

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02819724.0

C07D413/14

C07D413/12

C07D498/04

C07D471/04

A61K 31/496

A61P 31/04

[43] 公开日 2005 年 6 月 22 日

[11] 公开号 CN 1630655A

[22] 申请日 2002.10.4 [21] 申请号 02819724.0

[30] 优先权

[32] 2001.10.4 [33] US [31] 60/327,162

[86] 国际申请 PCT/EP2002/011163 2002.10.4

[87] 国际公布 WO2003/032962 英 2003.4.24

[85] 进入国家阶段日期 2004.4.5

[71] 申请人 莫弗凯姆联合化学股份公司

地址 德国慕尼黑

[72] 发明人 克里斯蒂安·胡布施韦尔朗

让-吕克·施佩克林

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

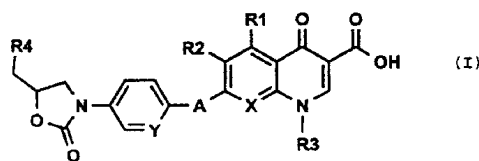
代理人 张晓威

权利要求书 6 页 说明书 64 页

[54] 发明名称 双重作用抗生素

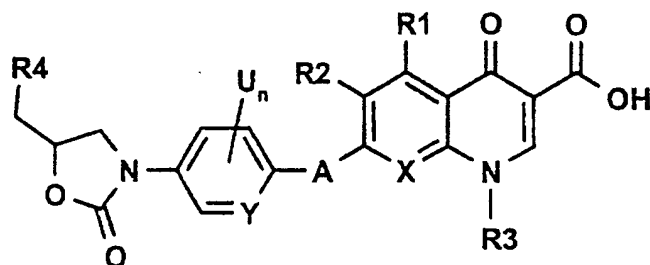
[57] 摘要

本发明涉及式(I)的化合物,它们是有用的抗微生物剂,对多种多药耐药性细菌有效。



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

1. 式(I)的化合物或其药理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或配方:



(I)

其中

A 是键、NH、O、S、SO、SO₂、SO₂NH、PO₄、-NH-CO-NH-、-CO-NH-、-CO-、-CO-O-、-NH-CO-O-、亚烷基、亚烯基、亚炔基、杂亚烷基、亚芳基、杂亚芳基、环亚烷基、杂环亚烷基、烷基亚芳基或杂芳基亚烷基，或者是两个或多个这些原子或基团的组合；

X 是 CR₅ 或 N；

Y 是 CR₆ 或 N；

U 是 F 或 Cl；

n 是 0、1、2 或 3；

R₁ 是 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、烷基或杂烷基；

R₂ 是 H、F 或 Cl；

R₃ 是 H、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷基芳基或杂芳基烷基；

R₄ 是杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷基芳基或杂芳基烷基；

R₅ 是 H、F、Cl、OH、NH₂、烷基或杂烷基，或者

R₃ 和 R₅ 可以经亚烷基、亚烯基或杂亚烷基连接，或者可以是环

亚烷基或杂环亚烷基的一部分；如果 R3 不是 H 且 R5 不是 H、F、OH、NH₂ 或 Cl；

R6 是 H、F、Cl 或 OMe。

2. 根据权利要求 1 的化合物，其中 R1 是 H 或 NH₂。

3. 根据权利要求 1 或 2 的化合物，其中 R2 是 H 或 F。

4. 根据权利要求 1-3 之任一项的化合物，其中 R3 是乙基、2-丙基、C3-C6 环烷基、苯基或吡啶基，其中所有这些基团可以被一、二或更多个氟原子或氨基取代。

5. 根据权利要求 1-3 之任一项的化合物，其中 R3 是环丙基。

6. 根据权利要求 1-5 之任一项的化合物，其中 R4 是式 -NHCOCH=CH 芳基、-O-杂芳基、-NHSO₂Me、-NHCOOMe、NHCS₂Me、NHCSNH₂、-NHCSOMe 或 -NHCOMe。

7. 根据权利要求 1-5 之任一项的化合物，其中 R4 是乙酰氨基。

8. 根据权利要求 1-3 或 6-7 之任一项的化合物，其中 R3 和 R5 一起形成式 -O-CH₂-N(Me)-或 -O-CH₂-CH(Me)-的桥。

9. 根据权利要求 1-7 之任一项的化合物，其中 R5 是 H、F、Cl 或可以被达三个氟原子取代的甲氧基或 CF₃ 基。

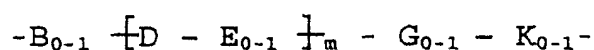
10. 根据权利要求 1-7 之任一项的化合物，其中 X 是 N 或 CH。

11. 根据权利要求 1-10 之任一项的化合物，其中 Y 是 N 或 CF。

12. 根据权利要求 1-11 之任一项的化合物，其中 n 为 0。

13. 根据权利要求 1-12 之任一项的化合物，其中 A 是键。

14. 根据权利要求 1-12 之任一项的化合物，其中 A 是下式的基团



其中

基团 B 是可以被一、二或更多个氟原子取代的亚烷基、-NH-基，或可以被一、二或更多个氟原子取代和/或在任选地存在的氮原子上

被烷基或酰基取代的杂亚烷基；

基团 D 彼此独立地是具有 1、2、3 或 4 个氮原子的任选地 anellated 的杂环亚烷基，各杂环亚烷基可以被一、二或更多个氟原子取代和/或可以在一、二、三或四个氮原子上被烷基或酰基取代；

基团 E 彼此独立地是可以被一、二或更多个氟原子取代的亚烷基、-NH-基，或可以被一、二或更多个氟原子取代和/或在任选地存在的氮原子上被烷基或酰基取代的杂亚烷基；

基团 G 彼此独立地是具有 1、2、3 或 4 个氮原子的任选地 anellated 的杂环亚烷基，各杂环亚烷基可以被一、二或更多个氟原子取代和/或可以在一、二、三或四个氮原子上被烷基或酰基取代；

基团 K 是可以被一、二或更多个氟原子取代的亚烷基、-NH-基，或可以被一、二或更多个氟原子取代和/或在任选地存在的氮原子上被烷基或酰基取代的杂亚烷基；且

$m = 1, 2, 3$ 或 4。

15. 根据权利要求 1-12 之任一项的化合物，其中 A 是下式的基团



其中

基团 B 是可以被一、二或更多个氟原子取代的亚烷基、O、S、SO、SO₂、SO₂NH 基，或可以被一、二或更多个氟原子取代和/或在任选地存在的氮原子上被烷基或酰基取代的杂亚烷基；

基团 D 彼此独立地是具有 1、2、3 或 4 个氮原子的任选地 anellated 的杂环亚烷基，各杂环亚烷基可以被一、二或更多个氟原子取代和/或可以在一、二、三或四个氮原子上被烷基或酰基取代；

基团 E 彼此独立地是可以被一、二或更多个氟原子取代的亚烷基、O、S、SO、SO₂、SO₂NH 基，或可以被一、二或更多个氟原子

取代和/或在任选地存在的氮原子上被烷基或酰基取代的杂亚烷基;

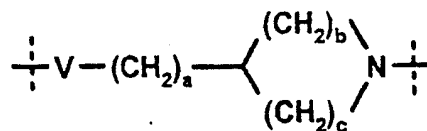
基团 G 彼此独立地是具有 1、2、3 或 4 个氮原子的任选地 anellated 的杂环亚烷基, 各杂环亚烷基可以被一、二或更多个氟原子取代和/或可以在一、二、三或四个氮原子上被烷基或酰基取代;

基团 K 是可以被一、二或更多个氟原子取代的亚烷基、O、S、SO、SO₂、SO₂NH 基, 或可以被一、二或更多个氟原子取代和/或在任选地存在的氮原子上被烷基或酰基取代的杂亚烷基; 且

m = 1、2、3 或 4。

16. 根据权利要求 1-12 之任一项的化合物, 其中 A 是式 -V-W- 的基团, 其中 V 是式 O、S、SO、SO₂、SO₂NH、PO₄、-NH-CO-NH-、-CO-NH-、-CO-、-CH₂-、-CO-O-、-(CH₂)₁₋₃-O-、-CH=CH-C(O)-或 -NH-CO-O-的基团, 而 W 是具有 4-7 个环原子的杂环烷基或具有 4-7 个环原子的, 烷基链中有 1-4 个碳原子的烷基杂环烷基; 所有这些基团均可以被 1、2、3 或 4 个氟原子、甲基或甲氧基取代。

17. 根据权利要求 1-12 之任一项的化合物, 其中 A 是下式的基团



其中

V 是式 O、S、SO、SO₂、SO₂NH、PO₄、-NH-CO-NH-、-CO-NH-、-CO-、-CH₂-、-CO-O-、-(CH₂)₁₋₃-O-、-CH=CH-C(O)-或 -NH-CO-O-的基团;

a 是 0、1、2、3 或 4;

b 是 0、1、2、3 或 4;

c 是 0、1、2、3 或 4; 且

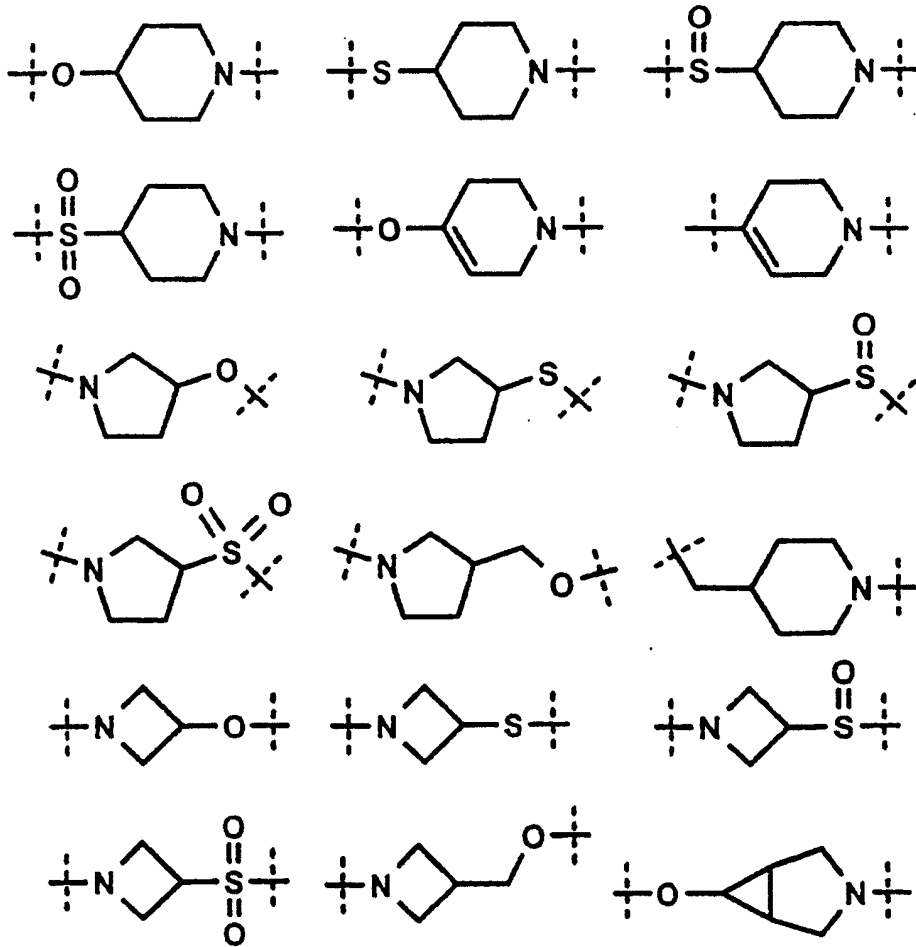
1、2、3 或 4 个氢原子可以被 F、甲基或甲氧基取代。

18. 根据权利要求 16 或 17 的化合物, 其中 V 是 O、S、SO 或

SO₂。

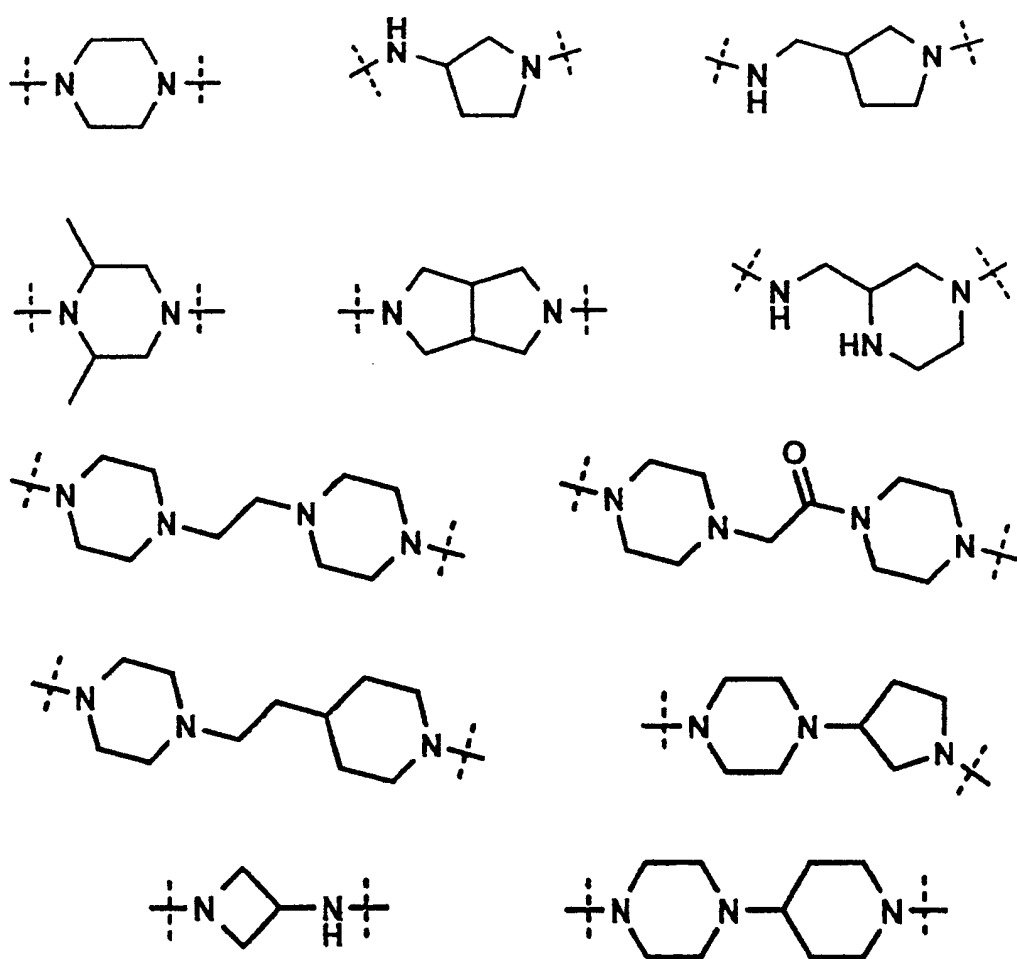
19. 根据权利要求 17 的化合物，其中 V 是 O；a 是 0 或 1；b 是 1 或 2 而 c 是 1 或 2。

20. 根据权利要求 1-12 之任一项的化合物，其中 A 是下式的基团



其中 1、2、3 或 4 个氢原子可以被 F、甲基或甲氧基取代。

21. 根据权利要求 1-12 之任一项的化合物，其中 A 选自下列基团，它可以被一、二或多个氟原子取代，或被可以被一或多个氟原子取代的烷基取代，其中氨基可以被烷基或酰基取代：



22. 根据权利要求 1-21 之任一项的化合物,其中根据顺序命名系统,噁唑烷酮环的 C-5 的绝对构型是(S)。

23. 药物组合物,其含有权利要求 1-22 之任一项的化合物和任选的载体和/或辅剂和/或稀释剂。

24. 前药,其含有权利要求 1-22 之任一项的化合物和至少一种药理学可接受的保护基。

25. 权利要求 1-18 之任一项的化合物、药物组合物或前药用于生产治疗细菌感染的药物的用途。

双重作用抗生素

本发明描述了新化合物和含有这些化合物的抗菌药物组合物,在这些化合物中喹诺酮(quinolone)和噁唑烷酮(oxazolidinone)药效团通过在生理条件下稳定的连接基团而化学连接。这些双重作用化合物是有用的抗微生物剂,它们对多种人和动物病原体有效,所述病原体包括革兰氏阳性好氧细菌如多药耐药性葡萄球菌、链球菌和肠球菌,以及革兰氏阴性菌如卡他摩拉菌(*Moraxella catarrhalis*)和流感嗜血杆菌(*Haemophilus influenzae*),以及厌氧微生物如类杆菌属(*bacteroides spp.*)和梭状芽孢杆菌属(*Clostridia spp.*),以及抗酸微生物如结核分支杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)、鸟分支杆菌属(*Mycobacterium avium spp.*)。

抗生素的广泛使用已对微生物施加了选择性进化压力以产生基于遗传的耐药机理。近代医学和社会经济行为通过引起致病微生物生长减慢如与人工关节相关的感染,以及通过支持长期宿主供应,如免疫受损患者,从而加剧了耐药性发展的问题。

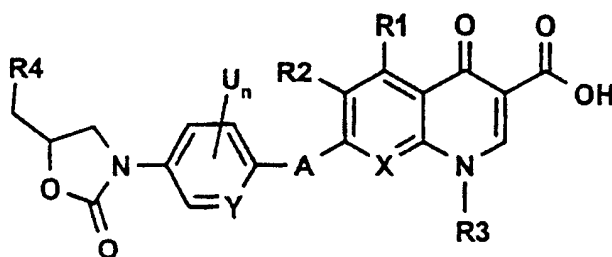
在医院环境中,数目增加的金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*)、肠球菌属(*Enterococcus sp.*)和绿脓杆菌(*Pseudomonas aeruginosa*)菌株是主要的感染源,它们正变成多药耐药性的,因此如果不是不可能,也是难以治疗的:

- 金黄色葡萄球菌是耐 β -内酰胺、喹诺酮的,现在甚至耐万古霉素。
 - 肺炎链球菌正变得耐青霉素,甚至耐新的大环内酯类。
 - 肠球菌耐喹诺酮和万古霉素,而 β -内酰胺对这些菌株一直都无效。
- 唯一的选择是使用噁唑烷酮,但这些化合物没有杀菌效应,其安全限

度相当低。此外，即使用这些药物，在临床实践中也已经出现耐药性。

另外，引起持续感染的微生物正越来越被认为是严重慢性疾病如胃溃疡或心脏病的病原体或辅因子。

本发明提供式(I)的新化合物或其药理学可接受的盐、溶剂合物、水合物或配方，式(I)的新化合物是有用的抗微生物剂，并且对多种多药耐药性细菌有效：



(I)

其中

A 是直接键、NH、O、S、SO、SO₂、SO₂NH、PO₄、-NH-CO-NH-、-CO-NH-、-CO-、-CO-O-、-NH-CO-O-、亚烷基、亚烯基、亚炔基、杂亚烷基、亚芳基、杂亚芳基、环亚烷基、杂环亚烷基、烷基亚芳基或杂芳基亚烷基，或者是两个或多个这些原子或基团的组合；

X 是 CR₅ 或 N；

Y 是 CR₆ 或 N；

U 是 F 或 Cl；

n 是 0、1、2 或 3；

R₁ 是 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、烷基或杂烷基；

R₂ 是 H、F 或 Cl；

R₃ 是 H、烷基、链烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷基芳基或杂芳基烷基；所有这些基团都可以被一、二或更多个卤素原子如 F 或 Cl 取代。

R₄ 是杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷基芳基或杂芳基烷基；

R5 是 H、F、Cl、OH、NH₂、烷基或杂烷基，或者

R3 和 R5 可以经亚烷基、亚烯基或杂亚烷基连接，或者可以是环亚烷基或杂环亚烷基的一部分；如果 R3 不是 H 且 R5 不是 H、F、OH、NH₂ 或 Cl；

R6 是 H、F、Cl 或 OMe。

应理解，式(I)的某些化合物可以具有互变异构形式，其在下面的描述中仅具体提及或描述一种，式(I)的某些化合物可以具有不同的几何异构体(它们通常被表示为顺式/反式异构体，或者更通常被表示为(E)和(Z)异构体)或者作为一个或多个手性碳原子的结果的不同光学异构体(它们通常在顺序或 R/S 系统下命名)。此外，一些化合物可以表现出同质多晶。所有这些互变异构形式、几何或光学异构体(以及外消旋物和非对映异构体)和同质多晶形式都包括在本发明中。

术语烷基指含有 1-10，优选 1-6 个碳原子的饱和或不饱和(即链烯基和炔基)直链或支链烷基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、正己基、2,2-二甲基丁基、正辛基；乙烯基、丙烯基(烯丙基)、异丙烯基、正戊基、丁烯基、异戊二烯基或己-2-烯基；乙炔基、丙炔基或丁炔基。本文定义的任何烷基均可以被一、二或更多个取代基，例如 F、Cl、Br、I、NH₂、OH、SH 或 NO₂ 取代。

术语链烯基和炔基指含有 1-10，优选 1-6 个碳原子的不饱和直链或支链烷基(具有一、二或更多个双键和/或三键，链烯基优选具有一或两个双键，而炔基优选具有一或两个三键)，例如乙烯基、丙烯基(烯丙基)、异丙烯基、正戊烯基、丁烯基、异戊二烯基或己-2-烯基；乙炔基、丙炔基或丁炔基。本文定义的任何链烯基或炔基均可以被一、二或更多个取代基，例如 F、Cl、Br、I、NH₂、OH、SH 或 NO₂ 取代。

术语杂烷基指本文中定义的烷基，其中一或多个碳原子被氧、氮、磷或硫原子代替，例如烷氧基如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、

