



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105073710 A

(43) 申请公布日 2015. 11. 18

(21) 申请号 201480015562. 1

代理人 邵华一

(22) 申请日 2014. 03. 14

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

C07C 259/06(2006. 01)

2013-052798 2013. 03. 15 JP

A61K 31/166(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61P 31/04(2006. 01)

2015. 09. 15

A61P 43/00(2006. 01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2014/056864 2014. 03. 14

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/142298 JA 2014. 09. 18

(71) 申请人 富山化学工业株式会社

地址 日本东京

(72) 发明人 庄司宗生 菅谷直未 八十步直子

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

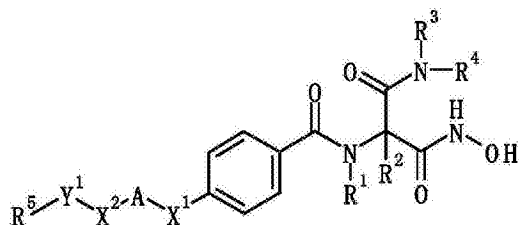
权利要求书4页 说明书77页

(54) 发明名称

新异羟肟酸衍生物或其盐

(57) 摘要

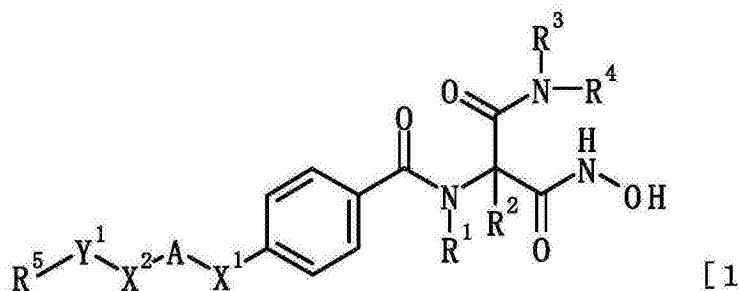
由通式表示的化合物 (1) (其中 R¹表示氢原子, 任选被取代的 C₁₋₆烷基等; R²表示氢原子, 任选被取代的 C₁₋₆烷基等; R³表示氢原子或任选被取代的 C₁₋₆烷基; R⁴表示氢原子, 任选被取代的 C₁₋₆烷基等; X¹表示任选被取代的 C₂₋₆亚炔基等; A 表示任选被取代的二价芳香族烃基等; X²表示任选被取代的 C₁₋₆亚烷基等; Y¹表示氧原子等; 以及 R⁵表示氢原子等) 或其盐是作为抗菌剂有用的。



CN 105073710 A

1. 由通式 [1] 表示的化合物或其盐：

[式 1]



其中

R^1 表示氢原子, 任选被取代的 C_{1-6} 烷基, 任选被取代的 C_{3-8} 环烷基或任选被取代的 C_{1-6} 烷氧基；

R^2 表示氢原子, 任选被取代的 C_{1-6} 烷基, 任选被取代的 C_{3-8} 环烷基或任选被取代的 C_{1-6} 烷氧基；

R^3 表示氢原子或任选被取代的 C_{1-6} 烷基；

R^4 表示氢原子, 任选被取代的 C_{1-6} 烷基, 任选被取代的 C_{3-8} 环烷基, 任选被取代的 C_{1-6} 烷氧基, 任选被取代的芳香族烃基或任选被取代的杂环基；

X^1 表示任选被取代的 C_{1-6} 亚烷基, 任选被取代的 C_{2-6} 亚烯基或任选被取代的 C_{2-6} 亚炔基；

A 表示任选被取代的 C_{2-6} 亚炔基, 任选被取代的 C_{3-8} 亚环烷基或任选被取代的二价芳香族烃基；

X^2 表示任选被取代的 C_{1-6} 亚烷基, 任选被取代的 C_{2-6} 亚烯基或任选被取代的 C_{2-6} 亚炔基；

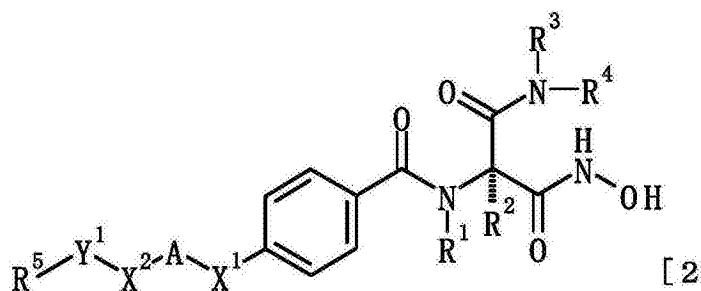
Y^1 表示氧原子或硫原子；和

R^5 表示氢原子, 任选被取代的 C_{1-6} 烷基, 任选被取代的 C_{2-6} 烯基, 任选被取代的 C_{2-6} 炔基, 任选被取代的芳香族烃基, 任选被取代的含氧杂环基, 羟基保护基或硫醇保护基,

条件是当 X^2 是 $CH(R^6)$, 其中 R^6 表示氢原子或甲氧基时, R^5 是指由以下表示的基团: 任选被选自取代基组 α 的一个或多个基团取代的 C_{2-6} 烷基, 任选被取代的 C_{2-6} 烯基, 任选被取代的 C_{1-6} 炔基, 任选被取代的芳香族烃基, 任选被取代的含氧杂环基, 羟基保护基或硫醇保护基, 其中前述取代基组 α 包括: 卤素原子; 氰基; 硝基; 氧代基团; 任选被取代的氨基甲酰基; 任选被取代的 C_{2-6} 烯基; 任选被取代的 C_{2-6} 炔基; 任选被取代的 C_{3-8} 环烷基; 任选被取代的 C_{1-6} 烷氧基; 任选被取代的芳香族烃基; 任选被取代的芳氧基; 任选被取代的芳硫基; 任选被取代的杂环基; 任选被取代的杂环氧基; 任选被保护的羟基; 和任选被保护的羧基。

2. 由通式 [2] 表示的化合物或其盐：

[式 2]



其中

R^1 表示氢原子,任选被取代的 C_{1-6} 烷基,任选被取代的 C_{3-8} 环烷基或任选被取代的 C_{1-6} 烷氧基;

R^2 表示氢原子,任选被取代的 C_{1-6} 烷基,任选被取代的 C_{3-8} 环烷基或任选被取代的 C_{1-6} 烷氧基;

R^3 表示氢原子或任选被取代的 C_{1-6} 烷基;

R^4 表示氢原子,任选被取代的 C_{1-6} 烷基,任选被取代的 C_{3-8} 环烷基,任选被取代的 C_{1-6} 烷氧基,任选被取代的芳香族烃基或任选被取代的杂环基;

X^1 表示任选被取代的 C_{1-6} 亚烷基,任选被取代的 C_{2-6} 亚烯基或任选被取代的 C_{2-6} 亚炔基;

A表示任选被取代的 C_{2-6} 亚炔基,任选被取代的 C_{3-8} 亚环烷基或任选被取代的二价芳香族烃基;

X^2 表示任选被取代的 C_{1-6} 亚烷基,任选被取代的 C_{2-6} 亚烯基或任选被取代的 C_{2-6} 亚炔基;

Y^1 表示氧原子或硫原子;和

R^5 表示氢原子,任选被取代的 C_{1-6} 烷基,任选被取代的 C_{2-6} 烯基,任选被取代的 C_{2-6} 炔基,任选被取代的芳香族烃基,任选被取代的含氧杂环基,羟基保护基或硫醇保护基,

条件是当 X^2 是 $CH(R^6)$,其中 R^6 表示氢原子或甲氧基时, R^5 是指由以下表示的基团:任选选自取代基组 α 的一个或多个基团取代的 C_{2-6} 烷基,任选被取代的 C_{2-6} 烯基,任选被取代的 C_{1-6} 炔基,任选被取代的芳香族烃基,任选被取代的含氧杂环基,羟基保护基或硫醇保护基,其中前述取代基组 α 包括:卤素原子;氰基;硝基;氧代基团;任选被取代的氨基甲酰基;任选被取代的 C_{2-6} 烯基;任选被取代的 C_{2-6} 炔基;任选被取代的 C_{3-8} 环烷基;任选被取代的 C_{1-6} 烷氧基;任选被取代的芳香族烃基;任选被取代的芳氧基;任选被取代的芳硫基;任选被取代的杂环基;任选被取代的杂环氧基;任选被保护的羟基;和任选被保护的羧基。

3. 权利要求1或2所记载的化合物或其盐,其中 R^1 是氢原子或任选被取代的 C_{1-6} 烷基。

4. 权利要求1或2所记载的化合物或其盐,其中 R^1 是任选被取代的 C_{1-6} 烷基。

5. 权利要求1~4中任一项所记载的化合物或其盐,其中 R^2 是氢原子或任选被取代的 C_{1-6} 烷基。

6. 权利要求1~4中任一项所记载的化合物或其盐,其中 R^2 是任选被取代的 C_{1-6} 烷基。

7. 权利要求1~6中任一项所记载的化合物或其盐,其中 R^3 是氢原子,且 R^4 是任选被取代的 C_{1-6} 烷基。

8. 权利要求1~7中的任一项所记载的化合物或其盐,其中 X^1 是任选被取代的 C_{2-6} 亚炔基。

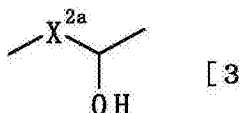
9. 权利要求 1 ~ 8 中任一项所记载的化合物或其盐, 其中 A 为任选被取代的二价芳香族烃基。

10. 权利要求 1 ~ 9 中任一项所记载的化合物或其盐, 其中 Y^1 是氧原子。

11. 权利要求 1 ~ 10 中任一项所记载的化合物或其盐, 其中 R^5 是氢原子, 任选被取代的 C_{1-6} 烷基, 任选被取代的 C_{2-6} 烯基, 任选被取代的 C_{2-6} 炔基, 羟基保护基或硫醇保护基, 条件是当 X^2 是 $CH(R^6)$, 其中 R^6 表示氢原子或甲氧基时, R^5 是任选被选自取代基组 α 的一个或多个基团取代的 C_{2-6} 烷基, 任选被取代的 C_{2-6} 烯基, 任选被取代的 C_{1-6} 炔基, 羟基保护基或硫醇保护基, 其中前述取代基组 α 包括: 卤素原子; 氰基; 硝基; 氧代基团; 任选被取代的氨基甲酰基; 任选被取代的 C_{2-6} 烯基; 任选被取代的 C_{2-6} 炔基; 任选被取代的 C_{3-8} 环烷基; 任选被取代的 C_{1-6} 烷氧基; 任选被取代的芳香族烃基; 任选被取代的芳氧基; 任选被取代的芳硫基; 任选被取代的杂环基; 任选被取代的杂环氧基; 任选被保护的羟基; 和任选被保护的羧基。

12. 权利要求 1 ~ 11 中任一项所记载的化合物或其盐, 其中 X^2 是由通式 [3] 表示的基团:

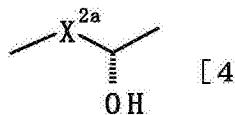
[式 3]



其中 X^{2a} 表示任选被取代的 C_{1-5} 亚烷基, 条件是 X^{2a} 键合至 Y^1 。

13. 权利要求 1 ~ 11 中的任一项所记载的化合物或其盐, 其中 X^2 是由通式 [4] 表示的基团:

[式 4]



其中 X^{2a} 表示任选被取代的 C_{1-5} 亚烷基, 条件是 X^{2a} 键合至 Y^1 。

14. 权利要求 1 中记载的化合物或其盐, 其中所述化合物选自 (2S)-2-((4-((4-(1,2-二羟基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N',2-二甲基丙二酰胺, (2S)-N-羟基-2-((4-((4-(3-羟基-2-(羟基甲基)丙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N',2-二甲基丙二酰胺, (2S)-2-((4-((4-((1R)-1,2-二羟基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N',2-二甲基丙二酰胺, (2S)-2-((4-((4-((1S)-1,2-二羟基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N',2-二甲基丙二酰胺, (2S)-N-羟基-2-((4-((4-((1S)-1-羟基-2-甲氧基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N',2-二甲基丙二酰胺, (2S)-N-羟基-2-((4-((4-((1S)-1-羟基-2-(2-羟基乙氧基)乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N',2-二甲基丙二酰胺, (2S)-2-((4-((4-((1R)-1,3-二羟基丙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N',2-二甲基丙二酰胺, (2S)-2-((4-((4-((1S,2S)-1,2-二羟基丙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N',2-二甲基丙二酰胺

胺, (2S)-2-((4-((4-(1, 4-二羟基丁基) 苯基) 乙炔基) 苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N', 2-二甲基丙二酰胺和 (2S)-N-羟基-2-((4-((4-((1R)-1-羟基-3-甲氧基丙基) 苯基) 乙炔基) 苯甲酰基)(甲基)氨基)-N', 2-二甲基丙二酰胺。

15. (2S)-2-((4-((4-(1, 2-二羟基乙基) 苯基) 乙炔基) 苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N', 2-二甲基丙二酰胺或其盐。

16. (2S)-N-羟基-2-((4-((4-(3-羟基-2-(羟基甲基) 丙基) 苯基) 乙炔基) 苯甲酰基)(甲基)氨基)-N', 2-二甲基丙二酰胺或其盐。

17. (2S)-2-((4-((4-((1R)-1, 2-二羟基乙基) 苯基) 乙炔基) 苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N', 2-二甲基丙二酰胺或其盐。

18. (2S)-2-((4-((4-((1S)-1, 2-二羟基乙基) 苯基) 乙炔基) 苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N', 2-二甲基丙二酰胺或其盐。

19. (2S)-N-羟基-2-((4-((4-((1S)-1-羟基-2-甲氧基乙基) 苯基) 乙炔基) 苯甲酰基)(甲基)氨基)-N', 2-二甲基丙二酰胺或其盐。

20. (2S)-N-羟基-2-((4-((4-((1S)-1-羟基-2-(2-羟基乙氧基) 乙基) 苯基) 乙炔基) 苯甲酰基)(甲基)氨基)-N', 2-二甲基丙二酰胺或其盐。

21. (2S)-2-((4-((4-((1R)-1, 3-二羟基丙基) 苯基) 乙炔基) 苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N', 2-二甲基丙二酰胺或其盐。

22. (2S)-2-((4-((4-((1S, 2S)-1, 2-二羟基丙基) 苯基) 乙炔基) 苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N', 2-二甲基丙二酰胺或其盐。

23. (2S)-2-((4-((4-(1, 4-二羟基丁基) 苯基) 乙炔基) 苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N', 2-二甲基丙二酰胺或其盐。

24. (2S)-N-羟基-2-((4-((4-((1R)-1-羟基-3-甲氧基丙基) 苯基) 乙炔基) 苯甲酰基)(甲基)氨基)-N', 2-二甲基丙二酰胺或其盐。

25. LpxC 抑制剂, 含有权利要求 1 ~ 24 中任一项所记载的化合物或盐。

26. 抗菌剂, 其包含权利要求 1 ~ 24 中任一项所记载的的化合物或盐。

新异羟肟酸衍生物或其盐

技术领域

[0001] 本发明涉及一种新异羟肟酸衍生物或其盐，其具有针对尿苷二磷酸(UDP)-3-0-酰基-N-乙酰葡萄糖胺脱乙酰酶(LpxC)的抑制活性，和一种包含前述衍生物或其盐的抗菌剂。

背景技术

[0002] 革兰氏阴性菌具有脂质双层构成的外膜，其未在革兰氏阳性细菌中被发现，并因此，在与药物渗透性相关的问题方面，趋向于具有比革兰氏阳性菌更强的耐药性。此外，革兰氏阴性菌被已知有多个药物外排蛋白，其也被已知参与耐药性（非专利文献1）。脂多糖(LPS)，作为外膜的主要成分之一，还主要作为内毒素涉及毒性。

[0003] 革兰氏阴性细菌，尤其是，绿脓杆菌（绿脓菌）已知具有对各种抗菌药表现出本身具有的耐药性的强烈倾向。绿脓杆菌广泛驻留在自然环境或生活环境，但是减毒的细菌，其通常对健康人不呈现致病性。但是，这种细菌，是一个病原体，其针对具有严重的潜在疾病的患者，由于移植而使用免疫抑制剂的所谓缺乏免疫力的患者，和进行如医疗导管，气管插管，或手术操作的医疗行为的患者，引起严重急性传染病，如败血症。因此，绿脓杆菌是机会性感染性疾病，或院内感染性疾病的一种重要致病细菌。在最近几年，在医疗环境中已经获得针对原本预期是有效的碳青霉烯类药物，喹诺酮类药物，或氨基糖甙类药物等具有耐药性的绿脓杆菌经常被临床分离（非专利文献2）。此外，已获得抗所有这些三个谱系药物的多重耐药性绿脓杆菌也已经被分离（非专利文献3）。由于很少有针对感染多重耐药性绿脓杆菌有用的治疗药物，由此而引起的顽固性感染性疾病是主要的全球性问题。因此，具有新的作用机理的药物的开发被强烈需求。

[0004] UDP-3-0-酰基-N-乙酰葡萄糖胺脱乙酰酶(LpxC)是负责脂质A的合成（为外膜的构成的LPS的疏水锚）的酶。脂质A生物合成包括10个阶段的反应，LpxC催化生物合成反应的第二阶段和离解UDP-3-0-酰基-N-乙酰葡萄糖胺的乙酰基（非专利文献4）。脂质A是外膜形成的必不可少的成分，并且因此是革兰氏阴性菌的存活必需的（非专利文献5）。LpxC是脂质A生物合成的重要限速酶和是脂质A的生物合成必不可少的酶。因此，强烈期望的是，抑制LpxC的活性的药物，其对包括绿脓杆菌的革兰氏阴性菌，尤其是，由于具有与常规药物不同的作用机理而对耐药性绿脓杆菌是有效的抗菌剂。

[0005] 迄今已知具有LpxC抑制活性的化合物（专利文献1~7）。

[0006] 然而，迄今尚未知的是，本发明的具有LpxC抑制活性的新异羟肟酸衍生物或盐，以及含所述异羟肟酸衍生物或盐的抗菌剂。

[0007] 现有技术文献

[0008] 专利文献

[0009] 专利文献1：国际公开第W0 04/062601号小册子

[0010] 专利文献2：国际公开第W0 07/069020号小册子

[0011] 专利文献3：国际公开第W0 08/154642号小册子

- [0012] 专利文献 4 :国际公开第 WO 10/031750 号小册子
 [0013] 专利文献 5 :国际公开第 WO 10/017060 号小册子
 [0014] 专利文献 6 :国际公开第 WO 10/032147 号小册子
 [0015] 专利文献 7 :国际公开第 WO11/132712 小册子
 [0016] 非专利文献
 [0017] 非专利文献 1 :Antimicrobial Resistance(2002)3 月 1 日,34,第 634-640 页。
 [0018] 非专利文献 2 :J. Antimicrob. Chemother. (2003)1 月 14 日,51,第 347-352 页。
 [0019] 非专利文献 3 :Jpn. J. Antibiotics(2006),59(5),第 355-363 页。
 [0020] 非专利文献 4 :J. Biol. Chem. (1995 年)12 月 22 日,270,第 30384-30391 页。
 [0021] 非专利文献 5 :J. Bacteriol. (1987),169,第 5408-5415 页

发明内容

[0022] 发明要解决的课题

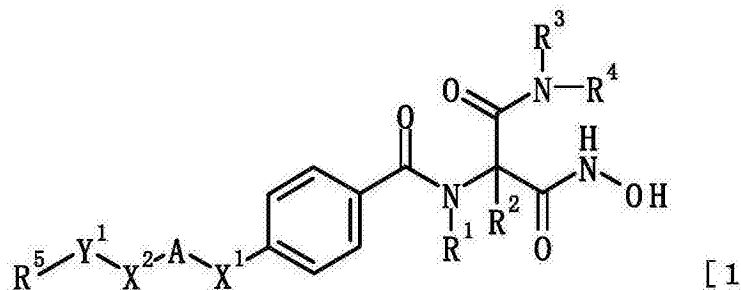
[0023] 本发明的一个课题是提供一种通过抑制 LpxC 表现出对革兰氏阴性菌,包括绿脓杆菌和其耐药性菌具有很强的抗菌活性的新化合物,并所述化合物作为医药品是有用的。

[0024] 用于解决课题的手段

[0025] 在这些情况下,本发明人已进行了深入研究,结果通过发现由通式 [1] 表示的化合物或其盐完成了本发明,所述化合物或其盐具有很强的 LpxC 抑制作用,并具有对革兰氏阴性菌,包括绿脓杆菌具有很强的抗菌活性:

[0026] [式 1]

[0027]



[0028] 其中

[0029] R¹表示氢原子,任选被取代的 C₁₋₆烷基,任选被取代的 C₃₋₈环烷基或任选被取代的 C₁₋₆烷氧基;

[0030] R²表示氢原子,任选被取代的 C₁₋₆烷基,任选被取代的 C₃₋₈环烷基或任选被取代的 C₁₋₆烷氧基;

[0031] R³表示氢原子或任选被取代的 C₁₋₆烷基;

[0032] R⁴表示氢原子,任选被取代的 C₁₋₆烷基,任选被取代的 C₃₋₈环烷基,任选被取代的 C₁₋₆烷氧基,任选被取代的芳香族烃基或任选被取代的杂环基;

[0033] X¹表示任选被取代的 C₁₋₆亚烷基,任选被取代的 C₂₋₆亚烯基或任选被取代的 C₂₋₆亚炔基;

[0034] A 表示任选被取代的 C₂₋₆亚炔基,任选被取代的 C₃₋₈亚环烷基或任选被取代的二价芳香族烃基;

[0035] X^2 表示任选被取代的 C_{1-6} 亚烷基, 任选被取代的 C_{2-6} 亚烯基或任选被取代的 C_{2-6} 亚炔基;

[0036] Y^1 表示氧原子或硫原子; 和

[0037] R^5 表示氢原子, 任选被取代的 C_{1-6} 烷基, 任选被取代的 C_{2-6} 烯基, 任选被取代的 C_{2-6} 炔基, 任选被取代的芳香族烃基, 任选被取代的含氧杂环基, 羟基保护基或硫醇保护基,

[0038] 条件是当 X^2 是 $CH(R^6)$, 其中 R^6 表示氢原子或甲氧基时, R^5 是指由以下表示的基团: 任选被选自取代基组 α 的一个或多个基团取代的 C_{2-6} 烷基, 任选被取代的 C_{2-6} 烯基, 任选被取代的 C_{1-6} 炔基, 任选被取代的芳香族烃基, 任选被取代的含氧杂环基, 羟基保护基或硫醇保护基, 其中前述取代基组 α 包括: 卤素原子; 氰基; 硝基; 氧代基团; 任选被取代的氨基甲酰基; 任选被取代的 C_{2-6} 烯基; 任选被取代的 C_{2-6} 炔基; 任选被取代的 C_{3-8} 环烷基; 任选被取代的 C_{1-6} 烷氧基; 任选被取代的芳香族烃基; 任选被取代的芳氧基; 任选被取代的芳硫基; 任选被取代的杂环基; 任选被取代的杂环氧基; 任选被保护的羟基; 和任选被保护的羧基。

[0039] 发明的效果

[0040] 由通式 [1] 表示的化合物或其盐具有很强的 $LpxC$ 抑制作用, 并具有对革兰氏阴性菌, 包括绿脓杆菌很强的抗菌活性, 因此, 由通式 [1] 表示的化合物或其盐作为抗菌剂是有用的。在另一个方面, 由通式 [1] 表示的所述化合物或其盐具有优异的安全性和药代动力学并且是作为抗菌剂是有用的。

[0041] 本发明具体实施方案

[0042] 本发明将在下面详细描述。

[0043] 另外, 在本说明书中, 各术语是如下所定义, 除非另有规定。

[0044] 卤素原子是指氟原子, 氯原子, 溴原子或碘原子。

[0045] C_{1-6} 烷基是指直链或支链 C_{1-6} 烷基, 例如, 甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 仲丁基, 异丁基, 叔丁基, 戊基, 异戊基和己基等。

[0046] C_{2-6} 烷基是指直链或支链 C_{1-6} 烷基, 例如, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 仲丁基, 异丁基, 叔丁基, 戊基, 异戊基和己基等。

[0047] C_{2-6} 烯基指直链或支链 C_{2-6} 烯基, 例如, 乙烯基, 烯丙基, 丙烯基, 异丙烯基, 丁烯基, 异丁烯基, 1, 3-丁二烯基, 戊烯基和己烯基等。

[0048] C_{2-6} 炔基指直链或支链 C_{2-6} 炔基, 例如, 例如乙炔基, 丙炔基, 丁炔基, 戊炔基和己炔基。

[0049] C_{3-8} 环烷基是指 C_{3-8} 环烷基, 例如, 环丙基, 环丁基, 环戊基和环己基等。

[0050] 芳香族烃基是指例如苯基, 萘基, 茚满基, 茚基, 四氢萘基, 二氢萘基, 苯并环庚基, 二氢-5H-苯并环庚烯基或 5H-苯并环庚烯基。

[0051] 芳基 C_{1-6} 烷基是指芳基 C_{1-6} 烷基如苄基, 二苯基甲基, 三苯甲基, 苯乙基或萘亚甲基等。

[0052] C_{1-6} 亚烷基是指直链或支链 C_{1-6} 亚烷基如亚甲基, 亚乙基, 亚丙基, 亚丁基, 亚戊基或亚己基。

[0053] C_{1-5} 亚烷基指直链或支链 C_{1-5} 亚烷基, 如亚甲基, 亚乙基, 亚丙基, 亚丁基或亚戊基。

[0054] C_{2-6} 亚烯基指直链或支链 C_{2-6} 亚烯基如亚乙烯基, 亚丙烯基, 1-亚丁烯基, 2-亚丁

烯基, 1-亚戊烯基或 1-己烯基。

[0055] C_{2-6} 亚炔基是指直链或支链 C_{2-6} 亚炔基如亚乙炔基, 亚丙炔基, 1-亚丁炔基, 2-亚丁炔基, 1-亚戊炔基或 1-亚己炔基。

[0056] C_{3-8} 亚环烷基是指 C_{3-8} 的亚环烷基, 例如, 1, 1-亚环丙基, 1, 2-亚环丙基, 1, 1-亚环丁基, 1, 2-亚环丁基, 1, 3-亚环丁基, 1, 2-亚环戊基, 1, 3-亚环戊基, 1, 1-亚环己基, 1, 2-亚环己基和 1, 4-亚环己基等。

[0057] C_{1-6} 烷氧基是指直链或支链 C_{1-6} 烷氧基, 例如, 甲氧基, 乙氧基, 丙氧基, 异丙氧基, 丁氧基, 异丁氧基, 仲丁氧基, 叔丁氧基, 戊氧基和己氧基等。

[0058] 芳基 C_{1-6} 烷氧基是指芳基 C_{1-6} 烷氧基, 例如, 苄氧基, 苯乙基氧基和萘甲氧基团等。

[0059] 所述芳基氧基是指苯氧基或萘氧基。

[0060] C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基是指 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基如甲氧基甲基和 1-乙氧基乙基等。

[0061] 芳基 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基是指芳基 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基, 例如, 苄氧基甲基和苯乙基氧基甲基基等。

[0062] C_{2-12} 烷酰基意指直链或支链 C2-12 烷酰基, 例如, 乙酰基, 丙酰基, 戊酰基, 异戊酰基和新戊酰基等。

[0063] 所述芳酰基是指例如, 苯甲酰基或萘甲酰基。

[0064] 杂环羰基是指例如, 烟酰基, 噻吩甲酰基, 吡咯烷基羰基或糠酰基。

[0065] (α -取代的) 氨基乙酰基是指衍生自氨基酸的任选 N-末端保护的 (α -取代的) 氨基乙酰基, 氨基酸的实例包括例如, 甘氨酸, 丙氨酸, 缬氨酸, 亮氨酸, 异亮氨酸, 丝氨酸, 苏氨酸, 半胱氨酸, 蛋氨酸, 天冬氨酸, 谷氨酸, 天冬酰胺, 谷氨酰胺, 精氨酸, 赖氨酸, 组氨酸, 羟赖氨酸, 苯丙氨酸, 酪氨酸, 色氨酸, 脯氨酸, 羟脯氨酸等。

[0066] 所述酰基是指例如甲酰基, 琥珀酰基, 戊二酰基, 马来酰基, 邻苯二甲酰基, C_{2-12} 烷酰基, 芳酰基, 杂环羰基或 (α -取代的) 氨基乙酰基。

[0067] 酰基 C_{1-6} 烷基是指酰基 C_{1-6} 烷基如乙酰基甲基, 苯甲酰基和 1-苯甲酰乙基等。

[0068] 酰氧基 C_{1-6} 烷基是指酰氧基 C_{1-6} 烷基如乙酰氧基甲基, 丙酰基氧基甲基, 新戊酰氧基甲基, 苯甲酰基氧基甲基和 1-(苯甲酰氧基)乙基等。

[0069] 所述 C_{1-6} 烷氧基羰基是指直链或支链 C_{1-6} 烷氧基羰基如甲氧羰基, 乙氧羰基, 异丙氧基羰基, 叔丁氧基羰基和 1, 1-二甲基丙氧基羰基基等。

[0070] 芳基 C_{1-6} 烷氧基羰基是指芳基 C_{1-6} 烷氧基羰基如苄氧羰基和苯乙基氧基羰基等。

[0071] 芳氧羰基是指例如, 苯氧基羰基或萘氧基羰基。

[0072] C_{1-6} 烷基氨基是指直链或支链 C_{1-6} 烷基氨基如甲氨基, 乙氨基, 丙氨基, 异丙氨基, 丁氨基, 仲丁氨基, 叔丁基氨基, 戊基氨基和己基氨基等。

[0073] 二 (C_{1-6} 烷基) 氨基是指直链或支链二 (C_{1-6} 烷基) 氨基例如二甲基氨基, 二乙基氨基, 二丙基氨基, 二异丙基氨基, 二丁基氨基, 二 (叔丁基) 氨基, 二戊基氨基, 二己基氨基, (乙基) (甲基) 氨基和 (甲基) (丙基) 氨基等。

[0074] 所述 C_{1-6} 烷硫基表示 C_{1-6} 烷硫基如甲硫基, 乙硫基和丙硫基等。

[0075] 芳硫基是指例如, 苯硫基或萘硫基。

[0076] C_{1-6} 烷基磺酰基是指 C_{1-6} 烷基磺酰基如甲基磺酰基, 乙基磺酰基和丙基磺酰基等。

[0077] 芳基磺酰基是指例如, 苯磺酰基, 对甲苯磺酰基或萘磺酰基。

[0078] 所述 C₁₋₆烷基磺酰氧基是指 C₁₋₆烷基磺酰氧基如甲基磺酰氧基,三氟甲基磺酰氧基和乙基磺酰氧基等。

[0079] 芳基磺酰氧基是指例如,苯磺酰氧基或对甲苯磺酰氧基。

[0080] 甲硅烷基是指例如,三甲基甲硅烷基,三乙基甲硅烷基或三丁基甲硅烷基。

[0081] 单环含氮杂环基是指只含有氮原子作为形成环的杂原子的单环含氮杂环基,如氮杂环丁烷基,吡咯基,吡咯啉基,吡咯基,二氢吡咯基基,哌啶基,四氢吡啶基团,吡啶基,高哌啶基,八氢吡辛因基(氮杂环辛间四烯基)(azocinyl),咪唑基,咪唑啉基,咪唑基,吡唑烷基氨基,吡唑啉基氧基,吡唑基,哌嗪基,吡嗪基,哒嗪基,嘧啶基,高哌嗪基,三嗪基,三唑基和四唑基等。

[0082] 单环含氧杂环基是指仅含有氧原子作为形成环的杂原子的单环含氧杂环基,如四氢呋喃基,呋喃基,四氢吡喃基和吡喃基等。

[0083] 单环含硫杂环基是指例如,噻吩基。

[0084] 单环含氮和氧杂环基是指仅含氮原子和氧原子作为形成环的杂原子的单环含氮和氧杂环基,例如噁唑基,异噁唑基,噁二唑基和吗啉基等。

[0085] 单环含氮和硫杂环基是指仅含氮原子和硫原子作为形成环的杂原子的单环含氮和硫杂环基如噻唑基,异噻唑基,噻二唑基,硫代吗啉基,1-氧代硫吗啉基和1,1-二氧代硫吗啉基等。

[0086] 所述单环杂环基团是指单环含氮杂环基,单环含氧杂环基,单环含硫杂环基,单环含氮和氧杂环基或单环含氮和硫杂环基团。

[0087] 双环含氮杂环基是指只含有氮原子作为形成环的杂原子的双环含氮杂环基,例如二氢吲哚基团,吲哚基,异二氢吲哚基,异吲哚基,苯并咪唑基,吲唑基,苯并三唑基,喹啉基,四氢喹啉基团,四氢异喹啉基,异喹啉基,喹嗪基,噌啉基,酞嗪基,喹唑啉基,二氢喹啉基,喹啉基,萘啶基团,嘌呤基,蝶啶基和奎宁环基等。

[0088] 双环含氧杂环基是指仅含有氧原子作为形成环的杂原子的双环含氧杂环基如2,3-二氢苯并呋喃基氧基,苯并呋喃基,异苯并呋喃基,二氢吡喃基,色烯基,异色满基,1,3-苯并二氧杂环戊烯基,1,3-苯并二氧六环基和1,4-苯并二氧六环基等。

[0089] 双环含硫杂环基是指只含有硫原子作为形成环的杂原子的双环含硫杂环基如2,3-二氢苯并噻吩基和苯并噻吩基。

[0090] 双环含氮和氧杂环基是指仅含氮原子和氧原子作为形成环的双环含氮和氧杂环基,如苯并噁唑基,苯并异噁唑基,苯并噁二唑,苯并吗啉基,二氢吡喃并吡啶基,二氢二氧杂环己烯并吡啶基和二氢吡啶并噁嗪基等。

[0091] 双环含氮和硫杂环基是指仅含氮原子和硫原子作为形成环的杂原子的双环含氮和硫杂环基如苯并噻唑基,苯并异噻唑基和苯并噻二唑基等。

[0092] 双环杂环基是指双环含氮杂环基,双环含氧杂环基,双环含硫杂环基,双环含氮和氧杂环基或双环含氮和硫杂环基团。

[0093] 该杂环基是指单环杂环基或双环杂环基。

[0094] 含氧杂环基是指单环的含氧杂环基或双环含氧杂环基。

[0095] 二价芳香族烃基是指通过从例如以下除去任意一个氢原子而形成的二价基团,如苯基,萘基,茛满基,茛基,四氢萘基,二氢萘基,苯并环庚基,二氢-5H-苯并环庚烯基或

5H- 苯并环庚烯基等。

[0096] 杂环氧基是指例如,吡咯烷基氧基,哌啶基氧基,哌嗪基氧基,吗啉基氧基,硫吗啉基氧基,四氢呋喃基氧基,四氢吡喃基氧基,四氢噻喃基氧基,吡啶基氧基或嘧啶基氧基。

[0097] 氨基保护基包括所有可能被使用作为通常的氨基团的保护基的基团,其实例包括描述在例如, W Greene 等,在有机合成中的保护基团 (Protective Groups in Organic Synthesis), 4 版,第 696-926 页,2007 年,约翰·威利父子公司 (John Wiley&Sons, INC) 中的基团。其具体实例包括芳基 C₁₋₆烷基, C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基,酰基, C₁₋₆烷氧羰基,芳基 C₁₋₆烷氧基羰基,芳氧基羰基, C₁₋₆烷基磺酰基,芳基磺酰基,和甲硅烷基。

[0098] 亚氨基保护基团包括所有可被用作通常的亚氨基团的保护基团的基团,其实例包括描述在例如, W Greene 等,在有机合成中的保护基团 (Protective Groups in Organic Synthesis), 4 版,第 696-868,2007 年,约翰·威利父子公司 (John Wiley&Sons, INC) 中的基团。其具体实例包括直链或支链 C₂₋₁₂烷酰基如乙酰基,丙酰基和异戊酰基。

[0099] 羟基保护基团包括所有可被用作通常的羟基基团的保护基的基团,其实例包括描述在例如, W Greene 等,在有机合成中的保护基团 (Protective Groups in Organic Synthesis), 4 版,第 16-299,2007 年,约翰·威利父子公司 (John Wiley&Sons, INC) 中的基团。其具体实例包括例如 C₁₋₆烷基, C₂₋₆烯基,芳基 C₁₋₆烷基, C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基,芳基 C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基,酰基, C₁₋₆烷氧羰基,芳基 C₁₋₆烷氧基羰基, C₁₋₆烷基磺酰基,芳基磺酰基,甲硅烷基,四氢呋喃基和四氢吡喃基。

[0100] 巯基保护基团包括所有可被用作通常的硫醇基团的保护基团的基团,其实例包括描述在例如, W Greene 等,在有机合成中的保护基团 (Protective Groups in Organic Synthesis), 4 版,第 647-695,2007 年,约翰·威利父子公司 (John Wiley&Sons, INC) 中的基团。其具体实例包括 C₁₋₆烷基, C₂₋₆烯基,芳基 C₁₋₆烷基, C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基,酰基和甲硅烷基。

[0101] 羧基保护基团包括所有可被用作通常的羧基的保护基的基团,其实例包括描述在例如, W Greene 等,在有机合成中的保护基团 (Protective Groups in Organic Synthesis), 4 版,第 533-643,2007 年,约翰·威利父子公司 (John Wiley&Sons, INC) 中的基团。其具体实例包括 C₁₋₆烷基, C₂₋₆烯基,芳香族烃基,芳基 C₁₋₆烷基, C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基,芳基 C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基,酰基 C₁₋₆烷基,酰氧基 C₁₋₆烷基和甲硅烷基。

[0102] 离去基团的实例包括卤素原子, C₁₋₆烷基磺酰氧基和芳基磺酰氧基基。

[0103] 脂族烃的例子包括戊烷,己烷,环己烷和十氢化萘。

[0104] 卤代烃的例子包括二氯甲烷,氯仿和二氯乙烷。

[0105] 所述醇的实例包括甲醇,乙醇,丙醇,2-丙醇,丁醇和 2-甲基-2-丙醇。

[0106] 醚的实例包括乙醚,二异丙醚,二氧六环,四氢呋喃,苯甲醚,乙二醇二甲基醚,二甘醇二甲醚和二甘醇二乙醚。

[0107] 酮的实例包括丙酮,2-丁酮,4-甲基-2-戊酮。

[0108] 所述酯的例子包括乙酸甲酯,乙酸乙酯,乙酸丙酯和乙酸丁酯。

[0109] 酰胺的实例包括 N, N-二甲基甲酰胺, N, N-二甲基乙酰胺和 1-甲基-2-吡咯烷酮。

[0110] 作为芳香族烃的例子包括苯,甲苯和二甲苯。

[0111] 另外,在本说明书中,各取代基如下所定义。

[0112] 取代基组 A: 卤素原子, 氰基, 硝基, 氧代基团, 任选被取代的氨基甲酰基, 任选被取代的 $C_{3,8}$ 环烷基, 任选被取代的 $C_{1,6}$ 烷氧基, 任选被取代的 $C_{1,6}$ 烷基氨基, 任选被取代的二 ($C_{1,6}$ 烷基) 氨基, 任选被取代的芳香族烃基, 任选被取代的芳氧基, 任选被取代的芳硫基, 任选被取代的杂环基, 任选被取代的杂环氧基, 任选被保护的氨基, 任选被保护的亚氨基, 任选被保护的羟基和任选被保护的羧基。

[0113] 取代基组 B: 卤素原子, 氰基, 硝基, 氧代基团, 任选被取代的氨基甲酰基, 任选被取代的 $C_{1,6}$ 烷基, 任选被取代的 $C_{2,6}$ 烯基, 任选被取代的 $C_{2,6}$ 炔基, 任选被取代的 $C_{3,8}$ 环烷基, 任选被取代的 $C_{1,6}$ 烷氧基, 任选被取代的 $C_{1,6}$ 烷基氨基, 任选被取代的二 ($C_{1,6}$ 烷基) 氨基, 任选被取代的芳香族烃基, 任选被取代的芳氧基, 任选被取代的芳硫基, 任选被取代的杂环基, 任选被取代的杂环氧基, 任选被保护的氨基, 任选被保护的亚氨基, 任选被保护的羟基和任选被保护的羧基。

