

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07C259/06

A61K 31/175 A61K 31/19



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 99808688.6

[45] 授权公告日 2004 年 5 月 5 日

[11] 授权公告号 CN 1148346C

[22] 申请日 1999.6.17 [21] 申请号 99808688.6

[30] 优先权

[32] 1998.6.26 [33] GB [31] 9813919.9

[86] 国际申请 PCT/EP1999/004223 1999.6.17

[87] 国际公布 WO00/000465 英 2000.1.6

[85] 进入国家阶段日期 2001.1.16

[71] 专利权人 霍夫曼-拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 迈克尔·约翰·布罗德赫斯特

威廉·亨利·约翰逊

达瑞·西蒙·沃尔特

审查员 沈琦

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司

代理人 胡交宇

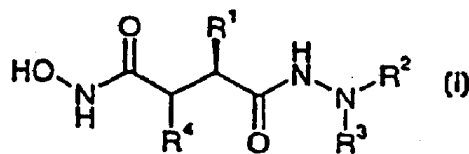
权利要求书 4 页 说明书 136 页

[54] 发明名称 胍衍生物

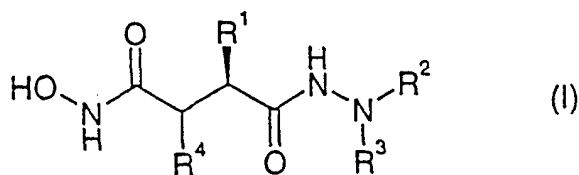
[57] 摘要

本发明提供的以下通式化合物表示的胍衍生物及其可药用盐,其中 R¹ 代表低级烷基,低级烯基,低级环烷基,低级环烷基-低级烷基,芳基或芳基-低级烷基; R² 代表由 α -, β -, γ -或 δ -(氨基、羟基或巯基)羧酸衍生的酰基,其中所述氨基、羟基或巯基任选被低级烷基化或者所述氨基任选被酰化、磺酰化或酰胺化,其中在侧链中存在的任何功能基任选被保护,或者式 Het(CH₂)_mCO 基团; R³ 代表氢,低级烷基,卤代-低级烷基,氰基-低级烷基,氨基-低级烷基,羟基-低级烷基,低级烷氧基-低级烷基,低级烷氧羰基-低级烷基,低级环烷基-低级烷基,芳基-低级烷基,杂环基-低级烷基,杂环基羰基-低级烷基,低级烯基,低级炔基,低级环烷基,芳基-低级烯基,芳基或杂环基; R⁴ 代表低级烷基,低级烯基,低级环烷基,低级环烷基-低级烷基或式 X-芳基、X-杂

芳基或 $-(CH_2)_n-CH=CR^5R^6$ 基团; R⁵ 和 R⁶ 一起代表低级亚烷基,其中一个 CH₂ 基团任选被一个杂原子取代; Het 代表杂环基; X 代表间隔基团; m 代表 0, 1, 2, 3 或 4; 及 n 代表 1 或 2 抑制从细胞中释放的肿瘤坏死因子 α (α -TNF)。它们可被用作药物,特别是治疗炎症和自身免疫疾病,骨关节炎,呼吸疾病,肿瘤,恶病质,心血管疾病,发热,出血和脓毒病的药物。



1. 通式(I)化合物及其可药用盐



其中

R^1 代表低级烷基，低级烯基，低级环烷基，低级环烷基-低级烷基，芳基或芳基-低级烷基；

R^2 代表由 α -， β -， γ -或 δ -氨基、羟基或巯基 羧酸衍生的酰基，其中所述氨基，羟基或巯基任选被低级烷基化或者所述氨基任选被酰化、磺酰化或酰胺化，并且其中在侧链中存在的任何功能基任选被保护，或者式 $\text{Het}(\text{CH}_2)_m\text{CO}$ 基团；

R^3 代表氢，低级烷基，卤代-低级烷基，氰基-低级烷基，氨基-低级烷基，羟基-低级烷基，低级烷氧基-低级烷基，低级烷氧羰基-低级烷基，低级环烷基-低级烷基，芳基-低级烷基，杂环基-低级烷基，杂环基羰基-低级烷基，低级烯基，低级炔基，低级环烷基，芳基-低级烯基，芳基或杂环基；

R^4 代表低级烷基，低级烯基，低级环烷基，低级环烷基-低级烷基或式 X -芳基、 X -杂芳基或 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}=\text{CR}^5\text{R}^6$ 基团；

R^5 和 R^6 一起代表低级亚烷基，其中一个 CH_2 基团任选被一个杂原子取代；

Het代表杂环基；

X 代表间隔基团；

m 代表 0, 1, 2, 3 或 4；及

n 代表 1 或 2。

2. 根据权利要求 1 的化合物，其中 R^2 代表由 α -或 β -氨基、羟基

或巯基 羧酸衍生的酰基, 其中所述氨基, 羟基或巯基任选被低级烷基化或者所述氨基任选被酰化、磺酰化或酰胺化, 并且其中在侧链中存在的任何功能基任选被保护, 或者式 $\text{Het}(\text{CH}_2)_m\text{CO}$ 基团, 其中 m 代表 0, 1 或 2。

3. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 代表低级烷基或低级环烷基-低级烷基。

4. 根据权利要求 3 的化合物, 其中 R^1 代表异丁基, 环丁基甲基或环戊基甲基。

5. 根据权利要求 1-4 之一的化合物, 其中 R^2 代表由 α -氨基羧酸或 α -羟基羧酸衍生的酰基。

6. 根据权利要求 1-4 之一的化合物, 其中 R^2 代表式 $\text{Het}(\text{CH}_2)_m\text{CO}$ 基团, 其中 m 如权利要求 1 或 2 中的定义。

7. 根据权利要求 1-6 之一的化合物, 其中 R^3 代表低级烷基, 卤代-低级烷基, 低级环烷基-低级烷基, 芳基-低级烷基, 芳基或杂芳基。

8. 根据权利要求 7 的化合物, 其中 R^3 代表低级烷基。

9. 根据权利要求 8 的化合物, 其中 R^3 代表异丁基。

10. 根据权利要求 1-9 之一的化合物, 其中 X 代表式 $-(\text{CH}_2)_p\text{-Y}-(\text{CH}_2)_q\text{-}$, 其中 p 和 q 分别独立地代表 0, 1, 2, 3, 4 或 5, Y 不存在或者代表 $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{S}-$, $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{NHCO}-$, $-\text{CONH}-$, $-\text{SO}_2\text{-}$, $-\text{NHSO}_2\text{-}$, $-\text{SO}_2\text{NH}-$, $-\text{NHCONH}-$ 或 $-\text{NHSO}_2\text{NH}-$ 。

11. 根据权利要求 10 的化合物, 其中, X 代表 $-(\text{CH}_2)_p\text{-}$, $-\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}_2\text{NHCO}-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NHCONH}-$, $-(\text{CH}_2)_p\text{-S}-$, $-\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{-}$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{-}$, $-(\text{CH}_2)_p\text{-O-}$ 或 $\text{O}-(\text{CH}_2)_q\text{-}$, 其中 n 如权利要求 1 中定义, p 和 q 代表 1-5 中的一个整数。

12. 根据权利要求 1-11 之一的化合物, 其中 R^4 代表式 $X\text{-芳基}$, 其中 X 如权利要求 10 中的定义。

13. 根据权利要求 12 的化合物, 其中 R^4 代表式 $-\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH-Ph}$, 其中 Ph 代表未取代的苯基。

14. 一种选自下组及其可药用盐的化合物:

(E)-2'-(D-丙氨酰)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼;

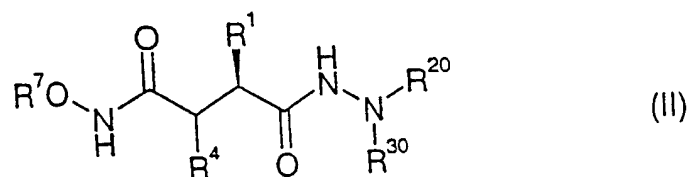
(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-(2(R)-羟基丙酰基)-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼;

(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-[2-(1-咪唑基)乙酰基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼;

(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[(4-哌啶基)羰基]戊酰肼。

15. 2'-苄基-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基丁基]-4-甲基-2'-[2-(1H-1, 2, 3-三唑-1-基)乙酰基]戊酰肼或其可药用盐。

16. 通式(II)化合物

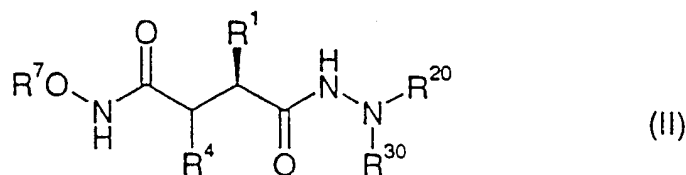


其中 R^1 和 R^4 如权利要求 1 中的定义, R^7 代表保护基, R^{20} 与权利要求 1 中 R^2 定义相同, 条件是针对于酰基中的氨基, 羟基巯基, 当不被如 R^2 说明的低级烷基化, 酰基化, 磺酰基化, 或酰胺化时, 任选被保护并且在侧链中的任何功能基任选被保护, R^{30} 与权利要求 1 中 R^3 定义相同, 条件是其中存在的任何氨基或羟基任选被保护。

17. 根据权利要求 16 的化合物, 其中 R^7 代表四氢吡喃基, 苄基, 4-甲氧基苄基或三(低级烷基)甲硅烷基。

18. 权利要求 1-15 之一的化合物或其可药用盐用作治疗活性成分, 特别是用作治疗炎症和自身免疫疾病, 骨关节炎, 呼吸疾病, 肿瘤, 恶病质, 心血管疾病, 发热, 出血和脓毒病的治疗活性成分。

19. 一种生产权利要求 1-15 任一要求保护的化合物及其可药用盐的方法, 该方法包括通过除去以下通式化合物中的由 R^7 代表的保护基, 如果需要, 在 R^{20} 和/或 R^{30} 中存在的任何保护基



其中 R^1 和 R^4 如权利要求 1 中的定义, R^7 代表保护基, R^{20} 与权利要求 1 中 R^2 定义相同, 条件是针对酰基中的氨基, 羟基或巯基, 当不被如 R^2 说明的低级烷基化, 酰基化, 磺酰基化, 或酰胺化时, 任选被保护并且在侧链中的任何功能基任选被保护, R^{30} 与权利要求 1 中 R^3 定义相同, 条件是其中存在的任何氨基或羟基任选被保护, 及

如果需要, 将获得的式 I 化合物转化为可药用盐。

20. 含有根据权利要求 1-15 任一化合物或其可药用盐和治疗上惰性载体物质的药物。

21. 用于治疗炎症和自身免疫疾病, 骨关节炎, 呼吸疾病, 肿瘤, 恶病质, 心血管疾病, 发热, 出血和脓毒病的药物, 含有根据权利要求 1-15 任一化合物或其可药用盐和治疗上惰性载体物质。

22. 一种生产药物的方法, 特别是治疗炎症和自身免疫疾病, 骨关节炎, 呼吸疾病, 肿瘤, 恶病质, 心血管疾病, 发热, 出血和脓毒病的药物的方法, 该方法包括将根据权利要求 1-15 任一化合物或其可药用盐与治疗上惰性载体物质制成盖仑给药形式, 如果需要, 与一种或多种其它治疗活性物质一起制剂。

23. 根据权利要求 1-15 任一化合物或其可药用盐在制备治疗疾病, 特别是治疗炎症和自身免疫疾病, 骨关节炎, 呼吸疾病, 肿瘤, 恶病质, 心血管疾病, 发热, 出血和脓毒病药物中的用途。

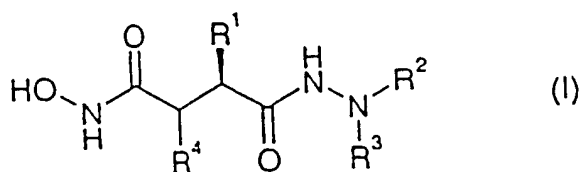
5

胍衍生物

本发明涉及新的胍衍生物、其生产方法及含有它们的药物。本发明还涉及这些衍生物作为药物的用途以及这种药物的生产。

本发明提供以下通式化合物表示的胍衍生物及其可药用盐

10



其中

15 R^1 代表低级烷基，低级烯基，低级环烷基，低级环烷基-低级烷基，芳基或芳基-低级烷基；

R^2 代表由 α -, β -, γ -或 δ -(氨基、羟基或巯基)羧酸衍生的酰基，其中所述氨基，羟基或巯基任选被低级烷基化或者所述氨基任选被酰化、磺酰化或酰胺化，并且其中在侧链中存在的任何功能基任选被保护，或者
20 式 $\text{Het}(\text{CH}_2)_m\text{CO}$ 基团；

R^3 代表氢，低级烷基，卤代-低级烷基，氰基-低级烷基，氨基-低级烷基，羟基-低级烷基，低级烷氧基-低级烷基，低级烷氧羰基-低级烷基，低级环烷基-低级烷基，芳基-低级烷基，杂环基-低级烷基，杂环基羰基-低级烷基，低级烯基，低级炔基，低级环烷基，芳基-低级烯基，芳基或
25 杂环基；

R^4 代表低级烷基，低级烯基，低级环烷基，低级环烷基-低级烷基或式 X -芳基、 X -杂芳基或 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}=\text{CR}^5\text{R}^6$ 基团；

R^5 和 R^6 一起代表低级亚烷基，其中一个 CH_2 基团任选被一个杂原子取代；

30 Het 代表杂环基；

X 代表间隔基团；

m 代表 0, 1, 2, 3 或 4；及

n 代表 1 或 2。

本发明提供的胍衍生物是从细胞中释放的肿瘤坏死因子 α (α -TNF)的
5 抑制剂。它们可被用作药物，特别是治疗炎症和自身免疫疾病(例如类风湿性关节炎，肠炎性疾病，多发性硬化症和牛皮癣)，骨关节炎，呼吸疾病(例如哮喘和慢性栓塞性肺疾病)，肿瘤，恶病质，心血管疾病(例如充血性心力衰竭)，发热，出血和脓毒病的药物。

与结构上相关的异羟肟酸相反，本发明提供的胍衍生物对基质金属
10 蛋白酶(MMP)族的酶，如胶原酶，溶基质素和明胶酶仅显示弱的抑制活性。

这里所用术语“低级烷基”单独或者与其它基团，例如“卤代-低级
烷基”或“低级环烷基-低级烷基”结合使用时指含有多至 8 个碳原子，
优选多至 4 个碳原子的直链或支链烷基，例如甲基，乙基，正丙基，异
15 丙基，正丁基，异丁基，仲丁基，叔丁基，正戊基和正己基。

术语“卤代-低级烷基”指带有一个或者多个卤素原子的如上定义的低级烷基。卤代-低级烷基的实例是氯甲基，三氟甲基和 2, 2, 2-三氟乙基。

术语“低级烷氧基”单独或者与“低级烷氧基羰基”结合使用时指
20 经过氧原子连接的如上定义的低级烷基，如甲氧基，乙氧基，正丙氧基，异丙氧基，正丁氧基，异丁氧基和叔丁氧基。甲氧羰基，乙氧羰基等是低级烷氧基-羰基的实例。

术语“低级环烷基”单独或者与“低级环烷基-低级烷基”结合使用时指含有 3-7 个碳原子的环烷基，即环丙基，环丁基，环戊基，环己基和
25 环庚基。环丙基甲基，2-环丁基-乙基和 3-环己基-丙基是低级环烷基-低级烷基的实例。

术语“低级烯基”单独或者与“芳基-低级烯基”结合使用时指含有 2-7 个碳原子的烯基，例如烯丙基，乙烯基和丁烯基。

术语“低级亚烷基”指含有 2-6 个碳原子的亚烷基，例如二亚甲基，
30 三亚甲基，四亚甲基等。 R^5 和 R^6 与连接它们的碳原子一起可以代表，例

如环戊烷或环己烷环。其中一个 CH_2 基团可以任选被杂原子替代。这种杂原子可以选自 NH, S, 或 O, 其中 NH 中的氢可以任选被低级烷基取代。例如 R^5 和 R^6 与连接它们的碳原子形成一个四氢吡喃环。

术语“低级炔基”指含有 2-7 个碳原子的炔基, 例如丙炔基或丁炔基。

- 5 术语“芳基”单独或者与“芳基-低级烷基”结合使用时指任选被卤素, 即氟、氯、溴或碘, 低级烷基, 低级烷氧基, 三氟甲基, 羟基, 低级烷氧羰基, 硝基, 苯基等取代的苯基或萘基, 例如苯基, 1-萘基, 2-甲基苯基, 4-甲氧基苯基, 2, 4-二氟苯基, 4-硝基苯基和 4-甲氧羰基苯基。苄基, 4-氯-苄基, 4-溴苄基, 3-羟基苄基, 4-甲氧基苄基, 4-硝基苄基, 2-苄基乙基, 3, 4-二甲氧基-苄乙基等是芳基-低级烷基的典型实例, 苄氧基, 4-氯苄氧基和 4-硝基苄氧基是芳基-低级烷氧基的典型实例。2-苄基乙烯基和 3-苄基烯丙基可以是芳基-低级烯基的实例。
- 10

- 术语“杂环基”单独或者与“杂环基-低级烷基”结合使用时指经过 C 原子或者仲 N 原子(即-NH-)连接的 4-, 5-, 6-或 7-原饱和部分未饱和的或 5-或 6-原芳香杂环, 其可以含有一个或多个, 优选 1-4 个杂原子选自氮, 硫和氧和/或 SO 或 SO_2 基团, 其任选被例如卤素, 低级烷基, 低级烷氧基, 亚氨基, 硫氧和/或氧取代和/或任选与苯-稠合。这种杂环基的实例是吡咯烷基, 吡咯啉基, 吡唑啉基, 哌啶基, N-甲基哌啶基, 吗啉基, 硫代吗啉基, 硫代吗啉基 S, S-二氧化物, 四氢吡喃基, 四氢硫代吡喃基, 六氢吡啶基, 咪唑基, 噻吩基, 噻唑基, 恶唑基, 异恶唑基, 氧杂环丁烷, 咪唑啉基, 二氧杂环戊烷, 吡咯基, 吡啶基, 嘧啶基, 苯并咪唑基, 苯并噻吩基, 苯并噻唑基, 1, 2, 3, 6-四氢-2, 6-二氧杂-4-嘧啶基, 2-硫氧杂-4-氧杂-5-噻唑烷基, 1-甲基-3-吡咯基, 吡啶基, 异吡啶基, 例如邻苯二甲酰亚胺, 喹啉基和异喹啉基。
- 15
- 20

- 25 术语“杂环基羰基”指经过数 N 原子连接 $\text{C}(\text{O})$ 的如上定义的杂环基。吗啉代羰基是这种杂环基羰基的典型实例。

术语“卤素”指氟, 氯, 溴或碘, 除非具有相反的说明。

- 酰基 R^2 可以是 L-, D-或外消旋氨基-, 羟基-或含有手性中心的硫代羧酸衍生。因此, R^2 可以代表从 α -氨基酸如甘氨酸, L-或 D-丙氨酸, L-或 D-缬氨酸, L-或 D-亮氨酸, L-或 D-赖氨酸, L-或 D-丝氨酸, L-或
- 30

D-苯丙氨酸, 2-氨基-正-丁酸或 2-氨基-正-戊酸衍生的酰基。β-丙氨酸, 3-氨基丁酸和 3-氨基-2-甲基戊酸是可以被衍生为酰基 R^2 的β-氨基-羧酸的实例。酰基 R^2 的氨基部分可以任选被一或二-低级烷基化, 例如 N-甲基甘氨酸, N, N-二甲基甘氨酸, N, N-二乙基甘氨酸, N-甲基-丙氨酸, 或酰化, 例如 N-乙酰基甘氨酸或 N-乙酰基-丙氨酸, 或酰胺化, 例如 N-氨基羰基甘氨酸和 N-氨基羰基丙氨酸。当 R^2 代表从α-, β-, γ-或δ-羟基羧酸衍生的酰基时, 其可以是, 例如α-, β-, γ-或δ-羟基链烷羧酸, 如羟基乙酸, 2-羟基丙酸等。从α-, β-, γ-或δ-羟基羧酸衍生的酰基的羟基可以被低级烷基化, 例如甲氧基乙酰基。另外, 当 R^2 代表从α-, β-, γ-或δ-硫代羧酸衍生的酰基时, 其可以是, 例如α-, β-, γ-或δ-硫代链烷羧酸, 例如巯基乙酸。同样, 巯基可以被低级烷基化, 例如甲巯基-乙酸。而且, 酰基 R^2 可以从式 R^a -COOH 的羧酸衍生, 其中 R^a 代表 3-7C 环烷基, 其可以被在 1-, 2-, 3-或 4-位上的氨基, 羟基或巯基取代, 优选被在 1-位上的氨基(α-氨基)取代。这种羧酸的实例是 1-氨基-1-环丙烷羧酸, 1-氨基-1-环己烷羧酸, 4-氨基环己烷羧酸。

R^2 优选代表从α-或β-(氨基, 巯基或巯基)羧酸衍生的酰基, 其中氨基, 巯基或巯基任选被低级烷基化或氨基任选被酰基化, 酰胺化或磺酰基化, 优选酰基化或酰胺化, 其中在侧链中存在的任何功能基任选被保护, 或式 $\text{Het}(\text{CH}_2)_m\text{CO}$ 基团, 其中 m 代表 0, 1 或 2。

特别地, R^2 代表酰基 $R^8\text{CO}$, 其中 R^8 是α-, β-, γ-或δ-(氨基, 羟基或巯基)取代的低级烷基, 低级环烷基天然氨基酸的侧链, 其中氨基, 羟基或巯基任选被低级烷基化或氨基任选被酰基化, 磺酰基化或酰胺化, 其中在侧链中存在的任何功能基任选被保护, 或式 $\text{Het}(\text{CH}_2)_m\text{CO}$ 基团, 其中 m 代表 0, 1, 2, 3 或 4。在一个优选实例中, R^8 代表α-或β-(氨基, 羟基或巯基)取代的低级烷基, 低级环烷基或天然氨基酸的侧链, 其中氨基, 巯基或巯基任选被低级烷基化或氨基任选被酰基化, 磺酰基化或酰胺化, 优选酰基化或酰胺化, 其中在侧链中存在的任何功能基任选被保护, 或式 $\text{Het}(\text{CH}_2)_m\text{CO}$ 基团, 其中 m 代表 0, 1 或 2。在另一个优选实例中, R^8 代表 3-7C 环烷基, 其可以被在 1-, 2-, 3-或 4-位上氨基, 羟基或巯基取代, 优选被在 1-位氨基(α-氨基)取代。在另一个优选实例中, R^8

代表 α -氨基-取代的低级烷基， α -氨基-取代的天然氨基酸侧链， α -氨基-取代的低级环烷基， α -羟基-取代的低级烷基或 α -羟基-取代的天然氨基酸侧链。

在 R^2 代表的酰基的侧链中存在的功能(即活性)基团可以被保护，保护是在肽化学中本身已知的那些基团，氨基可以被叔丁氧羰基，甲酰基，三苯甲基，苄氧羰基，9-苄基甲氧基-羰基(Fmoc)，三氟乙酰基，2-(联苯基)异丙氧羰基或异丁氧羰基保护或为苯二酰亚氨基形式。羧酸可以例如酯的形式被保护，酯如甲基，乙基，叔丁基或苄基酯。羟基的保护可以是醚的形式，例如甲基，叔丁基，苄基或四氢吡喃基醚，或酯的形式，例如乙酸酯。巯基可以被例如，叔丁基或苄基保护。

由 X 代表的间隔基团可以是，例如式 $-(CH_2)_p-Y-(CH_2)_q-$ ，其中 p 和 q 分别代表 0, 1, 2, 3, 4 或 5，优选 0, 1, 2 或 3，Y 不存在或者代表 $-CH=CH-$ ， $-C\equiv C-$ ， $-S-$ ， $-O-$ ， $-NH-$ ， $-NHCO-$ ， $-CONH-$ ， $-SO_2-$ ， $-NHSO_2-$ ， $-SO_2NH-$ ， $-NHCONH-$ 或 $-NHSO_2NH-$ 。这种间隔基团的典型实例是 $-(CH_2)_p-$ ， $-CH_2-CH=CH-$ ， $-CH_2-C\equiv C-$ ， $-CH_2NHCO-$ ， $-(CH_2)_nNHCONH-$ ， $-(CH_2)_p-S-$ ， $-S-$ ， $-CH_2NHSO_2-$ ， $-CH_2NHCH_2-$ ， $-(CH_2)_p-O-$ 和 $-O-(CH_2)_q-$ 。其中 n 如上定义，p 和 q 代表整数 1-5。

酸型式 I 化合物可以与碱如碱金属氢氧化物，例如氢氧化钙，氢氧化钡和氢氧化镁等形成可药用盐。碱型式 I 化合物可以与无机酸，例如与氢卤酸如盐酸和氢溴酸，硫酸，硝酸和磷酸，与有机酸，例如与乙酸，酒石酸，琥珀酸，富马酸，马来酸，苹果酸，水杨酸，柠檬酸，甲磺酸和对-甲苯磺酸形成可药用盐。

应当理解，尽管这里存在的结构式以其绝对立体化学显示分别的化合物，但是本发明不仅包括所示立体异构体，而且还包括相应的外消旋体和非对映异构体混合物。1(S)化合物是优选的产物，在另一个术语中，它与 R 或 S 术语无关，意旨在式(I)化合物中的 R^4 是在纸平面“下面”，当由 X 代表的间隔基团含有烯双键时，如 $-CH_2-CH=CH-$ ，它可以具有(E)或(Z)构型，优选(E)构型。

优选的式 I 化合物是其中 R_1 代表低级烷基，特别是异丁基，或低级环烷基-低级烷基，特别是环丁基甲基或环戊基甲基的那些化合物。 R^2 优

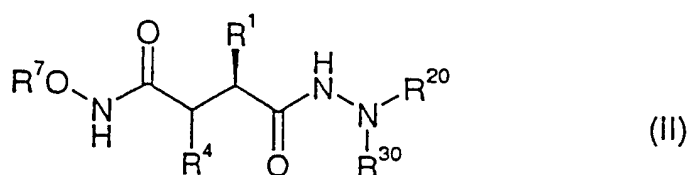
选代表从 α -氨基酸或 α -羟基羧酸或者衍生的酰基或者式 $\text{Het}(\text{CH}_2)_m\text{CO}$ 基团，特别是其中 m 代表 0 或 1。 R^3 优选代表低级烷基，优选异丁基，卤代-低级烷基，低级环烷基-低级烷基，芳基-低级烷基，芳基或杂环基。 R^4 优选代表式 X -芳基，特别是式 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Ph}$ ，其中 Ph 代表未取代的苯基。

特别优选的式 I 化合物是：

- (E)-2'-(D-丙氨酰)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼；
- (E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-(2(R)-羟基戊酰基)-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼；
- (E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-[2-(1-咪唑基)乙酰基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼；
- (E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-[(4-哌啶基)羰基]戊酰肼；
- 及其可药用盐。

另一个优选的化合物是 2'-苄基-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基丁基]-4-甲基-2'-[2-(1H-1, 2, 3-三唑-1-基)乙酰基]戊酰肼或其可药用盐。

根据本发明提供的方法，通过除去以下通式化合物中的由 R^7 代表的保护基，如果需要，在 R^{20} 和/或 R^{30} 中存在的任何保护基来生产如上定义的新的肼衍生物



- 其中 R^1 和 R^4 如上定义， R^7 代表保护基， R^{20} 与前面 R^2 定义相同，条件是对于酰基中的氨基，羟基巯基(当不被如 R^2 说明的低级烷基化，酰基化，磺酰基化，或酰胺化时)任选被保护并且在侧链中的任何功能基任选被保护， R^{30} 与前面 R^3 定义相同，条件是其中存在的任何氨基或羟基任选被保护，及
- 并且如果需要，将获得的式 I 化合物转化为可药用盐。

在式 II 化合物中由 R^7 代表的保护基可以是任何常规保护基, 优选四氢吡喃基, 苄基, 4-甲氧基-苄基或三(低级烷基)甲硅烷基, 特别是叔丁基二甲基甲硅烷基。同样, 在 R^{20} 中存在任何保护基可以是常规保护基; 这种基团的实例已经被公开在前面有关在 R^2 中的功能基的保护中。

- 5 从式 II 化合物中除去由 R^7 代表的保护基根据本身已知的方法进行。例如, 用酸, 例如氯化氢的二噁烷或磺酸, 例如低级链烷磺酸如甲磺酸或芳香磺酸如对甲苯磺酸的低级烷醇, 例如甲醇处理可以除去四氢吡喃基。通过在催化剂的存在下, 例如钯及在低级烷醇中水解可以除去苄基。三(低级烷基)甲硅烷基保护基可以将分别保护的化合物经过水或低 pH 的
- 10 作用除去。

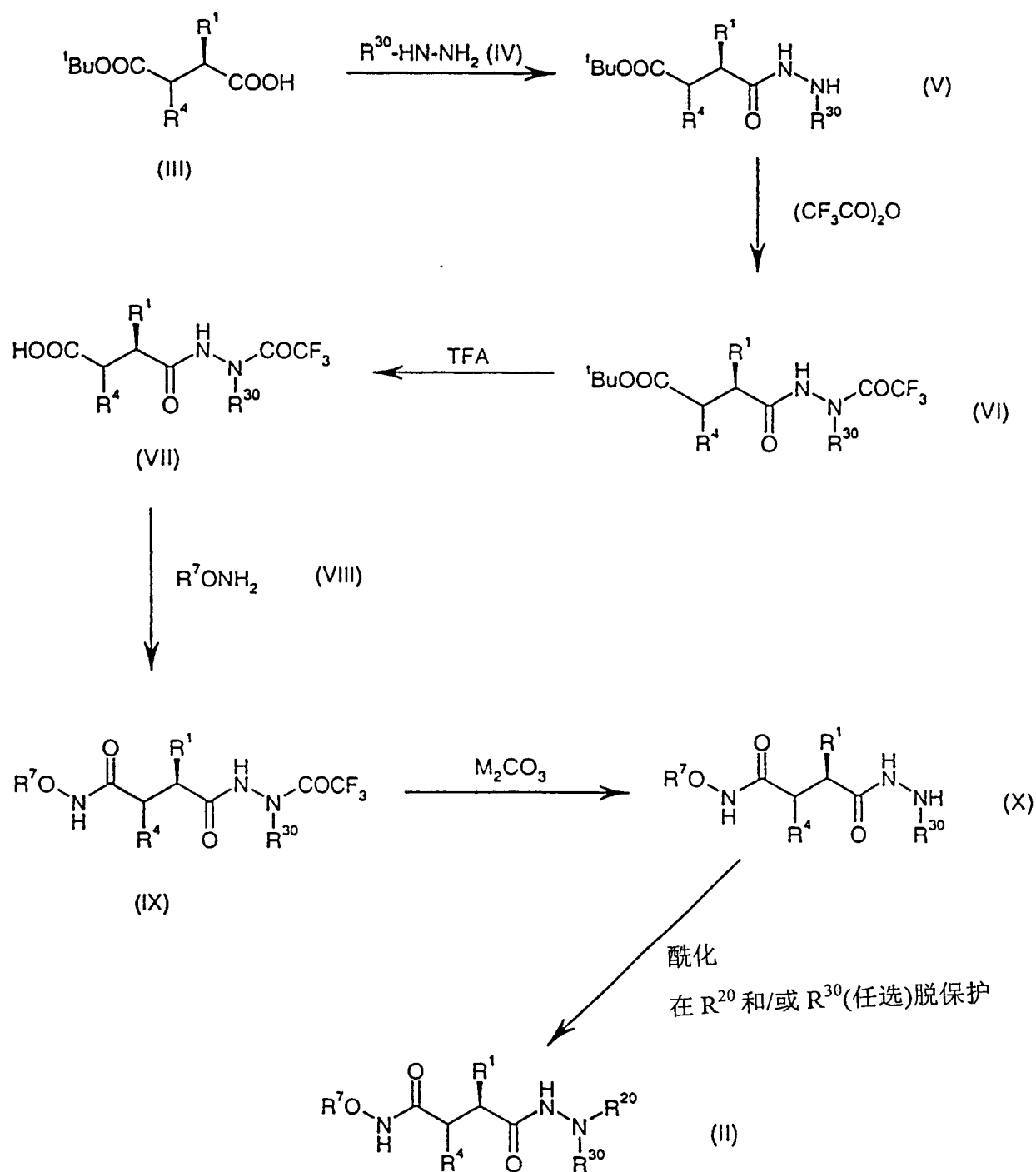
在 R^{20} 和/或 R^{30} 中存在的任何保护基可以根据用于除去各种保护基的本身已知的方法除去。例如, 叔丁氧羰基可以通过用酸处理除去, 9-苄基甲氧羰基可以通过用哌啶处理除去。邻苯二甲酰基可以通过用肼水合物处理除去。

- 15 当 R^{20} 中的氨基, 羟基或巯基被保护和/或 R^{30} 中的氨基或羟基被保护时, 根据选择的保护基, 除去这样的保护基可以在除去由 R^7 代表的保护基之前, 同时或者之后。另外, 当需要制备其中酰基的侧链含有保护的功能基的式 I 化合物时, 那么将选择保护基和除去条件以便在侧链中的保护基被保留, 而由 R^7 代表的保护基及在 R^{20} 和/或 R^{30} 中的任何保护基被
- 20 除去。

将获得的式 I 化合物转化为可药用盐通过用适当的酸或碱以已知方式处理进行。

- 在前述方法中用作起始原料的式 II 化合物是新的并且是本发明的另一个目的。它们可以通过如后面反应流程 A, B, C 和 D 中所示各种途径
- 25 制备, 其中 R^1 , R^4 , R^7 , R^{20} 和 R^{30} 如上定义, tBu 代表叔丁基, Me 代表甲基, M 代表碱金属, 特别是钠。

