

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200510015288.0

[51] Int. Cl.

C07D 263/20 (2006.01)

C07D 413/10 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

A61K 31/541 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 4 月 26 日

[11] 公开号 CN 1763018A

[51] Int. Cl. (续)

A61P 31/04 (2006.01)

[22] 申请日 2005.9.30

[21] 申请号 200510015288.0

[71] 申请人 天津药物研究院

地址 300193 天津市南开区鞍山西道 308 号

[72] 发明人 刘登科 徐为人 黄长江 任 戎
张士俊 吴 楠 刘 默 闫芳芳
王平保

[74] 专利代理机构 天津市杰盈专利代理有限公司
代理人 朱红星

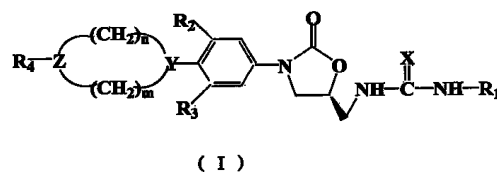
权利要求书 3 页 说明书 19 页

[54] 发明名称

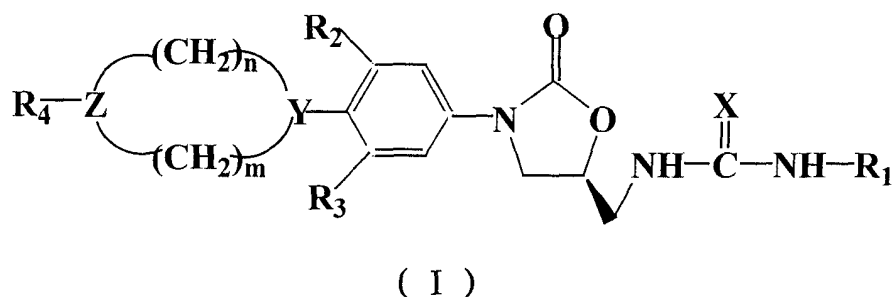
噁唑烷酮类化合物

[57] 摘要

具有式(I)结构的化合物或其药学上可接受的盐, 它们作为药物, 特别是作为抗菌药物的用途。



1、具有式 (I) 结构的化合物或其药学上可接受的盐:

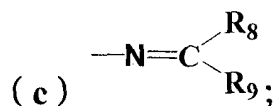


其中 R_1 :

(a) 氨基 (当 X 为 NH 时);

(b) $-\text{NH}-R_5$;

其中 R_5 为 C_1 - C_8 烷基, 该烷基可任意地被下列一个或多个基团所取代: 氟, 氯, 羟基, 腈基, 羧基, 氨基, 硝基, C_1 - C_8 烷氧基, C_1 - C_8 酰基, 苯基, 取代苯基, 被硫、氧、氮杂原子取代的五元、六元杂环; $-\text{CO}-R_6$ 或 $-\text{SO}_2-R_7$, 其中 R_6 , R_7 为 C_1 - C_8 烷基或被氟, 氯, 羟基, 腈基取代的 C_1 - C_8 烷基; 被氯, 氟, C_1 - C_6 烷基, C_1 - C_8 烷氧基, 羟基, 腈基, 羧基, 氨基, 硝基单、双或多取代芳基;



其中 R_8 , R_9 同时或分别为氢, C_1 - C_8 烷基, 该烷基可任意被下列一个或多个基团取代: 氟, 氯, 羟基, C_1 - C_8 烷氧基, 氨基, C_1 - C_8

烷基, C_1-C_8 二烷基氨基; 当 R_9 为 H, 则 R_8 为芳基时, 该芳基可以被下列一个或多个基团所取代: C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, 氟, 氯, 腈基, 羧基, 氨基, 羟基; 若为杂环芳基, 可以是含硫、氧、氮的五环、六环杂环芳基;

(d) $-N=R_{10}$;

其中 R_{10} 为 C_3-C_6 环烷基或被 C_1-C_3 烷基, 被羟基、氟、氯取代的 C_3-C_6 环烷基, 含有被硫、氧、氮杂原子取代的三元环、四元环、五元环、六元环, 该环状结构可以被下列一个或多个基团取代: 羟基, 氟, 氯, C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 烷氧基及被氟, 氯取代的 C_1-C_4 烷基和 C_1-C_4 烷氧基, 苯基, 氟、氯、甲基、氟代甲基、甲氧基, 单或双取代的苯基;

R_2, R_3 : 同时或分别为氢, 氟, 氯, 硝基, C_1-C_8 直链或支链烷基, 该烷基可以任意地被下列一个或多个基团所取代: 氟, 氯, 羟基, 羟甲基, 腈基, C_1-C_6 烷氧基;