[0114] 取代基组 C: 卤素原子, 氰基, 硝基, $C_{1,6}$ 烷基, $C_{2,6}$ 烯基, $C_{2,6}$ 炔基, $C_{1,6}$ 烷氧基, 酰基, $C_{1,6}$ 烷基氨基, 二 ($C_{1,6}$ 烷基) 氨基, $C_{1,6}$ 烷硫基, $C_{1,6}$ 烷基磺酰基, 芳基磺酰基, $C_{3,8}$ 环烷基, 芳香族烃基, 杂环基, 氨基甲酰基, 氨基, 羧基和羟基基团。

[0115] 取代基组 α : 卤素原子, 氰基, 硝基, 氧代基团, 任选被取代的氨基甲酰基, 任选被取代的 $C_{2,6}$ 烯基, 任选被取代的 $C_{2,6}$ 炔基, 任选被取代的 $C_{3,8}$ 环烷基, 任选被取代的 $C_{1,6}$ 烷氧基, 任选被取代的芳香族烃基, 任选被取代的芳氧基, 任选被取代的芳硫基, 任选被取代的杂环基, 任选被取代的杂环氧基, 任选被保护的羟基和任选被保护的羧基。

[0116] R^1 的 $C_{1,6}$ 烷基或 $C_{1,6}$ 烷氧基任选被选自取代基组 A 的一个或多个基团取代。

[0117] R^1 的 $C_{3,8}$ 环烷基任选被选自取代基组 B 的一个或多个基团取代。

[0118] R^2 的 $C_{1,6}$ 烷基或 $C_{1,6}$ 烷氧基任选被选自取代基组 A 的一个或多个基团取代。

[0119] R^2 的 $C_{3,8}$ 环烷基任选被选自取代基组 B 的一个或多个基团取代。

[0120] R^3 的 $C_{1,6}$ 烷基任选被选自取代基组 A 的一个或多个基团取代。

[0121] R^4 的 $C_{1,6}$ 烷基和 $C_{1,6}$ 烷氧基任选被选自取代基组 A 的一个或多个基团取代。

[0122] R^4 的 $C_{3,8}$ 环烷基任选被选自取代基组 B 的一个或多个基团取代。

[0123] R^4 的芳香族烃基和杂环基团任选被选自取代基组 B 的一个或多个基团取代。

[0124] X^1 的 $C_{1,6}$ 亚烷基, $C_{2,6}$ 亚烯基和 $C_{2,6}$ 亚炔基被选自取代基组 B 的一个或多个基团任选取代。

[0125] A 的 $C_{2,6}$ 烯基, $C_{2,6}$ 亚炔基, $C_{3,8}$ 亚环烷基和二价芳香族烃基被选自取代基组 B 的一个或多个基团任选取代。

[0126] X^2 的 $C_{1,6}$ 亚烷基, $C_{2,6}$ 亚烯基和 $C_{2,6}$ 亚炔基被选自取代基组 B 的一个或多个基团任选取代。

[0127] R^5 的 $C_{1,6}$ 烷基, $C_{2,6}$ 烯基和 $C_{2,6}$ 炔基被从取代基组 A 选出的一个或多个基团任选取代。

[0128] R^5 的芳香族烃基和含氧杂环基团任选被选自取代基组 B 的一个或多个基团取代。

[0129] 取代基组 A 中的氨基甲酰基, $C_{3,8}$ 环烷基, $C_{1,6}$ 烷氧基, $C_{1,6}$ 烷基氨基, 二 ($C_{1,6}$ 烷基) 氨基, 芳香族烃基, 芳氧基, 芳硫基, 所述杂环基和杂环氧基各自任选被选自取代基组 C 的一个或多个基团取代。

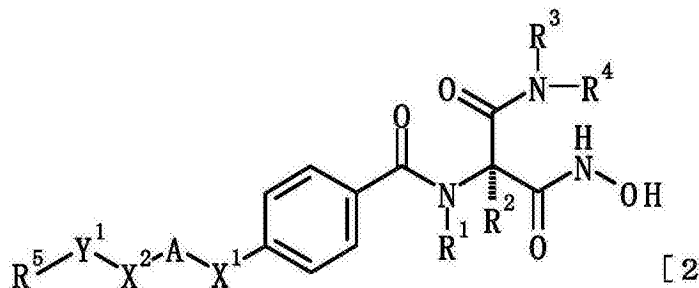
[0130] 取代基组 B 中的氨基甲酰基, $C_{1,6}$ 烷基, $C_{1,6}$ 烯基, $C_{1,6}$ 炔基, $C_{3,8}$ 环烷基, $C_{1,6}$ 烷氧

基, C₁₋₆烷基氨基, 二(C₁₋₆烷基)氨基, 芳香族烃基, 芳氧基, 芳硫基, 杂环基和杂环氧基各自任选被选自取代基组 C 的一个或多个基团取代。

[0131] 本发明的化合物的优选实例包括以下给出的化合物。

[0132] 由本发明通式 [1] 表示的化合物具有不对称的碳。本发明的化合物可以是外消旋物, 或者可以是特定的对映体。在这方面, 特定的对映体优选是由以下通式 [2] 表示的化合物:

[0133]



[0134] 其中 R¹, R², R³, R⁴, R⁵, X¹, X², Y¹和 A 如上所定义。

[0135] 化合物, 其中 R¹和 R²相同或不同, 并且各自表示氢原子或任选被取代的 C₁₋₆烷基是优选的。

[0136] 化合物, 其中 R¹和 R²相同或不同, 并且各自表示任选被取代的 C₁₋₆烷基是更优选的。

[0137] 化合物, 其中 R¹和 R²是甲基, 是进一步优选的。

[0138] 化合物, 其中 R³为氢原子是优选的。

[0139] 化合物, 其中 R⁴是氢原子或任选被取代的 C₁₋₆烷基是优选的。

[0140] 化合物, 其中 R⁴是任选被取代的 C₁₋₆烷基是更优选的。

[0141] 化合物, 其中 R⁴是甲基, 是进一步优选的。

[0142] 化合物, 其中 X¹是任选被取代的 C₂₋₆亚炔基是优选的。

[0143] 化合物, 其中 X¹是亚乙炔基是更优选的。

[0144] 化合物, 其中 A 是任选被取代的二价 C₃₋₈环烷基或任选被取代的二价芳香族烃基是优选的。

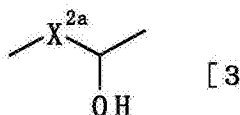
[0145] 化合物, 其中 A 为任选被取代的二价芳香族烃基是更优选的。

[0146] 化合物, 其中 A 是亚苯基, 是进一步优选的。

[0147] 化合物其中 X²是任选被取代的 C₁₋₆亚烷基是优选的。

[0148] 化合物, 其中 X²是由通式 [3] 表示的基团:

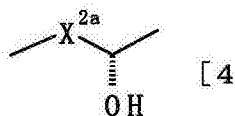
[0149]



[0150] 其中 X^{2a}表示任选被取代的 C₁₋₅亚烷基, 条件是 X^{2a}键合至 Y¹是更优选的。

[0151] 其中 X²是由通式 [4] 表示的化合物:

[0152]



[0153] 其中 X^{2a} 如上所定义, 是进一步优选。

[0154] 化合物, 其中 X^{2a} 为任选被取代的亚甲基, 任选被取代的亚乙基或任选被取代的亚丙基是进一步优选的。

[0155] X^{2a} 的 C_{1-5} 亚烷基任选被选自取代基组 B 的一个或多个基团取代

[0156] 化合物, 其中 Y¹ 是氧原子是优选的。

[0157] 化合物, 其中 R^5 是氢原子, 任选被取代的 C_{1-6} 烷基, 任选被取代的 C_{2-6} 烯基, 任选被取代的 C_{2-6} 炔基, 羟基保护基或硫醇保护基是优选的,

[0158] 条件是当 X^2 是 $CH(R^6)$, 其中 R^6 表示氢原子或甲氧基时, R^5 是任选被选自取代基组 α 的一个或多个基团取代的 C_{2-6} 烷基, 任选被取代的 C_{2-6} 烯基, 任选被取代的 C_{2-6} 炔基, 羟基保护基或硫醇保护基。

[0159] 化合物, 其中 R^5 是氢原子, 任选被选自任选被取代的 C_{1-6} 烷氧基和任选被保护的羟基的一个或多个基团取代的 C_{1-6} 烷基, 或羟基保护基团是更优选的。

[0160] 条件是当 X^2 是 $CH(R^6)$, 其中 R^6 如上所定义, R^5 是任选由选自任选被取代的 C_{1-6} 烷氧基和任选被保护的羟基中的一个或多个基团取代的 C_{2-6} 烷基, 或羟基保护基团。

[0161] 根据本发明优选的化合物的实例包括 (2S)-2-((4-((4-(1, 2-二羟基乙基) 苯基) 乙炔基) 苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N', 2-二甲基丙二酰胺, (2S)-N-羟基-2-((4-((4-(3-羟基-2-(羟基甲基) 丙基) 苯基) 乙炔基) 苯甲酰基)(甲基)氨基)-N', 2-二甲基丙二酰胺, (2S)-2-((4-((4-((1R)-1, 2-二羟基乙基) 苯基) 乙炔基) 苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N', 2-二甲基丙二酰胺, (2S)-2-((4-((4-((1S)-1, 2-二羟基乙基) 苯基) 乙炔基) 苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N', 2-二甲基丙二酰胺, (2S)-N-羟基-2-((4-((4-((1S)-1-羟基-2-甲氧基乙基) 苯基) 乙炔基) 苯甲酰基)(甲基)氨基)-N', 2-二甲基丙二酰胺, (2S)-N-羟基-2-((4-((4-((1S)-1-羟基-2-(2-羟基乙氧基) 乙基) 苯基) 乙炔基) 苯甲酰基)(甲基)氨基)-N', 2-二甲基丙二酰胺, (2S)-2-((4-((4-((1R)-1, 3-二羟基丙基) 苯基) 乙炔基) 苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N', 2-二甲基丙二酰胺, (2S)-2-((4-((4-((1S, 2S)-1, 2-二羟基丙基) 苯基) 乙炔基) 苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N', 2-二甲基丙二酰胺, (2S)-2-((4-((4-(1, 4-二羟基丁基) 苯基) 乙炔基) 苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N', 2-二甲基丙二酰胺和 (2S)-N-羟基-2-((4-((4-((1R)-1-羟基-3-甲氧基丙基) 苯基) 乙炔基) 苯甲酰基)(甲基)氨基)-N', 2-二甲基丙二酰胺。

[0162] 此外, 根据本发明的优选化合物例子包括 (2S)-2-((4-((4-((1R)-1, 4-二羟基丁基) 苯基) 乙炔基) 苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N', 2-二甲基丙二酰胺。

[0163] 由通式 [1] 所表示的化合物或其盐表现出优异的安全性。安全性是由各种测试评估, 例如可以通过各种安全性试验等来评价, 所述安全性试验选自, 例如, 细胞毒性试验, hERG 试验, 重复给药毒性试验, 细胞色素 P450 (CYP) 活性抑制试验, 代谢依赖性抑制试验, 在小鼠体内微核试验和体内大鼠肝 UDS 试验等。

[0164] 通式 [1] 的化合物的盐的例子可包括通常已知的碱性基团, 例如氨基的盐, 或酸

性基团如羟基或羧基的盐。

[0165] 碱性基团的盐的实例包括：与无机酸如盐酸，氢溴酸，硝酸和硫酸形成的盐；与有机羧酸，例如甲酸，乙酸，柠檬酸，草酸，富马酸，马来酸，琥珀酸，苹果酸，酒石酸，天冬氨酸，三氯乙酸和三氟乙酸形成的盐；和与磺酸如甲磺酸，苯磺酸，对甲苯磺酸，均三甲苯磺酸和萘磺酸形成的盐。

[0166] 酸性基团的盐的实例包括：与碱金属如钠和钾形成的盐；与碱土金属如钙和镁形成的盐；铵盐；和与含氮有机碱，如三甲胺，三乙胺，三丁胺，吡啶，N, N-二甲基苯胺，N-甲基哌啶，N-甲基吗啉，二乙胺，二环己胺，普鲁卡因，二苄胺，N-苄基-β-苯乙胺，1-二苯羟甲胺和 N, N'-二苄基乙二胺形成的盐。

[0167] 在这些盐中，盐的优选的实例包括药理学上可接受的盐。

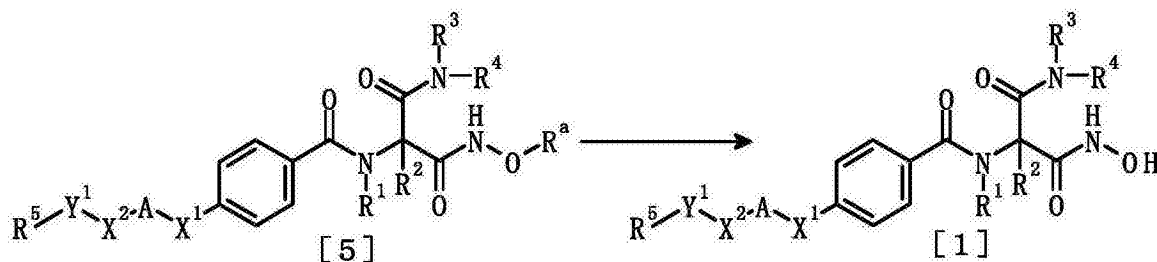
[0168] 在通式 [1] 化合物或其盐具有异构体（例如，光学异构体，几何异构体和互变异构体）的情况下，本发明包括这些异构体，并且也包括溶剂化物，水合物和各种形式的晶体。

[0169] 接着，对本发明的化合物的方法进行说明。

[0170] 本发明的化合物是通过本领域本身已知的方法的组合制备，并且可以根据，例如，以下所示的制备方法来制备。

[0171] [制备方法 1]

[0172]

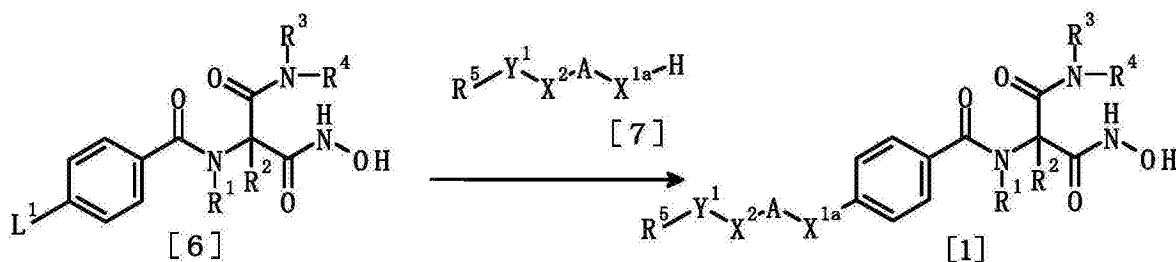


[0173] 其中 R^a 表示羟基保护基；而 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, X^1, X^2, Y^1$ 和 A 具有与前述相同的含义。

[0174] 通式 [1] 的化合物可以通过脱保护通式 [5] 的化合物来制造。该反应可以如下进行，例如，在 *プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス* (Protective Groups in Organic Synthesis), 第 4 版, 第 16-299, 2007 年, 约翰·威利父子公司 (John Wiley&Sons, INC) 描述的方法。

[0175] [制备方法 2]

[0176]



[0177] 其中 X^{1a} 表示任选被取代的 C_{2-6} 亚炔基； L^1 表示溴原子或碘原子；而 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, X^2, Y^1$ 和 A 具有与前述相同的含义。

[0178] 作为通式 [7] 的化合物,例如,1-(4-乙炔基苯基)乙烷-1,2-二醇和(1R)-1-(4-乙炔基苯基)丁烷-1,4-二醇是已知的。

[0179] 通式 [1] 的化合物可以如下制备:在碱的存在或不存在下,在铜催化剂的存在下或不存在下,在配位体的存在或不存在下,在钯催化剂的存在下,通过通式 [6] 的化合物与通式 [7] 的化合物反应。

[0180] 该反应可以通过在例如,国际公开第 W011/132712 小册子所描述的方法,或与其类似的方法来进行。

[0181] 在这个反应中使用的溶剂没有特别限制,只要该溶剂对反应没有不利影响即可,其实例包括脂族烃,卤代烃,醇,醚,酮,酯,酰胺,芳香烃,二甲亚砜和水。这些溶剂可以混合使用。溶剂的优选实例包括醚。

[0182] 在该反应中,如果需要使用碱,那么所述碱的实例包括:有机碱如甲醇钠,乙醇钠,叔丁醇钾,吡啶,二甲氨基吡啶和三乙胺;和无机碱如氢化钠,氢氧化钠,氢氧化钾,碳酸氢钠,碳酸钾和碳酸钠。碱的优选的实例包括三乙胺。

[0183] 使用的碱的量可以为通式 [6] 的化合物的 1 ~ 50 倍摩尔,优选通式 [6] 的化合物的 1 ~ 10 倍摩尔。

[0184] 如果需要的话,在该反应中使用的铜催化剂的实例包括溴化铜和碘化铜。

[0185] 使用的铜催化剂的量可以是通式 [6] 的化合物的 0.01 ~ 50 倍摩尔,优选通式 [6] 的化合物的 0.1 ~ 5 倍摩尔。

[0186] 该反应中使用的该配体实例,如果需要的话,包括三-叔丁基膦,三环己基膦,三苯基膦,三甲苯基膦,亚磷酸三丁酯,三环己基亚磷酸酯,亚磷酸三苯酯,1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁,2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘,2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯,2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯,2-(二叔丁基膦基)-2',4',6'-三异丙基联苯和 2-(二叔丁基膦基)联苯。这些配位体可组合使用。

[0187] 所使用的配体的量可以是通式 [6] 的化合物的 0.00001 ~ 1 倍摩尔,优选为通式 [6] 的化合物的 0.001 ~ 0.1 倍摩尔。

[0188] 在这个反应中使用的钯催化剂的例子包括:金属钯如钯-碳和钯黑;无机钯盐,如氯化钯和氯化钯(II)钠三水合物;有机钯盐,如乙酸钯;有机钯络合物,如四(三苯基膦)钯(0),双(三苯基膦)钯(II)二氯化物,双(乙腈)钯(II)二氯化物,双(苄腈)钯(II)二氯化物,1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁钯(II)二氯化物,三(二亚苄基丙酮)二钯(0),双(二亚苄基丙酮)钯(0),双(三环己基膦)钯(II)二氯化物,双(三-邻甲苯基膦)钯(II)二氯化物,双(三-叔丁基膦)钯(II)二氯化物,(1,3-双(2,6-二异丙基苯基)亚咪唑烷基(imidazolidene))(3-氯吡啶基)钯(II)二氯化物和双(二-叔丁基(4-二甲氨基苯基)膦)钯(II)二氯化物;和聚合物固定化的有机钯络合物,如聚合物负载的双(乙酸基)三苯基膦钯(II)和聚合物负载的二(乙酸基)二环己基苯基膦钯(II)。这些钯催化剂可以组合使用。

[0189] 所使用的钯催化剂的量可以是通式 [6] 的化合物的 0.00001 ~ 1 倍摩尔,优选为通式 [6] 的化合物的 0.001 ~ 0.1 倍摩尔。

[0190] 通式 [7] 化合物的使用量为通式 [6] 的化合物的 1 ~ 50 倍摩尔,优选为 1 ~ 5 倍摩尔。

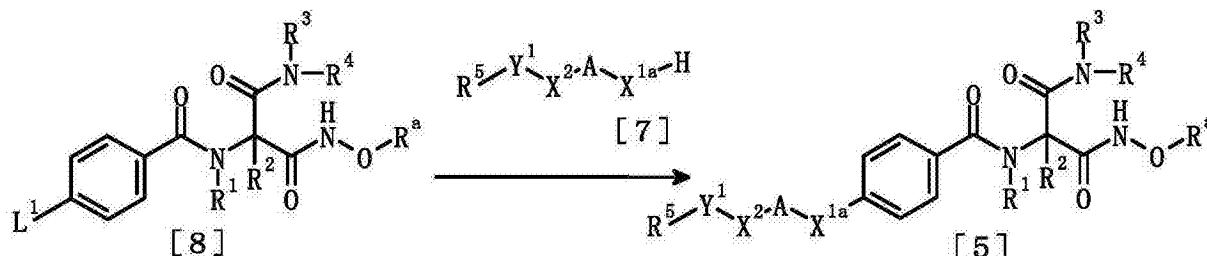
[0191] 此反应可以在 -50 至 200°C, 优选 -10 至 50°C, 进行 10 分钟至 48 小时。

[0192] 该反应可以优选在惰性气体 (例如, 氮气或氩气) 气氛中进行。

[0193] 接着, 对作为用于制备本发明化合物的起始材料的通式 [5] 的化合物和通式 [6] 的化合物的制备方法, 进行说明。

[0194] [制备方法 A]

[0195]



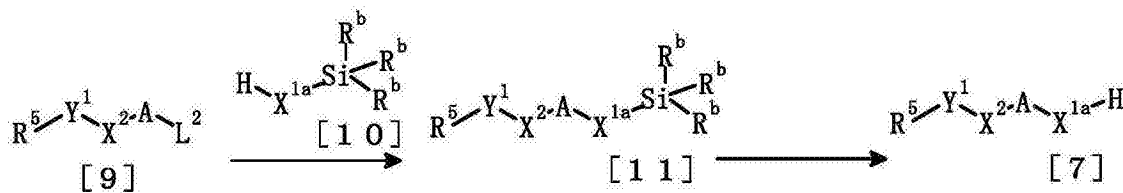
[0196] 其中 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^a, X^2, X^{1a}, Y^1, A$ 和 L^1 具有与前述相同的含义。

[0197] 作为通式 [8] 化合物, 例如, (2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺是已知的。

[0198] 通式 [5] 的化合物可以依照制备方法 2 从通式 [8] 的化合物和通式 [7] 的化合物制备。

[0199] [制备方法 B]

[0200]



(B-1)

[0201] 其中 3 个 R^b 相同或不同, 各自表示 C_{1-6} 烷基或芳香族烃基团; L^2 表示溴原子或碘原子; 和 R^5, X^{1a}, X^2, Y^1 和 A 具有与前述相同的含义。

[0202] 作为通式 [9] 的化合物, 例如, 1-(4-碘苯基)乙烷-1,2-二醇和 1-(4-溴苯基)-2-甲氧基乙醇是已知的。

[0203] 作为通式 [10] 的化合物, 例如, 三甲基甲硅烷乙炔和三异丙基甲硅烷基乙炔是已知的。

[0204] 通式 [11] 的化合物可以依照制备方法 2 从通式 [9] 的化合物和通式 [10] 的化合物制备。

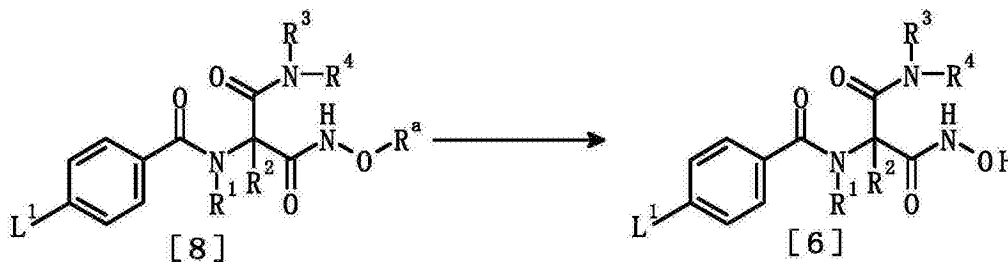
[0205] 通式 [11] 的化合物可以不经分离地用在下面的反应。

[0206] (B-2)

[0207] 通式 [7] 的化合物可以通过脱保护通式 [11] 的化合物来制造。该反应可以如下进行, 例如, 在 *プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス* (Protective Groups in Organic Synthesis), 第 4 版, 第 927-933 页, 2007 年, 约翰·威利父子公司 (John Wiley&Sons, INC) 描述的方法。

[0208] [制法 C]

[0209]



[0210] 其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^a 和 L^1 定义如上。

[0211] 通式 [6] 的化合物可以依照制备方法 1 通过脱保护通式 [8] 的化合物来制造。

[0212] 在上述的制备方法中使用的化合物具有异构体（例如，光学异构体，几何异构体和互变异构体）的情况下，也可以使用这些异构体。可替代地，在上面提到的制备方法中使用的化合物是任何的溶剂化物，水合物和各种形式的晶体的情况下，也可以使用这些溶剂合物，水合物和各种形式的晶体。

[0213] 在上述的制备方法中使用的化合物可以具有被保护的取代基如氨基，羟基或羧基基团等，在这种情况下，这些基团可预先用通常的保护基团保护，和反应后，这些保护基团可以通过本领域本身已知的方法来移除。

[0214] 在用作药物的情况下，本发明的通式 [1] 的化合物可与通常在制剂中使用的制药助剂，诸如赋形剂，载体和稀释剂适当混合。所得制剂可以以常规方法制成口服或胃肠外给药的形式，例如，片剂，胶囊剂，粉剂，糖浆剂，颗粒剂，丸剂，混悬剂，乳剂，溶液剂，粉体制剂，栓剂，滴眼液，滴鼻剂，滴耳剂，贴剂，软膏剂或注射剂。制剂的给药方法，给药剂量和给药次数可以根据患者年龄，体重和症状适当选择。一般，可以通过口服或非口服（例如，注射，滴注和直肠部位的给药）给药，每天一次至数次将本发明的化合物 0.01 ~ 1000 毫克 / 公斤给予成人。

[0215] 接着，对本发明的典型化合物的有用性将参考以下试验例说明。

[0216] 试验例 1 :评价绿脓杆菌（绿脓菌）LpxC 酶抑制活性试验

[0217] 通过使 LpxC 与其底物 UDP-3-O-(R-3-羟基癸酰基)-N-乙酰葡萄糖胺反应并定量反应生成物的量和存在产物中的氨基，测定绿脓杆菌 LpxC 酶的活性。此测定根据以下进行，在例如，国际公开第 WO 11/132712 号小册子描述的方法或与其类似的方法。

[0218] 具体地，在绿脓杆菌 LpxC 酶（通过从绿脓杆菌制备染色体 DNA，使用 LpxC 特异性引物的 PCR（聚合酶链式反应），获得绿脓杆菌 LpxC 基因，将这种基因导入（組み込み）载体，使用大肠杆菌进行表达而获得绿脓杆菌 LpxC 酶）中加入 20 微摩尔 / 升的 UDP-3-O-(R-3-羟基癸酰基)-N-乙酰葡萄糖胺（和光纯药工业株式会社（和光純薬）），并将混合物在 25°C 温育 1 小时。该反应在含有 0.02% 的 Brij 35 和 80 微摩尔 / 升二硫苏糖醇的 40 毫摩尔 / 升 HEPES 缓冲液（pH 8.0）中实施。通过将 20% 乙酸（最终浓度：0.95%）加入到反应溶液中，终止反应，然后，加入溶解在无水二氧六环的荧光胺（最终浓度为 1.6mg/mL）。在激发波长 / 荧光波长 = 390nm/495nm 检测反应生成物的量。各试验化合物被允许以各种浓度存在于前述的反应中，得到抑制曲线。从抑制曲线，确定在试验化合物抑制反应生成物量的 50% 时的浓度（ IC_{50} 值），并将其用作绿脓杆菌 LpxC 酶抑制活性指标。

[0219] 其结果是，实施例 1, 3, 16, 17, 19, 20, 23, 24, 25, 33, 35, 36, 39 和 40 的试验化合物

具有小于 50nM 的 IC_{50} 值。

[0220] 试验例 2 : 抗菌活性评价试验

[0221] 最小生长抑制浓度 (MIC) 被按照 CLSI (临床和实验室标准研究所) 标准方法, 使用下面给出的微量液体稀释法进行测定。

[0222] 所用的细菌是绿脓杆菌 ATCC27853 株, 大肠杆菌 ATCC25922 株和肺炎克雷伯氏菌 ATCC13883 株。将在 Mueller-Hinton 琼脂培养基中培养过夜的试验细菌菌体刮下, 以 0.5 麦克法兰 (McFarland) 标准悬浮, 并且该悬浮液稀释 10 倍以制备接种菌液。接种菌液 (0.005 毫升) 接种到含有试验化合物的阳离子调节的 Mueller-Hinton 培养基, 并在 35°C 培养 16 至 20 小时。将细菌生长是肉眼不可见的最低药物浓度定义为 MIC。结果示于表 1 ~ 3。

[0223] [表 1]

[0224]

试验化合物 实施例编号	绿脓杆菌 ATCC27853 株 MIC ($\mu\text{g/mL}$)	试验化合物 实施例编号	绿脓杆菌 ATCC27853 株 MIC ($\mu\text{g/mL}$)
1	1	22	1
2	1	23	1
3	1	24	1
7	1	25	0.5
8	1	26	1
10	1	27	1
12	1	32	1
13	1	33	1
15	1	34	1
16	1	35	1
17	1	36	0.5
18	1	37	1
19	1	39	1
20	1	40	1

[0225] [表 2]

[0226]

试验化合物 实施例编号	大肠杆菌 ATCC25922 株 MIC ($\mu\text{g/mL}$)	试验化合物 实施例编号	大肠杆菌 ATCC25922 株 MIC ($\mu\text{g/mL}$)
1	0.25	25	0.5
4	0.25	28	0.5
7	0.25	29	0.125
8	0.25	31	0.5
9	0.5	32	0.5
10	0.25	33	0.5
11	0.0625	34	0.5
12	0.0625	36	0.25
13	0.25	37	0.125
16	0.25	38	0.25
21	0.5	39	0.5
23	0.25	40	0.5
24	0.5		

[0227] [表 3]

[0228]

试验化合物 实施例编号	肺炎克雷伯氏菌 ATCC13883 株 MIC ($\mu\text{g/mL}$)	试验化合物 实施例编号	肺炎克雷伯氏菌 ATCC13883 株 MIC ($\mu\text{g/mL}$)
1	1	23	1
4	0.5	29	0.5
7	0.5	31	1
8	1	35	1
10	0.5	36	1
11	0.5	37	0.5
12	0.125	39	1
13	1	40	1
16	1		

[0229] 试验例 3:使用绿脓杆菌的小鼠全身感染预防试验

[0230] 所使用的小鼠是雄性 ICR 的 SPF 小鼠 (4 周龄; 每组 5 只)。在 Mueller-Hinton 琼脂板上在 37℃ 过夜培养的绿脓杆菌临床分离株 (S-3232 菌株) 在阳离子调节的 Mueller-Hinton 培养基培养 4 小时, 然后用 10% 粘蛋白 / 磷酸缓冲液稀释 10 倍, 以制备接种菌液。在小鼠的腹腔内接种 0.5mL 的接种菌液 (约 10^4 CFU/ 小鼠), 诱导感染。将试验化合物溶解于 10% 的羟丙基化 β 环糊精 / 2.5% 甘露醇水溶液, 和在 1 小时感染后一次皮下给药 12.5 毫克 / 公斤。感染后三天, 记录存活者的数量。

[0231] 其结果证实了, 没有施用试验化合物的对照组所有小鼠死亡, 而给药实施例 3, 6,

17, 19, 20, 24, 25, 32, 33, 35 或 39 的试验化合物的组中细菌接种 3 天后 80% 以上的小鼠生存, 这表明在体内的抗绿脓杆菌活性。另外证实, 给药例如, 6.25 毫克 / 千克的实施例 19 或 20 的试验化合物的组中细菌接种 3 天后 80% 或更多的小鼠生存, 证实体内优异的抗绿脓杆菌活性。

[0232] 试验例 4: 使用多重耐药性绿脓杆菌的小鼠全身感染预防试验

[0233] 所使用的小鼠是雄性 ICR 的 SPF 小鼠 (4 周龄: 每组 5 只)。在 Mueller-Hinton 琼脂板上在 37°C 过夜培养的多重耐药性绿脓杆菌临床分离株 (S-2838 菌株) 在阳离子调节的 Mueller-Hinton 培养基进行 5 小时培养, 然后用 10% 粘蛋白 / 磷酸盐缓冲液稀释 10 倍, 以制备细菌接种菌液。各小鼠的腹腔内接种 0.5mL 的接种菌液 (约 10^6 CFU/ 小鼠), 诱导感染。将各试验化合物溶解于 10% 的羟丙基化 β 环糊精 / 2.5% 甘露醇水溶液和在感染 1 小时后一次尾部静脉给药 50 毫克 / 公斤。感染三天后, 记录存活者的数量。

[0234] 其结果证实的是, 没有施用试验化合物的对照组所有小鼠死亡, 而给药实施例 19, 20, 23 或 39 的试验化合物的组中细菌接种 3 天后 100% 的小鼠生存, 这表明在体内的抗多重耐药性绿脓杆菌活性。另外证实, 给药例如, 25 毫克 / 千克的实施例 20 的试验化合物的组中细菌接种 3 天后 60% 或更多的小鼠生存, 证明体内优异的抗多重耐药性绿脓杆菌活性。

[0235] 试验例 5: 多重耐药性绿脓杆菌尿路感染小鼠模型试验

[0236] 所用小鼠为雌性 ICR 系的 SPF 小鼠 (5 周龄: 每组 5 只)。在 Mueller-Hinton 琼脂板上在 37°C 过夜培养的绿脓杆菌临床分离株 (S-2838 菌株) 在无菌生理盐水中悬浮以制备细菌接种菌液。通过各小鼠的尿道内接种 0.2mL 的接种菌液 (约 10^3 CFU/ 小鼠), 诱导感染。将各试验化合物溶解于 10% 的羟丙基化 β 环糊精 / 2.5% 甘露醇水溶液和感染 2 个小时后一次尾部静脉内给药 25 毫克 / kg。记录了感染次日的肾脏活细菌的数目, 并计算其平均值。

[0237] 其结果证实的是, 与没有施用试验化合物的对照组相比, 给药实施例 19, 20, 23, 24 或 39 的试验化合物的组中具有 2log CFU/ 肾脏或更多的肾脏内活细菌数的降低, 这表明在尿路感染模型中的抗绿脓杆菌活性。此外被证实的是, 与没有给药试验化合物的对照组相比, 给药例如, 12.5 毫克 / 千克实施例 20 的试验化合物的组中具有 2log CFU/ 肾脏或更多的肾脏内活细菌数的降低, 显示出在尿路感染的模型中优异的抗绿脓杆菌活性。

[0238] 试验例 6: 多重耐药性绿脓杆菌肺部感染的小鼠模型试验

[0239] 所用的小鼠 ICR 系雄性 SPF 小鼠 (感染时 4.5 周龄: 每组 5 只)。为了实现瞬时易感染状态, 感染前 4 天对小鼠腹腔内给药 200mg/kg 的环磷酰胺。在 Mueller-Hinton 琼脂板上在 37°C 过夜培养的绿脓杆菌临床分离株 (S-2838 菌株) 在无菌生理盐水中悬浮, 以制备细菌接种菌液。小鼠鼻内接种 0.05 毫升的接种菌液 (约 10^5 CFU/ 小鼠), 诱导感染。将各试验化合物溶解于 10% 的羟丙基化 β 环糊精 / 2.5% 甘露醇水溶液和在感染 2 小时和 8 小时后两次尾部静脉内给药 50mg/kg。记录感染次日在肺内的细菌菌落的数目, 并计算其平均值。

[0240] 其结果是, 该组给药的实施例 19, 20, 23, 24, 39 或 40 的试验化合物被证实具有在肺内活细菌数的降低 2log CFU/ 肺或更多的, 与比较对照组不加试验化合物的施用, 这表明抗绿脓杆菌活性的肺部感染模型。此外被证实的是, 与没有给药试验化合物的对照组相比, 给药例如, 25 毫克 / 千克实施例 20 的试验化合物的组具有 2log CFU/ 肺或更多的肺内

活细菌数的降低,在肺部感染模型中显示出优异的抗绿脓杆菌活性。

[0241] 试验例 7 :对抑制 Vero 细胞的增殖的试验

[0242] 将各试验化合物溶解于二甲亚砜,使用 E' MEM 调整至每个浓度,然后以 0.1 毫升 / 孔分配至 96 孔微孔板。使用补充有 20% FBS 的 E' MEM 制备成 3×10^4 细胞 / mL 的 Vero 细胞悬浮液,将其以 0.1 毫升接种于每个孔,并在 37°C 在 5% CO₂ 培养 3 天。在培养完成时,制备补充有 1mg/mL 的 2,3-二(2-甲氧基-4-硝基-5-磺苯基)-5-((苯基氨基)羰基)-2H-四唑内盐一钠盐 (XTT) 和 25 μM 的吩嗪甲硫酸盐 (PMS) 的 PBS,并向每个孔中加入 50 μL。约 2 小时后,用酶标仪对 450nm 的吸光度进行测定。

[0243] 未添加试验化合物的对照和各孔的吸光度比被计算,计算抑制细胞生长 50% 的化合物浓度 (CC₅₀; 微克 / 毫升)。

[0244] 其结果是,实施例 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,13,17,19,20,22,23,24,25,28,29,31,33,34,35 和 36 的试验化合物都具有 100 微克 / 毫升或更多的 CC₅₀。

[0245] 试验例 8 :hERG 抑制活性的评价

[0246] 转染 (导入) hERG 基因 (人 ether-a-go-go 相关基因) 的 HEK 293 细胞 (人胚胎肾 293 细胞, Cytomyx 公司) 被使用。所使用的培养液为含 10% 胎牛血清和 1% 非必需氨基酸和进一步补充有 400 微克 / 毫升浓度的遗传毒素的 MEM 培养基。将细胞在碳酸气培养机 (37.0°C, 5% CO₂) 中培养。

[0247] 所述的 hERG 电流测定是由全细胞钳法进行。附着测定用细胞的玻璃盖放置在培养皿中,并以 2mL / 分钟的速度灌注灌注液 (组分 (毫摩尔 / L) : 137 毫摩尔 / L 的 NaCl, 4 毫摩尔 / L 的 KCl, 10mmol/L 的 HEPES, 1.8 毫摩尔 / 升的 CaCl₂, 1 毫摩尔 / 升氯化镁, 10 毫摩尔 / L 葡萄糖, pH7.4)。灌注室的内部温度保持在 25°C。将细胞与装入内部溶液 (组成 (毫摩尔 / L) : 130 毫摩尔 / L 的 KCl, 1 毫摩尔 / 升的 MgCl₂, 5 毫摩尔 / 升 EGTA, 10 毫摩尔 / 升 HEPES, 5 毫摩尔 / 升 MgATP, pH 值 7.2) 的玻璃电极 (2.0 至 8.0MΩ) 接触,打破膜片膜后,接着通过膜片钳软件 pClamp 10 (分子装置公司),使用膜片钳放大器 (EPC-7 加 (Plus), HEKA), 测量 hERG 电流。脉冲方案涉及 -80 毫伏的保持电位, +20mV 的 1.5 秒的去极化脉冲, -50mV 的 1.5 秒的复极脉冲,在这种情况下,确认得到了稳定的电流波形后,将所述脉冲方案用于各试验化合物。

[0248] 对该应用之前和该应用后 10 分钟的 hERG 电流波形的尾电流峰值进行分析,以计算出应用 10 分钟后与应用之前之比 (相对值, %)。

[0249] 其结果是,实施例 20 和 23 的试验化合物在高达 300 微摩尔 / 升时未显示出 hERG 抑制活性。

[0250] 试验例 9 :用于检查基因毒性存在或不存在的体外微核试验

[0251] 为了检查在试验化合物培养细胞中是否有染色体畸变的诱导性,进行体外微核试验。用中国仓鼠肺成纤维细胞 (CHL/IU 细胞),通过短时间处理法 (在代谢活化存在下和不存在下) 和 30 小时处理法,进行该试验。试验化合物的浓度设定为,1.00 毫摩尔 / L 为最大剂量,这参照“关于药品遗传毒性试验和解释的指导”。以 0.25,0.50 和 1.00 毫摩尔 / 升的用量,进行样品观察。