丁氧基或叔丁氧基，烷氧烷基如甲氧甲基、乙氧甲基、1-甲氧基乙基、1-乙氧基乙基、2-甲氧基乙基或2-乙氧基乙基，烷氨基如甲氨基、乙氨基、丙氨基、异丙氨基、二甲氨基或二乙氨基，烷硫基如甲硫基、乙硫基或异丙硫基，或氰基。它也可以指含有酮基的上述基团之一。术语杂烷基进一步指衍生自羧酸或羧酸酰胺的基团如乙酰基、丙酰基、乙酰氧基、丙酰氧基、乙酰氨基或丙酰氨基，羧烷基如羧甲基、羧乙基或羧丙基，羧烷基酯，烷硫基羧氨基，烷氧亚氨基，烷氨基硫代羧氨基或烷氧羰基氨基。本文描述的杂烷基可以被一、二或更多个取代基，例如 F、Cl、Br、I、NH₂、OH、SH 或 NO₂ 取代。

术语环烷基指具有一、二或更多个环，具有 3-14 个碳环原子，优选 5 或 6-10 个碳环原子的饱和或部分不饱和(具有一、二或更多个双键和/或三键)环状基团，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、四氢化萘、环戊烯或环己-2-烯基。本文定义的任何环烷基均可以被一、二或更多个取代基，例如 F、Cl、Br、I、OH、NH₂、SH、N₃、NO₂、烷基如甲基或乙基、杂烷基如甲氧基、甲氨基、二甲氨基或氰化物取代。

术语杂环烷基指本文定义中环烷基，其中一、二或更多个碳环原子被一、二或更多个氧、氮、磷或硫原子或 S(O)_{1,2} 基团，例如哌啶子基、吗啉代或哌嗪代(piperazino)基团代替。

术语芳基指具有 5-14 个碳环原子，优选 5 或 6-10 个碳环原子的具有一、二或更多个环的芳环基，例如苯基或萘基。本文定义的任何芳基均可以被一、二或更多个取代基，例如 F、Cl、Br、I、OH、NH₂、SH、N₃、NO₂、烷基如甲基或乙基、杂烷基如甲氧基、甲氨基、二甲氨基或氰化物取代。

术语杂芳基指本文定义的芳基，其中一、二或更多个环碳原子被氧、氮、硼、磷或硫原子代替，例如吡啶基、咪唑基、吡唑基、喹啉基、异喹啉基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、1,2,3-

三唑基、1,2,4-三唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、吡唑基、四唑基、吡嗪基、嘧啶基和哒嗪基。

术语芳基烷基、烷基芳基和杂芳基烷基、杂烷基芳基指同时或分别包含芳基、杂芳基以及烷基和/或杂烷基和/或环烷基和/或杂环烷基的基团。

本发明优选的和/或有利的实施方案是从属权利要求的主题。

优选式(I)的化合物，其中 R1 是 H 或 NH₂。

进一步优选式(I)的化合物，其中 R2 是 H 或 F。

更优选式(I)的化合物，其中 R3 是乙基、2-丙基、C3-C6 环烷基、苯基或吡啶基。所有这些基团均可以被一、二或更多个氟原子或氨基取代。

更优选式(I)的化合物，其中 R3 是环丙基。

进一步优选式(I)的化合物，其中 R3 和 R5 一起形成式 -O-CH₂-N(Me)-或-O-CH₂-CH(Me)-的桥。本文中，手性中心的优选立体化学为最终化合物给出 S 构型。

进一步优选式(I)的化合物，其中 R4 为式 -NHCOCH=CH 芳基、-O 杂芳基(特别为 -氧杂 -3-噁唑基)、-NHSO₂Me、-NHCOOMe、NHCS₂Me、NHCSNH₂、-NHCSOMe 或-NHCOMe 的基团。

特别优选式(I)的化合物，其中 R4 为乙酰氨基。

更优选式(I)的化合物，其中 R5 是 H、F、Cl 或可以被一、二或三个氟原子取代的甲氧基。

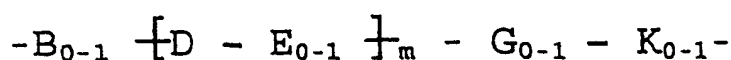
进一步优选式(I)的化合物，其中 X 是 N 或 CH。

进一步优选式(I)的化合物，其中 Y 是 N 或 CF。

进一步优选式(I)的化合物，其中 n 为 0。

进一步优选式(I)的化合物，其中 A 是键。

进一步优选式(I)的化合物，其中 A 是下式的基团



其中

基团 B 是可以被一、二或更多个氟原子取代的亚烷基、-NH-基，或可以被一、二或更多个氟原子取代和/或在任选地存在的氮原子上被烷基或酰基取代的杂亚烷基；

基团 D 彼此独立地是具有 1、2、3 或 4 个氮原子的任选地 anellated 的杂环亚烷基，各杂环亚烷基可以被一、二或更多个氟原子取代和/或可以在一、二、三或四个氮原子上被烷基或酰基取代；

基团 E 彼此独立地是可以被一、二或更多个氟原子取代的亚烷基、-NH-基，或可以被一、二或更多个氟原子取代和/或在任选地存在的氮原子上被烷基或酰基取代的杂亚烷基；

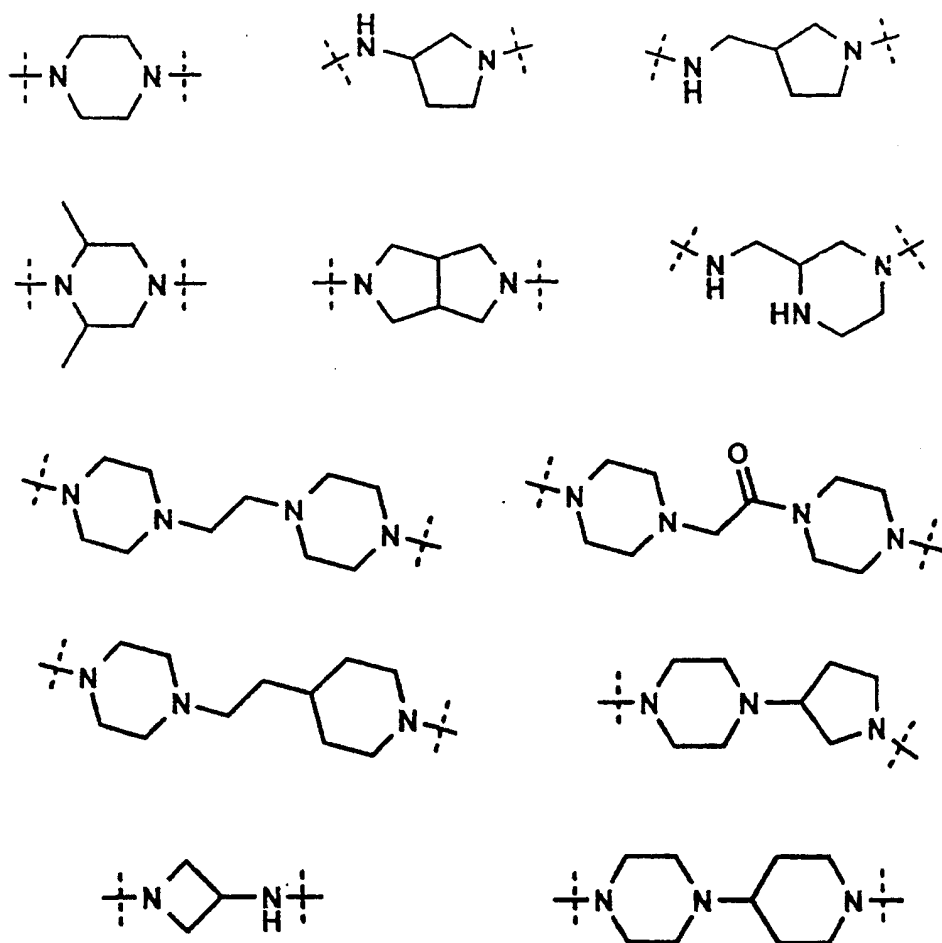
基团 G 彼此独立地是具有 1、2、3 或 4 个氮原子的任选地 anellated 的杂环亚烷基，各杂环亚烷基可以被一、二或更多个氟原子取代和/或可以在一、二、三或四个氮原子上被烷基或酰基取代；

基团 K 是可以被一、二或更多个氟原子取代的亚烷基、-NH-基，或可以被一、二或更多个氟原子取代和/或在任选地存在的氮原子上被烷基或酰基取代的杂亚烷基；且

$m = 1、2、3$ 或 4。

更优选式(I)的化合物，其中 A 是含有 2、3 或 4 个氮原子的环亚烷基或烷基环亚烷基，其可以被一、二或更多个氟原子取代，并且氮原子可以被烷基或酰基取代。

进一步优选式(I)的化合物，其中 A 选自下列基团，它可以被一、二或更多个氟原子取代，或被可以被一、二或更多个氟原子取代的烷基取代，其中氨基可以被烷基或酰基取代：



进一步优选式(I)的化合物, 其中根据顺序命名系统, 噁唑烷酮环的 C-5 位的绝对构型是(S)型。

更优选下面的化合物:

- 7-(4-{4-[5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基}-哌嗪-1-基)-1-环丙基-6-氟-4-氧-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸
- 9-(4-{4-[5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基}-哌嗪-1-基)-8-氟-3-甲基-6-氧-2,3-二氢-6H-1-氧杂-3a-氮杂-phenalene-5-羧酸
- 7-[(3R)-3-{4-[(5S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基氨基}-吡咯烷-1-基]-1-环丙基-6-氟-4-氧-1,4-二氢-喹啉-1-羧酸
- 7-(4-{4-[(5S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基}-哌嗪-1-基)-6-氟-1-(5-氟-吡啶-2-基)-4-氧-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸
- 7-(4-[(5S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基)-哌嗪-1-

基)-1-(2,4-二氟-苯基)-6-氟-4-氧-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸
-7-(4-{4-[(5S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基}-哌嗪-1-基)-1-环丙基-8-甲氧基-4-氧-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸
-9-(4-{4-[(5S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基}-哌嗪-1-基)-8-氟-3-甲基-6-氧-2,3-二氢-6H-1-氧杂-3,3a-二氮杂-phenalene-5-羧酸
-7-(4-[[5S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基]-哌嗪-1-基)-1-环丙基-6-氟-4-氧-1,4-二氢-[1,8]萘啶-3-羧酸
-7-{4-[2-(4-{4-[5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基}-哌嗪-1-基)-乙基]-哌嗪-1-基}-1-环丙基-6-氟-4-氧-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸
-7-{4-[2-(4-{4-[5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基}-哌嗪-1-基)-乙基]-哌嗪-1-基}-1-环丙基-6-氟-4-氧-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸
-7-{4-[2-(4-{4-[(5S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基}-哌嗪-1-基)-2-氧-乙基]-哌嗪-1-基}-1-环丙基-6-氟-4-氧-1,4-二氢-喹诺酮-3-羧酸
-7-(3-{4-[5(S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基氨基}-氮杂环丁烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-4-氧-1,4-二氢-[1,8]萘啶-3-羧酸
-7-[(3R)-3-{4-[(5S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基氨基}-吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-4-氧-1,4-二氢-[1,8]萘啶-3-羧酸
-7-[(3R)-3-(4-{4[(5S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基}-哌嗪-1-基)-吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-4-氧-1,4-二氢-[1,8]萘啶-3-羧酸
-1-环丙基-6-氟-7-(4-{2-氟-4-[(5S)-5-(甲氧基硫代羰基氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-苯基}-哌嗪-1-基)-4-氧-1,4-二氢-[1,8]萘啶-3-羧酸
-1-环丙基-6-氟-7-(4-{2-氟-4-[(5S)-5-(甲基硫烷基硫代羰基氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-苯基}-哌嗪-1-基)-4-氧-1,4-二氢-[1,8]萘啶-3-羧酸

-1-环丙基-6-氟-{4-[2-氟-4-{{(5S)-2-氧-5-硫脲基甲基-噁唑烷-3-基}-苯基]-哌嗪-1-基}-4-氧-1,4-二氢-[1,8]萘啶-3-羧酸

本发明还分别涉及式(I)的化合物的药理学可接受的盐,或溶剂合物和水合物,以及组合物和配方。本发明描述了生产含有这些化合物的在药学上有用的制剂(agent)的方法,以及这些化合物用于生产在药学上有用的制剂的用途。

根据本发明的药物组合物含有至少一种式I的化合物作为活性成分,以及任选的载体和/或稀释剂和/或辅剂。任选地,根据本发明的药物组合物也可以含有另外的已知抗生素。

式(I)的足够碱性的化合物的药理学可接受的盐的实例为生理学可接受的无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸和磷酸的盐;或者是有机酸如甲磺酸、对甲苯磺酸、乳酸、乙酸、三氟乙酸、柠檬酸、琥珀酸、富马酸、马来酸和水杨酸的盐。此外,式(I)的足够酸性的化合物可以形成碱金属或碱土金属的盐,例如钠、钾、锂、钙或镁盐;铵盐;或有机碱盐,例如甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、乙二胺、乙醇胺、胆碱氢氧化物、甲葡胺、哌啶、吗啉、三-(2-羟基乙基)胺、赖氨酸或精氨酸盐。式(I)的化合物可以被溶剂化,尤其是被水合。水和可以发生在制备过程期间,或作为最初无水的式(I)的化合物的吸湿性的结果而发生。式(I)的化合物含有不对称碳原子,并且可以以非手性化合物、非对映异构体混合物、对映异构体混合物或光学纯化合物存在。

本发明还涉及由式(I)的化合物和至少一种药理学可接受的可以在生理条件下脱去的保护基组成的前药,所述保护基如本文所定义的烷氧基、芳烷氧基、酰基、酰氧甲基(如新戊酰氧甲基)、2-烷基、2-芳基或2-芳烷基氧羰基-2-亚烷基乙基或酰氧基,如乙氧基、苄氧基、乙酰基或乙酰氧基。

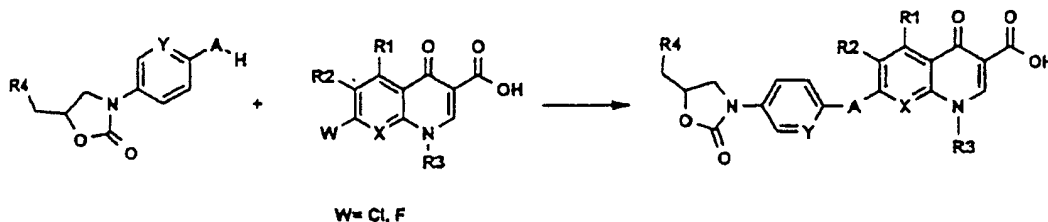
如上所述,含有式(I)的化合物、它们的溶剂合物、盐或配方的治疗有效的制剂也包括在本发明的范围内。一般而言,式(I)的化合物将

通过使用本领域已知的公知和可接受的模式单独或与任何其它治疗制剂一起给予。这种治疗有效的制剂可以通过下列途径之一给予：口服，例如以片剂、糖锭剂、包衣片剂、丸剂、半固体剂、软或硬胶囊剂，例如软和硬明胶胶囊、水或油溶液、乳剂、混悬剂或糖浆的形式给予，胃肠外，包括静脉内、肌内和皮下注射，例如以可注射的溶液或悬浮液给予，直肠如栓剂，通过吸入或吹入给予，例如以散剂配方，以微晶或以喷雾剂(例如液体气雾剂)给予，经皮，例如经皮递送系统(TDS)，如含有活性成分的石膏，或鼻内。对于这种片剂、丸剂、半固体剂、包衣片剂、糖锭剂和硬，如明胶胶囊的生产，可以将治疗有效的产品与药学惰性的无机或有机赋形剂如乳糖、蔗糖、葡萄糖、明胶、麦芽、硅胶、淀粉或其衍生物、滑石粉、硬脂酸或其盐、干燥的脱脂乳等待混合。对于软胶囊的生产，可以使用赋形剂如植物油、石油、动物油或合成油、蜡、脂肪、多元醇。对于液体溶液剂、乳剂或混悬剂或糖浆的生产，可以使用例如，水、酒精、盐水溶液、葡萄糖水溶液、多元醇、甘油、脂质、磷脂、环糊精、植物油、石油、动物油或合成油作为赋形剂。特别优选为脂质，更优选为磷脂(优选天然来源的；特别优选粒径在 300-350 nm 之间的)，优选在磷酸盐缓冲盐水中(pH = 7-8，优选 7.4)。对于栓剂，可以使用，例如植物油、石油、动物油或合成油、蜡、脂肪和多元醇作为赋形剂。对于气雾剂配方，可以使用适于该目的的压缩气体，例如氧、氮和二氧化碳。药学有用的制剂还可以含有用于保存、稳定的添加剂，例如 UV 稳定剂、乳化剂、甜味剂、芳香剂、改变渗透压的盐、缓冲剂、包衣添加剂和抗氧化剂。

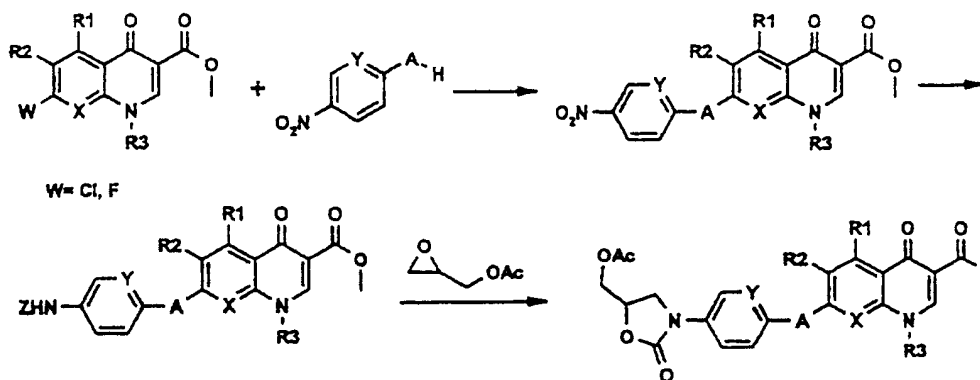
每个患者的每日剂量约为 1 mg 至约 4000 mg，特别是约 50 mg-3 g 通常被本领域技术人员采用，本领域技术人员将理解，剂量也将取决于哺乳动物的年龄、病况，以及正被治疗或预防的疾病种类。每日剂量可以一次给予，或者可以分成几次给予。平均一次剂量可以约为

50 mg、100 mg、250 mg、500 mg、1000 mg 和 2000 mg。

式(I)的化合物可以例如如下得到：使上述的含有氨基的带有基团 A 的噁唑烷酮和 7-氯或 7-氟喹诺酮衍生物反应。为了促进反应，喹诺酮反应物可以在使用前通过与路易斯酸如 BF_3 -乙醚合物或任何含有硼的络合物如乙酸硼形成络合物而得到活化。反应在极性溶剂如乙腈、1-甲基-2-吡咯烷酮、水、DMSO 中在有机碱如三乙胺、N,N'-二甲基对甲苯胺、N-甲基吗啉、DBU、DABCO 存在下，于 20-200°C，优选 80-130°C 下进行。反应可以在微波活化下进行。



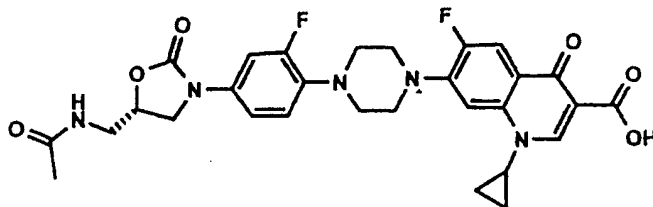
或者，该产品可以如下由相应的 7-氯-喹诺酮制备：用带有含有胺的基团的 4-硝基苯基衍生物取代，并接着通过还原硝基、与氯甲酸苄酯反应、用正丁基锂去质子化，并与多羟糖醇酯反应，从而构建噁唑烷酮。



下面参考实施例对本发明进行更详细的描述。这些实施例仅用以说明而不是限制本发明。

实施例

实施例 1: 7-(4-{4-[5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基}-哌嗪-1-基)-1-环丙基-6-氟-4-氧-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸



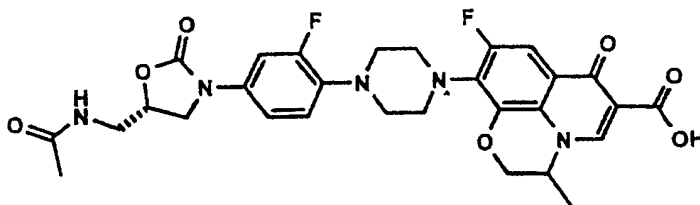
将 7-氯-1-环丙基-6-氟-4-氧-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸硼双乙酸盐 (7-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylate boron diacetate) (在 WO8807998 中描述; 103 mg, 0.25 mmol)、N-[3-(3-氟-4-哌嗪-1-基-苯基)-2-氧-噁唑烷酮-5-基甲基]乙酰胺(在 J. Med Chem 1996, 39, 673-679 和 US5547950 中描述; 100 mg, 0.3 mmol) 和 N,N'-二甲基对甲苯胺(0.054 ml, 0.375 mmol)的混合物于 120°C 下, 在 0.5 ml 1-甲基-2-吡咯烷酮中搅拌 12 小时。将反应混合物倒入水中, 过滤收集所得的结晶, 并通过硅胶色谱进行纯化。合并感兴趣的部分, 获得 38 mg (26%)米黄色物质。

$C_{29}H_{29}F_2N_5O_6$ (581.5812)

mp 315-320°C (dec)

MS: 582.4 (M+H); 580.4 (M-H)。

实施例 2: 9-(4-{4-[5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基}-哌嗪-1-基)-8-氟-3-甲基-6-氧-2,3-二氢-6H-1-氧杂-3a-氮杂-phenalene-5-羧酸:



将 9,10-二氟-2,3-二氢-3-甲基-7-氧-7H-吡啶并-[1,2,3-去]-1,4-苯并

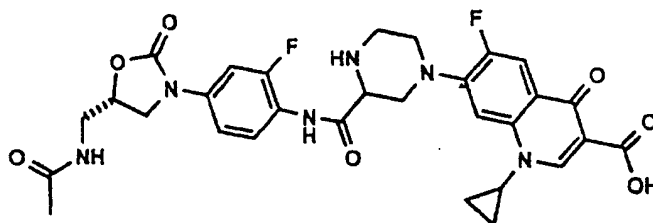
噁嗪-6-羧酸(可商购自 Aldrich (47267-0), 在 Chem. Pharm. Bull. 1987, 35, 1896-1902 中描述, 84 mg; 0.3 mmol)、N-[3-(3-氟-4-哌嗪-1-基-苯基)-2-氧-噁唑烷酮-5-基甲基]乙酰胺(在 J. Med Chem 1996, 39, 673-9 和 US5547950 中描述; 121 mg, 0.36 mmol)和 DABCO (43.7 mg, 0.39 mmol)在乙腈/水(7 ml, 2:1)中的悬浮液回流 12 天。碱压除去乙腈, 将残余物倒入水中。过滤收集结晶, 并在甲醇(5 ml)中进一步搅拌。将所得的结晶在 DMF/水(4:1)中重结晶, 获得 95 mg 米黄色物质 (53%)。

$C_{29}H_{29}F_2N_5O_7$ (597.5806)

mp 258°C (dec)

MS: 596.8 (M-H); 598.5 (M+H)。

实施例 3: 7-((3R,S)-3-{4-[(5S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基氨基甲酰基}-哌嗪-1-基)-1-环丙基-6-氟-4-氧-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸



2([(5S)-5-(乙酰氨基甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基氨基甲酰基)-哌嗪-1,4-二羧酸二叔丁酯

将 0.210 ml 氯氧化磷(phosphoroxychloride)于-15°C下加入在 10 ml 吡啶中的 0.4 g N[(5S)-3-(4-氨基-3-氟-苯基)-2-氧-噁唑烷-5-基甲基]乙酰胺(1.5 mmol)和 0.545 g 哌嗪-1,2,4-三羧酸 1-4-二-叔丁酯(1.65 mmol)中。通过 TLC 监测反应。将反应混合物倒在冰上, 用二氯甲烷稀释, 用水和盐水洗涤有机层, 用硫酸镁干燥, 过滤并蒸发。残余物通过色谱, 使用 95/5 的二氯甲烷/甲醇作为洗脱剂进行纯化, 得到无

色泡沫。

收率：0.390 g, 45%, $C_{27}H_{38}FN_5O_8$ (579.63)

MS: 580.5 (M+H)⁺, 578.8 (M-H)⁻, 方法 ESI⁺, ESI⁻

(2R,S)-2-([(5S)-5-(乙酰氨基甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基氨基甲酰基)-哌嗪

0.376g 2-([(5S)-5-(乙酰氨基甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基氨基甲酰基)-哌嗪-1,4-二羧酸二叔丁酯在 10 ml 二氯甲烷中的溶液用 10 ml 在甲醇中的 1.25 N HCl 稀释。通过 TLC 监测反应。蒸发溶剂，将残余物溶于 10 ml 水中，用碳酸氢钠中和，将水层蒸发至干。将残余物在 1/1 二氯甲烷/甲醇溶液中消化，过滤不溶性盐，蒸发滤液。将残余物在乙酸乙酯中消化，过滤固体。

收率：0.250 g, 定量, $C_{17}H_{22}FN_5O_4$ (379.39)

MS: 380.5 (M+H)⁺, 方法: ESI⁺

7-((3R,S)-3-{4-[(5S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基氨基甲酰基}-哌嗪-1-基)-1-环丙基-6-氟-4-氧-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸

将 175 mg 2-[(5-(乙酰氨基甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基氨基甲酰基)-哌嗪(0.46 mmol)、188 mg 7-氯-6-氟-1-环丙基-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸硼双乙酸盐和 154 mg 1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(1.38 mmol)在 2 ml N-甲基吡咯烷酮中的混合物于 100°C 在惰性气体下搅拌。通过 TLC 监测反应。将混合物倒入乙醚中，过滤固体并干燥。固体通过色谱，使用含 1%醋酸的 9/1 二氯甲烷/甲醇混合物纯化。收集 rf 为 0.1 的部分并蒸发。

收率：0.043 g, 18%。 $C_{30}H_{30}F_2N_6O_7$ (624.61)

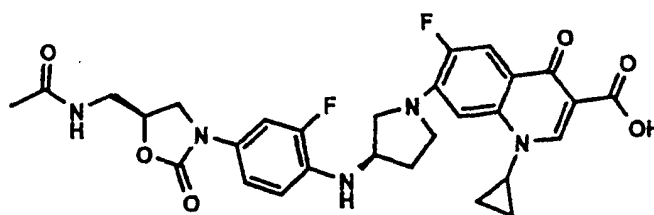
MS: 625.5 (M+H)⁺, 623.8 (M-H)⁻

已知的结构单元:

• 哌嗪-1,2,4-三羧酸 1-4-二叔丁酯: CAS 181955-79-3; 化合物来源: Chem. Pacific Product List N° 33681,

- 7-氯-6-氟-1-环丙基-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸硼双乙酸盐: Ger. Offen. (1996), DE 4428985,
- (S)-N[3-(4-氨基-3-氟-苯基)-2-氧-噁唑烷-5-基甲基]乙酰胺: Genin, Michael 等, Journal of Medicinal Chemistry (2000), 43 (5), 953-970

实施例 4: 7-[(3R)-3-{4-[(5S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基氨基}-吡咯烷-1-基]-1-环丙基-6-氟-4-氧-1,4-二氢-喹啉-1-羧酸



(3R)-3-(2-氟-4-硝基-苯基氨基)-吡咯烷-1-羧酸烯丙酯

将 5.01 g 3,4-二氟硝基苯、5.1 g (3R)-1-烯丙氧基羰基-3-氨基吡咯烷(30 mmol)和 6.27 ml 三乙胺(31.5 mmol)在 100 ml 乙酸乙酯中回流搅拌。通过 HPLC 监测反应。用乙酸乙酯稀释反应物，并用水和盐水洗涤，用硫酸镁干燥有机层，过滤并蒸发。将残余物在乙醚/己烷混合物中结晶。

收率: 5.76 g, 59%。MW: 309.29, C₁₄H₁₆FN₃O₄

¹H-NMR (δ ppm, 400 MHz, D₆-DMSO): 1.09-2.24 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-CH); 3.29-3.72 (m, 4H, CH₂-N-CH₂); 4.21-4.28 (m, 1H, N-CH); 4.52 (d, 2H, O-CH₂); 5.15-5.32 (m, 2H, CH=CH₂); 5.87-5.99 (m, 1H, CH=CH₂); 6.94 (t, 1H, Ph-CH); 7.19 (d, 1H, NH); 7.9-7.99 (m, 2H, Ph-CH);

(3R)-3-(2-氟-4-硝基-苯基氨基)-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

向在 60 ml THF 中的 5.76 g (3R)-3-(2-氟-4-硝基-苯基氨基)-吡咯烷-1-羧酸烯丙酯(18.6 mmol)的溶液中加入 130 mg PdCl₂{P(Ph)₂} (0.186 mmol)、12.12 ml 醋酸(37.2 mmol)和 49.87 ml 三丁基氢化锡(37.2

mmol)。将反应物于室温下搅拌 1 小时，并通过 TLC 进行监测。浅黄色固体沉淀。用 100 ml 乙醚稀释悬浮液，过滤固体，用乙醚和己烷洗涤并干燥。将固体悬浮在 10 ml THF 中，加入 4.87 g BOC 酐(30 mmol)，将反应物于室温下搅拌 3 小时，并通过 TLC 进行监测。用乙酸乙酯稀释反应物，用水和盐水洗涤有机层，用硫酸镁干燥，过滤并蒸发滤液。将残余物在乙醚/己烷混合物中结晶。

收率：4.15 g, 68%。MW: 325.34 (C₁₅H₂₀FN₃O₄)

¹H-NMR (400 MHz, D₆-DMSO; δ ppm): 1.25 (s, 9H, t-but); 1.75-2.07 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-CH); 3.07-3.5 (m, 4H, CH₂-N-CH₂); 4.05-4.1 (m, 1H, N-CH); 6.77-6.83 (t, 1H, Ph-CH); 7.01 (d, 1H, NH); 7.77-7.858 (m, 2H, Ph-CH);

(3R)-3-[苄氧羰基-(4-苄氧羰基氨基-2-氟-苯基)-氨基]-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

向在 100 ml 乙酸乙酯和 50 ml 甲醇中的 4 g (3R)-3-(2-氟-4-硝基-苯基-氨基)-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(12.29 mmol)的溶液中加入 1 g Pd/C 10%。在氢气下搅拌悬浮液。通过 TLC 监测反应。过滤结晶，将滤液蒸发至干，将残余物溶于 100 ml 丙酮中。加入 25 ml 饱和碳酸氢钠溶液，接着加入 0℃ 3.63 ml 氯甲酸苄酯(25.8 mmol)。将反应物于室温下搅拌过夜，并通过 TLC 进行监测。蒸发丙酮，用乙酸乙酯萃取水层两次，用水和盐水洗涤有机层，并用硫酸镁干燥，过滤，将滤液蒸发至干。残余物通过色谱，使用 1/1 乙酸乙酯/己烷混合物作为洗脱剂进行纯化。

收率：6.03 g, 99%。MW: 563.63, C₃₁H₃₄FN₃O₆

MS: 562.4 (M-H)⁻, 方法 ESI

(3R)-3-{苄氧羰基-[2-氟-4-((5R)-5-羟甲基-2-氧-噁唑烷-3-基)-苯基]-氨基}-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

于-78℃下，向在 40 ml THF 中的 6.02 g (3R)-3-[苄氧羰基-(4-苄氧

羰基氨基-2-氟-苯基]-氨基]-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(10.8 mmol)的溶液中滴加 7.62 ml 在正己烷中的 1.6 M 正丁基锂(12.2 mmol)溶液。将混合物于-78℃下搅拌 10 分钟,接着让其暖至 0℃。加入 2.11g R(-)-缩水甘油基丁酸酯(14.6 mmol)。让反应物达到 20℃,并通过 TLC 进行监测。用乙酸乙酯稀释反应物,用水和盐水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤并蒸发滤液。将残余物在乙酸乙酯/己烷混合物中结晶。

收率: 3.36 g, 60%。MW: 529.47 (C₂₇H₃₂FN₃O₇)

MS: 530.3 (M+H)⁺, 方法 ESI⁻

(3R)-3-{[4-{(5R)-5-叠氮甲基-2-氧-噁唑烷-3-基}-2-氟-苯基]-苄氧羰基-氨基}-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

于 0℃下,向在 40 ml 二氯甲烷中的 3.36 g (3R)-3-(苄氧羰基-[2-氟-4-{(5R)-5-羟甲基-2-氧-噁唑烷-3-基}-苯基]-氨基)-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(10.8 mmol)和 2.05 ml 三乙胺(10.8 mmol)的溶液中加入 0.805 ml 甲磺酰氯(10.8 mmol)。将反应物于室温下搅拌,并通过 TLC 进行监测。用水稀释反应物,并用水和盐水洗涤。用硫酸镁干燥有机层,过滤并蒸发滤液。将固体残余物溶于 10 ml DMF 中,加入 1.38 g 叠氮化钠(10.8 mmol),将混合物于 80℃在惰性气体下搅拌 20 小时。蒸发 DMF,将残余物溶于乙酸乙酯中,用水和盐水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤并蒸发

收率: 4.07 g, 99%。MW: 554.58 (C₂₇H₃₁FN₆O₆)

MS: 555.5 (M+H)⁺, 方法 ESI⁺

(3R)-3-{4-[(5S)-5-(乙酰氨基甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基氨基}-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

向在 50 ml 乙酸乙酯中的 4.2 g (3R)-3-{[4-{(5R)-5-叠氮甲基-2-氧-噁唑烷-3-基}-2-氟-苯基]-苄氧羰基-氨基}-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(7.3 mmol)的搅拌溶液中加入 400 mg Pd/C 10%,将混合物在氢气下搅拌过夜。通过 TLC 控制反应。过滤 Pd/C,将滤液蒸发至干。将残余物

溶于 5 ml 醋酸中，加入 2 ml 醋酸酐。将反应物于室温下搅拌 2 小时，并通过 TLC 进行监测。蒸发溶剂，将残余物溶于乙酸乙酯中，用水和盐水洗涤，用硫酸镁干燥，过滤，将滤液蒸发至干。

收率：3.1 g，定量。MW：436.48 (C₂₁H₂₉FN₄O₅)

MS：437.5 (M+H)⁺，方法 ESI⁺

N-((5S)-3-[3-氟-4-((3R)-吡咯烷-3-基氨基)-苯基]-2-氧-噁唑烷-5-基甲基)-乙酰胺

将在 40 ml 1/1 CH₂Cl₂/TFA 混合物中的 0.93 ml 三乙基硅烷(7.3 mmol) (3R)3-(4-[(5S)-5-(乙酰氨基甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基氨基)-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(7.3 mmol)的溶液于室温下搅拌，并通过 TLC 进行监测。蒸发溶剂，将残余物溶于水中，用饱和碳酸氢钠溶液中和。蒸发水分，将残余物在 1:1 CH₂Cl₂/MeOH 溶液中消化，用 500 mg 漂白土处理，过滤并蒸发滤液。

收率：2.1 g，85%。MW：336.36 (C₁₆H₂₁FN₄O₃)

MS：337.6 (M+H)⁺，方法 ESI⁺

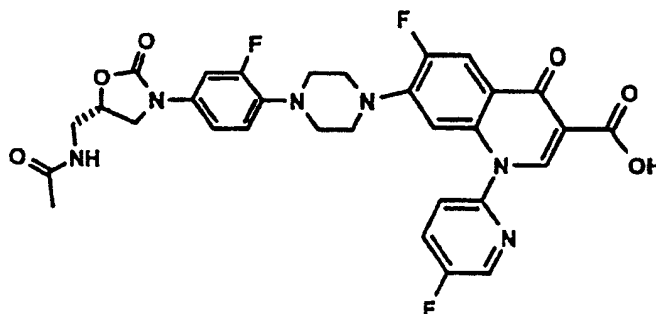
7-[(3R)-3-{4-[(5S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基氨基}-吡咯烷-1-基]-1-环丙基-6-氟-4-氧-1,4-二氢-喹啉-1-羧酸

将在 5 ml DMSO 中的 204 mg 7-氯-6-氟-1-环丙基-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸硼双乙酸盐(0.5 mmol)、252 mg N-((5S)-3-[3-氟-4-((3R)-吡咯烷-3-基氨基)-苯基]-2-氧-噁唑烷-5-基甲基)-乙酰胺(0.75 mmol)和 112 mg DABCO (MW：112.0, 1 mmol)的溶液搅拌 50 小时。蒸发 DMSO。将残余物悬浮在含有 100 μl 三乙胺的 10 ml 乙醇中，于室温下搅拌 20 小时。用 20 ml 水稀释混和物。过滤混合物，收集固体。将固体在甲醇/乙醇/二氯甲烷混合物中结晶。

收率：16 mg，3.6%。MW：582.4 (C₂₉H₂₉F₂N₅O₆)

MS：582.4 (M+H)⁺，方法 ESI⁺

实施例 5: 7-(4-(4-[(5S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基)-哌嗪-1-基)-6-氟-1-(5-氟-吡啶-2-基)-4-氧-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸



7-氯-6-氟-1-(5-氟-吡啶-2-基)-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸乙酯

将在 5 ml 乙醇中的 0.747 g 2-(2,4-二氯-5-氟-苯甲酰基)-3-乙氧基-丙烯酸乙酯(2.23 mmol)和 0.250 g 2-氨基-5-氟吡啶(2.23 mmol)的溶液在回流下搅拌 25 小时。通过 TLC 监测反应。蒸发乙醇，最后痕量的乙醇从与 10 ml 庚烷和 10 ml 乙酸乙酯的混合物的共沸物中被蒸馏出来。将黄色的油溶于 10 ml THF 中，与油中的 120 mg 50% NaH 悬浮液反应，在回流下搅拌过夜。蒸发溶剂，将残余物溶于 9:1 二氯甲烷/甲醇中，用水和盐水洗涤，用硫酸镁干燥，过滤并蒸发。将残余物在乙酸乙酯中被消化，过滤固体。

收率: 583 mg, 72%。MW: 364.73 (C₁₇H₁₁ClF₂N₂O₃)

MS: 365.4 (M+H)⁺, 方法 ESI⁺

7-氯-6-氟-1-(5-氟-吡啶-2-基)-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸

将在 1.5 ml 醋酸和 1.5 ml 25% HCl 的混合物中的 0.5 g 7-氯-6-氟-1-(5-氟-吡啶-2-基)-4-氧-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸乙酯(1.37 mmol)的悬浮液于 90°C 下搅拌过夜。通过 HPLC 监测反应。将悬浮液倒入 50 ml 水中，过滤无色结晶并干燥。

收率: 461 mg, 定量。MW: 336.68 (C₁₅H₇ClF₂N₂O₃)

MS: 337.5 (M+H)⁺, 方法 ESI⁺

7-氯-6-氟-1-(5-氟-吡啶-2-基)-4-氧-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸硼双乙酸盐

于 0°C 下，向在 4 ml 二氯甲烷中的 380 mg 7-氯-6-氟-1-(5-氟-吡

啉-2-基)-4-氧-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸(1.12 mmol)的搅拌悬浮液中加入 0.31 ml 三乙胺($d = 0.726$, 2.25 mmol)和 0.12 ml ($d = 1.1050$, 1.68 mmol) 乙酰氯。让反应混合物暖至室温, 用二氯甲烷稀释, 并用冰冷的水和盐水洗涤两次。用硫酸钠干燥有机层, 过滤并蒸发。将残余物在二氯甲烷/己烷混合物中结晶。将 332 mg 无色结晶悬浮在 0.63 ml 醋酸酐 (MW: 102.9, $d = 1.08$, 6.6 mmol)中, 加入 78 mg 无水硼酸(MW: 61.83, 1.26 mmol)和 1 mg 氯化锌(MW: 136.28, 0.7 mmol)。将混合物于 80 °C 下搅拌两小时。将反应物倒在 20 ml 水中的 10 g 冰上并搅拌。过滤无色结晶, 在 100 ml 乙醇中消化两次, 过滤, 用乙醚和己烷洗涤, 并于室温下真空干燥

收率: 226 mg, 43%。MW: 464.57 ($C_{19}H_{12}BClF_2N_2O_7$)

1H -NMR(δ ppm; DMSO- D_6): 1.96 (s, 6H, 醋酸盐); 8.15 (d, 1H, 吡啉), 8.25 (m, 2H, 吡啉), 8.53 (d, 1H, 喹啉); 8.87 (d, 1H, 喹啉); 9.71 (s, 1H, 烯丙基)。

7-(4-{4-[(5S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基}-哌嗪-1-基)-6-氟-1-(5-氟-吡啶-2-基)-4-氧-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸

将 212 mg 7-氯-6-氟-1-(5-氟-吡啶-2-基)-4-氧-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸硼双乙酸盐 (0.45 mmol)、306 mg N-{[(5S)-3-[3-氟-4-(1-哌嗪基)苯基]-2-氧-5-噁唑烷基]甲基}-乙酰胺(0.9 mmol)和 2 ml DMSO 在密封反应容器中在惰性气体下于 250 W 下在微波炉中照射 7 个 2.30 分钟的周期。通过 HPLC 监测反应。

蒸发 DMSO, 将粗产物在 10 ml 水中消化并过滤。残余物通过色谱, 使用 $CH_2Cl_2/MeOH$ 5%混合物进行纯化。

收率: 5 mg, 2%。MW: 636.59 ($C_{31}H_{27}F_3N_6O_6$)

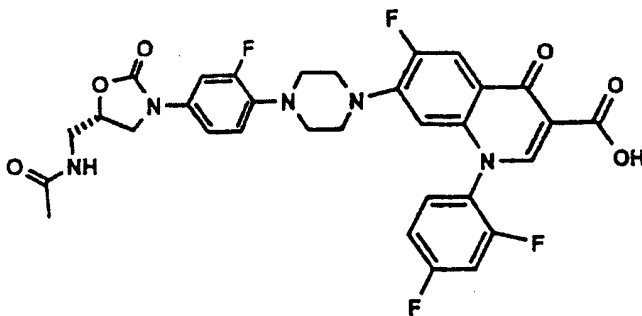
MS: 637.2 (M+H) $^+$, 方法 ESI $^+$

已知的结构单元:

- 2-氨基-5-氟吡啶: 21717-96-4, aldrich 51868-9

• 2-(2,4-二氯-5-氟-苯甲酰基)-3-乙氧基-丙烯酸乙酯: 86483-52-5,
WO0217916 A1

实施例 6: 7-(4-{(5S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基}-2-氟-苯基)-哌嗪-1-基)-1-(2,4-二氟-苯基)-6-氟-4-氧-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸



7-氯-1-(2,4-二氟-苯基)-6-氟-4-氧-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸乙酯

将在 15 ml 乙醇中的 2 g 2-(2,4-二氯-5-氟-苯甲酰基)-3-乙氧基-丙烯酸乙酯(5.97 mmol)和 0.6 ml 2,4-二氟苯胺(5.97 mmol)的溶液在回流下搅拌 25 小时。通过 TLC 监测反应。蒸发乙醇，剩余的乙醇通过与 20 ml 庚烷和 20 ml 乙酸乙酯的共沸物中被蒸馏。将黄色的油溶于 20 ml THF 中，与在油(6.56 mmol)中的 315 mg 50% NaH 悬浮液反应，在回流下搅拌 20 小时。用乙酸乙酯稀释溶液，用水和盐水洗涤，用硫酸镁干燥，过滤并蒸发滤液。

