

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2019 年 8 月 15 日 (15.08.2019)



(10) 国际公布号
WO 2019/154412 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 307/16 (2006.01) A61K 31/4412 (2006.01)
C07D 307/54 (2006.01) A61K 31/166 (2006.01)
C07D 333/24 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)
C07D 405/10 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/074771

(22) 国际申请日: 2019 年 2 月 11 日 (11.02.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201810138645.X 2018年2月10日 (10.02.2018) CN
201810320980.1 2018年4月11日 (11.04.2018) CN

(71) 申请人: 山东亨利医药科技有限责任公司(KBP BIOSCIENCES CO., LTD.) [CN/CN]; 中国山东省济南市高新区港兴三路北段济南药谷2号楼401房间, Shandong 250101 (CN)。

(72) 发明人: 黄振华(HUANG, Zhenhua); 中国山东省济南市高新区港兴三路北段济南药谷2号楼401房间, Shandong 250101 (CN)。 李丽(LI, Li); 中国山东省济南市高新区港兴三路北段济南药谷2号楼401房间, Shandong 250101 (CN)。 张敏(ZHANG, Min); 中国山东省济南市高新区港兴三路北段济南药谷2号楼401房间, Shandong 250101 (CN)。

(74) 代理人: 中国专利代理(香港)有限公司(CHINA PATENT AGENT (H.K.) LTD.); 中国香港

特别行政区湾仔港湾道23号鹰君中心22号楼, Hong Kong (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

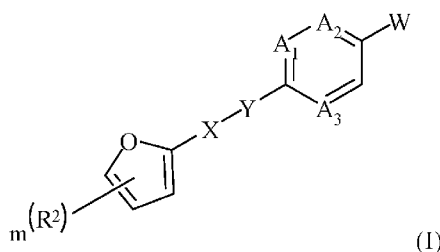
(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: COMPOUND ACTING AS ANTIBIOTICS

(54) 发明名称: 作为抗菌素的化合物



(I)

(57) Abstract: Provided are a new antimicrobial agent compound as shown in the following general formula (I), a pharmaceutically acceptable salt thereof, an ester thereof, a prodrug thereof, a solvate thereof, a deuterated compound thereof, or a stereoisomer thereof. The compound of the present invention exhibits an excellent antibacterial activity, in particular an excellent antibacterial activity against gram bacteria. In the formula, the definition of each group is as set forth in the description.

(57) 摘要: 本发明提供一种下述通式 (I) 所示的新型抗菌剂化合物、其药学上可接受的盐、酯、其前体药物、其溶剂化物、氘代物或其立体异构体。本发明的化合物表现出优异的抗菌活性, 特别是针对革兰氏菌表现出优异的抗菌活性。式中, 各基团定义如说明书中所述。



WO 2019/154412 A1

作为抗菌素的化合物

技术领域

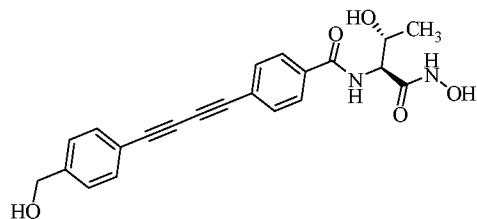
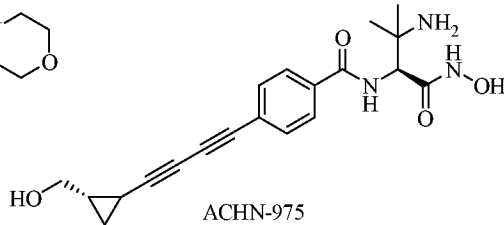
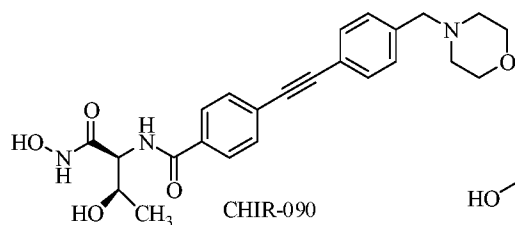
本发明属于医药技术领域，涉及作为抗菌素的化合物、其药学上可接受的盐、酯、其前体药物、其溶剂化物、氘代物或其立体异构体，这些化合物的制备方法，以及含有这些化合物的药物组合物；本发明还涉及所述化合物用于治疗和/或预防感染疾病的应用，尤其是用于治疗和/或预防革兰氏阴性菌引起的感染疾病的应用。

背景技术

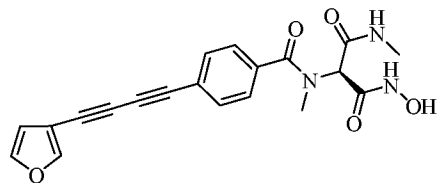
近年来，由于高效广谱抗菌药物的广泛使用，造成细菌的选择性压力，使常见的革兰氏阴性杆菌的耐药性和耐药菌株不断增多，临床甚至出现了产超广谱 β -内酰胺酶(extented-spectrum β -lactamases, ESBLs)的肠杆菌科细菌，以及对所有 β -内酰胺类和喹诺酮类抗菌药物表现出耐药性的多重耐药铜绿假单胞菌和不动杆菌。

脂质 A (Lipid A)是革兰氏阴性菌(如铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌等)外膜脂多糖(LPS)的膜结合区域，是保护细菌抵御外部因子(如抗生素)的重要构成部分，此外它还是强有力的内毒素，可越过肠黏膜屏障入血，引起致死性败血性休克，是革兰氏阴性菌感染致病的重要诱因。因此，普遍认为通过抑制脂质 A 的生物合成，可以控制革兰氏阴性菌引发的疾病。UDP-3-O-(R-羟基十四酰)-N-乙酰氨基葡萄糖脱乙酰酶(LpxC)是一种锌金属酶，其催化革兰氏阴性菌中脂质 A 生物合成的第 2 步，是革兰氏阴性菌的生存所必需的酶，因此通过抑制 LpxC，就可以抑制细菌的生长，从而对由革兰氏阴性菌引发的疾病发挥作用。

专利 WO2004062601 A2 等披露了一系列的 LpxC 抑制剂如 CHIR-090，WO2008154642 A2 中也公开了一些 LpxC 抑制剂如 ACHN-975。专利 WO2011132712 A1 等也披露了一系列的 LpxC 抑制剂，其中部分 LpxC 抑制剂的结构如下：



化合物 C (WO2008154642 A2)



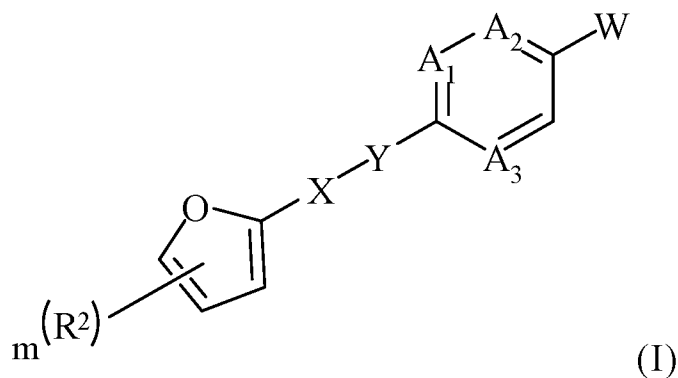
化合物 D (WO2011132712 A1)

- 5 这些现有技术中的化合物对于细菌、特别是革兰氏阴性菌表现出一定的抗菌活性，但是，其抗菌活性方面仍存在改善空间。

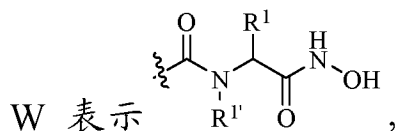
发明内容

- 10 本发明人经过深入刻苦地研究，发现一种新型的抗菌素化合物、其药学上可接受的盐、酯、其前体药物、其溶剂化物、氘代物或其立体异构体(以下，也称为本发明化合物)，其是作为 UDP-3-O-(R-羟基十四酰)-N-乙酰氨基葡萄糖脱乙酰酶(LpxC)的抑制剂的化合物。通过本发明化合物，可以实现优异的抗菌活性、特别是针对革兰氏菌表现出优异的抗菌活性。

- 15 具体而言，本发明提供以下的通式(I)所示的化合物、其药学上可接受的盐、酯、其前体药物、其溶剂化物、氘代物或其立体异构体：



其中，



R^1 选自 $-(CH_2)_{0-4}C(R^{1a}, R^{1b})(CH_2)_{0-4}OR^3$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^4R^5$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(R^{1a}, R^{1b})NR^4R^5$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(R^{1a}, R^{1b})(CH_2)_{0-4}S(O)_{0-2}R^6$ 和 $-(CH_2)_{0-4}C(R^{1a}, R^{1b})(CH_2)_{0-4}SC(O)R^7$,

5 其中, R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基和 OH;

$R^{1'}$ 选自氢和 C_{1-6} 烷基;

A_1 、 A_2 、 A_3 各自独立地选自 CH 和杂原子;

X、Y 各自独立地选自苯环基团、3-8 元不饱和杂环基团、烯基、

10 炔基和 $-\overset{\text{Z}}{\underset{\text{Z}}{\text{C}}}=\text{N}-\overset{\text{Z}}{\underset{\text{Z}}{\text{C}}}$;

R^2 为 $-\overset{\text{Z}}{\underset{\text{Z}}{\text{C}}}-\text{B}-\text{C}$,

B 不存在或者表示 $-(C_{1-8} \text{ 烷基})-$, 其中所述的 $-(C_{1-8} \text{ 烷基})-$ 的 0-2 个碳原子任选被 O 或 NR^8 替代,

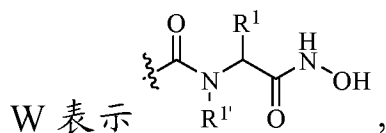
15 C 选自 C_{1-6} 烷基、 $-OR^9$ 、 $-NR^9R^9$ 、苯基和 3-8 元饱和和/或不饱和的杂环基,

R^8 、 R^9 和 R^9 各自独立的选自氢原子、 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基;

m 为 0、1、2 或 3。

在本发明的另一实施方式中, 提供通式(I)所述的化合物、其药学上可接受的盐、酯、其前体药物、其溶剂化物、氘代物或其立体异构

20 体, 其中,



R^1 选自 $-(CH_2)_{0-4}C(R^{1a}, R^{1b})(CH_2)_{0-4}OR^3$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^4R^5$ 和 $-(CH_2)_{0-4}C(R^{1a}, R^{1b})NR^4R^5$, 其中, R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 各自独立地选自 H、 C_{1-4} 烷基和 OH;

25 $R^{1'}$ 选自氢和 C_{1-6} 烷基;

A_1 、 A_2 、 A_3 各自独立地选自 CH 和杂原子;

X、Y 各自独立地选自苯环基团、5-8 元不饱和杂环基团、烯基、炔基和 $-\overset{\text{X}}{\underset{\text{Y}}{\text{C}}}=\text{N}-\overset{\text{X}}{\underset{\text{Y}}{\text{C}}}$;

R^2 为 $-\overset{\text{X}}{\underset{\text{Y}}{\text{C}}}-\text{B}-\text{C}-$,

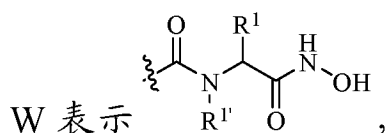
B 不存在或者表示 $-(\text{C}_{1-8} \text{ 烷基})-$, 其中所述的 $-(\text{C}_{1-8} \text{ 烷基})-$ 的 0-2 个碳原子任选被 O 或 NR^8 替代,

C 选自 C_{1-6} 烷基、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{NR}^9\text{R}^{9'}$ 、苯基和 3-8 元饱和和/或不饱和的杂环基,

R^8 、 R^9 和 $\text{R}^{9'}$ 各自独立的选自氢原子、 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基;

m 为 0、1 或 2。

10 在本发明的另一实施方式中, 提供通式(I)所述的化合物、其药学上可接受的盐、酯、其前体药物、其溶剂化物、氘代物或其立体异构体, 其中,



15 R^1 选自 $-\text{C}(\text{R}^{1a}, \text{R}^{1b}) \text{OR}^3$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, 其中, R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 各自独立地选自氢原子、甲基和羟基;

$\text{R}^{1'}$ 选自氢和 C_{1-4} 烷基;

A_1 、 A_2 、 A_3 各自独立地选自 CH 和 N;

X、Y 各自独立地选自苯环基团、5-6 元不饱和杂环基团、烯基、

炔基和 $-\overset{\text{X}}{\underset{\text{Y}}{\text{C}}}=\text{N}-\overset{\text{X}}{\underset{\text{Y}}{\text{C}}}$;

20 R^2 为 $-\overset{\text{X}}{\underset{\text{Y}}{\text{C}}}-\text{B}-\text{C}-$,

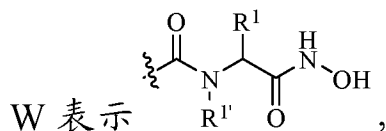
B 不存在或者表示 $-(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})-$,

C 选自 $-\text{OR}^9$ 和 $-\text{NR}^9\text{R}^{9'}$,

R^9 、 $\text{R}^{9'}$ 各自独立的选自氢原子、甲基、乙基和异丙基;

m 为 0、1 或 2。

25 在本发明的另一实施方式中, 提供通式(I)所述的化合物、其药学上可接受的盐、酯、其前体药物、其溶剂化物、氘代物或其立体异构体, 其中,

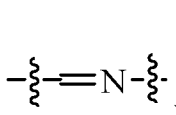
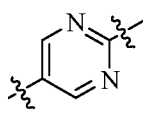
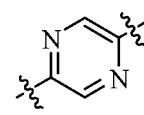
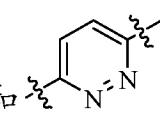


R^1 选自 $-C(R^{1a}, R^{1b})OR^3$ 和 $-C(O)NR^4R^5$, 其中, R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 各自独立地选自氢原子、甲基和羟基;

$R^{1'}$ 选自氢和 C_{1-4} 烷基;

5 A_1 、 A_2 、 A_3 各自独立地选自 CH 和 N;

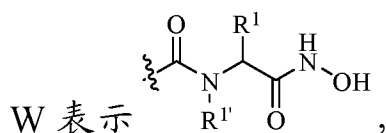
X、Y 各自独立地选自苯环基团、吡咯环基团、咪唑环基团、吡唑环基团、1,2,3-三氮唑环基团、1,2,4-三氮唑环基团、四氮唑环基团、噻吩环基团、噻唑环基团、异噻唑环基团、1,2,4-噻二唑环基团、呋喃环基团、噁唑环基团、异噁唑环基团、1,2,4-噁二唑环基团、吡啶环基团、

10 烯基、炔基、、、 和 ;

R^2 为 $(CH_2)_{1-4}OH$;

m 为 0、1 或 2。

在本发明的另一实施方式中, 提供通式(I)所述的化合物、其药学上可接受的盐、酯、其前体药物、其溶剂化物、氘代物或其立体异构体, 其中,

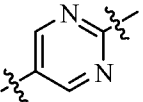
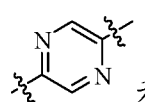
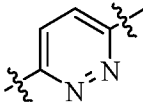


R^1 选自 $-C(H, CH_3)OH$ 和 $-C(O)NHCH_3$;

$R^{1'}$ 选自氢、甲基和乙基;

A_1 、 A_2 、 A_3 各自独立地选自 CH 和 N;

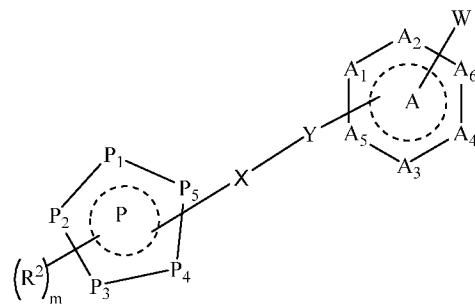
20 X、Y 各自独立地选自苯环基团、吡咯环基团、咪唑环基团、吡唑环基团、1,2,3-三氮唑环基团、1,2,4-三氮唑环基团、四氮唑环基团、呋喃环基团、噻唑环基团、异噻唑环基团、1,2,4-噻二唑环基团、吡啶环

基团、烯基、炔基、 $-\text{N}=\text{N}-$ 、、 和 ;

R^2 为 $-\text{CH}_2\text{OH}$;

m 为 0 或 1。

在本发明的另一实施方式中，提供通式(II)所示的化合物、其药
5 上可接受的盐、酯、其前体药物、其溶剂化物、氘代物或其立体异构
体：



(II)

其中， W 表示 $-(\text{任选被取代基取代的 } C_{0-8} \text{ 烷基})-\text{C(O)}-\text{N(R}^1)-(\text{任选被 } R^1 \text{ 取代的 } C_{1-8} \text{ 烷基})-\text{C(O)}-\text{N(H)}-\text{OH}$;

R^1 各自独立地选自任选被取代基取代的 C_{1-8} 烷基、 $-(\text{任选被取代基取代的 } C_{0-8} \text{ 烷基})\text{C(O)}\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-(\text{任选被取代基取代的 } C_{0-8} \text{ 烷基})\text{S(O)}_{1-2}\text{R}^3$ 和 $-(\text{任选被取代基取代的 } C_{0-8} \text{ 烷基})\text{S(O)}_{1-2}\text{NR}^4\text{R}^5$ ，其中， R^3 、 R^4 和 R^5 各自独立地选自氢原子、卤素原子、任选被取代基取代的 C_{1-8} 烷基、任选被取代基取代的 C_{2-8} 烯基和任选被取代基取代的 C_{2-8} 炔基；

R^1 选自氢原子、羟基、卤素原子、羧基、任选被取代基取代的 C_{1-8} 烷基、任选被取代基取代的 C_{2-8} 烯基和任选被取代基取代的 C_{2-8} 炔基，或者 R^1 与 W 基团中的任选被取代基取代的 C_{0-8} 烷基上的碳原子相连接与 N 、 $C(O)$ 基团一起形成 5-6 元杂环基团；

A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 、 A_5 和 A_6 各自独立地选自 CR^aR^a 、 NR^c 、 O 和 S ；

X 、 Y 各自独立地选自结合键、任选被取代基取代的 5-14 元杂芳基团、任选被取代基取代的 6-14 元芳族基团、 $-(C=C)-$ 、 $-(C\equiv C)-$ 、 $=N-$ 、 $-C(O)-\text{NR}^c-$ ，其中 X 和 Y 中的至少一个不是结合键；

P_1 、 P_2 、 P_3 、 P_4 和 P_5 各自独立地选自 CR^aR^a 、 NR^c 、 O 和 S ；

m 表示 0-4 的整数；

每次出现的 R^2 各自独立地表示 $-\text{B}-\text{C}$ ；

每次出现的 B 独立地表示结合键, 或者各自独立地选自任选至少一个碳原子被 S、O 和 NR^c 中的至少一个基团替代和/或任选被取代基取代的 C_{1-8} 烷基、任选至少一个碳原子被 S、O 和 NR^c 中的至少一个基团替代和/或任选被取代基取代的 C_{2-8} 烯基和任选至少一个碳原子被 S、O 和 NR^c 中的至少一个基团替代和/或任选被取代基取代的 C_{2-8} 炔基;

每次出现的 C 独立地表示氢原子、氰基、巯基、卤素原子、羧基、硝基、任选被取代基取代的 C_{1-8} 烷基、任选被取代基取代的 C_{1-8} 烷氧基、 $-\text{OR}^c$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^c$ 、任选被取代基取代的 3-12 元环烷基、任选被取代基取代的 3-12 元杂环基、任选被取代基取代的 5-14 元杂芳基和任选被取代基取代的 6-14 元芳基;

R^a 或者各自不存在, 或者在每次出现时, 各自独立地选自氢原子、氰基、巯基、卤素原子、羧基、硝基、 $-\text{OR}^c$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{N}(\text{OH})\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{OR}^c$ 、任选被取代基取代的 C_{1-8} 烷基、 $-(\text{任选被取代基取代的 } \text{C}_{1-8} \text{ 烷基})\text{OR}^c$ 、 $-(\text{任选被取代基取代的 } \text{C}_{1-8} \text{ 烷基})\text{NR}^c\text{R}^c$ 、任选被取代基取代的 C_{1-8} 烷氧基、任选被取代基取代的 C_{2-8} 烯基、任选被取代基取代的 C_{2-8} 炔基、任选被取代基取代的 3-12 元环烷基、任选被取代基取代的 3-12 元杂环基、任选被取代基取代的 6-14 元芳基和任选被取代基取代的 5-14 元杂芳基;

R^c 或者各自不存在, 或者在每次出现时, 各自独立地选自氢原子、卤素原子、羧基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^b$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{NR}^b\text{R}^b$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{OR}^b$ 、任选被取代基取代的 C_{1-8} 烷基、 $-(\text{任选被取代基取代的 } \text{C}_{1-8} \text{ 烷基})\text{OR}^b$ 、 $-(\text{任选被取代基取代的 } \text{C}_{1-8} \text{ 烷基})\text{NR}^b\text{R}^b$ 、任选被取代基取代的 C_{2-8} 烯基、任选被取代基取代的 C_{2-8} 炔基、任选被取代基取代的 3-12 元环烷基、任选被取代基取代的 3-12 元杂环基、任选被取代基取代的 6-14 元芳基和任选被取代基取代的 5-14 元杂芳基; 或者两个 R^c 连接于同一原子的情况下, 两个 R^c 与所连接的原子一起形成任选被取代基取代的 3-12 元杂环;

R^b 在每次出现时, 各自独立地选自氢原子、卤素原子、羧基、磺酸基、任选被取代基取代的 C_{1-8} 烷基、任选被取代基取代的 C_{1-8} 烷基磺酰基、任选被取代基取代的 C_{1-8} 烷基亚磺酰基、任选被取代基取代

的 3-12 元环烷基、任选被取代基取代的 3-12 元杂环基、任选被取代基取代的 6-14 元芳基和任选被取代基取代的 5-14 元杂芳基；或者两个 R^b 连接于同一原子的情况下，两个 R^b 与所连接的原子一起形成任选被取代基取代的 3-12 元杂环；

- 5 R^d 在每次出现时，各自独立地选自氢原子、羟基、巯基、卤素原子、羧基、硝基、氨基、任选被取代基取代的 C_{1-8} 烷基氨基、(任选被取代基取代的 C_{1-8} 烷基)₂ 氨基、磺酸基、任选被取代基取代的 C_{1-8} 烷基、任选被取代基取代的 C_{1-8} 烷氧基、任选被取代基取代的 C_{1-8} 烷基磺酰基、任选被取代基取代的 C_{1-8} 烷基亚磺酰基、任选被取代基取代的 3-12 元环烷基、任选被取代基取代的 3-12 元杂环基、任选被取代基取代的 6-14 元芳基和任选被取代基取代的 5-14 元杂芳基；

所述“任选被取代基取代”中的取代基各自独立地选自：羟基、巯基、羧基、氰基、硝基、氨基、卤素原子、磺酸基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、羟基 C_{1-8} 烷基、氨基 C_{1-8} 烷基、羧基 C_{1-8} 烷基、酯基 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、羟基 C_{1-8} 烷氧基、氨基 C_{1-8} 烷氧基、羧基 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 烷氧基 C_{1-8} 烷氧基、酯基 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基氨基、(C_{1-8} 烷基)₂ 氨基、氨基 C_{1-8} 烷基氨基、(氨基 C_{1-8} 烷基)₂ 氨基、 C_{1-8} 烷基酯基、氨基羰基、 C_{1-8} 烷基氨基羰基、(C_{1-8} 烷基)₂ 氨基羰基、 C_{1-8} 烷基羰基、 C_{1-8} 烷基羰基氧基、 C_{1-8} 烷基羰基氨基、 C_{1-8} 烷基磺酰氨基、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基磺酰基、 C_{1-8} 烷基亚磺酰基、 C_{1-8} 烷基硫基、3-12 元环烷基、6-14 元芳基、3-12 元杂环基、5-14 元杂芳基和氧代基，

五元环(通式(II)中用 P 标注的环，以下用同样的符号表示)和六元环(通式(II)中用 A 标注的环，以下用同样的符号表示)中的  表示在环中任选存在的双键；

条件是， R^1 表示被取代基取代的 C_{1-8} 烷基、且取代基含有羟基时，其中所述 C_{1-8} 烷基的每个碳原子至少携带一个氢；

R^1 表示被取代基取代的 C_{1-8} 烷基、且取代基含有羟基时，五元环不表示咪唑环基团；

30 R^1 表示被取代基取代的 C_{1-8} 烷基、且取代基含有氨基、 C_{1-8} 烷基氨

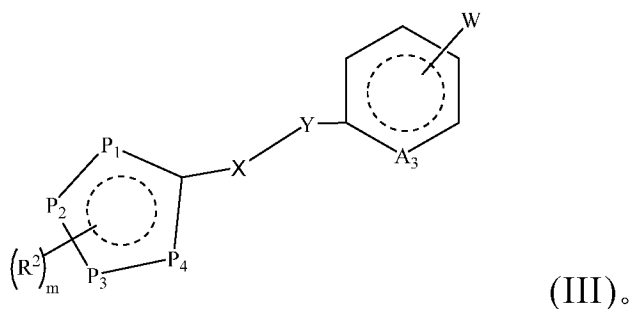
基或 $(C_{1-8}\text{烷基})_2$ 氨基时, X 和 Y 的至少一者表示任选被取代基取代的 6-14 元芳族基团;

五元环为噻吩环基团时, m 不为 0;

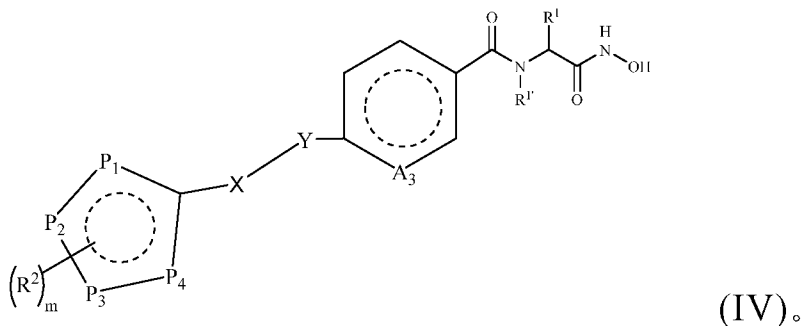
五元环中含有一个 N 原子时, 五元环通过非 N 原子与 X 键合;

- 5 R^1 表示-(任选被取代基取代的 C_{0-8} 烷基) $C(O)NR^4R^5$ 时, X 和 Y 两者都不是结合键, 五元环表示呋喃环基团、且 m 不为 0。

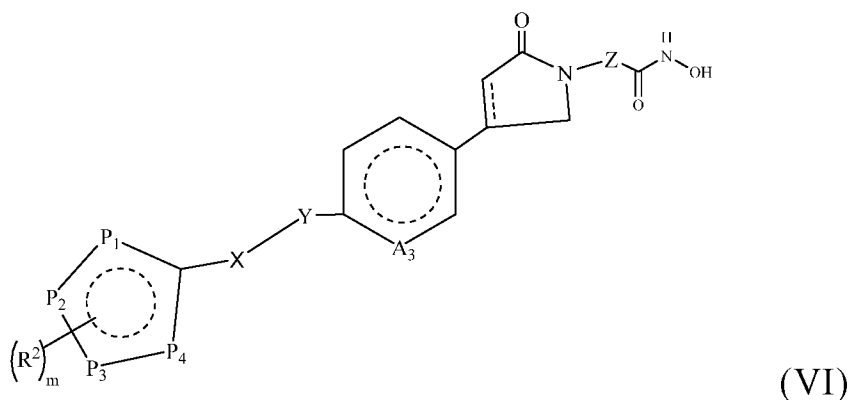
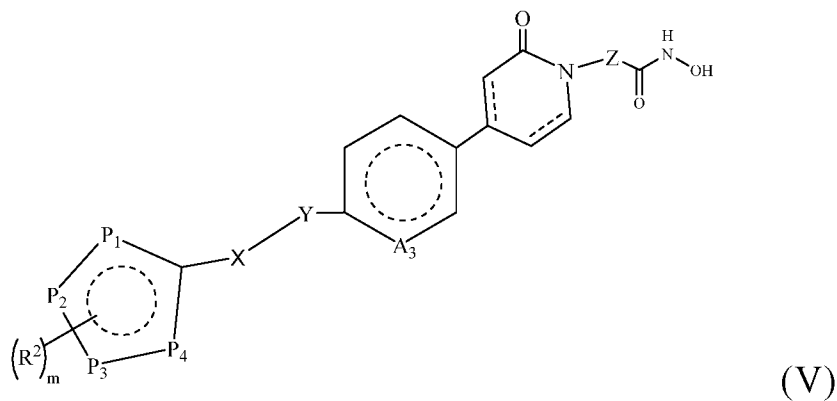
在本发明的另一实施方式中, 提供通式(II)所示的化合物、其药学上可接受的盐、酯、其前体药物、其溶剂化物、氘代物或其立体异构体, 其为下述通式(III)所示的化合物:



在本发明的另一实施方式中, 提供通式(II)所示的化合物、其药学上可接受的盐、酯、其前体药物、其溶剂化物、氘代物或其立体异构体, 其为下述通式(IV)所示的化合物:



- 15 在本发明的另一实施方式中, 提供通式(II)所示的化合物、其药学上可接受的盐、酯、其前体药物、其溶剂化物、氘代物或其立体异构体, 其为下述通式(V)或通式(VI)所示的化合物:



其中，Z 表示任选被 R^1 取代的 C_{1-8} 烷基， $\equiv$ 表示单键或双键。

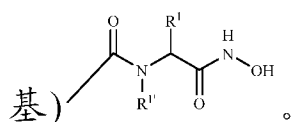
在本发明的另一实施方式中，通式(II)中的 P 环中的 $\bigcirc$ 表示在环中
5 存在至少一个双键。

在本发明的另一实施方式中，通式(II)中的 P 环为杂芳环。

在本发明的另一实施方式中，通式(II)中的 A 环中的 $\bigcirc$ 表示在环中
存在至少一个双键。

在本发明的另一实施方式中，通式(II)中的 A 为苯环或杂芳环。

10 在本发明的另一实施方式中，W 表示(任选被取代基取代的 C_{0-8} 烷



在本发明的另一实施方式中，通式(II)中的所述 R^1 各自独立地选自
任选被取代基取代的 C_{1-8} 烷基、 $-(CH_2)_{0-4}C(R^{1a}, R^{1b})(CH_2)_{0-4}OR^3$ 、
15 $-(CH_2)_{0-4}C(R^{1a}, R^{1b})(CH_2)_{0-4}NR^3R^3$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^4R^5$ 和
 $-(CH_2)_{0-4}S(O)_{1-2}R^3$ 。

在本发明的另一实施方式中,通式(II)中的 R^1 各自独立地选自任选被取代基取代的 C_{1-4} 烷基、-(任选被取代基取代的 C_{1-4} 烷基)OR³、-(任选被取代基取代的 C_{1-4} 烷基)NR⁴R⁵ 和-(任选被取代基取代的 C_{0-4} 烷基)C(O)NR⁴R⁵ 和-(任选被取代基取代的 C_{1-4} 烷基)S(O)₁₋₂R³。

5 在本发明的另一实施方式中,通式(II)中的 R^1 各自独立地选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、羟甲基、羟乙基、羟丙基、异羟丙基、羟丁基、羟仲丁基、羟叔丁基、氨基甲基、氨基乙基、氨基丙基、异氨基丙基、氨基丁基、氨基仲丁基、氨基叔丁基、-(CH₂)₀₋₄C(O)NH₂ 和-(CH₂)₀₋₄S(O)₂C₁₋₄ 烷基。

10 在本发明的另一实施方式中,通式(II)中的 R^{1a} 、 R^{1b} 各自独立地选自氢原子、氨基、羟基和任选被取代基取代的 C_{1-8} 烷基。优选的是,通式(II)中的 R^{1a} 、 R^{1b} 各自独立地选自氢原子、氨基、羟基、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基和叔丁基。

15 在本发明的另一实施方式中,通式(II)中的 R^3 、 R^4 和 R^5 各自独立地选自氢原子和任选被取代基取代的 C_{1-8} 烷基。优选的是,通式(II)中的 R^3 、 R^4 和 R^5 各自独立地选自氢原子、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基和叔丁基。

在本发明的另一实施方式中,通式(II)中的 $R^{1'}$ 选自氢原子、羟基、卤素原子和 C_{1-8} 烷基。

20 在本发明的另一实施方式中,通式(II)中的 $R^{1'}$ 与 W 基团中的任选被取代基取代的 C_{0-8} 烷基上的碳原子相连接与 N、C(O)基团一起形成 5-6 元不饱和杂环基团。

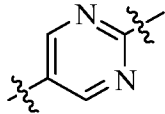
在本发明的另一实施方式中,通式(II)中的 $R^{1'}$ 选自氢原子、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基和叔丁基。

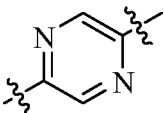
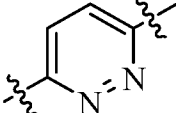
25 在本发明的另一实施方式中,通式(II)中的 $R^{1'}$ 与 W 基团中的任选被取代基取代的 C_{0-8} 烷基上的碳原子相连接与 N、C(O)基团一起形成 6 元不饱和杂环基团。

在本发明的另一实施方式中,通式(II)中的 A 环与 W 基团连接的基团是 C 原子。

30 在本发明的另一实施方式中,通式(II)中的 A 环选自苯环、吡啶环、嘧啶环、哒嗪环、吡嗪环和三嗪环。

在本发明的另一实施方式中，通式(II)中，X、Y 各自独立地选自结合键、任选被取代基取代的苯环基团、任选被取代基取代的吡咯环基团、任选被取代基取代的吡唑环基团、任选被取代基取代的 1,2,3-三氮唑环基团、任选被取代基取代的 1,2,4-三氮唑环基团、任选被取代基取代的四氮唑环基团、任选被取代基取代的呋喃环基团、任选被取代基取代的噻吩环基团、任选被取代基取代的噁唑环基团、任选被取代基取代的异噁唑环基团、任选被取代基取代的 1,2,4-噁二唑环基团、任选被取代基取代的吡啶环基团、任选被取代基取代的吲哚环基团、

-(C=C)-、-(C≡C)-、=N-、-C(O)-NR^c-、任选被取代基取代的 、

10 任选被取代基取代的  和任选被取代基取代的 ，其中 X 和 Y 中的至少一个不是结合键。

在本发明的另一实施方式中，通式(II)中的 X 和 Y 不同时为任选被取代基取代的 6-14 元芳族基团。优选的是，通式(II)中的 X 和 Y 不同时为任选被取代基取代的苯环基团。

15 在本发明的另一实施方式中，通式(II)中，当 X 和 Y 的一者表示结合键时，另一者不表示任选被取代基取代的 6-14 元芳族基团。优选的是，通式(II)中，当 X 和 Y 的一者表示结合键时，另一者不表示任选被取代基取代的苯环基团。

20 在本发明的另一实施方式中，当 X 或 Y 中的一者表示结合键时，另一者表示-(C≡C)-。

在本发明的另一实施方式中，通式(II)中，X 和 Y 的至少一者为-(C=C)-或-(C≡C)-。

在本发明的另一实施方式中，X 和 Y 均不表示结合键。

在本发明的另一实施方式中，通式(II)中的 P 环中，与 X 基团连接

的是 C 原子。

在本发明的另一实施方式中, P_1 、 P_2 、 P_3 、 P_4 和 P_5 中的至少一个是选自 NR^c 、O 和 S 的基团。

在本发明的另一实施方式中, 通式(II)中的 P 环选自吡咯啉环基团、
5 吡咯烷环基团、咪唑啉环基团、咪唑烷环基团、吡唑啉环基团、吡唑
烷环基团、吡咯环基团、吡唑环基团、1,2,3-三氮唑环基团、1,2,4-三氮
唑环基团、噻吩环基团、噻唑环基团、异噻唑环基团、1,2,4-噻二唑环
基团、噁唑环基团、异噁唑环基团和 1,2,4-噁二唑环基团。

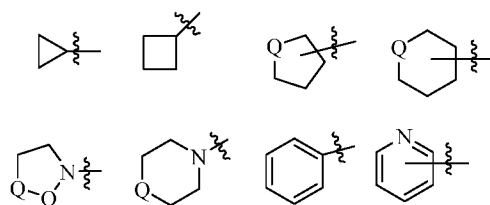
在本发明的另一实施方式中, 通式(II)中的 P 环选自呋喃基团、吡
10 咯基团、吡唑基团、三唑基团和噻吩基团。

在本发明的另一实施方式中, 通式(II)中的 B 每次出现时各自独立
地选自结合键、任选被取代基取代的 C_{1-8} 烷基和至少一个碳原子被 O
和 NR^c 中的至少一个基团替代且任选被取代基取代的 C_{1-8} 烷基。

在本发明的另一实施方式中, 通式(II)中的 C 每次出现时各自独立
15 地表示氢原子、任选被取代基取代的 C_{1-8} 烷基、 $-OR^c$ 、 $-NR^cR^c$ 、任选
被取代基取代的 3-10 元环烷基、任选被取代基取代的 3-10 元杂环基、
任选被取代基取代的 5-10 元杂芳基和任选被取代基取代的 6-10 元芳基。

在本发明的另一实施方式中, 通式(II)中的 C 每次出现时各自独立
地选自氢原子、任选被取代基取代的 C_{1-4} 烷基、 $-OR^c$ 、 $-NR^cR^c$ 、任选
20 被取代基取代的 3-8 元环烷基、任选被取代基取代的 3-8 元杂环基、任
选被取代基取代的 5-6 元杂芳基和任选被取代基取代的 6-10 元芳基。

在本发明的另一实施方式中, 通式(II)中的 C 可以是任选被取代基
取代的以下基团:



25 其中, Q 为选自 CR^aR^a 、 NR^c 、O 和 S 中基团。

在本发明的另一实施方式中, 通式(II)中的 m 为 0、1、2 或 3。

在本发明的另一实施方式中, 通式(II)中的 R^1 表示-(任选被取代基
取代的 C_{0-8} 烷基) $C(O)NR^4R^5$ 时, X 和 Y 两者都表示 $-(C\equiv C)-$, P 表示呋

喃环基团、且 m 不为 0。

在本发明的另一实施方式中，通式(II)中的 R^1 表示被取代基取代的 C_{1-8} 烷基、且取代基含有氨基、 C_{1-8} 烷基氨基或 $(C_{1-8} \text{ 烷基})_2$ 氨基时， X 和 Y 的至少一者表示任选被取代基取代的 6-14 元芳族基团，且 P 环表示吡唑环基团。

在本发明的另一实施方式中， P 环不表示咪唑环基团。

在本发明的另一实施方式中， X 选自 $-(C=C)-$ 、 $-(C\equiv C)-$ 、任选被取代基取代的 5-10 元杂芳基团和任选被取代基取代的 6-10 元芳族基团， Y 选自结合键、 $-(C=C)-$ 和 $-(C\equiv C)-$ ，且 Y 表示结合键时， X 不表示任选被取代基取代的 6-10 元芳族基团。

在本发明的另一实施方式中，通式(II)中的 R^a 或者各自不存在，或者在每次出现时，各自独立地选自氢原子、氰基、巯基、卤素原子、羧基、硝基、 $-OR^c$ 、 $-NR^cR^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-S(O)_{1-2}-OR^c$ 、任选被取代基取代的 C_{1-4} 烷基、 $-(\text{任选被取代基取代的 } C_{1-4} \text{ 烷基})OR^c$ 、 $-(\text{任选被取代基取代的 } C_{1-4} \text{ 烷基})NR^cR^c$ 、任选被取代基取代的 C_{1-4} 烷氧基、任选被取代基取代的 C_{2-4} 烯基、任选被取代基取代的 C_{2-4} 炔基、任选被取代基取代的 3-10 元环烷基、任选被取代基取代的 3-10 元杂环基、任选被取代基取代的 6-10 元芳基和任选被取代基取代的 5-10 元杂芳基。

在本发明的另一实施方式中，通式(II)中的 R^a 或者各自不存在，或者在每次出现时，各自独立地选自氢原子、卤素原子、羧基、硝基、羟基、氨基、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、羟甲基、羟乙基、羟丙基、异羟丙基、羟丁基、羟仲丁基、羟叔丁基、氨基甲基、氨基乙基、氨基丙基、异氨基丙基、氨基丁基、氨基仲丁基、氨基叔丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、任选被取代基取代的 3-6 元环烷基、任选被取代基取代的 3-6 元杂环基、任选被取代基取代的 6-10 元芳基和任选被取代基取代的 5-6 元杂芳基。

在本发明的另一实施方式中，通式(II)中的 R^c 或者不存在，或者在每次出现时，各自独立地选自氢原子、卤素原子、羧基、任选被取代基取代的 C_{1-4} 烷基、 $-(\text{任选被取代基取代的 } C_{1-4} \text{ 烷基})OR^b$ 、 $-(\text{任选被取代基取代的 } C_{1-4} \text{ 烷基})NR^bR^b$ 、任选被取代基取代的 C_{2-4} 烯基、任选被

取代基取代的 C_{2-4} 炔基、任选被取代基取代的 3-10 元环烷基、任选被取代基取代的 3-10 元杂环基、任选被取代基取代的 6-10 元芳基和任选被取代基取代的 5-10 元杂芳基,或者两个 R^c 连接于同一原子的情况下,两个 R^c 与所连接的原子一起形成任选被取代基取代的 3-10 元杂环。

