

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D417/10

C07D413/10



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00816044.9

[43] 公开日 2003 年 1 月 15 日

[11] 公开号 CN 1391572A

[22] 申请日 2000. 12. 12 [21] 申请号 00816044.9

[30] 优先权

[32] 1999. 12. 21 [33] US [31] 60/171,916

[86] 国际申请 PCT/US00/32451 2000. 12. 12

[87] 国际公布 WO01/46185 英 2001. 6. 28

[85] 进入国家阶段日期 2002. 5. 22

[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·小海斯特

D·L·阿莱克安德

[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

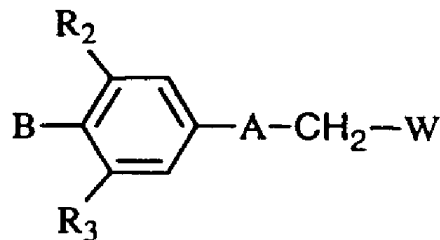
代理人 李华英

权利要求书 9 页 说明书 40 页

[54] 发明名称 含有砒亚氨基官能团的噻唑烷酮

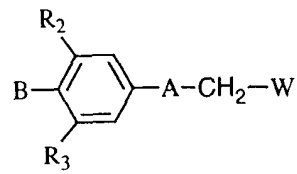
[57] 摘要

本发明提供一种式(I)的化合物或其可药用盐,其中,A 是一种 i、ii、iii 或 iv 的结构;B 是(a)、(b)、(c);W 是 NHC(=X)R₁ 或 -Y-het;条件是当 A 是 iv 的结构时;W 不是 -Y-het;Z 是 S(=O)(=N-R₅);并且 R₂ 和 R₃ 独立地为 H、F、Cl、甲基或乙基;该化合物具有很强的抗革兰氏阳性细菌和革兰氏阴性细菌的活性。



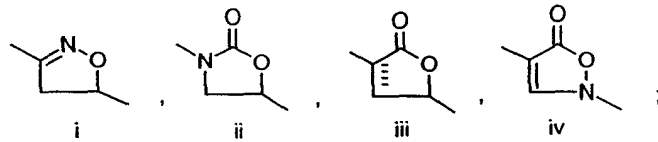
ISSN 1008-4274

1. 一种式 I 的化合物或其可药用盐:

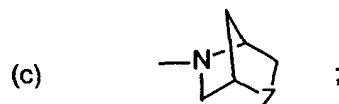
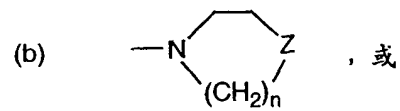
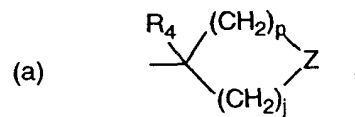


其中:

A 是一种 i、ii、iii 或 iv 的结构:



B 是 (a)、(b) 或 (c):



W是NHC(=X)R₁或-Y-het, 条件是当A是一种iv的结构时,W不是-Y-het;

X是O或S, 条件是当X是O时,B不是亚结构(b);

Y是NH、O或S;

Z是S(=O)(=N-R₅);

R₁是:(a) H、(b)NH₂、(c) NH-C₁₋₄烷基、(d) C₁₋₄烷基、(e) C₂₋₄链烯基、
(f) O-C₁₋₄烷基、(g) S-C₁₋₄烷基、或(h) (CH₂)_pC₃₋₆环烷基;

在每种情况下,R₁中的烷基或环烷基选择性地被一个或多个F、Cl或CN取代;

R₂和R₃独立地为H、F、Cl、甲基或乙基;

R₄是H、CH₃或F;

R₅是:(a) H、(b) C₁₋₄烷基、(c) C(=O)C₁₋₄烷基、(d) C(=O)OC₁₋₄烷基、
(e) C(=O)NHR₆或(f) C(=S)NHR₆;

R₆是H、C₁₋₄烷基或苯基;

在每种情况下,R₅和R₆中的烷基选择性地被一个或多个卤素、CN、NO₂、苯基、C₃₋₆环烷基、OR₇、C(=O)R₇、OC(=O)R₇、C(=O)OR₇、S(=O)_mR₇、S(=O)_mNR₇R₇、NR₇SO₂R₇、NR₇SO₂NR₇R₇、NR₇C(=O)R₇、C(=O)NR₇R₇、NR₇R₇、O或脞取代;

R₇是H、C₁₋₄烷基或苯基;

在每种情况下,苯基选择性地被一个或多个卤素、CN、NO₂、苯基、C₃₋₆环烷基、OR₇、C(=O)R₇、OC(=O)R₇、C(=O)OR₇、S(=O)_mR₇、S(=O)_mNR₇R₇、NR₇SO₂R₇、NR₇SO₂NR₇R₇、NR₇C(=O)R₇、C(=O)NR₇R₇或NR₇R₇取代;

het是一个通过C键合的含有1-4个选自O、S和N的杂原子的5-元杂芳基环,或者是一个通过C键合的含有1-3个氮原子的6-元杂芳基;

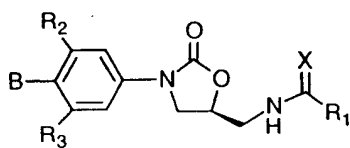
p是0、1或2;

j是1、2、3、4或5, 条件是p+j=2、3、4或5;

m是0、1或2;

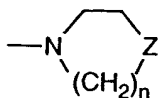
n是2或3; 而结构式iii中的———是一条双键或一条单键。

2. 式I的化合物,它是一种式IA的化合物:



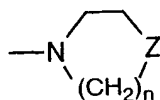
IA.

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 是甲基。
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 2 的化合物, 其中 R_1 是环丙基。
8. 权利要求 2-7 的化合物, 其中 X 是 S 原子。
9. 权利要求 2-7 的化合物, 其中 X 是 O 原子。
10. 权利要求 8 的化合物, 其中 R_2 和 R_3 中的一个为 H, 另一个为 F。
11. 权利要求 9 的化合物, 其中 R_2 和 R_3 中的一个为 H, 另一个为 F。
12. 权利要求 8 的化合物, 其中 R_4 是 H。
13. 权利要求 9 的化合物, 其中 R_4 是 H。
14. 权利要求 8 的化合物, 其中结构 B 是



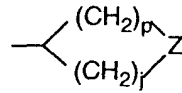
其中 Z 是 $S(=O)$ ($=NR_5$)。

15. 权利要求 9 的化合物, 其中结构 B 是



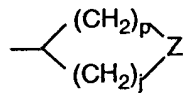
其中 Z 是 S(=O) (=NR₅)。

16. 权利要求 8 的化合物, 其中结构 B 是



其中 Z 是 S(=O) (=NR₅)。

17. 权利要求 8 的化合物, 其中结构 B 是



其中 Z 是 S(=O) (=NR₅)。

18. 权利要求 15-18 的化合物, 其中 R₅ 是 H。

19. 权利要求 15-18 的化合物, 其中 R₅ 是选择性地被 OH 取代的 C₁₋₄ 烷基; 或者是被 C(=O)NHC₁₋₄ 烷基、C(=O)NH₂ 或苯基取代的 C₁₋₄ 烷基, 其中苯基选择性地被 OH、甲基、NO₂、CF₃ 或 CN 取代。

20. 权利要求 20 的化合物, 其中 R₅ 是甲基或乙基。

21. 权利要求 20 的化合物, 其中 R₅ 是被苯基取代的 C₁₋₄ 烷基, 其中苯基选择性地被 NO₂ 取代。

22. 权利要求 15-18 的化合物, 其中 R₅ 是 C(=O)C₁₋₄ 烷基、C(=O)OC₁₋₄ 烷基、C(=O)NH₂ 或 C(=O)NHC₁₋₄ 烷基。

23. 权利要求 23 的化合物, 其中 R₅ 是 C(=O)NHCH₃ 或 C(=O)NHCH₂CH₃。

24. 权利要求 15-18 的化合物, 其中 R₅ 是 C(=O)CH₃。

25. 权利要求 15-18 的化合物, 其中 R₅ 是 C(=O)OCH₃。

26. 权利要求 2 的化合物, 它是:

(1) N-({(5S)-3-[3-氟-4-(1-亚氨基-1-氧桥-1λ⁴, 4-噻嗪烷-4-基)苯

- 基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)硫代乙酰胺、
- (2) N-({(5S)-3-[3-氟-4-(1-亚氨基-1-氧桥-1 λ^4 ,4-噻嗪烷-4-基)苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)硫代丙酰胺、
- (3) N-({(5S)-3-[3-氟-4-(1-亚氨基-1-氧桥-1 λ^4 ,4-噻嗪烷-4-基)苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)环丙烷硫代甲酰胺、
- (4) N-({(5S)-3-[3-氟-4-(1-亚氨基-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)乙酰胺(E)异构体、
- (5) N-({(5S)-3-[3-氟-4-(1-亚氨基-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)硫代乙酰胺(E)异构体、
- (6) N-({(5S)-3-[3-氟-4-(1-亚氨基-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)硫代丙酰胺(E)异构体、
- (7) N-({(5S)-3-[3-氟-4-(1-亚氨基-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)环丙烷硫代甲酰胺(E)异构体、
- (8) N-({(5S)-3-[3-氟-4-(1-亚氨基-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)乙酰胺(Z)异构体、
- (9) N-({(5S)-3-[3-氟-4-(1-亚氨基-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)硫代乙酰胺(Z)异构体、
- (10) N-({(5S)-3-[3-氟-4-(1-亚氨基-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)硫代丙酰胺(Z)异构体、
- (11) N-({(5S)-3-[3-氟-4-(1-亚氨基-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)环丙烷硫代甲酰胺(Z)异构体、
- (12) N-({(5S)-3-[3-氟-4-[1-(乙酰基亚氨基)-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基]苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)乙酰胺(Z)异构体、
- (13) N-({(5S)-3-[3-氟-4-[1-(甲基亚氨基)-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基]苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)硫代丙酰胺(Z)异构体、
- (14) N-({(5S)-3-[3-氟-4-[1-(乙酰基亚氨基)-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基]苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)硫代丙酰胺(Z)异构体、
- (15) N-({(5S)-3-[3-氟-4-[1-(乙基亚氨基)-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基]苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)硫代丙酰胺(Z)异构体、

- (16) N-({(5S)-3-[3-氟-4-[1-[(苄基)亚氨基]-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基]苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)硫代丙酰胺(Z)异构体、
- (17) N-({(5S)-3-[3-氟-4-[1-[(3-苄基丙基)亚氨基]-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基]苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)硫代丙酰胺(Z)异构体、
- (18) N-({(5S)-3-[3-氟-4-(1-[(甲基氨基)羰基]亚氨基)-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)硫代丙酰胺(Z)异构体、
- (19) N-({(5S)-3-[3-氟-4-(1-[(甲氧基羰基)亚氨基]-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)硫代丙酰胺(Z)异构体、
- (20) N-({(5S)-3-[3-氟-4-(1-[(乙氧基羰基)甲基]亚氨基)-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)硫代丙酰胺(Z)异构体、
- (21) N-({(5S)-3-[3-氟-4-(1-[[[(4-硝基苯基)氨基]羰基]亚氨基)-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)硫代丙酰胺(Z)异构体、
- (22) N-({(5S)-3-[3-氟-4-[1-[(氨基羰基)亚氨基]-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)硫代丙酰胺(Z)异构体、
- (23) N-({(5S)-3-[3-氟-4-(1-[[[(氨基羰基)甲基]亚氨基]-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)硫代丙酰胺(Z)异构体、
- (24) N-({(5S)-3-[3-氟-4-[1-[(2-羟基乙基)亚氨基]-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)硫代丙酰胺(Z)异构体、
- (25) N-[(5S)-3-{3-氟-4-[1-(甲基亚氨基)-1-氧桥-1 λ^4 ,4-噻嗪烷-4-基]苯基}-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基)硫代丙酰胺、
- (26) N-[(5S)-3-{3-氟-4-[1-(甲基亚氨基)-1-氧桥-1 λ^4 ,4-噻嗪烷-4-

基]苯基}-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基)环丙烷硫代甲酰胺、

(27) N-(((5S)-3-{3-氟-4-(1-[(甲氧基羰基)亚氨基]-1-氧桥-1 λ^4 ,4-噻嗪烷-4-基]苯基}-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基)硫代丙酰胺、

(28) N-(((5S)-3-{3-氟-4-(1-[(甲氧基羰基)亚氨基]-1-氧桥-1 λ^4 ,4-噻嗪烷-4-基]苯基}-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基)环丙烷硫代甲酰胺、

(29) N-(((5S)-3-[3-氟-4-[1-(甲基亚氨基)-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基]苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基)环丙烷硫代甲酰胺(Z)异构体、

(30) N-(((5S)-3-{3-氟-4-[1-[(甲氧基羰基)亚氨基]-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基]苯基}-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基)环丙烷硫代甲酰胺(Z)异构体、

(31) N-(((5S)-3-{3-氟-4-[1-(甲基亚氨基)-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基]苯基}-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基)环丙烷硫代甲酰胺(E)异构体、

(32) N-(((5S)-3-{3-氟-4-[1-(甲基亚氨基)-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基]苯基}-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基)硫代丙酰胺(E)异构体、

