

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780009354.0

[51] Int. Cl.

C07D 261/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/498 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 4 月 8 日

[11] 公开号 CN 101405277A

[22] 申请日 2007.1.18

[21] 申请号 200780009354.0

[30] 优先权

[32] 2006.1.19 [33] ES [31] P200600158

[86] 国际申请 PCT/EP2007/050489 2007.1.18

[87] 国际公布 WO2007/082910 英 2007.7.26

[85] 进入国家阶段日期 2008.9.16

[71] 申请人 萨尔瓦特实验室股份有限公司

地址 西班牙巴塞罗那

[72] 发明人 J·希达尔戈罗德里古茨

J·L·卡特纳鲁茨

I·马西普马西普

M·D·C·塞拉科马斯

O·雷普伊格罗斯

C·拉古纳斯阿纳尔

C·萨尔塞多罗卡

D·巴尔萨洛佩茨

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘冬范赤

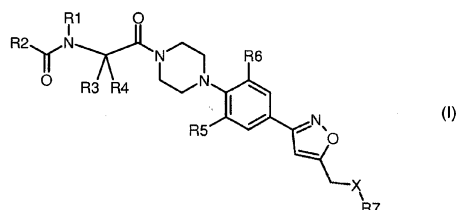
权利要求书 4 页 说明书 43 页

[54] 发明名称

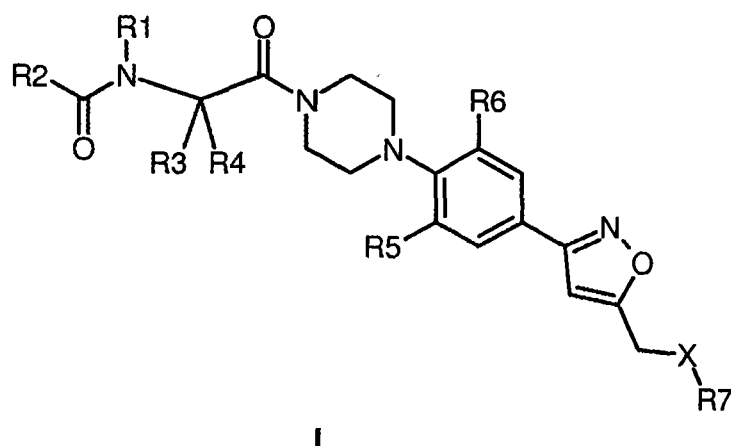
具有抗菌活性的二羰基化合物

[57] 摘要

式(I)的化合物及其药学上可接受的盐和溶剂化物用于动物(包括人)抗细菌感染,其中X表示-O-、-NH-、-S-、-NHC(=O)-或-NHC(=S)-;R1表示-H或烃链;R2表示-H、烷氧基、氨基、烃链或环的基团;R3表示-H、烃链或环的基团;R4表示-H或烃链;或者R3和R4一起形成环;R5和R6表示-H或卤素,R7表示-H、烃链或杂芳基。



1. 一种通式 I 的化合物



、其立体异构体及其混合物、其多晶型体及其混合物、在有可氧化氮原子时的 N-氧化物、药学上可接受的溶剂化物及它们的所有加成盐，其中：

X 表示 -O-、-NH-、-S-、-NHC(=O)- 或 -NHC(=S)-；

R1 表示 -H、-(C₁-C₄)烷基、-(C₂-C₄)烯基或 -(C₂-C₄)炔基，其中 -(C₁-C₄)烷基、-(C₂-C₄)烯基或 -(C₂-C₄)炔基可任选用一个或多个基团 R_a 取代；

R2 表示 -H、-OR_b、-NR_bR_c、-(C₁-C₄)烷基、-(C₂-C₄)烯基、-(C₂-C₄)炔基或任选用一个或多个基团 R_d 或 R_e 取代的 -Cy1，其中 -(C₁-C₄)烷基、-(C₂-C₄)烯基或 -(C₂-C₄)炔基可任选用一个或多个基团 R_d 和/或一个基团 R_f 取代；

R3 表示 R1 或任选用一个或多个基团 R_a 或 R_c 取代的 -Cy2；

R4 表示 -H、-(C₁-C₄)烷基、-(C₂-C₄)烯基或 -(C₂-C₄)炔基，其中 -(C₁-C₄)烷基、-(C₂-C₄)烯基或 -(C₂-C₄)炔基可任选用一个或多个卤素原子取代；

或者 R3 和 R4 可一起形成部分不饱和、饱和或芳族、包含 1 至 3 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子、在任何可用位置由一个或多个取代基 R_c 或卤素原子任选取代的 3-至 7-元单环；

R5 和 R6 独立表示 -H 或卤素；

R7 表示 R4 或任选用一个或多个基团 Rc 或卤素原子取代的杂芳基, 其中杂芳基表示包含 1 至 3 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的芳族 5-或 6-元单环的 C-或 N-基团;

各 Ra 独立表示卤素、=O、-ORc、-OC(=O)Rc、=CRcRc、-CN、-C(=O)Rc、-C(=O)ORc、-C(=O)NRcRc、-NO₂、-NRcRc、-NRcC(=O)Rc、-NRcC(=O)ORc 或 -NRcC(=O)NRcRc;

Rb 表示-H、Rg、-(C₁-C₄)烷基、-(C₂-C₄)烯基或-(C₂-C₄)炔基, 其中-(C₁-C₄)烷基、-(C₂-C₄)烯基或-(C₂-C₄)炔基可任选用一个或多个基团 Ra 和/或一个基团 Rg 取代;

各个 Rc 独立表示-H、-(C₁-C₄)烷基、-(C₂-C₄)烯基或-(C₂-C₄)炔基, 其中-(C₁-C₄)烷基、-(C₂-C₄)烯基或-(C₂-C₄)炔基可任选用一个或多个卤素原子取代;

各 Rd 独立表示卤素、=CRaRc、=CRcRc、-CN、-C(=O)Re'、-C(=O)ORE'、-C(=O)NRe'Rh'、-C(=O)SRe'、-C(=NRh')NRe'Rh'、-C(=NRe')NRh'Rh'、-C(=S)ORE'、-C(=S)SRe'、-ORE'、=O、-OC(=O)Re'、-OC(=O)NRe'Rh'、-OC(=S)Re'、-O-N=O、-OSO₂Re、-NRe'Rh'、=NRe'、=N-CN、=N-ORE'、-N⁺Re'Rh'Rh'、-N=NRe'、-NRh'-NRe'Re'、-NRe'-NRe'Rh'、-N₃、-N=O、-NRh'ORE'、-NRe'ORh'、-NO₂、-NRe'C(=O)Rh'、-NRh'C(=O)Re'、-NRh'C(=O)ORE'、-NRe'C(=O)ORh'、-NRh'C(=O)NRe'Rh'、-NRe'C(=O)NRh'Rh'、-NRe'C(=O)NRh'NRh'Rh'、-NRh'C(=O)NRe'NRh'Rh'、-NRh'C(=O)NRh'NRe'Rh'、-NRe'SO₂Rh'、-NRh'SO₂Re'、-SRe'、-SORE'、-SO₂Re、-SO₂NRe'Rh'或-SO₂ORE';

各个 Re 独立表示 Rf 或-(C₁-C₄)烷基、-(C₂-C₄)烯基或-(C₂-C₄)炔基, 其中-(C₁-C₄)烷基、-(C₂-C₄)烯基或-(C₂-C₄)炔基可任选用一个或多个基团 Ra 和/或一个基团 Rg 取代;

各个 Re'独立表示-H 或-Re;

各个 Rf 独立表示任选用一个或多个基团 Ra 或 Rh 取代的-Cyl;

各个 Rg 独立表示任选用一个或多个基团 Ra 或 Rc 取代的-Cyl;

各个 Rh 独立表示-(C₁-C₄)烷基、-(C₂-C₄)烯基或-(C₂-C₄)炔基, 所有这些基团任选用一个或多个基团 Ra 取代;

各个 Rh'独立表示-H 或-Rh;

Cy1 表示部分不饱和、饱和或芳族、包含 1 至 3 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 3-至 7-元单环环系或 6-至 10-元双环环系的 C-或 N-基团; 并且

Cy2 表示部分不饱和、饱和或芳族、包含 1 至 3 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 3-至 7-元单环的 C-或 N-基团。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 R1 表示-H 或任选用一个或多个基团 Ra 取代的-(C₁-C₄)烷基。

3. 权利要求 2 的化合物, 其中 R1 表示-H。

4. 权利要求 1 至 3 中任一项的化合物, 其中 R2 表示-H、-(C₁-C₄)烷基、-(C₂-C₄)烯基或-(C₂-C₄)炔基, 其中-(C₁-C₄)烷基、-(C₂-C₄)烯基或-(C₂-C₄)炔基可任选用一个或多个基团 Rd 和/或一个基团 Rf 取代。

5. 权利要求 1 至 3 中任一项的化合物, 其中 R2 表示任选用一个或多个独立选自-Re、卤素、=CRaRc、=CRcRc、-CN、-C(=O)Re'、-C(=O)ORE'、-C(=O)NRe'Rh'、=O、-ORE'、-OC(=O)Re'、-NRe'Rh'、=NRe'、-N⁺Re'Rh'Rh'、-N₃、-NRh'ORE'、-NRe'ORh'、-NO₂、-NRe'C(=O)Rh'、-NRh'C(=O)Re'、-NRe'C(=O)ORh'、-NRh'C(=O)ORE'、-NRe'C(=O)NRe'Rh'或-NRh'C(=O)NRe'Rh'的基团取代的-Cy1。

6. 权利要求 5 的化合物, 其中 Cy1 选自苯基、包含 1 至 3 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的芳族 5-或 6-元单环的 C-或 N-基团、包含 1 至 3 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的包括用 5-或 6-元环稠合的 5-或 6-元环的芳族双环环系的 C-或 N-基团, 其中所有前述环系可任选用-(C₁-C₄)烷基、-(C₂-C₄)烯基、-(C₂-C₄)炔基、卤素、-CN、-C(=O)Re'、=O、-ORE'、-NRe'Rh'、-NO₂、-NRe'C(=O)Rh'、-NRh'C(=O)Re'取代, 其中-(C₁-C₄)烷基、-(C₂-C₄)烯基或-(C₂-C₄)炔基可任选用一个或多个基团 Ra 取代。

7. 权利要求 1 至 6 中任一项的化合物, 其中 R3 表示-H 或任选用一个或多个 Ra 取代的-(C₁-C₄)烷基, R4 表示-H 或任选用一个或多个卤素原子取代的-(C₁-C₄)烷基。

8. 权利要求 1 至 7 中任一项的化合物, 其中 R5 表示-F, R6 表示-H 或-F。

9. 权利要求 1 至 8 中任一项的化合物, 其中 X 表示-NH-, R7 表示任选用一个或多个基团 Rc 或卤素原子取代的杂芳基, 其中杂芳基表示包含 1 至 3 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的芳族 5-或 6-元单环的 C-或 N-基团。

10. 一种药物组合物, 所述药物组合物包含治疗有效量的权利要求 1 至 9 中任一项的化合物和适量的一种或多种药学上可接受的赋形剂。

11. 权利要求 1 至 9 中任一项的化合物用于制备药物的用途, 所述药物用于治疗和/或预防包括人的动物的细菌感染。

12. 权利要求 11 的用途, 其中所述药物局部或胃肠外给药。

具有抗菌活性的二羰基化合物

本发明涉及具有抗菌活性的二羰基化合物、包含它们的药物组合物及其用于医药的用途。

技术背景

国际微生物界不断提出对市售抗生素耐药性增加的严重关注，耐药性增加减小不同感染过程治疗的可能性范围。通常，细菌性病原体可分为格兰氏阳性病原体或格兰氏阴性病原体。对格兰氏阳性病原体和格兰氏阴性病原体同时具有有效活性的抗菌化合物一般被认为具有广谱活性。

由于难以从医院环境处理和根除的耐药菌株发育，格兰氏阳性病原体尤其重要，例如葡萄球菌、肠道球菌和链球菌。此类菌株的实例为甲氧西林耐药葡萄球菌、甲氧西林耐药凝固酶阴性葡萄球菌、青霉素耐药肺炎链球菌和几种万古霉素耐药肠道球菌。

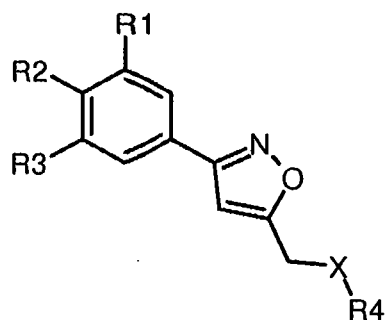
治疗此类耐药格兰氏阳性病原体的最佳临床有效抗生素是万古霉素，直到噁唑烷酮的出现。万古霉素是一种糖肽，这种糖肽显示一定肾毒性和耳毒性及低生物利用率，因此胃肠外给药。然而，对万古霉素和其他糖肽的抗菌耐药性同样出现，并且这种耐药性正在增加，使这些药剂在治疗格兰氏阳性病原体产生的感染中越来越低效。

自 1989 年已描述了包含噁唑烷酮环的多种抗菌化合物，尤其是 Pharmacia Corporation 的依哌唑胺和利奈唑胺两种药(S.J. Brickner 等人, J. Med. Chem. 1996, 39, 673-679)。从它们当中，只有利奈唑胺目前还在市面上。

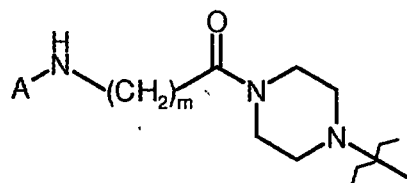
尽管所提及噁唑烷酮的发现意味着在治疗格兰氏阳性病原体产生的感染方面显著进步，但值得注意的是对已知抗菌剂的细菌耐药性

可能发展,例如由于细菌活性结合部位的突变使以前的活性药效团的活性降低或完全损失。因此,得到没有交叉耐药性的新抗菌剂非常有用。

WO 03/008395 A1 描述与本发明化合物结构相关的抗菌化合物的制备。这些化合物由以下通式包含:



