

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

C07D413/10

A61K 31/42

C07D417/14

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 96197155.X

[45]授权公告日 2001年10月3日

[11]授权公告号 CN 1072222C

[22]申请日 1996.8.13

[21]申请号 96197155.X

[30]优先权

[32]1995.9.1 [33]US [31]60/003,149

[86]国际申请 PCT/US96/12766 1996.8.13

[87]国际公布 WO97/09328 英 1997.3.13

[85]进入国家阶段日期 1998.3.23

[73]专利权人 法玛西雅厄普约翰公司

地址 美国密歇根州

[72]发明人 D·K·哈琴森 M·D·艾尼斯

R·L·霍夫曼 R·C·托马斯

T·J·泊尔 M·R·巴巴琴

S·J·布利克纳 D·J·安得森

[56]参考文献

EP-352781 1990.1.31 C07D413/10

W09309103

1993.5.13

C07D413/10

审查员 曾武宗

[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

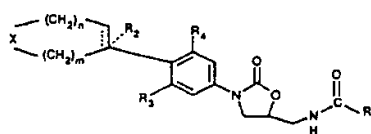
代理人 孙爱

权利要求书 11 页 说明书 102 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 以 C-C 键连接于 4-8 元杂环环的苯基噁唑烷酮

[57]摘要

本发明涉及式 I 化合物或其药学上可接受的盐,其中 X 是 NR₁、S(O)_g 或 O; R₁ 是 H、选择地被一个或多个 OH、CN 或卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、或 R₁ 是 -(CH)_h-芳基、-CO R₁₋₁、-COOR₁₋₂、-CO-(CH)_h-CO R₁₋₁、C₁₋₆ 烷基磺酰基、SO₂-(CH)_h-芳基或 -(CO)_i-Het; R₂ 是 H、C₁₋₆ 烷基、-(CH)_h-芳基或卤素; R₃ 和 R₄ 相同或不同,是 H 或卤素; R₅ 是 H、选择地被一个或多个卤素所取代的 C₁₋₁₂ 烷基、C₃₋₁₂ 环烷基或 C₁₋₆ 烷氧基。该化合物可用作抗微生物剂。

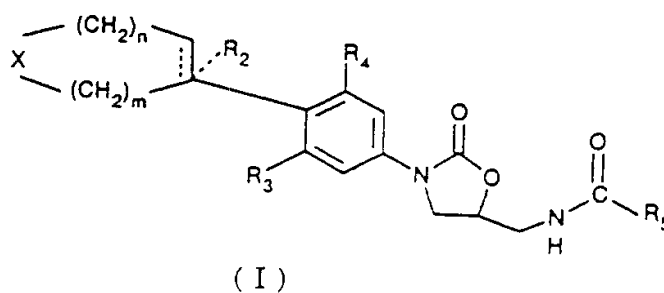


(I)

ISSN 1008-4274

权利要求书

1. 式 I 化合物或其药学上可接受的盐:



其中

X 是

- a) NR_1 ,
- b) $\text{S}(\text{O})_g$, 或
- c) O;

R_1 是

- a) H,
- b) C_{1-6} 烷基, 该烷基选择地被一个或多个 OH、CN 或卤素所取代,
- c) $-(\text{CH}_2)_h$ -芳基,
- d) $-\text{COR}_{1-1}$,
- e) $-\text{COOR}_{1-2}$,
- f) $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_h-\text{COR}_{1-1}$,
- g) SO_2 - C_{1-6} 烷基,
- h) SO_2 - $(\text{CH})_h$ -芳基,
- i) $-(\text{CO})_i$ -杂环;

R_{1-1} 是

- a) H,
- b) C_{1-6} 烷基, 该烷基选择地被一个或多个 OH、CN 或卤素所取代,
- c) $-(\text{CH}_2)_h$ -芳基, 或
- d) $-(\text{CH}_2)_h-\text{OR}_{1-3}$;

R_{1-2} 是

- a) C_{1-6} 烷基, 该烷基选择地被一个或多个 OH、CN 或卤素所取代,
- b) $-(CH_2)_h$ -芳基, 或
- c) $-(CH_2)_h-OR_{1-3}$;

R_{1-3} 是

- a) H,
- b) C_{1-6} 烷基,
- c) $-(CH_2)_h$ -芳基, 或
- d) $-CO$ (C_{1-6} 烷基);

R_2 是

- a) H,
- b) C_{1-6} 烷基,
- c) $-(CH_2)_h$ -芳基, 或
- d) 卤素;

R_3 和 R_4 相同或不同, 是

- a) H, 或
- b) 卤素;

R_5 是

- a) H,
- b) C_{1-12} 烷基, 该烷基选择地被一个或多个卤素所取代,
- c) C_{3-12} 环烷基,
- d) C_{1-6} 烷氧基;

g 是 0、1 或 2;

h 是 1、2、3 或 4;

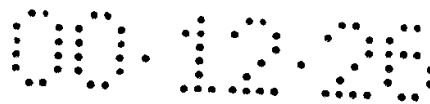
i 是 0 或 1;

m 是 0、1、2、3、4 或 5;

n 是 0、1、2、3、4 或 5;

和条件是 m 和 n 之和是 1、2、3、4 或 5。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 R_1 选自基团 H、氟乙基、氟基甲基、



甲基磺酰基、甲酰基、羟基乙酰基、乙酰基、甲氧基乙酰基、苄氧基乙酰基、乙酰氧基乙酰基、二氯乙酰基、甲氧羰基、叔丁氧羰基、苄氧羰基、3-羟基丙酰基、3-甲氧基丙酰基、4-氧代戊酰基、2-吡啶羰基、5-异噁唑羰基、5-硝基-2-噻唑基、4-氧代-2-噻唑啉基和5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基。

3. 权利要求1的化合物，其中 R_1 是 H、F 或 CH_3 。

4. 权利要求1的化合物，其中 R_3 和 R_4 相同或不同，是 H 或 F。

5. 权利要求1的化合物，其中 R_5 是甲基或由一个或多个 F 或 Cl 取代的甲基。

6. 权利要求1的化合物，其中 m 是 1 和 n 是 0。

7. 权利要求1的化合物，其中 m 和 n 之和是 2。

8. 权利要求1的化合物，其中 m 和 n 之和是 3。

9. 权利要求1的化合物，其中 m 和 n 之和是 4。

10. 权利要求1的化合物，它是在噻唑烷酮的 C5 位具有 S 构型的光学纯的对映体。

11. 权利要求1的化合物，它是：

(S)-N-[[3-[3-氟-4-[1-(苄酯基)-(3-甲基)-3-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噻唑烷基]甲基]-乙酰胺；

(S)-N-[[3-[3-氟-4-[3-甲基-3-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噻唑烷基]甲基]-乙酰胺；

(S)-N-[[3-[3-氟-4-[1-(羧基甲基)-3-(3-甲基)-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噻唑烷基]甲基]-乙酰胺；

(S)-N-[[3-[3-氟-4-[1-(甲氧基乙酰基)-3-(3-甲基)-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-N-[[3-[3-氟-4-[1-(甲酰基)-3-(3-甲基)-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺; 5

(S)-N-[[3-[3-氟-4-[1-(二氯乙酰基)-3-(3-甲基)-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-N-[[3-[3-氟-4-[1-(3-甲氧基丙酰基)-3-(3-甲基)-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-N-[[3-[3-氟-4-[1-(3-羟基丙酰基)-3-(3-甲基)-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-N-[[3-[3-氟-4-[1-(4-氧代戊酰基)-3-(3-甲基)-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-N-[[3-[3-氟-4-[1-乙酰基-3-(3-甲基)-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-N-[[3-[3-氟-4-[1-(2-氟乙基)-3-(3-甲基)-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-N-[[3-[3-氟-4-[1-(氟基甲基)-3-(3-甲基)-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-N-[[3-[3-氟-4-[1-(5-硝基-2-噁唑基)-3-(3-甲基)-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-N-[[3-[3-氟-4-[1-(甲磺酰基)-3-(3-甲基)-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-N-[[3-[3-氟-4-[1-(苄氧基乙酰基)-3-(3-甲基)-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-N-[[3-[3-氟-4-[1-(羟基乙酰基)-3-(3-甲基)-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-N-[[3-[3-氟-4-[1-(苄酯基)-3-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-N-[[3-[3-氟-4-[3-氮杂环丁烷基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;



(S) -N-[[3-[3-氟-4-[1-(羧基甲基)-3-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S) -N-[[3-[3-氟-4-[1-(甲酰基)-3-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(5S) -N-[[3-[3-氟-4-[1-(羟基乙酰基)-3-吡咯烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(5S) -N-[[3-[3-氟-4-[1-(甲酰基)-3-吡咯烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(5S) -3-[4-[5-[(乙酰氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-1-吡咯烷羧酸甲酯;

(S) -N-[[3-[3-氟-4-(3,4-二氢-2H-吡喃-6-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S) -(-)-N-[[3-[3-氟-4-(二氢噻吩-3-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(5S) -N-[[3-[3-氟-4-(2,5-二氢-1-氧-3-噻吩基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S) -N-[[3-[3-氟-4-(4,5-二氢-1-氧-3-噻吩基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(5S) -N-[[3-[3-氟-4-(2,5-二氢-1,1-二氧-3-噻吩基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S) -N-[[3-[3-氟-4-(4,5-二氢-1,1-二氧-3-噻吩基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S) -(-)-4-[4-[5-[(乙酰氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]苯基]-3,6-二氢-1(2H)吡啶羧酸苯甲基酯;

(S) -(-)-N-[[2-氧代-3-[4-(4-哌啶基)苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S) -(-)-N-[[3-[4-[1-[(苄氧基)乙酰基]-4-哌啶基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S) -(-)-N-[[3-[4-[1-(羟基乙酰基)-4-哌啶基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S) -(-)-N-[[3-[4-[1-[(苄氧基)乙酰基]-4-哌啶基]-3-氟苯基]-2-氧代

-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(羟基乙酰基)-4-哌啶基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(苄氧基)乙酰基]-4-哌啶基]-3,5-二氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(羟基乙酰基)-4-哌啶基]-3,5-二氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(吡啶-2-羰基)-4-哌啶基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(异噁唑-5-羰基)-4-哌啶基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(甲基磺酰基)-4-哌啶基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-4-[4-[5-[(乙酰氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-1-哌啶羧酸甲酯;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(氟基甲基)-4-哌啶基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(2-氟乙基)-4-哌啶基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(甲酰基)-4-哌啶基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-4-[4-[5-[[2,2-二氯乙酰基)氨基]甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯;

(S)-(-)-2,2-二氯-N-[[2-氧代-3-[3-氟-4-(4-哌啶基)苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-2,2-二氯-N-[[2-氧代-3-[3-氟-4-[1-(乙酰氧基)乙酰基]-4-哌啶基]苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-2,2-二氯-N-[[2-氧代-3-[3-氟-4-[1-(羟基乙酰基)-4-哌啶基]苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-N-[[2-氧代-3-[3-氟-4-[1-(乙酰氧基)乙酰基]-4-哌啶基]苯

基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[四氢-2H-吡喃-4-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺 S,S-二氧化物;

(S)-(-)-N-[[3-[3-氟-4-(四氢-2H-噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺 S,S-二氧化物;

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[四氢-2H-吡喃-4-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺 S,S-二氧化物;

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺 S-氧化物;

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺 S-氧化物;

(S)-(-)-N-[[3-[4-(四氢-2H-噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺 S,S-二氧化物;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(4-氧代-2-噻唑啉基)-4-哌啶基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(4-氧代-2-噻唑啉基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-哌啶基]-3-氟苯

基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-N-[[2-氧代-3-[4-(3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-3-氟苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-N-[[2-氧代-3-[3-氟-4-[1-[(乙酰氧基)乙酰基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(羟基乙酰基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(甲酰基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-4-[4-[5-[(乙酰氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-3,6-二氢-1(2H)-吡啶羧酸甲酯;

(S)-(-)-N-[[2-氧代-3-[4-(3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-N-[[2-氧代-3-[4-[1-[(乙酰氧基)乙酰基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(羟基乙酰基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(甲酰基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-4-[4-[5-[(乙酰氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]苯基]-3,6-二氢-1(2H)-吡啶羧酸甲酯;

(S)-N-[[2-氧代-3-[3-氟-4-[1-[(乙酰氧基)乙酰基]-5,6-二氢-2H-吡啶-3-基]苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-N-[[3-[4-[1-(羟基乙酰基)-5,6-二氢-2H-吡啶-3-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-N-[[2-氧代-3-[3-氟-4-[1-[(乙酰氧基)乙酰基]-2,3,4,7-四氢-1H-吡啶-5-基]苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(羟基乙酰基)-2,3,4,7-四氢-1H-吡啶-5-基]-3-氟

苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-N-[[2-氧代-3-[3-氟-4-[1-[(乙酰氧基)乙酰基]-2,3,6,7-四氢-1H-吡啶因-4-基]苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(羟基乙酰基)-2,3,6,7-四氢-1H-吡啶因-4-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(5S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(羟基乙酰基)六氢-1H-吡啶因-4-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-N-[[2-氧代-3-[3-氟-4-[1-[(乙酰氧基)乙酰基]-3,4-二氢-2H-吡啶-5-基]苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(羟基乙酰基)-3,4-二氢-2H-吡啶-5-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺; 或

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-甲酰基-4-氟-4-哌啶基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺。

12. 权利要求 11 的化合物, 它是:

(S)-N-[[3-[3-氟-4-[1-(羧基甲基)-3-(3-甲基)-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-N-[[3-[3-氟-4-[1-(甲酰基)-3-(3-甲基)-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(5S)-N-[[3-[3-氟-4-[1-(羟基乙酰基)-3-吡咯烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(5S)-N-[[3-[3-氟-4-[1-(甲酰基)-3-吡咯烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(5S)-3-[4-[5-[(乙酰氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-1-吡咯烷羧酸甲酯;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(羟基乙酰基)-4-哌啶基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(甲酰基)-4-哌啶基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁

唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-2,2-二氯-N-[[2-氧代-3-[3-氟-4-[1-(羟基乙酰基)-4-哌啶基]苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-N-[[2-氧代-3-[3-氟-4-[1-(乙酰氧基)乙酰基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(羟基乙酰基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺 S,S-二氧化物;

(S)-(-)-N-[[3-[3-氟-4-(四氢-2H-噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺 S,S-二氧化物;

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺 S,S-二氧化物;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[四氢-2H-吡喃-4-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺 S-氧化物;

(5S)-N-[[3-[3-氟-4-(2,5-二氢-1-氧-3-噻吩基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-N-[[3-[3-氟-4-(4,5-二氢-1,1-二氧-3-噻吩基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(羟基乙酰基)-2,3,6,7-四氢-1H-吡啶-4-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(4-氧代-2-噻唑啉基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-3-

氣苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-3-氣苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺; 或

(S)-N-[[3-[3-氣-4-[1-(甲酰基)-3-氣杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

说明书

以 C-C 键连接于 4-8 元杂环的苯基噁唑烷酮

本发明的背景技术

本发明涉及新的和有用的 N-苯基噁唑烷酮化合物和它们的制备，更具体地是涉及其苯基噁唑烷酮部分以碳-碳键连接于各种含有氧、氮和硫的饱和、或部分饱和的 4-8 元杂环的 N-苯基噁唑烷酮化合物。

该化合物用作抗微生物剂，可有效地抗多种人和动物的病原体，包括格兰氏阳性需氧菌如多种抗性的葡萄球菌和链球菌，以及厌氧生物体如拟杆菌 (bacteroides) 和梭菌 (clostridia) 属，和耐酸生物体如鸟结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 和鸟分枝杆菌 (*Mycobacterium avium*)。因为本发明化合物对已知会造成人的 AIDS 感染的后一种生物体有效，所以特别有用。

公开的技术资料

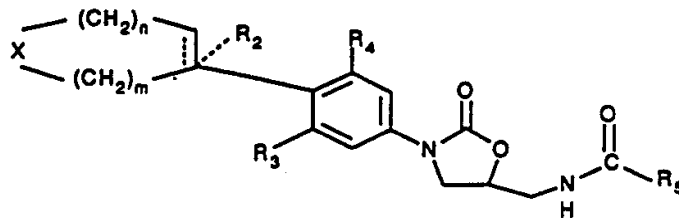
Delalande 的一系列专利申请 (德温特摘要 61219Y/35,67436R-B,84475A/47) 公开了通过氮原子连接于苯基噁唑烷酮部分的饱和氮杂环。

法国专利 (FR2500450 A1 820827) 公开了连接于苯基噁唑烷酮的 3-位的环己酮。

其它参考文献都是公开了连接于苯基噁唑烷酮的芳族杂环，包括欧洲专利公开 0352 781 A2, USP 5,130,316, USP 5,254,577, USP 4,948,801 和 WO 9309103-A1, 而在本发明中杂环是饱和或部分饱和的。

本发明的综述

本发明提供了新的式 I 化合物或其药学上可接受的盐:



(I)

其中

X 是

NR_1 , S(O)_g , 或 O ;

R_1 是

- a) H ,
- b) C_{1-6} 烷基, 该烷基选择地被一个或多个 OH、CN 或卤素所取代,
- c) $-(\text{CH}_2)_h$ -芳基,
- d) $-\text{COR}_{1-1}$,
- e) $-\text{COOR}_{1-2}$,
- f) $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_h-\text{COR}_{1-1}$,
- g) $\text{SO}_2 - \text{C}_{1-6}$ 烷基,
- h) $\text{SO}_2 - (\text{CH}_2)_h$ -芳基,
- i) $-(\text{CO})_i$ -杂环;

R_{1-1} 是

- a) H ,
- b) C_{1-6} 烷基, 该烷基选择地被一个或多个 OH、CN 或卤素所取代,
- c) $-(\text{CH}_2)_h$ -芳基, 或
- d) $-(\text{CH}_2)_h-\text{OR}_{1-3}$;

R_{1-2} 是

- a) C_{1-6} 烷基, 该烷基选择地被一个或多个 OH、CN 或卤素所取代,
- b) $-(\text{CH}_2)_h$ -芳基, 或
- c) $-(\text{CH}_2)_h-\text{OR}_{1-3}$;

R_{1-3} 是

- a) H ,
- b) C_{1-6} 烷基,

- c) $-(\text{CH}_2)_h$ -芳基, 或
- d) $-\text{CO}$ (C_{1-6} 烷基);

R_2 是

- a) H,
- b) C_{1-6} 烷基,
- c) $-(\text{CH}_2)_h$ -芳基, 或
- d) 卤素;

R_3 和 R_4 相同或不同, 是

- a) H, 或
- b) 卤素;

R_5 是

- a) H,
- b) C_{1-12} 烷基, 该烷基选择地被一个或多个卤素所取代,
- c) C_{3-12} 环烷基,
- d) C_{1-6} 烷氧基;

g 是 0、1 或 2;

h 是 1、2、3 或 4;

i 是 0 或 1;

m 是 0、1、2、3、4 或 5;

n 是 0、1、2、3、4 或 5;

以及条件是 m 和 n 之和是 1、2、3、4 或 5。

更具体地, 本发明提供了式 I 化合物, 其中 R_1 是 H、氟乙基、氟基甲基、甲基磺酰基、甲酰基、羟基乙酰基、乙酰基、甲氧基乙酰基、苄氧基乙酰基、乙酰氧基乙酰基、二氯乙酰基、甲氧羰基、叔丁氧羰基、苄氧羰基、3-羟基丙酰基、3-甲氧基丙酰基、4-氧代戊酰基、2-吡啶羰基、5-异噁唑羰基、5-硝基-2-噻唑基、4-氧代-2-噻唑啉基和 5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基。

R_2 是 H、F 或 CH_3 ;

R_3 和 R_4 相同或不同, 是 H 或 F; 和

R_5 是甲基或由一个或多个 F 或 Cl 取代的甲基。

本发明还提供了治疗患者微生物感染的方法，该方法包括给需要这种治疗的患者施用有效量的式 I 化合物。该化合物可以药物组合物的形式经口服、肠胃外或局部给药。优选的，该化合物可以每天大约 0.1 至大约 100mg/kg 体重的量给药。

本发明的详细描述

就本发明而言，术语“ C_{1-6} 烷基”和术语“ C_{1-12} 烷基”分别是指具有 1-6 或 1-12 个碳原子的直链或支链的烷基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、正己基、异己基、正庚基、正辛基等等。

术语“ C_{1-6} 烷基磺酰基”是指具有 1-6 碳原子的直链或支链的烷基基团连接于 SO_2 所形成的基团，例如甲磺酰基、乙磺酰基、异丙磺酰基等。

术语“ C_{3-12} 环烷基”是指 3-12 个碳原子形成的环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

术语“ C_{1-4} 烷氧基”和术语“ C_{1-6} 烷氧基”分别是指具有 1-4 或 1-6 个碳原子的直链或支链的烷基基团连接于氧所形成的基团，例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、异戊氧基、正己氧基、异己氧基等。

术语卤素是指氟、氯、溴或碘。

术语“芳基”是指苯基、吡啶基或萘基部分，它们可由一个或多个 F、Cl、Br、CN、OH、SH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 硫烷基选择取代。

术语“杂环”是指含有一个或多个氧、氮和硫的 5-10 元杂环环所形成的基团，例如吡啶、噁吩、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-咪唑基、4-咪唑基、3-吡嗪基、2-喹啉基、3-喹啉基、1-异喹啉基、3-异喹啉基、4-异喹啉基、2-喹唑啉基、4-喹唑啉基、2-噻唑基、1-(2,3-二氮杂萘)基、4-氧代-2-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、3-异噻唑基、4-异噻唑基、5-异噻唑基、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、4,5-二氢噁唑基、1,2,3-oxathiole、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、4-异噻唑、5-异噻唑、2-吡啶基、3-吡啶基、3-吡唑基、2-苯并噁唑基、2-苯并噻唑基、2-苯并咪唑基、2-苯并呋喃基、3-苯并呋喃基、苯并异噻唑、苯并异噁唑、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-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、1-吡咯基、1-吡唑基、1,2,3-三唑-1-基、1,2,4-三唑-1-基、1-四唑基、1-吡啶基、1-吡唑基、2-异吡啶基、7-氧代-2-异吡啶基、1-嘌呤基、3-异噻唑基、4-异噻唑基、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、1,2,4-二噻唑。这些之中每一部分可被适当的取代。

术语“药学上可接受的盐”是指本发明可以药用的盐，包括盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、磷酸盐、乙酸盐、丙酸盐、乳酸盐、甲磺酸盐、马来酸盐、苹果酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、2-羟乙基磺酸盐、富马酸盐等。这些盐可以是水合物形式。

在 I 式的结构表达式中杂环环上的虚线表示该键可以是单键或者是双键。在虚线是双键的情况下就不存在 R_2 基团了。

在本发明优选的 N-苯基噁唑烷酮化合物的实施方案中，X 基团优选 NR_1 、 SO_2 或氧。

氮原子上的 R_1 取代基可以用本领域熟练技术人员已知的合成方法由可以买到的试剂引入。

优选的 R_1 基团是 H、氟乙基、氟基甲基、甲基磺酰基、甲酰基、羧基乙酰基、乙酰基、甲氧基乙酰基、苄氧基乙酰基、乙酰氧基乙酰基、二氯乙酰基、甲氧羰基、叔丁氧羰基、苄氧羰基、3-羟基丙酰基、3-甲氧基丙酰基、4-氧代戊酰基、2-吡啶羰基、5-异噁唑羰基、5-硝基-2-噻唑基、4-氧代-2-噻唑啉基或 5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基。最优选的 R_1 基团是甲酰

基、甲氧羰基或羟基乙酰基。

当杂环环是饱和衍生物时，优选的 R_2 基团是氢、氟或甲基。

优选的 R_3 和 R_4 取代基各自是氢或氟。

优选的 R_5 取代基是甲基。

在此系列中最优选的化合物可制成在噁唑烷酮环的 C5 位按照 Cahn-Ingold-Prelog 符号表示的具有 (S) 构型的光学纯的对映体。通过各种不对称合成中的一种方法可制备光学纯的物质。例如，在 CHART B 中用适当的碱处理中间体化合物 12，接着加入 (R) 缩水甘油基丁酸酯，得到相应的光学纯形式的噁唑烷酮与所需要的在噁唑烷酮环 5-位上的 (S) 构型。由于其作为抗菌剂的药物活性，这些化合物中 (S) 对映体是优选的，但是外消旋的变体也可以如纯 (S) 对映体一样的方式使用，不同的是要达到相同的抗菌效果需要的二倍的外消旋材料。

CHART A 说明了具有含氮杂环的式 (I) 化合物的制备方法。如 CHART A 所述可用关键的中间体 1 通过本领域熟练技术人员已知的反应制备该衍生物，例如酰化得到 2 和 3，接着去保护 2 得到 2'，烷基化得到 5 (取代基包括羟基、硝基、卤素、芳基和磺酰基；结构 5 还包括具有杂原子核的产物)，磺酰化得到 6，以及烷氧酰基化得到 4。

制备富含高对映体形式的、具有含氮 4 元杂环的中间体化合物 1 的方法在 CHART B 中说明。第一步是在适当的碱如氢氧化钠或碳酸钾存在下，于 $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ 至 $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ 温度范围内用氟基乙酸乙酯处理结构 7，接着用烷基卤化物或甲苯磺酸盐进行烷基化得到腈衍生物 8。然后在适当的催化剂如钨-碳、W-2 阮内镍或铂-硫化碳存在下，在适当的溶剂如乙酸乙酯、THF、甲醇或它们的混合物之中进行催化氢化将腈衍生物 8 还原，得到氨基苯胺 9，将其用适当的碱，优选用甲基或乙基的格利雅试剂进行处理得到内酰胺 10。用适当的还原剂如 LAH 或硼烷还原 10 给出氮杂环丁烷 11，使其在 $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ 至 $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ 温度范围内与氯甲酸苄基酯反应得到相应的氨基甲酸苄基酯衍生物 12。在适当的溶剂如 THF 中，于 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 至 $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的温度范围内用正丁基锂处理 12，接着再滴加可买到的 (R) -缩水甘油基丁酸酯，可得到在噁唑烷酮的 5-位富含对映体形式的相应的噁唑烷酮 13。如 CHART B 所示，在三乙胺或吡啶存在下将化合物 13 用烷基或芳基磺酰氯进行处理可转

化成烷基或芳基磺酸酯 14 (其中 R' 是 C₁₋₄ 烷基或是取代或未取代的苯基)。然后, 在质子惰性偶极溶剂如 DMF 或 N-甲基吡咯烷酮 (NMP) 中, 于 50 °C 至 90 °C 温度范围内, 用任选的催化剂如 18-冠醚-6 为催化剂, 用碱金属叠氮化物如叠氮化钠或钾处理产物磺酸酯 14, 得到叠氮衍生物。在钨、铂或镍催化剂存在下, 在适当的溶剂如乙酸乙酯、THF 或甲醇中, 氢化还原叠氮衍生物得到相应的胺 15。另外, 用氨饱和的适当溶剂如甲醇和/或 THF 处理 14, 于封管加热混合物至 100 °C 也可制备胺 15, 反应进行数小时, 如 40-70 小时。然后, 在碱如吡啶或三乙胺存在下, 于 -40 °C 至 40 °C 的温度范围内用酰氯或酸酐酰化胺 15, 得到 N-酰基噁唑烷酮 16。最后, 在贵金属催化剂如钨-碳或氢氧化钨-碳存在下催化氢化 16 得到氮杂环丁烷 17。CHART A 说明可以用氮杂环丁烷 17 制备本发明的衍生化合物。

下面的具有 4-元含氮杂环的式 (I) 化合物可直接用例如 CHART A 和 CHART B 所述的方法制备:

(S)-N-[[3-[3-氟-4-[1-(苄酯基)-(3-甲基)-3-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-N-[[3-[3-氟-4-[3-甲基-3-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-N-[[3-[3-氟-4-[1-(羧基甲基)-3-(3-甲基)-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-N-[[3-[3-氟-4-[1-(甲氧基乙酰基)-3-(3-甲基)-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-N-[[3-[3-氟-4-[1-(甲酰基)-3-(3-甲基)-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺; 5

(S)-N-[[3-[3-氟-4-[1-(二氯乙酰基)-3-(3-甲基)-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-N-[[3-[3-氟-4-[1-(3-甲氧基丙酰基)-3-(3-甲基)-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-N-[[3-[3-氟-4-[1-(3-羟基丙酰基)-3-(3-甲基)-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-N-[[3-[3-氟-4-[1-(4-氧代戊酰基)-3-(3-甲基)-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-N-[[3-[3-氟-4-[1-乙酰基-3-(3-甲基)-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-N-[[3-[3-氟-4-[1-(2-氟乙基)-3-(3-甲基)-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-N-[[3-[3-氟-4-[1-(氟基甲基)-3-(3-甲基)-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-N-[[3-[3-氟-4-[1-(5-硝基-2-噻唑基)-3-(3-甲基)-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-N-[[3-[3-氟-4-[1-(甲磺酰基)-3-(3-甲基)-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-N-[[3-[3-氟-4-[1-(苄氧基乙酰基)-3-(3-甲基)-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-N-[[3-[3-氟-4-[1-(羟基乙酰基)-3-(3-甲基)-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺。

制备富含高对映体形式的, 其中 R_2 是 H 的、具有含氮 4 元杂环的中间体化合物 1 的第二种方法在 CHART C 中说明。第一步包括在适当的碱如仲丁基锂存在下, 在适当的溶剂如 THF 之中, 于 $-40\text{ }^\circ\text{C}$ 至 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 温度范围内使结构 18 与保护的苯胺 19 进行反应, 得到化合物 20。于 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 至 $25\text{ }^\circ\text{C}$ 温度范围内使 20 与氯甲酸苄基酯反应得到 21, 使其进一步于 $25\text{ }^\circ\text{C}$ 至 $100\text{ }^\circ\text{C}$ 温度范围内进行反应, 得到化合物 22。在适当的溶剂如二氯甲烷之中, 于 $10\text{ }^\circ\text{C}$ 至 $40\text{ }^\circ\text{C}$ 温度范围内用过量的三乙基甲硅烷和三氟乙酸处理 22 得到化合物 23。其余制备结构 17 的合成步骤与 CHART B 所述的方法类似。

下面的具有 4-元含氮杂环的式 (I) 化合物可直接用例如 CHART A 和 CHART C 所述的方法制备:

(S)-N-[[3-[3-氟-4-[1-(苄酯基)-3-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-N-[[3-[3-氟-4-[3-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-N-[[3-[3-氯-4-[1-(羧基甲基)-3-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-N-[[3-[3-氯-4-[1-(甲酰基)-3-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

CHART D 说明制备具有 5 元含氮杂环的中间体化合物 1 的方法。如 CHART D 所示, 第一步包括使乙烯基三丁基锡(市场购买)和化合物 25 偶合。化合物 25 可按照 PCT/US92/08267 和 PCT/US93/09589 所述的方法制备。在钯催化剂存在下进行偶合得到化合物 26。反应在高温下进行几小时, 如回流 5-8 小时。然后, 化合物 26 用 N-苄基-N-(甲氧基甲基)三甲基甲硅烷基甲胺(由市场购买的原料按文献的方法制备)和三氟乙酸于适当溶剂中的溶液处理得到 27, 反应进行几小时, 如 8-17 小时。然后在贵金属催化剂如钯-碳或氢氧化钯-碳存在下催化氢化除去 27 的 N-苄基基团得到 28。按 CHART A 所示, 化合物 28 可用于制备本发明的衍生化合物。按照类似的方法并作一些非关键性变化, 但是取代有不同乙烯基三丁基锡烷基的结构 24 的衍生物, 一系列其它的杂环衍生物化合物 26 可如实施例 80 的说明得到。

CHART E 说明制备具有 5 元含氮杂环的中间体化合物 1 的另一方法。如 CHART E 所示, 用二甲基丙二酸酯(市场购买)进行 7 的亲核芳族取代得到加成物 29, 反应在适当的溶剂如 THF 之中, 于 -100 °C 至 60 °C 温度范围内进行。用本领域熟练技术人员已知的反应很容易使化合物 29 烷基化得到腈 30。在钯、铂或镍催化剂存在下, 在适当的溶剂如甲醇中催化还原使硝基和腈都转化成胺, 通过伴随的分子内环化得到内酰胺 31。然后, 内酰胺 31 脱羧得到 32。在适当的溶剂如 THF 或乙醚中, 用适当的还原剂如氯化铝锂或硼烷使其还原得到化合物 33。其余制备结构 34 的合成步骤与 CHART B 所述的方法类似。

下面具有 5-元含氮杂环的式 (I) 化合物可直接用例如 CHART A、CHART D 和 CHART E 所述的方法制备:

(S)-N-[[3-[3-氯-4-[1-(羟基乙酰基)-3-吡咯烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-N-[[3-[3-氯-4-[1-(甲酰基)-3-吡咯烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑

烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-3-[4-[5-[(乙酰氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-1-吡咯烷羧酸甲酯.

按照 CHART D 描述的制备化合物 26 和制备非关键性变体但取代了结构 24 的 6-(三丁基锡烷基) 3,4-二氢-2H-二氢吡喃的一般方法, 制备了下述化合物:

(S)-N-[[3-[3-氟-4-(3,4-二氢-2H-吡喃-6-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺.

CHART F 说明了以高富含对映体形式制备含硫原子、氧原子、砷基或亚砷基的 5-元杂环的式 (I) 化合物的方法, 化合物中的 R_3 和 R_4 是卤素. 如 CHART F 所示, 在适当的碱如仲丁基锂存在下, 在适当的溶剂如 THF 之中, 于 $-40\text{ }^\circ\text{C}$ 至 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 的温度范围内使结构 35 (其中 X 是 O 或 S) 与保护的苯胺 19 进行反应, 得到化合物 36. 化合物 36 于 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 至 $25\text{ }^\circ\text{C}$ 与氯甲酸苄基酯反应得到化合物 37. 接着进行本领域熟练技术人员已知的消除反应得到区域异构体 38 和 39 的混合物. 按照 CHART B 的一般方法可得到化合物 40 和 41 的混合物. 当 X 是 S 时, 硫基团可在适当的溶剂如水和丙酮的混合物之中被适当的氧化剂如 N-甲基吗啉 N-氧化物和四氧化钼或在适当溶剂如水和甲醇混合物中用 NaIO_4 氧化, 分别得到相应的砷或亚砷. 需要时, 可在适当催化剂和适当溶剂存在下用催化氢化法还原杂环上的双键. 另外, 当 X 是 O、SO 或 SO_2 时, 40 和 41 的区域异构体混合物可如实施例 68 和 69 所述用色谱法分离.

