

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶



[12] 发明专利说明书

C07D417 / 06
C07D401 / 06
A61K 31 / 54 A61K 31 / 445
/ / (C07D 417 / 06,
279 : 12,207 : 40)

[21] ZL 专利号 93107239.5

[45]授权公告日 1997年8月13日

[11] 授权公告号 CN 1035616C

[22]申请日 93.6.10 [24]颁证日 97.5.21

[21]申请号 93107239.5

[30]优先权

[32]92.6.11 [33]GB[31]9212421.3

[32]93.3.19 [33]GB[31]9305720.6

[73]专利权人 霍夫曼-拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72]发明人 M·J·布罗赫斯特

W·H·约翰逊 P·A·布朗

G·罗顿

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 卢新华

[56]参考文献

US4743587

C07D401 / 06

WO905716

C07C213 / 40

审查员 曾武宗

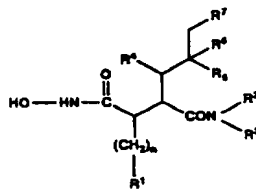
权利要求书 6 页 说明书 50 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 异羟肟酸衍生物

[57]摘要

本发明公开了式(I)的异羟肟酸衍生物及其可药用的盐,

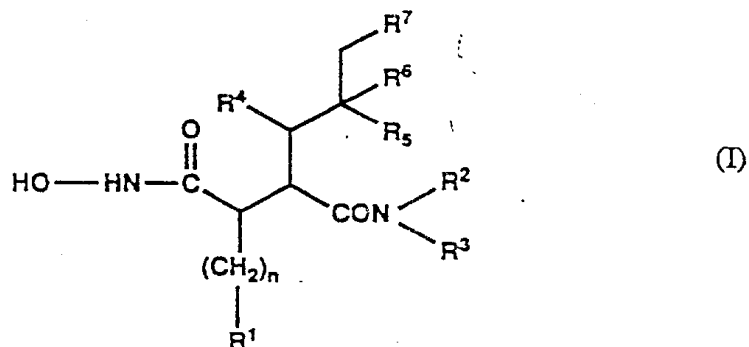
式中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷ 和 n 的定义同说明书。它们是胶原酶抑制剂,可用于控制或预防变性关节疾病例如类风湿性关节炎和骨关节炎,或用于治疗侵入性肿瘤、动脉粥样硬化或多发性硬化病。



(I)

权利要求书

1. 通式 (I) 的化合物及其可药用的盐：



式中

R^1 代表一个 5 元或 6 元 N - 杂环，该环 (a) 是通过 N 原子连接的，(b) 任选地在一个或数个不毗邻该连接 N 原子的位置上含有 1 - 3 个附加的 N 和/或 O 原子，(c) 在毗邻该连接 N 原子的一个或两个 C 原子上有氧取代及 (d) 是任选地苯稠合的，或在一个或多个其它 C 原子上任选地有低级烷基或氧取代，和/或在任何附加 N 原子上任选地有低级烷基取代；

R^2 代表低级烷基，而 R^3 代表低级烷基，或者

$N R^2 R^3$ 代表一个饱和的 5 元、6 元或 7 元杂环，该环中任选地含有 $-N R^a$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ ；和/或该环可任选地由下列基团取代；羟基、低级烷氧基、氧代、缩酮化的氧代、氨基、一(低级烷基)氨基、二(低级烷基)胺基、羧基、低级烷氧基羰基、羟甲基、低级烷氧甲基、氨基甲酰基、一(低级烷基)氨基甲酰基、二(低级烷基)氨基甲酰基或脞基；

R^a 代表氢、低级烷基、低级烷酰基、芳基-低级烷酰基、低级烷氧基羰基、芳基-低级烷氧基羰基或-(低级烷基)氨基甲酰基；

R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 各自代表氢或甲基，前提是它们中至少两个代表氢；和

n 为1~4。

2. 按照权利要求1的化合物，其中 R^1 代表一个5元或6元N杂环，该杂环：(a)它通过N原子连接，(b)在其一个或数个不毗邻该连接N原子的位置上它还任选地含有1-3个附加的N和/或O原子，(c)在毗邻该连接N原子的一个或两个C原子上被氧原子取代，和(d)它任选地与苯稠合，或者在一个或多个其它碳原子上任选地被低级烷基或氧取代；和/或在任何附加N原子(一个或多个)上任选地被低级烷基取代；

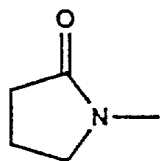
R^2 代表低级烷基；且 R^3 代表低级烷基；

或者 $N R^2 R^3$ 代表一个饱和的5元、6元或7元杂环，该环任选地含有 $-N R^a$ ， $-O-$ ， $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 作为环的一元，和/或该环任选地由下述基团取代：羟基、低级烷氧基、氧代、缩酮化的氧代、氨基、-(低级烷基)氨基、二(低级烷基)氨基、羧基、低级烷氧羰基、羟甲基、低级烷氧基甲基、氨基甲酰基、-(低级烷基)氨基甲酰基或二(低级烷基)氨基甲酰基；

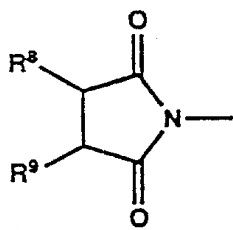
R^a 代表氢或低级烷基； R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 n 具有在权利要求1中给出的定义。

3. 按照权利要求1或权利要求2的化合物，其中N杂环 R^1 任选地还含有1或2个N原子、1个N原子和1个O原子或1个O原子作为附加的杂原子。

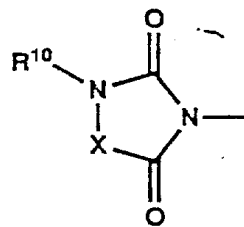
4. 按照权利要求3的化合物，其中 R^1 代表下列的环：



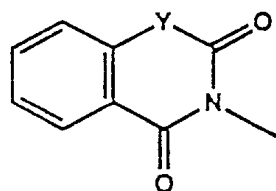
(a)



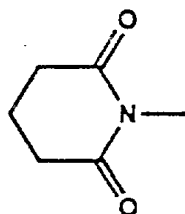
(b)



(c)

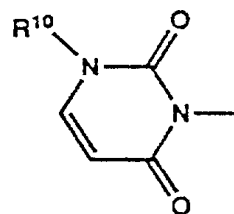


(d)



(e)

和



(f)

式中

R^8 和 R^9 各自代表氢，或合在一起代表另一个键，或稠合的苯环的剩余部分；

R^{10} 代表氢、低级烷基或芳基；

X 代表 $-CO-$ ， $-CH_2-$ ， $-CH$ （低级烷基） $-$ ， $-C$ （低级烷基） $_2-$ ， $-NH-$ ， $-N$ （低级烷基） $-$ 或 $-O-$ ；

和

Y 代表 $-O-$ ， $-NH-$ 或 $-N$ （低级烷基） $-$ 。

5. 按照权利要求 4 的化合物，其中 R^{10} 代表氢或低级烷基。

6. 按照权利要求 4 或权利要求 5 的化合物，其中 R^1 代表式 (b) 或 (c) 的环。

7. 按照权利要求 6 的化合物，其中 R^1 代表邻苯二甲酰亚氨基，

1, 2-二甲基-3, 5-二氧化-1, 2, 4-三唑烷-4-基, 3-甲基-2, 5-二氧化-1-咪唑烷基或3, 4, 4-三甲基-2, 5-二氧化-1-咪唑烷基。

8. 按照权利要求1~7中任何一项的化合物, 其中 NR^2 R^3 代表一个5元、6元或7元饱和杂环。

9. 按照权利要求8化合物, 其中 NR^2 R^3 代表一个6元饱和杂环。

10. 按照权利要求9化合物, 其中 NR^2 R^3 代表吗啉代, 四氢-1, 4-噻嗪-4-基或4-羟基哌啶子基。

11. 按照权利要求1~10中任何一项的化合物, 其中 R^4 、 R^5 和 R^7 各自代表氢, R^6 代表甲基。

12. 按照权利要求1~11中任何一项的化合物, 其中n代表1或2。

13. 4-[2(R)-[1(R或S)-(羟基氨基甲酰基)-2-邻苯二甲酰亚氨基乙基]-4-甲基戊酰基]吗啉。

14. 4-[2(R)-[1(R或S)-(羟基氨基甲酰基)-2-邻苯二甲酰亚氨基乙基]-4-甲基戊酰基]四氢-1, 4-噻嗪。

15. 1-[2(R)-[1(R或S)-(羟基氨基甲酰基)-2-邻苯二甲酰亚氨基乙基]-4-甲基戊酰基]-4-哌啶醇。

16. 1-[2(R)-[1(R或S)-(羟基氨基甲酰基)-2-(1, 2-二甲基-3, 5-二氧化-1, 2, 4-三唑烷-4-基)乙基]-4-甲基戊酰基]哌啶。

17. 4-[2(R)-[1(R或S)-(羟基氨基甲酰基)

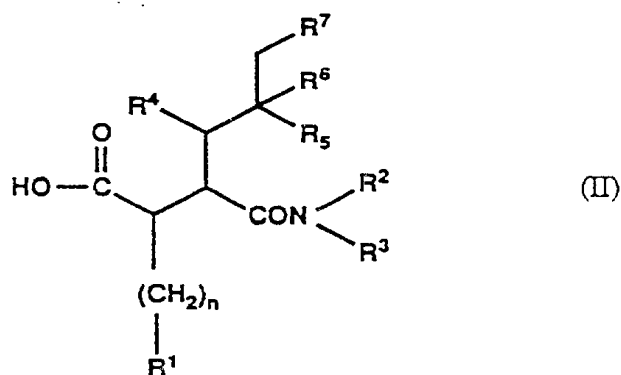
- 2 - (3 - 甲基 - 2, 5 - 二氧代 - 1 - 咪唑烷基) 乙基] - 4 - 甲基戊酰基] 四氢 - 1, 4 - 噁嗪。

18. 六氢 - 2 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - (羟基氨基甲酰基) - 2 - 邻苯二甲酰亚氨基乙基] - 4 - 甲基戊酰基] - N - 甲基 - 3 (S) - 噁嗪甲酰胺。

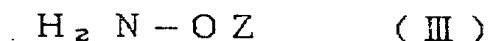
19. 1 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - (羟基氨基甲酰基) - 2 - (3, 4, 4 - 三甲基 - 2, 5 - 二氧代 - 1 - 咪唑烷基) 乙基] - 4 - 甲基戊酰基] - 4 - 哌啶醇。

20. 制备权利要求 1 ~ 19 中任何一项所述的化合物的方法, 该方法包括:

(a) 使下通式 (II) 的酸与通式 (III) 的化合物反应,



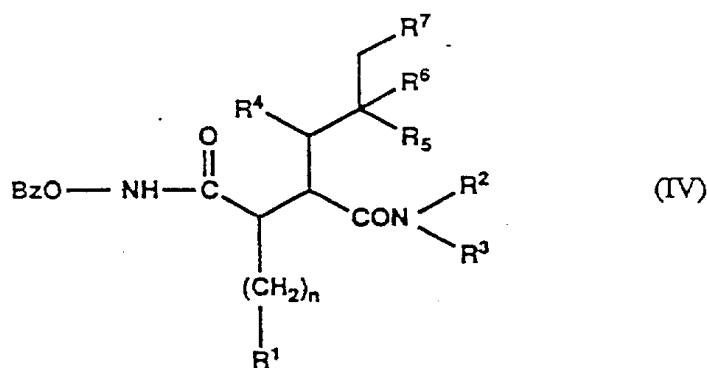
式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 n 具有权利要求 1 中所给出的定义,



式中 Z 代表氢、三（低级烷基）甲硅烷基或二苯基（低级烷基）甲硅烷基，

且必要时使存在于反应产物中的任何一个二苯基（低级烷基）甲硅烷基基团裂解；或者

(b) 使通式 (IV) 的化合物催化氢化



式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 n 具有权利要求 1 中所给出的定义且 Bz 代表苄基，

和必要时，使得到的式 I 化合物转化成可药用的盐。

21. 一种药物，该药物含有权利要求 1 ~ 19 中任何一项的化合物和治疗上惰性的载体物质。

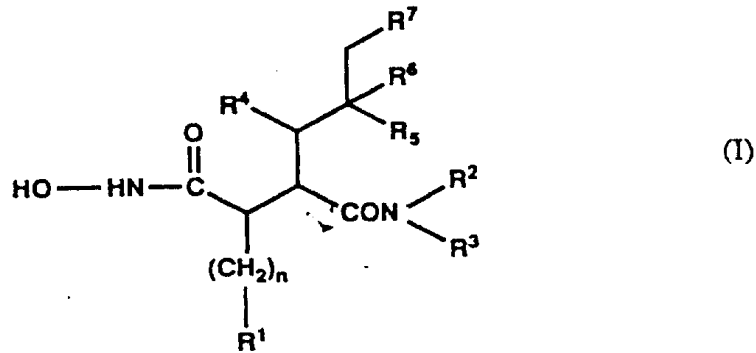
22. 一种用于控制或预防变性关节疾病或用于治疗侵入性肿瘤、动脉粥样硬化或多发性硬化的药物，该药物含有权利要求 1 ~ 19 中任何一项的化合物和治疗上惰性的载体物质。

说明书

异羟肟酸衍生物

本发明涉及异羟肟酸衍生物。

本发明所提供的异羟肟酸衍生物是下式化合物及其可药用的盐：



式中

R^1 代表一个 5 元或 6 元 N-杂环，该环：(a) 是通过 N 原子连接的，(b) 任选地含有 N、O 和 / 或 S 作为在一个或数个不毗邻该连接 N 原子的位置上的附加杂原子，(c) 在毗邻该连接 N 原子的一个或两个 C 原子上有氧取代及 (d) 是任选地苯稠合的，或在一个或多个其它 C 原子上任选地有低级烷基或氧取代，和 / 或在任何附加 N 原子（一个或多个）上任选地有低级烷基或芳基取代；

R^2 代表低级烷基，而 R^3 代表低级烷基或芳基；或者

NR^2R^3 代表一个饱和的 5 元、6 元或 7 元杂环，该环中任选地含有 $-NR^4$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ ；和 / 或

