

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07D 235/14 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810053273.7

[43] 公开日 2009 年 12 月 2 日

[11] 公开号 CN 101591298A

[22] 申请日 2008.5.27

[21] 申请号 200810053273.7

[71] 申请人 天津药物研究院

地址 300193 天津市南开区鞍山西道 308 号

[72] 发明人 王建武 徐为人 贾 炯 张大同
汤立达 刘 巍 张士俊 王玉丽
刘冰妮

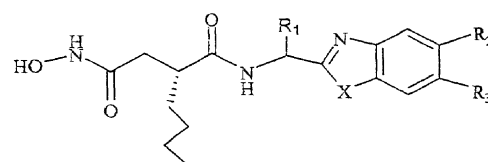
权利要求书 3 页 说明书 15 页

[54] 发明名称

含 1,3 - 二杂苯并五元环的异羟肟酸类衍生物、其制备方法和用途

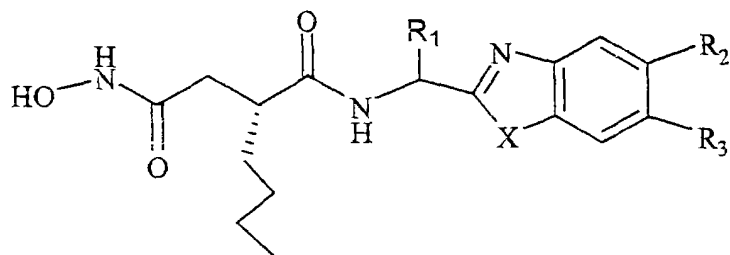
[57] 摘要

本发明涉及感染相关的药物领域，具体而言，本发明涉及具有抑制肽脱甲酰化酶 (PDF) 作用而产生抗菌性能的含 1,3 - 二杂苯并五元环的异羟肟酸类衍生物或其盐、其制备方法、它们的药物组合物，以及在制备抗菌药物方面的应用。其中，各基团定义如说明书所述。



(I)

1. 具有通式 I 的化合物或其药学上可接受的盐及其合成方法和用途



I

其中,

X=O、NH、S;

R₁ 为 H、含 C₁-C₅ 的直链或支链烷基;

R₂、R₃ 为 H 或 C₁-C₅ 直链或支链烷基、-OR'、-SR'、-卤素、-CN、-NHCOR'、-N(R')₂、-NO₂、-COOR'、CONR' 等取代基; 其中, R' 为含 H、C₁-C₅ 的直链或支链烷基、芳基、环状烷基、环状饱和杂环基; R₂ 和 R₃ 可以采用相同或不同的取代基。

2. 权利要求1所定义的通式 I 化合物或其药学上可接受的盐, 其中优选,

X=O、NH、S;

R₁ 为: H、异丙基、甲基、乙基、正丙基、正丁基、异丁基、叔丁基;

R₂ 和 R₃ 为: H、甲基、乙基、正丙基、异丙基; 羟基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、甲巯基、乙巯基; 氟、氯、溴、-CN、-N(C₁-C₃)₂、-NHCOR'、-NO₂、-COOR'、CONR', 其中, R' 为甲基、乙基、正丙基或异丙基、苯基、取代的苯基、环状烷基、环状饱和杂环基。

R₂ 和 R₃ 可以采用相同或不同的取代基。

3. 权利要求1所定义的通式 I 化合物或其药学上可接受的盐, 选自:

(R)-2-丁基-N⁴-羟基-N¹-[1-(S)-(苯并咪唑-2-基)-2-甲基]丙基丁二酰胺

(R)-2-丁基-N⁴-羟基-N¹-[1-(S)-(5-哌啶碳酰基-苯并咪唑-2-基)-2-甲基]丙基丁二酰胺

(R)-2-丁基-N⁴-羟基-N¹-[1-(S)-(5-甲基-苯并咪唑-2-基)-2-甲基]丙基丁二酰胺

(R)-2-丁基-N⁴-羟基-N¹-[1-(S)-(5-甲氧基-苯并咪唑-2-基)-2-甲基]丙基丁二酰胺

(R)-2-丁基-N⁴-羟基-N¹-[1-(S)-(5-吗啉碳酰基-苯并咪唑-2-基)-2-甲基]丙基丁二酰胺

(R)-2-丁基-N⁴-羟基-N¹-{1-(S)-[5-(4-甲氧苯胺基-碳酰基)-苯并咪唑-2-基]-2-甲基}丙基丁二酰胺

(R)-2-丁基-N⁴-羟基-N¹-[1-(S)-(5-环己胺碳酰基-苯并咪唑-2-基)-2-甲基]丙基丁二酰胺

(R)-2-丁基-N⁴-羟基-N¹-[1-(S)-(5,6-二甲基-苯并噻唑-2-基)-2-甲基]丙基丁二酰胺

(R)-2-丁基-N⁴-羟基-N¹-[1-(S)-(苯并噻唑-2-基)]乙基丁二酰胺

(R)-2-丁基-N⁴-羟基-N¹-(5-甲硫基-苯并噻唑-2-基)甲基丁二酰胺

(R)-2-丁基-N⁴-羟基-N¹-(5-氯-苯并噻唑-2-基)甲基丁二酰胺

(R)-2-丁基-N⁴-羟基-N¹-(6-二甲氨基-苯并噻唑-2-基)甲基丁二酰胺

(R)-2-丁基-N⁴-羟基-N¹-(6-乙酰氨基-苯并噻唑-2-基)甲基丁二酰胺

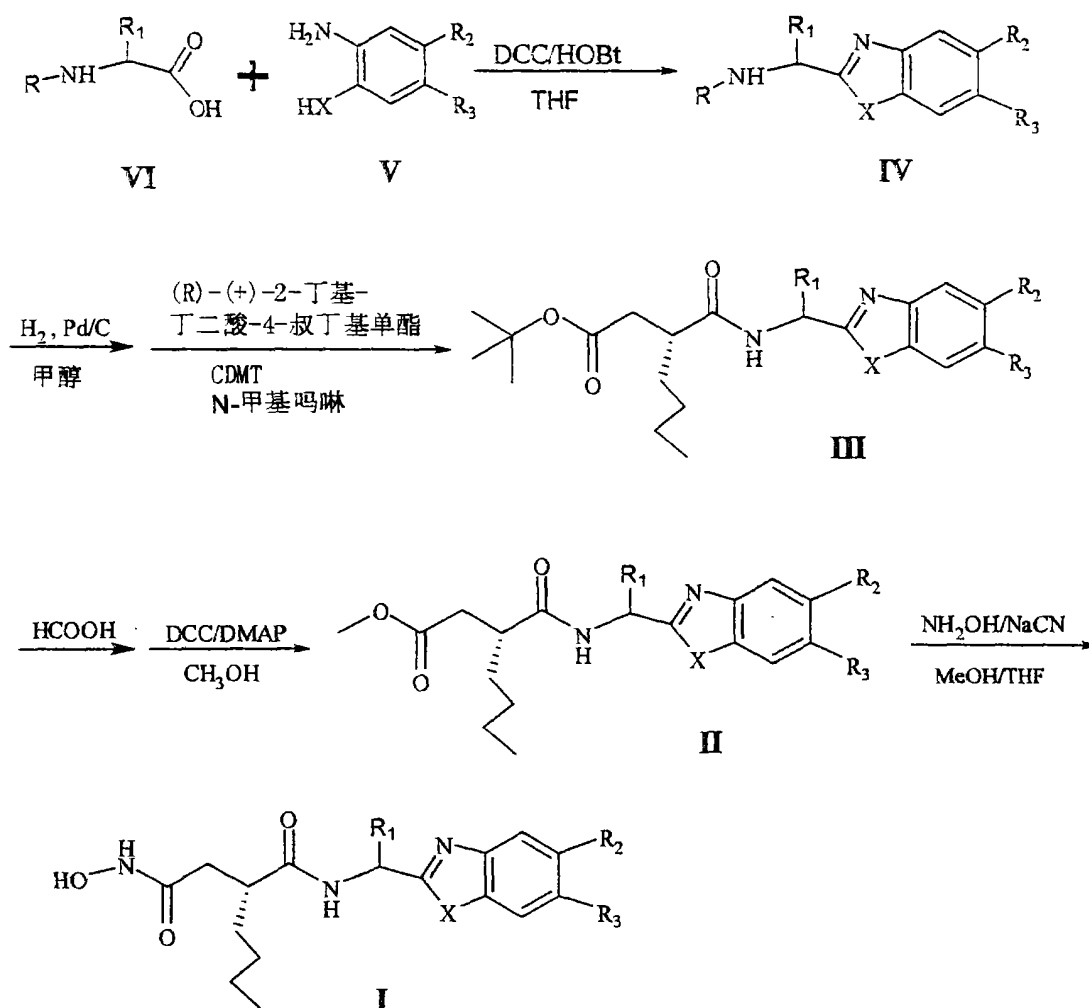
(R)-2-丁基-N⁴-羟基-N¹-(6-氨甲酰基-苯并噻唑-2-基)甲基丁二酰胺

(R)-2-丁基-N⁴-羟基-N¹-(6-腈基-苯并噻唑-2-基)甲基丁二酰胺

(R)-2-丁基-N⁴-羟基-N¹-(5-硝基-苯并噻唑-2-基)甲基丁二酰胺

4. 合成权利要求 1-3 之一的通式 I 化合物的方法, 包括以下步骤:

将 VI 溶于干燥 THF, 加 1-羟基苯并三氮唑和 DCC, 自然升至室温反应 3h, 过滤, 滤液中加入 V, 充分反应 IV 得。将 IV 溶于甲醇, 加入 5% Pd/C, 常压 H₂ 还原, 反应完全后, 过滤除去 Pd/C, 滤液减压浓缩得类白色固体。事先将 4, 6-二甲氧基-2-氯-1, 3, 5-三嗪 (CDMT) 和 (R)-(+)-2-丁基-丁二酸-4-叔丁基单酯溶于干燥二氯甲烷, 冰盐浴下滴加 N-甲基吗啉, 充分反应后, 加入上步所得类白色固体, 冰盐浴下反应一定时间后, 室温反应过夜, 得 III。III 先与无水甲酸室温搅拌 10h, 再在 4-二甲氨基吡啶 (DMAP) 和 DCC 催化下, 0°C 反应得 II。II 在 NaCN 存在的情况下与羟胺反应得到 I。



其中：R₁、R₂、R₃ 的定义同上文所述，R 为适当的氨基保护基团。

5. 权利要求 1-3 所定义的通式 I 化合物或其药学上可接受的盐在制备抗菌药物方面的应用。

6. 一种药物组合物，含有权利要求 1-3 之一的通式 I 化合物或其药学上可接受的盐，以及适当的载体或赋形剂。

7. 权利要求 6 所述的药物组合物，其中，所述的组合物为固体口服制剂、液体口服制剂或注射剂。

含 1, 3-二杂苯并五元环的异羟肟酸类衍生物、其制备方法和用途

技术领域

本发明涉及感染相关的药物领域，具体而言，本发明涉及具有抑制肽脱甲酰化酶（PDF）作用而产生抗菌性能的含 1, 3-二杂苯并五元环的异羟肟酸类衍生物、其制备方法、它们的药物组合物，以及在制备抗菌药物方面的应用。