R_4 : 可以为 C_1-C_8 烷基, 该烷基可任意地被下列一个或多个基团所取代: 氟, 氯, 羟基, 腈基, 羧基, 氨基, 硝基, C_1-C_8 烷氧基, C_1-C_8 酰基, 苯基, 取代苯基, 被硫、氧、氮杂原子取代的五元、六元杂环; $-CO-R_{11}$ 或 $-SO_2-R_{12}$, 其中 R_{11}, R_{12} 为 C_1-C_8 烷基或被氟, 氯, 羟基, 腈基取代的 C_1-C_8 烷基; 被氟, 氯, C_1-C_6 烷基, C_1-C_8 烷氧基, 羟基, 腈基, 羧基, 氨基, 硝基单、双或多取代芳基;

X: NH, S;

Y: CH, N;

Z: CH, N, O, S, 其中为 O, S 时, R_4 不存在;

m, n=1~3。

2、如权利要求 1 所述的式 I 化合物, 其中 R_2 为氢或氟时, R_3 为氟或氢。

3、如权利要求 1 所述的式 I 化合物, 其中当 m 为 1~3 时, n 为 3~1。

4、如权利要求 1 所述的式 I 化合物, 其中药学上可接受的盐系指本发明化合物与酸成盐, 包括无机酸和有机酸; 与碱成盐, 碱为碱金属的氢氧化物。

5、一种药物组合物, 它含有权利要求 1 所定义的式 I 化合物以及药学上可接受的一种或多种赋形剂。

6、权利要求 1 所述的式 I 化合物, 在制备用于治疗敏感细菌感染病人的药物方面的应用。

噁唑烷酮类化合物

技术领域

本发明属于医药技术领域，更确切地说，是涉及一类具有抗菌作用的化合物及其作为抗菌药物的用途。

背景技术

近年来，各类抗生素与抗菌剂的耐药菌发展迅速，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，给临床治疗造成了困难，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。目前，一致认为主要有四种作用机制，分别是：产生抗生素酶，灭活抗菌素；作用靶位变异，不应答抗菌药物；改变膜外通透性，阻断药物进入；增强外排，加速泵出进入体内的药物。由于现有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。

噁唑烷酮类抗菌剂为化学全合成的抗菌剂，用于治疗耐多种药物的革兰氏阳性菌和结核杆菌感染显示出极好的前景，目前已经成为一类新型抗菌剂。

噁唑烷酮类化合物已见于下列文献：

EP311090 公开了具有抗菌作用的 N-芳基噁唑烷酮类化合

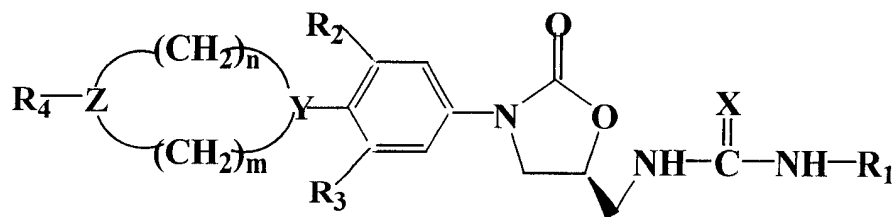
物；EP609905 公开了 3-(氮取代的)苯基-5- β -酰氨基甲基噁唑烷-2-酮类化合物；CN1121919A 公开了五元杂芳基噁唑烷酮；WO93/23384 公开了含有取代的二嗪(哌嗪)部分的噁唑烷酮和它们作为抗微生物剂的用途。WO93/09103 公开了用作抗微生物剂的取代芳基和杂芳基-苯基-噁唑烷酮。WO90/02744 公开了用作抗微生物剂的 5'-二氢吡啶基-5 β -酰氨基甲基噁唑烷酮, 3-(稠环取代的)苯基-5 β -酰氨基甲基噁唑烷酮, 和 3-(氮取代的)-苯基-5 β -酰氨基甲基噁唑烷酮。EP352781 公开了苯基和吡啶基取代的苯基噁唑烷酮。EP316594 公开了 3-取代的苯乙烯基噁唑烷酮。EP312000 公开了苯基甲基取代的苯基噁唑烷酮。

其它参考文献公开了各种各样的噁唑烷酮类化合物, 包括: J.Med.Chem.,32, 1673-81(198); J.Med.Chem.,33,2569-78(1990); Tetrahedron,45,1323-26(1989); J.Med.Chem.,35,1156(1992) ; US4,801,600 ; US4,128,654 ; US4,250,318 ; US5,164,510 ; US5,523,403 ; US5,736,545 ; US5,981,528 ; US6,239,152B₁ ; EP0657440 ; EP0694544 ; EP0738726 ; WO94/01110 ; WO95/07271; WO97/14690; WO97/37980; WO98/01447。