其中与其他意义一起, R2 可表示:

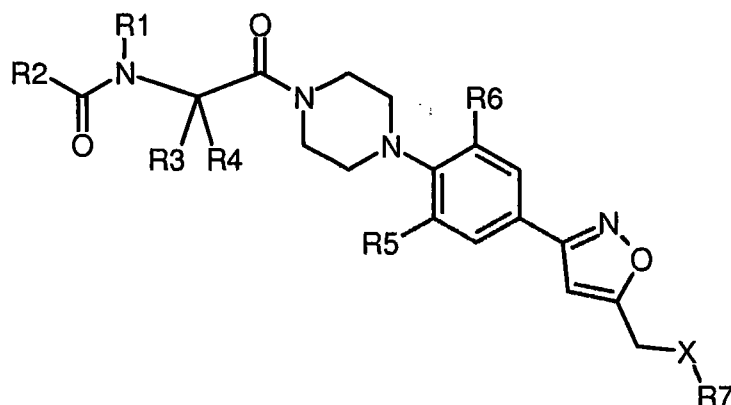


其中 A 表示-H、(C₃-C₃)烷基、乙烯基、烯丙基、乙炔基、炔丙基、苯基或任选取代的芳族环系基团, m 表示 0 至 8 的数值。

背景技术说明目前对提供具有抗菌活性(优选具有广谱活性)、尤其是对抗对其他抗生素耐药的葡萄球菌或肠道球菌(抗多种抗菌素的医院感染的主要原因)的新化合物的关注。

发明概述

本发明涉及通式 I 的二羰基化合物



I

、其立体异构体及其混合物、其多晶型体及其混合物、N-氧化物(在有可氧化氮原子时)及其药学上可接受的溶剂化物和加成盐,其中:

X 表示-O-、-NH-、-S-、-NHC(=O)-或-NHC(=S)-;

R1 表示-H、-(C₁-C₄)烷基、-(C₂-C₄)烯基或-(C₂-C₄)炔基,其中-(C₁-C₄)烷基、-(C₂-C₄)烯基或-(C₂-C₄)炔基可任选用一个或多个基团 Ra 取代;

R2 表示-H、-ORb、-NRbRc、-(C₁-C₄)烷基、-(C₂-C₄)烯基、-(C₂-C₄)炔基或任选用一个或多个基团 Rd 或 Re 取代的-Cy1, 其中-(C₁-C₄)烷基、-(C₂-C₄)烯基或-(C₂-C₄)炔基可任选用一个或多个基团 Rd 和/或一个基团 Rf 取代;

R3 表示 R1 或任选用一个或多个基团 Ra 或 Rc 取代的-Cy2;

R4 表示-H、-(C₁-C₄)烷基、-(C₂-C₄)烯基或-(C₂-C₄)炔基,其中-(C₁-C₄)烷基、-(C₂-C₄)烯基或-(C₂-C₄)炔基可任选用一个或多个卤素原子取代;

或者 R3 和 R4 可一起形成部分不饱和、饱和或芳族、包含 1 至 3 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子、在任何可用位置由一个或多个取代基 Rc 或卤素原子任选取代的 3-至 7-元单环;

R5 和 R6 独立表示-H 或卤素;

R7 表示 R4 或包含 1 至 3 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子、任选用一个或多个基团 Rc 或卤素原子取代的 5-或 6-元杂芳基;

各 Ra 独立表示卤素、=O、-ORc、-OC(=O)Rc、=CRcRc、-CN、-C(=O)Rc、-C(=O)ORc、-C(=O)NRcRc、-NO₂、-NRcRc、-NRcC(=O)Rc、-NRcC(=O)ORc 或 -NRcC(=O)NRcRc;

Rb 表示-H、Rg、-(C₁-C₄)烷基、-(C₂-C₄)烯基或-(C₂-C₄)炔基, 其中-(C₁-C₄)烷基、-(C₂-C₄)烯基或-(C₂-C₄)炔基可任选用一个或多个基团 Ra 和/或一个基团 Rg 取代;

各 Rc 独立表示-H、-(C₁-C₄)烷基、-(C₂-C₄)烯基或-(C₂-C₄)炔基, 其中-(C₁-C₄)烷基、-(C₂-C₄)烯基或-(C₂-C₄)炔基可任选用一个或多个卤素原子取代;

各 Rd 独立表示卤素、=CRaRc、=CRcRc、-CN、-C(=O)Re'、-C(=O)ORe'、-C(=O)NRe'Rh'、-C(=O)SRe'、-C(=NRh')NRe'Rh'、-C(=NRe')NRh'Rh'、-C(=S)ORe'、-C(=S)SRe'、-ORe'、=O、-OC(=O)Re'、-OC(=O)NRe'Rh'、-OC(=S)Re'、-O-N=O、-OSO₂Re、-NRe'Rh'、=NRe'、=N-CN、=N-ORe'、-N⁺Re'Rh'Rh'、-N=NRe'、-NRh'-NRe'Re'、-NRe'-NRe'Rh'、-N₃、-N=O、-NRh'ORe'、-NRe'ORh'、-NO₂、-NRe'C(=O)Rh'、-NRh'C(=O)Re'、-NRh'C(=O)ORe'、-NRe'C(=O)ORh'、-NRh'C(=O)NRe'Rh'、-NRe'C(=O)NRh'Rh'、-NRe'C(=O)NRh'NRh'Rh'、-NRh'C(=O)NRe'NRh'Rh'、-NRh'C(=O)NRh'NRe'Rh'、-NRe'SO₂Rh'、-NRh'SO₂Re'、-SRe'、-SORE'、-SO₂Re、-SO₂NRe'Rh'或-SO₂ORe';

各个 Re 独立表示 Rf 或-(C₁-C₄)烷基、-(C₂-C₄)烯基或-(C₂-C₄)炔基, 其中-(C₁-C₄)烷基、-(C₂-C₄)烯基或-(C₂-C₄)炔基可任选用一个或多个基团 Ra 和/或一个基团 Rg 取代;

各个 Re'独立表示-H 或-Re;

各个 Rf 独立表示任选用一个或多个基团 Ra 或 Rh 取代的-Cyl;

各个 Rg 独立表示任选用一个或多个基团 Ra 或 Rc 取代的-Cyl;

各个 Rh 独立表示-(C₁-C₄)烷基、-(C₂-C₄)烯基或-(C₂-C₄)炔基, 其中所有这些基团任选用一个或多个基团 Ra 取代;

各个 Rh'独立表示-H 或-Rh;

Cy1 表示部分不饱和、饱和或芳族、包含 1 至 3 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 3-至 7-元单环环系或 6-至 10-元双环环系的 C-或 N-基团；并且

Cy2 表示部分不饱和、饱和或芳族、包含 1 至 3 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 3-至 7-元单环的 C-或 N-基团。

在以前定义中，术语(C₁-C₄)烷基表示含 1 至 4 个碳原子的直或支化饱和烃链，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。术语(C₂-C₄)烯基表示含 2 至 4 个碳原子和一个或多个双键的不饱和直或支化饱和烃链，例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基和 1,3-丁二烯基。术语(C₂-C₄)炔基表示含 2 至 4 个碳原子和一个或多个叁键的不饱和直或支化饱和烃链，例如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基和 1,3-丁二炔基。只要从化学观点适合，基团-(C₁-C₄)烷基、-(C₂-C₄)烯基和-(C₂-C₄)炔基就可任选根据本说明取代。

术语卤素表示氟、氯、溴或碘的基团。基团=O 可结合到碳原子以形成-C(=O)-，或者结合到硫原子以形成-S(=O)-或-S(=O)₂-。

杂芳基表示包含 1 至 4 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子、可根据本说明在任何可用环位置取代的芳族 5-或 6-元单环的 C-或 N-基团。实例尤其包括吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、异噁唑、异噻唑、噁唑、1,2,4-噁二唑、1,2,4-噻二唑、1,3,4-噁二唑、1,3,4-噻二唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、吡啶、嘧啶、哒嗪和吡嗪的基团。

Cy1 表示部分不饱和、饱和或芳族的 3-至 7-元单环环系或 6-至 10-元双环环系的 C-或 N-基团。Cy2 表示部分不饱和、饱和或芳族的 3-至 7-元单环的 C-或 N-基团。Cy1 和 Cy2 均可包含 1 至 4 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子，并可根据本说明在任何可用环位置取代。Cy1 和 Cy2 的实例尤其包括环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环庚烷、氮丙啶、二氢呋喃、吡咯啉、吡唑啉、环氧乙烷、氧杂环丁烷、咪唑烷、异噻唑烷、异噁唑烷、噁唑烷、吡唑烷、吡咯烷、噻唑烷、二氧

杂环己烷、吗啉、哌嗪、哌啶、吡喃、四氢吡喃(tetrahydropiran)、吡庚因、噁嗪、噁唑啉、吡咯啉、噻唑啉、吡唑啉、咪唑啉、异噁唑啉、异噻唑啉、苯基、萘基、1,2,4-噁二唑、1,2,4-噻二唑、1,3,4-噁二唑、1,3,4-噻二唑、呋喃、咪唑、异噁唑、异噻唑、噁唑、吡唑、吡咯、噻唑、噻吩、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、吡嗪、哒嗪、吡啶和嘧啶的基团。双环环系 Cyl 的实例尤其包括双环[3.3.0]辛烷、双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷、双环[4.3.0]壬烯、双环[4.4.0]癸烷、双环[3.3.1]壬烯、双环[3.2.1]辛烷、萘、苯并咪唑、苯并呋喃、苯并噻唑、苯并噻吩、咪唑并吡嗪、咪唑并哒嗪、咪唑并吡啶、咪唑并嘧啶、吲唑、吲哚、异吲哚、异喹啉、四氢异喹啉、萘啶(naphthiridine)、吡唑并吡嗪、吡唑并吡啶、吡唑并嘧啶、嘌呤、喹唑啉、喹啉和喹喔啉的基团。

表达“任选用一个或多个取代”是指基团可未取代或用一个或多个、优选 1、2、3 或 4 个取代基取代，其条件为此基团具有 1、2、3 或 4 个易被取代的位置。

本文所用术语“治疗”包括治疗、预防和控制此类病症。本文所用术语“药学上可接受的”是指在医疗判断范围内，适合与人和动物的组织接触而没有过分毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症、与合理利/害比相称的化合物、组合物和/或剂型。

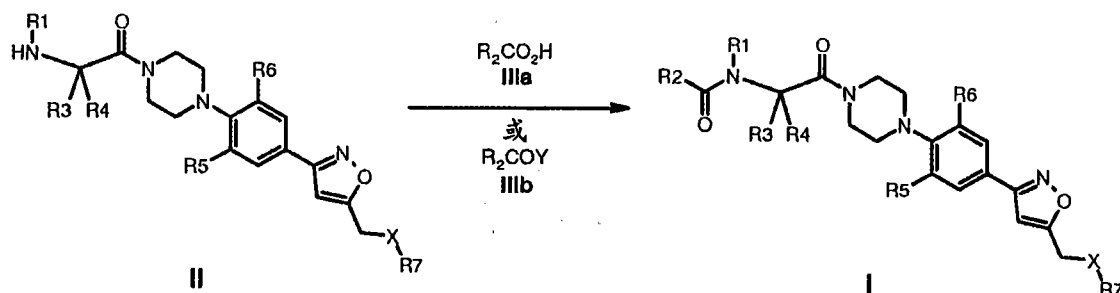
本发明涉及制备前述新化合物及其衍生物、类似物、互变异构体形式、立体异构体、多晶型体或其药学上可接受的盐和溶剂化物的方法。

本发明的化合物可由不同路线合成。它们可通过以下所述方法和有机合成领域的其他标准方法或对本领域技术人员明显的变化方法来制备，本领域的技术人员应当理解分子中存在的官能团应与所述反应一致。在某些情况下，这一情况可能需要对反应的次序或获得所需化合物的一种特别方法的选择做出更改。使用一些反应物可能需要一定条件，如使用无水溶剂和惰性气氛。此外，在以下所示的一些方法中，可能合乎需要或有必要由常规的保护基保护本发明化合物或中间

体中存在的官能团。很多保护基及其引入和移除方法描述于 Greene T.W.和 Wuts P.G.M., "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 第3版, 1999。

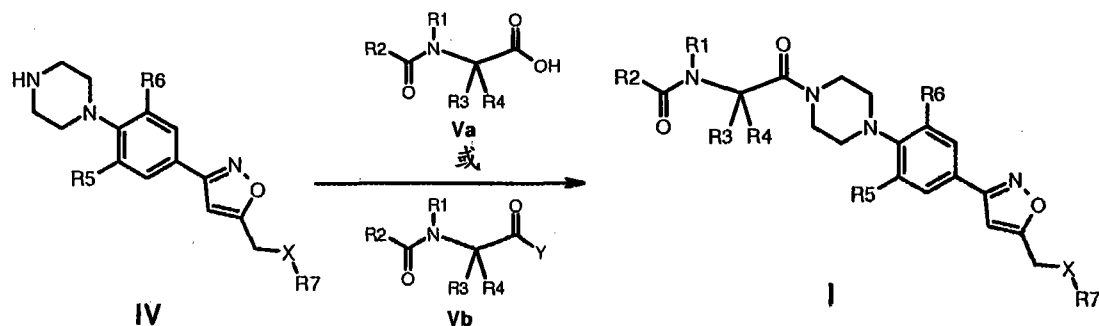
除非另外说明, 基团 R1、R2、R3、R4、R5、R6、R7 和 X 的意义为在通式 I 中所述的意义。

式 I 的化合物可从以下所示式 II 化合物开始获得:

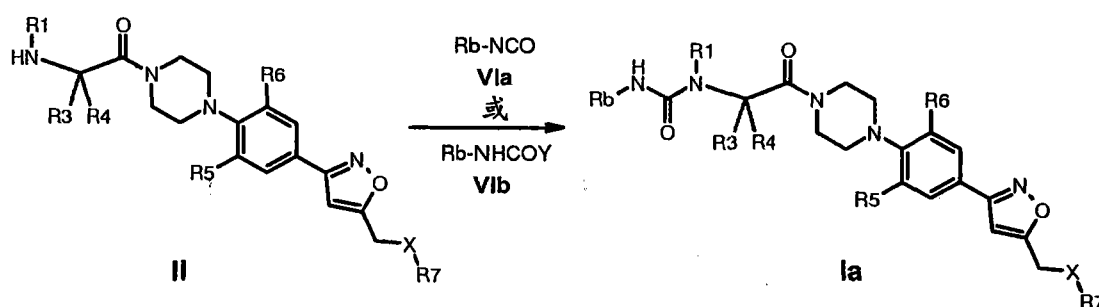


因此, 可在室温和溶剂沸点温度之间的温度, 在活化剂(如 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC)和 1-羟基苯并三唑(HOBT)的组合)存在下, 使式 II 的化合物与式 IIIa 的羧酸在碱(如三乙胺)存在下在溶剂(如乙酸乙酯、N,N-二甲基甲酰胺或四氢呋喃)中反应。或者可使式 II 的化合物与式 IIIb 的相应羧酸衍生物反应, 其中 Y 表示-CN、-OC(=O)(C₁-C₄)烷基、-O(C₁-C₄)烷基、-N[(C₁-C₄)烷基]₂ 或卤素, 优选为氯。此反应在室温和溶剂沸点温度之间的温度在碱(如三乙胺)存在下在溶剂(如二氯甲烷、乙酸乙酯或 N,N-二甲基甲酰胺)中进行。

也可在对从 II 和 IIIa 或 IIIb 开始合成 I 所述的类似条件下, 通过使式 IV 的化合物与式 Va 的化合物或式 Vb 的化合物反应得到式 I 的化合物, 其中 Y 表示-CN、-OC(=O)(C₁-C₄)烷基、-O(C₁-C₄)烷基、-N[(C₁-C₄)烷基]₂ 或卤素, 优选为氯, 所述反应如下所示:

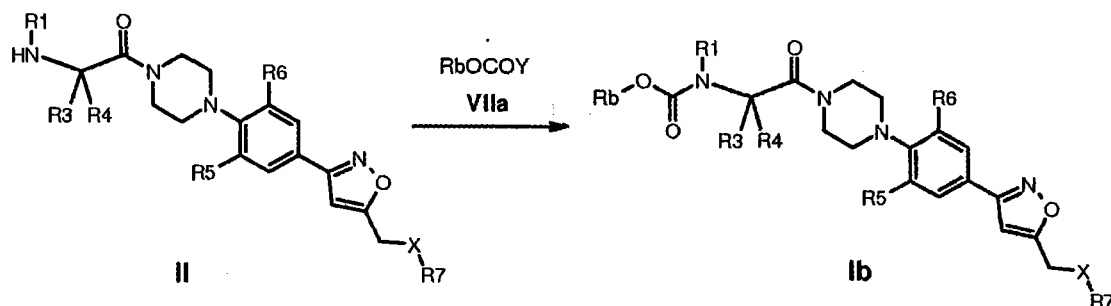


也可如下所示获得其中 R2 表示 -NHRb 且 Rb 具有通式 I 所述意义的式 I 的化合物(也就是式 Ia 的化合物):



因此,可优选在室温使式 II 的化合物与式 VIa 的异氰酸酯在溶剂(如 N,N-二甲基甲酰胺)中反应。或者可在碱(例如三乙胺)存在下优选在室温使式 II 的化合物与式 VIb 的化合物在溶剂(如二氯甲烷、乙酸乙酯或 N,N-二甲基甲酰胺)中反应,其中 Y 表示卤素,优选为氯。

通过使式 II 的化合物与式 VIIa 的化合物(其中 Y 表示 -O-琥珀酰亚氨基、-OC(=O)(C₁-C₄)烷基或卤素,优选为氯)反应,也可获得其中 R2 表示 -ORb 且 Rb 具有前述意义的式 I 的化合物(也就是式 Ib 的化合物)。

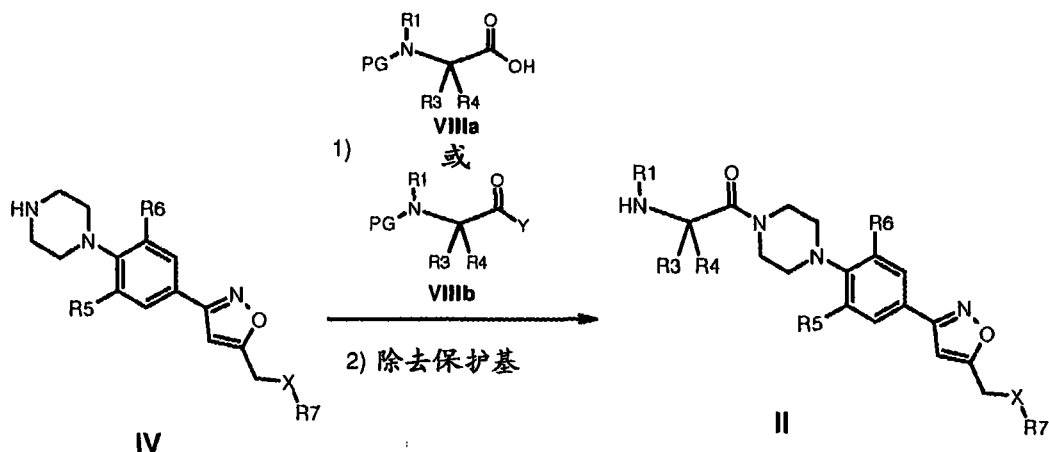


通常, 此反应在室温和溶剂沸点温度之间的温度在碱(如三乙胺、氢氧化钠或碳酸氢钠)存在下在溶剂(如二氧杂环己烷、水、二氯甲烷、四氢呋喃、乙酸乙酯或 N,N-二甲基甲酰胺)中进行。

或者, 也可由一序列两个步骤制备式 Ia 的脲和式 Ib 的氨基甲酸酯。在第一步骤中, 在碱(如二异丙基乙基胺、三乙胺或 N-甲基吗啉)存在下使式 II 的胺与活化剂(如三光气或羰基二咪唑)在溶剂(如乙腈、氯仿、二氯甲烷或 N,N-二甲基甲酰胺)中反应。然后, 在室温和溶剂沸点温度之间的温度, 使所得化合物与式 Rb-NH₂ 的胺(VIc)(对于脲)或与式 Rb-OH 的醇(VIIb)(对于氨基甲酸酯)在溶剂(例如与第一步骤中所用相同的溶剂)反应。

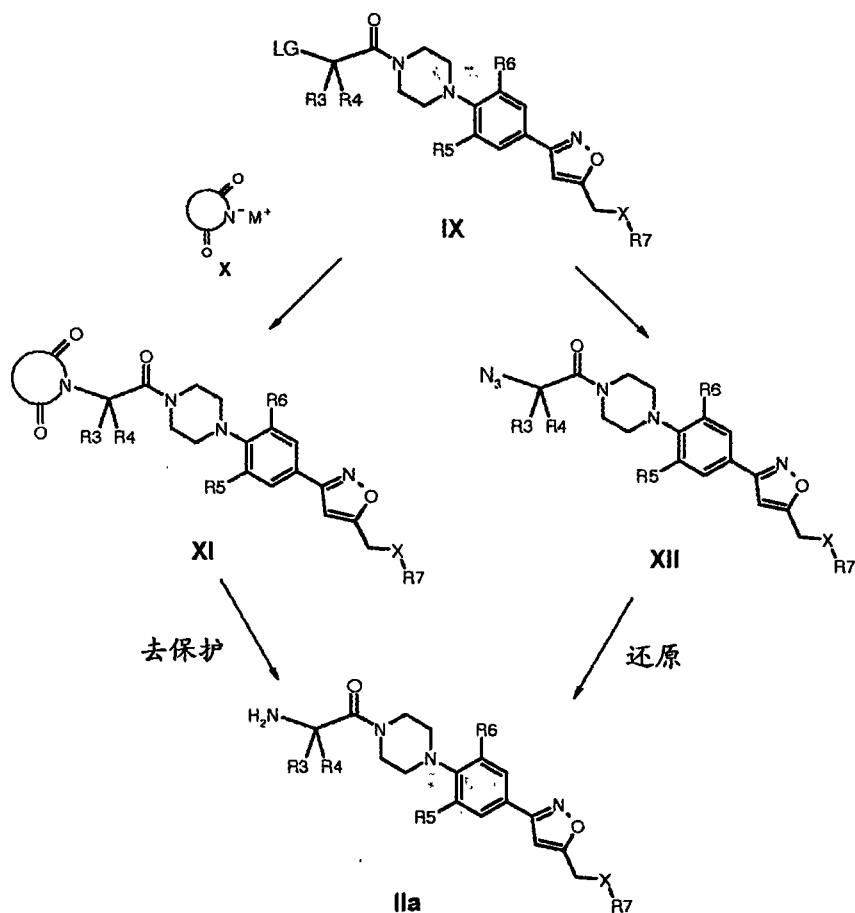
通过有机合成领域熟知的反应, 尤其包括但不限于酯水解或保护基的保护/去保护, 也可使式 I 的一些化合物转化成式 I 的其他化合物。

式 II 的化合物可如下所示获得:



在第一步骤中, 在对制备酰胺所述的类似条件下使式 IV 的化合物与式 VIIIa 的化合物或式 VIIIb 的化合物反应, 其中 PG 表示保护基, 例如叔丁氧基羰基(Boc)或苄基甲氧基羰基(Fmoc), Y 表示-CN、-OC(=O)(C₁-C₄)烷基、-OC₁₋₄ 烷基; -N[(C₁-C₄)烷基]₂ 或卤素, 优选为氯。在第二步骤中, 按照文献所述的方法去掉所得化合物的保护基。

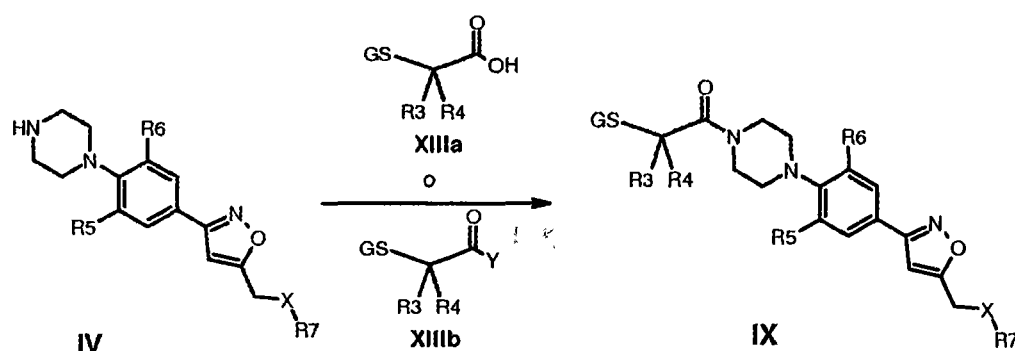
也可由如下所示的一序列两个步骤获得其中 R1 表示-H 的式 II 化合物(也就是式 IIa 的化合物):



在第一步骤中,使式 IX 的化合物(其中 LG 尤其表示卤素、甲磺酰基氧基或对甲苯磺酰基氧基)与叠氮化物(例如叠氮化钠或叠氮化钾)反应,得到式 XII 的化合物。或者,可使式 IX 的化合物与式 X 的化合物(例如邻苯二甲酰亚胺钾)反应,得到式 XI 的化合物。两个反应均在溶剂中进行,例如 N,N-二甲基甲酰胺,优选加热。或者可用微波进行。然后可分别通过去保护和还原反应,使式 XI 和 XII 的化合物转化成式 IIa 的化合物。去保护反应在胍存在下在溶剂中进行,如乙醇或甲醇,优选加热。优选在室温,在氢气气氛在催化剂(例如 Pd-C)存在下在溶剂(如乙醇、甲醇、四氢呋喃或乙酸乙酯)中进行还原反应。

可在对分别从式 II 的化合物和式 IIIa 和 IIIb 的化合物开始制备式 I 的化合物所述的类似条件下,通过使式 IV 的化合物和式 XIIIa 或 XIIIb 的化合物反应得到式 IX 的化合物,其中 Y 表示-CN、

-OC(=O)(C₁-C₄)烷基、-O(C₁-C₄)烷基、-N[(C₁-C₄)烷基]₂ 或卤素, 优选为氯。



化合物 IIIa、IIIb、Va、Vb、VIa、VIb、VIc、VIIa、VIIb、VIIIa、VIIIb、X、XIIIa 和 XIIIb 可商购获得, 并且可很容易由常规方法制备。例如, 式 VIIIa 和 VIIIb 的化合物可根据 B. S. Furniss“Textbook of practical Organic Chemistry”第 5 版(1989) Longman Scientific & Technical. 制备。式 IV 的化合物可如 WO 03/008395 所述获得。对本领域的技术人员显而易见, 一些前述反应也可对式 I 的化合物进行。

本发明的一个实施方案涉及为 N-氧化物的式 I 化合物。本发明的另一个实施方案涉及式 I 化合物, 其中 R_d 表示卤素、=CRaRc、=CRcRc、-CN、-C(=O)Re'、-C(=O)ORe'、-C(=O)NRe'Rh'、=O、-ORe'、-OC(=O)Re'、-NRe'Rh'、=NRe'、-N⁺Re'Rh'Rh'、-N₃、-NRh'ORe'、-NRe'ORh'、-NO₂、-NRe'C(=O)Rh'、-NRh'C(=O)Re'、-NRe'C(=O)ORh'、-NRh'C(=O)ORe'、-NRe'C(=O)NRe'Rh' 或 -NRh'C(=O)NRe'Rh'。

本发明的另一个实施方案涉及式 I 的化合物, 其中 R₁ 表示-H 或任选用一个或多个基团 R_a 取代的-(C₁-C₄)烷基。本发明的另一个实施方案涉及其中 R₁ 表示-H 的式 I 化合物。