反应流程 A



关于反应流程 A, 在第一步, 式 III 化合物与式 IV 的胍或取代的胍缩合得到式 V 的酰胍。该缩合在肽偶合反应的已知条件下用这种偶合中本身已知的偶合试剂, 例如 1-羟基苯并三唑在 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳化二酰亚胺和 N-甲基吗啉的存在下进行。

- 5 在第二步中式 V 的酰胍与三氟乙酸酐反应得到式 VI 化合物。该反应用已知方法, 例如在该反应条件下为惰性的有机溶剂中及在有机碱的存在下在约 0°C 至约室温下进行。卤代烃, 例如二氯甲烷是适宜的溶剂及三(低级烷基)胺类, 例如三乙胺, 吡啶, 4-二甲氨基吡啶等是适宜的溶剂。当所述碱在反应条件下是液体时, 其可以被过量使用, 在这种情况下该
- 10 碱既作为碱又作为溶剂。

在下一步, 将式 VI 化合物用三氟乙酸(TFA)脱保护得到式 VII 的羧酸。脱保护以本身已知的方法, 例如在该反应条件下为惰性的有机溶剂中, 如卤代烃, 例如二氯甲烷, 在约室温下进行。

- 在下一步, 式 VII 的羧酸与式 VIII 的 O-保护的羟胺缩合得到式(IX)
- 15 化合物。该缩合以用于肽偶合反应中本身已知的方法, 例如在 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳化二酰亚胺盐酸盐, 和在该反应条件下为惰性的有机溶剂中, 例如二甲基甲酰胺中进行。

- 在下一步, 通过用碱金属碳酸盐, 例如碳酸钠或碳酸钾处理从式 IX 化合物中除去三氟乙酰基保护基得到式 X 化合物。该处理可以方便地进行, 即通过将式 IX 化合物溶解在低级烷醇中, 例如甲醇, 乙醇等, 加入
- 20 碱金属碳酸盐水溶液并将该混合物在约室温下放置直到除去反应完成。

- 然后, 将式 X 化合物酰化。酰化可以本身已知方法进行。例如, 将式 X 化合物与式 $R^{20}OH(XI)$ 的酸(其中 R^{20} 如上定义)在偶合试剂如 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳化二酰亚胺盐酸盐的存在下在该反应条件下为惰性的有机溶剂中, 例如二甲基甲酰胺, 在约 0°C 至约室温下反应。将式
- 25 XI 的酸转化为相应的酰氟或酰氯, 在这种情况下, 该反应在反应条件下为惰性的有机溶剂中, 例如卤代烃如二氯甲烷和在碱的存在下, 例如三(低级烷基)胺如三乙胺, 吡啶, 4-二甲氨基吡啶等, 在约室温下进行。另外, 将式 X 化合物用式 XI 的酸的活性衍生物(其中 R^{20} 代表式 $Het(CH_2)_mCO$, 其中 Het 和 m 如上定义), 以常规方法, 例如在该反应条件下为惰性的有
- 30 其中 Het 和 m 如上定义), 以常规方法, 例如在该反应条件下为惰性的有

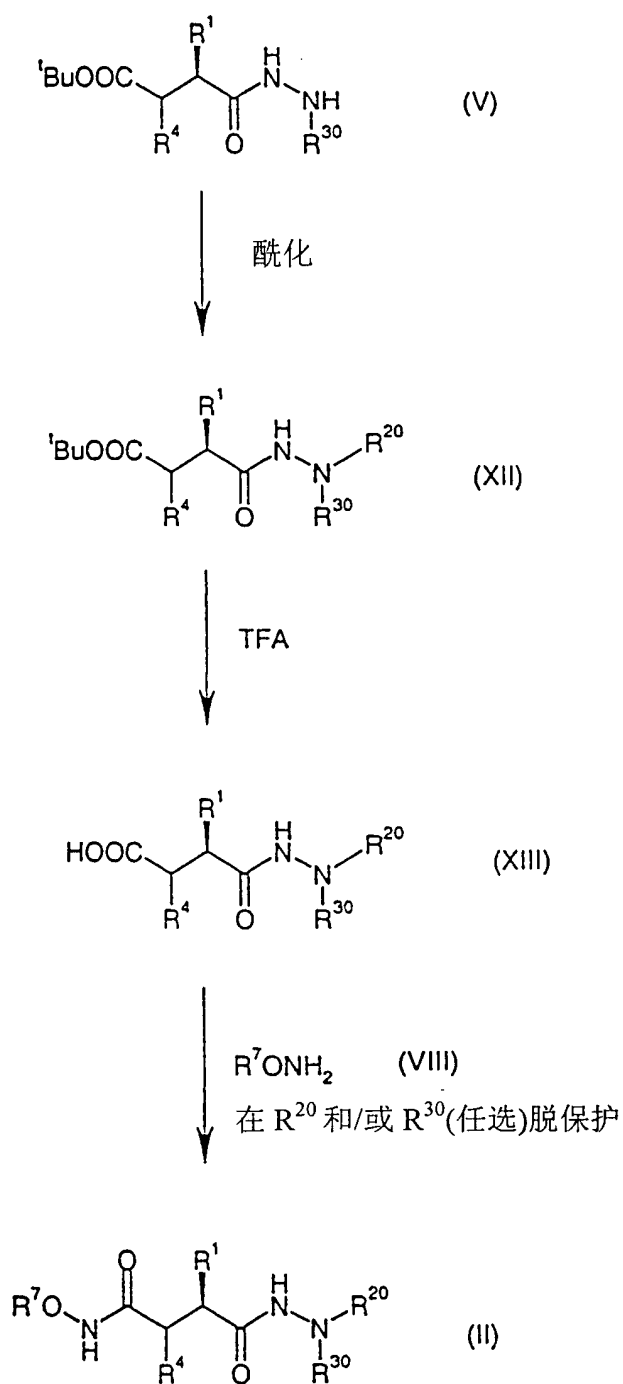
机溶剂中，如卤代烃，例如二氯甲烷，和在碱的存在下如三(低级烷基)胺，例如三乙胺，在低温下，例如约 0-10°C 下酰化。

最后，当酰化产物含有保护的酰基 R^{20} 时，可将该保护基以上述类似方法除去。同样，当在酰化产物中的 R^{30} 含有保护的氨基或保护的羟基时，可将不同的保护基如上述方法除去。

在反应流程 A 中所用的式 III 化合物(其不是已知化合物或者已知化合物的类似物)可以用下述实施例所述方法或其类似方法制备。同样，在反应流程 A 中所用的式 IV，VIII 和 XI 化合物是已知化合物或者已知化合物的类似物。

式 III 化合物可以用公开在专利申请 EP-497 192-A, EP-574 758, EP-684 240 中的方法制备，也可以用 Beckett 等人描述在 Synlett 1993, 137 中和 Pratt 等人，Synlett 1998, 531 中的方法制备。式 IV 化合物从商品供应商那里得到或者用 Zwierzak, Synthesis 1987, 485 的方法制备。式 VIII 化合物从商品供应商那里得到或者用 Teodozyl 等人，在 Roczn. Chem 1976, 50(2), 367(CAN 85:62908)中所述方法制备。式 XI 化合物从商品供应商那里得到或者用下列文献中公开的方法制备：WO98/43968-A1；EP 314 060-A2，DE 1,9503,827-A1；Pestic.Chem., Pro.Int.Congr.Pestic.Chem., 2nd(1972), 5, 209；US 专利 4,684,483-A；J.Med.Chem., 1971, 14, 990；Chem. Lett., 1974, 8, 859；Bioorg. Med.Chem., 1994, 2, 305 和 Bioorg. Med.Chem.Lett., 1992, 2, 1717。

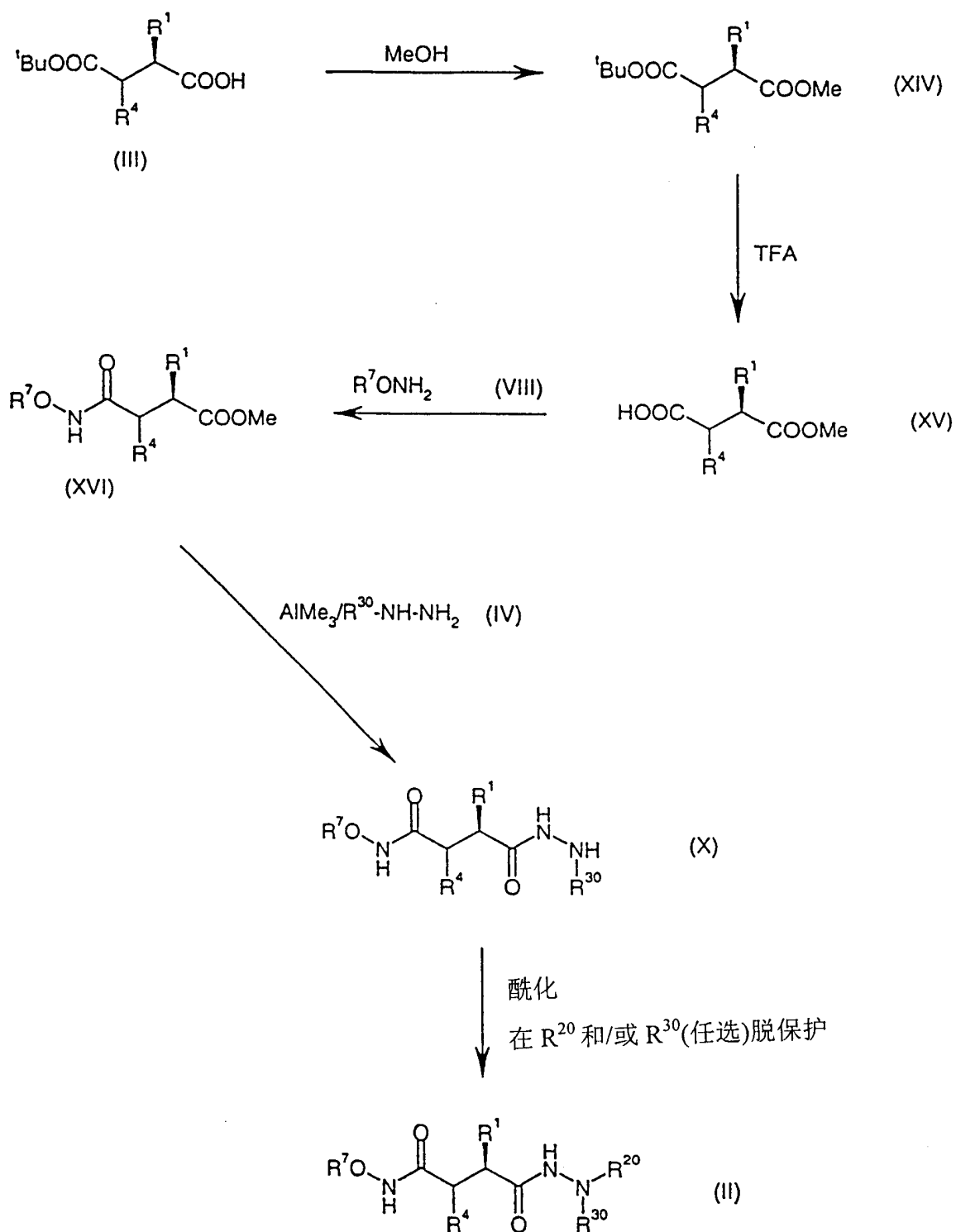
反应流程 B



关于反应流程 B, 各个步骤, 即将式 V 化合物酰化为式 XII 化合物、用 TFA 将式 XII 化合物脱保护和将所得式 XIII 化合物与式 VIII 的 O-保护的羟基胺缩合, 用上面有关在反应流程 A 中的相应步骤即式 X 化合物的酰化、式 VI 化合物的脱保护和式 VII 化合物与式 VIII 的 O-保护的羟基胺缩合的类似方法进行。当从式 XIII 的化合物与式 VIII 的 O-保护的羟基胺缩合得到的产物含有保护的酰基 R^{20} 和/或在 R^{30} 中的保护基时, 这些保护基可以类似前述方法除去。

如果需要, 在反应流程 B 中产生的某些化合物可以被相互转化。因此, 例如其中 R^4 代表 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 的式 V 化合物可以与芳基或杂芳基碘在 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 和三(低级烷基)胺如三乙胺存在下反应得到相应的其中 R^4 代表 $-(\text{CH}_2)_3-$ (芳基或杂芳基)的式 V 化合物。同样, 例如将其中 R^4 代表苯二甲酰亚氨基-低级烷基的式 XII 化合物在反应条件下为惰性的有机溶剂下, 例如低级烷醇如甲醇或乙醇在约室温下方便地用胂水合物处理, 所得产物为相应式 XII 的化合物, 但是其中 R^4 代表氨基-低级烷基。然后可以用常规方法取代氨基产生所需基团 R^4 , 例如通过与适当的(杂)芳香羧酸或其活性衍生物, 如相应的羧酸卤化物反应。

反应流程 C



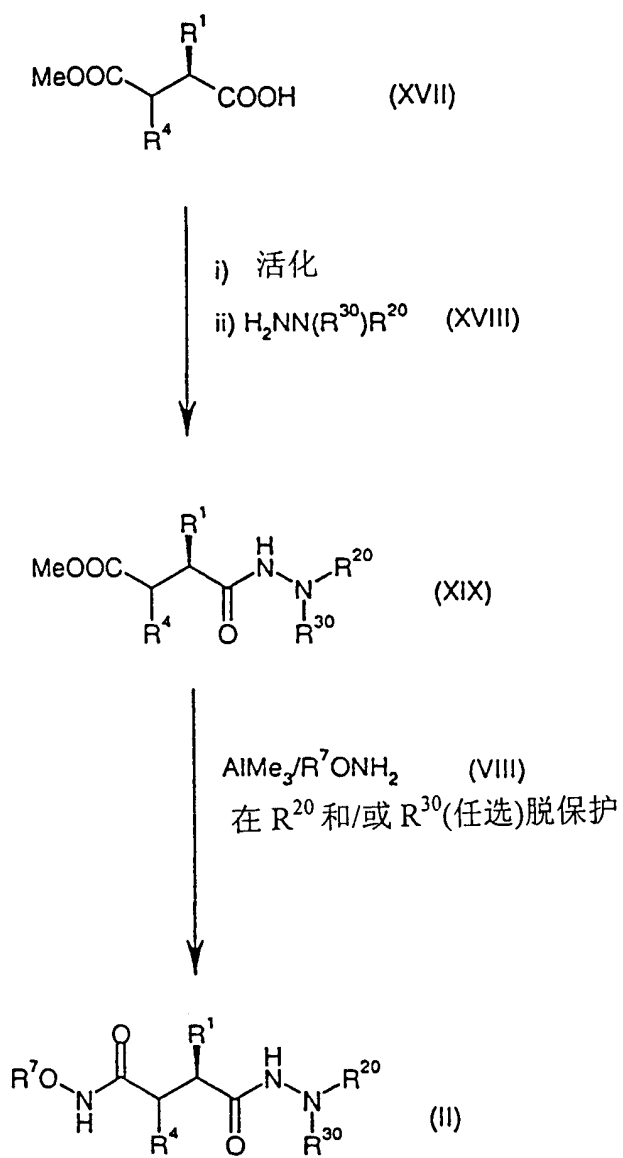
关于反应流程 C, 第一步涉及式 III 的羧酸转化为相应的式 XIV 的甲基酯。该反应用已知方法进行, 例如通过与甲醇在叔有机碱如 4-二甲氨基吡啶和缩合试剂如 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳化二酰亚胺的存在下反应。

- 5 反应流程 C 的下两步, 即用 TFA 使式 XIV 化合物脱保护及所得式 XV 的酸与式 VIII 的 O-保护的羟基胺缩合, 用在反应流程 A 中有关式 VI 化合物脱保护和所得式 VII 的酸与式 VIII 的 O-保护的羟基胺缩合中的所述类似方法进行。

- 10 在下一步, 将所得式 XVI 化合物通过与三甲基铝和式 IV 的胂或取代的胂反应转化为式 X 化合物。该反应适宜在该反应条件下为惰性的有机溶剂中, 例如卤代烃如二氯甲烷及约室温至约 60°C 之间进行。

然后将式 X 化合物酰化, 并且当酰化产物含有保护的酰基 R^{20} 和/或在 R^{30} 中的保护基时, 将这些保护基任选除去。该酰化和任选脱保护过程用上述有关反应流程 A 中所述类似方法进行。

反应流程 D



在反应流程 D 的第一步, 用草酰氯方便地酰化式 XVII 的羧酸, 然后与式 XVIII 取代的胍反应得到式 XIX 化合物。该反应在碱的存在下, 例如叔有机胺如三乙胺, 及在该反应条件下为惰性的有机溶剂中, 例如卤代烃如二氯甲烷, 在约 0°C 方便地进行。

- 5 然后获得所需式 II 的起始原料, 即通过式 XIX 化合物与三甲基铝和式 VIII 的 O-保护的羟基胺反应, 接着任选使反应产物中存在的任何保护酰基脱保护。该反应可以方便地在该反应条件下为惰性有机溶剂中, 例如卤代烃如二氯甲烷, 在约室温至约 60°C 进行, 而脱保护可以类似上述方法进行。

- 10 在反应流程 D 中所用式 XVII 的羧酸和式 XVIII 的取代的胍是已知化合物或者可以类似已知化合物的制备方法制备的已知化合物的类似物。

如上所述, 本发明提供的胍衍生物抑制从哺乳动物细胞释放的 TNF- α 。这可以通过下述体外试验方法证明:

- 将 THPI 细胞在补充抗生素和 10% 胎牛血清的 RPMI 1640 介质中培养, 过滤收获并用补充 20mM HEPES 缓冲液的上述介质稀释至 5×10^5 细胞/ml。将细胞悬浮液的等分液(200ml)放到 96 孔培养板上并在 37°C 培养 0.5 小时, 然后加入试验化合物。将后者溶解在二甲亚砜(DMSO)中至储存浓度 1.2mM, 将其用磷酸盐缓冲的盐水/10%DMSO 稀释以得到试验化合物的最终浓度为 10^{-9} 至 10^{-5} M, 每种浓度被试验一式两份。将细胞与试验化合物在 37°C 培养 0.5 小时, 然后加入 LPS(细菌多糖)至浓度 2mg/ml 并在 37°C 和含有 5%CO₂ 的气氛中及相对湿度 95% 时继续培养 3 小时。在 260g 离心 10 分钟后, 除去每个等分的上清液并用 ELISA(R & D Systems Europe Ltd., Abingdon, England)估计 TNF- α 量。从计量-响应曲线计算引起 LPS-诱发的 TNF- α 释放的 50% 抑制的试验化合物浓度(IC₅₀)。

- 25 在上述试验中用式 I 的各个化合物获得的结果汇总在下表中。

表 1

化合物	IC50(nMol)
A	303
B	589
C	201
D	345

化合物:

- 5
- A=(E)-2’-(D-丙氨酰)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2’-异丁基-4-甲基戊酰肼。
- B=(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2’-(2(RS)-羟基丙酰基)-2’-异丁基-4-甲基戊酰肼。
- C=(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2’-[2-(1-咪唑基)乙酰基]-2’-异丁基-4-甲基戊酰肼;
- 10
- D=(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2’-异丁基-4-甲基-2’-[(4-哌啶基)羰基]戊酰肼。

本发明提供的肼衍生物(即式 I 化合物及其可药用盐)可以被用作药物, 例如以药物制剂形式。所述药物制剂可以被口服给药, 例如以片剂, 包衣片剂, 硬和软明胶胶囊, 溶液, 乳液或悬浮液形式给药。而且, 它们可以被直肠给药, 例如以栓剂形式给药, 或者非肠道给药, 例如以注射溶液形式给药。

15

对于药物制剂的制备, 可以将肼衍生物与治疗上惰性的无机或有机载体一起制成制剂。可以使用乳糖, 玉米淀粉或其衍生物, 滑石, 硬脂酸或其盐, 例如这种载体可以用于片剂, 包衣片剂, 糖锭剂和硬明胶胶囊。适宜软明胶胶囊的载体是, 例如植物油, 蜡类, 脂肪类, 半固体和液体多元醇等。然而, 根据活性成分的性质, 对于软明胶胶囊一般不需要载体。适宜制备溶液和糖浆的载体是, 例如水, 多元醇, 蔗糖, 转化糖, 葡萄糖等。适宜制备注射液的载体是, 例如水, 醇类, 多元醇, 甘油, 植物油等。天然的和硬化油, 蜡类, 脂肪类, 半液体多元醇类等是

20

25

制备栓剂的适宜载体。

药物制剂可以含有防腐剂，稳定剂，润湿剂，乳化剂，甜味剂，着色剂，矫味剂，用于调节渗透压的盐，缓冲剂，遮盖剂或抗氧剂。它们还可以含有其它治疗活性物质。

- 5 含有上述胍衍生物及其可药用载体的药物以及制备这种药物的方法也是本发明的目的。所述方法包括将式 I 化合物或其可药用盐与治疗上惰性的物质一起制成盖仑给药形式，如果需要，还可以含有一种或多种其它治疗活性物质。

- 本发明另一个目的包括本发明提供的胍衍生物在治疗疾病，特别是在治疗炎症和自身免疫疾病(例如类风湿性关节炎，肠炎性疾病，多发性硬化症和牛皮癣)，骨关节炎，呼吸疾病(例如哮喘，和慢性栓塞性肺疾病)肿瘤，恶病质，心血管疾病(例如充血性心力衰竭)，发热，出血和脓毒病。剂量可以在宽范围变化，当然对于每种特殊情况，将根据个体需要调节。一般地，对于成人给药，日剂量约 1-20mg/kg，优选 3-5mg/kg 是合适的，
15 尽管在处理紧急情况时可以超出上限使用。日剂量可以单剂量给药或者分开剂量给药。

下列实施例解释本发明。

实施例 1

- 20 (E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-(D-脯氨酸基)-4-甲基戊酰胍盐酸盐

- 将 0.656g (E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-(N-叔丁氧羰基-D-脯氨酸基)-4-甲基戊酰胍的 8ml 二噁烷溶液用 4ml 4M 氯化氢的二噁烷处理。将该混合物在室温搅拌 2 小时并用乙醚稀释。滤出固体，用乙醚洗涤并干燥得到 0.376g 白色固体状
25 (E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-(D-脯氨酸基)-4-甲基戊酰胍盐酸盐。

MS:473(M+H)⁺。

- HPLC: 用含有 20% 溶剂 B 的溶剂 A 梯度洗脱 5 分钟，从 5 分钟至 20 分钟增加至 60% 溶剂 B；流速 1ml/min。保留时间：15.585 分钟。溶剂 A：
30 H₂O/0.1%TFA；溶剂 B：CH₃CN/0.085%TFA。柱型：HYPERPEP 300A。

被用作初始原料的(E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-(N-叔丁氧羰基-D-脯氨酸基)-4-甲基戊酰肼的制备如下:

(i)在搅拌及氮气下将 253.3g 4-叔丁基氢 2(R)-异丁基琥珀酸酯的 2 l 无水四氢呋喃溶液冷却至-70℃。滴加 1.2 l 2M 二异丙基氨基锂的四氢呋喃溶液并将混合物在-70℃搅拌 30 分钟。然后滴加 282g 肉桂酰溴的 2 l 无水四氢呋喃溶液并将混合物放置至室温。搅拌过夜后,蒸发四氢呋喃并将剩余物分配在乙酸乙酯和 2M 盐酸溶液中。用 2M 盐酸溶液、水和饱和氯化钠溶液洗涤乙酸乙酯相然后用无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂得到树胶状固体,将其悬浮在 2 l 己烷中。过滤出产物(产量 1: 77.3g)。用 109g 环己胺处理己烷溶液并将混合物在室温放置 1 小时及在 4℃放置 16 小时。过滤收集形成的固体并溶解在 2.5 l 甲基叔丁基醚和 1.5 l 盐酸中得到清澈溶液。用水和饱和氯化钠洗涤分离的有机相两次然后用无水硫酸镁干燥。蒸发溶解后得到 189.8g 固体(产量 2)。合并两次产量并干燥得到 267.1g (E)-2(R)-[1(R)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酸,为淡奶油色固体。

(ii)将在步骤(i)中获得的(E)-2(R)-[1(R)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酸溶解在 2.5 l 无水四氢呋喃中,在搅拌下将所得溶液冷却至-78℃并在 2 小时内滴加 860ml 2M 二异丙基氨基锂的四氢呋喃溶液。在-78℃搅拌 0.5 小时后,滴加 30ml 甲醇。将该混合物放置逐渐达到室温然后搅拌过夜。蒸发四氢呋喃并将剩余物分配在乙酸乙酯和 2M 盐酸溶液。用两份盐酸溶液、两份水和饱和氯化钠溶液连续洗涤乙酸乙酯相然后用硫酸镁干燥。蒸发后,获得橙色油,其含有 E-2-[1-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酸的 1(S),2(R)和 1(R),2(R)异构体的混合物。将上述表位异构化方法重复三次得到基本上富集 1(S),2(R)异构体。将粗产物溶解在 2500ml 己烷中并用 89ml 叔丁基胺处理该溶液。达到 4℃后,滤出沉淀并干燥。得到 210.3g 淡奶油色固体,通过上述方法将其转化为游离酸得到(E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酸,为黄色固体。

(iii)将 4.05kg (E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酸的

12 1 二甲基甲酰胺溶液冷却至 4℃, 用 1.97kg 羟基苯并三唑水合物和 2.466kg 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳化二酰亚胺盐酸盐处理并在 4℃ 搅拌 2 小时。依次加入 3.895kg 异丁基胍二甲苯磺酸盐和 2.36 1 N-甲基吗啉。将该混合物在 4℃ 搅拌 2 小时, 在室温搅拌 50 小时, 用 12 1 2M 盐酸和 12 1 甲基叔丁基醚稀释并分离有机相。用水, 饱和碳酸氢钠溶液和水洗涤有机相然后蒸发得到深奶油色固体。从己烷中重结晶得到 2.47kg (E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼, 为奶油色固体。

(iv)将 40.0g (E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼和 11.2ml 吡啶的 400ml 二氯甲烷溶液在氮气氛下搅拌。加入 16.3ml 三氟乙酸酐并将混合物在室温搅拌 10 分钟然后蒸发。将剩余物的乙酸乙酯用 5%碳酸氢钠溶液, 水, 2M 盐酸水溶液和水洗涤。用无水硫酸镁干燥乙酸乙酯相并蒸发溶剂得到 55.0g (E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-(三氟乙酰基)-4-甲基戊酰肼, 为深橙色树胶状。

MS:513(M+H)⁺。

(v)将在步骤(iv)获得的粗叔丁基酯溶解在 250ml 40%三氟乙酸的二氯甲烷溶液中并将该溶液在室温搅拌 2.5 小时。蒸发溶剂并通过添加和蒸发甲苯(2x30ml)除去痕量三氟乙酸。用己烷研制剩余物得到 39.1g (E)-2(R)-[1(S)-(羧基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-(三氟乙酰基)-4-甲基戊酰肼, 为米色固体。

(vi)将在步骤(v)中制备的羧酸溶解在 90ml 二甲基甲酰胺中并将溶液冷却至 0℃然后连续用 50.0g O-(四氢-2H-吡喃-2(RS)-基)羟基胺和 18.0g 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳化二酰亚胺盐酸盐。将该混合物放置至室温并搅拌过夜。蒸发溶剂并将剩余物分配在乙酸乙酯和水中。用水洗涤乙酸乙酯相直到中性, 用无水硫酸镁干燥并蒸发。将所得固体用己烷研制并过滤得到 37.6g (E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-(三氟乙酰基)-4-甲基戊酰肼, 为白色固体。

(vii)将(vi)获得的(E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-(三氟乙酰基)-4-甲基戊酰肼溶解在 200ml 甲醇

中并将该溶液用 18.7g 碳酸钾的 50ml 水溶液在室温处理 16 小时。蒸发除去甲醇得到固体，将其用水洗涤并用碳酸钠真空干燥得到 28.2g (E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼，为白色固体。

5 MS:460(M+H)⁺。

HPLC: 用含有 5% 溶剂 B 的溶剂 A 梯度洗脱，从 5 分钟内增加至 95% 溶剂 B；流速 1ml/min。保留时间：12.46 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA；溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

(viii)将 0.459g (E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼的 8ml 二氯甲烷溶液在氮气和室温下用 0.25ml 吡啶和 0.427g N-叔丁氧羰基-D-脯氨酸酰氟的 4ml 二氯甲烷处理。将该混合物在室温搅拌 16 小时并蒸发。将该剩余物分配在乙酸乙酯和 5%碳酸氢钠水溶液中。连续用水，5%柠檬酸溶液和水洗涤乙酸乙酯相然后用无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂得到 0.696g (E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-(N-叔丁氧羰基-D-脯氨酸酰基)-4-甲基戊酰肼，为白色泡沫状。

15 MS:657(M+H)⁺。

实施例 2

(E)-2(R)-[1(S)-[(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-(L-脯氨酸酰基)-4-甲基戊酰肼盐酸盐

20 将 0.656g (E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-(N-叔丁氧羰基-L-脯氨酸酰基)-4-甲基戊酰肼的 8ml 二噁烷溶液用 4ml 氯化钠的二噁烷溶液处理。将该混合物在室温搅拌 2 小时并用乙醚稀释。滤出固体，用乙醚洗涤并干燥得到 0.337g (E)-2(R)-[1(S)-[(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-(L-脯氨酸酰基)-4-甲基戊酰肼盐酸盐，为白色固体。

25 MS:473(M+H)⁺。

HPLC: 用含有 20% 溶剂 B 的溶剂 A 梯度洗脱 5 分钟，从 5 分钟至 20 分钟增加至 60% 溶剂 B；流速 1ml/min。保留时间：15.44 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA；溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

起始原料(E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-(N-叔丁氧羰基-L-脯氨酸酰基)-4-甲基戊酰肼制备如下:

用类似实施例 1, 步骤(vii)所述方法, 以(E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼和 N-叔丁氧羰基-L-脯氨酸酰氟为起始原料得到(E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-(N-叔丁氧羰基-L-脯氨酸酰基)-4-甲基戊酰肼, 为白色固体。

实施例 3

10 (E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-(D-赖氨酸酰基)-4-甲基戊酰肼盐酸盐

用类似实施例 1 所述方法, 以(E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-(N^α,N^ε-二-叔丁氧羰基-D-赖氨酸酰基)-4-甲基戊酰肼为起始原料获得(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-(D-赖氨酸酰基)-4-甲基戊酰肼盐酸盐, 为白色固体。

MS:504(M+H)⁺。

HPLC: 用含有 5%溶剂 B 的溶剂 A 梯度洗脱, 在 5 分钟内增加至 95%溶剂 B; 流速 1ml/min。保留时间: 9.955 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 20 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

起始原料(E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-(N^α,N^β-二-叔丁氧羰基-D-赖氨酸酰基)-4-甲基戊酰肼制备如下:

用类似实施例 1, 步骤(vii)所述方法, 以(E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼和 N^α,N^ε-二-叔丁氧羰基-D-赖氨酸酰氟为起始原料得到(E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-(N^α,N^ε-二-叔丁氧羰基-D-赖氨酸酰基)-4-甲基戊酰肼, 为白色固体。

实施例 4

30 (E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-(L-赖氨酸酰基)-4-甲基戊酰肼盐酸盐

酰基)-4-甲基戊酰肼盐酸盐

用类似实施例 1 所述方法，以(E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-(N^α,N^ε-二-叔丁氧羰基-L-赖氨酰基)-4-甲基戊酰肼为起始原料获得(E)-2(R)-[1(S)-[(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-(L-赖氨酰基)-4-甲基戊酰肼盐酸盐，为白色固体。

MS:504(M+H)⁺。

HPLC: 用含有 5%溶剂 B 的溶剂 A 梯度洗脱，在 5 分钟内增加至 95%溶剂 B；流速 1ml/min。保留时间：9.7 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA；
10 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型：HYPERPEP 300A。

起始原料(E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-(N^α,N^β-二-叔丁氧羰基-L-赖氨酰基)-4-甲基戊酰肼制备如下：

用类似实施例 1，步骤(vii)所述方法，以(E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-
15 吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼和 N^α,N^ε-二-叔丁氧羰基-L-赖氨酸酰氟为起始原料得到(E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-(N^α,N^ε-二-叔丁氧羰基-L-赖氨酰基)-4-甲基戊酰肼，为白色固体。

MS:788(M+H)⁺。

20 实施例 5

(E)-2(R)-[1(S)-[(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-(O-叔丁基-D-丝氨酰基)-4-甲基戊酰肼对-甲苯磺酸盐

将 0.38g (E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-(O-叔丁基-D-丝氨酰基)-4-甲基戊酰肼的 5ml 甲醇
25 溶液用 0.144g 对-甲苯磺酸盐处理。将上述混合物在室温搅拌 3.5 小时并蒸发得到一种固体。将其用乙醚研制，过滤并干燥得到 0.38g (E)-2(R)-[1(S)-[(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-(O-叔丁基-D-丝氨酰基)-4-甲基戊酰肼对-甲苯磺酸盐，为白色固体。

MS:519(M+H)⁺。

30 HPLC: 用含有 5%溶剂 B 的溶剂 A 梯度洗脱，在 5 分钟内增加至 95%

溶剂 B；流速 1ml/min。保留时间：11.97 分钟。溶剂 A：H₂O/0.1%TFA；
溶剂 B：CH₃CN/0.085%TFA。柱型：HYPERPEP 300A。