(33) N-(((5S)-3-{3-氟-4-[1-[[苯基甲氧基)羰基]亚氨基]-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基]苯基}-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺(Z)异构体或

(34) N-(((5S)-3-[3-氟-4-(1-{[(苄基氨基)羰基]亚氨基}-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基]苯基}-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺(Z)异构体。

27. 权利要求2的化合物,它是:

(1) N-(((5S)-3-[3-氟-4-(1-亚氨基-1-氧桥-1 λ^4 ,4-噻嗪烷-4-基)苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基)硫代乙酰胺、

(2) N-(((5S)-3-[3-氟-4-(1-亚氨基-1-氧桥-1 λ^4 ,4-噻嗪烷-4-基)苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基)硫代丙酰胺、

(3) N-(((5S)-3-[3-氟-4-(1-亚氨基-1-氧桥-1 λ^4 ,4-噻嗪烷-4-基)苯

基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)环丙烷硫代甲酰胺、

(4) N-({(5S)-3-[3-氟-4-(1-亚氨基-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)硫代乙酰胺(Z)异构体、

(5) N-({(5S)-3-[3-氟-4-(1-亚氨基-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)硫代丙酰胺(Z)异构体或

(6) N-({(5S)-3-[3-氟-4-(1-亚氨基-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)环丙烷硫代甲酰胺(Z)异构体。

28. 权利要求2的化合物,它是:

(1) N-({(5S)-3-[3-氟-4-[1-(甲基亚氨基)-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基]苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)硫代丙酰胺(Z)异构体、

(2) N-({(5S)-3-[3-氟-4-[1-(乙酰基亚氨基)-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基]苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)硫代丙酰胺(Z)异构体、

(3) N-({(5S)-3-[3-氟-4-(1-[(甲氧基羰基)亚氨基]-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)硫代丙酰胺(Z)异构体、

(4) N-({(5S)-3-[3-氟-4-(1-[[[(4-硝基苯基)氨基]羰基]亚氨基]-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)硫代丙酰胺(Z)异构体、

(5) N-({(5S)-3-[3-氟-4-[1-(甲基亚氨基)-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基]苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)环丙烷硫代甲酰胺(Z)异构体或

(6) N-[(5S)-3-{3-氟-4-[1-[(甲氧基羰基)亚氨基]-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基]苯基}-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基]环丙烷硫代甲酰胺(Z)异构体。

29. 权利要求2的化合物,它是:

(1) N-({(5S)-3-[3-氟-4-[1-(甲基亚氨基)-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基]苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)硫代丙酰胺(Z)异构体、

(2) N-({(5S)-3-[3-氟-4-[1-(乙基亚氨基)-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基]苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)硫代丙酰胺(Z)异构体、

(3) N-({(5S)-3-[3-氟-4-(1-{{[(甲基氨基)羰基]亚氨基}-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)硫代丙酰胺 (Z) 异构体、

(4) N-[(5S)-3-{3-氟-4-[1-(甲基亚氨基)-1-氧桥-1 λ^4 ,4-噻喃-4-基]苯基}-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基)硫代丙酰胺或

(5) N-[(5S)-3-{3-氟-4-[1-(甲基亚氨基)-1-氧桥-1 λ^4 ,4-噻喃-4-基]苯基}-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基]环丙烷硫代甲酰胺。

30. 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。

31. 权利要求 30 的用途,其中通过口服、非肠胃给药方式、透皮给药或局部给药方式以药物组合物形式施用所说的式 I 化合物。

32. 权利要求 30 的用途,其中以大约 0.1-100mg/kg 体重/天的剂量施用所说的化合物。

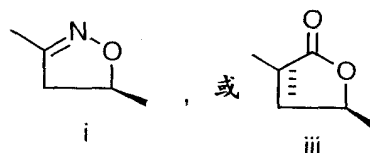
33. 权利要求 30 的用途,其中以大约 1-50mg/kg 体重/天的剂量施用所说的化合物。

34. 权利要求 30 的治疗微生物感染的用途,其中感染是皮肤感染。

35. 权利要求 30 的治疗微生物感染的用途,其中感染是眼睛感染。

36. 一种药物组合物,包含一种权利要求 1 的化合物和一种药学上可接受的载体。

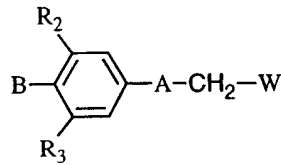
37. 权利要求 1 的化合物,其中结构 i 或 iii 是



PCT 公开号 W000/10566 公开了可用作抗菌剂的异噁唑烷酮。

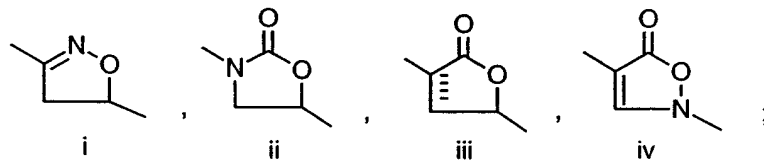
发明概述

本发明提供一种式 I 的化合物或其可药用盐：

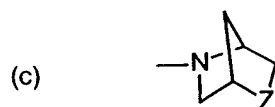
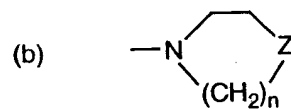
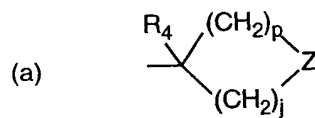


其中：

A 是一种 i、ii、iii 或 iv 的结构：



B 是 (a)、(b) 或 (c)：



含有砒亚氨基官能团的噁唑烷酮

发明领域

本发明涉及含有砒亚氨基官能团的新的噁唑烷酮及其制备方法。这些化合物具有很强的抗革兰氏阳性细菌和革兰氏阴性细菌的活性。

发明背景

噁唑烷酮抗菌剂是一类新的合成杀菌剂,对人兽的许多病原菌都具有很强的活性,这些病原菌包括革兰氏阳性需氧细菌例如多重耐药的葡萄球菌和链球菌、厌氧菌例如拟杆菌属和梭菌属以及耐酸菌例如结核分枝杆菌和鸟分枝杆菌。

然而,有用水平的噁唑烷酮一般对需氧的革兰氏阴性细菌没有活性。因此,这些噁唑烷酮抗菌剂的用途局限于由革兰氏阳性细菌引起的感染。相应地,本发明的目的是提供具有更加广谱的抗菌活性(包括具有抗需氧革兰氏阴性细菌活性)的药物化合物。我们现在发现本发明的噁唑烷酮将作用菌谱增大到包括革兰氏阴性细菌(例如流感嗜血杆菌和粘膜炎莫拉氏菌)。

公开的信息

美国专利号 5,688,792 公开了可用作抗菌剂的取代的噁嗪和噁嗪噁唑烷酮。

PCT 国际公开号 W098/54161 公开了具有硫代羰基官能团的噁唑烷酮抗菌剂。

美国专利号 5,968,962 和 PCT 国际公开号 W099/29688 公开了含有一个通过 C-C 键与 4-8 元杂环键合的苯基噁唑烷酮。

美国专利号 5,952,324 公开了可用作抗菌剂的双环噁嗪和噁嗪噁唑烷酮。

PCT 公开号 W099/64416、W099/64417 和 W000/21960 公开了可用作抗菌剂的噁唑烷酮衍生物。

W 是 $\text{NHC}(=\text{X})\text{R}_1$ 或 $-\text{Y-het}$; 条件是当 A 是一种 iv 的结构时, W 不是 $-\text{Y-het}$;

X 是 O 或 S; 条件是当 X 是 O 时, B 不是亚结构 (b);

Y 是 NH、O 或 S;

Z 是 $\text{S}(=\text{O})(=\text{N}-\text{R}_5)$;

R_1 是: (a) H、(b) NH_2 、(c) NHC_{1-4} 烷基、(d) 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) $(\text{CH}_2)_p\text{C}_{3-6}$ 环烷基;

在每种情况下, R_1 中的烷基或环烷基选择性地被一个或多个 F、Cl 或 CN 取代;

R_2 和 R_3 独立地为 H、F、Cl、甲基或乙基;

R_4 是 H、 CH_3 或 F;

R_5 是: (a) H、(b) C_{1-4} 烷基、(c) $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ 烷基、(d) $\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-4}$ 烷基、(e) $\text{C}(=\text{O})\text{NHR}_6$ 或 (f) $\text{C}(=\text{S})\text{NHR}_6$;

R_6 是 H、 C_{1-4} 烷基或苯基;

在每种情况下, R_5 和 R_6 中的烷基选择性地被一个或多个卤素、CN、 NO_2 、苯基、 C_{3-6} 环烷基、 OR_7 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}_7$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_7$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_7$ 、 $\text{S}(=\text{O})_m\text{R}_7$ 、 $\text{S}(=\text{O})_m\text{NR}_7\text{R}_7$ 、 $\text{NR}_7\text{SO}_2\text{R}_7$ 、 $\text{NR}_7\text{SO}_2\text{NR}_7\text{R}_7$ 、 $\text{NR}_7\text{C}(=\text{O})\text{R}_7$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_7\text{R}_7$ 、 NR_7R_7 、O 或脞取代;

R_7 是 H、 C_{1-4} 烷基或苯基;

在每种情况下, 苯基选择性地被一个或多个卤素、CN、 NO_2 、苯基、 C_{3-6} 环烷基、 OR_7 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}_7$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_7$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_7$ 、 $\text{S}(=\text{O})_m\text{R}_7$ 、 $\text{S}(=\text{O})_m\text{NR}_7\text{R}_7$ 、 $\text{NR}_7\text{SO}_2\text{R}_7$ 、 $\text{NR}_7\text{SO}_2\text{NR}_7\text{R}_7$ 、 $\text{NR}_7\text{C}(=\text{O})\text{R}_7$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_7\text{R}_7$ 或 NR_7R_7 取代;

het 是一个通过 C 键合的含有 1-4 个选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-元杂芳基环, 或者是一个通过 C 键合的含有 1-3 个氮原子的 6-元杂芳基环;

p 是 0、1 或 2;

j 是 1、2、3、4 或 5, 条件是 $p+j=2、3、4$ 或 5;

m 是 0、1 或 2;

n 是 2 或 3; 而结构式 iii 中的 是一条双键或一条单键。

本发明的另一个方面还提供:

一种包含一种式 I 的化合物或其可药用盐和一种可药用载体的药

物组合物；

一种通过给需要治疗的主体服用治疗有效量的式 I 化合物或其可药用盐来治疗人或其它温血动物的革兰氏阳性细菌感染的方法；以及

一种通过给需要治疗的主体服用治疗有效量的式 I 化合物或其可药用盐来治疗人或其它温血动物的革兰氏阴性细菌感染的方法。

本发明还提供可用于制备式 I 化合物的一些新的中间体和方案。

发明的详细描述

如果没有其它描述的话，则使用下列定义：

术语烷基、链烯基等是指直链和支链烷基基团，但是就单个的基团来说，例如“丙基”仅仅包括直链基团，带支链的异构体例如“异丙基”是特指的。

各种含烃基团的碳原子含量用指定该基团中碳原子的最小和最大数目的前缀表示，即前缀 C_{i-j} 表示一个包含整数“i”至整数“j”（包括端值在内）个碳原子的基团。例如， C_{1-7} 烷基是指含有 1 至 7（包括端值在内）个碳原子的烷基。

术语“卤素”是指 F、Cl、Br 或 I。

术语“het”是指通过 C 键合的含有 1-4 个选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-元杂芳基环或通过 C 键合的含有 1-3 个氮原子的 6-元杂芳基环。

“het”的例子包括吡啶、噻吩、咪唑、吡唑、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-哒嗪基、4-哒嗪基、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-噁噻唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、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-咪唑基、3-咪唑基、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-噁噻唑-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-噁二唑基、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。

哺乳动物是指人或动物。

本发明的化合物一般按照 IUPAC 或 CAS 命名系统命名。可以使用本领域普通技术人员熟知的缩写(例如“Ph”代表苯基,“Me”代表甲基,“Et”代表乙基,“h”代表小时,而“rt”代表室温)。

下面列出的基团、取代基和范围的具体的和优选的数值仅仅是用于说明,它们不排除基团和取代基的定义范围内的其它定义值。

具体地,烷基代表直链的和支链的基团,但是针对单个的基团例如“丙基”仅仅包括直链基团,带支链的异构体例如“异丙基”是特指的。具体地, C_{1-4} 烷基可以是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基及其异构体。

具体地, 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。 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。