[0252] 将细胞接种在 15×10^4 细胞到 60 毫米的培养皿 (IWAKI),用含 10% 新生小牛血清 (Sigma-Aldrich 公司) 和 50U/ml 的 50 微克 / 毫升青霉素 - 链霉素 (Sigma-Aldrich 公司)

的 MEM 培养基 (Sigma-Aldrich 公司), 在 5% CO₂ 在 37°C 下进行 24 小时预培养。在完成预培养后, 添加溶媒 (DMSO) 或各试验化合物。在短时间处理法中, 培养 6 小时后, 将细胞用 PBS(-) (Sigma-Aldrich 公司) 洗涤, 然后, 将培养基更换为新鲜培养基, 随后进一步培养 24 小时。在 30 小时的处理法中, 在加入试验化合物后, 将细胞培养 30 小时。培养完成后, 将细胞用 0.05% 胰蛋白酶 -EDTA 溶液 (Sigma-Aldrich 公司) 解离。离心分离后, 除去上清液, 加入 3 毫升的 0.075 摩尔 / L 的氯化钾水溶液溶液, 在室温下进行 5 分钟低渗处理, 之后将细胞用冰冷的固定液 (甲醇 : 乙酸 = 19 : 1) 固定, 制备载玻片样品 (吉姆萨染色 (Merck))。每个用量观察两千个细胞, 以测量具有微核的细胞数量。当与溶媒对照组相比, 试验化合物组中的微核出现的频率在统计学上显著升高时, 试验化合物被证实是阳性的。当出现该频率相当于该溶媒对照时, 试验化合物被证实是阴性的。

[0253] 其结果, 在两种处理方法的任一个中实施例 20 的试验化合物在 1 毫摩尔 / 升或更低的用量时是阴性的。

[0254] 试验例 10 : 血浆蛋白结合比测定

[0255] 各试验化合物加入人血清以制备 1 微克 / 毫升的化合物添加血清, 然后将其静置在室温下 1 小时或更长的时间。用离心超滤法 (分子量截留 : 10,000, 1500 × g, 25°C, 10 分钟), 收集滤液 (20 μl), 然后人血清和内标溶液 (呋塞米 - 乙腈溶液) 加入其中。化合物添加血清中, 加入 PBS 和内标溶液。搅拌后, 离心分离, 并通过 LC-MS/MS 测定在上清液中的浓度。

[0256] 按照以下计算式确定蛋白的结合率 :

[0257] 蛋白结合率 (%) = (1 - (滤液浓度) / (化合物添加血清浓度)) × 100

[0258] 其结果是, 所有实施例 3, 5, 20, 23, 24, 25, 33 和 35 的试验化合物具有 80% 或更低的蛋白质结合率。

[0259] 试验例 11 : 人肝药物代谢酶的抑制作用

[0260] 使用混合人肝微粒体。底物和其最终浓度以及阳性对照和它们的最终浓度如表 4 和 5 中所示。在磷酸缓冲液 (100 毫摩尔 / 升, pH7.4) 中进行反应, 反应系中最终浓度设定为, 0.5mg/mL 人肝微粒体蛋白, 1.55 毫摩尔 / 升的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸的氧化形式 (NADP⁺), 3.3 毫摩尔 / L 葡萄糖 -6- 磷酸, 3.3 毫摩尔 / L 的氯化镁和 0.4 单位 / mL 葡萄糖 -6- 磷酸脱氢酶 (G6PDH)。在反应溶液中各化合物的最终浓度为 100 μM。将这些反应溶液在 37°C 下进行温育 30 分钟, 然后, 在 37°C 加入底物, 反应 10 分钟。通过加入 1.5 倍体积的内标物质溶液 (0.25 毫摩尔 / L 的右啡烷和 2% 甲酸的乙腈溶液) 终止反应, 然后, 将溶液离心分离, 并且通过 LC-MS/MS 定量上清液中代谢物的浓度。

[0261] 使用以下计算式确定加入抑制剂的抑制活性比率 :

[0262] 抑制活性比率 (%) = (1 - (在试验化合物存在下的 CYP 代谢物浓度) / (试验化合物不存在的 CYP 代谢物浓度)) × 100

[0263] 其结果是, 所有的实施例 3, 9, 13, 17, 20, 23 和 24 的试验化合物具有 30% 或更低的抑制活性比率。

[0264] [表 4]

[0265]

分子物种	底物名称	加入的最终浓度 ($\mu\text{mol/L}$)
CYP1A2	非那西丁(Phenacetin)	10
CYP2C8	阿莫地喹(Amodiaquine)	0.2
CYP2C9	甲苯磺丁脲(Tolbutamide)	100
CYP2C19	美芬妥英(Mephenytoin)	40
CYP2D6	丁呋洛尔(Bufuralol)	4
CYP3A4	咪达唑仑(Midazolam)	1
CYP3A4	睾酮(Testosterone)	5

[0266] [表 5]

[0267]

分子物种	阳性对照	加入的最终浓度 ($\mu\text{mol/L}$)
CYP1A2	呋拉茶碱(Furafyline)	10
CYP2C8	槲皮素(Quercetin)	10
CYP2C9	替尼酸(Tienilic acid)	1
CYP2C19	噻氯匹定(Ticlopidine)	1
CYP2D6	帕罗西汀(Paroxetine)	2
CYP3A4	维拉帕米(Verapamil)	10

[0268] 接着,将参照参考例和实施例说明本发明。然而,本发明并非意在被它们限制。

[0269] 硅胶柱色谱法是快速柱色谱法,其载体是富士 Silysia 化学公司 BW 硅胶 BW-300,除非另有规定。碱性硅胶柱色谱载体是富士 Silysia 化学公司硅胶 DNH,除非另有规定。

[0270] 洗脱液的混合比例是体积比。

[0271] 由 Merck Japan 有限公司制造的 PLC 板硅胶 60F254 用于制备型硅胶薄层色谱法。使用通过先进的矿业公司制造的 Celpure。

[0272] 在各参考例或实施例中每个缩写如下所定义。

[0273] ESI :电喷雾电离

[0274] Et :乙基

[0275] IPE :二异丙醚

[0276] Me :甲基

[0277] THP :四氢 -2H- 吡喃 -2- 基

[0278] TBS :叔丁基二甲基

[0279] s :单峰

[0280] brs :宽单峰

[0281] d :双峰

[0282] dd :双重双峰

[0283] dt :双三重峰

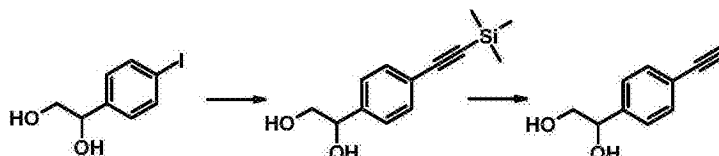
[0284] m :多重峰

[0285] t :三重峰

[0286] 在 NMR 光谱中,例如, [1.81], 1.82 (3H, S) 的描述是指,观察到的来自于非对映体混合物的每个非对映体峰为在 1.81 和 1.82 的单峰,和质子的总数为 3H。

[0287] 参考例 1

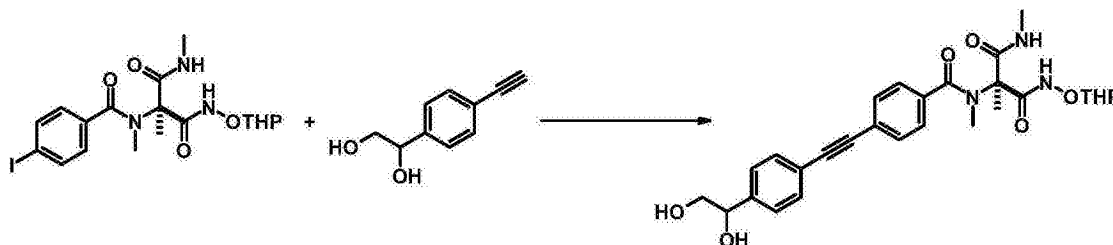
[0288]



[0289] 向 1.00 克 1-(4-碘苯基)乙烷-1,2-二醇,10 毫升四氢呋喃,132 毫克双-三苯基膦钯 (II) 二氯化物,72 毫克的碘化铜 (I),和 1.5 毫升的三甲基甲硅烷基乙炔的混合物中,在氮气气氛下及冰冷却下加入 2.6 毫升三乙胺,并将所得混合物在室温下搅拌 1 小时 30 分钟。乙酸乙酯和饱和氯化铵水溶液加入到反应混合物中,并将所得混合物用 1mol/L 的盐酸中和。将有机层分离,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,15 毫升甲醇和 104 毫克碳酸钾加入到残余物中,并将所得混合物在室温下搅拌 1 小时 30 分钟。将水加入到反应混合物中,将所得混合物用 1 摩尔/L 盐酸中和,加入乙酸乙酯和 Celpure,然后将不溶性物质滤出。将滤液的有机层分离,并将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层和萃取液合并,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱 [洗脱液:乙酸乙酯:己烷 = 70:30] 纯化,得到浅棕色固体。IPE 加入其中,并将固体通过过滤收集,得到 369 毫克 1-(4-乙炔基苯基)乙烷-1,2-二醇,为浅棕色固体。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 2.01 (1H, dd, J = 7.1, 4.9Hz), 2.54 (1H, d, J = 3.4Hz), 3.08 (1H, s), 3.59-3.69 (1H, m), 3.73-3.83 (1H, m), 4.80-4.89 (1H, m), 7.34 (2H, d, J = 8.0Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.0Hz)

[0290] 参考例 2

[0291]



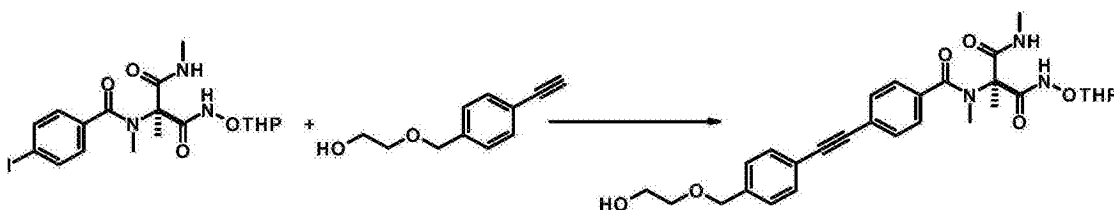
[0292] 146 毫克 1-(4-乙炔基苯基)乙烷-1,2-二醇,150 毫克的 (2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,21 毫克的二-三苯基膦钯 (II) 二氯化物,11 毫克的碘化铜 (I),和 1.5 毫升四氢呋喃,0.25 毫升三乙胺的混合物在氮气气氛下和冰冷却下加入,将所得混合物在相同温度下搅拌 2 小时。氯化铵的饱和水溶液和乙酸乙酯加入到反应混合物中,将 pH 用 1mol/L 盐酸调节至 6.4,和滤出

不溶性物质。将滤液的有机层分离,并将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层与萃取物合并并用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱 [洗脱液:丙酮:氯仿 = 50:50 → 60:40] 纯化,得到 143 毫克 (2S)-2-((4-((4-(1,2-二羟基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-yl 氧基)丙二酰胺为淡棕色泡沫状固体。

[0293] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.45-1.70 (3H, m), 1.71-1.93 (3H, m), [1.81], 1.82 (3H, s), 2.11-2.21 (1H, m), 2.66-2.76 (1H, m), [2.85], 2.86 (3H, d, $J = 4.3\text{Hz}$), [3.17], 3.20 (3H, s), 3.54-3.70 (2H, m), 3.74-3.83 (1H, m), [3.83-3.92], 3.98-4.08 (1H, m), 4.79-4.89 (1H, m), 4.92-5.04 (1H, m), 7.36 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.45-7.59 (6H, m), [6.94-7.05], 7.60-7.67 (1H, m), [10.10], 10.51 (1H, s)

[0294] 参考例 3

[0295]

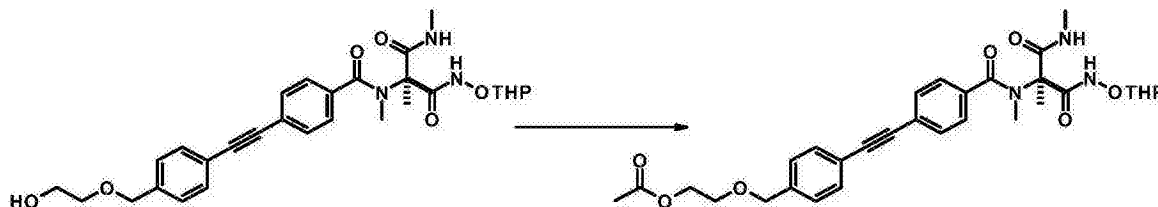


[0296] 以与参考例 2 中相同的方式,从 144 毫克的 2-((4-乙炔基苄基)氧基)乙醇和 100 毫克 (2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,得到 123 毫克 (2S)-2-((4-((4-((2-羟基乙氧基)甲基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,为黄色油状物。

[0297] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.51-1.66 (3H, m), 1.71 (1H, d, $J = 6.4\text{Hz}$), 1.75-1.91 (3H, m), [1.81], 1.82 (3H, s), 2.82-2.90 (3H, m), [3.17], 3.20 (3H, s), 3.52-3.70 (3H, m), 3.75-3.83 (2H, m), 3.83-4.06 (1H, m), 4.59 (2H, s), 4.94-5.03 (1H, m), 7.34 (2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.48-7.55 (4H, m), 7.58 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), [7.00-7.09], 7.61-7.71 (1H, m), [10.16], 10.56 (1H, s)

[0298] 参考例 4

[0299]



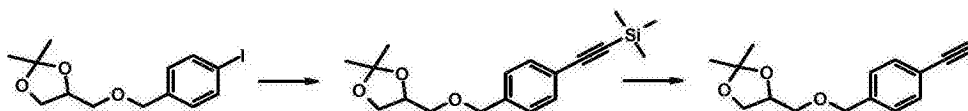
[0300] 1.5 毫升吡啶和 82 微升乙酸酐加至 157 毫克 (2S)-2-((4-((4-((2-羟基乙氧基)甲基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,并将所得的混合物在室温下搅拌 2 小时。在相同温度下,27 微升乙酸酐加入到反应混合物中,并将所得混合物搅拌 1 小时 30 分钟。1.0 毫升甲醇,乙酸乙酯和水依次加入到反应混合物中,。将有机层分离,用 1mol/L 盐酸中和,采用碳酸氢钠饱和水溶液,和氯化钠饱和水溶液依次洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸出,得到 144 毫克

2-((4-((4-((甲基((1S)-1-甲基-2-(甲基氨基)-2-氧代-1-(((四氢-2H-吡喃-2-基氧基)氨基)羰基)乙基)氨基)羰基)苯基)乙炔基)苄基)氧基)乙基乙酸甲酯,为黄色泡沫状固体。

[0301] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.47-1.63(3H, m), 1.75-1.90(3H, m), [1.82], 1.83(3H, s), 2.10(3H, s), [2.86], 2.87(3H, d, $J = 4.3\text{Hz}$), [3.17], 3.20(3H, s), 3.62-3.67(1H, m), 3.67-3.73(2H, m), 3.92-4.08(1H, m), 4.24-4.30(2H, m), 4.59(2H, s), 4.94-5.03(1H, m), 7.34(2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.48-7.56(4H, m), 7.58(2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$) [6.96-7.03], 7.61-7.69(1H, m), [10.08], 10.49(1H, s)

[0302] 参考例 5

[0303]

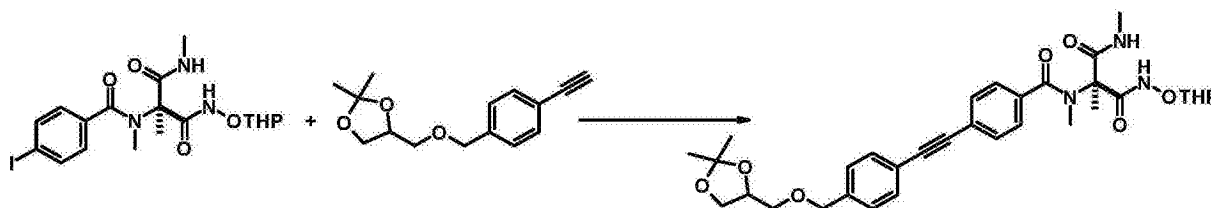


[0304] 以与参考例 1 中相同的方式,从 550 毫克的 4-((4-碘苄基)氧基)甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环,得到 352 毫克的 4-((4-乙炔基苄基)氧基)甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环,为黄色油状物。

[0305] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.37(3H, s), 1.42(3H, s), 3.07(1H, s), 3.48(1H, dd, $J = 9.8, 5.4\text{Hz}$), 3.55(1H, dd, $J = 9.6, 5.8\text{Hz}$), 3.74(1H, dd, $J = 8.3, 6.4\text{Hz}$), 4.06(1H, dd, $J = 8.3, 6.6\text{Hz}$), 4.25-4.36(1H, m), 4.55(1H, d, $J = 12.5\text{Hz}$), 4.59(1H, d, $J = 12.5\text{Hz}$), 7.29(2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.47(2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$)

[0306] 参考例 6

[0307]

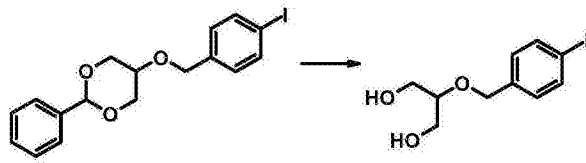


[0308] 以与参考例 2 中相同的方式,从 350 毫克的 4-((4-乙炔基苄基)氧基)甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环和 154 毫克 (2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,得到 236 毫克的 (2S)-2-((4-((4-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊烷-4-基)甲氧基)甲基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,为褐色油状物。

[0309] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.38(3H, s), 1.43(3H, s), 1.48-1.68(3H, m), 1.70-1.92(3H, m), [1.82], 1.83(3H, s), [2.85], 2.87(3H, d, $J = 4.3\text{Hz}$), [3.17], 3.20(3H, s), 3.50(1H, dd, $J = 9.8, 5.4\text{Hz}$), 3.57(1H, dd, $J = 9.8, 5.8\text{Hz}$), [3.54-3.61], 3.63-3.69(1H, m), 3.76(1H, dd, $J = 8.3, 6.6\text{Hz}$), [3.84-3.92], 3.98-4.06(1H, m), 3.98-4.15(1H, m), 4.28-4.37(1H, m), 4.57(1H, d, $J = 12.4\text{Hz}$), 4.62(1H, d, $J = 12.2\text{Hz}$), 4.93-5.05(1H, m), 7.34(2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.48-7.54(4H, m), 7.58(2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), [6.96-7.04], 7.61-7.71(1H, m), [10.08], 10.50(1H, s)

[0310] 参考例 7

[0311]

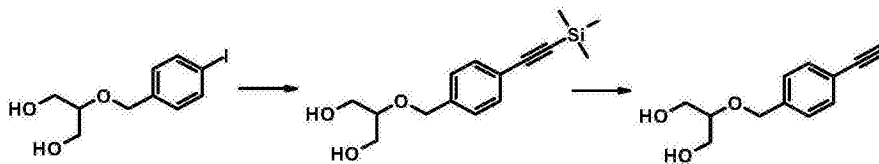


[0312] 向 1.71 克 5-((4-碘苄基)氧基)-2-苯基-1,3-二氧六环, 1.7 毫升甲醇和 15.3 毫升二氯甲烷的混合物, 在冰冷却下加入 163 毫克对-甲苯磺酸一水合物, 将所得混合物在室温下搅拌 3 小时。13.6 毫升甲醇溶液中加入到反应混合物中, 将所得混合物搅拌 2 小时, 然后加入 1.1 毫升三乙胺, 并将溶剂减压蒸馏掉。将得到的残余物用硅胶柱色谱 [洗脱液; 乙酸乙酯: 己烷 = 70:30 → 90:10] 纯化, 加入 IPE, 并将固体物质通过过滤收集, 得到 895 毫克 2-((4-碘苄基)氧基)丙烷-1,3-二醇, 为白色固体。

[0313] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.91-1.97 (2H, m), 3.56-3.64 (1H, m), 3.69-3.88 (4H, m), 4.61 (2H, s), 7.11 (2H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.66-7.74 (2H, m)

[0314] 参考例 8

[0315]

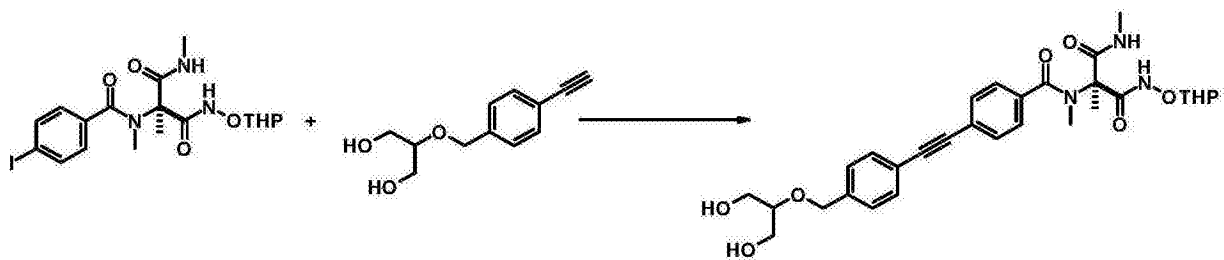


[0316] 以与参考例 1 中相同的方式, 从 1.01 克的 2-((4-碘苄基)氧基)丙烷-1,3-二醇, 得到 243 毫克的 2-((4-乙炔基苄基)氧基)丙烷-1,3-二醇, 为黄色固体。

[0317] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.93-1.96 (2H, m), 3.08 (1H, s), 3.58-3.63 (1H, m), 3.72-3.85 (4H, m), 4.67 (2H, s), 7.32 (2H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.49 (2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$)

[0318] 参考例 9

[0319]



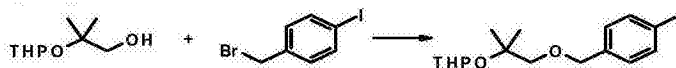
[0320] 以与参考例 2 中相同的方式, 从 150 毫克的 (2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺和 185 毫克的 2-((4-乙炔基苄基)氧基)丙烷-1,3-二醇, 得到 205 毫克 (2S)-2-((4-((4-((2-羟基-1-(羟基甲基)乙氧基)甲基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺, 为黄色固体。

[0321] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.52-1.63 (3H, m), 1.75-1.87 (3H, m), [1.81], 1.83 (3H, s), 1.93-2.00 (2H, m), 2.84-2.88 (3H, m), [3.17], 3.20 (3H, s), 3.59-3.66 (2H, m), 3.74-3.88 (5H, m), 4.69 (2H, s), [4.96], 5.00 (1H, d, $J = 2.9\text{Hz}$), 7.36 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.48-7.61 (

6H, m), [7.00], 7.63 (1H, s), [10.10], 10.51 (1H, s)

[0322] 参考例 10

[0323]

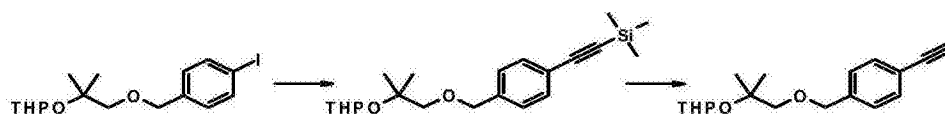


[0324] 向搅拌 10 毫升的 N,N-二甲基甲酰胺, 在冰冷却下加入 424 毫克氯化钠的 60% 的矿物油悬浮液, 然后在相同的温度下加入 1.50 克 2-甲基-2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙-1-醇在 10 毫升的 N,N-二甲基甲酰胺的混合物。将得到的混合物在室温下搅拌 30 分钟, 然后 2.10 克的 4-碘苄基溴加入到冰冷却下的反应混合物中。将得到的混合物在室温下搅拌 1 小时 30 分钟, 使其在室温下放置 15 小时, 然后搅拌 45 分钟。将反应混合物在冰冷却下冷却, 加入水和乙酸乙酯, 将所得混合物用 1mol/L 的盐酸中和, 并将不溶物滤去。将滤液的有机层分离, 并将溶剂减压蒸馏掉。将得到的残余物用硅胶柱色谱 [洗脱液: 乙酸乙酯: 己烷 = 10:90] 纯化, 得到 1.11 克的 2-(2-((4-碘苄基)氧基)-1,1-二甲基乙氧基)四氢-2H-吡喃, 为无色油状物。

[0325] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.26 (6H, s), 1.49-1.51 (4H, m), 1.62-1.68 (1H, m), 1.80-1.88 (1H, m), 3.34 (1H, d, $J = 9.5\text{Hz}$), 3.39 (1H, d, $J = 9.5\text{Hz}$), 3.41-3.45 (1H, m), 3.91-3.96 (1H, m), 4.50 (2H, s), 4.80-4.83 (1H, m), 7.09 (2H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.67 (2H, dd, $J = 6.6, 1.7\text{Hz}$)

[0326] 参考例 11

[0327]

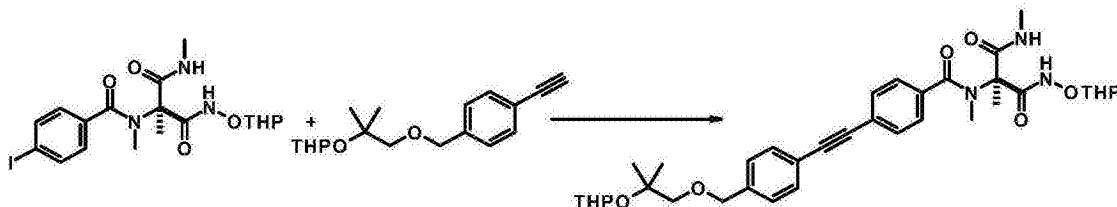


[0328] 以与参考例 1 中相同的方式, 从 1.11 克的 2-(2-((4-碘苄基)氧基)-1,1-二甲基乙氧基)四氢-2H-吡喃, 得到 612 毫克 2-(2-((4-乙炔基苄基)氧基)-1,1-二甲基乙氧基)四氢-2H-吡喃, 为无色油状物。

[0329] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.27 (6H, s), 1.46-1.54 (4H, m), 1.63-1.68 (1H, m), 1.80-1.88 (1H, m), 3.06 (1H, s), 3.34-3.45 (3H, m), 3.92-3.97 (1H, m), 4.56 (2H, s), 4.81-4.83 (1H, m), 7.29 (2H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.47 (2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$)

[0330] 参考例 12

[0331]



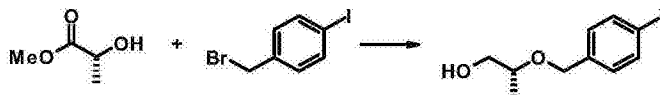
[0332] 以与参考例 2 中相同的方式, 从 346 毫克的 2-(2-((4-乙炔基苄基)氧基)-1,1-二甲基乙氧基)四氢-2H-吡喃和 200mg 的 (2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺, 得到 264 毫克的 (2S)-N,2-二甲基-2-(甲基(4-((4-((2-甲基-2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙氧基)

甲基) 苯基) 乙炔基) 苯甲酰基) 氨基)-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基) 丙二酰胺, 为黄色油状物。

[0333] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.28 (6H, s), 1.44-1.92 (12H, m), [1.82], 1.88 (3H, s), [2.85], 2.86 (3H, d, $J = 4.4\text{Hz}$), [3.17], 3.20 (3H, s), 3.38-3.49 (3H, m), [3.52-3.60], 3.63-3.71 (1H, m), 3.83-4.06 (2H, m), 4.58 (2H, s), 4.81-4.87 (1H, m), [4.94-4.98], 4.98-5.02 (1H, m), 7.34 (2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.48-7.56 (4H, m), 7.58 (2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), [6.94-7.04], 7.62-7.66 (1H, m), [10.10], 10.51 (1H, s)

[0334] 参考例 13

[0335]



[0336] 向 4-碘苄基溴化物 742 毫克和 8.0 毫升 N,N-二甲基甲酰胺的混合物中, 在氮气氛下和冰冷却下加入 240 毫克氢氧化钠的 60% 的矿物油悬浮液, 所得混合物在相同的温度下搅拌 1 小时。520 毫克的 (R)-(+)-乳酸甲酯和 240 毫克, 在矿物油中的氢氧化钠的 60% 的悬浮液加入到反应混合物中, 并将所得混合物在相同温度下搅拌 2 小时。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中。将有机层分离, 用氯化钠饱和水溶液洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残余物用硅胶柱色谱 [洗脱液; 乙酸乙酯: 己烷 = 15:85] 纯化, 得到 518 毫克的无色油状物。

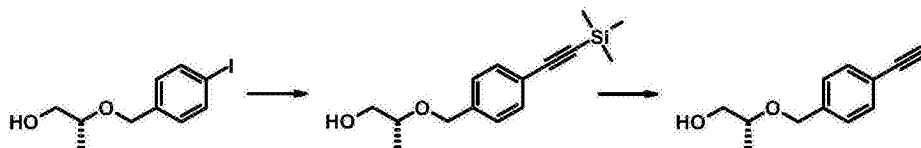
[0337] 向 518 毫克得到的无色油状物中, 加入 5.0 毫升二氯甲烷, 在氮气氛下在 -78°C 6.5 毫升的二异丁基氢化铝在甲苯中的 1 摩尔/升溶液加入反应混合物, 然后将所得混合物在相同温度下搅拌 20 分钟。1 毫升的 Rochelle 盐水溶液加入到反应混合物中, 然后加入乙醚和罗谢尔盐的水溶液, 并将所得混合物在室温下搅拌 2 小时。将有机层分离, 用氯化钠饱和水溶液洗涤, 然后用无水硫酸镁干燥。溶剂在减压下蒸馏掉, 得到无色油状物。

[0338] 向所获得的无色油状物中, 在氮气氛下及冰冷却下加入 5.0 毫升乙醇, 然后加入 92 毫克硼氢化钠, 然后将得到的混合物在相同的温度下搅拌 45 分钟。氯化铵的饱和水溶液和乙酸乙酯加入到反应混合物中。将有机层分离, 用氯化钠饱和水溶液洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去, 得到 456 毫克 (2R)-2-((4-碘苄基) 氧基) 丙-1-醇, 为无色油状物。

[0339] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.17 (3H, d, $J = 6.1\text{Hz}$), 1.94-2.02 (1H, m), 3.47-3.57 (1H, m), 3.57-3.78 (2H, m), 4.44 (1H, d, $J = 12.0\text{Hz}$), 4.59 (1H, d, $J = 12.0\text{Hz}$), 7.10 (2H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.68 (2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$)

[0340] 参考例 14

[0341]



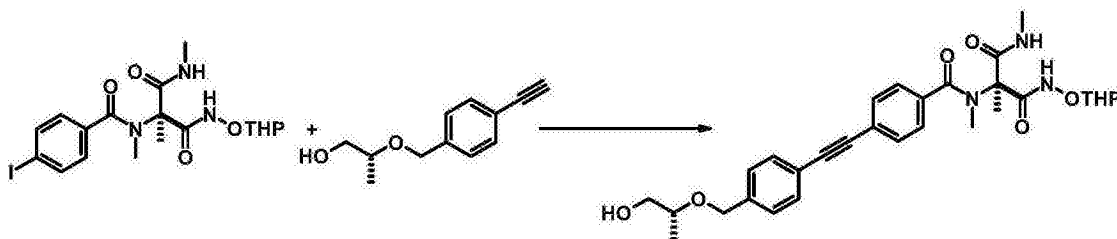
[0342] 以与参考例 1 中相同的方式, 从 456 毫克 (2R)-2-((4-碘苄基) 氧基) 丙-1-醇,

得到 230 毫克 (2R)-2-((4-乙炔基苄基)氧)丙-1-醇,为棕色油状物。

[0343] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.18 (3H, d, $J = 6.3\text{Hz}$), 1.94-2.03 (1H, m), 3.07 (1H, s), 3.49-3.58 (1H, m), 3.58-3.74 (2H, m), 4.50 (1H, d, $J = 12.0\text{Hz}$), 4.65 (1H, d, $J = 12.0\text{Hz}$), 7.31 (2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.48 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$)

[0344] 参考例 15

[0345]

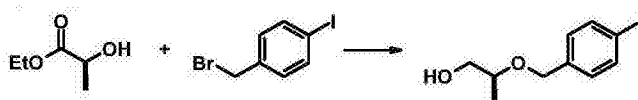


[0346] 以与参考例 2 相同的方式,从 199 毫克 (2R)-2-((4-乙炔基苄基)氧基)丙-1-醇和 200 毫克 (2S)-2-((4-碘苄基)氧基)丙-1-醇,得到 137 毫克的 (2S)-2-((4-((4-((1R)-2-羟基-1-甲基乙氧基)甲基)苄基)乙炔基)苄基)氧基)丙-1-醇,为棕色泡沫状固体。

[0347] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.20 (3H, d, $J = 6.4\text{Hz}$), 1.50-1.67 (3H, m), 1.76-1.91 (3H, m), [1.82], 1.83 (3H, s), 1.96-2.03 (1H, m), 2.83-2.90 (3H, m), [3.17], 3.20 (3H, s), 3.49-3.76 (4H, m), 3.84-4.08 (1H, m), 4.52 (1H, d, $J = 11.7\text{Hz}$), 4.68 (1H, d, $J = 12.0\text{Hz}$), 4.93-5.03 (1H, m), 7.35 (2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.49-7.56 (4H, m), 7.58 (2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), [6.97-7.02], 7.61-7.67 (1H, m), [10.09], 10.51 (1H, s)

[0348] 参考例 16

[0349]

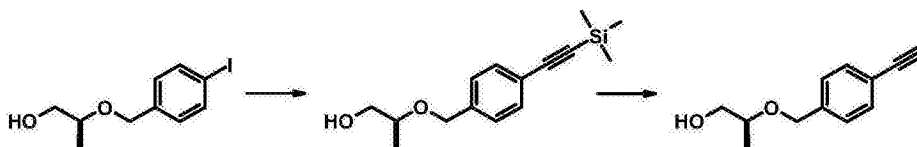


[0350] 以与参考例 13 中相同的方式,从 266 毫克 (S)-(-)-乳酸乙酯,得到 404 毫克的 (2S)-2-((4-碘苄基)氧基)丙-1-醇,无色油状物。

[0351] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.17 (3H, d, $J = 6.1\text{Hz}$), 1.95 (1H, s), 3.45-3.56 (1H, m), 3.59-3.72 (2H, m), 4.44 (1H, d, $J = 12.0\text{Hz}$), 4.59 (1H, d, $J = 11.7\text{Hz}$), 7.10 (2H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.68 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$)

[0352] 参考例 17

[0353]



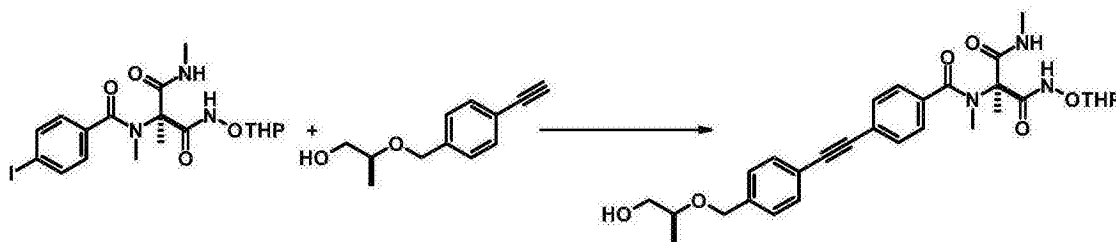
[0354] 以与参考例 1 中相同的方式,从 404 毫克的 (2S)-2-((4-碘苄基)氧基)丙-1-醇,得到 172 毫克 (2S)-2-((4-乙炔基苄基)氧)丙-1-醇,为棕色油状物。

[0355] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.18 (3H, d, $J = 6.1\text{Hz}$), 1.95 (1H, s), 3.07 (1H,

s), 3.48-3.58 (1H, m), 3.58-3.74 (2H, m), 4.50 (1H, d, $J = 12.0\text{Hz}$), 4.65 (1H, d, $J = 12.2\text{Hz}$), 7.31 (2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.48 (2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$)

[0356] 参考例 18

[0357]

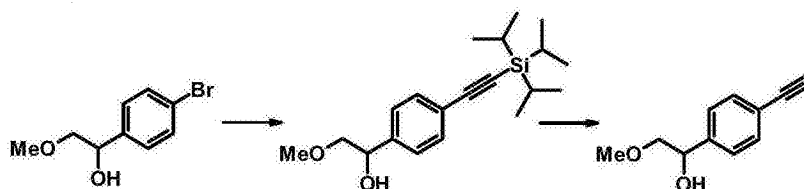


[0358] 以与参考例 2 相同的方式, 从 172 毫克 (2S)-2-((4-乙炔基苯基)氧基)丙-1-醇和 110 毫克 (2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺, 得到 151 毫克的 (2S)-2-((4-((4-((1S)-2-羟基-1-甲基乙氧基)甲基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺, 为棕色泡沫状固体。

[0359] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.20 (3H, d, $J = 6.4\text{Hz}$), 1.43-1.70 (3H, m), 1.71-1.95 (3H, m), [1.81], 1.83 (3H, s), 1.95-2.02 (1H, m), 2.80-2.93 (3H, m), [3.17], 3.20 (3H, s), 3.48-3.76 (4H, m), 3.82-4.07 (1H, m), 4.52 (1H, d, $J = 12.0\text{Hz}$), 4.67 (1H, d, $J = 12.2\text{Hz}$), 4.93-5.04 (1H, m), 7.35 (2H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.47-7.56 (4H, m), 7.58 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), [6.96-7.04], 7.62-7.68 (1H, m), [10.07], 10.49 (1H, s)

[0360] 参考例 19

[0361]



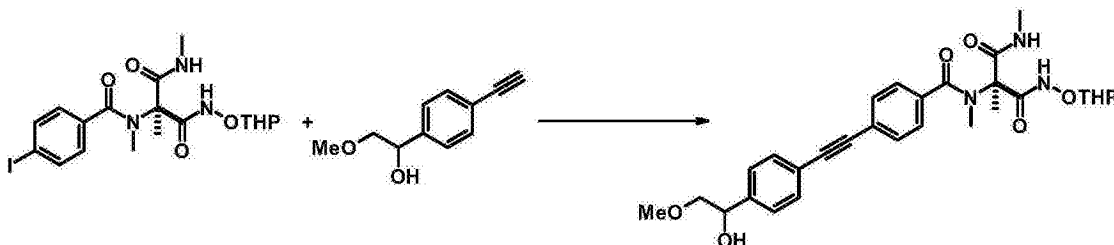
[0362] 向 200mg 的 1-(4-溴苯基)-2-甲氧基乙醇, 61 毫克的二-三苯基膦钯 (II) 二氯化物, 和 33 毫克的碘化铜 (I) 的混合物中在氮气气氛下加入, 2.0 毫升乙酸正丁酯, 0.97 毫升三乙胺和 1.2 毫升三异丙基甲硅烷基乙炔, 并将所得混合物在回流下搅拌 1 小时。将反应混合物冷却, 加入乙酸乙酯和水, 将 pH 用 6mol/L 盐酸调节至 5.1, 然后将不溶性物质滤出。将滤液的有机层分离, 用氯化钠饱和水溶液洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残余物用硅胶柱色谱 [洗脱液; 乙酸乙酯: 己烷 = 15:85] 纯化, 得到 143 毫克棕色油状物。

[0363] 向 143 毫克得到的褐色油状物中, 加入 1.5 毫升四氢呋喃溶液, 然后在冰冷却下加入 0.65 毫升的四正丁基氟化铵的四氢呋喃 1mol/L 的溶液, 并将所得混合物在相同下搅拌 30 分钟, 然后在室温下搅拌 1 小时。氯化铵和水的饱和水溶液加入到反应混合物中。将有机层分离, 用氯化钠饱和水溶液洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残余物用硅胶柱色谱 [洗脱液; 乙酸乙酯: 己烷 = 35:65] 纯化, 得到 69 毫克 1-(4-乙炔基苯基)-2-甲氧基乙醇, 为黄色油状物。