背景技术

人类一直面临的最严重的问题之一就是与感染疾病的长期斗争。近年来，由于抗生素的广泛使用，耐药菌大量增加和蔓延，迫切需要研究新的抗菌药物。肽脱甲酰酶（Peptide deformylase，PDF）所催化的肽脱甲酰化是大肠杆菌和绝大部分细菌代谢中的必需过程。由于 PDF 在细菌中广泛分布，PDF 抑制剂有可能成为广谱的抗菌药物，因此，PDF 酶抑制剂类成为一个诱人的新抗生素靶点。文献报道的有 PDF 抑制活性的化合物有以下几类：放线酰胺菌素[Chen,D.Z.et al.(2000) Biochemistry.39,1256-1262; Apfel, C.M. et al. (2001)Antimicrob Agents Chemother. 45(4)1053-1057; Apfel,C.M.et al.(2001) Antimicrob Agents Chemother.45(4)1058-1064.]; D.V. Patel ,et al WO 9957097(VERSICOR,INT. US); 非肽类[Jayasekera,M.M.K.et al.(2000) Arch Biochem Biophys.381,313-316.]; 异羟肟酸 [Apfel,C.et al.(2000)J.Med.Chem. 43,2324-2331.], [Apfel,C.et al, (2001) J.Med.Chem.44, 1847-1852.]; 肽醛类[Durand,D.J.et al.(1999) Arch Biochem Biophys. 367(2)297-302.],其它[Huntington,K.M.et al.(2000)Biochemistry. 39(15)4543-4551.].含异噻唑的异羟肟酸系列化合物 [王建武,徐为人,贾炯等, CN 2003101069275].

发明内容

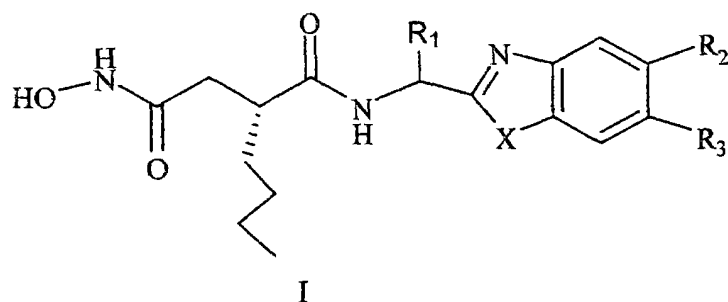
本发明的一个目的是针对抗菌药物在临床上普遍存在耐药现象的缺点和不足，从新的机制上寻找活性更好的抗菌药物。提供了具有通式 I 的化合物或其药学上可接受的盐。

本发明另一个目的是提供具有通式 I 结构的化合物或其药学上可接受的盐的制备方法。

本发明的再一个目的是提供含有通式 I 化合物或其药学上可接受的盐作为有效成分，以及一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药用组合物，及其在预防和治疗敏感细菌引起的感染中的应用。

现结合本发明的目的对本发明逐一加以描述：

本发明的通式 I 化合物具有下述结构式：



其中，

X=O、NH、S；

R₁ 为 H、含 C₁-C₅ 的直链或支链烷基；

R₂、R₃ 为 H 或 C₁-C₅ 直链或支链烷基、-OR'、-SR'、-卤素、-CN、-NHCOR'、-N(R')₂、-NO₂、-COOR'、CONR' 等取代基；其中，R' 为含 H、C₁-C₅ 的直链或支链烷基、芳基、环状烷基、环状饱和杂环基；R₂ 和 R₃ 可以采用相同或不同的取代基。

优先以下通式 I 化合物或其药学上可接受的盐，其中，

X=O、NH、S；

R₁ 为：H、异丙基、甲基、乙基、正丙基、正丁基、异丁基、叔丁基；

R_2 和 R_3 为: H、甲基、乙基、正丙基、异丙基; 羟基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、甲硫基、乙硫基; 氟、氯、溴、-CN、-N(C₁-C₃)₂、-NHCOR'、-NO₂、-COOR'、CONR', 其中, R'为甲基、乙基、正丙基或异丙基、苯基、取代的苯基、环状烷基、环状饱和杂环基。

R_2 和 R_3 可以采用相同或不同的取代基。

更优选的本发明通式 I 化合物, 选自:

(R)-2-丁基-N⁴-羟基-N¹-[1-(S)-(苯并咪唑-2-基)-2-甲基]丙基丁二酰胺

(R)-2-丁基-N⁴-羟基-N¹-[1-(S)-(5-哌啶碳酰基-苯并咪唑-2-基)-2-甲基]丙基丁二酰胺

(R)-2-丁基-N⁴-羟基-N¹-[1-(S)-(5-甲基-苯并咪唑-2-基)-2-甲基]丙基丁二酰胺

(R)-2-丁基-N⁴-羟基-N¹-[1-(S)-(5-甲氧基-苯并咪唑-2-基)-2-甲基]丙基丁二酰胺

(R)-2-丁基-N⁴-羟基-N¹-[1-(S)-(5-吗啉碳酰基-苯并咪唑-2-基)-2-甲基]丙基丁二酰胺

(R)-2-丁基-N⁴-羟基-N¹-{1-(S)-[5-(4-甲氧苯胺基-碳酰基)-苯并咪唑-2-基]-2-甲基}丙基丁二酰胺

(R)-2-丁基-N⁴-羟基-N¹-[1-(S)-(5-环己胺碳酰基-苯并咪唑-2-基)-2-甲基]丙基丁二酰胺

(R)-2-丁基-N⁴-羟基-N¹-[1-(S)-(5,6-二甲基-苯并噻唑-2-基)-2-甲基]丙基丁二酰胺

(R)-2-丁基-N⁴-羟基-N¹-[1-(S)-(苯并噻唑-2-基)]乙基丁二酰胺

(R)-2-丁基-N⁴-羟基-N¹-(5-甲硫基-苯并噻唑-2-基)甲基丁二酰胺

(R)-2-丁基-N⁴-羟基-N¹-(5-氯-苯并噻唑-2-基)甲基丁二酰胺

(R)-2-丁基-N⁴-羟基-N¹-(6-二甲氨基-苯并噻唑-2-基)甲基丁二酰胺

(R)-2-丁基-N⁴-羟基-N¹-(6-乙酰氨基-苯并噻唑-2-基)甲基丁二酰胺

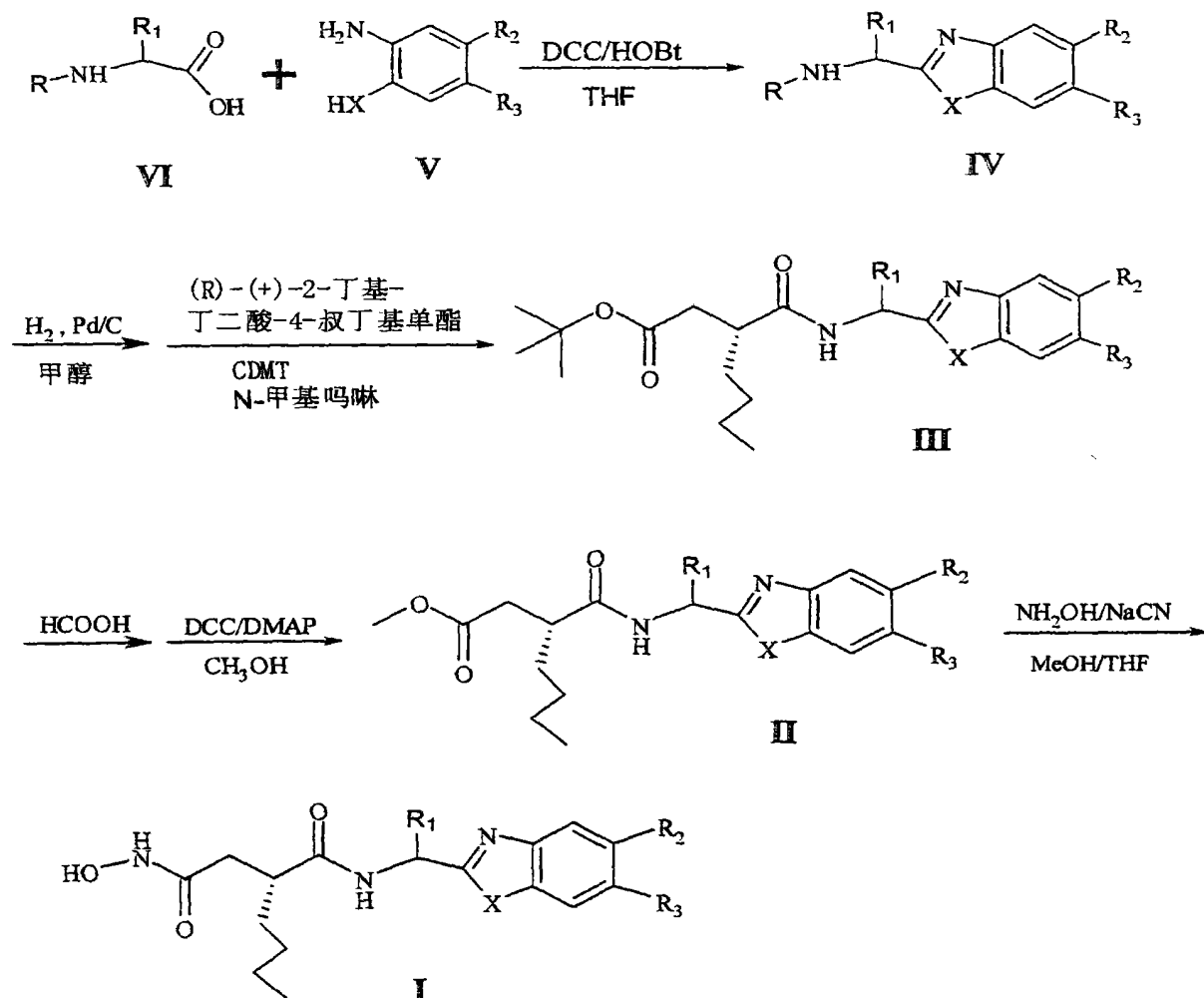
(R)-2-丁基-N⁴-羟基-N¹-(6-氨甲酰基-苯并噻唑-2-基)甲基丁二酰胺

(R)-2-丁基-N⁴-羟基-N¹-(6-腈基-苯并噻唑-2-基)甲基丁二酰胺

(R)-2-丁基-N⁴-羟基-N¹-(5-硝基-苯并噻唑-2-基)甲基丁二酰胺

本发明所述通式 I 化合物通过以下通式步骤合成：

将 VI 溶于干燥 THF，加 1-羟基苯并三氮唑和 DCC，自然升至室温反应 3h，过滤，滤液中加入 V，充分反应 IV 得。将 IV 溶于甲醇，加入 5% Pd/C，常压 H₂ 还原，反应完全后，过滤除去 Pd/C，滤液减压浓缩得类白色固体。事先将 4,6-二甲氧基-2-氯-1,3,5-三嗪 (CDMT) 和 (R)-(+)-2-丁基-丁二酸-4-叔丁基单酯溶于干燥二氯甲烷，冰盐浴下滴加 N-甲基吗啉，充分反应后，加入上步所得类白色固体，冰盐浴下反应一定时间后，室温反应过夜，得 III。III 先与无水甲酸室温搅拌 10h，再在 4-二甲氨基吡啶 (DMAP) 和 DCC 催化下，0°C 反应得 II。II 在 NaCN 存在的条件下与羟胺反应得到 I。



其中：R₁、R₂、R₃ 的定义同上文所述，R 为适当的氨基保护基团。

本发明所述式 I 化合物的药学上可接受的盐,根据不同衍生物可以含有酸性或碱性基团,酸性基团可与碱性物质(如碱金属或碱土金属的氢氧化物、碳酸盐和碳酸氢盐)反应,它们包括,但不限于:氢氧化钠,氢氧化钾,氢氧化钙,碳酸钠等形成药学上可接受的盐,如相应的钠盐,钾盐或钙盐等等。也可采用常见的有机碱如甲胺、三乙胺、葡甲胺等生成盐;碱性基团可以与各种无机酸(如,盐酸、硫酸、硝酸、磷酸等,但不仅限于此)或有机酸(甲酸、乙酸、柠檬酸、草酸、富马酸、马来酸、氨基酸等等,但不仅限于此)生成盐。

