



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105073710 B

(45)授权公告日 2018.02.16

(21)申请号 201480015562.1

(72)发明人 庄司宗生 菅谷直未 八十步直子

(22)申请日 2014.03.14

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 11038

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105073710 A

代理人 邵华一

(43)申请公布日 2015.11.18

(51)Int.Cl.

(30)优先权数据
2013-052798 2013.03.15 JP

C07C 259/06(2006.01)

A61K 31/166(2006.01)

A61P 31/04(2006.01)

A61P 43/00(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.09.15

(56)对比文件

WO 2011132712 A1, 2011.10.27, 权利要求1-25, 说明书第8, 118, 547, 560.

CN 1777577 A, 2006.05.24, 全文.

WO 2012031298 A2, 2012.03.08, 全文.

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2014/056864 2014.03.14

(87)PCT国际申请的公布数据
W02014/142298 JA 2014.09.18

审查员 杨莹

(73)专利权人 富山化学工业株式会社
地址 日本东京

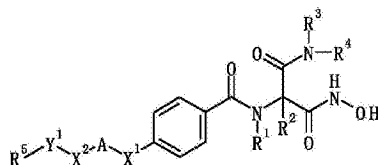
权利要求书3页 说明书75页

(54)发明名称

新异羟肟酸衍生物或其盐

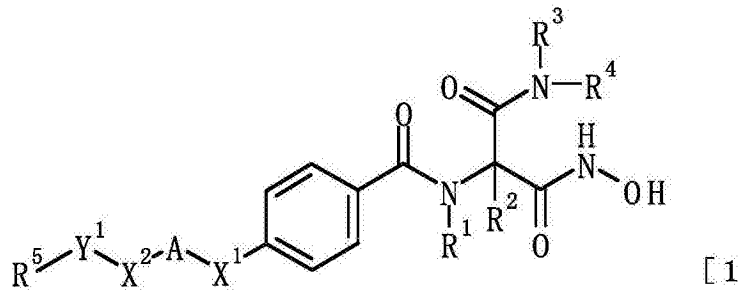
(57)摘要

由通式表示的化合物(1)(其中R¹表示氢原子, 任选被取代的C₁₋₆烷基等; R²表示氢原子, 任选被取代的C₁₋₆烷基等; R³表示氢原子或任选被取代的C₁₋₆烷基; R⁴表示氢原子, 任选被取代的C₁₋₆烷基等; X¹表示任选被取代的C₂₋₆亚炔基等; A表示任选被取代的二价芳香族烃基等; X²表示任选被取代的C₁₋₆亚烷基等; Y¹表示氧原子等; 以及R⁵表示氢原子等)或其盐是作为抗菌剂有用的。



1. 由通式[1]表示的化合物或其盐：

[式1]



其中

R¹表示氢原子或任选被取代的C₁₋₆烷基；

R²表示氢原子或任选被取代的C₁₋₆烷基；

R³表示氢原子；

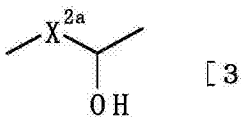
R⁴表示氢原子或任选被取代的C₁₋₆烷基；

X¹表示任选被取代的C₂₋₆亚炔基；

A表示任选被取代的C₃₋₈亚环烷基或任选被取代的二价芳香族烃基；

X²是由通式[3]表示的基团：

[式3]



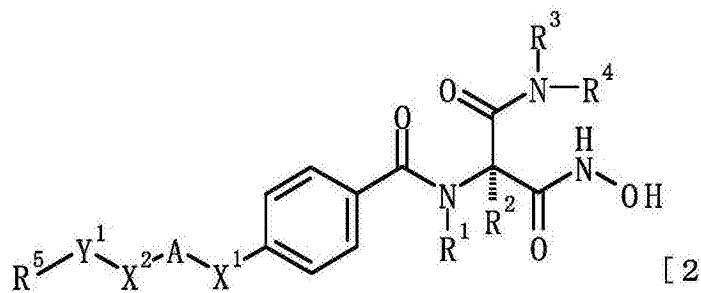
其中X^{2a}表示任选被取代的C₁₋₅亚烷基，条件是X^{2a}键合至Y¹，

Y¹表示氧原子；和

R⁵表示氢原子，任选被取代的C₁₋₆烷基，任选被取代的C₂₋₆烯基，任选被取代的C₂₋₆炔基或羟基保护基。

2. 由通式[2]表示的化合物或其盐：

[式2]



其中

R¹表示氢原子或任选被取代的C₁₋₆烷基；

R²表示氢原子或任选被取代的C₁₋₆烷基；

R³表示氢原子；

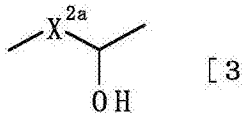
R⁴表示氢原子或任选被取代的C₁₋₆烷基；

X¹表示任选被取代的C₂₋₆亚炔基；

A表示任选被取代的C₃₋₈亚环烷基或任选被取代的二价芳香族烃基；

X²是由通式[3]表示的基团：

[式3]



其中X^{2a}表示任选被取代的C₁₋₅亚烷基，条件是X^{2a}键合至Y¹，

Y¹表示氧原子；和

R⁵表示氢原子，任选被取代的C₁₋₆烷基，任选被取代的C₂₋₆烯基，任选被取代的C₂₋₆炔基或羟基保护基。

3. 权利要求1或2所记载的化合物或其盐，其中R¹是任选被取代的C₁₋₆烷基。

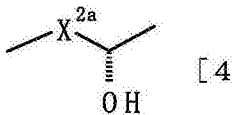
4. 权利要求1或2所记载的化合物或其盐，其中R²是任选被取代的C₁₋₆烷基。

5. 权利要求1或2所记载的化合物或其盐，其中R³是氢原子，且R⁴是任选被取代的C₁₋₆烷基。

6. 权利要求1或2所记载的化合物或其盐，其中A为任选被取代的二价芳香族烃基。

7. 权利要求1或2所记载的化合物或其盐，其中X²是由通式[4]表示的基团：

[式4]



其中X^{2a}表示任选被取代的C₁₋₅亚烷基，条件是X^{2a}键合至Y¹。

8. 权利要求1中记载的化合物或其盐，其中所述化合物选自(2S)-2-((4-((4-(1,2-二羟基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N',2-二甲基丙二酰胺,(2S)-2-((4-((4-((1R)-1,2-二羟基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N',2-二甲基丙二酰胺,(2S)-2-((4-((4-((1S)-1,2-二羟基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N',2-二甲基丙二酰胺,(2S)-N-羟基-2-((4-((4-((1S)-1-羟基-2-甲氧基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N',2-二甲基丙二酰胺,(2S)-N-羟基-2-((4-((4-((1S)-1-羟基-2-(2-羟基乙氧基)乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N',2-二甲基丙二酰胺,(2S)-2-((4-((4-((1R)-1,3-二羟基丙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N',2-二甲基丙二酰胺,(2S)-2-((4-((4-((1S,2S)-1,2-二羟基丙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N',2-二甲基丙二酰胺,(2S)-2-((4-((4-(1,4-二羟基丁基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N',2-二甲基丙二酰胺和(2S)-N-羟基-2-((4-((4-((1R)-1-羟基-3-甲氧基丙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N',2-二甲基丙二酰胺。

9. (2S)-2-((4-((4-(1,2-二羟基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N',2-二甲基丙二酰胺或其盐。

10. (2S)-2-((4-((4-((1R)-1,2-二羟基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N',2-二甲基丙二酰胺或其盐。

11. (2S)-2-((4-((4-((1S)-1,2-二羟基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N',2-二甲基丙二酰胺或其盐。

12. (2S)-N-羟基-2-((4-((4-((1S)-1-羟基-2-甲氧基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N',2-二甲基丙二酰胺或其盐。

13. (2S)-N-羟基-2-((4-((4-((1S)-1-羟基-2-(2-羟基乙氧基)乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N',2-二甲基丙二酰胺或其盐。

14. (2S)-2-((4-((4-((1R)-1,3-二羟基丙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N',2-二甲基丙二酰胺或其盐。

15. (2S)-2-((4-((4-((1S,2S)-1,2-二羟基丙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N',2-二甲基丙二酰胺或其盐。

16. (2S)-2-((4-((4-(1,4-二羟基丁基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N',2-二甲基丙二酰胺或其盐。

17. (2S)-N-羟基-2-((4-((4-((1R)-1-羟基-3-甲氧基丙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N',2-二甲基丙二酰胺或其盐。

18. LpxC抑制剂,含有权利要求1、2、或**8~17**中任一项所记载的化合物或其盐。

19. 抗菌剂,其包含权利要求1、2、或**8~17**中任一项所记载的化合物或其盐。

新异羟肟酸衍生物或其盐

技术领域

[0001] 本发明涉及一种新异羟肟酸衍生物或其盐,其具有针对尿苷二磷酸(UDP)-3-0-酰基-N-乙酰葡萄糖胺脱乙酰酶(LpxC)的抑制活性,和一种包含前述衍生物或其盐的抗菌剂。

背景技术

[0002] 革兰氏阴性菌具有脂质双层构成的外膜,其未在革兰氏阳性细菌中被发现,并因此,在与药物渗透性相关的问题方面,趋向于具有比革兰氏阳性菌更强的耐药性。此外,革兰氏阴性菌被已知有多个药物外排蛋白,其也被已知参与耐药性(非专利文献1)。脂多糖(LPS),作为外膜的主要成分之一,还主要作为内毒素涉及毒性。

[0003] 革兰氏阴性细菌,尤其是,绿脓杆菌(绿脓菌)已知具有对各种抗菌药表现出本身具有的耐药性的强烈倾向。绿脓杆菌广泛驻留在自然环境或生活环境,但是减毒的细菌,其通常对健康人不呈现致病性。但是,这种细菌,是一个病原体,其针对具有严重的潜在疾病的患者,由于移植而使用免疫抑制剂的所谓缺乏免疫力的患者,和进行如医疗导管,气管插管,或手术操作的医疗行为的患者,引起严重急性传染病,如败血症。因此,绿脓杆菌是机会性感染性疾病,或院内感染性疾病的一种重要致病细菌。在最近几年,在医疗环境中已经获得针对原本预期是有效的碳青霉烯类药物,喹诺酮类药物,或氨基糖甙类药物等具有耐药性的绿脓杆菌经常被临床分离(非专利文献2)。此外,已获得抗所有这些三个谱系药物的多重耐药性绿脓杆菌也已经被分离(非专利文献3)。由于很少有针对感染多重耐药性绿脓杆菌有用的治疗药物,由此而引起的顽固性感染性疾病是主要的全球性问题。因此,具有新的作用机理的药物的开发被强烈需求。

[0004] UDP-3-0-酰基-N-乙酰葡萄糖胺脱乙酰酶(LpxC)是负责脂质A的合成(为外膜的构成的LPS的疏水锚)的酶。脂质A生物合成包括10个阶段的反应,LpxC催化生物合成反应的第二阶段和离解UDP-3-0-酰基-N-乙酰葡萄糖胺的乙酰基(非专利文献4)。脂质A是外膜形成的必不可少的成分,并且因此是革兰氏阴性菌的存活必需的(非专利文献5)。LpxC是脂质A生物合成的重要限速酶和是脂质A的生物合成必不可少的酶。因此,强烈期望的是,抑制LpxC的活性的药物,其对包括绿脓杆菌的革兰氏阴性菌,尤其是,由于具有与常规药物不同的作用机理而对耐药性绿脓杆菌是有效的抗菌剂。

[0005] 迄今已知具有LpxC抑制活性的化合物(专利文献1~7)。

[0006] 然而,迄今尚未知的是,本发明的具有LpxC抑制活性的新异羟肟酸衍生物或盐,以及含所述异羟肟酸衍生物或盐的抗菌剂。

[0007] 现有技术文献

[0008] 专利文献

[0009] 专利文献1:国际公开第W0 04/062601号小册子

[0010] 专利文献2:国际公开第W0 07/069020号小册子

[0011] 专利文献3:国际公开第W0 08/154642号小册子

[0012] 专利文献4:国际公开第W0 10/031750号小册子

- [0013] 专利文献5:国际公开第WO 10/017060号小册子
 [0014] 专利文献6:国际公开第WO 10/032147号小册子
 [0015] 专利文献7:国际公开第WO11/132712小册子
 [0016] 非专利文献
 [0017] 非专利文献1:Antimicrobial Resistance (2002) 3月1日,34,第634-640页。
 [0018] 非专利文献2:J.Antimicrob.Chemother. (2003) 1月14日,51,第347-352页。
 [0019] 非专利文献3:Jpn.J.Antibiotics (2006),59 (5),第355-363页。
 [0020] 非专利文献4:J.Biol.Chem. (1995年) 12月22日,270,第30384-30391页。
 [0021] 非专利文献5:J.Bacteriol. (1987),169,第5408-5415页

发明内容

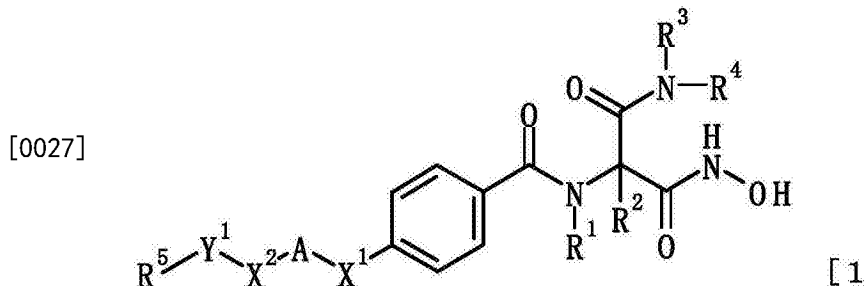
[0022] 发明要解决的课题

[0023] 本发明的一个课题是提供一种通过抑制LpxC表现出对革兰氏阴性菌,包括绿脓杆菌和其耐药性菌具有很强的抗菌活性的新化合物,并所述化合物作为医药品是有用的。

[0024] 用于解决课题的手段

[0025] 在这些情况下,本发明人已进行了深入研究,结果通过发现由通式[1]表示的化合物或其盐完成了本发明,所述化合物或其盐具有很强的LpxC抑制作用,并具有对革兰氏阴性菌,包括绿脓杆菌具有很强的抗菌活性:

[0026] [式1]



[0028] 其中

[0029] R¹表示氢原子,任选被取代的C₁₋₆烷基,任选被取代的C₃₋₈环烷基或任选被取代的C₁₋₆烷氧基;

[0030] R²表示氢原子,任选被取代的C₁₋₆烷基,任选被取代的C₃₋₈环烷基或任选被取代的C₁₋₆烷氧基;

[0031] R³表示氢原子或任选被取代的C₁₋₆烷基;

[0032] R⁴表示氢原子,任选被取代的C₁₋₆烷基,任选被取代的C₃₋₈环烷基,任选被取代的C₁₋₆烷氧基,任选被取代的芳香族烃基或任选被取代的杂环基;

[0033] X¹表示任选被取代的C₁₋₆亚烷基,任选被取代的C₂₋₆亚烯基或任选被取代的C₂₋₆亚炔基;

[0034] A表示任选被取代的C₂₋₆亚炔基,任选被取代的C₃₋₈亚环烷基或任选被取代的二价芳香族烃基;

[0035] X²表示任选被取代的C₁₋₆亚烷基,任选被取代的C₂₋₆亚烯基或任选被取代的C₂₋₆亚炔基;

[0036] Y^1 表示氧原子或硫原子;和

[0037] R^5 表示氢原子,任选被取代的 C_{1-6} 烷基,任选被取代的 C_{2-6} 烯基,任选被取代的 C_{2-6} 炔基,任选被取代的芳香族烃基,任选被取代的含氧杂环基,羟基保护基或硫醇保护基,

[0038] 条件是当 X^2 是 $CH(R^6)$,其中 R^6 表示氢原子或甲氧基时, R^5 是指由以下表示的基团:任选被选自取代基组 α 的一个或多个基团取代的 C_{2-6} 烷基,任选被取代的 C_{2-6} 烯基,任选被取代的 C_{1-6} 炔基,任选被取代的芳香族烃基,任选被取代的含氧杂环基,羟基保护基或硫醇保护基,其中前述取代基组 α 包括:卤素原子;氰基;硝基;氧代基团;任选被取代的氨基甲酰基;任选被取代的 C_{2-6} 烯基;任选被取代的 C_{2-6} 炔基;任选被取代的 C_{3-8} 环烷基;任选被取代的 C_{1-6} 烷氧基;任选被取代的芳香族烃基;任选被取代的芳氧基;任选被取代的芳硫基;任选被取代的杂环基;任选被取代的杂环氧基;任选被保护的羟基;和任选被保护的羧基。

[0039] 发明的效果

[0040] 由通式[1]表示的化合物或其盐具有很强的 $LpxC$ 抑制作用,并具有对革兰氏阴性菌,包括绿脓杆菌很强的抗菌活性,因此,由通式[1]表示的化合物或其盐作为抗菌剂是有用的。在另一个方面,由通式[1]表示的所述化合物或其盐具有优异的安全性和药代动力学并且是作为抗菌剂是有用的。

[0041] 本发明具体实施方案

[0042] 本发明将在下面详细描述。

[0043] 另外,在本说明书中,各术语是如下所定义,除非另有规定。

[0044] 卤素原子是指氟原子,氯原子,溴原子或碘原子。

[0045] C_{1-6} 烷基是指直链或支链 C_{1-6} 烷基,例如,甲基,乙基,丙基,异丙基,丁基,仲丁基,异丁基,叔丁基,戊基,异戊基和己基等。

[0046] C_{2-6} 烷基是指直链或支链 C_{1-6} 烷基,例如,乙基,丙基,异丙基,丁基,仲丁基,异丁基,叔丁基,戊基,异戊基和己基等。

[0047] C_{2-6} 烯基指直链或支链 C_{2-6} 烯基,例如,乙烯基,烯丙基,丙烯基,异丙烯基,丁烯基,异丁烯基,1,3-丁二烯基,戊烯基和己烯基等。

[0048] C_{2-6} 炔基指直链或支链 C_{2-6} 炔基,例如,例如乙炔基,丙炔基,丁炔基,戊炔基和己炔基。

[0049] C_{3-8} 环烷基是指 C_{3-8} 环烷基,例如,环丙基,环丁基,环戊基和环己基等。

[0050] 芳香族烃基是指例如苯基,萘基,茚满基,茚基,四氢萘基,二氢萘基,苯并环庚基,二氢-5H-苯并环庚烯基或5H-苯并环庚烯基。

[0051] 芳基 C_{1-6} 烷基是指芳基 C_{1-6} 烷基如苄基,二苯基甲基,三苯甲基,苯乙基或萘亚甲基等。

[0052] C_{1-6} 亚烷基是指直链或支链 C_{1-6} 亚烷基如亚甲基,亚乙基,亚丙基,亚丁基,亚戊基或亚己基。

[0053] C_{1-5} 亚烷基指直链或支链 C_{1-5} 亚烷基,如亚甲基,亚乙基,亚丙基,亚丁基或亚戊基。

[0054] C_{2-6} 亚烯基指直链或支链 C_{2-6} 亚烯基如亚乙烯基,亚丙烯基,1-亚丁烯基,2-亚丁烯基,1-亚戊烯基或1-己烯基。

[0055] C_{2-6} 亚炔基是指直链或支链 C_{2-6} 亚炔基如亚乙炔基,亚丙炔基,1-亚丁炔基,2-亚丁炔基,1-亚戊炔基或1-亚己炔基。

[0056] C₃₋₈亚环烷基是指C₃₋₈的亚环烷基,例如,1,1-亚环丙基,1,2-亚环丙基,1,1-亚环丁基,1,2-亚环丁基,1,3-亚环丁基,1,2-亚环戊基,1,3-亚环戊基,1,1-亚环己基,1,2-亚环己基和1,4-亚环己基等。

[0057] C₁₋₆烷氧基是指直链或支链C₁₋₆烷氧基,例如,甲氧基,乙氧基,丙氧基,异丙氧基,丁氧基,异丁氧基,仲丁氧基,叔丁氧基,戊氧基和己氧基等。

[0058] 芳基C₁₋₆烷氧基是指芳基C₁₋₆烷氧基,例如,苄氧基,苯乙基氧基和萘甲氧基团等。

[0059] 所述芳基氧基是指苯氧基或萘氧基。

[0060] C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基是指C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基如甲氧基甲基和1-乙氧基乙基等。

[0061] 芳基C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基是指芳基C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基,例如,苄氧基甲基和苯乙基氧基甲基等。

[0062] C₂₋₁₂烷酰基意指直链或支链C₂₋₁₂烷酰基,例如,乙酰基,丙酰基,戊酰基,异戊酰基和新戊酰基等。

[0063] 所述芳酰基是指例如,苯甲酰基或萘甲酰基。

[0064] 杂环羰基是指例如,烟酰基,噻吩甲酰基,吡咯烷基羰基或糠酰基。

[0065] (α -取代的)氨基乙酰基是指衍生自氨基酸的任选N-末端保护的(α -取代的)氨基乙酰基,氨基酸的实例包括例如,甘氨酸,丙氨酸,缬氨酸,亮氨酸,异亮氨酸,丝氨酸,苏氨酸,半胱氨酸,蛋氨酸,天冬氨酸,谷氨酸,天冬酰胺,谷氨酰胺,精氨酸,赖氨酸,组氨酸,羟基赖氨酸,苯丙氨酸,酪氨酸,色氨酸,脯氨酸,羟基脯氨酸等。

[0066] 所述酰基是指例如甲酰基,琥珀酰基,戊二酰基,马来酰基,邻苯二甲酰基,C₂₋₁₂烷酰基,芳酰基,杂环羰基或(α -取代的)氨基乙酰基。

[0067] 酰基C₁₋₆烷基是指酰基C₁₋₆烷基如乙酰基甲基,苯甲酰基和1-苯甲酰乙基等。

[0068] 酰氧基C₁₋₆烷基是指酰氧基C₁₋₆烷基如乙酰氧基甲基,丙酰基氧基甲基,新戊酰氧基甲基,苯甲酰基氧基甲基和1-(苯甲酰氧基)乙基等。

[0069] 所述C₁₋₆烷氧基羰基是指直链或支链C₁₋₆烷氧基羰基如甲氧羰基,乙氧羰基,异丙氧基羰基,叔丁氧基羰基和1,1-二甲基丙氧基羰基等。

[0070] 芳基C₁₋₆烷氧基羰基是指芳基C₁₋₆烷氧基羰基如苄氧羰基和苯乙基氧基羰基等。

[0071] 芳氧羰基是指例如,苯氧基羰基或萘氧基羰基。

[0072] C₁₋₆烷基氨基是指直链或支链C₁₋₆烷基氨基如甲氨基,乙氨基,丙氨基,异丙氨基,丁氨基,仲丁氨基,叔丁基氨基,戊基氨基和己基氨基等。

[0073] 二(C₁₋₆烷基)氨基是指直链或支链二(C₁₋₆烷基)氨基例如二甲基氨基,二乙基氨基,二丙基氨基,二异丙基氨基,二丁基氨基,二(叔丁基)氨基,二戊基氨基,二己基氨基,(乙基)(甲基)氨基和(甲基)(丙基)氨基等。

[0074] 所述C₁₋₆烷硫基表示C₁₋₆烷硫基如甲硫基,乙硫基和丙硫基等。

[0075] 芳硫基是指例如,苯硫基或萘硫基。

[0076] C₁₋₆烷基磺酰基是指C₁₋₆烷基磺酰基如甲基磺酰基,乙基磺酰基和丙基磺酰基等。

[0077] 芳基磺酰基是指例如,苯磺酰基,对甲苯磺酰基或萘磺酰基。

[0078] 所述C₁₋₆烷基磺酰氧基是指C₁₋₆烷基磺酰氧基如甲基磺酰氧基,三氟甲基磺酰氧基和乙基磺酰氧基等。

[0079] 芳基磺酰氧基是指例如,苯磺酰氧基或对甲苯磺酰氧基。

[0080] 甲硅烷基是指例如,三甲基甲硅烷基,三乙基甲硅烷基或三丁基甲硅烷基。

[0081] 单环含氮杂环基是指只含有氮原子作为形成环的杂原子的单环含氮杂环基,如氮杂环丁烷基,吡咯基,吡咯啉基,吡咯基,二氢吡咯基基,哌啶基,四氢吡啶基团,吡啶基,高哌啶基,八氢吡辛因基(氮杂环辛间四烯基)(azocinyl),咪唑基,咪唑啉基,咪唑基,吡唑烷基氨基,吡唑啉基氧基,吡唑基,哌嗪基,吡嗪基,哒嗪基,嘧啶基,高哌嗪基,三嗪基,三唑基和四唑基等。

