

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
C07C245/00
C07C 51/31 A61K 31/19



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02809257.0

[43] 公开日 2004 年 6 月 16 日

[11] 公开号 CN 1505607A

[22] 申请日 2002.3.1 [21] 申请号 02809257.0
[30] 优先权
[32] 2001. 3. 1 [33] US [31] 60/272, 570
[86] 国际申请 PCT/US2002/006275 2002.3.1
[87] 国际公布 WO2002/070541 英 2002.9.12
[85] 进入国家阶段日期 2003.10.31
[71] 申请人 史密丝克莱恩比彻姆公司
地址 美国宾夕法尼亚州
[72] 发明人 向家宁
西格弗里德·B·克里斯坦森
李镇华 丹尼尔·J·默瑟

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
代理人 张平元 赵仁临

权利要求书 10 页 说明书 62 页

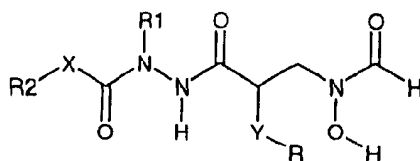
[54] 发明名称 肽去甲酰酶抑制剂
[57] 摘要

本发明提供了新颖 PDF 抑制剂以及其应用的新方法。

ISSN 1008-4274

1.式(I)的化合物:

5



(1)X=O、NR₃ 或化学键;

Y=O、CH₂ 或化学键,

10 其中:

R 表示:

C₂₋₆ 烷基(任选被烷氧基、卤原子或 C₁₋₃ 烷硫基取代), C₂₋₆ 链烯基(任选被烷氧基、卤原子或 C₁₋₃ 烷硫基取代), C₂₋₆ 链炔基(任选被烷氧基、卤原子或 C₁₋₃ 烷硫基取代), (CH₂)_n-C₃₋₆ 碳环(任选被烷氧基、卤原子或 C₁₋₃ 烷硫基取代), (CH₂)_n-R₄{其中, R₄ 是苯基、呋喃、苯并呋喃、噻吩、苯并噻吩、四氢呋喃、四氢吡喃、二氧杂环己烷、1,4-苯并二氧杂环己烷或苯并[1,3]间二氧杂环戊烯; R₄ 任选被一或多个氯原子、溴原子、碘原子、C₁₋₃ 烷基(任选被 1 至 3 个氟原子取代)或 C₁₋₂ 烷氧基(任选被 1 至 3 个氟原子取代)取代;

R₁ 表示:

20 氢原子, C₁₋₆ 烷基(任选被羟基、卤原子、氨基、胍基、苯基、吡啶基、吡咯基、吲哚基、咪唑基、呋喃基、苯并呋喃基、哌啶基、吗啉基、喹啉基、哌嗪基或二甲氨基苯基取代)或(CH₂)_n-C₃₋₇ 碳环;

R₂ 表示:

25 氢原子(条件为 X 不是 O)、C₁₋₃ 取代烷基、C₂₋₃ 取代链烯基、C₂₋₃ 取代链炔基、(CH₂)_n-C₃₋₆ 取代碳环、芳基、杂芳基、杂环基、羧基(条件是 X 不是 NR₃ 或 O)或氨基羧基(条件是 X 不为 NR₃ 或 O);

R₃ 表示:

氢原子、C₁₋₃ 取代烷基、苯基, 或与 R₂ 以及与其相连的氮原子一起形成任选取代的杂环, 该杂环任选与芳基、杂芳基或另一个杂环相稠合。

30 X 表示 O、NR₃ 或共价键;

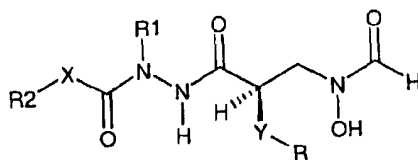
Y 表示 O、CH₂ 或共价键;

$n=0-2$;

或其盐、溶剂合物或具有生理功能的衍生物。

2.权利要求 1 中的化合物, 具有下列绝对构型

5



X 表示 O、NR₃ 或共价键;

Y 表示 O、CH₂ 或共价键;

10

或其盐、溶剂合物或具有生理功能的衍生物。

3.权利要求 2 中的化合物, 其中 R₁=H; 或其盐、溶剂合物或具有生理功能的衍生物。

4.权利要求 1 中的化合物, 其中 X=O; 或其盐、溶剂合物或具有生理功能的衍生物。

15

5.根据权利要求 4 的化合物, 选自:

N-丁基-N-(叔丁氧羰基)-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍;

N-丁基-N-苯氧羰基-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍;

N-异丁基-N-(叔丁氧羰基)-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍;

N-异丁基-N-苯氧羰基-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍;

20

N-苯乙基-N-(叔丁氧羰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍;

N-环己基甲基-N-(叔丁氧羰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;

N-苯甲基-N-(叔丁氧羰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍;

N-(3-吡啶-3-基-丙基)-N-(叔丁氧羰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;

25

基}-胍;

N-(2-吗啉-4-基-乙基)-N-(叔丁氧羰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;

N-(4-羟基-丁基)-N-(叔丁氧羰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;

30

N-(4-氨基-丁基)-N-(叔丁氧羰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;

- N-(四氢-吡喃-4-基)-N-(叔丁氧羰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
- N-甲基-N-(叔丁氧羰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍;
- N-(3-氨基丙基)-N-(叔丁氧羰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-
- 5 胍;
- N-(叔丁氧羰基)-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}胍;
- N-(3-羟基丙基)-N-(叔丁氧羰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-
- 胍;
- N-丁基-N-(叔丁氧羰基)-N'-{(2S)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍;
- 10 N-丁基-N-(苯氧羰基)-N'-{(2S)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍;
- N-[2-(4-二甲基氨基苯基)乙基]-N-(叔丁氧羰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
- N-(叔丁氧羰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
- N-戊基-N-(叔丁氧羰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍;
- 15 N-[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-N-(叔丁氧羰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
- N-异戊基-N-(叔丁氧羰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍;
- N-环己基-N-(叔丁氧羰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍;
- N-(1-乙基-丙基)-N-(叔丁氧羰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-
- 20 胍;
- N-异丙基-N-(叔丁氧羰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍;
- N-丙基-N-(叔丁氧羰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍;
- N-乙基-N-(叔丁氧羰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍;
- N-甲氧基羰基-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}胍;
- 25 N-{[(1-(3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-乙氧基)羰基]-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍。
- 6.权利要求 1 中的化合物, 其中 $X=NR_3$; 或其盐、溶剂合物或具有生理功能的衍生物。
- 7.根据权利要求 6 的化合物, 选自:
- 30 N-丁基-N-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;

- N-丁基-N-二苯基氨基羰基-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍;
N-丁基-N-(叔丁基氨基)羰基-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍;
N-丁基-N-苯基氨基羰基-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍;
N-丁基-N-[(3,5-二甲基-4,5-二氢-异噁唑-4-基)氨基羰基]-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
5 N-丁基-N-[(1-吗啉-4-基)羰基]-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
N-苯基氨基羰基-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-4-苯基丁酰基}-胍;
N-苯基氨基羰基-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-己酰基}-胍;
N-苯基氨基羰基-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-3-苯基丙酰基}-胍;
10 N-苯基氨基羰基-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-3-(3,4-二氯苯基)-丙酰基}-胍;
N-苯基氨基羰基-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}胍;
N-(3,4-二氯苯基氨基羰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
N-苯基氨基羰基-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍;
15 N-(3,4-二氯苯基氨基羰基)-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
N-[(1-吗啉-4-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍;
N-[(2-甲氧基苯基)氨基羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
N-[(2,4-二氯苯基)氨基羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
20 N-[(2,6-二氯苯基)氨基羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
N-[(4-甲基-哌嗪-1-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
25 N-[(4-氯-3-三氟甲基苯基)氨基羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
N-[(甲基-苯基-氨基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍。
8.权利要求1中的化合物,其中X表示共价键;或其盐、溶剂合物或具有生理功能的衍生物。
30 9.根据权利要求8的化合物,选自:
N-[(苯基氨基羰基)-羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;

N-丁基-N-{[1-(叔丁氧羰基)-哌啶-4-基]-羰基}-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;

N-丁基-N-{[(1-叔丁氧羰基)-吡咯烷-(2S)-基]羰基}-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;

5 N-丁基-N-{[1-(叔丁基羰基)哌啶-4-基]羰基}-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;

N-丁基-N-{[1-(叔丁基羰基)哌啶-4-基]羰基}-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;

10 N-丁基-N-[(1,2,3,4-四氢-喹噁啉-2-基)羰基]-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;

N-(对-甲氧基苯基乙酰基)-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍;

N-苯氧基乙酰基-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;

N-[(对-甲氧基-苯氧基)乙酰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍;

15 N-(2,6-二氯苯基-乙酰基)-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍;

N-(3,4-二氯苯基乙酰基)-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍;

N-(乙氧羰基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍;

N-(2,4-二氯苯基乙酰基)-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍;

N-[(苯并呋喃-2-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍;

20 N-(2,3-二氯苯氧乙酰基)-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍;

N-(3,4-二甲氧基苯基乙酰基)-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍;

N-[(1H-吡啶-2-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍;

25 N-[(2-甲基-吡啶-3-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;

N-[(5-甲氧基-苯并呋喃-2-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;

N-[(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-(2S)-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;

30 N-[(喹啉-2-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍;

- N-[(1,2,3,4-四氢-喹啉-6-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- N-[(四氢-呋喃-(2S)-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- 5 N-[(四氢-呋喃-(2R)-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- N-[(3-甲基-苯并呋喃-2-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- N-[(吡啶-2-基)乙酰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- 10 N-{3-[3-(4-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-2-基]-丙酰基}-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- N-[(嘧啶-2-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- N-[(2-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,8]二氮杂萘-3-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- 15 N-[(异喹啉-3-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- N-[(5,6,7,8-四氢-[1,8]二氮杂萘-2-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- N-(苯基乙酰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- N-[(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]-二氧杂环庚三烯-7-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- 20 N-[(1-甲基-2,5-二氧代-咪唑烷-4-基)乙酰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- N-(苯基乙酰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-3-苯基丙酰基}-肼;
- N-(苯基乙酰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-3-(3,4-二氯)苯基-丙酰基}-肼;
- 25 肼;
- N-[(4-咪唑-1-基)苯甲酰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- N-{[1-甲基-5-氧代-2-S-(吡啶-3-基)-吡咯烷-(3S)-基]羰基}-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- N-[(1,2-二氢-曾啉-4-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- 30 肼;

- N-[4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯氧乙酰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- N-苯基乙酰基-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- N-{[1-苄基-5-氧代-吡咯烷-(2S)-基]-羰基}-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- 5 N-{[1-苄基-5-氧代-吡咯烷-(2R)-基]-羰基}-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- N-[(5S)-苄基-3,6-二氧代-哌嗪-(2S)-基]乙酰基-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- 10 N-[(喹啉-4-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- N-[(喹啉-8-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- N-[(1,2,3,4-四氢喹啉-8-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- N-(N''-乙酰基-L-酪氨酰)-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- 15 N-[(1-乙酰基-1,2,3,4-四氢-喹啉-6-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- N-[(1H-苯并咪唑-2-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- N-{[1-(2-羟基乙酰基)-1,2,3,4-四氢-喹啉-6-基]羰基}-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- 20 N-[(1H-吡咯-5-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- N-{4-[甲基-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-氨基]苯甲酰基}-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- N-[(1-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- 25 N-{[4-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)甲基]苯甲酰基}-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- N-[4-(吗啉-4-基)-苯甲酰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- N-[4-羟基-3-(吗啉-4-基)甲基-苯甲酰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- 30 N-(3-羟基-3-甲基-丁酰基)-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;

- N-(4-甲基氨基-苯甲酰基)-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
- N-[(1-异丙基-1H-苯并三唑-5-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
- N-[(1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-
- 5 庚酰基}-胍;
- N-[(5-氯-苯并呋喃-2-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
- N-[[1-(二甲基氨基羰基甲基)-3,4-二氢-2H-喹啉-6-基]羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
- 10 N-[(2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
- N-[(5-氨基-苯并呋喃-2-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
- N-[(4-氧代-1,2-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-5-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
- 15 基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
- N-[(7-羟基-苯并呋喃-2-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
- N-[(6-甲氧基-苯并呋喃-2-基)乙酰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
- 20 N-[(5-乙酰胺基苯并呋喃-2-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
- N-[(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环戊烯-6-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
- N-[(3-氨基-4,6-二甲基-呋喃并[2,3-b]吡啶-2-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
- 25 羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
- N-[(2-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,6]二氮杂萘-3-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
- N-[(6-氟-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-8-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
- 30 N-[(7-氨基-1H-吡啶-2-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;

- N-[(1-甲基-1,2,3,4-四氢-喹啉-6-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰羟基氨基)甲基]-庚酰基}-胍;
- N'-[(6,7,9,10,12,13,15,16-八氢-5,8,11,14,17-五氧杂-苯并环十五碳烯-2-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰羟基胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
- 5 N-[(2-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)乙酰基]-N'-{(2R)-[(甲酰羟基胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
- N-戊酰基-N'-{2-[(甲酰羟基胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
- N-苯甲酰基-N'-{2-[(甲酰羟基胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
- N-三氟乙酰胺基-N'-{2-[(甲酰羟基胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
- 10 N-[(3-羟基-萘基-2-基)羰基]-N'-{2-[(甲酰羟基胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
- N-苯基乙酰基-N'-{2-[(甲酰羟基胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
- N-[(呋喃-2-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰羟基胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
- N-(4-甲氧基苯甲酰基)-N'-{(2R)-[(甲酰羟基胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
- N-[(1H-吡啶-3-基)乙酰基]-N'-{(2R)-[(甲酰羟基胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
- 15 N-(4-二甲基氨基苯甲酰基)-N'-{(2R)-[(甲酰羟基胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
- N-(2-羟基苯甲酰基)-N'-{(2R)-[(甲酰羟基胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
- N-[(哌啶-4-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰羟基胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
- N-[(1,2,5,6-四氢-吡啶-3-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰羟基胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
- 20 N-[(7-甲氧基-苯并呋喃-2-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰羟基胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
- N-[(3-氯-4-甲氧基-苯基)乙酰基]-N'-{(2R)-[(甲酰羟基胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
- N-[(1H-吡咯-2-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰羟基胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
- 25 N-[(喹啉-7-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰羟基胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
- N-[(吡啶-2-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰羟基胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
- N-(4-氯-3-甲氧基-苯甲酰基)-N'-{(2R)-[(甲酰羟基胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
- N-(3-甲氧基苯甲酰基)-N'-{(2R)-[(甲酰羟基胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
- 30 N-[(喹啉-3-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰羟基胺基)甲基]-庚酰基}-胍;

- N-[(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- N-[(喹噁啉-2-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- N-(苯基乙酰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-4-苯基丁酰基}-肼;
- 5 N-[(3-甲氧基-喹噁啉-2-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- N-[(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- N-[(N"-甲磺酰基)-L-酪氨酰]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- 10 肼;
- N-{[5-氧代-吡咯烷-(2S)-基]羰基}-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- N-[(4-(吡咯-1-基)苯甲酰基)-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- N-(4-乙酰胺基苯甲酰基)-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- 15 N-[(3-环戊氧基-4-甲氧基)苯甲酰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- N-(苯基乙酰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-3-环戊基丙酰基}-肼;
- N-[(7-甲氧基-苯并呋喃-2-基)羰基]-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-3-环戊基-丙酰基}-肼;
- 20 N-[3-(吗啉-4-基)丙酰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- N-[(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- N-[(4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基)苯甲酰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- 25 N-[(2-三氟甲基-5,6,7,8-四氢-1,5-二氮杂萘基-2-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- N-[(9H-β-咔啉-3-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼。
- 10.一种治疗细菌感染的方法,给需要治疗的患者施用权利要求1的化合物。

肽去甲酰酶抑制剂

5 发明领域

本发明涉及新颖抗菌化合物的应用,以及这些化合物用作肽去甲酰酶抑制剂的药物组合物。

发明背景

10 细菌启动子甲硫氨酰 tRNA 被甲硫氨酰 tRNA 甲酰转移酶(FMT)修饰生成甲酰甲硫氨酰 tRNA。然后,甲酰甲硫氨酰(f-met)与新生成的多肽的 N 端相结合。随后,初级翻译产物经多肽去甲酰酶(PDF 或 Def)去甲酰化生成 N-甲硫氨酰多肽。绝大多数细胞内蛋白质进一步被甲硫氨酸氨基肽酶(MAP)处理后生成成熟肽及游离甲硫氨酸,此过程再周而复始进行。PDF 及 MAP
15 两者皆为细菌生长的必需因素,此外,PDF 同时也是 MAP 具有活性的必需条件。这一系列反应参考下列甲硫氨酸循环(图 1)。

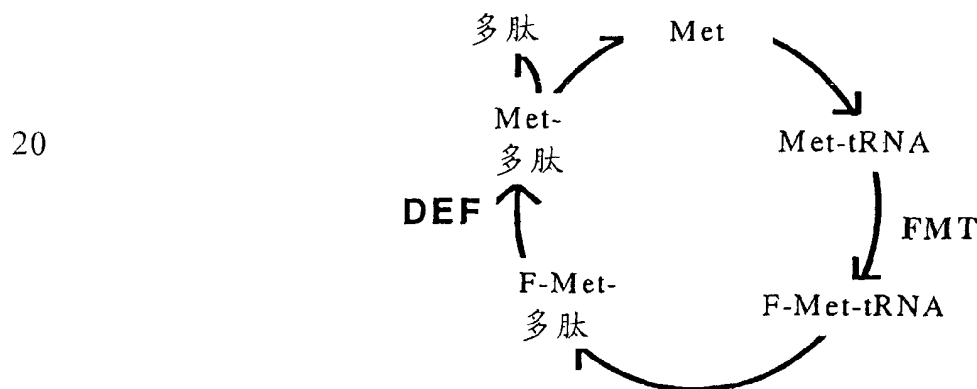


图 1. 甲硫氨酸循环

到目前为止,多肽去甲酰酶同源基因已在细菌、含叶绿体植物、鼠类及人体中发现。植物蛋白是核编码的,但其似乎携带了叶绿体定位信号。这与观察到的叶绿体 RNA 及蛋白质合成过程与真细菌的相应过程高度相似是一致的。然而,关于哺乳动物 PDF 基因同系物的蛋白表达的信息非常有限
30

(Bayer Aktiengesellschaft, Pat. W02001/42431), 到目前为止, 这些蛋白的功能作用还不清楚(Meinzel, T., Parasitology Today 16(4), 165-168, 2000)。

由于有大量的基因序列信息可资利用, 多肽去甲酰酶已在所有真细菌中发现。PDF 同系物间的序列多态性非常高, 关系较远的序列之间的一致性低
5 达 20%。然而, 活性位点处的一致性很高, 有几个完全保守的残基, 包括与活性位点金属络合所需要的一个半胱氨酸及二个组氨酸(Meinzel, T 等, J.Mol.Biol.267, 749-761, 1997)。

由于 PDF 已被证明是细菌体外生长所必需的(Mazel, D.等, EMBO J.13(4), 914-923, 1994), 且被认为与真核生物的蛋白合成无关(Rajagopalan 等,
10 J.Am.Chem.Soc.119, 12418-12419, 1997), 而仅广泛保留在原核生物中(Kozak, M., Microbiol. Rev. 47, 1-45, 1983), 因此其已视为一个具有诱人前景的靶标。因此, PDF 抑制剂为潜在的广谱抗菌剂。

