(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106458931 A
(43)申请公布日 2017.02.22

(21)申请号 201580024307.8

(22)申请日 2015.05.13

(30)优先权数据
14168718.6 2014.05.16 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2016.11.09

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2015/060653 2015.05.13

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2015/173329 EN 2015.11.19

(71)申请人 埃科特莱茵药品有限公司
地址 瑞士阿施维尔

(72)发明人 珍-克里斯多夫·高文
珍-菲利普·苏里韦特
盖丽·沙普 阿泽利·迷尔莉

(74)专利代理机构 上海胜康律师事务所 31263
代理人 樊英如 包孟如

(51)Int.Cl.
C07D 239/90(2006.01)
C07D 413/10(2006.01)
C07D 405/06(2006.01)
A61K 31/517(2006.01)
A61K 31/5377(2006.01)
A61P 31/04(2006.01)

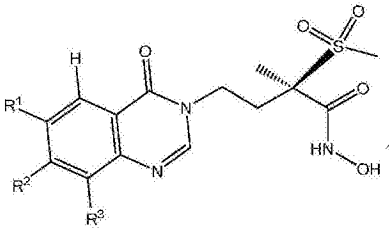
权利要求书7页 说明书80页

(54)发明名称

抗菌的喹唑啉-4(3H)-酮衍生物

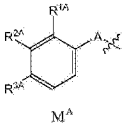
(57)摘要

本发明涉及式I的抗菌化合物



I

及其盐，其中R^1是H或卤素；R^2是基团M；R^3是H或卤素；M是M^A或M^B



M^A

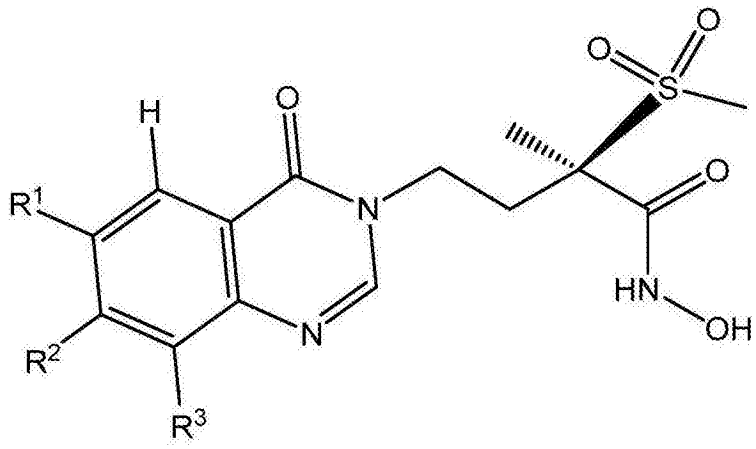


M^B

其中A是键或C≡C；R^{1A}是H或卤素；R^{2A}是H、烷氧基或卤素；R^{3A}是H、烷氧基、羟基烷氧基、羟基烷基、1,2-二羟基乙基、二烷基氨基、1-羟基甲基-环丙-1-基、1-((二甲基甘氨酰基)氧基)甲基-环丙-1-基、3-羟基氧杂环丁-3-基、吗啉-4-基烷基或吗啉-4-基烷氧基；且R^{1B}是如权利要求1中所定义的基团。

CN 106458931 A

1.一种式I化合物，



I

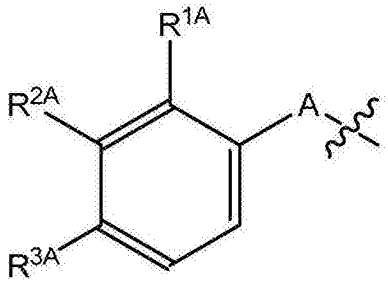
其中

R^1是H或卤素；

R^2是基团M；

R^3是H或卤素；

M是以下所代表的基团M^A及M^B中的一者



M^A



M^B

其中A代表键或C≡C；

R^{1A}是H或卤素；

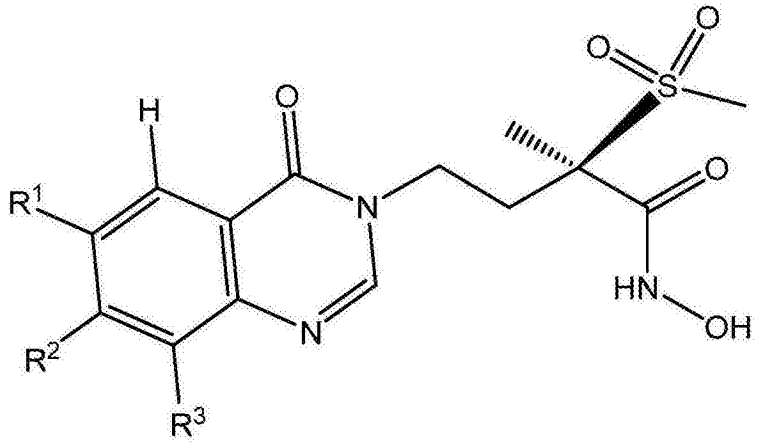
R^{2A}是H、(C_1-C_3)烷氧基或卤素；

R^{3A}是H、(C_1-C_3)烷氧基、羟基(C_2-C_4)烷氧基、羟基(C_1-C_4)烷基、1,2-二羟基乙基、二(C_1-C_3)烷基氨基、1-羟基甲基-环丙-1-基、1-((二甲基甘氨酰基)氧基)甲基-环丙-1-基、3-羟基氧杂环丁-3-基、吗啉-4-基-(C_1-C_2)烷基或吗啉-4-基(C_2-C_3)烷氧基；且

R^{1B}是羟基(C_1-C_3)烷基、氨基(C_1-C_3)烷基、[二(C_1-C_3)烷基氨基]-(C_1-C_3)烷基、1,2-二羟基丙-3-基、1-氨基-环丙-1-基、1-羟基甲基-环丙-1-基、1-((磷酰氧基)甲基)环丙-1-基、反式-2-羟基甲基-环丙-1-基,反式-2-氨基甲基-环丙-1-基、1-氟-2-羟基甲基-环丙-1-基、反式-2-羟基甲基-1-甲基-环丙-1-基、2-氟-2-羟基甲基-环丙-1-基、反式-2-羟基甲基-2-甲基-环丙-1-基、1-(1,2-二羟基乙基)-环丙-1-基、反式-2-(1,2-二羟基乙基)-环丙-1-基、1-(羟基甲基)环丁-1-基、3-羟基氧杂环丁-3-基、3-(羟基(C_1-C_3)烷基)氧杂环丁-3-基、3-羟基硫杂环丁烷-3-基、反式-(顺式-3,4-二羟基)-环戊-1-基、3-(2-氨基乙酰胺基)环戊基、3-羟基甲基二环[1,1,1]戊-1-基或3-羟基氧杂环丁-3-基甲基；

或此化合物的盐。

2.如权利要求1所述的式I化合物，其是式I_{CE}化合物



I_{CE}

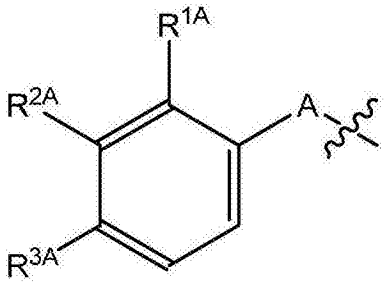
其中

R^1是H或卤素；

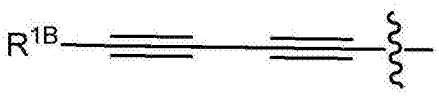
R^2是基团M；

R^3是H或卤素；

M是以下所代表的基团M^A及M^B中的一者



M^A



M^B

其中A代表键或C≡C；

R^{1A}是H或卤素；

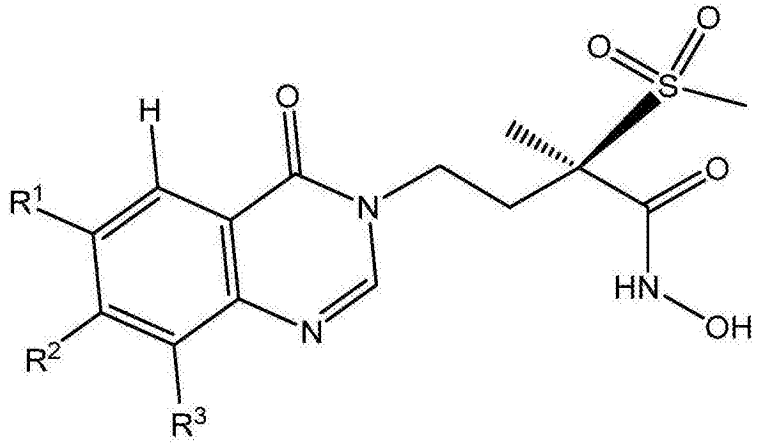
R^{2A}是H、(C_1-C_3)烷氧基或卤素；

R^{3A}是H、(C_1-C_3)烷氧基、羟基(C_2-C_4)烷氧基、羟基(C_1-C_4)烷基、1,2-二羟基乙基、二(C_1-C_3)烷基氨基、1-羟基甲基-环丙-1-基、1-((二甲基甘氨酰基)氧基)甲基-环丙-1-基、3-羟基氧杂环丁-3-基、吗啉-4-基-(C_1-C_2)烷基或吗啉-4-基(C_2-C_3)烷氧基；且

R^{1B}是羟基(C_1-C_3)烷基、氨基(C_1-C_3)烷基、二甲基氨基-(C_1-C_3)烷基、1,2-二羟基丙-3-基、1-氨基-环丙-1-基、1-羟基甲基-环丙-1-基、1-((磷酰氧基)甲基)环丙-1-基、反式-2-羟基甲基-环丙-1-基、反式-2-氨基甲基-环丙-1-基、1-氟-2-羟基甲基-环丙-1-基、反式-2-羟基甲基-1-甲基-环丙-1-基、2-氟-2-羟基甲基-环丙-1-基、反式-2-羟基甲基-2-甲基-环丙-1-基、1-(1,2-二羟基乙基)-环丙-1-基、反式-2-(1,2-二羟基乙基)-环丙-1-基、1-(羟基甲基)环丁-1-基、3-羟基氧杂环丁-3-基、反式-(顺式-3,4-二羟基)-环戊-1-基、3-(2-氨基乙酰胺基)环戊基、3-羟基甲基二环[1,1,1]戊-1-基或3-羟基氧杂环丁-3-基甲基；

或此化合物的盐。

3.如权利要求1所述的式I化合物，其是式I_P化合物



I_P

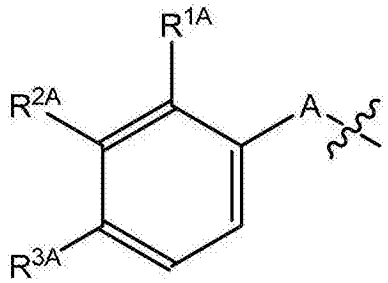
其中

R^1是H或卤素；

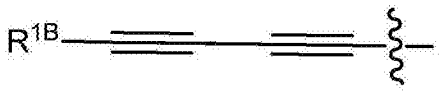
R^2是基团M；

R^3是H或卤素；

M是以下所代表的基团M^A及M^B中的一者



M^A



M^B

其中A代表键或C≡C；

R^{1A}是H或卤素；

R^{2A}是H、(C_1-C_3)烷氧基或卤素；

R^{3A}是H、(C_1-C_3)烷氧基、羟基(C_2-C_4)烷氧基、羟基(C_1-C_4)烷基、1,2-二羟基乙基、二(C_1-C_3)烷基氨基、1-羟基甲基-环丙-1-基、1-((二甲基甘氨酰基)氧基)甲基-环丙-1-基、3-羟基氧杂环丁-3-基、吗啉-4-基-(C_1-C_2)烷基或吗啉-4-基(C_2-C_3)烷氧基；且

R^{1B}是羟基(C_1-C_3)烷基、氨基(C_1-C_3)烷基、1,2-二羟基丙-3-基、1-氨基-环丙-1-基、1-羟基甲基-环丙-1-基、反式-2-羟基甲基-环丙-1-基、反式-2-氨基甲基-环丙-1-基、反式-2-羟基甲基-1-甲基-环丙-1-基、反式-2-羟基甲基-2-甲基-环丙-1-基、1-(1,2-二羟基乙基)-环丙-1-基、反式-2-(1,2-二羟基乙基)-环丙-1-基、3-羟基氧杂环丁-3-基、3-(羟基(C_1-C_3)烷基)氧杂环丁-3-基、3-羟基硫杂环丁烷-3-基、反式-(顺式-3,4-二羟基)-环戊-1-基、3-(2-氨基乙酰胺基)环戊基或3-羟基甲基二环[1,1,1]戊-1-基；

或此化合物的盐。

4.如权利要求1至3中任一项所述的式I化合物，其中R^1是H或氟，R^3是H或氟，R^{1A}若存在则是H或氟，且R^{2A}若存在则是H；

或此化合物的盐。

5.如权利要求1至4中任一项所述的式I化合物，其中R^1是基团M^A；

或此化合物的盐。

6.如权利要求5所述的式I化合物，其中A代表键；

或此化合物的盐。

7.如权利要求5所述的式I化合物，其中A代表C≡C；

或此化合物的盐。

8.如权利要求7所述的式I化合物，其中R^{1A}是H或氟，R^{2A}是H，且R^{3A}是羟基甲基、1,2-二羟基乙基或3-羟基氧杂环丁-3-基；

或此化合物的盐。

9.如权利要求1至4中任一项所述的式I化合物，其中R^2是基团M^B；

或此化合物的盐。

10.如权利要求1或2所述的式I化合物，其中R^2是基团M^B，且R^{1B}是1-氨基-环丙-1-基、反式-2-羟基甲基-环丙-1-基、1-氟-2-羟基甲基-环丙-1-基、反式-2-羟基甲基-1-甲基-环丙-1-基、2-氟-2-羟基甲基-环丙-1-基、反式-2-羟基甲基-2-甲基-环丙-1-基、反式-2-(1,2-二羟基乙基)-环丙-1-基、反式-(顺式-3,4-二羟基)-环戊-1-基或3-羟基甲基二环[1,1,1]戊-1-基；

或此化合物的盐。

11.如权利要求1所述的式I化合物，其是选自以下：

-(R)-4-(7-(2-氟-4-甲氧基苯基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺；

-(R)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-4-(4-氧代基-7-苯基喹唑啉-3(4H)-基)丁酰胺；

-(R)-N-羟基-4-(7-(((1S,2S)-2-(羟基甲基)环丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺；

-(R)-N-羟基-4-(7-((3-羟基氧杂环丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺；

-(R)-N-羟基-4-(7-(((1R,2R)-2-(羟基甲基)环丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺；

-(R)-N-羟基-4-(7-((1-(羟基甲基)环丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺；

-(R)-4-(7-(5-氨基-5-甲基己-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺；

-(R)-N-羟基-4-(7-((4-(2-羟基乙基)苯基)乙炔基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺；

-(R)-4-(6-氟-7-(((1S,2S)-2-(羟基甲基)环丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺；

-(R)-4-(7-((R)-5,6-二羟基己-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺;

-(R)-4-(6-氟-7-(((1R,2R)-2-(羟基甲基)环丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺;

-(R)-4-(6-氟-7-((1-(羟基甲基)环丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺;

-(R)-N-羟基-4-(7-((3-(羟基甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺;

-(R)-N-羟基-4-(7-((4-(2-羟基乙氧基)苯基)乙炔基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺;

-(R)-4-(7-(((1s,3R,4S)-3,4-二羟基环戊基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺;

-(R)-N-羟基-4-(7-((4-(1-(羟基甲基)环丙基)苯基)乙炔基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺;

-(R)-N-羟基-4-(7-(((1S,2R)-2-(羟基甲基)-2-甲基环丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺;

-(R)-4-(7-((4-((R)-1,2-二羟基乙基)苯基)乙炔基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺;

-(2R)-4-(7-((1-(1,2-二羟基乙基)环丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺;

-(R)-N-羟基-4-(7-(((1R,2R)-2-(羟基甲基)-1-甲基环丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺;

-(R)-4-(8-氟-7-(((1R,2R)-2-(羟基甲基)环丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺;

-二甲基甘氨酸(R)-(1-(4-((3-(4-(羟基氨基)-3-甲基-3-(甲基磺酰基)-4-氧代基丁基)-4-氧代基-3,4-二氢喹唑啉-7-基)乙炔基)苯基)环丙基)甲酯;

-(R)-4-(8-氟-7-(((1S,2S)-2-(羟基甲基)环丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺;

-(R)-N-羟基-4-(7-(((1R,2S)-2-(羟基甲基)-2-甲基环丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺;

-(R)-4-(7-((1-氨基环丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺;

-(R)-4-(7-(((1R,2R)-2-((S)-1,2-二羟基乙基)环丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺;

-(R)-4-(7-((3-(2-氨基乙酰胺基)环戊基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-氟-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺;

-(R)-4-(7-(((1R,2R)-2-(氨基甲基)环丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-氟-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺;

-(R)-4-(6-氟-7-(5-羟基-5-甲基己-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-

N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺；

-(R)-4-(7-(2-氟-4-(3-吗啉基丙氧基)苯基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺；

-(R)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-4-(7-(4-(3-吗啉基丙氧基)苯基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)丁酰胺；

-(R)-4-(7-(2-氟-4-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺；

-(R)-4-(7-(2-氟-3-甲氧基苯基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺；

-(R)-4-(7-(3-氟-4-甲氧基苯基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺；

-(R)-4-(7-(4-(二甲基氨基)苯基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺；

-(R)-N-羟基-4-(7-(4-(羟基甲基)苯基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺；

-(R)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-4-(7-(4-(吗啉基甲基)苯基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)丁酰胺；

-(R)-4-(6-氟-4-氧代基-7-苯基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-甲基磺酰基)丁酰胺；

-(R)-N-羟基-4-(7-((4-(羟基甲基)苯基)乙炔基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺；

-(R)-N-羟基-4-(7-((4-(3-羟基氧杂环丁-3-基)苯基)乙炔基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺；

-(R)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-4-(7-((4-(吗啉基甲基)苯基)乙炔基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)丁酰胺；

-(R)-4-(7-(((1R*,2R*)-1-氟-2-(羟基甲基)环丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺；

-(R)-4-(7-(((1R*,2R*)-1-氟-2-(羟基甲基)环丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺；

-二氢磷酸(R)-(1-((3-(4-(羟基氨基)-3-甲基-3-(甲基磺酰基)-4-氧代基丁基)-4-氧代基-3,4-二氢喹唑啉-7-基)丁-1,3-二炔-1-基)环丙基)甲酯；

-(R)-4-(7-(5-(二甲基氨基)戊-1,3-二炔-1-基)-6-氟-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺；

-(R)-4-(7-(((1R*,2R*)-2-氟-2-(羟基甲基)环丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺；

-(R)-4-(6-氟-7-((1-(羟基甲基)环丁基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺；及

-(R)-4-(6-氟-7-(5-(3-羟基氧杂环丁-3-基)戊-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺；

或此化合物的盐。

12.如权利要求1至11中任一项所述的式I化合物或其医药上可接受的盐，其用作医药。

13.一种医药组合物，其含有作为活性成分的如权利要求1至11中任一项所述的式I化合物或其医药上可接受的盐，及至少一种治疗惰性赋形剂。

14.如权利要求1至11中任一项所述的式I化合物或其医药上可接受的盐，其用于预防或治疗细菌感染。

15.如权利要求14所述的化合物或医药上可接受的盐，其用于预防或治疗革兰氏阴性细菌感染。

抗菌的喹唑啉-4(3H)-酮衍生物

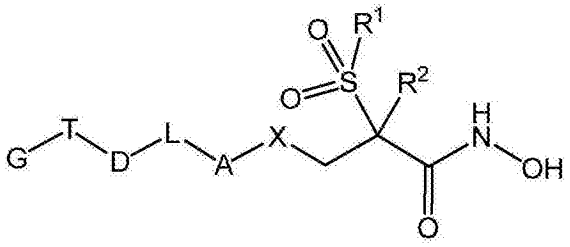
[0001] 本发明是关于抗菌的喹唑啉-4(3H)-酮衍生物、含有它的医药组合物及该等化合物在制造用于治疗细菌感染的医药中的用途。该等化合物是有效抵抗各种人类及兽类病原体、尤其革兰氏阴性(Gram-negative)需氧及厌氧细菌的有用抗微生物药剂。本发明化合物可视情况与一或多种有效抵抗细菌感染的治疗剂组合依序或同时使用。

[0002] 抗生素的广泛使用已对微生物施加选择性进化压力,从而产生基于遗传的抗性机制。现代医学及社会经济行为因产生病原体微生物在(例如)人工关节中缓慢生长的情形及因支持(例如)免疫受损患者中的长期宿主贮存而加剧抗性出现的问题。

[0003] 在医院环境中,愈来愈多数量的金黄色葡萄球菌(Staphylococcus aureus)、肺炎链球菌(Streptococcus pneumoniae)、肠球菌(Enterococcus spp.)、肠杆菌科(Enterobacteriaceae)(例如克雷伯氏肺炎杆菌(Klebsiella pneumonia))、鲍氏不动杆菌(Acinetobacter baumanii)及绿脓杆菌(Pseudomonas aeruginosa)的菌株(主要感染源)正变得对多种药物具有抗性且因此难以(若并非不可能)治疗。革兰氏阴性有机体尤其如此,其中该情形正变得令人担忧,此乃因几十年来一直未批准新颖药剂且似乎缺少研发的管道。

[0004] 因此,医学业内急需针对革兰氏阴性抗性细菌、尤其第三代抗头孢菌素(cephalosporin)及碳青霉烯(carbapenem)的克雷伯氏肺炎杆菌及多药物抗性绿脓杆菌及鲍氏不动杆菌的新颖抗菌化合物。解决对已确立类别的抗生素的交叉抗性问题的一种方式是抑制新的主要靶标。就此而言,LpxC(其是脂多糖(革兰氏阴性细菌外膜的主要组分)的生物合成中的酶)已得到一些关注,且最近已公开关于LpxC抑制剂的若干专利申请案。

[0005] 例如,WO 2011/045703阐述式(A1)抗菌化合物

[0006] 

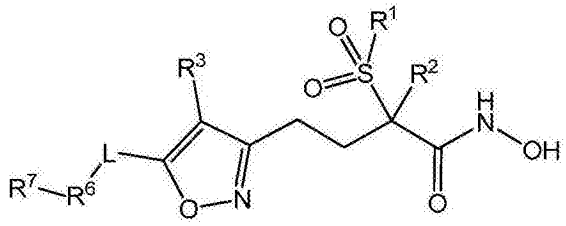
(A1)

[0007] 其中R^1是(C_1-C_3)烷基;R^2是H或(C_1-C_3)烷基;X是CH_2、O、NH、S或SO_2;A是视情况经取代的苯基或6元杂芳基;L不存在或是S、SH、OH、$-(CH_2)_p-O-(CH_2)_n-$、$-(CH_2)_p-O-(CH_2)_z-O-(CH_2)_n-$、$-S-(CH_2)_z-$或$-(CH_2)_z-S-$;D不存在或是含有视情况悬垂$(C_1-C_3)$烷基链的碳环或杂环组分的视情况经取代的基团;T不存在或是$-(CH_2)_z-$、$-(CH_2)_z-O-$或$-O-(CH_2)_p-C(O)-(CH_2)_n-$;G不存在或是视情况经取代的碳环或杂环基;且n及p是各自在0至3范围内的整数且z是在1至3范围内的整数。

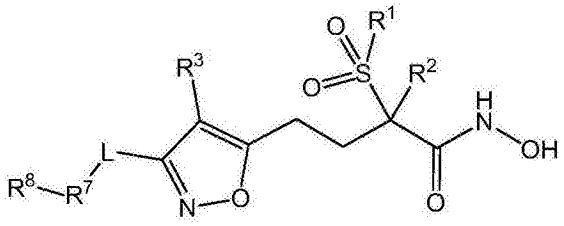
[0008] WO 2011/073845及WO 2012/120397阐述具有类似于式(A1)的结构式的抗菌化合物,其中然而对应于式(A1)的基团A的基团分别代表吡啶-2-酮或氟吡啶-2-酮残基。

[0009] WO 2012/137094阐述式(A2)及(A3)的抗菌化合物

[0010]



[0011] (A2)

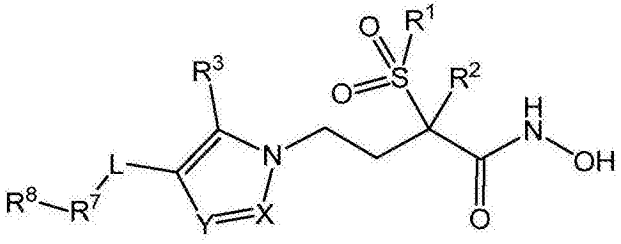


(A3)

[0012] 其中R^1是(C_1-C_3)烷基；R^2是H或(C_1-C_3)烷基；R^3是H、(C_1-C_3)烷氧基、(C_1-C_3)烷基、氰基、(C_1-C_3)卤烷氧基、(C_1-C_3)卤烷基、卤素或羟基；L是键、$-(CH_2)_n-$、$-(CH_2)_nO(CH_2)_p-$、$-(CH_2)_nNR^4(CH_2)_p-$、$-(CH_2)_nSO_2NR^4(CH_2)_p-$、$-(CH_2)_nCONR^4(CH_2)_p-$或$-(CH_2)_nNR^4CO(CH_2)_p-$；$R^4$及$R^5$独立地是H、$(C_1-C_6)$烷基、$(C_1-C_6)$烷基羰基、$(C_3-C_8)$环烷基、$(C_3-C_8)$环烷基$(C_1-C_6)$烷基或甲酰基；n是0、1、2、3或4；p是0、1、2、3或4；R^6是(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基羰基、(C_1-C_6)烷基$-NR^4-(C_1-C_6)$烷基、(C_1-C_6)烷硫基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基硫代羰基、(C_6-C_{12})芳基、(C_6-C_{12})芳基氧基、(C_6-C_{12})芳硫基、(C_6-C_{12})芳基$-NR^4-$、(C_3-C_8)环烷基、(C_3-C_8)环烷基氧基、(C_3-C_8)环烷基硫基、(C_5-C_8)环烷基$-NR^4-$、(C_5-C_{12})杂芳基、(C_5-C_{12})杂芳基氧基、(C_5-C_{12})杂芳基硫基、(C_5-C_{12})杂芳基$-NR^4-$、(C_3-C_{13})杂环基、(C_3-C_{13})杂环基氧基、(C_3-C_{13})杂环基硫基、(C_3-C_{13})杂环$-NR^4-$、羟基(C_1-C_{10})烷基、巯基(C_1-C_6)烷基、(NR^4R^5)烷基，或(NR^4R^5)羰基；且R^7不存在或是(C_6-C_{12})芳基、(C_6-C_{12})芳基(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_8)环烷基、(C_3-C_8)环烷基(C_1-C_6)烷基、(C_5-C_{12})杂芳基、(C_5-C_{12})杂芳基(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_{13})杂环基或(C_3-C_{13})杂环基(C_1-C_6)烷基。

[0013] WO 2012/137099阐述式(A4)的抗菌化合物

[0014]

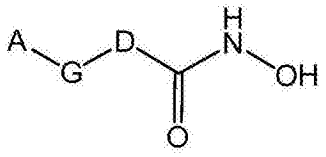


(A4)

[0015] 其中R^1是(C_1-C_3)烷基；R^2是H或(C_1-C_3)烷基；R^3是H或(C_1-C_3)烷基；X是N或CR^4；Y是N或CR^4；R^4是H或(C_1-C_3)烷基；L是键、(C_2-C_6)亚烯基、(C_1-C_6)亚烷基、(C_2-C_6)亚炔基、$-(CH_2)_nO(CH_2)_p-$、$-(CH_2)_nS(CH_2)_p-$、$-(CH_2)_nNR^5(CH_2)_p-$、$-(CH_2)_nSO_2NR^5(CH_2)_p-$、$-(CH_2)_nNR^5SO_2(CH_2)_p-$、$-(CH_2)_nCONR^5(CH_2)_p-$或$-(CH_2)_nNR^5CO(CH_2)_p-$；$R^5$及$R^6$独立地是H、$(C_1-C_6)$烷基、$(C_1-C_6)$烷基羰基、$(C_3-C_8)$环烷基、$(C_3-C_8)$环烷基$(C_1-C_6)$烷基或甲酰基；n是0、1、2、3或4；p是0、1、2、3或4；R^7是(C_2-C_6)烯基、(C_1-C_6)烷氧基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基羰基、(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基羰基、(C_1-C_6)烷基$-NR^5-(C_1-C_6)$烷基、(C_1-C_6)烷硫基、(C_1-C_6)烷硫基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷基硫代羰基、(C_2-C_6)炔基、(C_6-C_{12})芳基、(C_6-C_{12})芳基氧基、(C_6-C_{12})芳硫基、(C_6-C_{12})芳基$-NR^5-$、氰基、氰基(C_1-C_6)烷基、(C_5-C_8)环烯基、(C_3-C_8)环烷基、(C_3-C_8)环烷基氧基、(C_3-C_8)环烷基硫基、(C_5-C_8)环烷基$-NR^5-(C_5-C_{12})$杂芳基、(C_5-C_{12})杂芳基氧基、(C_5-C_{12})杂芳基硫基、(C_5-C_{12})杂芳基$-NR^5-$、(C_3-C_{13})杂环基、(C_3-C_{13})杂环基氧基、(C_3-C_{13})杂环

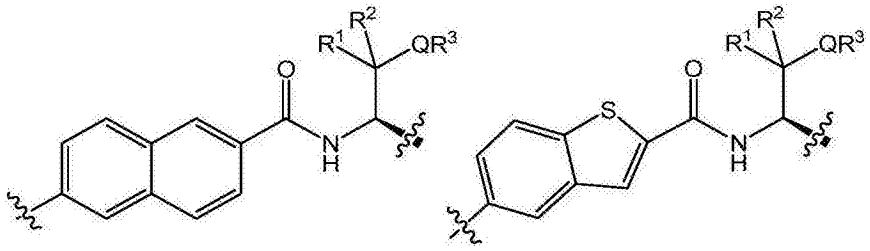
基硫基、(C_3-C_{13})杂环基-NR^5-、羟基(C_1-C_{10})烷基、巯基(C_1-C_6)烷基、(NR^5R^6)烷基或(NR^5R^6)羰基;且R^8不存在或是(C_6-C_{12})芳基、(C_6-C_{12})芳基(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_8)环烷基、(C_3-C_8)环烷基(C_1-C_6)烷基、(C_5-C_{12})杂芳基、(C_5-C_{12})杂芳基(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_{13})杂环基或(C_3-C_{13})杂环基(C_1-C_6)烷基。

[0016] WO 2013/170165尤其阐述式(A5)抗菌化合物

[0017] 

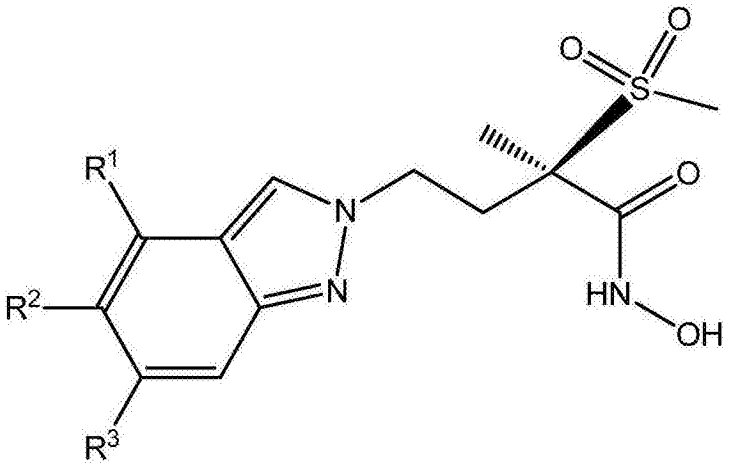
(A5)

[0018] 其中A是经取代的烷基,其中至少一个取代基是羟基,或A是经取代的环烷基,其中至少一个取代基是羟基或羟基烷基;G是包含至少一个碳-碳双键或三键及/或苯基环的基团;D代表选自以下的基团:

[0019] 

[0020] Q是O或NR,其中R是H或未经取代的(C_1-C_3)烷基;R^1及R^2独立地选自由以下组成的群:H及经取代或未经取代的(C_1-C_3)烷基,或R^1及R^2连同其所附接的碳原子一起形成未经取代的(C_3-C_4)环烷基或未经取代的4至6元杂环基;且R^3是选自由以下组成的群:氢、经取代或未经取代的(C_1-C_3)烷基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的环烷基烷基、经取代或未经取代的芳基、经取代或未经取代的芳基烷基、经取代或未经取代的杂环基、经取代或未经取代的杂环基烷基、经取代或未经取代的杂芳基及经取代或未经取代的杂芳基烷基。

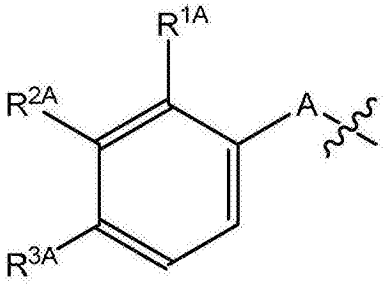
[0021] 在WO 2015/036964中,已报导通式(A6)的抗菌2H-吲唑衍生物

[0022] 

(A6)

[0023] 其中

[0024] R^1是H或卤素；R^2是(C_3-C_4)炔基氧基或基团M；R^3是H或卤素；M是以下所代表的基团M^A及M^B中的一者

[0025] 

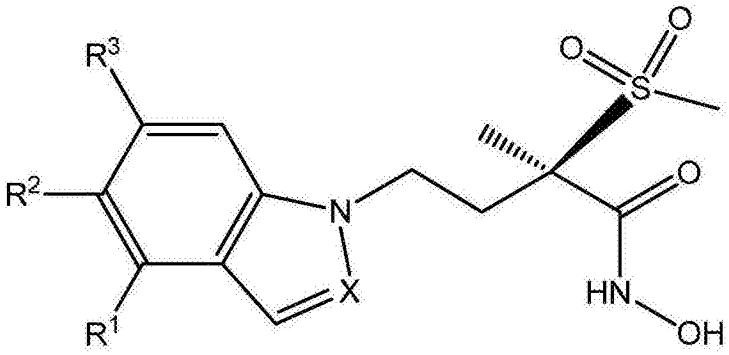
M^A



M^B

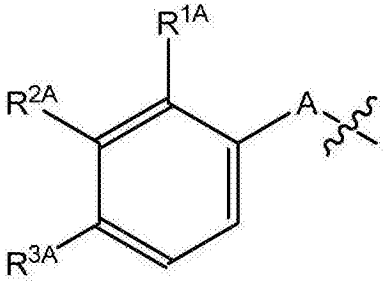
[0026] 其中A是键、CH_2CH_2、CH＝CH或C≡C；R^{1A}是H或卤素；R^{2A}是H、烷氧基或卤素；R^{3A}是H、烷氧基、羟基烷氧基、硫烷氧基、三氟甲氧基、氨基、二烷基氨基、羟基烷基、1-羟基甲基-环丙-1-基、反式-2-羟基甲基-环丙-1-基、1,2-二羟基乙基、3-羟基氧杂环丁-3-基、3-(羟基烷基)氧杂环丁-3-基、3-氨基氧杂环丁-3-基、3-(二烷基氨基)氧杂环丁-3-基、3-羟基硫杂环丁烷-3-基、吗啉-4-基烷氧基、吗啉-4-基烷基、噁唑-2-基或[1,2,3]三唑-2-基；且R^{1B}是3-羟基氧杂环丁-3-基、3-羟基硫杂环丁烷-3-基、羟基烷基、氨基烷基、反式-2-羟基甲基-环丙-1-基或4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基。

[0027] 在另一先前未公开的专利申请案中，已报导通式(A7)的抗菌1H-吲唑衍生物

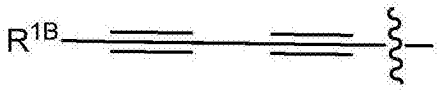
[0028] 

(A7)

[0029] 其中X是N或CH；R^1是H或卤素；R^2是(C_3-C_4)炔基氧基或基团M；R^3是H或卤素；M是以下所代表的基团M^A及M^B中的一者

[0030] 

M^A

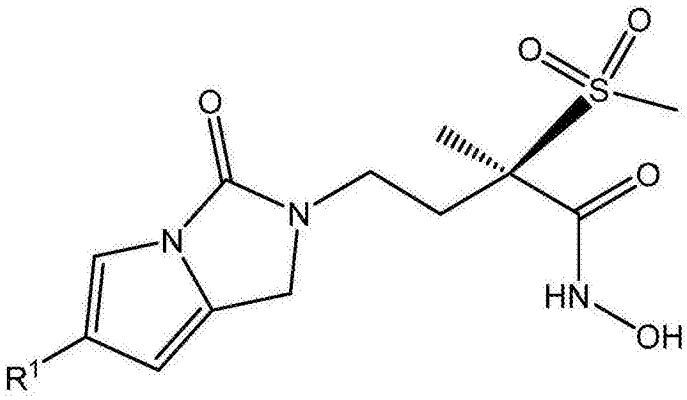


M^B

[0031] 其中A是键、CH_2CH_2、CH＝CH或C≡C；R^{1A}是H或卤素；R^{2A}是H、(C_1-C_3)烷氧基或卤素；R^{3A}是H、(C_1-C_3)烷氧基、羟基(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_3)硫烷氧基、三氟甲氧基、氨基、羟基(C_1-

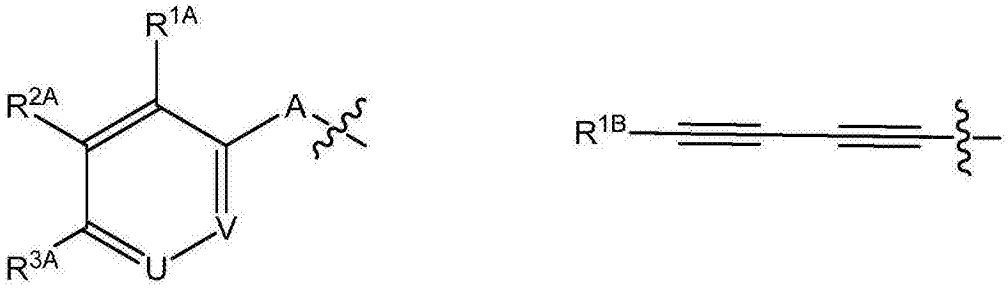
C_4)烷基、2-羟基乙酰氨基、1-羟基甲基-环丙-1-基、反式-2-羟基甲基-环丙-1-基、1,2-二羟基乙基、3-羟基氧杂环丁-3-基、3-(羟基(C_1-C_3)烷基)氧杂环丁-3-基、3-氨基氧杂环丁-3-基、3-羟基硫杂环丁烷-3-基、吗啉-4-基(C_2-C_3)烷氧基、吗啉-4-基-(C_1-C_2)烷基、噁唑-2-基或[1,2,3]三唑-2-基;且R^{1B}是3-羟基氧杂环丁-3-基、3-羟基硫杂环丁烷-3-基、羟基(C_1-C_3)烷基、氨基(C_1-C_3)烷基、1-羟基甲基-环丙-1-基或反式-2-羟基甲基-环丙-1-基。

[0032] 在另一先前未公开的专利申请案中,已报导通式(A8)的抗菌1,2-二氢-3H-吡咯并[1,2-c]咪唑-3-酮衍生物

[0033] 

(A8)

[0034] 其中R^1是基团M;M是以下所代表的基团M^A及M^B中的一者

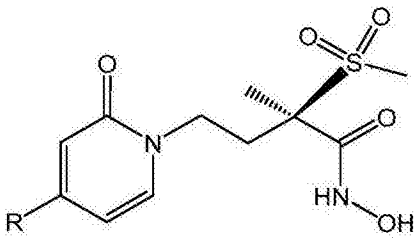
[0035] 

M^A M^B

[0036] 其中A是键、CH=CH或C≡C;U是N或CH;V是N或CH;R^{1A}是H或卤素;R^{2A}是H、(C_1-C_3)烷氧基或卤素;R^{3A}是H、(C_1-C_3)烷氧基、羟基(C_2-C_4)烷氧基、(C_1-C_3)烷氧基(C_1-C_3)烷氧基、(C_1-C_3)硫烷氧基、三氟甲氧基、氨基、羟基(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_3)烷氧基(C_1-C_4)烷基、3-羟基-3-甲基丁-1-炔-1-基、2-羟基乙酰胺基、(氨甲酰基氧基)甲基、1-羟基甲基-环丙-1-基、1-氨基甲基-环丙-1-基、1-(氨甲酰基氧基)甲基-环丙-1-基、1-(吗啉-4-基)甲基环丙-1-基、反式-2-羟基甲基-环丙-1-基、1,2-二羟基乙基、3-羟基氧杂环丁-3-基、3-(羟基(C_1-C_3)烷基)氧杂环丁-3-基、3-氨基氧杂环丁-3-基、3-羟基硫杂环丁烷-3-基、吗啉-4-基(C_2-C_3)烷氧基、[4-N-(C_1-C_3)烷基六氢吡嗪-1-基](C_1-C_3)烷基、吗啉-4-基-(C_1-C_2)烷基、[1,2,3]三唑-2-基或3-[羟基(C_2-C_3)烷基]-2-氧代基-咪唑啶-1-基;且R^{1B}是3-羟基氧杂环丁-3-基、3-羟基硫杂环丁烷-3-基、3-(羟基(C_1-C_3)烷基)氧杂环丁-3-基、羟基(C_1-C_3)烷基、1,2-二羟基乙基、氨基(C_1-C_3)烷基、1-羟基甲基-环丙-1-基、反式-2-羟基甲基-环丙-1-基、反式-(顺式-3,4-二羟基)-环戊-1-基或3-羟基甲基二环[1,1,1]戊-1-基。

