[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200710007364.2

[51] Int. Cl.
C07D 211/32 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 317/58 (2006.01)
C07D 211/16 (2006.01)
C07D 295/18 (2006.01)
C07D 307/68 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 8 月 1 日

[11] 公开号 CN 101007784A

[51] Int. Cl. (续)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 217/06 (2006.01)
C07D 239/42 (2006.01)
C07D 211/22 (2006.01)
C07D 213/74 (2006.01)
C07D 209/08 (2006.01)
C07D 317/68 (2006.01)
C07D 213/38 (2006.01)
C07D 211/46 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

[22] 申请日 2000.8.10

[21] 申请号 200710007364.2

分案原申请号 00812860.X

[30] 优先权

[32] 1999. 8.10 [33] GB [31] 9918869.0

[32] 1999.11.16 [33] GB [31] 9927093.6

[71] 申请人 英国生物技术药物有限公司

地址 英国牛津

[72] 发明人 L·M·普拉特 K·N·凯维 G·D·佩恩 L·F·莫尼尔

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 余 颖

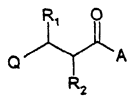
权利要求书 1 页 说明书 65 页

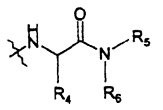
[54] 发明名称

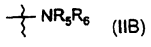
抗菌剂

[57] 摘要

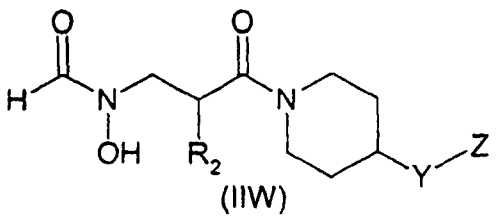
化合物(II)是抗菌剂，其中的 Q 代表 -N(OH)CH(=O)或 -C(=O)NH(OH)；R_1代表 H，C_{1-6}烷基或一卤代或多卤代 C_{1-6}烷基，当 Q 不是 -N(OH)CH(=O)时，还可以是羟基，C_{1-6}烷氧基，C_{1-6}烯氧基，氨基，C_{1-6}烷基氨基，或二(C_{1-6}烷基)氨基；R_2代表取代或非取代 C_{1-6}烷基，环烷基(C_{1-6}烷基)-或芳基(C_{1-6}烷基)-；A 代表基团(IIA)或(IIB)，其中，R_4代表天然或非天然 α 氨基酸的侧链，R_5和 R_6与其所连的 N 原子形成一个取代或非取代的 5-7 元饱和杂环。


(II)

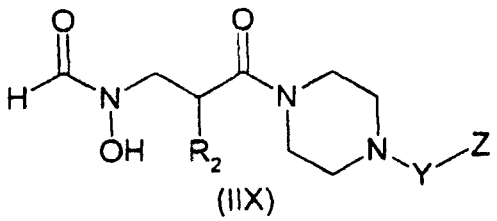

(IIA)


(IIB)

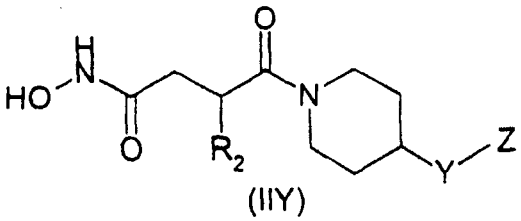
1. 一种化合物，它选自结构式(IIW)-(IIZ)所示的化合物或其药学上认可的盐、水合物或溶剂化物，



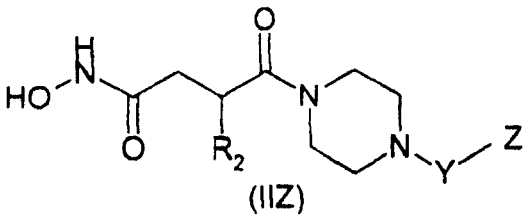
(IIW)



(IIX)



(IIY)



(IIZ)

其中，R_2选自：正丙基，正丁基，正戊基，环戊基甲基，环戊基乙基，环已基甲基或环已基乙基；

R_4选自：叔丁基，异丁基，苄基或甲基；

Y选自：$-CH_2-$，-O-或-(C=O)-；

Z选自：苯基、3,4-亚甲基二氧基苯基、吗啉基、嘧啶基、1,2,3-噻二唑基、1,4-噻唑基、苯并呋喃基、呋喃基、噻吩基、吡喃基、吡咯基、吡唑基、异噁唑基或吡啶环，Z可含取代基，所述取代基选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}链烯基、C_{2-6}炔基、苯基或卤代苯基、三氟甲基、单环5-6元杂环、苄基或卤代苯基甲基、羟基、苯氧基、C_{1-6}烷氧基、羟基C_{1-6}烷基、巯基、C_{1-6}烷硫基、巯基C_{1-6}烷基、=O、硝基、氰基、选自溴、氯、氟或碘的卤素、-COOH、$-COOR^A$、$-CONH_2$、$-CONHR^A$、$-CONR^AR^B$、$-COR^A$、$-SO_2R^A$、$-NHCOR^A$、$-NH_2$、$-NHR^A$、$-NR^AR^B$，其中的R^A和R^B各自为C_{1-6}烷基，或者，R^A和R^B与它们所连的氮原子形成一个5-6元杂环，该杂环可含C_{1-3}烷基、羟基或羟基-C_{1-3}烷基取代基。

2. 权利要求1所述化合物用于制造抗菌组合物的用途。

3. 一种人用或兽用药物组合物，包含权利要求1所述化合物和药学上认可的载体。

抗菌剂

本申请是第200510081198.1号中国发明专利申请的分案申请，后者是申请日为2000年8月10日，申请号为00812860.X、名称为“抗菌剂”的中国发明专利申请的分案申请。

本发明涉及具有抗菌活性的异羟肟酸和N-甲酰基羟胺衍生物，使用上述化合物的治疗方法，以及含上述化合物的人药和兽药组合物。

发明背景

已有许多种抗生素，其中包括青霉素和头孢菌素，四环素，磺胺类，monobactam，氟喹诺酮和喹诺酮，氨基糖苷类，糖肽类，大环内酯类，多粘菌素，lincosamide，三甲氧二氨嘧啶和氯霉素。以上各类抗菌素的作用机制各不相同。

细菌对许多已知抗生素的抗性越来越成为问题。因此，本领域始终需要新的抗生素，尤其是作用机制与已知不同的新抗生素。

在革兰氏阳性致病菌中，已出现的葡萄球菌、链球菌、分支杆菌和大肠杆菌抗性株使得它们特别难以杀灭。此类抗性株例如 methicillin(2,6-二甲氧基苯青霉素)抗性金黄色葡萄球菌(MRSA)，methicillin 抗性、凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS)，青霉素抗性肺炎链球菌和多抗性粪大肠杆菌。

致病菌通常具有对氨基糖苷类、β-内酯类(青霉素和头孢菌素)和氯霉素类抗生素的抗性。这种抗性来源于通过酶活水解或形成非活性衍生物使抗生素失效。β-内酯类(青霉素和头孢菌素)抗生素的特征在于具有β-内酯环结构。临床分离菌株中对此类抗生素的抗性一般是因为抗性株可产生“青霉素酶(β-内酯酶)”，该酶可水解β-内酯环结构从而消除抗菌活性。

最近出现了万古霉素抗性大肠杆菌(Woodford N.，1998，糖肽抗性大肠杆菌：10年的实验。医学微生物学杂志，47(10)：849-62)。万古霉素大肠杆菌尤其危险，因为它们是医院感染的常见起因，固有地对大多数抗生素具有抗性。万古霉素通过与细胞壁肽聚糖前体的末端 D-Ala-D-Ala 残基结合起作用。对万古霉素的高抗性被称为 VanA，并认为缘自一转座因子内的一个基因，该基因可将末端残基改为 D-Ala-D-lac，从而降低万古霉素的亲和力。

由于多药物抗性菌株的迅速出现，极其重要的是开发具有新的作用机制的抗

菌剂以有效抵抗越来越多的抗性菌株，尤其是万古霉素抗性大肠杆菌和β-内酯抗生素抗性菌。

发明概述

本发明基于以下发现：某些异羟肟酸和 N-甲酰基羟胺衍生物具有抗菌活性，可作为新种类抗菌剂。已发现，本发明化合物具有广谱抗菌性，其对革兰氏阳性菌的抗性强于对革兰氏阴性菌。本发明的许多化合物具有对呼吸性传染细菌的抗性，例如对肺炎链球菌和流感嗜血菌的抗性。

虽然，确立本发明化合物的作用机制具有一定意义，但赋予它们用途的是它们的抗菌能力。然而，最近认为，它们的抗菌活性至少部分地来自于对细菌多肽去甲酰酶的胞内抑制作用(PDF；EC3.5.1.31)。

所有核糖体介导的蛋白质合成都从甲硫氨酸残基开始。在原核生物中，启动者 tRNA 所携带的甲硫氨酰基在结合入多肽之前是 N-甲酰化的。因此，新生细菌多肽的 N 末端通常具有 N-甲酰甲硫氨酸。然而，大多数天然蛋白质不保留该 N-甲酰基，也不保留该末端甲硫氨酸残基。在去除甲硫氨酸之前需要去甲酰化，因为甲硫氨酸氨基肽酶不能识别含有 N 末端甲酰甲硫氨酸的肽(Solbiati 等，分子生物学杂志，290：607-614，1999)。所以，去甲酰是细菌蛋白质合成中的一个关键步骤，负责该步骤的酶 PDF 对细菌的正常生长来说也是至关重要的。虽然编码 PDF 的基因(*def*)存在于所有的致病菌，而且其序列已知(Meinnel 等，分子生物学杂志，266：939-49，1997)，但真核生物却没有与之对应的酶，该酶因此可作为抗菌环形治疗中一个非常制得关注的作用靶。

根据铁离子在活性位点中的重要性(Groche 等，生物生理学生物化学通讯 246：324-6，1998)可方便地分离和鉴定 PDF。Fe^{2+}形式在体内具有高活性，但分离后则会因氧化降解而不稳定(Rajagopalan 等，生物化学 273：22305-10，1998)。酶的 Ni^{2+}形式与二价铁形式酶相比具有特异活性，但对氧不敏感(Ragusa 等，生物化学杂志 280：515-23，1998)。Zn^{2+}酶也较稳定，但几乎没有催化活性(Rajagopalan 等，美国化学协会杂志 119：12418-19，1997)。

大肠杆菌 PDF 结合或未结合抑制物的几个 X 射线晶体结构和 NMR 结构已公开(Chan 等，生物化学 36：13904-9，1997；Becker 等，自然结构生物学 5：1053-8，1998；Becker 等，生物化学杂志 273：11413-6，1998；Hao 等，生物化学 38：4712-9，1999；Dardel 等，分子生物学杂志 280：501-13，1998；O'Connell 等，生物分子 NMR 杂志 13：311-24，1999)，显示其活性位点的几何形状与嗜热菌蛋白酶和

metzincins 等金属蛋白酶相似。

最近，PDF 的底物特异性得到了广泛的研究(Ragusa 等，分子生物学杂志 289：1445-57，1999；Hu 等，生物化学 38：643-50，1999；Meinnel 等，生物化学 38：4287-95，1999)。这些作者认为：P1'处最好是疏水性直链，P2'处可以是各种取代基，P3'处则最好是芳族取代基。另有报道称：具有 H-膦酸根(Hu 等，生物有机医学化学通讯 8：2479-82，1998)或巯基(Meinnel 等，生物化学 38：4287-95，1999)金属结合基团的小肽化合物是 PDF 的微摩尔抑制剂。例如 calpeptin(N-Cbz-Leu-正亮氨醛)等肽醛也被证明可抑制 PDF(Durand 等，生物化学生物物理学学报 367：297-302，1999)。然而，对于金属结合基团的种类及其与分子其余部分(“识别片段”)的间隔还没有研究。而且，还没有鉴定过非肽类 PDF 抑制剂，而此类抑制剂在细菌细胞壁透过性和口服生物利用度方面具有优越性。

相关现有技术

以下专利出版物已公开了一些 N-甲酰基羟胺衍生物，但相关实施例的描述甚少：

EP-B-0236872(Roche)

WO92/09563(Glycomed)

WO92/04735(Syntex)

WO95/19965(Glycomed)

WO95/22966(Sanofi Winthrop)

WO95/33709(Roche)

WO96/23791(Syntex)

WO96/16027(Syntex/Agouron)

WO97/03783(British Biotech)

WO97/18207(DuPont Merck)

WO98/38179(GlaxoWellcome)

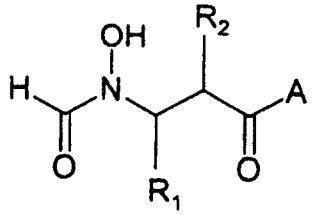
WO98/47863(Labs Jaques Logeais)

以上文献中 N-甲酰基羟胺衍生物的药物用途是基于：此类衍生物具有抑制基质金属蛋白酶(MMPs)能力，有时还能释放肿瘤坏死因子(TNF)，因此可用于因这些酶引起的疾病，例如癌症和类风湿性关节炎。

除此之外，US-A-4,738,803(Roques 等)也描述了一些 N-甲酰基羟胺衍生物，但它们被认为是脑啡肽酶抑制剂，因而被用作抗抑郁剂和降血压药。此外，

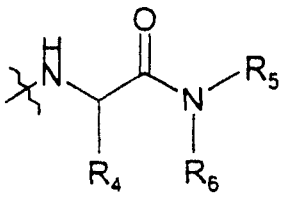
WO97/38705(Bristol-Myers Squibb)描述了被作为脑啡肽酶和血管紧张肽转化酶抑制剂的 N-甲酰基羟胺衍生物。

我们的相关待审国际专利申请 WO99/39704 描述和要求保护的是：化合物(I)或其人药或兽药学上认可的盐用于制备抗菌组合物的用途：



(I)

其中，R_1 代表 H，C_{1-6} 烷基或一卤代或多卤代 C_{1-6} 烷基；R_2 代表取代或非取代 C_{1-6} 烷基，环烷基(C_{1-6} 烷基)-或芳基(C_{1-6} 烷基)-；A 代表基团(IA)或(IB)：



(IA)

(IB)

其中，R_4 代表天然或非天然α氨基酸的侧链，R_5 和 R_6 与其所连的 N 原子形成一个取代或非取代的 3-8 元饱和杂环，该环可与另一碳环或杂环融合。

许多异羟肟酸衍生物是已知的，其中许多被认为具有基质金属蛋白酶(MMP)抑制活性，因此可用于治疗 MMP 引起的疾病，例如癌症，关节炎，和与组织重塑有关的情形，例如创伤愈合和再狭窄。此外，我们的国际专利申请 WO99/59568 也描述了 WO99/39704(其中的 N-甲酰羟胺基团被异羟肟酸基团取代)的 N-甲酰羟胺衍生物的类似物用于制备抗菌组合物的用途。

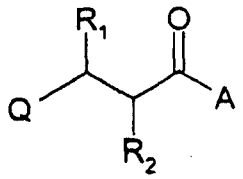
简要描述

本发明涉及一类具有抗菌活性的异羟肟酸和 N-甲酰基羟胺化合物，它们的结构不同于国际专利申请 WO99/59568 和 WO99/39704 中的化合物，区别主要在于 $-NR_5R_6$ 基团(见结构式(I)，(IA)和(IB)，及其异羟肟酸类似物)。在所述两申请中，R_5、R_6 与它们所连氮原子所形成的饱和杂环“可含取代或非取代”所指向的是某些特定的取代基。在本发明化合物中，$-NR_5R_6$ 也是取代或非取代的 3-8 元饱和杂环且可与另一碳环或杂环融合，但是，所指的取代基与 WO99/59568 和 WO99/39704 所允许的不同。因此，可以认为，本发明 N-甲酰基羟胺和异羟肟酸

的-NR_5R_6与 MMP、TNF、ACE 和脑啡肽酶抑制剂领域所知的不同。

详细描述

本发明提供化合物(II)及其人药或兽药学上认可的盐、水合物或溶剂化物：



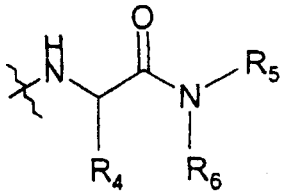
(II)

其中，Q 代表-N(OH)CH(=O)或-C(=O)NH(OH)；

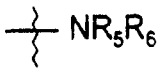
R_1 代表 H，C_{1-6} 烷基或一卤代或多卤代 C_{1-6} 烷基；当 Q 不是-N(OH)CH(=O)时，还可以是羟基，C_{1-6} 烷氧基，C_{1-6} 链烯氧基，氨基，C_{1-6} 烷基氨基或二(C_{1-6} 烷基)氨基；

R_2 代表取代或非取代 C_{1-6} 烷基，环烷基(C_{1-6} 烷基)-或芳基(C_{1-6} 烷基)-；

A 代表基团(IIA)或(IIB)：



(IIA)

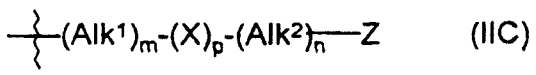


(IIB)

其中，R_4 代表天然或非天然α氨基酸的侧链，R_5 和 R_6 与其所连的 N 原子形成一个取代或非取代的 5-7 元饱和杂环第一环，该环可与另一 5-7 元饱和或不饱和碳环或杂环第二环融合；特征在于：

(a) 所述第二环含以下取代基：C_{1-6} 烷基，C_{2-6} 链烯基，C_{2-6} 炔基，C_{1-6} 烷氧基，羟基，巯基，C_{1-6} 烷硫基，卤素，氨基，三氟甲基，氧代，硝基，-COOH，-$CONH_2$，-COR^A，-$COOR^A$，-$NHCOR^A$，-$CONHR^A$，-NHR^A，-NR^AR^B 或-$CONR^AR^B$，其中的 R^A 和 R^B 各自为 C_{1-6} 烷基；和/或

(b) 所述第一或第二环含取代基(IIC)，条件是第一环不被苯氧基、苄基或取代苄基取代，取代苄基上的取代基选自 C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 烷氧基，苯氧基，羟基，巯基，C_{1-6} 烷硫基，氨基，卤素，三氟甲基，硝基，-COOH，-$CONH_2$，-COR^A，-$COOR^A$，-$NHCOR^A$，-$CONHR^A$，-NHR^A，-NR^AR^B 或-$CONR^AR^B$，其中的 R^A 和 R^B 各自为 C_{1-6} 烷基；



其中，m、p 和 n 各自是 0 或 1；

Z 代表羟基，或苯基或 5-7 元杂环，它们可与 5-7 元饱和或不饱和碳环或杂环第二环融合；

Alk^1 和 Alk^2 各自代表二价 C_{1-3} 亚烷基；

X 代表-O-，-S-，-S(O)-，-S(O_2)-，-C(=O)-，-NH-，-NR_7-，其中 R_7 是 C_{1-3} 烷基；

而且，其中的 Alk^1 和 Alk^2，以及不为羟基时的 Z 可含以下取代基：

C_{1-6} 烷基，C_{2-6} 链烯基，C_{2-6} 炔基，

苯基或卤代苯基，

三氟甲基，

单环 5-6 元杂环，

苄基或卤代苯基甲基，

羟基，苯氧基，C_{1-6} 烷氧基或羟基 C_{1-6} 烷基，

巯基，C_{1-6} 烷硫基或巯基 C_{1-6} 烷基，

氧代，

硝基，

氰基(-CN)，

卤素(溴、氯、氟、碘)，

-COOH 或-$COOR^A$，

-$CONH_2$，-$CONHR^A$，或-$CONR^AR^B$ ，

-COR^A，或-SO_2R^A，

-$NHCOR^A$，

-NH_2，-NHR^A，或-NR^AR^B，

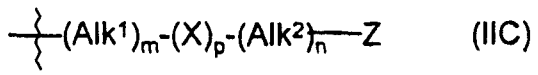
其中 R^A 和 R^B 各自为 C_{1-6} 烷基；R^A 和 R^B 与它们所连的氮原子形成一个 5-6 元杂环，该杂环可被 C_{1-3} 烷基、羟基或羟基(C_{1-3} 烷基)取代。

本发明化合物(II)的一个亚类中：

(a) 所述第二环含以下取代基：C_{1-6} 烷基，C_{2-6} 链烯基，C_{2-6} 炔基，C_{1-6} 烷氧基，羟基，巯基，C_{1-6} 烷硫基，氨基，三氟甲基，氧代，硝基，-COOH，-$CONH_2$，-COR^A，-$COOR^A$，-$NHCOR^A$，-$CONHR^A$，-NHR^A，-NR^AR^B 或-$CONR^AR^B$，其中的 R^A 和 R^B 各自为 C_{1-6} 烷基；和/或

(b) 所述第一或第二环含取代基(IIC)，条件是第一环不被苯氧基、苄基或取代苄

基取代，取代苄基上的取代基选自 C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 烷氧基，苯氧基，羟基，巯基，C_{1-6} 烷硫基，氨基，卤素，三氟甲基，硝基，-COOH，$-CONH_2$，$-COR^A$，$-COOR^A$，$-NHCOR^A$，$-CONHR^A$，$-NHR^A$，$-NR^AR^B$ 或 $-CONR^AR^B$，其中的 R^A 和 R^B 各自为 C_{1-6} 烷基；



(IIC)

其中，m、p 和 n 各自是 0 或 1；

Z 代表羟基，或苯基或 5-7 元杂环，它们可与 5-7 元饱和或不饱和碳环或杂环第二环融合；

Alk^1 和 Alk^2 各自代表二价 C_{1-3} 亚烷基；

X 代表-O-，-S-，-S(O)-，$-S(O_2)-$，-C(=O)-，-NH-，$-NR_7-$，其中 R_7 是 C_{1-3} 烷基；

而且，其中的 Alk^1 和 Alk^2，以及不为羟基时的 Z 可含以下取代基：

C_{1-6} 烷基，C_{2-6} 链烯基，C_{2-6} 炔基，

苯基或卤代苯基，

三氟甲基，

单环 5-6 元杂环，

苄基，

羟基，苯氧基，C_{1-6} 烷氧基，

巯基，或 C_{1-6} 烷硫基，

氧代，

硝基，

-COOH 或 $-COOR^A$，

$-CONH_2$，$-CONHR^A$，或 $-CONR^AR^B$ ，

$-COR^A$，

$-NHCOR^A$，

$-NH_2$，$-NHR^A$，或 $-NR^AR^B$

其中 R^A 和 R^B 各自为 C_{1-6} 烷基。

本发明还提供一种治疗人或非人动物细菌感染的方法，该方法包括给予被感染者抗菌有效量的上述化合物(II)。

本发明还提供一种通过将抗菌有效量的上述化合物(II)给予被污染部位来处理细菌污染的方法。

上述化合物(II)可用作抗菌剂和消毒剂的组分。

化合物(II)通过抑制胞内 PDF 起作用，根据这一假设，使用能够通过细菌细胞壁的化合物可获得最强的抗菌效果。因此，本发明优选可渗入细菌细胞的高活性体外 PDF 抑制剂。可以推定，作为体外 PDF 酶强抑制剂但细胞穿透性差的化合物可通过使用其前药形式得到改良，前药即结构修饰类似物，它在通过细菌细胞壁后可通过例如酶活作用转化为具有结构式 II 的母分子。

本文中，“C_{1-6}烷基”指含有 1－6 个碳原子的直链或分支烷基，包括例如甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，异丁基，仲丁基，叔丁基，正戊基和正己基。

本文中，“二价 C_{1-3}亚烷基”指 1－3 个碳原子，具有 2 个价电子的饱和烃链。

本文中，“C_{2-6}链烯基”指含有 2－6 个碳原子，至少一个 E 型或 Z 型双键的支链或分支链烯基；包括例如：乙烯基、烯丙基、1-丁烯基和 2-丁烯基，2-甲基-2-丙烯基。

本文中，“C_{2-6}炔基”指含有 2－6 个碳原子，至少一个三键的支链或分支烃基；包括例如：乙炔基、1-丙炔基，1-丁炔基和 2-丁炔基，2-甲基-2-丙炔基，2-戊炔基，3-戊炔基，4-戊炔基，2-己炔基，3-己炔基，4-己炔基和 5-己炔基。

