

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D263/22

A01N 43/74 A61K 31/21



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 01144613.7

[45] 授权公告日 2004 年 6 月 30 日

[11] 授权公告号 CN 1155585C

[22] 申请日 2001.12.19 [21] 申请号 01144613.7

[71] 专利权人 中国医学科学院医药生物技术研究所

地址 100050 北京市天坛西里一号

[72] 发明人 刘浚 孟庆国 金洁 武燕彬

审查员 刘雷

[74] 专利代理机构 北京三友知识产权代理有限公司

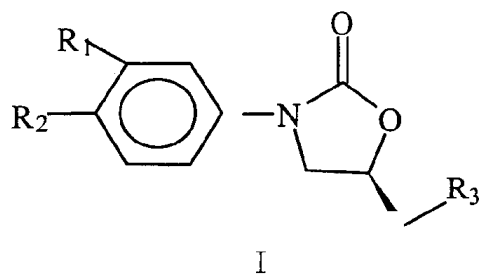
代理人 黄健

权利要求书 2 页 说明书 46 页

[54] 发明名称 3,5-取代噁唑烷酮衍生物及其制备方法和应用

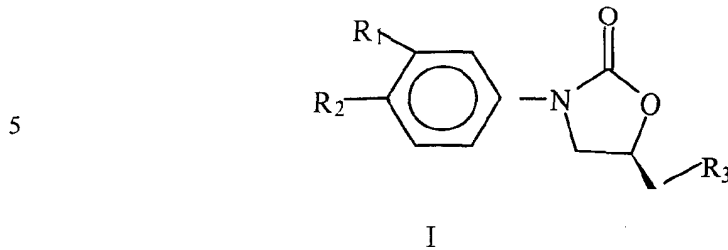
[57] 摘要

本发明涉及具有抗菌作用的 3,5-取代噁唑烷酮衍生物及其盐,如通式 I 所示,其具有强效抗革兰氏阳性菌活性,本发明还涉及该 3,5-取代噁唑烷酮衍生物及其盐的制备方法和该 3,5-取代噁唑烷酮衍生物及其盐在制备抗菌剂中的应用,以及含有该 3,5-取代噁唑烷酮衍生物及其盐作为有效成分的抗菌药物。



ISSN 1008-4274

1、一种 3, 5-取代噁唑烷酮衍生物, 如通式 (I) 所示,



式中, R_1 表示氢原子、卤素原子或卤代烷基, 所述卤代烷基为一个或一个以上卤素原子取代的碳原子数为 1~6 的烷基; R_2 表示吗啉基、哌啶基、4-苄基哌啶基、4-苯基哌啶基或 4-(4'-甲氧基) 苯基哌啶基; R_3 表示二酰基亚氨基、五元杂环基团, 所述的五元杂环基团为咪唑基、噻二唑基、三氮唑基、四氮唑基或苯并三氮唑基。

10

2、权利要求 1 所述的 3, 5-取代噁唑烷酮衍生物, 其中 R_1 表示氢原子、氟原子或三氟甲基。

3、权利要求 2 所述的 3, 5-取代噁唑烷酮衍生物, 其中 R_2 表示吗啉基、哌啶基、4-苄基哌啶基、4-苯基哌啶基或 4-(4'-甲氧基) 苯基哌啶基。

15

4、权利要求 1 所述的 3, 5-取代噁唑烷酮衍生物, 其中 R_3 表示的二酰基亚氨基为 $C_1 \sim C_7$ 烷基二酰亚氨基、邻苯二甲酰亚氨基或樟脑酰亚氨基。

5、权利要求 2 所述的 3, 5-取代噁唑烷酮衍生物, 其中 R_3 表示的二酰基亚氨基为丁二酰亚氨基或樟脑酰亚氨基。

20

6、权利要求 2 所述的 3, 5-取代噁唑烷酮衍生物, 其中 R_3 表示的五元杂环基团为三氮唑基、四氮唑基或苯并三氮唑基。

7、权利要求 2 所述的 3, 5-取代噁唑烷酮衍生物, 其中 R_2 为吗啉基, R_3 为二酰基亚氨基或五元杂环基团。

8、权利要求 2 所述的 3, 5-取代噁唑烷酮衍生物, 其中 R_2 为 4-苯基哌啶基或 4-(4'-甲氧基) 苯基哌啶基, R_3 为二酰基亚氨基。

25

9、权利要求 2 所述的 3, 5-取代噁唑烷酮衍生物, 其中 R_2 为哌啶基或 4-苄基哌啶基, R_3 为樟脑酰亚氨基或者五元杂环基团。

10、权利要求 1 所述的 3, 5-取代噁唑烷酮衍生物, 其包括:

(R)-[N-3-(4'-吗啉基) 苯基-2-氧代-5-噁唑烷基] 甲基-1, 2, 4-1H-三氮唑、

30 (R)-[N-3-(3'-三氟甲基-4'-吗啉基) 苯基-2-氧代-5-噁唑烷基] 甲基丁二酰亚胺、

(R)-[N-3-(3'-氟-4'-(4''-苯基哌嗪基))苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基樟脑酰亚胺、

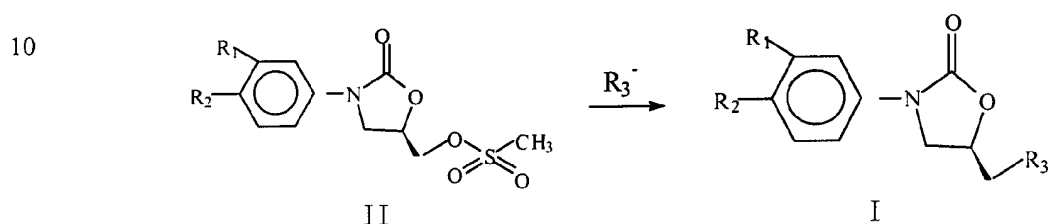
(R)-[N-3-(3'-氟-4'-(4''-(4-甲氧基)苯基哌嗪基))苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]

甲基樟脑酰亚胺、

(R)-[N-3-(3'-氟-4'-哌啶基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基-1,2,4-1H-三氮唑、

5 (R)-[N-3-(3'-氟-4'-哌啶基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基樟脑酰亚胺。

11、权利要求1所述的3,5-取代噁唑烷酮衍生物的制备方法,其包括以通式(II)表示的化合物作为原料,在非质子性极性溶剂与 R_3^- 发生取代反应得到通式(I)表示的化合物的过程,



15 式中, R_1 、 R_2 和 R_3 的定义与前述相同, 反应温度 $60\sim 100^\circ\text{C}$ 。

12、权利要求11所述的制备方法,其反应过程中加碱,反应时间0.5-18小时。

13、权利要求1~10中任意一项所述的3,5-取代噁唑烷酮衍生物在制备抗革兰氏阳性菌药物中的应用。

14、权利要求13所述的应用,其中噁唑烷酮衍生物用于制备抗金黄色葡萄球菌、
20 抗表皮葡萄球菌、抗肠球菌、抗链球菌药物。

15、一种药物组合物,其包括治疗有效量的权利要求1~10中任意一项所述的3,5-取代噁唑烷酮衍生物或其盐。

3, 5-取代噁唑烷酮衍生物及其制备方法和应用

技术领域

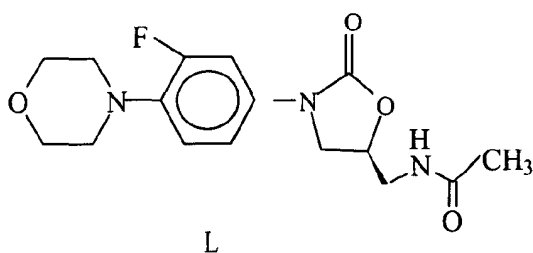
5 本发明涉及具有抗菌作用的3, 5-取代噁唑烷酮衍生物及其盐。本发明还涉及该3, 5-取代噁唑烷酮衍生物及其盐的制备方法。此外, 本发明还涉及该3, 5-取代噁唑烷酮衍生物及其盐在制备抗菌剂中的应用, 以及含有该3, 5-取代噁唑烷酮衍生物及其盐作为有效成分的抗菌药物。

10 背景技术

近年来, 各类抗生素的不断被开发和问世, 使细菌感染性疾病的治疗有了很多针对性药物, 在肯定其积极效果的同时还看到了大量针对抗菌剂的耐药菌也是发展迅速, 例如, 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、耐甲氧西林表皮葡萄球菌(MRSE)、耐青霉素肺炎链球菌(PRSP)、多重耐药性结核杆菌, 尤其是耐万古霉素肠球菌(VRE)的出现, 15 这些细菌接触抗菌药物后, 通过质粒或染色体介导发生变异, 获得耐药性, 给临床治疗造成了新的困难。由于目前已有报道的抗菌药物尚难有效控制此等耐药菌感染, 促使药物化学家努力研制新型抗耐药性细菌药物, 设计并筛选具有新化学结构、新作用机制或新作用靶位的新抗菌药。

早在1978年, 杜邦公司(EI Dupont de Nemours & Co., Inc) Fugitt在US 4128654 20 专利中公开了5-卤甲基-3-芳基噁唑烷酮对某些植物病菌有抗菌活性。1984年, Gregory等报告了5-羟甲基、5-乙酰基和5-甲氧甲基噁唑烷酮系列化合物也具有抗菌活性。

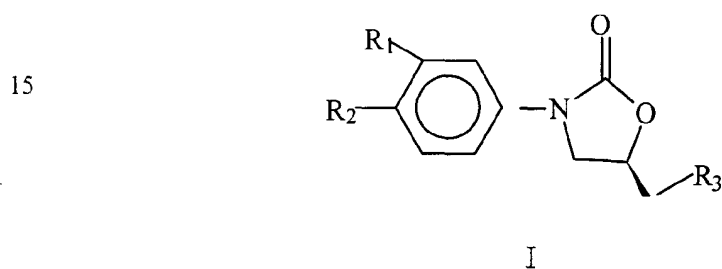
美国Pharmacia & Upjohn公司以早年杜邦公司的发现为先导化合物, 借鉴喹诺酮类药物的结构修饰经验, 合成了一系列5-(S)-乙酰氨基甲基噁唑烷酮化合物, 从中遴选出了利奈唑酮(Linezolid, L), 并于2001年3月在第一个欧盟成员国英国上市。利奈唑 25 酮用于治疗革兰氏阳性菌(耐药和敏感)引起的感染, 包括葡萄球菌、链球菌和肠球菌, 尤其是对耐青霉素、大环内酯类、糖肽类和其它抗菌药物的革兰氏阳性菌具有良好的活性。



但是，为了更好地解决耐药性和抗菌活性的问题，人们希望能够开发出一种无耐药性、效果更优秀、抗菌活性更高的抗生素。

10 发明内容

本发明提供了一种具有抗菌作用的 3, 5-取代噁唑烷酮衍生物及其盐，该 3, 5-取代噁唑烷酮衍生物的结构由通式 (I) 表示：



式中， R_1 表示氢原子、卤素原子、烷基或卤代烷基， R_2 表示吗啉基、取代或未取代的哌啶基、4-位取代的哌嗪基， R_3 表示羟基、巯基、取代或未取代的酰氧基、取代或未取代的磺酰基氧基、取代或未取代的酰基氨基、取代或未取代的二酰基亚氨基、取代或未取代的五元杂环基团，其中 R_1 为氟原子时， R_2 、 R_3 不同时为吗啉基、乙酰基氨基。

20

本发明还提供了该 3, 5-取代噁唑烷酮衍生物及其盐的制备方法。

此外，本发明还提供了该 3, 5-取代噁唑烷酮衍生物及其盐在制备抗菌剂中的应用，以及含有该 3, 5-取代噁唑烷酮衍生物及其盐作为有效成分的抗菌药物组合物。

25

根据本发明提供的式 (I) 化合物， R_1 可以是“卤素原子”，包括氟原子、氯原子、溴原子和碘原子，其中优选氟原子、氯原子； R_1 表示的“烷基”可选自碳原子数为 1~6 个的烷基或环烷基，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、仲戊基、叔戊基、新戊基、正己基、异己基、环丙基、环丁基、

30 环戊基、环己基等； R_1 表示的“卤代烷基”可以是被 1 个或 1 个以上相同或不同卤素原

子取代的碳原子数为 1~6 个的烷基, 如氟代甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯代甲基、二氯甲基、三氯甲基、2, 2, 2-三氟代乙基等。

R_3 代表的基团中:

“酰氧基”表示碳原子数为 1~6 个的烷酰基氧基, 如甲酰基氧基、乙酰基氧基、正丙酰基氧基、异丙酰基氧基、正丁酰基氧基、异丁酰基氧基、仲丁酰基氧基、叔丁酰基氧基、正戊酰基氧基、异戊酰基氧基、仲戊酰基氧基、叔戊酰基氧基、新戊酰基氧基、正己酰基氧基等, 其中优选乙酰基氧基;

“磺酰基氧基”例如甲磺酰基氧基、乙磺酰基氧基、苯磺酰基氧基、对甲苯磺酰基氧基等, 其中优选甲磺酰基氧基、对甲苯磺酰基氧基;

“酰基氨基”, 选自碳原子数为 1~6 个的烷酰氨基, 如甲酰氨基、乙酰氨基、正丙酰氨基、异丙酰氨基、正丁酰氨基、异丁酰氨基、仲丁酰氨基、叔丁酰氨基、正戊酰氨基、异戊酰氨基、仲戊酰氨基、叔戊酰氨基、新戊酰氨基、正己酰氨基等, 其中优选乙酰氨基;

“二酰基亚氨基”, 如丁二酰亚氨基、戊二酰亚氨基、己二酰亚氨基、庚二酰亚氨基、邻苯二甲酰亚氨基、樟脑酰亚氨基, 其中优选如丁二酰亚氨基、戊二酰亚氨基、己二酰亚氨基、邻苯二甲酰亚氨基、樟脑酰亚氨基;

“五元杂环基团”则包括具有 1~4 个选自氧原子、硫原子、氮原子的杂原子且形成环的总原子数为 5 个的杂环基团, 如咪喃基、二氢咪喃基、四氢咪喃基、噻吩基、苯并噻吩基、吡咯基、吡咯啉基、吡咯烷基、咪唑基、咪唑啉基、吡唑基、吡唑啉基、吡唑烷基、三唑基、四唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并咪唑基、噁唑基、噁唑烷基、异噁唑基、异噁唑烷基、噻唑基、噻唑烷基、异噻唑基、异噻唑烷基等, 其中优选咪唑基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、苯并三唑基。

R_2 、 R_3 中的取代基可以包括例如氟、氯、溴等卤素原子; 甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、叔戊基等 $C_1 \sim C_5$ 的烷基; 苯甲基、苯乙基、萘甲基等 $C_7 \sim C_{15}$ 的芳烷基; 三氟甲基; 甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、异戊氧基等 $C_1 \sim C_5$ 的烷氧基; 苯甲氧基、苯乙氧基、萘甲氧基等 $C_7 \sim C_{15}$ 的芳烷基氧基; 亚甲基二氧基、亚乙基二氧基、亚丙基二氧基等 $C_1 \sim C_5$ 的亚烷基二氧基; 羟基; 硝基; 乙酰氧基、丙酰氧基、丁酰氧基、戊酰氧基等 $C_2 \sim C_6$ 的烷酰基氧基; 羧基; 甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、异丙氧基羰基、丁氧基羰基、异丁氧基羰基、叔丁氧基羰基、戊氧基羰基等 $C_2 \sim C_6$ 的烷氧基羰

