

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D263/20

A61K 31/495 A61P 31/04



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00815710.3

[43] 公开日 2003 年 1 月 8 日

[11] 公开号 CN 1390211A

[22] 申请日 2000. 12. 6 [21] 申请号 00815710.3

[30] 优先权

[32] 1999. 12. 14 [33] US [31] 60/170,675

[86] 国际申请 PCT/US00/32432 2000. 12. 6

[87] 国际公布 WO01/44212 英 2001. 6. 21

[85] 进入国家阶段日期 2002. 5. 15

[71] 申请人 法玛西雅厄普约翰美国公司

地址 美国密执安州

[72] 发明人 J·B·小西斯特

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所

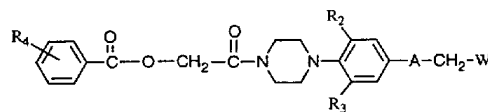
代理人 樊卫民

权利要求书 6 页 说明书 28 页

[54] 发明名称 带有羟乙酰基哌嗪取代基的噁唑烷酮
化合物的苯甲酸酯

[57] 摘要

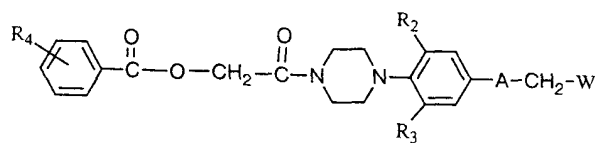
本发明提供了式 I 化合物, 该化合物对革兰氏阳
性和革兰氏阴性菌有很强的抗菌活性。



I

ISSN 1008-4274

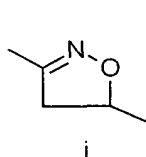
1. 式 I 化合物



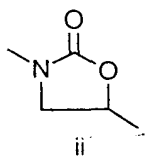
I

或其可药用盐，其中：

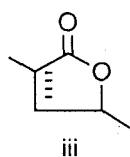
A 是结构 i、ii 或 iii



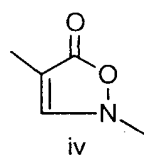
i



ii



iii



iv

W 是

a) $\text{NHC}(=\text{X})\text{R}_1$,b) $-\text{O}-\text{het}$ 、 $-\text{S}-\text{het}$ 或 $-\text{NH}-\text{het}$ ；条件是当 A 是结构 iv 时，W 不是 b) 部分；

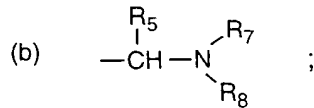
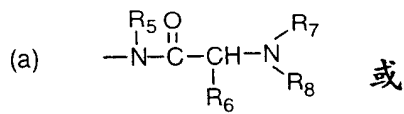
X 是 O 或 S；

 R_1 是

(a) H,

(b) NH_2 ,(c) NHC_{1-4} 烷基,(d) 选择性地被一个或多个 F、Cl 或 CN 取代的 C_{1-4} 烷基,(e) C_{2-4} 链烯基,(f) OC_{1-4} 烷基,(g) SC_{1-4} 烷基, 或(h) $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-6}$ 环烷基; R_2 和 R_3 彼此独立地是 H、F、Cl 或 C_{1-2} 烷基;

R_4 位于 C-3 或 C-4 位并且是:



R_5 是 H 或 CH_3 ;

R_6 是 H 或选择性地被 OH、SH、 SCH_3 、 NH_2 或 $NHC(=NH)NH_2$ 取代的 C_{1-4} 烷基;

R_7 和 R_8 彼此独立地是

(a) H,

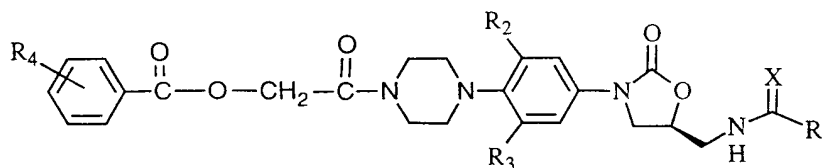
(b) C_{1-4} 烷基, 或者

(c) R_7 和 R_8 与它们所连接的氮合在一起形成饱和的 5、6 或 7 元杂环, 该杂环还可以另外含有选自 O、 $S(O)_n$ 或 $N-R_5$ 的杂原子;

het 是 C-连接的五(5)或六(6)元饱和或不饱和的杂环, 该杂环含有 1、2 或 3 个选自氧、硫和氮的杂原子并且选择性地与苯环稠合; 在每次出现时, het 均选择性地被一个或多个卤素、OH、 CF_3 、 OC_{1-6} 烷基、CN、 C_{1-6} 烷基、 $S(=O)_iR^9$ 、 $C(=X)R^{10}$ 、 $OC(=O)R^{10}$ 、 $NHC(=O)R^{10}$ 或 $NR^{10}R^{10}$ 、氧代或肟取代; 其中 R^9 是 C_{1-6} 烷基、芳基或 NR^7R^8 ; R^{10} 是 H、 C_{1-6} 烷基、芳基或 NR^7R^8 ;

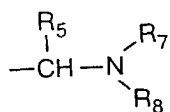
n 是 0、1 或 2; 条件是当 X 是 O 时, R_4 不是(a)部分。

2. 权利要求 1 的化合物, 所述化合物是式 IA 的化合物



IA.

3. 权利要求 2 的化合物, 其中 R_1 是 C_{1-4} 烷基。
4. 权利要求 2 的化合物, 其中 R_1 是乙基。
5. 权利要求 2 的化合物, 其中 R_1 是 NH_2 。
6. 权利要求 2 的化合物, 其中 R_1 是 C_{3-6} 环烷基。
7. 权利要求 1 的化合物, 其中 X 是硫原子。
8. 权利要求 1 的化合物, 其中 X 氧原子。
9. 权利要求 1 的化合物, 其中 R_2 和 R_3 彼此独立地是 H 或 F。
10. 权利要求 1 所述的式 I 化合物, 其中, 所述的 R_2 和 R_3 中至少有一个是 H, 另一个是 F。
11. 权利要求 1 的化合物, 其中 R_4 是 $-CH_2N(CH_3)_2$ 。
12. 权利要求 1 的化合物, 其中 R_4 是 4-吗啉基甲基。
13. 权利要求 1 的化合物, 其中 R_4 是 4-甲基-1-哌嗪基甲基。
14. 权利要求 1 的化合物, 其中 R_4 是



其中 R_5 、 R_7 和 R_8 与权利要求 1 中的定义相同。

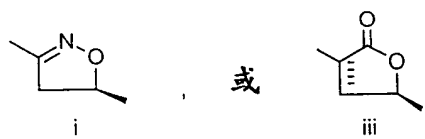
15. 权利要求1中所示的式I化合物在生产用于治疗微生物感染的药物中的用途。
16. 权利要求15所述的用途，其中，所述的式I化合物以药物组合物的形式口服、胃肠外、经皮或局部给药。
17. 权利要求15所述的用途，其中，所述化合物以约0.1至约100mg/kg体重/天的量给药。
18. 权利要求15所述的用途，其中，所述化合物以约1至约50mg/kg体重/天的量给药。
19. 权利要求15所述的用于治疗微生物感染的用途，其中的感染是皮肤感染。
20. 权利要求15所述的用于治疗微生物感染的用途，其中的感染是眼感染。
21. 药物组合物，含有权利要求1的化合物和可药用载体。
22. 权利要求1的化合物，所述化合物是
- (1) (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(羟基乙酰基)-1-哌嗪基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]硫代丙酰胺 4-[(二甲基氨基)甲基]苯甲酸酯，
 - (2) (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(羟基乙酰基)-1-哌嗪基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]硫代丙酰胺 3-[(二甲基氨基)甲基]苯甲酸酯，
 - (3) (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(羟基乙酰基)-1-哌嗪基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]硫代丙酰胺 3-(4-吗啉基甲基)苯甲酸酯，
 - (4) (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(羟基乙酰基)-1-哌嗪基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]

- 基]甲基]硫代丙酰胺 3-[(4-甲基-1-哌嗪基)甲基]苯甲酸酯,
- (5) (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(羟基乙酰基)-1-哌嗪基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]硫代丙酰胺 3-[(二乙基氨基)甲基]苯甲酸酯,
- (6) (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(羟基乙酰基)-1-哌嗪基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]硫代丙酰胺 4-[(二乙基氨基)甲基]苯甲酸酯,
- (7) (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(羟基乙酰基)-1-哌嗪基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]硫代丙酰胺 4-(4-吗啉基甲基)苯甲酸酯,
- (8) (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(羟基乙酰基)-1-哌嗪基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]硫代丙酰胺 4-[(4-甲基-1-哌嗪基)甲基]苯甲酸酯,
- (9) (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(羟基乙酰基)-1-哌嗪基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]环丙烷硫代甲酰胺 4-[(二甲基氨基)甲基]苯甲酸酯,
- (10) (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(羟基乙酰基)-1-哌嗪基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]硫脲 4-[(二甲基氨基)甲基]苯甲酸酯,
- (11) (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(羟基乙酰基)-1-哌嗪基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]硫代丙酰胺 4-(甘氨酸氨基)苯甲酸酯,
- (12) (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(羟基乙酰基)-1-哌嗪基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]环丙烷硫代甲酰胺 4-(甘氨酸氨基)苯甲酸酯, 或
- (13) (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(羟基乙酰基)-1-哌嗪基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]硫代丙酰胺 4-(L-丙氨酸氨基)苯甲酸酯。

23. 权利要求 1 的化合物, 所述化合物是

- (1) (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(羟基乙酰基)-1-哌嗪基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]硫代丙酰胺 4-[(二甲基氨基)甲基]苯甲酸酯,
- (2) (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(羟基乙酰基)-1-哌嗪基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]硫代丙酰胺 4-(4-吗啉基甲基)苯甲酸酯, 或
- (3) (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(羟基乙酰基)-1-哌嗪基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]硫代丙酰胺 4-[(4-甲基-1-哌嗪基)甲基]苯甲酸酯。

24. 权利要求 1 的化合物, 其中的结构 i 或 iii 是



带有羟乙酰基哌嗪取代基的噁唑烷酮化合物的苯甲酸酯

发明领域

本发明涉及新的带有羟乙酰基哌嗪取代基的噁唑烷酮化合物的苯甲酸酯及其制备方法。这些化合物对革兰氏阳性和革兰氏阴性菌有很强的活性。

发明背景

噁唑烷酮抗菌剂是一种新型的合成抗菌剂，对多种人和动物病原体、包括革兰氏阳性的需氧菌例如多重耐药的葡萄球菌和链球菌、厌氧生物例如拟杆菌属和梭状芽胞杆菌种以及抗酸微生物例如结核分支杆菌 (*Mycobacterium tuber culosis*) 和鸟结核分支杆菌 (*Mycobacterium avium*) 具有很强的活性。

但是，噁唑烷酮化合物对需氧的革兰氏阴性微生物所显示的抗菌活性通常不能达到有用的水平。因此，这些噁唑烷酮抗菌剂的应用局限于由革兰氏阳性菌引起的感染。因此，本发明的目的是提供具有较宽的抗菌活性、包括对需氧的革兰氏阴性微生物的抗菌活性的药物化合物。我们发现，本发明的噁唑烷酮化合物增加了活性谱，使活性谱中包括了革兰氏阴性微生物例如流感嗜血杆菌 (*Haemophilus influenza*) 和粘膜炎莫拉氏菌 (*Moraxella catarrhalis*)。此外，本发明的化合物是水溶性极佳的物质，因此特别适用于静脉内和口服给药来治疗微生物感染。