5 在本发明的另一实施方式中,通式(II)中的 R^c 或者不存在,或者在每次出现时,各自独立地选自氢原子、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、羟甲基、羟乙基、羟丙基、异羟丙基、羟丁基、羟仲丁基、羟叔丁基、氨基甲基、氨基乙基、氨基丙基、异氨基丙基、氨基丁基、氨基仲丁基、氨基叔丁基、任选被取代基取代的 3-6
10 元环烷基、任选被取代基取代的 3-6 元杂环基、任选被取代基取代的 6-10 元芳基和任选被取代基取代的 5-6 元杂芳基,或者两个 R^c 连接于同一原子的情况下,两个 R^c 与所连接的原子一起形成任选被取代基取代的 3-6 元杂环。

 在本发明的另一实施方式中,通式(II)中的 R^b 在每次出现时,各自
15 独立地选自氢原子、卤素原子、羧基、磺酸基、任选被取代基取代的 C_{1-4} 烷基、任选被取代基取代的 C_{1-4} 烷基磺酰基、任选被取代基取代的 3-10 元环烷基、任选被取代基取代的 3-10 元杂环基、任选被取代基取代的 6-10 元芳基和任选被取代基取代的 5-10 元杂芳基。

 在本发明的另一实施方式中,通式(II)中的 R^b 在每次出现时,各自
20 独立地选自氢原子、卤素原子、羧基、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、任选被取代基取代的 3-6 元环烷基、任选被取代基取代的 3-6 元杂环基、任选被取代基取代的 6-10 元芳基和任选被取代基取代的 5-6 元杂芳基。

 在本发明的另一实施方式中,通式(II)中的 R^d 在每次出现时,各自
25 独立地选自氢原子、羟基、巯基、卤素原子、羧基、硝基、氨基、任选被取代基取代的 C_{1-4} 烷基氨基、(任选被取代基取代的 C_{1-4} 烷基)₂ 氨基、磺酸基、任选被取代基取代的 C_{1-4} 烷基、任选被取代基取代的 C_{1-4} 烷氧基、任选被取代基取代的 C_{1-4} 烷基磺酰基、任选被取代基取代的 3-10 元环烷基、任选被取代基取代的 3-10 元杂环基、任选被取代基取代的 6-10 元芳基和任选被取代基取代的 5-10 元杂芳基。
30

 在本发明的另一实施方式中,通式(II)中的 R^d 在每次出现时,各自

独立地选自氢原子、羟基、巯基、卤素原子、氨基、磺酸基、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、任选被取代基取代的 3-6 元环烷基、任选被取代基取代的 3-6 元杂环基、任选被取代基取代的 6-10 元芳基和任选被取代基取代的 5-6 元杂芳基。

在本发明的另一实施方式中,所述“任选被取代基取代”中的取代基各自独立地选自:羟基、巯基、羧基、氰基、硝基、氨基、卤素原子、磺酸基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基 C₁₋₄烷基、羟基 C₁₋₄烷基、氨基 C₁₋₄烷基、羧基 C₁₋₄烷基、酯基 C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、羟基 C₁₋₄烷氧基、氨基 C₁₋₄烷氧基、羧基 C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基 C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷氧基 C₁₋₄烷氧基、酯基 C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基氨基、(C₁₋₄烷基)₂氨基、氨基 C₁₋₄烷基氨基、(氨基 C₁₋₄烷基)₂氨基、C₁₋₄烷基酯基、氨基羰基、C₁₋₄烷基氨基羰基、(C₁₋₄烷基)₂氨基羰基、C₁₋₄烷基羰基、C₁₋₄烷基羰基氧基、C₁₋₄烷基羰基氨基、C₁₋₄烷基羰基氨基、C₁₋₄烷基磺酰氨基、卤代 C₁₋₄烷基、卤代 C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基磺酰基、C₁₋₄烷基亚磺酰基、C₁₋₄烷基硫基、3-10 元环烷基、6-10 元芳基、3-10 元杂环基、5-10 元杂芳基和氧代基。

在本发明的另一实施方式中,“任选被取代基取代”中的取代基各自独立地选自:羟基、巯基、羧基、氰基、硝基、氨基、卤素原子、磺酸基、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、羟甲基、羟乙基、羟丙基、异羟丙基、羟丁基、羟仲丁基、羟叔丁基、氨基甲基、氨基乙基、氨基丙基、异氨基丙基、氨基丁基、氨基仲丁基、氨基叔丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、卤代甲基、卤代乙基、卤代丙基、卤代异丙基、卤代丁基、卤代仲丁基、卤代叔丁基、卤代甲氧基、卤代乙氧基、卤代丙氧基、卤代异丙氧基、卤代丁氧基、卤代仲丁氧基、卤代叔丁氧基、3-6 元环烷基、6-10 元芳基、3-6 元杂环基、5-6 元杂芳基和氧代基。

发明效果

本发明化合物是 UDP-3-O-(R-羟基十四酰)-N-乙酰氨基葡萄糖脱乙酰酶(LpxC)的抑制剂化合物。通过本发明的化合物,可以实现优异的抗

菌活性、特别是针对革兰氏菌表现出优异的抗菌活性。

另外，本发明化合物与最接近的现有技术相比，具有以下优点：

(1) 本发明化合物、其药学上可接受的盐、酯、其前体药物、其溶剂化物、氘代物或其立体异构体具有良好的抗革兰氏阴性菌活性；

5 (2) 本发明化合物、其药学上可接受的盐、酯、其前体药物、其溶剂化物、氘代物或其立体异构体显示出良好的生物稳定性，并且具有优异的体内代谢稳定性；

(3) 本发明化合物、其药学上可接受的盐、酯、其前体药物、其溶剂化物、氘代物或其立体异构体的制备工艺简单，质量稳定。

10

具体实施方式

下面将结合具体实施方式对本发明的实施方案进行更为详细的说明，但是本领域的技术人员将会理解，本发明描述的具体实施方式仅用于说明本发明，而不应视为对本发明的保护范围的限定。相反，本
15 发明意图涵盖可被包括在由权利要求所限定的本发明范围之内的所有替代、修改和等同的方式。

在没有特别说明的情况下，本发明的各实施方案可以以任意地进行组合，由此而得的技术方案的转换、变形、改变也包括在本发明的范围之内，并且并未超出本发明的范围。

20

本说明书提到的所有出版物、专利申请、专利和其它参考文献全都引于此供参考。除非另有定义，本说明书所用的所有技术和科学术语都具有本领域技术人员常规理解的含义。在有冲突的情况下，以本说明书的定义为准。

在本说明书的上下文中，除了明确说明的内容之外，未提到的任何事宜或事项均直接适用本领域已知的那些而无需进行任何改变。而且，本文描述的任何实施方式均可以与本文描述的一种或多种其他实施方式自由结合，由此而形成的技术方案或技术思想均视为本发明原始公开或原始记载的一部分，而不应被视为是本文未曾披露或预期过
25 的新内容，除非本领域技术人员认为该结合是明显不合理的。

30

本发明中，“C_{a-b}基团”（a和b表示0以上的整数，a<b）的表述表示“基团”存在a-b个碳原子，例如，C₁₋₄烷基，即表示碳原子数为1-4

的烷基, C_{1-4} 烷氧基, 即表示碳原子数为 1-4 的烷氧基, C_{3-10} 环烷基, 即表示碳原子数为 3-10 的环烷基, C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基, 即表示碳原子数为 1-4 的烷氧基与碳原子数为 1-4 的烷基键合而成的基团。当 C 的下标为 0 时, 即表示该 C_0 基团不存在, 例如, “ $-C_a$ 烷基 NH_2 ” 中, 当 a 为 0 时, 即表示 “ $-NH_2$ ”。

本发明中, “(基团) $_{a-b}$ ” (a 和 b 表示 0 以上的整数, $a < b$) 的表示存在 a-b 个 “基团”, 当下标为 0 时, 即表示不存在该基团, 例如 $-S(O)_{0-2}$ 表示 S 上可以键合 0、1、2 个氧原子, 即为 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 。例如, $-(CH_2)_{0-2}OH$ 表示 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-(CH_2)_2OH$ 。

本发明中, “ $C(R^{1a}, R^{1b})$ ” 表示 R^{1a} 和 R^{1b} 各自键合于碳原子上。例如, “ $-C(H, CH_3)OH$ ” 表示 H 原子和 $-CH_3$ 各自键合于碳原子上, 即为  基团。

在以下的解释中, 下标为 0 的基团的含义不做解释, 从下标为 1 的含义开始解释。例如, 针对 C_{0-8} 烷基的解释, 由于 C_0 基团即表示烷基不存在, 因此从 C_1 烷基开始解释。

本发明中, “基” 和 “基团” 表示一价基团或者根据需要的符合化合价的二价以上的基团, 例如 “环烷基(也表述为环烷基团)包括从环烷烃去除一个氢原子而得到的一价基团, 也包括从环烷烃的相同的碳原子或不同的两个以上碳原子上去除两个以上的氢原子而得到的二价以上的基团。例如, 当 “环烷基” 作为末端基团时, 其上不携带取代基时以一价基团形式与结构式其他部分连接, 当其上携带取代基时, 根据所携带的取代基数目, 环烷基表现出相应的价态数(取代基数目+1)。本领域技术人员可以毫无疑义地确定 “基” 和 “基团” 所表示价态数。

本发明所述的 “卤素原子” 是指氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等。优选氟原子、氯原子和溴原子。

本发明所述的 “卤代” 是指取代基中的任意碳原子上的一個或多个氢可被一个或多个相同或不同的卤素原子所取代, 可以为单卤代、可以为多卤代, 可以为全卤代, 即卤素原子取代基团中所有能被取代的位置。

本发明所述的 “ C_{1-8} 烷基” 表示从含有 1-8 个碳原子的直链或支链烷烃去除一个以上氢原子而衍生得到的直链或支链的一价或者根据需要

的二价以上的烷基。作为烷基的实例，例如可以列举甲基、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、2-甲基丁基、新戊基、1-乙基丙基、正己基、异己基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、1,2-二甲基丙基等。“C₁₋₈ 烷基”可以为 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₃ 烷基。本发明所述“C₁₋₆ 烷基”是指含有 1-6 个碳原子的上述实例，“C₁₋₄ 烷基”是指含有 1-4 个碳原子的上述实例，“C₁₋₃ 烷基”是指含有 1-3 个碳原子的上述实例。

本发明所述的“C₂₋₈ 烯基”表示从含有至少一个碳碳双键的 2~8 个碳原子的直链或支链烯烃去除一个以上氢原子而衍生得到的一价或根据需要的二价以上的烯基。例如，可以列举乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、1,3-丁二烯-1-基、1-戊烯-3-基、2-戊烯-1-基、3-戊烯-1-基、3-戊烯-2-基、1,3-戊二烯-1-基、1,4-戊二烯-3-基、1-己烯-3-基、1,4-己二烯-1-基。优选的是，“C₂₋₈ 烯基”中含有一个碳碳双键。“C₂₋₄ 烯基”是指含有 2-4 个碳原子的上述实例。

本发明所述的“C₂₋₈ 炔基”表示从含有至少一个碳碳叁键的 2~8 个碳原子的直链或支链炔烃去除一个以上氢原子而衍生得到的一价或根据需要的二价以上的炔基。例如，可以列举乙炔基、丙炔基、2-丁炔-1-基、2-戊炔-1-基、3-戊炔-1-基、4-甲基-2-戊炔-1-基、2-己炔-1-基、3-己炔-1-基、3-己炔-2-基等。优选的是，“C₂₋₈ 炔基”中含有一个碳碳三键。“C₂₋₄ 炔基”是指含有 2-4 个碳原子的上述实例。

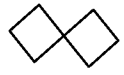
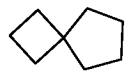
本发明所述的“C₁₋₈ 烷氧基”表示前文所定义的“C₁₋₈ 烷基”通过氧原子与母体部分连接的基团，即“C₁₋₈ 烷基-O-”基团，例如，可以列举甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、新戊氧基和正己氧基、庚氧基等。“C₁₋₄ 烷氧基”是指含有 1-4 个碳原子的上述实例，即“C₁₋₄ 烷基-O-”基团。

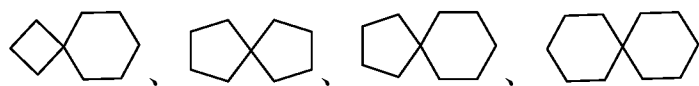
本发明所述的“C₁₋₈ 烷基 C₁₋₈ 烷氧基”、“C₁₋₈ 烷基氨基”、“(C₁₋₈ 烷基)₂ 氨基”、“C₁₋₈ 烷基酯基”、“C₁₋₈ 烷基氨基羰基”、“卤代 C₁₋₈ 烷基”等的含有“C₁₋₈ 烷基”的基团表示本发明上述的“C₁₋₈ 烷基”分别与“C₁₋₈ 烷氧基”、“氨基”、“酯基”、“氨基羰基”、“卤素原子”等相应的基团

键合而得到的基团。同样地，含有“C₁₋₄烷基”的基团的表述即表示本发明上述的“C₁₋₄烷基”与相应的基团键合而得到的基团。同样地，含有“C₁₋₈烷氧基”、“C₁₋₄烷氧基”的基团分别表示本发明上述的“C₁₋₈烷氧基”、“C₁₋₄烷氧基”与相应的基团键合而得到的基团。

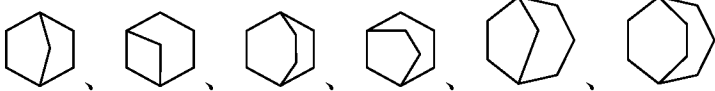
5 本发明中，环状基团可以为单环体系、也可以为多环体系。多环体系的情况下，两个以上的环通过桥环、螺环、并环的方式连接。所述的桥环是指有两个或两个以上环状结构彼此共用两个非相邻的环原子所形成的稠环结构。所述的螺环是指由两个或两个以上环状结构彼此共用一个环原子所形成的稠环结构。所述的并环是指由两个或两个
10 以上环状结构彼此公用两个相邻的环原子(即共用一个键)所形成的稠环结构。

本发明所述的“3-12元环烷基”表示含有3、4、5、6、7、8、9、10、11、12个成环碳原子的饱和环状烷烃基团，其可以是一价基团，也可以是根据需要的二价以上的基团。其可以为单环体系、也可以为多环
15 体系。本发明的“3-12元环烷基”可以为3-12元环烷基、3-10元环烷基、3-8元环烷基、3-6元环烷基。本发明的环烷基的实例包括但不限于：环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、环己烷基、环庚烷基、环辛烷基、环戊烷-1,3-二基、环己烷-1,4-二基、环庚烷-1,4-二基、降冰片烷基、金刚烷基；由双环[3.1.1]庚烷、双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷、双环
20 [3.2.2]壬烷、双环[3.3.1]壬烷和双环[4.2.1]壬烷衍生得到的一价基团或二价以上的基团；由以下螺环去除一个氢原子或根据需要的两个以上的

的氢原子而衍生得到的一价基团或二价以上的基团：、、



；由以下的桥环去除一个氢原子或根据需要的两个以上的氢原子而衍生得到的一价基团或二价以上

的基团：

本发明所述的“3-12 元杂环”表示在环内含有选自 O、S、N 中的至少一个(可以为 1-5 个、1-4 个、1-3 个、1-2 个或者 1 个)基团作为成环原子的非芳香性的环状烃，条件是所述基团的环不含有两个相邻的 O 或 S 原子。其可以是具有 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 个成环原子的杂环。在环中可以任选地具有至少一个双键，从而形成不饱和杂环基。另外，本发明的杂环中，成环原子可以任选地被氧代，即作为成环原子的 C、S 可以形成 C(O)、S(O)、S(O)₂ 基团。本发明的杂环可以是单环系统，也可以是多环系统。作为杂环的实例，可以列举环氧乙烷、硫杂环丙烷、氧杂环丁烷、1,2-二氧杂环丁烷、硫杂环丁烷、氮杂环丙烷、1,2-二氮杂环丁烷、氮杂环丁二烯、1,2-二氮杂环丁烯、吡咯啉(4,5-二氢吡咯、2,5-二氢吡咯)、吡咯烷、咪唑啉(4,5-二氢咪唑)、咪唑烷、吡唑啉(4,5-二氢吡唑)、吡唑烷、哌啶、哌嗪、吗啉、硫代吗啉、四氢吡喃、二氢吡啶、二氢吡嗪、二噁烷、噁唑戊环、硫化环戊烷、四氢呋喃、四氢噻唑、四氢异噻唑、2-吡啶酮、4-吡啶酮、氮杂环庚三烯、1,2-二氮杂环庚三烯、1,3-二氮杂环庚三烯、1,4-二氮杂环庚三烯、氮杂环辛四烯、1,4-二氢-1,4-二氮杂环辛三烯，1,2-二硫杂环丁烯、4,5-二氢呋喃、2,5-二氢呋喃、2,5-二氢噻吩、4,5-二氢噻吩、1,2-二硫杂环戊烯、1,3-二硫杂环戊烯、2H-吡喃、2H-吡喃-2-酮、3,4-二氢-2H-吡喃、4H-吡喃、4H-吡喃-4-酮、1,4-二氧杂环己二烯、1,4-二硫杂环己二烯、1,4-氧硫杂环己二烯、氧杂环庚三烯、硫杂环庚三烯、1,4-二氧杂环辛三烯、4,5-二氢噁唑、2,3-二氢噁唑、4,5-二氢异噁唑、2,3-二氢异噁唑、4,5-二氢噻唑、2,3-二氢噻唑、2H-1,2-噁嗪、4H-1,2-噁嗪、6H-1,2-噁嗪、2H-1,3-噁嗪、4H-1,3-噁嗪、5,6-二氢-4H-1,3-噁嗪、6H-1,3-噁嗪、2H-1,4-噁嗪、4H-1,4-噁嗪、2H-1,3-噻嗪、4H-1,3-噻嗪、5,6-二氢-4H-1,3-噻嗪、6H-1,3-噻嗪、2H-1,4-噻嗪、4H-1,4-噻嗪基团等的单环杂环；二氢吲哚、异二氢吲哚、苯并吡喃、苯并二噁烷、四氢喹啉、苯并[d]噁唑-2(3H)-酮、四氢苯并噻吩等的稠合杂环。进而，可以列举将上述环烷基的实例中列举的螺环、桥环中的至少一个环碳原子替换为选自 O、S、N 中的杂原子而得到的杂环。

本发明所述的“3-12元杂环基(杂环基团)”表示从上述“3-12元杂环”的任意成环原子上去除一个以上氢原子而衍生得到的一价或二价以上的基团。本发明的“3-12元杂环基”可以为3-10元杂环基、3-8元杂环基、3-6元杂环基、5-6元杂环基。

5 本发明所述的“6-14元芳基(芳族基团)”表示从芳香性的碳环烃衍生得到的具有6-14个成环碳原子的一价基团或根据需要的二价以上的基团。其中，6-14元芳基例如为苯基、萘基、菲基、蒽基。6-10元芳基例如为苯基、萘基。当为二价基团时，可以列举亚苯基、亚萘基等。

10 本发明所述的“5-14元杂芳基(杂芳基团)”表示含有选自O、S、N中的至少一个(可以为1-5个、1-4个、1-3个、1-2个或1个)杂原子作为成环原子的具有芳香性的一价或根据需要的二价以上的环状烃基，条件是所述基团的环不含有两个相邻的O或S原子。其可以是5、6、7、8、9、10、11、12、13、14元杂芳环基。另外，本发明的杂芳基中，在不影响芳香性的情况下，成环原子可以任选地被氧代，即作为成环原子的C、S可以形成C(O)、S(O)、S(O)₂基团。另外，本发明的杂芳环基可以是单环体系，也可以是多环体系。具体而言，可以列举吡咯基、吡嗪基、吡唑基、吲哚基、四唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、1,2,3-三氮唑基、1,2,4-三氮唑基、四氮唑基、三嗪基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑(1,2,3-噻二唑、1,3,4-噻二唑)基、噁唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基等的单环杂芳环基；还可以列举异吲哚基、吲唑基、中氮茛基、异二氢吲哚基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、2,3-二氮杂萘基、喹唑啉基、萘啶基、喹喔啉基、嘌呤基、蝶啶基、苯并咪唑基、苯并异噁唑基、苯并噁唑基、苯并噁二唑基、苯并异噻唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并三唑基、咪唑并吡啶基、三唑并吡啶基、咪唑并噻唑基、吡嗪并哒嗪基、苯并咪唑啉基等的稠合杂芳环基。

25

本发明中，“至少一个碳原子被S、O和NR^c中的至少一个基团替代的C₁₋₈烷基”表示“C₁₋₈烷基”中的至少一个碳原子被选自S、O和NR^c中的至少一个基团替代，例如，O和NR^c两个基团替代C₈烷基的基团可以是C₂烷基-O-C₂烷基-NR^c-C₂烷基-。

30

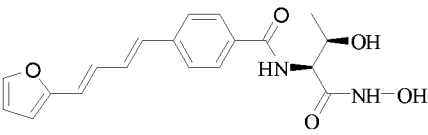
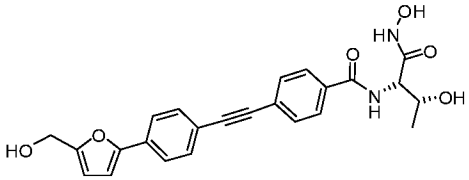
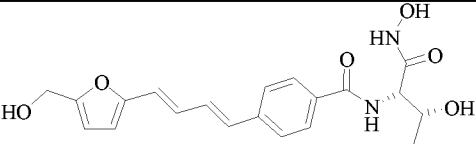
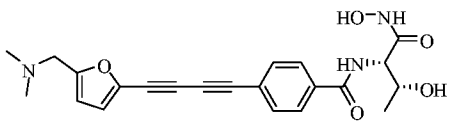
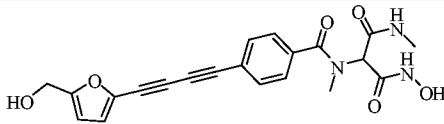
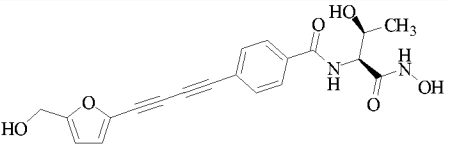
本发明中的原子包括原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子序数但不同质量数的那些原子。作为一般实例而非限制，氢的同位素包括氕和氘。碳的同位素包括 ^{13}C 和 ^{14}C 。通常可通过本领域技术人员已知的常规技术或通过本文描述的方法类似的方法，使用适当的同位素标记试剂代替原本使用的非标记试剂来制备同位素标记的本发明化合物。

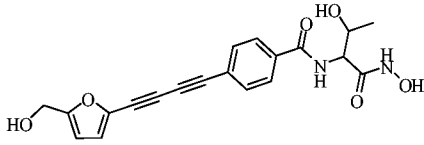
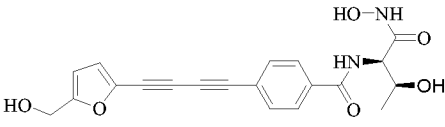
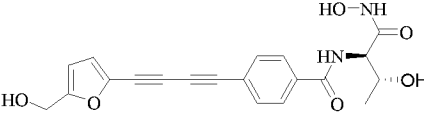
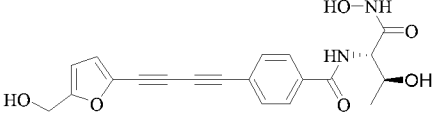
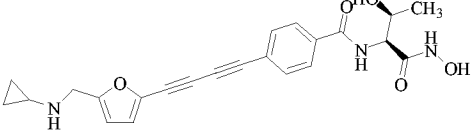
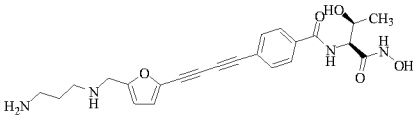
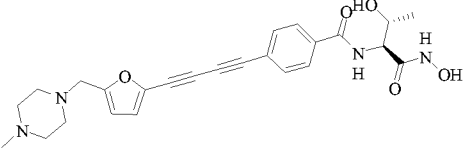
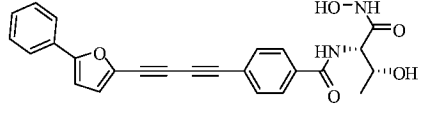
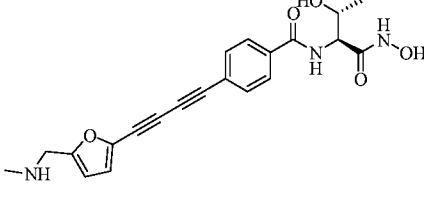
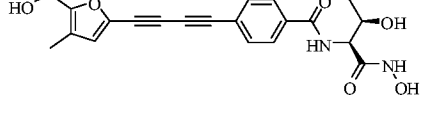
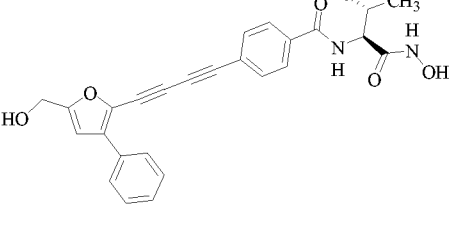
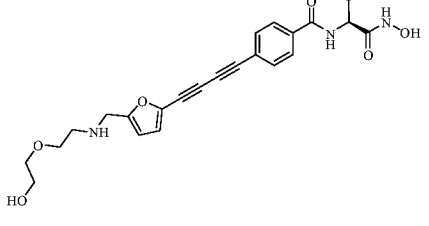
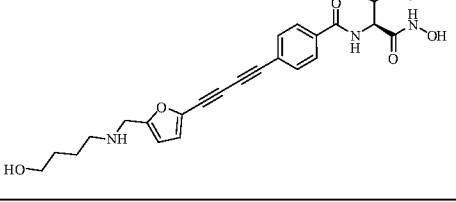
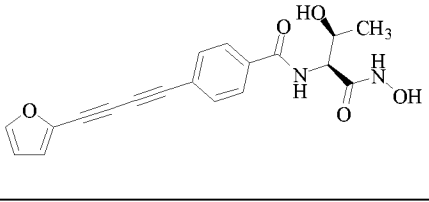
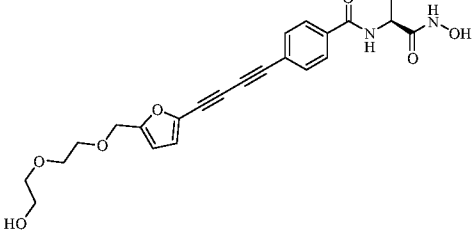
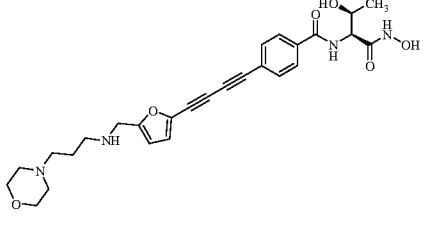
本发明中，“杂原子”表示选自 S、O 和 N 中的原子。

本发明中，五元环和六元环中的  表示在环中任选存在的双键，该双键可以存在 1 个、2 个或 3 个，以环中可以存在的最大数目的双键为限。例如，在五元环中，可以存在 1 个双键或 2 个双键；在六元环中，可以存在 1 个双键、2 个双键或 3 个双键。

本发明中，“任选被取代基取代”表示可以是未被取代的，也可以是取代的。在取代的情况下，可以是 1 取代、2 取代、3 取代、4 取代、5 取代、6 取代、7 取代、8 取代或更多数目的取代。在被多取代(被两个以上的取代基取代)的情况下，各取代基彼此可以相同，也可以不同。

在本发明的一个实施方式中，提供以下的化合物、其药学上可接受的盐、酯、其前体药物、其溶剂化物、氘代物或其立体异构体：

化合物	结构式	化合物	结构式
1		2	
3		4	
5		6	

化合物	结构式	化合物	结构式
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	

化合物	结构式	化合物	结构式
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	

化合物	结构式	化合物	结构式
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	

本发明化合物的“药学上可接受的盐”是指本发明化合物与药学上可接受的、非毒性碱或酸形成的碱加成盐或酸加成盐，包括有机酸盐、无机酸盐、有机碱盐、无机碱盐。有机酸盐包括甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、对甲苯磺酸盐、2,3-二羟基丁二酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、丙磺酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、羟乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、苹果酸盐、扁桃酸盐、粘酸盐、双羟萘酸盐、泛酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐等，特别优选苯甲酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐。无机酸盐包括氢氯酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐等，特别优选氢氯酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐。有机碱盐包括胺盐，包括与伯、仲和叔胺、环胺和碱离子交换树脂形成的盐，可以选自与下列有机碱形成的盐：例如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺、二乙胺、

2-二乙氨基乙醇、2-二甲氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基-吗啉、N-乙基哌啶、葡甲胺、氨基葡萄糖、组氨酸、海巴明、异丙基胺、赖氨酸、甲基葡糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺和氨丁三醇等。无机碱盐包括与氨、碱金属、
5 碱土金属形成的盐，例如铵盐以及锂盐、钠盐、钾盐、钙盐、镁盐、锌盐、钡盐、铝盐、铁盐、铜盐、亚铁盐、锰盐、二价锰盐，特别优选铵盐以及钠盐、钾盐、钙盐、镁盐。

本发明化合物的“药学上可接受的酯”是指本发明化合物在体内(in vivo)水解的酯并且包括容易在人体内分解留下母体化合物或其盐的酯。
10 合适的酯基包括例如衍生自药学上可接受的脂肪族羧酸(尤其链烷酸、链烯酸、环链烷酸和链烷二酸)的酯基，其中各烷基或烯基部分宜具有6个以下碳原子。特定酯的代表性实例包括(但不限于)甲酸酯、乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯、丙烯酸酯和乙基琥珀酸酯。

本发明化合物的“前体药物”是指在给药于对象后通过代谢或化学过程发生化学转化以产生本发明化合物和/或其盐和/或溶剂化合物的化合物。体内转化以提供生物活性剂(即本发明化合物)的任何化合物是本发明的范围 and 主旨内的前药。例如，含有羧基的化合物可形成可生理水解的酯，其通过在体内水解产生本发明化合物本身而充当前药。此类前药优选口服给药，因为水解在许多情况下主要在消化酶的影响
20 下发生。如果该酯本身是活性的或在血液中进行水解的情况下，可以使用肠胃外给药。关于前体药物的详细论述可以参见 T.Higuchi 和 V.Stella 的“作为新颖传送系统的前药(Pro-drugs as Novel Delivery Systems), A.C.S.讨论会系列(A.C.S.Symposium Series)第14卷”;以及 Edward B.Roche 主编的“药物设计中的生物可逆载剂(Bioreversible Carriers in Drug Design), 美国药学协会与培格曼出版社(American
25 Pharmaceutical Association and Pergamon Press), 1987”, 两篇文献都以引用的方式并入本文。

另外，可将游离形式的本发明化合物转化成盐形式的相应化合物，反之亦然。可将游离形式或盐形式和/或溶剂化物形式的本发明化合物
30 转化成非溶剂化物形式的游离形式或盐形式的相应化合物；反之亦然。

本发明部分化合物含有一个或多个不对称中心，因而可作为外消

旋体和外消旋混合物、单一对映异构体、非对映异构体混合物和单一非对映异构体而存在。本发明化合物有不对称中心，这类不对称中心各自会独立地产生两个光学异构体，本发明的范围包括所有可能的光学异构体和非对映异构体混合物和纯的或部分纯的化合物。本发明包括这些化合物的所有立体异构形式。本发明包括顺式异构体和反式异构体。根据手性元素周围的取代基的构型，这些立体异构体是“R”或“S”构型。本文使用的术语“R”和“S”是下列中所定义的构型：IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30。本发明化合物的单一立体异构体可以由商购的包含非对称或手性中心的起始原料来合成制备，或通过制备外消旋混合物然后由本领域普通技术人员众所周知的拆分的方法来制备。这些拆分方法可以通过下列来举例说明：(1)使对映体的混合物与手性助剂连接，利用重结晶或色谱来分离所得到的非对映体的混合物，并且任选从助剂中释放出光学纯的产物，如下列所述：Furniss, Hannaford, Smith, and Tatchell, "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5th edition(1989), Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, England, 或(2)在手性色谱柱上直接分离旋光对映体的混合物，或(3)分级重结晶方法。另外，碳-碳双键和碳-氮双键的几何异构体的化合物包括在本发明化合物中。碳-碳或碳-氮双键周围的取代基称为Z或E构型，环烷基或杂环周围的取代基称为顺式或反式构型。本发明化合物的所有几何异构形式和其混合物包括在本发明范围内。

本发明化合物的“溶剂化物”是指包含本发明化合物和化学计量的一种或多种可药用溶剂分子的分子配合物，所述溶剂例如可以列举水、乙醇。当所述溶剂为水时，也可以称为“水合物”。

本发明所述的结构也包括存在一个或一个以上同位素富集的原子的化合物。举例来说，具有本发明的结构但包括氢经氘或氚置换或碳经富集¹³C或¹⁴C的碳置换的化合物在本发明的范围内。

本发明化合物表现出抗菌活性，例如针对下述细菌表现出抗菌活性：革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌等。本发明化合物具体针对革兰氏阳性细菌或革兰氏阴性细菌这些细菌发挥抗菌作用、具有抑制其繁殖或杀菌能力，也可以具有抑制菌的繁殖、同时杀灭部分菌、使其数量

减少的能力。

作为革兰氏阳性细菌，可以例举如葡萄球菌属(金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌等)、链球菌属(化脓性链球菌、B组链球菌、肺炎球菌等)、肠球菌属(粪肠球菌(*Enterococcus faecalis*)、屎肠球菌(*Enterococcus faecium*)等)。革兰氏阴性菌可以例举如假单胞菌属(绿脓杆菌等)、大肠菌属(大肠菌等)、克雷伯氏菌属(肺炎杆菌、产酸克雷伯氏菌(*Klebsiella oxytoca*)等)、嗜血菌属(流感菌、副流感菌等)、博德特氏菌属(百日咳菌、支气管败血症菌等)、沙雷氏菌属(粘质沙雷氏菌(*Serratia marcescens*)等)、变形菌属(奇异变形菌(*Proteus mirabilis*)等)、肠杆菌属(阴沟肠杆菌(*Enterobacter cloacae*)等)、弯曲菌属(空肠弯曲(*Campylobacter jejuni*)等)、柠檬酸杆菌属、弧菌属(肠炎弧菌、霍乱弧菌等)、摩根菌属(摩氏摩根菌(*Morganella morganii*)等)、沙门氏菌属(伤寒沙门菌、副伤寒沙门菌等)、志贺氏菌属(痢疾菌等)、不动杆菌属(鲍氏不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*)、醋酸钙不动杆菌(*Acinetobacter calcoaceticus*)等)、军团菌属(嗜肺军团菌(*Legionella pneumophila*)等)、拟杆菌属(脆弱拟杆菌(*Bacteroides fragilis*)等)、奈瑟菌属(淋球菌、脑脊髓膜炎菌等)、莫拉菌属(卡他莫拉菌(*Moraxella catarrhalis*)等)、披衣菌属(砂眼披衣菌(*Chlamydia trachomatis*)、鹦鹉病披衣菌(*Chlamydiopsittaci*)等)和螺杆菌属(幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)等)。

20 本发明的另一个实施方案中，提供一种药物组合物，其含有本发明化合物。

本发明的另一个实施方案中，提供包含本发明化合物与一种或多种药用辅料的药物组合物。

25 本发明化合物可以与一种或两种以上的药用辅料组合，制成任意的药物制剂。作为药用辅料，可以使用可药用载体、赋形剂和稀释剂等。作为上述载体、赋形剂和稀释剂，包括水、乳糖、葡萄糖、果糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、聚乙二醇、丙二醇等。另外，在上述载体、赋形剂或稀释剂中根据需要混合一般使用的增稠剂、粘结剂、崩解剂、pH 调节剂、溶解剂等添加剂，通过常规的制剂技术，可以配制成片剂、30 丸剂、胶囊剂、颗粒剂、粉剂、溶液剂、乳剂、悬浊剂、软膏剂、注射剂、皮肤贴剂等口服或非口服用药物。

本发明还提供一种将本发明化合物、包含本发明化合物的药物组合物用于治疗 and/or 预防感染性疾病的用途。

本发明的一个方面，提供了一种抑制革兰氏阴性菌中的脱乙酰酶 (LpxC) 的方法，因而影响细菌生长，所述方法包括对有此抑制作用需要的病人给予本发明化合物。

本发明的再一方面，提供抑制 LpxC 的方法，从而调节细菌感染的毒性，包括对有此抑制作用需要的病人给予本发明化合物。

在使用本发明化合物抑制 LpxC 的方法的一些实施方案中，所述化合物关于 LpxC 抑制剂的 MIC₅₀ 值是少于或等于 16 μg/mL。在其它的这样的实施方案中，MIC₅₀ 值是少于或等于 8 μg/mL，少于或等于 4 μg/mL，少于或等于 2 μg/mL，少于或等于 1 μg/mL，或少于或等于 0.5 μg/mL。

另外，在本发明的一方面，治疗和/或预防对象的方法包括向对象给予有效抗菌量的本发明化合物或本发明的药物组合物。在治疗方法的更优选的实施方案中，对象是哺乳动物。在一些实施方案中，对象是人。

在本发明的再一方面，提供了一种对发酵的或不发酵的革兰氏阴性菌给予本发明化合物的方法。在对发酵的或不发酵的革兰氏阴性菌给予本发明化合物的方法的优选的实施方案中，革兰氏阴性菌选自绿脓杆菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、嗜麦芽糖寡养单胞菌 (*Stenotrophomonas maltophilia*)、洋葱伯克氏菌 (*Burkholderiacepacia*)、木糖氧化产碱菌 (*Alcaligenes xylosoxidans*)、不动杆菌 (*Acinetobacter*)、肠杆菌科 (*Enterobacteriaceae*)、嗜血杆菌 (*Haemophilus*) 和奈瑟氏菌属 (*Neisseria*) 物种。

在本发明的另一个实施方案中，本发明提供了一种对革兰氏阴性菌，例如选自生物体，例如灵杆菌 (*Serratia marcescens*)、变形杆菌 (*Proteus*)、克雷伯氏菌 (*Klebsiella*)、肠杆菌 (*Enterobacter*)、柠檬酸杆菌 (*Citrobacter*)、沙门氏菌属 (*Salmonella*)、普罗威登斯菌属 (*Providencia*)、摩庚氏菌属 (*Morganella*)、西地西菌属 (*Cedecea*) 和爱德华氏菌属 (*Edwardsiella*) 和大肠埃希氏菌 (*Escherichia coli*) 中的肠杆菌 (*Enterobacteriaceae*) 给予抑制量的本发明化合物的方法。

本发明的另一个实施方案提供一种包含本发明化合物和至少一种

其他药物活性成分的药物组合物。

本发明的另一个实施方案中，提供一种包含本发明化合物和至少一种其他药物活性成分的药物组合物在治疗和/或预防感染性疾病中的应用。

5 本发明的另一个实施方案中，药物活性成分是除本发明化合物之外的其他抗菌剂(以下也称为第二抗菌剂)。

本发明的另一个实施方案中，药物活性成分是除本发明化合物之外的非抗菌剂。

10 本发明化合物和其它药物活性成分组合使用是有效的。本发明化合物增加了革兰氏阴性菌对于现存的很多种类的抗菌剂的敏感性。现在公开的化合物和其它抗菌剂的联合使用在本发明的范围内。这样的抗菌剂包括但不限于，红霉素、利福平、萘啶酸、羧苄青霉素、杆菌肽、环丝氨酸、磷霉素、万古霉素、哌拉西林、阿米卡星、环丙沙星、多粘菌素、头孢他啶和亚胺培南。

15 本发明的进一方面是用于感染、尤其是细菌感染治疗的LpxC 抑制剂的使用。用本发明化合物治疗细菌感染可以是原发感染或有一个细菌物种和选自细菌、病毒、寄生虫、真菌的一种或多种另外的感染剂所引起的共同感染。

20 本发明所用的术语“治疗和/或预防”指的是反转、减轻、抑制或阻止疾病/状况、这种疾病或状况的一种或多种症状。

本发明化合物可以被用于治疗 and/或预防由细菌(尤其是革兰氏阴性菌)和在脂多糖(LPS) 或内毒素的生物合成中使用LpxC的细菌，产生内毒素而引起的疾病/症状/状况。

25 本发明化合物在由细菌产生脂质A和LPS或内毒素引起的疾病/症状/状况下有用，例如可以用于治疗和/或预防脓血症、脓毒性休克、全身发炎、局部发炎、慢性阻碍性肺病(COPD) 和慢性支气管炎的急性恶化(AECB)。对于这些情形，治疗包括给予本发明化合物、本发明的药物组合物或本发明化合物任选与其他药物活性成分的组合，其中的其他药物活性成分是第二抗菌剂或非抗菌剂。