[0037] 在WO 2011/073845、WO 2012/120397或WO 2013/170165中,揭示其他LpxC抑制剂,

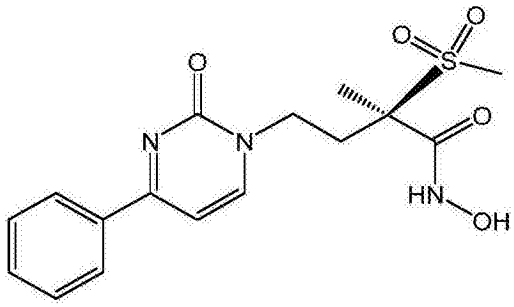
尤其通式(A9)化合物

[0038] 

(A9)

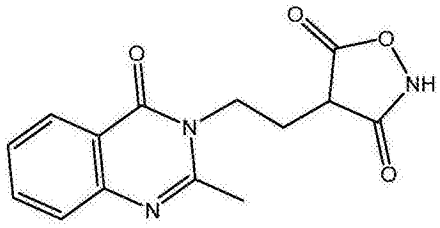
[0039] 其中R可尤其为苯基乙炔基或苯乙烯基。

[0040] 另外,在Montgomery等人,J.Med.Chem.(2012),55(4),1662-1670中,还揭示其他LpxC抑制剂,尤其式(A10)化合物

[0041] 

(A10)

[0042] 式(A11)抗菌化合物

[0043] 

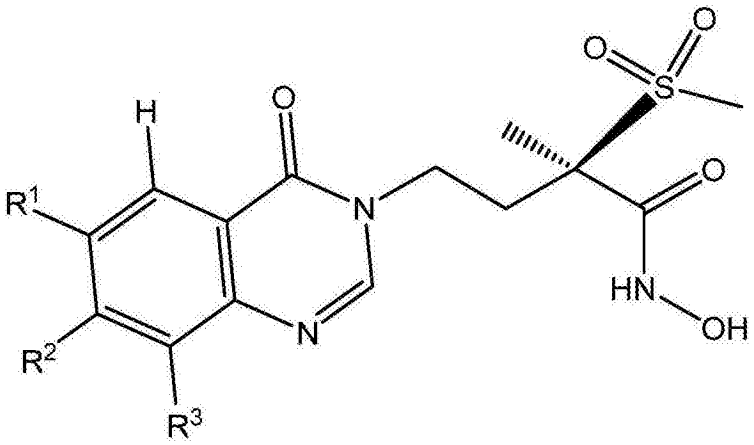
(A11)

[0044] 此外已阐述于El-Zohry及Abd-Alla,J.Chem.Tech.Biotechnol.(1992),55,209-215中。

[0045] 本发明提供新颖抗菌喹唑啉-4(3H)-酮衍生物,即本文所阐述的式I化合物。

[0046] 本发明的各种实施例是呈现于下文中:

[0047] 1)本发明是关于式I化合物

[0048] 

I

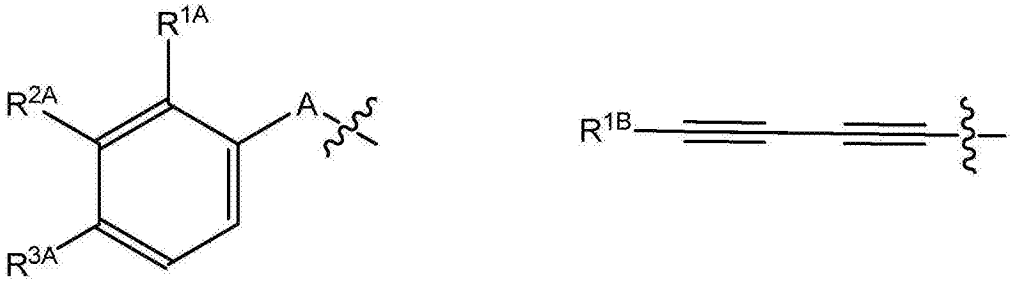
[0049] 其中

[0050] R^1是H或卤素；

[0051] R^2是基团M；

[0052] R^3是H或卤素；

[0053] M是以下所代表的基团M^A及M^B中的一者

[0054] 

M^A M^B

[0055] 其中A代表键或C≡C；

[0056] R^{1A}是H或卤素；

[0057] R^{2A}是H、(C_1-C_3)烷氧基或卤素；

[0058] R^{3A}是H、(C_1-C_3)烷氧基、羟基(C_2-C_4)烷氧基、羟基(C_1-C_4)烷基、1,2-二羟基乙基、二(C_1-C_3)烷基氨基、1-羟基甲基-环丙-1-基、1-((二甲基甘氨酰基)氧基)甲基-环丙-1-基、3-羟基氧杂环丁-3-基、吗啉-4-基-(C_1-C_2)烷基或吗啉-4-基(C_2-C_3)烷氧基；且

[0059] R^{1B}是羟基(C_1-C_3)烷基、氨基(C_1-C_3)烷基、[二(C_1-C_3)烷基氨基]-(C_1-C_3)烷基、1,2-二羟基丙-3-基、1-氨基-环丙-1-基、1-羟基甲基-环丙-1-基、1-((磷酰氧基)甲基)环丙-1-基、反式-2-羟基甲基-环丙-1-基、反式-2-氨基甲基-环丙-1-基、1-氟-2-羟基甲基-环丙-1-基、反式-2-羟基甲基-1-甲基-环丙-1-基、2-氟-2-羟基甲基-环丙-1-基、反式-2-羟基甲基-2-甲基-环丙-1-基、1-(1,2-二羟基乙基)-环丙-1-基、反式-2-(1,2-二羟基乙基)-环丙-1-基、1-(羟基甲基)环丁-1-基、3-羟基氧杂环丁-3-基、3-(羟基(C_1-C_3)烷基)氧杂环丁-3-基、3-羟基硫杂环丁烷-3-基、反式-(顺式-3,4-二羟基)-环戊-1-基、3-(2-氨基乙酰胺基)环戊基、3-羟基甲基二环[1,1,1]戊-1-基或3-羟基氧杂环丁-3-基甲基；

[0060] 且是关于式I化合物的盐(特定而言医药上可接受的盐)。

[0061] 以下段落提供本发明化合物中各化学部分的定义，且除非另有明确阐述的定义提供更宽或更窄的定义，否则意欲在整个说明书及申请专利范围中统一应用。

[0062] 术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘，且较佳地是指氟或氯，且最佳地是指氟。

[0063] 术语“烷基”单独或组合使用时是指含有1至4个碳原子的直链或具支链烷基。术语“(C_x-C_y)烷基”(x及y是整数)是指含有x至y个碳原子的直链或具支链烷基。例如，(C_1-C_3)烷基含有1至3个碳原子。烷基的代表性实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、第二丁基及叔丁基。较佳者是甲基及乙基。最佳者是甲基。

[0064] 术语“羟基烷基”单独或组合使用时是指如前文所定义的烷基，其中一个氢原子已由羟基替代，前提是碳原子皆不具有两个氧原子。术语“羟基(C_x-C_y)烷基”(x及y各自是整数)是指含有x至y个碳原子的如所定义的羟基烷基。例如，羟基(C_1-C_4)烷基是含有1至4个碳原子的如前文所定义的羟基烷基。羟基烷基的代表性实例包括羟基甲基、2-羟基乙基、2-羟基丙基及3-羟基丙基。较佳者是羟基甲基及2-羟基乙基。最佳者是羟基甲基。

[0065] 术语“氨基烷基”单独或组合使用时是指其中一个氢原子已由氨基替代的如前文所定义的烷基。术语“氨基(C_x-C_y)烷基”(x及y各自为整数)是指含有x至y个碳原子的如所定义的氨基烷基。例如，氨基(C_1-C_3)烷基是含有1至3个碳原子的如前文所定义的氨基烷基。氨基烷基的代表性实例包括氨基甲基、2-氨基乙基、2-氨基丙基、2-氨基丙-2-基及3-氨基丙基。较佳者是氨基甲基，2-氨基乙基及2-氨基丙基。最佳者是2-氨基丙-2-基。

[0066] 术语“二烷基氨基”单独或组合使用时是指其中每一氢原子已由如前文所定义的烷基替代的氨基，其中烷基可相同或不同。术语“二(C_x-C_y)烷基氨基”(x及y各自是整数)是指其中每一烷基独立地含有x至y个碳原子的如前文所定义的二烷基氨基。例如，二(C_1-C_3)烷基氨基是其中每一烷基独立地含有1至3个碳原子的如前文所定义的二烷基氨基。二烷基氨基的代表性实例包括二甲基氨基、二乙基氨基、N-乙基-N-甲基-氨基及N-异丙基-N-甲基-氨基。较佳者是二甲基氨基及二乙基氨基。最佳者是二甲基氨基。

[0067] 术语[二(C_1-C_3)烷基氨基]-(C_1-C_3)烷基是指如前文所定义含有1至3个碳原子的烷基，其中氢原子中的一者已由如前文所定义的二(C_1-C_3)烷基氨基替代。[二(C_1-C_3)烷基氨基]-(C_1-C_3)烷基的代表性实例包括二甲基氨基甲基、2-(二甲基氨基)-乙基、3-(二甲基氨基)-丙基、二乙基氨基甲基、2-(二乙基氨基)-乙基、3-(二乙基氨基)-丙基、二(正丙基)氨基甲基、2-(二(正丙基)氨基)-乙基及3-(二(正丙基)氨基)-丙基。较佳者是二甲基氨基甲基、2-(二甲基氨基)-乙基及3-(二甲基氨基)-丙基。最佳者是二甲基氨基甲基。

[0068] 术语“烷氧基”单独或组合使用时是指含有1至4个碳原子的直链或具支链烷氧基。术语“(C_x-C_y)烷氧基”(x及y各自是整数)是指如前文所定义的含有x至y个碳原子的烷氧基。例如，(C_1-C_3)烷氧基含有1至3个碳原子。烷氧基的代表性实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基及异丙氧基。较佳者是甲氧基及乙氧基。最佳者是甲氧基。

[0069] 术语“羟基烷氧基”单独或组合使用时是指含有1至4个碳原子的直链或具支链链烷氧基，其中碳原子中的一者具有羟基。术语“羟基(C_x-C_y)烷氧基”(x及y各自是整数)是指如前文所定义的含有x至y个碳原子的羟基烷氧基。例如，羟基(C_2-C_4)烷氧基含有2至4个碳原子。羟基烷氧基的代表性实例包括2-羟基乙氧基、2-羟基丙氧基、3-羟基丙氧基及4-羟基丁氧基。较佳者是2-羟基乙氧基及3-羟基丙氧基。最佳者是2-羟基乙氧基。

[0070] 术语“3-(羟基(C_1-C_3)烷基)氧杂环丁-3-基”是指其中氧杂环丁烷环3位处的碳上

氢已由如前文所定义的羟基(C_1-C_3)烷基替代的氧杂环丁-3-基。3-(羟基(C_1-C_3)烷基)氧杂环丁-3-基的实例是3-羟基甲基-氧杂环丁-3-基及3-(2-羟基乙基)-氧杂环丁-3-基。最佳3-(羟基(C_1-C_3)烷基)氧杂环丁-3-基是3-羟基甲基-氧杂环丁-3-基。

[0071] 术语“吗啉-4-基-(C_1-C_2)烷基”是指其中氢原子中的一者已由吗啉-4-基替代的如前文所定义的(C_1-C_2)烷基。吗啉-4-基-(C_1-C_2)烷基的实例是吗啉-4-基甲基及2-吗啉-4-基-乙基。最佳吗啉-4-基(C_1-C_2)烷基是吗啉-4-基甲基。

[0072] 术语“吗啉-4-基(C_2-C_3)烷氧基”是指其中氢原子中的一者已由吗啉-4-基替代的如前文所定义的(C_2-C_3)烷氧基。吗啉-4-基(C_2-C_3)烷氧基的实例是2-(吗啉-4-基)乙氧基及3-(吗啉-4-基)丙氧基。

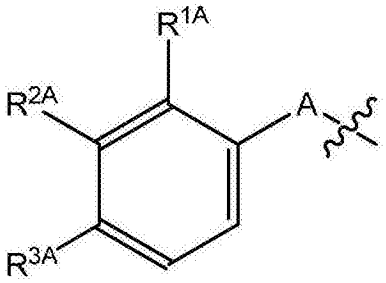
[0073] 术语“喹啉酮抗性”在本文中使用时是指如下细菌菌株:环丙沙星(ciprofloxacin)抵抗该细菌菌株的最小抑制浓度(该最小抑制浓度是利用阐述于“Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically”,认可标准,第7版,Clinical and Laboratory Standards Institute(CLSI)Document M7-A7,Wayne,PA,USA(2006)中的标准方法测得)为至少16mg/l。

[0074] 术语“碳青霉烯抗性”在本文中使用时是指如下细菌菌株:亚胺培南(imipenem)抵抗该细菌菌株的最小抑制浓度(该最小抑制浓度是利用阐述于“Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically”,认可标准,第7版,Clinical and Laboratory Standards Institute(CLSI)Document M7-A7,Wayne,PA,USA(2006)中的标准方法测得)为至少16mg/l。

[0075] 术语“多药物抗性”在本文中使用时是指如下细菌菌株:选自三种不同抗生素类别的至少三种抗生素化合物抵抗该细菌菌株的最小抑制浓度(MIC)超过其各别临床指标(clinical breakpoint),其中该三种不同抗生素类别尤其选自青霉素(penicillin)、青霉素与β-内酰胺酶抑制剂的组合、头孢菌素、碳青霉烯、单酰胺菌素(monobactam)、氟-喹啉酮、氨基糖苷、膦酸、四环素(tetracyclin)及多黏菌素(polymixin)。临床指标是根据由Clinical and Laboratory Standards Institute(Wayne,PA,USA)公布的最新可用列表来定义。因此,临床指标是在给定时间认为细菌易受相应抗生素或抗生素组合的治疗的影响或对该治疗具有抗性的MIC位准。

[0076] 术语“医药上可接受的盐”是指保留标的化合物的期望生物活性且展现最小不期望毒物学效应的盐。该等盐包括无机或有机酸及/或碱加成盐,此取决于标的化合物中的存在的碱性及/或酸性基团。对于参考文献,例如参见‘Handbook of Pharmaceutical Salts.Properties,Selection and Use.’,P.Heinrich Stahl,Camille G.Wermuth(编辑),Wiley-VCH(2008)及‘Pharmaceutical Salts and Co-crystals’,Johan Wouters及Luc Quéré(编辑),RSC Publishing(2012)。

[0077] 在本文中,由波形线打断的键显示所绘示基团附接至分子的其余部分的点。例如,下文所绘制的基团是苯基

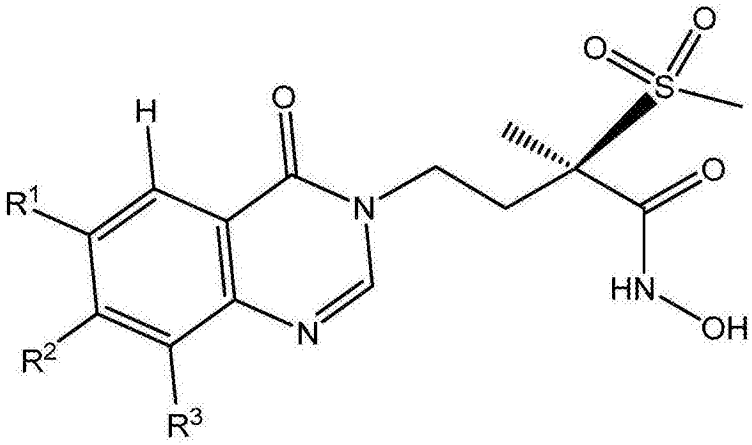
[0078] 

[0079] 其中A代表键，且R^{1A}、R^{2A}及R^{3A}中的每一者代表H。

[0080] 此外，本文所用术语“室温”是指25℃的温度。

[0081] 除非使用时涉及温度，否则置于数值“X”之前的术语“约”在本申请案中是指自X-10％X延伸至X+10％X的区间，且较佳是指自X-5％X延伸至X+5％X的区间。在温度的特定情形下，置于温度“Y”之前的术语“约”在本申请案中是指自温度Y-10℃延伸至Y+10℃的区间，且较佳是指自Y-5℃延伸至Y+5℃的区间。

[0082] 2)本发明尤其是关于根据实施例1)的式I化合物，其亦是式I_P化合物

[0083] 

I_P

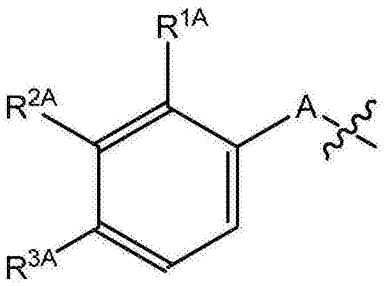
[0084] 其中

[0085] R^1是H或卤素；

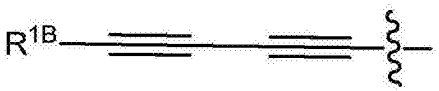
[0086] R^2是基团M；

[0087] R^3是H或卤素；

[0088] M是以下所代表的基团M^A及M^B中的一者

[0089] 

M^A



M^B

[0090] 其中A代表键或C≡C；

[0091] R^{1A}是H或卤素；

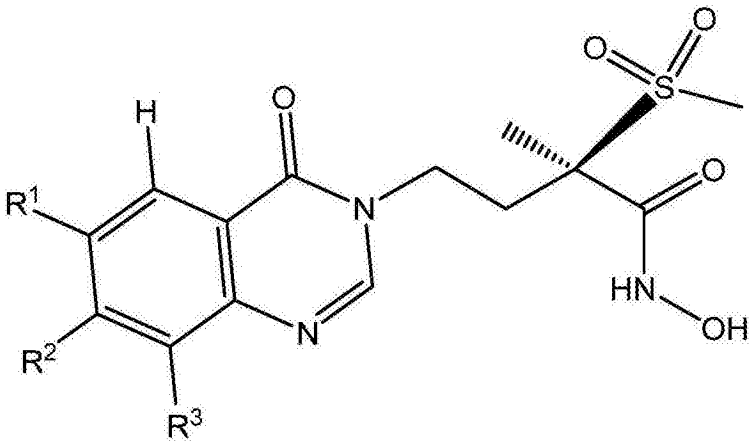
[0092] R^{2A}是H、(C_1-C_3)烷氧基或卤素；

[0093] R^{3A}是H、(C_1-C_3)烷氧基、羟基(C_2-C_4)烷氧基、羟基(C_1-C_4)烷基、1,2-二羟基乙基、二(C_1-C_3)烷基氨基、1-羟基甲基-环丙-1-基、1-((二甲基甘氨酰基)氧基)甲基-环丙-1-基、3-羟基氧杂环丁-3-基、吗啉-4-基-(C_1-C_2)烷基或吗啉-4-基(C_2-C_3)烷氧基；且

[0094] R^{1B}是羟基(C_1-C_3)烷基、氨基(C_1-C_3)烷基、1,2-二羟基丙-3-基、1-氨基-环丙-1-基、1-羟基甲基-环丙-1-基、反式-2-羟基甲基-环丙-1-基、反式-2-氨基甲基-环丙-1-基、反式-2-羟基甲基-1-甲基-环丙-1-基、反式-2-羟基甲基-2-甲基-环丙-1-基、1-(1,2-二羟基乙基)-环丙-1-基、反式-2-(1,2-二羟基乙基)-环丙-1-基、3-羟基氧杂环丁-3-基、3-(羟基(C_1-C_3)烷基)氧杂环丁-3-基、3-羟基硫杂环丁烷-3-基、反式-(顺式-3,4-二羟基)-环戊-1-基、3-(2-氨基乙酰胺基)环戊基或3-羟基甲基二环[1,1,1]戊-1-基；

[0095] 且是关于该等式I_P化合物的盐(特定而言医药上可接受的盐)。

[0096] 3)本发明特定而言是关于如实施例1)的式I化合物，其亦是式I_{CE}化合物

[0097] 

I_{CE}

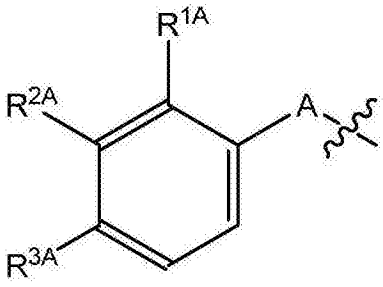
[0098] 其中

[0099] R^1是H或卤素；

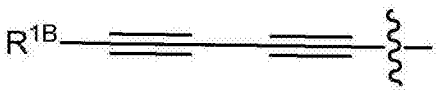
[0100] R^2是基团M；

[0101] R^3是H或卤素；

[0102] M是以下所代表的基团M^A及M^B中的一者

[0103] 

M^A



M^B

[0104] 其中A代表键或C≡C；

[0105] R^{1A}是H或卤素；

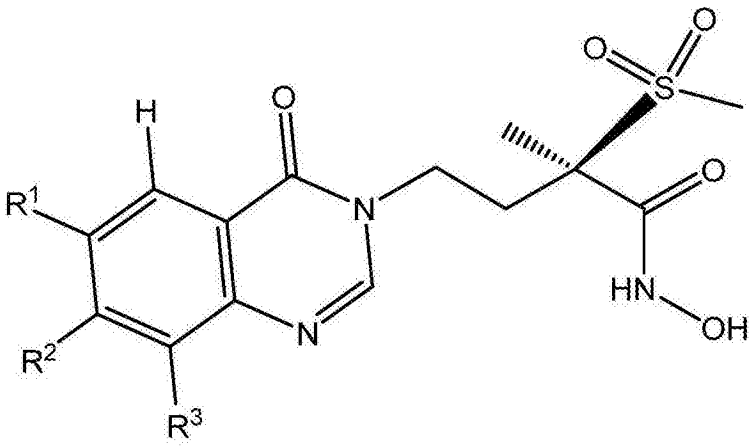
[0106] R^{2A}是H、(C_1-C_3)烷氧基或卤素；

[0107] R^{3A}是H、(C_1-C_3)烷氧基、羟基(C_2-C_4)烷氧基、羟基(C_1-C_4)烷基、1,2-二羟基乙基、二(C_1-C_3)烷基氨基、1-羟基甲基-环丙-1-基、1-((二甲基甘氨酰基)氧基)甲基-环丙-1-基、3-羟基氧杂环丁-3-基、吗啉-4-基-(C_1-C_2)烷基或吗啉-4-基(C_2-C_3)烷氧基;且

[0108] R^{1B}是羟基(C_1-C_3)烷基、氨基(C_1-C_3)烷基、二甲基氨基-(C_1-C_3)烷基、1,2-二羟基丙-3-基、1-氨基-环丙-1-基、1-羟基甲基-环丙-1-基、1-((磷酰氧基)甲基)环丙-1-基、反式-2-羟基甲基-环丙-1-基、反式-2-氨基甲基-环丙-1-基、1-氟-2-羟基甲基-环丙-1-基、反式-2-羟基甲基-1-甲基-环丙-1-基、2-氟-2-羟基甲基-环丙-1-基、反式-2-羟基甲基-2-甲基-环丙-1-基、1-(1,2-二羟基乙基)-环丙-1-基、反式-2-(1,2-二羟基乙基)-环丙-1-基、1-(羟基甲基)环丁-1-基、3-羟基氧杂环丁-3-基、反式-(顺式-3,4-二羟基)-环戊-1-基、3-(2-氨基乙酰胺基)环戊基、3-羟基甲基二环[1,1,1]戊-1-基或3-羟基氧杂环丁-3-基甲基;

[0109] 且是关于式I_{CE}化合物的盐(特定而言医药上可接受的盐)。

[0110] 4)本发明特定而言是关于如实施例3)的式I_{CE}化合物,其亦是式I_{CEP}化合物

[0111] 

I_{CEP}

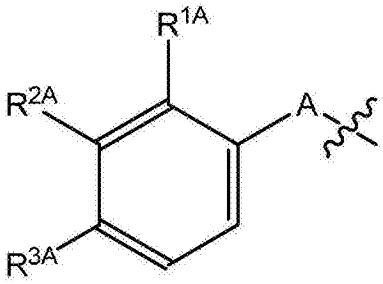
[0112] 其中

[0113] R^1是H或卤素;

[0114] R^2是基团M;

[0115] R^3是H或卤素;

[0116] M是以下所代表的基团M^A及M^B中的一者

[0117] 



[0118] M^A M^B

[0119] 其中A代表键或C≡C;

[0120] R^{1A}是H或卤素;

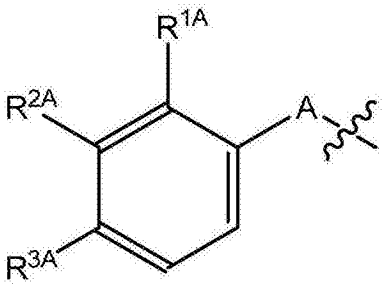
[0121] R^{2A}是H、(C_1-C_3)烷氧基或卤素；

[0122] R^{3A}是H、(C_1-C_3)烷氧基、羟基(C_2-C_4)烷氧基、羟基(C_1-C_4)烷基、1,2-二羟基乙基、二(C_1-C_3)烷基氨基、1-羟基甲基-环丙-1-基、1-((二甲基甘氨酰基)氧基)甲基-环丙-1-基、3-羟基氧杂环丁-3-基、吗啉-4-基-(C_1-C_2)烷基或吗啉-4-基(C_2-C_3)烷氧基；且

[0123] R^{1B}是羟基(C_1-C_3)烷基、氨基(C_1-C_3)烷基、1,2-二羟基丙-3-基、1-氨基-环丙-1-基、1-羟基甲基-环丙-1-基、反式-2-羟基甲基-环丙-1-基、反式-2-氨基甲基-环丙-1-基、反式-2-羟基甲基-1-甲基-环丙-1-基、反式-2-羟基甲基-2-甲基-环丙-1-基、1-(1,2-二羟基乙基)-环丙-1-基、反式-2-(1,2-二羟基乙基)-环丙-1-基、3-羟基氧杂环丁-3-基、反式-(顺式-3,4-二羟基)-环戊-1-基、3-(2-氨基乙酰胺基)环戊基或3-羟基甲基二环[1,1,1]戊-1-基；

[0124] 且是关于该等式I_{CEP}化合物的盐(特定而言医药上可接受的盐)。

[0125] 5)特定而言，根据实施例3)的式I_{CE}化合物将使得R^2是基团M且M是基团M^A或M^B

[0126] 

M^A



M^B

[0127] 其中A代表键或C≡C；

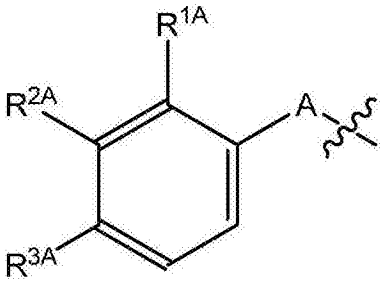
[0128] R^{1A}是H或氟；

[0129] R^{2A}是H、甲氧基或氟；

[0130] R^{3A}是H、甲氧基、羟基(C_2-C_4)烷氧基、羟基(C_1-C_4)烷基、1,2-二羟基乙基、二甲基氨基、1-羟基甲基-环丙-1-基、1-((二甲基甘氨酰基)氧基)甲基-环丙-1-基、3-羟基氧杂环丁-3-基、吗啉-4-基-(C_1-C_2)烷基或吗啉-4-基(C_2-C_3)烷氧基；且

[0131] R^{1B}是羟基(C_1-C_3)烷基、氨基(C_1-C_3)烷基、二甲基氨基甲基、1,2-二羟基丙-3-基、1-氨基-环丙-1-基、1-羟基甲基-环丙-1-基、1-((磷酰氧基)甲基)环丙-1-基,反式-2-羟基甲基-环丙-1-基,反式-2-氨基甲基-环丙-1-基、1-氟-2-羟基甲基-环丙-1-基,反式-2-羟基甲基-1-甲基-环丙-1-基、2-氟-2-羟基甲基-环丙-1-基,反式-2-羟基甲基-2-甲基-环丙-1-基、1-(1,2-二羟基乙基)-环丙-1-基、1-(羟基甲基)环丁-1-基、3-羟基氧杂环丁-3-基,反式-(顺式-3,4-二羟基)-环戊-1-基、3-(2-氨基乙酰胺基)环戊基、3-羟基甲基二环[1,1,1]戊-1-基或3-羟基氧杂环丁-3-基甲基。

[0132] 6)根据实施例4)的式I_{CEP}化合物将尤其使得R^2是基团M且M是基团M^A或M^B

[0133] 

M^A



M^B

[0134] 其中A代表键或C≡C；

[0135] R^{1A}是H或氟；

[0136] R^{2A}是H、甲氧基或氟；

[0137] R^{3A}是H、甲氧基、羟基(C_2-C_4)烷氧基、羟基(C_1-C_4)烷基、1,2-二羟基乙基、二甲基氨基、1-羟基甲基-环丙-1-基、1-((二甲基甘氨酰基)氧基)甲基-环丙-1-基、3-羟基氧杂环丁-3-基、吗啉-4-基-(C_1-C_2)烷基或吗啉-4-基(C_2-C_3)烷氧基；且

[0138] R^{1B}是羟基(C_1-C_3)烷基、氨基(C_1-C_3)烷基、1,2-二羟基丙-3-基、1-氨基-环丙-1-基、1-羟基甲基-环丙-1-基、反式-2-羟基甲基-环丙-1-基、反式-2-氨基甲基-环丙-1-基、反式-2-羟基甲基-1-甲基-环丙-1-基、反式-2-羟基甲基-2-甲基-环丙-1-基、1-(1,2-二羟基乙基)-环丙-1-基、3-羟基氧杂环丁-3-基、反式-(顺式-3,4-二羟基)-环戊-1-基、3-(2-氨基乙酰胺基)环戊基或3-羟基甲基二环[1,1,1]戊-1-基。

[0139] 7)特定而言，根据实施例1)至6)中的任一者的式I化合物将使得R^1是H或氟，R^3是H或氟，R^{1A}(若存在)是H或氟且R^{2A}(若存在)是H。

[0140] 8)根据本发明的一个主要实施例，如实施例1)至7)中的一者所定义的式I化合物将使得R^1是基团M^A。

[0141] 9)实施例8)的一个子实施例是关于如实施例8)中所定义的式I化合物，其中A代表键。

[0142] 10)较佳地，根据实施例9)的式I化合物将使得R^{1A}是H或卤素，R^{2A}是H且R^{3A}是(C_1-C_3)烷氧基。

[0143] 11)更佳地，根据实施例9)的式I化合物将使得R^{1A}是H或氟，R^{2A}是H且R^{3A}是甲氧基。

[0144] 12)甚至更佳地，根据实施例9)的式I化合物将使得R^{1A}代表氟，R^{2A}代表H且R^{3A}代表甲氧基。

[0145] 13)实施例8)的另一子实施例是关于如实施例8)中所定义的式I化合物，其中A代表C≡C。

[0146] 14)较佳地，根据实施例13)的式I化合物将使得R^{1A}是H或卤素，R^{2A}是H且R^{3A}是羟基(C_2-C_4)烷氧基、羟基(C_1-C_4)烷基、1,2-二羟基乙基、1-羟基甲基-环丙-1-基或3-羟基氧杂环丁-3-基。

[0147] 15)更佳地，根据实施例13)的式I化合物将使得R^{1A}是H或氟，R^{2A}是H且R^{3A}是羟基(C_1-C_4)烷基、1,2-二羟基乙基或3-羟基氧杂环丁-3-基。

[0148] 16)甚至更佳地，根据实施例13)的式I化合物将使得R^{1A}是H或氟，R^{2A}是H且R^{3A}是羟基甲基、1,2-二羟基乙基或3-羟基氧杂环丁-3-基。

[0149] 17)根据本发明的另一主要实施例,如实施例1)至7)中的一者所定义的式I化合物将使得R^1是基团M^B。

[0150] 18)较佳地,根据实施例17)的式I化合物将使得R^{1B}是羟基(C_1-C_3)烷基、氨基(C_1-C_3)烷基、[二(C_1-C_3)烷基氨基]-(C_1-C_3)烷基、1,2-二羟基乙基、1-氨基-环丙-1-基、1-羟基甲基-环丙-1-基、1-((磷酰氧基)甲基)环丙-1-基,反式-2-羟基甲基-环丙-1-基,反式-2-氨基甲基-环丙-1-基、1-氟-2-羟基甲基-环丙-1-基、反式-2-羟基甲基-1-甲基-环丙-1-基、2-氟-2-羟基甲基-环丙-1-基,反式-2-羟基甲基-2-甲基-环丙-1-基、1-(1,2-二羟基乙基)-环丙-1-基、反式-2-(1,2-二羟基乙基)-环丙-1-基、1-(羟基甲基)环丁-1-基、3-羟基氧杂环丁-3-基、3-(羟基(C_1-C_3)烷基)氧杂环丁-3-基、反式-(顺式-3,4-二羟基)-环戊-1-基、3-(2-氨基乙酰胺基)环戊基、3-羟基甲基二环[1,1,1]戊-1-基或3-羟基氧杂环丁-3-基甲基(且特定而言使得R^{1B}是羟基(C_1-C_3)烷基、氨基(C_1-C_3)烷基、1,2-二羟基乙基、1-氨基-环丙-1-基、1-羟基甲基-环丙-1-基、反式-2-羟基甲基-环丙-1-基、反式-2-氨基甲基-环丙-1-基、反式-2-羟基甲基-1-甲基-环丙-1-基、反式-2-羟基甲基-2-甲基-环丙-1-基、1-(1,2-二羟基乙基)-环丙-1-基、反式-2-(1,2-二羟基乙基)-环丙-1-基、3-羟基氧杂环丁-3-基、3-(羟基(C_1-C_3)烷基)氧杂环丁-3-基、反式-(顺式-3,4-二羟基)-环戊-1-基、3-(2-氨基乙酰胺基)环戊基或3-羟基甲基二环[1,1,1]戊-1-基)。

[0151] 19)更佳地,根据实施例17)的式I化合物将使得R^{1B}是羟基(C_1-C_3)烷基、氨基(C_1-C_3)烷基、二甲基氨基-(C_1-C_3)烷基、1,2-二羟基乙基、1-氨基-环丙-1-基、1-羟基甲基-环丙-1-基、反式-2-羟基甲基-环丙-1-基、1-氟-2-羟基甲基-环丙-1-基、反式-2-羟基甲基-1-甲基-环丙-1-基、2-氟-2-羟基甲基-环丙-1-基、反式-2-羟基甲基-2-甲基-环丙-1-基、1-(1,2-二羟基乙基)-环丙-1-基、反式-2-(1,2-二羟基乙基)-环丙-1-基、1-(羟基甲基)环丁-1-基、3-羟基氧杂环丁-3-基、反式-(顺式-3,4-二羟基)-环戊-1-基或3-羟基甲基二环[1,1,1]戊-1-基(且特定而言使得R^{1B}是羟基(C_1-C_3)烷基、氨基(C_1-C_3)烷基、1,2-二羟基乙基、1-氨基-环丙-1-基、1-羟基甲基-环丙-1-基、反式-2-羟基甲基-环丙-1-基、反式-2-羟基甲基-1-甲基-环丙-1-基、反式-2-羟基甲基-2-甲基-环丙-1-基、1-(1,2-二羟基乙基)-环丙-1-基、反式-2-(1,2-二羟基乙基)-环丙-1-基、3-羟基氧杂环丁-3-基、反式-(顺式-3,4-二羟基)-环戊-1-基或3-羟基甲基二环[1,1,1]戊-1-基)。

[0152] 20)甚至更佳地,根据实施例17)的式I化合物将使得R^{1B}是1-氨基-环丙-1-基、反式-2-羟基甲基-环丙-1-基、1-氟-2-羟基甲基-环丙-1-基、反式-2-羟基甲基-1-甲基-环丙-1-基、2-氟-2-羟基甲基-环丙-1-基、反式-2-羟基甲基-2-甲基-环丙-1-基、反式-2-(1,2-二羟基乙基)-环丙-1-基、反式-(顺式-3,4-二羟基)-环戊-1-基或3-羟基甲基二环[1,1,1]戊-1-基(且特定而言使得R^{1B}是1-氨基-环丙-1-基,反式-2-羟基甲基-环丙-1-基、反式-2-羟基甲基-1-甲基-环丙-1-基、反式-2-羟基甲基-2-甲基-环丙-1-基、反式-2-(1,2-二羟基乙基)-环丙-1-基、反式-(顺式-3,4-二羟基)-环戊-1-基或3-羟基甲基二环[1,1,1]戊-1-基)。

[0153] 21)根据本发明的一个变体,根据实施例1)至7)中的一者的式I化合物将使得R^1代表H且R^3代表H。

[0154] 22)根据本发明的另一变体,根据实施例1)至7)中的一者的式I化合物将使得R^1代表氟且R^3代表H。

[0155] 23)根据本发明的再一变体，根据实施例1)至7)中的一者的式I化合物将使得R^1代表H且R^3代表氟。

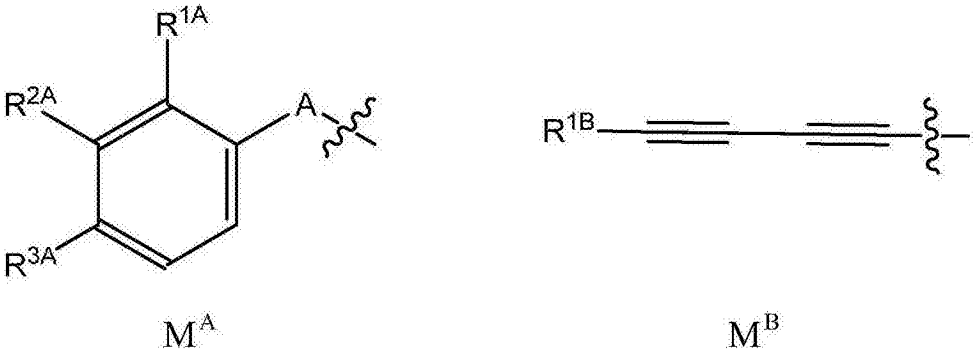
[0156] 24)在较佳实施例中，根据实施例1)的式I化合物将使得：

[0157] R^1是H或卤素；

[0158] R^2是基团M；

[0159] R^3是H或卤素；

[0160] M是以下所代表的基团M^A及M^B中的一者

[0161] 

M^A M^B

[0162] 其中A代表键或-C≡C-；

[0163] R^{1A}是H或卤素；

[0164] R^{2A}是H、(C_1-C_3)烷氧基或卤素；

[0165] R^{3A}是H、(C_1-C_3)烷氧基、羟基(C_2-C_4)烷氧基、羟基(C_1-C_4)烷基、1,2-二羟基乙基、二(C_1-C_3)烷基氨基、1-羟基甲基-环丙-1-基、3-羟基氧杂环丁-3-基、吗啉-4-基-(C_1-C_2)烷基或吗啉-4-基(C_2-C_3)烷氧基；且

[0166] R^{1B}是羟基(C_1-C_3)烷基、氨基(C_1-C_3)烷基、[二(C_1-C_3)烷基氨基]-(C_1-C_3)烷基、1,2-二羟基乙基、1-氨基-环丙-1-基、1-羟基甲基-环丙-1-基、1-((磷酰氧基)甲基)环丙-1-基、反式-2-羟基甲基-环丙-1-基、反式-2-氨基甲基-环丙-1-基、1-氟-2-羟基甲基-环丙-1-基、反式-2-羟基甲基-1-甲基-环丙-1-基、2-氟-2-羟基甲基-环丙-1-基、反式-2-羟基甲基-2-甲基-环丙-1-基、1-(1,2-二羟基乙基)-环丙-1-基、反式-2-(1,2-二羟基乙基)-环丙-1-基、1-(羟基甲基)环丁-1-基、3-羟基氧杂环丁-3-基、3-(羟基(C_1-C_3)烷基)氧杂环丁-3-基、反式-(顺式-3,4-二羟基)-环戊-1-基、3-(2-氨基乙酰胺基)环戊基、3-羟基甲基二环[1,1,1]戊-1-基或3-羟基氧杂环丁-3-基甲基。