该环可任选地由下列基团取代：羟基、低级烷氧基、氧代、缩酮化的氧代、氨基、一（低级烷基）氨基、二（低级烷基）氨基、羧基、低级烷氧基羰基、羟甲基、低级烷氧甲基、氨基甲酰基、一（低级烷基）氨基甲酰基、二（低级烷基）氨基甲酰基或脞基；

R^a代表氢、低级烷基、低级烷酰基、芳基—低级烷酰基、低级烷氧基羰基、芳基—低级烷氧基羰基或一（低级烷基）氨基甲酰基；

R⁴、R⁵、R⁶和R⁷各自代表氢或甲基，前提是它们中至少两个代表氢；和

n为1~4。

式I化合物具有有价值的药理性质。具体地说，它们是胶原酶抑制剂，可用于控制或预防变性关节疾病，如类风湿性关节炎的骨关节炎，或用于治疗侵入性肿瘤、动脉粥样硬化或多发性硬化。

本发明的目的是式I化合物及其可药用的盐，和它们作为治疗活性物质的应用；所述化合物及盐的制备方法；用于所述方法中的中间体；含有所述化合物和盐的药物及这些药物的制备；以及所述化合物和盐在控制或预防疾病或改善健康状况中的应用，尤其是在控制或预防变性关节疾病或治疗侵入性肿瘤或动脉粥样硬化中的应用，或者用于制备控制或预防变性关节疾病或治疗侵入性肿瘤、动脉粥样硬化或多发性硬化的药物。

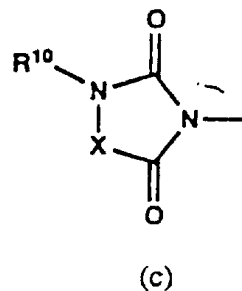
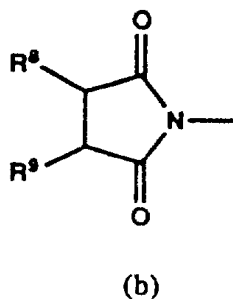
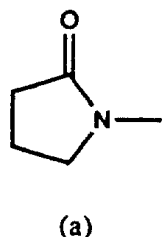
本说明书中单独使用或组合使用的“低级烷基”这一术语，系指含有最多6个、优选1至4个碳原子的直链或支链烷基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、正己基等。单独使用或组合使用的“低级烷氧基”这一术语，系指含有最多6个、优选1至4个碳原子的直链或支链烷氧基，例如甲氧基、

乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基等。“芳基”这一术语系指苯基，它任选地有诸如低级烷基、低级烷氧基和/或卤素即氟、氯、溴或碘取代基。“低级烷酰”这一术语单独使用或组合使用时系指从含有多达6个碳原子的链烷酸衍生出的酰基，例如，乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基等。缩酮化的氧取代基可以是诸如亚乙二氧基。

式 I 化合物与碱，例如碱金属氢氧化物（如氢氧化钠和氢氧化钾）、碱土金属氢氧化物（如氢氧化钙和氢氧化镁）、氢氧化铵等，生成可药用的盐。碱性的式 I 化合物与酸生成可药用的盐。作为这样的盐，要考虑的不仅有与无机酸如氢卤酸（如盐酸和氢溴酸）、硫酸、硝酸、磷酸等生成的盐，而且也有与有机酸如乙酸、酒石酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、苹果酸、水杨酸、柠檬酸、甲磺酸、对甲苯磺酸等生成的盐。

式 I 化合物至少含有两个不对称碳原子，因而能以旋光对映体、非对映异构体或外消旋体等形式存在。本发明旨在包括所有这些形式。

优选的式 I 化合物是其中 N 杂环 R¹ 任选地含有一或两个 N 原子、一个 N 原子和一个 O 原子或一个 O 原子作为附加的杂原子。特别优选的 R¹ 所代表的环是具下式的环：



优选的式 I 的化合物是其中 NR^2 R^3 代表一个先前所定义的 5 元、6 元或 7 元环饱和杂环。这样的环包括 1-吡咯烷基、哌啶子基、1-哌嗪基、4-甲基-1-哌嗪基、六氢-1-哒嗪基、吗啉代、四氢-1,4-噻嗪-4-基、四氢-1,4-噻嗪-4-基-1-氧化物、四氢-1,4-噻嗪-4-基-1,1-二氧化物和八氢-1-吡辛因基。它们可以按前面所给出的方式进行取代,例如,2-(甲基氨基甲酰基)-1-吡咯烷基、2-(羟甲基)-吡咯烷基、4-羟基哌啶子基、2-(甲基氨基甲酰基)哌啶子基、4-肟基哌啶子基、4-甲氧基哌啶子基、1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基、六氢-3-(甲基氨基甲酰基)-2-哒嗪基和六氢-1-(苄氧基羰基)-2-哒嗪基。特别优选的式 I 化合物是其中 NR^2 R^3 代表一个 6 元饱和杂环,特别是吗啉代、四氢-1,4-噻嗪-4-基、4-羟基哌啶子基或六氢-3-(甲基氨基甲酰基)-2-哒嗪基。

优选的式 I 化合物是其中 R^4 、 R^5 和 R^7 均代表氢、而 R^6 代表甲基。

此外,优选的式 I 化合物是其中 n 代表 1 或 2。

最优选的式 I 化合物是:

4-[2(R)-[1(R或S)-(羟基氨基甲酰基)-2-邻苯二甲酰亚氨基乙基]-4-甲基戊酰基]吗啉;

4-[2(R)-[1(R或S)-(羟基氨基甲酰基)-2-邻苯二甲酰亚氨基乙基]-4-甲基戊酰基]-四氢-1,4-噻嗪;

1-[2(R)-[1(R或S)-(羟基氨基甲酰基)-2-邻苯二甲酰亚氨基乙基]-4-甲基戊酰基]-4-哌啶醇;

1 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - (羟基氨基甲酰基) - 2 - (1, 2 - 二甲基 - 3, 5 - 二氧化 - 1, 2, 4 - 三唑烷 - 4 - 基) 乙基] - 4 - 甲基戊酰基] - 哌啶;

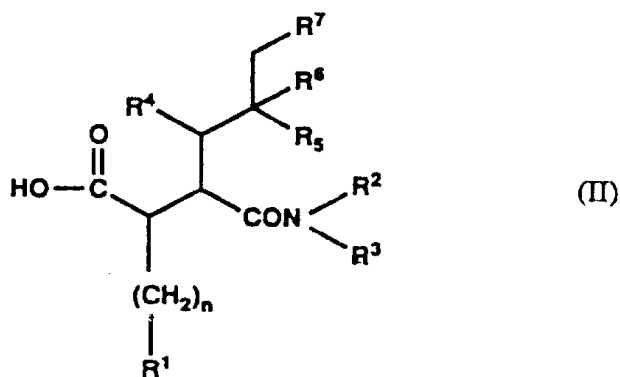
4 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - (羟基氨基甲酰基) - 2 - (3 - 甲基 - 2, 5 - 二氧化 - 1 - 咪唑烷基) 乙基] - 4 - 甲基戊酰基] 四氢 - 1, 4 - 噻嗪;

六氢 - 2 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - (羟基氨基甲酰基) - 2 - 邻苯二甲酰亚氨基乙基] - 4 - 甲基戊酰基] - N - 甲基 - 3 (S) - 吡嗪甲酰胺; 和

1 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - (羟基氨基甲酰基) - 2 - (3, 4, 4 - 三甲基 - 2, 5 - 二氧化 - 1 - 咪唑烷基) 乙基] - 4 - 甲基戊酰基] - 4 - 哌啶醇。

按照本发明所提供的方法, 式 I 的化合物及其可药用的盐是如下制备的:

(a) 使通式 II 的一种酸与通式 III 的化合物反应,



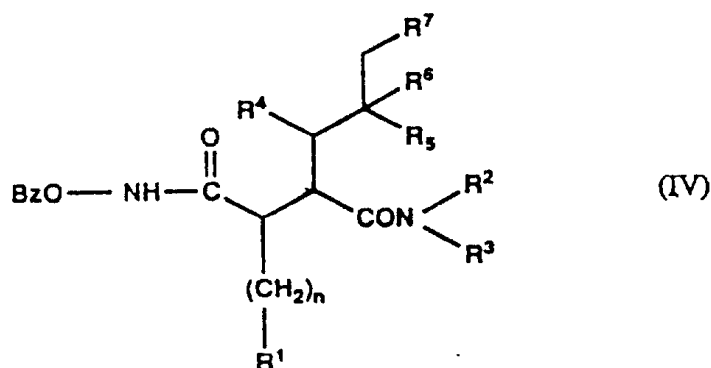
式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 n 的定义如前所述,



式中 Z 代表氢、三（低级烷基）甲硅烷基或二苯基（低级烷基）甲硅烷基，

而且在需要的情况下，使反应产物中存在的任何二苯基（低级烷基）甲硅烷基断裂掉；或

(b) 将通式 IV 的化合物催化氢化比氢化



式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 n 的意义如前所述，Bz 代表苄基，

而且，如果需要，将所得到的式 I 化合物转化成可药用的盐。

根据本方法实例 (a)，式 II 的一种酸与式 III 的一种化合物的反应可用已知方式进行，例如在惰性有机溶剂如二甲基甲酰胺等中，在缩合剂如 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐的存在下，在约 0 °C 至约室温下用羟基苯并三唑进行。优选的式 III 化合物是其中 Z 代表氢、叔丁基-二甲基甲硅烷基或叔丁基二苯基甲硅烷基的化合物。当使用 Z 代表三（低级烷基）甲硅烷基的式 III 化合物时，这个基团在反应期间和后处理过程中断裂掉，直接得到式 I 化合物。

另一方面，当使用 Z 代表二芳基（低级烷基）甲硅烷基的式 III 化合物时，这个基团仍留在反应产物中，随后必须用已知方法，例如借助于氟离子使之断裂。

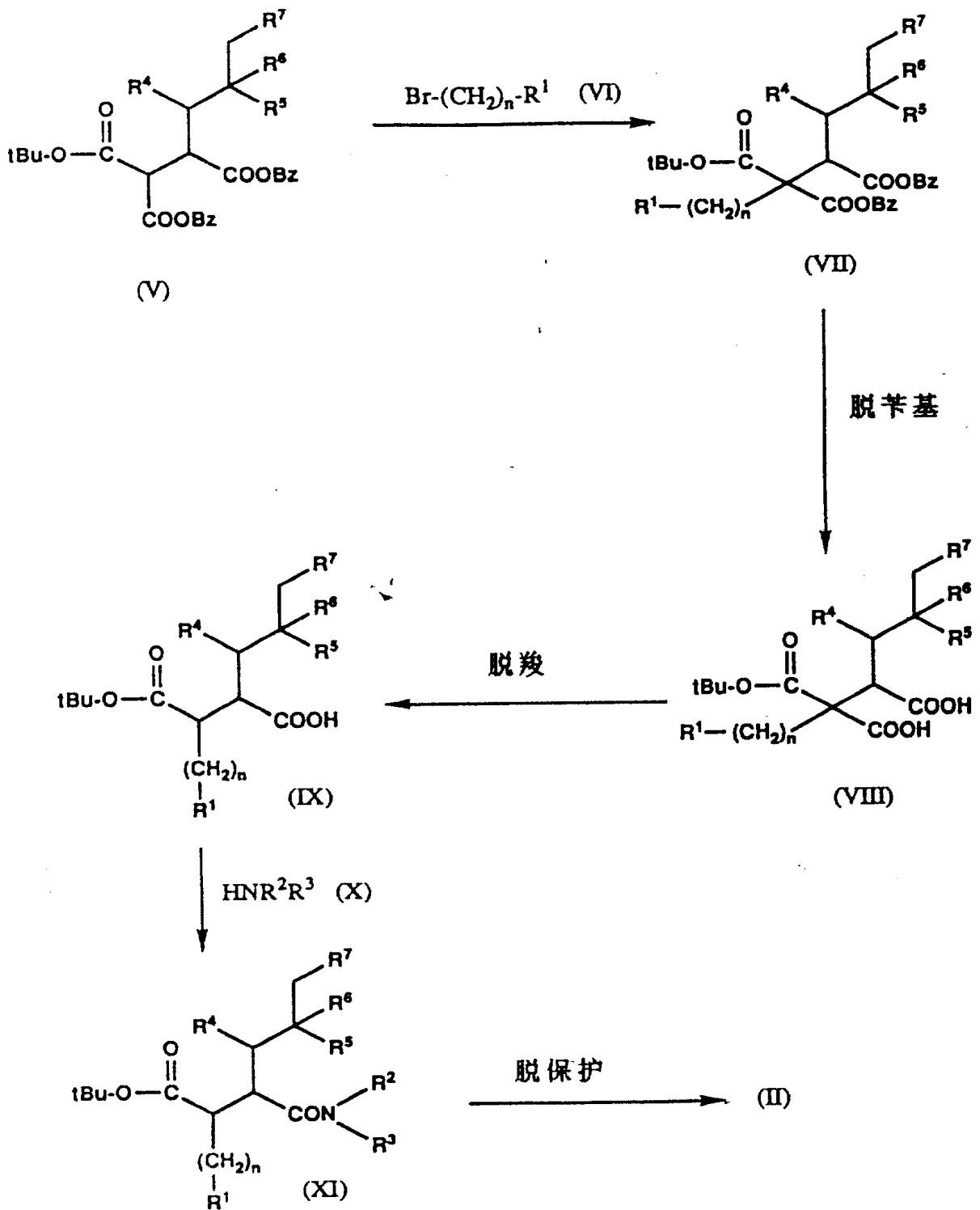
根据本方法实施方案 (b)，式 IV 化合物的催化加氢可以用已知的方法进行；例如在惰性有机溶剂中，在一种贵金属催化剂存在下，用氢进行。适合的惰性有机溶剂是诸如低级烷醇，如甲醇、乙醇等。至于催化剂，这可以是诸如铂、钯或铑催化剂，它们可以载于一种适当的载体材料上。钯炭是优选催化剂。温度和压力并不重要，尽管为方便起见，催化加氢优选在室温和大气压下进行。