30 对于脓血病、脓血性休克、全身发炎、局部发炎、慢性阻塞性肺病(COPD)和慢性支气管炎的急剧恶化(AECB)，优选的非抗菌剂包括含

有内毒素受体-结合抗体、内毒素-结合抗体、抗CD14-结合蛋白抗体、抗脂多糖-结合蛋白抗体的抗内毒素和酪氨酸激酶抑制剂。

在治疗急性或慢性呼吸道感染中，本发明化合物也可以通过吸入给药与非抗菌剂一起使用。在上述治疗中优选的非抗菌剂包括抗发
5 炎的类固醇、非类固醇的抗发炎药剂、支气管扩张药、粘液溶解药、抗哮喘治疗剂和肺液表面活性剂。特别是，非抗菌剂可以选自沙丁胺醇、沙丁胺醇、布地奈德、氯地米松、地塞米松、奈多罗米、氯地米松、氟替卡松、氟尼缩松、曲安西龙、布洛芬、罗非昔布、萘普生、塞来昔布、奈多罗米、异丙托胺、奥西那林、吡布特罗、沙美特罗、
10 bronchodilators、粘液溶解剂(mucolytics)、calfactant、贝拉康坦、poractant alfa、surfaxin 和pulmozyme(也叫阿法链道酶)。

因此，本发明化合物可以单独用，也可以和第二抗菌剂和/或非抗菌剂联合使用来治疗和/或预防急性或慢性的呼吸道感染，包括急性的肺和医院感染，例如被产气肠杆菌(*Enterobacter aerogenes*)、阴沟肠杆菌
15 (*Enterobacter cloacae*)、大肠杆菌(*Escherichia coli*)、肺炎克雷伯氏菌(*Klebsiella pneumoniae*)、产酸克雷伯氏菌(*Klebsiella oxytoca*)、奇异变形杆菌(*Proteus mirabilis*)、灵杆菌(*Serratia marcescens*)、嗜麦芽糖寡养单胞菌(*Stenotrophomonas maltophilia*)、绿脓杆菌(*Pseudomonas aeruginosa*)，洋葱伯克氏菌(*Burkholderia cepacia*)、乙酸钙不动杆菌
20 (*Acinetobacter calcoaceticus*)、木糖氧化产碱菌(*Alcaligenes xylosoxidans*)、脑膜脓毒性金黄杆菌(*Flavobacterium meningosepticum*)、斯氏普罗威登斯菌(*Providencia stuartii*)和弗氏柠檬酸杆菌(*Citrobacter freundii*) 引起的感染，共同肺感染例如流感嗜血菌
(*Haemophilus Influenzae*)、军团菌属(*Legionella species*)、黏膜炎莫拉氏
25 菌(*Moraxella catarrhalis*)、黏膜炎布兰汉氏球菌(*Branhamella catarrhalis*)、肠杆菌属(*Enterobacter species*)、不动细菌属(*Acinetobacter species*)、克雷伯氏菌属(*Klebsiella species*) 和变形杆菌菌属(*Proteus species*) 引起的感染和其它细菌菌属例如奈瑟氏菌属(*Neisseria species*)、志贺氏菌属(*Shigella species*)、沙门氏菌属(*Salmonella species*)，幽门螺杆菌
30 (*Helicobacter pylori*)、弧菌科(*Vibrionaceae*)和博德特氏菌属(*Bordetella species*) 引起的感染，还有布鲁氏菌属(*Brucella species*)、土拉热弗朗

西丝氏菌(*Francisellatularensis*) 和/ 或鼠疫耶尔森氏菌(*Yersinia Pestis*) 引起的感染。

当用来治疗和/或预防革兰氏阴性菌引发的疾病时, 本发明化合物的使用可以使革兰氏阴性菌对第二抗菌剂的效果变得敏感。

5 当本发明化合物和一种或多种第二抗菌剂联合使用时, 所述第二抗菌剂包括但不限于选自下面几组:

(1) 大环内酯物或酮内酯例如红霉素、阿奇霉素、克红霉素和泰利霉素;

10 (2) β -内酰胺包括青霉素、头孢菌素、和碳青霉烯类例如碳青霉烯、亚胺培南和美罗培南;

(3) 单菌霉素例如青霉素、青霉素V、甲氧西林、苯唑西林、氯唑西林、双氯西林、萘夫西林、氨苄西林、阿莫西林、羧苄西林、替卡西林、美洛西林、哌拉西林、阿洛西林、替莫西林、头孢噻吩、头孢匹林、头孢拉定、头孢噻啶、头孢唑林、头孢孟多、头孢呋辛、头
15 孢氨苄、头孢丙烯、头孢克洛、氯碳头孢、头孢西丁、头孢美唑、头孢噻肟、头孢唑肟、头孢曲松、头孢哌酮、头孢他啶、头孢克肟、头孢泊肟、头孢布烯、头孢地尼、头孢匹罗、头孢吡肟和安曲南;

(4) 喹诺酮例如萘啶酸、奥索利酸、诺氟沙星、培氟沙星、依诺沙星、氧氟沙星、左氧氟沙星、环丙沙星、替马沙星、洛美沙星、氟罗
20 沙星、格帕沙星、司帕沙星、曲伐沙星、克林沙星、加替沙星、莫西沙星、西他沙星、加奈沙星、吉米沙星和帕珠沙星;

(5) 抗菌磺胺药物和抗菌氨基磺胺类、包括对-氨基甲酸、磺胺嘧啶、磺胺异噁唑、磺胺甲噁唑和N-酞酰磺胺噻唑;

(6) 氨基糖苷类例如链霉素、新霉素、卡那霉素、巴龙霉素、庆大
25 霉素、妥布霉素、阿米卡星、奈替米星、大观霉素、西索米星、地贝卡星和异帕米星;

(7) 四环素例如四环素、金霉素、地美环素、米诺环素、土霉素、美他环素和多西环素;

(8) 利福霉素例如利福平(也叫利福平)、利福喷汀、利福布汀、苯
30 并噁嗪利福平和利福昔明;

(9) 林可酰胺类例如林可霉素和克林霉素;

- (10) 糖肽类例如万古霉素和替考拉宁;
- (11) 链阳性霉素类例如奎奴普丁和达福普汀;
- (12) 恶唑烷酮类例如利奈唑胺;
- (13) 多粘菌素类、多粘菌素和多粘菌素E;
- 5 (14) 甲氧苄啶和杆菌肽;
- (15) 利奈唑胺等治疗革兰氏阳性菌药。

第二抗菌剂可以和本发明化合物联合给药, 所述第二抗菌剂在本发明化合物给药之前、同时或之后给药。当希望本发明化合物和第二
10 药剂同时给药时, 给药途径是一样的, 则本发明化合物可以和第二抗菌剂按配方做成同样的剂型。含有本发明化合物和第二抗菌剂的剂型的例子是片剂或胶囊。

当用于治疗急性或慢性呼吸道感染时, 本发明化合物也可以单独使用或者与通过吸入给药的第三抗菌剂组合使用。在吸入情况下, 优选的第三抗菌剂选自妥布霉素、庆大霉素、妥曲南、环丙沙星、多粘
15 菌素 B、粘菌素、阿奇霉素和多粘菌素 E。

本发明的药物组合物可以制成临床上或药学上可接受的任意剂型, 优选为口服制剂和注射剂。

本发明化合物可以制成药学上可接受的任意剂型, 该剂型经口服、肠胃外(静脉内、肌肉内、皮下或直肠)、局部等给药等方式施用于哺乳
20 动物, 例如人。

用于肠胃外给药时, 可将本发明化合物配制成注射剂, 包括用于肌肉注射、静脉注射、静脉滴注、皮下注射等的无菌溶液型、乳液型、分散液型或混悬液型制剂, 以及供临用前配制或稀释成溶液、分散液或混悬液的注射用无菌粉末或浓溶液。

25 所述注射剂可采用现有制药领域中的常规方法生产, 可选用水性溶剂或非水性溶剂。最常用的水性溶剂为注射用水, 也可用氯化钠溶液或其他适宜的水溶液; 常用的非水性溶剂为植物油, 例如供注射用大豆油, 其他还有乙醇、丙二醇、聚乙二醇等的水溶液等。配制注射剂时, 可以不加入添加剂, 也可根据药物的性质加入适宜的添加剂,
30 如渗透压调节剂、pH 值调节剂、增溶剂、填充剂、抗氧剂、抑菌剂、乳化剂、助悬剂等。常用的渗透压调节剂包括氯化钠、葡萄糖、氯化

钾、氯化镁、氯化钙、山梨醇等，优选氯化钠或葡萄糖；常用的 pH 值调节剂包括醋酸-醋酸钠、乳酸、枸橼酸-枸橼酸钠、碳酸氢钠-碳酸钠等；常用的增溶剂包括聚山梨酯 80、丙二醇、卵磷脂、聚氧乙烯蓖麻油、环糊精等；常用的填充剂包括乳糖、甘露醇、山梨醇、右旋糖酐等；常用的抗氧剂有亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠等；常用抑

5 菌剂为苯酚、甲酚、三氯叔丁醇等。

所述药物组合物也可以采用常规方法配制为经直肠或局部给药的剂型，包括栓剂、软膏剂、乳膏剂、贴剂、散剂、喷雾剂、吸入剂等。

用于口服给药时，可将本发明化合物采用常规方法配制成常规的固体制剂，如片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂等；也可制成口服液体制剂，如口服溶液剂、口服混悬剂、糖浆剂等。片剂以口服普通片为主，另有含片、舌下片、口腔贴片、咀嚼片、分散片、可溶片、泡腾片、缓释片、控释片与肠溶片等。胶囊剂依据其溶解与释放特性，可分为硬胶囊、软胶囊、缓释胶囊、控释胶囊和肠溶胶囊等。丸剂包括滴丸、糖丸、小丸等。颗粒剂可分为可溶颗粒、混悬颗粒、泡腾颗粒、肠溶颗粒、缓释颗粒和控释颗粒等。

10 15

在制备口服制剂时，可以加入适宜的填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂等。常用填充剂包括淀粉、糖粉、磷酸钙、硫酸钙二水物、糊精、微晶纤维素、乳糖、预胶化淀粉、甘露醇等；常用粘合剂包括羧甲基纤维素钠、PVP-K30、羟丙基纤维素、淀粉浆、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙甲纤维素、胶化淀粉等；常用崩解剂包括干淀粉、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素等；常用润滑剂包括硬脂酸镁、滑石粉、十二烷基硫酸钠、微粉硅胶等。

20

在将本发明化合物制成药物组合物(例如药物制剂)时，本发明的药物组合物中含有本发明化合物 0.01-1000mg，适宜为 0.1-500mg，优选为 0.1-200mg，更优选为 1-100mg，例如是 0.5 mg, 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10mg, 15mg。本发明的药物组合物(例如药物制剂)可以是单位剂量形式，单位剂量含有本发明化合物 0.01-1000mg，适宜为 0.1-500mg，优选为 0.1-200mg，更优选为 1-100mg。

25 30

另一方面，本发明还提供本发明化合物在制备治疗和/或预防感染

性疾病的药物中的应用。

本发明化合物对于成人患者而言，可以以上述剂型进行给药，1天1次或分为数次来给予总量0.001~1500mg/天，优选0.01-1000mg/天，更优选0.1-800mg/天，特别优选1-600mg/天，例如250 mg/天，400 mg/天，500 mg/天，600 mg/天。应予说明，本发明化合物的给药量可根据作为治疗对象的疾病的种类、患者的年龄、体重、症状等而适当增减。

本发明化合物作为抗菌素，表现出良好的抗菌活性、良好的生物稳定性，尤其是对革兰氏阴性菌具有良好的抗菌活性，可用于治疗和/或预防由革兰氏阴性菌引起的各种疾病。

实施例：

以下通过实施例形式的具体实施方式，对本发明的上述内容作进一步的详细说明。但不应将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下实施例。凡基于本发明上述内容所实现的技术均属于本发明的范围。

首先，通过抗菌活性实验进一步阐述本发明化合物有益效果，但不应将此理解为本发明化合物仅具有下列有益效果。

实验例1 本发明化合物的体外抗菌活性

供试菌种：以下临床分离菌株均在公众机构购买。

大肠埃希菌 ATCC25922 、铜绿假单胞菌 ATCC27853、肺炎克雷伯菌 ATCC700603 等。

供试品：亚胺培南、头孢他啶：市售品，按照各市售品中有效成分含量进行以下实验；

本发明化合物，其化学名称和制备方法见各化合物的制备实施例。

实验方法：琼脂稀释法，参考 National Committee for Clinical Laboratory Standards.2006. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard--Seventh Edition M7-A7, Vol 26, No.2, 2006，测定化合物的MIC。MIC代表最低抑菌浓度。

实验结果和结论：

表1 本发明部分化合物对肺炎克雷伯菌抗菌活性 MIC(μg/

mL)

化合物编号	MIC ₅₀	MIC ₉₀
化合物 4	1	2
化合物 6	1	1
化合物 11	0.5	2
化合物 18	2	2
化合物 23	1	1
化合物 33	0.5	1
化合物 41	0.125	0.25

表 2 本发明部分化合物的对大肠埃希菌抗菌活性 MIC($\mu\text{g}/\text{mL}$)

化合物编号	MIC ₅₀	MIC ₉₀
化合物 4	0.25	0.25
化合物 5	2	4
化合物 6	0.125	0.125
化合物 11	0.125	0.25
化合物 22	0.5	2
化合物 23	0.25	0.25
化合物 33	0.125	0.125
化合物 41	≤ 0.03	0.06

表 3 本发明部分化合物的对铜绿假单胞菌抗菌活性 MIC($\mu\text{g}/$

5 mL)

化合物编号	MIC($\mu\text{g}/\text{mL}$)	
	MIC ₅₀	MIC ₉₀
化合物 1	1	> 16
化合物 3	2	16
化合物 4	1	4
化合物 5	0.125	1
化合物 6	0.25	1
化合物 10	0.125	1

化合物 11	1	8
化合物 12	2	4
化合物 13	2	8
化合物 15	0.5	2
化合物 16	0.5	2
化合物 17	8	> 16
化合物 18	1	4
化合物 19	2	8
化合物 20	0.25	1
化合物 21	1	4
化合物 22	4	> 16
化合物 23	1	8
化合物 24	4	> 16
化合物 25	1	> 16
化合物 26	/	4
化合物 27	/	4
化合物 29	1	4
化合物 33	1	8
化合物 34	4	> 16
化合物 35	2	16
化合物 36	2	> 16
化合物 37	1	/
化合物 40	2	1
化合物 41	0.25	1
化合物 42	0.5	4
化合物 43	1	4
化合物 45	4	/
化合物 46	1	8
化合物 47	4	> 16
化合物 48	2	/

亚胺培南	2	16
头孢他啶	2	> 16

实验结果表明，本发明化合物对供试菌株都有优异的抗菌活性。具体而言，本发明化合物的抗菌活性优于对照化合物或者与对照化合物相当。因此，本发明化合物具有良好的临床应用潜力。

5

实验例 2 本发明化合物对多粘菌素耐药 *mcr-1* 阳性肠杆菌体外抗菌作用评价

供试品 本发明化合物，按照制备实施例方法制备；

10 硫酸多粘菌素 E、氨苄西林、头孢噻肟、庆大霉素、环丙沙星、四环素和复方新诺明均使用市售品，按照各市售品中有效成分含量进行以下实验。

供试菌种 分离自动物的携带 *mcr-1* 基因的大肠杆菌及质控菌株大肠埃希菌 ATCC25922 均由华南农业大学提供。

实验方法

15 参考 CLSI 中琼脂稀释法测定受试药物对多粘菌素耐药 *mcr-1* 阳性的大肠埃希菌 MIC 值。

20 含药琼脂平皿制备：配制最高浓度的药液，并将各个化合物最高浓度的药液进行对倍稀释，取各稀释梯度的药液 1 mL (20×药物工作液) 加入 19 mL 45 °C 至 50 °C MH 琼脂，立即将琼脂和药物溶液混匀，制成终浓度为 64、32、16、8、4、2、1、0.5、0.25、0.125 和 0.06 µg/mL 的含药琼脂平皿，凝固待用；同时设置生长对照组。

25 接种物制备及培养：将 -80 °C 保存菌种复壮后，用肉汤配制成浊度达到或超过 0.5#麦氏单位；以 96 孔板作为接种槽，用氯化钠注射液稀释菌液，使接种于琼脂上的细菌含量为 10⁴ CFU/点。采用多点接种仪接种菌液至标记好的含药琼脂表面，待接种点的水分被琼脂完全吸收后，将平皿倒置于 37 °C 恒温培养箱孵育培养 16-20 h。

实验结果：

本次实验共评价了多粘菌素耐药 *mcr-1* 阳性肠杆菌，各化合物的体外 MIC₅₀ 值及 MIC₉₀ 值如表 4 所示：

表 4 本发明化合物对多粘菌素耐药 *mcr-1* 阳性肠杆菌的体外抗菌作用(单位 $\mu\text{g/mL}$)

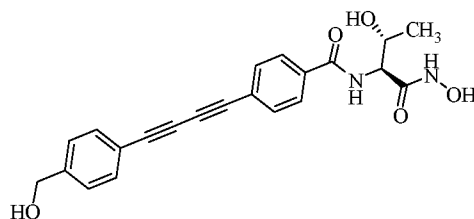
化合物编号	MIC ₅₀ 值	MIC ₉₀ 值
化合物 5	0.5	1
化合物 6	0.125	0.5
硫酸多粘菌素 E	16	32
氨苄西林	> 128	> 128
头孢噻肟	2	128
庆大霉素	4	64
环丙沙星	4	32
四环素	32	64
亚胺培南	0.125	4
复方新诺明	32	32

实验结论:

由表 4 可以看出, 本发明化合物 5 和化合物 6 对硫酸多粘菌素 E 耐药的 *mcr-1* 阳性的肠杆菌有良好的体外抑菌活性, MIC₅₀ 值分别为 0.125 $\mu\text{g/mL}$ 和 0.5 $\mu\text{g/mL}$, MIC₉₀ 值分别为 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 和 1 $\mu\text{g/mL}$, 均优于上市药物氨苄西林、头孢噻肟、庆大霉素、环丙沙星、四环素、亚胺培南及复方新诺明(≥ 4 为耐药)。这表明, 本发明化合物与现有化合物相比具有良好的临床应用潜力。

实验例 3 本发明化合物对铜绿假单胞菌体外抗菌活性评价

供试品: 本发明化合物, 按照制备实施例方法制备; 化合物 C 参照专利 WO2008154642 A2 制备。



化合物 C

实验方法:

参考 2018 年美国临床实验室标准协会(CLSI)中琼脂稀释法的步骤

进行化合物对菌株的最小抑菌浓度(MIC)测定。

含药平皿制备: (1)配制最高浓度的药液, 化合物最高浓度均为 160 $\mu\text{g/mL}$ 。(2)将各个化合物最高浓度的药液进行对倍稀释, 共计 10 个浓度梯度, 取各稀释梯度的药液 2 mL, 加入 18 mL 121 $^{\circ}\text{C}$ 高压灭菌后且冷却至 50 $^{\circ}\text{C}$ 左右的 MH 琼脂溶液中, 混匀, 静置冷却后即含药平皿, 并做好标记。化合物的终浓度为 16、8、4、2、1、0.5、0.25、0.125、0.06、0.03 $\mu\text{g/mL}$ 。

接种物制备与接种: 选取新鲜的单一菌落, 用 0.9%氯化钠注射液稀释并调节至 0.5#麦氏浊度, 再用 0.9%氯化钠注射液稀释 10 倍后, 用多点自动接菌仪接种至标记好的含药平皿上。

实验结果:

本次实验评价了化合物 6 和对照化合物 C 对铜绿假单胞菌的体外抗菌活性, 其 MIC_{50} 和 MIC_{90} 值如表 5 所示:

表 5 本发明化合物对铜绿假单胞菌的体外抗菌活性

化合物编号	$\text{MIC}_{50}(\mu\text{g/mL})$	$\text{MIC}_{90}(\mu\text{g/mL})$
化合物 6	0.5	1
化合物 C	4	>16

实验结论:

由表 5 可以看出, 本发明化合物 6 对铜绿假单胞菌有优异的体外抗菌活性, MIC_{50} 值和 MIC_{90} 值分别为 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 和 1 $\mu\text{g/mL}$; 与此相对, 化合物 C 对铜绿假单胞菌的体外抗菌活性较差, MIC_{50} 值和 MIC_{90} 值分别为 4 $\mu\text{g/mL}$ 和 >16 $\mu\text{g/mL}$ 。综合来看, 本发明化合物对铜绿假单胞菌的抗菌活性优于化合物 C。

实验例 4 药代动力学(PK)测定

1. 实验设计

动物数量	性别	给药途径	采血时间点	生物样品类型
3	雄	灌胃给药(PO)	0min, 10min, 30min, 1h, 2h, 4h, 6h, 8h, 24h	
3	雄	静推给药(IV)	0min, 5min, 15min, 30min, 1h, 2h, 4h, 6h, 8h, 24h	血浆

2. 供试品

本发明化合物，自制，用合适溶媒溶解。

3. 设备

仪器设备： API4000 LC-MS/MS

5 色谱柱： Waters XBridge C₁₈(2.1 × 50mm, 5μm)

4. 血液采集

大鼠血液采集：固定动物，每个时间点前 10min 用水浴锅加热尾部，通过尾静脉采集 200 μl 左右的血液，血液采集后放置到含有肝素钠抗凝管中。血液样品在 4℃ 条件下 8000rpm 离心 6min 得到血浆样品，
10 血浆必需在血液采集后的 30min 内制备。血浆测试前存放在 -80℃ 冰箱内。

5. 实验方法

- (1) 从冰箱中取出待测样品(-80℃)，室温自然融化后涡旋 5 min；
- (2) 精密移取 20 μl 样品至 1.5 ml 离心管中；
- 15 (3) 加入 200 μl 内标溶液；
- (4) 涡旋 5 min 后，离心 5 min(12000 转/分钟)；
- (5) 精密移取 100 μl 上清液加入 100μl 水，涡旋 5 min，通过 LC-MS/MS 进样分析。

6. 数据处理方法

20 受试物(血浆样品)浓度使用 AB 公司的 Analyst 1.6.1 输出结果。Microsoft Excel 计算均值、标准差、变异系数等参数(Analyst 1.6.1 直接输出的不用计算)，PK 参数采用 Pharsight Phoenix 6.1 软件计算。

实验结果：

表 6 本发明化合物在 SD 大鼠体内的 PK 结果 (IV 2mg/kg)

化合物编号	λ_{z} (1/h)	$t_{1/2z}$ (h)	AUC_{last} (h*ng/ml)	AUC_{INF_obs} (h*ng/ml)	Cl_{obs} (L/h/kg)	Vz_{obs} (L/kg)
化合物 4	3.16±1.28	0.25±0.12	414±10.3	417±9.68	4.80±0.11	1.74±0.81
化合物 5	0.99±0.15	0.71±0.11	8108±1054	8153±1045	0.62±0.08	0.63±0.02
化合物 6	1.14±0.21	0.62±0.12	3999±442	4007±443	0.50±0.06	0.46±0.14
化合物 10	0.97±0.23	0.74±0.16	4891±533	4902±532	1.03±0.11	1.03±0.11
化合物 13	1.98±0.04	0.35±0.01	485±87.4	493±87.9	4.14±0.70	2.09±0.39

化合物编号	λ_z (1/h)	$t_{1/2z}$ (h)	AUC_{last} (h*ng/ml)	AUC_{INF_obs} (h*ng/ml)	Cl_{obs} (L/h/kg)	Vz_{obs} (L/kg)
化合物 15	0.99±0.29	0.74±0.22	1330±108	1351±222	1.51±0.27	1.57±0.28
化合物 16	1.67±0.58	0.45±0.14	2777±130	2786±136	0.72±0.04	0.47±0.16
化合物 20	1.70±0.03	0.41±0.01	778±116	791±117	6.41±0.96	3.77±0.53
化合物 21	4.38±0.25	0.16±0.01	1403±256	1417±255	1.45±0.29	0.33±0.07
化合物 23	3.47±1.09	0.21±0.06	1157±278	1159±277	1.80±0.50	0.52±0.02
化合物 32	1.48 ±0.46	0.506±0.18	344 ±33. 7	347 ±32. 7	5.80 ±0.53	4.24±1.65
化合物 33	2.75±0.50	0.26±0.04	666±318	671±315	3.39±1.34	1.21±0.34
化合物 37	0.28±0.08	2.63±0.76	402±21.6	426±28.5	4.71±0.33	17.6±4.22
化合物 38	0.56±0.04	1.25±0.09	1945±168	1991±176	1.01±0.09	1.81±0.17
化合物 41	2.21±0.29	0.32±0.04	1589±447	1594±446	1.32±0.33	0.61±0.20
化合物 42	2.35±0.07	0.30±0.01	396±41	398±41	5.06±0.55	2.16±0.30
化合物 43	2.48±0.06	0.28±0.01	919±100	921±100	2.19±0.22	0.88±0.07

结论：实验结果表明，本发明化合物具有优异的体内代谢稳定性，这表明了本发明化合物的良好的成药性。因此本发明化合物具有更好的临床应用前景。

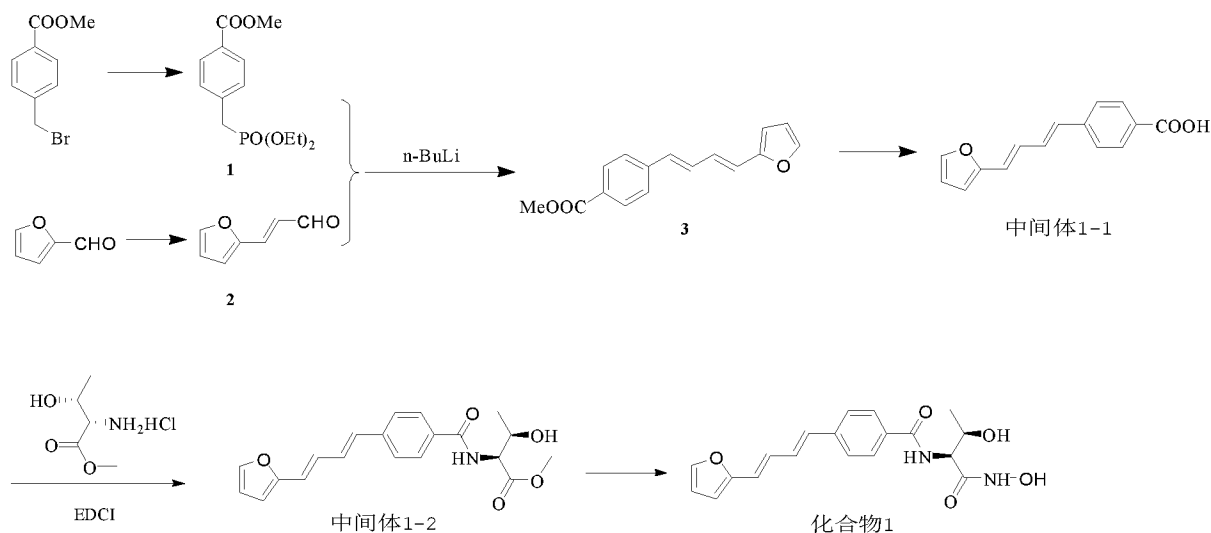
5

实施例中的简写和英文表述含义如下：

	TCL	薄层色谱法
	Bu	丁基
	Et	乙基
10	Me	甲基
	EDCI	1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳酰二亚胺
	Hexane	己烷
	THF	四氢呋喃
	DMF	二甲基甲酰胺
15	EA	乙酸乙酯
	PE	石油醚
	DIEA	N,N-二异丙基乙基胺

	DCM	二氯甲烷
	NBS	N-溴代丁二酰亚胺
	TMS	三甲基硅基
	Boc	叔丁氧羰基
5	TFA	三氟乙酸
	HOBt	羟基苯并三唑
	HATU	O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲
	NH ₂ OTHP	O-(四氢-2H-吡喃-2-基)羟胺
	DMDMA	N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛
10	Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)

实施例 1 4-((1E,3E)-4-(呋喃-2-基)丁-1,3-二烯基)-N-((2S,3R)-3-羟基-1-(羟氨基)-1-氧代丁烷-2-基)苯甲酰胺(化合物 1)的制备



15 (1) 中间体 1 的制备

250mL 三口烧瓶中加入对溴甲基苯甲酸甲酯(50g, 0.22 mol), 亚磷酸三乙酯(73g, 0.45mol), 梯度升温至回流反应, 反应过程中氮气保护。TLC 监测原料消失(展开剂: EA: PET = 1:10)。后处理: 氮气保护下降温至室温, 浓缩减压除去大部分余下的亚磷酸三乙酯, 加入甲苯 100mL 继续浓缩, 重复三次浓缩至干得到浅黄色油状物 68 g(重量大于理论量), 油状物直接用于下一步反应。

(2) 中间体 2 的制备

5.0L 三口烧瓶中加入呋喃甲醛(150 g, 1.56 mol), 加入乙醇 900mL,

冰水浴冷却至 10℃ 以下，滴加由氢氧化钠(40 g, 1.0 mol)溶解于 1.8L 纯化水中的溶液。搅拌 30 分钟后滴加入乙醛水溶液(400 g, 3.6mol, 40%的水溶液)，滴加过程中维持体系温度 0℃ 左右，约 5 小时滴加完毕。滴加乙醛水溶液后自热升温至室温反应过夜。后处理：向反应体系中
5 加入甲基叔丁基醚 2L，搅拌分出有机相，食盐水洗涤一次，浓缩后得到棕色油状物，直接加入石油醚拌硅胶进行柱层析纯化，用石油醚作为洗脱剂，收集纯品得到 56g 油状物，直接进行下一步反应。

(3) 中间体 3 的制备

氮气保护下，将中间体 1(56g, 0.196mol)溶于 560mL 干燥 THF 中，
10 液氮乙醇体系冷却至内温 -70℃ 以下，滴加正丁基锂溶液(81mL, 2.5M in Hexane)，滴毕，保温反应 30 分钟，将中间体 2(22.6 g, 0.185mol)溶解于 100mL 干燥 THF 中，控制温度小于 -70℃，滴加入上述溶液中，滴毕，保温反应 2h，自热升温至室温，后处理：将反应体系缓慢加入 400ml 冰水中，搅拌，分出有机相，水相用乙酸乙酯萃取两次，合并有
15 机相，食盐水洗涤两次，加入无水硫酸钠干燥，浓缩快干，加入甲基叔丁基醚，打浆过夜，过滤得到黄色固体湿重 30g，固体加入 150mL 中 THF 中，升温至 50℃ 溶解得到黄色澄清溶液，热过滤，冷却析出固体，过滤得到黄色分装固体，真空干燥，得到中间体 3 26g，直接进行下一步反应。

(4) 中间体 1-1 的制备

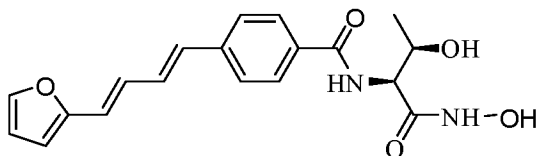
将中间体 3(26 g, 粗品)加入 260 mL THF 中，加入 130 mL 纯化水溶解 12 g 氢氧化钠溶液，升温至 45-50℃，反应过夜，次日，TLC 显示仍有少量原料未反应完全，冷却至室温，过滤得到黄色固体。固体加入 150 mL THF 和 150mL 乙酸乙酯混合溶液中，滴加 1N 盐酸溶液至
25 体系 pH 值 1.0 左右，分出有机相，食盐水洗涤一次，无水硫酸钠干燥，浓缩得到粗品，粗品加入甲基叔丁基醚中打浆 2 小时，过滤，真空干燥得到 15g 固体中间体 1-1。

(5) 中间体 1-2 的制备

将中间体 1-1(961mg, 4mmol)和 L-苏氨酸甲酯盐酸盐(678mg, 4 mmol)溶于 8 mL DMF 中，加入 DIEA(1.034 g, 8 mmol)，溶液搅拌 50
30 min，待溶液澄清后，加入 HOBt(541mg, 4 mmol)和 EDCI(767mg, 4

mmol), 反应搅拌 15 小时, 后处理体系倒入水中, 抽滤, 滤饼水洗, 干燥得到粗品 600mg 中间体 1-3。

(6) 化合物 1 的制备



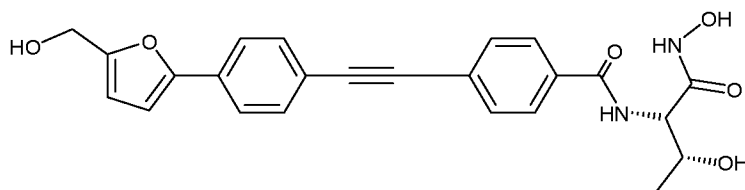
将中间体 1-3(270mg)粗品溶于 3 mL 甲醇中, 加入 50%羟胺水溶液 1 mL, 反应搅拌 40 小时, 后处理体系倒入水中, 抽滤, 滤饼水洗, 干燥得到产物 79mg 化合物 1。

分子式: $C_{19}H_{20}N_2O_5$ 分子量: 356.37 质谱: (M+H): 357.1

^1H -NMR (d_6 -DMSO, 800 MHz) δ 10.66(1H, s), 8.82(1H, s), 7.98 (1H, d), 7.87 (2H, d), 7.69 (1H, s), 7.58 (2H, d), 7.23-7.16 (1H, m), 6.89-6.76(2H, m), 6.69-6.66 (1H, m), 6.56 (2H, d), 5.1-4.8 (1H, m), 4.27 (1H, s), 4.03 (1H, s), 1.08 (3H, d).

参照上述实验例, 采用消旋体的苏氨酸甲酯盐酸盐, 合成化合物 25。

实施例 2 *N*-((2*S*,3*R*)-3-羟基-1-(羟基氨基)-1-氧代丁烷-2-基)-4-((4-(5-(羟甲基)呋喃-2-基)苯基)乙炔)苯甲酰胺(化合物 2)的制备

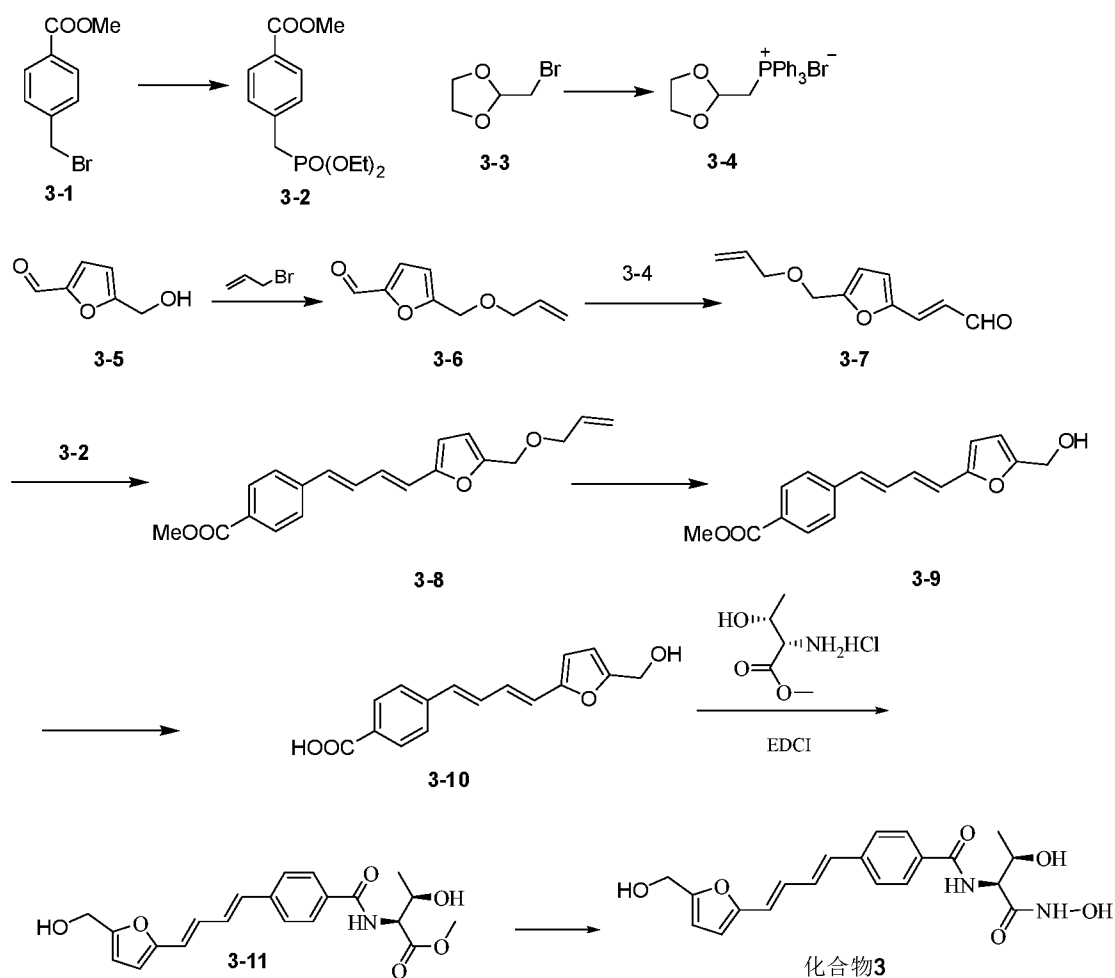


参照实施例 1 合成化合物 2。

分子式: $C_{24}H_{22}N_2O_6$ 分子量: 434.44 质谱: (M+): 434.15

^1H -NMR (d_6 -DMSO, 800 MHz) δ 10.68 (1H, s), 8.87 (1H, s), 7.96 (2H, d), 7.75 (2H, d), 7.67 (2H, d), 7.63 (2H, d), 7.73 (2H, d), 6.45 (1H, d), 5.33 (1H, t), 4.92 (1H, brs), 4.47 (2H, d), 4.28-4.25 (1H, m), 4.03-4.01 (1H, m), 1.10 (3H, d).