基；苯甲氧基羰基、苯乙氧基羰基、萘甲氧基羰基等 $C_7 \sim C_{15}$ 芳烷氧基羰基；氧基；乙酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基等 $C_2 \sim C_6$ 的烷酰基；氨基；甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、异丙基氨基、丁基氨基、异丁基氨基、叔丁基氨基、戊基氨基、异戊基氨基等 $C_1 \sim C_5$ 的单烷基氨基；二甲基氨基、乙基甲基氨基、二乙基氨基、甲基丙基氨基、二异丙基氨基等 $C_2 \sim C_{10}$ 的二烷基氨基；乙酰氨基、丙酰氨基、异丙酰氨基、丁酰氨基、戊酰氨基等 $C_2 \sim C_6$ 的烷酰基氨基；甲氧基羰基氨基、乙氧基羰基氨基、丙氧基羰基氨基、异丙氧基羰基氨基、丁氧基羰基氨基、异丁氧基羰基氨基、叔丁氧基羰基氨基、戊氧基羰基氨基等 $C_2 \sim C_6$ 的烷氧基羰基氨基；苯甲氧基羰基氨基、苯乙氧基羰基氨基、萘甲氧基羰基氨基等 $C_7 \sim C_{15}$ 的芳烷氧基羰基氨基；氨基甲酰基；甲基氨基甲酰基、乙基氨基甲酰基、丙基氨基甲酰基、丁基氨基甲酰基、叔丁基氨基甲酰基、戊基氨基甲酰基等 $C_2 \sim C_6$ 的烷基氨基甲酰基和苯基、萘基等 $C_6 \sim C_{12}$ 的芳基；以及杂环基团等。

本发明的 3, 5-取代噁唑烷酮衍生物中，优选的是， R_2 为吗啉基时， R_3 为取代或者未取代的二酰基亚氨基或五元杂环基团； R_2 为 4-位取代的哌嗪基时， R_3 为乙酰氨基、取代或未取代的二酰基亚氨基或者五元杂环基团；或 R_2 为取代或未取代的哌啶基时， R_3 为乙酰氨基、取代或未取代的二酰基亚氨基或者五元杂环基团。

本发明的化合物，其本身可以具有抗菌活性，同时还可以作为合成其它本发明化合物的原料，适合本发明的部分具体化合物如表 1 所示。

表 1

| 化合物编号 | R_1 | R_2 | R_3 |
|-------|-------|-------|-----------------|
| 4 | F | 吗啉基 | 羟基 |
| 5 | F | 吗啉基 | 甲磺酰基氧基 |
| 8* | F | 吗啉基 | 乙酰氨基 |
| 11 | F | 吗啉基 | 对甲苯磺酰基氧基 |
| 12 | F | 吗啉基 | 乙酰基氧基 |
| 13 | F | 吗啉基 | 咪唑基 |
| 14 | F | 吗啉基 | 1, 3, 4-噁二唑基巯基 |
| 15 | F | 吗啉基 | 1, 2, 4-1H-三氮唑基 |
| 16 | F | 吗啉基 | 1H-四氮唑基 |
| 17 | F | 吗啉基 | 樟脑酰亚氨基 |
| 18 | F | 吗啉基 | 四氮唑基巯基 |
| 19 | F | 吗啉基 | 邻苯二甲酰亚氨基 |
| 20 | F | 吗啉基 | 苯并咪唑 2-巯基 |
| 21 | F | 吗啉基 | 丁二酰亚氨基 |
| 22 | F | 吗啉基 | 苯并三氮唑基 |
| 26 | H | 吗啉基 | 羟基 |

| | | | |
|----|-----------------|-----------------------------|-----------------|
| 27 | H | 吗啉基 | 甲磺酰基氧基 |
| 28 | H | 吗啉基 | 邻苯二甲酰亚氨基 |
| 30 | H | 吗啉基 | 乙酰基氨基 |
| 31 | H | 吗啉基 | 1, 2, 4-1H-三氮唑基 |
| 32 | H | 吗啉基 | 樟脑酰亚氨基 |
| 33 | H | 吗啉基 | 丁二酰亚氨基 |
| 37 | Cl | 吗啉基 | 羟基 |
| 38 | Cl | 吗啉基 | 甲磺酰基氧基 |
| 39 | Cl | 吗啉基 | 邻苯二甲酰亚氨基 |
| 41 | Cl | 吗啉基 | 乙酰基氨基 |
| 42 | Cl | 吗啉基 | 1, 2, 4-1H-三氮唑基 |
| 43 | Cl | 吗啉基 | 樟脑酰亚氨基 |
| 44 | Cl | 吗啉基 | 丁二酰亚氨基 |
| 48 | CF ₃ | 吗啉基 | 羟基 |
| 49 | CF ₃ | 吗啉基 | 甲磺酰基氧基 |
| 50 | CF ₃ | 吗啉基 | 邻苯二甲酰亚氨基 |
| 52 | CF ₃ | 吗啉基 | 乙酰基氨基 |
| 53 | CF ₃ | 吗啉基 | 1, 2, 4-1H-三氮唑基 |
| 54 | CF ₃ | 吗啉基 | 樟脑酰亚氨基 |
| 55 | CF ₃ | 吗啉基 | 丁二酰亚氨基 |
| 59 | F | 4-苯基哌嗪基 | 羟基 |
| 60 | F | 4-苯基哌嗪基 | 甲磺酰基氧基 |
| 61 | F | 4-苯基哌嗪基 | 邻苯二甲酰亚氨基 |
| 63 | F | 4-苯基哌嗪基 | 乙酰基氨基 |
| 64 | F | 4-苯基哌嗪基 | 1, 2, 4-1H-三氮唑基 |
| 65 | F | 4-苯基哌嗪基 | 樟脑酰亚氨基 |
| 66 | F | 4-苯基哌嗪基 | 丁二酰亚氨基 |
| 70 | F | 4-(4 ² 甲氧基)苯基哌嗪基 | 羟基 |
| 71 | F | 4-(4 ² 甲氧基)苯基哌嗪基 | 甲磺酰基氧基 |
| 72 | F | 4-(4 ² 甲氧基)苯基哌嗪基 | 邻苯二甲酰亚氨基 |
| 74 | F | 4-(4 ² 甲氧基)苯基哌嗪基 | 乙酰基氨基 |
| 75 | F | 4-(4 ² 甲氧基)苯基哌嗪基 | 1, 2, 4-1H-三氮唑基 |
| 76 | F | 4-(4 ² 甲氧基)苯基哌嗪基 | 樟脑酰亚氨基 |
| 77 | F | 4-(4 ² 甲氧基)苯基哌嗪基 | 丁二酰亚氨基 |
| 81 | F | 4-苄基哌啶基 | 羟基 |
| 82 | F | 4-苄基哌啶基 | 甲磺酰基氧基 |
| 83 | F | 4-苄基哌啶基 | 邻苯二甲酰亚氨基 |
| 85 | F | 4-苄基哌啶基 | 乙酰基氨基 |
| 86 | F | 4-苄基哌啶基 | 1, 2, 4-1H-三氮唑基 |
| 87 | F | 4-苄基哌啶基 | 樟脑酰亚氨基 |
| 88 | F | 4-苄基哌啶基 | 丁二酰亚氨基 |
| 92 | F | 哌啶基 | 羟基 |
| 93 | F | 哌啶基 | 甲磺酰基氧基 |
| 94 | F | 哌啶基 | 邻苯二甲酰亚氨基 |

| | | | |
|----|---|-----|-----------------|
| 95 | F | 哌啶基 | 1, 2, 4-1H-三氮唑基 |
| 96 | F | 哌啶基 | 樟脑酰亚氨基 |
| 97 | F | 哌啶基 | 丁二酰亚氨基 |

* 化合物 8 为已知化合物，但发明人通过本发明的方法进行了合成。

其中优选的化合物有：

(S)-[N-3-(4'-吗啉基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基乙酰胺 (30)、

5 (R)-[N-3-(4'-吗啉基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基-1, 2, 4-1H-三氮唑 (31)、

(S)-[N-3-(3'-氟-4'-吗啉基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基乙酰胺 (41)、

(R)-[N-3-(3'-三氟甲基-4'-吗啉基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基丁二酰亚胺 (55)、

10 (S)-[N-3-(3'-氟-4'-(4''-苯基哌嗪基))苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基乙酰胺 (63)、

(R)-[N-3-(3'-氟-4'-(4''-苯基哌嗪基))苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基樟脑酰亚胺 (65)、

(S)-[N-3-(3'-氟-4'-(4''-(4-甲氧基)苯基哌嗪基))苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基乙酰胺 (74)、

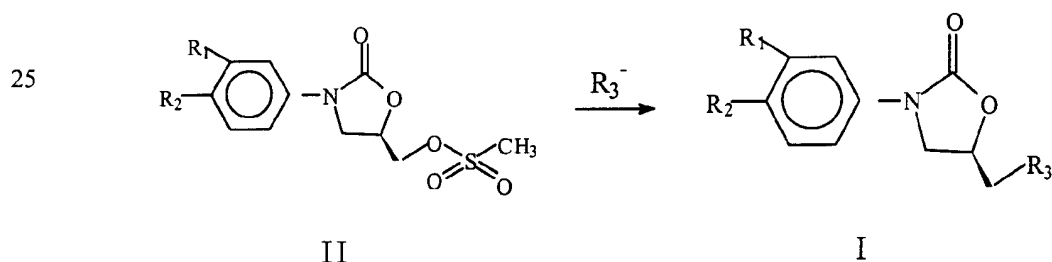
15 (R)-[N-3-(3'-氟-4'-(4''-(4-甲氧基)苯基哌嗪基))苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基樟脑酰亚胺 (76)、

(R)-[N-3-(3'-氟-4'-哌啶基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基-1, 2, 4-1H-三氮唑 (95)、

(R)-[N-3-(3'-氟-4'-哌啶基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基樟脑酰亚胺 (96)。

20

本发明 3, 5-取代噁唑烷酮衍生物的合成方法，包括以通式 (II) 表示的化合物作为原料，与 R_3^- 发生取代反应得到通式 (I) 表示的化合物的过程，

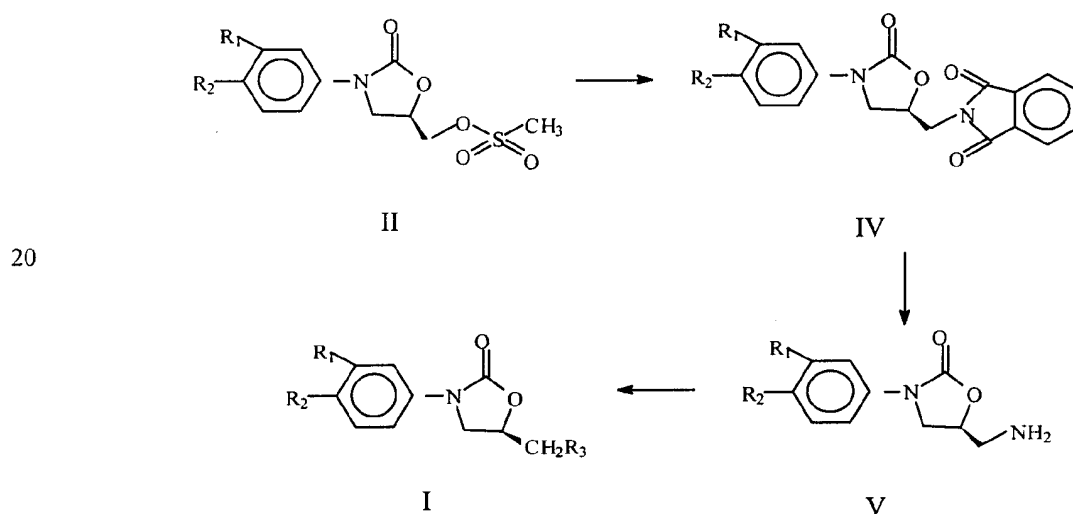


式中, R_1 、 R_2 和 R_3 的定义与前述相同。

在 $60\sim 100^\circ\text{C}$ 下, 在非质子性极性溶剂, 如二甲基甲酰胺 (DMF)、二甲基亚砜 (DMSO)、乙腈、丙腈等或它们的任意混合物中, 使甲基磺酸酯化合物 II 与基团 R_3^- 反应, 相应地可以得到带有基团 R_3^- 的化合物 I。为了促进反应的进行, 还可以在反应体系中加入少量的碱, 例如碳酸钠、碳酸氢钠、无水碳酸钾、三乙胺、吡啶等。该取代反应进行的时间并没有特别限定, 优选 $0.5\sim 18$ 小时, 更优选 $1\sim 2$ 小时。

通过上述取代反应合成得到的产物本身具有抗菌活性, 可以作为本发明目的产物, 同时也可以作为中间体, 经适当反应路线制备更多的可以实现本发明目的的抗菌化合物, 对于这部分化合物的制备, 技术人员完全可以结合本发明以前的公开文献及本领域常规合成方法设计出反应路线, 本发明在此不作特别限定。

根据本发明优选的方法, 在制备 R_3 为酰氨基的化合物时, 可以首先使通式 (II) 表示的甲磺酸酯化合物与邻苯二甲酰亚胺盐 (即具有基团 R_3^- 的化合物 III) 反应得到通式 (IV) 表示的化合物, 接着再使通式 (IV) 表示的化合物发生 Gabriel 反应能够得到通式 (V) 表示的伯胺, 最后将通式 (V) 表示的伯胺酰化即可得到通式 (I) 表示的化合物, 具体反应过程如下式所示:



式中, R_1 、 R_2 的定义与上述相同, R_3 表示酰氨基。

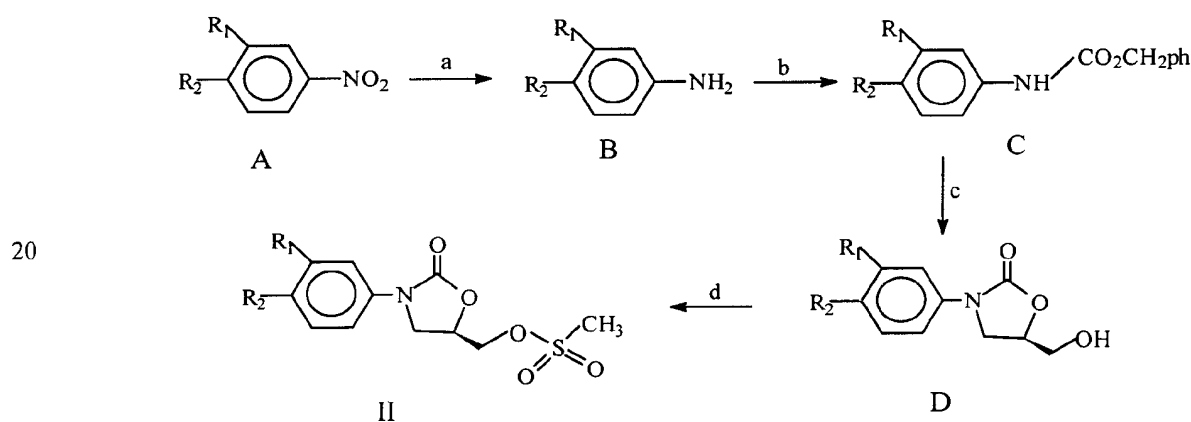
在上述反应过程中, 由化合物 II 制备化合物 IV 的反应可以在 $60\sim 100^\circ\text{C}$ 下, 在非质子性极性溶剂, 如二甲基甲酰胺 (DMF)、二甲基亚砜 (DMSO)、乙腈、丙腈等或它们的任意混合物中进行。为了促进反应的进行, 还可以在反应体系中加入少量的碱, 例如碳酸钠、碳酸氢钠、(无水)碳酸钾、三乙胺、吡啶等。反应进行的时间并没有特别限

定, 优选 0.5~18 小时, 更优选 1~2 小时。其中邻苯二甲酰亚胺盐可以是钾盐、钠盐等, 最优选钾盐。

由化合物 IV 制备化合物 V 的反应是通过 Gabriel 反应得到伯胺。在不阻碍反应进行的任何溶剂中, 如乙醇等, 在 -5°C ~溶剂的回流温度下, 使化合物 IV 与 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ 的伯胺反应 0.5 小时~2 小时, 可以得到化合物 V。其中, $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ 的伯胺优选甲胺, 更优选 25% 的甲胺溶液, 相对于原料, 伯胺的加入比例可以在 7: 1~13: 1 (摩尔比) 的范围内, 最优选以 10: 1 (摩尔比) 的比例加入。此外, 为了便于分离纯化反应产物, 还可以在反应体系中加入适量的稀盐酸使反应产物——化合物 V 成为盐酸盐而转入水相, 以利于进行下一步反应, 该稀盐酸最优选使用 5% 的盐酸溶液, 反应可以在加热回流中完成。

可以采用常规进行酰化的方法, 由化合物 V 制备化合物 I。例如, 在 $0\sim 5^{\circ}\text{C}$ 下, 在水等溶剂中, 使化合物 IV 与羧酸酐或酰氯等反应 10~30 分钟制备化合物 I, 优选使用乙酸酐反应。另外, 为了促进反应的进行, 还可以向反应体系中加入少量的碱, 如氢氧化钠、碳酸钠、碳酸氢钠等。