本发明所述式 I 化合物或其药学上可接受的盐,可以与一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂共同制成药物组合物。该药物组合物可以制成固体口服制剂、液体口服制剂、注射剂等剂型。所述固体及液体口服制剂包括:片剂、分散片、糖衣剂、颗粒剂、干粉剂、胶囊剂和溶液剂。所述的注射剂包括:小针、大输液、冻干粉针等。

本发明通式 I 化合物的生物活性通过以下方式测定:

培养基: M-H 肉汤培养基、M-H 琼脂培养基;标准菌种:金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯杆菌,藤黄八叠球菌,以上菌种均购于中国药品生物制品检定所。

仪器与设备: YXQGO2 电热压力蒸气消毒器、TJ 型洁净工作台、Forma Scientific 二氧化碳隔水式培养箱、sartoriusBS124S 电子天平、针式滤器 0.22 μ m 直径滤膜(水膜)、25cm*25cm 玻璃平皿、96 孔板。

样品配制:精确称量约 1.6mg 样品,加适量 DMSO 溶解后,加生理盐水稀释到 5ml,用 0.22 μ m 直径滤膜过滤除菌得 2ml,再用肉汤稀释到 5ml,得到浓度为:128 μ g/ml 的药液,然后用肉汤培养基进行倍比稀释得到浓度为:64,32,16,8,4,2 μ g/ml 的药液备用。

菌液的配制:在无菌条件下,用无菌接种环取 2-3 个湿润的菌落,加入到 5ml 生理盐水中,浊度相当于第一个麦氏管的浊度,此时,菌液中的细菌含量是

1×10^8 CFU/ml. 备用。

样品的抗菌活性测定：在 96 孔板上的第 A 行与第 H 行分别加入 200 μ l 的肉汤培养基和 200 μ l 的菌液作为对照，第 1 列-第 3 列依次加入 8 个样品，浓度从 B 到 G 由大到小(32,16,8,4,2,1)。以观察到的澄清最低浓度为 MIC。

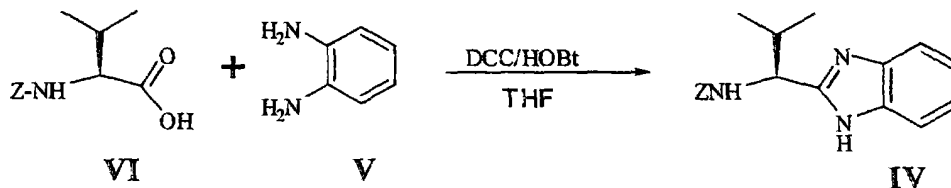
具体实施方式

下面结合实施例对本发明作进一步的说明。需要说明的是，下述实施例仅是用于说明，而并非用于限制本发明。本领域技术人员根据本发明的教导所做出的各种变化均应在本申请权利要求所要求的保护范围之内。

实施例 1

(R)-2-丁基-N⁴-羟基-N¹-[1-(S)-(苯并咪唑-2-基)-2-甲基]丙基丁二酰胺的合成

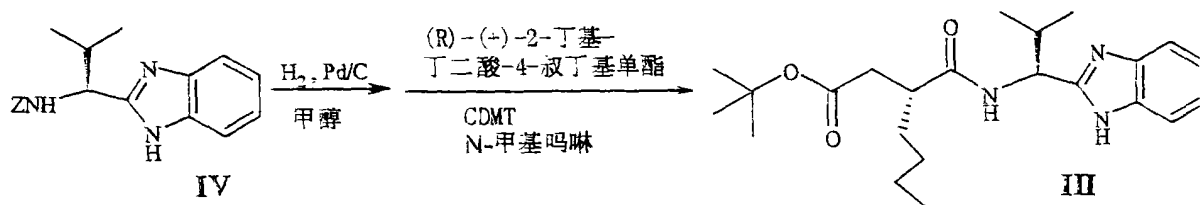
(1) N-苄氧羰基-(1S)-(1-苯并咪唑-2-基)-2-甲基丙胺



将 Z-Valine(1.38 g, 5.5 mmol)溶于干燥 THF, 加入 1-羟基苯并三氮唑(0.82 g, 6.05 mmol), 0℃下分批加入 DCC(1.2 g, 5.8 mmol), 自然升至室温反应 3h, 过滤, 滤液中加入邻苯二胺(0.54 g, 5mmol), 室温反应 7h, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物硅胶柱粗分(二氯甲烷:甲醇 = 20:1), 得浅黄色固体 1.19 g。

将上步所得固体溶于 8 mL 冰醋酸, 70-75℃反应 7h, 减压蒸去醋酸, 残余物硅胶柱分离(石油醚:乙酸乙酯 = 1:1), 得浅黄色固体 0.79 g, 收率 71%, mp 182-184℃; $[\alpha]_D^{25} = -58.5$ (c 1, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 0.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 2.45-2.55 (m, 1H), 4.66 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 4.98 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 5.10 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 6.09 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.19-7.28 (m, 7H), 7.45-7.53 (m, 2H)。

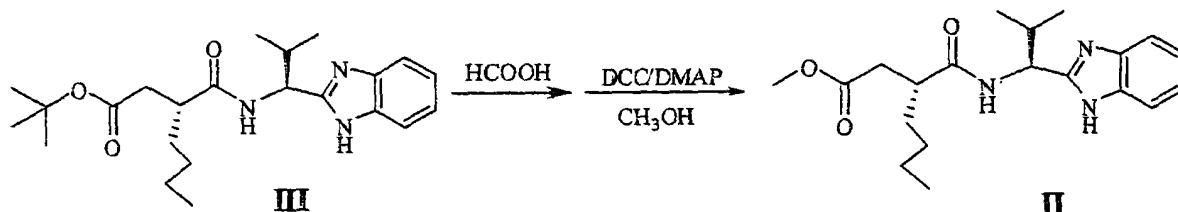
(2) N-[1-(S)-(苯并咪唑-2-基)-2-甲基]丙基-(R)-2-叔丁氧羰甲基己酰胺