本文中，“环烷基”指含有 3-8 个碳原子的饱和环基团，例如环丙基，环丁基，环戊基，环己基，环庚基和环辛基。

本文中，“杂芳基”指含有一个或多个杂原子的 5-6 元芳环；例如噻吩基，呋喃基，吡咯基，咪唑基，苯并咪唑基，噻唑基，吡唑基，异噁唑基，异噻唑基，三唑基，噻二唑基，噁二唑基，吡啶基，哒嗪基，嘧啶基，吡嗪基，三嗪基。

本文中，广义的“杂环”包括上述杂芳基，尤指含有一个或多个杂原子 S、N 或 O 的 5-7 元芳族或非芳族杂环，包括例如：吡咯基，呋喃基，噻吩基，哌啶基，咪唑基，噁唑基，异噁唑基，噻唑基，噻二唑基，吡唑基，吡啶基，吡咯烷基，嘧啶基，吗啉基，哌嗪基，吲哚基，吗啉基，苯并呋喃基，吡喃基，异噁唑基，苯并咪唑基，亚甲二氧基苯基，马来酰亚氨基和琥珀酰亚氨基。

除非另作说明，本文中的“取代的”用于任一基团都表示至多四取代，各取代基各自可以是：C_{1-6}烷基，C_{1-6}烷氧基，羟基，巯基，C_{1-6}烷硫基，氨基，卤素(包括氟、氯，溴，碘)，三氟甲基，硝基，-COOH，$-CONH_2$，$-COR^A$，$-COOR^A$，$-NHCOR^A$，$-CONHR^A$，$-NHR^A$，$-NR^AR^B$或$-CONR^AR^B$，其中的 R^A 和 R^B 各自为C_{1-6}烷基。

本文中，“天然或非天然α氨基酸的侧链”表示天然或非天然氨基酸 NH_2-

$CH(R^X)$-COOH 中的 R^X 基团。

天然α氨基酸的侧链例如丙氨酸，精氨酸，天冬酰胺，天冬氨酸，半胱氨酸，胱氨酸，谷氨酸，组氨酸，5-羟赖氨酸，4-羟脯氨酸，异亮氨酸，亮氨酸，赖氨酸，甲硫氨酸，苯丙氨酸，脯氨酸，丝氨酸，苏氨酸，色氨酸，酪氨酸，缬氨酸，α-氨基己二酸，α-氨基正丁酸，3,4-二羟苯丙氨酸，高丝氨酸，α-甲基丝氨酸，鸟氨酸，2-哌啶酸和甲状腺素的侧链。

在含有官能性取代基的天然α氨基酸侧链中，可对这些官能性取代基加以保护，所述官能性取代基例如精氨酸，赖氨酸，谷氨酸，天冬氨酸，色氨酸，组氨酸，丝氨酸，苏氨酸，酪氨酸和半胱氨酸中的氨基，羧基，羟基，巯基，胍基，咪唑基或吲哚基。

同理，非天然α氨基酸侧链中的官能性取代基，例如氨基，羧基，羟基，巯基，胍基，咪唑基或吲哚基，也可加以保护。

本文中，当描述天然或非天然α氨基酸侧链中的官能性取代基“被保护”时，表示该取代基的非官能性衍生物。广泛使用的手册，T.W.Greene 和 P.G.Wuts 的“有机合成中的保护基”第二版，Wiley, New York, 1991 论述了这一问题。例如，可将羧基酯化(例如 C_{1-6} 烷酯)，将氨基转化为酰胺(例如 $NHCOC_{1-6}$ 烷基酰胺)或氨基甲酸酯(例如氨基甲酸酯 $NHC(=O)OC_{1-6}$ 烷酯或 $NHC(=O)OCH_2Ph$)，将羟基转化为醚(例如 OC_{1-6} 烷醚或 $O(C_{1-6}$ 烷基)苯基醚)或酯(例如 $OC(=O)C_{1-6}$ 烷酯)，将巯基转化为硫醚(例如叔丁基或苄基硫醚)或硫酯(例如 $SC(=O)C_{1-6}$ 烷硫酯)。

本发明化合物因为含有不对称碳原子，所以具有数个实际或潜在手性中心。数个不对称碳原子的存在产生了各手性中心分别为 R 型或 S 型的多种非对映异构体。本发明包括所有这些非对映异构体及它们的混合物。目前，R_2 基团所在碳原子的优选立体构型是 R 型；R_4 基团所在碳原子(如果不对称)的优选立体构型是 S 型；R_1 基团所在碳原子(如果不对称)的优选立体构型是 R 型。

本发明化合物中：

R_1 可以是例如 H，甲基或三氟甲基；优选 H。

R_2 可以是例如：

取代或非取代的 C_{1-6} 烷基，C_{3-6} 链烯基，C_{3-6} 炔基或环烷基；

苯基(C_{1-6} 烷基)-，苯基(C_{3-6} 链烯基)-，或苯基(C_{3-6} 炔基)-，其中苯环上可取代；

环烷基(C_{1-6} 烷基)-，环烷基(C_{3-6} 链烯基)-，或环烷基(C_{3-6} 炔基)-，其中苯环烷基上可取代；

杂环基(C_{1-6} 烷基)-，杂环基(C_{3-6} 链烯基)-，或杂环基(C_{3-6} 炔基)-，其中杂环上可取

代；

$CH_3(CH_2)_pO(CH_2)_q$-或 $CH_3(CH_2)_pS(CH_2)_q$-，其中的 p 是 0、1、2 或 3，q 是 1、2 或 3。

R_2 的具体例子包括：

甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，异丁基，正戊基，异戊基，3-甲基-丁-1-基，正己基，正庚基，正辛基，甲硫基乙基，乙硫基甲基，2-甲氧基乙基，2-乙氧基乙基，2-乙氧基甲基，3-羟基丙基，烯丙基，3-苯基丙-3-烯-1-基，丙-2-炔-1-基，3-苯基丙-2-炔-1-基，3-(2-氯苯基)丙-2-炔-1-基，丁-2-炔-1-基，环戊基，环己基，环戊基甲基，环戊基乙基，环戊基丙基，环己基甲基，环己基乙基，环己基丙基，呋喃-2-基甲基，呋喃-3-基甲基，四氢呋喃-2-基甲基，四氢呋喃-3-基甲基，哌啶基甲基，苯基丙基，4-氯苯基丙基，4-甲基苯基丙基，4-甲氧基苯基丙基，苄基，4-氯苄基，4-甲基苄基，4-甲氧基苄基。

优选的 R_2 是 C_{1-6} 烷基-，环烷基甲基-，C_{1-3} 烷基-S-C_{1-3} 烷基，C_{1-3} 烷基-O-C_{1-3} 烷基，尤其是正丙基，正丁基，正戊基，环戊基甲基，环戊基乙基，环己基甲基或环己基乙基。

R_4 可以是例如：天然α氨基酸的特征基团，例如苄基或 4-甲氧基苯基甲基，其中的官能团可被保护，氨基都可乙酰化，羧基都可酰胺化；或是：

$[Alk]_nR_9$，其中的 Alk 是 C_{1-6} 亚烷基或 C_{2-6} 亚链烯基，其中可间以一个或多个-O-或-S-原子或-N(R_{12})-基团[其中的 R_{12} 是 H 或 C_{1-6} 烷基]，n 是 0 或 1，R_9 是 H 或是取代或非取代的苯基、芳基、杂环基、环烷基或环烯基，或者，只有当 n 是 1 时，R_9 还可以是羟基，巯基，C_{1-6} 烷硫基，氨基，卤素，三氟甲基，硝基，-COOH，-$CONH_2$，-$COOR^A$，-$NHCOR^A$，-$CONHR^A$，-NHR^A，-NR^AR^B 或-$CONR^AR^B$，其中的 R^A 和 R^B 各自为 C_{1-6} 烷基；或是：

苯环上被 OCH_2COR_8 取代的苄基，其中的 R_8 是羟基，氨基，C_{1-6} 烷氧基，苯基 C_{1-6} 烷氧基，C_{1-6} 烷基氨基，二(C_{1-6} 烷基)氨基，苯基(C_{1-6} 烷基)氨基；或是：

非取代或杂环上含一取代或二取代的杂环基 C_{1-6} 烷基，所述取代基可以是卤素，硝基，羧基，C_{1-6} 烷氧基，氰基，C_{1-6} 烷酰基，三氟甲基 C_{1-6} 烷基，羟基、甲酰基，氨基，C_{1-6} 烷基氨基，二(C_{1-6} 烷基)氨基，巯基，C_{1-6} 烷硫基，羟基 C_{1-6} 烷基，巯基 C_{1-6} 烷基，C_{1-6} 烷基苯基甲基；或是：

-$CR_aR_bR_c$，其中：

R_a，R_b，R_c 各自为 H，C_{1-6} 烷基，C_{2-6} 链烯基，C_{2-6} 炔基，苯基 C_{1-6} 烷基，C_{3-8} 环烷基；或者

R_c是H，R_a，R_b各自为苯基或吡啶基之类的杂芳基；或者

R_c是H，C_{1-6}烷基，C_{2-6}链烯基，C_{2-6}炔基，苯基C_{1-6}烷基，C_{3-8}环烷基，而且，R_a和R_b与它们所连的碳原子形成一个3-8元的环烷基或一个5-6元的杂环；或者

R_a，R_b，R_c与它们所连的碳原子形成一个三环(例如金刚烷基)；或者

R_a，R_b各自为C_{1-6}烷基，C_{2-6}链烯基，C_{2-6}炔基，苯基C_{1-6}烷基，或除H之外以下就R_c所述基团，或者，R_a和R_b与它们所连的碳原子形成一个环烷基或杂环，R_c是H，-OH，-SH，卤素，-CN，$-CO_2H$，C_{1-4}全氟烷基，$-CH_2OH$，$-CO_2C_{1-6}$烷基，$-OC_{1-6}$烷基，$-OC_{2-6}$链烯基，$-SC_{1-6}$烷基，$-SOC_{1-6}$烷基，$-SO_2C_{1-6}$烷基，$-SC_{2-6}$链烯基，$-SOC_{2-6}$链烯基，$-SO_2C_{2-6}$链烯基，或-Q-W，其中Q代表化学键或-O-，-S-，-SO-或$-SO_2-$，W代表苯基，苯基烷基，C_{3-8}环烷基，C_{3-8}环烷基烷基，C_{4-8}环烯基，C_{4-8}环烯基烷基，杂芳基或杂芳基烷基，其中W可以含一取代或多取代，取代基选自羟基，卤素，-CN，$-CO_2H$，$-CO_2C_{1-6}$烷基，$-CONH_2$，$-CONHC_{1-6}$烷基，$-CONH(C_{1-6}$烷基$)_2$，-CHO，$-CH_2OH$，C_{1-4}全氟烷基，$-OC_{1-6}$烷基，$-SC_{1-6}$烷基，$-SOC_{1-6}$烷基，$-SO_2C_{1-6}$烷基，$-NO_2$，$-NH_2$，$-NHC_{1-6}$烷基，$-N(C_{1-6}$烷基$)_2$，$-NHCOC_{1-6}$烷基，C_{1-6}烷基，C_{2-6}链烯基，C_{2-6}炔基，C_{3-8}环烷基，C_{4-8}环烯基，苯基或苄基。

R_4的具体例子包括甲基，乙基，苄基，4-氯苄基，4-羟基苄基，苯基，环己基，环己基甲基，吡啶-3-基甲基，叔丁氧基甲基，萘基甲基，异丁基，仲丁基，叔丁基，1-苄硫基-1-甲基乙基，1-甲硫基-1-甲基乙基，1-巯基-1-甲基乙基，1-甲氧基-1-甲基乙基，1-羟基-1-甲基乙基，1-氟-1-甲基乙基，羟基甲基，2-羟基乙基，2-羧基乙基，2-甲基氨基甲酰基乙基，2-氨基甲酰基乙基，和4-氨基丁基。本发明优选的R_4包括叔丁基，异丁基，苄基，异丙基和甲基。

R_5和R_6与它们所连的氮原子形成第一饱和5-7元单环N杂环，它通过N原子连接，该第一环可与第二饱和或不饱和5-7元碳环或杂环融合。第一环中可包含一个以上N等环内杂原子。所述第一环可例如：1-吡咯烷基，哌啶-1-基，1-哌嗪基，六氢-1-哒嗪基，吗啉-4-基，四氢-1,4-噻嗪-4-基，1-氧化四氢-1,4-噻嗪-4-基，1,1-二氧化四氢-1,4-噻嗪-4-基，六氢氮杂䓬，硫代吗啉代，二氮杂䓬基，噻唑烷基或八氢吖辛因基。本发明优选吡啶-1-基和1-哌嗪基。取代基(IIC)可位于第一或第二环的某成环碳原子或成环氮原子上。

取代基(IIC)中(不可以是苄基，某些取代苄基和苯氧基)，Alk^1和Alk^2各自代

表例如-(CH_2)-或-(CH_2CH_2)-。当 m 为 0，p 为 1 时，X 可以是例如 C(=O)-或-S(O_2)-。此时，n 为 0 或 1，当-NR_5R_6第一环含有第二成环氮原子时，(IIC)的 C(=O)-或-S(O_2)-可通过酰胺键或磺酰胺键与该第二氮原子相连。

取代基(IIC)中，m、n 和 p 可以都是 0，此时，Z 与-NR_5R_6第一环直接相连。

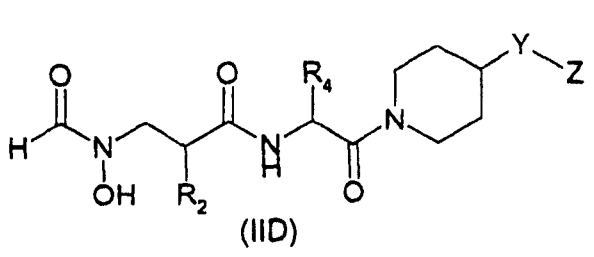
在本发明一组优选化合物中，取代基(IIC)的结构式为-CH_2Z，-OZ 或-(C=O)Z，其中(因为不可以是苄基，某些取代苄基和苯氧基)，Z 是苯基，3,4-亚甲二氧基苯基，吗啉基，嘧啶基，1,2,3-噻二唑基，1,4-噻唑基，苯并呋喃基，呋喃基，噻吩基，吡喃基，吡咯基，吡唑基，异噁唑基或吡啶环，如前所述，Z 可以含取代。具体地说，Z 可以是苯基，3,4-亚甲二氧基苯基，吗啉基，嘧啶-2-基，1,2,3-噻二唑-5-基，1,4-噻唑-5-基，苯并呋喃-2-基，2-或 3-呋喃基，2-或 3-噻吩基，2-或 3-吡喃基，2-、3-或 4-吡咯基，3-、4-或 5-吡唑基，3-、4-或 5-异噁唑基或 2-、3-或 4-吡啶环，以上所述都可以含取代。

在化合物(II)中，Q 是-C(=O)NH(OH)时，R_1、R_2 和 A 可与前文 Q 为-N(OH)CH(=O)时化合物(II)中相同。然而，R_1 还可以是例如羟基，甲氧基，乙氧基，正丙氧基，烯丙氧基，氨基，甲基氨基，二甲基氨基，乙基氨基或二乙基氨基。

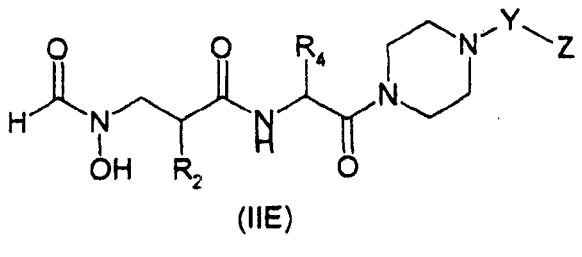
取代基(IIC)的具体例子包括本文具体命名和/或例举的化合物中的那些。

本发明化合物的具体例子即后文实施例，其中，在描述 Q 为 N-甲酰基羟基氨基-N(OH)CH(=O)的化合物(II)时，应当认同 Q 为异羟肟酸根-C(=O)NH(OH)的等效化合物也是本发明的具体化合物，反之亦然。

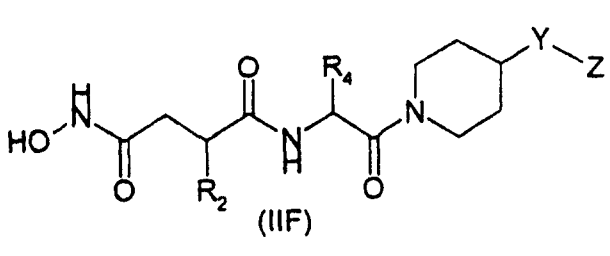
本发明的优选化合物选自结构式(IID)－(IIG)和(IIW)－(IIZ)所代表的化合物：



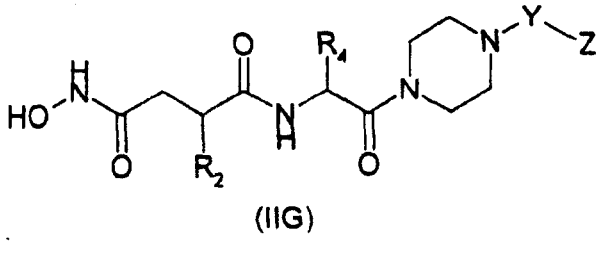
(IID)



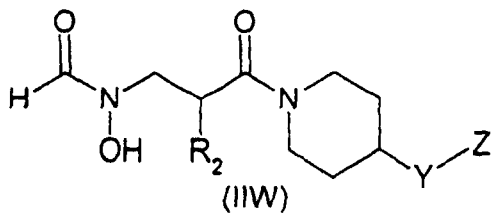
(IIE)

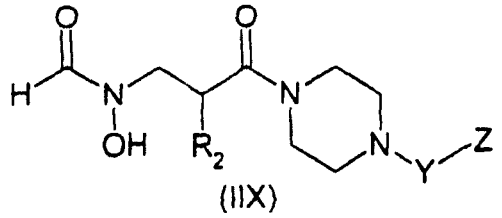


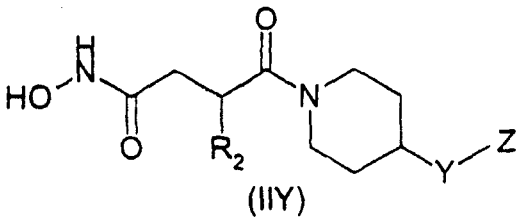
(IIF)

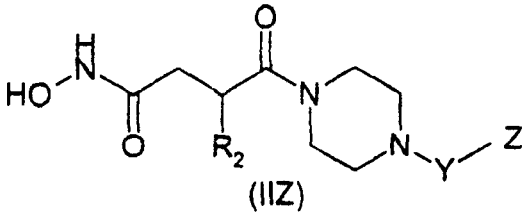


(IIG)


(IIW)


(IIX)


(IIY)


(IIZ)

其中，

R_2 是正丙基，正丁基，正戊基，环戊基甲基，环戊基乙基，环己基甲基或环己基乙基；

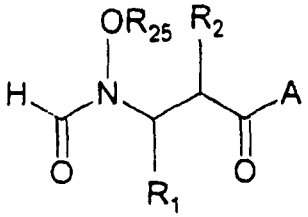
R_4 是叔丁基，异丁基，苄基或甲基；

Y 是-CH_2-，-O-或-(C=O)-；

Z 是苯基，3,4-亚甲二氧基苯基，吗啉基，嘧啶基，1,2,3-噻二唑基，1,4-噻唑基，苯并呋喃基，呋喃基，噻吩基，吡喃基，吡咯基，吡唑基，异噁唑基或吡啶环；尤其是苯基，3,4-亚甲二氧基苯基，吗啉基，嘧啶-2-基，1,2,3-噻二唑-5-基，1,4-噻唑-5-基，苯并呋喃-2-基，2-或 3-呋喃基，2-或 3-噻吩基，2-或 3-吡喃基，2-、3-或 4-吡咯基，3-、4-或 5-吡唑基，3-、4-或 5-异噁唑基或 2-、3-或 4-吡啶环，以上所述都可以含取代。

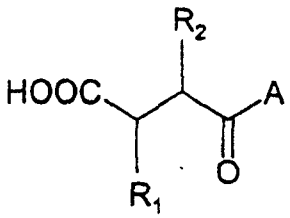
本发明抗呼吸道微生物感染的优选化合物包括：*N*-[1S-(4-苯并[1,3]二氧杂环戊-5-基甲基-哌嗪-1-羰基)-2,2-二甲基-丙基]-2*R*-环戊基甲基-3-(甲酰基-羟基-氨基)-丙酰胺和 *N*-[1S-(4-苯并[1,3]二氧杂环戊-5-基甲基-哌嗪-1-羰基)-2,2-二甲基-丙基]-2*R*-环戊基甲基-N-羟基-琥珀酰胺。

制备 Q 为 N-甲酰基羟基氨基的本发明化合物可通过 O-保护的 N-甲酰基-N-羟基氨基化合物(III)去保护：


(III)

其中，R_1、R_2 和 A 与结构式(I)中的相同，R_{25} 是一个羟基保护基，可被氢解或水解去除而露出羟基。氢解去除的 R_{25} 优选苄基，酸水解去除的 R_{25} 优选叔丁基和四氢吡喃基。

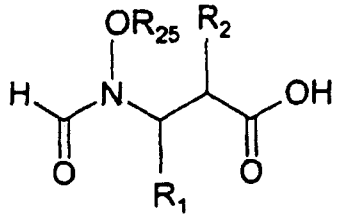
制备 Q 为异羟肟酸基团的本发明化合物可通过 Q 为羧酸基团的母化合物(IIIA)：



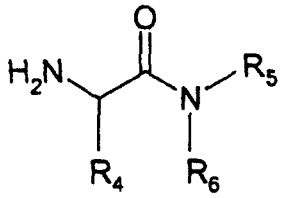
(IIIA)

与羟胺或 N-和/或 O-保护羟胺反应，然后去除 N-和/或 O-保护基。

制备化合物(III)和(IIIA)可通过酸(IV)或(IVC)或其衍生物与胺(IVA)或(IVB)反应：



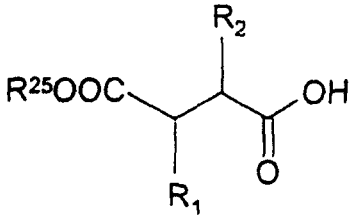
(IV)



(IVA)

HNR_5R_6

(IVB)

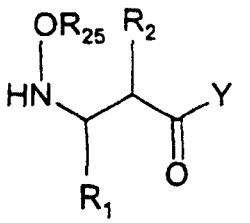


(IVC)

其中，R_1、R_2、R_4、R_5和 R_6与结构式(II)中的区别仅在于：R_1、R_2、R_3、R_4、R_5和 R_6上可能参与偶合反应的取代基本身被保护，R_{25}与结构式(III)中的相同，也可以是可去除的保护基 R_1、R_2、R_4、R_5和 R_6。

化合物(IVA)，(IVB)和(IVC)通过标准方法制得，其中许多已商品化。

制备化合物(IV)可通过：用例如乙酸酐和甲酸或 1-甲酰基苯并三唑进行化合物(V)的 N-甲酰化：

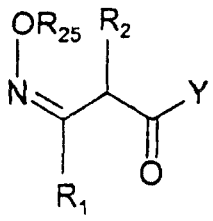


(V)

其中，R_1、R_2和 R_{25}与结构式(III)中的相同，Y 是手性助剂或基团 OR_{26}，R_{26}是氢或羟基保护基。当 Y 是 OR_{26}或手性助剂时，需在甲酰化后去除所述羟基保护基或助剂，从而生成化合物(IV)。合适的手性助剂包括可碱水解去除的取代噁唑烷

酮。

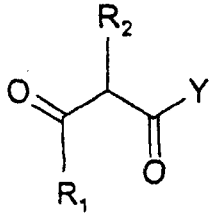
化合物(V)可通过还原肟(VII)来制备：



(VII)

其中，R_1、R_2和R_{25}如前所述，Y是前述OR_{26}或手性助剂。还原剂包括某些金属氢化物(例如乙酸、三乙基甲硅烷或硼烷/吡啶中的氰基硼氢化钠)及合适催化剂存在下的氢。还原后，如果Y是手性助剂，可将其转化为OR_{26}。

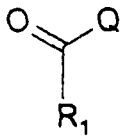
制备化合物(VII)可通过：β-酮基羰基化合物(VIII)：



(VIII)

与O-保护的羟胺反应，其中的R_1、R_2和Y如前所述。

制备外消旋形式的β-酮基羰基化合物(VIII)可通过：碱存在下，用化合物(X)