发明内容

本发明公开了新型噁唑烷酮衍生物及其药学上可接受的盐, 以及它们作为药物的应用, 特别是作为抗菌药物的应用。

本发明涉及通式(I)结构的化合物及其药学上可接受的盐。



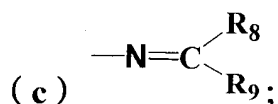
(I)

R_1 :

(a) 氨基 (当 X 为 NH 时);

(b) $-NH-R_5$;

其中 R_5 为 C_1-C_8 烷基, 该烷基可任意地被下列一个或多个基团所取代: 氟, 氯, 羟基, 腈基, 羧基, 氨基, 硝基, C_1-C_8 烷氧基, C_1-C_8 酰基, 苯基, 取代苯基, 被硫、氧、氮杂原子取代的五元、六元杂环; $-CO-R_6$ 或 $-SO_2-R_7$, 其中 R_6, R_7 为 C_1-C_8 烷基或被氟, 氯, 羟基, 腈基取代的 C_1-C_8 烷基; 被氟, 氯, C_1-C_6 烷基, C_1-C_8 烷氧基, 羟基, 腈基, 羧基, 氨基, 硝基单、双或多取代芳基。



其中 R_8, R_9 同时或分别为氢, C_1-C_8 烷基, 该烷基可任意被下列一个或多个基团取代: 氟, 氯, 羟基, C_1-C_8 烷氧基, 氨基, C_1-C_8 烷氨基, C_1-C_8 二烷基氨基。当 R_9 为 H, 则 R_8 为芳基时, 该芳基可以被下列一个或多个基团所取代: C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 烷氧基, 氟, 氯, 腈基, 羧基, 氨基, 羟基; 若为杂环芳基, 可以是含硫、氧、氮的五环、六环杂环芳基。

(d) $-N=R_{10}$;

其中 R_{10} 为 C_3-C_6 环烷基或被 C_1-C_3 烷基, 被羟基、氟、氯取代

的 C₃-C₆ 环烷基, 含有被硫、氧、氮杂原子取代的三元环、四元环、五元环、六元环, 该环状结构可以被下列一个或多个基团取代: 羟基, 氟, 氯, C₁-C₄ 烷基, C₁-C₄ 烷氧基及被氟, 氯取代的 C₁-C₄ 烷基和 C₁-C₄ 烷氧基, 苯基, 氟、氯、甲基、氟代甲基、甲氧基, 单或双取代的苯基。

R₂, R₃: 同时或分别为氢, 氟, 氯, 硝基, C₁-C₈ 直链或支链烷基, 该烷基可以任意地被下列一个或多个基团所取代: 氟, 氯, 羟基, 羟甲基, 腈基, C₁-C₆ 烷氧基。

R₄: 可以为 C₁-C₈ 烷基, 该烷基可任意地被下列一个或多个基团所取代: 氟, 氯, 羟基, 腈基, 羧基, 氨基, 硝基, C₁-C₈ 烷氧基, C₁-C₈ 酰基, 苯基, 取代苯基, 被硫、氧、氮杂原子取代的五元、六元杂环; -CO-R₁₁ 或 -SO₂-R₁₂, 其中 R₁₁, R₁₂ 为 C₁-C₈ 烷基或被氟, 氯, 羟基, 腈基取代的 C₁-C₈ 烷基; 被氟, 氯, C₁-C₆ 烷基, C₁-C₈ 烷氧基, 羟基, 腈基, 羧基, 氨基, 硝基单、双或多取代芳基。

X: NH, S。

Y: CH, N。

Z: CH, N, O, S, 其中为 O, S 时, R₄ 不存在。

m, n: 1~3。

本发明所述的 C₁-C₈ 直链或支链烷基包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基等等。

所述的 C₁-C₃ 烷基或氟、氯取代 C₁-C₃ 烷基, 可以是甲基、乙基、丙基、氯乙基、氟乙基; C₁-C₃ 烷氧基或氟、氯单或双取代的 C₁-C₃ 烷

氧基；C₁-C₈烷氧基可以是甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、异丁氧基、氯乙氧基、氯丙氧基、1,1-二氯丙氧基、1-氟-2-氯丙氧基等等。