本发明的另一个实施方案涉及式 I 的化合物, 其中 R₂ 表示-H、-(C₁-C₄)烷基、-(C₂-C₄)烯基或-(C₂-C₄)炔基, 其中-(C₁-C₄)烷基、-(C₂-C₄)烯基或-(C₂-C₄)炔基可任选用一个或多个基团 R_d 和/或一个基团 R_f 取代。本发明的另一个实施方案涉及式 I 的化合物, 其中 R₂ 表示任选用一个或多个独立选自-Re、卤素、=CRaRc、=CRcRc、-CN、-C(=O)Re'、

-C(=O)ORe'、-C(=O)NRe'Rh'、=O、-ORe'、-OC(=O)Re'、-NRe'Rh'、=NRe'、-N⁺Re'Rh'Rh'、-N₃、-NRh'ORe'、-NRe'ORh'、-NO₂、-NRe'C(=O)Rh'、-NRh'C(=O)Re'、-NRe'C(=O)ORh'、-NRh'C(=O)ORe'、-NRe'C(=O)NRe'Rh'或-NRh'C(=O)NRe'Rh'的基团取代的-Cy1。本发明的另一个实施方案涉及式 I 的化合物，其中 R2 选自苯基、包含 1 至 3 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的芳族 5-或 6-元单环的 C-或 N-基团、包含 1 至 3 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的包括稠合到 5-或 6-元环系的 5-或 6-元环系的芳族双环环系的 C-或 N-基团，其中所有前述环系可任选用-(C₁-C₄)烷基、-(C₂-C₄)烯基、-(C₂-C₄)炔基、卤素、-CN、-C(=O)Re'、=O、-ORe'、-NRe'Rh'、-NO₂、-NRe'C(=O)Rh'、-NRh'C(=O)Re'取代，其中-(C₁-C₄)烷基、-(C₂-C₄)烯基或-(C₂-C₄)炔基可任选用一个或多个基团 Ra 取代。

本发明的另一个实施方案涉及式 I 的化合物，其中 R3 表示-H 或任选用一个或多个 Ra 取代的-(C₁-C₄)烷基，R4 表示-H 或任选用一个或多个卤素原子取代的-(C₁-C₄)烷基。

本发明的另一个实施方案涉及其中 R5 表示-F 且 R6 表示-H 或-F 的式 I 化合物。

本发明的另一个实施方案涉及式 I 的化合物，其中 X 表示-NH-，R7 表示任选用卤素或 Rc 取代的 5-或 6-元杂芳基。本发明的另一个实施方案涉及其中 X 表示-O-且 R7 表示-H 的式 I 化合物。

本发明的另一个实施方案涉及式 I 的化合物，其中 R1 表示-H；R2 表示-H、-(C₁-C₄)烷基、-(C₂-C₄)烯基或-(C₂-C₄)炔基，其中-(C₁-C₄)烷基、-(C₂-C₄)烯基或-(C₂-C₄)炔基可任选用一个或多个基团 Rd 和/或一个基团 Rf 取代；或者 R2 表示任选用一个或多个独立选自-Re、卤素、=CRaRc、=CRcRc、-CN、-C(=O)Re'、-C(=O)ORe'、-C(=O)NRe'Rh'、=O、-ORe'、-OC(=O)Re'、-NRe'Rh'、=NRe'、-N⁺Re'Rh'Rh'、-N₃、-NRh'ORe'、-NRe'ORh'、-NO₂、-NRe'C(=O)Rh'、-NRh'C(=O)Re'、-NRe'C(=O)ORh'、-NRh'C(=O)ORe'、-NRe'C(=O)NRe'Rh' 或

-NRh'C(=O)NRe'Rh'的基团取代的-Cy1; R3 表示-H 或任选用一个或多个 Ra 取代的-(C₁-C₄)烷基; R4 表示-H 或任选用一个或多个卤素原子取代的-(C₁-C₄)烷基; R5 表示-F, R6 表示-H 或-F; X 表示-NH-, R7 表示任选用卤素或 Rc 取代的 5-或 6-元杂芳基, 或者其中 X 表示-O-且 R7 表示-H。

另外, 前述具体实施方案的所有可能组合也为本申请的部分。

本发明的化合物可包含一个或多个碱性氮原子, 因此它们可与酸形成盐, 这也形成本发明的部分。药学上可接受的盐的实例尤其包括, 与无机酸的加成盐, 无机酸如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、高氯酸、硫酸和磷酸; 和与有机酸的加成盐, 有机酸如乙酸、甲磺酸、三氟甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、扁桃酸、草酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸和马来酸。本发明的化合物同样可包含一个或多个酸质子, 因此它们可与碱形成盐, 这也形成本发明的部分。这些盐的实例包括与金属离子的盐, 如碱金属离子、碱土金属离子或铝离子; 或者可与有机或无机碱配位。可用盐的类型没有限制, 其条件为这些盐为药学上可接受的盐。可通过常规化学方法由含碱性或酸性部分的母体化合物合成盐。一般可通过使这些化合物的游离酸或碱形式与化学计量的适合碱或酸在水或有机溶剂(如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈或其混合物)中反应制备这些盐。式 I 化合物及其盐的不同之处在于一些物理性质, 但按照本发明意图它们是等同的。

本发明式 I 的一些化合物可作为未溶剂化和溶剂化形式存在, 例如水合物或醇溶剂化物。本发明包括有药物活性的所有这些上述形式。

式 I 的一些化合物可作为所引用化合物的可氧化氮原子的 N-氧化物存在, 本发明包括所述化合物的所有 N-氧化物。

通式 I 的一些化合物可表现多晶型现象, 本发明包括所有可能的多晶型形式及其混合物。通过在不同条件下结晶, 或者加热或熔融所述化合物随后逐渐或快速冷却, 可制备各种多晶型体。

本发明式 I 的化合物可包含一个或多个手性中心。此外, 本发明式 I 的化合物可具有其他手性中心。本发明包括每一种可能的立体异构体及其混合物, 尤其是外消旋混合物。可通过任何常用方法制备单一对映异构体, 例如在固定手性相上层析分离外消旋混合物, 由非对映异构体盐的分级结晶技术拆分外消旋混合物, 手性合成, 酶法拆分或生物转化。可对任何手性合成中间体或通式 I 的产物进行此拆分。或者, 可用光学纯原料或已知构型的试剂通过对映专一性合成获得通式 I 化合物的任何对映异构体。本发明的一些化合物可作为数种非对映异构体存在, 且可由常规技术分离, 如层析或分级结晶。本发明的一些化合物可作为顺/反异构体存在。本发明包括每种几何异构体及其混合物。本发明包括所有异构体及其混合物(例如外消旋混合物), 无论是否由合成和物理混合获得。式 I 的化合物具有抗菌活性, 因此用作活性成分。因此, 本发明一方面涉及包含有效量如通式 I 定义的化合物和一种或多种药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

本发明还提供单剂量或多剂量的药物组合物, 该组合物包含式 I 的化合物或其药用盐或溶剂化物与一种或多种药学上可接受的赋形剂。以下提到的赋形剂的实例仅作为说明, 不应解释为限制本发明的范围。

本发明的化合物可以任何药物制剂的形式给药。药物制剂依赖活性化合物的性质及其给药途径。可使用任何给药途径, 例如口服、口腔含化、肺部、局部、胃肠外(包括皮下、肌内和静脉内)、透皮、眼用(眼药)、吸入、鼻内、耳部、经粘膜、植入或直肠给药。

用于口服给药的固体组合物尤其包括配制为直接释放或修饰释放制剂的片剂、颗粒剂和硬明胶胶囊剂。

制备方法可基于活性化合物任选与赋形剂(如粘合剂、填料、润滑剂、崩解剂、湿润剂、甜味剂、生物粘附剂、助流剂、释放改性剂或渗透剂)的简单混合、干燥制粒、湿法制粒或冻干。

可根据本领域熟知的方法给片包衣,如水性分散包衣、溶剂基包衣或干燥包衣。也可用薄膜包衣剂、增塑剂、遮光剂或抗粘附剂通过涂覆到惰性丸粒上结合活性化合物。也可通过热熔融粒化由挤出和滚制包衣方法结合活性化合物。在单位剂型为胶囊时,除了以上类型的物质外,它还可包含液体载体,如脂肪油或蜡。

通过加水制备口服混悬剂的散剂和颗粒剂可由活性化合物与分散剂或湿润剂、悬浮剂、防结块剂、缓冲剂和防腐剂混合制得。也可加入其他赋形剂,例如甜味剂、增香剂和着色剂。

或者,可将本发明的化合物加入口服液或半固体制剂,如乳剂、溶液剂、分散体、混悬剂、糖浆、酏剂或软明胶胶囊形式。

如果需要,可在适合与表面活性剂混合的水中制备溶液剂或混悬剂。也可在甘油、液体聚乙二醇及其在油中的混合物中制备分散体。这些制剂可包含防腐剂以防止微生物生长。

用于胃肠外给药的可注射制剂包括在油性或水性载体中的无菌溶液剂、混悬剂或乳剂,并可包含辅剂,如悬浮剂、稳定剂、张度剂或分散剂。

也可配制化合物用于局部敷药。制剂包括乳膏剂、洗剂、凝胶剂、散剂、溶液剂、洗发制剂、口服糊剂、漱口剂和贴剂,其中所述化合物分散于或溶于适合的赋形剂中,如抗菌防腐剂、乳化剂、乳化稳定剂、湿润剂、皮肤渗透剂、缓冲剂、表面活性剂和增稠剂。优选化合物口服、胃肠外或局部给药。

本发明的化合物对病原体微生物有特别活性,尤其包括格兰氏阳性因子、格兰氏阴性因子和支原体。因此,本发明涉及式 I 的化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗和/或预防动物(包括人)的细

菌感染。因此，本发明还涉及治疗和/或预防动物(包括人)的细菌感染的方法，所述方法包括给予式 I 的化合物。

活性成分的有效剂量可尤其取决于给予的特定化合物、给药途径、所要治疗疾病的性质和严重性以及患者的年龄、一般状况和体重与其他因素。适合剂量范围的代表实例为约 0.001 至约 100mg/kg 体重/天，可作为单剂量或分开剂量用药。然而，所给予的剂量一般由医生判断。

在整个说明书和权利要求中，词语“包括”及其词语变体“包含”不旨在排除其他添加剂、组分、成分或步骤。现在将进一步通过以下实施例说明本发明。这些实施例仅作为说明，不应解释为限制本发明的范围。

实施例

化合物的 ^1H -NMR 谱用 VARIAN UNITY-300 或 MERCURY 400MHz 设备报告，化学位移表示为自三甲基硅烷内标的 ppm (δ)。

质谱用 Agilent 1100 VL 质谱仪获得。

HPLC-ESI-MS 谱用以下色谱设备进行：Agilent 1000 型，配备有选择质量检测器 1100VL 型(利用阳离子检测的大气压离子化)，自动进样器，ChemStation 软件和激光器，并使用以下色谱方法：

方法 A: Column Kromasil 100 C18, 40x4.0mm, 3.5 μm , 流速: 0.7mL/min, 洗脱液: A=0.1%甲酸(在水中), B=0.1%甲酸(在乙腈中), 梯度: 0min 5% B - 8min 90% B。

方法 B: Column Gemini 5u C18 110, 40x4.0mm, 流速: 0.7mL/min, 洗脱液: A=0.1%甲酸(在水中), B=0.1%甲酸(在乙腈中), 梯度: 0min 5% B - 8min 90% B。

除非另外指明，以下表中所示的 HPLC-ESI-MS 数据用方法 A 获得。

在实施例中使用以下缩写：

DMAP: 4-二甲基氨基吡啶

DMF: N,N-二甲基甲酰胺

EDC: 盐酸 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺

eq: 摩尔当量

EtOAc: 乙酸乙酯

HOBt: 1-羟基苯并三唑

HPLC-ESI-MS: 高分辨液相色谱-电喷雾离子化-质谱

m/z: 质量/电荷关系

rt: 保留时间

THF: 四氢呋喃

式 IV 中间体的实施例:

化合物 IV_1 [3-(3-氟-4-哌嗪-1-基苯基)异噁唑-5-基甲基]异噁唑-3-基胺相当于专利 WO 03/008395 的中间体 10, 其合成如第 38 页所述进行。

化合物 IV_2 N-[3-(3-氟-4-哌嗪-1-基苯基)异噁唑-5-基甲基]乙酰胺以类似于中间体 IV_1 的形式制备, 由 N-[3-(3,4-二氟苯基)异噁唑-5-基甲基]乙酰胺(专利 WO 03/008395 的中间体 9)代替异噁唑-3-基-[3-(3,4-二氟苯基)异噁唑-5-基甲基]胺。

化合物 IV_3 [3-(3,5-二氟-4-哌嗪-1-基苯基)异噁唑-5-基甲基]异噁唑-3-基胺相当于专利 WO 03/008395 的中间体 18, 其合成如第 40 页所述进行。

化合物 IV_4 [3-(3-氟-4-哌嗪-1-基苯基)异噁唑-5-基]甲醇相当于专利 WO 03/008395 的中间体 3, 其合成如第 34 页所述进行。

式 IX 中间体的实施例:

由以下方法之一得到表 1 所示式 IX 的化合物。

方法 1: 向 DMF 中的 0.15M 式 XIIIa 羧酸(1eq)的溶液加入 EDC(1.5eq)、HOBT(1.5eq)和三乙胺(2eq)。在室温搅拌混合物 15 分钟。然后加入式 IV 的胺(1eq),并将混合物搅拌 14 小时。加入约 10 份 DMF 体积量的水,将所得沉淀过滤,并彻底用水洗涤。在没有沉淀生成的情况下,将混合物用 EtOAc 萃取三次,然后用盐水洗涤有机相两次,经无水硫酸钠干燥,过滤,并在减压下浓缩。如果必要,通过柱层析在硅胶上纯化所得产物。