A 的一个具体值是前面所定义的结构 ii。

X 的一个具体值是 S。

X 的一个具体值是 O。

R_1 的一个具体值是 C_{1-4} 烷基。

R_1 的一个更为具体的值是甲基或乙基。

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 的一个具体值是它们独立地为 H 或 F。

R_2 和 R_3 的一个具体值是它们中的一个为 H 而另一个为 F。

R_4 的一个具体值是 H 或 CH_3 。

R_5 的一个具体值是 H。

R_5 的一个具体值是选择性地被 OH 取代的 C_{1-4} 烷基。

R_5 的一个具体值是甲基或乙基。

R_5 的一个具体值是选择性地被 $C(=O)NHC_{1-4}$ 烷基或 $C(=O)NH_2$ 取代的 C_{1-4} 烷基。

R_5 的一个具体值是被苯基取代的 C_{1-4} 烷基, 其中苯基选择性地被 OH、甲基、 NO_2 、 CF_3 或 CN 取代。

R_5 的一个具体值是被苯基取代的 C_{1-4} 烷基, 其中苯基选择性地被 NO_2 取代。

R_5 的一个具体值是 $C(=O)NH_2$ 或 $C(=O)NHC_{1-4}$ 烷基。

R_5 的一个具体值是 $C(=O)NHCH_3$ 或 $C(=O)NHCH_2CH_3$ 。

R_5 的一个具体值是 $C(=O)C_{1-4}$ 烷基。

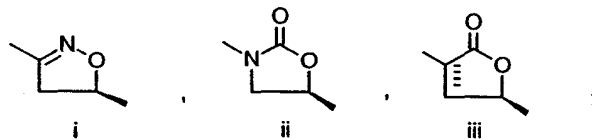
R_5 的一个具体值是 $C(=O)CH_3$ 。

R_5 的一个具体值是 $C(=O)OC_{1-4}$ 烷基。

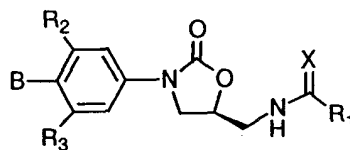
R_5 的一个具体值是 $C(=O)OCH_3$ 。

het 的一个具体值是异噁唑-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。

优选的本发明的化合物是其中结构 i、ii 或 iii 具有一种下列的旋光构型的那些化合物:



更优选的本发明的化合物是下式 IA 的化合物:



IA

按照 Cahn-Ingold-Prelog 命名系统, 这些绝对构型被称为 (S)-构型。本领域技术人员将会明白, 本发明的化合物可以含有其它的手性中心, 并且可以以旋光活性体和外消旋体形式被分离出来。本发明包括本发明化合物的任何外消旋体、旋光活性体、互变异构体或其立体异构体或混合物。

本发明的化合物的例子有:

- (1) N-({(5S)-3-[3-氟-4-(1-亚氨基-1-氧桥-1 λ^4 , 4-噻嗪烷-4-基)苯基]-2-氧代-1, 3-噁唑烷-5-基}甲基)硫代乙酰胺、
- (2) N-({(5S)-3-[3-氟-4-(1-亚氨基-1-氧桥-1 λ^4 , 4-噻嗪烷-4-基)苯基]-2-氧代-1, 3-噁唑烷-5-基}甲基)硫代丙酰胺、
- (3) N-({(5S)-3-[3-氟-4-(1-亚氨基-1-氧桥-1 λ^4 , 4-噻嗪烷-4-基)苯基]-2-氧代-1, 3-噁唑烷-5-基}甲基)环丙烷硫代甲酰胺、
- (4) N-({(5S)-3-[3-氟-4-(1-亚氨基-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-1, 3-噁唑烷-5-基}甲基)乙酰胺 (E) 异构体、
- (5) N-({(5S)-3-[3-氟-4-(1-亚氨基-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-1, 3-噁唑烷-5-基}甲基)硫代乙酰胺 (E) 异构体、
- (6) N-({(5S)-3-[3-氟-4-(1-亚氨基-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-1, 3-噁唑烷-5-基}甲基)硫代丙酰胺 (E) 异构体、
- (7) N-({(5S)-3-[3-氟-4-(1-亚氨基-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-1, 3-噁唑烷-5-基}甲基)环丙烷硫代甲酰胺 (E) 异构体、
- (8) N-({(5S)-3-[3-氟-4-(1-亚氨基-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-1, 3-噁唑烷-5-基}甲基)乙酰胺 (Z) 异构体、
- (9) N-({(5S)-3-[3-氟-4-(1-亚氨基-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-1, 3-噁唑烷-5-基}甲基)硫代乙酰胺 (Z) 异构体、
- (10) N-({(5S)-3-[3-氟-4-(1-亚氨基-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-1, 3-噁唑烷-5-基}甲基)硫代丙酰胺 (Z) 异构体、
- (11) N-({(5S)-3-[3-氟-4-(1-亚氨基-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-1, 3-噁唑烷-5-基}甲基)环丙烷硫代甲酰胺 (Z) 异构体、
- (12) N-({(5S)-3-[3-氟-4-[1-(乙酰基亚氨基)-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃

- 4-基]苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)乙酰胺(Z)异构体、
- (13) N-((5S)-3-[3-氟-4-[1-(甲基亚氨基)-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基]苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)硫代丙酰胺(Z)异构体、
- (14) N-((5S)-3-[3-氟-4-[1-(乙酰基亚氨基)-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基]苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)硫代丙酰胺(Z)异构体、
- (15) N-((5S)-3-[3-氟-4-[1-(乙基亚氨基)-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基]苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)硫代丙酰胺(Z)异构体、
- (16) N-((5S)-3-[3-氟-4-[1-[(苄基)亚氨基]-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基]苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)硫代丙酰胺(Z)异构体、
- (17) N-((5S)-3-[3-氟-4-[1-[(3-苯基丙基)亚氨基]-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基]苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)硫代丙酰胺(Z)异构体、
- (18) N-((5S)-3-[3-氟-4-(1-[(甲基氨基)羰基]亚氨基)-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)硫代丙酰胺(Z)异构体、
- (19) N-((5S)-3-[3-氟-4-(1-[(甲氧基羰基)亚氨基]-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)硫代丙酰胺(Z)异构体、
- (20) N-((5S)-3-[3-氟-4-(1-[(乙氧基羰基)甲基]亚氨基)-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)硫代丙酰胺(Z)异构体、
- (21) N-((5S)-3-[3-氟-4-(1-[[4-硝基苯基]氨基]羰基]亚氨基)-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)硫代丙酰胺(Z)异构体、
- (22) N-((5S)-3-[3-氟-4-[1-[(氨基羰基)亚氨基]-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)硫代丙酰胺(Z)异构体、
- (23) N-((5S)-3-[3-氟-4-(1-[[氨基羰基]甲基]亚氨基)-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)硫代丙酰胺

(Z) 异构体、

(24) N-({(5S)-3-[3-氟-4-[1-[(2-羟基乙基)亚氨基]-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基]苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)硫代丙酰胺 (Z) 异构体、

(25) N-[(5S)-3-{3-氟-4-[1-(甲基亚氨基)-1-氧桥-1 λ^4 ,4-噻喃烷-4-基]苯基}-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基]硫代丙酰胺、

(26) N-[(5S)-3-{3-氟-4-[1-(甲基亚氨基)-1-氧桥-1 λ^4 ,4-噻喃烷-4-基]苯基}-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基]环丙烷硫代甲酰胺、

(27) N-[(5S)-3-{3-氟-4-[1-[(甲氧基羰基)亚氨基]-1-氧桥-1 λ^4 ,4-噻喃烷-4-基]苯基}-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基]硫代丙酰胺、

(28) N-[(5S)-3-{3-氟-4-[1-[(甲氧基羰基)亚氨基]-1-氧桥-1 λ^4 ,4-噻喃烷-4-基]苯基}-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基]环丙烷硫代甲酰胺、

(29) N-[(5S)-3-[3-氟-4-[1-(甲基亚氨基)-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基]苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基]环丙烷硫代甲酰胺 (Z) 异构体、

(30) N-[(5S)-3-{3-氟-4-[1-[(甲氧基羰基)亚氨基]-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基]苯基}-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基]环丙烷硫代甲酰胺 (Z) 异构体、

(31) N-[(5S)-3-{3-氟-4-[1-(甲基亚氨基)-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基]苯基}-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基]环丙烷硫代甲酰胺 (E) 异构体、

(32) N-[(5S)-3-{3-氟-4-[1-(甲基亚氨基)-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基]苯基}-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基]硫代丙酰胺 (E) 异构体、

(33) N-[(5S)-3-{3-氟-4-[1-[[苯基甲氧基]羰基]亚氨基]-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基]苯基}-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基]乙酰胺 (Z) 异构体、

(34) N-({(5S)-3-[3-氟-4-(1-{[(苄基氨基)羰基]亚氨基}-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基]苯基)-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)乙酰胺 (Z)

异构体。

下列方案描述了制备本发明的化合物的方法。所有的原料都是按照这些方案中描述的方法或者按照有机化学领域的普通技术人员熟知的方法制备的。方案中所用的参数按照下列或权利要求书中所定义。

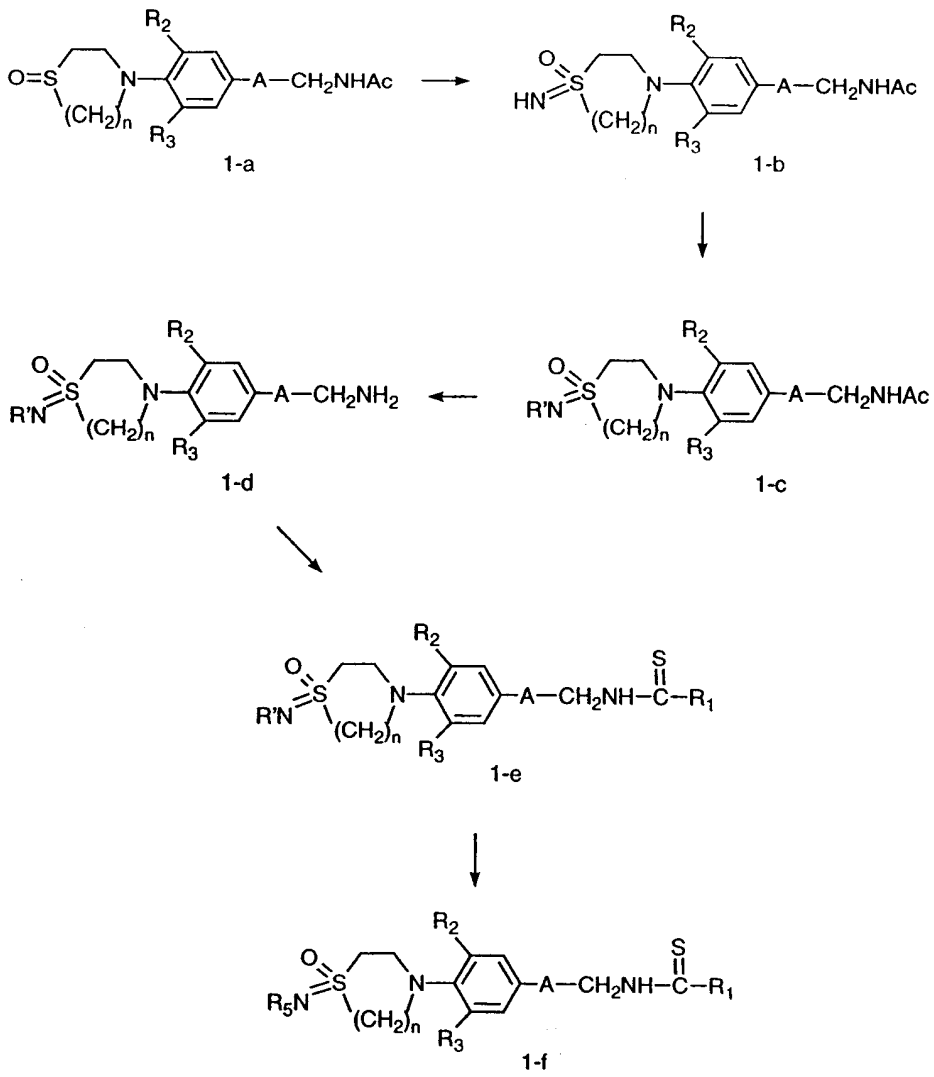
在方案 I 中, 原料 1-a 可以按照专利 US5, 688, 792 或 PCT 国际公开号 W098/54161 中描述的方法制备。使 1-a 的化合物与叠氮化钠在焦磷酸中在大约 40-70℃ 的温度下反应, 得到化合物 1-b。通过使用 Leuckart-Wallach 或 Eschweiler-Clarcker 的反应条件, 使化合物 1-b 与醛或酮和甲酸反应, 可以把化合物 1-b 烷基化而得到 1-c ($R' = C_{1-4}$ 烷基)。在本发明的制备例 3 中详细描述了用于使化合物 1-b 甲基化的该方法。在用于这种烷基化的另一种方法中, 使一种 1-b 或 1-e ($R' = H$) 的化合物与一种醛或酮、三乙基硅烷和三氟乙酸反应。多聚甲醛是一种可用于该反应的方便的甲醛来源, 也可以使用被保护成缩醛的醛。可以使用溶剂例如甲苯、二氯甲烷、THF, 优选乙腈, 根据溶剂的不同, 可以使用 10-120℃ 范围内的温度。在实施例 13 和 16 中详细描述了这种方法。在该反应中, 也可以使用含有各种官能团的醛, 例如在实施例 20 中使用了乙醛酸乙酯。可以用硼氢化锂把该实施例中制备的酯还原为醇(实施例 24) 或者用氢氧化铵把它转变为酰胺(实施例 23)。通过使用一种能在后续步骤中除去的氨基保护基例如苯甲氧基羰基或叔丁氧基羰基, 可以得到其中 R_5 为被 NH_2 或 NH -烷基取代的 C_{1-4} 烷基的化合物。通过对这种还原性的烷基化方法作适当改进, 可以得到其中 R_5 为取代的烷基的其它化合物。