式 I 化合物可以通过用碱处理转化为可药用的盐，而碱性的式 I 化合物可以用酸处理转化为可药用的盐。这样的处理可以用习用方法进行。

在本方法实施方案 (a) 中用作起始原料的式 II 的酸是新的，并进一步构成本发明的目的。

式 II 的酸可按诸如以下反应路线中所说明的那样制备，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、Bz 和 n 有以上所给出的意义，tBu 则代表叔丁基。

反应路线



关于上述反应流程，在第一步中，式V的链烷三羧酸酯与式VI的溴烷基取代的N杂环反应，得到化学式VII化合物。这个反应可以用一般已知的方法进行，例如在惰性有机溶剂如二甲基甲酰胺中，用一种强碱，例如氢化钠等碱金属氢化物处理该链烷三羧酸酯，随后加入溴烷基取代的N杂环，然后，优选在室温下使反应进行。

然后用已知方法将得到的式VII化合物脱苄基成为式VIII化合物，例如在催化剂（如钯碳）存在下，在惰性有机溶剂如甲醇或乙醇等低级烷醇中进行氢化。

随后用已知的方法，将式VIII化合物脱羧得到式IX化合物，例如在碱如N-甲基吗啉存在下，在芳族溶剂如苯或甲苯中加热。

在下一个步骤中，将式IX化合物与式X胺反应，得到式XI化合物。这个反应可以用已知的方法进行。例如，这个反应在惰性有机溶剂如二甲基甲酰胺等中，在缩合剂如1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亚胺盐酸盐的存在下用羧基苯并三唑方便地进行，或通过用草酰氯将式IX化合物转化成相应的氯化物，再使这种氯化物与胺反应，这可在碱如三乙胺存在下，在约0-25℃方便地进行。

在最后步骤中，使式XI化合物脱保护，得到想要的式II的酸起始原料。这种脱保护可以用已知方法进行，例如，用三氟乙酸处理。

如果需要，式XI化合物可以在脱保护步骤之前进行官能团修饰。例如可将NR²R³代表一个环中含有-S-的饱和5元、6元或7元杂环的式XI化合物用已知方法，例如用过酸（如间氯过苯甲酸）氧化成环中含有-SO-或-SO₂-的相应化合物。

本方法实施方案（b）中用作起始原料的式IV化合物是新的，并构成本发明的另一个目的。

式IV化合物可以通过诸如使式II的与O-苄基羟胺反应制备。这个反应可以用已知方法进行，例如在惰性有机溶剂如二甲基甲酰胺中，在一种缩合剂如1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亚胺盐酸盐存在下，用羟基苯并三唑进行。

在式I化合物的制备中用作中间体或反应物的其余化合物都是已知化合物，或可以用类似方法制备的该已知化合物的类似物。

如上所述，式I化合物及其可药用盐是胶原酶抑制剂。本发明化合物和盐的体外胶原酶抑制活性，可以按照Dayer J-M等人的方法(Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1976), 73, 945)用从人体滑液成纤维细胞的培养物中得到的胶原酶，然后在调节介质中用胰蛋白酶处理使辅胶原酶活化而进行验证。胶原酶活性是用从大鼠尾腱中提取的¹⁴C-乙酰化I型胶原作为基质，应用Johnson-Wint, B的微升板测定法(Anal. Biochem. (1980), 104, 175)进行测定的。IC₅₀是本发明的一种化合物或盐在酶消化中使基质断裂和溶解作用减少到该种酶能单独达到的数值的50%的浓度。

用本发明具代表性的化合物和盐进行上述试验所得到的结果汇总于以下表I中：

表 I

式 I 的化合物	(纳摩尔, n M)
A	10
B	6
C	5
D	15
E	7
F	1.2
G	6.9

化合物 A : 4 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - (羟基氨基甲酰基) - 2 - 苯二甲酰亚氨基乙基] - 4 - 甲基戊酰基] 吗啉。

化合物 B : 4 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - (羟基氨基甲酰基) - 2 - 苯二甲酰亚氨基乙基] - 4 - 甲基戊酰基] 四氢 - 1, 4 - 噻嗪。

化合物 C : 1 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - (羟基氨基甲酰基) - 2 - 苯二甲酰亚氨基乙基] - 4 - 甲基戊酰基] - 4 - 哌啶醇。

化合物 D : 1 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - (羟基氨基甲酰基) - 2 - (1, 2 - 二甲基 - 3, 5 - 二氧代 - 1, 2, 4 - 三唑烷 - 4 - 基) 乙基] - 4 - 甲基戊酰基] 哌啶。

化合物 E : 4 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - (羟基氨基甲酰基) - 2 - (3 - 甲基 - 2, 5 - 二氧代 - 1 - 咪唑烷基) 乙基] - 4 - 甲基戊酰基] 四氢 - 1, 4 - 噻嗪。

化合物 F : 六氢 - 2 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - (羟基氨基甲酰基) - 2 - 苯二甲酰亚氨基乙基] - 4 - 甲基戊酰基] - N -

甲基 3 (S) - 哒嗪甲酰胺。

化合物 G：1 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - (羟基氨基甲酰基) - 2 - (3 , 4 , 4 - 三甲基 - 2 , 5 - 二氧化 - 1 - 咪唑烷基) 乙基] - 4 - 甲基戊酰基] - 4 - 哌啶醇。

式 I 化合物及其可药用盐可以以如药物制剂形式用作药物。这些药物制剂可以诸如片剂、糖衣片、糖衣丸剂、硬和软明胶胶囊、溶液、乳液或悬浮液形式口服给药。然而，它们也可以诸如以栓剂形式经直肠给药，或以诸如注射液形式经非肠道给药。

对于药物制剂的制备，式 I 化合物及其可药用盐可以用治疗上惰性的无机或有机载体配制。乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石粉、硬脂酸或其盐可用作诸如片剂、包埋片剂、糖衣丸和硬明胶胶囊的载体。软明胶胶囊的适宜载体是诸如植物油、蜡、脂肪、半固体和液态多元醇等。然而，因活性成分的性质而异，在软明胶胶囊的情况下一般不需要载体。适合于制备溶液如糖浆的载体是诸如水、多元醇、蔗糖、转化糖、葡萄糖等。适合于制备注射溶液的载体是诸如水、醇类、多元醇、甘油、植物油等。天然油和硬化油、蜡、脂肪、半固体多元醇等是制备栓剂的适用载体。

药物制剂也可以含有防腐剂、稳定剂、润滑剂、乳化剂、甜味剂、着色剂、香味剂、用于调节渗透压的盐、缓冲剂，包埋剂或抗氧化剂。

含有式 I 化合物或其可药用盐和治疗上可接受载体的药物，以及这类药物的制备方法也是本发明的目的。这种方法包括使式 I 化合物或其可药用盐与一种治疗上惰性的载体材料混合，并使该混合物成为制剂给药形式。

如以上所提到的，式 I 化合物及其可药用盐可用于控制或预防疾

病，特别是用于控制或预防变性关节疾病或治疗侵入性肿瘤、动脉粥样硬化或多发性硬化。剂量可以在很大范围内变化，当然也将根据每一特定病例中的个别需要进行调整。一般来说，在对成年人给药的情况下，日剂量为约5毫克至约30毫克、优选约10毫克至约15毫克应该是适宜的，尽管在发现有利时可以超过这个上限。这个日剂量可以单次给药，也可以分次给药。

以下实例更详细地说明了本发明。在这些实例中，所有温度都以摄氏度给出。

实施例 1

将0.15克1-[2(R)-[1(R或S)-羧基-2-邻苯二甲酰亚氨基乙基]-4-甲基戊酰基]吡咯烷(非对映异构体1)在3毫升无水二甲基甲酰胺中的溶液冷却至0℃，同时在氮气下搅拌，并依次用0.075克1-羟基苯并三唑、0.12克O-(叔丁基二甲基甲硅烷基)羟胺、0.075毫升N-甲基吗啉和0.094克1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亚胺盐酸盐处理。将混合物温热至室温并搅拌过夜。使溶剂蒸发，残留物用5毫升5%碳酸氢钠水溶液处理。产物用三份乙酸乙酯萃取，合并的萃取物用1.0M盐酸和氯化钠水溶液洗涤。用无水硫酸镁干燥之后，蒸发溶剂，残留物用乙醚和己烷的混合物研制。将固体滤出、干燥，给出0.09克1-[2(R)-[1(R或S)-(羟基氨基甲酰基)-2-邻苯二甲酰亚氨基乙基]-4-甲基戊酰基]吡咯烷(非对映异构体1)，呈白色粉末形式：

nmr (MeOD): 7.84-7.71 (m,4H); 3.78-3.70 (m,3H);

3.54-3.43 (m,1H); 3.23-3.15 (m,1H); 3.05-2.90 (m,3H); 2.06-1.86 (m,2H);

1.83-1.71 (m,2H), 1.58-1.49 (m,1H); 1.43-1.32 (m,1H); 1.23-1.14 (m,1H); 0.87 (d,3H,J=6); 0.81 (d,3H,J=6); MS 402 (M+H)⁺.

起始原料制备如下：

(i) 将 0.41 克 2(R) - [1(R 或 S) - (叔丁氧基羰基) - 2 - 邻苯二甲酰亚氨基乙基] - 4 - 甲基戊酸的非对映异构体 1 和非对映异构体 2 的近似 6 : 1 的混合物在 5 毫升无水二甲基甲酰胺中的溶液在氮气气氛中搅拌的同时冷却至 0 °C, 依次用 0.16 克 1 - 羟基苯并三唑、0.1 克吡咯烷、0.13 毫升 N - 甲基吗啉和 0.23 克 1 - 乙基 - 3 - (3 - 二甲氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐处理。将混合物温热至室温, 搅拌过夜。蒸发溶剂, 残留物用 20 毫升 5% 碳酸氢钠水溶液处理。产物用三份乙酸乙酯萃取, 合并的萃取物用 5% 柠檬酸和氯化钠水溶液洗涤。用无水硫酸镁干燥之后, 蒸发溶剂, 给出 0.5 克无色胶状物, 采用硅胶色谱法用己烷 / 乙酸乙酯 (5 : 4) 洗脱进行纯化。在移动较快的产物 (非对映异构体 2) 洗脱之后, 得到 0.365 克 1 - [2 - (R) - [1(R 或 S) - (叔丁氧基羰基) - 2 - 邻苯二甲酰亚氨基乙基] - 4 - 甲基戊酰基] 吡咯烷 (非对映异构体 1), 呈无色胶状物形式:

nmr (MeOD): 7.88-7.79 (m,4H); 3.99-3.93 (m,1H); 3.78-3.66 (m,2H); 3.60-3.53 (m,1H); 3.39-3.30 (m,1H); 3.27-3.21 (m,1H); 3.19-3.13 (m,1H); 3.06-2.99 (m,1H); 2.10-1.96 (m,2H); 1.92-1.83 (m,2H); 1.76-1.68 (m,1H) 1.53-1.42 (m,1H), 1.33 (s,9H); 1.30-1.20 (m,1H); 0.95 (d,3H,J=6); 0.88 (d,3H,J=6).

(ii) 0.35 克 1 - [2(R) - [1(R 或 S) - (叔丁氧基羰基) - 2 - 邻苯二甲酰亚氨基乙基] - 4 - 甲基戊酰基] 吡咯烷

(非对映异构体 1) 在 10 毫升二氯甲烷中的溶液用 3 毫升三氟乙酸处理。混合物在室温下搅拌 2 小时, 添加 10 毫升甲苯。蒸发溶剂, 残留物再进一步蒸发三次, 每次各用 20 毫升甲苯。残留物用乙醚结晶, 给出 0.161 克 1 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - 羧基 - 2 - 邻苯二甲酰亚氨基乙基] - 4 - 甲基戊酰基] 吡咯烷 (非对映异构体 1), 呈白色固体形式; nmr (MeOD): 7.86-7.75 (m, 4H);

3.92 (dd, 1H, J=11, 6); 3.80 (dd, 1H, J=11, 6); 3.74-3.67 (m, 1H); 3.55-3.46 (m, 1H); 3.32-3.18 (m, 2H); 3.13-2.99 (m, 2H); 2.06-1.90 (m, 2H); 1.87-1.77 (m, 2H); 1.71-1.62 (m, 1H); 1.52-1.40 (m, 1H); 1.33-1.25 (m, 1H); 0.92 (d, 3H, J=6); 0.86 (d, 3H, J=6); MS: 387 (M+H)+.

实施例 2

用类似于实施例 1 第 1 段中所述的方法, 从以类似于实施例 1 (i) - (ii) 中所述的方法制备的 0.155 克 1 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - 羧基 - 2 - 邻苯二甲酰亚氨基乙基] - 4 - 甲基戊酰基] 哌啶 (非对映异构体 1), 得到 0.1 克 1 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - (羧基氨基甲酰基) - 2 - 邻苯二甲酰亚氨基乙基] - 4 - 甲基戊酰基] 哌啶 (非对映异构体 1), 呈白色粉末形式;

nmr (MeOD): 7.88-7.76 (m, 4H); 3.89 (dd, 1H, J=11, 6); 3.86-3.77 (m, 1H); 3.70-3.58 (m, 3H); 3.37-3.24 (m, 2H); 2.99-2.93 (m, 1H); 1.78-1.53 (m, 6H); 1.52-1.36 (m, 2H); 1.23-1.14 (m, 1H); 0.93-0.85 (m, 6H); MS: 416 (M+H)+

实施例 3

用类似于实施例 1 第 1 段中所述的方法, 从以类似于实施例 1

(i) - (ii) 中所述的方法制备的 0.283 克 4 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - 羧基 - 2 - 邻苯二甲酰亚氨基乙基] - 4 - 甲基戊酰基] 吗啉 (非对映异构体 1) , 得到 0.12 克 4 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - (羟基氨基甲酰基) - 2 - 邻苯二甲酰亚氨基乙基] - 4 - 甲基戊酰基] 吗啉 (非对映异构体 1) , 呈白色粉末形式 ;

nmr (MeOD): 7.87-7.76 (m,4H); 3.87 (dd,1H,J=11,6); 3.83-3.70 (m,3H); 3.68-3.60 (m,3H); 3.59-3.51 (m,2H); 3.47-3.39 (m,1H); 3.32-3.23 (m,1H); 2.99-2.92 (m,1H); 1.66-1.58 (m,1H); 1.47-1.36 (m,1H); 1.24-1.14 (m,1H); 0.91-0.84 (m,6H); MS: 418 (M+H)⁺.