将上步产物(0.72 g, 1.65 mmol)溶于甲醇(15 mL), 加入 5% Pd/C 145 mg, 常压 H_2 还原, 3h 后 TLC 检查原料反应完全, 过滤除去 Pd/C, 滤液减压浓缩得类白色固体 498 mg。

将 4, 6-二甲氧基-2-氯-1,3,5-三嗪 (CDMT)(318.5 mg, 1.82 mmol)和(R)-(+)-2-丁基-丁二酸-4-叔丁基单酯(379 mg, 1.65 mmol)溶于干燥二氯甲烷(10 mL), 冰盐浴下滴加 N-甲基吗啡啉 (200 mg, 1.98 mmol), 反应 4h 后, 加入上步所得类白色固体 498 mg, 冰盐浴下反应 2h 后, 室温反应过夜。过滤除去沉淀, 以少量二氯甲烷洗涤沉淀, 合并洗液和滤液, 依次用水、0.5 N 盐酸、饱和 $NaHCO_3$ 、饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后减压浓缩得白色固体, 将此粗产物以硅胶柱分离(二氯甲烷:甲醇=30:1)得白色固体 830 mg, 收率 90%; mp 70-72°C; 1H NMR ($DMSO-d_6$, 400MHz) δ 0.65 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.80 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.00-1.30 (m, 6H), 1.37 (s, 9H), 2.18-2.25 (m, 2H), 2.42(dd, $J = 9, 16$ Hz, 1H), 2.71-2.76 (m, 1H), 4.87 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.11-7.18 (m, 2H), 7.44 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 12.19 (s, 1H); ESI-MS m/z 402 $[M+H]^+$ 。

(3) N-[1-(S)-(苯并咪唑-2-基)-2-甲基]丙基-(R)-2-甲氧羰甲基己酰胺

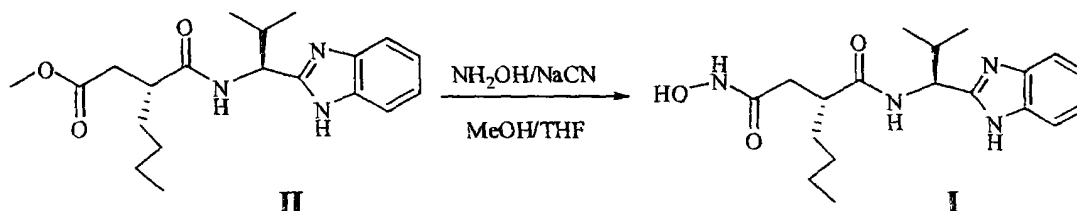


将上步产物(815 mg, 1.58 mmol)溶于无水甲酸 10mL, 室温搅拌 10h, 减压浓缩, 得白色固体 710 mg。

将上步所得固体溶于 CH_2Cl_2 (10 mL), 加入甲醇 1.5 mL 和 4-二甲氨基吡啶(DMAP) (19 mg, 0.155 mmol), 0°C 下分批加入 DCC (335 mg, 1.63 mmol), 0°C 继续搅拌反应 0.5h,

室温反应 12h, 过滤, 减压浓缩得白色固体, 粗产物硅胶柱分离(石油醚:乙酸乙酯 = 1:1)得白色固体 550 mg, 收率 70%; mp 165-168°C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 0.64 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.00-1.42 (m, 6H), 2.19-2.28 (m, 1H), 2.36 (dd, J = 5.2, 16 Hz, 1H), 2.54 (dd, J = 9.3, 16 Hz, 1H), 2.72-2.80 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 4.86 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.10-7.16 (m, 2H), 7.44 (dd, J = 2.1, 6.4 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 1.7, 6.8 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 12.20 (s, 1H); ESI-MS m/z 360 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(4) (R)-2-丁基- N^4 -羟基- N^1 -[1-(S)-(苯并咪唑-2-基)-2-甲基]丙基丁二酰胺



将上步产物 (320 mg, 0.678 mmol)溶于 4 mL 甲醇/四氢呋喃溶液(1:1)中, 加入 50%的羟胺溶液(0.42 mL, 6.78 mmol), 加入 30 mg NaCN, 室温搅拌反应 5h, TLC 监测原料反应完全, 加几滴冰醋酸调节 pH = 6, 减压浓缩, 残余物硅胶柱分离 (二氯甲烷: 甲醇 = 20:1)得白色固体 176 mg 白色固体, 收率 70%; mp 132-134°C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 0.65 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.01-1.42 (m, 6H), 2.06 (dd, J = 7.4, 14.5 Hz, 1H), 2.21-2.30 (m, 2H), 2.70-2.75 (m, 1H), 4.87 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.12-7.14 (m, 2H), 7.50 (brs, 2H)。

实施例 2

(R)-2-丁基- N^4 -羟基- N^1 -[1-(S)-(5-哌啶碳酰基-苯并咪唑-2-基)-2-甲基]丙基丁二酰胺的合成

参照实施例 1 的方法, 将 3,4-二氨基-苯甲酰哌啶代替邻苯二胺作为反应物 V, 得到白色固体, 收率: 77%; m.p. 138-140 °C; $[\alpha]_D^{20} = -78.3$ (c 0.3, MeOH). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 0.62 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 0.81 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.03-1.38 (m, 6H), 1.50-1.61 (m, 6H), 2.05 (dd, J = 7.4, 14.5 Hz, 1H), 2.19-2.32 (m, 2H), 2.70-2.77 (m, 1H), 3.33-3.60 (m, 4H), 4.87 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (brs, 1H), 7.46-7.56 (m,

2H).

