

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200710170490. X

[51] Int. Cl.

C07D 207/16 (2006.01)

A61K 31/401 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 5 月 20 日

[11] 公开号 CN 101434570A

[22] 申请日 2007.11.16

[21] 申请号 200710170490. X

[71] 申请人 上海医药工业研究院

地址 200040 上海市北京西路 1320 号

[72] 发明人 王震宇 周伟澄 史丽鸿

[74] 专利代理机构 上海智信专利代理有限公司

代理人 薛琦

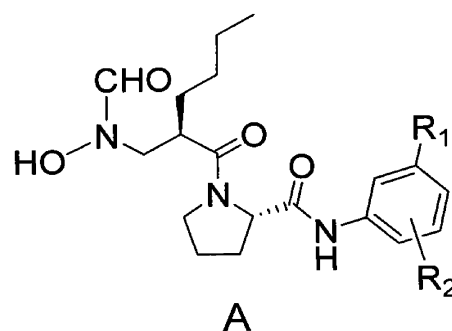
权利要求书 5 页 说明书 23 页

[54] 发明名称

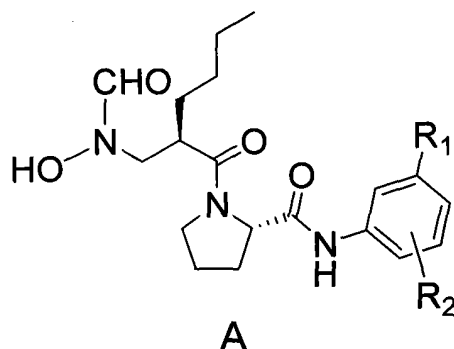
吡咯烷衍生物及其制备方法和应用

[57] 摘要

本发明公开了一类如 A 式所示的吡咯烷衍生物, 或其在药学上可接受的盐、溶剂化物、光学异构体或多晶型物和含上述化合物的药用组合物; 其中, R_1 代表 H、卤素或 $C_1 \sim C_4$ 的烷基; R_2 代表 H、卤素、 $C_1 \sim C_4$ 的烷基、 $C_1 \sim C_4$ 的烷氧基、吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、吡咯基、取代或未取代的高哌嗪基或取代或未取代的哌嗪基; R_2 取代的位置为苯环基上氮原子的邻位、间位或对位。本发明还公开了其制备方法, 以及其在制备治疗细菌感染性疾病药物中的应用。本发明的化合物具有良好的抗菌作用, 在医药领域有较高的应用价值。



1. 一类如 A 式所示的吡咯烷衍生物或其在药学上可接受的盐、溶剂化物、光学异构体或多晶型物；



其中， R_1 代表 H、卤素或 $C_1 \sim C_4$ 的烷基； R_2 代表 H、卤素、 $C_1 \sim C_4$ 的烷基、 $C_1 \sim C_4$ 的烷氧基、吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、吡咯基、取代或未取代的高哌嗪基或取代或未取代的哌嗪基； R_2 取代的位置为苯环基上氮原子的邻位、间位或对位。

2. 如权利要求 1 所述的吡咯烷衍生物或其在药学上可接受的盐、溶剂化物、光学异构体或多晶型物，其特征在于：所述的卤素为 F 或 Cl。
3. 如权利要求 1 所述的吡咯烷衍生物或其在药学上可接受的盐、溶剂化物、光学异构体或多晶型物，其特征在于：所述的吡咯烷衍生物为
- (2S)-N-对甲苯基-1-{[(2R)-2-(N-羟基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-2-甲酰胺、
- (2S)-N-间甲苯基-1-{[(2R)-2-(N-羟基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-2-甲酰胺、
- (2S)-N-邻甲苯基-1-{[(2R)-2-(N-羟基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-2-甲酰胺、
- (2S)-N-对氟苯基-1-{[(2R)-2-(N-羟基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-2-甲

酰胺、

(2S)-N-(3,4-二氟苯基)-1-{[(2R)-2-(N-羟基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-2-甲酰胺、

(2S)-N-对甲氧苯基-1-{[(2R)-2-(N-羟基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-2-甲酰胺、

(2S)-N-对氯苯基-1-{[(2R)-2-(N-羟基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-2-甲酰胺、

(2S)-N-[(3-氟-4-吗啉-4-基)苯基]-1-{[(2R)-2-(N-羟基甲酰胺)甲基]-2-氧代己基}-吡咯烷-2-甲酰胺、

(2S)-N-[(3-氟-4-哌啶-1-基)苯基]-1-{[(2R)-2-(N-羟基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-2-甲酰胺、

(2S)-N-[(3-氟-4-吡咯烷-1-基)苯基]-1-{[(2R)-2-(N-羟基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-2-甲酰胺

(2S)-N-[(3-氯-4-吗啉-4-基)苯基]-1-{[(2R)-2-(N-羟基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-2-甲酰胺、

(2S)-N-[(3-氯-4-哌啶-1-基)苯基]-1-{[(2R)-2-(N-羟基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-2-甲酰胺、

(2S)-N-[(3-氯-4-吡咯烷-1-基)苯基]-1-{[(2R)-2-(N-羟基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-2-甲酰胺、

(2S)-N-[(4-吗啉-4-基)苯基]-1-{[(2R)-2-(N-羟基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-2-甲酰胺、

(2S)-N-[(4-哌啶-1-基)苯基]-1-{[(2R)-2-(N-羟基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡

咯烷-2-甲酰胺、

(2*S*)-*N*-[(4-吡咯烷-1-基)苯基-1-{[(2*R*)-2-(*N*-羟基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡

咯烷-2-甲酰胺、

(2*S*)-*N*-{[3-氟-4-(4-乙基)哌嗪-1-基]苯基}-1-{[(2*R*)-2-(*N*-羟基甲酰胺)甲基]-1-

氧代己基}-吡咯烷-2-甲酰胺、

(2*S*)-*N*-{[4-(4-甲基)哌嗪-1-基]苯基}-1-{[(2*R*)-2-(*N*-羟基甲酰胺)甲基]-1-氧代

己基}-吡咯烷-2-甲酰胺、

(2*S*)-*N*-{[4-(4-乙基)哌嗪-1-基]苯基}-1-{[(2*R*)-2-(*N*-羟基甲酰胺)甲基]-1-氧代

己基}-吡咯烷-2-甲酰胺、

(2*S*)-*N*-{[3-氟-4-(4-甲基)高哌嗪-1-基]苯基}-1-{[(2*R*)-2-(*N*-羟基甲酰胺)甲

基]-1-氧代己基}-吡咯烷-2-甲酰胺、

(2*S*)-*N*-[(3-氟-4-吡咯-1-基)苯基]-1-{[(2*R*)-2-(*N*-羟基甲酰胺)甲基]-1-氧代己

基}-吡咯烷-2-甲酰胺或

(2*S*)-*N*-[(4-吡咯-1-基)苯基]-1-{[(2*R*)-2-(*N*-羟基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡

咯烷-2-甲酰胺。

4. 如权利要求 1 所述的吡咯烷衍生物或其在药学上可接受的盐、溶剂化物、光学异构体或多晶型物，其特征在于：所述的药学上可接受的盐为碱金属、碱土金属的盐或与酸形成的盐；所述的药学上可接受的溶剂化物为水合物或 C₁~C₄ 的醇的溶剂化物。
5. 如权利要求 4 所述的吡咯烷衍生物或其在药学上可接受的盐、溶剂化物、光学异构体或多晶型物，其特征在于：所述的碱金属为钠或钾；所述的碱土金属为钙或镁；所述的酸为盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲酸、乙酸、