(X)

将羰基化合物(IX)甲酰化或乙酰化：

(IX)

其中，R_2和Y如前所述，R_1如前所述，Q是卤素或烷氧基等离去基团。

实施例将进一步提供有关本发明化合物制备路径与方法的详细信息。

本发明化合物的盐包括生理学上认可的酸加成盐，例如盐酸盐，氢溴酸盐，硫酸盐，甲磺酸盐，对甲苯磺酸盐，磷酸盐，乙酸盐，柠檬酸盐，琥珀酸盐，乳酸盐，酒石酸盐，富马酸盐和马来酸盐。盐可由酸与钠、钾、镁、钙等碱形成。

本发明的药用组合物可通过各种符合活性成分药物动力学特性的途径来制备。

口服组合物的形式可以是片剂，胶囊，粉剂，颗粒剂，锭剂，液剂或凝胶剂，例如口服、局用或无菌非肠胃给药溶液或悬浮剂。口服片剂和胶囊可以是单位剂量形式，可含有常规赋形剂，例如粘合剂，如糖浆，金合欢胶，明胶，山梨醇，黄蓍胶或聚乙烯吡咯烷酮；充填剂，例如乳糖，蔗糖，玉米淀粉，磷酸钙，山梨醇或甘氨酸；压片润滑剂，例如硬脂酸镁，滑石，聚乙二醇或氧化硅；崩解剂，例如马铃薯淀粉；或认可的润湿剂，例如十二烷基硫酸钠。片剂可用常规方法进行包衣。口服液剂的形式可以是例如水溶液或油性悬浮液，溶液，乳液，糖浆等或酏剂；或者，也可以制备成干燥产物，然后临用前用水或其他合适的载体再生。所述液剂可包含常规的添加剂，例如悬浮剂，如山梨醇，糖浆，甲基纤维素，葡萄糖糖浆，明胶，氢化食用脂；乳化剂，如卵磷脂，脱水山梨醇或金合欢胶；非水载体(包括食用油)，如杏仁油，分馏椰子油，甘油、丙二醇或乙醇等油性酯，或乙醇；防腐剂，如对羟基苯甲酸甲酯或丙酯或山梨酸，如果需要还可以包含常规香精或色素。

适合不同患者、不同疾病的安全有效量取决于业内要求的临床试验。可以看出，任一患者的特定剂量取决于多种因素，其中包括所用化合物的活性，患者年龄，体重，总体健康状况，性别，饮食，用药时间，给药途径，排出速度，药物联用情况，疾病严重程度。

以下实施例描述本发明的实施方式。需要指出的是，“制备实施例 A”不是本发明某一化合物的制备过程，而是提供有关本发明各种化合物合成路径和方法的详细信息。

本发明用 DPX 250 分光计分别在 250.1MHz 和 62.9MHz 记录 ^{1}H 和 ^{13}C NMR 波谱。用 Perkin Elmer Sciex API 165 分光计，用阳性和阴性电离模式测定质谱。用 Perkin Elmer PE 1600 FTIR 分光计记录红外波谱。在 Beckman System Gold 上，用 Waters Nova Pak C18 层析柱(150mm，3.9mm)，以 20-90%溶剂 B 梯度(1ml/min)为移动相，进行 HPLC 分析。[溶剂 A：含 0.05%TFA 的 10%水/90%甲醇；溶剂 B：含 0.05%TFA 的 10%甲醇/90%水]，在 230nm 波长进行检测。在 Gilson autoprep 仪上，用 C18Waters delta prep-pak 柱(15μm，300A，25mm，10mm)，以 20-90%溶剂 B 梯度(6ml/min)为移动相，进行 HPLC 制备。[溶剂 A：水；溶剂 B：甲醇]，在 230nm 处进行 UV 检测。

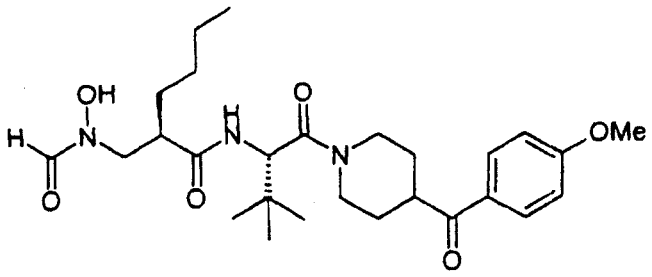
全文中，以下缩写表示：

DCM	二氯甲烷
DEAD	偶氮-二羧酸二乙酯

EDC	盐酸 N-乙基-N'-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺
HOAt	1-羟基-7-氮杂-苯并三唑
HOBt	1-羟基苯并三唑
HPLC	高压液相层析
LRMS	低分辨质谱
NMR	核磁共振
RT	停留时间
TLC	薄层层析
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃

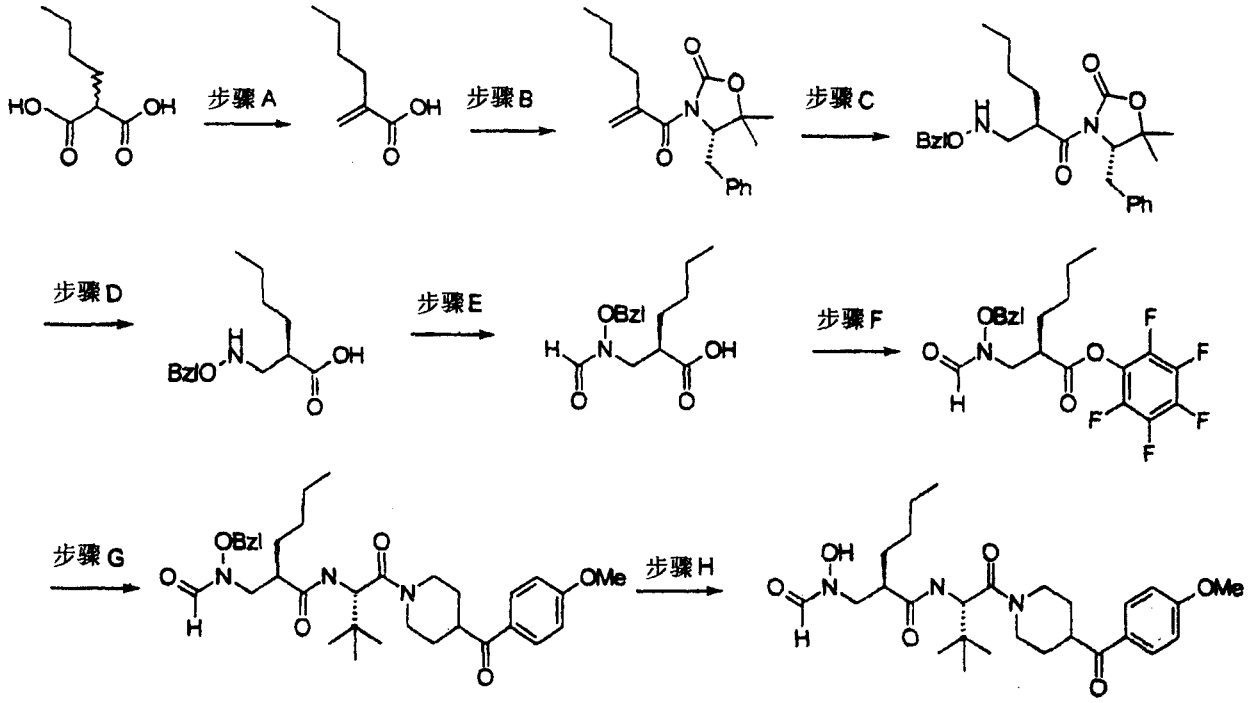
实施例 1

2R-[(甲酰基-羟基-氨基)-甲基]-己酸{1S-[4-(4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-羰基]-2,2-二甲基-丙基}酰胺



如下所述制备标题化合物(参见方案 1)。

方案 1



反应试剂与条件：A. 哌啶，HCHO，EtOH，80℃，O/N；B. ^{t}BuCOCl，Et_3N，然后 3-锂代(lithio)-4-苄基-5,5-二甲基-噁唑烷-2-酮；C. H_2NOBzl，室温，O/N，然后 pTsOH，EtOAc；D. LiOH，THF 水溶液，0℃；E. 甲酸酐，Et_3N，THF；F，PfpOH，EDC，HOBt，THF；G. 胺，CH_2Cl_2；H. 环己烯，Pd/C，EtOH。

步骤 A：2-丁基丙烯酸

向正丁基丙二酸(17.2g，107mmol)乙醇(200ml)溶液中加入哌啶(12.76ml，129mmol)和 37%甲醛水溶液(40.3ml, 538mmol)。随着溶液加热至 80℃出现沉淀，但逐渐经 1 小时重新溶解。反应混合物在 80℃搅拌过夜，然后冷却至室温。减压去除溶剂，将残留物溶于乙酸乙酯(200ml)，依次用 1M 盐酸和盐水洗涤，用无水硫酸镁干燥，过滤。浓缩滤液后得到标题化合物，呈澄清油状物(13.37g，97%)。^{1}H-NMR；δ($CDCl_3$)，6.29(1H, s)，5.65(1H, s)，2.34-2.28(2H, m)，1.54-1.26(4H, m)，0.94(3H, t, J=7.1Hz)。

步骤 B：4S-苄基-3-(2-丁基丙烯酰基)-5,5-二甲基-噁唑烷-2-酮

将 2-丁基丙烯酸(21.5g, 168mmol)溶于无水 TFH(500ml)，在氩气氛下冷却至-78℃。加入三乙胺(30ml, 218mmol)和新戊酰氯((21ml, 168mmol)，加入速度应保持温度低于-60℃。该混合物在-78℃搅拌 30 分钟，升至室温 2 小时，最后重又冷却至-78℃。

在另一烧瓶中，将 4S-苄基-5,5-二甲基-噁唑烷-2-酮溶于无水 THF(500ml)，

在氩气氛下冷却至-78℃。缓慢加入正丁基锂(2.4M 己烷溶液，83ml, 200mmol)，混合物室温下搅拌 30 分钟。生成的阴离子通过套管转移到前述反应器中。任混合物升至室温，并在室温下搅拌过夜。加入 1M 碳酸氢钾(200ml)终止反应，减压去除溶剂。将残留物在乙酸乙酯和水之间进行分配。有机相用盐水洗涤，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液得橙色油状物。TLC 分析显示出所需产物外还存在未反应的手性助剂。取部分所得物(30g)溶于二氯甲烷，通过硅胶垫后得到纯标题化合物，呈黄色油状物(25.3g)。^{1}H-NMR；δ($CDCl_3$)，7.31-7.19(5H, m)，5.41(2H, s)，4.51(1H, dd, J=9.7&4.2Hz)，3.32(1H, dd, J=14.2&4.2Hz)，2.82(1H, dd, J=14.2&9.7Hz)，2.40-2.34(2H, m)，1.48-1.32(4H, m)，1.43(3H, s)，1.27(3H, s)，0.91(3H, t, J=7.1Hz)。用甲醇冲洗硅胶垫可回收部分手性助剂。

步骤 C：4S-苄基-3-[2-(苄氧基氨基-甲基)-己酰基]-5,5-二甲基-噁唑烷-2-酮(对甲苯磺酸盐)

将 4S-苄基-3-(2-丁基丙烯酰基)-5,5-二甲基-噁唑烷-2-酮(19.8g, 62.8mmol)与 O-苄基羟胺(15.4g, 126mmol)混合，室温下搅拌过夜。将该混合物溶于乙酸乙酯，所得溶液以 1M 盐酸，1M 碳酸钠和盐水洗涤，无水硫酸镁干燥，过滤。减压浓缩滤液，得浅黄色油状物(25.3g)，NMR 和 HPLC 显示其中含 4S-苄基-3-[2-(苄氧基氨基-甲基)-己酰基]-5,5-二甲基-噁唑烷-2-酮(ca. 82% d.e.)，以及微量起始物。将以上产物与另一批产物(26.9g, 76%d.e.)混合，溶于乙酸乙酯(200ml)。加入对甲苯磺酸(22.7g, 119mmol)，将该混合物冷却至 0℃。经种晶和刮擦后，得到标题化合物白色晶体。得率：25.2g, (34%, 单种非对映异构体)。第二批得 14.7g, 20%，单种非对映异构体。^{1}H-NMR；δ($CDCl_3$)，7.89(2H, d, J=8.2Hz)，7.37-7.12(10H, m)，7.02(2H, d, J=6.9Hz)，5.28-5.19(2H, m)，4.55(1H, m)，4.23(1H, m)，3.93(1H, m)，3.58(1H,m)，2.58(1H, m)，2.35(3H,s)，1.67-1.51(2H, m)，1.29-1.16(4H, m)，1.25(3H, s)，1.11(3H, s)，0.80-0.75(3H, m)。

步骤 D：2R-(苄氧基氨基-甲基)己酸

将 4S-苄基-3-[2R-(苄氧基氨基-甲基)-己酰基]-5,5-二甲基-噁唑烷-2-酮对甲苯磺酸盐(25.2g, 40.2mmol)在乙酸乙酯和 1M 碳酸钠之间进行分配。有机相用无水硫酸镁干燥，过滤，减压蒸发。将留下的油状物溶于 THF(150ml)和水(50ml)，冷却至 0℃，用氢氧化锂(1.86g, 44.2mmol)处理。溶液在 0℃搅拌 30 分钟，然后室温下搅拌过夜。用 1M 柠檬酸将反应混合物酸化至 pH4，然后去除溶剂。将残留物

在二氯甲烷和 1M 碳酸钠之间进行分配。用 1M 柠檬酸将碱性水相酸化至 pH4，用乙酸乙酯萃取 3 次。合并有机层，用无水硫酸镁干燥，过滤，浓缩，得无色油状标题化合物(7.4g, 73%)。^{1}H-NMR；δ($CDCl_3$)，8.42(2H,br s)，7.34-7.25(5H,m)，4.76-4.66(2H, m)，3.20-3.01(2H, m)，2.73(1H, m)，1.70-1.44(2H, m)，1.34-1.22(4H, m)和 0.92-0.86(3H, m)。

步骤 E：2R-[(苄氧基-甲酰基氨基)-甲基)]-己酸

0℃，向 2R-(苄氧基氨基-甲基)己酸(30.6g, 0.12mol)在无水 THF(300ml)中形成的溶液中加入甲酸乙酸酐(26.8ml, 0.31mol)。加入三乙胺(18.5ml, 0.13mol)，0℃搅拌反应 1 小时，室温下搅拌反应 60 小时。真空蒸发溶剂得黄色油状标题化合物(33.6g, 99%)，该产物无需纯化，直接用于步骤 F。^{1}H-NMR；($CDCl_3$，旋转异构体)，8.20-8.08(0.7H, br s)，8.07-7.92(0.3H, br s)，7.50-7.25(5H, br m)，5.07-4.70(2H, br m)，3.95-3.52(2H, br m)，2.90-2.66(1H, br s)，1.72-1.20(6H, br m)，1.00-0.78(3H, br s)。LRMS：+ve ion 280[M+1]。

步骤 F：2R-[(苄氧基-甲酰基-氨基)-甲基)]-己酸五氟苯酯

向 2R-[(苄氧基-甲酰基氨基)-甲基)]己酸(7.8g, 19.9mmol)在无水 THF(500ml)中形成的溶液中加入五氟苯酚(44.3g, 0.24mol)，EDC(27.7g, 0.14mol)和 HOBt(16.2g, 0.12mol)。反应混合物室温下搅拌过夜。真空蒸发溶剂，将残留物溶于乙酸乙酯，依次用 1M 碳酸钠(3×500ml)和水(1×500ml)洗涤，用无水硫酸镁干燥，过滤。真空去除溶剂，得黄色油状物(60g)，快速层析(5:1 己烷:乙酸乙酯→1:2 己烷:乙酸乙酯)纯化得澄清油状物(42.0g, 79%)。^{1}H-NMR；δ($CDCl_3$，旋转异构体)，8.20-8.09(0.7H, br s)，8.09-7.92(0.3H, br s)，7.60-7.21(5H, br m)，5.00-4.70(2H, br m)，4.04-3.72(2H, br m)，3.18-3.00(1H, br s)，1.85-1.57(2H, br m)，1.50-1.26(4H, br m)，1.00-0.82(3H, br m)；LRMS：466[M+H]。

步骤 G：2R-[(苄氧基-甲酰基氨基)-甲基)]己酸{1S-[4-(4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-羰基]-2,2-二甲基-丙基}-酰胺

将 2R-[(苄氧基-甲酰基-氨基)-甲基)]-己酸五氟苯酯(231mg, 0.52mmol)和 2S-氨基-1-[4-(4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-3,3-二甲基-丁-1-酮(由 N-苄氧基羰基-L-叔-亮氨酸制得)(259mg, 0.78mmol)溶于二氯甲烷(6ml)，混合物在 27℃搅拌过夜。加入过量 Amberlyst A-21 离子交换树脂，搅拌 2.5 小时，然后过滤。所得溶

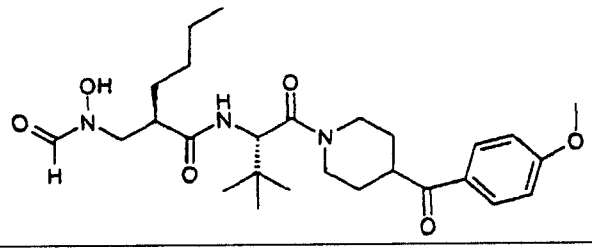
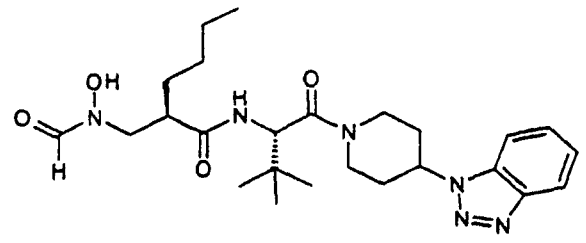
液用异氰酸甲酯聚苯乙烯树脂处理 5 小时。过滤混合物，减压蒸发溶剂。质谱分析显示存在五氟苯酚，因此将残留物溶于甲醇(5ml)，加入过量 A-26 碳酸酯树脂。混合物搅拌过夜，然后过滤，减压蒸发溶剂，得到棕色油状标题化合物(358mg, 0.60mmol)。LRMS：+ve ion594[M+H]。

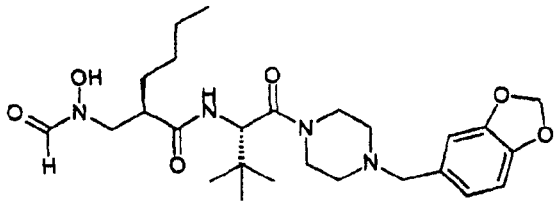
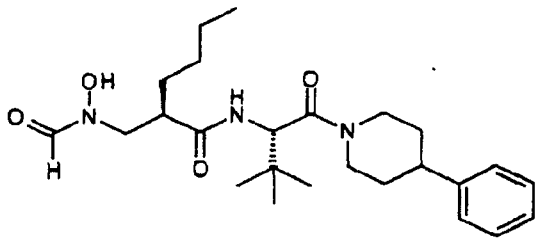
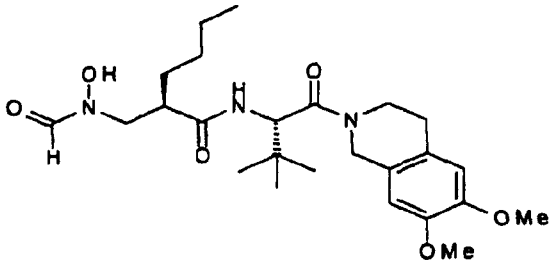
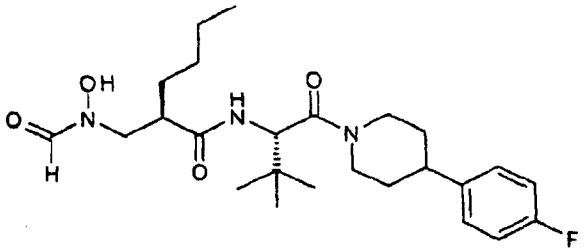
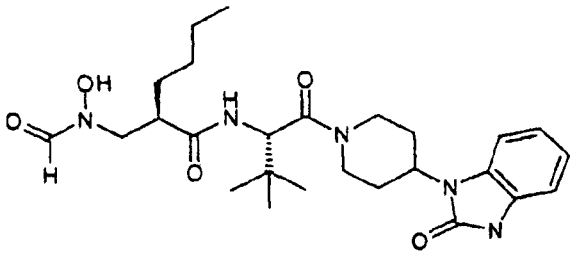
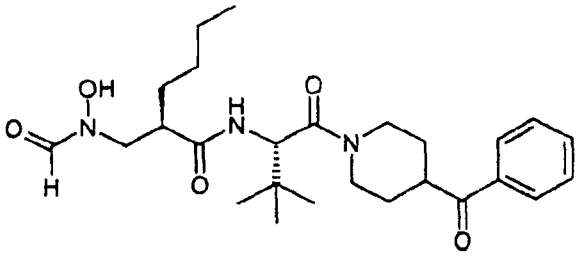
步骤 H：2R-[(甲酰基-羟基-氨基)-甲基)]己酸{1S-[4-(4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-羰基]-2,2-二甲基-丙基}-酰胺

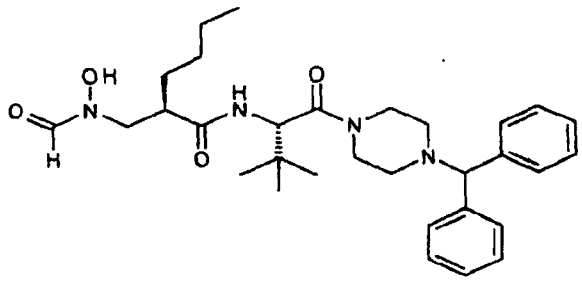
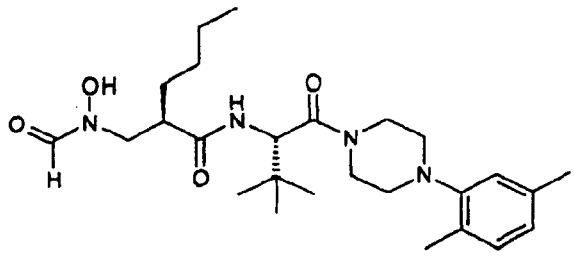
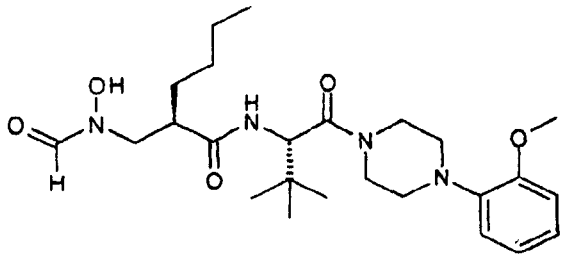
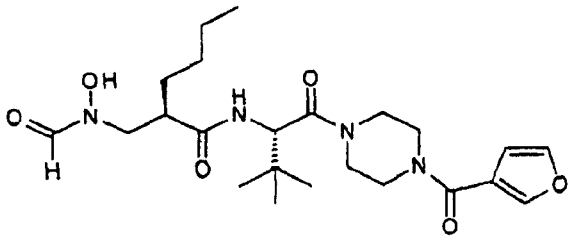
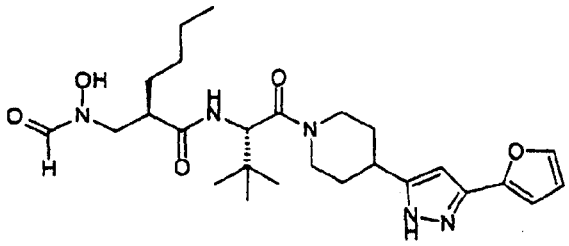
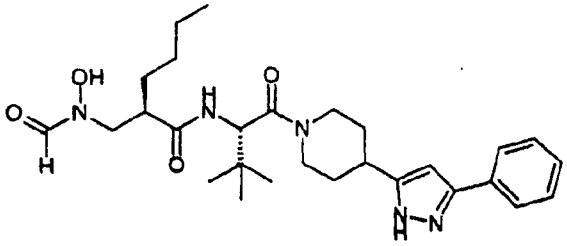
将 2R-[(苄氧基-甲酰基氨基)-甲基)]己酸{1S-[4-(4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-羰基]-2,2-二甲基-丙基}-酰胺(358mg, 0.60mmol)溶于乙醇(6ml)。加入环己烯(0.60ml)，将混合物置于氩气氛下。向该混合物中加入 10%钯炭(40mg)在乙酸乙酯(1ml)中形成的悬浮液，混合物在 70℃搅拌 5 小时。冷却反应混合物，过滤去除催化剂。浓缩滤液得到棕色油状标题化合物(294mg, 0.58mmol)。特征参数见表 1。