在一种溶剂(例如甲醇)中在回流温度下, 用盐酸把乙酰胺 1-c 水解为相应的胺, 1-d。用合适的二硫代酯和叔胺碱(例如三乙胺)把胺酰化, 得到相应的化合物 1-e。溶剂例如二氯甲烷、THF 或者优选甲醇以及 24℃ 至溶剂的回流温度范围内的温度适用于该反应。其它硫代羰基化合物 1-e 的制备方法描述在 PCT 国际公开号 W098/54161 中。当 R' 是 H 时, 可以把 1-e 转变为在砷亚胺的氮原子上还含有其它官能团的化合物 1-f。与酰氯或酸酐在溶剂(例如吡啶)中在大约 24-100℃ 的温度

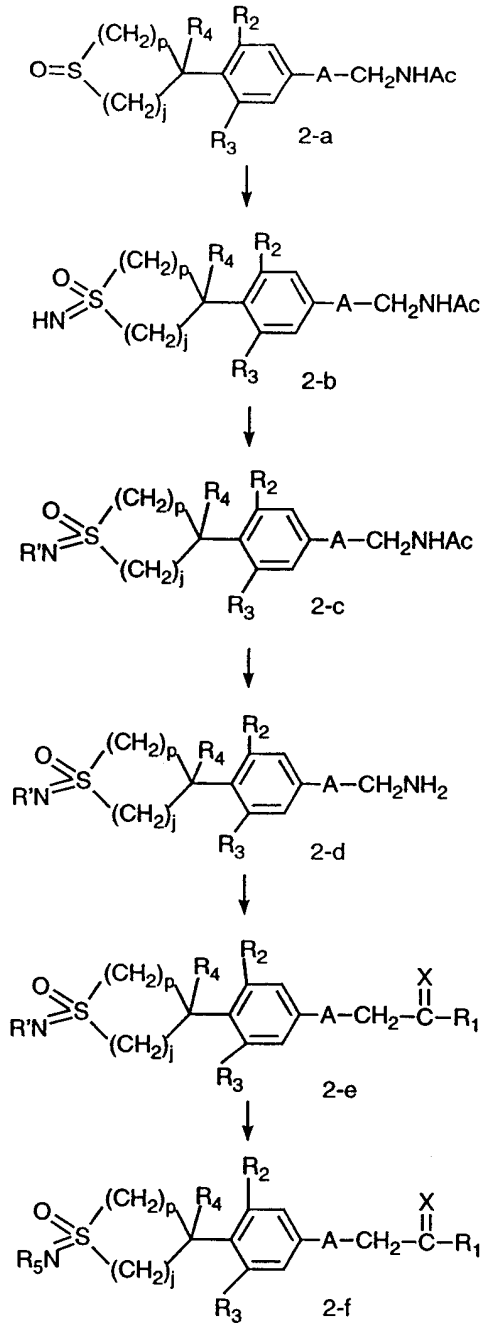
下反应,得到相应的酰基衍生物(R_5 是 $C(=O)C_{1-4}$ 烷基)。也可以使用酸酐/相应的羧酸作为溶剂,例如在制备例2中使用乙酸酐/乙酸。氨基甲酸酯(R_5 为 $C(=O)OC_{1-4}$ 烷基)是通过使1-e(R' 为H)与合适的氯代甲酸烷基酯在吡啶中在 $0^{\circ}C-100^{\circ}C$ 下反应而制得的。另外,可以使用4-(二甲基氨基)吡啶来催化该反应,如实施例19中所述。烷基脲和烷基硫代脲(R_6 为 C_{1-4} 烷基)是通过在大约 $30-100^{\circ}C$ 的温度下把1-e(R' 为H)与合适的异氰酸烷基酯或异硫代氰酸烷基酯一起温热而制得的。DMF是该反应的优选溶剂。其中 R_6 为苯基或取代的苯基的化合物按照相似的方式制备。其中 R_6 是H的化合物是通过使1-e(R' 为H)与氰酸钠或硫代氰酸钠在乙酸中在大约 $24-100^{\circ}C$ 的温度下反应而制得的。为了制备其中X为O的化合物,可以用合适的羰基衍生物例如酸酐、氯代甲酸烷基酯、异氰酸烷基酯和氰酸钠在乙酸溶液中把胺1-d酰化。其中B为亚结构(c)的式(I)化合物可以按照方案I中所示的方法,使用原料亚砷来进行制备。亚砷可以按照专利US5,952,324中公开的方法制备。

方案II详细描述了化合物2-e和2-f的制备。原料2-a可以按照专利US5,968,962、PCT国际公开号W099/29688和PCT国际公开号W098/54161中所述的方法制备。在这一系列化合物中,亚砷可以与连接的苯环基团呈顺式或反式。化合物2-a与0-1,3,5-三甲基苯基磺酰基羟胺(MSH)进行反应,产物2-b中保留了亚砷的立体构型。该反应通常在室温下在溶剂(例如二氯甲烷)中进行。然后按照方案I中所述的相应步骤进行方案II的后续反应。其中X=O的化合物2-e是通过用合适的羰基衍生物(例如酸酐、氯代甲酸烷基酯、异氰酸烷基酯和氰酸钠)在乙酸溶液中把化合物2-d酰化而制得的。

方案 I



方案 II



本发明的药物组合物可以通过使用标准的技术和常规技术,把本发明的式 I 化合物与一种固态或液体的药学上可接受的载体以及选择性使用的药学上可接受的助剂和赋形剂一起混合而制得。固体形式的组合物包括粉末、片剂、可分散的颗粒、胶囊、扁囊剂和栓剂。固体载体可以是至少一种,其也可以用作稀释剂、调味剂、增溶剂、润滑剂、悬浮剂、粘合剂、片剂崩解剂和胶囊形成剂的物质。惰性的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、纤维材料、低熔点蜡、可可油等。液体形式的组合物包括溶液、悬浮液和乳液。例如,可以提供选择性地包含合适的常用着色剂、调味剂、稳定剂和增稠剂的本发明的化合物在水和水-丙二醇以及水-聚乙二醇体系中的溶液。

优选地,使用常规技术以包含有效量的或合适量的活性组分(即本发明的式 I 化合物)的单剂量形式提供药物组合物。

药物组合物及其单剂量药剂中活性组分(即本发明的式 I 化合物)的数量可以根据特定的用途、具体化合物的药效和所要的浓度而在很宽的范围内变化和调整。一般地,活性组分的数量将是组合物重量的 0.5%-90%。

在用于治疗或抵抗温血动物的细菌感染时,可以通过口服、局部给药、透皮给药和/或非肠胃给药方式,以一定的剂量服用化合物或其药物组合物来达到并且维持一定的浓度,即使动物的血液中活性组分达到一定的数量或水平使得这种治疗具有有效的抗菌效果。一般地,活性组分的这种有效的抗菌剂量大约为 0.1-100,更优选大约为 1.0-50mg/kg/体重/天。应当明白,剂量可以根据病人的需要、被治疗的细菌感染的严重程度和所用的具体化合物而变化。也应当明白,为了迅速地达到所要的血液水平,可以把初始给药剂量增大到上述剂量的上限以上,或者初始剂量可以小于最佳剂量,并且在治疗期间,根据具体的情况,可以逐步增大每日剂量。如果需要的话,可以把每日剂量分成多个给药剂量,即每日服药 2-4 次。

本发明的式 I 化合物可以通过非肠胃给药方式即注射方式给药,例

如通过静脉注射或其它非肠胃给药方式给药。用于非肠胃方式给药的药物组合物一般包含药学上可接受数量的以可溶性盐(酸加成盐或碱加成盐)形式存在的式 I 化合物,其中式 I 化合物溶于药学上可接受的液体载体例如针剂用水和缓冲液中而得到一种合适的等渗的缓冲液,例如具有大约 3.5-6 的 pH 值。合适的缓冲剂包括例如正磷酸三钠盐、碳酸氢钠、柠檬酸钠、N-甲基葡糖胺、L(+)-赖氨酸和 L(+)-精氨酸,这只是几个具有代表性的缓冲剂。一般把足量的式 I 的化合物溶于载体中而达到浓度大约为 1mg/ml-400mg/ml 溶液的药学上可接受的注射液。服用所得的液态的药物组合物以达到上述的有效抗菌剂量。优选以口服方式服用固体和液体剂型的本发明的式 I 化合物。

本发明的噁唑烷酮抗菌剂具有有用的抗多种微生物的活性。本发明化合物的体外活性可以通过标准的试验方法,例如按照美国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,通过测定最小抑制浓度(MIC)进行评估。本发明的化合物针对金色葡萄球菌(SAUR)、表皮炎葡萄球菌(SPYO)、粪肠道球菌(EFAE)、肺炎链球菌(SPNE)、生脓链球菌(SPYO)粪肠炎球菌(EFAE)、粘膜炎莫拉菌(MCAT)和流感嗜血杆菌(HINF)的活性如表 1 中所示。

表 1
抗菌活性的最小抑制浓度($\mu\text{g}/\text{mL}$)

实施例号	SAUR 9213	SEPI 30593	EFAE 12712	SPNE 9912	SPYO 152	HINF 30063	EFAE 9217	MCAT 30607
1	1	0.5	1	0.25	0.25	4	1	2
2	1	0.25	0.5	0.25	0.25	2	0.5	2
3	1	0.25	0.5	0.25	0.25	4	1	1
4	16	2	4	1	1	8	2	4
8	8	1	2	0.5	1	8	2	2
9	0.5	0.125	0.5	0.25	0.25	2	0.5	2
10	1	0.25	0.5	0.25	0.25	2	0.5	2
11	1	0.5	0.5	0.25	0.25	4	0.5	1
12	8	1		0.5	1	16	2	8
13	1	0.5	1	0.25	0.25	8	0.5	2
14	1	0.5	1	0.25	0.25	4	0.5	2
15	2	1	1	0.5	0.5	8	1	2
16	2	1	1	0.25	0.5	>64	1	2
17	2	2	2	0.5	1	>64	1	2
18	2	1	1	0.25	0.5	8	1	4
19	1	0.5	1	0.25	0.25	2		2
20	2	1	1	4	16	8	1	4
21	0.5	0.25	0.25	<0.06	0.125	>64	0.25	0.25
22	2	.05	0.5	0.125	0.5	4	0.5	2
23	2	2	1	0.25	0.5	4	0.5	4
24	2	0.5	1	0.25	0.5	4	1	4
25	2	0.5	1	0.25	0.5	4	1	4
26	2	0.5	1	0.25	0.5	4	0.5	2
27	2	0.5	0.5	0.125	0.5	4	0.5	8
28	2	0.5	1	0.25	0.5	4	1	2
29	1	0.5	1	0.25	0.5	4	0.5	2
30	1	0.5	0.5	0.125	0.5	4	0.5	0.5
31	2	1	2	0.5	1	8	1	4
32	4	1	2	0.5	1	8	2	8
33	8	2	4	1	1	64	4	16
34	16	2	4	1	2	32	4	16
制备例1	16	4	4	1	2	16	8	8
制备例2	16	2	4	1	2	32	2	8
制备例3	16	2	4	1	2	16	4	8

在氮气气氛和搅拌下,用乙酸酐(55 μ l, 0.58mmol)处理化合物 2(100mg, 0.26mmol)的乙酸(1ml)溶液,在室温下(24 $^{\circ}$ C)保持 66 小时,在真空下浓缩。残留物在硅胶色谱上纯化,用 3%的甲醇/氯仿洗脱,得到产物。产物在甲醇中重结晶,得到 68mg 化合物 7。

熔点: 219.5-221.0 $^{\circ}$ C;

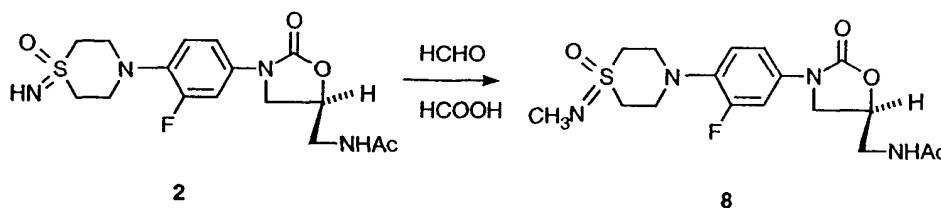
HRMS (FAB): $C_{18}H_{24}FN_4O_5S$ ($M+H^+$) 的计算值: 427.1451

测定值: 427.1458

$C_{18}H_{23}FN_4O_5S$ 的分析计算值: C 50.69; H 5.44; N 13.14;

测定值: C 50.64; H 5.49; N 13.12

制备 3: N-({(5S)-3-[3-氟-4-(1-甲基亚氨基-1-氧桥-1 λ^4 , 4-噻嗪烷-4-基)苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)乙酰胺(8)



在 80 $^{\circ}$ C 和搅拌下,把化合物 2(230mg, 0.60mmol)、37.5%甲醛水溶液(75 μ L, 1.0mmol)和甲酸(75 μ L, 2.0mmol)的混合物温热 4 小时,再用甲醛(75 μ L)和甲酸(75 μ L)处理,在 80 $^{\circ}$ C 下再温热 4 小时。并且冷却后的混合物溶于氯仿和水中,用 1N NaOH 调节到 pH10。用氯仿萃取混合物,干燥(硫酸钠)萃取液并且浓缩。把残留物与用 53mg 化合物 2 进行类似反应而获得的粗产物合并,在硅胶色谱上纯化,用含有 2-4%甲醇的甲醇-氯仿混合物洗脱,得到 140mg 化合物 8。