实施例 3 *N*-((2*S*,3*R*)-3-羟基-1-(羟基氨基)-1-氧代丁烷-2-基)-4-((1*E*,3*E*)-4-(5-(羟甲基)呋喃-2-基)丁-1,3-二烯基)苯甲酰胺(化合物 3)

的制备**(1) 中间体 3-2 的制备**

250mL 三口烧瓶中加入对溴甲基苯甲酸甲酯(60g, 0.26mol, 1.0 eq.), 亚磷酸三乙酯(87g, 0.52mol, 2.0eq.), 梯度升温至回流反应, 反应过程中氮气保护。TLC 监控至原料 1 消失。氮气保护下降温至室温, 浓缩减压除去大部分余下的亚磷酸三乙酯, 加入甲苯 100mL 继续浓缩, 重复三次浓缩至干得到浅黄色油状物 78g, 油状物中间体 3-2 直接用于下一步反应。

(2) 中间体 3-4 的制备

2L 三口烧瓶中加入 1 L 甲苯, 加入原料 3-3(156g, 0.93mol, 1.0eq.), 加热回流反应两天, 终止反应, 冷却至室温。过滤体系, 甲基叔丁基醚淌洗固体, 烘干得中间体 3-4 固体 172g, 收率 33%, 直接用于下一步反应。

(3) 中间体 3-6 的制备

氮气保护下,将原料 3-5(185g, 1.49mol, 1.0 eq.)溶于 560mL 干燥乙腈中,加入粉末状氢氧化钠(56g, 0.196mol, 1.05 eq.),水浴冷却。将 3-溴丙烯(450g, 3.74mol, 2.5 eq.)滴加至体系中,滴加完毕,室温搅拌反应。TLC(EA/PE~1:5)显示反应完全,终止反应,将体系倒入 1L 水中淬灭,甲基叔丁基醚萃取(300ml*3),水洗(300ml*2),盐水洗(300ml*1),干燥浓缩,过柱纯化得 16.8g 中间体 3-6,直接用于下一步。

(4)中间体 3-7 的制备

于 90ml DMF 中加入中间体 3-6(14.8g, 90.1mmol, 1.0eq.)及中间体 3-4(58.0g, 135.2mmol, 1.5eq.),室温搅拌。将甲醇钠(14.6g, 270.4mmol, 3.0eq.)溶于 45ml 甲醇滴加至体系,体系温度上升。滴加完毕,室温反应过夜。TLC(EA/PE~1:5)显示反应完全,终止反应,将体系倒入 200ml 水中淬灭,乙酸乙酯萃取(100ml*3),水洗(100ml*2),盐水洗(100ml*1),干燥浓缩得棕色固油混合物。

将混合物溶于 75ml 四氢呋喃,加入 75ml 水及 35ml 浓盐酸,室温反应 1h 终止反应,加入 200ml 水淬灭体系,乙酸乙酯萃取(100ml*3),水洗(100ml*2),盐水洗(100ml*1),干燥浓缩得棕色固油混合物。加入 100ml 甲基叔丁基醚搅拌 0.5h,滤除固体,母液浓缩,过柱纯化得 12.5g 中间体 3-7,直接用于下一步。

(5)中间体 3-8 的制备

将中间体 3-2 (19.3g, 65.1mmol, 1.2eq)加入 200 mL 四氢呋喃中,氮气保护下降温至 -70℃~-80℃,滴入正丁基锂(27.0ml, 65.1mmol, 1.2eq), -70℃~-80℃反应 30min。将中间体 3-7(10.8g, 56.2mmol, 1.0eq)溶于 50ml 四氢呋喃滴入体系中,滴加完毕,自然回至室温反应过夜。TLC(EA/PE~1:5)显示反应完全,终止反应,将体系倒入 400ml 饱和氯化铵溶液中淬灭,乙酸乙酯萃取(100ml*3),水洗(100ml*2),盐水洗(100ml*1),干燥浓缩至溶剂残留约 30ml,加入 200ml 石油醚,室温打浆 1h,过滤烘干得 12g 中间体 3-8,直接用于下一步。

(6)中间体 3-9 的制备

将中间体 3-8 (12.8g, 39.5mmol, 1.0eq), 四(三苯基膦)钯 (4.6g, 3.95mmol, 0.1eq)及乙酸铵 (15.2g, 197.3mmol, 5.0eq)加入 250 mL 乙腈中,氮气除氧,加热至 70℃反应过夜。TLC(EA/PE~1:3)显示反应完

全, 终止反应, 将体系倒入 500ml 水中淬灭, 乙酸乙酯萃取(300ml*2), 水洗(300ml*2), 盐水洗(300ml*1), 干燥, 过硅胶垫, 浓缩, 残液于 40ml 乙酸乙酯中回流, 加入 150ml 石油醚, 回流 30min, 冷却至室温, 过滤烘干得 10.8g 中间体 3-9, 收率 96.4%, 直接用于下一步。

5 (7)中间体 3-10 的制备

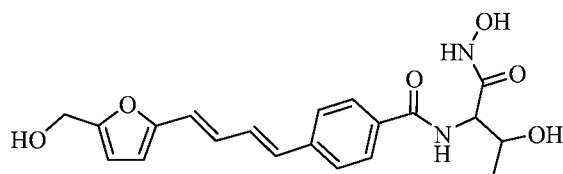
将中间体 3-9 (12.8g, 37.0mmol, 1.0eq)加入 100 mL 四氢呋喃中, 固体不溶, 加入 25 mL 水溶解 4.5 g 氢氧化钠溶液, 升温至 45-50℃, 反应过夜。TLC(EA/PE~1:1)显示反应完全, 终止反应, 浓缩除去体系中的四氢呋喃, 加入 20ml 水稀释, 过滤体系, 少许四氢呋喃淌洗固体。

10 将固体悬浮于乙酸乙酯及水中, 醋酸调节 PH~2-3, 分出有机相, 水洗, 盐水洗, 干燥浓缩, 石油醚打浆, 过滤烘干得 5.7g 中间体 3-10, 收率 57.2%。

(8)中间体 3-11 的制备

15 将中间体 3-10(504mg, 1.86mmol)和 L-苏氨酸甲酯盐酸盐 (339mg, 2 mmol)溶于 4 mL DMF 中, 加入 DIEA (517mg, 4 mmol), 溶液搅拌 50 min, 待溶液澄清后, 加入 HOBt(270mg, 2mmol)和 EDCI(383mg, 2 mmol), 反应搅拌 15 小时, 后处理体系倒入水中, 乙酸乙酯 100mL 萃取两次, 分液, 有机相干燥, 旋干柱层析纯化 (DCM:MeOH=100: 1—40: 1)得到产物 300mg 中间体 3-11。

20 (9)化合物 3 的制备

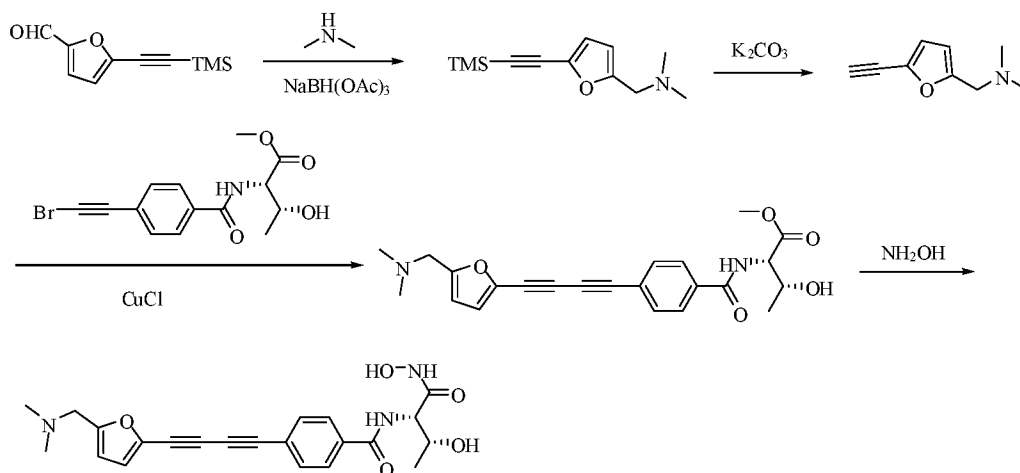


将中间体 3-11(270mg)粗品溶于 1.5 mL 甲醇中, 加入 50%羟胺水溶液 1 mL, 反应搅拌 24 小时, 后处理体系倒入水中, 抽滤, 滤饼水洗, 干燥得到 145mg 化合物 3。

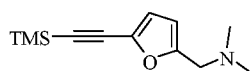
25 分子式: $C_{20}H_{22}N_2O_6$ 分子量: 386.40 质谱: (M+H): 387.1

^1H NMR (DMSO, 401 MHz) δ 12.84 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 7.20(dd, J = 15.5, 10.8 Hz, 2H), 6.90 – 6.74 (m, 3H), 6.64 (d, J = 15.4 Hz, 2H), 6.50 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 6.35(d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.27 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 5.4 Hz, 3H).

实施例 4 4-((5-((二甲氨基)甲基)呋喃-2-基)丁-1,3-二炔基)-N-((2S,3R)-3-羟基-1-(羟氨基)-1-氧代丁烷-2-基)苯甲酰胺(化合物 4)的制备

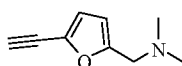


(1) *N,N*-二甲基-1-(5-((三甲基硅基)乙炔基)呋喃-2-基)甲胺的制备



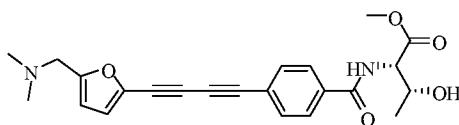
将 5-((三甲基硅基)乙炔基)呋喃-2-甲醛(0.500 g, 2.60 mmol)与 3 mL 二甲胺的二氯甲烷溶液,溶于 10 mL DCM 中,加入三乙酰氧基硼氢化钠(1.10 g, 5.19 mmol),反应室温搅拌 1 天,旋干,直接用于下一步反应。

(2) 1-((5-乙炔基呋喃-2-基) *N,N*-二甲基甲胺)的制备



将上步粗品加到 10 mL 无水甲醇中,加入 K_2CO_3 (1.435 g, 10.4 mmol)反应在常温下搅拌 5 小时,体系抽滤,滤液旋干,硅胶柱层析(PE:EA=10: 1--1: 1)得到油状物 0.35 g,两步收率: 90.3%。

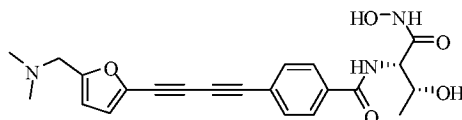
(3) (2*S*,3*R*)-2-(4-((5-((二甲氨基)甲基)呋喃-2-基)丁-1,3-二炔基)苯甲酰氨基)-3-羟基丁酸甲酯的制备



将 $CuCl$ (2 mg, 0.02 mmol)和盐酸羟胺(7 mg, 0.1 mmol)溶于 1.5 mL 23%的正丁胺的水溶液中,将溶有 1-((5-乙炔基呋喃-2-基) *N,N*-二甲基甲胺(0.20 g, 1.34 mmol)0.5 mL 23%的正丁胺的水溶液加入,再将溶有

(2*S*,3*R*)-2-(4-(溴乙炔基)苯甲酰氨基)-3-羟基丁酸甲酯(0.456 g, 1.34 mmol)的 1.5 mL 甲醇和 0.75 mL 四氢呋喃溶液加入到上述反应液中, 搅拌 5 min, 加入 20 mL 乙酸乙酯和 20 mL 水, 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 旋干, 硅胶柱层析(DCM:MeOH=10: 1)得到产物 0.26 g, 收率: 47.5%。

(4) 4-((5-((二甲氨基)甲基)呋喃-2-基)丁-1,3-二炔基)-*N*-((2*S*,3*R*)-3-羟基-1-(羟氨基)-1-氧代丁烷-2-基)苯甲酰胺的制备

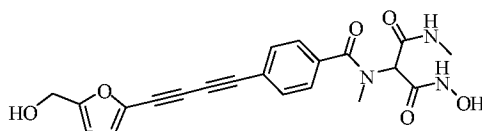


将(2*S*,3*R*)-2-(4-((5-((二甲氨基)甲基)呋喃-2-基)丁-1,3-二炔基)苯甲酰氨基)-3-羟基丁酸甲酯(0.23 g, 0.563 mmol)溶于 1 mL 甲醇中, 加入 50%羟胺水溶液 3 mL, 室温反应搅拌 3 小时, 直接液相制备(甲醇: 水=50%), 得产物 0.035 g, 收率: 15.2%。

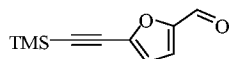
分子式: $C_{22}H_{23}N_3O_5$ 分子量: 409.2 质谱: (M+H): 410.0

^1H -NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz) δ 8.42 (1H, s), 7.95 (2H, d), 7.70 (2H, d), 7.07 (1H, d), 6.44 (1H, d), 4.30-4.21 (1H, m), 4.05-3.95 (1H, m), 3.45 (2H, s), 2.15 (6H, s), 1.06 (3H, d).

实施例 5 *N*-甲基-*N*-(3-甲胺基-1-(羟胺基)-1,3-二氧代丙烷-2-基)-4-((5-(羟甲基)呋喃-2-基)丁-1,3-二炔基)苯甲酰氨(化合物 5)的制备

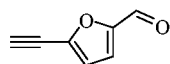


(1) 5-((三甲基硅基)乙炔基)呋喃-2-甲醛的制备



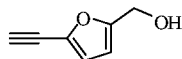
将 5-溴-2-糠醛(25.00 g, 142.85 mmol), 三甲基硅乙炔(20.97 g, 212.9 mmol), 三乙胺(28.69 g, 283.5 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1.0 g, 1.425 mmol)和 CuI (0.27 g, 1.415 mmol)溶于 200 mL THF 中, 氮气置换三次, 常搅拌 3 小时, 旋干, 硅胶柱层析(100%石油醚 $\rightarrow$ 石油醚: 乙酸乙酯=5:1)得到 18.2 g 淡红色固体, 收率: 66.4%。

(2) 5-乙炔基呋喃-2-甲醛的制备



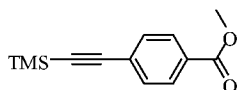
将 5-((三甲基硅基)乙炔基)呋喃-2-甲醛(15.52 g, 80.7 mmol)溶于 300 mL 甲醇中, 加入 K_2CO_3 (33.46 g, 242.1 mmol), 反应搅拌 2 小时, 旋干, 加入 300 mL 乙酸乙酯和 300 mL 水, 萃取, 有机相用无水硫酸
5 钠干燥, 旋干得黄色固体 9.5 g, 收率: 98%。

(3) 5-乙炔基呋喃-2-基)甲醇的制备



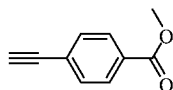
将 5-乙炔基呋喃-2-甲醛(9.5 g, 79.17 mmol)溶于 200 mL 无水甲醇中, 在 0℃ 缓慢加入 $NaBH_4$ (3.292 g, 87.1 mmol), 反应在常温下搅拌 7
10 小时, 加入 100 mL 饱和氯化铵水溶液, 加入 300 mL 乙酸乙酯萃取, 用 200 mL 水洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 旋干, 硅胶柱层析(100% 石油醚→石油醚: 乙酸乙酯=2:1)得到无色油状物 9.4g, 收率: 97.3%。

(4) 4-((三甲基硅基)乙炔基)苯甲酸甲酯的制备



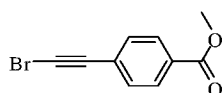
将 4-碘苯甲酸甲酯(40 g, 152.6 mmol), 三甲基硅乙炔(14.99 g, 152.6 mmol), 三乙胺(35.47 g, 350.5 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1.071 g, 1.526 mmol) 和 CuI (0.291g, 1.526 mmol)溶于 300 mL THF 中, 氮气置换三次, 常温
15 搅拌 18 小时, 旋干, 硅胶柱层析(100%石油醚→石油醚: 乙酸乙酯=1:2)得到 31.5 g 红色固体, 收率: 88.9%。

(5) 4-乙炔基苯甲酸甲酯的制备



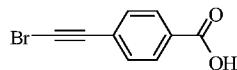
将 4-((三甲基硅基)乙炔基)苯甲酸甲酯(31.5 g, 135.6 mmol)溶于 450 mL 甲醇中, 加入 K_2CO_3 (37.5 g, 271.5 mmol), 反应搅拌 2 小时, 旋干, 加入 450 mL 乙酸乙酯和 450 mL 水, 萃取, 有机相用无水硫酸
25 钠干燥, 旋干得黄色固体 21.75 g, 收率: 100%。

(6) 4-(溴乙炔基)苯甲酸甲酯的制备



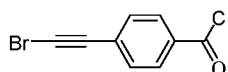
将4-乙炔基苯甲酸甲酯(21.75 g, 135.79 mmol)溶于500 mL 丙酮中, 加入硝酸银(2.176 g, 12.81 mmol), 搅拌40 min后, 加入NBS(26.90 g, 151.16 mmol), 所得溶液室温搅拌2小时, 过滤, 滤液旋干, 用异丙醇结晶, 得26.75 g白色固体, 收率: 82.4%。

5 (7) 4-(溴乙炔基)苯甲酸的制备



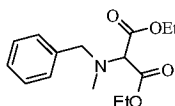
将4-(溴乙炔基)苯甲酸甲酯(26.75 g, 111.89 mmol)溶于200 mL 甲醇和20 mL 水中, 加入NaOH(8.96 g, 224 mmol), 反应搅拌2小时, 加入350 mL 水, 用1N的稀盐酸调解pH到6, 过滤得白色固体18.92 g, 收率: 75%。

10 (8) 4-(溴乙炔基)苯甲酰氯的制备



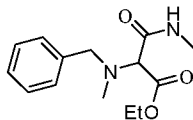
将4-(溴乙炔基)苯甲酸(8 g, 35.56 mmol)溶于200 mL 二氯甲烷中, 加入二氯亚砷30mL, 反应搅拌5小时, 旋干备用, 得黄色固体8.658 g, 收率100%。

15 (9) 2-((苄基)甲胺基)-丙二酸二乙酯的制备



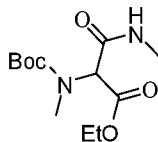
将2-溴丙二酸二乙酯(80 g, 33.46 mmol)加入到200 mL 乙腈中, 加入甲基苄胺(81 g, 66.92 mmol), 室温搅拌5小时反应完毕, 过滤除去白色固体, 旋掉大部分滤液, 向体系中加入100 mL 甲苯, 过滤除去白色固体, 收集滤液, 旋干备用, 得无色油状物67 g, 收率71.7%。

(10) 2-((苄基)甲胺基)-3-甲胺基丙二酸乙酯的制备



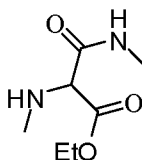
将2-((苄基)甲胺基)-丙二酸二乙酯(50 g, 89.5 mmol)溶于200 mL 甲醇中, 加入甲胺醇溶液30 mL, 室温搅拌过夜, 反应完毕, 加入1000 mL 水中, 用乙酸乙酯萃取三次, 旋干, 柱层析得中间体2-((苄基)甲胺基)-3-甲胺基丙二酸乙酯12 g, 收率25.4%(PE→PE:EA=5:1)。

(11) 2-((叔丁氧羰基)甲胺基)-3-甲胺基丙二酸乙酯的制备



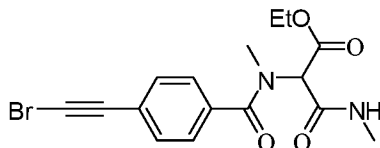
将2-((苄基)甲胺基)-3-甲胺基丙二酸乙酯(12 g, 45.4 mmol)溶于 200 mL 甲醇中, 加入 1.2 g 氢氧化钡碳, 二碳酸二叔丁酯(9.9 g, 45.4 mmol), 氢气保护, 室温反应过夜反应完毕, 硅藻土过滤, 收集滤液, 旋干柱
5 层析得中间体 6.4 g, 收率 51.4%(PE→PE:EA=20: 1)。

(12)2-甲胺基-3-甲胺基丙二酸乙酯的制备



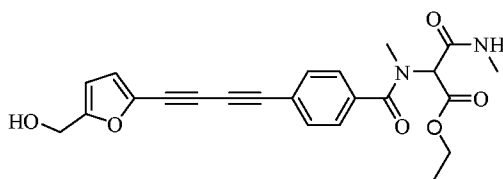
2-((叔丁氧羰基)甲胺基)-3-甲胺基丙二酸乙酯(6.4 g, 23.33 mmol), 溶于 100 mL 的二氯甲烷中, 加入三氟乙酸 30 mL 室温搅拌过夜反应完
10 毕, 旋干备用, 得褐色油状物, 4.064 g(粗品), 收率 100%。

(13)2-(N-(4-溴乙炔基苯甲酰基)-N-甲胺基)-3-甲胺基丙二酸乙酯的制备



将 2-甲胺基-3-甲胺基丙二酸乙酯(4.064 g, 23.3 mmol)溶于 100 mL
15 THF 中, 加入三乙胺(7.06 g, 69.9 mmol), 加入 4-(溴乙炔基)苯甲酰氯 (5.674 g, 23.3 mmol), 室温搅拌过夜, 反应完毕, 旋干柱层析得褐色油状物 5.2 g, 收率 58.6%(DCM→DCM:MeOH=30: 1)。

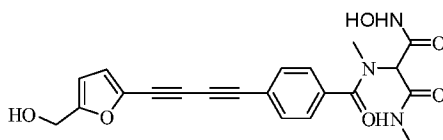
(14) 2-((4-(5-(羟甲基)-四氢呋喃-2-基)丁-1,3-二炔基)-N-苯甲酰氨基-N-甲胺基)-3-甲胺基丙二酸乙酯的制备



将 CuCl(3 mg, 0.03 mmol)和盐酸羟胺(7 mg, 0.1 mmol)溶于 12 mL 23%的正丁胺的水溶液中, 依次将溶有(5-乙炔基呋喃-2-基)甲醇(0.220 g, 1.80 mmol)的 5 mL 甲醇和四氢呋喃溶液(V:V, 1:1), 2-(N-(4-溴乙炔基苯

甲酰基)-N-甲胺基)-3-甲胺基丙二酸乙酯(0.629 g, 1.65 mmol)的 5 mL 甲醇和四氢呋喃溶液(V:V, 1:1), 加入到上述反应液中, 搅拌 2 min, 加入 20 mL 乙酸乙酯和 20 mL 水, 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 旋干, 硅胶柱层析(100%石油醚→石油醚: 乙酸乙酯=2:1)得到棕色油状物 0.49 g, 收率: 70.3%。

(15) *N*-甲基-*N*-(3-甲胺基-1-(羟胺基)-1,3-二-氧代丙烷-2-基)-4-((5-(羟甲基)呋喃-2-基)丁-1,3-二炔基)苯甲酰氨的制备

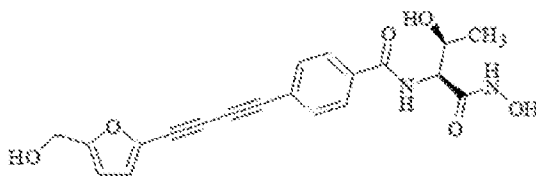


将 2-((4-(5-(羟甲基)-四氢呋喃-2-基)丁-1,3-二炔基)-*N*-苯甲酰氨基)-*N*-甲胺基)-3-甲胺基丙二酸乙酯(0.49 g, 1.16 mmol)溶于 10 mL 甲醇中, 加入 50%羟胺水溶液 2 mL, 反应搅拌 24 小时, 后处理制备得化合物 37 共 132 mg, 收率: 27.8%。

分子式: $C_{21}H_{19}N_3O_6$ 分子量: 409.1 质谱: (2M+H): 819.3

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10.79 (1H, s), 9.05 (1H, s), 8.19 (1H, m), 7.71 (2H, m), 7.41 (2H, m), 7.07 (1H, m), 6.45 (1H, m), 5.43 (1H, m), 5.35 (1H, s), 4.41 (2H, m), 2.66 (3H, m), 2.49 (3H, m).

实施例 6 *N*-((2*S*,3*R*)-3-羟基-1-(羟胺基)-1-氧代丁烷-2-基)-4-((5-(羟甲基)呋喃-2-基)丁-1,3-二炔基)苯甲酰氨(化合物 6)的制备



参照上述化合物 3 的制备, 采用(2*S*,3*R*)-2-(4-(溴乙炔基)苯甲酰氨基)-3-羟基丁酸甲酯合成化合物 6。

分子式: $C_{20}H_{18}N_2O_6$ 分子量: 382.1 质谱: (M+H): 383.1

^1H -NMR (d_6 -DMSO+ CF_3COOD , 400 MHz) δ 8.19 (1H, d), 7.93 (2H, d), 7.70 (2H, d), 7.03 (1H, d), 6.42 (1H, d), 4.40 (2H, s), 4.29-4.21 (1H, m), 4.06-3.98 (1H, m), 3.58 (1H, t), 1.07 (3H, d).

参照上述化合物 3 的制备, 采用 2-(4-(溴乙炔基)苯甲酰氨基)-3-羟

基丁酸甲酯合成化合物 7。

参照上述化合物 3 的制备, 采用(2*R*,3*S*)-2-(4-(溴乙炔基)苯甲酰氨基)-3-羟基丁酸甲酯合成 *N*-((2*R*,3*S*)-3-羟基-1-(羟氨基)-1-氧代丁烷-2-基)-4-((5-(羟甲基)呋喃-2-基)丁-1,3-二炔基)苯甲酰氨基(化合物 8)。

5 参照上述化合物 3 的制备, 采用(2*R*,3*R*)-2-(4-(溴乙炔基)苯甲酰氨基)-3-羟基丁酸甲酯合成 *N*-((2*R*,3*R*)-3-羟基-1-(羟氨基)-1-氧代丁烷-2-基)-4-((5-(羟甲基)呋喃-2-基)丁-1,3-二炔基)苯甲酰氨基(化合物 9)。

参照上述化合物 3 的制备, 采用(2*S*,3*S*)-2-(4-(溴乙炔基)苯甲酰氨基)-3-羟基丁酸甲酯合成 *N*-((2*S*,3*S*)-3-羟基-1-(羟氨基)-1-氧代丁烷-2-基)-4-((5-(羟甲基)呋喃-2-基)丁-1,3-二炔基)苯甲酰氨基(化合物 10)。

10 化合物 6、8-10 是化合物 7 的立体异构体, 它们的 ¹H-NMR 数据基本相同, 未见明显差异。

高效液相色谱法(HPLC)

HPLC 条件:

15 仪器: 高效液相色谱仪; 色谱柱: Agilent ZORBAX SB-C18(4.6 mm × 100 mm, 3.5 μm); 波长 = 286 nm; 柱温 = 30 °C; 流速 = 1.0 mL/min.; 进样体积 = 10 μL; 梯度洗脱;

流动相 A: 精密量取 0.8 mL 三氟乙酸, 置 1000 mL 水中混匀, 即得。

20 流动相 B: 精密量取 0.5 mL 三氟乙酸, 置 1000 mL 甲醇中混匀, 即得。

供试品溶液: 取化合物 6、化合物 9 和化合物 10 适量, 精密称定, 加甲醇溶解并制成每 1 mL 约含 0.5 mg 的溶液, 作为供试品溶液。

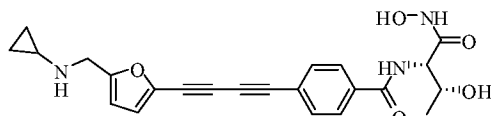
实验结果: 化合物 6 保留时间为 26.601 min;

25 化合物 9 保留时间为 28.799 min;

化合物 10 保留时间为 29.051 min。

实施例 7 4-((5-((环丙基氨基)甲基)呋喃-2-基)丁-1,3-二炔基)-*N*-((2*S*,3*R*)-3-羟基-1-(羟氨基)-1-氧代丁烷-2-基)苯甲酰胺(化合物 11)的制备

30

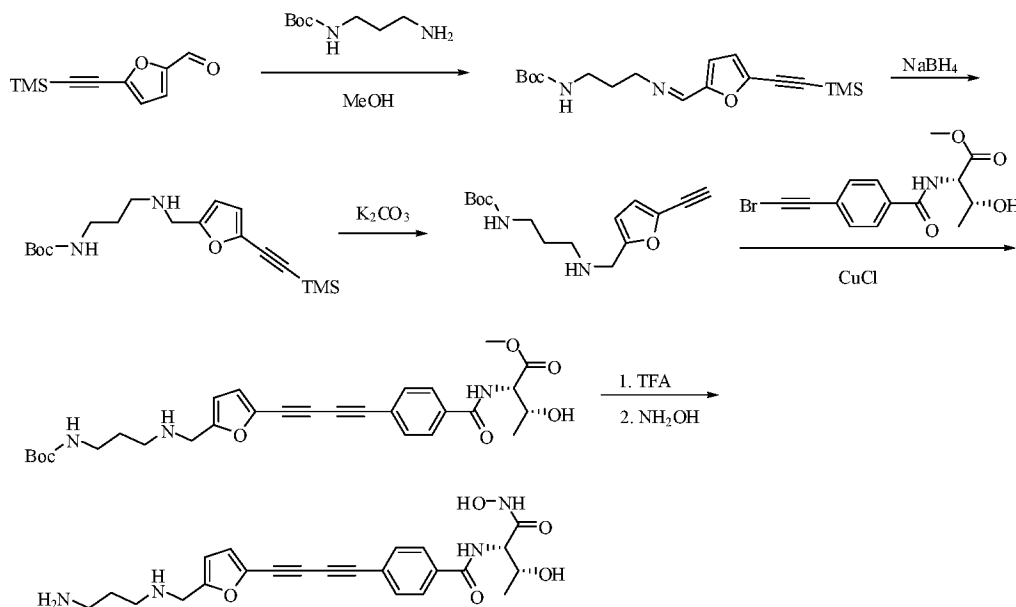


参照上述化合物 3 的制备, 合成化合物 11。

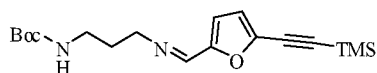
分子式: $C_{23}H_{23}N_3O_5$ 分子量: 421.2 质谱(M+H): 422.0

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10.70 (1H, s), 9.19 (1H, br), 8.89 (1H, s), 8.20 (1H, d), 7.94 (2H, d), 7.72 (2H, d), 7.17 (1H, d), 6.74 (1H, d), 4.94 (1H, m), 4.36 (2H, s), 4.26-4.21 (1H, m), 4.04-3.98 (1H, m), 2.75-2.60 (1H, m), 1.07 (3H, d), 0.87-0.79 (2H, m), 0.76-0.70 (2H, m).

实施例 8 4-((5-((3-氨基丙氨基)甲基)呋喃-2-基)丁-1,3-二炔基)-N-((2S,3R)-3-羟基-1-(羟氨基)-1-氧代丁烷-2-基)苯甲酰胺(化合物 12)的制备

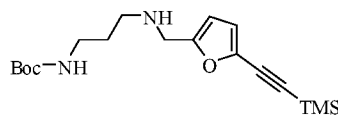


(1) 3-((5-((三甲基硅基)乙炔基)呋喃-2-基)亚甲基氨基)丙基氨基甲酸叔丁酯的制备



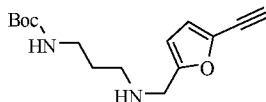
将 5-((三甲基硅基)乙炔基)呋喃-2-甲醛(0.500 g, 2.60 mmol)溶于 10 mL 的甲醇中, 加入 3-氨基丙基氨基甲酸叔丁酯(0.905 g, 5.20 mmol), 加入 1 滴醋酸, 室温搅拌过夜, 直接用于下一步反应。

(2) 3-((5-((三甲基硅基)乙炔基)呋喃-2-基)甲氨基)丙基氨基甲酸叔丁酯的制备



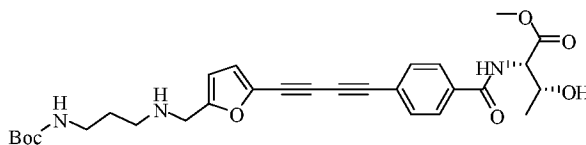
向上一部的反应体系中加入硼氢化钠(0.197 g, 5.20 mmol), 室温搅拌 1 小时, LC-MS 显示反应完全, 无需进一步处理, 直接用于下一步反应。

5 (3) 3-((5-乙炔基呋喃-2-基)甲氨基)丙基氨基甲酸叔丁酯的制备



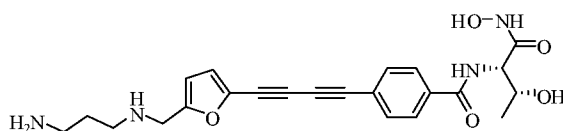
向上一部的反应体系中加入碳酸钾(0.717 g, 5.20 mmol), 室温反应 4 小时, 反应完毕, 向体系用加入 100 mL 水, 用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 有机相用水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 旋干, 柱层析(PE:EA=5: 1→DCM:MeOH=10:1)得油状物 0.35 g, 三步收率为 48.5%。

(4) (2*S*,3*R*)-2-(4-((5-((3-(叔丁氧羰基氨基)丙氨基)甲基)呋喃-2-基)丁-1,3-二炔基)苯甲酰氨基)-3-羟基丁酸甲酯的制备



15 将 CuCl(3 mg, 0.03 mmol)和盐酸羟胺(7 mg, 0.1 mmol)溶于 2 mL 23% 的正丁胺的水溶液中, 依次将溶有 3-((5-乙炔基呋喃-2-基)甲氨基)丙基氨基甲酸叔丁酯(0.33 g, 1.19 mmol)的 5 mL 甲醇和四氢呋喃溶液(V:V, 1:1), (2*S*,3*R*)-2-(4-(溴乙炔基)苯甲酰氨基)-3-羟基丁酸甲酯(0.404 g, 1.19 mmol)的 5 mL 甲醇和四氢呋喃溶液(V:V, 1:1), 加入到上述反应液中, 20 搅拌 2 min, 加入 20 mL 二氯甲烷和 20 mL 水, 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 旋干, 硅胶柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=5:1→二氯甲烷: 甲醇=10:1)得到棕红色固体 0.38 g, 收率: 59.4%。

(5) 4-((5-((3-氨基丙氨基)甲基)呋喃-2-基)丁-1,3-二炔基)-*N*-((2*S*,3*R*)-3-羟基-1-(羟氨基)-1-氧代丁烷-2-基)苯甲酰胺的制备



25

将(2*S*,3*R*)-2-(4-((5-((叔丁氧羰基(2-(2-羟基乙氧基)乙基)氨基)甲基)呋喃-2-基)丁-1,3-二炔基)苯甲酰氨基)-3-羟基丁酸甲酯(0.38 g, 0.707 mmol)溶于 10 mL 二氯甲烷中, 加入 2 mL TFA, 反应搅拌 30 min, 旋干, 所得的油状物用于 1 mL 甲醇中, 加入 50%羟胺水溶液 4 mL, 反

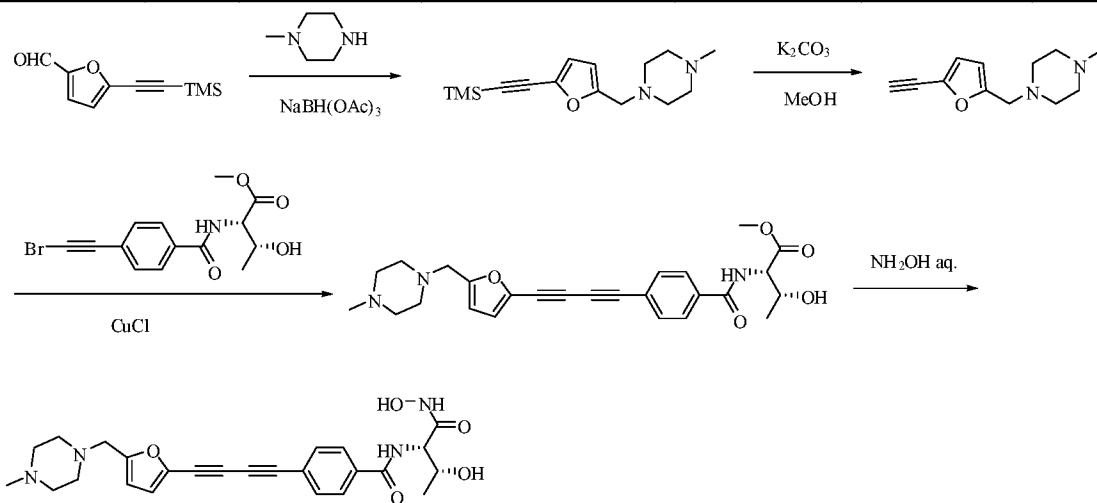
应搅拌 3 小时, 直接制备液相纯化得化合物 7 共 79 mg, 收率: 25.5%

分子式: $C_{23}H_{26}N_4O_5$ 分子量: 438.2 质谱: (M+H): 439.0

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.24 (1H, d), 7.94 (2H, d), 7.71 (2H, d), 7.05 (1H, d), 6.39 (1H, d), 4.25 (1H, dd), 4.01 (1H, quintet), 3.66 (2H, s), 3.43 (4H, m), 2.68-2.52 (2H, m), 1.54-1.40 (2H, m), 1.07 (3H, d).

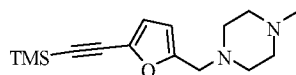
10

实施例 9 *N*-((2*S*,3*R*)-3-羟基-1-(羟氨基)-1-氧代丁烷-2-基)-4-((5-((4-甲基哌嗪 1-基)甲基)呋喃-2-基)丁-1,3-二炔基)苯甲酰胺(化合物 13)的制备



(1) 1-甲基-4-((5-((三甲基硅基)乙炔基)呋喃-2-基)甲基)哌嗪的制

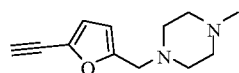
15 备



干燥的反应瓶中, 将 5-((三甲基硅基)乙炔基)呋喃-2-甲醛(308 mg, 1.6 mmol)1-甲基哌嗪(192 mg, 1.92 mmol)溶于 20 mL 二氯甲烷中, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(509 mg, 2.4 mmol), 室温搅拌 20 h, 浓缩除去二氯甲烷, 得到油状物直接用于下一步反应。

20

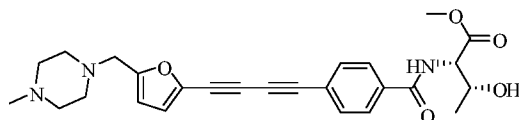
(2) 1-((5-乙炔基呋喃-2-基)甲基)-4-甲基哌嗪的制备



干燥的反应瓶中, 加入上步得到的粗品用 20 mL 甲醇溶解, 加入

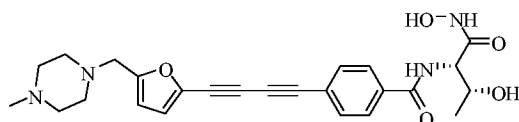
碳酸钾(442 mg, 3.2 mmol)和氢氧化锂 200 mg, 加完后室温搅拌 1 h, 直接减压浓缩有机相, 柱层析(100%EA)得到 320 mg 淡黄色固体, 收率为 97.9%。

(3) (2*S*,3*R*)-3-羟基-2-(4-((5-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)呋喃-2-基)丁-1,3-二炔基)苯甲酰氨基)丁酸甲酯的制备



干燥的反应瓶中, 将 CuCl(28 mg, 0.284 mmol)和盐酸羟胺(296 mg, 4.26 mmol)溶于 3 mL 23%的正丁胺的水溶液中, 将溶有 1-((5-乙炔基呋喃-2-基)甲基)-4-甲基哌嗪(290 mg, 1.42 mmol)的 1 mL 23%的正丁胺的水溶液加入, 再将溶有(2*S*,3*R*)-2-(4-(溴乙炔基)苯甲酰氨基)-3-羟基丁酸甲酯(340 mg, 1 mmol)的 6 mL 甲醇和 3 mL 四氢呋喃溶液加入到上述反应液中, 搅拌 5 min, 加入 20 mL 乙酸乙酯和 20 mL 水, 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 旋干, 硅胶柱层析(DCM:MeOH=20: 1)得到产物 360 mg, 收率: 54.7%。

(4) *N*-((2*S*,3*R*)-3-羟基-1-(羟基氨基)-1-氧代丁烷-2-基)-4-((5-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)呋喃-2-基)丁-1,3-二炔基)苯甲酰胺的制备

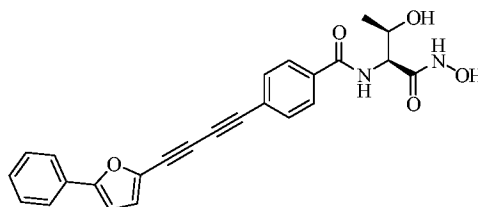


将(2*S*,3*R*)-3-羟基-2-(4-((5-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)呋喃-2-基)丁-1,3-二炔基)苯甲酰氨基)丁酸甲酯(360 mg, 0.78 mmol)溶于 5 mL 甲醇中, 加入 50%羟胺水溶液 3 mL, 室温反应搅拌 8 小时, 冰箱中反应 12h, 然后制备液相纯化(甲醇: 水=55%)得产物 40 mg, 收率: 11.0%

分子式: C₂₅H₂₈N₄O₅ 分子量: 464.2 质谱: (M+H): 465.2

¹H-NMR (*d*₆-DMSO, 400 MHz) δ 10.70 (1H, s), 8.88 (1H, s), 8.23 (1H, d), 7.96 (2H, d), 7.74 (2H, d), 7.09 (1H, d), 6.46 (1H, d), 4.90 (1H, d), 4.26 (1H, dd), 4.03 (1H, q), 3.53 (2H, s), 2.45-2.23 (8H, m), 2.14 (3H, s), 1.09 (3H, d).

实施例 10 *N*-((2*S*,3*R*)-3-羟基-1-(羟基氨基)-1-氧代丁烷-2-基)-4-((5-苯基呋喃-2-基)丁-1,3-二炔基)苯甲酰胺(化合物 14) 的制备

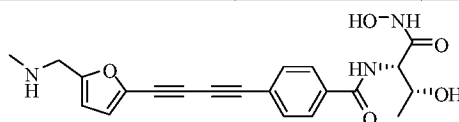


参照实施例 9，合成化合物 14。

分子式：C₂₅H₂₀N₂O₅ 分子量：428.1 质谱：(M+H): 429.1, 396.1

5 ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz) δ 10.67 (1H, s), 8.84 (1H, s), 8.20 (1H, d), 7.95 (2H, d), 7.77 (2H, d), 7.74 (2H, d), 7.47 (2H, t), 7.37 (1H, t), 7.26 (1H, d), 7.14 (1H, d), 4.90 (1H, s), 4.25 (1H, dd), 4.02 (1H, dt), 1.08 (3H, d).

10 **实施例 11 *N*-((2*S*,3*R*)-3-羟基-1-(羟氨基)-1-氧代丁烷-2-基)-4-((5-((甲基)氨基)呋喃-2-基)丁-1,3-二炔基)苯甲酰胺(化合物 15)的制备**

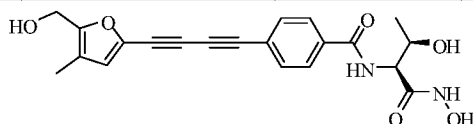


参照实施例 3，合成化合物 15。

分子式：C₂₁H₂₁N₃O₅ 分子量：395.1 质谱：(M+H): 396.2

15 ¹H-NMR (*d*₆-DMSO, 400 MHz) δ 10.75 (1H, br s), 8.87 (1H, s), 8.23 (1H, d), 7.96 (2H, d), 7.74 (2H, d), 7.08 (1H, d), 6.42 (1H, d), 4.90 (1H, d), 4.26 (1H, dd), 4.03 (1H, q), 3.65 (2H, s), 2.26 (3H, s), 1.09 (3H, d).

20 **实施例 12 *N*-((2*S*,3*R*)-3-羟基-1-(羟氨基)-1-氧代丁烷-2-基)-4-((5-(羟甲基)-4-甲基呋喃-2-基)丁-1,3-二炔基)苯甲酰胺(化合物 16)的制备**



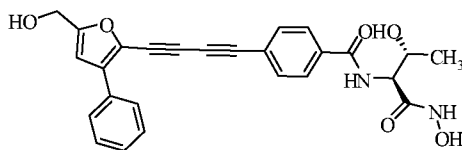
参照上述化合物 3 的制备，合成化合物 16。

分子式：C₂₁H₂₀N₂O₆ 分子量：396.1 质谱：(M+H): 397.1

25 ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz) δ 7.92 (2H, d), 7.67 (2H, d), 6.88 (1H, s), 4.33 (2H, s), 4.23 (1H, dd), 4.00 (1H, dt), 1.95 (3H, s), 1.06 (3H,

d).