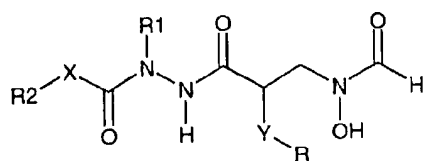
发明概述

15 本发明涉及可用式(I)表示的新颖抗菌化合物及其作为 PDF 抑制剂的用途。

发明详述

本发明一方面提供了式(I)的化合物:

20



(1) X=O, NR₃ 或化学键;

25

Y=O, CH₂ 或化学键

其中:

R 表示:

C₂₋₆ 烷基(任选被烷氧基, 卤原子或 C₁₋₃ 烷硫基取代)、C₂₋₆ 链烯基(任选被
烷氧基、卤原子或 C₁₋₃ 烷硫基取代)、C₂₋₆ 链炔基(任选被烷氧基、卤原子或
30 C₁₋₃ 烷硫基取代)、(CH₂)_n-C₃₋₆ 碳环(任选被烷氧基、卤原子或 C₁₋₃ 烷硫基取代)、
(CH₂)_n-R₄{其中、R₄ 是苯基、呋喃、苯并呋喃、噻吩、苯并噻吩、四氢呋喃、

二氧杂环己烷、1,4-苯并二氧杂环己烷或苯并[1,3]间二氧杂环戊烯(benzo[1,3]dioxole)、R4 任选被一或多个氯原子、溴原子、碘原子、C₁₋₃烷基(任选被1至3个氟原子取代)或C₁₋₂烷氧基(任选被1至3个氟原子取代)任选};

R1 表示:

- 5 氢原子, C₁₋₆烷基(任选被羟基、卤原子、氨基、胍基、苯基、吡啶基、吡咯基、呋喃基、咪唑基、呋喃基、苯并呋喃基、哌啶基、吗啉基、喹啉基、哌嗪基或二甲氨基苯基取代)或(CH₂)_n-C₃₋₇碳环;

R2 表示:

- 10 氢原子(条件是X不是O)、C₁₋₃取代的烷基、C₂₋₃取代的链烯基、C₂₋₃取代的链炔基、(CH₂)_n-C₃₋₆取代的碳环、芳基、杂芳基、杂环基、羧基(条件是X不是NR3或O)或氨基羰基(条件是X不是NR3或O);

R3 表示:

氢原子、C₁₋₃取代的烷基、苯基、或与R2和与其相连的氮原子一起形成被任选取代的杂环、该杂环任选与芳基、杂芳基或另一个杂环相稠合。

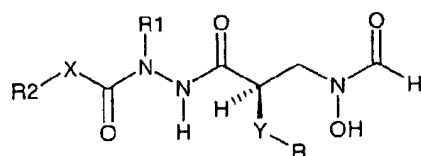
- 15 X表示O, NR3或共价键;

Y表示O, CH₂或共价键;

n=0-2;

或其盐, 溶剂合物或具有生理功能的衍生物等。

- 20 本发明最优选的R1基团是氢原子。此外, 在本发明中, 式(I)化合物的最优选绝对构型显示如下:



- 25 X=O, NR3或化学键;

Y=O, CH₂或化学键。

本发明另一方面提供了式(I)的化合物, 其中X=O, 且R、R1、R2、R3、R4、Y及n皆定义如上; 或其盐, 溶剂合物或具有生理功能的衍生物等。

- 30 本发明进一步提供了式(I)的化合物其中X=NR3, 且R、R1、R2、R3、R4、Y及n皆定义如上; 或其盐, 溶剂合物或具有生理功能的衍生物等。

本发明还提供了式(I)的化合物, 其中 X 是共价键, 且 R、R1、R2、R3、R4、Y 及 n 皆定义如上; 或其盐, 溶剂合物或具有生理功能的衍生物等。

用在此处的术语“烷基”指直链或支链饱和烃基。此处应用的“烷基”实例包括, 但不限于, 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、己基等。

用在此处的术语“取代烷基”指直链或支链饱和烃基, 任选由选自包括 C₁₋₃ 烷基(任选被 1 至 3 个氟原子取代)、C₂₋₃ 链烯基、C₂₋₃ 链炔基、C₁₋₂ 烷氧基(任选被 1 至 3 个氟原子取代)、硫基、亚磺酰基、磺酰基、氧代、羧基、巯基、氨基、胍基、羧基、氨基羰基、芳基、芳氧基、杂芳基、杂芳氧基、杂环基、氨基磺酰基、磺酰氨基、酰胺基(carboxyamides)、脲基、硝基、氰基以及卤原子等中的基团取代, 且可经多重取代。

用在此处的术语“链烯基”指包含至少一个碳碳双键的直链或支链烃基。此处应用的“链烯基”实例包括, 但不限于乙烯基, 丙烯基。

用在此处的术语“取代链烯基”指包含至少一个碳碳双键的直链或支链烃基, 任选由选自包括 C₁₋₃ 烷基(任选被 1 至 3 个氟原子取代)、氨基、芳基、芳氧基以及卤原子等中的基团取代, 且可经多重取代。

用在此处的术语“链炔基”指包含至少一个碳碳三键的直链或支链烃基。此处应用的“链炔基”实例包括, 但不限于乙炔基、1-丙炔基。

用在此处的术语“取代链炔基”指包含至少一个碳碳三键的直链或支链烃基, 任选由选自一组包括 C₁₋₃ 烷基(任选被 1 至 3 个氟原子取代)、氨基、芳基以及卤原子等的基团取代, 且可经多重取代。

用在此处的术语“卤原子”指氟原子、氯原子、溴或碘原子, 且“卤”指卤素基: 氟、氯、溴及碘。

用在此处的术语“碳环(carbocycle)”指包含 3 至 7 个碳原子的无芳香性的环烷基。对于 5 至 7 员碳环, 可包含双键。典型的“碳环”包括, 但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基及环庚基。

用在此处的术语“取代碳环”指包含 3 至 7 个碳原子的非芳香性的环烷基, 其任选由选自一组包括 C₁₋₃ 烷基(任选被 1 至 3 个氟原子取代)、C₂₋₃ 链烯基、C₂₋₃ 链炔基、C₁₋₂ 烷氧基(任选被 1 至 3 个氟原子取代)、硫基、亚磺酰基、磺酰基、氧代、羧基、巯基、氨基、胍基、羧基、氨基羰基、芳基、芳氧基、

杂芳基、杂环基、氨基磺酰基、磺酰氨基、酰胺基、脲基、硝基、氰基以及卤原子等的基团取代，且可经多重取代。对于5至7员碳环，可包含双键。

用在此处的术语“芳基”指任选取代的苯环或其与一或多个任选取代苯环相稠合形成的环系。典型的任选取代基包含 C_{1-3} 取代烷基、 C_{2-3} 取代链烯基、 C_{2-3} 取代链炔基、杂芳基、杂环基、芳基、 C_{1-3} 烷氧基(任选被1至3个氟原子取代)、芳氧基、芳烷氧基、酰基、芳酰基、杂芳酰基、酰氧基、芳酰氧基、杂芳酰氧基、硫基、亚磺酰基、磺酰基、氨基磺酰基、磺酰氨基、酰胺基、氨基羰基、羧基、氧代、羟基、巯基、氨基、硝基、氰基、或脲基以及卤原子取代，且可经多重取代。此类环或环系可任选与一或多个任选取代的芳环(包括苯环)、脂环或杂环稠合。典型的“芳基”包括、但不限于苯基、萘基、四氢萘基、联苯基、2,3-二氢化茚基、蒽基或菲基以及相应的取代衍生物。

用在此处的术语“杂芳基”指任选取代的5至6员单芳环，包括一或多个选自 S, SO_2 , SO, O, N, 或氮氧化物的杂原子，或指此类芳环与一或多个任选取代的环，如杂芳环，芳环，杂环或碳环(如双环或三环系)稠合。任选取代基的实例选自 C_{1-3} 取代烷基、 C_{2-3} 取代链烯基、 C_{2-3} 链炔基、杂芳基、杂环基、芳基、 C_{1-3} 烷氧基(任选被1至3个氟原子取代)、芳氧基、芳烷氧基、酰基、芳酰基、杂芳酰基、酰氧基、芳酰氧基、杂芳酰氧基、硫基、亚磺酰基、磺酰基、氨基磺酰基、磺酰氨基、酰胺基、氨基羰基、羧基、氧代、羟基、巯基、氨基、硝基、氰基、卤原子或脲基，且可经多重取代。此处应用的“杂芳基”实例包括、但不限于苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噻吩基(benzothiophenyl)、苯并吡嗪基、苯并三唑基、苯并[1,4]二氧杂环己烷基、苯并呋喃基、9H-a-咔啉基、喹啉基、呋喃基、呋喃并[2,3-b]吡啶基(furo[2,3b] pyridinyl)、咪唑基、咪唑烷基、异噁唑基、异噻唑基、异喹啉基、喹啉基、喹唑基、中氮茚基(indoliziny)、1,5-二氮杂萘基、噁唑基、噁噻二唑基、噁二唑基、2,3-二氮杂萘基、吡啶基、吡咯基、嘌呤基、蝶啶基、吩嗪基、吡唑基、吡啶基、吡唑并嘧啶基、吡咯烷基(pyrroliziny)、哒嗪基(pyridazyl)、吡嗪基、嘧啶基、4-氧代-1,2-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]-喹啉-4-基、喹噁啉基、喹唑啉基、喹啉基、喹嗪基、噻吩基(thiophenyl)、三唑基、三嗪基、四唑并嘧啶基、三唑并嘧啶基、四唑基、噻唑基、噻唑烷基及取代形式。

用在此处的术语“杂环基”指3至7员杂环,其包含一或多个选自硫原子、亚磺酰基、磺酰基、氧原子、氮原子、氮氧化物的杂原子,任选由选自下列一组的基团取代,取代基包括C₁₋₃取代烷基,C₂₋₃取代链烯基,C₂₋₃链炔基,杂芳基、杂环基、芳基、C₁₋₃烷氧基(任选被1至3个氟原子取代)、芳氧基、芳烷氧基、酰基、芳酰基、杂芳酰基、酰氧基、芳酰氧基、杂芳酰氧基、硫基、亚磺酰基、磺酰基、氨基磺酰基、磺酰氨基、酰胺基、氨基羰基、羧基、氧代、羧基、巯基、氨基、硝基、氰基、卤原子或脲基,且可经多重取代。这类环系可为饱和的或有一或多个不饱和度。此类环或环系任选与一或多个任选取代的杂环,芳环,杂芳环或脂环稠和。此处应用的“杂环基”实例包括,但不限于1,4-二氧杂环己基、1,3-二氧杂环己基、吡咯烷基、吡咯烷基-2-羰基(pyrrolidin-2-onyl)、哌啶基、咪唑烷-2,4-二酮哌啶基、哌嗪基、哌嗪-2,5-二羰基(piperazine-2,5-dionyl)、吗啉基、二氢吡喃基、二氢曾啉基、2,3-二氢苯并[1,4]-二氧杂环己烯(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxinyl)、3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]-二氧杂环庚三烯基(3,4-dihydrobenzo[1,4]dioxepinyl)、四氢吡喃基、2,3-二氢呋喃基、2,3-二氢苯并呋喃基、二氢异噁唑基、四氢苯并二氮杂卓基、四氢喹啉基、四氢呋喃基、四氢1,5-二氮杂萘、四氢嘌呤基、四氢噻喃基、四氢噻吩基、四氢喹噁啉基、四氢吡啶基、四氢吡啶基、4H-苯并[1,3]-二氧杂环己烯基、苯并[1,3]-dioxonyl、2,2-二氟苯并[1,3]-dioxonyl、2,3-二氢-2,3-二氮杂萘-1,4-二羰基、异吲哚-1,3-二羰基等。

20 用在此处的术语“烷氧基”指基团-OR_a,其中R_a为定义如上的烷基。用在本发明中的典型的烷氧基包括但不限于甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、乙氧基、正-丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基。

用在此处的术语“芳烷氧基”指基团 OR_aR_h,其中R_a是烷基及R_h是如上定义的芳基。

25 用在此处的术语“芳氧基”指基团-OR_a,其中R_a是如上定义的芳基。

用在此处的术语“巯基”指基团-SH。

用在此处的术语“硫基”指基团-SR_a,其中R_a是如上定义的取代烷基、取代碳环、芳基、杂芳基或杂环基。

30 用在此处的术语“亚磺酰基”指基团-S(O)R_a,其中R_a是如上定义的取代的烷基、取代碳环、芳基、杂芳基或杂环基。

用在此处的术语“磺酰基”指基团-S(O)₂Ra, 其中 Ra 指如上定义的取代烷基、取代碳环、芳基、杂芳基或杂环基。

用在此处的术语“氧代”指基团=O。

用在此处的术语“羟基”指基团-OH。

- 5 用在此处的术语“氨基”指基团-NH₂。其中氨基可任选被如上定义的取代烷基、取代碳环、芳基、杂芳基或杂环基取代。

用在此处的术语“氰基”指基团-CN。

用在此处的术语“氨基磺酰基”指基团-S(O)₂NH₂, 其中氨基磺酰基可任选被定义如上的取代烷基、取代碳环、芳基、杂芳基或杂环基取代。

- 10 用在此处的术语“磺酰氨基”指基团 NHS(O)₂Ra, 其中 Ra 为定义如上的取代烷基、取代碳环、芳基、杂芳基或杂环基。

用在此处的术语“酰胺基”指基团-NHC(O)Ra, 其中 Ra 指定义如上的取代烷基、取代碳环、芳基、杂芳基或杂环基。

- 15 用在此处的术语“羧基”指基团-C(O)OH。其中羧基可任选被定义如上的取代烷基、取代碳环、芳基、杂芳基或杂环基取代。

用在此处的术语“氨基羰基”指基团-C(O)NH₂, 其中氨基羰基可任选被定义如上的取代烷基、取代碳环、芳基、杂芳基或杂环基取代。

用在此处的术语“脲基”指基团-NHC(O)NHRa, 其中 Ra 指如上定义的氢原子、烷基、碳环或芳基。

- 20 用在此处的术语“胍基”指基团-NHC(=NH)NH₂。

用在此处的术语“酰基”指基团-C(O)Ra, 其中 Ra 指如上定义的烷基、碳环、杂环基。

用在此处的术语“芳酰基”指基团-C(O)Ra, 其中 Ra 指如上定义的芳基。

用在此处的术语“芳酰基”指基团-C(O)Ra, 其中 Ra 指如上定义的杂芳基。

- 25 用在此处的术语“酰氧基”指基团-OC(O)Ra, 其中 Ra 指如上定义的烷基、碳环烷基、或杂环基。

用在此处的术语“芳酰氧基”指基团-OC(O)Ra, 其中 Ra 指如上定义的芳基。

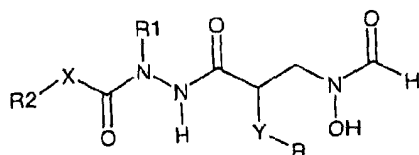
- 30 用在此处的术语“杂芳酰氧基”指基团-OC(O)Ra, 其中 Ra 指如上定义的杂芳基。

本发明还包括其具有药理活性的盐类及复合物, 如盐酸盐、氢溴酸盐、三氟乙酸盐以及钠盐、钾盐与镁盐。本发明的化合物也包含一或多个不对称碳原子, 存在外消旋体及光学活性形式。所有这些化合物及非对映异构体均在本发明的范围之内。

5 通用合成顺序

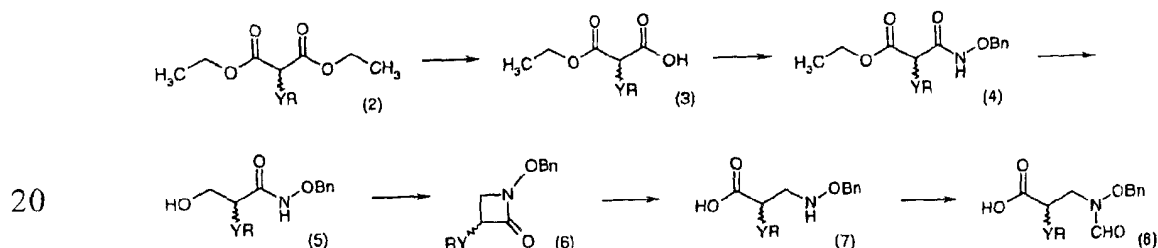
结合下列合成路线, 本发明的化合物及合成方法将更易被理解。这些路线仅是说明性的(按照这些路线可制备出本发明的化合物), 然而其并不能限制附录的权利要求书中定义的本发明的范围。

10 本发明提供了可自常用消旋中间体(8)或常用手性中间体(17)及(25)制备的式(1)化合物。



15 (1) X=O, NR₃ 或化学键;

Y=O, CH₂ 或化学键



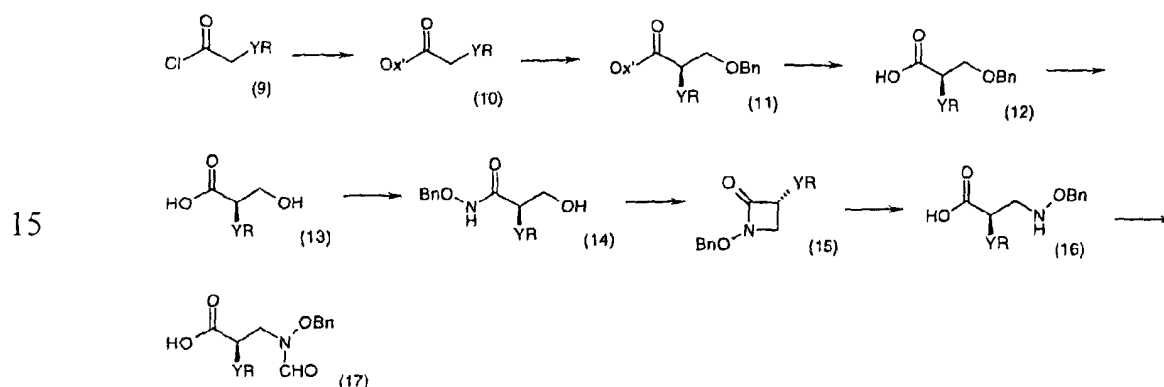
路线 1

如路线 1 所示, 中间体(8)可通过以下步骤制备。首先将单取代的丙二酸二烷基酯(2)与碱, 如氢氧化钾在适当的溶剂如乙醇或水的存在下进行反应生成单酸(3), 然后在偶联剂如 1-[3-(二甲氨基)丙基]-3-乙基碳二亚胺(EDCI)及碱如 4-二甲氨基吡啶(DMAP)存在下在合适的溶剂如二氯甲烷中, 将(3)与 O-苄基羟胺偶联得酰胺(4)。然后, 室温条件下, 在合适溶剂如四氢呋喃中以还原剂如硼氢化锂将(4)的酯基还原得醇(5)。再在 Mitsunobu 条件下处理醇(5)得内酰胺(6)。当(5)以三苯基磷、四氯化碳及碱如三乙胺处理可同样生成(6)。
30 内酰胺(6)在适当溶剂如四氢呋喃-水-甲醇中经氢氧化锂水解得酸化合物(7)。