实施例 4

用类似于实施例 1 第 1 段中所述的方法, 从以类似于实施例 1 (i) - (ii) 中所述的方法制备的 0.16 克 1 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - 羧基 - 2 - 邻苯二甲酰亚氨基乙基] - 4 - 甲基戊酰基] 六氢吡庚因 (非对映异构体 1) , 得到 0.13 克 1 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - (羟基氨基甲酰基) - 2 - 邻苯二甲酰亚氨基乙基] - 4 - 甲基戊酰基] 六氢吡庚因 (非对映异构体 1) , 呈白色粉末形式 ;

nmr (MeOD); 7.88-7.76 (m,4H); 3.95 (dd,1H,J=11,6); 3.84-3.76 (m,1H); 3.70-3.54 (m,3H); 3.37-3.25 (m,2H); 2.97-2.89 (m,1H); 1.94-1.77 (m,2H); 1.75-1.53 (m,7H); 1.51-1.40 (m,1H); 1.27-1.19 (m,1H); 0.92 (d,3H,J=6); 0.88 (d,3H,J=6); MS: 430 (M+H)⁺.

实施例 5

用类似于实施例 1 第 1 段中所述的方法，从以类似于实施例 1 (i) - (ii) 中所述的方法制备的 0.28 克 4 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - 羧基 - 2 - 邻苯二甲酰亚氨基乙基] - 4 - 甲基戊酰基] 四氢 - 1, 4 - 噻嗪 (非对映异构体 1)，得到 0.14 克 4 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - (羟基氨基甲酰基) - 2 - 邻苯二甲酰亚氨基乙基] - 4 - 甲基戊酰基] 四氢 - 1, 4 - 噻嗪 (非对映异构体 1)，呈白色固体形式；

nmr (MeOD): 7.84-7.73 (m,4H); 4.09-4.01 (m,1H);
3.93-3.81 (m,3H); 3.63-3.53 (m,2H); 3.29-3.21 (m,1H); 2.95-2.87 (m,1H);
2.76-2.69 (m,1H); 2.67-2.59 (m,1H); 2.57-2.46 (m,2H); 1.63-1.55 (m,1H);
1.43-1.32 (m,1H); 1.20-1.12 (m,1H); 0.86 (d,3H,J=6); 0.83 (d,3H,J=6); MS:
434 (M+H)⁺.

实施例 6

用类似于实施例 1 第 1 段中所述的方法，从以类似于实施例 1 (i) - (ii) 中所述的方法制备的 0.36 克 1 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - 羧基 - 2 - 邻苯二甲酰亚氨基乙基] - 4 - 甲基戊酰基] - 4 - 哌啶醇 (非对映异构体 1)，在粗产品经使用二氯甲烷 / 甲醇 (16 : 1) 洗脱的硅胶闪 色谱法纯化之后，得到 0.053 克 1 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - (羟基氨基甲酰基) - 2 - 邻苯二甲酰亚氨基乙基] - 4 - 甲基戊酰基] - 4 - 哌啶醇 (非对映异构体 1)，呈白色粉末形式；

nmr (MeOD): 7.88-7.76 (m,4H); 4.15-3.79 (m,4H); 3.67-2.84

(m,5H); 2.06-1.73 (m,2H); 1.70-1.14 (m,5H); 0.95-0.84 (m,6H); MS: 432 (M+H)⁺.

实施例 7

用类似于实施例 1 中所述的方法，从以类似于实施例 1 (i) - (ii) 中所述的方法制备的 0.557 克 2 (R) [1 (R 或 S) - 羧基 - 2 - 邻苯二甲酰亚氨基乙基] - N, N, 4 - 三甲基戊酰胺 (非对映异构体 1), 在产品经使用 2 % 甲醇的二氯甲烷溶液洗脱的闪色谱法纯化之后，得到 0.053 克 2 (R) [1 (R 或 S) - (羟基氨基甲酰基) - 2 - 邻苯二甲酰亚氨基乙基] - N, N, 4 - 三甲基戊酰胺，呈白色固体形式；

nmr (MeOD): 7.85-7.75 (m,4H); 3.84 (dd,J=14,7,1H); 3.68 (dd,J=14,10,1H); 3.18 (s,3H); 2.98-2.93 (m,1H); 2.75 (s,3H); 1.6-1.53 (m,1H); 1.4-1.3 (m,1H); 1.23-1.14 (m,1H); 0.88 (d,J=8,3H); 0.84 (d,J=8,3H). MS: 376 (M+H)⁺.

实施例 8

用类似于实施例 1 第 1 段中所述的方法，从以类似于实施例 1 (i) - (ii) 中所述的方法制备的 0.59 克 N² - [2 (R) - [1 (R 或 S) - 羧基 - 2 - 邻苯二甲酰亚氨基乙基] - 4 - 甲基戊酰基] - N¹ - 甲基 - L - 脯氨酸的非对映异构体 1 和非对映异构体 2 的近似 6 : 1 的混合物，在用二氯甲烷和乙醚混合物进行产品结晶之后，得到 0.12 克 N² - [2 (R) - [1 (R 或 S) - (羟基氨基甲酰基) - 2 - 邻苯二甲酰亚氨基乙基] - 4 - 甲基戊酰基] - N¹ - 甲基 - L - 脯氨酸的非对映异构体 1，呈白色固体形式；

nmr (MeOD): 7.86-7.75 (m,4H);
4.12-4.07 (m,1H); 3.92-3.83 (m,2H); 3.74-3.64 (m,2H); 3.13-3.04 (m,1H);
2.93-2.86 (m,1H); 2.67 (s,3H); 2.19-1.96 (m,3H); 1.91-1.82 (m,1H); 1.75-1.65
(m,1H); 1.64-1.55 (m,1H); 1.23-1.14 (m,1H); 0.93 (d,3H,J=6); 0.86
(d,3H,J=6); MS: 458 (M)⁺.

实施例 9

用类似于实施例 1 第 1 段中所述的方法，所不同的是只让反应进行 3 小时，从 0.31 克 1 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - 羧基 - 2 - 苯二甲酰亚氨基乙基] - 4 - 甲基戊酰基] - 2 (S) - 吡咯烷甲醇 (非对映异构体 1)，在产品经使用二氯甲烷 / 甲醇 (1 2 : 1) 洗脱的闪色谱法纯化和用乙酸乙酯与乙醚的混合物结晶之后，得到 0.06 克 1 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - (羟基氨基甲酰基) - 2 - 邻苯二甲酰亚氨基乙基] - 4 - 甲基戊酰基] - 2 (S) - 吡咯烷甲醇 (非对映异构体 1)，呈白色固体形式；

nmr (MeOD): 7.88-7.77 (m,4H); 3.86-3.73 (m,4H); 3.63-3.50 (m,2H); 3.98-3.27 (m,1H); 3.10-2.92 (m,2H); 2.07-1.83 (m,4H); 1.62-1.43 (m,2H); 1.28-1.17 (m,1H); 0.97-0.83 (m,6H); MS: 432 (M+H)⁺.

起始原料按如下制备：

以类似于实例 1 (i) 中所述的方法制备的 0.355 克 1 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - (叔丁氧基羰基) - 2 - 邻苯二甲酰亚氨基乙基] - 4 - 甲基戊酰基] - 2 (S) - 吡咯烷甲醇 (非对映异构体 1) 在 7 毫升甲苯中的溶液，用 0.07 克 3 - 甲基 - 3 - 戊烯醇和 0.7 毫升三甲基甲硅烷基溴处理。混合物在干燥氮气氛下搅拌

1.5 小时，然后蒸发溶剂。在每次用 10 毫升甲苯再进行三次蒸发之后，得到 0.31 克含 1 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - 羧基 - 2 - 邻苯二甲酰亚氨基乙基] - 4 - 甲基戊酰基] - 2 (S) - 吡咯烷甲醇 (非对映异构体 1) 的淡褐色泡沫物，使用时无需进一步纯化。

实施例 10

用类似于实施例 1 第 1 段中所述的方法，从以类似于实施例 9 (i) 中所述的方法制备的 0.568 克 1 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - 羧基 - 2 - 邻苯二甲酰亚氨基乙基] - 4 - 甲基戊酰基] - 4 - 甲基哌嗪氢溴酸盐的非对映异构体 1 和非对映异构体 2 的近似 6 : 1 的混合物，在产品经使用二氯甲烷 / 甲醇 (1 2 : 1) 洗脱的硅胶闪式色谱法纯化和添加氯化氢的乙酸乙酯溶液而形成盐酸盐沉淀之后，得到 0.105 克 1 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - (羟基氨基甲酰基) - 2 - 邻苯二甲酰亚氨基乙基] - 4 - 甲基戊酰基] - 4 - 甲基哌嗪盐酸盐 (非对映异构体 1) ，呈白色固体形式；

(nmr (MeOD): 7.89-7.79

(m, 4H); 4.18-3.80 (m, 4H); 3.74 (dd, 1H, J=11, 5); 3.48-3.18 (br m, 6H); 2.93-2.84 (m, 4H); 1.76-1.67 (m, 1H); 1.52-1.42 (m, 1H), 1.35-1.27 (m, 1H); 0.93 (d, 3H, J=6); 0.89 (d, 3H, J=5.5); MS: 431 (M+H) +.

实施例 11

用类似于实施例 1 第 1 段中所述的方法，从 0.29 克 4 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - 羧基 - 2 - 苯二甲酰亚胺基乙基] - 4 - 甲基戊酰基] 四氢 - 1, 4 - 噻嗪 - 1, 1 - 二氧化物 (非对映异构体 1) ，得到 0.13 克 4 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - (羟基

氨基甲酰基) - 2 - 苯二甲酰亚胺基乙基] - 4 - 甲基戊酰基] 四氢 - 1, 4 - 噻嗪 - 1, 1 - 二氧化物 (非对映异构体 1), 呈白色固体形式;

nmr (MeOD): 7.88-7.75

(m,4H); 4.33-4.23 (m,1H); 4.20-4.04 (m,2H); 3.93 (dd,1H,J=11,6); 3.87-3.78 (m,1H); 3.73 (dd,1H,J=11,5); 3.44-3.28 (m,3H); 3.22-3.03 (m,3H); 2.97-2.90 (m,1H); 1.67-1.57 (m,1H); 1.51-1.38 (m,1H); 1.34-1.25 (m,1H); 0.93-0.84 (m,6H); MS: 466 (M+H)⁺.

起始原料制备如下:

(i) 使 0.3 克 4 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - (叔丁氧基羰基) - 2 - 苯二甲酰亚胺基乙基] - 4 - 甲基戊酰基] 四氢 - 1, 4 - 噻嗪 (非对映异构体 1) 在 20 毫升二氯甲烷中的溶液冷却至 0 °C, 用 0.3 克 85% 间氯过氧苯甲酸处理。混合物在室温搅拌过夜, 然后该溶液用 5% 碳酸氢钠水溶液洗涤两次, 用无水硫酸镁干燥, 蒸发, 给出一种白色泡沫物。经使用乙酸乙酯/己烷 (2:3) 洗脱的硅胶闪式色谱法纯化之后, 得到 0.33 克 4 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - (叔丁氧基羰基) - 2 - 苯二甲酰亚胺基乙基] - 4 - 甲基戊酰基] 四氢 - 1, 4 - 噻嗪 - 1, 1 - 二氧化物 (非对映异构体 1), 呈白色泡沫形式, 固化后成一白色固体;

nmr (MeOD); 7.89-7.78

(m,4H); 4.36-4.23 (m,2H); 4.11 (dd,1H,J=11,7); 4.07-3.98 (m,1H); 3.85-3.73 (m,2H); 3.44-3.18 (m,2H); 3.21-3.05 (m,4H); 1.73-1.64 (m,1H); 1.61-1.59 (m,1H); 1.40-1.32 (m,1H); 1.28 (s,9H); 0.95-0.88 (m,4H).

(i i) 用类似于实施例 1 (i i) 中所述的方法, 从 0.33 克 4 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - (叔丁氧基羰基) - 2 - 苯二甲酰亚胺基乙基] - 4 - 甲基戊酰基] 四氢 - 1, 4 - 噁嗪 - 1, 1 - 二氧化物 (非对映异构体 1), 得到 0.29 克 4 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - 羧基 - 2 - 苯二甲酰亚胺基乙基] - 4 - 甲基戊酰基] 四氢 - 1, 4 - 噁嗪 - 1, 1 - 二氧化物 (非对映异构体 1), 呈白色泡沫形式, 使用时无需进一步纯化。

实施例 1 2

用类似于实施例 1 第 1 段中所述的方法, 从以类似于实施例 1 (i) - (i i) 中所述的方法制备的 0.3 克 8 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - 羧基 - 2 - 苯二甲酰亚胺基乙基] - 4 - 甲基戊酰基] - 1, 4 - 二氧杂 - 8 - 氮杂螺 [4.5] 癸烷 (非对映异构体 1), 产品经使用乙酸乙酯 / 甲醇 (200 : 5) 洗脱的硅胶闪色谱法纯化之后, 得到 0.105 克 8 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - (羧基氨基甲酰基) - 2 - 苯二甲酰亚胺基乙基] - 4 - 甲基戊酰基] - 1, 4 - 二氧杂 - 8 - 氮杂螺 [4.5] 癸烷 (非对映异构体 1), 呈白色固体形式;

nmr (MeOD): 7.87-7.75 (m,4H); 3.97 (m,4H); 3.91-3.81 (m,2H) 3.79-3.60 (m,3H); 3.45-3.26 (m,2H); 3.00-2.91 (m,1H); 1.89-1.80 (m,1H); 1.74-1.51 (m,4H); 1.45-1.31 (m,1H); 1.23-1.13 (m,1H); 0.88 (d,3H,J=6); 0.85 (d,3H,J=5.5); MS: 474 (M+H)⁺.