所述的C₁-C₈烷基，C₁-C₈取代烷基，C₁-C₈二烷基氨基，C₁-C₈取代二烷基氨基可以是乙氨基、丙氨基、羟乙氨基、二羟乙氨基等等。

所述的C₂-C₈烷酰基如乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基等等。

所述的C₃-C₆环烷基可以是环丙基、环丁基、环戊基、环己基等等。

所述取代的杂原子的三元环、四元环、五元环、六元环，杂原子选自O、S、N，可以是N-甲基哌啶-4-基、N-乙基哌啶-4-基、N-异丙基哌啶-4-基、2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基、四氢噻吩-3-基、四氢呋喃-4-基、四氢噻喃-4-基等等。

较可取的化合物及其代码为：

L1: (S)-N-[[3-[3-氟-4-吗啉基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基-N'-氨基胍氢碘酸盐

L2: (S)-N-[[3-[3-氟-4-吗啉基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基-N'-环己叉基氨基胍

L3: (S)-N-[[3-[3-氟-4-吗啉基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基-N'-[(4-异丙基)苯甲叉]氨基胍

L4: (S)-N-[[3-[3-氟-4-吗啉基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基-N'-[(2-甲基-2-苯基)乙叉]氨基胍

L5: (S)-N-[[3-[3-氟-4-吗啉基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基-N'-[2-苯并环己叉]氨基胍

L6: (S)-N-[[3-[3-氟-4-吗啉基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基

-N'-[(5-甲基)噻吩甲叉]氨基胍

L7: (S)-N-[[3-[3-氟-4-吗啉基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基

-N'-[(4-羟基)苯甲叉]氨基胍

L8: (S)-N-[[3-[3-氟-4-吗啉基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基

-N'-[4-氯苯甲叉]氨基胍

L9: (S)-N-[[3-[3-氟-4-吗啉基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基

-N'-[2-苯并环己叉]氨基硫脲

L10: (S)-N-[[3-[3-氟-4-哌啶基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基

-N'-环己叉基氨基胍

L11: (S)-N-[[3-[3-氟-4-哌啶基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基

-N'-[2-苯并环己叉]氨基胍

L12: (S)-N-[[3-[3-氟-4-哌啶基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基

-N'-[(5-甲基)噻吩甲叉]氨基胍

L13: (S)-N-[[3-[3-氟-4-哌啶基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基

-N'-[(4-羟基)苯甲叉]氨基胍

L14: 实施例 14 (S)-N-[[3-[3-氟-4-哌啶基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基)-N'-[呋喃甲叉]氨基胍

本发明的具有式 I 结构的化合物或其药学上可接受的盐系指：本发明化合物与无机酸、有机酸成盐，特别优选的盐是：盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐、乳酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐、马来酸盐、苯甲酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、牛磺酸盐等等。作为所述

的盐，它们还可以是与常规碱形成的盐，例如碱金属盐。

本发明化合物的药物组合物制备如下：使用标准和常规的技术，使本发明化合物与制剂学上可接受的固体或液体载体结合，以及使之任意地与制剂学上可接受的辅助剂和赋形剂结合制备成微粒或微球。固体剂型包括片剂、分散颗粒、胶囊、缓释片、缓释微丸等等。固体载体可以是至少一种物质，其可以充当稀释剂、香味剂、增溶剂、润滑剂、悬浮剂、粘合剂、崩解剂以及包裹剂。惰性固体载体包括磷酸镁、硬脂酸镁、滑粉糖、乳糖、果胶、丙二醇、聚山梨酯 80、糊精、淀粉、明胶、纤维素类物质例如甲基纤维素、微晶纤维素、低熔点石蜡、聚乙二醇、甘露醇、可可脂等。液体剂型包括溶剂、悬浮液例如注射剂、粉剂等等。

药物组合物以及单元剂型中含有的活性成份（本发明化合物）的量可以根据患者的病情、医生诊断的情况特定的加以应用，所用的化合物的量或浓度在一个较宽的范围内调节，通常，活性化合物的量范围为组合物的 0.5% ~ 90%（重量）。另一优选的范围为 0.5%-70%。

下面通过抑菌实验进一步说明本发明化合物对细菌的抑制作用。

1、实验材料

（1）培养基：微生物鉴定培养基 PH 7.9 ± 0.1 北京三药科技开发公司 批号：020425

（2）菌种：短小芽孢杆菌 CMCC 63202,表皮葡萄球菌 CMCC 26069,绿脓假单胞菌 CMCC10211 ,肺炎克雷伯杆菌 CMCC 46117,大肠埃希氏菌 CMCC 44113, 以上菌种均购于中国药品生物制品检

定所。

2、实验方法

(1) 样品及代码:

样品: L1、L2、L3、L4、L5、L6、L7、L8、L9、L10、L11、L12、L13、L14。

配制方法: 分别称取约 2mg 上述各样品, 于 50ml 容量瓶中, 用少量的 DMF 溶解后, 用蒸馏水加至刻度, 浓度为 $10\ \mu\text{mol/L}$, 过滤除菌, 用 2ml 的离心管分装。