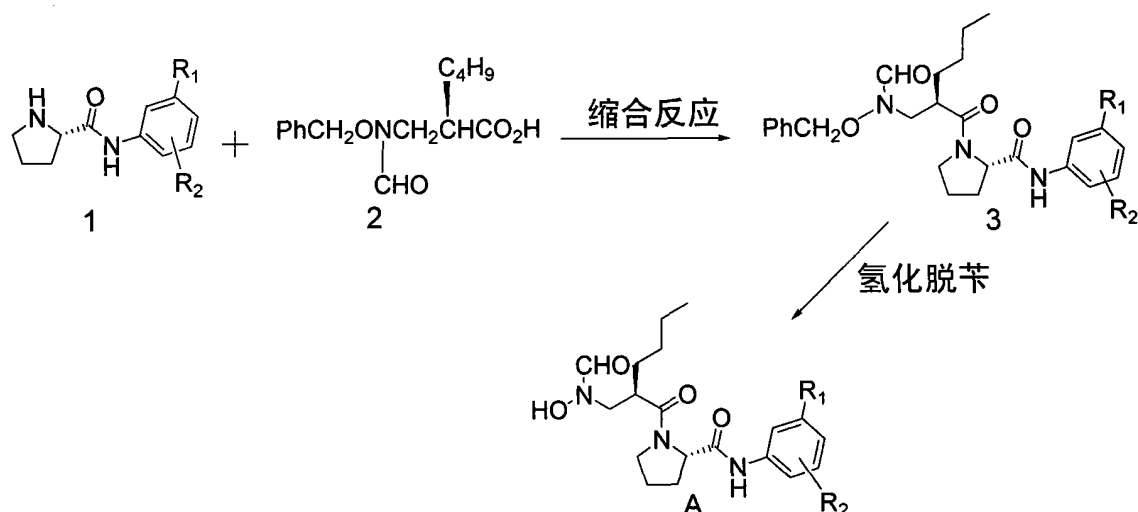
丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、苦味酸、甲磺酸、天冬氨酸或谷氨酸。

6. 含有治疗有效量的如权利要求 1~5 中任一项所述的吡咯烷衍生物或其在药学上可接受的盐、溶剂化物、光学异构体或多晶型物的药物用组合物。

7. 如权利要求 1 所述的吡咯烷衍生物的制备方法，其特征在于包括如下步骤：

(1) 非质子性有机溶剂中，缩合剂的作用下，通式 1 的化合物与通式 2 的化合物进行缩合反应，制得通式 3 的化合物；

(2) 极性有机溶剂中，在氢源和催化剂的作用下，通式 3 的化合物经氢化脱苄反应即可制得如 A 式所示的吡咯烷衍生物；



上述结构式中，R₁ 和 R₂ 同权利要求 1 中的定义。

8. 如权利要求 7 所述的制备方法，其特征在于：步骤 (1) 中，所述的通式 1 的化合物与通式 2 的化合物的摩尔比为 2: 1 ~ 0.5: 1。

9. 如权利要求 8 所述的制备方法，其特征在于：步骤 (1) 中，所述的通式 1 的化合物与通式 2 的化合物的摩尔比为 1.5: 1。

10. 如权利要求 7 所述的制备方法，其特征在于：步骤 (1) 中，所述的缩合剂为 N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐、1-羟基苯并三唑、丙磷酸

环酸酐、2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪、*O*-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸盐，二异丙基乙胺和 *N*-甲基吗啉中的一种或多种。

11. 如权利要求 7 所述的制备方法，其特征在于：所述的缩合反应的温度为-10～30℃。
12. 如权利要求 7 所述的制备方法，其特征在于：步骤（1）中，所述的非质子性有机溶剂为四氢呋喃、吡啶、乙腈、乙酸乙酯和 *N,N*-二甲基甲酰胺中的一种或多种。
13. 如权利要求 7 所述的制备方法，其特征在于：步骤（2）中，所述的催化剂为质量百分比 5～10% 的 Pd/C。
14. 如权利要求 7 所述的制备方法，其特征在于：步骤（2）中，所述的氢源为氢气或甲酸铵。
15. 如权利要求 7 所述的制备方法，其特征在于：所述的氢化脱苄反应的温度为 0～40℃。
16. 如权利要求 1~5 中任一项所述的吡咯烷衍生物及其在药学上可接受的盐、溶剂化物、光学异构体或多晶型物在制备治疗细菌感染性疾病药物中的应用。

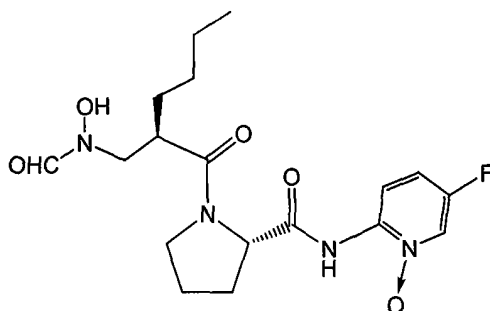
吡咯烷衍生物及其制备方法和应用

技术领域

本发明涉及一种药用化合物及其制备方法和应用，具体的涉及一类新的吡咯烷衍生物及其制备方法和应用。

背景技术

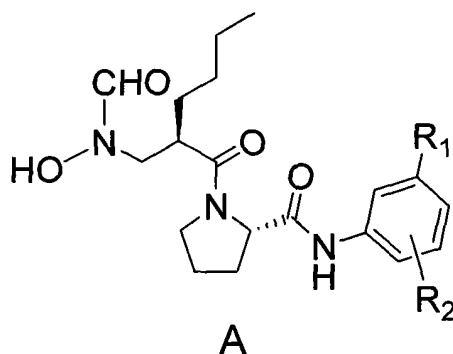
随着抗生素的广泛使用甚至滥用，以及致病菌的耐药机制的不断演化，细菌耐药性已经成为临床面临的一大难题。其中，革兰阳性菌的耐药问题尤为严重，例如耐甲氧西林的金葡菌、耐万古霉素的肠球菌等。肽脱甲酰基酶是抗菌作用的新靶点，其抑制剂很有可能成为一类新型抗感染药物。如式 4 所示的候选药物(2R)-2-正丁基-N-甲酰基-N-羟基-β-丙氨酰-N-(5-氟-1-氧化-2-吡啶基)-L-脯酰胺（LBM-415）已经进入临床 II/III 期，用于治疗由革兰阳性菌引起的社区获得性肺炎（于慧杰，周伟澄，肽脱甲酰基酶抑制剂的构效关系研究进展，中国新药杂志，2005，14(9)：1102—1108）。



4

发明内容

本发明的目的是为了提供一类新的具有有效抗菌作用的吡咯烷衍生物及其在药学上可接受的盐、溶剂化物、光学异构体或多晶型物，其结构式如 A 式所示：



其中， R_1 代表 H、卤素或 $C_1 \sim C_4$ 的烷基； R_2 代表 H、卤素、 $C_1 \sim C_4$ 的烷基、 $C_1 \sim C_4$ 的烷氧基、吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、吡咯基、取代或未取代的高哌嗪基或取代或未取代的哌嗪基； R_2 取代的位置为苯环基上氮原子的邻位、间位或对位。

本发明中， $C_1 \sim C_4$ 的烷基作为一种基团或基团的部分，意指含有至多 4 个碳原子的支链或直链烷基，包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基，优选甲基、乙基。同样， $C_1 \sim C_4$ 的烷氧基，包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基，优选甲氧基。本发明中，术语“卤素”指 F、Cl、Br 或 I，优选 F 或 Cl。

本发明中，所述的吡咯烷衍生物较佳的为：

(2S)-N-对甲苯基-1-{[(2R)-2-(N-羟基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-2-甲酰胺、(2S)-N-间甲苯基-1-{[(2R)-2-(N-羟基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-2-甲酰胺、(2S)-N-对氟苯基-1-{[(2R)-2-(N-羟基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-2-甲酰胺、(2S)-N-(3,4-二氟苯基)-1-{[(2R)-2-(N-羟基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡

咯烷-2-甲酰胺、(2*S*)-*N*-对甲氧苯基-1-{[(2*R*)-2-(*N*-羟基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-2-甲酰胺、(2*S*)-*N*-对氯苯基-1-{[(2*R*)-2-(*N*-羟基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-2-甲酰胺、(2*S*)-*N*-[3-氟-4-(吗啉-4-基)-苯基]-1-{[(2*R*)-2-(*N*-羟基甲酰胺)甲基]-2-氧代己基}-吡咯烷-2-甲酰胺、(2*S*)-*N*-[3-氟-4-(哌啶-1-基)-苯基]-1-{[(2*R*)-2-(*N*-羟基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-2-甲酰胺、(2*S*)-*N*-[3-氟-4-(吡咯烷-1-基)-苯基]-1-{[(2*R*)-2-(*N*-羟基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-2-甲酰胺、(2*S*)-*N*-[3-氯-4-(吗啉-4-基)苯基]-1-{[(2*R*)-2-(*N*-羟基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-2-甲酰胺、(2*S*)-*N*-[3-氯-4-(哌啶-1-基)苯基]-1-{[(2*R*)-2-(*N*-羟基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-2-甲酰胺、(2*S*)-*N*-[4-(吗啉-4-基)苯基]-1-{[(2*R*)-2-(*N*-羟基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-2-甲酰胺、(2*S*)-*N*-[4-(哌啶-1-基)苯基]-1-{[(2*R*)-2-(*N*-羟基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-2-甲酰胺或(2*S*)-*N*-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-1-{[(2*R*)-2-(*N*-羟基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-2-甲酰胺。