收率: 2.0 g, 90%。MW: 381.74 (C₁₈H₁₁ClF₃NO₃)

MS: 382.3 (M+H)⁺, 方法 ESI⁺

7-氯-1-(2,4-二氟-苯基)-6-氟-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸

将在 16 ml 醋酸和 16 ml 37% HCl 中的 2.0 g 7-氯-1-(2,4-二氟-苯基)-6-氟-4-氧-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸乙酯(5.23 mmol)的混合物于 90°C 下搅拌 25 小时并蒸发。

收率: 1.71 g, 定量。MW: 353.68 (C₁₆H₇ClF₃NO₃)

MS: 354.3 (M+H)⁺, 方法 ESI⁺

7-氯-1-(2,4-二氟-苯基)-6-氟-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸硼双乙酸盐

于0℃下,向在4 ml 二氯甲烷中的1.71 g 7-氯-1-(2,4-二氟苯基)-6-氟-4-氧-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸(4.84 mmol)的搅拌悬浮液中依次加入1.35 ml 三乙胺(MW: 101.19, 9.68 mmol)和0.517 ml 乙酰氯(MW: 78.50, d = 1.1050, 7.26 mmol)。让反应混合物暖至室温,用二氯甲烷稀释,并用冰冷的水和盐水洗涤两次。用硫酸钠干燥有机层,过滤并蒸发。将残余物在二氯甲烷/己烷混合物中结晶。

将1.91 g 无色结晶悬浮在3.21 ml 醋酸酐(33.88 mmol)中,加入400 mg 无水硼酸(6.47 mmol)和5 mg 氯化锌(0.04 mmol)。将混合物于80℃下搅拌两小时。将反应物倒入在20 ml 水中的10 g 冰上并搅拌。过滤无色结晶,在100 ml 乙醇中消化两次,过滤,用乙醚和己烷洗涤,并干燥。

收率: 1.7 g, 74%。MW: 481.58 (C₂₀H₁₂BClF₃NO₇)

MS: 482.4 (M+H)⁺, 方法 ESI⁺

7-(4-((5S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基)-2-氟-苯基)-哌嗪-1-基)-1-(2,4-二氟-苯基)-6-氟-4-氧-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸

将在2 ml DMSO 中的240 mg 7-氯-1-(2,4-二氟-苯基)-6-氟-4-氧-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸硼双乙酸盐(0.5 mmol)和336 mg N-((5S)-3-[3-氟-4-(1-哌嗪基)苯基]-2-氧-5-噁唑烷基)-甲基)-乙酰胺(1 mmol)的悬浮液在密闭容器中在惰性气体下于250 W 下在微波炉中照射3个2.30分钟的周期。通过HPLC 监测反应。蒸发DMSO,将残余物在乙腈/水中消化。滤去固体,蒸发滤液,并通过色谱进行纯化。

收率: 11 mg, 4%。MW: 653.60 (C₃₂H₂₇F₄N₅O₆)

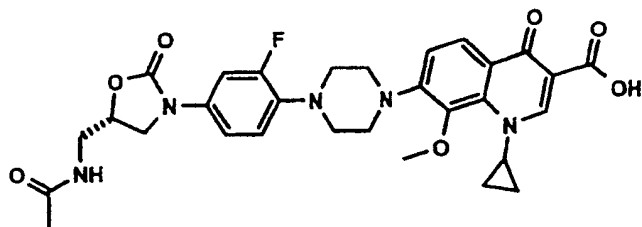
MS: 652.5 (M-H)⁻, 方法 ESI⁻

已知的构件

- 2,4-二氟苯胺: 367-25-9, Aldrich D10-140-0
- 2-(2,4-二氯-5-氟-苯甲酰)-3-乙氧基-丙烯酸乙酯: 86483-52-5,

WO0217916 A1 20020307

实施例 7: 7-(4-{4-[(5S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基}-哌嗪-1-基)-1-环丙基-8-甲氧基-4-氧-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸



1-环丙基-7-氟-8-甲氧基-4-氧-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸硼双乙酸盐

于 0°C 下, 向在 20 ml 二氯甲烷中的 1.12 g 1-环丙基-7-氟-8-甲氧基-4-氧-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸(4 mmol)的搅拌悬浮液中依次加入 1.2 ml 三乙胺(8 mmol)和 0.454 ml 乙酰氯(MW: 78.50)。让反应混合物暖至室温, 用二氯甲烷稀释, 用冰冷的水和盐水洗涤两次。用硫酸钠干燥有机层, 过滤并蒸发。将结晶悬浮在 3 ml 醋酸酐(MW: 102.9, 28 mmol)中, 加入 354 mg 无水硼酸(MW: 61.83, 5.6 mmol)和 10 mg 氯化锌(MW: 136.28, 0.07 mmol)。将混合物于 80°C 下搅拌两小时。将反应物倒入 20 ml 水中的 10 g 冰上, 并搅拌。过滤无色结晶。

收率: 600 mg, 46%。MW: 405.14 (C₁₈H₁₇BFNO₈)

MS: 406.5 (M+H)⁺, 方法 ESI⁺

7-(4-{4-[(5S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基}-哌嗪-1-基)-1-环丙基-8-甲氧基-4-氧-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸

将在 1 ml DMSO 中的 100 mg 1-环丙基-7-氟-8-甲氧基-4-氧-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸硼双乙酸盐(0.24 mmol)、166 mg N-[[3-[(5S)-3-氟-4-(1-哌嗪基)苯基]-2-氧-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺(0.49 mmol)和 59 μL 乙基二异丙基胺(0.336 mmol)的溶液于 150°C 下在微波炉中照射 10 分钟。通过 HPLC 监测反应。蒸发 DMSO, 残余物通过色谱, 使用二氯甲烷/甲醇 5%混合物进行纯化。

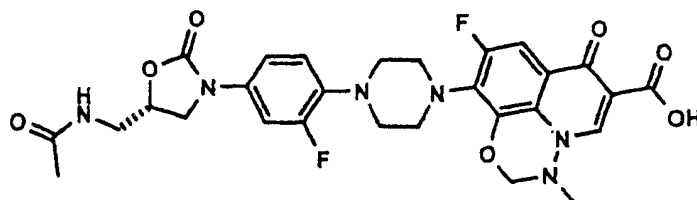
收率: 14 mg, 10%。MW: 593.62 (C₃₀H₃₂FN₅O₇)

MS: 594.6 (M+H)⁺, 方法 ESI⁺

已知的构件

- 1-环丙基-7-氟-8-甲氧基-4-氧-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸: 221221-16-5, US6329391
- N-[[3-[3-氟-4-(1-哌嗪基)苯基]-2-氧-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺: 154590-43-9, US 5547950

实施例 8: 9-(4-{4-[(5S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基}-哌嗪-1-基)-8-氟-3-甲基-6-氧-2,3-二氢-6H-1-氧杂-3,3a-二氮杂-phenalene-5-羧酸



9-(4-{4-[(5S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基}-哌嗪-1-基)-8-氟-3-甲基-6-氧-2,3-二氢-6H-1-氧杂-3,3a-二氮杂-phenalene-5-羧酸乙酯

将 100 mg 8,9-二氟-3-甲基-6-氧-2,3-二氢-6H-1-氧杂-3,3a-二氮杂-phenalene-5-羧酸乙酯(0.32 mmol)和 216 mg N-[[{(5S)-3[3-氟-4-(1-哌嗪基)苯基]-2-氧-5-噁唑烷基}-甲基]-乙酰胺(0.64 mmol)的溶液溶于 1 ml 吡啶和 1 ml DMSO 的混合物中。通过 TLC 监测反应。蒸发 DMSO, 将残余物在水中消化, 收集固体。通过色谱, 固体使用 9/1 二氯甲烷/甲醇混合物作为洗脱剂进行纯化。

收率: 44 mg 22%。MW: 626.62 (C₃₀H₃₂F₂N₆O₇)

MS: 627.7 (M+H)⁺, 方法 ESI⁺

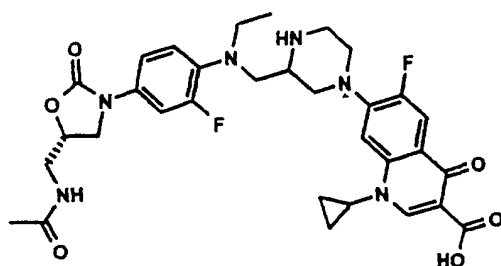
9-(4-{4-[(5S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基}-哌嗪-1-基)-8-氟-3-甲基-6-氧-2,3-二氢-6H-1-氧杂-3,3a-二氮杂-phenalene-5-羧酸

将 44 mg 9-(4-{14-[(5S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基}-哌嗪-1-基)-8-氟-3-甲基-6-氧-2,3-二氢-6H-1-氧杂-3,3a-二氮杂-phenalene-5-羧酸乙酯(0.32 mmol)于 80°C 下在 2 ml 1/1 浓盐酸和醋酸混合物中加热。通过 HPLC 监测反应。蒸发 HCl/AcOH 混合物, 将残余物溶于 1/1 甲醇/二氯甲烷混合物中, 用三乙胺处理并蒸发。将脱乙酰化的残余物溶于 1/1 醋酸和醋酸酐混合物中, 通过 HPLC 监测反应。蒸发溶剂, 残余物通过制备 HPLC 进行纯化。

收率: 9.1 mg, 21%。MW: 598.56 (C₂₈H₂₈F₂N₆O₇)

MS: 599.2 (M+H)⁺, 597.7 (M-H)⁻, 方法 ESI⁺, ESI⁻

实施例 9: 7-[(3RS)-3-[(4-[(5S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基)-乙基-氨基]甲基]-哌嗪-1-基]-1-环丙基-6-氟-4-氧-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸



(1,4-二苄基-哌嗪-2-基亚甲基)-乙基-胺

向在 5 ml 二氯甲烷中的 0.5 g (1,4-二(苄基甲基)-2-哌嗪-羧醛(carboxaldehyd)溶液中加入 0.54 ml 乙胺和 0.5 g 分子筛。将反应混合物于室温下搅拌 30 分钟, 接着过滤。将滤液蒸发至干。

收率: 385 mg, 71%。MW: 321.46 (C₂₁H₂₇N₃)

¹H-NMR (400 MHz, D₆-DMSO; δ ppm): 1.07 (t, 3H, N-CH₂-CH₃); 2.07- 2.22 (m, 3H, N-CH₂); 2.63-2.73 (m, 3H, N-CH₂); 2.92 (m, 1H, pip. H₂); 3.25-3.74 (AB, 2H, CH₂-Ph); 3.41-3.53 (AB, 2H, CH₂-Ph); 7.22-7.35 (m, 10 H, Ph); 7.6 (d, 1H, 亚甲基)。

[(2R,S)-(1,4-二苄基-哌嗪-2-基甲基)]-乙基-胺

将 0.92 g 硼氢化钠在惰性气体下加入在 50 ml 无水 THF 和 3 ml 甲醇中的 5.24 g [(2R,S)-1,4-二苄基-哌嗪-2-基亚甲基]-乙胺中。将反应混合物于室温下搅拌 6 小时。将第二和第三批 0.92 g 硼氢化钠分别在 8 和 12 小时后加入。用 20 ml 0.1 M HCl 终止反应。用乙酸乙酯稀释反应混合物，用水和盐水洗涤有机层，用硫酸镁干燥，过滤，蒸发滤液，获得 5.5 g 油。油通过二氧化硅色谱，使用含有 1%三乙胺的 1/1 己烷/丙酮混合物进行纯化。

收率: 2.1 g, 40%。MW: 323.48 (C₂₁H₂₉N₃)

¹H-NMR (400 MHz, D₆-DMSO; δ ppm): 0.91 (t, 3H, N-CH₂-CH₃); 2.07-2.23 (m, 3H, N-CH₂); 2.38-2.52 (m, 4H, N-CH₂); 2.60-2.70 (m, 4H, N-CH, N-CH₂); 3.21-3.26 和 3.97-4.01 (AB, 2H, CH₂-Ph); 3.36-3.47 (AB, 2H, CH₂-Ph); 7.18-7.33 (m, 10H, Ph-H)

[(2R,S)-1,4-二苄基-哌嗪-2-基甲基]-乙基-(2-氟-4-硝基-苯基)-胺

将在 10 ml 乙酸乙酯中的 1.057 g 3,4-二氟-硝基苯(6.34 mmol)、2.05 g [(2R,S)-1,4-二苄基-哌嗪-2-基甲基]-乙胺(6.34 mmol)和 1.4 ml 三乙胺(9.9 mmol)的混合物于 60°C 下搅拌，并通过 TLC 监测反应。用乙酸乙酯稀释反应物，用水和盐水洗涤，用硫酸镁干燥并过滤。蒸发滤液，残余物通过色谱，使用 3/7 乙酸乙酯/己烷混合物作为洗脱剂进行纯化。收集感兴趣的部分并蒸发，得到黄色粘稠的油。

收率: 2.58 g, 88%。MW: 462.57 (C₂₇H₃₁FN₄O₂)

MS: 463.3 (M+H)⁺, 方法 ESI⁺

(4-[(2R,S)-1,4-二苄基-哌嗪-2-基甲基]-乙基-氨基]-3-氟-苯基)-氨基甲酸苄酯

向在 100 ml 甲醇中的 2.58 g ((2R,S)-1,4-二苄基-哌嗪-2-基甲基)-乙基-(2-氟-4-硝基-苯基)-胺溶液中依次加入 50 ml 饱和氯化铵水溶液和 0.5 g 锌粉。剧烈搅拌混合物，并通过 TLC 进行监测。过滤固体，浓缩滤液，从水层中过滤深红色固体物质。将固体溶于乙酸乙酯，用

水和盐水洗涤两次，用硫酸镁干燥，过滤并蒸发。

将深红色油状残余物溶于 100 ml 丙酮中。加入 50 ml 饱和碳酸氢钠溶液。在剧烈搅拌下，于 0℃ 下加入 1.17 ml 氯甲酸苄酯。将反应物于室温下搅拌过夜，蒸发丙酮，将水层用乙酸乙酯萃取两次。用水和盐水洗涤有机层，用硫酸镁干燥，过滤并蒸发滤液。残余物通过色谱，使用 95/5 的二氯甲烷/甲醇混合物作为洗脱剂进行纯化。

收率：3.1 g，定量。MW：566.72 (C₃₅H₃₉FN₄O₂)

¹H-NMR (400 MHz, D₆-DMSO; δ ppm): 0.95 (t, 3H, N-CH₂-CH₃); 2.26-2.39 (m, 3H, N-CH₂); 2.55-2.70 (m, 2H, N-CH₂); 2.99-3.05 (m, 2H, N-CH₂); 3.18-3.25 (m, 1H, N-CH₂); 3.43-3.50 (m, 3H, -NH₂); 4.04-5.25 和 4.54-5.20 (AB, 4H, CH₂-Ph); 3.36-3.47 (AB, 2H, CH₂-Ph); 6.96-7.07 (t, 1H, Ph-H); 7.09-7.12 (dd, 1H, Ph-H); 7.23-7.49 (m, 16H, Ph-H); 9.82 (s, 1H, N-H)。

(5R)-3-{4-[(2R,S)-1,4-二苄基-哌嗪-2-基甲基]-乙基-氨基}-3-氟-苯基}-5-羟甲基-噁唑烷-2-酮

于-78℃下，向在 25 ml THF 中的 3.1 g (4-[(2R,S)-1,4-二苄基-哌嗪-2-基甲基]-乙基-氨基)-3-氟-苯基)-氨基甲酸苄酯(5.4 mmol)的溶液中滴加 4.38 ml 在正己烷中的丁基锂溶液(1.6 M, 7 mmol)。将混合物于-78℃下搅拌 10 分钟，接着让其暖至-40℃持续 10 分钟。加入 1.28 g R(-)-缩水甘油基丁酸酯(8.92 mmol)。让反应达到 20℃，并通过 TLC 进行监测。用乙酸乙酯稀释反应物，用水和盐水洗涤，用硫酸镁干燥，过滤并蒸发滤液。残余物通过色谱，使用 92.5/7.5 二氯甲烷/甲醇混合物作为洗脱剂进行纯化。

收率：2.35 g，69%。MW：532.68 (C₃₁H₃₇FN₄O₃)

MS：533.1 (M+H)⁺，方法 ESI⁺

甲磺酸(5R)-3-{4-[(2R,S)-1,4-二苄基-哌嗪-2-基甲基]-乙基-氨基}-3-氟-苯基}-2-氧-噁唑烷-5-基甲酯

于 0℃下, 向在 10 ml 二氯甲烷中的 1.2 g (5R)-3-{4-[(2R,S)-1,4-二苄基-哌嗪-2-基甲基]-乙基-氨基}-3-氟-苯基}-5-羟甲基-噁唑烷-5-酮 (2.25 mmol) 和 0.5 ml 三乙胺 (4.5 mmol) 的溶液中加入 0.272 g 甲磺酰氯 (2.4 mmol)。将反应物于 25℃下搅拌, 并通过 TLC 进行监测。用水终止反应, 用水和盐水洗涤有机层, 用硫酸镁干燥, 过滤并蒸发滤液。油状残余物通过色谱, 使用含 0.5% 三乙胺的 95/5 的二氯甲烷/甲醇混合物进行纯化。收集 rf 为 0.18 的部分并蒸发。

收率: 1.02 g, 75%, MW: 610.75 C₃₂H₃₉FN₄O₅S)

MS: 611.1 (M+H)⁺, 方法 ESI⁺

(5R)-5-叠氮甲基-3-{4-[(2R,S)-1,4-二苄基-哌嗪-2-基甲基]-乙基-氨基}-3-氟-苯基}-噁唑烷-2-酮

将在 5 ml DMF 中的 1.16 g 甲磺酸-(5R)-3-{4-[(2R,S)-1,4-二苄基-哌嗪-2-基甲基]-乙基-氨基}-3-氟-苯基}-2-氧-噁唑烷-5-基甲酯 (1.89 mmol)、0.245 mg 叠氮化钠 (MW: 65.01, 3.7 mmol) 和 29 mg 碘化钠 (0.0189 mmol) 的悬浮液于 80℃ 在惰性气体下搅拌。通过 TLC 监测反应。蒸发 DMF, 将残余物溶于乙酸乙酯中, 用水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 接着过滤并蒸发滤液。油状残余物通过色谱, 使用含 0.25% 三乙胺的 95/5 二氯甲烷/甲醇混合物作为洗脱剂进行纯化。收集 rf 为 0.19 的部分并干燥。

收率: 0.89 g, 84%。MW: 557.67 (C₃₁H₃₆FN₇O₂)

MS: 558.3 (M+H)⁺, 方法 ESI⁺

N-[(5S)-3-{4-[(2R,S)-(1,4-二苄基-哌嗪-2-基甲基)乙基-氨基]-3-氟-苯基}-2-氧-噁唑烷-5-基甲基]-乙酰胺

将在 20 ml THF 中的 889 mg (5R)-5-叠氮甲基-3-{4-[(2R,S)-1,4-二苄基-哌嗪-2-基甲基]-乙基-氨基}-3-氟-苯基}-噁唑烷-2-酮 (1.59 mmol)、459 mg 三苯基膦 (1.75 mmol) 和 286 mg 水 (15.94 mmol) 的溶液于 50℃ 下搅拌 22 小时。通过 TLC 监测反应。蒸发 THF, 将残余物

溶于 2 ml 醋酸酐中。通过 TLC 监测反应。蒸发溶剂，残余物通过色谱，使用含 0.5%三乙胺的 95/5 的二氯甲烷/甲醇混合物作为洗脱剂进行纯化，得到粘稠的油。

收率：0.6 g, 65%。MW: 573.71 (C₃₃H₄₀FN₅O₃)

MS: 574.2 (M+H)⁺, 方法 ESI⁺

N-[(5S)-3-{4-[(2R,S)-哌嗪-2-基甲基]乙基-氨基}-3-氟-苯基]-2-氧-噁唑烷-5-基甲基]-乙酰胺

将在 20 ml 1/1 乙酸乙酯/甲醇混合物中的 0.59 g N-[(5S)-3-{4-[(2R,S)-1,4-二苄基-哌嗪-2-基甲基]-乙基-氨基}-3-氟-苯基]-2-氧-噁唑烷-5-基甲基]-乙酰胺(1.028 mmol)和 300 mg Pd/Cd 的悬浮液于室温和氢气下搅拌。通过 TLC 监测反应。过滤 Pd/C，将滤液蒸发至干。干燥玻璃质的残余物。

收率：0.3 g, 86%。MW: 393.46 (C₁₉H₂₈FN₅O₃)

MS: 394.3 (M+H)⁺, 方法 ESI⁺

7-[(3R,S)-3-[(4-[(5S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基)-乙基-氨基]甲基-哌嗪-1-基]-1-环丙基-6-氟-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸

将在 1 ml DMSO 中的 115 mg 7-氯-6-氟-1-环丙基-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸硼双乙酸盐(0.282 mmol)、100 mg N-[(5S)-3-{4-[(2R,S)-哌嗪-2-基甲基]-乙基-氨基}-3-氟-苯基]-2-氧-噁唑烷-5-基甲基]-乙酰胺和 35 mg DABCO 的悬浮液于 240W 下在微波炉中加热 10 个 2.5 分钟的周期。通过 TLC 监测反应。蒸发 DMSO，将残余物溶于 10 ml 二氯甲烷中，收集固体。将固体在 3 ml 水中消化，过滤并通过制备 HPLC 进行纯化。通过蒸发浓缩各部分，冷冻干燥水分。