下面的含硫原子、氧原子、砷基或亚砷基的 5 元杂环的的式 (I) 化合物可用例如 CHART F 说明的方法直接制备:

(S)-N-[[3-[3-氟-4-(二氢噻吩-3-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(5S)-N-[[3-[3-氟-4-(2,5-二氢-1-氧-3-噻吩基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(5S)-N-[[3-[3-氟-4-(4,5-二氢-1-氧-3-噻吩基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-N-[[3-[3-氟-4-(2,5-二氢-1,1-二氧-3-噻吩基)苯基]-2-氧代-5-

噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S) -N-[[3-[3-氟-4-(4,5-二氢-1,1-二氧-3-噁吩基) 苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺.

CHART G 说明了制备含氮原子、硫原子、氧原子、砷基或亚砷基的 6-元杂环化合物的方法, 化合物中的 R_3 和 R_4 是氢. 如 CHART G 所示, 第一步包括使结构 42 和 43 (其中 X 是 O、S 或 N) 缩合制备化合物 44. 在 X 是氧原子的情况下, 氨基应该用适当的保护基团如苄酯基 (CBz) 保护起来, 在合成得到化合物 46 或 47 (其中 X 是 NH) 之后再选择性除去保护基团, 它们可如 CHART A 所述用于制备本发明的衍生化合物. 42 和 43 得到反应在适当的锂碱如正丁基锂存在下, 在适当的溶剂如 THF 之中, 于 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 至 $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的温度范围内进行. 后续的本领域熟练技术人员已知的消除反应可得到化合物 45. 其余制备化合物 46 的合成步骤与 CHART B 所述的方法类似. 需要时, 可用催化氢化法还原杂环上的双键得到 47; 和当 X 是硫原子时, 可按照上述 CHART F 描述的方法将硫原子氧化成为相应的砷和亚砷.

CHART H 说明了制备其中 R_3 和 R_4 是卤素的 6-元杂环化合物的方法. 如 CHART H 所示, 在适当的碱如仲丁基锂存在下, 在适当的溶剂如 THF 之中, 于 $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 至 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的温度范围内使结构 48 (其中 X 是 O、S 或 NR, 和 R 是适当的保护基团) 与保护的苯胺 19 进行反应, 接着加入氯化锌和适当的催化剂如四(三苯膦)合钨继续回流反应得到化合物 49. 在 X 是氮的情况下, 可选择的将结构 49 于此处还原成为饱和衍生物, 或者将结构 49 通过本领域熟练技术人员已知的反应酰化得到结构 50. 其余制备化合物 51 的合成步骤与 CHART B 所述的方法类似. 当 X 是硫原子时, 结构 51 的硫基团可如上所述氧化成相应的砷或亚砷. 此外, 当 X 是 O、NR 或 SO_2 时, 可在适当催化剂和适当溶剂存在下用催化氢化法还原结构 51 得到饱和的衍生物 52. 如上所述, 当 X 是氮原子时, 在制备反应期间将氨基用适当的保护基团保护起来. 在此情况下, 优选的保护基团是 1,1-二甲基乙基氨基甲酸酯 (BOC). 在合成之后, 消除保护基团, 得到化合物可如 CHART A 所述用于制备本发明的衍生化合物.

下面的含氮原子、硫原子、氧原子、砷基或亚砷基的 6-元杂环式 (I)

化合物可用例如 CHART A、CHART G 和 CHART H 说明的方法直接制备:

(S)-(-)-4-[4-[5-[(乙酰氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-3,6-二氢-1(2H)-吡啶羧酸苯甲基酯;

(S)-(-)-N-[[2-氧代-3-[4-(4-哌啶基)苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-[(苄氧基)乙酰基]-4-哌啶基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(羟基乙酰基)-4-哌啶基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-[(苄氧基)乙酰基]-4-哌啶基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(羟基乙酰基)-4-哌啶基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-[(苄氧基)乙酰基]-4-哌啶基]-3,5-二氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(羟基乙酰基)-4-哌啶基]-3,5-二氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(咪唑-2-羰基)-4-哌啶基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(异噁唑-5-羰基)-4-哌啶基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(甲基磺酰基)-4-哌啶基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-4-[4-[5-[(乙酰氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-1-哌啶羧酸甲酯;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(氟基甲基)-4-哌啶基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(2-氟乙基)-4-哌啶基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(甲酰基)-4-哌啶基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑

烷基]甲基]-乙酰胺;

(S) -(-)-4-[4-[5-[[(2,2-二氯乙酰基) 氨基]甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-1-吡啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯;

(S) -(-)-2,2-二氯-N-[[2-氧代-3-[3-氟-4-(4-吡啶基) 苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S) -(-)-2,2-二氯-N-[[2-氧代-3-[3-氟-4-[1-(乙酰氧基) 乙酰基]-4-吡啶基]苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S) -(-)-2,2-二氯-N-[[2-氧代-3-[3-氟-4-[1-(羟基乙酰基) -4-吡啶基]苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S) -(-)-N-[[2-氧代-3-[3-氟-4-[1-(乙酰氧基) 乙酰基]-4-吡啶基]苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S) -(-)-N-[[3-[4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基) -3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S) -(-)-N-[[3-[4-[四氢-2H-吡喃-4-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S) -(-)-N-[[3-[4-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基) -3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S) -(-)-N-[[3-[4-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基) -3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺 S,S-二氧化物;

(S) -(-)-N-[[3-[3-氟-4-(四氢-2H-噻喃-4-基) 苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺 S,S-二氧化物;

(S) -(-)-N-[[3-[4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基) 苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S) -(-)-N-[[3-[4-[四氢-2H-吡喃-4-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S) -(-)-N-[[3-[4-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基) 苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S) -(-)-N-[[3-[4-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基) 苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺 S,S-二氧化物;

(S) -(-)-N-[[3-[4-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基) -3-氟苯基]-2-氧代-5-噁

唑烷基]甲基]-乙酰胺 S-氧化物;

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺 S-氧化物;

(S)-(-)-N-[[3-[4-(四氢-2H-噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺 S,S-二氧化物;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(4-氧代-2-噻唑啉基)-4-哌啶基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-哌啶基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺。

CHART I 说明了制备高富含对映体形式的部分饱和 6-元含氮杂环中间体 1 化合物的方法。如 CHART I 所示, 第一步包括使结构 53 和结构 54 偶合生成化合物 55 和 56。结构 53 的三氟磺酸酯基可在双键的任意一侧, 两侧都很容易由相应的可在市场买到的酮制备。结构 54 可按照 PCT/US92/08267 和 PCT/US93/09589 所述的方法制备。反应可在适当的催化剂如三(二亚苄基丙酮)二钨(0)存在下进行几天, 如 1-5 天。通过用碘代三甲基甲硅烷处理除去 55 的氨基保护基可得到相应的化合物 57 和 58。化合物 57 和 58 可如 CHART A 所述用于制备本发明的衍生化合物。

按照上述一般方法并作一些非关键性的变化但是用 7-或 8 元环取代了结构 53 的 6-元环的化合物, 可制备高富含对映体形式的、具有 7 或 8 元含氮杂环的化合物。它们的制备在实施例 75-79 中进一步详细说明。

下面的式 (I) 化合物可用例如 CHART A 和 CHART I 说明的方法直接制备:

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(4-氧代-2-噻唑啉基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-N-[[2-氧代-3-[4-(3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-3-氟苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-N-[[2-氧代-3-[3-氟-[1-(乙酰氧基)乙酰基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(羟基乙酰基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(甲酰基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-4-[4-[5-[(乙酰氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-3,6-二氢-1(2H)-吡啶羧酸甲酯;

(S)-(-)-N-[[2-氧代-3-[4-(-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-N-[[2-氧代-3-[4-[1-[(乙酰氧基)乙酰基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(羟基乙酰基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(甲酰基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-4-[4-[5-[(乙酰氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]苯基]-3,6-二氢-1(2H)-吡啶羧酸甲酯;

(S)-N-[[2-氧代-3-[3-氟-4-[1-[(乙酰氧基)乙酰基]-5,6-二氢-2H-吡啶-3-基]-3-氟苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-N-[[3-[4-[1-(羟基乙酰基)-5,6-二氢-2H-吡啶-3-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-N-[[2-氧代-3-[3-氟-4-[1-[(乙酰氧基)乙酰基]-2,3,4,7-四氢-1H-吡啶-5-基]苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(羟基乙酰基)-2,3,4,7-四氢-1H-吡啶-5-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-N-[[2-氧代-3-[3-氟-4-[1-[(乙酰氧基)乙酰基]-2,3,6,7-四氢-1H-吡啶-4-基]苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(羟基乙酰基)-2,3,6,7-四氢-1H-吡啶-4-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(5S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(羟基乙酰基)六氢-1H-吡啶-4-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺.

CHART J 说明了制备高富含对映体形式的部分饱和 6-元含氮杂环中间体 1 化合物的第二种方法。如 CHART J 所示，使结构 59 和保护的苯胺 19 反应得到结构 60。接着进行酰化反应得到结构 61，使其用适当的酸处理得到 62 和 63 的混合物。如实施例 72 和 73 所述用色谱法可分离区域异构体。然后通过用碘代三甲基甲硅烷处理除去保护基可得到化合物 64 和 57，它们可如 CHART A 所述用于制备本发明的衍生化合物。使用结构 59 的 4-酮异构体可提供制备结构 58 的另一途径。另外，在适当的溶剂如二氯甲烷中和使用适当的试剂如二乙氨基硫三氟化物可使结构 61 或其 4-异构体的羟基基团被氟原子取代。在此情况下不进行结构 61 的消除步骤。此取代反应在实施例 74 中进一步详细说明。

下面的式 (I) 化合物可用例如 CHART A 和 CHART J 说明的方法直接制备。

(S)-N-[[2-氧代-3-[3-氟-4-[1-(乙酰氧基)乙酰基]-3,4-二氢-2H-吡啶-5-基]苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(羟基乙酰基)-3,4-二氢-2H-吡啶-5-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺; 或

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-甲酰基-4-氟-4-吡啶基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺。

这些化合物用于治疗人和其它温血动物的微生物感染，，可经肠胃外和口服给药。

本发明的药物组合物可用标准的和常规的技术将本发明的式 (I) 化合物与固体或液体的药学上可接受的载体结合而制备，并且其中还可选择地结合有药学上可接受的助剂和赋形剂。固体形式的组合外包括粉剂、片剂、粉分散的颗粒剂、胶囊、扁囊剂和栓剂。固体载体是至少具有下述一种功能的物质：稀释剂、香味剂、增溶剂、润滑剂、悬浮剂、粘合剂、片剂的崩解剂和胶囊罐装剂。惰性固体载体包括碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、糖、乳糖、果胶、葡聚糖、淀粉、明胶、纤维材料、低熔点石蜡、可可脂等等。液体形式的组合物包括溶液、悬浮液和乳液。例如本发明化合物溶于水和水-丙二醇和水-聚乙二醇系列溶剂可提供的溶液，其中可选择地含有适当的常规着色剂、香味剂、稳定剂和增稠剂。

优选的，用常规技术可提供单位剂量形式的药物组合物，其中含有有效量或适量的活性组分，即本发明的式(I)化合物。

药物组合物和其单位剂量形式中活性组分，即本发明的式(I)化合物的量可根据特定的施用方式、具体化合物的效力和所需浓度进行大范围的变化和调整。一般来说，活性成分的量可在组合外重量的0.5%至90%范围内变化。

在治疗，或抗温血动物细菌感染的治疗应用中，本发明化合物或其药物组合物以一定剂量经口服和/或肠胃外给药，该剂量是在治疗中使动物体内所达到和保持的活性成分浓度，即量或血液水平能够达到抗菌效果。一般来说，活性成分的这个抗菌剂有效剂量在大约0.1至大约100，更优选在大约3.0至大约50mg/kg体重/天的范围内。可以理解的是此剂量可根据患者的需要，需治疗的细菌感染的程度，和所施用的特定化合物而变化。可以理解的还有，为了快速达到所要求的血液水平，给药的起始剂量可以超过上述较高的剂量，或者起始剂量也可以小于最小值，然后在治疗过程中根据具体情况逐步增加日剂量。如果需要，日剂量可分成多次剂量给药，例如每天2-4次。

按照本发明的式(I)化合物可经肠胃外给药，即是注射，例如静脉注射或其他肠胃外给药的途径。肠胃外给药的药物组合物通常含有药用量的本发明的式(I)化合物或溶于药用液体载体的可溶性盐（酸加成盐或碱盐），液体载体例如注射用水和能够提供适当等渗缓冲溶液的缓冲液，例如pH值大约为3.5-6的缓冲液。适当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，和一些有代表性的缓冲剂。按照本发明的式(I)化合物通常以足够的量溶解在载体中以提供药用注射浓度的溶液，其浓度在大约1mg/ml至大约400mg/ml。将得到的液体药物组合物又药后达到上述抗菌有效剂量。按照本发明的式(I)化合物以和固体和液体剂量形式口服给药更为有利。

用Murine Assay方法进行抗菌活性的体内试验。给数组雄性小鼠（每组6只18-20g的小鼠）经腹膜内注射细菌，该细菌是在使用前解冻并悬浮于于4%啤酒酵母（金黄色葡萄球菌）一起溶解于脑心浸液，或悬浮于脑心浸液（链球菌属）。在传染后1小时和5小时时每种药物以6种剂量浓度

经插管口服或皮下注射途径给药进行抗菌处理。每天观察存活率共观察 6 天。以死亡率为基础用概率分析法计算 ED_{50} 值。将本发明化合物与作为对照的已知抗菌剂万古霉素和 U-100592 进行比较。参见 the 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 中展示的 “Uplohn Oxazolidnone Antibacterial Agent”。数据列于表 1 和表 2。

表 1

实施例编号 No.	ED ₅₀ (mg/kg)	万古霉素 ED ₅₀ (mg/kg)
3	5.00	3.00
4	>20.00	3.10
5	3.60	1.30
6	>20.00	5.00
10	20.00	2.00
11	>20.00	2.90
12	20.00	2.00
13	>10.00	1.50
16	17.00	3.60
19	6.80	1.80
21	>20.00	1.80
22	2.30	2.40
23	>20.00	1.60

24	>20.00	1.90
28	15.30	1.90
29	5.00	1.90
33	10.60	1.60
34	6.30	1.60
37	8.70	1.80
39	3.00	1.80
40	1.00	1.80
44	5.00	0.90
47	7.10	1.90

表 2

实施例编号 No.	ED ₅₀ (mg/kg)	U-100 592 ED ₅₀ (mg/kg)
45	2.80	2.10
46	7.90	2.30
48	17.50	2.10
49	2.40	2.10
50	2.20	2.90
51	2.80	5.20
52	4.00	2.30
53	>20.00	2.30
54	6.60	2.90
55	2.30	2.50
56	4.40	2.70

57	6.20	2.70
59	4.2	4.40
60	3.1	4.40
61	6.10	2.70
62	12.0	2.40
63	4.90	4.60
64	4.60	2.90
67	13.3	6.0
68(a)	3.50	3.50
69(a)	10.0	7.80
71	13.4	4.40
74	10.3	4.40
76	>20	3.50
78	6.0	3.20
83	7.50	4.10
84	6.50	4.10

为了更充分地说明本发明的限制和实施方式，列举下面的实验实施例。

实施例 1

(S)-N-[[3-[3-氟-4-[1-(苄酯基)-(3-甲基)-3-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

步骤 1: 1-氟基-1-(4-硝基-2-氟苯基)丙酸乙酯

在装备有磁力搅拌棒和加液漏斗的经火焰干燥的 1 升三颈圆底烧瓶中加入 6.40g 氢化钠 (0.160mol, 60%油悬浮液), 接着用戊烷 (3 × 40ml) 洗涤和在 house 真空下干燥。把氢化物悬浮于 100ml 四氢呋喃, 冷却至 0 °C, 用氟基乙酸乙酯 (8.6ml, 0.080mol) 的 150ml THF 溶液处理 15 分钟, 同时放出气体。将得到的烯醇酯奶状溶液搅拌 5 分钟, 然后用 3,4-二氟硝基苯 (I) (8.8ml, 0.080mol) 的 150ml THF 溶液处理, 立即变成橙色。除去冷却浴, 将反应混合物于 50 °C 温热 18 小时。把红色的悬浮液冷却至室温和依次用 100g 碘甲烷(0.72mol)、3.3g 碳酸钾(0.24mol)和 100ml 丙酮处理。将直观看来是未变化的溶液再于 60 °C 温热 16 小时。把褐色悬浮液冷却至室温, 用 CELITE 塞过滤, 真空浓缩滤液。得到的残余物用 500ml 水稀释, 并用乙酸乙酯 (500ml) 萃取二次。合并的有机相用盐水 (300ml) 洗涤一次, 用硫酸镁干燥, 过滤和浓缩得到 21.39g 棕色油。此粗制产物用 LC 在 850g (230-400) 硅胶上纯化, 用 20% 乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到 18.14g (100%) 标题化合物, 为可自发结晶的黄色油。

mp 56.0-57.0°C; R_f 0.34 (20% 乙酸乙酯/己烷); IR (纯) 1752, 1534, 1423, 1355, 1248, 1239, 1213, 1099, 811, 741 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (m, 1H, 芳族), 8.03 (dd, 1H, $J=2.3$ Hz, $J=10.4$ Hz, 芳族), 7.80 (dd, 1H, $J=7.6$ Hz, $J=8.6$ Hz, 芳族), 4.33 (m, 2H, O- CH_2), 2.04 (s, 3H, CH_3), 1.28 (t, 3H, $J=7.2$ Hz, O- CH_2 - CH_3). HRMS $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}_1 + \text{H}_1$ 计算值: 267.0781. 测定值: 267.0799.

步骤 2: 1-氟基甲基-1-(4-氟基-2-氟苯基)丙酸乙酯

将 1-氟基-1-(4-硝基-2-氟苯基)丙酸乙酯 (17.9g, 67.3mmol) 的无水乙醇 (500ml) 溶液用阮内镍 (30.9g, 50%水中的浆液) 处理, 并在帕尔仪中氢化 17 小时 (30psi H_2 , 室温)。然后, 反应混合物用 Celite 过滤 (乙醇重复洗涤) 和真空浓缩 (热喷雾器, 高真空)。得到标题化合

物，为金色浆液（15.6g，97%）。此物质采用色谱法在硅胶上纯化，用15%甲醇/乙酸乙酯洗脱，一般可不经纯化直接用于下一步骤： R_f 0.32(15%, MeOH/EtOAc);

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.00 (t, $J=8.5$, 1H, 芳族), 6.45 (dd, $J=8.2$, 2.3, 1H, 芳族), 6.36 (dd, $J=13.1$, 2.4, 芳族), 4.18 (q, $J=7.0$, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.76 (br s, 2H, NH_2), 3.06 (dd, $J=18.2$, 13.8, 2H, CH_2N), 1.52 (s, 3H, CCH_3), 1.21 (t, $J=7.1$, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$); IR (液体) 1722, 1634, 1513, 1445, 1305, 1283, 1243, 1172, 1132, 845 cm^{-1} ; HRMS: ($\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{F}_1\text{N}_2\text{O}_2$) 计算值: 240.1274; 测定值: 240.1293.

步骤 3: 3-甲基-3-(4-氨基-2-氟苯基)-氮杂环丁酮

用注射器把 1-氨基乙基-1-(4-氨基-2-氟苯基)丙酸乙酯 (2.1g, 8.7mmol) 的 THF (50ml) 溶液缓慢加入冷却的 (0 °C) 甲基溴化镁溶液 (15ml 3M 乙醚溶液, 45mmol, 用 100ml THF 稀释) 溶液中。加入完成时, 将注射器用另外的 THF (2 × 12ml) 洗涤。除去冷却浴, 将米色溶液在室温下搅拌 3 小时, 然后将其倾入饱和氯化铵溶液 (aq., 大约 500ml) 中, 真空除去挥发物。得到的水相用叔丁基甲基醚萃取三次, 合并的有机相用水洗涤一次, 用盐水洗涤一次, 硫酸镁干燥, 过滤, 和浓缩, 得到 1.4g 黄色浆液。用乙酸乙酯萃取水相得到另外的 190mg 粗制产物。合并如此得到的粗制产物, 采用色谱法在硅胶上纯化, 用 50% 乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到标题化合物 (1.0g, 60%), 为浅黄色固体。

mp 125-127 °C: R_f 0.21 (50% EtOAc/ 己烷); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.46 (t, $J=8.3$, 1H, 芳族), 6.43-6.35 (m, 2H, 芳族), 5.77 (br s, 1H, NH), 3.75 (br s, 2H, NH_2), 3.54 (dd, $J=5.5$, 2.4, 1H, CH_2), 3.45 (d, $J=5.5$, 1H, CH_2), 1.64 (s, 3H, CH_3); IR (mull) 3439, 3342, 3236, 1738, 1635, 1516, 1441, 1210, 1146, 631 cm^{-1} ; 元素分析 $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{F}_1\text{N}_2\text{O}_2$; 计算值: C, 61.84, H, 5.71, N, 14.43. 测定值: C, 62.13, H, 5.81, N, 14.36.

步骤 4: 3-(4-氨基-2-氟苯基)-3-甲基氮杂环丁烷

在装备有机械搅拌器、回流冷凝管和加液漏斗的经火焰干燥的 2 升三颈圆底烧瓶中加入 300ml 四氢呋喃和 350ml 1M 氯化铝锂 (0.35mol), 接着冷却至 0 °C。此溶液用 9.85g 3-甲基-3-(4-氨基-2-氟苯基)-2-氮杂环丁酮 (0.051mol) 的 210ml THF 溶液处理, 同时放出气体。除去冷却浴, 回流加热进行反应快速形成白色沉淀, 20 分钟后, 将直观看来是未变化的

溶液冷却至室温，依次加入 13ml 水、12ml 5M 氢氧化钠和 47ml 水使反应停止。得到的粘稠胶状悬浮液用 1 升乙酸乙酯稀释，用 CELITE 塞过滤，浓缩和高真空干燥，得到 9.82g 标题化合物，为浅橙色浆液。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.78 (t, 1H, $J=8.5$ Hz, 芳族), 6.37 (m, 2H, 芳族), 4.06 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, N-CH_{2a} s), 3.81 (bs, 3H, NHs), 3.58 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, N-CH_{2b} s), 1.65 (s, 3H, CH_3).

步骤 5: N-苄酯基-(3-N-苄酯基-3-氟苯胺-4-基)-3-甲基氮杂环丁烷

在装备有磁力搅拌棒和加液漏斗的 500ml 圆底烧瓶中加入 85ml 水、38.4g 碳酸氢钠 (0.46mol) 和 9.82g 3-(4-氨基-2-氟苯基)-3-甲基-氮杂环丁烷 (理论值 0.051mol) 的 165ml 丙酮溶液处理，将得到的橙色悬浮液冷却至 0℃，并用 43ml 氯甲酸苄基酯 (0.30mol) 处理，放出气体并反应成为浅黄色。除去冷却浴，反应混合物于室温搅拌 65 小时。TLC 说明反应没有完全消耗掉原料苯胺，再加入 12.8g 碳酸氢钠 (0.15mol) 和 14ml 氯甲酸苄基酯 (0.10mol)，又放出气体。2 小时后，反应混合物用 350ml 饱和碳酸氢钠溶液稀释和用乙酸乙酯 (300ml) 萃取三次。合并的有机相用水 (200ml) 洗涤一次，用盐水 (200ml) 洗涤一次，硫酸镁干燥，过滤，和浓缩，得到 29.86g 浅黄色油。此粗制产物用 LC 在 850g (230-400) 硅胶上纯化，用 25% 乙酸乙酯/己烷洗脱，得到 11.67g (51%) 标题化合物，为浅黄色固体。

R_f 0.18 (25% 乙酸乙酯/己烷); IR (纯) 1735, 1707, 1693, 1600, 1534, 1455, 1424, 1414, 1221, 1081 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (m, 11H, 芳族), 6.96 (m, 3H, 芳族 & NH), 5.19 (s, 2H, Ph-CH_2), 5.09 (s, 2H, Ph-CH_2), 4.30 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, N-CH_{2a} s), 4.00 (d, 2H, $J=8.4$ Hz, N-CH_{2b} s), 1.59 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 160.4 (d, $J_{\text{CF}}=245$ Hz), 156.6, 153.0, 138.1 (d, $J_{\text{CF}}=11$ Hz), 136.5, 135.7, 128.6, 128.4, 128.2, 127.9, 127.8, 127.5, 127.0, 126.9, 113.9, 106.6 (d, $J_{\text{CF}}=27$ Hz), 67.1, 66.6, 60.8, 60.2, 36.1, 28.2; 元素分析 $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}_1$: 计算值: C, 69.63; H, 5.62; N, 6.25. 测定值: C, 69.37; H, 5.69; N, 5.87.

步骤 6

(R) (-)-N-苄酯基-3-甲基-3-[2-氟-4-[5-羟甲基-2-氧代-3-噁唑烷基]苯基]氮杂环丁烷

在装备有磁力搅拌棒的 500ml 圆底烧瓶中含有 11.48g N-苄酯基-(3-N-苄酯基-3-氟苯胺-4-基)-3-甲基氮杂环丁烷 (25.6mmol), 加入 100ml 四氢呋喃(新蒸馏的), 冷却至-78℃. 将此浅黄色均相溶液用 16.6ml 正丁基锂 (26.6mmol) 处理, 颜色稍变深. 将此氨基甲酸盐离子搅拌 30 分钟, 降低温度后接着用 3.8ml R-缩水甘油丁酸酯 (26.6mmol), 没有可观察到的变化. 除去冷却浴, 将反应混合物于室温温热 16 小时. 橙色不透明的溶液用 200ml 饱和氯化铵溶液稀释和用乙酸乙酯 (250ml) 萃取二次. 合并的有机相用饱和碳酸氢钠溶液 (200ml) 洗涤一次, 用盐水 (300ml) 洗涤一次, 硫酸镁干燥, 过滤, 和浓缩, 得到 15.72g 标题化合物, 为橙色油. 此粗制产物用 LC 在 530g (230-400) 硅胶上纯化, 用 80% 乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到 6.79g (64%) 浅黄色无定形固体.

R_f 0.28 (80% 乙酸乙酯/己烷); $[\alpha]_D^{-35}$ (c 0.8967, me 甲醇);

IR (纯) 1754, 1708, 1516, 1454, 1429, 1415, 1358, 1228, 1194, 1076 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (dd, 1H, $J=2.2$ Hz, $J=13.0$ Hz, 芳族), 7.33 (m, 5H,

芳族), 7.19 (dd, 1H, $J=2.2$ Hz, $J=8.5$ Hz, 芳族), 7.03 (t, 1H, $J=8.7$ Hz,

芳族), 5.09 (s, 2H, Ph-CH_2), 4.73 (m, 1H, 次甲基), 4.30 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, $\text{Ph-C-CH}_2\text{s}$), 3.97 (m, 5H, $\text{Ph-C-CH}_2\text{bs}$, $\text{Ph-N-CH}_2\text{s}$, $\text{HO-CH}_2\text{a}$), 3.73 (m, 1H, $\text{HO-CH}_2\text{b}$),

2.80 (t, 1H, $J=6.3$ Hz, HO), 1.60 (s, 3H, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) 160.2 (d, $J_{\text{CF}}=246$ Hz), 156.5, 154.2, 138.0 (d, $J_{\text{CF}}=11$ Hz), 136.3, 128.2, 128.1, 127.8, 127.7, 126.9 (d, $J_{\text{CF}}=7$ Hz), 113.1 (d, $J_{\text{CF}}=3$ Hz), 106.2 ($J_{\text{CF}}=27$ Hz), 72.6, 66.5, 62.4, 60.1,

46.0, 35.9, 28.0; Melt solvate = 3.8% 乙酸乙酯; 元素分析 $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5\text{F}_1$

加 3.8% 乙酸乙酯计算值: C, 63.41; H, 5.73; N, 6.50. 测定值: C, 63.15; H, 5.52; N, 6.58. HRMS 计算值: $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5\text{F}_1$: 415.1169. 测定值: 415.1674.

步骤 7

(R) (-)-N-苄酯基-3-甲基-3-[2-氟-4-[5-羟甲基-2-氧代-3-噁唑烷基]苯基]氮杂环丁烷 methone sulfuride 酯

在装备有磁力搅拌棒的 500ml 圆底烧瓶中含有 6.55g (R) (-)-N-苄酯基-3-甲基-3-[2-氟-4-[5-羟甲基-2-氧代-3-噁唑烷基]苯基]氮杂环丁烷 (15.3mmol), 加入 150ml 二氯甲烷, 冷却至 0℃. 将此浅黄色均相溶液依次用 3.2ml 正丁基锂 (23.0mmol) 和 1.4ml 甲磺酰氯 (18.4mmol) 进行处理, 没有可观察到的变化. 除去冷却浴, 将反应混合

物于室温温热 1 小时。将直观看来是未变化的溶液用 100ml 0.5N 盐酸稀释，震荡，分离各层，酸层用二氯甲烷（100ml）萃取一次。合并的有机相用盐水（75ml）洗涤一次，硫酸镁干燥，过滤，和浓缩，得到 7.68g（100%）标题化合物，为浅黄色无定形固体。

R_f 0.40 (80% 乙酸乙酯/己烷); IR (mull) 1758, 1703, 1516, 1418, 1358, 1337, 1230, 1176, 1075, 965 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (dd, 1H, $J=2.2$ Hz, $J=12.8$ Hz, 芳族), 7.33 (m, 5H, 芳族), 7.17 (dd, 1H, $J=2.2$ Hz, $J=8.5$ Hz, 芳族), 7.06 (t, 1H, $J=8.5$ Hz, 芳族), 5.10 (s, 2H, Ph-CH_2), 4.92 (m, 1H, 次甲基), 4.50 (dd, 1H, $J=3.6$ Hz, $J=11.7$ Hz, $\text{MsO-CH}_2\text{a}$), 4.42 (dd, 1H, $J=4.1$ Hz, $J=11.7$ Hz, $\text{MsO-CH}_2\text{b}$), 4.31 (d, 2H, $J=8.1$ Hz, $\text{Ph-C-CH}_2\text{a}$ s), 4.13 (t, 1H, $J=9.2$ Hz, $\text{Ph-N-CH}_2\text{a}$), 4.00 (d, 1H, $J=8.5$ Hz, $\text{Ph-C-CH}_2\text{b}$ s), 3.94 (dd, 1H, $J=6.2$ Hz, $J=9.2$ Hz, $\text{Ph-N-CH}_2\text{b}$), 3.10 (s, 3H, S-CH_3), 1.62 (s, 3H, C-CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 160.3 (d, $J_{\text{CF}}=247$ Hz), 156.5, 153.3, 137.6 (d, $J_{\text{CF}}=11$ Hz), 136.4, 129.0, 128.8, 128.3, 127.9, 127.8, 127.3, 127.2 (d, $J_{\text{CF}}=6$ Hz), 113.3 (d, $J_{\text{CF}}=3$ Hz), 106.5 (d, $J_{\text{CF}}=28$ Hz), 69.4, 67.8, 66.6, 60.4, 46.2, 37.7, 36.1, 28.1; 元素分析 $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_7\text{F}_1\text{S}_1$: 计算值: C, 56.09; H, 5.12; N, 5.69. 测定值: C, 55.76; H, 5.17; N, 5.61.

步骤 8

(R)(-)-N-苄酯基-3-甲基-3-[2-氟-4-[5-氨基乙基-2-氧代-3-噁唑烷基]苯基]氮杂环丁烷

在装备有磁力搅拌棒的两支经烘箱干燥的 100ml 封管相等地装入 7.50g (R)(-)-N-苄酯基-3-甲基-3-[2-氟-4-[5-羟甲基-2-氧代-3-噁唑烷基]苯基]氮杂环丁烷 methone sulfuride 酯 (15.2mmol) 的 75ml 甲醇和 75ml 四氢呋喃 (新蒸馏的) 溶液，将此浅黄色均相溶液用氨气饱和 10 分钟，差不多变成无色，用聚四氟乙烯螺丝帽封口，于 100 $^{\circ}\text{C}$ 加热 64 小时。合并和浓缩反应混合物，得到粗制黄色泡沫状标题化合物。

步骤 9

(S)-N-[[3-[3-氟-4-[1-(苄酯基)-(3-甲基)-3-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

按如下方法制备标题化合物: 将 (R)(-)-N-苄酯基-3-甲基-3-[2-氟-4-[5-氨基甲基-2-氧代-3-噁唑烷基]苯基]氮杂环丁烷用 220ml 二氯甲烷稀释，冷

却至 0℃，依次用 3.7ml 吡啶 (46mmol) 和 1.8ml 乙酸酐 (19mmol) 进行处理，没有可观察到的变化。除去冷却浴，将反应混合物于室温温热 16 小时。将直观看来是未变化的溶液浓缩成黄色泡沫，再用 50ml 二氯甲烷稀释，和过滤除去不溶解的沉淀。滤液用 LC 在 340g (230-400) 硅胶上纯化，用 2.5% 甲醇/乙酸乙酯洗脱，得到 5.85g (84%) (S)-N-[[3-[3-氟-4-[1-(苄酯基)-(3-甲基)-3-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺，为无色玻璃状固体。R_f 0.24 (2.5% 甲醇/乙酸乙酯)；

[α]_D -19°(c 0.9971, π 甲醇)；IR (mull) 1754, 1706, 1676, 1516, 1430, 1415, 1357, 1227, 1194, 1075 cm⁻¹；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (dd, 1H, J=2.1 Hz, J=12.9 Hz, 芳族 c), 7.33 (m, 5H, 芳族), 7.13 (dd, 1H, J=2.2 Hz, J=8.5 Hz, 芳族), 7.04 (t, 1H, J=8.5 Hz, 芳族), 6.56 (bt, 1H, J=6.2 Hz, NH), 5.10 (s, 2H, Ph-CH₂), 4.79 (m, 1H, 次甲基), 4.30 (d, 2H, J=8.2 Hz, Ph-C-CH_{2a}s), 4.01 (m, 3H, Ph-C-CH_{2b}s, Ph-N-CH_{2a}), 3.78 (dd, 1H, J=6.7 Hz, J=9.1 Hz, Ph-N-CH_{2b}), 3.64 (m, 2H, NH-CH_{2s}), 2.02 (s, 3H, O=C-CH₃), 1.60 (s, 3H, Ph-C-CH₃)；¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 171.2, 160.3 (d, J_{CF}=246 Hz), 156.6, 154.2, 137.9 (d, J_{CF}=11 Hz), 136.5, 128.9 (d, J_{CF}=14 Hz), 128.4, 127.9, 127.2 (d, J_{CF}=7 Hz), 113.2 (d, J_{CF}=2 Hz), 106.4 (d, J_{CF}=28 Hz), 72.0, 66.6, 60.7, 60.3, 47.3, 41.7, 36.1, 28.1, 22.9；元素分析 C₂₄H₂₆N₃O₅F₁；计算值：C, 63.29；H, 5.75；N, 9.23。测定值：C, 62.98；H, 5.96；N, 8.98。

实施例 2

(S)-N-[[3-[3-氟-4-[3-甲基-3-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

在 500ml 帕尔烧瓶中加入 5.83g (S)-N-[[3-[3-氟-4-[1-(苄酯基)-(3-甲基)-3-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺 (12.8mmol) 的 100ml 甲醇溶液和 1.17g 10% 钨-碳。将黑色的悬浮液放置于 40psi 氢的条件下震荡 4 小时，使压力维持在 28psi 的常量。由氢化器上取下帕尔烧瓶，通过 CILITE 过滤反应混合物，浓缩后得到 4.05g (99%) 灰白色无定形固体。取 1.00g 一份此产物用 LC 在 100g (230-400) 硅胶上纯化，用 2: 17: 83 的 NH₄OH/甲醇/二氯甲烷洗脱，得到 776mg 标题化合物，为无色玻璃状固体。

R_f 0.26 (2: 17: 83 NH₄OH/ 甲醇/ 二氯甲烷)；[α]_D -23°(c

0.9015, 甲醇); IR (mull) 1752, 1662, 1630, 1554, 1515, 1483, 1435, 1412, 1227, 1194 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (dd, 1H, $J=2.2$ Hz, $J=12.8$ Hz, 芳族), 7.12 (dd, 1H, $J=2.2$ Hz, $J=8.5$ Hz, 芳族), 6.99 (t, 1H, $J=8.6$ Hz, 芳族), 6.33 (bt, 1H, $J=6$ Hz, O=C-NH), 4.78 (m, 1H, 次甲基), 4.04 (m, 3H, Ph- CH_{2a} s, Ph-N- CH_{2a}), 3.78 (dd, 1H, $J=6.8$ Hz, $J=9.1$ Hz, Ph-N- CH_{2b}), 3.66 (m, 2H, NH- CH_{2s}), 3.56 (d, 2H, $J=7.8$ Hz, Ph-C- CH_{2b} s), 2.40 (bs, 1H, NH), 2.02 (s, 3H, O=C- CH_3), 1.67 (s, 3H, Ph-C- CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 171.2, 160.0 (d, $J_{\text{CF}}=246$ Hz), 154.2, 137.3 (d, $J_{\text{CF}}=11$ Hz), 130.8 (d, $J_{\text{CF}}=15$ Hz), 126.9 (d, $J_{\text{CF}}=7$ Hz), 113.2, 106.3 (d, $J_{\text{CF}}=27$ Hz), 71.9, 58.0, 47.3, 41.7, 40.5, 27.3, 22.9; K.F. Water = 0.89%; 元素分析 $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3\text{F}_1$ 含 0.89% 水 计算值: C, 59.27; H, 6.32; N, 12.96. 测定值: C, 59.07; H, 6.45; N, 12.89. HRMS 计算值: $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H}_1$: 计算值: 322.1567. 测定值: 322.1569.