公开的信息

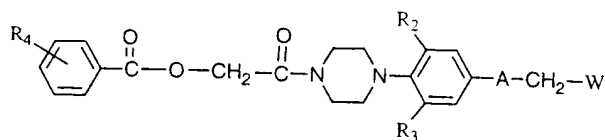
美国专利 5,652,238 公开了取代的羟乙酰基哌嗪苯基噁唑烷酮化合物的羧酸和磷酸酯。

PCT 国际公开号 WO 98/54161 公开了带有硫羰基功能基的噁唑烷

酮抗菌剂。

发明概述

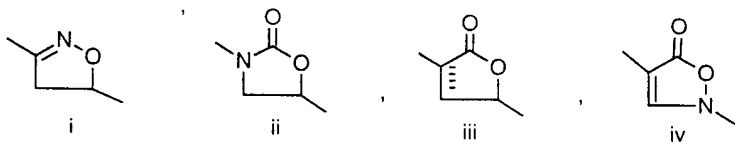
本发明提供了式 I 化合物



I

或其可药用盐，其中：

A 是结构 i、ii、iii 或 iv



W 是

a) $\text{NHC}(=\text{X})\text{R}_1$,

b) $-\text{O-het}$ 、 $-\text{S-het}$ 或 $-\text{NH-het}$ ；条件是当 A 是结构 iv 时，W 不是 b) 部分；

X 是 O 或 S；

R_1 是

(a) H,

(b) NH_2 ,

(c) NHC_{1-4} 烷基,

(d) 选择性地被一个或多个 F、Cl 或 CN 取代的 C_{1-4} 烷基,

(e) C_{2-4} 链烯基,

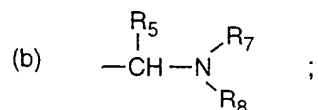
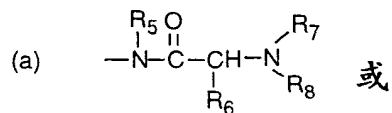
(f) OC_{1-4} 烷基,

(g) SC_{1-4} 烷基, 或

(h) $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-6}$ 环烷基;

R_2 和 R_3 彼此独立地是 H、F、Cl 或 C_{1-2} 烷基；

R_4 位于 C-3 或 C-4 位并且是：



R_5 是 H 或 CH_3 ；

R_6 是 H 或选择性地被 OH、SH、 SCH_3 、 NH_2 或 $NHC(=NH)NH_2$ 取代的 C_{1-4} 烷基；

R_7 和 R_8 彼此独立地是 H、 C_{1-4} 烷基，或者 R_7 和 R_8 与它们所连接的氮合在一起形成饱和的 5、6 或 7 元杂环，该杂环还可以另外含有选自 O、 $S(O)_n$ 或 $N-R_5$ 的杂原子；het 是 C-连接的五(5)或六(6)元饱和或不饱和的杂环，该杂环含有 1、2 或 3 个选自氧、硫和氮的杂原子并且选择性地与苯环稠合；在每次出现时，het 均选择性地被一个或多个卤素、OH、 CF_3 、 OC_{1-6} 烷基、CN、 C_{1-6} 烷基、 $S(=O)_iR^9$ 、 $C(=X)R^{10}$ 、 $OC(=O)R^{10}$ 、 $NHC(=O)R^{10}$ 或 $NR^{10}R^{10}$ 、氧代或脞取代；其中 R^9 是 C_{1-6} 烷基、芳基或 NR^7R^8 ； R^{10} 是 H、 C_{1-6} 烷基、芳基或 NR^7R^8 ；

n 是 0、1 或 2；条件是当 X 是 O 时， R_4 不是(a)部分。

另一方面，本发明还提供了：

一种含有式 I 化合物或其可药用盐以及可药用载体的药物组合物；

一种通过向需要治疗的个体施用治疗有效量的式 I 化合物或其可药用盐在人或其它温血动物中治疗革兰氏阳性菌感染的方法；以及

一种通过向需要治疗的个体施用治疗有效量的式 I 化合物或其可药用盐在人或其它温血动物中治疗革兰氏阴性菌感染的方法。

本发明还提供了一些新的中间体以及用于制备式 I 化合物的方法。

发明详述

文中使用如下定义，除非另有说明。

术语烷基、链烯基等同时指直链和支链的基团，但特指的单个基团例如“丙基”仅包括直链的基团，支链的异构体例如“异丙基”会特别指出。

各种含烃的部分的碳原子含量由表明该部分中碳原子最小值和最大值的前缀表示，即，前缀 C_{i-j} 表示整数“i”至整数“j”个碳原子(包括端值)的部分。例如， C_{1-7} 烷基是指 1 至 7 个(包括端值)碳原子的烷基。

哺乳动物是指人或动物。

本发明的化合物通常按照 IUPAC 或 CAS 命名系统进行命名。可能会使用本领域普通技术人员熟知的缩写(例如，“Ph”表示苯基，“Me”表示甲基，“Et”表示乙基，“O”表示氧原子，“S”表示硫原子，“N”表示氮原子，“h”表示小时，“rt”表示室温)。

术语“het”是指 C-连接的五(5)或六(6)元杂环，含有 1、2 或 3 个选自氧、硫和氮的杂原子并且选择性地与苯环稠合。

“het”的例子包括吡啶、噻吩、呋喃、吡唑啉、嘧啶、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、3-吡嗪基、4-吡嗪基、3-吡嗪基、4-氧代-2-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、3-吡唑基、4-吡唑基、5-吡唑基、2-噁唑基、4-噁唑基、4-氧代-2-噁唑基、5-噁唑基、1,2,3-恶噻唑、1,2,3-噁二唑、1,2,4-噁二唑、1,2,5-噁二唑、1,3,4-噁二唑、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、3-异噻唑基、4-异噻唑基、5-异噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-异吡咯基、4-异吡咯基、5-异吡咯基、1,2,3-恶噻唑-1-氧化物、1,2,4-噁二唑-3-基、1,2,4-噁二唑-5-基、5-氧代-1,2,4-噁二唑-3-基、1,2,4-噻二唑-3-基、1,2,4-噻二唑-5-基、3-氧代-1,2,4-噻二唑-5-基、1,3,4-噻二唑-5-基、2-氧代-1,3,4-噻二唑-5-基、1,2,4-三唑-3-基、1,2,4-三唑-5-基、1,2,3,4-四唑-5-基、5-噁唑基、3-异噻唑基、4-异噻唑基和 5-异噻唑基、1,3,4-噁二唑、4-氧代-2-噻唑啉基或 5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基、噻唑二酮、1,2,3,4-噻三唑或 1,2,4-二噻唑酮。

het 在每次出现时，均可以被一个或多个发明概述或权利要求中定

义的基团所取代。

het 的具体值是异噁唑-3-基、异噁唑-5-基、1,2,4-噁二唑-3-基、异噻唑-3-基、1,2,4-噻二唑-3-基或 1,2,5-噻二唑-3-基。

以下所列的关于基团、取代基和范围的具体的和优选的值仅仅是用来举例说明的；它们并不排除关于基团和取代基的其它定义的值或在定义范围内的其它值。

具体地讲， C_{1-4} 烷基可以是含有 1 至 4 个碳原子的烷基，例如甲基、乙基、丙基、丁基及其异构体形式； C_{2-4} 链烯基可以是乙烯基、丙烯基、烯丙基、丁烯基及其异构体形式； C_{3-6} 环烷基可以是环丙基、环丁基、环戊基、环己基及其异构体形式。

A 的一个具体值是以上定义的结构 ii。

X 的一个具体值是硫原子。

X 的一个具体值是氧原子。

R_1 的一个具体值是 C_{1-4} 烷基。

R_1 的一个更具体的值是乙基。

R_1 的一个具体值是环丙基。

R_1 的一个具体值是 NH_2 。

R_2 和 R_3 的具体值彼此独立地是 H 或 F。

R_2 和 R_3 的具体值是其中的一个是 H，另一个是 F。

R_4 的一个具体值是 $-CH_2N(CH_3)_2$ 。

R_4 的一个具体值是 4-吗啉基甲基。

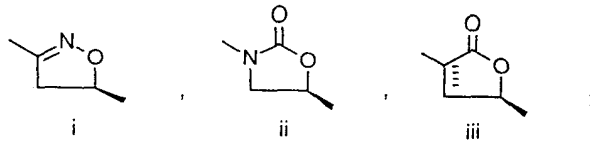
R_4 的一个具体值是 4-甲基-1-哌嗪基甲基。

一个具体值是 R_4 位于 C-3 或 C-4 位。C-3 和 C-4 位分别是指如下位置：



优选的本发明化合物是其中的结构 i、ii 或 iii 具有如下光学构型的

化合物:



根据 Cahn-Ingold-Prelog 命名系统, 这些绝对构型称为(S)-构型。

本发明的例子是:

- (1) (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(羟基乙酰基)-1-哌嗪基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]硫代丙酰胺 4-[(二甲基氨基)甲基]苯甲酸酯,
- (2) (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-[(羟基乙酰基)-1-哌嗪基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]硫代丙酰胺 3-[(二甲基氨基)甲基]苯甲酸酯,
- (3) (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-[(羟基乙酰基)-1-哌嗪基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]硫代丙酰胺 3-(4-吗啉基甲基)苯甲酸酯,
- (4) (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(羟基乙酰基)-1-哌嗪基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]硫代丙酰胺 3-[(4-甲基-1-哌嗪基)甲基]苯甲酸酯,
- (5) (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(羟基乙酰基)-1-哌嗪基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]硫代丙酰胺 3-[(二乙基氨基)甲基]苯甲酸酯,
- (6) (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(羟基乙酰基)-1-哌嗪基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]硫代丙酰胺 4-[(二乙基氨基)甲基]苯甲酸酯,
- (7) (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(羟基乙酰基)-1-哌嗪基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]硫代丙酰胺 4-(4-吗啉基甲基)苯甲酸酯,
- (8) (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(羟基乙酰基)-1-哌嗪基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]硫代丙酰胺 4-[(4-甲基-1-哌嗪基)甲基]苯甲酸酯,
- (9) (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(羟基乙酰基)-1-哌嗪基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]环丙烷硫代甲酰胺 4-[(二甲基氨基)甲基]苯甲酸酯,
- (10) (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(羟基乙酰基)-1-哌嗪基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]硫脲 4-[(二甲基氨基)甲基]苯甲酸酯,
- (11) (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(羟基乙酰基)-1-哌嗪基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]

- 基]甲基]硫代丙酰胺 4-(甘氨酰氨基)苯甲酸酯,
- (12) (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(羟基乙酰基)-1-哌嗪基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]环丙烷硫代甲酰胺 4-(甘氨酰氨基)苯甲酸酯, 或
- (13) (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(羟基乙酰基)-1-哌嗪基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]硫代丙酰胺 4-(L-丙氨酰氨基)苯甲酸酯。