方法 2: 向 DMF 中的 0.1M 式 IV 化合物(1eq)的溶液加入三乙胺(1.1eq)、DMAP(0.1eq)和式 XIIIb 的酰氯(1.1eq)。在反应后进行薄层层析,直到原料消失。加入约 10 份 DMF 体积量的水,将所得沉淀过滤,并彻底用水洗涤。在没有沉淀生成的情况下,将混合物用 EtOAc 萃取三次,然后用盐水洗涤有机相两次,经无水硫酸钠干燥,过滤,并在减压下浓缩。如果必要,通过柱层析在硅胶上纯化所得产物。

表 1

实施 例	名称	原料	HPLC-ESI-MS
IX_1	2-溴-1-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)丙-1-酮	IV_1 和 2-溴丙酸 (XIIIa_1)	rt: 6.370 m/z: 478/480
IX_2	2-氯-1-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)乙酮	IV_3 和 氯乙酰氯 (XIIIb_1)	rt: 6.016 m/z: 438/440

式 IIIa 中间体的实施例:

按照 P. L. Beaulieu, J. Med. Chem, 2004, 47(27), 6884 所述的四步合成法制备以下表 2 所示的式 IIIa 的中间体,在最后步骤中略微改动,如 M. A. Phillips, J. Chem. Soc. 1929, 2820 所述。

表 2

实施例	名称	原料	HPLC-ESI-MS
IIIa_68	2-甲基苯并咪唑-5-甲酸	乙酸、4-氯-3-硝基苯甲酸甲酯和苄基胺	rt: --- m/z: 177
IIIa_69	1,2-二甲基苯并咪唑-5-甲酸	乙酸、4-氯-3-硝基苯甲酸甲酯和甲基胺	rt: 0.846 m/z: 191
IIIa_70	1-环丙基甲基-2-甲基苯并咪唑-5-甲酸	乙酸、4-氯-3-硝基苯甲酸甲酯和环丙基甲基胺	rt: 2.962 m/z: 231
IIIa_71	2-甲基-1-丙基苯并咪唑-5-甲酸	乙酸、4-氯-3-硝基苯甲酸甲酯和丙基胺	rt: 2.816 m/z: 219
IIIa_72	2-甲基-1-(2-丙炔基)苯并咪唑-5-甲酸	乙酸、4-氯-3-硝基苯甲酸酯和2-丙炔基胺	rt: 3.307 m/z: 215
IIIa_73	1-烯丙基-2-甲基苯并咪唑-5-甲酸	乙酸、4-氯-3-硝基苯甲酸甲酯和烯丙基胺	rt: 2.646 m/z: 217
IIIa_74	1-环戊基-2-甲基-苯并咪唑-5-甲酸	乙酸、4-氯-3-硝基苯甲酸甲酯和环戊基胺	rt: 3.467 m/z: 245
IIIa_75	1-环己基-2-甲基-苯并咪唑-5-甲酸	乙酸、4-氯-3-硝基苯甲酸甲酯和环己基胺	rt: 3.939 m/z: 259
IIIa_137	6-(N-乙基-N-甲基)氨基-吡啶-3-甲酸	6-氯吡啶-3-甲酸乙酯和乙基甲基胺	rt: 1.330 m/z: 181
IIIa_138	6-(N,N-二甲基)氨基吡啶-3-甲酸	6-氯吡啶-3-甲酸乙酯和二甲基胺	rt: - m/z: 167
IIIa_139	6-[N-(2-甲氧基)乙基氨基]吡啶-3-甲酸	6-氯吡啶-3-甲酸乙酯和2-甲氧基乙基胺	rt: - m/z: 197
IIIa_140	6-(N-甲基氨基)吡啶-3-甲酸	6-氯吡啶-3-甲酸乙酯和甲基胺	rt: - m/z: 153
IIIa_141	羟基吡啶-3-基乙酸	吡啶-3-甲醛和氰化钾	rt: 0.443 m/z: 154

式 II 中间体的实施例:

由以下所述方法 1-2 之一得到表 3 所示的式 II 的化合物。

方法 1: 相当于一序列两个步骤。第一步骤相当于对制备式 IX 化合物所述的方法 1, 使用原料式 IV 的胺和式 VIIIa 的酸。

然后, 在 PG 表示叔丁氧基羰基时, 将所得产物溶于乙醇, 得到 0.1M 溶液, 并加入一水合对甲苯磺酸(1.5eq)。将反应在回流搅拌, 直

到原料在薄层层析上消失。将所得混合物在减压下浓缩。将碳酸氢钠水溶液加入到粗产物，混合物用 EtOAc 萃取三次。然后用盐水洗涤有机相两次，经无水硫酸钠干燥，过滤，并在减压下浓缩。如果必要，通过柱层析在硅胶上纯化所得产物。

在 PG 表示 N-(9-苄基甲氧基羰基)时，将所得产物溶于 9:1 THF:DMF，得到 0.1M 溶液，并加入吡啶(5eq)。将反应在室温回流搅拌，直到原料在薄层层析上消失。在减压下蒸发除去 THF。将碳酸氢钠水溶液加入到粗产物，混合物用 EtOAc 萃取三次。然后用盐水洗涤有机相两次，经无水硫酸钠干燥，过滤，并在减压下浓缩。如果必要，通过柱层析在硅胶上纯化所得产物。

方法 2：相当于一序列两个步骤。在第一步骤中，向封闭容器内经干燥 DMF 中式 IX 的化合物(1eq)的 0.5M 溶液加入叠氮化钠(1.1eq)。利用同时冷却(150W; 150°C)，将混合物在微波炉中加热，直到原料在薄层层析上消失。在室温加入约 10 份 DMF 体积量的水，并搅拌混合物。将所得沉淀过滤，并彻底用水洗涤。在没有沉淀生成的情况下，将混合物用 EtOAc 萃取三次，然后用盐水洗涤有机相两次，经无水硫酸钠干燥，过滤，并在减压下浓缩。如果必要，通过柱层析在硅胶上纯化所得产物。

将所得式 XII 的化合物溶于甲醇，得到 0.1M 溶液，并加入 10% Pd-C(第一步骤中所得产物的 10%重量)。将悬浮体在氢气气氛下搅拌，直到原料在薄层层析上消失。将混合物通过 celite 过滤，滤液在减压下蒸发浓缩。如果必要，通过柱层析在硅胶上纯化所得产物。

表 3

实 施 例	名 称	原 料	HPLC-ESI-MS
II_1	2-氨基-1-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)乙酮	IV_1和N-叔丁氧基羰基甘氨酸(VIIIa_1)	rt: 3.677 m/z: 401
II_2	2-氨基-1-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)丙酮	IX_1和叠氮化钠	rt: 3.895 m/z: 415
II_3	2-氨基-1-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-苯基乙酮	IV_1和N-叔丁氧基羰基-DL- α -苯基甘氨酸(VIIIa_2)	rt: 4.467 m/z: 477
II_4	N-(3-{4-[4-(2-氨基乙酰基)哌嗪-1-基]-3-氟苯基}异噁唑-5-基甲基)乙酰胺	IV_2和N-叔丁氧基羰基甘氨酸(VIIIa_1)	rt: 3.147 m/z: 376
II_5	1-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-甲基氨基乙酮	IV_1和N-(9-苄基甲氧基羰基)-N-甲基甘氨酸(VIIIa_3)	rt: 7.428 m/z: 415
II_6	2-氨基-1-(4-{2,6-二氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)乙酮	IX_2和叠氮化钠	rt: 3.942 m/z: 419
II_7	(S)-2-氨基-1-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)丙酮	IV_1和N-叔丁氧基羰基-L-丙氨酸(VIIIa_4)	rt: 3.941 m/z: 415
II_8	(R)-2-氨基-1-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)丙酮	IV_1和N-叔丁氧基羰基-D-丙氨酸(VIIIa_5)	rt: 3.950 m/z: 415
II_9	(R)-2-氨基-1-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-3-甲基丁酮	IV_1和N-叔丁氧基羰基-D-缬氨酸(VIIIa_6)	rt: 4.317 m/z: 443
II_10	(S)-2-氨基-1-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-3-甲基丁酮	IV_1和N-叔丁氧基羰基-L-缬氨酸(VIIIa_7)	rt: 4.338 m/z: 443
II_011	2-氨基-1-{4-[4-(5-羟基甲基-异噁唑-3-基)苯基]哌嗪-1-基}乙酮	IV_4和VIIIa_1(N-叔丁氧基羰基甘氨酸)	rt: 3.146 m/z: 335
II_012	2-氨基-1-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)2-甲基丙酮	IV_001 和 VIIIa_8(Boc- α -甲基丙氨酸)	rt: 4.026 m/z: 429
II_013	(1-氨基环戊基)-(4-{4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)甲酮	IV_001 和 VIIIa_9(1-(N-Boc-氨基)环戊烷甲酸)	rt: 4.275 m/z: 455
II_014	(S)-2-氨基-1-{4-[4-(5-羟基-甲基异噁唑-3-基)苯基]哌嗪-1-基}丙-1-酮	IV_004和VIIIa_4(N-叔丁氧基羰基-L-丙氨酸)	rt: 3.384 m/z: 349

式 I 化合物的实施例:

由以下所述方法 1-4 之一得到表 4 所示的式 I 的化合物。

方法 1: 相当于对制备式 IX 化合物所述的方法 1, 使用原料式 II 的胺和式 IIIa 的酸。

方法 2: 相当于对制备式 IX 化合物所述的方法 2, 使用原料式 II 的胺和式 IIIb 的酰氯。

方法 3: 将 1N 氢氧化钠(1.1eq)溶液加入到式 I 的化合物(1eq)在 4:1:1 THF:甲醇:水混合物的 0.1M 溶液, 其中 R2 表示用-OC(=O)Rc 取代的烷基, 其中 Rc 表示烷基或芳基。将反应在室温搅拌, 直到原料在薄层层析上消失。将所得混合物在减压下蒸发浓缩。将水加入到粗产物, 混合物用二氯甲烷萃取三次, 然后用盐水洗涤有机相两次, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 并在减压下浓缩, 得到相应式 I 的醇。

方法 4: 将包含叔丁氧基羰基氨基的化合物 I(1eq)溶于二氯甲烷, 得到 0.1M 溶液。加入三氟乙酸(20eq), 将反应在室温搅拌, 直到原料在薄层层析上消失。将所得混合物在减压下蒸发浓缩。将碳酸氢钠的水溶液加入到粗产物, 混合物用二氯甲烷萃取三次。然后用盐水洗涤有机相两次, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 并在减压下浓缩。所得产物由柱层析在硅胶上纯化, 得到相应式 I 的胺。

表 4

实 施 例	名 称	原 料	HPLC-ESI-MS
I_1	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]甲酰胺	II_1 和 N,N-二甲基甲酰胺(IIIb_1)	rt: 4.546 m/z: 429
I_2	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]乙酰胺	II_1 和 乙酰氯(IIIb_2)	rt: 4.588 m/z: 443
I_3	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]环戊烷甲酰胺	II_1 和 环戊烷羰基氯(IIIb_3)	rt: 5.757 m/z: 497

I_4	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]噻唑烷-5-甲酰胺	II_1 和 噻唑烷-5-甲酸 (IIIa_1)	rt: 4.391 m/z: 516
I_5	乙酸N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基氨基甲酰基]甲酯	II_1 和 乙酰氧基乙酰氯 (IIIb_4)	rt: 4.942 m/z: 501
I_6	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-2-甲氧基乙酰胺	II_1 和 甲氧基乙酰氯 (IIIb_5)	rt: 4.905 m/z: 473
I_7	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-2-羟基乙酰胺	I_5	rt: 4.446 m/z: 459
I_8	N-([2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基氨基甲酰基]甲基)氨基甲酸叔丁酯	II_1 和 N-叔丁氧基羰基甘氨酸(IIIa_2)	rt: 5.611 m/z: 未检测
I_9	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-3-脲基丙酰胺	II_1 和 3-脲基丙酸(IIIa_3)	rt: 4.289 m/z: 515
I_10	2-(2,5-二氧代咪唑烷-4-基)-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]乙酰胺	II_1 和 5-乙内酰脲乙酸 (IIIa_4)	rt: 4.363 m/z: 541
I_11	2-(2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘧啶-4-基)-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]乙酰胺	II_1 和 4-尿嘧啶乙酸 (uracylaceticacid)(IIIa_5)	rt: 4.330 m/z: 553
I_12	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-环丙烷-1,1-二甲酰胺	II_1 和 1-(氨基羰基)-1-环丙烷甲酸(IIIa_6)	rt: 4.653 m/z: 512
I_13	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-2-硝基苯甲酰胺	II_1 和 2-硝基苯甲酰氯 (IIIb_6)	rt: 5.650 m/z: 550
I_14	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-4-甲氧基苯甲酰胺	II_1 和 4-甲氧基苯甲酰氯 (IIIb_7)	rt: 5.789 m/z: 535
I_15	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-3-羟基苯甲酸	II_1 和 3-羟基苯甲酸	rt: 5.210

	基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-3-羟基苯甲酰胺	(IIIa_7)	m/z: 521
I_16	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-4-羟基苯甲酰胺	II_1 和 4-羟基苯甲酸(IIIa_8)	rt: 5.096 m/z: 521
I_17	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-2-羟基苯甲酰胺	II_1 和 2-羟基苯甲酸(IIIa_9)	rt: 6.038 m/z: 521
I_18	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-2-羟基-4-甲基苯甲酰胺	II_1 和 2-羟基-4-甲基苯甲酸(IIIa_10)	rt: 6.395 m/z: 535
I_19	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-2-羟基-3-甲基苯甲酰胺	II_1 和 2-羟基-3-甲基苯甲酸(IIIa_11)	rt: 6.752 m/z: 535
I_20	4-氟-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-2-羟基苯甲酰胺	II_1 和 4-氟-2-羟基苯甲酸(IIIa_12)	rt: 6.313 m/z: 539
I_21	5-氟-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-2-羟基苯甲酰胺	II_1 和 5-氟-2-羟基苯甲酸(IIIa_13)	rt: 6.116 m/z: 539
I_22	3-氟-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-4-羟基苯甲酰胺	II_1 和 3-氟-4-羟基苯甲酸(IIIa_14)	rt: 5.267 m/z: 539
I_23	2-氟-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-6-羟基苯甲酰胺	II_1 和 2-氟-6-羟基苯甲酸(IIIa_15)	rt: 6.715 m/z: 539
I_24	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-3-羟基-2,4,5-三氟苯甲酰胺	II_1 和 3-羟基-2,4,5-三氟苯甲酸(IIIa_16)	rt: 5.835 m/z: 575
I_25	2,3-二羟基-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]苯甲酰胺	II_1 和 2,3-二羟基苯甲酸(IIIa_17)	rt: 5.487 m/z: 537
I_26	3,4-二羟基-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]苯甲酰胺	II_1 和 3,4-二羟基苯甲酸(IIIa_18)	rt: 4.870 m/z: 537
I_27	2,6-二羟基-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]苯甲酰胺	II_1 和 2,6-二羟基苯甲酸(IIIa_19)	rt: 5.968 m/z: 537