实施例 3

(S)-N-[[3-[3-氟-4-[1-(羧基甲基)-3-(3-甲基)-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

在装备有磁力搅拌棒的经烘箱干燥的 25ml 圆底烧瓶中装入 241mg (S)-N-[[3-[3-氟-4-[3-甲基-3-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺 (0.75mmol)、8ml 二氯甲烷并冷却至 0 $^{\circ}\text{C}$ 。将无色, 但是不太透明的溶液用 0.16ml 三乙胺 (1.1mmol) 和 70 μl 氯甲酸甲酯 (0.90mmol) 进行处理, 反应混合物变成澄清溶液。除去冷却浴, 将反应混合物于室温温热 2 小时。将直观看来是未变化的溶液用 30ml 二氯甲烷稀释, 用水 (20ml) 洗涤一次, 用盐水 (15ml) 洗涤一次, 硫酸镁干燥, 过滤和浓缩得到 267mg 白色泡沫。此粗制产物用 LC 在 18g (230-400) 硅胶上纯化, 用 5% 甲醇/二氯甲烷洗脱, 得到 219mg (77%) 标题化合物白色泡沫。R_f 0.30 (5% 甲醇/二氯甲烷); $[\alpha]_{\text{D}}^{-21^{\circ}\text{C}}$

1.0194, 甲醇); IR (mull) 1755, 1706, 1676, 1631, 1517, 1394, 1227, 1208, 1195, 1076 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.43 (dd, 1H, $J=2.2$ Hz, $J=12.9$ Hz, 芳族), 7.14 (dd, 1H, $J=2.2$ Hz, $J=8.5$ Hz, 芳族), 7.05 (t, 1H, $J=8.6$ Hz, 芳族), 6.35 (bt, 1H, $J=6$ Hz, NH), 4.80 (m, 1H, 次甲基), 4.28 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, $\text{CO}_2\text{-N-CH}_{2a}$ s), 4.04 (t, 1H, $J=9.0$ Hz, Ph-N- CH_{2a}), 3.97 (d, 2H, $J=8.4$ Hz, $\text{CO}_2\text{-N-CH}_{2b}$ s), 3.77 (dd, 1H, $J=6.7$ Hz, $J=9.1$ Hz, Ph-N- CH_{2b}), 3.68 (m, 5H, NH- CH_2 s, OCH_3), 2.03 (s, 3H, O=C- CH_3), 1.61 (s, 3H, Ph-C- CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 170.9, 160.2 (d, $J_{\text{CF}}=246$ Hz), 157.1, 154.0, 137.8 (d, $J_{\text{CF}}=11$ Hz), 128.5 (d, $J_{\text{CF}}=15$

Hz), 127.0 (d, $J_{CF}=7$ Hz), 113.1 (d, $J_{CF}=3$ Hz), 106.3 (d, $J_{CF}=27$ Hz), 71.8, 60.4, 52.1, 47.2, 41.7, 35.9, 28.0, 22.9; K.F. Water = 1.19%; 元素分析 $C_{18}H_{22}N_3O_5F_1$ 加 1.19% 水计算值: C, 56.31; H, 5.91; N, 10.94. 测定值: C, 56.27; H, 5.93; N, 10.93.

实施例 4

(S)-N-[[3-[3-氟-4-[1-(甲氧基乙酰基)-3-(3-甲基)-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

在装备有磁力搅拌棒的经烘箱干燥的 25ml 圆底烧瓶中装入 241mg (S)-N-[[3-[3-氟-4-[3-甲基-3-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺 (0.75mmol)、8ml 二氯甲烷并冷却至 0℃。将无色, 但是不太透明的溶液用 0.16ml 三乙胺 (1.1mmol) 和 85 μ l 甲氧基乙酰氯 (0.90mmol) 进行处理, 有烟雾散开。除去冷却浴, 将反应混合物于室温温热 2 小时。将澄清的无色溶液用 25ml 二氯甲烷稀释, 用水 (15ml) 洗涤一次, 盐水 (15ml) 洗涤一次, 硫酸镁干燥, 过滤和浓缩得到 294mg 白色泡沫。此粗制产物用 LC 在 27g (230-400) 硅胶上纯化, 用 7% 甲醇/二氯甲烷洗脱, 得到 240mg (81%) 标题化合物, 为无定形固体。R_f 0.23 (7% 甲醇/二氯甲烷); $[\alpha]_D^{20}$ -0.9736,

甲醇); IR (mull) 1754, 1662, 1654, 1632, 1517, 1437, 1412, 1226, 1194, 1122 cm^{-1} ; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (dd, 1H, $J=2.1$ Hz, $J=13.0$ Hz, 芳族), 7.15 (dd, 1H, $J=2.1$ Hz, $J=8.5$ Hz, 芳族), 7.07 (t, 1H, $J=8.5$ Hz, 芳族), 6.47 (bt, 1H, $J=6$ Hz, NH), 4.80 (m, 1H, 次甲基), 4.51 (d, 1H, $J=9.0$ Hz, Ph-C-CH_{2a}), 4.35 (d, 1H, $J=9.7$ Hz, Ph-C-CH_{2b}), 4.25 (d, 1H, $J=9.2$ Hz, Ph-C-CH_{2a}), 4.05 (m, 4H, O=C-CH_{2s}, Ph-C-CH_{2b}, Ph-N-CH_{2a}), 3.66 (m, 1H, Ph-N-CH_{2b}), 3.66 (m, 2H, NH-CH_{2s}), 2.03 (s, 3H, O=C-CH₃), 1.63 (s, 3H, Ph-C-CH₃); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) 171.2, 169.7, 160.4 (d, $J_{CF}=246$ Hz), 154.2, 138.2 (d, $J_{CF}=11$ Hz), 128.4 (d, $J_{CF}=14$ Hz), 127.3 (d, $J_{CF}=6$ Hz), 113.4, 106.6 (d, $J_{CF}=28$ Hz), 72.1, 71.5, 62.4, 59.5, 59.2, 47.5, 41.9, 36.9, 28.3, 23.1; K.F. Water = 2.03%; 元素分析: $C_{19}H_{24}N_3O_5F_1$ 加 2.03% 水计算值: C, 56.83; H, 6.25; N, 10.47. Found: C, 56.99; H, 6.34; N, 10.49. HRMS Calcd for $C_{19}H_{24}N_3O_5F_1$: 计算值: 394.1778. 测定值: 394.1784.

实施例 5

(S)-N-[[3-[3-氯-4-[1-(甲酰基)-3-(3-甲基)-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

在装备有磁力搅拌棒的经烘箱干燥的 25ml 圆底烧瓶中装入 241mg (S)-N-[[3-[3-氯-4-[3-甲基-3-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺 (0.75mmol)、8ml 二氯甲烷并冷却至 0℃。将无色，但是不太透明的溶液用 0.16ml 三乙胺 (1.1mmol) 和 73μl 甲酸乙酯 (0.90mmol) 进行处理，没有可观察到的变化。除去冷却浴，将反应混合物于室温温热 16 小时。TLC 分析澄清的溶液说明 (S)-N-[[3-[3-氯甲基-3-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺没有完全消耗掉。将反应混合物再用 0.14ml 甲酸乙酯 (1.8mmol) 和 8.0ml 1N 氢氧化钠在剧烈搅拌下处理 5 分钟。反应物用 10ml 水稀释和用二氯甲烷 (25ml) 萃取二次，合并的有机相用水 (20ml) 洗涤一次，盐水 (20ml) 洗涤一次，硫酸镁干燥，过滤和浓缩得到 253mg 白色泡沫。此粗制产物用 LC 在 18g (230-400) 硅胶上纯化，用 6% 甲醇/二氯甲烷洗脱，得到 145mg (55%) 标题化合物，为白色无定形固体。R_f 0.25 (7% 甲醇/二氯甲烷)；[α]_D⁻²⁰(c 0.9949, 甲醇)；IR (mull) 1754, 1666, 1631, 1548, 1516, 1478, 1433, 1414, 1227, 1195 cm⁻¹；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (s, 1H, CHO), 7.47 (dd, 1H, J=2.0 Hz, J=13.0 Hz, 芳族), 7.16 (dd, 1H, J=2.2 Hz, J=8.5 Hz, 芳族), 7.07 (t, 1H, J=8.6 Hz, 芳族), 6.33 (bt, 1H, J=6 Hz, NH), 4.80 (m, 1H, 次甲基), 4.42 (d, 1H, J=8.2 Hz, Ph-C-CH_{2a}), 4.30 (d, 1H, J=9.9 Hz, Ph-C-CH_{2b}), 4.15 (d, 1H, J=8.3 Hz, Ph-C-CH_{2a}), 4.05 (m, 2H, Ph-C-CH_{2b}, Ph-N-CH_{2a}), 3.79 (dd, 1H, J=6.8 Hz, J=9.1 Hz, Ph-N-CH_{2b}), 3.67 (m, 2H, NH-CH_{2s}), 2.03 (s, 3H, O=C-CH₃), 1.64 (s, 3H, Ph-C-CH₃)；¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 171.1, 162.3, 160.3 (d, J_{CF}=246 Hz), 154.1, 138.2 (d, J_{CF}=11 Hz), 127.9 (d, J_{CF}=14 Hz), 127.1 (d, J_{CF}=6 Hz), 113.3, 106.4 (d, J_{CF}=27 Hz), 71.9, 59.6, 58.2, 47.3, 41.7, 37.6, 28.0, 23.0；HRMS Calcd for C₁₇H₂₀N₃O₄F₁；计算值：349.1438。测定值：349.1444。

实施例 6

(S)-N-[[3-[3-氯-4-[1-(二氯乙酰基)-3-(3-甲基)-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

在装备有磁力搅拌棒的经烘箱干燥的 25ml 圆底烧瓶中装入 241mg

(S)-N-[[3-[3-氟-4-[3-甲基-3-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺 (0.75mmol)、8ml 二氯甲烷并冷却至 0℃。将无色, 但是不太透明的溶液用 0.16ml 三乙胺 (1.1mmol) 和 87μl 二氯乙酰氯 (0.90mmol) 进行处理, 有烟雾散开。除去冷却浴, 将反应混合物于室温温热 3 小时。将澄清的无色溶液用 15ml 水稀释和用二氯甲烷 (25ml) 萃取二次, 合并的有机相用盐水 (15ml) 洗涤一次, 硫酸镁干燥, 过滤和浓缩得到 353mg 棕色泡沫。此粗制产物用 LC 在 25g (230-400) 硅胶上纯化, 用 5% 甲醇/二氯甲烷洗脱, 得到 243mg (75%) 标题化合物, 为灰白色无定形固体。R_f 0.26 (5% 甲醇/二氯甲烷);

[α]_D -18°(c 0.9862, 1 甲醇); IR (mull) 1752, 1666, 1631, 1545, 1517, 1440, 1412, 1288, 1227, 1193 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (dd, 1H, J=2.1 Hz, J=13.0 Hz, 芳族 c), 7.18 (dd, 1H, J=2.2 Hz, J=8.5 Hz, 芳族 d), 7.08 (t, 1H, J=8.6 Hz, 芳族 e), 6.52 (bt, 1H, J=6.1 Hz, NH), 4.81 (m, 1H, 次甲基 f), 4.70 (d, 1H, J=8.9 Hz, Ph-C-CH_{2a}), 4.48 (d, 1H, J=9.1 Hz, Ph-C-CH_{2b}), 4.41 (d, 1H, J=10.1 Hz, Ph-C-CH_{2a}), 4.13 (d, 1H, J=10.0 Hz, Ph-C-CH_{2b}), 4.06 (t, 1H, J=9.0 Hz, Ph-N-CH_{2a}), 3.79 (dd, 1H, J 6.7 Hz, J=9.1 Hz, Ph-N-CH_{2b}), 3.67 (m, 2H, NH-CH_{2s}), 2.03 (s, 3H, O=C-CH₃), 1.67 (s, 3H, Ph-C-CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 171.3, 163.1, 160.3 (d, J_{CF}=246 Hz), 154.2, 138.4 (d, J_{CF}=11 Hz), 127.6 (d, J_{CF}=15 Hz), 127.1 (d, J_{CF}=6 Hz), 113.4, 106.6 (d, J_{CF}=27 Hz), 72.1, 64.6, 63.1, 60.3, 47.4, 41.8, 36.9, 28.2, 23.0; K.F. Water = 1.3%. 元素分析 C₁₈H₂₀N₃O₄F₁Cl₂ 加 1.3% 水计算值: C, 49.36; H, 4.75; N, 9.60. 测定值: C, 48.97; H, 4.80; N, 9.53. HRMS C₁₈H₂₀N₃O₄F₁Cl₂: 计算值: 432.0893. 测定值: 432.0900.

实施例 7

(S)-N-[[3-[3-氟-4-[1-(3-甲氧基丙酰基)-3-(3-甲基)-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

在装备有磁力搅拌棒的经烘箱干燥的 10ml 圆底烧瓶中装入 241mg (S)-N-[[3-[3-氟-4-[3-甲基-3-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺 (0.75mmol)、4ml 二氯甲烷、81μl 3-甲氧基丙酸 (0.83mmol)、0.13ml 新蒸馏的氟基膦酸二乙酯 (0.83mmol) 并冷却至 0℃。将无色溶液用 0.11ml 三乙胺 (0.78mmol) 进行处理, 变成带粉红色的。除去冷却浴, 将反应混合物于室温温热 66 小时。将棕红色溶液用

20ml 二氯甲烷稀释和用水 (15ml) 洗涤一次, 盐水 (15ml) 洗涤一次, 硫酸镁干燥, 过滤和浓缩得到 297mg 红色粉末。此粗制产物用 LC 在 18g (230-400) 硅胶上纯化, 用 7% 甲醇/二氯甲烷洗脱, 得到 216mg 灰白色无定形固体。¹H NMR 表明此产品被 10% 的 (S) -N-[[3-[3-氟-4-[1-(甲酰基) -3-(3-甲基) -氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺所污染, 在含有 10 滴浓盐酸的 30ml 四氢呋喃中通过用 22mg 10% 钨-碳进行催化氢化可将其除去。得到的粗制产物用 13g (230-400) 硅胶再色谱纯化, 用 7% 甲醇/二氯甲烷洗脱, 得到 135mg (总产率 44%) 标题化合物, 为灰白色无定形固体。R_f 0.23 (7% 甲醇/二氯甲烷); [α]_D -19°(c 0.8324, 甲醇 anol); IR (mull) 1755, 1644, 1630, 1548, 1516, 1440, 1410, 1226, 1192, 1115 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (dd, 1H, J=2.0 Hz, J=12.9Hz, 芳族), 7.15 (dd, 1H, J=2.2 Hz, J=8.5 Hz, 芳族), 7.07 (t, 1H, J=8.5 Hz, 芳族), 6.29 (bt, 1H, J=6 Hz, NH), 4.80 (m, 1H, 次甲基), 4.42 (d, 1H, J=8.0, Ph-C-CH_{2a}), 4.30 (d, 1H, J=9.6 Hz, Ph-C-CH_{2b}), 4.15 (d, 1H, J=8.2 Hz, Ph-C-CH_{2a}), 4.04 (m, 2H, Ph-C-CH_{2b}, Ph-N-CH_{2a}), 3.79 (dd, 1H, J=6.7 Hz, J=9.1 Hz, Ph-N-CH_{2b}), 3.67 (m, 4H, NH-CH_{2s}, O-CH_{2s}), 3.34 (s, 3H, OCH₃), 2.36 (qtr, 2H, J=6.2 Hz, O-(CH₂)-CH_{2s}), 2.03 (s, 3H, O=C-CH₃), 1.61 (s, 3H, Ph-C-CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 171.5, 171.1, 162.5 (d, J_{CF}=246 Hz), 154.2, 138.1 (d, J_{CF}=11 Hz), 128.5 (d, J_{CF}=15 Hz), 127.3 (d, J_{CF}=6 Hz), 113.4, 106.5 (d, J_{CF}=28 Hz), 72.0, 68.4, 61.6, 58.9, 47.5, 41.9, 35.6, 32.2, 28.6, 23.1; HRMS C₂₀H₂₆N₃O₅F₁; 计算值: 407.1856. 测定值: 407.1855.

实施例 8

(S) -N-[[3-[3-氟-4-[1-(3-羟基丙酰基) -3-(3-甲基) -氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

在装备有磁力搅拌器的 10ml 回收烧瓶中装入 241mg (S) -N-[[3-[3-氟-4-[3-甲基-3-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺 (0.75mmol) 和 1.5ml 水并冷却至 0℃。将无色, 但是不太透明的溶液用 52μl β-丙内酯 (0.75mmol) 进行处理, 没有可观察到的变化。除去冷却浴, 将反应混合物于室温温热 2 小时。将直观看来无变化的反应混合物用 10ml 盐水稀释和用二氯甲烷 (20ml) 萃取二次, 合并的有机相用硫酸镁

干燥，过滤和浓缩得到 232mg 灰白色粉末。此粗制产物用 LC 在 17g (230-400) 硅胶上纯化，用 7% 甲醇/二氯甲烷洗脱，得到 178mg (60%) 标题化合物，为白色无定形固体。R_f 0.30 (10% 甲醇/二氯甲烷)；

[α]_D -19°(c 0.9248, 甲醇); IR (mull) 3288, 1754, 1630, 1554, 1517, 1436, 1412, 1289, 1227, 1193 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (dd, 1H, J=2.1 Hz, J=13.0 Hz, 芳族), 7.14 (dd, 1H, J=2.2 Hz, J=8.5 Hz, 芳族), 7.07 (t, 1H, J=8.6 Hz, 芳族), 6.55 (bt, 1H, J=6 Hz, NH), 4.81 (m, 1H, 次甲基), 4.41 (d, 1H, J=8.3, Ph-C-CH_{2a}), 4.32 (d, 1H, J=9.6 Hz, Ph-C-CH_{2b}), 4.12 (d, 1H, J=8.4 Hz, Ph-C-CH_{2a}), 4.05 (m, 2H, Ph-C-CH_{2b}, Ph-N-CH_{2a}), 3.88 (bs, 2H, HO-CH_{2s}), 3.80 (dd, 1H, J=6.8 Hz, J=9.1 Hz, Ph-N-CH_{2b}), 3.67 (m, 2H, NH-CH_{2s}), 3.46 (bs, 1H, HO), 2.37 (qrt, 2H, J=5.6 Hz, HO-(CH₂)₂-CH_{2s}), 2.03 (s, 3H, O=C-CH₃), 1.63 (s, 3H, Ph-C-CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 172.8, 171.2, 160.3 (d, J_{CF}=246 Hz), 154.1, 138.1 (d, J_{CF}=11 Hz), 128.0 (d, J_{CF}=14 Hz), 127.1 (d, J_{CF}=6 Hz), 113.3, 106.5 (d, J_{CF}=27 Hz), 72.0, 61.4, 58.8, 58.3, 47.3, 41.8, 35.7, 32.9, 28.2, 23.0; HRMS C₁₉H₂₄N₃O₅F₁: 计算值: 394.1778. 测定值: 394.1788.

实施例 9

(S)-N-[[3-[3-氯-4-[1-(4-氧代戊酰基)-3-(3-甲基)-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

在装备有磁力搅拌棒的经烘箱干燥的 10ml 圆底烧瓶中装入 241mg (S)-N-[[3-[3-氯-4-[3-甲基-3-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺 (0.75mmol)、4ml 二氯甲烷、100μl 4-氧代戊酸 (0.98mmol)、216mg EDC·HCl (1.13mmol) 和 18mg 二甲氨基吡啶 (0.15mmol) 并冷却至 0℃。将无色溶液用 0.31ml 三乙胺 (2.25mmol) 处理，变成淡黄色。除去冷却浴，将反应混合物于室温温热 16 小时。将直观看来无变化的溶液用 20ml 盐水稀释和用二氯甲烷 (25ml) 萃取二次，合并的有机相用饱和碳酸氢钠 (20ml) 洗涤一次，盐水 (15ml) 洗涤一次，硫酸镁干燥，过滤和浓缩得到 332mg 浅黄色浆液。此粗制产物用 LC 在 20g (230-400) 硅胶上纯化，用 5% 甲醇/二氯甲烷洗脱，得到 256mg 灰白色无定形固体。¹H NMR 表明此产品被 8% 的 (S)-N-[[3-[3-氯-4-[1-(甲酰基)-3-(3-甲基)-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺所污染，在含有 10 滴浓盐酸的 30ml 四氢呋

喃中用 26mg 10%钨-碳进行催化氢化可将其除去。得到的粗制产物用 15g (230-400) 硅胶再色谱纯化, 用 5% 甲醇/二氯甲烷洗脱, 得到 116mg (总产率 37%) 标题化合物, 为白色无定形固体。R_f 0.16 (5% 甲醇/二氯甲烷); [α]_D -19°(c 0.9205,

甲醇); IR (mull) 1754, 1716, 1631, 1548, 1517, 1440, 1411, 1227, 1193, 1166 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (dd, 1H, J=2.1 Hz, J=13.0 Hz, 芳族), 7.15 (dd, 1H, J=2.2 Hz, J=8.5 Hz, 芳族), 7.07 (t, 1H, J=8.5 Hz, 芳族), 6.32 (bt, 1H, J=6 Hz, NH), 4.80 (m, 1H, 次甲基), 4.46 (d, 1H, J=8.1, Ph-C-CH_{2a}), 4.27 (d, 1H, J=9.4 Hz, Ph-C-CH_{2b}), 4.19 (d, 1H, J=8.3 Hz, Ph-C-CH_{2a}), 4.01 (m, 2H, Ph-C-CH_{2b}, Ph-N-CH_{2a}), 3.79 (dd, 1H, J=6.8 Hz, J=9.1 Hz, Ph-N-CH_{2b}), 3.68 (m, 2H, NH-CH_{2s}), 2.80 (t, 2H, J=6.5 Hz, CH₃CO-CH_{2s}), 2.35 (m, 2H, N-CO-CH₂), 2.19 (s, 3H, (CH₂)-CO-CH₃), 2.03 (s, 3H, NCO-CH₃), 1.63 (s, 3H, Ph-C-CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 207.3, 172.0, 170.9, 160.5 (d, J_{CF}=246 Hz), 153.9, 137.8 (d, J_{CF}=11 Hz), 128.2 (d, J_{CF}=14 Hz), 127.0 (d, J_{CF}=6 Hz), 113.1, 106.2 (d, J_{CF}=28 Hz), 71.7, 61.3, 58.6, 47.1, 41.6, 37.6, 35.5, 29.7, 28.0, 24.6, 22.8; K.F. Water = 1.67%。元素分析

C₂₁H₂₆N₃O₅F₁ 加 1.67%水计算值: C, 59.13; H, 6.33; N, 9.85。测定值: C, 59.04; H, 6.38; N, 9.80。HRMS 计算值: C₂₁H₂₆N₃O₅F₁: 计算值: 419.1856。测定值: 419.1854。

实施例 10

(S)-N-[[3-[3-氯-4-[1-乙酰基-3-(3-甲基)-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

在装备有磁力搅拌棒和经烘箱干燥的 25ml 圆底烧瓶中装入 75mg (S)-N-[[3-[3-氯-4-[3-甲基-3-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺 (0.23mmol) 和 5ml 二氯甲烷并冷却至 0℃。将无色, 但是不太透明的溶液用 49μl 三乙胺 (0.35mmol) 和 20μl 乙酰氯 (0.28mmol), 溶液变成淡黄色。除去冷却浴, 将反应混合物于室温温热 3 小时。将澄清的黄色溶液用 10ml 水稀释和用二氯甲烷 (20ml) 萃取二次, 合并的有机相用盐水 (15ml) 洗涤一次, 硫酸镁干燥, 过滤和浓缩得到 96mg 灰白色泡沫。将此粗制产物与 28900-RLH-017 合并, 并用 LC 在 10g (230-400) 硅胶上纯化, 用 7% 甲醇/二氯甲烷洗脱, 得到 143mg 标题化合物, 为白色无定形固体。R_f 0.24 (7% 甲醇/二氯甲烷);

$[\alpha]_D -21^\circ(c\ 0.9238,$ 甲醇); IR (mull) 1754, 1646, 1631, 1552, 1517, 1435, 1413, 1288, 1227, 1193 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (dd, 1H, $J=2.1$ Hz, $J=13.1$ Hz, 芳族), 7.14 (dd, 1H, $J=2.2$ Hz, $J=8.6$ Hz, 芳族), 7.07 (t, 1H, $J=8.5$ Hz, 芳族), 6.40 (bt, 1H, $J=6$ Hz, NH), 4.80 (m, 1H, 次甲基), 4.39 (d, 1H, $J=7.9$ Hz, Ph-C- CH_2a), 4.30 (d, 1H, $J=9.5$ Hz, Ph-C- CH_2b), 4.11 (d, 1H, $J=8.2$ Hz, Ph-C- CH_2a), 4.02 (m, 2H, Ph-C- CH_2b , Ph-N- CH_2a), 3.79 (dd, 1H, $J=6.8$ Hz, $J=9.1$ Hz, Ph-N- CH_2b), 3.66 (m, 2H, NH- CH_2s), 2.03 (s, 3H, HNCO- CH_3), 1.90 (s, 3H, NCO- CH_3), 1.62 (s, 3H, Ph-C- CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 171.0, 170.8, 160.3 (d, $J_{\text{CF}}=246$ Hz), 154.0, 138.0 (d, $J_{\text{CF}}=11$ Hz), 128.2 (d, $J_{\text{CF}}=14$ Hz), 127.1 (d, $J_{\text{CF}}=6$ Hz), 113.2, 106.3 (d, $J_{\text{CF}}=27$ Hz), 71.8, 61.7, 58.7, 47.3, 41.7, 35.2, 28.1, 22.9, 18.6; K.F. 水 = 1.83%. 元素分析 $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4\text{F}_1\text{N}_3\text{O}_4\text{F}_1$ 加 1.83% 水计算值: C, 58.41; H, 6.20; N, 11.35. 测定值: C, 58.43; H, 6.45; N, 11.27. HRMS $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4\text{F}_1$: 计算值: 363.1594. 测定值: 363.1585.

实施例 11

(S)-N-[[3-[3-氯-4-[1-(2-氯乙基)-3-(3-甲基)-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

在装备有磁力搅拌棒和回流冷凝管并经烘箱干燥的 10ml 回收烧瓶中装入 262mg 2-氯-1-甲苯磺酰基乙醇 (1.2mmol)、321mg (S)-N-[[3-[3-氯-4-[3-甲基-3-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺 (1.0mmol)、7.0ml 乙腈和 415mg 粉末状的碳酸钾 (3.0mmol)。将得到的白色悬浮液加热回流 16 小时。将直观看来无变化的反应混合物冷却至室温，真空除去挥发物，得到的残余物用 20ml 水稀释和用二氯甲烷 (20ml) 萃取二次，合并的有机相用盐水 (20ml) 洗涤一次，硫酸镁干燥，过滤和浓缩得到 394mg 浅褐色浆液。将此粗制产物用 LC 在 19g (230-400) 硅胶上纯化，用 7% 甲醇/二氯甲烷洗脱，得到 250mg (71%) 标题化合物，为淡桃红色无定形固体。R_f 0.30 (7% 甲醇/二氯甲烷)；

$[\alpha]_D -21^\circ(c$
0.95445, 甲醇); IR (mull) 1753, 1660, 1630, 1550, 1515, 1481, 1435, 1411, 1225, 1195 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (dd, 1H, $J=2.2$ Hz, $J=12.7$ Hz, 芳族), 7.11 (dd, 1H, $J=2.3$ Hz, $J=8.5$ Hz, 芳族), 6.98 (t, 1H, $J=8.6$ Hz, 芳族), 6.23 (bt, 1H, $J=6$ Hz, NH), 4.79 (m, 1H, 亚甲基), 4.47 (dt, 2H, $J=4.8$ Hz,

$J_{\text{HF}}=47.4$ Hz, F-CH₂), 4.04 (t, 1H, $J=9.0$ Hz, Ph-N-CH_{2a}), 3.77 (dd, 1H, $J=6.8$ Hz, $J=9.2$ Hz, Ph-N-CH_{2b}), 3.66 (m, 4H, HN-CH_{2s}, N-CH_{2as}), 3.34 (d, 2H, $J=7.2$ Hz, N-CH_{2bs}), 2.75 (dt, 2H, $J=4.9$ Hz, $J_{\text{HF}}=28.2$ Hz, F-CH₂-CH₂), 2.03 (s, 3H, O=C-CH₃), 1.64 (s, 3H, Ph-C-CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 170.8, 159.9 (d, $J_{\text{CF}}=245$ Hz), 153.9, 137.0 (d, $J_{\text{CF}}=11$ Hz), 131.1 (d, $J_{\text{CF}}=16$ Hz), 127.0 (d, $J_{\text{CF}}=7$ Hz), 113.2 (d, $J_{\text{CF}}=3$ Hz), 106.2 (d, $J_{\text{CF}}=28$ Hz), 82.6 (d, $J_{\text{CF}}=166$ Hz), 71.7, 66.0, 58.5 (d, $J_{\text{CF}}=19$ Hz), 47.2, 41.6, 36.8, 27.1, 22.8; K.F. Water = 1.05%; Anal. 元素分析 · C₁₈H₃N₃O₃F₂ 加 1.66%水计算值: C, 57.87; H, 6.39; N, 11.25. 测定值: C, 57.67; H, 6.43; N, 11.18. HRMS C₁₈H₃N₃O₃F₂: 计算值: 368.1786. 测定值: 368.1789.

实施例 12

(S)-N-[[3-[3-氟-4-[1-(氨基甲基)-3-(3-甲基)-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

在装备有磁力搅拌棒和回流冷凝管并经烘箱干燥的 10ml 回收烧瓶中装入 321mg (S)-N-[[3-[3-氟-4-[3-甲基-3-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺 (1.0mmol)、7.0ml 乙腈、76 μ l 氯乙腈 (1.2mmol) 和 415mg 粉末状的碳酸钾 (3.0mmol)。将得到的白色悬浮液加热回流, 很快变暗成为棕色。20 分钟后 TLC 指出 (S)-N-[[3-[3-氟-4-[3-甲基-3-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺差不多已经被完全消耗, 反应于室温搅拌 16 小时。将直观看来无变化的反应混合物冷却至室温, 真空除去挥发物, 得到的残余物用 20ml 水稀释和用二氯甲烷 (20ml) 萃取二次, 合并的有机相用盐水 (20ml) 洗涤一次, 硫酸镁干燥, 过滤和浓缩得到 340mg 黄色泡沫。将此粗制产物用 LC 在 24g (230-400) 硅胶上纯化, 用 5% 甲醇/二氯甲烷洗脱, 得到 271mg (75%) 标题化合物, 为白色无定形固体。R_f 0.30 (5% 甲醇/二氯甲烷);

$[\alpha]_{\text{D}}^{-22^{\circ}\text{C}}$

0.9252, 甲醇); IR (mull) 1752, 1661, 1631, 1546, 1516, 1480, 1434, 1412, 1227, 1195 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (dd, 1H, $J=2.3$ Hz, $J=12.8$ Hz,

芳族), 7.13 (dd, 1H, $J=2.2$ Hz, $J=8.5$ Hz, 芳族), 6.99 (t, 1H, $J=8.6$ Hz,

芳族), 6.30 (bt, 1H, $J=6$ Hz, NH), 4.79 (m, 1H, methine), 4.03 (t, 1H, $J=9.0$ Hz,

Ph-N-CH_{2a}), 3.77 (dd, 1H, $J=6.8$ Hz, $J=9.1$ Hz, Ph-N-CH_{2b}), 3.66 (m, 2H, HN-CH_{2s}), 3.55 (s, 4H, N-CH_{2s}), 3.49 (s, 2H, NC-CH₂), 2.02 (s, 3H, O=C-CH₃), 1.64 (s, 3H, Ph-C-CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃); 171.1, 159.9 (d, $J_{\text{CF}}=246$ Hz), 154.1, 137.4 (d,

$J_{CF}=11$ Hz), 129.7 (d, $J_{CF}=15$ Hz), 126.9 (d, $J_{CF}=7$ Hz), 114.8, 113.3, 106.2 (d, $J_{CF}=28$ Hz), 71.8, 63.3, 47.2, 43.9, 41.6, 36.5, 26.9, 22.8; K.F. Water = 1.42%; Anal. 元素分析 $C_{18}H_{21}N_4O_3F_1$ 加 1.42%水计算值: C, 59.14; H, 5.95; N, 15.33. 测定值: C, 58.96; H, 5.88; N, 15.33. HRMS $C_{18}H_{21}N_4O_3F_1$: 计算值: 360.1598. 测定值: 360.1610.