起始原料(E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-(O-叔丁基-D-丝氨酸酰基)-4-甲基戊酰肼制备如下：

- 5 (i)将 0.459g (E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼的 4ml 二氯甲烷溶液在氮气和室温下用 0.119g 吡啶和 0.578g N-(9-苄基甲氧羰基)-O-叔丁基-D-丝氨酸酰氟的 3ml 二氯甲烷溶液处理。将上述混合物在室温搅拌 16 小时并用乙酸乙酯
10 稀释。用 5%碳酸氢钠水溶液，水和饱和氯化钠水溶液洗涤上述溶液然后用无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂得到 0.88g (E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-[N-(9-苄基甲氧羰基)-O-叔丁基-D-丝氨酸酰基]-4-甲基戊酰肼，为白色泡沫状。

MS:825(M+H)⁺。

- 15 (ii)将 0.86g (E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-[N-(9-苄基甲氧羰基)-O-叔丁基-D-丝氨酸酰基]-4-甲基戊酰肼的 8ml 二氯甲烷和 2ml 吡啶混合物溶液在室温搅拌 3 小时。蒸发溶液并将剩余物用乙醚处理。过滤乙醚溶液并蒸发。硅胶色谱分离，用甲醇/二氯甲烷(1:19)洗脱，然后蒸发得到 0.39g (E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-
20 2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-(O-叔丁基-D-丝氨酸酰基)-4-甲基戊酰肼，为树胶状。

MS:603(M+H)⁺。

实施例 6

- 25 (E)-2'-[(1-氨基-1-环戊基)羰基]-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼对-甲苯磺酸盐

- 将 0.35g (E)-2'-[(1-氨基-1-环戊基)羰基]-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼的 3ml 甲醇溶液用 0.14g 对-甲苯磺酸盐处理。将上述混合物在室温搅拌 1.7 小时并蒸发得到一种泡沫。将其用乙醚研制，过滤并干燥得到 0.32g (E)-2'-[(1-
30 氨基-1-环戊基)羰基]-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-

异丁基-4-甲基戊酰肼对-甲苯磺酸盐，为白色固体。

MS:487(M+H)⁺。

HPLC: 用含有 5% 溶剂 B 的溶剂 A 梯度洗脱，在 5 分钟内增加至 95% 溶剂 B；流速 1ml/min。保留时间：10.93 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA；

5 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

起始原料(E)-2'-[(1-氨基-1-环戊基)羰基]-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼制备如下:

(i)将 0.459g (E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-
10 丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼的 3ml 二氯甲烷溶液在氮气和室温下用 0.119g 吡啶和从 0.42g N-(9-苄基甲氧羰基)-环亮氨酸的 3ml 二氯甲烷制备的酰氯溶液处理。将上述混合物在室温搅拌 16 小时并用乙酸乙酯稀释。用 5% 碳酸氢钠水溶液，水和饱和氯化钠水溶液洗涤上述溶液然后用无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂得到一种泡沫，将其从乙醚/己烷中结晶得到
15 0.71g (E)-2'-[(1-(9-苄基甲氧羰基氨基)-1-环戊基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼，为白色固体。

MS:793(M+H)⁺。

(ii)将 0.69g (E)-2'-[(1-(9-苄基甲氧羰基氨基)-1-环戊基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-
20 2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼的 6.4ml 二氯甲烷和 1.6ml 吡啶混合物溶液在室温搅拌 1 小时。蒸发溶液并将剩余物用乙醚处理。过滤乙醚溶液并蒸发。硅胶色谱分离，用甲醇/二氯甲烷(1:33)洗脱，然后蒸发得到 0.36g (E)-2'-[(1-氨基-1-环戊基)羰基]-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-
25 异丁基-4-甲基戊酰肼，为白色泡沫状。

MS:571(M+H)⁺。

实施例 7

(E)-2'-[(1-氨基-1-环戊基)羰基]-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼对-甲苯磺酸盐

30 用类似实施例 6 所述方法，只是用 1-[N-(9-苄基甲氧羰基)氨基]-环丙

烷羧酸代替 N-(9-苄基甲氧羰基)-环亮氨酸,得到(E)-2'-[(1-氨基-1-环戊基)羰基]-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苄基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼对-甲苯磺酸盐,为白色固体。

MS:459(M+H)⁺。

- 5 HPLC: 用含有 5%溶剂 B 的溶剂 A 梯度洗脱,在 5 分钟内增加至 95%溶剂 B;流速 1ml/min。保留时间: 11.41 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA;溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

实施例 8

- 10 (E)-2'-(β-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苄基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼盐酸盐

将 0.47g (E)-2'-(N-叔丁氧羰基-β-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苄基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼的 5ml 4M 氯化氢的二噁烷在室温搅拌 2 小时并用乙醚稀释。滤出固体,用乙醚洗涤并干燥得到 0.29g (E)-2'-(β-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苄基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼盐酸盐,为白色固体。

MS:447(M+H)⁺。

HPLC: 用含有 5%溶剂 B 的溶剂 A 梯度洗脱,在 5 分钟内增加至 95%溶剂 B;流速 1ml/min。保留时间: 10.54 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA;溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

- 20 起始原料(E)-2'-(N-叔丁氧羰基-β-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苄基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼制备如下:

- 将 0.459g (E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苄基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼的 5ml 二氯甲烷溶液冷却至 0℃并用 25 0.378g N-叔丁氧羰基-β-丙氨酸和 0.383g 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳化二酰亚胺盐酸盐处理。将上述混合物在室温搅拌 16 小时并用乙酸乙酯稀释。连续用水,5%柠檬酸水溶液和水洗涤上述溶液然后用无水硫酸镁干燥并蒸发。硅胶色谱分离,用乙酸乙酯/己烷(1:1)洗脱然后蒸发得到 0.48g (E)-2'-(N-叔丁氧羰基-β-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苄基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼,为白色泡沫状。
- 30

MS:631(M+H)⁺。

实施例 9

(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[(2(R)-哌啶基)羰基]戊酰肼盐酸盐

- 5 用类似实施例 8 所述方法，只是用 N-叔丁氧羰基-R-哌啶酸代替叔丁氧羰基-β-丙氨酸，得到(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[(2(R)-哌啶基)羰基]戊酰肼盐酸盐，为白色固体。

MS:487(M+H)⁺。

- 10 HPLC：用含有 5%溶剂 B 的溶剂 A 梯度洗脱，在 5 分钟内增加至 95%溶剂 B；流速 1ml/min。保留时间：11.02 分钟。溶剂 A：H₂O/0.1%TFA；溶剂 B：CH₃CN/0.085%TFA。柱型：HYPERPEP 300A。

实施例 10

(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[(2(S)-哌啶基)羰基]戊酰肼盐酸盐

- 15 用类似实施例 8 所述方法，只是用 N-叔丁氧羰基-S-哌啶酸代替叔丁氧羰基-β-丙氨酸，得到(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[(2(S)-哌啶基)羰基]戊酰肼盐酸盐，为白色固体。

- 20 MS:487(M+H)⁺。

HPLC：用含有 5%溶剂 B 的溶剂 A 梯度洗脱，在 5 分钟内增加至 95%溶剂 B；流速 1ml/min。保留时间：10.825 分钟。溶剂 A：H₂O/0.1%TFA；溶剂 B：CH₃CN/0.085%TFA。柱型：HYPERPEP 300A。

实施例 11

- 25 (E)-2'-(2-乙酰氨基乙酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼

- 将 0.436g (E)-2'-(2-乙酰氨基乙酰基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼的 10ml 甲醇溶液用 0.044g 对-甲苯磺酸处理。将混合物在室温搅拌 1.5 小时并蒸发。将
30 剩余物用乙醚研制，过滤并干燥得到 0.333g (E)-2'-(2-乙酰氨基乙酰基)-

2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼, 为白色固体。

MS:475(M+H)⁺。

HPLC: 用含有 5% 溶剂 B 的溶剂 A 梯度洗脱, 在 5 分钟内增加至 95% 溶剂 B; 流速 1ml/min。保留时间: 10.63 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA;
5 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

起始原料(E)-2'-(2-乙酰氨基乙酰基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼制备如下:

将 0.459g (E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼的 4ml 二甲基甲酰胺溶液冷却至 0℃ 并用 0.351g N-乙酰基-甘氨酸和 690mg 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳化二酰亚胺盐酸盐处理。将该混合物在室温搅拌 16 小时并蒸发。将剩余物的乙酸乙酯用 5% 碳酸氢钠水溶液和水洗涤, 无水硫酸镁干燥并蒸发。将所得固体用乙醚研制并过滤得到 0.436g (E)-2'-(2-乙酰氨基乙酰基)-2(R)-
10 [1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼, 为白色固体。

MS:559(M+H)⁺。

实施例 12

(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-(2-脲基乙酰基)戊酰肼
20

将 0.51g (E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-(2-脲基乙酰基)戊酰肼溶解在 5ml 氯化氢的二噁烷中的溶液在室温就搅拌 2 小时并用乙醚稀释。滤出固体, 用乙醚洗涤并干燥得到 0.36g (E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-(2-脲基乙酰基)戊酰肼, 为白色固体。
25

MS:476(M+H)⁺。

HPLC: 用含有 5% 溶剂 B 的溶剂 A 梯度洗脱, 在 5 分钟内增加至 95% 溶剂 B; 流速 1ml/min。保留时间: 10.30 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

30 以类似实施例 11 的方法, 用脲乙酸代替 N-乙酰基-甘氨酸制备起始

原料(E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-(2-脲基乙酰基)戊酰肼。

实施例 13

(E)-2'-(2-羟基乙酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼

用类似实施例 11 所述方法，只是用羟基乙酸代替 N-乙酰基-甘氨酸，得到(E)-2'-(2-羟基乙酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼，为白色固体。

MS:434(M+H)⁺。

- 10 HPLC: 用含有 5% 溶剂 B 的溶剂 A 梯度洗脱，在 5 分钟内增加至 95% 溶剂 B；流速 1ml/min。保留时间：10.69 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA；溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型：HYPERPEP 300A。

实施例 14

(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[(4-吡啶基)羰基]戊酰肼对甲苯磺酸盐

用类似实施例 11 所述方法，只是用 4-吡啶-羧酸代替 N-乙酰基-甘氨酸，得到(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[(4-吡啶基)羰基]-戊酰肼对甲苯磺酸盐，为米色固体。

MS:481(M+H)⁺。

- 20 HPLC: 用含有 5% 溶剂 B 的溶剂 A 梯度洗脱，在 5 分钟内增加至 95% 溶剂 B；流速 1ml/min。保留时间：10.951 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA；溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型：HYPERPEP 300A。

实施例 15

(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[(3-吡啶基)羰基]戊酰肼对甲苯磺酸盐

用类似实施例 11 所述方法，只是用 3-吡啶-羧酸代替 N-乙酰基-甘氨酸，得到(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[(3-吡啶基)羰基]-戊酰肼对甲苯磺酸盐，为白色固体。

MS:481(M+H)⁺。

- 30 HPLC: 用含有 5% 溶剂 B 的溶剂 A 梯度洗脱，在 5 分钟内增加至 95%

溶剂 B；流速 1ml/min。保留时间：11.00 分钟。溶剂 A：H₂O/0.1%TFA；
溶剂 B：CH₃CN/0.085%TFA。柱型：HYPERPEP 300A。

实施例 16

(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-

5 [(2-吡咯基)羰基]戊酰肼对甲苯磺酸盐

将 0.225g (E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[(2-吡咯基)羰基]戊酰肼的 5ml 甲醇溶液用 0.095g 对-甲苯磺酸处理。将混合物在室温搅拌 2 小时并蒸发。将剩余物用己烷研制，过滤干燥得到 0.220g (E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-
10 苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[(2-吡咯基)羰基]戊酰肼对甲苯磺酸盐，为白色固体。

MS:469(M+H)⁺。

HPLC：用含有 5%溶剂 B 的溶剂 A 梯度洗脱，在 5 分钟内增加至 95%
溶剂 B；流速 1ml/min。保留时间：11.93 分钟。溶剂 A：H₂O/0.1%TFA；

15 溶剂 B：CH₃CN/0.085%TFA。柱型：HYPERPEP 300A。

起始原料(E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[(2-吡咯基)羰基]戊酰肼的 5ml 甲醇溶液用 0.095g 对-甲苯磺酸制备如下：

将 0.459g (E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼的 5ml 二氯甲烷溶液在氮气下和 0℃
20 用 0.28g 三乙胺和从 0.166g 2-吡咯羧酸的 3ml 二氯甲烷制备的酰氯溶液处理。将上述混合物在 0℃搅拌 2 小时并蒸发。将剩余物溶解在乙酸乙酯中。用 5%碳酸氢钠水溶液，水，5%柠檬酸溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤上述溶液，用无水硫酸镁干燥并蒸发得到一种固体。硅胶色谱分离，
25 用二氯甲烷/甲醇(50:1)洗脱，然后蒸发并用乙醚研制得到 0.225g (E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[(2-吡咯基)羰基]戊酰肼，为白色固体。

MS:553(M+H)⁺。

实施例 17

30 (E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-(2(RS)-羟基丙酰

基)-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼

将 0.71g (E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-(2(RS)-羟基丙酰基)-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼的 8ml 甲醇溶液用 0.07d1g 对甲苯磺酸处理。将上述混合物在室温搅拌 1 小时并蒸发得到一种泡沫。将该泡沫用乙醚研制，过滤并干燥得到 0.425g (E)-2(R)-[1(S)-[(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-(2(RS)-羟基丙酰基)-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼，为白色固体。

MS:448(M+H)⁺。

HPLC: 用含有 5% 溶剂 B 的溶剂 A 梯度洗脱 5 分钟，从 5 分钟至 35 分钟增加至 50% 溶剂 B；流速 1ml/min。保留时间：18.34 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA；溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。
HPLC: 用 22.5% CH₃CN 的水洗脱；流速 1ml/min。保留时间：27.2 和 29.5 分钟。柱型: SymmetryC₁₈ 5μ。

起始原料(E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-(2(RS)-羟基丙酰基)-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼制备如下：

(i)将 0.918g (E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼的 16ml 二氯甲烷溶液在氮气下和 0℃用 0.557ml 三乙胺和从 0.396g 乙酰基-RS-乳酸的 5ml 二氯甲烷制备的酰氯溶液处理。将上述溶液用 5%碳酸氢钠水溶液，水，5%柠檬酸溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤，用无水硫酸镁干燥并蒸发得到一种泡沫。用乙醚研制该泡沫得到 1.113g (E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-(2(RS)-乙酰氧基丙酰基)-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼，为白色固体。

MS:574(M+H)⁺。

(ii)将 1.11g (E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-(2(RS)-乙酰氧基丙酰基)-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼的 8ml 甲醇和 4ml 水溶液用 0.524g 碳酸钾处理。将该混合物在室温搅拌 2 小时，用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将乙酸乙酯溶液用水洗涤，无水硫酸镁干燥并蒸发得到一种泡沫。用乙醚研制该泡沫得到 0.71g (E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-(2(RS)-羟基丙酰基)-

2'-异丁基-4-甲基戊酰肼，为白色固体。

MS:532(M+H)⁺。

实施例 18

(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-

5 (D-丝氨酸基)戊酰肼对-甲苯磺酸盐

将 0.175g (E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-(D-丝氨酸基)戊酰肼的 2ml 甲醇溶液用 0.073g 对-甲苯磺酸处理。将上述混合物在室温搅拌 3 小时并蒸发。将剩余物用乙醚研制，过滤并干燥得到 0.160g (E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-(D-丝氨酸基)戊酰肼对-甲苯磺酸盐，为白色固体。

MS:463(M+H)⁺。

HPLC: 用含有 5% 溶剂 B 的溶剂 A 梯度洗脱，在 15 分钟内增加至 95% 溶剂 B；流速 1ml/min。保留时间：10.75 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA；
15 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型：HYPERPEP 300A。

起始原料(E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-(D-丝氨酸基)戊酰肼制备如下：

(i)将 0.624g (E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-(D-丝氨酸基)戊酰肼的 10ml 二氯甲烷溶液在室温和氮气下用 0.158g 吡啶和 0.78g N-(9-苄基甲氧羰基)-O-叔丁基-D-丝氨酸酰氟的 5ml 二氯甲烷溶液处理。将上述混合物在室温搅拌 16 小时并用乙醚稀释。将上述溶液用 2M 盐酸，水，5%碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤并用无水硫酸镁干燥。蒸发除去溶剂得到 1.07g (E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-[N-(9-苄基甲氧羰基)-O-叔丁基-D-丝氨酸基]-4-甲基-戊酰肼，为白色泡沫。

MS:782(M+H)⁺。

(ii)将 1.05g (E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-[N-(9-苄基甲氧羰基)-O-叔丁基-D-丝氨酸基]-4-甲基-戊酰肼的 5ml 二氯甲烷溶液在室温和氮气下用 5ml 三氟乙酸处理。将上述混合物在室温搅拌 2.5 小时并蒸发。并通过添加和蒸发三份 10ml 甲苯除去痕量三氟乙

酸。将剩余物的乙醚用己烷处理得到 0.78g (E)-2(R)-[1(S)-(羧基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-[N-(9-苄基甲氧羰基)-D-丝氨酸酰基]-4-甲基-戊酰肼, 为白色固体。

MS:670(M+H)⁺。

- 5 (iii)将在步骤(ii)中制备的羧酸溶解在 3ml 二甲基甲酰胺中, 冷却至 0℃并连续用 0.68g O-(四氢-2H-吡喃-2(RS)-基)羟基胺和 0.25g 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳化二酰亚胺盐酸盐处理。将上述混合物放置至室温并搅拌过夜然后用乙酸乙酯稀释。将上述溶液用 5%碳酸氢钠水溶液, 水, 5%柠檬酸溶液和饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸镁干燥并蒸发得到一种泡沫。
- 10 将剩余物的二氯甲烷用己烷处理产生(E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-[N-(9-苄基甲氧羰基)-D-丝氨酸酰基]-4-甲基-戊酰肼, 为白色固体。

MS:769(M+H)⁺。

- (iv)将 0.48g (E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-[N-(9-苄基甲氧羰基)-D-丝氨酸酰基]-4-甲基-戊酰肼的 5ml 二氯甲烷和 1ml 哌啶混合物溶液在室温搅拌 1.75 小时。将上述溶液蒸发得到一种固体。硅胶色谱分离, 用甲醇/二氯甲烷(1:12)洗脱, 然后蒸发得到 0.18g(E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-异丁基-2'-(D-丝氨酸酰基)戊酰肼。
- 15 MS:547(M+H)⁺。
- 20

实施例 19

(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-(L-丝氨酸酰基)戊酰肼对-甲苯磺酸盐

- 用类似实施例 18 的方法, 只是用 N-(9-苄基甲氧羰基)-O-叔丁基-L-丝氨酸酰氟代替 N-(9-苄基甲氧羰基)-O-叔丁基-D-丝氨酸酰氟, 获得(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-(L-丝氨酸酰基)戊酰肼对-甲苯磺酸盐, 为白色固体。
- 25

MS:463(M+H)⁺。

- HPLC: 用含有 5%溶剂 B 的溶剂 A 梯度洗脱, 在 15 分钟内增加至 95%溶剂 B; 流速 1ml/min。保留时间: 10.27 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA;
- 30

溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

实施例 20

(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-(2(R)-羟基丙酰基)-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼

- 5 将 2.12g (E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-(2(R)-羟基丙酰基)-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼的 20ml 甲醇溶液用 0.212g 对-甲苯磺酸处理。将上述混合物在室温搅拌 0.5 小时并蒸发得到一种泡沫。将该泡沫用 5%碳酸氢钠水溶液和水洗涤, 无水硫酸镁干燥并蒸发至少量体积。将分离的固体用冷乙酸乙酯洗涤并干燥得到
- 10 1.584g (E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-(2(R)-羟基丙酰基)-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼, 为白色固体。

MS:448(M+H)⁺。

HPLC: 用 22.5% CH₃CN 的水洗脱; 流速 1ml/min。保留时间: 27.1 分钟。

柱型: Symmetry C₁₈ 5μ。

- 15 起始原料(E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-(2(R)-羟基丙酰基)-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼制备如下:

- (i)将 2.318g (E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼的 12ml 二甲基甲酰胺溶液在氮气下和 0℃用 1.47g 乙酰基-R-乳酸和 2.32g 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳化二酰
- 20 亚胺盐酸盐处理。将上述混合物在室温搅拌 3 小时并蒸发。将剩余物的乙酸乙酯用 5%碳酸氢钠水溶液, 水, 5%柠檬酸, 5%碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸镁干燥并蒸发得到一种泡沫。将该泡沫用己烷处理得到 2.78g (E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-(2(R)-乙酰氧基丙酰基)-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼,
- 25 为白色固体。

MS:574(M+H)⁺。

- (ii)将 2.77g (E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-(2(R)-乙酰氧基丙酰基)-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼的 20ml 甲醇和 10ml 水混合物溶液用 1.35g 碳酸钾处理。将上述混合物在室温搅拌 2
- 30 小时, 用水小时并用乙酸乙酯萃取。将乙酸乙酯相用水洗涤, 无水硫酸

镁干燥并蒸发得到一种泡沫。将该泡沫用乙醚研制得到 2.12g (E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-(2(R)-羟基丙酰基)-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼, 为白色固体。

MS:574(M+H)⁺。

5 实施例 21

(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[(3-氮杂环丁烷基)羰基]戊酰肼盐酸盐

用类似实施例 8 所述方法, 只是用 N-叔丁氧羰基-氮杂环丁烷-3-羧酸代替 N-叔丁氧羰基-β-丙氨酸, 得到(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[(3-氮杂环丁烷基)羰基]戊酰肼盐酸盐, 为白色固体。

MS:459(M+H)⁺。

HPLC: 用含有 5% 溶剂 B 的溶剂 A 梯度洗脱, 在 15 分钟内增加至 95% 溶剂 B; 流速 1ml/min。保留时间: 11.043 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

实施例 22

(E)-2'-(L-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼盐酸盐

用类似实施例 8 所述方法, 只是用 N-叔丁氧羰基-L-丙氨酸代替 N-叔丁氧羰基-β-丙氨酸, 得到(E)-2'-(L-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼盐酸盐, 为白色固体。

MS:447(M+H)⁺。

HPLC: 用含有 5% 溶剂 B 的溶剂 A 梯度洗脱, 在 15 分钟内增加至 95% 溶剂 B; 流速 1ml/min。保留时间: 10.35 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

实施例 23

(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼对-甲苯磺酸盐

将 0.750g (E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼的 20ml 甲醇溶液用

0.300g 对-甲苯磺酸盐单水合物处理。将上述混合物在室温搅拌 3 小时并蒸发。将剩余物用乙醚研制，过滤并干燥得到 0.858g (E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼对-甲苯磺酸盐，为白色固体。

5 MS:447(M+H)⁺。

HPLC: 用含有 5% 溶剂 B 的溶剂 A 梯度洗脱，在 15 分钟内增加至 95% 溶剂 B；流速 1ml/min。保留时间：10.35 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA；溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型：HYPERPEP 300A。

起始原料(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼制备如下：

(i)用类似实施例 1，步骤(iv)和(v)所述方法，只是用 N-(9-苄基甲氧羰基)-D-丙氨酸酰氯代替三氟乙酸酐，得到(E)-2(R)-[1(S)-(羧基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-[N-(9-苄基-甲氧羰基)-D-丙氨酰基]-4-甲基戊酰肼，为白色泡沫。

15 (ii)将 1.85g (E)-2(R)-[1(S)-(羧基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-[N-(9-苄基-甲氧羰基)-D-丙氨酰基]-4-甲基戊酰肼的 3ml 二甲基甲酰胺溶液用 0.60g O-(四氢-2H-吡喃-2(RS)-基)羟基胺和 0.54g 1-乙基-3-(3-二甲氨基)碳化二酰亚胺盐酸盐处理。将上述混合物室温搅拌过夜然后用乙酸乙酯稀释并用 5% 柠檬酸水溶液，5% 碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。然后用无水硫酸镁干燥乙酸乙酯相并蒸发。将剩余物用己烷/乙醚(2:1)研制得到 1.67g (E)-2(R)-[1(S)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-[N-(9-苄基-甲氧羰基)-D-丙氨酰基]-4-甲基戊酰肼，为白色固体。

MS:753(M+H)⁺。

25 (iii)1.67g (E)-2(R)-[1(S)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-[N-(9-苄基-甲氧羰基)-D-丙氨酰基]-4-甲基戊酰肼的 20ml 二氯甲烷和 5ml 哌啶混合物溶液在室温搅拌 2 小时。蒸发上述溶液并将剩余物用己烷/乙醚(2:1)研制。将剩余物用快速硅胶柱色谱纯化，用甲醇/二氯甲烷(5:95)洗脱得到 0.75g (E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-

甲基戊酰肼，为白色泡沫。

MS:531(M+H)⁺。

实施例 24

(E)-2'-(2-氨基乙酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-

5 异丁基-4-甲基戊酰肼对-甲苯磺酸盐

将 0.355g (E)-2'-(2-氨基乙酰基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼的 10ml 甲醇溶液用 0.144g 对-甲苯磺酸单水合物处理。将上述混合物在室温搅拌 3 小时并蒸发。将剩余物用乙醚研制，过滤并干燥得到 0.350g (E)-2'-(2-氨基乙酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼对-甲苯磺酸盐 10 甲苯磺酸盐，为白色固体。

MS:433(M+H)⁺。

HPLC: 用含有 5% 溶剂 B 的溶剂 A 梯度洗脱，在 15 分钟内增加至 95% 溶剂 B；流速 1ml/min。保留时间：10.38 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA；
15 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型：HYPERPEP 300A。

起始原料(E)-2'-(2-氨基乙酰基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼制备如下：

(i)用类似实施例 23，步骤(i)和(ii)所述方法，只是用(N-邻苯二甲酰基)-甘氨酸代替 N-(9-苄基甲氧羰基)-D-丙氨酸酰氯，得到(E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-[(N-邻苯二甲酰基)-2-氨基乙酰基]-4-甲基戊酰肼，白色泡沫。
20

MS:647(M+H)⁺。

(ii)将 0.534g (E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-[(N-邻苯二甲酰基)-2-氨基乙酰基]-4-甲基戊酰肼的 8ml 乙醇和 4ml 四氢呋喃混合物溶液用 5.5ml 肼水合物处理。将上述混合物在室温搅拌 2 小时并蒸发。将剩余物溶解在乙酸乙酯中并用水和盐水洗涤。然后用无水硫酸镁干燥乙酸乙酯相并蒸发。将剩余物用己烷研制得到 0.355g (E)-2'-(2-氨基乙酰基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼，为白色固体。
25

30 实施例 25

(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-(L-亮氨酸基)-4-甲基戊酰肼盐酸盐

将 0.288g (E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-(N-叔丁氧羰基-L-亮氨酸基)-4-甲基戊酰肼的 3ml
5 4M 氯化氢的二噁烷处理。将上述混合物在室温搅拌 2 小时并蒸发。将剩余物用乙醚研制, 过滤并干燥得到 0.159g (E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-(L-亮氨酸基)-4-甲基戊酰肼盐酸盐; 为白色固体。

MS:489(M+H)⁺。

10 HPLC: 用含有 5% 溶剂 B 的溶剂 A 梯度洗脱, 在 15 分钟内增加至 95% 溶剂 B; 流速 1ml/min。保留时间: 11.50 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

起始原料(E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-(N-叔丁氧羰基-L-亮氨酸基)-4-甲基戊酰肼制备如下:
15

用类似实施例 1, 步骤(viii)所述方法, 以(E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼和 N-叔丁氧羰基-L-亮氨酸酰氟为起始原料, 得到(E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-(N-叔丁氧羰基-L-亮氨酸基)-4-甲基戊酰肼, 为白色固体。
20

MS:673(M+H)⁺。

实施例 26

(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-(D-亮氨酸基)-4-甲基戊酰肼盐酸盐

25 用类似实施例 25 所述方法, 只是用 N-叔丁氧羰基-D-亮氨酸酰氟代替 N-叔丁氧羰基-L-亮氨酸酰氟得到(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-(D-亮氨酸基)-4-甲基戊酰肼盐酸盐, 为白色固体。

MS:489(M+H)⁺。

30 HPLC: 用含有 5% 溶剂 B 的溶剂 A 梯度洗脱, 在 15 分钟内增加至 95%

溶剂 B；流速 1ml/min。保留时间：11.47 分钟。溶剂 A：H₂O/0.1%TFA；
溶剂 B：CH₃CN/0.085%TFA。柱型：HYPERPEP 300A。

实施例 27

(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-
5 (N-甲基-L-丙氨酰基)戊酰肼盐酸盐

将 0.600g (E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-
3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-(N-甲基-N-叔丁氧羰基-L-丙氨酰基)戊酰
肼的 3ml 二噁烷溶液用 1ml 4M 氯化氢的二噁烷处理。将上述混合物在
室温搅拌 2.5 小时然后用 50ml 乙醚稀释。过滤得到 0.215g (E)-2(R)-
10 [1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-(N-甲基-
L-丙氨酰基)戊酰肼盐酸盐，为白色固体。

MS:461(M+H)⁺。

HPLC：用含有 5%溶剂 B 的溶剂 A 梯度洗脱，在 15 分钟内增加至 95%
溶剂 B；流速 1ml/min。保留时间：10.78 分钟。溶剂 A：H₂O/0.1%TFA；
15 溶剂 B：CH₃CN/0.085%TFA。柱型：HYPERPEP 300A。

起始原料(E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-
3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-(N-甲基-N-叔丁氧羰基-L-丙氨酰基)戊酰
肼制备如下：

将 0.233g N-甲基-N-叔丁氧羰基-L-丙氨酸的 10ml 四氢呋喃溶液冷
20 却至 0℃并用 0.140ml N-乙基吗啉和 0.143ml 异丁基氯甲酸酯处理。将该
混合物在-10℃搅拌 10 分钟然后用 0.459g (E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡
喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼处理。使
上述混合物温热至 0℃并继续搅拌 45 分钟。然后用乙酸乙酯稀释混合物
并连续用 5%柠檬酸水溶液，5%碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。无水硫酸
25 镁干燥并蒸发得到 0.608g (E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲
酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-(N-甲基-N-叔丁氧羰基-L-丙
氨酰基)戊酰肼，为白色固体。

MS:465(M+H)⁺。

实施例 28

30 (E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-

(N-甲基-D-丙氨酰基)戊酰肼盐酸盐

用类似实施例 27 所述方法，只是用 N-甲基-N-叔丁氧羰基-D-丙氨酸代替 N-甲基-N-叔丁氧羰基-L-丙氨酸，得到(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-(N-甲基-D-丙氨酰基)戊酰肼盐酸盐，为白色固体。

MS:461(M+H)⁺。

HPLC: 用含有 5%溶剂 B 的溶剂 A 梯度洗脱，在 15 分钟内增加至 95%溶剂 B；流速 1ml/min。保留时间：11.15 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA；溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型：HYPERPEP 300A。

10 实施例 29

(E)-2'-(N-乙酰基-L-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼

将 0.600g (E)-2'-(N-乙酰基-L-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼的 10ml 甲醇溶液用 0.06g 对-甲苯磺酸单水合物处理。将上述混合物在室温搅拌 2 小时并蒸发。将剩余物用乙醚研制，过滤并干燥得到 0.138g (E)-2'-(N-乙酰基-L-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼，为白色固体。

MS:489(M+H)⁺。

20 HPLC: 用含有 5%溶剂 B 的溶剂 A 梯度洗脱，在 15 分钟内增加至 95%溶剂 B；流速 1ml/min。保留时间：10.82 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA；溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型：HYPERPEP 300A。

起始原料(E)-2'-(N-乙酰基-L-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼制备如下：

25 将 0.144g N-乙酰基-L-丙氨酸的 10ml 四氢呋喃溶液冷却至-10℃并用 0.140ml N-乙基吗啉和 0.143ml 异丁基氯甲酸酯处理。将该混合物在 10℃搅拌 10 分钟然后用 0.459g (E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼处理。使上述混合物
30 温热至 0℃并继续搅拌 1.5 分钟。然后用乙酸乙酯稀释混合物并连续用 5

%柠檬酸水溶液, 5%碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。无水硫酸镁干燥并蒸发得到 0.601g (E)-2'-(N-乙酰基-L-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼, 为白色固体。

MS:573(M+H)⁺。

5 实施例 30

(E)-2'-(N-乙酰基-D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼

用类似实施例 29 所述方法, 只是用 N-乙酰基-D-丙氨酸代替 N-乙酰基-L-丙氨酸, 得到(E)-2'-(N-乙酰基-D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼, 为白色固体。

MS:489(M+H)⁺。

HPLC: 用含有 5%溶剂 B 的溶剂 A 梯度洗脱, 在 15 分钟内增加至 95%溶剂 B; 流速 1ml/min。保留时间: 10.82 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

15 实施例 31

(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-(2(RS)-脲基丙酰基)戊酰肼

将 0.232g (E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-(2(RS)-脲基丙酰基)戊酰肼的 5ml 甲醇溶液用 0.03g 对-甲苯磺酸单水合物处理。将上述混合物在室温搅拌 2 小时并蒸发。将剩余物用乙醚研制, 过滤并干燥得到 0.168g (E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-(2(RS)-脲基丙酰基)戊酰肼, 为白色固体。

MS:490(M+H)⁺。

25 HPLC: 用含有 5%溶剂 B 的溶剂 A 梯度洗脱, 在 15 分钟内增加至 95%溶剂 B; 流速 1ml/min。保留时间: 10.69 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

起始原料(E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-(2(RS)-脲基丙酰基)戊酰肼制备如下:

30 将 0.145g N-氨基甲酰基-DL-丙氨酸的 5ml 二甲基甲酰胺溶液用

0.140ml N-乙基吗啉和 0.459g (E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼处理。然后将混合物用 0.15g 1-羟基-苯并三唑和 0.211g 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳化二酰亚胺盐酸盐处理。继续在室温搅拌过夜然后将混合物用乙酸乙酯稀释并连续
5 用 5%柠檬酸水溶液, 5%碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。无水硫酸镁干燥并蒸发得到 0.570g 白色泡沫, 将其用快速硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯洗脱得到 0.232g (E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-(2(RS)-脲基丙酰基)戊酰肼, 为白色固体。

10 MS:574(M+H)⁺。

实施例 32

(E)-2(R)-[1(S)-[(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[2-(二甲氨基)乙酰基]戊酰肼对-甲苯磺酸盐

将 0.590g (E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-
15 3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[2-(二甲氨基)乙酰基]戊酰肼的 10ml 甲醇溶液用 0.210g 对-甲苯磺酸单水合物处理。将上述混合物在室温搅拌 2 小时并蒸发。将剩余物用乙醚研制, 过滤并干燥得到 0.478g (E)-2(R)-[1(S)-[(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[2-(二甲氨基)乙酰基], 为白色固体。

20 MS:461(M+H)⁺。

HPLC: 用含有 10%溶剂 B 的溶剂 A 梯度洗脱 5 分钟, 从 5 分钟至 15 分钟增加至 99%溶剂 B; 流速 1ml/min。保留时间: 13.76 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

起始原料(E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-
25 3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[2-(二甲氨基)乙酰基]戊酰肼制备如下:

将 0.155g N, N-二甲基甘氨酸的 10ml 二甲基甲酰胺溶液连续用 0.167ml N-乙基吗啉, 0.216g 1-羟基-苯并三唑和 0.307g 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳化二酰亚胺盐酸盐处理。继续在室温搅拌 1 小时然后加入 0.459g (E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼。继续搅拌过夜然后将混合物用乙酸乙酯稀
30

释并连续用 5%碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。无水硫酸镁干燥并蒸发得到 0.591g (E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[2-(二甲氨基)乙酰基]戊酰肼, 为白色固体。

MS:545(M+H)⁺。

5 实施例 33

2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(RS)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基丁基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼

将 0.820g 2'-(N-苄氧羰基-D-丙氨酰基)-2(R)-[1(RS)-[(苄氧基)氨基甲酰基]-4-苯基丁基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼的 20ml 甲醇溶液在 0.240g 5 %钨-炭存在下氢化 1 小时。过滤除去催化剂并蒸发溶剂。将剩余物用乙醚研制得到 0.480g 2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(RS)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基丁基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼, 为无色玻璃状。

MS:449(M+H)⁺。

HPLC: 用含有 5%溶剂 B 的溶剂 A 梯度洗脱, 在 15 分钟内增加至 95% 溶剂 B; 流速 1ml/min。保留时间: 10.62 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

起始原料 2'-(N-苄氧羰基-D-丙氨酰基)-2(R)-[1(RS)-[(苄氧基)氨基甲酰基]-4-苯基丁基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼制备如下:

(i)用类似实施例 1, 步骤(iii)所述方法, 以 2(R)-[1(RS)-(叔丁氧羰基)-4-苯基丁基]-4-甲基戊酸和异丁基肼二甲苯磺酸盐为起始原料得到 2(R)-[1(RS)-(叔丁氧羰基)-4-苯基丁基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼, 为澄清油。

(ii)将 1.5g 2(R)-[1(RS)-(叔丁氧羰基)-4-苯基丁基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼的 25ml 二氯甲烷溶液用 0.454g 4-乙基吗啉和 0.880g N-苄氧羰基-D-丙氨酸酰氟处理然后将混合物在室温搅拌过夜。连续用水, 2M 盐酸水溶液, 水和盐水洗涤混合物并用无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂得到剩余物, 将其用快速硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯/己烷(1:3)洗脱得到 1.29g 2'-(N-苄氧羰基-D-丙氨酰基)-2(R)-[1(RS)-(叔丁氧羰基)-4-苯基丁基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼, 为澄清油。

MS:624(M+H)⁺。

(iii)将 1.26g 2'-(N-苄氧羰基-D-丙氨酰基)-2(R)-[1(RS)-(叔丁氧羰基)-4-苯

基丁基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼的 5ml 二氯甲烷溶液用 5ml 三氟乙酸处理并将混合物在室温搅拌 2 小时。蒸发除去溶剂得到 1.30g 2'-(N-苄氧羰基-D-丙氨酰基)-2(R)-[1(RS)-(羧基)-4-苯基丁基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼, 为淡黄色泡沫。

5 MS:568(M+H)⁺。

(iv)将 1.15g 2'-(N-苄氧羰基-D-丙氨酰基)-2(R)-[1(RS)-(羧基)-4-苯基丁基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼的 5ml 二甲基甲酰胺溶液在氮气下冷却至 0 °C。然后将混合物用 1.25g O-苄基羟基胺和 0.467g 1-乙基-3-(3-二甲氨基)碳化二酰亚胺处理并放置温热至室温过夜。用水稀释混合物并用乙酸乙酯萃取两次。然后用 2M 氯化氢水溶液, 水和盐水洗涤乙酸乙酯相。用无水硫酸镁干燥并蒸发溶剂得到 0.820g 2'-(N-苄氧羰基-D-丙氨酰基)-2(R)-[1(RS)-[(苄氧基)氨基甲酰基]-4-苯基丁基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼, 为白色泡沫。

10

实施例 34

15 2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(RS)-(羟基氨基甲酰基)丁基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼盐酸盐

将 0.560g 2'-(N-苄氧羰基-D-丙氨酰基)-2(R)-[1(RS)-[(苄氧基)氨基甲酰基]-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼的 25ml 甲醇在 0.150g 5% 钨-炭的存在下氢化 2 小时。过滤除去催化剂并蒸发溶剂。将剩余物用乙醚研制得到 0.480g 2'-(N-苄氧羰基-D-丙氨酰基)-2(R)-[1(RS)-(羟基氨基甲酰基)丁基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼, 为白色固体。然后将该固体溶解在 2ml 二噁烷中并用 0.5ml 4M 氯化氢的二噁烷处理溶液。将混合物在室温搅拌 15 分钟然后用乙醚稀释。过滤并干燥得到 0.188g 2'-(N-苄氧羰基-D-丙氨酰基)-2(R)-[1(RS)-(羟基氨基甲酰基)丁基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼盐酸盐, 为白色固体。

20

25

MS:373(M+H)⁺。

HPLC: 用含有 5% 溶剂 B 的溶剂 A 梯度洗脱, 在 15 分钟内增加至 95% 溶剂 B; 流速 1ml/min。保留时间: 10.54 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

30 起始原料 2'-(N-苄氧羰基-D-丙氨酰基)-2(R)-[1(RS)-[(苄氧基)氨基甲

酰基]-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼制备如下:

- 用类似实施例 33, 步骤(i)-(iv)所述方法, 只是用 2(R)-[1(RS)-(叔丁氧羰基)-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼代替 2(R)-[1(RS)-(叔丁氧羰基)-3-苯基丁基]-4-甲基戊酰肼, 得到 2'-(N-苄氧羰基-D-丙氨酰基)-2(R)-[1(RS)-[(苄氧基)氨基甲酰基]-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼, 为无色玻璃状。
MS:595(M+H)⁺。

实施例 35

2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[4-环己基-1(RS)-(羟基氨基甲酰基)丁基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼

- 10 用类似实施例 33 所述方法, 只是用 2(R)-[4-环己基-1(RS)-(叔丁氧羰基)丁基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼代替步骤(ii)中的 2(R)-[4-环己基-1(RS)-(叔丁氧羰基)-4-苯基丁基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼得到 2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[4-环己基-1(RS)-(羟基氨基甲酰基)丁基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼, 为白色固体。
15 MS:455(M+H)⁺。

HPLC: 用含有 5%溶剂 B 的溶剂 A 梯度洗脱, 在 15 分钟内增加至 95%溶剂 B; 流速 1ml/min。保留时间: 11.87 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

- 起始原料 2(R)-[4-环己基-1(RS)-(叔丁氧羰基)丁基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼制备如下:

- 将 0.900g 2(R)-[1(RS)-(叔丁氧羰基)-4-苯基丁基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼[如实施例 33, 步骤(i)所述方法制备]的 30ml 乙酸溶液在 0.300g 氧化铂(IV)存在下氢化 2 小时。过滤除去催化剂并蒸发溶剂。将剩余物通过快速硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯/己烷(1:5)洗脱得到 0.370g 2(R)-[4-环己基-1(RS)-(叔丁氧羰基)丁基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼, 为无色油。
25 MS:425(M+H)⁺。

实施例 36

(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-(D-苯基丙氨酰基)戊酰肼对-甲苯磺酸盐

- 30 将 0.288g (E)-2(R)-[1(S)-(四氢-(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基-4-苯基-3-

丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-(D-苯基丙氨酰基)戊酰肼的 3ml 甲醇溶液用 0.099g 对-甲苯磺酸单水合物处理。将上述混合物在室温搅拌 3 小时并蒸发。将剩余物依次用乙醚和己烷研制，过滤并干燥得到 0.232g (E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-(D-苯基丙氨酰基)戊酰肼对-甲苯磺酸盐，为淡黄色固体。

MS:523(M+H)⁺。

HPLC: 用含有 10% 溶剂 B 的溶剂 A 梯度洗脱 5 分钟，从 5 分钟至 15 分钟增加至 99% 溶剂 B；流速 1ml/min。保留时间：12.01 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA；溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

10 起始原料(E)-2(R)-[1(S)-(四氢-(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-(D-苯基丙氨酰基)戊酰肼制备如下：

(i)将 1.01g (E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼的 10ml 二氯甲烷溶液用 0.22ml 吡啶和 1.04g N-(9-苄基甲氧羰基)-D-苯基丙氨酰基酰氟处理。将混合物在室温搅拌过夜然后蒸发并将剩余物溶解在乙酸乙酯中。用 2M 氯化氢水溶液，5%碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤乙酸乙酯相然后用无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂得到(E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[N-(9-苄基甲氧羰基)-(D-苯基-丙氨酰基)]戊酰肼，为淡黄色油。

MS:786(M+H)⁺。

20 (ii)用类似实施例 1，步骤(v)-(vi)所述方法，以(E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[N-(9-苄基甲氧羰基)-(D-苯基-丙氨酰基)]戊酰肼为起始原料得到(E)-2(R)-[1(S)-(四氢-(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-[N-(9-苄基甲氧羰基)-(D-苯基-丙氨酰基)]-4-甲基戊酰肼，为白色固体。

25 MS:745(M+H)⁺。

(iii)用实施例 23，步骤(iii)所述方法，以(E)-2(R)-[1(S)-(四氢-(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-[N-(9-苄基甲氧羰基)-(D-苯基-丙氨酰基)]-4-甲基戊酰肼为起始原料得到(E)-2(R)-[1(S)-(四氢-(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-(D-苯基丙氨酰基)戊酰肼，为淡粉色固体。

30

MS:607(M+H)⁺。

实施例 37

(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[2-(1-吡咯烷基)乙酰基]戊酰肼对-甲苯磺酸盐

- 5 将 0.363g (E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[2-(1-吡咯烷基)乙酰基]戊酰肼的 5ml 甲醇溶液用 0.133g 对-甲苯磺酸单水合物处理。将混合物在室温搅拌 4 小时并蒸发。将剩余物用乙醚研制，过滤并干燥得到 0.317g (E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[2-(1-吡咯烷基)乙酰基]戊酰肼对-甲苯磺酸盐，为白色固体。

MS:487(M+H)⁺。

HPLC: 用含有 10% 溶剂 B 的溶剂 A 梯度洗脱 5 分钟，从 5 分钟至 15 分钟增加至 99% 溶剂 B；流速 1ml/min。保留时间：11.24 分钟。溶剂 A：H₂O/0.1%TFA；溶剂 B：CH₃CN/0.085%TFA。柱型：HYPERPEP 300A。

- 15 起始原料(E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[2-(1-吡咯烷基)乙酰基]戊酰肼制备如下：

- 将 0.309g 2-(2-吡咯烷基)乙酸溴化氢的 20ml 二甲基甲酰胺溶液连续用 0.324ml N-乙基-吗啉，0.212g 1-羟基苯并三唑和 0.301g 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳化二酰亚胺盐酸盐处理。继续在室温搅拌 1 小时然后加入
- 20 (E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼。继续在室温搅拌过夜然后蒸发溶剂并用乙酸乙酯替代。将乙酸乙酯相用 5% 碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤然后用无水硫酸镁干燥。蒸发并用乙醚研制剩余物得到 0.363g (E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[2-(1-吡咯烷基)乙酰基]戊酰肼，为白色固体。

MS:571(M+H)⁺。

实施例 38

(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[2-吗啉基乙酰基]戊酰肼对-甲苯磺酸盐

- 30 用类似实施例 37 所述方法，只是用 2-吗啉乙酸溴化氢代替 2-(1-吡咯

烷基)乙酸溴化氢, 得到(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[2-吗啉基乙酰基]戊酰肼对-甲苯磺酸盐, 为白色固体。

MS:503(M+H)⁺。

- 5 HPLC: 用含有 10% 溶剂 B 的溶剂 A 梯度洗脱 5 分钟, 从 5 分钟至 15 分钟增加至 99% 溶剂 B; 流速 1ml/min。保留时间: 11.10 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

实施例 39

(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-(2-甲氧基乙酰基)-4-甲基戊酰肼

- 10 将 0.543g (E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-(2-甲氧基乙酰基)-4-甲基戊酰肼的 2ml 二噁烷溶液用 1ml 4M 氯化氢的二噁烷处理。将混合物在室温搅拌 1.5 小时然后用 80ml 乙醚稀释。过滤得到 0.245g (E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-(2-甲氧基乙酰基)-4-甲基戊酰肼, 为白色固体。
- 15 MS:448(M+H)⁺。

HPLC: 用含有 5% 溶剂 B 的溶剂 A 梯度洗脱, 在 15 分钟内增加至 95% 溶剂 B; 流速 1ml/min。保留时间: 11.13 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

- 20 起始原料(E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-(2-甲氧基乙酰基)-4-甲基戊酰肼制备如下:

- 将 0.180g 甲氧基乙酸的 10ml 二甲基甲酰胺溶液连续用 0.254g N-乙基吗啉, 0.270g 1-羟基苯并三唑和 0.384g 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳化二酰亚胺盐酸盐处理。室温继续搅拌 1 小时然后加入 0.459g (E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼。继续在室温搅拌过夜然后蒸发溶剂并用乙酸乙酯代替。用 5% 柠檬酸水溶液, 5% 碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤乙酸乙酯相然后用无水硫酸镁干燥。蒸发并用乙醚研制得到 0.543g (E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-(2-甲氧基乙酰基)-4-甲基戊酰肼, 为白色固体。
- 25
- 30

MS:532(M+H)⁺。

实施例 40

(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[2-(甲基氨基)乙酰基]戊酰肼盐酸盐

- 5 用类似实施例 39 所述方法，只是用 N-叔丁氧羰基-N-甲基甘氨酸代替甲氧基乙酸得到(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[2-(甲基氨基)乙酰基]戊酰肼盐酸盐，为白色固体。

MS:447(M+H)⁺。

- HPLC: 用含有 5% 溶剂 B 的溶剂 A 梯度洗脱，在 15 分钟内增加至 95% 溶剂 B；流速 1ml/min。保留时间：10.54 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA；
10 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型：HYPERPEP 300A。

实施例 41

(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[(2-吡啶基)羰基]戊酰肼盐酸盐

- 15 用类似实施例 8 所述方法，只是用吡啶甲酸代替 N-叔丁氧羰基-β-丙氨酸得到(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[(2-吡啶基)羰基]戊酰肼盐酸盐，为白色固体。

MS:481(M+H)⁺。

- HPLC: 用含有 5% 溶剂 B 的溶剂 A 梯度洗脱，在 15 分钟内增加至 95% 溶剂 B；流速 1ml/min。保留时间：11.38 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA；
20 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型：HYPERPEP 300A。

实施例 42

(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[(3(RS)-哌啶基)羰基]戊酰肼盐酸盐

- 25 用类似实施例 8 所述方法，只是用哌啶甲酸代替 N-叔丁氧羰基-β-丙氨酸得到(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[(3(RS)-哌啶基)羰基]戊酰肼盐酸盐，为白色固体。

MS:487(M+H)⁺。

- HPLC: 用含有 5% 溶剂 B 的溶剂 A 梯度洗脱，在 15 分钟内增加至 95% 溶剂 B；流速 1ml/min。保留时间：10.89 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA；
30

溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

实施例 43

(E)-2'-(四氢-2(RS)-呋喃甲酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼

- 5 用类似实施例 8 所述方法, 只是用四氢-2(RS)-呋喃甲酸代替 N-叔丁氧羰基-β-丙氨酸得到(E)-2'-(四氢-2(RS)-呋喃甲酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼, 为白色固体。

MS:474(M+H)⁺。

HPLC: 用含有 5%溶剂 B 的溶剂 A 梯度洗脱, 在 15 分钟内增加至 95%

- 10 溶剂 B; 流速 1ml/min。保留时间: 11.89 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

实施例 44

(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[(4-哌啶基)羰基]戊酰肼盐酸盐

- 15 用类似实施例 8 所述方法, 只是用 N-叔丁氧羰基-六氢异烟酸代替 N-叔丁氧羰基-β-丙氨酸得到(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[(4-哌啶基)羰基]戊酰肼盐酸盐, 为白色固体。

MS:487(M+H)⁺。

HPLC: 用含有 5%溶剂 B 的溶剂 A 梯度洗脱, 在 15 分钟内增加至 95%

- 20 溶剂 B; 流速 1ml/min。保留时间: 10.55 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

实施例 45

(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-(L-缬氨酰基)戊酰肼盐酸盐

- 25 用类似实施例 8 所述方法, 只是用 N-叔丁氧羰基-缬氨酸代替 N-叔丁氧羰基-β-丙氨酸得到(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-(L-缬氨酰基)戊酰肼盐酸盐, 为白色固体。

MS:475(M+H)⁺。

HPLC: 用含有 5%溶剂 B 的溶剂 A 梯度洗脱, 在 15 分钟内增加至 95%

- 30 溶剂 B; 流速 1ml/min。保留时间: 11.09 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA;

溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

实施例 46

(E)-2'-(D- α -氨基丁酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼盐酸盐

- 5 用类似实施例 8 所述方法, 只是用 N-叔丁氧羰基-D- α -氨基丁酸代替 N-叔丁氧羰基- β -丙氨酸得到(E)-2'-(D- α -氨基丁酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼盐酸盐, 白色固体。
MS:461(M+H)⁺。

HPLC: 用含有 5%溶剂 B 的溶剂 A 梯度洗脱, 在 15 分钟内增加至 95%

- 10 溶剂 B; 流速 1ml/min。保留时间: 10.89 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA;
溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

实施例 47

(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[(5-氧-2(S)-吡咯烷基)羰基]戊酰肼

- 15 用类似实施例 8 所述方法, 只是用 L-焦谷氨酸代替 N-叔丁氧羰基- β -丙氨酸得到(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[(5-氧-2(S)-吡咯烷基)羰基]戊酰肼, 白色固体。
MS:487(M+H)⁺。

HPLC: 用含有 5%溶剂 B 的溶剂 A 梯度洗脱, 在 15 分钟内增加至 95%

- 20 溶剂 B; 流速 1ml/min。保留时间: 10.56 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA;
溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

实施例 48

(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[(5-氧-2(R)-吡咯烷基)羰基]戊酰肼

- 25 用类似实施例 8 所述方法, 只是用 D-焦谷氨酸代替 N-叔丁氧羰基- β -丙氨酸得到(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[(5-氧-2(R)-吡咯烷基)羰基]戊酰肼, 白色固体。
MS:487(M+H)⁺。

HPLC: 用含有 5%溶剂 B 的溶剂 A 梯度洗脱, 在 15 分钟内增加至 95%

- 30 溶剂 B; 流速 1ml/min。保留时间: 10.54 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA;

溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

实施例 49

(E)-2'-(DL-β-氨基丁酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼盐酸盐

- 5 用类似实施例 8 所述方法, 只是用 N-叔丁氧羰基-β-氨基丁酸代替 N-叔丁氧羰基-β-丙氨酸得到(E)-2'-(DL-β-氨基丁酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼盐酸盐, 白色固体。
MS:461(M+H)⁺。

- HPLC: 用含有 5%溶剂 B 的溶剂 A 梯度洗脱, 在 15 分钟内增加至 95%
10 溶剂 B; 流速 1ml/min。保留时间: 10.54 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA;
溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

实施例 50

(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-(2-哌啶基乙酰基)戊酰肼对-甲苯磺酸盐

- 15 用类似实施例 37 所述方法, 只是用 2-哌啶基烟酸溴化氢代替 2-(1-吡咯烷基)乙酸得到(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-(2-哌啶基乙酰基)戊酰肼对-甲苯磺酸盐, 白色固体。
MS:501(M+H)⁺。

- HPLC: 用含有 10%溶剂 B 的溶剂 A 梯度洗脱 5 分钟, 从 5 分钟至 15 分
20 钟增加至 99%溶剂 B; 流速 1ml/min。保留时间: 11.62 分钟。溶剂 A:
H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

实施例 51

(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-(D-正缬氨酰基)戊酰肼盐酸盐

- 25 用与实施例 8 相似的方法, 但用 N-叔丁氧羰基-D-正缬氨酸代替 N-叔丁氧羰基-β-丙氨酸, 得到为白色固体的(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-(D-正缬氨酰基)戊酰肼盐酸盐。

MS: 475(M+H)⁺。

- 30 HPLC: 用含 5%溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95%的溶剂 B 梯度洗脱 15 分

钟；流速为每分钟 1ml。保留时间：11.30 分钟。溶剂 A：H₂O/0.1%TFA；溶剂 B：CH₃CN/0.085%TFA。柱型：HYPERPEP 300A。

实施例 52

- 5 (E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-(D-缬氨酰基)戊酰肼对甲苯磺酸盐

用与实施例 5 相似的方法，但用 N-(9-苄基甲氧基羰基)-D-正缬氨酰基氟代替 N-(9-苄基甲氧基羰基)-O-叔丁基-D-丝氨酰基氟，得到为白色固体的(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-(D-缬氨酰基)戊酰肼对甲苯磺酸盐。

- 10 MS: 475(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5%溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95%的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟；流速为每分钟 1ml。保留时间：11.11 分钟。溶剂 A：H₂O/0.1%TFA；溶剂 B：CH₃CN/0.085%TFA。柱型：HYPERPEP 300A。

实施例 53

- 15 (E)-2'-(3-氨基-2(RS)-甲基丙酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼盐酸盐

用与实施例 8 相似的方法，但用 N-叔丁氧羰基-3-氨基-2(RS)-甲基丙酸代替 N-叔丁氧羰基-β-丙氨酸，得到为白色固体的(E)-2'-(3-氨基-2(RS)-甲基丙酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼盐酸盐。

- 20 MS: 461(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5%溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95%溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟；流速为每分钟 1ml。保留时间：10.75 和 10.87 分钟。溶剂 A：H₂O/0.1%TFA；溶剂 B：CH₃CN/0.085%TFA。柱型：HYPERPEP 300A。

- 25 实施例 54

(E)-2'-[2-(二乙基氨基)乙酰基]-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼对甲苯磺酸盐

- 30 用与实施例 37 相似的方法，但用 2-(二乙基氨基)乙酸氢溴酸盐代替 2-(1-吡咯烷基)乙酸氢溴酸盐，得到为白色固体的(E)-2'-[2-(二乙基氨基)乙酰基]-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基

戊酰肼对甲苯磺酸盐。

MS: 489(M+H)⁺。

HPLC: 在 5 分钟内用含 10% 溶剂 B 的溶剂 A 洗脱并在 5-15 分钟内增加为含 99% 的溶剂 B 进行梯度洗脱; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 10.65 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

实施例 55

(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[2-(甲硫基)乙酰基]戊酰肼盐酸盐

- 10 用与实施例 8 相似的方法, 但用(甲硫基)乙酸代替 N-叔丁氧羰基-β-丙氨酸, 得到为白色固体的(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[2-(甲硫基)乙酰基]戊酰肼盐酸盐。

MS: 464(M+H)⁺。

- 15 HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 12.09 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

实施例 56

(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-[2-(1-咪唑基)乙酰基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼对甲苯磺酸盐

- 20 用与实施例 11 相似的方法, 但用 2-(1-咪唑基)乙酸代替 N-乙酰基-甘氨酸, 得到为白色固体的(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-[2-(1-咪唑基)乙酰基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼对甲苯磺酸盐。

MS: 484(M+H)⁺。

- 25 HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 10.99 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

实施例 57

(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[2-(1-哌嗪基)乙酰基]戊酰肼盐酸盐

- 30 用与实施例 8 相似的方法, 但用 2-(1-哌嗪基)乙酸代替 N-叔丁氧羰

基-β-丙氨酸，得到为白色固体的(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[2-(1-哌嗪基)乙酰基]戊酰肼盐酸盐。

MS: 502(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟；流速为每分钟 1ml。保留时间：10.48 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA；
5 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型：HYPERPEP 300A。

实施例 58

(E)-2'-(四氢-1,4-噻嗪-4-基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼对甲苯磺酸盐

10 用与实施例 11 相似的方法，但用 2-(四氢 1,4-噻嗪-4-基)乙酸代替 N-乙酰基-甘氨酸，得到为白色固体的(E)-2'-(四氢-1,4-噻嗪-4-基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼对甲苯磺酸盐。

MS: 551(M+H)⁺。

15 HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟；流速为每分钟 1ml。保留时间：11.36 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA；溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型：HYPERPEP 300A。

实施例 59

20 (E)-2'-(D-丙氨酰基)-2'-(环丙基甲基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼对甲苯磺酸盐

用与实施例 5 相似的方法，以 0.083g(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2'-(环丙基甲基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼为起始原料制备得到 0.064g 为浅粉色固体的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2'-(环丙基甲基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-
25 甲基戊酰肼对甲苯磺酸盐。

MS: 445(M+H)⁺。

HPLC: 用含 % 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟；流速为每分钟 1ml。保留时间：10.39 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA；溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型：HYPERPEP 300A。

30 用作起始原料的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2'-(环丙基甲基)-2(R)-[1(S)-[(四

氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼制备如下:

- (i) 将 11g 五氟苯酚和 4.12g 1,3-二环己基碳化二亚胺在 50ml 己烷中的混合物室温搅拌 5 分钟。过滤所得固体,用己烷洗涤,干燥后将其加入 5.0g (E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酸的 50ml 二甲氧基乙烷中。将混合物在 4°C 静置过夜并过滤除去二环己基脒。蒸发滤液,将残余物溶解在 50ml 二氯甲烷中并将 3ml 水合肼加入所得溶液中。将混合物搅拌 6 小时然后依次用 5% 柠檬酸溶液,饱和碳酸氢钠溶液,水和饱和氯化钠溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥并蒸发。将残余物用己烷/乙酸乙酯(4:1)研制并将所得固体过滤。得到 4.68g 为白色固体的 (E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼。

MS: 361(M+H)⁺。

- (ii) 将 0.5g (E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼, 0.097g 环丙烷甲醛(carboxaldehyde)和 4-甲基苯磺酸晶体的 5ml 二氯甲烷溶液在 4A 的分子筛上搅拌 0.2 小时。将混合物过滤并用 5ml 甲醇蒸发溶剂。加入少量溴甲酚绿得到黄色溶液。在其中分批加入 0.092g 硼氰化钠。在加入 4M 氯化氢的二噁烷溶液期间一直保持为黄色。蒸发甲醇并将残余物在乙酸乙酯和 5% 碳酸氢钠水溶液之间分配。将乙酸乙酯层依次用 5% 碳酸氢钠水溶液饱和氯化钠溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥并蒸发溶剂。将残余物用闪式硅胶色谱纯化,以己烷/乙酸乙酯(4:1)洗脱。得到 0.258g 为白色固体的 (E)-2'-(环丙基甲基)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼。

MS: 415(M+H)⁺。

- (iii) 用与实施例 18 第(i)-(iv)部分相似的方法,以 (E)-2'-(环丙基甲基)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼和 N-(9-苄基甲氧羰基)-D-丙氨酰氟为起始原料制备得到为胶状物的 (E)-2'-(D-丙氨酰基)-2'-(环丙基甲基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼。

MS: 529(M+H)⁺。

30 实施例 60

(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2'-苄基-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼对甲苯磺酸盐

用与实施例 5 第一段所述方法相似的方法, 以 0.09g(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2'-苄基-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼为起始原料制备得到 0.096g 为浅粉色固体的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2'-苄基-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼对甲苯磺酸盐。

MS: 481(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5%溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95%的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 11.190 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

用作起始原料的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2'-苄基-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼制备如下:

(i) 将 3.46g(E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酸, 4.0gN-甲基吗啉, 2.95g 苄基肼二盐酸盐和 1.7g1-羟基苯并三唑水合物在 25ml 二甲基甲酰胺中的混合物在氮气氛中搅拌冷却至 0℃并然后加入 2.4g1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺。将混合物逐渐升温至室温并搅拌过夜。蒸发二甲基甲酰胺并将残余物在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠溶液之间分配。将乙酸乙酯层依次用水, 5%柠檬酸溶液, 水和饱和氯化钠溶液洗涤。无水硫酸镁干燥后蒸发乙酸乙酯得到黄色胶状物。用己烷结晶得到 1.87g 为白色固体的(E)-2'-苄基-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼。

MS: 451(M+H)⁺。

(ii) 用与实施例 18 第(i)-(iv)部分相似的方法, 以(E)-2'-苄基-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼和 N-(9-苄基甲氧羰基)-D-丙氨酰氟为起始原料制备得到为白色泡沫的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2'-苄基-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼。

MS: 565(M+H)⁺。

实施例 61

(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-(3-甲基-2-丁烯基)戊酰肼对甲苯磺酸盐

用与实施例 5 第一段所述方法相似的方法，以 0.072g(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-(3-甲基-2-丁烯基)戊酰肼为起始原料制备得到 0.052g 为白色固体的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-(3-甲基-2-丁烯基)戊酰肼对甲苯磺酸盐。

MS: 459(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5%溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95%的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟；流速为每分钟 1ml。保留时间：11.052 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA；溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型：HYPERPEP 300A。

用作起始原料的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-(3-甲基-2-丁烯基)戊酰肼制备如下：

用与实施例 59，第(ii)-(iii)部分相似的方法，以(E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼和 3-甲基巴豆醛为起始原料制备得到为胶状物的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-(3-甲基-2-丁烯基)戊酰肼。

MS: 543(M+H)⁺。

20 实施例 62

(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-辛基戊酰肼对甲苯磺酸盐

用与实施例 5 第一段所述方法相似的方法，以 0.156g(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-辛基戊酰肼为起始原料制备得到 0.131g 为浅黄色固体的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-辛基戊酰肼对甲苯磺酸盐。

MS: 503(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5%溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95%的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟；流速为每分钟 1ml。保留时间：13.283 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA；

溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

用作起始原料的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-辛基戊酰肼制备如下:

用与实施例 59, 第(ii)-(iii)部分相似的方法, 以(E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼和辛醛为起始原料制备得到为胶状物的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-辛基戊酰肼。

MS: 587(M+H)⁺。

实施例 63

10 (E)-2'-(D-丙氨酰基)-2'-[(环己基)甲基]-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼对甲苯磺酸盐

用与实施例 5 第一段所述方法相似的方法, 以 0.180g(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2'-[(环己基)甲基]-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼为起始原料制备得到 0.196g 为浅黄色固体的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2'-[(环己基)甲基]-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼对甲苯磺酸盐。

MS: 487(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5%溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95%的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 13.283 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA;
20 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

用作起始原料的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2'-[(环己基)甲基]-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼制备如下:

用与实施例 59, 第(ii)-(iii)部分相似的方法, 以(E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼和环己烷甲醛为起始原料制备得到为胶状物的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2'-[(环己基)甲基]-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼。

MS: 571(M+H)⁺。

实施例 64

30 (E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲

基-2'-新戊基戊酰肼对甲苯磺酸盐

用与实施例 5 第一段所述方法相似的方法, 以 0.062g(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-新戊基戊酰肼为起始原料制备得到 0.065g 为浅黄色固体的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-[(羟基氨基甲酰基)]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-新戊基戊酰肼对甲苯磺酸盐。

MS: 561(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 11.45 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

用作起始原料的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-新戊基戊酰肼制备如下:

用与实施例 59, 第(ii)-(iii)部分相似的方法, 以(E)-2(R)-[1(S)-[(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼和三甲基乙醛为起始原料制备得到为胶状物的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-新戊基戊酰肼。

MS: 545(M+H)⁺。

实施例 65

(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-[(羟基氨基甲酰基)]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-(3,3-二甲基丁基)戊酰肼对甲苯磺酸盐

用与实施例 5 第一段所述方法相似的方法, 以 0.148g(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-(3,3-二甲基丁基)戊酰肼为起始原料制备得到 0.163g 为浅粉色固体的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-[(羟基氨基甲酰基)]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-(3,3-二甲基丁基)戊酰肼对甲苯磺酸盐。

MS: 475(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 11.652 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

用作起始原料的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧

基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-(3,3-二甲基丁基)戊酰肼制备如下:

用与实施例 59, 第(ii)-(iii)部分相似的方法, 以(E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼和 3,3-二甲基丁醛为起始原料制备得到为胶状物的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-(3,3-二甲基丁基)戊酰肼。

MS: 559(M+H)⁺。

实施例 66

10 (E)-2'-(D-丙氨酰基)-2'-(2-乙基丁基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼对甲苯磺酸盐