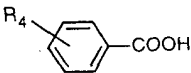
以下反应方案描述了本发明化合物的制备。所有原料均通过这些反应方案中描述的方法或通过有机化学领域普通技术人员熟知的方法制备。反应方案中所用的变量如下文或权利要求中所定义。本发明的化合物可以按照如下讨论的一个或多个反应方案进行制备。

如反应方案 I 所示, 将带有适宜的氨基保护基(P)的化合物 1-a 用 3-或 4-硝基苯甲酰氯酯化得到化合物 1-b。在该反应中, 可以用叔胺碱例如三乙胺来中和形成的氯化氢。该反应可以使用非质子溶剂例如 CH_2Cl_2 或 THF 以及 0-24 $^\circ\text{C}$ 的温度范围。对保护基(P)的选择取决于它们与所合成的分子的化学和功能基的相容性。对于实施例 1-12 所合成的化合物, 叔丁氧羰基(Boc)是适宜的保护基; 但是, 根据所需的化学性质和化合物, 也可以采用其它保护基。其中 P 是 Boc 的化合物 1-b 的合成记载于 PCT 国际公开号 WO 98/54161 中, 并在本发明的实施例 1 中作了举例说明。将化合物 1-b 的硝基还原成胺得到化合物 1-c。这通常通过用钨催化剂在溶剂例如 MeOH、EtOH 和 CH_2Cl_2 中于室温下催化氢化来完成; 但是, 如需要, 也可以采用本领域技术人员已知的其它催化或化学方法。其中 R_5 是甲基的化合物 1-c 可以通过将该反应中形成的胺烷基化制得。将苯胺 1-c 用适当活化的氨基酸衍生物酰化得到 1-d。实施例 11, 步骤 3 举例说明了酰氯和叔胺碱在该反应中的应用; 但是, 该反应也可以使用肽化学领域中熟知的缩合剂例如 1,1'-羰基二咪唑和 1,3-二环己基碳二亚胺/1-羟基苯并三唑。在反应方案 I、II 和 III 中, 当 R_6 含有 OH 或 SH 并且当 R_7 和/或 R_8 是氢时, 可能会需要保护基(P')。实施例 11, 步骤 3 举例说明了使用 9-芴基甲氧基羰基(Fmoc)来保护甘氨酸的氨基。Fmoc 在适于除去 Boc 的条件下是稳定的(实施例 11, 步骤

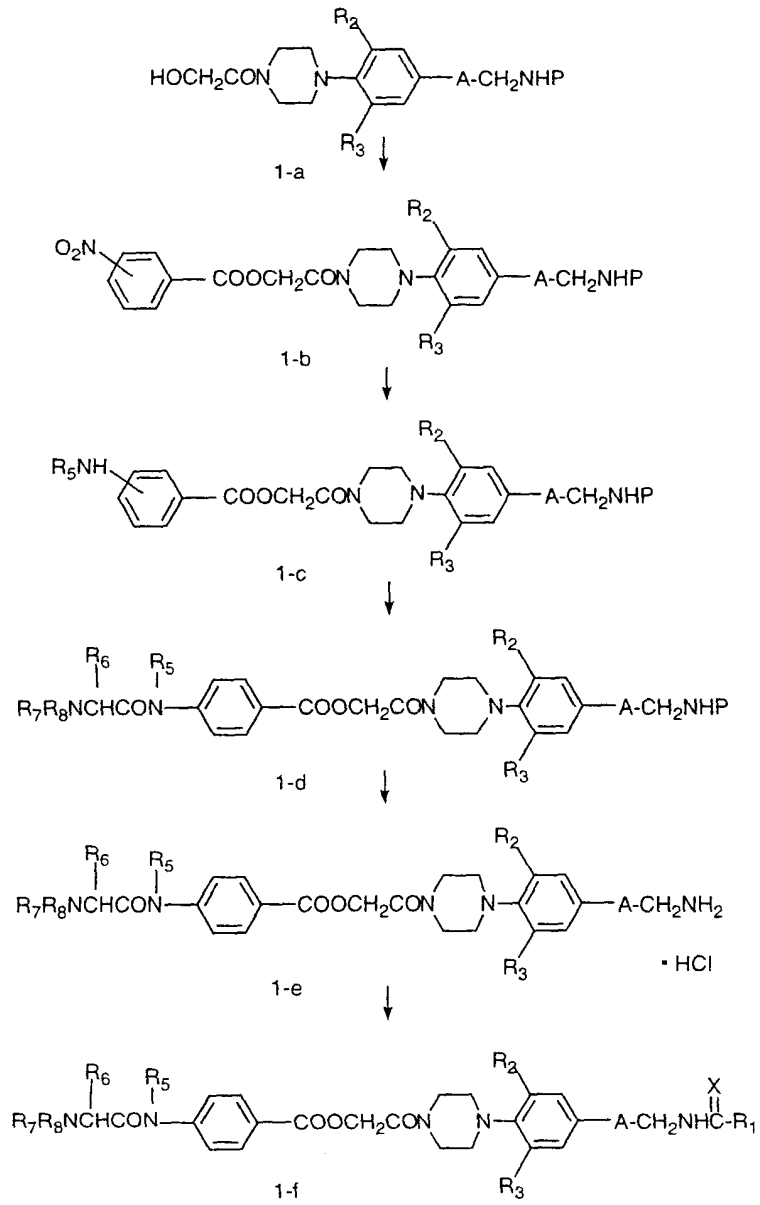
4), 但在硫代酰胺的存在下可以很容易地除去(哌啶的 DMF 溶液)(实施例 11, 步骤 6)。苄氧羰基也可以在硫代酰胺的存在下除去(HBr/HOAc), 因此是适宜的 P'基团。将化合物 1-d 脱保护得到 1-e。将 1-e 酰化得到 1-f。然后可以在该阶段除去任何另外的保护基(P')。从 1-d 除去 Boc 保护基可以用 HCl 在二氧六环中进行, 生成胺的盐酸盐。该盐通常可以直接用于随后的酰化反应。将胺或胺的盐酸盐 1-e 用二硫代酯和叔胺碱酰化生成硫代酰胺的反应在溶剂例如 CH₂Cl₂、THF 或者优选在 MeOH 中、在 24-50℃ 的温度范围内进行。其它硫羰基化合物可以按照 PCT 国际公开号 WO 98/54161 中描述的方法制备。

在反应方案 II 中, 将中间体醇 2-a 用 3-或 4-(1-氯烷基)苯甲酰氯和叔胺碱在适宜的溶剂例如 CH₂Cl₂ 中、在 0-40℃ 的温度下酯化生成化合物 2-b。将胺用 2-b 烷基化得到化合物 2-c。反应可以在含有催化量的碘化钠的溶剂例如丙酮或 CH₂Cl₂ 中、在室温至溶剂的回流温度下进行。将 2-c 脱保护得到 2-d, 化合物 2-e 的制备通过反应方案 I 中描述的相同方法来进行。

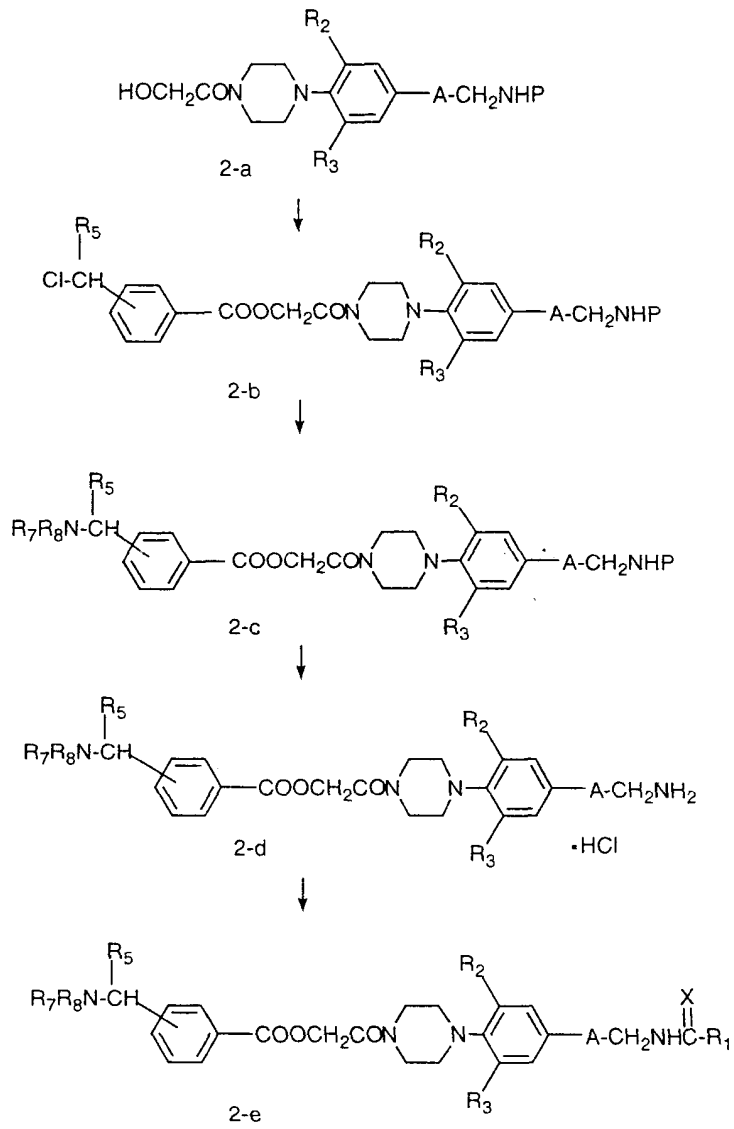
在反应方案 III 中, 将醇中间体 3-a 用适宜取代的苯甲酸

() 酯化得到化合物 3-b。如反应方案 I 和 II 中所述, 该反应可以使用酰氯和叔胺碱。此外, 该反应还可以用反应物系统例如 1,3-二环己基碳二亚胺和 4-二甲基氨基吡啶或三苯膦和偶氮二甲酸二乙酯来进行。形成本发明式 I 化合物的其余步骤通过反应方案 I 和 II 中描述的相同方法来进行。