[0082] 单环含氧杂环基是指仅含有氧原子作为形成环的杂原子的单环含氧杂环基,如四氢呋喃基,呋喃基,四氢吡喃基和吡喃基等。

[0083] 单环含硫杂环基是指例如,噻吩基。

[0084] 单环含氮和氧杂环基是指仅含氮原子和氧原子作为形成环的的杂原子的单环含氮和氧杂环基,例如噻唑基,异噻唑基,噻二唑基和吗啉基等。

[0085] 单环含氮和硫杂环基是指仅含氮原子和硫原子作为形成环的杂原子的单环含氮和硫杂环基如噻唑基,异噻唑基,噻二唑基,硫代吗啉基,1-氧代硫吗啉基和1,1-二氧化硫吗啉基等。

[0086] 所述单环杂环基团是指单环含氮杂环基,单环含氧杂环基,单环含硫杂环基,单环含氮和氧杂环基或单环含氮和硫杂环基团。

[0087] 双环含氮杂环基是指只含有氮原子作为形成环的杂原子的双环含氮杂环基,例如二氢吡啶基团,吡啶基,异二氢吡啶基,异吡啶基,苯并咪唑基,吡唑基,苯并三唑基,喹啉基,四氢喹啉基团,四氢异喹啉基,异喹啉基,喹嗪基,噌啉基,酞嗪基,喹唑啉基,二氢喹啉基,喹啉基,萘啶基团,嘌呤基,蝶啶基和奎宁环基等。

[0088] 双环含氧杂环基是指仅含有氧原子作为形成环的杂原子的双环含氧杂环基如2,3-二氢苯并呋喃基氧基,苯并呋喃基,异苯并呋喃基,二氢吡喃基,色烯基,异色满基,1,3-苯并二氧杂环戊烯基,1,3-苯并二氧六环基和1,4-苯并二氧六环基等。

[0089] 双环含硫杂环基是指只含有硫原子作为形成环的杂原子的双环含硫杂环基如2,3-二氢苯并噻吩基和苯并噻吩基。

[0090] 双环含氮和氧杂环基是指仅含氮原子和氧原子作为形成环的双环含氮和氧杂环基,如苯并噻唑基,苯并异噻唑基,苯并噻二唑,苯并吗啉基,二氢吡喃并吡啶基,二氢二氧杂环己烯并吡啶基和二氢吡啶并噻嗪基等。

[0091] 双环含氮和硫杂环基是指仅含氮原子和硫原子作为形成环的杂原子的双环含氮和硫杂环基如苯并噻唑基,苯并异噻唑基和苯并噻二唑基等。

[0092] 双环杂环基是指双环含氮杂环基,双环含氧杂环基,双环含硫杂环基,双环含氮和氧杂环基或双环含氮和硫杂环基团。

[0093] 该杂环基是指单环杂环基或双环杂环基。

[0094] 含氧杂环基是指单环的含氧杂环基或双环含氧杂环基。

[0095] 二价芳香族烃基是指通过从例如以下除去任意一个氢原子而形成的二价基团,如苯基,萘基,茚满基,茚基,四氢萘基,二氢萘基,苯并环庚基,二氢-5H-苯并环庚烯基或5H-苯并环庚烯基等。

[0096] 杂环氧基是指例如,吡咯烷基氧基,哌啶基氧基,哌嗪基氧基,吗啉基氧基,硫吗啉基氧基,四氢呋喃基氧基,四氢吡喃基氧基,四氢噻喃基氧基,吡啶基氧基或嘧啶基氧基。

[0097] 氨基保护基包括所有可能被使用作为通常的氨基团的保护基的基团,其实例包括描述在例如,W Greene等,在有机合成中的保护基团(Protective Groups in Organic Synthesis),4版,第696-926页,2007年,约翰·威利父子公司(John Wiley&Sons,INC)中的基团。其具体实例包括芳基C₁₋₆烷基,C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基,酰基,C₁₋₆烷氧羰基,芳基C₁₋₆烷氧基羰基,芳氧基羰基,C₁₋₆烷基磺酰基,芳基磺酰基,和甲硅烷基。

[0098] 亚氨基保护基团包括所有可被用作通常的亚氨基团的保护基团的基团,其实例包括描述在例如,W Greene等,在有机合成中的保护基团(Protective Groups in Organic Synthesis),4版,第696-868,2007年,约翰·威利父子公司(John Wiley&Sons,INC)中的基团。其具体实例包括直链或支链C₂₋₁₂烷酰基如乙酰基,丙酰基和异戊酰基。

[0099] 羟基保护基团包括所有可被用作通常的羟基基团的保护基的基团,其实例包括描述在例如,W Greene等,在有机合成中的保护基团(Protective Groups in Organic Synthesis),4版,第16-299,2007年,约翰·威利父子公司(John Wiley&Sons,INC)中的基团。其具体实例包括例如C₁₋₆烷基,C₂₋₆烯基,芳基C₁₋₆烷基,C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基,芳基C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基,酰基,C₁₋₆烷氧羰基,芳基C₁₋₆烷氧基羰基,C₁₋₆烷基磺酰基,芳基磺酰基,甲硅烷基,四氢呋喃基和四氢吡喃基。

[0100] 巯基保护基团包括所有可被用作通常的硫醇基团的保护基团的基团,其实例包括描述在例如,W Greene等,在有机合成中的保护基团(Protective Groups in Organic Synthesis),4版,第647-695,2007年,约翰·威利父子公司(John Wiley&Sons,INC)中的基团。其具体实例包括C₁₋₆烷基,C₂₋₆烯基,芳基C₁₋₆烷基,C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基,酰基和甲硅烷基。

[0101] 羧基保护基团包括所有可被用作通常的羧基的保护基的基团,其实例包括描述在例如,W Greene等,在有机合成中的保护基团(Protective Groups in Organic Synthesis),4版,第533-643,2007年,约翰·威利父子公司(John Wiley&Sons,INC)中的基团。其具体实例包括C₁₋₆烷基,C₂₋₆烯基,芳香族烃基,芳基C₁₋₆烷基,C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基,芳基C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基,酰基C₁₋₆烷基,酰氧基C₁₋₆烷基和甲硅烷基。

[0102] 离去基团的实例包括卤素原子,C₁₋₆烷基磺酰氧基和芳基磺酰氧基基。

[0103] 脂族烃的例子包括戊烷,己烷,环己烷和十氢化萘。

[0104] 卤代烃的例子包括二氯甲烷,氯仿和二氯乙烷。

[0105] 所述醇的实例包括甲醇,乙醇,丙醇,2-丙醇,丁醇和2-甲基-2-丙醇。

[0106] 醚的实例包括乙醚,二异丙醚,二氧六环,四氢呋喃,苯甲醚,乙二醇二甲基醚,二甘醇二甲醚和二甘醇二乙醚。

[0107] 酮的实例包括丙酮,2-丁酮,4-甲基-2-戊酮。

[0108] 所述酯的例子包括乙酸甲酯,乙酸乙酯,乙酸丙酯和乙酸丁酯。

[0109] 酰胺的实例包括N,N-二甲基甲酰胺,N,N-二甲基乙酰胺和1-甲基-2-吡咯烷酮。

[0110] 作为芳香族烃的例子包括苯,甲苯和二甲苯。

[0111] 另外,在本说明书中,各取代基如下所定义。

[0112] 取代基组A:卤素原子,氰基,硝基,氧代基团,任选被取代的氨基甲酰基,任选被取代的C₃₋₈环烷基,任选被取代的C₁₋₆烷氧基,任选被取代的C₁₋₆烷基氨基,任选被取代的二(C₁₋₆烷基)氨基,任选被取代的芳香族烃基,任选被取代的芳氧基,任选被取代的芳硫基,任选被取代的杂环基,任选被取代的杂环氧基,任选被保护的氨基,任选被保护的亚氨基,任

选被保护的羟基和任选被保护的羧基。

[0113] 取代基组B: 卤素原子, 氰基, 硝基, 氧代基团, 任选被取代的氨基甲酰基, 任选被取代的C₁₋₆烷基, 任选被取代的C₂₋₆烯基, 任选被取代的C₂₋₆炔基, 任选被取代的C₃₋₈环烷基, 任选被取代的C₁₋₆烷氧基, 任选被取代的C₁₋₆烷基氨基, 任选被取代的二(C₁₋₆烷基)氨基, 任选被取代的芳香族烃基, 任选被取代的芳氧基, 任选被取代的芳硫基, 任选被取代的杂环基, 任选被取代的杂环氧基, 任选被保护的氨基, 任选被保护的亚氨基, 任选被保护的羟基和任选被保护的羧基。

[0114] 取代基组C: 卤素原子, 氰基, 硝基, C₁₋₆烷基, C₂₋₆烯基, C₂₋₆炔基, C₁₋₆烷氧基, 酰基, C₁₋₆烷基氨基, 二(C₁₋₆烷基)氨基, C₁₋₆烷硫基, C₁₋₆烷基磺酰基, 芳基磺酰基, C₃₋₈环烷基, 芳香族烃基, 杂环基, 氨基甲酰基, 氨基, 羧基和羟基基团。

[0115] 取代基组 α : 卤素原子, 氰基, 硝基, 氧代基团, 任选被取代的氨基甲酰基, 任选被取代的C₂₋₆烯基, 任选被取代的C₂₋₆炔基, 任选被取代的C₃₋₈环烷基, 任选被取代的C₁₋₆烷氧基, 任选被取代的芳香族烃基, 任选被取代的芳氧基, 任选被取代的芳硫基, 任选被取代的杂环基, 任选被取代的杂环氧基, 任选被保护的羟基和任选被保护的羧基。

[0116] R¹的C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基任选被选自取代基组A的一个或多个基团取代。

[0117] R¹的C₃₋₈环烷基任选被选自取代基组B的一个或多个基团取代。

[0118] R²的C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基任选被选自取代基组A的一个或多个基团取代。

[0119] R²的C₃₋₈环烷基任选被选自取代基组B的一个或多个基团取代。

[0120] R³的C₁₋₆烷基任选被选自取代基组A的一个或多个基团取代。

[0121] R⁴的C₁₋₆烷基和C₁₋₆烷氧基任选被选自取代基组A的一个或多个基团取代。

[0122] R⁴的C₃₋₈环烷基任选被选自取代基组B的一个或多个基团取代。

[0123] R⁴的芳香族烃基和杂环基团任选被选自取代基组B的一个或多个基团取代。

[0124] X¹的C₁₋₆亚烷基, C₂₋₆亚烯基和C₂₋₆亚炔基被选自取代基组B的一个或多个基团任选取代。

[0125] A的C₂₋₆烯基, C₂₋₆亚炔基, C₃₋₈亚环烷基和二价芳香族烃基被选自取代基组B的一个或多个基团任选取代。

[0126] X²的C₁₋₆亚烷基, C₂₋₆亚烯基和C₂₋₆亚炔基被选自取代基组B的一个或多个基团任选取代。

[0127] R⁵的C₁₋₆烷基, C₂₋₆烯基和C₂₋₆炔基被从取代基组A选出的一个或多个基团任选取代。

[0128] R⁵的芳香族烃基和含氧杂环基团任选被选自取代基组B的一个或多个基团取代。

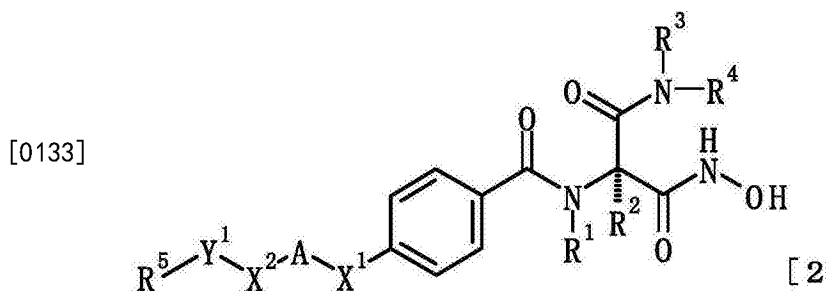
[0129] 取代基组A中的氨基甲酰基, C₃₋₈环烷基, C₁₋₆烷氧基, C₁₋₆烷基氨基, 二(C₁₋₆烷基)氨基, 芳香族烃基, 芳氧基, 芳硫基, 所述杂环基和杂环氧基各自任选被选自取代基组C的一个或多个基团取代。

[0130] 取代基组B中的氨基甲酰基, C₁₋₆烷基, C₁₋₆烯基, C₁₋₆炔基, C₃₋₈环烷基, C₁₋₆烷氧基, C₁₋₆烷基氨基, 二(C₁₋₆烷基)氨基, 芳香族烃基, 芳氧基, 芳硫基, 杂环基和杂环氧基各自任选被选自取代基组C的一个或多个基团取代。

[0131] 本发明的化合物的优选实例包括以下给出的化合物。

[0132] 由本发明通式[1]表示的化合物具有不对称的碳。本发明的化合物可以是外消旋

物,或者可以是特定的对映体。在这方面,特定的对映体优选是由以下通式[2]表示的化合物:



[0134] 其中 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, X^1, X^2, Y^1$ 和A如上所定义。

[0135] 化合物,其中 R^1 和 R^2 相同或不同,并且各自表示氢原子或任选被取代的 C_{1-6} 烷基是优选的。

[0136] 化合物,其中 R^1 和 R^2 相同或不同,并且各自表示任选被取代的 C_{1-6} 烷基是更优选的。

[0137] 化合物,其中 R^1 和 R^2 是甲基,是进一步优选的。

[0138] 化合物,其中 R^3 为氢原子是优选的。

[0139] 化合物,其中 R^4 是氢原子或任选被取代的 C_{1-6} 烷基是优选的。

[0140] 化合物,其中 R^4 是任选被取代的 C_{1-6} 烷基是更优选的。

[0141] 化合物,其中 R^4 是甲基,是进一步优选的。

[0142] 化合物,其中 X^1 是任选被取代的 C_{2-6} 亚炔基是优选的。

[0143] 化合物,其中 X^1 是亚乙炔基是更优选的。

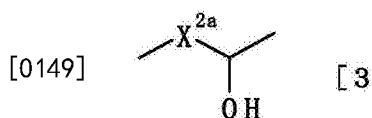
[0144] 化合物,其中A是任选被取代的二价 C_{3-8} 环烷基或任选被取代的二价芳香族烃基是优选的。

[0145] 化合物,其中A为任选被取代的二价芳香族烃基是更优选的。

[0146] 化合物,其中A是亚苯基,是进一步优选的。

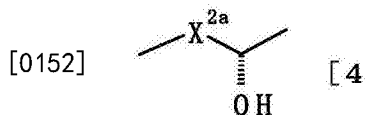
[0147] 化合物其中 X^2 是任选被取代的 C_{1-6} 亚烷基是优选的。

[0148] 化合物,其中 X^2 是由通式[3]表示的基团:



[0150] 其中 X^{2a} 表示任选被取代的 C_{1-5} 亚烷基,条件是 X^{2a} 键合至 Y^1 是更优选的。

[0151] 其中 X^2 是由通式[4]表示的化合物:



[0153] 其中 X^{2a} 如上所定义,是进一步优选。

[0154] 化合物,其中 X^{2a} 为任选被取代的亚甲基,任选被取代的亚乙基或任选被取代的亚丙基是进一步优选的。

[0155] X^{2a} 的 C_{1-5} 亚烷基任选被选自取代基组B的一个或多个基团取代

[0156] 化合物,其中 Y^1 是氧原子是优选的。

[0157] 化合物,其中 R^5 是氢原子,任选被取代的 C_{1-6} 烷基,任选被取代的 C_{2-6} 烯基,任选被

取代的C₂₋₆炔基,羟基保护基或硫醇保护基是优选的,

[0158] 条件是当X²是CH(R⁶),其中R⁶表示氢原子或甲氧基时,R⁵是任选被选自取代基组α的一个或多个基团取代的C₂₋₆烷基,任选被取代的C₂₋₆烯基,任选被取代的C₂₋₆炔基,羟基保护基或硫醇保护基。

[0159] 化合物,其中R⁵是氢原子,任选被选自任选被取代的C₁₋₆烷氧基和任选被保护的羟基的一个或多个基团取代的C₁₋₆烷基,或羟基保护基团是更优选的。

[0160] 条件是当X²是CH(R⁶),其中R⁶如上所定义,R⁵是任选由选自任选被取代的C₁₋₆烷氧基和任选被保护的羟基中的一个或多个基团取代的C₂₋₆烷基,或羟基保护基团。

[0161] 根据本发明优选的化合物的实例包括(2S)-2-((4-((4-(1,2-二羟基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N',2-二甲基丙二酰胺,(2S)-N-羟基-2-((4-((4-(3-羟基-2-(羟基甲基)丙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N',2-二甲基丙二酰胺,(2S)-2-((4-((4-((1R)-1,2-二羟基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N',2-二甲基丙二酰胺,(2S)-2-((4-((4-((1S)-1,2-二羟基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N',2-二甲基丙二酰胺,(2S)-N-羟基-2-((4-((4-((1S)-1-羟基-2-甲氧基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N',2-二甲基丙二酰胺,(2S)-N-羟基-2-((4-((4-((1S)-1-羟基-2-(2-羟基乙氧基)乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N',2-二甲基丙二酰胺,(2S)-2-((4-((4-((1R)-1,3-二羟基丙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N',2-二甲基丙二酰胺,(2S)-2-((4-((4-((1S,2S)-1,2-二羟基丙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N',2-二甲基丙二酰胺,(2S)-2-((4-((4-(1,4-二羟基丁基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N',2-二甲基丙二酰胺和(2S)-N-羟基-2-((4-((4-((1R)-1-羟基-3-甲氧基丙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N',2-二甲基丙二酰胺。

[0162] 此外,根据本发明的优选化合物例子包括(2S)-2-((4-((4-((1R)-1,4-二羟基丁基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N',2-二甲基丙二酰胺。

[0163] 由通式[1]所表示的化合物或其盐表现出优异的安全性。安全性是由各种测试评估,例如可以通过各种安全性试验等来评价,所述安全性试验选自,例如,细胞毒性试验,hERG试验,重复给药毒性试验,细胞色素P450(CYP)活性抑制试验,代谢依赖性抑制试验,在小鼠体内微核试验和体内大鼠肝UDS试验等。

[0164] 通式[1]的化合物的盐的例子可包括通常已知的碱性基团,例如氨基的盐,或酸性基团如羟基或羧基的盐。

[0165] 碱性基团的盐的实例包括:与无机酸如盐酸,氢溴酸,硝酸和硫酸形成的盐;与有机羧酸,例如甲酸,乙酸,柠檬酸,草酸,富马酸,马来酸,琥珀酸,苹果酸,酒石酸,天冬氨酸,三氯乙酸和三氟乙酸形成的盐;和与磺酸如甲磺酸,苯磺酸,对甲苯磺酸,均三甲苯磺酸和萘磺酸形成的盐。

[0166] 酸性基团的盐的实例包括:与碱金属如钠和钾形成的盐;与碱土金属如钙和镁形成的盐;铵盐;和与含氮有机碱,如三甲胺,三乙胺,三丁胺,吡啶,N,N-二甲基苯胺,N-甲基哌啶,N-甲基吗啉,二乙胺,二环己胺,普鲁卡因,二苄胺,N-苄基-β-苯乙胺,1-二苯羟甲胺和N,N'-二苄基乙二胺形成的盐。

[0167] 在这些盐中,盐的优选的实例包括药理学上可接受的盐。

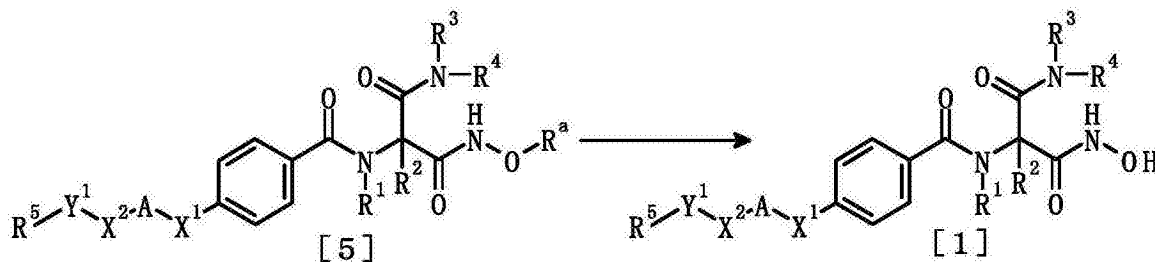
[0168] 在通式[1]化合物或其盐具有异构体(例如,光学异构体,几何异构体和互变异构体)的情况下,本发明包括这些异构体,并且也包括溶剂化物,水合物和各种形式的晶体。

[0169] 接着,对本发明的化合物的方法进行说明。

[0170] 本发明的化合物是通过本领域本身已知的方法的组合制备,并且可以根据,例如,以下所示的制备方法来制备。

[0171] [制备方法1]

[0172]

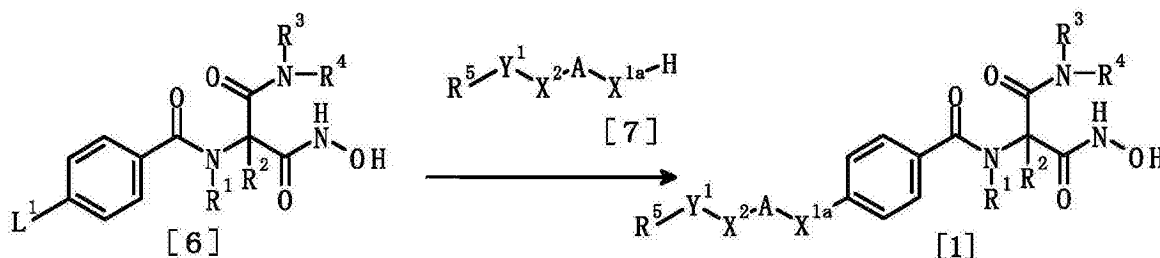


[0173] 其中 R^a 表示羟基保护基;而 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, X^1, X^2, Y^1$ 和A具有与前述相同的含义。

[0174] 通式[1]的化合物可以通过脱保护通式[5]的化合物来制造。该反应可以如下进行,例如,在プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis),第4版,第16-299,2007年,约翰·威利父子公司(John Wiley&Sons, INC)描述的方法。

[0175] [制备方法2]

[0176]



[0177] 其中 X^{1a} 表示任选被取代的 C_{2-6} 亚炔基; L^1 表示溴原子或碘原子;而 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, X^2, Y^1$ 和A具有与前述相同的含义。

[0178] 作为通式[7]的化合物,例如,1-(4-乙炔基苯基)乙烷-1,2-二醇和(1R)-1-(4-乙炔基苯基)丁烷-1,4-二醇是已知的。

[0179] 通式[1]的化合物可以如下制备:在碱的存在或不存在下,在铜催化剂的存在下或不存在下,在配位体的存在或不存在下,在钯催化剂的存在下,通过通式[6]的化合物与通式[7]的化合物反应。

[0180] 该反应可以通过在例如,国际公开第W011/132712小册子所描述的方法,或与其类似的方法来进行。

[0181] 在这个反应中使用的溶剂没有特别限制,只要该溶剂对反应没有不利影响即可,其实例包括脂族烃,卤代烃,醇,醚,酮,酯,酰胺,芳香烃,二甲亚砷和水。这些溶剂可以混合使用。溶剂的优选实例包括醚。