实施例 13 *N*-((2*S*,3*R*)-3-羟基-1-(羟氨基)-1-氧代丁烷-2-基)-4-((5-(羟甲基)-3-苯基呋喃-2-基)丁-1,3-二炔基)苯甲酰胺(化合物 17) 的制备

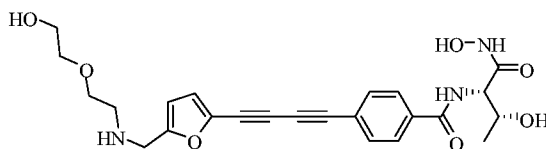


参照上述化合物 3 的制备, 合成化合物 17。

分子式: $C_{26}H_{22}N_2O_6$ 分子量: 458.1 质谱: (M+H): 459.1

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz) δ 10.67 (1H, s), 8.85 (1H, s), 8.20 (1H, d), 7.93 (2H, d), 7.77 (2H, d), 7.74 (2H, d), 7.48 (2H, t), 7.38 (1H, t), 6.90 (1H, s), 5.51 (1H, t), 4.88 (1H, d), 4.43 (2H, d), 4.23 (1H, dd), 4.00 (1H, dt), 1.06 (3H, d).

实施例 14 *N*-((2*S*,3*R*)-3-羟基-1-(羟氨基)-1-氧代丁烷-2-基)-4-((5-((2-(2-羟基乙氧基)乙胺基)甲基)呋喃-2-基)丁-1,3-二炔基)苯甲酰胺(化合物 18)的制备

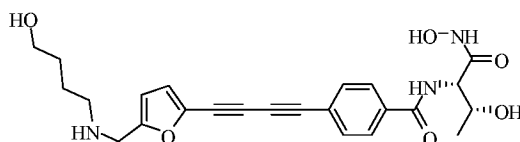


参照实施例 8, 合成化合物 18。

分子式: $C_{24}H_{27}N_3O_7$ 分子量: 469.2 质谱: (M+H): 470

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10.66 (1H, s), 8.84 (1H, s), 8.19 (1H, d), 7.93 (2H, d), 7.71 (2H, d), 7.05 (1H, d), 6.40 (1H, d), 4.88 (1H, d), 4.64-4.52 (1H, m), 4.24 (1H, dd), 4.06-3.95 (1H, m), 3.71 (2H, s), 3.50-3.41 (4H, m), 3.40-3.35 (3H, m), 2.64 (2H, t), 1.07 (3H, d).

实施例 15 *N*-((2*S*,3*R*)-3-羟基-1-(羟氨基)-1-氧代丁烷-2-基)-4-((5-((2-(2-羟基乙氧基)乙胺基)甲基)呋喃-2-基)丁-1,3-二炔基)苯甲酰胺(化合物 19)的制备

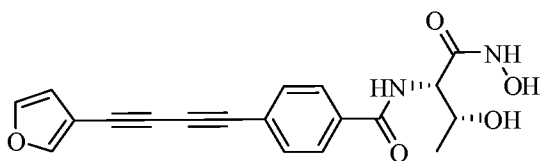


参照实施例 8, 合成化合物 19。

分子式: $C_{24}H_{27}N_3O_6$ 分子量: 453.2 质谱: (M+H): 454.0

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10.69 (1H, s), 8.85 (1H, s), 8.22 (1H, d), 7.95 (2H, d), 7.71 (2H, d), 7.06 (1H, d), 6.42 (1H, d), 4.90 (1H, d), 4.28-4.20 (1H, m), 4.08-3.97 (1H, m), 3.72 (2H, s), 3.49 (1H, s), 3.36 (2H, m), 2.05-1.92 (2H, m), 1.46-1.39 (4H, m), 1.07 (3H, d).

实施例 16 *N*-((2*S*,3*R*)-3-羟基-1-(羟氨基)-1-氧代丁烷-2-基)-4-(呋喃-2-基)丁-1,3-二炔基)苯甲酰氨(化合物 20)的制备

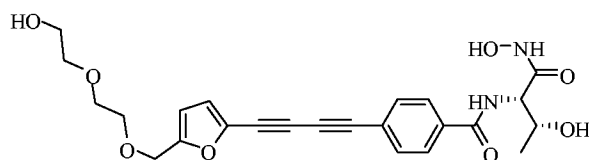


参照实施例 3, 合成化合物 20。

分子式: $C_{19}H_{16}N_2O_5$ 分子量: 352.1 质谱: (M+H): 353.1

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10.7 (1H, S), 8.89 (1H, S), 8.30 (1H, S), 8.23 (1H, m), 7.96 (2H, m), 7.82 (1H, s), 7.72 (2H, m), 6.76 (1H, s), 4.92 (1H, s), 4.27 (1H, m), 4.04 (1H, s), 1.1 (3H, m).

实施例 17 *N*-((2*S*,3*R*)-3-羟基-1-(羟氨基)-1-氧代丁烷-2-基)-4-((5-((2-(2-羟基乙氧基)乙氧基)甲基)呋喃-2-基)丁-1,3-二炔基)苯甲酰胺(化合物 21)的制备



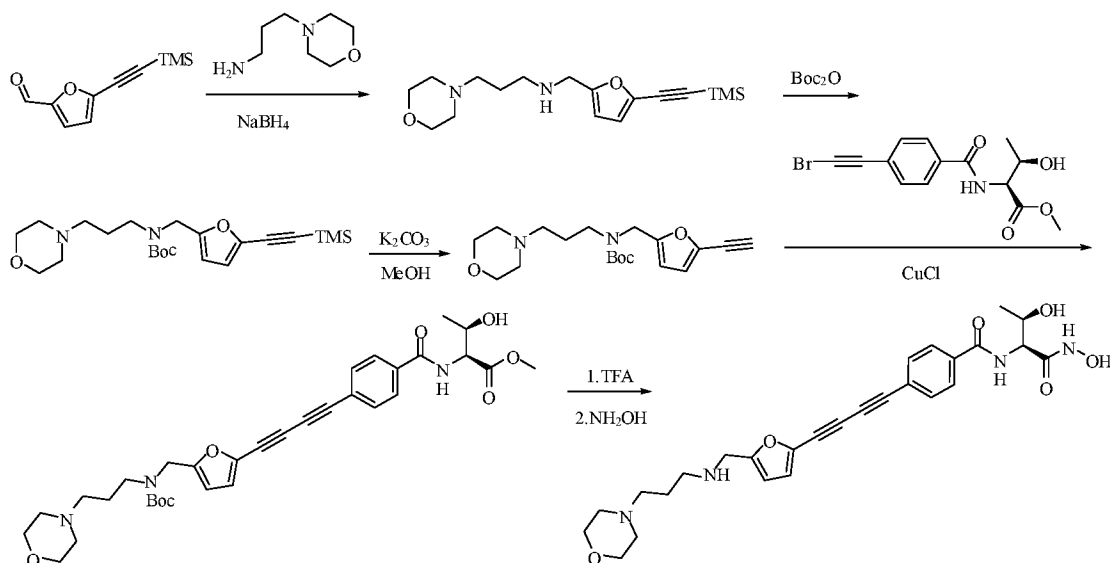
参照实施例 8, 合成化合物 21。

分子式: $C_{24}H_{26}N_2O_8$ 分子量: 470.2 质谱: (M+H): 471.2

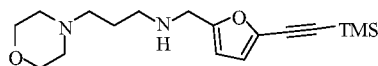
^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) 10.72 (1H, s), 8.90 (1H, s), 8.21 (1H, d), 7.95 (2H, d), 7.74 (2H, d), 7.10 (1H, d), 6.59 (1H, d), 4.94 (1H, d), 4.64 (1H, t), 4.47 (2H, s), 4.25 (1H, dd), 4.03 (1H, q), 3.68-3.52 (8H, m), 1.09

(3H, d).

实施例 18 *N*-((2*S*,3*R*)-3-羟基-1-(羟氨基)-1-氧代丁烷-2-基)-4-((5-((3-吗啉丙氨基)甲基)呋喃-2-基)丁-1,3-二炔基)苯甲酰胺(化合物 22)的制备

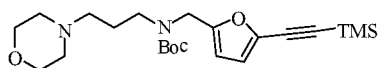


(1) 3-吗啉-*N*-((5-((三甲基硅基)乙炔基)呋喃-2-基)甲基)丙-1-胺的制备



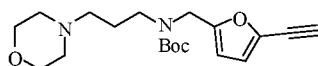
将 192 mg(1 mmol)5-((三甲基硅基)乙炔基)呋喃-2-甲醛, 144 mg(1 mmol)3-吗啉丙-1-胺加入到 10 mL 甲醇中, 加入 3 滴冰乙酸, 40℃ 反应 18 h。随后加入 57 mg(1.5 mmol)硼氢化钠, 反应 4 h。同样的反应放大 2.6 倍, 合并处理, 直接旋干用于下步反应。

(2) 3-吗啉丙基((5-((三甲基硅基)乙炔基)呋喃-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的制备



将上步产物溶于 30 mL 二氯甲烷中, 加入 505 mg(5 mmol)三乙胺, 872 mg(4 mmol)二碳酸二叔丁酯, 室温反应 24 h。旋干, 柱层析 (PE:EA=3:1), 得黄色固体 1.06 g。

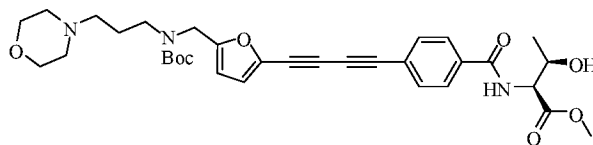
(3) (5-乙炔基呋喃-2-基)甲基(3-吗啉丙基)氨基甲酸叔丁酯的制备



将 1.06 g(2.52 mmol)3-吗啉丙基((5-((三甲基硅基)乙炔基)呋喃-2-

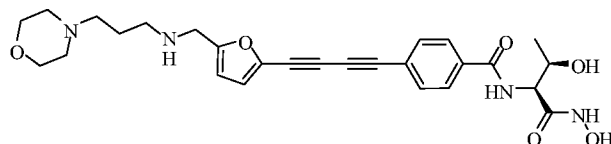
基)甲基)氨基甲酸叔丁酯溶于 30 mL 甲醇中, 加入 1.04 g(7.52 mmol) 无水碳酸钾, 室温搅拌 8 h。抽滤, 旋干溶剂得粗品 1.1 g 黄色固体。

(4) (2*S*,3*R*)-2-(4-((5-((叔丁氧羰基(3-吗啉丙基)氨基)甲基)呋喃-2-基)丁-1,3-二炔基)苯甲酰氨基)-3-羟基丁酸甲酯的制备



冰浴下, 将 2 mg 氯化亚铜和 4 mg 盐酸羟胺分别加入到 2 mL 23% 丁胺水溶液中, 将 209 mg(0.6 mmol)(5-乙炔基呋喃-2-基)甲基(3-吗啉丙基)氨基甲酸叔丁酯溶于 2 mL 23% 丁胺水溶液滴加至体系中, 再将 (2*S*,3*R*)-2-(4-(溴乙炔基)苯甲酰氨基)-3-羟基丁酸甲酯 170 mg(0.5 mmol) 溶于 1 mL 丁胺水溶液、1 mL 甲醇、1 mL 四氢呋喃的混合溶剂中, 滴加至体系中, 反应 1 min。加水, 乙酸乙酯萃取, 旋干, 柱层析 (DCM:MeOH=20:1), 得白色固体 144 mg, 收率 47.4%。

(5) *N*-((2*S*,3*R*)-3-羟基-1-(羟氨基)-1-氧代丁烷-2-基)-4-((5-((3-吗啉丙基)氨基)甲基)呋喃-2-基)丁-1,3-二炔基)苯甲酰胺的制备



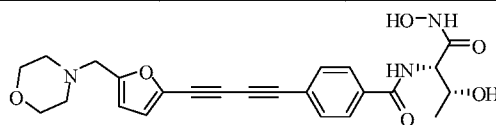
将 144 mg(0.237 mmol)(2*S*,3*R*)-2-(4-((5-((叔丁氧羰基(3-吗啉丙基)氨基)甲基)呋喃-2-基)丁-1,3-二炔基)苯甲酰氨基)-3-羟基丁酸甲酯溶于 4 mL 二氯甲烷中, 加入 1 mL 三氟乙酸, 室温反应 4 h。旋干, 直接用于下步反应。

将上步产物溶于 8 mL 无水甲醇中, 加入 3 mL 50% 的羟胺水溶液, 室温反应 3 h, 直接进行制备液相纯化得化合物 16 共 20 mg, 收率 16.6%。

分子式: $C_{27}H_{32}N_4O_6$ 分子量: 508.2 质谱(M+H): 509.1

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10.65 (1H, s), 8.84 (1H, s), 8.19 (1H, d), 7.93 (2H, d), 7.71 (2H, d), 7.05 (1H, d), 6.39 (1H, d), 4.87 (1H, d), 4.24 (1H, dd), 4.05-3.95 (1H, m), 3.67 (2H, s), 3.54 (4H, t), 3.30-3.24 (2H, m), 2.35-2.20 (6H, m), 1.53 (2H, quintet), 1.07 (3H, d).

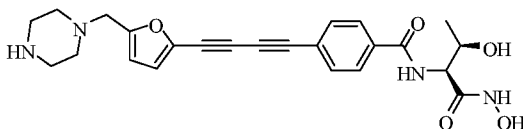
实施例 19 *N*-((2*S*,3*R*)-3-羟基-1-(羟氨基)-1-氧代丁烷-2-基)-4-((5-(吗啉

甲基)呋喃-2-基)丁-1,3-二炔基)苯甲酰胺(化合物 23)的制备

参照实施例9，合成化合物23。

分子式: $C_{24}H_{25}N_3O_6$ 分子量: 451.2 质谱: (M+H): 452.0

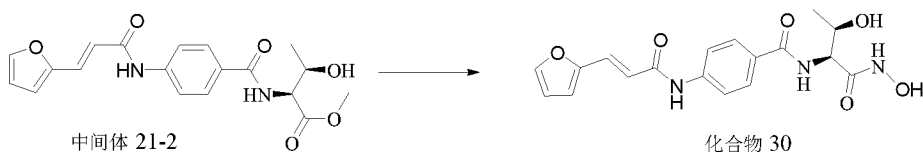
^1H -NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz) δ 10.67 (1H, s), 8.85 (1H, d), 8.20 (1H, d), 7.94 (2H, d), 7.72 (2H, d), 7.07 (1H, d), 6.47 (1H, d), 4.88 (1H, d), 4.24 (1H, dd), 4.08-3.95 (1H, m), 3.55 (4H, t), 3.53 (2H, s), 2.37 (4H, t), 1.07 (3H, d).

实施例 20 N-((2S,3R)-3-羟基-1-(羟基氨基)-1-氧代丁烷-2-基)-4-((5-(哌嗪-1-基甲基)呋喃-2-基)丁-1,3-二炔基)苯甲酰胺(化合物 24)的制备

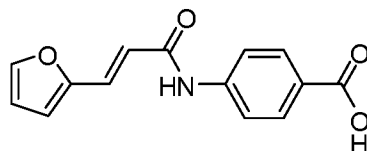
参照实施例 9，合成化合物 24。

分子式: $C_{24}H_{26}N_4O_5$ 分子量: 450.2 质谱(M+H): 451.0

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10.68 (1H, s), 8.85 (1H, s), 8.20 (1H, d), 7.94 (2H, d), 7.72 (2H, d), 7.06 (1H, d), 6.44 (1H, d), 4.88 (1H, d), 4.24 (1H, dd), 4.05-3.95 (1H, m), 3.49 (2H, s), 2.69 (4H, t), 2.04-1.92 (4H, m), 1.07 (3H, d).

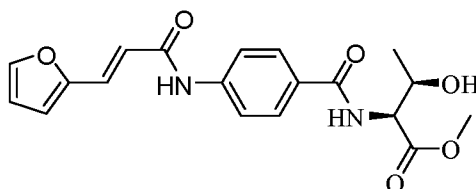
实施例 21 4-(3-(呋喃-2-基)丙烯酰胺基)-N-((2S,3R)-3-羟基-1-(羟基氨基)-1-氧代丁烷-2-基)-苯甲酰胺(化合物 30)的制备

(1) 中间体 21-1 的制备



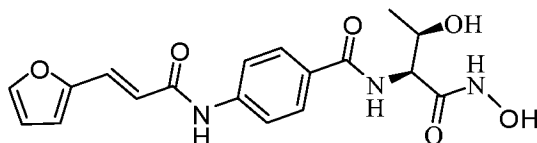
将 2-呋喃丙烯酸(2.762g, 20mmol)和溶于 30 mL 二氯甲烷中, 加入氯化亚砷(2.379 g, 20 mmol), 25℃搅拌一小时, 加入对氨基苯甲酸(2.743g, 20 mmol), 升温 35℃反应 72 小时。后处理体系旋干, 柱层析
5 纯化(PE:EA=2:1)得到 514mg 中间体 21-1。

(2) 中间体 21-2 的制备



将中间体 21-1(514mg, 2mmol)和 L-苏氨酸甲酯盐酸盐(339mg, 2 mmol)溶于 4 mL DMF 中, 加入 DIEA (517 g, 4 mmol), 溶液搅拌 50 min,
10 待溶液澄清后, 加入 HOBt(270mg, 2 mmol)和 EDCI(383mg, 2 mmol), 反应搅拌 15 小时, 后处理体系倒入水中, 乙酯萃取, 分液, 有机相干燥旋干得到粗品 800mg, 柱层析纯化(PE:EA=1:2)。得到 200mg 中间体 21-2。

(3) 4-(3-(呋喃-2-基)丙烯酰胺基)-N-((2S,3R)-3-羟基-1-(羟氨基)-1-
15 氧代丁烷-2-基)-苯甲酰胺(化合物 30)的制备

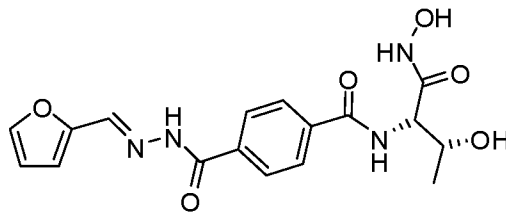


将中间体 21-2(150mg, 0.403mmol)溶于 4 mL 甲醇中, 加入 50%羟胺水溶液 2 mL, 反应搅拌 40 小时, 后处理体系倒入水中, 抽滤, 滤饼水洗, 干燥得到 74mg 化合物 30。

分子式: $C_{18}H_{19}N_3O_6$ 分子量: 373.36 质谱: (M+H): 374.0

^1H -NMR (d_6 -DMSO, 800 MHz) δ 10.62(1H, s), 10.1(1H, s), 8.81 (1H, s), 7.83 (4H, d), 7.74 (2H, d), 7.40 (1H, d), 6.86 (1H, s), 6.62(2H, d), 4.87 (1H, d), 4.23 (1H, d), 4.01 (1H, d), 1.10 (3H, d).

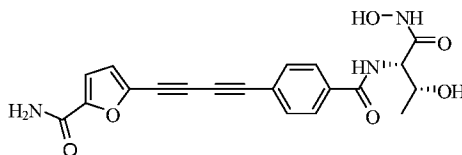
实施例 22 4-(2-(呋喃-2-亚甲基)胍羰基)-N-((2S,3R)-3-羟基-1-(羟氨基)

基)-1-氧代丁烷-2-基)-苯甲酰胺(化合物 26)的制备

参照实施例 21, 合成化合物 26。

分子式: $C_{17}H_{18}N_4O_6$ 分子量: 374.1 质谱: (M+H): 375.0

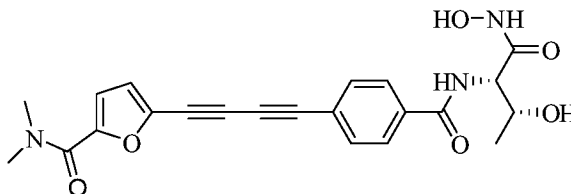
5 ^1H -NMR(DMSO- d_6 , 800 MHz): δ 11.89 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.34 (1H, s), 7.99 (4H, s), 7.85 (1H, s), 6.94 (1H, s), 6.93 (1H, s), 4.99 (1H, s), 4.50 (1H, s), 4.17 (1H, s), 3.64 (1H, s), 1.13 (4H, d)

实施例 23 5-{4-[N-((2S,3R)-3-羟基-1-(羟氨基)-1-氧代丁烷-2-基)氨基甲酰)-苯基]-丁-1,3-二炔基}-呋喃-2-羧酸酰胺(化合物 27)的制备

参照上述实施例 4, 合成化合物 27。

分子式: $C_{20}H_{17}N_3O_6$ 分子量: 395.37 质谱: (M+H): 396.0

15 ^1H -NMR (d_6 -DMSO, 800 MHz) δ 10.69 (1H, s), 8.87 (1H, s), 8.25 (1H, d), 8.0 (1H, s), 7.97 (2H, d), 7.77 (2H, d), 7.76 (1H, s), 7.22 (1H, q), 4.89 (1H, d), 4.25 (1H, t), 4.03 (1H, q), 1.09 (3H, t).

实施例 24 5-{4-[N-((2S,3R)-3-羟基-1-(羟氨基)-1-氧代丁烷-2-基)氨基甲酰)-苯基]-丁-1,3-二炔基}-呋喃-2-羧酸二甲酰胺(化合物 29)的制备

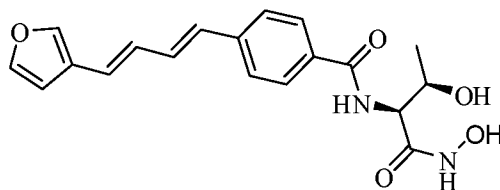
参照上述实施例 4, 合成化合物 29。

分子式: $C_{22}H_{21}N_3O_6$ 分子量: 423.42 质谱: (M+H): 424.1

20 ^1H -NMR (d_6 -DMSO, 800 MHz) δ 10.69 (1H, s), 8.87 (1H, s), 8.25 (1H, d), 7.96 (2H, d), 7.76 (2H, d), 7.25 (1H, d), 7.12 (1H, d), 4.89 (1H, d),

4.25 (1H, t), 4.03(1H, q), 3.19 (3H, s), 2.98 (3H, s), 1.09 (3H, d).

实施例 25 4-((1E,3E)-4-(呋喃-3-基)丁-1,3-二烯基)-N-((2S,3R)-3-羟基-1-(羟氨基)-1-氧代丁烷-2-基)苯甲酰胺(化合物 31)的制备

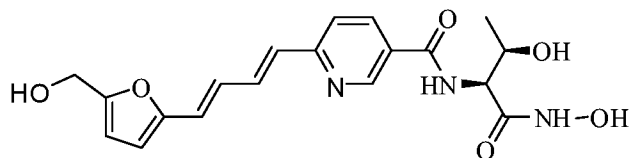


参照上述实施例 1，合成化合物 31。

分子式: $C_{19}H_{20}N_2O_5$ 分子量: 356.37 质谱: (M+H): 357.0

^1H -NMR (d_6 -DMSO, 800 MHz) δ 10.66(1H, s), 8.85(1H, d), 7.98 (1H, d), 7.90-7.85 (3H, m), 7.68 (1H, d), 7.58 (2H, d), 7.22-7.14 (1H, m), 6.84-6.78(2H, m), 6.71-6.66 (2H, m), 4.89 (1H, d), 4.27 (1H, t), 4.06- 4.0 (1H, m), 1.17 (3H, d).

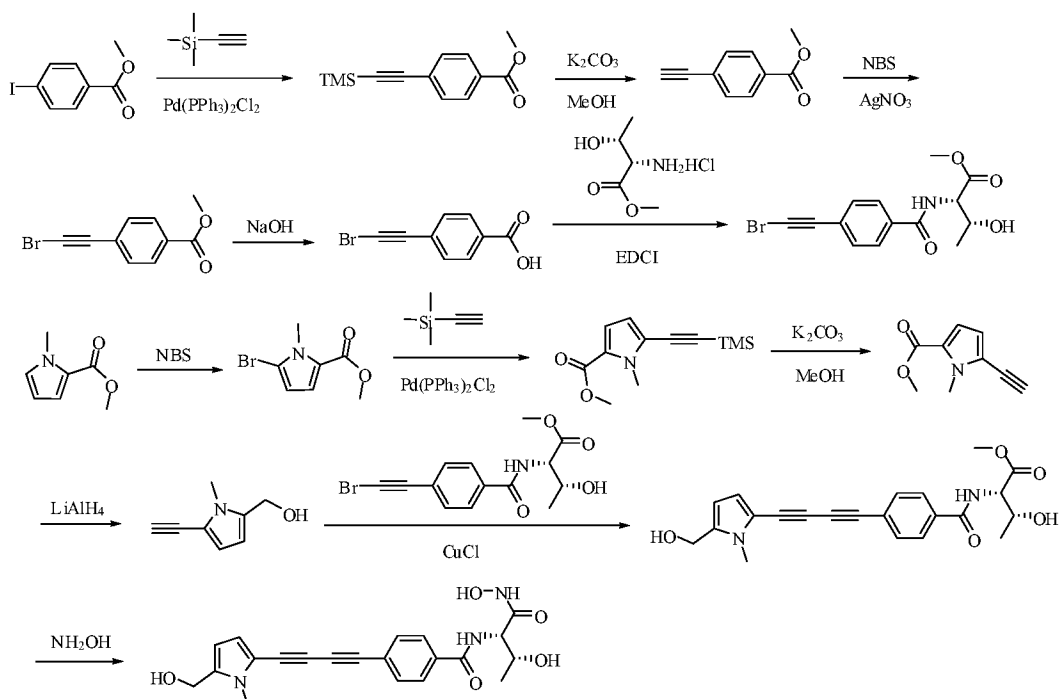
实施例 26 N-((2S,3R)-3-羟基-1-(羟氨基)-1-氧代丁烷-2-基)-6-((1E,3E)-4-((5-(羟甲基)-呋喃-2-基)丁-1,3-二烯基)烟酰胺(化合物 32)的制备



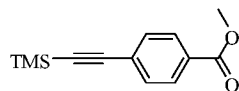
参照上述实施例 1，合成化合物 32。分子式: $C_{20}H_{22}N_2O_6$ 分子量: 386.40 质谱: (M+H): 387.1

^1H -NMR (d_6 -DMSO, 800 MHz) δ 10.65(1H, s), 8.99 (1H, d), 8.88 (1H, s), 8.30-8.20 (2H, m), 7.58-7.25 (1H, m), 6.86-6.79 (3H, m), 6.64(1H, d), 6.49 (1H, d), 6.38 (1H, d), 5.31-5.28(1H, m), 4.89(1H, s), 4.3 (2H, s), 4.31-4.26 (1H, m), 4.06-4.03 (1H, m), 1.10 (3H, d).

实施例 27 N-((2S,3R)-3-羟基-1-(羟氨基)-1-氧代丁烷-2-基)-4-((5-(羟甲基)-1-甲基-1H-吡咯-2-基)丁-1,3-二炔基)苯甲酰胺(化合物 33)的制备

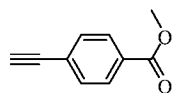


(1) 4-((三甲基硅基)乙炔基)苯甲酸甲酯的制备



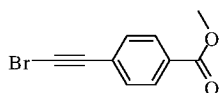
将 4-碘苯甲酸甲酯(8.00 g, 30.5 mmol), 三甲基硅乙炔(2.995 g, 30.5 mmol), 三乙胺(7.09 g, 70.1 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂(0.214 g, 0.305 mmol)和 CuI(0.057 g, 0.299 mmol)溶于 60 mL THF 中, 氮气置换三次, 常温搅拌 18 小时, 旋干, 硅胶柱层析(100%石油醚→石油醚: 乙酸乙酯=1:2)得到 6.3 g 红色固体, 收率: 88.9%。

(2) 4-乙炔基苯甲酸甲酯的制备



将 4-((三甲基硅基)乙炔基)苯甲酸甲酯(2.10 g, 9.04 mmol)溶于 30 mL 甲醇中, 加入 K₂CO₃(2.50 g, 18.1 mmol), 反应搅拌 2 小时, 旋干, 加入 30 mL 乙酸乙酯和 30 mL 水, 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 旋干得黄色固体 1.45 g, 收率: 100%。

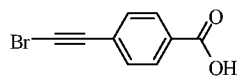
(3) 4-(溴乙炔基)苯甲酸甲酯的制备



将 4-乙炔基苯甲酸甲酯(1.00 g, 6.24 mmol)溶于 50 mL 丙酮中, 加

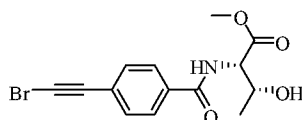
入硝酸银(0.10 g, 0.589), 搅拌 40 min 后, 加入 NBS(1.237 g, 6.95 mmol), 所得溶液室温搅拌 2 小时, 过滤, 滤液旋干, 用异丙醇结晶, 得 1.23 g 白色固体, 收率: 82.4%。

(4) 4-(溴乙炔基)苯甲酸的制备



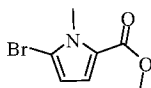
将 4-(溴乙炔基)苯甲酸甲酯(1.23 g, 5.14 mmol)溶于 9 mL 甲醇和 1 mL 水中, 加入 NaOH(0.413 g, 10.3 mmol), 反应搅拌 2 小时, 加入 15 mL 水, 用 1N 的稀盐酸调解 pH 到 6, 过滤得白色固体 0.87 g, 收率: 75.3%。

(5) (2S,3R)-2-(4-(溴乙炔基)苯甲酰氨基)-3-羟基丁酸甲酯的制备



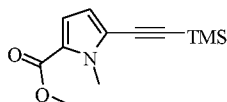
将 4-(溴乙炔基)苯甲酸(0.87 g, 3.87 mmol)和 L-苏氨酸甲酯盐酸盐(0.693 g, 4.09 mmol)溶于 10 mL DMF 中, 加入 DIEA (0.957 g, 7.41 mmol), 溶液搅拌 30 min, 待溶液澄清后, 加入 HOBt(0.552 g, 4.09 mmol)和 EDCI(0.784 g, 4.09 mmol), 反应搅拌 15 小时, 加入 30 mL 乙酸乙酯和 30 mL 水, 萃取, 所得有机相用无水硫酸钠干燥, 旋干, 硅胶柱层析(100%石油醚→石油醚: 乙酸乙酯=1:1)得到 1.21 g 白色固体, 收率 92%。

(6) 5-溴-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯的制备



将 1-甲基吡咯-2-羧酸甲酯(3.0 g, 21.6 mmol)和 NBS(3.84 g, 21.6 mmol)溶于 40 mL 二氯甲烷中, 反应避光反应 12 小时, 旋干, 过硅胶柱(石油醚)得产品 2.21 g, 收率 46.8%。

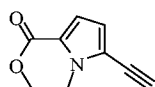
(7) 1-甲基-5-((三甲基硅基)乙炔基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯的制备



将 5-溴-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(2.00 g, 9.17 mmol), 三甲基硅乙炔(1.08 g, 11.0 mmol), 三乙胺(1.86 g, 18.4 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂(45

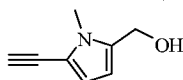
mg, 0.064 mmol)和 CuI(4 mg, 0.018 mmol)溶于 20 mL THF 中, 氮气置换三次, 加热 90 度搅拌 18 小时, 旋干, 硅胶柱层析(100%石油醚→石油醚: 乙酸乙酯=5:1)得到 1.92 g 淡红色固体, 收率: 89%。

(8) 5-乙炔基-1-甲基-1*H*-吡咯-2-甲酸甲酯的制备



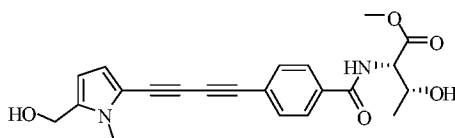
将 1-甲基-5-((三甲基硅基)乙炔基)-1*H*-吡咯-2-甲酸甲酯(1.90 g, 8.07 mmol)溶于 30 mL 甲醇中, 加入 K₂CO₃(2.23 g, 16.2 mmol), 反应搅拌 2 小时, 旋干, 加入乙酸乙酯和 30 mL 水, 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 旋干得黄色固体 1.32 g, 收率: 100.0%。

(9) (5-乙炔基-1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)甲醇的制备



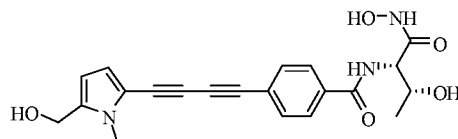
将 5-乙炔基-1-甲基-1*H*-吡咯-2-甲酸甲酯(1.05 g, 6.43 mmol)溶于 20 mL 无水 THF 中, 在 0℃缓慢加入 LiAlH₄(0.367 g, 9.66 mmol)反应在常温下搅拌 7 小时, 冷却到 0℃, 加入乙酸乙酯, 直到反应液不再有气泡产生, 加入 2 mL 水, 抽滤, 滤液用乙酸乙酯萃取, 20 mL 水洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 旋干, 硅胶柱层析(100%石油醚→石油醚: 乙酸乙酯=2:1)得到红色固体 0.67 g, 收率: 77.1%。

(10) (2*S*,3*R*)-3-羟基-2-(4-((5-(羟甲基)-1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)丁-1,3-二炔基)苯甲酰氨基)丁酸甲酯的制备



将 CuCl(3 mg, 0.03 mmol)和盐酸羟胺(6 mg, 0.09 mmol)溶于 10 mL 23%的正丁胺的水溶液中, 依次将溶有(5-乙炔基-1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)甲醇(0.217 g, 1.60 mmol)的 5 mL 甲醇和四氢呋喃溶液(V:V, 1:1), (2*S*,3*R*)-2-(4-(溴乙炔基)苯甲酰氨基)-3-羟基丁酸甲酯(0.496 g, 1.46 mmol)的 5 mL 甲醇和四氢呋喃溶液(V:V, 1:1), 加入到上述反应液中, 搅拌 2 min, 加入 20 mL 乙酸乙酯和 20 mL 水, 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 旋干, 硅胶柱层析(100%石油醚→石油醚: 乙酸乙酯=2:1)得到淡红色固体 0.54 g, 收率: 93.8%。

(11) *N*-((2*S*,3*R*)-3-羟基-1-(羟氨基)-1-氧代丁烷-2-基)-4-((5-(羟甲基)-1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)丁-1,3-二炔基)苯甲酰氨的制备

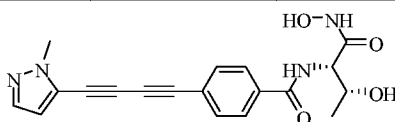


将(2*S*,3*R*)-3-羟基-2-(4-((5-(羟甲基)-1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)丁-1,3-二炔基)苯甲酰氨基)丁酸甲酯(0.50 g, 1.27 mmol)溶于 10 mL 甲醇中, 加入 50%羟胺水溶液 2 mL 和一水合氢氧化锂(0.018 g, 0.43 mmol), 反应搅拌 48 小时, 旋干, 制备液相纯化得 0.178 g 化合物 1, 收率: 35.4%

分子式: $C_{21}H_{21}N_3O_5$ 分子量: 395.1 质谱: (M+H): 396.1,

^1H -NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz) δ 10.66 (1H, s), 8.83 (1H, s), 8.16 (1H, d), 7.92 (2H, d), 7.68 (2H, d), 6.57 (1H, d), 6.02 (1H, d), 5.12 (1H, t), 4.89 (1H, br s), 4.41 (2H, d), 4.24 (1H, dd), 4.01 (1H, t), 3.63 (3H, s), 1.07 (3H, d).

实施例 28 *N*-((2*S*,3*R*)-3-羟基-1-(羟氨基)-1-氧代丁烷-2-基)-4-((1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)丁-1,3-二炔基)苯甲酰胺(化合物 34)的制备

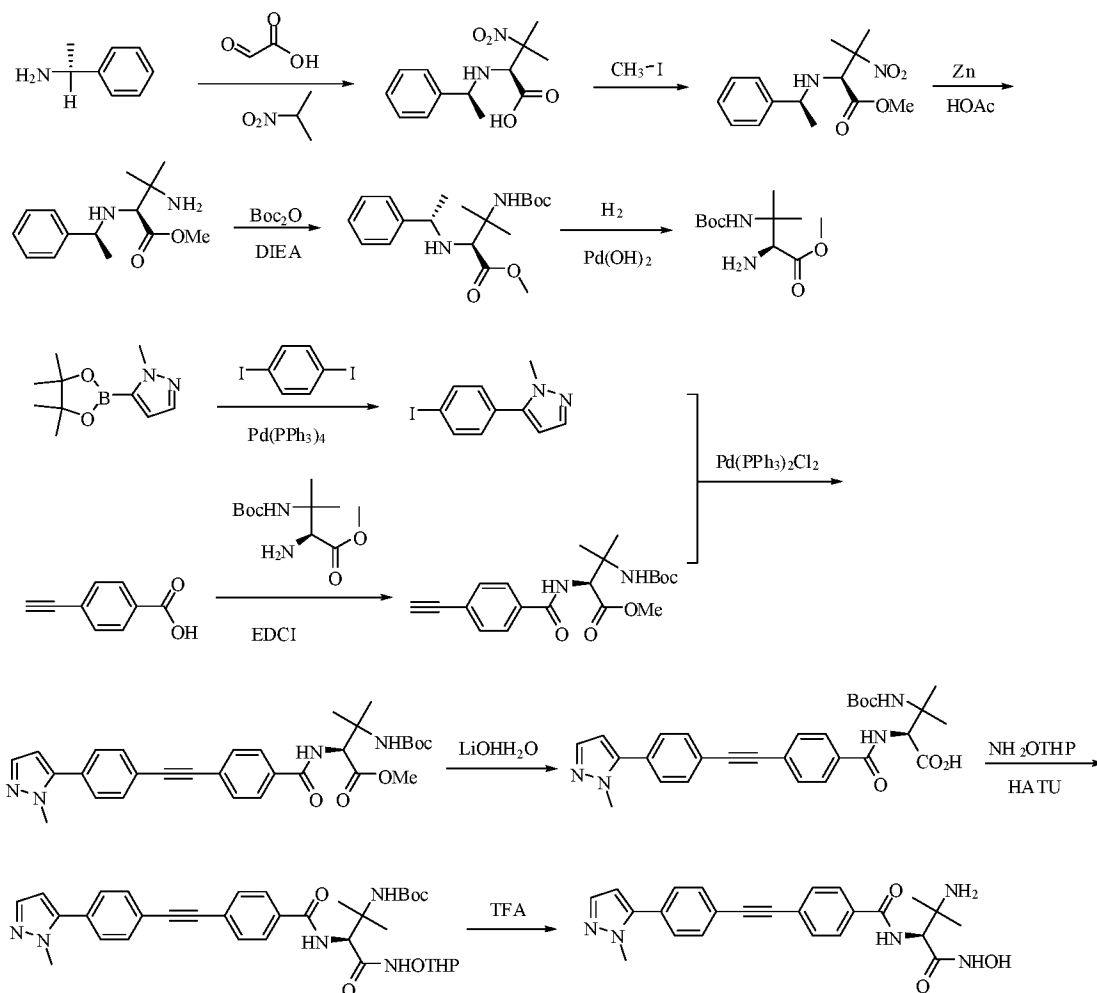


参照实施例 28, 合成化合物 34.

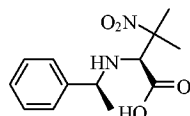
分子式: $C_{19}H_{18}N_4O_4$ 分子量: 366.1 质谱(M+H): 367.1

^1H -NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz) δ 10.69 (1H, s), 8.85 (1H, s), 8.23 (1H, d), 7.97 (2H, d), 7.76 (2H, d), 7.56 (1H, d), 6.79 (1H, d), 4.92 (1H, m), 4.26 (1H, d), 4.03 (1H, m), 3.94 (3H, s), 1.09 (3H, d).