[0364] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.74–2.79 (1H, m), 3.07 (1H, s), 3.37–3.46 (1H, m), 3.43 (3H, s), 3.52–3.56 (1H, m), 4.86–4.94 (1H, m), 7.35 (2H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.48 (2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$)

[0365] 参考例 20

[0366]

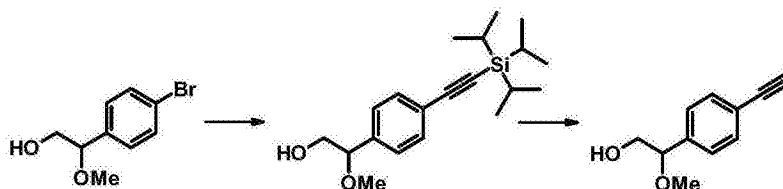


[0367] 以与参考例 2 中相同的方式, 从 69 毫克 1-(4-乙炔基苯基)-2-甲氧基乙醇和 100mg 的 (2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺, 得到 114 毫克的 (2S)-2-((4-((4-(1-羟基-2-甲氧基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺, 为黄色泡沫状固体。

[0368] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.75–1.91 (3H, m), 1.51–1.70 (3H, m), [1.81], 1.82 (3H, s), 2.86 (3H, d, $J = 4.4\text{Hz}$), [3.17], 3.20 (3H, s), 3.33 (3H, s), 3.54–3.72 (3H, m), 3.95–4.07 (1H, m), 4.33 (1H, dd, $J = 7.7, 4.3\text{Hz}$), 4.94–5.03 (1H, m), 7.31 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.49–7.61 (6H, m), [6.98–7.05], 7.61–7.68 (1H, m), [10.11], 10.52 (1H, s)

[0369] 参考例 21

[0370]

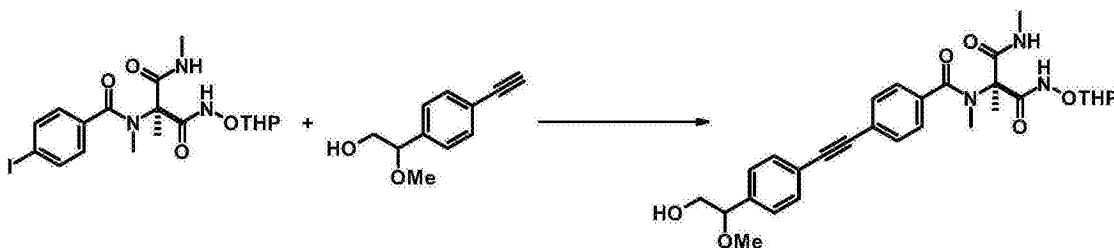


[0371] 以与参考例 19 中相同的方式, 从 170 毫克 2-(4-溴苯基)-2-甲氧基乙醇, 得到 80 毫克 2-(4-乙炔基苯基)-2-甲氧基乙醇, 为无色油状物。

[0372] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.08 (1H, s), 3.31 (3H, s), 3.56–3.68 (2H, m), 4.29–4.32 (1H, m), 7.27 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.50 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$)

[0373] 参考例 22

[0374]



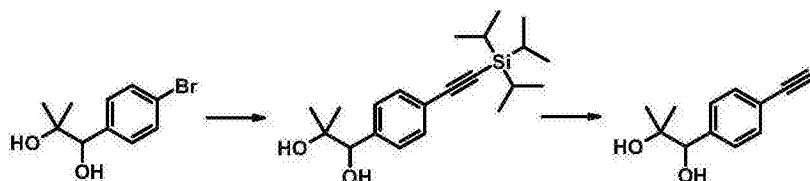
[0375] 以与参考例 2 中相同的方式, 从 72 毫克 2-(4-乙炔基苯基)-2-甲氧基乙醇和 100mg 的 (2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺, 得到 114 毫克的 (2S)-2-((4-((4-(1-羟基-2-甲氧基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺, 为黄色泡沫状固体。

喃-2-基氧基)丙二酰胺,得到73毫克(2S)-2-((4-((4-(2-羟基-1-甲氧基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,为黄色泡沫状固体。

[0376] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.44-1.70 (3H, m), 1.74-1.93 (3H, m), [1.82], 1.83 (3H, s), 2.78 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 2.83-2.90 (3H, m), [3.17], 3.20 (3H, s), 3.38-3.49 (1H, m), 3.45 (3H, s), 3.54-3.72 (1H, m), 3.56 (1H, dd, $J = 9.8, 3.2\text{Hz}$), 3.84-4.08 (1H, m), 4.89-4.95 (1H, m), 4.95-5.04 (1H, m), 7.39 (2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.48-7.56 (4H, m), 7.58 (2H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), [6.97-7.04], 7.61-7.68 (1H, m), [10.08], 10.49 (1H, s)

[0377] 参考例 23

[0378]

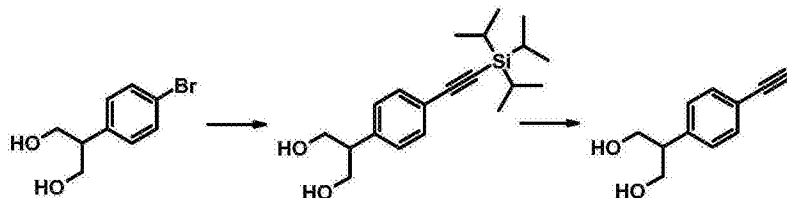


[0379] 以与参考例 19 中相同的方式,从 223 毫克 1-(4-溴苯基)-2-甲基丙烷-1,2-二醇,得到 87 毫克 1-(4-乙炔基苯基)-2-甲基丙烷-1,2-二醇,为无色油状物。

[0380] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.08 (3H, s), 1.24 (3H, s), 2.61-2.66 (1H, m), 3.08 (1H, s), 4.53 (1H, d, $J = 3.2\text{Hz}$), 7.35 (2H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.47 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$)

[0381] 参考例 24

[0382]

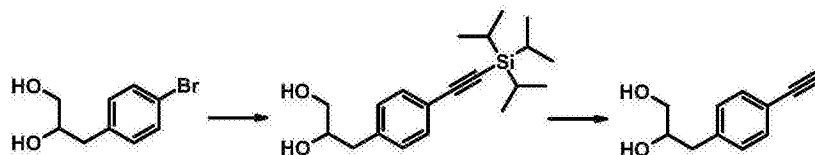


[0383] 以与参考例 19 中相同的方式,从 570 毫克的 2-(4-溴苯基)丙烷-1,3-二醇,得到 360 毫克 2-(4-乙炔基苯基)丙烷-1,3-二醇,为浅黄色固体。

[0384] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.95-2.01 (1H, m), 3.07 (1H, s), 3.06-3.16 (1H, m), 3.90-4.05 (4H, m), 7.21 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.47 (2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$)

[0385] 参考例 25

[0386]



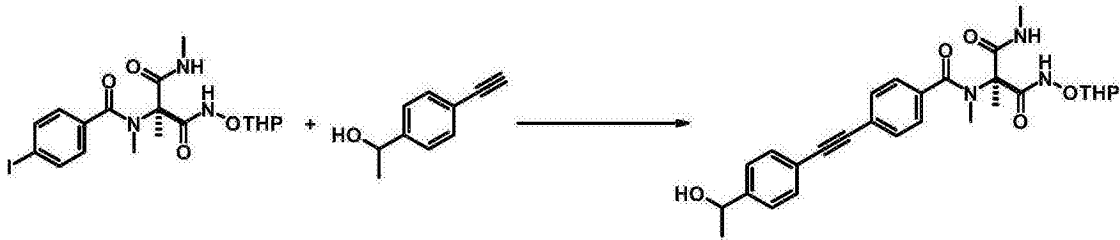
[0387] 以与参考例 19 中相同的方式,从 554 毫克的 3-(4-溴苯基)丙烷-1,2-二醇,得到 289 毫克 3-(4-乙炔基苯基)丙烷-1,2-二醇,为黄色油状物。

[0388] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.55 (2H, s), 2.70-2.80 (2H, m), 3.07 (1H, s), 3.45-3.49 (1H, m), 3.64 (1H, dd, $J = 11.2, 2.9\text{Hz}$), 3.87-3.91 (1H, m), 7.18 (2H, d, $J =$

8. 1Hz), 7. 44(2H, d, J = 8. 3Hz)

[0389] 参考例 26

[0390]



[0391] 以与参考例 2 中相同的方式, 从 1-(4-乙炔基苯基)乙醇 877 毫克和 1.47 克 (2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺, 得到 1.42 克 (2S)-2-((4-((4-(1-羟基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺, 为浅黄色固体。

[0392] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.51 (3H, d, J = 6.6Hz), 1.55-1.69 (3H, m), 1.74-1.92 (4H, m), [1.81], 1.82 (3H, s), [2.85], 2.86 (3H, d, J = 4.3Hz), [3.17], 3.20 (3H, s), [3.54-3.61], 3.61-3.70 (1H, m), [3.84-3.91], 3.98-4.07 (1H, m), 4.89-5.03 (2H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.0Hz), 7.47-7.55 (4H, m), 7.58 (2H, d, J = 8.3Hz), [6.97-7.04], 7.61-7.68 (1H, m), [10.10], 10.51 (1H, s)

[0393] 参考例 27

[0394]

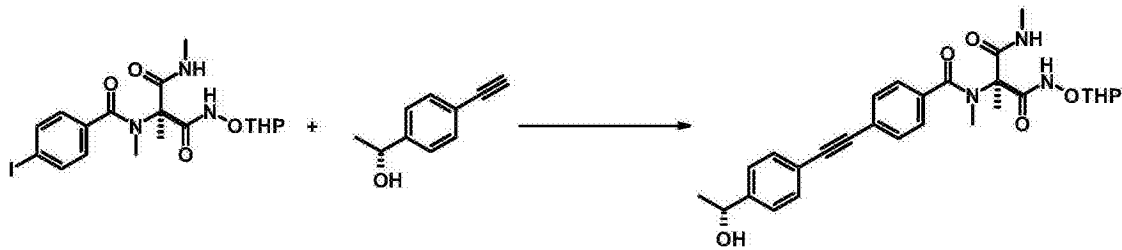


[0395] 以与参考例 2 中相同的方式, 从 90 毫克的 (1S)-1-(4-乙炔基苯基)乙醇和 250mg 的 (2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺, 得到 210 毫克 (2S)-2-((4-((4-((1S)-1-羟基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺, 为浅黄色泡沫状固体。

[0396] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.47-1.71 (3H, m), 1.51 (3H, d, J = 6.6Hz), 1.74-1.93 (4H, m), [1.81], 1.82 (3H, s), 2.82-2.91 (3H, m), [3.17], 3.20 (3H, s), 3.51-3.72 (1H, m), 3.82-4.07 (1H, m), 4.89-5.03 (2H, m), 7.39 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.37-7.55 (4H, m), 7.58 (2H, d, J = 8.3Hz), [6.97-7.03], 7.61-7.68 (1H, m), [10.09], 10.50 (1H, s)

[0397] 参考例 28

[0398]

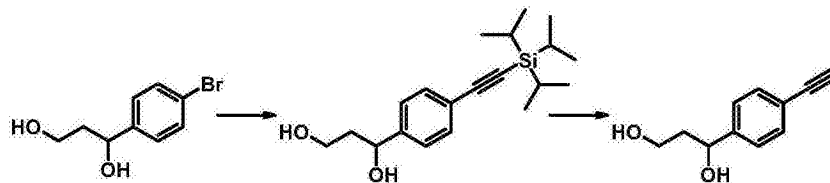


[0399] 以与参考例 2 中相同的方式,从 136 毫克 (1R)-1-(4-乙炔基苯基)乙醇和 228 毫克 (2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,得到 220 毫克的 (2S)-2-((4-((4-((1R)-1-羟基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,为浅黄色固体。

[0400] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.50 (3H, d, $J = 6.4\text{Hz}$), 1.53-1.69 (3H, m), 1.69-1.90 (3H, m), [1.81], 1.82 (3H, s), 1.93 (1H, d, $J = 3.2\text{Hz}$), 2.82-2.89 (3H, m), [3.17], 3.20 (3H, s), 3.53-3.71 (1H, m), 3.92-4.07 (1H, m), 4.86-5.04 (2H, m), 7.38 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.47-7.55 (4H, m), 7.58 (2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), [6.95-7.05], 7.60-7.68 (1H, m), [10.11], 10.52 (1H, s)

[0401] 参考例 29

[0402]

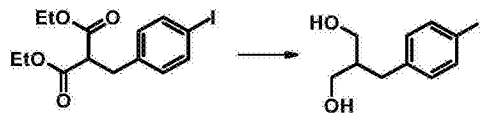


[0403] 以与参考例 19 相同的方式,从 1.40 克 1-(4-溴苯基)丙烷-1,3-二醇,得到 628 毫克 1-(4-乙炔基苯基)丙烷-1,3-二醇,为黄色油状物。

[0404] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.89-2.02 (2H, m), 2.48 (1H, s), 3.07 (1H, s), 3.20 (1H, s), 3.84-3.86 (2H, m), 4.95-4.98 (1H, m), 7.32 (2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.48 (2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$)

[0405] 参考例 30

[0406]



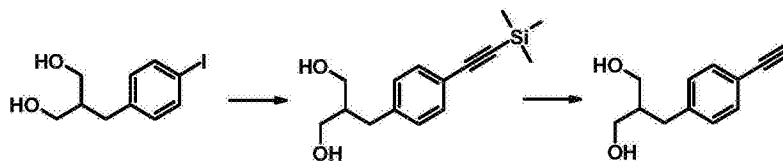
[0407] 向 2.5 克二(4-碘苯基)丙二酸二乙酯和 25 毫升二氯甲烷的混合物中,在氮气气氛下在 -76°C 加入 40 毫升的甲苯二异丁基氢化铝 1mol/L 的溶液,并将所得混合物在相同温度下搅拌 1 小时。乙醚和 Rochelle 盐水溶液依次加入到反应混合物中,并将所得混合物在室温下搅拌 1 小时,然后静置过夜。将有机层分离,并将水层用乙酸乙酯萃取三次。将有机层和萃取液合并,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱 [洗脱液:乙酸乙酯:己烷 = 70:30 \rightarrow 80:20] 纯化,得到 304 毫克 2-(4-碘苯基)丙烷-1,3-二醇,为白色固体。

[0408] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.93-2.08 (3H, m), 2.60 (2H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 3.63-3.72 (

2H, m), 3.77-3.85 (2H, m), 6.96 (2H, d, J = 8.0Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.0Hz)

[0409] 参考例 31

[0410]

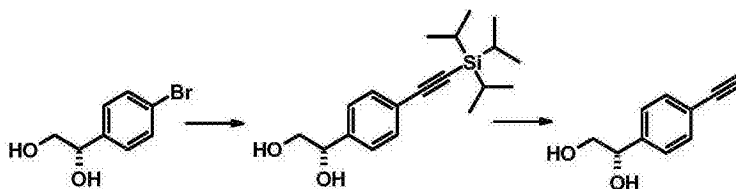


[0411] 以与参考例 1 中相同的方式,从 290 毫克 2-(4-碘苄基)丙烷-1,3-二醇,得到 185 毫克 2-(4-乙炔基苄基)丙烷-1,3-二醇,为浅棕色固体。

[0412] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.97-2.15 (3H, m), 2.65 (2H, d, J = 7.6Hz), 3.05 (1H, s), 3.60-3.75 (2H, m), 3.75-3.91 (2H, m), 7.16 (2H, d, J = 8.0Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.3Hz)

[0413] 参考例 32

[0414]



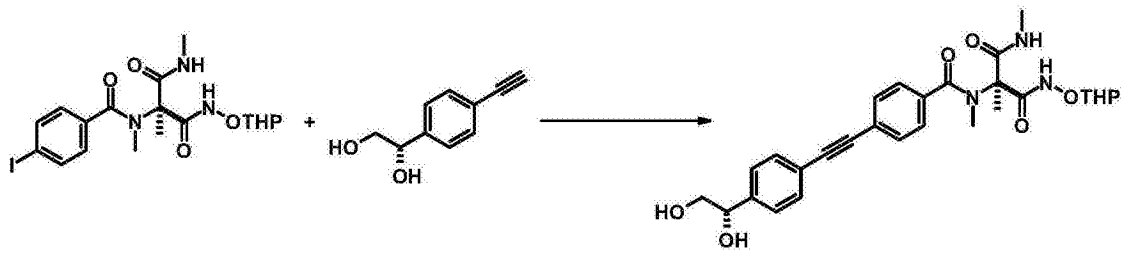
[0415] 向 1.08 克的 (1S)-1-(4-溴苄基)乙烷-1,2-二醇,350 毫克双-三苯基膦钯(II)二氯化物,190 毫克碘化亚铜,和 10mL 乙酸正丁酯的混合物中,在氮气气氛下加入 7.8 毫升三异丙基甲硅烷基乙炔和 7.0 毫升三乙胺,并将所得混合物在回流下搅拌 1 小时。将反应混合物冷却,加入氯化铵的饱和水溶液,将 pH 用 6mol/L 盐酸调节至 6.2,然后 Celpure 和乙酸乙酯加入,然后将不溶性物质滤出。将滤液的有机层分离,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物进行硅胶柱色谱 [洗脱液;乙酸乙酯:己烷 = 40:60 \rightarrow 45:55],得到 1.32 克黄色油状物。

[0416] 向 1.32 克所得黄色油和 13 毫升四氢呋喃的混合物,在冰冷却下加入 6.2 毫升的四正丁基氟化铵的 1mol/L 的四氢呋喃溶液,并将所得混合物在相同的搅拌温 30 分钟,然后在室温下 45 分钟。饱和氯化铵水溶液加入到反应混合物中,将 pH 用 1mol/L 盐酸调节至 2.0,然后加入乙酸乙酯。将有机层分离,并将水层用乙酸乙酯萃取两次。将有机层和萃取液合并,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱 [洗脱液;乙酸乙酯:己烷 = 50:50 \rightarrow 70:30] 纯化,得到 513 毫克的浅棕色固体。己烷加入其中,并且将固体物质通过过滤收集,得到 466 毫克的 (1S)-1-(4-乙炔基苄基)乙烷-1,2-二醇,为浅棕色固体。

[0417] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.97-2.07 (1H, m), 2.56 (1H, d, J = 3.4Hz), 3.08 (1H, s), 3.56-3.70 (1H, m), 3.71-3.82 (1H, m), 4.79-4.88 (1H, m), 7.34 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.3Hz)

[0418] 参考例 33

[0419]

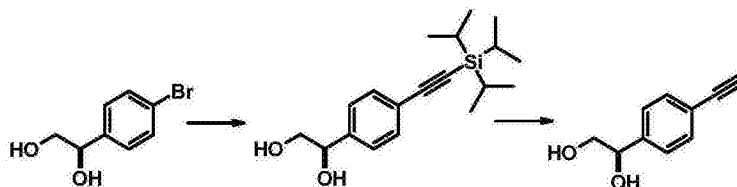


[0420] 向 587 毫克的 (2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺, 253 毫克的 (1S)-1-(4-乙炔基苯基)乙烷-1,2-二醇, 84 毫克的二-三苯基膦钯(II)二氯化物, 46 毫克的碘化铜(I), 和 6.0 毫升四氢呋喃的混合物, 在氮气氛下及冰冷却下加入 0.59 毫升三乙胺, 并将所得混合物在相同温度下搅拌 2 小时。氯化铵的饱和水溶液和乙酸乙酯加入到反应混合物中, 并且将 pH 用 1mol/L 盐酸调节至 6.4。将有机层分离, 并将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层和萃取液合并, 用氯化钠饱和水溶液洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残余物用硅胶柱色谱 [洗脱液: 丙酮: 氯仿 = 40:60] 纯化, 得到 767 毫克 (2S)-2-((4-((4-((1S)-1,2-二羟基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺为淡黄色泡沫状固体。

[0421] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.50-1.68 (3H, m), 1.71-1.92 (3H, m), [1.82], 1.83 (3H, s), 2.08-2.14 (1H, m), 2.63-2.68 (1H, m), [2.86], 2.87 (3H, d, $J = 4.1\text{Hz}$), [3.17], 3.20 (3H, s), 3.53-3.83 (3H, m), 3.83-4.07 (1H, m), 4.83-4.89 (1H, m), 4.93-5.03 (1H, m), 7.37 (2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.48-7.61 (6H, m), [6.97-7.04], 7.61-7.67 (1H, m), [10.10], 10.51 (1H, s)

[0422] 参考例 34

[0423]

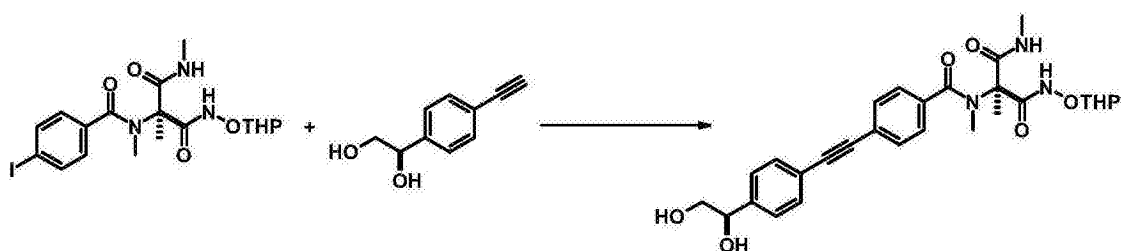


[0424] 以与参考例 32 相同的方式, 从 1.09 克的 (1R)-1-(4-溴苯基)乙烷-1,2-二醇, 得到 558 毫克 (1R)-1-(4-乙炔基苯基)乙烷-1,2-二醇, 为白色固体。

[0425] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.00 (1H, dd, $J = 7.1, 4.9\text{Hz}$), 2.54 (1H, d, $J = 3.4\text{Hz}$), 3.08 (1H, s), 3.60-3.68 (1H, m), 3.73-3.81 (1H, m), 4.80-4.88 (1H, m), 7.34 (2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.49 (2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$)

[0426] 参考例 35

[0427]



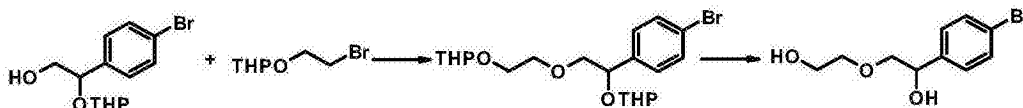
[0428] 以与参考例 33 相同的方式, 从 587 毫克的 (2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺, 253 毫克的 (1R)-1-(4-乙炔基苯基)乙烷-1,2-二醇, 84 毫克的二-三苯基膦钯(II)二氯化物, 46 毫克的碘化铜(I), 和 6.0 毫升四氢呋喃的混合物, 在氮气氛下及冰冷却下加入 0.59 毫升三乙胺, 并将所得混合物在相同温度下搅拌 2 小时。氯化铵的饱和水溶液和乙酸乙酯加入到反应混合物中, 并且将 pH 用 1mol/L 盐酸调节至 6.4。将有机层分离, 并将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层和萃取液合并, 用氯化钠饱和水溶液洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残余物用硅胶柱色谱 [洗脱液: 丙酮: 氯仿 = 40:60] 纯化, 得到 767 毫克 (2S)-2-((4-((4-((1R)-1,2-二羟基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺为淡黄色泡沫状固体。

基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺和 291 毫克 (1R)-1-(4-乙炔基苯基)乙烷-1,2-二醇,得到 797 毫克的 (2S)-2-((4-((4-((1R)-1,2-二羟基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,为浅棕色泡沫状固体。

[0429] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.53-1.69 (3H, m), 1.76-1.92 (3H, m), [1.81], 1.82 (3H, s), 2.27-2.37 (1H, m), 2.83-2.91 (4H, m), [3.17], 3.19 (3H, s), 3.53-3.83 (3H, m), [3.83-3.92], 3.98-4.08 (1H, m), 4.81-4.88 (1H, m), 4.94-5.04 (1H, m), 7.35 (2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.45-7.59 (6H, m), [6.96-7.06], 7.59-7.68 (1H, m), [10.14], 10.56 (1H, s)

[0430] 参考例 36

[0431]



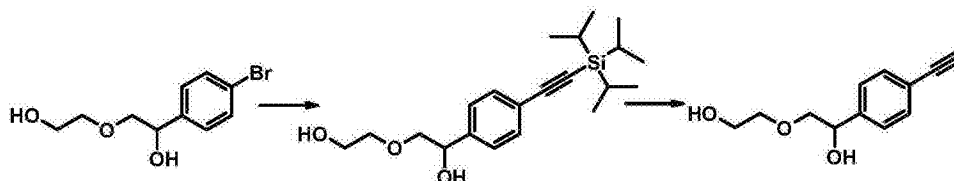
[0432] 向 750 毫克 2-(4-溴苯基)-2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙醇,7.0 毫升 N,N-二甲基甲酰胺,和 724 毫克 2-(2-溴乙氧基)四氢-2H-吡喃的混合物,在氮气氛下及冰冷却下加入 277 毫克氢氧化钠的 60% 的矿物油悬浮液,并将所得混合物在相同温度下搅拌 5 小时。氯化铵的饱和水溶液和乙酸乙酯加入到反应混合物中。将有机层分离,用水和氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱 [洗脱液;乙酸乙酯:己烷 = 30:70] 纯化,得到 940 毫克的无色油状物。

[0433] 向 940 毫克得到的无色油状物,加入 1 毫升甲醇,9 毫升二氯甲烷和 85 毫克对甲苯磺酸一水合物,并将所得的混合物在室温下搅拌 30 分钟。将水加入到反应混合物中,并将所得混合物用碳酸氢钠饱和水溶液中和。将有机层分离,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱 [洗脱液;乙酸乙酯:己烷 = 60:40] 纯化,得到 422 毫克 1-(4-溴苯基)-2-(2-羟基乙氧基)乙醇,为白色固体。

[0434] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.11-2.19 (1H, m), 3.02 (1H, s), 3.47-3.52 (1H, m), 3.61-3.73 (3H, m), 3.76-3.82 (2H, m), 4.89 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.27 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.49 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$)

[0435] 参考例 37

[0436]

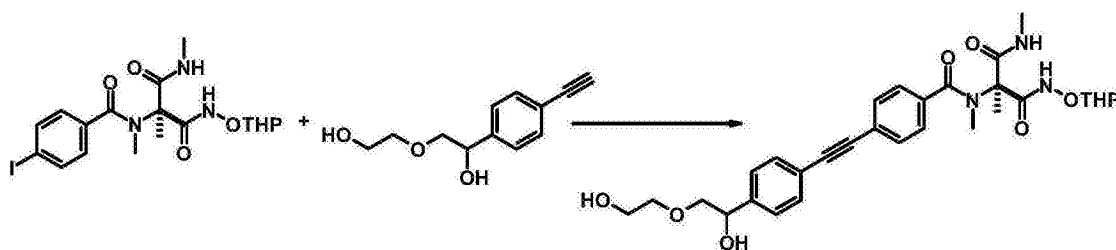


[0437] 以与参考例 19 中相同的方式,从 422 毫克 1-(4-溴苯基)-2-(2-羟基乙氧基)乙醇,得到 210 毫克 1-(4-乙炔基苯基)-2-(2-羟基乙氧基)乙醇,为黄色油状物。

[0438] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.51 (1H, brs), 3.07 (1H, s), 3.32 (1H, brs), 3.48-3.53 (1H, m), 3.60-3.72 (3H, m), 3.76-3.82 (2H, m), 4.93 (1H, dd, $J = 8.8, 3.0\text{Hz}$), 7.35 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.48 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$)

[0439] 参考例 38

[0440]

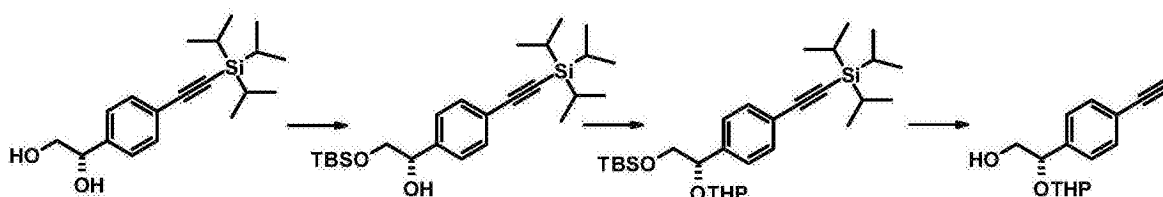


[0441] 以与参考例 2 中相同的方式,从 210 毫克 1-(4-乙炔基苯基)-2-(2-羟基乙氧基)乙醇和 300 毫克 (2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,得到 340 毫克的 (2S)-2-((4-((4-(1-羟基-2-(2-羟基乙氧基)乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,为黄色泡沫状固体。

[0442] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.53-1.69 (3H, m), 1.75-1.93 (3H, m), [1.81], 1.82 (3H, s), 2.82-2.91 (3H, m), 3.06 (1H, s), [3.17], 3.20 (3H, m), 3.45-3.62 (1H, m), 3.72-3.75 (4H, m), 3.80 (2H, s), 3.84-4.07 (1H, m), 4.92-5.03 (2H, m), 7.39 (2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.49-7.55 (2H, m), 7.50 (2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.57 (2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), [6.98-7.05], 7.62-7.69 (1H, m), [10.11], 10.52 (1H, s)

[0443] 参考例 39

[0444]



[0445] 向以与参考例 19 中相同的方式得到的 2.79 克的 (1S)-1-(4-((三异丙基硅烷基)乙炔基)苯基)乙烷-1,2-二醇,28 毫升二氯甲烷,2.7 毫升三乙胺和 213 毫克 N,N-二甲基氨基吡啶的混合物,在氮气氛下及冰冷却下加入 1.45 克叔丁基二甲基氯,并将所得混合物在室温下搅拌 2 小时,然后静置在相同的温度下过夜。氯化铵的饱和水溶液和乙酸乙酯加入到反应混合物中,并且将 pH 用 6mol/L 盐酸调节至 4.0。将有机层分离,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸馏掉,获得 3.70 克棕色油状物。

[0446] 向 3.70 克所得棕色油中加入,28 毫升二氯甲烷和 439 毫克对甲苯磺酸吡啶,在冰冷却下加入 2.4 毫升 3,4-二氢-2H-吡喃,然后将得到的混合物在搅拌室温下搅拌 5 小时。向反应混合物中,加入 3.0 毫升三乙胺,并将溶剂减压蒸馏掉。水和乙酸乙酯加入得到的残余物。将有机层分离,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱 [洗脱液;乙醚:己烷=10:90] 纯化,得到 3.65 克黄色油状物。

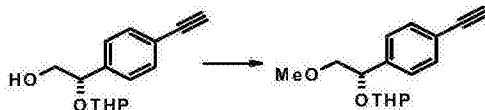
[0447] 向 3.65 克所得黄色油状物,加入 18 毫升四氢呋喃溶液,然后在冰冷却下加入 17 毫升的四正丁基氟化铵的四氢呋喃 1mol/L 的溶液,并将所得混合物在室温下搅拌 1 小时。氯化铵的饱和水溶液和乙酸乙酯加入到反应混合物中。将有机层分离,用氯化钠饱和

水溶液洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;乙酸乙酯:己烷=30:70→40:60]纯化,得到1.78g的(2S)-2-(4-乙炔基苯基)-2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙醇,其为白色固体。

[0448] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.40-1.93(6H, m), 2.11-2.20(1H, m), [3.06], 3.07(1H, s), 3.51-3.61(1H, m), 3.62-3.76(2H, m), [3.25-3.34], 3.92-4.07(1H, m), [4.48-4.53], 4.79-4.86(1H, m), [4.70-4.75], 4.87-4.93(1H, m), [7.29], 7.35(2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.45(2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$)

[0449] 参考例 40

[0450]

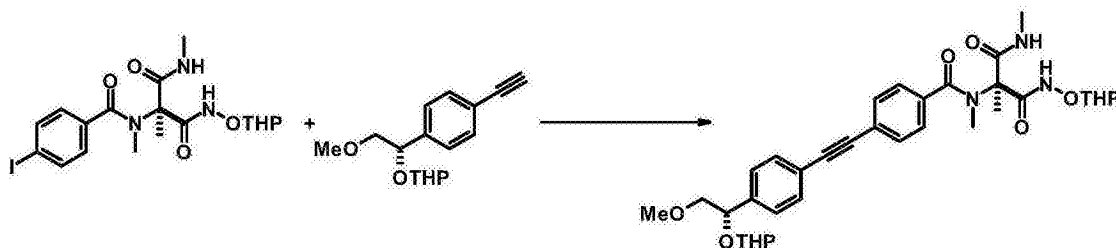


[0451] 向800毫克的(2S)-2-(4-乙炔基苯基)-2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙醇,4.0毫升二甲亚砜和0.4毫升甲基碘的混合物,在氮气氛围下及冰冷却下加入545毫克氢氧化钾,并将所得混合物在室温下搅拌1小时30分钟。甲苯和饱和氯化铵水溶液加入到反应混合物中,并且将pH用6mol/L盐酸调节至6.1。将有机层分离,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;乙酸乙酯:己烷=10:90]纯化,得到836毫克2-((1S)-1-(4-乙炔基苯基)-2-甲氧基乙氧基)四氢-2H-吡喃,为无色油状物。

[0452] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.40-1.94(6H, m), [3.05], 3.07(1H, s), [3.36], 3.39(3H, s), 3.45-3.56(2H, m), [3.56-3.62], 3.62-3.69(1H, m), [3.28-3.35], 3.97-4.06(1H, m), [4.80-4.85], 4.91-4.97(1H, m), [4.41-4.46], 4.97-5.01(1H, m), [7.30], 7.37(2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.44-7.51(2H, m)

[0453] 参考例 41

[0454]



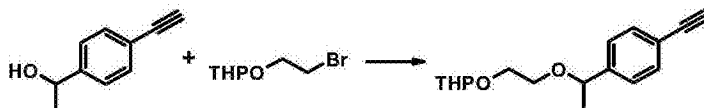
[0455] 向478毫克2-((1S)-1-(4-乙炔基苯基)-2-甲氧基乙氧基)四氢-2H-吡喃,3.0毫升四氢呋喃,300毫克(2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,43毫克的二-三苯基膦钨(II)二氯化物,和23毫克的碘化铜(I)的混合物,在氮气氛围下及冰冷却下加入0.51毫升三乙胺,并将所得混合物在相同温度下2小时30分钟搅拌。氯化铵的饱和水溶液和乙酸乙酯加入到反应混合物中,并且将pH用6mol/L盐酸调节至6.0。将有机层分离,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;丙酮:氯仿=10:90]纯化,得到485毫克(2S)-2-((4-((4-((1S)-2-甲氧基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,为无色油状物。

喃-2-基氧基)丙二酰胺,为褐色泡沫状固体。

[0456] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.42-1.94(12H, m), [1.81], 1.82(3H, s), [2.85], 2.86(3H, d, $J = 4.4\text{Hz}$), [3.17], 3.20(3H, s), [3.37], 3.40(3H, s), 3.47-3.72(4H, m), [3.29-3.36], 3.83-3.91(1H, m), 3.97-4.07(1H, m), [4.43-4.48], 4.93-4.98(1H, m), [4.84], 4.95(1H, dd, $J = 7.3, 4.2\text{Hz}$), 4.98-5.03(1H, m), [7.34], 7.41(2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.44-7.61(6H, m), [6.96-7.04], 7.62-7.72(1H, m), [10.01], 10.53(1H, s)

[0457] 参考例 42

[0458]

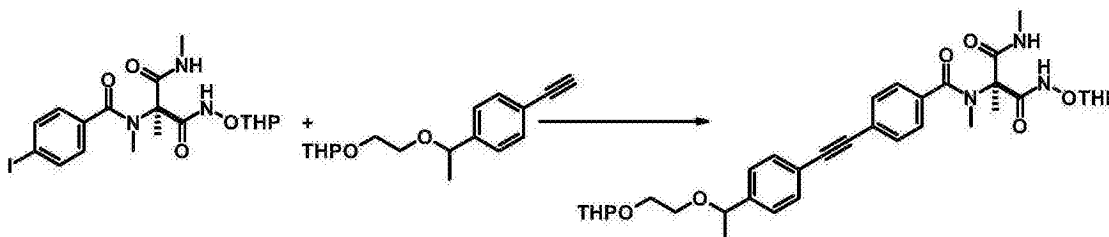


[0459] 以与参考例 40 相同的方式,从 1-(4-乙炔基苯基)乙醇 730 毫克和 1.1 毫升 2-(2-溴乙氧基)四氢-2H-吡喃,得到 826 毫克 2-(2-(1-(4-乙炔基苯基)乙氧基)乙氧基)四氢-2H-吡喃,为黄色油状物。

[0460] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.43(3H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 1.48-1.64(4H, m), 1.68-1.76(1H, m), 1.79-1.91(1H, m), 3.06(1H, s), 3.47-3.51(3H, m), 3.55-3.62(1H, m), 3.80-3.89(2H, m), 4.45-4.50(1H, m), 4.60-4.65(1H, m), 7.30(2H, dd, $J = 8.3, 3.2\text{Hz}$), 7.46-7.48(2H, m)

[0461] 参考例 43

[0462]

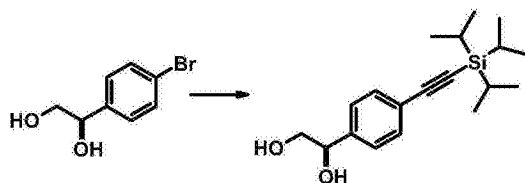


[0463] 以与参考例 2 中相同的方式,从 2-(2-(1-(4-乙炔基苯基)乙氧基)乙氧基)四氢-2H-吡喃 219 毫克和 200 毫克 (2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,得到 323 毫克的 (2S)-N,2-二甲基-2-(甲基(4-((4-(1-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙氧基)乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)氨基)-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,为褐色油状物。

[0464] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.45(3H, d, $J = 6.4\text{Hz}$), 1.56-1.62(8H, m), 1.80-1.86(4H, m), [1.81], 1.83(3H, s), [2.85], 2.87(3H, d, $J = 3.9\text{Hz}$), [3.18], 3.20(3H, s), 3.50-3.53(3H, m), 3.57-3.64(2H, m), 3.81-3.87(3H, m), 4.47-4.52(1H, m), 4.61-4.66(1H, m), 4.95-5.01(1H, m), 7.34(2H, dd, $J = 8.3, 2.9\text{Hz}$), 7.52(4H, dd, $J = 7.8, 3.2\text{Hz}$), 7.58(2H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), [7.00], 7.64(1H, s), [10.10], 10.51(1H, s)

[0465] 参考例 44

[0466]

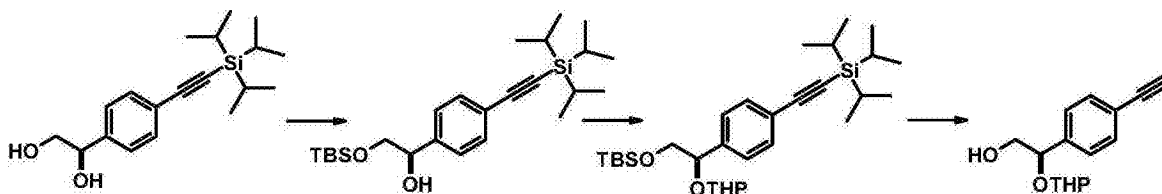


[0467] 向 410 毫克 (1R)-1-(4-溴苯基)乙烷-1,2-二醇,6 毫克三-叔丁基磷四氟硼酸盐,4 毫克碘化铜(I),3 毫克钯(II)氯化物酸钠三水合物,和 2.1 毫升四甲基乙二胺的混合物,在氮气氛下加入 0.5 毫升三异丙基甲硅烷基乙炔,并将所得混合物在 85℃ 搅拌 1 小时 50 分钟。将反应混合物冷却,在水和乙酸乙酯中的溶液,并且将所得混合物用 6mol/L 盐酸中和。将有机层分离,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后加入无水硫酸镁和硅胶 DNH,并将不溶物滤去。将溶剂减压蒸馏除去,得到 701 毫克 (1R)-1-(4-((三异丙基硅烷基)乙炔基)苯基)乙烷-1,2-二醇,为黄色油状物。