HRMS (ESI): $C_{17}H_{24}FN_4O_4S$ ($M+H^+$) 的计算值: 399.1502

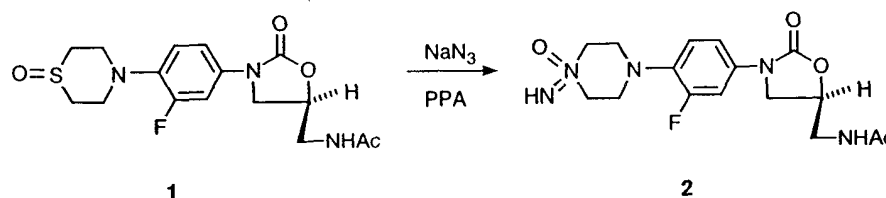
测定值: 399.1498

实施例 1: N-({(5S)-3-[3-氟-4-(1-亚氨基-1-氧桥-1 λ^4 , 4-噻嗪烷-4-基)苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)硫代乙酰胺(4)

步骤 1:

实施例

制备 1: N-((5S)-3-[3-氟-4-(1-亚氨基-1-氧桥-1λ⁴, 4-噻嗪烷-4-基)苯基]-2-氧代-1, 3-噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺(2)



在室温、氮气气氛和搅拌下,把((S)-N-[[3-[3-氟-4-(1-氧代硫代吗啉-4-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺(化合物 1, 按照 W095/07271 的实施例 3 中描述的方法制备)(1.01g, 2.73mmol)和叠氮化钠(0.38g, 5.8mmol)加入焦磷酸(40g)中,在 50-55℃下温热混合物 6 小时,在 60℃下温热 4 小时。缓慢冷却到 0℃,通过滴加水(20ml)和足量的 50%(w/w)氢氧化钠把 pH 升高到 10.5-11.0。用足量的水稀释该混合物,得到一种溶液,用氯仿萃取该溶液。干燥(硫酸钠)萃取液并且浓缩。残留物在硅胶色谱上纯化,用含有 2-3% 甲醇的甲醇-氯仿混合物洗脱,得到 691mg 产物。产物在丙酮-己烷中结晶,得到化合物 2。

熔点: 165-166℃;

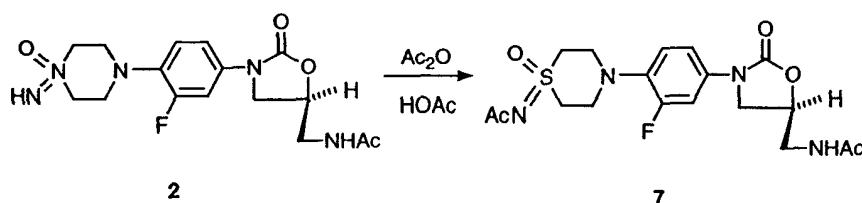
HRMS (FAB): C₁₆H₂₂FN₄O₄S (M+H⁺) 的计算值: 385.1346

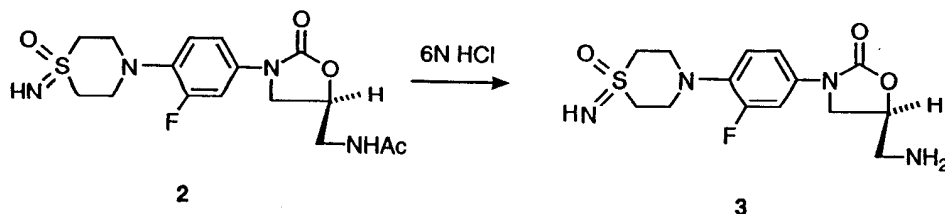
测定值: 385.1352

C₁₆H₂₁FN₄O₄S 的分析计算值: C 49.99; H 5.51; N 14.57;

测定值: C 50.01; H 5.56; N 14.49

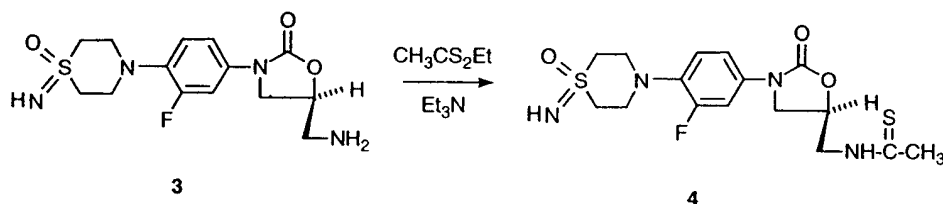
制备 2: N-((5S)-3-[3-氟-4-(1-乙酰基亚氨基-1-氧桥-1λ⁴, 4-噻嗪烷-4-基)苯基]-2-氧代-1, 3-噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺(7)





在搅拌下，把化合物 2 (691mg, 1.80mmol)、甲醇 (30ml) 和 6N 盐酸 (10mL) 的混合物温和回流 21 小时，冷却，用 1N NaOH 中和 (pH7)。在真空下浓缩混合物，把残留物溶于少量的水中，用 NaOH 调节到 pH11，用氯仿和 5% 的甲醇/二氯甲烷萃取。干燥 (硫酸钠) 并且浓缩萃取液，得到 535mg 化合物 3。

步骤 2:



在搅拌下，用三乙胺 (302 μ l, 2.17mmol) 和二硫代乙酸乙酯 (162 μ l, 1.41mmol) 处理化合物 3 (371mg, 1.08mmol) 的甲醇 (10ml) 溶液，在 40 $^{\circ}$ C 和氮气气氛下温热 17 小时。固体产物在硅胶色谱上纯化，用 2% 的甲醇/二氯甲烷洗脱。所得的产物在乙醇-乙腈中结晶，得到 298mg 化合物 4。

熔点: 197-198 $^{\circ}$ C;

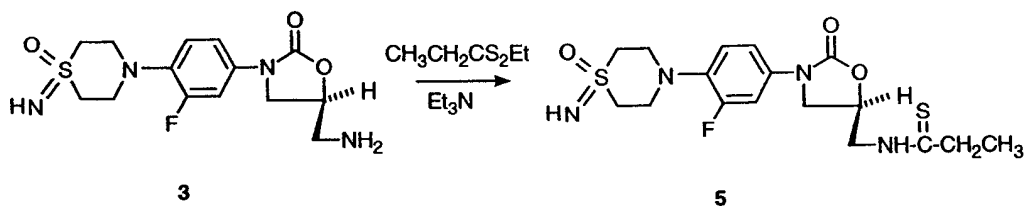
HRMS (FAB): $C_{16}H_{22}FN_4O_3S_2$ ($M+H^+$) 的计算值: 401.1117

测定值: 401.1115

$C_{16}H_{21}FN_4O_3S_2$ 的分析计算值: C 47.98; H 5.28; N 13.99;

测定值: C 47.98; H 5.34; N 14.01

实施例 2: N-((5S)-3-[3-氟-4-(1-亚氨基-1-氧桥-1 λ^4 , 4-噻唑烷-4-基)苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基)硫代丙酰胺 (5)



按照实施例 1 步骤 2 中所述的方式,使化合物 3 与二硫代丙酸乙酯和三乙胺在甲醇中反应,得到化合物 5,产物在甲醇中结晶。

熔点: 189-190℃;

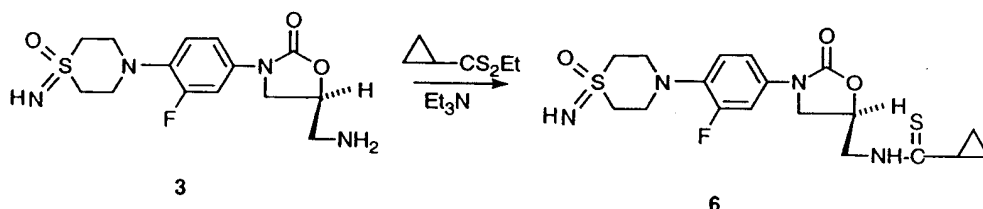
HRMS (FAB): $C_{17}H_{24}FN_4O_3S_2$ ($M+H^+$) 的计算值: 415.1273

测定值: 415.1278

$C_{17}H_{23}FN_4O_3S_2$ 的分析计算值: C 49.26; H 5.59; N 13.52;

测定值: C 49.89; H 5.81; N 13.18

实施例 3: N-((5S)-3-[3-氟-4-(1-亚氨基-1-氧桥-1 λ^4 ,4-噻嗪烷-4-基)苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基)环丙烷硫代甲酰胺(6)



按照实施例 1 步骤 2 中所述的方式,使化合物 3 与二硫代环丙烷甲酰胺乙酯和三乙胺在甲醇中反应,得到化合物 6,产物在甲醇中结晶。

熔点: 209-210℃ (分解);

HRMS (FAB): $C_{18}H_{24}FN_4O_3S_2$ ($M+H^+$) 的计算值: 427.1273

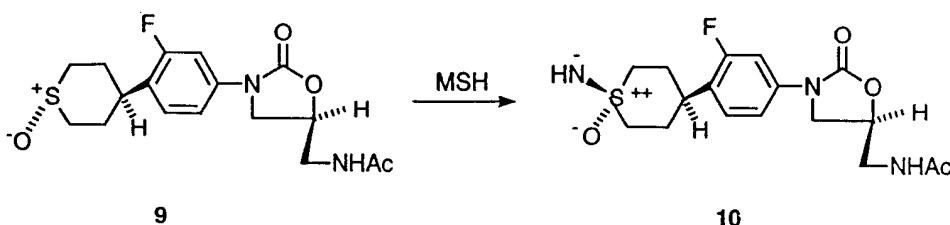
测定值: 427.1289

$C_{18}H_{23}FN_4O_3S_2$ 的分析计算值: C 50.69; H 5.43; N 13.14;

测定值: C 50.70; H 5.50; N 13.00

实施例 4: N-((5S)-3-[3-氟-4-(1-亚氨基-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-

基)苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)乙酰胺, (E)异构体(10)



步骤 1:

在氮气气氛和搅拌下, 在 5 分钟的时间内, 向冰冷的 0-(1,3,5-三甲基苯磺酰基)乙酰氧脞酸乙酯(1.28g, 4.49mmol)的二噁烷(3ml)溶液中滴加 70%高氯酸(0.48ml, 5.57mmol), 在冰浴中保持 4 小时。然后在搅拌下把混合物倒入冰水(30ml)中, 在 0℃下搅拌 30 分钟, 过滤。用冷水洗涤固体, 溶于少量的乙醚中。用水洗涤溶液, 干燥(碳酸钾), 在氮气气氛下, 使产物(0-1,3,5-三甲基亚苯基磺酰基羟基胺, MSH)在冷的乙醚-戊烷中结晶。该产物的二氯甲烷溶液用于步骤 2 中。

步骤 2:

在搅拌下, 向化合物 9((S)-反式-(-)-N-[[3-[3-氟-4-(四氢-1-氧桥-2H-噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺(按照 W095/07271 实施例 9 步骤 1 中描述的方法制备)(470mg, 1.28mmol)的二氯甲烷(5ml)溶液中加入步骤 1 中制备的 MSH 的二氯甲烷溶液, 在室温下(24℃)保持 19 小时。使混合物与水和 5%的甲醇/二氯甲烷混合, 用 1N NaOH 调节到 pH11, 用 5%甲醇/二氯甲烷萃取。干燥(硫酸钠)萃取液并且浓缩。残留物在硅胶色谱上纯化, 用 2.5%的甲醇/0.1%氢氧化铵/二氯甲烷洗脱, 得到化合物 10, 后者可以从甲醇结晶。

熔点: 225-226℃;

HRMS (FAB): $C_{17}H_{23}FN_3O_4S$ ($M+H^+$) 的计算值: 384.1393

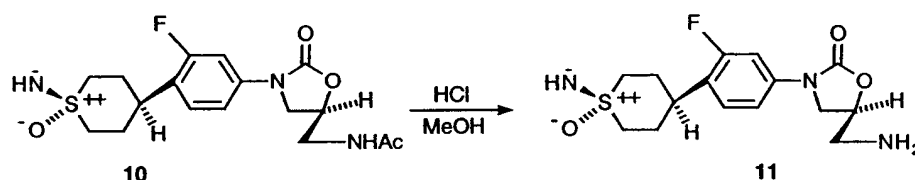
测定值: 384.1398

$C_{17}H_{22}FN_3O_4S$ 的分析计算值: C 53.25; H 5.78; N 10.96;

测定值: C 53.18; H 5.90; N 10.78

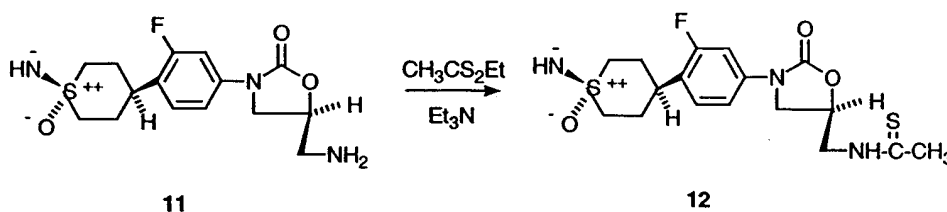
实施例 5: N-((5S)-3-[3-氟-4-(1-亚氨基-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基)硫代乙酰胺, (E) 异构体 (12)