实施例 29 4-((6-(呋喃-2-基)吡啶-3-基)乙炔基)-*N*-((2*S*,3*R*)-3-羟基-1-(羟氨基)-1-氧代丁烷-2-基)苯甲酰胺(化合物 35)的制备

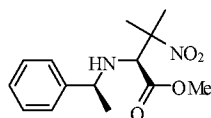


(1) (S)-3-甲基-3-硝基-2-((S)-1-苯基乙胺基)丁酸的制备



将2-硝基丙烷(18.5 mL, 0.206 mol)和氢氧化钾(13.6 g, 0.242 mol)溶于200 mL 水中, 氮气保护下, 加热到 45℃, 快速加入 *S*-1-苯乙胺(25 g, 0.206 mol), 然后缓慢的滴加 50%的乙醛酸水溶液(29.92 g)。滴毕, 在 35℃下搅拌 3 h, 然后向其中缓慢滴加 3 M 的稀盐酸(152 mL, 0.456 mol), 室温下搅拌过夜, 有白色沉淀生成, 抽滤, 固体依次用稀盐酸(0.2 M, 0.5 L)、水(0.5 L)、乙醚(0.125 L)洗涤, 干燥, 得到白色粉末状固体 27.43 g, 收率 50%。

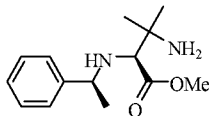
(2) (S)-3-甲基-3-硝基-2-((S)-1-苯基乙胺基)丁酸甲酯的制备



将(S)-3-甲基-3-硝基-2-((S)-1-苯基乙胺基)丁酸(25 g, 93.9 mmol)和

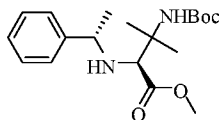
碳酸铯(33.6 g, 103 mmol)加入到 *N,N*-二甲基甲酰胺(100 mL)中, 氮气保护下于 0℃向其中滴加碘甲烷(15.32 g, 108 mmol), 滴毕, 转至室温下反应 12 h, 倒入水中, 稀盐酸调 pH≈7-8, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得到油状物 26.3 g 不经纯化直接用于下一步。

(3) (*S*)-3-氨基-3-甲基-2-((*S*)-1-苯基乙胺基)丁酸甲酯的制备



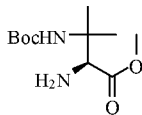
将上步所得的粗产品(26.3 g, 约 93.9 mmol)溶于四氢呋喃(100 mL)和冰醋酸(150 mL)中, 冰浴下向其中多批次加入锌粉(总计 55.3 g, 845 mmol), 然后转至室温下反应 18 h, 抽滤, 四氢呋喃洗涤滤饼, 滤液浓缩后加入水, 饱和碳酸氢钠调 pH≈9-10, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得到油状物 23.5 g 不经纯化直接用于下一步。

(4) (*S*)-3-(叔丁氧羰基氨基)-3-甲基-2-((*S*)-1-苯基乙胺基)丁酸甲酯的制备



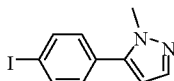
将上步所得的粗产品(23.5 g)、二异丙基乙胺(24.3 g, 188 mmol)和 Boc-酸酐(22.5 g, 103 mmol)溶于四氢呋喃(150 mL), 室温下搅拌 16 h, 浓缩后溶于乙酸乙酯, 依次用 10%柠檬酸、半饱和的碳酸氢钠溶液、食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=5:1), 得到透明油状物 13.2 g。

(5) (*S*)-2-氨基-3-(叔丁氧羰基氨基)-3-甲基丁酸甲酯的制备



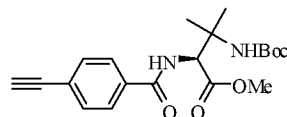
将(*S*)-3-(叔丁氧羰基氨基)-3-甲基-2-((*S*)-1-苯基乙胺基)丁酸甲酯(5.2 g, 14.8 mmol)溶于四氢呋喃(150 mL), 加入 20%的氢氧化钯炭(1.8 g), 在氢气氛围下反应 4 h, 抽滤, 滤液浓缩后硅胶柱层析(二氯甲烷: 甲醇=10:1), 得到 3.35 g, 收率 91.9%。

(6) 5-(4-碘苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑的制备



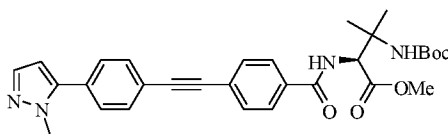
将 1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1*H*-吡唑(833 mg, 4.0 mmol)、对二碘苯(1.497 g, 4.54 mmol)、四(三苯基膦)钯(462 mg, 0.4 mmol)和碳酸钠(636 mg, 6.0 mmol)溶于 1,4-二氧六环(30 mL)和水(10 mL)中, 氮气保护下 90℃反应 6 h。冷却, 浓缩, 硅胶柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=5:1), 得到白色固体 633 mg, 收率 55.8%。

(7) (*S*)-3-(叔丁氧羰基氨基)-2-(4-乙炔基苯甲酰氨基)-3-甲基丁酸甲酯的制备



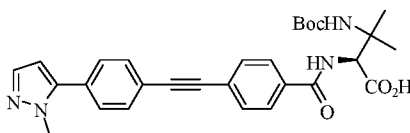
将 (*2S,3R*)-3-羟基-2-(4-乙炔基苯甲酰胺基)丁酸甲酯(439 mg, 3.0 mmol)、(*S*)-2-氨基-3-(叔丁氧羰基氨基)-3-甲基丁酸甲酯(887 mg, 3.6 mmol)、EDCI(691 mg, 3.6 mmol)、HOBT(487 mg, 3.6 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(1.55 g, 12.0 mmol)溶于 *N,N*-二甲基乙酰胺(30 mL)中, 室温下反应 12 h。倒入水中, 乙酸乙酯萃取, 有机相浓缩后硅胶柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=3:1), 得到黄色固体 1.1 g, 收率 98%。

(8) (*S*)-3-(叔丁氧羰基氨基)-3-甲基-2-(4-((4-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)苯基)乙炔基)苯甲酰氨基)丁酸甲酯的制备



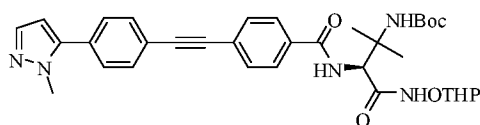
将 5-(4-碘苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑(396 mg, 1.39 mmol)、(*S*)-3-(叔丁氧羰基氨基)-2-(4-乙炔基苯甲酰氨基)-3-甲基丁酸甲酯(522 mg, 1.39 mmol)、双三苯基膦二氯化钯(20 mg, 0.028 mmol)、碘化亚铜(3 mg, 0.016 mmol)和三乙胺(423 mg, 4.18 mmol)溶于乙腈(30 mL)中, 氮气保护下室温反应 3 h。浓缩, 硅胶柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=2:1), 得到白色固体 689 mg, 收率 93.4%。

(9) (*S*)-3-(叔丁氧羰基氨基)-3-甲基-2-(4-((4-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)苯基)乙炔基)苯甲酰氨基)丁酸的制备



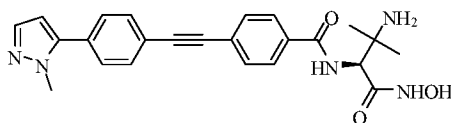
将(S)-3-(叔丁氧羰基氨基)-3-甲基-2-(4-((4-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)苯基)乙炔基)苯甲酰氨基)丁酸甲酯(354 mg, 0.667 mmol)和一水合氢氧化锂(84 mg, 2.0 mmol)溶于四氢呋喃和水的混合溶剂(30 mL, v/v=4:1)中, 室温反应 8 h。冰水浴下用稀盐酸调 pH 至 6, 析出, 过滤, 得到
5 白色固体 317 mg, 收率 92.1%。

(10) (3*S*)-2-甲基-3-(4-((4-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)苯基)乙炔基)苯甲酰氨基)-4-氧代-4-(四氢-2*H*-吡喃-2-基氧基氨基)丁烷-2-基氨基甲酸叔丁酯的制备



将(S)-3-(叔丁氧羰基氨基)-3-甲基-2-(4-((4-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)苯基)乙炔基)苯甲酰氨基)丁酸(317 mg, 0.614 mmol)、O-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)羟胺(144 mg, 1.23 mmol)、HATU(350 mg, 0.920 mmol)和三乙胺(187 mg, 1.84 mmol)溶于 DMA(30 mL)中, 室温下搅拌 6 h, 倒入水中, 乙酸乙酯萃取, 有机相浓缩后硅胶柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=1:1), 得到
15 黄色固体 105 mg, 收率 27.9%。

(11) (S)-*N*-(3-氨基-1-(羟氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)-4-((4-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)苯基)乙炔基)苯甲酰胺的制备



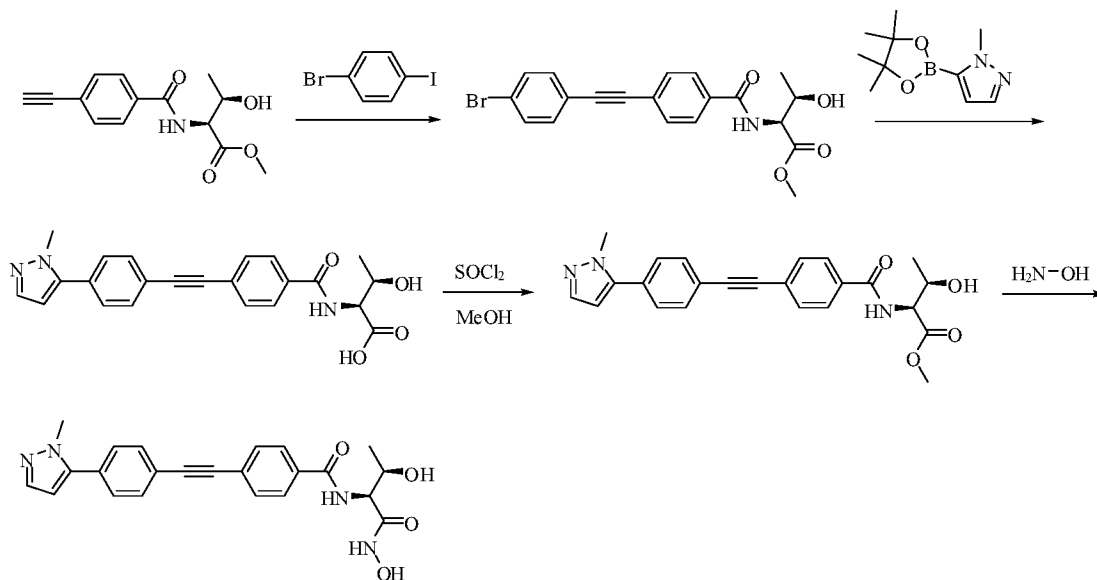
将(3*S*)-2-甲基-3-(4-((4-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)苯基)乙炔基)苯甲酰氨基)-4-氧代-4-(四氢-2*H*-吡喃-2-基氧基氨基)丁烷-2-基氨基甲酸叔丁酯(105 mg, 0.171 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL)中, 冰浴中滴加三氟乙酸(5 mL), 室温下反应 2 h, 浓缩后, 用制备液相纯化得到白色固体 25 mg, 收率 33.9%。

分子式: C₂₄H₂₅N₅O₃ 分子量: 431.2 质谱(M+H): 432.1

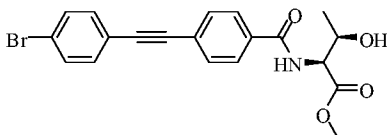
¹H-NMR (*d*₆-DMSO, 400 MHz) δ 8.42-8.25 (3H, m), 7.93 (2H, d), 7.74-7.65 (4H, m), 7.62 (2H, d), 7.48 (1H, d), 6.49 (1H, d), 4.35 (1H, s), 3.89 (3H, s), 1.13 (3H, s), 1.05 (3H, s).

实施例 30 *N*-((2*S*,3*R*)-3-羟基-1-(羟氨基)-1-氧代丁烷-2-基)-4-((4-(1-甲

基-1*H*-吡唑-5-基)苯基)乙炔基)苯甲酰胺(化合物 36)的制备



(1) (2*S*,3*R*)-2-(4-((4-溴苯基)乙炔基)苯甲酰胺基)-3-羟基丁酸甲酯的制备

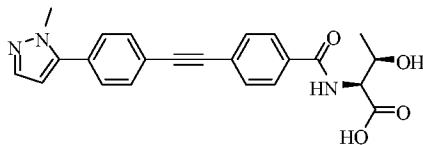


5

将(2*S*,3*R*)-2-(4-乙炔基苯甲酰胺基)-3-羟基丁酸甲酯(1.00 g, 3.83 mmol), 对溴碘苯(1.48 g, 5.23 mmol), 三乙胺(0.893 g, 8.82 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂(0.094 g, 0.134 mmol)和 CuI(0.047 g, 0.247 mmol)溶于 20 mL THF 中, 氮气置换三次, 常温搅拌 18 小时, 旋干, 硅胶柱层析(100%石油醚→石油醚: 乙酸乙酯=1:2)得到 1.1 g 白色固体, 收率 68.9%

10

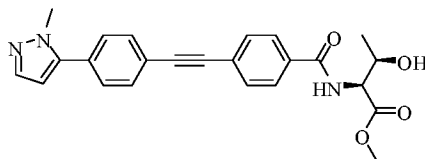
(2) (2*S*,3*R*)-3-羟基-2-(4-((4-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)苯基)乙炔基)苯甲酰胺基)丁酸的制备



将(2*S*,3*R*)-2-(4-((4-溴苯基)乙炔基)苯甲酰胺基)-3-羟基丁酸甲酯(1.10 g, 2.64 mmol), 1-甲基-1*H*-吡唑-5-硼酸频哪醇酯(0.66 g, 3.17 mmol), 碳酸钠(0.421 g, 3.97 mmol)和 Pd(PPh₃)₄(0.306 g, 0.265 mmol)溶于 20 mL 1,4-二氧六环和 1 mL 水中, 氮气置换三次, 回流搅拌 18 小时, 旋干, 硅胶柱层析(100%二氯甲烷→二氯甲烷: 甲醇=10:1)得到 0.821 g 无色油状物产物, 收率 77.1%。

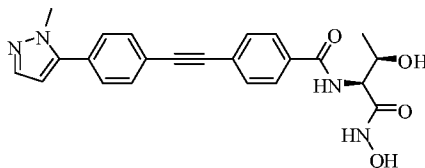
15

(3) (2*S*,3*R*)-3-羟基-2-(4-((4-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)苯基)乙炔基)苯甲酰胺基)丁酸甲酯的制备



将(2*S*,3*R*)-3-羟基-2-(4-((4-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)苯基)乙炔基)苯甲酰胺基)丁酸(0.452 g, 1.12 mmol)溶于 15 mL 甲醇中, 然后在 0℃时加入 3 mL 二氯亚砷, 搅拌 2 小时, 旋干, 得白色固体, 直接用于下一步。

(4) *N*-((2*S*,3*R*)-3-羟基-1-(羟胺基)-1-氧代丁烷-2-基)-4-((4-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)苯基)乙炔基)苯甲酰胺的制备

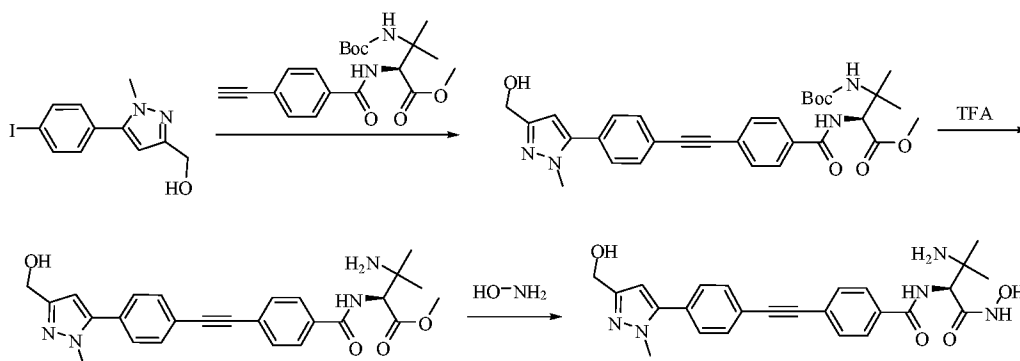


将上一步得到的固体溶于 10 mL 甲醇中, 加入 50%羟胺水溶液 8 mL 和一水合氢氧化锂(0.032 g, 0.762 mmol), 反应搅拌 3 小时, 有白色固体析出, 过滤, 滤饼用甲醇和水分别洗涤, 得 0.096 g 白色固体, 两步收率: 20.4%。

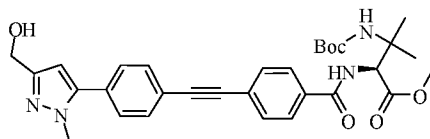
分子式: $C_{23}H_{22}N_4O_4$ 分子量: 418.2 质谱(M+H): 419.2

^1H -NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz) δ 10.72 (1H, s), 8.85 (1H, s), 8.17 (1H, d), 7.96 (2H, d), 7.80-7.60 (6H, m), 7.49 (1H, d), 6.49 (1H, d), 5.15-4.80 (1H, br), 4.26 (1H, q), 4.03 (1H, t), 3.89 (3H, s), 1.07 (3H, d).

实施例 31 (S)-*N*-(3-氨基-1-(羟氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)-4-((4-(3-(羟甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)苯基)乙炔基)苯甲酰胺(化合物 37)的制备

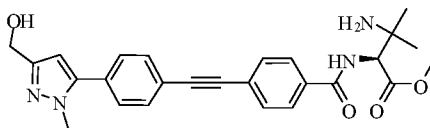


(1) (S)-3-(叔丁氧羰基氨基)-2-(4-((4-(3-(羟甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)苯基)乙炔基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酸甲酯的制备



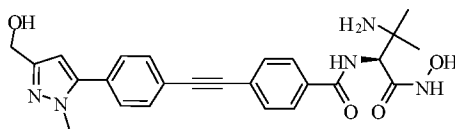
将(S)-3-(叔丁氧羰基氨基)-2-(4-乙炔基苯甲酰胺基)-3-甲基丁酸甲酯(0.30 g, 0.801 mmol), (5-(4-碘苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)甲醇(0.252 g, 0.801 mmol), 三乙胺(0.242 g, 2.40 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂(0.022 g, 0.031 mmol)和 CuI(3 mg, 0.016 mmol)溶于 20 mL 乙腈中, 氮气置换三次, 室温搅拌 17 小时, 旋干, 硅胶柱层析(100%二氯甲烷→二氯甲烷: 甲醇=20:1)得到 0.320 g 白色固体, 收率 71.3%。

(2) (S)-3-氨基-2-(4-((4-(3-(羟甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)苯基)乙炔基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酸甲酯的制备



将(S)-3-(叔丁氧羰基氨基)-2-(4-((4-(3-(羟甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)苯基)乙炔基)苯甲酰胺基)-3-甲基丁酸甲酯(0.30 g, 0.535 mmol)溶于 10 mL 二氯甲烷中, 加入 1 mL TFA, 反应搅拌 2 h, 旋干, 得粗品 0.36 g 棕红色油状物, 直接用于下一步。

(3) (S)-N-(3-氨基-1-(羟氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)-4-((4-(3-(羟甲基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)苯基)乙炔基)苯甲酰胺的制备



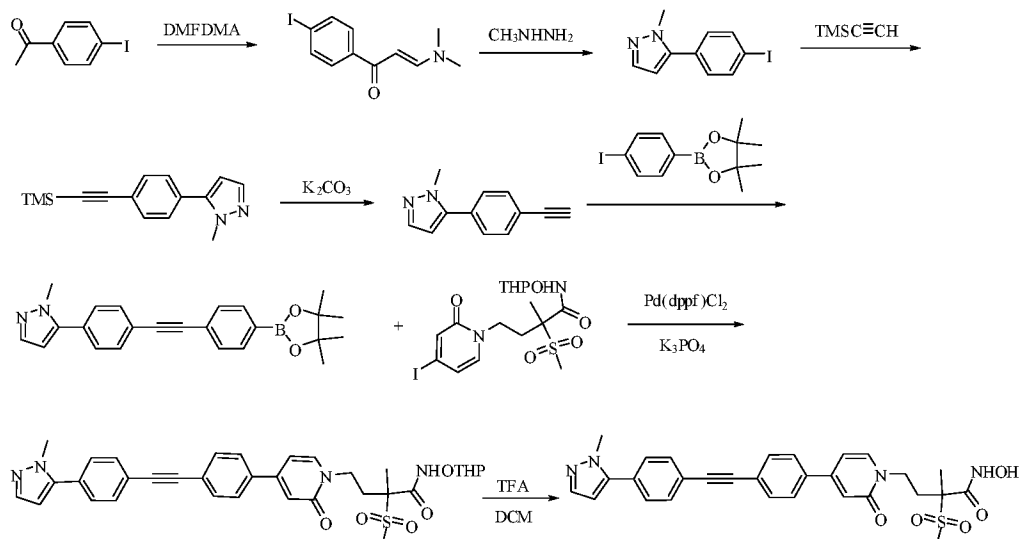
将上一步所得油状物溶于 10 mL 甲醇中, 加入 50%羟胺水溶液 2 mL 和一水合氢氧化锂(0.013 g, 0.31 mmol), 反应搅拌 70 小时, 旋干, 制备液相纯化(100%水→水: 甲醇=100:62)得 0.066 g 白色固体, 两步收率: 26.7%。

分子式: C₂₅H₂₇N₅O₄ 分子量: 461.2 质谱(M+H): 462.2

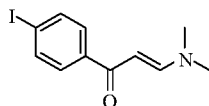
¹H-NMR (*d*₆-DMSO, 600 MHz) δ 8.12 (1H, s), 7.88 (2H, d), 7.79 (2H, d), 7.62 (2H, d), 7.56 (2H, d), 6.66 (1H, s), 5.31 (1H, m), 5.15-4.68

(2H, br), 4.50 (2H, d), 4.17 (1H, s), 3.82 (3H, s), 1.07 (3H, s), 0.99 (3H, s).

实施例 32 *N*-羟基-2-甲基-4-(4-(4-((4-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)苯基)乙炔基)苯基)-2-氧代吡啶-1(2*H*)-基)-2-(甲磺酰基)丁酰胺(化合物 38)的制备

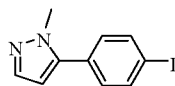


(1) 3-(二甲氨基)-1-(4-碘苯基)丙-2-烯基-1-酮的制备



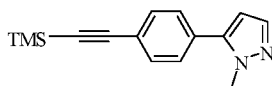
将 4-碘代苯乙酮(4.92 g, 20.00 mmol)和 *N,N*-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(4.77 g, 40.00 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(15.00 mL)中, 于 125℃ 下反应 3 h, 减压浓缩, 得到红色油状物体 6.02 g, 直接用于下一步。

(2) 5-(4-碘苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑的制备



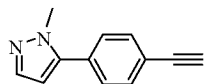
将 3-(二甲氨基)-1-(4-碘苯基)丙-2-烯基-1-酮(6.02 g, 20.00 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(10.00 mL)中, 加入甲基胍(2.76 g, 60.00 mmol)室温下反应 1 h, 然后在 75℃ 下反应 4 h, 减压浓缩, 硅胶柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=5:1), 得到固体 3.35 g, 收率 58.9%。

(3) 1-甲基-5-(4-((三甲基硅基)乙炔基)苯基)-1*H*-吡唑的制备



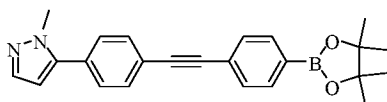
将 5-(4-碘苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑(2.60 g, 9.15 mmol)、三甲基硅基乙炔(1.79 g, 18.30 mmol)、双三苯基膦二氯化钯(323 mg, 0.46 mmol)、碘化亚铜(88 mg, 0.46 mmol)和三乙胺(2.78 g, 27.45 mmol)溶于 1,4-二氧六环(40 mL)中, 氮气保护下回流反应 3 h。冷却, 浓缩, 得到粗品固体 2.33 g 直接用于下一步。

(4) 5-(4-乙炔基苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑的制备



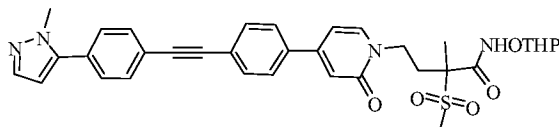
将上步粗品(2.33 g, 9.15 mmol)溶于甲醇(50 mL), 加入碳酸钾(2.53 g, 18.30 mmol), 室温反应 4 小时, 反应完毕, 向体系中加入 100 mL 水, 用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 有机相用水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 旋干, 柱层析(PE:EA=5: 1)得白色固体 1.47 g, 收率为 88.5%。

(5) 1-甲基-5-(4-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)乙炔基)苯基)-1*H*-吡唑的制备



将 5-(4-乙炔基苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑(273 mg, 1.50 mmol)、4-碘苯硼酸频哪酯(495 mg, 1.50 mmol)、双三苯基膦二氯化钯(21 mg, 0.030 mmol)、碘化亚铜(3 mg, 0.016 mmol)和三乙胺(455 mg, 4.50 mmol)溶于乙腈(15 mL)中, 氮气保护下室温反应 6 h。冷却, 浓缩, 硅胶柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=3:1), 得到白色固体 424 mg, 收率 73.6%。

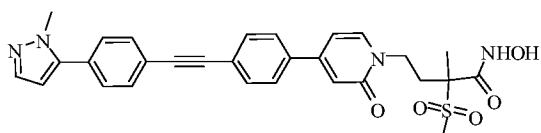
(6) 2-甲基-4-(4-(4-((4-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)苯基)乙炔基)苯基)-2-氧代吡啶-1(2*H*)-基)-2-(甲磺酰基)-*N*-(四氢-2*H*-吡喃-2-基氧基)丁酰胺的制备



将 1-甲基-5-(4-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)乙炔基)苯基)-1*H*-吡唑(234 mg, 0.61 mmol)、4-(4-碘-2-氧代吡啶-1(2*H*)-基)-2-甲基-2-(甲磺酰基)-*N*-(四氢-2*H*-吡喃-2-基氧基)丁酰胺(304

mg, 0.61 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(50 mg, 0.061 mmol)和磷酸钾(388 mg, 1.83 mmol)加入到 1,4-二氧六环(20 mmol)和水(1 mL)中, 氮气保护下于 90℃反应 16 h, 冷却, 浓缩, 溶于乙酸乙酯中, 水洗, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=1:1), 得到固体 177 mg, 收率 46.3%。

(7) *N*-羟基-2-甲基-4-(4-(4-((4-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)苯基)乙炔基)苯基)-2-氧代吡啶-1(2*H*)-基)-2-(甲磺酰基)丁酰胺的制备

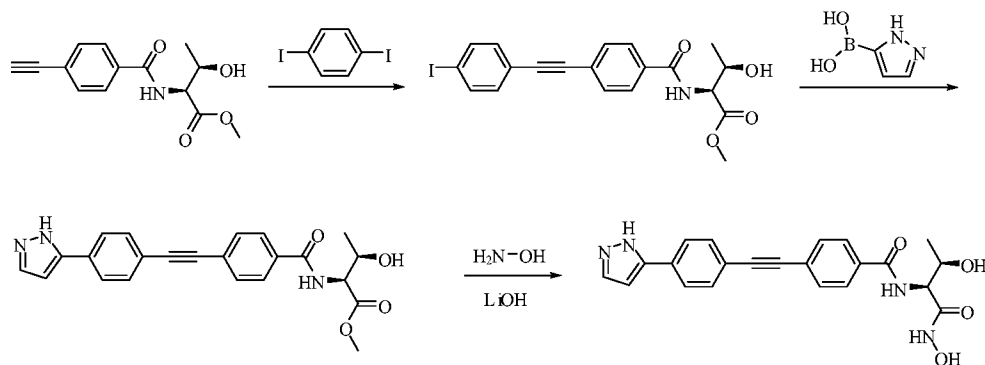


将 2-甲基-4-(4-(4-((4-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)苯基)乙炔基)苯基)-2-氧代吡啶-1(2*H*)-基)-2-(甲磺酰基)-*N*-(四氢-2*H*-吡喃-2-基氧基)丁酰胺 (177 mg, 0.28 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL), 冰浴中滴加三氟乙酸(3 mL), 室温下反应 5 h, TLC(石油醚: 乙酸乙酯=1:1)显示反应完毕, 减压浓缩后, 用少量乙醚、乙腈洗涤得到白色固体 58 mg, 收率 38.1%。

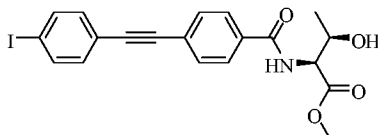
分子式: $C_{29}H_{28}N_4O_5S$ 分子量: 544.2 质谱($M+H$): 545.2

^1H -NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz) δ 7.82 (2H, d), 7.77 (1H, d), 7.73-7.67 (4H, m), 7.63 (2H, d), 7.50 (1H, d), 6.79-6.73 (1H, m), 6.69 (1H, d), 6.50 (1H, d), 4.18-4.10 (1H, m), 3.90 (3H, s), 3.77-3.71 (1H, m), 3.10 (3H, s), 2.46-2.37 (1H, m), 2.18-2.10 (1H, m), 1.52 (3H, s).

实施例 33 4-((4-(1*H*-吡唑-5-基)苯基)乙炔基)-*N*-((2*S*,3*R*)-3-羟基-1-(羟胺基)-1-氧代丁烷-2-基)苯甲酰胺(化合物 39)的制备

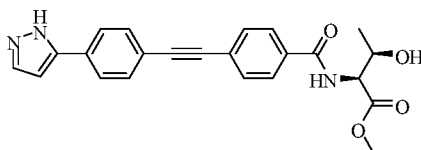


(1) (2*S*,3*R*)-3-羟基-2-(4-((4-碘苯基)乙炔基)苯甲酰胺基)丁酸甲酯的制备



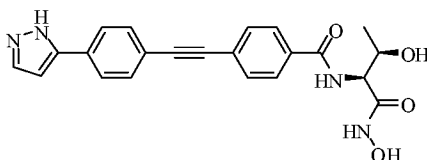
将(2*S*,3*R*)-2-(4-乙炔基苯甲酰胺基)-3-羟基丁酸甲酯(1.00 g, 3.83 mmol), 1,4-二碘苯(1.726 g, 5.23 mmol), 三乙胺(0.893 g, 8.82 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂(0.094 g, 0.134 mmol)和 CuI(0.047 g, 0.247 mmol)溶于 20 mL THF 中, 氮气置换三次, 常温搅拌 18 小时, 旋干, 硅胶柱层析(100% 石油醚→石油醚: 乙酸乙酯=1:2)得到 1.3 g 白色固体, 收率 73.4%。

(2) (2*S*,3*R*)-2-(4-((4-(1*H*-吡唑-5-基)苯基)乙炔基)苯甲酰胺基)-3-羟基丁酸甲酯的制备



将(2*S*,3*R*)-3-羟基-2-(4-((4-碘苯基)乙炔基)苯甲酰胺基)丁酸甲酯(0.334 g, 0.721 mmol), 1*H*-吡唑-5-硼酸(0.097 g, 0.867 mmol), 碳酸钠(0.115 g, 1.085 mmol)和 Pd(PPh₃)₄(0.041 g, 0.035 mmol)溶于 10 mL 1,4-二氧六环中和 2 滴水中, 氮气置换三次, 回流搅拌 18 小时, 旋干, 硅胶柱层析(100%二氯甲烷→二氯甲烷: 甲醇=10:1)得到 0.12 g 无色油状物产物, 收率 41.2%。

(3) 4-((4-(1*H*-吡唑-5-基)苯基)乙炔基)-*N*-((2*S*,3*R*)-3-羟基-1-(羟胺基)-1-氧代丁烷-2-基)苯甲酰胺的制备



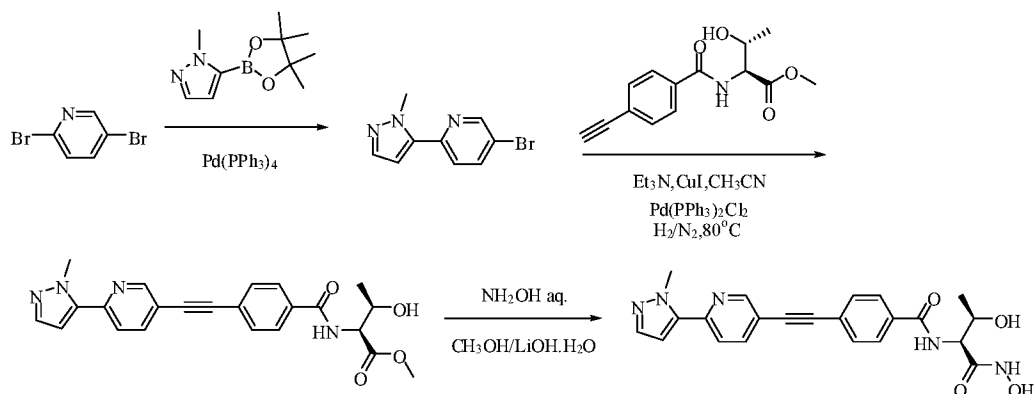
将(2*S*,3*R*)-2-(4-((4-(1*H*-吡唑-5-基)苯基)乙炔基)苯甲酰胺基)-3-羟基丁酸甲酯(0.12 g, 0.297 mmol)溶于 10 mL 甲醇中, 加入 50%羟胺水溶液 8 mL 和一水合氢氧化锂(0.008 g, 0.19 mmol), 反应室温搅拌 3 小时, 旋干, 过硅胶柱得 0.056 g 化合物 37, 收率: 46.5%。

分子式: C₂₂H₂₀N₄O₄ 分子量: 404.1 质谱(M+H): 405.2

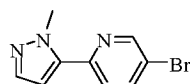
¹H-NMR (*d*₆-DMSO, 400 MHz) δ 13.01 (1H, s), 10.69 (1H, s), 8.86 (1H, s), 8.15 (1H, d), 7.95 (2H, d), 7.89 (2H, d), 7.81 (1H, m), 7.66 (2H, d), 7.60 (2H, d), 6.80 (1H, m), 4.90 (1H, d), 4.25 (1H, dd), 4.02 (1H, q), 1.08

(3H, d).

实施例 34 *N*-((2*S*,3*R*)-3-羟基-1-(羟胺基)-1-氧代丁烷-2-基)-4-((6-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺(化合物 40)的制备

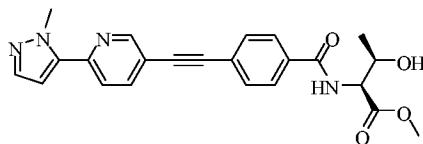


(1) 5-溴-2-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)吡啶的制备



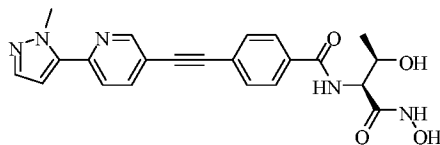
干燥的反应瓶中, 将 2,5-二溴吡啶(521 mg, 2.2 mmol)和 1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1*H*-吡唑(416 mg, 2.0 mmol)用 8 mL 甲苯和 8 mL 乙醇混合溶剂溶解, 加入碳酸钠(636 mg, 6.0 mmol)4 mL 水溶液和 Pd(PPh₃)₄(69 mg, 0.06 mmol), 加完后置换氮气, 在 60°C 的条件下搅拌反应 12 小时, 冷却至室温, 减压浓缩有机相, 柱层析(PE:EA=20:1)得到 400 mg 淡黄色固体, 收率为 84%。

(2) (2*S*,3*R*)-3-羟基-2-(4-((6-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺基)丁酸甲酯的制备



干燥的反应瓶中, 加入 5-溴-2-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)吡啶(66 mg, 0.277 mmol)和(2*S*,3*R*)-2-(4-乙炔基苯甲酰胺基)-3-羟基丁酸甲酯(72 mg, 0.277 mmol), 用 5 mL 乙腈和 3 mL 三乙胺溶解, 加入碘化铜(0.5 mg, 0.0027 mmol)和 Pd(PPh₃)₂Cl₂(4 mg, 0.0054 mmol), 用少量氢气和氮气的混合气体置换空气, 在 80°C 的条件下搅拌 2.5 h, 冷却至室温, 减压浓缩有机相, 柱层析(PE:EA=1:2)得到 85 mg 淡黄色固体, 收率为 73.3%。

(3) *N*-((2*S*,3*R*)-3-羟基-1-(羟氨基)-1-氧代丁烷-2-基)-4-((6-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺的制备

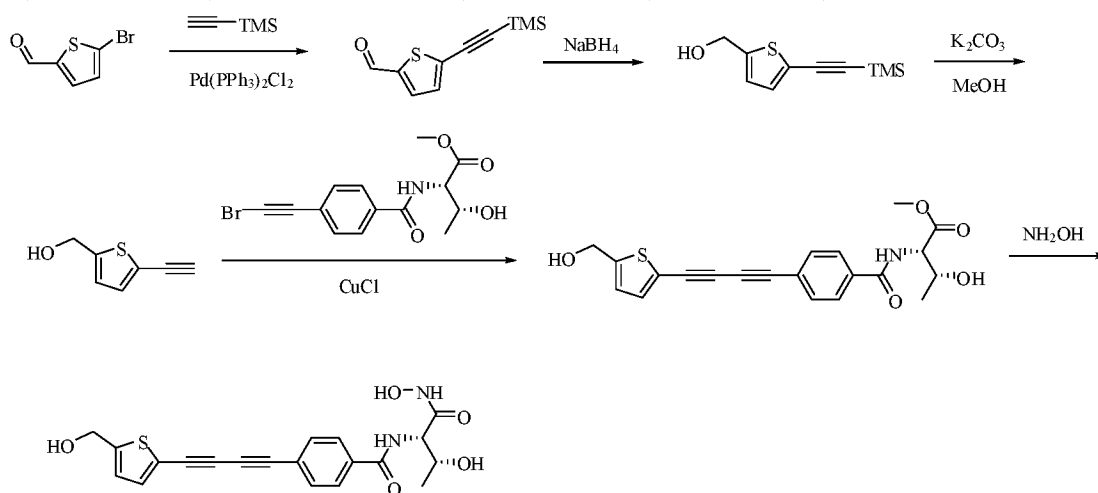


干燥的反应瓶中，加入(2*S*,3*R*)-3-羟基-2-(4-((6-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)吡啶-3-基)乙炔基)苯甲酰胺基)丁酸甲酯(85 mg, 0.203 mmol)，用 4 mL 甲醇溶解，然后加入 50%羟胺水溶液 2 mL，室温搅拌 1 个小时，加入一水合氢氧化锂(10 mg, 0.238 mmol)加完后室温搅拌 12 小时，加入水，析出固体，抽滤，用水洗固体，干燥，得到白色固体 68 mg，收率为 79.9%。

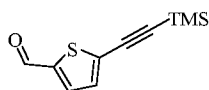
分子式：C₂₂H₂₁N₅O₄ 分子量：419.2 质谱(M+H): 420.2

¹H-NMR(*d*₆-DMSO, 400 MHz): δ 8.87 (1H, s), 8.10 (1H, d), 7.96-7.82 (4H, m), 7.69 (2H, d), 7.51 (1H, d), 6.90 (1H, s), 6.41 (1H, s), 5.16 (1H, br s), 4.28-4.22 (1H, m), 4.17 (3H, s), 4.02-3.88 (1H, m), 1.01 (3H, d).

实施例 35 *N*-((2*S*,3*R*)-3-羟基-1-(羟氨基)-1-氧代丁烷-2-基)-4-((5-(羟甲基)噻吩-2-基)丁-1,3-二炔基)苯甲酰胺(化合物 41)的制备



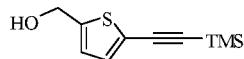
(1)5-((三甲基硅基)乙炔基)噻吩-2-甲醛的制备



将 5-溴噻吩-2-甲醛(2.7 g, 14.1 mmol)，三甲基硅乙炔(2.1 g, 21.4

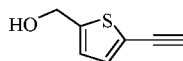
mmol), 三乙胺(2.88 g, 28.6 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂(100 mg, 0.14 mmol)和 CuI(27 mg, 0.14 mmol)溶于 20 mL THF 中, 氮气置换三次, 常温搅拌 3 小时, 乙酸乙酯萃取, 分液, 旋干, 硅胶柱层析(100%石油醚→石油醚: 乙酸乙酯=20:1)得到 2.0 g 淡黄色固体, 收率: 68.1%。

5 (2)(5-((三甲基硅基)乙炔基)噻吩-2-基)甲醇的制备



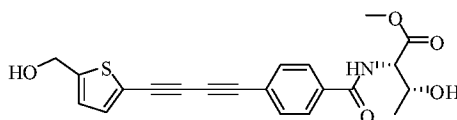
将 5-((三甲基硅基)乙炔基)噻吩-2-甲醚(624 mg, 2.99 mmol)溶于 10 mL THF 中, 加入 NaBH₄(228 mg, 6.0 mmol), 反应搅拌 0.5 小时, 旋干, 直接用于下一步反应。

10 (3)(5-乙炔基噻吩-2-基)甲醇的制备



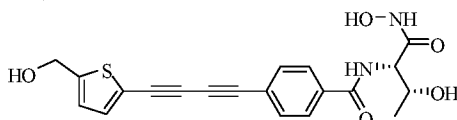
将上步得到的粗品加到 10 mL 无水甲醇中, 加入 K₂CO₃(828 mg, 6.0 mmol)反应在常温下搅拌 16 小时, 体系抽滤, 滤液旋干, 硅胶柱层析(PE:EA=10: 1-5: 1)得到油状物 280 mg, 两步收率: 67.9%。

15 (4)(2*S*,3*R*)-3-羟基-2-(4-((5-(羟甲基)噻吩-2-基)丁-1,3-二炔基)苯甲酰氨基)丁酸甲酯的制备



将 CuCl(4 mg, 0.04 mmol)和盐酸羟胺(14 mg, 0.2 mmol)溶于 5 mL 23%的正丁胺的水溶液中, 将溶有(5-乙炔基噻吩-2-基)甲醇(280 mg, 2.03 mmol)2.5 mL 23%的正丁胺的水溶液加入, 再将溶有(2*S*,3*R*)-2-(4-(溴乙炔基)苯甲酰氨基)-3-羟基丁酸甲酯(400 mg, 1.18 mmol)的 2.5 mL 甲醇和 1.0 mL 四氢呋喃溶液加入到上述反应液中, 搅拌 5 min, 加入 20 mL 乙酸乙酯和 20 mL 水, 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 旋干, 硅胶柱层析(PE:EA=10: 1-2: 3)得到产物 200 mg, 收率: 42.6%。

(5)*N*-((2*S*,3*R*)-3-羟基-1-(羟氨基)-1-氧代丁烷-2-基)-4-((5-(羟甲基)噻吩-2-基)丁-1,3-二炔基)苯甲酰胺的制备

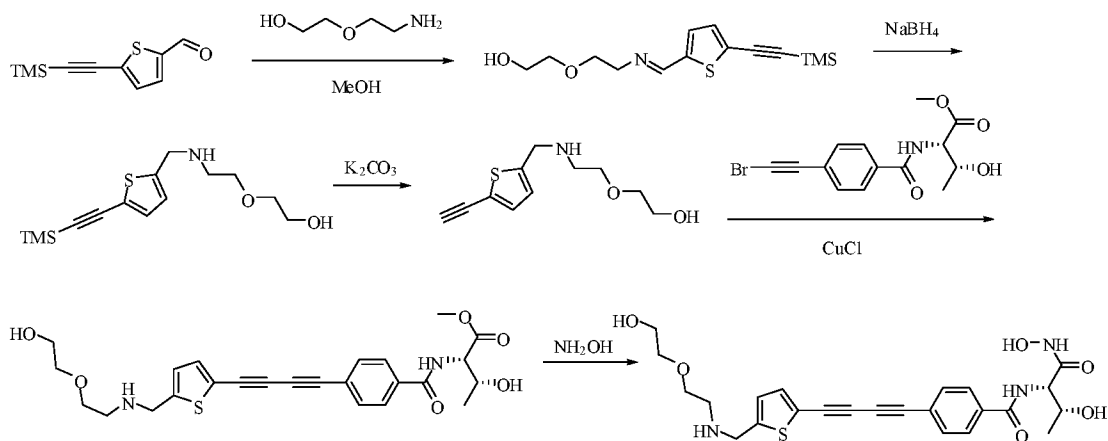


将(2*S*,3*R*)-3-羟基-2-(4-((5-(羟甲基)噻吩-2-基)丁-1,3-二炔基)苯甲酰氨基)丁酸甲酯(200 mg, 0.503 mmol)溶于 2 mL 甲醇中, 加入 50%羟胺水溶液 2 mL 和一水合氢氧化锂(9 mg, 0.214 mmol), 反应搅拌 72 小时, 旋除甲醇, 过滤, 滤饼用 DMSO 溶解, 制备液相纯化得产物 40 mg, 收率: 19.9%。

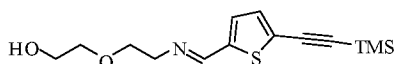
分子式: $C_{20}H_{18}N_2O_5S$ 分子量: 398.1 质谱: (M+H): 398.9

^1H -NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz) δ 10.66 (1H, s), 8.84 (1H, s), 8.18 (1H, d), 7.93 (2H, d), 7.70 (2H, d), 7.44 (1H, d), 6.95 (1H, d), 5.71 (1H, t), 4.93-4.84 (1H, m), 4.65 (2H, d), 4.24 (1H, dd), 4.06-3.96 (1H, m), 1.07 (3H, d).