收率：13.5 mg, 7.6%。MW: 638.67 (C₃₂H₃₆F₂N₆O₆)

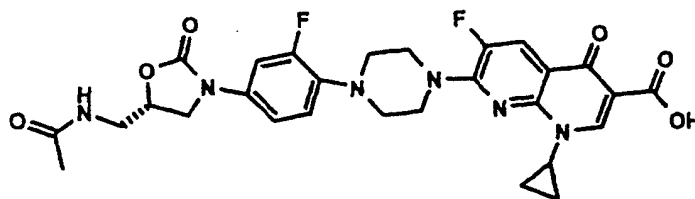
MS: 639.4 (M+H)⁺, 方法 ESI⁺

已知的结构单元:

(1,4-二(苯基甲基)-2-哌嗪羧醛

Lit. Naylor Alan 和 all. Eur. Pat. Appl (1989), EP 343900

实施例 10: 7-(4-{{(5S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基}-2-氟-苯基}-哌嗪-1-基)-1-环丙基-6-氟-4-氧-1,4-二氢-[1,8]萘啶-3-羧酸



7-(4-{{(5S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基}-2-氟-苯基}-哌嗪-1-基)-1-环丙基-6-氟-4-氧-1,4-二氢-[1,8]萘啶-3-羧酸

将在 2 ml DMSO 中的 100 mg 7-氯-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧-[1,8]萘啶-3-羧酸(0.35 mmol)、130 mg N-{{(5S)-3[3-氟-4-(1-哌嗪基)苯基]-2-氧-5-噁唑烷基}甲基}-乙酰胺(0.39 mmol)、119 mg 三乙胺(MW: 101.19, 1.17 mmol)和 85 mg 三甲基氯硅烷(0.78 mmol)的悬浮液在搅拌下于 150°C 在微波炉中加热 10 分钟。通过 TLC 监测反应。蒸发 DMSO, 将残余物在水中消化, 过滤, 固体通过色谱, 使用二氯甲烷/甲醇混合物作为洗脱剂进行纯化。收集部分并蒸发。将残余物在乙腈中结晶。

收率: 84 mg, 42%。MW: 582.57 (C₂₈H₂₈F₂N₆O₆)

MS: 583.3 (M+H)⁺, 581.6 (M+H)⁻, 方法 ESI⁺, ESI⁻

已知的构件

- 7-氯-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧-[1,8]萘啶-3-羧酸

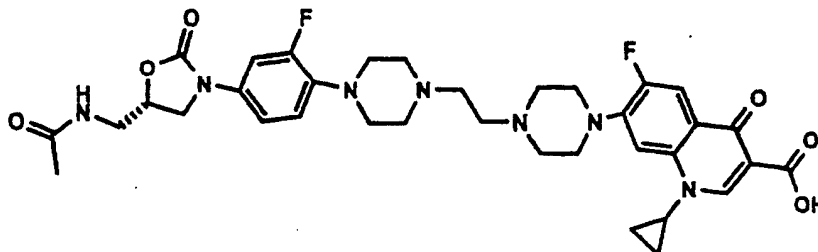
Lit.: US 4777175; US 5281612; CAS: 100361-18-0

- N-{{(5S)-3[3-氟-4-(1-哌嗪基)苯基]-2-氧-5-噁唑烷基}甲基}-乙酰胺

Lit.: US 5547950; CAS: 154590-66-6

实施例 11: 7-{4-[2-(4-{4-[5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-

苯基}-哌嗪-1-基)-乙基]-哌嗪-1-基}-1-环丙基-6-氟-4-氧-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸



4-[2-(4-{4-[(5S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基}-哌嗪-1-基)乙基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯

将在 2 ml DMF 中的 336 mg N-({(5S)-3-[3-氟-4-(1-哌嗪基)苯基]-2-氧-5-噁唑烷基}甲基)-乙酰胺(1 mmol)、308 mg 4-[2-{2-(甲基磺酰基)-氧}-乙基]-1-哌嗪羧酸-1,1-二甲基乙酯(1 mmol)、32.2 mg 四丁基碘化铵(0.08 mmol)和 203 mg 碳酸钾(2.5 mmol)的溶液于 80℃ 下搅拌 20 小时。蒸发溶剂, 残余物通过制备 HPLC 进行纯化。

收率: 200 mg, 36%。C₂₇H₄₁FN₆O₅ (MW: 548.6)

MS: (M+H)⁺ 549.5, 方法 ESI⁺

N-[(5S)-3-{3-氟-4-[4-(2-哌嗪-1-基-乙基)-哌嗪-1-基]-苯基}-2-氧-噁唑烷-5-基甲基]-乙酰胺

将在 2 ml 二氯甲烷和 2 ml 三氟乙酸中的 200 mg 4-[2-(4-{4-[(5S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基}-哌嗪-1-基)乙基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯(0.36 mmol)的溶液搅拌 10 分钟。蒸发溶剂, 将残余物在乙醚中消化, 过滤固体。将固体溶于水, 用饱和碳酸氢钠溶液中和。蒸发水分, 产品以与盐的混合物进行干燥。

收率: 136 mg, 100%。C₂₂H₃₃FN₆O₃ (Mw: 448.5)

MS: 449.4 (M+H)⁺, 方法 ESI⁺

6,7-二氟-1-环丙基-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸硼双乙酸盐

于 0℃ 下, 向在 30 ml 二氯甲烷中的 2 g 1-环丙基-6,7-二氟-1,4-

二氢-4-氧-3-喹啉羧酸(0.754 mmol)的悬浮液中加入 2.10 ml 三乙胺(1.52 mmol)和 804 μ l 乙酰氯(1.1 mmol)。让溶液暖至室温。接着用二氯甲烷稀释混合物,用水和盐水洗涤两次。用硫酸镁干燥有机层,过滤并蒸发滤液。将固体悬浮在 5.08 ml 醋酸酐(5.2 mmol)中,加入 628 mg 无水硼酸(MW: 61.83, 1 mmol)和 20 mg 氯化锌(0.14 mmol)。将混合物于 80°C 下搅拌 20 小时。将反应物倒在 20 ml 水中的 10 g 冰上并搅拌。过滤固体。

收率: 1.4 g, 47%。C₁₇H₁₄BF₂NO₇ (Mw: 393.1)

MS: 394.1 (M+H)⁺, 方法 ESI⁺

7-{4-[2-(4-{4-[(5S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基}-哌嗪-1-基)-乙基]-哌嗪-1-基}-1-环丙基-6-氟-4-氧-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸

将 163 mg N-[(5S)-3-{3-氟-4-[4-(2-哌嗪-1-基-乙基)-哌嗪-1-基]-苯基}-2-氧-噁唑烷-5 基甲基]-乙酰胺(0.36 mmol)、142.85 mg 6,7-二氟-1-环丙基-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸硼双乙酸盐(0.36 mmol)和 44.77 mg DABCO (0.36 mmol)在微波炉中照射 3 个 3 分钟的周期。接着对反应物进行 HPLC。蒸发 DMSO, 残余物通过制备 HPLC 进行纯化。

收率: 40 mg, 16%。C₃₅H₄₁F₂N₇O₆; (Mw: 693.7)

MS: 694.3 (M+H)⁺, 692.6 (M-H)⁻, 方法 ESI⁺, 方法 ESI⁻

已知的结构单元:

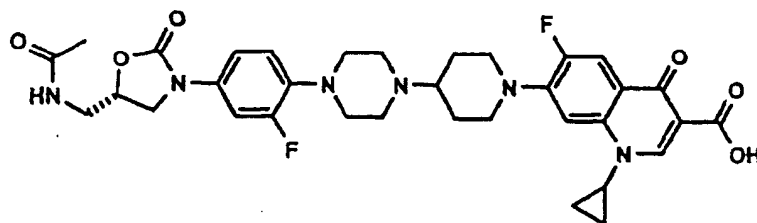
1-哌嗪羧酸, 4-[2-[2-[甲基磺酰基]氧]-乙基]-1-哌嗪羧酸-1,1-二甲基乙酯: WO 8808424

1-环丙基-6,7-二氟-1,4-二氢-4-氧-3-喹啉羧酸: EP 1160241

N-[[3-[3-氟-4-(1-哌嗪基)苯基]-2-氧-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺:
154590-43-9: US 5547950

实施例 12: 7-[4-(4-{4-[(5S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-

氟-苯基}-哌嗪-1-基)-哌啶-1-基]-1-环丙基-6-氟-4-氧-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸



1-(1-(4-(2-(2-(2-氟-4-硝基-苯基)-哌嗪

于 0℃ 下, 向在 200 ml 二氯甲烷中的 10 g 2,2-[(2-氟-4-硝基苯基)-亚氨基]二-乙醇(40.5 mmol)和 12.3 g 三乙胺(120 mmol)的溶液中加入 11.12 g 甲烷磺酰氯(97.3 mmol)。将反应混合物于室温下搅拌, 并通过 TLC 进行监测。用 50 ml 二氯甲烷稀释混合物, 用水、碳酸氢钠溶液和盐水于 0℃ 下洗涤。用硫酸镁干燥有机层, 过滤并蒸发滤液, 得到黄色固体。将固体溶于 200 ml 甲苯中, 加入 8.48 g 4-氨基-1-苄基哌啶和 16.9 ml 三乙胺。将悬浮液于 120℃ 下搅拌 72 小时。通过 TLC 监测反应。蒸发溶剂, 将残余物溶于乙酸乙酯中, 用水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并蒸发。残余物通过色谱, 使用 9/1 二氯甲烷/甲醇混合物作为洗脱剂进行纯化。收集感兴趣的部分并蒸发。将残余物在乙酸乙酯/己烷混合物中结晶。

收率: 6.05 g, 40%。MW: 398.48 (C₂₂H₂₇FN₄O₂)

MS: 399.4 (M+H)⁺, 方法 ESI⁺

4-[4-(4-苄氧羰基氨基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-哌啶-1-羧酸苄酯

向在 50 ml 甲醇和 5 ml 醋酸中的 6.05 g 1-(1-(4-(2-(2-(2-氟-4-硝基-苯基)-哌嗪(15.2 mmol)的溶液中加入 2 g Pd/C 10%。将悬浮液在氢气下机械搅拌。通过 TLC 监测反应。过滤 Pd/C, 将滤液蒸发至干。将残余物溶于 250 ml 丙酮中, 用 125 ml 饱和碳酸氢钠溶液稀释, 与 8 ml 氯甲酸苄酯反应。通过 TLC 监测反应。蒸发丙酮, 将粘稠的油溶于乙酸乙酯中, 用水和盐水洗涤, 并用硫酸镁干燥。过滤硫

酸镁，将滤液蒸发至干。将残余物在乙酸乙酯/己烷混合物中结晶。

收率：6.40 g，77%。MW：546.64 (C₃₁H₃₅FN₄O₄)

MS：547.4 (M+H)⁺，方法 ESI⁺

4-{4-[2-氟-4{(5R)-5-羟甲基-2-氧-噁唑烷-3-基}-苯基]-哌嗪-1-基}-哌啶-1-羧酸苄酯

于-20℃搅拌下，向在 60 ml 无水 THF 中的 6.3 g 4-[4-(4-苄氧羰基氨基-2-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-哌啶-1-羧酸苄酯(11.52 mmol)的溶液中加入 5.7 ml 在 THF 中的 2.25 M LDA (12.8 mmol)的溶液。让反应物暖至 0℃，加入 2.1 ml R(-)-羧水甘油基丁酸酯(14.9 mmol)。将反应物于室温下搅拌，并通过 TLC 进行监测。用氯化铵溶液终止反应，用水稀释，用 10%碳酸氢钠溶液和盐水洗涤有机层。用硫酸镁干燥有机层并过滤。将滤液蒸发至干，将残余物在乙酸乙酯/己烷混合物中结晶。

收率：3.87 g，65.5%。MW：512.58 (C₂₇H₃₃FN₄O₅)

MS：513.7 (M+H)⁺，方法 ESI⁺

4-{4-[4-{(5R)-5-叠氮甲基-2-氧-噁唑烷-3-基}-2-氟-苯基]-哌嗪-1-基}-哌啶-1-羧酸苄酯

于 0℃下，向在 50 ml 二氯甲烷中的 3.67 g 4-{4-[2-氟-4{(5R)-5-羟甲基-2-氧-噁唑烷-3-基}-苯基]-哌嗪-1-基}-哌啶-1-羧酸苄酯(7.16 mmol)和 1.99 ml 三乙胺(14.3 mmol)的溶液中加入 0.66 ml 甲磺酰氯(8.59 mmol)。将反应物于室温下搅拌，并通过 TLC 进行监测。用水稀释反应物，并用水和盐水洗涤。用硫酸镁干燥有机层，过滤并蒸发。将油状残余物溶于 15 ml DMF 中。加入 100 mg 四丁基碘化铵和 0.930 g 叠氮化钠(14.32 mmol)，将混合物于 80℃氮气下搅拌。通过 TLC 监测反应。蒸发 DMF，将残余物溶于乙酸乙酯中，用水和盐水洗涤。用硫酸镁干燥有机层，过滤并蒸发。将残余物在乙酸乙酯/乙醚混合物中结晶。

收率：2.65 g，69%。MW：537.59 (C₂₇H₃₂FN₇O₄)

MS: 538.8 (M+H)⁺, 方法 ESI⁺

4-(4-(4-[(5S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基)-哌嗪-1-基)-哌啶-1-羧酸苄酯

将在 40 ml THF 中的 2.65 g 4-{4-[4-{(5R)-5-叠氮甲基-2-氧-噁唑烷-3-基}-2-氟-苯基]-哌嗪-1-基}-哌啶-1-羧酸苄酯(4.93 mmol)、1.55 g 三苯基膦(5.91 mmol)和 0.88 g 水(49.3 mmol)的溶液在回流下搅拌 22 小时。通过 TLC 控制反应。蒸发 THF, 将残余物溶于 10 ml 醋酸和 2 ml 醋酸酐中, 并通过 TLC 监测反应。蒸发溶剂, 将残余物在乙酸乙酯中结晶。

收率: 2.57 g, 94%。MW: 553.63 (C₂₉H₃₆FN₅O₅)

MS: 554.5 (M+H)⁺, 方法 ESI⁺

N-{(5S)-3-[3-氟-4-(4-哌啶-4-基-哌嗪-1-基)苯基]-2-氧-噁唑烷-5-基甲基}-乙酰胺

将在 50 ml 甲醇中的 500 mg Pd/C 10%和 2.5 g 4-(4-{4-[(5R)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基}-哌嗪-1-基)-哌啶-1-羧酸苄酯(5.51 mmol)的悬浮液在氢气下搅拌。通过 TLC 监测反应。将 Pb/C 滤去, 将滤液蒸发至干, 将残余物在乙酸乙酯/己烷混合物中消化。过滤玻璃质固体, 用己烷洗涤并干燥。

收率: 1.805 g, 78%。MW: 419.50 (C₂₁H₃₀FN₅O₃)

MS: 420.5 (M+H)⁺, 方法 ESI⁺

7-[4-(4-{4-[(5S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基}-哌嗪-1-基)-哌啶-1-基]-1-环丙基-6-氟-4-氧-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸

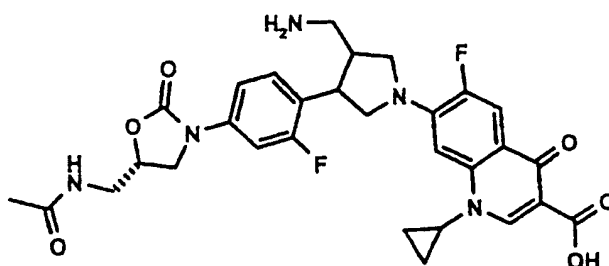
将在 10 ml 乙腈中的 130 mg 6,7-二氟-1-环丙基-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸硼双乙酸盐(0.33 mmol)、147 mg N-{3-[3-氟-4-(4-哌啶-4-基-哌嗪-1-基)-苯基]-2-氧-噁唑烷-5-基甲基}-乙酰胺(0.35 mmol)和 56 mg DABCO (0.5 mmol)的悬浮液在搅拌下于 150°C 下在微波炉中加热 10 分钟。蒸发溶剂, 将残余物在乙醇中消化过夜, 滤出固体。将固体在

4/1 甲醇/1 N 盐酸混合物中消化，过滤固体。

收率：65 mg，29%。MW：664.72 (C₃₄H₃₈F₂N₆O₆)

MS：665.5 (M+H)⁺，663.4(M-H)⁻，方法 ESI⁺，ESI⁻

实施例 13：7-[(3R,4R)和(3S,4S)-3-{4-[(5S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基}-4-氨基-吡咯烷-1-基]-1-环丙基-6-氟-4-氧-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸



(4-溴-3-氟-苯基)-氨基甲酸苄酯

向在 300 ml 丙酮中的 10 g 4-溴-3-氟苯胺(52 mmol)的溶液中依次加入 150 ml 饱和碳酸氢钠溶液，以及于 0℃ 下的 9 ml 氯甲酸苄酯(63 mmol)。通过 TLC 监测反应。蒸发丙酮，将残余物用乙酸乙酯萃取两次，用水和盐水洗涤，干燥并蒸发。将残余物在乙酸乙酯/己烷混合物中结晶。

收率：15.7 g，92%。MW：324.15 (C₁₄H₁₁BrFNO₂)

MS：322.4 (M-H)⁻，方法 ESI⁻

3-(4-苄氧羰基氨基-2-氟-苯基)-丙烯酸乙酯

将在 10 ml DMF 中的 9.72 g (4-溴-3-氟-苯基)-氨基甲酸苄酯(30 mmol)、6 g 丙烯酸乙酯(60 mmol)、10.2 ml DIPEA (60 mmol)、112 mg 醋酸钡(3 mmol)和 1.57 g 三苯基膦(6 mmol)的悬浮液于 130℃ 下搅拌 48 小时。通过 TLC 监测反应。蒸发 DMF，将残余物溶于二氯甲烷中，用水和盐水洗涤，用硫酸镁干燥，过滤并蒸发滤液。残余物通过色谱，使用 7/3 正己烷/乙酸乙酯混合物作为洗脱剂进行纯化。

收率: 4.50 g, 43%。MW: 343.35 (C₁₉H₁₈FNO₄)

MS: 342.1 (M-H)⁻ 方法 ESI⁻

(3S,4R)和(3R,4S)-1-苄基-4-(4-苄氧羰基氨基-2-氟-苯基)-吡咯烷-3-羧酸乙酯

向在 50 ml 二氯甲烷中的 4.5 g 3-(4-苄氧羰基氨基-2-氟-苯基)-丙烯酸乙酯(13.1 mmol)和 7.68 g N-[(戊氧基)甲基]-N-[(三甲硅基甲烷基)-甲基]-苯甲胺(26.2 mmol)的溶液中加入 10 μL 三氟乙酸。通过 TLC 监测反应。10 分钟后反应完成。用二氯甲烷稀释混合物,用饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤并蒸发滤液。残余物通过在短的硅胶柱上过滤,用 7/3 己烷/乙酸乙酯混合物作为洗脱剂进行纯化。

收率: 4.93 g, 79%。MW: 476.55 (C₂₈H₂₉FN₂O₄)

MS: 477.4 (M+H)⁺ 方法 ESI⁺

[4-((3R,4S)和(3S,4R)-1-苄基-4-羟甲基-吡咯烷-3-基)-3-氟-苯基]-氨基甲酸苄酯。

于室温下,将在 10 ml 乙醚中的 4.05 g (3R,4S)和(3S,4R)-1-苄基-4-(4-苄氧羰基氨基-2-氟-苯基)-吡咯烷-3-羧酸乙酯(10.3 mmol)的溶液加入在 100 ml 乙醚中的 480 mg LAH (15.5 mmol)悬浮液中。通过 TLC 监测反应。通过饱和酒石酸钠/钾盐溶液水解过量的 LAH。用乙酸乙酯稀释反应物,用水和盐水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤,将滤液蒸发至干。将残余物在乙酸乙酯/己烷混合物中结晶。

收率: 4.93 g, 79%。MW: 434.51 (C₂₆H₂₇FN₂O₃)

MS: 435.6 (M+H)⁺ 方法 ESI⁺

[4-((3R,4S)和(3S,4R)-4-叠氮甲基-1-苄基-吡咯烷-3-基)-3-氟-苯基]-氨基甲酸苄酯

在与实施例 12 中描述的相似过程中,用 4.73 g [4-((3R,4S)和(3S,4R)-1-苄基-4-羟甲基-吡咯烷-3-基)-3-氟-苯基]-氨基甲酸苄酯

(10.9 mmol)合成该化合物。

收率: 5.0 g, 定量。MW: 459.52 (C₂₆H₂₆FN₅O₂)

MS: 460.6 (M+H)⁺ 方法 ESI⁺

{4-[(3R,4S)和(3S,4R)-1-苄基-4-(叔丁氧羰基-氨基)-吡咯烷-3-基]-3-氟-苯基}-氨基甲酸苄酯

将在 80 ml THF 中的[4-[(3R,4S)和(3S,4R)-4-叠氮甲基-1-苄基-吡咯烷-3-基]-3-氟-苯基]-氨基甲酸苄酯(10.3 mmol)、3.39 g 三苯基膦(12.96 mmol)和 1.8 g H₂O (MW: 18.0, 100 mmol)的溶液在回流下搅拌 22 小时。通过 TLC 控制反应。加入 2.25 ml 三乙胺(16.2 mmol)和 2.82 g BOC₂O (12.9 mmol), 将混合物于室温下搅拌。通过 TLC 监测反应。蒸发溶剂, 残余物通过色谱, 使用 7/3 乙酸乙酯/己烷混合物作为洗脱剂进行纯化。