实施例 1 3

0.13 克 1 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - (苄氧基氨基甲酰基) - 2 - (1, 2 - 二甲基 - 3, 5 - 二氧代 - 1, 2, 4 - 三

唑烷-4-基)乙基]-4-甲基戊酰基]哌啶(非对映异构体1)在7.0毫升甲醇中的溶液在40毫克10%钨/炭存在下加氢30分钟。过滤除去催化剂,蒸发溶液,给出0.076克1-[2(R)-[1(R或S)-(羟基氨基甲酰基)-2-(1,2-二甲基-3,5-二氧化-1,2,4-三唑烷-4-基)乙基]-4-甲基戊酰基]哌啶(非对映异构体1),呈白色固体形式;

(nmr (MeOD): 3.81-3.72
(m,2H); 3.67 (dd,1H,J=11,7); 3.64-3.55 (m,1H); 3.44 (dd,1H,J=11,5); 3.39-3.23 (m,2H); 3.11 (s,6H); 2.96-2.88 (m,1H); 1.77-1.33 (m,8H); 1.19-1.11 (m,1H); 0.87 (d,3H,J=6); 0.85 (d,3H,J=6); MS: 398 (M+H)⁺).

起始原料制备如下:

(i)在氮气氛下,向3.01克4-甲基-1,1,2(R)-戊烷三羧酸1,2-二苄酯1-叔丁酯在50毫升无水二甲基甲酰胺搅拌的冰冷溶液中添加0.284克60%氢氧化钠。混合物在0℃搅拌30分钟,再于常温下搅拌1.5小时,又冷却至0℃,然后添加1.6克4-溴甲基-1,2-二甲基尿唑。让混合物回升至常温,搅拌3小时。在高真空下蒸发挥发性物质,残留物溶于乙酸乙酯中,并用5%柠檬酸水溶液、水和氯化钠饱和溶液洗涤。在用无水硫酸镁干燥之后,蒸发溶剂,残留物用硅胶闪式色谱法纯化,先用己烷/乙醚(1:1)洗脱,然后用乙醚洗脱。得到2.464克4-甲基-1-[(1,2-二甲基-3,5-二氧化-1,2,4-三唑烷-4-基)甲基]-1,1,2(R)-戊烷三羧酸1,2-二苄酯1-叔丁酯,呈无色油状形式。

(ii) 2.464克4-甲基-1-[(1,2-二甲基-3,5-二氧化-1,2,4-三唑烷-4-基)甲基]-1,1,2(R)-戊烷三羧酸1,2-二苄酯1-叔丁酯溶于40毫升含有0.25克10%钨/炭催化剂的甲醇中。混合物加氢2小时,过滤除去催化剂,蒸发溶剂,给出1-(叔丁氧基羰基)-4-甲基-1-[(1,2-二甲基-3,5-二氧化-1,2,4-三唑烷-4-基)-1,2(R)-戊烷二羧酸,呈无色胶状物形式。将其溶于60毫升含0.43毫升N-甲基吗啉的甲苯中,混合物加热回流1小时。溶液用5%柠檬酸水溶液、水和氯化钠饱和水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,蒸发,给出1.422克2(R)-[1(R或S)-(叔丁氧基羰基)-2-(1,2-二甲基-3,5-二氧化-1,2,4-三唑烷-4-基)乙基]-4-甲基戊酸,呈蜡状固体形,是非对映异构体1和非对映异构体2的近似6:1混合物。

(iii) 用类似于实施例(i)中所述的方法,从0.831克2(R)-[1(R或S)-(叔丁氧基羰基)-2-(1,2-二甲基-3,5-二氧化-1,2,4-三唑烷-4-基)乙基]-4-甲基戊酸的非对映异构体1和非对映异构体2的近似6:1混合物,得到0.462克1-[2(R)-[1(R或S)-(叔丁氧基羰基)-2-(1,2-二甲基-3,5-二氧化-1,2,4-三唑烷-4-基)乙基]-4-甲基戊酰基]哌啶(非对映异构体1),呈无色油状形式。

(iv) 0.462克1-[2(R)-[1(R或S)-(叔丁氧基羰基)-2-(1,2-二甲基-3,5-二氧化-1,2,4-三唑烷-4-基)乙基]-4-甲基戊酰基]哌啶(非对映异构体

1) 在7毫升二氯甲烷中的溶液用0.85毫升三氟乙酸处理。混合物在室温搅拌1.5小时,然后添加甲苯,蒸发溶剂。在再进行三次甲苯蒸发之后,残留物溶于11毫升无水二甲基甲酰胺中,冷却至0℃并于氮气下搅拌,在此条件下相继添加0.13克O-苄基羟胺、0.152克1-羟基苯并三唑、0.25毫升N-甲基吗啉和0.208克1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亚胺盐酸盐。将混合物温热至室温,搅拌过夜。蒸发溶剂,残留物用5%碳酸氢钠水溶液处理。产品用乙酸乙酯萃取,乙酸乙酯萃取物用5%柠檬酸溶液和氯化钠水溶液洗涤。在用无水硫酸镁干燥之后,蒸发溶剂,残留物经硅胶闪式色谱法纯化,用乙酸乙酯洗涤。除了0.14克回收的起始原料外,还得到0.142克1-[2(R)-[1(R或S)-(苄氧基氨基甲酰基)-2-(1,2-二甲基-3,5-二氧代-1,2,4-三唑烷-4-基)乙基]-4-甲基戊酰基]哌啶(非对映异构体1),呈白色固体形式;

nmr (CDCl₃): 9.77 (s,1H); 7.44-7.29 (m,5H); 4.90 (q,2H, J=8); 3.78 (dd,1H, J=11,5); 3.70-3.63 (m,2H); 3.62-3.53 (m,1H); 3.49-3.42 (m,1H); 3.41-3.33 (m,1H); 3.28-3.22 (m,1H); 3.10 (s,6H); 3.00-2.93 (m,1H); 1.81-1.38 (m,8H); 1.29-1.23 (m,1H); 0.88 (d,3H, J=6); 0.85 (d,3H, J=6).

实施例 14

用类似于实施例13第1段中所述的方法,从0.182克1-[2(R)-[1(R或S)-(苄氧基氨基甲酰基)-2-(2,6-二氧代哌啶子基)乙基]-4-甲基戊酰基]哌啶(非对映异构

体 1) , 得到 0 . 0 6 6 克 1 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - (羟
基氨基甲酰基) - 2 - (2 , 6 - 二氧代哌啶子基) 乙基] - 4 - 甲
基戊酰基] 哌啶 (非对映异构体 1) , 呈白色固体形式 ;

nmr (MeOD): 4.06 (dd, 1H, J=11, 6.5); 3.80-3.57
(m, 4H); 3.53-3.46 (m, 1H); 3.34-3.24 (m, 1H); 2.68-2.54 (m, 5H); 1.92-1.82
(m, 2H); 1.76-1.45 (m, 7H); 1.44-1.32 (m, 1H); 1.14-1.06 (m, 1H); 0.87
(d, 3H, J=6); 0.83 (d, 3H, J=6); MS: 382 (M=H)⁺.

起始原料制备如下 :

(i) 用类似于实施例 1 3 (i) - (iii) 中所述的方法 , 从
4 - 甲基 - 1 , 1 , 2 (R) - 戊烷三羧酸 1 , 2 - 二苄酯 1 - 叔丁
酯和 N - 溴甲基戊二酰亚胺 , 得到 1 - [2 (R) - [1 (R 或 S)
- (叔丁氧基羰基) - 2 - (2 , 6 - 二氧代哌啶子基) 乙基] - 4
- 甲基戊酰基] 哌啶 (非对映异构体 1) , 呈无色胶状物形式。

(ii) 0 . 3 2 4 克 1 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - (叔
丁氧基羰基) - 2 - (2 , 6 - 二氧代哌啶子基) 乙基] - 4 - 甲基
戊酰基] 哌啶 (非对映异构体 1) 在 6 . 5 毫升甲苯中的溶液用
0 . 0 6 5 克 3 - 甲基 - 3 - 戊醇和 0 . 6 5 毫升三甲基甲硅烷基溴
处理。混合物在干燥的氮气氛下搅拌 1 小时 , 然后蒸发溶剂。在用甲
苯再进行三次蒸发之后 , 残留物溶于 1 0 毫升无水二甲基甲酰胺中 ,
冷却至 0 °C 并在氮气下搅拌 , 在此条件下相继添加 0 . 0 9 5 克 O -
苄基羟胺、 0 . 1 1 1 克 1 - 羟基苯并三唑、 0 . 1 8 毫升 N - 甲基
吗啉和 0 . 1 5 2 克 1 - 乙基 - 3 - (3 - 二甲胺基丙基) 碳化二亚
胺盐酸盐。将混合物温热至室温 , 搅拌过夜。蒸发溶剂 , 残留物用

5%碳酸氢钠水溶液处理。产品用乙酸乙酯萃取，乙酸乙酯萃取物用5%柠檬酸溶液和氯化钠水溶液洗涤。用无水硫酸镁干燥之后，蒸发溶剂，残留物经硅胶闪式色谱法纯化，用己烷/乙酸乙酯(7:2)洗脱。得到0.182克1-[2(R)-[1(R或S)-(苄氧基氨基甲酰基)-2-(2,6-二氧化哌啶子基)乙基]-4-甲基戊酰基]哌啶(非对映异构体1)，呈白色固体形式；

nmr (CDCl₃): 9.23 (s,1H); 7.46-7.31 (m,5H); 4.96-4.88 (m,2H); 3.98 (dd,1H,J=11,5); 3.89-3.76 (m,2H); 3.74-3.64 (m,1H); 3.52-3.42 (m,1H); 3.33-3.21 (m,2H); 2.76-2.67 (m,1H); 2.63-2.52 (m,4H); 1.94-1.37 (m,10H); 1.24-1.14 (m,1H); 0.88 (d,3H,J=6); 0.84 (d,3H,J=6).

实施例 15

用类似于实施例 13 第 1 段中所述的方法，从 0.39 克 1-[2(R)-[1(R或S)-(苄氧基氨基甲酰基)-2-(3,4,4-三甲基-2,5-二氧化-1-咪唑烷基)乙基]-4-甲基戊酰基]哌啶(非对映异构体 1)，得到 0.255 克 1-[2(R)-[1(R或S)-(羟基氨基甲酰基)-2-(3,4,4-三甲基-2,5-二氧化-1-咪唑烷基)乙基]-4-甲基戊酰基]哌啶(非对映异构体 1)，呈白色固体形式；

nmr (MeOD): 3.84-3.63 (m,4H); 3.49-3.41 (m,1H); 3.38-3.25 (m,2H); 2.90-2.83 (m,4H); 1.80-1.28 (m,14H); 1.19-1.11 (m,1H); 0.89 (d,3H,J=5.5); 0.86 (d,3H,J=5.5); MS: 411 (M+H)⁺.

起始原料制备如下：

用类似于实施例 14 (i) - (ii) 中所述的方法, 从 4-甲基-1, 1, 2 (R)-戊烷三羧酸 1, 2-二苄酯 1-叔丁酯和 3-溴甲基-1, 5, 5-三甲基乙内酰胺, 得到 1-[2 (R)-[1 (R 或 S)-(苄氧基氨基甲酰基)-2-(3, 4, 4-三甲基-2, 5-二氧代-1-咪唑烷基)乙基]-4-甲基戊酰基]哌啶 (非对映异构体 1), 呈白色泡沫形式;

nmr (CDCl₃): 9.50 (brs, 1H); 7.45-7.39 (m, 5H); 3.79-3.56 (m, 4H); 3.52-3.42 (m, 1H) 3.33-3.23 (m, 2H); 2.94-2.80 (m, 4H); 1.93-1.29 (m, 14H); 1.26-1.16 (m, 1H); 0.87 (d, 3H, J=6); 0.84 (d, 3H, J=6).

实施例 16

用类似于实施例 13 第 1 段中所述的方法, 从 0.335 克 4-[2 (R)-[1 (R 或 S)-(苄氧基氨基甲酰基)-2-(3-甲基-2, 5-二氧代-1-咪唑烷基)乙基]-4-甲基戊酰基]吗啉 (非对映异构体 1) 得到 0.198 克 4-[2 (R)-[1 (R 或 S)-(羟基氨基甲酰基)-2-(3-甲基-2, 5-二氧代-1-咪唑烷基)乙基]-4-甲基戊酰基]吗啉 (非对映异构体 1), 呈白色固体形式;

nmr (MeOD): 3.78 (s, 2H); 3.73-3.45 (m, 9H); 3.36 (dd, 1H, J=11, 5); 3.18-3.10 (m, 1H); 2.85 (s, 3H); 2.82-2.75 (m, 1H); 1.57-1.47 (m, 1H); 1.38-1.26 (m, 1H); 1.14-1.05 (m, 1H); 0.82-0.75 (m, 6H); MS: 385 (M+H)⁺.