实施例 36 *N*-((2*S*,3*R*)-3-羟基-1-(羟氨基)-1-氧代丁烷-2-基)-4-((5-((2-(2-羟基乙氧基)乙胺基)甲基)噻吩-2-基)丁-1,3-二炔基)苯甲酰胺(化合物 42) 的制备

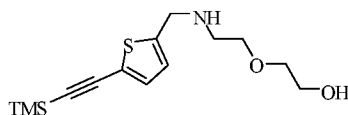


(1) 2-(2-((5-((三甲基硅基)乙炔基)噻吩-2-基)亚甲基氨基)乙氧基)乙醇的制备



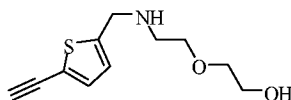
将 5-((三甲基硅基)乙炔基)噻吩-2-甲醛(0.433 g, 2.08 mmol)溶于 10 mL 的甲醇中, 加入 2-(2-氨基乙氧基)乙醇(0.218 g, 2.08 mmol), 加入 1 滴醋酸, 室温搅拌过夜, 直接用于下步反应。

(2) 2-(2-((5-((三甲基硅基)乙炔基)噻吩-2-基)甲氨基)乙氧基)乙醇的制备



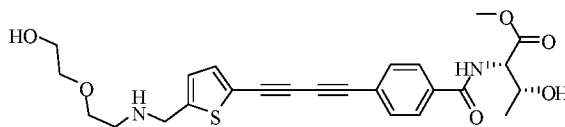
向上一部的反应体系中加入硼氢化钠(0.236 g, 6.24 mmol), 室温搅拌 1 小时, LC-MS 显示反应完全, 无需进一步处理, 直接用于下一步反应。

5 (3) 2-(2-((5-乙炔基噻吩-2-基)甲氨基)乙氧基)乙醇的制备



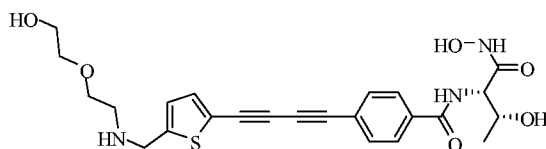
向上一部的反应体系中加入碳酸钾(0.862 g, 6.24 mmol), 室温反应 4 小时, 反应完毕, 向体系用加入 100 mL 水, 用乙酸乙酯萃取三次合并有机相, 有机相用水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 旋干, 柱层析(PE:EA=5: 1→DCM:MeOH=20:1)得褐色油状物 0.25 g, 三步收率为 53.4%。

(4)(2*S*,3*R*)-3-羟基-2-(4-((5-((2-(2-羟基乙氧基)乙胺基)甲基)噻吩-2-基)丁-1,3-二炔基)苯甲酰氨基)丁酸甲酯的制备



15 将 CuCl(6 mg, 0.06 mmol)和盐酸羟胺(14 mg, 0.2 mmol)溶于 6 mL 23%的正丁胺的水溶液中, 依次将溶有 2-(2-((5-乙炔基噻吩-2-基)甲氨基)乙氧基)乙醇(0.25 g, 1.11 mmol)的 5 mL 甲醇和四氢呋喃溶液(V:V, 1:1), (2*S*,3*R*)-2-(4-(溴乙炔基)苯甲酰氨基)-3-羟基丁酸甲酯(0.377 g, 1.11 mmol)的 5 mL 甲醇和四氢呋喃溶液(V:V, 1:1), 加入到上述反应液中, 20 搅拌 2 min, 加入 20 mL 乙酸乙酯和 20 mL 水, 萃取三次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 旋干, 硅胶柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=5:1→二氯甲烷: 甲醇=20:1)得到黄色固体 0.22 g, 收率: 40.9%。

(5) *N*-((2*S*,3*R*)-3-羟基-1-(羟氨基)-1-氧代丁烷-2-基)-4-((5-((2-(2-羟基乙氧基)乙胺基)甲基)噻吩-2-基)丁-1,3-二炔基)苯甲酰胺的制备



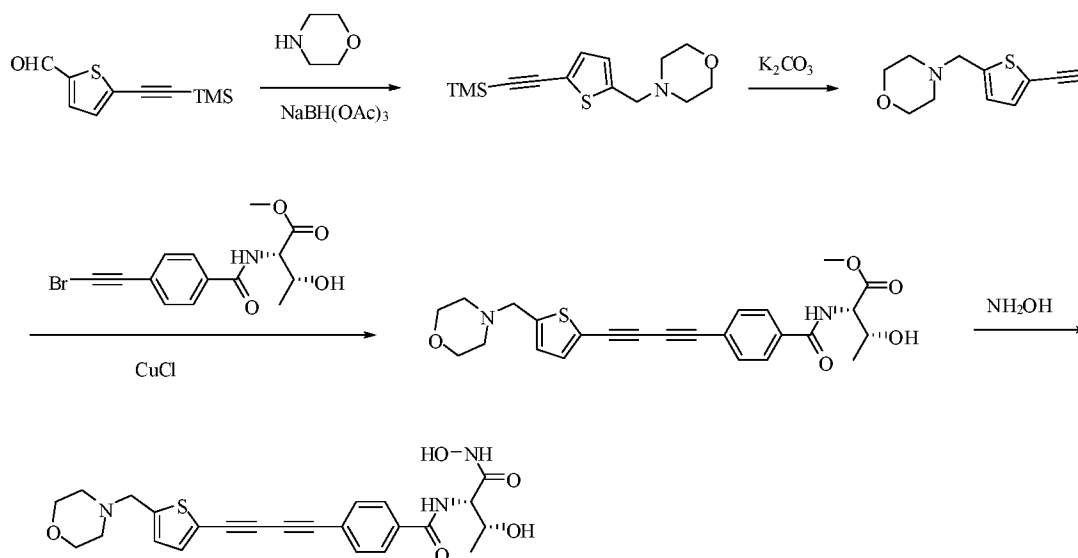
25

将(2*S*,3*R*)-3-羟基-2-(4-((5-((2-(2-羟基乙氧基)乙氨基)甲基)噻吩-2-基)丁-1,3-二炔基)苯甲酰氨基)丁酸甲酯(0.22 g, 0.454 mmol)溶于 1 mL 甲醇中, 加入 50% 羟胺水溶液 4 mL, 反应搅拌 1 小时, 直接制备液相纯化(甲醇: 水=40:100)得黄色固体 69 mg, 收率: 31.3%。

- 5 分子式: $C_{24}H_{27}N_3O_6S$ 分子量: 485.2 质谱: (M+H): 486.2
 ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz) δ 10.67 (1H, s), 8.84 (1H, s), 8.18 (1H, d), 7.92 (2H, d), 7.68 (2H, d), 7.42 (1H, d), 6.95 (1H, d), 4.87 (1H, d), 4.63-4.52 (1H, m), 4.22 (1H, dd), 4.03-3.96 (1H, m), 3.90 (2H, s), 3.49-3.41 (4H, m), 3.38 (2H, t), 2.66 (2H, t), 1.06 (3H, d).

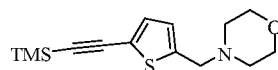
10

实施例 37 *N*-((2*S*,3*R*)-3-羟基-1-(羟氨基)-1-氧代丁烷-2-基)-4-((5-(吗啉甲基)噻吩-2-基)丁-1,3-二炔基)苯甲酰胺(化合物 43)的制备



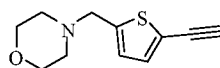
(1) 4-((5-((三甲基硅基)乙炔基)噻吩-2-基)甲基)吗啉的制备

15



将 5-((三甲基硅基)乙炔基)噻吩-2-甲醛(458 mg, 2.2 mmol)与吗啉(174 mg, 2.0 mmol)溶于 10 mL DCM 中, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(730 mg, 3.4 mmol), 反应室温搅拌 4 天(每天补加三乙酰氧基硼氢化钠 80 mg), 旋干, 直接用于下一步反应。

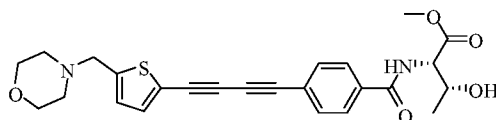
20 (2) 4-((5-乙炔基噻吩-2-基)甲基)吗啉的制备



将上步粗品加到 10 mL 无水甲醇中, 加入 K_2CO_3 (828 mg, 6.0 mmol)

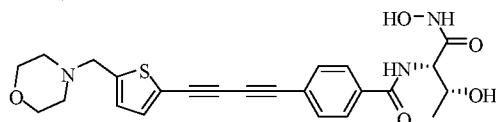
反应在常温下搅拌 16 小时，体系抽滤，滤液旋干，硅胶柱层析 (PE:EA=10: 1→1: 1) 得到油状物 200 mg，两步收率：48.2%。

(3)(2*S*,3*R*)-3-羟基-2-(4-((5-(吗啉甲基)噻吩-2-基)丁-1,3-二炔基)苯甲酰氨基)丁酸甲酯的制备



将 CuCl(2 mg, 0.02 mmol)和盐酸羟胺(7 mg, 0.1 mmol)溶于 1.5 mL 23%的正丁胺的水溶液中，将溶有 4-((5-乙炔基噻吩-2-基)甲基)吗啉 (200 mg, 0.965 mmol) 0.5 mL 23%的正丁胺的水溶液加入，再将溶有 (2*S*,3*R*)-2-(4-(溴乙炔基)苯甲酰氨基)-3-羟基丁酸甲酯(200 mg, 0.588 mmol)的 1.5 mL 甲醇和 0.75 mL 四氢呋喃溶液加入到上述反应液中，搅拌 5 min，加入 20 mL 乙酸乙酯和 20 mL 水，萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，旋干，硅胶柱层析(DCM:MeOH=10: 1)得到产物 148 mg，收率：53.9%。

(4)*N*-((2*S*,3*R*)-3-羟基-1-(羟氨基)-1-氧代丁烷-2-基)-4-((5-(吗啉甲基)噻吩-2-基)丁-1,3-二炔基)苯甲酰胺的制备

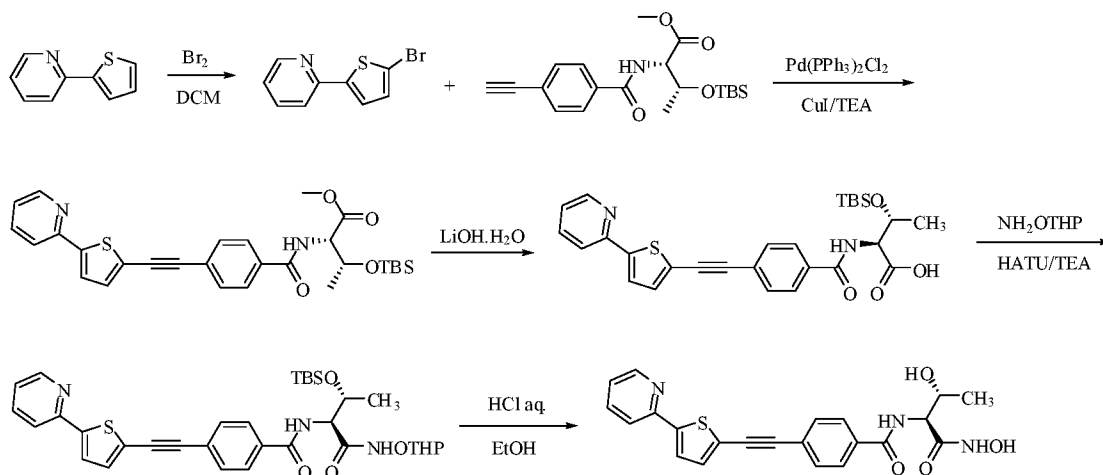


将(2*S*,3*R*)-3-羟基-2-(4-((5-(吗啉甲基)噻吩-2-基)丁-1,3-二炔基)苯甲酰氨基)丁酸甲酯(148 mg, 0.317 mmol)溶于 1 mL 甲醇中，加入 50% 羟胺水溶液 3 mL，室温反应搅拌 3 小时，直接制备液相纯化(甲醇：水 =50:100)得产物 90 mg，收率：60.9%。

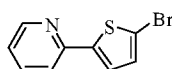
分子式：C₂₄H₂₅N₃O₅S 分子量：467.2 质谱：(M+H): 468.2

¹H-NMR (*d*₆-DMSO, 600 MHz) δ 10.66 (1H, s), 8.82 (1H, s), 8.17 (1H, d), 7.92 (2H, d), 7.69 (2H, d), 7.43 (1H, d), 6.98 (1H, d), 4.93-4.84 (1H, m), 4.22 (1H, dd), 4.00 (1H, quintet), 3.68 (2H, s), 3.56 (4H, t), 2.42-2.36 (4H, m), 1.06 (3H, d).

实施例 38 *N*-((2*S*,3*R*)-3-羟基-1-(羟胺基)-1-氧代丁烷-2-基)-4-((5-(吡啶-2-基)噻吩-2-基)乙炔基)苯甲酰胺 (化合物 44)的制备

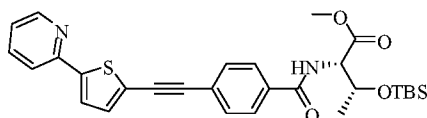


(1) 2-(5-溴噻吩-2-基)吡啶的制备



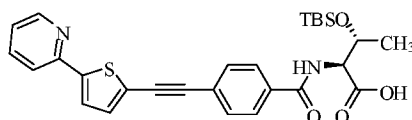
在 0℃ 下向 2-(噻吩-2-基)吡啶(5 g, 31.0 mmol)的二氯甲烷(50 mL)溶液中慢慢滴加液溴(5.45 g, 34.1 mmol)的二氯甲烷溶液(20 mL), 滴毕, 转至室温下搅拌反应 6 h, 用二氯甲烷(200 mL)稀释, 依次用碳酸氢钠溶液、亚硫酸钠溶液、饱和食盐水溶液洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩得到红色固体 7.16 g, 收率 96.2%。

(2) (2S,3R)-3-(叔丁基二甲基硅氧基)-2-(4-((5-(吡啶-2-基)噻吩-2-基)乙炔基)苯甲酰胺基)丁酸甲酯的制备



将 2-(5-溴噻吩-2-基)吡啶(576 mg, 2.4 mmol)、(2S,3R)-3-(叔丁基二甲基硅氧基)-2-(4-乙炔基苯甲酰胺基)丁酸甲酯(751 mg, 2.0 mmol)、双三苯基膦二氯化钯(49 mg, 0.07 mmol)、碘化亚铜(24 mg, 0.126 mmol)和三乙胺(607 mg, 6.0 mmol)溶于四氢呋喃(60 mL)中, 氮气保护下回流反应 6 h。冷却, 浓缩, 硅胶柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=2:1), 得到白色固体 710 mg, 收率 66.4%。

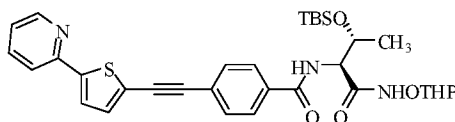
(4)(2S,3R)-3-(叔丁基二甲基硅氧基)-2-(4-((5-(吡啶-2-基)噻吩-2-基)乙炔基)苯甲酰胺基)丁酸的制备



将(2S,3R)-3-(叔丁基二甲基硅氧基)-2-(4-((5-(吡啶-2-基)噻吩-2-基)乙炔基)苯甲酰胺基)丁酸的制备

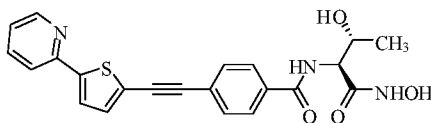
乙炔基)苯甲酰胺基)丁酸甲酯(710 mg, 1.33 mmol)和一水合氢氧化锂(279 mg, 6.64 mmol)加入到 33 mL 四氢呋喃/甲醇/水的混合溶剂中(v/v/v=5:5:1), 室温反应 18 h。旋干有机溶剂, 加水, 稀盐酸调 pH≈6, 抽滤, 干燥, 得到白色固体 660 mg, 收率 95.5%。

- 5 (5)*N*-((2*S*,3*R*)-3-(叔丁基二甲基硅氧基)-1-氧代-1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基氧基氨基)丁烷-2-基)-4-((5-(吡啶-2-基)噻吩-2-基)乙炔基)苯甲酰胺的制备



- 10 将(2*S*,3*R*)-3-(叔丁基二甲基硅氧基)-2-(4-((5-(吡啶-2-基)噻吩-2-基)乙炔基)苯甲酰胺基)丁酸(660 mg, 1.27 mmol)、*O*-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)羟基胺(223 mg, 1.90 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N*,*N*,*N'*,*N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(867 mg, 2.28 mmol)和三乙胺(257 mg, 2.54 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(15 mL), 室温下搅拌 18 h, 用乙酸乙酯稀释, 依次水、饱和食盐水洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 硅胶柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=1:1), 得到白色固体 354 mg, 收率 44.9%。

(6)*N*-((2*S*,3*R*)-3-羟基-1-(羟氨基)-1-氧代丁烷-2-基)-4-((5-(吡啶-2-基)噻吩-2-基)乙炔基)苯甲酰胺的制备



- 20 将 *N*-((2*S*,3*R*)-3-(叔丁基二甲基硅氧基)-1-氧代-1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基氧基氨基)丁烷-2-基)-4-((5-(吡啶-2-基)噻吩-2-基)乙炔基)苯甲酰胺(354 mg, 0.57 mmol)溶于无水乙醇(20 mL), 室温下慢慢滴加浓盐酸(5 mL), 反应搅拌 6 h, 减压浓缩后, 制备液相纯化(甲醇/水=20%), 得到白色固体 180 mg, 收率 74.7%。

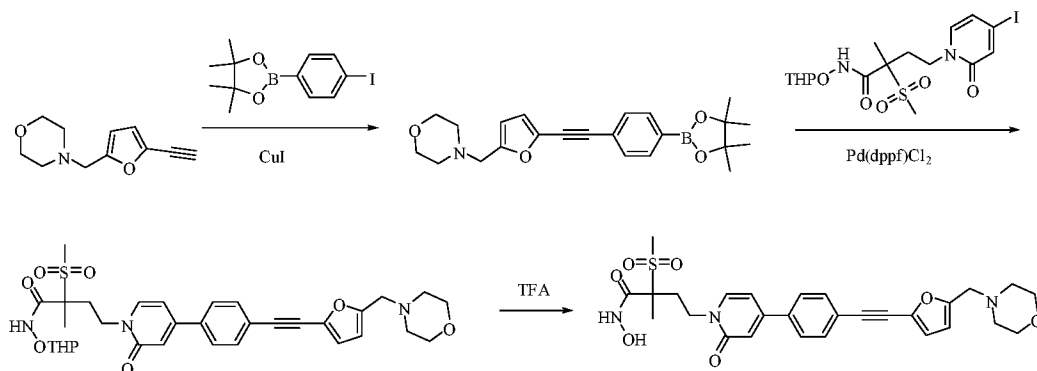
分子式: C₂₂H₁₉N₃O₄S 分子量: 421.1 质谱(M+H): 422.1

- 25 ¹H-NMR(*d*₆-DMSO, 400 MHz): δ 10.70 (1H, s), 8.87 (1H, s), 8.54 (1H, d), 8.17 (1H, d), 8.03-7.75 (5H, m), 7.67 (2H, d), 7.50 (1H, d), 7.33 (1H, m), 4.92 (1H, d), 4.25 (1H, dd), 4.02 (1H, q), 1.08 (3H, d).

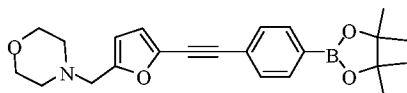
参照上述制备方法, 采用不同的中间体 D-别苏氨酸甲酯盐酸盐

(2*R*,3*R*)、L-别苏氨酸甲酯盐酸盐 (2*S*,3*S*)、D-苏氨酸甲酯盐酸盐 (2*R*,3*S*) 制备相应构型的终产物, 采用消旋体的苏氨酸甲酯盐酸盐可制备消旋体的终产物。

5 **实施例 39 *N*-羟基-2-甲基-2-(甲磺酰基)-4-(4-(4-(5-(吗啉基甲基)呋喃-2-基)乙炔基)苯基)-2-氧代吡啶-1(2*H*)-基)丁酰胺 (化合物 45) 的制备**

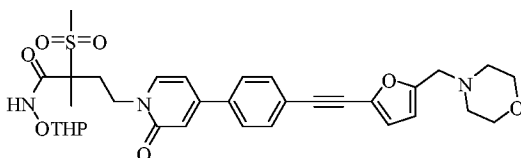


(1) 4-((5-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)乙炔基)呋喃-2-基)甲基)吗啉的制备



将 4-((5-乙炔基呋喃-2-基)甲基)吗啉(0.421 g, 2.20 mmol)溶于 20 mL 的乙腈中, 加入对碘苯硼酸频哪醇酯(0.800 g, 2.42 mmol), 碘化亚铜(0.021 g, 0.11 mmol), 三乙胺(0.511 g, 5.06 mmol), Pd(Ph₃)₂Cl₂ (0.026 g, 0.037 mmol)氮气保护下, 45℃反应过夜, 反应完毕, 旋干, 柱层析 (PE:EA=20: 1→PE:EA=2: 1), 得棕色固体 0.71 g, 产率 82.1%。

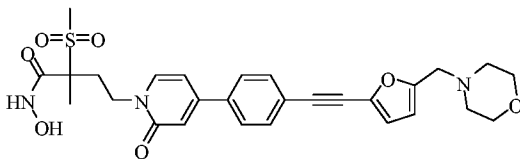
(2) 2-甲基-2-(甲磺酰基)-4-(4-(4-(5-(吗啉基甲基)呋喃-2-基)乙炔基)苯基)-2-氧代吡啶-1(2*H*)-基)-*N*-(四氢-2*H*-吡喃-2-基氧基)丁酰胺的制备



将 4-((5-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)乙炔基)呋喃-2-基)甲基)吗啉(0.359 g, 0.913 mmol), 用 10 mL 甲苯、乙醇 2 mL、水 2 滴溶解, 加入磷酸钾(0.484 g, 2.283 mmol), Pd(dppf)Cl₂(0.056 g, 0.0761 mmol), 加入 4-(4-碘-2-氧代吡啶-1(2*H*)-基)-2-甲基-2-(甲磺酰基)-*N*-(四氢-2*H*-吡喃-2-基氧基)丁酰胺(0.379 g, 0.761 mmol), 加完后

80 °C 油浴搅拌过夜, 减压浓缩有机相, 柱层析(PE:EA=10:1→EA)得到 0.15 g 黄色油状物, 收率为 30.9%。

(3) *N*-羟基-2-甲基-2-(甲磺酰基)-4-(4-(4-((5-(吗啉基甲基)呋喃-2-基)乙炔基)苯基)-2-氧代吡啶-1(2*H*)-基)丁酰胺的制备

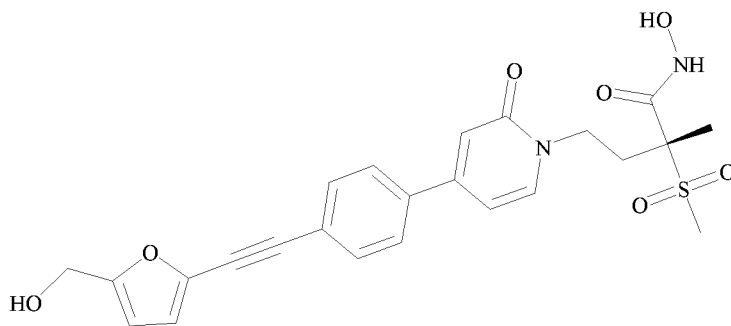


将 2-甲基-2-(甲磺酰基)-4-(4-(4-((5-(吗啉基甲基)呋喃-2-基)乙炔基)苯基)-2-氧代吡啶-1(2*H*)-基)-*N*-(四氢-2*H*-吡喃-2-基氧基)丁酰胺(0.15 g, 0.235 mmol), 用 5 mL 二氯甲烷溶解, 然后加入 2 mL 三氟醋酸, 室温搅拌 1 h, 加入稀氨水调节 pH 到 3, 旋干, 制备液相纯化(甲醇:水=45:100)制备得到 78 mg 白色固体, 收率为 60.0%。

分子式: $C_{28}H_{31}N_3O_7S$ 分子量: 553.2 质谱($M+H$): 554.2

^1H -NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz): δ 11.18 (1H, s), 9.30 (1H, s), 7.83-7.67 (3H, m), 7.66 (2H, d), 6.89 (1H, d), 6.76 (1H, s), 6.70 (1H, d), 6.46 (1H, d), 4.12 (1H, dt), 3.75 (1H, dt), 3.60-3.40 (10H, m), 3.11 (3H, s), 2.45-2.30 (1H, m), 2.20-2.05 (1H, m), 1.58 (3H, s)

实施例 40 *N*-羟基-4-{4-[4-(5-羟甲基-呋喃-2-乙基)-苯基]-2-氧代-2*H*-吡啶-1-基}-2-甲磺酰基-2-甲基丁胺(化合物 46)的制备

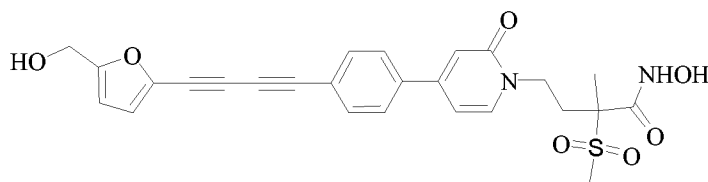


参照实施例 39, 合成化合物 46。

分子式: $C_{24}H_{24}N_2O_7S$ 分子量: 484.1 质谱($M+H$): 485.2

^1H -NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz): δ_{ppm} 11.2 (brs, 1H), 7.78 (m, 3H), 7.63 (d, 2H), 6.87 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.68 (t, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.1(m,1H), 3.76(m,2H), 3.10 (s, 3H), 2.39-2.49 (m, 1H), 2.14-2.20 (m, 1H), 1.57(m, 3H).

实施例 41 *N*-羟基-4-(4-{4-[4-(5-羟基甲基-呋喃-2-基)-丁-1,3-二炔基]-苯基}-2-氧代-2*H*-吡啶-1-基)-2-甲磺酰基-2-甲基丁胺(化合物 47)的制备

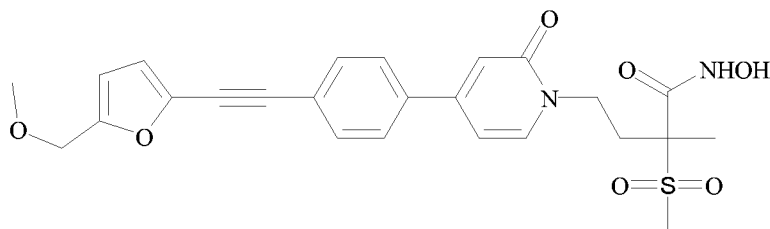


5 参照实施例 39，合成化合物 47。

分子式: $C_{26}H_{24}N_2O_7S$ 分子量: 508.13 质谱(M+H): 509.1

^1H -NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz): δ_{ppm} 11.15 (1H, s), 7.83-7.79 (3H, m), 7.73 (2H, d), 7.07 (1H, d), 6.77 (1H, d), 6.69 (1H, dd), 6.45 (1H, d), 4.42 (2H, s), 4.14-4.09 (1H, m), 3.78-3.74 (1H, m), 3.11 (3H, s), 2.46-2.41 (1H, m), 2.19-2.15 (1H, m), 1.57 (3H, s).

实施例 42 *N*-1-羟基-2-甲基磺酰-4-[4-[4-(5-甲氧基甲基呋喃-2-乙基)苯基]-2-氧代-2*H*-吡啶-1-基]-2-甲基丁二胺(化合物 48)的制备



15 参照实施例 39，合成化合物 48。

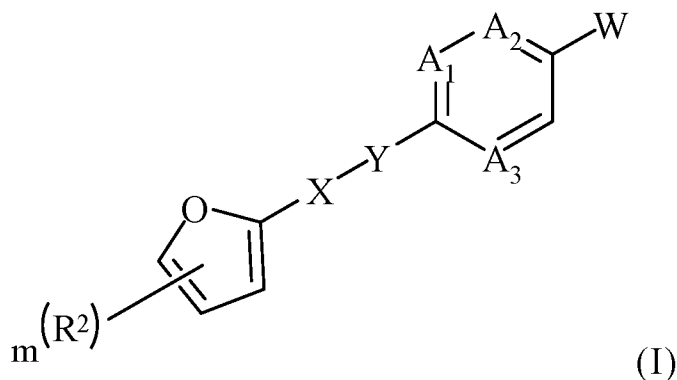
分子式: $C_{25}H_{26}N_2O_7S$ 分子量: 498.1 质谱(M+H): 499.5

产业实用性

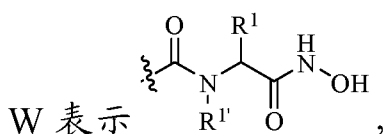
20 本发明提供一种抗菌剂，其作为一种 LpxC 抑制剂对于细菌、特别是针对革兰氏菌表现出优异的抗菌活性。并且，本发明化合物的体内代谢稳定性优异。

权 利 要 求

1. 通式(I)所示的化合物、其药学上可接受的盐、酯、其前体药物、其溶剂化物、氘代物或其立体异构体:



其中,



R^1 选自 $-(CH_2)_{0-4}C(R^{1a}, R^{1b})(CH_2)_{0-4}OR^3$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^4R^5$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(R^{1a}, R^{1b})NR^4R^5$ 、 $-(CH_2)_{0-4}C(R^{1a}, R^{1b})(CH_2)_{0-4}S(O)_{0-2}R^6$ 和 $-(CH_2)_{0-4}C(R^{1a}, R^{1b})(CH_2)_{0-4}SC(O)R^7$,

其中, R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基和 OH;

$R^{1'}$ 选自氢和 C_{1-6} 烷基;

A_1 、 A_2 、 A_3 各自独立地选自 CH 和杂原子;

X、Y 各自独立地选自苯环基团、3-8 元不饱和杂环基团、烯基、炔基和 $-\xi= N-\xi$;

R^2 为 $-\xi-B-C$,

B 不存在或者表示 $-(C_{1-8} \text{ 烷基})-$, 其中所述的 $-(C_{1-8} \text{ 烷基})-$ 的 0-2 个碳原子任选被 $-O-$ 或 $-NR^8-$ 替代,

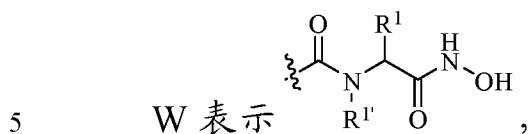
C 选自 C_{1-6} 烷基、 $-OR^9$ 、 $-NR^9R^9$ 、苯基和 3-8 元饱和和/或不饱和的杂环基,

R^8 、 R^9 和 R^9 各自独立的选自氢原子、 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基;

m 为 0、1、2 或 3。

2. 如权利要求 1 所述的化合物、其药学上可接受的盐、酯、其前体药物、其溶剂化物、氘代物或其立体异构体：

其中，



R^1 选自 $-C(R^{1a}, R^{1b})OR^3$ 和 $-C(O)NR^4R^5$ ，其中， R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 各自独立地选自氢原子、甲基和羟基；

$R^{1'}$ 选自氢和 C_{1-4} 烷基；

A_1 、 A_2 、 A_3 各自独立地选自 CH 和 N；

10 X、Y 各自独立地选自苯环基团、5-6 元不饱和杂环基团、烯基、炔基和 $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{N}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-$ ；

R^2 为 $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{B}-\text{C}-$ ，

B 不存在或者表示 $-(C_{1-4} \text{ 烷基})-$ ，

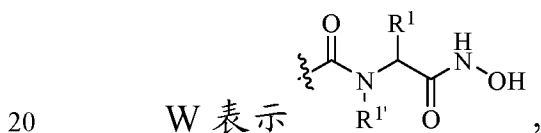
C 选自 $-\text{OR}^9$ 和 $-\text{NR}^9\text{R}^{9'}$ ，

15 R^9 、 $R^{9'}$ 各自独立的选自氢原子、甲基、乙基、异丙基；

m 为 0、1 或 2。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物、其药学上可接受的盐、酯、其前体药物、其溶剂化物、氘代物或其立体异构体：

其中，



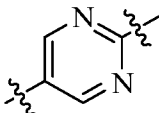
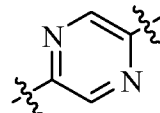
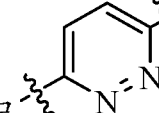
R^1 选自 $-C(H, CH_3)OH$ 和 $-C(O)NHCH_3$ ；

$R^{1'}$ 选自氢、甲基、乙基；

A_1 、 A_2 、 A_3 各自独立地选自 CH 和 N；

25 X、Y 各自独立地选自苯环基团、吡咯环基团、咪唑环基团、吡唑环基团、1,2,3-三氮唑环基团、1,2,4-三氮唑环基团、四氮唑环基团、呋

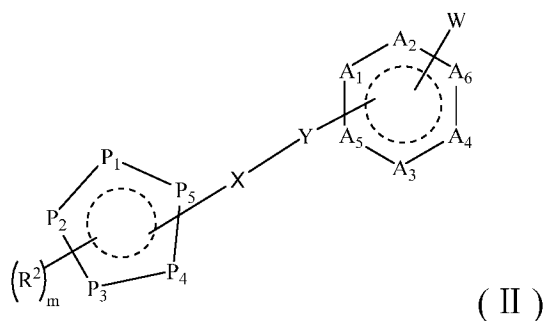
喃环基团、噁唑环基团、异噁唑环基团、1,2,4-噁二唑环基团、吡啶环

基团、烯基、炔基、 $-\text{N}=\text{N}-$ 、、 和  ;

R^2 为 $-\text{CH}_2\text{OH}$;

m 为 0 或 1。

- 5 4. 通式(II)所示的化合物、其药学上可接受的盐、酯、其前体药物、其溶剂化物、氘代物或其立体异构体:



其中,

- 10 W 表示-(任选被取代基取代的 C_{0-8} 烷基)- $\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{1'})$ -(任选被 R^1 取代的 C_{1-8} 烷基)- $\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-\text{OH}$;

- 15 R^1 各自独立地选自任选被取代基取代的 C_{1-8} 烷基、-(任选被取代基取代的 C_{0-8} 烷基) $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 、-(任选被取代基取代的 C_{0-8} 烷基) $\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}^3$ 和-(任选被取代基取代的 C_{0-8} 烷基) $\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{NR}^4\text{R}^5$, 其中, R^3 、 R^4 和 R^5 各自独立地选自氢原子、卤素原子、任选被取代基取代的 C_{1-8} 烷基、
任选被取代基取代的 C_{2-8} 烯基和任选被取代基取代的 C_{2-8} 炔基;

- 20 $\text{R}^{1'}$ 选自氢原子、羟基、卤素原子、羧基、任选被取代基取代的 C_{1-8} 烷基、任选被取代基取代的 C_{2-8} 烯基和任选被取代基取代的 C_{2-8} 炔基, 或者 $\text{R}^{1'}$ 与 W 基团中的任选被取代基取代的 C_{0-8} 烷基上的碳原子相连接与 N、 $\text{C}(\text{O})$ 基团一起形成 5-6 元杂环基团; 优选 $\text{R}^{1'}$ 选自氢原子、羟基、卤素原子和 C_{1-8} 烷基, 或者 $\text{R}^{1'}$ 与 W 基团中的任选被取代基取代的 C_{0-8} 烷基上的碳原子相连接与 N、 $\text{C}(\text{O})$ 基团一起形成 5-6 元不饱和杂环基团; 更优选 $\text{R}^{1'}$ 选自氢原子、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基和叔丁基, 或者 $\text{R}^{1'}$ 与 W 基团中的任选被取代基取代的 C_{0-8} 烷基上的碳原子相连接与 N、 $\text{C}(\text{O})$ 基团一起形成 6 元不饱和杂环基团;

A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 、 A_5 和 A_6 各自独立地选自 CR^aR^a 、 NR^c 、O 和 S;

X、Y 各自独立地选自结合键、任选被取代基取代的 5-14 元杂芳基团、任选被取代基取代的 6-14 元芳族基团、 $-(C=C)-$ 、 $-(C\equiv C)-$ 、 $=N-$ 、 $-C(O)-NR^c-$ ，其中 X 和 Y 中的至少一个不是结合键；优选的是，X 和 Y 不同时为任选被取代基取代的 6-14 元芳族基团；优选的是，当 X 和 Y 的一者表示结合键时，另一者不表示任选被取代基取代的 6-14 元芳族基团；

P_1 、 P_2 、 P_3 、 P_4 和 P_5 各自独立地选自 CR^aR^a 、 NR^c 、O 和 S；优选的是， P_1 、 P_2 、 P_3 、 P_4 和 P_5 中的至少一个是选自 NR^c 、O 和 S 的基团；

更优选的是，X 基团键合于五元环的 C 原子上；

m 表示 0-4 的整数，优选为 0、1、2 或 3；

每次出现的 R^2 各自独立地表示 $\frac{1}{2}B-C$ ；

每次出现的 B 独立地表示结合键，或者各自独立地选自任选至少一个碳原子被 S、O 和 NR^c 中的至少一个基团替代和/或任选被取代基取代的 C_{1-8} 烷基、任选至少一个碳原子被 S、O 和 NR^c 中的至少一个基团替代和/或任选被取代基取代的 C_{2-8} 烯基和任选至少一个碳原子被 S、O 和 NR^c 中的至少一个基团替代和/或任选被取代基取代的 C_{2-8} 炔基；

每次出现的 C 独立地表示氢原子、氰基、巯基、卤素原子、羧基、硝基、任选被取代基取代的 C_{1-8} 烷基、任选被取代基取代的 C_{1-8} 烷氧基、 $-OR^c$ 、 $-NR^cR^c$ 、任选被取代基取代的 3-12 元环烷基、任选被取代基取代的 3-12 元杂环基、任选被取代基取代的 5-14 元杂芳基和任选被取代基取代的 6-14 元芳基；

R^a 或者各自不存在，或者在每次出现时，各自独立地选自氢原子、氰基、巯基、卤素原子、羧基、硝基、 $-OR^c$ 、 $-NR^cR^c$ 、 $-N(OH)R^c$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)NR^cR^c$ 、 $-OC(O)NR^cR^c$ 、 $-NR^cC(O)OR^c$ 、 $-NR^cC(O)R^d$ 、 $-S(O)_{1-2}NR^cR^c$ 、 $-S(O)_{1-2}R^d$ 、 $-NR^cS(O)_{1-2}R^d$ 、 $-S(O)_{1-2}OR^c$ 、任选被取代基取代的 C_{1-8} 烷基、 $-($ 任选被取代基取代的 C_{1-8} 烷基) OR^c 、 $-($ 任选被取代基取代的 C_{1-8} 烷基) NR^cR^c 、任选被取代基取代的 C_{1-8} 烷氧基、任选被取代基取代的 C_{2-8} 烯基、任选被取代基取代的 C_{2-8} 炔基、任选被取代基取代的 3-12 元环烷基、任选被取代基取代的 3-12 元杂环基、任选被取代基取代的 6-14 元芳基和任选被取代基取代的 5-14 元杂芳基；