[0468] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.13 (21H, s), 2.53-2.60 (1H, m), 3.59-3.67 (1H, m), 3.71-3.80 (1H, m), 4.80-4.87 (1H, m), 7.31 (2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.48 (2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$)

[0469] 参考例 45

[0470]

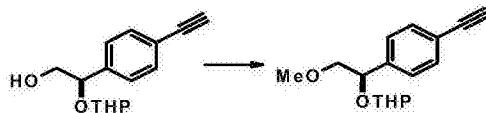


[0471] 以与参考例 39 相同的方式,从 9.35 克 (1R)-1-(4-((三异丙基硅烷基)乙炔基)苯基)乙烷-1,2-二醇,得到 8.97 克 (2R)-2-(4-乙炔基苯基)-2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙醇,为浅黄色固体。

[0472] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.41-1.93 (6H, m), [2.13], 3.02 (1H, brs), [3.06], 3.07 (1H, s), 3.50-3.61 (1H, m), 3.62-3.78 (2H, m), [3.26-3.35], 3.97-4.06 (1H, m), [4.48-4.56], 4.79-4.86 (1H, m), [4.69-4.76], 4.86-4.93 (1H, m), [7.29], 7.35 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.48 (2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$)

[0473] 参考例 46

[0474]

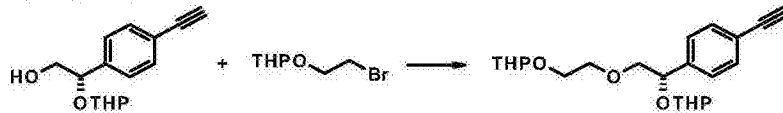


[0475] 以与参考例 40 中相同的方式,从 900 毫克 (2R)-2-(4-乙炔基苯基)-2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙醇,得到 859 毫克的 2-((1R)-1-(4-乙炔基苯基)-2-甲氧基乙氧基)四氢-2H-吡喃,为白色固体。

[0476] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.39-1.95 (6H, m), [3.05], 3.07 (1H, s), [3.36], 3.38 (3H, s), 3.44-3.71 (3H, m), [3.26-3.35], 3.97-4.07 (1H, m), [4.79-4.86], 4.90-4.96 (1H, m), [4.41-4.46], 4.97-5.01 (1H, m), [7.30], 7.37 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), [7.46], 7.47 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$)

[0477] 参考例 47

[0478]

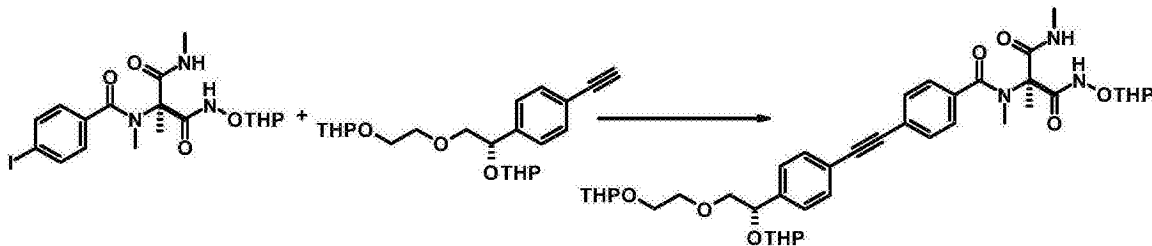


[0479] 向 800 毫克的 (2S)-2-(4-乙炔基苯基)-2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙醇, 4.0 毫升二甲亚砜, 和 0.98 毫升的 2-(2-溴乙氧基)四氢-2H-吡喃的混合物, 在冷却下加入 545 毫克的氢氧化钾水, 并将所得混合物在室温下搅拌 2 小时。向反应混合物中, 加入 0.49 毫升 2-(2-溴乙氧基)四氢-2H-吡喃和 272 毫克的氢氧化钾, 将所得混合物在室温下搅拌 2 小时。甲苯和饱和氯化铵水溶液加入到反应混合物中, 并且将 pH 用 6mol/L 盐酸调节至 6.0。将有机层分离, 并将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层和萃取液合并, 用氯化钠饱和水溶液洗涤, 然后用无水硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残余物用硅胶柱色谱 [洗脱液; 乙酸乙酯: 己烷 = 20:80 → 25:75] 纯化, 得到 1.15 克的 2-((1S)-1-(4-乙炔基苯基)-2-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙氧基)乙氧基)四氢-2H-吡喃, 为无色油状物。

[0480] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.40-1.95 (12H, m), [3.05], 3.06 (1H, m), 3.26-4.08 (10 H, m), 4.56-4.69 (1H, m), [4.81-4.89], 4.89-4.98 (1H, m), [4.43-4.52], 4.98-5.06 (1H, m), [7.30], 7.37 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.46 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$)

[0481] 参考例 48

[0482]



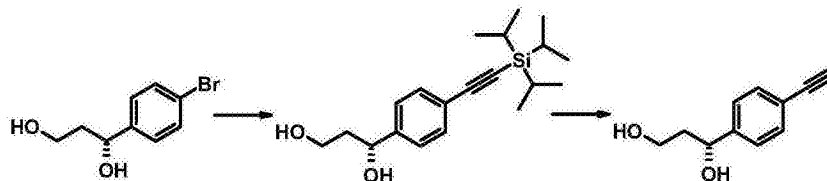
[0483] 向 685 毫克 2-((1S)-1-(4-乙炔基苯基)-2-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙氧基)乙氧基)四氢-2H-吡喃, 3.0 毫升四氢呋喃, 300 毫克 (2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺, 43 毫克的双-三苯基膦钯(II)二氯化物, 和 23 毫克的碘化铜(I)的混合物, 在氮气气氛下及冰冷却下加入 0.51 毫升三乙胺, 并将所得混合物在相同温度下 2 小时 30 分钟搅拌。氯化铵的饱和水溶液和乙酸乙酯加入到反应混合物中, 并且将 pH 用 6mol/L 盐酸调节至 6.2。将有机层分离, 并将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层和萃取液合并, 用氯化钠饱和水溶液洗涤, 然后用无水硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残余物用硅胶柱色谱 [洗脱液; 丙酮: 氯仿 = 20:80] 纯化, 得到 422 毫克 (2S)-N,2-二甲基-2-(甲基(4-((4-((1S)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)-2-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙氧基)乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)氨基)-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺, 为黄色泡沫状固体。

[0484] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.40-1.97 (18H, m), [1.81], 1.82 (3H, s), [2.85], 2.86 (3H, d, $J = 4.3\text{Hz}$), [3.17], 3.20 (3H, s), 3.43-3.90 (10H, m), [3.28-3.37], 3.79-3.90 (1H, m), 3.97-4.08 (1H, m), 4.58-4.64 (1H, m), [4.83-4.89], 4.92-4.98 (1H, m), [4.49], 4.96 (1H, s), 4.98-5.06 (1H, m), [7.34], 7.41 (2H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.47-7.54 (4H, m), 7.57 (2H, d, J

= 8.0Hz), [6.95-7.05], 7.60-7.69 (1H, m), [10.08], 10.49 (1H, s)

[0485] 参考例 49

[0486]



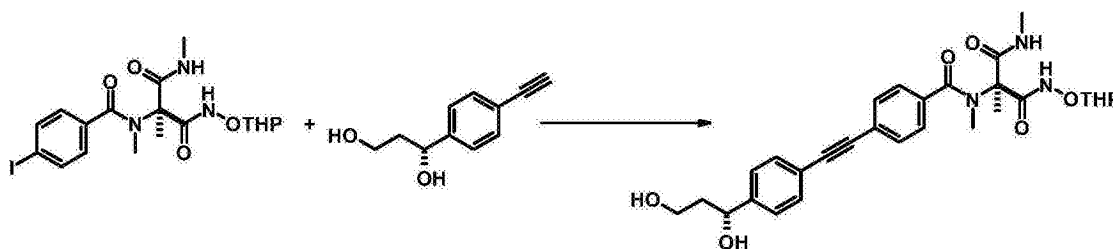
[0487] 向 915 毫克 (1R)-1-(4-溴苯基)丙烷-1,3-二醇,加入 9.0 毫升乙酸正丁酯,277 毫克双-三苯基膦钯(II)二氯化物,150 毫克的铜(I)碘化物,4.4 毫升三异丙基甲硅烷基乙炔,和 5.5 毫升的三乙胺,并将所得混合物在回流下搅拌 1 小时。向反应混合物中,加入 277 毫克的双-三苯基膦钯(II)二氯化物,150 毫克碘化亚铜,4.4 毫升三异丙基甲硅烷基乙炔,和 5.5 毫升三乙胺,并将所得混合物在回流下搅拌 3 小时 45 分钟。将反应混合物冷却,加入氯化铵的饱和水溶液和乙酸乙酯,将所得混合物用浓盐酸中和,然后加入 Celpure,并将不溶物滤去。将滤液的有机层分离,然后用无水硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;乙酸乙酯:己烷=50:50]纯化,得到 455 毫克棕色油状物。

[0488] 向得到的褐色油状物 455 毫克和 4.5 毫升四氢呋喃的混合物中,在室温下加入 1.6 毫升的四正丁基氟化铵的四氢呋喃 1mol/L 的溶液,并将所得混合物在相同下搅拌温 50 分钟。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中,并且将 pH 用 1mol/L 盐酸调节至 4.8。将有机层分离,并将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层与萃取物合并,然后用无水硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;甲醇:氯仿=5:95]精制,得到 215 毫克 (1R)-1-(4-乙炔基苯基)丙烷-1,3-二醇,为褐色油状物。

[0489] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.93-2.00 (2H, m), 3.07 (1H, s), 3.86-3.88 (2H, m), 4.93 (1H, dd, $J = 8.3, 3.9\text{Hz}$), 7.33 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.49 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$)

[0490] 参考例 50

[0491]



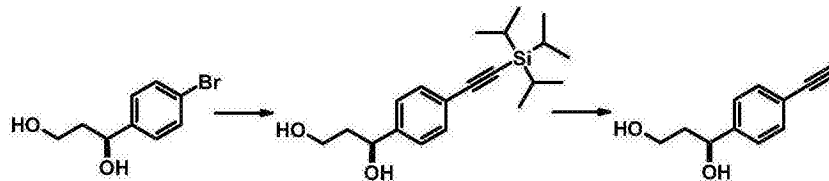
[0492] 向 155 毫克 (1R)-1-(4-乙炔基苯基)丙烷-1,3-二醇,2.0 毫升四氢呋喃,200 毫克的 (2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,28 毫克的二-三苯基膦钯(II)二氯化物和 15 毫克碘化亚铜的混合物,冰冷却下加入 0.4 毫升三乙胺,将所得混合物在相同温度下 2 小时 20 分钟搅拌。氯化铵的饱和水溶液和乙酸乙酯加入到反应混合物中,并且将 pH 用浓盐酸调节至 6.8。将有机层分离,然后用无水硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;丙酮:氯仿=40:60 → 45:55]纯化,得到 254 毫克 (2S)-2-((4-((4-((1R)-1,3-二羟基丙基)

苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,为棕色固体。

[0493] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.53-1.66(4H, m), 1.76-1.89(3H, m), [1.81], 1.82(3H, s), 1.93-2.02(1H, m), [2.85-2.86], 2.86-2.87(3H, m), [3.17], 3.20(3H, s), [3.53-3.60], 3.63-3.68(1H, m), 3.89(2H, s), [3.84-3.93], 3.97-4.07(1H, m), 4.95-5.03(2H, m), 7.36(2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.47-7.57(6H, m), [6.98-7.04], 7.62-7.66(1H, m), [10.13], 10.53(1H, s)

[0494] 参考例 51

[0495]



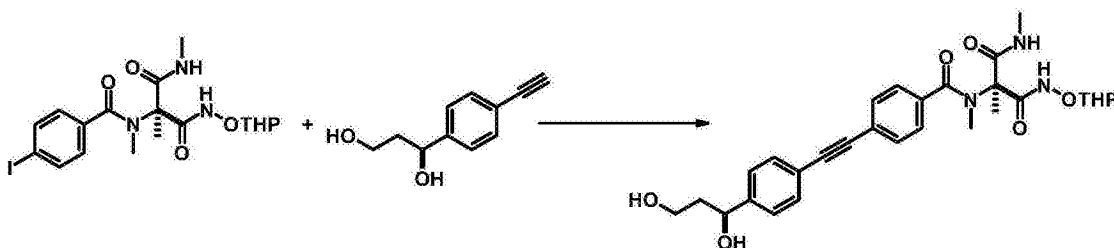
[0496] 向 1.03 克的 (1S)-1-(4-溴苯基)丙烷-1,3-二醇中加入,13 毫克的三-叔丁基磷四氟硼酸盐,铜(I)的碘化 8 毫克,钡的 8 毫克(II)钠三水合物,氯化 5.0 毫升四甲基乙二胺,和 1.1 毫升三异丙基甲硅烷基乙炔,将所得混合物在 85°C 搅拌 1 小时 30 分钟。向反应混合物中,加入 13 毫克的三-叔丁基磷四氟硼酸盐,铜(I)的碘化 8 毫克,氯化钡(II)钠三水合物 8 毫克,和 0.25 毫升三异丙基甲硅烷基乙炔,并且将所得混合物在搅拌相同的温度 3 小时。将反应混合物冷却,加入乙酸乙酯和氯化铵饱和水溶液,并将所得的混合物用浓盐酸中和。将有机层分离,并将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层与萃取物合并,并然后经无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;乙酸乙酯:己烷=40:60]纯化,得到 789 毫克黄色油状物。

[0497] 向 789 毫克所得的黄色油状物,加入 7.8 毫升四氢呋喃和 2.8 毫升的四正丁基氟化铵 1 摩尔/L 的四氢呋喃溶液,并将所得的混合物在室温下搅拌 1 小时。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中,并且将 pH 用 1mol/L 盐酸调节至 4.2。将有机层分离,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;甲醇:乙酸乙酯=5:95]精制,得到 370 毫克的 (1S)-1-(4-乙炔基苯基)丙烷-1,3-二醇,为褐色固体。

[0498] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.90-2.00(2H, m), 2.46(1H, s), 3.07(1H, s), 3.18(1H, s), 3.84-3.86(2H, m), 4.94-4.97(1H, m), 7.32(2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.48(2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$)

[0499] 参考例 52

[0500]



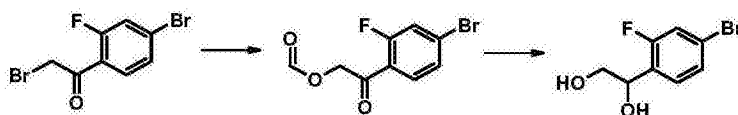
[0501] 向 232 毫克的 (1S)-1-(4-乙炔基苯基)丙烷-1,3-二醇,3.0 毫升四氢呋喃,300 毫克的 (2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基

氧基)丙二酰胺,42 毫克的二-三苯基膦钯(II)二氯化物,和 22 毫克的碘化铜(I)的混合物,冰冷却下加入 0.67 毫升三乙胺,并将所得混合物在相同温度下搅拌 30 分钟。氯化铵的饱和水溶液和乙酸乙酯加入到反应混合物中,并且将 pH 用浓盐酸调节至 6.5。将有机层分离,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;丙酮:氯仿=40:60→45:55]纯化,得到 377 毫克(2S)-2-((4-((4-((1S)-1,3-二羟基丙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺为棕色固体。

[0502] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.53-1.64(3H, m), 1.75-1.89(3H, m), [1.81], 1.82(3H, s), 1.92-2.05(2H, m), 2.28(1H, s), 2.82-2.89(3H, m), 3.05(1H, s), [3.17], 3.20(3H, s), [3.52-3.60], 3.63-3.70(1H, m), 3.84-3.94(2H, m), [3.84-3.94], 3.97-4.09(1H, m), 4.95-5.04(2H, m), 7.36(2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.46-7.61(6H, m), [7.02], 7.63(1H, s), [10.12], 10.53(1H, s)

[0503] 参考例 53

[0504]



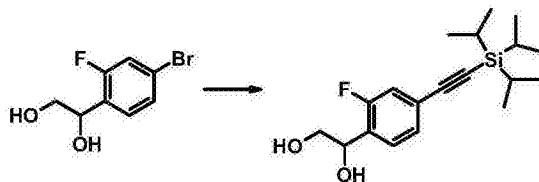
[0505] 向 3.03 克 2-溴-1-(4-溴-2-氟苯基)乙酮,加入 30 毫升 N,N-二甲基甲酰胺 2.04 克甲酸钠,并将所得的混合物在 45°C 下搅拌 1 小时。将反应混合物冷却,并加入水。固体物质通过过滤收集,用水洗涤,然后干燥,得到 2.16 克黄色固体。

[0506] 向所获得的黄色固体和 20ml 甲醇的混合物,在氮气气氛下及冰冷却下 35 分钟加入 5 份 1.25 克硼氢化钠溶液,将所得混合物在室温下搅拌 1 小时。氯化铵的饱和水溶液和乙酸乙酯冰冷却下依次加到反应混合物中。将有机层分离,用水和氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;乙酸乙酯:己烷=35:65]纯化,得到 1.56 克 1-(4-溴-2-氟苯基)乙烷-1,2-二醇,为黄色油状物。

[0507] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.98-2.05(1H, m), 2.55-2.71(1H, m), 3.55-3.70(1H, m), 3.78-3.93(1H, m), 5.04-5.17(1H, m), 7.20-7.25(1H, m), 7.31-7.34(1H, m), 7.41-7.42(1H, m)

[0508] 参考例 54

[0509]



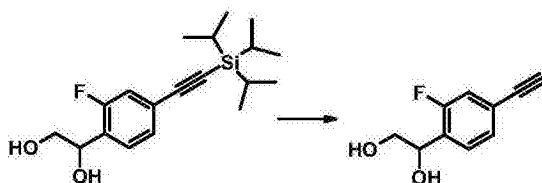
[0510] 向 1.56 克 1-(4-溴-2-氟苯基)乙烷-1,2-二醇,加入 19 毫克的三-叔丁基膦四氟硼酸盐,13 毫克的碘化亚铜,12 毫克钯(II)钠氯化物三水合物,7.5 毫升四甲基乙二胺,和 1.78 毫升三异丙基甲硅烷基乙炔,将所得混合物在 85°C 搅拌 1 小时 50 分钟。将反应混合物冷却,加入 19 毫克的三-叔丁基膦四氟硼酸盐,13 毫克的碘化铜(I),12 毫克氯化钯

(II) 钠三水合物, 和 1.78 毫升三异丙基甲硅烷基乙炔, 并将所得的混合物搅拌在 90°C 下进行 1 小时。将反应混合物冷却, 并加入乙酸乙酯和水。将有机层分离, 用水和饱和氯化钠水溶液依次洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残余物用硅胶柱色谱 [洗脱液; 乙酸乙酯: 己烷 = 35:65] 纯化, 得到 1.90 克的 1-(2-氟-4-((三异丙基硅烷基)乙炔基)苯基)乙烷-1,2-二醇, 为黄色油状物。

[0511] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.11-1.12 (21H, m), 2.60-2.63 (1H, m), 3.59-3.64 (1H, m), 3.82-3.85 (1H, m), 5.12-5.14 (1H, m), 7.14 (1H, dd, $J = 10.8, 1.2\text{Hz}$), 7.28 (1H, dd, $J = 8.0, 1.5\text{Hz}$), 7.46 (1H, dd, $J = 7.8, 7.8\text{Hz}$)

[0512] 参考例 55

[0513]

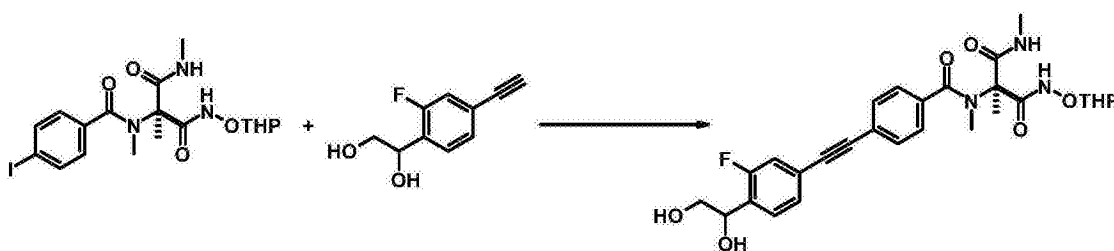


[0514] 向 337 毫克 1-(2-氟-4-((三异丙基硅烷基)乙炔基)苯基)乙烷-1,2-二醇中加入, 3.0 毫升四氢呋喃和 1.5 毫升的四正丁基氟化铵 1 摩尔/L 的溶液在四氢呋喃溶液, 将所得混合物在室温下搅拌 1 小时 30 分钟。氯化铵的饱和水溶液和乙酸乙酯加入到反应混合物中。将有机层分离, 用水和饱和氯化钠水溶液依次洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残余物用硅胶柱色谱 [洗脱液; 乙酸乙酯: 己烷 = 70:30] 纯化, 得到 98 毫克 1-(4-乙炔基-2-氟苯基)乙烷-1,2-二醇, 为黄色油状物。

[0515] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.02 (1H, brs), 2.62 (1H, brs), 3.11 (1H, s), 3.63 (1H, dd, $J = 11.0, 7.8\text{Hz}$), 3.84-3.88 (1H, m), 5.12-5.15 (1H, m), 7.16 (1H, dd, $J = 10.7, 1.5\text{Hz}$), 7.31 (1H, dd, $J = 8.1, 1.5\text{Hz}$), 7.50 (1H, dd, $J = 7.8, 7.8\text{Hz}$)

[0516] 参考例 56

[0517]



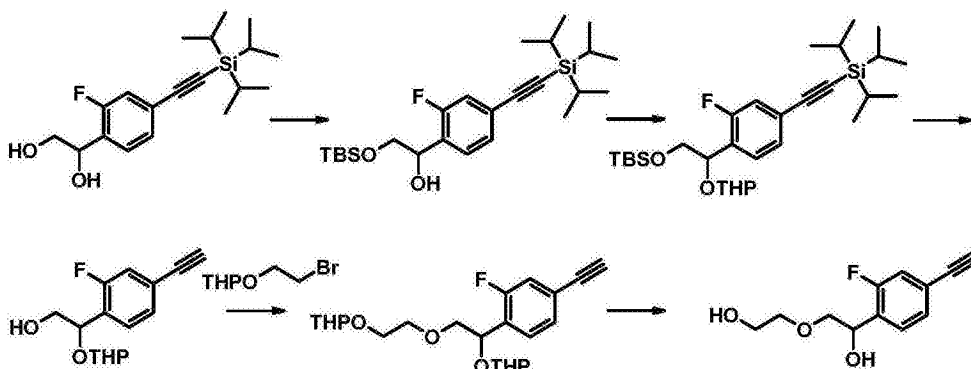
[0518] 以与参考例 2 中相同的方式, 从 98 毫克 1-(4-乙炔基-2-氟苯基)乙烷-1,2-二醇和 180 毫克 (2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺, 得到 198 毫克的 (2S)-2-((4-((4-(1,2-二羟基乙基)-3-氟代苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺, 为黄色油状物。

[0519] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.47-1.68 (3H, m), 1.75-1.91 (3H, m), [1.81], 1.83 (3H, s), 2.11 (1H, s), 2.73-2.79 (1H, m), 2.83-2.90 (3H, m), [3.17], 3.19 (3H, s), 3.54-4.06 (4H, m), 4.94-5.02 (1H, m), 5.12-5.18 (1H, m), 7.16-7.23 (1H, m), 7.34 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.47

-7.54 (3H, m), 7.57 (2H, d, J = 8.5Hz), [6.95-7.00], 7.60-7.66 (1H, m), [10.09], 10.51 (1H, s)

[0520] 参考例 57

[0521]



[0522] 向 1.90 克的 1-(2-氟-4-((三异丙基硅烷基)乙炔基)苯基)乙烷-1,2-二醇和 20ml 二氯甲烷的混合物中,在氮气氛下及冰冷却下依次加入 847 毫克叔丁基二甲基氯和 2.0 毫升三乙胺,并将所得混合物在室温下搅拌 8 小时 30 分钟。向反应混合物中,加入 206 毫克 N,N-二甲氨基吡啶,并将所得混合物静置过夜。向反应混合物中,加入 98 毫克的叔丁基二甲基氯,并将所得混合物在室温下搅拌 1 小时 45 分钟。将水加入到反应混合物中,并且将 pH 用 6mol/L 盐酸调节至 7.9。将有机层分离,用水和饱和氯化钠水溶液依次洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏掉,获得 2.69 克黄色油状物。

[0523] 向得到的黄色油状物,加入 20 毫升二氯甲烷,1.03 毫升 3,4-二氢-2H-吡喃,和 282 毫克对甲苯磺酸吡啶,将所得混合物在室温下搅拌 1 小时 30 分钟。向反应混合物中,加入 53 毫克对甲苯磺酸一水合物,并将所得混合物搅拌 1 小时。向反应混合物中,加入 53 毫克对甲苯磺酸一水合物,并将所得混合物搅拌 50 分钟。将水加入到反应混合物中。将有机层分离,用 1mol/L 盐酸,碳酸氢钠饱和水溶液,和氯化钠饱和水溶液依次洗涤,然后用无水硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱 [洗脱液;乙酸乙酯:己烷 = 2:98 → 4:96] 纯化。向得到的粗纯化产物,加入 20 毫升二氯甲烷,1.03 毫升 3,4-二氢-2H-吡喃,和 282 毫克对甲苯磺酸吡啶,将所得混合物在室温下搅拌 1 小时 30 分钟。将水加入到反应混合物中,并将所得混合物用碳酸氢钠饱和水溶液中和。将有机层分离,用碳酸氢钠的饱和水溶液和氯化钠饱和水溶液依次洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏掉,获得 2.55 克无色油状物。

[0524] 向 2.55 克所得无色油和 25 毫升四氢呋喃的混合物中,在冰冷却下加入 11 毫升四正丁基氟化铵的四氢呋喃 1mol/L 的溶液,并将所得的混合物在室温下搅拌 1 小时 45 分钟。氯化铵的饱和水溶液和乙酸乙酯加入到反应混合物中。将有机层分离,用水和饱和氯化钠水溶液依次洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱 [洗脱液;乙酸乙酯:己烷 = 20:80] 纯化,得到 1.10g 无色油状物。

[0525] 向 317 毫克得到的无色油状物,3.0 毫升二甲亚砜,和 0.22 毫升的 2-(2-溴乙氧基)四氢-2H-吡喃的混合物,在氮气氛下加入 337 毫克的氢氧化钾,并将所得的混合物在室温下搅拌 1 小时。向反应混合物中,加入 0.22ml 的 2-(2-溴乙氧基)四氢-2H-吡喃,并将所得的混合物在室温下搅拌 1 小时 30 分钟。向反应混合物中,加入 0.11 毫升 2-(2-溴

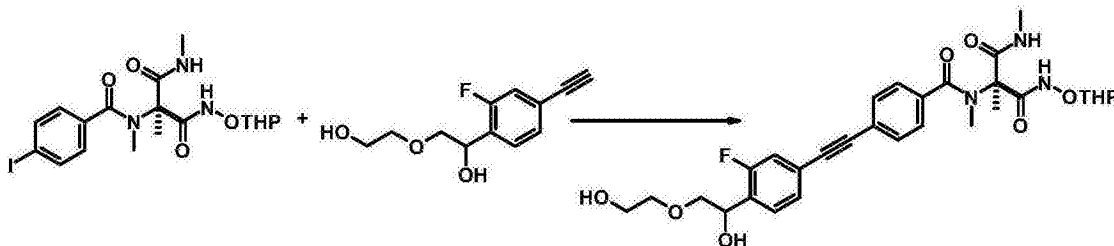
乙氧基) 四氢-2H-吡喃, 并将所得的混合物在室温下搅拌 2 小时。向反应混合物中, 加入 0.11 毫升 2-(2-溴乙氧基) 四氢-2H-吡喃的溶液, 并将所得混合物静置在室温下过夜。乙酸乙酯和水加入到反应混合物中。将有机层分离, 用 1mol/L 盐酸和饱和氯化钠水溶液依次洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。溶剂在减压下蒸馏掉, 得到黄色油状物。

[0526] 向得到的黄色油状物中, 依次加入 0.3 毫升甲醇, 3.0 毫升二氯甲烷, 和对甲苯磺酸一水合物 46 毫克, 并将所得混合物在室温下搅拌 1 小时 30 分钟。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中, 并将所得混合物用碳酸氢钠饱和水溶液中和。将有机层分离, 用水和饱和氯化钠水溶液依次洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残余物用硅胶柱色谱 [洗脱液; 乙酸乙酯: 己烷 = 55:45] 纯化, 得到 169 毫克 1-(4-乙炔基-2-氟苯基)-2-(2-羟基乙氧基) 乙醇, 为无色油状物。

[0527] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.11 (1H, s), 3.47-3.51 (1H, m), 3.57-3.62 (1H, m), 3.66-3.77 (4H, m), 4.41 (1H, brs), 5.23 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4\text{Hz}$), 7.12-7.15 (1H, m), 7.27-7.29 (1H, m), 7.49-7.53 (1H, m)

[0528] 参考例 58

[0529]

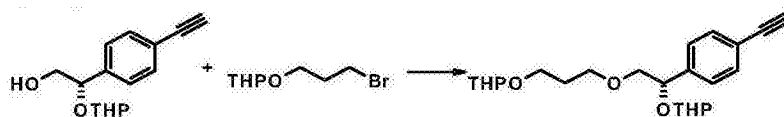


[0530] 以与参考例 2 中相同的方式, 从 169 毫克 1-(4-乙炔基-2-氟苯基)-2-(2-羟基乙氧基) 乙醇和 200mg 的 (2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基) 丙二酰胺, 得到 232 毫克的 (2S)-2-((4-((3-氟代-4-(1-羟基-2-(2-羟基乙氧基) 乙基) 苯基) 乙炔基) 苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基) 丙二酰胺, 为黄色泡沫状固体。

[0531] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.46-1.72 (3H, m), 1.76-1.94 (3H, m), [1.82], 1.83 (3H, s), 2.98-3.05 (1H, m), 2.82-2.91 (3H, m), [3.17], 3.20 (3H, s), 3.47-3.83 (8H, m), 3.83-4.08 (1H, m), 4.94-5.04 (1H, m), 5.22-5.29 (1H, m), 7.17-7.24 (1H, m), 7.35 (2H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 7.48-7.60 (4H, m), [6.95-7.05], 7.61-7.67 (1H, m), [10.08], 10.49 (1H, s)

[0532] 参考例 59

[0533]



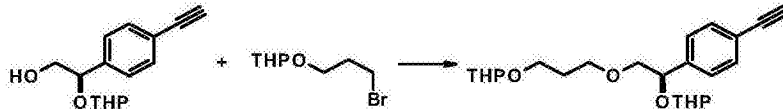
[0534] 向 411 毫克的 (2S)-2-(4-乙炔基苯基)-2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基) 乙醇, 加入 4.0 毫升二甲亚砜, 745 毫克 2-(3-溴丙氧基) 四氢-2H-吡喃, 和 469 毫克的氢氧化钾, 然后将所得混合物在室温下搅拌 3 小时。乙酸乙酯和水加入到反应混合物中。将有机层分离, 用水, 1mol/L 的盐酸, 和饱和氯化钠水溶液依次洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残余物用硅胶柱色谱 [洗脱液; 乙酸乙酯: 己烷 = 15:85] 纯化,

得到 532 毫克 2-(3-((2S)-2-(4-乙炔基苯基)-2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙氧基)丙氧基)四氢-2H 吡喃, 为无色油状物。

[0535] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.40-1.95 (14H, m), [3.05], 3.06 (1H, s), 3.29-4.06 (10 H, m), [4.45-4.48], 4.50-4.57 (1H, m), [4.80-4.85], 4.88-4.94 (1H, m), [4.50-4.57], 4.98-5.03 (1H, m), [7.29], 7.36 (2H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.46 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$)

[0536] 参考例 60

[0537]

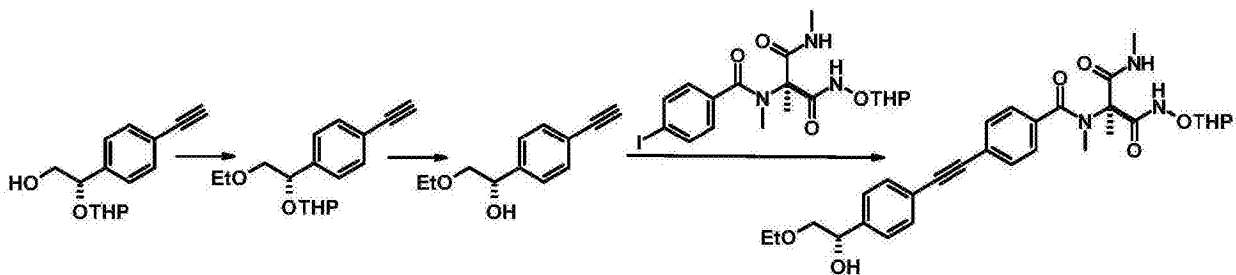


[0538] 向 900 毫克 (2R)-2-(4-乙炔基苯基)-2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙醇, 4.5 毫升二甲亚砜, 和 1.54 毫升的 2-(3-溴丙基)四氢-2H-吡喃的混合物, 在冰冷却下加入 768 毫克的氢氧化钾, 并将所得混合物在室温下搅拌 2 小时 30 分钟。向反应混合物中加入, 0.15 毫升 2-(3-溴丙氧基)四氢-2H-吡喃和 77 毫克的氢氧化钾, 将所得混合物在室温下搅拌 1 小时 30 分钟。甲苯和水加入到反应混合物中, 并且将 pH 用 6mol/L 盐酸调节至 6.6。将有机层分离, 并将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层与萃取物合并, 用水和饱和氯化钠水溶液依次洗涤, 然后用无水硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残余物用硅胶柱色谱 [洗脱液; 乙酸乙酯: 己烷 = 20:80] 纯化, 得到 1.42 克 2-(3-((2R)-2-(4-乙炔基苯基)-2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙氧基)丙氧基)四氢-2H 吡喃, 为无色油状物。

[0539] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.39-1.94 (14H, m), [3.05], 3.06 (1H, s), 3.28-4.08 (10 H, m), [4.45-4.49], 4.58-4.62 (1H, m), [4.82-4.88], 4.91-4.97 (1H, m), [4.58-4.62], 4.99-5.05 (1H, m), [7.30], 7.37 (2H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.46 (2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$)

[0540] 参考例 61

[0541]



[0542] 向 300 毫克的 (2S)-2-(4-乙炔基苯基)-2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙醇, 依次加入 3.0 毫升二甲亚砜, 0.2 毫升乙基碘, 和 205 毫克的氢氧化钾, 并将所得混合物在室温下搅拌 2 小时 30 分钟。乙酸乙酯和水加入到反应混合物中。将有机层分离, 用 1mol/L 盐酸和饱和氯化钠水溶液依次洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残余物用硅胶柱色谱 [洗脱液; 乙酸乙酯: 己烷 = 10:90] 纯化, 得到 259 毫克白色固体。

[0543] 向 259 毫克的所得白色固体, 加入 0.2 毫升甲醇, 2.0 毫升二氯甲烷和 36 毫克对甲苯磺酸一水合物, 并将所得的混合物在室温下搅拌 40 分钟。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中, 并将所得混合物用碳酸氢钠饱和水溶液中和。将有机层分离, 用氯化钠饱和水溶液洗涤, 然后用无水硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残余物用硅胶柱色谱 [洗脱

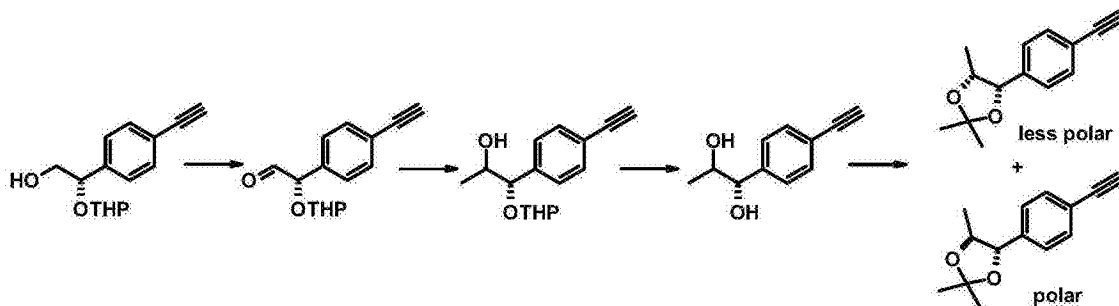
液；乙酸乙酯：己烷=15:85] 纯化，得到 194 毫克的无色油状物。

[0544] 向 194 毫克得到的无色油，200 毫克 (2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺，2.0 毫升四氢呋喃，29 毫克的二-三苯基膦钯(II) 二氯化物，和 16 毫克的碘化铜(I) 的混合物，在氮气吹扫和冰冷却下加入 0.22 毫升三乙胺，并且将所得的混合物在相同的温度下搅拌 40 分钟。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中，并且将 pH 用 6mol/L 盐酸调节至 2。将有机层分离，用氯化钠饱和和水溶液洗涤，然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去，将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液；丙酮：氯仿=15:85] 纯化，得到 259 毫克 (2S)-2-((4-((4-((1S)-2-乙氧基-1-羟基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺为褐色泡沫状固体。

[0545] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.21-1.30(3H, m), 1.51-1.70(3H, m), 1.74-1.92(3H, m), [1.82], 1.83(3H, s), 2.82-2.91(4H, m), [3.17], 3.20(3H, s), 3.38-3.46(1H, m), 3.52-3.70(4H, m), 3.83-4.08(1H, m), 4.88-4.95(1H, m), 4.95-5.03(1H, m), 7.39(2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.50(2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.52(2H, dd, $J = 7.8, 2.7\text{Hz}$), 7.58(2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), [6.96-7.03], 7.61-7.67(1H, m), [10.08], 10.50(1H, s)

[0546] 参考例 62

[0547]



[0548] 向 616 毫克的 (2S)-2-(4-乙炔基苯基)-2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙醇，6.5 毫升二氯甲烷，0.41 毫克 1-甲基-2-氮杂金刚烷-N-氧化物，29 毫克溴化钾，39 毫克四正丁基溴化铵，和 3.3 毫升的碳酸钠的水溶液的混合物，冰冷却下加入 4.0 毫升的次氯酸钠水溶液和 5.5 毫升碳酸钠水溶液，并将所得混合物在相同温度下进行 1 小时 30 分钟搅拌。向反应混合物中加入，1 毫克 1-甲基-2-氮杂金刚烷-N-氧化物，将所得混合物搅拌 30 分钟，然后加入 2.0 毫升的次氯酸钠水溶液和 2.8 毫升的钠的水溶液碳酸盐，并将所得混合物搅拌 1 小时。向反应混合物中加入 2.0 毫升的次氯酸钠水溶液和 2.8 毫升的碳酸钠水溶液，将所得混合物搅拌 30 分钟，然后加入硫代硫酸钠的饱和水溶液和乙酸乙酯。将有机层分离，用氯化钠饱和和水溶液洗涤，然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏掉，获得 476 毫克黄色油状物。

[0549] 向所获得的黄色油状物 476 毫克和 5.0 毫升四氢呋喃的混合物中，在氮气氛下，在 -65°C 下加入 3.3 毫升甲基溴化镁的乙醚 1mol/L 的溶液，将所得的混合物搅拌 30 分钟。向反应混合物中，加入 1.6 毫升甲基溴化镁在乙醚中的 1 摩尔/升溶液，并且将所得混合物搅拌 1 小时。二乙醚和饱和氯化铵水溶液加入到反应混合物中，并将得到的混合物用 6mol/L 盐酸中和。将有机层分离，用 1mol/L 盐酸和饱和氯化钠水溶液依次洗涤，然后用无水硫酸