	-1-基)-2-氧代乙基]苯甲酰胺		
I_28	2,4-二羟基-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]苯甲酰胺	II_1和2,4-二羟基苯甲酸(IIIa_20)	rt: 5.411 m/z: 537
I_29	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-2-羟基-5-甲氧基苯甲酰胺	II_1和2-羟基-5-甲氧基苯甲酸(IIIa_21)	rt: 5.983 m/z: 551
I_30	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-2-羟基-4-甲氧基苯甲酰胺	II_1和2-羟基-4-甲氧基苯甲酸(IIIa_22)	rt: 6.168 m/z: 551
I_31	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-3-羟基-4-硝基苯甲酰胺	II_1和3-羟基-4-硝基苯甲酸(IIIa_23)	rt: 5.760 m/z: 566
I_32	4-氨基-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-2-羟基苯甲酰胺	II_1和4-氨基-2-羟基苯甲酸(IIIa_24)	rt: 5.354 m/z: 536
I_33	5-氨基-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-2-羟基苯甲酰胺	II_1和5-氨基-2-羟基苯甲酸(IIIa_25)	rt: 4.363 m/z: 536
I_34	2-氨基-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-5-羟基苯甲酰胺	II_1和2-氨基-5-羟基苯甲酸(IIIa_26)	rt: 4.362 m/z: 536
I_35	4-氨基-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-3-羟基苯甲酰胺	II_1和4-氨基-3-羟基苯甲酸(IIIa_27)	rt: 4.749 m/z: 536
I_36	3-氨基-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-4-羟基苯甲酰胺	II_1和3-氨基-4-羟基苯甲酸(IIIa_28)	rt: 4.398 m/z: 536
I_37	4-氨基-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]苯甲酰胺	II_1和4-氨基苯甲酸(IIIa_29)	rt: 4.973 m/z: 520
I_38	2-氨基-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]苯甲酰胺	II_1和2-氨基苯甲酸(IIIa_30)	rt: 5.564 m/z: 520
I_39	3-氨基-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]苯甲酰胺	II_1和3-氨基苯甲酸(IIIa_31)	rt: 4.778 m/z: 520

I_40	3,4-二氨基-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]苯甲酰胺	II_1和3,4-二氨基苯甲酸(IIIa_32)	rt: 4.384 m/z: 535
I_41	3,5-二氨基-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]苯甲酰胺	II_1和3,5-二氨基苯甲酸(IIIa_33)	rt: 4.168 m/z: 535
I_42	2-氨基-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-5-硝基苯甲酰胺	II_1和2-氨基-5-硝基苯甲酸(IIIa_34)	rt: 5.824 m/z: 565
I_43	3-二甲基氨基-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]苯甲酰胺	II_1和3-二甲基氨基苯甲酸(IIIa_35)	rt: 5.574 m/z: 548
I_44	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-甲酰胺	II_1和3,4-(亚甲二氧基)苯甲酰氯(IIIb_8)	rt: 5.708 m/z: 549
I_45	3-氟基-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]苯甲酰胺	II_1和3-氟基苯甲酰氯(IIIb_9)	rt: 5.667 m/z: 530
I_46	2-氟基-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]苯甲酰胺	II_1和2-氟基苯甲酸(IIIa_36)	rt: 5.254 m/z: 530
I_47	2-氟-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]苯甲酰胺	II_1和2-氟苯甲酸(IIIa_37)	rt: 6.004 m/z: 523
I_48	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-4-(咪唑-1-基)苯甲酰胺	II_1和4-(咪唑-1-基)苯甲酸(IIIa_38)	rt: 4.283 m/z: 571
I_49	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-3-咪唑-1-基-苯甲酰胺	II_1和3-(咪唑-1-基)苯甲酸(IIIa_39)	rt: 4.360 m/z: 571
I_50	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-3-吡唑-1-基-苯甲酰胺	II_1和3-(吡唑-1-基)苯甲酸(IIIa_40)	rt: 5.846 m/z: 571
I_51	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-3-(2-甲基噻唑-5-基)苯甲酰胺	II_1和3-(2-甲基噻唑-5-基)苯甲酸(IIIa_41)	rt: 6.264 m/z: 602

I_52	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-4-吡啶-4-基苯甲酰胺	II_1和4-(吡啶-4-基)苯甲酸(IIIa_42)	rt: 4.548 m/z: 582
I_53	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-3-吡啶-4-基苯甲酰胺	II_1和3-(吡啶-4-基)苯甲酸(IIIa_43)	rt: 4.564 m/z: 582
I_54	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-5-甲基噻吩-2-甲酰胺	II_1和5-甲基噻吩-2-甲酸(IIIa_44)	rt: 5.954 m/z: 525
I_55	5-溴-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]噻吩-2-甲酰胺	II_1和5-溴噻吩-2-甲酸(IIIa_45)	rt: 6.352 m/z: 589,591
I_56	4,5-二溴-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]噻吩-2-甲酰胺	II_1和4,5-二溴噻吩-2-甲酸(IIIa_46)	rt: 6.933 m/z: 667,669,671
I_57	5-氯-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]噻吩-2-甲酰胺	II_1和5-氯噻吩-2-甲酸(IIIa_47)	rt: 6.293 m/z: 545,547
I_58	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-5-硝基呋喃-2-甲酰胺	II_1和5-硝基呋喃-2-羧基氯(IIIb_10)	rt: 5.663 m/z: 540
I_59	5-溴-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]呋喃-2-甲酰胺	II_1和5-溴-呋喃-2-甲酸(IIIa_48)	rt: 5.993 m/z: 573,575
I_60	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]呋喃-2-甲酰胺	II_1和呋喃-2-羧基氯(IIIb_11)	rt: 5.352 m/z: 495
I_61	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]呋喃-3-甲酰胺	II_1和呋喃-3-甲酸(IIIa_49)	rt: 5.279 m/z: 495
I_62	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]苯并呋喃-2-甲酰胺	II_1和苯并呋喃-2-甲酸(IIIa_50)	rt: 6.339 m/z: 545
I_63	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-1H-吡咯-2-甲酰胺	II_1和吡咯-2-甲酸(IIIa_51)	rt: 5.286 m/z: 494
I_64	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-1-甲基吡咯-2-甲酰胺	II_1和1-甲基吡咯-2-甲酸(IIIa_52)	rt: 5.702

	基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺	酸(IIIa_52)	m/z: 508
I_65	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-1H-吡咯-3-甲酰胺	II_1 和 吡 咯 -3- 甲 酸 (IIIa_53)	rt: 4.891 m/z: 494
I_66	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-1H-咪唑-4-甲酰胺	II_1 和 咪 唑 -4- 甲 酸 (IIIa_54)	rt: 4.238 m/z: 495
I_67	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-4-甲酰胺	II_1 和 吡 唑 -4- 甲 酸 (IIIa_55)	rt: 4.566 m/z: 495
I_68	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-5-硝基-1H-吡唑-3-甲酰胺	II_1 和 5-硝基吡唑-3-甲 酸(IIIa_56)	rt: 5.308 m/z: 540
I_69	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-4-硝基-1H-吡唑-3-甲酰胺	II_1 和 4-硝基吡唑-3-甲 酸(IIIa_57)	rt: 5.141 m/z: 540
I_70	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-5-甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺	II_1 和 5-甲基吡唑-3-甲 酸(IIIa_58)	rt: 5.005 m/z: 509
I_71	3-氨基-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-4-甲酰胺	II_1 和 3-氨基吡唑-4-甲 酸(IIIa_59)	rt: 4.496 m/z: 510
I_72	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-2-甲酰胺	II_1 和 吡 唑 -2- 甲 酸 (IIIa_60)	rt: 6.158 m/z: 544
I_73	5-氟-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-2-甲酰胺	II_1 和 5-氟吡唑-2-甲 酸 (IIIa_61)	rt: 6.269 m/z: 562
I_74	5-Benciloxi-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-1H-吡唑-2-甲酰胺	II_1 和 5-bencilox 吡 唑 -2- 甲 酸(IIIa_62)	rt: 7.091 m/z: 650
I_75	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-1-甲基-1H-吡唑-2-甲酰胺	II_1 和 1-甲基吡唑-2-甲 酸(IIIa_63)	rt: 6.615 m/z: 558
I_76	2,3-二氢-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-	II_1 和 吡 唑 满 -2- 甲 酸 (IIIa_64)	rt: 6.157 m/z: 546

	基)-2-氧代乙基]-1H-吡啶-2-甲酰胺		
I_77	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-1H-吡啶-6-甲酰胺	II_1 和 吡啶 -6- 甲酸 (IIIa_65)	rt: 5.743 m/z: 544
I_78	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-1H-吡啶-5-甲酰胺	II_1 和 吡啶 -5- 甲酸 (IIIa_66)	rt: 5.566 m/z: 544
I_79	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-1H-苯并咪唑-5-甲酰胺	II_1 和 苯并咪唑-5- 甲酸 (IIIa_67)	rt: 4.276 m/z: 545
I_80	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-2-甲基-1H-苯并咪唑-5-甲酰胺	II_1 和 2- 甲基- 苯并咪唑 -5- 甲酸 (IIIa_68)	rt: 5.139 m/z: 559
I_81	1,2-二甲基-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-1H-苯并咪唑-5-甲酰胺	II_1 和 1,2-二甲基-苯并咪唑-5-甲酸 (IIIa_69)	rt: 4.328 m/z: 573
I_82	1-环丙基甲基-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-2-甲基-1H-苯并咪唑-5-甲酰胺	II_1 和 1-环丙基甲基-2-甲基-苯并咪唑-5-甲酸 (IIIa_70)	rt: 4.728 m/z: 613
I_83	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-2-甲基-1-丙基-1H-苯并咪唑-5-甲酰胺	II_1 和 2-甲基-1-丙基苯并咪唑-5-甲酸 (IIIa_71)	rt: 4.717(方法B) m/z: 601
I_84	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-2-甲基-1-丙-2-炔基-1H-苯并咪唑-5-甲酰胺	II_1 和 2-甲基-1-(2-丙炔基)苯并咪唑-5-甲酸 (IIIa_72)	rt: 5.522(方法B) m/z: 597
I_85	1-烯丙基-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-2-甲基-1H-苯并咪唑-5-甲酰胺	II_1 和 1-烯丙基-2-甲基苯并咪唑-5-甲酸 (IIIa_73)	rt: 4.773(方法B) m/z: 599
I_86	1-环戊基-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-2-甲基-1H-苯并咪唑-5-甲酰胺	II_1 和 1-环戊基-2-甲基苯并咪唑-5-甲酸 (IIIa_74)	rt: 5.010(方法B) m/z: 627

I_87	1-环己基-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-2-甲基-1H-苯并咪唑-5-甲酰胺	II_1和1-环己基-2-甲基苯并咪唑-5-甲酸(IIIa_75)	rt: 5.221 m/z: 641
I_88	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺	II_1和咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酸(IIIa_76)	rt: 4.525 m/z: 545
I_89	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酰胺	II_1和咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸(IIIa_77)	rt: 4.953 m/z: 545
I_90	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-1H-吡啶-3-甲酰胺	II_1和吡啶-3-甲酸(IIIa_78)	rt: 5.804 m/z: 545
I_91	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]异噁唑-5-甲酰胺	II_1和异噁唑-5-羧基氯(IIIb_12)	rt: 5.136 m/z: 496
I_92	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-5-甲基异噁唑-3-甲酰胺	II_1和5-甲基异噁唑-3-甲酸(IIIa_79)	rt: 5.634 m/z: 510
I_93	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]烟酰胺	II_1和吡啶-3-羧基氯(IIIb_13)	rt: 4.632 m/z: 506
I_94	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]异烟酰胺	II_1和吡啶-4-甲酸(IIIa_80)	rt: 4.561 m/z: 506
I_95	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]吡啶-2-甲酰胺	II_1和吡啶-2-甲酸(IIIa_81)	rt: 5.638 m/z: 506
I_96	2-氯-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]烟酰胺	II_1和2-氯吡啶-3-甲酸(IIIa_82)	rt: 5.256 m/z: 540, 542
I_97	6-氯-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]烟酰胺	II_1和6-氯吡啶-3-甲酸(IIIa_83)	rt: 5.544 m/z: 540, 542
I_98	2,6-二氯-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]烟酰胺	II_1和2,6-二氯吡啶-3-甲酸(IIIa_84)	rt: 5.968 m/z: 573, 575, 576, 577