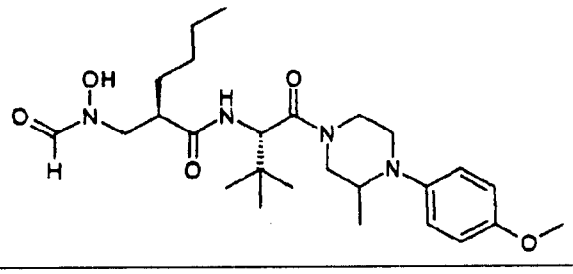
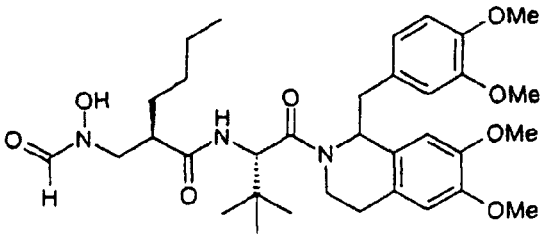
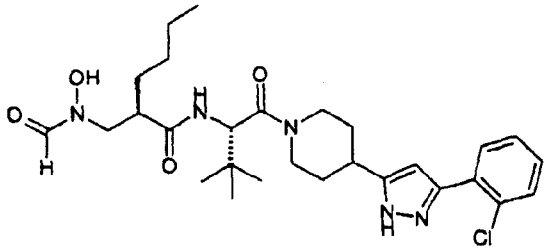
按照方案 1 的合成路径，根据实施例 1 所述的详细信息，制备实施例 2-13 的化合物。所有实施例的步骤 G 和 H 平行进行。L-叔亮氨酸衍生物按照现有文献中的方法制备。需要时，通过制备 HPLC 纯化终产物。

表 1

实施例	结 构	质谱数据	HPLC
1		[M+H]=504	RT=21.7 分钟 88%纯
2		[M+H]=487	RT=20.1 分钟 85%纯

3		[M+H]=505 [M-H]=503	RT=17.3 分钟 83%纯
4		[M+H]=447 [M-H]=445	RT=21.5 分钟 90%纯
5		[M+H]=478 [M+Na]=500 [M-H]=476	RT=20.8 分钟 95%纯
6		[M+H]=465 [M-H]=463	RT=20.6 分钟 93%纯
7		[M+H]=502 [M+Na]=524 [M-H]=500	RT=19.3 分钟 94%纯
8		[M+Na]=496 [M+H]=472	RT=21.2 分钟 91%纯

9		[M+H]=537 [M-H]=535	RT=19.8 分钟 95%纯
10		[M+H]=475 [M-H]=473	RT=24.3 分钟 87%纯
11		[M+H]=477 [M-H]=475	RT=20.3 分钟 84%纯
12		[M+Na]=487 [M-H]=463	RT=18.7 分钟 94%纯
13		[M+H]=502	RT=21.0 分钟 88%纯
14		[M+H]=512 [M-H]=510	RT=21.7 分钟 84%纯

15		[M+H]=491 [M-H]=489	RT=18.7 分钟 98%纯
16		[M+Na]=650 [M-H]=626	RT=21.5 分钟 86%纯
17#		[M+H]=546 [M-H]=544	RT=22.8 分钟 88%纯

^{1}H-NMR; δ (CD_3OD, 旋转异构体), 8.26 (0.4H, s), 7.84 (0.6H, s), 7.69 (2H, m), 7.39 (2H, m), 6.49 (0.4H, s), 6.42 (0.6H, s), 5.01 (0.6H, s), 4.96 (0.4H, s), 4.64 (0.6H, d, J=13.1 Hz), 4.51 (0.4H, d, J=13.2 Hz), 4.36 (0.6H, d, J=13.2 Hz), 4.29 (0.4H, d, J=13.6 Hz), 3.10 (1H, m), 3.43 (0.4H, m), 3.32 (0.6H, m), 3.00 (2H, m), 2.86 (2H, m), 2.09 (2H, m), 1.59 (4H, m), 1.27 (4H, m), 1.02 (9H, m), 0.90 (1.4H, s) and 0.79 (1.6H, s).

大致按照实施例 1 方法，由 2R-[(苄氧基-甲酰基-氨基)-甲基]-己酸五氟苯酯制备实施例 18-40 的化合物，但进行以下修改。

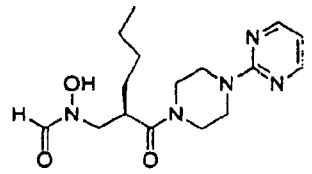
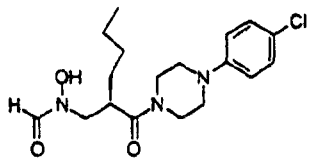
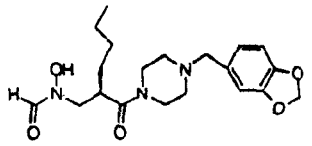
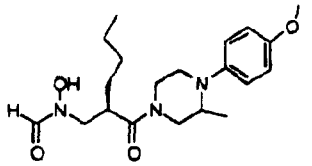
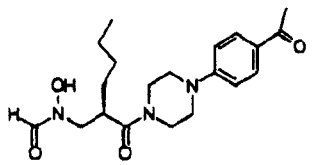
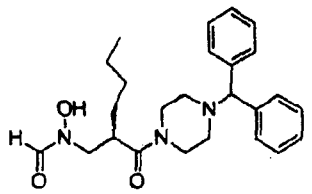
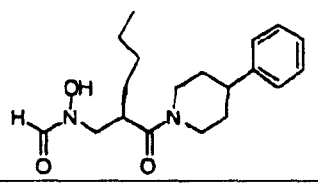
步骤 G：合成酰胺列阵的一般实验方法

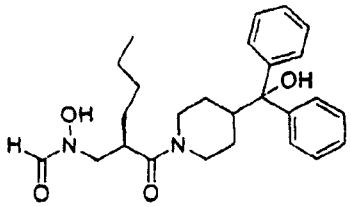
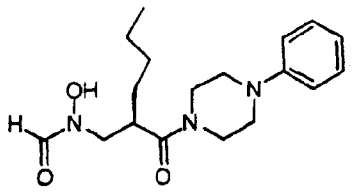
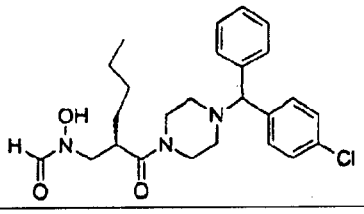
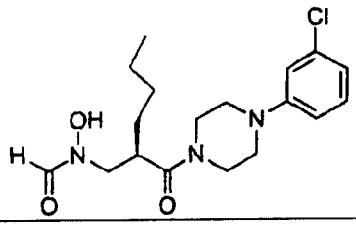
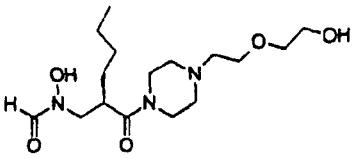
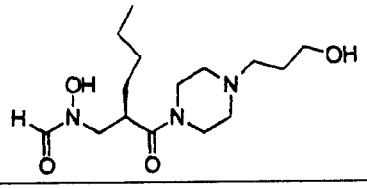
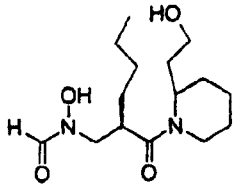
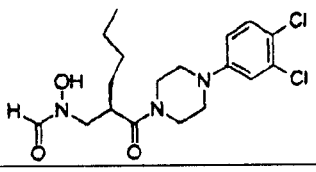
在 Zymate XPII 实验室自动仪上进行胺与五氟苯酯的偶合。向五氟苯酯(55.8mg, 0.12mmol)的二氯甲烷(2ml)溶液中加入各种胺(0.25mmol)，反应混合物室温下搅拌 60 小时。用清除树脂去除过量胺和五氟苯酚进行纯化。用 3 倍过量(0.36mmol)的 A-26 碳酸酯树脂(装填量：3.5mmol)去除五氟苯酚。向反应混合物中加入该树脂，并搅拌 24 小时，然后过滤去除树脂。用 3 倍过量(0.36mmol)的异氰酸甲酯聚苯乙烯树脂(装填量：1.2mmol)去除过量胺。向反应混合物中加入该树脂，并搅拌 4 小时，然后过滤去除树脂。用 Savant Speed Vac Plus 真空蒸发溶剂，得到偶合产物。没有计算得率，用 HPLC 和 LRMS 验证各化合物的纯度和准确性。

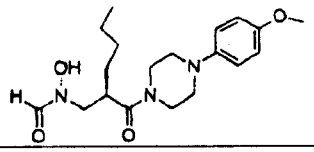
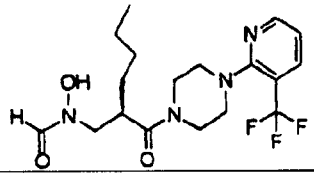
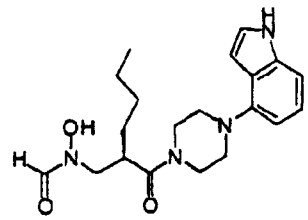
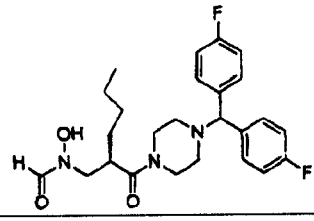
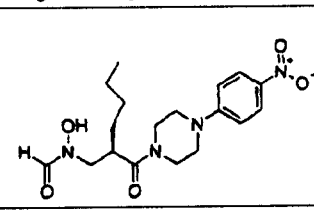
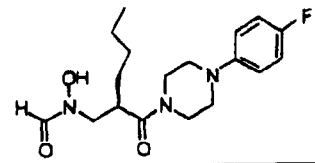
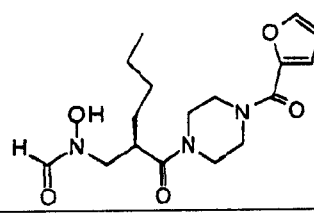
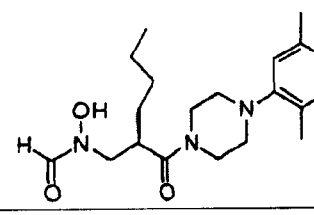
步骤 H：一般转移氢化过程

将步骤 G 的偶合产物收集在乙醇-环己烯(3ml, 10%环己烯溶液)溶液中，加入 Pd/C(20%w/w)，反应混合物 80℃搅拌 24 小时。过滤去除 Pd/C，用 Savant Speed Vac Plus 真空蒸发溶剂，得标题化合物(实施例 18-40，表 2)。没有计算得率，用 HPLC 和 LRMS 验证各化合物的纯度和准确性。

表 2

实施例	结 构	质谱数据	HPLC	纯化
18		336(M+1,70)	RT7.5 分钟 100%	离子交换树脂， 制备 HPLC
19		368(M+1,100)	RT21.8 分钟 80%	树脂， 制备 HPLC
20		392(M+1,100)	RT8.2 分钟 100%	树脂， 制备 HPLC
21		378(M+1,40) 362([M+1]-Me,100)	RT12.0 和 12.2 分钟(非对映异构体) >98%	树脂， 制备 HPLC
22		376(M+1,100)	RT18.5 分钟 100%	树脂
23		424(M+1,30) 258([M+1]- $[C_6H_5]_2CH$,100)	RT17.5 分钟 95%	树脂
24		333(M+1,30)	RT21.6 分钟 100%	树脂

25		421(M+1-H_2O,50)437 (M-1,60)	RT22.3 分钟 100%	树脂，制备 HPLC
26		334(M+1,100)	RT17.7 分钟 100%	树脂
27		458(M+1,20) 258([M+1]-[C_6H_5]C_6H_4ClCH,100)	RT26.4 分钟 100%	树脂，制备 HPLC
28		368(M+1,100)	RT22.1 分钟 100%	树脂，制备 HPLC
29		346(M+1,100)	2 峰，RT3.2 分钟和 3.6 分钟 100%	树脂
30		316(M+1,100)	2 峰，RT3.1 分钟和 3.5 分钟 100%	树脂
31		283([M+1]-H_2O,90)	单峰有肩，RT16.8 分钟	树脂
32		402(M+1,100)	RT15.8 分钟 >95%	树脂

33		364(M+1,100)	RT11.7 分钟 >95%	树脂
34		403(M+1,100)	RT14.7 分钟 95%	树脂
35		373(M+1,100)	RT14.5 分钟 95%	树脂
36		460(M+1,100)	RT13.3 分钟 >95%	树脂 制备 HPLC
37		379(M+1,100)	RT13.6 分钟 >95%	树脂
38		352(M+1,100)	RT5.9 分钟 >95%	树脂
39		352(M+1,100)	RT11.3 分钟 >95%	树脂
40		362(M+1,100)	RT15.7 分钟 >95%	树脂

实施例 1-40 化合物的命名如下：

实施例 1

2R-[(甲酰基-羟基-氨基)-甲基]-己酸 51{1S-[4-(4-甲氧基-苯甲酰基)-哌啶-1-羰基]-2,2-二甲基-丙基}-酰胺

实施例 2

2R-[(甲酰基-羟基-氨基)-甲基]-己酸[1S-(4-苯并三唑-1-基-哌啶-1-羰基]-2,2-二甲基-丙基}-酰胺

实施例 3

2R-[(甲酰基-羟基-氨基)-甲基]-己酸[1S-(4-苯并[1,3]二氧杂环戊-1-基甲基-哌嗪-1-羰基)-2,2-二甲基-丙基]-酰胺

实施例 4

2R-[(甲酰基-羟基-氨基)-甲基]-己酸[2,2-二甲基-1S-(4-苯基-哌啶-1-羰基)丙基]-酰胺

实施例 5

2R-[(甲酰基-羟基-氨基)-甲基]-己酸[1S-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉-2-羰基)-2,2-二甲基-丙基]-酰胺

实施例 6

2R-[(甲酰基-羟基-氨基)-甲基]-己酸{1S-[4-(4-氟苯基)-哌啶-1-羰基]-2,2-二甲基-丙基}-酰胺

实施例 7

2R-[(甲酰基-羟基-氨基)-甲基]-己酸{2,2-二甲基-1S-[4-(2-氧代-2,3-二氢-苯并咪唑-1-基]-哌啶-1-羰基]-丙基}-酰胺

实施例 8

2R-[(甲酰基-羟基-氨基)-甲基]-己酸[1S-(4-苯甲酰基-哌啶-1-羰基]-2,2-二甲基-丙基]-酰胺

实施例 9

2R-[(甲酰基-羟基-氨基)-甲基]-己酸[1S-(4-二苯甲基-哌嗪-1-羰基]-2,2-二甲基-丙基}-酰胺

实施例 10

2R-[(甲酰基-羟基-氨基)-甲基]-己酸{1S-[4-(2,5-二甲基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-2,2-二甲基-丙基}-酰胺

实施例 11

2R-[(甲酰基-羟基-氨基)-甲基]-己酸{1S-[4-(2-甲氧基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-2,2-二甲基-丙基}-酰胺

实施例 12

2R-[(甲酰基-羟基-氨基)-甲基]-己酸{1S-[4-(呋喃-3-羰基)-哌嗪-1-羰基]-2,2-二甲基-丙基}-酰胺

实施例 13

2R-[(甲酰基-羟基-氨基)-甲基]-己酸{1S-[4-(5-呋喃-2-基-2*H*-吡唑-3-基)-哌啶-1-羰基]-2,2-二甲基-丙基}-酰胺

实施例 14

2R-[(甲酰基-羟基-氨基)-甲基]-己酸{2,2-二甲基-1S-[4-(5-苯基-2*H*-吡唑-3-基)-哌啶-1-羰基]-丙基}-酰胺

实施例 15

2R-[(甲酰基-羟基-氨基)-甲基]-己酸{1S-[4-(4-甲氧基-苯基)-3-甲基-哌嗪-1-羰基]-2,2-二甲基-丙基}-酰胺

实施例 16

2R-[(甲酰基-羟基-氨基)-甲基]-己酸{1S-[1-(3,4-二甲氧基-苄基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢-1*H*-异喹啉-2-羰基]-2,2-二甲基-丙基}-酰胺

实施例 17

2R-[(甲酰基-羟基-氨基)-甲基]-己酸(1S-{4-[5-(2-氯苯基)-2*H*-吡唑-3-基]-哌啶-1-羰基]-2,2-二甲基-丙基}-酰胺

实施例 18

N-羟基-N-[2R-(4-嘧啶-2-基-哌嗪-1-羰基]-己基]-甲酰胺

实施例 19

N-{2R-[4-(4-氯-苯基)-哌嗪-1-羰基]-己基]-N-羟基-甲酰胺

实施例 20

N-[2R-(4-苯并[1,3]二氧杂环戊-5-基甲基-哌嗪-1-羰基)-己基]-N-羟基-甲酰胺

实施例 21

N-羟基-N-{2R-[4-(4-甲氧基-苯基)-3-甲基-哌嗪-1-羰基)-己基]-甲酰胺

实施例 22

N-{2R-[4-(4-乙酰基-苯基)-哌嗪-1-羰基)-己基]-N-羟基-甲酰胺

实施例 23

N-[2R-(4-二苯甲基-哌嗪-1-羰基)-己基]-N-羟基-甲酰胺

实施例 24

N-羟基-N-[2R-(4-苯基-哌啶-1-羰基)-己基]-甲酰胺

实施例 25

N-羟基-N-{2R-[4-(羟基-联苯基-甲基)-哌啶-1-羰基)-己基]-甲酰胺

实施例 26

N-羟基-N-[2R-(4-苯基-哌嗪-1-羰基)-己基]-甲酰胺

实施例 27

N-(2R-{4-[(4-氯苯基)-苯基-甲基]-哌嗪-1-羰基}-己基]-N-羟基-甲酰胺

实施例 28

N-{2R-[4-(3-氯苯基)-哌嗪-1-羰基]-己基}-N-羟基-甲酰胺

实施例 29

N-羟基-N-(2R-{4-[2-(2-羟基-乙氧基)-乙基]-哌嗪-1-羰基}-己基)-甲酰胺

实施例 30

N-羟基-N-{2R-[4-(3-羟基-丙基)-哌嗪-1-羰基]-己基}-甲酰胺

实施例 31

N-羟基-N-{2R-[2-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-羰基]-己基}-甲酰胺

实施例 32

N-{2R-[4-(3,4-二氯苯基)-哌嗪-1-羰基]-己基}-N-羟基-甲酰胺

实施例 33

N-羟基-N-{2R-[4-(4-甲氧基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-己基}-甲酰胺

实施例 34

N-羟基-N-{2R-[4-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-哌嗪-1-羰基]-己基}-甲酰胺

实施例 35

N-羟基-N-{2R-[4-(1H-吲哚-7-基)-哌嗪-1-羰基]-己基}-甲酰胺

实施例 36

N-(2R-{4-[双-(4-氟苯基)-甲基]-哌嗪-1-羰基}]-己基})-N-羟基-甲酰胺

实施例 37

N-羟基-N-{2R-[4-(4-硝基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-己基}-甲酰胺

实施例 38

N-{2R-[4-(4-氟苯基)-哌嗪-1-羰基]-己基}-N-羟基-甲酰胺

实施例 39

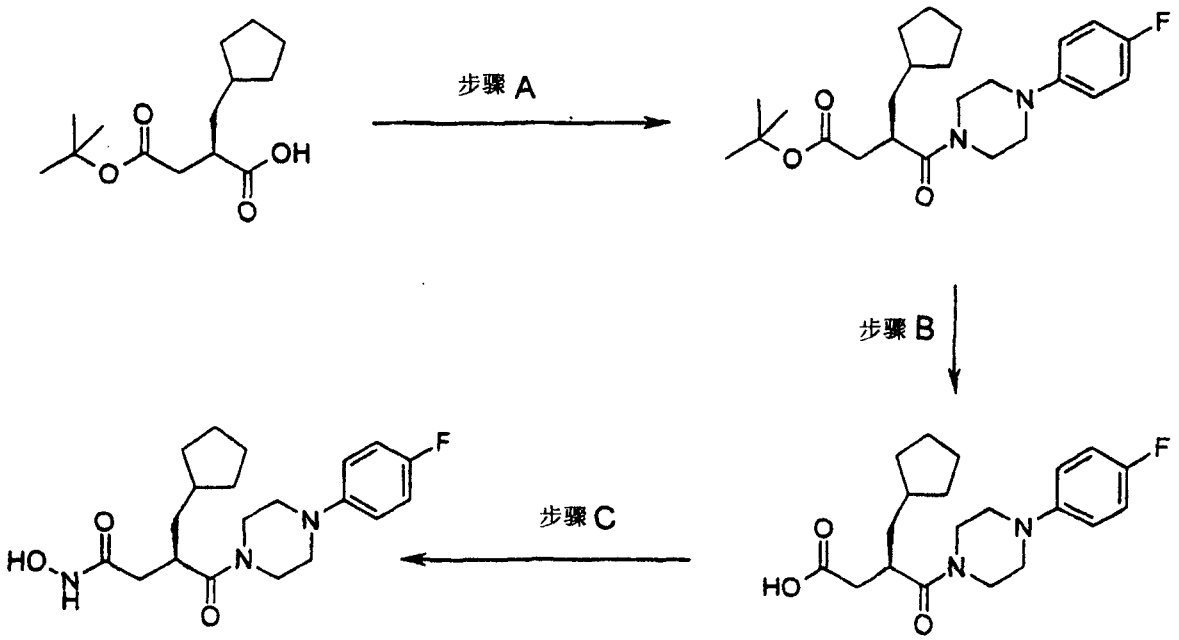
N-{2R-[4-(呋喃-2-羰基)-哌嗪-1-羰基]-己基}-N-羟基-甲酰胺

实施例 40

N-{2R-[4-(2,5-二甲基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-己基}-N-羟基-甲酰胺

通过平行合成，在溶液中制备以下实施例 41-42 化合物。以下就实施例 41 详细描述一般合成路径(方案 B)。按照 WO92/13831 的方法，制备 2R-环戊基甲基琥珀酸 4-叔丁酯。

方案 B



反应试剂与条件：步骤 A：胺，PyBOP，HOAt，DIPEA，CH_2Cl_2；步骤 B：TFA，CH_2Cl_2；步骤 C：NH_2OH，NMM，DMF，PyBOP，HOAt，Et_3N，CH_2Cl_2。

实施例 41

制备 3R-环戊基甲基-4-[4-(4-氟苯基)-哌嗪-1-基]-N-羟基-4-氧代-丁酰胺

步骤 A：3R-环戊基甲基-4-[4-(4-氟苯基)-哌嗪-1-基]-4-氧代-丁酸叔丁酯

向 2R-环戊基甲基-琥珀酸-4-叔丁酯 1(250mg, 1.0mmol)的二氯甲烷(5ml)溶液中加入 PyBOP(670mg, 1.3mmol)，HOAt(145mg, 1.0mmol)，DIPEA(278μl，1.7mmol)和胺(211mg, 1.2mmol)，反应混合物室温下搅拌 24 小时。真空蒸发溶剂，生成橙色油状物(800mg)，用乙酸乙酯(50ml)收集，用 1M 碳酸钠(2×50ml)，水(1×50ml)洗涤，无水硫酸镁干燥。真空蒸发溶剂后得到黄色油状标题化合物(600mg)，用制备 HPLC 纯化。

步骤 B：3R-环戊基甲基-4-[4-(4-氟苯基)-哌嗪-1-基]-4-氧代-丁酸

0℃，向 3R-环戊基甲基-4-[4-(4-氟苯基)-哌嗪-1-基]-4-氧代-丁酸叔丁酯的二氯甲烷(3 ml)溶液中加入 TFA(2ml)，反应混合物在 0℃搅拌 0.5 小时，室温下搅拌 1.5 小时，此后即不再留有起始物。真空蒸发溶剂，与甲苯共沸蒸发 TFA，得橙色油状标题化合物(364mg)，无需纯化，直接用于下一步。