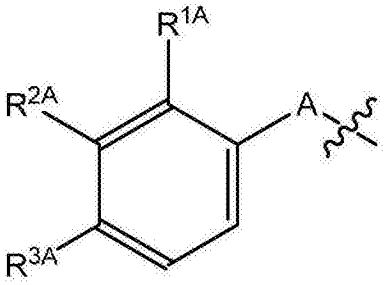
[0167] 25)在较佳实施例中，根据实施例2)的式I_P化合物将使得：

[0168] R^1是H或卤素；

[0169] R^2是基团M；

[0170] R^3是H或卤素；

[0171] M是以下所代表的基团M^A及M^B中的一者

[0172] 

M^A



M^B

[0173] 其中A代表键或-C≡C-；

[0174] R^{1A}是H或卤素；

[0175] R^{2A}是H、(C_1-C_3)烷氧基或卤素；

[0176] R^{3A}是H、(C_1-C_3)烷氧基、羟基(C_2-C_4)烷氧基、羟基(C_1-C_4)烷基、1,2-二羟基乙基、二(C_1-C_3)烷基氨基、1-羟基甲基-环丙-1-基、3-羟基氧杂环丁-3-基、吗啉-4-基-(C_1-C_2)烷基或吗啉-4-基(C_2-C_3)烷氧基；且

[0177] R^{1B}是羟基(C_1-C_3)烷基、氨基(C_1-C_3)烷基、1,2-二羟基乙基、1-氨基-环丙-1-基、1-羟基甲基-环丙-1-基、反式-2-羟基甲基-环丙-1-基,反式-2-氨基甲基-环丙-1-基、反式-2-羟基甲基-1-甲基-环丙-1-基,反式-2-羟基甲基-2-甲基-环丙-1-基、1-(1,2-二羟基乙基)-环丙-1-基、反式-2-(1,2-二羟基乙基)-环丙-1-基、3-羟基氧杂环丁-3-基、3-(羟基(C_1-C_3)烷基)氧杂环丁-3-基、反式-(顺式-3,4-二羟基)-环戊-1-基、3-(2-氨基乙酰胺基)环戊基或3-羟基甲基二环[1,1,1]戊-1-基。

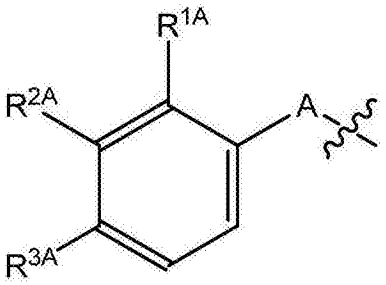
[0178] 26)在更佳实施例中,根据实施例1)或3)的式I化合物将使得：

[0179] R^1是H或氟；

[0180] R^2是基团M；

[0181] R^3是H；

[0182] M是以下所代表的基团M^A及M^B中的一者

[0183] 

M^A



M^B

[0184] 其中A代表键或-C≡C-；

[0185] R^{1A}是H或卤素；

[0186] R^{2A}是H、(C_1-C_3)烷氧基或卤素；

[0187] R^{3A}是H、(C_1-C_3)烷氧基、羟基(C_2-C_4)烷氧基、羟基(C_1-C_4)烷基、1,2-二羟基乙基、二(C_1-C_3)烷基氨基、1-羟基甲基-环丙-1-基、3-羟基氧杂环丁-3-基、吗啉-4-基-(C_1-C_2)烷基或吗啉-4-基(C_2-C_3)烷氧基；且

[0188] R^{1B}是羟基(C_1-C_3)烷基、氨基(C_1-C_3)烷基、二甲基氨基-(C_1-C_3)烷基、1,2-二羟基乙

基、1-氨基-环丙-1-基、1-羟基甲基-环丙-1-基,反式-2-羟基甲基-环丙-1-基、1-氟-2-羟基甲基-环丙-1-基、反式-2-羟基甲基-1-甲基-环丙-1-基、2-氟-2-羟基甲基-环丙-1-基、反式-2-羟基甲基-2-甲基-环丙-1-基、1-(1,2-二羟基乙基)-环丙-1-基、反式-2-(1,2-二羟基乙基)-环丙-1-基、1-(羟基甲基)环丁-1-基、3-羟基氧杂环丁-3-基、反式-(顺式-3,4-二羟基)-环戊-1-基或3-羟基甲基二环[1,1,1]戊-1-基。

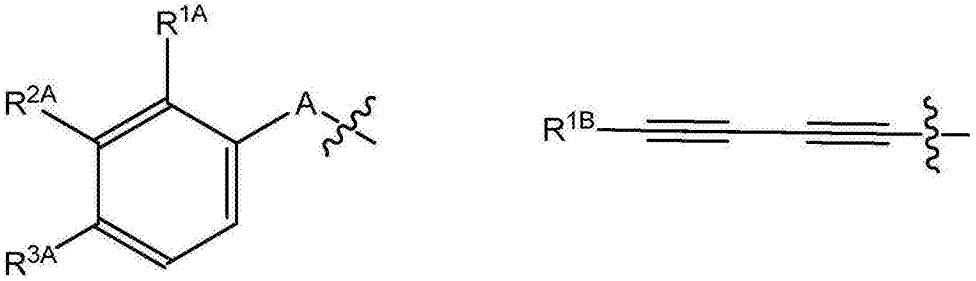
[0189] 27)在更佳实施例中,根据实施例2)或4)的式I_P化合物将使得:

[0190] R^1是H或氟;

[0191] R^2是基团M;

[0192] R^3是H;

[0193] M是以下所代表的基团M^A及M^B中的一者

[0194] 

M^A M^B

[0195] 其中A代表键或-C≡C-;

[0196] R^{1A}是H或卤素;

[0197] R^{2A}是H、(C_1-C_3)烷氧基或卤素;

[0198] R^{3A}是H、(C_1-C_3)烷氧基、羟基(C_2-C_4)烷氧基、羟基(C_1-C_4)烷基、1,2-二羟基乙基、二(C_1-C_3)烷基氨基、1-羟基甲基-环丙-1-基、3-羟基氧杂环丁-3-基、吗啉-4-基-(C_1-C_2)烷基或吗啉-4-基(C_2-C_3)烷氧基;且

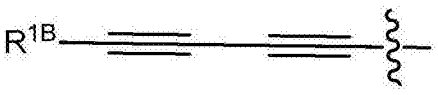
[0199] R^{1B}是羟基(C_1-C_3)烷基、氨基(C_1-C_3)烷基、1,2-二羟基乙基、1-氨基-环丙-1-基、1-羟基甲基-环丙-1-基、反式-2-羟基甲基-环丙-1-基、反式-2-羟基甲基-1-甲基-环丙-1-基、反式-2-羟基甲基-2-甲基-环丙-1-基、1-(1,2-二羟基乙基)-环丙-1-基、反式-2-(1,2-二羟基乙基)-环丙-1-基、3-羟基氧杂环丁-3-基、反式-(顺式-3,4-二羟基)-环戊-1-基或3-羟基甲基二环[1,1,1]戊-1-基。

[0200] 28)在甚至更佳实施例中,根据实施例1)或3)的式I化合物将使得:

[0201] R^1是H或氟;

[0202] R^3是H;

[0203] R^2是以下所代表的的基团M^B

[0204] 

M^B

[0205] 其中R^{1B}是1-氨基-环丙-1-基、反式-2-羟基甲基-环丙-1-基、1-氟-2-羟基甲基-环丙-1-基、反式-2-羟基甲基-1-甲基-环丙-1-基、2-氟-2-羟基甲基-环丙-1-基、反式-2-羟基甲基-2-甲基-环丙-1-基、反式-2-(1,2-二羟基乙基)-环丙-1-基、反式-(顺式-3,4-二羟

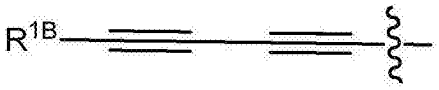
基)-环戊-1-基或3-羟基甲基二环[1,1,1]戊-1-基。

[0206] 29)在甚至更佳实施例中,根据实施例2)或4)的式I_P化合物将使得:

[0207] R^1是H或氟;

[0208] R^3是H;

[0209] R^2是以下所代表的的基团M^B

[0210] 

M^B

[0211] 其中R^{1B}是1-氨基-环丙-1-基、反式-2-羟基甲基-环丙-1-基、反式-2-羟基甲基-1-甲基-环丙-1-基、反式-2-羟基甲基-2-甲基-环丙-1-基、反式-2-(1,2-二羟基乙基)-环丙-1-基、反式-(顺式-3,4-二羟基)-环戊-1-基或3-羟基甲基二环[1,1,1]戊-1-基。

[0212] 30)本发明的另一实施例是关于如实施例1)至29)中任一者中所定义的式I化合物且是关于经同位素标记、尤其经^2H(氘)标记的如实施例1)至29)中任一者中所定义的式I化合物,该等化合物与如实施例1)至29)中任一者中所定义的式I化合物相同,只是一或多个原子已各自由原子序相同但原子质量与在自然界中通常发现的原子质量不同的原子替代。因此,经同位素标记、尤其经^2H(氘)标记的式I化合物及其盐(特定而言医药上可接受的盐)在本发明的范围内。氢经较重同位素^2H(氘)的取代可使得代谢稳定性更强,从而使得(例如)活体内半衰期有所延长,剂量需求有所降低,或安全性质有所改良。在本发明的一个变体中,式I化合物未经同位素标记,或其仅经一或多个氘原子标记。可以与下文中所述方法类似的方法、但使用适宜试剂或起始材料的适当同位素变化形式来制备经同位素标记的式I化合物。

[0213] 31)尤佳者是如实施例1)至4)中的一者中所定义的以下式I化合物:

[0214] -(R)-4-(7-(2-氟-4-甲氧基苯基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺;

[0215] -(R)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-4-(4-氧代基-7-苯基喹唑啉-3(4H)-基)丁酰胺;

[0216] -(R)-N-羟基-4-(7-(((1S,2S)-2-(羟基甲基)环丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺;

[0217] -(R)-N-羟基-4-(7-((3-羟基氧杂环丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺;

[0218] -(R)-N-羟基-4-(7-(((1R,2R)-2-(羟基甲基)环丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺;

[0219] -(R)-N-羟基-4-(7-((1-(羟基甲基)环丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺;

[0220] -(R)-4-(7-(5-氨基-5-甲基己-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺;

[0221] -(R)-N-羟基-4-(7-((4-(2-羟基乙基)苯基)乙炔基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺;

[0222] -(R)-4-(6-氟-7-(((1S,2S)-2-(羟基甲基)环丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺；

[0223] -(R)-4-(7-((R)-5,6-二羟基己-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺；

[0224] -(R)-4-(6-氟-7-(((1R,2R)-2-(羟基甲基)环丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺；

[0225] -(R)-4-(6-氟-7-((1-(羟基甲基)环丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺；

[0226] -(R)-N-羟基-4-(7-((3-(羟基甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺；

[0227] -(R)-N-羟基-4-(7-((4-(2-羟基乙氧基)苯基)乙炔基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺；

[0228] -(R)-4-(7-(((1s,3R,4S)-3,4-二羟基环戊基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺；

[0229] -(R)-N-羟基-4-(7-((4-(1-(羟基甲基)环丙基)苯基)乙炔基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺；

[0230] -(R)-N-羟基-4-(7-(((1S,2R)-2-(羟基甲基)-2-甲基环丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺；

[0231] -(R)-4-(7-((4-((R)-1,2-二羟基乙基)苯基)乙炔基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺；

[0232] -(2R)-4-(7-((1-(1,2-二羟基乙基)环丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺；

[0233] -(R)-N-羟基-4-(7-(((1R,2R)-2-(羟基甲基)-1-甲基环丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺；

[0234] -(R)-4-(8-氟-7-(((1R,2R)-2-(羟基甲基)环丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺；

[0235] -(R)-二甲基甘氨酸(1-(4-((3-(4-(羟基氨基)-3-甲基-3-(甲基磺酰基)-4-氧代基丁基)-4-氧代基-3,4-二氢喹唑啉-7-基)乙炔基)苯基)环丙基)甲酯；

[0236] -(R)-4-(8-氟-7-(((1S,2S)-2-(羟基甲基)环丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺；

[0237] -(R)-N-羟基-4-(7-(((1R,2S)-2-(羟基甲基)-2-甲基环丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺；

[0238] -(R)-4-(7-((1-氨基环丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺；

[0239] -(R)-4-(7-(((1R,2R)-2-((S)-1,2-二羟基乙基)环丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺；

[0240] -(R)-4-(7-((3-(2-氨基乙酰胺基)环戊基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-氟-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺；

[0241] -(R)-4-(7-(((1R,2R)-2-(氨基甲基)环丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-氟-4-氧代

基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺;

[0242] -(R)-4-(6-氟-7-(5-羟基-5-甲基己-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺;

[0243] 以及其盐(特定而言医药上可接受的盐)。

[0244] 32)进一步较佳者是如实施例1)至4)中的一者中所定义的以下式I化合物:

[0245] -(R)-4-(7-(2-氟-4-(3-吗啉基丙氧基)苯基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺;

[0246] -(R)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-4-(7-(4-(3-吗啉基丙氧基)苯基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)丁酰胺;

[0247] -(R)-4-(7-(2-氟-4-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺;

[0248] -(R)-4-(7-(2-氟-3-甲氧基苯基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺;

[0249] -(R)-4-(7-(3-氟-4-甲氧基苯基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺;

[0250] -(R)-4-(7-(4-(二甲基氨基)苯基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺;

[0251] -(R)-N-羟基-4-(7-(4-(羟基甲基)苯基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺;

[0252] -(R)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-4-(7-(4-(吗啉基甲基)苯基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)丁酰胺;

[0253] -(R)-4-(6-氟-4-氧代基-7-苯基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-甲基磺酰基)丁酰胺;

[0254] -(R)-N-羟基-4-(7-((4-(羟基甲基)苯基)乙炔基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺;

[0255] -(R)-N-羟基-4-(7-((4-(3-羟基氧杂环丁-3-基)苯基)乙炔基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺;及

[0256] -(R)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-4-(7-((4-(吗啉基甲基)苯基)乙炔基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)丁酰胺;

[0257] 以及其盐(特定而言医药上可接受的盐)。

[0258] 33)亦尤佳者是如实施例1)或3)中所定义的以下式I化合物:

[0259] -(R)-4-(7-(((1R*,2R*)-1-氟-2-(羟基甲基)环丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺;

[0260] -(R)-4-(7-(((1R*,2R*)-1-氟-2-(羟基甲基)环丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺;

[0261] -(R)-二氢磷酸(1-((3-(4-(羟基氨基)-3-甲基-3-(甲基磺酰基)-4-氧代基丁基)-4-氧代基-3,4-二氢喹唑啉-7-基)丁-1,3-二炔-1-基)环丙基)甲酯;

[0262] -(R)-4-(7-(5-(二甲基氨基)戊-1,3-二炔-1-基)-6-氟-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺;

[0263] -(R)-4-(7-(((1R*,2R*)-2-氟-2-(羟基甲基)环丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺；

[0264] -(R)-4-(6-氟-7-((1-(羟基甲基)环丁基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺；

[0265] -(R)-4-(6-氟-7-(5-(3-羟基氧杂环丁-3-基)戊-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺；

[0266] 以及其盐(特定而言医药上可接受的盐)。

[0267] 34)本发明进一步是关于如实施例1)或3)中所定义的式I化合物，其是选自由以下组成的群：列示于实施例31)中的化合物、列示于实施例32)中的化合物及列示于实施例33)中的化合物。特定而言，本发明亦是关于选自由以下组成的群的式I化合物的群：列示于实施例31)中的化合物、列示于实施例32)中的化合物及列示于实施例33)中的化合物，该等化合物的群此外对应于实施例2)至29)中的一者；且是关于该等化合物的盐(特定而言医药上可接受的盐)。本发明此外是关于选自由以下组成的群的任一个别式I化合物：列示于实施例31)中的化合物、列示于实施例32)中的化合物及列示于实施例33)中的化合物，且是关于该个别化合物的盐(特定而言医药上可接受的盐)。

[0268] 根据本发明(亦即根据上述实施例1)至34)中的一者)的式I化合物展现尤其抵抗革兰氏阴性生物体的抗菌活性，且因此适于治疗哺乳动物、尤其人类的细菌感染。该等化合物亦可用于兽医应用，例如治疗家畜及伴侣动物的感染。其可进一步构成用于保存无机及有机材料、特定而言所有类型的有机材料(例如聚合物、润滑剂、涂料、纤维、皮革、纸及木材)的物质。

[0269] 因此，其可用于治疗或预防由发酵性或非发酵性革兰氏阴性细菌造成的传染性病症、尤其彼等由易感及多药物抗性革兰氏阴性细菌造成者。该等革兰氏阴性细菌的实例包括不动杆菌(例如鲍氏不动杆菌或溶血性不动杆菌(Acinetobacter haemolyticus))、伴放线放线杆菌(Actinobacillus actinomycetemcomitans)、无色杆菌(Achromobacterspp.)(例如木糖氧化无色杆菌(Achromobacter xylosoxidans))或粪无色杆菌(Achromobacter faecalis))、产气单胞菌(Aeromonas spp.)(例如嗜水产气单胞菌(Aeromonas hydrophila))、拟杆菌(Bacteroides spp.)(例如脆弱拟杆菌(Bacteroides fragilis)、多形拟杆菌(Bacteroides thetaiotaomicron)、吉氏拟杆菌(Bacteroides distasonis)、卵形拟杆菌(Bacteroides ovatus)或普通拟杆菌(Bacteroides vulgatus))、韩瑟勒巴东氏杆菌(Bartonella hensenae)、博德氏杆菌(Bordetella spp.)(例如百日咳博德氏杆菌(Bordetella pertussis))、疏螺旋体属(Borrelia spp.)(例如伯氏疏螺旋体(Borrelia Burgdorferi))、布氏杆菌(Brucella spp.)(例如马耳他布氏杆菌(Brucella melitensis))、伯克霍尔德氏菌(Burkholderia spp.)(例如洋葱伯克霍尔德氏菌(Burkholderia cepacia)、类鼻疽伯克霍尔德氏菌(Burkholderia pseudomallei)或鼻疽伯克霍尔德氏菌(Burkholderia mallei))、曲杆菌(Campylobacter spp.)(例如空肠曲杆菌(Campylobacter jejuni)、胎儿曲杆菌(Campylobacter fetus)或大肠曲杆菌(Campylobacter coli))、西地西菌(Cedecea)、披衣菌(Chlamydia spp.)(例如肺炎披衣菌、沙眼披衣菌)、柠檬酸杆菌(Citrobacter spp.)(例如差异柠檬酸杆菌(Citrobacter diversus)(克氏(koseri))或弗氏柠檬酸杆菌(Citrobacter freundii))、伯纳特氏柯克斯

氏体(Coxiella burnetii)、爱德华氏菌(Edwardsiella spp.)(例如迟缓爱德华氏菌(Edwardsiella tarda))、查菲艾里希氏菌(Ehrlichia chafeensis)、啮蚀艾肯菌(Eikenella corrodens)、肠杆菌(Enterobacter spp.)(例如阴沟肠杆菌、产气肠杆菌、集聚肠杆菌(Enterobacter agglomerans)、大肠杆菌)、土拉文氏杆菌(Francisella tularensis)、梭杆菌(Fusobacterium spp.)、嗜血杆菌(Haemophilus spp.)(例如流行性感冒嗜血杆菌(β内酰胺酶阳性及阴性)或杜克氏嗜血杆菌(Haemophilus ducreyi))、幽门螺旋杆菌(Helicobacter pylori)、金氏金氏菌(Kingella kingae)、克雷伯氏杆菌(例如产酸克雷伯氏杆菌、克雷伯氏肺炎杆菌(包括编码超广谱β内酰胺酶(下文"ESBL")、碳青霉烯酶(KPC)、头孢噻肟-Munich(cefotaximase-Munich,CTX-M)、金属-β内酰胺酶及AmpC型β内酰胺酶者,该等β内酰胺酶对目前可利用的头孢菌素、头霉素(cephamycin)、碳青霉烯、β内酰胺及β内酰胺/β内酰胺酶抑制剂组合具有抗性)、鼻硬结克雷伯氏杆菌(Klebsiella rhinoscleromatis)或臭鼻克雷伯氏杆菌(Klebsiella ozaenae))、退伍军人嗜肺病菌(Legionella pneumophila)、溶血性曼氏杆菌(Mannheimia haemolyticus)、卡他莫拉菌(Moraxella catarrhalis)(β内酰胺酶阳性及阴性)、摩氏摩根菌(Morganella morganii)、奈瑟菌(Neisseria spp.)(例如淋病奈瑟菌(Neisseria gonorrhoeae)或脑膜炎奈瑟菌(Neisseria meningitidis))、巴氏杆菌(Pasteurella spp.)(例如多杀性巴氏杆菌(Pasteurella multocida))、类志贺邻单胞菌(Plesiomonas shigelloides)、吡咯单胞菌(Porphyromonas spp.)(例如不解糖吡咯单胞菌(Porphyromonas asaccharolytica))、普雷沃菌(Prevotella spp.)(例如人体普雷沃菌(Prevotella corporis)、中间普雷沃菌(Prevotella intermedia)或牙髓普雷沃菌(Prevotella endodontalis))、变形杆菌(Proteus spp.)(例如雷特格氏变形杆菌(Proteus mirabilis)、普通变形杆菌(Proteus vulgaris)、彭氏变形杆菌(Proteus penneri)或产黏变形杆菌(Proteus myxofaciens))、不解糖吡咯单胞菌、类志贺邻单胞菌、普罗威登斯菌(Providencia spp.)(例如斯氏普罗威登斯菌(Providencia stuartii)、雷氏普罗威登斯菌(Providencia rettgeri)或产碱普罗威登斯菌(Providencia alcalifaciens))、假单胞菌(Pseudomonas spp.)(例如绿脓杆菌(包括头孢他啶(ceftazidime)抗性、头孢匹罗(cefpirome)抗性及头孢吡肟(cefepime)抗性绿脓杆菌(P.aeruginosa),碳青霉烯抗性绿脓杆菌或喹啉酮抗性绿脓杆菌)或荧光假单胞菌(Pseudomonas fluorescens)、普氏立克次体(Ricketsia prowazekii)、沙门氏杆菌(Salmonella spp.)(例如伤寒沙门氏杆菌(Salmonella typhi)或副伤寒沙门氏杆菌(Salmonella paratyphi))、黏质沙雷氏菌(Serratia marcescens)、志贺杆菌(Shigella spp.)(例如福氏志贺杆菌(Shigella flexneri)、鲍氏志贺杆菌(Shigella boydii)、宋内氏志贺杆菌(Shigella sonnei)或痢疾志贺杆菌(Shigella dysenteriae))、念珠状链杆菌(Streptobacillus moniliformis)、嗜麦芽寡养单胞菌(Stenotrophomonas maltophilia)、密螺旋体(Treponema spp.)、弧菌(Vibrio spp.)(例如霍乱弧菌(Vibrio cholerae)、副溶血弧菌(Vibrio parahaemolyticus)、创伤弧菌(Vibrio vulnificus)、溶藻弧菌(Vibrio alginolyticus))、耶氏杆菌(Yersinia spp.)(例如小肠结肠炎耶氏杆菌(Yersinia enterocolitica)、鼠疫耶氏杆菌(Yersinia pestis)、假性结核病耶氏杆菌(Yersinia pseudotuberculosis))。

[0270] 因此,本发明式I化合物可用于治疗由发酵性或非发酵性革兰氏阴性细菌造成的

各种感染，尤其诸如以下等感染：医院获得性肺炎(与退伍军人嗜肺病菌、流行性感冒嗜血杆菌或披衣菌肺炎的感染相关)；尿路感染；全身性感染(菌血症及败血症)；皮肤及软组织感染(包括烧伤患者)；手术感染；腹内感染；肺感染(包括彼等在患有囊肿性纤维化的患者中者)；幽门螺旋杆菌(及相关性胃并发症(例如消化性溃疡疾病、胃癌发生等)的缓解)；心内膜炎；糖尿病足感染；骨髓炎；与由流行性感冒嗜血杆菌或卡他莫拉菌引起的感染相关的中耳炎、鼻窦炎、支气管炎、扁桃腺炎及乳突炎；与由溶血性放线杆菌引起的感染相关的咽炎、风湿性热及肾小球性肾炎；与由沙眼披衣菌、杜克氏嗜血杆菌、梅毒密螺旋体(Treponema pallidum)、尿素分解支原体(Ureaplasma urealyticum)或淋病奈瑟菌引起的感染相关的性传播疾病；与由回归热螺旋体(Borrelia recurrentis)引起的感染相关的全身性发热综合征；与由伯氏疏螺旋体引起的感染相关的莱姆病(Lyme disease)；与由沙眼披衣菌、淋病奈瑟菌或流行性感冒嗜血杆菌(H.influenzae)引起的感染相关的结膜炎、角膜炎及泪囊炎；与由空肠曲杆菌引起的感染相关的胃肠炎；由百日咳博德氏杆菌引起的感染相关的持续性咳嗽及与由拟杆菌引起的感染相关的气性坏疽。可根据本发明方法治疗或预防的其他细菌感染及与该等感染相关的病症参见J.P.Sanford等人，“The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy,”第26版,(Antimicrobial Therapy公司,1996)。

[0271] 先前列表的感染及病原体应理解为仅作为实例且决不具有限制性。

[0272] 因此，本发明式I化合物或其医药上可接受的盐可用于制备用于预防或治疗细菌感染、特定而言预防或治疗由革兰氏阴性细菌、尤其多药物抗性革兰氏阴性细菌造成的细菌感染的医药，且适于该预防或治疗。

[0273] 因此，本发明式I化合物或其医药上可接受的盐尤其可用于制备预防或治疗由选自由以下组成的群的革兰氏阴性细菌造成的细菌感染的医药且适于该预防或治疗：伯克霍尔德氏菌(例如洋葱伯克霍尔德氏菌)、柠檬酸杆菌、产气肠杆菌、阴沟肠杆菌、大肠杆菌、产酸克雷伯氏杆菌、克雷伯氏肺炎杆菌、黏质沙雷氏菌、嗜麦芽寡养单胞菌及绿脓杆菌(尤其预防或治疗由大肠杆菌、克雷伯氏肺炎杆菌或绿脓杆菌造成的细菌感染，且特定而言预防或治疗由喹啉酮抗性、碳青霉烯抗性或多药物抗性克雷伯氏肺炎杆菌介导的细菌感染)。

[0274] 本发明式I化合物或其医药上可接受的盐可更尤其用于制备预防或治疗由选自由以下组成的群的革兰氏阴性细菌造成的细菌感染的医药且适于该预防或治疗：柠檬酸杆菌、产气肠杆菌、阴沟肠杆菌、大肠杆菌、产酸克雷伯氏杆菌、克雷伯氏肺炎杆菌、黏质沙雷氏菌、嗜麦芽寡养单胞菌及绿脓杆菌(尤其由选自由克雷伯氏肺炎杆菌及绿脓杆菌组成的群的革兰氏阴性细菌造成的细菌感染，且特定而言由绿脓杆菌造成的细菌感染)。

[0275] 因此，本发明式I化合物或其医药上可接受的盐可尤其用于制备预防或治疗选自以下的细菌感染的医药且适于该预防或治疗：尿路感染、全身性感染(例如菌血症及败血症)、皮肤及软组织感染(包括烧伤患者)、手术感染；腹内感染及肺感染(包括彼等在患有囊肿性纤维化的患者中)。

[0276] 本发明式I化合物或其医药上可接受的盐可更尤其用于制备预防或治疗选自尿路感染、腹内感染及肺感染(包括彼等在患有囊肿性纤维化的患者中)的细菌感染且特定而言预防或治疗选自尿路感染及腹内感染的细菌感染的医药，且适于该预防或治疗。

[0277] 此外，本发明式I化合物展示固有抗菌性质且能够改良革兰氏阴性细菌外膜对其他抗细菌剂的渗透性。其与另一抗细菌剂组合使用可提供一些其他优点，例如减少因所用

剂量减少或治疗时间缩短引起的药物副效应，加快感染的治愈，缩短住院时间，增大所控制病原体的谱，及降低发生抗生素抗性的发生率。与本发明式I化合物组合使用的抗细菌剂将选自由以下组成的群：青霉素抗生素（例如胺苄青霉素（ampicillin）、派拉西林（piperacillin）、青霉素G、阿莫西林（amoxicillin）或替卡西林（ticarcillin））、头孢菌素抗生素（例如头孢曲松（ceftriaxone）、头孢他啶、头孢吡肟（cefepime）、头孢噻肟（cefotaxime））、碳青霉烯抗生素（例如亚胺培南或美罗培南（meropenem））、单酰胺菌素抗生素（例如胺曲南（aztreonam）或卡芦莫南（carumonam））、氟喹啉酮抗生素（例如环丙沙星、莫西沙星（moxifloxacin）或左氧氟沙星（levofloxacin））、巨环内酯抗生素（例如红霉素（erythromycin）或阿奇霉素（azithromycin））、氨基糖苷抗生素（例如阿米卡星（amikacin）、庆大霉素（gentamycin）或妥布霉素（tobramycin））、糖肽抗生素（例如万古霉素（vancomycin）或替考拉宁（teicoplanin））、四环素抗生素（例如四环素、氧四环素、多西环素（doxycycline）、米诺环素（minocycline）或替吉环素（tigecycline））及利奈唑胺（linezolid）、克林霉素（clindamycin）、特拉万星（telavancin）、达托霉素（daptomycin）、新生霉素（novobiocin）、利福平（rifampicin）及多黏菌素（polymyxin）。较佳地，与本发明式I化合物组合使用的抗细菌剂将选自由以下组成的群：万古霉素、替吉环素及利福平。

[0278] 本发明式I化合物或其医药上可接受的盐此外可用于制备预防或治疗（且尤其治疗）由以下造成的感染的医药且适于该预防或治疗：如由美国疾病控制中心（US Center for Disease Control）列示的生物威胁革兰氏阴性细菌病原体（该等生物威胁细菌病原体的列表可参见网页http://www.selectagents.gov/Select%20Agents%20and%20Toxins%20List.html），且特定而言选自由以下组成的群的病原体：鼠疫耶氏杆菌、土拉文氏杆菌（土拉菌病（tularemia））、类鼻疽伯克霍尔德氏菌及鼻疽伯克霍尔德氏菌。

[0279] 因此，本发明的一个方面是关于根据实施例1）至34）中的一者的式I化合物或其医药上可接受的盐的用途，其用于制造用以预防或治疗细菌感染（特定而言由革兰氏阴性细菌、尤其是由多药物抗性革兰氏阴性细菌造成的先前所提及感染中的一者）的医药。本发明的另一方面是关于根据实施例1）至34）中的一者的式I化合物或其医药上可接受的盐，其用于预防或治疗细菌感染（特定而言预防或治疗由革兰氏阴性细菌、尤其是由多药物抗性革兰氏阴性细菌造成的先前所提及感染中的一者）。本发明的再一方面是关于根据实施例1）至34）中的一者的式I化合物或其医药上可接受的盐，其是用作医药。本发明的再一方面是关于含有根据实施例1）至34）中的一者的式I化合物或其医药上可接受的盐作为活性成分及至少一种治疗上惰性的赋形剂的医药组合物。

[0280] 如同在人类中，亦可在其他物种（例如猪、反刍动物、马、狗、猫及家禽）中使用式I化合物（或其医药上可接受的盐）治疗细菌感染。

[0281] 本发明亦是关于式I、I_P、I_{CE}或I_{CEP}化合物的药理学上可接受的盐及组合物及调配物。

[0282] 若适当且方便，本文中任一次提及式I、I_P、I_{CE}或I_{CEP}化合物时，应理解为亦提及该等化合物的盐（且尤其医药上可接受的盐）。

[0283] 本发明的医药组合物含有至少一种作为活性剂的式I化合物（或其医药上可接受的盐）及视情况载剂及/或稀释剂及/或佐剂，且亦可含有其他习知抗生素。

[0284] 式I化合物及其医药上可接受的盐可以供经肠或非经肠给药的医药组合物的形式

用作医药。

[0285] 医药组合物的制造可以本领域技术人员将熟习的方式(参见例如Remington,The Science and Practice of Pharmacy,第21版(2005),第5部分,“Pharmaceutical Manufacturing”[由Lippincott Williams&Wilkins出版])藉由将所述式I化合物或其医药上可接受的盐(视情况与其他有治疗价值的物质组合)连同适宜无毒的惰性治疗兼容性固体或液体载剂材料及(若需要)常用医药佐剂制成盖仑制剂给药形式来达成。

[0286] 本发明的另一方面是关于预防或治疗患者的革兰氏阴性细菌感染的方法,其包含向该患者施用医药活性量的根据实施例1)至34)中任一者的式I化合物或其医药上可接受的盐。因此,本发明提供预防或治疗患者中由革兰氏阴性细菌造成的细菌感染(尤其预防或治疗由大肠杆菌、克雷伯氏肺炎杆菌或绿脓杆菌造成的细菌感染,且特定而言预防或治疗由喹啉酮抗性、碳青霉烯抗性或多药物抗性克雷伯氏肺炎细菌造成的细菌感染)的方法,其包含向该患者投与医药上活性量的根据实施例1)至34)中的一者的式I化合物或其医药上可接受的盐。

[0287] 此外,本发明的式I化合物亦可用于清洁目的,例如,自外科仪器、导管及人工移植物去除病原性微生物及细菌或获得无菌室或区域。出于该等目的,式I化合物可含于溶液或喷雾调配物中。

[0288] 因此,本发明是关于如实施例1)中所定义或考虑到其各别依赖性进一步受实施例2)至34)中任一者的特征限制的式I化合物,且是关于其医药上可接受的盐。此外,本发明是关于该等化合物的用途,其用作医药尤其用于预防或治疗细菌感染、特定而言预防或治疗由革兰氏阴性细菌造成的细菌感染(尤其预防或治疗由大肠杆菌、克雷伯氏肺炎杆菌或绿脓杆菌造成的细菌感染,且特定而言预防或治疗由克雷伯氏肺炎杆菌喹啉酮抗性、碳青霉烯抗性或多药物抗性细菌造成的细菌感染)。因此,以下与实施例1)的式I化合物相关的实施例是可能的且意欲且由此具体地以个别化形式进行揭示:

[0289] 1、2+1、3+1、4+3+1、5+3+1、6+4+3+1、7+1、7+2+1、7+3+1、7+4+3+1、7+5+3+1、7+6+4+3+1、8+1、8+2+1、8+3+1、8+4+3+1、8+5+3+1、8+6+4+3+1、8+7+1、8+7+2+1、8+7+3+1、8+7+4+3+1、8+7+5+3+1、8+7+6+4+3+1、9+8+1、9+8+2+1、9+8+3+1、9+8+4+3+1、9+8+5+3+1、9+8+6+4+3+1、9+8+7+1、9+8+7+2+1、9+8+7+3+1、9+8+7+4+3+1、9+8+7+5+3+1、9+8+7+6+4+3+1、10+9+8+1、10+9+8+2+1、10+9+8+3+1、10+9+8+4+3+1、10+9+8+5+3+1、10+9+8+6+4+3+1、10+9+8+7+1、10+9+8+7+2+1、10+9+8+7+3+1、10+9+8+7+4+3+1、10+9+8+7+5+3+1、10+9+8+7+6+4+3+1、11+9+8+1、11+9+8+2+1、11+9+8+3+1、11+9+8+4+3+1、11+9+8+5+3+1、11+9+8+6+4+3+1、11+9+8+7+1、11+9+8+7+2+1、11+9+8+7+3+1、11+9+8+7+4+3+1、11+9+8+7+5+3+1、11+9+8+7+6+4+3+1、12+9+8+1、12+9+8+2+1、12+9+8+3+1、12+9+8+4+3+1、12+9+8+5+3+1、12+9+8+6+4+3+1、12+9+8+7+1、12+9+8+7+2+1、12+9+8+7+3+1、12+9+8+7+4+3+1、12+9+8+7+5+3+1、12+9+8+7+6+4+3+1、13+8+1、13+8+2+1、13+8+3+1、13+8+4+3+1、13+8+5+3+1、13+8+6+4+3+1、13+8+7+1、13+8+7+2+1、13+8+7+3+1、13+8+7+4+3+1、13+8+7+5+3+1、13+8+7+6+4+3+1、14+13+8+1、14+13+8+2+1、14+13+8+3+1、14+13+8+4+3+1、14+13+8+5+3+1、14+13+8+6+4+3+1、14+13+8+7+1、14+13+8+7+2+1、14+13+8+7+3+1、14+13+8+7+4+3+1、14+13+8+7+5+3+1、14+13+8+7+6+4+3+1、15+13+8+1、15+13+8+2+1、15+13+8+3+1、15+13+8+4+3+1、15+13+8+5+3+1、15+13+8+6+4+3+1、15+13+8+7+1、15+13+8+7+2+1、15+13+8+7+3+1、15+13+8+7+4+3+1、15+13+8+7+5+3+1、15+13+8+7+6+4+

3+1、16+13+8+1、16+13+8+2+1、16+13+8+3+1、16+13+8+4+3+1、16+13+8+5+3+1、16+13+8+6+4+3+1、16+13+8+7+1、16+13+8+7+2+1、16+13+8+7+3+1、16+13+8+7+4+3+1、16+13+8+7+5+3+1、16+13+8+7+6+4+3+1、17+1、17+2+1、17+3+1、17+4+3+1、17+5+3+1、17+6+4+3+1、17+7+1、17+7+2+1、17+7+3+1、17+7+4+3+1、17+7+5+3+1、17+7+6+4+3+1、18+17+1、18+17+2+1、18+17+3+1、18+17+4+3+1、18+17+5+3+1、18+17+6+4+3+1、18+17+7+1、18+17+7+2+1、18+17+7+3+1、18+17+7+4+3+1、18+17+7+5+3+1、18+17+7+6+4+3+1、19+17+1、19+17+2+1、19+17+3+1、19+17+4+3+1、19+17+5+3+1、19+17+6+4+3+1、19+17+7+1、19+17+7+2+1、19+17+7+3+1、19+17+7+4+3+1、19+17+7+5+3+1、19+17+7+6+4+3+1、20+17+1、20+17+2+1、20+17+3+1、20+17+4+3+1、20+17+5+3+1、20+17+6+4+3+1、20+17+7+1、20+17+7+2+1、20+17+7+3+1、20+17+7+4+3+1、20+17+7+5+3+1、20+17+7+6+4+3+1、21+1、21+2+1、21+3+1、21+4+3+1、21+5+3+1、21+6+4+3+1、21+7+1、21+7+2+1、21+7+3+1、21+7+4+3+1、21+7+5+3+1、21+7+6+4+3+1、22+1、22+2+1、22+3+1、22+4+3+1、22+5+3+1、22+6+4+3+1、22+7+1、22+7+2+1、22+7+3+1、22+7+4+3+1、22+7+5+3+1、22+7+6+4+3+1、23+1、23+2+1、23+3+1、23+4+3+1、23+5+3+1、23+6+4+3+1、23+7+1、23+7+2+1、23+7+3+1、23+7+4+3+1、23+7+5+3+1、23+7+6+4+3+1、24+1、25+2+1、26+1、26+3+1、27+2+1、27+4+3+1、28+1、28+3+1、29+2+1、29+4+3+1、30+1、30+2+1、31+1、31+2+1、32+1、32+2+1、33+1、33+2+1、34+1及34+2+1。

[0290] 在以上列表中，数字是指在上文中提供的实施例的编号，而“+”指示来自另一实施例的依赖性。不同个别化实施例是藉由顿号来隔开。换言之，例如，“4+3+1”是指依赖于实施例3)且依赖于实施例1)的实施例4)，即实施例“4+3+1”对应于进一步受实施例3)及4)的特征限制的实施例1)。同样，“13+8+7+1”是指依赖于(经必要修正)实施例8)及7)且依赖于实施例1)的实施例13)，即实施例“13+8+7+1”对应于进一步受实施例7)及8)的特征限制且进一步受实施例13)的特征限制的实施例1)。

[0291] 式I化合物可根据本发明使用下文所阐述的程序来制造。

[0292] 式I化合物的制备

[0293] 缩写：

[0294] 整个说明书及实例中使用以下缩写：

[0295] Ac 乙酰基

[0296] AcOH 乙酸

[0297] aq. 水性

[0298] Bs 4-溴苯磺酰基(brosylate)

[0299] BuLi 正丁基锂

[0300] CC 硅胶上的管柱层析

[0301] Cipro 环丙沙星

[0302] Cy 环己基

[0303] DAD 二极管数组检测

[0304] dba 二亚苄基丙酮

[0305] DCC 二环己基碳化二亚胺

[0306] DCM 二氯甲烷

[0307] DEA 二乙胺

[0308] DIBAH 二异丁基氢化铝

[0309] DMAP 二甲基氨基吡啶

[0310] DME 1,2-二甲氧基乙烷

[0311] DMF N,N-二甲基甲酰胺

[0312] DMSO 二甲亚砜

[0313] EA 乙酸乙酯

[0314] EDC N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳化二亚胺盐酸盐

[0315]