I_99	5-溴-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]烟酰胺	II_1和5-溴吡啶-3-甲酸(IIIa_85)	rt: 5.623 m/z: 583, 585
I_100	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-6-甲基烟酰胺	II_1和6-甲基吡啶-3-甲酸(IIIa_86)	rt: 5.687 m/z: 520
I_101	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]烟酰胺1-氧化物	II_1和吡啶-3-甲酸N-氧化物(IIIa_87)	rt: 4.424 m/z: 522
I_102	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]吡啶-2-甲酰胺1-氧化物	II_1和吡啶-2-甲酸N-氧化物(IIIa_88)	rt: 4.913 m/z: 522
I_103	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]异烟酰胺1-氧化物	II_1和吡啶-4-甲酸N-氧化物(IIIa_89)	rt: 4.426 m/z: 522
I_104	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-4-硝基烟酰胺1-氧化物	II_1和4-硝基吡啶-3-甲酸N-氧化物(IIIa_90)	rt: 4.911 m/z: 567
I_105	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-6-羟基烟酰胺	II_1和6-羟基吡啶-3-甲酸(IIIa_91)	rt: 4.510 m/z: 522
I_106	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-6-羟基吡啶-2-甲酰胺	II_1和6-羟基吡啶-2-甲酸(IIIa_92)	rt: 4.732 m/z: 522
I_107	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-3-羟基吡啶-2-甲酰胺	II_1和3-羟基吡啶-2-甲酸(IIIa_93)	rt: 6.218 m/z: 522
I_108	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-2-甲氧基烟酰胺	II_1和2-甲氧基吡啶-3-甲酸(IIIa_94)	rt: 5.787 m/z: 536
I_109	2-乙氧基-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]烟酰胺	II_1和2-乙氧基吡啶-3-甲酸(IIIa_95)	rt: 6.340 m/z: 550
I_110	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-4-甲氧基吡啶-2-甲酰胺	II_1和4-甲氧基吡啶-2-甲酸(IIIa_96)	rt: 5.733 m/z: 536
I_111	2-氨基-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-	II_1和2-氨基吡啶-3-甲	rt: 4.212

	基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]烟酰胺	酸(IIIa_97)	m/z: 521
I_112	6-氨基-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]烟酰胺	II_1和6-氨基吡啶-3-甲酸(IIIa_83)	rt: 4.081 m/z: 521
I_113	6-氨基-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]吡啶-2-甲酰胺	II_1和6-氨基吡啶-2-甲酸(IIIa_98)	rt: 6.697 m/z: 521
I_114	2-氨基-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]异烟酰胺	II_1和2-氨基吡啶-4-甲酸(IIIa_99)	rt: 4.116 m/z: 521
I_115	2-氨基-4,6-二甲基-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]烟酰胺	II_1和2-氨基-4,6-二甲基吡啶-3-甲酸(IIIa_100)	rt: 4.313 m/z: 549
I_116	4-(2,2-二甲基丙酰氨基)-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]烟酰胺	II_1和4-(2,2-二甲基丙酰氨基)吡啶-3-甲酸(IIIa_101)	rt: 5.600 m/z: 605
I_117	6-乙酰氨基-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]烟酰胺	II_1和6-乙酰氨基吡啶-3-甲酸(IIIa_102)	rt: 4.917 m/z: 563
I_118	6-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基氨基甲酰基]烟酸	II_1和吡啶-2,5-二甲酸(IIIa_103)	rt: 5.209 m/z: 550
I_119	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-6-三氟甲基烟酰胺	II_1和6-三氟甲基吡啶-3-甲酸(IIIa_104)	rt: 5.998 m/z: 574
I_120	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]异喹啉-1-甲酰胺	II_1和异喹啉-1-甲酸(IIIa_105)	rt: 6.375 m/z: 556
I_121	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]喹啉-2-甲酰胺	II_1和喹啉-2-甲酸(IIIa_106)	rt: 6.567 m/z: 556
I_122	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]喹啉-8-甲酰胺	II_1和喹啉-8-甲酸(IIIa_107)	rt: 5.962 m/z: 556

I_123	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]喹啉-3-甲酰胺	II_1 和 喹啉 -3- 甲酸 (IIIa_108)	rt: 5.455 m/z: 556
I_124	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]喹啉-4-甲酰胺	II_1 和 喹啉 -4- 甲酸 (IIIa_109)	rt: 5.202 m/z: 556
I_125	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]喹啉-5-甲酰胺	II_1 和 喹啉 -5- 甲酸 (IIIa_110)	rt: 4.808 m/z: 556
I_126	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-2-羟基喹啉-4-甲酰胺	II_1 和 2-羟基喹啉-4-甲酸 (IIIa_111)	rt: 5.116 m/z: 572
I_127	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]喹啉-6-甲酰胺	II_1 和 喹啉 -6- 甲酸 (IIIa_112)	rt: 4.909 m/z: 556
I_128	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-8-羟基喹啉-2-甲酰胺	II_1 和 8-羟基喹啉-2-甲酸 (IIIa_113)	rt: 6.212 m/z: 572
I_129	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]喹喔啉-2-甲酰胺	II_1 和 喹喔啉-2-甲酸 (IIIa_114)	rt: 6.103 m/z: 557
I_130	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-3-羟基喹喔啉-2-甲酰胺	II_1 和 3-羟基喹喔啉-2-甲酸 (IIIa_115)	rt: 5.098 m/z: 573
I_131	2,4-二羟基-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]嘧啶-5-甲酰胺	II_1 和 2,4-二羟基嘧啶-5-甲酸 (IIIa_116)	rt: 4.669 m/z: 539
I_132	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-3-羟基异噁唑-5-甲酰胺	II_1 和 3-羟基异噁唑-5-甲酸 (IIIa_117)	rt: 4.915 m/z: 512
I_133	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-2-羟基吡啶-3-甲酰胺	II_1 和 2-羟基吡啶-3-甲酸 (IIIa_118)	rt: 4.751 m/z: 522
I_134	3-氨基-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]吡啶-2-甲酰胺	II_1 和 3-氨基吡啶-2-甲酸 (IIIa_119)	rt: 5.374 m/z: 521
I_135	3-氨基-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]吡啶-4-甲酰胺	II_1 和 3-氨基吡啶-4-甲酸 (IIIa_120)	rt: 4.189 m/z: 521

	基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]异烟酰胺	酸(IIIa ₁₂₀)	m/z: 521
I ₁₃₆	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]异喹啉-5-甲酰胺	II ₁ 和异喹啉-5-甲酸(IIIa ₁₂₁)	rt: 4.434 m/z: 556
I ₁₃₇	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]喹啉-6-甲酰胺	II ₁ 和喹啉-6-甲酸(IIIa ₁₂₂)	rt: 5.207 m/z: 557
I ₁₃₈	4-氨基-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]烟酰胺	II ₁ 和4-氨基吡啶-3-甲酸(IIIa ₁₂₃)	rt: 4.119 m/z: 521
I ₁₃₉	5-氨基-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]烟酰胺	II ₁ 和5-氨基吡啶-3-甲酸(IIIa ₁₂₄)	rt: 4.140 m/z: 521
I ₁₄₀	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-2-吡啶-3-基乙酰胺	II ₁ 和3-吡啶基乙酸(IIIa ₁₂₅)	rt: 4.065 m/z: 520
I ₁₄₁	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-2-吡啶-2-基乙酰胺	II ₁ 和2-吡啶基乙酸(IIIa ₁₂₆)	rt: 4.228 m/z: 520
I ₁₄₂	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-2-(1H-咪唑-4-基)乙酰胺	II ₁ 和4-咪唑基乙酸(IIIa ₁₂₇)	rt: 3.962 m/z: 509
I ₁₄₃	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-2-(1-甲基-1H-咪唑-3-基)乙酰胺	II ₁ 和(1-甲基-咪唑-4-基)乙酸(IIIa ₁₂₈)	rt: 6.194 m/z: 572
I ₁₄₄	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-3-(1H-咪唑-4-基)丙烯酸	II ₁ 和4-咪唑基丙烯酸(IIIa ₁₂₉)	rt: 4.090 m/z: 521
I ₁₄₅	N-([2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基氨基甲酰基]甲基)咪唑-2-甲酰胺	II ₁ 和N-(2-咪唑甲酰基)甘氨酸(IIIa ₁₃₀)	rt: 4.906 m/z: 552
I ₁₄₆	6-氨基-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代乙基]烟酰胺	II ₂ 和6-氨基-吡啶-3-甲酸(IIIa ₈₃)	rt: 4.302 m/z: 535

I_147	6-氨基-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代-1-苯基乙基]烟酰胺	II_3和6-氨基-吡啶-3-甲酸(IIIa_83)	rt: 5.075 m/z: 597
I_148	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代-1-苯基乙基]-6-甲基烟酰胺	II_3和6-甲基-吡啶-3-甲酸(IIIa_86)	rt: 5.722 m/z: 596
I_149	2-氨基-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]乙酰胺	I_8	rt: 3.825 m/z: 458
I_150	N-[2-(4-{4-[5-(乙酰氨基甲基)异噁唑-3-基]-2-氟代苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-1H-苯并咪唑-5-甲酰胺	II_4和苯并咪唑-5-甲酸(IIIa_67)	rt: 3.746 m/z: 520
I_151	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-3-(1H-咪唑-4-基)丙酰胺	II_1和3-(1H-咪唑-4-基)丙酸(IIIa_131)	rt: 4.017 m/z: 523
I_152	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-2-甲基氨基乙酰胺	II_1和N-(9-苄基甲氧基-羰基)-N-甲基-甘氨酸(IIIa_132)	rt: 3.932 m/z: 472
I_153	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代-1-苯基乙基]-1H-苯并咪唑-5-甲酰胺	II_3和苯并咪唑-5-甲酸(IIIa_67)	rt: 5.206 m/z: 621
I_154	6-氨基-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-N-甲基烟酰胺	II_5和6-氨基吡啶-3-甲酸(IIIa_83)	rt: 4.137 m/z: 535
I_155	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-N-甲基-1H-苯并咪唑-5-甲酰胺	II_5和苯并咪唑-5-甲酸(IIIa_67)	rt: 4.265 m/z: 559
I_156	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-6,N-二甲基烟酰胺	II_5和6-甲基吡啶-3-甲酸(IIIa_86)	rt: 4.501 m/z: 534
I_157	6-氨基-N-[2-(4-{2,6-二氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]烟酰胺	II_6和6-氨基-吡啶-3-甲酸(IIIa_83)	rt: 4.361 m/z: 539
I_158	N-[2-(4-{2,6-二氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-6-甲基烟酰胺	II_6和6-甲基-吡啶-3-甲酸(IIIa_86)	rt: 4.818 m/z: 538

I_159	N-[2-(4-{2,6-二氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-1H-苯并咪唑-5-甲酰胺	II_6和苯并咪唑-5-甲酸(IIIa_67)	rt: 4.466 m/z: 563
I_160	N-[2-(4-{2,6-二氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-8-羟基喹啉-2-甲酰胺	II_6和8-羟基-喹啉-2-甲酸(IIIa_113)	rt: 6.533 m/z: 590
I_161	(S)-6-氨基-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代乙基]烟酰胺	II_7和6-氨基-吡啶-3-甲酸(IIIa_083)	rt: 4.307 m/z: 535
I_162	(R)-6-氨基-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代乙基]烟酰胺	II_8和6-氨基-吡啶-3-甲酸(IIIa_083)	rt: 4.310 m/z: 535
I_163	(R)-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代乙基]-6-甲基-烟酰胺	II_8和6-甲基-吡啶-3-甲酸(IIIa_086)	rt: 4.307 m/z: 534
I_164	(R)-3-氨基-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代乙基]异烟酰胺	II_8和3-氨基-吡啶-4-甲酸(IIIa_120)	rt: 4.310 m/z: 535
I_165	(R)-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代乙基]吡唑-4-甲酰胺	II_8和吡唑-4-甲酸(IIIa_055)	rt: 4.677 m/z: 509
I_166	(R)-N-[1-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-羰基)-2-甲基丙基]-1H-苯并咪唑-5-甲酰胺	II_9和苯并咪唑-5-甲酸(IIIa_067)	rt: 4.428 m/z: 587
I_167	(S)-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代乙基]-6-甲基烟酰胺	II_7和6-甲基吡啶-3-甲酸(IIIa_086)	rt: 4.815 m/z: 562
I_168	(S)-3-氨基-N-[1-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-羰基)-2-甲基丙基]吡啶-2-甲酰胺	II_10和3-氨基吡啶-2-甲酸(IIIa_119)	rt: 4.981 m/z: 563
I_169	(R)-N-[1-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-羰基)-2-甲基丙基]-6-甲基烟酰胺	II_9和6-甲基吡啶-3-甲酸(IIIa_086)	rt: 5.355 m/z: 534
I_170	(S)-N-[1-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-羰基)-2-甲基丙基]-6-甲基烟酰胺	II_10和6-甲基吡啶-3-甲酸(IIIa_086)	rt: 6.721 m/z: 562

	基)-2-甲基丙基]-6-甲基烟酰胺		
I_171	(R)-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代乙基]3-氨基吡啶-2-甲酰胺	II_8和IIIa_119(3-氨基吡啶-2-甲酸)	rt: 6.025 m/z: 535
I_172	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-1,1-二甲基-2-氧代乙基]-6-甲基烟酰胺	II_12和IIIa_086(6-甲基吡啶-3-甲酸)	rt: 4.643 m/z: 548
I_173	N-[1-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-羧基)环戊基]-6-甲基烟酰胺	II_13和IIIa_086(6-甲基吡啶-3-甲酸)	rt: 5.017 m/z: 574
I_174	3-氨基-N-[1-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-羧基)环戊基]异烟酰胺	II_13和IIIa_120(3-氨基吡啶-4-甲酸)	rt: 4.686 m/z: 575
I_175	(R)-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代乙基]-1H-苯并咪唑-5-甲酰胺	II_8和IIIa_067(苯并咪唑-5-甲酸)	rt: 4.465 m/z: 559
I_176	(S)-N-[1-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-羧基)-2-甲基丙基]-1H-苯并咪唑-5-甲酰胺	II_10和IIIa_067(苯并咪唑-5-甲酸)	rt: 4.979 m/z: 587
I_177	(S)-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代乙基]-1H-吡唑-4-甲酰胺	II_7和IIIa_055(吡唑-4-甲酸)	rt: 4.816 m/z: 509
I_178	(S)-3-氨基-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代乙基]异烟酰胺	II_7和IIIa_120(3-氨基吡啶-4-甲酸)	rt: 4.431 m/z: 535
I_179	(S)-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代乙基]-3-氨基-吡啶-2-甲酰胺	II_7和IIIa_119(3-氨基吡啶-2-甲酸)	rt: 6.024 m/z: 535
I_180	(S)-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代乙基]-1H-苯并咪唑-5-甲酰胺	II_7和IIIa_067(苯并咪唑-5-甲酸)	rt: 4.470 m/z: 559