钠干燥。溶剂在减压下蒸馏掉,得到黄色油状物。

[0550] 向得到的黄色油状物,依次加入 0.5 毫升甲醇,5.0 毫升二氯甲烷和 95 毫克对甲苯磺酸一水合物,并将所得混合物在室温下搅拌 3 小时。二乙醚和水加入到反应混合物中,并将所得混合物用碳酸氢钠饱和和水溶液中和。将有机层分离,用氯化钠饱和和水溶液洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏掉,获得 460mg 的黄色油状物。

[0551] 向 460 毫克所得的黄色油状物,加入 5.0 毫升二氯甲烷,0.9 毫升的二甲氧基丙烷和 95 毫克对甲苯磺酸一水合物,并将所得的混合物在室温下搅拌 15 分钟。乙酸乙酯和水加入到反应混合物中,并将所得混合物用碳酸氢钠饱和和水溶液中和。将有机层分离,用水和饱和氯化钠水溶液依次洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;乙醚:己烷=0:100→4:96]纯化,得到 179 毫克 (4S,5R)-4-(4-乙炔基苯基)-2,2,5-三甲基-1,3-二氧戊环,为黄色油状物和 279 毫克 (4S,5S)-4-(4-乙炔基苯基)-2,2,5-三甲基-1,3-二氧戊环,为黄色油状物。

[0552] (4S,5R)-4-(4-乙炔基苯基)-2,2,5-三甲基-1,3-二氧戊环

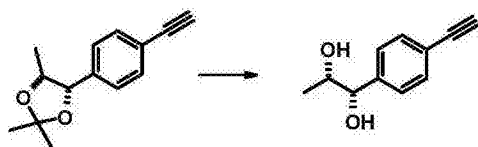
[0553] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.29 (3H, d, $J = 6.1\text{Hz}$), 1.52 (3H, s), 1.55 (3H, s), 3.08 (1H, s), 3.79-3.85 (1H, m), 4.46 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.34 (2H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 7.49 (2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$)

[0554] (4S,5S)-4-(4-乙炔基苯基)-2,2,5-三甲基-1,3-二氧戊环

[0555] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.79 (3H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 1.46 (3H, s), 1.63 (3H, s), 3.07 (1H, s), 4.53-4.60 (1H, m), 5.18 (1H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 7.25 (2H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.46-7.49 (2H, m)

[0556] 参考例 63

[0557]



[0558] 向 297 毫克 (4S,5S)-4-(4-乙炔基苯基)-2,2,5-三甲基-1,3-二氧戊环,0.3 毫升甲醇和 3.0 毫升二氯甲烷的混合物,在冰冷却下加入,78 毫克对甲苯磺酸一水合物,并将所得混合物在室温下搅拌 3 小时 30 分钟。乙酸乙酯和水加入到反应混合物中,并将所得混合物用碳酸氢钠饱和和水溶液中和。将有机层分离,用碳酸氢钠的饱和和水溶液和氯化钠饱和和水溶液洗涤,之后将有机层经无水硫酸钠洗涤。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;乙酸乙酯:己烷=65:35]纯化,得到 181 毫克的 (1S,2S)-1-(4-乙炔基苯基)丙烷-1,2-二醇,为无色油状物。

[0559] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.06 (3H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 1.84 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 2.35-2.40 (1H, m), 3.08 (1H, s), 4.01-4.05 (1H, m), 4.71-4.73 (1H, m), 7.33 (2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.49 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$)

[0560] 参考例 64

[0561]

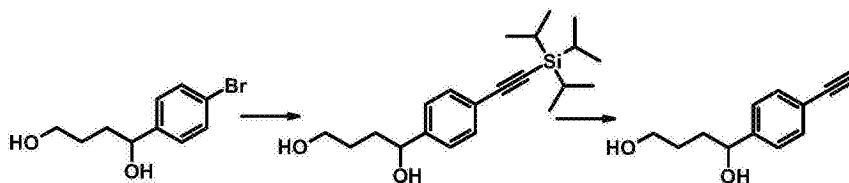


[0562] 向 179 毫克 (4S,5R)-4-(4-乙炔基苯基)-2,2,5-三甲基-1,3-二氧戊环,加入 2.0 毫升甲醇和 46 毫克对甲苯磺酸一水合物,并将该所得混合物在室温下搅拌 6 小时。乙酸乙酯和水加入到反应混合物中,并将所得混合物用碳酸氢钠饱和水溶液中和。将有机层分离,用碳酸氢钠的饱和水溶液和氯化钠饱和水溶液依次洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱 [洗脱液;乙酸乙酯:己烷=65:35] 纯化,得到 122 毫克的 (1S,2R)-1-(4-乙炔基苯基)丙烷-1,2-二醇,为无色油状物。

[0563] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.08 (3H, d, $J = 6.1\text{Hz}$), 2.33 (1H, d, $J = 3.6\text{Hz}$), 2.61 (1H, d, $J = 3.4\text{Hz}$), 3.08 (1H, s), 3.82-3.86 (1H, m), 4.39-4.41 (1H, m), 7.32 (2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.49 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$)

[0564] 参考例 65

[0565]



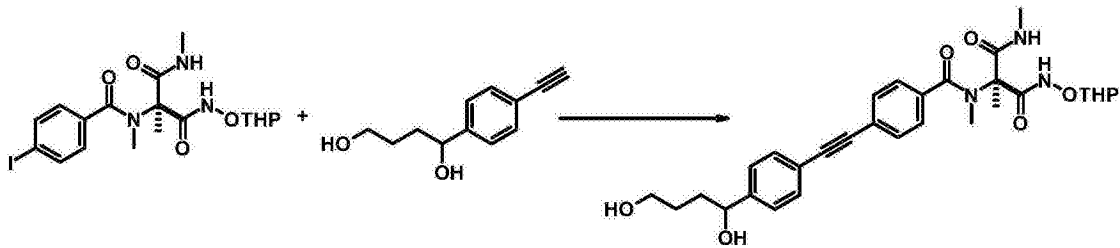
[0566] 向 757 毫克 1-(4-溴苯基)丁烷-1,4-二醇,9 毫克三叔丁基磷四氟硼酸盐,加入 6 毫克碘化铜 (I),5 毫克的氯化钡 (II) 钠三水合物,3.7 毫升四甲基乙二胺,和 0.81 毫升三异丙基甲硅烷基乙炔,将所得的混合物在 87°C 搅拌 3 小时 30 分钟。向反应混合物中,加入 4 毫克三叔丁基磷四氟硼酸盐,3 毫克碘化铜 (I),3 毫克氯化钡 (II) 钠三水合物,和 0.17 毫升三异丙基甲硅烷基乙炔,并且将所得混合物在搅拌 85°C 下 2 小时 15 分钟。将反应混合物冷却,加入乙酸乙酯和氯化铵饱和水溶液,并将所得的混合物用浓盐酸中和。将有机层分离,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱 [洗脱液;乙酸乙酯:己烷=35:65 \rightarrow 40:60] 纯化,得到 715 毫克黄色油状物。

[0567] 向 715 毫克所得的黄色油状物,加入 7.1 毫升四氢呋喃和 2.4 毫升的四正丁基氟化铵 1 摩尔/L 的四氢呋喃溶液,并将所得的混合物在室温下搅拌 30 分钟。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中,并且将 pH 用 6mol/L 盐酸调节至 4.1。将有机层分离,并将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层与萃取物合并,然后用无水硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱 [洗脱液;乙酸乙酯:己烷=60:40 \rightarrow 100:0] 纯化,得到 327 毫克 1-(4-乙炔基苯基)丁烷-1,4-二醇,为黄色固体。

[0568] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.62-1.75 (2H, m), 1.83-1.88 (2H, m), 3.06 (1H, s), 3.66-3.75 (2H, m), 4.74-4.77 (1H, m), 7.32 (2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.48 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$)

[0569] 参考例 66

[0570]

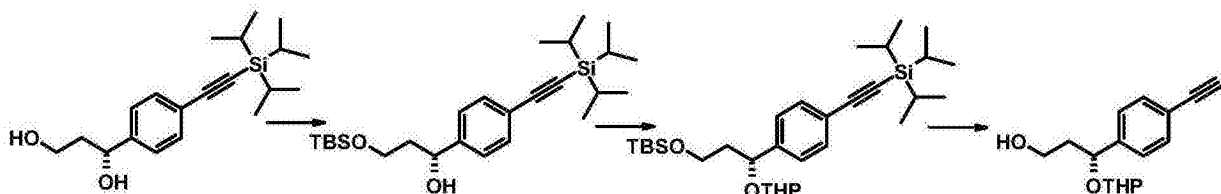


[0571] 向 251 毫克 1-(4-乙炔基苯基)丁烷-1,4-二醇, 300 毫克的 (2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺, 42 毫克的二-三苯基膦钨(II)二氯化物, 22 毫克的碘化铜(I), 和 3.0 毫升四氢呋喃的混合物, 在冰冷却下加入 0.67 毫升三乙胺, 将所得混合物在相同温度下搅拌 1 小时。氯化铵的饱和水溶液和乙酸乙酯加入到反应混合物中, 并且将 pH 用浓盐酸调节至 6.1。将有机层分离, 然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残余物用硅胶柱色谱 [洗脱液: 丙酮: 氯仿 = 40:60 → 45:55] 纯化, 得到 394 毫克 (2S)-2-((4-((4-(1,4-二羟基丁基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺为棕色固体。

[0572] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.45-1.61 (3H, m), 1.62-1.75 (2H, m), 1.78-1.92 (5H, m), [1.81], 1.82 (3H, s), [2.85], 2.86 (3H, d, $J = 3.8\text{Hz}$), [3.17], 3.20 (3H, s), [3.52-3.61], 3.63-3.72 (1H, m), 3.67-3.78 (2H, m), [3.83-3.93], 3.97-4.07 (1H, m), 4.73-4.83 (1H, m), [4.94-4.98], 4.98-5.04 (1H, m), 7.36 (2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.47-7.61 (6H, m), [6.97-7.03], 7.61-7.65 (1H, m), [10.10], 10.51 (1H, s)

[0573] 参考例 67

[0574]



[0575] 以与参考例 39 中相同的方式, 从 871 毫克 (1R)-1-(4-((三异丙基硅烷基)乙炔基)苯基)丙烷-1,3-二醇, 得到 519 毫克的 (3R)-3-(4-乙炔基苯基)-3-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙-1-醇, 为无色油状物。

[0576] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.46-1.60 (4H, m), 1.66-1.73 (1H, m), 1.77-1.85 (1H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.88 (1H, s), [3.06], 3.07 (1H, s), 3.48-3.57 (1H, m), 3.74-3.77 (1H, m), [3.62-3.70], 3.85-3.89 (1H, m), [3.26-3.31], 3.94-3.99 (1H, m), [4.36-4.38], 4.94-4.98 (1H, m), 4.82-4.87 (1H, m), [7.28], 7.34 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.47 (2H, dd, $J = 8.3, 2.0\text{Hz}$)

[0577] 参考例 68

[0578]

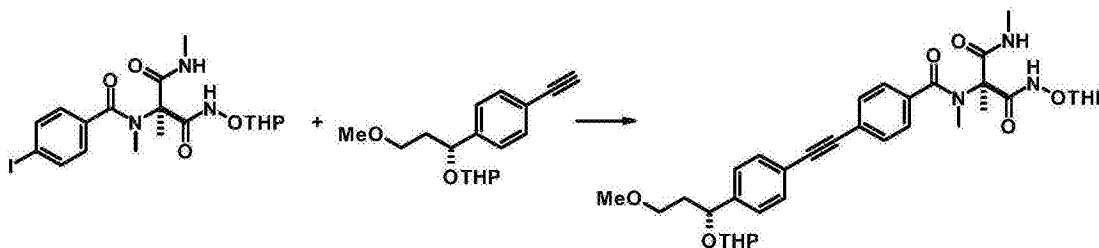


[0579] 以与参考例 40 中相同的方式, 从 519 毫克 (3R)-3-(4-乙炔基苯基)-3-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基) 丙-1-醇, 得到 322 毫克 2-(((1R)-1-(4-乙炔基苯基)-3-甲氧基丙基)氧基) 四氢-2H-吡喃, 为无色油状物。

[0580] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.38-1.94 (7H, m), 1.99-2.14 (1H, m), [3.05], 3.06 (1H, s), 3.22-3.57 (6H, m), 3.86-3.96 (1H, m), [4.38-4.40], 4.79-4.80 (1H, m), [4.71-4.74], 4.83-4.87 (1H, m), 7.25-7.37 (2H, m), 7.44-7.50 (2H, m)

[0581] 参考例 69

[0582]

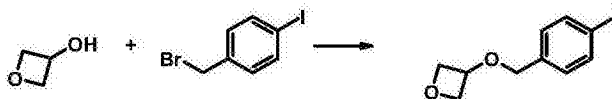


[0583] 向 322 毫克 2-(((1R)-1-(4-乙炔基苯基)-3-甲氧基丙基)氧基) 四氢-2H-吡喃, 2.6 毫升四氢呋喃, 260 毫克的 (2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基) 丙二酰胺, 37 毫克的二-三苯基膦钨(II) 二氯化物, 和 20mg 碘化铜(I) 的混合物, 在冰冷下加入 0.59 毫升三乙胺, 并将所得混合物在相同温度下搅拌 30 分钟。氯化铵的饱和水溶液和乙酸乙酯加入到反应混合物中, 并且将 pH 用浓盐酸调节至 6.8。将有机层分离, 然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残余物用硅胶柱色谱 [洗脱液; 丙酮: 氯仿 = 10:90] 纯化, 得到 453 毫克 (2S)-2-((4-((4-((1R)-3-甲氧基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基) 丙基) 苯基) 乙炔基) 苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基) 丙二酰胺, 为棕色固体。

[0584] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.39-1.75 (9H, m), 1.75-1.96 (4H, m), [1.81], 1.82 (3H, s), 2.02-2.19 (1H, m), 2.83-2.90 (3H, m), [3.17], 3.20 (3H, s), 3.23-3.41 (1H, m), [3.31], 3.33 (3H, s), 3.43-3.61 (3H, m), [3.63-3.71], 3.83-3.96 (1H, m), [3.83-3.96], 3.96-4.07 (1H, m), [4.40-4.44], 4.80-4.83 (1H, m), [4.72-4.79], 4.85-4.91 (1H, m), [4.95-4.98], 4.98-5.03 (1H, m), [7.31], 7.38 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.48-7.54 (4H, m), 7.57 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), [6.96-7.03], 7.61-7.66 (1H, m), [10.08], 10.49 (1H, s)

[0585] 参考例 70

[0586]



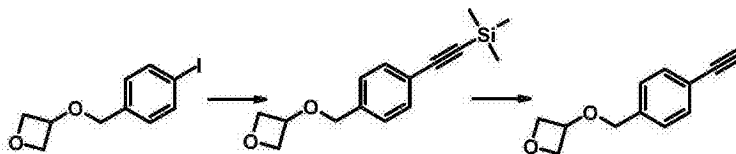
[0587] 向 111 毫克氧杂环丁烷-3-醇, 5 毫升 N,N-二甲基甲酰胺, 和 445 毫克 4-碘苄基溴的混合物, 在氮气氛下和冰冷下加入, 120mg 的氢氧化钠的 60% 的矿物油悬浮液, 将所得混合物在相同温度下搅拌 1 小时。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中, 并将得到的混合物用 6mol/L 盐酸中和。将有机层分离, 用水和氯化钠饱和水溶液洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残余物用硅胶柱色谱 [洗脱液; 乙酸乙酯: 己烷 = 20:80]

纯化,得到 400 毫克的 3-((4-碘苄基)氧基)氧杂环丁烷,为白色固体。

[0588] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 4.39(2H, s), 4.59-4.66(3H, m), 4.69-4.77(2H, m), 7.08(2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.69(2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$)

[0589] 参考例 71

[0590]

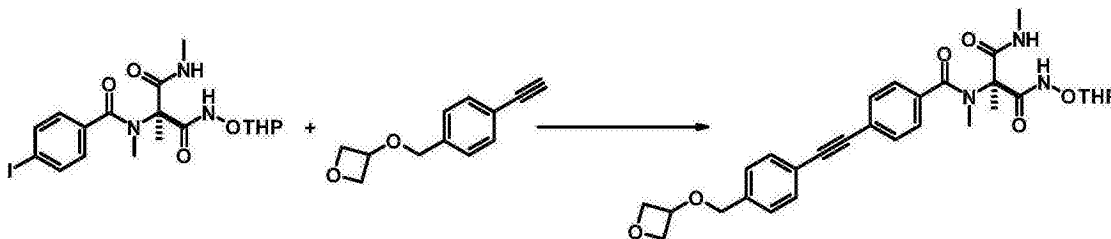


[0591] 以与参考例 1 中相同的方式,从 400 毫克的 3-((4-碘苄基)氧基)氧杂环丁烷,得到 199 毫克的 3-((4-乙炔基苄基)氧基)氧杂环丁烷,为黄色油状物。

[0592] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.08(1H, s), 4.45(2H, s), 4.60-4.69(3H, m), 4.69-4.77(2H, m), 7.29(2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.48(2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$)

[0593] 参考例 72

[0594]



[0595] 以与参考例 2 中相同的方式,从 199 毫克的 3-((4-乙炔基苄基)氧基)氧杂环丁烷和 120mg 的 (2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,得到 140 毫克的 (2S)-N,2-二甲基-2-(甲基(4-((4-((环氧丙烷-3-基氧基)甲基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)氨基)-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,为棕色泡沫状固体。

[0596] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.51-1.72(3H, m), 1.82-1.94(3H, m), [1.82], 1.83(3H, s), 2.82-2.91(3H, m), [3.17], 3.20(3H, s), 3.51-3.71(1H, m), 3.82-4.08(1H, m), 4.47(2H, s), 4.61-4.71(3H, m), 4.71-4.81(2H, m), 4.91-5.06(1H, m), 7.34(2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.49-7.56(4H, m), 7.58(2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), [6.96-7.03], 7.61-7.69(1H, m), [10.08], 10.50(1H, s)

[0597] 参考例 73

[0598]



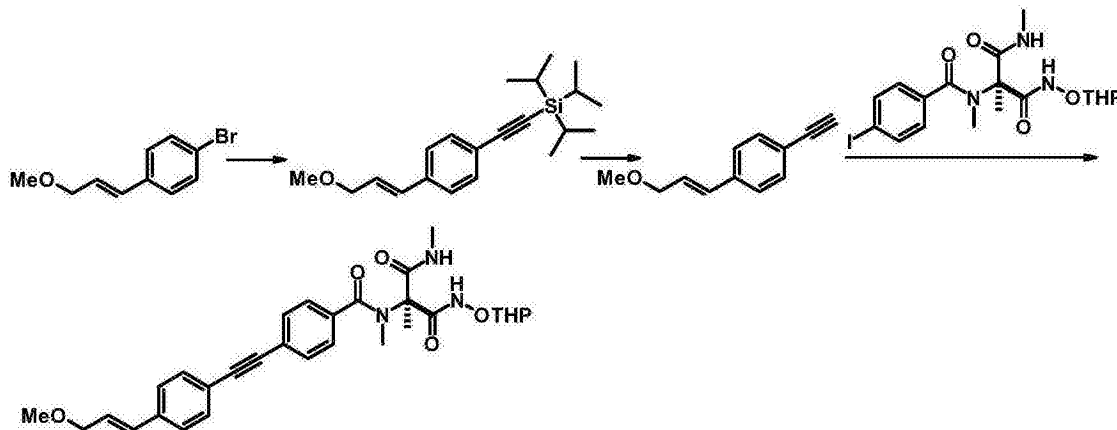
[0599] 向 6.02 克 (E)-3-(4-溴苯基)-2-丙烯-1-醇,27 毫升二甲亚砜,和 3.1 毫升甲基碘的混合物中,在冰冷却下加入 4.14 克氢氧化钾,将所得混合物在室温下搅拌 2 小时 30 分钟。向反应混合物中,加入 1.04 克氢氧化钾和 0.8 毫升甲基碘,并将所得的混合物在室温下搅拌 45 分钟。将水加入到反应混合物中,将 pH 用 6mol/L 盐酸调节至 6.5,然后加入乙酸乙酯和水。将有机层分离,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸镁干燥。将溶剂减

压蒸馏除去,得到 5.47 克 1-溴-4-((1E)-3-甲氧基-1-丙烯-1-基)苯,为白色固体。

[0600] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.39 (3H, s), 4.04-4.13 (2H, m), 6.27 (1H, dt, $J = 15.8, 5.8\text{Hz}$), 6.55 (1H, d, $J = 16.1\text{Hz}$), 7.24 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.43 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$)

[0601] 参考例 74

[0602]



[0603] 向 567 毫克 1-溴-4-((1E)-3-甲氧基-1-丙烯-1-基)苯, 175 毫克双-三苯基膦钯 (II) 二氯化物, 95 毫克碘化铜 (I), 6.0 毫升乙酸正丁酯, 和 1.96 毫升三异丙基甲硅烷基乙炔的混合物, 在氮气气氛下加入 2.4 毫升三乙胺, 并将所得混合物在回流下搅拌 1 小时 30 分钟。向反应混合物中, 加入 87 毫克的二-三苯基膦钯 (II) 二氯化物, 48 毫克的碘化亚铜, 1.7 毫升三异丙基甲硅烷基乙炔, 和 1.0 毫升三乙胺, 并将所得混合物在回流下搅拌 1 小时 30 分钟。乙酸乙酯和饱和氯化铵水溶液加入到反应混合物中, 将 pH 用 1mol/L 盐酸调节至 6.6, 然后加入 Celpure, 并将不溶物滤去。将滤液的有机层分离, 用氯化钠饱和和水溶液洗涤, 然后用无水硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残余物用硅胶柱色谱 [洗脱液; 乙醚: 己烷 = 4:96 \rightarrow 6:94] 纯化, 得到 837 毫克黄色油状物。

[0604] 向得到的黄色油, 4.0 毫升四氢呋喃和 0.23 毫升乙酸的混合物, 在冰冷却下加入 3.8 毫升的四正丁基氟化铵的四氢呋喃 1mol/L 的溶液, 并且将所得的混合物在室温下搅拌 1 小时 30 分钟。向反应混合物中, 加入 2.0 毫升的四正丁基氟化铵 1 摩尔 / 升四氢呋喃溶液, 并且将所得混合物在室温下搅拌 1 小时。氯化铵的饱和水溶液和乙醚加入到反应混合物中, 并且将 pH 用 1mol/L 盐酸调节至 2。将有机层分离, 用氯化钠饱和和水溶液洗涤, 然后用无水硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸馏掉, 获得 430 毫克黄色油状物。

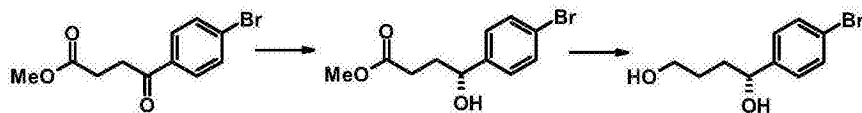
[0605] 向 430 毫克得到的黄色油状物, 1.5 毫升四氢呋喃, 152 毫克的 (2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺, 22 毫克的二-三苯基膦钯 (II) 二氯化物, 和 12 毫克的碘化铜 (I) 的混合物, 在氮气气氛下及冰冷却下加入 0.43 毫升三乙胺, 并将所得混合物在相同温度下搅拌 1 小时。氯化铵的饱和水溶液和乙酸乙酯加入到反应混合物中, 并且将 pH 用 1mol/L 盐酸调节至 6.4。将有机层分离, 用氯化钠饱和和水溶液洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残余物用硅胶柱色谱 [洗脱液; 丙酮: 氯仿 = 10:90 \rightarrow 20:80] 纯化, 得到 230 毫克 (2S)-2-((4-((4-((1E)-3-甲氧基-1-丙烯-1-基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺为褐色泡沫状固体。

[0606] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.49-1.68 (3H, m), 1.74-1.90 (3H, m), [1.81], 1.82 (3H,

s), [2.85], 2.86 (3H, d, $J = 4.0\text{Hz}$), [3.17], 3.20 (3H, s), 3.41 (3H, s), [3.53-3.60], 3.63-3.72 (1H, m), [3.84-3.92], 3.98-4.06 (1H, m), 4.09-4.14 (2H, m), 4.94-5.02 (1H, m), 6.29-6.39 (1H, m), 6.61 (1H, d, $J = 15.8\text{Hz}$), 7.38 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.44-7.54 (4H, m), 7.57 (2H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), [6.97-7.03], 7.62-7.71 (1H, m), [10.08], 10.50 (1H, s)

[0607] 参考例 75

[0608]



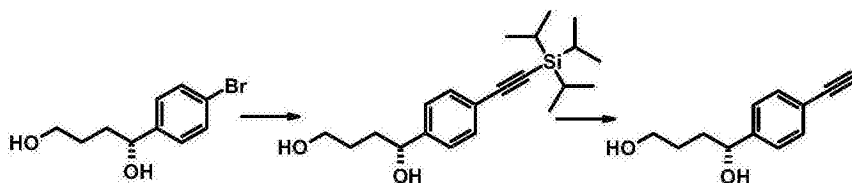
[0609] 将 6.0 毫升四氢呋喃加入 92 毫克 (S)-(-)-2-甲基-CBS-噻唑硼烷溶液中,然后在冰冷却下 1 小时滴加 0.9 克的 4-(4-溴苯基)-4-氧代丁酸乙酯在 3.5mL 的四氢呋喃中的溶液和 3.5 毫升的硼烷-四氢呋喃络合物在四氢呋喃中的 0.95 摩尔/L 的溶液,并将所得的混合物在室温下搅拌 3 小时。向反应混合物中,8.0 毫升碳酸钾 1mol/L 的水溶液加入,然后加入乙醚。将有机层分离,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱 [洗脱液;乙酸乙酯:己烷=50:50] 纯化,得到 580 毫克的无色油状物。

[0610] 向 571 毫克得到的无色油状物,加入 5.7 毫升乙醇,并将所得混合物在冰冷却下搅拌。然后,在相同的温度加入 160 毫克硼氢化钠溶液,然后将所得混合物在室温下搅拌 2 小时 30 分钟。将反应混合物倒入 20 毫升冰水中,并将得到的混合物用 3 摩尔/L 盐酸中和。乙酸乙酯加入到该反应混合物以分离有机层。将有机层经无水硫酸钠干燥,然后将溶剂减压蒸馏除去,然后将得到的残余物用硅胶柱色谱 [洗脱液;乙酸乙酯:己烷=50:50 → 75:25] 纯化,得到 515 毫克 (1R)-1-(4-溴苯基)丁烷-1,4-二醇,为无色油状物。

[0611] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.57-1.74 (2H, m), 1.78-1.87 (2H, m), 3.60-3.76 (2H, m), 4.66-4.73 (1H, m), 7.20-7.26 (2H, m), 7.43-7.49 (2H, m)

[0612] 参考例 76

[0613]



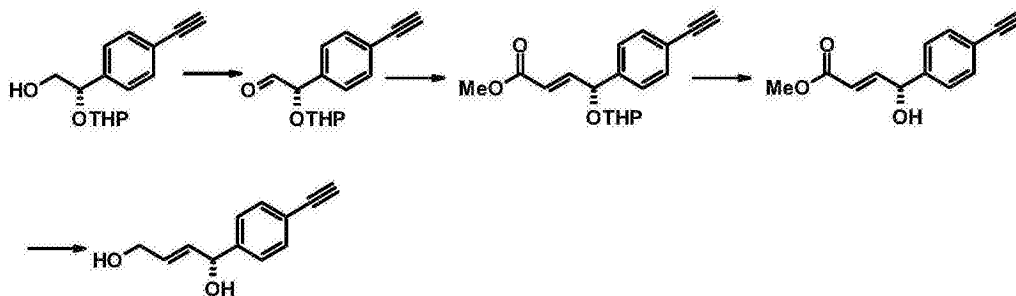
[0614] 向 365 毫克 (1R)-1-(4-溴苯基)丁烷-1,4-二醇中加入,4.3 毫克的三-叔丁基磷四氟硼酸盐,2.8 毫克的碘化亚铜,5.2 毫克钡(II)氯化物三水合物,1.8 毫升四甲基乙二胺,和 0.50 毫升三异丙基甲硅烷基乙炔,将所得混合物在 110°C 搅拌 1 小时。将反应混合物冷却,加入乙酸乙酯和氯化铵饱和水溶液,将得到的混合物用 3 摩尔/L 的盐酸中和,然后分离有机层。将有机层用氯化钠饱和水溶液洗涤,经无水硫酸钠干燥,然后将溶剂减压蒸馏掉。向得到的残余物中,加入 3.5 毫升四氢呋喃和 1.6 毫升的四正丁基氟化铵 1 摩尔/L 的四氢呋喃溶液,并将所得的混合物在室温下搅拌 30 分钟。然后 0.2 毫升的四正丁基氟化铵的四氢呋喃 1mol/L 的溶液加入到反应混合物中,并将所得混合物在室温下搅拌 40 分钟。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中, pH 用 3 摩尔/L 盐酸调节至 4.5,然后分离有机层。将

有机层用氯化钠饱和水溶液洗涤,并然后经无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;乙酸乙酯:己烷=67:33→100:0]纯化,得到282毫克(1R)-1-(4-乙炔基苯基)丁烷-1,4-二醇,为白色固体。

[0615] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.59-1.77 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 3.06 (1H, s), 3.63-3.78 (2H, m), 4.75 (1H, dd, $J = 7.1, 5.6\text{Hz}$), 7.29-7.35 (2H, m), 7.44-7.51 (2H, m)

[0616] 参考例 77

[0617]



[0618] 向800毫克的(2S)-2-(4-乙炔基苯基)-2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙醇,加入8.0毫升二氯甲烷,628毫克碳酸氢钠和1.79克戴斯-马丁高碘烷(periodinane),并将所得的混合物在室温下搅拌1小时。碳酸氢钠的水溶液和乙醚加入到该反应混合物中。然后一硫代硫酸钠水溶液加入到反应混合物中,并将不溶性物质滤出。将有机层分离,用无水硫酸镁干燥,然后将溶剂减压蒸馏掉。向得到的残余物中,加入10毫升二氯甲烷和2.17克乙基(三苯基膦)乙酸乙酯,并将所得混合物在室温下搅拌2小时。乙酸乙酯和水加入到反应混合物中,分离有机层。将有机层经无水硫酸镁干燥,然后将溶剂减压蒸馏掉。将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;乙酸乙酯:己烷=14:86→20:80]纯化,得到801毫克浅黄色油状物。

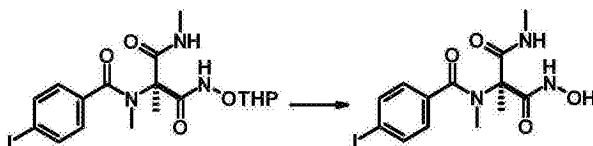
[0619] 向611毫克得到的淡黄色油状物,加入6.1毫升甲醇和77毫克对甲苯磺酸一水合物,并将所得的混合物在室温下搅拌1小时。乙酸乙酯加入到反应混合物中,并将所得混合物用碳酸氢钠饱和水溶液中和。将有机层分离,然后用无水硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;乙酸乙酯:己烷=67:33→80:20]纯化,得到450mg的无色油状物。

[0620] 向450毫克所得的黄色油状物,加入13.0毫升二氯甲烷,并将所得混合物在氮气氛下冷却至 -60°C 。然后,在相同温度下滴加6.5毫升二异丁基氢化铝的己烷1mol/L的溶液,将所得混合物在相同温度下搅拌1小时。向反应混合物中,在相同温度下滴加0.41毫升氢化二异丁基铝在己烷中的1摩尔/L的溶液,将所得的混合物在相同的温度下搅拌30分钟。将反应混合物用乙醚稀释,加入罗谢尔盐的饱和水溶液,将所得混合物在室温下搅拌40分钟,然后静置过夜。将有机层分离,用无水硫酸镁干燥,然后将溶剂减压蒸馏掉。将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;丙酮:氯仿=9:91→17:83]纯化,得到290毫克(1R,2E)-1-(4-乙炔基苯基),丁-2-烯-1,4-二醇,为浅黄色油状物。

[0621] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (1H, t, $J = 5.8\text{Hz}$), 2.02 (1H, t, $J = 3.7\text{Hz}$), 3.07 (1H, s), 4.15-4.22 (2H, m), 5.22-5.27 (1H, m), 5.90-5.95 (2H, m), 7.30-7.37 (2H, m), 7.45-7.52 (2H, m)

[0622] 参考例 78

[0623]

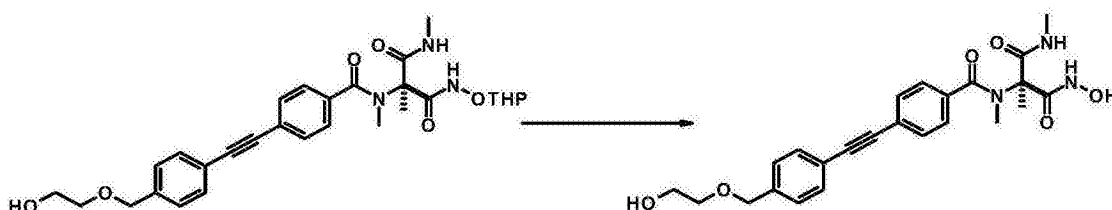


[0624] 以相同的方式与实施例 16 中, 从 700 毫克的 (2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺, 得到 420 毫克的 (2S)-N-羟基-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N',2-二甲基丙二酰胺, 其为黄色固体。

[0625] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.79 (3H, s), 2.83 (3H, d, $J = 4.9\text{Hz}$), 3.15 (3H, s), 6.84 (1H, s), 7.24 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.78 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 10.52 (1H, s)

[0626] 实施例 1

[0627]

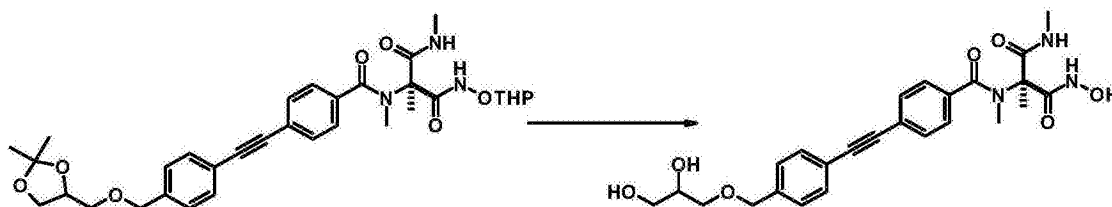


[0628] 向 123 毫克 (2S)-2-((4-((4-((2-羟基乙氧基)甲基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺, 加入 1.2 毫升 1,4-二氧六环和 0.60 毫升 1 摩尔/L 的硫酸水溶液, 并将所得混合物在室温下搅拌 1 小时 30 分钟。乙酸乙酯和水加入到反应混合物中。将有机层分离, 并将水层用乙酸乙酯萃取三次。将有机层和萃取液合并, 用氯化钠饱和水溶液洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残余物用硅胶柱色谱 [洗脱液: 甲醇: 氯仿 = 6:94] 精制, 得到 57 毫克黄色固体。乙酸乙酯和 IPE 加入其中, 将固体物质通过过滤收集, 得到 47 毫克 (2S)-N-羟基-2-((4-((4-((2-羟基乙氧基)甲基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N',2-二甲基-丙二酰胺, 为黄色固体。

[0629] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.77 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.57-3.59 (2H, m), 3.70-3.72 (2H, m), 4.58 (2H, s), 7.40 (2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.51-7.62 (6H, m); MS (ESI): 476 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 453 $[\text{M}-\text{H}]$

[0630] 实施例 2

[0631]



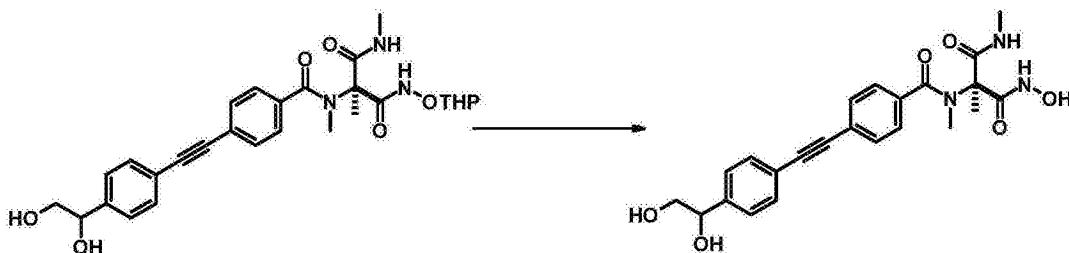
[0632] 向 194 毫克 (2S)-2-((4-((4-(((2,2-二甲基-1,3-二氧戊烷-4-基)甲氧基)甲基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺, 加入 0.97 毫升 1,4-二氧六环和 0.94 毫升 1 摩尔/L 的硫酸水溶液, 并将所得混合物在室温下搅拌 1 小时 30 分钟。向反应混合物中加入, 0.32 毫升 1 摩尔/升的硫酸水

溶液,将所得混合物在室温下搅拌1小时30分钟。乙酸乙酯和水加入到反应混合物中。将有机层分离,氯化钠加入到水层,并且将水层用乙酸乙酯萃取两次。将有机层和萃取液合并,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;甲醇:氯仿=8:92→10:90]纯化,得到黄色固体91毫克。乙酸乙酯和IPE加入其中,将固体物质通过过滤收集,得到71毫克的(2S)-2-((4-((4-((2,3-二羟基丙氧基)甲基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N',2-二甲基-丙二酰胺为浅黄色固体。

[0633] $^1\text{H-NMR}$ (600MHz, CD_3OD) δ : 1.77 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.48-3.63 (4H, m), 3.77-3.83 (1H, m), 4.58 (2H, s), 7.39 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.52 (2H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.56 (2H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.61 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$); MS (ESI): 506 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 482 $[\text{M}-\text{H}]^-$

[0634] 实施例3

[0635]

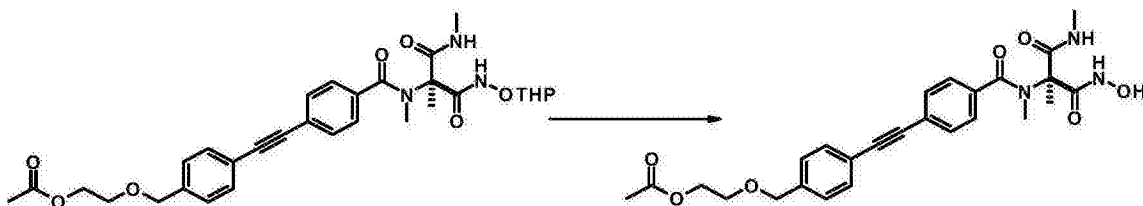


[0636] 向140mg (2S)-2-((4-((4-(1,2-二羟基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,加入0.7毫升1,4-二氧六环和0.8毫升1摩尔/L的硫酸水溶液,并将所得混合物在室温下搅拌2小时。乙酸乙酯,水和氯化钠加入到该反应混合物中,并且将固体物质通过过滤收集。将滤液的有机层分离,并将水层用乙酸乙酯萃取三次。将固体物质,该有机层,萃取液合并在一起,然后将溶剂减压蒸馏掉。将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;甲醇:氯仿=10:90→15:85]纯化,得到的黄色固体113毫克。乙酸乙酯和IPE加入其中,将固体物质通过过滤收集,得到75毫克的(2S)-2-((4-((4-(1,2-二羟基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N',2-二甲基-丙二酰胺,为黄色固体。

[0637] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.77 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.56-3.67 (2H, m), 4.67-4.73 (1H, m), 7.41 (2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.51 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.53-7.63 (4H, m); MS (ESI): 462 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 438 $[\text{M}-\text{H}]^-$

[0638] 实施例4

[0639]