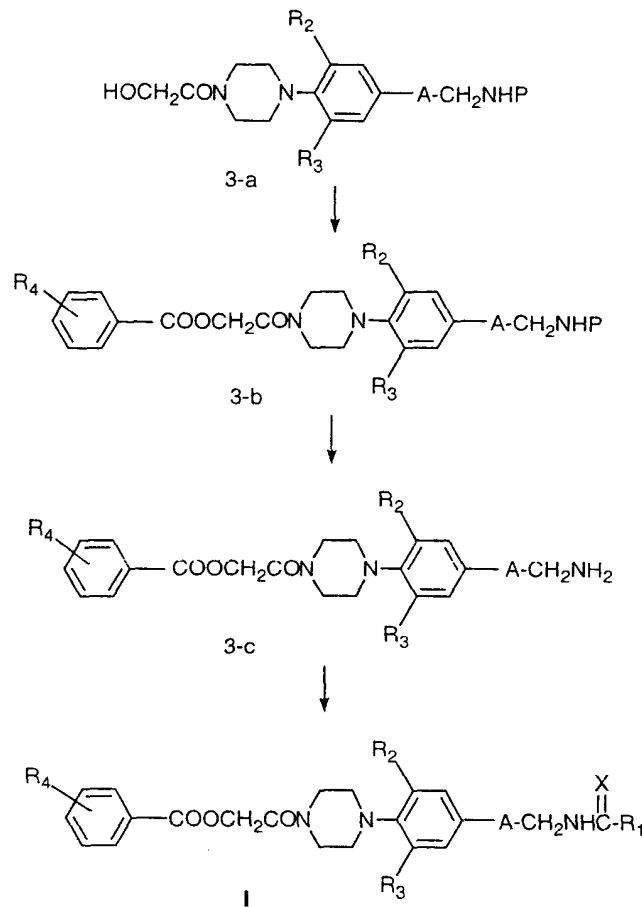
反应方案 I



反应方案 II



反应方案 III



本发明的药物组合物可以通过将本发明的式 I 化合物与固体或液体可药用载体以及选择性的可药用辅剂和赋形剂采用标准的和常规的技术混合进行制备。固体形式的组合物包括散剂、片剂、可分散的颗粒剂、胶囊、扁囊剂和栓剂。固体载体可以是至少一种还可以起到稀释剂、矫味剂、增溶剂、润滑剂、助悬剂、粘合剂、片剂崩解剂和包封剂作用的物质。惰性固体载体包括碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、纤维素类物质、低熔点蜡、可可脂等。液体形式的组合物包括溶液剂、混悬剂和乳剂。例如，可以提供溶于水和水-丙二醇以及水-聚乙二醇系统的本发明化合物的溶液，其中选择性地含有适宜的常规着色剂、矫味剂、增溶剂和增稠剂。

优选采用常规技术将药物组合物以含有有效或适宜量的活性成分、

即本发明的式 I 化合物的单位剂量形式提供。

药物组合物和及其单位剂型中的活性成分、即本发明的式 I 化合物的量可以根据具体的应用、具体化合物的效力和所需的浓度在宽范围内进行改变和调整。通常，活性成分的量可以从组合物重量的 0.5% 至 90%。

在用于治疗或对抗温血动物细菌感染的治疗性应用中，可将化合物或其药物组合物以能够在所治疗的动物中达到并维持一定浓度、即抗菌有效的活性成分的量或血液水平的剂量口服、局部、经皮和/或胃肠外给药。通常，活性成分的所述抗菌有效剂量在约 0.1 至约 100、更优选约 1.0 至约 50mg/kg 体重/天的范围内。应当理解，剂量可以根据患者的需要、所治疗的细菌感染的严重程度以及所使用的具体化合物而改变。此外还应理解，给药的初始剂量可以高于上述的上限以迅速达到所需的血液水平，或者可以使初始剂量低于最佳值并在治疗的过程中根据具体情况逐渐增加每日剂量。如需要，还可将每日剂量分成多个用于给药的剂量，例如每天 2 至 4 次。

本发明的式 I 化合物通过胃肠外给药，即，通过注射、例如通过静脉内注射或通过其它胃肠外给药途径进行给药。用于胃肠外给药的药物组合物通常含有溶解在可药用液体载体例如注射用水中的药物可接受量的可溶性盐形式的式 I 化合物(酸加成盐或碱盐)以及缓冲剂，以提供例如 pH 为大约 3.5-6 的缓冲的等渗溶液。适宜的缓冲剂包括，例如磷酸钠、碳酸氢钠、柠檬酸钠、N-甲基葡糖胺、L(+)-赖氨酸和 L(+)-精氨酸，这仅是一些代表性的缓冲剂。式 I 化合物通常以足以提供约 1mg/ml 至约 400mg/ml 溶液范围内的可药用注射浓度的量溶于载体中。可将所形成的液体药物组合物进行给药以达到上述的抗菌有效剂量。优选将本发明的式 I 化合物以固体和液体剂量形式口服给药。

本发明的噁唑烷酮抗菌剂对多种微生物具有有用的抗菌活性。本发明化合物的体外活性可以通过常规的试验方法进行评估，例如，通过国家临床实验室标准委员会(Villanova, Pennsylvania, USA)于 1993 年公布的“Approved Standard. Methods for Dilution Antimicrobial

Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically” 第3版中描述的琼脂稀释法测定最低抑制浓度(MIC)。表1中给出了本发明化合物对金黄色酿脓葡萄球菌、表皮葡萄球菌、肺炎链球菌、粪肠球菌、粘膜炎莫拉氏菌和流感嗜血菌的抗菌活性。

抗菌活性: 最低抑制浓度($\mu\text{g/mL}$)

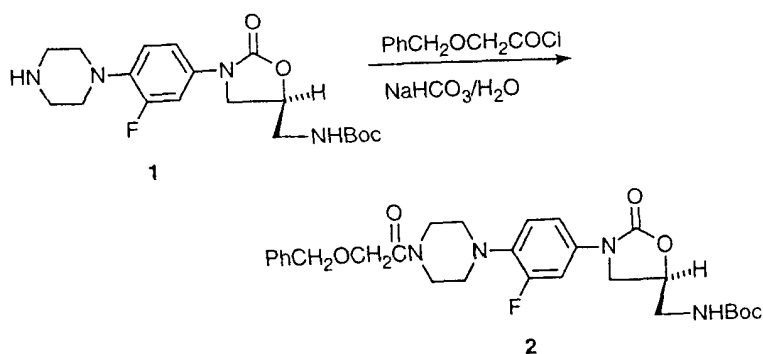
表 1

	SAUR. 9213	SEPI 30593	EFAE 12712	SPNE 9912	SPYO 152	HINF 30063	EFAE 9217	MCAT 30607
Ex-number	SAUR 9213 MIC	SEPI 30593 MIC	EFAE 12712 MIC	SPNE 9912 MIC	SPYO 152 MIC	HINF 30063 MIC	EFAE 9217 MIC	MCAT 30607 MIC
1	0.5	0.25	0.5	<0.06	<0.06	4	0.25	0.5
2	1	0.25	0.5	0.125	<0.06	8	0.5	0.5
3	4	2	2	0.5	0.5	64	2	4
4	8	2	2	0.5	0.5	64	2	4
5	2	2	2	0.25	0.25	32	1	2
6	2	1	1	0.25	0.125	16	1	2
7	2	2	2	0.5	0.25	64	1	4
8	2	1	1	0.125	0.125	16	1	1
9	0.5	0.125	0.5	<0.06	<0.06	8	0.5	0.5
10	4	0.5	0.5	0.125	<0.06	8	0.5	2

实施例

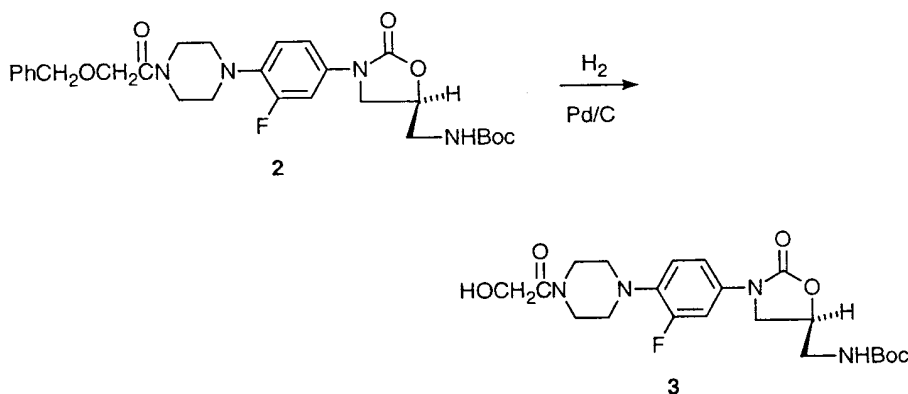
实施例 1: (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(羟基乙酰基)-1-哌嗪基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]硫代丙酰胺 4-[(二甲基氨基)甲基]苯甲酸酯(7)

步骤 1:



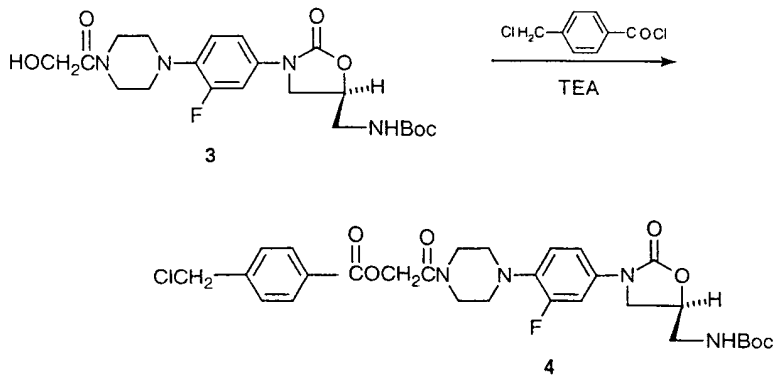
将搅拌中的、冰冷的 1 (PCT 国际公开号 WO 98/54161) (20.0g, 50.7mmol)、丙酮(1500ml)和饱和碳酸氢钠水溶液(500ml)的混合物在 20 分钟内用苄氧基乙酰氯(9.5ml, 60.8mmol)的丙酮(150ml)溶液处理。将混合物缓慢升温至室温(24℃)并搅拌 18 小时。将其用 Et₂O 萃取并将萃取液用水和盐水洗涤, 干燥(MgSO₄)然后浓缩得到 25.4g 产物 2。

步骤 2:



将 2 (25.0g, 46.1mmol)、MeOH (1700ml)和 10%钯碳催化剂(6.25g)的混合物在 35 p.s.i.的初始压力下氢化 4 天。补加催化剂(6.25g)并继续氢化 1 天。将混合物过滤并将滤液浓缩。将残余物用 2.5% MeOH-CH₂Cl₂ 进行硅胶色谱得到产物, 将其用丙酮-CH₂Cl₂ 结晶得到 13.7g 的 3。

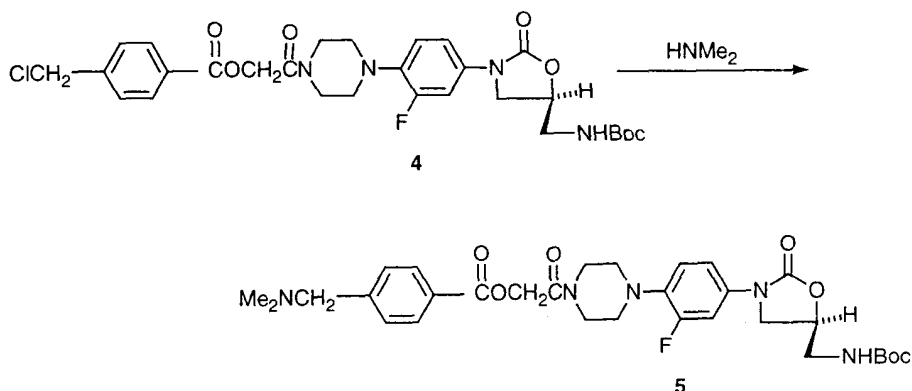
步骤 3:



将搅拌中的 3 (5.70g, 12.6mmol)和三乙胺(2.99ml, 21.4mmol)在 CH₂Cl₂ (76ml)中的混合物在室温(24℃)下用 4-(氯甲基)苯甲酰氯(3.57g,