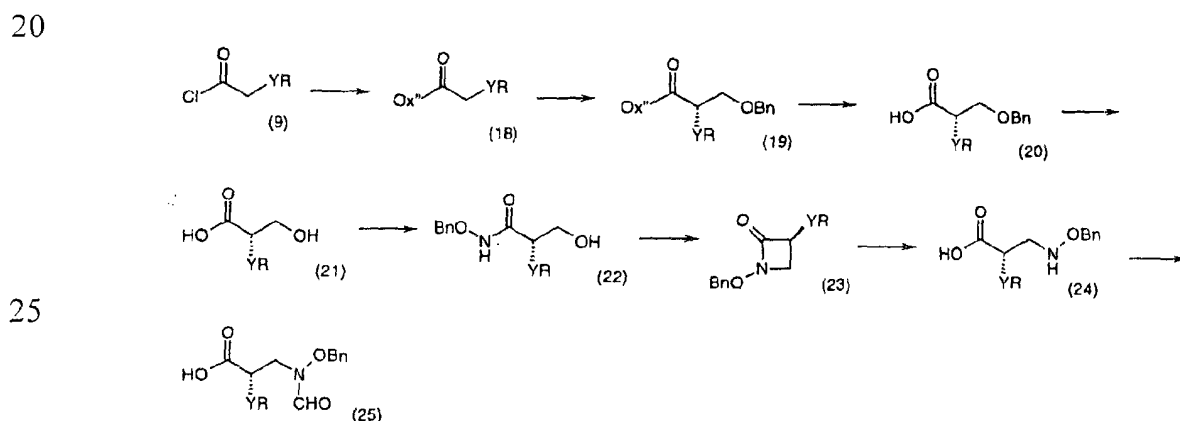
最后,在溶剂如二氯甲烷中,以甲酸、乙酐将(7)胺基甲酰化生成甲酰化化合物(8)。

外消旋体混合物可在合成过程中的任何中间体阶段或在生成最终产品时拆分,例如可以手性色谱的方法得产物(8)的外消旋混合物中的任一异构体。

- 5 此外,中间体(8)的一个对映异构体,如路线(2)中的(17)或路线(3)中的(25)可经下列步骤制备。首先,以适当的酰氯(9)与手性试剂如 Evans 手性噁唑烷酮,在碱如正丁基锂的存在下制得路线(2)中的(10)或路线(3)中的(18)。然后,先以碱如二异丙基乙胺在螯合剂如四氯化钛存在下,在溶剂如四氢呋喃中处理化合物(10)或(18),再加入亲电试剂如苄氧甲基氯,依选择的手性辅剂将
- 10 生成手性化合物(11)或(19)。



路线 2



路线 3

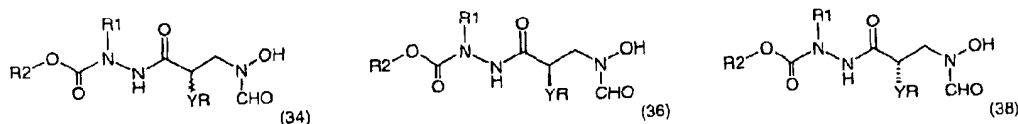
- 按照先将手性噁唑烷酮氧化裂解,如使用双氧水及氢氧化锂处理(11)或(19)得对应中间体(12)或(20),然后再氢解的顺序可将化合物(11)或(19)转变成相应的羧酸(13)或(21)。再在偶合试剂如 EDCI/DMAP 存在下,将酸(13)
- 30

- 或(21)与苄氧胺偶合生成酰胺(14)或(22)。然后,在 Mitsunobu 条件下或联用三苯基磷、四氯化碳及三乙胺可将(14)或(22)环合成相应的环丁-2-酮(15)或(23)。在适当溶剂存在下,使用如氢氧化锂水解环丁-2-酮(15)或(23)成相应的酸(16)或(24)。然后,在适当溶剂如二氯甲烷存在条件下,以适当的甲酰化试剂如甲酸及乙酐或甲酸甲酯将化合物(16)或(24)转化成甲酰物(17)或(25)。

具体实施方案

第二实施方案

- 作为本发明的第二实施方案,式(1)中 $X=O$ 的化合物被公开,即消旋化合物(34)及手性化合物(36)及(38)。这些化合物优选 $R^1=H$ 。



- 15 用在本发明中的优选化合物选自下列一组化合物:
- N-丁基-N-(叔丁氧基羰基)-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}肼;
- N-丁基-N-苯氧羰基-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- N-异丁基-N-(叔丁氧基羰基)-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- 20 N-异丁基-N-苯氧羰基-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- N-苯乙基-N-(叔丁氧基羰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- N-环己基甲基-N-(叔丁氧基羰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- N-苄基-N-(叔丁氧基羰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}肼;
- 25 N-(3-吡啶-3-基-丙基)-N-(叔丁氧基羰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- N-(2-吗啉-4-基-乙基)-N-(叔丁氧基羰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- N-(4-羟基-丁基)-N-(叔丁氧基羰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- 30 基}-肼;

N-(4-氨基-丁基)-N-(叔丁氧基羰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍;

N-(四氢吡喃-4-基)-N-(叔丁氧基羰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;

5 N-甲基-N-(叔丁氧基羰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;

N-(3-氨基丙基)-N-(叔丁氧基羰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍;

N-(叔丁氧基羰基)-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;

10 N-(3-羟基丙基)-N-(叔丁氧基羰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍;

N-丁基-N-(叔丁氧基羰基)-N'-{(2S)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;

N-丁基-N-(苯氧羰基)-N'-{(2S)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍;

N-[2-(4-二甲基氨基苯基)乙基]-N-(叔丁氧基羰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;

15 N-(叔丁氧基羰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;

N-戊基-N-(叔丁氧基羰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;

N-[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-N-(叔丁氧基羰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;

N-异戊基-N-(叔丁氧基羰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍;

20 N-环己基-N-(叔丁氧基羰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍;

N-(1-乙基-丙基)-N-(叔丁氧基羰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍;

N-异丙基-N-(叔丁氧基羰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍;

N-丙基-N-(叔丁氧基羰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;

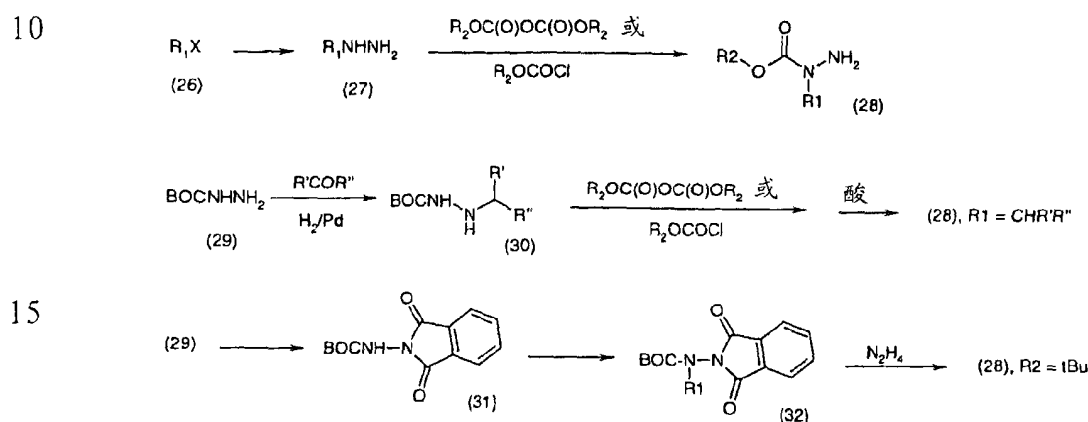
25 N-乙基-N-(叔丁氧基羰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;

N-甲氧羰基-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;

N-[[1-(3,5-二甲氧苯基)-1-甲基-乙氧基]羰基]-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍。

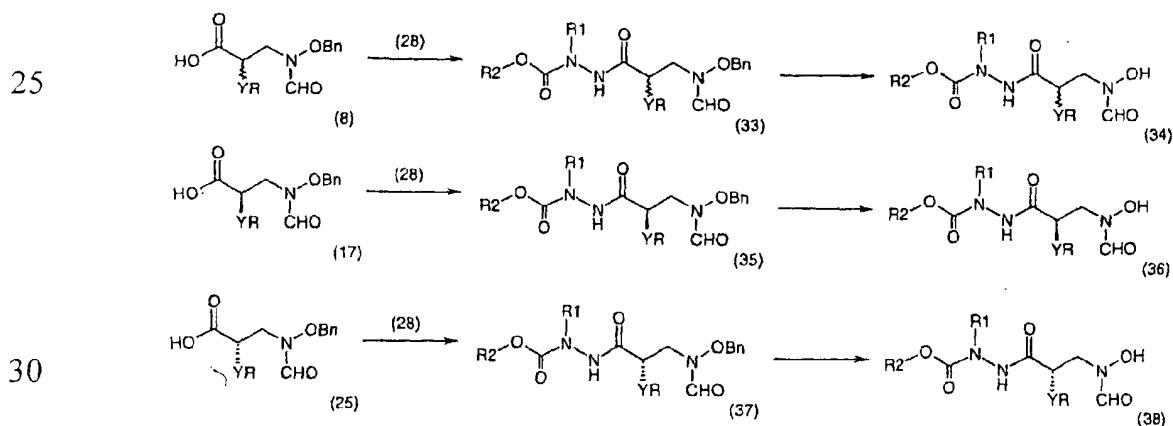
30 下列合成路线仅是说明性的(按照这些路线可制备出本发明的化合物),
然而其并不能限制附录的权利要求书中定义的本发明的范围。

如路线 4 所示, 高温下, 在溶剂如乙醇中以胍处理烷基氯化物 R_1X (26) 生成胍衍生物 (27)。然后以碳酸酯 $R_2OC(O)OC(O)OR_2$ 或氯甲酸酯 R_2OCOC1 与 (27) 反应得中间体 (28)。或者, (28) 也可先以 Boc 保护的胍 (29) 与醛或酮 $R'COR''$ 反应, 再在钯存在下以氢气还原生成胍衍生物 (30)。然后, 先以碳酸酯 $R_2OC(O)OC(O)OR_2$ 或氯甲酸酯 R_2OCOC1 与胍 (30) 反应, 再以适当的酸如三氟乙酸脱去 BOC 保护基得胍衍生物 (28), 其中 $R_1=CHR'R''$ 。或者, (29) 的一级胺可被保护成邻苯二甲酰亚胺 (31)。然后, 在 Mitsunobu 条件下, 将化合物 (31) 与醇反应生成化合物 (32), (32) 再经胍解极易转变为式 (10) 的胍化合物, 其中, $R_2=叔丁基$ 。



路线 4

如路线 5 所示, 在 DMAP/EDCI 或 EDCI/HOAt/NMM 条件下, 以胍衍生物 (28) 偶联酸 (8) 生成酰胍 (33)。然后, 再在适当溶剂如乙醇的条件下, 以催化剂如 10% Pd/C 催化氢化脱去苄基生成目标化合物 (34)。同样, 以胍衍生物 (28) 偶联手性酸 (17) 或 (25) 生成相应的酰胍 (35) 或 (37)。氢化脱去苄基生成目标化合物 (36) 或 (38)。



路线 5

合成实施例

本发明将参考下列实施例进行描述,所述实施例仅是说明性的,并不对本发明的范围构成限制。

应用在这些方法、路线及实施例中的符号及约定与当代科技文献如《美国化学会期刊》(the Journal of the American Chemical Society)或《生物化学期刊》(the Journal of Biological Chemistry)中用法相一致。标准的单字母或三字母的缩写通常用来指氨基酸残基,其均为L构型的,除非另外说明。除非另有说明,所有起始原料均外购,使用时无需纯化。

- | | | |
|----|--|--------------------------|
| | Hz(赫兹); | TLC(薄层层析); |
| 10 | Tr(保留时间); | RP(反相); |
| | MeOH(甲醇); | i-PrOH(异丙醇); |
| | EtOH(乙醇); | TEA(三乙胺); |
| | TFA(三氟乙酸); | THF(四氢呋喃); |
| | DMSO(二甲亚砜); | AcOEt 或 EtOAc(乙酸乙酯); |
| 15 | DCM(二氯甲烷); | DMF(N,N-二甲基甲酰胺); |
| | CDI(1,1-羰基二咪唑); | HOAc(乙酸); |
| | HOSu(正羟基琥珀酰亚胺); | Ac(乙酰基); |
| | HOBT(1-羟基苯并三唑); | BOC(叔丁氧羰基); |
| | mCPBA(间氯过氧苯甲酸); | FMOC(9-芴基甲氧羰基); |
| 20 | DCC(二环己基碳二亚胺); | CBZ(苄氧羰基); |
| | NMM(N-甲基吗啉); | HOAt(1-羟基-7-氮杂苯并三唑); |
| | DMAP(4-二甲氨基吡啶); | Bn(苄基); |
| | | TBAF(氟化四正丁基铵); |
| | HPLC(高压液相色谱); | BOP(双(2-氧代-3-咪唑烷基)次膦酰氯); |
| | EDCI(1-乙基-3-[3-二甲氨基丙基]-碳二亚胺盐酸盐); | |
| 25 | HBTU(O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎓(uronium)-六氟磷酸盐)。 | |

所有的醚皆指乙醚,盐水皆指饱和氯化钠水溶液。除非另外说明,所有的温度皆以℃表示(摄氏度)。除非另外说明,所有反应皆在室温惰性环境下进行;并且所有溶剂皆指能得到的最高纯度,除非另外说明。

¹HNMR(此后也记为“NMR”)谱在 Varian VXR300, Varian Unity-300, 30 Varian Unity-400, Bruker AVANCE-400, GeneralElectric QE-300 仪器上或 Bruker AM 400 分光计上记录。化学位移以百万分比例(ppm, δ 单位)表示。偶

合常数的单位为赫兹(Hz), 裂分类型可描述明显的裂分情况, 其可分为 s(单峰), d(双重峰), t(三重峰), q(四重峰), quint(五重峰), m(多重峰), br(宽峰)。

质谱使用电喷雾电离, 运行于开放入口的 LC-MS 系统。LC 条件: 4.5% 至 90% 的乙腈(0.02%TFA)3.2 分钟处, 0.4 分钟的保持, 1.4 分钟的再平衡时间。以质谱、214 纳米紫外、使用散射光监测器(ELS)检测, 色谱柱为 1X40 毫米的 Aquasil(C18)。

对于制备性 HPLC, 将约 50 毫克终产品溶解于 500 微升 DMSO 后注入 50X20 毫米 I.D.YMC CombiPrep ODS-A 柱中, 然后, 在 10 分钟内从 10% 乙腈(0.1%TFA)至 90% 乙腈(0.1%TFA)水溶液以 20 毫升/分钟流速梯度冲洗, 其中包含 2 分钟的保持时间, 快速层析的硅胶为 Merck Silica gel 60(230-400 目)。

红外光谱(IR)数据经使用 1 毫米氯化钠池的 Nicolet 510FT-IR 分光计获得。绝大多数反应以薄层层析监测, 以紫外光或 5% 磷钼酸乙醇溶液或茴香醛溶液显色检视。

在实施例 2 至 30 中公开的化合物按照实施例 1 中的描述的通用方法制备。

制备 1

(4S)-苄基-3-庚酰基-噁唑烷基-2-酮

在 -78°C, 将正丁基锂(7.4 毫升, 2.5M 正己烷溶液, 18.6 毫摩尔)滴加至 (S)-(-)-4-苄基-2-噁唑烷基酮(3.3 克, 18.6 毫摩尔)的四氢呋喃(50 毫升)溶液中。继续在该温度下搅拌 30 分钟后, 反应液以庚酰氯(2.76 克, 18.6 毫摩尔)处理。反应液在搅拌的条件下用 5 小时升温至 10°C, 加入 100 毫升饱和氯化铵水溶液结束反应。水层以乙酸乙酯萃取(100 毫升 X2)后, 合并有机层并以饱和氯化钠水溶液洗涤, 然后以硫酸镁干燥。减压下除去溶剂后得 4.63g(86%)目标产物。

$^1\text{NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$: δ 7.37-7.22(m, 5H), 4.69(m, 1H), 4.19(m, 2H), 3.31(dd, $J=13.4, 3.3\text{Hz}$, 1H), 2.95(m, 2H), 2.79(dd, $J=13.4, 9.7\text{Hz}$, 1H), 1.71(m, 2H), 1.42-1.32(m, 6H), 0.92(t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H).

MH+290.

制备 2

(4S)-苄基-3-[(2R)-苄基氧甲基庚酰基]噁唑烷基-2-酮

在 0℃将二异丙基乙胺(3.1 毫升,17.62 毫摩尔)滴加入(S)-4-苄基-3-庚酰基噁唑烷-2-酮(4.63 克, 16.02 毫摩尔)及氯化钛(IV)(1.9 毫升, 16.82 毫摩尔)的二氯甲烷(55 毫升)溶液中。在 0℃搅拌 1 小时后,生成的钛烯醇化物再与苄基氯甲基醚(TCI-America,4.9 毫升,32.04 毫摩尔)于 0℃反应 6 小时。反应物
5 再加入水(100 毫升)结束反应。水层以二氯甲烷萃取(100 毫升 X2)。合并有机层并以饱和氯化钠水溶液洗涤,然后以硫酸镁干燥。减压下除去溶剂后,以快速层析纯化,洗脱剂为环己烷/乙酸乙酯(5:1),得 4.39 克(67%)目标产物。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.38-7.21(m,10H),4.74(m,1H),4.57(m,2H),4.28-4.13(m,3H),3.82(t,J=8.7Hz,1H),3.68(dd,J=9.0,4.9Hz,1H),3.25(dd,J=13.5,3.1Hz,1
10 H),2.71(dd,J=13.5,9.3Hz,1H),1.74(m,1H),1.54(m,1H),1.31-1.28(m,6H),0.89(t,J=6.7Hz,3H).

MH+410.

制备 3

(3R)-苄氧基-2-戊基丙酸

15 先于 0℃以 30%双氧水(4.5 毫升, 39.12 毫摩尔)溶液处理 0.05M 的(S)-4-苄基-3-[(R)-2-苄氧基甲基庚酰基]噁唑烷-2 酮(2.0 克, 4.89 毫摩尔)的四氢呋喃水(四氢呋喃:水=3:1)溶液,然后以氢氧化锂(0.48 克, 9.78 毫摩尔)处理。生成的混合物搅拌并温热至室温过夜。然后,真空下除去四氢呋喃,产物再以二氯甲烷(50 毫升 X2)洗涤以除去(S)-4-苄基噁唑烷-2-酮。然后,以乙酸乙
20 酯萃取酸化的水层(pH1-2)即分离得目标产物,无需进一步纯化。高真空放置后得 1.16g(95%)目标产物。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CHCl_3) δ 11.1(brs,1H),7.36(m,5H),4.57(s,2H),3.69(m,1H),3.58(dd,J=9.2,5.2Hz,1H),2.74(m,1H),1.66(m,1H),1.54(m,1H),1.34-1.30(m,6H),0.90(t,J=6.7Hz,3H).

25 MH+251.

制备 4

3-羟基-(2R)-戊基丙酸

将 10% Pd/C(310 毫克)加至(R)-3-苄氧基-2-戊基-丙酸(1.54 克, 6.16 毫摩尔)的乙醇溶液中(100 毫升)。然后再将反应混合物于室温氢化反应过夜。反
30 应完毕后,将反应液通过 Celite 垫过滤并以乙醇洗涤(50 毫升 X3)。除去溶剂得目标化合物(0.92 克, 93%),无需进一步纯化。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 6.30(brs, 1H), 3.81(d, $J=5.4\text{Hz}$, 2H), 2.64(m, 1H), 1.69(m, 1H), 1.56(m, 1H), 1.41-1.27(m, 6H), 0.91(t, $J=7.7\text{Hz}$, 3H).