实施例 13

(S)-N-[[3-[3-氟-4-[1-(5-硝基-2-噻唑基)-3-(3-甲基)-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噻唑烷基]甲基]-乙酰胺

在装备有磁力搅拌棒和经烘箱干燥的 10ml 圆底烧瓶中装入 241mg (S)-N-[[3-[3-氟-4-[3-甲基-3-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噻唑烷基]甲基]-乙酰胺 (0.75mmol)、4ml 二甲亚砜和 188mg 2-溴-5-硝基噻唑。将此均相溶液用 207mg 粉末状的碳酸钾 (1.5mmol) 处理, 并于室温搅拌 16 小时。将暗褐色悬浮液用 40ml 二氯甲烷稀释和用水 (3 × 15ml) 洗涤, 再用盐水 (15ml) 洗涤一次, 硫酸镁干燥, 过滤和浓缩得到 282mg 橙色泡沫。此粗制产物用 LC 在 18g (230-400) 硅胶上纯化, 用 5% 甲醇/二氯甲烷洗脱, 得到 191mg (56%) 标题化合物黄色固体。该物料用乙酸乙酯/己烷重结晶得 88mg 黄色固体, mp 182-185 °C; R_f 0.29 (5% 甲醇/二氯甲烷); $[\alpha]_D^{-20}(c\ 0.4062, \text{DMSO})$; IR

(mull) 1747, 1771, 1572, 1517, 1498, 1475, 1439, 1282, 1228, 1199, cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (dd, 1H, $J=2.1$ Hz, $J=13.1$ Hz, 芳族), 7.20 (dd, 1H, $J=2.2$ Hz, $J=8.5$ Hz, 芳族), 7.12 (t, 1H, $J=8.5$ Hz, 芳族), 4.79 (m, 1H, 次甲基), 4.51 (d, 2H, $J=8.9$, Ph-C- CH_2 s), 4.24 (d, 2H, $J=9.4$ Hz, Ph-C- CH_2 s), 4.07 (t, 1H, $J=9.0$ Hz, Ph-N- CH_2 a), 3.79 (dd, 1H, $J=7.0$ Hz, $J=9.5$ Hz, Ph-N- CH_2 b), 3.62 (m, 2H, NH- CH_2 s), 2.01 (s, 3H, O=C- CH_3), 1.75 (s, 3H, Ph-C- CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) 201.0, 171.9, 171.8, 160.1 (d, $J_{CF}=247$ Hz), 154.6, 145.5, 138.4 (d, $J_{CF}=11$ Hz), 127.1, 126.9 (d, $J_{CF}=6$ Hz), 113.5, 106.5 (d, $J_{CF}=27$ Hz), 72.2, 64.0, 47.4, 41.7, 38.1, 28.0, 22.4; K.F. Water = 0.59%. 元素分析 calcd for $C_{19}H_{20}N_5O_5F_1S_1$ 加 0.59%水计算值: C, 50.48; H, 4.53; N, 15.49. 测定值: C, 50.26; H, 4.69; N, 15.29.

实施例 14

(S)-N-[[3-[3-氟-4-[1-(甲磺酰基)-3-(3-甲基)-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-

氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

在装备有磁力搅拌棒和经烘箱干燥的 15ml 圆底烧瓶中装入 241mg (S)-N-[[3-[3-氟-4-[3-甲基-3-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺 (0.75mmol) 和 8ml 二氯甲烷, 冷却至 0℃。将无色, 但是不太透明的溶液用 0.16ml 三乙胺 (1.1mmol) 和 70μl 甲磺酰氯 (0.90mmol) 进行处理, 没有可观察到的变化。除去冷却浴, 将反应混合物于室温温热 3 小时。将澄清溶液浓缩为无色浆液。粗制产物用 LC 在 18g (230-400) 硅胶上纯化, 用 5% 甲醇/二氯甲烷洗脱, 得到 234mg (78%) 标题化合物白色泡沫。R_f 0.30 (5% 甲醇/二氯甲烷);

[α]_D -9°(c 0.9701, 甲醇; IR

(mull) 1753, 1664, 1631, 1517, 1436, 1412, 1333, 1228, 1194, 1151 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (dd, 1H, J=2.2 Hz, J=13.0 Hz, 芳族), 7.16 (m, 1H, ar 芳族), 7.00 (t, 1H, J=8.6 Hz, 芳族), 6.30 (bt, 1H, J=6 Hz, NH), 4.80 (m, 1H, 次甲基), 4.24 (d, 2H, J=7.4 Hz, Ms-N-CH_{2a}s), 4.05 (t, 1H, J=9.0 Hz, Ph-N-CH_{2a}), 3.88 (d, 2H, J=7.6 Hz, Ms-N-CH_{2b}s), 3.79 (m, 1H, Ph-N-CH_{2b}), 3.66 (m, 2H, NH-CH₂s), 2.87 (s, 3H, S-CH₃), 2.03 (s, 3H, O=C-CH₃), 1.68 (s, 3H, Ph-C-CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 171.2, 160.2 (d, J_{CF}=246 Hz), 154.2, 138.3 (d, J_{CF}=11 Hz), 128.2 (d, J_{CF}=15 Hz), 126.9 (d, J_{CF}=6 Hz), 113.5 (d, J_{CF}=3 Hz), 106.5 (d, J_{CF}=28 Hz), 72.0, 60.8, 47.4, 41.8, 36.2, 35.0, 27.4, 23.1; 熔融溶剂化物 = 0.3% 乙酸乙酯; K.F. 水计算值 = 1.05%;

Anal. Calcd for C₁₇H₂₂N₃O₅F₁S₁ 加 0.3% 乙酸乙酯 和 1.05% 水计算值: C, 50.59; H, 5.62; N, 10.38. 测定值: C, 50.50; H, 5.81; N, 10.29. HRMS Calcd for

C₁₇H₂₂N₃O₅F₁S₁: 计算值: 400.1342. 测定值: 400.1352.

实施例 15

(S)-N-[[3-[3-氟-4-[1-(苄氧基乙酰基)-3-(3-甲基)-氮杂环丁烷基]-
苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

在装备有磁力搅拌棒和经烘箱干燥的 25ml 圆底烧瓶中装入 313mg (S)-N-[[3-[3-氟-4-[3-甲基-3-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺 (0.97mmol) 和 10ml 二氯甲烷, 冷却至 0℃。将无色, 但是不太透明的溶液用 0.27ml 三乙胺 (2.0mmol) 和 0.23ml 苄氧基乙酰氯 (1.5mmol) 进行处理, 反应混合物变得澄清和成为浅黄色。除去冷却浴, 将反应混合物于室温温热 16 小时。将直观看来无变化的反应混合物用 15ml

饱和碳酸氢钠溶液稀释和用二氯甲烷 (20ml) 萃取二次, 合并的有机相用 15ml 盐水洗涤一次, 硫酸镁干燥, 过滤和浓缩得到 521mg 浅黄色泡沫. 将此粗制产物用 LC 在 27g (230-400) 硅胶上纯化, 用 10% 甲醇/二氯甲烷洗脱, 得到 370mg (81%) 标题化合物, 为白色泡沫. R_f 0.29 (10% 甲醇/二氯甲烷);

$[\alpha]_D -17^\circ(c$ 0.9516, 甲醇); IR (mull) 1754, 1654, 1631, 1548, 1516, 1438, 1411, 1226, 1193, 1122 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.45 (dd, 1H, $J=2.2$ Hz, $J=13.0$ Hz, 芳族), 7.33 (m, 5H, 芳族), 7.15 (dd, 1H, $J=2.2$ Hz, $J=8.5$ Hz, 芳族), 7.04 (t, 1H, $J=8.6$ Hz, 芳族), 6.42 (bt, 1H, $J=6$ Hz, NH), 4.79 (m, 1H, 次甲基), 4.57 (s, 2H, Ph- CH_2), 4.50 (d, 1H, $J=9.0$ Hz, Ph-C- CH_2a), 4.33 (d, 1H, $J=9.7$ Hz, Ph-C- CH_2b), 4.23 (d, 1H, $J=9.2$ Hz, Ph-C- CH_2b), 4.04 (m, 4H, Ph-C- CH_2a , O- CH_2 , Ph-N- CH_2a), 3.79 (dd, 1H, $J=6.8$ Hz, $J=9.0$ Hz, Ph-N- CH_2b), 3.66 (m, 2H, NH- CH_2), 2.02 (s, 3H, O=C- CH_3), 1.61 (s, 3H, Ph-C- CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 171.1, 169.6, 160.3 (d, $J_{\text{CF}}=246$ Hz), 154.1, 138.1 (d, $J_{\text{CF}}=11$ Hz), 137.0, 128.4, 128.2, 128.0, 127.9, 127.2 (d, $J_{\text{CF}}=6$ Hz), 113.3, 106.5 (d, $J_{\text{CF}}=26$ Hz), 73.3, 71.9, 69.0, 62.4, 59.4, 47.4, 41.8, 36.7, 28.2, 23.0; HRMS $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}_1$: 计算值: 470.2091. 测定值: 470.2101.

实施例 16

(S)-N-[[3-[3-氟-4-[1-(羟基乙酰基)-3-(3-甲基)-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

在 250ml 帕尔烧瓶中加入 310mg (S)-N-[[3-[3-氟-4-[1-(苄酯基)-3-(3-甲基)-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺 (0.66mmol) 的 30ml 甲醇溶液和 31mg 10% 钨-碳. 将黑色的悬浮液放置于 40psi 氢的条件下震荡 16 小时, 使压力维持常量. 用 TLC 分析控制反应, 再加入几次另外等份的 10% 钨-碳 (总量 300mg) 并延长反应时间 (5 天) 直到将 (S)-N-[[3-[3-氟-4-[1-(苄酯基)-3-(3-甲基)-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺完全消耗掉. 反应混合物通过 Celite 塞过滤, 浓缩后得到 221mg (88%) 标题化合物, 为灰白色无定形固体.

R_f 0.21 (15% 甲苯/乙酸乙酯); $[\alpha]_D^{20}$ -20° (c 0.9432, 甲苯); IR (mull) 1754, 1655, 1632, 1552, 1517, 1481, 1435, 1412, 1227, 1192 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.47 (d, 1H, $J=2.1$ Hz, $J=13.0$ Hz, 芳族), 7.15 (dd, 1H, $J=2.2$ Hz, $J=8.5$ Hz, 芳族), 7.07 (t, 1H, $J=8.6$ Hz, 芳族), 6.37 (bt, 1H, $J=6$ Hz, NH), 4.80 (m, 1H, 次甲基), 4.38 (m, 2H, Ph-C- $\text{CH}_{2a\&b}$), 4.01 (m, 5H, Ph-C- $\text{CH}_{2a\&b}$, HO- CH_2 , Ph-N- CH_{2a}), 3.79 (dd, 1H, $J=6.8$ Hz, $J=9.1$ Hz, Ph-N- CH_{2b}), 3.68 (m, 2H, HN- CH_{2s}), 2.03 (s, 3H, O=C- CH_3), 1.65 (s, 3H, Ph-C-CH) 171.3, 170.9, 160.1 (d, $J_{\text{CF}}=246$ Hz), 153.9, 138.1 (d, $J_{\text{CF}}=11$ Hz), 127.6 (d, $J_{\text{CF}}=14$ Hz), 126.9 (d, $J_{\text{CF}}=6$ Hz), 113.1, 106.3 (d, $J_{\text{CF}}=28$ Hz), 71.8, 60.1, 59.3, 58.5, 47.1, 41.6, 37.0, 28.0, 22.8; HRMS Calcd-for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}_1$: 计算值: 379.1543. 测定值: 379.1542.

实施例 17

(S)-(-)-N-[[2-氧代-3-[4-(4-哌啶基)苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

步骤 1: 4-羟基-4-[4-[(苯基甲氧基)羰基]氨基]苯基]-1-哌啶羧酸苯甲基酯

于-78 °C, 氮气中, 在 N-(苄氧羰基)-4-溴苯胺 (5.00g) 的无水四氢吡喃 (80ml) 溶液中历时 5 分钟滴加正丁基锂 (21.4ml, 1.6M, 己烷中), 得到的黄色溶液于-78 °C 搅拌 30 分钟, 然后用 N-(苄氧羰基)-4-哌啶酮 (3.99g) 的无水四氢吡喃 (17ml) 溶液处理, 搅拌反应混合物 3 小时, 在此期间使反应温度升至 0 °C, 用饱和氯化铵水溶液 (30ml) 使反应停止. 混合物用水 (100ml) 稀释, 分层, 水相用乙醚萃取, 合并的有机相用盐水 (50ml) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 和减压浓缩. 残余物在硅胶 (230-400 目, 350g) 上色谱纯化, 用乙酸乙酯/己烷 (25/75) 洗脱, 沉积 TLC 分析 $R_f = 0.38$ (乙酸乙酯/己烷, 50/50) 的馏分并使其在减压下浓缩, 得到标题化合物, mp 156 °C-158 °C.

步骤 2: 3,6-二氢-4-[4-[(苯基甲氧基)羰基]氨基]苯基]-1(2H)-吡啶羧酸苯甲基酯

将 4-羟基-4-[4-[(苯基甲氧基)羰基]氨基]苯基]-1-哌啶羧酸苯甲基酯 (实施例 17, 步骤 1, 2.50g) 的无水二氯甲烷溶液于氮气中用三氟乙酸 (0.8ml) 处理, 在室温搅拌 3 小时, 用饱和碳酸钾水溶液 (25ml) 稀释以中和过量的三氟乙酸, 分层. 有机相用水 (20ml) 和盐水 (20ml) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 和减压浓缩. 残余物在硅胶 (230-400 目, 300g) 上色谱纯化, 用乙酸乙酯/己烷 (20/80-50/50) 洗脱, 收集 TLC 分析 R_f

=0.69(乙酸乙酯/己烷, 50/50)的馏分, 减压除去溶剂得到标题化合物, mp146 °C-148 °C.

步骤 3: (R)-(-)-3,6-二氢-4-[4-[5-(羟基甲基)-2-氧代-3-噁唑烷基]苯基]-1(2H)-吡啶羧酸苯甲基酯

于-78 °C, 氮气中, 用 5 分钟时间在 3,6-二羟基-4-[4-[(苯基甲氧基)羰基]氨基]苯基]-1 (2H) -吡啶羧酸苯甲基酯 (实施例 17, 步骤 2, 0.500g) 的无水四氢呋喃 (5.7ml) 溶液中滴加正丁基锂 (0.73ml, 1.6M, 己烷中) 进行处理, 得到的混合物于-78 °C 搅拌 45 分钟, 然后滴加(R)-(-)-丁酸缩水甘油酯进行处理, 在大约 45 分钟的时间内使得到的溶液的温度升至室温, 再搅拌 20 小时, 在此之后, 用饱和氯化铵水溶液 (10ml) 使反应停止, 用水 (20ml) 稀释, 和用乙酸乙酯 (2 × 15ml) 萃取. 合并的有机相用盐水 (10ml) 洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 和减压浓缩, 得到粗制产物. 将其在硅胶 (230-400 目, 40g) 上色谱纯化, 用甲醇/二氯甲烷 (1/99) 洗脱, 收集并浓缩 TLC 分析 $R_f=0.37$ (甲醇/氯仿, 5/95)的馏分得到标题化合物, mp131.5 °C-133.5 °C.

步骤 4: (R)-(-)-3,6-二氢-4-[4-[5-[(甲基磺酰基)氧基]甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]苯基]-1(2H)-吡啶羧酸苯甲基酯

0 °C 下, 在(R)-(-)-3,6-二氢-4-[4-[5-(羟基甲基)-2-氧代-3-噁唑烷基]苯基]-1(2H)-吡啶羧酸苯甲基酯 (实施例 17, 步骤 3, 970mg) 和三乙胺 (0.50ml) 的无水二氯甲烷 (9.5ml) 溶液中于氮气中滴加甲磺酰氯 (0.2ml) 进行处理, 得到的混合物于 0 °C 搅拌 1 小时, 用二氯甲烷 (40ml) 稀释, 用水 (10ml)、饱和碳酸氢钠水溶液 (10ml) 和盐水 (10ml) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 和减压浓缩, 得到标题化合物, mp166 °C-168 °C.

步骤 5: (S) (-)-4-[4-[5-(乙酰基氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]苯基]-3,6-二氢-1(2H)-吡啶羧酸苯甲基酯

在封管装入(R)-(-)-3,6-二氢-4-[4-[5-[(甲基磺酰基)氧基]甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]苯基]-1(2H)-吡啶羧酸苯甲基酯 (实施例 17, 步骤 4, 935mg) 和浓的氢氧化铵 (4ml) 于异丙醇 (4ml) 和四氢呋喃 (4ml) 中的混合物, 浸入油浴, 在 95 °C 维持 18 小时. 然后混合物用二氯甲烷 (40ml) 稀释, 盐水 (20ml) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 和减压浓缩, 得到 5-氨基甲

基-2-噁唑烷酮中间体 (TLC 分析的 $R_f = 0.34$, 甲醇/氯仿, 10/90)。此中间体 (783mg) 和吡啶 (1.55ml) 的二氯甲烷 (19ml) 溶液于 0℃ 和氮气中用乙酸酐 (0.90ml) 处理, 使得到的溶液温热至室温, 同时搅拌 1.5 小时。然后混合物用二氯甲烷 (20ml) 稀释, 用水 (10ml)、饱和碳酸氢钠水溶液 (2 × 10ml) 和盐水 (10ml) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 和减压浓缩, 得到粗制产物, 该产物在硅胶 (230-400 目, 75g) 上色谱纯化, 用甲醇/二氯甲烷 (1/99-2/98) 梯度洗脱, 收集并浓缩 TLC 分析 $R_f = 0.26$ (甲醇/氯仿, 5/95) 的馏分得到标题化合物, mp 166℃-169℃。

步骤 6: (S)-(-)-N-[[2-氧代-3-[4-(4-吡啶基)苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

(S)-(-)-4-[4-[5-[(乙酰基氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]苯基]-3,6-二氢-1(2H)-吡啶羧酸苯甲基酯 (实施例 17, 步骤 5, 625mg) 和 10% 钨-碳 (300mg) 于甲醇 (100ml) 中的混合物在帕尔仪中, 于 40psi 的氢气气氛中震荡 1 小时, 于 20 psi 的氢气气氛中震荡 16 小时, 通过 Celite 过滤除去催化剂, 减压浓缩滤液得到标题化合物, mp 169℃-171℃。

实施例 18

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-[(苄氧基)乙酰基]-4-吡啶基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

0℃ 下, 将 (S)-(-)-N-[[2-氧代-3-[4-[(4-吡啶基)苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺 (实施例 17, 300mg) 和三乙胺 (0.20ml) 的无水二氯甲烷 (19ml) 溶液于氮气中用苄氧基乙酰氯 (0.18ml) 进行处理; 得到的混合物于 0℃ 搅拌 1 小时, 于室温搅拌 1 小时。然后反应混合物用水 (2 × 10ml)、饱和碳酸氢钠水溶液 (10ml) 和盐水 (10ml) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 和减压浓缩, 得到粗制产物, 该产物在硅胶 (230-400 目, 45g) 上色谱纯化, 用甲醇/二氯甲烷 (1/99-2/98) 梯度洗脱, 收集并浓缩 TLC 分析 $R_f = 0.28$ (甲醇/氯仿, 5/95) 的馏分, 得到标题化合物,

NMR (CDCl₃, 400 MHz) 7.45, 7.35, 7.18, 6.26, 4.75, 4.63,

4.22, 4.04, 3.78, 3.70, 3.60, 3.09, 2.70, 2.02, 1.85, 1.60 δ.

实施例 19

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(羟基乙酰基)-4-哌啶基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

将 (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(苄氧基)乙酰基]-4-哌啶基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺 (实施例 18, 207mg) 和 10% 钨-碳 (100mg) 于甲醇 (9ml) 中的混合物在帕尔仪中, 于 40psi 的氢气氛中震荡 20 小时, 通过 Celite 过滤除去催化剂, 减压浓缩滤液得到粗制产物, 该产物在硅胶 (230-400 目, 20g) 上色谱纯化, 用甲醇/二氯甲烷 (5/95-10/90) 梯度洗脱, 收集并浓缩 TLC 分析 $R_f = 0.28$ (甲醇/氯仿, 10/90) 的馏分, 用二氯甲烷/乙醚重结晶得到标题化合物, mp 155 °C - 157 °C.

实施例 20

(S)-(-)-N-[[2-氧代-3-[4-(4-哌啶基)-3-氟苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

步骤 1: 1-(3-氟苯基)-2,2,5,5-四甲基-1-氮杂-2,5-二硅杂环戊烷

于 -78 °C, 氮气中, 用 15 分钟时间在新蒸馏的二异丙胺 (22.9ml) 的无水四氢呋喃 (175ml) 溶液中滴加正丁基锂 (1.6M, 己烷中, 109ml) 进行处理, 得到的混合物于 -78 °C 搅拌 45 分钟, 然后于 -78 °C, 氮气中, 在 10 分钟内用套管向其中加入 3-氟苯胺 (8.00ml) 的无水四氢呋喃 (166ml) 溶液. 所得反应混合物在 -78 °C 下搅拌 50 分钟之后用 1,1,4,4-四甲基-1,4-二氯二硅乙烯 (disilethylene) (18.3g) 的无水四氢呋喃 (85ml) 溶液处理. 在 4 小时内使混合物缓慢温热至室温, 然后用水 (2 × 200ml) 和盐水 (100ml) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 和减压浓缩, 得到标题化合物, NMR(CDCl₃, 400MHz) 7.12, 6.65, 6.58, 0.86, 0.24 δ.

步骤 2: 3,6-二氢-4-[[(三氟甲基)磺酰基]氧基]-1(2H)-吡啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯

于 -78 °C, 氮气中, 用 10 分钟时间在新蒸馏的二异丙胺 (8.70ml) 的无水四氢呋喃 (133ml) 溶液中滴加正丁基锂 (1.6M, 己烷中, 41.5ml) 进行处理, 得到的混合物于 -78 °C 搅拌 1 小时, 然后用 10 分钟时间滴加 1-(1,1-二甲基乙氧羰基)-4-哌啶酮 (1.20g) 的无水四氢呋喃 (120ml) 溶液进行处理. 得到的混合物于 -78 °C 搅拌 40 分钟, 然后在 5 分钟内加入 N-苯基三氟甲磺酰胺 (22.0g) 的无水四氢呋喃 (62ml) 溶液进行处理. 反应混

合物于-78℃搅拌10分钟，于0℃搅拌4小时，之后用水（200ml）使反应停止。分层，水相用乙醚（100ml）萃取，合并的有机相用盐水（50ml）洗涤，无水硫酸镁干燥，和减压浓缩，得到标题化合物，NMR(CDCl₃, 400MHz) 5.77, 4.05, 3.64, 2.45, 1.48 δ.

步骤 3: 3,6-二氢-4-[4-氨基-2-氟苯基]-1 (2H)-吡啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯

于-78℃，氮气中，用10分钟时间在1-(3-氟苯基)-2,2,5,5-四甲基-1-氮杂-2,5-二硅杂环戊烷（实施例20，步骤1，19.1g）的无水四氢呋喃（150ml）溶液中滴加仲丁基锂（1.3M，环己烷中，60.3ml）进行处理，得到的混合物于-78℃搅拌2.25小时。然后用15分钟时间加入氯化锌（0.5M，四氢呋喃中，150ml），在1小时内使混合物的温度温热至室温，同时进行搅拌。然后向其中加入3,6-二氢-4-[(三氟甲基)磺酰基]氨基-1(2H)-吡啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯（实施例20，步骤2，20.8g）的无水四氢呋喃（63ml）溶液和四(三苯膦)合钯(0)（1.45g），使混合物脱气，加热至回流，回流5分钟，冷却至室温并搅拌12小时。然后混合物用水（150ml）稀释，分层，水相用乙醚（2×100ml）萃取，合并的有机相用水（100ml）和盐水（100ml）洗涤，无水硫酸镁干燥和减压浓缩。然后将残余物溶于甲醇（630ml）和用无水碳酸钾（17.3g）进行处理，混合物在室温下搅拌40分钟，减压浓缩，用水（100ml）稀释，用乙醚（2×150ml）萃取，合并的有机相用水（50ml）和盐水（50ml）洗涤，无水硫酸镁干燥和减压浓缩，得到粗制产物，将该产物在硅胶（230-400目，1kg）上色谱纯化，用乙酸乙酯/己烷（15/85-50/50）梯度洗脱，收集并浓缩 TLC 分析 R_f = 0.17(乙酸乙酯/己烷，25/75)的馏分得到标题化合物，mp 123℃-125℃。

步骤 4: 4-[4-[(苯基甲氧基)羰基]氨基-2-氟苯基]-1-吡啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯

将3,6-二氢-4-[4-氨基-2-氟苯基]-1(2H)-吡啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯（实施例20，步骤3，11.44g）和10%钯-碳（4g）于甲醇（400ml）中的混合物放入4个帕尔烧瓶中，在帕尔仪上于40psi的氢气气氛中震荡2小时，通过 Celite 过滤除去催化剂，减压浓缩滤液得到4-[4-氨基-2-氟苯

基]-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯中间体。将此中间体 (11.17g) 和碳酸氢钠 (6.57g) 的无水四氢呋喃 (390ml) 溶液用氯甲酸苄基酯 (5.85ml) 处理, 得到的混合物于室温搅拌 15 小时, 用水 (200ml) 洗涤。水相用二氯甲烷 (150ml) 萃取, 合并的有机相用盐水 (50ml) 洗涤, 无水硫酸镁干燥和减压浓缩, 得到粗制产物, 将该产物在硅胶 (70-230 目, 800g) 上色谱纯化, 用乙酸乙酯/己烷 (15/85-25/75) 梯度洗脱, 收集并浓缩 TLC 分析 $R_f=0.38$ (乙酸乙酯/己烷, 25/75)的馏分得到标题化合物, mp96 °C-98 °C。

步骤 5: (R) (-)-4-[4-[5-(羟基甲基) -2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯

于-78 °C, 氮气中, 用 5 分钟时间在 4-[4-[(苯基甲氧基) 羰基]氨基-2-氟苯基]-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯 (实施例 20, 步骤 4, 0.500g) 的无水四氢呋喃 (5.7ml) 溶液中滴加正丁基锂 (0.73ml, 1.6M, 己烷中) 进行处理, 得到的混合物于-78 °C 搅拌 45 分钟, 然后滴加(R)-(-)-丁酸缩水甘油酯进行处理, 在大约 45 分钟的时间内使得到的溶液的温度升至室温, 再搅拌 20 小时, 在此之后, 用饱和氯化铵水溶液 (10ml) 使反应停止, 用水 (20ml) 稀释, 和用乙酸乙酯 (2 × 15ml) 萃取。合并的有机相用盐水 (10ml) 洗涤, 无水硫酸镁干燥, 和减压浓缩, 得到粗制产物。将其在硅胶 (230-400 目, 40g) 上色谱纯化, 用甲醇/二氯甲烷 (1/99) 洗脱, 收集并浓缩 TLC 分析 $R_f=0.37$ (甲醇/氯仿, 5/95)的馏分得到标题化合物, mp120 °C-122 °C。

步骤 6: (R) (-)-4-[4-[5-[(甲基磺酰基) 氧基]甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯

0 °C 下, 将 (R) (-)-4-[4-[5-(羟基甲基) -2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯 (实施例 20, 步骤 5, 970mg) 和三乙胺 (0.50ml) 的无水二氯甲烷 (9.5ml) 溶液于氮气中滴加甲磺酰氯 (0.20ml) 进行处理。得到的混合物于 0 °C 搅拌 1 小时, 用二氯甲烷 (40ml) 稀释, 用水 (10ml)、饱和碳酸氢钠水溶液 (10ml) 和盐水 (10ml) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 和减压浓缩, 得到标题化合物, mp163 °C-165 °C。

步骤 7: (R)(-)-4-[4-[5-(叠氮基甲基)-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯

氮气中, 将 (R)(-)-4-[4-[5-[(甲基磺酰基)氧基]甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯 (实施例 20, 步骤 6, 13.83g) 和叠氮化钠 (7.62g) 的无水二甲基甲酰胺 (117ml) 溶液于 60℃ 搅拌 5 小时, 于室温搅拌 16 小时。然后混合物用乙酸乙酯 (200ml) 稀释, 用水 (8 × 100ml) 和盐水 (100ml) 洗涤, 无水硫酸镁干燥, 和减压浓缩, 得到标题化合物, mp109℃-110℃。

步骤 8: (S)(-)-4-[4-[5-(氨基甲基)-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯

氮气中, 将 (R)(-)-4-[4-[5-(叠氮基甲基)-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯 (实施例 20, 步骤 7, 12.05g) 的无水四氢呋喃 (96ml) 溶液用三苯膦 (829g) 处理 5 分钟, 得到的混合物于室温搅拌 2 小时。然后混合物用水 (3.1ml) 处理, 加热至 40℃, 在 40℃ 搅拌 5 小时, 于室温搅拌 12 小时, 减压浓缩得到粘稠的油, 将其在硅胶 (70-230 目, 500g) 上色谱纯化, 用甲醇/二氯甲烷 (2.5/97.5-15/85-) 梯度洗脱, 收集并浓缩 TLC 分析 $R_f=0.26$ (甲醇/氯仿, 10/90) 的馏分得到标题化合物, mp136℃-137℃。

步骤 9: (S)(-)-4-[4-[5-(乙酰氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯

氮气中, 将 (S)(-)-4-[4-[5-(氨基甲基)-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯 (实施例 20, 步骤 8, 9.45g) 的无水二氯甲烷 (96ml) 溶液用吡啶 (5.82ml) 和乙酸酐 (3.40ml) 处理, 得到的混合物于室温搅拌 4 小时。用二氯甲烷 (25ml) 稀释, 用水 (25ml)、饱和碳酸氢钠水溶液 (25ml) 和盐水 (25ml) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 和减压浓缩, 得到粗制产物, 该产物在硅胶 (230-400 目, 350g) 上色谱纯化, 用甲醇/氯仿 (2.5/97.5-7.5/92.5-) 梯度洗脱, 收集并浓缩 TLC 分析 $R_f=0.51$ (甲醇/氯仿, 10/90) 的馏分得到标题化合物, mp144℃-146℃。

步骤 10: (S)(-)-N-[[2-氧代-3-[4-(4-哌啶基)-3-氟苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

氮气中，将 (S) (-)-4-[4-[5-[(乙酰氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-1-吡啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯 (实施例 20, 步骤 9, 10.44g) 的无水二氯甲烷 (100ml) 溶液用三氟乙酸 (24.0ml) 于 0℃ 处理 1 分钟，得到的混合物于 0℃ 搅拌 1.75 小时。减压浓缩，用水 (100ml) 稀释，冰浴冷却，用饱和碳酸钾水溶液调节 pH 值至 11，用甲醇/二氯甲烷 (5/95, 6 × 100ml) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥和减压浓缩，得到标题化合物，mp163℃-164℃。

实施例 21

(S) (-)-N-[[3-[4-[1-[(苄氧基)乙酰基]-4-吡啶基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

按照实施例 18 的一般方法和进行一些非关键性的变化，只是用 (S) (-)-N-[[2-氧代-3-[4-(4-吡啶基)-3-氟苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺 (实施例 20) 代替 (S) (-)-N-[[2-氧代-3-[4-(4-吡啶基)苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺，以及用氯仿/乙醚进行研磨和过滤纯化粗制产物，得到标题化合物，mp147℃-149℃。

实施例 22

(S) (-)-N-[[3-[4-[1-(羟基乙酰基)-4-吡啶基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

将 (S) (-)-N-[[3-[4-[1-[(苄氧基)乙酰基]-4-吡啶基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺 (实施例 21, 5.00g) 和 20% 氢氧化钡-碳 (2.80g) 于甲醇 (500ml) 中的混合物于氢气氛中 (球形瓶) 搅拌 4 小时，通过 Celite 过滤除去催化剂，减压浓缩滤液，用二氯甲烷/乙醚研磨和过滤，得到标题化合物，mp182℃-183℃。

实施例 23

(S) (-)-N-[[3-[4-[1-(吡啶-2-羧基)-4-吡啶基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺;

将吡啶-2-羧酸 (79mg) 和 1,1'-羧基二咪唑 (80mg) 的无水四氢呋

喃溶液 (2.0ml) 于室温搅拌 1 小时, 向其中加入 (S) (-)-N-[[2-氧代-3-[4-(4-哌啶基)-3-氟苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺 (实施例 20, 150mg) 的无水四氢呋喃溶液 (6.0ml)。混合物于室温再搅拌 19 小时, 减压浓缩, 用二氯甲烷 (20ml) 稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液 (10ml)、水 (10ml) 和盐水 (10ml) 洗涤, 无水硫酸钠干燥和减压浓缩, 得到粗制产物, 该产物在硅胶 (70-230 目, 10g) 上色谱纯化, 用甲醇/二氯甲烷 (7.5/92.5) 洗脱, 收集并浓缩 TLC 分析 $R_f = 0.67$ (甲醇/氯仿, 10/90) 的馏分, 用氯仿/乙醚重结晶得到标题化合物, mp223-225 °C。

实施例 24

(S) (-)-N-[[3-[4-[1-(异噁唑-5-羧基)-4-哌啶基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

将异噁唑-5-羧酸 (79mg) 和 1,1'-羧基二咪唑 (80mg) 的无水四氢呋喃 (2.0ml) 溶液于室温搅拌 1 小时, 向其中加入 (S) (-)-N-[[2-氧代-3-[4-(4-哌啶基)-3-氟苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺 (实施例 20, 150mg) 的无水四氢呋喃溶液 (6.0ml)。混合物于室温再搅拌 19 小时, 减压浓缩, 用二氯甲烷 (20ml) 稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液 (10ml)、水 (10ml) 和盐水 (10ml) 洗涤, 无水硫酸钠干燥和减压浓缩, 得到粗制产物, 该产物在硅胶 (70-230 目, 10g) 上色谱纯化, 用甲醇/二氯甲烷 (7.5/92.5) 洗脱, 收集并浓缩 TLC 分析 $R_f = 0.67$ (甲醇/氯仿, 10/90) 的馏分, 用氯仿/乙醚重结晶得到标题化合物, mp290-292 °C。

实施例 25

(S) (-)-N-[[3-[4-[1-(甲基磺酰基)-4-哌啶基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

将 (S) (-)-N-[[2-氧代-3-[4-(4-哌啶基)-3-氟苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺 (实施例 20, 125mg) 和吡啶 (60 μ l) 的无水二氯甲烷 (1.9ml) 溶液用甲磺酰氯 (32 μ l) 处理, 得到的混合物于 0 °C 搅拌 1 小时, 于室温再搅拌 16 小时。然后反应混合物用二氯甲烷 (30ml) 稀释, 用水 (10ml) 和盐水 (10ml) 洗涤, 无水硫酸钠干燥和减压浓缩, 残余物用二氯甲烷/

乙醚重结晶得到标题化合物， mp240-242 ℃.