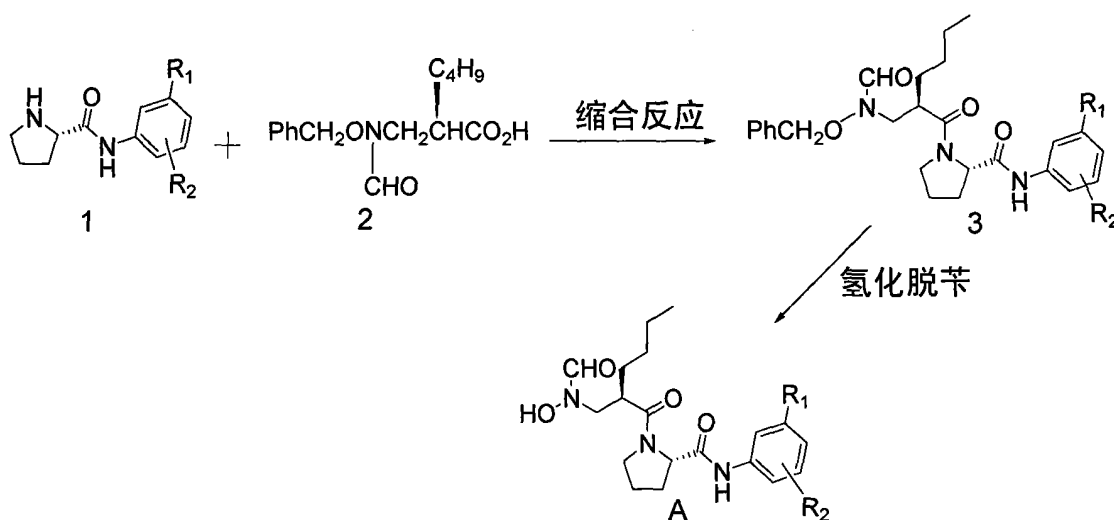
本发明中，所述的药学上可接受的盐较佳的为碱金属、碱土金属的盐或与酸形成的盐。其中，所述的碱金属较佳的为钠或钾；所述的碱土金属较佳的为钙或镁；所述的酸较佳的为盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸或磷酸等无机酸，甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、苦味酸或甲磺酸等有机酸，天冬氨酸或谷氨酸等酸性氨基酸。本发明中，所述的药学上可接受的溶剂化物较佳的为水合物、C₁~C₄的醇或其它有机溶媒的溶剂化物。

本发明还涉及一类药物组合物，该药物组合物包含治疗有效量的上述吡咯烷衍生物或其在药学上可接受的盐、溶剂化物、光学异构体或多晶型物和药学

上可接受的载体。本发明中，所述的药学上可接受的载体是指药学领域常规的药物载体，如稀释剂，赋形剂（如水等），粘合剂（如纤维素衍生物、明胶、聚乙烯吡咯烷酮等），填充剂（如淀粉等），崩裂剂（如碳酸钙、碳酸氢钠）。另外，还可以在组合物中加入其他辅助剂，如香味剂和甜味剂等。

本发明的药物组合物，可以通过静脉注射、皮下注射或口服的形式施加于需要治疗的患者。用于口服时，可将其制备成常规的固体制剂如片剂、粉剂或胶囊等；用于注射时，可将其制备成注射液。本发明的药物组合物的各种剂型可以采用医学领域常规的方法进行制备，其中活性成分的含量为 0.1%~99.5%(重量比)。制剂中，本发明的化合物的重量含量为 0.1~99.9%，优选的含量为 0.5~90%。

本发明的进一步目的是提供本发明的吡咯烷衍生物的制备方法，具体包括如下步骤：



其中， R_1 和 R_2 的定义同上。

(1) 非质子性有机溶剂中，缩合剂的作用下，通式 1 与通式 2 的化合物进行缩合反应，制得通式 3 的化合物。

其中，所述的通式 1 的化合物与通式 2 的化合物的摩尔比较佳的为 2: 1 ~

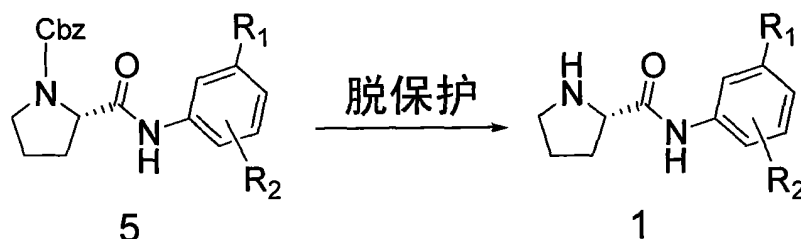
0.5: 1, 更佳的为 1.5: 1; 所述的缩合剂可选自一般的脱水剂, 较佳的为 *N*-(3-二甲氨基丙基)-*N'*-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDCI)、1-羟基苯并三唑(HOBT)、丙磷酸环酐(T3P)、2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪(CDMT)、*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸盐(HATU)、二异丙基乙胺(DIEA)和 *N*-甲基吗啉中的一种或多种, 更佳的为 T3P 或 HATU, 缩合剂的用量为本领域常规用量; 所述的缩合反应的温度较佳的为 -10~30℃; 所述的非质子性有机溶剂较佳的为四氢呋喃、吡啶、乙腈、乙酸乙酯和 *N,N*-二甲基甲酰胺中的一种或多种, 更佳的为乙酸乙酯或 *N,N*-二甲基甲酰胺。反应的时间为本领域常规时间。

(2) 极性有机溶剂中, 在氢源和催化剂的作用下, 通式 3 的化合物经氢化脱苄反应即可制得如 A 式所示的吡咯烷衍生物。

其中, 所述的催化剂较佳的为 5~10%Pd/C, 催化剂用量为本领域常规用量; 所述的氢源较佳的为氢气或甲酸铵, 更佳的为甲酸铵, 氢源用量为本领域常规用量; 所述的氢化脱苄反应的温度较佳的为 0~40℃, 更佳的为自然室温, 反应的时间为本领域常规; 所述的极性有机溶剂较佳的为四氢呋喃、甲醇和乙醇中的一种或多种, 更佳的为乙醇。

本发明的进一步目的是提供本发明的吡咯烷衍生物及其在药学上可接受的盐、溶剂化物、光学异构体或多晶型物在制备治疗细菌感染性疾病药物, 尤其是耐药菌引起的感染性疾病药物中的应用。

本发明中, 通式 1 的化合物采用如下方法制备:



其中, R_1 和 R_2 的定义同上。

通式 5 的化合物(按文献 *Tetrahedron*. 1981 37. 4111-4119 制备)在非极性有机溶剂中, 在溴化氢或三甲基碘硅烷的作用下, 脱去 Cbz 保护基。所说的非极性有机溶剂为四氢呋喃、乙醚、乙酸乙酯或二氯甲烷等, 优选乙酸乙酯或二氯甲烷。反应温度为 $-10\sim 50^{\circ}\text{C}$, 优选的温度为 $0\sim 30^{\circ}\text{C}$ 。本发明所制得的 1 可不经精制, 直接用于下步反应。

本发明中, 通式 2 的化合物按文献 (*Org Proc Res Develop*, 2006, 10: 78) 的方法制备; 其他所用试剂及原料均市售可得。

本发明的积极进步效果在于: 本发明的如 A 式所示的吡咯烷衍生物及其在药学上可接受的盐、溶剂化物、光学异构体或多晶型物具有良好的抗菌作用。

具体实施方式

下面通过实施例的方式进一步说明本发明, 但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。

下述方法实施例中, 化合物的熔点用毛细管熔点测定仪测定, 温度计未校正; ^1H NMR 由 Varian AM-400 型核磁共振仪测定, 以 TMS 为内标, 化学位移以 δ (ppm)表示; 质谱用 Q-TOF 型质谱仪测定; 比旋光度由 Perkin Elmer P-341 旋光仪测定。