另外, 甲磺酸酯化合物 II 可以采用任何可行的常规方法或文献方法制备。例如可以按照下述方法进行制备:



式中, R_1 、 R_2 与上述定义相同。

下面对上述方法进行详细说明。

步骤 a: 采用常规方法将化合物 A 还原成化合物 B, 例如使用 10% Pd/C 的催化加氢法、使用铁粉和酸 (如乙酸) 的还原法等。其中, 化合物 A 可以商购, 也可以通过常规方法或文献方法制备。

步骤 b: 采用常规方法, 通过使化合物 B 与 ClCOCl 发生取代反应得到化合物 C。其中, 可以以二氯甲烷或四氢呋喃为溶剂进行反应, 同时向反应体系中加入少量三乙胺

来中和反应生成的乙酸；也可以以丙酮:水=2:1的混合液为溶剂，同时向反应体系中加入少量碳酸钠或碳酸氢钠来促进反应的进行，其中优选碳酸钠；也可以在反应结束后先过滤得到的高纯度白色母液晶体，然后将滤液倾入冰水混合物中进行抽滤得到。反应时间并没有特别限定，优选0.5~1小时。

- 5 步骤c：在-78℃、无水条件下，在氮气环境中，使化合物C与丁基锂和(R)-缩水甘油丁酯反应得到化合物D。反应时间优选50~90分钟。

步骤d：采用常规方法，使化合物D与甲磺酰氯发生取代反应，即可得到化合物II。

- 上述通式(I)表示的本发明的3,5-取代噁唑烷酮衍生物可以形成可药用盐。所述盐具体如锂盐、钠盐、钾盐、镁盐、钙盐等金属盐或者铵盐、甲基铵盐、二甲基铵盐、10 三甲基铵盐、二环己基铵盐等铵盐，或者形成盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐等无机酸盐或者甲磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、乙酸盐、丙酸盐、酒石酸盐、富马酸盐、马来酸盐、苹果酸盐、乙二酸盐、琥珀酸盐、枸橼酸盐、安息香酸盐、杏仁酸盐、桂皮酸盐、乳酸盐等有机酸盐。另外，上述通式(I)表示的本发明的噁唑烷酮衍生物可以以溶剂合物或水合物的形式存在。

- 15 上述本发明的3,5-取代噁唑烷酮衍生物或其盐通过与50S核糖体亚单位结合，能够抑制革兰氏阳性菌信使RNA转运，抑制细菌蛋白质合成的最早阶段，由于该衍生物能够阻止蛋白质合成，甚至在蛋白质合成开始之前就会发生作用，从而有可以限制它引起的抗药性并可以降低与其它抗菌药交叉耐药风险的趋势，所以说本发明的3,5-取代噁唑烷酮衍生物及其盐是一种极具临床应用价值的新型抗菌剂。本发明的3,5-取代噁唑烷酮衍生物主要能够抑制革兰氏阳性细菌(包括敏感菌和耐药菌)，如金黄色葡萄球菌20 (MRSA)、表皮葡萄球菌(MRSE)、肠球菌、链球菌等。

所以，根据本发明另一方面，所述3,5-取代噁唑烷酮衍生物可用于制备抗革兰氏阳性细菌的药物，尤其是用于制备抗金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、肠球菌和链球菌等的药物。

- 25 本发明还进一步提供了一种抗菌药物组合物，其中含有治疗有效量的上述通式(I)表示的3,5-取代噁唑烷酮衍生物或其盐作为有效成分。作为本发明药物的有效成分，可以使用选自游离形式的上述化合物及可药用盐、及其任意的晶体形式、溶剂合物和它们水合物的物质，也可以使用2种以上物质的组合。作为本发明的药物，可以直接使用上述物质本身，但通常希望以含有有效量的上述物质和1种或2种以上制剂用添加剂组30 成的药物组合物的形式提供。

上述药物组合物的剂型并没有特别限定，如可以制备成胶囊剂、片剂、细粒剂、颗粒剂、散剂、糖浆剂等口服给药制剂，或者注射剂、栓剂、滴眼剂、软膏剂、滴耳剂、透皮粘膜吸收剂、吸入剂或皮肤外用剂等非口服给药制剂。这些制剂可以加入药理学、药剂学许可的添加剂，采用常规方法制备。也就是说，对于口服给药制剂和栓剂，使用赋形剂（乳糖、D-甘露醇、结晶纤维素等）、崩解剂（羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙等）、粘合剂（羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素等）、润滑剂（硬脂酸镁、滑石等）、包衣剂（羟丙基甲基纤维素、白糖等）、增塑剂（聚乙二醇等）、基质（聚乙二醇等）等制剂用成分，对于注射剂、滴眼剂、滴耳剂、滴鼻剂，使用构成水性或用时溶解型剂型的溶解剂及溶解辅助剂（注射用蒸馏水、生理盐水、丙二醇等）、pH 调节剂（无机或有机的酸或碱）、等渗剂（食盐、葡萄糖、甘油等）、稳定剂等制剂用成分，另外，对于眼软膏剂、皮肤外用剂，使用作为软膏剂、膏剂、贴剂的适当制剂用成分（白色凡士林、甘油、液体石蜡等）。

本发明的药物可以作为抗菌剂，为治疗或预防包括人在内的哺乳动物的感染症而给药。本发明药物的给药量并没有特别限定，可以相应于病原菌的种类、患者的年龄、体重、疾病的程度等选择适当的给药量。通常为成人时，例如 1 天的量，口服给药时为 1~2000mg、非口服给药时为 0.1~1000mg，可以 1 天 1 次至分成数次给药。不过，希望对应于治疗或预防的目的、感染的部位和病原菌的种类、患者的年龄和症状适当增减。

具体实施方式

下面通过实施例进一步说明本发明的实施，但不构成对实施范围的限定。在实施例中，测定熔点使用 X6 精密熔点仪及 RY-1 型熔点仪（毛细管法）测定，温度计未经校正。红外光谱用岛津 IR-435 型红外仪测定，质谱用 ZAB-2F 和 Autospect-UltimaETOF 质谱仪测定，核磁共振谱用 WYS-300 型核磁共振仪测定，TMS 为内标。薄层层析（TLC）采用 E. Merck 公司的预铺硅胶铝箔卷（DC-alurolle Kieselgel 60GF₂₅₄, 0.2 mm 厚）。减压柱层析用青岛海洋化工厂出品的硅胶 H。

实施例 1

3-氟-4-吗啉基硝基苯的制备（1）

在 500ml 四口瓶中，加入乙酸乙酯（110ml）、吗啉（19.07ml, 0.218mol）、二异丙基乙基胺（37.4ml, 0.215mol），室温下机械搅拌，缓慢滴加 3, 4-二氟硝基苯（22.0 ml,

0.199mol), 搅拌 72 小时, 反应物用乙酸乙酯萃取 (250ml) 后, 用饱和 NaCl 溶液洗涤 (250ml×3), 经无水 MgSO₄ 干燥, 蒸干, 得到黄色固体, 用丙酮-水重结晶, 得到黄色晶体 (42.70g), 收率 95.0%。

m. p. 112-113°C (文献, 98%, 111-112°C)

5 ¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ : 7.982 (dd, 1H), 7.894 (dd, 1H), 6.921 (t, 1H), 3.874 (t, 4H), 3.279 (t, 4H)

实施例 2

3-氟-4-吗啉基苯胺的制备 (2)

10 在 500ml 三口瓶中, 加入还原铁粉 (8.40g, 0.150mol)、水 (30ml, 1.67mol)、冰乙酸 (1.4ml, 24.27mmol), 机械搅拌, 回流活化 30min, 缓慢滴加化合物 (1) (12.305g, 50mmol) 的无水乙醇溶液, 加完后再反应约 30min, 趁热过滤, 蒸干, 得到浅白色固体, 用乙酸乙酯洗涤滤饼 (50ml×3), 合并滤液, 用乙酸乙酯萃取 (250ml×3), 用饱和 NaCl 溶液洗涤 (250ml×3), 用无水 MgSO₄ 干燥, 蒸干, 得到浅白色固体 (9.71g), 收率 90.98%,
15 直接用于下步反应。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ : 6.784 (t, 1H), 6.456 (d, 1H), 6.393 (d, 1H), 3.851 (t, 4H), 3.023 (t, 4H)

实施例 3

20 N-苄氧羰基-3-氟-4-吗啉基苯胺 (3)

在 1000ml 四口瓶中, 加入化合物 (2) (9.71g, 49.47mmol)、丙酮 (166ml)、水 (84ml), 0°C 下加入 NaHCO₃ (7.77g, 92.50mmol), 机械搅拌, 滴加氯甲酸苄酯 (6.63ml, 50.95mmol), 搅拌 16h, 抽滤, 得到白色固体 (5.47g), 将滤液倾入冰水混合物中 (550ml, 冰/水=1/2, v/v), 析出浅红色絮状物, 抽滤, 得到固体 (6.83g), 所得固体均经丙酮-
25 水重结晶, 合并后收率 76.10%。

m. p. 123-124.5°C (文献, 70%, 123-124°C)

FAB-MS: 330 [M⁺]

IR (film) cm⁻¹: 3321, 2848, 1705, 1591, 1533, 1435, 1238, 930, 744

30 ¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ : 7.362 (m, 5H), 6.957 (t, 2H), 6.669 (s, 1H), 5.189 (s, 2H), 3.873 (t, 4H), 3.043 (t, 4H)

实施例 4

(R)-[N-3-(3'-氟-4'-吗啉基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲醇(4)的制备

向 100ml 三口瓶中(120℃烘烤 2h 以上)加入化合物(3)(4.12g, 12.63mmol)、
5 无水四氢呋喃(50ml), -78℃下, N₂保护, 滴加 2M 丁基锂溶液(6.24ml, 12.48mmol),
-78℃下, 搅拌 50min, 滴加(R)-缩甘油丁酯(1.80ml, 12.75mmol, 无水 THF 5ml), 相同
温度下反应 1h, 撤去丙酮浴, 升温至室温, 搅拌 16h, 出现大量黄色沉淀, 依次加入饱
和 NH₄Cl 溶液(2ml, 缓慢加入)、乙酸乙酯(30ml)、饱和 NH₄Cl 溶液(30ml)、水(30ml),
10 用乙酸乙酯萃取(50ml×3), 用饱和 NaCl 溶液洗涤(50ml×3), 用无水 MgSO₄干燥, 蒸
干, 得到浅黄色固体, 用乙酸乙酯-正己烷重结晶, 得白色无定形固体(2.64g), 收率
70.56%。

m. p. 112-113℃(文献, 85%, 112-114℃)

FAB-MS: m/z 297.1 [M+H⁺](100)

IR(film)cm⁻¹:3560, 3357, 2954, 2860, 1751, 1518, 1448, 1414, 1246, 1115

15 ¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ:

7.429(dd, 1H), 7.094(dd, 1H), 6.957(t, 1H), 4.731(m, 1H), 4.018(m, 3H), 3.874
(t, 4H), 3.758(d, 1H, 4-H), 3.057(t, 4H)

实施例 5

20 (R)-[N-3-(3'-氟-4'-吗啉基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲醇甲磺酸酯(5)

在 100ml 三口瓶中, 加入无水二氯甲烷(50ml)、化合物(4)(2.62g, 8.84mmol)、
三乙胺(2.43ml, 17.43mmol), 0℃下, 滴加甲磺酰氯(0.954ml, 12.32mmol), 反应 20min,
出现大量白色沉淀, 用二氯甲烷萃取(50ml×3), 用饱和 NaCl 溶液洗涤(50ml×3),
用无水 MgSO₄干燥, 蒸干, 得到白色固体, 用乙腈-水重结晶, 得到白色晶体(3.21g),
25 收率 96.97%(文献, 100%)。

FAB-MS: m/z 374.1[M⁺]

IR(film)cm⁻¹:3097, 2966, 2823, 1751, 1516, 1421, 1356, 1320, 1128, 999, 976,
831, 746, 526

30 ¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ:7.455(dd, 1H), 7.116(m, 2H), 4.926(m, 1H), 4.473(m,
2H), 4.125(t, 1H), 3.949(d, 1H), 3.103(t, 7H), 3.080(t, 4H)

实施例 6

(R)-[N-3-(3'-氟-4'-吗啉基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲醇对甲苯磺酸酯 (11)

在 50ml 三口瓶中, 加入二氯甲烷 (10ml)、化合物 (4) (0.3126g, 1.06mmol)、二
5 异丙基乙基胺 (0.363ml, 2.09mmol), 0℃下滴加对甲苯磺酰氯 (0.28g, 1.47mmol),
产生大量白烟, 反应过夜, 用二氯甲烷萃取 (50ml×3), 用饱和 NaCl 溶液洗涤 (50ml
×3), 用无水 MgSO₄ 干燥, 蒸干, 硅胶柱层析, 用乙酸乙酯-正己烷重结晶, 得到白色晶
体 (311.2mg), 收率 65.98%。

m. p. 138-140℃

10 FAB-MS: m/z 451.3 [M+H⁺]

IR(film)cm⁻¹: 3099, 2962, 2833, 1745, 1597, 1516, 1369, 1228, 993, 760, 661

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ : 7.800(d, 2H), 7.500(dd, 1H), 7.380(d, 2H), 7.150
(t, 1H), 7.071(dd, 1H), 4.820(m, 1H), 4.249(dd, 2H), 4.040(t, 1H), 3.936(t, 4H),
3.878(dd, 1H), 3.092(t, 4H), 2.458(s)

15

实施例 7

(R)-[N-3-(3'-氟-4'-吗啉基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲醇乙酸酯 (12)

参照化合物 (11) 的合成方法, 使用化合物 (4) (0.131g, 0.4422mmol), 滴加乙
酰氯 (34.8μl, 0.6147mmol), 得白色晶体 (76.0mg), 收率 50.8%。

20 m. p. 115-117℃

FAB-MS: m/z 339.1 [M+H⁺]

IR(film)cm⁻¹: 3442, 2966, 2862, 2829, 1747, 1520, 1230, 1115, 1047, 748

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ : 7.640(d, 1H), 7.383(m, 1H), 7.090(d, 1H), 4.883(m,
1H), 4.249(ddd, 2H), 4.102(t, 1H), 4.011(t, 4H), 3.796(dd, 1H), 3.223(t, 4H), 2.104
25 (s, 3H)

实施例 8

(S)-[N-3-(3'-氟-4'-吗啉基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基咪唑 (13)

在 50ml 三口瓶中, 加入 DMF (10.0ml)、化合物 (5) (0.1131g, 0.3027mmol)、咪
30 唑 (20.61mg, 0.3027mmol)、无水碳酸钾 (83.68mg, 0.6055mmol), 加热至 80℃左右,

反应 15h, 用乙酸乙酯萃取 (50ml×3), 用饱和 NaCl 溶液洗涤 (50ml×3), 用无水 MgSO₄ 干燥, 蒸干, 硅胶柱层析, 用乙酸乙酯-正己烷重结晶, 得白色晶体 (16.0mg), 收率 15.22%。

m. p. 145-147°C

FAB-MS: m/z 347.3 [M⁺] (100)

5 ¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ : 8.291 (s, 1H), 7.373 (d, 1H), 7.324 (m, 1H), 7.181 (d, 1H), 4.883 (m, 1H), 4.249 (ddd, 2H), 4.102 (t, 1H), 4.011 (t, 4H), 3.796 (dd, 1H), 3.223 (t, 4H)

实施例 9

10 5-甲基-2-[(R)-[N-3-(3'-氟-4'-吗啉基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基]噻基-1,3,4-噻二唑 (14)

参照化合物 (13) 的合成方法, 使用化合物 (5) 和 5-甲基-2-噻基-1,3,4-噻二唑 (59.56mg, 0.4505mmol), 反应物的摩尔比为 1:1, 反应 2h 左右, 得黄色半固体 (10.0mg), 收率 5.0%。

15 FAB-MS: m/z 411.0 [M⁺]

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ : 7.530 (d, 1H), 7.183 (m, 1H), 7.080 (dd, 1H), 5.190 (m, 1H), 4.653 (ddd, 2H), 4.090 (t, 1H), 3.979 (t, 1H), 3.938 (t, 4H), 3.143 (t, 4H), 2.481 (s)