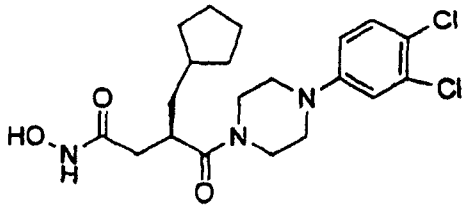
步骤 C：3R-环戊基甲基-4-[4-(4-氟苯基)-哌嗪-1-基]-N-羟基-4-氧代-丁酰胺

向 3R-环戊基甲基-4-[4-(4-氟苯基)-哌嗪-1-基]-4-氧代-丁酸(364mg, 1.0mmol)的二氯甲烷(3ml)溶液中加入 PyBOP(575mg, 1.1mmol)，HOAt(14mg, 0.1mmol)，Et_3N(279μl，2.0mmol)。另一烧瓶中，向盐酸羟胺(105mg,1.5mmol)的 DMF(2ml)溶液中加入 aNMM(161μl, 1.5mmol)。然后将该溶液加入以上酸溶液中，反应混合物室温下搅拌 60 小时。真空蒸发溶剂，用二氯甲烷(5ml)收集残留物，用 1M 碳酸钠(1×5ml)，水(1×5ml)洗涤，用无水硫酸镁干燥，真空蒸发溶剂后得黄色油状物(520mg)。用制备 HPLC 纯化产物，LRMS -ve ion：376(M-1，80%)，P；+ve ion：345([M+1]-32, 40%)，P-NHOH；HPLC 数据：RT：5.6 分钟，97%)。

完全按照实施例 41 的方法，以 2R-环戊基甲基琥珀酸 4 叔丁酯和 3,4-二氯苯基哌嗪为起始物制备以下化合物。

实施例 42

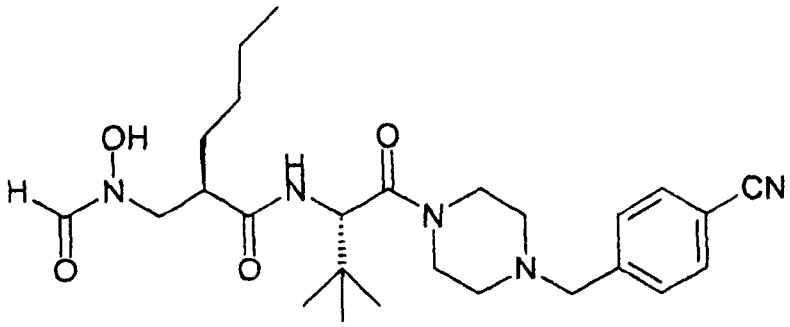
3R-环戊基甲基-4-[4-(3,4-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-N-羟基-4-氧代-丁酰胺



用制备HPLC纯化产物。LRMS -ve ion: 326(M-1, 40%); +ve ion: 395([M+1]-32, 40%), P-NHOH; HPLC 数据: RT: 6.4 分钟, 98%)。

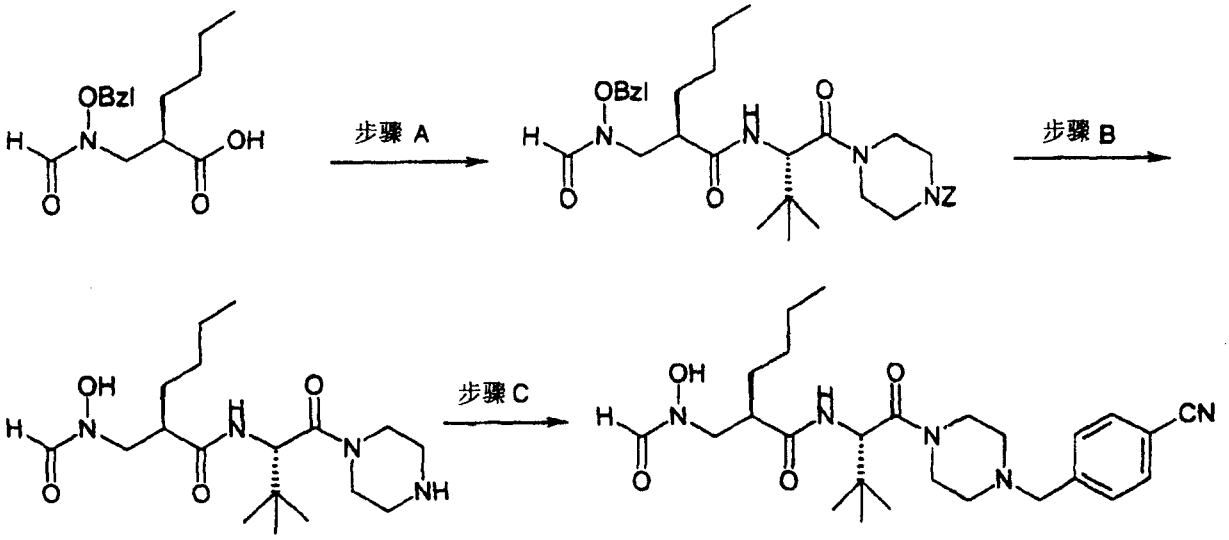
实施例 43

2*R*-[(甲酰基-羟基-氨基)-甲基]-己酸{1S-[4-(4-氰基-苄基)-哌嗪-1-羰基]-2,2-二甲基-丙基}-酰胺



以 2R-[(苯甲酰氧基-甲酰基氨基)-甲基]-己酸(见发案 1)为起始物，如下(方案 2)制备标题化合物。

方案 2



反应试剂与条件：A：EDC, HOAt, DMF, 胺；B：Pd/C, EtOH, H_2(g)；C：Et_3N,

DCM，对氰基苄基溴。

步骤 A：*2R*-[(苄氧基-甲酰基-氨基)-甲基]-己酸{2,2-二甲基-1S-[4-(2-苯氧基-乙酰基)-哌嗪-1-羰基]-丙基}-酰胺

向 2R-[(苯甲酰氧基-甲酰基氨基)-甲基]-己酸(7.0g, 25mmol)的 DMF 溶液中加入 EDC(5.3g, 27.5mmol)，4-(2S-氨基-3,3-二甲基-丁酰基)-哌嗪-1-羧酸苄酯(10.0g, 30mmol)和 HOAt(0.34g, 2.5mmol)。室温下搅拌反应过夜。真空蒸发溶剂，将残留物溶于乙酸乙酯，依次用 1M 盐酸，1M 碳酸钠和饱和氯化钠溶液洗涤，用无水硫酸镁干燥，过滤。真空蒸发溶剂，得黄色油状物(9.6g)，经快速层析(3%甲醇/DCM)纯化，得白色泡沫(6.7g, 45%)。^{1}H-NMR；δ($CDCl_3$，旋转异构体)，8.13(0.6H, s)，7.89(0.4H, s)，7.36(10H, m)，6.26(1H, d, J=9.2Hz)，5.15(2H, s)，4.88(2H, m)，4.82(1H, d, J=9.3Hz)，3.56(10H, m)，2.54(1H,m)，1.25(6H, m)，0.94(9H,s)，0.83(3H, t, J=6.9Hz)。LRMS：+ve ion 617[M+Na]。

步骤 B：*2R*-[(甲酰基-羟基-氨基)-甲基]-己酸[2,2-二甲基-1S-(哌嗪-1-羰基)-丙基]-酰胺

氩气氛下，向 *2R*-[(苄氧基-甲酰基-氨基)-甲基]-己酸{2,2-二甲基-1S-[4-(2-苯氧基-乙酰基)-哌嗪-1-羰基]-丙基}-酰胺(6.5g, 11mmol)的乙醇(100ml)溶液中加入 10%钯炭(670mg)在乙酸乙酯(15ml)中的悬浮液。向悬浮液中通氢气 30 分钟，然后将反应物在氢气氛下搅拌 3 小时 45 分钟。过滤去除钯催化剂，真空蒸发溶剂，得白色泡沫(4.28g, 100%)。^{1}H-NMR；δ($CDCl_3$，旋转异构体)，8.39(0.3H, s)，7.80(0.7H, s)，6.82(1H, m)，4.90(1H, m)，3.87(3H, m)，3.50(3H, m)，2.80(5H, m)，1.39(6H, m)，0.99(3H, s)，0.95(6H, s)，0.87(3H, t, J=6.7Hz)。LRMS：+ve ion 397[M+1]，419[M+Na]，-ve ion 395[M-1]。

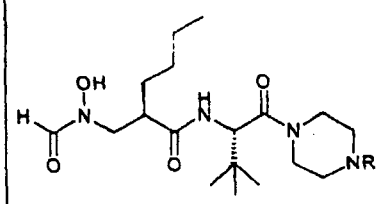
步骤 C：*2R*-[(甲酰基-羟基-氨基)-甲基]-己酸{1*S*-[4-(4-氰基-苄基)-哌嗪-1-羰基]-2,2-二甲基-丙基}-酰胺

搅拌 *2R*-[(甲酰基-羟基-氨基)-甲基]-己酸[2,2-二甲基-1S-(哌嗪-1-羰基)-丙基]-酰胺的二氯甲烷(4ml)溶液，向其中加入三乙胺(85μl，0.6mmol)和对氰基苄基溴(110mg, 0.56mmol)。反应混合物室温下搅拌过夜。真空蒸发溶剂，得黄色油状物，经制备 HPLC 纯化，得白色泡沫(108mg, 44%)，其特征参数见表 2。

按照方案 2 中的合成路径，以及实施例 43 所述的详细信息，制备实施例 44-48

的化合物。所有实施例的步骤 C 平行进行。化合物的特征参数见表 2。比照该方法，由 *2R*-[(苄氧基-甲酰基-氨基)-甲基]-3-环戊基-丙酸制备实施例 49-54。化合物的特征参数见表 3。用已知方法制备 L-叔亮氨酸衍生物。如有必要，用制备 HPLC 纯化终产物。

表 2



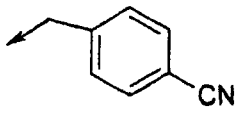
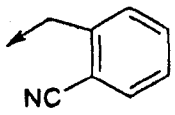
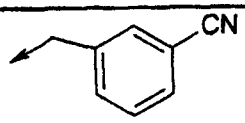
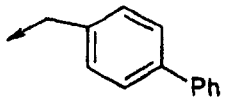
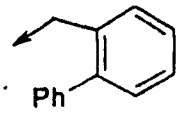
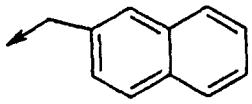
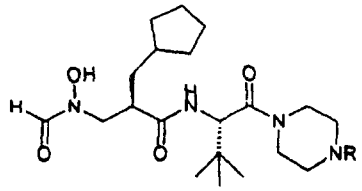
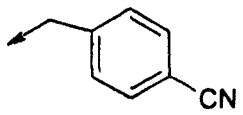
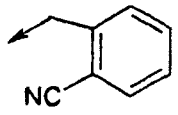
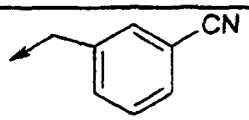
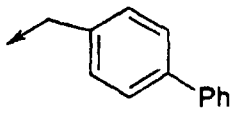
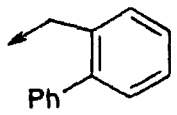
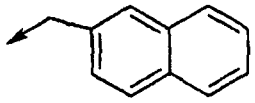
实施例	R =	所见离子 LCMS	LCMS 停留时间 (min)	LCMS 纯度 (%)
43		M+1=486 M+Na=508	2.6	>90
44		M+1=486 M+Na=508	2.65	>90
45		M+1=486 M+Na=508	2.6	>90
46		M+1=537 M+Na=559	3.65	>90
47		M+1=537 M+Na=559	3.58	>90
48		M+1=511 M+Na=533	3.38	>90

表 3



实施例	R =	所见离子 LCMS	LCMS 停留时间 (min)	LCMS 纯度 (%)
49		M+1=512 M+Na=534	2.97	>90
50		M+1=512 M+Na=534	3.02	>90
51		M+1=512 M+Na=534	2.95	>90
52		M+1=563	3.88	>90
53		M+1=563 M+Na=585	3.83	>90
54		M+1=537 M+Na=559	3.63	>90

化合物 44-54 命名如下：

实施例 44：*2R*-[(甲酰基-羟基-氨基)-甲基]-己酸{1*S*-[4-(2-氰基-苄基)-哌嗪-1-羰基]-2,2-二甲基-丙基}-酰胺

实施例 45：*2R*-[(甲酰基-羟基-氨基)-甲基]-己酸{1*S*-[4-(3-氰基-苄基)-哌嗪-1-羰基]-2,2-二甲基-丙基}-酰胺

实施例 46：*2R*-[(甲酰基-羟基-氨基)-甲基]-己酸[1*S*-(4-联苯基-4-基甲基-哌嗪-1-羰基)-2,2-二甲基-丙基}-酰胺

实施例 47：*2R*-[(甲酰基-羟基-氨基)-甲基]-己酸[1*S*-(4-联苯基-2-基甲基-哌嗪-1-羰基)-2,2-二甲基-丙基}-酰胺

实施例 48：*2R*-[(甲酰基-羟基-氨基)-甲基]-己酸[2,2-二甲基-1*S*-(4-萘-2-基甲基-哌嗪-1-羰基)-丙基}-酰胺

实施例 49：N-{1*S*-[4-(4-氰基-苄基)-哌嗪-1-羰基]-2,2-二甲基-丙基}-*2R*-环戊基甲基-3-(甲酰基-羟基-氨基)-丙酰胺

实施例 50：N-{1*S*-[4-(2-氰基-苄基)-哌嗪-1-羰基]-2,2-二甲基-丙基}-*2R*-环戊基甲基-3-(甲酰基-羟基-氨基)-丙酰胺

实施例 51：N-{1*S*-[4-(3-氰基-苄基)-哌嗪-1-羰基]-2,2-二甲基-丙基}-*2S*-环戊基甲基-3-(甲酰基-羟基-氨基)-丙酰胺

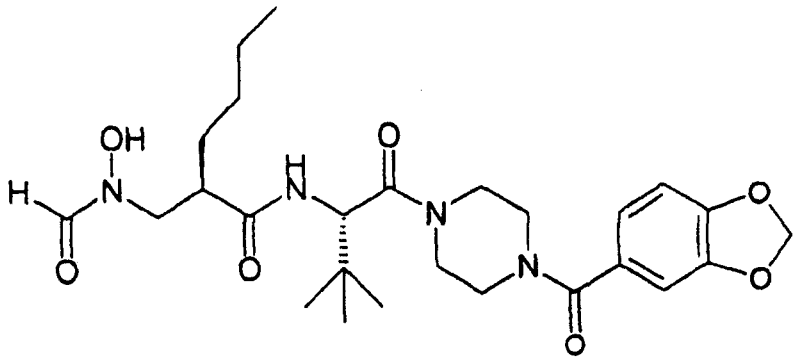
实施例 52：N-[1*S*-(4-联苯基-4-基甲基-哌嗪-1-羰基)-2,2-二甲基-丙基]-*2R*-环戊基甲基-3-(甲酰基-羟基-氨基)-丙酰胺

实施例 53：N-[1*S*-(4-联苯基-2-基甲基-哌嗪-1-羰基)-2,2-二甲基-丙基]-*2R*-环戊基甲基-3-(甲酰基-羟基-氨基)-丙酰胺

实施例 54：*2R*-环戊基甲基-N-[2,2-二甲基-1*S*-(4-萘-2-基甲基-哌嗪-1-羰基)-丙基]-3-(甲酰基-羟基-氨基)-丙酰胺

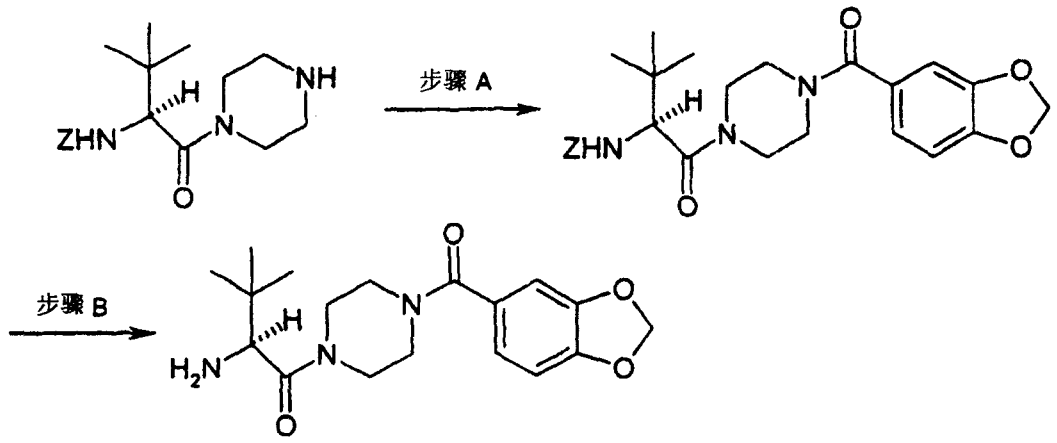
实施例 55

***2R*-[(甲酰基-羟基-氨基)-甲基]-己酸{1*S*-[4-(3a,7a-二氢苯并[1,3]二氧杂环戊基-5-羰基)-哌嗪-1-羰基]-2,2-二甲基-丙基}-酰胺**



比照方案 1，如下所示(方案 3)，由 *2R*-[(苯甲酰氧基-甲酰基氨基)-甲基]-己酸制备 2-氨基-1*S*-[4-(3a,7a-二氢苯并[1,3]二氧杂环戊基-5-羰基)-哌嗪-1-基]-3,3-二甲基-丁-1-酮。

方案 3



反应试剂和条件：A：Et_3N, 3,4-亚甲二氧基苯甲酰氯，CH_2Cl_2；B：Pd/C，EtOH，H_2(g)。

步骤 A：{1*S*-[4-(3a,7a-二氢苯并[1,3]二氧杂环戊基-5-羰基)-哌嗪-1-羰基]-2,2-二甲基-丙基}-氨基甲酸苄酯

氩气氛下，向[2,2-二甲基-1*S*-(哌嗪-1-羰基)-丙基]-氨基甲酸苄酯(3.2g, 9.6mmol)的无水二氯甲烷(50ml)溶液中加入三乙胺(2.8ml, 20mmol)和 3,4-亚甲二氧基苯甲酰氯(2.0g, 10.8mmol)。室温下搅拌反应过夜。反应混合物用二氯甲烷稀释，依次用 1M 盐酸，1M 碳酸钠和饱和氯化钠溶液洗涤，用无水硫酸镁干燥，过滤。真空蒸发溶剂，得黄色油状产物，经快速层析(5%甲醇/二氯甲烷)纯化，得白色泡沫(3.5g, 76%)。LRMS：+ve ion 504[M+Na]，^{1}H-NMR；δ($CDCl_3$)，7.35(5H, s)，6.93(2H, m)，6.84(1H, m)，6.01(2H, s)，5.55(1H, d, J=9.5Hz)，5.06(2H, m)，4.54(1H, d, J=9.7Hz)，3.65(8H, m)，0.99(9H, s)。

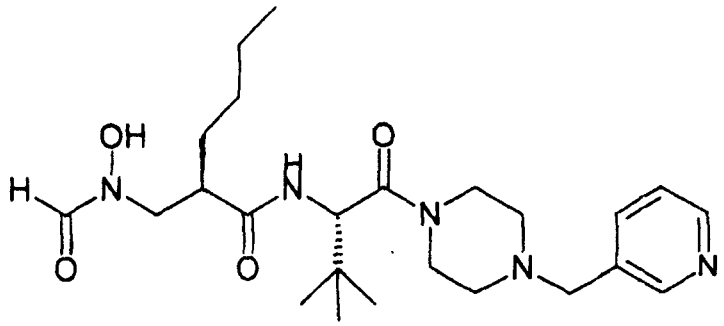
步骤 B：2-氨基-1*S*-[4-(3a,7a-二氢苯并[1,3]二氧杂环戊基-5-羰基)-哌嗪-1-基]-3,3-二甲基-丁-1-酮

氩气氛下，向{1*S*-[4-(3a,7a-二氢苯并[1,3]二氧杂环戊基-5-羰基)-哌嗪-1-羰基]-2,2-二甲基-丙基}-氨基甲酸苄酯(3.5g, 7.3mmol)的乙醇(70ml)溶液中加入 10%钯炭(350mg)。向悬浮液中通氢气 1 小时，然后在氢气氛下搅拌反应 2 小时。滤除钯炭，真空蒸发溶剂，得白色泡沫(2.5g, 99%)。LRMS: +ve ion 348[M+1]，370[M+Na]，^{1}H-NMR；δ($CDCl_3$)，6.94(2H, m)，6.84(1H, m)，6.01(2H, s)，3.64(9H, m)，1.61(2H, s)，0.98(9H, s)。

比照实施例 55 制备实施例 56，所不同的是，用 3-(溴甲基)吡啶代替 3,4-亚甲二氧基苯甲酰氯。

实施例 56

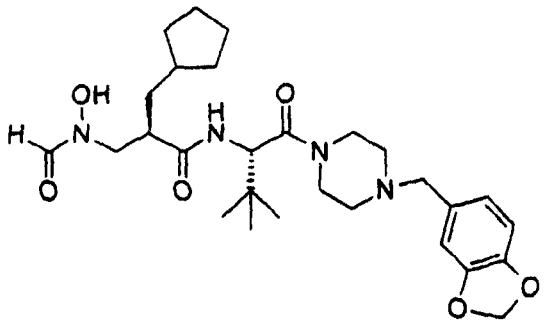
2*R*-[(甲酰基-羟基-氨基)-甲基]-己酸[2,2-二甲基-1*S*-(4-吡啶-3-基甲基-哌嗪-1-羰基)-丙基]-酰胺



^{1}H-NMR; δ ($CDCl_3$, 旋转异构体), 8.62 (2H, m), 8.39 (0.4H, s), 7.82 (0.6H, s), 7.67 (1H, d, J=7.7Hz), 7.28 (1H, m), 6.92 (0.4H, m), 6.76 (0.6H, m), 4.91 (1H, m), 4.02 (0.4H, m), 3.82 (3H, m), 3.51 (4.6H, m), 2.84 (0.6H, m), 2.68 (0.4H, m), 2.36 (4H, m), 1.53 (2H, m), 1.25 (4H, m), 0.97 (3H, s), 0.93 (6H, s), 0.88 (3H, t, J = 7.0 Hz). ^{13}C-NMR; δ (CDCl3), 175.5, 173.3, 170.3, 170.2, 150.6, 149.1, 147.2, 133.6, 123.9, 66.2, 60.3, 54.8, 54.5, 53.7, 53.5, 53.4, 53.3, 53.1, 52.9, 52.8, 52.5, 48.9, 47.3, 47.1, 46.1, 45.1, 2.5 and 42.4. LRMS: +ve ion 484 [M+Na].