柱层析所用硅胶为青岛海洋化工厂生产(薄层层析 H 型), 薄层层析板为烟台芝罘实验化工厂生产的 HSGF 254 型。

方法实施例 1 (2S)-N-对甲苯基-吡咯烷-2-甲酰胺(1a)

(2S)-1-苯甲氧羰基-N-对甲苯基-吡咯烷-2-甲酰胺 4.4g(13.0mmol), 乙酸乙酯 20ml 置于 50ml 三颈瓶中, 0°C 下, 加入 33% 的氢溴酸醋酸溶液 15.9

g(65.0mmol), 升至室温搅拌过夜。加入乙酸乙酯 80ml, 搅拌 3~5h, 过滤得淡黄色粉末, 溶于 10ml 水中, 饱和 Na_2CO_3 溶液调 pH 至 8~9, 加入二氯甲烷 20ml, 分层, 有机层用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂, 得 2.28g, 所得粗品直接用于下步反应。

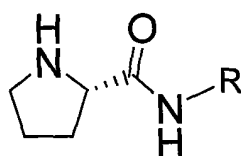
1b-t 的合成仅是改变 (2*S*)-1-苯甲氧羰基-*N*-取代苯基-吡咯烷-2-甲酰胺化合物, 方法同方法实施例 1, 化合物对应结构见表 1。

方法实施例 2 (2*S*)-*N*-[(4-吡咯-1-基)苯基]-吡咯烷-2-甲酰胺(1v)


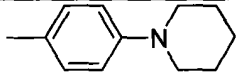
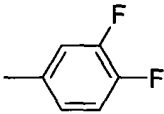
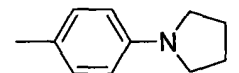
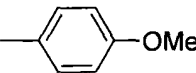
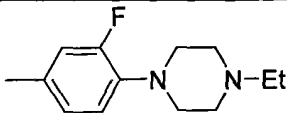
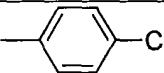
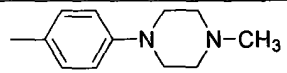
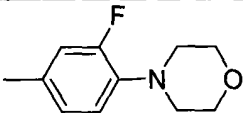
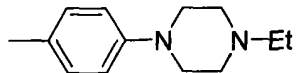
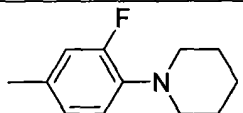
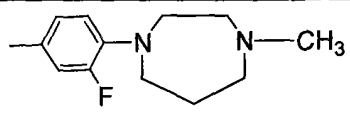
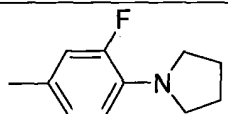
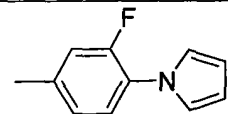
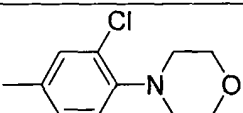
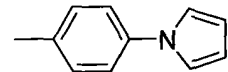
(2*S*)-1-苯甲氧羰基-*N*-[(4-吡咯-1-基)苯基]-吡咯烷-2-甲酰胺 4.0g(10.3mmol), 二氯甲烷 20ml 置于 50ml 四颈瓶中, 0℃下, 加入三甲基碘硅烷 7.4 g (36.9mmol), 升至室温搅拌 3 h。加入甲醇 1.2 g(36.9mmol), 室温搅拌 15min。减压蒸除溶剂, 得 4.8g, 所得粗品直接用于下步反应。

1u 的合成仅是改变 (2*S*)-1-苯甲氧羰基-*N*-取代苯基-吡咯烷-2-甲酰胺化合物, 方法同方法实施例 2, 化合物对应结构见表 1。

表 1 通式 1 所示的化合物的部分例子



编号	R	编号	R
1a		1l	
1b		1m	
1c		1n	

1d		1o	
1e		1p	
1f		1q	
1g		1r	
1h		1s	
1i		1t	
1j		1u	
1k		1v	

方法实施例 3 (2*S*)-*N*-对甲苯基-1-{[(2*R*)-2-(*N*-苯甲氧基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-1-甲酰胺(3a)

取方法实施例 1 的 **1a** 1.4g(6.8mmol)、化合物 2 1.2g(4.5mmol)、20ml 乙酸乙酯置于 50ml 三颈瓶中, 0℃下, 滴加 *N*-甲基吗啉 3.7g(36.3mmol), 然后滴加 3g 丙磷酸环酐(T3P) (50%, 6.8mmol)的乙酸乙酯溶液, 升至室温, 搅拌过夜。有机层依次用水洗, 20%柠檬酸水溶液洗, 饱和碳酸氢钠溶液洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 柱层析(洗脱剂: 乙酸乙酯:二氯甲烷=1:5), 得 0.84g, 油状物, 收率 40.1%。

方法实施例 4 (2*S*)-*N*-间甲苯基-1-{[(2*R*)-2-(*N*-苯甲氧基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}

基}-吡咯烷-1-甲酰胺(3b)

按方法实施例 3 的方法制备，产物为油状物，收率 49.3%。

方法实施例 5 (2*S*)-*N*-邻甲苯基-1-{[(2*R*)-2-(*N*-苯甲氧基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-1-甲酰胺(3c)

按方法实施例 3 的方法制备，产物为油状物，收率 40.6%。

方法实施例 6 (2*S*)-*N*-对氟苯基-1-{[(2*R*)-2-(*N*-苯甲氧基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-1-甲酰胺(3d)

按方法实施例 3 的方法制备，产物为油状物，收率 42.8%。

方法实施例 7 (2*S*)-*N*-(3,4-二氟苯基)-1-{[(2*R*)-2-(*N*-苯甲氧基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-1-甲酰胺(3e)

按方法实施例 3 的方法制备，产物为油状物，收率 38.9%。

方法实施例 8 (2*S*)-*N*-对甲氧苯基-1-{[(2*R*)-2-(*N*-苯甲氧基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-1-甲酰胺(3f)

按方法实施例 3 的方法制备，得油状物，收率 41.2%。

方法实施例 9 (2*S*)-*N*-对氯苯基-1-{[(2*R*)-2-(*N*-苯甲氧基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-1-甲酰胺(3g)

按方法实施例 3 的方法制备，得油状物，收率 40.4%。

方法实施例 10 (2*S*)-*N*-[(3-氟-4-吗啉-4-基)苯基]-1-{[(2*R*)-2-(*N*-苯甲氧基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-2-甲酰胺(3h)

按方法实施例 3 的方法制备，得油状物，收率 40.6%。

方法实施例 11 (2*S*)-*N*-[(3-氟-4-哌啶-1-基)苯基]-1-{[(2*R*)-2-(*N*-苯甲氧基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-2-甲酰胺(3i)

取 **1i** 0.66g(2.25mmol)、化合物 **2** 1.2g(4.5mmol)、20ml *N,N*-二甲基甲酰胺置于 50ml 三颈瓶中, -5℃下, 加入 *O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸盐(HATU)1.88g(4.95mmol), 然后滴加 1.7g 二异丙基乙胺(DIEA)(13.5mmol), -5℃下搅拌 1h。倒入 100g 冰水中, 30ml 乙酸乙酯提取三次, 合并有机层, 依次用水洗饱和碳酸氢钠溶液洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 柱层析(洗脱剂: 乙酸乙酯:二氯甲烷=1:5), 得 1.63g, 油状物, 收率 78%

方法实施例 12 (2*S*)-*N*-[(3-氟-4-吡咯烷-1-基)苯基]-1-{[(2*R*)-2-(*N*-苯甲氧基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-2-甲酰胺(3j**)**

按方法实施例 11 的方法制备, 得油状物, 收率 80%。

方法实施例 13 (2*S*)-*N*-[(3-氯-4-吗啉-4-基)苯基]-1-{[(2*R*)-2-(*N*-苯甲氧基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-2-甲酰胺(3k**)**

按方法实施例 11 的方法制备, 得油状物, 收率 80%。

方法实施例 14 (2*S*)-*N*-[(3-氯-4-哌啶-1-基)苯基]-1-{[(2*R*)-2-(*N*-苯甲氧基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-1-甲酰胺(3l**)**