实施例 10

20 (R)-[N-3-(3'-氟-4'-吗啉基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基-1,2,4-1H-三氮唑 (15)

参照化合物 (13) 的合成方法, 以化合物 (5) 为原料, 加入 1,2,4-1H-三氮唑 (12.5mg, 0.1811mmol), 反应物的摩尔比为 1:1, 反应 3.5h, 得白色晶体 (40.4mg), 收率 64.22%。

m. p. 164-166°C

FAB-MS: m/z 348.0 [M⁺] (100), 349.0 [M+H⁺]

25 IR (film) cm⁻¹: 3438, 3118, 2954, 1753, 1516, 1236, 1115, 1049, 906, 683

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ : 8.242 (s, 1H), 7.956 (s, 1H), 7.458 (d, 1H), 7.323 (m, 1H), 7.025 (dd, 1H), 5.033 (m, 1H), 4.561 (dd, 2H), 4.141 (t, 1H), 4.014 (m, 1H), 3.982 (t, 4H), 3.197 (t, 4H)

实施例 11

(R)-[N-3-(3'-氟-4'-吗啉基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基-1H-四氮唑(16)

参照化合物(13)的合成方法,加入 1H-四氮唑(13.68mg, 0.1954mmol), 反应物的摩尔比约为 1:1, 反应 11h, 蒸干, 硅胶柱层析, 用乙酸乙酯-正己烷重结晶, 得黄色晶体
5 (5.4mg), 收率 8.7%。

FAB-MS: m/z 349.0 [M⁺](100), 350.0 [M+H⁺]

IR(film)cm⁻¹:3438, 3103, 2852, 1751, 1518, 1238, 1119, 746

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ :7.834(s, 1H), 7.367(d, 1H), 7.001(m, 2H), 5.071(m, 1H), 4.827(ddd, 2H), 4.215(t, 1H), 3.919(m, 1H), 3.888(t, 4H), 3.197(t, 4H)

10

实施例 12

(R)-[N-3-(3'-氟-4'-吗啉基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基樟脑酰亚胺(17)

参照化合物(13)的合成方法,加入樟脑酰亚胺(33.26mg, 0.1866mmol), 其与化合物(5)的摩尔比为 1.2:1, 反应 2h, 得白色絮状晶体(47.6mg), 收率 66.72%。

15 m. p. 178-180°C

FAB-MS: m/z, 460.0 [M⁺](100), 461.0 [M+H⁺]

IR(film)cm⁻¹:3437, 2962, 2858, 1755, 1750, 1678, 1518, 1225, 1117, 752

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ :7.540(d, 1H), 7.087(dd, 2H), 4.861(m, 1H), 4.294(dd, 1H), 3.949(ddd, 2H), 3.897(t, 4H), 3.728(dd, 1H), 3.155(t, 4H), 2.790(d, 1H), 1.977
20 (m, 1H), 1.928(t, 2H), 1.788(m, 1H), 1.212 (s, 3H), 1.010(s, 3H), 0.984(s, 3H)

实施例 13

1-甲基-5-(R)-[N-3-(3'-氟-4'-吗啉基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基巯基四氮唑
(18)

25 参照化合物(13)的合成方法,以化合物(5)为原料,加入甲基巯基四氮唑钠盐(27.82mg, 0.1598mmol), 反应物的摩尔比为 1:1, 反应 6h, 黄色晶体(28.4mg), 收率 54.08%。

m. p. 146-147°C

FAB-MS: m/z 395.1 [M+H⁺](100)

30 IR(film)cm⁻¹:3435, 2960, 2856, 1749, 1520, 1242, 1109, 1022, 937

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 7.595 (d, 1H), 7.448 (m, 1H), 7.087 (dd, 1H), 5.140 (m, 1H), 4.206 (dd, 1H), 3.949 (bs, 4H), 3.920 (s, 1H), 3.887 (dd, 1H), 3.783 (ddd, 2H), 3.243 (bs, 4H)

5 实施例 14

(R)-[N-3-(3'-氟-4'-吗啉基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基邻苯二甲酰亚胺 (19)

在 100ml 三口瓶中, 加入化合物 (5) (800mg, 2.139mmol)、邻苯二甲酰亚胺钾盐 (475.43mg, 2.567mmol)、无水碳酸钾 (591mg, 4.278mmol), 80°C 下反应 1.5h, 用乙酸乙酯萃取 (150ml \times 3), 用饱和 NaCl 溶液洗涤 (150ml \times 3), 用无水 MgSO_4 干燥, 蒸干, 得到白色固体, 不经分离, 直接用于下一步反应。

m. p. 197-199°C

FAB-MS: m/z 426.1 [M+H⁺]

IR (film) cm^{-1} : 3479, 2952, 2852, 1738, 1714, 1516, 1048, 1236, 1115, 723

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 7.896 (m, 2H), 7.774 (m, 2H), 7.457 (d, 1H), 7.237 (m, 2H), 4.988 (m, 1H), 4.134 (ddd, 2H), 3.989 (dd, 1H), 3.942 (t, 4H), 3.846 (t, 1H), 3.243 (t, 4H)

实施例 15

(S)-[N-3-(3'-氟-4'-吗啉基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基乙酰胺 (8)

在 250ml 三口瓶中, 加入上述化合物 (19)、无水乙醇 (100ml)、25%甲胺水溶液 (4.63ml, 21.39mmol), 该 25%甲胺水溶液与化合物 (19) 的 mol 比为 10:1, 回流 1h, 蒸干, 得到化合物 (7) —— (S)-[N-3-(3'-氟-4'-吗啉基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲胺。

该产物用 0.1M HCl (50ml) 萃取, 用乙酸乙酯萃取两次, 将水相转移至 100ml 三口瓶中, 用适量 NaOH 调至弱碱性 (pH=8-9), 加入乙酸酐 (0.61ml, 6.417mmol), 与原料化合物的 mol 比为 3:1, 反应 10min, 用乙酸乙酯萃取 (100ml \times 3), 用饱和 NaCl 溶液洗涤 (100ml \times 3), 用无水 MgSO_4 干燥, 蒸干, 柱层析, 用乙酸乙酯-石油醚重结晶, 得到白色固体 (429.8mg), 收率 55.0%。

m. p. 182-183.5°C (文献, 70%, m. p. 181.5-182.5°C)

FAB-MS: m/z 338.1 [M+H⁺] (85%)

IR(film) cm^{-1} : 3338, 2968, 2862, 1743, 1664, 1518, 1425, 1228, 1117, 937

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 7.474 (dd, 1H), 7.061 (dd, 1H), 6.999 (t, 1H), 6.133 (bs, t, 1H), 4.769 (m, 1H), 4.018 (t, 1H), 3.881 (t, 4H), 3.747 (dd, 1H), 3.650 (m, 2H), 3.092 (t, 4H), 2.019 (s, 3H)

5 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.46MHz) δ : 171.102, 157.257, 154.396 (d), 136.768, 133.156, 119.080, 114.124, 107.917 (d), 72.130, 67.228, 51.331 (d), 47.968, 42.316, 23.500

实施例 16

(R)-[N-3-(3'-氟-4'-吗啉基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基硫酚 (20)

10 参照化合物(13)的合成方法, 以化合物(5)为原料, 加入 2-巯基苯并咪唑 (16mg, 0.1069mmol), 反应物的摩尔比为 1:1, 反应 4h, 硅胶柱层析, 得黄色晶体 11.2mg, 收率 24.46%。

m. p. 145-148°C

FAB-MS: m/z 429.1 [$\text{M}+\text{H}^+$] (100)

15 IR(film) cm^{-1} : 2958, 2854, 1751, 130, 1516, 1227, 1117, 744

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 7.677 (s, H), 7.457 (m, 4H), 7.138 (m, 1H), 7.027 (m, 1H), 6.888 (d, 1H), 5.155 (m, 1H), 4.166 (dd, 2H), 3.989 (t, 4H), 3.769 (dd, 1H), 3.584 (dd, 1H), 3.049 (t, 4H)

20 实施例 17

(R)-[N-3-(3'-氟-4'-吗啉基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基丁二酰亚胺 (21)

参照化合物(13)的合成方法, 加入丁二酰亚胺 (12.7mg, 0.0890mmol), 其与化合物(5)的摩尔比为 1:1, 反应 2.5h, 得白色絮状晶体 (22.2mg), 收率 67.0%。

m. p. 196-198°C

25 FAB-MS: m/z 378.1 [$\text{M}+\text{H}^+$] (100)

IR(film) cm^{-1} : 3444, 2964, 1749, 1703, 1516, 1406, 1227, 1115, 667

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 7.527 (d, 1H), 7.180 (m, 1H), 7.071 (d, 1H), 4.931 (m, 1H), 4.294 (dd, 2H), 3.999 (t, 4H), 3.788 (dd, 1H), 3.741 (dd, 1H), 3.155 (t, 4H), 2.792 (s, 4H)

30

实施例 18

(R)-[N-3-(3'-氟-4'-吗啉基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基苯并三氮唑 (22)

参照化合物 (13) 的合成方法, 以化合物 (5) 为原料, 加入苯并三氮唑
(12.7mg, 0.1069mmol), 反应物的摩尔比为 1:1, 反应 2.5h, 硅胶柱层析, 得黄色固体
5 (10mg), 收率 23.56%。

m. p. 156-158°C

FAB-MS: m/z 398.3 [M+H⁺]

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ : 7.865(m, 2H), 7.411(m, 2H), 7.011(m, 3H), 5.302(m,
1H), 5.134(dd, 1H), 5.011(dd, 1H), 4.100(ddd, 2H), 3.880(t, 4H), 3.065(t, 4H)

10

实施例 19

4-吗啉基硝基苯 (23)

在 250ml 三口瓶中, 加入乙酸乙酯 (100ml)、吗啉 (13.0ml, 148.6mmol)、二异丙
基乙基胺 (25.5ml, 146.5mmol), 室温下机械搅拌, 缓慢滴加 4-氟硝基苯 (19.1ml,
15 135.5mmol), 加热回流 48h, 冷却至室温, 抽滤, 得到母液晶体, 用乙酸乙酯萃取 (100ml
×3), 用饱和 NaCl 溶液洗涤 (100ml×3), 用无水 MgSO₄ 干燥, 蒸干, 得黄色固体, 硅
胶柱层析, 用丙酮-水重结晶, 共得黄色晶体 (23.70g), 收率 84.09%。

m. p. 144-146°C

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ : 8.164(dd, 2H), 6.869(dd, 2H), 3.871(t, 4H), 3.373 (t,
20 4H)

实施例 20

4-吗啉基苯胺 (24)

参照化合物 (2) 的合成方法, 滴加化合物 (23) (16.69g, 81.54mmol) 的无水乙
25 醇溶液 (200ml), 加完后再反应约 30min, 得浅白色固体, 直接用于下步反应。

实施例 21

N-苄氧羰基-4-吗啉基苯胺 (25)

参照化合物 (3) 的合成方法, 加入上述化合物 (24) (81.54mmol), 得浅灰色固体,
30 用丙酮-水重结晶, 得到亮紫色晶体 17.83g, 收率 70.1%。

m. p. 150-152°C

FAB-MS: m/z 313.2 [M+H⁺] (100)

IR(film) cm⁻¹: 3330, 2852, 1689, 152, 1228, 1124, 1063, 924, 818, 741, 696

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ : 7.390(m, 5H), 6.957(m, 2H), 6.669(bs, 1H), 5.192(s,
5 2H), 3.881(bs, 4H), 3.140(t, 4H)

实施例 22

(R)-[N-3-(4'-吗啉基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲醇(26)

参照化合物(4)的合成方法, 加入化合物(25)(3.12g, 10.0mmol), 滴加
10 2 M 丁基锂溶液(5.0ml, 10.0mmol), -78°C, 搅拌 90min, 滴加(R)-缩甘油丁酯
(1.41ml, 10.3mmol, 无水 THF 5ml), -78°C, 反应 1h, 得浅白色固体, 柱层析, 得白色
晶体(1.699g), 收率 61.56%。

m. p. 165-167°C

FAB-MS: m/z 279.1 [M+H⁺] (100)

15 IR(film) cm⁻¹: 3427, 2956, 2823, 1741, 1703, 1520, 1450, 1230, 1122, 928, 820

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ : 7.449(d, 2H), 6.941(d, 2H), 4.734(m, 1H), 3.970(m,
3H), 3.880(t, 4H), 3.735(m, 1H), 3.123(t, 4H)

实施例 23

20 (R)-[N-3-(4'-吗啉基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲醇甲磺酸酯(27)

参照化合物(5)的合成方法, 加入化合物(26)(1.4564g, 5.27mmol), 反
应 20min, 得浅白色固体, 用乙酸乙酯-石油醚重结晶, 得白色晶体(1.7579g), 收率
94.37%。

m. p. 146-148°C

25 FAB-MS: m/z 357.2 [M+H⁺]

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ : 7.435(dd, 2H), 7.966(d, 2H), 4.909(m, 1H), 4.447(ddd,
2H), 4.135(t, 1H), 3.959(d, 1H), 3.926(t, 4H), 3.145(t, 4H), 3.106(s, 1H)

实施例 24

(R)-[N-3-(4'-吗啉基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基邻苯二甲酰亚胺 (28)

参照化合物(19)的合成方法,使用化合物(27)(800mg,2.247mmol)与2.696mmol
5 的邻苯二甲酰亚胺钾盐(邻苯二甲酰亚胺钾盐与化合物(27)的mol比1.2:1),反应1.5h,
得白色固体,不加分离,直接用于下一步反应。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ,300MHz) δ :7.893(m,2H),7.777(m,2H), 7.449(d,1H), 6.987(m,
2H),4.977(m,1H),4.140(ddd, 2H),4.072(dd,1H), 3.942(t, 4H), 3.856(t,1H),
3.138(t,4H)

10 实施例 25

(S)-[N-3-(4'-吗啉基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基乙酰胺 (30)

参照化合物(8)的合成方法,加入上述化合物(28),得到白色固体(57.8mg),收率
8.06%。

m. p. 136-138°C

15 FAB-MS: m/z 320.2 [M^+](100), 321.2 [$\text{M}+\text{H}^+$]

IR(film) cm^{-1} :3300,2827,1747,1730,1665,1520,1228,1117,930,814

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ,300MHz) δ :7.341(dd,2H),6.885(dd,2H), 6.771(bs, t,1H), 4.721
(m, 1H), 3.985(t,1H),3.881(t, 4H), 3.812(t,1H), 3.591(m,2H), 3.087(t,4H),
2.022(s,3H)

20 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 ,75.46MHz) δ :171.458, 155.064, 148.424, 130.652, 120.267,
116.420, 72.256,67.080,49.843,48.303,42.301,23.364

实施例 26

(R)-[N-3-(4'-吗啉基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基-1,2,4-1H-三氮唑 (31)

25 参照化合物(15)的合成方法,使用化合物(27)(170.6mg,0.4972mmol)与
1,2,4-1H-三氮唑(反应物的摩尔比为1:1),反应1.5h,得到白色晶体(127.1mg),收
率80.62%。

m. p 189-191°C

FAB-MS: m/z 330.1 [$\text{M}+\text{H}^+$]

30 IR(film) cm^{-1} :3454,2856,1743,1697,1518,1402,1225,1117,924,822,665

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 8.238 (s, 1H), 7.953 (s, 1H), 7.353 (d, 2H), 6.967 (d, 2H), 5.012 (m, 1H), 4.558 (d, 2H), 4.138 (t, 1H), 3.973 (dd, 1H), 3.888 (t, 4H), 3.146 (t, 4H)

实施例 27

5 (R)-[N-3-(4'-吗啉基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基樟脑酰亚胺 (32)

参照化合物(17)的合成方法, 使用化合物(27) (200mg, 0.5618mmol) 与樟脑酰亚胺反应(化合物(27)与樟脑酰亚胺的 mol 比 1:1.2), 反应 2.5h, 得白色晶体 (167.7mg), 收率 66.19%。

m. p. 182-184°C

10 FAB-MS: m/z 441.2 [M^+] (100), 442.0 [$\text{M}+\text{H}^+$]

IR (film) cm^{-1} : 2994, 2852, 1749, 1676, 1518, 1412, 1223, 1124, 930, 822, 752