收率: 5.0 g, 定量。MW: 533.64 (C₃₁H₃₆FN₃O₄)

MS: 534.4 (M+H)⁺ 方法 ESI⁺

{(3R,4S)和(3S,4R)-1-苄基-4-[2-氟-4-[(5R)-5-羟甲基-2-氧-噁唑烷-3-基]-苯基]-吡咯烷-3-基甲基}-氨基甲酸叔丁酯

在与实施例 12 中描述的相似过程中, 用 4.45 g {4-[(3R,4S)和(3S,4R)-1-苄基-4-(叔丁氧羰基氨基-甲基)-吡咯烷-3-基]-3-氟-苯基}-氨基甲酸苄酯(8.33 mmol)合成该化合物。

收率: 2.65 g, 63.6%。MW: 499.58 (C₂₇H₃₄FN₃O₅)

MS: 500.4, (M+H)⁺ 方法 ESI⁺

{(3R,4S)和(3S,4R)-1-苄基-4-[2-氟-4-[(5R)-5-羟甲基-2-氧-噁唑烷-3-基]-苯基]-吡咯烷-3-基甲基}-氨基甲酸叔丁酯

在与实施例 12 中描述的相似过程中, 用 2.60 g {(3R,4S)和(3S,4R)-1-苄基-4-[2-氟-4-[(5R)-5-羟甲基-2-氧-噁唑烷-3-基]-苯基]-吡咯烷-3-基甲基}-氨基甲酸叔丁酯(5.20 mmol)合成该化合物。

收率: 2.70 g, 定量。MW: 524.6 (C₂₇H₃₃FN₆O₄)

MS: 525.6, (M+H)⁺ 方法 ESI⁺

[(3R-4S)和(3S-4R)-4-{4-[(5S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基}-1-苄基-吡咯烷-3-基甲基]-氨基甲酸叔丁酯

在与实施例 9 中描述的相似过程, 用 2.7g {(3R,4S)和(3S,4R)-1-苄基-4-[2-氟-4-{(5R)-5-羟甲基-2-氧-噁唑烷-3-基}-苯基]-吡咯烷-3-基甲基}-氨基甲酸叔丁酯(5.20 mmol)合成该化合物。

收率: 2.54 g, 90%。MW: 540.64 (C₂₉H₃₇FN₄O₅)

MS: 541.3, (M+H)⁺ 方法 ESI⁺

[(3R,4S)和(3S,4R)-4-{4-[(5S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基}-吡咯烷-3-基甲基]-氨基甲酸叔丁酯

在与实施例 12 中描述的相似过程中, 用 2.5 g [(3R,4S)和(3S,4R)-4-{4-[(5S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基}-1-苄基-吡咯烷-3-基甲基]-氨基甲酸叔丁酯(4.6 mmol)合成该化合物。

收率: 1.69 g, 81%。MW: 450.51 (C₂₂H₃₁FN₄O₅)

MS: 451.5, (M+H)⁺ 方法 ESI⁺

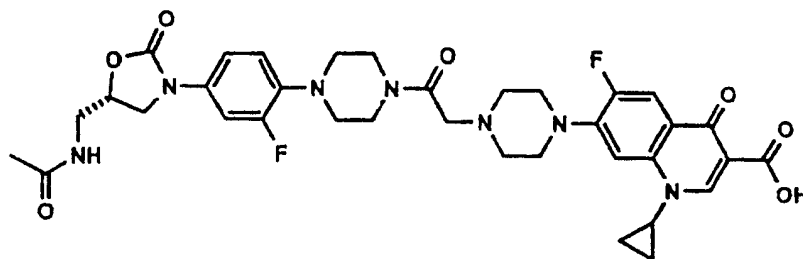
7-[(3R,4R)和(3S,4S)-3-{4-[(5S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基}-4-氨基-吡咯烷-1-基]-1-环丙基-6-氟-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸

将在 10 ml 乙腈中的 130 mg 6,7-二氟-1-环丙基-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸硼双乙酸盐(MW: 393.11.0.33 mmol)、163 mg [(3R-4S)和(3S-4R)-4-{4-[(5S)-5-乙酰氨基-甲基]-2-氧-噁唑烷-3-基}-2-氟-苯基]-吡咯烷-3-基甲基]-氨基甲酸叔丁酯(0.36 mmol)和 56 mg DABCO (0.5 mmol)的悬浮液于 150°C 下在微波炉中在搅拌下加热 10 分钟。通过 TLC 监测反应。蒸发乙腈, 将残余物溶于 3 ml 甲醇中, 用 3 ml 在甲醇中的 1.25 M HCl 处理。将反应物搅拌 20 小时, 通过制备 HPLC 进行纯化。

收率: 75 mg, 36%。MW: 595.61 (C₃₀H₃₁F₂N₅O₆)

MS: 596.5, (M+H)⁺ 方法 ESI⁺

实施例 14: 7-{4-[2-(4-{4-[(5S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基}-哌嗪-1-基)-2-氧-乙基]-哌嗪-1-基}-1-环丙基-6-氟-4-氧-1,4-二氢-喹诺酮-3-羧酸



4-[2-(4-{4-[(5S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基}-哌嗪-1-基)-2-氧-乙基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯

于室温下, 向在 30 ml 二氯甲烷中的 672 mg N-[(5S)-3-(3-氟-4-哌嗪-1-基-苯基)-2-氧-噁唑烷-5-基甲基]-乙酰胺(2 mmol)和 0.42 ml 三乙胺(3 mmol)的搅拌悬浮液中加入在 2 ml 二氯甲烷中的 484 mg 溴乙酰溴(2.4 mmol)。通过 TLC 监测反应。用水和盐水洗涤反应溶液, 用硫酸镁干燥二氯甲烷层, 过滤, 将滤液蒸发至干。将残余物在 20 ml 乙醚中消化, 过滤固体并干燥。将无色固体溶于 10 ml DMF 中, 加入 372 mg N-Boc 哌嗪(2 mmol)和 276 mg 碳酸钾(2 mmol)。将反应物于 60°C 下搅拌过夜, 并通过 TLC 进行监测。将 DMF 蒸发至干, 残余物通过色谱, 使用 19/1 二氯甲烷/甲醇混合物作为洗脱剂进行纯化。收率: 0.494 g, 44%。MW: 562.64 (C₂₇H₃₉FN₆O₆),

MS: 563.5 (M+H)⁺, 方法 ESI⁺

N-[(5S)-3-{3-氟-4-[4-(2-哌嗪-1-基-乙酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-2-氧-噁唑烷-5-基甲基]-乙酰胺

将在 2 ml 二氯甲烷中的 0.490 g 4-[2-(4-{4-[(5S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基}-哌嗪-1-基)-2-氧-乙基]-哌嗪-1-羧酸

叔丁酯(0.87 mmol)的溶液用 2 ml TFA 处理。通过 TLC 监测反应。蒸发溶剂，将残余物溶于水中。用氢氧化铵中和水层并冷冻干燥。

收率：0.494 g，44%。MW：462.52 (C₂₂H₃₁FN₆O₄)

MS：463.6 (M+H)⁺，方法 ESI⁺

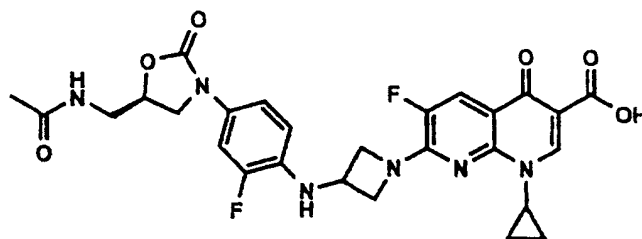
7-{4-[2-(4-{4-[(5S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基}-哌嗪-1-基)-2-氧-乙基]-哌嗪-1-基}-1-环丙基-6-氟-4-氧-1,4-二氢-喹诺酮-3-羧酸

将在 10 ml 乙腈中的 169 mg 6,7-二氟-1-环丙基-4-氧-1,4-二氢喹啉-3-羧酸硼双乙酸盐(0.33 mmol)、198 mg N-[(5S)-3-{3-氟-4-[4-(2-哌嗪-1-基-乙酰基)-哌嗪-1-基]-苯基}-2-氧-噁唑烷-5-基甲基]-乙酰胺(0.43 mmol)和 120 mg DABCO (1.07 mmol)的悬浮液于 150℃下在微波炉中搅拌 10 分钟。通过 TLC 监测反应。蒸发乙腈，将残余物溶于 3 ml 甲醇中，用 3 ml 在甲醇中的 1.25 M HCl 处理。将反应物搅拌过夜，滤出固体。固体通过制备 HPLC 进行纯化。

收率：29 mg，9.6%。MW：707.74 (C₃₅H₃₉F₂N₇O₇)

MS：708.7, (M+H)⁺, 706.6, (M-H)⁻，方法 ESI⁺, ESI⁻

实施例 15：7-(3-{4-[5(S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基氨基}-氮杂环丁烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-4-氧-1,4-二氢-[1,8]萘啶-3-羧酸



(1-二苯甲基-氮杂环丁烷-3-基)-(2-氟-4-硝基-苯基)-胺

将在 50 ml 乙酸乙酯中的 7.96 g 1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基胺(33.41 mmol)、3.69 ml 3,4-二氟硝基苯(33.41 mmol)和 4.65 ml 三乙胺

(33.41 mmol)的溶液于 60°C 下搅拌 2 周。用水稀释反应物，用乙酸乙酯萃取产物。用水和盐水洗涤有机层，用硫酸镁干燥，过滤并蒸发。

收率：13.2 g，定量。MW：393.46 (C₂₃H₂₄FN₃O₂)

¹H-NMR(δ ppm DMSO-d₆): 2.78 (m, 2H, CH₂); 3.54 (m, 2H, CH₂); 4.02 (m, 1H, CH); 4.46 (s, 1H, CH); 6.69 (t, 1H, 芳环); 7.1-7.5 (m, 8H, 二苯基); 7.90 (m, 2H, 芳环)

3-[(苄氧羰基-(4-苄氧羰基氨基-2-氟-苯基)-氨基)-氮杂环丁烷-1-羧酸苄酯

将在 10 ml 甲醇与 5%醋酸混合物中的 1 g (1-二苯甲基-氮杂环丁烷-3-基)-(2-氟-4-硝基-苯基)-胺(2.54 mmol)和 200 mg Pd/C 10%的悬浮液在氢气下搅拌 20 小时。滤去 Pd/C，蒸发滤液。将油状残余物在己烷中消化，倾析以除去可溶于己烷的二苯基甲烷。MS 182 (M+H)⁺，方法 ESI⁺。将剩余的粘稠的油溶于 10 ml 丙酮中。于 0°C 下加入 10.0 ml 饱和碳酸氢钠溶液和 1.25 ml 氯甲酸苄酯(7.62 mmol)。将混合物于室温下搅拌 4 小时。蒸发丙酮，用乙酸乙酯稀释残余物。用水和盐水洗涤有机层，用硫酸镁干燥，过滤并蒸发滤液。残余物通过色谱，使用 4/5 乙酸乙酯/己烷混合物作为洗脱剂进行纯化。

收率：916 mg，63%。MW：583.62 (C₃₃H₃₀FN₃O₆)

MS：584.5 (M+H)⁺，方法 ESI⁺

3-{苄氧羰基-[2-氟-4-{(5R)-5-羟甲基-2-氧-噁唑烷-3-基}-苯基]-氨基}-氮杂环丙烷-1-羧酸苄酯

于-15°C下，向在 5 ml THF 中的 0.916 g 3-(苄氧羰基-(4-苄氧羰基氨基-2-氟-苯基)-氨基)-氮杂环丙烷-1-羧酸苄酯(1.56 mmol)的溶液中加入 0.767 ml 在 THF 中的 2.25 M LDA (1.7 mmol)溶液。让混合物暖至 0°C，并搅拌 5 分钟。接着加入 0.26 ml (R)-缩水甘油基丁酸酯(1.87 mmol)，将黄色溶液于室温下搅拌 2 小时。用饱和氯化铵溶液终止反应。用乙酸乙酯稀释混合物，用水和盐水洗涤有机层，并用硫酸镁干

燥。残余物通过色谱，使用 95/5 二氯甲烷/甲醇混合物作为洗脱剂进行纯化。

收率：377 mg, 43%。MW: 549.56 (C₂₉H₂₈FN₃O₇)

MS: 550.7 (M+H)⁺, 方法 ESI⁺

3-{{4-{{(5R)-5-叠氮甲基-2-氧-噁唑烷-3-基}}-2-氟-苯基}-苄氧羰基-氨基}-氮杂环丁烷-1-羧酸苄酯

于 0℃下，向在 20 ml 二氯甲烷中的 1.08 g 3-{{苄氧羰基-[2-氟-4-{{(5R)-5-羟甲基-2-氧-噁唑烷-3-基}}-苯基]-氨基}-氮杂环丁烷-1-羧酸苄酯(2 mmol)的溶液中加入 0.56 ml 三乙胺(4 mmol)和 0.17 ml 甲磺酰氯(2.2 mmol)。将反应物于室温下搅拌 1 小时，用水终止反应。用盐水洗涤有机层，用硫酸镁干燥，过滤并蒸发滤液。收率：391 mg, 90%。Ms 584.0 (M+H)⁺, 方法 ESI⁺

将在 15 ml DMF 中的中间体、260 mg 叠氮化钠(65.01, 4 mmol)和 37 mg 四丁基碘化铵(0.1 mmol)的悬浮液于 80℃下搅拌 16 小时，蒸发 DMF。用水和乙酸乙酯稀释残余物。用盐水洗涤有机层，用硫酸镁干燥，过滤并蒸发滤液。

收率：1.15 g, 93%。MW: 574.57 (C₂₉H₂₇FN₆O₆)

MS: 575.4 (M+H)⁺, 方法 ESI⁺

3-{{4-{{(5S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基}}-2-氟-苯基}-苄氧羰基-氨基}-氮杂环丁烷-1-羧酸苄酯

将 1.15 g 3-{{4-{{(5R)-5-叠氮甲基-2-氧-噁唑烷-3-基}}-2-氟-苯基}-苄氧羰基-氨基}-氮杂环丁烷-1-羧酸苄酯(2 mmol)、0.36 ml 水(20 mmol)和 0.277 g 三苯基膦(2.2 mmol)于 50℃下搅拌 16 小时。蒸发溶剂。将残余物溶于 5 ml 醋酸和 2 ml 醋酸酐中。将溶液搅拌 30 分钟并蒸发。残余物通过色谱，使用 9/1 乙酸乙酯/甲醇混合物作为洗脱剂进行纯化。

收率：1.1 g, 93%。MW: 590.61 (C₃₁H₃₁FN₄O₇)

MS: 547.4 (M+H)⁺, 546.5 (M-H)⁻, 方法 ESI⁺, 方法 ESI⁻

N-((5S)-3-[4-(氮杂环丁烷-3-基氨基)-3-氟-苯基]-2-氧-噁唑烷-5-基甲基)-乙酰胺

将在甲醇中的 1.11 g 3-({4-[(5S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基}-苄氧羰基-氨基)-氮杂环丁烷-1-羧酸苄酯(1.88 mmol) 和 200 mg Pd/c 10%的悬浮液在氢气下搅拌 5 小时。过滤 Pd/C, 将滤液蒸发至干。

收率: 340 mg, 56%。MW: 322.34 (C₁₅H₁₉FN₄O₃)

MS: 323.5 (M+H)⁺, 方法 ESI⁺

7-(3-{4-[5(S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基氨基}-氮杂环丁烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-4-氧-1,4-二氢-[1,8]萘啶-3-羧酸

将在 2 ml DMSO 中的 85 mg 7-氯-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧-1,8-萘啶-3-羧酸(0.3 mmol)、97 mg N-((5S)-3-[4-(氮杂环丁烷-3-基氨基)-3-氟-苯基]-2-氧-噁唑烷-5-基甲基)-乙酰胺(0.3 mmol)、40 mg 三乙胺(0.4 mmol)和 0.065 ml 三甲基氯硅烷(0.6 mmol)的溶液于 150℃下在微波炉中在搅拌下加热 10 分钟。通过 HPLC 监测反应。蒸发 DMSO, 将残余物在水中消化, 过滤, 固体通过色谱, 使用 95/5 二氯甲烷/甲醇混合物作为洗脱剂进行纯化。

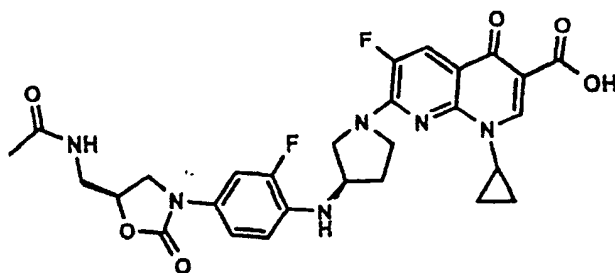
收率: 52 mg, 30%。MW: 568.54 (C₂₇H₂₆F₂N₆O₆)

MS: 569 (M+H)⁺, 方法 ESI⁺

已知的机构单元:

1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基胺, 40432-52-8, Beta Pharma Catalog

实施例 16: 7-[(3R)-3-{4-[(5S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基氨基}-吡咯烷-1-基]-1-环丙基-6-氟-4-氧-1,4-二氢-[1,8]萘啶-3-羧酸



7-[(3R)-3-{4-[(5S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基氨基}-吡咯烷-1-基]-1-环丙基-6-氟-4-氧-1,4-二氢-[1,8]萘啶-3-羧酸

将在 2 ml DMSO 中的 119 mg N-[(5S)-3-[3-氟-4-(吡咯烷-3-基氨基)-苯基]-2-氧-噁唑烷-5-基甲基]-乙酰胺(0.35 mmol)、100 mg 7-氯-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧-1,8-萘啶-3-羧酸、148 μ l 三乙胺(1.05 mmol)和 89 μ L 三甲基氯硅烷(0.70 mmol)的悬浮液于 150 $^{\circ}$ C 下在微波炉中搅拌 10 分钟。蒸发 DMSO，将残余物在水中消化，过滤固体。固体通过色谱，使用 95/5 二氯甲烷/甲醇混合物进行纯化。

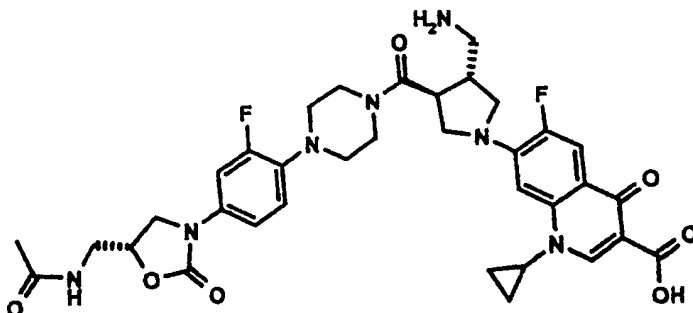
收率：10 mg，5%。MW：582.56 (C₂₈H₂₈F₂N₆O₆)

MS：583.2 (M+H)⁺，方法 ESI⁺

已知的结构单元：

7-氯-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧-1,8-萘啶-3-羧酸：CAS 100361-18-0, Louston International

实施例 17：7-[(3R,4S)和(3S,4R)-3-(4-{4-[(5S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟苯基}-哌嗪-1-羰基)-4-氨基-吡咯烷-1-基]-1-环丙基-6-氟-4-氧-1,4-二氢-喹啉羧酸



(3R,4R)和(3S,4S)-1-苄基-4-(叔丁氧羰基氨基-甲基)-吡咯烷-3-羧酸乙酯

向在 50 ml 二氯甲烷中的 2 g 4-叔丁氧羰基氨基-丁-2-烯酸乙酯 (8.72 mmol)和 5.12 g N-[(戊氧基)甲基]-N-[(三甲基甲硅烷基)甲基]-苯-甲胺(17.4 mmol)的溶液中加入 10 μ l 三氟乙酸。通过 TLC 监测反应。10 分钟后反应完成。用二氯甲烷稀释混合物，用饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤，用硫酸镁干燥，过滤并蒸发滤液。残余物通过在短的硅胶柱上过滤，使用 7/3 己烷/乙酸乙酯混合物作为洗脱剂进行纯化。

收率：2.96 g, 93%。MW: 362.47 (C₂₀H₃₀N₂O₄)

MS: 363.6 (M+H)⁺, 方法 ESI⁺

(3R,4R)和(3S,4S)-1-苄基-4-(叔丁氧羰基氨基-甲基)-吡咯烷-3-羧酸

向在 50 ml THF 中的 2.9 g (3R,4R)和(3S,4S)-1-苄基-4-(叔丁氧羰基氨基-甲基)-吡咯烷-3-羧酸乙酯(8.0 mmol)的溶液中加入 671 mg 一水合氢氧化锂(16 mmol)和 0.5 ml 水。将溶液于 40°C 下搅拌，并通过 TLC 监测反应。72 小时后，蒸发溶剂，将残余物溶于二氯甲烷中，用水和盐水洗涤，用硫酸镁干燥，过滤并蒸发。将残余物在二氯甲烷/己烷混合物中结晶。

收率：1.9 g, 71%。MW: 334.41 (C₁₈H₂₆N₂O₄)

MS: 335.3 (M+H)⁺, 333.3 (M-H)⁻, 方法 ESI⁺, ESI⁻

[(3R,4R)和(3S,4S)-4-(4-{4-[(5S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基}-哌嗪-1-羰基)-1-苄基-吡咯烷-3-基甲基]-氨基甲酸叔丁酯

向在 50 ml 无水 DMF 中的 0.668 g 1-苄基-4-(叔丁氧羰基氨基-甲基)-吡咯烷-3-羧酸(2 mmol)、0.6 ml 三乙胺(4 mmol)和 0.662 g N-[(5S)-3-[3-氟-4-(1-哌嗪基)苯基]-2-氧-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺(2 mmol)的溶液中加入 0.796 g O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基糖醛酸-六氟磷酸盐(252.1 mmol)。将反应物于室温下搅拌 20 小时。蒸