按方法实施例 11 的方法制备, 得油状物, 收率 76%。

方法实施例 15 (2*S*)-*N*-[(3-氯-4-吡咯烷-1-基)苯基]-1-{[(2*R*)-2-(*N*-苯甲氧基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-1-甲酰胺(3m**)**

取 **1m** 0.66g(2.25mmol), 化合物 **2** 0.57g(2.05mmol)、20ml 四氢呋喃置于 50ml 三颈瓶中, -5℃下, 加入 2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪(CDMT) 0.40g(2.25mmol), 然后滴加 0.34g *N*-甲基吗啉(3.38mmol), 室温(30℃)搅拌 18h。倒入 100g 冰水中, 30ml 乙酸乙酯提取三次, 合并有机层, 依次用水洗饱和碳酸氢钠溶液洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 柱层析(洗脱剂: 乙酸乙酯:二氯甲烷=1:5),

得 0.55g, 油状物, 收率 48%。

方法实施例 16 (2*S*)-*N*-[(4-吗啉-4-基)苯基]-1-[[*(2R)*-2-(*N*-苯甲氧基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基]-吡咯烷-1-甲酰胺(3n)

按方法实施例 11 的方法制备, 得油状物, 收率 75%。

方法实施例 17 (2*S*)-*N*-[(4-哌啶-1-基)苯基]-1-[[*(2R)*-2-(*N*-苯甲氧基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基]-吡咯烷-1-甲酰胺(3o)

取 **1o** 0.66g(2.25mmol), 化合物 **2** 0.44g(1.56mmol)、20ml 乙腈置于 50ml 三颈瓶中, -5℃下, 加入 *N*-(3-二甲氨基丙基)-*N'*-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDCI) 0.90g(4.68mmol), 1-羟基苯并三唑(HOBt) 0.36g(2.34mmol), 然后滴加 0.95g *N*-甲基吗啉(9.36mmol), 室温(20℃)搅拌 18h。倒入 100g 冰水中, 30ml 乙酸乙酯提取三次, 合并有机层, 依次用水洗饱和碳酸氢钠溶液洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 柱层析(洗脱剂: 乙酸乙酯:二氯甲烷=1:5), 得 0.39g, 油状物, 收率 46%。

方法实施例 18 (2*S*)-*N*-[(4-吡咯烷-1-基)苯基]-1-[[*(2R)*-2-(*N*-苯甲氧基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基]-吡咯烷-2-甲酰胺(3p)

按方法实施例 11 的方法制备, 得油状物, 收率 80%。

方法实施例 19 2*S*)-*N*-{[3-氟-4-(4-乙基)哌嗪-1-基]苯基}-1-[[*(2R)*-2-(*N*-苯甲氧基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基]-吡咯烷-2-甲酰胺(3q)

按方法实施例 11 的方法制备, 得油状物, 收率 81%。

方法实施例 20 (2*S*)-*N*-{[4-(4-甲基)哌嗪-1-基]苯基}-1-[[*(2R)*-2-(*N*-苯甲氧基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基]-吡咯烷-1-甲酰胺(3r)

按方法实施例 11 的方法制备, 得油状物, 收率 82%。

方法实施例 21 (2S)-N-[[4-(4-乙基)哌嗪-1-基]苯基]-1-[[{(2R)-2-(N-苯甲氧基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-1-甲酰胺(3s)

按方法实施例 11 的方法制备，得油状物，收率 78.6%。

方法实施例 22 (2S)-N-[[3-氟-4-(4-甲基)高哌嗪-1-基]苯基]-1-[[{(2R)-2-(N-苯甲氧基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-2-甲酰胺(3t)

按方法实施例 11 的方法制备，得油状物，收率 80.5%。

方法实施例 23 (2S)-N-[(3-氟-4-吡咯-1-基)苯基]-1-[[{(2R)-2-(N-苯甲氧基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-2-甲酰胺(3u)

取 1u 2.5g(9mmol)、化合物 2 1.2g(4.5mmol)、20ml 吡啶置于 50ml 三颈瓶中，-10℃下，加入 HATU 1.88g(4.95mmol)，然后滴加 1.7g 二异丙基乙胺(DIEA)(13.5mmol)，-10℃下搅拌 3h。倒入 100g 冰水中，30ml 乙酸乙酯提取三次，合并有机层，依次用水洗饱和碳酸氢钠溶液洗，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，浓缩，柱层析(洗脱剂：乙酸乙酯:二氯甲烷=1:5)，得 1.63g，油状物，收率 68%。

方法实施例 24 (2S)-N-[(4-吡咯-1-基)苯基]-1-[[{(2R)-2-(N-苯甲氧基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-2-甲酰胺(3w)

按方法实施例 23 的方法制备，得油状物，收率 70%。

方法实施例 25 (2S)-N-对甲苯基-1-[[{(2R)-2-(N-羟基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-1-甲酰胺(A1)

方法实施例 3 的 3a 0.84g(1.8mmol)，Pd/C(5wt%) 0.08g，0.57g 甲酸胺(9.0mmol)，20ml 乙醇置于 50ml 单颈瓶中，0℃搅拌过夜，柱层析(洗脱剂：二氯甲烷:甲醇=20:1)，得淡黄色油 A1 0.42g，收率 63%，¹HNMR (CDCl₃+H₂O) δ ppm 9.15(b,1H), 8.84(b,1H), 7.83(s,1H), 7.34(d, J=8.4,2H), 7.06(d, J=8,2H), 4.73(m,1H), 3.91(m,1H), 3.48-3.66(m,3H), 3.20(b,1H), 2.50(m,1H), 2.28(s,3H),

2.16(m,1H) 2.00(m,1H), 1.90(m,1H), 1.25-1.65(m,6H), 0.79(m,3H), MS (ES⁺)398(M+Na)。

方法实施例 26 (2S)-N-间甲苯基-1-[(2R)-2-(N-羟基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-1-甲酰胺(A2)

方法实施例 4 的 3b 为原料, 按方法实施例 25 的方法, 得 A2, 收率 61%, 油状物, ¹HNMR (CDCl₃+H₂O) δ ppm **9.21(b,1H), 8.80(b,1H), 7.84(s,1H), 7.25-7.31(m,2H), 7.14(m, 2H), 6.87(d, J=7.2,1H) , 4.74(m,1H), 3.91(m,1H), 3.48-3.66(m,3H), 3.21(b,1H), 2.51(m,1H), 2.30(s,3H), 2.16(m,1H), 2.02(m,1H), 1.85(m,1H), 1.28-1.68(m,6H), 0.79(t, J=6.4,3H), MS (ES⁺)414(M+K)。**

方法实施例 27 (2S)-N-邻甲苯基-1-[(2R)-2-(N-羟基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-1-甲酰胺(A3)

方法实施例 5 的 3c 为原料, 按方法实施例 25 的方法, 得 A3, 收率 70%, 油状物, ¹HNMR (CDCl₃+H₂O) δ ppm **8.98(b,1H), 8.78(b,1H), 7.81(s,1H), 7.87(d, J=8,1H), 7.13-7.25(m,2H), 7.01(t, J=7.2,1H), 4.78(m,1H), 3.90(m,1H), 3.46-3.73(m,3H), 3.21(b,1H), 2.55(m,1H), 2.24(s,3H), 2.18(m,1H), 1.96(m,1H), 1.85(m,1H), 1.21-1.68(m,6H), 0.78(t, J=6.8,3H), MS (ES⁻)374(M-H)。**

方法实施例 28 (2S)-N-对氟苯基-1-[(2R)-2-(N-羟基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-1-甲酰胺(A4)

方法实施例 6 的 3d 为原料, 按方法实施例 25 的方法, 得 A4, 收率 65%, Mp 44-47°C, [α]_D -97.3, c=1, 甲醇, ¹HNMR (CDCl₃+H₂O) δ ppm **9.32(b,1H), 8.63(b,1H), 7.81(s,1H), 7.41(m,2H), 6.91-6.98(m,2H), 4.72(m,1H), 3.89(m,1H), 3.47-3.70(m,3H), 3.20(b,1H), 2.46(m,1H), 2.16(m,1H), 2.02(m,1H), 1.89(m,1H),**