实施例 3

(R)-2-丁基-N⁴-羟基-N¹-[1-(S)-(5-甲基-苯并咪唑-2-基)-2-甲基]丙基丁二酰胺的合成

参照实施例 1 的方法, 将 4-甲基-邻苯二胺代替邻苯二胺作为反应物V, 得到白色固体, 收率: 65%; m.p. 134-135 °C; $[\alpha]_D^{20} = -101.7$ (c 0.3, MeOH). ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ : 0.66 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.80 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.05-1.40 (m, 6H), 2.06 (dd, $J = 7.2, 14.4$ Hz, 1H), 2.19-2.27 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.72-2.75 (m, 1H), 4.85 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.24-7.38 (m, 2H)。

实施例 4

(R)-2-丁基-N⁴-羟基-N¹-[1-(S)-(5-甲氧基-苯并咪唑-2-基)-2-甲基]丙基丁二酰胺的合成

参照实施例 1 的方法, 将 4-甲氧基-邻苯二胺代替邻苯二胺作为反应物V, 得到白色固体, 收率: 75%; m.p. 123-125 °C; $[\alpha]_D^{25} = -85.0$ (c 0.3, MeOH). ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ : 0.66 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.79 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.04-1.38 (m, 6H), 2.05 (dd, $J = 7.4, 14.5$ Hz, 1H), 2.19-2.26 (m, 2H), 2.71-2.74 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.83 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.94 (brs, 1H), 7.40 (brs, 1H)。

实施例 5

(R)-2-丁基-N⁴-羟基-N¹-[1-(S)-(5-吗啉碳酰基-苯并咪唑-2-基)-2-甲基]丙基丁二酰胺的合成

参照实施例 1 的方法, 将 3, 4-二氨基-苯甲酰吗啉代替邻苯二胺作为反应物V, 得到白色固体, 收率: 80%; m.p. 142-144 °C; $[\alpha]_D^{20} = -70.0$ (c 0.3, MeOH). ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ : 0.63 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.81 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.00-1.40 (m, 6H), 2.05 (dd, $J = 7.4, 14$ Hz, 1H), 2.20-2.31 (m, 2H), 2.72-2.75 (m, 1H),

3.51-3.60 (m, 8H), 4.86 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.55 (brs, 2H), 8.34 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H)。

实施例 6

(R)-2-丁基- N^4 -羟基- N^1 -{1-(S)-[5-(4-甲氧苯胺基-碳酰基)-苯并咪唑-2-基]-2-甲基}丙基丁二酰胺的合成

参照实施例 1 的方法, 将 3, 4-二氨基-N-(4-甲氧苯基)-苯甲酰胺代替邻苯二胺作为反应物V, 得到白色固体, 收率: 70%; m.p. 201-203 °C; $[\alpha]_D^{20} = -78.3$ (c 0.3, MeOH). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 0.65 (t, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.82 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.04-1.37 (m, 6H), 2.06 (dd, $J = 6.8, 14.4$ Hz, 1H), 2.21-2.41 (m, 2H), 2.73-2.76 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.89 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.78-7.80 (m, 1H), 8.23 (s, 1H). IR (KBr) ν/cm^{-1} : 3299, 3035, 2918, 1641, 1621, 1530。

实施例 7

(R)-2-丁基- N^4 -羟基- N^1 -[1-(S)-(5-环己胺碳酰基-苯并咪唑-2-基)-2-甲基]丙基丁二酰胺的合成

参照实施例 1 的方法, 将 3, 4-二氨基-N-(环己基)-苯甲酰胺代替邻苯二胺作为反应物V, 得到白色固体, 收率: 73%; m.p. 220-222 °C; $[\alpha]_D^{20} = -80.0$ (c 0.3, MeOH). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 0.65 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.80 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.03-1.34 (m, 12H), 1.74-1.89 (m, 4H), 2.05 (dd, $J = 7.3, 14.6$ Hz, 1H), 2.22-2.32 (m, 2H), 2.72-2.75 (m, 1H), 3.73-3.80 (m, 1H), 4.87 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.47-7.55 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.90-8.12 (m, 2H)。

实施例 8

(R)-2-丁基- N^4 -羟基- N^1 -[1-(S)-(5,6-二甲基-苯并咪唑-2-基)-2-甲基]丙基丁二酰胺的合成

参照实施例 1 的方法, 将 4,5-二甲基-2-胺基-苯硫酚代替邻苯二胺作为反应物 V, 得到白色固体, 收率: 67%; m.p. 144-145 °C。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 0.65 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.80 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.05-1.40 (m, 6H), 2.05(dd, $J = 7.2, 14.4$ Hz, 1H), 2.18-2.26 (m, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.72-2.75 (m, 1H), 4.85 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.68 (s, 1H)。

实施例 9

(R)-2-丁基- N^4 -羟基- N^1 -[1-(S)-(苯并噁唑-2-基)]乙基丁二酰胺的合成

参照实施例 1 的方法, 将 2-胺基-苯酚代替邻苯二胺作为反应物 V, 氨基保护的丙氨酸作为反应物 VI, 得到白色固体, 收率 75%; mp 138-139 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 0.65 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.82 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.01-1.42 (m, 6H), 2.21-2.30 (m, 2H), 2.70-2.75 (m, 1H), 4.87 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.22-7.34 (m, 2H), 7.64 (brs, 2H)。

实施例 10

(R)-2-丁基- N^4 -羟基- N^1 -(5-甲硫基-苯并噁唑-2-基)甲基丁二酰胺的合成

参照实施例 1 的方法, 将 4-甲硫基-2-胺基苯酚二代替邻苯二胺作为反应物 V, 氨基保护的甘氨酸作为 IV 也反应得到白色固体, 收率: 72%; m.p. 154-156 °C。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 0.66 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.05-1.40 (m, 6H), 2.19-2.27 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.74-2.76 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 6.97 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.35-7.58 (m, 2H)。