实施例 57

***N*-[1*S*-(4-(苯并[1,3]二氧杂环戊烷-5-基甲基-哌嗪-1-羰基)-2,2-二甲基-丙基]-2*R*-环戊基甲基-3-(甲酰基-羟基-氨基)-丙酰胺**

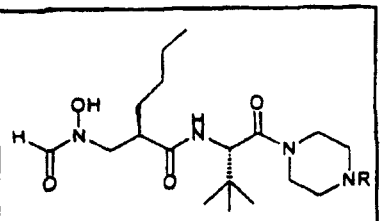


按照方案 1，由 2*S*-氨基-1-(4-苯并[1,3]二氧杂环戊烷-5-基甲基-哌嗪-1-基)-3,3-二甲基-丁-1-酮(见方案 3，胡椒基哌嗪可购得)和 2*R*-环戊基甲基-3-(甲酰基-羟基-氨基)-丙酸五氟苯酯制备标题化合物。

^{1}H-NMR; δ ($CDCl_3$, 旋转异构体), 8.40 (0.4H, bs), 7.82 (0.6H, bs), 6.83 (1H, bs), 6.76-6.63 (2H, m), 6.58-6.54 (1H, m), 5.94 (2H, s), 4.87 (1H, m), 4.10-3.28 (9H, m), 2.87-2.16 (7H, m), 1.85-1.33 (10H, m); 1.09 (1H, m); 0.98 (3.6H, m); 0.93 (5.4H, m); LRMS: +ve ion 531 [M+H], 553 [M+Na]. -ve ion 529 [M-1]; HPLC: RT=4.91 min, 97% 纯

比照实施例55，在方案3步骤A中采用相应的酰氯或羧酸，制备实施例58-67。平行合成所述化合物，视需要，用制备 HPLC 纯化终产物。化合物的特征参数见表 4。

比照实施例 43，在方案 2 步骤 C 中采用酰氯、羧酸或磺酰氯代替溴化物，制备实施例 68-79。视需要，用制备 HPLC 纯化终产物。化合物的特征参数见表 5。

表 4 

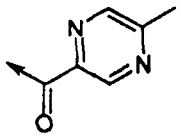
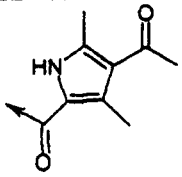
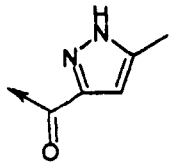
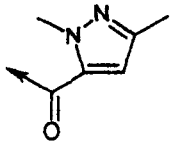
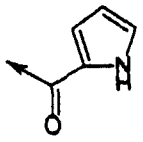
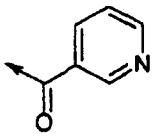
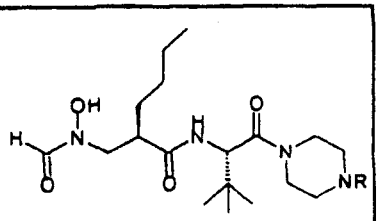
实施例	R =	质谱	HPLC 停留时间	HPLC 纯度 (%)
58		M+Na=513	4.9	>84
59		M+Na=556	5.1	>87
60		M+Na=501	4.8	>84
61		M+Na=515	5	>85
62		M+Na=486	5.1	>83
63		M+Na=498	3.8	>95

表 4 

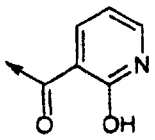
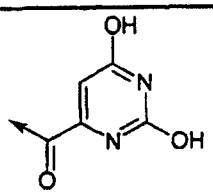
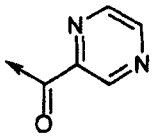
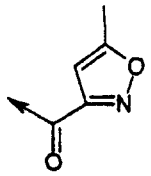
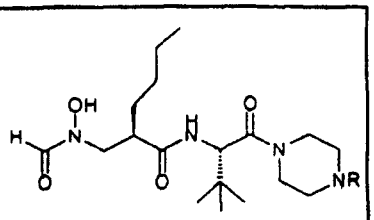
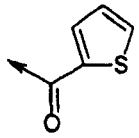
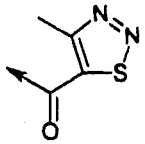
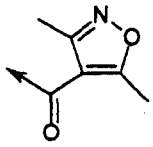
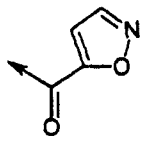
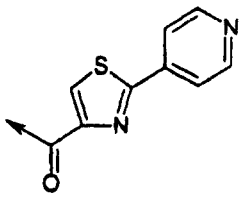
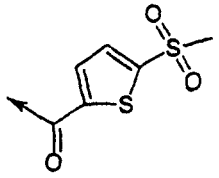
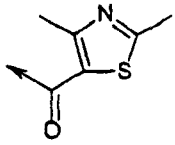
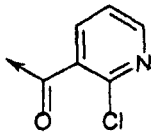
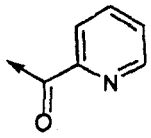
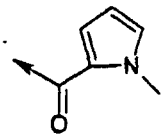
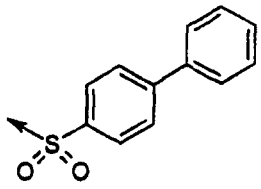
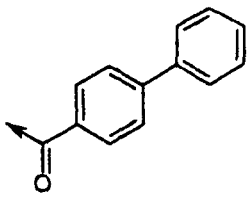
实施例	R =	质谱	HPLC 停留时间	HPLC 纯度 (%)
64		M+Na=514	4.4	98
65		M+Na=531	4.5	93
66		M+Na=499	7.8	>96
67		M+Na=502 M-1=478	10.4	92

表 5 

实施例	R =	质谱	HPLC 停留时间	HPLC 纯度 (%)
68		M+Na=503 M-1=479	4.9	100
69		M+Na=519 M-1=495	4.9	100
70		M+Na=516 M-1=492	4.7	96
71		M+Na=488 M-1=464	4.6	99
72		M+1=559 M+Na=581 M-1=557	4.5	>88

实施例	R =	质谱	HPLC 停留时间	HPLC 纯度 (%)
73		M+1=559 M+Na=581 M-1=557	5.2	100
74		M+1=510 M+Na=532 M-1=508	5	>95
75		M+Na=532	4.96	99
76		M+1=476 M+Na=498 M-1=474	4.77	95
77		M+1=478 M+Na=500 M-1=476	5.09	100
78		M+1=587 M+Na=609 M-1=585	6.08	100
79		M+1=551 M+Na=573 M-1=549	6.01	97

实施例 58-79 化合物命名如下：

实施例 58：2*R*-[(甲酰基-羟基-氨基)-甲基]-己酸{2,2-二甲基-1*S*-[4-(5-甲基-哌嗪-2-羰基)-哌嗪-1-羰基]-丙基}-酰胺

实施例 59：2*R*-[(甲酰基-羟基-氨基)-甲基]-己酸{1*S*-[4-(4-乙酰基-3,5-二甲基

-H-吡咯-2-羰基)-哌嗪-1-羰基]-2,2-二甲基-丙基}-酰胺

实施例 60：2*R*-[(甲酰基-羟基-氨基)-甲基]-己酸{2,2-二甲基-1*S*-[4-(5-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-哌嗪-1-羰基]-丙基}-酰胺

实施例 61：2*R*-[(甲酰基-羟基-氨基)-甲基]-己酸{1*S*-[4-(2,5-二甲基-2-H-吡唑-3-羰基)-哌嗪-1-羰基]-2,2-二甲基-丙基}-酰胺

实施例 62：2*R*-[(甲酰基-羟基-氨基)-甲基]-己酸{2,2-二甲基-1*S*-[4-(1-H-吡咯-2-羰基)-哌嗪-1-羰基]-丙基}-酰胺

实施例 63：2*R*-[(甲酰基-羟基-氨基)-甲基]-己酸{2,2-二甲基-1*S*-[4-(吡啶-3-羰基)-哌嗪-1-羰基]-丙基}-酰胺

实施例 64：2*R*-[(甲酰基-羟基-氨基)-甲基]-己酸{1*S*-[4-(2-羟基-吡啶-3-羰基)-哌嗪-1-羰基]-2,2-二甲基-丙基}-酰胺

实施例 65：2*R*-[(甲酰基-羟基-氨基)-甲基]-己酸{1*S*-[4-(2,6-二羟基-嘧啶-4-羰基)-哌嗪-1-羰基]-2,2-二甲基-丙基}-酰胺

实施例 66：2*R*-[(甲酰基-羟基-氨基)-甲基]-己酸{2,2-二甲基-1*S*-[4-(吡嗪-2-羰基)-哌嗪-1-羰基]-丙基}-酰胺

实施例 67：2*R*-[(甲酰基-羟基-氨基)-甲基]-己酸{2,2-二甲基-1*S*-[4-(5-甲基-异噁唑-3-羰基)-哌嗪-1-羰基]-丙基}-酰胺

实施例 68：2*R*-[(甲酰基-羟基-氨基)-甲基]-己酸{2,2-二甲基-1*S*-[4-(噻吩-2-羰基)-哌嗪-1-羰基]-丙基}-酰胺

实施例 69：2*R*-[(甲酰基-羟基-氨基)-甲基]-己酸{2,2-二甲基-1*S*-[4-(4-甲基-[1,2,3]噻二唑-5-羰基)-哌嗪-1-羰基]-丙基}-酰胺

实施例 70：2*R*-[(甲酰基-羟基-氨基)-甲基]-己酸{1*S*-[4-(3,5-二甲基-异噁唑-4-羰基)-哌嗪-1-羰基]-2,2-二甲基-丙基}-酰胺

实施例 71：2*R*-[(甲酰基-羟基-氨基)-甲基]-己酸{1*S*-[4-(异噁唑-5-羰基)-哌嗪-1-羰基]-2,2-二甲基-丙基}-酰胺

实施例 72：2*R*-[(甲酰基-羟基-氨基)-甲基]-己酸{2,2-二甲基-1*S*-[4-(2-吡啶-4-基-噻唑-4-羰基)-哌嗪-1-羰基]-丙基}-酰胺

实施例 73：2*R*-[(甲酰基-羟基-氨基)-甲基]-己酸{1*S*-[4-(5-甲磺酰基-噻吩-2-羰基)-哌嗪-1-羰基]-2,2-二甲基-丙基}-酰胺

实施例 74：2*R*-[(甲酰基-羟基-氨基)-甲基]-己酸{1*S*-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-羰基)-哌嗪-1-羰基]-2,2-二甲基-丙基}-酰胺

实施例 75：2*R*-[(甲酰基-羟基-氨基)-甲基]-己酸{1*S*-[4-(2-氯-吡啶-3-羰基)-哌

嗪-1-羰基]- 2,2-二甲基-丙基}-酰胺

实施例 76：2*R*-[(甲酰基-羟基-氨基)-甲基]-己酸{2,2-二甲基-1*S*-[4-(吡啶-2-羰基)-哌嗪-1-羰基]-丙基}-酰胺

实施例 77：2*R*-[(甲酰基-羟基-氨基)-甲基]-己酸{2,2-二甲基-1*S*-[4-(1-甲基-1-H-吡咯-2-羰基)-哌嗪-1-羰基]-丙基}-酰胺

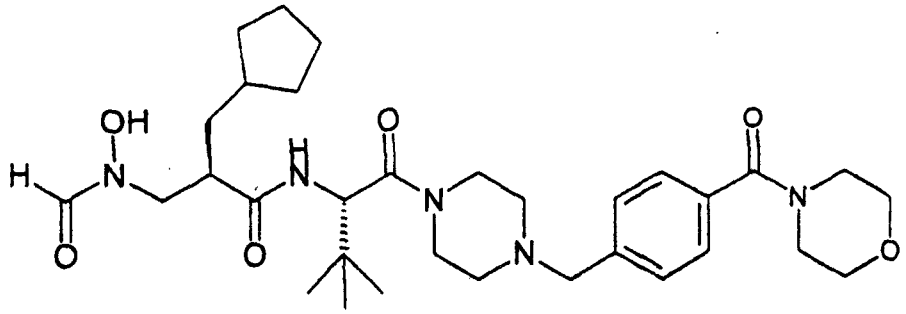
实施例 78：2*R*-[(甲酰基-羟基-氨基)-甲基]-己酸{1*S*-[4-(联苯基-4-磺酰基)-哌嗪-1-羰基]-2,2-二甲基-丙基}-酰胺

实施例 79：2*R*-[(甲酰基-羟基-氨基)-甲基]-己酸{1*S*-[4-(联苯基-4-羰基)-哌嗪-1-羰基]-2,2-二甲基-丙基}-酰胺

比照实施例 43，由 2R-[(苄氧基-甲酰基-氨基)-甲基]-3-环戊基-丙酸制备实施例 80 和 81。

实施例 80

2*R*-[(甲酰基-羟基-氨基)-甲基-3-环戊基-丙酸(2,2-二甲基-1*S*-{4-[4-(吗啉-4-羰基)-苄基]-哌嗪-1-羰基}-丙基)-酰胺

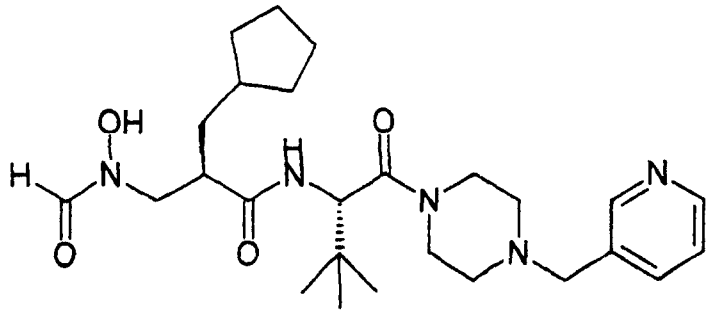


^{1}H-NMR; δ ($CDCl_3$, 旋转异构体), 8.38 (0.4 H, s), 7.81 (0.6H, s), 7.36 (4H, s), 6.77 (0.4H, d, J=8.9Hz), 6.62 (0.6H, d, J=9.3Hz), 4.88 (1H, m), 4.03 (0.4H, dd, J=14.6, 7.1Hz), 3.91 (1H, m), 3.76 (8H, m), 3.51 (5.6H, m), 3.38 (1H, m), 2.84 (0.6H, m), 2.69 (0.4H, m), 2.55 (2H, m), 2.30 (2H, m), 1.57 (9H, m), 1.05 (2H, m), 0.98 (3H, s), 0.94 (6H, s). ^{13}C-NMR; δ ($CDCl_3$, 旋转异构体), 176.0, 173.3, 170.7, 170.1, 156.5, 140.2, 134.8, 129.5, 127.7, 67.3, 62.8, 55.0, 54.5, 53.8, 53.6, 53.2, 53.1, 52.2, 49.0, 47.4, 47.2, 46.0, 44.9, 42.7, 42.4, 38.5, 38.2, 36.9, 36.7, 35.9, 33.2, 27.0, 25.6 和 25.5. LRMS: +ve ion 600 [M+H], 622 [M+Na]. HPLC: RT=4.63 min, 100% 纯 .

实施例 81

2*R*-[(甲酰基-羟基-氨基)-甲基-3-环戊基-丙酸(2,2-二甲基-1*S*-(4-吡啶-3-基甲基-哌

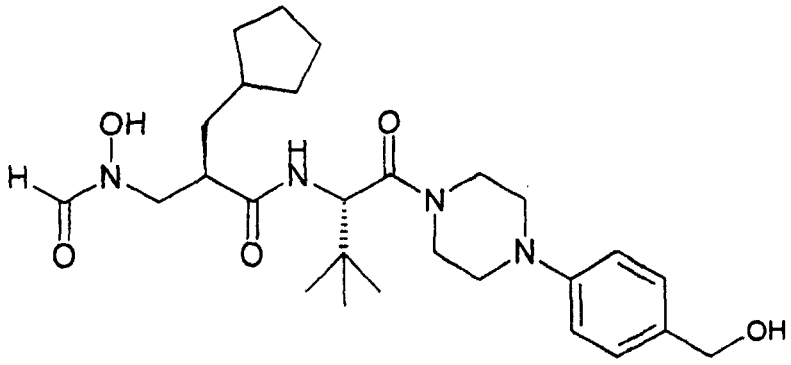
嗪-1-羰基)-丙基)-酰胺



^{1}H-NMR; δ ($CDCl_3$, 旋转异构体), 8.53 (2 H, m), 8.40 (0.3H, s), 7.81 (0.7H, s), 7.65 (1H, d, J=7.7Hz), 7.27 (1H, m), 6.76 (0.3H, d, J=8.8Hz), 6.67 (0.7H, d, J=8.9Hz), 4.89 (1H, m), 4.03 (0.3H, m), 3.92 (1H, m0, 3.77 (1.7H, m) 3.47 (5H, m), 2.86 (0.7H, m), 2.69 (0.3H, m), 2.56 (2H, m0, 2.31 (2H, m), 1.64 (9H, m), 1.07 (2H, m), 0.98 (3H, s), 0.93 (6H, s). ^{13}C-NMR; δ ($CDCl_3$, 旋转异构体), 175.5, 173.0, 169.8, 150.3, 148.8, 136.7, 133.1, 123.4, 60.0, 54.6, 54.1, 53.4, 53.2, 52.8, 52.7, 52.1, 48.7. 46.9, 46.8, 45.6, 44.5, 42.2, 42.0, 38.2, 37.9, 36.5, 36.3, 5.6, 32.8, 32.7, 6.7, 25.3 和 25.2. LRMS: +ve ion 488 [M+H], 510 [M+Na]. HPLC: RT=4.48 min, 98% 纯 .

实施例 82

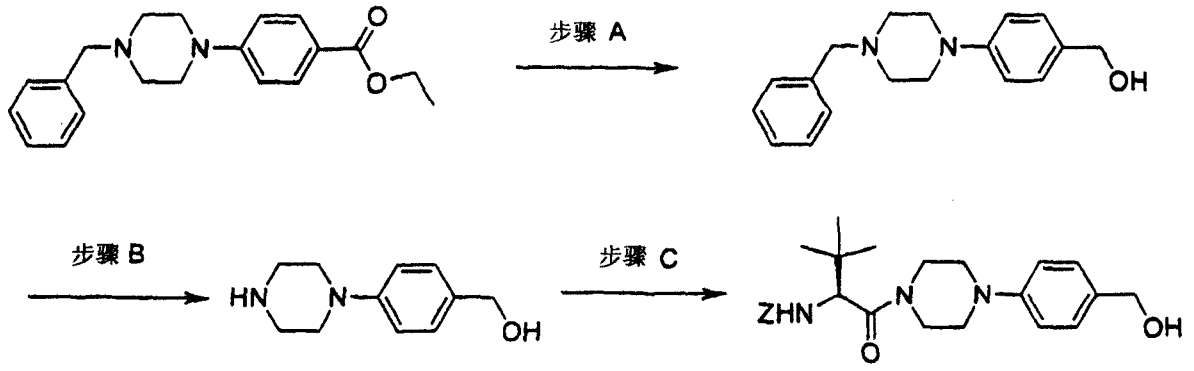
2*R*-[(甲酰基-羟基-氨基)-甲基-3-环戊基-丙酸{1*S*-[4-(4-羟甲基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-2,2-二甲基-丙基)-酰胺



LRMS: +ve ion 485 $[M-OH]^+$, -ve ion 501 [M-H]. HPLC RT=5.8 min, 95% 纯 .

由 3-(苄氧基-甲酰基-氨基)-2*R*-环戊基甲基-丙酸五氟苯酯和 4-(4-苄基-哌嗪-1-基)-苯甲酸乙酯(这是一种已知化合物)制备标题化合物。去除{1-[4-(4-羟甲基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-2,2-二甲基-丙基}-氨基甲酸苄酯(方案 4)上的保护，比照方案 1，与五氟苯酯偶合。

方案 4



反应试剂和条件：A：$LiAlH_4$，THF，75℃；B：Pd/C，EtOH，$H_2(g)$；C：EDC，HOAt，Et_3N，CH_2Cl_2。

步骤 A：[4-(4-苄基-哌嗪-1-基)-苯基]-甲醇

向氢化锂铝(88mg, 2.3mmol)的无水 TFH(20ml)溶液中加入 4-(4-苄基-哌嗪-1-基)-苯甲酸乙酯(500mg, 1.5mmol)，该悬浮液在 75℃搅拌 4 小时。任反应混合物冷却，加入几滴水，然后加入 1-2 滴 1M 氢氧化钠。滤除白色沉淀，真空蒸发 THF，向残留物中加入盐水(10ml)。用乙醚(2×50ml)洗涤该混合物，合并醚层，用无水硫酸镁干燥，真空蒸发溶剂，得黄色固体(405mg)。快速层析(3%MeOH/CH_2Cl_2)分离得到标题化合物白色固体(331mg, 76%)。^{1}H-NMR：δ($CDCl_3$)，7.38-7.21(7H, m, ArH)，6.91-6.85(2H, m, ArH)，4.59(2H, s)，3.57(2H, s)，3.21-3.17(4H, m)，2.61-2.58(4H, m)。HPLC：2.4min(99%@214nm)；LRMS：+ve：283(M+1，80)。

步骤 B：(4-哌嗪-1-基-苯基)-甲醇

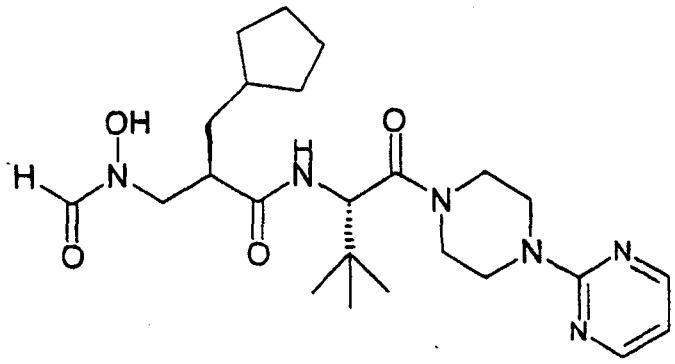
氩气氛下，向[4-(4-苄基-哌嗪-1-基)-苯基]-甲醇的乙醇(50ml)溶液中加入 10%钯炭(1.5g)在乙醇(150ml)中所成的悬浮液。向该悬浮液中通氢气 1 小时，然后氢气氛下，常温下搅拌 60 小时。滤除催化剂，真空蒸发溶剂，得标题化合物白色固体(4.8g，100%)。^{1}H-NMR；δ($CDCl_3$)，7.30-7.21(2H, m, ArH)，6.94-6.88(2H, m, ArH)，4.59(2H, s)，3.18-2.98(8H, m)。HPLC：0.5min(37%@214nm)，0.7min(55%@214nm)，因为在 TFA 缓冲液中成盐，所以是多峰；LRMS：+ve：193(M+1，70)。

步骤 C：{1-[4-(4-羟甲基-苯基)-哌嗪-1-羰基]-2,2-二甲基-丙基}-氨基甲酸苄酯

向 CBz 保护的叔亮氨酸(7.4g, 28mmol)的二氯甲烷(20ml)溶液中加入(4-哌嗪-1-基-苯基)-甲醇的 DMF/二氯甲烷(50:50, 250ml)溶液。然后加入 EDC(7.3g, 38mmol)，HOAt(0.34g, 2.5mmol)和三乙胺(7.0ml，50mmol)。该反应混合物室温下搅拌 18 小时。真空蒸发溶剂，得黄色油状物，用二氯甲烷(300ml)收集，用 1M 碳酸钠(2×200ml)，1M 盐酸(1×200ml)，盐水(1×200ml)洗涤，干燥(无水硫酸镁)，真空蒸发溶剂，的白色泡沫(11.8g)。快速层析(2%MeOH/二氯甲烷)分离得到标题化合物白色泡沫(7.01g, 63%)。HPLC： 5.7min(100%@214nm)。LRMS： +ve 462(M+Na, 60)，440(M+1, 20)，422(M-OH, 100)。

实施例 83

2*R*-[(甲酰基-羟基-氨基)-甲基-3-环戊基-丙酸[2,2-二甲基-1*S*-4-(嘧啶-2-基-哌嗪-1-羰基)-丙基]-酰胺

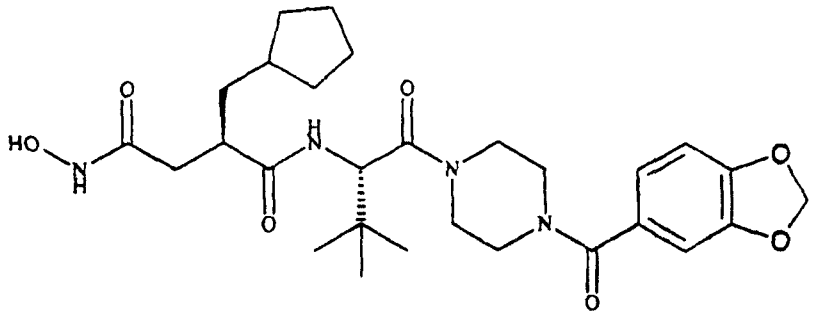


比照实施例 82 来制备。

^{1}H-NMR; δ ($CDCl_3$), 8.40 (0.3H, s), 8.33 (2H, d, J=4.8Hz), 7.82 (0.7H, s), 6.76 (1H, d, J=8.4Hz), 6.55 (1H, t, J=4.7Hz), 4.94 (1H, m), 4.09-3.37 (10H, m), 2.86-2.78 (0.7H, m), 2.72-2.65 (0.3H, m,) 1.63-1.18 (6H, m), 1.02 (3H, s), 0.97 (6H, s), 0.85 (3H, m). ^{13}C-NMR; δ ($CDCl_3$), 176.0, 173.3, 170.5, 161.9, 158.2, 111.1, 55.3, 54.7, 52.1, 48.7, 47.1, 47.0, 46.5, 45.1, 44.3, 44.2, 44.0, 43.9, 42.6, 42.4, 35.9, 30.3, 30.2, 29.7, 29.6, 27.1, 22.9 和 14.3. LRMS: +ve ion 449 [M+H], 471 [M+Na], -ve ion 447 [M-H]. HPLC: RT=4.99 min, 100% 纯 .