1.20-1.66(m,6H), 0.79(t, $J=6.8,3H$), MS (ES^+)402(M+Na)。

方法实施例 29 (2*S*)-*N*-(3,4-二氟苯基)-1-{[(2*R*)-2-(*N*-羟基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-1-甲酰胺(A5)

方法实施例 7 的 3e 为原料, 按方法实施例 25 的方法, 得 A5, 收率 61%,
Mp 48-51°C, $[\alpha]_D -108.7$, $c=1$, 甲醇, 1H NMR ($CDCl_3+H_2O$) δ ppm **9.52(b,1H), 8.58(b,1H), 7.82(s,1H), 7.52(dd, $J_1=7.2, J_2=11.2, 1H$), 7.02(t, $J_1=4.8, J_2=8.4, 2H$), 4.70(m,1H), 3.89(m,1H), 3.50-3.71(m,3H), 3.22(b,1H), 2.46(m,1H), 2.15(m,1H), 2.03(m,1H), 1.90(m,1H), 1.26-1.66(m,6H), 0.81(t, $J=6.4, 3H$), MS (ES^+)420(M+Na)。**

方法实施例 30 (2*S*)-*N*-对甲氧苯基-1-{[(2*R*)-2-(*N*-羟基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-1-甲酰胺(A6)

方法实施例 8 的 3f 为原料, 按方法实施例 25 的方法, 得 A6, 收率 63%,
Mp 45-47°C, $[\alpha]_D -89.7$, $c=1$, 甲醇, 1H NMR ($CDCl_3+H_2O$) δ ppm **9.18(b,1H), 8.83(b,1H), 7.81(s,1H), 7.38(m,1H), 6.80(m,2H), 4.74(m,1H), 3.90(m,1H), 3.78(s,3H), 3.48-3.72(m,3H), 3.21(b,1H), 2.46(m,1H), 2.18(m,1H), 1.85-2.02(m,2H), 1.22-1.71(m,6H), 0.80(m,3H), MS (ES^-)390(M-H)。**

方法实施例 31 (2*S*)-*N*-对氯苯基-1-{[(2*R*)-2-(*N*-羟基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-1-甲酰胺(A7)

方法实施例 9 的 3g 为原料, 按方法实施例 25 的方法, 得 A7, 收率 60%,
Mp 46-49°C, $[\alpha]_D -86.5$, $c=1$, 甲醇, 1H NMR ($CDCl_3+H_2O$) δ ppm **9.43(b,1H), 8.00(b,1H), 7.84(s,1H), 7.40-7.47(m,2H), 7.20-7.28(m,2H), 4.74(m,1H), 3.87-3.95(m,1H), 3.49-3.69(m,3H), 3.21(b,1H), 2.52(m,1H), 2.16(m,1H),**

1.85-2.03(m,2H), 1.26-1.66(m,6H), 0.78(m,3H), MS (ES⁺)394(M-H)。

方法实施例 32 (2S)-N-[(3-氟-4-吗啉-4-基)苯基]-1-{[(2R)-2-(N-羟基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-2-甲酰胺(A8)

方法实施例 10 的 3h 0.84g(1.8mmol), Pd/C(10wt%) 0.04g, 0.57g 甲酸胺 (9.0mmol), 20ml 乙醇置于 50ml 单颈瓶中, 40℃搅拌 6h, 柱层析(洗脱剂: 二氯甲烷: 甲醇=20: 1), 得淡黄色油 A8 0.42g, 收率 63%, $[\alpha]_D^{25}$ -98.5, c=1, 甲醇, ¹HNMR (CDCl₃+H₂O) δ ppm 9.31(b,1H), 8.98(b,1H), 7.84(s,1H), 7.37(dd, $J_1=14, J_2=2, 1H$), 7.04(d, $J=8.8, 1H$), 6.82(t, $J=8.8, 1H$), 4.71(m,1H), 3.91(m,1H), 3.82-3.84(m,4H), 3.49-3.63(m,3H), 3.19(b,1H), 2.99-3.02(m,4H), 2.49(m,1H), 2.12(m,1H) 2.01(m,1H), 1.85(m,1H), 1.17-1.65(m,6H), 0.79(m,3H), MS (ES⁺)398(M+Na)。

方法实施例 33 (2S)-N-[(3-氟-4-哌啶-1-基)苯基]-1-{[(2R)-2-(N-羟基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-2-甲酰胺(A9)

方法实施例 11 的 3i 为原料, 按方法实施例 32 的方法, 得 A9, 收率 66%, 油状物, ¹HNMR(CDCl₃+H₂O) δ ppm 9.32(b,1H), 8.68(b,1H), 7.82(s,1H), 7.33(t, $J_1=14.2, J_2=0.8, 1H$), 7.03(d, $J=8, 1H$), 6.86(t, $J=8.4, 1H$), 4.67-4.75(m,1H), 3.90(m,1H), 3.48-3.65(m,3H), 3.20(b,1H), 2.71-2.94(m,4H), 2.46(m,1H), 2.15(m,1H) 2.00(m,1H), 1.86(m,1H), 1.67-1.74(m,6H) 1.26-1.63(m,6H), 0.80(m,3H), MS (ES⁺)398(M+Na)。

方法实施例 34 (2S)-N-[(3-氟-4-吡咯烷-1-基)苯基]-1-{[(2R)-2-(N-羟基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-2-甲酰胺(A10)

方法实施例 12 的 3j 为原料, 按方法实施例 32 的方法, 得 A10, 收率 67%,

Mp 71-73°C, $[\alpha]_D$ -126.8, $c=1$, 甲醇, $^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3+\text{H}_2\text{O}$) δ ppm 9.09(b,1H), 8.77(b,1H), 7.83(s,1H), 7.30(d, $J=15.2$, 1H), 6.98(d, $J=8.4$, 1H), 6.58(t, $J=9.2$, 1H), 4.70(m,1H), 3.90(m,1H), 3.48-3.67(m,3H), 3.31(m,4H), 3.21(b,1H), 2.49(m,1H), 2.16(m,1H), 2.01(m,1H), 1.93(m,4H), 1.66(m,1H), 1.28-1.64(m,6H), 0.82(t, $J=6.8$, 3H), MS (ES^+)449(M+1)。

方法实施例 35 (2*S*)-*N*-[(3-氯-4-吗啉-4-基)苯基]-1-{[(2*R*)-2-(*N*-羟基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-2-甲酰胺(A11)

方法实施例 13 的 3k 为原料, 按方法实施例 32 的方法, 得 A11, 收率 56%, Mp80-82°C, $[\alpha]_D$ -121.6, $c=1$, 甲醇, $^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3+\text{H}_2\text{O}$) δ ppm 9.36(b,1H), 8.68(b,1H), 7.81(s,1H), 7.58(d, $J=2.4$, 1H), 7.29(d, $J=2$, 1H), 6.89(t, $J=8.8$, 1H), 4.69(m,1H), 3.86(m,1H), 3.83(m,4H), 3.48-3.72(m,3H), 3.22(b,1H), 2.97-2.98(m,4H), 2.43(m,1H), 2.16(m,1H), 2.02(m,1H), 1.91(m,1H), 1.22-1.68(m,6H), 0.82(m,3H), MS (ES^-)479(M-H)。

方法实施例 36 (2*S*)-*N*-[(3-氯-4-哌啶-1-基)苯基]-1-{[(2*R*)-2-(*N*-羟基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-1-甲酰胺(A12)

方法实施例 14 的 3l 为原料, 按方法实施例 32 的方法, 得 A12, 收率 60%, Mp67-69°C, $[\alpha]_D$ -128.5, $c=1$, 甲醇, $^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3+\text{H}_2\text{O}$) δ ppm 9.24(b,1H), 8.81(b,1H), 7.83(s,1H), 7.53(t, $J=2.4$, 1H), 7.29(d, $J=2.4$, 1H), 6.92(t, $J=8.8$, 1H), 4.70(m,1H), 3.91(m,1H), 3.48-3.66(m,3H), 3.21(b,1H), 2.88-2.91(m,4H), 2.48(m,1H), 2.16(m,1H), 2.02(m,1H), 1.87(m,1H), 1.69-1.74(m,6H), 1.23-1.66(m,6H), 0.80(m,3H), MS (ES^+)479(M+1)。