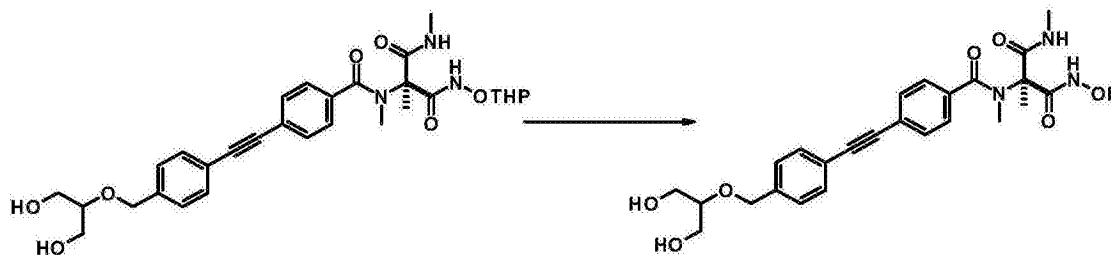
[0640] 向144毫克2-((4-((4-((甲基((1S)-1-甲基-2-(甲基氨基)-2-氧代-1-(((四氢-2H-吡喃-2-基氧基)氨基)羰基)乙基)氨基)羰基)苯基)乙炔基)苄基)氧基)乙基醋酸,加入1.5毫升1,4-二氧六环和0.75毫升1摩尔/L的硫酸水溶液,并将所得混合

物在室温下搅拌 1 小时。将水加入到反应混合物中,将固体物质通过过滤收集。将滤液的有机层分离,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物与通过过滤收集固体物质合并,用硅胶柱色谱 [洗脱液;甲醇:氯仿=6:94] 精制,得到 90 毫克黄色固体。乙酸乙酯和 IPE 加入其中,将固体物质通过过滤收集,得到 76 毫克的 2-((4-((4-(((1S)-2-(羟基氨基)-1-甲基-1-((甲基氨基)羰基)-2-oxo 乙基)(甲基)氨基)羰基)苯基)乙炔基)苄基)氧基)乙基乙酸甲酯,为浅黄色固体。

[0641] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.68 (3H, s), 1.96 (3H, s), 2.70 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.60-3.64 (2H, m), 4.13-4.17 (2H, m), 4.47-4.51 (2H, m), 7.29 (2H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.45-7.54 (6H, m); MS (ESI): 518 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 494 $[\text{M}-\text{H}]$

[0642] 实施例 5

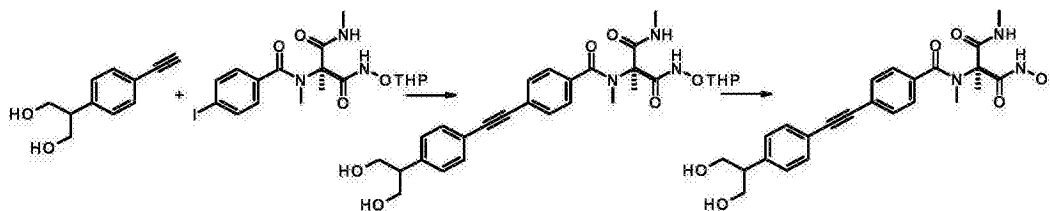
[0643]



[0644] 向 205 毫克 (2S)-2-((4-((4-((2-羟基-1-(羟基甲基)乙氧基)甲基)苯基)乙炔基)苄甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,加入 1.0 毫升 1,4-二氧六环和 1.0 毫升 1 摩尔/L 的硫酸水溶液,并将所得混合物在室温下搅拌 3 小时。向反应混合物中加入,0.36 毫升 1 摩尔/升的硫酸水溶液,将所得混合物在室温下搅拌 1 小时。乙酸乙酯和水加入到反应混合物中。将有机层分离,氯化钠加入到水层,并且将水层用乙酸乙酯萃取两次。将有机层与萃取物合并,并然后经无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱 [洗脱液;甲醇:氯仿=5:95] 纯化,加入 2-丙醇和 IPE,并将固体物质通过过滤收集,得到 51 毫克的 (2S)-N-羟基-2-((4-((4-((2-羟基-1-(羟基甲基)乙氧基)甲基)苯基)乙炔基)苄甲酰基)(甲基)氨基)-N',2-二甲基-丙二酰胺,为黄色固体。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.77 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.61-3.72 (5H, m), 4.71 (2H, s), 7.44 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.51 (2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.56 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.61 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$); MS (ESI): 506 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 482 $[\text{M}-\text{H}]$

[0645] 实施例 6

[0646]



[0647] 向 158 毫克 2-(4-乙炔基苯基)丙烷-1,3-二醇,150 毫克的 (2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,1.5 毫升四氢呋喃,21 毫克的二-三苯基膦钨(II)二氯化物,和 11 毫克的碘化铜(I)的混合物,

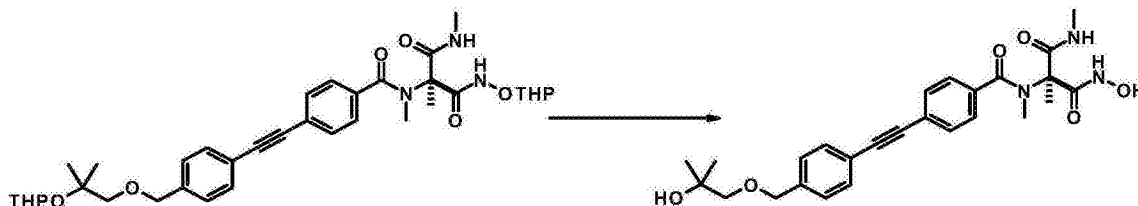
在氮气气氛下和冰冷却下加入 0.25 毫升三乙胺,将所得混合物在相同温度下搅拌 1 小时。氯化铵的饱和水溶液和乙酸乙酯加入到反应混合物中,并且将 pH 用 1mol/L 盐酸调节至 6。将有机层分离,并将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层和萃取液合并,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱 [洗脱液;丙酮:氯仿 = 50:50] 纯化,得到 206 毫克浅黄色油状物。

[0648] 1.0 毫升 1,4-二氧六环和 1.2 毫升 1 摩尔/L 的硫酸水溶液加入到 206 毫克得到的淡黄色油状物,并将所得的混合物在室温下搅拌 1 小时 30 分钟。向反应混合物中加入,0.40 毫升 1 摩尔/升的硫酸水溶液,将所得混合物在室温下搅拌 3 小时。乙酸乙酯和水加入到反应混合物中。将有机层分离,氯化钠加入到水层,并且将水层用乙酸乙酯萃取两次。将有机层和萃取液合并,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱 [洗脱液;甲醇:氯仿 = 10:90 → 15:85] 纯化,得到黄色油 61 毫克。于此,加入 2-丙醇和 IPE,并将固体物质通过过滤收集,得到 45 毫克的 (2S)-N-羟基-2-((4-((4-(2-羟基-1-(羟基甲基)乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N',2-二甲基-丙二酰胺,为黄色固体。

[0649] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.77 (3H, s), 2.79 (3H, s), 2.93-3.03 (1H, m), 3.17 (3H, s), 3.74-3.82 (2H, m), 3.82-3.90 (2H, m), 7.30 (2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.49 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.53-7.63 (4H, m); MS (ESI): 476 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 452 $[\text{M}-\text{H}]$

[0650] 实施例 7

[0651]

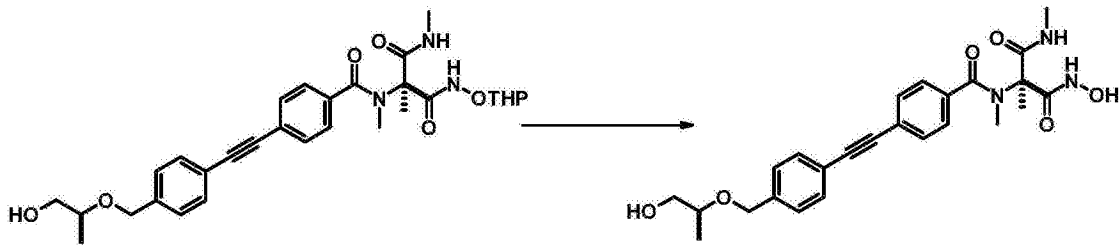


[0652] 向 264 毫克 (2S)-N,2-二甲基-2-(甲基(4-((4-((2-甲基-2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙氧基)甲基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)氨基)-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,加入 1.3 毫升 1,4-二氧六环和 1.8 毫升 1 摩尔/L 的硫酸水溶液,并将所得混合物在室温下搅拌 1 小时。乙酸乙酯和水加入到反应混合物中。将有机层分离,并将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层和萃取液合并,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱 [洗脱液;丙酮:氯仿 = 50:50 → 70:30] 纯化,得到 103 毫克的黄色固体。乙酸乙酯和 IPE 加入其中,将固体物质通过过滤收集,得到 74 毫克的 (2S)-N-羟基-2-((4-((4-((2-羟基-2-甲基丙氧基)甲基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N',2-二甲基-丙二酰胺,为黄色固体。

[0653] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.21 (6H, s), 1.77 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 4.56-4.62 (2H, m), 7.39 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.52 (2H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.56 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.61 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$); MS (ESI): 504 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 480 $[\text{M}-\text{H}]$

[0654] 实施例 8

[0655]

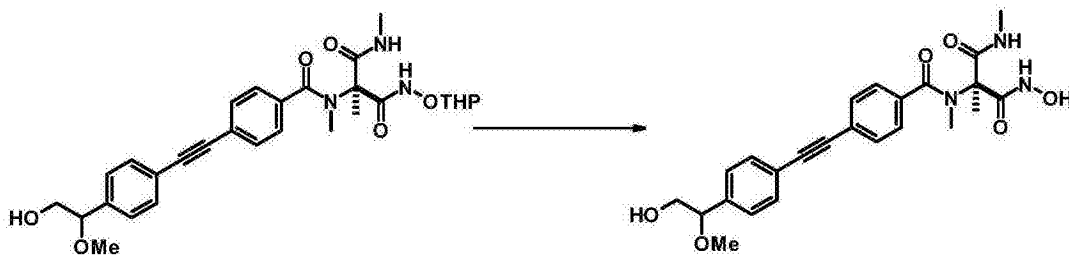


[0656] 向 151 毫克 (2S)-2-((4-((4-((1S)-2-羟基-1-甲基乙氧基)甲基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺, 加入 1.5 毫升的 1,4-二氧六环和 0.78 毫升 1 摩尔/L 的硫酸水溶液, 并将所得混合物在室温下搅拌 1 小时。乙酸乙酯, 水和氯化钠加入到该反应混合物中, 并且将固体物质通过过滤收集。将滤液的有机层分离, 然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去, 将乙酸乙酯加入得到的残余物, 并通过过滤收集固体物质, 将固体物质通过过滤收集, 得到 57 毫克的 (2S)-N-羟基-2-((4-((4-((1S)-2-羟基-1-甲基乙氧基)甲基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N',2-二甲基-丙二酰胺, 为白色固体。

[0657] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.17 (3H, d, $J = 6.1\text{Hz}$), 1.77 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.52-3.57 (2H, m), 3.58-3.66 (1H, m), 4.57-4.67 (2H, m), 7.41 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.53-7.64 (6H, m); MS (ESI): 490 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 466 $[\text{M}-\text{H}]$

[0658] 实施例 9

[0659]

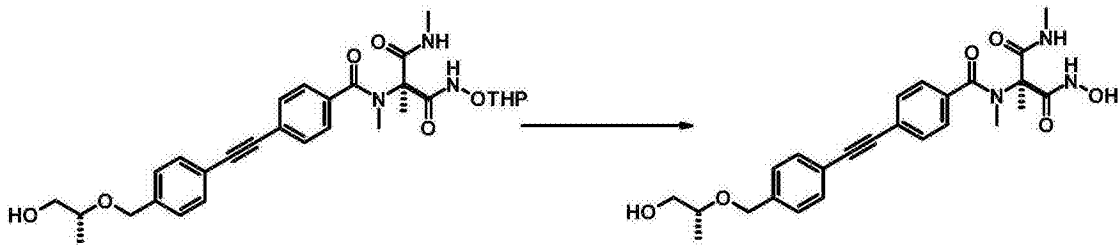


[0660] 向 73 毫克 (2S)-2-((4-((4-(2-羟基-1-甲氧基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺, 加入 1.0 毫升 1,4-二氧六环和 0.52 毫升 1 摩尔/L 的硫酸水溶液, 并将所得混合物在室温下搅拌 50 分钟。乙酸乙酯和水加入到反应混合物中。将有机层分离, 并将水层用乙酸乙酯萃取两次。将有机层和萃取液合并, 用氯化钠饱和水溶液洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残余物用硅胶柱色谱 [洗脱液: 甲醇: 氯仿 = 8:92] 精制, 得到 60 毫克黄色油状物。IPE 加入其中, 并且将固体物质通过过滤收集, 得到 34 毫克的 (2S)-N-羟基-2-((4-((4-(2-羟基-1-甲氧基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N',2-二甲基-丙二酰胺, 为黄色固体。

[0661] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.77 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.53-3.68 (2H, m), 4.26-4.33 (1H, m), 7.36 (2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.52-7.63 (6H, m); MS (ESI): 476 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 452 $[\text{M}-\text{H}]$

[0662] 实施例 10

[0663]

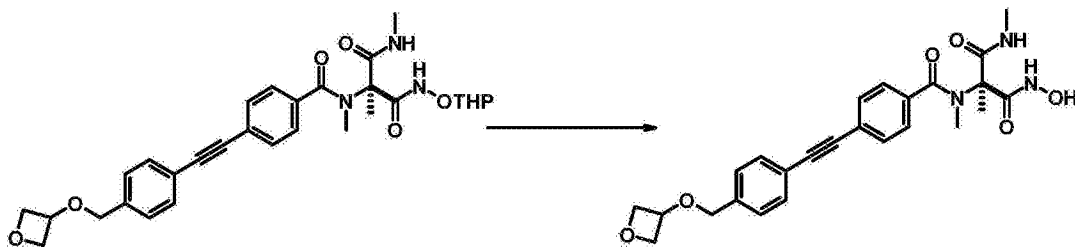


[06664] 向 138 毫克 (2S)-2-((4-((4-(((1R)-2-羟基-1-甲基乙氧基)甲基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N',2-二甲基-N-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺, 加入 1.5 毫升的 1,4-二氧六环和 0.75 毫升 1 摩尔/L 的硫酸水溶液, 并将所得混合物在室温下搅拌 1 小时 30 分钟。乙酸乙酯和水加入到反应混合物中。将有机层分离, 并将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层和萃取液合并, 用氯化钠饱和水溶液洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残余物用硅胶柱色谱 [洗脱液; 甲醇: 氯仿 = 4:96 → 6:94] 纯化, 得到 70 毫克黄色固体。乙酸乙酯和 IPE 加入其中, 将固体物质通过过滤收集, 得到 58 毫克的 (2S)-N-羟基-2-((4-((4-(((1R)-2-羟基-1-甲基乙氧基)甲基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N',2-二甲基-丙二酰胺, 为黄色固体。

[06665] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.17 (3H, d, $J = 6.1\text{Hz}$), 1.77 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.52-3.58 (2H, m), 3.58-3.66 (1H, m), 4.57-4.65 (2H, m), 7.41 (2H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.53-7.64 (6H, m); MS (ESI): 490 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 466 $[\text{M}-\text{H}]$

[06666] 实施例 11

[06667]

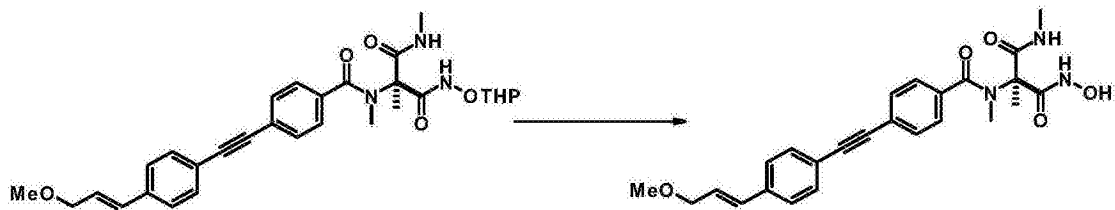


[06668] 向 140mg (2S)-N,2-二甲基-2-(甲基(4-((4-((环氧丙烷-3-基氧基)甲基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)氨基)-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺, 加入 1.5 毫升的 1,4-二氧六环和 0.75 毫升 1 摩尔/L 的硫酸水溶液, 并将所得混合物在室温下搅拌 2 小时。乙酸乙酯和水加入到反应混合物中。将有机层分离, 用氯化钠饱和水溶液洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残余物用硅胶柱色谱 [洗脱液; 甲醇: 氯仿 = 2:98 → 4:96] 纯化, 得到 80 毫克黄色固体。乙酸乙酯和 IPE 加入其中, 将固体物质通过过滤收集, 得到 73 毫克的 (2S)-N-羟基-N',2-二甲基-2-(甲基(4-((4-((环氧丙烷-3-基氧基)甲基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)氨基)丙二酰胺为浅黄色固体。

[06669] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.77 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 4.50 (2H, s), 4.55-4.61 (2H, m), 4.65-4.72 (1H, m), 4.74-4.78 (2H, m), 7.39 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.53-7.65 (6H, m); MS (ESI): 464 $[\text{M}-\text{H}]$

[0670] 实施例 12

[0671]

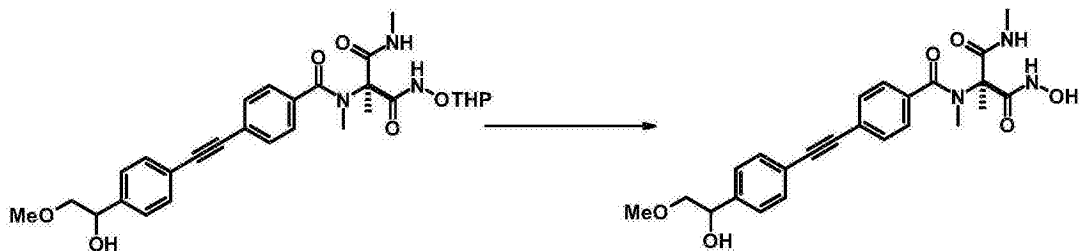


[0672] 向 230 毫克 (2S)-2-((4-((4-((1E)-3-甲氧基-1-丙烯-1-基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺, 加入 1.1 毫升 1,4-二氧六环和 1.5 毫升 1 摩尔/L 的硫酸水溶液, 并将所得混合物在室温下搅拌 1 小时。将水加入到反应混合物中, 将固体物质通过过滤收集。乙醇加入到所得到的固体物质, 然后将溶剂减压蒸馏掉。乙酸乙酯和 IPE 加入到得到的残余物中, 并将固体物质通过过滤收集, 得到 117 毫克 (2S)-N-羟基-2-((4-((4-((1E)-3-甲氧基-1-丙烯-1-基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N',2-二甲基-丙二酰胺, 为浅棕色固体。

[0673] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.77 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.47 (3H, s), 4.08-4.13 (2H, m), 6.34-6.43 (1H, m), 6.65 (1H, d, $J = 15.9\text{Hz}$), 7.42-7.52 (4H, m), 7.53-7.63 (4H, m); MS (ESI): 472 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 448 $[\text{M}-\text{H}]$

[0674] 实施例 13

[0675]

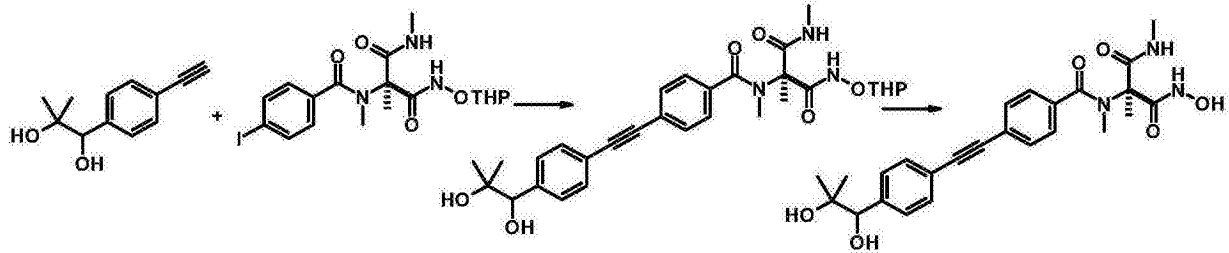


[0676] 向 114 毫克 (2S)-2-((4-((4-(1-羟基-2-甲氧基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺, 加入 1.5 毫升甲醇和对甲苯磺酸一水合物 8 毫克, 并将所得的混合物在室温下搅拌 30 分钟。将水加入到反应混合物中, 将所得混合物用碳酸氢钠饱和水溶液, 然后加入乙酸乙酯。将有机层分离, 并将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层和萃取液合并, 用氯化钠饱和水溶液洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残余物用硅胶柱色谱 [洗脱液: 甲醇: 氯仿 = 6:94] 精制, 得到 93 毫克黄色油状物。乙酸乙酯和 IPE 加入其中, 将固体物质通过过滤收集, 得到的 63 毫克 (2S)-N-羟基-2-((4-((4-(1-羟基-2-甲氧基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N',2-二甲基-丙二酰胺, 为黄色固体。

[0677] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.77 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.47-3.52 (2H, m), 4.59 (1H, s), 7.41 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.54-7.63 (6H, m); MS (ESI): 476 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 452 $[\text{M}-\text{H}]$

[0678] 实施例 14

[0679]



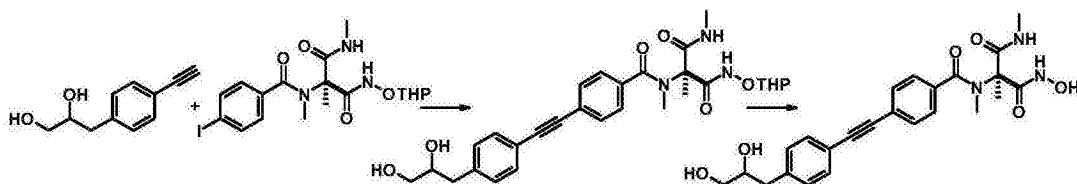
[0680] 向 110 毫克的 (2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺, 87 毫克 1-(4-乙炔基苯基)-2-甲基丙烷-1,2-二醇, 15 毫克的二-三苯基膦钡(II)二氯化物, 碘化铜(I) 8 毫克和 1.5 毫升四氢呋喃的混合物, 冰冷却下加入 0.31 毫升三乙胺, 将所得混合物在相同温度下搅拌 2 小时。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中, 并且将 pH 用 6mol/L 盐酸调节至 2。将有机层分离, 用氯化钠饱和和水溶液洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残余物用硅胶柱色谱 [洗脱液; 丙酮: 氯仿 = 30:70] 纯化, 得到 104 毫克的黄色固体。

[0681] 向得到的黄色固体, 加入 1.0 毫升甲醇中的 104 毫克和 7 毫克对甲苯磺酸一水合物, 并将所得的混合物在室温下搅拌 1 小时 15 分钟。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中, 并将所得混合物用碳酸氢钠饱和和水溶液中中和。将有机层分离, 氯化钠加入到水层, 并且将水层用乙酸乙酯萃取三次。将有机层和萃取液合并, 用氯化钠饱和和水溶液洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残余物用硅胶柱色谱 [洗脱液; 甲醇: 氯仿 = 6:94] 精制, 得到黄色油状物。乙酸乙酯和 IPE 加入其中, 将固体物质通过过滤收集, 得到 45 毫克的 (2S)-2-((4-((4-(1,2-二羟基-2-甲基丙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N',2-二甲基-丙二酰胺, 为黄色固体。

[0682] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.13 (3H, s), 1.14 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 4.46 (1H, s), 7.40-7.52 (4H, m), 7.52-7.64 (4H, m); MS (ESI): 490 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 466 $[\text{M}-\text{H}]$

[0683] 实施例 15

[0684]



[0685] 向 155 毫克 3-(4-乙炔基苯基)丙烷-1,2-二醇, 2.0 毫升四氢呋喃, 200 毫克的 (2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺, 28 毫克的二-三苯基膦钡(II)二氯化物, 和 15 毫克碘化铜(I)的混合物中, 在冰冷却下, 加入 0.4 毫升三乙胺, 将所得混合物在相同温度下搅拌 20 分钟。氯化铵的饱和水溶液和乙酸乙酯加入到反应混合物中, 并且将 pH 用 1mol/L 盐酸调节至 6.4。将有机层分离, 然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残余物用硅胶柱色谱 [洗脱液; 甲醇: 乙酸乙酯 = 2:98 \rightarrow 5:95] 纯化, 得到 292 毫克棕色固体。

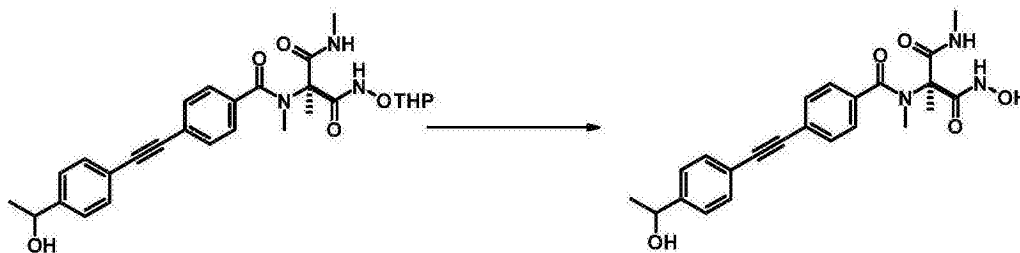
[0686] 向得到的 292 毫克褐色固体, 加入 2.9 毫升甲醇和 21 毫克对-甲苯磺酸一水合物, 并将所得的混合物在室温下搅拌 30 分钟。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中, 并将所得混

合物用碳酸氢钠饱和水溶液中中和。将有机层分离,氯化钠加入到水层,并且将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层与萃取物合并,并然后经无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;甲醇:氯仿=10:90]纯化,加入乙酸乙酯和 IPE,并将固体物质通过过滤收集,得到 59 毫克的 (2S)-2-((4-((4-(2,3-二羟基丙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-羟基-N',2-二甲基-丙二酰胺,为黄色固体。

[0687] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.77 (3H, s), 2.65-2.73 (1H, m), 2.79 (3H, s), 2.84-2.92 (1H, m), 3.17 (3H, s), 3.43-3.54 (2H, m), 3.77-3.85 (1H, m), 7.29 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.46 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.53-7.63 (4H, m); MS (ESI): 476 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 452 $[\text{M}-\text{H}]^-$

[0688] 实施例 16

[0689]

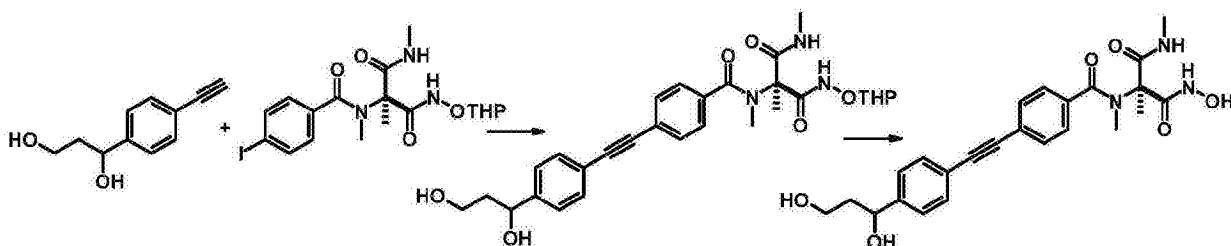


[0690] 向 507 毫克 (2S)-2-((4-((4-(1-羟基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺和 5.0 毫升甲醇的混合物,在冰冷却下加入,38 毫克对甲苯磺酸一水合物,并将所得混合物在相同温度下 2 小时 30 分钟搅拌。将水加入到反应混合物中,将所得混合物用碳酸氢钠饱和水溶液,并将固体物质通过过滤收集。乙酸乙酯和 IPE 加入到所得到的固体物质,将固体物质通过过滤收集,得到 301 毫克 (2S)-N-羟基-2-((4-((4-(1-羟基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N',2-二甲基-N'-丙二酰胺,为浅棕色固体。

[0691] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.43 (3H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 1.77 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 7.40 (2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.50 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.54-7.61 (4H, m); MS (ESI): 446 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 422 $[\text{M}-\text{H}]^-$

[0692] 实施例 17

[0693]



[0694] 向 155 毫克 1-(4-乙炔基苯基)丙烷-1,3-二醇,2.0 毫升四氢吡喃,200 毫克的 (2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,28 毫克的二-三苯基膦钨(II)二氯化物,和 15 毫克碘化亚铜(I)的混合物中,在冰冷却下,加入,0.4 毫升三乙胺,将所得混合物在相同温度下搅拌 15 分钟。氯化铵的饱和水溶液和乙酸乙酯加入到反应混合物中,并且将 pH 用 1mol/L 盐酸调节至 6.4。将有机层分离,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱

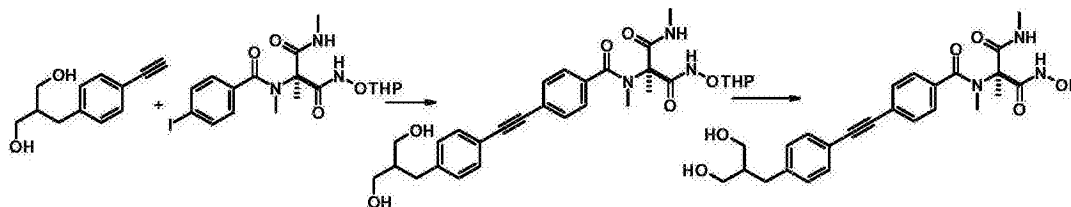
液；甲醇：乙酸乙酯 = 2:98 → 6:94] 纯化，得到 265 毫克棕色油状物。

[0695] 向 265 毫克得到的褐色油状物，加入 2.6 毫升甲醇和 19 毫克对甲苯磺酸一水合物，并将所得的混合物在室温下搅拌 45 分钟。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中，并将所得混合物用碳酸氢钠饱和水溶液中和。将有机层分离，氯化钠加入到水层，并且将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层与萃取物合并，并然后经无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去，将得到的残余物用硅胶柱色谱 [洗脱液；甲醇：乙酸乙酯 = 6:94 → 10:90] 纯化，加入乙酸乙酯和 IPE，并将固体物质通过过滤收集，得到 87 毫克的 (2S)-2-((4-((4-(1,3-二羟基丙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N',2-二甲基-丙二酰胺，为黄色固体。

[0696] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.68 (3H, s), 1.73-1.90 (2H, m), 2.70 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.48-3.57 (1H, m), 3.57-3.67 (1H, m), 7.30 (2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.40-7.45 (2H, m), 7.45-7.54 (4H, m) ;MS (ESI) : 476 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 452 $[\text{M}-\text{H}]$

[0697] 实施例 18

[0698]



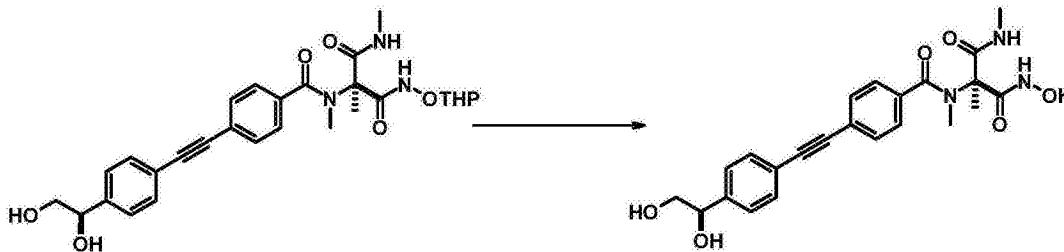
[0699] 向 180 毫克 2-(4-乙炔基苄基)丙烷-1,3-二醇, 185 毫克 ((2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺, 27 毫克的二-三苯基膦钯(II)二氯化物, 14 毫克的碘化铜(I), 和 1.8 毫升四氢呋喃的混合物, 在氮气氛围下和冰冷却下加入 0.26 毫升三乙胺, 将所得混合物在相同温度下搅拌 1 小时。氯化铵和乙酸乙酯饱和水溶液加入到反应混合物中, 并且将 pH 用 1mol/L 的调整到 6.1 盐酸将有机层分离, 用氯化钠饱和水溶液洗涤, 然后用无水硫酸钠将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残余物用硅胶柱色谱 [洗脱液；丙酮：氯仿 = 50:50] 纯化, 得到棕色油状物 230 毫克。

[0700] 向得到的褐色油状物 230 毫克和 2.3 毫升甲醇混合物中, 在冰冷却下加入 16 毫克对甲苯磺酸一水合物, 将所得混合物在相同温度下搅拌 30 分钟, 然后在室温下 1 小时。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中, 并将所得混合物用碳酸氢钠饱和水溶液中和。将有机层分离, 氯化钠加入到水层, 并且将水层用乙酸乙酯萃取两次。将有机层与萃取物合并, 并然后经无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残余物用硅胶柱色谱 [洗脱液；甲醇：氯仿 = 10:90 → 15:85] 纯化, 得到黄色固体。乙酸乙酯和 IPE 加入其中, 将固体物质通过过滤收集, 得到 135 毫克 (2S)-N-羟基-2-((4-((4-(3-羟基-2-(羟基甲基)丙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N',2-二甲基-丙二酰胺为浅黄色固体。

[0701] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.77 (3H, s), 1.87-1.96 (1H, m), 2.68 (2H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.55 (4H, d, $J = 5.6\text{Hz}$), 7.26 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.45 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.53-7.63 (4H, m) ;MS (ESI) : 490 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 466 $[\text{M}-\text{H}]$

[0702] 实施例 19

[0703]

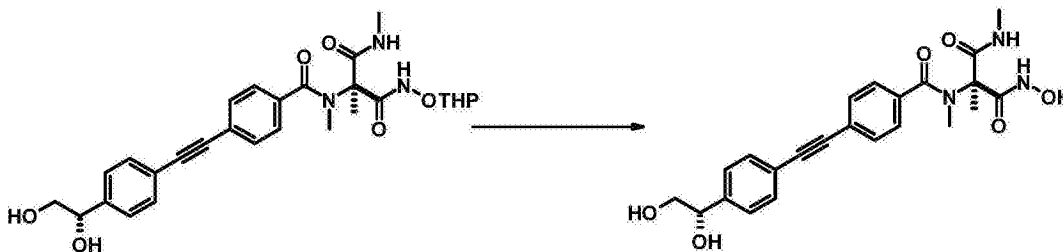


[0704] 向 797 毫克 (2S)-2-((4-((4-((1R)-1,2-二羟基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺和 6.3 毫升甲醇的混合物,在冰冷却下加入 46 毫克对甲苯磺酸一水合物,并将所得混合物在相同温度下搅拌 30 分钟,然后在室温下搅拌 45 分钟。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中,并将所得混合物用碳酸氢钠饱和水溶液中和。将有机层分离,并将水层用乙酸乙酯萃取两次。氯化钠加入到水层中,并且所述固体物质通过过滤收集。氯化钠和乙酸乙酯加入到滤液中,并且将固体物质通过过滤收集。将滤液的有机层分离,将由此获得的有机层,萃取物,和固体物质合并在一起,然后将溶剂减压蒸馏掉。将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;甲醇:氯仿=10:90→15:85]纯化,得到 556 毫克黄色泡沫状固体。乙酸乙酯和 IPE 加入其中,将固体物质通过过滤收集,得到 458 毫克 (2S)-2-((4-((4-((1R)-1,2-二羟基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N',2-二甲基-丙二酰胺,为黄色固体。

[0705] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.78 (3H, s), 2.80 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.57-3.67 (2H, m), 4.68-4.74 (1H, m), 7.42 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.52 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.56 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.61 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$); MS (ESI): 462 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 438 $[\text{M}-\text{H}]$

[0706] 实施例 20

[0707]



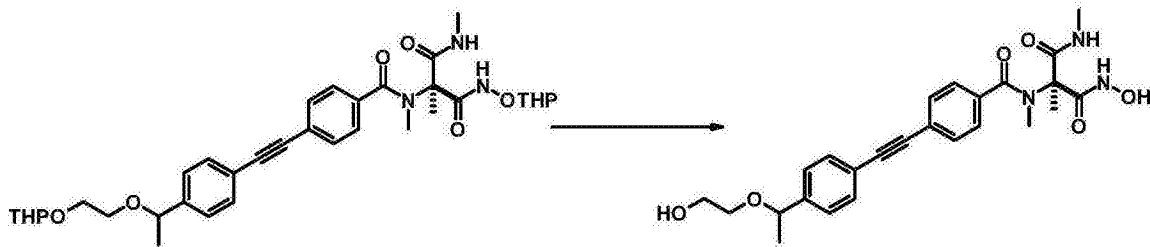
[0708] 向 767 毫克 (2S)-2-((4-((4-((1S)-1,2-二羟基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺和 6.0 毫升甲醇的混合物,在冰冷却下加入,46 毫克对甲苯磺酸一水合物,并将所得混合物在相同温度下搅拌 40 分钟,然后在室温下搅拌 1 小时。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中,并将所得混合物用碳酸氢钠饱和水溶液中和。将有机层分离,乙酸乙酯和氯化钠加入到水层中,并且所述固体物质通过过滤收集。将滤液的有机层分离,乙酸乙酯和氯化钠加入到水层中,并且所述固体物质通过过滤收集。将滤液的有机层分离,将由此获得的有机层和固体物质合并在一起,然后将溶剂减压蒸馏掉。将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;甲醇:氯仿=10:90→15:85]纯化,得到 585 毫克黄色泡沫状固体。乙酸乙酯和 IPE 加入其中,将固体物质通过过滤收集,得到 463 毫克 (2S)-2-((4-((4-((1S)-1,2-二羟基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N',2-二甲基-丙二酰胺,为黄色固体。

[0709] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.77 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.55-3.68 (2H

, m), 4.67-4.74 (1H, m), 7.41 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.68 (2H, d, J = 8.5Hz); MS (ESI): 462 [M+Na]⁺, 438 [M-H]

[0710] 实施例 21

[0711]

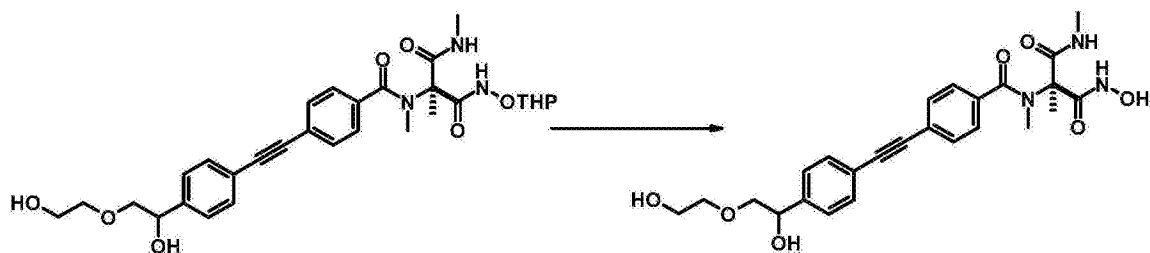


[0712] 向 323 毫克 (2S)-N, 2-二甲基-2-((甲基(4-((4-(1-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙氧基)乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)氨基)-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺, 加入 3.2 毫升甲醇和 19 毫克对甲苯磺酸一水合物, 并将所得的混合物在室温下搅拌 1 小时。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中, 并将所得混合物用碳酸氢钠饱和水溶液中和。将有机层分离, 氯化钠加入到水层, 并且将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层与萃取物合并, 并然后经无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残余物用硅胶柱色谱 [洗脱液; 丙酮: 氯仿 = 50:50 → 90:10] 纯化, 加入乙酸乙酯和 IPE, 并将固体物质通过过滤收集, 得到 157 毫克 (2S)-N-羟基-2-((4-((4-(1-(2-羟基乙氧基)乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N', 2-二甲基-丙二酰胺, 为白色固体。

[0713] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 1.42 (3H, d, J = 6.3Hz), 1.77 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.37-3.44 (2H, m), 3.62-3.78 (2H, m), 4.47-4.55 (1H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.0Hz), 7.49-7.66 (6H, m); MS (ESI): 490 [M+Na]⁺, 466 [M-H]

[0714] 实施例 22

[0715]