实施例 26

(S) - (-) - 4 - [4 - [5 - [(乙酰氨基) 甲基] - 2 - 氧代 - 3 - 噁唑烷基] - 2 - 氟苯基] - 1 - 哌啶羧酸甲酯

0 ℃，氮气中，将 (S) - (-) - N - [[- 2 - 氧代 - 3 - [4 - (4 - 哌啶基) - 3 - 氟苯基] - 5 - 噁唑烷基] 甲基] - 乙酰胺 (实施例 20， 150mg) 和碳酸氢钠 (75mg) 于无水四氢呋喃 (6ml) 中的混合物用氯甲酸甲酯 (38 μ l) 处理，得到的混合物于 0 ℃ 搅拌 1 小时。然后反应混合物用乙酸乙酯 (20ml) 稀释，用水 (10ml) 和盐水 (10ml) 洗涤，无水硫酸镁干燥和减压浓缩，残余物用二氯甲烷/乙醚重结晶得到标题化合物， mp165-166 ℃.

实施例 27

(S) - (-) - N - [[3 - [4 - [1 - (氟基甲基) - 4 - 哌啶基] - 3 - 氟苯基] - 2 - 氧代 - 5 - 噁唑烷基] 甲基] - 乙酰胺

将 (S) - (-) - N - [[- 2 - 氧代 - 3 - [4 - (4 - 哌啶基) - 3 - 氟苯基] - 5 - 噁唑烷基] 甲基] - 乙酰胺 (实施例 20， 150mg)、氯乙腈 (31 μ l) 和无水碳酸钾 (124mg) 于无水乙腈 (4ml) 中的混合物在氮气中，室温下搅拌 20 小时。然后反应混合物用二氯甲烷 (20ml) 稀释，用水 (10ml) 和盐水 (10ml) 洗涤，无水硫酸钠干燥和减压浓缩，残余物用二氯甲烷/乙醚重结晶得到标题化合物， mp165-167 ℃.

实施例 28

(S) - (-) - N - [[3 - [4 - [1 - (2 - 氟乙基) - 4 - 哌啶基] - 3 - 氟苯基] - 2 - 氧代 - 5 - 噁唑烷基] 甲基] - 乙酰胺

按照实施例 27 的一般方法和进行一些非关键性的变化，只是用 4-甲基磺酸 2-氟乙基酯代替氯乙腈，和硅胶 (70-230 目， 30g) 上色谱纯化粗制产物，用甲醇/二氯甲烷洗脱，得到标题化合物， mp155 ℃ - 157 ℃.

实施例 29

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(甲酰基)-4-哌啶基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]
甲基]-乙酰胺

将(S)-(-)-N-[[2-氧代-3-[4-(4-哌啶基)-3-氟苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺(实施例20, 150mg)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(171mg)和甲酸(34 μ l)于无水四氢呋喃(6ml)中的混合物于室温下搅拌1小时。然后用二氯甲烷(10ml)稀释,用水(10ml)和盐水(10ml)洗涤,无水硫酸钠干燥和减压浓缩,残余物用二氯甲烷/乙醚重结晶得到标题化合物, mp186-187 $^{\circ}$ C。

实施例 30

(S)-(-)-4-[4-[5-[[(2,2-二氯乙酰基)氨基]甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯

0 $^{\circ}$ C下,将(S)-(-)-4-[4-[5-(氨基甲基)-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯(实施例20,步骤8, 400mg)的无水二氯甲烷(4.1ml)溶液于氮气中用三乙胺(0.21ml)和二氯乙酰氯(0.11ml)处理,得到的混合物于0 $^{\circ}$ C搅拌3小时,用二氯甲烷(10ml)稀释,用水(10ml)、饱和碳酸氢钠水溶液(10ml)和盐水(10ml)洗涤,无水硫酸钠干燥和减压浓缩,得到粗制产物,该产物在硅胶(70-230目, 50g)上色谱纯化,用甲醇/氯仿(5/95)洗脱,收集并浓缩TLC分析 $R_f=0.53$ (甲醇/氯仿, 10/90)的馏分,用二氯甲烷/乙醚研磨和过滤得到标题化合物, mp168-170 $^{\circ}$ C。

实施例 31

(S)-(-)-2,2-二氯-N-[[2-氧代-3-[3-氟-4-(4-哌啶基)苯基]-5-噁唑烷基]
甲基]-乙酰胺

按照实施例20,步骤10的一般方法,并做一些非关键性的变化,只是用(S)-(-)-4-[4-[5-[[(2,2-二氯乙酰基)氨基]甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯(实施例30)代替(S)-(-)-4-[4-[5-[(乙酰氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-1-哌啶羧酸苯甲基酯,得到标题化合物。

NMR (CDCl₃, 400 MHz) 7.37, 7.22, 7.10, 5.99, 5.29, 4.83, 4.07, 3.78, 3.71, 3.30, 2.98, 2.83, 2.09, 1.81 δ.

实施例 32

(S)-(-)-2,2-二氯-N-[[2-氧代-3-[3-氟-4-[1-(乙酰氧基)乙酰基]-4-哌啶基]苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

按照实施例 18 的一般方法, 并做一些非关键性的改变, 只是用 (S)-(-)-2,2-二氯-N-[[2-氧代-3-[3-氟-4-[4-哌啶基]苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺 (实施例 31) 代替 (S)-(-)-3-N-[4-(4-哌啶基)苯基]-5-乙酰氧基甲基-2-噁唑烷酮, 和用乙酰氧基乙酰氯代替苄氧基乙酰氯, 得到标题化合物.

NMR (CDCl₃, 400 MHz)

7.42, 7.15, 6.24, 4.77, 4.04, 3.77, 3.68, 3.20, 3.07, 2.71, 2.20, 2.02, 1.88, 1.68 δ.

实施例 33

(S)-(-)-2,2-二氯-N-[[2-氧代-3-[3-氟-4-[1-(羟基乙酰基)-4-哌啶基]苯基]-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺

氮气中, 将 (S)-(-)-2,2-二氯-N-[[2-氧代-3-[3-氟-4-[1-(乙酰氧基)乙酰基]-4-哌啶基]苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺 (实施例 32, 110mg) 和无水碳酸钾 (60mg) 于甲醇 (8.8ml) 中的混合物于室温搅拌 1 小时, 然后减压浓缩和在硅胶 (70-230 目, 10g) 上色谱纯化, 用甲醇/氯仿 (10/90) 洗脱, 收集并浓缩 TLC 分析 R_f=0.41(甲醇/氯仿, 10/90)的馏分, 用径向色谱法 (2000μ 硅胶板) 再纯化, 用甲醇/二氯甲烷洗脱, 和用氯仿/乙醚研磨得到标题化合物. NMR (CDCl₃, 400 MHz) 7.46, 7.39,

7.15, 5.99, 4.84, 4.74, 4.22, 4.09, 3.77, 3.61, 3.10, 2.79, 1.89, 1.65 δ.

实施例 34

(S)-(-)-N-[[2-氧代-3-[3-氟-4-[1-(乙酰氧基)乙酰基]-4-哌啶基]苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

按照实施例 18 的一般方法, 并做一些非关键性的改变, 只是用 (S)-(-)-N-[[2-氧代-3-[4-(4-哌啶基)-3-氟苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺 (实施例 20) 代替 (S)-(-)-N-[[2-氧代-3-[4-(4-哌啶基)苯基]-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺, 和用乙酰氧基乙酰氯代替苄氧基乙酰氯, 得到标题化合物.

NMR (CDCl₃, 400 MHz)

7.42, 7.15, 6.24, 4.77, 4.04, 3.77, 3.68, 3.20, 3.07, 2.71, 2.20, 2.02, 1.88, 1.68 δ.

实施例 35

(S)-(-)-N-[[2-氧代-3-[4-[(4-哌啶基)-3,5-二氟苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-

乙酰胺

步骤 1: 1-(3,5-二氟苯基)-2,2,5,5-四甲基-1-氮杂-2,5-二硅杂环戊烷

按照实施例 20 中步骤 1 的一般方法, 并做一些非关键性的改变, 用 3,5-二氟苯胺代替 3-氟苯胺, 得到标题化合物, NMR(CDCl₃, 400MHz) 6.38, 6.31, 0.87, 0.17 δ.

步骤 2: 3,6-二氢-4-[4-氨基-2,6-二氟苯基]-1(2H)-吡啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯

按照实施例 20 中步骤 4 的一般方法, 并做一些非关键性的改变, 用 1-(3,5-二氟苯基)-2,2,5,5-四甲基-1-氮杂-2,5-二硅杂环戊烷 (实施例 35, 步骤 1) 代替 1-(3-氟苯基)-2,2,5,5-四甲基-1-氮杂-2,5-二硅杂环戊烷, 得到标题化合物, mp 134 °C-135 °C.

步骤 3: 4-[4-[(苯基甲氧基)羰基]氨基-2,6-二氟苯基]-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯

按照实施例 20 中步骤 3 的一般方法, 并做一些非关键性的改变, 用 3,6-二氢-4-[4-氨基-2,6-二氟苯基]-1(2H)-吡啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯 (实施例 35, 步骤 2) 代替 3,6-二氢-4-[4-氨基-2-氟苯基]-1(2H)-吡啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯, 与乙酸乙酯/己烷研磨和过滤以纯化粗制产物, 得到标题化合物, mp 153-155 °C.

步骤 4: (R)-(-)-4-[4-[5-(羟基甲基)-2-氧代-3-噁唑烷基]-2,6-二氟苯基]-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯

按照实施例 17 中步骤 3 的一般方法, 并做一些非关键性的改变, 用 4-[4-[(苯基甲氧基)羰基]氨基-2,6-二氟苯基]-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯 (实施例 35, 步骤 3) 代替 3,6-二氢-4-[4-[(苯基甲氧基)羰基]氨基苯基]-1(2H)-哌啶羧酸 苯甲酯, 得到标题化合物, NMR(CDCl₃, 400MHz) 7.11, 4.75, 4.22, 3.96, 3.75, 3.06, 2.76, 2.50, 1.98, 1.65, 1.48 δ.

步骤 5: (R)-(-)-4-[4-[5-[(甲基磺酰基)氧基]甲基]-2-氧代-3-噁唑烷

基]-2,6-二氟苯基]-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯

按照实施例 17 中步骤 4 的一般方法, 并做一些非关键性的改变, 用 (R)-(-)-4-[4-[5-(羟基甲基)-2-氧代-3-噁唑烷基]-2,6-二氟苯基]-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯 (实施例 35, 步骤 4) 代替 (R)-(-)-3,6-二氢-4-[4-[5-(羟基甲基)-2-氧代-3-噁唑烷基]苯基]-1(2H)-哌啶羧酸苯甲酯, 得到标题化合物, mp125 °C-126 °C.

步骤 6: (R)-(-)-4-[4-[5-(叠氮基甲基)-2-氧代-3-噁唑烷基]-2,6-二氟苯基]-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯

按照实施例 20 中步骤 7 的一般方法, 并做一些非关键性的改变, 用 (R)-(-)-4-[4-[5-[(甲基磺酰基)氧基]甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2,6-二氟苯基]-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯 (实施例 35, 步骤 5) 代替 (R)-(-)-4-[4-[5-[(甲基磺酰基)氧基]甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯, 得到标题化合物, mp125 °C-127 °C.

步骤 7: (S)-(-)-4-[4-[5-(乙酰氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2,6-二氟苯基]-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯

将 (R)-(-)-4-[4-[5-(叠氮基甲基)-2-氧代-3-噁唑烷基]-2,6-二氟苯基]-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯 (实施例 35, 步骤 6, 1.51g) 和 10% 钨-碳 (367mg) 于甲醇 (35ml) 中的混合物于氢气气氛中 (球形瓶) 搅拌 18 小时, 通过 Celite 过滤除去催化剂, 减压浓缩滤液, 得到 5-氨基-2-噁唑烷酮中间体 (TLC 分析 $R_f=0.10$, 甲醇/氯仿, 5/95). 0 °C, 氮气中, 将此中间体 (1.28g) 和吡啶 (2.51ml) 的二氯甲烷 (31ml) 溶液用乙酸酐 (1.47ml) 处理, 把得到的溶液温热至室温, 并搅拌 1.5 小时. 混合物用二氯甲烷 (15ml) 稀释, 用水 (10ml)、饱和碳酸氢钠水溶液 (2 × 10ml) 和盐水 (10ml) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 和减压浓缩, 得到粗制产物, 该产物在硅胶 (70-230 目, 150g) 上色谱纯化, 用甲醇/二氯甲烷 (1/99-4/96) 梯度洗脱, 收集并浓缩 TLC 分析 $R_f=0.31$ (甲醇/氯仿, 5/95) 的馏分, 用乙醚研磨和过滤后得到标题化合物, NMR(CDCl₃, 400MHz) 7.06, 6.56, 4.78, 4.22, 4.00, 3.65, 3.05, 2.75, 2.02, 1.96, 1.64, 1.47 δ.

步骤 8: (S)-(-)-N-[[2-氧代-3-[4-(4-哌啶基)-3,5-二氟苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

氮气中，将 (S)-(-)-4-[4-[5-(乙酰氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2,6-二氟苯基]-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯 (实施例 35, 步骤 7, 847mg) 和三氟乙酸 (12ml) 的混合物于 0℃ 搅拌 2 小时，然后减压浓缩除去过量的三氟乙酸。残余物用饱和碳酸钾水溶液 (70ml) 和二氯甲烷 (50ml) 稀释，分层，水相用二氯甲烷 (2 × 50ml) 萃取，合并的有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩，乙醚研磨和用乙酸乙酯重结晶，得到标题化合物，NMR(CDCl₃, 400MHz) 7.08, 6.10, 4.78, 4.00, 3.74, 3.64, 3.19, 3.07, 2.72, 2.03, 1.99, 1.68 δ.

实施例 36

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(苄氧基)乙酰基]-4-哌啶基]-3,5-二氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

按照实施例 18 的一般方法，并做一些非关键性的改变，只是用 (S)-(-)-N-[[2-氧代-3-[4-(4-哌啶基)-3,5-二氟苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺 (实施例 35) 代替 (S)-(-)-N-[[2-氧代-3-[4-(4-哌啶基)苯基]-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺，得到标题化合物，mp 169℃-171℃.

实施例 37

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(羟基乙酰基)-4-哌啶基]-3,5-二氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

将 (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(苄氧基)乙酰基]-4-哌啶基]-3,5-二氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺 (实施例 36, 207mg) 和 10% 钨-碳 (100mg) 于甲醇 (9ml) 中的混合物在帕尔仪中，于 40 psi 的氢气压力下震荡 20 小时。用 celite 过滤除去催化剂，减压浓缩滤液得到粗制产物，该产物在硅胶 (70-230 目, 20g) 上色谱纯化，用甲醇/二氯甲烷 (5/95-10/90) 梯度洗脱，收集并浓缩 TLC 分析 R_f=0.26 (甲醇/氯仿, 10/90) 的馏分，用二氯甲烷/乙醚重结晶得到标题化合物，NMR(CDCl₃, 400MHz) 7.07, 6.80, 4.78, 4.69, 4.18, 3.99, 3.74, 3.63, 3.60, 3.16, 3.06, 2.90, 2.72, 2.00, 1.97, 1.75 δ.

实施例 38

(S)-(-)-N-[[2-氧代-3-[4-(3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-3-氟苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

步骤 1: (S)-(-)-4-[4-[5-[(乙酰氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-3,6-二氢-1(2H)-吡啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯

将(S)-(-)-N-[[3-[4-三甲基甲锡烷基-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺 (690mg)、3,6-二氢-4-[[(三氟甲基)磺酰基]氧基]-1(2H)-吡啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯 (实施例 20, 步骤 2, 500mg)、三(二亚苄基丙酮)合二钨(0) (14mg) 和三苯基膦 (37mg) 于 N-甲基-2-吡咯烷酮 (7.5ml) 中的混合物在室温和氮气中脱气、搅拌 4.5 天, 用乙酸乙酯稀释, 用水 (3 × 40ml) 和盐水 (20ml) 洗涤, 无水硫酸镁干燥, 和减压浓缩。残余物在硅胶 (230-400 目, 120g) 上色谱纯化, 用甲醇/二氯甲烷 (1/99-2/98) 梯度洗脱, 收集并浓缩 TLC 分析 $R_f=0.27$ (甲醇/氯仿, 2 × 5/95) 的馏分得到标题化合物, $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$ 7.39, 7.22, 7.13, 7.01, 5.92, 4.82, 4.06, 3.80, 3.67, 3.61, 2.47, 2.03, 1.49 δ 。

步骤 2: (S)-(-)-N-[[2-氧代-3-[4-(3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-3-氟苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

于 0 °C, 氮气中, 将(S)-(-)-4-[4-[5-[(乙酰氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-3,6-二氢-1(2H)-吡啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯 (实施例 38, 步骤 1, 1.00g) 的无水二氯甲烷 (9.2ml) 溶液用三氟乙酸 (2.3ml) 处理 1 分钟, 得到的混合物于 0 °C 搅拌 3 小时, 缓慢加入饱和碳酸钾水溶液 (30ml) 以中和过量的三氟乙酸。过滤得到的浆液, 沉淀物在硅胶 (70-230 目, 60g) 上色谱纯化, 用氢氧化铵/甲醇/二氯甲烷 (0.25/19.75/80) 洗脱, 收集并减压浓缩 TLC 分析 $R_f=0.08$ (甲醇/氯仿, 20/80) 的馏分得到标题化合物, 和减压浓缩, 得到标题化合物, $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$ 7.47, 7.33, 7.25, 6.02, 4.80, 4.15, 3.83, 3.58, 3.47, 3.04, 2.46, 1.98 δ 。

实施例 39

(S)-N-[[2-氧代-3-[3-氟-4-[1-[(乙酰氧基)乙酰基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-

基]氟苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

按照实施例 18 的一般方法和进行一些非关键性的变化, 只是用(S)-(-)-N-[[2-氧代-3-[4-(3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-3-氟苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺(实施例 38)代替(S)-(-)-N-[[2-氧代-3-[4-(4-哌啶基)苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺, 以及用乙酰氧基乙酰氯代替苄氧基乙酰氯, 得到标题化合物, mp188 °C-191 °C.

实施例 40

(S)-N-[[3-[4-[1-(羟基乙酰基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

将(S)-N-[[2-氧代-3-[3-氟-4-[1-(乙酰氧基)乙酰基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺(实施例 39, 475mg)和无水碳酸钾(303mg)的甲醇(44ml)溶液在氮气中搅拌 1.5 小时, 然后用盐酸水溶液(1M)调节 pH 至 7 并减压浓缩。残余物在硅胶(230-400 目, 40g)上色谱纯化, 用甲醇/氯仿(5/95-10/90)梯度洗脱, 收集并减压浓缩 TLC 分析 $R_f = 0.21$ (甲醇/氯仿, 10/90)的馏分, 然后把得到的泡沫用二氯甲烷/乙醚研磨, 过滤出沉淀得到标题化合物, 元素分析 $C_{19}H_{22}N_3O_5F$ 计算值: C,58.31; H,5.67; N,10.74; 测定值: C,58.15; H,5.64; N,10.72.

实施例 41

(5S)-N-[[3-[3-氟-4-[1-(苯甲基)-3-吡咯烷基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

步骤 1: (S)-(-)-N-[[3-[4-乙烯基-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

将(S)-(-)-N-[[3-[4-碘-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺(5.45g)、乙烯基三丁基锡(5.48g)和双(三苯膦)氯化钯(II)(303mg)于 1,4-二噁烷(72ml)中的混合物在氮气中脱气, 加热回流, 回流 7 小时, 冷却至室温, 并再搅拌 12 小时。然后混合物用乙酸乙酯(40ml)和水(50ml)稀释, 分层。水相用乙酸乙酯(2 × 30ml)萃

取，合并的有机相用盐水（40ml）洗涤，无水硫酸镁干燥，减压浓缩，并用乙醚进行研磨，过滤出得到的沉淀得到标题化合物，mp165℃-166℃。

步骤 2：(5S)-N-[[3-[3-氟-4-[1-[(苯甲基)-3-吡咯烷基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

在氮气中，用 4.5 小时的时间在(S)-(-)-N-[[3-[4-乙烯基-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺（实施例 41，3.50g）和三氟乙酸（0.23ml）于无水二氯甲烷中的混合物之中滴加 N-(甲氧基甲基)三甲基甲硅烷基甲胺（6.10g）的无水二氯甲烷（50ml）溶液进行处理，把得到的溶液于室温搅拌 17 小时。然后反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液（30ml）、水（30ml）和盐水（30ml）洗涤，无水硫酸钠干燥和减压浓缩，得到的残余物在硅胶（230-400 目，350g）上色谱纯化，用甲醇/二氯甲烷（1/99-10/90）梯度洗脱，收集并浓缩 TLC 分析 $R_f = 0.19$ (甲醇/氯仿，10/90) 的馏分，并用甲醇/乙醚研磨得到标题化合物，NMR (CDCl₃, 400MHz) 7.35, 7.25, 7.13, 6.08, 4.78, 4.03, 3.76, 3.69, 3.62, 2.97, 2.78, 2.56, 2.33, 2.02, 1.85 δ 。

实施例 42

(5S)-N-[[3-[3-氟-4-(3-吡咯烷基)-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

将 (5S)-N-[[3-[3-氟-4-[1-[(苯甲基)-3-吡咯烷基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺（实施例 41，1.09g）和 20% 氢氧化钡-碳（545mg）于甲醇（30ml）中的混合物于帕尔仪上于 40psi 的氢气氛震荡 1.5 小时，于 10psi 的氢气氛震荡 18 小时，然后通过 Celite 过滤除去催化剂，减压浓缩滤液得到标题化合物，NMR (CDCl₃, 400MHz) 7.39, 7.24, 7.11, 6.35, 4.78, 4.04, 3.77, 3.67, 3.44, 3.37, 3.18, 3.11, 2.88, 2.21, 2.02, 1.86 δ 。

实施例 43

(5S)-N-[[3-[3-氟-4-[1-[(苄氧基)乙酰基]-3-吡咯烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

按照实施例 18 的一般方法和进行一些非关键性的变化，只是用 (5S)-N-[[3-[3-氟-4-(3-吡咯烷基)-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺（实施

例 42) 代替(S)-(-)-N-[[2-氧代-3-[4-(4-哌啶基)苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺, 得到标题化合物, HRMS: $C_{25}H_{28}N_3O_5F$ 的计算值: 470.2091; 测定值: 470.2106.

实施例 44

(5S)-N-[[3-[3-氟-4-[1-(羟基乙酰基)-3-吡咯烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

按照实施例 22 的一般方法和进行一些非关键性的变化, 只是用(5S)-N-[[3-[3-氟-4-[1-(苄氧基)乙酰基]-3-吡咯烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺(实施例 43)代替(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(苄氧基)乙酰基]-4-哌啶基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺, 得到标题化合物, FAB-HRMS: $C_{18}H_{22}N_3O_5F$ 的计算值: 380.1622; 测定值: 380.1625.

实施例 45

(5S)-N-[[3-[3-氟-4-[1-(甲酰基)-3-吡咯烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

按照实施例 29 的一般方法和进行一些非关键性的变化, 只是用(S)-N-[[3-[3-氟-4-(3-吡咯烷基)-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺(实施例 44)代替(S)-(-)-N-[[2-氧代-3-[4-(4-哌啶基)-3-氟苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺, 得到标题化合物, HRMS: $C_{17}H_{20}FN_3O_4$ 的计算值: 349.1438; 测定值: 349.1444.

实施例 46

(5S)-3-[4-[5-[(乙酰氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-1-吡咯烷羧酸甲酯

按照实施例 26 的一般方法和进行一些非关键性的变化, 只是用(5S)-N-[[3-[3-氟-4-[3-吡咯烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺(实施例 44)代替(S)-(-)-N-[[2-氧代-3-[4-(4-哌啶基)-3-氟苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺, 得到标题化合物, HRMS: $C_{18}H_{22}FN_3O_5$ 的计算值: 379.1543; 测定值: 379.1546.

实施例 47

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基] 甲基]-乙酰胺

步骤 1: 3,6-二氢-2H-吡喃-4-基 三氟甲磺酸酯

按照实施例 20, 步骤 2 的一般方法并进行一些非关键性的变化, 只是用四氢吡喃-4-酮代替 1-(1,1-二甲基乙氧羰基)-4-哌啶酮, 得到标题化合物, $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) 5.82, 4.27, 3.90, 2.47 \delta$.

步骤 2: 3-氟-4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)苯胺

按照实施例 20, 步骤 3 的一般方法并进行一些非关键性的变化, 只是用 3,6-二氢-2H-吡喃-4-基三氟甲磺酸酯(实施例 47, 步骤 1)代替 3,6-二氢-4-[[(三氟甲基)磺酰基]氧基]-1(2H)-吡啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯, 得到标题化合物, mp.86-88 °C.

步骤 3: 3-氟-4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)苯胺羧酸苯甲酯

将 3-氟-4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)苯胺(实施例 47, 步骤 2, 2.28g) 和碳酸氢钠(1.98g) 于四氢呋喃(59ml) 中的混合物用氯甲酸苄基酯(1.85ml) 处理, 得到的浆液在室温搅拌 6 小时. 然后混合物用水(50ml) 洗涤, 水相用二氯甲烷(50ml) 萃取, 合并的有机相用盐水(25ml) 洗涤, 无水硫酸钠干燥和减压浓缩. 残余物在硅胶(70-230目, 80g) 上色谱纯化, 用乙酸乙酯/己烷(15/85) 洗脱, 收集并减压浓缩 TLC 分析 $R_f = 0.45$ (乙酸乙酯/己烷, 25/75) 的馏分得到标题化合物, mp75-76 °C.

步骤 4: (R)-(-)-3-[3-氟-4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)苯基]-5-羟基甲基-2-噁唑烷酮

按照实施例 17, 步骤 3 的一般方法并进行一些非关键性的变化, 只是用 3-氟-4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)苯胺羧酸苯甲酯(实施例 47, 步骤 3) 代替 3,6-二氢-4-[4-[[(苯基甲氧基)羰基]氨基]苯基]-1(2H)-吡啶羧酸苯甲酯, 得到标题化合物, mp.127-130 °C.

步骤 5: (R)-(-)-3-[3-氟-4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)苯基]-5-[[(甲基磺酰基)氧基]甲基]-2-噁唑烷酮

按照实施例 17, 步骤 4 的一般方法并进行一些非关键性的变化, 只是

用(R)-(-)-3-[3-氟-4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)苯基]-5-羟基甲基-2-噁唑烷酮 (实施例 47, 步骤 4) 代替(R)-(-)-3,6-二氢-4-[4-[5-(羟基甲基)-2-氧代-3-噁唑烷基]苯基]-1(2H)-吡啶羧酸苯甲基酯, 得到标题化合物, mp.166-169 °C (分解)。

步骤 6: (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺

按照实施例 17, 步骤 5 的一般方法并进行一些非关键性的变化, 只是用(R)-(-)-3-[3-氟-4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)苯基]-5-[[(甲基磺酰基) 氧基]甲基]-2-噁唑烷酮 (实施例 47, 步骤 5) 代替(R)-(-)-3,6-二氢-4-[4-[5-[[(甲基磺酰基) 氧基]甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]苯基]-1(2H)-吡啶羧酸苯甲基酯, 得到标题化合物, mp.148-151 °C

实施例 48

(S)-(-)-N-[[3-[4-[四氢-2H-吡喃-4-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

将(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺 (实施例 47, 1.00g) 和 10% 钨-碳 (637mg) 于甲醇 (60ml) 中的混合物于帕尔仪上在 40psi 的氢气气氛中震荡 3 小时, 通过 Celite 过滤除去催化剂, 减压浓缩滤液得到标题化合物, mp.191-192 °C。

实施例 49

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

步骤 1: 3,6-二氢-2H-噻喃-4-基三氟甲磺酸酯

按照实施例 20, 步骤 2 的一般方法并进行一些非关键性的变化, 只是用四氢噻喃-4-酮代替 1-(1,1-二甲基乙氧羰基)-4-哌啶酮, 得到标题化合物, NMR(CDCl₃,400MHz) 6.01,3.30,2.86,2.62 δ。

步骤 2: 3-氟-4-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)苯胺

按照实施例 20, 步骤 3 的一般方法并进行一些非关键性的变化, 只是用 3,6-二氢-2H-噻喃-4-基 三氟甲磺酸酯 (实施例 49, 步骤 1) 代替 3,6-

二氢-4-[[(三氟甲基) 磺酰基] 氧基]-1(2H)-吡啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯, 得到标题化合物, NMR(CDCl₃, 400MHz) 6.98, 6.40, 6.35, 5.94, 3.73, 3.31, 2.84, 2.62 δ.

步骤 3: 3-氟-4-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基) 苯胺羧酸苯甲酯

按照实施例 47, 步骤 3 的一般方法并进行一些非关键性的变化, 只是用 3-氟-4-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基) 苯胺 (实施例 49, 步骤 2) 代替 3-氟-4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基) 苯胺, 得到标题化合物, mp 99-101 °C.

步骤 4: (R)-(-)-3-[3-氟-4-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基) 苯基]-5-羟基甲基-2-噁唑烷酮

按照实施例 17, 步骤 3 的一般方法并进行一些非关键性的变化, 只是用 3-氟-4-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基) 苯胺羧酸苯甲酯 (实施例 49, 步骤 3) 代替 3,6-二氢-4-[4-[[(苯基甲氧基) 羰基] 氧基] 苯基]-1(2H)-吡啶羧酸苯甲酯, 得到标题化合物, mp. 119-122 °C.

步骤 5: (R)-(-)-3-[3-氟-4-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基) 苯基]-5-[[(甲基磺酰基) 氧基] 甲基]-2-噁唑烷酮

按照实施例 17, 步骤 4 的一般方法并进行一些非关键性的变化, 只是用 (R)-(-)-3-[3-氟-4-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基) 苯基]-5-羟基甲基-2-噁唑烷酮 (实施例 49, 步骤 4) 代替 (R)-(-)-3,6-二氢-4-[4-[5-(羟基甲基)-2-氧代-3-噁唑烷基] 苯基]-1(2H)-吡啶羧酸苯甲酯, 得到标题化合物, mp. 138-141 °C.

步骤 6: (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基] 甲基]-乙酰胺

按照实施例 17, 步骤 5 的一般方法并进行一些非关键性的变化, 只是用 (R)-(-)-3-[3-氟-4-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基) 苯基]-5-[[(甲基磺酰基) 氧基] 甲基]-2-噁唑烷酮 (实施例 49, 步骤 5) 代替 (R)-(-)-3,6-二氢-4-[4-[5-[[(甲基磺酰基) 氧基] 甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基] 苯基]-1(2H)-吡啶羧酸苯甲酯, 得到标题化合物, mp. 187-189 °C

实施例 50

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷

基]甲基]乙酰胺 S,S-二氧化物

将(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺(实施例49, 300mg)的水/丙酮(25%, 17ml)溶液用N-甲基吗啉N-氧化物(301mg)处理,接着用四氧化钨(2.5wt%,叔丁醇中, 0.54ml)处理,得到的混合物于室温搅拌过夜。然后混合物用饱和亚硫酸氢钠水溶液(10ml)停止反应,并用二氯甲烷(2×20ml)萃取,合并的有机相用盐水(10ml)洗涤,无水硫酸钠干燥和减压浓缩得到粗制产物,该产物在硅胶(70-230目, 30g)上色谱纯化,用甲醇/二氯甲烷(3/97-5/95)梯度洗脱,收集TLC分析 $R_f=0.49$ (甲醇/氯仿, 10/90)的馏分,并用二氯甲烷/乙醚研磨得到标题化合物, mp.181-182℃.

实施例 51

(S)-(-)-N-[[3-[3-氟-4-(四氢-2H-噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺 S,S-二氧化物

按照实施例48的一般方法并进行一些非关键性的变化,只是用(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺S,S-二氧化物(实施例50)代替(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺,和产物用二氯甲烷/乙醚重结晶得到标题化合物, mp.199-200℃

实施例 52

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

步骤 1: 4-[4-(羟基)四氢-2H-吡喃-4-基]苯胺羧酸苯甲酯

按照实施例17,步骤1的一般方法并进行一些非关键性的变化,只是用四氢吡喃-4-酮代替N-(苄酯基)-4-哌啶酮,得到标题化合物, mp 143-145℃.

步骤 2: 4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)苯胺羧酸苯甲酯

按照实施例17,步骤2的一般方法并进行一些非关键性的变化,只是用4-[4-(羟基)四氢-2H-吡喃-4-基]苯胺羧酸苯甲酯(实施例52,步骤1)

代替 4-羟基-4-[4-[(苯基甲氧基)羰基]氨基]苯基]-1-吡啶羧酸苯甲基酯，和用乙酸乙酯/己烷重结晶粗制产物，得到标题化合物，mp 145-148 °C。

步骤 3: (R)-(-)-3-[4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)苯基]-5-羟基甲基-2-噁唑烷酮

按照实施例 17，步骤 3 的一般方法并进行一些非关键性的变化，只是用 4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)苯胺羧酸苯甲基酯（实施例 52，步骤 2）代替 3,6-二氢-4-[4-[(苯基甲氧基)羰基]氨基]苯基]-1-(2H)吡啶羧酸苯甲基酯，和产物用乙酸乙酯/己烷（50/50）研磨，得到标题化合物，元素分析 $C_{15}H_{17}NO_4$ 计算值：C, 65.44；H, 6.22；N, 5.09；测定值：C, 65.05；H, 6.04；N, 4.91。

步骤 4: (R)-(-)-3-[4-(3,6-二氢-2H-噁喃-4-基)苯基]-5-[(甲基磺酰基)氧基]甲基]-2-噁唑烷酮

按照实施例 17，步骤 4 的一般方法并进行一些非关键性的变化，只是用 (R)-(-)-3-[4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)苯基]-5-羟基甲基-2-噁唑烷酮（实施例 52，步骤 3）代替 (R)-(-)-3,6-二氢-4-[4-[5-(羟基甲基)-2-氧代-3-噁唑烷基]苯基]-1(2H)-吡啶羧酸苯甲基酯，得到标题化合物，mp.182-184 °C。

步骤 5: (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

按照实施例 17，步骤 5 的一般方法并进行一些非关键性的变化，只是用 (R)-(-)-3-[4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)苯基]-5-[(甲基磺酰基)氧基]甲基]-2-噁唑烷酮（实施例 52，步骤 4）代替 (R)-(-)-3,6-二氢-4-[4-[5-[(甲基磺酰基)氧基]甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]苯基]-1(2H)-吡啶羧酸苯甲基酯，得到标题化合物，NMR($CDCl_3$,400MHz) 7.45,7.36,6.63,6.09,4.77,4.31,4.05,3.92,3.80,3.65,2.48,2.01 δ 。

实施例 53

(S)-(-)-N-[[3-[4-[四氢-2H-吡喃-4-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

按照实施例 48 的一般方法并进行一些非关键性的变化，只是用 (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺（实施例 52）代替 (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-3-氟苯

基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺, 和产物用二氯甲烷/乙醚重结晶得到标题化合物, mp.185-187 °C

实施例 54

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-二氢-2H-噁喃-4-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

步骤 1: 4-[4-(羟基)四氢-2H-噁喃-4-基]苯胺羧酸苯甲酯

按照实施例 17, 步骤 1 的一般方法并进行一些非关键性的变化, 只是用四氢噁喃-4-酮代替 N-(苄酯基)-4-哌啶酮, 和产物用乙酸乙酯/己烷重结晶, 得到标题化合物, mp 152-154 °C.