用与实施例 5 第一段所述方法相似的方法, 以 0.224g(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2'-(2-乙基丁基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼为起始原料制备得到 0.188g 为浅粉色固体的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2'-(2-乙基丁基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼对甲苯磺酸盐。

MS: 475(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 11.735 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

20 用作起始原料的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2'-(2-乙基丁基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼制备如下:

用与实施例 59, 第(ii)-(iii)部分相似的方法, 以(E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼和 2-乙基丁醛为起始原料制备得到为胶状物的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2'-(2-乙基丁基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼。

MS: 559(M+H)⁺。

实施例 67

30 (E)-2'-(D-丙氨酰基)-2'-(2,2-二氯乙基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼对甲苯磺酸盐

用与实施例 5 第一段所述方法相似的方法, 以 0.074g(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2'-(2,2-二氯乙基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼为起始原料制备得到 0.057g 为浅粉色固体的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2'-(2,2-二氯乙基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼对甲苯磺酸盐。

MS: 487(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 11.127 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

10 用作起始原料的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2'-(2,2-二氯乙基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼制备如下:

用与实施例 59, 第(ii)-(iii)部分相似的方法, 以(E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼和 2-二氯乙醛为起始原料制备得到 15 为胶状物的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2'-(2,2-二氯乙基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼。

MS: 571(M+H)⁺。

实施例 68

20 (E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丙基-4-甲基戊酰肼对甲苯磺酸盐

用与实施例 5 第一段所述方法相似的方法, 以 0.082g(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丙基-4-甲基戊酰肼为起始原料制备得到 0.072g 为浅粉色固体的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丙基-4-甲基戊酰肼对甲苯磺酸盐。

MS: 433(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 10.337 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

30 用作起始原料的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧

基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丙基-4-甲基戊酰肼制备如下:

- 用与实施例 59, 第(ii)-(iii)部分相似的方法, 以(E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼和丙酮为起始原料制备得到为胶状物的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丙基-4-甲基戊酰肼。

MS: 517(M+H)⁺。

实施例 69

(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-(2(S)-甲基丁基)戊酰肼对甲苯磺酸盐

- 10 用与实施例 5 第一段所述方法相似的方法, 以 0.132g(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-(2(S)-甲基丁基)戊酰肼为起始原料制备得到 0.121g 为白色固体的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-(2(S)-甲基丁基)戊酰肼对甲苯磺酸盐。

- 15 MS: 461(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5%溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95%的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 11.237 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

- 20 用作起始原料的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-(2(S)-甲基丁基)戊酰肼制备如下:

- (i) 将 0.5g(E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼和 0.288g 对甲苯磺酰氯在 6ml 无水吡啶中的混合物室温搅拌 2 小时。将蒸发吡啶并将残余物在乙酸乙酯和水之间分配。将乙酸乙酯层依次用水, 1M 盐酸, 饱和氯化钠溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥并蒸发。将残余物用乙醚/己烷结晶得到 0.373g 为白色固体的(E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-(对甲苯磺酰基)戊酰肼。

MS: 515(M+H)⁺。

- (ii) 将 0.323g(E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-(对甲苯磺酰基)戊酰肼, 0.111gS(+)-1-溴-2-甲基丁烷和 0.053g 无水碳酸钾

- 在 5ml 无水二甲基甲酰胺中的混合物室温搅拌过夜。蒸发溶剂并将残余物在乙酸乙酯和水之间分配将乙酸乙酯层用饱和氯化钠溶液洗涤，用无水硫酸镁干燥并蒸发。将残余物用闪式硅胶色谱纯化，用己烷/乙酸乙酯(5:1)洗脱。得到 0.187g 为胶状物的(E)- 2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基) -4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'(2(S)-甲基丁基)-2'-(对甲苯磺酰基)戊酰肼。MS: 585(M+H)⁺。继续洗脱柱子得到 0.21g 反应中的酰肼。
- (iii) 将 0.325g(E)- 2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基) -4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'(2(S)-甲基丁基)-2'-(对甲苯磺酰基)戊酰肼和 0.135g 镁粉的混合物置于声波槽 1.5 小时。蒸发甲醇并将残余物在乙醚和 硫酸氢钾溶液中分配。
- 10 将乙醚层依次用硫酸氢钾溶液，5%碳酸氢钠溶液，水和饱和氯化钠溶液洗涤，用无水硫酸镁干燥并蒸发。将残余物用闪式硅胶色谱纯化，用己烷/乙酸乙酯(5:1)洗脱。得到 0.146g 为白色固体的(E)- 2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基) -4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'(2(S)-甲基丁基)戊酰肼。
- MS: 431(M+H)⁺。
- 15 (iv) 用与实施例 18 第(i)-(iv)部分相似的方法，以(E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-(2(S)-甲基丁基)戊酰肼和 N-(9-苄基甲氧羰基)-D-丙氨酰肼为起始原料制备得到为胶状物的(E)-2'-(D-丙氨酰基) -2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-(2(S)-甲基丁基)戊酰肼。
- 20 MS: 544(M+H)⁺。

实施例 70

(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-苯基戊酰肼对甲苯磺酸盐

- 用与实施例 5 第一段所述方法相似的方法，以 0.189g(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-苯基戊酰肼为起始原料制备得到 0.191g 为浅粉色固体的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-苯基戊酰肼对甲苯磺酸盐。
- 25 MS: 467(M+H)⁺。

- 30 HPLC: 用含 5%溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95%的溶剂 B 梯度洗脱 15 分

钟；流速为每分钟 1ml。保留时间：10.328 分钟。溶剂 A：H₂O/0.1%TFA；溶剂 B：CH₃CN/0.085%TFA。柱型：HYPERPEP 300A。

用作起始原料的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-苯基戊酰肼制备如下：

- 5 (i) 将 1.75g(E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酸的 15ml 二甲基甲酰胺溶液冷却至 0℃并依次用 0.5ml 的 N-甲基吗啉, 0.8g1-羟基苯并三唑, 0.6g 苯基酰肼和 1.1g1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐处理。将溶液升温至室温并在乙酸乙酯和 5%碳酸氢钠溶液中分配。将乙酸乙酯层依次用水, 5%柠檬酸溶液, 水和饱和氯化钠溶液洗
- 10 涤, 用无水硫酸镁干燥并蒸发。将残余物用闪式硅胶色谱纯化, 用己烷/乙酸乙酯(6:1)洗脱。得到 0.15g 为白色固体的(E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-苯基戊酰肼。

MS: 437(M+H)⁺。

- (ii)将 0.35g(E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-苯基戊酰肼的 4ml 二氯甲烷溶液冷却至 0℃并加入 0.9g 吡啶。在其中滴加 0.24gN-邻苯二酰基(phthaloyl)-D-丙氨酰氯的 4ml 二氯甲烷溶液并将混合物在 0℃搅拌 2.5 小时。蒸发二氯甲烷并将残余物溶解在乙酸乙酯中并依次 5%柠檬酸溶液, 水, 两份 5%碳酸氢钠溶液和饱和氯化钠溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥并蒸发。将残余物用闪式硅胶色谱纯化, 用己烷/乙酸
- 15 乙酯(3:1)洗脱。从部分外消旋体中得到 0.316g 含有 13%2(S)-苯二酰亚氨基丙基异构体的产品。将该产品用 4ml 二氯甲烷和 20ml 己烷混合物重结晶得到 0.215g 含 3%2(S)-苯二酰亚氨基丙基异构体的(E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-苯基-2'-(2(R)-苯二酰亚氨基丙基)戊酰肼。

- 20 MS: 638(M+H)⁺。

- (iii) 用与实施例 18 第(i)-(iii)部分相似的方法, 以 0.638g(E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-苯基-2'-(2(R)-苯二酰亚氨基丙基)戊酰肼为起始原料制备得到 0.363g 为无色玻璃状物的(E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-苯基-2'-(2(R)-苯二酰亚氨基丙基)戊酰肼。
- 25 30

MS: 681(M+H)⁺。

- (iv) 将 0.22g(E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-苯基-2'-(2(R)-苯二酰亚氨基丙基)戊酰肼的 4ml 甲醇溶液用 0.04g 水合肼处理。将混合物搅拌 5.5 小时然后蒸发溶剂。将残余物悬浮在 2ml 二氯甲烷中并在 4℃ 搅拌过夜。将悬浮的固体过滤，蒸发滤液并将残余物用闪式硅胶色谱纯化，用二氯甲烷/甲醇(20:1)洗脱。得到 0.189g(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-苯基戊酰肼

MS: 551(M+H)⁺。

10 实施例 71

(E)-2'-(L-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-苯基戊酰肼对甲苯磺酸盐

- 用与实施例 5 第一段所述方法相似的方法，以 0.103g(E)-2'-(L-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-苯基戊酰肼为起始原料制备得到 0.068g 为粉色固体的(E)-2'-(L-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-苯基戊酰肼对甲苯磺酸盐。

MS: 467(M+H)⁺。

- HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟；流速为每分钟 1ml。保留时间：10.337 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA；溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型：HYPERPEP 300A。

用作起始原料的(E)-2'-(L-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-苯基戊酰肼制备如下：

- 用与实施例 70，第(ii)-(iv)部分相似的方法，以(E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-苯基戊酰肼和 N-邻苯二酰基(phthaloyl)-L-丙氨酰氯为起始原料制备得到为无色泡沫的(E)-2'-(L-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-苯基戊酰肼。

MS: 551(M+H)⁺。

30 实施例 72

(E)-2'-(D,L-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-(1-萘基)戊酰肼对甲苯磺酸盐

用与实施例 5 第一段所述方法相似的方法, 以 0.131g(E)-2'-(D,L-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-(1-萘基)戊酰肼为起始原料制备得到 0.165g 为浅粉色固体的(E)-2'-(D,L-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-(1-萘基)戊酰肼对甲苯磺酸盐。

MS: 517(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 11.122 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

用作起始原料的(E)-2'-(D,L-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-(1-萘基)戊酰肼制备如下:

(i) 用与实施例 70, 第(i)部分相似的方法, 以(E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酸和 1-萘基酰肼为起始原料制备得到为白色固体的(E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-(1-萘基)戊酰肼。

MS: 487(M+H)⁺。

(ii) 用与实施例 70, 第(ii)-(iv)部分相似的方法, 以(E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-(1-萘基)戊酰肼和 N-邻苯二酰基(phthaloyl)-D-丙氨酰氯为起始原料, 但是在第(ii)部分中的反应过程为在 4 °C 反应三天, 得到为浅奶油状泡沫的(E)-2'-(D,L-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-(1-萘基)戊酰肼。丙氨酰基的外消旋化出现在第(ii)部分。

实施例 73

(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2'-(四氢-4-噻喃基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼对甲苯磺酸盐和(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2'-(四氢-4-噻喃基)-2(S)-[1(R)-(羟基氨基甲酰基)]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼对甲苯磺酸盐混合物

用与实施例 5 第一段所述方法相似的方法, 以 0.1g 的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2'-(四氢-4-噻喃基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼和(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2'-(四氢-4-噻喃基)-2(S)-[1(R)-[(四氢-2(RS)吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼 1:1 的混合物为起始原料制备得到 0.09g 为粉色固体的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2'-(四氢-4-噻喃基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼对甲苯磺酸盐和(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2'-(四氢-4-噻喃基)-2(S)-[1(R)-(羟基氨基甲酰)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼对甲苯磺酸盐 1:1 的混合物。

10 MS: 491(M+H)⁺。

HPLC: 用含 25% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 55% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 异构体 1 为 8.535 分钟且异构体 2 为 9.252 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

15 用作起始原料的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2'-(四氢-4-噻喃基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼和(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2'-(四氢-4-噻喃基)-2(S)-[1(R)-[(四氢-2(RS)吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼制备如下:

(i) 用与实施例 1, 第(i)-(ii)部分和实施例 59, 第(i)部分相似的方法, 以
20 2(RS)-异丁基琥珀酸氢 4-叔丁酯和肉桂酰溴为起始原料制备得到为白色固体的(E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼和(E)-2(S)-[1(R)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼 1: 1 的混合物。
MS: 361(M+H)⁺。

(ii) 用与实施例 59, 第(ii)-(iii)部分相似的方法, 以(E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼和(E)-2(S)-[1(R)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼 1: 1 的混合物和四氢噻喃-4-酮为起始原料制备得到白色的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2'-(四氢-4-噻喃基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼和(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2'-(四氢-4-噻喃基)-2(S)-[1(R)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼 1: 1 的混合物。
30

MS: 575(M+H)⁺。

实施例 74

(E)-2'-(D-丙氨酰基)-3-环丁基-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基丙酰肼对甲苯磺酸盐

- 5 用与实施例 5 第一段所述方法相似的方法, 以 0.076g 的(E)- 2'-(D-丙氨酰基)-3-环丁基-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基丙酰肼为起始原料制备得到 0.071g 为浅粉色固体的(E)- 2'-(D-丙氨酰基)-3-环丁基-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基丙酰肼对甲苯磺酸盐。

- 10 MS: 459(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 10.987 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

- 15 用作起始原料的(E)- 2'-(D-丙氨酰基)-3-环丁基-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基丙酰肼制备如下:

(i) 用与实施例 1, 第(i)-(iii)部分相似的方法, 以 2(R)-(环丁基甲基)琥珀酸氢 4-叔丁酯和肉桂酰溴为起始原料制备得到为白色固体的(E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-3-环丁基-2'-异丁基丙酰肼。

- 20 MS: 428(M+H)⁺。

- (ii) 用与实施例 18, 第(i)-(iv)部分相似的方法, 以(E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]- 3-环丁基-2'-异丁基丙酰肼和 N-(9-苄基甲氧羰基)-D-丙氨酰氟为起始原料制备得到为无色胶状物的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-3-环丁基-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基丙酰肼。

MS: 543(M+H)⁺。

实施例 75

(E)-2'-(D-丙氨酰基)-3-环戊基-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基丙酰肼对甲苯磺酸盐

- 30 用与实施例 5 第一段所述方法相似的方法, 以 0.205g 的(E)- 2'-(D-

丙氨酰基)-3-环戊基-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基丙酰肼为起始原料制备得到 0.222g 为浅粉色固体的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-3-环戊基-2(R)-[1(S)-[(羟基氨基甲酰)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基丙酰肼对甲苯磺酸盐。

5 MS: 473(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 11.417 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

10 用作起始原料的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-3-环戊基-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基丙酰肼制备如下:

(i) 用与实施例 1, 第(i)-(iii)部分相似的方法, 以 2(R)-(环戊基甲基)琥珀酸氢 4-叔丁酯和肉桂酰溴为起始原料制备得到为白色固体的(E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-3-环戊基-2'-异丁基丙酰肼。

15 MS: 443(M+H)⁺。

(ii) 用与实施例 18, 第(i)-(iv)部分相似的方法, 以(E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-3-环戊基-2'-异丁基丙酰肼和 N-(9-苄基甲氧羰基)-D-丙氨酰氟为起始原料制备得到为无色胶状物的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-3-环戊基-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基丙酰肼。

20 MS: 557(M+H)⁺。

实施例 76

(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-[(羟基氨基甲酰基)]-4-(3-吡啶基)-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼对甲苯磺酸盐

25 将 0.035g(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-(3-吡啶基)-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼的 3ml 甲醇溶液用 0.014g 对甲苯磺酸单水合物处理。将混合物室温搅拌 2 小时并蒸发。将残余物用乙醚研制, 过滤并干燥得到 0.030g 为白色固体的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-[(羟基氨基甲酰基)-4-(3-吡啶基)-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼对甲苯磺酸盐。

30

MS: 448(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 8.46 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

5 用作起始原料的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-(3-吡啶基)-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼制备如下:

(i) 用与实施例 1, 第(i)部分相似的方法, 但是用 2(R)-[1(RS)-(叔丁氧羰基)-3-丁烯基]-4-甲基戊酸替换(E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酸得到为黄色油状物的 2(R)-[1(RS)-(叔丁氧羰基)-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼。

MS: 341(M+H)⁺。

(ii) 将 0.500g 2(R)-[1(RS)-(叔丁氧羰基)-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼的 10ml 二甲基甲酰胺溶液用 0.465g 3-溴吡啶, 0.297g 三乙胺, 0.017g 醋酸钨(II)和 0.045g 三-(邻-甲苯基)膦处理。将混合物在 100℃加热 24 小时。冷却至室温后将混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取三次。将合并的乙酸乙酯萃取液用水和盐水洗涤, 然后用无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂并用闪式硅胶色谱柱纯化用乙酸乙酯/己烷洗脱得到 0.090g 为黄色油状物的 (E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-(3-吡啶基)-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼。

MS: 418(M+H)⁺。

(iii) 用与实施例 33, 第(ii)-(iii)部分相似的方法, 以(E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-(3-吡啶基)-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼和 N-(9-苄基甲氧羰基)-D-丙氨酰氟为起始原料制备得到为白色固体的(E)-2(R)-[1(S)-(羧基)-4-(3-吡啶基)-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-[N-(9-苄基甲氧羰基)-D-丙氨酰基]-4-甲基戊酰肼三氟乙酸盐。

MS: 655(M+H)⁺。

(iv) 用与实施例 23, 第(ii)-(iii)部分相似的方法, 以(E)-2(R)-[1(S)-(羧基)-4-(3-吡啶基)-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-[N-(9-苄基甲氧羰基)-D-丙氨酰基]-4-甲基戊酰肼三氟乙酸盐为起始原料制备得到为白色固体的(E)-2'-

(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-(3-吡啶基)-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼

MS: 532(M+H)⁺。

实施例 77

- 5 (E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[2-(1H-四唑-5-基)乙酰基]戊酰肼盐酸盐

用与实施例 8 相似的方法, 但用 2-(1H-四氢-5-基)乙酸替换 N-叔丁氧羰基-β-丙氨酸得到为白色固体的(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[2-(1H-四唑-5-基)乙酰基]戊酰肼盐酸盐

10 盐

MS: 486(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 9.79 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

- 15 实施例 78

(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[2-(4-甲基-1-哌嗪基)乙酰基]戊酰肼对甲苯磺酸盐

用与实施例 11 相似的方法, 但用 2-(4-甲基-哌嗪基)乙酸替换 N-乙酰基-甘氨酸得到为白色固体的(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[2-(4-甲基-1-哌嗪基)乙酰基]戊酰肼对甲苯磺酸盐。

20

MS: 516(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 10.47 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

25

实施例 79

2'-苄基-2(R)-[4-环己基-1(S)-(羟基氨基甲酰基)丁基]-4-甲基-2'-[2-(1,2,4-三唑-1-基)乙酰基]戊酰肼对甲苯磺酸盐

用与实施例 5 第一段所述方法相似的方法, 以 0.612g 的 2'-苄基-2(R)-[4-环己基-1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]丁基]-4-甲基-2'-

30

[2-(1,2,4-三唑-1-基)乙酰基]戊酰肼为起始原料制备得到 0.61g 为白色固体的 2'-苄基-2(R)-[4-环己基-1(S)-(羟基氨基甲酰基)丁基]-4-甲基-2'-[2-(1,2,4-三唑-1-基)乙酰基]戊酰肼对甲苯磺酸盐。

MS: 527(M+H)⁺。

- 5 HPLC: 用含 10% 溶剂 B 的溶剂 A 洗脱并在第 5-15 分钟将溶剂增加为含 90% 的溶剂 B 进行梯度洗脱; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 11.82 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: 90%CH₃CN/10%H₂O/0.085%TFA。柱型: WMC,C18,50x4.6mm。

- 10 用作起始原料的 2'-苄基-2(R)-[4-环己基-1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]丁基]-4-甲基-2'-[2-(1,2,4-三唑-1-基)乙酰基]戊酰肼制备如下:

(i) 用与实施例 35 相似的方法, 以(E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酸为起始原料制备得到为黄色胶状物的 2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-环己基丁基]-4-甲基戊酸。

- 15 (ii) 用与实施例 1, 第(iii)-(vii)部分和实施例 8 相似的方法, 以 2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-环己基丁基]-4-甲基戊酸和苄基肼为起始原料, 并且用 1,2,4-三唑-1-乙酸替换实施例 8 中的 N-(叔丁氧羰基)-β-丙氨酸, 得到为白色固体的 2'-苄基-2(R)-[4-环己基-1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]丁基]-4-甲基-2'-[2-(1,2,4-三唑-1-基)乙酰基]戊酰肼。

- 20 MS: 611(M+H)⁺。

实施例 80

2'-苄基-2(R)-[4-环己基-1(S)-(羟基氨基甲酰基)丁基]-2'-[2-(1-咪唑基)乙酰基]-4-甲基戊酰肼对甲苯磺酸盐

- 25 用与实施例 5 第一段所述方法相似的方法, 以 0.579g 的 2'-苄基-2(R)-[4-环己基-1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]丁基]-2'-[2-(1-咪唑基)乙酰基]-4-甲基戊酰肼为起始原料制备得到 0.554g 为白色固体的 2'-苄基-2(R)-[4-环己基-1(S)-(羟基氨基甲酰基)丁基]-2'-[2-(1-咪唑基)乙酰基]-4-甲基戊酰肼对甲苯磺酸盐。

MS: 526(M+H)⁺。

- 30 HPLC: 用含 10% 溶剂 B 的溶剂 A 洗脱并在第 5-15 分钟将溶剂增加为含

90%的溶剂 B 进行梯度洗脱；流速为每分钟 1ml。保留时间：11.17 分钟。
溶剂 A: H₂O/0.1%TFA；溶剂 B: 90%CH₃CN/10%H₂O/0.085%TFA。柱型：WMC,C18,50x4.6mm。

用作起始原料的 2'-苄基-2(R)-[4-环己基-1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]丁基]-2'-[2-(1-咪唑基)乙酰基]-4-甲基戊酰肼制备如下：

用与实施例 1，第(iii)-(vii)部分和实施例 8 相似的方法，以 2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-环己基丁基]-4-甲基戊酸和苄基肼为起始原料，并且用咪唑-1-乙酸替换实施例 8 中的 N-(叔丁氧羰基)-β-丙氨酸，得到为白色固体的 2'-苄基-2(R)-[4-环己基-1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]丁基]-2'-[2-(1-咪唑基)乙酰基]-4-甲基戊酰。

MS: 610(M+H)⁺。

实施例 81

2'-苄基-2(R)-[4-环己基-1(S)-(羟基氨基甲酰基)丁基]-4-甲基-2'-[2-(1,2,3-三唑-1-基)乙酰基]戊酰肼对甲苯磺酸盐

用与实施例 5 第一段所述方法相似的方法，以 0.61g 的 2'-苄基-2(R)-[4-环己基-1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]丁基]-2'-[2-(1,2,3-三唑-1-基)乙酰基]戊酰肼为起始原料制备得到 0.545g 为白色固体的 2'-苄基-2(R)-[4-环己基-1(S)-(羟基氨基甲酰基)丁基]-4-甲基-2'-[2-(1,2,3-三唑-1-基)乙酰基]戊酰肼对甲苯磺酸盐。

MS: 527(M+H)⁺。

HPLC: 用含 10%溶剂 B 的溶剂 A 洗脱并在第 5-15 分钟将溶剂增加为含 90%的溶剂 B 进行梯度洗脱；流速为每分钟 1ml。保留时间：12.12 分钟。
溶剂 A: H₂O/0.1%TFA；溶剂 B: 90%CH₃CN/10%H₂O/0.085%TFA。柱型：WMC,C18,50x4.6mm。

用作起始原料的 2'-苄基-2(R)-[4-环己基-1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]丁基]-2'-[2-(1,2,3-三唑-1-基)乙酰基]戊酰肼制备如下：

用与实施例 1，第(iii)-(vii)部分和实施例 8 相似的方法，以 2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-环己基丁基]-4-甲基戊酸和苄基肼为起始原料，并且用 1,2,3-三唑-1-乙酸替换实施例 8 中的 N-叔丁氧羰基-β-丙氨酸，得到为白色固体的 2'-苄基-2(R)-[4-环己基-1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲

酰基]丁基]-2'-[2-(1,2,3-三唑-1-基)乙酰基]戊酰肼。

MS: 611(M+H)⁺。

实施例 82

(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-(2-羟基乙基)-4-甲基戊酰肼对甲苯磺酸盐

用与实施例 5 第一段所述方法相似的方法，以 0.034g 的(E)- 2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-[2-(四氢-2(RS)-吡喃氧基)乙基]-4-甲基戊酰肼为起始原料制备得到 0.009g 为白色固体的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-(2-羟基乙基)-4-甲基戊酰肼对甲苯磺酸盐。

MS: 435(M+H)⁺。

HPLC: 用含 10%溶剂 B 的溶剂 A 洗脱并在第 5-15 分钟将溶剂增加为含 90%的溶剂 B 进行梯度洗脱；流速为每分钟 1ml。保留时间：8.80 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA；溶剂 B: 90%CH₃CN/10%H₂O/0.085%TFA。柱型：WMC,C18,50x4.6mm。

用作起始原料的(E)- 2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-[2-(四氢-2(RS)-吡喃氧基)乙基]-4-甲基戊酰肼制备如下：

(i) 用与实施例 1，第(iii)部分相似的方法，以(E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酸和 2-羟基乙基肼为起始原料制备得到为黄色胶状物的(E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-(2-羟基乙基)-4-甲基戊酰肼。

MS: 405(M+H)⁺。

(ii) 将 1.4g(E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-(2-羟基乙基)-4-甲基戊酰肼，1.08g 叔丁基氯二苯基硅烷和 0.596g 咪唑的 30ml 无水二甲基甲酰胺溶液在氮气氛围下室温搅拌 3.5 小时。蒸发溶剂并将残余物在乙酸乙酯和 0.5M 的氯化氢水溶液之间分配。将乙酸乙酯层依次用 0.5M 盐酸水溶液，水和饱和氯化钠溶液洗涤并用无水硫酸镁干燥。蒸发乙酸乙酯得到 2.35g(E)-2'-(2-叔丁基二苯基甲硅烷氧基乙基)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼。

MS: 643(M+H)⁺。

(iii) 用与实施例 18, 第(i)-(iii)部分相似的得到, 以(E)-2'-(2-叔丁基二苯基甲硅烷氧基乙基)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼和 N-(9-苄基甲氧羰基)-D-丙氨酸为起始原料在用闪式硅胶色谱纯化
5 用乙酸乙酯/己烷(1:1)洗脱后得到为白色泡沫的(E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-[N-(9-苄基甲氧羰基)-D-丙氨酰基]-2'-(2-羟基乙基)-4-甲基戊酰肼。

(iv) 将 0.131g(E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-[N-(9-苄基甲氧羰基)-D-丙氨酰基]-2'-(2-羟基乙基)-4-甲基
10 戊酰肼, 0.05g 2,3-二氢-4H-吡喃和对甲苯磺酸晶体的 3ml 四氢呋喃溶液在氮气氛下室温搅拌 2 天。蒸发溶剂并将残余物溶解在乙酸乙酯中并依次用两份 5% 碳酸氢钠水溶液, 水和饱和氯化钠水溶液洗涤。无水硫酸镁干燥后蒸发乙酸乙酯并将残余物用硅胶色谱纯化, 用乙酸乙酯/己烷(2:1)洗脱。得到 0.104g 为胶状物的(E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲
15 酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-[N-(9-苄基甲氧羰基)-D-丙氨酰基]-2'-[(2-(四氢-2(RS)-吡喃氧基)乙基)-4-甲基戊酰肼。

MS: 847(M+Na)⁺。

(v) 用与实施例 18, 第(iv)部分相似的方法, 以 0.1g(E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-[N-(9-苄基甲氧羰基)-
20 D-丙氨酰基]-2'-[(2-(四氢-2(RS)-吡喃氧基)乙基)-4-甲基戊酰肼为起始原料制备得到 0.034g 为胶状物的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-[2-(四氢-2(RS)-吡喃氧基)乙基]-4-甲基戊酰肼。

25 MS: 603(M+H)⁺。

实施例 83

2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(RS)-(羟基氨基甲酰基)]-4-苯基丁基]-2'-异丁基-3-甲基丁酰肼对甲苯磺酸盐

用与实施例 5 第一段所述方法相似的方法, 以 0.689g 的 2'-(D-丙氨
30 酰基)-2(R)-[1(RS)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基丁基]-2'-异

丁基-3-甲基丁酰肼为起始原料制备得到 0.768g 为白色固体的 2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(RS)-(羟基氨基甲酰基)]-4-苯基丁基]-2'-异丁基-3-甲基丁酰肼对甲苯磺酸盐。

MS: 435(M+H)⁺。

- 5 HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 10.495 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

用作起始原料的 2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(RS)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基丁基]-2'-异丁基-3-甲基丁酰肼制备如下:

- 10 (i) 将(E)-2(R)-[1(RS)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-3-甲基丁酸的乙醇溶液在 10% 钯炭催化剂存在下在氢气气氛中振摇直至氢气的吸收停止。过滤除去催化剂并蒸发溶剂得到为浅黄色油状物的 2(R)-[1(RS)-(叔丁氧羰基)-4-苯基丁基]-3-甲基丁酸。

MS: 335(M+H)⁺。

- 15 (ii) 用与实施例 18, 第(i)-(iv)部分相似的方法, 以 2(R)-[1(RS)-叔丁氧羰基]-4-苯基丁基]-3-甲基丁酸和 N-(9-苄基甲氧羰基)-D-丙氨酰肼为起始原料制备得到为胶状物的 2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(RS)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基丁基]-2'-异丁基-3-甲基丁酰肼。

MS: 519(M+H)⁺。

20 实施例 84

(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-3-甲基丁酰肼对甲苯磺酸盐

- 25 用与实施例 5 第一段所述方法相似的方法, 以 0.088g 的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-3-甲基丁酰肼为起始原料制备得到 0.090g 为白色固体的 (E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-3-甲基丁酰肼对甲苯磺酸盐。

MS: 433(M+H)⁺。

- 30 HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 10.467 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA;

溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

用作起始原料的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-3-甲基丁酰肼制备如下:

- (i) 用与实施例 1, 第(i)-(iii)部分相似的方法, 以 2(R)-异丙基琥珀酸氢 4-叔丁酯和肉桂酰溴为起始原料制备得到为乳白色固体的(E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-3-甲基丁酰肼。

MS: 403(M+H)⁺。

- (ii) 用与实施例 18, 第(i)-(iv)部分相似的方法, 以(E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-3-甲基丁酰肼和 N-(9-苄基甲氧羰基)-D-丙氨酰氟为起始原料制备得到为胶状物的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-3-甲基丁酰肼。

MS: 517(M+H)⁺。

实施例 85

- 15 (E)-2'-(D-丙氨酰基)-2'-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼对甲苯磺酸盐

- 用与实施例 5 第一段所述方法相似的方法, 以 0.093g 的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2'-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼为起始原料制备得到 0.11g 为白色固体的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2'-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼对甲苯磺酸盐。

MS: 475(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5%溶剂 B 的溶剂 A 洗脱 5 分钟并在 15 分钟内增加为含 70%的溶剂 B 进行梯度洗脱; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 13.907 分钟。

- 25 溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

用作起始原料的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2'-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼制备如下:

- 30 用与实施例 59, 第(ii)-(iii)部分相似的方法, 以(E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧

羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼和四氢-4H-吡喃-4-酮为起始原料制备得到为黄色胶状物的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2'-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼

5 MS: 559(M+H)⁺。

实施例 86

(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2'-(2,2,2-三氟乙基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼对甲苯磺酸盐

10 用与实施例 5 第一段所述方法相似的方法，以 0.110g 的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2'-(2,2,2-三氟乙基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼为起始原料制备得到 0.115g 为暗黄色固体的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2'-(2,2,2-三氟乙基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼对甲苯磺酸盐。

MS: 473(M+H)⁺。

15 HPLC: 用含 5%溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95%的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟；流速为每分钟 1ml。保留时间：10.785 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA；溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型：HYPERPEP 300A。

20 用作起始原料的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2'-(2,2,2-三氟乙基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼制备如下：

(i) 用与实施例 70，第(i)部分相似的方法，以(E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酸和 2,2,2-三氟乙基肼为起始原料制备得到为浅黄色固体的(E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-(2,2,2-三氟乙基)-4-甲基戊酰肼。

25 MS: 443(M+H)⁺。

(ii) 用与实施例 18，第(i)-(iv)部分相似的方法，以(E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-(2,2,2-三氟乙基)-4-甲基戊酰肼和 N-(9-苄基甲氧羰基)-D-丙氨酰氟为起始原料制备得到为胶状物的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2'-(2,2,2-三氟乙基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼。

30

MS: 557(M+H)⁺。

实施例 87

(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2'-(2-氰基乙基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼对甲苯磺酸盐

- 5 用与实施例 5 第一段所述方法相似的方法, 以 0.038g 的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2'-(2-氰基乙基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼为起始原料制备得到 0.034g 为白色固体的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2'-(2-氰基乙基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼对甲苯磺酸盐。

- 10 MS: 444(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 9.957 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

- 15 用作起始原料的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2'-(2-氰基乙基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼制备如下:

- (i) 用与实施例 70, 第(i)部分相似的方法, 以(E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酸和 2-氰基乙基肼为起始原料制备得到为白色固体的(E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-(2-氰基乙基)-4-甲基戊酰肼。
- 20

MS: 414(M+H)⁺。

- (ii) 用与实施例 18, 第(i)-(iv)部分相似的方法, 以(E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-(2-氰基乙基)-4-甲基戊酰肼和 N-(9-苄基甲氧羰基)-D-丙氨酰氟为起始原料制备得到为胶状物的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2'-(2-氰基乙基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼。
- 25

MS: 528(M+H)⁺。

实施例 88

- (E)-2'-(D-丙氨酰基)-2'-环己基-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼对甲苯磺酸盐
- 30