R^c 或者各自不存在, 或者在每次出现时, 各自独立地选自氢原子、卤素原子、羧基、 $-C(O)R^d$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-C(O)NR^bR^b$ 、 $-S(O)_{1-2}-NR^bR^b$ 、 $-S(O)_{1-2}R^d$ 、 $-S(O)_{1-2}-OR^b$ 、任选被取代基取代的 C_{1-8} 烷基、-(任选被取代基取代的 C_{1-8} 烷基) OR^b 、-(任选被取代基取代的 C_{1-8} 烷基) NR^bR^b 、任
 5 选被取代基取代的 C_{2-8} 烯基、任选被取代基取代的 C_{2-8} 炔基、任选被取代基取代的 3-12 元环烷基、任选被取代基取代的 3-12 元杂环基、任选被取代基取代的 6-14 元芳基和任选被取代基取代的 5-14 元杂芳基; 或者两个 R^c 连接于同一原子的情况下, 两个 R^c 与所连接的原子一起形成任选被取代基取代的 3-12 元杂环;

10 R^b 在每次出现时, 各自独立地选自氢原子、卤素原子、羧基、磺酸基、任选被取代基取代的 C_{1-8} 烷基、任选被取代基取代的 C_{1-8} 烷基磺酰基、任选被取代基取代的 C_{1-8} 烷基亚磺酰基、任选被取代基取代的 3-12 元环烷基、任选被取代基取代的 3-12 元杂环基、任选被取代基取代的 6-14 元芳基和任选被取代基取代的 5-14 元杂芳基; 或者两个
 15 R^b 连接于同一原子的情况下, 两个 R^b 与所连接的原子一起形成任选被取代基取代的 3-12 元杂环;

R^d 在每次出现时, 各自独立地选自氢原子、羟基、巯基、卤素原子、羧基、硝基、氨基、任选被取代基取代的 C_{1-8} 烷基氨基、(任选被取代基取代的 C_{1-8} 烷基) $_2$ 氨基、磺酸基、任选被取代基取代的 C_{1-8} 烷基、
 20 任选被取代基取代的 C_{1-8} 烷氧基、任选被取代基取代的 C_{1-8} 烷基磺酰基、任选被取代基取代的 C_{1-8} 烷基亚磺酰基、任选被取代基取代的 3-12 元环烷基、任选被取代基取代的 3-12 元杂环基、任选被取代基取代的 6-14 元芳基和任选被取代基取代的 5-14 元杂芳基;

所述“任选被取代基取代”中的取代基各自独立地选自: 羟基、巯基、
 25 羧基、氰基、硝基、氨基、卤素原子、磺酸基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基、羟基 C_{1-8} 烷基、氨基 C_{1-8} 烷基、羧基 C_{1-8} 烷基、酯基 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、羟基 C_{1-8} 烷氧基、氨基 C_{1-8} 烷氧基、羧基 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 烷氧基 C_{1-8} 烷氧基、酯基 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基氨基、(C_{1-8} 烷基) $_2$ 氨基、氨基 C_{1-8} 烷基氨基、(氨基 C_{1-8} 烷基) $_2$ 氨基、
 30 C_{1-8} 烷基酯基、氨基羰基、 C_{1-8} 烷基氨基羰基、(C_{1-8} 烷基) $_2$ 氨基羰基、 C_{1-8} 烷基羰基、 C_{1-8} 烷基羰基氧基、 C_{1-8} 烷基羰基氨基、 C_{1-8} 烷基磺

酰氨基、卤代 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基磺酰基、 C_{1-8} 烷基亚磺酰基、 C_{1-8} 烷基硫基、3-12 元环烷基、6-14 元芳基、3-12 元杂环基、5-14 元杂芳基和氧代基，

五元环和六元环中的 $\bigcirc$ 表示在环中任选存在的双键；

- 5 条件是， R^1 表示被取代基取代的 C_{1-8} 烷基、且取代基含有羟基时，其中所述 C_{1-8} 烷基的每个碳原子至少携带一个氢；

R^1 表示被取代基取代的 C_{1-8} 烷基、且取代基含有羟基时，五元环不表示咪唑环基团；

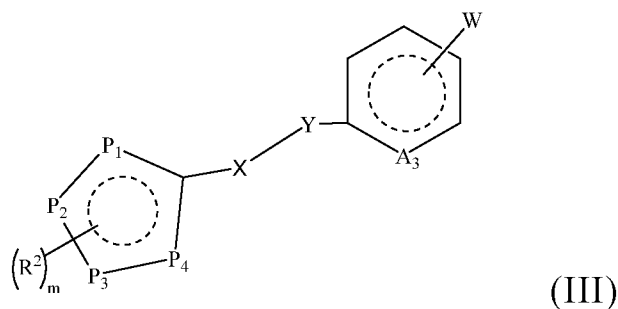
- 10 R^1 表示被取代基取代的 C_{1-8} 烷基、且取代基含有氨基、 C_{1-8} 烷基氨基或 $(C_{1-8} \text{ 烷基})_2$ 氨基时，X 和 Y 的至少一者表示任选被取代基取代的 6-14 元芳族基团；

五元环为噻吩环基团时，m 不为 0；

五元环中含有一个 N 原子时，五元环通过非 N 原子与 X 键合；

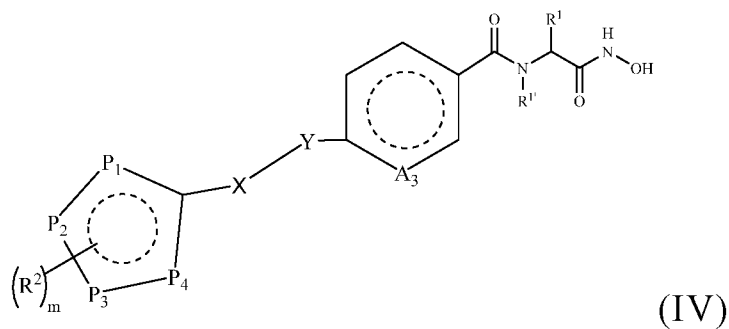
- 15 R^1 表示 $-(\text{任选被取代基取代的 } C_{0-8} \text{ 烷基})C(O)NR^4R^5$ 时，X 和 Y 两者都不是结合键，五元环表示呋喃环基团、且 m 不为 0。

5. 如权利要求 4 所述的化合物、其药学上可接受的盐、酯、其前体药物、其溶剂化物、氘代物或其立体异构体，其为下述通式(III)所示的化合物：



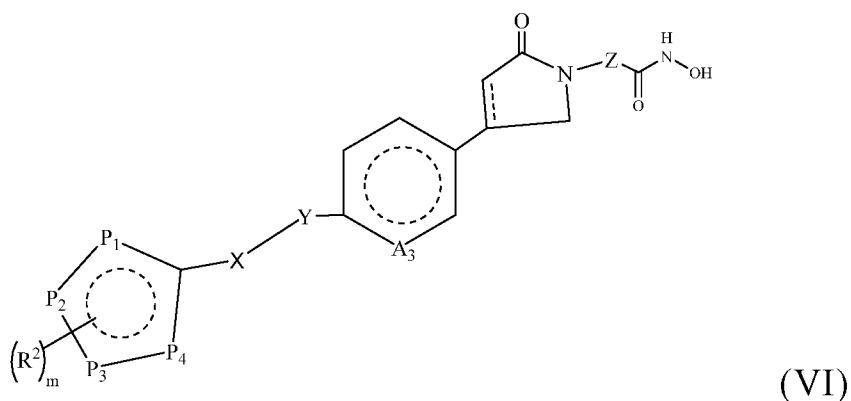
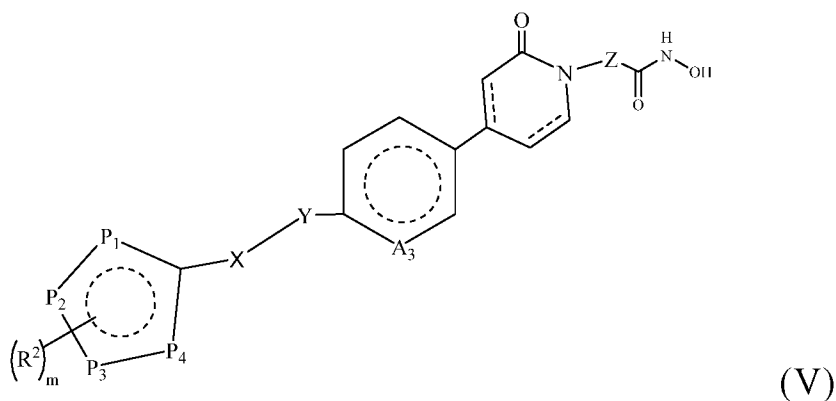
- 20 其中，各基团的定义如权利要求 4 所述。

6. 如权利要求 4-5 任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、酯、其前体药物、其溶剂化物、氘代物或其立体异构体，其为下述通式(IV)所示的化合物：



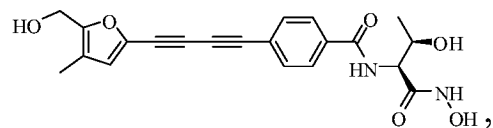
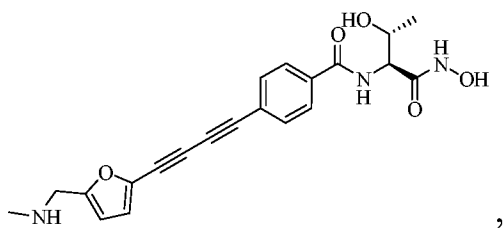
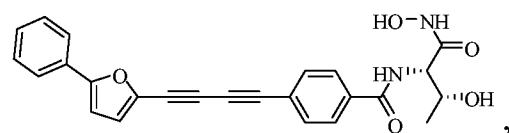
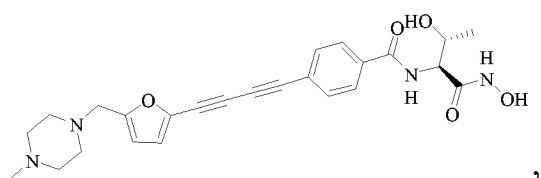
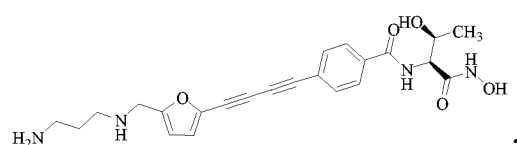
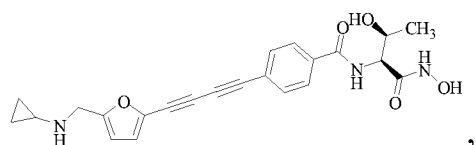
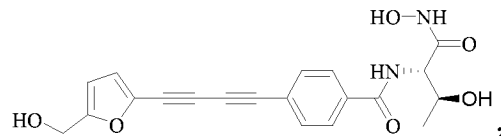
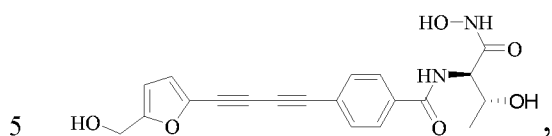
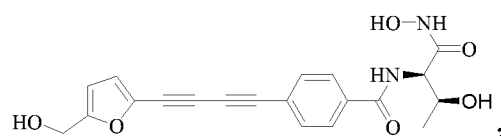
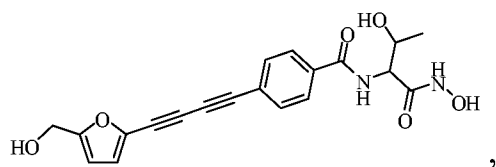
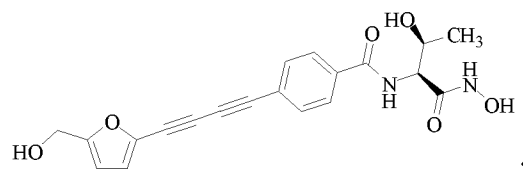
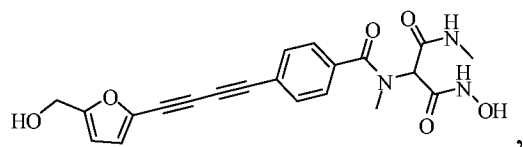
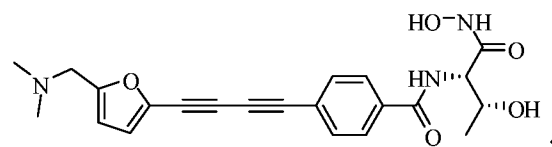
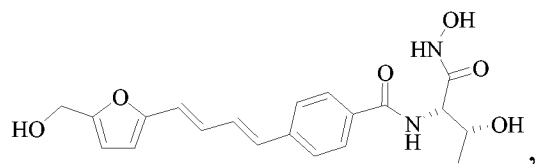
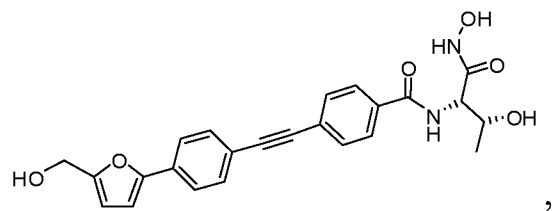
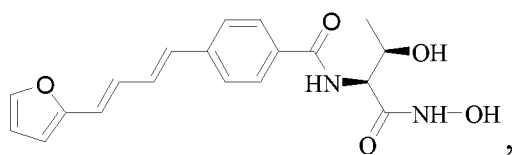
其中，各基团的定义如权利要求 4 所述。

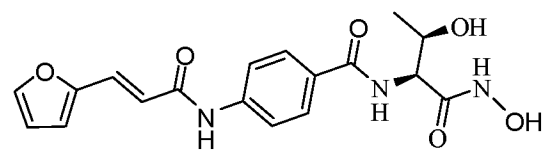
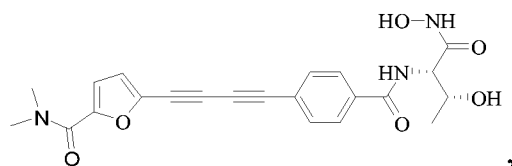
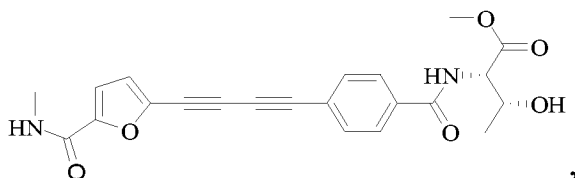
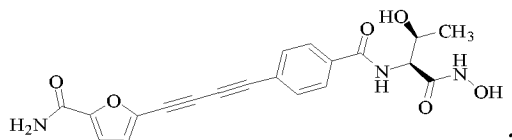
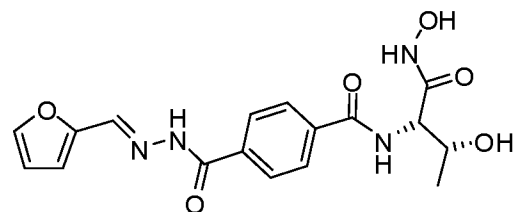
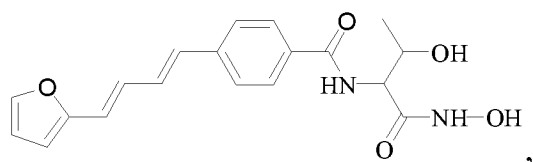
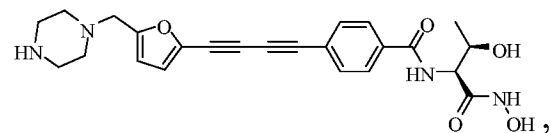
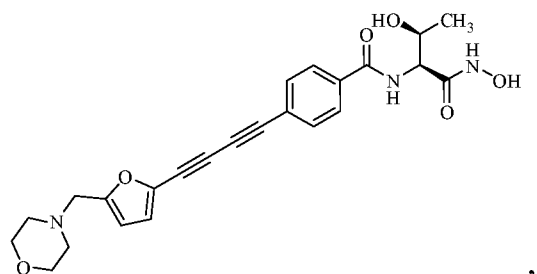
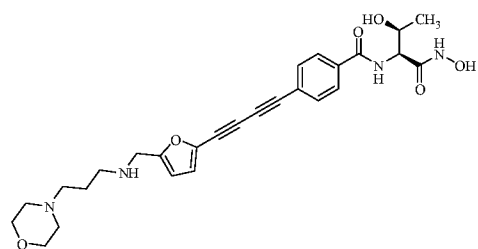
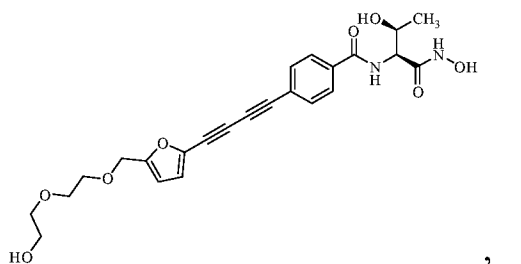
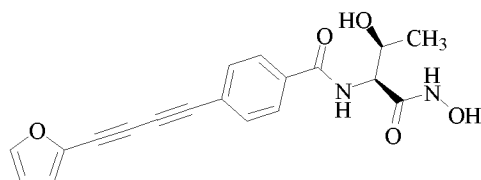
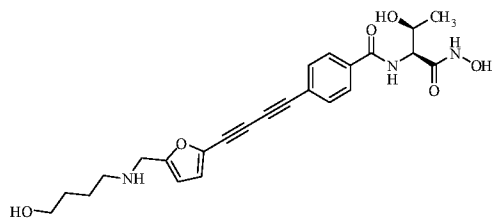
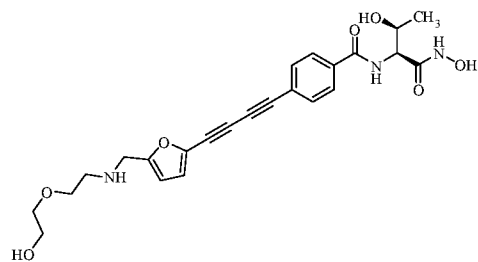
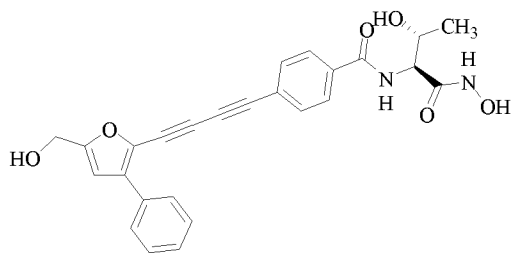
7. 如权利要求 4 所述的化合物、其药学上可接受的盐、酯、其前体药物、其溶剂化物、氘代物或其立体异构体，其为下述通式(V)或通式(VI)所示的化合物：

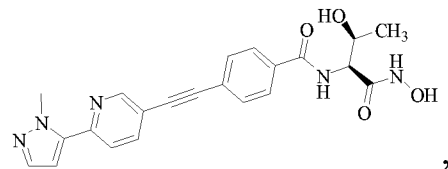
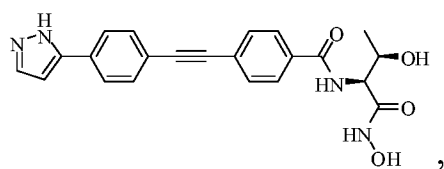
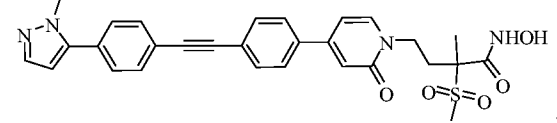
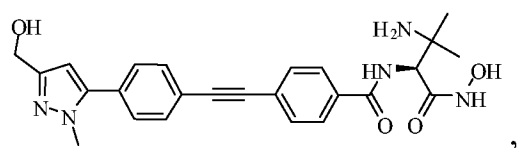
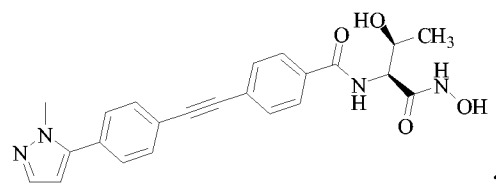
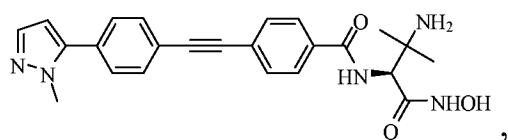
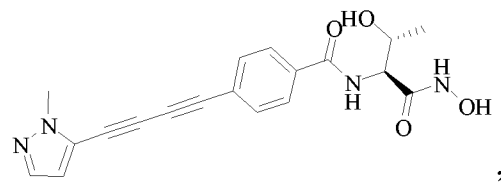
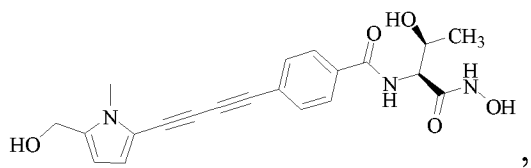
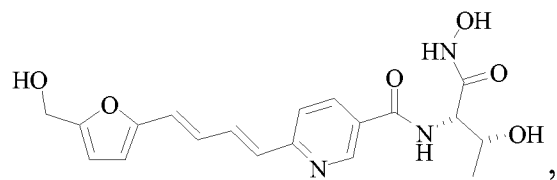
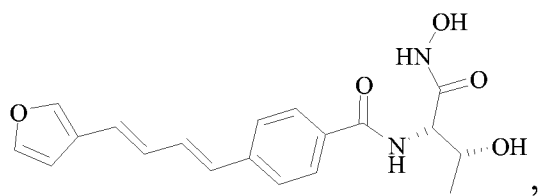


其中，各基团的定义如权利要求 4 所述，Z 表示任选被 R^1 取代的 C_{1-8} 烷基，==表示单键或双键。

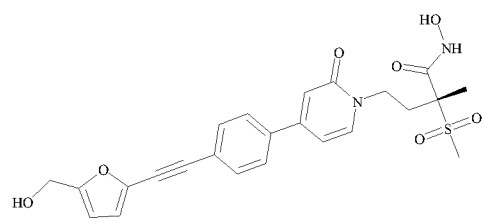
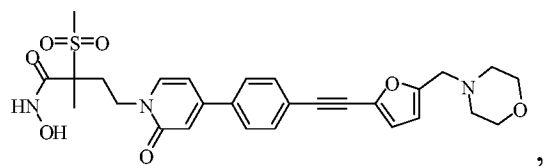
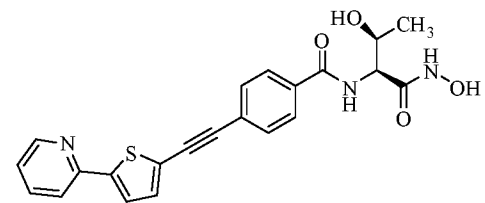
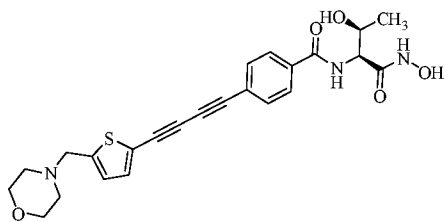
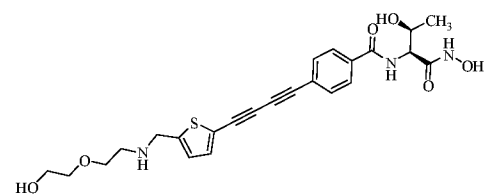
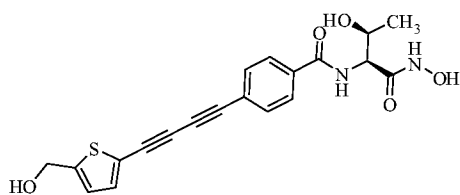
10 8. 如权利要求 1 或 4 所述的化合物、其药学上可接受的盐、酯、其前体药物、其溶剂化物、氘代物或其立体异构体，其为选自以下的化合物：

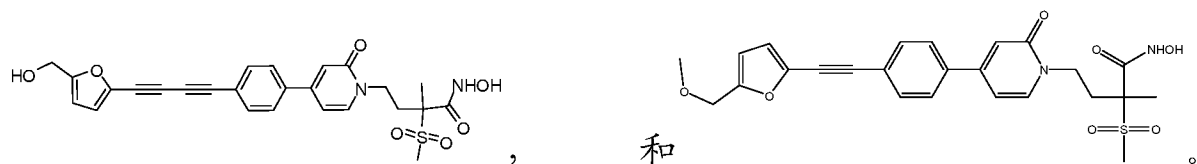






5





9. 药物组合物，其含有权利要求 1-8 任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、酯、其前体药物、其溶剂化物、氘代物或其立体异构体。

- 5 10. 如权利要求 1-8 所述的化合物、其药学上可接受的盐、酯、其前体药物、其溶剂化物、氘代物或其立体异构体、权利要求 9 所述的药物组合物用于治疗和/或预防感染性疾病的用途，优选的是所述感染性疾病是由革兰氏阴性菌引起的感染性疾病。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/074771

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 307/16(2006.01)i; C07D 307/54(2006.01)i; C07D 333/24(2006.01)i; C07D 405/10(2006.01)i; A61K 31/4412(2006.01)i; A61K 31/166(2006.01)i; A61P 31/04(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 307/-; C07D 333/-; C07D 405/-; A61K 31/-; A61P 31/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS, CNKI, VEN, REGISTRY, CAPLUS, MARPAT: 山东亨利, 咪喃, 异羟肟酸, LPXC, FURAN, FURYL, HYDROXAMIC ACID, structural search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 101765585 A (ACHAOGEN, INC.) 30 June 2010 (2010-06-30) entire document, particularly claims 1, 27-28 and 74, and compounds 88-14, 88-17 to 88-18, 88-21 to 88-23 and 95-18 to 95-21	1-6, 8-9
X	US 2012258948 A1 (BROWN, M.F. ET AL.) 11 October 2012 (2012-10-11) entire document, particularly claim 1, and embodiment 63.	7-9
X	CN 102267924 A (NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS INC. ET AL.) 07 December 2011 (2011-12-07) entire document, particularly claim 1	1-6, 8-9
X	WO 2012031298 A2 (UNIV DUKE ET AL.) 08 March 2012 (2012-03-08) entire document, particularly claims 1 and 53, and compounds 192-196, 222-226 and 232-236	1-6, 8-9
X	CN 103003233 A (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. ET AL.) 27 March 2013 (2013-03-27) entire document, particularly claim 1, and compounds 484, 499, 511, 529 and 595	1-6, 8-9
A	CN 105777464 A (SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) 20 July 2016 (2016-07-20) entire document	1-9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 April 2019

Date of mailing of the international search report

06 May 2019

Name and mailing address of the ISA/CN

**State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing
100088
China**

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/074771

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **10**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
 - [1] Claim 10 relates to a method for the treatment or prevention of diseases performed on a human body/ animal body, and therefore the subject matter of claim 10 falls within a subject matter which the International Searching Authority is not required to search under PCT Rule 39.1(iv).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/074771

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	101765585	A	30 June 2010	CN	101765585	B	15 March 2017
				CA	2691987	C	16 August 2016
				EP	2170814	A2	07 April 2010
				JP	5539864	B2	02 July 2014
				WO	2008154642	A2	18 December 2008
				TW	1574941	B	21 March 2017
				US	2017088549	A1	30 March 2017
				WO	2008154642	A3	09 July 2009
				CN	107021895	A	08 August 2017
				JP	2017081931	A	18 May 2017
				ES	2602615	T3	21 February 2017
				JP	2014177468	A	25 September 2014
				TW	201431833	A	16 August 2014
				US	2010190766	A1	29 July 2010
				TW	1426068	B	11 February 2014
				US	2015018331	A1	15 January 2015
				EP	2170814	B1	17 August 2016
				TW	1519508	B	01 February 2016
				TW	201716375	A	16 May 2017
				EP	2662353	A3	02 April 2014
				EP	2662353	A2	13 November 2013
				US	9617256	B2	11 April 2017
				TW	201605776	A	16 February 2016
				CA	2934114	A1	18 December 2008
				CA	2691987	A1	18 December 2008
				JP	2010530372	A	09 September 2010
				TW	200904805	A	01 February 2009
US	2012258948	A1	11 October 2012	US	2014128363	A1	08 May 2014
				CA	2899583	A1	23 June 2011
				ES	2525820	T3	30 December 2014
				US	8664401	B2	04 March 2014
				CA	2782453	C	24 November 2015
				EP	2512474	A1	24 October 2012
				SI	2512474	T1	31 December 2014
				US	2015182513	A1	02 July 2015
				JP	2013514345	A	25 April 2013
				US	8846933	B2	30 September 2014
				JP	5793766	B2	14 October 2015
				US	9180123	B2	10 November 2015
				PT	2512474	E	23 December 2014
				JP	2016006064	A	14 January 2016
				DK	2512474	T3	01 December 2014
				EP	2512474	B1	05 November 2014
				CA	2782453	A1	23 June 2011
				US	9018384	B2	28 April 2015
				SI	EP2512474	T1	31 December 2014
				US	2014343031	A1	20 November 2014
CN	102267924	A	07 December 2011	WO	2011073845	A1	23 June 2011
				US	2007244197	A1	18 October 2007
				IL	169475	A	30 April 2012

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/074771

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		CA 2851462 A1	29 July 2004
		US 2009163496 A1	25 June 2009
		EA 200501098 A1	24 February 2006
		AU 2004204760 A1	29 July 2004
		JP 5277213 B2	28 August 2013
		US 7989660 B2	02 August 2011
		US 8153843 B2	10 April 2012
		CA 2512582 C	08 July 2014
		CN 1777577 B	06 July 2011
		IL 213597 D0	31 July 2011
		EP 2295402 B1	12 August 2015
		SG 2012000667 A	30 March 2015
		CN 1777577 A	24 May 2006
		EP 1618087 B1	13 June 2012
		AU 2004204760 C1	19 August 2010
		KR 20110022732 A	07 March 2011
		JP 5086635 B2	28 November 2012
		US 2009247506 A1	01 October 2009
		MX PA05007394 A	12 September 2005
		WO 2004062601 A3	21 April 2005
		US 7358359 B2	15 April 2008
		JP 2006519772 A	31 August 2006
		US 2011172174 A1	14 July 2011
		JP 2010280684 A	16 December 2010
		ES 2552247 T3	26 November 2015
		AU 2009212909 A1	01 October 2009
		US 8101640 B2	24 January 2012
		WO 2004062601 A2	29 July 2004
		KR 101145252 B1	24 May 2012
		CA 2512582 A1	29 July 2004
		EP 2295402 A3	03 August 2011
		US 2010324025 A1	23 December 2010
		US 2004229955 A1	18 November 2004
		ES 2387803 T3	02 October 2012
		EP 2295402 A2	16 March 2011
		US 2008269221 A1	30 October 2008
		US 8084615 B2	27 December 2011
		IL 169475 D0	04 July 2007
		AU 2004204760 B2	04 June 2009
		EP 1618087 A2	25 January 2006
		KR 101076018 B1	21 October 2011
		AU 2009212909 B2	16 June 2011
		SG 159388 A1	30 March 2010
		HK 1155718 A1	09 December 2016
		KR 20050098865 A	12 October 2005
		EP 1618087 A4	31 January 2007
		EA 011808 B1	30 June 2009
WO 2012031298 A2	08 March 2012	US 2013231323 A1	05 September 2013
		US 2017349544 A1	07 December 2017
		WO 2012031298 A3	27 September 2012

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/074771

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	103003233	A	27 March 2013	US	9738604	B2	22 August 2017
				JP	WO2011132712	A1	18 July 2013
				US	2015225335	A1	13 August 2015
				HK	1180673	A1	18 November 2016
				KR	20130079328	A	10 July 2013
				EP	2562155	A4	10 September 2014
				TW	201204346	A	01 February 2012
				NZ	603198	A	25 October 2013
				CA	2796750	A1	27 October 2011
				CN	103003233	B	16 March 2016
				RU	2012149216	A	27 May 2014
				CA	2796750	C	19 September 2017
				SG	184958	A1	29 November 2012
				JP	5763621	B2	12 August 2015
				AU	2011243597	B2	08 May 2014
				US	9499477	B2	22 November 2016
				US	2013072677	A1	21 March 2013
				BR	112012026926	A2	12 July 2016
				WO	2011132712	A1	27 October 2011
				IL	222548	D0	31 December 2012
				KR	101826371	B1	06 February 2018
				TW	I543961	B	01 August 2016
				IL	222548	A	31 August 2017
				MX	2012012227	A	15 February 2013
				US	9073821	B2	07 July 2015
				TW	201609079	A	16 March 2016
				EP	2562155	A1	27 February 2013
CN	105777464	A	20 July 2016	None			

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2019/074771

A. 主题的分类

C07D 307/16(2006.01)i; C07D 307/54(2006.01)i; C07D 333/24(2006.01)i; C07D 405/10(2006.01)i; A61K 31/4412(2006.01)i; A61K 31/166(2006.01)i; A61P 31/04(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D 307/-; C07D 333/-; C07D 405/-; A61K 31/-; A61P 31/-

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNABS, CNKI, VEN, REGISTRY, CAPLUS, MARPAT; 山东亨利, 呋喃, 异羟肟酸, LPXC, FURAN, FURYL, HYDROXAMIC ACID, 结构式检索

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 101765585 A (尔察祯有限公司) 2010年 6月 30日 (2010 - 06 - 30) 全文, 尤其是权利要求1, 27-28, 74, 化合物88-14, 88-17~88-18、88-21~88-23、95-18~95-21	1-6, 8-9
X	US 2012258948 A1 (BROWN MATTHEW FRANK等) 2012年 10月 11日 (2012 - 10 - 11) 全文, 尤其是权利要求1, 实施例63.	7-9
X	CN 102267924 A (诺华疫苗和诊断公司 等) 2011年 12月 7日 (2011 - 12 - 07) 全文, 尤其是权利要求1	1-6, 8-9
X	WO 2012031298 A2 (UNIV DUKE等) 2012年 3月 8日 (2012 - 03 - 08) 全文, 尤其是权利要求1, 53, 化合物192~196、222-226、232~236	1-6, 8-9
X	CN 103003233 A (大正药业株式会社 等) 2013年 3月 27日 (2013 - 03 - 27) 全文, 尤其是权利要求1, 化合物484, 499, 511, 529, 595	1-6, 8-9
A	CN 105777464 A (中国科学院上海药物研究所) 2016年 7月 20日 (2016 - 07 - 20) 全文	1-9

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件 (如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2019年 4月 23日

国际检索报告邮寄日期

2019年 5月 6日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局 (ISA/CN)
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10) 62019451

受权官员

黄明辉

电话号码 (86-10) 62086310

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求： 10
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 权利要求10涉及对人体/动物体实施的疾病的治疗或预防方法，因此，权利要求10的主题属于不需要国际检索单位进行检索的主题（细则39.1(iv) PCT）
2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：
3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/074771

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	101765585	A	2010年 6月 30日	CN	101765585	B	2017年 3月 15日
				CA	2691987	C	2016年 8月 16日
				EP	2170814	A2	2010年 4月 7日
				JP	5539864	B2	2014年 7月 2日
				WO	2008154642	A2	2008年 12月 18日
				TW	I574941	B	2017年 3月 21日
				US	2017088549	A1	2017年 3月 30日
				WO	2008154642	A3	2009年 7月 9日
				CN	107021895	A	2017年 8月 8日
				JP	2017081931	A	2017年 5月 18日
				ES	2602615	T3	2017年 2月 21日
				JP	2014177468	A	2014年 9月 25日
				TW	201431833	A	2014年 8月 16日
				US	2010190766	A1	2010年 7月 29日
				TW	I426068	B	2014年 2月 11日
				US	2015018331	A1	2015年 1月 15日
				EP	2170814	B1	2016年 8月 17日
				TW	I519508	B	2016年 2月 1日
				TW	201716375	A	2017年 5月 16日
				EP	2662353	A3	2014年 4月 2日
				EP	2662353	A2	2013年 11月 13日
				US	9617256	B2	2017年 4月 11日
				TW	201605776	A	2016年 2月 16日
				CA	2934114	A1	2008年 12月 18日
				CA	2691987	A1	2008年 12月 18日
				JP	2010530372	A	2010年 9月 9日
				TW	200904805	A	2009年 2月 1日
US	2012258948	A1	2012年 10月 11日	US	2014128363	A1	2014年 5月 8日
				CA	2899583	A1	2011年 6月 23日
				ES	2525820	T3	2014年 12月 30日
				US	8664401	B2	2014年 3月 4日
				CA	2782453	C	2015年 11月 24日
				EP	2512474	A1	2012年 10月 24日
				SI	2512474	T1	2014年 12月 31日
				US	2015182513	A1	2015年 7月 2日
				JP	2013514345	A	2013年 4月 25日
				US	8846933	B2	2014年 9月 30日
				JP	5793766	B2	2015年 10月 14日
				US	9180123	B2	2015年 11月 10日
				PT	2512474	E	2014年 12月 23日
				JP	2016006064	A	2016年 1月 14日
				DK	2512474	T3	2014年 12月 1日
				EP	2512474	B1	2014年 11月 5日
				CA	2782453	A1	2011年 6月 23日
				US	9018384	B2	2015年 4月 28日
				SI	EP2512474	T1	2014年 12月 31日
				US	2014343031	A1	2014年 11月 20日
CN	102267924	A	2011年 12月 7日	WO	2011073845	A1	2011年 6月 23日
				US	2007244197	A1	2007年 10月 18日
				IL	169475	A	2012年 4月 30日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/074771

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		CA 2851462 A1	2004年 7月 29日
		US 2009163496 A1	2009年 6月 25日
		EA 200501098 A1	2006年 2月 24日
		AU 2004204760 A1	2004年 7月 29日
		JP 5277213 B2	2013年 8月 28日
		US 7989660 B2	2011年 8月 2日
		US 8153843 B2	2012年 4月 10日
		CA 2512582 C	2014年 7月 8日
		CN 1777577 B	2011年 7月 6日
		IL 213597 D0	2011年 7月 31日
		EP 2295402 B1	2015年 8月 12日
		SG 2012000667 A	2015年 3月 30日
		CN 1777577 A	2006年 5月 24日
		EP 1618087 B1	2012年 6月 13日
		AU 2004204760 C1	2010年 8月 19日
		KR 20110022732 A	2011年 3月 7日
		JP 5086635 B2	2012年 11月 28日
		US 2009247506 A1	2009年 10月 1日
		MX PA05007394 A	2005年 9月 12日
		WO 2004062601 A3	2005年 4月 21日
		US 7358359 B2	2008年 4月 15日
		JP 2006519772 A	2006年 8月 31日
		US 2011172174 A1	2011年 7月 14日
		JP 2010280684 A	2010年 12月 16日
		ES 2552247 T3	2015年 11月 26日
		AU 2009212909 A1	2009年 10月 1日
		US 8101640 B2	2012年 1月 24日
		WO 2004062601 A2	2004年 7月 29日
		KR 101145252 B1	2012年 5月 24日
		CA 2512582 A1	2004年 7月 29日
		EP 2295402 A3	2011年 8月 3日
		US 2010324025 A1	2010年 12月 23日
		US 2004229955 A1	2004年 11月 18日
		ES 2387803 T3	2012年 10月 2日
		EP 2295402 A2	2011年 3月 16日
		US 2008269221 A1	2008年 10月 30日
		US 8084615 B2	2011年 12月 27日
		IL 169475 D0	2007年 7月 4日
		AU 2004204760 B2	2009年 6月 4日
		EP 1618087 A2	2006年 1月 25日
		KR 101076018 B1	2011年 10月 21日
		AU 2009212909 B2	2011年 6月 16日
		SG 159388 A1	2010年 3月 30日
		HK 1155718 A1	2016年 12月 9日
		KR 20050098865 A	2005年 10月 12日
		EP 1618087 A4	2007年 1月 31日
		EA 011808 B1	2009年 6月 30日
WO 2012031298 A2	2012年 3月 8日	US 2013231323 A1	2013年 9月 5日
		US 2017349544 A1	2017年 12月 7日
		WO 2012031298 A3	2012年 9月 27日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/074771

检索报告引用的专利文件				公布日 (年/月/日)			同族专利	公布日 (年/月/日)		
							US 9738604 B2	2017年 8月 22日		
CN	103003233	A	2013年 3月 27日				JP W02011132712 A1	2013年 7月 18日		
							US 2015225335 A1	2015年 8月 13日		
							HK 1180673 A1	2016年 11月 18日		
							KR 20130079328 A	2013年 7月 10日		
							EP 2562155 A4	2014年 9月 10日		
							TW 201204346 A	2012年 2月 1日		
							NZ 603198 A	2013年 10月 25日		
							CA 2796750 A1	2011年 10月 27日		
							CN 103003233 B	2016年 3月 16日		
							RU 2012149216 A	2014年 5月 27日		
							CA 2796750 C	2017年 9月 19日		
							SG 184958 A1	2012年 11月 29日		
							JP 5763621 B2	2015年 8月 12日		
							AU 2011243597 B2	2014年 5月 8日		
							US 9499477 B2	2016年 11月 22日		
							US 2013072677 A1	2013年 3月 21日		
							BR 112012026926 A2	2016年 7月 12日		
							WO 2011132712 A1	2011年 10月 27日		
							IL 222548 D0	2012年 12月 31日		
							KR 101826371 B1	2018年 2月 6日		
							TW I543961 B	2016年 8月 1日		
							IL 222548 A	2017年 8月 31日		
							MX 2012012227 A	2013年 2月 15日		
							US 9073821 B2	2015年 7月 7日		
							TW 201609079 A	2016年 3月 16日		
							EP 2562155 A1	2013年 2月 27日		
CN	105777464	A	2016年 7月 20日				无			

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)