起始原料制备如下:

用类似于实施例 15 (i) - (ii) 中所述的方法, 从 4-甲

基-1, 1, 2 (R) - 戊烷三羧酸 1, 2 - 二苄酯 1 - 叔丁酯和 3 - 溴甲基 - 1 - 甲基乙内酰脲, 得到 4 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - (苄氧基氨基甲酰基) - 2 - (3 - 甲基 - 2, 5 - 二氧代 - 1 - 咪唑烷基) 乙基] - 4 - 甲基戊酰基] 吗啉 (非对映异构体 1), 呈白色固体形式; MS: 475 (M+H)⁺。

实施例 17

用类似于实施例 1 第 1 段中所述的方法, 从 0.273 克 1 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - 羧基 - 2 - (3 - 甲基 - 2, 5 - 二氧代 - 1 - 咪唑烷基) 乙基] - 4 - 甲基戊酰基] 哌啶 (非对映异构体 1), 得到 0.023 克 1 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - (羧基氨基甲酰基) - 2 - (3 - 甲基 - 2, 5 - 二氧代 - 1 - 咪唑烷基) 乙基] - 4 - 甲基戊酰基] 哌啶 (非对映异构体 1), 呈白色固体形式; nmr

(MeOD); 3.78 (s, 2H); 3.74-3.64 (m, 2H); 3.63-3.48 (m, 2H); 3.35-3.26 (m, 2H); 3.25-3.15 (m, 1H); 2.85 (s, 3H); 2.82-2.73 (m, 1H); 1.68-1.25 (m, 8H); 1.10-1.03 (m, 1H); 0.82 (d, 3H, J=6); 0.75 (d, 3H, J=6); MS: 383 (M+H)⁺。

起始原料制备如下:

用类似于实施例 1 (ii) 中所述的方法, 从以类似于实施例 13 (i) - (iii) 中所述的方法用 4 - 甲基 - 1, 1, 2 (R) - 戊烷三羧酸 1, 2 - 二苄酯 1 - 叔丁酯和 3 - 溴甲基 - 1 - 甲基乙内酰脲制备的 0.325 克 1 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - (叔丁氧羰基) - 2 - (3 - 甲基 - 2, 5 - 二氧代 - 1 - 咪唑烷基) 乙

基] - 4 - 甲基戊酰基] 哌啶 (非对映异构体 1), 得到 0.273 克 1 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - 羧基 - 2 - (3 - 甲基 - 2, 5 - 二氧代 - 1 - 咪唑烷基) 乙基] - 4 - 甲基戊酰基] 哌啶 (非对映异构体 1), 呈无色胶状物形式, 使用时无需进一步纯化。

实施例 18

用类似于实施例 1 第 1 段中所述的方法, 从 0.45 克 4 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - 羧基 - 2 - (3 - 甲基 - 2, 5 - 二氧代 - 1 - 咪唑烷基) 乙基] - 4 - 甲基戊酰基] 四氢 - 1, 4 - 噻嗪 (非对映异构体 1), 得到 0.155 毫克 4 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - (羟基氨基甲酰基) - 2 - (3 - 甲基 - 2, 5 - 二氧代 - 1 - 咪唑烷基) 乙基] - 4 - 甲基戊酰基] 四氢 - 1, 4 - 噻嗪 (非对映异构体 1), 呈白色固体形式;

nmr (MeOD): 4.09-3.88 (m,3H); 3.86 (s,2H); 3.78-3.70 (m,1H); 3.66 (dd,1H,J=11,7); 3.42 (dd, 1H, J=11,5); 3.29-3.21 (m,1H); 2.92 (s,3H); 2.88-2.82 (m,1H); 2.78-2.71 (m,1H); 2.68-2.54 (m,3H); 1.65-1.57 (m,1H); 1.46-1.34 (m,1H); 1.22-1.15 (m,1H); 0.90-0.84 (m,6H); MS: 401 (M+H)+.

起始原料制备如下:

(i) 用类似于实施例 13 (i) - (iii) 中所述的方法, 从 4 - 甲基 - 1, 1, 2 (R) - 戊烷三羧酸 1, 2 - 二苄酯 1 - 叔丁酯和 3 - 溴甲基 - 1 - 甲基乙内酰脲, 得到 4 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - (叔丁氧羰基) - 2 - (3 - 甲基 - 2, 5 - 二氧代 - 1 - 咪唑烷基) 乙基] - 4 - 甲基戊酰基] 四氢 - 1, 4 - 噻嗪 (非

对映异构体 1) , 呈白色固体形式 ;

nmr (MeOD): 3.98-3.84 (m,6H); 3.77 (dd,1H,J=11,7); 3.47 (dd,1H, J=11,5); 3.22-3.14 (m,1H); 3.09-3.03 (m,1H); 2.95 (s,3H); 2.81-2.73 (m,1H); 2.69-2.55 (m,3H); 1.77-1.68 (m,1H); 1.53-1.39 (m,10H); 1.26-1.18 (m,1H); 0.94-0.86 (m,6H).

(i i) 将 0 . 5 2 克 4 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - (叔丁氧羰基) - 2 - (3 - 甲基 - 2 , 5 - 二氧代 - 1 - 咪唑烷基) 乙基] - 4 - 甲基戊酰基] 四氢 - 1 , 4 - 噻嗪 (非对映异构体 1) 在 1 5 毫升二氯甲烷中的溶液用 1 . 0 5 毫升 4 M 氯化氢的二噁烷溶液处理。溶液在室温搅拌 3 . 2 5 小时, 然后加 2 5 毫升甲苯, 蒸发溶剂。每次用 2 5 毫升甲苯、再进行三次蒸发之后, 得到 0 . 4 5 克 4 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - 羧基 - 2 - (3 - 甲基 - 2 , 5 - 二氧代 - 1 - 咪唑烷基) 乙基] - 4 - 甲基戊酰基] 四氢 - 1 , 4 - 噻嗪 (非对映异构体 1) , 呈无色胶状物形式, 可直接使用而无需进一步纯化。

实施例 1 9

用类似于实施例 1 3 第 1 段中所述的方法, 从 0 . 2 7 8 克 4 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - (苄氧基氨基甲酰基) - 2 - (2 , 5 - 二氧代 - 1 - 吡咯烷基) 乙基] - 4 - 甲基戊酰基] 吗啉 (非对映异构体 1) , 得到 0 . 1 5 1 克 4 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - (羟基氨基甲酰基) - 2 - (2 , 5 - 二氧代 - 1 - 吡咯烷基) 乙基] - 4 - 甲基戊酰基] 吗啉 (非对映异构体 1) , 呈白色固体形式 ;

nmr (MeOD); 3.73-3.49

(m,9H); 3.34 (dd,1H,J=11,5); 3.19-3.11 (m,1H); 2.74-2.66 (m,1H); 2.55 (s,4H); 1.57-1.49 (m,1H), 1.38-1.26 (m,1H); 1.12-1.03 (m,1H); 0.82-0.75 (m,6H); MS: 370 (M+H)⁺.

起始原料制备如下:

用类似于实施例 14 (i) - (ii) 中所述的方法, 从 4-甲基-1, 1, 2 (R) - 戊烷三羧酸 1, 2-二苄酯 1-叔丁酯和 N-溴甲基琥珀酰亚胺, 得到 4-[2 (R) - [1 (R 或 S) - (苄氧基氨基甲酰基) - 2 - (2, 5-二氧代-1-吡咯烷基) 乙基] - 4-甲基戊酰基] 吗啉 (非对映异构体 1), 呈白色固体形式; MS: 460 (M+H)⁺。

实施例 20

用类似于实施例 13 第 1 段中所述的方法, 从 0.19 克 4-[2 (R) - [1 (R 或 S) - (苄氧基氨基甲酰基) - 2 - (2-氧代-1-吡咯烷基) 乙基] - 4-甲基戊酰基] 吗啉 (非对映异构体 1), 得到 0.104 克 4-[2 (R) - [1 (R 或 S) - (羧基氨基甲酰基) - 2 - (2-氧代-1-吡咯烷基) 乙基] - 4-甲基戊酰基] 吗啉 (非对映异构体 1), 呈白色固体形式;

nmr (MeOD): 3.70-3.39 (m,8H); 3.36-3.17 (m,4H); 3.14-3.05 (m,1H); 2.57-2.48 (m,1H); 2.28-2.17 (m,2H); 1.96-1.84 (m,2H); 1.62-1.52 (m,1H); 1.58-1.24 (m,1H); 1.13-1.03 (m,1H); 0.83-0.75 (m,6H); MS: 356 (M+H)⁺.

起始原料制备如下：

用类似于实施例 14 (i) - (i i) 中所述的方法，从 4 - 甲基 - 1, 1, 2 (R) - 戊烷三羧酸 1, 2 - 二苄酯 1 - 叔丁酯和 N - 溴甲基吡咯烷，得到 4 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - (苄氧基氨基甲酰基) - 2 - (2 - 氧代 - 1 - 吡咯烷基) 乙基] - 4 - 甲基戊酰基] 吗啉 (非对映异构体 1)，呈白色固体形式；

MS: 446 (M + H)⁺。

实施例 2 1

用类似于实施例 1 3 第 1 段中所述的方法，从 0. 335 克 1 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - (苄氧基氨基甲酰基) - 2 - (2 - 氧代 - 1 - 吡咯烷基) 乙基] - 4 - 甲基戊酰基] 哌啶 (非对映异构体 1)，得到 0. 19 克 1 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - (羟基氨基甲酰基) - 2 - (2 - 氧代 - 1 - 吡咯烷基) 乙基] - 4 - 甲基戊酰基] 哌啶 (非对映异构体 1)，呈白色固体形式；

nmr (MeOD): 3.78-3.58 (m,3H); 3.53-3.33 (m,4H); 3.27-3.17 (m,2H); 2.63-2.54 (m,1H); 2.34-2.26 (m,2H); 2.03-1.93 (m,2H); 1.77-1.45 (m,7H); 1.43-1.30 (m,1H); 1.20-1.08 (m,1H); 0.93-0.83 (m,6H); MS: 354 (M+H)⁺.

起始原料制备如下：

用类似于实施例 14 (i) - (i i) 中所述的方法，从 4 - 甲基 - 1, 1, 2 (R) - 戊烷三羧酸 1, 2 - 二苄酯 1 - 叔丁酯和 N - 溴甲基吡咯烷，得到 1 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - (苄氧基氨基甲酰基) - 2 - (2 - 氧代 - 1 - 吡咯烷基) 乙基] - 4 - 甲

基戊酰基]哌啶(非对映异构体1),呈白色固体形式;

MS: 444 (M+H)⁺。

实施例 2 2

用类似于实施例 1 第 1 段中所述的方法,从 0.226 克 4-[2(R)-[1(R或S)-羧基-3-邻苯二甲酰亚氨基丙基]-4-甲基戊酰基]吗啉,得到 0.065 克 4-[2(R)-[1(R或S)-(羟基氨基甲酰基)-3-邻苯二甲酰亚氨基丙基]-4-甲基戊酰基]吗啉(非对映异构体 1),呈白色固体形式; nmr

(MeOD): 7.88-7.76 (m,4H); 3.86-3.50 (m,8H); 3.24-3.15 (m,1H); 2.32-2.23 (m,1H); 1.99-1.89 (m,1H); 1.83-1.73 (m,1H); 1.66-1.57 (m,1H); 1.43-1.29 (m,1H); 1.17-1.09 (m,1H); 0.89,0.83 (m,6H); MS: 432 (M+H)⁺。

起始原料制备如下:

用类似于实施例 1 (i)-(ii)中所述的方法,从 0.65 克 2(R)-[1(R或S)-(叔丁氧基羰基)-3-邻苯二甲酰亚氨基丙基]-4-甲基戊酸的非对映异构体的近似 5:1 混合物和 0.17 毫升吗啉,得到 0.462 克 4-[2(R)-[1(R或S)-羧基-3-邻苯二甲酰亚氨基丙基]-4-甲基戊酰基]吗啉,呈无色胶状物形式,使用时无需进一步纯化。

实施例 2 3

用类似于实施例 1 3 中所述的方法,从以类似于实施例 1 3 (iii)-(iv)中所述的方法制备的 0.2 克 N,N-二乙基-2(R)-[1(R或S)-(苄氧基氨基甲酰基)-2-邻苯二甲

酰亚氨基乙基] - 4 - 甲基戊酰胺 (非对映异构体 1), 产品经闪色谱法纯化, 用 3% 甲醇和二氯甲烷溶液洗脱, 得到 0.085 克 N, N - 二乙基 - 2 (R) - [1 (R 或 S) - (羟基氨基甲酰基) - 2 - 邻苯二甲酰亚氨基乙基] - 4 - 甲基戊酰胺 (非对映异构体 1), 呈白色固体形式;

nmr (MeOD): 7.85-7.75
(m, 4H); 3.97 (dd, J=14, 10, 1H); 3.68-3.6 (m, 1H); 3.57-3.48 (m, 2H); 3.38 (q, J=7, 2H); 3.2 (dt, J=12.4, 1H); 2.84 (dt, J=14, 5, 1H); 1.67-1.59 (m, 1H); 1.47-1.36 (m, 1H); 1.26 (t, J=8, 3H); 1.25-1.16 (m, 1H); 1.13 (t, J=8, 3H); 0.9 (d, J=6, 3H); 0.85 (d, J=6, 3H). MS: 404 (M+H)⁺.

实施例 2 4

用类似于实施例 1 中所述的方法, 从以类似于实施例 1 (i) - (ii) 中所述的方法制备的 0.16 克 3 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - 羧基 - 2 - 邻苯二甲酰亚氨基乙基] - 4 - 甲基戊酰基] 噻唑烷 (非对映异构体 1), 产品经使用 5% 甲醇的二氯甲烷溶液洗脱的闪色谱法纯化之后, 得到 0.039 克 3 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - (羟基氨基甲酰基) - 2 - 邻苯二甲酰亚氨基乙基] - 4 - 甲基戊酰基] 噻唑烷 (非对映异构体 1), 呈白色固体形式;

nmr (MeOD): 7.86-7.75 (m, 4H); 4.8 (d, J=10, 0.5H); 4.63 (d, J=10, 0.5H); 4.36 (d, J=10, 0.5H); 4.13-4.07 (m, 0.5H); 4.03 (d, J=10, 0.5H); 3.87-3.72 (m, 2H); 3.63-3.55 (m, 0.5H); 3.45-3.36 (m, 0.5H); 3.24-2.95 (m, 2.5H); 1.62-1.54 (m, 1H); 1.46-1.37 (m, 1H); 1.29-1.2 (m, 1H); 0.9 (d, J=6, 3H); 0.85 (d, J=6, 3H). MS: 420 (M+H)⁺.