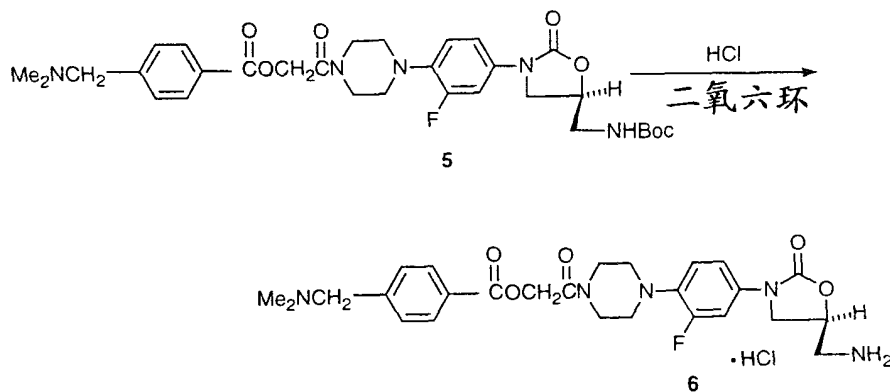
18.9mmol)的 CH_2Cl_2 (32ml)溶液处理并在室温下搅拌 4 天。将其用饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤, 干燥(MgSO_4)然后浓缩。将残余物用 5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 进行硅胶色谱得到产物, 将其溶于 CH_2Cl_2 (40ml)并用己烷沉淀得到 5.37g 的 4。

步骤 4:



将搅拌中的 4 (650mg, 1.05mmol)、 NaI (11mg)、2M 二甲胺的 MeOH 溶液(2.1ml, 4.20mmol)和丙酮(14ml)的混合物室温搅拌 24 小时, 与水(20ml)混合然后用 CH_2Cl_2 萃取。将萃取液干燥(MgSO_4)然后浓缩。将残余物用 5% $\text{MeOH}/0.5\% \text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 进行硅胶色谱得到 559mg 的 5。

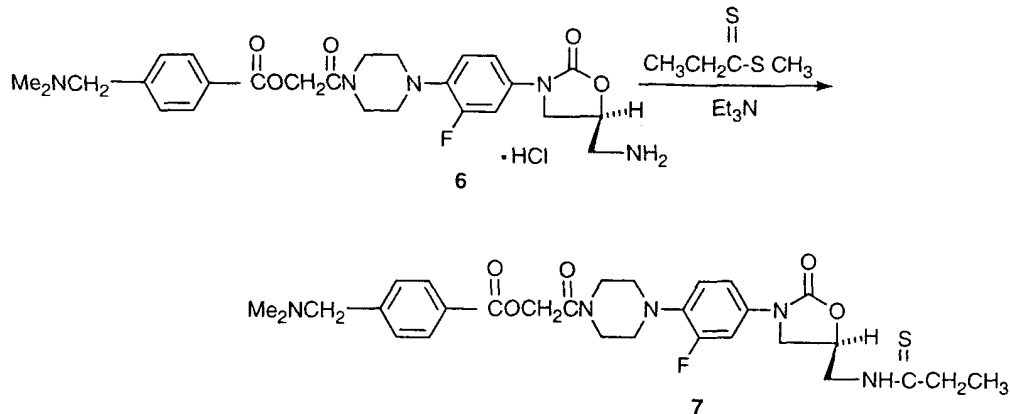
步骤 5:



将化合物 5 (520mg, 0.847mmol)在冰浴中冷却然后用 4N HCl 的二氧六环溶液(10ml)处理。将混合物在冰浴中搅拌 2 小时, 室温(24 $^{\circ}\text{C}$)搅

拌 1.5 小时然后浓缩。将 3 份 4.0ml 的 CH_2Cl_2 与残余物混合并在每次加入 CH_2Cl_2 后浓缩得到 6。

步骤 6:

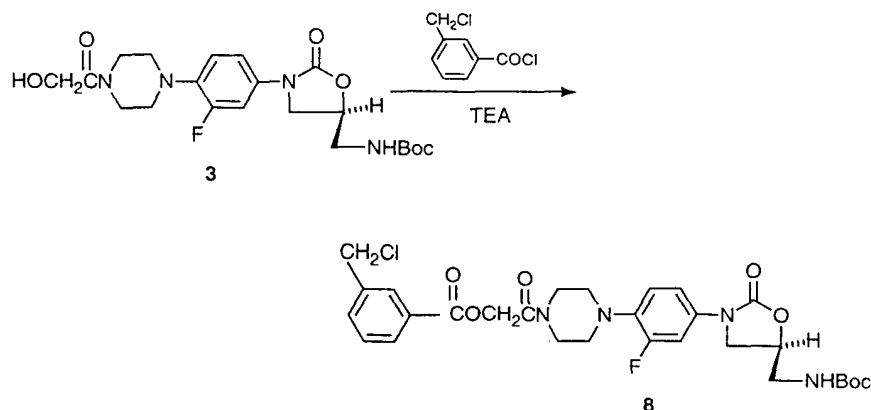


将搅拌中的 6 (400mg, 0.727mmol)、三乙胺(0.81ml, 5.82mmol)和二硫代丙酸甲酯(350mg, 2.91mmol)在 CH_2Cl_2 (7ml)/THF (7ml)中的混合物室温(24℃)搅拌 2 天, 与水混合并用 CH_2Cl_2 萃取。将萃取液干燥 (MgSO_4)然后浓缩。将残余物用 5% MeOH/0.5% $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 进行硅胶色谱得到产物, 将其用 CH_2Cl_2 /庚烷结晶得到标题产物 7。

MS (FAB) m/z 586 ($\text{M}+\text{H}^+$); HRMS (FAB) $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{FN}_5\text{O}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 的计算值 586.2499, 实测值 586.2485。 $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{FN}_5\text{O}_5\text{S}$ 的分析计算值: C, 59.47; H, 6.20; N, 11.96。 实测值: C, 59.04; H, 6.25; N, 11.83。

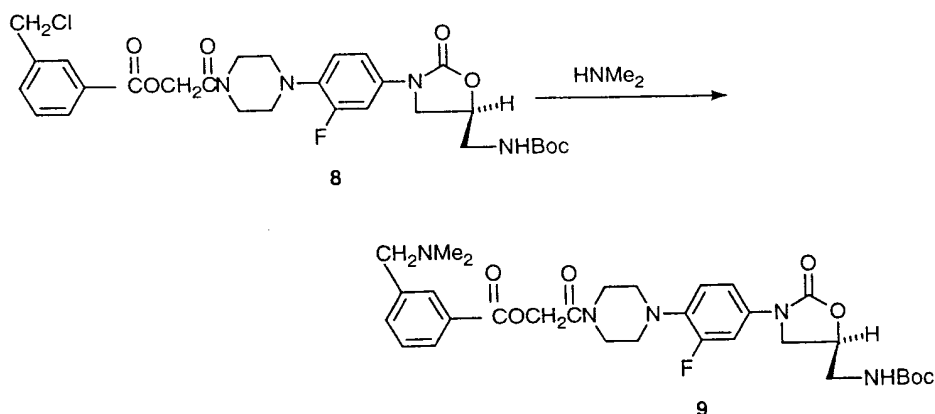
实施例 2: (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-[(羟基乙酰基)-1-哌嗪基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]硫代丙酰胺 3-[(二甲基氨基)甲基]苯甲酸酯(11)

步骤 1:



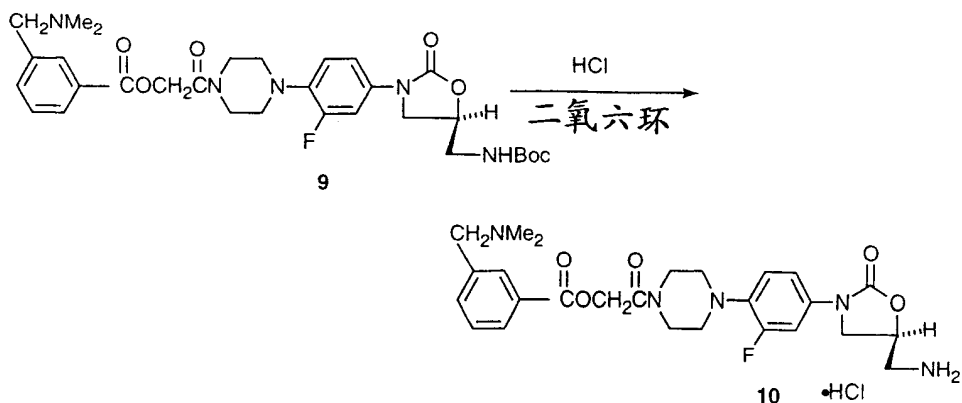
向搅拌中的 3 (实施例 1, 步骤 2) (1.80g, 3.99mmol) 和三乙胺(0.83ml, 5.99mmol) 的 CH_2Cl_2 (24ml) 溶液中滴加 3-(氯甲基) 苯甲酰氯(980mg, 5.18mmol) 的 CH_2Cl_2 (10ml) 溶液并在室温(24℃) 下搅拌 18 小时, 然后回流搅拌 5 小时。补加 3-(氯甲基) 苯甲酰氯(150 μl) 和三乙胺(166 μl) 并将混合物回流 18 小时, 与饱和 NaHCO_3 水溶液混合然后用 CH_2Cl_2 萃取。将萃取液干燥(MgSO_4) 然后浓缩。将残余物用 2.5% $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$ 进行硅胶色谱得到 1.68g 的 8。

步骤 2:



将搅拌中的 8 (725mg, 1.20mmol)、碘化钠(12 mg)、2M 二甲胺的 MeOH 溶液(2.3ml, 4.56mmol) 和丙酮(16ml) 的混合物室温(24℃) 搅拌 4 天, 与水混合并用 CH_2Cl_2 萃取。将萃取液干燥(MgSO_4) 然后浓缩。将残余物用含有 2.5-5% MeOH 的 $\text{MeOH/CH}_2\text{Cl}_2$ 混合物进行硅胶色谱得到 632mg 的 9。

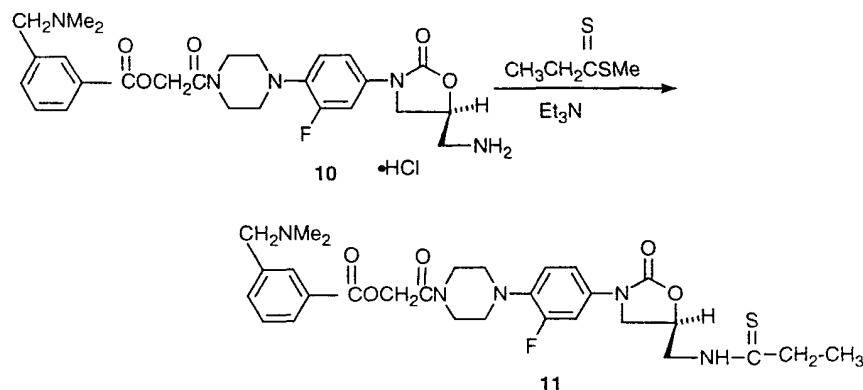
步骤 3:



将化合物 9 (570mg, 0.929mmol) 在冰浴中冷却并用 4N HCl 的二氧

六环溶液(10ml)处理。将混合物在冰浴中搅拌 2 小时, 室温(24℃)搅拌 1.5 小时然后浓缩。将 3 份 40ml 的 CH_2Cl_2 与残余物混合并在每次加入 CH_2Cl_2 后浓缩得到 10。

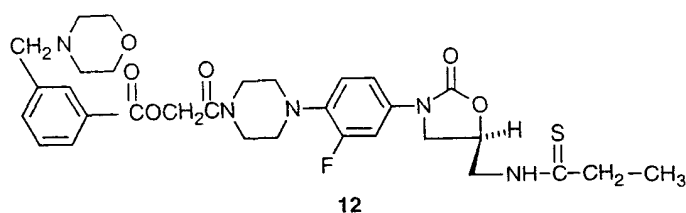
步骤 4:



将搅拌中的 10 (490mg, 0.891mmol)、三乙胺 (0.99ml, 7.13mmol) 和二硫代丙酸甲酯(429mg, 3.56mmol)在 CH_2Cl_2 (8.5ml)/THF (8.5ml) 中的混合物室温 (24℃) 搅拌 18 小时然后浓缩。将残余物用 5% MeOH/ CH_2Cl_2 进行硅胶色谱得到 11 和其盐酸盐的混合物。将其与饱和 NaHCO_3 水溶液混合并用 EtOAc 萃取。将萃取液用稀 NaCl 洗涤, 干燥 (MgSO_4) 然后浓缩。将残余物用 EtOAc-庚烷结晶得到 329mg 标题产物 11。

$\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{FN}_5\text{O}_5\text{S}$ 的分析计算值: C, 59.47; H, 6.20; N, 11.96。实测值: C, 59.16; H, 6.30; N, 11.81。

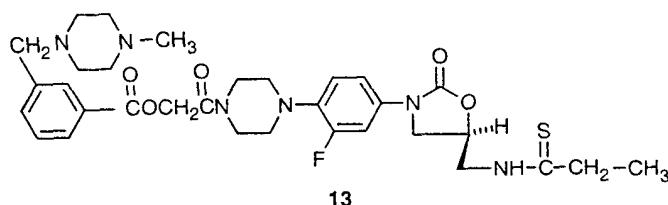
实施例 3: (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-[(羟基乙酰基)-1-哌嗪基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]硫代丙酰胺 3-(4-吗啉基甲基)苯甲酸酯(12)



该化合物按照实施例 2 中关于 11 的描述通过在步骤 2 中用吗啉代替二甲胺并将混合物回流 4 天进行制备。将标题化合物 12 用 MeOH 重结晶: MS (EI) m/z 627 (M^+)。

$C_{31}H_{38}FN_5O_6S$ 的分析计算值: C, 59.31; H, 6.10; N, 11.16。实测值: C, 59.32; H, 6.18; N, 11.12。

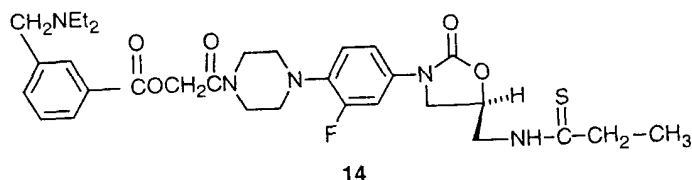
实施例 4: (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(羟基乙酰基)-1-哌嗪基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]硫代丙酰胺 3-[(4-甲基-1-哌嗪基)甲基]苯甲酸酯(13)



该化合物按照实施例 2 中关于 11 的描述通过在步骤 2 中用 4-甲基哌嗪代替二甲胺、用 CH_2Cl_2 代替丙酮并将混合物回流 18 小时进行制备, 得到标题产物(13)。

MS (EI) m/z 640 (M^+); HRMS (FAB) $C_{32}H_{42}FN_6O_5S$ ($M+H^+$) 的计算值 641.2921, 实测值: 641.2915。

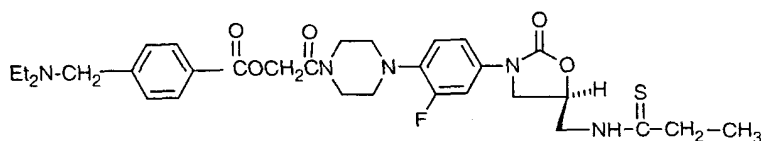
实施例 5: (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(羟基乙酰基)-1-哌嗪基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]硫代丙酰胺 3-[(二乙基氨基)甲基]苯甲酸酯(14)



该化合物按照实施例 2 中关于 11 的描述通过在步骤 2 中用二乙胺代替二甲胺并将混合物回流 18 小时进行制备。将标题产物(14)用丙酮-庚烷结晶。

MS (EI) m/z 613 (M^+). $C_{31}H_{40}FN_5O_5S$ 的分析计算值: C, 60.67; H, 6.57; N, 11.41. 实测值: C, 60.55; H, 6.62; N, 11.39.

实施例 6: (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(羟基乙酰基)-1-哌嗪基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]硫代丙酰胺 4-[(二乙基氨基)甲基]苯甲酸酯(15)



15

化合物 15 按照实施例 1 中关于化合物 7 的描述通过在步骤 4 中用二乙胺代替二甲胺并使反应在室温下进行 2 天然后回流 5 小时来制备。将标题产物(15)用 EtOAc-庚烷结晶。

MS (EI) m/z 613 (M^+). $C_{31}H_{40}FN_5O_5S$ 的分析计算值: C, 60.67; H, 6.57; N, 11.41. 实测值: C, 60.61; H, 6.67; N, 11.32.

实施例 7: (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(羟基乙酰基)-1-哌嗪基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]硫代丙酰胺 4-(4-吗啉基甲基)苯甲酸酯(16)

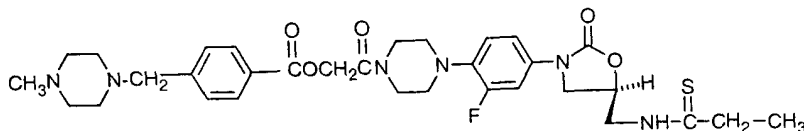


16

该化合物按照实施例 1 中关于化合物 7 的描述通过在步骤 4 中用吗啉代替二甲胺并将混合物回流 24 小时进行制备。将标题产物 16 用丙酮- CH_2Cl_2 重结晶。

MS (EI) m/z 627 (M^+). $C_{31}H_{38}FN_5O_6S$ 的分析计算值: C, 59.31; H, 6.10; N, 11.16. 实测值: C, 59.17; H, 6.21; N, 11.05.

实施例 8: (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(羟基乙酰基)-1-哌嗪基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]硫代丙酰胺 4-[(4-甲基-1-哌嗪基)甲基]苯甲酸酯(17)

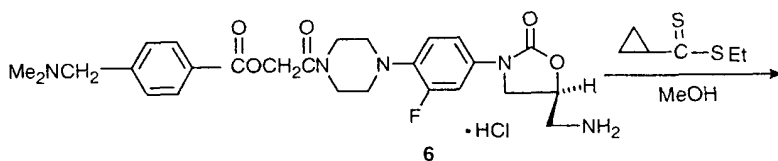


17

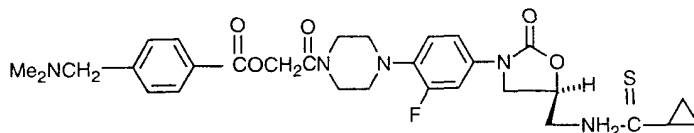
该化合物按照实施例 1 中关于化合物 7 的描述通过在步骤 4 中用 1-甲基哌嗪代替二甲胺、用 CH_2Cl_2 代替丙酮并将混合物回流 24 小时进行制备。在该合成的步骤 6 中, 将产物与饱和 NaHCO_3 水溶液混合并用 EtOAc 萃取得到纯净的游离碱 17, 将其用丙酮-庚烷重结晶。

MS (EI) m/z 640 (M^+); HRMS (FAB) $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{FN}_6\text{O}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 的计算值 641.2921, 实测值: 641.2916。 $\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{FN}_6\text{O}_5\text{S}$ 的分析计算值: C, 59.98, H, 6.45; N, 13.11。 实测值: C, 59.70; H, 6.53; N, 13.05。

实施例 9: (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(羟基乙酰基)-1-哌嗪基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]环丙烷硫代甲酰胺 4-[(二甲基氨基)甲基]苯甲酸酯(18)



6



18

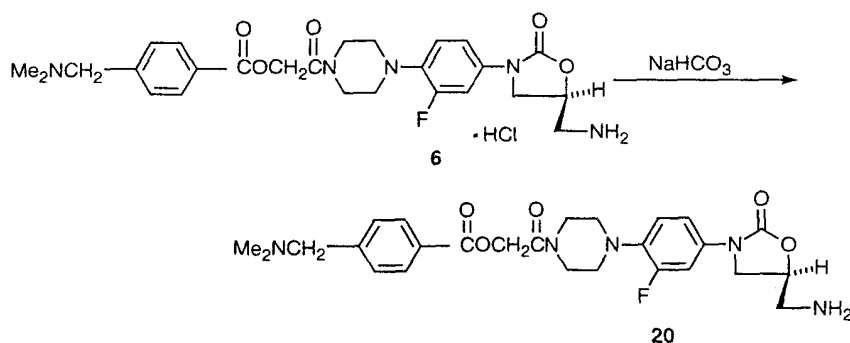
将搅拌中的 6 (实施例 1, 步骤 5) (792mg, 1.44mmol)、三乙胺(1.6ml, 11.5mmol)、二硫代环丙烷甲酸乙酯(842mg, 5.76mmol)和 MeOH (20ml) 的混合物室温(24 $^{\circ}\text{C}$)搅拌 2 小时然后浓缩。将残余物用 EtOAc (15ml)

研磨 18 小时并将形成的固体用 4% MeOH/CH₂Cl₂ 进行硅胶色谱。将产物用 EtOAc-庚烷结晶得到 388mg 标题化合物 18。

MS (EI) m/z 597 (M⁺); HRMS (FAB) C₃₀H₃₇FN₅O₅S (M+H⁺) 的计算值 598.2499, 实测值: 598.2510. C₃₀H₃₆FN₅O₅S 的分析计算值: C, 60.28; H, 6.07; N, 11.72. 实测值: C, 60.06; H, 6.14; N, 11.62.