(2) 培养皿的制备:

一定量灭菌后的微生物鉴定培养基 I (使培养基厚度为 3mm), 冷至 $48-50^{\circ}\text{C}$, 分别加入适量的菌液(菌浓度为 0.1%), 倒入调好水平的培养皿中, 小心赶走气泡, 培养基凝固后, 在需要放牛津杯的位置做好标记, 备用。

(3) 样品的测定

在培养皿上间隔 2.5-3cm 放置牛津杯, 注意与标记位置对应, 用微量加样器取各样品 $50\ \mu\text{l}$ 加样, 做 2-3 个复管, 做好加样记录, 放置在 37°C CO_2 培养箱中培养 16-18h 后, 用游标卡尺测量抑菌圈直径。

3、实验结果:

结果表明, 化合物对表皮葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌等有抑菌作用, 对大肠杆菌、绿脓杆菌等未见抑菌作用, 提示本类结构的化合物具有抗 G^{+} 菌的作用。

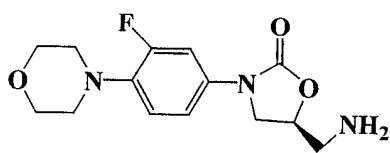
	表皮葡萄 球菌	金黄色葡萄 球菌	肺炎链球菌	大肠杆菌	绿脓杆菌
L1:	-	-	-	-	-
L2:	+	+	-	-	-
L3:	+	+	+	-	-
L4:	+	+	+	-	-
L5:	+	+	+	-	-
L6:	+	+	+	-	-
L7:	-	-	-	-	-
L8:	+	+	+	-	-
L9:	+	+	+	-	-
L10	+	+	-	-	-
L11	+	+	-	-	-
L12	+	+	+	-	-
L13	+	+	+	-	-
L14	-	-	-	-	-

+: 有抑菌作用 ; -: 未见有抑菌作用

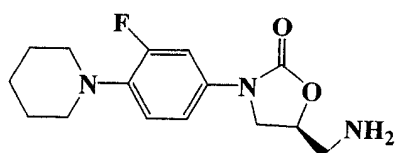
具体实施方式:

下面结合实施例对本发明做进一步的说明, 实施例仅为解释性的, 决不意味着它以任何方式限制本发明的范围, 发明的化合物经高效液相色谱 (HPLC), 薄层色谱 (TLC), 熔点 (m.p.) 进行检测, 随后可以采用核磁共振 (^1H NMR/ ^{13}C NMR) 等更进一步确证其结构。

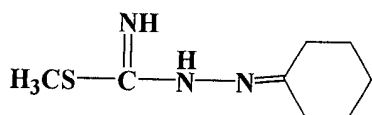
实验中所需要的中间体:



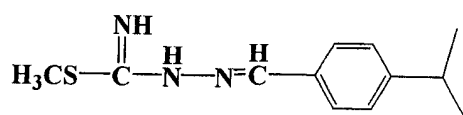
氨基物1



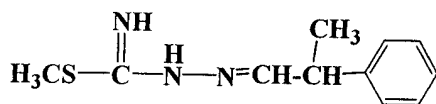
氨基物2



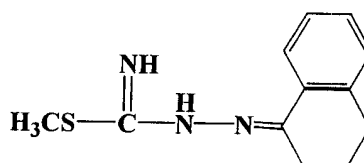
中间体1



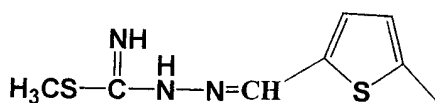
中间体2



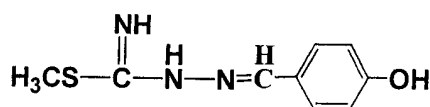
中间体3



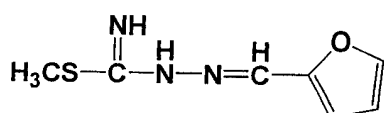
中间体4



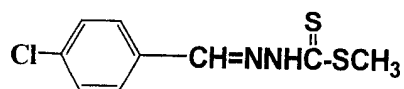
中间体5



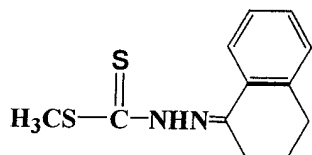
中间体6



中间体7



中间体8



中间体9

氨基物1的制备参考 Journal of Medicinal Chemistry.