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 7.431 (d, 2H), 6.957 (d, 2H), 4.821 (m, 1H), 4.282 (dd, 1H), 4.030 (t, 1H), 3.919 (t, 4H), 3.737 (dd, 2H), 3.138 (t, 4H), 2.787 (d, 1H), 2.238 (m, 1H), 1.958 (t, 2H), 1.812 (m, 1H), 1.215 (s, 3H), 1.013 (s, 3H), 0.982 (s, 3H)

15

实施例 28

(R)-[N-3-(4'-吗啉基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基丁二酰亚胺 (33)

参照化合物(21)的合成方法, 使用化合物(27) (200mg, 0.5618mmol) 与丁二酰亚胺(其摩尔比 1:1), 反应 1.5h, 得到白色晶体 (101.6mg), 收率 50.94%。

20 m. p. 149-151°C

FAB-MS: m/z 359 [M^+] (100)

IR (film) cm^{-1} : 3514, 2819, 1736, 1716, 1522, 1236, 1144, 1119, 926, 827, 681

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 7.472 (d, 2H), 7.091 (m, 2H), 4.933 (m, 1H), 4.062 (dd, 2H), 3.950 (t, 4H), 3.735 (m, 2H), 3.107 (t, 4H), 2.783 (s, 4H)

25

实施例 29

3-氯-4-吗啉基硝基苯 (34)

在 500ml 三口瓶中, 加入乙酸乙酯 (100ml)、吗啉 (15.0ml, 0.171mol)、二异丙基乙基胺 (25.5ml, 0.147mol), 室温下机械搅拌, 加入 3, 4-二氯硝基苯 (27.4g, 0.156mol), 回流 105 小时, 用乙酸乙酯萃取 (200ml \times 3), 用饱和 NaCl 溶液洗涤 (200ml

30

×3), 用无水 MgSO_4 干燥, 蒸干, 得到黄色固体, 用丙酮-水重结晶, 得到黄色晶体 (22.81g), 收率 66.0%。

m. p. 123-125°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 8.137(d, 1H), 8.106(dd, 1H), 7.040(d, 1H), 3.896(t, 4H), 3.216(t, 4H)

实施例 30

3-氯-4-吗啉基苯胺 (35)

参照化合物 (2) 的合成方法, 缓慢滴加化合物 (34) (22.305g, 84.95mmol) 的无水乙醇溶液, 还原铁粉与化合物 (34) 的 mol 比 3:1, 得白色固体 (9.71g), 收率 90.98%, 直接用于下步反应。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 6.912(d, 1H), 6.764(d, 1H), 6.558(dd, 1H), 3.855(t, 4H), 2.948(t, 4H)

15 实施例 31

N-苄氧羰基-3-氯-4-吗啉基苯胺 (36)

在 500ml 四口瓶中, 加入二氯甲烷(160ml)、化合物粗品 (35) (20.63g), 0°C下加入二异丙基乙基胺 (32.8ml, 0.188mol), 机械搅拌, 滴加氯甲酸苄酯 (15.3ml, 0.170mol), 室温下搅拌 16h, 用二氯甲烷萃取(100ml×3), 用饱和 NaCl 溶液洗涤 (100ml ×3), 用无水 MgSO_4 干燥, 蒸干, 得浅白色固体, 用丙酮-水重结晶, 得到白色晶体(22.81g), 收率 77.46%。

m. p. 122-124°C

FAB-MS: 347.1 $[\text{M}+\text{H}^+]$

IR (film) cm^{-1} : 3246, 2947, 1728, 1591, 1531, 1221, 1107, 1066, 895, 741

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 7.521(s, 1H), 7.402(m, 5H), 7.210(dd, 1H), 7.064(d, 1H), 6.559(s, 1H), 5.192(s, 2H), 3.895(t, 4H), 3.051(t, 4H)

实施例 32

(R)-[N-3-(3'-氯-4'-吗啉基) 苯基-2-氧代-5-噁唑烷基] 甲醇 (37)

30 参照化合物 (4) 的合成方法, 加入化合物 (36) (7.53g, 21.72mmol), -78°C, N_2

保护, 出现大量白色沉淀, 滴加 2M 丁基锂溶液 (10.86ml, 21.72mmol), -78℃下搅拌 50min, 体系逐渐变黄绿, 并且越来越稀, 滴加(R)-缩甘油丁酯 (3.14ml, 22.20mmol, 无水 THF5ml), -78℃下很快变为澄清溶液, 反应 1h, 撤去丙酮浴, 升温至室温, 搅拌 16h, 出现极少量沉淀, 得浅黄色固体, 硅胶柱层析, 用乙酸乙酯-正己烷重结晶, 得白色固体 (0.38g), 收率 5.6%。

m. p. 108-110℃

FAB-MS: m/z 313.1 [M+H⁺]

IR (film) cm⁻¹: 3413, 2864, 1701, 1502, 1437, 1324, 1109, 704

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ :7.647(d, 1H), 7.416(dd, 1H), 7.181(m, 1H), 4.773(m, 1H), 4.018(m, 3H), 3.930(t, 4H), 3.751 (dd, 1H), 3.103(t, 4H)

实施例 33

(R)-[N-3-(3'-氯-4'-吗啉基) 苯基-2-氧代-5-噁唑烷基] 甲醇甲磺酸酯 (38)

参照化合物 (5) 的合成方法, 加入化合物 (37) (0.56g, 1.79 mmol), 得白色固体 (0.3744g), 收率 53.50%。

m. p. 169-171℃

IR(film)cm⁻¹:2966, 1741, 1502, 1356, 1232, 1182, 1001, 812, 706

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ :7.650(bs, 1H), 7.386(dd, 2H), 4.926(m, 1H), 4.483 (m, 2H), 4.141(t, 1H), 3.936 (t, 4H), 3.585(d, 1H), 3.122 (t, 4H), 3.109(s, 1H)

20

实施例 34

(R)-[N-3-(3'-氯-4'-吗啉基) 苯基-2-氧代-5-噁唑烷基] 甲基邻苯二甲酰亚胺 (39)

参照化合物 (19) 的合成方法, 化合物 (38) (237.4mg, 0.581 mmol) 与邻苯二甲酰亚胺钾盐 (化合物 (38) 与邻苯二甲酰亚胺钾盐的 mol 比 1:1.2), 反应 1.5h, 得到白色固体, 不经分离, 直接用于下一步反应。

m. p. 272-274℃

FAB-MS: m/z 442.0 [M+H⁺] (100)

IR(film)cm⁻¹:3469, 2939, 1745, 1714, 1500, 1396, 1217, 1111, 1043, 935, 729

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ :7.896(m, 2H), 7.768(m, 2H), 7.581(d, 1H) , 7.418(m, 1H), 7.122(d, 1H), 4.980(m, 1H), 4.132(ddd, 2H), 3.989(dd, 2H), 3.942(t, 4H), 3.243(t, 4H)

30

实施例 35

(S)-[N-3-(3'-氯-4'-吗啉基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基乙酰胺 (41)

参照化合物 (8) 的合成方法, 加入上述化合物 (39), 得到白色晶体 (66.7mg), 收率 33.89%。

5 m. p. 186-188°C

FAB-MS: m/z 354.3 [M+H⁺]

IR(film) cm⁻¹: 3344, 2970, 2819, 1739, 1662, 1502, 1320, 1115, 935, 704

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ : 7.587(d, 1H), 7.366(dd, 1H), 7.040(d, 1H), 6.289
(bs, t, 1H), 4.770(m, 1H), 4.020(t, 1H), 3.866(t, 4H), 3.760(dd, 1H), 3.651(m, 2H), 3.013
10 (t, 4H), 2.038(s, 3H)

¹³C-NMR(CDCl₃, 75.46MHz) δ : 171.231, 154.498, 145.711, 133.926, 129.259, 121.034, 117.824, 72.256, 67.380, 47.950, 42.244, 23.470

实施例 36

15 (R)-[N-3-(3'-氯-4'-吗啉基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基-1,2,4-1H-三氮唑 (42)

参照化合物 (15) 的合成方法, 化合物 (38) (40mg, 0.1024mmol) 与 1,2,4-1H-三氮唑 (摩尔比 1:1) 反应 1.5h, 得粗品 (28.0mg), 用乙酸乙酯-正己烷重结晶, 未长出晶体, 收率 75.16%。

FAB-MS: m/z 364.0 [M+H⁺]

20 ¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ : 8.243(s, 1H), 7.944(s, 1H), 7.465(d, 1H), 7.321(m, 1H), 7.027(dd, 1H), 5.007(m, 1H), 4.558(d, 2H), 4.118(t, 1H), 3.979(dd, 1H), 3.855(t, 4H), 3.006(t, 4H)

实施例 37

25 (R)-[N-3-(3'-氯-4'-吗啉基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基樟脑酰亚胺 (43)

参照化合物 (17) 的合成方法, 化合物 (38) (30mg, 0.0768mmol) 与樟脑酰亚胺 (化合物 (38) 与樟脑酰亚胺 mol 比 1:1.2), 反应 6h, 得到白色晶体 (10.0mg), 收率 27.39%。

m. p. 168-170°C

FAB-MS: m/z 476.1 [M+H⁺]

30 ¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ : 7.548(d, 1H), 7.424(dd, 1H), 7.088(s, 1H), 4.841

(m, 1H), 4.292(dd, 1H), 4.028(t, 1H), 3.882(t, 4H), 3.725(dd, 2H), 3.037(t, 4H), 2.788(d, 1H), 2.254(m, 1H), 1.979(t, 2H), 1.819(m, 1H), 1.213(s, 3H), 1.010(s, 3H), 0.981(s, 3H)

实施例 38

5 (R)-[N-3-(3'-氯-4'-吗啉基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基丁二酰亚胺(44)

参照化合物(21)的合成方法, 化合物(38)(30mg, 0.077mmol)与丁二酰亚胺(mol比1:1), 反应2.5h。用乙酸乙酯-正己烷重结晶, 未出晶体, 得到产品(20.0mg), 收率66.16%。

FAB-MS:m/z 394.0 [M+H⁺](100)

10 ¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ :7.530(d, 1H), 7.381(dd, 1H), 7.029(d, 1H), 4.888(m, 1H), 4.029(dd, 2H), 3.929(t, 4H), 3.705(dd, 2H), 3.002(t, 4H), 2.724(s, 4H)

实施例 39

3-三氟甲基-4-吗啉基硝基苯(45)

15 在50ml三口瓶中, 加入乙酸乙酯(15ml)、吗啉(2.28ml, 26.08mmol)、二异丙基乙基胺(4.86ml, 25.84mmol), 室温下磁搅拌, 加入3-三氟甲基-4-氟硝基苯(5.0g, 23.92mmol), 反应120小时, 用乙酸乙酯萃取(50ml×3), 用饱和NaCl溶液洗涤(50ml×3), 用无水MgSO₄干燥, 蒸干, 得到黄色固体, 用丙酮-水重结晶, 得到黄色晶体(5.40g), 收率81.7%。

20 m. p. 108-110°C

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ :8.529(d, 1H), 8.363(dd, 1H), 7.285(d, 1H), 3.861(t, 4H), 3.122(t, 4H)

实施例 40

25 3-三氟甲基-4-吗啉基苯胺(46)

参照化合物(2)的合成方法, 缓慢滴加化合物(45)(10.15g, 36.77mmol)的无水乙醇溶液, 其中还原铁粉与化合物(45)的mol比3:1, 加完后再反应约5min, 得浅白色固体粗品(9.50g), 直接用于下步反应。

30 ¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ :7.214(d, 1H), 6.916(d, 1H), 6.830(dd, 1H), 3.797(t, 4H), 2.830(t, 4H)

实施例 41

N-苄氧羰基-3-三氟甲基-4-吗啉基苯胺 (47)

参照化合物 (3) 的合成方法, 加入化合物 (46) (9.50g), 得白色晶体(12.07g), 收率 86.39%。

5 m. p. 159-161°C

FAB-MS: m/z 380.2 [M⁺]IR (film) cm⁻¹: 3249, 2945, 1738, 1541, 1504, 1329, 1227, 1132, 899, 741, 698

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ : 7.617 (dd, 2H), 7.416 (m, 5H), 7.341 (dd, 1H), 6.790 (s, 1H), 5.210 (s, 2H), 3.816 (t, 4H), 2.872 (t, 4H)

10

实施例 42

(R)-[N-3-(3'-三氟甲基-4'-吗啉基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲醇 (48)

参照化合物 (4) 的合成方法, 使用化合物 (47) (6.23g, 16.395mmol), 蒸干, 得到浅黄色粘稠物 (2.8982g), 用乙酸乙酯-正己烷重结晶, 未析出晶体, 收率 51.09%。

15 FAB-MS: m/z 347.1 [M+H⁺]

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ : 7.863 (dd, 1H), 7.684 (d, 1H), 7.410 (d, 1H), 4.770 (m, 1H), 4.049 (m, 3H), 3.809 (t, 4H), 3.744 (dd, 1H), 2.889 (t, 4H)

实施例 43

20 (R)-[N-3-(3'-三氟甲基-4'-吗啉基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲醇甲磺酸酯 (49)

参照化合物 (5) 的合成方法, 使用化合物 (48) (2.8982g, 8.3763 mmol), 得到黄色油状物 (3.9912g), 收率 112.38%。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ : 7.826 (dd, 1H), 7.688 (d, 1H), 7.424 (d, 1H), 4.943 (m, 1H), 4.492 (m, 2H), 4.188 (t, 1H), 3.992 (dd, 1H), 3.828 (t, 4H), 3.122 (s, 3H), 2.884 (t, 4H)

25

实施例 44

(R)-[N-3-(3'-三氟甲基-4'-吗啉基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基邻苯二甲酰亚胺 (50)

30 参照化合物 (19) 的合成方法, 化合物 (49) (583.1mg, 1.38 mmol) 与邻苯二甲

酰亚胺钾盐(化合物(49)与邻苯二甲酰亚胺钾盐的 mol 比 1:1.2), 反应 2h, 得到白色固体, 不经分离, 直接用于下一步反应。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 7.897(m, 2H), 7.858(dd, 1H), 7.758(m, 2H), 7.647(d, 1H), 7.385(d, 1H), 5.009(m, 1H), 4.130(dd, 2H), 3.984 (dd, 2H), 3.829(t, 4H) , 2.897
5 (t, 4H)

实施例 45

(S)-[N-3-(3'-三氟甲基-4'-吗啉基) 苯基-2-氧代-5-噁唑烷基] 甲基乙酰胺 (52)

参照化合物(8)的合成方法, 加入上述化合物(50), 得到白色晶体(87.5mg), 收率
10 16.38%。

m. p. 205-207.5°C

FAB-MS: m/z 388.2 [$\text{M}+\text{H}^+$] (100)

IR(film) cm^{-1} : 3346, 2956, 1741, 1664, 1541, 1510, 1415, 1130, 931, 847, 679

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 7.758(m, 2H), 7.375(d, 1H), 6.122(bs, t, 1H), 4.803
15 (m, 1H), 4.084(t, 1H), 3.808(t, 4H), 3.733(dd, 1H), 3.695(m, 2H), 2.888(t, 4H), 2.069 (s, 3H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.46MHz) δ : 171.113, 154.426, 148.340, 135.106, 128.645 ,
125.473(d), 122.806, 121.849, 117.727(d), 72.256, 67.581, 54.074, 47.912, 42.270, 23.497

实施例 46

20 (R)-[N-3-(3'-三氟甲基-4'-吗啉基) 苯基-2-氧代-5-噁唑烷基] 甲基-1,2,4-1H-三氮唑 (53)

参照化合物(15)的合成方法, 化合物(49)(494.3mg, 1.166 mmol) 与 1,2,4-1H-三氮唑 (mol 比 1:1), 反应 2h, 用乙酸乙酯-石油醚重结晶, 得到白色晶体(206.5g), 收率 44.62%。

25 m. p 101-103°C

FAB-MS: m/z 398.2 [$\text{M}+\text{H}^+$] (100)

IR(film) cm^{-1} : 3114, 2958, 2854, 1763, 1508, 1414, 1336, 1228, 1119, 931, 679