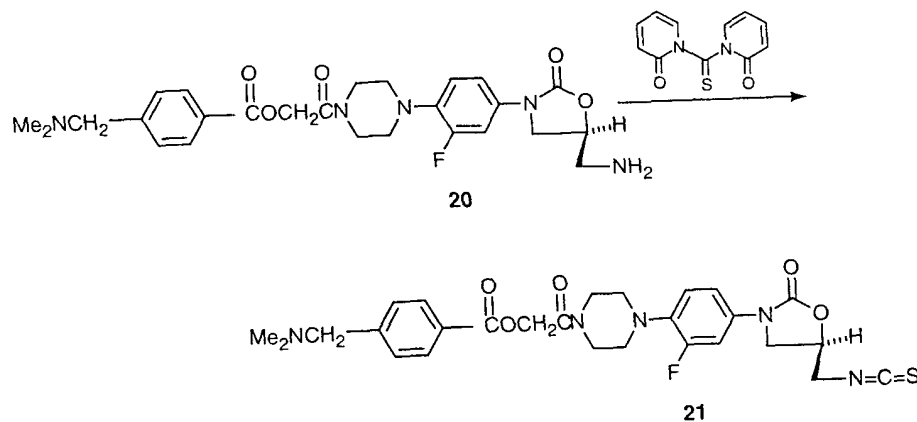
实施例 10: (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(羟基乙酰基)-1-哌嗪基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]硫脲 4-[(二甲基氨基)甲基]苯甲酸酯(19)

步骤 1:



将按照实施例 1, 步骤 5 的描述从 5 (762mg, 1.24mmol) 制备的盐酸盐(6)用 NaHCO₃ 水溶液中中和并用 CH₂Cl₂ 萃取。将萃取液干燥(MgSO₄)然后浓缩得到 658mg 的 20。

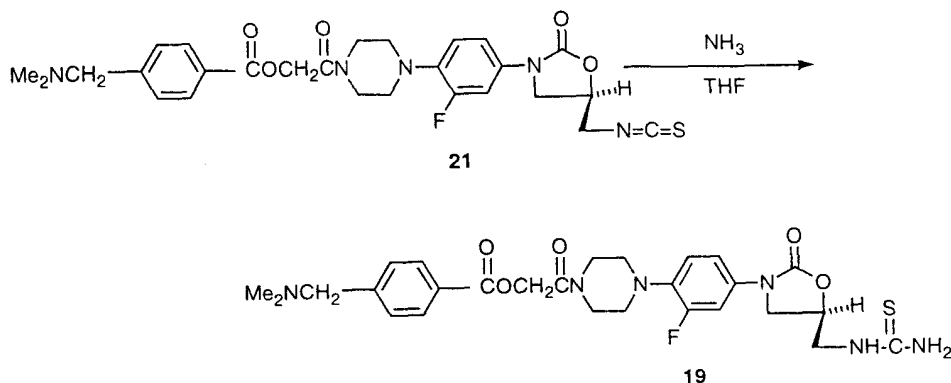
步骤 2:



将搅拌中的、冰冷的 20 (594mg, 1.16mmol) 的 CH₂Cl₂ (75ml) 溶液用 1,1'-硫代羰基二-2(1H)-吡啶酮(323mg, 1.39mmol) 处理, 在室温(24℃)下

搅拌 18 小时然后浓缩。将残余物用 2.5% MeOH/CH₂Cl₂ 进行硅胶色谱得到产物混合物，将其与水混合并用 CH₂Cl₂ 萃取。将萃取液用水洗涤，干燥(MgSO₄)然后浓缩得到 483mg 的 21。

步骤 3:

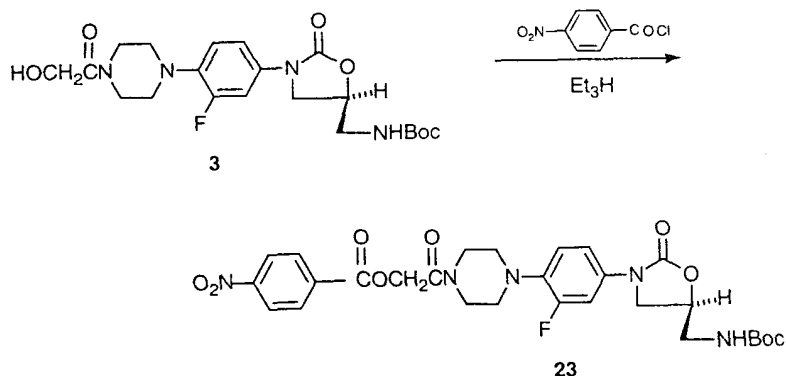


向冰冷的 21 (483mg, 0.869mmol) 的 THF (25ml) 溶液中鼓入过量的氨气泡，将混合物搅拌 20 分钟然后浓缩。将残余物用 10% MeOH/CH₂Cl₂ 进行硅胶色谱得到标题化合物 19，将其用乙腈重结晶。

MS (EI) m/z 572 (M⁺). C₂₇H₃₃FN₆O₅S 的分析计算值: C, 56.63; H, 5.81; N, 14.68. 实测值: C, 56.41; H, 5.89; N, 14.56.

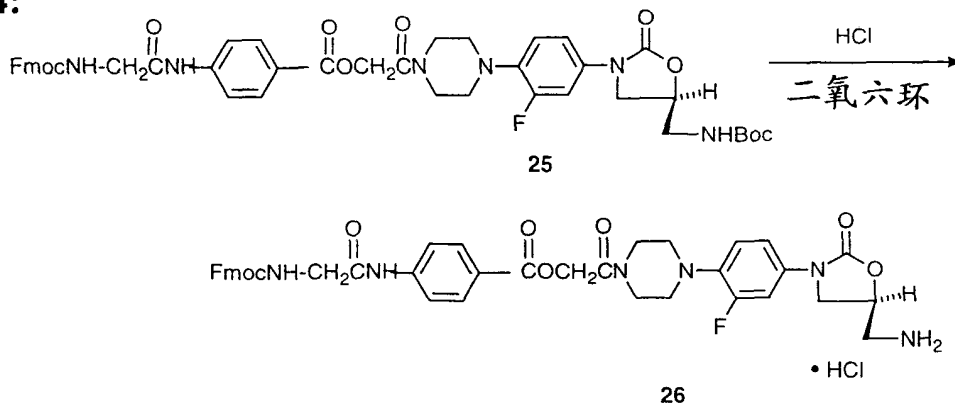
实施例 11: (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(羟基乙酰基)-1-哌嗪基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]硫代丙酰胺 4-(甘氨酸氨基)苯甲酸酯(22)

步骤 1:



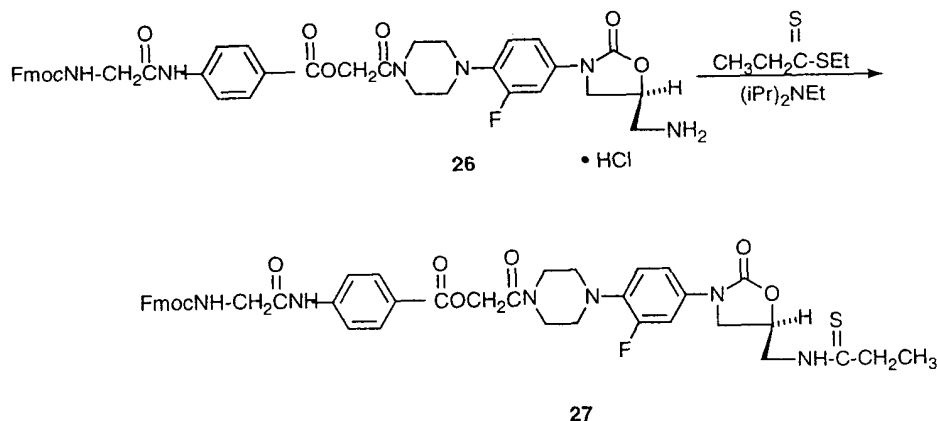
将搅拌中的 3 (实施例 1, 步骤 2) (1.098g, 2.43mmol) 和三乙胺 (0.70ml) 在 CH₂Cl₂ (20ml) 中的混合物在氨气氛下用 4-硝基苯甲酰氯 (0.553g, 2.98mmol) 处理并在室温(24℃)下搅拌 3 小时。然后将其用 1N

步骤 4:



氮气氛围下，向冰冷的 25 (0.23g, 0.27mmol) 的二氧六环(6ml)溶液中滴加冷的 4N HCl 的二氧六环(3ml)溶液，在冰浴中放置 100 分钟，室温放置 2 小时然后真空浓缩得到 0.31g 的 26。

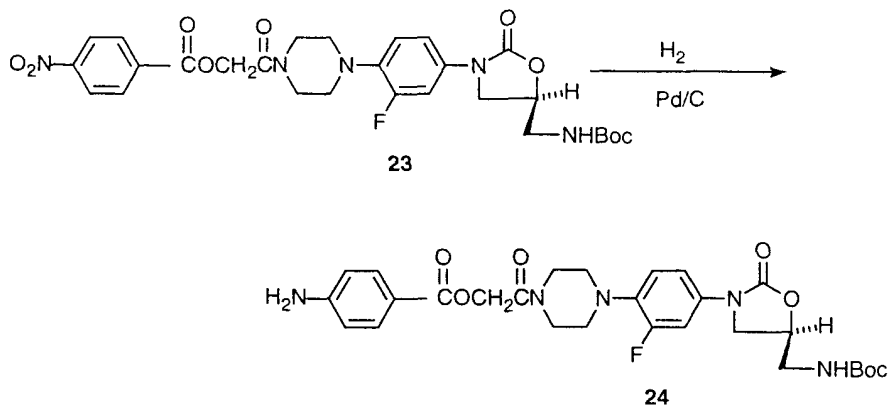
步骤 5:



将搅拌中的 26 (0.20g)、二异丙基乙基胺(0.26ml)、THF (6ml)和 CH_2Cl_2 (25ml) 的混合物用二硫代丙酸乙酯(0.10ml)处理然后室温(24℃)搅拌 26 小时。向混合物中加入甲醇(5ml)并将混合物室温搅拌 48 小时，然后于 45-50℃ 搅拌 4 小时。将其浓缩并将残余物用 2.5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 进行硅胶色谱得到 0.09g 的 27。

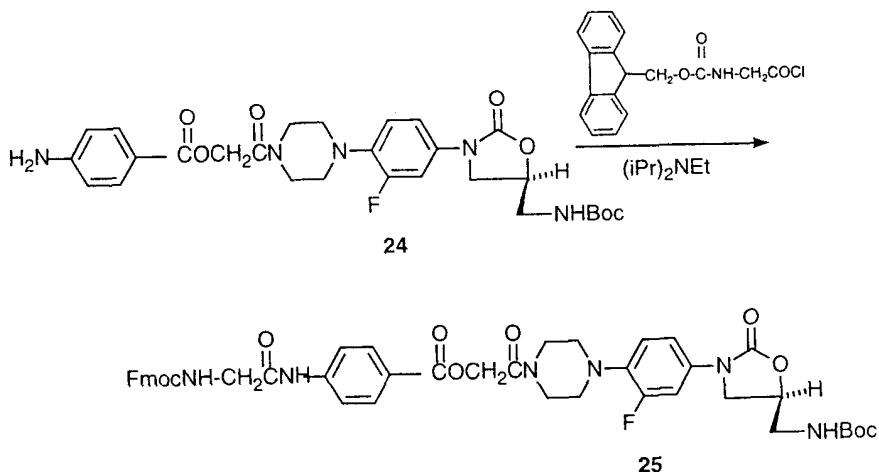
HCl (10ml)处理并用 CH_2Cl_2 萃取。将萃取液干燥(Na_2SO_4)然后浓缩。将残余物用 2% MeOH/ CH_2Cl_2 进行硅胶色谱得到 1.24g 的 23。

步骤 2:

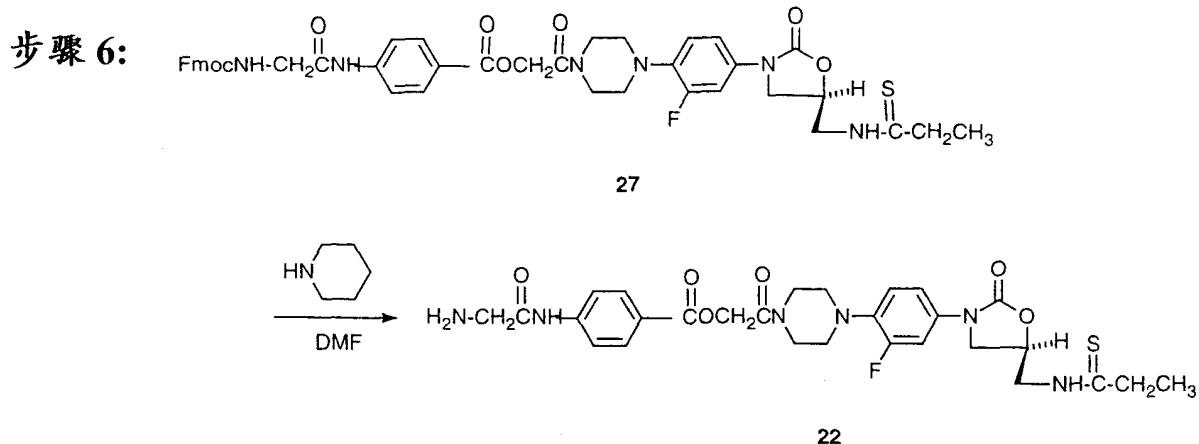


将 23 (1.24g, 2.06mmol)、10%钯碳催化剂(0.51g)、MeOH (75ml) 和 CH_2Cl_2 (75ml)的混合物在 20 psi 的初始压力下氢化 1 小时 50 分钟然后过滤。将滤液浓缩得到 1.08g 的 24。

步骤 3:



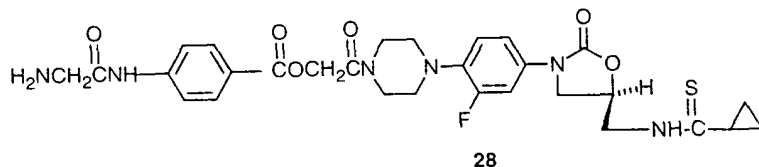
将冰冷的、搅拌中的 24 (0.56g, 0.98mmol)和二异丙基乙基胺 (0.17ml, 0.96mmol)在 THF (20ml)中的混合物在氨气氛下、在 80 秒钟内用 N-Fmoc-甘氨酸(0.336g, 1.06mmol)分批处理并在冰浴中放置 1 小时。补加二异丙基乙基胺(9 μ l)和 N-Fmoc-甘氨酸(0.04g)并继续反应 65 分钟。将混合物真空浓缩并将残余物用 3% MeOH/ CH_2Cl_2 进行硅胶色谱得到 0.80g 的 25。



氮气氛下, 将搅拌中的 27 (0.09g) 的 DMF (1ml) 溶液用哌啶(0.027ml) 处理, 室温搅拌 15 分钟然后真空浓缩。将残余物用 0.4% NH_4OH /4% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 进行硅胶色谱得到标题化合物 22。

HRMS (FAB) $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{FN}_6\text{O}_6\text{S}(\text{M}+\text{H}^+)$ 的计算值 601.2244, 实测值 601.2251。

实施例 12: (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(羟基乙酰基)-1-哌嗪基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]环丙烷硫代甲酰胺 4-(甘氨酸氨基)苯甲酸酯(28)

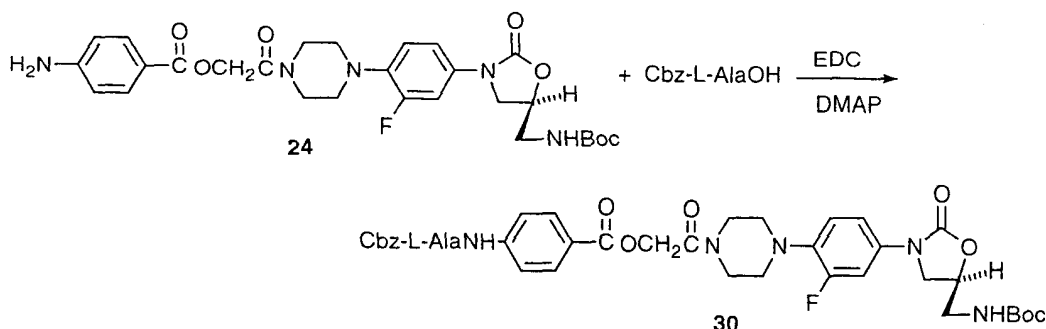


标题化合物 28 按照实施例 11 中关于化合物 22 的描述通过在步骤 5 中用二硫代环丙烷甲酸乙酯代替二硫代丙酸乙酯进行制备, 反应在甲醇中于 45°C 下进行。

HRMS (FAB) $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{FN}_6\text{O}_6\text{S}(\text{M}+\text{H}^+)$ 的计算值 613.2244, 实测值 613.2233。

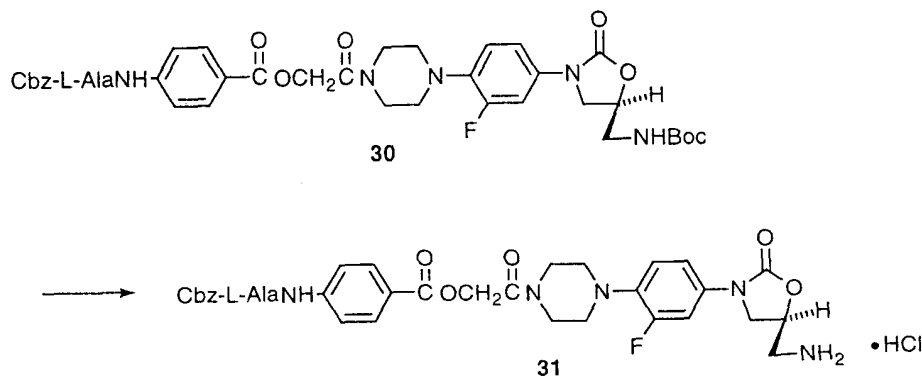
实施例 13: (S)-N-[[3-[3-氟-4-[4-(羟基乙酰基)-1-哌嗪基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]硫代丙酰胺 4-(L-丙氨酸氨基)苯甲酸酯(29)

步骤 1:



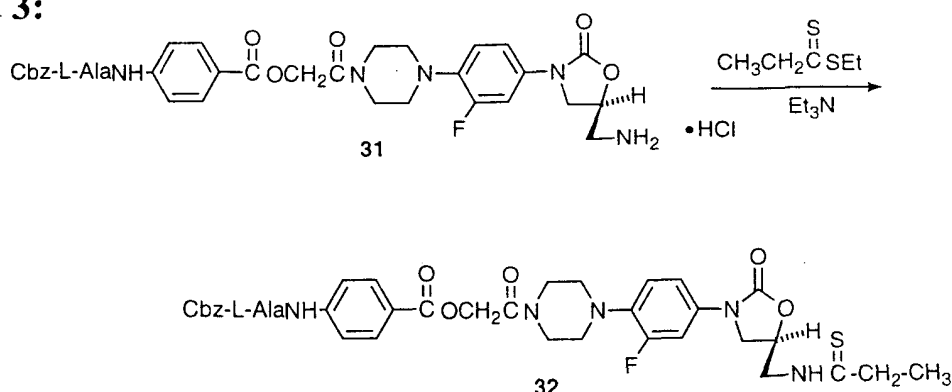
将搅拌中的苄氧羰基-L-丙氨酸(0.48g, 0.0022mol)和 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC, 0.43g, 0.0023mol)在吡啶(15ml)中的混合物在氮气氛下搅拌 5 分钟然后用 4-(二甲基氨基)吡啶(15mg)和 24 (实施例 11, 步骤 2) (1.0g, 0.0018mol)处理。将混合物室温(24℃)搅拌 21 小时, 补加苄氧羰基-L-丙氨酸(0.20g)和 EDC (0.18g), 室温搅拌 6 小时然后于 0℃ 搅拌 72 小时, 然后真空浓缩。将残余物用 2.5% MeOH-CHCl₃ 进行硅胶色谱得到 1.1g 的 30: MS (ES) m/z 777 (M+H⁺), 799 (M+Na⁺)

步骤 2:



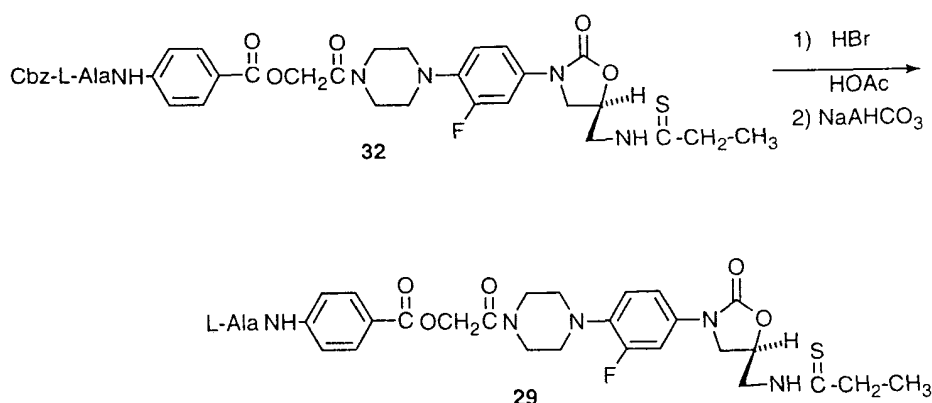
氮气氛下, 将冰冷的、搅拌中的 30 (1.1g)和二氧六环(20ml)的混合物于 3 分钟内用冰冷的 4N 氯化氢的二氧六环溶液(10ml)处理并在冰浴中搅拌 1 小时, 然后 室温搅拌 2 小时 20 分钟。在氮气流下除去过量的氯化氢并将剩余的混合物真空浓缩得到 1.1g 白色固体状的 31: MS (ES) m/z 677 (M+H⁺)。

步骤 3:



将搅拌中的 31 (0.5g)和三乙胺(0.36ml)在甲醇(10ml)中的混合物在氮气气氛下用二硫代丙酸乙酯(0.10ml)处理并在室温下搅拌 1 小时 45 分钟。过滤收集固体并用冷的 MeOH 洗涤得到 0.26g 白色固体状的 32: MS (ES) m/z 749 (M+H⁺)。

步骤 4:



将化合物 32 (0.13g)用 30%溴化氢的乙酸溶液(3.8ml)处理, 室温搅拌 30 分钟然后与 Et₂O (25ml)混合。倾析出上层的液体并将残余物用 Et₂O 洗涤两次, 然后通过过滤进行收集。将固体的水溶液用饱和 NaHCO₃ 水溶液中和(pH 9-10), 过滤收集形成的固体并用水洗涤得到 0.073g 产物。将其与第二次相同的反应得到的产物(0.097g)合并然后用 4% MeOH-0.2% NH₄OH-CH₂Cl₂ 进行硅胶色谱。将得到的产物用 MeOH 结晶得到 0.071g 的 29: mp 220-221 °C. HRMS (FAB) C₂₉H₃₆FN₆O₆S (M+H⁺) 的计算值 615.2401, 实测值 615.2405。