1996.39(3):673~378.提供的方法,氨基物 2 也可按上述方法制备,这是熟悉本专业的人士所明了的。

氨基物 1: $R_f = 0.38$ (展开剂: 无水乙醇:三乙胺=30:1); HPLC 99.5%; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400Hz): δ 7.468 (dd,1H,Ar-H), 7.147 (m,1H,Ar-H), 6.924 (t,1H,Ar-H), 4.655 (m,1H,O-CH), 4.003 (t,1H), 3.853 (m,4H, CH_2OCH_2), 3.814 (t,1H), 3.120 (dd,1H), 3.047 (t,4H, CH_2NCH_2), 2.981 (dd,1H), 2.210 (s,2H, NH_2).

氨基物 2: $R_f = 0.23$ (展开剂: 无水乙醇:三乙胺=30:1); HPLC 99.2%; $^1\text{H NMR}$ (DMSO , 400Hz): δ 7.173 (dd,1H,Ar-H), 7.173 (dd,1H,Ar-H), 7.028 (t,1H,Ar-H), 4.573 (m,1H,O-CH), 4.003 (t,1H,CH-N), 3.806 (t,1H,CH-N), 2.899 (m,4H, $\text{CH}_2\text{O-CH}_2$), 2.841 (m,2H,N- CH_2), 2.746 (m,2H, NH_2), 1.631 (m,4H,- CH_2CH_2 -), 1.513 (m,2H,- CH_2 -).

中间体 1~7 按下列通法制备:

等摩尔氨基脒与碘甲烷于无水甲醇中回流反应 4 小时,反应毕,冷却。析出白色固体,过滤,无水甲醇洗,得 S-甲基氨基异硫脒。m.p.133.5~134.4℃。

S-甲基氨基异硫脒在甲醇中与等摩尔的环己酮、4-异丙基苯甲醛、2-甲基苯乙醛、2-苯并环己酮、5-甲基噻吩甲醛、对羟基苯甲醛、呋喃甲醛反应,制得相应中间体 1、中间体 2、中间体 3、中间体 4、中间体 5、中间体 6、中间体 7。

中间体 8、中间体 9 可按下列方法制备:

等摩尔的水合肼 (80%)、二硫化碳、氢氧化钾 (溶于 4 倍

量的水中)加入异丙醇中,于 5~10℃反应 4 小时。然后滴加等摩尔的碘甲烷,约 30 分钟加完,继续保温反应 3 小时后放置 4 小时。过滤即得胍基二硫代甲酸甲酯。m.p.82.0~82.4℃。

上述胍基二硫代甲酸甲酯于无水乙醇中在 40~50℃分别与等摩尔的对氯苯甲醛、 α -苯并环己酮反应,制得相应中间体 8、中间体 9。

中间体	熔点 (℃)	R _f	
中间体 1	76.5~77.5	0.83	(无水乙醇)
中间体 2	80.1~80.7	0.59 (石油醚/乙酸乙酯 = 2:1)	
中间体 3	72.5~73.9	0.82	(乙酸乙酯)
中间体 4	192.1~193.2	0.79 (石油醚/乙酸乙酯 = 1:3)	
中间体 5	158.0~159.7	0.65 (石油醚/乙酸乙酯 = 1:1)	
中间体 6	未测	0.58 (石油醚/乙酸乙酯 = 1:1)	
中间体 7	未测	0.53 (石油醚/乙酸乙酯 = 1:1)	
中间体 8	176.8~178.3	0.31 (石油醚/乙酸乙酯 = 5:1)	
中间体 9	146.1~147.3	未测	

实施例 1

(S)-N-[[3-[3-氟-4-吗啉基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基-N'-氨基胍氢碘酸盐 (L1)

将 1g (S)-N-[[3-[3-氟-4-吗啉基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基胺(氨基物 1)和 0.8g S-甲基氨基异硫脲氢碘酸盐投入到 10ml 无水乙醇中于 40℃反应 5~6h 后升温至回流,保温反应 2~3h,趁热过滤,

干燥，得白色固体，m.p.208.2~209.4℃。

实施例 2

(S)-N-[[3-[3-氟-4-吗啉基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基-N'-环己叉基氨基胍 (L2)

将 5g 中间体 1 和 2.5g 氨基物 1 投入到 50ml 无水乙醇中，氮气保护，升温至回流反应 3h，加入另外 2.5g 氨基物，回流反应 21h，减压蒸尽溶剂，硅胶柱层析（流动相：无水乙醇：三乙胺 = 30:1），得固体，干燥，m.p.144.4~145.7℃，TLC 层析（展开剂：无水乙醇：三乙胺=30:1），产物点 R_f 值 0.38。