MH+161.

制备 5

5 N-苄氧基-3-羟基-(2R)-戊基丙酰胺

于 0°C 将 1-[3-(二甲氨基)丙基]-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(1.11 克, 5.75 毫摩尔)加至(R)-3-羟基-2-戊基丙酸(0.92 克, 5.75 毫摩尔), O-苄基羟胺盐酸盐(0.92 克, 5.75 毫摩尔)及 4-(二甲氨基)吡啶(1.41 克, 11.50 毫摩尔)的二氯甲烷(25 毫升)溶液中。室温搅拌过夜后, 加入 25 毫升 1N 盐酸溶液(25mL)结束反应。然后以二氯甲烷(25 毫升 X2)萃取。有机萃取层以水, 饱和食盐水洗涤过后, 再以硫酸镁干燥。减压下除去溶剂后得目标产物(1.43 克, 94%)。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 9.22(brs, 1H), 7.41-7.28(m, 5H), 4.89(q, $J=10.6\text{Hz}$, 2H), 3.70-3.37(m, 3H), 2.17(m, 1H), 1.54(brs, 1H), 1.27(m, 6H), 0.88(t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H).

MH+266.

15 制备 6

1-苄氧基-(3R)-戊基氮杂环丁-2-酮

在 0°C 将偶氮二甲酸二乙酯滴(1.1 毫升, 6.39 毫摩尔)加至(R)-N-苄氧基-3-羟基-2-戊基丙酰胺(1.41 克, 5.32 毫摩尔)及三苯基膦(1.68 克, 6.39 毫摩尔)的四氢呋喃(53 毫升)溶液中。反应液在搅拌条件下温热至室温, 反应过夜后, 加入水(50mL)结束反应。水层以乙酸乙酯(50 毫升 X2)萃取后, 合并有机层并以饱和氯化钠水溶液洗涤, 然后以硫酸镁干燥。真空下除去溶剂后, 粗品以快速柱层析(环己烷: 乙酸乙酯 5/1)纯化, 得 1.17 克(89%)目标产物。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 7.35-7.25(m, 5H), 4.87(s, 2H), 3.28(t, $J=4.85\text{Hz}$, 1H), 2.84(q, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 2.77(m, 1H), 1.62(m, 1H), 1.36(m, 1H), 1.25-1.16(m, 6H), 0.88(t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H).

MH+248.

制备 7

3-苄氧氨基-(2R)-戊基丙酸

将一水氢氧化锂(1.91 克, 38.9 毫摩尔)加至(R)-1-苄氧基-3-戊基氮杂环丁-2-酮(0.96 克, 3.89 毫摩尔)的四氢呋喃-水-甲醇(50 毫升, 3: 1: 1v/v)溶液中。室温搅拌过夜后, 加入 25 毫升水。然后, 以 3N 盐酸水溶液将反应液酸化至

pH5-6。以乙酸乙酯(50 毫升 X2)萃取后,合并有机层以硫酸镁干燥。真空下除去溶剂后,得 0.98g(95%)目标产物。

^1H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 9.80(brs,1H),7.37(m,5H),4.75(m,2H),3.14(m,2H),2.74(m,1H),1.70(m,1H),1.53(m,1H),1.38-1.25(m,6H),0.91(t,J=6.8Hz,3H).

5 MH+266.

制备 8

(2R)-[(苄氧甲酰氨基)甲基]庚酸

在 0℃将乙酸酐(3.9 毫升, 41.2 毫摩尔)加至(R)-3-苄氧氨基-2-戊基丙酸(1.03 克, 3.89 毫摩尔)的甲酸(19 毫升)与二氯甲烷(19 毫升)混合溶液中。混合物在 0℃搅拌 3 小时后,以真空除去挥发性成份。然后,加入二氯甲烷(50 毫升)并以饱和食盐水(50 毫升 X2)洗涤,硫酸镁干燥后,过滤。真空干燥后,得 1.08g(95%)目标产物。

^1H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 8.07(brs,1H),7.29(m,5H),4.91-4.71(m,2H),3.76(m,2H),2.67(m,1H),1.54(m,1H),1.41(m,1H),1.20(m,6H),0.80(t,J=7.0Hz,3H).

15 MH+294.

制备 9

丁基肼

自冷凝管将 1-碘丁烷(5.1 毫升, 45.1 毫摩尔)用 30 分钟加至回流的一水合肼(11.3 克, 225.5 毫摩尔)的乙醇(100 毫升)溶液中。搅拌后回流 18 小时,真空下除去乙醇。粗品以乙醚(50 毫升 X2)萃取,合并有机层以碳酸钾干燥,过滤蒸干后得 2.6 克(66%)目标产物。

^1H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 3.15(brs,2H),2.73(t,J=7.2Hz,2H),1.44(m,2H),1.33(m,2H),0.89(t,J=7.2Hz,3H).

MH+89.

25 制备 10

N-丁基肼基甲酸叔丁酯

在 0℃将重碳酸二叔丁基酯(di-t-butyl dicarbonate)(1.26 克, 5.80 毫摩尔)加至丁基肼(510 毫克, 5.80 毫摩尔)及三乙胺(1.2 毫升, 8.69 毫摩尔)的二氯甲烷(20 毫升)溶液中。反应液在搅拌的条件下升温至室温,反应过夜后,加入水(20 毫升)。水层以二氯甲烷(20 毫升 X2)萃取后,合并有机层并以硫酸镁干燥。过滤并于真空下除去溶剂后,得 820 毫克(75%)目标产物。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 3.89(brs, 2H), 3.29(t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 1.46(m, 2H), 1.40(s, 9H), 1.24(m, 2H), 0.86(t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H).

MH+189.

制备 11

5 N-丁基-N-(叔丁氧羰基)-N'-{(2R)-[(苄氧甲酰氨基)甲基]庚酰基}-胍

在 0°C 将 1-[3-(二甲氨基)丙基]-3-乙基碳二酰亚胺盐酸盐(142 毫克, 0.737 毫摩尔)加至(R)-2-[(苄氧甲酰氨基)甲基]庚酸(180 毫克, 0.614 毫摩尔), N-丁基-胍羧酸叔丁酯(140 毫克, 0.737 毫摩尔)及 4-二甲氨基吡啶(90 毫克, 0.737 毫摩尔)的二氯甲烷(6.5 毫升)溶液中。室温搅拌过夜后, 加入 1N 盐酸水溶液于反应液中以结束反应, 然后以二氯甲烷(15 毫升 X2)萃取。有机萃取层以饱和食盐水(30 毫升)洗涤后, 以硫酸镁干燥。真空除去溶剂后, 粗品以快速柱层析纯化, 得 195 毫克(69%)目标产物。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 8.09(brs, 1H), 7.25(s, 5H), 4.80(m, 2H), 4.10(dd, $J=14.1, 4.0\text{Hz}$, 1H), 3.62(m, 1H), 3.35(m, 2H), 2.55(m, 1H), 1.72(m, 1H), 1.56(m, 1H), 1.50(s, 9H), 1.30(m, 10H), 0.90(m, 6H).

MH+464.

实施例 1

N-丁基-N-(叔丁氧羰基)-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍

将 10% Pd/C(60 毫克)加至 N'-{(R)-2-[(苄氧甲酰氨基)甲基]庚酰基}-N-丁基胍甲酸叔丁酯(195 毫克, 0.421 毫摩尔)的乙醇(15 毫升)溶液中。将反应液于室温氢化反应过夜。反应完毕后, 将反应液通过 Celite 垫过滤并以乙醇(10 毫升 X2)洗涤。除去溶剂得粗品, 粗品以高效液相纯化后得目标化合物 52 毫克(33%)

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 9.94(s, 1H), 9.39(s, 1H), 8.32(s, 1H), 4.10(dd, $J=14.1, 4.0\text{Hz}$, 1H), 3.62(m, 1H), 3.35(m, 2H), 2.55(m, 1H), 1.72(m, 1H), 1.56(m, 1H), 1.50(s, 9H), 1.30(m, 10H), 0.90(m, 6H).

MH+374.

制备 12

N-丁基胍甲酸苯基酯

在 0°C 将氯甲酸苯酯(0.53 毫升, 4.20 毫摩尔)加至丁基胍(370 毫克, 4.20 毫摩尔)及三乙胺(0.88 毫升, 6.30 毫摩尔)的二氯甲烷(15 毫升)溶液中。反应

液在搅拌的条件下升温至室温，反应过夜后，加入水(20 毫升)。水层以二氯甲烷(20 毫升 x2)萃取后，合并有机层并以硫酸镁干燥。过滤并于真空下除去溶剂后，快速柱层析纯化得 250 毫克(29%)目标产物。

¹HNMR(400MHz,CDCl₃):δ7.40-7.10(m,5H),4.20(t,J=7.1Hz,2H),3.60(brs,2H),
5 1.71(m,2H),1.41(m,2H),0.98(t,J=7.3Hz,3H).
MH+209.

实施例 2

N-丁基-N-苯氧羰基-N'-{(2R)-[(甲酰羟胺及)甲基]庚酰基}-胍
以制备性 HPLC 纯化后得 49 毫克(41%)目标产物。

10 ¹HNMR(400MHz,CDCl₃):δ9.78(s,1H),9.39(s,1H),8.27(s,1H),7.40-7.10(m,
5H),4.20-3.30(m,4H),2.70(m,1H),1.80-1.20(m,10H),0.90(m,6H).
MH+394.

实施例 3

N-异丁基-N-(叔丁氧羰基)-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍
15 以制备性 HPLC 纯化后得 44 毫克(22%, 2 步)目标产物。

¹HNMR(400MHz,CDCl₃):δ9.94(s,1H),9.54(s,1H),8.32(s,1H),4.11(dd,J=3.9,
14.1Hz,1H),3.46(m,1H),3.35(m,1H),3.12(dd,J=6.3,14.1Hz,1H),2.54(m,1H),1.88(
m,1H),1.72(m,1H),1.50(s,9H),1.49-1.25(m,7H),0.950.88(m,9H).
MH+374.

20 实施例 4

N-异丁基-N-苯氧羰基-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍
以制备性 HPLC 纯化后得 44 毫克(22%, 2 步)目标产物。

¹HNMR(400MHz,CDCl₃):δ9.97(s,1H),9.38(s,1H),8.27(s,1H),7.41-7.13(m,
5H),4.08(dd,J=3.9,14.1Hz,1H),3.37(m,2H),2.65(m,1H),2.02(m,1H),1.74(m,1H),1
25 .32-1.02(m,7H),0.92-0.82(m,9H).
MH+394.

实施例 5

N-苯乙基-N-(叔丁氧羰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍

¹HNMR(400MHz,CDCl₃):δ9.80(s,1H),9.03(s,1H),8.35(s,1H),7.22(s,5H),4.11
30 -3.36(m,4H),2.86(t,3H),2.52(m,1H),2.07(m,1H),1.72(m,1H),1.41-1.34(m,15H),0.
92(t,3H).

MH+422.

实施例 6

N-环己基甲基-N-(叔丁氧羰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

¹HNMR(400MHz,CDCl₃):δ8.44(s,1H),7.70(brs,1H),4.20-3.05(m,4H),2.50(m,
5 1H),1.74-0.90(m,31H).

MH+414.

实施例 7

N-苄基-N-(叔丁氧羰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍

¹HNMR(400MHz,CDCl₃):δ9.70(brs,1H),8.77(brs,1H),8.25(s,1H),7.64-7.28
10 (m,5H),5.00(d,J=14.7Hz,1H),2.40(m,1H),1.66(m,1H),1.56(m,1H),1.52(s,9H),
1.48-1.10(m,6H),0.87(t,J=7.1Hz,3H).

MH+408.

实施例 8

N-(3-吡啶-3-基-丙基)-N-(叔丁氧羰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰
15 基}-胍

¹HNMR(400MHz,CDCl₃):δ8.79-7.25(m,5H),4.15-3.03(m,4H),2.75(m,1H),
2.56(m,2H),2.07-1.72(m,4H),1.49(s,9H),1.46-1.28(m,6H),0.85(t,J=6.9Hz,3H).

MH+437.

实施例 9

20 N-(2-吗啉-4-基-乙基)-N-(叔丁氧羰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰
基}-胍

¹HNMR(400MHz,CDCl₃):δ8.45(brs,1H),7.88(brs,1H),4.20-3.30(m,8H),2.70(
m,1H),2.60-2.45(m,6H),1.72(m,1H),1.50(s,9H),1.39(m,1H),1.29(m,6H),0.89(t,
J=7.1Hz,3H).

25 MH+431.

实施例 10

N-(4-羟基-丁基)-N-(叔丁氧羰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-
胍

¹HNMR(400MHz,CDCl₃):δ9.04(brs,1H),8.37(brs,1H),4.07-3.46(m,6H),2.54(
30 m,1H),1.64-1.30(m,12H),1.47(s,9H),0.89(t,J=6.9Hz,3H).

MH+390.

实施例 11

N-(4-氨基-丁基)-N-(叔丁氧羰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-
胍

¹HNMR(400MHz,CDCl₃):δ7.90(s,1H),7.70(s,1H),4.00(m,2H),3.70-3.40(m,
5 4H),3.0(m,2H),2.50(m,1H),1.70(m,1H),1.50(m,1H),1.49(s,9H),1.48-1.20(m,10H)
,0.89(t,J=6.9Hz,3H).

MH+389.

实施例 12

N-(四氢吡喃-4-基)-N-(叔丁氧羰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰
10 基}-胍

¹HNMR(400MHz,CDCl₃):δ9.88(brs,1H),8.31(s,1H),4.16-4.00(m,4H),3.44-
3.39(m,3H),2.60(m,1H),1.97-1.26(m,12H),0.90(t,J=6.9Hz,3H).

MH+402.

实施例 13

15 N-甲基-N-(叔丁氧羰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍

¹HNMR(400MHz,CDCl₃):δ9.74(brs,1H),8.90(brs,1H),8.29(brs,1H),4.06(m,
1H),3.24(m,1H),3.10(s,3H),2.43(m,1H),1.64(m,1H),1.42(s,9H),1.31(m,1H),1.19(
m,6H),0.79(t,J=6.9Hz,3H).

MH+332.

实施例 14

20 N-(3-氨基-丙基)-N-(叔丁氧羰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-
胍

¹HNMR(400MHz,CDCl₃):δ8.27(s,1H),7.78(s,1H),3.76-3.32(m,4H),2.84(m,
2H),2.68(m,1H),1.80(m,1H),1.74(m,1H),1.48(s,9H),1.35(m,8H),0.93(t,J=6.8Hz,
25 3H).

MH+375.

实施例 15

N-(叔丁氧羰基)-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

¹HNMR(400MHz,CDCl₃):δ9.53(s,1H),8.17(s,1H),6.68(s,1H),4.11(m,1H),
30 3.38(m,1H),2.63(m,1H),1.70(m,1H),1.49(s,9H),1.42(m,1H),1.29(m,6H),0.87(t,J=
6.8Hz,3H).

MH+318.

实施例 16

N-(3-羟基-丙基)-N-(叔丁氧羰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-
胍

5 ^1H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 9.34(s,1H),8.33(s,1H),7.83(s,1H),3.83-3.43(m,
6H),2.81(m,1H),1.78-1.65(m,2H),1.52-1.29(m,8H),1.45(s,9H),0.87(s,9H).

MH+376.

实施例 17

N-丁基-N-(叔丁氧羰基)-N'-{(2S)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍

10 MH+374.

实施例 18

N-丁基-N-(苯氧羰基)-N'-{(2S)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍

^1H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 9.27(s,1H),8.20(s,1H),7.32-7.04(m,5H),3.80-3.31
(m,4H),2.55(s,1H),1.66(s,1H),1.59-1.24(m,11H),0.90-0.82(m,6H).

15 MH+394.

实施例 19

N-[2-(4-二甲氨基苯基)乙基]-N-(叔丁氧羰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲
基]-庚酰基}-胍

20 ^1H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 9.81(s,1H),8.89(s,1H),8.33(s,1H),7.06(d,J=8.5Hz,
2H),6.71(d,J=8.5Hz,2H),4.17-3.33(m,4H),2.93(s,6H),2.80(m,2H),2.48(m,1H),1.7
1(m,1H),1.41(s,9H),1.32(m,7H),0.91(t,3H).

MH+465.

实施例 20

N-(叔丁氧羰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

25 ^1H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 9.81(s,1H),9.54(s,1H),8.46(s,1H),6.78(s,1H),3.85-
3.37(m,2H),2.80-2.62(m,1H),1.71(m,1H),1.49(s,9H),1.30-1.25(m,7H),0.89(t,3H).

MH+318.

实施例 21

N-戊基-N-(叔丁氧羰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍

30 ^1H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 9.10(s,1H),8.43(s,1H),4.14-3.05(m,4H),2.86-2.48
(m,1H),1.61(m,1H),1.41(m,9H),1.25-1.16(m,13H),0.84(m,6H).

MH+388.

实施例 22

N-[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-N-(叔丁氧羰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

- 5 ^1H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 9.78(s,1H),8.55(s,1H),8.33(s,1H),8.15(s,1H),7.55-7.05(m,5H),4.10-3.92(m,2H),3.71-3.30(m,2H),3.02(m,2H),2.40(m,1H),1.67(m,1H),1.50-1.20(m,16H),0.89(m,6H).

MH+461.

实施例 23

- 10 N-异戊基-N-(叔丁氧羰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

^1H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 9.92(s,1H),8.39(s,1H),4.05-3.63(m,2H),3.31(t,2H),2.54(m,1H),1.70(m,1H),1.55(m,1H),1.50-1.18(m,18H),0.88(m,9H).

MH+388.

实施例 24

- 15 N-环己基-N-(叔丁氧羰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

^1H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 8.79(s,1H),8.30(s,1H),4.11(m,1H),3.85(m,1H),3.35(m,1H),2.55(m,1H),1.94(m,1H),1.81-1.57(m,5H),1.51-1.18(m,18H),0.89(m,3H).

MH+400.

- 20 **实施例 25**

N-(1-乙基-丙基)-N-(叔丁氧羰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

^1H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 9.81(s,1H),8.41(s,1H),4.11-3.32(m,3H),2.55(m,1H),1.80(m,1H),1.58-1.15(m,20H),1.05(m,3H),0.89(m,6H).

- 25 MH+388.

实施例 26

N-异丙基-N-(叔丁氧羰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

^1H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 8.92(s,1H),8.31(s,1H),4.34-4.08(m,2H),3.37(m,1H),2.76(m,1H),1.73(m,1H),1.51(s,9H),1.31(m,7H),1.11(m,6H),0.88(m,3H).

- 30 MH+360.

实施例 27

N-丙基-N-(叔丁氧羰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 9.37(s, 1H), 8.24(s, 1H), 4.03-3.17(m, 4H), 2.42(m, 1H), 1.61(m, 1H), 1.52-1.31(m, 11H), 1.20(m, 7H), 0.82(m, 6H).

MH+360.

5 实施例 28

N-乙基-N-(叔丁氧羰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 9.79(s, 1H), 8.05(s, 1H), 4.21-3.25(m, 4H), 2.48(m, 1H), 1.51-1.02(m, 20H), 0.88(m, 3H).