[0316] ELSD 蒸发光散射检测器

[0317] ESI 电喷雾离子化

[0318] eq. 当量

[0319] Et 乙基

[0320] Et_2O 乙醚

[0321] EtOH 乙醇

[0322] Gly 甘氨酸

[0323] HATU 六氟磷酸O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N′,N′-四甲基脲鎓盐

[0324]

[0325] Hept 庚烷

[0326] Hex 己烷

[0327] HOBT 羟基苯并三唑

[0328] HPLC 高效液相层析

[0329] iPr 异丙基

[0330] IT 内部温度

[0331] LC 液相层析

[0332] Me 甲基

[0333] MeCN 乙腈

[0334] MeOH 甲醇

[0335] MS 质谱

[0336] Ms 甲基磺酰基(mesyl)

[0337] nBu 正丁基

[0338] NBS N-溴琥珀酰亚胺

[0339] Nf 九氟丁烷磺酰基

[0340] NMR 核磁共振

[0341] Ns 4-硝基苯磺酰基(nosylate)

[0342] org. 有机

[0343] Pd/C 碳载钯

[0344] PE 石油醚

[0345] PEPPSI™-IPr [1,3-双(2,6-二异丙基苯基)咪唑-2-亚基](3-氯吡啶

[0346] 基)二氯化钯(II)

[0347] Ph 苯基

[0348] PPTS 对甲苯磺酸吡啶鎓盐

[0349] prep-HPLC 制备型HPLC

[0350] Pyr 吡啶

[0351] quant. 定量产率

[0352] Q-phos 1,2,3,4,5-五苯基-1'-(二-叔丁基膦基)二茂铁

[0353] rt 室温

[0354] Sat. 饱和

[0355] SK-CC01-A 2'-(二甲基氨基)-2-联苯基-氯化钯(II)二降莰基膦络合物

[0356]

[0357] S-Phos 2-二环已基膦基-2',6'-二甲氧基联苯

[0358] TBAF 四-正丁基氟化铵

[0359] TBDPS 叔丁基二苯基硅基

[0360] tBu 叔丁基

[0361] tBuOH 叔丁醇

[0362] TEA 三乙胺

[0363] Tf 三氟甲基磺酰基(triflyl)

[0364] TFA 三氟乙酸

[0365] THF 四氢呋喃

[0366] THP 四氢吡喃基

[0367] TLC 薄层层析

[0368] TMS 三甲基硅基

[0369] TMSE 2-(三甲基硅基)乙基

[0370] t_R 保留时间

[0371] Ts 对甲苯磺酰基

[0372] 一般反应技术:

[0373] 一般反应技术1(去除异羟肟酸保护基团):

[0374] 如下去除异羟肟酸酯衍生物(CONHOR)的保护基团R:

[0375] -当R是THP、(2-甲基丙氧基)乙基、甲氧基甲基、tBu、COOtBu或COtBu时:藉由在0℃与室温之间在有机溶剂(例如DCM、二噁烷、Et_2O或MeOH)中利用(例如)TFA或HCl进行酸处理或藉由在室温与80℃之间在EtOH中利用对甲苯磺酸吡啶鎓进行处理;

[0376] -当R是三苯甲基时:藉由在有机溶剂(例如MeOH或DCM)中利用稀酸(例如柠檬酸或HCl)进行处理;

[0377] -当R是苄基时:藉由使用一般反应技术8进行氢化;

[0378] -当R是TMSE时:藉由使用氟化物阴离子来源(例如于MeCN中的BF_3.乙醚络合物)在0℃下、于THF中的TBAF在0℃与+40℃之间或于MeCN或水中的HF在0℃与+40℃之间,或使用酸性条件(例如于THF/MeOH中的AcOH或于MeOH中的HCl);

[0379] -当R是烯丙基时:藉由在诸如MeOH等溶剂中在K_2CO_3或清除剂(例如双甲酮、吗啉或三丁基氢化锡)存在下利用$Pd(PPh_3)_4$进行处理;

[0380] -当R是COMe时:藉由在诸如MeOH等溶剂中利用稀NaOH或Na_2CO_3进行处理。

[0381] 去除异羟肟酸保护基团的其他一般方法已阐述于T.W.Greene及P.G.M.Wuts,Protecting Groups in Organic Synthesis,第3版(1999),23-147(出版商:John Wiley and Sons公司,New York,N.Y.)中。

[0382] 一般反应技术2(酰胺偶合):

[0383] 使羧酸与羟基胺衍生物在介于-20℃与60℃之间在无水非质子溶剂(例如DCM、MeCN或DMF)中在活化剂(例如DCC、EDC、HOBT、正丙基膦酸环酸酐、HATU或碳酸二-(N-琥珀酰亚胺基)酯)存在下反应(参见G.Benz in Comprehensive Organic Synthesis,B.M.Trost,I.Fleming编辑;Pergamon Press:New York(1991),第6卷,第381页)。另一选择为,可藉由在介于-20℃与60℃之间与纯净的或在诸如DCM等溶剂中的草酰氯或亚硫酰氯反应而转化为羧酸的相应酰氯来活化该羧酸。其他活化剂可参见R.C.Larock,Comprehensive Organic Transformations.A guide to Functional Group Preparations,第2版(1999),腈、羧酸及衍生物章节,第1941-1949页(Wiley-VC;New York,Chichester,Weinheim,Brisbane,Singapore,Toronto)。

[0384] 一般反应技术3(铃木偶合(Suzuki coupling)):

[0385] 使芳族卤化物(通常溴化物)与所需要的硼酸衍生物或其硼酸酯等效物(例如频哪醇酯)在介于20℃与120℃之间在溶剂(例如甲苯、THF、二噁烷、DME或DMF)中通常在水(20%至50%)存在下在钯催化剂及碱(例如K_2CO_3、Cs_2CO_3、K_3PO_4、tBuONa或tBuOK)存在下反应。典型钯催化剂的实例是三芳基膦钯复合物,例如$Pd(PPh_3)_4$。该等催化剂亦可自常见钯源(例如$Pd(OAc)_2$或$Pd_2(dba)_3$)及配体(例如三烷基膦(例如PCy_3或$P(tBu)_3$)、二烷基膦基联苯(例如S-Phos)或二茂铁基膦(例如Q-phos))原位制得。另一选择为,可使用基于钯环(例如SK-CC01-A)或N-杂环碳烯复合物(例如PEPPSI™-IPr)的市售预催化剂。亦可藉由使用相应芳族三氟甲磺酸酯实施该反应。该反应的其他变化形式是阐述于Miyaura及Suzuki,Chem.Rev.(1995),95,2457-2483、Bellina等人,Synthesis(2004),2419-2440、Mauger及Mignani,Aldrichimica Acta(2006),39,17-24、Kantchev等人,Aldrichimica Acta(2006),39,97-111,Fu,Acc.Chem.Res.(2008),41,1555-1564及其中引用的参考文献中。

[0386] 一般反应技术4(炔烃-炔烃交叉偶合或炔烃-卤炔烃交叉偶合):

[0387] 在20℃至100℃的温度下在溶剂(例如DMF)中,使用催化量的钯盐、有机碱(例如TEA)及催化量的铜衍生物(通常碘化铜),使炔烃衍生物与另一炔烃或卤炔烃衍生物偶合(参见Sonogashira,K.,Metal-Catalyzed Reactions,Diederich,F.,Stang,P.J.编辑;Wiley-VCH:New York(1998))。另一选择为,可在羟基胺水溶液及碱(例如六氢吡啶或吡咯啶)存在下,使用仅催化量的铜衍生物实施炔烃-卤炔烃交叉偶合反应(参见Chodkiewicz及Cadiot,C.R.Hebd.Seances Acad.Sci.(1955),241,1055-1057)。

[0388] 一般反应技术5(酯转变为酸):

[0389] 当酯侧链是直链烷基时,通常藉由在介于0℃与80℃之间在水-二噁烷或水-THF混合物中利用碱氢氧化物(例如LiOH、KOH或NaOH)处理实施水解。当酯侧链是tBu时,亦可在纯净TFA或于有机溶剂(例如乙醚或THF)中稀释的TFA或HCl中实施相应酸的释放。当酯侧链是烯丙基时,在介于0℃与50℃之间在溶剂(例如THF)中在四(三苯基膦)钯(0)存在下在烯丙基阳离子清除剂(例如吗啉、双甲酮或三丁基氢化锡)存在下实施反应。当酯侧链是苄基时,

在氢下在溶剂(例如MeOH、THF或EA)中在贵金属催化剂(例如Pd/C)存在下实施反应。引入其他酸保护基团的其他策略及去除该等保护基团的一般方法已阐述于T.W.Greene及P.G.M.Wuts,Protecting Groups in Organic Synthesis,第3版(1999),369-441(出版商:John Wiley and Sons公司,New York,N.Y.)中。

[0390] 一般反应技术6(醇活化):

[0391] 使醇与MsCl、TfCl、BsCl、NfCl、NsCl或TsCl在-30℃与+50℃之间在无水非质子溶剂(例如Pyr、THF或DCM)中在碱(例如TEA)存在下反应。在三氟甲磺酸酯或甲磺酸酯的情形下,亦可使用Tf_2O或Ms_2O。

[0392] 一般反应技术7(碘、氯或溴衍生物的形成):

[0393] 可使利用一般反应技术6获得的磺酸酯与卤化钠(例如NaI或NaBr)在40℃与120℃之间在MeCN或DMF中反应,从而得到相应卤化物衍生物。另一选择为,相应溴化物或氯化物亦可藉由相应醇衍生物分别与PBr_3或PCl_3反应来获得。

[0394] 一般反应技术8(双键的氢化):

[0395] 在贵金属催化剂(例如Pd/C或PtO_2)上或在雷尼(Raney)Ni上将溶解于溶剂(例如MeOH、EA或THF)中的不饱和衍生物氢化。在反应结束时,过滤掉催化剂并在减压下蒸发滤液。另一选择为,可藉由催化转移氢化使用Pd/C及甲酸铵作为氢源实施还原。

[0396] 一般制备方法:

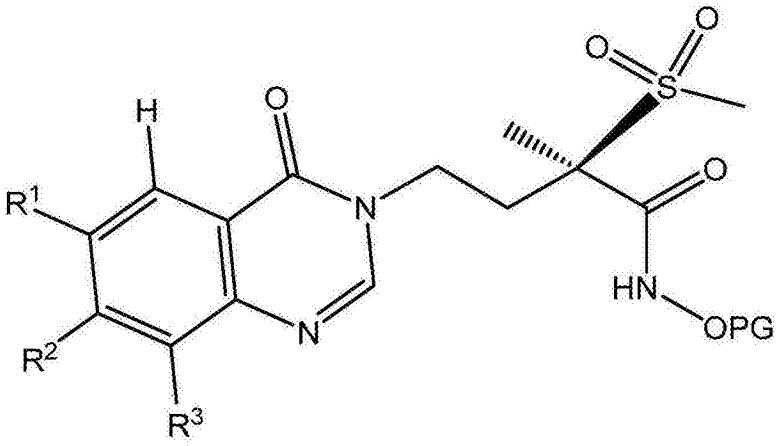
[0397] 式I化合物的制备:

[0398] 可藉由下文给出的方法、藉由实例中给出的方法或藉由类似方法来制造式I化合物。最佳反应条件可随所使用的特定反应物或溶剂而变化,但该等条件可由本领域技术人员藉由常规优化程序来确定。

[0399] 下文部分阐述制备式I化合物的一般方法。若未另外说明,则一般基团R^1、R^2、R^3、M、M^A、M^B、A、R^{1A}、R^{2A}、R^{3A}及R^{1B}是如针对式I所定义。参考下文通篇重复使用的一般合成方法且于上述标题为"一般反应技术"的部分中进行阐述。在一些情况中,某些一般基团可能与阐释于下述程序及方案中的装配不兼容,且因此将需要使用保护基团。保护基团的使用为业内所熟知(例如,参见T.W.Greene及P.G.M.Wuts,Protective Groups in Organic Synthesis,第3版(1999),Wiley-Interscience)。

[0400] 可使用一般反应技术1藉由对式II化合物实施去保护获得式I化合物

[0401]



II

[0402] 其中R^1、R^2及R^3具有与式I中相同的含义且PG代表THP、TMSE、苄基、三苯甲基、(2-甲基丙氧基)乙基、甲氧基甲基、烯丙基、tBu、乙酰基、COOtBu或COtBu。亦可利用外消旋材料实施该反应且可藉由手性HPLC分离获得(R)对映异构体。

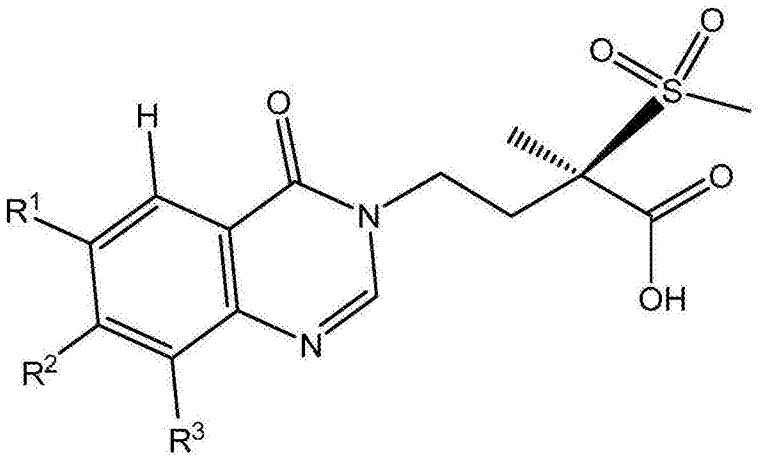
[0403] 若需要,可使用标准方法将如此获得的式I化合物转化为其盐,且尤其转化为其医药上可接受的盐。

[0404] 此外,每当式I化合物是以非对映异构体的混合物形式获得时,可使用本领域技术人员已知的方法分离该等非对映异构体,例如藉由形成并分离非镜像异构盐或藉由在手性固定相(例如Regis Whelk-O1(R,R)(10μm)管柱、Daicel ChiralCel OD-H(5μm至10μm)管柱或Daicel ChiralPak IA(10μm)或AD-H(5μm)管柱)上进行HPLC。手性HPLC的典型条件是洗脱剂A(EtOH,在诸如TEA或二乙胺等胺存在或不存在下)及洗脱剂B(己烷)的等梯度混合物、以0.8mL/min至150mL/min的流速。

[0405] 式II化合物的制备:

[0406] 式II化合物可藉由以下获得:

[0407] a)使用一般反应技术2使式III化合物

[0408] 

III

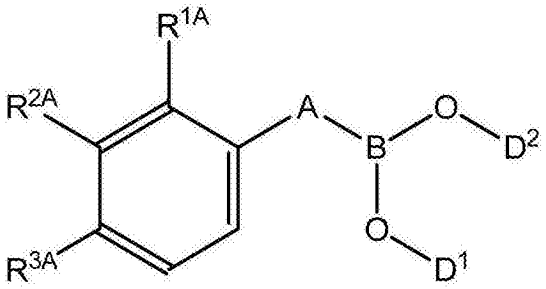
[0409] 其中R^1、R^2及R^3具有与式I中相同的相应含义,与式IV化合物反应

[0410] H_2N-OPG

[0411] IV

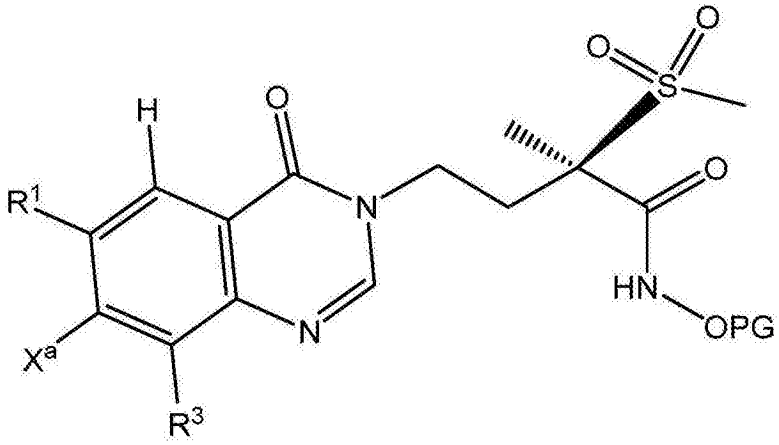
[0412] 其中PG具有与式II中相同的含义(亦可利用式III外消旋化合物实施此反应,且然后可藉由反应产物的手性HPLC分离来获得(R)-对映异构体),其中可在实施该反应前对存在于R^2上的与一般反应技术2中所提及的偶合条件不兼容的官能基(例如胺基或羟基)加以保护(分别作为胺基甲酸酯或THP/硅基醚),且在实施该反应后去保护;或

[0413] b)使用一般反应技术3使式V硼衍生物

[0414] 

V

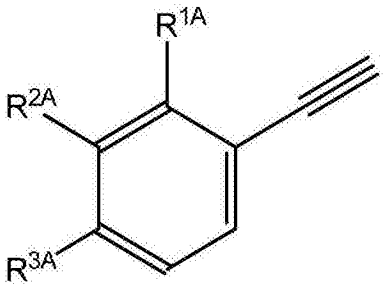
[0415] 其中R^{1A}、R^{2A}及R^{3A}具有与式I中相同的相应含义，A代表键且D^1及D^2代表H、(C_1-C_4)烷基(例如甲基或乙基)或D^1及D^2一起代表$CH_2C(Me)_2CH_2$或$C(Me)_2C(Me)_2$，与式VI化合物反应

[0416] 

VI

[0417] 其中R^1及R^3具有与式I中相同的相应含义，X^a代表卤素(例如溴或碘)，且PG具有与式II中相同的含义(亦可利用式VI外消旋化合物实施此反应且然后可藉由反应产物的手性HPLC分离获得(R)-对映异构体)；或

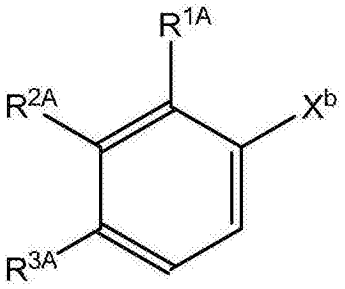
[0418] c)使用一般反应技术4使式VII化合物

[0419] 

VII

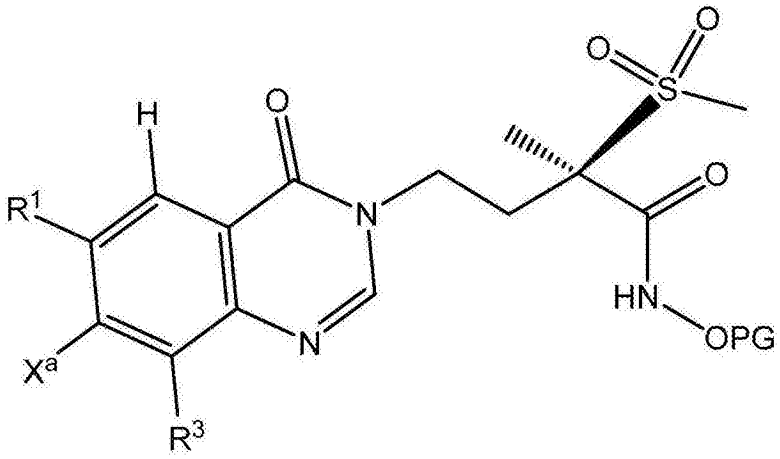
[0420] 其中R^{1A}、R^{2A}及R^{3A}具有与式I中相同的相应含义，与如上述部分b)中所定义的式VI化合物反应，其中X^a代表碘(亦可利用式VI外消旋化合物实施此反应，且然后可藉由反应产物的手性HPLC分离获得(R)-对映异构体)；或

[0421] d)使用一般反应技术4使式VIII化合物

[0422] 

[0423] **VIII**

[0424] 其中R^{1A}、R^{2A}及R^{3A}具有与式I中相同的相应含义且X^b代表碘或溴(且较佳地碘),与式VIa化合物反应,

[0425] 

VI*a*

[0426] 其中R^1及R^3具有与式I中相同的相应含义,X^a代表乙炔基且PG具有与式II中相同的含义(亦可利用式VIa外消旋化合物实施此反应且然后可藉由反应产物的手性HPLC分离获得(R)-对映异构体);或

[0427] e)使用一般反应技术4使式IX化合物

[0428] 

IX

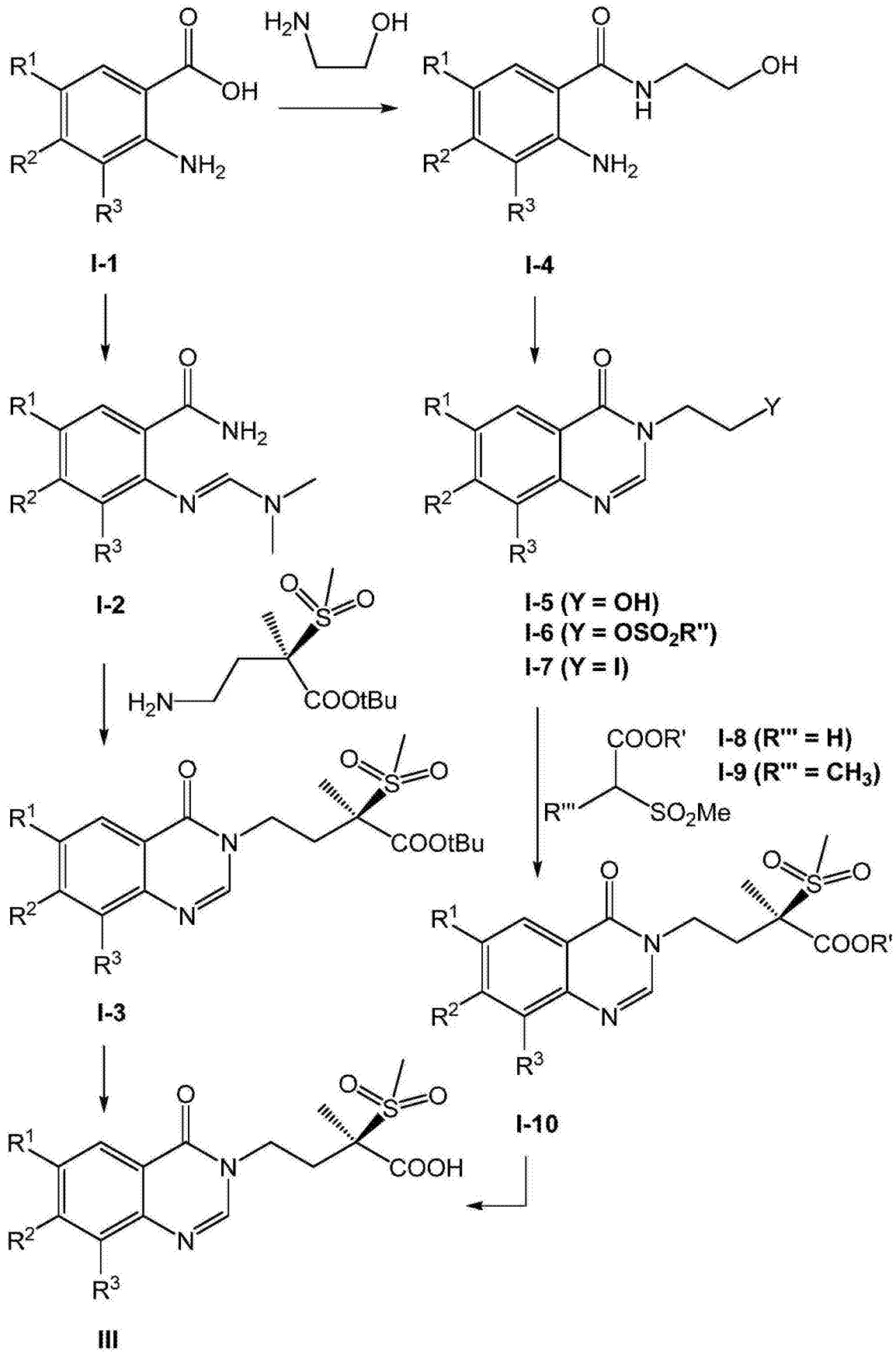
[0429] 其中R^{1B}具有与式I中相同的含义且X^c代表碘或溴,与如上述部分d)中所定义的式VIa化合物反应(亦可利用式VIa外消旋化合物实施此反应且然后可藉由反应产物的手性HPLC分离获得(R)-对映异构体)。

[0430] 式III、IV、V、VI、VIa、VII、VIII及IX的合成中间体的制备:

[0431] 式III化合物:

[0432] 式III化合物可如下文方案1中所概述来制备。

[0433]



[0434] 方案1

[0435] 在方案1中，R^1、R^2及R^3具有与式I中相同的相应含义，R'代表(C_1-C_5)烷基、烯丙基或苄基，R"代表烷基、CF_3或甲苯基且R"'代表H或CH_3。亦可利用外消旋材料实施该等反应，且可藉由在任一步骤(若适宜)下实施手性HPLC分离获得(R)-对映异构体。

[0436] 可使用一般反应技术5自式I-3化合物或自式I-10化合物(其中R'是烷基)获得式III衍生物(方案1)。可使式I-1的酸与二甲基甲酰胺二甲基缩醛反应在溶剂(例如DMF)中在介于60℃与100℃之间的范围内的温度下、尤其在约80℃下反应，以得到式I-2化合物。随后可使该式I-2化合物与(R)-4-氨基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸叔丁基酯在苯酚中在介于60℃与100℃之间的范围内的温度下反应，以得到式I-3化合物。另一选择为，可自式I-5化合物制备式I-10化合物。可使用一般反应技术2使式I-1酸与乙醇胺反应，以得到式I-4化合物，使该等式I-4化合物与甲醛合成等效物(例如二甲基甲酰胺二甲基缩醛)在催化量的酸(例如HCl)存在下在溶剂(例如NMP)中在介于60℃与100℃之间的范围内的温度下反应；可分别使用一般反应技术6及7将由此获得的式I-5化合物依序转变为式I-6及I-7的衍生物。可使式I-7化合物与式I-8化合物在NaH存在下反应，随后在NaH存在下利用MeI或在NaH存在下直接利用式I-9化合物进行烷基化，得到式I-10化合物。

[0437] 式IV化合物：

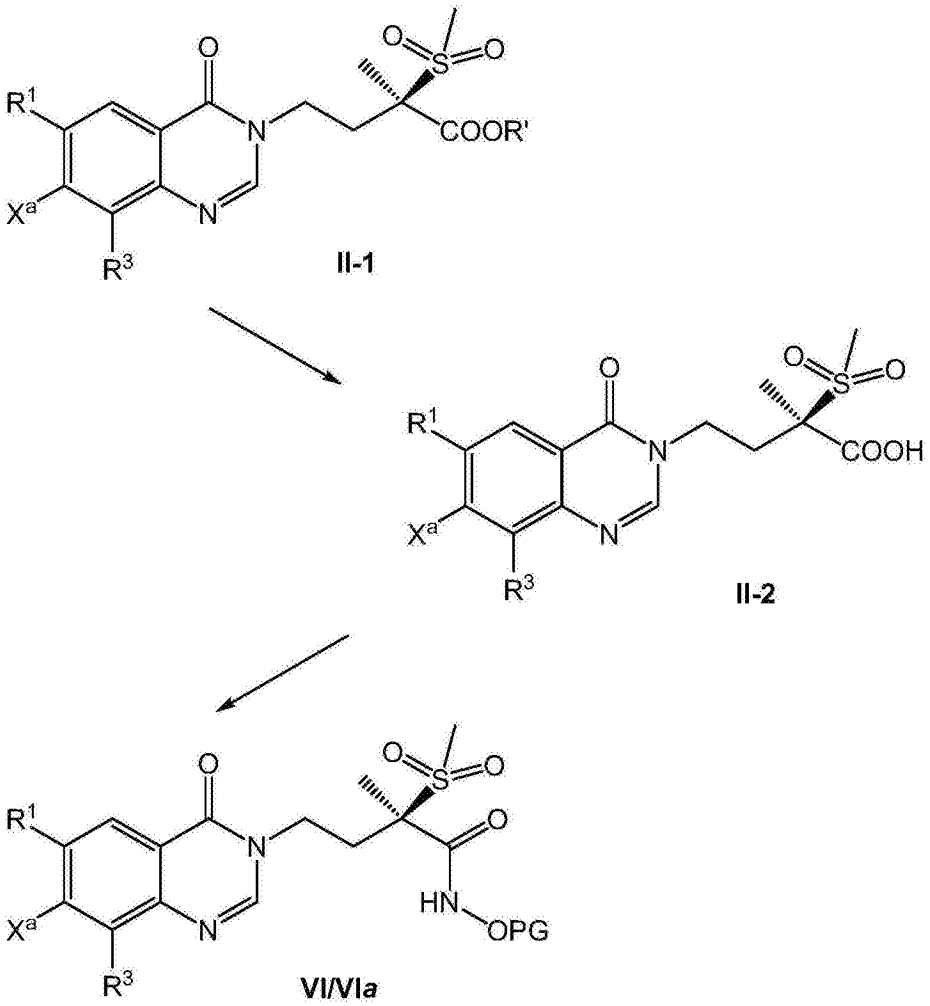
[0438] 式IV化合物可自市面购得(PG＝THP、tBu、COOtBu或烯丙基)或可根据WO 2010/060785(PG＝(2-甲基丙氧基)乙基)或Marmer及Maerker的J.Org.Chem.(1972),37,3520-3523(PG＝COtBu)来制备。式V化合物：

[0439] 式V化合物(其中A是键且D^1及D^2各自代表H或(C_1-C_2)烷基)可自市面购得或可根据Sleveland等人的Organic Process Research&Development(2012),16,1121-1130自硼酸三((C_1-C_2)烷基)酯及相应市售溴衍生物起始(视情况随后进行酸性水解)来制备。式V化合物(其中A代表键且D^1及D^2一起代表$CH_2C(Me)_2CH_2$或$C(Me)_2C(Me)_2$)可自市面购得或可根据WO 2012/093809自双(频哪醇)二硼烷或5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环己烷(二者可自市面购得)与相应市售的式VIII衍生物(其中X^b是溴)起始来制备。

[0440] 式VI及VIa的化合物：

[0441] 式VI及VIa化合物可如下文方案2中所概述来制备。

[0442]



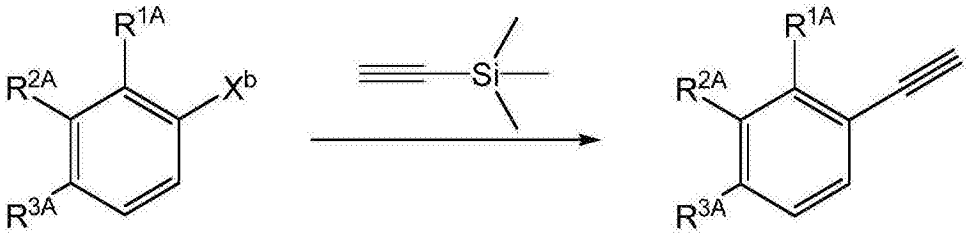
[0443] 方案2

[0444] 在方案2中，R^1及R^3具有与式I中相同的相应含义，R'代表(C_1-C_5)烷基、烯丙基或苄基，X^a代表卤素(例如碘或溴)或乙炔基且PG具有与式II中相同的含义。亦可利用外消旋材料实施该等反应且可藉由在任一步骤(若适宜)下实施手性HPLC分离来获得(R)-对映异构体。

[0445] 可使用一般反应技术5将式II-1衍生物转变(方案2)为式II-2羧酸衍生物，并使用一般反应技术2与式IV化合物进一步反应，由此得到式VI(X^a＝卤素)或VIa(X^a＝乙炔基)的化合物。亦可藉由使用一般反应技术4使相应的式VI化合物(其中X^a是Br或I)与TMS-乙炔反应获得式VIa化合物，然后藉由在THF中利用TBAF进行处理或藉由在MeOH中利用K_2CO_3进行处理去除TMS基团。

[0446] 式VII化合物：

[0447] 式VII化合物可自市面购得或可如下文方案3中所概述来制备。

[0448] 

VIII VII

[0449] 方案3

[0450] 在方案3中，R^{1A}、R^{2A}及R^{3A}具有与式I中相同的相应含义且X^b代表卤素(例如溴或碘)。

[0451] 可藉由在CuI及反式-N,N'-二甲基环己烷二胺存在下与NaI反应将式VIII衍生物(其中X^b代表溴)转变(方案3)为相应衍生物(其中X^b代表碘)。可使所得式VIII化合物(其中X^b代表碘)与三甲基硅基乙炔在CuI及$PdCl_2(PPh_3)_2$存在下反应，随后在适当醇性溶剂(例如MeOH)中利用无机碱(例如K_2CO_3)进行处理或在THF中利用TBAF进行处理，得到式VII衍生物。

[0452] 式VIII化合物：

[0453] 式VIII化合物(其中X^b代表溴)可自市面购得或可藉由本领域技术人员已知的标准方法来制备。可藉由在铜(I)盐及配体(例如反式-N,N'-二甲基环己-1,2-二胺)存在下在溶剂(例如二噁烷)中在介于室温与100℃之间的范围内的温度下或在微波烘箱中在150℃下与NaI反应自相应溴衍生物获得式VIII化合物(其中X^b代表碘)。

[0454] 式IX化合物：

[0455] 式IX化合物(其中X^c代表碘)可藉由在无机碱(例如KOH)存在下利用碘将相应化合物(其中X^c可为H)碘化来制备。

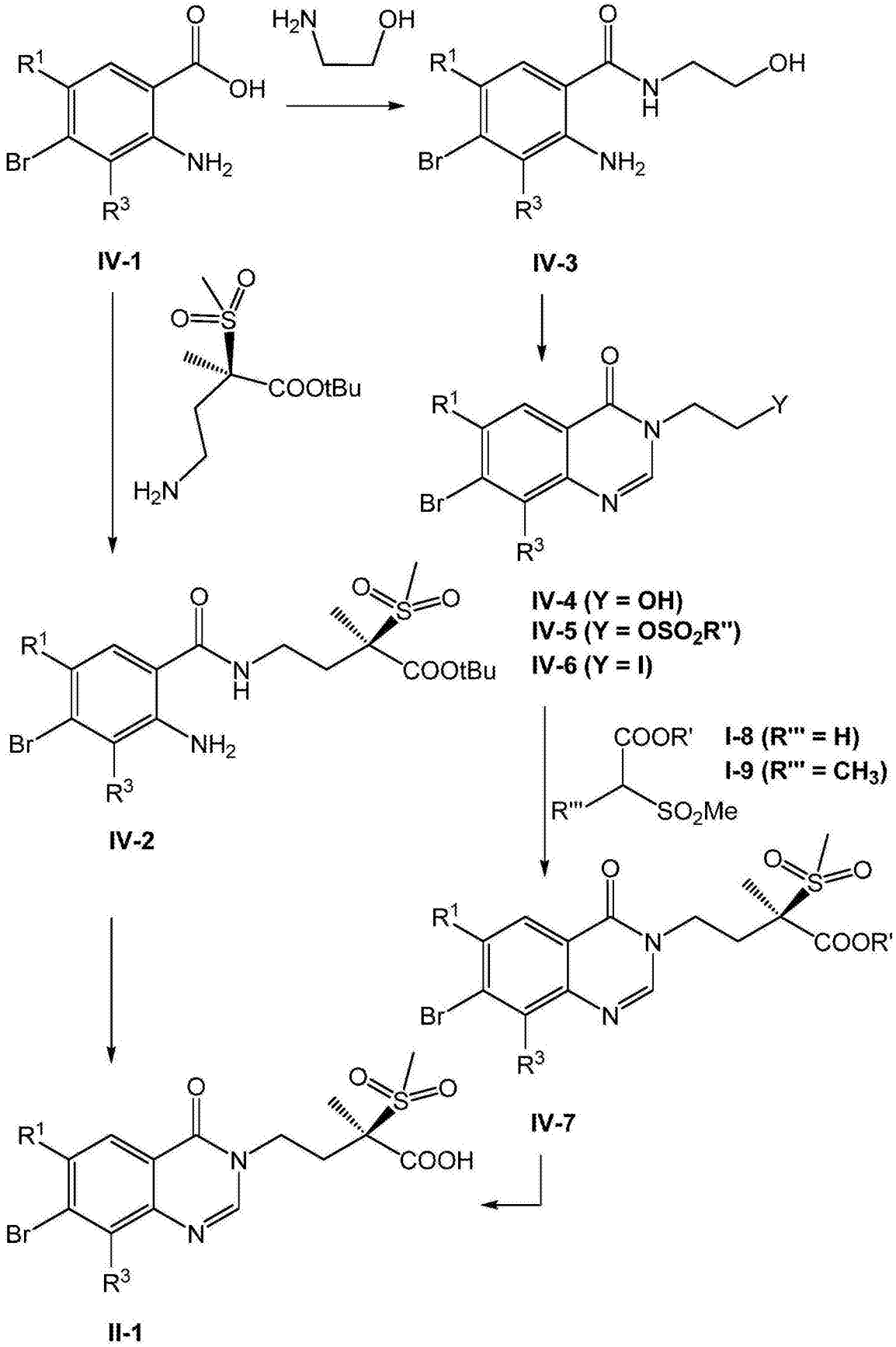
[0456] 其他合成中间体及起始材料：

[0457] 式I-1、I-8及I-9的化合物可自市面购得或可藉由本领域技术人员已知的标准方法来制备。

[0458] (R)-4-氨基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸叔丁基酯可类似于下文标题为“实例”的部分中所阐述的方法(参见制备A及G)或藉由本领域技术人员已知的标准方法来制备。

[0459] 式II-1化合物(其中X^a代表溴)可如下文方案4中所概述来制备。

[0460]



[0461] 方案4

[0462] 在方案4中，R^{1A}、R^{2A}及R^{3A}具有与式I中相同的相应含义，R'代表(C_1-C_5)烷基、烯丙基或苄基，R"代表烷基、CF_3或甲苯基且R"'代表H或CH_3。亦可利用外消旋材料实施该等反应且可藉由在任一步骤(若适宜)下实施手性HPLC分离获得(R)-对映异构体。

[0463] 可使用一般反应技术2使式IV-1酸与(R)-4-氨基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸叔丁基酯反应(方案4)，以得到式IV-2化合物。可藉由在催化量的酸(例如HCl)存在下在溶剂(例如NMP)中在介于60℃与100℃间的范围内的温度下与甲醛合成等效物、特定而言二甲基甲酰胺二甲基缩醛反应将该式IV-2化合物转变为式II-1化合物(其中X^a代表溴)。另一选择为，可使用一般反应技术2使式IV-1酸与2-氨基乙-1-醇反应(方案4)以得到式IV-3化合物。可使该式IV-3化合物与甲醛合成等效物、特定而言二甲基甲酰胺二甲基缩醛在催化量的酸(例如HCl)存在下在溶剂(例如NMP)中在介于60℃与100℃间的范围内的温度下反应，以得到式IV-4化合物。可分别使用一般反应技术6及7将该式IV-4化合物依序转变为其式IV-5及IV-6的衍生物。然后可使式IV-6化合物与式I-8化合物在NaH存在下反应，随后在NaH存在下利用MeI或在NaH存在下直接利用式I-9化合物实施烷基化，得到式II-1化合物(其中X^a代表溴)。

[0464] 可藉由在CuI及反式-N,N'-二甲基环已烷二胺存在下与NaI反应自式II-1化合物(其中X^a代表溴)制备式II-1化合物(其中X^a代表乙炔基)。可使所得式II-1化合物(其中X^a代表碘)与三甲基硅基乙炔在CuI及$PdCl_2(PPh_3)_2$存在下反应，随后在适当醇性溶剂(例如MeOH)中利用无机碱(例如K_2CO_3)进行处理或在THF中利用TBAF进行处理。

[0465] 式IV-1化合物可自市面购得或可藉由本领域技术人员已知的标准方法来制备。

[0466] 本发明的特定实施例阐述于以下实例中，该等实例用于更详细地阐释本发明而非以任何方式限制本发明的范围。

[0467] 实例

[0468] 所有温度皆以℃表示。除非另有说明，否则反应在室温下进行。

[0469] 使用0.2mm板：Merck，硅胶$60F_{254}$来实施分析型TLC表征。使用EA、Hept、DCM、MeOH或其混合物来实施洗脱。使用UV或使用随后加热的$KMnO_4$(3g)、K_2CO_3(20g)、5％NaOH(3mL)及H_2O(300mL)的溶液进行检测。

[0470] 使用Brunschwig 60A硅胶(0.032-0.63mm)或使用ISCO CombiFlash系统及预先充填的SiO_2筒实施CC，利用Hept-EA或DCM-MeOH混合物以及适当梯度实施洗脱。当化合物含有酸官能基时，将1％AcOH添加至洗脱剂中。当化合物含有碱官能基时，将25％NH_4OH水溶液添加至洗脱剂中。