[0182] 在该反应中,如果需要使用碱,那么所述碱的实例包括:有机碱如甲醇钠,乙醇钠,

叔丁醇钾,吡啶,二甲氨基吡啶和三乙胺;和无机碱如氢氧化钠,氢氧化钾,碳酸氢钠,碳酸钾和碳酸钠。碱的优选的实例包括三乙胺。

[0183] 使用的碱的量可以为通式[6]的化合物的1~50倍摩尔,优选通式[6]的化合物的1~10倍摩尔。

[0184] 如果需要的话,在该反应中使用的铜催化剂的实例包括溴化铜和碘化铜。

[0185] 使用的铜催化剂的量可以是通式[6]的化合物的0.01~50倍摩尔,优选通式[6]的化合物的0.1~5倍摩尔。

[0186] 该反应中使用的该配体实例,如果需要的话,包括三-叔丁基膦,三环己基膦,三苯基膦,三甲苯基膦,亚磷酸三丁酯,三环己基亚磷酸酯,亚磷酸三苯酯,1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁,2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘,2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯,2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯,2-(二叔丁基膦基)-2',4',6'-三异丙基联苯和2-(二叔丁基膦基)联苯。这些配位体可组合使用。

[0187] 所使用的配体的量可以是通式[6]的化合物的0.00001~1倍摩尔,优选为通式[6]的化合物的0.001~0.1倍摩尔。

[0188] 在这个反应中使用的钯催化剂的例子包括:金属钯如钯-碳和钯黑;无机钯盐,如氯化钯和氯化钯(II)钠三水合物;有机钯盐,如乙酸钯;有机钯络合物,如四(三苯膦)钯(0),双(三苯膦)钯(II)二氯化物,双(乙腈)钯(II)二氯化物,双(苄腈)钯(II)二氯化物,1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁钯(II)二氯化物,三(二亚苄基丙酮)二钯(0),双(二亚苄基丙酮)钯(0),双(三环己基膦)钯(II)二氯化物,双(三-邻甲苯基膦)钯(II)二氯化物,双(三-叔丁基膦)钯(II)二氯化物,(1,3-双(2,6-二异丙基苯基)亚咪唑烷基(imidazolidene))(3-氯吡啶基)钯(II)二氯化物和双(二-叔丁基(4-二甲氨基苯基)膦)钯(II)二氯化物;和聚合物固定化的有机钯络合物,如聚合物负载的双(乙酸基)三苯基膦钯(II)和聚合物负载的二(乙酸基)二环己基苯基膦钯(II)。这些钯催化剂可以组合使用。

[0189] 所使用的钯催化剂的量可以是通式[6]的化合物的0.00001~1倍摩尔,优选为通式[6]的化合物的0.001~0.1倍摩尔。

[0190] 通式[7]化合物的使用量为通式[6]的化合物的1~50倍摩尔,优选为1~5倍摩尔。

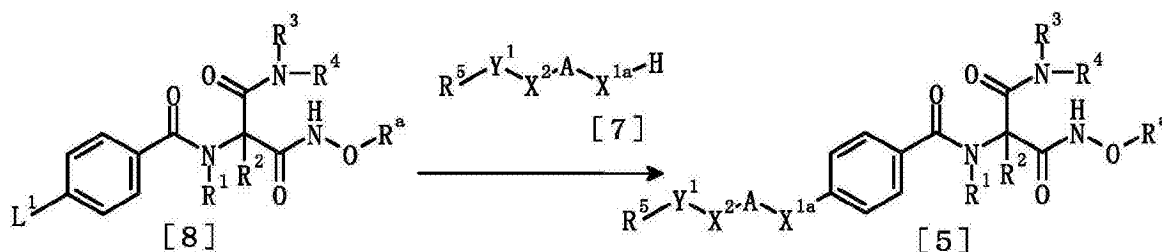
[0191] 此反应可以在-50至200℃,优选-10至50℃,进行10分钟至48小时。

[0192] 该反应可以优选在惰性气体(例如,氮气或氩气)气氛中进行。

[0193] 接着,对作为用于制备本发明化合物的起始材料的通式[5]的化合物和通式[6]的化合物的制备方法,进行说明。

[0194] [制备方法A]

[0195]



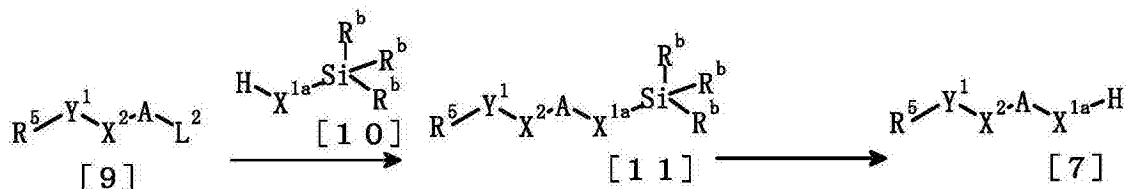
[0196] 其中R¹, R², R³, R⁴, R⁵, Rᵃ, X², X¹ᵃ, Y¹, A和L¹具有与前述相同的含义。

[0197] 作为通式[8]化合物,例如,(2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺是已知的。

[0198] 通式[5]的化合物可以依照制备方法2从通式[8]的化合物和通式[7]的化合物制备。

[0199] [制备方法B]

[0200]



(B-1)

[0201] 其中3个 R^b 相同或不同,各自表示 C_{1-6} 烷基或芳香族烃基团; L^2 表示溴原子或碘原子;和 R^5 , X^{1a} , X^2 , Y^1 和A具有与前述相同的含义。

[0202] 作为通式[9]的化合物,例如,1-(4-碘苯基)乙烷-1,2-二醇和1-(4-溴苯基)-2-甲氧基乙醇是已知的。

[0203] 作为通式[10]的化合物,例如,三甲基甲硅烷乙炔和三异丙基甲硅烷基乙炔是已知的。

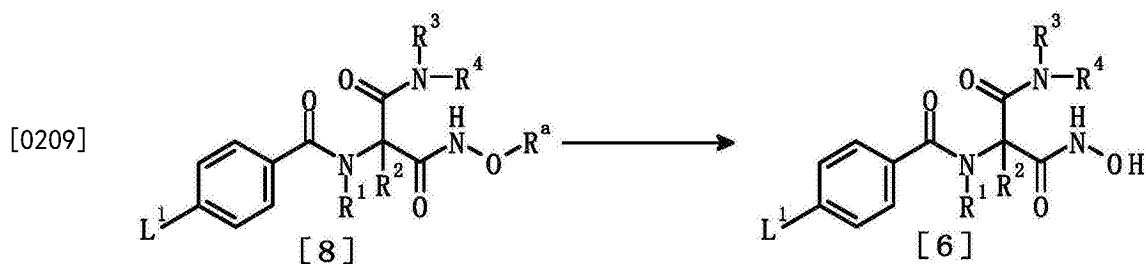
[0204] 通式[11]的化合物可以依照制备方法2从通式[9]的化合物和通式[10]的化合物制备。

[0205] 通式[11]的化合物可以不经分离地用在下面的反应。

[0206] (B-2)

[0207] 通式[7]的化合物可以通过脱保护通式[11]的化合物来制造。该反应可以如下进行,例如,在プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis),第4版,第927-933页,2007年,约翰·威利父子公司(John Wiley&Sons,INC)描述的方法。

[0208] [制法C]



[0210] 其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^a 和 L^1 定义如上。

[0211] 通式[6]的化合物可以依照制备方法1通过脱保护通式[8]的化合物来制造。

[0212] 在上述的制备方法中使用的化合物具有异构体(例如,光学异构体,几何异构体和互变异构体)的情况下,也可以使用这些异构体。可替代地,在上面提到的制备方法中使用的化合物是任何的溶剂化物,水合物和各种形式的晶体的情况下,也可以使用这些溶剂化物,水合物和各种形式的晶体。

[0213] 在上述的制备方法中使用的化合物可以具有被保护的取代基如氨基,羟基或羧基基团等,在这种情况下,这些基团可预先用通常的保护基团保护,和反应后,这些保护基团可以通过本领域本身已知的方法来移除。

[0214] 在用作药物的情况下,本发明的通式[1]的化合物可与通常在制剂中使用的制药助剂,诸如赋形剂,载体和稀释剂适当混合。所得制剂可以以常规方法制成口服或胃肠外给药的形式,例如,片剂,胶囊剂,粉剂,糖浆剂,颗粒剂,丸剂,混悬剂,乳剂,溶液剂,粉体制剂,栓剂,滴眼液,滴鼻剂,滴耳剂,贴剂,软膏剂或注射剂。制剂的给药方法,给药剂量和给药次数可以根据患者年龄,体重和症状适当选择。一般,可以通过口服或非口服(例如,注射,滴注和直肠部位的给药)给药,每天一次至数次将本发明的化合物0.01~1000毫克/公斤给予成人。

[0215] 接着,对本发明的典型化合物的有用性将参考以下试验例说明。

[0216] 试验例1:评价绿脓杆菌(绿脓菌)LpxC酶抑制活性试验

[0217] 通过使LpxC与其底物UDP-3-O-(R-3-羟基癸酰基)-N-乙酰葡萄糖胺反应并定量反应生成物的量和存在产物中的氨基,测定绿脓杆菌LpxC酶的活性。此测定根据以下进行,在例如,国际公开第W0 11/132712号小册子描述的方法或与其类似的方法。

[0218] 具体地,在绿脓杆菌LpxC酶(通过从绿脓杆菌制备染色体DNA,使用LpxC特异性引物的PCR(聚合酶链式反应),获得绿脓杆菌LpxC基因,将这种基因导入(組み込み)载体,使用大肠杆菌进行表达而获得绿脓杆菌LpxC酶)中加入20微摩尔/升的UDP-3-O-(R-3-羟基癸酰基)-N-乙酰葡萄糖胺(和光纯药工业株式会社(和光純薬)),并将混合物在25℃温育1小时。该反应在含有0.02%的Brij 35和80微摩尔/升二硫苏糖醇的40毫摩尔/升HEPES缓冲液(pH 8.0)中实施。通过将20%乙酸(最终浓度:0.95%)加入到反应溶液中,终止反应,然后,加入溶解在无水二氧六环的荧光胺(最终浓度为1.6mg/mL)。在激发波长/荧光波长=390nm/495nm检测反应生成物的量。各试验化合物被允许以各种浓度存在于前述的反应中,得到抑制曲线。从抑制曲线,确定在试验化合物抑制反应生成物量的50%时的浓度(IC₅₀值),并将其用作绿脓杆菌LpxC酶抑制活性指标。

[0219] 其结果是,实施例1,3,16,17,19,20,23,24,25,33,35,36,39和40的试验化合物具有小于50nM的IC₅₀值。

[0220] 试验例2:抗菌活性评价试验

[0221] 最小生长抑制浓度(MIC)被按照CLSI(临床和实验室标准研究所)标准方法,使用下面给出的微量液体稀释法进行测定。

[0222] 所用的细菌是绿脓杆菌ATCC27853株,大肠杆菌ATCC25922株和肺炎克雷伯氏菌ATCC13883株。将在Mueller-Hinton琼脂培养基中培养过夜的试验细菌菌体刮下,以0.5麦克法兰(McFarland)标准悬浮,并且该悬浮液稀释10倍以制备接种菌液。接种菌液(0.005毫升)接种到含有试验化合物的阳离子调节的Mueller-Hinton培养基,并在35℃培养16至20小时。将细菌生长是肉眼不可见的最低药物浓度定义为MIC。结果示于表1~3。

[0223] [表1]

[0224]	试验化合物 实施例编号	绿脓杆菌 ATCC27853 株 MIC ($\mu\text{g/mL}$)	试验化合物 实施例编号	绿脓杆菌 ATCC27853 株 MIC ($\mu\text{g/mL}$)
		1	1	22
	2	1	23	1
	3	1	24	1
	7	1	25	0.5
	8	1	26	1
	10	1	27	1
	12	1	32	1
	13	1	33	1
	15	1	34	1
	16	1	35	1
	17	1	36	0.5
	18	1	37	1
	19	1	39	1
	20	1	40	1

[0225] [表2]

[0226]	试验化合物 实施例编号	大肠杆菌 ATCC25922 株 MIC ($\mu\text{g/mL}$)	试验化合物 实施例编号	大肠杆菌 ATCC25922 株 MIC ($\mu\text{g/mL}$)
		1	0.25	25
	4	0.25	28	0.5
	7	0.25	29	0.125
	8	0.25	31	0.5
	9	0.5	32	0.5
	10	0.25	33	0.5
	11	0.0625	34	0.5
	12	0.0625	36	0.25
	13	0.25	37	0.125
	16	0.25	38	0.25
	21	0.5	39	0.5
	23	0.25	40	0.5
	24	0.5		

[0227] [表3]

试验化合物 实施例编号		肺炎克雷伯氏菌 ATCC13883 株	试验化合物 实施例编号		肺炎克雷伯氏菌 ATCC13883 株
		MIC ($\mu\text{g/mL}$)			MIC ($\mu\text{g/mL}$)
[0228]	1	1	23	1	
	4	0.5	29	0.5	
	7	0.5	31	1	
	8	1	35	1	
	10	0.5	36	1	
	11	0.5	37	0.5	
	12	0.125	39	1	
	13	1	40	1	
	16	1			

[0229] 试验例3:使用绿脓杆菌的小鼠全身感染预防试验

[0230] 所使用的小鼠是雄性ICR的SPF小鼠(4周龄:每组5只)。在Mueller-Hinton琼脂板上在37°C过夜培养的绿脓杆菌临床分离株(S-3232菌株)在阳离子调节的Mueller-Hinton培养基培养4小时,然后用10%粘蛋白/磷酸缓冲液稀释10倍,以制备接种菌液。在小鼠的腹腔内接种0.5mL的接种菌液(约 10^4 CFU/小鼠),诱导感染。将试验化合物溶解于10%的羟丙基化 β 环糊精/2.5%甘露醇水溶液,和在1小时感染后一次皮下给药12.5毫克/公斤。感染后三天,记录存活者的数量。

[0231] 其结果证实了,没有施用试验化合物的对照组所有小鼠死亡,而给药实施例3,6,17,19,20,24,25,32,33,35或39的试验化合物的组中细菌接种3天后80%以上的小鼠生存,这表明在体内的抗绿脓杆菌活性。另外证实,给药例如,6.25毫克/千克的实施例19或20的试验化合物的组中细菌接种3天后80%或更多的小鼠生存,证实体内优异的抗绿脓杆菌活性。

[0232] 试验例4:使用多重耐药性绿脓杆菌的小鼠全身感染预防试验

[0233] 所使用的小鼠是雄性ICR的SPF小鼠(4周龄:每组5只)。在Mueller-Hinton琼脂板上在37°C过夜培养的多重耐药性绿脓杆菌临床分离株(S-2838菌株)在阳离子调节的Mueller-Hinton培养基进行5小时培养,然后用10%粘蛋白/磷酸盐缓冲液稀释10倍,以制备细菌接种菌液。各小鼠的腹腔内接种0.5mL的接种菌液(约 10^6 CFU/小鼠),诱导感染。将各试验化合物溶解于10%的羟丙基化 β 环糊精/2.5%甘露醇水溶液和在感染1小时后一次尾部静脉给药50毫克/公斤。感染三天后,记录存活者的数量。

[0234] 其结果证实的是,没有施用试验化合物的对照组所有小鼠死亡,而给药实施例19,20,23或39的试验化合物的组中细菌接种3天后100%的小鼠生存,这表明在体内的抗多重耐药性绿脓杆菌活性。另外证实,给药例如,25毫克/千克的实施例20的试验化合物的组中细菌接种3天后60%或更多的小鼠生存,证明体内优异的抗多重耐药性绿脓杆菌活性。

[0235] 试验例5:多重耐药性绿脓杆菌尿路感染小鼠模型试验

[0236] 所用小鼠为雌性ICR系的SPF小鼠(5周龄:每组5只)。在Mueller-Hinton琼脂板上在37°C过夜培养的绿脓杆菌临床分离株(S-2838菌株)在无菌生理盐水中悬浮以制备细菌接种菌液。通过各小鼠的尿道内接种0.2mL的接种菌液(约 10^3 CFU/小鼠),诱导感染。将各试

验化合物溶解于10%的羟丙基化β环糊精/2.5%甘露醇水溶液和感染2个小时后一次尾部静脉内给药25毫克/kg。记录了感染次日的肾脏活细菌的数目,并计算其平均值。

[0237] 其结果证实的是,与没有施用试验化合物的对照组相比,给药实施例19,20,23,24或39的试验化合物的组中具有2log CFU/肾脏或更多的肾脏内活细菌数的降低,这表明在尿路感染模型中的抗绿脓杆菌活性。此外被证实的是,与没有给药试验化合物的对照组相比,给药例如,12.5毫克/千克实施例20的试验化合物的组中具有2log CFU/肾脏或更多的肾脏内活细菌数的降低,显示出在尿路感染的模型中优异的抗绿脓杆菌活性。

[0238] 试验例6:多重耐药性绿脓杆菌肺部感染的小鼠模型试验

[0239] 所用的小鼠ICR系雄性SPF小鼠(感染时4.5周龄:每组5只)。为了实现瞬时易感染状态,感染前4天对小鼠腹腔内给药200mg/kg的环磷酰胺。在Mueller-Hinton琼脂板上在37℃过夜培养的绿脓杆菌临床分离株(S-2838菌株)在无菌生理盐水中悬浮,以制备细菌接种菌液。小鼠鼻内接种0.05毫升的接种菌液(约 10^5 CFU/小鼠),诱导感染。将各试验化合物溶解于10%的羟丙基化β环糊精/2.5%甘露醇水溶液和在感染2小时和8小时后两次尾部静脉内给药50mg/kg。记录感染次日在肺内的细菌菌落的数目,并计算其平均值。

[0240] 其结果是,该组给药的实施例19,20,23,24,39或40的试验化合物被证实具有在肺内活细菌数的降低2log CFU/肺或更多的,与比较对照组不加试验化合物的施用,这表明抗绿脓杆菌活性的肺部感染模型。此外被证实的是,与没有给药试验化合物的对照组相比,给药例如,25毫克/千克实施例20的试验化合物的组具有2log CFU/肺或更多的肺内活细菌数的降低,在肺部感染模型中显示出优异的抗绿脓杆菌活性。

[0241] 试验例7:对抑制Vero细胞的增殖的试验

[0242] 将各试验化合物溶解于二甲亚砜,使用E'MEM调整至每个浓度,然后以0.1毫升/孔分配至96孔微孔板。使用补充有20%FBS的E'MEM制备成 3×10^4 细胞/mL的Vero细胞悬浮液,将其以0.1毫升接种于每个孔,并在37℃在5%CO₂培养3天。在培养完成时,制备补充有1mg/mL的2,3-二(2-甲氧基-4-硝基-5-磺苯基)-5-((苯基氨基)羰基)-2H-四唑内盐一钠盐(XTT)和25μM的吩嗪甲硫酸盐(PMS)的PBS,和向每个孔中加入50μL。约2小时后,用酶标仪对450nm的吸光度进行测定。

[0243] 未添加试验化合物的对照和各孔的吸光度比被计算,计算抑制细胞生长50%的化合物浓度(CC₅₀;微克/毫升)。

[0244] 其结果是,实施例1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,13,17,19,20,22,23,24,25,28,29,31,33,34,35和36的试验化合物都具有100微克/毫升或更多的CC₅₀。

[0245] 试验例8:hERG抑制活性的评价

[0246] 转染(导入)hERG基因(人ether-a-go-go相关基因)的HEK 293细胞(人胚胎肾293细胞,Cytomyx公司)被使用。所使用的培养液为含10%胎牛血清和1%非必需氨基酸和进一步补充有400微克/毫升浓度的遗传霉素的MEM培养基。将细胞在碳酸气培养机(37.0℃,5%CO₂)中培养。

[0247] 所述的hERG电流测定是由全细胞钳法进行。附着测定用细胞的玻璃盖放置在培养皿中,并以2mL/分钟的速度灌注灌注液(组分(毫摩尔/L):137毫摩尔/L的NaCl,4毫摩尔/L的KCl,10mmol/L的HEPES,1.8毫摩尔/升的CaCl₂,1毫摩尔/升氯化镁,10毫摩尔/L葡萄糖,pH7.4)。灌注室的内部温度保持在25℃。将细胞与装入内部溶液(组成(毫摩尔/L):130毫摩

尔/L的KCl,1毫摩尔/升的MgCl₂,5毫摩尔/升EGTA,10毫摩尔/升HEPES,5毫摩尔/升MgATP,pH值7.2)的玻璃电极(2.0至8.0MΩ)接触,打破膜片膜后,接着通过膜片钳软件pClamp 10(分子装置公司),使用膜片钳放大器(EPC-7加(Plus),HEKA),测量hERG电流。脉冲方案涉及-80毫伏的保持电位,+20mV的1.5秒的去极化脉冲,-50mV的1.5秒的复极脉冲,在这种情况下,确认得到了稳定的电流波形后,将所述脉冲方案用于各试验化合物。

[0248] 对该应用之前和该应用后10分钟的hERG电流波形的尾电流峰值进行分析,以计算出应用10分钟后与应用之前之比(相对值,%)。

[0249] 其结果是,实施例20和23的试验化合物在高达300微摩尔/升时未显示出hERG抑制活性。

[0250] 试验例9:用于检查基因毒性存在或不存在的体外微核试验

[0251] 为了检查在试验化合物培养细胞中是否有染色体畸变的诱导性,进行体外微核试验。用中国仓鼠肺成纤维细胞(CHL/IU细胞),通过短时间处理法(在代谢活化存在下和不存在下)和30小时处理法,进行该试验。试验化合物的浓度设定为,1.00毫摩尔/L为最大剂量,这参照“关于药品遗传毒性试验和解释的指导”。以0.25,0.50和1.00毫摩尔/升的用量,进行样品观察。

[0252] 将细胞接种在15×10⁴细胞到60毫米的培养皿(IWAKI),用含10%新生小牛血清(Sigma-Aldrich公司)和50U/ml的50微克/毫升青霉素-链霉素(Sigma-Aldrich公司)的MEM培养基(Sigma-Aldrich公司),在5%CO₂在37℃下进行24小时预培养。在完成预培养后,添加溶媒(DMSO)或各试验化合物。在短时间处理法中,培养6小时后,将细胞用PBS(-)(Sigma-Aldrich公司)洗涤,然后,将培养基更换为新鲜培养基,随后进一步培养24小时。在30小时的处理法中,在加入试验化合物后,将细胞培养30小时。培养完成后,将细胞用0.05%胰蛋白酶-EDTA溶液(Sigma-Aldrich公司)解离。离心分离后,除去上清液,加入3毫升的0.075摩尔/L的氯化钾水溶液溶液,在室温下进行5分钟低渗处理,之后将细胞用冰冷的固定液(甲醇:乙酸=19:1)固定,制备载玻片样品(吉姆萨染色(Merck))。每个用量观察两千个细胞,以测量具有微核的细胞数量。当与溶媒对照组相比,试验化合物组中的微核出现的频率在统计学上显著升高时,试验化合物被证实是阳性的。当出现该频率相当于该溶媒对照时,试验化合物被证实是阴性的。

[0253] 其结果,在两种处理方法的任一个中实施例20的试验化合物在1毫摩尔/升或更低的用量时是阴性的。

[0254] 试验例10:血浆蛋白结合比测定

[0255] 各试验化合物加入人血清以制备1微克/毫升的化合物添加血清,然后将其静置在室温下1小时或更长的时间。用离心超滤法(分子量截留:10,000,1500×g,25℃,10分钟),收集滤液(20μl),然后人血清和内标溶液(呋塞米-乙腈溶液)加入其中。化合物添加血清中,加入PBS和内标溶液。搅拌后,离心分离,并通过LC-MS/MS测定在上清液中的浓度。

[0256] 按照以下计算式确定蛋白的结合率:

[0257] 蛋白结合率(%) = (1 - (滤液浓度) / (化合物添加血清浓度)) × 100

[0258] 其结果是,所有实施例3,5,20,23,24,25,33和35的试验化合物具有80%或更低的蛋白质结合率。

[0259] 试验例11:人肝药物代谢酶的抑制作用

[0260] 使用混合人肝微粒体。底物和其最终浓度以及阳性对照和它们的最终浓度如表4和5中所示。在磷酸缓冲液(100毫摩尔/升,pH7.4)中进行反应,反应系中最终浓度设定为,0.5mg/mL人肝微粒体蛋白,1.55毫摩尔/升的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸的氧化形式(NADP⁺),3.3毫摩尔/L葡萄糖-6-磷酸,3.3毫摩尔/L的氯化镁和0.4单位/mL葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PDH)。在反应溶液中各化合物的最终浓度为100 μ M。将这些反应溶液在37 $^{\circ}$ C下进行温育30分钟,然后,在37 $^{\circ}$ C加入底物,反应10分钟。通过加入1.5倍体积的内标物质溶液(0.25毫摩尔/L的右啡烷和2%甲酸的乙腈溶液)终止反应,然后,将溶液离心分离,并且通过LC-MS/MS定量上清液中代谢物的浓度。

[0261] 使用以下计算式确定加入抑制剂的抑制活性比率:

[0262] 抑制活性比率(%) = (1 - (在试验化合物存在下的CYP代谢物浓度) / (试验化合物不存在的CYP代谢物浓度)) \times 100

[0263] 其结果是,所有的实施例3,9,13,17,20,23和24的试验化合物具有30%或更低的抑制活性比率。

[0264] [表4]

分子物种	底物名称	加入的最终浓度 (μ mol/L)
CYP1A2	非那西丁(Phenacetin)	10
CYP2C8	阿莫地喹(Amodiaquine)	0.2
[0265] CYP2C9	甲苯磺丁脲(Tolbutamide)	100
CYP2C19	美芬妥英(Mephenytoin)	40
CYP2D6	丁呋洛尔(Bufuralol)	4
CYP3A4	咪达唑仑(Midazolam)	1
CYP3A4	睾酮(Testosterone)	5

[0266] [表5]

分子物种	阳性对照	加入的最终浓度 (μ mol/L)
CYP1A2	呋拉茶碱(Furafyline)	10
CYP2C8	槲皮素(Quercetin)	10
[0267] CYP2C9	替尼酸(Tienilic acid)	1
CYP2C19	噻氯匹定(Ticlopidine)	1
CYP2D6	帕罗西汀(Paroxetine)	2
CYP3A4	维拉帕米(Verapamil)	10

[0268] 接着,将参照参考例和实施例说明本发明。然而,本发明并非意在被它们限制。

[0269] 硅胶柱色谱法是快速柱色谱法,其载体是富士Silysia化学公司BW硅胶BW-300,除非另有规定。碱性硅胶柱色谱载体是富士Silysia化学公司硅胶DNH,除非另有规定。

[0270] 洗脱液的混合比例是体积比。

[0271] 由Merck Japan有限公司制造的PLC板硅胶60F254用于制备型硅胶薄层色谱法。使用通过先进的矿业公司制造的Celpure。

[0272] 在各参考例或实施例中每个缩写如下所定义。

[0273] ESI:电喷雾电离

[0274] Et:乙基

[0275] IPE:二异丙醚

[0276] Me:甲基

[0277] THP:四氢-2H-吡喃-2-基

[0278] TBS:叔丁基二甲基

[0279] s:单峰

[0280] brs:宽单峰

[0281] d:双峰

[0282] dd:双重双峰

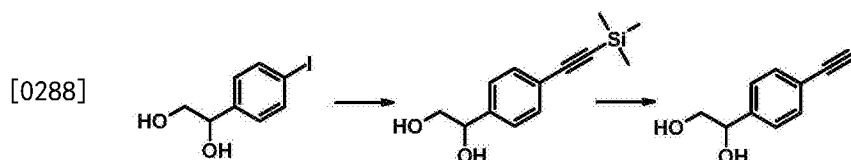
[0283] dt:双三重峰

[0284] m:多重峰

[0285] t:三重峰

[0286] 在NMR光谱中,例如,[1.81],1.82(3H,s)的描述是指,观察到的来自于非对映体混合物的每个非对映体峰为在1.81和1.82的单峰,和质子的总数为3H。

[0287] 参考例1

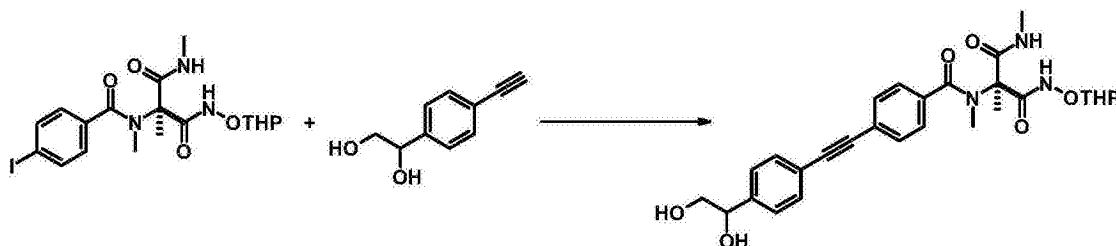


[0289] 向1.00克1-(4-碘苯基)乙烷-1,2-二醇,10毫升四氢呋喃,132毫克双-三苯基膦铷(II)二氯化物,72毫克的碘化铜(I),和1.5毫升的三甲基甲硅烷基乙炔的混合物中,在氮气气氛下及冰冷却下加入2.6毫升三乙胺,并将所得混合物在室温下搅拌1小时30分钟。乙酸乙酯和饱和氯化铵水溶液加入到反应混合物中,并将所得混合物用1mol/L的盐酸中和。将有机层分离,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,15毫升甲醇和104毫克碳酸钾加入到残余物中,并将所得混合物在室温下搅拌1小时30分钟。将水加入到反应混合物中,将所得混合物用1摩尔/L盐酸中和,加入乙酸乙酯和Celpure,然后将不溶性物质滤出。将滤液的有机层分离,并将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层和萃取液合并,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液:乙酸乙酯:己烷=70:30]纯化,得到浅棕色固体。IPE加入其中,并将固体通过过滤收集,得到369毫克1-(4-乙炔基苯基)乙烷-1,2-二醇,为浅棕色固体。¹H-NMR(400MHz,CDC1₃) δ:2.01(1H,dd,J=7.1,4.9Hz),2.54(1H,d,J=3.4Hz),3.08(1H,s),3.59-3.69(1H,m),3.73-3.83(1H,m),4.80-4.89(1H,m),7.34(2H,d,J=8.0Hz),7.49

(2H, d, J=8.0Hz)

[0290] 参考例2

[0291]

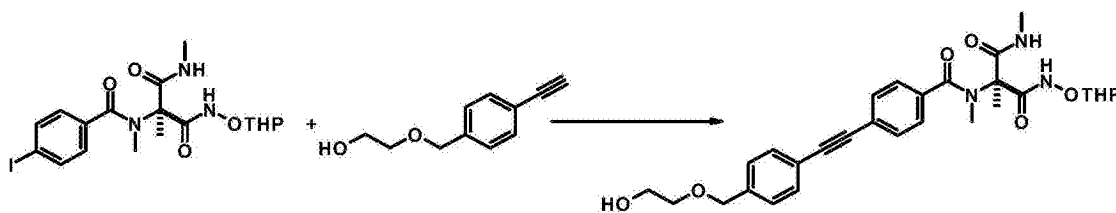


[0292] 146毫克1-(4-乙炔基苯基)乙烷-1,2-二醇,150毫克的(2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,21毫克的二-三苯基膦钯(II)氯化物,11毫克的碘化铜(I),和1.5毫升四氢呋喃,0.25毫升三乙胺的混合物在氮气气氛下和冰冷却下加入,将所得混合物在相同温度下搅拌2小时。氯化铵的饱和水溶液和乙酸乙酯加入到反应混合物中,将pH用1mol/L盐酸调节至6.4,和滤出不溶性物质。将滤液的有机层分离,并将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层与萃取物合并并用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液:丙酮:氯仿=50:50→60:40]纯化,得到143毫克(2S)-2-((4-((4-(1,2-二羟基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-yl氧基)丙二酰胺为淡棕色泡沫状固体。

[0293] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.45-1.70 (3H, m), 1.71-1.93 (3H, m), [1.81], 1.82 (3H, s), 2.11-2.21 (1H, m), 2.66-2.76 (1H, m), [2.85], 2.86 (3H, d, J=4.3Hz), [3.17], 3.20 (3H, s), 3.54-3.70 (2H, m), 3.74-3.83 (1H, m), [3.83-3.92], 3.98-4.08 (1H, m), 4.79-4.89 (1H, m), 4.92-5.04 (1H, m), 7.36 (2H, d, J=8.3Hz), 7.45-7.59 (6H, m), [6.94-7.05], 7.60-7.67 (1H, m), [10.10], 10.51 (1H, s)

[0294] 参考例3

[0295]

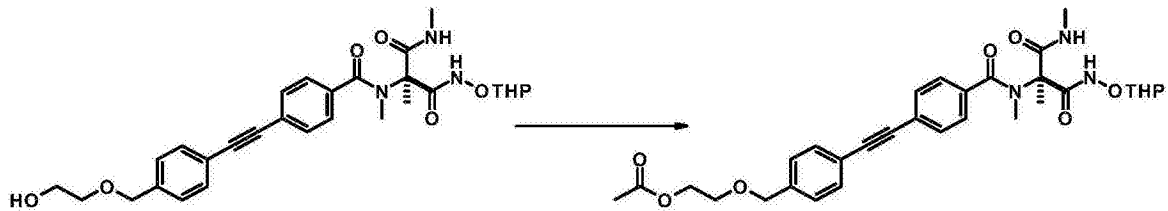


[0296] 以与参考例2中相同的方式,从144毫克的2-((4-乙炔基苯基)氧基)乙醇和100毫克(2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,得到123毫克(2S)-2-((4-((4-(2-羟基乙氧基)甲基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,为黄色油状物。

[0297] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.51-1.66 (3H, m), 1.71 (1H, d, J=6.4Hz), 1.75-1.91 (3H, m), [1.81], 1.82 (3H, s), 2.82-2.90 (3H, m), [3.17], 3.20 (3H, s), 3.52-3.70 (3H, m), 3.75-3.83 (2H, m), 3.83-4.06 (1H, m), 4.59 (2H, s), 4.94-5.03 (1H, m), 7.34 (2H, d, J=8.0Hz), 7.48-7.55 (4H, m), 7.58 (2H, d, J=8.3Hz), [7.00-7.09], 7.61-7.71 (1H, m), [10.16], 10.56 (1H, s)

[0298] 参考例4

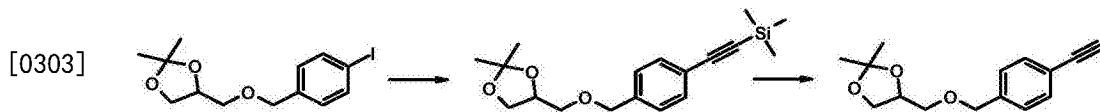
[0299]



[0300] 1.5毫升吡啶和82微升乙酸酐加至157毫克(2S)-2-((4-((4-((2-羟基乙氧基)甲基)苯基)乙炔基)苯基)羰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,并将所得的混合物在室温下搅拌2小时。在相同温度下,27微升乙酸酐加入到反应混合物中,并将所得混合物搅拌1小时30分钟。1.0毫升甲醇,乙酸乙酯和水依次加入到反应混合物中,将有机层分离,用1mol/L盐酸中和,采用碳酸氢钠饱和水溶液,和氯化钠饱和水溶液依次洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸出,得到144毫克2-((4-((4-((甲基((1S)-1-甲基-2-(甲基氨基)-2-氧代-1-((四氢-2H-吡喃-2-基氧基)氨基)羰基)乙基)氨基)羰基)苯基)乙炔基)苄基)氧基)乙基)乙酸甲酯,为黄色泡沫状固体。

[0301] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.47-1.63 (3H, m), 1.75-1.90 (3H, m), [1.82], 1.83 (3H, s), 2.10 (3H, s), [2.86], 2.87 (3H, d, $J=4.3\text{Hz}$), [3.17], 3.20 (3H, s), 3.62-3.67 (1H, m), 3.67-3.73 (2H, m), 3.92-4.08 (1H, m), 4.24-4.30 (2H, m), 4.59 (2H, s), 4.94-5.03 (1H, m), 7.34 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.48-7.56 (4H, m), 7.58 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$) [6.96-7.03], 7.61-7.69 (1H, m), [10.08], 10.49 (1H, s)

[0302] 参考例5

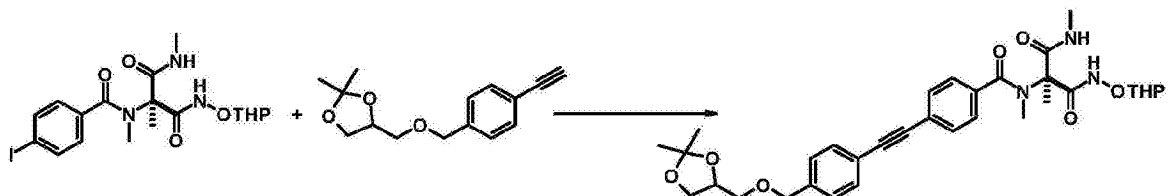


[0304] 以与参考例1中相同的方式,从550毫克的4-(((4-碘苄基)氧基)甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环,得到352毫克的4-(((4-乙炔基苄基)氧基)甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环,为黄色油状物。

[0305] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.37 (3H, s), 1.42 (3H, s), 3.07 (1H, s), 3.48 (1H, dd, $J=9.8, 5.4\text{Hz}$), 3.55 (1H, dd, $J=9.6, 5.8\text{Hz}$), 3.74 (1H, dd, $J=8.3, 6.4\text{Hz}$), 4.06 (1H, dd, $J=8.3, 6.6\text{Hz}$), 4.25-4.36 (1H, m), 4.55 (1H, d, $J=12.5\text{Hz}$), 4.59 (1H, d, $J=12.5\text{Hz}$), 7.29 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.47 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$)

[0306] 参考例6

[0307]

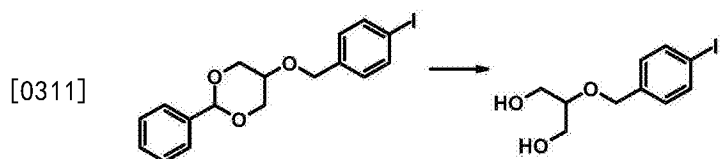


[0308] 以与参考例2中相同的方式,从350毫克的4-(((4-乙炔基苄基)氧基)甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环和154毫克(2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,得到236毫克的(2S)-2-((4-((4-((2,2-二甲基-1,

3-(二氧戊烷-4-基)甲氧基)甲基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,为褐色油状物。

[0309] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.38 (3H, s), 1.43 (3H, s), 1.48-1.68 (3H, m), 1.70-1.92 (3H, m), [1.82], 1.83 (3H, s), [2.85], 2.87 (3H, d, $J=4.3\text{Hz}$), [3.17], 3.20 (3H, s), 3.50 (1H, dd, $J=9.8, 5.4\text{Hz}$), 3.57 (1H, dd, $J=9.8, 5.8\text{Hz}$), [3.54-3.61], 3.63-3.69 (1H, m), 3.76 (1H, dd, $J=8.3, 6.6\text{Hz}$), [3.84-3.92], 3.98-4.06 (1H, m), 3.98-4.15 (1H, m), 4.28-4.37 (1H, m), 4.57 (1H, d, $J=12.4\text{Hz}$), 4.62 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 4.93-5.05 (1H, m), 7.34 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.48-7.54 (4H, m), 7.58 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), [6.96-7.04], 7.61-7.71 (1H, m), [10.08], 10.50 (1H, s)

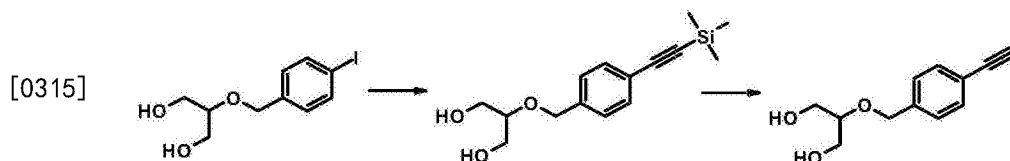
[0310] 参考例7



[0312] 向1.71克5-((4-碘苄基)氧基)-2-苯基-1,3-二氧六环,1.7毫升甲醇和15.3毫升二氯甲烷的混合物,在冰冷却下加入163毫克对-甲苯磺酸一水合物,将所得混合物在室温下搅拌3小时。13.6毫升甲醇溶液中加入到反应混合物中,将所得混合物搅拌2小时,然后加入1.1毫升三乙胺,并将溶剂减压蒸馏掉。将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液:乙酸乙酯:己烷=70:30→90:10]纯化,加入IPE,并将固体物质通过过滤收集,得到895毫克2-(4-碘苄基)氧基)丙烷-1,3-二醇,为白色固体。

[0313] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.91-1.97 (2H, m), 3.56-3.64 (1H, m), 3.69-3.88 (4H, m), 4.61 (2H, s), 7.11 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.66-7.74 (2H, m)

[0314] 参考例8

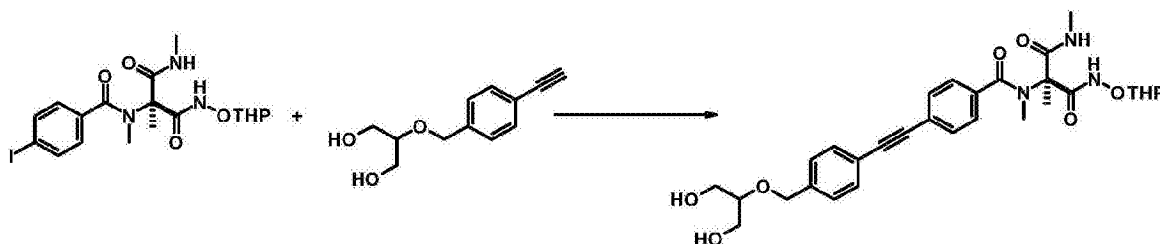


[0316] 以与参考例1中相同的方式,从1.01克的2-(4-碘苄基)氧基)丙烷-1,3-二醇,得到243毫克的2-(4-乙炔基苄基)氧基)丙烷-1,3-二醇,为黄色固体。

[0317] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.93-1.96 (2H, m), 3.08 (1H, s), 3.58-3.63 (1H, m), 3.72-3.85 (4H, m), 4.67 (2H, s), 7.32 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.49 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$)

[0318] 参考例9

[0319]

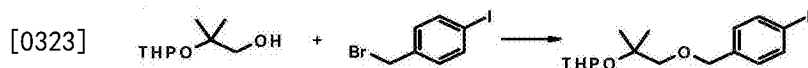


[0320] 以与参考例2中相同的方式,从150毫克的(2S)-2-(4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-

N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺和185毫克的2-((4-乙炔基苄基)氧基)丙烷-1,3-二醇,得到205毫克(2S)-2-((4-((4-((2-羟基-1-(羟基甲基)乙氧基)甲基)苄基)乙炔基)苄甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,为黄色固体。

[0321] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.52-1.63 (3H, m), 1.75-1.87 (3H, m), [1.81], 1.83 (3H, s), 1.93-2.00 (2H, m), 2.84-2.88 (3H, m), [3.17], 3.20 (3H, s), 3.59-3.66 (2H, m), 3.74-3.88 (5H, m), 4.69 (2H, s), [4.96], 5.00 (1H, d, $J=2.9\text{Hz}$), 7.36 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.48-7.61 (6H, m), [7.00], 7.63 (1H, s), [10.10], 10.51 (1H, s)

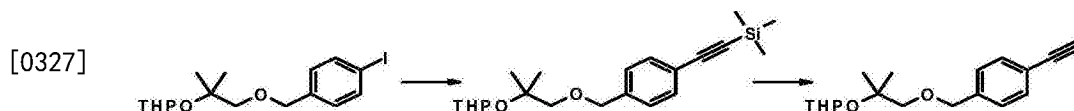
[0322] 参考例10



[0324] 向搅拌10毫升的N,N-二甲基甲酰胺,在冰冷却下加入424毫克氢化钠的60%的矿物油悬浮液,然后在相同的温度下加入1.50克2-甲基-2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙-1-醇在10毫升的N,N-二甲基甲酰胺的混合物。将得到的混合物在室温下搅拌30分钟,然后2.10克的4-碘苄基溴加入到冰冷却下的反应混合物中。将得到的混合物在室温下搅拌1小时30分钟,使其在室温下放置15小时,然后搅拌45分钟。将反应混合物在冰冷却下冷却,加入水和乙酸乙酯,将所得混合物用1mol/L的盐酸中和,并将不溶物滤去。将滤液的有机层分离,并将溶剂减压蒸馏掉。将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;乙酸乙酯:己烷=10:90]纯化,得到1.11克的2-(2-((4-碘苄基)氧基)-1,1-二甲基乙氧基)四氢-2H-吡喃,为无色油状物。

[0325] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.26 (6H, s), 1.49-1.51 (4H, m), 1.62-1.68 (1H, m), 1.80-1.88 (1H, m), 3.34 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 3.39 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 3.41-3.45 (1H, m), 3.91-3.96 (1H, m), 4.50 (2H, s), 4.80-4.83 (1H, m), 7.09 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.67 (2H, dd, $J=6.6, 1.7\text{Hz}$)

[0326] 参考例11

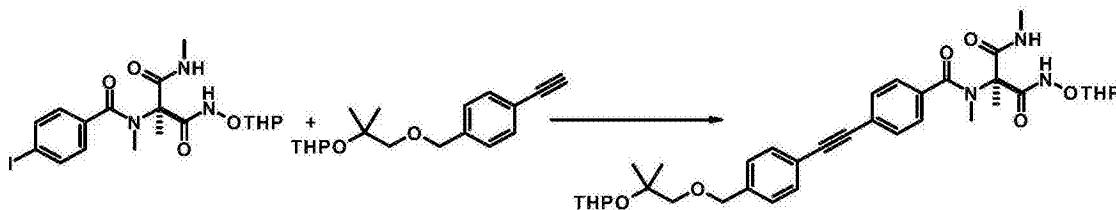


[0328] 以与参考例1中相同的方式,从1.11克的2-(2-((4-碘苄基)氧基)-1,1-二甲基乙氧基)四氢-2H-吡喃,得到612毫克2-(2-((4-乙炔基苄基)氧基)-1,1-二甲基乙氧基)四氢-2H-吡喃,为无色油状物。

[0329] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.27 (6H, s), 1.46-1.54 (4H, m), 1.63-1.68 (1H, m), 1.80-1.88 (1H, m), 3.06 (1H, s), 3.34-3.45 (3H, m), 3.92-3.97 (1H, m), 4.56 (2H, s), 4.81-4.83 (1H, m), 7.29 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.47 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$)

[0330] 参考例12

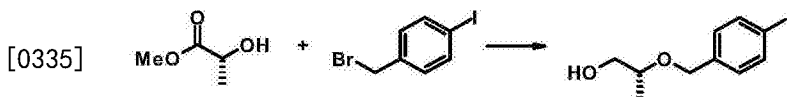
[0331]



[0332] 以与参考例2中相同的方式,从346毫克的2-(2-((4-乙炔基苄基)氧基)-1,1-二甲基乙氧基)四氢-2H-吡喃和200mg的(2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,得到264毫克的(2S)-N,2-二甲基-2-(甲基(4-((4-((2-甲基-2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙氧基)甲基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)氨基)-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,为黄色油状物。