用与实施例 5 第一段所述方法相似的方法, 以 0.17g 的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2'-环己基-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼为起始原料制备得到 0.186g 为白色固体的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2'-环己基-2(R)-[1(S)-[(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼对甲苯磺酸盐。

MS: 473(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 11.257 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

10 用作起始原料的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2'-环己基-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼制备如下:

(i) 用与实施例 70, 第(i)部分相似的方法, 以(E)-2(R)-[1(S)-[(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酸和环己基肼为起始原料制备得到为白色固体的(E)-2(R)-[1(S)-[(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-环己基-4-甲基戊酰肼。

(ii) 用与实施例 18, 第(i)-(iv)部分相似的方法, 以(E)-2(R)-[1(S)-[(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-环己基-4-甲基戊酰肼和 N-(9-苄基甲氧羰基)-D-丙氨酰氟为起始原料制备得到为胶状物的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2'-环己基-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼。

MS: 557(M+H)⁺。

实施例 89

(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-[(羟基氨基甲酰基)]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-(2-苯基乙基)戊酰肼对甲苯磺酸盐

25 用与实施例 5 第一段所述方法相似的方法, 以 0.14g 的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-(2-苯基乙基)戊酰肼为起始原料制备得到 0.148g 为乳白色固体的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-[(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-(2-苯基乙基)戊酰肼对甲苯磺酸盐。

30 MS: 495(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 11.355 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

用作起始原料的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-(2-苯基乙基)戊酰肼制备如下:

(i) 用与实施例 70, 第(i)部分相似的方法, 以(E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酸和苯乙肼为起始原料制备得到为乳白色固体的(E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-(2-苯基乙基)戊酰肼。

MS: 465(M+H)⁺。

(ii) 用与实施例 18, 第(i)-(iv)部分相似的方法, 以(E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-(2-苯基乙基)戊酰肼和 N-(9-苄基甲氧羰基)-D-丙氨酰氟为起始原料制备得到为胶状物的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-(2-苯基乙基)戊酰肼。

MS: 579(M+H)⁺。

实施例 90

(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2'-环戊基-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼对甲苯磺酸盐和(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2'-环戊基-2(S)-[1(R)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼对甲苯磺酸盐混合物

用与实施例 5 第一段所述方法相似的方法, 以 0.058g 的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2'-环戊基-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼和(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2'-环戊基-2(S)-[1(R)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼混合物为起始原料制备得到 0.048g 为浅粉色固体的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2'-环戊基-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼对甲苯磺酸盐和(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2'-环戊基-2(S)-[1(R)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼对甲苯磺酸盐混合物。

MS: 459(M+H)⁺。

HPLC: 用含 20%溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 40%的溶剂 B 梯度洗脱 20 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 异构体 1 为 6.607 分钟且异构体 2 为 7.390 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。

5 柱型: HYPERPEP 300A。

用作起始原料的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2'-环戊基-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼和(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2'-环戊基-2(S)-[1(R)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼的混合物制备如下:

10 用与实施例 73, 第(ii)部分相似的方法, 以(E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼和(E)-2(S)-[1(R)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼的混合物和环戊酮为起始原料制备得到白色的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2'-环戊基-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼和(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2'-环戊基-2(S)-[1(R)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼的混合物。

MS: 543(M+H)⁺。

实施例 91

20 (E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-丙基戊酰肼对甲苯磺酸盐

用与实施例 5 第一段所述方法相似的方法, 以 0.148g 的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-丙基戊酰肼对甲苯磺酸盐为起始原料制备得到 0.146g 为白色固体的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-丙基戊酰肼对甲苯磺酸盐。

MS: 433(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5%溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95%的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 10.218 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

30 用作起始原料的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧

基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-丙基戊酰肼制备如下:

用与实施例 59, 第(i)-(iii)部分相似的方法, 以(E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼和丙醛为起始原料制备得到为胶状物的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基 2'-丙基戊酰肼。

MS: 517(M+H)⁺。

实施例 92

(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-(5-羟基戊基)-4-甲基戊酰肼对甲苯磺酸盐

10 用与实施例 5 第一段所述方法相似的方法, 以 0.042g 的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-(5-羟基戊基)-4-甲基戊酰肼为起始原料制备得到 0.05g 为橙色泡沫的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-(5-羟基戊基)-4-甲基戊酰肼对甲苯磺酸盐。

15 MS: 477(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5%溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95%的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 9.317 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

20 用作起始原料的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-(5-羟基戊基)-4-甲基戊酰肼制备如下:

(i) 用与实施例 59, 第(ii)部分相似的方法, 以(E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼和 5-羟基戊醛为起始原料制备得到为胶状物的(E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-(5-羟基戊基)-4-甲基戊酰肼。

25 MS: 447(M+H)⁺。

(ii) 将 0.439g(E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-(5-羟基戊基)-4-甲基戊酰肼的 5ml 无水二甲基甲酰胺溶液用 0.31ml 叔丁基氯二苯基硅烷和 0.169g 咪唑处理。将混合物室温搅拌 3 小时并蒸发。将残余物在 30 乙酸乙酯和 1M 盐酸之间分配并将乙酸乙酯层用饱和氯化钠水溶液洗

涤，无水硫酸镁干燥并蒸发得到 0.629g 为胶状物的(E)-2'-(叔丁基二苯基甲硅烷基戊基)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼。

MS: 685(M+H)⁺。

- 5 (iii) 用与实施例 18, 第(i)-(iv)部分相似的方法, 以(E)-2'-(叔丁基二苯基甲硅烷基戊基)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰肼和 N-(9-苄基甲氧羰基)-D-丙氨酰肼为起始原料制备得到为胶状物的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-(5-羟基戊基)-4-甲基戊酰肼。

10 MS: 561(M+H)⁺。

实施例 93

(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-4-甲基戊酰肼对甲苯磺酸盐

- 15 用与实施例 5 第一段所述方法相似的方法, 以 0.04g 的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-4-甲基戊酰肼为起始原料制备得到 0.041g 为浅橙色固体的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-4-甲基戊酰肼对甲苯磺酸盐。

MS: 477(M+H)⁺。

- 20 HPLC: 用含 5%溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95%的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 8.21 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

- 25 用作起始原料的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-4-甲基戊酰肼制备如下:

用与实施例 92, 第(i)-(iii)部分相似的方法, 以(E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基]-4-甲基戊酰肼和 2,2-二甲基-3-羟基丙醛为起始原料制备得到为胶状物的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-4-甲基戊酰肼。

- 30 MS: 561(M+H)⁺。

实施例 94

2'-苄基-2(R)-[4-环己基-1(S)-(羟基氨基甲酰基)丁基]-4-甲基-2'-[2-(3-吡啶基)乙酰基]戊酰肼对甲苯磺酸盐

- 用与实施例 5 第一段所述方法相似的方法, 以 0.311g 的 2'-苄基-2(R)-[4-环己基-1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]丁基]-4-甲基-2'-[2-(3-吡啶基)乙酰基]戊酰肼为起始原料制备得到 0.33g 为白色固体的 2'-苄基-2(R)-[4-环己基-1(S)-(羟基氨基甲酰基)丁基]-4-甲基-2'-[2-(3-吡啶基)乙酰基]戊酰肼对甲苯磺酸盐。

MS: 537(M+H)⁺。

- 10 HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 11.885 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

用作起始原料的 2'-苄基-2(R)-[4-环己基-1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]丁基]-4-甲基-2'-[2-(3-吡啶基)乙酰基]戊酰肼制备如下:

- 15 用与实施例 1, 第(iii)-(vii)部分和实施例 8 相似的方法, 以 2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-环己基丁基]-4-甲基戊酸和苄基肼为起始原料, 并且用 3-吡啶基乙酸替换实施例 8 中的 N-(叔丁氧羰基)-β-丙氨酸, 得到为白色泡沫的 2'-苄基-2(R)-[4-环己基-1(S)-[(四氢-2-(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]丁基]-4-甲基-2'-[2-(3-吡啶基)乙酰基]戊酰肼。

- 20 MS: 621(M+H)⁺。

实施例 95

2(R)-[4-环己基-1(S)-(羟基氨基甲酰基)丁基]-4-甲基-2'-(2-苯基乙基)-2'-[2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基]戊酰肼对甲苯磺酸盐

- 25 用与实施例 5 第一段所述方法相似的方法, 以 0.286g 的 2(R)-[4-环己基-1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]丁基]-4-甲基-2'-(2-苯基乙基)-2'-[2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基]戊酰肼为起始原料制备得到 0.24g 为白色固体的 2(R)-[4-环己基-1(S)-(羟基氨基甲酰基)丁基]-4-甲基-2'-(2-苯基乙基)-2'-[2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-乙酰基]戊酰肼对甲苯磺酸盐。

MS: 541(M+H)⁺。

- 30 HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分

钟；流速为每分钟 1ml。保留时间：12.972 分钟。溶剂 A：H₂O/0.1%TFA；溶剂 B：CH₃CN/0.085%TFA。柱型：HYPERPEP 300A。

用作起始原料的 2(R)-[4-环己基-1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]丁基]-4-甲基-2'-(2-苯基乙基)-2'-[2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基]戊酰肼制备如下：

用与实施例 1，第(iii)-(vii)部分和实施例 8 相似的方法，以 2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-环己基丁基]-4-甲基戊酸和 2-苯基乙基肼为起始原料，并且用 1,2,4-三唑-1-乙酸替换实施例 8 中的 N-(叔丁氧羰基)-β-丙氨酸，得到为白色固体的 2(R)-[4-环己基-1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]丁基]-4-甲基-2'-(2-苯基乙基)-2'-[2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基]戊酰肼。

MS: 625(M+H)⁺。

实施例 96

2(R)-[4-环己基-1(S)-(羟基氨基甲酰基)丁基]-4-甲基-2'-(2-苯基乙基)-2'-[2-(3-吡啶基)乙酰基]戊酰肼对甲苯磺酸盐

用与实施例 5 第一段所述方法相似的方法，以 0.09g 的 2(R)-[4-环己基-1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]丁基]-4-甲基-2'-(2-苯基乙基)-2'-[2-(3-吡啶基)乙酰基]戊酰肼为起始原料制备得到 0.103g 为白色固体的 2(R)-[4-环己基-1(S)-(羟基氨基甲酰基)丁基]-4-甲基-2'-(2-苯基乙基)-2'-[2-(3-吡啶基)-乙酰基]戊酰肼对甲苯磺酸盐。

MS: 551(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5%溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95%的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟；流速为每分钟 1ml。保留时间：12.537 分钟。溶剂 A：H₂O/0.1%TFA；溶剂 B：CH₃CN/0.085%TFA。柱型：HYPERPEP 300A。

用作起始原料的 2(R)-[4-环己基-1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]丁基]-4-甲基-2'-(2-苯基乙基)-2'-[2-(3-吡啶基)乙酰基]戊酰肼制备如下：

用与实施例 1，第(iii)-(vii)部分和实施例 8 相似的方法，以 2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-环己基丁基]-4-甲基戊酸和 2-苯基乙基肼为起始原料，并且用 3-吡啶基乙酸替换实施例 8 中的 N-(叔丁氧羰基)-β-丙氨酸，

得到为白色固体的 2(R)-[4-环己基-1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]丁基]-4-甲基-2'-(2-苯基乙基)-2'-[2-(3-吡啶基)乙酰基]戊酰肼。

MS: 635(M+H)⁺。

实施例 97

5 2(R)-[4-环己基-1(S)-[(羟基氨基甲酰基)丁基]-2'-[2-(1H-咪唑-1-基)乙酰基]-4-甲基-2'-(2-苯基乙基)戊酰肼对甲苯磺酸盐

用与实施例 5 第一段所述方法相似的方法，以 0.28g 的 2(R)-[4-环己基-1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]丁基]-2'-[2-(1H-咪唑-1-基)乙酰基]-4-甲基-2'-(2-苯基乙基)戊酰肼为起始原料制备得到 0.282g 为白色固体的 2(R)-[4-环己基-1(S)-[(羟基氨基甲酰基)丁基]-2'-[2-(1H-咪唑-1-基)乙酰基]-4-甲基-2'-(2-苯基乙基)戊酰肼对甲苯磺酸盐。

MS: 540(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟；流速为每分钟 1ml。保留时间：12.970 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA；
15 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型：HYPERPEP 300A。

用作起始原料的 2(R)-[4-环己基-1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]丁基]-2'-[2-(1H-咪唑-1-基)乙酰基]-4-甲基-2'-(2-苯基乙基)戊酰肼制备如下：

用与实施例 1，第(iii)-(vii)部分和实施例 8 相似的方法，以 2(R)-
20 [1(S)-(叔丁氧羰基)-4-环己基丁基]-4-甲基戊酸和 2-苯基乙基肼为起始原料，并且用 1-咪唑乙酸替换实施例 8 中的 N-(叔丁氧羰基)-β-丙氨酸，得到为白色固体的 2(R)-[4-环己基-1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]丁基]-2'-[2-(1H-咪唑-1-基)乙酰基]-4-甲基-2'-(2-苯基乙基)戊酰肼。

MS: 624(M+H)⁺。

25 实施例 98

2(R)-[4-环己基-1(S)-[(羟基氨基甲酰基)丁基]-4-甲基-2'-(2-苯基乙基)-2'-[2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰基]戊酰肼对甲苯磺酸盐

用与实施例 5 第一段所述方法相似的方法，以 0.3g 的 2(R)-[4-环己基-1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]丁基]-4-甲基-2'-(2-苯基乙基)-
30 2'-[2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰基]戊酰肼为起始原料制备得到 0.287g 为

白色固体的 2(R)-[4-环己基-1(S)-(羟基氨基甲酰基)丁基]-4-甲基-2'-(2-苯基乙基)-2'-[2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-乙酰基]戊酰肼对甲苯磺酸盐。

MS: 541(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 13.27 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

用作起始原料的 2(R)-[4-环己基-1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]丁基]-4-甲基-2'-(2-苯基乙基)-2'-[2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰基]戊酰肼制备如下:

10 用与实施例 1, 第(iii)-(vii)部分和实施例 8 相似的方法, 以 2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-环己基丁基]-4-甲基戊酸和 2-苯基乙基肼为起始原料, 并且用 1,2,3-三唑-1-乙酸替换实施例 8 中的 N-(叔丁氧羰基)-β-丙氨酸, 得到为白色固体的 2(R)-[4-环己基-1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]丁基]-4-甲基-2'-(2-苯基乙基)-2'-[2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰基]戊酰肼。

MS: 625(M+H)⁺。

实施例 99

2'-苄基-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基丁基]-4-甲基-2'-[2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰基]戊酰肼对甲苯磺酸盐

20 用与实施例 5 第一段所述方法相似的方法, 以 0.305g 的 2'-苄基-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基丁基]-4-甲基-2'-[2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰基]戊酰肼为起始原料制备得到 0.234g 为白色固体的 2'-苄基-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基丁基]-4-甲基-2'-[2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-乙酰基]戊酰肼对甲苯磺酸盐。

25 MS: 521(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 12.278 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPBDDS, C18。

用作起始原料的 2'-苄基-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基丁基]-4-甲基-2'-[2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰基]戊酰肼制备如

下:

用与实施例 1, 第(iii)-(vii)部分和实施例 8 相似的方法, 以 2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基丁基]-4-甲基戊酸和苄基胍为起始原料, 并且用 1,2,3-三唑-1-乙酸替换实施例 8 中的 N-(叔丁氧羰基)- β -丙氨酸, 得到为白色泡沫的 2'-苄基-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基丁基]-4-甲基-2'-[2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰基]戊酰胍。

MS: 605(M+H)⁺。

实施例 100

2'-苄基-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基丁基]-4-甲基-2'-[2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基]戊酰胍对甲苯磺酸盐

用与实施例 5 第一段所述方法相似的方法, 以 0.285g 的 2'-苄基-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基丁基]-4-甲基-2'-[2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基]戊酰胍为起始原料制备得到 0.31g 为白色固体的 2'-苄基-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基丁基]-4-甲基-2'-[2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-乙酰基]戊酰胍对甲苯磺酸盐。

MS: 521(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 11.963 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPBDS, C18。

用作起始原料的 2'-苄基-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基丁基]-4-甲基-2'-[2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基]戊酰胍制备如下:

用与实施例 1, 第(iii)-(vii)部分和实施例 8 相似的方法, 以 2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基丁基]-4-甲基戊酸和苄基胍为起始原料, 并且用 1,2,4-三唑-1-乙酸替换实施例 8 中的 N-(叔丁氧羰基)- β -丙氨酸, 得到为白色泡沫的 2'-苄基-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基丁基]-4-甲基-2'-[2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基]戊酰胍。

MS: 605(M+H)⁺。

实施例 101

2'-苄基-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基丁基]-4-甲基-2'-[2-(3-吡啶基)

乙酰基]戊酰肼对甲苯磺酸盐

用与实施例 5 第一段所述方法相似的方法, 以 0.317g 的 2'-苄基-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基丁基]-4-甲基-2'-[2-(3-吡啶基)乙酰基]戊酰肼为起始原料制备得到 0.318g 为乳白色固体的 2'-苄基-2(R)-[1(S)-[(羟基氨基甲酰基)-4-苯基丁基]-4-甲基-2'-[2-(3-吡啶)乙酰基]戊酰肼对甲苯磺酸盐。

MS: 531(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 11.963 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA;
10 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPBDS, C18。

用作起始原料的 2'-苄基-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基丁基]-4-甲基-2'-[2-(3-吡啶基)乙酰基]戊酰肼制备如下:

用与实施例 1, 第(iii)-(vii)部分和实施例 8 相似的方法, 以 2(R)-[1(S)-[(叔丁氧羰基)-4-苯基丁基]-4-甲基戊酸和苄基肼为起始原料, 并且用
15 3-吡啶基乙酸替换实施例 8 中的 N-(叔丁氧羰基)-β-丙氨酸, 得到为白色泡沫的 2'-苄基-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基丁基]-4-甲基-2'-[2-(3-吡啶基)乙酰基]戊酰肼。

MS: 615(M+H)⁺。

实施例 102

20 2'-(4-氨基丁酰基)-2'-苄基-2(R)-[4-环己基-1(S)-[(羟基氨基甲酰基)丁基]-4-甲基戊酰肼对甲苯磺酸盐

用与实施例 5 第一段所述方法相似的方法, 以 0.303g 的 2'-(4-氨基丁酰基)-2'-苄基-2(R)-[4-环己基-1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]丁基]-4-甲基乙酰基]戊酰肼为起始原料制备得到 0.191g 为白色固体的 2'-(4-氨基丁酰基)-2'-苄基-2(R)-[4-环己基-1(S)-[(羟基氨基甲酰基)丁基]-4-甲基
25 戊酰肼对甲苯磺酸盐。

MS: 503(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 12.36 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA;
30 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPBDS, C18。

用作起始原料的 2'-(4-氨基丁酰基)-2'-苄基-2(R)-[4-环己基-1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]丁基]-4-甲基乙酰基]戊酰肼制备如下:

- (i) 用与实施例 1, 第(iii)-(vii)部分和实施例 8 相似的方法, 以 2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-环己基丁基]-4-甲基戊酸和苄基肼为起始原料, 并且
5 用 4-苄氧羰基氨基丁酸替换实施例 8 中的 N-(叔丁氧羰基)-β-丙氨酸, 得到为白色泡沫的 2'-苄基-2'-(4-苄氧羰基氨基丁酰基)-2(R)-[4-环己基-1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]丁基]-4-甲基戊酰肼。

MS: 721(M+H)⁺。

- (ii) 将 2'-苄基-2'-(4-苄氧羰基氨基丁酰基)-2(R)-[4-环己基-1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]丁基]-4-甲基戊酰肼的甲醇溶液在 10% 钯炭
10 催化剂存在下在氢气氛围中振摇 3 小时。过滤除去催化剂并蒸发甲醇得到为白色固体的 2'-(4-氨基丁酰基)-2'-苄基-2(R)-[4-环己基-1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]丁基]-4-甲基乙酰基]戊酰肼。

MS: 587(M+H)⁺。

15 实施例 103

2'-(4-氨基丁酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基丁基]-4-甲基-2'-(2(S)-甲基丁基)戊酰肼

- 将 0.216g(E)-2(R)-[1(S)-(苄氧基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-(4-苄氧羰基氨基丁酰基)-4-甲基-2'-(2(S)-甲基丁基)-戊酰肼的 15ml 甲醇溶
20 液在 0.1g 10% 钯炭催化剂存在下氢化 1 小时。过滤除去催化剂并蒸发甲醇。将残余物从乙酸乙酯中再蒸发出并用乙醚和己烷混合物研制得到 0.104g 为白色固体的 2'-(4-氨基丁酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基丁基]-4-甲基-2'-(2(S)-甲基丁基)戊酰肼

MS: 477(M+H)⁺。

- 25 HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 11.198 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPBDS, C18。

- 用作起始原料的(E)-2(R)-[1(S)-(苄氧基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-(4-苄氧羰基氨基丁酰基)-4-甲基-2'-(2(S)-甲基丁基)戊酰肼制备如
30 下:

(i) 用与实施例 1, 第(iv)-(vii)部分相似的方法, 在第(iv)部分中用 O-苄基羟基苯胺得到为黄色固体的(E)-2(R)-[1(S)-(苄氧基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-(2(S)-甲基丁基)戊酰肼。

MS: 480(M+H)⁺。

- 5 (ii) 用与实施例 8 相似的方法, 以(E)-2(R)-[1(S)-(苄氧基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-(2(S)-甲基丁基)戊酰肼为起始原料并用 4-苄氧羰基氨基丁酸替换实施例 8 中的 N-叔丁氧羰基-β-丙氨酸得到为白色固体的(E)-2(R)-[1(S)-(苄氧基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-(4-苄氧羰基氨基丁酰基)-4-甲基-2'-(2(S)-甲基丁基)戊酰肼。

10 MS: 699H)⁺。

实施例 104

2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基丁基]-4-甲基-2'-(2(S)-甲基丁基)-2'-[2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基]戊酰肼

- 用与实施例 103 相似的方法, 用 0.212g(E)-2(R)-[1(S)-(苄氧基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-(2(S)-甲基丁基)-2'-[2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基]戊酰肼为起始原料制备得到 0.13g 为白色固体的 2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基丁基]-4-甲基-2'-(2(S)-甲基丁基)-2'-[2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基]戊酰肼。

MS: 501(M+H)⁺。

- 20 HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 11.39 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP300A。

- 25 用作起始原料的(E)-2(R)-[1(S)-(苄氧基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-(2(S)-甲基丁基)-2'-[2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基]戊酰肼制备如下:

- 用与实施例 8 相似的方法, 以(E)-2(R)-[1(S)-(苄氧基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-(2(S)-甲基丁基)戊酰肼为起始原料并用 1,2,4-三唑-1-乙酸替换 N-叔丁氧羰基-β-丙氨酸得到为胶状物的(E)-2(R)-[1(S)-(苄氧基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-(2(S)-甲基丁基)-2'-[2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基]戊酰肼。

实施例 105

2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基丁基]-2'-[2-(1H-咪唑-1-基)乙酰基]-4-甲基-2'-(2(S)-甲基丁基)戊酰肼

用与实施例 103 相似的方法, 用 0.162g(E)-2(R)-[1(S)-(苄氧基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-[2-(1H-咪唑-1-基)乙酰基]-4-甲基-2'-(2(S)-甲基丁基)戊酰肼为起始原料制备得到 0.065g 为白色固体的 2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基丁基]-2'-[2-(1H-咪唑-1-基)乙酰基]-4-甲基-2'-(2(S)-甲基丁基)戊酰肼。

MS: 500(M+H)⁺。

10 HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 11.273 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP300A。

用作起始原料的(E)-2(R)-[1(S)-(苄氧基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-[2-(1H-咪唑-1-基)乙酰基]-4-甲基-2'-(2(S)-甲基丁基)戊酰肼制备如下:

用与实施例 8 相似的方法, 以(E)-2(R)-[1(S)-(苄氧基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-(2(S)-甲基丁基)戊酰肼为起始原料并用咪唑-1-乙酸替换实施例 8 中的 N-叔丁氧羰基-β-丙氨酸得到为胶状物的(E)-2(R)-[1(S)-(苄氧基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-[2-(1H-咪唑-1-基)乙酰基]-4-甲基-2'-(2(S)-甲基丁基)戊酰肼。

MS: 588(M+H)⁺。

实施例 106

2'-苄基-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基丁基]-2'-[2-(1H-咪唑-1-基)乙酰基]-4-甲基戊酰肼对甲苯磺酸盐

25 用与实施例 5 第一段所述方法相似的方法, 以 0.25g 的 2'-苄基-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基丁基]-2'-[2-(1-咪唑基)乙酰基]-4-甲基戊酰肼为起始原料制备得到 0.246g 为乳白色固体的 2'-苄基-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基丁基]-2'-[2-(1H-咪唑-1-基)乙酰基]-4-甲基戊酰肼对甲苯磺酸盐。

30 MS: 520(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 11.107 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

用作起始原料的 2'-苄基-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基丁基]-2'-[2-(1-咪唑基)乙酰基]-4-甲基戊酰肼制备如下:

用与实施例 1, 第(iii)-(vii)部分和实施例 8 相似的方法, 以 2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基丁基]-4-甲基戊酸和苄基肼为起始原料, 并且用咪唑-1-乙酸替换实施例 8 中的 N-叔丁氧羰基-β-丙氨酸, 得到 2'-苄基-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基丁基]-2'-[2-(1-咪唑基)乙酰基]-4-甲基戊酰肼。

实施例 107

2'-(4-氨基丁酰基)-2'-苄基-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基丁基]-4-甲基戊酰肼对甲苯磺酸盐

用与实施例 5 第一段所述方法相似的方法, 以 0.237g 的 2'-(4-氨基丁基)-2'-苄基-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基丁基]-4-甲基乙酰基]戊酰肼为起始原料制备得到 0.219g 为白色固体的 2'-(4-氨基丁酰基)-2'-苄基-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基丁基]-4-甲基戊酰肼对甲苯磺酸盐。

MS: 497(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 10.623 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

用作起始原料的 2'-(4-氨基丁基)-2'-苄基-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基丁基]-4-甲基戊酰肼制备如下:

(i) 用与实施例 1, 第(iii)-(vii)部分和实施例 8 相似的方法, 以 2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基丁基]-4-甲基戊酸和苄基肼为起始原料, 并且用 4-苄氧羰基氨基丁酸替换实施例 8 中的 N-叔丁氧羰基-β-丙氨酸, 得到为白色固体的 2'-苄基-2'-(4-苄氧羰基氨基丁酰基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基丁基]-4-甲基戊酰肼。

MS: 715(M+H)⁺。

用与实施例 102 第(ii)部分相似的方法, 以 2'-苄基-2'-(4-苄氧羰基氨基丁酰基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基丁基]-4-甲基戊酰肼为起始原料制备得到为胶状物的 2'-(4-氨基丁基)-2'-苄基-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基丁基]-4-甲基戊酰肼。

MS: 581(M+H)⁺。

实施例 108

(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-(1-甲基-L-脯氨酸基)戊酰肼对甲苯磺酸盐

10 用与实施例 11 相似的方法, 但用 N-甲基-L-脯氨酸替换 N-乙酰基-甘氨酸制备得到白色固体(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-(1-甲基-L-脯氨酸基)戊酰肼对甲苯磺酸盐。

MS: 487(M+H)⁺。

15 HPLC: 用含 5%溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95%的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 10.93 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

实施例 109

(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[2-(2-噻吩基)乙酰基]戊酰肼

20 用与实施例 11 相似的方法, 但用 2-(2-噻吩)乙酸替换 N-乙酰基-甘氨酸制备得到白色固体(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[2-(2-噻吩基)乙酰基]戊酰肼对甲苯磺酸盐。

MS: 500(M+H)⁺。

25 HPLC: 用含 5%溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95%的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 13.00 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

实施例 110

(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[2-(3-噻吩基)乙酰基]戊酰肼

30 用与实施例 11 相似的方法, 但用 2-(3-噻吩)乙酸替换 N-乙酰基-甘氨酸

酸制备得到白色固体的(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[2-(3-噻吩基)乙酰基]戊酰肼对甲苯磺酸盐。

MS: 500(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 12.91 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

实施例 111

(E)-2'-(2-呋喃甲酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼

10 用与实施例 11 相似的方法, 但用 2-呋喃甲酸(2-furanoic acid)替换 N-乙酰基-甘氨酸制备得到白色固体的(E)-2'-(2-呋喃甲酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼。

MS: 470(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 12.11 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

实施例 112

(E)-2'-(3-呋喃甲酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼

20 用与实施例 11 相似的方法, 但用 3-呋喃甲酸(3-furanoic acid)替换 N-乙酰基-甘氨酸制备得到白色固体的(E)-2'-(3-呋喃甲酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼。

MS: 470(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 12.10 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

实施例 113

(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-[2-(甲磺酰基)乙酰基]-4-甲基戊酰肼

30 用与实施例 11 相似的方法, 但用甲磺酰基乙酸替换 N-乙酰基-甘氨酸

酸制备得到白色固体的(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-[2-(甲磺酰基)乙酰基]-4-甲基戊酰肼。

MS: 496(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 11.84 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

实施例 114

(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[2-(1-吡咯基)乙酰基]戊酰肼

10 用与实施例 11 相似的方法, 但用 2-(1-吡咯)乙酸替换 N-乙酰基-甘氨酸制备得到为白色固体的(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[2-(1-吡咯基)乙酰基]戊酰肼。

MS: 483(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 12.80 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

实施例 115

(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-(1-甲基-D-脯氨酸基)戊酰肼对甲苯磺酸盐

20 用与实施例 11 相似的方法, 但用 N-甲基-D-脯氨酸替换 N-乙酰基-甘氨酸制备得到为白色固体的(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-(1-甲基-D-脯氨酸基)戊酰肼。

MS: 487(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 11.56 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

实施例 116

(E)-2'-[2-(1,2,3,6-四氢-2,6-二氧-4-嘧啶基)乙酰基]-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼

30 用与实施例 8 相似的方法, 但用尿嘧啶乙酸替换 N-叔丁氧羰基-β-丙

氨酸制备得到为白色固体的(E)-2'-[2-(1,2,3,6-四氢-2,6-二氧-4-嘧啶基)乙酰基]-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼。

MS: 528(M+H)⁺。

- 5 HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 10.61 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

实施例 117

- 10 (E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[2-(2-硫代-4-氧-5(RS)-噻唑烷基)乙酰基]戊酰肼

用与实施例 8 相似的方法, 但用 3-硷性蕊香红 B 乙酸替换 N-叔丁氧羰基-β-丙氨酸制备得到为白色固体的(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[2-(2-硫代-4-氧-5(RS)-噻唑烷基)乙酰基]戊酰肼。

- 15 MS: 549(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 12.92 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

实施例 118

- 20 (E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[(1-甲基-2-吡咯基)羰基]戊酰肼

用与实施例 11 相似的方法, 但用 N-甲基-吡咯-2-羧酸替换 N-乙酰基-甘氨酸制备得到为白色固体的(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[(1-甲基-2-吡咯基)羰基]戊酰肼。

- 25 MS: 483(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 12.58 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

实施例 119

- 30 (E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-[2-(3-吡啶基)乙酰

基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼

用与实施例 8 相似的方法, 但用 3-吡啶乙酸替换 N-叔丁氧羰基-β-丙氨酸制备得到为白色固体的(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-[2-(3-吡啶基)乙酰基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼。

5 MS: 533 (M+H)⁺。

HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 12.86 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

实施例 120

10 (E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-[3-(4-咪唑基)丙酰基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼盐酸盐

用与实施例 25 相似的方法, 但用脱氨基组氨酰氯(deaminohistadine acid chloride)替换 N-叔丁氧羰基-L-亮氨酸酰肼制备得到为白色固体的(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-[3-(4-咪唑基)丙酰基]-
15 2'-异丁基-4-甲基戊酰肼盐酸盐。

MS: 498 (M+H)⁺。

HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 10.72 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

20 实施例 121

(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[2-(1-吡啶基)乙酰基]戊酰肼对甲苯磺酸盐

用与实施例 37 相似的方法, 但用 2-(1-吡啶基)乙酸氢溴酸盐替换 2-(1-吡咯烷基)乙酸氢溴酸盐制备得到为白色固体的(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[2-(1-吡啶基)乙酰基]戊酰肼对甲苯磺酸盐。
25

MS: 484(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 11.80 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA;
30 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

实施例 122

(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰基]戊酰肼对甲苯磺酸盐

用与实施例 37 相似的方法, 但用 2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酸氢溴酸盐替换 2-(1-吡咯烷基)乙酸氢溴酸盐制备得到为白色固体的(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰基]戊酰肼对甲苯磺酸盐。

MS: 485(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 11.42 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

实施例 123

(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基]戊酰肼对甲苯磺酸盐

用与实施例 37 相似的方法, 但用 2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酸氢溴酸盐替换 2-(1-吡咯烷基)乙酸氢溴酸盐制备得到为白色固体的(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基]戊酰肼对甲苯磺酸盐。

MS: 485(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 11.07 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

实施例 124

(E)-2'-[2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰基]-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼

用与实施例 11 相似的方法, 但用 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酸替换 N-乙酰基-甘氨酸制备得到为白色固体的(E)-2'-[2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰基]-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼。

MS: 502(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 11.62 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

实施例 125

5 (E)-2'-[4-(二乙基氨基)丁酰基]-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼对甲苯磺酸盐

用与实施例 11 相似的方法, 但用 2-(二乙基氨基)丁酸替换 N-乙酰基-甘氨酸制备得到为白色固体的(E)-2'-[4-(二乙基氨基)丁酰基]-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼对甲苯磺酸盐。

MS: 517(M+H)⁺。

HPLC: 用含 10% 溶剂 B 的溶剂 A 洗脱 5 分钟并在 10 分钟内增加为含 90% 溶剂 B 进行梯度洗脱; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 11.18 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: LUNA 3U C18(2) GRAD。