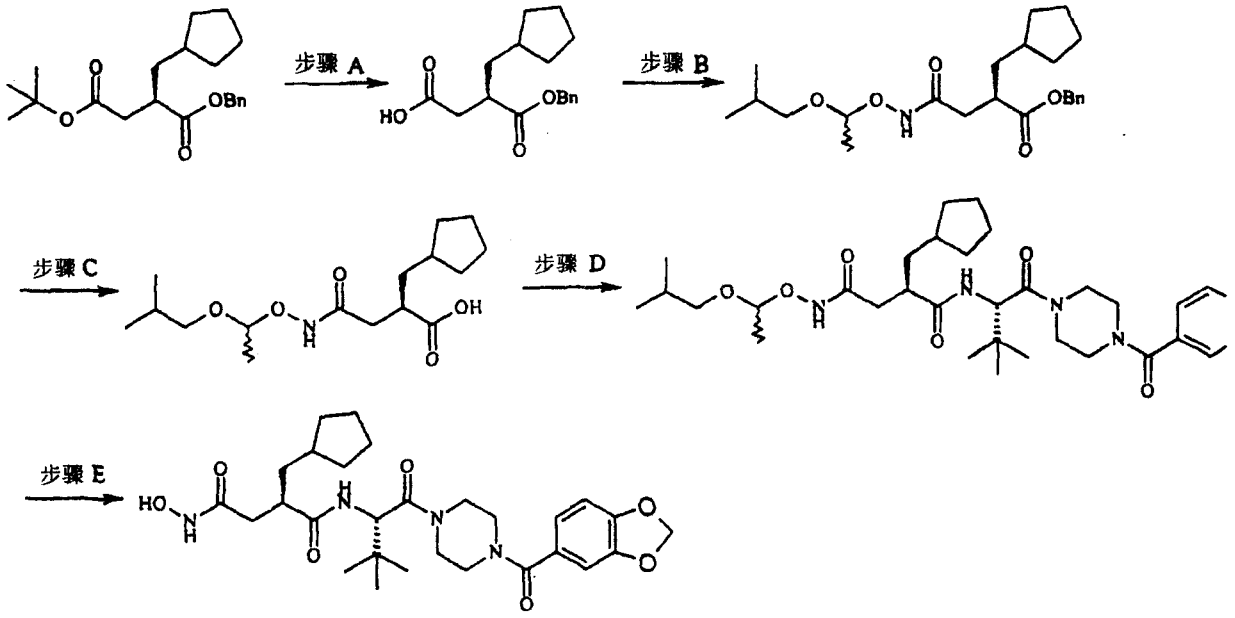
实施例 84

N^1-{1*S*-[4-(苯并[1,3]二氧杂环戊基-5-羰基)-哌嗪-1-羰基]-2,2-二甲基-丙基}-2*R*-环戊基甲基]-N^4-羟基琥珀酰胺



如下所述(方案 5)，由 2*R*-环戊基甲基琥珀酸叔丁酯(制备方法见 WO92/13831)和 2-氨基-1*S*-4-(苯并[1,3]二氧杂环戊基-5-羰基)-哌嗪-1-基]-3,3-二甲基-丁-1 酮(制备方法见方案 3)制备实施例 84。

方案 5



反应试剂和条件：A：TFA, CH_2Cl_2；B：EDC, DMF，HOAt，羟胺；C：Pd/C，EtOH, H_2(g)；D：EDC, DMF；E：MeOH, 1M HCl。

步骤 A：2*R*-环戊基甲基-琥珀酸 1-苄酯

向 2*R*-环戊基甲基琥珀酸叔丁酯(960mg, 2.7mmol)的二氯甲烷(30ml)溶液中加入 TFA(30ml)。反应混合物在-40℃放置 18 小时。真空蒸发溶剂，与甲苯和醚真空共沸蒸馏去除 TFA，得到黄色油状物(810mg, 100%)。^{1}H-NMR；δ($CDCl_3$)，7.38-7.29(5H, m)，5.15(2H, s)，2.93-2.87(1H, m)，2.78(1H, dd, J_1=9.485, J_2=16.81)，2.52(1H, dd, J_1=4.92，J_2=17.01)，1.84-1.63(3H, m)，1.62-1.53(2H, m)，1.52-1.40(3H,

m)，1.09-1.02(2H, m)。

步骤 B：2*R*-环戊基甲基-*N*-(1-异丁氧基-乙氧基)-琥珀酰胺酸酸苄酯

向 2*R*-环戊基甲基琥珀酸 1-苄酯(810mg, 2.8mmol)的 DMF 溶液中加入 EDC(805mg, 4.2mmol)，HOAt(10%w/w)和 O-(1-异丁氧基-乙基)-羟胺(745mg, 5.6mmol)。室温下搅拌反应 60 小时。真空蒸发溶剂，用乙酸乙酯收集残留物，依次用 1M 盐酸，1M 碳酸钠和饱和氯化钠溶液洗涤。有机相经无水硫酸镁干燥后，真空浓缩，得黄色油状物(1.07g, 97%)。

^{1}H NMR; δ ($CDCl_3$), 8.05 (1H, bs), 7.34-7.27 (5H, m), 5.17:5.10 (2H, AB q, J=12.36), 4.92-4.88 (1H, m), 3.52 (1H, dd, J_1=6.643 J_2=9.340), 3.271 (1H, dd, J_1=6.734 J_2=9.267), 3.06-2.95 (1H, m), 2.52-2.23 (2H, m), 1.89-1.41 (11H, m), 1.36 (3H, dd, J_1=3.53 J_2=5.303), 1.06 (2H, bs), 0.919 (6H, d, 6.63).

ESMS; +ve ion 428 [M+Na]

步骤 C：2*R*-环戊基甲基-*N*-(1-异丁氧基-乙氧基)-琥珀酰胺酸酸

氩气氛下，向 2*R*-环戊基甲基-*N*-(1-异丁氧基-乙氧基)-琥珀**酰胺酸**酸苄酯(925mg, 2.3mmol)的乙醇溶液中加入钯炭(10%w/w)。向该悬浮液中通氢气 30 分钟，然后氢气氛下搅拌反应 3 小时。滤除钯炭催化剂，真空蒸发溶剂，得黄色油状物(720mg, 100%)。

^{1}H-NMR; δ ($CDCl_3$), 4.93 (1H, m), 3.559 (1H, dd, J_1= 6.620 J_2= 9.292), 3.292 (1H, dd, J_1= 6.70 J_2= 9.330), 2.94 (1H, m), 2.49-2.29 (2H, m), 1.93-1.75 (5H, m), 1.61-1.44 (6H, m), 1.377 (3H, dd, J_1= 1.237 J_2= 5.237), 1.08 (2H, m), 0.919 (6H, d, J_1= 6.65).

ESMS; +ve ion 338 [M+Na], -ve ion 314 [M-1]

步骤 D：N^1-{1*S*-4-(苯并[1,3]二氧杂环戊基-5-羰基)-哌嗪-1-羰基]-2,2-二甲基-丙基}-2*R*-环戊基甲基]-N^4-(1-异丁氧基-乙氧基)-琥珀酰胺

向 2*R*-环戊基甲基-*N*-(1-异丁氧基-乙氧基)-琥珀**酰胺酸**酸(150mg, 0.48mmol)的 DMF(7.5ml)溶液中加入 2-氨基-1*S*-[4-(苯并[1,3]二氧杂环戊基-5-羰基)-哌嗪-1-羰基]-3,3-二甲基-丁-1-酮(165mg, 0.5mmol)，搅拌 5 分钟。加入 EDC(96mg, 0.5mmol)，室温下搅拌反应过周末。真空蒸发溶剂，用乙酸乙酯收集残留物，依次用 1M 盐酸，1M 碳酸钠和饱和氯化钠溶液洗涤。有机相经无水硫酸镁干燥后真空浓缩，得灰白色固体(227mg, 74%)。

^{1}H-NMR; δ ($CDCl_3$), 6.87 (2H, m), 6.01 (2H, s), 4.873 (1H, m), 3.94-3.67 (4H, m), 3.64-3.23 (10H, m), 2.773 (1H, m), 2.43-2.19 (2H, m), 1.89-1.39 (14H, m), 1.357 (3H, dd, J_1= 2.350 J_2=5.306), 1.117 (2H, m), 0.987 (9H, s), 0.913 (6H, d, J_1=6.66).ESMS; +ve ion 667 [M+Na]

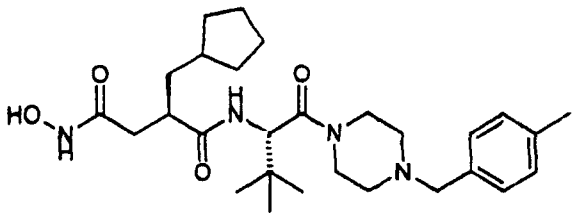
步骤 E：N^1-{1*S*-[4-(苯并[1,3]二氧杂环戊基-5-羰基)-哌嗪-1-羰基]-2,2-二甲基-丙基}-2*R*-环戊基甲基-N^4-羟基-琥珀酰胺

将 N^1-{1*S*-4-(苯并[1,3]二氧杂环戊基-5-羰基)-哌嗪-1-羰基]-2,2-二甲基-丙基}-2*R*-环戊基甲基]-N^4-(1-异丁氧基-乙氧基)-琥珀酰胺(198mg, 0.31mmol)溶于50/50 甲醇/1M 盐酸混合物(16ml)，室温下搅拌 30 分钟。加入预洗过的 Amberlyst 树脂 95，直至 pH7，然后抽滤，用甲醇洗涤。用乙醇真空浓缩滤液，得到黄色固体，经制备 HPLC 纯化，得标题化合物白色泡沫(62mg)。

^{1}H-NMR; δ (MeOD), 6.935 (1H, s), 6.926 (2H, dd; J_1= 7.854 J_2= 34.375), 6.018 (2H, s), 4.863 (1H, s), 3.902-3.384 (8H, m), 2.893 (1H, m), 2.323 (1H, dd, J_1=7.86 J_2=14.31), 2.193 (1H, dd, J_1=6.23 J_2=14.39), 1.824 (1H, m), 1.645 (5H, m), 1.491 (2H, m), 1.374 (1H, m), 1.033 (11H, m); ^{13}C-NMR; δ (MeOD), 177.7, 172.8, 172.2, 171.0, 151.3, 149.7, 130.2, 123.3, 109.7, 103.5, 56.5, 48.1, 43.6, 43.4, 40.1, 39.8, 37.4, 36.4, 34.0, 27.5, 26.5; ESMS; +ve ion 567 [M+Na], -ve ion 543 [M-1]

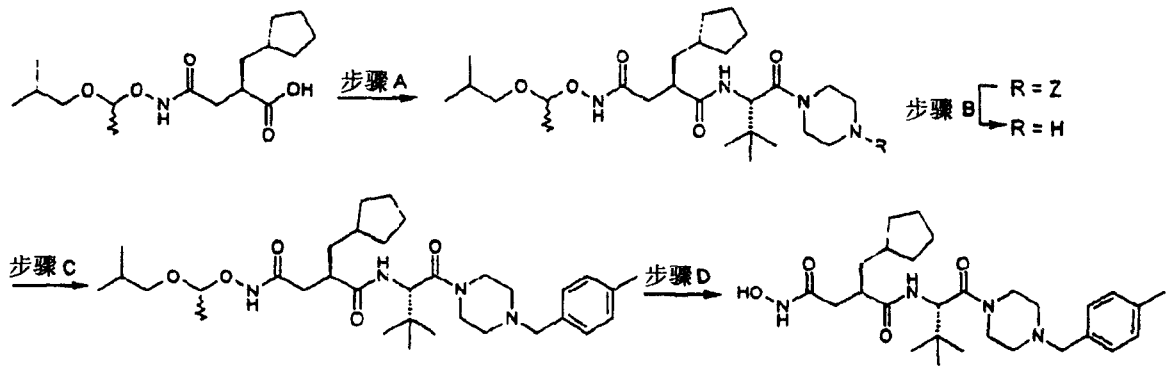
制备实施例 A

2*R*-环戊基甲基-N^1-{2,2-二甲基-1*S*-[4-(4-甲基-苄基)-哌嗪-1-羰基]-丙基}-N^4-羟基-琥珀酰胺



如下所述，由 2-环戊基甲基-*N*-(1-异丁氧基-乙氧基)-琥珀酰胺酸(方案 5)制备标题化合物。

方案 6



反应试剂和条件：A：4-(2-氨基-3,3-二甲基-丁酰基)-哌嗪-1-羧酸苄酯，WSC，NEt_3，CH_2Cl_2；B：Pd/C，H_2，MeOH；C：4-甲基苄基溴，NEt_3，CH_2Cl_2；D：HCl 1N，MeOH 。

步骤 A：4-{2*S*-[2*R*-环戊基甲基-3-(1-异丁氧基-乙氧基氨基甲酰基)-丙酰基氨基]-3,3-二甲基-丁酰基}-哌嗪-1-羧酸苄酯

向冷的(0℃)酸(6.8g, 16.1mmol)的二氯甲烷(80ml)溶液中加入胺的乙酸盐(8.65g, 19.4mmol)，然后加入三乙胺(2.92ml，21mmol)，然后加 WSC(3.72g, 19.4mmol)。搅拌反应过夜，任温度回升至室温。然后用二氯甲烷稀释反应混合物，用水(80ml)，碳酸钠和盐水洗涤。合并有机相，用 $MgSO_4$ 干燥，真空蒸发溶剂，得到黄色泡沫，经快速层析纯化，得 100%纯的化合物(8g, 79%)。

^{1}H-NMR: δ ($CDCl_3$), 8.20 (1H,m), 7.32 (5H, m), 6.45 (1H, m), 5.11 (2H, s), 4.91-4.82 (2H, m), 3.87-3.21 (12H, m), 2.41 (1H, m), 2.73 (1H, m), 1.90-1.40 (14H, m), 1.36 (3H, m), 0.98 (9H, s), 0.90 (6H, d)

步骤 B：2*R*-环戊基甲基-N^1-[2,2-二甲基-1*S*-(哌嗪-1-羰基]-丙基]-N^4-(1-异丁氧基-乙氧基)-琥珀酰胺

向 Z 保护的哌嗪(8g, 12.7mmol)的甲醇(100ml)溶液中加入 Pd/C(0.8g)，然后通氢气 1 小时。然后在氢气氛下搅拌反应 1 小时。用硅藻土垫过滤去除 Pd/C，得到所需产物，得率 99%。

ESMS：+ve ion 498[M+1]，-ve ion 496[M-1]；HPLC：RT=5.21min

步骤 C：2*R*-环戊基甲基-N^1-{2,2-二甲基-1*S*-[4-(4-甲基-苄基)-哌嗪-1-羰基]-丙基}-N^4-(1-异丁氧基-乙氧基)-琥珀酰胺

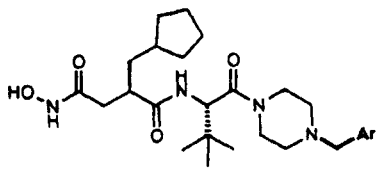
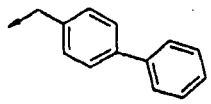
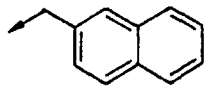
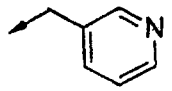
向 4-甲基-苄基溴(74mg, 0.4mmol)的二氯甲烷(2ml)溶液中加入哌嗪的二氯甲

烷溶液(1.2ml, 0.33mmol)和 NEt_3(60ml, 0.4mmol)。室温下搅拌反应 12 小时。加入水(1.5ml)，用聚丙烯疏水柱(1PS 过滤器)过滤所得溶液。然后减压蒸发溶剂，得到所需的加成产物。

步骤 D：2*R*-环戊基甲基-N^1-{2,2-二甲基-1*S*-[4-(4-甲基-苄基)-哌嗪-1-羰基]-丙基}-N^4-羟基-琥珀酰胺

向前一步产物的 MeOH(4ml)溶液中加入 1N HCl(600ml)，搅拌反应 2 小时。然后加入 NEt_3(60ml)，减压蒸发溶剂。用 HPLC 纯化粗反应产物。

比照方案 5，制备实施例 A 所述，制备实施例 85-87 的化合物。所有实施例的步骤 C 和 D 平行进行。特征参数见表 6。

表 6			
实施例	结 构	质谱	保留时间(min)
85		M+1=563 M-1=561	5.2
86		M+1=537 M-1=535	5.03
87		M+1=488 M-1=486	4.17

化合物 85-87 命名如下：

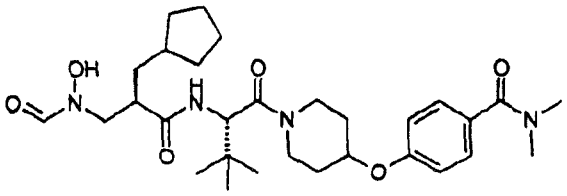
实施例 85：N^1-[1*S*-(4-联苯基-4-基甲基-哌嗪-1-羰基)-2,2-二甲基-丙基]-2*R*-环戊基甲基-N^4-羟基-琥珀酰胺

实施例 86：2*R*-环戊基甲基-N^1-[2,2-二甲基-1*S*-(4-萘-2-基甲基-哌嗪-1-羰基)-丙基]-N^4-羟基-琥珀酰胺

实施例 87：2*R*-环戊基甲基-N^1-[2,2-二甲基-1*S*-(4-吡啶-3-基甲基-哌嗪-1-羰基)-丙基]-N^4-羟基-琥珀酰胺

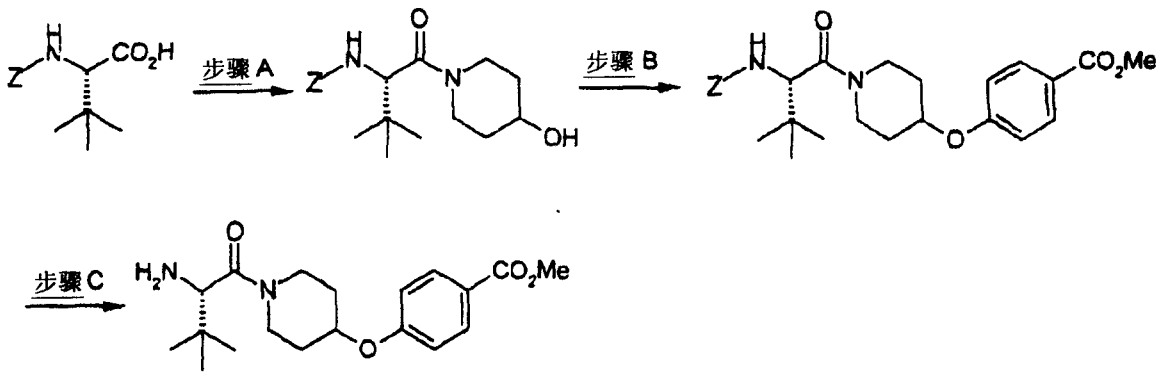
实施例 88

4-(1-{2*S*-[3-(苄氧基-甲酰基-氨基)-2*R*-环戊基甲基-丙酰基氨基]-3,3-二甲基-丁酰基}-哌啶-4-基氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺



如下所述(方案 8)，由 3-(苄氧基-甲酰基-氨基)-2*R*-环戊基甲基丙酸五氟苯酯和 4-[1-(2*S*-苄氧基羰基氨基-3,3-二甲基丁酰基)-哌啶-4-基氧基]-苯甲酸甲酯(见方案 7)。

方案 7



反应试剂和条件：A：4-羟基哌啶，WSC，HOAt，CH_2Cl_2；B：4-羟基苯甲酸甲酯，DEAD，PPh_3；THF；C：H_2，Pd/C，EtOH，回流。

步骤 A：[1*S*-(4-羟基-哌啶-1-羰基)-2,2-二甲基-丙基]-氨基甲酸苄酯

向 Z-叔亮氨酸(3.48g, 13.1mmol)和 4-羟基哌啶(1.4g, 13.7mmol)在 CH_2Cl_2(40ml)中形成的冷(0℃)溶液中加入 WSC(2.75g, 14.4g)，然后加入 HOAt(18mg, 0.13mmol)。反应混合物在室温下搅拌 12 小时，然后用水和盐水洗涤。合并有机层，用 $MgSO_4$ 干燥，减压蒸发溶剂，得到黄色油状物，经快速层析，得所需化合物，得率 64%。

^{1}H NMR; δ ($CDCl_3$), 7.34 (5H, s), 5.58 (1H, m), 5.08 (2H, m), 4.60 (1H, m), 3.91 (3H, m), 3.49-3.05 (2H, m), 1.91 (4H, m), 0.98 (9H, d, J=3.57); ESMS; +ve ion 371 [M+Na]; HPLC: RT = 5.44 min.

步骤 B：4-[1-(2*S*-苄氧基羰基氨基-3,3-二甲基-丁酰基)-哌啶-4-基氧基]-苯甲酸甲酯

向前一步产物(1.45g, 4.2mmol)的冷(0℃)溶液中滴加 4-羟基苯甲酸甲酯(0.7g, 4.6mmol)和三苯膦(1.48g, 5.46mmol)，然后加入 DEAD(0.86ml, 5.46mmol)。0℃搅拌反应 2.5 小时。真空蒸发 THF，用乙酸乙酯收集粗制残留物。有机层用水和盐水洗涤，然后用硫酸镁干燥。经快速层析纯化得所需化合物，呈纯白色泡沫，得率 70%。

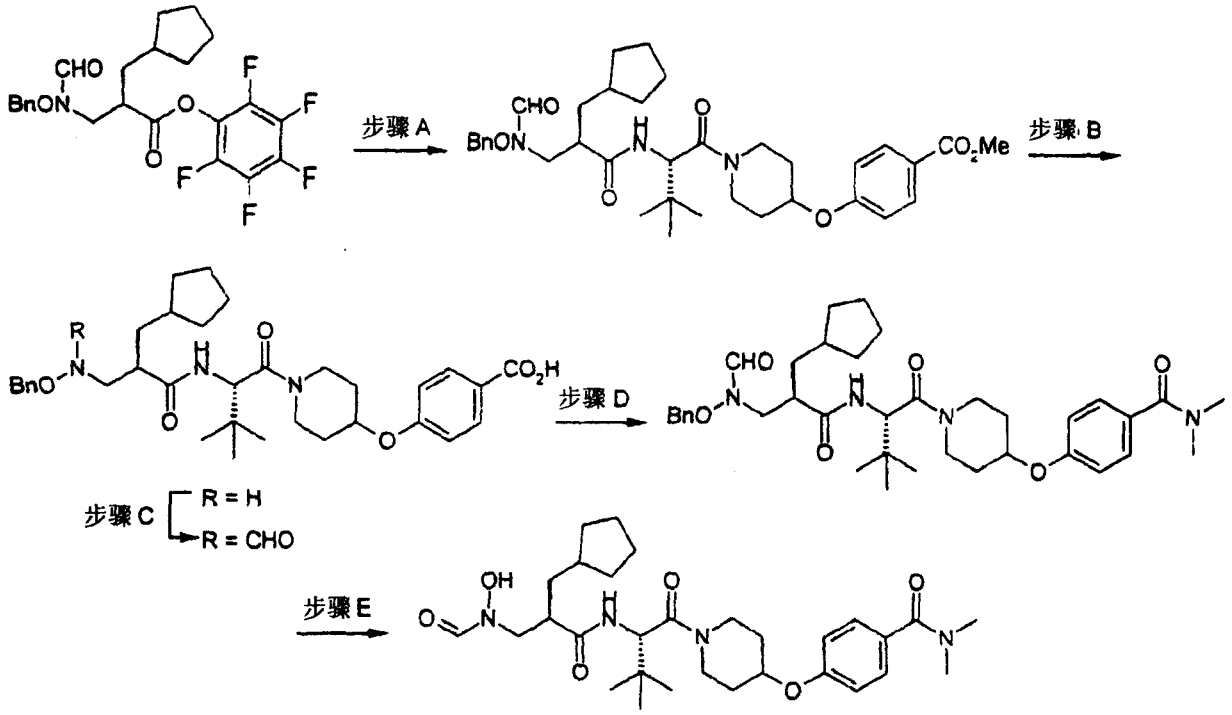
^{1}H NMR; δ ($CDCl_3$), 7.99 (2H, dd, J_1=1.23 J_2=8.82), 7.35 (5H, m), 6.92 (2H, dd, J_1=1.18 J_2=8.76), 5.58 (1H, m), 5.09 (2H, m), 4.62 (2H, m), 3.89 (4H, m), 3.72 (1H, m), 3.61 (2H, m), 1.90 (4H, m), 0.99 (9H, s); ESMS; +ve ion 505 [M+Na]; HPLC: RT = 6.73 min.

