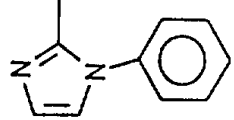
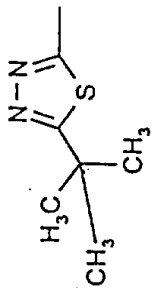
¹H-NMR (300 MHz, D_6 -DMSO); δ = 1.85 (s, 3H, COCH_3); 3.45 (m, 2H, CH_2N); 3.89 (s, 3H, NCH_3); 3.91 (m, 1H, H-4 反); 4.26 (dd, I. 10, 10 Hz, 1H, H-4 顺); 4.58 (s, 2H, CH_2); 4.77 (m, 1H, H-5); 7.50, 7.68 (AB, I=9 Hz, 4H, Harom); 8.16 (s, 2H, 吡啶基 H-3,4); 8.25 (m, 1H, NHCO); 8.70 (s, 1H, 吡啶基 H-6).

如实施例132所述，通过使甲磺酸酯与相应的杂芳基硫醇反应制得表19中所列的化合物：

表 19

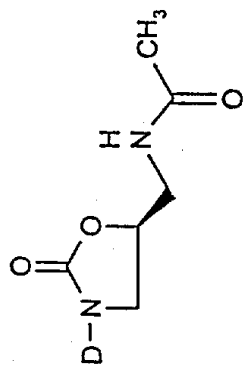


实施例 序号	R ²⁵	收率(%)	熔点	R _f / 流动相 (比率)	MS (FAB) m/z (M + H) ⁺
133		60	172	0.15 IV	488

实施例 序号	R ²⁵	收率(%)	熔点	R _f / 流动相 (比率)	MS (FAB) m/z (M + H) ⁺
134		40	101	0.40 I (95:5)	
135		55	164	0.15 IV	498

按实施例65所述, 获得表20中所列的N-氧化物:

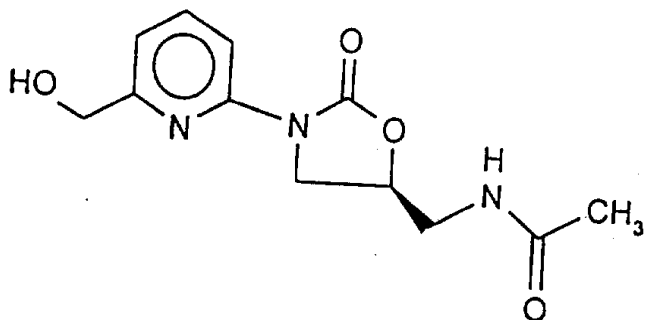
表 20



实施例 序号	D	收率	起始物所 得自的实 施例序号	熔点 [°C]	R _f /流动相 (比率)	MS (FAB) m/z (M + H) ⁺
136		83	49	173	0,06 I(9:1)	266

实施例137

(5S)-3-[6-(羟甲基)吡啶-2-基]-5-乙酰基氨基甲基恶唑烷-2-酮



将18.50 ml (131.00 mmol) 三氟乙酸酐用6分钟时间加至搅拌着的冷却至0℃的5.80 g (21.88 mmol) 得自实施例138的N-氧化物在50 ml 无水DMF中的溶液中。然后除去冷却浴,接着将混合物于室温搅拌1小时。然后将反应混合物搅拌入130 ml 冰冷的饱和亚硫酸钠溶液中,并将混合物充分搅拌1小时,其间将其温热至室温。将水相用50 ml 乙酸乙酯(8X)和50 ml 二氯甲烷(5X)萃取。将合并的萃取液用硫酸镁干燥。真空蒸发溶剂,将残留物用100 g 硅胶(二氯甲烷:甲醇:9:1)层析,得到5.79 g (98%) 标题化合物,为淡黄色结晶。

熔点: 138℃

$R_f = 0.26$ (二氯甲烷: 甲醇 9:1)

MS (DCI, NH_3) $m/z = 266$ (M+H)⁺

¹H-NMR (200 MHz, D_6 -DMSO); $\delta = 1.84$ (s, 3H, COCH₃); 3.43 (m, 2H, CH₂N); 3.82 (dd, I=8, 10 Hz, 1H, H-4 反), 4.20 (dd I = 10, 20, 1H, H-4 顺); 4.50 (d, I = 6 Hz, 2H, CH₂OH); 4.72 (m, 1H, H-5); 5.42 (t, I = 6 Hz, 1H, CH₂OH); 7.21 (d, I = 8 Hz, 1H, 吡啶基-H); 7.90 (m, 2H, 吡啶基-H); 8.25 (bt, I = 7 Hz, 1H, NHCO).