步骤 2: 4-(3,6-二氢-2H-噁喃-4-基)苯胺羧酸苯甲酯

按照实施例 17, 步骤 2 的一般方法并进行一些非关键性的变化, 只是用 4-[4-(羟基)四氢噁喃-4-基]苯胺羧酸苯甲酯 (实施例 54, 步骤 1) 代替 4-羟基-4-[4-[(苯基甲氧基)羰基]氨基]苯基]-1-哌啶羧酸苯甲基酯, 和粗制产物用乙醚研磨或用乙酸乙酯/己烷重结晶, 得到标题化合物, mp 150-152 °C.

步骤 3: (R)-(-)-3-[4-(3,6-二氢-2H-噁喃-4-基)苯基]-5-羟基甲基-2-噁唑烷酮

按照实施例 17, 步骤 3 的一般方法并进行一些非关键性的变化, 只是用 4-(3,6-二氢-2H-噁喃-4-基)苯胺羧酸苯甲酯 (实施例 54, 步骤 2) 代替 3,6-二氢-4-[4-[(苯基甲氧基)羰基]氨基]苯基]-1-(2H)吡啶羧酸苯甲基酯, 和粗制产物用甲醇/二氯甲烷研磨, 得到标题化合物, mp 182-184 °C (分解).

步骤 4: (R)-(-)-3-[4-(3,6-二氢-2H-噁喃-4-基)苯基]-5-[(甲基磺酰基)氧基]甲基]-2-噁唑烷酮

按照实施例 17, 步骤 4 的一般方法并进行一些非关键性的变化, 只是用 (R)-(-)-3-[4-(3,6-二氢-2H-噁喃-4-基)苯基]-5-羟基甲基-2-噁唑烷酮 (实施例 54, 步骤 3) 代替 (R)-(-)-3,6-二氢-4-[4-[5-(羟基甲基)-2-氧代-3-噁唑烷基]苯基]-1(2H)-吡啶羧酸苯甲基酯, 和粗制产物用二氯甲烷/乙醚 (25/75) 研磨, 得到标题化合物, mp.171-174 °C (分解).

步骤 5: (S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-二氢-2H-噁喃-4-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷

基]甲基]-乙酰胺

按照实施例 17, 步骤 5 的一般方法并进行一些非关键性的变化, 只是用(R)-(-)-3-[4-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)苯基]-5-[[(甲基磺酰基) 氧基]甲基]-2-噁唑烷酮(实施例 54, 步骤 4)代替(R)-(-)-3,6-二氢-4-[4-[5-[[(甲基磺酰基) 氧基]甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]苯基]-1(2H)-吡啶羧酸苯甲基酯, 和用乙腈代替异丙醇, 得到标题化合物, mp.169-173 °C (分解)。

实施例 55

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺 S,S-二氧化物

按照实施例 50 的一般方法并进行一些非关键性的变化, 只是用(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺(实施例 54)代替(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺, 和产物用乙酸乙酯/二氯甲烷研磨, 得到标题化合物, mp.185-187 °C。

实施例 56

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(甲酰基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

按照实施例 29 的一般方法和进行一些非关键性的变化, 只是用(S)-(-)-N-[[2-氧代-3-[4-(3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-3-氟苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺(实施例 38)代替(S)-(-)-N-[[2-氧代-3-[4-(4-哌啶基)-3-氟苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺, 得到标题化合物, mp.185-187 °C。

实施例 57

(S)-(-)-4-[4-[5-[(乙酰氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-3,6-二氢-1(2H)-吡啶羧酸甲酯

按照实施例 26 的一般方法和进行一些非关键性的变化, 只是用(S)-(-)-N-[[2-氧代-3-[4-(3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-3-氟苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺(实施例 38)代替(S)-(-)-N-[[2-氧代-3-[4-(4-哌啶基)-3-氟苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺, 得到标题化合物, mp.185-187 °C。

基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺，得到标题化合物，NMR(CDCl₃,400MHz) 7.35,7.18,7.10,6.85,5.89,4.78,4.08,4.02,3.78,3.71,3.64,2.45,2.00 δ.

实施例 58

(S)-(-)-N-[[2-氧代-3-[4-(3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

步骤 1: (S)-(-)-4-[4-[5-[(乙酰氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]苯基]-3,6-二氢-1(2H)-吡啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯

按照实施例 38,步骤 1 的一般方法并进行一些非关键性的变化,只是用(S)-(-)-N-[[3-[4-(三甲基甲锡烷基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺代替(S)-(-)-N-[[3-[4-(三甲基甲锡烷基)-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺,得到标题化合物,NMR(CDCl₃,400MHz) 7.45,7.35,6.55,6.00,4.77,4.05,3.80,3.63,2.49,2.01,1.48 δ.

步骤 2: (S)-(-)-N-[[2-氧代-3-[4-(3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

将(S)-(-)-4-[4-[5-[(乙酰氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]苯基]-3,6-二氢-1(2H)-吡啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯(实施例 58,步骤 1,0.92g)的无水二氯甲烷(8.8ml)溶液在氮气中用三氟乙酸(2.2ml)处理1分钟,得到的混合物在0℃搅拌4小时,在0℃下缓慢加入饱和碳酸氢钾水溶液(30ml)以除去过量的三氟乙酸.然后混合物用水(50ml)和盐水(50ml)稀释,用甲醇/二氯甲烷(3×150ml,25/75)萃取,合并的有机相用硫酸钠干燥和减压浓缩,得到标题化合物,mp.164-166℃(分解).

实施例 59

(S)-(-)-N-[[2-氧代-3-[4-[1-[(乙酰氧基)乙酰基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

按照实施例 18 的一般方法和进行一些非关键性的变化,只是用(S)-(-)-N-[[2-氧代-3-[4-(3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺(实施例 58)代替(S)-(-)-N-[[2-氧代-3-[4-(4-哌啶基)苯基]-5-

噁唑烷基]甲基]-乙酰胺 (S) -(-)-N-[[2-氧代-3-[4-(4-哌啶基)苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺, 和用乙酰氧基乙酰基氯代替苄氧基乙酰基氯, 得到标题化合物, HRMS $C_{21}H_{25}N_3O_5$ 计算值: 415.1743, 测定值: 415.1752.

实施例 60

(S) -(-)-N-[[3-[4-[1-(羟基乙酰基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

按照实施例 40 的一般方法和进行一些非关键性的变化, 只是用 (S) -(-)-N-[[2-氧代-3-[4-[1-(乙酰氧基)乙酰基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺 (实施例 59) 代替 (S) -(-)-N-[[2-氧代-3-[3-氟-4-[1-(乙酰氧基)乙酰基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺, 得到标题化合物, HRMS(FAB) $C_{19}H_{23}N_3O_5 + H$ 计算值: 374.1716, 测定值: 374.1713.

实施例 61

(S) -(-)-N-[[3-[4-[1-(甲酰基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

按照实施例 29 的一般方法和进行一些非关键性的变化, 只是用 (S) -(-)-N-[[2-氧代-3-[4-(3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺 (实施例 58) 代替 (S) -(-)-N-[[2-氧代-3-[4-(4-哌啶基)-3-氟苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺, 得到标题化合物, mp.149-152 °C.

实施例 62

(S) -(-)-4-[4-[5-[(乙酰氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]苯基]-3,6-二氢-1(2H)-吡啶羧酸甲酯

按照实施例 26 的一般方法和进行一些非关键性的变化, 只是用 (S) -(-)-N-[[2-氧代-3-[4-(3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺 (实施例 58) 代替 (S) -(-)-N-[[2-氧代-3-[4-(4-哌啶基)-3-氟苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺, 得到标题化合物, mp.142-145 °C.

实施例 63

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺 S-氧化物

0℃下将高碘酸钠(192mg)的水溶液用(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺(实施例49, 300mg)于甲醇(10ml)中的浆液处理, 在大约1小时内使得到的混合物温热至室温并搅拌过夜。然后浓缩混合物以除去甲醇, 用水(20ml)稀释, 用甲醇/氯仿(3×30ml, 5/95)萃取, 合并的有机相用盐水(20ml)洗涤, 无水硫酸钠干燥和减压浓缩, 得到粗制产物, 该产物在硅胶(70-230目, 30g)上色谱纯化, 用甲醇/二氯甲烷(5/95)洗脱, 收集和浓缩TLC分析 $R_f=0.39$ (甲醇/氯仿, 10/90)的馏分, 并用二氯甲烷/乙醚重结晶得到标题化合物, mp.150-151℃。

实施例 64

(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺 S-氧化物

按照实施例26的一般方法和进行一些非关键性的变化, 只是用(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺(实施例58)代替(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺, 得到标题化合物, mp.158-162℃(分解)。

实施例 65

(S)-(-)-N-[[3-[4-(四氢-2H-噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺 S,S-二氧化物

将(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺 S,S-二氧化物(实施例55, 75mg)和10%钨-碳(44mg)于四氢呋喃(20ml)中的混合物于氢气氛(球形瓶)中搅拌1小时, 通过Celite过滤除去催化剂, 减压浓缩滤液, 残余物用二氯甲烷/乙醚重结晶,

得到标题化合物, mp.190-192 °C (分解)。

实施例 66

3-(4-氨基-2-氟苯基)吡咯烷

步骤 1: 2-(2-氟-4-硝基苯基)-二甲基丙二酸酯

在配备有搅拌棒和加料漏斗和经火焰干燥的 500ml 圆底烧瓶中加入氢氧化钠 (4.0g, 0.01mol), 此油悬浮液用戊烷 (30ml) 洗涤三次, 用家用真空装置干燥, 以 50ml 新蒸馏的四氢呋喃稀释并冷却至 0 °C。将灰色的悬浮液用二甲基丙二酸酯 (5.7ml, 50mmol) 的 100ml THF 溶液逐滴进行处理, 有大量的气体放出。得到的粘稠悬浮液用 3,4-二氟硝基苯的 100ml THF 溶液处理, 很快转化为金色, 将其温热至 50 °C 16 小时。此时将深红色的均相溶液冷却至室温, 用 300ml 1M 盐酸使反应停止, 真空除去挥发物。得到的含水酸性残余物用乙酸乙酯 (200ml) 萃取三次, 得到的有机相用盐水 (200ml) 洗涤一次, 硫酸镁干燥, 过滤和浓缩得到 13.58g 棕色固体。此固体用乙酸乙酯/己烷/二氯甲烷的混合物研磨得到 7.60g 标题化合物, 为浅黄色固体。把滤液浓缩和用 Prep 500 HPLC, 在一简单的硅胶柱上色谱纯化, 以 25% 乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到另外的 3.95g 标题化合物。总产率 10.60g (78%), mp 108-109 °C; $R_f = 0.38$ (25% 乙酸乙酯/己烷); IR (mull) 1744, 1736, 1532, 1438, 1357, 1345, 1273, 1243, 1232, 812

cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (dt, 1H, $J=2.2$ & $J=7.8$ Hz, 芳族), 7.99 (ddd, 1H, $J=2.3$ & 9.4 Hz, 芳族), 7.74 (dd, 1H, $J=7.1$ & $J=8.6$ Hz, 芳族), 5.08 (s, 1H, 次甲基), 3.81 (s, 6H, 甲基); 元素分析 $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_1\text{O}_6\text{F}_1$: 计算值 C, 48.74; H, 3.72; N, 5.17。测定值: C, 48.74; H, 3.84; N, 5.14。

步骤 2: 2-(2-氟-4-硝基苯基)-2-(氨基甲基)-二甲基丙二酸酯

在配备有搅拌棒和回流冷凝管和经烘箱干燥的 100ml 圆底烧瓶中加入 2-(2-氟-4-硝基苯基)-二甲基丙二酸酯 (实施例 66, 步骤 1, 3.25g, 12.0mmol) 和 60ml 丙酮。一次加入粉末状的碳酸钾 (4.98g, 36mmol) 处理此黄色的均相溶液, 立即变成红色。将此悬浮液加入溴乙腈 (1.3ml, 18mmol) 并加热回流 16 小时。此时将棕色的悬浮液冷却至室温, 用 100ml

1M 盐酸稀释，用乙酸乙酯 (150ml) 萃取二次，合并的有机相用盐水 (100ml) 洗涤一次，硫酸镁干燥，过滤和浓缩得到 4.10g 棕色泡沫的粗制产物。此产品用 Prep 500 HPLC ，在一简单的硅胶柱上色谱纯化，以 30% 乙酸乙酯/己烷洗脱，得到另外的 3.60g 灰白色固体，将此固体用乙酸乙酯/己烷重结晶，得到 3.14g (84%) 标题化合物。为白色针状固体。mp 137-138 °C; $R_f=0.26$ (30% 乙酸乙酯/己烷);

IR (mull) 1749, 1730, 1527, 1355, 1290, 1276, 1262, 1234, 812, 739

cm^{-1} , $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 8.12 (ddd, 1H, $J_{\text{HF}}=0.8$, $J=2.2$, $J=8.6$ Hz,

芳族), 8.01 (dd, 1H, $J=2.3$ & 10.8 Hz, ar 芳族), 7.48 (dd, 1H, $J=7.5$ & $J=8.7$ Hz,

芳族), 3.92 (s, 6H, methyls), 3.34 (s, 2H, 次甲基); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3)

166.5, 159.5 ($J_{\text{CF}}=253$ Hz), 148.7, 130.2 ($J_{\text{CF}}=3$ Hz), 129.9 ($J_{\text{CF}}=13$ Hz), 119.4 ($J_{\text{CF}}=3$

Hz), 11.9 ($J_{\text{CF}}=28$ Hz), 58.0, 54.1, 24.2; 元素分析 $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_6\text{F}_1$: 计算值: C, 50.33; H,

3.57; N, 9.03. 测定值: C, 50.23; H, 3.73; N, 9.06.

步骤 3: 2-(4-氨基-2-氟苯基)-2-甲酯基吡咯烷酮

在 500ml 帕尔烧瓶中加入 2-(2-氟-4-硝基苯基)-2-(氟基甲基)-二甲基丙二酸酯 (实施例 66, 步骤 2, 1.236g, 4.0mmol) 的 100ml 乙醇溶液和 1.17g 10% 钨-碳。将黑色的悬浮液置于 40psi 中震荡 64 小时，将帕尔仪由氢化器中移出，反应混合物通过一 Celite 塞过滤以除去催化剂，浓缩后得到 1.02g 白色泡沫。该产物在 70g (70-230) 硅胶上色谱纯化，用乙酸乙酯洗脱，得到 824mg (82%) 标题化合物。为白色无定形固体。

$R_f=0.20$ (75% 乙酸乙酯/己烷); IR (mull)

3359, 3233, 1738, 1695, 1694, 1634, 1515, 1254, 1276, 1128, cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (300

MHz, CDCl_3) δ 7.15 (t, 1H, $J=9.0$ Hz, 芳族), 6.58 (bs, 1H, O=C-NH), 6.41 (m, 2H,

芳族), 3.80 (bs, 2H, NH_2), 3.77 (s, 3H, CH_3), 3.49 (m, 1H, N- CH_{2a}), 3.25 (m, 2H,

C- CH_{2s}), 2.28 (m, 1H, N- CH_{2b}); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) 173.6, 170.9, 161.4

($J_{\text{CF}}=245$ Hz), 147.7 ($J_{\text{CF}}=11$ Hz), 128.9 ($J_{\text{CF}}=5$ Hz), 115.7 ($J_{\text{CF}}=14$ Hz), 110.2, 102.5,

($J_{\text{CF}}=25$ Hz), 56.9, 53.2, 39.4, 34.3; K.F. Water = 0.87%; 元素分析

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}_1$ 含 0.87% 水计算值: C, 56.64; H, 5.25; N, 11.01. 测定值: C, 56.78; H,

5.34; N, 11.01. HRMS $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}_1$: 计算值: 252.0910. 测定值: 252.0902.

步骤 4: 2-(4-氨基-2-氟苯基)-2-甲酯基吡咯烷酮

在含有 2-(4-氨基-2-氟苯基)-2-甲酯基吡咯烷酮(实施例 66, 步骤 3, 930mg, 11.1mmol) 的 100ml 回收瓶中加入 26ml DMSO 和氯化钠 (542mg, 11.1mmol), 将此玫瑰色的悬浮液在 150 °C 加热 30 分钟, 变成红棕色, 同时有一些气体放出此时将此反应液冷却至室温, 减压除去 DMSO (大约在 60 °C, 0.1mm Hg), 得到的残余物用 30ml 盐水稀释和用二氯甲烷 (30ml) 萃取三次. 合并的有机相用盐水 (15ml) 洗涤一次, 硫酸镁干燥, 过滤和浓缩得到 521mg 红棕色油. TLC 说明在盐水层中残留有产品, 将它们合并和用乙酸乙酯 (30ml) 萃取三次. 合并的有机相用盐水 (15ml) 洗涤一次, 硫酸镁干燥, 过滤和浓缩得到另外的 230mg 红棕色油. 此粗制萃取物用 LC, 在 49g (230-400) 硅胶上色谱纯化, 用 5% 甲醇/乙酸乙酯洗脱, 得到 628mg (88%) 标题化合物, 为浅黄色固体. mp 157-160 °C; $R_f=0.24$ (乙酸乙酯); IR (mull) 3465, 3363,

1680, 1630, 1614, 1515, 1447, 1285, 830, 828 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (bs, 1H, O=C-NH), 6.85 (t, 1H, $J=8.4$ Hz, 芳族), 6.31 (m, 2H, 芳族), 5.28 (bs, 2H, NH_2), 3.48 (t, 1H, $J=9.4$ Hz, Ph-CH), 3.24 (m, 2H, C- CH_2 s), 2.35 (m, 1H, N- CH_2 a), 1.95 (m, 1H, N- CH_2 b); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) 178.8, 161.9 ($J_{\text{CF}}=244$ Hz), 147.5 ($J_{\text{CF}}=11$ Hz), 130.4 ($J_{\text{CF}}=6$ Hz), 115.7 ($J_{\text{CF}}=15$ Hz), 111.1 ($J_{\text{CF}}=2$ Hz), 102.3 ($J_{\text{CF}}=25$ Hz), 41.5, 40.5, 30.1; HRMS $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_1\text{F}_1 + \text{H}$: 计算值: 195.0134. 测定值: 195.0937.

步骤 5: 3-(4-氨基-2-氟苯基)吡咯烷酮

在配备有搅拌棒和回流冷凝管和经烘箱干燥的 100ml 圆底烧瓶中加入 2-(4-氨基-2-氟苯基)-2-甲酯基吡咯烷酮(实施例 66, 步骤 4, 430mg, 2.2mmol) 和 22ml 新蒸馏的 THF, 然后冷却至 0 °C. 将此浅黄色的均相溶液用 1M 氯化铝锂 (11ml, 11mmol) 处理, 立即变成不透明的浅玫瑰色, 同时有大量气体放出. 将反应物温热至室温, 然后加热回流, 形成胶状沉淀. 20 小时后, 绿/黄色粘稠悬浮液依次加入 0.42ml 水、0.38ml 0.5N 氢氧化钠和 1.5ml 水使反应停止. 得到的粘稠胶状悬浮液用乙酸乙酯稀释, 通过 Celite 塞过滤和浓缩得到 392mg 黄色油. 此物料用 LC, 在 25g (230-400) 硅胶上色谱纯化, 用 2:17:81 的饱和氢氧化铵:甲醇:二氯甲烷

洗脱, 得到 295mg (74%) 标题化合物的黄色油。将此产物溶于甲醇/乙酸乙酯的混合物, 并用气体 HCl 处理, 没有可观察到的变化。浓缩此溶液得到桃红色泡沫, 将其用多种不同溶剂结合进行重结晶均没有成功。R_f = 0.20 (2:17:81 的饱和氯化铵:甲醇:二氯甲烷);

IR (mull) 3139, 3042, 3016, 2766, 2562, 1514,

1485, 1444, 1266, 1108 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.99 (t, 1H, J=8.2 Hz, 芳族), 6.39 (m, 2H, 芳族), 3.70 (bs, 2H, Ph-NH₂s), 3.27 (m, 2H, 次甲基; N-CH_{2a}-CH), 3.11 (m, 2H, N-CH_{2s}-CH₂), 2.80 (dd, 1H, J=6.2 & 8.9 Hz, N-CH_{2b}-CH), 2.30 (bs, 1H, NH), 2.14 (m, 1H, N-CH₂-CH_{2a}), 1.81 (m, 1H, N-CH₂-CH_{2b}); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 161.4 (J_{CF}=243 Hz), 146.0 (J_{CF}=11 Hz), 128.4 (J_{CF}=7 Hz), 119.9 (J_{CF}=152 Hz), 110.5 (J_{CF}=2 Hz), 102.1 (J_{CF}=26 Hz), 53.6, 47.0, 38.1, 32.9; 元素分析 C₁₀H₁₃N₂F₁: 计算值: C, 47.45; H, 5.93; N, 11.07. 测定值: C, 47.10; H, 6.10; N, 10.74. HRMS C₁₀H₁₃N₂F₁: 计算值: 180.1063. 测定值: 180.1060.

实施例 67

(S)-N-[[3-[3-氟-4-(二氢噻吩-3-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

步骤 1: 3-氟-4-[3-(羟基)四氢噻吩-3-基]苯胺羧酸苯甲酯

于-78℃, 氮气中, 用 2 分钟时间在 1-(3-氟苯基)-2,2,5,5-四甲基-1-氮杂-2,5-二硅杂环戊烷 (实施例 20, 步骤 1, 1.00g) 的无水四氢吡喃 (16ml) 溶液中滴加仲丁基锂 (1.3M, 环己烷中, 3.30ml) 进行处理, 得到的混合物于-78℃搅拌 2 小时。然后用 2 分钟时间在混合物中滴加四氢噻吩-3-酮 (423mg) 的无水四氢吡喃 (4.1ml) 溶液进行处理, 同时于-78℃搅拌, 4 小时后除去冷却浴。在混合物中加入饱和氯化铵 (25ml) 使反应停止, 分层。合并的有机相用盐水 (20ml) 洗涤, 无水硫酸钠干燥和减压浓缩。将残余物溶于甲醇 (16ml), 用无水碳酸钾 (1.09g) 处理, 混合物于室温搅拌 30 分钟, 减压浓缩, 用水 (20ml) 稀释和用乙醚 (2 × 20ml) 萃取。合并的有机相用盐水 (10ml) 洗涤, 无水硫酸镁干燥和减压浓缩得到粗制的 3-氟-4-[3-(羟基)四氢噻吩-3-基]苯胺中间体 (TLC 分析 R_f = 0.37, 乙酸乙酯/己烷, 50/50)。此中间体于四氢吡喃 (16ml) 和水 (8ml) 中的溶液用碳酸氢钠 (662mg) 和氯甲酸苄基酯 (0.56ml) 进行处理, 得到的混合物于室温搅拌 4 小时, 用水 (8ml) 稀释, 分层,

有机相用盐水 (10ml) 洗涤, 无水硫酸镁干燥和减压浓缩。残余物在硅胶 (230-400 目, 150g) 上色谱纯化, 用乙酸乙酯/己烷 (25/75) 洗脱, 收集和浓缩 TLC 分析 $R_f = 0.19$ (乙酸乙酯/己烷, 25/75) 的馏分, 得到标题化合物, mp 134-135 °C.

步骤 2: 3-氟-4 (二氢噻吩-3-基) 苯胺羧酸苯甲酯

按照实施例 17, 步骤 2 的一般方法并进行一些非关键性的变化, 只是用 3-氟-4-[3-(羟基)四氢噻吩-3-基]苯胺羧酸苯甲酯 (实施例 67, 步骤 1) 代替 4-羟基-4-[4-[(苯基甲氧基)羰基]氨基]苯基]-1-吡啶羧酸苯甲基酯, 得到的标题化合物是 2,5-和 4,5-二氢的位置异构体的混合物。NMR($CDCl_3$, 400MHz) 7.40, 7.21, 7.14, 7.02, 6.73, 6.69, 6.31, 5.21, 4.10, 3.94, 3.33 和 3.15 δ .

步骤 3: (R)-(-)-3-[3-氟-4 (二氢噻吩-3-基) 苯基]-5-羟基甲基-2-噁唑烷酮

按照实施例 17, 步骤 3 的一般方法并进行一些非关键性的变化, 只是用 3-氟-4 (二氢噻吩-3-基) 苯胺羧酸苯甲酯 (实施例 67, 步骤 2, 2,5-和 4,5-二氢位置异构体的混合物) 代替 3,6-二氢-4-[4-[(苯基甲氧基)羰基]氨基]苯基]-1-(2H)吡啶羧酸苯甲基酯, 得到的标题化合物是 2,5-和 4,5-二氢的位置异构体的混合物。HRMS $C_{14}H_{14}NFO_3S$ 计算值: 295.0678, 测定值: 295.0676.

步骤 4: (R)-(-)-3-[3-氟-4 (二氢噻吩-3-基) 苯基]-5-[(甲基磺酰基)氧基]甲基]-2-噁唑烷酮

按照实施例 17, 步骤 4 的一般方法并进行一些非关键性的变化, 只是用 (R)-(-)-3-[3-氟-4 (二氢噻吩-3-基) 苯基]-5-羟基甲基-2-噁唑烷酮 (实施例 67, 步骤 3, 2,5-和 4,5-二氢位置异构体的混合物) 代替 (R)-(-)-3,6-二氢-4-[4-[5-(羟基甲基)-2-氧代-3-噁唑烷基]苯基]-1(2H)-吡啶羧酸苯甲基酯, 得到的标题化合物是 2,5-和 4,5-二氢的位置异构体的混合物。HRMS $C_{15}H_{16}NFO_5S_2$ 计算值: 373.0454, 测定值: 373.0440.

步骤 5: (S)-(-)-N-[[3-[3-氟-4 (二氢噻吩-3-基) 苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

按照实施例 17, 步骤 5 的一般方法并进行一些非关键性的变化, 只是用 (R)-(-)-3-[3-氟-4-(二氢噻吩-3-基) 苯基]-5-[[(甲基磺酰基) 氧基] 甲基]-2-

噁唑烷酮（实施例 67，步骤 4，2,5-和 4,5-二氢位置异构体的混合物）代替 (R)-(-)-3,6-二氢-4-[4-[5-[(甲基磺酰基)氧基]甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]苯基]-1(2H)-吡啶羧酸苯甲基酯，得到的标题化合物是 2,5-和 4,5-二氢的位置异构体的混合物。元素分析 $C_{16}H_{17}FN_2O_3S$ 计算值：C, 57.13；H, 5.09；N, 8.53；测定值：C, 56.89；H, 5.18；N, 8.24。

实施例 68

(5S)-N-[[3-[3-氟-4-(2,5-二氢-1-氧-3-噁吩基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺 (68a) 和 (5S)-N-[[3-[3-氟-4-(4,5-二氢-1-氧-3-噁吩基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺 (68b)

按照实施例 63 的一般方法并进行一些非关键性的变化，只是用(S)-(-)-N-[[3-[3-氟-4-(二氢噁吩-3-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺（实施例 67，步骤 5，2,5-和 4,5-二氢的位置异构体的混合物）代替(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-二氢-2H-噁喃-4-基)-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺，和用硅胶色谱分离（230-400 目，洗脱液为甲醇/二氯甲烷（4/96））位置异构体，得到标题化合物。mp (68a) 208-210 °C（分解）；NMR(68b)($CDCl_3$, 400MHz) 7.55, 7.46, 7.27, 7.13, 6.11, 4.82, 4.07, 3.82-3.62, 3.43, 3.23, 3.10 和 2.03 δ 。

实施例 69

(S)-N-[[3-[3-氟-4-(2,5-二氢-1,1-二氧-3-噁吩基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺 (69a) 和 (S)-N-[[3-[3-氟-4-(4,5-二氢-1,3-二氧-3-噁吩基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺 (69b)

按照实施例 50 的一般方法并进行一些非关键性的变化，只是用(S)-(-)-N-[[3-[3-氟-4-(二氢噁吩-3-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺（实施例 67，步骤 5，2,5-和 4,5-二氢的位置异构体的混合物）代替(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-二氢-2H-噁喃-4-基)-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺，和用 HPLC(Chiralpak AD, 10%异丙醇/甲醇（0.05%二乙胺），0.5ml/min)分离位置异构体，得到标题化合物。mp (69a) 183-185 °C（分解）；mp (69b) 238-239 °C（分解）。

实施例 70

(S)-N-[[2-氧代-3-[3-氟-4-[1-[(乙酰氧基)乙酰基]-5,6-二氢-2H-吡啶-3-基]苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

步骤 1: 5,6-二氢-3-[[(三氟甲基)磺酰基]氧基]-1(2H)-吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯

按照实施例 17, 步骤 2 的一般方法并进行一些非关键性的变化, 只是用 1-(1,1-二甲基乙氧羰基)-3-吡啶酮代替 1-(1,1-二甲基乙氧羰基)-4-吡啶酮, 用硅胶色谱 (70-230 目, 洗脱液为乙酸乙酯/己烷 (10/90)) 分离所需要的位置异构体, 得到标题化合物。NMR(CDCl₃, 400MHz) 5.92, 4.04, 3.49, 2.30 和 1.47 δ。

步骤 2: (S)-3-[4-[5-[(乙酰氧基)甲基]-2-氧代-5-噁唑烷基]-2-氟苯基]-5,6-二氢-1(2H)-吡啶-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯

按照实施例 38, 步骤 1 的一般方法并进行一些非关键性的变化, 只是用 5,6-二氢-3-[[(三氟甲基)磺酰基]氧基]-1(2H)-吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯 (实施例 70, 步骤 1) 代替 3,6-二氢-4-[[(三氟甲基)磺酰基]氧基]-1(2H)-吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯, 得到的标题化合物, NMR(CDCl₃, 400MHz) 7.41, 7.25, 7.17, 6.06, 4.79, 4.19, 4.06, 3.78, 3.75-3.59, 3.57, 2.32, 2.03 和 1.49 δ。

步骤 3: (S)-N-[[2-氧代-3-[3-氟-4-[1-[(乙酰氧基)乙酰基]-5,6-二氢-2H-吡啶-3-基]苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

氮气中, 在 (S)-3-[4-[5-[(乙酰氧基)甲基]-2-氧代-5-噁唑烷基]-2-氟苯基]-5,6-二氢-1(2H)-吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯 (实施例 70, 步骤 2, 158mg) 的无水乙腈溶液中滴加碘代三甲基甲硅烷 (62 μl) 进行处理, 得到的溶液于室温搅拌 50 分钟, 在此期间, 再加入碘代三甲基甲硅烷 (25 μl)。然后反应物用甲醇 (59 μl) 处理, 搅拌 5 分钟和减压浓缩得到脱保护的中间体。此中间体和三乙胺 (0.122ml) 在无水二氯甲烷 (3.6ml) 中的混合物在 0℃, 氮气中用乙酰氧基乙酰氯 (47 μl) 处理, 得到的混合物在 0℃ 搅拌 2 小时, 于室温搅拌 2 小时, 然后用二氯甲烷 (20ml) 稀释, 用水 (10ml)、饱和碳酸氢钠水溶液 (10ml) 和盐水 (10ml) 洗涤, 无水硫酸钠干燥和减压浓缩。残余物在硅胶 (70-230 目,

15g) 上色谱纯化, 用甲醇/二氯甲烷 (5/95) 洗脱, 收集和浓缩 TLC 分析 $R_f = 0.5$ (甲醇/氯仿, 10/90) 的馏分, 得到标题化合物, HRMS $C_{21}H_{24}N_3FO_6 + H$ 计算值: 434.1727, 测定值: 434.1741.

实施例 71

(S)-N-[[3-[4-[1-(羟基乙酰基)-5,6-二氢-2H-吡啶-3-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

氮气中, 将 (S)-N-[[2-氧代-3-[3-氟-4-[1-(乙酰氧基)乙酰基]-5,6-二氢-2H-吡啶-3-基]苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺 (实施例 70, 步骤 3, 105mg) 和无水碳酸钾 (67mg) 于甲醇 (4.8ml) 中的混合物在室温搅拌 2 小时, 然后用盐酸 (1M) 中和, 用水 (10ml) 和二氯甲烷 (40ml) 稀释, 分层. 有机相用盐水 (10ml) 洗涤, 无水硫酸钠干燥和减压浓缩, 得到粗制产物. 该产物在硅胶 (70-230 目, 15g) 上色谱纯化, 用甲醇/二氯甲烷 (5/95) 洗脱, 收集和浓缩 TLC 分析 $R_f = 0.30$ (甲醇/氯仿, 10/90) 的馏分, 得到标题化合物, mp.188-190 °C.

实施例 72

(S)-N-[[2-氧代-3-[3-氟-4-[1-(乙酰氧基)乙酰基]-3,4-二氢-2H-吡啶-5-基]苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

步骤 1: 3-羟基-3-[4-[(苯基甲氧基)羰基]氨基]-2-氟苯基]-1-吡啶羧酸 苯甲基酯

按照实施例 67, 步骤 1 的一般方法并进行一些非关键性的变化, 只是用 N-(苄酯基)-3-吡啶酮代替四氢噻吩-3-酮, 得到的标题化合物, mp.137-139 °C.

步骤 2: 3,4-二氢-5-[4-[(苯基甲氧基)羰基]氨基]-2-氟苯基]-1(2H)-吡啶羧酸 苯甲基酯

按照实施例 17, 步骤 2 的一般方法并进行一些非关键性的变化, 只是用 3-羟基-3-[4-[(苯基甲氧基)羰基]氨基]-2-氟苯基]-1-吡啶羧酸 苯甲基酯 (实施例 72, 步骤 1) 代替 4-羟基-4-[4-[(苯基甲氧基)羰基]氨基]苯基]-1-吡啶羧酸 苯甲基酯, 得到标题化合物, mp.138-139 °C.