方法实施例 37 (2*S*)-*N*-[(3-氯-4-吡咯烷-1-基)苯基]-1-{[(2*R*)-2-(*N*-羟基甲酰胺)甲

基]-1-氧代己基}-吡咯烷-1-甲酰胺(A13)

方法实施例 15 的 3m 为原料, 按方法实施例 32 的方法, 得 A13, 收率 61%, Mp 70-71°C, $[\alpha]_D-121.6$, $c=1$, 甲醇, $^1\text{HNMR}$ ($\text{CDCl}_3+\text{H}_2\text{O}$) δ ppm 9.15(b,1H), 8.85(b,1H), 7.80(s,1H), 7.48(d, $J=2.4$, 1H), 7.21(dd, $J_1=2.4, J_2=8.8$, 1H), 6.77(t, $J=8.8$, 1H), 4.67(m, 1H), 3.88(m, 1H), 3.45-3.71(m, 3H), 3.23-3.28(m, 4H), 3.20(b, 1H), 2.42(m, 1H), 2.13(m, 1H) 1.95-2.02(m, 2H), 1.87-1.92(m, 4H), 1.22-1.68(m, 6H), 0.81(t, $J=6.8$, 3H), MS (ES^+)465(M+1)。

方法实施例 38 (2S)-N-[(4-吗啉-4-基)苯基]-1-{[(2R)-2-(N-羟基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-1-甲酰胺(A14)

方法实施例 16 的 3n 为原料, 按方法实施例 32 的方法, 得 A14, 收率 62%, Mp 74-76°C, $[\alpha]_D-132.7$, $c=1$, 甲醇, $^1\text{HNMR}$ ($\text{CDCl}_3+\text{H}_2\text{O}$) δ ppm 9.09(b, 1H), 8.80(b, 1H), 7.82(s, 1H), 7.37(d, $J=8.8$, 2H), 6.82(d, $J=8.8$, 2H), 4.71(m, 1H), 3.86(m, 1H), 3.90(m, 4H), 3.46-3.70(m, 3H), 3.20(b, 1H), 3.06-3.12(m, 4H), 2.48(m, 1H), 2.16(m, 1H) 2.02(m, 1H), 1.90(m, 1H), 1.27-1.67(m, 6H), 0.80(t, $J=6.4$, 3H), MS (ES^-)445(M-H)。

方法实施例 39 (2S)-N-[(4-哌啶-1-基)苯基]-1-{[(2R)-2-(N-羟基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-1-甲酰胺(A15)

方法实施例 17 的 3o 为原料, 按方法实施例 32 的方法, 得 A15, 收率 66%, 油状物, $^1\text{HNMR}$ ($\text{CDCl}_3+\text{H}_2\text{O}$) δ ppm 9.01(b, 1H), 8.73(b, 1H), 7.82(s, 1H), 7.31-7.38(m, 2H), 6.83-6.88(m, 2H), 4.70(m, 1H), 3.90(m, 1H), 3.47-3.74(m, 3H), 3.20(b, 1H), 3.06-3.12(m, 4H), 2.48(m, 1H), 2.17(m, 1H) 2.05(m, 1H), 1.85(m, 1H), 1.66-1.68(m, 6H), 1.21-1.63(m, 6H), 0.80(t, $J=6.4$, 3H), MS (ES^-)443(M-H)。

方法实施例 40 (2S)-N-[(4-吡咯烷-1-基)苯基-1-{[(2R)-2-(N-羟基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-2-甲酰胺(A16)

方法实施例 18 的 3p 为原料, 按方法实施例 33 的方法, 得 A16, 收率 68%, Mp 66-68°C, $[\alpha]_D^{25}$ -125.6, c=1, 甲醇, $^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3+\text{H}_2\text{O}$) δ ppm **8.89(b,1H)**, **8.59(b,1H)**, **7.86(s,1H)**, **7.31(d,J=8.4,2H)**, **6.50(d,J=8.4,2H)**, **4.73(m,1H)**, **3.93(m,1H)**, **3.49-3.67(m,3H)**, **3.26(m,5H)**, **2.52(m,1H)**, **2.19(m,1H)** **1.86-2.01(m,6H)**, **1.25-1.68(m,6H)**, **0.83(t,J=6.8,3H)**, MS (ES^+)453(M+Na)。

方法实施例 41 (2S)-N-[[3-氟-4-(4-乙基)哌嗪-1-基]苯基]-1-{[(2R)-2-(N-羟基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-2-甲酰胺(A17)

方法实施例 19 的 3q 为原料, 按方法实施例 32 的方法, 得 A17, 收率 56%, Mp 81-83°C, $[\alpha]_D^{25}$ -128.6, c=1, 甲醇, $^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3+\text{H}_2\text{O}$) δ ppm **9.42(b,1H)**, **8.39(b,1H)**, **7.81(s,1H)**, **7.40(d,J=14.1,1H)**, **6.99(d,J=8.4,1H)**, **6.81(d,J=8.8,1H)**, **4.68(m,1H)**, **3.88(m,1H)**, **3.47-3.71(m,3H)**, **3.17-3.20(m,5H)**, **2.95-3.01(m,4H)**, **2.79(q,J=7.2,2H)**, **2.37-2.42(m,1H)**, **2.14(m,1H)** **1.89-2.00(m,2H)**, **1.22-1.28(m,7H)**, **1.50-1.67(m,2H)**, **0.80(t,J=6,3H)**, MS (ES^+)443(M+1)。

方法实施例 42 (2S)-N-[[4-(4-甲基)哌嗪-1-基]苯基]-1-{[(2R)-2-(N-羟基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-1-甲酰胺(A18)

方法实施例 20 的 3r 为原料, 按方法实施例 33 的方法, 得 A18, 收率 56%, Mp 79-82°C, $[\alpha]_D^{25}$ -124.3, c=1, 甲醇, $^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3+\text{H}_2\text{O}$) δ ppm **9.15(b,1H)**, **8.82(b,1H)**, **7.85(s,1H)**, **7.80(d,J=9.2,2H)**, **6.83(d,J=8,2H)**, **4.70(m,1H)**, **3.51-3.74(m,4H)**, **3.29-3.32(m,4H)**, **3.20(b,1H)**, **2.95-2.98(m,4H)**, **2.59(s,3H)**, **2.46-2.50(m,1H)**, **2.16(m,1H)** **1.85-2.06(m,2H)**, **1.26-1.66(m,6H)**, **0.80(m,3H)**,

MS (ES⁺)460(M+1)。

方法实施例 43 (2*S*)-*N*-{[4-(4-乙基)哌嗪-1-基]苯基}-1-{[(2*R*)-2-(*N*-羟基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-1-甲酰胺(A19)

方法实施例 21 的 3s 为原料, 按方法实施例 32 的方法, 得 A19, 收率 56%, Mp79-82°C, $[\alpha]_D-124.3$, $c=1$, 甲醇, ¹HNMR (CDCl₃+H₂O) δ ppm 9.15(b,1H), 8.36(b,1H), 7.81(s,1H), 7.36(d, $J=8.8$,2H), 6.79(d, $J=8.8$,2H), 4.68(m,1H), 3.87(m,1H), 3.44-3.72(m,3H), 3.24-3.29(m,4H), 3.21(b,1H), 2.65-3.03(m,4H), 2.46(m,1H), 2.40(m,2H), 2.13(m,1H) 1.87-2.01(m,2H), 1.44-1.65(m,2H), 1.20-1.29(m,7H), 0.79(t, $J=6.8$,3H), MS (ES⁺)474(M+1)。

方法实施例 44 (2*S*)-*N*-{[3-氟-4-(4-甲基)高哌嗪-1-基]苯基}-1-{[(2*R*)-2-(*N*-羟基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-2-甲酰胺(A20)

方法实施例 22 的 3t 为原料, 按方法实施例 32 的方法, 得 A20, 收率 58%, Mp78-81°C, $[\alpha]_D-130.5$, $c=1$, 甲醇, ¹HNMR (CDCl₃+H₂O) δ ppm 9.38(b,1H), 8.58(b,1H), 7.83(s,1H), 7.39(d, $J=14.2$,1H), 6.98(d, $J=8.4$,1H), 6.75(m,1H), 4.71(m,1H), 3.22-3.72(m,9H), 3.02-3.13(m,4H), 2.65(s,3H), 2.44(m,1H), 2.12-2.24(m,3H) 1.90-2.01(m,2H), 1.24-1.68(m,6H), 0.79(t, $J=6.8$,3H), MS (ES⁺)492(M+1)。