[0471] 该等化合物是藉由^{1}H-NMR(300MHz，Varian Oxford；400MHz，Bruker Avance 400或500MHz，Bruker Avance 500Cryoprobe)来表征。化学位移δ是相对于所用溶剂以ppm来表示；多重性：s＝单峰，d＝双重峰，t＝三重峰，q＝四重峰，p＝五重峰，hex＝六重峰，hep＝七重峰，m＝多重峰，br.＝宽峰，耦合常数J是以Hz来表示。另一选择为，藉由以下来表征化合物：LC-MS(Sciex API 2000，具有Agilent 1100二元泵以及DAD及ELSD；或Agilent四极MS 6140，具有Agilent 1200二元泵、DAD及ELSD)；TLC(TLC板，来自Merck，硅胶$60F_{254}$)；或熔点。

[0472] 分析型LC-MS数据已使用以下相应条件获得：

[0473] o管柱：Zorbax SB-Aq，30.5μm，4.6×50mm；

[0474] o注入体积：1μL；

[0475] o管柱烘箱温度:40℃;

[0476] o检测:UV 210nm,ELSD及MS;

[0477] o MS离子化模式:ESI+;

[0478] o洗脱剂:A:H_2O+0.04%TFA;及B:MeCN;

[0479] o流速:40.5mL/min;

[0480] o梯度:5%B至95%B(0.0min-1.0min),95%B(1.0min-1.45min)。

[0481] 针对每一测试化合物的相应[M+H^+]峰给出的小数字数取决于实际使用的LC-MS装置的精确度。

[0482] 使用以下相应条件在Gilson HPLC系统上实施prep-HPLC纯化,该系统配备有Gilson 215自动进样器、Gilson 333/334泵、Dionex MSQ Plus检测器系统及Dionex UVD340U(或Dionex DAD-3000)UV检测器:

[0483] •方法1:

[0484] o管柱:Waters Atlantis T3OBD,10μm,30×75mm;

[0485] o流速:75mL/min;

[0486] o洗脱剂:A:H_2O+0.1%HCOOH;B:MeCN+0.1%HCOOH;

[0487] o梯度:90%A至5%A(0.0min-4.0min),5%A(4.0min-6.0min)。

[0488] •方法2:

[0489] o管柱:Waters Atlantis T3OBD,10μm,30×75mm;

[0490] o流速:75mL/min;

[0491] o洗脱剂:A:H_2O+0.5%HCOOH;B:MeCN;

[0492] o梯度:95%A至5%A(0.0min-4.0min),5%A(4.0min-6.0min)。

[0493] 另外,使用下文条件实施半制备型手性HPLC。

[0494] 半制备型手性HPLC方法A:

[0495] 在Daicel ChiralPak AZ-H管柱(20×250mm,5μM)上使用相应实验方案中括号间所指示的洗脱剂混合物、流速及检测条件实施半制备型手性HPLC。藉由在Daicel ChiralPak AZ-H管柱(4.6×250mm,5μM)上使用相同洗脱剂混合物与相应实验方案中括号间所指示的流速洗脱分析试样获得滞留时间。

[0496] 半制备型手性HPLC方法B:

[0497] 在Daicel ChiralPak AY-H管柱(20×250mm,5μM)上使用相应实验方案中括号间所指示的洗脱剂混合物、流速及检测条件实施半制备型手性HPLC。藉由在Daicel ChiralPak AY-H管柱(4.6×250mm,5μM)上使用相同洗脱剂混合物与相应实验方案中括号间所指示的流速洗脱分析试样获得滞留时间。

[0498] 半制备型手性HPLC方法C:

[0499] 在Daicel ChiralCel AS-H管柱(30×250mm,5μM)上使用相应实验方案中括号间所指示的洗脱剂混合物、流速及检测条件实施半制备型手性HPLC。藉由在Daicel ChiralCel AS-H管柱(4.6×250mm;5μM)上使用相同洗脱剂混合物与相应实验方案中括号间所指示的流速洗脱分析试样获得滞留时间。

[0500] 程序:

[0501] 程序A:

[0502] 用氮将溴衍生物(1.63mmol)、苯基硼酸或硼酸酯衍生物(1.8mmol)、K_2CO_3(0.34g;2.4mmol)及$Pd(PPh_3)_4$(0.19g;0.16mmol)的混合物吹扫15分钟。添加二噁烷(6mL)及水(1.5mL)并将混合物回流1小时。在冷却后,添加水(15mL)及EA(20mL)并将两个层分离。用EA(2×20mL)萃取水层,且用盐水洗涤合并的有机层,经$MgSO_4$干燥并浓缩至干燥。然后,藉由CC(Hept-EA)纯化残余物。

[0503] 程序B:

[0504] 向于水(0.745mL)中的THP保护的异羟肟酸衍生物(0.119mmol)中添加TFA(0.357mL,4.62mmol)。在室温下搅拌1小时后,使用适宜方法藉由prep-HPLC直接纯化混合物。

[0505] 程序C:

[0506] 向THP保护的异羟肟酸衍生物(0.84mmol)于二噁烷(3.6mL)及水(0.8mL)中的溶液中添加PPTS(0.12g;0.48mmol)。将反应混合物在70℃下搅拌2小时。使反应物冷却至室温并浓缩至干燥。然后藉由CC(DCM-MeOH)纯化残余物。

[0507] 程序D:

[0508] 向于EtOH(3mL)中的THP保护的异羟肟酸衍生物(0.02mmol)中添加PPTS(0.025g;0.03mmol)。将混合物在80℃下搅拌2小时,使其冷却至室温,并藉由CC(DCM-MeOH)或使用适宜方法藉由prep-HPLC直接纯化。

[0509] 程序E:

[0510] 在两颈圆烧瓶中引入CuI(0.2mmol)、$PdCl_2(PPh_3)_2$(0.1mmol)、溴衍生物(1mmol)及末端炔烃衍生物(1.0mmol至1.5mmol)。用氮将气氛吹扫30分钟,然后添加脱气THF(5mL)及脱气TEA(2.5mmol)。将悬浮液在氮气氛下在50℃下搅拌45分钟。在浓缩至干燥后,然后藉由CC(Hept-EA)纯化残余物。

[0511] 程序F:

[0512] 在两颈圆烧瓶中引入CuI(0.2mmol)、$PdCl_2(PPh_3)_2$(0.1mmol)、末端炔烃衍生物(1mmol)及碘衍生物(1.0mmol至1.5mmol)。用氮将气氛吹扫30分钟,然后添加脱气THF(5mL)及脱气TEA(2.5mmol)。将悬浮液在氮气氛下在50℃下搅拌45分钟。在浓缩至干燥后,然后藉由CC(Hept-EA)纯化残余物。

[0513] 程序G:

[0514] 在两颈圆烧瓶中引入CuI(0.2mmol)、$PdCl_2(PPh_3)_2$(0.1mmol)、末端炔烃衍生物(1mmol)及卤-炔烃衍生物(1.5mmol)。用氮将气氛吹扫30分钟,然后添加脱气THF(5mL)及脱气TEA(2.5mmol)。将悬浮液在氮气氛下在50℃下搅拌45分钟。在浓缩至干燥后,然后藉由CC(Hept-EA)纯化残余物。

[0515] 制备:

[0516] 制备A:外消旋-4-氨基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸叔丁基酯:

[0517] A.i.外消旋-2-(甲基磺酰基)丙酸叔丁基酯:

[0518] 在室温下向甲烷亚磺酸钠(15.63g;153mmol)于tBuOH(50mL)中的悬浮液中一次性添加2-溴丙酸叔丁基酯(23.8mL,139mmol)。将混合物回流过夜。在室温下冷却混合物并在减压下去除溶剂。将残余物吸收于EA(200mL)中,藉助硅藻土(Celite)过滤并用EA(200mL)冲洗硅藻土。将滤液浓缩至干燥,以得到白色固体状标题产物(28.4g;98%产率)。

[0519] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:4.24(q,J=7.2Hz,1H);3.11(s,3H);1.45(s,9H);1.40(d,J=7.2Hz,3H)。

[0520] A.ii.外消旋-4-溴-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸叔丁基酯:

[0521] 向NaH(8.95g,224mmol)于DMF(250mL)中的冰冷冻的悬浮液中添加中间体A.i(23.3g,112mmol)于DMF(50mL)中的溶液。将混合物在0℃下搅拌10分钟且在室温下搅拌30分钟。将1,2-二溴乙烷(29.3mL,336mmol)添加至混合物中且在70℃下将其搅拌过夜。添加水。然后,用EA将混合物萃取三次。用盐水洗涤合并的有机层,经$MgSO_4$干燥,并浓缩至干燥。藉由CC(Hept-EA)纯化粗制残余物以得到黄色油状期望产物(16.56g;47%产率)。

[0522] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:3.70-3.60(m,1H);3.45-3.35(m,1H);3.11(s,3H);2.71-2.59(m,1H);2.42-2.31(m,1H);1.48(s,3H);1.45(s,9H)。

[0523] MS(ESI,m/z):未检测$C_{10}H_{19}O_4BrS$的质量;t_R=0.84min。

[0524] A.iii.外消旋-4-迭氮基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸叔丁基酯:

[0525] 将中间体A.ii(14.6g;32.4mmol)及NaN_3(7.93g;121mmol)于DMF(160mL)中的混合物在80℃下搅拌过夜。添加水及EA并分离各相。用EA将水性层萃取两次。用盐水洗涤合并的有机层,经$MgSO_4$干燥并浓缩至干燥,以得到白色固体状标题产物(14g;定量产率)。

[0526] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:3.60-3.66(m,1H);3.29-3.35(重叠m,1H);3.11(s,3H);2.43-2.50(重叠m,1H);1.97-2.04(m,1H);1.46(s,9H);1.44(s,3H)。

[0527] A.iv.外消旋-4-氨基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸叔丁基酯:

[0528] 向中间体A.iii(14g;33.8mmol)于THF(200mL)中的溶液中添加PPh_3(14.4g;54.3mmol)。将混合物在60℃下搅拌1小时并添加水(70.4mL)。将混合物在60℃下搅拌1.5小时。在减压下去除挥发物并用DCM-MeOH 9-1及水稀释残余物。用DCM-MeOH 9-1将水层萃取若干次。用HCl(0.5M)洗涤合并的有机层。去除有机层并用NaOH(0.5M)将水层的pH调整至10以上,然后用DCM/MeOH 8:2萃取若干次。合并有机层,用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥并在减压下浓缩,从而得到无色油状标题产物(6.222g;73%产率)。

[0529] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:3.06(s,3H);2.63-2.75(m,1H);2.40-2.53(重叠m,1H);2.16-2.28(m,1H);1.74-1.85(m,1H);1.44(s,9H);1.40(s,3H)。

[0530] 制备B:外消旋-4-(7-溴-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丁酰胺:

[0531] B.i.(E)-4-溴-2-(((二甲基氨基)亚甲基)氨基)苯甲酸甲酯:

[0532] 用二甲基甲酰胺二甲基缩醛(3.6mL;25.5mmol)处理2-氨基-4-溴苯甲酸甲酯(1.01g;4.28mmol)于无水DMF(2.6mL)中的溶液。将混合物在80℃下加热3小时。将混合物浓缩至干燥,从而得到褐色油状标题化合物(1.224g;定量产率)。

[0533] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:7.71(s,1H);7.40(d,J=8.2Hz,1H);7.17(d,J=1.8Hz,1H);7.13(dd,J=1.8,8.2Hz,1H);3.73(s,3H);3.02(s,3H);2.89(s,3H)。

[0534] MS(ESI,m/z):对于$C_{11}H_{13}N_2O_2Br$,287.0[M+H$^+$];t_R=0.57min。

[0535] B.ii.外消旋-4-(7-溴-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸叔丁基酯:

[0536] 将中间体B.i(1.22g;4.28mmol)、制备A的化合物(1.19g,4.71mmol)及苯酚(2.39g;25.4mmol)的混合物在80℃下搅拌16小时。藉由CC(Hept-EA)纯化反应混合物,从而

得到白色固体状标题化合物(1.49g;76%产率)。

[0537] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:8.46(s,1H);8.08(d,J=8.5Hz,1H);7.91(d,J=1.8Hz,1H);7.72(dd,J=1.8,8.5Hz,1H);3.96-4.12(m,2H);3.14(s,3H);2.45-2.60(重叠m,1H);2.16-2.26(m,1H);1.57(s,3H);1.43(s,9H)。

[0538] MS(ESI,m/z):对于$C_{18}H_{23}N_2O_5BrS$,459.0[M+H$^+$];t_R=0.87min。

[0539] B.iii.外消旋-4-(7-溴-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸盐酸盐:

[0540] 向于4N HCl中的中间体B.ii(1.49g;3.24mmol)于二噁烷(21mL)中的混合物中添加水(1.5mL)。将混合物在室温下搅拌18小时。将反应混合物浓缩至干燥并与Et_2O一起共蒸发两次从而得到白色固体状标题酸(1.45g;定量产率)。

[0541] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:8.45(s,1H);8.06(d,J=8.5Hz,1H);7.91(d,J=1.8Hz,1H);7.72(dd,J=1.8,8.5Hz,1H);3.99-4.17(m,2H);3.14(s,3H);2.44-2.64(重叠m,1H);2.16-2.28(m,1H);1.59(s,3H)。

[0542] MS(ESI,m/z):对于$C_{14}H_{16}N_2O_5BrClS$,403.1[M+H$^+$];t_R=0.66min。

[0543] B.iv.外消旋-4-(7-溴-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丁酰胺:

[0544] 向中间体B.iii(1.425g;3.24mmol)于DMF(17mL)中的溶液中连续添加HOBT(0.925g;6.64mmol)、TEA(1.7mL;12.2mmol)、$THPONH_2$(0.692g;5.79mmol)及EDC.HCl(1.06g;5.48mmol)。将反应混合物在室温下搅拌18小时。在真空中浓缩反应混合物并将其分配于水(20mL)与EA(30mL)之间。用水(25mL)、15%$NaHSO_4$水溶液(25mL)、饱和$NaHCO_3$水溶液(25mL)及盐水(25mL)洗涤有机层。将有机层经$MgSO_4$干燥,并浓缩至干燥从而得到米色固体状标题化合物(1.58g;97%产率)。

[0545] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ(立体异构物的混合物):11.40(s,1H);8.38(d,J=6.7Hz,1H);8.07(d,J=8.5Hz,1H);7.91(d,J=1.6Hz,1H);7.72(dd,J=1.6,8.5Hz,1H);4.87-4.95(m,1H);3.81-4.20(m,3H);3.41-3.54(m,1H);3.08(s,1.5H);3.05(s,1.5H);2.44-2.66(重叠m,1H);2.14-2.31(m,1H);1.46-1.74(重叠m,6H);1.60(s,1.5H);1.61(s,1.5H)。

[0546] MS(ESI,m/z):对于$C_{19}H_{24}N_3O_6BrS$,502.1[M+H$^+$];t_R=0.76min。

[0547] 制备C:4-(3-(3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基)丙基)吗啉:

[0548] C.i.4-(3-(4-溴-3-氟苯氧基)丙基)吗啉:

[0549] 向4-(3-氯丙基)吗啉(1g;6.11mmol;商业)及4-溴-3-氟酚(1.17g;6.11mmol)于DMF(7.6mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(6.05g;18.4mmol)及NaI(0.932g;6.16mmol)。将悬浮液在100℃下搅拌17小时。在冷却至室温后,过滤掉固体,并用水(5mL)及EA(10mL)稀释滤液。用EA(2×10mL)将水层萃取两次并用1M NaOH(15mL)洗涤合并的有机层,经$MgSO_4$干燥,并浓缩至干燥,从而得到米色固体状标题产物(1.53g;79%产率)。

[0550] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:7.53(t,J=8.5Hz,1H);7.00(dd,J=2.8,11.1Hz,1H);6.75(ddd,J=0.8,2.8,8.9Hz,1H);4.01(t,J=6.4Hz,2H);3.49-3.57(m,4H);2.27-2.41(m,6H);1.84(q,J=6.5Hz,2H)。

[0551] MS(ESI,m/z):对于$C_{13}H_{17}NO_2BrF$,320.1[M+H$^+$];t_R=0.59min。

[0552] C.ii.4-(3-(3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基)丙基)吗啉：

[0553] 在密封管中引入中间体C.i(0.2g;0.63mmol)、双(频哪醇)二硼(0.179g;0.70mmol)、双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II)(0.031g;0.038mmol)及乙酸钾(0.187g;1.89mmol)。将混合物在氮下搅拌5分钟并添加DME(3.9mL)。将混合物在微波辐射下在150℃下加热30分钟。在冷却后，将反应混合物浓缩至干燥并藉由CC(DCM-MeOH)纯化残余物，从而得到深褐色油状标题产物(0.269g;定量产率)。

[0554] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:7.52(t,J=7.6Hz,1H);6.67-6.77(m,2H);3.96-4.06(m,2H);3.51-3.57(m,4H);2.28-2.41(m,6H);1.84(q,J=6.4Hz,2H);1.05(s,12H)。

[0555] MS(ESI,m/z):对于$C_{19}H_{29}NO_4BF$,366.4[M+H$^+$];t_R=0.68min。

[0556] 制备D:外消旋-4-(7-溴-6-氟-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丁酰胺：

[0557] D.i.2-氨基-4-溴-5-氟苯甲酸甲酯：

[0558] 向4-溴-5-氟-2-硝基苯甲酸甲酯(3.43g;12.3mmol,如WO 2010/037210中所阐述制备)于AcOH(40mL)中的溶液中添加铁粉末(6.15g;110mmol)。将所得反应混合物在90℃下搅拌50分钟。藉助硅藻土床过滤混合物并用EA(20mL)洗涤。在减压下蒸发滤液并与环己烷(3×50mL)一起共蒸发三次，从而得到浅褐色固体状标题化合物(3.05g;定量产率)。

[0559] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:7.53(d,J=9.7Hz,1H);7.13(d,J=6.1Hz,1H);6.68(s,2H);3.80(s,3H)。

[0560] D.ii.外消旋-4-(7-溴-6-氟-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸叔丁基酯：

[0561] 用二甲基甲酰胺二甲基缩醛(9.8mL;74mmol)处理中间体D.i(3.05g,12.3mmol)于无水DMF(7mL)中的溶液。将混合物在80℃下加热2小时。将混合物浓缩至干燥。向残余物中添加制备A的化合物(0.265g;1.05mmol)及苯酚(0.355g;3.78mmol)。将混合物在130℃下搅拌5分钟且在80℃下搅拌2.5小时。藉由CC(Hept-EA)纯化粗制混合物，从而得到褐色固体状标题化合物(4.55g;77％产率)。

[0562] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:8.46(s,1H);8.13(d,J=6.2Hz,1H);7.99(d,J=8.5Hz,1H);4.05(m,2H);3.33(s,2H);2.53-2.60(m,1H);2.18-2.25(m,1H);1.58(s,3H);1.44(s,9H)。

[0563] MS(ESI,m/z):对于$C_{18}H_{22}N_2O_5BrFS$,477.0[M+H$^+$];t_R=0.89min。

[0564] D.iii.4-(7-溴-6-氟-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸盐酸盐：

[0565] 将于4N HCl中的中间体D.ii(4.56g;9.55mmol)于二噁烷(68mL)及水(2mL)中的混合物在室温下搅拌17小时。将反应混合物在室温下搅拌1.5小时。将反应混合物浓缩至干燥并与Et_2O一起共蒸发两次从而得到黄色固体状标题酸(4.37g;定量产率)。

[0566] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:8.44(s,1H);8.12(d,J=6.3Hz,1H);7.98(d,J=8.5Hz,1H);4.10(m,2H);2.55-2.61(m,1H);2.20-2.26(m,1H)。

[0567] MS(ESI,m/z):对于$C_{14}H_{15}N_2O_5BrClFS$,421.0[M+H$^+$];t_R=0.69min。

[0568] D.iv.外消旋-4-(7-溴-6-氟-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丁酰胺：

[0569] 自中间体D.iii(4.37g;9.55mmol)开始且类似于制备B步骤B.iv继续进行,在藉由CC(Hept-EA)纯化后,获得白色固体状标题化合物(3.9g;78%产率)。

[0570] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ(立体异构物的混合物):11.44(br.s,0.5H);11.43(br.s,0.5H);8.38(s,0.5H);8.36(s,0.5H);8.13(d,J=6.3Hz,1H);7.98(d,J=8.5Hz,1H);4.92(br.s,0.5H);4.88(br.s,0.5H);3.98-4.16(m,2H);3.86-3.96(m,1H);3.47-3.53(m,1H);3.08(s,1.5H);3.06(s,1.5H);2.55-2.64(m,1H);2.16-2.25(m,1H);1.62-1.71(m,3H);1.62(s,1.5H);1.62(s,1.5H);1.49-1.56(m,3H)。

[0571] MS(ESI,m/z):对于$C_{19}H_{23}N_3O_6BrFS$,520.1[M+H$^+$];t_R=0.79min。

[0572] 制备E:外消旋-4-(7-乙炔基-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-((RS)-四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丁酰胺:

[0573] E.i.外消旋-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-4-(4-氧代基-7-((三甲基硅基)乙炔基)喹唑啉-3(4H)-基)-N-((RS)-四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丁酰胺:

[0574] 用N_2吹扫制备B的化合物(0.514g;1.02mmol)、CuI(0.058g;0.31mmol)及$PdCl_2(PPh_3)_2$(0.112g;0.16mmol)的混合物并添加脱气THF(5.5mL)、随后TMS-乙炔(0.17mL,1.19mmol)及脱气TEA(0.36mL;2.59mmol)。将反应混合物在50℃下搅拌21小时。在真空中去除溶剂。藉由CC(Hept-EA)纯化残余物从而得到褐色胶状标题化合物(0.527g;99%产率)。

[0575] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:(非对映异构体的混合物)11.41(s,0.5H);11.39(s,0.5H);8.36(d,J=7.0Hz,1H);8.12(d,J=8.2Hz,1H);7.70(d,J=1.2Hz,1H);7.57(dd,J=1.2,8.2Hz,1H);4.89-4.95(m,1H);3.79-4.17(m,3H);3.45-3.55(m,1H);3.08(s,1.5H);3.06(s,1.5H);2.44-2.66(重叠m,1H);2.13-2.29(m,1H);1.46-1.73(重叠m,6H);1.61(s,1.5H);1.60(s,1.5H);0.26(s,9H)。

[0576] MS(ESI,m/z):对于$C_{24}H_{33}N_3O_6Ssi$,520.2[M+H$^+$];t_R=0.91min。

[0577] E.ii.外消旋-4-(7-乙炔基-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丁酰胺:

[0578] 向中间体E.i(0.527g,1.01mmol)于MeOH(5.6mL)中的溶液中添加K_2CO_3(0.210g,1.52mmol)。将混合物于室温下搅拌45分钟。用DCM(50mL)及水(50mL)稀释混合物。分离各相并用DCM-MeOH混合物(9-1;2×50mL)将水层萃取两次。用盐水(60mL)洗涤合并的有机层,经$MgSO_4$干燥,并在减压下蒸发。获得褐色泡沫状标题化合物(0.382g,84%产率)。

[0579] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ(非对映异构体的混合物):11.40(br.s,1H);8.37(d,J=6.7Hz,1H);8.14(d,J=8.2Hz,1H);7.74-7.77(m,1H);7.60(dd,J=1.2,8.2Hz,1H);4.88-4.96(m,1H);4.53(s,1H);3.80-4.20(m,3H);3.44-3.57(m,1H);3.08(s,1.5H);3.06(s,1.5H);2.41-2.65(重叠m,1H);2.15-2.29(m,1H);1.47-1.74(重叠m,6H);1.61(s,1.5H);1.60(s,1.5H)。

[0580] MS(ESI,m/z):对于$C_{21}H_{25}N_3O_6S$,448.1[M+H$^+$];t_R=0.74min。

[0581] 制备F:3-(4-碘苯基)氧杂环丁-3-醇:

[0582] 在-78℃下用BuLi(1.35M于Hex中;20mL)处理1,4-二碘苯(10.690g;32.4mmol)于THF(100mL)中的溶液。在此温度下搅拌30分钟后,用3-氧杂环丁酮(2.14g;29.7mmol)于THF(20mL)中的悬浮液处理溶液。使反应混合物达到室温并在室温下进一步搅拌1小时。用10%$NaHSO_4$水溶液(100mL)处理反应混合物并用水及EA稀释。用EA将水层萃取两次。用盐水洗涤

合并的有机层，经$MgSO_4$干燥，过滤并在减压下浓缩。藉由CC(Hept-EA)纯化残余物，从而得到白色固体状标题醇(5.3g，71％产率)。

[0583] ^1H NMR(d_6-$CDCl_3$)d:7.75(d,J＝8.5Hz,2H)；7.36(d,J＝8.5Hz,2H)；4.82-4.91(m,4H)；2.54(br.s,1H)。

[0584] 制备G：(R)-4-氨基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸叔丁基酯：

[0585] G.i.(R)-4-迭氮基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸叔丁基酯：

[0586] 藉由半制备型手性HPLC方法C(Hept-EtOH-DEA 90-9.99-0.01；流速：24mL/min，在217nm下UV检测)分离外消旋中间体A.iii(25.5g)，相应滞留时间(流速：0.8mL/min)为10.6及11.2分钟。标题对映异构体经鉴别为第一洗脱对映异构体且以澄清油形式获得(11.6g)。

[0587] ^1H NMR(d_6-DMSO)δ:3.56-3.67(m,1H)；3.26-3.38(重叠m,1H)；3.10(s,3H)；2.38-2.53(重叠m,1H)；1.95-2.06(m,1H)；1.45(s,9H)；1.43(s,3H)。

[0588] G.ii.(R)-4-氨基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸叔丁基酯：

[0589] 用10％Pd/C(0.6g)处理中间体G.i(11.6g，42.7mmol)于tBuOH-EA混合物(1-1；236mL)中的溶液。将悬浮液在室温下在氢气氛下搅拌3.5小时。过滤掉催化剂，在真空中蒸发滤液，从而得到浅绿色油状标题化合物(10.68g；99％产率)。

[0590] ^1H NMR(d_6-DMSO)δ:3.06(s,3H)；2.63-2.75(m,1H)；2.40-2.53(重叠m,1H)；2.16-2.28(m,1H)；1.74-1.85(m,1H)；1.44(s,9H)；1.40(s,3H)。

[0591] MS(ESI,m/z)：对于$C_{10}H_{21}NO_4S$，252.1[M+H$^+$]；t_R＝0.45min。

[0592] 制备H：(R)-4-(7-乙炔基-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丁酰胺：

[0593] 自2-氨基-4-溴苯甲酸酯(5.0g；21.4mmol)开始且类似于制备B步骤B.i至B.iv及制备E步骤E.i至E.ii连续继续进行，获得褐色油状标题化合物(1.13g，93％产率)。

[0594] ^1H NMR(d_6-DMSO)δ(非对映异构体的混合物)：11.43(s,0.5H)；11.42(s,0.5H)；8.38(s,0.5H)；8.36(s,0.5H)；8.14(d,J＝8.2Hz,1H)；7.76(d,J＝1.4Hz,1H)；7.58-7.61(m,1H)；4.92-4.94(m,0.5H)；4.89-4.91(m,0.5H)；4.55(s,1H)；3.99-4.17(m,2H)；3.83-3.95(m,1H)；3.47-3.54(m,1H)；3.08(s,1.5H)；3.06(s,1.5H)；2.47-2.65(重叠m,1H)；2.17-2.25(m,1H)；1.59-1.70(重叠m,3H)；1.62(s,1.5H)；1.60(s,1.5H)；1.49-1.58(m,3H)。

[0595] MS(ESI,m/z)：对于$C_{21}H_{25}N_3O_6S$，447.9[M+H$^+$]；t_R＝0.74min。

[0596] 制备I：乙酸((1S,2S)-2-(溴乙炔基)环丙基)甲酯及乙酸((1R,2R)-2-(溴乙炔基)环丙基)甲酯：

[0597] I.i.乙酸((1S*,2S*)-2-(2,2-二溴乙烯基)环丙基)甲酯：

[0598] 经1小时，向在-20℃下冷却的CBr_4(36.56g；108mmol)于DCM(76mL)中的溶液中逐滴添加PPh_3(55.39g，211mmol)于DCM(127mL)中的溶液。将混合物在此温度下搅拌45分钟且然后冷却至-78℃。经1.5小时逐滴添加乙酸((1S*,2S*)-2-甲酰基环丙基)甲酯(7.54g，53mmol，如WO 2012/154204中所阐述制备)于DCM(100mL)中的溶液，使IT保持低于-70℃。将混合物在此温度下搅拌30分钟并经30分钟使之升温至室温。在真空中去除溶剂并藉由CC(EA-Hept)纯化残余物，从而得到无色油状标题乙酸酯(7.98g；50％产率)。

[0599] ^1H NMR($CDCl_3$)δ:5.84(d,J＝9.0Hz,1H)；3.97(m,2H)；2.07(s,3H)；1.61(m,1H)；

1.33(m,1H);0.78-0.92(m,2H)。

[0600] MS(ESI,m/z):对于$C_8H_{10}O_2Br_2$,295.0[M+H$^+$];t_R=0.87min。

[0601] I.ii.乙酸((1S,2S)-2-(溴乙炔基)环丙基)甲酯及乙酸((1R,2R)-2-(溴乙炔基)环丙基)甲酯:

[0602] 向中间体I.i(7.98g,26.8mmol)于THF(160mL)中的溶液中添加TBAF三水合物(48g,151mmol)。将反应混合物在60℃下加热3小时。将反应混合物冷却至室温并使用Et_2O(150mL)稀释。用水(60mL)及盐水(60mL)洗涤有机相,经$MgSO_4$干燥并浓缩至干燥。藉由CC(EA-Hept)并藉由prep-HPLC(方法1)纯化残余物,从而得到无色油状标题化合物(2.94g;51%产率)。藉由半制备型手性HPLC方法B(Hept-EtOH 9-1;流速:16mL/min,在220nm下UV检测)分离外消旋产物,相应滞留时间(流速:0.8mL/min)为5.9及8.7分钟。获得无色油状标题对映异构体(各1.4g)。

[0603] 第一洗脱对映异构体,(1S,2S)-经构形:

[0604] ^{1}H NMR($CDCl_3$)δ:3.97(dd,J=6.5,11.7Hz,1H);3.84(dd,J=7.5,11.7Hz,1H);2.06(s,3H);1.50(m,1H);1.25(m,1H);0.97(m,1H);0.76(m,1H)。

[0605] $[\alpha]_D$=+96°(c=1.03;MeOH)。

[0606] 第二洗脱对映异构体,(1R,2R)-经构形:

[0607] ^{1}H NMR($CDCl_3$)δ:3.97(dd,J=6.5,11.7Hz,1H);3.84(dd,J=7.5,11.7Hz,1H);2.06(s,3H);1.50(m,1H);1.25(m,1H);0.97(m,1H);0.76(m,1H)。

[0608] $[\alpha]_D$=-94°(c=1.01;MeOH)。

[0609] 已藉助将第二洗脱对映异构体转变为相应的(S)及(R)α-甲氧基-α-三氟甲基苯基乙酰基酯且随后分析其NMR光谱来确定该等化合物的相应绝对构形,如Tsuda等人在Chem.Pharm.Bull.(2003),51,448-451中所阐述。

[0610] 制备J:3-(碘乙炔基)氧杂环丁-3-醇:

[0611] 向3-乙炔基氧杂环丁-3-醇(1.097g;11.2mmol;商业)于MeOH(50mL)及1MKOH水溶液(28mL)中的溶液中添加碘(3.549g;14mmol)。在室温下将反应混合物搅拌2小时。添加水(150mL)及DCM(500mL)。用EA(500mL)萃取水层。用盐水洗涤有机层,经$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩从而得到浅黄色固体状期望化合物(2.21g;88%产率)。

[0612] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:4.60(d,J=6.5Hz,2H);4.45(d,J=6.5Hz,2H)。

[0613] 制备K:(1-(溴乙炔基)环丙基)甲氧基)(叔丁基)二苯基硅烷:

[0614] 向(二溴甲基)三苯基溴化鏻(8.527g,16.6mmol)及THF(40mL)中的混合物中添加tBuOK的溶液(1M于THF中)(16.6mL,16.6mmol)。在室温下将所得深褐色溶液搅拌3分钟,然后冷却至0℃。逐滴添加1-(((叔丁基二苯基硅基)氧基)甲基)环丙烷甲醛(2.2g;6.62mmol;如WO 2010/135536中所阐述制备)于THF(23mL)中的溶液。将反应物在0℃下搅拌40分钟。使反应混合物冷却至-78℃并快速添加tBuOK(1M于THF中,29.1mL,29.1mmol)并在-78℃下搅拌30分钟。用盐水(150mL)淬灭反应混合物。分离水层并使用Et_2O(3×150mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机相,经$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩至干燥。藉由CC(Hept-EA)纯化残余物,从而得到无色油状标题化合物(2.052g;75%产率)。

[0615] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:7.60-7.66(m,4H);7.42-7.48(m,6H);3.57(s,2H);1.02(s,9H);0.84-0.88(m,2H);0.72-0.76(m,2H)。

[0616] 制备L:(4-碘-2-甲基丁-3-炔-2-基)氨基甲酸叔丁基酯:

[0617] 使(2-甲基丁-3-炔-2-基)氨基甲酸叔丁基酯(1.027g,5.6mmol)于THF(10mL)中的溶液在氮下冷却至-78℃,并逐滴添加n-BuLi(1.6M于己烷中;7mL,11.2mmol)。将反应混合物在-78℃下搅拌1小时。在-78℃下将碘(1.422g,5.6mmol)于THF(5mL)中的溶液逐滴添加至溶液(褐色溶液)中并将反应混合物在-78℃下搅拌2小时。然后藉由添加饱和$Na_2S_2O_3$淬灭反应并使之升温至室温。用Et_2O(3×15mL)萃取混合物。将合并的有机层经$MgSO_4$干燥,过滤并在真空中浓缩,从而得到浅黄色固体状标题化合物(1.50g;86%产率)。

[0618] ^1H NMR($CDCl_3$)δ:4.64(br.s,1H);1.56(m,6H);1.45(s,9H)。

[0619] 制备M:(R)-4-(7-乙炔基-6-氟-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丁酰胺:

[0620] 自中间体D.i(3.05g;12.3mmol)及制备K的化合物(3.434g;13.7mmol)开始且类似于制备D步骤D.ii至D.iv(产率:环化77%;酯水解定量产率;与THPO-NH_2酰胺偶合78%)及制备E步骤E.i及E.ii(产率:薗头偶合(Sonogashira coupling)86%;TMS裂解95%)连续继续进行,获得橙色固体状标题化合物(2.9g)。

[0621] ^1H NMR(d_6-DMSO)δ(非对映异构体的混合物):11.44(br.s,1H);8.40(s,0.5H);8.38(s,0.5H);7.88-7.92(m,2H);4.83-4.93(重叠m,1H);4.85(s,1H);4.10-4.27(m,1H);3.86-4.07(m,2H);3.43-3.51(m,1H);3.09(s,1.5H);3.06(s,1.5H);2.35-2.58(重叠m,1H);2.11-2.25(m,1H);1.36-1.90(m,9H)。

[0622] MS(ESI,m/z):对于$C_{21}H_{24}N_3O_6FS$,466.0[M+H^+];t_R=0.76min。

[0623] 制备N:((3-(溴乙炔基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)(叔丁基)二苯基硅烷:

[0624] N.i.二环[1.1.1]戊烷-1,3-二基二甲醇:

[0625] 经45分钟,向在0℃下冷却的二环[1.1.1]戊烷-1,3-二甲酸二甲酯(1.74g;9.45mmol;商业)于THF(12mL)中的溶液中逐滴添加$LiAlH_4$(2.4M于THF中;5.29mL;12.7mmol),使IT保持低于15℃。将悬浮液在室温下搅拌3小时。使粗制混合物冷却至0℃并藉由水(0.48mL)、15%NaOH(0.48mL)水溶液及水(1.44mL)小心淬灭。将混合物在室温下搅拌35分钟,然后添加THF(17mL)及$MgSO_4$(4g)。将混合物在室温下搅拌10分钟。过滤所得悬浮液,用THF(20mL)洗涤固体并将滤液蒸发至干燥。藉由CC(Hept-EA)纯化残余物,从而得到无色油状标题化合物(1.2g;99%产率)。

[0626] ^1H NMR(d_6-DMSO)δ:4.40(t,J=5.5Hz,2H);3.35(d,J=5.6Hz,4H);1.46(s,6H)。

[0627] N.ii.(3-(((叔丁基二苯基硅基)氧基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲醇:

[0628] 在室温下向NaH(60%于油中;0.41g;10.2mmol)于THF(8mL)中的悬浮液中缓慢添加中间体N.i(1.19g;9.31mmol)于THF(5.7mL)中的溶液。使IT保持在27℃以下。在1小时搅拌后,经16分钟逐滴添加TBDPS-Cl(2.5mL,9.38mmol)于THF(4.8mL)中的溶液。将反应混合物搅拌3小时,然后在Et_2O(30mL)中稀释。用盐水(20mL)将有机相洗涤两次,经Na_2SO_4干燥并在真空中浓缩。藉由CC(Hept-EA)纯化残余物,从而得到无色油状标题化合物(0.61g;26%产率)。

[0629] ^1H NMR(d_6-DMSO)δ:7.56-7.64(m,4H);7.39-7.50(m,6H);4.43(t,J=5.6Hz,1H);3.64(s,2H);3.36(d,J=5.5Hz,2H);1.49(s,6H);1.01(s,9H)。

[0630] N.iii.3-(((叔丁基二苯基硅基)氧基)甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲醛:

[0631] 经15分钟，向冷却至-10℃的中间体N.ii(1.09g;2.98mmol)于DCM(6.9mL)中的溶液中添加DIPEA(1.59mL;9.31mmol)。然后，经10分钟逐滴添加Pyr.SO_3络合物(45%;1.44g;4.07mmol)于DMSO(4.03mL)中的溶液，使IT保持低于-5℃。将反应混合物在0℃下搅拌1.25小时且在室温下搅拌1小时。将反应混合物分配于水(35mL)与DCM(20mL)之间。分离两层并用DCM(15mL)萃取水层。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩至干燥。将残余物与甲苯(2x10mL)一起共蒸发并藉由CC(Hept-EA)纯化，从而得到无色油状标题醛(0.94g;87%产率)。

[0632] ^1H NMR(d_6-DMSO)δ:9.53(s,1H);7.57-7.62(m,4H);7.41-7.49(m,6H);3.68(s,2H);1.86(s,6H);1.01(s,9H)。

[0633] N.iv.叔丁基((3-(2,2-二溴乙烯基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)二苯基硅烷：

[0634] 自中间体N.iii(0.941g;2.58mmol)开始且类似于制备I步骤I.i.继续进行，在藉由CC(Hept-EA)纯化后，获得黄色油状标题化合物(1.196g,89%产率)。

[0635] ^1H NMR(d_6-DMSO)δ:7.57-7.61(m,4H);7.41-7.49(m,6H);6.74(s,1H);3.64(s,2H);1.90(s,6H);1.01(s,9H)。

[0636] N.v.((3-(溴乙炔基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲氧基)(叔丁基)二苯基硅烷：

[0637] 用tBuOK的溶液(1M,3.8mL)处理在-78℃下冷却的中间体N.iv(0.45g;0.86mmol)于无水THF(2mL)中的溶液。使IT保持在-69℃以下。将反应混合物在-78℃下搅拌30分钟，用盐水(8mL)稀释且使其达到室温。添加Et_2O(15mL)。分离水层并用Et_2O(15mL)再萃取一次。用盐水(10mL)洗涤合并的有机层，经Na_2SO_4干燥，过滤并浓缩，从而得到黄色油状标题化合物(0.37g;97%产率)。

[0638] ^1H NMR(d_6-DMSO)δ:7.55-7.60(m,4H);7.41-7.49(m,6H);3.60(s,2H);1.91(s,6H);1.00(s,9H)。

[0639] 制备O：(3aR,5S,6aS)-5-(溴乙炔基)-2,2-二甲基四氢-4H-环戊[d][1,3]二氧杂环戊烯：

[0640] 自(3aR,5S,6aS)-5-(2,2-二溴乙烯基)-2,2-二甲基四氢-4H-环戊[d][1,3]二氧杂环戊烯(2.06g;6.32mmol;如WO 2013/170030中所阐述制备)开始且类似于制备N步骤N.v继续进行，获得黄色油状标题化合物(1.37g;88%产率)。

[0641] ^1H NMR($CDCl_3$)δ:4.60-4.63(m,2H);2.85-2.93(m,1H);2.12-2.17(m,2H);1.51-1.60(重叠m,2H);1.41(s,3H);1.26(s,3H)。