步骤 3: (R)-3,4-二氢-5-[4-[5-(羟基甲基)-2-氧代-5-噁唑烷基]-2-氟苯基]-1(2H)-吡啶羧酸 苯甲基酯

按照实施例 17, 步骤 3 的一般方法并进行一些非关键性的变化, 只是用 3,4-二氢-5-[4-[[(苯基甲氧基) 羰基]氨基]-2-氟苯基]-1(2H)-吡啶羧酸苯甲基酯 (实施例 72, 步骤 2) 代替 3,6-二氢-4-[4-[[(苯基甲氧基) 羰基]氨基]苯基]-1-(2H) 吡啶羧酸苯甲基酯, 得到标题化合物, HRMS $C_{23}H_{23}N_2FO_5$ 计算值: 426.1591, 测定值: 426.1594.

步骤 4: (R)-3,4-二氢-5-[4-[5-(甲基磺酰基)氧基]甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-1(2H)-吡啶羧酸 苯甲基酯

按照实施例 17, 步骤 4 的一般方法并进行一些非关键性的变化, 只是用(R)-3,4-二氢-5-[4-[5-(羟基甲基)-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-1(2H)-吡啶羧酸 苯甲基酯 (实施例 72, 步骤 3) 代替(R)-(-)-3,6-二氢-4-[4-[5-(羟基甲基)-2-氧代-3-噁唑烷基]苯基]-1(2H)-吡啶羧酸 苯甲基酯, 得到标题化合物, NMR($CDCl_3$, 400MHz) 7.39, 7.27, 7.18, 5.23, 4.93, 4.47, 4.15, 3.95, 3.71, 3.11, 2.44 和 1.97 δ .

步骤 5: (S)-(-)-5-[4-[5-(乙酰基氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-3,4-二氢-1(2H)-吡啶羧酸 苯甲基酯

按照实施例 17, 步骤 5 的一般方法并进行一些非关键性的变化, 只是用(R)-3,4-二氢-5-[4-[5-(甲基磺酰基)氧基]甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-1(2H)-吡啶羧酸 苯甲基酯 (实施例 72, 步骤 4) 代替(R)-(-)-3,6-二氢-4-[4-[5-(甲基磺酰基)氧基]甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]苯基]-1(2H)-吡啶羧酸苯甲基酯, 得到标题化合物, HRMS $C_{25}H_{26}FN_3O_5$ 计算值: 467.1856, 测定值: 467.1862.

步骤 6: (S)-N-[[2-氧代-3-[3-氟-4-[1-[(乙酰氧基)乙酰基]-3,4-二氢-2H-吡啶-5-基]苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

按照实施例 70, 步骤 3 的一般方法并进行一些非关键性的变化, 只是用(S)-(-)-5-[4-[5-(乙酰基氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]3,4-二氢-1(2H)-吡啶羧酸苯甲基酯 (实施例 72, 步骤 5) 代替(S)-(-)-5-[4-[5-(乙酰基氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-3,6-二氢-1(2H)-吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯, 得到标题化合物, mp. 146-148 $^{\circ}C$.

实施例 73

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(羟基乙酰基)-3,4-二氢-2H-吡啶-5-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

氮气中，将 (S)-N-[[2-氧代-3-[3-氟-4-[1-(乙酰氧基)乙酰基]-3,4-二氢-2H-吡啶-5-基]苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺 (实施例 72, 步骤 6, 638mg) 和无水碳酸钾 (151mg) 于甲醇 (27ml) 中的混合物在室温搅拌 2 小时，然后用盐酸 (1M) 中和，减压浓缩。残余物用二氯甲烷 (100ml) 和盐水 (50ml) 稀释，过滤出得到的不溶物，减压干燥。滤液分层，有机相用无水硫酸钠干燥和减压浓缩，得到另一批标题化合物，mp.171-173 °C。

实施例 74

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(甲酰基)-4-氟-4-哌啶基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

步骤 1: 4-羟基-4-[2-氟-4-[(苯基甲氧基)羰基]氨基]苯基]-1-哌啶羧酸 苯甲基酯

于 -78 °C，氮气中，用 3 分钟时间在 1-(3-氟苯基)-2,2,5,5-四甲基-1-氮杂-2,5-二硅杂环戊烷 (实施例 20, 步骤 1, 1.00g) 的无水四氢呋喃 (9.8ml) 溶液中滴加仲丁基锂 (1.3M, 环己烷中, 3.64ml) 进行处理，得到的混合物于 -78 °C 搅拌 2 小时。然后用 2 分钟时间在混合物中滴加 N-(苄酯基)-4-哌啶酮 (919mg) 的无水四氢呋喃 (3.9ml) 溶液进行处理，于 -78 °C 搅拌 2 小时。然后用 1 小时时间将混合物温热至 -20 °C，在混合物中加入饱和氯化铵 (5ml) 使反应停止，用水 (20ml) 稀释，分层，水相用乙醚 (20ml) 萃取。合并的有机相用盐水 (10ml) 洗涤，无水硫酸钠干燥和减压浓缩。把残余物溶于甲醇 (15ml)，用无水碳酸钾 (544mg, 3.94mmol) 处理，混合物于室温搅拌 30 分钟，减压浓缩，用乙醚 (30ml) 稀释，用水 (20ml) 和盐水 (10ml) 洗涤，无水硫酸镁干燥并减压浓缩得到粗制的 4-(羟基)哌啶基苯胺中间体 (TLC 分析 $R_f = 0.25$, 乙酸乙酯/己烷, 50/50)。将此中间体和 N,N-二甲基苯胺

(1.00ml) 于四氢呋喃 (20ml) 中的混合物冷却至 -20 ℃, 用氯甲酸苄基酯 (0.59ml) 进行处理, 得到的混合物于 -20 ℃ 搅拌 1 小时。然后混合物用饱和碳酸钾水溶液 (5ml)、水 (25ml) 和乙醚 (25ml) 稀释, 分层, 有机相用水 (20ml) 和盐水 (20ml) 洗涤, 无水硫酸钠干燥和减压浓缩。残余物在硅胶 (230-400 目, 150g) 上色谱纯化, 用乙酸乙酯/己烷 (25/75-50/50) 梯度洗脱, 收集 TLC 分析 $R_f = 0.47$ (乙酸乙酯/己烷, 50/50) 的馏分和浓缩, 得到标题化合物, NMR($CDCl_3$, 400MHz) 7.35, 7.00, 6.92, 5.20, 5.16, 4.10, 3.32, 2.15 和 1.79 δ ; 元素分析 $C_{27}H_{27}FN_2O_5$ 计算值: C, 67.77; H, 5.69; N, 5.85; 测定值: C, 67.44; H, 5.83; N, 5.65。
步骤 2: 4-氟-4-[4-[(苯基甲氧基)羰基]氨基]-2-氟苯基]-1-吡啶羧酸苯甲基酯

于 -78 ℃, 氮气中, 用 2 分钟时间在二乙氨基三氯化硫 (DAST, 0.65ml) 的无水二氯甲烷 (49ml) 溶液中加入 4-羟基-4-[4-[(苯基甲氧基)羰基]氨基]-2-氟苯基]-1-吡啶羧酸苯甲基酯 (实施例 74, 步骤 1, 2.25g) 的无水二氯甲烷 (47ml) 溶液。得到的混合物于 -78 ℃ 搅拌 1 小时, 在室温搅拌 30 分钟, 然后用饱和碳酸氢钠水溶液 (50ml) 调节 pH 至 8, 用水 (50ml) 稀释, 分层, 有机相用水 (25ml) 和盐水 (25ml) 洗涤, 无水硫酸钠干燥和减压浓缩。残余物在硅胶 (230-400 目, 150g) 上色谱纯化, 用甲醇/二氯甲烷 (0.5/95.5) 洗脱, 收集 TLC 分析 $R_f = 0.27$ (乙酸乙酯/己烷, 25/75) 的馏分和浓缩, 得到标题化合物 (被大约 15% 弃去的副产物污染)。用径相色谱制备分析样品 (1000 μ l 硅胶转子, 乙酸乙酯/己烷 20/80 为洗脱液), mp 116-118 ℃。

步骤 3: (R)-4-氟-4-[4-[5-(羟甲基)-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-1-吡啶羧酸苯甲基酯

于 -78 ℃, 氮气中, 用 5 分钟时间在 4-氟-4-[4-[(苯基甲氧基)羰基]氨基]-2-氟苯基]-1-吡啶羧酸苯甲基酯 (实施例 74, 步骤 2, 2.03g, 被弃去的副产物污染) 的无水四氢呋喃 (21ml) 溶液中滴加正丁基锂 (2.80ml, 1.6M, 环己烷中) 进行处理, 得到的混合物于 -78 ℃ 搅拌 2.5 小时。然后滴加 (R)-丁酸缩水甘油酯 (0.63ml) 进行处理, 得到的溶液于 -78 ℃ 搅拌 1 小时, 温热至室温后再搅拌 20 小时, 然后在溶液中加入饱和

氯化铵 (10ml) 使反应停止, 用水 (10ml) 稀释, 分层, 有机相用盐水 (10ml) 洗涤, 无水硫酸镁干燥和减压浓缩, 得到粗制产物, 该产物在硅胶 (230-400 目, 250g) 上色谱纯化, 用甲醇/二氯甲烷 (3/97) 洗脱, 收集和浓缩 TLC 分析 $R_f = 0.51$ (甲醇/氯仿, 10/90) 的馏分, 并在硅胶色谱再纯化 (230-400 目, 100g, 甲醇/二氯甲烷 (4/96) 为洗脱液), 得到标题化合物 (被原料中弃去的副产物污染)。用径相色谱制备分析样品 (1000 μ l 硅胶转子, 乙酸乙酯/己烷 60/40 为洗脱液)。NMR($CDCl_3$, 400MHz) 7.45, 7.34, 7.18, 5.16, 4.74, 4.17, 3.97, 3.72, 3.22, 2.25 和 1.90 δ ; HRMS $C_{23}H_{24}F_2N_2O_5$ 计算值: 446.1653, 测定值: 446.1660。
步骤 4: (R)-4-氟-4-[4-[5-(甲基磺酰基)氧基]甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-1-哌啶羧酸 苯甲基酯

于 0 $^{\circ}C$, 氮气中, 在(R)-4-氟-4-[4-[5-(羟甲基)-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-1-哌啶羧酸苯甲基酯 (实施例 74, 步骤 3, 0.17g) 和三乙胺 (0.080ml) 的无水二氯甲烷 (2ml) 溶液中滴加甲磺酰基氯 (0.031ml) 进行处理, 得到的混合物于 0 $^{\circ}C$ 搅拌 12 小时, 于室温搅拌 1.5 小时, 用二氯甲烷 (10ml) 稀释, 用水 (5ml)、饱和碳酸氢钠水溶液 (5ml) 和盐水 (5ml) 洗涤, 无水硫酸钠干燥和减压浓缩, 得到标题化合物, HRMS $C_{24}H_{26}F_2N_2O_7S+H$ 计算值: 525.1507, 测定值: 525.1522。

步骤 5: (S)-N-[[2-氧代-3-[4-(4-氟-4-哌啶基)-3-氟苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

将(R)-4-氟-4-[4-[5-(甲基磺酰基)氧基]甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-1-哌啶羧酸 苯甲基酯 (实施例 74, 步骤 4, 0.190g) 和浓氢氧化铵水溶液 (2ml) 于异丙醇 (1ml) 和乙腈 (2ml) 中的混合物置于封管中, 并浸入油浴, 于 95 $^{\circ}C$ 保持 18 小时。然后混合物用二氯甲烷 (20ml) 稀释, 用水 (10ml) 和盐水 (10ml) 洗涤, 无水硫酸钠干燥和减压浓缩, 给出粗制的 5-氨基甲基-2-噁唑烷酮中间体 (TLC 分析 $R_f = 0.13$, 甲醇/氯仿, 5/95)。此中间体和吡啶 (0.080ml) 于无水二氯甲烷 (3.6ml) 中的溶液在氮气中用乙酸酐 (0.051ml) 进行处理, 得到的溶液于室温搅拌 18 小时。然后混合物用二氯甲烷 (10ml) 稀释, 用水 (5ml)、饱和碳酸氢钠水溶液 (5ml) 和盐水 (5ml) 洗涤, 无水硫酸钠干燥和减压浓缩,

得到粗制乙酰胺中间体，在和前述反应制得的大约 1.5g 粗制产物混合后，将其在硅胶（230-400 目，150g）上色谱纯化，用甲醇/二氯甲烷（1/99-2/98）梯度洗脱，收集和浓缩 TLC 分析 $R_f=0.18$ （甲醇/氯仿，5/95）的馏分，得到无定形的 0.80g（大约有 70% 甲磺酸酯）的产物（被弃去的副产物污染），白色固体可不经进一步纯化用于下面的反应。此中间体（0.75g）和 20% 氢氧化钡-碳（200mg）于甲醇（30ml）中的混合物于帕尔仪中在 40psi 的氢气气氛中震荡 1 小时，通过 Celite 过滤出催化剂，减压浓缩滤液。残余物在硅胶（230-400 目，45g）上色谱纯化，用三乙胺/甲醇/二氯甲烷（1/9/99-1/4/95）梯度洗脱，收集 TLC 分析 $R_f=0.19$ （三乙胺/甲醇/二氯甲烷，1/9/99）的馏分和浓缩，得到标题化合物，mp.163-165 °C。

步骤 6: (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-甲酰基-4-氟-4-哌啶基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

将(S)-3-N-[[2-氧代-3-[4-(4-氟-4-哌啶基)-3-氟苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺（实施例 74，步骤 5，205mg）、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐（145mg）和甲酸（28 μ l）于无水四氢呋喃（11.6ml）中的混合物用水稀释以溶解所有的反应物，在室温搅拌 6 小时。然后反应物用二氯甲烷（30ml）稀释，用水（20ml）和盐水（20ml）洗涤，无水硫酸钠干燥和减压浓缩，残余物在硅胶（230-400 目，40g）上色谱纯化，用甲醇/二氯甲烷（3/97-5/95）梯度洗脱，收集 TLC 分析 $R_f=0.40$ （甲醇/氯仿，10/90）的馏分和浓缩，残余物用氯仿/乙醚重结晶得到标题化合物，mp.180-181 °C（分解）。

实施例 75

(S)-(-)-N-[[2-氧代-3-[3-氟-4-[1-[(乙酰氧基)乙酰基]-2,3,4,7-四氢-1H-吡啶因-5-基]苯基]-5-噁唑烷基]甲基]乙酰胺

步骤 1: 2,3,4,7-四氢-5-[[(三氟甲基) 磺酰基]氧基]-1H-吡啶因-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯 (a) 和 2,3,6,7-四氢-4-[[(三氟甲基) 磺酰基]氧基]-1H-吡啶因-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯 (b)

按照实施例 20，步骤 2 的一般方法并进行一些非关键性的变化，只是

用 1-(1,1-二甲基乙氧羰基)-1,2,3,5,6,7-六氢吡啶因-4-酮代替 1-(1,1-二甲基乙氧羰基)-4-吡啶酮, 用硅胶色谱(230-400目, 洗脱液为乙酸乙酯/己烷(5/95))分离位置异构体, 得到标题化合物(a) NMR(CDCl₃, 400MHz) 5.87, 3.95, 3.55, 2.57, 1.95 和 1.46 δ 和 (b) NMR(CDCl₃, 400MHz) 3.54, 2.35 和 1.47 δ.

步骤 2: (S)-5-[4-[5-[(乙酰氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-2,3,4,7-四氢-1H-吡啶因-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯

按照实施例 38, 步骤 1 的一般方法并进行一些非关键性的变化, 只是用 2,3,4,7-四氢-5-[[(三氟甲基)磺酰基]氧基]-1H-吡啶因-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯(实施例 75, 步骤 1(A))代替 3,6-二氢-4-[[(三氟甲基)磺酰基]氧基]-1(2H)-吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯, 得到的标题化合物, NMR(CDCl₃, 400MHz) 7.31, 7.12-6.95, 5.84, 4.76, 4.00, 3.98, 3.76, 3.61, 3.58, 2.51, 1.97, 1.85 和 1.42 δ.

步骤 3: (S)-(-)-N-[[2-氧代-3-[3-氟-4-[1-[(乙酰氧基)乙酰基]-2,3,4,7-四氢-1H-吡啶因-5-基]苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

按照实施例 70, 步骤 3 的一般方法并进行一些非关键性的变化, 只是用(S)-5-[4-[5-[(乙酰氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-2,3,4,7-四氢-1H-吡啶因-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯(实施例 75, 步骤 2)代替(S)-3-[4-[5-[(乙酰氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-5,6-二氢-1(2H)-吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯, 得到的标题化合物, HRMS C₂₂H₂₆FN₃O₆ 计算值: 448.1884, 测定值: 448.1888.

实施例 76

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(羟基乙酰基)-2,3,4,7-四氢-1H-吡啶因-5-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

按照实施例 71 的一般方法并进行一些非关键性的变化, 只是用(S)-(-)-N-[[2-氧代-3-[3-氟-4-[1-[(乙酰氧基)乙酰基]-2,3,4,7-四氢-1H-吡啶因-5-基]苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺(实施例 75, 步骤 3)代替(S)-(-)-N-[[2-氧代-3-[3-氟-4-[1-[(乙酰氧基)乙酰基]-5,6-二氢-2H-吡啶-3-基]苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺, 得到的标题化合物, NMR(CDCl₃, 400MHz, 旋转

异构体的混合物) 7.41,7.09-7.18,6.07,6.00,5.87,4.78,4.25,4.21,4.05, 3.92,3.87,3.78,3.67,3.51,2.63,2.03 和 1.97 δ ; HRMS $C_{20}H_{24}FN_3O_5$ 计算值: 405.1700, 测定值: 405.1694.

实施例 77

(S)-(-)-N-[[2-氧代-3-[3-氟-4-[1-[(乙酰氧基)乙酰基]-2,3,6,7-四氢-1H-吡啶因-4-基]苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

步骤 1: (S)-4-[4-[5-[(乙酰氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-2,3,6,7-四氢-1H-吡啶因-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯

按照实施例 38, 步骤 1 的一般方法并进行一些非关键性的变化, 只是用 2,3,6,7-四氢-4-[[(三氟甲基)磺酰基]氧基]-1(1H)-吡啶因-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯 (实施例 75, 步骤 1(B)) 代替 3,6-二氢-4-[[(三氟甲基)磺酰基]氧基]-1(2H)-吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯, 得到标题化合物, mp.164-165 $^{\circ}C$.

步骤 2: (S)-(-)-N-[[2-氧代-3-[3-氟-4-[1-[(乙酰氧基)乙酰基]-2,3,6,7-四氢-1H-吡啶因-4-基]苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

按照实施例 70, 步骤 3 的一般方法并进行一些非关键性的变化, 只是用(S)-4-[4-[5-[(乙酰氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-2,3,6,7-四氢-1H-吡啶因-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯 (实施例 77, 步骤 1) 代替(S)-3-[4-[5-[(乙酰氨基)甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]-2-氟苯基]-5,6-二氢-1(2H)-吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯, 得到的标题化合物, NMR($CDCl_3$,400MHz,旋转异构体的混合物) 7.39,7.15,6.22,5.90,4.79,4.04,3.80-3.50,2.70,2.50,2.19 和 2.02 δ ; 元素分析 $C_{20}H_{26}FN_3O_6$ 计算值: C, 59.05; H, 5.86; N, 9.39; 测定值: C, 58.70; H, 5.80; N, 9.43.

实施例 78

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-[(羟基乙酰基)-2,3,6,7-四氢-1H-吡啶因-4-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

按照实施例 71 的一般方法并进行一些非关键性的变化, 只是用(S)-(-)-N-[[2-氧代-3-[3-氟-4-[1-[(乙酰氧基)乙酰基]-2,3,6,7-四氢-1H-吡啶因-

4-基]苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺 (实施例 77, 步骤 2) 代替(S)-(-)-N-[[2-氧代-3-[3-氟-4-[1-[(乙酰氧基)乙酰基]-5,6-二氢-2H-吡啶-3-基]苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺, 得到的标题化合物, NMR(CDCl₃,400MHz,旋转异构体的混合物) 7.41,7.13,6.08,5.90,4.78,4.22,4.04,3.85-3.59,3.51-3.41,2.70,2.52 和 2.02 δ; 元素分析 C₂₀H₂₄FN₃O₅ 计算值: C, 59.25; H, 5.97; N, 10.36; 测定值: C, 58.91; H, 6.04; N, 10.19.

实施例 79

(5S)-(-)-N-[[3-[4-[1-[(羟基乙酰基)六氢-1H-吡啶因-4-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺 (为非对映异构体混合物)

按照实施例 48 的一般方法并进行一些非关键性的变化, 只是用(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(羟基乙酰基)-2,3,4,7-四氢-1H-吡啶因-5-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺 (实施例 76, 步骤 3) 代替(S)-(-)-N-[[3-[4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基]-3-氟苯基)-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺, 产物用硅胶 (70-230 目, 甲醇/二氯甲烷 7.5/92.5 为洗脱液) 色谱纯化, 得到标题化合物, HRMS C₂₀H₂₆FN₃O₅ + H 计算值: 408.1935, 测定值: 408.1928.

实施例 80

(S)-N-[[3-[3-氟-4-(3,4-二氢-2H-吡喃-6-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

步骤 1: 6-(三丁基甲锡烷基)-3,4-二氢-2H-二氢吡喃

将 3,4-二氢-2H-二氢吡喃 (2.000g,23.8mmol) 和 N,N,N',N'-四甲基亚乙基二胺 (0.5ml,3.09mmol) 的溶液在氮气中冷却至 0℃, 并用正丁基锂 (19.30ml,1.6M,己烷中,30.94mmol) 处理. 然后将混合物温热至室温过夜. 把得到的混合物冷却至-78℃, 加入无水四氢呋喃 (20ml), 然后加入三丁基锡氯化物 (6.40ml,23.8mmol), 混合物于-78℃搅拌 1 小时, 温热到室温并保持 2 小时. 反应混合物用乙醚 (50ml) 稀释, 转移至分液漏斗中和用 5% 氢氧化铵水溶液和盐水洗涤, 干燥、过滤和浓缩有机层得到粗制产物. 减压蒸馏残余物得到 1.80g (47%) 标题化合物, 纯度 55%.

步骤 2: (S)-N-[[3-[3-氟-4-(3,4-二氢-2H-吡喃-6-基)苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

将 (S)-N-[[3-[3-氟-4-碘苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺 (0.200g, 0.53mmol) 的 1-甲基-2-吡咯烷酮 (5ml) 溶液在氮气氛围中用 Pd₂dba₃ (0.018g, 0.02mmol) 和三(2-呋喃基)膦 (0.009g, 0.04mmol) 进行处理。在室温下搅拌 10 分钟后, 混合物用 6-(三丁基甲锡烷基)-3,4-二氢-2H-二氢吡喃 (0.538g, 55% 纯度, 0.80mmol)。抽气后再充氮气, 并重复三次, 混合物于 90 °C 加热 24 小时。此是将反应混合物冷却至室温并倾入乙酸乙酯中。通过 Celite 过滤混合物中的沉淀, 将滤液转移至分液漏斗中, 用水和盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤和真空浓缩。残余物用硅胶色谱纯化, 用己烷, 20% 丙酮/己烷, 最后用 5% 甲醇/二氯甲烷洗脱。合并和真空浓缩适当的馏分, 得到 0.196g 含有少量 1-甲基-2-吡咯烷酮的产物, 重结晶后得到 0.128g (68%) 标题化合物, mp. 161-163 °C; MS(EI): m/z 334.

实施例 81

(S)-N-[[3-[3-氟-4-[1-(苄酯基)-3-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

步骤 1: 3-(4-氨基-2-氟苯基)-3-羟基-1-(1,1-二苯甲基)氮杂环丁烷 于 -78 °C, 氮气中, 在搅拌着的 1-(3-氟苯基)-2,2,5,5-四甲基-1-氮杂-2,5-二硅杂环戊烷 (实施例 20, 步骤 1) (6.0g, 23.7mmol) 的无水 THF (75ml) 溶液中滴加仲丁基锂 (22.5ml, 1.3M, 环己烷中, 29.5mmol)。2 小时后, 向其中滴加 (1,1-二苯甲基)氮杂环丁烷-3-酮 (5.6g, 23.6mmol) 的无水 THF (60ml) 溶液, 于 -78 °C 继续搅拌 2 小时, 除去冷却浴。达到室温后, 向其中加入饱和氯化铵溶液 (75ml), 接着加水 (200ml)。混合物用乙醚 (500ml) 萃取, 用盐水 (100ml) 洗涤, 硫酸镁干燥, 过滤和蒸发。将残余物溶于甲醇 (150ml), 加入无水碳酸钾 (6.0g, 43.5mmol) 并搅拌过夜。过滤悬浮液, 蒸发滤液。残余物在乙醚 (500ml) 和水 (200ml) 之间分配, 水相再用乙醚 (200ml) 萃取, 合并的乙醚萃取液用盐水 (100ml) 洗涤, 硫酸镁干燥, 过滤和蒸发后得到橘黄色泡沫。硅

胶 (150g, 40-60 μ m) 色谱纯化, 用 25% 乙酸乙酯-己烷洗脱, 得到标题化合物, 为淡黄色泡沫。 $^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) 2.62, 3.53, 3.78, 4.41, 6.36, 6.41, 7.03, 7.14-7.30, 7.39-7.47.

步骤 2: 3-(N-苄酯基-3-氟苯胺-4-基)-3-羟基-1-(1,1-二苯甲基)氮杂环丁烷

在 3-(4-氨基-2-氟苯基)-3-羟基-1-(1,1-二苯甲基)氮杂环丁烷 (实施例 81, 步骤 1, 5.10g, 14.7mmol) 的丙酮 (75ml) 溶液中加入碳酸氢钠 (2.52g, 30.0mmol) 的水 (40ml) 溶液给出奶油状悬浮液。向其中加入氯甲酸苄基酯 (2.57g, 15.1mmol) 并继续搅拌过夜, 过滤悬浮液, 蒸发丙酮。残余物在乙酸乙酯 (200ml) 和水 (50ml) 之间分配, 有机相用盐水 (50ml) 洗涤, 硫酸镁干燥, 过滤和蒸发后得到琥珀色泡沫。硅胶 (150g, 40-60 μ m) 色谱纯化, 用 1-2% 甲醇-二氯甲烷洗脱, 得到标题化合物, 为奶油色泡沫。HRMS: 测定值 483.2087, 理论值 483.2084.

步骤 3: N-苄酯基-3-(N-苄酯基-3-氟苯胺-4-基)-3-羟基氮杂环丁烷

在 3-(N-苄酯基-3-氟苯胺-4-基)-3-羟基-1-(1,1-二苯甲基)氮杂环丁烷 (实施例 81, 步骤 2, 1.60g, 3.32mmol) 的苯 (30ml) 溶液中加入氯甲酸苄基酯 (3.8ml, 26.6mmol), 在氮气中加热回流 2 小时。蒸发除去苯, 残余物用硅胶 (150g, 40-60 μ m) 色谱纯化, 用 20-60% 乙酸乙酯-己烷洗脱, 得到标题化合物, 为白色泡沫。 $^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) 3.32, 4.19, 4.42, 5.08, 5.17, 6.98, 7.11, 7.19, 7.24-7.43.

步骤 4: N-苄酯基-3-(N-苄酯基-3-氟苯胺-4-基)氮杂环丁烷

在 N-苄酯基-3-(N-苄酯基-3-氟苯胺-4-基)-3-羟基氮杂环丁烷 (实施例 81, 步骤 3, 3.43g, 9.55mmol) 的二氯甲烷 (40ml) 溶液中加入三乙基甲硅烷 (30ml) 和三氟乙酸 (20ml), 并搅拌 2 天。在 45 $^{\circ}\text{C}$ /0.75mm 的条件下除去溶剂, 得到琥珀色油。用硅胶 (150g, 40-60 μ m) 色谱纯化, 用 1-3% 甲醇-二氯甲烷洗脱, 得到标题化合物固体。mp 95 $^{\circ}\text{C}$.

步骤 5: (R)-(-)-N-苄酯基-3-[2-氟-4-[5-羟甲基-2-氧代-3-噁唑烷基]苯基]氮杂环丁烷

于 -78 $^{\circ}\text{C}$, 氮气中, 在搅拌着的 N-苄酯基-3-(N-苄酯基-3-氟苯胺-4-基)氮杂环丁烷 (实施例 81, 步骤 4, 3.63g, 8.36mmol) 的无水 THF

(30ml) 溶液中滴加正丁基锂 (52.5ml, 1.6M, 己烷中, 8.40mmol), 然后搅拌 2 小时。向其中加入 R-丁酸缩水甘油酯 (1.21g, 8.40mmol) 的无水 THF (3.0ml) 溶液, 15 分钟后除去冷却浴。18 小时后, 除去溶剂, 残余物在乙酸乙酯 (150ml) 和饱和氯化铵水溶液 (50ml) 之间分配, 有机相用水 (50ml) 和盐水 (50ml) 洗涤, 硫酸镁干燥, 过滤和蒸发后得到琥珀色油。硅胶 (150g, 40-60 μ m) 色谱纯化, 用 2-5% 甲醇-二氯甲烷洗脱, 得到标题化合物, 为粘稠泡沫。FAB-HRMS: 理论值 401.1513 (M+1); 测定值 401.1521。

步骤 6: (R)-(-)-N-苄酯基-3-[2-氟-4-[5-[(3-硝基苯磺酰基) 氧基]甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]苯基]氮杂环丁烷

在冰冷却的(R)-(-)-N-苄酯基-3-[2-氟-4-[5-羟甲基-2-氧代-3-噁唑烷基]苯基]氮杂环丁烷 (实施例 81, 步骤 5, 2.79g, 6.97mmol) 和三乙胺 (1.41g, 14.0mmol) 的二氯甲烷 (40ml) 溶液中加入 3-硝基苯磺酰氯 (1.70g, 7.67mmol)。16 小时后, 加入水 (50ml) 和二氯甲烷 (100ml), 有机相用盐水 (50ml) 洗涤, 硫酸镁干燥, 过滤和蒸发。残余物用硅胶 (150g, 40-60 μ m) 色谱纯化, 用 25-100% 乙酸乙酯-己烷洗脱, 得到标题化合物, 为粘稠泡沫。FAB-HRMS: 理论值 586.1290 (M+1); 测定值 586.1295。

步骤 7: (S)-(-)-N-苄酯基-3-[2-氟-4-[5-叠氮基甲基-2-氧代-3-噁唑烷基]苯基]氮杂环丁烷

将叠氮化钠 (1.44g, 22.1mmol) 和(R)-(-)-N-苄酯基-3-[2-氟-4-[5-[(3-硝基苯磺酰基) 氧基]甲基]-2-氧代-3-噁唑烷基]苯基]氮杂环丁烷 (实施例 81, 步骤 6, 2.60g, 4.44mmol) 于 DMF (30ml) 中的混合物搅拌 16 小时, 然后过滤。在 38 $^{\circ}$ C/0.75mm 的条件下除去溶剂, 残余物用乙酸乙酯 (100ml) 萃取, 用水 (3 \times 50ml) 和盐水 (50ml) 洗涤, 用硫酸镁干燥后过滤和蒸发得到黄色油。硅胶 (150g, 40-60 μ m) 色谱纯化, 用 1-3% 甲醇-二氯甲烷洗脱, 得到标题化合物, 为淡黄色泡沫。FAB-HRMS: 理论值 426.1577 (M+1); 测定值 426.1580。

步骤 8: (S)-(-)-N-苄酯基-3-[2-氟-4-[5-氨基甲基-2-氧代-3-噁唑烷基]苯基]氮杂环丁烷

在搅拌着的(S)-(-)-N-苄酯基-3-[2-氟-4-[5-叠氮基甲基-2-氧代-3-噁唑烷基]苯基]氮杂环丁烷(实施例 81, 步骤 7, 1.63g, 3.84mmol)的无水 THF (20ml) 溶液中加入三苯膦 (1.11g, 4.23mmol)。3 小时后加入水 (0.69ml, 38.4mmol), 搅拌反应 2 天, 蒸发溶剂。残余物用硅胶 (150g, 40-60 μ m) 色谱纯化, 用 5-10% 甲醇-二氯甲烷洗脱, 分离得到标题化合物, 为无色粘稠的油。FAB-HRMS: 理论值 400.1672 (M+1); 测定值 400.1676。

步骤 9: (S)-N-[[3-[3-氟-4-[1-(苄酯基)-3-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

在搅拌着的(S)-(-)-N-苄酯基-3-[2-氟-4-[5-氨基甲基-2-氧代-3-噁唑烷基]苯基]氮杂环丁烷(实施例 81, 步骤 8, 1.42g, 3.56mmol)的二氯甲烷 (30ml) 溶液中加入吡啶 (1.0ml)、乙酸酐 (1.0ml) 和少量的 4-二甲氨基吡啶的晶体, 然后搅拌 1 小时。在 38 $^{\circ}$ C/0.75mm 的条件下除去溶剂, 残余物用硅胶 (150g, 40-60 μ m) 色谱纯化, 用 1-2% 甲醇-二氯甲烷洗脱, 分离得到标题化合物, 为白色泡沫。FAB-HRMS: 理论值 442.1778 (M+1); 测定值 442.1777。

实施例 82

(S)-N-[[3-[3-氟-4-[3-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

在 (S)-N-[[3-[3-氟-4-[1-(苄酯基)-3-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺(实施例 81, 步骤 9, 1.44g, 3.26mmol)的乙酸乙酯 (25ml) 溶液中加入 10% 钯碳 (1.0g), 在 30 psi 氢化 7 小时。过滤和蒸发得到标题化合物, 为白色玻璃状固体。FAB-HRMS: 理论值 308.1410 (M+1); 测定值 308.1408。

实施例 83

(S)-N-[[3-[3-氟-4-[1-(羧基甲基)-3-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

在 (S)-N-[[3-[3-氟-4-[3-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲

基]-乙酰胺 (实施例 82, 153mg, 0.50mmol) 的氯仿 (5ml) 悬浮液中加入三乙胺 (150 μ l, 1.08mmol) 和氯甲酸甲酯 (65 μ l, 0.84mmol), 搅拌过夜. 再加入氯仿 (25ml), 溶液用水 (15ml) 和盐水 (15ml) 洗涤, 硫酸镁干燥, 过滤和蒸发得到泡沫. 硅胶 (50g, 40-60 μ m) 色谱纯化, 用 1-3% 甲醇-二氯甲烷洗脱, 得到标题化合物, 为白色固体. FAB-HRMS: 理论值 366.1465 (M+1); 测定值 366.1468.