实施例 11

(R)-2-丁基- N^4 -羟基- N^1 -(5-氯-苯并噁唑-2-基)甲基丁二酰胺的合成

参照实施例 1 的方法, 将 4-氯-2-胺基-苯酚代替邻苯二胺作为反应物 V, 氨基保护的甘氨酸作为 IV 也反应得到白色固体, 收率: 70%; m.p. 131-133 °C。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 0.66 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.05-1.40 (m, 6H), 2.19-2.27 (m, 2H), 2.74-2.76 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 7.45-7.78 (m, 3H)。

实施例 12

(R)-2-丁基-N⁴-羟基-N¹-(6-二甲氨基-苯并噻唑-2-基)甲基-丁二酰胺的合成

参照实施例 1 的方法, 将 2-氨基-5-二甲氨基-苯酚代替邻苯二胺作为反应物 V, 氨基保护的甘氨酸作为 IV 也反应得到白色固体, 收率: 53%; m.p. 156-158 °C。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ : 0.67 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.04-1.39 (m, 6H), 2.17-2.25 (m, 2H), 2.73-2.75 (m, 1H), 2.93 (s, 6H), 4.36 (s, 2H), 6.65-7.34 (m, 3H)。

实施例 13

(R)-2-丁基-N⁴-羟基-N¹-[1-(6-乙酰氨基-苯并噻唑-2-基)]甲基丁二酰胺的合成

参照实施例 1 的方法, 将 2-氨基-5-乙酰氨基-苯酚代替邻苯二胺作为反应物 V, 氨基保护的甘氨酸作为 IV 也反应得到白色固体, 收率: 63%; m.p. 173-175 °C。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ : 0.67 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.04-1.39 (m, 6H), 2.04 (s, 3H), 2.17-2.25 (m, 2H), 2.74-2.76 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 7.55-7.74 (m, 2H), 7.94 (s, 1H)。

实施例 14

(R)-2-丁基-N⁴-羟基-N¹-(6-氨甲酰基-苯并噻唑-2-基)甲基-丁二酰胺的合成

参照实施例 1 的方法, 将 3-羟基-4-氨基-苯甲酰氨代替邻苯二胺作为反应物 V, 氨基保护的甘氨酸作为 IV 也反应得到白色固体, 收率: 47%; m.p. 203-205 °C。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ : 0.69 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.05-1.39 (m, 6H), 2.17-2.25 (m, 2H), 2.74-2.76 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 7.75-7.96 (m, 3H)。

实施例 15

(R)-2-丁基-N⁴-羟基-N¹-(6-腈基-苯并噻唑-2-基)甲基-丁二酰胺的合成

参照实施例 1 的方法, 将 2-氨基-5-腈基-苯酚代替邻苯二胺作为反应物 V, 氨基保护的甘氨酸作为 IV 也反应得到白色固体, 收率: 51%; m.p. 185-187 °C。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ : 0.69 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.05-1.39 (m, 6H), 2.17-2.25 (m, 2H), 2.74-2.76 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 7.45-7.75 (m, 3H)。

实施例 16

(R)-2-丁基-N⁴-羟基-N¹-(5-硝基-苯并噁唑-2-基)甲基丁二酰胺的合成

参照实施例 1 的方法, 将 2-氨基-4-硝基-苯酚代替邻苯二胺作为反应物 V, 氨基保护的甘氨酸作为 IV 也反应得到白色固体, 收率: 58%; m.p.235-237 °C。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ : 0.69 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.05-1.39 (m, 6H), 2.17-2.25 (m, 2H), 2.74-2.76 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 7.95-8.25 (m, 3H)。

实施例 17

取实施例 12 的产物 0.2 克, 加盐酸 (1mol/L) 溶液适量, 微热使溶解, 加等体积的无水乙醇, 放置, 充分结晶, 收集得盐酸盐。

实施例 18

	用量/片
实施例 1 样品	50 mg
微晶纤维素	50 mg
预胶化淀粉	40 mg
聚乙烯吡咯烷酮	3 mg
羧甲基淀粉钠盐	5 mg
硬脂酸镁	1 mg
滑石粉	1 mg

将活性成分、预胶化淀粉和微晶纤维素过筛, 充分混合, 加入聚乙烯吡咯烷酮溶液, 混合, 制软材, 过筛, 制湿颗粒, 于 50-60°C 干燥, 将羧甲基淀粉钠盐, 硬脂酸镁和滑石粉预先过筛, 然后加入到上述的颗粒中压片。

实施例 19

	用量/粒
实施例 1 样品	100 mg
微晶纤维素	50 mg
预胶化淀粉	40 mg
聚乙烯吡咯烷酮	3 mg
硬脂酸镁	2 mg
滑石粉	1 mg

将活性成分、预胶化淀粉和微晶纤维素过筛，充分混合，加入聚乙烯吡咯烷酮溶液，混合，制软材，过筛，制湿颗粒，于 50-60℃干燥，将硬脂酸镁和滑石粉预先过筛，然后加入到上述的颗粒中，装胶囊，即得。

实施例 20

	用量/50ml
实施例 17 样品	500 mg
柠檬酸	200 mg
NaOH	适量（调 pH 4.0-5.0）
蒸馏水	50 ml

在蒸馏水中，先加入蒸馏水和柠檬酸，搅拌溶解和后，再加入样品，微热使溶解，调 pH 值为 4.0-5.0，加 0.2 克活性炭，室温下搅拌 20 分钟，过滤，滤液，中控测定溶液浓度，按每安瓶 5 毫升分装，高温灭菌 30 分钟，即得注射液。

活性测定结果

样品的最小抑菌浓度 (MIC,ug/ml)

样品	金黄色葡萄球菌	肺炎克雷白菌	藤黄八叠球菌
实施例 1	2	0.5	4
实施例 2	>64	8	>64
实施例 3	8	4	8
实施例 14	8	8	8
实施例 15	16	8	16
Cefoperazone	0.25	0.25	0.25