[0333] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.28 (6H, s), 1.44-1.92 (12H, m), [1.82], 1.88 (3H, s), [2.85], 2.86 (3H, d, $J=4.4\text{Hz}$), [3.17], 3.20 (3H, s), 3.38-3.49 (3H, m), [3.52-3.60], 3.63-3.71 (1H, m), 3.83-4.06 (2H, m), 4.58 (2H, s), 4.81-4.87 (1H, m), [4.94-4.98], 4.98-5.02 (1H, m), 7.34 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.48-7.56 (4H, m), 7.58 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), [6.94-7.04], 7.62-7.66 (1H, m), [10.10], 10.51 (1H, s)

[0334] 参考例13



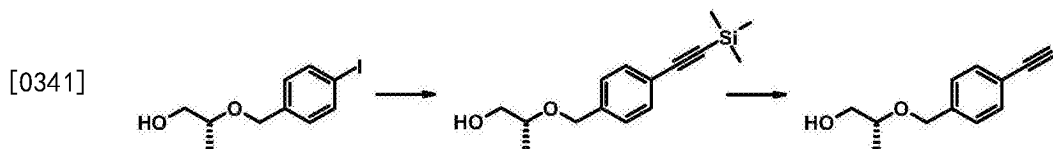
[0336] 向4-碘苄基溴化物742毫克和8.0毫升N,N-二甲基甲酰胺的混合物中,在氮气氛下和冰冷却下加入240毫克氢化钠的60%的矿物油悬浮液,,所得混合物在相同的温度下搅拌1小时。520毫克的(R)-(+)-乳酸甲酯和240毫克,在矿物油中的氢化钠的60%的悬浮液加入到反应混合物中,,并将所得混合物在相同温度下搅拌2小时。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中。将有机层分离,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;乙酸乙酯:己烷=15:85]纯化,得到518毫克的无色油状物。

[0337] 向518毫克得到的无色油状物中,加入5.0毫升二氯甲烷,在氮气氛下在 -78°C 6.5毫升的二异丁基氢化铝在甲苯中的1摩尔/升溶液加入反应混合物,然后将所得混合物在相同温度下搅拌20分钟。1毫升的Rochelle盐水溶液加入到反应混合物中,,然后加入乙醚和罗谢尔盐的水溶液,并将所得混合物在室温下搅拌2小时。将有机层分离,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸镁干燥。溶剂在减压下蒸馏掉,得到无色油状物。

[0338] 向所获得的无色油状物中,在氮气氛下及冰冷却下加入5.0毫升乙醇,然后加入92毫克硼氢化钠,然后将得到的混合物在相同的温度下搅拌45分钟。氯化铵的饱和水溶液和乙酸乙酯加入到反应混合物中。将有机层分离,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,得到456毫克(2R)-2-((4-碘苄基)氧基)丙-1-醇,为无色油状物。

[0339] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.17 (3H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 1.94-2.02 (1H, m), 3.47-3.57 (1H, m), 3.57-3.78 (2H, m), 4.44 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 4.59 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 7.10 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.68 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$)

[0340] 参考例14

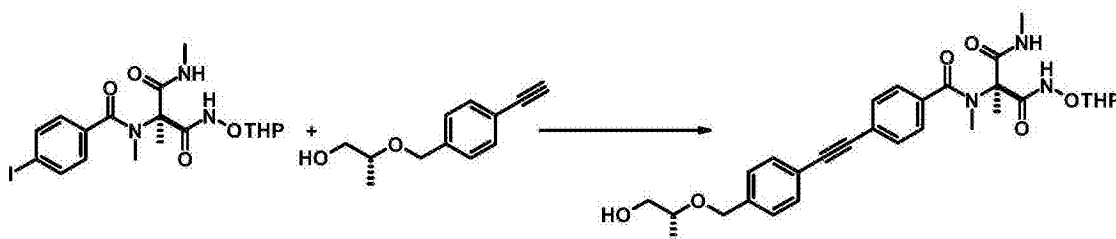


[0342] 以与参考例1中相同的方式,从456毫克(2R)-2-((4-碘苄基)氧基)丙-1-醇,得到230毫克(2R)-2-((4-乙炔基苄基)氧基)丙-1-醇,为棕色油状物。

[0343] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.18 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.94-2.03 (1H, m), 3.07 (1H, s), 3.49-3.58 (1H, m), 3.58-3.74 (2H, m), 4.50 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 4.65 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 7.31 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.48 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

[0344] 参考例15

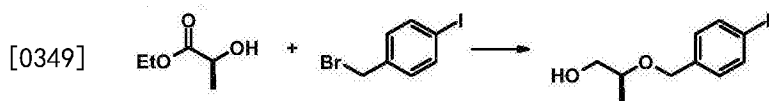
[0345]



[0346] 以与参考例2相同的方式,从199毫克(2R)-2-((4-乙炔基苄基)氧基)丙-1-醇和200毫克(2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,得到137毫克的(2S)-2-((4-((4-((1R)-2-羟基-1-甲基乙氧基)甲基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,为棕色泡沫状固体。

[0347] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.20 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.50-1.67 (3H, m), 1.76-1.91 (3H, m), [1.82], 1.83 (3H, s), 1.96-2.03 (1H, m), 2.83-2.90 (3H, m), [3.17], 3.20 (3H, s), 3.49-3.76 (4H, m), 3.84-4.08 (1H, m), 4.52 (1H, d, $J=11.7\text{Hz}$), 4.68 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 4.93-5.03 (1H, m), 7.35 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.49-7.56 (4H, m), 7.58 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), [6.97-7.02], 7.61-7.67 (1H, m), [10.09], 10.51 (1H, s)

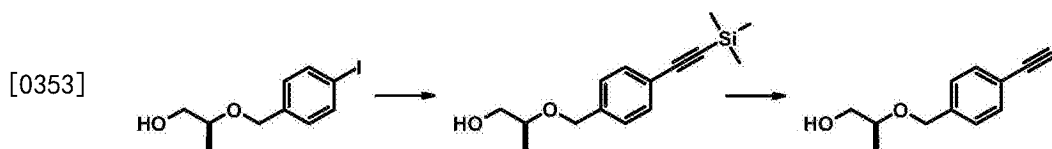
[0348] 参考例16



[0350] 以与参考例13中相同的方式,从266毫克(S)-(-)-乳酸乙酯,得到404毫克的(2S)-2-((4-碘苄基)氧基)丙-1-醇,无色油状物。

[0351] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.17 (3H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 1.95 (1H, s), 3.45-3.56 (1H, m), 3.59-3.72 (2H, m), 4.44 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 4.59 (1H, d, $J=11.7\text{Hz}$), 7.10 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.68 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

[0352] 参考例17

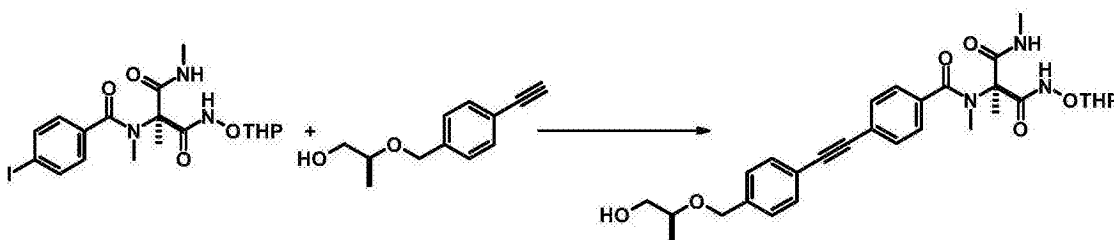


[0354] 以与参考例1中相同的方式,从404毫克的(2S)-2-((4-碘苄基)氧基)丙-1-醇,得到172毫克(2S)-2-((4-乙炔基苄基)氧基)丙-1-醇,为棕色油状物。

[0355] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.18 (3H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 1.95 (1H, s), 3.07 (1H, s), 3.48-3.58 (1H, m), 3.58-3.74 (2H, m), 4.50 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 4.65 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 7.31 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.48 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$)

[0356] 参考例18

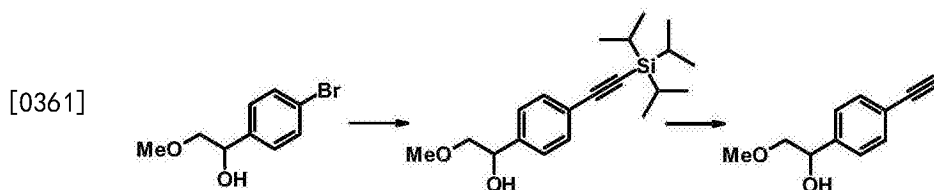
[0357]



[0358] 以与参考例2相同的方式,从172毫克(2S)-2-((4-乙炔基苄基)氧基)丙-1-醇和110毫克(2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,得到151毫克的(2S)-2-((4-((4-((1S)-2-羟基-1-甲基乙氧基)甲基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,为棕色泡沫状固体。

[0359] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.20 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.43-1.70 (3H, m), 1.71-1.95 (3H, m), [1.81], 1.83 (3H, s), 1.95-2.02 (1H, m), 2.80-2.93 (3H, m), [3.17], 3.20 (3H, s), 3.48-3.76 (4H, m), 3.82-4.07 (1H, m), 4.52 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 4.67 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 4.93-5.04 (1H, m), 7.35 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.47-7.56 (4H, m), 7.58 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), [6.96-7.04], 7.62-7.68 (1H, m), [10.07], 10.49 (1H, s)

[0360] 参考例19



[0362] 向200mg的1-(4-溴苄基)-2-甲氧基乙醇,61毫克的二-三苯基膦钯(II)二氯化物,和33毫克的碘化铜(I)的混合物中在氮气气氛下加入,2.0毫升乙酸正丁酯,0.97毫升三乙胺和1.2毫升三异丙基甲硅烷基乙炔,并将所得混合物在回流下搅拌1小时。将反应混合物冷却,加入乙酸乙酯和水,将pH用6mol/L盐酸调节至5.1,然后将不溶性物质滤出。将滤液的有机层分离,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;乙酸乙酯:己烷=15:85]纯化,得到143毫克棕色油状物。

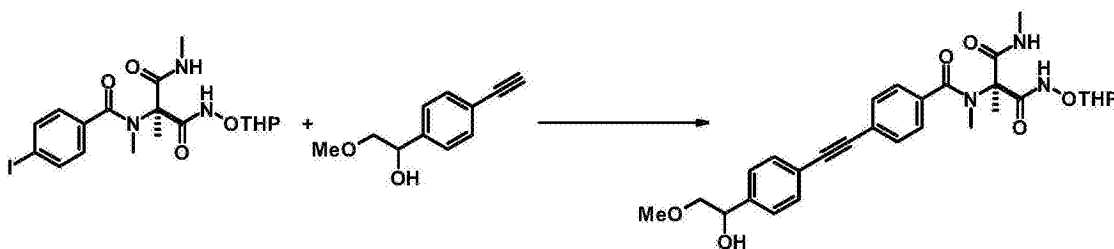
[0363] 向143毫克得到的褐色油状物中,加入1.5毫升四氢呋喃溶液,然后在冰冷下加

入0.65毫升的四正丁基氟化铵的四氢呋喃1mol/L的溶液,并将所得混合物在相同下搅拌温30分钟,然后在室温下搅拌1小时。氯化铵和水的饱和水溶液加入到反应混合物中。将有机层分离,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液:乙酸乙酯:己烷=35:65]纯化,得到69毫克1-(4-乙炔基苯基)-2-甲氧基乙醇,为黄色油状物。

[0364] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.74-2.79 (1H, m), 3.07 (1H, s), 3.37-3.46 (1H, m), 3.43 (3H, s), 3.52-3.56 (1H, m), 4.86-4.94 (1H, m), 7.35 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.48 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$)

[0365] 参考例20

[0366]

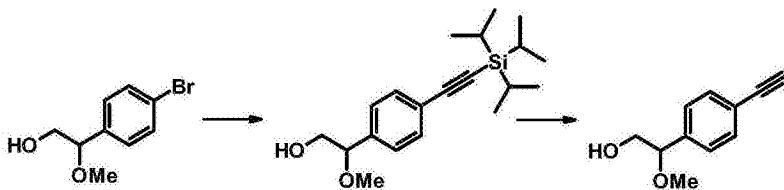


[0367] 以与参考例2中相同的方式,从69毫克1-(4-乙炔基苯基)-2-甲氧基乙醇和100mg的(2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,得到114毫克的(2S)-2-((4-((4-(1-羟基-2-甲氧基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,为黄色泡沫状固体。

[0368] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.75-1.91 (3H, m), 1.51-1.70 (3H, m), [1.81], 1.82 (3H, s), 2.86 (3H, d, $J=4.4\text{Hz}$), [3.17], 3.20 (3H, s), 3.33 (3H, s), 3.54-3.72 (3H, m), 3.95-4.07 (1H, m), 4.33 (1H, dd, $J=7.7, 4.3\text{Hz}$), 4.94-5.03 (1H, m), 7.31 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.49-7.61 (6H, m), [6.98-7.05], 7.61-7.68 (1H, m), [10.11], 10.52 (1H, s)

[0369] 参考例21

[0370]

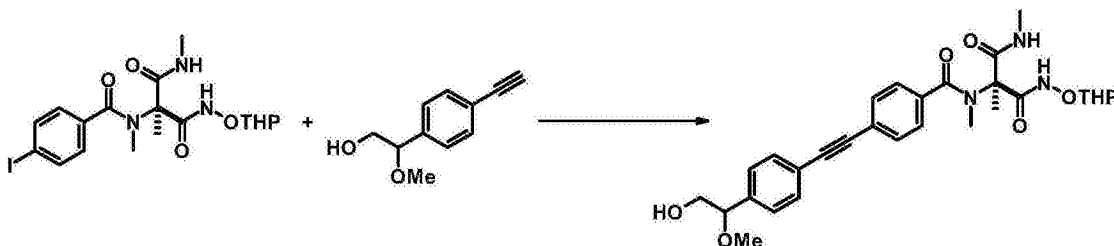


[0371] 以与参考例19中相同的方式,从170毫克2-(4-溴苯基)-2-甲氧基乙醇,得到80毫克2-(4-乙炔基苯基)-2-甲氧基乙醇,为无色油状物。

[0372] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.08 (1H, s), 3.31 (3H, s), 3.56-3.68 (2H, m), 4.29-4.32 (1H, m), 7.27 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.50 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

[0373] 参考例22

[0374]

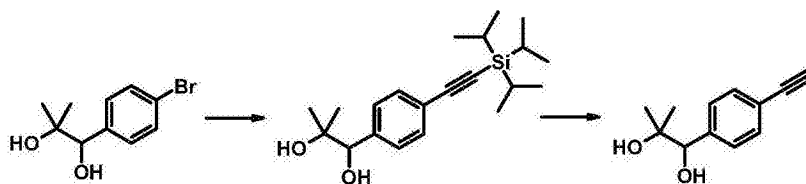


[0375] 以与参考例2中相同的方式,从72毫克2-(4-乙炔基苯基)-2-甲氧基乙醇和100mg的(2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,得到73毫克(2S)-2-((4-((4-(2-羟基-1-甲氧基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,为黄色泡沫状固体。

[0376] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.44-1.70 (3H, m), 1.74-1.93 (3H, m), [1.82], 1.83 (3H, s), 2.78 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 2.83-2.90 (3H, m), [3.17], 3.20 (3H, s), 3.38-3.49 (1H, m), 3.45 (3H, s), 3.54-3.72 (1H, m), 3.56 (1H, dd, $J=9.8, 3.2\text{Hz}$), 3.84-4.08 (1H, m), 4.89-4.95 (1H, m), 4.95-5.04 (1H, m), 7.39 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.48-7.56 (4H, m), 7.58 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), [6.97-7.04], 7.61-7.68 (1H, m), [10.08], 10.49 (1H, s)

[0377] 参考例23

[0378]

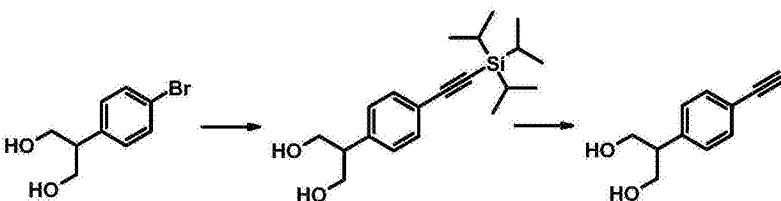


[0379] 以与参考例19中相同的方式,从223毫克1-(4-溴苯基)-2-甲基丙烷-1,2-二醇,得到87毫克1-(4-乙炔基苯基)-2-甲基丙烷-1,2-二醇,为无色油状物。

[0380] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.08 (3H, s), 1.24 (3H, s), 2.61-2.66 (1H, m), 3.08 (1H, s), 4.53 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 7.35 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.47 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

[0381] 参考例24

[0382]

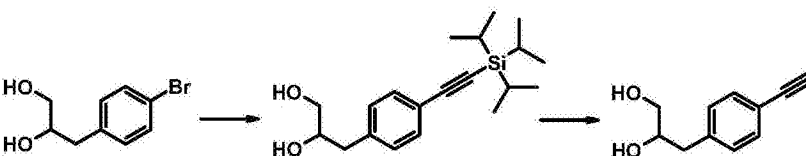


[0383] 以与参考例19中相同的方式,从570毫克的2-(4-溴苯基)丙烷-1,3-二醇,得到360毫克2-(4-乙炔基苯基)丙烷-1,3-二醇,为浅黄色固体。

[0384] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.95-2.01 (1H, m), 3.07 (1H, s), 3.06-3.16 (1H, m), 3.90-4.05 (4H, m), 7.21 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.47 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$)

[0385] 参考例25

[0386]

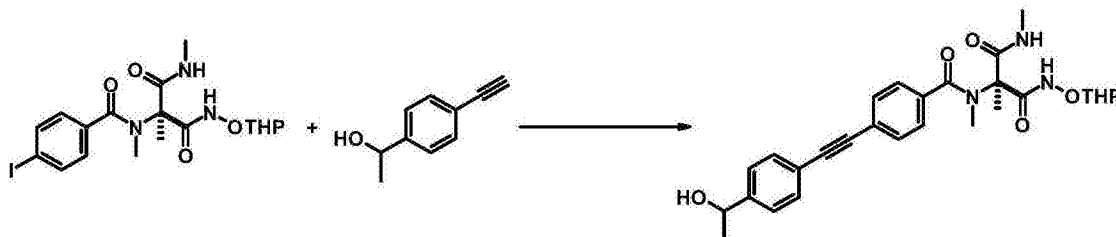


[0387] 以与参考例19中相同的方式,从554毫克的3-(4-溴苯基)丙烷-1,2-二醇,得到289毫克3-(4-乙炔基苯基)丙烷-1,2-二醇,为黄色油状物。

[0388] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.55 (2H, s), 2.70-2.80 (2H, m), 3.07 (1H, s), 3.45-3.49 (1H, m), 3.64 (1H, dd, $J=11.2, 2.9\text{Hz}$), 3.87-3.91 (1H, m), 7.18 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.44 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

[0389] 参考例26

[0390]

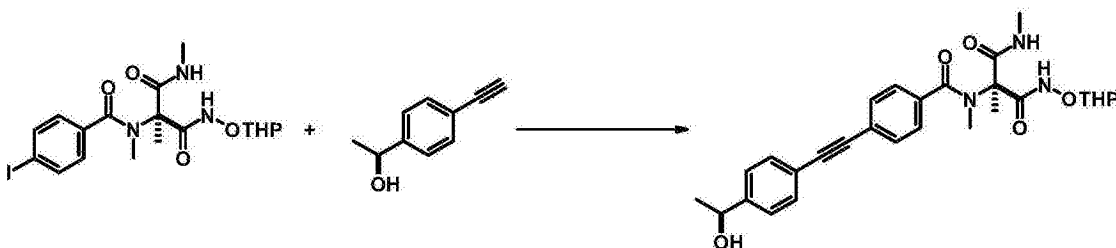


[0391] 以与参考例2中相同的方式,从1-(4-乙炔基苯基)乙醇877毫克和1.47克(2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,得到1.42克(2S)-2-((4-((4-(1-羟基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,为浅黄色固体。

[0392] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.51 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.55-1.69 (3H, m), 1.74-1.92 (4H, m), [1.81], 1.82 (3H, s), [2.85], 2.86 (3H, d, $J=4.3\text{Hz}$), [3.17], 3.20 (3H, s), [3.54-3.61], 3.61-3.70 (1H, m), [3.84-3.91], 3.98-4.07 (1H, m), 4.89-5.03 (2H, m), 7.38 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.47-7.55 (4H, m), 7.58 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), [6.97-7.04], 7.61-7.68 (1H, m), [10.10], 10.51 (1H, s)

[0393] 参考例27

[0394]

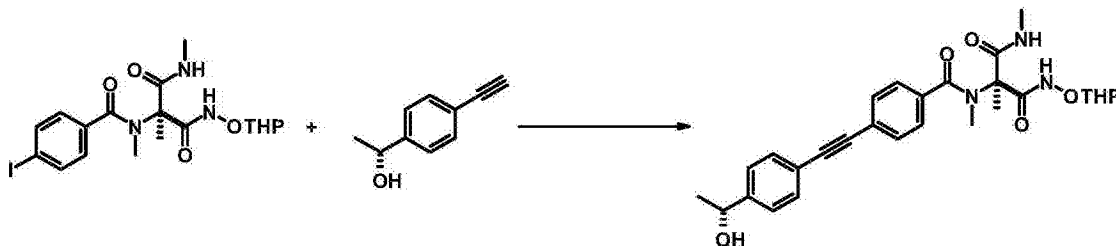


[0395] 以与参考例2中相同的方式,从90毫克的(1S)-1-(4-乙炔基苯基)乙醇和250mg的(2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,得到210毫克(2S)-2-((4-((4-((1S)-1-羟基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,为浅黄色泡沫状固体。

[0396] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.47-1.71 (3H, m), 1.51 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.74-1.93 (4H, m), [1.81], 1.82 (3H, s), 2.82-2.91 (3H, m), [3.17], 3.20 (3H, s), 3.51-3.72 (1H, m), 3.82-4.07 (1H, m), 4.89-5.03 (2H, m), 7.39 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.37-7.55 (4H, m), 7.58 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), [6.97-7.03], 7.61-7.68 (1H, m), [10.09], 10.50 (1H, s)

[0397] 参考例28

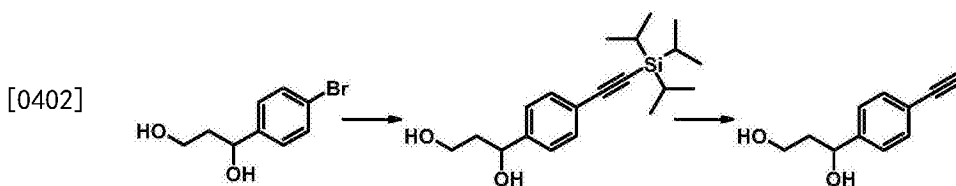
[0398]



[0399] 以与参考例2中相同的方式,从136毫克(1R)-1-(4-乙炔基苯基)乙醇和228毫克(2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,得到220毫克的(2S)-2-((4-((4-((1R)-1-羟基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,为浅黄色固体。

[0400] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.50 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.53-1.69 (3H, m), 1.69-1.90 (3H, m), [1.81], 1.82 (3H, s), 1.93 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 2.82-2.89 (3H, m), [3.17], 3.20 (3H, s), 3.53-3.71 (1H, m), 3.92-4.07 (1H, m), 4.86-5.04 (2H, m), 7.38 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.47-7.55 (4H, m), 7.58 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), [6.95-7.05], 7.60-7.68 (1H, m), [10.11], 10.52 (1H, s)

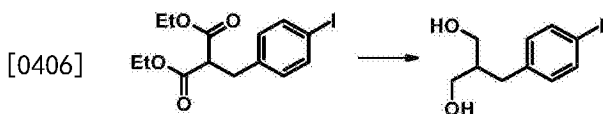
[0401] 参考例29



[0403] 以与参考例19相同的方式,从1.40克1-(4-溴苯基)丙烷-1,3-二醇,得到628毫克1-(4-乙炔基苯基)丙烷-1,3-二醇,为黄色油状物。

[0404] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.89-2.02 (2H, m), 2.48 (1H, s), 3.07 (1H, s), 3.20 (1H, s), 3.84-3.86 (2H, m), 4.95-4.98 (1H, m), 7.32 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.48 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$)