MH+346.

10 实施例 29

N-甲氧羰基-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8.35(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.64(s, 1H), 7.50(s, 1H), 3.68(m, 3H), 3.37(d, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 2.72(m, 1H), 1.61(m, 1H), 1.41-1.12(m, 7H), 0.85(m, 3H)

MH+276.

15 实施例 30

N-{[1-(3,5-二甲氧苯基)-1-甲基-乙氧基]羰基}-N'-{2[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

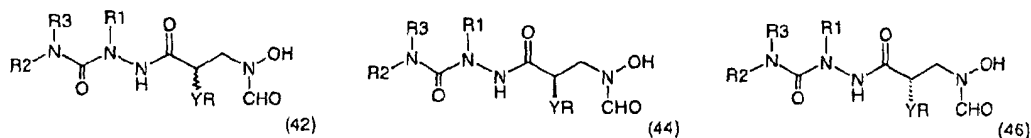
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8.71(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.76(s, 1H), 6.62(s, 1H), 6.36(d, $J=4.7\text{Hz}$, 1H), 3.83-3.69(m, 7H), 3.38(m, 1H), 2.70(m, 1H), 1.82-1.55(m, 7H), 1.43-1.21(m, 7H), 0.84(m, 3H).

MH+440.

第三实施方案

作为本发明的第三实施方案, (1)式中的 $\text{X}=\text{NR}_3$ 的化合物, 即消旋化合物(42)、手性化合物(44)及(46)被公开。这些化合物优选 $\text{R}_1=\text{H}$ 。

25



用在本发明中的优选化合物选自下列一组化合物:

30 N-丁基-N-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;

- N-丁基-N-二苯基氨基羰基-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍;
 N-丁基-N-(叔丁氨基)羰基-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍;
 N-丁基-N-苯基氨基羰基-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}胍;
 N-丁基-N-[(3,5-二甲基-4,5-二氢-异噁唑-4-基)氨基羰基]-N'-{2-[(甲酰基
 5 羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
 N-丁基-N-[(1-吗啉-4-基)羰基]-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍;
 N-苯基氨基羰基-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-4-苯基-丁酰基}-胍;
 N-苯基氨基羰基-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-己酰基}-胍;
 N-苯基氨基羰基-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-3-苯丙酰基}-胍;
 10 N-苯基氨基羰基-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-3-(3,4-二氯苯基)-丙酰基}-
 胍;
 N-苯基氨基羰基-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
 N-(3,4-二氯苯基氨基羰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍;
 N-苯基氨基羰基-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}胍;
 15 N-(3,4-二氯苯基氨基羰基)-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍;
 N-[(1-吗啉-4-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍;
 N-[(2-甲氧苯基)氨基羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍;
 N-[(2,4-二氯苯基)氨基羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍;
 N-[(2,6-二氯苯基)氨基羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍;
 20 N-[(4-甲基-哌嗪-1-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍;
 N-[(4-氯-3-三氟甲基苯基)氨基羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚
 酰基}-胍;

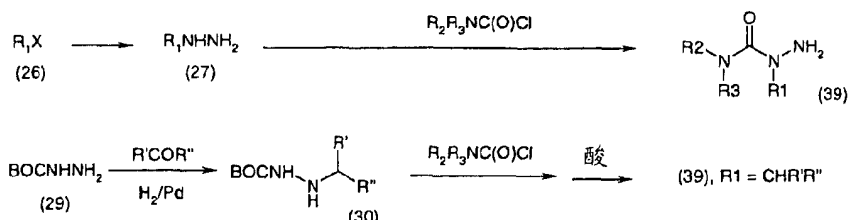
N-[(甲基-苯基-氨基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍。

- 下列路线仅是说明性的(按照这些路线可制备出本发明的化合物), 然而
 25 其并不能限制附录的权利要求书中定义的本发明的范围。

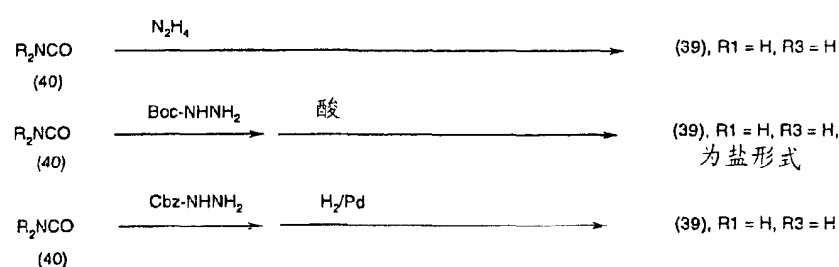
- 如路线 6 所示, 在高温下, 以烷基卤代物 R1X(26)与胍在溶剂如乙醇中
 反应生成胍衍生物(27)。然后将(27)与氨基甲酰氯 R2R3NC(O)Cl 反应生成中
 间体(39)。或者, 化合物(39)也可经由叔丁氧羰基保护的胍(29)先与醛或酮
 R'COR''反应, 然后在钨存在下以氢气还原生成胍衍生物(30)进行制备。此后,
 30 先将胍(30)与氨基甲酰氯 R2R3NC(O)Cl 反应, 再以适当的酸如三氟乙酸除去
 保护基 Boc 生成胍衍生物(39), 其中 R1=CHR'R''。或者, 将异氰酸酯

R₂NCO(40)与胍反应也可生成化合物(39), 其中 R₁=H, R₃=H。或者, 将异氰酸酯 R₂NCO(40)与 Boc 保护的胍反应后, 再以酸处理生成化合物(39)的盐的形式, 其中 R₁=H, R₃=H。或者, 将异氰酸酯 R₂NCO(40)与 Cbz 保护的胍反应后, 再经氢化也可生成化合物(39), 其中 R₁=H, R₃=H。

5



10

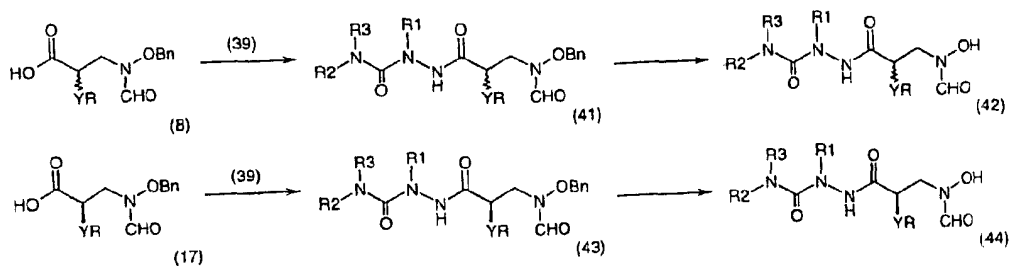


15

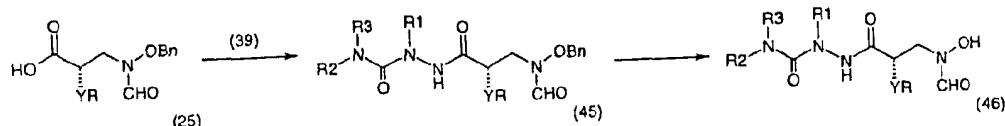
路线 6.

如路线 7 所示, 将羧酸(8)与胍衍生物(39)偶合得酰胍(41)。在适当溶剂如乙醇中, 使用催化剂如 10% Pd/C 氢解脱去苄基生成化合物(42)。在相似条件下, 偶合胍衍生物(39)与手性酸(17)或(25)生成相应的酰胍(43)或(45)。然后氢解脱去苄基生成最终产物(44)或(46)。

20



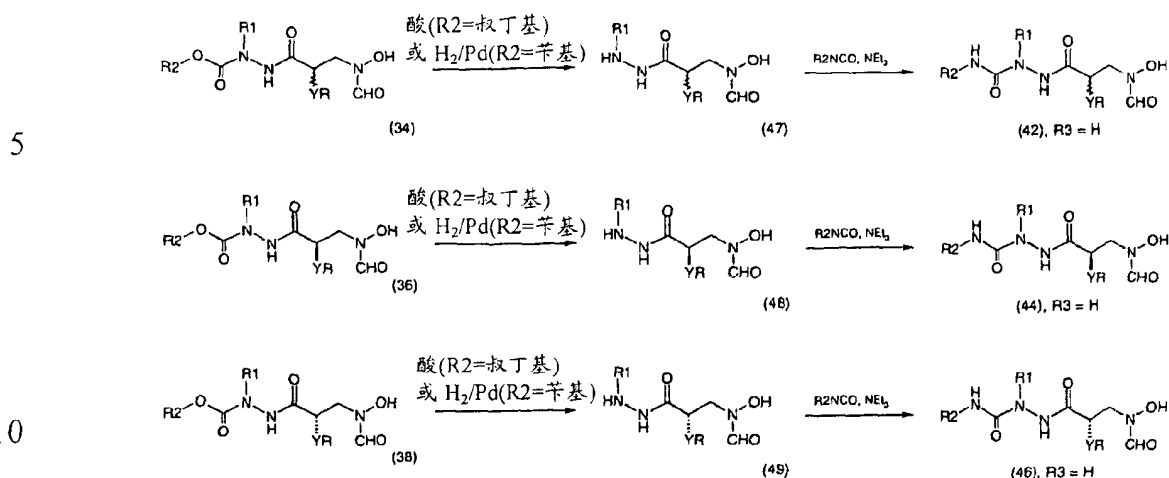
25



路线 7.

或者, 如路线 8 所示, 氨基甲酸酯(34), 其中 R₂=叔丁基或苄基, 分别以酸处理或氢解后将转化为酰胍(47)。在适当溶剂如二氯甲烷及任选在适当的碱如三乙胺存在情况下, 将(47)与异氰酸酯反应生成化合物(42), 其中

R3=H。以类似方法，先适当地脱去手性氨基甲酸酯(36)及(38)的保护基，然后再与异氰酸酯反应生成手性酰肼(44)及(46)，其中 R3=H。



路线 8.

合成实施例

本发明参考下列实施例进行描述的，但所述实施例仅是说明性的，并不限制本发明的范围。在第二实施方案实验部分中描述的实验条件及方法在本节也是适用。

实施例 31 至 51 中公开的化合物按照实施例 1 中描述的通用方法制备。

制备 13

N-[(4-甲基哌嗪)羰基]-N-丁基肼

20 在-78℃的条件下，将 4-甲基-1-哌嗪羰基氯盐酸盐(0.45 克，2.27 毫摩尔)加至丁基-肼(200 毫克，2.27 毫摩尔)及三乙胺(0.95 毫升，6.81 毫摩尔)的二氯甲烷(10 毫升)溶液中。反应液在搅拌的条件下升温至室温，反应过夜后，加入饱和的碳酸氢钠水溶液(20 毫升)。水层以二氯甲烷(20 毫升 X2)萃取后，合并有机层并以硫酸镁干燥。过滤并于真空下除去溶剂后，以快速柱层析纯化(二氯甲烷：甲醇：三乙胺=9:1:0.05)，得 350 毫克(72%)目标产物。

25 ^1H NMR(400MHz,CDCl₃):δ3.89(brs,2H),3.41(t,J=4.9Hz,2H),3.31(t,J=4.9Hz,2H),3.14(t,J=7.6Hz,2H),2.44-2.41(m,4H),2.33(s,3H),1.64(m,2H),1.32(m,2H),0.95(t,J=7.3Hz,3H).

MH+215.

30 实施例 31

N-丁基-N-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]-N'-1(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼

以制备性 HPLC 纯化后得 44 毫克(22%, 2 步)目标产物。

MH+400.

5 实施例 32

N-丁基-N-二苯基氨基羰基-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-肼

以制备性 HPLC 纯化后得 85 毫克(16%, 2 步)目标产物。

¹HNMR(400MHz,CDCl₃):δ9.52(s,1H),8.89(s,1H),8.35(s,1H),7.39-7.07(m, 10H),4.03(m,1H),3.51-3.26(m,3H),2.54(m,1H),1.74(m,1H),1.41(m,1H),1.30-1.07 10 (m,10H),0.90(t,J=7.3Hz,3H),0.76(t,J=7.3Hz,3H).

MH+469.

实施例 33

N-丁基-N-(叔丁基氨基)羰基-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-肼

¹HNMR(400MHz,CDCl₃):δ8.25(s,1H),7.81(s,1H),4.10-3.20(m,6H),3.01(brs, 15 1H),2.42(m,1H),1.55-1.20(m,12H),1.27(s,9H),0.88-0.85(m,6H).

MH+373.

实施例 34

N-丁基-N-苯基氨基羰基-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-肼

¹HNMR(400MHz,CDCl₃):δ8.26(s,1H),7.81(s,1H),7.25(brs,1H),4.10-3.20(m, 20 6H),3.00(brs,1H),2.42(m,1H),1.60-1.15(m,12H), 0.88-0.83(m,6H).

MH+393.

实施例 35

N-丁基-N-[(3,5-二甲基-4,5-二氢-异噁唑-4-基)氨基羰基]-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼

¹HNMR(400MHz,CDCl₃):δ9.30(s,1H),8.10(s,1H),7.75(s,1H),3.90-3.20(m,6H), 25 2.75(m,1H),2.20-1.90(m,6H),1.80-1.32(m,12H),0.97-0.91(m,6H).

MH+414.

实施例 36

N-丁基-N-[(1-吗啉-4-基)羰基]-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-肼

¹HNMR(400MHz,CDCl₃):δ8.80(s,1H),7.80(s,1H),3.80-3.20(m,12H),2.75(m, 30 1H),1.80-1.30(m,14H),0.96-0.90(m,6H)

MH+387.

实施例 37

N-苯基氨基羰基-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-4-苯基丁酰基}-胍

MH+371.

5 **实施例 38**

N-苯基氨基羰基-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-己酰基}-胍

¹HNMR(400MHz,CDCl₃):δ8.80(brs,1H),7.84(s,1H),7.29(m,5H),3.90-3.40(m,2H),2.86(m,1H),1.70(m,1H),1.50-1.15(m,SH),0.89(m,3H).

MH+323.

10 **实施例 39**

N-苯基氨基羰基-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-3-苯基-丙酰基}-胍

¹HNMR(400MHz,CDCl₃):δ9.90(brs,1H),8.40(s,1H),7.70(s,1H),7.30-7.00(m,10H),4.15-3.55(m,4H),3.10(m,1H),2.85(m,1H),2.70(m,1H).

MH+357.

15 **实施例 40**

N-苯基氨基羰基-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-3-(3,4 二氯苯基)-丙酰基}-胍

¹HNMR(400MHz,CDCl₃):δ9.90(brs,1H),8.50(s,1H),7.70(s,1H),7.28-7.05(m,8H),4.10-3.45(m,2H),3.10(m,1H),2.95(m,1H),2.70(m,1H).

20 **实施例 41**

N-苯基氨基羰基-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

¹HNMR(400MHz,CDCl₃):δ8.90(s,1H),8.40(s,1H),7.95(s,1H),7.81(s,1H),7.41-6.95(m,SH),3.90-3.40(m,2H),2.83(m,1H),1.61(m,1H),1.42-1.12(m,7H),0.87(m,3H).

25 H).

MH+337.

实施例 42

N-(3,4-二氯苯基氨基羰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

¹HNMR(400MHz,CDCl₃):δ8.29(s,1H),7.75(s,1H),7.52(s,1H),7.22-7.15(m,4H),3.98-3.29(m,2H),2.85-2.43(m,1H),1.59(m,1H),1.41-1.15(m,7H),0.80(m,3H).

30

MH+406.

实施例 43

N-苯基氨基羰基-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8.28(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.27-6.81(m, 5H), 3.81-3.25(m, 2H), 2.75-2.41(m, 1H), 1.45(m, 1H), 1.31-1.01(m, 7H), 0.72(m, 3H).

5 MH+337.

实施例 44

N-(3, 4-二氯苯基氨基羰基)-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 10.00(s, 1H), 8.41(s, 1H), 8.28(s, 1H), 8.16(d, J=7Hz, 1H), 7.74(s, 1H), 7.38-6.81(m, 3H), 3.81-3.38(m, 2H), 2.81-2.52(m, 1H), 1.68-1.07(m, 8H), 0.78(m, 3H).

10

MH+405.

实施例 45

N-[(1-吗啉-4-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 9.29(s, 1H), 8.25(s, 1H), 8.15(s, 1H), 4.08-3.49(m, 6H), 3.35(m, 4H), 2.78-2.55(m, 1H), 1.52(m, 1H), 1.41-1.08(m, 7H), 0.79(m, 3H).

15

MH+331.

实施例 46

N-[(2-甲氧基苯基)氨基羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8.33(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.05-6.70(m, 4H), 4.14-3.32(m, 5H), 2.85-2.59(m, 1H), 1.60(m, 1H), 1.42-1.18 (m, 7H), 0.87(m, 3H).

20

MH+367.

实施例 47

N-[(2,4-二氯苯基)氨基羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

MH+405.