发 DMF，将残余物溶于乙酸乙酯中，用水和盐水洗涤，用硫酸镁干燥，过滤并蒸发滤液。残余物通过色谱，使用 9/1 二氯甲烷/甲醇混合物作为洗脱剂进行纯化。

收率：1.14 g，87%。MW：652.77 (C₃₄H₄₅FN₆O₆)

MS：653.7 (M+H)⁺，方法 ESI⁺

[[[(3R,4R)和(3S,4S)-4-(4-{4-[(5S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基}-哌嗪-1-羰基)-吡咯烷-3-基甲基]-氨基甲酸叔丁酯

将在 10 ml 甲醇和 2 ml 醋酸中的 1.1 g [(3R,4R)和(3S,4S)-4-(4-{4-[(5S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基}-哌嗪-1-羰基)-1-苄基-吡咯烷-3-基-甲基]-氨基甲酸叔丁酯(1.68 mmol)和 0.2 g Pd/C 10%的悬浮液在氢气下搅拌。通过 TLC 监测反应。蒸发溶剂，得到无定形固体。

收率：1.14 g，87%。MW：562.64 (C₂₇H₃₉FN₆O₆)

MS：563.3，(M+H)⁺，方法 ESI⁺

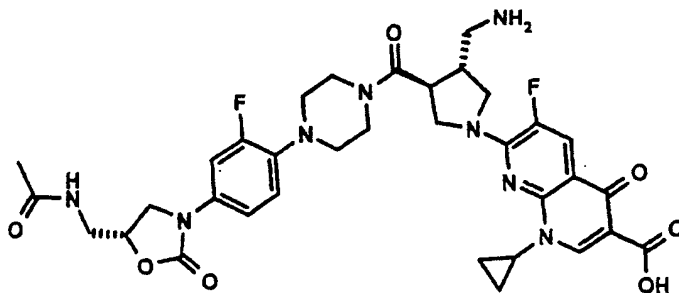
7-[(3R,4S)和(3S,4R)-3-(4-{4-[(5S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基}-哌嗪-1-羰基)-4-氨甲基-吡咯烷-1-基]-1-环丙基-6-氟-4-氧-1,4-二氢-喹啉羧酸

将在 2 ml DMSO 中的 141 mg [[[(3R,4R)和(3S,4S)-4-(4-{4-[(5S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基}-哌嗪-1-羰基)-吡咯烷-3-基甲基]-氨基甲酸叔丁酯(0.25 mmol)、102 mg 7-氯-6-氟-1-环丙基-4-氧-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸硼双乙酸盐(0.25 mmol)和 61 mg DABCO (0.5 mmol)的溶液于 150℃下在微波炉中搅拌 12 分钟。通过 TLC 监测反应。蒸发 DMSO，将残余物溶于乙腈中，用水稀释并浓缩。过滤固体，并通过制备 HPLC 进行纯化。

收率：20 mg，11.3%。MW：707.74 (C₃₅H₃₉F₂N₇O₇)

MS：708.7，(M+H)⁺，方法 ESI⁺

实施例 18: 7-[(3R,4S)和(3S,4R)-3-(4-{4-[(5S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基}哌嗪-1-羰基)-4-氨基-吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-4-氧-1,4-二氢-[1,8]萘啶-3-羧酸



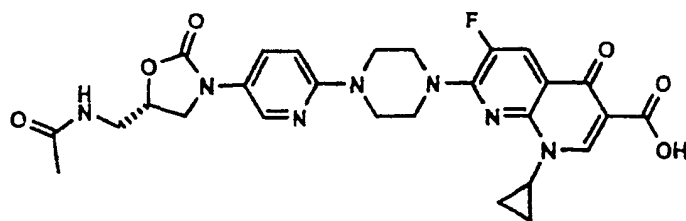
7-[(3R,4S)和(3S,4R)-3-(4-{4-[(5S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基}哌嗪-1-羰基)-4-氨基-吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-4-氧-1,4-二氢-[1,8]萘啶-3-羧酸

将 99 mg 7-氯-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧-[1,8]萘啶-3-羧酸(0.35 mmol)、197 mg [(3R,4R)和(3S,4S)-4-(4-{4-[5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基}哌嗪-1-羰基)-吡咯烷-3-基甲基]-氨基甲酸叔丁酯(0.35 mmol)、146 μ L 三乙胺(1.05 mmol)和 76 mg 三甲基氯硅烷(0.70 mmol)的溶液溶于 2 ml DMSO 中。将溶液于 150 $^{\circ}$ C 下在微波炉中在搅拌下加热 10 分钟。通过 TLC 监测反应。蒸发 DMSO, 将残余物在水中消化, 过滤, 固体通过色谱, 使用二氯甲烷/甲醇混合物作为洗脱剂进行纯化。将中间体在乙腈中结晶。将结晶溶于 1.25 M HCl 中并于室温下搅拌。通过 TLC 监测反应。蒸发甲醇, 残余物通过制备 HPLC 进行纯化。

收率: 130 mg, 52%。MW: 708.72 (C₃₄H₃₈F₂N₈O₇)

MS: 709.6, (M+H)⁺, 方法 ESI⁺

实施例 19: 7-(4-{5-[(5S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-吡啶-2-基}-1-哌嗪-1-基)-1-环丙基-6-氟-4-氧-1,4-二氢-[1,8]萘啶-3-羧酸



4-(苄氧羰基氨基-吡啶-2-基)-哌嗪-1-羧酸叔丁酯

向在 50 ml 乙酸乙酯和 50 ml 甲醇中的 4 g 4-(5-硝基-吡啶-2-基)-哌嗪-1-羧酸叔丁酯(12.9 mmol)的溶液中加入 0.5 g Pd/C 10%。将悬浮液在氢气下搅拌。通过 TLC 监测反应。过滤 Pd/C, 将滤液蒸发至干, 将残余物溶于 150 ml 丙酮中, 用 75 ml 饱和碳酸氢钠溶液稀释, 并与 2.65 g 氯甲酸苄酯(15.56 mmol)反应。通过 TLC 监测反应。蒸发丙酮, 将残余物溶于乙酸乙酯中, 用水和盐水洗涤有机层, 用硫酸镁干燥, 过滤, 将滤液蒸发至干。将残余物在乙酸乙酯/己烷混合物中结晶。

收率: 4.79 g, 89%。MW: 412.49 (C₂₂H₂₈N₄O₄)

MS: 413.4, (M+H)⁺, 方法 ESI⁺

4-[(5R)-5-(羟甲基-2-氧-噁唑烷-3-基)-吡啶-2-基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯

于-70℃下, 向在 50 ml THF 中的 4.96 g 4-(苄氧羰基氨基-吡啶-2-基)-哌嗪-1-羧酸叔丁酯(11.37 mmol)的搅拌溶液中加入 7.46 ml 在正己烷中的 1.6 M 正丁基锂溶液(11.93 mmol)。将混合物于 0℃下搅拌 15 分钟, 加入 2.06 ml R(-)-缩水甘油基丁酸酯(14.7 mmol)。通过 TLC 监测反应。用饱和氯化铵溶液终止反应, 用乙酸乙酯稀释, 并用水和盐水洗涤。用硫酸镁干燥有机层, 过滤, 将滤液蒸发至干。残余物通过色谱, 使用 9/1 乙酸乙酯/二氯甲烷混合物作为洗脱剂进行纯化。

收率: 2.58 g, 60%。MW: 378.43 (C₁₈H₂₆N₄O₅)

MS: 379.6 (M+H)⁺, 方法 ESI⁺

4-[(5R)-5-(叠氮甲基-2-氧-噁唑烷-3-基)-吡啶-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯

通过在与实施例 12 描述的相似过程中, 用 2.5 g 4-[(5R)-5-(羟甲基-2-氧-噁唑烷-3-基)-吡啶-2-基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯(6.62 mmol)合成

该化合物。

收率: 2.3 g, 86%。MW: 403.44 (C₁₈H₂₅N₇O₄)

MS: 404.4, (M+H)⁺, 方法 ESI⁺

4-{5-[(5S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-吡啶-2-基}-哌嗪-1-羧酸叔丁酯

将在甲醇中的 2.25 g 4-[(5R)-5-(叠氮甲基-2-氧-噁唑烷-3-基)-吡啶-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯(6.62 mmol)和 Pd/C 10%的悬浮液在氢气下搅拌。通过 TLC 监测反应。蒸发溶剂, 将残余物溶于 10 ml 醋酸中。向溶液中加入 2 ml 醋酸酐, 并通过 TLC 监测反应。蒸发溶剂, 残余物通过色谱, 使用 9/1 二氯甲烷/甲醇混合物作为洗脱剂进行纯化。

收率: 0.572 g, 24%。MW: 419.48 (C₂₀H₂₉N₅O₅)

MS: 420.4, (M+H)⁺, 方法 ESI⁺

N-[(5S)-2-氧-3-(6-哌嗪-1-基-吡啶-3-基)-噁唑烷-5-基甲基]-乙酰胺

将 0.54 g 4-{5-[(5S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-吡啶-2-基}-哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1.28 mmol)溶于在甲醇中的 1.25 M HCl 溶液中。搅拌溶液, 并通过 TLC 监测反应。蒸发甲醇, 将残余物溶于水中, 用碳酸氢钠中和, 将水分蒸发至干。将残余物在 9/1 二氯甲烷/甲醇中消化。滤去不溶性盐, 将滤液蒸发至干, 得到淡棕色固体。

收率: 0.381 g, 93%。MW: 319.36 (C₁₅H₂₁N₅O₃)

MS: 320.1, (M+H)⁺, 方法 ESI⁺

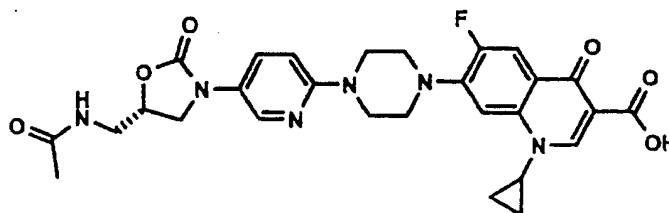
7-(4-{5-[(5S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-吡啶-2-基}-1-哌嗪-1-基)-1-环丙基-6-氟-4-氧-1,4-二氢-[1,8]萘啶-3-羧酸

在与实施例 10 中描述的相似过程中, 用 0.135 g N-[2-氧-3-(6-哌嗪-1-基-吡啶-3-基)-噁唑烷-5-基甲基]-乙酰胺(0.42 mmol)和 120 mg 7-氯-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧-[1,8]萘啶-3-羧酸(0.42 mmol)合成该化合物。

收率: 0.113 g, 47%。MW: 565.57 (C₂₇H₂₈FN₇O₆)

MS: 566.8, (M+H)⁺, 564.8, (M-H)⁻, 方法 ESI⁺, ESI⁻

实施例 20: 7-(4-{5-[(5S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-吡啶-2-基}-哌嗪-1-基)-1-环丙基-6-氟-4-氧-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸

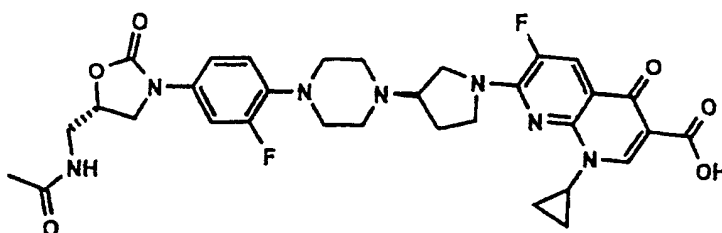


将在 2 ml DMSO 中的 127 mg (S)-N-[2-氧-3-(6-哌嗪-1-基-吡啶-3-基)-噁唑烷-5-基甲基]-乙酰胺(0.4 mmol)、163 mg 7-氟-6-氟-1-环丙基-4-氧-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸硼双乙酸盐(0.4 mmol)和 90 mg DABCO 的溶液于 150°C 下在微波炉中搅拌 12 分钟。通过 TLC 监测反应。蒸发 DMSO, 将残余物在水中消化。过滤固体, 并通过色谱, 使用二氯甲烷/甲醇作为洗脱剂进行纯化。

收率: 0.027 g, 11.9%。MW: 564.58 (C₂₈H₂₉FN₆O₆)

MS: 565.8 (M+H)⁺, 563.6 (M-H)⁻, 方法 ESI⁺, ESI⁻

实施例 21: 7-[(3R)-3-(4-{4-[(5S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基}-哌嗪-1-基)-吡咯烷-1-基]-1-环丙基-6-氟-4-氧-1,4-二氢-[1,8]萘啉-3-羧酸



(3R)-3-[4-(2-氟-4-硝基-苯基)-哌嗪-1-基]-吡咯烷-1-羧酸烯丙酯

在与实施例 12 中描述的相似过程中, 用(3R)-3-氨基-吡咯烷-1-

羧酸烯丙酯(1.28 mmol)和 2,2-[(2-氟-4-硝基苯基)亚氨基]二-乙醇(40.5 mmol)合成该化合物。

收率: 3.38 g, 32%。MW: 378.40 (C₁₈H₂₃FN₄O₄)

MS: 379.5, (M+H)⁺, 方法 ESI⁺

(3R)-3-[4-(2-氟-4-硝基-苯基)-哌嗪-1-基]-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

向在 60 ml THF 中的 3.33 g (3R)-3-[4-(2-氟-4-硝基苯基)哌嗪-1-基]吡咯烷-1-羧酸烯丙酯(8.8 mmol)的溶液中加入 130 mg 二(三苯基磷)-钼(II)二氯化物(0.088 mmol)、1.0 ml 醋酸(17.6 mmol)和 4.66 ml 三丁基氢化锡(17.6 mmol)。将反应物于室温下搅拌 1 小时,并通过 TLC 进行监测。用 100 ml 乙醚稀释悬浮液,沉淀出浅黄色固体。过滤固体,用乙醚和己烷洗涤并干燥。将固体用 100 ml 二氯甲烷稀释,加入 2.30 g BOC 酸酐(MW: 218.25, 17.6 mmol),将反应物于室温下搅拌过夜,并通过 TLC 进行监测。用二氯甲烷稀释反应物,用水和盐水洗涤有机层,用硫酸镁干燥并过滤。蒸发滤液。残余物通过色谱,使用乙酸乙酯作为洗脱剂进行纯化。

收率: 0.740 g, 21%。MW: 394.44 (C₁₉H₂₇FN₄O₄)

MS: 395.3, (M+H)⁺, 方法 ESI⁺

(3R)-3-[4-(4-苄氧羰基氨基-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

在与实施例 19 中描述的相似过程中,用 0.780 g (3R)-3-[4-(2-氟-4-硝基-苯基)-哌嗪-1-基]-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1.97 mmol)合成该化合物。

收率: 0.768 g, 78%。MW: 498.6 (C₂₇H₃₅FN₄O₄)

MS: 499.7, (M+H)⁺, 方法 ESI⁺

(3R)-3-{4-[2-氟-4-{(5R)-5-羟甲基-2-氧-噁唑烷-3-基}-苯基]-哌嗪-1-基}-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

在与实施例 19 中描述的相似过程中,用 0.780 g (3R)-3-[4-(4-苄氧羰基氨基-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1.54 mmol)合

成该化合物。

收率：0.475 g, 66%。MW: 464.54 (C₂₃H₃₃FN₄O₅)

MS: 465.4, (M+H)⁺, 方法 ESI⁺

(3R)-3-{4-[4-((5R)-5-叠氮甲基-2-氧-噁唑烷-3-基)-2-氟-苯基]-哌嗪-1-基}-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

在与实施例 19 中描述的相似过程中, 用 0.475 g (3R)-3-{4-[2-氟-4-((5R)-5-羟甲基-2-氧-噁唑烷-3-基)-苯基]-哌嗪-1-基}-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1.02 mmol)合成该化合物。

收率：0.500 g, 定量。MW: 489.55 (C₂₃H₃₂FN₇O₄)

MS: 490.4, (M+H)⁺, 方法 ESI⁺

(3R)-3-{4-[4-((5S)-5-乙酰氨基甲基-2-氧-噁唑烷-3-基)-2-氟-苯基]-哌嗪-1-基}-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

在与实施例 19 中描述的相似过程中, 用 0.475 g (3R)-3-{4-[4-((5R)-5-叠氮甲基-2-氧-噁唑烷-3-基)-2-氟-苯基]-哌嗪-1-基}-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1.02 mmol)合成该化合物。

收率：0.398 g, 77%。MW: 505.59 (C₂₅H₃₆FN₅O₅)

MS: 506.4, (M+H)⁺, 方法 ESI⁺

N-((5S)-3-[3-氟-4-(4-((3R)-吡咯烷-3-基)-哌嗪-1-基)-苯基]-2-氧-噁唑烷-5-基甲基)-乙酰胺

在与实施例 19 中描述的相似过程中, 用 0.398 g (3R)-3-{4-[4-((5S)-5-乙酰氨基甲基-2-氧-噁唑烷-3-基)-2-氟-苯基]-哌嗪-1-基}-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(0.79 mmol)合成该化合物。

收率：0.398 g, 77%。MW: 405.47 (C₂₀H₂₈FN₅O₃)

MS: 406.8, (M+H)⁺, 方法 ESI⁺

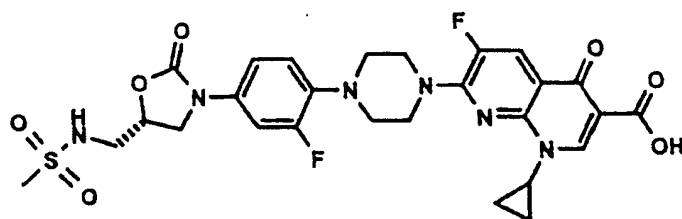
7-[(3R)-3-(4-[4-((5S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基)-2-氟-苯基]-哌嗪-1-基)-吡咯烷-1-基]-1-环丙基-6-氟-4-氧-1,4-二氢-[1,8]萘啶-3-羧酸

在与实施例 19 中描述的相似过程中, 用 0.090 g N-{(5S)-3-[3-氟-4-(4-{(3R)-吡咯烷-3-基}-哌嗪-1-基)-苯基]-2-氧-噁唑烷-5-基甲基}-乙酰胺(0.22 mmol)和 7-氯-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧-[1,8]萘啶-3-羧酸(0.22 mmol)合成该化合物。

收率: 47 mg, 32%。MW: 651.68 (C₃₂H₃₅F₂N₇O₆)

MS: 652.5, (M+H)⁺; 650.8, (M-H)⁻, 方法 ESI⁺, ESI⁻

实施例 22: 1-环丙基-6-氟-7-(4-{2-氟-4-[(5R)-5-(甲磺酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-苯基}-哌嗪-1-基)-4-氧-1,4-二氢-[1,8]萘啶-3-羧酸



4-{2-氟-4-[(5R)-5-(甲磺酰胺-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-苯基}-哌嗪-1-羧酸叔丁酯

在与实施例 9 中描述的相似过程中, 用 4-[4-{(5S)-5-氨基-2-氧-噁唑烷-3-基}-2-氟-苯基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1.5 mmol)合成该化合物。

收率: 0.505 g, 71%。MW: 472.53 (C₂₀H₂₉FN₄O₆S)

MS: 473.4, (M+H)⁺; 471.7, (M-H)⁻, 方法 ESI⁺, ESI⁻

N-[(5R)-3-(3-氟-4-哌嗪-1-基-苯基)-2-氧-噁唑烷-5-基甲基]-甲磺酰胺

在与实施例 19 中描述的相似过程中, 用 0.5 g 4-{2-氟-4-[(5R)-5-(甲磺酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-苯基}-哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1.06 mmol)合成该化合物。

收率: 0.39 g, 定量。MW: 372.42 (C₁₅H₂₁FN₄O₄S)

MS: 373.0, (M+H)⁺, 方法 ESI⁺

1-环丙基-6-氟-7-(4-{2-氟-4-[(5R)-5-(甲磺酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷

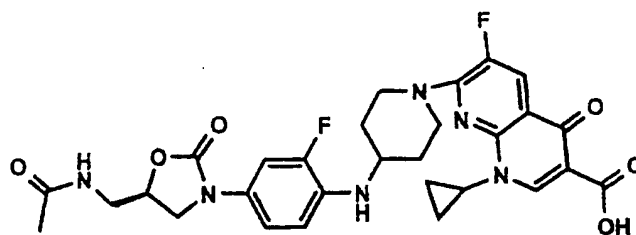
-3-基]-苯基}-哌嗪-1-基)-4-氧-1,4-二氢-[1,8]萘啶-3-羧酸

在与实施例 10 中描述的相似过程中, 用 0.082 g N-[(5R)-3-(3-氟-4-哌嗪-1-基-苯基)-2-氧-噁唑烷-5-基甲基]-甲磺酰胺(0.22 mmol)和 0.067 g 7-氯-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧-[1,8]萘啶-3-羧酸(0.22 mmol)合成该化合物。

收率: 0.079 g, 58%。MW: 618.62 (C₂₇H₂₈F₂N₆O₇S)

MS: 619.8, (M+H)⁺; 617.7, (M-H)⁻, 方法 ESI⁺, ESI⁻

实施例 23: 7-(4-{4-[5(S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基氨基}-哌啶-1-基)-1-环丙基-6-氟-4-氧-1,4-二氢-[1,8]萘啶-3-羧酸



(1-苄基-哌啶-4-基)-(2-氟-4-硝基-苯基)-胺

将 9.54 g (MW: 159.09, 60 mmol) 3,4-二氟苯、11.4g (60 mmol) 4-氨基-N-苄基哌啶和 9.1 g (66 mmol) 三乙胺在乙腈中于回流下搅拌 16 小时。用乙酸乙酯稀释溶液, 用水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤。蒸发滤液, 将结晶用乙酸乙酯/己烷混合物重结晶。