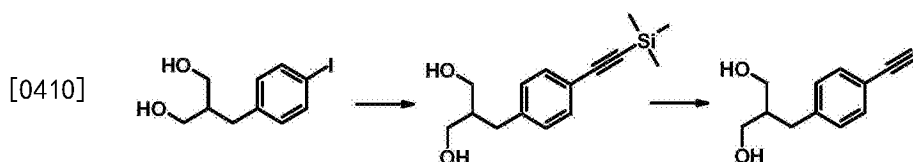
[0405] 参考例30



[0407] 向2.5克二(4-碘苄基)丙二酸二乙酯和25毫升二氯甲烷的混合物中,在氮气气氛下在 -76°C 加入40毫升的甲苯二异丁基氢化铝1mol/L的溶液,并将所得混合物在相同温度下搅拌1小时。乙醚和Roche11e盐水溶液依次加入到反应混合物中,并将所得混合物在室温下搅拌1小时,然后静置过夜。将有机层分离,并将水层用乙酸乙酯萃取三次。将有机层和萃取液合并,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液:乙酸乙酯:己烷=70:30 \rightarrow 80:20]纯化,得到304毫克2-(4-碘苄基)丙烷-1,3-二醇,为白色固体。

[0408] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.93-2.08 (3H, m), 2.60 (2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 3.63-3.72 (2H, m), 3.77-3.85 (2H, m), 6.96 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.61 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$)

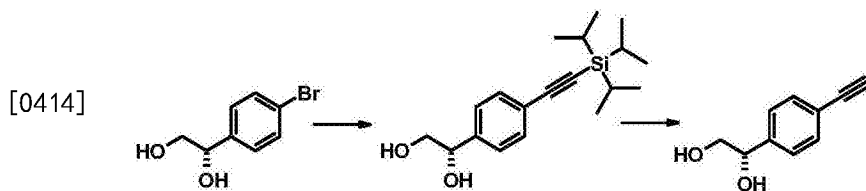
[0409] 参考例31



[0411] 以与参考例1中相同的方式,从290毫克2-(4-碘苄基)丙烷-1,3-二醇,得到185毫克2-(4-乙炔基苄基)丙烷-1,3-二醇,为浅棕色固体。

[0412] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.97-2.15 (3H, m), 2.65 (2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 3.05 (1H, s), 3.60-3.75 (2H, m), 3.75-3.91 (2H, m), 7.16 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.42 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

[0413] 参考例32



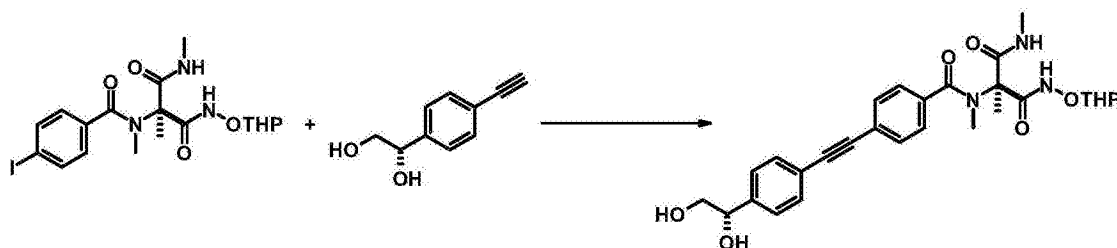
[0415] 向1.08克的(1S)-1-(4-溴苄基)乙烷-1,2-二醇,350毫克双-三苯基膦铯(II)二氯化物,190毫克碘化亚铜,和10mL乙酸正丁酯的混合物中,在氮气气氛下加入7.8毫升三异丙基甲硅烷基乙炔和7.0毫升三乙胺,并将所得混合物在回流下搅拌1小时。将反应混合物冷却,加入氯化铵的饱和水溶液,将pH用6mol/L盐酸调节至6.2,然后Celpure和乙酸乙酯加入,然后将不溶性物质滤出。将滤液的有机层分离,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物进行硅胶柱色谱[洗脱液:乙酸乙酯:己烷=40:60→45:55],得到1.32克黄色油状物。

[0416] 向1.32克所得黄色油和13毫升四氢呋喃的混合物,在冰冷却下加入6.2毫升的四正丁基氟化铵的1mol/L的四氢呋喃溶液,并将所得混合物在相同的搅拌温30分钟,然后在室温下45分钟。饱和氯化铵水溶液加入到反应混合物中,将pH用1mol/L盐酸调节至2.0,然后加入乙酸乙酯。将有机层分离,并将水层用乙酸乙酯萃取两次。将有机层和萃取液合并,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液:乙酸乙酯:己烷=50:50→70:30]纯化,得到513毫克的浅棕色固体。己烷加入其中,并且将固体物质通过过滤收集,得到466毫克的(1S)-1-(4-乙炔基苄基)乙烷-1,2-二醇,为浅棕色固体。

[0417] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.97-2.07 (1H, m), 2.56 (1H, d, $J=3.4\text{Hz}$), 3.08 (1H, s), 3.56-3.70 (1H, m), 3.71-3.82 (1H, m), 4.79-4.88 (1H, m), 7.34 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.49 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

[0418] 参考例33

[0419]

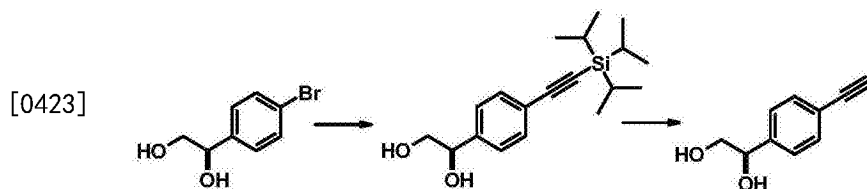


[0420] 向587毫克的(2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-

吡喃-2-基氧基)丙二酰胺, 253毫克的 (1S)-1-(4-乙炔基苯基)乙烷-1,2-二醇, 84毫克的二-三苯基膦钯(II)二氯化物, 46毫克的碘化铜(I), 和6.0毫升四氢呋喃的混合物, 在氮气氛下及冰冷却下加入0.59毫升三乙胺, 并将所得混合物在相同温度下搅拌2小时。氯化铵的饱和水溶液和乙酸乙酯加入到反应混合物中, 并且将pH用1mol/L盐酸调节至6.4。将有机层分离, 并将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层和萃取液合并, 用氯化钠饱和水溶液洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液: 丙酮: 氯仿=40:60]纯化, 得到767毫克 (2S)-2-((4-((4-((1S)-1,2-二羟基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺为淡黄色泡沫状固体。

[0421] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.50-1.68 (3H, m), 1.71-1.92 (3H, m), [1.82], 1.83 (3H, s), 2.08-2.14 (1H, m), 2.63-2.68 (1H, m), [2.86], 2.87 (3H, d, $J=4.1\text{Hz}$), [3.17], 3.20 (3H, s), 3.53-3.83 (3H, m), 3.83-4.07 (1H, m), 4.83-4.89 (1H, m), 4.93-5.03 (1H, m), 7.37 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.48-7.61 (6H, m), [6.97-7.04], 7.61-7.67 (1H, m), [10.10], 10.51 (1H, s)

[0422] 参考例34

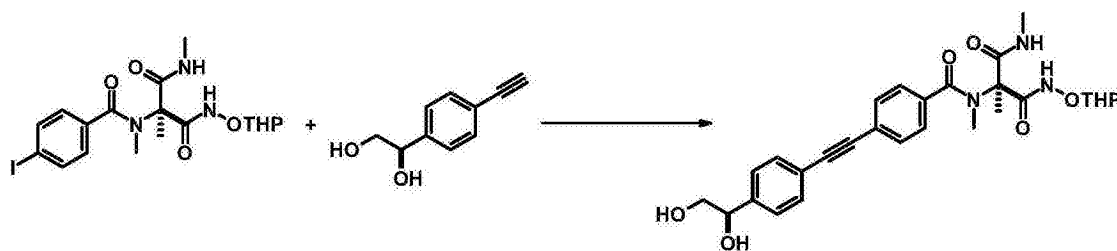


[0424] 以与参考例32相同的方式, 从1.09克的 (1R)-1-(4-溴苯基)乙烷-1,2-二醇, 得到558毫克 (1R)-1-(4-乙炔基苯基)乙烷-1,2-二醇, 为白色固体。

[0425] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.00 (1H, dd, $J=7.1, 4.9\text{Hz}$), 2.54 (1H, d, $J=3.4\text{Hz}$), 3.08 (1H, s), 3.60-3.68 (1H, m), 3.73-3.81 (1H, m), 4.80-4.88 (1H, m), 7.34 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.49 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$)

[0426] 参考例35

[0427]

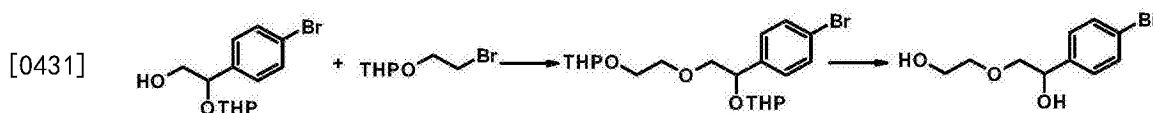


[0428] 以与参考例33相同的方式, 从587毫克的 (2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺和291毫克 (1R)-1-(4-乙炔基苯基)乙烷-1,2-二醇, 得到797毫克的 (2S)-2-((4-((4-((1R)-1,2-二羟基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺, 为浅棕色泡沫状固体。

[0429] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.53-1.69 (3H, m), 1.76-1.92 (3H, m), [1.81], 1.82 (3H, s), 2.27-2.37 (1H, m), 2.83-2.91 (4H, m), [3.17], 3.19 (3H, s), 3.53-3.83 (3H, m), [3.83-3.92], 3.98-4.08 (1H, m), 4.81-4.88 (1H, m), 4.94-5.04 (1H, m), 7.35 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$),

7.45-7.59 (6H,m), [6.96-7.06], 7.59-7.68 (1H,m), [10.14], 10.56 (1H,s)

[0430] 参考例36

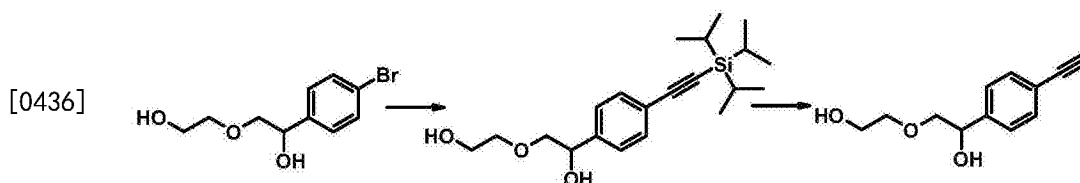


[0432] 向750毫克2-(4-溴苯基)-2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙醇,7.0毫升N,N-二甲基甲酰胺,和724毫克2-(2-溴乙氧基)四氢-2H-吡喃的混合物,在氮气氛下及冰冷却下加入277毫克氯化钠的60%的矿物油悬浮液,并将所得混合物在相同温度下搅拌5小时。氯化铵的饱和水溶液和乙酸乙酯加入到反应混合物中。将有机层分离,用水和氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液:乙酸乙酯:己烷=30:70]纯化,得到940毫克的无色油状物。

[0433] 向940毫克得到的无色油状物,加入1毫升甲醇,9毫升二氯甲烷和85毫克对甲苯磺酸一水合物,并将所得的混合物在室温下搅拌30分钟。将水加入到反应混合物中,并将所得混合物用碳酸氢钠饱和水溶液中中和。将有机层分离,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液:乙酸乙酯:己烷=60:40]纯化,得到422毫克1-(4-溴苯基)-2-(2-羟基乙氧基)乙醇,为白色固体。

[0434] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.11-2.19 (1H,m), 3.02 (1H,s), 3.47-3.52 (1H,m), 3.61-3.73 (3H,m), 3.76-3.82 (2H,m), 4.89 (1H,d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.27 (2H,d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.49 (2H,d, $J=8.3\text{Hz}$)

[0435] 参考例37

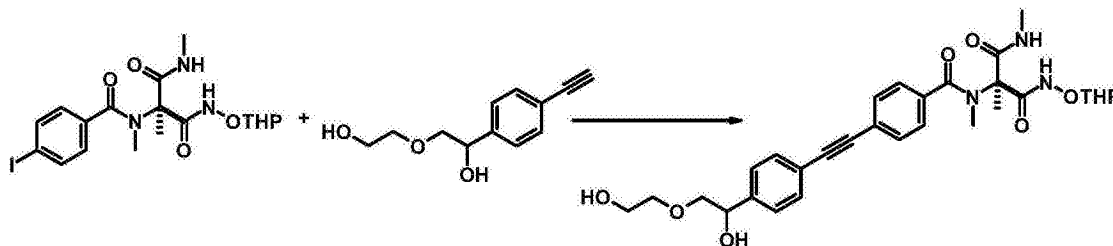


[0437] 以与参考例19中相同的方式,从422毫克1-(4-溴苯基)-2-(2-羟基乙氧基)乙醇,得到210毫克1-(4-乙炔基苯基)-2-(2-羟基乙氧基)乙醇,为黄色油状物。

[0438] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.51 (1H,brs), 3.07 (1H,s), 3.32 (1H,brs), 3.48-3.53 (1H,m), 3.60-3.72 (3H,m), 3.76-3.82 (2H,m), 4.93 (1H,dd, $J=8.8, 3.0\text{Hz}$), 7.35 (2H,d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.48 (2H,d, $J=8.3\text{Hz}$)

[0439] 参考例38

[0440]



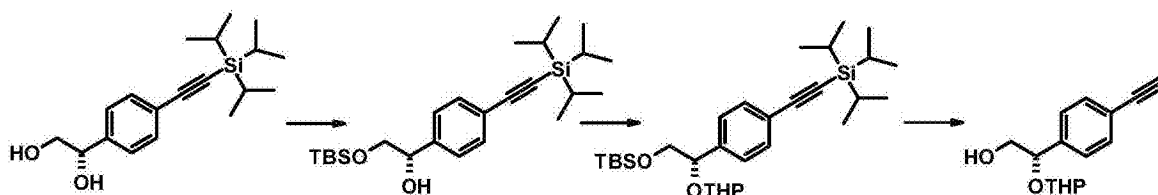
[0441] 以与参考例2中相同的方式,从210毫克1-(4-乙炔基苯基)-2-(2-羟基乙氧基)乙醇和300毫克(2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-

基氧基)丙二酰胺,得到340毫克的(2S)-2-((4-((4-(1-羟基-2-(2-羟基乙氧基)乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,为黄色泡沫状固体。

[0442] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.53-1.69 (3H, m), 1.75-1.93 (3H, m), [1.81], 1.82 (3H, s), 2.82-2.91 (3H, m), 3.06 (1H, s), [3.17], 3.20 (3H, m), 3.45-3.62 (1H, m), 3.72-3.75 (4H, m), 3.80 (2H, s), 3.84-4.07 (1H, m), 4.92-5.03 (2H, m), 7.39 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.49-7.55 (2H, m), 7.50 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.57 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), [6.98-7.05], 7.62-7.69 (1H, m), [10.11], 10.52 (1H, s)

[0443] 参考例39

[0444]



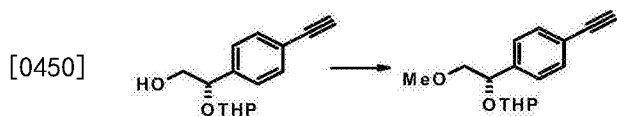
[0445] 向以与参考例19中相同的方式得到的2.79克的(1S)-1-(4-((三异丙基硅烷基)乙炔基)苯基)乙烷-1,2-二醇,28毫升二氯甲烷,2.7毫升三乙胺和213毫克N,N-二甲氨基吡啶的混合物,在氮气氛下及冰冷却下加入1.45克叔丁基二甲基氯,并将所得混合物在室温下搅拌2小时,然后静置在相同的温度下过夜。氯化铵的饱和水溶液和乙酸乙酯加入到反应混合物中,并且将pH用6mol/L盐酸调节至4.0。将有机层分离,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸馏掉,获得3.70克棕色油状物。

[0446] 向3.70克所得棕色油中加入,28毫升二氯甲烷和439毫克对甲苯磺酸吡啶,在冰冷却下加入2.4毫升3,4-二氢-2H-吡喃,然后将得到的混合物在搅拌室温下搅拌5小时。向反应混合物中,加入3.0毫升三乙胺,并将溶剂减压蒸馏掉。水和乙酸乙酯加入得到的残余物。将有机层分离,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;乙醚:己烷=10:90]纯化,得到3.65克黄色油状物。

[0447] 向3.65克所得黄色油状物,加入18毫升四氢呋喃溶液,然后在冰冷却下加入17毫升的四正丁基氟化铵的四氢呋喃1mol/L的溶液,并将所得混合物在室温下搅拌1小时。氯化铵的饱和水溶液和乙酸乙酯加入到反应混合物中。将有机层分离,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;乙酸乙酯:己烷=30:70→40:60]纯化,得到1.78g的(2S)-2-(4-乙炔基苯基)-2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙醇,其为白色固体。

[0448] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.40-1.93 (6H, m), 2.11-2.20 (1H, m), [3.06], 3.07 (1H, s), 3.51-3.61 (1H, m), 3.62-3.76 (2H, m), [3.25-3.34], 3.92-4.07 (1H, m), [4.48-4.53], 4.79-4.86 (1H, m), [4.70-4.75], 4.87-4.93 (1H, m), [7.29], 7.35 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.45 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$)

[0449] 参考例40

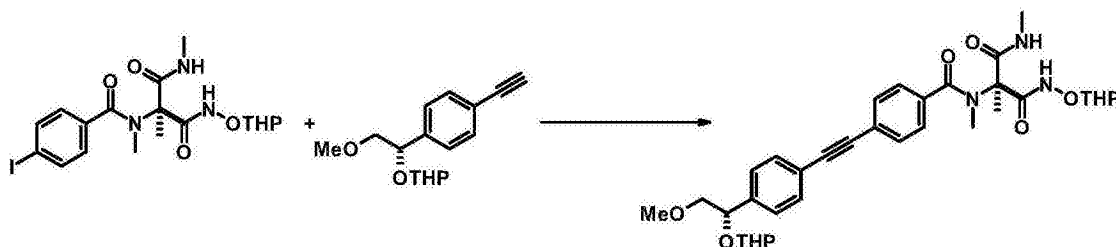


[0451] 向800毫克的(2S)-2-(4-乙炔基苯基)-2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙醇,4.0毫升二甲亚砜和0.4毫升甲基碘的混合物,在氮气氛下及冰冷却下加入545毫克氢氧化钾,并将所得混合物在室温下搅拌1小时30分钟。甲苯和饱和氯化铵水溶液加入到反应混合物中,并且将pH用6mol/L盐酸调节至6.1。将有机层分离,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;乙酸乙酯:己烷=10:90]纯化,得到836毫克2-((1S)-1-(4-乙炔基苯基)-2-甲氧基乙氧基)四氢-2H-吡喃,为无色油状物。

[0452] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.40-1.94 (6H, m), [3.05], 3.07 (1H, s), [3.36], 3.39 (3H, s), 3.45-3.56 (2H, m), [3.56-3.62], 3.62-3.69 (1H, m), [3.28-3.35], 3.97-4.06 (1H, m), [4.80-4.85], 4.91-4.97 (1H, m), [4.41-4.46], 4.97-5.01 (1H, m), [7.30], 7.37 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.44-7.51 (2H, m)

[0453] 参考例41

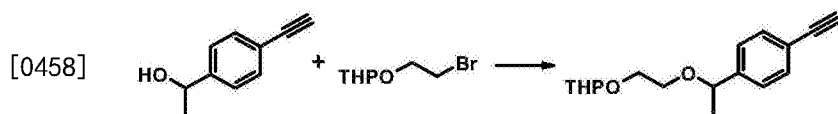
[0454]



[0455] 向478毫克2-((1S)-1-(4-乙炔基苯基)-2-甲氧基乙氧基)四氢-2H-吡喃,3.0毫升四氢呋喃,300毫克(2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,43毫克的二-三苯基膦钯(II)二氯化物,和23毫克的碘化铜(I)的混合物,在氮气氛下及冰冷却下加入0.51毫升三乙胺,并将所得混合物在相同温度下2小时30分钟搅拌。氯化铵的饱和水溶液和乙酸乙酯加入到反应混合物中,并且将pH用6mol/L盐酸调节至6.0。将有机层分离,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;丙酮:氯仿=10:90]纯化,得到485毫克(2S)-2-((4-((4-((1S)-2-甲氧基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,为褐色泡沫状固体。

[0456] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.42-1.94 (12H, m), [1.81], 1.82 (3H, s), [2.85], 2.86 (3H, d, $J=4.4\text{Hz}$), [3.17], 3.20 (3H, s), [3.37], 3.40 (3H, s), 3.47-3.72 (4H, m), [3.29-3.36], 3.83-3.91 (1H, m), 3.97-4.07 (1H, m), [4.43-4.48], 4.93-4.98 (1H, m), [4.84], 4.95 (1H, dd, $J=7.3, 4.2\text{Hz}$), 4.98-5.03 (1H, m), [7.34], 7.41 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.44-7.61 (6H, m), [6.96-7.04], 7.62-7.72 (1H, m), [10.01], 10.53 (1H, s)

[0457] 参考例42



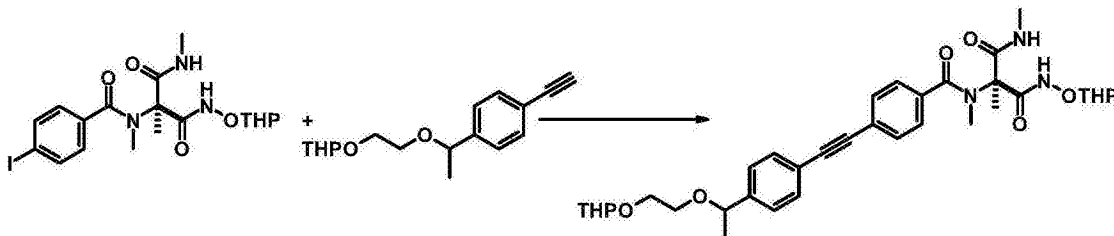
[0459] 以与参考例40相同的方式,从1-(4-乙炔基苯基)乙醇730毫克和1.1毫升2-(2-溴乙氧基)四氢-2H-吡喃,得到826毫克2-(2-(1-(4-乙炔基苯基)乙氧基)乙氧基)四氢-2H-吡喃

喃,为黄色油状物。

[0460] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.48-1.64 (4H, m), 1.68-1.76 (1H, m), 1.79-1.91 (1H, m), 3.06 (1H, s), 3.47-3.51 (3H, m), 3.55-3.62 (1H, m), 3.80-3.89 (2H, m), 4.45-4.50 (1H, m), 4.60-4.65 (1H, m), 7.30 (2H, dd, $J=8.3, 3.2\text{Hz}$), 7.46-7.48 (2H, m)

[0461] 参考例43

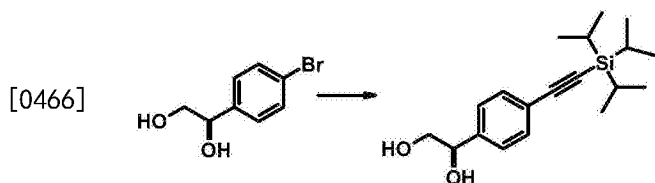
[0462]



[0463] 以与参考例2中相同的方式,从2-(2-(1-(4-乙炔基苯基)乙氧基)乙氧基)四氢-2H-吡喃219毫克和200毫克(2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,得到323毫克的(2S)-N,2-二甲基-2-(甲基(4-((4-(1-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙氧基)乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)氨基)-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,为褐色油状物。