25

实施例 48

N-[(2,6-二氯苯基)氨基羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

MH+405

30

实施例 49

N-[(4-甲基-哌嗪-1-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

MH+344

实施例 50

N-[(4-氯-3-三氟甲基苯基)氨基羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

5 MH+439

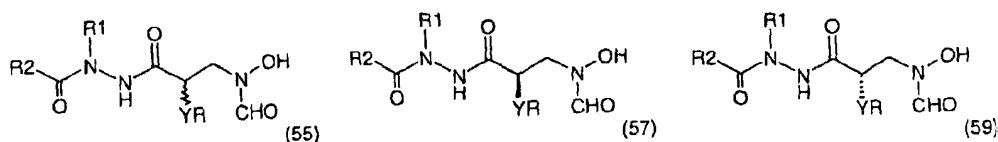
实施例 51

N-[(甲基-苯基-氨基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

MH+351

第四实施方案

10 作为本发明的第四实施，其中 X 为共价键的式(1)化合物，即消旋化合物(55)、手性化合物(57)及(59)被公开。这些化合物优选 R¹=H。



用在本发明中的优选化合物选自下列一组化合物：

N-[(苯基氨基羰基)-羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍；

N-丁基-N-[(1-(叔丁氧羰基)-哌嗪-4-基)-羰基]-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍；

20 N-丁基-N-[(1-(叔丁氧羰基)-吡咯烷-(2S)-基)-羰基]-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍；

N-丁基-N-[(1-(叔丁基氨基羰基)哌嗪-4-基)-羰基]-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍；

25 N-丁基-N-[(1-(叔丁基羰基)哌嗪-4-基)-羰基]-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍；

N-丁基-N-[(1,2,3,4-四氢-喹啉-2-基)-羰基]-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍；

N-(对-甲氧基苯基乙酰基)-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍；

N-苯氧乙酰基-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍；

30 N-[(对-甲氧基-苯氧基)乙酰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍；

- N-(2,6-二氯苯基-乙酰基)-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
N-(3,4-二氯苯基乙酰基)-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
N-(乙氧羰基)羰基)-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
N-(2,4-二氯苯基乙酰基)-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
5 N-[(苯并呋喃-2-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍;
N-(2,3-二氯苯氧乙酰基)-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍;
N-(3,4-二甲氧基苯基乙酰基)-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-
胍;
N-[(1H-吡啶-2-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}胍;
10 N-[(2-甲基-吡啶-3-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍;
N-[(5-甲氧基-苯并呋喃-2-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰
基}-胍;
N-[(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-(2S)-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟
胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
15 N-[(喹啉-2-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
N-[(1,2,3,4-四氢-喹啉-6-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰
基}-胍;
N-[(四氢-呋喃-(2S)-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-
胍;
20 N-[(四氢-呋喃-(2R)-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-
胍;
N-[(3-甲基-苯并呋喃-2-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰
基}-胍;
N-[(吡啶-2-基)乙酰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}胍;
25 N-{3-[3-(4-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-2-基]-丙酰基}-N'-{(2R)-[(甲酰基
羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
N-[(嘧啶-2-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
N-[(2-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,8]二氮杂萘-3-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟
胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
30 N-[(异喹啉-3-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍;

- N-[(5,6,7,8-四氢-[1,8]二氮杂萘-2-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- N-(苯基乙酰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- N-[(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚三烯-7-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲
- 5 酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- N-[(1-甲基-2,5-二氧代-咪唑烷-4-基)乙酰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- N-(苯基乙酰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-3-苯基-丙酰基}-肼;
- N-(苯基乙酰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-3-(3,4-二氯)苯基丙酰基}-
- 10 肼;
- N-[(4-咪唑-1-基)苯甲酰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- N-{[1-甲基-5-氧代-2-S-(吡啶-3-基)-吡咯烷-(3S)-基]羰基}-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- N-[(1,2-二氢-曾啉-4-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-
- 15 肼;
- N-[4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯氧乙酰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- N-苯基乙酰基-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- N-{[1-苯基-5-氧代-吡咯烷-(2S)-基]-羰基}-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲
- 20 基]-庚酰基}-肼;
- N-{[1-苯基-5-氧代-吡咯烷-(2R)-基]-羰基}-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- N-[(5S)-苯基-3,6-二氧代-哌嗪-(2S)-基]乙酰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- 25 N-[(喹啉-4-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- N-[(喹啉-8-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- N-[(1,2,3,4-四氢喹啉-8-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- N-(N''-乙酰基-L-酪氨酸)-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;
- 30 N-[(1-乙酰基-1,2,3,4-四氢-喹啉-6-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼;

- N-[(1H-苯并咪唑-2-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-
胍;
- N-{[1-(2-羟基乙酰基)-1,2,3,4-四氢-喹啉-6-基]羰基}-N'-{(2R)-[(甲酰基
羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
- 5 N-[(1H-吡啶基-5-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
N-[4-[甲基-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-胺基]苯甲酰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟
胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
- N-[(1-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲
基]-庚酰基}-胍;
- 10 N-[[4-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)甲基]苯甲酰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)
甲基]-庚酰基}-胍;
- N-[4-(吗啉-4-基)-苯甲酰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍;
N-[4-羟基-3-(吗啉-4-基)甲基-苯甲酰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-
庚酰基}-胍;
- 15 N-(3-羟基-3-甲基-丁酰基)-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍;
N-(4-甲基氨基-苯甲酰基)-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}胍;
N-[(1-异丙基-1H-苯并三唑-5-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-
庚酰基}-胍;
- N-[(1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-
20 庚酰基}-胍;
- N-[(5-氯-苯并呋喃-2-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-
胍;
- N-{[1-(二甲基氨基羰基甲基)-3,4-二氢-2H-喹啉-6-基]羰
基}-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
- 25 N-[(2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟
胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
- N-[(5-氨基-苯并呋喃-2-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰
基}-胍;
- N-[(4-氧代-1,2-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-5-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰
30 基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;

- N-[(7-羟基-苯并呋喃-2-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-肼;
- N-[(6-甲氧基-苯并呋喃-2-基)乙酰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-肼;
- 5 N-[(5-乙酰胺基苯并呋喃-2-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-肼;
- N-[(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-肼;
- N-[(3-氨基-4,6-二甲基-呋喃并[2,3-b]吡啶-2-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-肼;
- 10 N-[(2-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,6]二氮杂萘-3-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-肼;
- N-[(6-氟-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-8-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-肼;
- 15 N-[(7-氨基-1H-吡啶-2-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-肼;
- N-[(1-甲基-1,2,3,4-四氢-喹啉-6-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基氨基)甲基]庚酰基}-肼;
- N'-[(6,7,9,10,12,13,15,16-八氢-5,8,11,14,17-五氧杂-苯并环十五碳烯-2-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-肼;
- 20 N-[(2-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)乙酰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-肼;
- N-戊酰基-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-肼;
- N-苯甲酰基-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-肼;
- 25 N-三氟乙酰胺基-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-肼;
- N-[(3-羟基-萘-2-基)羰基]-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-肼;
- N-苯基乙酰基-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-肼;
- N-[(呋喃-2-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-肼;
- N-(4-甲氧基苯甲酰基)-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-肼;
- 30 N-[(1H-吡啶-3-基)乙酰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-肼;
- N-(4-二甲基氨基苯甲酰基)-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-肼;

- N-(2-羟基苯甲酰基)-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
N-[(哌嗪-4-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}胍;
N-[(1,2,5,6-四氢-吡啶-3-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
- 5 N-[(7-甲氧基-苯并呋喃-2-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍;
N-[(3-氯-4-甲氧基-苯基)乙酰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍;
N-[(1H-吡咯-2-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}胍;
- 10 N-[(喹啉-7-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
N-[(吡啶-2-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}胍;
N-(4-氯-3-甲氧基-苯甲酰基)-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍;
N-(3-甲氧基苯甲酰基)-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
- 15 N-[(喹啉-3-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
N-[(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
N-[(喹噁啉-2-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍.;
N-(苯基乙酰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-4-苯基丁酰基}-胍;
- 20 N-[(3-甲氧基-喹噁啉-2-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍;
N-[(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍;
N-[(N''-甲磺酰基)-L-酪氨酰]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍;
- 25 胍;
N-[(5-氧代-吡咯烷-(2S)-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍;
N-[(4-(吡咯-1-基)苯甲酰基)-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;
- 30 N-(4-乙酰胺基苯甲酰基)-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;

N-[(3-环戊氧基-4-甲氧基)苯甲酰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;

N-(苯基乙酰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-3-环戊基-丙酰基}-胍;

5 N-[(7-甲氧基-苯并呋喃-2-基)羰基]-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-3-环戊基-丙酰基}-胍;

N-[3-(吗啉-4-基)丙酰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;

N-[(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;

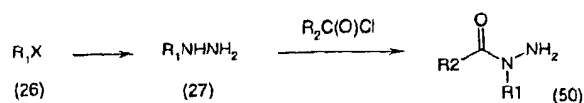
10 N-[(4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基)苯甲酰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;

N-[(2-三氟甲基-5,6,7,8-四氢-1,5-二氮杂萘-2-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍;

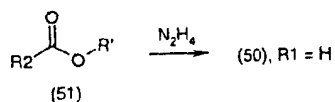
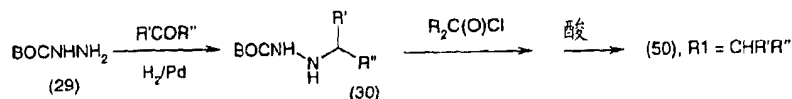
N-[(9H-β-咔啉-3-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍。

15 下列路线仅是说明性的(按照这些路线可制备出本发明的化合物),然而其并不能限制附录的权利要求书中定义的本发明的范围。

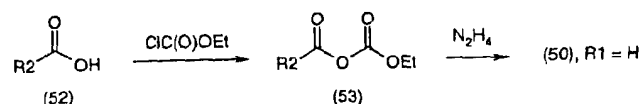
如路线9所示,高温下,在溶剂如乙醇中以胍处理烷基卤代物 R1X(26)得胍衍生物(27)。然后,以酰氯 R2C(O)Cl 与化合物(27)反应生成中间体(50)。或者,化合物(50)也可经由先以 Boc 保护的胍(29)与醛或酮 R'COR''反应,再在金属钯存在下以氢气还原得胍衍生物(30)进行制备。将胍(30)先与酰氯
20 R2C(O)Cl 反应,然后以适当的酸如三氟乙酸脱去 Boc 保护基生成胍(50),其中 R1=CHR'R"。或者,酯 51 也可经由胍解得(50),其中 R1=H。或者:酸(52)可与氯甲酸酯反应生成中间体混合酸酐(53),经胍解后生成(50),其中 R1=H。



5

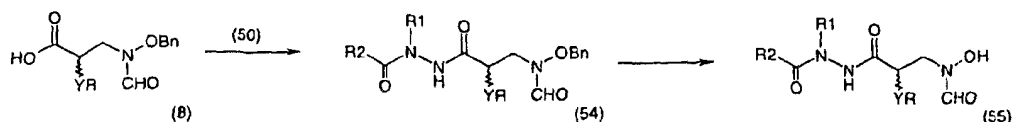


10

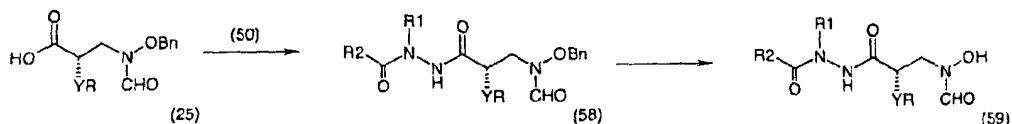
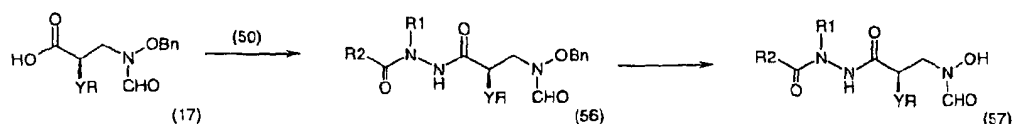


路线 9

如路线 10 所示, 偶联酸化合物(8)与胍衍生物(50)生成酰胍(54), 然后, 在适当溶剂如乙醇中以催化剂如 10% Pd/C 氢解除去苄基得化合物(55)。以类似方法偶联手性酸(17)或(25)与胍衍生物(50)得相应的酰胍(56)或(58), 然后氢解脱去苄基生成最终化合物(57)或(59)。



20



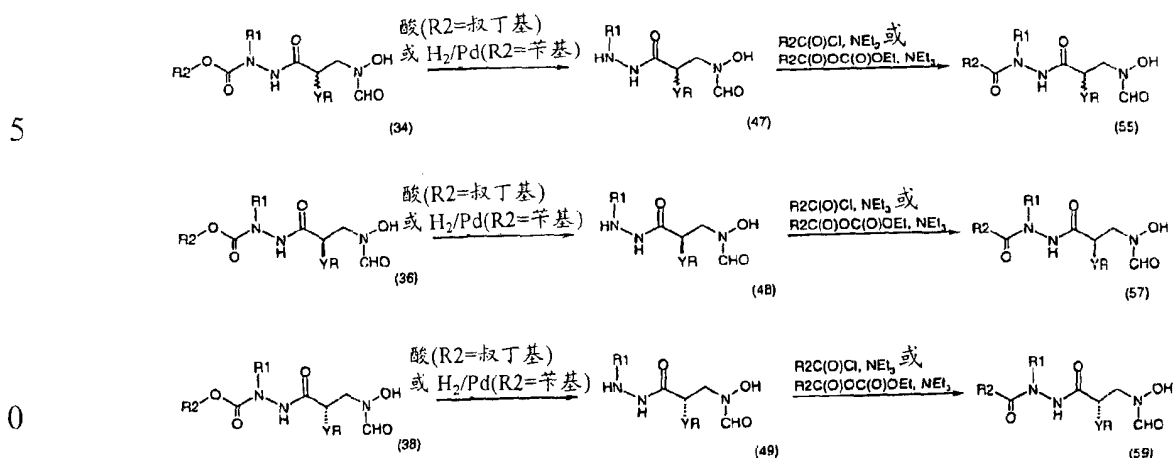
25

路线 10

或者, 如路线 11 所示, 氨基甲酸酯(34), 其中, R2=叔丁基或苄基, 分别经由以酸处理或氢解可转化为酰胍(47)。然后, 在适当溶剂如二氯甲烷及任选地在适当碱如三乙胺存在下将(47)与酰氯 R2C(O)Cl 或混合酸酐 R2C(O)OC(O)OEt 反应生成化合物(55)。以类似方法, 首先合适地脱去手性

30

氨基甲酸酯(36)及(38)的保护基团,然后再与酰氯或混合酸酐反应生成手性酰肼(57)或(59)。



路线 11

合成实施例

参考下列实施例进行对本发明描述的,所述实施例仅是说明性的,并不限制本发明的范围。在第二实施方案实验部分中的实验条件及方法在本节也是适用的。

实施例 52 至 165 中公开的化合物按照实施例 1 中描述的通用方法制备。

实施例 52

N-[(苯基氨基羰基)-羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍
¹HNMR(400MHz,CDCl₃):δ9.50(s,1H),9.20(s,1H),7.85(s,1H),7.70-7.00(m,5H),3.75(m,1H),3.40(m,1H),2.88(m,1H),1.63(m,1H),1.39-1.15(m,7H),0.79(t,J=6.8Hz,3H).

MH+365.

实施例 53

N-丁基-N-{[1-(叔丁氧羰基)-哌啶-4-基]-羰基}-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍
¹HNMR(400MHz,CDCl₃):δ9.14(brs,1H),8.33(brs,1H),7.81(brs,1H),4.30-3.20(m,8H),2.80-2.50(m,2H),1.92-1.22(m,14H),1.47(s,9H),0.97-0.90(m,6H).

MH+485.

实施例 54

N-丁基-N-{[(1-叔丁氧羰基)-吡咯烷-(2S)-基]羰基}-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 9.70(brs, 1H), 8.21(s, 1H), 7.80(s, 1H), 4.51-3.20(m, 6H), 2.86(m, 1H), 2.18-1.41(m, 6H), 1.38(s, 9H), 1.38-1.17(m, 10H), 0.88(m, 6H).

5 MH+471.

实施例 55

N-丁基-N-{[(1-叔丁基氨基羰基)哌啶-4-基]羰基}-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

10 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 9.67(brs, 1H), 8.38(s, 1H), 4.15-3.47(m, 8H), 2.89(m, 1H), 2.67(m, 1H), 1.75-1.26(m, 16H), 1.37(s, 9H), 0.99-0.90(m, 6H).

MH+484.

实施例 56

N-丁基-N-{[(1-叔丁基羰基)哌啶-4-基]羰基}-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

15 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 9.30(s, 1H), 8.25(s, 1H), 7.80(s, 1H), 4.39-3.34(m, 8H), 2.95(m, 1H), 2.79(m, 1H), 1.89-1.25(m, 16H), 1.29(s, 9H), 0.99-0.90(m, 6H).

MH+469.

实施例 57

20 N-丁基-N-[(1,2,3,4-四氢-喹啉-2-基)羰基]-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 9.28(s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.80(s, 1H), 6.70-6.51(m, 4H), 4.16-3.22(m, 6H), 2.87(m, 1H), 2.75(m, 1H), 1.64-1.26(m, 12H), 0.97-0.87(m, 6H).

MH+434.

实施例 58

25 N-(对-甲氧基苯基乙酰基)-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 9.20(s, 1H), 8.30(s, 1H), 7.50(s, 1H), 7.24(d, J=16.3Hz, 2H), 6.90(d, J=16.3Hz, 2H), 3.95-3.38(m, 4H), 3.77(s, 3H), 2.83(m, 1H), 1.64(m, 1H), 1.34(m, 1H), 1.29(m, 6H), 0.86(t, J=6.3Hz, 3H).

MH+366.

30 实施例 59

N-苯氧乙酰基-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}胍

MH+352

实施例 60

N-[(对-甲氧基-苯氧基)乙酰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-
胍

- 5 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 9.39(s,1H),8.53(s,1H),7.48(s,1H),6.79-6.73(m,4H),4.49(m,2H),3.73(s,3H),3.44(m,2H),2.82(m,1H),1.64(m,1H),1.25(m,1H),1.24-1.19(m,6H),0.80(t, J =6.7Hz,3H).

MH+382.

实施例 61

- 10 N-(2,6-二氯苯基-乙酰基)-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍
 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8.35(s,1H),7.80(s,1H),7.30-7.10(m,3H),4.09(s,2H),3.85-3.50(m,2H),2.90(m,1H),1.80-1.28(m,6H),0.89(brs,3H).

MH+405.

实施例 62

- 15 N-(3,4-二氯苯基乙酰基)-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍
 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8.30(s,1H),7.91(s,1H),7.20-7.10(m,3H),3.45-3.10(m,2H),3.25(brs,2H),1.85(m,1H),1.62(m,1H),1.45(m,1H),1.32(m,6H),0.91(brs,3H).

MH+405.

- 20 **实施例 63**

N-(乙氧羰基)羧基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 9.96(s,1H),9.27(s,1H),7.77(s,1H),4.37(m,2H),3.90(m,1H),3.51(m,1H),2.96(m,1H),1.71(m,1H),1.41(m,1H),1.40-1.32(m,9H),0.91(brs,3H).

- 25 MH+318.

实施例 64

N-(2,4-二氯苯基乙酰基)-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍

- 30 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8.70(s,1H),7.80(s,1H),7.50-7.20(m,3H),3.82(m,2H),3.55(m,2H),2.85(m,1H),1.85(m,1H),1.61(m,1H),1.45-1.22(m,6H),0.85(brs,3H).

MH+405.

实施例 65

N-[(苯并呋喃-2-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍

¹HNMR(400MHz,CDCl₃):δ9.87(s,1H),8.68(s,1H),7.78(s,1H),7.54-7.06(m,5H),4.15-3.30(m,2H),2.95(m,1H),1.85(m,1H),1.62(m,1H),1.27-1.18(m,6H),0.84(5 brs,3H).

MH+362.

实施例 66

N-(2,3-二氯苯氧乙酰基)-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍

¹HNMR(400MHz,CDCl₃):δ9.17(s,1H),7.88(brs,1H),7.28-7.14(m,3H),4.73(m,10 2H),3.76(m,1H),3.49(m,1H),2.90(m,1H),1.74(m,1H),1.41-1.28(m,7H),0.90(brs,3H).

MH+421.

实施例 67

N-(3,4-二甲氧基苯基乙酰基)-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍

¹HNMR(400MHz,CDCl₃):δ8.92(s,1H),7.58(s,1H),6.83(m,3H),3.87(s,3H),15 3.85(s,3H),3.74-3.44(m,4H),1.65(m,1H),1.36(m,1H),1.29-1.23(m,6H),0.88(t,J=6.5Hz,3H).

MH+396.

实施例 68

20 N-[(1H-吡啶-2-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍

¹HNMR(400MHz,CDCl₃):δ9.51(s,1H),8.50(s,1H),7.81(s,1H),7.50-6.80(m,5H),4.20-3.45(m,2H),2.95(m,1H),1.82(m,1H),1.75-1.20(m,7H),1.00(brs,3H).

MH+396.

实施例 69

25 N-[(2-甲基-吡啶-3-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍

¹HNMR(400MHz,CDCl₃):δ8.50(s,1H),7.80(s,1H),7.70-7.00(m,3H),3.84(m,1H),3.50(m,1H),2.58(s,1H),1.73(m,1H),1.44(m,1H),1.43-1.27(m,6H),0.89(brs,3H).

MH+337.