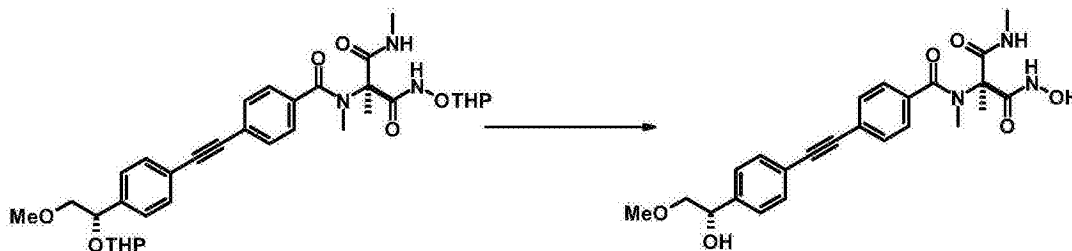
[0716] 向 340 毫克 (2S)-2-((4-((4-(1-羟基-2-(2-羟基乙氧基)乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N, 2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺, 加入 3.0 毫升甲醇和 22 毫克对甲苯磺酸一水合物, 并将所得的混合物在室温下搅拌 20 分钟。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中, 将所得混合物用碳酸氢钠饱和水溶液, 然后加入氯化钠。将有机层分离, 并将水层用乙酸乙酯五次萃取。将有机层和萃取液合并, 用氯化钠饱和水溶液洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残余物用硅胶柱色谱 [洗脱液; 甲醇: 氯仿 = 8:92] 纯化, 加入 IPE, 并将固体物质通过过滤收集, 得到 141 毫克 (2S)-N-羟基-2-((4-((4-(1-羟基-2-(2-羟基乙氧基)乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N', 2-二甲基-丙二酰胺, 为黄色固体。

[0717] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 1.77 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.51-3.74 (6H, m

), 7.43 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.48–7.63 (6H, m); MS (ESI): 506 [M+Na]⁺, 482 [M-H]

[0718] 实施例 23

[0719]

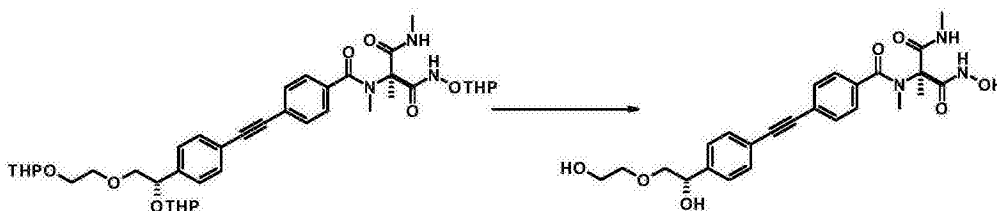


[0720] 向 485 毫克 (2S)-2-((4-((4-((1S)-2-甲氧基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺和 4.8 毫升甲醇的混合物,在冰冷却下加入,23 毫克对甲苯磺酸一水合物,并将所得混合物在相同温度下搅拌 10 分钟,然后在室温下搅拌 1 小时。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中,并将所得混合物用碳酸氢钠饱和水溶液中中和。将有机层分离,将得到的水层用乙酸乙酯萃取。氯化钠加入到水层,并且将水层用乙酸乙酯萃取两次。将有机层与萃取物合并,并然后经无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;甲醇:氯仿 = 4:96 → 6:94]纯化,得到 288 毫克棕色固体。乙酸乙酯和 IPE 加入其中,将固体物质通过过滤收集,得到 240 毫克 (2S)-N-羟基-2-((4-((4-((1S)-1-羟基-2-甲氧基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N',2-二甲基-丙二酰胺为棕色固体。

[0721] ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 1.77 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.50 (2H, d, J = 5.9 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.47–7.65 (6H, m); MS (ESI): 476 [M+Na]⁺, 452 [M-H]

[0722] 实施例 24

[0723]



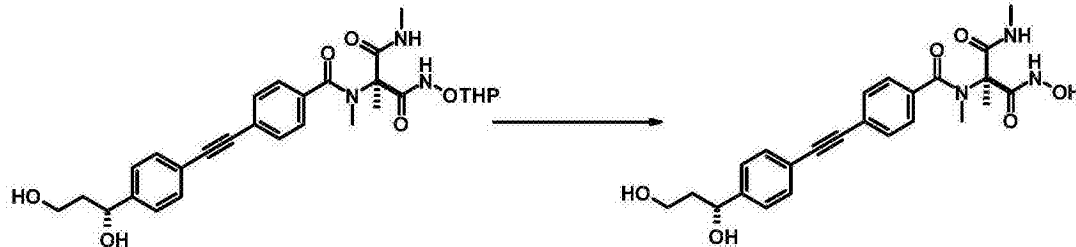
[0724] 向 422 毫克 (2S)-N,2-二甲基-2-(甲基(4-((4-((1S)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)-2-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙氧基)乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)氨基)-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺和 4.2 毫升甲醇的混合物,在冰冷却下加入,23 毫克对甲苯磺酸一水合物,并将所得混合物在相同温度下搅拌 10 分钟,然后在室温下搅拌 1 小时。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中,并将所得混合物用碳酸氢钠饱和水溶液中中和。将有机层分离,水层用乙酸乙酯萃取,然后氯化钠加至水层中,然后将水层用乙酸乙酯和四氢呋喃的混合物萃取(乙酸乙酯:四氢呋喃 = 4:1)两次。将有机层与萃取物合并,并然后经无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;甲醇:氯仿 = 15:85]纯化,得到 291 毫克黄色泡沫状固体。乙酸乙酯和 IPE 加入其中,将固体物质通过过滤收集,得到 247 毫克 (2S)-N-羟基-2-((4-((4-((1S)-1-羟基-2-(2-羟基

乙氧基)乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N', 2-二甲基-丙二酰胺, 为浅黄色固体。

[0725] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.77 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.49-3.73 (6H, m), 7.43 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.48-7.64 (6H, m); MS (ESI): 506 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 482 $[\text{M}-\text{H}]^-$

[0726] 实施例 25

[0727]

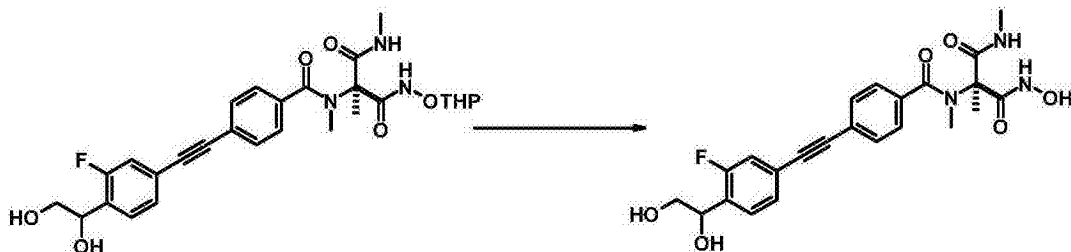


[0728] 向 254 毫克 (2S)-2-((4-((4-((1R)-1,3-二羟基丙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺, 加入 2.5 毫升甲醇和 17 毫克对甲苯磺酸一水合物, 并将所得的混合物在室温下搅拌 45 分钟。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中, 并将所得混合物用碳酸氢钠饱和水溶液中和。将有机层分离, 氯化钠加入到水层, 并且将水层用乙酸乙酯萃取两次。将有机层与萃取物合并, 并然后经无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残余物用硅胶柱色谱 [洗脱液: 丙酮: 氯仿 = 60:40 \rightarrow 90:10] 纯化, 得到 111 毫克黄色油状物。乙酸乙酯和 IPE 加入其中, 将固体物质通过过滤收集, 得到 81 毫克的 (2S)-2-((4-((4-((1R)-1,3-二羟基丙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N',2-二甲基-丙二酰胺, 为黄色固体。

[0729] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.77 (3H, s), 1.83-1.99 (2H, m), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.56-3.67 (1H, m), 3.67-3.76 (1H, m), 7.39 (2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.49-7.65 (6H, m); MS (ESI): 476 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 452 $[\text{M}-\text{H}]^-$

[0730] 实施例 26

[0731]



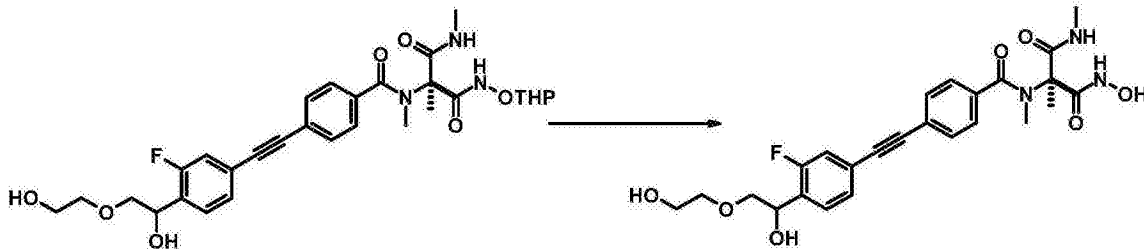
[0732] 向 198 毫克 (2S)-2-((4-((4-(1,2-二羟基乙基)-3-氟代苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺, 加入 2.0 毫升甲醇和 14 毫克对甲苯磺酸一水合物, 并将所得的混合物在室温下搅拌 20 分钟。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中, 将所得混合物用碳酸氢钠饱和水溶液, 然后加入氯化钠。将有机层分离, 并将水层用乙酸乙酯萃取三次。将有机层与萃取物合并, 并然后经无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残余物用硅胶柱色谱 [洗脱液: 甲醇: 氯仿 = 10:90] 纯化, 得到黄色固体。乙酸乙酯和 IPE 加入其中, 将固体物质通过过滤收集, 得到 72 毫克的 (2S)-2-((4-((4-(1,2-二羟基乙基)-3-氟代苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N',2-二甲基-丙二酰胺, 为黄色固体。

基)-N-羟基-N',2-二甲基-丙二酰胺,为黄色固体。

[0733] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.77 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.16 (3H, s), 3.60 (1H, dd, $J = 11.5, 7.1\text{Hz}$), 3.66-3.75 (1H, m), 4.98-5.07 (1H, m), 7.25 (1H, dd, $J = 10.7, 1.5\text{Hz}$), 7.34-7.41 (1H, m), 7.51-7.68 (5H, m); MS (ESI): 480 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 456 $[\text{M}-\text{H}]$

[0734] 实施例 27

[0735]

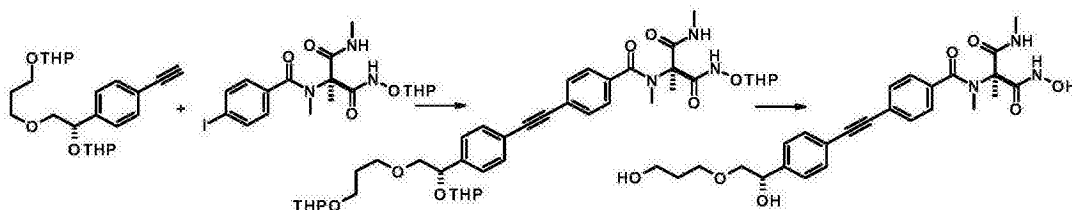


[0736] 向 232 毫克 (2S)-2-((4-((3-氟代-4-(1-羟基-2-(2-羟基乙氧基)乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,加入 2.3 毫升甲醇和 15 毫克对甲苯磺酸一水合物,并将所得混合物在室温下搅拌 25 分钟。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中,并将所得混合物用碳酸氢钠饱和水溶液中和。将有机层分离,氯化钠加入到水层,并且将水层用乙酸乙酯萃取三次。将有机层和萃取液合并,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱 [洗脱液;甲醇:氯仿 = 8:92] 纯化。将得到的粗制产物用制备型硅胶薄层色谱 [洗脱液;甲醇:氯仿 = 1:10 的 $R_f = 0.1-0.2$, 洗脱液;甲醇:氯仿 = 20:80] 纯化,得到黄色油状物。IPE 加入其中,并且将固体物质通过过滤收集,得到的 91 毫克 (2S)-2-((4-((3-氟代-4-(1-羟基-2-(2-羟基乙氧基)乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N',2-二甲基-丙二酰胺为浅黄色固体。

[0737] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.77 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.16 (3H, s), 3.52-3.75 (6H, m), 5.12-5.22 (1H, m), 7.21-7.32 (1H, m), 7.32-7.43 (1H, m), 7.53-7.67 (5H, m); MS (ESI): 524 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 500 $[\text{M}-\text{H}]$

[0738] 实施例 28

[0739]



[0740] 向 532 毫克 2-(3-((2S)-2-(4-乙炔基苯基)-2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙氧基)丙氧基)四氢-2H-吡喃,250 毫克的 (2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,36 毫克的二-三苯基膦(II)二氯化物,和 19 毫克碘化亚铜混合物,在氮气氛下加入 3.0 毫升四氢呋喃溶液,然后向其中在冰冷却下加入,0.36 毫升三乙胺,然后将所得混合物在相同温度下搅拌 1 小时。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中,并且将 pH 用 6mol/L 盐酸调节至 1。将有机层分离,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱

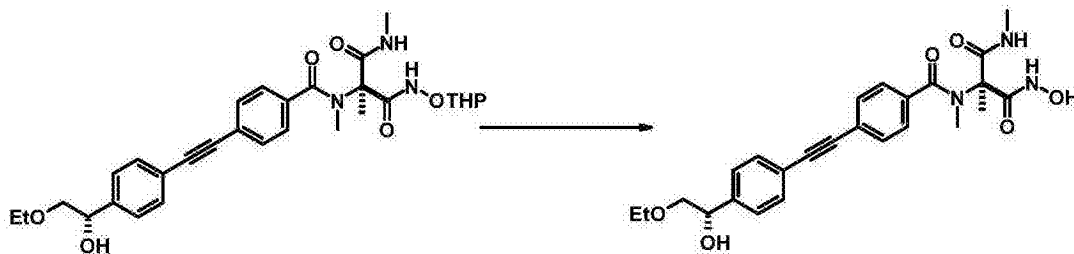
[洗脱液；丙酮：氯仿 = 15:85] 纯化，得到 409 毫克棕色泡沫状固体。

[0741] 向 400mg 得到的褐色固体，加入 3.0 毫升甲醇和对甲苯磺酸一水合物 15mg，将所得混合物在室温下搅拌 30 分钟。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中，并将所得混合物用碳酸氢钠饱和水溶液中中和。将有机层分离，氯化钠加入到水层，并且将水层用乙酸乙酯萃取三次。将有机层和萃取液合并，用氯化钠饱和水溶液洗涤，然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去，将得到的残余物用硅胶柱色谱 [洗脱液；丙酮：氯仿 = 55:45] 纯化，得到黄色固体。乙酸乙酯和 IPE 加入其中，将固体物质通过过滤收集，得到 133 毫克 (2S)-N-羟基-2-((4-((4-((1S)-1-羟基-2-(3-羟基丙氧基)乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N',2-二甲基-丙二酰胺，为黄色固体。

[0742] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.73-1.83 (5H, m), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.52-3.66 (6H, m), 7.42 (2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.49-7.65 (6H, m); MS (ESI) : 520 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 496 $[\text{M}-\text{H}]^-$

[0743] 实施例 29

[0744]

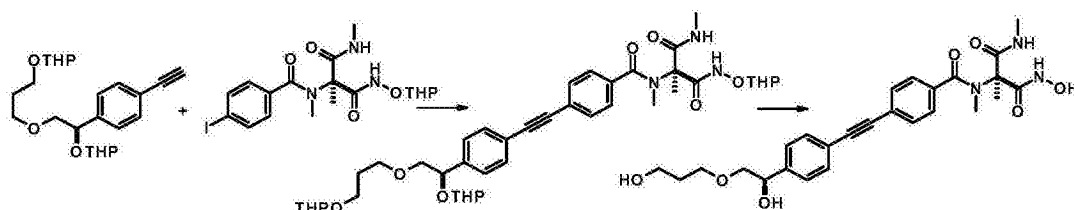


[0745] 向 259 毫克 (2S)-2-((4-((4-((1S)-2-乙氧基-1-羟基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺，加入 2.0 毫升甲醇和 15 毫克对甲苯磺酸一水合物，并将所得的混合物在室温下搅拌 30 分钟。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中，并将所得混合物用碳酸氢钠饱和水溶液中中和。将有机层分离，氯化钠加入到水层，并且将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层和萃取液合并，用氯化钠饱和水溶液洗涤，然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去，将得到的残余物用硅胶柱色谱 [洗脱液；丙酮：氯仿 = 35:65] 纯化，得到黄色固体。乙酸乙酯和 IPE 加入其中，将固体物质通过过滤收集，得到 134 毫克 (2S)-2-((4-((4-((1S)-2-乙氧基-1-羟基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N',2-二甲基-丙二酰胺为浅黄色固体。

[0746] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.18 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.77 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.49-3.59 (4H, m), 7.42 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.48-7.64 (6H, m); MS (ESI) : 490 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 466 $[\text{M}-\text{H}]^-$

[0747] 实施例 30

[0748]



[0749] 向 710 毫克 2-(3-((2R)-2-(4-乙炔基苯基)-2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙氧基)四氢-2H-吡喃, 3.0 毫升四氢呋喃, 300 毫克 (2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲

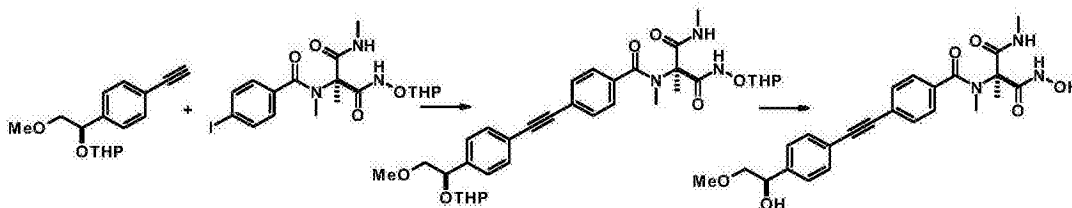
基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,43毫克的双-三苯基膦钯(II)二氯化物,和23毫克的碘化铜(I)混合物,在氮气气氛下及冰冷却下加入0.51毫升三乙胺,并将所得混合物在相同温度下搅拌1小时。氯化铵的饱和水溶液和乙酸乙酯加入到反应混合物中,并且将pH用1mol/L盐酸调节至6.4。将有机层分离,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;丙酮:氯仿=15:85]纯化,得到485毫克棕色固体。

[0750] 4.8毫升甲醇和24mg的对甲苯磺酸一水合物加入到480毫克得到的褐色固体,将所得的混合物在室温下搅拌1小时。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中,并将所得混合物用碳酸氢钠饱和水溶液中和。将有机层分离,氯化钠加入到水层,并且将水层用乙酸乙酯萃取两次。将有机层与萃取物合并,并然后经无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;甲醇:氯仿=15:85]纯化,得到271毫克的黄色固体。乙酸乙酯和IPE加入其中,将固体物质通过过滤收集,得到181毫克(2S)-N-羟基-2-((4-((4-((1R)-1-羟基-2-(3-羟基丙氧基)乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N',2-二甲基-丙二酰胺,为黄色固体。

[0751] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.77-1.79(5H, m), 2.79(3H, s), 3.17(3H, s), 3.50-3.66(6H, m), 7.42(2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.51(2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.53-7.64(4H, m); MS(ESI): 520[M+Na] $^+$, 496[M-H]

[0752] 实施例 31

[0753]



[0754] 向478毫克2-((1R)-1-(4-乙炔基苯基)-2-甲氧基乙氧基)四氢-2H-吡喃,3.0毫升四氢呋喃,300毫克(2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,43毫克的二-三苯基膦钯(II)二氯化物,和23毫克的碘化铜(I)的混合物,在氮气气氛下及冰冷却下加入0.51毫升三乙胺,并将所得混合物在相同温度下搅拌3小时。氯化铵的饱和水溶液和乙酸乙酯加入到反应混合物中,并且将pH用6mol/L盐酸调节至6.1。将有机层分离,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;丙酮:氯仿=10:90 → 15:85]纯化,得到423毫克棕色固体。

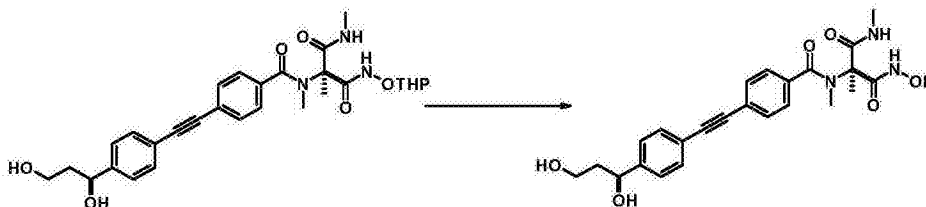
[0755] 4.0毫升甲醇和对甲苯磺酸一水合物25mg的加入到423毫克得到的褐色固体,将所得的混合物在室温下搅拌1小时。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中,并将所得混合物用碳酸氢钠饱和水溶液中和。将有机层分离,氯化钠加入到水层,并且将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层与萃取物合并,并然后经无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;甲醇:氯仿=6:94]精制,得到288毫克棕色固体。乙酸乙酯和IPE加入其中,将固体物质通过过滤收集,得到231毫克(2S)-N-羟基-2-((4-((4-((1R)-1-羟基-2-甲氧基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N',2-二甲基-丙二酰胺,为黄色固体。

基)-N', 2-二甲基-丙二酰胺, 为浅棕色固体。

[0756] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.77 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.50 (2H, d, $J = 5.9\text{Hz}$), 7.41 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.47-7.64 (6H, m); MS (ESI): 476 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 452 $[\text{M}-\text{H}]$

[0757] 实施例 32

[0758]

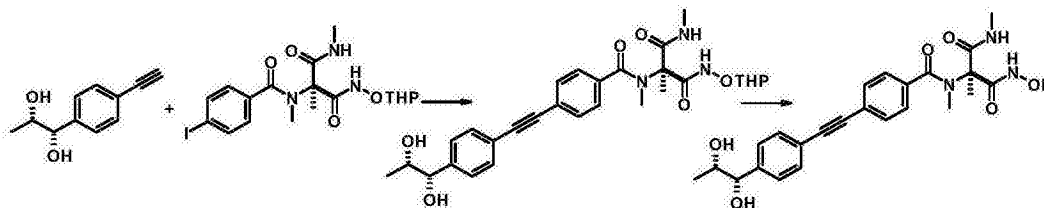


[0759] 向 377 毫克 (2S)-2-((4-((4-((1S)-1,3-二羟基丙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺, 加入 3.7 毫升甲醇和 26 毫克对甲苯磺酸一水合物, 并将所得的混合物在室温下搅拌 5 小时。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中, 并将所得混合物用碳酸氢钠饱和水溶液中中和。将有机层分离, 氯化钠加入到水层, 并且将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层与萃取物合并, 并然后经无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残余物用硅胶柱色谱 [洗脱液; 甲醇: 氯仿 = 10:90] 纯化, 得到 136 毫克的黄色固体。乙酸乙酯和 IPE 加入其中, 将固体物质通过过滤收集, 得到 133 毫克 (2S)-2-((4-((4-((1S)-1,3-二羟基丙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N', 2-二甲基-丙二酰胺, 为黄色固体。

[0760] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.77 (3H, s), 1.82-2.03 (2H, m), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.57-3.67 (1H, m), 3.67-3.77 (1H, m), 7.39 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.48-7.66 (6H, m); MS (ESI): 476 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 452 $[\text{M}-\text{H}]$

[0761] 实施例 33

[0762]



[0763] 向 181 毫克的 (1S,2S)-1-(4-乙炔基苯基)丙烷-1,2-二醇, 200 毫克 (2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺, 29 毫克的二-三苯基膦钯 (II) 二氯化物, 和 16 毫克碘化亚铜 (I) 的混合物, 在氮气氛下加入 2.0 毫升四氢呋喃溶液, 在冰冷却下加入 0.29 毫升三乙胺, 然后将得到的混合物在相同的温度下搅拌 30 分钟。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中, 并且将 pH 用 6mol/L 盐酸调节至 6.5。将有机层分离, 用氯化钠饱和水溶液洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残余物用硅胶柱色谱 [洗脱液; 丙酮: 氯仿 = 30:70] 纯化, 得到 217 毫克的黄色固体。

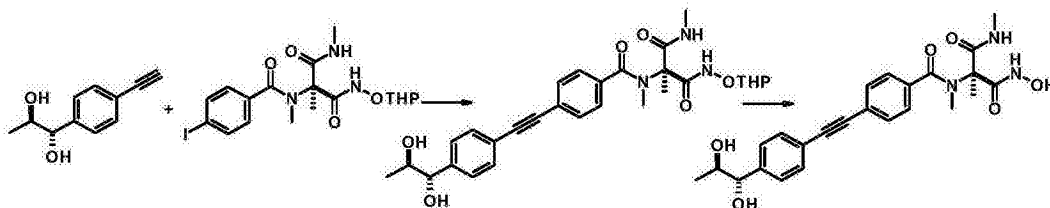
[0764] 向得到的 217 毫克黄色固体, 加入 2.0 毫升甲醇和对-甲苯磺酸一水合物 15mg, 将所得混合物在室温下搅拌 30 分钟。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中, 并将所得混合

物用碳酸氢钠饱和水溶液中中和。将有机层分离,氯化钠加入到水层,并且将水层用乙酸乙酯萃取三次。将有机层和萃取液合并,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;丙酮:氯仿=55:45]纯化,得到黄色油状物。乙酸乙酯和 IPE 加入其中,将固体物质通过过滤收集,得到 98 毫克的 (2S)-2-((4-((4-((1S, 2S)-1, 2-二羟基丙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N', 2-二甲基-丙二酰胺,为黄色固体。

[0765] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.13 (3H, d, $J = 5.3\text{Hz}$), 1.77 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.82-3.91 (1H, m), 4.51 (1H, d, $J = 5.1\text{Hz}$), 7.40 (2H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.48-7.65 (6H, m); MS (ESI): 476 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 452 $[\text{M}-\text{H}]$

[0766] 实施例 34

[0767]



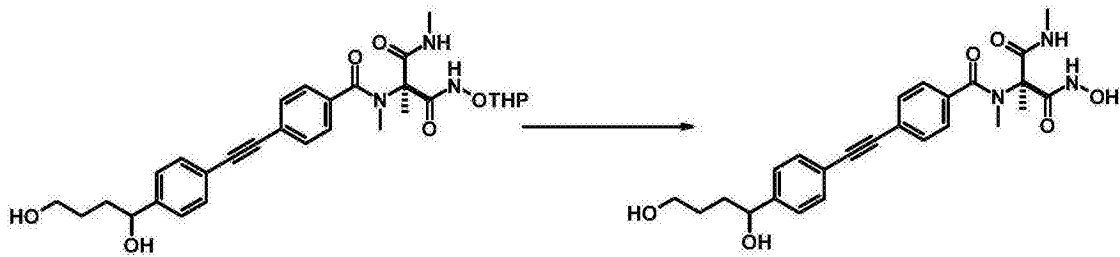
[0768] 向 122 毫克的 (1S, 2R)-1-(4-乙炔基苯基)丙烷-1, 2-二醇, 170 毫克的 (2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N, 2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺, 双-三苯基膦钯(II)二氯化物 24 毫克和 13 毫克碘化亚铜(I)的混合物, 在氮气氛围下加入 2.0 毫升四氢呋喃溶液, 在冰冷却下加入 0.24 毫升三乙胺, 然后将得到的混合物在相同的温度下搅拌 2 小时 30 分钟。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中, 并且将 pH 用 6mol/L 盐酸调节至 5.5。将有机层分离, 用氯化钠饱和水溶液洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;丙酮:氯仿=30:70]纯化, 得到 133 毫克的黄色固体。

[0769] 向得到的 133 毫克黄色固体, 加入 2.0 毫升甲醇和对-甲苯磺酸一水合物 6 毫克, 并将所得的混合物在室温下搅拌 40 分钟。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中, 并将所得混合物用碳酸氢钠饱和水溶液中中和。将有机层分离, 氯化钠加入到水层, 并且将水层用乙酸乙酯萃取三次。将有机层和萃取液合并, 用氯化钠饱和水溶液洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;丙酮:氯仿=50:50]纯化, 得到黄色固体。乙酸乙酯和 IPE 加入其中, 将固体物质通过过滤收集, 得到 50mg 的 (2S)-2-((4-((4-((1S, 2R)-1, 2-二羟基丙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N', 2-二甲基-丙二酰胺为浅黄色固体。

[0770] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 0.99 (3H, d, $J = 6.4\text{Hz}$), 1.77 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.78-3.86 (1H, m), 4.40 (1H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 7.39 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.53-7.63 (6H, m); MS (ESI): 476 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 452 $[\text{M}-\text{H}]$

[0771] 实施例 35

[0772]

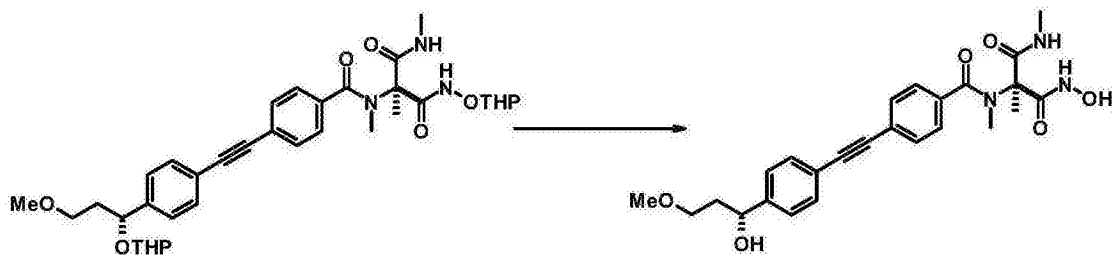


[0773] 向 394 毫克 (2S)-2-((4-((4-(1,4-二羟基丁基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺, 加入 3.9 毫升甲醇和 27 毫克对甲苯磺酸一水合物, 并将所得的混合物在室温下搅拌 2 小时 30 分钟。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中, 并将所得混合物用碳酸氢钠饱和水溶液中和。将有机层分离, 氯化钠加入到水层, 并且将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层与萃取物合并, 并然后经无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残余物用硅胶柱色谱 [洗脱液; 甲醇: 氯仿 = 0:100 → 10:90] 纯化, 得到 238 毫克的黄色固体。乙酸乙酯和 IPE 加入其中, 将固体物质通过过滤收集, 得到 161 毫克 (2S)-2-((4-((4-(1,4-二羟基丁基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N',2-二甲基-丙二酰胺, 为黄色固体。

[0774] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.46-1.58(1H, m), 1.58-1.69(1H, m), 1.73-1.82(5H, m), 2.79(3H, s), 3.17(3H, s), 3.52-3.59(2H, m), 4.63-4.69(1H, m), 7.38(2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.50(2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.53-7.63(4H, m); MS(ESI): 490 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 466 $[\text{M}-\text{H}]$

[0775] 实施例 36

[0776]

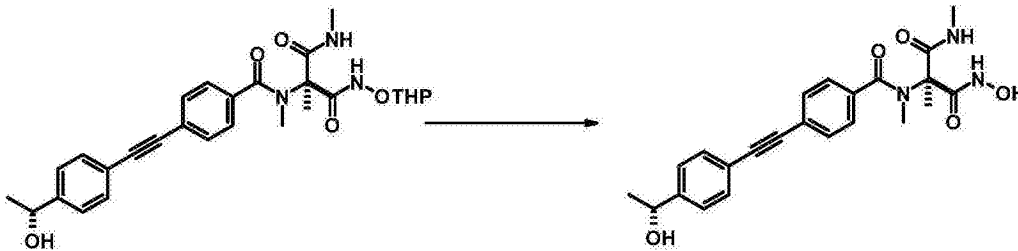


[0777] 向 453 毫克 (2S)-2-((4-((4-((1R)-3-甲氧基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺, 加入 4.5 毫升甲醇和 27 毫克对甲苯磺酸一水合物, 并将所得的混合物在室温下搅拌 2 小时。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中, 并将所得混合物用碳酸氢钠饱和水溶液中和。将有机层分离, 氯化钠加入到水层, 并且将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层与萃取物合并, 并然后经无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残余物用硅胶柱色谱 [洗脱液; 甲醇: 氯仿 = 3:97 → 6:94] 纯化, 得到 174 毫克的黄色固体。乙酸乙酯和 IPE 加入其中, 将固体物质通过过滤收集, 得到 172 毫克 (2S)-N-羟基-2-((4-((4-((1R)-1-羟基-3-甲氧基丙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N',2-二甲基-丙二酰胺, 为黄色固体。

[0778] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.77(3H, s), 1.89-1.99(2H, m), 2.79(3H, s), 3.17(3H, s), 3.33(3H, s), 3.35-3.42(1H, m), 3.49-3.58(1H, m), 4.76-4.83(1H, m), 7.38(2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.54-7.63(6H, m); MS(ESI): 490 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 466 $[\text{M}-\text{H}]$

[0779] 实施例 37

[0780]

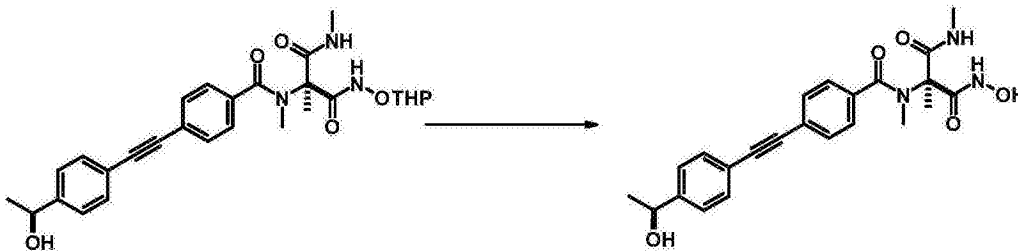


[0781] 以相同的方式与实施例 16 中, 从 220 毫克的 (2S)-2-((4-((4-((1R)-1-羟基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺, 得到 139 毫克 (2S)-N-羟基-2-((4-((4-((1R)-1-羟基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N',2-二甲基-丙二酰胺, 为浅黄色固体。

[0782] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.43 (3H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 1.77 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 7.39 (2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.50 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.53-7.63 (4H, m); MS (ESI): 446 [M+Na] $^+$, 422 [M-H]

[0783] 实施例 38

[0784]

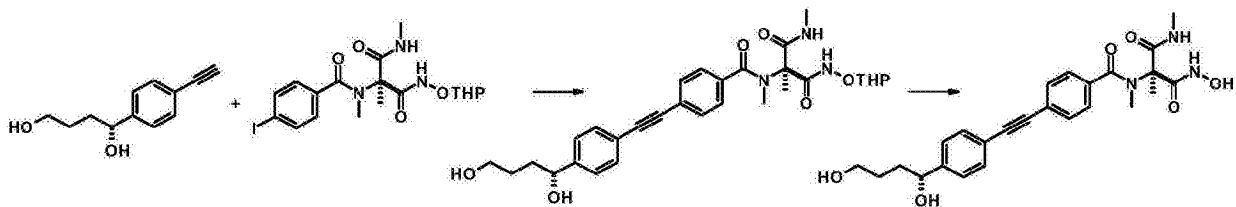


[0785] 以相同的方式与实施例 16 中, 从 200 毫克的 (2S)-2-((4-((4-((1S)-1-羟基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺, 得到 118 毫克 (2S)-N-羟基-2-((4-((4-((1S)-1-羟基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N',2-二甲基-丙二酰胺, 为浅黄色固体。

[0786] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.43 (3H, d, $J = 6.3\text{Hz}$), 1.77 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 7.39 (2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.50 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.53-7.63 (4H, m); MS (ESI): 446 [M+Na] $^+$, 422 [M-H]

[0787] 实施例 39

[0788]



[0789] 向 267 毫克 (1R)-1-(4-乙炔基苯基)丁烷-1,4-二醇, 依次加入 312 毫克的 (2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺, 45 毫克双(三苯基膦)钯(II)二氯化物, 24 毫克的碘化铜(I), 和 3.1 毫升四氢呋喃溶液。向反应混合物中, 在冰冷却下加入 0.71 毫升三乙胺, 并将所得混合物搅拌 2 小

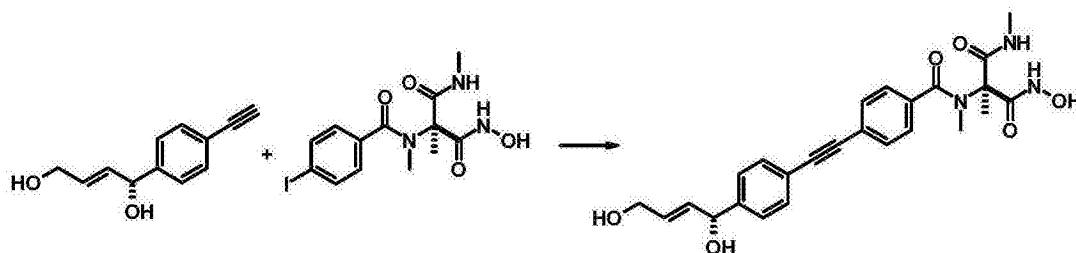
时。氯化铵的饱和水溶液和乙酸乙酯加入到反应混合物中。将有机层分离,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱 [洗脱液;丙酮:氯仿=25:75→60:40] 纯化,得到 386 毫克红色油状物。

[0790] 向 383 毫克所得的红色油,加入 3.8 毫升甲醇和对甲苯磺酸一水合物 26 毫克,并将所得的混合物在室温下搅拌 1 小时 30 分钟。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中,分离有机层。氯化钠加入到水层,并且将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层与萃取物合并,并然后经无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱 [洗脱液;甲醇:氯仿=9:91→14:86] 纯化,得到黄色油状物。乙酸乙酯和 IPE 加入到所得到的黄色油状物,将固体物质通过过滤收集,得到 200mg 的 (2S)-2-((4-((4-((1R)-1,4-二羟基丁基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N',2-二甲基-丙二酰胺为浅黄色固体。

[0791] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.55-1.70 (2H, m), 1.70-1.84 (2H, m), 1.76 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.16 (3H, s), 3.56 (2H, t, $J = 6.5\text{Hz}$), 4.66 (1H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 7.38 (2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.51 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.55 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.60 (2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$); MS (ESI): 490 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 466 $[\text{M}-\text{H}]$

[0792] 实施例 40

[0793]



[0794] 向 267 毫克 (1R,2E)-1-(4-乙炔基苯基)的丁-2-烯-1,4-二醇,依次加入 274 毫克的 (2S)-N-羟基-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N',2-二甲基丙二酰胺,48 毫克双(三苯基膦)钼(II)二氯化物,26 毫克碘化铜(I),和 6.0 毫升四氢呋喃溶液,然后加入 0.47 毫升三乙胺,并将所得混合物在室温下搅拌 1 小时。氯化铵的饱和水溶液和乙酸乙酯加入到该反应混合物以分离有机层。将有机层经无水硫酸镁干燥,然后将溶剂减压蒸馏掉。将得到的残余物用硅胶柱色谱 [洗脱液;丙酮:氯仿=40:60→67:33] 纯化,得到浅黄色固体。乙酸乙酯和己烷加入到得到的淡黄色固体,将固体物质通过过滤收集,得到 110mg 的 (2S)-2-((4-((4-((1R,2E)-1,4-二羟基丁-2-烯-1-基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N',2-二甲基-丙二酰胺,为浅黄色固体。

[0795] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.77 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 4.02-4.14 (2H, m), 5.15-5.21 (1H, m), 5.84-5.90 (2H, m), 7.40 (2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.51 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.55 (2H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.60 (2H, d, $J = 8.5\text{Hz}$); MS (ESI): 488 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 464 $[\text{M}-\text{H}]$

[0796] 工业实用性

[0797] 由通式 [1] 表示的化合物或其盐或其具有很强的 LpxC 抑制作用,并具有对革兰氏阴性菌,包括绿脓杆菌很强的抗菌活性,因此作为抗菌剂是有用的。在另一个方面,由通式 [1] 表示的所述化合物或其盐具有优异的安全性和药代动力学并且是作为抗菌剂是有用的。