收率: 13.5 g, 70%。MW: 329.37 (C₁₈H₂₀FN₃O₂)

MS: 430.1 (M+H)⁺, 方法 ESI⁺

2-氟-N'-哌啶-4-基-苯-1,4-二胺

将在甲醇/乙酸乙酯中的 5 g (15 mmol) (1-苄基-哌啶-4-基)-(2-氟-4-硝基-苯基)-胺和 Pd/C 10%的混合物于室温氢气下搅拌。通过 TLC 监测反应。过滤 Pd/C, 将滤液蒸发至干。

收率: 3.2 g, 定量。MW: 209.26 (C₁₁H₁₆FN₃)

MS: 210.3 (M+H)⁺, 方法 ESI⁺

4-(4-苄氧羰基氨基-2-氟-苯基氨基)-哌啶-1-羧酸苄酯

向在 150 ml 丙酮中的 3.2 g (15 mmol) 2-氟-N'-哌啶-4-基-苯-1,4-二胺的混合物中加入 75 ml 饱和 NaHCO₃ 和 5.3 ml (37.5 mmol) 氯甲酸苄酯。搅拌 2 小时，蒸发丙酮，将水层用乙酸乙酯萃取两次。用水和盐水洗涤有机层，用硫酸镁干燥，过滤并蒸发滤液。残余物通过色谱，使用 1:1 己烷/乙酸乙酯混合物进行纯化。

收率：1.5 g，定量。MW：477.54 (C₂₇H₂₈FN₃O₄)

MS：478.4 (M+H)⁺，方法 ESI⁺

4-[2-氟-4-{(5R)-5-羟甲基-2-氧-噁唑烷-3-基}-苯基氨基]-哌啶-1-羧酸苄酯

于-78℃下，向在 50 ml THF 中的 6.6 g (15 mmol) 4-(4-苄氧羰基氨基-2-氟-苯基氨基)-哌啶-1-羧酸苄酯的溶液中滴加 12.12 ml 1.6 M (19.5 mmol) 正丁基锂。将混合物于此温度下进一步搅拌 10 分钟。让所得的黄色溶液在 10 分钟内达到-40℃。接着加入 3.0 ml (21 mmol) (R)-缩水甘油基丁酸酯，让溶液缓慢达到室温，并进一步搅拌 16 小时。用饱和氯化铵溶液终止反应，用 400 ml 乙酸乙酯稀释。用水和盐水洗涤有机层，用硫酸镁干燥，过滤并蒸发至干。残余物通过色谱，使用二氯甲烷/甲醇 5%混合物进行纯化。

收率：2.58 g，50%。MW：443.47 (C₂₃H₂₆FN₃O₅) MS：444.6 (M+H)⁺，方法 ESI⁺

4-[4-{(5R)-5-叠氮甲基-2-氧-噁唑烷-3-基}-2-氟-苯基氨基]-哌啶-1-羧酸苄酯

于 0℃下，向在 60 ml 二氯甲烷中的 2.5 g 4-[2-氟-4-{(5R)-5-羟甲基-2-氧-噁唑烷-3-基}-苯基氨基]-哌啶-1-羧酸苄酯(5.6 mmol)和 1.57 ml (11.2 mmol)三乙胺的溶液中加入 0.48 ml 甲磺酰氯(6.16 mmol)。让反应混合物暖至室温，并进一步搅拌 30 分钟。用水终止反应，用水和盐水洗涤有机层，用硫酸镁干燥，过滤并蒸发滤液。

收率: 2.88 g, 98%。MS 522.3 (M+H)⁺, 方法 ESI⁺

将在 10 ml DMF 中的残余物、717 mg 叠氮化钠(11.04 mmol)和 100 mg 四丁基碘化铵(0.27 mmol)于 80°C 下搅拌 20 小时。蒸发 DMF, 将残余物溶于乙酸乙酯中, 用水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥有机层, 过滤, 将滤液蒸发至干。

收率: 2.5 g, 97%。MW: 468.49 (C₂₃H₂₅FN₆O₄)

MS: 469.7(M+H)⁺, 方法 ESI⁺

4-[4-{(5S)-5-氨基-2-氧-噁唑烷-3-基}-2-氟-苯基氨基]-哌啶-1-羧酸苄酯

将在 30 ml THF 中的 2.51 g (5.35 mmol) 4-[4-{(5R)-5-叠氮甲基-2-氧-噁唑烷-3-基}-2-氟-苯基氨基]-哌啶-1-羧酸苄酯、1.54 g (5.88 mmol) 三苯基膦和 964 μL(53.5 mmol)水的溶液于 50°C 下搅拌 16 小时。蒸发 THF。残余物通过色谱, 使用含 1%氨的 9/1 二氯甲烷/甲醇混合物进行纯化。

收率: 1.44 g, 78%。MW: 442.49 (C₂₃H₂₇FN₄O₄)

MS: 443.6 (M+H)⁺, 方法 ESI⁺

4-{4-[(5S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基氨基}-哌啶-1-羧酸苄酯

基 450 mg 4-[4-{(5S)-5-氨基-2-氧-噁唑烷-3-基}-2-氟-苯基氨基]-哌啶-1-羧酸苄酯(1.01 mmol)、2 ml 醋酸和 0.093 ml (1 mmol)醋酸酐的溶液于室温下搅拌 1 小时。蒸发溶剂。

收率: 484 mg, 定量。MW: 484.53 (C₂₅H₂₉FN₄O₅)

MS: 485.7 (M+H)⁺, 方法 ESI⁺

N-{(5S)-3-[3-氟-4-(哌啶-4-基氨基)-苯基]-2-氧-噁唑烷-5-基甲基}-乙酰胺

将在 2 ml 1/1 甲醇/醋酸混合物中的 480 mg (1 mmol) 4-{4-[(5S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基氨基}-哌

啉-1-羧酸苄酯和 Pd/C 的悬浮液在 H₂ 下搅拌 4 小时。过滤 Pd/C，将滤液蒸发至干。

收率：350 mg，定量。MW：350.39 (C₁₇H₂₃FN₄O₃)

MS：351.6 (M+H)⁺，方法 ESI⁺

7-(4-{4-[(5S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基氨基}-哌啉-1-基)-1-环丙基-6-氟-4-氧-1,4-二氢-[1,8]萘啉-3-羧酸

将在 2 ml DMSO 中的 100 mg N-[(5S)-3-[3-氟-4-(哌啉-4-基氨基)-苯基]-2-氧-噁唑烷-5-基甲基]乙酰胺(0.28 mmol)、80.66 mg 7-氯-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧-1,8-萘啉-3-羧酸(0.28 mmol)、0.108 ml 三甲基氯硅烷(0.84 mmol)和 0.16 ml 三乙胺(1.12 mmol)的悬浮液于 150°C 下在微波炉中在搅拌下加热 7 分钟。蒸发 DMSO，残余物通过色谱进行纯化。

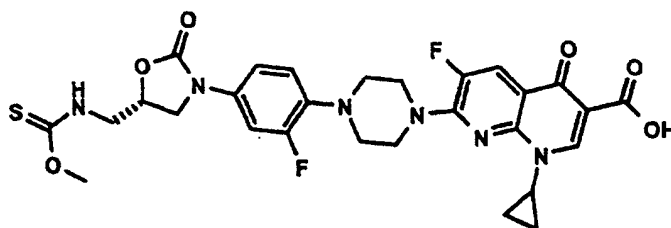
收率：54 mg，31%。MW：596.60 (C₂₉H₃₀F₂N₆O₆)

MS：597.5 (M+H)⁺，方法 ESI⁺

已知的结构单元：

- 3,4-二氟苯：369-34-6，Aldrich 28-836-5
- 4-氨基-N-苄基哌啉：50541-93-0，Acros 18766
- 1,8-萘啉-3-羧酸，7-氯-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧-(9Cl)：100361-18-0，Louston International

实施例 24：1-环丙基-6-氟-7-(4-{2-氟-4-[(5S)-5-(甲氧基硫代羰基氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-苯基}-哌啉-1-基)-4-氧-1,4-二氢-[1,8]-萘啉-3-羧酸



1-环丙基-6-氟-7-(4-{2-氟-4-[(5S)-5-(甲氧基硫代羰基氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-苯基}-哌嗪-1-基)-4-氧-1,4-二氢-[1,8]萘啶-3-羧酸

将在 3 ml 乙腈中的 100 mg {[(5S)-3-[3-氟-(1-哌嗪基)苯基]-2-氧-5-噁唑烷基]甲基}-氨基甲酰硫代酸(carbamothioic acid)甲酯(0.27 mmol)、76.71 mg 7-氯-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧-1,8-萘啶-3-羧酸(0.27 mmol)、68.65 μL 三甲基氯硅烷(0.54 mmol)和 113.49 μL 三乙胺(0.81 mmol)的混合物于 150 $^{\circ}\text{C}$ 下在微波炉中搅拌 8 分钟。用水稀释反应物，过滤沉淀，并通过色谱，使用含 1%醋酸的 9/1 二氯甲烷/甲醇进行纯化。

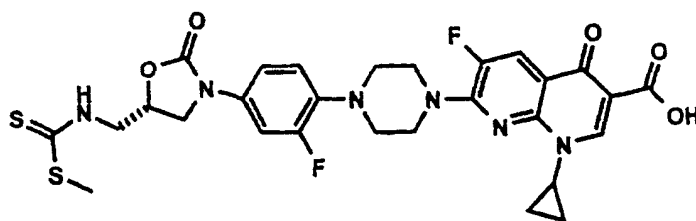
收率：50 mg，23%。MW：614.63 ($\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$)

MS：615.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)，613.5 ($\text{M}-\text{H}^-$)，方法 ESI⁺，方法 ESI⁻

已知的结构单元：

- 氨基甲酰硫代酸，{[(5S)-3-[3-氟-(1-哌嗪基)苯基]-2-氧-5-噁唑烷基]甲基}-，O-甲酯(9cl)：268208-73-7；WO 0027830
- 1,8-萘啶-3-羧酸，7-氯-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧-(9Cl)：CAS 100361-18-0，Louston International

实施例 25：1-环丙基-6-氟-7-(4-{2-氟-4-((5S)-5-(甲基 sulfanyl 硫代羰基氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基)-苯基}-哌嗪-1-基)-4-氧-1,4-二氢-[1,8]萘啶-3-羧酸



4-{2-氟-4-[(5S)-5-(甲基 sulfanyl 硫代羰基氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-苯基}-哌嗪-1-羧酸叔丁酯

将在 5 ml THF 中的 500 mg 1-哌嗪羧酸，4-[4-[(5S)-5-[(乙酰氨基)

甲基]-2-氧-3-噁唑烷基]-2-氟-苯基]-1,1-二甲基乙酯(1.26 mmol)、0.152 ml 二硫化碳(2.53 mmol)和 0.176 ml 三乙胺(1.26 mmol)的混合物于 0 °C 下搅拌 7 小时。于 0 °C 下,向反应物中滴加 79 μ L 甲基碘(1.26 mmol),将混合物于室温下搅拌 1 小时。用乙酸乙酯稀释混合物,用水和盐水洗涤有机层,用硫酸镁干燥,过滤并蒸发滤液。

收率: 510 mg, 83%。MW: 484.61 ($C_{21}H_{29}FN_4O_4S_2$)

MS: 485.0 (M+H)⁺, 方法 ESI⁺

[(5S)-3-(3-氟-4-哌嗪-1-基-苯基)-2-氧-噁唑烷-5-基甲基]-二硫代氨基甲酸甲酯

将在 1.25 M/甲醇中的 510 mg 4-{2-氟-4-[(5S)-5-(甲基-sulfanyl 硫代羰基氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-苯基}-哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1.05 mmol)的悬浮液搅拌 5 天。蒸发溶剂,将残余物在水中消化。将水层用饱和碳酸氢钠溶液中和到 pH 7,并蒸发至干。将残余物在二氯甲烷/甲醇中消化。过滤盐并蒸发溶剂。

收率: 250 mg, 25%。MW: 384.49 ($C_{16}H_{21}FN_4O_2S_2$)

MS: 385.5 (M+H)⁺, 方法 ESI⁺

1-环丙基-6-氟-7-(4-{2-氟-4-((5S)-5-(甲基 sulfanyl 硫代羰基氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基)-苯基}-哌啶-1-基)-4-氧-1,4-二氢-[1,8]萘啶-3-羧酸

将在乙腈中的 100 mg [(5S)-3-(3-氟-4-哌嗪-1-基苯基)-2-氧-噁唑烷-5-基甲基]-二硫代氨基甲酸甲酯(0.26 mmol)、73.51 mg 7-氯-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧-1,8-萘啶-3-羧酸(0.26 mmol)、108 μ L 三乙胺(0.78 mmol)和 65 μ L 三甲基氯硅烷(0.52 mmol)的混合物于 150 °C 下在微波炉中搅拌 8 分钟。从粘稠的固体上倾析溶液,蒸发,将残余物在水中消化。过滤固体,并通过色谱,使用含 1%醋酸的 9/1 二氯甲烷/甲醇混合物进行纯化。

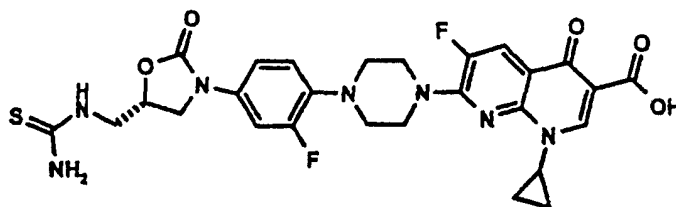
收率: 50 mg 30%。MW: 630.70 ($C_{28}H_{28}F_2N_6O_5S_2$)

MS: 631 (M+H)⁺

已知的结构单元:

- 1-哌嗪羧酸, 4-[4-[(5S)-5-[(乙酰氨基)-甲基]-2-氧-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-1,1-二甲基乙基酯, (S)-(9cl): 154990-65-5, US5547950
- 1,8-萘啶-3-羧酸, 7-氯-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧-(9Cl): 100361-18-0, Louston International

实施例 26: 1-环丙基-6-氟-{4-[2-氟-4-[(5S)-2-氧-5-硫脲基甲基-噁唑烷-3-基]-苯基]-哌嗪-1-基}-4-氧-1,4-二氢-[1,8]萘啶-3-羧酸



4-[2-氟-4-[(5S)-2-氧-5-硫脲基甲基-噁唑烷-3-基]-苯基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯

将在 5 ml 甲醇和 5 ml 2 N 氨的乙醇溶液中的 1 g 4-[2-氟-4-[(5R)-5-(异硫氰酰甲基)-2-氧-3-噁唑烷基]苯基]-1-哌嗪-羧酸叔丁酯(2.29 mmol)的悬浮液于 0°C 下搅拌 3 小时, 于室温下搅拌 1 小时。过滤沉淀, 并用乙醚洗涤。

收率: 649 mg, 62%。MW: 453.53 (C₂₀H₂₈FN₅O₄S)

MS: 454 (M+H)⁺, 方法 ESI⁺

[(5S)-3-(3-氟-4-哌嗪-1-基-苯基)-2-氧-噁唑烷-5-基甲基]-硫脲

将在 6 ml 1.25 M 盐酸甲醇溶液和 1 滴水的混合物中的 649 mg 4-[2-氟-4-[(5S)-2-氧-5-硫脲基甲基-噁唑烷-3-基]-苯基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1.43 mmol)的溶液搅拌 4 天。蒸发溶剂, 残余物用饱和碳酸氢钠溶液中和到 pH 7。蒸发水分, 将残余物在 95/5 二氯甲烷/甲醇混合物中消化, 过滤固体。滤液通过色谱, 使用含 1% 醋酸的 95/5 二氯甲

烷/甲醇混合物进行纯化。

收率: 250 mg, 50%。MW: 353.42 (C₁₅H₂₀FN₅O₂S)

MS: 354 (M+H)⁺, 方法 ESI⁺

1-环丙基-6-氟-{4-[2-氟-4-{(5S)-2-氧-5-硫脲基甲基-噁唑烷-3-基}-苯基]-哌嗪-1-基}-4-氧-1,4-二氢-[1,8]萘啶-3-羧酸

将在乙腈中的 100 mg [(5S)-3-(3-氟-4-哌嗪-1-基-苯基)-2-氧-噁唑烷-5-基甲基]-硫脲(0.28 mmol)、87.98 mg 7-氯-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧-1,8-萘啶-3-羧酸(0.31 mmol)、71.57 μL 三甲基氯硅烷(0.56 mmol)和 118.31 μL 三乙胺(1.4 mmol)的混合物于 150℃下在微波炉中搅拌 8 分钟。用水稀释反应混合物, 过滤固体。固体通过色谱, 使用含 1% 醋酸的 95/5 二氯甲烷/甲醇混合物作为洗脱剂进行纯化, 得到 50 mg 油状残余物, 将其在乙酸乙酯/己烷混合物中结晶。

收率: 30 mg, 17%。MW: 599.62 (C₂₇H₂₇F₂N₇O₅S)

MS: 600 (M+H)⁺, 方法 ESI⁺

已知的结构单元:

- 1-哌嗪羧酸, 4-[2-氟-4-[(5R)-5-(异硫氰酰甲基)-2-氧-3-噁唑烷基]苯基]-1,1-二甲酯(9cl): WO 0027830

- 7-氯-1-环丙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧-1,8-萘啶-3-羧酸: 100361-18-0, Louston International

实施例 27: 7-(4-{4-[5(S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯氧基}-哌啶-1-基)-1-环丙基-6-氟-4-氧-1,4-二氢-[1,8]萘啶-3-羧酸

将在 DMSO (2 ml)中的 7-氯-1-环丙基-6-氟-4-氧-1,4-二氢-[1,8]萘啶-3-羧酸酯(80 mg)、(S)-N-[[3-(3-氟-4-(4-哌啶氧基)-苯基)-2-氧-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺(描述于 WO 0146164 中; 100 mg)、三乙胺(120 μL)和三甲基氯硅烷(72 μL)的混合物于 150℃下搅拌 5 分钟(微波)。蒸发溶剂, 将粗反应物置于(take up)水中。过滤所得的固体, 在硅胶上进

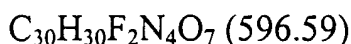
行色谱(95:5 二氯甲烷/甲醇)。收集感兴趣的部分，并用乙酸乙酯/正己烷重结晶，获得 70 mg (41%)无色物质。



MS: 598.5 (M+H); 596.4 (M-H)

实施例 28: 7-(4-{4-[5(S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯氧基}-哌啶-1-基)-1-环丙基-6-氟-4-氧-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸

将 7-氯-1-环丙基-6-氟-4-氧-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸硼双乙酸盐(描述于 WO 8807998 中; 175 mg, 0.42 mmol)、(S)-N-[[3-(3-氟-4-(4-哌啶氧基)-苯基)-2-氧-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺(150 mg, 0.42 mmol)和 DABCO (47 mg, 0.42 mmol)的混合物于 150°C 下在 2 ml DMSO 中搅拌 7 分钟(微波)。蒸发溶剂，将粗反应物置于水中。过滤所得的固体，并在硅胶上进行色谱(95:5 二氯甲烷/甲醇)。收集感兴趣的部分，并在乙腈中结晶，获得 23 mg (9%)的无色物质。



MS: 597.5 (M+H)

实施例 29: 7-(4-{4-[5(S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基 sulfanyl}-哌啶-1-基)-1-环丙基-6-氟-4-氧-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸

该化合物以类似于实施例 28 的方式，由 7-氯-1-环丙基-6-氟-4-氧-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸硼双乙酸盐和(S)-N-[[3-(3-氟-4-(4-哌啶基 sulfanyl)-苯基)-2-氧-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺开始制备。后者得自 4-巯基-哌啶-1-羧酸叔丁酯(J. Antibiotics, 1995, 48, 408-16)



MS: 613.8 (M+H)⁺

实施例 30: 7-(4-{4-[5(S)-5-(乙酰氨基-甲基)-2-氧-噁唑烷-3-基]-2-氟-苯基 sulfanyl}-哌啶-1-基)-1-环丙基-6-氟-4-氧-1,4-二氢-[1,8]萘啶-3-羧

酸

该化合物以类似于实施例 27 的方式，由 7-氯-1-环丙基-6-氟-4-氧-1,4-二氢-[1,8]萘啶-3-羧酸酯和 (S)-N-[[3-(3-氟-4-(4-哌啶基sulfanyl)-苯基]-2-氧-5-噁唑烷基)甲基]-乙酰开始制备。

$C_{29}H_{29}F_2N_5O_6S$ (612.66)

MS: 613.8 (M+H)

所有实施例都进行抗几种格兰氏阳性菌和格兰氏阴性菌的测试。与相应的喹诺酮和噁唑烷酮以及这些两种化合物的 1+1 组合相比，它们都具有更宽和更显著的活性。

典型的 MIC 范围(mg/l)

金黄色葡萄球菌(MRSA): 0.125-2 (利奈唑(linezolid): 1-2, 环丙沙星: 0.5-32)

金黄色葡萄球菌(MSSA): 0.06-1 (利奈唑: 1-2, 环丙沙星: 0.125-1)

粪肠球菌(*E. faecalis*) =< 0.03-1 (利奈唑: 0.5-2, 环丙沙星: 0.5-32)

粪肠球菌=< 0.03-1 (利奈唑: 1-2, 环丙沙星: 0.25-32)

肺炎链球菌=< 0.03-1 (利奈唑: 0.125-1, 环丙沙星: 1-4)

总而言之，本发明的化合物、药物组合物和产品可以用作抗微生物剂，特别是抗菌剂。