实施例 70

N-[(5-甲氧基-苯并呋喃-2-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

¹HNMR(400MHz,CDCl₃):δ9.50(s,1H),8.50(s,1H),7.85(s,1H),7.50-6.80(m,4H),3.90(m,1H),3.80(s,3H),3.55(m,1H),3.00(m,1H),1.85(m,1H),1.60-1.25(m,7H),0.95(brs,3H).

MH+392.

实施例 71

N-[(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-(2S)-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

¹HNMR(400MHz,CDCl₃):δ8.50(s,1H),7.80(s,1H),7.30(m,4H),4.55-3.20(m,5H),2.85(m,1H),1.85(m,1H),1.65-1.24(m,7H),0.93(t,J=6.2Hz,3H).

MH+380.

实施例 72

N-[(喹啉-2-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

¹HNMR(400MHz,CDCl₃):δ8.51-7.72(m,6H),3.88(m,1H),3.61(m,1H),2.99(m,1H),1.69(m,1H),1.58-1.26(m,7H),0.97(t,J=6.7Hz,3H).

MH+373.

实施例 73

N-[(1,2,3,4-四氢-喹啉-6-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

¹HNMR(400MHz,CDCl₃):δ8.36(s,1H),7.48(brs,2H),6.45(d,J=9.04Hz,1H),3.96-3.32(m,4H),2.91(m,1H),2.77(t,J=6.12Hz,2H),1.98(m,2H),1.65(m,1H),1.49(m,1H),1.36(m,6H),0.94(brs,3H).

MH+377.

实施例 74

N-[(四氢-呋喃-(2S)-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

¹HNMR(400MHz,CDCl₃):δ8.32(s,1H),4.44(m,1H),4.03(m,1H),3.88(m,3H),3.50(m,1H),2.85(m,1H),2.35-1.93(m,4H),1.49(m,1H),1.40(m,1H),1.35(m,6H),0.92(t,J=6.9Hz,3H).

MH+316.

实施例 75

N-[(四氢-呋喃-(2R)-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-
肼

¹HNMR(400MHz,CDCl₃):δ8.32(s,1H),4.43(m,1H),4.03(m,1H),3.87(m,3H),
3.55(m,1H),2.86(m,1H),2.28-1.93(m,4H),1.63(m,1H),1.50(m,1H),1.34(m,6H),
5 0.93(brs,3H).

MH+316.

实施例 76

N-[(3-甲基-苯并呋喃-2-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-
肼

10 ¹HNMR(400MHz,CDCl₃):δ8.36(s,1H),7.54-7.20(m,4H),4.04(m,1H),3.48(m,
1H),2.97(s,3H),2.59(m,1H),1.66(m,1H),1.28(m,1H),1.27(m,6H),0.83(t,J=6.7Hz,
3H).

MH+376.

实施例 77

15 N-[(吡啶-2-基)乙酰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼

¹HNMR(400MHz,CDCl₃):(8.48(s,1H),7.90-7.33(m,4H),4.00-3.50(m,4H),
2.87(m,1H),1.62(m,1H),1.46(m,1H),1.33(m,6H),0.90(brs,3H).

MH+337.

实施例 78

20 N-{3-[3-(4-甲氧基苄基)-1H-苯并咪唑-2-基]-丙酰基}-N'-{(2R)-[(甲酰基
羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼

¹HNMR(400MHz,CDCl₃):δ8.31(s,1H),7.61(m,1H),7.42(m,1H),7.25(m,2H),
7.10(d,J=8.6Hz,2H),6.88(d,J=8.6Hz,2H),5.46(s,2H),3.77(s,3H),3.90-3.50(m,2H),
3.23(m,2H),2.85(m,2H),2.69(m,1H),1.65(m,1H),1.61(m,1H),1.33(m,6H),0.92(m,
25 3H).

MH+510.

实施例 79

N-[(嘧啶-2-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼

¹HNMR(400MHz,CDCl₃):δ9.26(s,1H),8.84(s,1H),8.72(s,1H),7.95(s,1H),3.85
30 -3.40(m,2H),2.86(m,1H),1.67(m,1H),1.47(m,1H),1.37(m,6H),0.94(t,J=6.8Hz,3H)

MH+324.

实施例 80

N-[(2-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,8]二氮杂萘-3-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

- 5 ^1H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 7.92(s,1H),7.44(s,1H),3.90-3.60(m,2H),3.43(m,2H),2.94(m,1H),2.75(m,2H),2.47(s,3H),1.98(m,2H),1.66(m,1H),1.45(m,1H),1.37(m,6H),0.94(brs,3H).

MH+392.

实施例 81

- 10 N-[(异喹啉-3-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍

^1H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 9.17(s,1H), 8.48(s,1H), 8.03-7.73 (m,5H), 4.03-3.99 (m,1H), 3.59(m,1H), 2.70(m,1H), 1.71(m,1H), 1.43(m,1H), 1.26(m,6H), 0.86(t,J=6.7Hz,3H).

MH+373.

- 15 **实施例 82**

N-[(5,6,7,8-四氢-[1,8]二氮杂萘基-2-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

- 20 ^1H NMR(400MHz,CD₃OD): δ 7.93(brs,1H), 7.31(d,J=7.2Hz,1H), 7.21(d,J7.31Hz, 1H), 3.82(m,1H),3.55(m,1H), 3.43(brs,2H),2.94(m,1H), 2.80 (brs ,2H) , 1.92(m,2H),1.65(m,1H),1.60-1.09(m,7H),0.94(brs,3H).

MH+378.

实施例 83

N-(苯基乙酰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

- 25 ^1H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 8.86 (s,1H), 7.60(s,1H), 7.33 (m, 5H) , 3.90-3.42(m,4H),2.83(m,1H),1.67(m,1H),1.32-1.20(m,SH),0.89(t,J=6.7Hz,3H).

MH+322.

实施例 84

N-[(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚三烯-7-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

^1H NMR(400MHz,CDCl₃) : δ 8.45 (d, J=9.2Hz,1H), 7.82(s,1H), 7.45-7.28(m,2H),4.30-3.40(m,6H),2.96(m,1H),2.22(m,2H),1.70(m,1H),1.55(m,1H), 1.35-1.23(m,6H),0.88(t,J=6.7Hz,3H).

MH+394.

5 实施例 85

N-[(1-甲基-2,5-二氧代-咪唑烷-4-基)乙酰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼

^1H NMR(400MHz,CD₃OD): δ 7.90(s,1H), 4.39(m,1H), 3.84-3.50 (m, 2H), 2.97(s,3H),2.85(m,1H),2.67(m,1H),1.62(m,1H),1.49(m,1H),1.34(m,6H),0.93(10 3H).

MH+372.

实施例 86

N-(苯基乙酰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-3-苯基-丙酰基}-肼

^1H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 9.80(15 brs,1H), 8.10(s,1H), 7.22(m,10H), 3.96-3.43(m,4H), 3.15(m,1H), 3.02(m,1H),2.70(m,1H).

MH+356.

实施例 87

N-(苯基乙酰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-3-(3,4-二氯)苯基丙酰基}-肼

^1H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 8.36(20 brs,1H), 7.60(s,1H), 7.37-7.00(m,8H),4.17-3.51(m,4H), 3.05(m,1H),2.95(m,1H),2.65(m,1H).

MH+424.

实施例 88

N-[(4-咪唑-1-基)苯甲酰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-肼

^1H NMR(400MHz,CD₃OD) : δ 8.37-7.71(m,7H), 7.21(s,1H), 3.87(m,1H), 3.71-3.57(m,1H), 2.95(m,1H), 1.67(m,1H), 1.54(m,1H), 1.37(m,6H), 0.95(t, J=6.7Hz,3H).

MH+388.

实施例 89

30 N-{[1-甲基-5-氧代-2-S-(吡啶-3-基)-吡咯烷-(3S)-基]羧基}-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-肼

^1H NMR(400MHz,CD₃OD): δ 8.57(m,1H), 7.90(s,1H), 7.84(m,1H), 7.55(m,1H), 3.79(m,1H), 3.53(m,1H),3.08(m,1H), 2.92-2.69(m,3H), 2.68(s,3H), 1.62(m,1H),1.47(m,1H),1.35(m,6H),0.93(bris,3H).

MH+420.

5 实施例 90

N-[(1,2-二氢-曾啉-4-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

^1H NMR(400MHz,CD₃OD): δ 7.91(s,1H), 7.22(m,2H), 6.98(m,1H), 6.81(d,J=7.8Hz,1H),6.64(m,1H),4.36(bris,1H), 3.79(m,1H),3.53(m,1H),2.87(m, 1H),
10 1.63(m,1H),1.48(m,1H),1.34(m,6H),0.92(bris,3H).

MH+376.

实施例 91

N-[4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯氧乙酰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

^1H NMR(400MHz,CD₃OD): δ 7.92(s,1H),4.60(bris,2H), 3.90-3.50(m,6H),
15 3.07(m,4H),3.04(m,1H),2.16(s,3H),1.62(m,1H), 1.51(m,1H), 1.35(m,6H), 0.93(bris, 3H).

MH+478.

实施例 92

20 N-苯基乙酰基-N'-[(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基]-胍

^1H NMR(400MHz,CD₃OD) : δ 8.30(s,1H),7.90(s,1H),7.32(bris,5H), 3.84-3.47(m,4H), 2.84(m,1H),1.62(m,1H), 1.44(m,1H),1.32(m,6H), 0.90(bris,3H).

MH+336.

实施例 93

25 N-{[1-苯基-5-氧代-吡咯烷-(2S)-基]-羰基}-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

^1H NMR(400MHz,CD₃OD): δ 9.20(s,1H),7.63(s,bris,1H),7.13(m,SH), 4.92 (m, 1H),3.94-3.31(m,4H),2.82(m,1H),2.60-1.90(m,4H),1.49(m,1H),1.23(m,1H),1.11(m,6H),0.85(t,J=6.7Hz,3H).

30 MH+419.

实施例 94

N-{{[1-苯基-5-氧代-吡咯烷-(2R)-基]-羰基}-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

¹HNMR(400MHz,CD₃OD): δ9.45(brs,1H),7.82(s,1H),7.30(m,SH), 5.06(m,1H), 4.10-3.50(m,4H), 2.95(m,1H),2.85-2.10(m,4H),1.67(m,1H), 1.41-1.26(m,7H), 0.87(t,J=6.7Hz,3H).

MH+419.

实施例 95

N-[(5S)-苯基-3,6-二氧代-哌嗪-(2S)-基]乙酰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

¹HNMR(400MHz,CD₃OD): δ7.90(s,1H),7.38-7.23(m,5H), 4.34- 4.21(m,2H), 3.82(m,1H),3.49(m,1H),3.31(m,1H),3.06(m,1H),2.85(m,1H),1.57(m,1H),1.46(m,1H),1.34(m,6H),0.92(t,J=6.7Hz,3H).

MH+462.

实施例 96

N-[(喹啉-4-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍

¹HNMR(400MHz,CDCl₃): δ9.11(brs,1H),8.30-7.40(m,6H),3.90(m, 1H), 3.51(m, 1H),3.12(m,1H),1.69(m,1H),1.41(m,1H),1.30(m,6H),0.86(t,J=6.7Hz,3H).

MH+373.

实施例 97

N-[(喹啉-8-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍

¹HNMR(400MHz,CD₃OD): δ9.03(m,1H),8.66(t,J=6.3Hz,1H), 8.46(m, 1H), 8.05(d,J=8.1Hz,1H),7.84(s,1H),7.67(m,2H),3.84-3.30(m,2H),1.66(m,1H),1.43-1.18(m,7H),0.82(t,J=6.7Hz,3H).

MH+373.

实施例 98

N-[(1,2,3,4-四氢喹啉-8-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

¹HNMR(400MHz,CD₃OD): δ7.83(s,1H),7.26(d,J=8.0Hz,1H), 6.91(m,1H), 6.34(m,1H), 3.71(m,1H),3.50(m,1H),3.26(t,J=5.6Hz,2H), 2.81(m,1H),2.66 (t, J=6.2Hz, 2H), 1.77(m,2H),1.55(m,1H), 1.40(m,1H),1.38(m,1H), 1.25(m,6H), 0.83(t,J=6.7Hz,3H).

MH+377.

实施例 99

N-(N''-乙酰基-L-酪氨酰)-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}胍

¹HNMR(400MHz, CD₃OD): δ7.91(s,1H),7.09(d,J=8.4Hz,2H), 6.71 (d,
5 J=8.4Hz,2H),4.62(m,1H),3.87(m,1H),3.57(m,1H),3.12(dd,J=14.0,4.6Hz,1H),2.85
(m,2H),2.72(m,1H),1.91(s,3H),1.65(m,1H),1.48(m,1H),1.34(m,6H),0.92(t,J=
6.7Hz, 3H).

MH+423.

实施例 100

10 N-[(1-乙酰基-1,2,3,4-四氢-喹啉-6-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰羟基氨基)甲
基]-庚酰基}-胍

¹HNMR(400MHz,CD₃OD): δ7.95(s,1H)~,7.75(m,3H),3.85(m,1H), 3.82 (t,
J=6.4Hz,2H),3.56(m,1H),2.95(m,1H),2.83(t,J=6.5Hz,2H),2.05(s,3H),2.00(m,2H),
1.65(m,1H),1.52(m,1H),1.37(m,6H),0.94(t,J=6.7Hz,3H).

15 MH+419.

实施例 101

N-[(1H-苯并咪唑-2-基)-羰基]-N'-[(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基]-胍

¹HNMR(400MHz,CD₃OD): δ7.95(brs,1H),7.70(brs,2H),7.32(brs,2H), 3.98-
3.50(m,2H),2.98(m,1H),1.69(m,1H),1.55(m,1H),1.45(m,6H),0.88(t,J=6.7Hz,3H).

20 MH+362.

实施例 102

N-[[1-(2-羟基乙酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基]羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟
胺基)甲基]-庚酰基}-胍

¹HNMR(400MHz,CD₃OD): δ7.81(s,1H),7.70-7.50(m,3H),4.27(s,2H), 3.75
25 (m, 1H),3.60(m,2H),3.55(m,1H),2.81(m,1H),2.72(m,2H),2.85(m,2H),3.55(m,1H),
2.81(m,1H),2.72(m,2H),2.85(m,2H),1.55(m,1H),1.45(m,1H),1.25(m,6H),0.82(t,
J=6.7Hz,3H).

MH+435.

实施例 103

30 N-[(1H-吡啶-5-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD): δ 8.25(brs, 1H), 7.95(s, 1H), 7.68(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.46(m, 1H), 7.35(brs, 1H), 6.59(brs, 1H), 3.95(m, 1H), 3.59(m, 1H), 2.96(m, 1H), 1.66(m, 1H), 1.54(m, 1H), 1.36(m, 6H), 0.95(t, $J=6.7\text{Hz}$, 3H).

MH+361.

5 实施例 104

N-{4-[甲基-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-氨基]苯甲酰基}-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : δ 7.96(s, 1H), 7.88(m, 2H), 7.46(m, 2H), 6.57(s, 1H), 3.91(m, 1H), 3.62(m, 1H), 3.57(s, 3H), 2.96(m, 1H), 2.29(s, 6H), 1.68(m, 1H), 1.52(m, 1H), 1.37(m, 6H), 0.94(t, $J=6.7\text{Hz}$, 3H)

MH+457.

实施例 105

N-[(1-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD): δ 7.94(s, 1H), 7.49(m, 1H), 7.36(s, 1H), 6.92(dd, $J=8.2, 2.5\text{Hz}$, 1H), 6.06(s, 2H), 3.92(m, 1H), 3.58(m, 1H), 2.93(m, 1H), 1.63(m, 1H), 1.49(m, 1H), 1.38(m, 6H), 0.94(t, $J=6.7\text{Hz}$, 3H).

MH+366.

实施例 106

20 N-{[4-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)甲基]苯甲酰基}-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : δ 7.95(s, 1H), 7.85(d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.16(d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 5.97(s, 1H), 5.33(s, 2H), 3.88(m, 1H), 3.57(m, 1H), 2.95(m, 1H), 2.22(s, 3H), 2.20(s, 3H), 1.59(m, 1H), 1.44(m, 1H), 1.26(m, 6H), 0.93(t, $J=6.7\text{Hz}$, 3H).

25 MH+430.

实施例 107

N-[4-(吗啉-4-基)-苯甲酰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD): δ 7.95(s, 1H), 7.81(d, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 7.00(d, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 3.96(m, 1H), 3.84(m, 4H), 3.60(m, 1H), 3.28(m, 4H), 2.94(m, 1H), 1.67(m, 1H), 1.53(m, 1H), 1.37(m, 6H), 0.94(t, $J=6.7\text{Hz}$, 3H).

MH+407.

实施例 108

N-[4-羟基-3-(吗啉-4-基)甲基-苯甲酰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

¹HNMR(400MHz,CD₃OD) : δ7.95(s,1H), 7.85(d, J=8.4Hz, 2H), 6.85
5 (d,J=8.4Hz,2H),3.85(m,2H),3.80(m,1H),3.74(m,4H),3.55(m,1H),2.93(m,1H),
2.68(bris,4H),1.66(m,1H),1.50(m,1H),1.38(m,6H),0.94(t,J=6.7Hz,3H).

MH+444.

实施例 109

N-(3-羟基-3-甲基-丁酰基)-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍
10 ¹HNMR(400MHz,CD₃OD): δ7.95(s,1H),3.82(m,1H), 3.55(m,1H), 2.86 (m,
1H),2.42(d,J=5.7Hz,2H),1.56(m,1H),1.44(m,1H),1.43-1.29(m,15H),0.93(t,
J=6.7Hz, 3H),

MH+318.

实施例 110

15 N-(4-甲基氨基-苯甲酰基)-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍
¹HNMR(400MHz,CD₃OD) : δ7.95(s,1H),7.73(d,J=7.7Hz,2H), 6.60(d,
J=7.7Hz,2H),3.96(m,1H),3.58(m,1H),2.93(m,1H),2.83(s,3H),1.52(m,1H),1.38(m,
1H),1.26(m,6H),0.94(t,J=6.7Hz,3H).

MH+351.

20 实施例 111

N-[(1-异丙基-1H-苯并三唑-5-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

¹HNMR(400MHz,CD₃OD) : δ8.75(s,1H),8.09(d,J=8.7Hz,1H), 7.96(s,1H),
7.93 (s,1H),5.26(m,1H),3.86(m,1H) , 3.65(m,1H), 2.96(m,1H), 1.75 (d,
25 J=6.8Hz,6H), 1.70(m,1H),1.56(m,1H),1.28(m,6H),0.95(t,J=6.7Hz,3H).

MH+405.

实施例 112

N-[(1,2,3,4-四氢-异喹啉-(3S)-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD): δ 7.90(s,1H),7.20(m,4H),4.30-3.40(m,5H), 3.10(m,1H), 2.90(m,1H),2.72(m,1H),1.65(m,1H),1.50(m,1H),1.36(m,6H), 0.94(t, J=6.7Hz,3H).

MH+377.

5 实施例 113

N-[(5-氯-苯并呋喃-2-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : δ 7.95(s,1H),7.79(s,1H),7.62(d,J=8.8Hz,1H), 7.57(d,J=5.1Hz,1H),7.49(d,J=8.8Hz,1H),3.86(m,1H),3.55(m,1H),3.95(m,1H), 10 1.65(m,1H),1.55(m,1H),1.36(m,6H),0.95(t,J=6.8Hz,3H).

MH+396.