实施例 126

15 (E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-[2-(4-咪唑基)乙酰基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼盐酸盐

用与实施例 25 相似的方法, 但用 2-(4-咪唑)乙酰氯替换 N-叔丁氧羰基-L-亮氨酸制备得到为白色固体的(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-[2-(4-咪唑基)乙酰基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼盐酸盐。

MS: 484(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 90% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 10.73 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

实施例 127

25 (E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[2-(1-甲基-4-哌啶基)乙酰基]戊酰肼对甲苯磺酸盐

用与实施例 37 相似的方法, 但用 2-(1-甲基-4-哌啶)乙酸盐替换

2-(1-吡咯烷基)乙酸氢溴酸盐制备得到为白色固体的(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[2-(1-甲基-4-哌啶基)乙酰基]戊酰肼对甲苯磺酸盐。

MS: 515(M+H)⁺。

- 5 HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 10.53 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

实施例 128

- 10 (E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-(3-苯二酰亚氨基丙酰基)戊酰肼

- 将 0.050g(E)-[1(S)-四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-(3-苯二酰亚氨基丙酰基)戊酰肼的 5ml 甲醇溶液用 0.005g 对甲苯磺酸单水合物处理。将混合物室温搅拌 1 小时并蒸发。将残余物用乙醚研制, 过滤并干燥得到 0.009g 为白色固体的(E)-2(R)-
15 [1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-(3-苯二酰亚氨基丙酰基)戊酰肼。

MS: 577(M+H)⁺。

- HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 13.16 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA;
20 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

用作起始原料的(E)-[1(S)-四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-(3-苯二酰亚氨基丙酰基)戊酰肼按照与实施例 24, 第(i)部分相似的方法, 但用 2-异二氢吲哚丙酰氯替换(N-邻苯二甲酰基)-甘氨酸酰氯制备得到。

- 25 MS: 661(M+H)⁺。

实施例 129

- (E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-(2(S)-苯二酰亚氨基丙酰基)戊酰肼

- 用与实施例 128 相似的方法, 但用 2(S)-苯二酰亚氨基丙酰氯替换 2-
30 异二氢吲哚丙酰氯制备得到为白色固体的(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基

基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-(2(S)-苯二酰亚氨基丙酰基)戊酰肼。

MS: 577(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 12.60 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

实施例 130

(E)-2'-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼对甲苯磺酸盐

10 用与实施例 6 相似的方法, 但用 2-(9-苄基甲氧羰基)氨基-1-异丁酸替换 N-(9-苄基甲氧羰基)-环亮氨酸制备得到为丙酸固体的(E)-2'-(2-氨基-2-甲基丙酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼对甲苯磺酸盐。

MS: 461(M+H)⁺。

15 HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 10.49 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

实施例 131

20 (E)-2(S)-氨基-3-[[2-[2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰基]-1-异丁基]羰基]丙酸三氟乙酸盐

将 0.050g(E)-2(S)-氨基-3-[[2-[2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰基]-1-异丁基]羰基]-叔丁氧基丙酸盐盐酸盐的 1ml 二氯甲烷溶液用 0.400mL 三氟乙酸处理。将混合物室温搅拌 4 小时并蒸发。将残余物用乙醚研制, 过滤并干燥得到 0.022g 为丙酸固体的(E)-2(S)-氨基-3-[[2-[2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰基]-1-异丁基]羰基]丙酸三氟乙酸盐。

MS: 491(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 10.23 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

用作起始原料的(E)-2(S)-氨基-3-[[2-[2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰基]-1-异丁基]羰基]-叔丁氧基丙酸盐盐酸盐用与实施例 8 相似的方法, 但用 N-叔丁氧羰基-L-天门冬氨酸 α -叔丁酯替换 N-叔丁氧羰基- β -丙氨酸制备得到。

5 MS: 541(M+H)⁺。

实施例 132

(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[2-(2-吡啶基)乙酰基]戊酰肼盐酸盐

10 用与实施例 8 相似的方法, 但用 2-(2-吡啶基)乙酸替换 N-叔丁氧羰基- β -丙氨酸制备得到为白色固体的(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[2-(2-吡啶基)乙酰基]戊酰肼盐酸盐。

MS: 495 (M+H)⁺。

HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 10.95 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA;
15 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

实施例 133

(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[2-(3-吡啶基)乙酰基]戊酰肼对甲苯磺酸盐

20 用与实施例 11 相似的方法, 但用 2-(3-吡啶基)乙酸替换 N-乙酰基-甘氨酸制备得到为白色固体的(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[2-(3-吡啶基)乙酰基]戊酰肼对甲苯磺酸盐。

MS: 495(M+H)⁺。

HPLC: 用含 10% 溶剂 B 的溶剂 A 洗脱 5 分钟并在 10 分钟内增加为含 90
25 % 溶剂 B 进行梯度洗脱; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 10.71 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

实施例 134

30 (E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[2-(4-吡啶基)乙酰基]戊酰肼对甲苯磺酸盐

用与实施例 11 相似的方法, 但用 2-(4-吡啶基)乙酸替换 N-乙酰基-甘氨酸制备得到为白色固体的(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[2-(4-吡啶基)乙酰基]戊酰肼对甲苯磺酸盐。

5 MS: 495(M+H)⁺。

HPLC: 用含 10% 溶剂 B 的溶剂 A 洗脱 5 分钟并在 10 分钟内增加为含 90% 溶剂 B 进行梯度洗脱; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 10.62 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

10 实施例 135

(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[2-(1H-四唑-5-基)乙酰基]戊酰肼

15 将 0.190g(E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[2-(1H-四唑-5-基)乙酰基]戊酰肼的 5ml 甲醇溶液用 0.020g 对甲苯磺酸单水合物处理。将混合物室温搅拌 2 小时并蒸发。将残余物用乙醚研制, 过滤并干燥得到 0.152g 为白色固体(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[2-(1H-四唑-5-基)乙酰基]戊酰肼。

MS: 486(M+H)⁺。

20 HPLC: 用含 10% 溶剂 B 的溶剂 A 洗脱 5 分钟并在 10 分钟内增加为含 90% 溶剂 B 进行梯度洗脱; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 11.09 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

25 用作起始原料的(E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[2-(1H-四唑-5-基)乙酰基]戊酰肼制备如下:

(i) 将 0.416g(E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼和 0.282g2-(1H-四唑-5-基)乙酸的 4ml 二甲基甲酰胺溶液在室温和氮气氛下用 0.461g1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)-碳化二亚胺氢氯化物处理。将混合物混合物室温搅拌 0.5 小时并蒸发。将残余物溶解在乙酸

30

乙酯中并用 5%碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠溶液洗涤,无水硫酸镁干燥并蒸发得到 0.630g 为白色泡沫的(E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2-[2-(1H-四唑-5-基)乙酰基]戊酰肼。

MS: 527(M+H)⁺。

- 5 (ii) 用与实施例 18, 第(ii)-(iii)部分相似的方法, 但用(E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2-[2-(1H-四唑-5-基)乙酰基]戊酰肼替换(E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-[N-(9-苄基甲氧基羰基)-O-叔丁基-D-丝氨酸基]-4-甲基戊酰肼制备得到为白色固体的(E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[2-(1H-四唑-5-基)乙酰基]戊酰肼
- 10 MS: 570(M+H)⁺。

实施例 136

(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[2-(4-哌啶基)乙酰基]戊酰肼盐酸盐

- 15 将 0.300g(E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[2-(4-哌啶基)乙酰基]戊酰肼的 3ml4M 氯化氢的二噁烷溶液室温搅拌 2.5 小时并用乙醚稀释和干燥, 得到 0.256g 为白色固体的(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[2-(4-哌啶基)乙酰基]戊酰肼乙酸盐。
- 20 MS: 501(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5%溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95%的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 10.56 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

- 用作起始原料的(E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[2-(4-哌啶基)乙酰基]戊酰肼制备如下:
- 25

- (i) 将 0.157g (E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼的 5ml 二甲基甲酰胺溶液在室温和氮气氛围下用 0.250g2-[(9-苄基甲氧基羰基)-4-哌啶]乙酸和 0.132g1-乙基-3-(3-二甲氨基氨基丙基)-碳化二亚胺盐酸盐处理。将混合物室温搅拌过夜并蒸发。
- 30

将残余物溶解在乙酸乙酯中并用 5%柠檬酸水溶液, 5%碳酸氢钠水溶液, 饱和氯化钠溶液洗涤, 然后用无水硫酸镁干燥并蒸发得到 0.500g 为澄清油状物的(E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-[2-(N-(9-苄基甲氧羰基)-4-哌啶基)乙酰基]-4-甲基戊酰肼。

MS: 807(M+H)⁺。

(ii) 将 0.500g (E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-[2-(N-(9-苄基甲氧羰基)-4-哌啶基)乙酰基]-4-甲基戊酰肼在 1.6ml 二氯甲烷和 0.4ml 哌啶混合物中的溶液室温搅拌 3 小时。将溶液蒸发并将残余物用己烷研制。过滤所得固体并干燥得到 0.304g 为白色固体的(E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[2-(4-哌啶基)乙酰基]戊酰肼。

MS: 585(M+H)⁺。

实施例 137

(E)-2'-(4-氨基丁酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼

用与实施例 8 相似的方法, 但用 N-(叔丁氧羰基)-4-氨基丁酸替换 N-叔丁氧羰基-β-丙氨酸制备得到为白色固体的(E)-2'-(4-氨基丁酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼。

MS: 461 (M+H)⁺。

HPLC: 用含 5%溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95%的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 10.36 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

实施例 138

(E)-2'-(D-α-谷氨酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼三氟乙酸盐

将 0.620g(E)-2'-((N-叔丁氧羰基)-D-α-(叔丁氧基)-谷氨酰基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼的 6ml 二氯甲烷溶液用 6ml 三氟乙酸处理。将混合物在氮气氛下室温搅拌 2.5 小时并蒸发。将残余物用乙醚研制, 过滤并用闪式硅胶

柱层析进一步纯化，用二氯甲烷/甲醇(80:20)洗脱。蒸发溶剂得到 0.280g 为浅棕色固体的(E)-2'-(D- α -谷氨酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼三氟乙酸盐。

MS: 505 (M+H)⁺。

- 5 HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 10.77 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

用作起始原料的(E)-2'-(N-叔丁氧羰基)-D- α -(叔丁氧基)-谷氨酰基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼制备如下:

- 10 将 0.459g(E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼的 7ml 二氯甲烷溶液在 0℃ 和氮气氛下用 0.606gD-谷氨酸 N-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-5-(1,1-二甲基乙基)酯和 0.383g1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)-碳化二亚胺盐酸盐处理。将混合物在 15 0℃ 进一步搅拌 1 小时然后在室温过夜。蒸发溶剂得到溶解在乙酸乙酯中的残余物并用 5% 柠檬酸水溶液, 5% 碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠溶液洗涤, 然后用无水硫酸镁干燥并蒸发。将残余物用硅胶层析纯化, 用己烷/乙酸乙酯(2: 1)洗脱得到 0.64g(E)-2'-((N-叔丁氧羰基)-D- α -(叔丁氧基)-谷氨酰基)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼。

MS: 745(M+H)⁺。

实施例 139

(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-(2-噻吩酰基(thienoyl))戊酰肼

- 25 用与实施例 11 相似的方法, 但用 2-硫代-苯甲酸替换 N-乙酰基-甘氨酸制备得到为白色固体的(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-(2-噻吩酰基)戊酰肼。

MS: 486(M+H)⁺。

- HPLC: 用含 10% 溶剂 B 的溶剂 A 洗脱 5 分钟并在 10 分钟内增加为含 90
30 % 溶剂 B 进行梯度洗脱; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 12.58 分钟。溶

剂 A: $\text{H}_2\text{O}/0.1\%\text{TFA}$; 溶剂 B: $\text{CH}_3\text{CN}/0.085\%\text{TFA}$ 。柱型: HYPERPEP 300A。

实施例 140

5 (E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-(3-噻吩酰基)戊酰肼

用与实施例 11 相似的方法, 但用 3-硫代-苯甲酸替换 N-乙酰基-甘氨酸制备得到为白色固体的(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-(3-噻吩酰基)戊酰肼。

MS: $486(\text{M}+\text{H})^+$ 。

- 10 HPLC: 用含 10% 溶剂 B 的溶剂 A 洗脱 5 分钟并在 10 分钟内增加为含 90% 溶剂 B 进行梯度洗脱; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 12.28 分钟。溶剂 A: $\text{H}_2\text{O}/0.1\%\text{TFA}$; 溶剂 B: $\text{CH}_3\text{CN}/0.085\%\text{TFA}$ 。柱型: HYPERPEP 300A。

实施例 141

15 (E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[(1,2,3-噻二唑-4-基)羰基]戊酰肼

用与实施例 11 相似的方法, 但用 1,2,3-噻二唑-4-羧酸替换 N-乙酰基-甘氨酸制备得到为白色固体的(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[(1,2,3-噻二唑-4-基)羰基]戊酰肼。

- 20 MS: $488(\text{M}+\text{H})^+$ 。

HPLC: 用含 10% 溶剂 B 的溶剂 A 洗脱 5 分钟并在 10 分钟内增加为含 90% 溶剂 B 进行梯度洗脱; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 11.96 分钟。溶剂 A: $\text{H}_2\text{O}/0.1\%\text{TFA}$; 溶剂 B: $\text{CH}_3\text{CN}/0.085\%\text{TFA}$ 。柱型: HYPERPEP 300A。

25 实施例 142

(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-[N-(甲磺酰基)-D-丙氨酰基]-4-甲基戊酰肼

- 将 0.332g(E)-2(R)-[1(S)-(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-[N-(甲磺酰基)-D-丙氨酰基]-4-甲基戊酰肼的
30 10ml 甲醇溶液用 0.040g 对甲苯磺酸单水合物处理。将混合物室温搅拌 2

小时并蒸发。将残余物用乙醚研制，过滤并干燥得到 0.010g 白色固体。

MS: 525(M+H)⁺。

HPLC: 用含 10% 溶剂 B 的溶剂 A 洗脱 5 分钟并在 10 分钟内增加为含 90% 溶剂 B 进行梯度洗脱；流速为每分钟 1ml。保留时间：11.40 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA；溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型：HYPERPEP 300A。

用作起始原料的(E)-2(R)-[1(S)-(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-[N-(甲磺酰基)-D-丙氨酰基]-4-甲基戊酰肼制备如下：

- 10 将 0.663g(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(S)-(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼(制备见实施例 23, 第(i)-(iii)部分)的 10ml 二氯甲烷溶液用 0.115ml 吡啶和 0.210g 甲磺酸酐处理并室温搅拌过夜。蒸发得到溶解于乙酸乙酯中的残余物并用 5% 柠檬酸水溶液, 5% 碳酸氢钠水溶液, 饱和氯化钠溶液洗涤并蒸发得到 0.332g 为澄清油状物的(E)-2(R)-[1(S)-(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-[N-(甲磺酰基)-D-丙氨酰基]-4-甲基戊酰肼。

MS: 609(M+H)⁺。

实施例 143

- 20 (E)-2'-(四氢-3(RS)-呋喃甲酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼

用与实施例 11 相似的方法, 但用四氢-3(RS)-呋喃甲酸替换 N-乙酰基-甘氨酸制备得到为白色固体的(E)-2'-(四氢-3(RS)-呋喃甲酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼。

MS: 474(M+H)⁺。

- 25 HPLC: 用含 10% 溶剂 B 的溶剂 A 洗脱 5 分钟并在 10 分钟内增加为含 90% 溶剂 B 进行梯度洗脱；流速为每分钟 1ml。保留时间：11.46 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA；溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型：HYPERPEP 300A。

实施例 144

- 30 (E)-2'-[(2(RS)-氮杂环丁烯基)羰基]-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-

3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼盐酸盐

用与实施例 8 相似的方法, 但用 N-(叔丁氧羰基)-2(RS)-氮杂环丁烯基羧酸替换 N-叔丁氧羰基-β-丙氨酸制备得到为白色固体的(E)-2'-[(2(RS)-氮杂环丁烯基)羰基]-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼盐酸盐。

MS: 459 (M+H)⁺。

HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 10.89 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

10 实施例 145

(E)-2'-(L-门冬酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼盐酸盐

用与实施例 8 相似的方法, 但用(L)-N-叔丁氧羰基-门冬氨酸替换 N-叔丁氧羰基-β-丙氨酸制备得到为白色固体的(E)-2'-(L-门冬酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼盐酸盐。

MS: 490 (M+H)⁺。

HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 10.22 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

20 实施例 146

(E)-2'-(D-α-门冬氨酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼三氟乙酸盐

用与实施例 131 相似的方法, 但用 N-叔丁氧羰基-L-门冬氨酸β-叔丁酯替换 N-叔丁氧羰基-L-门冬氨酸α-叔丁酯制备得到为白色固体的(E)-2'-(D-α-门冬氨酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼三氟乙酸盐。

MS: 491(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 10.58 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA;

溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

实施例 147

(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-(4(RS)-羟基戊酰基)-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼

- 5 将 0.150g(E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-(4(RS)-羟基戊酰基)-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼的 5ml 甲醇溶液用 0.015g 对甲苯磺酸单水合物处理。将混合物室温搅拌 2 小时并蒸发。将残余物用乙醚研制, 过滤并干燥得到 0.027g 为白色固体的(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-(4(RS)-羟基戊酰基)-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼。
- 10

MS: 476(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5%溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95%的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 10.61 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

- 15 用作起始原料的(E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-(4(RS)-羟基戊酰基)-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼制备如下:

- (i) 将 0.459g(E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼的 5ml 二甲基甲酰胺用 0.232g3-乙酰丙酸和 0.384g1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐处理。将混合物室温搅拌过夜并蒸发。将在乙酸乙酯中的残余物用 5%柠檬酸水溶液, 5%碳酸氢钠水溶液, 饱和氯化钠溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥并蒸发得到 0.570g 为白色泡沫的(E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-(4-氧戊酰基)-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼。
- 20

- 25 MS: 558(M+H)⁺。

- (ii)将 0.160g(E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-(4-氧戊酰基)-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼的 10ml 乙醇溶液用 0.012g 硼氢化钠处理。将混合物搅拌 48 小时并用乙酸乙酯稀释和用水和饱和氯化钠溶液洗涤。用无水硫酸镁干燥并蒸发得到 0.150g 为白色泡沫的(E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-
- 30

2'-(4(RS)-羟基戊酰基)-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼。

MS: 560(M+H)⁺。

实施例 148

- 5 (E)-2'-[(四氢-2H-吡喃-2(RS)-基)羰基]-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼

用与实施例 11 相似的方法, 但用四氢-2H-吡喃-2(RS)-基羧酸替换 N-乙酰基-甘氨酸制备得到为白色固体的(E)-2'-[(四氢-2H-吡喃-2(RS)-基)羰基]-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼。

- 10 MS: 488(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 11.80 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

实施例 149

- 15 (E)-2'-[(四氢-2H-吡喃-4-基)羰基]-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼

用与实施例 11 相似的方法, 但用四氢-2H-吡喃-4-基羧酸替换 N-乙酰基-甘氨酸制备得到为白色固体的(E)-2'-[(四氢-2H-吡喃-4-基)羰基]-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼。

- 20 MS: 488(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 11.59 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

实施例 150

- 25 (E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-[2-(2-亚氨基-1-咪唑烷基)乙酰基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼盐酸盐

- 30 用与实施例 25 相似的方法, 但用 2-(2-亚氨基-1-咪唑烷基)乙酰氯替换 N-叔丁氧羰基-L-亮氨酸制备得到为白色固体的(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-[2-(2-亚氨基-1-咪唑烷基)乙酰基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼盐酸盐。

MS: 501(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 11.02 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

5 实施例 151

(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[(1-吡唑烷基)羰基]戊酰肼盐酸盐

将 0.267g(E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[(2-叔丁氧羰基-1-吡唑烷基)羰基]戊酰肼用 2ml4M 氯化氢的二噁烷溶液处理后的溶液室温搅拌 2 小时。将混合物用乙酸乙酯稀释并将所得固体过滤, 用乙醚洗涤并干燥得到 0.142g 为黄色固体的(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[(1-吡唑烷基)羰基]戊酰肼盐酸盐。

MS: 474(M+H)⁺。

15 HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 10.56 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

用作起始原料的(E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[(2-叔丁氧羰基-1-吡唑烷基)羰基]戊酰肼制备如下:

将 0.241g2-叔丁氧羰基-吡唑烷的 5ml 甲苯溶液在 0℃和氮气下缓缓加到 0.725ml 光气的 5ml 甲苯溶液中。将混合物在 2 小时内加热至室温然后向该溶液中滴加(E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)胺甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼的 5ml 甲苯/二氯甲烷(1:1)溶液。将混合物室温搅拌 48 小时并蒸发。将残余物溶解在乙酸乙酯中并用 2N 氯化氢水溶液和水洗涤, 然后用无水硫酸镁干燥并蒸发。将残余物用乙醚研制得到 0.267g 为浅黄色固体的(E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[(2-叔丁氧羰基-1-吡唑烷基)羰基]戊酰肼。

30 MS: 658(M+H)⁺。

实施例 152

(E)-2'-[2(R)-(苄氧基)丙酰基]-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼

- 用与实施例 11 相似的方法，但用 2(R)-(苄氧基)丙酸替换 N-乙酰基-甘氨酸制备得到为浅黄色泡沫的(E)-2'-[2(R)-(苄氧基)丙酰基]-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼。

MS: 538(M+H)⁺。

- HPLC: 用含 5%溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95%的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟；流速为每分钟 1ml。保留时间：13.23 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA；溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型：HYPERPEP 300A。

实施例 153

(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-(2(R)-甲氧基丙酰基)-4-甲基戊酰肼

- 用与实施例 11 相似的方法，但用 2(R)-(甲氧基)丙酸替换 N-乙酰基-甘氨酸制备得到为白色固体的(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-(2(R)-甲氧基丙酰基)-4-甲基戊酰肼。

MS: 462(M+H)⁺。

- HPLC: 用含 5%溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95%的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟；流速为每分钟 1ml。保留时间：11.29 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA；溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型：HYPERPEP 300A。

实施例 154

(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[3-(3-吡啶基)丙酰基]戊酰肼对甲苯磺酸盐

- 用与实施例 11 相似的方法，但用 3-(3-吡啶)丙酸替换 N-乙酰基-甘氨酸制备得到为白色固体的(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[3-(3-吡啶基)丙酰基]戊酰肼对甲苯磺酸盐。

MS: 509(M+H)⁺。

- HPLC: 用含 5%溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95%的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟；流速为每分钟 1ml。保留时间：10.66 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA；溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型：HYPERPEP 300A。

实施例 155

(E)-2'-(5-氨基戊酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼盐酸盐

- 用与实施例 8 相似的方法, 但用(L)-N-叔丁氧羰基-5-氨基戊酸替换 N-叔丁氧羰基-β-丙氨酸制备得到为白色固体的(E)-2'-(5-氨基戊酰基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼盐酸盐。

MS: 475 (M+H)⁺。

- HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 10.34 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

实施例 156

(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[4-(二甲基氨基)丁酰基]戊酰肼对甲苯磺酸盐

- 用与实施例 11 相似的方法, 但用 4-(二甲基氨基)丁酸替换 N-乙酰基-甘氨酸制备得到为白色固体的(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[4-(二甲基氨基)丁酰基]戊酰肼对甲苯磺酸盐。

MS: 489(M+H)⁺。

- HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 10.64 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

实施例 157

(E/Z)-2'-[(4-氨基环己基)羰基]-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼盐酸盐

- 用与实施例 8 相似的方法, 但用 N-叔丁氧羰基-4-氨基环己烷羧酸替换 N-叔丁氧羰基-β-丙氨酸制备得到为白色固体的(E/Z)-2'-[(4-氨基环己基)羰基]-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼盐酸盐。

- MS: 501 (M+H)⁺。

HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 10.54 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

实施例 158

5 丙酸(E)-2(S)-氨基-3-[[2-[2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰基]-1-异丁基]羰基]叔丁氧基酯盐酸盐

用与实施例 8 相似的方法, 但用 N-叔丁氧羰基-L-天门冬氨酸 α -叔丁基酯替换 N-叔丁氧羰基- β -丙氨酸制备得到为白色固体的丙酸(E)-2(S)-氨基-3-[[2-[2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酰基]-1-异丁基]羰基]叔丁氧基酯盐酸盐。

MS: 547 (M+H)⁺。

HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 10.27 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

15 实施例 159

2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[2-苯甲酰氨基-1(R)-(羟基氨基甲酰基)乙基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼

将 0.123g 2'-(N-苯甲酰基羰基-D-丙氨酰基)-2(R)-[2-苯甲酰氨基-1(R)-(苄氧基氨基甲酰基)乙基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼的 5ml 甲醇溶液在 0.037g 5% 钨炭存在下氢化 12 小时。过滤除去催化剂并蒸发溶液。将残余物用乙醚研制得到 0.068g 为白色固体的 2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[2-苯甲酰氨基-1(R)-(羟基氨基甲酰基)乙基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼。

MS: 464 (M+H)⁺。

HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 10.05 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

用作起始原料的 2'-(N-苯甲酰基羰基-D-丙氨酰基)-2(R)-[2-苯甲酰氨基-1(R)-(苄氧基氨基甲酰基)乙基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼制备如下:

(i) 将 3.16g 2(R)-[2-苯甲酰氨基-1(R)-(叔丁氧羰基)乙基]-4-甲基戊酸的 50ml 二氯甲烷溶液冷却至 0℃并依次用 2.22ml N-乙基吗啉, 1.84g 1-羟基

苯并三唑，2.08g 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐和 1.76g 苄氧基羰基肼研制。将混合物加热至室温并搅拌过夜。蒸发溶剂并将残余物溶解在乙酸乙酯中并用 5% 碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠溶液洗涤。无水硫酸镁干燥并蒸发，将所得残余物用闪式硅胶色谱纯化用甲醇/二氯甲烷(2:98)洗脱。得到 1.55g 为白色泡沫的 2(R)-[2-苯甲酰氨基-1(R)-(叔丁氧羰基)乙基]-2'-苄氧基羰基-4-甲基戊酰肼。

MS: 512 (M+H)⁺。

(ii) 将 0.500g 2(R)-[2-苯甲酰氨基-1(R)-(叔丁氧羰基)乙基]-2'-苄氧基羰基-4-甲基戊酰肼的 6ml 二氯甲烷溶液在室温和氮气氛下，用 0.405g 碳酸钾和 0.135g 溴-2-甲基-丙-2-烯处理。将混合物室温搅拌过夜并蒸发。将残余物溶解在乙酸乙酯中并用水洗涤直至中性，无水硫酸镁干燥，过滤并蒸发得到 0.320g 为白色泡沫的 2(R)-[2-苯甲酰氨基-1(R)-(叔丁氧羰基)乙基]-2'-异丁-2-烯-4-甲基戊酰肼。

(iii) 将 0.300g 2(R)-[2-苯甲酰氨基-1(R)-(叔丁氧羰基)乙基]-2'-异丁-2-烯-4-甲基戊酰肼的 6ml 甲醇溶液在 5% 钯炭存在下氢化 3 小时。过滤除去催化剂并蒸发溶剂得到 0.230g 为白色泡沫的 2(R)-[2-苯甲酰氨基-1(R)-(叔丁氧羰基)乙基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼。

(iv) 用与实施例 33，第(ii)-(iv)部分相似的方法，以 2(R)-[2-苯甲酰氨基-1(R)-(叔丁氧羰基)乙基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼为起始原料制备得到为白色固体的 2'-(N-苄氧基羰基)-D-丙氨酰基)-2(R)-[2-苯甲酰氨基-1(R)-(苄氧基氨基甲酰基)乙基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼。

MS: 688 (M+H)⁺。

实施例 160

2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基丁基]-2'-[2-(1-咪唑基)乙酰基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼对甲苯磺酸盐

将 0.390g 2(R)-[1(S)-(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基丁基]-2'-[2-(1-咪唑基)乙酰基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼的 5ml 甲醇溶液用 0.143g 对甲基苯磺酸单水合物处理。将混合物室温搅拌 1 小时并蒸发。将残余物用乙醚研制，过滤并干燥得到 0.320g 为浅粉色固体 2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基丁基]-2'-[2-(1-咪唑基)乙酰基]-2'-异丁基-4-甲基

戊酰肼对甲苯磺酸盐。

MS: 486(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 10.79 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA;

5 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

用作起始原料的 2(R)-[1(S)-(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基丁基]-2'-[2-(1-咪唑基)乙酰基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼制备如下:

(i) 将 1.0g(E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼的 20ml 甲醇溶液在 0.100g 5% 钯炭存在
10 下氢化 0.5 小时。过滤除去催化剂并蒸发溶剂得到 0.93g 为白色固体的 2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基丁基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼。

MS: 462(M+H)⁺。

(ii) 将 0.415g 2-(1-咪唑基)乙酸氢溴酸盐和 0.461g 2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基丁基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼的 5ml
15 二甲基甲酰胺溶液用 0.230g N-乙基吗啉和 0.422g 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐处理并将混合物室温搅拌过夜。将蒸发后所得残余物溶解在乙酸乙酯中并用水和饱和氯化钠水溶液洗涤。无水硫酸镁干燥, 蒸发并用乙醚研制, 然后过滤并蒸发得到 0.340g 为白色固体的
20 2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基丁基]-2'-[2-(1-咪唑基)乙酰基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼。

MS: 567(M+H)⁺。

实施例 161

2(R)-[4-环己基-1(S)-(羟基氨基甲酰基)丁基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[2-(1-咪唑基)乙酰基]戊酰肼对甲苯磺酸盐
25

将 0.205g 2(R)-[4-环己基-1(S)-(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]丁基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[2-(1-咪唑基)乙酰基]戊酰肼的 5ml 甲醇溶液用 0.075g 对甲基苯磺酸单水合物处理。将混合物室温搅拌 6 小时并蒸发。将残余物用闪式硅胶柱层析纯化用甲醇/二氯甲烷(5:95)洗脱得到 0.080g
30 为白色固体的 2(R)-[4-环己基-1(S)-(羟基氨基甲酰基)丁基]-2'-异丁基-4-

甲基-2'-[2-(1-咪唑基)乙酰基]戊酰肼对甲苯磺酸盐。

MS: 492(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 12.19 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA;

5 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

用作起始原料的 2(R)-[4-环己基-1(S)-(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]丁基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[2-(1-咪唑基)乙酰基]戊酰肼制备如下:

(i) 将 1.0g(E)-2(R)-[1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼的 30ml 冰醋酸溶液在 0.300g 氧化钨(II)存在下氢化 2 小时。过滤除去催化剂并蒸发, 然后用己烷研制得到 0.94g 为白色固体的 2(R)-[4-环己基-1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]丁基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼。

MS: 468(M+H)⁺。

(ii) 将 0.429g 2-(1-咪唑基)乙酸氢溴酸盐和 0.467g 2(R)-[4-环己基-1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]丁基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼的 5ml 二甲基甲酰胺溶液用 0.23g N-乙基吗啉和 0.422g 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐处理并将混合物室温搅拌过夜。将蒸发后所得残余物溶解在乙酸乙酯中并用水和饱和氯化钠水溶液洗涤。无水硫酸镁干燥并蒸发。将残余物用闪式硅胶柱层析纯化用甲醇/二氯甲烷(5:95)洗脱得到 0.213g 为白色泡沫的 2(R)-[4-环己基-1(S)-(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]丁基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[2-(1-咪唑基)乙酰基]戊酰肼。

MS: 576(M+H)⁺。

实施例 162

25 2(R)-[4-环己基-1(S)-(羟基氨基甲酰基)丁基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[2-(3-吡啶基)乙酰基]戊酰肼对甲苯磺酸盐

用与实施例 161 相似的方法, 但用吡啶-3-乙酸替换 2-(1-咪唑基)乙酸氢溴酸盐制备得到为白色固体的 2(R)-[4-环己基-1(S)-(羟基氨基甲酰基)丁基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[2-(3-吡啶基)乙酰基]戊酰肼对甲苯磺酸盐。

MS: 503(M+H)⁺。

30 HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分

钟；流速为每分钟 1ml。保留时间：11.90 分钟。溶剂 A：H₂O/0.1%TFA；溶剂 B：CH₃CN/0.085%TFA。柱型：HYPERPEP 300A。

实施例 163

2'-(4-氨基丁酰基)-[2(R)-[4-环己基-1(RS)-(羟基氨基甲酰基)丁基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼盐酸盐

将 0.450g 2'-(N-苄氧基羰基-4-氨基丁酰基)-[2(R)-[4-环己基-1(RS)-(羟基氨基甲酰基)丁基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼的 10ml 机械化溶液在 0.040g 5% 钨炭存在下氢化 1 小时。将过滤并蒸发所得残余物用 1M 氯化氢溶液的乙醚溶液研制。过滤得到 0.142g 为浅粉色固体的 2'-(4-氨基丁酰基)-[2(R)-[4-环己基-1(RS)-(羟基氨基甲酰基)丁基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼盐酸盐。

MS: 469 (M+H)⁺。

HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟；流速为每分钟 1ml。保留时间：12.94 分钟。溶剂 A：H₂O/0.1%TFA；溶剂 B：CH₃CN/0.085%TFA。柱型：HYPERPEP 300A。

用作起始原料的 2'-(N-苄氧基羰基-4-氨基丁酰基)-[2(R)-[4-环己基-1(RS)-(羟基氨基甲酰基)丁基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼制备如下：

(i) 用与实施例 161，第(ii)部分相似的方法，但用(N-苄氧基羰基)-4-氨基丁酸替换 2-(1-咪唑基)乙酸氢溴酸盐制备得到为透明玻璃状物的 2'-[(N-苄氧基羰基)-4-氨基丁酰基]-2(R)-[4-环己基-1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]丁基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼。