[0464] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.56-1.62 (8H, m), 1.80-1.86 (4H, m), [1.81], 1.83 (3H, s), [2.85], 2.87 (3H, d, $J=3.9\text{Hz}$), [3.18], 3.20 (3H, s), 3.50-3.53 (3H, m), 3.57-3.64 (2H, m), 3.81-3.87 (3H, m), 4.47-4.52 (1H, m), 4.61-4.66 (1H, m), 4.95-5.01 (1H, m), 7.34 (2H, dd, $J=8.3, 2.9\text{Hz}$), 7.52 (4H, dd, $J=7.8, 3.2\text{Hz}$), 7.58 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), [7.00], 7.64 (1H, s), [10.10], 10.51 (1H, s)

[0465] 参考例44

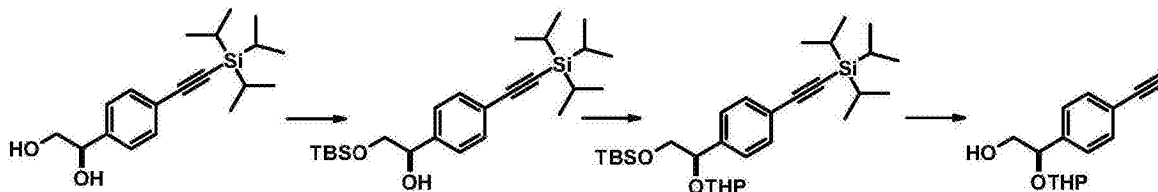


[0467] 向410毫克(1R)-1-(4-溴苯基)乙烷-1,2-二醇,6毫克三-叔丁基磷四氟硼酸盐,4毫克碘化铜(I),3毫克钯(II)氯化物酸钠三水合物,和2.1毫升四甲基乙二胺的混合物,在氮气氛下加入0.5毫升三异丙基甲硅烷基乙炔,并将所得混合物在85℃搅拌1小时50分钟。将反应混合物冷却,在水和乙酸乙酯中的溶液,并且将所得混合物用6mol/L盐酸中和。将有机层分离,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后加入无水硫酸镁和硅胶DNH,并将不溶物滤去。将溶剂减压蒸馏除去,得到701毫克(1R)-1-(4-((三异丙基硅烷基)乙炔基)苯基)乙烷-1,2-二醇,为黄色油状物。

[0468] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.13 (21H, s), 2.53-2.60 (1H, m), 3.59-3.67 (1H, m), 3.71-3.80 (1H, m), 4.80-4.87 (1H, m), 7.31 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.48 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$)

[0469] 参考例45

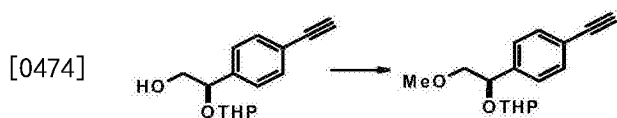
[0470]



[0471] 以与参考例39相同的方式,从9.35克(1R)-1-(4-((三异丙基硅烷基)乙炔基)苯基)乙烷-1,2-二醇,得到8.97克(2R)-2-(4-乙炔基苯基)-2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙醇,为浅黄色固体。

[0472] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.41-1.93 (6H, m), [2.13], 3.02 (1H, brs), [3.06], 3.07 (1H, s), 3.50-3.61 (1H, m), 3.62-3.78 (2H, m), [3.26-3.35], 3.97-4.06 (1H, m), [4.48-4.56], 4.79-4.86 (1H, m), [4.69-4.76], 4.86-4.93 (1H, m), [7.29], 7.35 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.48 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$)

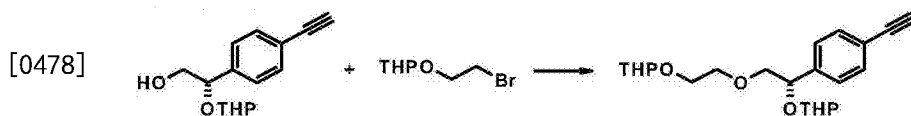
[0473] 参考例46



[0475] 以与参考例40中相同的方式,从900毫克(2R)-2-(4-乙炔基苯基)-2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙醇,得到859毫克的2-((1R)-1-(4-乙炔基苯基)-2-甲氧基乙氧基)四氢-2H-吡喃,为白色固体。

[0476] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.39-1.95 (6H, m), [3.05], 3.07 (1H, s), [3.36], 3.38 (3H, s), 3.44-3.71 (3H, m), [3.26-3.35], 3.97-4.07 (1H, m), [4.79-4.86], 4.90-4.96 (1H, m), [4.41-4.46], 4.97-5.01 (1H, m), [7.30], 7.37 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), [7.46], 7.47 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

[0477] 参考例47

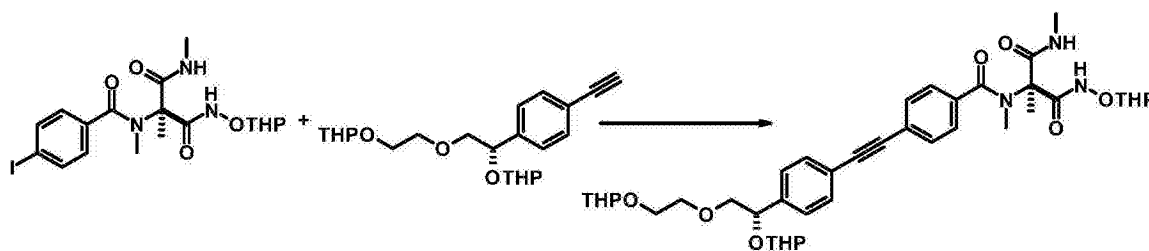


[0479] 向800毫克的(2S)-2-(4-乙炔基苯基)-2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙醇,4.0毫升二甲亚砜,和0.98毫升的2-(2-溴乙氧基)四氢-2H-吡喃的混合物,在冷却下加入545毫克的氢氧化钾水,并将所得混合物在室温下搅拌2小时。向反应混合物中,加入0.49毫升2-(2-溴乙氧基)四氢-2H-吡喃和272毫克的氢氧化钾,将所得混合物在室温下搅拌2小时。甲苯和饱和氯化铵水溶液加入到反应混合物中,并且将pH用6mol/L盐酸调节至6.0。将有机层分离,并将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层和萃取液合并,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液:乙酸乙酯:己烷=20:80→25:75]纯化,得到1.15克的2-((1S)-1-(4-乙炔基苯基)-2-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙氧基)乙氧基)四氢-2H-吡喃,为无色油状物。

[0480] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.40-1.95 (12H, m), [3.05], 3.06 (1H, m), 3.26-4.08 (10H, m), 4.56-4.69 (1H, m), [4.81-4.89], 4.89-4.98 (1H, m), [4.43-4.52], 4.98-5.06 (1H, m), [7.30], 7.37 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.46 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

[0481] 参考例48

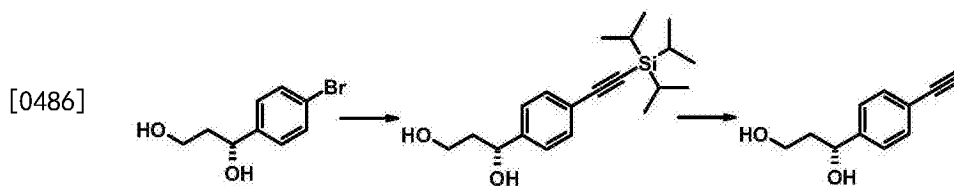
[0482]



[0483] 向685毫克2-((1S)-1-(4-乙炔基苯基)-2-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙氧基)乙氧基)四氢-2H-吡喃,3.0毫升四氢呋喃,300毫克(2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,43毫克的双-三苯基膦钯(II)二氯化物,和23毫克的碘化铜(I)的混合物,在氮气气氛下及冰冷却下加入0.51毫升三乙胺,并将所得混合物在相同温度下2小时30分钟搅拌。氯化铵的饱和水溶液和乙酸乙酯加入到反应混合物中,并且将pH用6mol/L盐酸调节至6.2。将有机层分离,并将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层和萃取液合并,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;丙酮:氯仿=20:80]纯化,得到422毫克(2S)-N,2-二甲基-2-(甲基(4-((4-((1S)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)-2-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙氧基)乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)氨基)-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,为黄色泡沫状固体。

[0484] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.40-1.97 (18H, m), [1.81], 1.82 (3H, s), [2.85], 2.86 (3H, d, $J=4.3\text{Hz}$), [3.17], 3.20 (3H, s), 3.43-3.90 (10H, m), [3.28-3.37], 3.79-3.90 (1H, m), 3.97-4.08 (1H, m), 4.58-4.64 (1H, m), [4.83-4.89], 4.92-4.98 (1H, m), [4.49], 4.96 (1H, s), 4.98-5.06 (1H, m), [7.34], 7.41 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.47-7.54 (4H, m), 7.57 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), [6.95-7.05], 7.60-7.69 (1H, m), [10.08], 10.49 (1H, s)

[0485] 参考例49



[0487] 向915毫克(1R)-1-(4-溴苯基)丙烷-1,3-二醇,加入9.0毫升乙酸正丁酯,277毫克双-三苯基膦钯(II)二氯化物,150毫克的铜(I)碘化物,4.4毫升三异丙基甲硅烷基乙炔,和5.5毫升的三乙胺,并将所得混合物在回流下搅拌1小时。向反应混合物中,加入277毫克的双-三苯基膦钯(II)二氯化物,150毫克碘化亚铜,4.4毫升三异丙基甲硅烷基乙炔,和5.5毫升三乙胺,并将所得混合物在回流下搅拌3小时45分钟。将反应混合物冷却,加入氯化铵的饱和水溶液和乙酸乙酯,将所得混合物用浓盐酸中和,然后加入Celpure,并将不溶物滤去。将滤液的有机层分离,然后用无水硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;乙酸乙酯:己烷=50:50]纯化,得到455毫克棕色油状物。

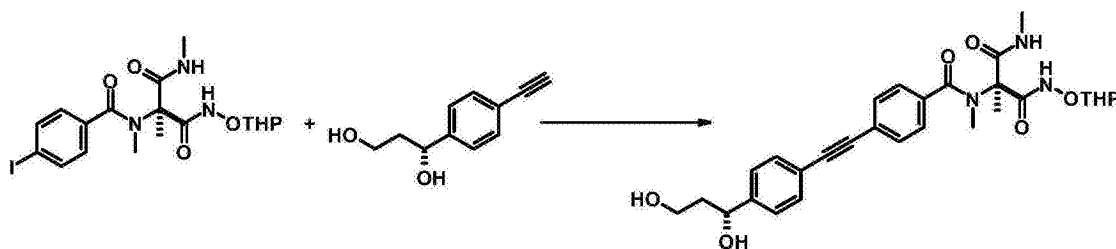
[0488] 向得到的褐色油状物455毫克和4.5毫升四氢呋喃的混合物中,在室温下加入1.6毫升的四正丁基氟化铵的四氢呋喃1mol/L的溶液,并将所得混合物在相同下搅拌温50分

钟。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中，并且将pH用1mol/L盐酸调节至4.8。将有机层分离，并将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层与萃取物合并，然后用无水硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸馏除去，将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液；甲醇：氯仿=5:95]精制，得到215毫克(1R)-1-(4-乙炔基苯基)丙烷-1,3-二醇，为褐色油状物。

[0489] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.93-2.00 (2H, m), 3.07 (1H, s), 3.86-3.88 (2H, m), 4.93 (1H, dd, $J=8.3, 3.9\text{Hz}$), 7.33 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.49 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

[0490] 参考例50

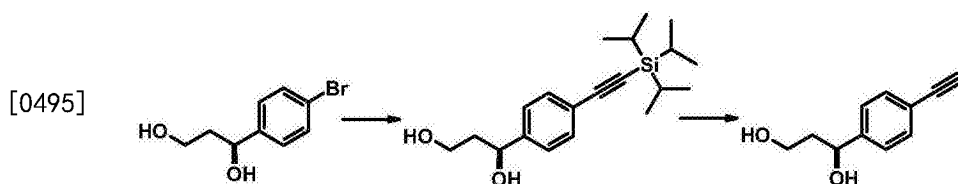
[0491]



[0492] 向155毫克(1R)-1-(4-乙炔基苯基)丙烷-1,3-二醇, 2.0毫升四氢呋喃, 200毫克的(2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺, 28毫克的二-三苯基膦钯(II)二氯化物和15毫克碘化亚铜的混合物, 冰冷却下加入0.4毫升三乙胺, 将所得混合物在相同温度下2小时20分钟搅拌。氯化铵的饱和水溶液和乙酸乙酯加入到反应混合物中, 并且将pH用浓盐酸调节至6.8。将有机层分离, 然后用无水硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液; 丙酮: 氯仿=40:60→45:55]纯化, 得到254毫克(2S)-2-((4-((1R)-1,3-二羟基丙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺, 为棕色固体。

[0493] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.53-1.66 (4H, m), 1.76-1.89 (3H, m), [1.81], 1.82 (3H, s), 1.93-2.02 (1H, m), [2.85-2.86], 2.86-2.87 (3H, m), [3.17], 3.20 (3H, s), [3.53-3.60], 3.63-3.68 (1H, m), 3.89 (2H, s), [3.84-3.93], 3.97-4.07 (1H, m), 4.95-5.03 (2H, m), 7.36 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.47-7.57 (6H, m), [6.98-7.04], 7.62-7.66 (1H, m), [10.13], 10.53 (1H, s)

[0494] 参考例51



[0496] 向1.03克的(1S)-1-(4-溴苯基)丙烷-1,3-二醇中加入, 13毫克的三-叔丁基磷四氟硼酸盐, 铜(I)的碘化8毫克, 钯的8毫克(II)钠三水合物, 氯化5.0毫升四甲基乙二胺, 和1.1毫升三异丙基甲硅烷基乙炔, 将所得混合物在85℃搅拌1小时30分钟。向反应混合物中, 加入13毫克的三-叔丁基磷四氟硼酸盐, 铜(I)的碘化8毫克, 氯化钯(II)钠三水合物8毫克, 和0.25毫升三异丙基甲硅烷基乙炔, 并且将所得混合物在搅拌相同的温度3小时。将反应混合物冷却, 加入乙酸乙酯和氯化铵饱和水溶液, 并将所得的混合物用浓盐酸中和。将有机层分离, 并将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层与萃取物合并, 并然后经无水硫酸钠干燥。将溶

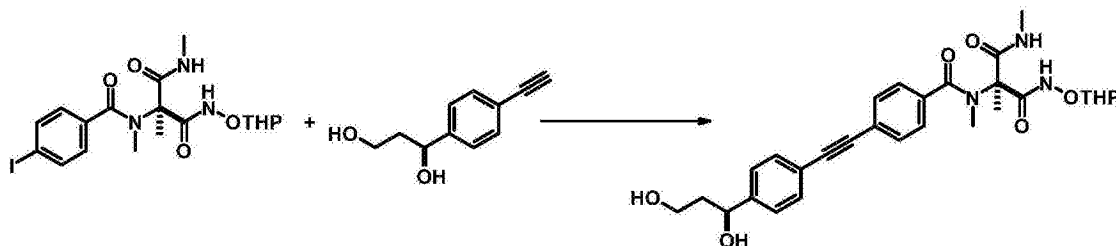
剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;乙酸乙酯:己烷=40:60]纯化,得到789毫克黄色油状物。

[0497] 向789毫克所得的黄色油状物,加入7.8毫升四氢呋喃和2.8毫升的四正丁基氟化铵1摩尔/L的四氢呋喃溶液,并将所得的混合物在室温下搅拌1小时。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中,并且将pH用1mol/L盐酸调节至4.2。将有机层分离,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;甲醇:乙酸乙酯=5:95]精制,得到370毫克的(1S)-1-(4-乙炔基苯基)丙烷-1,3-二醇,为褐色固体。

[0498] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.90-2.00 (2H, m), 2.46 (1H, s), 3.07 (1H, s), 3.18 (1H, s), 3.84-3.86 (2H, m), 4.94-4.97 (1H, m), 7.32 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.48 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

[0499] 参考例52

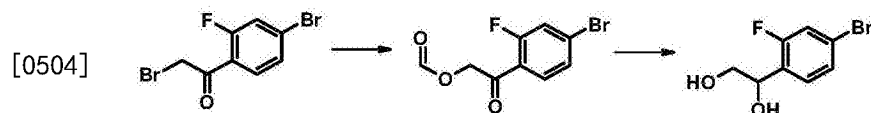
[0500]



[0501] 向232毫克的(1S)-1-(4-乙炔基苯基)丙烷-1,3-二醇,3.0毫升四氢呋喃,300毫克的(2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,42毫克的二-三苯基膦铯(II)二氯化物,和22毫克的碘化铜(I)的混合物,冰冷却下加入0.67毫升三乙胺,并将所得混合物在相同温度下搅拌30分钟。氯化铵的饱和水溶液和乙酸乙酯加入到反应混合物中,并且将pH用浓盐酸调节至6.5。将有机层分离,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;丙酮:氯仿=40:60→45:55]纯化,得到377毫克(2S)-2-((4-((4-((1S)-1,3-二羟基丙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺为棕色固体。

[0502] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.53-1.64 (3H, m), 1.75-1.89 (3H, m), [1.81], 1.82 (3H, s), 1.92-2.05 (2H, m), 2.28 (1H, s), 2.82-2.89 (3H, m), 3.05 (1H, s), [3.17], 3.20 (3H, s), [3.52-3.60], 3.63-3.70 (1H, m), 3.84-3.94 (2H, m), [3.84-3.94], 3.97-4.09 (1H, m), 4.95-5.04 (2H, m), 7.36 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.46-7.61 (6H, m), [7.02], 7.63 (1H, s), [10.12], 10.53 (1H, s)

[0503] 参考例53



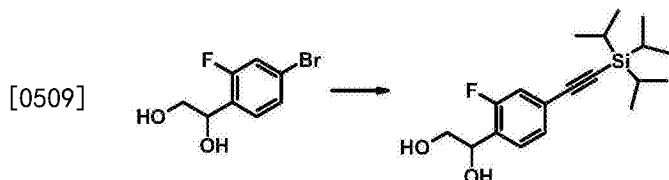
[0505] 向3.03克2-溴-1-(4-溴-2-氟苯基)乙酮,加入30毫升N,N-二甲基甲酰胺2.04克甲酸钠,并将所得的混合物在45℃下搅拌1小时。将反应混合物冷却,并加入水。固体物质通过过滤收集,用水洗涤,然后干燥,得到2.16克黄色固体。

[0506] 向所获得的黄色固体和20ml甲醇的混合物,在氮气气氛下及冰冷却下35分钟加入5份1.25克硼氢化钠溶液,将所得混合物在室温下搅拌1小时。氯化铵的饱和水溶液和乙酸乙酯冰冷却下依次加到反应混合物中。将有机层分离,用水和氯化钠饱和水溶液洗涤,然后

用无水硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;乙酸乙酯:己烷=35:65]纯化,得到1.56克1-(4-溴-2-氟苯基)乙烷-1,2-二醇,为黄色油状物。

[0507] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.98-2.05 (1H, m), 2.55-2.71 (1H, m), 3.55-3.70 (1H, m), 3.78-3.93 (1H, m), 5.04-5.17 (1H, m), 7.20-7.25 (1H, m), 7.31-7.34 (1H, m), 7.41-7.42 (1H, m)

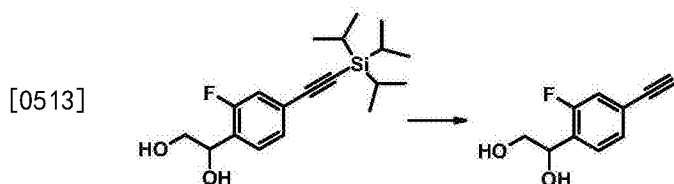
[0508] 参考例54



[0510] 向1.56克1-(4-溴-2-氟苯基)乙烷-1,2-二醇,加入19毫克的三-叔丁基磷四氟硼酸盐,13毫克的碘化亚铜,12毫克钡(II)钠氯化物三水合物,7.5毫升四甲基乙二胺,和1.78毫升三异丙基甲硅烷基乙炔,将所得混合物在85℃搅拌1小时50分钟。将反应混合物冷却,加入19毫克的三-叔丁基磷四氟硼酸盐,13毫克的碘化铜(I),12毫克氯化钡(II)钠三水合物,和1.78毫升三异丙基甲硅烷基乙炔,并将所得的混合物搅拌在90℃下进行1小时。将反应混合物冷却,并加入乙酸乙酯和水。将有机层分离,用水和饱和氯化钠水溶液依次洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;乙酸乙酯:己烷=35:65]纯化,得到1.90克的1-(2-氟-4-((三异丙基硅烷基)乙炔基)苯基)乙烷-1,2-二醇,为黄色油状物。

[0511] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.11-1.12 (21H, m), 2.60-2.63 (1H, m), 3.59-3.64 (1H, m), 3.82-3.85 (1H, m), 5.12-5.14 (1H, m), 7.14 (1H, dd, $J=10.8, 1.2\text{Hz}$), 7.28 (1H, dd, $J=8.0, 1.5\text{Hz}$), 7.46 (1H, dd, $J=7.8, 7.8\text{Hz}$)

[0512] 参考例55

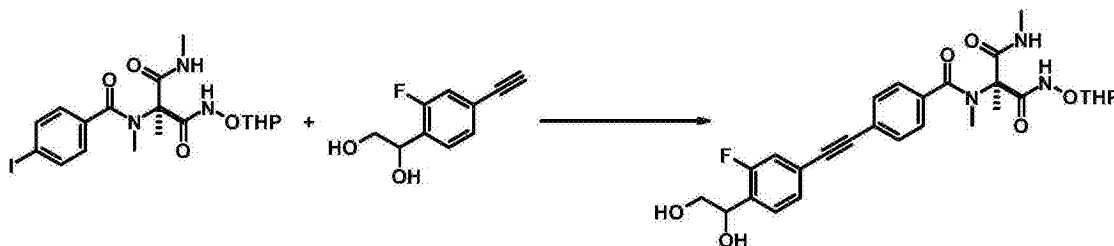


[0514] 向337毫克1-(2-氟-4-((三异丙基硅烷基)乙炔基)苯基)乙烷-1,2-二醇中加入,3.0毫升四氢呋喃和1.5毫升的四正丁基氟化铵1摩尔/L的溶液在四氢呋喃溶液,将所得混合物在室温下搅拌1小时30分钟。氯化铵的饱和水溶液和乙酸乙酯加入到反应混合物中。将有机层分离,用水和饱和氯化钠水溶液依次洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;乙酸乙酯:己烷=70:30]纯化,得到98毫克1-(4-乙炔基-2-氟苯基)乙烷-1,2-二醇,为黄色油状物。

[0515] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.02 (1H, brs), 2.62 (1H, brs), 3.11 (1H, s), 3.63 (1H, dd, $J=11.0, 7.8\text{Hz}$), 3.84-3.88 (1H, m), 5.12-5.15 (1H, m), 7.16 (1H, dd, $J=10.7, 1.5\text{Hz}$), 7.31 (1H, dd, $J=8.1, 1.5\text{Hz}$), 7.50 (1H, dd, $J=7.8, 7.8\text{Hz}$)

[0516] 参考例56

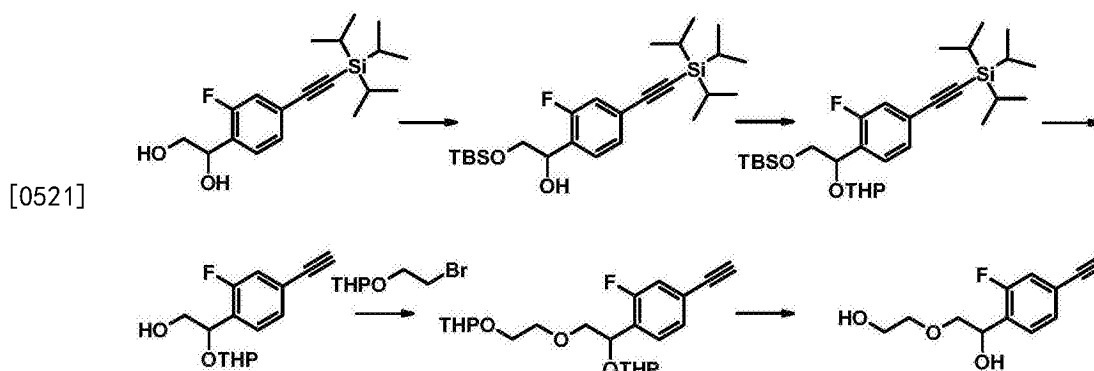
[0517]