方法实施例 45 (2*S*)-*N*-[(3-氟-4-吡咯-1-基)苯基]-1-{[(2*R*)-2-(*N*-羟基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-2-甲酰胺(A21)

方法实施例 23 的 3u 为原料, 0.84g(1.8mmol), Pd/C(10wt%) 0.055g, 20ml 乙醇置于 50ml 单颈瓶中, 室温通 H₂ 搅拌 18h, 柱层析(洗脱剂: 二氯甲烷: 甲醇=20: 1), 得淡黄色油 A8 0.42g, 收率 63%, Mp66-68°C, $[\alpha]_D-120.1$, $c=1$,

甲醇, ^1H NMR (DMSO+H₂O) δ ppm 10.26(b,1H), 9.50(b,1H), 7.78(m,2H), 7.48(t, $J=8.8$, 1H), 7.37(d, $J=8.8$, 1H), 7.07(d, $J=1.2$, 2H), 6.25(s, 2H) 4.40(m, 1H), 3.38-3.66(m, 4H), 3.04(b, 1H), 2.01-2.14(m, 2H), 1.92(m, 2H), 1.24-1.48(m, 6H), 0.86(t, $J=6.4$, 3H), MS (ES⁺)467(M+Na)。

方法实施例 46 (2*S*)-*N*-[(4-吡咯-1-基)苯基]-1-{[(2*R*)-2-(*N*-羟基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-2-甲酰胺(A22)

方法实施例 24 的 3v 为原料, 按方法实施例 45 的方法, 得 A22, 收率 58%, 油状物, ^1H NMR (CDCl₃+H₂O) δ ppm 9.49(b, 1H), 8.34(b, 1H), 7.79(s, 1H), 7.47(m, 2H), 7.23(m, 2H), 6.95(m, 2H), 6.28(m, 2H), 4.71(m, 1H), 3.23-3.92(m, 4H), 3.05(b, 1H), 2.02-2.43(m, 2H), 1.93-1.98(m, 2H), 1.22-1.68(m, 6H), 0.79(m, 3H), MS (ES⁻)425(M-H)。

方法实施例 47 (2*S*)-*N*-对甲苯基-1-{[(2*R*)-2-(*N*-羟基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-2-甲酰胺钙盐(2:1)

方法实施例 25 的 A1 200mg(0.5mmol), 溶于 2ml 乙醇中, 室温加入含氢氧化钠 19mg(0.5mmol)的水溶液 1.5ml, 调节 pH 8-10, 加入氯化钙 28mg(0.25mmol)的水溶液 1.5ml, 室温搅拌过夜, 析出白色固体, 过滤, 烘干, 得 170mg, 收率 80.9%。Mp156-159°C, $[\alpha]_D$ -98.5, $c=1$, 氯仿。MS(TOF ES⁺)789(M+1)

方法实施例 48 (2*S*)-*N*-间甲苯基-1-{[(2*R*)-2-(*N*-羟基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-1-甲酰胺钙盐(2:1)

方法实施例 26 的 A2 为原料, 按方法实施例 47 的方法, 制得产品, 收率 76%。Mp 152-153°C, $[\alpha]_D$ -101.6, $c=1$, 氯仿。MS(TOF ES⁺)789(M+1)

方法实施例 49 (2*S*)-*N*-邻甲苯基-1-{[(2*R*)-2-(*N*-羟基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-

吡咯烷-1-甲酰胺钙盐(2:1)

方法实施例 27 的 A3 为原料, 按方法实施例 47 的方法, 制得产品, 收率 76%。Mp 151-153°C, $[\alpha]_D -101.3$, $c=1$, 氯仿。MS(TOF ES⁺)789(M+1)

方法实施例 50 (2S)-N-[(3-氟-4-哌啶-1-基)苯基]-1-{[(2R)-2-(N-羟基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-2-甲酰胺钙盐(2:1)

方法实施例 33 的 A9 为原料, 按方法实施例 47 的方法, 制得产品, 收率 76%。Mp 171-173°C, $[\alpha]_D -110.3$, $c=1$, 氯仿。MS(TOF ES⁺)963(M+1)

方法实施例 51 (2S)-N-[(4-哌啶-1-基)苯基]-1-{[(2R)-2-(N-羟基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-1-甲酰胺钙盐(2:1)

方法实施例 39 的 A15 为原料, 按方法实施例 50 的方法, 制得产品, 收率 76%。Mp 168-171°C, $[\alpha]_D -102.3$, $c=1$, 氯仿。MS(TOF ES⁺)927(M+1)

方法实施例 52 (2S)-N-[(4-吡咯-1-基)苯基]-1-{[(2R)-2-(N-羟基甲酰胺)甲基]-1-氧代己基}-吡咯烷-2-甲酰胺(A22) 钠盐(2:1)

方法实施例 46 的 A1 200mg(0.5mmol), 溶于 2ml 乙醇中, 室温加入含氢氧化钠 19mg(0.5mmol)的水溶液 1.5ml, 调节 pH 8-9, 加入氯化钙 28mg(0.25mmol)的水溶液 1.5ml, 室温搅拌过夜, 析出浅橙色固体, 过滤, 烘干, 得 166mg, 收率 80.9%。Mp153-156°C, $[\alpha]_D -110.5$, $c=1$, 氯仿。MS(TOF ES⁺)891(M+1)

应用实施例 1

片剂: (重量份)

方法实施例 30 的化合物 1 份, 聚乙烯吡咯烷酮 1 份, 淀粉 5 份, 碳酸钙 0.5 份, 按照本领域常规的方法制备成为片剂。

应用实施例 2

注射剂：（重量份）

方法实施例 48 的化合物 1 份，注射用水 10 份，按照本领域常规的方法制备成为注射剂。

效果实施例

本发明部分目标化合物的体外抗菌活性试验结果如下：

1. 试验方法：用文献(刘庆，周伟澄，余爱珍等，7-[4-(2，4-二氨基喹唑啉-6-基)哌嗪-1-基]-6-氟喹诺酮化合物的合成和抗菌活性，中国医药工业杂志，1996，27：104)报道的琼脂对倍稀释法对受试菌株的最低抑菌浓度(MIC)进行测试。受试化合物用二甲亚砜助溶后，用灭菌蒸馏水配成溶液使用。

2. 试验菌株：共 6 种实验室标准菌：金葡菌 26003 (*Staphylococcus aureus*)，肺炎双球菌 31002 (*Streptococcus pneuminae*)，白葡菌 260101 (*Staphylococcus albus*)，肠球菌 32220 (*Enterococcus faecium*)，丙型链球菌 32206 (*Gamma streptococcus*)，表皮葡萄球菌 26069 (*Streptococcus epidermidis*)。

3. 阳性对照药为 LBM-415。

部分化合物对部分细菌的 MIC 值列于表 4 中。由表 4 可见，本发明的部分化合物具有明显的优于 LBM-415 的抗革兰阳性菌活性。

表 4 部分化合物对部分细菌的 MIC($\mu\text{g/ml}$)

编号	金葡菌	肺炎双球菌	白葡菌	肠球菌
LBM-415	0.195	0.195	0.195	0.39
A1	0.39	0.049	0.78	0.39
A2	0.195	0.049	0.195	>6.25
A3	6.25	0.098	3.13	6.25
A4	0.39	0.098	0.39	0.39
A5	0.39	0.195	0.195	0.195
A6	0.78	0.049	0.195	0.78
A7	0.39	0.049	0.39	1.56

A8	0.39	0.098	0.39	3.13
A9	0.39	0.098	0.39	0.39
A10	0.39	0.049	0.39	1.56
A11	0.39	0.195	0.195	0.195
A12	0.195	0.098	0.78	1.56
A14	0.39	0.195	0.195	0.195
A15	0.39	0.195	0.39	0.39
A16	0.78	0.098	0.39	1.56
A17	1.56	0.098	0.39	1.56
A18	0.39	0.098	0.39	3.13
A19	3.13	0.195	0.78	3.13
A20	0.78	0.39	0.78	1.56