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 8.282(s, 1H), 7.974(s, 1H), 7.734(dd, 1H), 7.581(d, 1H), 7.367(dd, 1H), 5.060(m, 1H), 4.708(d, 2H), 4.162 (t, 1H) , 4.085(dd, 1H), 3.823
30 (t, 4H), 2.889(t, 4H)

实施例 47

(R)-[N-3-(3'-三氟甲基-4'-吗啉基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基樟脑酰亚胺(54)

参照化合物(17)的合成方法, 化合物(49)(650.1mg, 1.53 mmol)与樟脑酰亚胺
5 (化合物(49)与樟脑酰亚胺的 mol 比 1:1.2), 反应 6h, 得到白色晶体(424.7mg),
收率 54.55%。

m. p. 137-139°C

FAB-MS: m/z 509.2 [M⁺]

IR(film) cm⁻¹: 2970, 2823, 1761, 1730, 1676, 1508, 1334, 1225, 1130,

10 1039, 933, 752, 679

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ : 7.842(dd, 1H), 7.638(d, 1H), 7.385(d, 1H), 4.885(m,
1H), 4.310(dd, 1H), 4.095(t, 1H), 3.894(t, 4H), 3.725(dd, 2H), 2.982(t, 4H), 2.772
(d, 1H), 2.238(m, 1H), 1.967(t, 2H), 1.809(m, 1H), 1.219(s, 3H), 1.019(s, 3H),
0.987(s, 3H)

15

实施例 48

(R)-[N-3-(3'-三氟甲基-4'-吗啉基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基丁二酰亚胺(55)

参照化合物(21)的合成方法, 化合物(49)(552.1mg, 1.30 mmol)与丁二酰亚胺
(mol 比 1:1), 反应 1.5h, 得到白色晶体(283.2mg), 收率 50.93%。

20 m. p 68-69°C

FAB-MS: m/z 427.2 [M⁺]

IR(film) cm⁻¹: 2960, 2858, 1755, 1705, 1508, 1408, 1334, 1228, 1130, 1039, 933,
752, 676

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ : 7.848(dd, 1H), 7.687(dd, 1H), 7.419(d, 1H), 4.938(m,
25 1H), 4.168(dd, 2H), 4.054(dd, 1H), 3.831(t, 4H), 3.784(dd, 1H), 2.912(t, 4H),
2.800(s, 4H)

实施例 49

3-氟-4-(4-苯基哌嗪基)硝基苯(56)

30 在 250ml 三口瓶中, 加入乙酸乙酯(50ml)、4-苯基哌嗪(13.5ml, 89.10 mmol)、

二异丙基乙基胺 (15.30ml, 89.10mmol), 室温下磁搅拌, 加入 3,4-二氟硝基苯 (9.0ml, 81.30mmol), 反应 105 小时, 用乙酸乙酯萃取 (150ml×3), 用饱和 NaCl 溶液洗涤 (150ml×3), 用无水 MgSO₄ 干燥, 蒸干, 得橙黄色固体, 用丙酮-水重结晶, 得到橙黄色晶体 (23.66g), 收率 96.33%。

5 m. p. 154-156°C

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ : 8.027(d, 1H), 7.920(d, 1H), 7.315(d, 1H), 6.940 (m, 5H), 3.861(t, 4H), 3.122(t, 4H)

实施例 50

10 3-氟-4-(4-苯基哌嗪基)苯胺 (57)

参照化合物 (2) 的合成方法, 回流活化 80min (使用还原铁粉 0.12mol), 缓慢滴加化合物 (56) (12.0g, 39.82mmol) 的无水乙醇溶液, 加完后再反应约 10min, 得浅白色固体, 直接用于下步反应。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ : 7.304(dd, 1H), 7.060(d, 1H), 6.923(t, 1H), 6.433(m, 15 5H), 3.387(t, 4H), 3.193(t, 4H)

实施例 51

N-苄氧羰基-3-氟-4-(4-苯基哌嗪基)苯胺 (58)

参照化合物 (36) 的合成方法, 加入化合物 (57) 35.81g, 室温搅拌过夜, 得浅白色固体, 用丙酮-水重结晶, 得浅白色晶体 (11.45g), 收率 76.66%。

m. p. 166-168°C

FAB-MS: m/z 406.2 [M+H⁺]

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ : 7.394(m, 5H), 7.325(d, 2H), 6.969(m, 1H), 6.790(s, 1H), 5.189(s, 2H), 3.385 (t, 4H), 3.235(t, 4H)

25

实施例 52

(R)-[N-3-(3'-氟-4'-(4''-苯基哌嗪基))苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲醇 (59)

在 100ml 三口瓶 (120°C 烘烤 2 h 以上) 中, 加入化合物 (58) (3.40g, 8.395mmol)、无水四氢呋喃 (50ml), -78°C 下, N₂ 保护, 滴加 1.6 M 丁基锂溶液 (6.60ml, 8.395 mmol), 30 -78°C, 搅拌 80min, 体系逐渐变黄绿色溶液, 滴加 (R)-缩甘油丁酯 (1.21ml, 8.58mmol,

无水 THF 5ml), -78°C, 很快变为澄清溶液, 反应 1h, 撤去丙酮浴, 升温至室温, 搅拌 16h, 出现少量沉淀, 得白色固体, 硅胶柱层析, 用乙酸乙酯-石油醚重结晶, 析出白色晶体 (2.34g), 收率 77.21%。

m. p. 189-191°C

5 FAB-MS: m/z 372.2 [M+H⁺]

IR(film) cm⁻¹: 3413, 2825, 1732, 1599, 1520, 1230, 947, 760, 692

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ : 7.500(dd, 1H), 7.328(d, 1H), 7.410(d, 1H), 6.960(m, 5H), 4.743(m, 1H), 3.982(m, 3H), 3.367(t, 4H), 3.235(t, 4H)

10 实施例 53

(R)-[N-3-(3'-氟-4'-(4''-苯基哌嗪基))苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲醇甲磺酸酯 (60)

参照化合物 (5) 的合成方法, 加入化合物 (59) (1.74g, 4.82mmol), 反应 65min, 得到白色晶体 (1.6065g), 收率 75.92%。

15 m. p. 170-172°C

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ : 7.501(dd, 1H), 7.351(dt, 2H), 7.135(m, 5H), 4.915(m, 1H), 4.479(ddd, 2H), 4.175(t, 1H), 3.937(dd, 1H), 3.884(t, 4H), 3.288(t, 4H), 3.107(s, 3H)

20 实施例 54

(R)-[N-3-(3'-氟-4'-(4''-苯基哌嗪基))苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基邻苯二甲酰亚胺 (61)

参照化合物 (19) 的合成方法, 化合物 (60) (686.3mg, 1.563 mmol) 与邻苯二甲酰亚胺钾盐 (二者的 mol 比 1:1.2), 反应 3h, 得到白色固体, 不经分离, 直接用于下一步反应。

25 m. p. 238-239.5°C

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ : 7.862(m, 2H), 7.797(dd, 2H), 7.455(dd, 1H), 7.326(dd, 1H), 7.262(d, 1H), 6.950(m, 5H), 4.986(m, 1H), 4.165(dd, 2H), 3.994(dd, 1H), 3.873(dd, 1H), 3.362(t, 4H), 3.218(t, 4H)

30

实施例 55

(S)-[N-3-(3'-氟-4'-(4''-苯基哌嗪基))苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基乙酰胺(63)

参照化合物(8)的合成方法,加入上述化合物(61),得到白色晶体(183.5mg),收率29.49%。

5 m. p. 177-179°C

FAB-MS: m/z 413.2 [M+H⁺]

IR(film) cm⁻¹: 3311, 2831, 1730, 1657, 1520, 1429, 1232, 947, 862, 762, 690

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ : 7.4888(m, 1H), 7.304(dd, 2H), 7.010(m, 5H), 6.101(bs, t, 1H), 4.781(m, 1H), 3.970(t, 1H), 3.778(m, 2H), 3.685(dd, 1H), 3.372(t, 4H), 3.241(t, 10 4H), 2.027(s, 3H)

¹³C-NMR(CDCl₃, 75.46MHz) δ : 170.974, 156.974, 154.215(d), 150.839, 136.333, 132.881, 129.094, 120.227, 119.070(d), 116.365, 113.849(d), 107.953(d), 71.908, 50.657, 49.625, 47.675, 41.983, 23.153

15 实施例 56

(R)-[N-3-(3'-氟-4'-(4''-苯基哌嗪基))苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基-1,2,4-1H-三氮唑(64)

参照化合物(15)的合成方法,化合物(60)(109.9mg, 0.25mmol)与1,2,4-1H-三氮唑(mol比1:1),反应1.5h,用乙酸乙酯-石油醚重结晶,得到白色晶体(78.0g), 20 收率75.62%。

m. p 196-198°C

FAB-MS: m/z 423.2 [M+H⁺](100)

IR(film) cm⁻¹: 3118, 2952, 2839, 1755, 1599, 1516, 1452, 1415, 1323, 1232, 943, 758, 676

25 ¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ : 8.238(s, 1H), 7.960(s, 1H), 7.393(m, 3H), 7.032(m, 5H), 5.030(m, 1H), 4.569(d, 2H), 4.136(t, 1H), 3.992(dd, 1H), 3.382(t, 4H), 3.249(t, 4H)

实施例 57

(R)-[N-3-(3'-氟-4'-(4''-苯基哌嗪基))苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基樟脑酰亚

30 胺(65)

参照化合物(17)的合成方法, 化合物(60)(100mg, 0.2278 mmol)与樟脑酰亚胺(mol比1:1.2), 反应4h, 用乙酸乙酯-石油醚重结晶, 得到白色晶体(78.8mg), 收率66.02%。

m. p. 191-193°C

5 FAB-MS: m/z 535.3 [M+H⁺]

IR(film) cm⁻¹: 3438, 2958, 2839, 1739, 1676, 1518, 1450, 1404, 1325,
1232, 943, 833, 764, 694

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ : 7.467(dd, 1H), 7.315(m, 1H), 7.130(d, 1H), 6.990(m,
5H), 4.856(m, 1H), 4.300(dd, 1H), 4.029(t, 1H), 3.908 (dd, 1H), 3.716(dd, 1H), 3.980
10 (t, 4H), 3.241(t, 4H), 2.771(d, 1H), 2.243(m, 1H), 1.842(t, 2H), 1.811(m, 1H), 1.259
(s, 3H), 1.015(s, 3H), 0.986 (s, 3H)

实施例 58

(R)-[N-3-(3'-氟-4'-(4''-苯基哌嗪基))苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基丁二酰亚
15 胺(66)

参照化合物(21)的合成方法, 化合物(60)(100mg, 0.2278 mmol)与丁二酰亚胺(mol比1:1), 反应1.5h, 得到白色晶体(72.4mg), 收率70.34%。

m. p 223-225°C

FAB-MS: m/z 453.2 [M+H⁺]

20 IR(film) cm⁻¹: 3462, 2959, 2287, 1766, 1747, 1705, 1599, 1518, 1404,
1323, 1227, 945, 814, 762, 696, 663

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ : 7.469(dd, 1H), 7.334(dd, 1H), 7.132(d, 1H), 6.991
(m, 5H), 4.928(m, 1H), 4.050(dd, 2H), 3.787(m, 2H), 3.374(t, 4H), 3.379(t, 4H), 2.791(s,
4H)

25

实施例 59

3-氟-4-(4'-(4''-甲氧基)苯基哌嗪基)硝基苯(67)

在500ml三口瓶中, 加入乙酸乙酯(200ml)、4-(4-甲氧基)苯基哌嗪(15.71g,
81.72mmol)、三乙胺(11.22ml, 81.73mmol), 室温下磁搅拌, 加入3,4-二氟硝基苯(8.25ml,
30 81.30mmol), 反应21h, 抽滤, 得到黄色母液晶体(12.89g), 用乙酸乙酯萃取滤液(150ml

×3), 用饱和 NaCl 溶液洗涤 (150ml×3), 用无水 MgSO₄ 干燥, 蒸干, 得黄色固体, 用丙酮-水重结晶, 得黄色晶体 (13.31g), 合并收率 76.09%。

m. p. 140-142

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ :8.032(dd, 1H), 8.002(dd, 2H), 6.896(m, 4H), 3.790
5 (s, 3H), 3.497(t, 4H), 3.263(t, 4H)

实施例 60

3-氟-4-(4'- (4''-甲氧基) 苯基哌嗪基) 苯胺 (68)

参照化合物 (2) 的合成方法, 回流活化 50min (使用还原铁粉 0.118 mol), 缓慢
10 加入化合物 (67) (13.0g, 39.24mmol) 的无水乙醇溶液, 加完后再反应约 10min, 得浅白色固体粗品, 直接用于下步反应。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ :6.845(m, 4H), 6.433(m, 3H), 3.779(s, 3H), 3.241(t, 4H), 3.151(t, 4H)

15 实施例 61

N-苄氧羰基-3-氟-4-(4'- (4''-甲氧基) 苯基哌嗪基) 苯胺 (69)

参照化合物 (3) 的合成方法, 加入化合物 (68), 室温搅拌过夜, 出现大量白色沉淀, 抽滤, 得浅白色固体, 用丙酮-水重结晶, 得白色 (带点浅绿) 晶体 (13.87g), 收率 81.32%。

20 m. p. 178-179.5°C

FAB-MS: m/z 436.1 [M+H⁺]

IR(film) cm⁻¹: 3332, 2958, 2819, 1701, 1589, 1525, 154, 1227, 1149, 1061, 1036, 941, 820, 735, 696

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ :7.393(m, 3H), 6.957(m, 4H), 6.588(s, 1H), 5.197(s, 2H),
25 3.782(s, 3H), 3.293(t, 4H), 3.216(t, 4H)

实施例 62

(R)-[N-3-(3'-氟-4'- (4''- (4-甲氧基) 苯基哌嗪基)) 苯基-2-氧代-5-噁唑烷基] 甲醇 (70)

30 在 100ml 三口瓶 (120°C 烘烤 2 h 以上) 中, 加入化合物 (69) (5.0g, 11.49mmol)、

无水四氢呋喃 (70ml), -78°C 下, N_2 保护, 出现大量白色沉淀, 加入 2.0 M 丁基锂溶液 (5.80ml, 11.49mmol), -78°C , 搅拌 90min, 体系逐渐变墨绿色溶液, 滴加(R)-缩甘油丁酯 (1.79ml, 11.83mmol, 无水 THF5ml), -78°C , 很快变为黄色澄清溶液, 反应 1h, 撤去丙酮浴, 升温至室温, 搅拌 16h, 出现少量沉淀, 用乙酸乙酯-石油醚重结晶, 析出白色

5 晶体 (1.6131g), 收率 35.00%。

m. p. $156-158^{\circ}\text{C}$

FAB-MS: m/z 402.3 $[\text{M}+\text{H}^+]$ (100)

IR(film) cm^{-1} : 3415, 2954, 2831, 1747, 1514, 1228, 1032, 949, 825, 752

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 7.496(dd, 1H), 7.149(d, 1H), 7.023(m, 4H), 6.858(d, 10 1H), 4.752(m, 1H), 3.985(m, 3H), 3.787(s, 3H), 3.737 (d, 1H), 3.256(t, 8H)

实施例 63

(R)-[N-3-(3'-氟-4'-(4''-(4-甲氧基)苯基哌嗪基))苯基-2-氧代-5-噁唑烷基] 15 甲醇甲磺酸酯 (71)

参照化合物 (5) 的合成方法, 加入化合物 (70) (1.3187g, 3.29mmol), 反应 40min, 得到白色晶体 (1.9603g), 收率 124.44%。

m. p. $135-136^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 7.500(dd, 1H), 7.100(m, 4H), 6.873(d, 2H), 4.926(m, 1H), 4.478(ddd, 2H), 4.132 (t, 1H), 3.936(d, 1H), 3.793 (s, 3H), 3.299 (s, 8H), 20 3.109(s, 3H)

实施例 64

(R)-[N-3-(3'-氟-4'-(4''-(4-甲氧基)苯基哌嗪基))苯基-2-氧代-5-噁唑烷基] 25 甲基邻苯二甲酰亚胺 (72)

参照化合物 (19) 的合成方法, 化合物 (71) (700.0mg, 1.4614 mmol) 与邻苯二甲酰亚胺钾盐 (二者的摩尔比 1:1.2), 得到白色固体, 不经分离, 直接用于下一步反应。