I_181	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺	II_1 和 IIIa_133(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸)	rt: 4.179 m/z: 545
I_182	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-噻吩并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺	II_1 和 IIIa_134(噻吩并[2,3-b]吡啶-2-甲酸)	rt: 5.637 m/z: 562
I_183	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-7-硝基-1H-吡啶-2-甲酰胺	II_1 和 IIIa_135(7-硝基吡啶-2-甲酸)	rt: 6.327 m/z: 589
I_184	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-5-硝基苯并呋喃-2-甲酰胺	II_1 和 IIIa_136(5-硝基苯并呋喃-2-甲酸)	rt: 6.318 m/z: 590
I_185	6-氨基-N-(2-{4-[2-氟-4-(5-羟基甲基异噁唑-3-基)苯基]哌嗪-1-基}-2-氧代乙基)烟酰胺	II_11 和 IIIa_083(6-氨基-吡啶-3-甲酸)	rt: 3.575 m/z: 455
I_186	N-(2-{4-[2-氟-4-(5-羟基甲基异噁唑-3-基)苯基]哌嗪-1-基}-2-氧代乙基)-5-甲基噻吩-2-甲酰胺	II_11 和 IIIa_044(5-甲基噻吩-2-甲酸)	rt: 5.444 m/z: 459
I_187	N-(2-{4-[2-氟-4-(5-羟基甲基异噁唑-3-基)苯基]哌嗪-1-基}-2-氧代乙基)苯并呋喃-2-甲酰胺	II_11 和 IIIa_050(苯并呋喃-2-甲酸)	rt: 5.849 m/z: 479
I_188	N-(2-{4-[2-氟-4-(5-羟基甲基异噁唑-3-基)苯基]哌嗪-1-基}-2-氧代乙基)-1H-吡啶-4-甲酰胺	II_11 和 IIIa_055(吡啶-4-甲酸)	rt: 3.991 m/z: 429
I_189	N-(2-{4-[2-氟-4-(5-羟基甲基异噁唑-3-基)苯基]哌嗪-1-基}-2-氧代乙基)-1H-吡啶-5-甲酰胺	II_11 和 IIIa_066(吡啶-5-甲酸)	rt: 5.029 m/z: 478
I_190	N-(2-{4-[2-氟-4-(5-羟基甲基异噁唑-3-基)苯基]哌嗪-1-基}-2-氧代乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺	II_11 和 IIIa_133(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸)	rt: 3.643 m/z: 479
I_191	N-(2-{4-[2-氟-4-(5-羟基甲基异噁唑-3-基)苯基]哌嗪-1-基}-2-氧代乙基)-6-甲基-烟酰胺	II_11 和 IIIa_086(6-甲基-吡啶-3-甲酸)	rt: 3.864 m/z: 454
I_192	N-(2-{4-[2-氟-4-(5-羟基甲基异噁唑-3-基)苯基]哌嗪-1-基}-2-氧代乙基)-8-羟基喹啉-2-甲酰胺	II_11 和 IIIa_113(8-羟基喹啉-2-甲酸)	rt: 5.752 m/z: 506
I_193	N-(2-{4-[2-氟-4-(5-羟基甲基异噁唑-3-基)苯基]哌嗪-1-基}-2-氧代乙基)-3-羟基喹啉-2-甲酰胺	II_11 和 IIIa_007(3-羟基喹啉-2-甲酸)	rt: 4.676

	基)苯基]哌嗪-1-基}-2-氧代乙基)-3-羟基苯甲酰胺	苯甲酸)	m/z: 455
I_194	6-(乙基甲基氨基)-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]烟酰胺	II_1和IIIa_137	rt: 4.478 m/z: 563
I_195	6-二甲基氨基-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]烟酰胺	II_1和IIIa_138	rt: 4.305 m/z: 549
I_196	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-6-(2-甲氧基乙基氨基)烟酰胺	II_1和IIIa_139	rt: 4.334 m/z: 579
I_197	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-6-甲基氨基烟酰胺	II_1和IIIa_140	rt: 4.150 m/z: 535
I_198	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-2-羟基-2-吡啶-3-基乙酰胺	II_1和IIIa_141	rt: 4.479 m/z: 536
I_199	6-(乙基甲基氨基)-N-(2-{4-[2-氟-4-(5-羟基甲基异噁唑-3-基)苯基]哌嗪-1-基}-2-氧代乙基)烟酰胺	II_11和IIIa_137	rt: 4.002 m/z: 497
I_200	N-(2-{4-[2-氟-4-(5-羟基甲基异噁唑-3-基)苯基]哌嗪-1-基}-2-氧代乙基)-6-(2-甲氧基乙基氨基)烟酰胺	II_11和IIIa_139	rt: 3.852 m/z: 513
I_201	N-(2-{4-[2-氟-4-(5-羟基甲基异噁唑-3-基)苯基]哌嗪-1-基}-2-氧代乙基)-2-硝基苯甲酰胺	II_11和IIIa_142(2-硝基苯甲酸)	rt: 5.092 m/z: 484
I_202	4-氨基-N-(2-{4-[2-氟-4-(5-羟基甲基异噁唑-3-基)苯基]哌嗪-1-基}-2-氧代乙基)-3-羟基苯甲酰胺	II_11和IIIa_027(4-氨基-3-羟基苯甲酸)	rt: 4.128 m/z: 470
I_203	3-氟基-N-(2-{4-[2-氟-4-(5-羟基甲基异噁唑-3-基)苯基]哌嗪-1-基}-2-氧代乙基)苯甲酰胺	II_11和IIIa_143(3-氟基苯甲酸)	rt: 5.124 m/z: 464
I_204	3-氨基-N-(2-{4-[2-氟-4-(5-羟基甲基异噁唑-3-基)苯基]哌嗪-1-基}-2-氧代乙基)异烟酰胺	II_11和IIIa_120(3-氨基吡啶-4-甲酸)	rt: 3.684 m/z: 455
I_205	N-(2-{4-[2-氟-4-(5-羟基甲基异噁唑-3-	II_11和IIIa_110(喹啉-5-	rt: 4.131

	基)苯基]哌嗪-1-基}-2-氧代乙基)喹啉-5-甲酰胺	甲酸)	m/z: 490
I_206	(S)-6-氨基-N-(2-{4-[2-氟-4-(5-羟基甲基异噁唑-3-基)苯基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代乙基)烟酰胺	II_14 和 IIIa_083(6-氨基吡啶-3-甲酸)	rt: 3.800 m/z: 469
I_207	(S)-N-(2-{4-[2-氟-4-(5-羟基甲基异噁唑-3-基)苯基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺	II_14 和 IIIa_133(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸)	rt: 3.856 m/z: 493
I_208	(S)-N-(2-{4-[2-氟-4-(5-羟基甲基异噁唑-3-基)苯基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代乙基)-7-硝基-1H-吡啶-2-甲酰胺	II_14 和 IIIa_135(7-硝基吡啶-2-甲酸)	rt: 6.131 m/z: 537
I_209	(S)-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代乙基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺	II_7 和 IIIa_133(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸)	rt: 4.335 m/z: 559
I_210	(S)-N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代乙基]-7-硝基-1H-吡啶-2-甲酰胺	II_7 和 IIIa_135(7-硝基吡啶-2-甲酸)	rt: 6.553 m/z: 603
I_211	(S)-N-(2-{4-[2-氟-4-(5-羟基甲基异噁唑-3-基)苯基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代乙基)-5-溴噻吩-2-甲酰胺	II_14 和 IIIa_045(5-溴噻吩-2-甲酸)	rt: 6.199 m/z: 538
I_212	(S)-N-(2-{4-[2-氟-4-(5-羟基甲基异噁唑-3-基)苯基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酰胺	II_14 和 IIIa_076(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酸)	rt: 4.220 m/z: 493
I_213	(S)-N-(2-{4-[2-氟-4-(5-羟基甲基异噁唑-3-基)苯基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代乙基)-6-甲基烟酰胺	II_14 和 IIIa_086(6-甲基吡啶-3-甲酸)	rt: 4.112 m/z: 468

式 Ia 化合物的实施例:

由以下所述方法 1-3 之一得到表 5 所示的式 Ia 的化合物。

方法 1: 向经干燥 DMF 中的 0.1M 式 II 胺(1eq)的溶液加入式 VIa 的异氰酸酯(1.1eq)。将反应搅拌到原料在薄层层析上消失。加入约 10 份 DMF 体积量的水, 将所得沉淀过滤, 并彻底用水洗涤。在没有沉淀生成的情况下, 将混合物用 EtOAc 萃取三次, 然后用盐水洗涤有机

相两次,经无水硫酸钠干燥,过滤,并在减压下浓缩。如果必要,通过柱层析在硅胶上纯化所得产物。

方法 2: 相当于对制备式 XI 化合物所述的方法 2, 使用原料式 II 的胺和式 VIb 的酰氯。

方法 3: 在室温向经干燥 DMF 中的 0.1M 式 II 胺(1eq)的溶液加入羰基二咪唑(1.1eq)。将反应搅拌到原料在薄层层析上消失。然后在室温加入式 VIc 的胺(1.5eq)和三乙胺(1.5eq)。将反应搅拌到原料在薄层层析上消失。加入约 10 份 DMF 体积量的水,将所得沉淀过滤,并彻底用水洗涤。在没有沉淀生成的情况下,将混合物用 EtOAc 萃取三次,然后用盐水洗涤有机相两次,经无水硫酸钠干燥,过滤,并在减压下浓缩。如果必要,通过柱层析在硅胶上纯化所得产物。

表 5

实施 例	名称	原料	HPLC-ESI-MS
Ia_1	1-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-3-(4-硝基苯基)脲	II_1 和 异氰酸 4-硝基苯酯(VIa_1)	rt: 4.691 m/z: 565
Ia_2	1-(3-氟基苯基)-3-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]脲	II_1 和 异氰酸 3-氟基苯酯(VIa_2)	rt: 5.353 m/z: 545
Ia_3	1-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-3-(3-甲氧基苯基)脲	II_1 和 异氰酸 3-甲氧基苯酯(VIa_3)	rt: 5.838 m/z: 550
Ia_4	1-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-3-(3-硝基苯基)脲	II_1 和 异氰酸 3-硝基苯酯(VIa_4)	rt: 6.054 m/z: 565
Ia_5	1-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-3-(5-甲基-2-三氟甲基呋喃-3-基)脲	II_1 和 异氰酸 5-甲基-2-(三氟甲基)-3-呋喃酯(VIa_5)	rt: 6.580 m/z: 592
Ia_6	1-(6-氟-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-8-基)-3-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]脲	II_1 和 异氰酸 6-氟-4H-1,3-苯并二氧杂环己烯-8-基酯(VIa_6)	rt: 6.093 m/z: 596

Ia_7	1-乙基-3-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]脲	II_1和异氰酸乙酯(VIa_7)	rt: 4.836 m/z: 472
Ia_8	3-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-1,1-二甲基脲	II_1和二甲基氨基甲酸酯(VIb_1)	rt: 4.787 m/z: 472
Ia_9	1-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]-3-异丙基脲	II_1和异氰酸异丙酯(VIa_8)	rt: 5.157 m/z: 486
Ia_10	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]吗啉-4-甲酰胺	II_1和4-吗啉代羰基氯(VIb_2)	rt: 4.753 m/z: 514
Ia_11	[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]脲	II_1和氯化铵(VIc_1)	rt: 4.369 m/z: 444

式 Ib 化合物的实施例:

按照对制备式 XI 化合物所述的方法 2 得到表 6 所示式 Ib 的化合物, 用式 IV 的胺和式 VIIa 的氯甲酸酯作为原料。

表 6

实施例	名称	原料	HPLC-ESI-MS
Ib_1	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]氨基甲酸乙酯	II_1和氯甲酸乙酯(VIIa_1)	rt: 5.432 m/z: 473
Ib_2	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]氨基甲酸乙烯酯	II_1和氯甲酸乙烯酯(VIIa_2)	rt: 5.632 m/z: 471
Ib_3	N-[2-(4-{2-氟-4-[5-(异噁唑-3-基氨基甲基)异噁唑-3-基]苯基}哌嗪-1-基)-2-氧代乙基]氨基甲酸4-氟苯酯	II_1和氯甲酸4-氟苯酯(VIIa_3)	rt: 6.221 m/z: 539

抗微生物活性试验

为了评估本发明化合物的抗微生物活性, 使用在微量滴定板中微量稀释的方法。将化合物在营养培养基中稀释, 随后在 96 孔板中二

倍系列稀释分配。然后用细菌悬液接种各板。在 35℃培育 24 小时后, 作为抑制细菌生长的最低化合物浓度测定药物的最低抑制浓度 (MIC)($\mu\text{g/mL}$)。表 7 中的结果显示本发明一些化合物的抗微生物活性与用两种已知抗微生物活性的化合物(利奈唑胺和依哌唑胺)的比较。在表不同的栏中分别显示化合物相对于粪链球菌(*Streptococcus faecalis*)(BCM-010, 菌株名称关于 SALVAT 收集)和金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)(BCM-012, 菌株名称关于 SALVAT 收集)的抗微生物活性。

表 7

化合物	BCM-010 MIC($\mu\text{g/mL}$)	BCM-012 MIC($\mu\text{g/mL}$)
利奈唑胺	4	2
依哌唑胺	4	2
I_1	2	1
I_15	0.25-0.5	0.25-0.5
I_32	0.25-0.5	0.25-0.5
I_51	1	1
I_58	0.5-1	0.25
I_82	2	2
I_84	2	1
I_104	0.125-0.5	0.25-0.5
I_117	1	1
I_152	2	2
I_153	2	2
I_155	2	2
I_160	0.25	0.25
I_170	4	4
I_171	1	2
I_192	0.5	0.5
I_213	1	1
Ia_1	2	1