步骤 C：4-[1*S*-(2-氨基-3,3-二甲基-丁酰基)-哌啶-4-基氧基]-苯甲酸甲酯

向前一步产物(650mg, 1.35mmol)的乙醇(10ml)溶液中加入 Pd/C(65mg)，然后向形成的悬浮液中通氢气 4 小时。用硅藻土垫滤除 Pd/C。减压蒸发溶剂，得到定量得率的所需产物。

^{1}H NMR; δ ($CDCl_3$), 7.99 (2H, d, J= 8.82), 6.92 (2H, d, J= 8.47), 4.65 (1H, m), 3.89 (3H, s), 3.72 (2H, m), 3.56 (1H, d, J= 4.82), 1.95 (4H, m), 0.99 (9H, s); ESMS; +ve ion 349 [M+1].

方案 8



反应试剂和条件：A：RHS，NEt_3，DMF；B：LiOH，THF，MeOH，H_2O；C：FAA，NEt_3，THF；D：二甲基胺，WSC，HOAt，CH_2Cl_2；E：环己烯，Pd/C，EtOH，回流。

步骤 A：4-(1-{2*S*-[3-(苄氧基-甲酰基-氨基)-2*R*-环戊基甲基-丙酰基氨基]-3,3-二甲基-丁酰基}-哌啶-4-基氧基]-苯甲酸甲酯

向胺(3.4g, 9.70mmol)的 DMF 溶液中加入 PFP 酯(4g，8.50mmol)，然后加入 NEt_3(1.3ml，9.34mmol)。室温下搅拌反应过夜。减压蒸发溶剂，将粗产物溶于乙酸乙酯。用水、碳酸钠、氯化氨和盐水洗涤。合并有机层，用硫酸镁干燥，减压蒸发溶剂，得到泡沫。该粗产物经快速层析纯化得白色泡沫状所需产物，得率 98%。

^{1}H-NMR; δ ($CDCl_3$,旋转异构体), 8.01-7.96 (2H, m), 7.38 (5H, bs), 6.93-6.88 (2H, m), 6.32-6.29 (1H, m), 5.01-4.52 (7H, m), 4.02-3.52 (7H, m), 3.89 (3H, s), 2.68-2.50 (1H, m), 1.98-1.34 (15H, m), 0.95 (9H, s); LRMS: +ve ion 436 [M+H], 658 [M+Na]. HPLC: RT=6.79 min, 98% 纯 .

步骤 B：4-{1-[2*S*-(3-苄氧基氨基-2*R*-环戊基甲基-丙酰基氨基)-3,3-二甲基-丁酰基]-哌啶-4-基氧基}-苯甲酸

向前一步产物(100mg, 0.16mmol)在 THF/MeOH/H_2O(3:1:1, 2.5ml)中所成的冷

(0℃)溶液中加入 LiOH(33mg)。室温下搅拌反应 48 小时。真空蒸发溶剂，将粗产物溶于水。用 Et_2O 萃取水相，用 1N HCl 酸化至 pH1。然后用 Et_2O 萃取所需产物。有机层用硫酸镁干燥，减压蒸发溶剂，得所需化合物白色泡沫，得率 61%。

^{1}H-NMR; δ ($CDCl_3$, 旋转异构体), 8.06-8.01 (2H, m), 7.38-7.30 (5H, m), 7.09-6.99 (1H, 2d, J=9.3Hz), 6.94-6.89 (2H, m), 5.02 (1H, d, J=9.4Hz), 4.75 (2H, s), 4.69-4.61 (1H, m), 4.08-3.67 (4H, m), 3.58-3.42 (2H, m), 3.17-3.01 (2H, m), 2.62 (1H, m), 2.10-1.40 (15H, m), 1.01 (9H, s); LRMS: +ve ion 594 [M+H], -ve ion 592 [M-1]. HPLC: RT=5.92 min, 98% 纯 .

步骤 C：4-(1-{2*S*-[3-(苄氧基-甲酰基-氨基)-2*R*-环戊基甲基-丙酰基氨基]-3,3-二甲基-丁酰基}-哌啶-4-基氧基)-苯甲酸

向前一步产物酸(4.8g, 8.1mmol)的 THF(100ml)冷(0℃)溶液中加入酸酐(1.8g, 20.3mmol)与 NEt_3(3.33ml，24.3mmol)的混合物。室温下搅拌反应 12 小时。减压蒸发溶剂，将残留物溶于 CH_2Cl_2。有机层用水和盐水洗涤后用硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂后得所需衍生物。

^{1}H-NMR; δ ($CDCl_3$, 旋转异构体), 8.19-7.89 (3H, bs), 7.46-7.30 (5H, m), 7.02-6.85 (1H, m), 5.02-4.53 (4H, m), 4.04-3.37 (6H, m), 2.70 (1H, m), 1.98-1.35 (15H, m), 0.97 (9H, s); LRMS: +ve ion 644 [M+Na], -ve ion 620 [M-1] HPLC: RT=6.29 min, 95% 纯 .

步骤 D：4-(1-{2*S*-[3-(苄氧基-甲酰基-氨基)-2*R*-环戊基甲基-丙酰基氨基]-3,3-二甲基-丁酰基}-哌啶-4-基氧基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺

向起始物酸(.35g, 0.56mmol)的 CH_2Cl_2(8ml)冷(0℃)溶液中加入二甲基胺(0.67mmol)，WSC(118mg, 0.61mmol)和 HOAt(8mg，0.06mmol)。室温下搅拌反应 12 小时。加入水(3ml)，用聚丙烯疏水性柱(1PS 过滤器)过滤所得溶液。然后减压蒸发溶剂，得到所需产物。粗产物经快速层析纯化，得 100%纯的化合物，得率 55%。

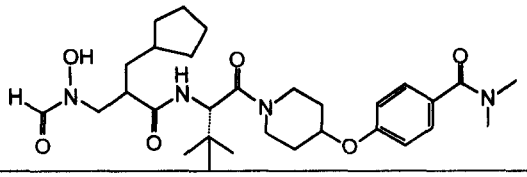
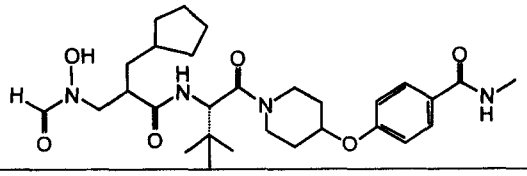
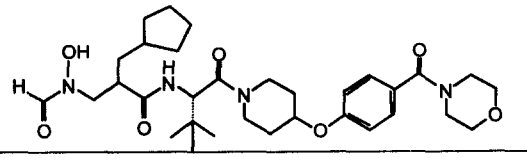
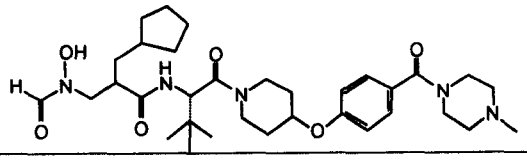
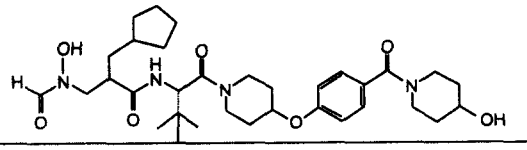
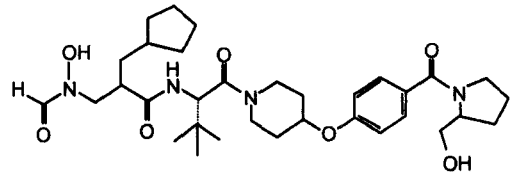
LRMS：+ve ion 671[M+Na]，HPLC：RT=6.32min，100%纯。

步骤 E：4-(1*S*-{2-[2*R*-环戊基甲基-3-(甲酰基-羟基-氨基)-丙酰基氨基]-3,3-二甲基-丁酰基}-哌啶-4-基氧基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺

向以上化合物(200mg, 0.31mmol)的溶液中加入环己烯(0.5ml)和 Pd/C(24mg)。反应混合物回流搅拌 3 小时。用硅藻土垫过滤去除 Pd/C。减压蒸发去除溶剂，得到纯的所需化合物。LRMS: +ve ion 581[M+Na]，HPLC：RT=5.49min，100%纯。

按照方案 9 的合成路径和实施例 88 所述，制备实施例 88a-93。所有实施例的步骤 C 和步骤 D 平行进行。特征参数见表 7。

表 7

实施例	结 构	质谱数据	HPLC RT(min)
88		581(M+Na),559(M+1), 557(M-1).	5.5
88a		545(M+1),567(M+Na), 543(M-1).	5.3
89		601(M+1),623(M+Na), 599(M-1).	5.4
90		614(M+1),636(M+Na), 612(M-1).	4.8
91		615(M+1),637(M+Na), 613(M-1).	5.2
92		615(M+1),637(M+Na), 613(M-1).	5.4

实施例 88a-93 的化合物命名如下：

实施例 88a：4-(1-{2*S*-[3-(苄氧基-甲酰基-氨基)-2*R*-环戊基甲基-丙酰基氨基]-3,3-二甲基-丁酰基}-哌啶-4-基氧基)-N-甲基-苯甲酰胺

实施例 89：2*R*-环戊基甲基-N-(2,2-二甲基-1*S*-{4-[4-(吗啉基-4-羰基)-苯氧基]-哌啶-1-羰基}-丙基)-3-(甲酰基-羟基-氨基)-丙酰胺

实施例 90：2*R*-环戊基甲基-N-(2,2-二甲基-1*S*-{4-[4-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-苯氧基]-哌啶-1-羰基}-丙基)-3-(甲酰基-羟基-氨基)-丙酰胺

实施例 91：2*R*-环戊基甲基-3-(甲酰基-羟基-氨基)-N-(1*S*-{4-[4-(4-羟基-哌啶-

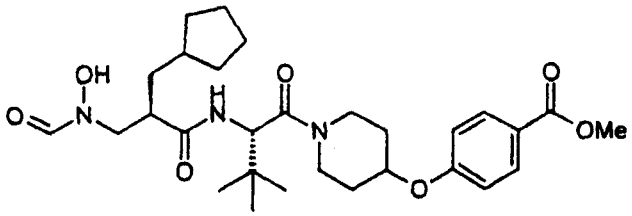
1-羰基)-苯氧基]-哌啶-1-羰基}-2,2-二甲基-丙基)-丙酰胺

实施例 92：2*R*-环戊基甲基-3-(甲酰基-羟基-氨基)-N-(1*S*-{4-[4-(2*S*-羟基甲基-吡咯烷-1-羰基)-苯氧基]-哌啶-1-羰基}-2,2-二甲基-丙基)-丙酰胺

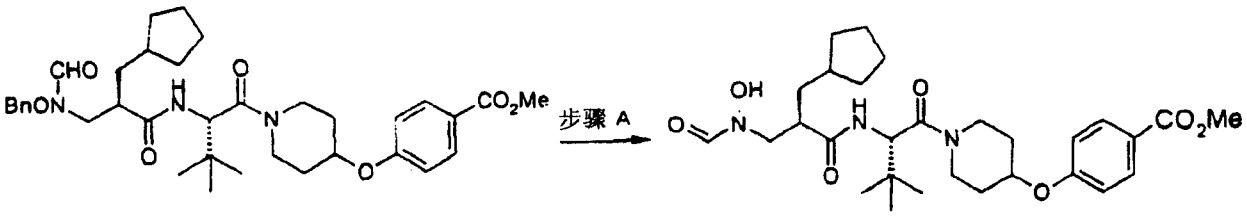
实施例 93：4-(1-{2*S*-[2*R*-环戊基甲基-3-(甲酰基-羟基-氨基)-丙酰基氨基]-3,3-二甲基-丁酰基}-哌啶-4-基氧基)-苯甲酸

实施例 94

4-(1-{2*S*-[2*R*-环戊基甲基-3-(甲酰基-羟基-氨基)-丙酰基氨基]-3,3-二甲基-丁酰基}-哌啶-4-基氧基)-苯甲酸甲酯



如下所述(方案 9)，由 4-(1-{2*S*-[3-(苄氧基-甲酰基-氨基)-2*R*-环戊基甲基-丙酰基氨基]-3,3-二甲基-丁酰基}-哌啶-4-基氧基)-苯甲酸甲酯(方案 8)制备标题化合物。



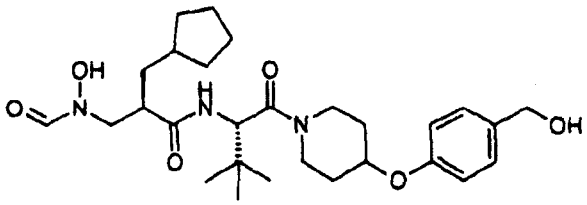
反应试剂与条件：A：H_2，Pd/C，EtOH，回流。

向 4-(1-{2*S*-[3-(苄氧基-甲酰基-氨基)-2*R*-环戊基甲基-丙酰基氨基]-3,3-二甲基-丁酰基}-哌啶-4-基氧基)-苯甲酸甲酯(80mg, 0.125mmol)的 EtOH(4ml)溶液中加入 Pd/C(10mg)。向形成的悬浮液中通氢气 2 小时，用硅藻土垫过滤 Pd/C，得所需化合物，得率 88%。

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$), 8.40 (0.3H, s), 7.99 (2H, dd, J_1=3.04 J_2=8.85), 7.81 (0.7H, s), 6.91 (2H, dd, J_1=4.87 J_2=8.84), 6.78 (1H, m), 4.94 (1H, m), 4.64 (1H, m), 3.99 (2H, m), 3.89 (3H, s), 3.75 (2H, m), 3.48 (3H, m), 2.81 (1H, m), 2.10-1.32 (13H, m), 1.08 (2H, bs), 0.97 (9H, m); ^{13}C NMR δ ($CDCl_3$), 175.7, 173.6, 170.3, 167.1, 161.2, 132.1, 123.4, 115.5, 72.3, 58.7, 55.1, 54.8, 52.9, 52.3, 44.2, 43.6, 39.2, 39.1, 38.4, 36.6, 35.8, 33.2, 31.6, 31.2, 27.0, 25.5,

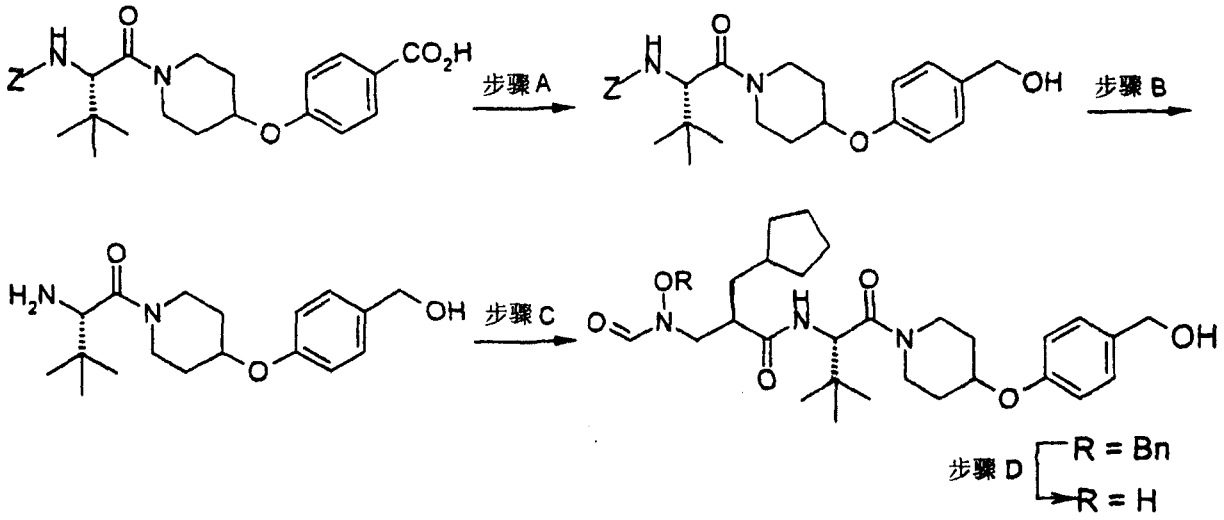
实施例 95

2*R*-环戊基甲基-3-(甲酰基-羟基-氨基)-N-{1*S*-[4-(4-羟甲基-苯氧基)-哌啶-1-羰基]-2,2-二甲基-丙基}丙酰胺



如下所述(方案 10)，由 4-[1-(2*S*-苄氧基羰基氨基-3,3-二甲基-丁酰基)-哌啶-4-基氧基)-苯甲酸制备标题化合物。

方案 10



反应试剂与条件：A：BH_3，THF；B：H_2，Pd/C，EtOH；C：PFP 酯，NEt_8D；D：H_2，Pd/C，EtOH。

步骤 A：{1*S*-[4-(4-羟甲基-苯氧基)-哌啶-1-羰基]-2,2-二甲基-丙基}-氨基甲酸苄酯

向 4-[1-(2*S*-苄氧基羰基氨基-3,3-二甲基-丁酰基)-哌啶-4-基氧基]-苯甲酸(750mg, 1.6mmol)的 THF(10ml)溶液中滴加 BH_3。室温下搅拌反应 12 小时。然后滴加水，减压蒸发溶剂。用乙酸乙酯收集粗产物。过滤后，浓缩有机层，得白色泡沫状纯化合物，得率 93%

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$), 7.35-7.28 (7H, m), 6.89 (2H, m), 5.60 (1H, m), 5.15-5.03 (2H, AB 系统), 4.65-4.48 (3H, m), 3.91-3.51 (5H, m), 1.95-1.25 (4H, m), 1.00 (9H, s). ESMS: +ve ion 477 [M+Na], HPLC: RT=6.3 min, 93% 纯 .

步骤 B：2*S*-氨基-1-[4-(4-羟甲基-苯氧基)-哌啶-1-基]-3,3-二甲基-丁-1-酮

向前一产物(680mg, 1.49mmol)的乙醇(10ml)溶液中加入 Pd/C(68mg)，通氢气 2 小时。氢气氛下搅拌反应 2 小时。然后硅藻土垫过滤 Pd/C。减压蒸发溶剂，得到所需产物，得率 94%。^{1}H-NMR；δ($CDCl_3$)，7.29-6.86(4H, AB 系统)，4.62(2H, s)，4.55(1H, m)，3.82-3.58(2H, m)，1.92-1.73(11H)，1.00(9H, s)，ESMS：+ve ion 321[M+1]。

步骤 C：3-(苄氧基-甲酰基-氨基)-2*R*-环戊基甲基-N-{1*S*-[4-(4-羟甲基-苯氧基)-哌啶-1-羰基]-2,2-二甲基-丙基}-丙酰胺

向前一产物的溶液中加入 PFP 酯(635mg, 1.35mmol)和 NEt_3(193ml，1.41mmol)。搅拌反应 12 小时。减压蒸发 DMF，用乙酸乙酯收集粗产物，用水和碳酸钠(1N)，饱和 NH_4Cl 水溶液和盐水洗涤。合并有机层，用硫酸镁干燥，减压蒸发溶剂。经快速层析纯化后得所需加成产物，呈白色泡沫，得率 63%。^{1}H-NMR；δ($CDCl_3$)，8.13(0.25H, m)，7.88(0.25H, m)，7.38(5H, s)，7.27(2.5H, m)，6.87(2H, m)，6.32(1H, m)，4.89(3H, m)，4.56(3H, m)，3.96(1H, m)，3.73(2H, m)，3.73(2H, m)，3.45(1H, m)，2.60(1H,m)，2.06-1.31(15H, m)，1.06(11H, m)；ESMS：+ve ion 630[M+Na]，HPLC：RT＝6.31min，100%纯。

步骤 D：2*R*-环戊基甲基-3-(甲酰基-羟基-氨基)-N-{1*S*-[4-(4-羟甲基-苯氧基)-哌啶-1-羰基]-2,2-二甲基-丙基}-丙酰胺

向前一产物(50mg, 0.08mmol)的 MeOH(3ml)溶液中加入 HCO_2NH_4(26mg, 0.41mmol)和 Pd/C(5mg)。所得悬浮液搅拌 2 小时。过滤去除 Pd/C。减压蒸发溶剂，用乙酸乙酯收集粗产物，用水和盐水洗涤。合并有机层，用硫酸镁干燥，减压蒸发溶剂，得到所需化合物，得率 62%。^{1}H-NMR；δ($CDCl_3$)，8.39(0.3H, m)，7.81(0.7H, s)，7.29(2H, dd, J_1=3.47, J_2=9.11)，6.89(2H, dd, J_1=3.64, J_2=8.55)，6.73(1H, m)，4.94(1H, m)，4.62(3H, m)，4.01(2H, m)，3.76(2H, m)，3.48(3H, m)，2.75(1H,m)，2.08-1.35(19H, m)，1.02(13H, m)；ESMS：+ve ion 540[M+Na]，-ve ion 516[M-1]；HPLC：RT＝5.49min，100%纯。

生物学实施例

如下测定本发明化合物对购自 GibcoBRL Life Technologies 的大肠杆菌 DH5α(基因型：F-φ80d/*ac*ZΔM15Δ(*lac*ZYA-*arg*F)U169 *deo*R *rec*A1 *end*A1 *hsd*R17(r_K^-, m_K^+)*pho*A *sup*E44λ^-*thi*-1 *gyr*A96 *rel*A1)或头状葡萄球菌(美国典型培养物保藏中心编号 35661)的最低抑制浓度(MIC)。将待测化合物溶于二甲基亚砜，浓度 10mM，制成各自的储备液。为了测定最低抑制浓度，在 2xYT 发酵液(胰化蛋白胨 16g/L，酵母提取物 10g/L，氯化钠 5g/L，购自 BIO 101 INC.， 1070 Joshua Way ,Vista, CA92083, USA)中制备 2 倍连续稀释液，每孔中含 0.05ml 含化合物的培养基。培养物在 2xYT 发酵液中 37℃培养过夜，制备成接种物。调节细胞密度，使得 660nm 处的吸光度(A_{660})等于 0.1；用 2xYT 发酵液以 1:1000 稀释光密度标准化后的制剂，在各孔中接种 0.05ml 稀释菌液。微滴板在一湿润培养箱中 37℃培养 18 小时。记录 MIC(μM)，即抑制可见生长的最低药物浓度。

一般说来，实施例化合物对革兰氏阳性头状葡萄球菌的活性比对革兰氏阴性的大肠杆菌高。部分实施例化合物的实验结果见表 8。

表 8

实施例编号	大肠杆菌 MIC(μM)	头状葡萄球菌 MIC(μM)
24	>200, <400	100
29	100	>200, <400
44	200	12
50	200	6.2
52	200	6.2
54	200	3.1
55	200	6.2
56	50	25
57	100	6.2
69	200	25
74	200	25
78	>200, <400	200
79	>200, <400	6.25
88	100	6.2
89	200	25
91	200	25

用以上方法测定对头状葡萄球菌的 MIC 发现，本发明化合物(II)中 Q 为异羟肟酸根时，其活性与 Q 为 N-甲酰基羟基氨基的结构类似化合物相当。

另一实验中测定了实施例 91 化合物对某些呼吸道病原菌的 MIC，采用的是

微稀释发酵液法，所依据的标准是国家临床实验室标准方法委员会认证的标准(对耗氧菌抗菌性的检测方法－第四版，ISBN 1-56238-309-4)。结果见表 9。

表 9

微生物	MIC(μg/ml)
粘膜炎莫拉氏菌 2413	0.25
粘膜炎莫拉氏菌 2412	0.5
流感嗜血菌 1414	4
流感嗜血菌 1390	1
肺炎葡萄球菌(PRP)2390	0.25
肺炎葡萄球菌(PIP)2391	0.25
肺炎葡萄球菌(PSP)2403	0.25