MS: 687 (M+H)⁺。

(ii) 将 0.400g 2'-[(N-苄氧基羰基)-4-氨基丁酰基]-2(R)-[4-环己基-1(S)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]丁基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼的 10ml 机械化溶液用 0.123g 对甲苯磺酸单水合物处理 1.5 小时。蒸发得到 0.450g 为白色泡沫的 2'-(N-苄氧基羰基-4-氨基丁酰基)-[2(R)-[4-环己基-1(RS)-(羟基氨基甲酰基)丁基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼。

实施例 164

2(R)-[4-环己基-1(RS)-(羟基氨基甲酰基)丁基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[2-(1-甲基-4-哌啶基)乙酰基]戊酰肼对甲苯磺酸盐

用与实施例 161 相似的方法,但用 2-(1-甲基-4-哌啶基)乙酸替换 2-(1-咪唑基)乙酸氢溴酸盐制备得到为白色固体的 2(R)-[4-环己基-1(RS)-(羟基氨基甲酰基)丁基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[2-(1-甲基-4-哌啶基)乙酰基]戊酰肼对甲苯磺酸盐。

5 MS: 523(M+H)⁺。

实施例 165

2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[5-环己基-1(RS)-(羟基氨基甲酰基)戊基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼对甲苯磺酸盐

10 将 0.210g 2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[5-环己基-1(RS)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]戊基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼的 5ml 甲醇溶液用 0.080g 对甲苯磺酸单水合物处理。将混合器室温搅拌 6 小时并蒸发。将残余物用乙醚研制得到 0.151g 为白色固体的 2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[5-环己基-1(RS)-(羟基氨基甲酰基)戊基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼对甲苯磺酸盐。

MS: 469(M+H)⁺。

15 用作起始原料的 2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[5-环己基-1(RS)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]戊基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼制备如下:

(i) 将 7.54g(E)-4-环己基-2-丁烯醇的 200ml 乙醚溶液用 9.99g 乙酸酐和 7.42g 三乙胺处理并室温搅拌过夜。然后将混合物用 0.005g 4-二甲基氨基吡啶处理并再搅拌 0.5 小时。将混合物用 5% 碳酸氢钠水溶液,水和盐水
20 洗涤,无水硫酸镁干燥并蒸发。将残余物真空干燥得到 9.50g 为浅黄色油状物的乙酸(E)-4-环己基-2-丁烯酯。

(ii) 在室温和氮气氛下将 22.2g 1-叔丁基-4-甲基-1(RS),1,2(R)-戊烷三羧酸 1,2-二苄基酯的 200ml 无水四氢呋喃溶液用 2.35g 60% 氢化钠处理。将混合物搅拌直至不在产生氢气,然后用 9.50g 乙酸(E)-4-环己基-2-丁烯酯
25 和 2.8g 四(三苯基磷)-钼(0)的 50ml 无水四氢呋喃溶液处理。将混合物室温搅拌过夜并蒸发。将残余物在乙酸乙酯和水之间分配,然后将乙酸乙酯层进一步用水和饱和氯化钠水溶液洗涤。无水硫酸镁干燥并蒸发,将所得残余物通过硅胶柱层析纯化用乙酸乙酯/己烷(1:9)洗脱得到 14.27g 为澄清油状物的 1-叔丁基-1-(4-环己基-2-丁烯基)-4-甲基-1(RS)-,1,2(R)-戊烷
30 三羧酸(E)-1,2-二苄基酯。

MS: 535(M-t.Bu+H)⁺。

(iii)将 14.27g 1-叔丁基-1-(4-环己基-2-丁烯基)-4-甲基-1(RS)-,1,2(R)-戊烷三羧酸(E)-1,2-二苄基酯的 200ml 异丙醇溶液在 1.4g 10% 钯炭存在下氢化 1.5 小时。过滤除去催化剂并蒸发溶剂。将残余物溶解在 200ml 甲苯中并在 2.44g 三乙胺存在下加热回流 3 小时。将混合物冷却至室温过夜并用 2M 氯化氢水溶液, 水和饱和氯化钠水溶液洗涤。无水硫酸镁干燥并蒸发得到 8.18g 为澄清油状物的琥珀酸 2(R)-异丁基-4-叔丁基-3-[(RS)-(4-环己基丁基)]酯。

(iv) 将 3.0g 琥珀酸 2(R)-异丁基-4-叔丁基-3-[(RS)-(4-环己基丁基)]酯的 50ml 二氯甲烷溶液冷却至 0℃ 并依次用 3.85g N-乙基吗啉, 1.49g 1-羟基苯并三唑, 4.89g 异丁基胍二甲苯磺酸盐和 1.88g 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐处理。将溶液加热至室温并搅拌过夜。蒸发溶剂并将残余物在乙酸乙酯和 5% 碳酸氢钠水溶液之间分配。将乙酸乙酯层依次用水, 5% 柠檬酸溶液, 水和饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸镁干燥并蒸发。将残余物通过硅胶柱层析纯化用己烷/乙酸乙酯(5:1)洗脱。得到 1.0g 为澄清油状物的 2(R)-[5-环己基-1(RS)-(叔丁氧羰基)戊基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰胍。

MS: 439(M+H)⁺。

(v) 用与实施例 33, 第(ii)-(iii)部分相似的方法, 但用 2(R)-[5-环己基-1(RS)-(叔丁氧羰基)戊基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰胍替换 2(R)-[1(RS)-(叔丁氧羰基)-4-苯基丁基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰胍制备得到澄清玻璃状物的 2'-(N-苄氧基羰基-D-丙氨酰基)-2(R)-[5-环己基-1(RS)-(羧基)戊基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰胍。

MS: 676(M+H)⁺。

(vi) 用与实施例 1, 第(vi)部分和实施例 6, 第(ii)部分相似的方法, 以 2'-(N-苄氧基羰基-D-丙氨酰基)-2(R)-[5-环己基-1(RS)-(羧基)戊基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰胍为起始原料制备得到为白色固体的 2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[5-环己基-1(RS)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]戊基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰胍。

MS: 553(M+H)⁺。

实施例 166

2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(RS)-(羟基氨基甲酰基)-5-苯基戊基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼对甲苯磺酸盐

- 用与实施例 165 相似的方法，但用(E)-4-苯基-2-丁烯醇替换(E)-4-环己基-2-丁烯醇制备得到为白色固体的 2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(RS)-(羟基氨基甲酰基)-5-苯基戊基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼对甲苯磺酸盐。

MS: 463(M+H)⁺。

- HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟；流速为每分钟 1ml。保留时间：11.09 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA；溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型：HYPERPEP 300A。

实施例 167

2(R)-[4-环戊基-1(S)-(羟基氨基甲酰基)丁基]-2'-异丁基-2'-[2-(咪唑基)乙酰基]-4-甲基戊酰肼

- 将 0.130g 2(R)-[1(S)-(N-苄氧基氨基甲酰基)-4-环戊基-丁基]-2'-异丁基-2'-[2-(咪唑基)乙酰基]-4-甲基戊酰肼的 3ml 甲醇溶液在 0.040g 5% 钯炭存在下氢化 4 小时。将过滤并蒸发所得残余物用乙醚研制。过滤得到 0.083g 为白色固体的 2(R)-[4-环戊基-1(S)-(羟基氨基甲酰基)丁基]-2'-异丁基-2'-[2-(咪唑基)乙酰基]-4-甲基戊酰肼。

MS: 478(M+H)⁺。

- HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟；流速为每分钟 1ml。保留时间：11.64 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA；溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型：HYPERPEP 300A。

用作起始原料的 2(R)-[1(S)-(N-苄氧基氨基甲酰基)-4-环戊基-丁基]-2'-异丁基-2'-[2-(咪唑基)乙酰基]-4-甲基戊酰肼制备如下：

- (i) 将 30g (E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酸的 400ml 乙酸乙酯溶液用 9.63g 三乙胺和 16.31g 苄基溴处理然后加热回流 4 小时。将冷却至室温的混合物过滤并将蒸发滤液所得残余物用硅胶柱层析纯化用乙酸乙酯/己烷(1:9)洗脱，得到 15.8g 为澄清油状物的(E)-苄基-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酸酯。

- MS: 381(M-t.Bu+H)⁺。

- (ii) 将 15.8g(E)-苄基-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苄基-3-丁烯基]-4-甲基戊酸酯的 150ml 二氯甲烷溶液冷却至-78℃并向混合物中吹入臭氧直至持续为蓝色。将混合物用 20ml 二甲基亚砷处理并室温搅拌过夜。将蒸发所得的残余物用硅胶柱层析纯化用乙酸乙酯/己烷(1: 9 至 1: 4)洗脱, 得到 8.8g 为黄色油状物的(E)-苄基-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-丙烷-3-醛]-4-甲基戊酸酯。
- MS: 307(M-t.Bu+H)⁺。
- (iii) 将 5.65g 碘化环戊基甲基三苯基磷在 200ml 甲苯中的悬浮液用 1.34g 叔丁醇钾处理并将混合物室温搅拌 4 小时。在 5 分钟内向其中滴加 2.9g(E)-苄基-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-丙烷-3-醛]-4-甲基戊酸酯的 10ml 甲苯溶液。将混合物室温搅拌 48 小时并蒸发。将残余物通过硅胶柱层析纯化, 用己烷/乙酸乙酯(6:1)洗脱, 得到 0.800g 为无色油状物的 (E),(Z)-苄基-2(R)-[4-环戊基-1(S)-(叔丁氧羰基)-3-丁烯基]-4-甲基戊酸酯。
- MS: 429(M-t.Bu+H)⁺。
- (iv) 将 0.800g (E),(Z)-苄基-2(R)-[4-环戊基-1(S)-(叔丁氧羰基)-3-丁烯基]-4-甲基戊酸酯的 25ml 异丙醇溶液在 0.100g10%钯炭存在下氢化。将混合物过滤并蒸发得到 0.570g 为澄清油状物的 2(R)-[4-环戊基-1(S)-(叔丁氧羰基)-丁基]-4-甲基戊酸。
- (v) 用与实施例 165, 第(iv)部分相似的方法, 但用 2(R)-[4-环戊基-1(S)-(叔丁氧羰基)-丁基]-4-甲基戊酸替换琥珀酸 2(R)-异丁基-4-叔丁基-3-[(RS)-(4-环己基丁基)]酯制备得到为浅黄色油状物的 2(R)-[4-环戊基-1(S)-(叔丁氧羰基)-丁基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼。
- (vi) 将 0.510g2(R)-[4-环戊基-1(S)-(叔丁氧羰基)-丁基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼的 10ml 二甲基甲酰胺溶液依次用 0.308g2-(1-咪唑基)乙酸氢溴酸盐, 0.172gN-乙基吗啉和 0.286g1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)-碳化二亚胺盐酸盐处理并室温搅拌过夜。将混合物乙醚稀释并用水和饱和氯化钠水溶液洗涤。将用无水硫酸镁干燥并蒸发后所得残余物用硅胶柱层析纯化, 用乙酸乙酯/己烷(1: 3)然后二氯甲烷/甲醇(3:1)洗脱, 得到 0.255g 为黄色油状物的 2(R)-[4-环戊基-1(S)-(叔丁氧羰基)-丁基]-2'-异丁基-2'-[2-(1-咪唑基)乙酰基]-4-甲基戊酰肼。

(vii) 用与实施例 33, 第(iii)-(iv)部分相似的方法, 但用 2(R)-[4-环戊基-1(S)-(叔丁氧羰基)-丁基]-2'-异丁基-2'-[2-(1-咪唑基)乙酰基]-4-甲基戊酰肼替换 2'-(N-苄氧基羰基-D-丙氨酰基)-2(R)-[1(RS)-(叔丁氧羰基)-4-苯基丁基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼制备得到为澄清玻璃状物的 2(R)-[1(S)-(N-苄氧基氨基甲酰基)-4-环戊基-丁基]-2'-异丁基-2'-[2-(咪唑基)乙酰基]-4-甲基戊酰肼。

MS: 568(M-t.Bu+H)⁺。

实施例 168

2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-5-甲基-己基]-2'-异丁基-2'-[2-(咪唑基)乙酰基]-4-甲基戊酰肼

用与实施例 167 相似的方法但用溴化异丁基-甲基三苯基磷替换碘化环戊基三苯基磷制备得到为白色固体的 2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-5-甲基-己基]-2'-异丁基-2'-[2-(咪唑基)乙酰基]-4-甲基戊酰肼。

MS: 452(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5%溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95%的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 10.41 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

实施例 169

(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[2-(1-六亚甲基亚氨基)乙酰基]戊酰肼对甲苯磺酸盐

用与实施例 37 相似的方法, 但用 2-(1-六亚甲基)乙酸氢溴酸盐替换 2-(1-吡咯烷基)乙酸氢溴酸盐制备得到(E)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基-2'-[2-(1-六亚甲基亚氨基)乙酰基]戊酰肼对甲苯磺酸盐。

MS: 515(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5%溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95%的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 12.47 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPBDSC 18。

实施例 170

(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(RS)-(羟基氨基甲酰基)-4-(2-噻吩基)-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼

将 0.180g(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(RS)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-(2-噻吩基)-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼的 5ml 甲醇溶液用 0.077g 对甲苯磺酸单水合物处理。将混合物室温搅拌 2 小时并蒸发。将残余物用硅胶柱层析纯化，用二氯甲烷/甲醇(95:5)洗脱，得到 0.056g 为白色固体的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(RS)-(羟基氨基甲酰基)-4-(2-噻吩基)-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼。

10 MS: 453(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟；流速为每分钟 1ml。保留时间：10.32 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA；溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型：HYPERPEP 300A。

15 用作起始原料的(E)-2'-(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(RS)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-(2-噻吩基)-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼制备如下：

(i) 用与实施例 165，第(i)-(ii)部分相似的方法，但用(E)-3-(2-噻吩基)-2-丙烯醇替换(E)-4-环己基-2-丁烯醇制备得到为浅黄色油状物的 1-叔丁基-1-(3-(2-噻吩基)-2-丙烯基)-4-甲基-1(RS),1,2(R)-戊烷三羧酸(E)-1,2-二苄基酯。

20 MS: 521(M-tBu+H)⁺。

(ii) 将 7.22g 1-叔丁基-1-(3-(2-噻吩基)-2-丙烯基)-4-甲基-1(RS),1,2(R)-戊烷三羧酸(E)-1,2-二苄基酯的 35ml 乙醇溶液用 32ml 4M 氢氧化钠水溶液处理并加热回流过夜。冷却至室温后蒸发乙醇并将残余物用水稀释并用 4M 氯化氢水溶液酸化。乙醚洗涤并将并合的有机层用水和饱和氯化钠水溶液洗涤。无水硫酸镁干燥并蒸发，将所得残余物溶解在 50ml 甲苯中并用 1.26g 三乙胺处理。将混合物加热回流 3 小时然后冷却至室温，然后用 2M 氯化氢水溶液，水和饱和氯化钠水溶液洗涤。将用无水硫酸镁干燥并蒸发所得残余物用硅胶柱层析纯化，用乙酸乙酯/己烷(1:5)洗脱，得到 2.15g 为黄色油状物的琥珀酸 2(R)-异丁基-4-叔丁基-3-[(RS)-(3-(2-噻吩基)-2-丙

烯基]]酯。

- (iii) 用与实施例 165, 第(iv)部分相似的方法, 但用琥珀酸 2(R)-异丁基-4-叔丁基-3-[(RS)-(3-(2-噻吩基)-2-丙烯基)]酯替换琥珀酸 2(R)-异丁基-4-叔丁基-3-[(RS)-(4-环己基丁基)]酯制备得到为浅黄色油状物的(E)-2(R)-
5 [1(RS)-[(叔丁氧基)羰基]-4-(2-噻吩基)-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼。

MS: 423(M+H)⁺。

- (iv) 用与实施例 18, 第(i)部分相似的方法, 但用 N-(9-苄基甲氧基羰基)-D-丙氨酰氟替换 N-(9-苄基甲氧基羰基)-O-叔丁基-D-丝氨酰氟制备得到为白色泡沫的(E)-2(R)-[1(RS)-[(叔丁氧基)羰基]-4-(2-噻吩基)-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-[N-(9-苄基甲氧基羰基)-D-丙氨酰基]-4-甲基戊酰肼。
10

MS: 716(M+H)⁺。

- (v) 在-15℃, 将 1.04g(E)-2(R)-[1(RS)-[(叔丁氧基)羰基]-4-(2-噻吩基)-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-[N-(9-苄基甲氧基羰基)-D-丙氨酰基]-4-甲基戊酰肼的 50ml 二氯甲烷溶液用 1.0ml33% 溴化氢的乙酸溶液处理。将混合物在
15 该温度下搅拌 1.5 小时并用水洗涤无水硫酸镁干燥。加入己烷后蒸发并过滤所得沉淀。干燥沉淀得到 0.665g 为浅棕色固体的(E)-2(R)-[1(RS)-[(羰基)]-4-(2-噻吩基)-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-[N-(9-苄基甲氧基羰基)-D-丙氨酰基]-4-甲基戊酰肼。

- 20 MS: 660(M+H)⁺。

- (vi) 用与实施例 18, 第(iii)-(iv)部分相似的方法, 但用(E)-2(R)-[1(RS)-[(羰基)]-4-(2-噻吩基)-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-[N-(9-苄基甲氧基羰基)-D-丙氨酰基]-4-甲基戊酰肼替换(E)-2(R)-[1(S)-[(羰基)]-4-苯基-3-丁烯基]-2'-异丁基-2'-[N-(9-苄基甲氧基羰基)-D-丝氨酰基]-4-甲基戊酰肼制备得到为
25 黄色油状物的(E)-2'-[(D-丙氨酰基)-2(R)-[1(RS)-[(四氢-2(RS)-吡喃氧基)氨基甲酰基]-4-(2-噻吩基)-3-丁烯基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼。

MS: 537(M+H)⁺。

实施例 171

- 2'-(2-乙基丁基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基丁基]-4-甲基-2'-[2-
30 (1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰基]戊酰肼

用与实施例 103 相似的方法但以 0.315g(E)-2(R)-[1(S)-(苄氧基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-(2-乙基丁基)-4-甲基-2'-[2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰基]戊酰肼为起始原料制备得到 0.198g 为白色固体的 2'-(2-乙基丁基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基丁基]-4-甲基-2'-[2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰基]戊酰肼。

MS: 515(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5%溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95%的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 12.358 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

用作起始原料的(E)-2(R)-[1(S)-(苄氧基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-(2-乙基丁基)-4-甲基-2'-[2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰基]戊酰肼制备如下:

(i) 用与实施例 1, 第(iv)-(vii)部分相似的方法, 以(E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-(2-乙基丁基)-4-甲基为起始原料并在第(vi)部分中使用 O-苄基羟胺制备得到为白色固体的(E)-2(R)-[1(S)-(苄氧基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-(2-乙基丁基)-4-甲基戊酰肼。

MS: 494(M+H)⁺。

(ii) 用与实施例 8 相似的方法, 以(E)-2(R)-[1(S)-(苄氧基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-(2-乙基丁基)-4-甲基戊酰肼为起始原料并用 1,2,3-三唑-1-乙酸替换 N-叔丁氧羰基-β-丙氨酸制备得到为胶状物的(E)-2(R)-[1(S)-(苄氧基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-(2-乙基丁基)-4-甲基-2'-[2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰基]戊酰肼。

实施例 172

2'-(2-乙基丁基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基丁基]-4-甲基-2'-[2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基]戊酰肼

用与实施例 103 相似的方法但以 0.205g(E)-2(R)-[1(S)-(苄氧基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-(2-乙基丁基)-4-甲基-2'-[2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基]戊酰肼为起始原料制备得到 0.10g 为白色固体的 2'-(2-乙基丁基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基丁基]-4-甲基-2'-[2-(1H-1,2,4-三唑-1-

基)乙酰基]戊酰肼。

MS: 515(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 11.918 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA;

5 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

用作起始原料的(E)-2(R)-[1(S)-(苄氧基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-(2-乙基丁基)-4-甲基-2'-[2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基]戊酰肼制备如下:

用与实施例 8 相似的方法, 以(E)-2(R)-[1(S)-(苄氧基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-(2-乙基丁基)-4-甲基戊酰肼为起始原料并用 1,2,4-三唑-1-乙酸替换 N-叔丁氧羰基-β-丙氨酸制备得到为胶状物的(E)-2(R)-[1(S)-(苄氧基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-(2-乙基丁基)-4-甲基-2'-[2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基]戊酰肼。

实施例 173

15 2'-(2-乙基丁基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基丁基]-2'-[2-(1H-咪唑-1-基)乙酰基]-4-甲基戊酰肼

用与实施例 103 相似的方法但以 0.293g(E)-2(R)-[1(S)-(苄氧基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-(2-乙基丁基)-2'-[2-(1H-咪唑-1-基)乙酰基]-4-甲基戊酰肼为起始原料制备得到 0.187g 为白色固体的 2'-(2-乙基丁基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基丁基]-2'-[2-(1H-咪唑-1-基)乙酰基]-4-甲基戊酰肼。

MS: 514(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 11.838 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA;

25 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

用作起始原料的(E)-2(R)-[1(S)-(苄氧基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-(2-乙基丁基)-2'-[2-(1H-咪唑-1-基)乙酰基]-4-甲基戊酰肼制备如下:

用与实施例 8 相似的方法, 以(E)-2(R)-[1(S)-(苄氧基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-(2-乙基丁基)-4-甲基戊酰肼为起始原料并用咪唑-1-乙

酸替换 N-叔丁氧羰基-β-丙氨酸制备得到为胶状物的(E)-2(R)-[1(S)-(苄氧基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-(2-乙基丁基)-2'-[2-(1H-咪唑-1-基)乙酰基]-4-甲基戊酰肼。

实施例 174

5 2'-(4-氨基丁酰基)-2'-(2-乙基丁基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基丁基]-4-甲基戊酰肼

用与实施例 103 相似的方法但以 0.27g(E)-2(R)-[1(S)-(苄氧基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-(4-苄氧基羰基氨基丁酰基)-2'-(2-乙基丁基)-4-甲基戊酰肼为起始原料制备得到 0.101g 为白色固体的 2'-(4-氨基丁酰基)-
10 2'-(2-乙基丁基)-2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基丁基]-4-甲基戊酰肼。

MS: 491(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5%溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95%的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 11.002 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA;
15 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

用作起始原料的(E)-2(R)-[1(S)-(苄氧基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-(4-苄氧基羰基氨基丁酰基)-2'-(2-乙基丁基)-4-甲基戊酰肼制备如下:

用与实施例 8 相似的方法, 以(E)-2(R)-[1(S)-(苄氧基氨基甲酰基)-4-
20 苯基-3-丁烯基]-2'-(2-乙基丁基)-4-甲基戊酰肼为起始原料并用 4-苄氧基羰基氨基丁酸替换 N-叔丁氧羰基-β-丙氨酸制备得到为胶状物的(E)-2(R)-[1(S)-(苄氧基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-2'-(4-苄氧基羰基氨基丁酰基)-2'-(2-乙基丁基)-4-甲基戊酰肼。

实施例 175

25 2(R)-[1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基丁基]-4-甲基-2'-(2(S)-甲基丁基)-2'-[2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-乙酰基]戊酰肼

用与实施例 103 相似的方法但以 0.24g(E)-2(R)-[1(S)-(苄氧基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-(2(S)-甲基丁基)-2'-[2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰基]戊酰肼为起始原料制备得到 0.121g 为白色固体的 2(R)-
30 [1(S)-(羟基氨基甲酰基)-4-苯基丁基]-4-甲基-2'-(2(S)-甲基丁基)-2'-[2-

(1H-1,2,3-三唑-1-基)-乙酰基]戊酰肼。

MS: 501(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 11.75 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA;

5 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPERPEP 300A。

用作起始原料的(E)-2(R)-[1(S)-(苄氧基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-(2(S)-甲基丁基)-2'-[2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰基]戊酰肼制备如下:

用与实施例 8 相似的方法, 以(E)-2(R)-[1(S)-(苄氧基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-(2(S)-甲基丁基)戊酰肼为起始原料并用 1,2,3-三唑-1-乙酸替换 N-叔丁氧羰基-β-丙氨酸制备得到为胶状物的(E)-2(R)-[1(S)-(苄氧基氨基甲酰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基-2'-(2(S)-甲基丁基)-2'-[2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酰基]戊酰肼。

MS: 589 (M+H)⁺。

15 实施例 176

2(R)-[3-苯甲酰氨基-1(S)-(羟基氨基甲酰基)丙基]-2'-[2-(1H-咪唑-1-基)乙酰基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼

将 0.420g 2(R)-[3-苯甲酰氨基-1(S)-(苄氧基氨基甲酰基)丙基]-2'-[2-(1H-咪唑-1-基)乙酰基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼的 5ml 甲醇溶液在 20 0.126g 5% 钯炭存在下氢化 12 小时。过滤除去催化剂并蒸发溶剂。将残余物用乙醚研制得到 0.304g 为白色固体的 2(R)-[3-苯甲酰氨基-1(S)-(羟基氨基甲酰基)丙基]-2'-[2-(1H-咪唑-1-基)乙酰基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼。

MS: 515(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 10.12 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 25 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPBDSC18。

用作起始原料的 2(R)-[3-苯甲酰氨基-1(S)-(苄氧基氨基甲酰基)丙基]-2'-[2-(1H-咪唑-1-基)乙酰基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼制备如下:

(i) 将 1.0g (E)-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酸的 30 10ml 二甲基甲酰胺溶液依次用 2.0g 碳酸钾和 0.45ml 苄基溴处理。将混合

物室温搅拌 1 小时然后蒸发溶剂，将残余物溶解在乙酸乙酯中并用水洗涤直至水洗涤液为中性(PH=7)。无水硫酸镁干燥并蒸发得到 1.28g 为橙色油状物的(E)-苄基-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酸酯。

- 5 (ii) 将 32.12g(E)-苄基-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-4-苯基-3-丁烯基]-4-甲基戊酸酯的 300ml 二氯甲烷溶液冷却至-78℃并向混合物中吹臭氧 2.5 小时。向混合物中加入 35ml 二甲基硫醚并继续室温搅拌过夜。蒸发溶剂得到橙色油状物。将其溶解于 300ml 甲醇中，在氮气氛下冷却至 0℃并用分批用 5.6g 硼氢化钠处理。将混合物用冰醋酸淬灭并蒸发。将残余物溶解
10 在乙酸乙酯中并依次用 2M 氯化氢水溶液，水，5%碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤然后用无水硫酸镁干燥。将过滤并蒸发所得残余物用闪式硅胶柱层析纯化，用乙酸乙酯/己烷(2:8 增加至 4:6)洗脱，得到 15.3g 为浅黄色油状物的苄基-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-3-羟基丙基]-4-甲基戊酸酯。

- (iii) 将 1.5g 苄基-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-3-羟基丙基]-4-甲基戊酸酯的
15 30ml 二氯甲烷溶液在氮气氛下冷却至 0℃然后用 3.3ml 吡啶和 3.5g 甲磺酸酐处理。将混合物搅拌 1 小时然后蒸发溶剂。将残余物溶解在乙酸乙酯中并依次用 2M 氯化氢水溶液，水，5%碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤然后用无水硫酸镁干燥。将过滤并蒸发所得黄色油状物用闪式硅胶柱层析纯化，用乙酸乙酯/己烷(2:8)洗脱，得到 1.07g 为无色油状物的苄基-
20 2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-3-甲磺酰氧基丙基]-4-甲基戊酸酯。

MS: 465(M+H)⁺。

- (iv) 将 1.0g 苄基-2(R)-[1(S)-(叔丁氧羰基)-3-甲磺酰氧基丙基]-4-甲基戊酸酯的 10ml 无水二甲基甲酰胺溶液用 0.735g 叠氮化钠和 0.034g 碘化钠处理然后在氮气氛下在 50℃加热 12 小时。蒸发溶剂并将残余物溶解在乙
25 酸乙酯中并用水(2x)洗涤。无水硫酸镁干燥，过滤并蒸发溶剂得到 0.88g 为黄色油状物的苄基-2(R)-[3-叠氮基-1(S)-(叔丁氧羰基)丙基]-4-甲基戊酸酯。

- (v) 将 0.880g 苄基-2(R)-[3-叠氮基-1(S)-(叔丁氧羰基)丙基]-4-甲基戊酸酯的 10ml 乙醇溶液在 0.090g 5%钯炭存在下氢化 12 小时。过滤除去催化
30 剂然后蒸发溶剂叠氮 0.600g 为白色固体的 2(R)-[3-氨基-1(S)-(叔丁氧羰基)

丙基]-4-甲基戊酸。

MS: 274(M+H)⁺。

- (vi) 将 1.0g 2(R)-[3-氨基-1(S)-(叔丁氧羰基)丙基]-4-甲基戊酸的 20ml 二氯甲烷溶液在氮气氛下冷却至 5℃并用 1.3ml 三乙胺和 0.54g 苄酰氯的 10ml 二氯甲烷溶液处理。将混合物室温搅拌过夜并蒸发溶剂。将残余物溶解在乙酸乙酯中并用 2M 氯化氢水溶液和水洗涤。无水硫酸镁干燥，将过滤并蒸发溶剂所得浅黄色油状物用闪式硅胶层析纯化，用乙酸乙酯/己烷(3:1)洗脱叠氮 0.78g 为无色油状物的 2(R)-[3-苯甲酰氨基-1(S)-(叔丁氧羰基)丙基]-4-甲基戊酸。
- (vii) 将 0.78g 2(R)-[3-苯甲酰氨基-1(S)-(叔丁氧羰基)丙基]-4-甲基戊酸的 10ml 二氯甲烷溶液在氮气氛下冷却至 0℃并依次用 0.80ml N-乙基吗啉、0.437g 羟基苯并三唑水合物，和 0.50g 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐处理。将混合物在 0℃搅拌 5 分钟然后加入 1.1g 异丁基胂。在室温继续搅拌过夜然后蒸发溶剂。将残余物溶解在乙酸乙酯中并用 5% 碳酸氢钠水溶液，水，2M 氯化氢水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤。无水硫酸镁干燥，过滤并蒸发溶剂得到 0.763g 为白色泡沫的 2(R)-[3-苯甲酰氨基-1(S)-(叔丁氧羰基)丙基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰胂。

MS: 448(M+H)⁺。

- (viii) 将 0.763g 2(R)-[3-苯甲酰氨基-1(S)-(叔丁氧羰基)丙基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰胂和 0.780g 2-(1H-咪唑-1-基)乙酸氢溴酸盐的 8ml 二甲基甲酰胺溶液在氮气氛下冷却至 0℃，用 0.45ml N-乙基吗啉和 0.720g 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐处理。将混合物加热至室温并搅拌过夜。将蒸发溶剂所得残余物溶解在乙酸乙酯中并用水和饱和氯化钠洗涤。无水硫酸镁干燥，过滤，和蒸发得到 0.914g 为白色泡沫的 2(R)-[3-苯甲酰氨基-1(S)-(叔丁氧羰基)丙基]-2'-[2-(1H-咪唑-1-基)乙酰基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰胂。

MS: 556(M+H)⁺。

- (ix) 将 0.907g 2(R)-[3-苯甲酰氨基-1(S)-(叔丁氧羰基)丙基]-2'-[2-(1H-咪唑-1-基)乙酰基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰胂的 8ml 二氯甲烷溶液用 6ml 三氟乙酸处理。将混合物室温搅拌 2 小时然后蒸发溶剂。将残余物真空干燥

得到为浅橙色油状物的 2(R)-[3-苯甲酰氨基-1(S)-(羧基)丙基]-2'-[2-(1H-咪唑-1-基)乙酰基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼。

MS: 500(M+H)⁺。

- (x) 将 0.81g 2(R)-[3-苯甲酰氨基-1(S)-(羧基)丙基]-2'-[2-(1H-咪唑-1-基)乙酰基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼和 1.2g O-苄基羟胺的 4ml 二甲基甲酰胺溶液在氮气氛围下冷却至 0℃ 然后用 0.23ml N-乙基吗啉和 0.350g 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐处理。将混合物加热至室温然后搅拌过夜。蒸发溶剂并将残余物溶解在乙酸乙酯中。将乙酸乙酯层用水和饱和氯化钠水溶液洗涤并用无水硫酸镁干燥。将过滤并蒸发所得黄色油状物用闪式硅胶柱层析纯化, 用甲醇/二氯甲烷(2:98 增加至 10:90)洗脱。将纯化后的产品用乙醚研制得到 0.420g 为白色固体的 2(R)-[3-苯甲酰氨基-1(S)-(苄氧基氨基甲酰基)丙基]-2'-[2-(1H-咪唑-1-基)乙酰基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼。

MS: 605(M+H)⁺。

15 实施例 177

2(R)-[3-苯磺酰氨基-1(S)-(羟基氨基甲酰基)丙基]-2'-[2-(1H-咪唑-1-基)乙酰基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼

- 用与实施例 176 相似的方法, 但用苯磺酰氯替换步骤(vi)中的苄酰氯, 得到 0.546g 为白色固体的 2(R)-[3-苯磺酰氨基-1(S)-(羟基氨基甲酰基)丙基]-2'-[2-(1H-咪唑-1-基)乙酰基]-2'-异丁基-4-甲基戊酰肼。

MS: 551(M+H)⁺。

HPLC: 用含 5% 溶剂 B 的溶剂 A 增加为含 95% 的溶剂 B 梯度洗脱 15 分钟; 流速为每分钟 1ml。保留时间: 10.40 分钟。溶剂 A: H₂O/0.1%TFA; 溶剂 B: CH₃CN/0.085%TFA。柱型: HYPBDSC18。