步骤 1:



在搅拌下, 用浓盐酸(4ml)处理化合物 10(586mg, 1.53mmol)、甲醇(24ml)和水(4ml)的混合物, 回流 22 小时, 用 50% NaOH 中和, 在真空下浓缩除去甲醇。用盐水稀释残留物, 用 1N NaOH 调节到 pH11, 用 5% 的甲醇/二氯甲烷萃取。干燥(硫酸钠)并且浓缩萃取液, 得到 464mg 化合物 11。

步骤 2:



在搅拌下, 用二硫代乙酸乙酯(73 μ L, 0.64mmol)和三乙胺(130 μ L, 0.93mmol)处理化合物 11(159mg, 0.47mmol)的甲醇(5ml)溶液, 在大约 40℃ 下保持 23 小时, 冷却, 在氮气气流下浓缩。残留物在硅胶色谱上纯化, 先用 2% 甲醇/0.1% 三乙胺/氯仿洗脱, 然后用 4% 乙醇/0.1% 三乙胺/氯仿洗脱。所得的产物在丙酮中结晶, 得到 94mg 标题化合物 12。

熔点: 193-194°C (分解);

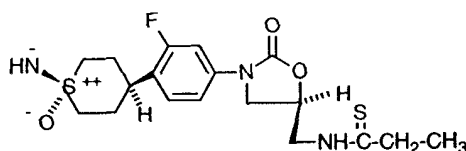
HRMS (FAB): $C_{17}H_{23}FN_3O_3S_2$ ($M+H^+$) 的计算值: 400.1165

测定值: 400.1157

$C_{17}H_{22}FN_3O_3S_2$ 的分析计算值: C 51.11; H 5.55; N 10.52;

测定值: C 51.07; H 5.61; N 10.37

实施例 6: N-({(5S)-3-[3-氟-4-(1-亚氨基-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)硫代丙酰胺, (E) 异构体 (13)



13

按照实施例 5 步骤 2 中所述的方式,使化合物 11 与二硫代丙酸乙酯和三乙胺在甲醇中在 40°C 下反应,得到化合物 13,产物在丙酮中结晶。

熔点: 191-192°C (分解);

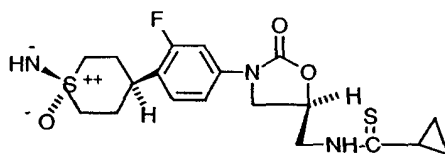
HRMS (FAB): $C_{18}H_{25}FN_3O_3S_2$ ($M+H^+$) 的计算值: 414.1321

测定值: 414.1329

$C_{18}H_{24}FN_3O_3S_2$ 的分析计算值: C 52.28; H 5.85; N 10.16;

测定值: C 52.30; H 5.90; N 10.14

实施例 7: N-({(5S)-3-[3-氟-4-(1-亚氨基-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)环丙烷硫代甲酰胺 (E) 异构体 (14)



14

按照实施例 5 步骤 2 中所述的方式,使化合物 11 与二硫代环丙烷甲酸乙酯和三乙胺在甲醇中在 40℃ 下反应,得到化合物 14,产物在丙酮-甲醇中结晶。

熔点: 210-211℃ (分解);

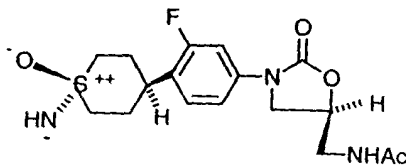
HRMS (FAB): $C_{19}H_{25}FN_3O_3S_2$ ($M+H^+$) 的计算值: 426.1321

测定值: 426.1309

$C_{19}H_{24}FN_3O_3S_2$ 的分析计算值: C 53.63; H 5.68; N 9.87;

测定值: C 53.68; H 5.74; N 9.84

实施例 8: N-((5S)-3-[3-氟-4-(1-亚氨基-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基)乙酰胺, (Z) 异构体 (15)



15

按照实施例 4 中所述的方式,使(S)-顺式(-)-N-[[3-[3-氟-4-(四氢-1-氧代-2H-噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺(参见 W098/54161 实施例 7 的步骤 1)与 MSH 反应,得到化合物 15,产物在乙酸乙酯中结晶。

熔点: 189.5-190.5℃;

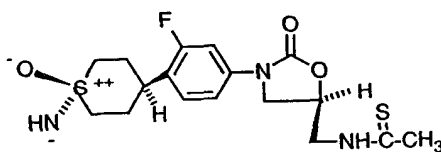
HRMS (FAB): $C_{17}H_{23}FN_3O_4S$ ($M+H^+$) 的计算值: 384.1393

测定值: 384.1389

$C_{17}H_{22}FN_3O_4S$ 的分析计算值: C 53.25; H 5.78; N 10.96;

测定值: C 53.21; H 5.82; N 10.88

实施例 9: N-((5S)-3-[3-氟-4-(1-亚氨基-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基)硫代乙酰胺, (Z) 异构体 (17)



17

按照实施例 5 中所述的方式, 在甲醇中, 用 6N 盐酸水解化合物 15, 所得的胺(16)与二硫代乙酸乙酯和三乙胺在甲醇中缩合, 得到化合物 17, 产物在甲醇中结晶。

熔点: 206-207°C;

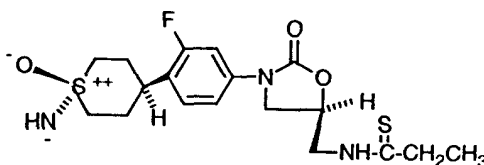
HRMS (FAB): $C_{17}H_{23}FN_3O_3S_2$ ($M+H^+$) 的计算值: 400.1165

测定值: 400.1171

$C_{17}H_{22}FN_3O_3S_2$ 的分析计算值: C 51.11; H 5.55; N 10.52;

测定值: C 51.65; H 5.77; N 10.28

实施例 10: N-({(5S)-3-[3-氟-4-(1-亚氨基-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)硫代丙酰胺, Z-异构体(18)



18

按照实施例 9 中所述的方式, 使胺(16)与二硫代丙酸乙酯和三乙胺在甲醇中反应, 得到化合物 18, 产物在甲醇中重结晶。

熔点: 211-213°C;

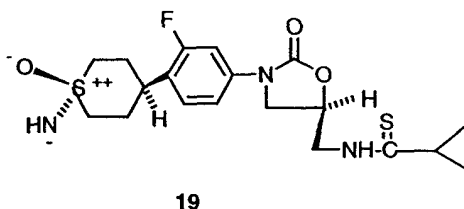
HRMS (FAB): $C_{18}H_{25}FN_3O_3S_2$ ($M+H^+$) 的计算值: 414.1321

测定值: 414.1313

$C_{18}H_{24}FN_3O_3S_2$ 的分析计算值: C 52.28; H 5.85; N 10.16;

测定值: C 52.33; H 5.95; N 10.11

实施例 11: N-({(5S)-3-[3-氟-4-(1-亚氨基-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)环丙烷硫代甲酰胺, (Z)异构体 (19)



19

按照实施例 9 中所述的方式,使胺(16)与二硫代环丙烷甲酸乙酯和三乙胺在甲醇中反应,得到化合物 19,产物在甲醇中重结晶。

熔点: 220-221°C;

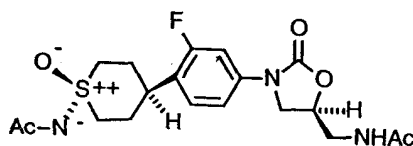
HRMS (FAB): $C_{19}H_{25}FN_3O_3S_2$ ($M+H^+$) 的计算值: 426.1321

测定值: 426.1317

$C_{19}H_{24}FN_3O_3S_2 \cdot 0.55$ MeOH 的分析计算值: C 52.99; H 5.96; N 9.48;

测定值: C 52.50; H 5.80; N 9.49

实施例 12: N-({(5S)-3-[3-氟-4-(1-(乙酰基亚氨基)-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)乙酰胺, (Z)异构体 (20)



20

按照制备例 2 中所述的方式,使化合物 15(实施例 8)与乙酸酐在乙酸中反应,得到化合物 20,产物在二氯甲烷-甲醇中重结晶。

熔点: 237.5-239°C;

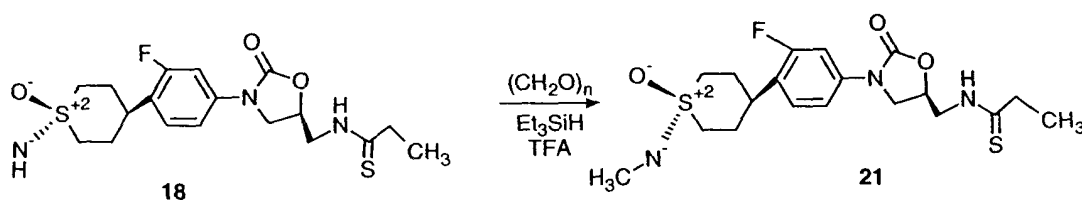
HRMS (FAB): $C_{19}H_{25}FN_3O_5S$ ($M+H^+$) 的计算值: 426.1499

测定值: 426.1508

$C_{19}H_{24}FN_3O_5S$ 的分析计算值: C 53.63; H 5.68; N 9.88;

测定值: C 53.69; H 5.74; N 9.89

实施例 13: N-((5S)-3-[3-氟-4-[1-(甲基亚氨基)-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基]苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基)硫代丙酰胺, (Z) 异构体 (21)



在搅拌下, 向化合物 18 (实施例 10) (50mg, 0.12mmol) 和多聚甲醛 (11mg, 0.37mmol) 的乙腈 (1ml) 悬浮液中加入三乙基硅烷 (60 μ L, 0.38mmol) 和三氟乙酸 (28 μ L, 0.36mmol), 在室温和氮气气氛下保持 5 小时。然后用水稀释, 中和到 pH11, 用 5% 的甲醇/二氯甲烷萃取。干燥 (硫酸钠) 并且浓缩萃取液。把残留物与第二批 0.30mmol 的反应产物混合, 通过硅胶色谱纯化, 用 3% 的甲醇/氯仿洗脱, 产物在甲醇中结晶, 得到 130mg 化合物 21。

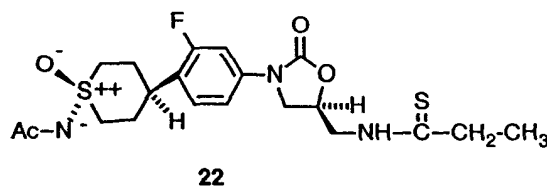
HRMS (FAB): $C_{19}H_{27}FN_3O_3S_2$ ($M+H^+$) 的计算值: 428.1478

测定值: 428.1481

$C_{19}H_{26}FN_3O_3S_2$ 的分析计算值: C 53.37; H 6.13; N 9.83;

测定值: C 53.34; H 6.15; N 9.83

实施例 14: N-((5S)-3-[3-氟-4-[1-(乙酰基亚氨基)-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基]苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基)硫代丙酰胺, (Z) 异构体 (22)



按照制备例 2 中所述的方式,使化合物 18(实施例 10)与乙酸酐在乙酸中反应,得到化合物 22,产物在甲醇中重结晶。

熔点: 214.0-214.5℃(分解);

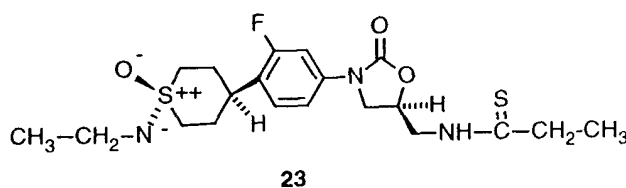
HRMS (FAB): $C_{20}H_{27}FN_3O_4S_2$ ($M+H^+$) 的计算值: 456.1427

测定值: 456.1430

$C_{20}H_{26}FN_3O_4S_2$ 的分析计算值: C 52.73; H 5.75; N 9.22;

测定值: C 52.57; H 5.76; N 9.20

实施例 15: N-((5S)-3-[3-氟-4-[1-(乙基亚氨基)-1-氧桥六氢-1λ⁴-噻喃-4-基]苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基)硫代丙酰胺, (Z) 异构体 (23)



按照实施例 13 中所述的方法,用乙醛代替多聚甲醛来制备化合物 23,产物通过硅胶色谱纯化,用 2%的甲醇/氯仿洗脱,在甲醇中重结晶。

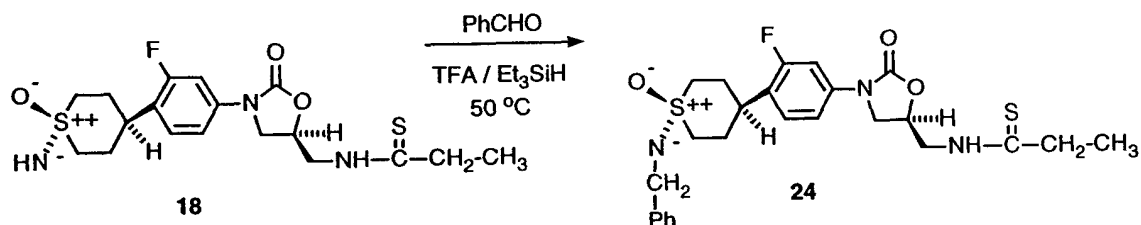
熔点: 200-201℃;