实施例 84

(S) -N-[[3-[3-氯-4-[1-(甲酰基) -3-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

在搅拌着的 (S) -N-[[3-[3-氯-4-[3-氮杂环丁烷基]-苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺 (实施例 82, 153mg, 0.50mmol) 的 THF (5ml) 悬浮液中加入 N-甲酰基苯并三唑 (115mg, 0.78mmol), 搅拌过夜. 蒸发溶剂, 残余物用硅胶 (50g, 40-60 μ m) 色谱纯化, 用 2-5% 甲醇-二氯甲烷洗脱, 得到标题化合物, 为白色泡沫. FAB-HRMS: 理论值 336.1356 (M+1); 测定值 336.1357.

实施例 85

(S) -(-)-N-[[3-[4-[1-(4-氧代-2-噁唑啉基) -4-哌啶基]-3-氯苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

氮气中, 将 (S) -(-)-N-[[2-氧代-3-[4-(4-哌啶基) -3-氯苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺 (实施例 20, 310mg)、氯硫基乙酸甲酯 (121mg, *Bull.Chem.Soc.Jpn.*, 1972,45(5), 1507) 和冰乙酸 (55mg) 于无水乙醇 (5ml) 中的混合物回流 4 小时, 冷却至室温, 用二氯甲烷 (45ml) 稀释, 用水 (2 \times 15ml) 和盐水 (20ml) 洗涤, 无水硫酸钠干燥和减压浓缩, 残余物在硅胶 (230-400 目, 45g) 上色谱纯化, 用甲醇/二氯甲烷 (4/96) 洗脱, 收集和浓缩 TLC 分析 $R_f=0.46$ (甲醇/氯仿, 10/90) 的馏分, 得到标题化合物, mp.222-224 $^{\circ}$ C (分解).

实施例 86

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(4-氧代-2-噻唑啉基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

按照实施例 85 的一般方法并进行一些非关键性的变化, 只是用(S)-(-)-N-[[2-氧代-3-(3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-3-氟苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺(实施例 38)代替(S)-(-)-N-[[2-氧代-3-[4-(4-哌啶基)-3-氟苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺, 得到的标题化合物, mp.209-211 °C (分解)。

实施例 87

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-哌啶基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

步骤 1: 2-溴-5-甲基-1,3,4-噻二唑

于-10 °C, 用 45 分钟在含有痕量铜粉的氢溴酸水溶液(48%, 40ml)中分批加入 2-氨基-5-甲基-1,3,4-噻二唑(2.88g)和亚硝酸钠(7.76g), 同时剧烈搅拌。得到的混合物在-10 °C 搅拌 1.5 小时, 在室温再搅拌 1.5 小时, 然后在冰浴中冷却, 用氢氧化钠水溶液(50%)中和, 用饱和亚硫酸氢钠水溶液稀释, 直到不再使碘化钾-淀粉试纸变兰, 过滤除去不溶物, (用热水洗涤)。滤液用二氯甲烷(4 × 100ml)萃取, 合并的有机相用无水硫酸钠干燥和减压浓缩得到粗制产物。该产物在硅胶(70-230 目, 75g)上色谱纯化, 用乙酸乙酯/己烷(50/50)洗脱, 收集和浓缩 TLC 分析 $R_f=0.78$ (甲醇/氯仿, 10/90) 的馏分, 得到标题化合物, mp.107-108 °C。

步骤 2: (S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

于 100 °C, 将(S)-(-)-N-[[2-氧代-3-[4-(4-哌啶基)-3-氟苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺(实施例 20, 550mg)、2-溴-5-甲基-1,3,4-噻二唑(实施例 87, 步骤 1, 323mg)和磷酸氢钾(571mg)在二甲亚砜(16ml)中的混合物在氮气中搅拌 2 小时, 冷却至室温, 用水(20ml)稀释, 和用二氯甲烷(3 × 20ml)萃取, 合并的有机相用水(20ml)和盐水(10ml)洗涤, 无水硫酸钠干燥和浓缩得到粗制产物。该产物在硅胶(230-400 目, 45g)上色谱纯化, 用甲醇/氯仿(2/98-3/97)梯度洗脱, 收集和浓缩 TLC 分析 $R_f=0.44$ (甲醇/氯仿, 10/90) 的馏分, 得到标题化

合物, mp.193-195 ℃.

实施例 88

(S)-(-)-N-[[3-[4-[1-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-3-氟苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺

按照实施例 87, 步骤 2 的一般方法并进行一些非关键性的变化, 只是用(S)-(-)-N-[[2-氧代-3-[4-(3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-3-氟苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺(实施例 38)代替(S)-(-)-N-[[2-氧代-3-[4-(4-哌啶基)-3-氟苯基]-5-噁唑烷基]甲基]-乙酰胺, 得到的标题化合物, mp.229-231 ℃(分解)。

CHART A

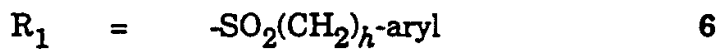
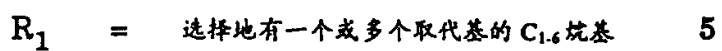
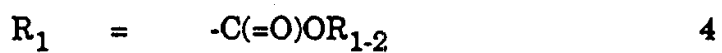
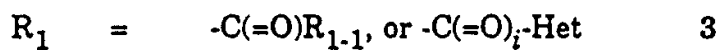
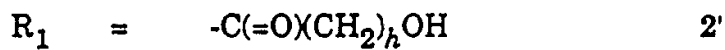
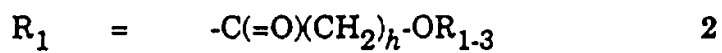
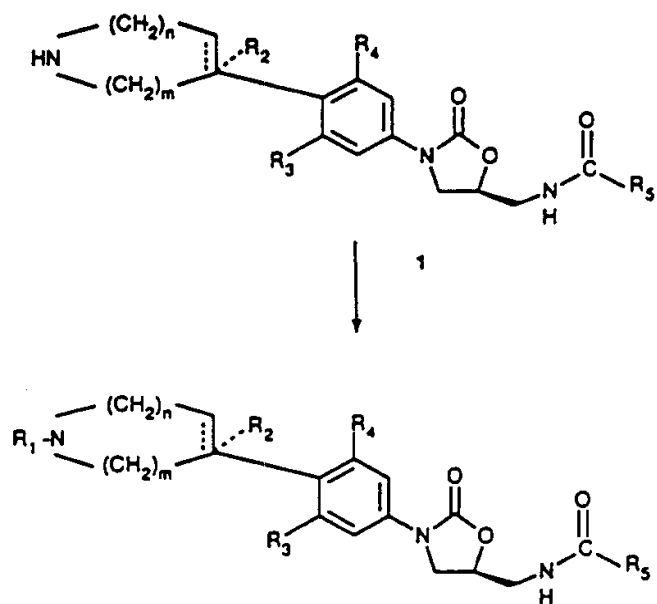


CHART B

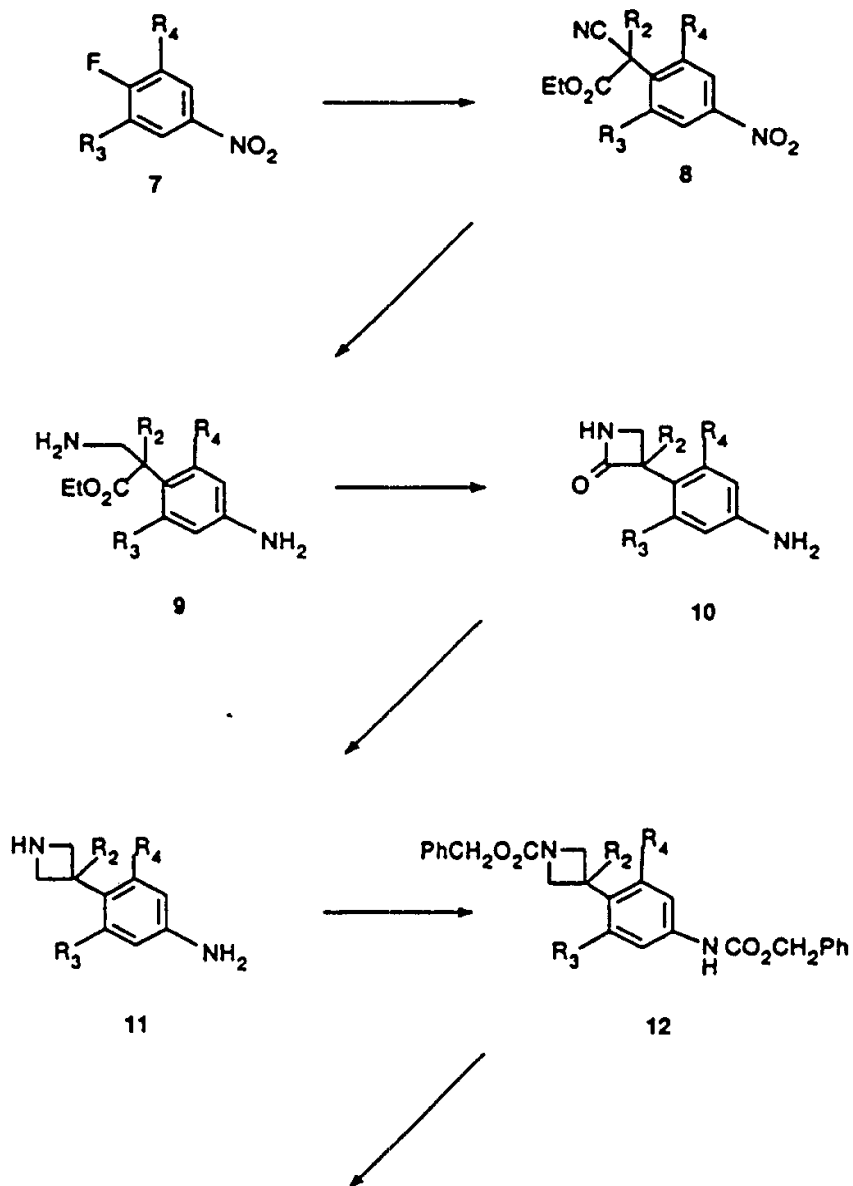


CHART B (续)

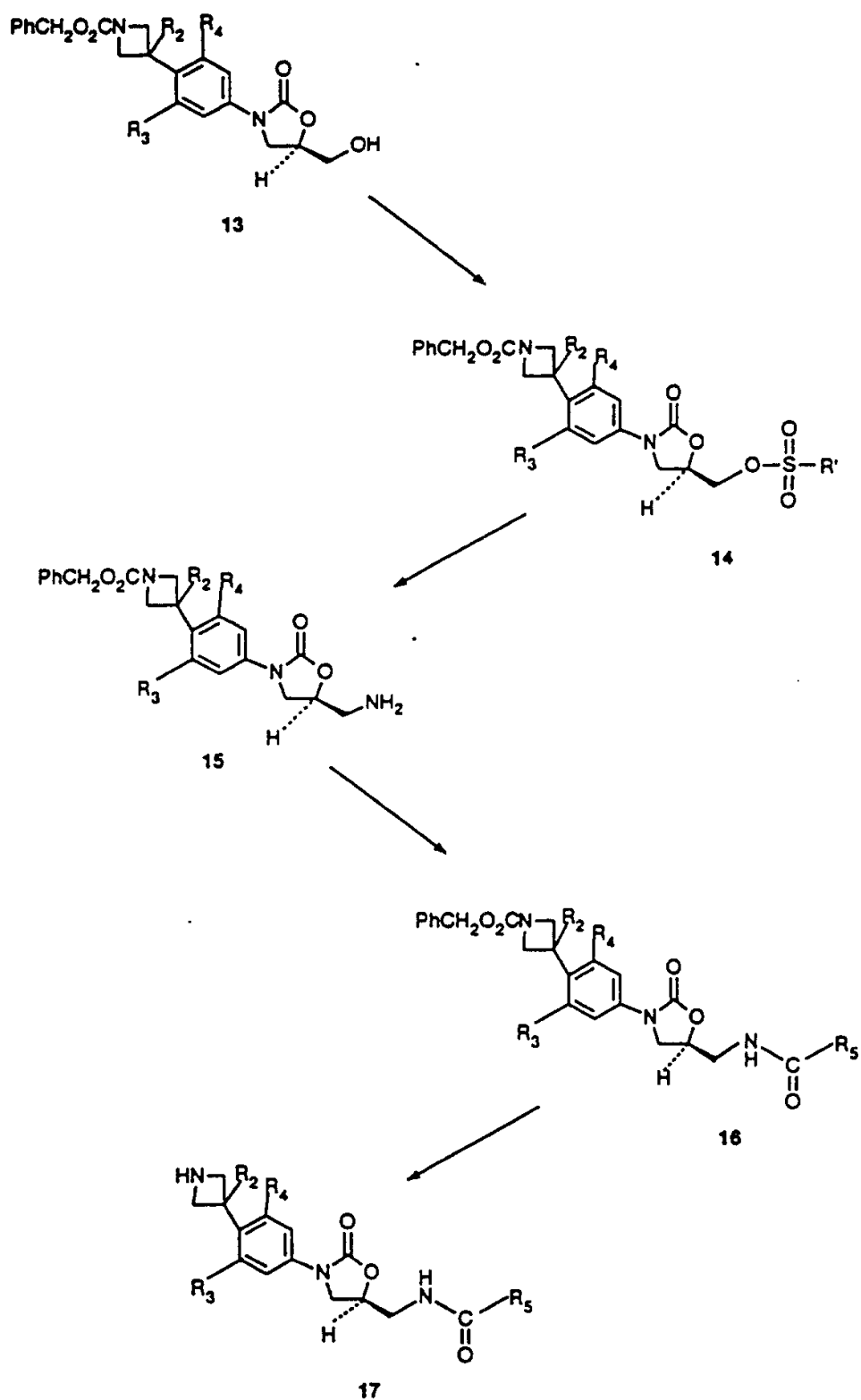


CHART C

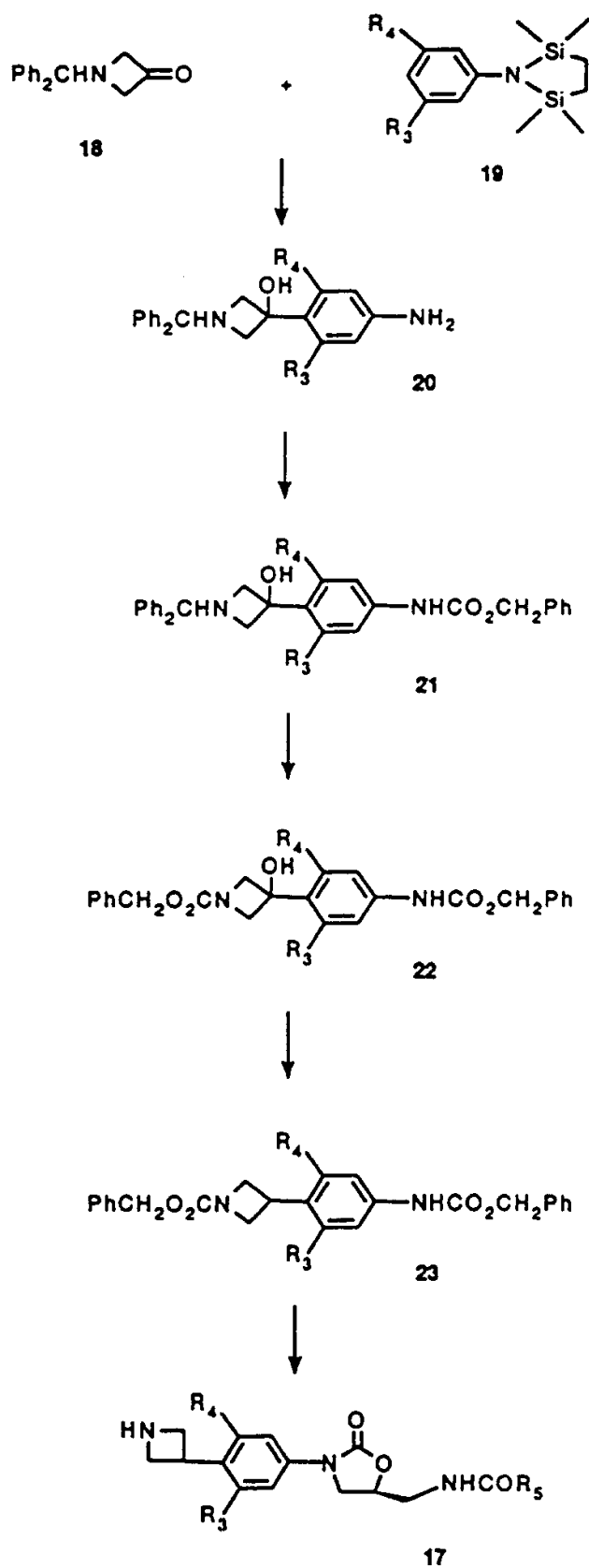


CHART D

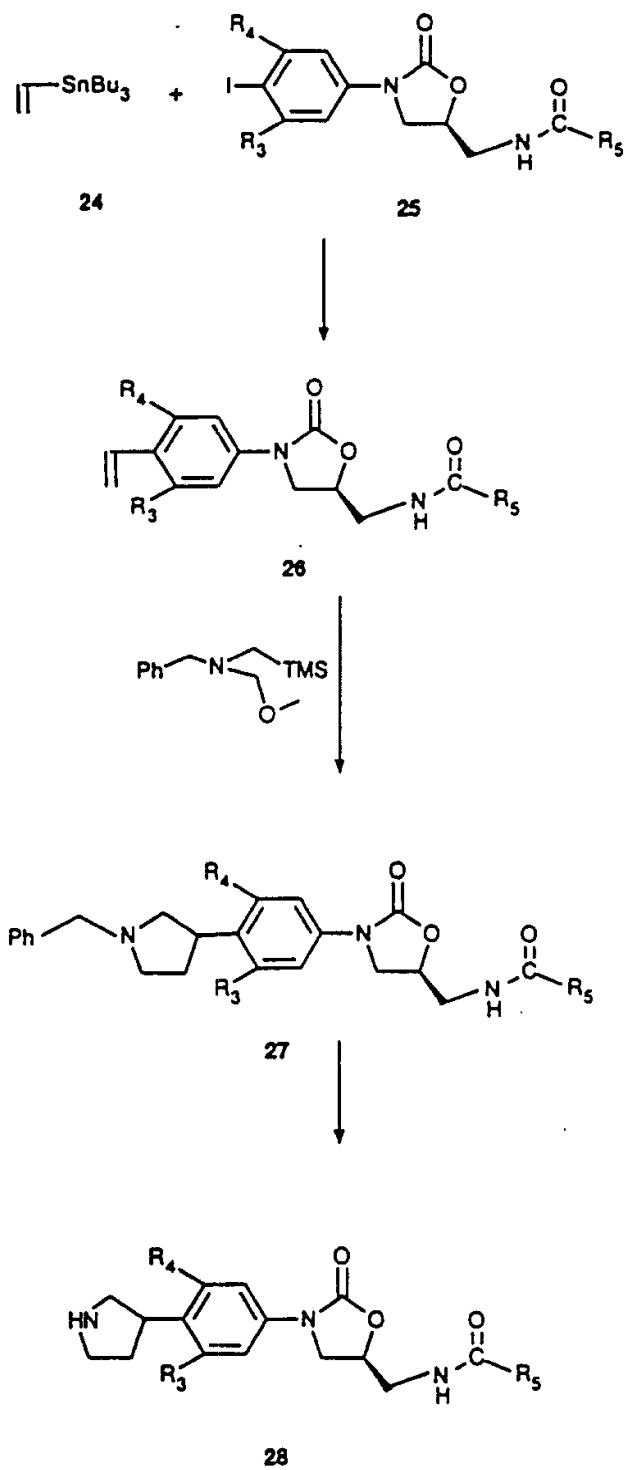


CHART E

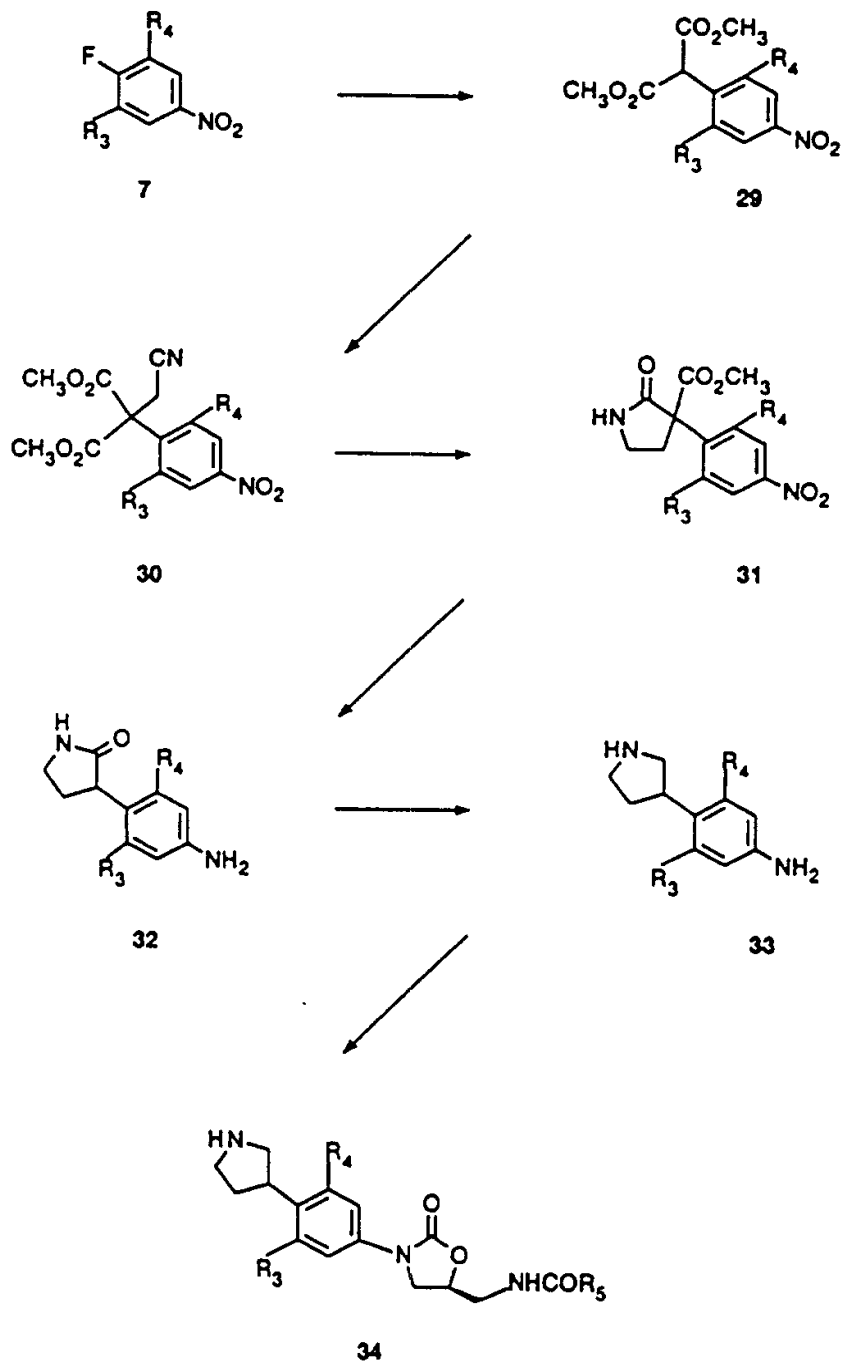


CHART F

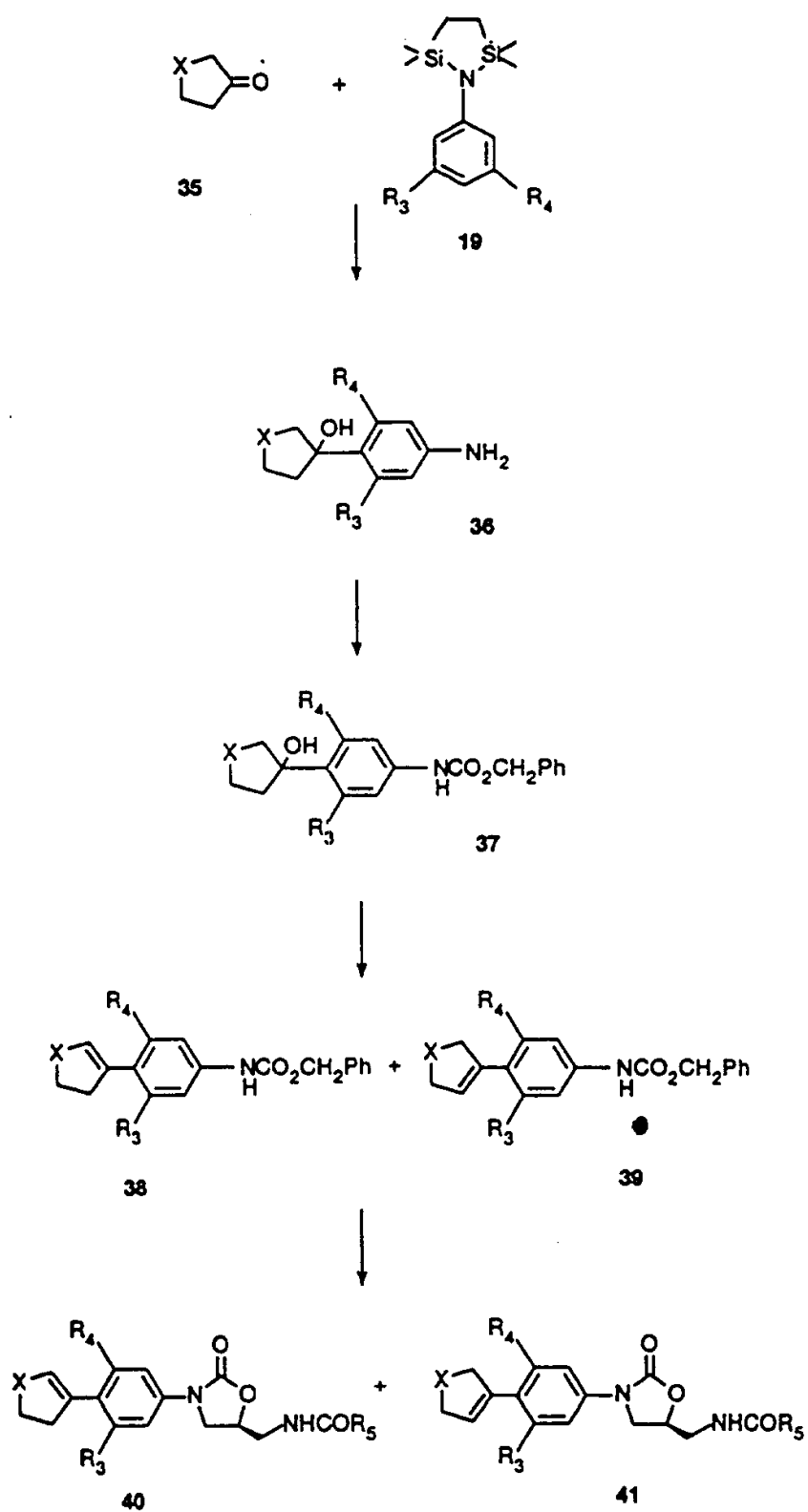


CHART G

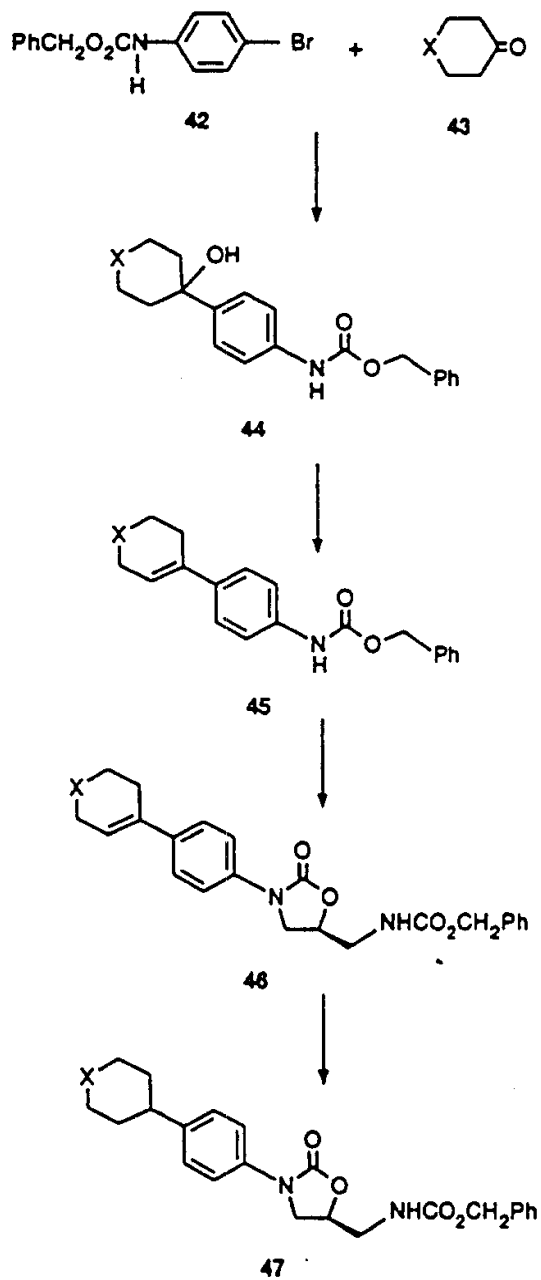


CHART H

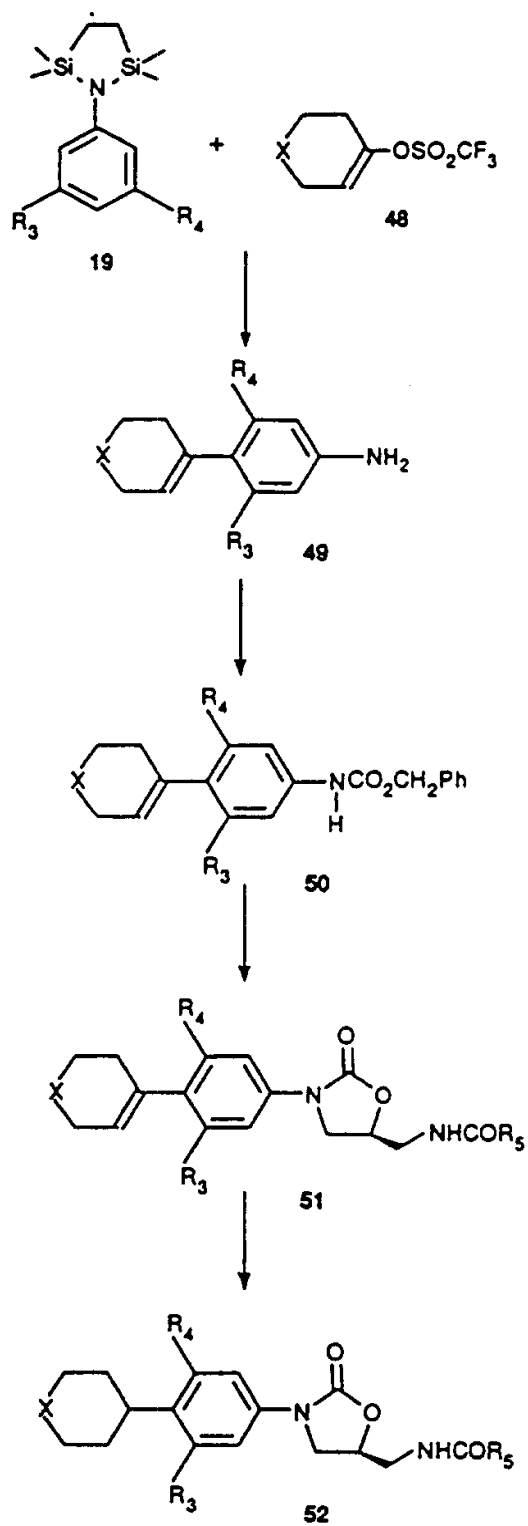


CHART I

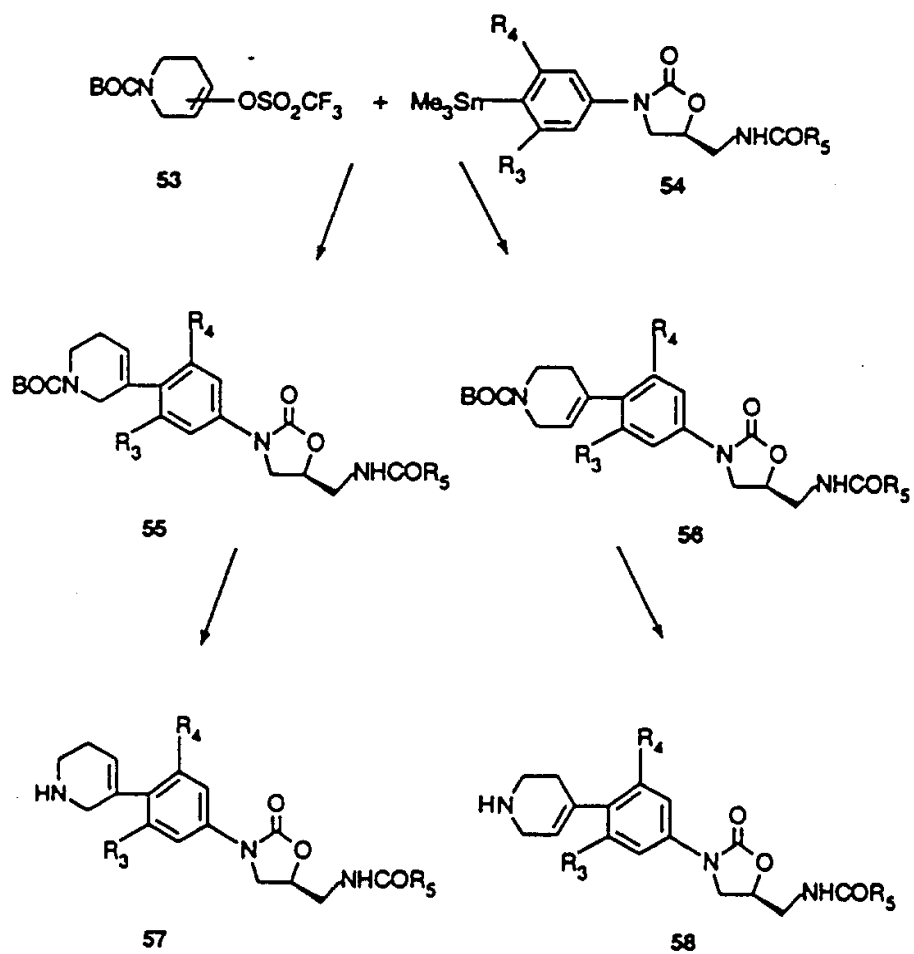


CHART J