成柠檬酸盐：取上述产物 1.5g，溶于 45ml 无水乙醇，加热至回流，加入等摩尔柠檬酸，保温反应 30min。降至室温，放置 12 小时。析出白色固体，过滤。所得固体经干燥即得其柠檬酸盐，m.p.206~207.6℃。

实施例 3

(S)-N-[[3-[3-氟-4-吗啉基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基-N'-[(4-异丙基)苯甲叉]氨基胍 (L3)

将 1.2g 中间体 2 和 0.5g 氨基物 1 投入到 10ml 无水乙醇中，氮气保护，升温至回流反应 3h，加入另外 0.5g 氨基物，回流反应 2~3h，减压蒸尽溶剂，硅胶柱层析（流动相：无水乙醇：三乙胺 = 30:1），得少量固体，干燥，m.p.119.0~120.0℃，TLC 层析（展开剂：无水乙醇：三乙胺=30:1），产物点 R_f 值 0.48。

实施例 4

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

-N'-[(2-甲基-2-苯基)乙叉]氨基胍 (L4)

将 1.0g 中间体 3 和 0.5g 氨基物 1 投入到 10ml 无水乙醇中，氮气保护，升温至回流反应 3h，加入另外 0.4g 氨基物，回流反应 12h，减压蒸尽溶剂，硅胶柱层析（流动相：无水乙醇：三乙胺 = 30:1），得固体，干燥，m.p.65~85℃，TLC 层析（展开剂：无水乙醇：三乙胺 = 30:1），产物点 R_f 值 0.48。

实施例 5

(S)-N-[[3-[3-氟-4-吗啉基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基-N'-[2-苯并环己叉]氨基胍 (L5)

将 1.2g 中间体 4 和 1.0g 氨基物 1 投入到 50ml 无水乙醇中，氮气保护，回流反应 12h，减压蒸尽溶剂，硅胶柱层析（流动相：无水乙醇：三乙胺 = 30:1），得固体，干燥，m.p.182.0~182.5℃，TLC 层析（展开剂：无水乙醇：三乙胺 = 30:1），产物点 R_f 值 0.44。

实施例 6

(S)-N-[[3-[3-氟-4-吗啉基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基-N'-[(5-甲基)噻吩甲叉]氨基胍 (L6)

将 1.2g 中间体 5 和 1.1g 氨基物 1 投入到 50ml 无水乙醇中，氮气保护，回流反应 17h，减压蒸尽溶剂，硅胶柱层析（流动相：无水乙醇：三乙胺 = 30:1），得固体，干燥，m.p.161.3~161.7℃，TLC 层析（展开剂：无水乙醇：三乙胺 = 30:1），产物点 R_f 值 0.51。

实施例 7

(S)-N-[[3-[3-氟-4-吗啉基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基-N'-[(4-羟基)苯甲叉]氨基胍 (L7)

将 4g 中间体 6 和 5g 氨基物 1 投入到 50ml 无水乙醇中，氮气保

护，回流反应 17h，减压蒸尽溶剂，硅胶柱层析（流动相：无水乙醇：三乙胺 = 30:1），得固体，干燥，m.p.182.4~182.9℃，TLC 层析（展开剂：无水乙醇：三乙胺=30:1），产物点 R_f 值 0.30。

成钠盐：取上述产物 2g，溶于 60ml 甲醇中，冰水冷却至 10~15℃，搅拌下滴加 30% 的氢氧化钠水溶液，至 PH10 减压蒸尽溶剂，加入 35ml 无水乙醇/水（6/4，V/V）混合溶液，加热至回流，趁热过滤，滤液室内放置。过滤，得白色固体，干燥即得其钠盐，m.p.>230℃。

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-N'-[4-氯苯甲叉]氨基脒 (L8)

将 1g 中间体 8 和 1.3g 氨基物 1 投入到 20ml 无水乙醇中，氮气保护，回流反应 17h，减压蒸尽溶剂，硅胶柱层析（流动相：乙酸乙酯：石油醚：三乙胺 = 1:1:0.05），得固体，干燥，m.p.187.3~188.2℃，TCL 层析（展开剂：乙酸乙酯：石油醚：三乙胺 = 1:1:0.05），产物点 R_f 值 0.76。

实施例 9

(S)-N-[[3-[3-氟-4-吗啉基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基-N'-[2-苯并环己叉]氨基硫脒 (L9)

将 1.5g 中间体 9 和 1.0g 氨基物 1 投入到 25ml 无水乙醇中，氮气保护，回流反应 17h，减压蒸尽溶剂，硅胶柱层析（流动相：乙酸乙酯：石油醚：三乙胺 = 4:3:0.05），得固体，干燥，m.p.153.3~154.8℃，TLC 层析（展开剂：乙酸乙酯：石油醚：三乙胺 1:1:0.05），产物点 R_f 值 0.80。