HRMS (FAB): $C_{20}H_{29}FN_3O_3S_2$ ($M+H^+$) 的计算值: 442.1634

测定值: 442.1645

实施例 16: N-((5S)-3-[3-氟-4-[1-[(苄基)亚氨基]-1-氧桥六氢-1λ⁴-噻喃-4-基]苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基)硫代丙酰胺,

(Z) 异构体 (24)



在搅拌下, 向化合物 18 (实施例 10) (151mg, 0.37mmol) 的乙腈 (3ml) 悬浮液中加入苯甲醛 (115 μ L, 1.13mmol)、三氟乙酸 (85 μ L, 1.10mmol) 和三乙基硅烷 (175 μ L, 1.10mmol), 在 50 $^{\circ}$ C 和氮气气氛下保持 20 小时。然后与水混合, 中和到 pH11, 用 5% 的甲醇/二氯甲烷萃取。干燥 (硫酸钠) 并且浓缩萃取液。残留物在硅胶色谱上纯化, 先用 2% 的甲醇/氯仿洗脱, 然后用 15% 丙酮/1% 甲醇/氯仿洗脱, 所得的产物在甲醇中结晶, 得到化合物 24。

熔点: 207-208 $^{\circ}$ C ;

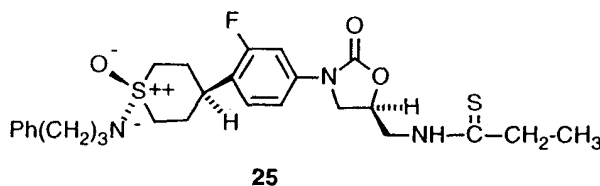
HRMS (FAB): $C_{25}H_{31}FN_3O_3S_2$ ($M+H^+$) 的计算值: 504.1790

测定值: 504.1796

$C_{25}H_{30}FN_3O_3S_2$ 的分析计算值: C 59.62; H 6.00; N 8.34;

测定值: C 59.55; H 6.03; N 8.33

实施例 17: N-((5S)-3-[3-氟-4-[1-[(3-苯基丙基)亚氨基]-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基]苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基)硫代丙酰胺, (Z) 异构体 (25)



按照实施例 16 中所述的方法, 用 3-苯基丙醛代替苯甲醛来制备化

合物 25.

熔点: 165.5-167°C ;

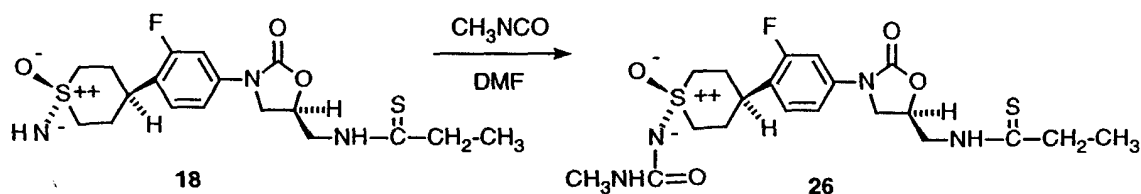
HRMS (FAB): $C_{27}H_{35}FN_3O_3S_2$ ($M+H^+$) 的计算值: 532.2104

测定值: 532.2114

$C_{27}H_{34}FN_3O_3S_2$ 的分析计算值: C 60.99; H 6.45; N 7.90;

测定值: C 60.65; H 6.53; N 7.78

实施例 18: N-((5S)-3-[3-氟-4-(1-[(甲基氨基)羰基]亚氨基)-1-氧桥六氢-1λ⁴-噻喃-4-基]苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基)硫代丙酰胺, (Z) 异构体 (26)



在搅拌和氮气气氛下,向化合物 18(实施例 10)(152mg, 0.37mmol)的二甲基甲酰胺(3ml)溶液中加入异氰酸甲酯(24μL, 0.41mmol),在室温下(24°C)保持 67 小时。在真空下浓缩,残留物在硅胶色谱上纯化,用 30%丙酮/1%甲醇/氯仿洗脱,产物在甲醇中结晶,得到 133mg 化合物 26。

熔点: 203-204°C ;

HRMS (FAB): $C_{20}H_{28}FN_4O_4S_2$ ($M+H^+$) 的计算值: 471.1536

测定值: 471.1538

$C_{20}H_{27}FN_4O_4S_2$ 的分析计算值: C 51.05; H 5.78; N 11.91;

测定值: C 51.01; H 5.83; N 11.88

实施例 19: N-((5S)-3-[3-氟-4-(1-[(甲氧基羰基)亚氨基]-1-氧桥六氢-1λ⁴-噻喃-4-基]苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基)硫代丙酰胺, (Z) 异构体 (27)

熔点: 183.5-184.5℃;

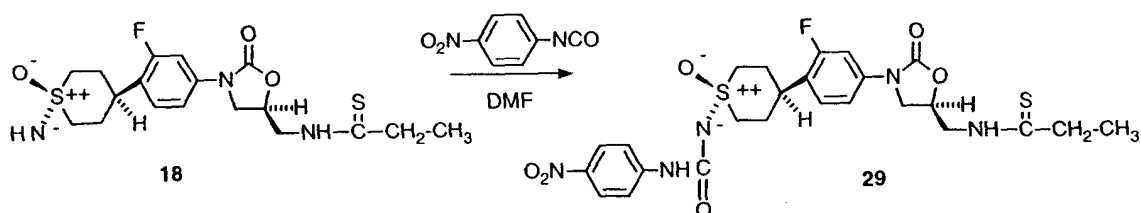
HRMS (FAB): $C_{22}H_{31}FN_3O_5S_2$ ($M+H^+$) 的计算值: 500.1689

测定值: 500.1699

$C_{20}H_{30}FN_3O_5S_2$ 的分析计算值: C 52.89; H 6.05; N 8.41;

测定值: C 52.76; H 6.04; N 8.39

实施例 21: N-((5S)-3-[3-氟-4-(1-[[[(4-硝基苯基)氨基]羰基]亚氨基)-1-氧桥六氢-1λ⁴-噻喃-4-基]苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基)硫代丙酰胺, (Z) 异构体 (29)



在搅拌和氮气气氛下,把化合物 18(实施例 10)(151mg, 0.37mmol)和 4-硝基苯基异氰酸酯(79mg, 0.48mol)和二甲基甲酰胺(3ml)的混合物保持 18 小时,在真空下浓缩。残留物在硅胶色谱上纯化,先用 4%的甲醇/氯仿洗脱,然后用 12.5%丙酮/1%甲醇/氯仿洗脱,得到产物,用甲醇/二氯甲烷研制该产物,得到 166mg 化合物 29。

熔点: 222-228℃;

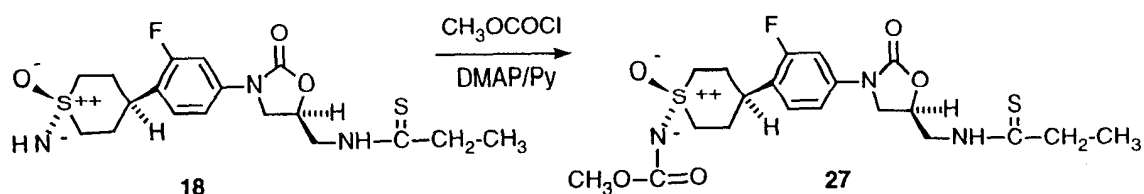
HRMS (FAB): $C_{25}H_{29}FN_5O_6S_2$ ($M+H^+$) 的计算值: 578.1543

测定值: 578.1534

$C_{25}H_{28}FN_5O_6S_2$ 的分析计算值: C 51.98; H 4.89; N 12.12;

测定值: C 51.83; H 4.91; N 12.01

实施例 22: N-((5S)-3-[3-氟-4-[1-[(氨基羰基)亚氨基]-1-氧桥六氢-1λ⁴-噻喃-4-基]苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基)硫代丙酰胺, (Z) 异构体 (30)



在搅拌和氮气气氛下,向化合物 18(实施例 10)(151mg, 0.365mmol)和 4-(二甲基氨基)吡啶(5.3mg, 0.043mol)的吡啶(3ml)溶液中加入氯代甲酸甲酯(56 μ L, 0.72mmol),在室温下(24 $^{\circ}$ C)保持 5 小时。再次加入氯代甲酸甲酯(56 μ L),在室温下保持混合物 2 小时,在真空下浓缩。残留物在硅胶色谱上纯化,用 2%的甲醇/氯仿洗脱,产物在乙腈-甲醇中结晶,得到 132mg 化合物 27。

熔点: 217-218 $^{\circ}$ C;

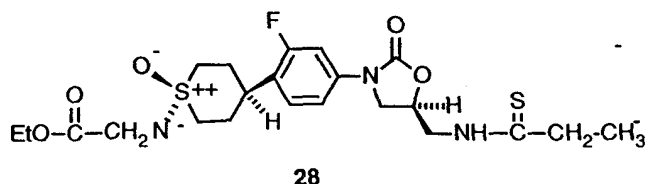
HRMS (FAB): $C_{20}H_{27}FN_3O_5S_2$ ($M+H^+$) 的计算值: 472.1376

测定值: 472.1385

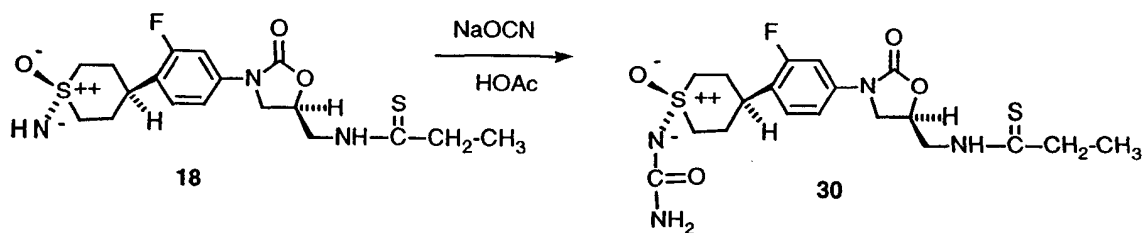
$C_{20}H_{26}FN_3O_5S_2$ 的分析计算值: C 50.92; H 5.56; N 8.91;

测定值: C 51.02; H 5.59; N 8.90

实施例 20: N-({(5S)-3-[3-氟-4-(1-[[(乙氧基羰基) 甲基] 亚氨基]-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基) 苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基} 甲基) 硫代丙酰胺, (Z) 异构体 (28)



按照实施例 16 中所述的方法,用乙醛酸乙酯代替苯甲醛来制备化合物 28。产物在硅胶色谱上纯化,用 20%/1% 甲醇/氯仿洗脱,在甲醇中结晶。



在搅拌下,向化合物 18(实施例 10)(151mg, 0.365mmol)的乙酸(5ml)溶液中加入异氰酸钠(245mg, 3.77mmol),在氮气气氛和室温下保持 19 小时,然后在真空下浓缩。用 1N NaOH 把残留物在水和 5%甲醇/二氯甲烷中的混合物中和到 pH5,然后在真空下浓缩。浓缩残留物、甲醇和硅胶的混合物,用 5%的甲醇/氯仿萃取残留物。浓缩萃取液,在硅胶色谱上纯化残留物,先用 5%甲醇/氯仿洗脱,然后用 4%甲醇/氯仿洗脱。产物在甲醇/氯仿中结晶,得到 50mg 化合物 30。

熔点: 236-238℃;

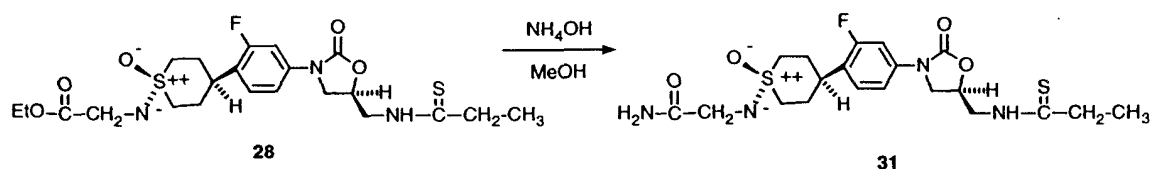
HRMS (FAB): $C_{19}H_{26}FN_4O_4S_2 (M+H^+)$ 的计算值: 457.1379

测定值: 457.1382

$C_{19}H_{26}FN_4O_4S_2$ 的分析计算值: C 49.98; H 5.52; N 12.27;

测定值: C 49.65; H 5.61; N 12.05

实施例 23: N-((5S)-3-[3-氟-4-[1-[[[(氨基羰基)甲基]亚氨基]-1-氧桥六氢-1λ⁴-噻喃-4-基]苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基]甲基)硫代丙酰胺, (Z)异构体(31)



在搅拌下,向化合物 28(实施例 20)(161mg, 0.322mmol)的甲醇(13ml)悬浮液中加入 28%的氢氧化铵(3.2ml),在室温下保持 65 小时,在