实施例 2 5

用类似于实施例 1 3 中所述的方法，从用类似于实施例 1 3 (iii) - (iv) 中所述的方法制备的 0.25 克 N-乙基-2(R)-[1(RS)-(苄氧基氨基甲酰基)-2-邻苯二甲酰亚氨基乙基]-N,4-二甲基戊酰胺 (非对映异构体的 8:1 混合物)，得到 0.083 克 N-乙基-2(R)-[1(RS)-(羟基氨基甲酰基)-2-邻苯二甲酰亚氨基乙基]-N,4-二甲基戊酰胺 (非对映异构体的 8:1 混合物)，呈白色固体形式；

nmr (MeOD): 7.85-7.75 (m,4H); 3.95-3.83 (m,1H); 3.75-3.62 (m,1H); 3.4-3.08 (m,10H); 2.95-2.87 (m,1H); 2.83 (m,1H); 1.65-1.55 (m,1H); 1.43-1.33 (m,1H); 1.28-1.13 (m,2H); 1.03 (t,J=6,2H); 0.89 (d,J=6,3H); 0.85 (d,J=6,3H). MS: 390 (M+H)⁺.

实施例 2 6

用类似于实施例 1 3 中所述的方法，从用类似于实施例 1 (i) - (ii) 中所述的方法制备的 0.1 克 4-[2(R)-[1(RS)-(苄氧基氨基甲酰基)-5-邻苯二甲酰亚氨基戊基]-4-甲基戊酰基]吗啉 (非对映异构体的 5:1 混合物)，得到 0.045 克 4-[2(R)-[1(RS)-(羟基氨基甲酰基)-5-邻苯二甲酰亚氨基戊基]-4-甲基戊酰基]吗啉 (非对映异构体的 3:1 混合物)，呈奶油色固体形式；

nmr (MeOD): 7.85-7.75 (m,4H); 3.8-3.49 (m,12H); 3.15 (d,t,1H,J=14,3); 2.18 (dt,1H,J=12,3); 1.68-1.5 (m,4H); 1.38-1.05 (m,5H); 0.86-0.82 (m,6H). MS: 460 (M+H)⁺.

实施例 27

用类似于实施例 13 中所述的方法，从 1.06 克 N-苯基-2(R)-[1(R 或 S)-(苄氧基氨基甲酰基)-2-邻苯二甲酰亚氨基乙基]-N,4-二甲基戊酰胺，经闪式色谱法纯化，用 2% 甲醇的二氯甲烷溶液洗脱后，得到 0.65 克 N-苯基-2(R)-[1(R 或 S)-(羟基氨基甲酰基)-2-邻苯二甲酰亚氨基乙基]-N,4-二甲基戊酰胺，呈白色泡沫状； nmr

(MeOD): 7.75-7.68 (m,4H); 7.28-7.17 (m,4H); 7.08-7.04 (m,1H); 3.77 (dd,1H,J=14,8); 3.69 (dd,1H,J=14,7); 3.14 (s,3H); 2.78-2.65 (m,2H); 1.62-1.55 (m,1H); 1.42-1.32 (m,1H); 1.25-1.18 (m,1H); 0.7 (d,3H,J=7); 0.54 (d,3H,J=7); MS: 438 (M+H)⁺.

起始原料制备如下：

(i) 将 1.49 克 2(R)-[1(R 或 S)-(叔丁氧羰基)-2-邻苯二甲酰亚氨基乙基]-4-甲基戊酸（非对映异构体 1 和非对映异构体 2 的 6:1 混合物）在 20 毫升甲苯中的溶液冷却至 -10℃。加几滴 N,N-二甲基甲酰胺，随后加 0.34 毫升草酰氯。混合物在 -10℃ 搅拌 1 小时，然后在高真空下于 10℃ 蒸发溶剂。残留物重新溶解于 10 毫升二氯甲烷中，并冷却至 0℃。添加 0.5 毫升三乙胺，随后添加 0.4 毫升 N-甲基苯胺。混合物在 0℃ 搅拌 1 小时，然后使其温热至室温过夜。蒸发溶剂，残留物重新溶解于 50 毫升乙酸乙酯中，相继用 5% 碳酸氢钠溶液、2N 盐酸和饱和盐水溶液洗涤。有机相用无水硫酸镁干燥，蒸发后给出一种橙色

油状物。经硅胶闪色谱法纯化，用 3 : 1 己烷 / 乙酸乙酯洗脱，给出 1.23 克 N - 苯基 - 2 (R) - [1 (R 或 S) - (叔丁氧羰基) - 2 - 邻苯二甲酰亚氨基乙基] - N , 4 - 二甲基戊酰胺 (非对映异构体 1) , 呈淡黄色油状物 ;

nmr (CDCl₃) 7.83-7.78 (m,2H); 7.73-7.68 (m,2H); 7.32-7.05 (m,5H); 4.0 (dd,1H,J=13,9); 3.74 (dd,1H,J=14,6); 3.26 (s,3H); 3.03-2.96 (m,1H); 2.83-2.76 (m,1H); 1.78-1.68 (m,1H); 1.57-1.46 (m,1H); 1.1 (s,9H); 0.87 (d,3H,J=7); 0.65 (d,3H,J=7). MS: 479 (M+H)⁺.

(i i) 用类似于实施例 1 3 (iv) 的方法由 1.23 克 N - 苯基 - 2 (R) - [1 (R 或 S) - (叔丁氧羰基) - 2 - 邻苯二甲酰亚氨基乙基] - N , 4 - 二甲基戊酰胺 , 经闪色谱法纯化 , 用 2 % 的甲醇 / 二氯甲烷溶液洗脱 , 得到 1.06 克 N - 苯基 - 2 (R) - [1 (R 或 S) - (苄氧基氨基甲酰基) - 2 - 邻苯二甲酰亚氨基乙基] - N , 4 - 二甲基戊酰胺 , 呈白色泡沫状 ;

nmr (CDCl₃) 7.8-7.74 (m,4H); 7.45-7.28 (m,6H); 7.04-6.85 (m,4H); 4.96 (d,1H,J=10); 4.89 (d,1H,J=11); 3.95 (dd,1H,J=14,6); 3.72 (dd,1H,J=14,9); 3.17 (s,3H); 3.05-2.98 (m,1H); 2.64-2.58 (m,1H); 1.68-1.6 (m,1H); 1.49-1.32 (m,2H); 0.79 (d,3H,J=6); 0.66 (d,3H,J=6). MS: 528 (M+H)⁺.

实施例 2 8

用类似于实施例 1 3 第 1 段中所述的方法 , 由 0.31 克 1 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - (苄氧基氨基甲酰基) - 2 - 邻苯二

甲酰亚氨基乙基] - 4 - 甲基戊酰基] - 2 (R) - 吡咯烷甲醇 (非对映异构体 1), 经使用二氯甲烷/甲醇 (15 : 1) 洗脱和硅胶闪色谱法纯化, 并用乙酸乙酯结晶之后, 得到 0.07 克 1 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - (羧基氨基甲酰基) - 2 - 邻苯二甲酰亚氨基乙基] - 4 - 甲基戊酰基] - 2 (R) - 吡咯烷甲醇 (非对映异构体 1), 呈白色固体形式; nmr (MeOD):

7.86-7.74 (m, 4H); 4.20-4.10 (m, 1H); 4.05-3.97 (m, 1H); 3.81-3.57 (n, 5H); 3.10-3.02 (m, 1H); 2.84-2.76 (m, 1H); 2.14-1.87 (m, 4H); 1.73-1.63 (m, 1H); 1.50-1.35 (m, 1H); 1.24-1.14 (m, 1H); 0.94-0.84 (m, 6H); MS: 432 (M+H)+.

起始原料制备如下:

用类似于实施例 9 第 2 段中所述的方法, 用类似于实施例 1 (i) 中所述的方法制备的 0.41 克 1 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - (叔丁氧羰基) - 2 - 邻苯二甲酰亚氨基乙基] - 4 - 甲基戊酰基] - 2 (R) - 吡咯烷甲醇 (非对映异构体 1), 制得了 0.31 克 1 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - 羧基 - 2 - 邻苯二甲酰亚氨基乙基] - 4 - 甲基戊酰基] - 2 (R) - 吡咯烷甲醇 (非对映异构体 1), 呈浅褐色泡沫状, 使用时无需进一步纯化。

实施例 29

用类似于实施例 13 第 1 段中所述的方法, 由 0.2 克六氢 - 2 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - (苄氧基氨基甲酰基) - 2 - 邻苯二甲酰亚氨基乙基] - 4 - 甲基戊酰基] - 3 (S) - (甲基氨基甲酰基) - 1 - 吡嗪甲酸苄酯 (非对映异构体 1) 为原料, 经使用二氯甲烷/甲醇 (20 : 1) 洗脱的硅胶闪色谱法纯化之后, 得到 0.044

克六氢-2-[2(R)-[1(R或S)-(羟基氨基甲酰基)-2-邻苯二甲酰亚氨基乙基]-4-甲基戊酰基]-N-甲基-3(S)-吡嗪甲酰胺(非对映异构体1), 白色固体;

nmr (MeOD): 7.83-7.69 (m, 4H); 5.06 (m, 1H); 3.99 (dd, 1H, J=14,9); 3.57 (dd, 1H, J=14,5); 3.04-2.95 (m, 1H); 2.86-2.74 (m, 2H); 2.70 (s, 3H); 2.07-1.86 (m, 2H); 1.68-1.35 (m, 5H); 1.18-1.10 (m, 1H); 0.88 (d, 3H, J=5.5); 0.80 (d, 3H, J=6.0); MS: 474 (M+H)⁺.

起始原料制备如下:

(i) 用类似于实施例27(i)中所述的方法, 用1.02克2(R)-[1(R或S)-(叔丁氧羰基)-2-邻苯二甲酰亚氨基乙基]-4-甲基戊酸(非对映异构体1和非对映异构体2的6:1混合物)和0.7克六氢-1-(苄氧羰基)-3(S)-吡嗪甲酸, 经硅胶色谱法纯化, 先用乙醚/己烷(1:4)后用乙酸乙酯洗脱, 得到0.6克六氢-1-(苄氧羰基)-2-[2(R)-[1(R或S)-(叔丁氧羰基)-2-邻苯二甲酰亚氨基乙基]-4-甲基戊酰基]-3(S)-吡嗪甲酸, 无色胶状物。

(ii) 将0.6克六氢-1-(苄氧羰基)-2-[2(R)-[1(R或S)-(叔丁氧羰基)-2-邻苯二甲酰亚氨基乙基]-4-甲基戊酰基]-3(S)-吡嗪甲酸在5毫升二甲基甲酰胺中的溶液冷却至0℃, 添加0.27克1-羟基苯并三唑和0.36克盐酸1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳化二亚胺。40分钟后添加0.4毫升40%甲胺水溶液, 混合物搅拌2.5小时。蒸发溶剂, 残留物用20毫升5%碳酸氢钠水溶液处理。产品用乙酸乙酯萃

取，萃取物用5%柠檬酸溶液和氯化钠水溶液洗涤。用无水硫酸镁干燥后，蒸发溶剂，给出0.638克无色胶状物，再经闪色谱法纯化、用乙醚/己烷(3:1)洗脱。得到0.467克六氢-2-[2(R)-[1(R或S)-(叔丁氧羰基)-2-邻苯二甲酰亚氨基乙基]-4-甲基戊酰基]-3(S)-(甲基氨基甲酰基)-1-吡嗪甲酸苄酯，无色胶状物。

(iii)用类似于实施例13(iv)的方法，由0.23克六氢-2-[2(R)-[1(R或S)-(叔丁氧羰基)-2-邻苯二甲酰亚氨基乙基]-4-甲基戊酰基]-3(S)-(甲基氨基甲酰基)-1-吡嗪甲酸苄酯，制得了0.2克六氢-2-[2(R)-[1(R或S)-(苄氧基氨基甲酰基)-2-邻苯二甲酰亚氨基乙基]-4-甲基戊酰基]-3(S)-(甲基氨基甲酰基)-1-吡嗪甲酸苄酯，白色固体。

实施例30

用类似于实施例1第1段和实例1(iii)部分中所述的方法，以0.273克六氢-2-[2(R)-[1(R或S)-(叔丁氧羰基)-2-邻苯二甲酰亚氨基乙基]-4-甲基戊酰基]-3(S)-(甲基氨基甲酰基)-1-吡嗪甲酸苄酯为原料，制得了0.12克六氢-2-[2(R)-[1(R或S)-(羟基氨基甲酰基)-2-邻苯二甲酰亚氨基乙基]-4-甲基戊酰基]-3(S)-(甲基氨基甲酰基)-1-吡嗪甲酸苄酯，白色固体；MS: 608(M+H)⁺。

实施例31

用类似于实施例13第1段中所述的方法，由0.185克1-[2(R)-[1(R或S)-(苄氧基氨基甲酰基)-2-邻苯二

甲酰亚氨基乙基] - 4 - 甲基戊酰基] - N - 甲基 - 2 (S) - 哌啶甲酰胺, 经使用二氯甲烷 / 甲醇 (1 6 : 1) 洗脱的硅胶闪色谱法纯化之后, 得到 0 . 0 6 毫克 1 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - (羟基氨基甲酰基) - 2 - 邻苯二甲酰亚氨基乙基] - 4 - 甲基戊酰基] - N - 甲基 - 2 (S) - 哌啶甲酰胺 (非对映异构体 1), 白色固体; MS : 4 7 3 (M + H) ⁺ .

实施例 3 2

用类似于实施例 1 第 1 段中所述的方法, 用类似于实施例 1 (i) - (i i) 中所述的方法制备的 0 . 2 2 克 1 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - 羧基 - 2 - 邻苯二甲酰亚氨基乙基] - 4 - 甲基戊酰基] - 4 - 甲氧基哌啶 (非对映异构体 1), 制得了 0 . 1 0 8 克 1 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - (羟基氨基甲酰基) - 2 - 邻苯二甲酰亚氨基乙基] - 4 - 甲基戊酰基] - 4 - 甲氧基哌啶 (非对映异构体 1), 白色固体;

nmr (MeOD): 7.86-7.74 (m, 4H); 4.05-3.83 (m, 2.5H); 3.70-3.44 (m, 3.5H); 3.41-3.27 (m, 4.5H); 3.10-3.01 (m, 0.5H); 2.97-2.90 (m, 1H); 2.10-2.00 (m, 0.5H); 1.94-1.84 (m, 1H); 1.80-1.68 (m, 1H); 1.66-1.31 (m, 3.5H); 1.21-1.13 (m, 1H); 0.92-0.82 (m, 6H); MS: 446 (M+H)⁺.