实施例 10

(S)-N-[[3-[3-氟-4-哌啶基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基-N'-环己叉基氨基胍 (L10)

将 1g 中间体 1 和 2.8g (S)-N-[[3-[3-氟-4-哌啶基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基胺 (氨基物 2) 投入到 150ml 无水乙醇中于 50℃ 反应 5h 后升温至回流反应 3h, TLC 层析 (展开剂: 无水乙醇:三乙胺=30:1) 产物点 R_f 值 0.65, 柱层析收集 R_f 值 0.65 产物点液体, 后将液体溶于 DMF 中, 加入水至无固体生成, 过滤, 干燥, 得白色固体, m.p.77.4 ~ 78.7℃。

实施例 11

(S)-N-[[3-[3-氟-4-哌啶基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基-N'-[2-苯并环己叉]氨基胍 (L11)

将 1.5g 中间体 4 和 1.5g 氨基物 2 投入到 150ml 无水乙醇中于 50℃ 反应 5h 后升温至回流反应 3h, TLC 层析 (展开剂: 无水乙醇:三乙胺=30:1) 产物点 R_f 值 0.60, 柱层析收集 R_f 值 0.60 产物点液体, 后将液体溶于 DMF 中, 加入水至无固体生成, 过滤, 干燥, 得白色固体。

实施例 12

(S)-N-[[3-[3-氟-4-哌啶基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基-N'-[(5-甲基)噻吩甲叉]氨基胍 (L12)

将 1.5g 中间体 5 和 2g 氨基物 2 投入到 150ml 无水乙醇中于 50℃ 反应 5h 后升温至回流反应 3h, TLC 层析 (展开剂: 无水乙醇:三乙胺=30:1) 产物点 R_f 值 0.55, 柱层析收集 R_f 值 0.55 产物点液体,

后将液体溶于 DMF 中，加入水至无固体生成，过滤，干燥，得白色固体

实施例 13

(S)-N-[[3-[3-氟-4-哌啶基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基-N'-[(4-羟基)苯甲叉]氨基胍 (L13)

将 2g 中间体 6 和 2.5g 氨基物 2 投入到 150ml 无水乙醇中于 50℃反应 5h 后升温至回流反应 3h，TLC 层析（展开剂：无水乙醇：三乙胺=30:1）产物点 R_f 值 0.60，柱层析收集 R_f 值 0.60 产物点液体，后将液体溶于 DMF 中，加入水至无固体生成，过滤，干燥，得白色固体。

成钾盐：取上述产物 1g，溶于 87ml 无水甲醇中，冰水冷却至 10~15℃，搅拌下滴加 25% 的氢氧化钾水溶液，至 PH11。减压蒸尽溶剂，加入 26ml 无水乙醇/水（6/4，V/V）混合溶液，加热至回流，保温十分钟，趁热过滤，滤液室内放置，析出白色固体，过滤，干燥即得其钾盐，m.p.>235℃。

实施例 14

(S)-N-[[3-[3-氟-4-哌啶基]苯基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲基)-N'-[呋喃甲叉]氨基胍 (L14)

将 1.7g 中间体 7 和 1.0g 氨基物 2 投入到 150ml 无水乙醇中于 50℃反应 5h 后升温至回流反应 3h，TLC 层析（展开剂：无水乙醇：三乙胺=30:1）产物点 R_f 值 0.60，柱层析收集 R_f 值 0.60 产物点液体，后将液体溶于 DMF 中，加入水至无固体生成，过滤，干燥，得白色固体。

为了更充分的解释本发明的实施，提供下述制剂实施例。这些实施例仅仅是解释、而不是限制本发明的范围。制剂可以采用本发明中的任意一个化合物作为活性成分。

实施例 1

每片含 100mg 活性成分的片剂制备：

	mg/片
L-3	100
乳糖	50
微晶纤维素	80
淀粉	50
羟甲纤维素	40
硬脂酸镁	5

将活性成分，乳糖、淀粉、微晶纤维素过 100 目筛，并充分混匀，将 2%羟甲纤维素水溶液加入到上述混合粉末中混合，过 20 目筛制软材，制得湿颗粒于 45-55℃干燥，将羧甲淀粉钠、硬脂酸镁加入到上述的干燥颗粒中压片。

实施例 2

每囊含 100mg 活性成分的胶囊的制备如下：

	用量/囊	重量浓度(%)
L- 4	100mg	30.0
聚氧乙烯脱水山梨	0.05mg	0.02
糖醇单油酸酯		

淀粉	250mg	69.98
总计	350.05 mg	100.00