实施例 114

N-{[1-(二甲基氨基羰基甲基)-3,4-二氢-2H-喹啉-6-基]羰基}-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD): δ 7.94(brs,1H),7.55(d,J=8.3Hz,1H), 7.51 (s, 1H), 6.38(d,J=8.3Hz,1H),4.28(s,2H),3.95(m,1H),3.63(m,1H),3.41(t,J=5.4Hz,2H),3.13 (s,3H),2.98(s,3H),2.97(m,1H),2.83(t,J=5.4Hz,2H),1.99(m,4H),1.65(m,1H),1.50 (m,1H),1.36(m,6H),0.94(t,J=6.7Hz,3H).

MH+462.

20 实施例 115

N-[(2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD): δ 7.95(s,1H),7.59(m,1H),7.42(m,1H), 7.30(m, 1H),3.85(m,1H),3.54(m,1H),2.95(m,1H),1.64(m,1H),1.54(m,1H),1.38(m,6H), 25 0.94(t,J6.7Hz,3H).

MH+402.

实施例 116

N-[(5-氨基-苯并呋喃-2-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

^1H NMR(400MHz,CD₃OD): δ 7.95(s,1H),7.35(m,2H),6.96(m,2H), 3.84(m,1H),3.54(m,1H),2.82(m,1H),1.67(m,1H),1.38(m,1H),1.37(m,6H),0.95(t,J=6.7Hz,3H).

MH+377.

5 实施例 117

N-[(4-氧代-1,2-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-5-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

^1H NMR(400MHz,CD₃OD) : δ 8.90(bris,1H),7.95(s,1H),7.66(m,1H), 7.58(m,1H),7.34(m,1H),4.52(bris,2H),3.85(m,1H),3.54(m,1H),3.52(m,2H),2.92(m,1H),1.64(m,1H),1.36-1.24(m,&H),0.94(t,J=6.8Hz,3H).

MH+415.

实施例 118

N-[(7-羟基-苯并呋喃-2-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

^1H NMR(400MHz,CD₃OD) : δ 7.95(s,1H),7.55(m,1H),7.21-7.13(m,2H), 6.92(m,1H),3.89(m,1H),3.68(m,1H),2.92(m,1H),1.66(m,1H),1.54(m,1H),1.37(m,6H),0.94(t,J=6.8Hz,3H).

MH+378.

实施例 119

20 N-[(6-甲氧基-苯并呋喃-2-基)乙酰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

^1H NMR(400MHz,CD₃OD) : δ 7.91(s,1H),7.63(s,1H),7.53(d,J=8.6Hz,1H), 7.05(d,J=1.9Hz,1H),6.88(dt,J=8.6,2.2Hz,1H),3.84(s,3H),3.76(m,1H),3.64(d,J=7.2Hz,2H),3.53(m,1H),2.86(m,1H),1.65(m,1H),1.48(m,1H),1.26(m,1H),0.92(t,J=6.7Hz,3H).

MH+406.

实施例 120

N-[(5-乙酰胺基苯并呋喃-2-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

^1H NMR(400MHz,CD₃OD): δ 8.36(s,1H),8.04(brs,1H),7.54(m,3H), 3.85 (m,1H),3.54(m,1H),2.94(m,1H),2.17(s,3H),1.54(m,1H),1.52(m,1H),1.37(m,6H),0.95 (t,J=6.8Hz,3H).

MH+419.

5 实施例 121

N-[(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

^1H NMR(400MHz,CD₃OD): δ 7.94(s,1H),7.42(m,2H),6.92(m,1H), 4.31(m,4H),3.85(m,1H),3.55(m,1H),2.93(m,1H),1.65(m,1H),1.51(m,1H),1.37(m,6H),
10 0.94(t,J=6.7Hz,3H).

MH+380.

实施例 122

N-[(3-氨基-4,6-二甲基-咪唑并[2,3-b]吡啶-2-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

15 ^1H NMR(400MHz,CD₃OD): δ 7.95(s,1H),7.02(s,1H),3.97(m,1H), 3.60(m,1H),2.93(m,1H),2.70(s,3H),2.57(s,3H),1.66(m,1H),1.52(m,1H),1.38(m,6H),0.95(t, J=6.7Hz,3H).

MH+406.

实施例 123

20 N-[(2-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,6]二氮杂萘-3-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

^1H NMR(400MHz,CD₃OD): δ 7.95(s,1H),7.69(brs,1H),3.71(m,1H), 3.45(m,1H),3.05(m,2H),2.90(m,2H),2.68(m,2H),2.50(s,3H),1.65(m,1H),1.48(m,1H),1.36 (m,6H),0.95(t,J=6.7Hz,3H).

25 MH+392.

实施例 124

N-[(6-氟-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-8-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

30 ^1H NMR(400MHz,CD₃OD): δ 7.95(s,1H),7.55(dd,J=9.2,2.8Hz,1H), 7.07 (dd,J=7.8,3.4Hz,1H),5.40(s,2H),4.97(s,2H),3.86(m,1H),3.65(m,1H),2.95(m,1H),1.67(m,1H),1.51(m,1H),1.26(m,6H),0.94(t,J=6.7Hz,3H).

MH+398.

实施例 125

N-[(7-氨基-1H-吡啶-2-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

- 5 $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD})$: δ 7.96 (s, 1H), 7.12(d, J=6.3Hz, 1H), 7.03(d, J=8.1Hz, 1H), 6.89(m, 1H), 6.60(m, 1H), 3.90(m, 1H), 3.55(m, 1H), 2.95(m, 1H), 1.67(m, 1H), 1.51(m, 1H), 1.26(m, 6H), 0.94(t, J=6.7Hz, 3H).

MH+376.

实施例 126

- 10 N-[(1-甲基-1,2,3,4-四氢-喹啉-6-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD})$: δ 7.94(s, 1H), 7.61(d, J=8.7Hz, 1H), 7.49(s, 1H), 6.59(d, J=8.7Hz, 1H), 3.85(m, 1H), 3.55(m, 1H), 3.36(m, 2H), 2.97(s, 3H), 2.80(t, J=6.3 Hz, 2H), 1.96(m, 2H), 1.66(m, 1H), 1.51(m, 1H), 1.26(m, 6H), 0.93(t, J=6.7Hz, 3H).

- 15 MH+391.

实施例 127

N'-[(6,7,9,10,12,13,15,16-八氢-5,8,11,14,17-五氧杂苯并环十五碳烯-2-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

- 20 $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD})$: δ 7.95(s, 1H), 7.50(m, 1H), 7.49(s, 1H), 7.01 (dd, J=8.4, 3.1Hz, 1H), 4.18(m, 4H), 3.89(m, 4H), 3.86(m, 1H), 3.73(brs, 8H), 3.56(m, 1H), 2.96(m, 1H), 1.67(m, 1H), 1.51(m, 1H), 1.26(m, 6H), 0.93(t, J=6.7Hz, 3H).

MH+512.

实施例 128

- 25 N-[(2-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)乙酰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD})$: δ 7.95(s, 1H), 6.85(s, 1H), 6.77(m, 2H), 5.93(s, 2H), 3.84(m, 1H), 3.56(m, 1H), 3.49(d, J=6.2Hz, 2H), 2.86(m, 1H), 1.60(m, 1H), 1.48(m, 1H), 1.34(m, 6H), 0.92(t, J=6.9Hz, 3H).

MH+380.

- 30 实施例 129

N-戊酰基-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) : δ 9.88(m, 1H), 9.46(s, 1H), 9.05(d, $J=3.5\text{Hz}$, 2H), 7.75(s, 1H), 3.98-3.43(m, 2H), 2.88(m, 1H), 2.28(m, 2H), 1.67(m, 2H), 1.51-1.22(m, 10H), 0.89(m, 3H).

MH+302.

5 **实施例 130**

N-苯甲酰基-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 8.31(s, 1H), 7.75(m, 2H), 7.51-7.20(m, 3H), 3.86-3.27 (m, 2H), 3.03(s, 2H), 2.82-2.65(m, 1H), 1.62(m, 1H), 1.41-1.12 (m, 7H), 0.89 (m, 3H).

10 MH+322.

实施例 131

N-三氟乙酰胺基-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 9.98(s, 1H), 9.08(s, 1H), 4.25-3.45(m, 2H), 2.91(m, 1H), 1.69(m, 1H), 1.61-1.21(m, 7H), 0.88(m, 3H).

15 MH+314.

实施例 132

N-[(3-羟基-萘-2-基)羰基]-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 8.48(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.81(m, 1H), 7.68(m, 1H), 7.52(m, 1H), 7.35-7.21(m, 1H), 3.90-3.51(m, 2H) , 3.02(m, 1H), 1.67(m, 1H), 1.59-20 1.21(m, 7H), 0.88(m, 3H).

MH+388.

实施例 133

N-苯基乙酰基-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 9.67(s, 1H), 9.33(s, 1H), 8.93(s, 1H), 8.21(s, 1H), 25 7.15(m, SH), 3.72-3.25(m, 6H) , 2.75-2.50(m, 1H), 1.52(m, 1H), 1.32-1.09(m, 7H), 0.78 (m, 3H).

MH+336.

实施例 134

N-[(呋喃-2-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) : δ 8.40(s,1H),7.78(s,1H),7.31(s,1H), 7.21-7.11(m,3H),6.35(m,1H),5.31(s,1H),4.15-3.43(m,2H), 3.00-2.65(m,1H),1.75(m,1H), 1.62- 1.20(m,7H),0.90(m,3H).

MH+312.

5 实施例 135

N-(4-甲氧基苯甲酰基)-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}胍

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) : δ 7.75(m,1H),6.89(d,1H),6.72(d,1H), 4.05-3.40(m,5H),3.00-2.58(m,1H),1.82-1.11(m,8H),0.88(m,3H).

MH+352.

10 实施例 136

N-[(1H-吡啶-3-基)乙酰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}胍

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 8.28(s,1H),7.48(m,1H),7.36-6.94(m,4H), 3.89-3.19(m,4H), 2.71-2.42(m,1H),2.02-1.04(m,8H),0.76(m,3H).

MH+375.

15 实施例 137

N-(4-二甲基氨基苯甲酰基)-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) : δ 8.40(s,1H),7.71(m,2H),6.61(m,2H),4.05-3.38(m,2H), 3.02(d,J=8Hz,6H),2.93-2.55(m,1H),1.68(m,1H),1.52- 1.21(m,7H), 0.89(m,3H).

20 MH+365.

实施例 138

N-(2-羟基苯甲酰基)-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 8.37(s,1H),7.82-7.57(m,2H), 7.41-6.81 (m,2H), 6.65(m,1H),3.95-3.35(m,2H), 3.00-2.57(m,1H),1.75-1.05(m,8H),0.89(m,3H).

25 MH+338.

实施例 139

N-[(吡啶-4-基)羧基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 8.38(s,1H),7.81(s,1H),4.04-3.32(m,5H), 3.12-2.72 (m,2H),2.62-2.28(m,2H),2.05-1.85(m,5H),1.60(m,1H), 1.50-1.18(m,7H), 0.85(m,3H).

30

MH+329.

实施例 140

N-[(1,2,5,6-四氢-吡啶-3-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

¹HNMR(400MHz,CDCl₃): δ10.50(s,1H),8.42(s,1H),7.85(m,1H), 7.60- 7.12
5 (m,2H),4.75(m,1H),4.11(m,1H),3.81-3.20(m,2H), 2.85-2.50(m,1H), 2.35- 2.20
(m,2H), 1.90(m,1H),1.81-1.15(m,8H),0.81(m,3H).

MH+327.

实施例 141

N-[(7-甲氧基-苯并呋喃-2-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰
10 基}-胍

¹HNMR(400MHz,CD₃OD): δ7.94(s,1H),7.55(m,1H),7.30(m,1H), 7.05(m,
1H),4.01(s,3H),3.52-3.89(m,2H),2.99(M,1H),1.65(m,1H),1.53(m,1H),1.40(m,
6H),0.95(m,3H).

MH+392.

15 实施例 142

N-[(3-氯-4-甲氧基-苯基)乙酰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰
基}-胍

MH+400.

实施例 143

20 N-[(1H-吡咯-2-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍

MH+311.

实施例 144

N-[(喹啉-7-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

MH+373.

25 实施例 145

N-[(吡啶-2-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍

MH+323.

实施例 146

30 N-(4-氯-3-甲氧基-苯甲酰基)-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍

MH+386.

实施例 147

N-(3-甲氧基苯甲酰基)-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍
MH+352.

实施例 148

5 N-[(喹啉-3-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍
MH+373.

实施例 149

N-[(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍
MH+403.

10 **实施例 150**

N-[(喹噁啉-2-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍
MH+374.

实施例 151

15 N-(苯基乙酰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-4-苯基丁酰基}-胍
MH+370.

实施例 152

N-[(3-甲氧基-喹噁啉-2-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍
MH+404.

20 **实施例 153**

N-[(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍
MH+383.

实施例 154

25 N-[(N"-甲磺酰基)-L-酪氨酰]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍
MH+459.

实施例 155

30 N-{[5-氧代-吡咯烷-(2S)-基]羰基}-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍
MH+329.

实施例 156

N-[(4-(吡咯-1-基)苯甲酰基)-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍
MH+387.

实施例 157

5 N-(4-乙酰胺基苯甲酰基)-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰基}胍
MH+379.

实施例 158

N-[(3-环戊氧基-4-甲氧基)苯甲酰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚
酰基}-胍
MH+436.

10 **实施例 159**

N-(苯基乙酰基)-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-3-环戊基-丙酰基}-胍
MH+348.

实施例 160

15 N-[(7-甲氧基-苯并呋喃-2-基)羰基]-N'-{2-[(甲酰基羟胺基)甲基]-3-环戊
基-丙酰基}-胍
MH+404.

实施例 161

N-[3-(吗啉-4-基)丙酰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍
MH+359.

20 **实施例 162**

N-[(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-庚酰
基}-胍
MH+364.

实施例 163

25 N-[(4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基)苯甲酰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]-
庚酰基}-胍
MH+460.

实施例 164

30 N-[(2-三氟甲基-5,6,7,8-四氢-1,5-二氮杂萘-2-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基
羟胺基)甲基]-庚酰基}-胍
MH+446.

实施例 165

N-[(9H-β-咔啉-3-基)羰基]-N'-{(2R)-[(甲酰基羟胺基)甲基]庚酰基}-胍

¹HNMR(400MHz,CD₃OD): δ8.20(m,1H), 8.59(m,1H), 8.05(m,1H), 7.80(s,1H), 7.46(m,2H), 7.16(m,1H), 7.75(m,1H), 3.43(m,1H), 2.89(m,1H), 1.56(m,1H), 1.43(m,1H), 1.30(m,6H), 0.83(t, J=6.7Hz, 3H).

MH+412.

组合物、给药及生物学评价

式(1)的组合物及其药学可接受的盐类可以标准方式用作抗生素,例如经口服、肠胃外、舌下、皮肤、透皮、直肠、吸入或口含给药。口服具有活性的式(1)组合物及其药学可接受的盐类可制成糖浆剂、片剂、胶囊、乳膏及锭剂。糖浆制剂通常由化合物或其盐在添加香精或着色剂的液体载体中如乙醇、花生油、橄榄油、甘油或水中的溶液或混悬液组成。当组合物为片剂制剂时,常规用于制备固体制剂的药用载体,包括硬脂酸镁、白陶土(terra alba)、滑石、明胶、阿拉伯胶、硬脂酸、淀粉、乳糖及蔗糖均可应用。若制成胶囊,任何常规的制作胶囊的方法皆适用,例如,可将上述的载体装填于硬明胶胶囊壳中。当制作成软明胶胶囊时,任何常规用于制备分散剂或混悬剂的药学载体均可考虑,例如水溶胶、纤维素、硅酸或油并装填于软明胶胶囊壳内。

典型的肠胃外给药组合物由化合物或其盐类溶于无菌的水或非水载体并任选包括肠胃外给药可接受的油,例如,聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮,卵磷脂,花生油或其麻油中的溶液或混悬液组成。

典型的吸入组合物是溶液,悬液或乳剂,可使用传统抛射剂如二氯二氟甲烷或三氯氟甲烷以干粉或气溶胶形式给药。

典型的栓剂包括以这种方式给药具有活性的式(1)组合物及其药学可接受的盐,以及粘合剂或润滑剂,例如,聚乙二醇,明胶,可可豆油或其它低熔点植物蜡或脂肪或其合成类似物。

典型的皮肤及透皮制剂包括传统的水或非水溶媒,例如,乳膏、软膏、洗液或膏贴或以药膏、罩或膜的形式给药。

组合物优选为单位剂量的形式,例如,片剂,胶囊或计量的气溶胶形式,以方便病人单剂量使用。

合适的口服给药剂量单位合适地包含 0.1 毫克至 500 毫克/千克,优选 1 毫克至 100 毫克/千克的式(1)化合物或其药学可接受的盐类(游离酸计)。肠胃

外给药的各剂量单位合适地包含 0.1 毫克至 100 毫克/千克的式(1)化合物或其可药用盐(以游离酸计)。鼻内给药的合适剂量单位为 1-400 毫克/人, 优选 10 至 200 毫克/人。典型的制剂中式(1)化合物的含量在 0.01 至 5.0%。

口服给药的日用剂量合适地为约 0.01 毫克/千克至 40 毫克/千克的式(1)化合物或其药学可接受的盐类(游离酸计)。肠胃外给药的日用剂量合适地为约 0.001 毫克/千克至 40 毫克/千克的式(1)化合物或其药学可接受的盐类(游离酸计)。鼻内给药或口腔吸入给药的日用剂量合适地为约 10 至约 500 毫克/人。活性成分每天给药 1 至 6 次, 充分显示活性成份的理想药效。

当本发明的化合物以本发明的方式给药时, 不会产生不可接受的毒性作用。

式(1)中的化合物的生物活性用随后的测试证实:

生物学评价

在 25°C 下, 用 Lazennec & Meinnel("Formate dehydrogenase coupled spectrophotometric assay peptide deformylase", Anal.Biochem.1997, 244, pp.180-182)发展起来的酶联分析方法稍作改进后检测 *S.aureus* 或大肠杆菌 PDF 的活性。反应混合物为 50 微升, 含 50mM 磷酸钾的缓冲溶液(pH 7.6), 15mM NAD 及 0.25U 甲酸脱氢酶。也包括底物肽 f-Met-Ala-Ser, 浓度为 K_M 。加入 10nM 的 Defl 酶引发反应, 在 340nm 处监测吸收度 20 分钟。

抑菌活性评价

使用美国国家临床实验室标准委员会(NCCLS)推荐的肉汤稀释方法(broth microdilution), 文档 M7-A4: "Methods for Dilution Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically"(引入作为参考)测定其全细胞抑菌活性。测试了以连续的两倍稀释、浓度从 0.06~64mcg/ml 的化合物活性。一共评价了 12 种菌株, 测试组由下列菌株组成: 金黄色葡萄状球菌 Oxford, 金黄色葡萄状球菌 WCUH29, 粪肠球菌 I, 粪肠球菌 7, 流感杆菌 Q1, 流感杆菌 NEMCI, 黏膜炎莫拉氏菌 1502, 肺炎链球菌 1629, 肺炎链球菌 N1387, 肺炎链球菌 N1387, 大肠杆菌 7623(AcrABEFD+)及大肠杆菌 120(AcrAB-)。以抑制细菌可见的生长的化合物最低浓度确定为最小抑菌浓度(MIC)。用放大镜(mirror reader)来辅助判断 MIC 终点。