[0642] 制备P：(1-(4-碘苯基)环丙基)甲醇：

[0643] 用NaI(0.83g;5.49mmol)、CuI(0.1g;0.55mmol)及1-(4-溴苯基)环丙基)甲醇(0.62g;2.74mmol)装填密封管。添加1,4-二噁烷(3mL)及反式-N,N'-二甲基环己-1,2-二胺(0.17mL;1.1mmol)。将反应混合物在微波辐射下在180℃下加热40分钟。经硅藻土过滤混合物。用EA洗涤固体并将滤液浓缩至干燥。藉由CC(Hept-EA)纯化残余物，从而获得黄色油状标题产物，其在静置时结晶(0.654g;87%产率)。

[0644] ^1H NMR($CDCl_3$)δ:7.61(d,J=8.5Hz,1H);7.11(d,J=8.5Hz,1H);4.70(t,J=5.7Hz,1H);3.50(d,J=5.7Hz,1H);0.70-0.73(m,1H);0.81-0.84(m,1H)。

[0645] 制备Q：(R)-5-碘戊-4-炔-1,2-二醇：

[0646] 向(R)-戊-3-炔-1,2-二醇(0.299g;2.99mmol;如WO 2013/170030中所阐述制备)及1M KOH(7.5mL)于MeOH(13mL)中的混合物中一次性添加I_2(0.992g;3.91mmol)。在室温下

将反应混合物搅拌1.75小时。添加水(15mL)及DCM(60mL)。分离各相。用EA(3×20mL)萃取水层。将合并的有机层经$MgSO_4$干燥，并浓缩至干燥，从而得到黄色油状标题化合物(0.7g；定量产率)。

[0647] ^1H NMR($CDCl_3$)δ:3.85-3.91(m,1H)；3.71-3.77(m,1H)；3.56-3.62(m,1H)；2.62(dd,J=3.2,6.4Hz,2H)；2.36(br.s,1H)；1.92(br.s,1H)。

[0648] 制备R:乙酸((1R,2R)-2-(溴乙炔基)-1-甲基环丙基)甲酯：

[0649] 开始自乙酸((1R,2R)-2-甲酰基-1-甲基环丙基)甲酯(0.250g；1.6mmol；如WO 2012/154204中所阐述制备)且类似于制备I步骤I.i(100％产率)及I.ii(43％产率)继续进行，在藉由CC(PE-EA)纯化后，获得无色油状标题化合物(0.160g)。

[0650] ^1H NMR($CDCl_3$)δ:3.89(d,J=11.4Hz,1H)；3.80(d,J=11.4Hz,1H)；2.07(s,3H)；1.39(dd,J=5.5,8.9Hz,1H)；1.27(s,3H)；0.94(dd,J=4.8,8.9Hz,1H)；0.64-0.67(m,1H)。

[0651] 制备S:(二溴甲基)三苯基溴化鏻：

[0652] 室温下，经45分钟，向PPh_3(31.6g；121mmol)于无水DCM(120mL)中的溶液中逐滴添加CBr_4(20g；60.3mmol)于DCM(25mL)中的溶液。40分钟后，缓慢添加水(10mL)。分离各相并将有机相经$MgSO_4$干燥并浓缩至干燥。将残余物溶解于沸腾干燥的MeOH(25mL)中并使混合物冷却至20℃。在添加EA(45mL)并冷却至-30℃后，过滤沉淀物并在真空下干燥，从而得到黄色固体状标题化合物(24.33g；78％产率)。

[0653] ^1H NMR($CDCl_3$)δ:10.35(d,J=2.4Hz,1H)；8.13-8.23(m,6H)；7.81-7-87(m,3H)；7.71-7.77(m,6H)。

[0654] MS(ESI,m/z):对于$C_{19}H_{15}Br_2P$，434.7$[M+H^+]$；t_R=0.71min。

[0655] 制备T:(RS)-4-(1-(溴乙炔基)环丙基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环烷：

[0656] T.i.(RS)-1-(1-((苄基氧基)甲基)环丙基)乙烷-1,2-二醇：

[0657] 向(((1-乙烯基环丙基)甲氧基)甲基)苯(5.39g,17.5mmol,如Wender等人，Org.Lett.(2010),12,1604-1607中所阐述制备)于DCM(65mL)及水(17mL)中的溶液中添加NMO(2.45g,21mmol)及锇酸钾(0.191g；0.52mmol)。在室温下将混合物剧烈搅拌过夜。添加40％亚硫酸氢钠水溶液(30mL)及DCM(30mL)。用DCM(40mL)萃取水层。用盐水洗涤合并的有机层，经$MgSO_4$干燥并浓缩。藉由CC(Hept-EA)纯化粗制产物，从而得到白色固体状期望产物(5.40g；定量产率)。

[0658] ^1H NMR(d_6-DMSO)δ:7.24-7.40(m,5H)；4.48(d,J=4.6Hz,1H)；4.43(s,2H)；4.31(t,J=5.5Hz,1H)；3.66(d,J=9.9Hz,1H)；3.47-3.54(m,1H)；3.34-3.41(重叠m,1H)；3.18-3.25(m,1H)；3.07(d,J=10.1Hz,1H)；0.51-0.58(m,1H)；0.41-0.47(m,1H)；0.35-0.40(m,1H)；0.26-0.33(m,1H)。

[0659] MS(ESI,m/z):对于$C_{13}H_{18}O_3$，223.1$[M+H^+]$；t_R=0.63min。

[0660] T.ii.(RS)-4-(1-((苄基氧基)甲基)环丙基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环烷：

[0661] 向中间体T.i(5.40g；24.3mmol)于THF(122mL)中的溶液中添加TsOH(0.231g；1.21mmol)及2,2-二甲氧基丙烷(9.14mL；72.9mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。添加饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL)及EA(35mL)。再用EA(25mL)将水层萃取一次。用盐水(20mL)洗涤有机层，经$MgSO_4$干燥并在减压下蒸发，从而得到无色油状期望产物(6.78g；定量产率)。

[0662] ^1H NMR(d_6-DMSO)δ:7.25-7.40(m,5H)；4.40-4.49(m,2H)；3.92-4.08(m,2H)；3.68

(t,J=7.6Hz,1H);3.33(d,J=10.2Hz,1H);3.40(d,J=10.1Hz,1H);1.27(s,3H);1.25(s,3H);0.55(m,2H);0.41(m,2H)。

[0663] T.iii.(RS)-(1-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)环丙基)甲醇:

[0664] 向中间体T.ii(6.78g;30.5mmol)于MeOH(200mL)中的溶液中添加10%Pd/C(3g)。在室温下在氢气氛下搅拌混合物。过滤掉催化剂并用EA冲洗。在减压下蒸发溶剂。藉由CC(Hept-EA)纯化粗制产物,从而得到无色油状期望产物(2.16g;41%产率)。

[0665] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:4.51(t,J=5.6Hz,1H);4.07(dd,J=6.1,7.5Hz,1H);3.97(dd,J=6.1,8.1Hz,1H);3.63(t,J=7.8Hz,1H);3.26-3.38(m,2H);1.27(s,3H);1.25(s,3H);0.31-0.54(m,4H)。

[0666] T.iv。(RS)-1-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)环丙烷-1-甲醛:

[0667] 自中间体T.iii(3.58g;20.8mmol)开始且类似于制备N步骤N.iii继续进行,在藉由CC(Hept-EA)纯化后,获得无色油状标题化合物(3.26g,92%产率)。

[0668] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:8.83(m,1H);4.45(t,J=6.6Hz,1H);4.16(dd,J=6.4,8.2Hz,1H);3.54(dd,J=6.9,8.2Hz,1H);1.30(s,3H);1.26(s,3H);1.07-1.24(m,4H)。

[0669] T.v.(RS)-4-(1-(溴乙炔基)环丙基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环烷:

[0670] 向制备S的化合物(5.29g;10.3mmol)于THF(25mL)中的溶液中快速添加tBuOK(1M于THF中;13.2mL;13.2mmol)。将所得深褐色溶液在室温下搅拌3分钟且然后冷却至0℃。逐滴添加中间体T.iv(0.5g;2.94mmol)于THF(9mL)中的溶液。将反应物在0℃下搅拌40分钟并冷却至-78℃。快速添加tBuOK(1M in THF;12.9mL;12.9mmol)。反应在-78℃下继续进行30分钟。添加盐水(75mL)并使混合物达到室温。分离水层并用Et_2O(3×100mL)萃取。用盐水(100mL)洗涤合并的有机层,经$MgSO_4$干燥,并浓缩至干燥。藉由CC(Hept-EA)纯化残余物,从而得到黄色油状标题化合物(0.543g,75%产率)。

[0671] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:4.06(dd,J=6.4,8.2Hz,1H);3.77(dd,J=7.0,8.2Hz,1H);3.56(t,J=6.7Hz,1H);1.35(s,3H);1.26(s,3H);0.74-0.96(m,4H)。

[0672] 制备U:(((1R,2R)-2-(溴乙炔基)-2-甲基环丙基)甲氧基)(叔丁基)二苯基硅烷:

[0673] U.i.乙酸((1R,2R)-2-(羟基甲基)-1-甲基环丙基)甲酯:

[0674] 在0℃下向乙酸((1R,2R)-2-甲酰基-1-甲基环丙基)甲酯(0.925g;5.92mmol,如WO 2012/154204中所阐述制备)于MeOH(10mL)中的溶液中逐份添加$NaBH_4$(0.297g;7.7mmol)。将反应物搅拌在0℃下80分钟,然后在室温下搅拌30分钟。添加水(10mL)及DCM(40mL)并分离各相。用DCM-MeOH 9-1(2×15mL)萃取水层并将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并过滤。在减压下蒸发滤液,从而得到无色油状标题化合物(0.968g;定量产率)。

[0675] ^{1}H NMR($CDCl_3$)δ:3.89(d,J=11.3Hz,1H);3.82(d,J=11.3Hz,1H);3.74-3.80(m,1H);3.49-3.56(m,1H);2.08(s,3H);1.19(s,3H);1.09-1.15(m,1H);0.70-0.76(m,1H);0.27-0.31(m,1H)。

[0676] U.ii.乙酸((1R,2R)-2-(((叔丁基二苯基硅基)氧基)甲基)-1-甲基环丙基)甲酯:

[0677] 向中间体U.i(0.94g;5.92mmol)于DCM(12mL)中的溶液中添加咪唑(0.819g;11.9mmol)。使溶液冷却至0℃并逐滴添加TBDPS-Cl(1.6mL;6.03mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌20分钟,然后在室温下搅拌2.5小时。添加$NaHSO_4$水溶液(15%;20mL)。使用DCM(10mL)萃取水相。将合并的有机层经$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩至干燥。藉由CC(Hept-EA)纯化

残余物，从而得到无色油状标题化合物(2.29g;97%产率)。

[0678] ^{1}H NMR(CDCl$_3$)δ:7.66-7.70(m,4H);7.35-7.45(m,6H);3.84(s,2H);3.82-3.88(重叠m,1H);3.46-3.55(m,1H);2.07(s,3H);1.14(s,3H);1.05(s,9H);1.03-1.11(重叠m,1H);0.59-0.65(m,1H);0.14-0.19(m,1H)。

[0679] MS(ESI,m/z):对于$C_{24}H_{32}O_3Si$,397.01[M+H$^+$];t_R=1.13min。

[0680] U.iii.((1R,2R)-2-(((叔丁基二苯基硅基)氧基)甲基)-1-甲基环丙基)甲醇：

[0681] 向中间体U.ii(2.29g;5.77mmol)于MeOH(50mL)中的溶液中添加K_2CO_3(1.59g,11.5mmol)。将悬浮液于室温下搅拌4小时。过滤反应混合物，且用DCM洗涤固体。在减压下蒸发滤液。将残余物分配于水(30mL)与DCM(40mL)之间。用DCM-MeOH 9-1(40mL)及EA-MeOH 9-1(40mL)萃取水层。将合并的有机层经$MgSO_4$干燥，过滤并在减压下蒸发。藉由CC(Hept-EA)纯化残余物，从而得到无色油状标题化合物(1.59g;78%产率)。

[0682] ^{1}H NMR(CDCl$_3$)δ:7.66-7.72(m,4H);7.36-7.45(m,6H);3.86(dd,J=5.8,11.1Hz,1H);3.49(dd,J=8.7,11.1Hz,1H);3.38(d,J=11.0Hz,1H);3.30(d,J=11.0Hz,1H);1.16(s,3H);1.05(s,9H);0.95-1.02(m,1H);0.55(dd,J=4.8,9.0Hz,1H);0.12-0.16(m,1H)。U.iv。(((1R,2R)-2-(溴乙炔基)-2-甲基环丙基)甲氧基)(叔丁基)二苯基硅烷：

[0683] 自中间体U.iii(1.59g;4.5mmol)开始且类似于制备N步骤N.iii(92%产率)、制备I步骤I.i(85%产率)及制备N步骤N.v(98%产率)连续继续进行，获得黄色油状标题化合物(1.48g)。

[0684] ^{1}H NMR(CDCl$_3$)δ:7.65-7.72(m,4H);7.36-7.46(m,6H);3.79(dd,J=5.6,11.5Hz,1H);3.49(dd,J=8.4,11.5Hz,1H);1.43-1.51(m,1H);1.25(s,3H);1.05(s,9H);1.02(dd,J=4.7,9.1Hz,1H);0.37(dd,J=4.7,6.4Hz,1H)。

[0685] 制备V：(R)-4-(7-乙炔基-8-氟-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丁酰胺：

[0686] V.i.2-氨基-4-溴-3-氟苯甲酸甲酯：

[0687] 自2-氨基-4-溴-3-氟苯甲酸(1.742g,7.44mmol;根据WO2012/170845制备)及TMS-重氮甲烷(2M于己烷中;8.5mL;17mmol)开始且类似于制备D步骤D.i继续进行，在藉由CC(Hept-EA)纯化后，获得黄色固体状标题化合物(1.17g,63%产率)。

[0688] ^{1}H NMR(d$_6$-DMSO)δ:7.48(dd,J=1.7,8.8Hz,1H);6.79-6.82(m,3H);3.82(s,3H)。

[0689] MS(ESI,m/z):对于$C_8H_7NO_2BrF$,290.7[M+41];t_R=0.86min。

[0690] V.ii.(E)-4-溴-2-(((二甲基氨基)亚甲基)氨基)-3-氟苯甲酸甲酯：

[0691] 自中间体V.i(1.17g;4.72mmol)开始且类似于制备B步骤B.i继续进行，获得紫色油状标题化合物(1.38g,96%产率)。

[0692] ^{1}H NMR(d$_6$-DMSO)δ:7.59(d,J=2.3Hz,1H);7.34(dd,J=1.4,8.5Hz,1H);7.24(dd,J=6.2,8.5Hz,1H);3.73(s,3H);3.00(s,3H);2.92(s,3H)。

[0693] MS(ESI,m/z):对于$C_{11}H_{12}N_2O_2BrF$,304.9[M+H$^+$];t_R=0.54min。

[0694] V.iii.(R)-4-(7-溴-8-氟-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸叔丁基酯：

[0695] 自中间体V.ii(1.38g,4.55mmol)及制备G的化合物(1.26g;5.03mmol)开始且类似于制备B步骤B.ii继续进行，在藉由CC(Hept-EA)纯化后，获得米色固体状化合物(1.69g;

78%产率)。

[0696] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:8.52(s,1H);7.90(dd,J=1.2,8.7Hz,1H);7.82(dd,J=6.1,8.7Hz,1H);3.98-4.14(m,2H);3.14(s,3H);2.47-2.60(重叠m,1H);2.18-2.29(m,1H);1.57(s,3H);1.43(s,9H)。

[0697] MS(ESI,m/z):对于$C_{18}H_{22}N_2O_5BrFS$,478.9[M+H$^+$];t_R=0.88min。

[0698] V.iv.(R)4-(7-溴-8-氟-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酸盐酸盐:

[0699] 自中间体V.iii(1.69g;3.53mmol)开始且类似于制备B步骤B.iii继续进行,获得白色固体状标题化合物(1.59g;定量产率)。

[0700] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:8.50(s,1H);7.88(dd,J=1.1,8.7Hz,1H);7.81(dd,J=6.0,8.7Hz,1H);4.02-4.20(m,2H);3.14(s,3H);2.46-2.65(重叠m,1H);2.19-2.29(m,1H);1.59(s,3H)。

[0701] MS(ESI,m/z):对于$C_{14}H_{14}N_2O_5BrFS$,422.8[M+H$^+$];t_R=0.67min。

[0702] V.v.(R)-4-(7-溴-8-氟-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丁酰胺:

[0703] 自中间体V.iv(1.59g;3.47mmol)开始且类似于制备B步骤B.iv继续进行,获得白色固体状标题化合物(1.53g,85%产率)。

[0704] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:11.41(s,1H);8.45(s,0.5H);8.43(s,0.5H);7.89(dd,J=0.8,8.7Hz,1H);7.79-7.85(m,1H);4.91-4.93(m,0.5H);4.86-4.89(m,0.5H);3.85-4.19(m,3H);3.45-3.56(m,1H);3.08(s,1.5H);3.06(s,1.5H);2.46-2.67(重叠m,1H);2.15-2.26(m,1H);1.59-1.70(重叠m,3H);1.62(s,1.5H);1.61(s,1.5H);1.48-1.57(m,3H)。

[0705] MS(ESI,m/z):对于$C_{19}H_{23}N_3O_6BrFS$,521.9[M+H$^+$];t_R=0.77min。

[0706] V.vi.(R)-4-(8-氟-4-氧代基-7-((三甲基硅基)乙炔基)喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丁酰胺:

[0707] 自中间体V.v(1.532g;2.94mmol)及TMS-乙炔(0.47mL,3.3mmol)开始且类似于制备E步骤E.i继续进行,在藉由CC(Hept-EA)纯化后,获得米色固体状标题化合物(1.44g;91%产率)。

[0708] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:(非对映异构体的混合物)11.42(s,0.5H);11.41(s,0.5H);8.43(s,0.5H);8.41(s,0.5H);7.91(d,J=8.3Hz,1H);7.57-7.62(m,1H);4.89-4.94(m,1H);3.98-4.17(m,2H);3.85-3.96(m,1H);3.46-3.54(m,1H);3.08(s,1.5H);3.06(s,1.5H);2.45-2.67(重叠m,1H);2.16-2.26(m,1H);1.59-1.70(重叠m,3H);1.62(s,1.5H);1.61(s,1.5H);1.49-1.57(m,3H);0.28(s,9H)。

[0709] MS(ESI,m/z):对于$C_{24}H_{32}N_3O_6FSSi$,538.0[M+H$^+$];t_R=0.92min。

[0710] V.vii.(R)-4-(7-乙炔基-8-氟-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丁酰胺:

[0711] 自中间体V.vi(1.44g;2.68mmol)开始且类似于制备E步骤E.ii继续进行,在藉由CC(DCM-MeOH)纯化后,获得黄色固体状标题化合物(0.761g;61%产率)。

[0712] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ(非对映异构体的混合物):11.42(s,0.5H);11.41(s,0.5H);8.44(s,0.5H);8.42(s,0.5H);7.93(d,J=8.3Hz,1H);7.59-7.65(m,1H);4.91-4.93(m,

0.5H);4.87-4.90(m,0.5H);4.85(s,1H);3.98-4.17(m,2H);3.87-3.97(m,1H);3.46-3.54(m,1H);3.08(s,1.5H);3.06(s,1.5H);2.44-2.67(重叠m,1H);2.16-2.26(m,1H);1.59-1.70(重叠m,3H);1.62(s,1.5H);1.61(s,1.5H);1.48-1.58(m,3H)。

[0713] MS(ESI,m/z):对于$C_{21}H_{24}N_3O_6FS$,465.9[M+H$^+$];t_R=0.75min。

[0714] 制备W:二甲基甘氨酸(1-(4-碘苯基)环丙基)甲酯:

[0715] 向(1-(4-碘苯基)环丙基)甲醇(0.46g;1.68mmol;商业)于DCM(19mL)中的溶液中添加N,N-二甲基甘氨酸(0.18g,1.69mmol)、EDC.HCl(0.44g;2.3mmol)及DMAP(0.27g;2.19mmol)。将反应物在室温下搅拌31小时。将5%$NaHCO_3$水溶液的溶液(5mL)添加至反应混合物中且分离两个相。使用DCM(3×20mL)将水层萃取两次。将合并的有机层经$MgSO_4$干燥并在真空下蒸发。藉由CC(DCM-MeOH)纯化粗制物,从而得到无色油状标题化合物(0.48g;79%产率)。

[0716] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:7.61-7.65(m,2H);7.08-7.12(m,2H);4.17(s,2H);3.10(s,2H);2.17(s,6H);0.95-0.98(m,2H);0.86-0.90(m,2H)。

[0717] MS(ESI,m/z):对于$C_{14}H_{18}NO_2I$,361.0[M+H$^+$];t_R=0.66min。

[0718] 制备X:乙酸((1S,2S)-2-(溴乙炔基)-1-甲基环丙基)甲酯:

[0719] X.i.乙酸(R,E)-乙酸3-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2-甲基烯丙基酯:

[0720] 向(R,E)-3-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2-甲基丙-2-烯-1-醇(1.4g;8.1mmol;如Smith等人,Tetrahedron(2009),65(33),6470-6488中所阐述制备)于THF(48mL)中的溶液中添加TEA(2.8mL,20.1mmol)。在0℃下,经10分钟逐滴添加乙酰氯(1.2mL;8.2mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌2小时。将反应物倾倒至水(80mL)中并用EA(3×50mL)将水层萃取三次。将合并的有机层经$MgSO_4$干燥并在减压下去除溶剂。藉由CC(PE-EA)纯化粗制物,从而得到无色油状产物(1.64g;94%产率)。

[0721] ^{1}H NMR($CDCl_3$)δ:5.48-5.51(m,1H);4.79-4.84(m,1H);4.44-4.52(m,2H);4.07-4.11(m,1H);3.55(t,J=8.0Hz,1H);2.09(s,3H);1.75(d,J=1.3Hz,3H);1.43(s,3H);1.40(s,3H)。

[0722] X.ii.乙酸((1S,2S)-2-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-1-甲基环丙基)甲酯:

[0723] 在配备有机械搅拌器的反应器中,经20分钟,向在-25℃下冷却的中间体X.i(1.64g;7.65mmol)于甲苯(102mL)中的溶液中逐滴添加$ZnEt_2$(15%于甲苯中;34.5mL,38.3mmol),使IT保持低于-20℃。在添加后,经10分钟逐滴添加二碘甲烷(6.5mL;76.9mmol),在剧烈搅拌下使IT保持低于-20℃。将反应混合物在-20℃下搅拌2小时。然后,使反应混合物缓慢升温至室温并在此温度下搅拌过夜。藉由添加饱和NH_4Cl水溶液(33mL)淬灭反应混合物并用Et_2O(4×30mL)萃取四次。用$Na_2S_2O_3$饱和水溶液(30mL)、水(30mL)及盐水(30mL)洗涤合并的有机层,然后经$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下蒸发。藉由CC(PE-EA)纯化粗制物,从而得到黄色油状物(1.4g;80%产率)。

[0724] ^{1}H NMR($CDCl_3$)δ:4.09(dd,J=5.9,7.9Hz,1H);3.89(d,J=11.3Hz,1H);3.74(d,J=5.9,7.9Hz,1H);3.70-3.76(重叠m,1H);3.61-3.66(m,1H);2.07(s,3H);1.45(s,3H);1.36(s,3H);1.13(s,3H);0.85-0.95(m,2H);0.56(t,J=5.0Hz,1H)。

[0725] X.iii.乙酸((1S,2S)-2-((R)-1,2-二羟基乙基)-1-甲基环丙基)甲酯:

[0726] 将中间体X.ii(1.4g;6.1mmol)于AcOH 80%(14mL)中的混合物在室温下搅拌23小时。将混合物添加至$NaHCO_3$(100mL;pH 6-7)中并用DCM(3×60mL)将水层萃取三次。用水(10mL)及盐水(20mL)洗涤合并的有机层,经$MgSO_4$干燥并在减压下蒸发。将残余物与环己烷共蒸发。藉由CC(DCM-MeOH)纯化粗制物,从而得到无色油状物(1g;87%产率)。

[0727] ^1H NMR($CDCl_3$)δ:3.89(d,J=11.3Hz,1H);3.74(d,J=11.3Hz,1H);3.68(dd,J=3.4,11.2Hz,1H);3.57(dd,J=7.4,11.2Hz,1H);3.33-3.39(m,1H);2.07(s,3H);1.16(s,3H);0.89(td,J=5.7,9.0Hz,1H);0.80(dd,J=4.9,8.8Hz,1H);0.48(t,J=5.3Hz,1H)。

[0728] X.iv.乙酸((1S,2S)-2-甲酰基-1-甲基环丙基)甲酯:

[0729] 将中间体X.iii(1g;5.3mmol)溶解于THF(16.5mL)、水(3.4mL)及饱和$NaHCO_3$水溶液(1.6mL)的混合物中。在冰冷却的浴中冷却溶液并添加$NaIO_4$(1.48g;6.9mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌30分钟。过滤反应混合物。用Et_2O洗涤固体并分离各相。用Et_2O(3×40mL)将水层萃取三次。将合并的有机层经$MgSO_4$干燥,并在减压下去除溶剂,从而得到无色油状产物(0.81g;98%产率)。

[0730] ^1H NMR($CDCl_3$)δ:9.47(d,J=4.7Hz,1H);4.00(d,J=11.4Hz,1H);3.85(d,J=11.4Hz,1H);2.09(s,3H);1.92-1.97(m,1H);1.39(t,J=5.3Hz,1H);1.32(s,3H);1.21(dd,J=5.0,8.3Hz,1H)。

[0731] X.v.乙酸((1S,2R)-2-(2,2-二溴乙烯基)-1-甲基环丙基)甲酯:

[0732] 自中间体X.iv(0.81g;5.2mmol)开始且类似于制备I步骤I.i继续进行,在藉由CC(PE-TBME)纯化后,获得无色油状标题化合物(1.31g;81%产率)。

[0733] ^1H NMR($CDCl_3$)δ:6.09(d,J=8.6Hz,1H);3.90(s,2H);2.08(s,3H);1.63(td,J=5.6,8.7Hz,1H);1.18(s,3H);1.07(dd,J=5.1,8.9Hz,1H);0.59(t,J=5.3Hz,1H)。

[0734] MS(ESI,m/z):未检测$C_9H_{12}O_2Br_2$的质量;t_R=0.91min。

[0735] X.vi.乙酸((1S,2S)-2-(溴乙炔基)-1-甲基环丙基)甲酯:

[0736] 自中间体X.v(1.3g;4.2mmol)开始且类似于制备I步骤I.ii继续进行,在藉由CC(PE-TBME)纯化后,获得无色油状标题化合物(0.6g;62%产率)。

[0737] ^1H NMR($CDCl_3$)δ:3.89(d,J=11.4Hz,1H);3.80(d,J=11.4Hz,1H);2.07(s,3H);1.39(dd,J=5.5,8.9Hz,1H);1.27(s,3H);0.94(dd,J=4.8,8.9Hz,1H);0.65(t,J=5.1Hz,1H)。

[0738] MS(ESI,m/z):未检测$C_9H_{11}O_2Br$的质量;t_R=0.86min。

[0739] 制备Y:(1-(碘乙炔基)环丙基)氨基甲酸叔丁基酯:

[0740] 自(1-乙炔基环丙基)氨基甲酸叔丁基酯(0.885g;4.88mmol;商业)开始且类似于制备Q继续进行,获得粗制浅黄色固体状标题化合物(1.36g;91%产率)。

[0741] ^1H NMR($CDCl_3$)δ:5.00(br.s,1H);1.49(s,9H);1.23(s,2H);1.11(s,2H)。

[0742] 制备Z:(S)-4-((1R,2R)-2-(溴乙炔基)环丙基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环烷:

[0743] 自(1R,2R)-2-((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)环丙烷-1-甲醛(1g;5.88mmol;如Mohapatra等人,Tetrahedron Lett.(2012),53(49),6718-6720中所阐述制备)开始且类似于制备I步骤I.i(79%产率)及制备N步骤N.v(92%产率)连续继续进行,在藉由CC(PE-TBME)纯化后,获得无色油状标题化合物(1.05g)。

[0744] ^1H NMR($CDCl_3$)δ:4.08-4.13(m,1H);3.72-3.77(m,1H);3.63-3.68(m,1H);1.41(s,

3H);1.20-1.35(重叠m,2H);1.32(s,3H);0.83-1.00(m,2H)。

[0745] MS(ESI,m/z):未检测$C_{10}H_{13}O_2Br$的质量;t_R=0.83min。

[0746] 制备AA:(2-((3-(碘乙炔基)环戊基)氨基)-2-氧代基乙基)氨基甲酸叔丁基酯:

[0747] AA.i.3-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙酰胺基)环戊烷-1-甲酸甲酯:

[0748] 自3-氨基环戊烷甲酸甲酯盐酸盐(0.87g;4.58mmol;商业)及Boc-Gly-OH(0.845g;4.82mmol;商业)开始且类似于制备B步骤B.iv继续进行,未进行任何纯化获得无色油状标题化合物(1.41g;定量产率)。

[0749] ^1H NMR(d_6-DMSO)δ:7.78(d,J=7.3Hz,1H);6.86(t,J=6.0Hz,1H);3.60(s,3H);3.47(d,J=6.1Hz,2H);2.76-2.85(m,1H);2.08-2.16(m,1H);1.77-1.87(m,3H);1.54-1.62(m,1H);1.41-1.48(m,1H);1.33-1.39(重叠m,1H);1.37(s,9H)。

[0750] MS(ESI,m/z):对于$C_{14}H_{24}N_2O_5$,301.05[M+H$^+$];t_R=0.67min。

[0751] AA.ii.(2-((3-(羟基甲基)环戊基)氨基)-2-氧代基乙基)氨基甲酸叔丁基酯:

[0752] 0℃下,经90分钟,向中间体AA.i(1.38g;4.58mmol)于THF(9mL)中的溶液中添加DIBAH(1M于甲苯中;19mL),使内部温度保持低于5℃。将反应混合物在室温下搅拌过夜。借助于缓慢添加水(11mL)淬灭反应混合物。在2小时搅拌后,藉助硅藻土床过滤混合物且在减压下蒸发滤液。藉由CC(DCM-MeOH)纯化粗制物,从而得到白色泡沫状标题化合物(0.604g,48%产率)。

[0753] ^1H NMR(d_6-DMSO)δ:7.68(d,J=7.4Hz,1H);6.82(t,J=6.0Hz,1H);4.50(t,J=5.2Hz,1H);3.91-4.06(m,1H);3.46(d,J=6.0Hz,2H);3.28-3.32(m,2H);1.90-2.02(m,2H);1.72-1.81(m,1H);1.56-1.64(m,1H);1.31-1.44(重叠m,2H);1.37(s,9H);1.01-1.11(m,1H)。

[0754] MS(ESI,m/z):对于$C_{13}H_{24}N_2O_4$,273.07[M+H$^+$];t_R=0.56min。

[0755] AA.iii.(2-((3-甲酰基环戊基)氨基)-2-氧代基乙基)氨基甲酸叔丁基酯:

[0756] 自中间体AA.ii(0.604g;2.22mmol)开始且类似于制备N步骤N.iii继续进行,在藉由CC(DCM-MeOH)纯化后,获得黄色油状标题化合物(0.483g;81%产率)。

[0757] MS(ESI,m/z):对于$C_{13}H_{22}N_2O_4$,271.09[M+H$^+$];t_R=0.59min。

[0758] AA.iv.(2-((3-乙炔基环戊基)氨基)-2-氧代基乙基)氨基甲酸叔丁基酯:

[0759] 用(1-重氮-2-氧代基丙基)膦酸二甲酯(0.382g;1.99mmol;商业)逐滴处理中间体AA.iii(0.483g,1.79mmol)及K_2CO_3(0.500g;3.62mmol)于MeOH(16mL)中的悬浮液。在室温下将反应混合物搅拌过夜。蒸发溶剂并将残余物溶解于DCM(15mL)及水(10mL)中。用DCM(15mL)将水层萃取一次。用盐水(10mL)洗涤合并的有机层,过滤并浓缩。藉由CC(DCM-MeOH)纯化粗制产物,从而得到黄色油状期望产物(0.416g;87%产率)。

[0760] ^1H NMR($CDCl_3$)δ:6.32(br.s,0.5H);6.03(br.s,0.5H);5.06(br.s,1H);4.30-4.45(m,1H);3.71-3.77(m,2H);2.74-2.86(m,1H);2.17-2.30(m,1H);2.01-2.14(m,1.5H);1.91-2.00(m,0.5H);1.78-1.90(m,1H);1.55-1.76(m,2H);1.38-1.48(重叠m,1H);1.46(s,4.5H);1.46(s,4.5H)。

[0761] MS(ESI,m/z):对于$C_{14}H_{22}N_2O_3$,267.10[M+H$^+$];t_R=0.71min。

[0762] AA.v.(2-((3-(碘乙炔基)环戊基)氨基)-2-氧代基乙基)氨基甲酸叔丁基酯:

[0763] 向中间体AA.iv(0.416g;1.56mmol)于MeOH(13mL)及KOH水溶液(1M;12mL)中的溶

液中添加碘(0.524g;2.06mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2.75小时。添加水(30mL)及DCM(50mL)。分离各相并用DCM-MeOH(9-1;30mL)、然后EA(30mL)萃取水层。用盐水(20mL)洗涤合并的有机层,经$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下蒸发,从而得到黄色泡沫状标题化合物(0.552g;顺式-反式混合物;90%产率)。

[0764] ^1H NMR($CDCl_3$)δ:6.13-6.20(m,0.5H);6.01-6.08(m,0.5H);5.08(br.s,1H);4.26-4.41(m,1H);3.75(d,J=5.3Hz,1H);3.72(d,J=5.9Hz,1H);2.88-3.00(m,1H);2.26-2.33(m,0.5H);2.16-2.24(m,0.5H);1.99-2.12(m,0.5H);1.90-1.98(m,0.5H);1.67-1.88(m,2H);1.54-1.66(重叠m,1H);1.36-1.49(重叠m,1H);1.47(s,4.5H);1.45(s,4.5H)。

[0765] MS(ESI,m/z):对于$C_{14}H_{21}N_2O_3I$,392.88[$M+H^+$];t_R=0.80min。

[0766] 制备AB:(((1R,2R)-2-(碘乙炔基)环丙基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯:AB.i.(((1R,2R)-2-乙炔基环丙基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯:

[0767] 自(((1R,2R)-2-甲酰基环丙基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯(0.560g,2.81mmol;商业)开始且类似于制备AA步骤AA.iv继续进行,未经纯化获得黄色油状标题化合物(0.563g;定量产率)。

[0768] ^1H NMR($CDCl_3$)δ:4.64(br.s,1H);3.08-3.16(m,1H);2.94-3.00(m,1H);1.80(d,J=2.1Hz,1H);1.45(s,9H);1.30-1.37(m,1H);1.12-1.18(m,1H);0.89-0.94(m,1H);0.70-0.75(m,1H)。

[0769] AB.ii.(((1R,2R)-2-(碘乙炔基)环丙基)甲基)氨基甲酸叔丁基酯:

[0770] 自中间体AB.i(0.523g;2.68mmol)开始且类似于制备AA步骤AA.v继续进行,获得黄色油状标题化合物(0.746g,87%产率)。

[0771] ^1H NMR($CDCl_3$)δ:4.64(br.s,1H);3.08-3.17(m,1H);2.90-2.97(m,1H);1.44(s,9H);1.30-1.38(m,1H);1.24-1.30(m,1H);0.90-0.95(m,1H);0.68-0.74(m,1H)。

[0772] 制备AC:(((1R*,2R*)-2-(溴乙炔基)-2-氟环丙基)甲氧基)(叔丁基)二苯基硅烷:

[0773] AC.i.((1R*,2R*)-2-(((叔丁基二苯基硅基)氧基)甲基)-1-氟环丙基)甲醇:

[0774] 向冷却至-78℃的(1R*,2R*)-2-(((叔丁基二苯基硅基)氧基)甲基)-1-氟环丙烷-1-甲酸乙酯(0.5g;1.25mmol;如Sakagami等人,Bioorg Med.Chem.(2008),16(8),4359-4366中所阐述制备)于THF(9mL)中的溶液中逐滴添加$LiBH_4$(2M in THF;2.2mL;4.4mmol)。使反应混合物达到室温并在室温下搅拌24小时。小心添加MeOH(2mL),将反应混合物搅拌20分钟,浓缩至干燥且分配于水(10mL)与DCM(15mL)之间。用DCM(2×10mL)萃取水层。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并过滤。在将滤液浓缩至干燥后,获得无色油状标题化合物(0.429g;96%产率)。

[0775] ^1H NMR($CDCl_3$)δ:7.66-7.72(m,4H);7.36-7.45(m,6H);3.89(ddd,J=1.6,6.0,11.0Hz,1H);3.80-3.83(m,1H);3.70-3.78(m,2H);1.74(t,J=6.4Hz,1H);1.24-1.33(m,1H);1.05(s,9H);0.79-0.88(m,2H)。

[0776] MS(ESI,m/z):对于$C_{21}H_{27}O_2Fsi$,358.95[$M+H^+$];t_R=1.01min。

[0777] AC.ii.(((1R*,2R*)-2-(溴乙炔基)-2-氟环丙基)甲氧基)(叔丁基)二苯基硅烷:

[0778] 自中间体AC.i(2.04g;5.7mmol)开始且类似于制备N步骤N.iii(83%产率)、N.iv(17%产率)及N.v(99%产率)连续继续进行,获得褐色油状标题化合物(0.351g)。

[0779] ^1H NMR($CDCl_3$)δ:7.66-7.70(m 4H);7.36-7.45(m,6H);3.84(ddd,J=1.6,5.8,

11.3Hz,1H);3.71(ddd,J=1.1,8.0,11.3Hz,1H);1.56-1.64(m,1H);1.14-1.20(m,1H);1.06(s,9H);0.98-1.04(m,1H)。

[0780] 制备AD:磷酸(1-(溴乙炔基)环丙基)甲酯二-叔丁基酯:

[0781] AD.i.磷酸二-叔丁基酯((1-(((叔丁基二苯基硅基)氧基)甲基)环丙基)甲基)酯:

[0782] 在室温下向(1-(((叔丁基二苯基硅基)氧基)甲基)环丙基)甲醇(13.1g,38.5mmol,如WO 2010/135536中所阐述制备)于THF(140mL)中的溶液中添加四唑(0.45M于MeCN中;170mL)及二-叔丁基二异丙基亚磷酰胺(17.2mL;51.8mmol)。将反应混合物于40℃下搅拌过夜。0℃下,经75分钟,缓慢添加35%H_2O_2(330mL),使内部温度保持低于10℃。在10℃下搅拌1小时后,添加水(400mL)。用EA(3×100mL)萃取水层。收集合并的有机层,用10%$NaHSO_3$水溶液(5×100mL)及盐水(100mL)洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩至干燥。藉由CC(Hept-EA)纯化残余物,从而得到无色油状物(7.16g;35%产率)。

[0783] ^1H NMR($CDCl_3$)δ:7.62-7.68(m,4H);7.35-7.45(m,6H);3.97(d,J=5.5Hz,2H);3.60(s,2H);1.46(s,18H);1.05(s,9H);0.50-0.53(m,2H);0.40-0.44(m,2H)。

[0784] MS(ESI,m/z):对于$C_{29}H_{45}O_5PSi$,533.10[$M+H^+$];t_R=1.15min。

[0785] AD.ii.磷酸二-叔丁基酯((1-(羟基甲基)环丙基)甲基)酯:

[0786] 向中间体AD.i(7.16g;13.4mmol)于THF(32mL)中的溶液中添加TBAF(1M于THF中;27mL)。使反应在室温下继续进行3.5小时。在真空中浓缩反应混合物并藉由CC(DCM-MeOH)纯化残余物(15.62g),从而得到无色油状标题化合物(3.72g;94%产率)。

[0787] ^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ:3.92(d,J=9.0Hz,2H);3.52(s,2H);1.49(s,18H);0.53-0.55(m,4H)。

[0788] MS(ESI,m/z):对于$C_{13}H_{27}O_5P$,295.03[$M+H^+$];t_R=0.72min。AD.iii.磷酸二-叔丁基酯((1-甲酰基环丙基)甲基)酯:

[0789] 自中间体AD.ii(3.69g,12.5mmol)开始且类似于制备N步骤N.iii(85%产率)继续进行,获得无色油状标题化合物(3.12g)。

[0790] ^1H NMR($CDCl_3$)δ:9.08(s,1H);4.20(d,J=6.7Hz,2H);1.48(s,18H);1.20-1.30(m,4H)。

[0791] MS(ESI,m/z):对于$C_{13}H_{25}O_5P$,293.00[$M+H^+$];t_R=0.77min。AD.iv.磷酸二-叔丁基酯((1-乙炔基环丙基)甲基)酯:

[0792] 用磷酸二甲酯(1-重氮-2-氧代基-丙基)酯(0.992g,5.16mmol)逐滴处理中间体AD.iii(1g;3.44mmol)及K_2CO_3(0.947g;6.85mmol)于MeOH(30mL)中的悬浮液。将反应混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂并将残余物溶解于DCM(30mL)及水(30mL)中。用EA(20mL)萃取水层。将合并的有机层经$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩至干燥,从而得到黄色油状标题化合物(0.93g,94%产率)。