真空下浓缩。在硅胶色谱上纯化残留物,用6%甲醇/氯仿洗脱,产物在甲醇中结晶,得到98mg 化合物31。

熔点: 221-222℃;

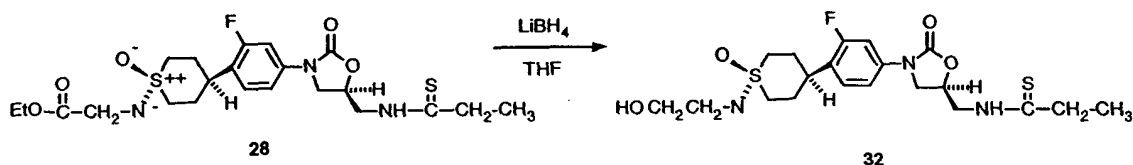
HRMS (FAB): $C_{20}H_{28}FN_4O_4S_2$ ($M+H^+$) 的计算值: 471.1536

测定值: 471.1540

$C_{20}H_{27}FN_4O_4S_2$ 的分析计算值: C 51.05; H 5.78; N 11.91;

测定值: C 51.02; H 5.80; N 11.90

实施例 24: N-((5S)-3-[3-氟-4-[1-[(2-羟基乙基)亚氨基]-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基]苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基)硫代丙酰胺 (Z) 异构体 (32)



在搅拌下,向化合物28(实施例20)(240mg, 0.48mmol)的THF(5ml)溶液中加入2.0M硼氢化锂的THF溶液(0.24ml, 0.48mmol),在氮气气氛和室温下保持4小时,然后与少量的水混合,滴加足量的10%NaHSO₄的水溶液把pH调节到2,搅拌5分钟,倒入饱和的碳酸氢钠水溶液中。用1N NaOH把pH升高到10,用5%甲醇/二氯甲烷萃取混合物。干燥(硫酸钠)并且浓缩萃取液。在硅胶色谱上纯化残留物,用5%甲醇/二氯甲烷洗脱,产物在甲醇中结晶,得到73mg 化合物32。

熔点: 180-181℃(分解);

HRMS (FAB): $C_{20}H_{29}FN_3O_4S_2$ ($M+H^+$) 的计算值: 458.1583

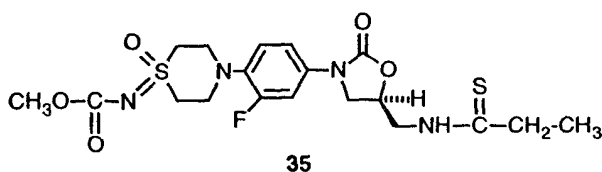
测定值: 458.1580

$C_{20}H_{28}FN_3O_4S_2$ 的分析计算值: C 52.50; H 6.17; N 9.18;

测定值: C 52.64; H 6.34; N 8.98

实施例 25: N-(((5S)-3-{3-氟-4-[1-(甲基亚氨基)-1-氧桥-1 λ^4 ,4-噻喃

胺(35)



按照实施例 19 中所述的方法,用化合物 5(实施例 2)代替化合物 18 来制备化合物 35。产物在硅胶色谱上纯化,用 3%甲醇/氯仿洗脱,在乙腈/甲醇中结晶。

熔点: 211-212℃ (分解)。

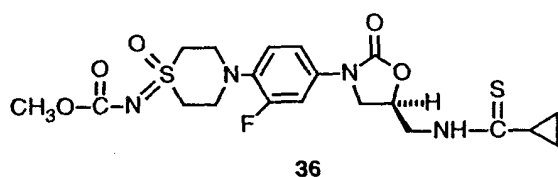
HRMS (FAB): $C_{19}H_{26}FN_4O_5S_2$ ($M+H^+$) 的计算值: 473.1328

测定值: 473.1329

$C_{19}H_{25}FN_4O_5S_2$ 的分析计算值: C 48.29; H 5.33; N 11.86;

测定值: C 48.34; H 5.41; N 11.87

实施例 28: N-(((5S)-3-((3-氟-4-(1-((甲氧基羰基)亚氨基)-1-氧桥-1λ⁴, 4-噻嗪烷-4-基)苯基)-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基]环丙烷硫代甲酰胺(36)

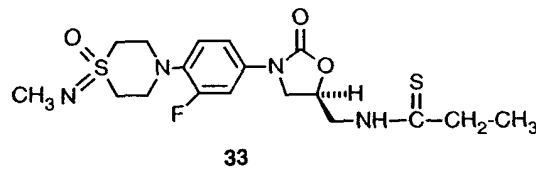


按照实施例 19 中所述的方法,用化合物 6(实施例 3)代替化合物 18 来制备化合物 36。产物在硅胶色谱上纯化,先用 2.5%甲醇/氯仿洗脱,然后用 10%丙酮/氯仿,在乙腈/甲醇中结晶。

熔点: 208-209℃ (分解)。

$C_{20}H_{25}FN_4O_5S_2$ 的分析计算值: C 49.57; H 5.20; N 11.56;

噻烷-4-基]苯基}-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基]硫代丙酰胺(33)

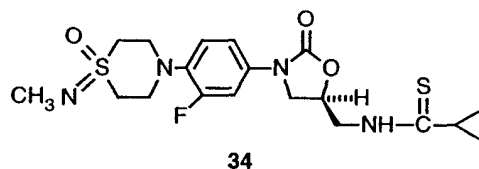


按照实施例 13 中所述的方法,用化合物 5(实施例 2)代替化合物 18 来制备化合物 33。产物在硅胶色谱上纯化,先用 20%/1%甲醇/氯仿洗脱,然后用 4%甲醇/氯仿洗脱。

HRMS (FAB): $C_{18}H_{26}FN_4O_3S_2$ ($M+H^+$) 的计算值: 429.1430

测定值: 429.1436

实施例 26: N-(((5S)-3-((3-氟-4-[[1-(甲基亚氨基)-1-氧桥-1λ⁴,4-噻噻烷-4-基]苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基)环丙烷硫代甲酰胺(34)



按照实施例 13 中所述的方法,用化合物 6(实施例 3)代替化合物 18 来制备化合物 34。产物在硅胶色谱上纯化,用 3%甲醇/氯仿洗脱。

HRMS (FAB): $C_{19}H_{26}FN_4O_3S_2$ ($M+H^+$) 的计算值: 441.1430

测定值: 441.1425

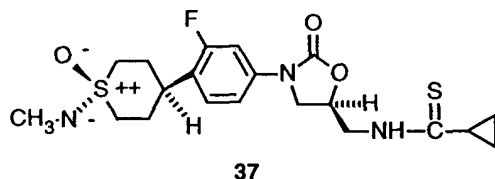
$C_{19}H_{25}FN_4O_3S_2$ 的分析计算值: C 51.80; H 5.72; N 12.72;

测定值: C 51.60; H 6.03; N 12.34

实施例 27: N-(((5S)-3-((3-氟-4-((1-[(甲氧基羰基)亚氨基]-1-氧桥-1λ⁴,4-噻噻烷-4-基)苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基]硫代丙酰

测定值: C 49.55; H 5.22; N 11.58

实施例 29: N-((5S)-3-[3-氟-4-[1-(甲基亚氨基)-1-氧桥六氢-1λ⁴-噻喃-4-基]苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基)环丙烷硫代甲酰胺, (Z) 异构体 (37)



按照实施例 13 中所述的方法, 用化合物 19 (实施例 11) 代替化合物 18 来制备化合物 37。通过在甲醇/氯仿中结晶来纯化产物。

熔点: 201-202°C (分解)。

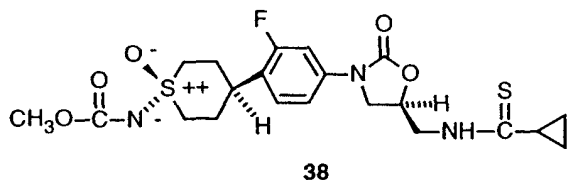
HRMS (FAB): C₂₀H₂₇FN₃O₃S₂ (M+H⁺) 的计算值: 440.1478

测定值: 440.1475

C₂₀H₂₆FN₃O₃S₂ 的分析计算值: C 54.65; H 5.96; N 9.56;

测定值: C 54.12; H 6.16; N 9.44

实施例 30: N-(((5S)-3-{3-氟-4-[1-[(甲氧基羰基)亚氨基]-1-氧桥六氢-1λ⁴-噻喃-4-基]苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基)环丙烷硫代甲酰胺 (Z) 异构体 (38)



按照实施例 19 中所述的方法, 用化合物 19 (实施例 11) 代替化合物 18 来制备化合物 38。产物通过硅胶色谱纯化, 用 7.5% 丙酮/1% 甲醇/氯仿洗脱, 在甲醇/二氯甲烷中结晶。

熔点: 219-220°C (分解)。

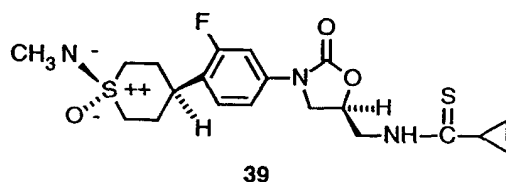
HRMS (FAB): $C_{21}H_{27}FN_3O_5S_2$ ($M+H^+$) 的计算值: 484.1376

测定值: 484.1389

$C_{21}H_{26}FN_3O_{3.5}S_2$ 的分析计算值: C 52.16; H 5.42; N 8.69;

测定值: C 52.35; H 5.50; N 8.58

实施例 31: N-[(5S)-3-{3-氟-4-[1-(甲基亚氨基)-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基]苯基}-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基]环丙烷硫代甲酰胺, (E) 异构体 (39)

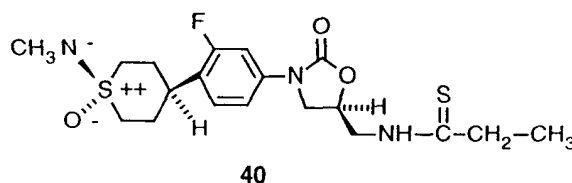


按照实施例 13 中所述的方法,用化合物 14(实施例 7)代替化合物 18 来制备化合物 39。产物通过硅胶色谱纯化,先用 3%甲醇/氯仿洗脱,然后用 1%甲醇/乙酸乙酯洗脱。

HRMS (FAB): $C_{20}H_{27}FN_3O_3S_2$ ($M+H^+$) 的计算值: 440.1478

测定值: 440.1473

实施例 32: N-[(5S)-3-{3-氟-4-[1-(甲基亚氨基)-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基]苯基}-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基]硫代丙酰胺, (E) 异构体 (40)



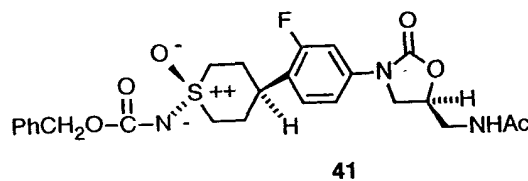
按照实施例 13 中所述的方法,用化合物 13(实施例 6)代替化合物

18 来制备化合物 40。产物通过硅胶色谱纯化,用 1%甲醇/乙酸乙酯洗脱。

HRMS (FAB): $C_{19}H_{27}FN_3O_3S_2$ ($M+H^+$) 的计算值: 428.1478

测定值: 428.1484

实施例 33: N-[(5S)-3-{3-氟-4-[1-[[(苯基甲氧基)羰基]亚氨基]-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基]苯基}-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基]甲基]乙酰胺 (Z) 异构体 (41)



按照实施例 19 中所述的方法,用化合物 15(实施例 8)代替化合物 18,并且用氯代甲酸苄基酯代替氯代甲酸甲酯来制备化合物 41。产物通过硅胶色谱纯化,用 3%甲醇/氯仿洗脱,在甲醇中重结晶。

熔点: 213-214°C (分解)。

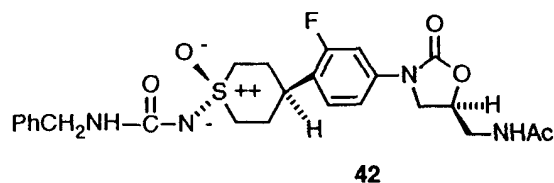
HRMS (FAB): $C_{25}H_{29}FN_3O_6S$ ($M+H^+$) 的计算值: 518.1761

测定值: 518.1763

$C_{25}H_{28}FN_3O_6S$ 的分析计算值: C 58.01; H 5.45; N 8.12;

测定值: C 57.91; H 5.63; N 8.11

实施例 34: N-((5S)-3-[3-氟-4-(1-[[(苄基氨基)羰基]亚氨基]-1-氧桥六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基]甲基)乙酰胺, (Z) 异构体 (42)



按照实施例 18 中所述的方法,用化合物 15(实施例 8)代替化合物 18,并且用异氰酸苄基酯代替异氰酸甲酯来制备化合物 42。通过在甲醇中结晶来纯化产物。

熔点: 238.5-239.5°C (分解)。

HRMS (FAB): $C_{25}H_{30}FN_4O_5S$ ($M+H^+$) 的计算值: 517.1921

测定值: 517.1927

$C_{25}H_{29}FN_4O_5S$ 的分析计算值: C 58.13; H 5.66; N 10.85;

测定值: C 57.96; H 5.80; N 10.90