实施例 65

(S)-[N-3-(3'-氟-4'-(4''-(4-甲氧基)苯基哌嗪基))苯基-2-氧代-5-噁唑烷基] 30 甲基乙酰胺 (74)

参照化合物(8)的合成方法,加入上述化合物(72),用乙酸乙酯-石油醚重结晶,得到白色晶体(149.0mg),收率23.07%。

m. p. 174-176°C

FAB-MS: m/z 443.2 [M+H⁺]

5 IR(film) cm⁻¹: 3307, 2952, 2831, 1751, 1732, 1665, 1514, 1448, 1421,

1230, 1034, 947, 823, 750

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ : 7.478(dd, 1H), 7.094(dd, 1H), 6.948(m, 4H), 6.851(d, 1H), 6.169(bs, t, 1H), 4.768(m, 1H), 4.023(t, 1H), 3.764(s, 3H), 3.730(m, 3H), 3.245(t, 8H), 2.004(s, 3H)

10 ¹³C-NMR(CDCl₃, 75.46MHz) δ : 171.170, 157.287, 154.438(d), 154.024, 136.673, 133.152(d), 119.395(d), 118.894, 114.747(d), 114.094, 107.887(d), 73.041, 72.138, 63.081, 55.891, 51.467(d), 47.996, 46.732, 46.144, 42.335, 27.272, 23.493

实施例 66

15 (R)-[N-3-(3'-氟-4'-(4''-(4-甲氧基)苯基哌嗪基))苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基-1,2,4-1H-三氮唑(75)

参照化合物(15)的合成方法,化合物(71)(150.0mg, 0.313 mmol)与1,2,4-1H-三氮唑(mol比1:1),反应2.5h,用乙酸乙酯-石油醚重结晶,得到白色晶体(100.9g),收率71.28%。

20 m. p 222-224°C

FAB-MS: m/z 453.2 [M+H⁺]

IR(film) cm⁻¹: 3109, 2945, 2833, 1743, 1514, 1423, 1242, 1227, 1038, 943, 862, 831, 750, 681

25 ¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ : 8.236(s, 1H), 7.961(s, 1H), 6.951(m, 7H), 5.029(m, 1H), 4.567(d, 2H), 4.134(t, 1H), 3.992(dd, 1H), 3.795(s, 3H), 3.257(t, 8H)

实施例 67

(R)-[N-3-(3'-氟-4'-(4''-(4-甲氧基)苯基哌嗪基))苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基樟脑酰亚胺(76)

30 参照化合物(17)的合成方法,化合物(71)(200mg, 0.4175 mmol)与樟脑酰亚胺

(二者的 mol 比 1:1.2), 反应 2.5h, 用乙酸乙酯-石油醚重结晶, 得到白色晶体 (126.96mg), 收率 53.76%。

m. p. 186-188°C

FAB-MS: m/z 565.2 [M+H⁺]

5 IR(film) cm⁻¹: 2974, 2833, 1736, 1678, 1512, 1540, 1406, 1323, 1240, 1230, 1039, 945, 818, 752, 592

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ : 7.458(dd, 1H), 7.015(m, 1H), 6.986(m, 4H), 6.862(d, 1H), 4.841(m, 1H), 4.275(dd, 1H), 4.021(t, 1H), 3.907 (dd, 1H), 3.786(s, 3H), 3.712 (dd, 1H), 3.266(s, 8H), 2.790(d, 1H), 2.235(m, 1H), 1.941(t, 2H), 1.824(m, 1H), 1.414 (s, 3H), 1.013(s, 3H), 0.984(s, 3H)

10

实施例 68

(R)-[N-3-(3'-氟-4'-(4''-(4-甲氧基)苯基哌嗪基))苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基丁二酰亚胺 (77)

15 参照化合物(21)的合成方法, 化合物(71) (200mg, 0.2278 mmol) 与丁二酰亚胺(mol 比 1:1), 反应 2h, 用乙酸乙酯-石油醚重结晶, 得到白色晶体 (43.1mg), 收率 21.37%。

m. p 155-157°C

FAB-MS: m/z 483.2 [M+H⁺]

20 IR(film) cm⁻¹: 2956, 2831, 1766, 1749, 1703, 1514, 1421, 1232, 1227, 1030, 947, 748, 661

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ : 7.474(d, 1H), 6.992(m, 4H), 6.872(d, 1H), 4.922(m, 1H), 4.073(dd, 2H), 4.044(dt, 2H), 3.790(s, 3H), 3.282(t, 8H), 2.791(s, 4H)

实施例 69

25 3-氟-4-(4'-苄基哌啶基)硝基苯 (78)

在 250ml 三口瓶中, 加入乙酸乙酯 (150ml)、4-苄基哌啶 (15.84ml, 89.16 mmol)、三乙胺 (12.30ml, 89.16mmol), 室温下磁搅拌, 加入 3, 4-二氟硝基苯 (9.0ml, 81.30mmol), 反应 33 小时。蒸干, 得黄色固体, 用丙酮-水重结晶, 得到黄色晶体 (24.35g), 收率 93.12%。

30 m. p 109-110°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta : 7.976(\text{dd}, 1\text{H}), 7.898(\text{dd}, 1\text{H}), 7.283(\text{m}, 5\text{H}), 6.913(\text{d}, 1\text{H}), 3.708(\text{d}, 2\text{H}), 2.834(\text{t}, 2\text{H}), 2.616(\text{d}, 2\text{H}), 1.708(\text{m}, 3\text{H}), 1.442(\text{m}, 2\text{H})$

实施例 70

5 3-氟-4-(4'-苄基哌啶基)苯胺(79)

参照化合物(2)的合成方法,回流活化 1h(使用还原铁粉 0.158mol),缓慢滴加化合物(78)(16.53g, 52.58mmol)的无水乙醇溶液,加完后再反应约 10min,得浅白色固体,直接用于下步反应。

10 实施例 71

N-苄氧羰基-3-氟-4-(4'-苄基哌啶基)苯胺(80)

参照化合物(3)的合成方法,加入上述化合物(79),室温搅拌过夜,出现大量白色沉淀,抽滤,用 25%丙酮水溶液洗涤滤饼,用丙酮-水重结晶,得白色晶体(15.68g),收率 71.43%。

15 m. p. 114-116°C

FAB-MS: m/z 418.1 [M+H⁺](100)

IR(film) cm^{-1} : 3356, 2292, 1701, 1586, 1529, 1435, 1388, 1279, 1234, 1086, 926, 868, 748, 731, 699

20 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta : 7.393(\text{m}, 5\text{H}), 7.294(\text{m}, 5\text{H}), 6.920(\text{d}, 2\text{H}), 6.861(\text{m}, 1\text{H}), 6.570(\text{s}, 1\text{H}), 5.182(\text{s}, 2\text{H}), 3.363(\text{d}, 2\text{H}), 2.834(\text{m}, 4\text{H}), 1.711(\text{m}, 1\text{H}), 1.442(\text{d}, 4\text{H})$

实施例 72

(R)-[N-3-(3'-氟-4'-(4''-苄基哌啶基))苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲醇(81)

25 在 100ml 三口瓶(120°C烘烤 2h 以上)中,加入化合物(80)(4.12g, 9.40mmol)、无水四氢呋喃(80ml), -78°C 下, N₂ 保护,滴入 1.6M 丁基锂正己烷溶液(5.93ml, 9.40mmol), -78°C, 搅拌 50min, 体系逐渐变绿色溶液,加入(R)-缩甘油丁酯(1.47ml, 9.68mmol, 无水 THF 5ml), -78°C, 很快变为黄色澄清液,反应 1h, 撤去丙酮浴,升温至室温,搅拌 16h, 出现少量沉淀。蒸干,硅胶柱层析,用乙酸乙酯-石油醚重结晶,析出白色晶体(1.2962g),收率 35.15%。

30 m. p. 105-107°C

FAB-MS: m/z 385.2 $[M+H]^+$ (100)

IR(film) cm^{-1} : 3392, 2924, 1734, 1520, 1326, 1099, 750, 700

1H -NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ : 7.393(m, 5H), 7.294(m, 5H), 7.109(dd, 1H), 6.935(d, 2H), 4.720(m, 1H), 3.944(m, 3H), 3.766(d, 1H), 3.358(d, 2H), 2.834(t, 4H), 1.724(m, 1H), 1.623(d, 4H)

实施例 73

(R)-[N-3-(3'-氟-4'-(4''-苄基哌啶基))苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲醇甲磺酸酯 (82)

10 参照化合物(5)的合成方法,加入化合物(81)(1.2962g, 3.2834mmol),反应30min,用乙酸乙酯-石油醚重结晶,得到白色晶体(1.7177g),收率111.11%。

m. p. 121-123°C

1H -NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ : 7.319(m, 5H), 7.082(m, 5H), 7.053(dd, 1H), 6.938(m, 2H), 4.910(m, 1H), 4.437(ddd, 2H), 4.109(t, 1H), 3.909(dd, 1H), 3.376(d, 2H), 15 3.098(s, 3H), 2.613(d, 4H), 1.775-1.387(m, 5H)

实施例 74

(R)-[N-3-(3'-氟-4'-(4''-苄基哌啶基))苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基邻苯二甲酰亚胺(83)

20 参照化合物(19)的合成方法,化合物(82)(309.4mg, 0.671mmol)与邻苯二甲酰亚胺钾盐(二者的mol比1:1.2),反应2h,得到白色固体,直接用于下一步反应。

1H -NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ : 7.887(m, 2H), 7.747(dd, 2H), 7.355(m, 5H), 7.201(m, 5H), 7.073(dd, 1H), 6.912(m, 2H), 4.967(m, 1H), 4.150(dd, 2H), 3.950(dd, 1H), 3.846(dd, 1H), 3.394(d, 2H), 2.586(d, 4H), 1.767-1.470(m, 5H)

25

实施例 75

(S)-[N-3-(3'-氟-4'-(4''-苄基哌啶基))苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基乙酰胺(85)

30 参照化合物(8)的合成方法,加入上述化合物(83),得到白色晶体(128.8mg),收率45.27%。(操作过程中,25%甲胺水溶液与化合物(83)的mol比10:1,乙酸酐与原料化合物的mol比3:1。)

m. p. 105-107°C

FAB-MS: m/z 426.2 [M+H⁺] (100)

IR(film) cm⁻¹: 3288, 3086, 2916, 1735, 1728, 1646, 1518, 1228, 872, 748, 700

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ : 7.346(m, 5H), 7.196(m, 5H), 7.007(dd, 1H), 6.900
5 (m, 2H), 6.353(bs, t, 1H), 4.746(m, 1H), 3.991(t, 1H), 3.717(t, 1H), 3.632(m, 2H),
33.384(d, 2H), 2.579(d, 4H), 1.760-1.459(m, 5H)

¹³C-NMR(CDCl₃, 75.46MHz) δ : 170.879, 154.177, 140.268, 129.007, 128.096,
125.770, 113.781, 107.513(d), 71.840, 51.552, 43.186, 41.987, 37.723, 32.305, 23.157

10 实施例 76

(R)-[N-3-(3'-氟-4'-(4''-苄基哌啶基))苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基-1,2,4-1H-
三氮唑(86)

参照化合物(15)的合成方法, 化合物(81)(150.0mg, 0.3253 mmol)与1,2,4-1H-
三氮唑(mol比1:1), 得到白色晶体(115.8g), 收率81.43%。

15 m. p 140-142°C

FAB-MS: m/z 436.2 [M+H⁺] (100)

IR(film) cm⁻¹: 3438, 2916, 1743, 1516, 1326, 1099, 860, 748, 700

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ : 8.226(s, 1H), 7.949(s, 1H), 7.292(m, 5H) 7.220(m, 5H),
6.992(dd, 1H), 6.908(m, 2H), 5.007(m, 1H), 4.548(d, 2H), 4.105(t, 1H),
20 3.946(dd, 1H), 3.399(d, 2H), 2.608(d, 4H), 1.765-1.502(m, 5H)

实施例 77

(R)-[N-3-(3'-氟-4'-(4''-苄基哌啶基))苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基樟脑酰亚
胺(87)

25 参照化合物(17)的合成方法, 化合物(81)(150mg, 0.3253 mmol)与樟脑酰亚胺(二
者的mol比1:1.2), 反应6h, 得白色晶体(39.8mg), 收率21.84%。

m. p. 78-80°C

FAB-MS: m/z 548.3 [M+H⁺]

IR(film) cm⁻¹: 2929, 1757, 1732, 1678, 1516, 1226, 1011, 928, 748, 700

30 ¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ : 7.293(m, 5H), 7.199(m, 5H), 7.093(d, 1H), 6.913

(m, 2H), 4.834(m, 1H), 4.308(dd, 1H), 3.971(t, 1H), 3.861(dd, 1H), 3.758(dd, 1H),
3.392(d, 2H), 2.759(d, 1H), 2.608(d, 4H), 2.232(d, 1H), 1.946(t, 2H), 1.764(m,
1H), 1.765-1.502(m, 5H), 1.207(s, 3H), 1.004(s, 3H), 0.977(s, 3H)

5 实施例 78

(R)-[N-3-(3'-氟-4'-(4''-苄基哌啶基))苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基丁二酰亚胺 (88)

参照化合物(21)的合成方法, 化合物(81)(150mg, 0.3253 mmol)与丁二酰亚胺
(mol 比 1:1), 反应 2h, 得到白色晶体 (37.6mg), 收率 24.90%。

10 m. p 217-219°C

FAB-MS: m/z 466.2 [M+H⁺]

IR(film)cm⁻¹:2918, 1743, 1705, 1518, 1327, 1230, 860, 820, 752, 700

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ :7.292(m, 5H), 7.178(m, 5H), 7.054(d, 1H), 6.914(m,
2H), 4.903(m, 1H), 4.018(dd, 2H), 3.757(m, 2H), 3.360(d, 2H), 2.774(s, 4H), 2.585(d, 4H),

15 1.765-1.499(m, 5H)

实施例 79

3-氟-4-哌啶基硝基苯 (89)

在 250ml 三口瓶中, 加入乙酸乙酯 (70ml)、哌啶 (6.71ml, 67.83mmol)、三乙胺
20 (12.56ml, 90.33mmol), 室温下磁搅拌, 加入 3, 4-二氟硝基苯 (5.0ml, 45.16 mmol),
反应 15 小时, 得无色油状物 (10.50g), 收率 100%。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ :7.979(dd, 1H), 7.897(dd, 1H), 6.898(t, 1H), 3.269 (t,
4H), 1.703(m, 6H)

25 实施例 80

3-氟-4-哌啶基苯胺 (90)

参照化合物(2)的合成方法, 回流活化 1h (使用还原铁粉 0.14mol), 缓慢滴加化
合物(89)(10.44g, 46.60mmol)的无水乙醇溶液, 加完后再反应约 20min, 得浅白色
固体, 直接用于下步反应。

30 ¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ :6.817(t, 1H), 6.397(m, 2H), 2.895(t, 4H), 1.723(m,

4H), 1.511 (m, 2H)

实施例 81

N-苄氧羰基-3-氟-4-哌啶基苯胺 (91)

5 在 250ml 四口瓶中, 加入 THF (100ml) 及化合物 (90), 0℃下加入碳酸氢钠 (5.0g, 59.52mmol), 机械搅拌, 加入氯甲酸苄酯 (7.56ml, 53.61mmol), 室温下搅拌过夜, 出现大量白色沉淀, 抽滤, 滤液用 THF 萃取 (200ml×3), 用饱和 NaCl 溶液洗涤 (100ml×3), 用无水 MgSO₄ 干燥, 蒸干, 用丙酮-水重结晶, 得到白色针状晶体 (12.00g), 收率 78.52%。

10 m. p. 116-118℃

FAB-MS: m/z 328.2 [M+H⁺] (100)

IR(film) cm⁻¹: 3303, 2933, 1701, 1589, 1537, 1518, 1419, 1038, 1254, 1227, 1126, 1066, 957, 816, 860, 686

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ : 7.357 (m, 5H), 6.920 (m, 3H), 6.553 (s, 1H), 5.184 (s, 2H),
15 2.954 (t, 4H), 1.728 (m, 4H), 1.551 (m, 2H)