[0793] ^1H NMR($CDCl_3$)δ:3.87(d,J=6.4Hz,2H);1.90(s,1H);1.49(s,18H);0.98-1.01(m,2H);0.88-0.91(m,2H)。

[0794] MS(ESI,m/z):对于$C_{14}H_{25}O_4P$,289.01[$M+H^+$];t_R=0.85min。AD.v.磷酸(1-(溴乙炔基)环丙基)甲酯二-叔丁基酯:

[0795] 向中间体AD.iv(0.93g,3.22mmol)及NBS(0.691g,3.88mmol)于丙酮(13mL)中的溶液中添加$AgNO_3$(0.0586g,0.345mmol)。将混合物在室温下搅拌2.25小时。经由硅藻土过滤

反应混合物且将滤液浓缩至干燥。藉由CC(Hept-EA)纯化残余物，从而得到无色油状标题化合物(1.07g,91％产率)。

[0796] ^{1}H NMR($CDCl_3$)δ:3.84(d,J＝6.3Hz,2H);1.49(s,18H);0.98-1.01(m,2H);0.86-0.88(m,2H)。

[0797] MS(ESI,m/z):对于$C_{14}H_{24}O_4BrP$,368.80[$M+H^+$];t_R＝0.92min。

[0798] 制备AE:乙酸((1R*,2R*)-2-(溴乙炔基)-1-氟环丙基)甲酯:

[0799] AE.i.乙酸((1R*,2R*)-2-(((叔丁基二苯基硅基)氧基)甲基)-1-氟环丙基)甲酯:

[0800] 自中间体AC.i(2.12g;5.91mmol)开始且类似于制备X步骤X.i继续进行，获得黄色油状粗制产物(2.3g)。

[0801] ^{1}H NMR($CDCl_3$)δ:7.66-7.71(m,4H);7.36-7.45(m,6H);4.27-4.35(m,2H);3.90(ddd,J＝1.6,5.8,11.0Hz,1H);3.69(ddd,J＝1.2,8.3,11.0Hz,1H);2.11(s,3H);1.31-1.40(m,1H);1.06(s,9H);0.80-0.94(m,2H)。

[0802] MS1(ESI,m/z):对于$C_{12}H_{18}NO_2$,400.98[$M+H^+$];t_R＝1.09min。

[0803] AE.ii.乙酸((1R,2R)-1-氟-2-(羟基甲基)环丙基)甲酯:

[0804] 向中间体AE.i(2.16g;5.39mmol)于THF(10mL)中的溶液添加TBAF(1M于THF中;7mL)。将反应混合物在室温下搅拌1小时。在真空中浓缩反应混合物并藉由CC(DCM-MeOH)纯化，从而得到黄色油状标题醇(0.726g;83％产率)。

[0805] ^{1}H NMR($CDCl_3$)δ:4.27-4.41(m,2H);3.94(m,1H);3.64(m,1H);2.13(s,3H);1.51(m,1H);1.41(m,1H);0.98-1.06(m,2H)

[0806] AE.iii.乙酸((1R,2R)-2-(溴乙炔基)-1-氟环丙基)甲酯:

[0807] 自中间体AE.ii(0.725g;4.46mmol)开始且类似于制备N步骤N.iii(100％产率)、步骤N.iv(52％产率)及步骤N.v(57％产率)连续继续进行，获得无色油状标题化合物(0.351g)。

[0808] ^{1}H NMR($CDCl_3$)δ:6.21(dd,J＝1.3,8.8Hz,1H);4.32-4.38(m,2H);2.14(s,3H);1.90-1.98(m,1H);1.22-1.35(m,2H)。

[0809] 制备AF:((1-(溴乙炔基)环丁基)甲氧基)(叔丁基)二苯基硅烷:

[0810] 自环丁烷-1,1-二基二甲醇(3.03g;24.8mmol;商业)开始且类似于制备N步骤N.ii(98％产率)、N.iii(86％产率)、N.iv(93％产率)及N.v(定量产率)连续继续进行，获得无色油状标题化合物(4.79g)。

[0811] ^{1}H NMR($CDCl_3$)δ:7.70-7.74(m 4H);7.40-7.48(m,6H);3.67(s,2H);2.18-2.29(m,4H);2.00-2.08(m,1H);1.86-1.95(m,1H);1.11(s,9H)。

[0812] 制备AG:3-(3-碘丙-2-炔-1-基)氧杂环丁-3-醇:

[0813] 将装填有$ZnBr_2$(1.08g,4.80mmol)及镁屑(5.85g)的烧瓶在搅拌下在真空下在150℃下加热2小时且然后冷却至rt。添加Et_2O(90mL)及数滴1,2-二溴乙烷。然后逐滴添加于Et_2O(70mL)中的炔丙基溴(9mL;118.78mmol)。将混合物在相同温度下搅拌1小时。在单独烧瓶中引入3-氧杂环丁酮(3.15g;43.71mmol)及THF(420mL)。逐滴添加经套管导入带刻度的添加漏斗中的格氏试剂(Grignard reagent)溶液(127mL;65.56mmol)。将溶液在相同温度下搅拌1小时且用饱和NH_4Cl水溶液及Hex(100mL)稀释。分离两个层并用Hex(100mL)萃取水层。将合并的有机层经$MgSO_4$干燥，过滤，并在减压下浓缩。自由此获得的粗制中间体

(4.33g;38.63mmol)开始且类似于制备K继续进行,获得黄色固体状标题化合物(3.01g;33%产率)。

[0814] ^{1}H NMR($CDCl_3$)δ:4.51(d,J=7.4Hz,2H);4.66(d,J=7.1Hz,2H);2.98(s,2H);2.55(s,1H)。

[0815] 参考实例:

[0816] 参考实例1:(RS)-4-(7-(2-氟-4-(3-吗啉基丙氧基)苯基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺甲酸酯:

[0817] RE1.i.(RS)-4-(7-(2-氟-4-(3-吗啉基丙氧基)苯基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丁酰胺:

[0818] 自制备B的化合物(0.249g;0.50mmol)及制备C的化合物(0.230g;0.63mmol)开始且类似于程序A继续进行,在藉由CC(DCM-MeOH,然后DCM-MeOH+1%NH_4OH)纯化后,获得灰白色泡沫状标题产物(0.235g;72%产率)。

[0819] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:11.42(s,1H);8.38(s,0.5H);8.36(s,0.5H);8.21(d,J=8.5Hz,1H);7.78(s,1H);7.68-7.73(m,1H);7.55-7.64(m,1H);6.91-7.05(m,2H);4.93-4.97(m,0.5H);4.89-4.92(m,0.5H);3.84-4.22(m,5H);3.46-3.62(m,5H);3.09(s,1.5H);3.07(s,1.5H);2.18-2.69(重叠m,8H);1.84-1.97(m,2H);1.47-1.72(重叠m,6H);1.63(s,1.5H);1.62(s,1.5H)。

[0820] MS(ESI,m/z):对于$C_{32}H_{41}N_4O_8FS$,661.3[$M+H^+$];t_R=0.66min。

[0821] RE1.ii.(RS)-4-(7-(2-氟-4-(3-吗啉基丙氧基)苯基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺甲酸:

[0822] 自中间体RE1.i(0.235g;0.36mmol)开始且使用程序B,在藉由prep-HPLC(方法1)纯化后,获得灰白色固体状标题产物(0.136g;61%产率)。

[0823] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:11.00(s,1H);9.23(s,1H);8.38(s,1H);8.22(d,J=8.3Hz,1H);8.13(s,1H);7.79(s,1H);7.60-7.74(m,2H);6.93-7.07(m,2H);4.09-4.21(m,3H);3.83-4.04(m,3H);3.59-3.80(m,2H);3.10(s,3H);2.40-2.65(重叠m,5H);2.08-2.29(m,5H);1.61(s,3H)。

[0824] MS(ESI,m/z):对于$C_{28}H_{35}N_4O_9FS$,577.2[$M+H^+$];t_R=0.49min。

[0825] 参考实例2:(RS)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-4-(7-(4-(3-吗啉基丙氧基)苯基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)丁酰胺甲酸酯:

[0826] 自制备B的化合物(0.158g,0.315mmol)及(4-(3-吗啉基丙氧基)苯基)硼酸(0.096g;0.362mmol;商业)开始且类似于程序A(84%产率)及程序B(64%产率)继续进行,在藉由prep-HPLC(方法1)纯化后,获得白色泡沫状标题产物(0.100g)。

[0827] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:11.01(br.s,1H);9.23(br.s,1H);8.37(s,1H);8.19(d,J=8.3Hz,1H);8.13(s,1H);7.77-7.92(重叠m,2H);7.81(d,J=8.7Hz,2H);7.10(d,J=8.7Hz,2H);4.09-4.21(m,3H);3.70-3.97(m,5H);3.15-3.49(重叠m,4H);3.10(s,3H);2.47-2.65(重叠m,3H);2.11-2.29(m,3H);1.61(s,3H)。

[0828] MS(ESI,m/z):对于$C_{28}H_{36}N_4O_9S$,559.1[$M+H^+$];t_R=0.55min。

[0829] 参考实例3:(RS)-4-(7-(2-氟-4-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺甲酸酯:

[0830] 自制备B的化合物(0.123g;0.245mmol)及4-(2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3-二氧戊环-2-基)苯氧基)乙基)吗啉(0.137g;0.292mmol;商业)开始且类似于程序A(49%产率)及程序B(50%产率)继续进行,在藉由prep-HPLC(方法1)纯化后,获得白色泡沫状标题产物(0.0364g)。

[0831] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:11.00(br.s,1H);9.23(br.s,1H);8.39(s,1H);8.22(d,J=8.4Hz,1H);8.13(s,1H);7.79(s,1H);7.62-7.75(m,2H);6.99-7.17(m,2H);4.37-4.51(m,2H);4.10-4.22(m,1H);3.84-4.06(m,3H);3.42-3.80(m,4H);3.10(s,3H);2.41-2.66(重叠m,5H);2.16-2.30(m,1H);1.62(s,3H)。

[0832] MS(ESI,m/z):对于$C_{27}H_{33}N_4O_9FS$,563.1[M+H$^+$];t_R=0.54min。

[0833] 参考实例4:(RS)-4-(7-(2-氟-3-甲氧基苯基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺:

[0834] RE4.i.(RS)-4-(7-(2-氟-3-甲氧基苯基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丁酰胺:

[0835] 自制备B的化合物(0.114g;0.226mmol)及2-氟-3-甲氧基苯基硼酸(0.045g;0.270mmol;商业)开始且类似于程序A继续进行,在藉由CC(Hept-EA)纯化后,获得无色胶状标题产物(0.079g;64%产率)。

[0836] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ(非对映异构体的混合物):11.41(br.s,1H);8.39(s,0.5H);8.37(s,0.5H);8.23(d,J=8.3Hz,1H);7.80(s,1H);7.68-7.74(m,1H);7.23-7.32(m,2H);7.12-7.21(m,1H);4.93-4.96(m,0.5H);4.88-4.92(m,0.5H);3.90(s,3H);3.83-4.23(重叠m,3H);3.46-3.56(m,1H);3.09(s,1.5H);3.07(s,1.5H);2.44-2.68(重叠m,1H);2.17-2.32(m,1H);1.63(s,1.5H);1.62(s,1.5H);1.60-1.73(重叠m,3H);1.48-1.58(m,3H)。

[0837] MS(ESI,m/z):对于$C_{26}H_{30}N_3O_7FS$,548.1[M+H$^+$];t_R=0.83min。

[0838] RE4.ii.(RS)-4-(7-(2-氟-3-甲氧基苯基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺:

[0839] 自中间体RE4.i(0.079g;0.14mmol)开始且使用程序D,在过滤并干燥至恒定重量后,获得白色固体状标题产物(0.046g;68%产率)。

[0840] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:11.00(d,J=1.5Hz,1H);9.23(d,J=1.5Hz,1H);8.39(s,1H);8.23(d,J=8.3Hz,1H);7.79-7.82(m,1H);7.69-7.74(m,1H);7.25-7.30(m,2H);7.13-7.21(m,1H);4.10-4.22(m,1H);3.90(s,3H);3.84-3.96(重叠m,1H);3.10(s,3H);2.48-2.65(重叠m,1H);2.16-2.29(m,1H);1.61(s,3H)。

[0841] MS(ESI,m/z):对于$C_{21}H_{22}N_3O_6FS$,464.1[M+H$^+$];t_R=0.71min。

[0842] 参考实例5:(RS)-4-(7-(3-氟-4-甲氧基苯基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺:

[0843] 自制备B的化合物(0.101g;0.202mmol)及3-氟-4-甲氧基苯基硼酸(0.045g;0.264mmol;商业)开始且类似于程序A(73%产率)及程序D(87%产率)连续继续进行,在于水中沉淀后,获得白色固体状标题产物(0.059g)。

[0844] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:11.00(s,1H);9.23(s,1H);8.37(s,1H);8.19(d,J=8.3Hz,1H);7.95(d,J=1.5Hz,1H);7.88(dd,J=1.5,8.3Hz,1H);7.76(dd,J=2.2,12.9Hz,1H);7.64-7.70(m,1H);7.26-7.35(m,1H);4.09-4.20(m,1H);3.91(s,3H);3.83-3.95(重叠m,

1H);3.10(s,3H);2.36-2.65(重叠m,1H);2.15-2.30(m,1H);1.61(s,3H)。

[0845] MS(ESI,m/z):对于$C_{21}H_{22}N_3O_6FS$,464.1[M+H$^+$];t_R=0.71min。

[0846] 参考实例6:(RS)-4-(7-(4-(二甲基氨基)苯基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺:

[0847] 自制备B的化合物(0.0816g;0.162mmol)及4-(N,N-二甲胺)苯基硼酸(0.036g;0.214mmol;商业)开始且类似于程序A(74%产率)及程序D(73%产率)连续继续进行,在于水中沉淀后,获得黄色固体状标题产物(0.040g)。

[0848] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:11.00(s,1H);9.23(s,1H);8.33(s,1H);8.14(d,J=8.5Hz,1H);7.78-783(m,2H);7.70(d,J=8.5Hz,2H);6.84(d,J=8.8Hz,2H);4.07-4.20(m,1H);3.80-3.94(m,1H);3.10(s,3H);2.98(s,6H);2.43-2.65(重叠m,1H);2.15-2.29(m,1H);1.61(s,3H)。

[0849] MS(ESI,m/z):对于$C_{22}H_{26}N_4O_5S$,459.1[M+H$^+$];t_R=0.58min。

[0850] 参考实例7:(RS)-N-羟基-4-(7-(4-(羟基甲基)苯基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺:

[0851] 自制备B的化合物(0.094g;0.187mmol)及4-(羟基甲基)苯基硼酸(0.031g;0.200mmol)开始且类似于程序A(73%产率)及程序D(66%产率)连续继续进行,在于水中沉淀后,获得白色固体状标题产物(0.039g)。

[0852] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:11.00(br.s,1H);9.22(br.s,1H);8.38(s,1H);8.22(d,J=8.3Hz,1H);7.93(d,J=1.6Hz,1H);7.88(dd,J=1.6,8.3Hz,1H);7.79(d,J=8.3Hz,2H);7.47(d,J=8.3Hz,2H);5.26(t,J=5.8Hz,1H);4.57(d,J=5.8Hz,2H);4.09-4.22(m,1H);3.83-3.96(m,1H);3.10(s,3H);2.46-2.66(重叠m,1H);2.15-2.30(m,1H);1.61(s,3H)。

[0853] MS(ESI,m/z):对于$C_{21}H_{23}N_3O_6S$,446.1[M+H$^+$];t_R=0.59min。

[0854] 参考实例8:(RS)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-4-(7-(4-(吗啉基甲基)苯基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)丁酰胺甲酸酯:

[0855] 自制备B的化合物(0.079g;0.157mmol)及4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苄基)吗啉(0.066g;0.218mmol)开始且类似于程序A(94%产率)及程序B(58%产率)连续继续进行,在藉由prep-HPLC(方法1)纯化及在Et_2O中研磨后,获得白色固体状标题产物(0.045g)。

[0856] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:11.01(s,1H);9.23(br.s,1H);8.40(s,1H);8.25(d,J=8.3Hz,1H);8.13(s,1H);7.89-8.02(m,4H);7.60-7.68(m,2H);4.35-4.52(m,2H);4.10-4.23(m,1H);3.83-4.05(m,3H);3.55-3.74(m,2H);3.04-3.47(重叠m,4H);3.10(s,3H);2.41-2.66(重叠m,1H);2.15-2.30(m,1H);1.62(s,3H)。

[0857] MS(ESI,m/z):对于$C_{26}H_{32}N_4O_8S$,515.2[M+H$^+$];t_R=0.50min。

[0858] 参考实例9:(RS)-4-(6-氟-4-氧代基-7-苯基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺:

[0859] 自制备D的化合物(0.071g;0.136mmol)及苯基硼酸(0.022g;0.169mmol)开始且类似于程序A(77%产率)及程序D(50%产率)连续继续进行,在于水中沉淀后,获得白色固体状标题产物(0.023g)。

[0860] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:10.99(s,1H);9.22(s,1H);8.38(s,1H);7.94(d,J=10.4Hz,

1H);7.83(d,J=7.1Hz,1H);7.63-7.71(m,2H);7.48-7.59(m,3H);4.07-4.22(m,1H);3.84-3.98(m,1H);3.09(s,3H);2.43-2.66(重叠m,1H);2.15-2.29(m,1H);1.61(s,3H)。

[0861] MS(ESI,m/z):对于$C_{20}H_{20}N_3O_5FS$,433.9[M+H$^+$];t_R=0.72min。

[0862] 参考实例10:(RS)-N-羟基-4-(7-((4-(羟基甲基)苯基)乙炔基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺:

[0863] 自制备B的化合物(0.217g;0.43mmol)及4-乙炔基苄醇(0.113g;0.85mmol)开始,且类似于程序E(38%产率)及程序D(40%产率)连续继续进行,在藉由prep-HPLC(方法1)纯化后,获得白色固体状标题产物(0.031g)。

[0864] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:10.99(s,1H);9.22(s,1H);8.39(s,1H);8.17(d,J=8.2Hz,1H);7.82(s,1H);7.67(dd,J=1.4,8.2Hz,1H);7.59(d,J=8.2Hz,2H);7.41(d,J=8.2Hz,2H);5.30(t,J=5.8Hz,1H);4.55(d,J=5.8Hz,2H);4.07-4.19(m,1H);3.82-3.94(m,1H);3.09(s,3H);2.43-2.66(重叠m,1H);2.14-2.29(m,1H);1.61(s,3H)。

[0865] 对于$C_{23}H_{23}N_3O_6S$,MS(ESI,m/z):470.1[M+H$^+$];t_R=0.66min。

[0866] 参考实例11:(RS)-N-羟基-4-(7-((4-(3-羟基氧杂环丁-3-基)苯基)乙炔基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺:

[0867] 自制备E的化合物(0.100g;0.223mmol)及制备F的化合物(0.068g;0.246mmol)开始且类似于程序F(70%产率)及程序D(27%产率)连续继续进行,在藉由prep-HPLC(方法1)纯化后,获得黄色固体状标题产物(0.022g)。

[0868] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:11.00(br.s,1H);9.23(br.s,1H);8.39(s,1H);8.18(d,J=8.2Hz,1H);7.84(d,J=1.2Hz,1H);7.64-7.74(m,5H);6.48(s,1H);4.80(d,J=6.6Hz,2H);4.69(d,J=6.6Hz,2H);4.07-4.20(m,1H);3.83-3.96(m,1H);3.09(s,3H);2.43-2.66(重叠m,1H);2.14-2.29(m,1H);1.61(s,3H)。

[0869] MS(ESI,m/z):对于$C_{25}H_{25}N_3O_7S$,512.1[M+H$^+$];t_R=0.65min。

[0870] 参考实例12:(RS)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-4-(7-((4-(吗啉基甲基)苯基)乙炔基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)丁酰胺甲酸酯:

[0871] 自制备B的化合物(0.181g;0.359mmol)及4-(4-乙炔基苄基)吗啉(0.050g;0.377mmol;如Oddo及Holl,Carbohydrate Research2012(359),59-64中所阐述制备)开始且类似于程序E(11%产率)及程序D(61%产率)连续继续进行,在藉由prep-HPLC(方法1)纯化后,获得褐色固体状标题产物(0.014g)。

[0872] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:10.99(s,1H);9.22(s,1H);8.39(s,1H);8.18(d,J=8.2Hz,1H);8.13(s,1H);7.83(s,1H);7.56-7.71(m,3H);7.38-7.51(m,2H);4.06-4.23(m,1H);3.80-3.99(m,1H);3.45-3.70(m,6H);3.09(s,3H);2.11-2.66(重叠m,6H);1.61(s,3H)。

[0873] MS(ESI,m/z):对于$C_{28}H_{32}N_4O_8S$,539.2[M+H$^+$];t_R=0.56min。

[0874] 本发明化合物的实例:

[0875] 实例1:(R)-4-(7-(2-氟-4-甲氧基苯基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺:

[0876] 1.i.(RS)-4-(7-(2-氟-4-甲氧基苯基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丁酰胺:

[0877] 自制备B的化合物(0.186g;0.37mmol)及2-氟-4-甲氧基苯基硼酸(0.066g;

0.38mmol)开始且使用程序A,在藉由CC(Hept-EA)纯化后,获得黄色胶状标题产物(0.144g,71%产率)。

[0878] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:(非对映异构体的混合物)11.42(br.s,1H);8.38(s,0.5H);8.36(s,0.5H);8.21(d,J=8.3Hz,1H);7.78(s,1H);7.67-7.73(m,1H);7.51-7.66(m,1H);6.91-7.05(m,2H);4.93-4.96(m,0.5H);4.88-4.92(m,0.5H);3.88-4.23(m,3H);3.84(s,3H);3.44-3.57(m,1H);3.09(s,1.5H);3.07(s,1.5H);2.41-2.76(重叠m,1H);2.17-2.31(m,1H);1.63(s,1.5H);1.62(s,1.5H);1.59-1.71(重叠m,3H);1.48-1.58(m,3H)。

[0879] 对于$C_{26}H_{30}N_3O_7FS$,MS(ESI,m/z):548.2[M+H$^+$];t_R=0.86min。

[0880] 1.ii.(R)-4-(7-(2-氟-4-甲氧基苯基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺:

[0881] 自中间体1.i(0.144g;0.262mmol)开始且类似于程序D继续进行,在于水中沉淀后,获得白色固体状外消旋混合物(0.082g)。藉由半制备型手性HPLC方法A(Hept-MeOH-EtOH-TFA 20-40-40-0.8;流速:24mL/min,在265nm下UV检测)分离产物,相应滞留时间(流速:1.2mL/min)为13.6及19.7分钟。标题对映异构体经鉴别为第一洗脱对映异构体且以粉橙色固体形式获得(0.030g)。

[0882] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:11.00(s,1H);9.23(br.s,1H);8.38(s,1H);8.21(d,J=8.3Hz,1H);7.79(s,1H);7.71(d,J=8.3Hz,1H);7.57-7.66(m,1H);6.91-7.05(m,2H);4.08-4.22(m,1H);3.84(s,3H);3.75-3.99(重叠m,1H);3.10(s,3H);2.38-2.67(重叠m,1H);2.15-2.30(m,1H);1.61(s,3H)。

[0883] MS(ESI,m/z):对于$C_{21}H_{22}N_3O_6FS$,464.1[M+H$^+$];t_R=0.72min。

[0884] 实例2:(R)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-4-(4-氧代基-7-苯基喹唑啉-3(4H)-基)丁酰胺:

[0885] 2.i.3-氨基-[1,1'-联苯]-4-甲酸:

[0886] 在氮下向2-氨基-4-溴苯甲酸(0.992g;4.46mmol)、苯基硼酸(0.832g;6.69mmol)及Pd(PPh_3)$_4$(0.052g;0.045mmol)的混合物中添加脱气DMF(10mL)及1M K_2CO_3水溶液(7mL)。将所得混合物在80℃下搅拌16小时。在减压下去除DMF。将残余物吸收于4N NaOH(40mL)中且用EA(2×50mL)将水相洗涤两次。藉由添加4N HCl将水层的pH调整至5。用EA(3×50mL)将水相萃取三次且用DCM-MeOH 9-1(50mL)萃取一次。将合并的有机层经$MgSO_4$干燥且在减压下蒸发从而得到米色固体。将其在Et_2O中研磨,过滤并干燥从而得到米色固体状标题化合物(0.721g;76%产率)。

[0887] MS(ESI,m/z):对于$C_{13}H_{11}NO_2$,214.3[M+H$^+$];t_R=0.78min。

[0888] 2.ii.3-氨基-N-(2-羟基乙基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺:

[0889] 自中间体2.i(0.721g;3.38mmol)及乙醇胺(0.34mL;5.65mmol)开始且类似于制备B步骤B.iv继续进行,获得米色固体状标题化合物(0.820g;95%产率)。

[0890] MS(ESI,m/z):对于$C_{15}H_{16}N_2O_2$,257.3[M+H$^+$];t_R=0.65min。

[0891] 2.iii.3-(2-羟基乙基)-7-苯基喹唑啉-4(3H)-酮:

[0892] 向中间体2.ii(0.147g;0.57mmol)于NMP(0.57mL)中的溶液中添加原甲酸三乙酯(0.293mL;1.72mmol)及于二噁烷中的HCl(4N;0.072mL)。将溶液在110℃下加热3小时,然后在室温下搅拌过夜。添加水(10mL)并用EA(3×10mL)将混合物萃取三次。用水(2×5mL)、然

后用盐水(5mL)将合并的有机层洗涤两次。将有机相经$MgSO_4$干燥并在减压下蒸发。藉由CC(Hept-EA)纯化粗制物从而得到白色固体状标题化合物(0.095g;62%产率)。

[0893] ^1H NMR(d_6-DMSO)δ:8.30(s,1H);8.23(d,J=8.3Hz,1H);7.92-7.95(m,1H);7.79-7.90(m,3H);7.42-7.57(m,3H);4.95(t,J=5.6Hz,1H);4.06(t,J=5.2Hz,2H);3.65-3.72(m,2H)。

[0894] MS(ESI,m/z):对于$C_{16}H_{14}N_2O_2$,267.3[M+H$^+$];t_R=0.71min。2.iv.甲烷磺酸2-(4-氧代基-7-苯基喹唑啉-3(4H)-基)乙基酯:

[0895] 向在0℃下冷却的中间体2.iii(0.347g;1.3mmol)于DCM(15mL)中的溶液中添加TEA(0.364mL;2.61mmol)及MsCl(0.121mL,1.57mmol)。将反应物在0℃下搅拌40分钟。添加饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL)及DCM(5mL)。倒出两个层。用DCM(10mL)将水层萃取一次。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩至干燥,从而得到黄色胶状标题化合物(0.476g;定量产率)。

[0896] ^1H NMR(d_6-DMSO)δ:8.37(s,1H);8.24(d,J=8.3Hz,1H);7.93-7.96(m,1H);7.86-7.91(m,1H);7.80-7.85(m,2H);7.43-7.58(m,3H);4.54(t,J=5.0Hz,2H);4.35(t,J=5.0Hz,2H);3.17(s,3H)。

[0897] MS(ESI,m/z):对于$C_{17}H_{16}N_2O_4S$,345.2[M+H$^+$];t_R=0.79min。

[0898] 2.v.3-(2-碘乙基)-7-苯基喹唑啉-4(3H)-酮:

[0899] 向中间体2.iv(0.448g;1.3mmol)于2-丁酮(4.5mL)中的悬浮液中添加NaI(0.351g;2.34mmol)。将混合物在90℃下加热75分钟。在冷却至室温后,用水(10mL)及EA(15mL)稀释反应混合物。分离各相且用EA(2×10mL)将水层萃取两次。用10%$Na_2S_2O_4$(10mL)及盐水(10mL)洗涤合并的有机层,经$MgSO_4$干燥并浓缩至干燥,从而得到浅黄色固体状标题产物(0.426g;87%产率)。

[0900] ^1H NMR(d_6-DMSO)δ:8.43(s,1H);8.24(d,J=8.2Hz,1H);7.94(d,J=1.6Hz,1H);7.88(dd,J=1.6,8.2Hz,1H);7.80-7.86(m,2H);7.43-7.58(m,3H);4.34(t,J=6.9Hz,2H);3.58(t,J=6.9Hz,2H)。

[0901] MS(ESI,m/z):对于$C_{16}H_{13}N_2OI$,377.0[M+H$^+$];t_R=0.89min。2.vi.(RS)-2-(甲基磺酰基)-4-(4-氧代基-7-苯基喹唑啉-3(4H)-基)丁酸乙酯:

[0902] 在0℃下向NaH(60%;0.029g;0.72mmol)于DMF(1.8mL)中的混合物中缓慢添加乙酸乙基甲烷磺酰基酯(0.2mL;1.47mmol)。使反应物升温至室温并搅拌90分钟。逐滴添加中间体2.v(0.203g;0.54mmol)于DMF(2mL)中的悬浮液并将反应混合物在室温下搅拌15小时。添加水(10mL)并将混合物搅拌5分钟。添加EA(10mL)并分离各相。用EA(2×10mL)将水相萃取两次。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥且在减压下蒸发。藉由CC(Hept-EA)纯化残余物,从而得到无色胶状标题产物(0.160g;72%产率)。

[0903] ^1H NMR(d_6-DMSO)δ:8.36(s,1H);8.22(d,J=8.3Hz,1H);7.93(d,J=1.7Hz,1H);7.87(dd,J=1.7,8.3Hz,1H);7.80-7.85(m,2H);7.42-7.58(m,3H);4.39-4.46(m,1H);3.97-4.25(m,4H);3.13(s,3H);2.40-2.52(重叠m,2H);1.14-1.22(m,3H)。

[0904] MS(ESI,m/z):对于$C_{21}H_{22}N_2O_5S$,415.3[M+H$^+$];t_R:0.83min。

[0905] 2.vii.(RS)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-4-(4-氧代基-7-苯基喹唑啉-3(4H)-基)丁酸乙酯:

[0906] 向中间体2.vi(0.160g;0.39mmol)于DMF(1.8mL)中的溶液中添加Cs_2CO_3(0.161g;

0.49mmol)。将反应混合物在室温下搅拌30分钟。将MeI(0.036mL;0.58mmol)添加至反应物中,将其在室温下搅拌1小时。添加水(10mL)及EA(10mL)。分离各相。用EA(10mL)将水层萃取一次。用盐水(15mL)洗涤合并的有机层,经$MgSO_4$干燥并在减压下蒸发从而得到黄色胶状标题产物(0.166g;定量产率)。

[0907] ^1H NMR(d_6-DMSO)δ:8.43(s,1H);8.23(d,J=8.3Hz,1H);7.93-7.97(m,1H);7.89(d,J=8.3Hz,1H);7.81-7.86(m,2H);7.41-7.58(m,3H);3.98-4.19(m,4H);3.16(s,3H);2.60-2.75(m,1H);2.23-2.36(m,1H);1.65(s,3H);1.19(t,J=7.1Hz,3H)。

[0908] MS(ESI,m/z):对于$C_{22}H_{24}N_2O_5S$,429.3[M+H$^+$];t_R=0.86min。

[0909] 2.viii.(RS)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-4-(4-氧代基-7-苯基喹唑啉-3(4H)-基)丁酸:

[0910] 在0℃下将LiOH(56%;0.050g;0.67mmol)添加至中间体2.vii(0.165g;0.39mmol)于THF-MeOH-水(2-2-1;4mL)中的溶液中。使反应物逐渐升温至室温并搅拌3.5小时。在减压下蒸发后,用水(5mL)稀释残余物,用10%$NaHSO_4$水溶液酸化至pH 3。过滤所得白色沉淀物,用水洗涤并干燥至恒定重量。获得白色固体状标题酸(0.122g,79%产率)。

[0911] ^1H NMR(d_6-DMSO)δ:8.42(s,1H);8.22(d,J=8.4Hz,1H);7.94(d,J=1.7Hz,1H);7.88(dd,J=1.7,8.3Hz,1H);7.80-7.85(m,2H);7.42-7.57(m,3H);3.99-4.26(m,2H);3.16(s,3H);2.45-2.67(重叠m,1H);2.19-2.33(m,1H);1.61(s,3H)。

[0912] MS(ESI,m/z):对于$C_{20}H_{20}N_2O_5S$,401.2[M+H$^+$];t_R=0.75min。

[0913] 2.ix.(RS)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-4-(4-氧代基-7-苯基喹唑啉-3(4H)-基)-N-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丁酰胺:

[0914] 自中间体2.viii(0.121g;0.303mmol)开始且类似于制备B步骤B.iv继续进行,获得无色胶状标题产物(0.152g;定量产率)。

[0915] ^1H NMR(d_6-DMSO)δ(非对映异构体的混合物):11.42(br.s,1H);8.39(s,0.5H);8.36(s,0.5H);8.23(d,J=8.3Hz,1H);7.94(d,J=1.7Hz,1H);7.88(dd,J=1.7,8.3Hz,1H);7.80-7.85(m,2H);7.42-7.58(m,3H);4.94-4.97(m,0.5H);4.91-4.94(m,0.5H);3.83-4.25(m,3H);3.45-3.59(m,1H);3.10(s,1.5H);3.07(m,1.5H);2.40-2.68(重叠m,1H);2.18-2.31(m,1H);1.63(s,1.5H);1.62(s,1.5H);1.60-1.72(重叠m,3H);1.48-1.59(m,3H)。

[0916] MS(ESI,m/z):对于$C_{25}H_{29}N_3O_6S$,500.4[M+H$^+$];t_R=0.83min。

[0917] 2.x.(R)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-4-(4-氧代基-7-苯基喹唑啉-3(4H)-基)丁酰胺:

[0918] 自中间体2.ix(0.152g;0.305mmol)开始且类似于程序D继续进行,获得白色固体状外消旋混合物(0.104g)。藉由半制备型手性HPLC方法A(Hept-MeOH-EtOH-TFA 1-2-2-0.04;流速:24mL/min,在258nm下UV检测)分离产物,相应滞留时间(流速:1.2mL/min)为13.4及18.9分钟。标题对映异构体经鉴别为第一洗脱对映异构体且以橙色泡沫状形式获得(0.045g)。

[0919] ^1H NMR(d_6-DMSO)δ:10.99(br.s,1H);8.38(s,1H);8.21(d,J=8.3Hz,1H);7.93(d,J=1.7Hz,1H);7.87(dd,J=1.7,8.3Hz,1H);7.79-7.84(m,2H);7.40-7.56(m,3H);4.06-4.22(m,1H);3.81-3.97(m,1H);3.08(s,3H);2.43-2.65(重叠m,1H);2.13-2.29(m,1H);

1.60(s,3H)。

[0920] MS(ESI,m/z):对于$C_{20}H_{21}N_3O_5S$,416.1[M+H$^+$];t_R=0.69min。

[0921] 实例3:(R)-N-羟基-4-(7-(((1S,2S)-2-(羟基甲基)环丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺:

[0922] 3.i.乙酸((1S,2S)-2-((3-((3R)-3-甲基-3-(甲基磺酰基)-4-氧代基-4-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)氨基)丁基)-4-氧代基-3,4-二氢喹唑啉-7-基)丁-1,3-二炔-1-基)环丙基)甲酯:

[0923] 在室温下向nBuNH$_2$的溶液(30%水溶液;2.6mL)中添加CuCl(0.022g;0.22mmol)及NH$_2$OH.HCl(0.25g;3.34mmol)。添加制备H的化合物(0.7g;1.6mmol)并将混合物立即冷却至0℃。添加制备I的化合物((S,S)-对映异构体;0.482g,1.85mmol)并使反应在室温下继续进行过夜。用水(10mL)稀释混合物,并用EA(4×20mL)萃取。将合并的有机层经MgSO$_4$干燥并在减压下浓缩,从而得到浅绿色胶状粗制标题化合物(1.22g)。

[0924] MS(ESI,m/z):对于$C_{29}H_{33}N_3O_8S$,583.9[M+H$^+$];t_R=0.89min。

[0925] 3.ii.(2R)-4-(7-(((1S,2S)-2-(羟基甲基)环丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丁酰胺:

[0926] 将中间体3.i(1.22g;1.6mmol)溶解于MeOH(6mL)中。一次性添加K$_2$CO$_3$(0.5g;3.5mmol)。将反应混合物搅拌5小时。添加水(5mL)并用EA(60mL)然后用EA-MeOH(9-1;4×20mL)将水性混合物萃取一次。将有机相经MgSO$_4$干燥,过滤并在减压下蒸发。藉由CC(DCM-MeOH)纯化粗制物,从而得到黄色油状物(0.80g;94%产率)。

[0927] MS(ESI,m/z):对于$C_{27}H_{31}N_3O_7S$,542.0[M+H$^+$];t_R=0.78min。

[0928] 3.iii.(R)-N-羟基-4-(7-(((1S,2S)-2-(羟基甲基)环丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺:

[0929] 自中间体3.ii(0.114g;0.210mmol)开始且类似于程序D继续进行,在于水中沉淀及在Et$_2$O中研磨后,获得白色固体状标题产物(0.331g;56%产率)。

[0930] ^{1}H NMR(d$_6$-DMSO)δ:11.00(br.s,1H);9.23(br.s,1H);8.38(s,1H);8.12(d,J=8.3Hz,1H);7.80(s,1H);7.61(d,J=8.3Hz,1H);4.72(t,J=5.7Hz,1H);4.06-4.15(m,1H);3.83-3.92(m,1H);3.41-3.47(m,1H);3.23-3.29(m,1H);3.08(s,3H);2.47-2.61(重叠m,1H);2.13-2.22(m,1H);1.59(s,3H);1.43-1.53(m,2H);0.94-0.99(m,1H);0.88-0.93(m,1H)。

[0931] MS(ESI,m/z):对于$C_{22}H_{23}N_3O_6S$,458.0[M+H$^+$];t_R=0.66min。

[0932] 实例4:(R)-N-羟基-4-(7-((3-羟基氧杂环丁-3-基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺:

[0933] 自制备H的化合物(0.131g;0.292mmol)及制备J的化合物(0.068g;0.303mmol)开始且类似于程序G(93%产率)及程序B(24%产率)继续进行,在藉由prep-HPLC(方法1)纯化后,获得白色固体状标题化合物(0.030g)。

[0934] ^{1}H NMR(d$_6$-DMSO)δ:10.98(s,1H);9.21(s,1H);8.40(s,1H);8.16(d,J=8.3Hz,1H);7.90(s,1H);7.68(d,J=8.3Hz,1H);6.83(s,1H);4.74(d,J=6.2Hz,2H);4.57(d,J=6.2Hz,2H);4.06-4.18(m,1H);3.82-3.95(m,1H);3.08(s,3H);2.43-2.65(重叠m,1H);2.13-2.25(m,1H);1.60(s,3H)。

[0935] MS(ESI,m/z):对于$C_{21}H_{21}N_3O_7S$,459.9[M+H$^+$];t_R=0.61min。

[0936] 实例5:(R)-N-羟基-4-(7-(((1R,2R)-2-(羟基甲基)环丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺:

[0937] 自制备H的化合物(0.110g;0.246mmol)及制备I的化合物((R,R)-对映异构体;0.059g;0.271mmol)开始且类似于实例3步骤3.i及3.ii及程序B连续继续进行,在藉由prep-HPLC(方法1)纯化后,获得黄色固体状标题化合物(0.020g;16%产率,经3个步骤)。

[0938] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:10.99(s,1H);9.23(s,1H);8.38(s,1H);8.12(d,J=8.3Hz,1H);7.80(d,J=1.4Hz,1H);7.61(dd,J=1.4,8.3Hz,1H);4.72(br.s,1H);4.06-4.17(m,1H);3.82-3.93(m,1H);3.41-3.46(m,1H);3.24-3.29(m,1H);3.08(s,3H);2.45-2.61(重叠m,1H);2.14-2.21(m,1H);1.59(s,3H);1.43-1.52(m,2H);0.95-0.99(m,1H);0.88-0.93(m,1H)。

[0939] MS(ESI,m/z):对于$C_{22}H_{23}N_3O_6S$,458.0[M+H$^+$];t_R=0.66min。

[0940] 实例6:(R)-N-羟基-4-(7-((1-(羟基甲基)环丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺:

[0941] 6.i.(R)-4-(7-((1-(((叔丁基二苯基硅基)氧基)甲基)环丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丁酰胺:

[0942] 自制备H的化合物(0.134g;0.300mmol)及制备K的化合物(0.130g;0.314mmol)开始且类似于实例3步骤3.i继续进行,在藉由CC(DCM-MeOH)纯化后,获得黄色油状标题化合物(0.182g;78%产率)。

[0943] MS(ESI,m/z):对于$C_{43}H_{49}N_3O_7Ssi$,780.0[M+H$^+$];t_R=1.13min。

[0944] 6.ii.(R)-4-(7-((1-(羟基甲基)环丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-N-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)丁酰胺:

[0945] 向中间体6.i(0.180g;0.230mmol)于THF(0.46mL)中的溶液中添加TBAF(1M于THF中;0.48mL)。使反应在室温下继续进行1小时。然后,添加TBAF(0.24mL)并将反应物在室温下搅拌1小时。在真空中浓缩反应混合物并藉由CC(DCM-MeOH)纯化残余物,从而得到黄色油状标题化合物(0.097g;77%产率)。

[0946] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:11.43(s,0.5H);11.41(s,0.5H);8.38(s,0.5H);8.36(s,0.5H);8.12(d,J=8.2Hz,1H);7.81(d,J=1.4Hz,1H);7.61-7.64(m,1H);5.07(t,J=6.1Hz,1H);4.92-4.94(m,0.5H);4.88-4.91(m,0.5H);3.98-4.16(m,2H);3.83-3.95(m,1H);3.47-3.54(m,1H);3.40(d,J=6.1Hz,2H);3.08(s,1.5H);3.06(s,1.5H);2.46-2.68(重叠m,1H);2.14-2.27(m,1H);1.61(s,1.5H);1.60(s,1.5H);1.59-1.70(重叠m,3H);1.49-1.58(m,3H);0.96-1.00(m,2H);0.90-0.93(m,2H)。

[0947] MS(ESI,m/z):对于$C_{27}H_{31}N_3O_7S$,542.0[M+H$^+$];t_R=0.78min。

[0948] 6.iii.(R)-N-羟基-4-(7-((1-(羟基甲基)环丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺:

[0949] 自中间体6.ii(0.097g;0.179mmol)开始且类似于程序B继续进行,在藉由prep-HPLC(方法1)纯化并在Et_2O中研磨后,获得白色固体状标题化合物(0.029g;35%产率)。

[0950] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:10.99(s,1H);9.23(s,1H);8.38(s,1H);8.12(d,J=8.2Hz,

1H);7.81(s,1H);7.62(d,J=8.2Hz,1H);5.07(s,1H);4.07-4.14(m,1H);3.83-3.91(m,1H);3.40(s,2H);3.08(s,3H);2.47-2.61(重叠m,1H);2.14-2.22(m,1H);1.59(s,3H);0.96-0.99(m,2H);0.90-0.93(m,2H)。

[0951] MS(ESI,m/z):对于$C_{22}H_{23}N_3O_6S$,457.9[M+H$^+$];t_R=0.66min。

[0952] 实例7:(R)-4-(7-(5-氨基-5-甲基己-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺甲酸酯:

[0953] 自制备H的化合物(0.150g;0.334mmol)及制备L的化合物(0.104g;0.336mmol)开始且类似于实例3步骤3.i(77%产率)及程序B(10%产率)连续继续进行,在藉由prep-HPLC(方法1)纯化后,获得黄色固体状标题化合物(0.013g)。

[0954] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:11.00(br.s,1H);9.22(br.s,1H);8.41(s,1H);8.16(d,J=8.3Hz,1H);8.13(s,1H);7.91(d,J=1.4Hz,1H);7.68(dd,J=1.4,8.3Hz,1H);4.07-4.15(m,1H);3.85-3.93(m,1H);3.08(s,3H);2.46-2.61(重叠m,1H);2.13-2.23(m,1H);1.60(s,3H);1.59(s,6H)。

[0955] MS(ESI,m/z):对于$C_{22}H_{26}N_4O_7S$,485.9[M+CH_3CN^+];t_R=0.51min。

[0956] 实例8:(R)-N-羟基-4-(7-((4-(2-羟基乙基)苯基)乙炔基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺:

[0957] 自制备H的化合物(0.151g;0.337mmol)及2-(4-碘苯基)乙-1-醇(0.085g;0.35mmol;商业)开始且类似于程序F(81%产率)及程序D(28%产率)连续继续进行,在藉由prep-HPLC(方法1)纯化后,获得橙色固体状标题化合物(0.037g)。

[0958] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:11.01(br.s,1H);9.25(br.s,1H);8.39(s,1H);8.16(d,J=8.2Hz,1H);7.81(d,J=1.4Hz,1H);7.66(dd,J=1.4,8.2Hz,1H);7.54(d,J=8.2Hz,2H);7.32(d,J=8.2Hz,2H);4.66-4.71(m,1H);4.08-4.18(m,1H);3.84-3.95(m,1H);3.61-3.65(m,2H);3.09(s,3H);2.77(t,J=6.8Hz,2H);2.47-2.62(重叠m,1H);2.15-2.24(m,1H);1.60(s,3H)。

[0959] MS(ESI,m/z):对于$C_{24}H_{25}N_3O_6S$,484.0[M+H$^+$];t_R=0.68min。

[0960] 实例9:(R)-4-(6-氟-7-(((1S,2S)-2-(羟基甲基)环丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺:

[0961] 自制备M的化合物(0.252g,0.540mmol)及制备I的化合物((S,S)-对映异构体;0.117g;0.540mmol)开始,且类似于实例3步骤3.i(53%产率)及程序D(17%产率)连续继续进行,在于水中沉淀后,获得橙色固体状标题化合物(0.023g)。

[0962] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:10.99(s,1H);9.22(s,1H);8.37(s,1H);7.95(d,J=6.4Hz,1H);7.90(d,J=9.1Hz,1H);4.73(t,J=5.7Hz,1H);4.06-4.15(m,1H);3.84-3.93(m,1H);3.41-3.48(m,1H);3.24-3.29(m,1H);3.08(s,3H);2.47-2.61(重叠m,1H);2.13-2.21(m,1H);1.59(s,3H);1.46-1.55(m,2H);0.98-1.03(m,1H);0.90-0.96(m,1H)。

[0963] MS(ESI,m/z):对于$C_{22}H_{22}N_3O_6FS$,475.9[M+H$^+$];t_R=0.68min。

[0964] 实例10:(R)-4-(7-((R)-5,6-二羟基己-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺:

[0965] 自制备H的化合物(0.199g;0.446mmol)及制备Q的化合物(0.103g;0.454mmol)开始,且类似于实例3步骤3.i(56%产率)及程序D(45%产率)连续继续进行,在于水中沉淀

后，获得深黄色固体状标题化合物(0.051g)。

[0966] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:10.99(s,1H);9.23(s,1H);8.39(s,1H);8.13(d,J=8.2Hz,1H);7.83(s,1H);7.64(d,J=8.2Hz,1H);5.08(d,J=4.9Hz,1H);4.72(t,J=5.2Hz,1H);4.06-4.15(m,1H);3.82-3.91(m,1H);3.61-3.67(m,1H);3.29-3.41(重叠m,2H);3.08(s,3H);2.43-2.67(重叠m,3H);2.13-2.21(m,1H);1.59(s,3H)。

[0967] MS(ESI,m/z):对于$C_{21}H_{23}N_3O_7S$,463.0[M+H$^+$];t_R=0.56min。

[0968] 实例11:(R)-4-(6-氟-7-(((1R,2R)-2-(羟基甲基)环丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺:

[0969] 自制备M的化合物(0.251g;0.539mmol)及制备I的化合物((R,R)-对映异构体;0.119g;0.548mmol)开始，且类似于实例3步骤3.i(61%产率)及程序D(49%产率)连续继续进行，在于水及然后EtOH中沉淀后，获得褐色固体状标题化合物(0.077g)。

[0970] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:10.99(d,J=1.8Hz,1H);9.22(d,J=1.8Hz,1H);8.37(s,1H);7.95(d,J=6.4Hz,1H);7.90(d,J=9.1Hz,1H);4.73(t,J=5.7Hz,1H);4.06-4.14(m,1H);3.84-3.93(m,1H);3.41-3.48(m,1H);3.24-3.30(m,1H);3.08(s,3H);2.46-2.61(重叠m,1H);2.13-2.21(m,1H);1.59(s,3H);1.46-1.55(m,2H);0.98-1.02(m,1H);0.90-0.95(m,1H)。

[0971] MS(ESI,m/z):对于$C_{22}H_{22}N_3O_6FS$,476.0[M+H$^+$];t_R=0.68min。

[0972] 实例12:(R)-4-(6-氟-7-((1-(羟基甲基)环丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺:

[0973] 自制备M的化合物(0.150g;0.323mmol)及制备K的化合物(0.134g;0.323mmol)开始，且类似于实例3步骤3.i(43%产率)、实例6步骤6.ii(70%产率)及程序D(47%产率)连续继续进行，在于水中沉淀后，获得白色固体状标题化合物(0.022g)。

[0974] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:10.99(d,J=1.8Hz,1H);9.22(d,J=1.8Hz,1H);8.37(s,1H);7.96(d,J=6.4Hz,1H);7.90(d,J=9.1Hz,1H);5.09(t,J=5.9Hz,1H);4.06-4.14(m,1H);3.84-3.92(m,1H);3.41(d,J=5.9Hz,2H);3.08(s,3H);2.47-2.61(重叠m,1H);2.13-2.21(m,1H);1.59(s,3H);0.99-1.03(m,2H);0.91-0.95(m,2H)。

[0975] MS(ESI,m/z):对于$C_{22}H_{22}N_3O_6FS$,475.9[M+H$^+$];t_R=0.69min。

[0976] 实例13:(R)-N-羟基-4-(7-((3-(羟基甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺:

[0977] 自制备H的化合物(0.104g;0.232mmol)及制备N的化合物(0.102g;0.233mmol)开始，且类似于实例3步骤3.i(53%产率)、实例6步骤6.ii(68%产率)及程序D(66%产率)连续继续进行，在于水中沉淀后，获得白色固体状标题化合物(0.027g)。

[0978] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:10.99(s,1H);9.23(s,1H);8.39(s,1H);8.13(d,J=8.3Hz,1H);7.83(d,J=1.3Hz,1H);7.63(dd,J=1.3,8.3Hz,1H);4.59(t,J=5.6Hz,1H);4.07-4.14(m,1H);3.83-3.91(m,1H);3.35(d,J=5.6Hz,2H);3.08(s,3H);2.46-2.61(重叠m,1H);2.13-2.23(m,1H);2.00(s,6H);1.59(s,3H)。

[0979] MS(ESI,m/z):对于$C_{24}H_{25}N_3O_6S$,485.0[M+H$^+$];t_R=0.70min。

[0980] 实例14:(R)-N-羟基-4-(7-((4-(2-羟基乙氧基)苯基)乙炔基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺:

[0981] 自制备H的化合物(0.150g;0.336mmol)及2-(4-碘苯氧基)乙-1-醇(0.0896g;0.339mmol)开始,且类似于程序F(31%产率)及程序D(23%产率)连续继续进行,在于水中沉淀后,获得黄色固体状标题化合物(0.012g)。

[0982] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:11.01(s,1H);9.24(s,1H);8.38(s,1H);8.15(d,J=8.2Hz,1H);7.79(d,J=1.3Hz,1H);7.64(dd,J=1.3,8.2Hz,1H);7.54-7.58(m,2H);7.00-7.04(m,2H);4.90(t,J=5.6Hz,1H);4.08-4.16(m,1H);4.04(t,J=4.8Hz,2H);3.83-3.93(m,1H);3.71-3.75(m,2H);3.09(s,3H);2.45-2.65(重叠m,1H);2.15-2.23(m,1H);1.60(s,3H)。

[0983] MS(ESI,m/z):对于$C_{24}H_{25}N_3O_7S$,500.0[M+H$^+$];t_R=0.67min。

[0984] 实例15:(R)-4-(7-(((1s,3R,4S)-3,4-二羟基环戊基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺:

[0985] 自制备H的化合物(0.198g;0.443mmol)及制备O的化合物(0.136g;0.553mmol)开始,且类似于实例3步骤3.i(38%产率)及程序B(4%产率)连续继续进行,在藉由prep-HPLC(方法1)纯化后,获得米色固体状标题化合物(0.004g)。

[0986] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:10.98(br.s,1H);9.26(br.s,1H);8.38(s,1H);8.12(d,J=8.2Hz,1H);7.82(s,1H);7.62(d,J=8.2Hz,1H);4.58(br.s,2H);4.07-4.14(m,1H);3.96(br.s,2H);3.83-3.91(m,1H);3.16-3.24(m,1H);3.08(s,3H);2.43-2.61(重叠m,1H);2.14-2.22(m,1H);1.91-1.99(m,2H);1.76-1.83(m,2H);1.59(s,3H)。

[0987] MS(ESI,m/z):对于$C_{23}H_{25}N_3O_7S$,488.0[M+H$^+$];t_R=0.61min。

[0988] 实例16:(R)-N-羟基-4-(7-((4-(1-(羟基甲基)环丙基)苯基)乙炔基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺:

[0989] 自制备H的化合物(0.152g;0.339mmol)及制备P的化合物(0.093g;0.339mmol)开始,且类似于程序F(58%产率)及程序D(31%产率)连续继续进行,在藉由prep-HPLC(方法1)纯化后,获得黄色固体状标题化合物(0.031g)。

[0990] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:11.01(s,1H);9.24(s,1H);8.39(s,1H);8.16(d,J=8.3Hz,1H);7.81(d,J=1.4Hz,1H);7.66(dd,J=1.4,8.3Hz,1H);7.53(d,J=8.4Hz,2H);7.37(d,J=8.4Hz,2H);4.75(t,J=5.6Hz,1H);4.08-4.17(m,1H);3.83-3.92(m,1H);3.57(d,J=5.6Hz,2H);3.09(s,3H);2.47-2.62(重叠m,1H);2.16-2.23(m,1H);1.60(s,3H);0.88-0.92(m,2H);0.78-0.82(m,2H)。

[0991] MS(ESI,m/z):对于$C_{26}H_{27}N_3O_6S$,510.0[M+H$^+$];t_R=0.72min。

[0992] 实例17:(R)-N-羟基-4-(7-(((1S,2R)-2-(羟基甲基)-2-甲基环丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺:

[0993] 自制备H的化合物(0.155g;0.347mmol)及制备R的化合物(0.100g;0.433mmol)开始,且类似于实例3步骤3.i(42%产率)及程序D(32%产率)连续继续进行,在藉由prep-HPLC(方法1)纯化后,获得白色固体状标题化合物(0.022g)。

[0994] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:11.00(br.s,1H);9.24(br.s,1H);8.38(s,1H);8.12(d,J=8.3Hz,1H);7.81(d,J=1.3Hz,1H);7.63(dd,J=1.3,8.3Hz,1H);4.77(t,J=5.8Hz,1H);4.06-4.15(m,1H);3.82-3.91(m,1H);3.28-3.35(重叠m,1H);3.20-3.25(dd,J=5.4,11.2Hz,1H);3.08(s,3H);2.46-2.61(m,1H);2.14-2.21(m,1H);1.62(dd,J=5.4,8.7Hz,1H);1.59(s,3H);1.20(s,3H);1.09(dd,J=3.9,8.7Hz,1H);0.68-0.71(m,1H)。

[0995] MS(ESI,m/z):对于$C_{23}H_{25}N_3O_6S$,472.0[M+H$^+$];t_R=0.69min。

[0996] 实例18:(R)-4-(7-((4-((R)-1,2-二羟基乙基)苯基)乙炔基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺:

[0997] 自制备H的化合物(0.147g;0.328mmol)及(R)-1-(4-碘苯基)乙烷-1,2-二醇(0.087g;0.33mmol;商业)开始,且类似于程序F(52%产率)及程序D(64%产率)连续继续进行,在于水中沉淀后,获得褐色固体状标题化合物(0.055g)。

[0998] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:11.01(s,1H);9.24(s,1H);8.39(s,1H);8.17(d,J=8.2Hz,1H);7.82(s,1H);7.67(dd,J=1.5,8.2Hz,1H);7.57(d,J=8.2Hz,2H);7.43(d,J=8.2Hz,2H);5.37(br.s,1H);4.77(br.s,1H);4.58(t,J=5.7Hz,1H);4.09-4.16(m,1H);3.83-3.94(m,1H);3.41-3.50(m,2H);3.09(s,3H);2.47-2.67(重叠m,1H);2.16-2.25(m,1H);1.60(s,3H)。

[0999] MS(ESI,m/z):对于$C_{24}H_{25}N_3O_7S$,500.00[M+H$^+$];t_R=0.59min。

[1000] 实例19:(2R)-4-(7-((1-((RS)-1,2-二羟基乙基)环丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺:

[1001] 自制备H的化合物(0.157g;0.351mmol)及制备T的化合物(0.094g;0.383mmol)开始,且类似于实例3步骤3.i(75%产率)及程序B(18%产率)连续继续进行,在藉由prep-HPLC(方法1)纯化后,获得黄色固体状化合物(0.023g)。

[1002] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:10.99(br.s,1H);9.22(br.s,1H);8.38(s,1H);8.12(d,J=8.4Hz,1H);7.81(d,J=1.3Hz,1H);7.62(dd,J=1.5,8.2Hz,1H);5.09(d,J=4.6Hz,1H);4.63(t,J=5.7Hz,1H);4.06-4.15(m,1H);3.82-3.92(m,1H);3.55-3.62(m,1H);3.39-3.48(m,1H);3.05-3.12(重叠m,1H);3.08(s,3H);2.47-2.60(重叠m,1H);2.13-2.24(m,1H);1.59(s,3H);0.89-1.03(m,4H)。

[1003] MS(ESI,m/z):对于$C_{23}H_{25}N_3O_7S$,488.0[M+H$^+$];t_R=0.60min。

[1004] 实例20:(R)-N-羟基-4-(7-(((1R,2R)-2-(羟基甲基)-1-甲基环丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺:

[1005] 自制备H的化合物(0.189g;0.423mmol)及制备U的化合物(0.192g;0.448mmol)开始,且类似于实例3步骤3.i(69%产率)、实例6步骤6.ii(87%产率)及程序D(12%产率)连续继续进行,在藉由prep-HPLC(方法1)纯化后,获得灰白色固体状标题化合物(0.015g)。

[1006] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:10.99(s,1H);9.23(s,1H);8.38(s,1H);8.12(d,J=8.3Hz,1H);7.81(d,J=1.2Hz,1H);7.61(dd,J=1.2,8.3Hz,1H);4.70(t,J=5.4Hz,1H);4.05-4.18(m,1H);3.82-3.94(m,1H);3.59-3.67(m,1H);3.23-3.36(重叠m,1H);3.08(s,3H);2.45-2.61(重叠m,1H);2.13-2.24(m,1H);1.59(s,3H);1.43-1.52(m,1H);1.32(s,3H);1.15(dd,J=4.4,9.3Hz,1H);0.67(dd,J=4.7,6.7Hz,1H)。

[1007] MS(ESI,m/z):对于$C_{23}H_{25}N_3O_6S$,472.0[M+H$^+$];t_R=0.69min。

[1008] 实例21:(R)-4-(8-氟-7-(((1R,2R)-2-(羟基甲基)环丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺:

[1009] 自制备V的化合物(0.203g;0.436mmol)及制备I的化合物((R,R)-对映异构体;0.113g;0.518mmol)开始,且类似于实例3步骤3.i(48%产率)及程序D(23%产率)连续继续进行,在藉由prep-HPLC(方法1)纯化后,获得米色固体状标题化合物(0.023g)。

[1010] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:10.98(br.s,1H);9.26(br.s,1H);8.44(s,1H);7.92(d,J=8.4Hz,1H);7.64(dd,J=6.3,8.4Hz,1H);4.73(br.s,1H);4.05-4.19(m,1H);3.86-3.95(m,1H);3.42-3.47(m,1H);3.24-3.39(重叠m,1H);3.08(s,3H);2.43-2.69(重叠m,1H);2.13-2.26(m,1H);1.59(s,3H);1.45-1.55(m,2H);0.97-1.04(m,1H);0.89-0.96(m,1H)。

[1011] MS(ESI,m/z):对于$C_{22}H_{22}N_3O_6FS$,476.0[M+H$^+$];t_R=0.67min。

[1012] 实例22:二甲基甘氨酸(R)-(1-(4-((3-(4-(羟基氨基)-3-甲基-3-(甲基磺酰基)-4-氧代基丁基)-4-氧代基-3,4-二氢喹唑啉-7-基)乙炔基)苯基)环丙基)甲酯盐酸盐:

[1013] 自制备H的化合物(0.306g;0.683mmol)及制备W的化合物(0.245g;0.682mmol)开始,且类似于程序F(56%产率)及程序D(21%产率)连续继续进行,在藉由prep-HPLC(方法1)纯化后,获得黄色固体状标题产物(0.050g)。

[1014] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:11.01(br.s,1H);10.14(br.s,1H);8.41(s,1H);8.17(d,J=8.3Hz,1H);7.82(d,J=1.3Hz,1H);7.66(dd,J=1.3,8.3Hz,1H);7.56(d,J=8.4Hz,2H);7.40(d,J=8.4Hz,2H);4.39(s,2H);3.82-4.29(重叠m,2H);4.19(d,J=3.4Hz,2H);3.09(s,3H);2.80(d,J=2.8Hz,6H);2.42-2.67(重叠m,1H);2.14-2.25(m,1H);1.60(s,3H);1.07-1.11(m,2H);1.00-1.04(m,2H)。

[1015] MS(ESI,m/z):对于$C_{30}H_{35}N_4O_7ClS$,595.0[M+H$^+$];t_R=0.65min。

[1016] 实例23:(R)-4-(8-氟-7-(((1S,2S)-2-(羟基甲基)环丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺:

[1017] 自制备V的化合物(0.250g;0.537mmol)及制备I的化合物((S,S)-对映异构体;0.135g;0.623mmol)开始,且类似于实例3步骤3.i(35%产率)及程序D(20%产率)连续继续进行,在藉由CC(DCM-MeOH)纯化后,获得黄色固体状标题化合物(0.018g)。

[1018] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:10.99(br.s,1H);9.22(s,1H);8.44(s,1H);7.92(d,J=8.3Hz,1H);7.65(dd,J=6.2,8.3Hz,1H);4.73(t,J=5.7Hz,1H);4.07-4.15(m,1H);3.86-3.94(m,1H);3.41-3.49(m,1H);3.24-3.37(重叠m,1H);3.08(s,3H);2.44-2.65(重叠m,1H);2.13-2.22(m,1H);1.59(s,3H);1.46-1.55(m,2H);0.98-1.04(m,1H);0.89-0.96(m,1H)。

[1019] MS(ESI,m/z):对于$C_{22}H_{22}N_3O_6FS$,476.0[M+H$^+$];t_R=0.67min。

[1020] 实例24:(R)-N-羟基-4-(7-(((1R,2S)-2-(羟基甲基)-2-甲基环丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺:

[1021] 自制备H的化合物(0.152g;0.339mmol)及制备X的化合物(0.081g;0.351mmol)开始,且类似于实例3步骤3.i(64%产率)及程序D(35%产率)连续继续进行,在藉由prep-HPLC(方法1)纯化后,获得白色固体状标题化合物(0.040g)。

[1022] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:10.99(br.s,1H);9.23(s,1H);8.38(s,1H);8.11(d,J=8.2Hz,1H);7.81(d,J=1.3Hz,1H);7.63(dd,J=1.6,8.2Hz,1H);4.77(t,J=5.8Hz,1H);4.04-4.15(m,1H);3.81-3.93(m,1H);3.29-3.34(重叠m,1H);3.23(dd,J=5.6,11.3Hz,1H);3.08(s,3H);2.48-2.61(重叠m,1H);2.13-2.22(m,1H);1.62(dd,J=5.3,8.7Hz,1H);1.59(s,3H);1.20(s,3H);1.06-1.12(m,1H);0.67-0.72(m,1H)。

[1023] MS(ESI,m/z):对于$C_{23}H_{25}N_3O_6S$,472.0[M+H$^+$];t_R=0.69min。

[1024] 实例25:(R)-4-(7-((1-氨基环丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺甲酸酯:

[1025] 自制备H的化合物(0.150g;0.336mmol)及制备Y的化合物(0.103g;0.337mmol)开始,且类似于程序F(37%产率)及程序B(21%产率)连续继续进行,在藉由prep-HPLC(方法2)纯化后,获得橙色固体状标题化合物(0.013g)。

[1026] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:11.00(br.s,1H);9.24(br.s,1H);8.41(s,1H);8.15(d,J=8.2Hz,1H);8.13(s,1H);7.87(d,J=1.4Hz,1H);7.66(dd,J=1.4,8.2Hz,1H);4.08-4.17(m,1H);3.84-3.94(m,1H);3.09(s,3H);2.47-2.62(重叠m,1H);2.12-2.24(m,1H);1.60(s,3H);1.26-1.32(m,2H);1.19-1.24(m,2H)。

[1027] MS(ESI,m/z):对于$C_{22}H_{24}N_4O_7S$,442.9[M+H$^+$];t_R=0.50min。

[1028] 实例26:(R)-4-(7-(((1R,2R)-2-((S)-1,2-二羟基乙基)环丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺:

[1029] 自制备H的化合物(0.157g;0.351mmol)及制备Z的化合物(0.178g:0.363mmol)开始,且类似于实例3步骤3.i(57%产率)及程序B(14%产率)连续继续进行,在藉由prep-HPLC(方法2)纯化后,获得白色固体状标题化合物(0.014g)。

[1030] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:10.99(br.s,1H);9.23(br.s,1H);8.38(s,1H);8.12(d,J=8.2Hz,1H);7.80(d,J=1.4Hz,1H);7.61(dd,J=1.4,8.2Hz,1H);4.72(d,J=4.0Hz,1H);4.59-4.65(m,1H);4.06-4.15(m,1H);3.82-3.92(m,1H);3.28-3.40(重叠m,3H);3.08(s,3H);2.46-2.61(重叠m,1H);2.13-2.22(m,1H);1.59(s,3H);1.53(m,1H);1.39-1.45(m,1H);0.96-1.01(m,1H);0.86-0.91(m,1H)。

[1031] MS(ESI,m/z):对于$C_{23}H_{25}N_3O_7S$,487.9[M+H$^+$];t_R=0.60min。

[1032] 实例27:(R)-4-(7-((3-(2-氨基乙酰胺基)环戊基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-氟-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺盐酸盐:

[1033] 自制备M的化合物(0.231g;0.496mmol)及制备AA的化合物(0.195g;0.498mmol)开始,且类似于程序G(30%产率)及程序B(33%产率)连续继续进行,在藉由prep-HPLC(方法2)纯化后,获得黄色固体状标题盐(0.028g;顺式/反式异构物的混合物)。

[1034] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:11.00(br.s,1H);8.53-8.60(m,1H);8.37-8.42(m,1H);8.01-8.08(m,3H);7.98(d,J=6.4Hz,0.5H);7.97(d,J=6.4Hz,0.5H);7.91(d,J=8.9Hz,1H);4.20-4.28(m,0.5H);4.06-4.15(m,1.5H);3.85-3.96(m,1H);3.46-3.57(m,2H);3.12-3.19(m,0.5H);3.08(s,3H);2.99-3.10(重叠m,0.5H);2.35-2.62(重叠m,1H);1.77-2.21(m,4.5H);1.65-1.73(m,0.5H);1.46-1.63(重叠m,2H);1.59(s,3H)。

[1035] MS(ESI,m/z):对于$C_{25}H_{29}N_5O_6ClFS$,546.0[M+H$^+$];t_R=0.59min。

[1036] 实例28:(R)-4-(7-(((1R,2R)-2-(氨基甲基)环丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-6-氟-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺盐酸盐:

[1037] 自制备M的化合物(0.260g;0.557mmol)及制备AB的化合物(0.176g;0.549mmol)开始,且类似于程序G(29%产率)及程序B(34%产率)连续继续进行,在藉由prep-HPLC(方法2)纯化后,获得黄色固体状标题化合物(0.028g)。

[1038] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:10.99(br.s,1H);8.39(s,1H);8.05(br.s,3H);7.97(d,J=6.4Hz,1H);7.91(d,J=9.1Hz,1H);4.06-4.17(m,1H);3.84-3.98(m,1H);3.08(s,3H);2.84-2.96(m,1H);2.65-2.73(m,1H);2.44-2.61(重叠m,1H);2.11-2.23(m,1H);1.75-1.82(m,1H);1.53-1.63(重叠m,1H);1.59(s,3H);1.14-1.19(m,1H);1.04-1.10(m,1H)。

[1039] MS(ESI,m/z):对于$C_{22}H_{24}N_4O_5ClFS$,474.9[M+H$^+$];t_R=0.55min。

[1040] 实例29:(R)-4-(6-氟-7-(5-羟基-5-甲基己-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺:

[1041] 自制备M的化合物(0.260g;0.557mmol)及4-碘-2-甲基丁-3-炔-2-醇(0.119g;0.567mmol;如Rajender Reddy等人,Tetrahedron Lett.(2010),51,2170-2173中所阐述制备)开始,且类似于程序G(48%产率)及程序D(39%产率)连续继续进行,在藉由CC(DCM-MeOH)纯化后,获得灰白色固体状标题化合物(0.043g)。

[1042] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:10.99(s,1H);9.22(s,1H);8.38(s,1H);8.01(d,J=6.3Hz,1H);7.92(d,J=9.1Hz,1H);5.78(s,1H);4.06-4.16(m,1H);3.84-3.95(m,1H);3.08(s,3H);2.47-2.61(重叠m,1H);2.13-2.22(m,1H);1.59(s,3H);1.45(s,6H)。

[1043] MS(ESI,m/z):对于$C_{21}H_{22}N_3O_6FS$,465.0[M+H$^+$];t_R=0.68min。

[1044] 实例30:(R)-4-(7-(((1R*,2R*)-1-氟-2-(羟基甲基)环丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺:

[1045] 自制备H的化合物(0.136g;0.305mmol)及制备AC的化合物(0.139g:0.323mmol)开始且类似于实例3步骤3.i(78%产率)、实例6步骤6.ii(72%产率)及程序C(59%产率)连续继续进行,在于EtOH中沉淀后,获得黄色固体状标题化合物(0.048g)。

[1046] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:10.99(s,1H);9.23(d,J=1.3Hz,1H);8.40(s,1H);8.16(d,J=8.2Hz,1H);7.90(d,J=0.9Hz,1H);7.69(dd,J=1.3,8.2Hz,1H);4.88-4.96(m,1H);4.07-4.15(m,1H);3.84-3.92(m,1H);3.66-3.73(m,1H);3.29-3.41(重叠m,1H);3.08(s,3H);2.45-2.62(重叠m,1H);2.14-2.22(m,1H);1.67-1.76(m,1H);1.59(s,3H);1.42-1.49(m,1H);1.27-1.35(m,1H)。

[1047] MS(ESI,m/z):对于$C_{22}H_{22}N_3O_6FS$,475.98[M+H$^+$];t_R=0.67min。

[1048] 实例31:二氢磷酸(R)-(1-((3-(4-(羟基氨基)-3-甲基-3-(甲基磺酰基)-4-氧代基丁基)-4-氧代基-3,4-二氢喹唑啉-7-基)丁-1,3-二炔-1-基)环丙基)甲酯:

[1049] 自制备H的化合物(0.096g;0.215mmol)及制备AD的化合物(0.148g:0.402mmol)开始且类似于实例3步骤3.i(51%产率)及程序B(32%产率)连续继续进行,在藉由prep-HPLC(方法2)纯化后,获得白色固体状标题化合物(0.019g)。

[1050] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:10.99(br.s,1H);9.29(br.s,1H);8.38(s,1H);8.10(d,J=8.3Hz,1H);7.81(d,J=1.4Hz,1H);7.62(dd,J=1.5,8.2Hz,1H);7.17(br.s,2H);4.05-4.16(m,1H);3.84-3.93(m,1H);3.68(d,J=5.9Hz,2H);3.08(s,3H);2.47-2.60(重叠m,1H);2.13-2.22(m,1H);1.59(s,3H);1.01-1.08(m,4H)。

[1051] MS(ESI,m/z):对于$C_{22}H_{24}N_3O_9PS$,538.93[M+H$^+$];t_R=0.57min。

[1052] 实例32:(R)-4-(7-(5-(二甲基氨基)戊-1,3-二炔-1-基)-6-氟-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺甲酸酯:

[1053] 自制备M的化合物(0.204g;0.438mmol)及3-碘-N,N-二甲基丙-2-炔-1-胺(0.097g;0.465mmol,如Crossley及Browne,J.Org.Chem.(2010),75,5414-5416中所阐述制备)开始,且类似于程序G(67%产率)及程序B(12%产率)连续继续进行,在藉由prep-HPLC(方法2)纯化后,获得黄色固体状标题化合物(0.015g)。

[1054] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:10.99(s,1H);9.22(s,1H);8.40(s,1H);8.13(s,1H);8.08(d,J

=6.3Hz,1H);7.95(d,J=9.1Hz,1H);4.27(s,2H);4.07-4.17(m,1H);3.86-3.96(m,1H);3.08(s,3H);2.76(s,6H);2.45-2.62(重叠m,1H);2.13-2.21(m,1H);1.60(s,3H)。

[1055] MS(ESI,m/z):对于$C_{21}H_{23}N_4O_5FS$,463.0[M+H$^+$];t_R=0.51min。

[1056] 实例33:(R)-4-(7-(((1R*,2R*)-2-氟-2-(羟基甲基)环丙基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺:

[1057] 自制备H的化合物(0.100g;0.178mmol)及制备AE的化合物(0.078g:0.332mmol)开始,且类似于实例3步骤3.i(77%产率)及程序B(23%产率)连续继续进行,在藉由prep-HPLC(方法2)纯化后,获得米色固体状标题化合物(0.019g)。

[1058] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:11.03(br.s,1H);9.23(br.s,1H);8.39(s,1H);8.14(d,J=6.8Hz,1H);7.84(d,J=1.3Hz,1H);7.64(dd,J=1.3,8.2Hz,1H);5.23-5.30(m,1H);4.07-4.18(m,1H);3.83-3.94(m,1H);3.59-3.77(重叠m,2H);3.08(s,3H);2.47-2.61(重叠m,1H);2.14-2.22(m,1H);1.99-2.05(m,1H);1.59(s,3H);1.36-1.47(m,2H)。

[1059] MS(ESI,m/z):对于$C_{22}H_{22}N_3O_6FS$,476.96[M+H$^+$];t_R=0.66min。

[1060] 实例34:(R)-4-(6-氟-7-((1-(羟基甲基)环丁基)丁-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺:

[1061] 自制备M的化合物(0.151g;0.323mmol)及制备AF的化合物(0.138g:0.323mmol)开始且类似于实例3步骤3.i(38%产率)、实例6步骤6.ii(57%产率)及程序C(32%产率)连续继续进行,在EtOH中沉淀后,获得白色固体状标题化合物(0.011g)。

[1062] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:10.99(s,1H);9.22(s,1H);8.38(s,1H);7.98(d,J=6.3Hz,1H);7.91(d,J=9.0Hz,1H);5.24(t,J=5.7Hz,1H);4.06-4.15(m,1H);3.84-3.93(m,1H);3.53(d,J=5.7Hz,2H);3.08(s,3H);2.45-2.61(重叠m,1H);2.11-2.23(m,5H);1.88-2.03(m,2H);1.59(s,3H)。

[1063] MS(ESI,m/z):对于$C_{23}H_{24}N_3O_6FS$,490.0[M+H$^+$];t_R=0.73min。

[1064] 实例35:(R)-4-(6-氟-7-(5-(3-羟基氧杂环丁-3-基)戊-1,3-二炔-1-基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺:

[1065] 自制备M的化合物(0.102g;0.219mmol)及制备AG的化合物(0.103g:0.433mmol)开始且类似于实例3步骤3.i(87%产率)及程序D(11%产率)连续继续进行,在藉由CC(DCM-MeOH)及藉由prep-HPLC(方法2)纯化后,获得白色固体状标题化合物(0.010g)。

[1066] ^{1}H NMR(d_6-DMSO)δ:10.82(br.s,1H);9.30(br.s,1H);8.38(s,1H);8.00(d,J=5.9Hz,1H);7.91(d,J=8.9Hz,1H);6.14(s,1H);4.38-4.50(m,4H);4.10(m,1H);3.89(m,1H);3.08(s,3H);2.94(s,2H);2.44-2.65(重叠m,1H);2.17(m,1H);1.59(s,3H)。

[1067] MS(ESI,m/z):对于$C_{22}H_{22}N_3O_7FS$,492.0[M+H$^+$];t_R=0.63min。

[1068] 可使用(例如)手性HPLC将参考实例1至12的外消旋混合物分离为其对映异构体。因此,可获得以下其他本发明化合物或盐:

[1069] -(R)-4-(7-(2-氟-4-(3-吗啉基丙氧基)苯基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺;

[1070] -(R)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-4-(7-(4-(3-吗啉基丙氧基)苯基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)丁酰胺;

[1071] -(R)-4-(7-(2-氟-4-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟

基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺；

[1072] -(R)-4-(7-(2-氟-3-甲氧基苯基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺；

[1073] -(R)-4-(7-(3-氟-4-甲氧基苯基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺；

[1074] -(R)-4-(7-(4-(二甲基氨基)苯基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺；

[1075] -(R)-N-羟基-4-(7-(4-(羟基甲基)苯基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺；

[1076] -(R)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-4-(7-(4-(吗啉基甲基)苯基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)丁酰胺；

[1077] -(R)-4-(6-氟-4-氧代基-7-苯基喹唑啉-3(4H)-基)-N-羟基-2-甲基-2-甲基磺酰基)丁酰胺；

[1078] -(R)-N-羟基-4-(7-((4-(羟基甲基)苯基)乙炔基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺；

[1079] -(R)-N-羟基-4-(7-((4-(3-羟基氧杂环丁-3-基)苯基)乙炔基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)-2-甲基-2-(甲基磺酰基)丁酰胺；及

[1080] -(R)-N-羟基-2-甲基-2-(甲基磺酰基)-4-(7-((4-(吗啉基甲基)苯基)乙炔基)-4-氧代基喹唑啉-3(4H)-基)丁酰胺。

[1081] 本发明化合物的药理学性质

[1082] 活体外分析

[1083] 细菌生长最小抑制浓度：

[1084] 实验方法：

[1085] 在阳离子调节的Mueller-Hinton肉汤中藉由微量稀释法遵循“Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically”,认可标准,第7版,Clinical and Laboratory Standards Institute(CLSI) Document M7-A7,Wayne,PA,USA(2006)中所给阐述确定最小抑制浓度(MIC;mg/l)。

[1086] 结果：

[1087] 针对若干革兰氏阳性及革兰氏阴性细菌测试所有实例化合物。在下文表1中给出典型抗菌测试结果(MIC,以mg/l表示)。克雷伯氏肺炎杆菌(K.pneumonia)A-651是多抗性菌株(特定而言喹啉酮抗性),而大肠杆菌ATCC25922及绿脓杆菌ATCC27853是喹啉酮敏感性菌株。

[1088]

实例编号	针对大肠杆菌ATCC25922的MIC	针对绿脓杆菌ATCC27853的MIC	针对克雷伯氏肺炎杆菌A-651的MIC
RE1	1	16	2

[1089]

实例编号	针对大肠杆菌ATCC25922的MIC	针对绿脓杆菌ATCC27853的MIC	针对克雷伯氏肺炎杆菌A-651的MIC
RE2	1	8	2
RE3	2	16	4
RE4	0.125	8	≤0.063
RE5	0.25	16	1
RE6	0.125	16	0.125
RE7	2	16	8
RE8	1	16	2
RE9	0.25	16	≤0.063
RE10	0.25	16	1
RE11	1	8	1
RE12	0.5	16	0.5
1	≤0.063	4	0.25
2	0.25	8	≤0.063
3	0.125	1	0.5
4	4	4	4
5	≤0.063	1	0.25
6	0.25	2	1
7	1	2	4
8	0.125	4	0.25
9	0.125	1	0.25
10	8	4	8
11	≤0.063	1	0.25
12	0.25	2	0.5
13	0.125	.5	0.25
14	0.25	16	0.5
15	1	2	1
16	0.125	4	0.25

[1090]

实例编号	针对大肠杆菌ATCC25922的MIC	针对绿脓杆菌ATCC27853的MIC	针对克雷伯氏肺炎杆菌A-651的MIC
17	≤0.063	0.5	0.125
18	0.5	4	2
19	8	8	32
20	0.125	1	0.5
21	0.25	4	0.5
22	0.5	16	4
23	0.5	4	0.5
24	0.25	1	0.25
25	0.25	1	0.5
26	1	1	1
27	1	8	4
28	8	8	8
29	1	2	1
30	0.25	1	0.5
32	0.25	2	0.5
33	0.25	0.5	0.5
34	0.25	2	1
35	4	4	4
环丙沙星	0.5	>32	>32

[1091] 表1

[1092] 针对野生型大肠杆菌A-1261在碱性磷酸酶不存在下、在碱性磷酸酶存在下及在酯酶存在下测试实例31的化合物。在下文表2中给出相应抗菌测试结果(MIC,以mg/l表示)。

[1093]

实例编号	针对大肠杆菌A-1261的MIC		
	在碱性磷酸酶或酯酶不存在下	在碱性磷酸酶存在下(2 i.U./mL)	在酯酶存在下(10 i.U./mL)

[1094]

31	>16	0.5	>16

[1095] 表2