实施例 3 3

用类似于实施例 1 第 1 段中所述的方法, 用类似于实施例 1 (ii) - (iii) 中所述的方法制备的 0 . 4 4 克 1 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - 羧基 - 2 - 邻苯二甲酰亚氨基乙基] - 4 - 甲基戊酰基] - 4 - 哌啶酮, 制得了 0 . 1 5 7 克 1 - [2 (R) - [1 (R 或 S)

- (羟基氨基甲酰基) - 2 - 邻苯二甲酰亚氨基乙基] - 4 - 甲基戊酰基] - 4 - 哌啶酮肟 (非对映异构体 1), 白色固体; n m r

(MeOD): 7.86-7.75 (m, 4H); 3.92-3.76 (m, 3H); 3.72-3.58 (m, 2H); 3.38-2.82 (m, 3H); 2.71-2.25 (m, 4H); 1.66-1.57 (m, 1H); 1.48-1.34 (m, 1H); 1.26-1.17 (m, 1H); 0.92-0.82 (m, 6H); MS: 445 (M+H)⁺.

实施例 3 4

用类似于实施例 1 3 第 1 段中所述的方法, 用类似于实施例 1 3 (iii) - (iv) 中所述的方法制备的 0.32 克 N - [2 (R) - [1 (R 或 S) - (苄氧基氨基甲酰基) - 2 - 邻苯二甲酰亚氨基乙基] - 4 - 甲基戊酰基] - L - 脯氨酸甲酯, 制得了 0.13 克 N - [2 (R) - [1 (R 或 S) - (羟基氨基甲酰基) - 2 - 邻苯二甲酰亚氨基乙基] - 4 - 甲基戊酰基] - L - 脯氨酸甲酯 (非对映异构体 1), 白色固体; nmr (MeOD): 7.86-7.77

(m, 4H); 3.95-3.84 (m, 2H); 3.78 (d, 2H, J=8); 3.69-3.61 (m, 1H); 3.60 (s, 3H); 3.11-3.04 (m, 1H); 3.00-2.92 (m, 1H); 2.21-2.12 (m, 1H); 2.10-1.95 (m, 2H); 1.90-1.82 (m, 1H); 1.74-1.63 (m, 1H); 1.60-1.52 (m, 1H); 1.22-1.14 (m, 1H); 0.94 (d, 3H, J=6); 0.86 (d, 3H, J=6); MS: 460 (M+H)⁺.

实施例 3 5

用类似于实施例 1 3 第 1 段中所述的方法, 以类似于实施例 1 4 (i) - (ii) 中所述的方法制备的 1.116 克 1 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - (苄氧基氨基甲酰基) - 2 - (3, 4, 4 - 三甲基 - 2, 5 - 二氧代 - 1 - 咪唑烷基) 乙基] - 4 - 甲基戊酰基]

- 4 - 哌啶醇 (非对映异构体 1) 为原料, 制得了 0.785 克 1 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - (羟基氨基甲酰基) - 2 - (3, 4, 4 - 三甲基 - 2, 5 - 二氧化 - 1 - 咪唑烷基) 乙基] - 4 - 甲基戊酰基] - 4 - 哌啶醇 (非对映异构体 1), 白色固体;

nmr (MeOD): 4.24-4.01 (m, 2H); 3.93-3.81 (m, 1H); 3.78-3.64 (m, 1H); 3.52-3.22 (m, 4H); 3.10-2.81 (m, 4H); 2.02-1.77 (m, 2H); 1.67-1.26 (m, 10H); 1.19-1.09 (m, 1H); 0.93-0.82 (m, 6H); MS: 427 (M+H)+.

实施例 3 6

用类似于实施例 1 第 1 段中所述的方法, 用 1.55 克 1 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - 羧基 - 2 - (四氢 - 2 - 甲基 - 3, 5 - 二氧化 - 1, 2, 4 - 噁二唑 - 4 - 基) 乙基] - 4 - 甲基戊酰基] - 4 - 哌啶 (非对映异构体 1), 制得了 0.572 克 1 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - (羟基氨基甲酰基) - 2 - (四氢 - 2 - 甲基 - 3, 5 - 二氧化 - 1, 2, 4 - 噁二唑 - 4 - 基) 乙基] - 4 - 甲基戊酰基] - 4 - 哌啶 (非对映异构体 1), 白色固体;

nmr (MeOD): 3.70-3.46 (m, 4H); 3.42-3.29 (m, 2H); 3.25-3.15 (m, 4H); 2.89-2.76 (m, 1H); 1.68-1.27 (m, 8H); 1.27-1.04 (m, 1H); 0.83-0.76 (m, 6H); MS: 385 (M+H)+.

起始原料制备如下:

(i) 用类似于实施例 1 8 (i) - (i i) 中所述的方法, 用 4.76 克 4 - 甲基 - 1, 1 2 (R) - 戊烷三甲酸 1, 2 - 二苄酯 1 - 叔丁酯和 2.05 克 4 - 溴甲基 - 2 - 四氢 - 2 - 甲基 - 3, 5

-二氧代-1, 2, 4-噁二唑为原料, 制得了1.55克1-[2(R)-[1(R或S)-羧基-2-(四氢-2-甲基-3, 5-二氧代-1, 2, 4-噁二唑-4-基)乙基]-4-甲基戊酰基]-4-哌啶(非对映异构体1), 胶状物, 使用时无需进一步纯化。

实施例 37

用类似于实施例13第1段中所述的方法, 用类似于实例14(i)-(ii)中所述的方法中由4-甲基-1, 1, 2(R)-戊烷三甲酸-1, 2-二苄酯1-叔丁酯和1-溴甲基-3-甲基-2, 4, 5-三氧代-1-咪唑制备的0.184克1-[2(R)-[1(R或S)-(苄氧基氨基甲酰基)-2-(3-甲基-2, 4, 5-三氧代-1-咪唑烷基)乙基]-4-甲基戊酰基]-4-哌啶醇(非对映异构体1)为原料, 制得了0.08克1-[2(R)-[1(R或S)-(羟基氨基甲酰基)-2-(3-甲基-2, 4, 5-三氧代-1-咪唑烷基)乙基]-4-甲基戊酰基]-4-哌啶醇(非对映异构体1), 白色固体; nmr (MeOD)

4.20-3.95 (m, 2H); 3.93-3.75 (m, 2H); 3.57-2.97 (m, 7H); 2.90-2.81 (m, 1H); 2.02-1.76 (m, 2H); 1.66-1.29 (m, 4H); 1.20-1.12 (m, 1H); 0.91-0.82 (m, 6H); MS: 413 (M+H)+.

实施例 38

用类似于实施例13第1段中所述的方法, 由用类似于实施例14(i)-(ii)中所述的方法制备的0.261克1-[2(R)-[1(R或S)-(苄氧基氨基甲酰基)-2-(2, 5-

二氧代-3-苯基-1-咪唑烷基)乙基]-4-甲基戊酰基]-4-哌啶醇(非对映异构体1)制得了0.169克1-[2(R)-[1(R或S)-(羟基氨基甲酰基)-2-(2,5-二氧代-3-苯基-1-咪唑烷基)乙基]-4-甲基戊酰基]-4-哌啶醇(非对映异构体1),白色固体;

nmr (MeOD): 7.60-7.55 (m, 2H); 7.35-7.29 (m, 2H); 7.12-7.05 (m, 1H); 4.37-4.24 (m, 2H); 4.19-3.92 (m, 2H); 3.89-3.66 (m, 2H); 3.54-2.84 (m, 5H); 1.99-1.71 (m, 2H); 1.64-1.23 (m, 4H); 1.17-1.08 (m, 1H); 0.88-0.78 (m, 6H); MS: 461 (M+H)⁺.

实施例 3 9

用类似于实施例 1 3 第 1 段中所述的方法,以类似于实例 1 4 (i)-(ii)中所述的方法制备的0.146克4-[2(R)-[1(R或S)-(苄氧基氨基甲酰基)-2-(3-甲基-2,4,5-三氧代-1-咪唑烷基)乙基]-4-甲基戊酰基]吗啉(非对映异构体1)为原料,制得了0.085克4-[2(R)-[1(R或S)-(羟基氨基甲酰基)-2-(3-甲基-2,4,5-三氧代-1-咪唑烷基)乙基]-4-甲基戊酰基]吗啉(非对映异构体1),白色固体;

nmr (MeOD): 3.86-3.54 (m, 10H); 3.28-3.20 (m, 1H); 3.08 (s, 3H); 2.91-2.82 (m, 1H); 1.66-1.57 (m, 1H); 1.48-1.36 (m, 1H); 1.23-1.15 (m, 1H); 0.89-0.84 (m, 6H); MS: 399 (M+H)⁺.

实施例 4 0

用类似于实施例 1 3 第 1 段中所述的方法,以类似于实施例 1 4

(i) - (ii) 中所述的方法制备的 0.363 克 N^2 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - (苄氧基氨基甲酰基) - 2 - (3, 4, 4 - 三甲基 - 2, 5 - 二氧化 - 1 - 咪唑烷基) 乙基] - 4 - 甲基戊酰基] - N^1 - 甲基 - L - 脯氨酸 (非对映异构体 1) 为原料, 制得了 0.234 克 N^2 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - (羟基氨基甲酰基) - 2 - (3, 4, 4 - 三甲基 - 2, 5 - 二氧化 - 1 - 咪唑烷基) 乙基] - 4 - 甲基戊酰基] - N^1 - 甲基 - L - 脯氨酸 (非对映异构体 1), 白色固体; nmr (MeOD): 4.35-4.29

(m, 1H); 3.92-3.83 (m, 1H); 3.74-3.58 (m, 2H); 3.47-3.41 (m, 1H); 3.10-3.01 (m, 1H); 2.88-2.75 (m, 4H); 2.59 (s, 3H); 2.26-1.84 (m, 4H); 1.74-1.55 (m, 2H); 1.34 (s, 3H); 1.32 (s, 3H); 1.18-1.11 (m, 1H); 0.92 (d, 3H, J=5.5); 0.86 (d, 3H, J=6); MS: 454 (M+H)⁺.

实施例 4 1

用类似于实施例 1 3 第 1 段中所述的方法, 以类似于实施例 1 4 (i) - (ii) 中所述的方法制备的 0.3 克 1 - [2 (R) - [1 (R 或 S) (苄氧基氨基甲酰基) - 2 - (2 - 氧代 - 1 - 吡咯烷基) 乙基] - 4 - 甲基戊酰基] - 4 - 哌啶醇 (非对映异构体 1) 为原料, 制得了 0.116 克 1 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - (羟基氨基甲酰基) - 2 - (2 - 氧代 - 1 - 吡咯烷基) 乙基] - 4 - 甲基戊酰基] - 4 - 哌啶醇 (非对映异构体 1), 白色固体;

nmr (MeOD): 4.16-3.91 (m, 2H); 3.84-3.73 (m, 1H); 3.43-2.97 (m, 7H); 2.56-2.45 (m, 1H); 2.27-2.18 (m, 2H); 1.96-1.70 (m, 4H); 1.61-1.19 (m, 4H); 1.11-1.01 (m, 1H) 0.84-0.72 (m, 6H); MS: 370 (M+H)⁺.

实施例 4 2

用类似于实施例 1 3 第 1 段中所述的方法，以类似于实施例 1 4 (i) - (ii) 中所述的方法制备的 0.16 克 1 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - (苄氧基氨基甲酰基) - 2 - (2, 5 - 二氧代 - 1 - 吡咯烷基) 乙基] - 4 - 甲基戊酰基] - 4 - 哌啶醇 (非对映异构体 1) 为原料，制得了 0.048 克 1 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - (羟基氨基甲酰基) - 2 - (2, 5 - 二氧代 - 1 - 吡咯烷基) 乙基] - 4 - 甲基戊酰基] - 4 - 哌啶醇 (非对映异构体 1) 白色固体； nmr (MeOD): 4.25-4.01

(m, 2H); 3.94-3.80 (m, 1H); 3.78-3.63 (m, 1H); 3.52-3.02 (m, 4H); 2.82-2.73 (m, 1H); 2.63 (d, 4H, J=6); 2.04-1.76 (m, 2H); 1.64-1.27 (m, 4H); 1.18-1.09 (m, 1H); 0.92-0.80 (m, 6H); MS: 384 (M+H)⁺.

实施例 4 3

用类似于实施例 1 3 第 1 段中所述的方法，以类似于实施例 1 4 (i) - (ii) 中所述的方法制备的 0.43 克 1 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - (苄氧基氨基甲酰基) - 2 - (3 - 甲基 - 2, 5 - 二氧代 - 1 - 咪唑烷基) 乙基] - 4 - 甲基戊酰基] - 4 - 哌啶醇 (非对映异构体 1) 为原料，制得了 0.158 克 1 - [2 (R) - [1 (R 或 S) - (羟基氨基甲酰基) - 2 - (3 - 甲基 - 2, 5 - 二氧代 - 1 - 咪唑烷基) 乙基] - 4 - 甲基戊酰基] - 4 - 哌啶醇 (非对映异构体 1)，白色固体；

nmr (MeOD): 4.25-3.97 (m, 2H); 3.93-3.79 (m, 2H); 3.74-3.61 (m, 1H);
3.52-2.97 (m, 4H); 2.93-2.80 (m, 4H); 2.02-1.76 (m, 2H); 1.67-1.27 (m, 4H);
1.19-1.10 (m, 1H); 0.91-0.80 (m, 6H); MS: 399 (M+H)⁺.

以下实施例说明含有本发明所提供的异羟肟酸衍生物的药物制剂:

实施例 A

含有下列组分的片剂可用惯用方法生产:

组分	每片含量
异羟肟酸衍生物	10.0 毫克
乳糖	125.0 毫克
玉米淀粉	75.0 毫克
滑石粉	4.0 毫克
硬脂酸镁	1.0 毫克
总量	215.0 毫克

实施例 B

含有下列组分的胶囊剂可用惯用方法生产:

组分	每个胶囊含量
异羟肟酸衍生物	10.0 毫克
乳糖	165.0 毫克
玉米淀粉	20.0 毫克
滑石粉	5.0 毫克
胶囊装填重量	200.0 毫克