实施例 82

(R)-[N-3-(3'-氟-4'-哌啶基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲醇 (92)

20 参照化合物 (4) 的合成方法, 加入化合物 (91) (3.28g, 10.0mmol), 滴入 1.6M 丁基锂正己烷溶液 (6.67ml, 10.0 mmol), -78℃, 搅拌 50min, 体系逐渐变绿色溶液, 加入 (R)-缩甘油丁酯 (1.50ml, 10.59mmol, 无水 THF 5ml), -78℃, 很快变为浅黄色澄清液, 反应 1h, 撤去丙酮浴, 升温至室温, 搅拌 16h, 出现少量沉淀。硅胶柱层析, 用乙酸乙酯-石油醚重结晶, 析出白色晶体 (0.4391g), 合并收率 14.53%。

m. p. 135-137℃

25 FAB-MS: m/z 295.2 [M⁺] (100)

IR(film) cm⁻¹: 3408, 2935, 1712, 1520, 1414, 1246, 1236, 881, 752, 611

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ : 7.426 (dd, 1H), 7.109 (dd, 1H), 6.966 (t, 1H), 4.724 (m, 1H), 3.957 (m, 3H), 3.766 (d, 1H), 2.987 (t, 4H), 1.730 (m, 4H), 1.566 (m, 2H)

30

实施例 83

(R)-[N-3-(3'-氟-4'-哌啶基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲醇甲磺酸酯 (93)

参照化合物 (5) 的合成方法, 加入化合物 (92) (0.4271g, 1.45mmol), 得到白色晶体 (0.5665g), 收率 104.8%。

5 m. p. 141-143°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ :7.460(m, 1H), 7.066(d, 2H), 4.920(m, 1H), 4.473(ddd, 2H), 4.122(t, 1H), 3.912(dd, 1H), 3.122(s, 3H), 3.037(t, 4H), 1.730-1.386(m, 6H)

实施例 84

10 (R)-[N-3-(3'-氟-4'-哌啶基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基邻苯二甲酰亚胺 (94)

参照化合物 (19) 的合成方法, 化合物 (93) (90mg, 0.242mmol) 与邻苯二甲酰亚胺钾盐 (mol 比 1:1.2), 反应 2h, 得到白色固体 (71.1mg), 收率 69.87%。

m. p 167-169°C

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ :7.895(m, 2H), 7.779(dd, 2H), 7.369(m, 1H), 7.105(m, 1H), 6.933(m, 1H), 4.967(m, 1H), 4.131(dd, 2H), 3.957(dd, 1H), 3.857(dd, 1H), 2.892(t, 4H), 1.740(m, 4H), 1.553(m, 2H)

实施例 85

(R)-[N-3-(3'-氟-4'-哌啶基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基-1,2,4-三氮唑 (95)

20 参照化合物 (15) 的合成方法, 加入化合物 (93) (100.0mg, 0.2688 mmol) 与 1,2,4-三氮唑 (二者的 mol 比 1:1), 反应 1h。用乙酸乙酯-石油醚重结晶, 得到白色晶体 (89.0g), 收率 95.96%。

m. p 136-138°C

FAB-MS: m/z 346.2 [M^+] (100)

25 IR(film) cm^{-1} : 3107, 2941, 1739, 1516, 1421, 1331, 1273, 1230, 1140, 864, 752, 685

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ :8.232(s, 1H), 7.955(s, 1H), 7.254(m, 1H), 6.990(m, 2H), 5.032(m, 1H), 4.551(d, 2H), 4.134(t, 1H), 3.995(m, 1H), 3.052(t, 4H), 1.778(m, 4H), 1.562(m, 2H)

实施例 86

(R)-[N-3-(3'-氟-4'-哌啶基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基樟脑酰亚胺 (96)

参照化合物(17)的合成方法, 化合物(93) (90mg, 0.2419mmol) 与樟脑酰亚胺 (mol 比 1:1.2), 反应 6h, 得白色晶体 (83.0mg), 收率 75.07%。

5 m. p. 159-161°C

FAB-MS: m/z 458.2 [M+H⁺] (100)

IR (film) cm⁻¹: 2941, 1745, 1682, 1516, 1417, 1213, 930, 862, 752

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ : 7.325 (dd, 1H), 7.083 (dd, 1H), 6.936 (t, 1H), 4.840 (m, 1H), 4.289 (dd, 1H), 4.010 (t, 1H), 3.870 (dd, 1H), 3.729 (dd, 1H), 2.979 (t, 4H),
10 2.787 (d, 1H), 2.240 (d, 1H), 1.937 (dt, 2H), 1.822 (m, 1H), 1.742 (m, 4H), 1.581 (m, 2H),
1.551 (s, 3H), 1.010 (s, 3H), 0.982 (s, 3H)

实施例 87

(R)-[N-3-(3'-氟-4'-哌啶基)苯基-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基丁二酰亚胺 (97)

15 参照化合物(21)的合成方法, 化合物(93) (100.3mg, 0.2696 mmol) 与丁二酰亚胺 (mol 比 1:1), 反应 1.5h, 得到白色晶体 (49.5mg), 收率 48.95%。

m. p 146-148°C

FAB-MS: m/z 376.2 [M+H⁺] (100)

IR (film) cm⁻¹: 2937, 1714, 1705, 1518, 1402, 1329, 1236, 1111, 858, 818, 652

20 ¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ : 7.424 (m, 1H), 7.026 (m, 2H), 4.937 (m, 1H), 4.043 (dd, 2H), 3.786 (m, 2H), 2.774 (s, 4H), 1.785 (t, 4H), 1.545 (m, 6H)

实验例

抑菌实验

25 1、实验样品

用本发明 3, 5-取代噁唑烷酮衍生物 8、12、15、17、21、30、31、32、33、41、52、53、54、55、63、64、65、66、74、75、76、77、85、86、87、88、95、96、97 作为实验样品。

30 用环丙沙星 (Ciprofloxacin, CIP)、舒他西林 (Sultamicillin, SUL) 和万古霉素 (Vancomycin, VCO) 作为对照样品。

试验用菌为：

- 金黄色葡萄球耐药菌 (Staphylococcus aureus MRSA) 20 株
 金黄色葡萄球敏感菌 (Staphylococcus aureus MSSA) 20 株
 苯唑西林耐药表皮葡萄球菌 (Streptococcus epidermidis Oxacillin resistant) 20 株
 5 苯唑西林敏感表皮葡萄球菌 (Streptococcus epidermidis Oxacillin susceptible) 20 株
 万古霉素耐药粪肠球菌 (Enterococcus faecium Vancomycin resistant) 10 株
 万古霉素敏感粪肠球菌 (Enterococcus faecium Vancomycin susceptible) 20 株
 青霉素耐药化脓链球菌 (Streptococcus pyogenes Penicillin resistant) 10 株
 青霉素敏感化脓链球菌 (Streptococcus pyogenes Penicillin susceptible) 10 株

10

2、实验方法

分别称取上述 32 个化合物 25.6mg，用少量 NaOH 助溶，再用蒸馏水补足至 5ml，充分混匀后，取出前管半量加等量蒸馏水对倍稀释成 16 个浓度，每个药浓度取 1ml 药液加 19ml Mueller - Hinton Agar 培养基混匀后，倒入平皿待冷却后即可。金黄色葡萄球菌、
 15 肠球菌实验用上述培养基，并且内含 5%羊血。

实验菌接种在普通营养肉汤中 (10ml/管)，化脓链球菌接种在含 2%灭活小牛血清中，将上述接种菌在 37℃下孵育 18 小时，次日稀释成 10^6 /cfu 作为实验用菌浓度，将菌加入微孔板中，用多点接种法种菌在不同浓度的药物平皿上，待干后，在 37℃下孵育，
 18 小时后观察结果。

20

3、实验结果：

本发明 3，5-取代噁唑烷酮衍生物抗菌的 MIC (μ g/ml) 结果如表 2 所示。

表 2

| Drug | MSSA | MRSA | S. epi. R(S) | S. pyo. R(S) | E. fae. R(S) |
|----------------------|------|------|--------------|--------------|--------------|
| 8 MIC ₅₀ | 0.5 | 1 | 0.5(0.25) | 0.062(0.016) | 1(0.5) |
| MIC ₉₀ | 1 | 2 | 1(0.5) | 0.25(0.031) | 1(0.5) |
| 12 MIC ₅₀ | 16 | 32 | 4(0.25) | 32(16) | 32(8) |
| MIC ₉₀ | 32 | 64 | 16(1) | 4(16) | 64(16) |
| 15 MIC ₅₀ | 2 | 4 | 2(0.062) | 2(0.5) | 4(1) |
| MIC ₉₀ | 8 | 64 | 4(2) | 2(1) | 8(2) |
| 17 MIC ₅₀ | 16 | 16 | 32(0.125) | 8(0.062) | 4(<0.008) |
| MIC ₉₀ | 16 | 256 | 128(1) | 16(0.25) | 8(0.062) |
| 21 MIC ₅₀ | >256 | >256 | 0.5(0.25) | 32(0.125) | 32(4) |

| | | | | | | |
|----|-------------------|--------|--------|----------------|-----------------|---------------|
| | MIC ₉₀ | >256 | >256 | 1(1) | 128(1) | 64(16) |
| 30 | MIC ₅₀ | <0.008 | <0.008 | 4(0.5) | <0.008(<0.008) | 16(8) |
| | MIC ₉₀ | <0.008 | 1 | 8(2) | <0.016 (<0.008) | 16(16) |
| 31 | MIC ₅₀ | <0.008 | <0.008 | 256(4) | 0.008(<0.008) | >256(>256) |
| | MIC ₉₀ | <0.008 | <0.008 | 256(16) | <0.008(<0.008) | >256 (>256) |
| 32 | MIC ₅₀ | 256 | 256 | 64(2) | <0.008(<0.008) | 128(32) |
| | MIC ₉₀ | >256 | >256 | 256(8) | <0.008(<0.008) | 256(64) |
| 33 | MIC ₅₀ | 32 | 32 | 32(1) | 32(16) | 256(32) |
| | MIC ₉₀ | 64 | 64 | 64(4) | 64(32) | 256(64) |
| 41 | MIC ₅₀ | 1 | 1 | 0.062(0.031) | 1(0.5) | 0.25(0.062) |
| | MIC ₉₀ | 1 | 1 | 1(0.125) | 1(1) | 1(0.25) |
| 52 | MIC ₅₀ | 16 | 32 | 1(0.031) | 8(0.031) | 8(1) |
| | MIC ₉₀ | 64 | 64 | 2(0.5) | 8(4) | 16(1) |
| 53 | MIC ₅₀ | >256 | >256 | 32(0.5) | 0.016(<0.008) | 256(128) |
| | MIC ₉₀ | >256 | >256 | 128(4) | 0.125(<0.008) | >256(128) |
| 54 | MIC ₅₀ | <0.008 | <0.008 | 4(0.5) | 8(0.031) | 64(8) |
| | MIC ₉₀ | <0.008 | 0.016 | 8(2) | 8(4) | 128(16) |
| 55 | MIC ₅₀ | <0.008 | <0.008 | <0.008(<0.008) | 4(1) | 0.25(0.016) |
| | MIC ₉₀ | <0.008 | <0.008 | 0.25 (<0.008) | 8(2) | 0.5(0.062) |
| 63 | MIC ₅₀ | 0.016 | 0.016 | 0.031(0.016) | 0.031(0.016) | 0.062(0.031) |
| | MIC ₉₀ | 0.5 | 0.5 | 0.125(0.031) | 0.062(0.031) | 0.125(0.062) |
| 64 | MIC ₅₀ | >256 | >256 | >256(16) | >256(>256) | 256(128) |
| | MIC ₉₀ | >256 | >256 | >256(32) | 256(128) | >256(128) |
| 65 | MIC ₅₀ | <0.008 | <0.008 | 2(1) | <0.008(<0.008) | >256(256) |
| | MIC ₉₀ | <0.008 | <0.008 | 8(4) | <0.008(<0.008) | >256(>256) |
| 66 | MIC ₅₀ | 64 | 128 | 64(16) | <0.008(<0.008) | 256(0.5) |
| | MIC ₉₀ | 128 | 256 | 128(32) | 0.016(<0.008) | >256(8) |
| 74 | MIC ₅₀ | 1 | 1 | 0.5(0.25) | <0.008(<0.008) | 2(1) |
| | MIC ₉₀ | 2 | 4 | 1(0.5) | <0.008(<0.008) | 4(2) |
| 75 | MIC ₅₀ | 32 | 32 | 1(0.5) | 16(0.062) | 256(32) |
| | MIC ₉₀ | 32 | 32 | 8(1) | 32(4) | >256(32) |
| 76 | MIC ₅₀ | <0.008 | <0.008 | (0.016) | 0.062(0.008) | 0.016(<0.008) |
| | MIC ₉₀ | <0.008 | <0.008 | (0.125) | 16(0.016) | 0.062(<0.008) |
| 77 | MIC ₅₀ | 32 | 32 | 4(1) | 64(32) | 64(8) |
| | MIC ₉₀ | 64 | 128 | 8(2) | 64(32) | 64(16) |
| 85 | MIC ₅₀ | 8 | 64 | 8(0.5) | 16(4) | 32(2) |
| | MIC ₉₀ | 16 | 128 | 32(1) | 32(8) | 128(8) |
| 86 | MIC ₅₀ | <0.008 | 1 | 256(1) | 32(16) | >256(>256) |
| | MIC ₉₀ | 0.5 | 32 | >256(64) | 256(32) | >256(>256) |
| 87 | MIC ₅₀ | <0.008 | <0.008 | 64(8) | 32(32) | 256(128) |
| | MIC ₉₀ | <0.008 | 32 | 256(128) | 128(32) | 256(256) |
| 88 | MIC ₅₀ | 256 | 256 | 32(16) | 64(32) | 128(128) |
| | MIC ₉₀ | >256 | >256 | 128(32) | 64(64) | >256(128) |
| 95 | MIC ₅₀ | 16 | 32 | 4(0.5) | 16(4) | 16(4) |
| | MIC ₉₀ | 32 | 32 | 16(2) | 32(16) | 32(8) |

| | | | | | | |
|-----|-------------------|--------|--------|-----------|----------------|----------|
| 96 | MIC ₅₀ | <0.008 | <0.008 | 16(2) | <0.008(<0.008) | 32(16) |
| | MIC ₉₀ | <0.008 | 0.5 | 32(4) | <0.008(<0.008) | 64(32) |
| 97 | MIC ₅₀ | <0.008 | 0.125 | 1(0.125) | 4(1) | 8(1) |
| | MIC ₉₀ | 2 | 64 | 4(<0.008) | 8(2) | 16(4) |
| CIP | MIC ₅₀ | 0.5 | 16 | 2(0.25) | 0.5(0.5) | 32(8) |
| | MIC ₉₀ | 4 | 64 | 16(0.125) | 0.5(0.5) | 32(16) |
| SUL | MIC ₅₀ | 0.25 | 8 | 1(0.062) | 0.25(0.016) | 8(0.062) |
| | MIC ₉₀ | 0.5 | 32 | 16(0.125) | 0.5(0.031) | 32(2) |
| VCO | MIC ₅₀ | 0.25 | 1 | 1(1) | 1(0.25) | 1(0.25) |
| | MIC ₉₀ | 1 | 2 | 2(1) | 2(0.5) | 2(0.5) |

由上表可以看出，本发明的 3, 5-取代噁唑烷酮衍生物的体外抗菌活性实验结果表明，多数化合物具有强效抗菌活性，尤其是化合物 41、55、63、74、76 对四种试验菌均有很强的抗菌活性，比较 MIC₉₀ 值，对四种耐药菌优于万古霉素 2-250 倍，优于舒他西林 2-8000 倍，优于环丙沙星 32-8000 倍。

另外，化合物 30、31、65、96 对金葡菌和化脓链球菌（耐药）有很强的抗菌活性，优于万古霉素 2-250 倍，优于舒他西林 4-2000 倍，优于环丙沙星 32-2000 倍。并且化合物 95 对四种试验菌也分别具有中度抗菌作用。

4、与利奈唑酮的对比结果

10 由表 2 可以看出，对于革兰氏阳性菌，本发明化合物与利奈唑酮（化合物 8）比较，具有更好地抑菌活性。