[0518] 以与参考例2中相同的方式,从98毫克1-(4-乙炔基-2-氟苯基)乙烷-1,2-二醇和180毫克(2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,得到198毫克的(2S)-2-((4-((4-(1,2-二羟基乙基)-3-氟代苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,为黄色油状物。

[0519] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.47-1.68 (3H, m), 1.75-1.91 (3H, m), [1.81], 1.83 (3H, s), 2.11 (1H, s), 2.73-2.79 (1H, m), 2.83-2.90 (3H, m), [3.17], 3.19 (3H, s), 3.54-4.06 (4H, m), 4.94-5.02 (1H, m), 5.12-5.18 (1H, m), 7.16-7.23 (1H, m), 7.34 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.47-7.54 (3H, m), 7.57 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), [6.95-7.00], 7.60-7.66 (1H, m), [10.09], 10.51 (1H, s)

[0520] 参考例57



[0522] 向1.90克的1-(2-氟-4-((三异丙基硅烷基)乙炔基)苯基)乙烷-1,2-二醇和20ml二氯甲烷的混合物中,在氮气氛围下及冰冷却下依次加入847毫克叔丁基二甲基氯和2.0毫升三乙胺,并将所得混合物在室温下搅拌8小时30分钟。向反应混合物中,加入206毫克N,N-二甲氨基吡啶,并将所得混合物静置过夜。向反应混合物中,加入98毫克的叔丁基二甲基氯,并将所得混合物在室温下搅拌1小时45分钟。将水加入到反应混合物中,并且将pH用6mol/L盐酸调节至7.9。将有机层分离,用水和饱和氯化钠水溶液依次洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏掉,获得2.69克黄色油状物。

[0523] 向得到的黄色油状物,加入20毫升二氯甲烷,1.03毫升3,4-二氢-2H-吡喃,和282毫克对甲苯磺酸吡啶,将所得混合物在室温下搅拌1小时30分钟。向反应混合物中,加入53毫克对甲苯磺酸一水合物,并将所得混合物搅拌1小时。向反应混合物中,加入53毫克对甲苯磺酸一水合物,并将所得混合物搅拌50分钟。将水加入到反应混合物中。将有机层分离,用1mol/L盐酸,碳酸氢钠饱和水溶液,和氯化钠饱和水溶液依次洗涤,然后用无水硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液:乙酸乙酯:己烷=2:98→

4:96]纯化。向得到的粗纯化产物,加入20毫升二氯甲烷,1.03毫升3,4-二氢-2H-吡喃,和282毫克对甲苯磺酸吡啶,将所得混合物在室温下搅拌1小时30分钟。将水加入到反应混合物中,并将所得混合物用碳酸氢钠饱和水溶液中中和。将有机层分离,用碳酸氢钠的饱和水溶液和氯化钠饱和水溶液依次洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏掉,获得2.55克无色油状物。

[0524] 向2.55克所得无色油和25毫升四氢呋喃的混合物中,在冰冷却下加入11毫升四正丁基氟化铵的四氢呋喃1mol/L的溶液,并将所得的混合物在室温下搅拌1小时45分钟。氯化铵的饱和水溶液和乙酸乙酯加入到反应混合物中。将有机层分离,用水和饱和氯化钠水溶液依次洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;乙酸乙酯:己烷=20:80]纯化,得到1.10g无色油状物。

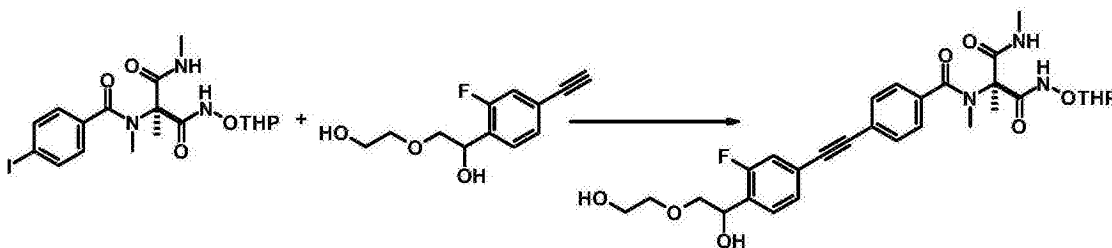
[0525] 向317毫克得到的无色油状物,3.0毫升二甲亚砜,和0.22毫升的2-(2-溴乙氧基)四氢-2H-吡喃的混合物,在氮气氛下加入337毫克的氢氧化钾,并将所得的混合物在室温下搅拌1小时。向反应混合物中,加入0.22mL的2-(2-溴乙氧基)四氢-2H-吡喃,并将所得的混合物在室温下搅拌1小时30分钟。向反应混合物中,加入0.11毫升2-(2-溴乙氧基)四氢-2H-吡喃,并将所得的混合物在室温下搅拌2小时。向反应混合物中,加入0.11毫升2-(2-溴乙氧基)四氢-2H-吡喃的溶液,并将所得混合物静置在室温下过夜。乙酸乙酯和水加入到反应混合物中。将有机层分离,用1mol/L盐酸和饱和氯化钠水溶液依次洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。溶剂在减压下蒸馏掉,得到黄色油状物。

[0526] 向得到的黄色油状物中,依次加入0.3毫升甲醇,3.0毫升二氯甲烷,和对甲苯磺酸一水合物46毫克,并将所得混合物在室温下搅拌1小时30分钟。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中,并将所得混合物用碳酸氢钠饱和水溶液中中和。将有机层分离,用水和饱和氯化钠水溶液依次洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;乙酸乙酯:己烷=55:45]纯化,得到169毫克1-(4-乙炔基-2-氟苯基)-2-(2-羟基乙氧基)乙醇,为无色油状物。

[0527] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.11 (1H, s), 3.47-3.51 (1H, m), 3.57-3.62 (1H, m), 3.66-3.77 (4H, m), 4.41 (1H, brs), 5.23 (1H, dd, $J=8.5, 2.4\text{Hz}$), 7.12-7.15 (1H, m), 7.27-7.29 (1H, m), 7.49-7.53 (1H, m)

[0528] 参考例58

[0529]

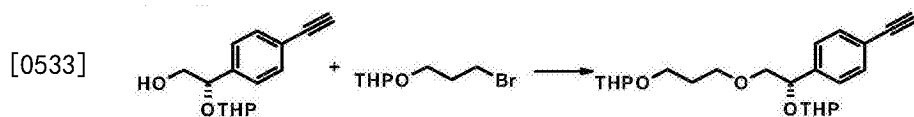


[0530] 以与参考例2中相同的方式,从169毫克1-(4-乙炔基-2-氟苯基)-2-(2-羟基乙氧基)乙醇和200mg的(2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,得到232毫克的(2S)-2-((4-((3-氟代-4-(1-羟基-2-(2-羟基乙氧基)乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧

基)丙二酰胺,为黄色泡沫状固体。

[0531] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.46-1.72 (3H, m), 1.76-1.94 (3H, m), [1.82], 1.83 (3H, s), 2.98-3.05 (1H, m), 2.82-2.91 (3H, m), [3.17], 3.20 (3H, s), 3.47-3.83 (8H, m), 3.83-4.08 (1H, m), 4.94-5.04 (1H, m), 5.22-5.29 (1H, m), 7.17-7.24 (1H, m), 7.35 (2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.48-7.60 (4H, m), [6.95-7.05], 7.61-7.67 (1H, m), [10.08], 10.49 (1H, s)

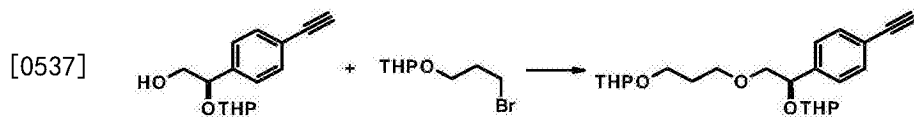
[0532] 参考例59



[0534] 向411毫克的(2S)-2-(4-乙炔基苯基)-2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙醇,加入4.0毫升二甲亚砜,745毫克2-(3-溴丙氧基)四氢-2H-吡喃,和469毫克的氢氧化钾,然后将所得混合物在室温下搅拌3小时。乙酸乙酯和水加入到反应混合物中。将有机层分离,用水,1mol/L的盐酸,和饱和氯化钠水溶液依次洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;乙酸乙酯:己烷=15:85]纯化,得到532毫克2-(3-((2S)-2-(4-乙炔基苯基)-2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙氧基)丙氧基)四氢-2H吡喃,为无色油状物。

[0535] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.40-1.95 (14H, m), [3.05], 3.06 (1H, s), 3.29-4.06 (10H, m), [4.45-4.48], 4.50-4.57 (1H, m), [4.80-4.85], 4.88-4.94 (1H, m), [4.50-4.57], 4.98-5.03 (1H, m), [7.29], 7.36 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.46 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

[0536] 参考例60

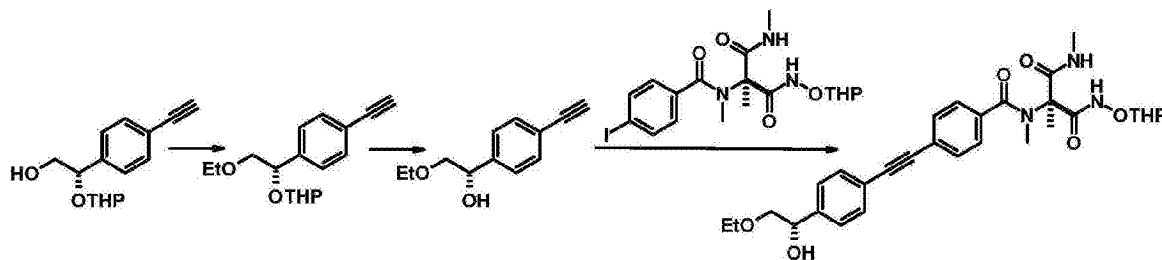


[0538] 向900毫克(2R)-2-(4-乙炔基苯基)-2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙醇,4.5毫升二甲亚砜,和1.54毫升的2-(3-溴丙基)四氢-2H-吡喃的混合物,在冰冷却下加入768毫克的氢氧化钾,并将所得混合物在室温下搅拌2小时30分钟。向反应混合物中加入,0.15毫升2-(3-溴丙氧基)四氢-2H-吡喃和77毫克的氢氧化钾,将所得混合物在室温下搅拌1小时30分钟。甲苯和水加入到反应混合物中,并且将pH用6mol/L盐酸调节至6.6。将有机层分离,并将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层与萃取物合并,用水和饱和氯化钠水溶液依次洗涤,然后用无水硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;乙酸乙酯:己烷=20:80]纯化,得到1.42克2-(3-((2R)-2-(4-乙炔基苯基)-2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙氧基)丙氧基)四氢-2H吡喃,为无色油状物。

[0539] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.39-1.94 (14H, m), [3.05], 3.06 (1H, s), 3.28-4.08 (10H, m), [4.45-4.49], 4.58-4.62 (1H, m), [4.82-4.88], 4.91-4.97 (1H, m), [4.58-4.62], 4.99-5.05 (1H, m), [7.30], 7.37 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.46 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$)

[0540] 参考例61

[0541]



[0542] 向300毫克的(2S)-2-(4-乙炔基苯基)-2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙醇,依次加入3.0毫升二甲亚砜,0.2毫升乙基碘,和205毫克的氢氧化钾,并将所得混合物在室温下搅拌2小时30分钟。乙酸乙酯和水加入到反应混合物中。将有机层分离,用1mol/L盐酸和饱和氯化钠水溶液依次洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;乙酸乙酯:己烷=10:90]纯化,得到259毫克白色固体。

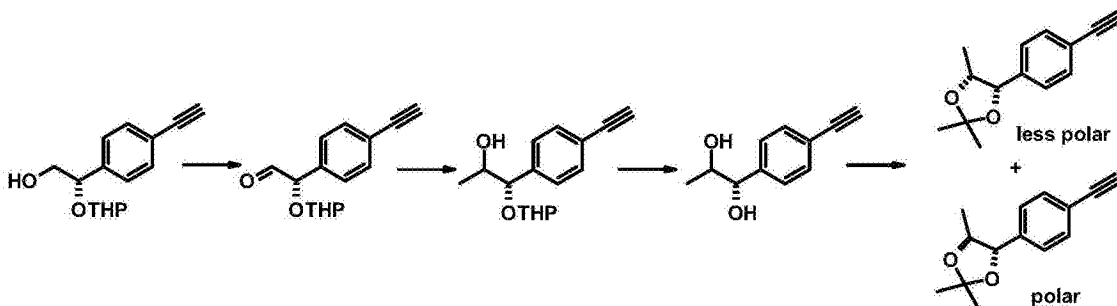
[0543] 向259毫克的所得白色固体,加入0.2毫升甲醇,2.0毫升二氯甲烷和36毫克对甲苯磺酸一水合物,并将所得的混合物在室温下搅拌40分钟。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中,并将所得混合物用碳酸氢钠饱和水溶液中和。将有机层分离,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;乙酸乙酯:己烷=15:85]纯化,得到194毫克的无色油状物。

[0544] 向194毫克得到的无色油,200毫克(2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,2.0毫升四氢呋喃,29毫克的二-三苯基膦钼(II)二氯化物,和16毫克的碘化铜(I)的混合物,在氮气吹扫和冰冷却下加入0.22毫升三乙胺,并且将所得的混合物在相同的温度下搅拌40分钟。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中,并且将pH用6mol/L盐酸调节至2。将有机层分离,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;丙酮:氯仿=15:85]纯化,得到259毫克(2S)-2-((4-((4-((1S)-2-乙氧基-1-羟基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺为褐色泡沫状固体。

[0545] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.21-1.30 (3H, m), 1.51-1.70 (3H, m), 1.74-1.92 (3H, m), [1.82], 1.83 (3H, s), 2.82-2.91 (4H, m), [3.17], 3.20 (3H, s), 3.38-3.46 (1H, m), 3.52-3.70 (4H, m), 3.83-4.08 (1H, m), 4.88-4.95 (1H, m), 4.95-5.03 (1H, m), 7.39 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.50 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.52 (2H, dd, $J=7.8, 2.7\text{Hz}$), 7.58 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), [6.96-7.03], 7.61-7.67 (1H, m), [10.08], 10.50 (1H, s)

[0546] 参考例62

[0547]



[0548] 向616毫克的(2S)-2-(4-乙炔基苯基)-2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙醇,6.5毫升二氯甲烷,0.41毫克1-甲基-2-氮杂金刚烷-N-氧化物,29毫克溴化钾,39毫克四正丁基溴化铵,和3.3毫升的碳酸钠的水溶液的混合物,冰冷下加入4.0毫升的次氯酸钠水溶液和5.5毫升碳酸钠水溶液,并将所得混合物在相同温度下进行1小时30分钟搅拌。向反应混合物中加入,1毫克1-甲基-2-氮杂金刚烷-N-氧化物,将所得混合物搅拌30分钟,然后加入2.0毫升的次氯酸钠水溶液和2.8毫升的钠的水溶液碳酸盐,并将所得混合物搅拌1小时。向反应混合物中加入2.0毫升的次氯酸钠水溶液和2.8毫升的碳酸钠水溶液,将所得混合物搅拌30分钟,然后加入硫代硫酸钠的饱和水溶液和乙酸乙酯。将有机层分离,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏掉,获得476毫克黄色油状物。

[0549] 向所获得的黄色油状物476毫克和5.0毫升四氢呋喃的混合物中,在氮气氛下,在-65℃下加入3.3毫升甲基溴化镁的乙醚1mol/L的溶液,将所得的混合物搅拌30分钟。向反应混合物中,加入1.6毫升甲基溴化镁在乙醚中的1摩尔/升溶液,并且将所得混合物搅拌1小时。二乙醚和饱和氯化铵水溶液加入到反应混合物中,并将得到的混合物用6mol/L盐酸中和。将有机层分离,用1mol/L盐酸和饱和氯化钠水溶液依次洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。溶剂在减压下蒸馏掉,得到黄色油状物。

[0550] 向得到的黄色油状物,依次加入0.5毫升甲醇,5.0毫升二氯甲烷和95毫克对甲苯磺酸一水合物,并将所得混合物在室温下搅拌3小时。二乙醚和水加入到反应混合物中,并将所得混合物用碳酸氢钠饱和水溶液中和。将有机层分离,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏掉,获得460mg的黄色油状物。

[0551] 向460毫克所得的黄色油状物,加入5.0毫升二氯甲烷,0.9毫升的二甲氧基丙烷和95毫克对甲苯磺酸一水合物,并将所得的混合物在室温下搅拌15分钟。乙酸乙酯和水加入到反应混合物中,并将所得混合物用碳酸氢钠饱和水溶液中和。将有机层分离,用水和饱和氯化钠水溶液依次洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;乙醚:己烷=0:100→4:96]纯化,得到179毫克(4S,5R)-4-(4-乙炔基苯基)-2,2,5-三甲基-1,3-二氧戊环,为黄色油状物和279毫克(4S,5S)-4-(4-乙炔基苯基)-2,2,5-三甲基-1,3-二氧戊环,为黄色油状物。

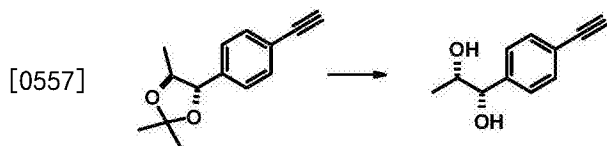
[0552] (4S,5R)-4-(4-乙炔基苯基)-2,2,5-三甲基-1,3-二氧戊环

[0553] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.29 (3H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 1.52 (3H, s), 1.55 (3H, s), 3.08 (1H, s), 3.79-3.85 (1H, m), 4.46 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.34 (2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.49 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$)

[0554] (4S,5S)-4-(4-乙炔基苯基)-2,2,5-三甲基-1,3-二氧戊环

[0555] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.79 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.46 (3H, s), 1.63 (3H, s), 3.07 (1H, s), 4.53-4.60 (1H, m), 5.18 (1H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 7.25 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.46-7.49 (2H, m)

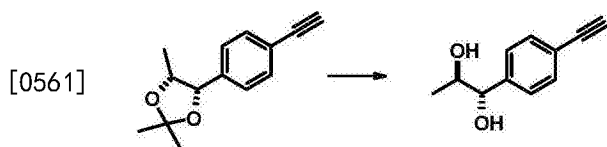
[0556] 参考例63



[0558] 向297毫克(4S,5S)-4-(4-乙炔基苯基)-2,2,5-三甲基-1,3-二氧戊环,0.3毫升甲醇和3.0毫升二氯甲烷的混合物,在冰冷却下加入,78毫克对甲苯磺酸一水合物,并将所得混合物在室温下搅拌3小时30分钟。乙酸乙酯和水加入到反应混合物中,并将所得混合物用碳酸氢钠饱和水溶液中中和。将有机层分离,用碳酸氢钠的饱和水溶液和氯化钠饱和水溶液洗涤,之后将有机层经无水硫酸钠洗涤。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;乙酸乙酯:己烷=65:35]纯化,得到181毫克的(1S,2S)-1-(4-乙炔基苯基)丙烷-1,2-二醇,为无色油状物。

[0559] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.06 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.84 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 2.35-2.40 (1H, m), 3.08 (1H, s), 4.01-4.05 (1H, m), 4.71-4.73 (1H, m), 7.33 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.49 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

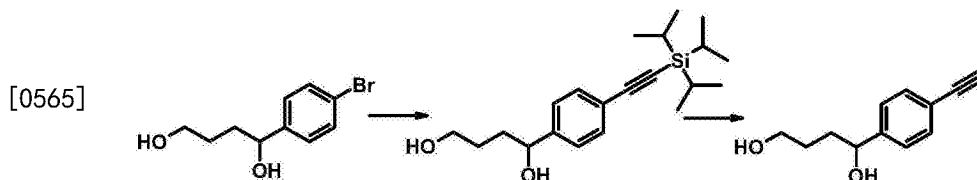
[0560] 参考例64



[0562] 向179毫克(4S,5R)-4-(4-乙炔基苯基)-2,2,5-三甲基-1,3-二氧戊环,加入2.0毫升甲醇和46毫克对甲苯磺酸一水合物,并将该所得混合物在室温下搅拌6小时。乙酸乙酯和水加入到反应混合物中,并将所得混合物用碳酸氢钠饱和水溶液中中和。将有机层分离,用碳酸氢钠的饱和水溶液和氯化钠饱和水溶液依次洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;乙酸乙酯:己烷=65:35]纯化,得到122毫克的(1S,2R)-1-(4-乙炔基苯基)丙烷-1,2-二醇,为无色油状物。

[0563] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.08 (3H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 2.33 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 2.61 (1H, d, $J=3.4\text{Hz}$), 3.08 (1H, s), 3.82-3.86 (1H, m), 4.39-4.41 (1H, m), 7.32 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.49 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

[0564] 参考例65



[0566] 向757毫克1-(4-溴苯基)丁烷-1,4-二醇,9毫克三叔丁基磷四氟硼酸盐,加入6毫克碘化铜(I),5毫克的氯化钡(II)钠三水合物,3.7毫升四甲基乙二胺,和0.81毫升三异丙基甲硅烷基乙炔,将所得的混合物在87℃搅拌3小时30分钟。向反应混合物中,加入4毫克三

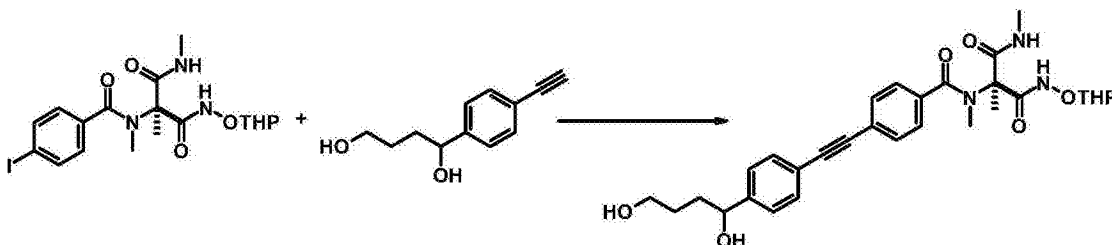
叔丁基磷四氟硼酸盐, 3毫克碘化铜(I), 3毫克氯化钡(II) 钠三水合物, 和0.17毫升三异丙基甲硅烷基乙炔, 并且将所得混合物在搅拌85℃下2小时15分钟。将反应混合物冷却, 加入乙酸乙酯和氯化铵饱和水溶液, 并将所得的混合物用浓盐酸中和。将有机层分离, 然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液: 乙酸乙酯: 己烷=35:65→40:60]纯化, 得到715毫克黄色油状物。

[0567] 向715毫克所得的黄色油状物, 加入7.1毫升四氢呋喃和2.4毫升的四正丁基氟化铵1摩尔/L的四氢呋喃溶液, 并将所得的混合物在室温下搅拌30分钟。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中, 并且将pH用6mol/L盐酸调节至4.1。将有机层分离, 并将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层与萃取物合并, 然后用无水硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液: 乙酸乙酯: 己烷=60:40→100:0]纯化, 得到327毫克1-(4-乙炔基苯基) 丁烷-1,4-二醇, 为黄色固体。

[0568] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.62-1.75 (2H, m), 1.83-1.88 (2H, m), 3.06 (1H, s), 3.66-3.75 (2H, m), 4.74-4.77 (1H, m), 7.32 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.48 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

[0569] 参考例66

[0570]

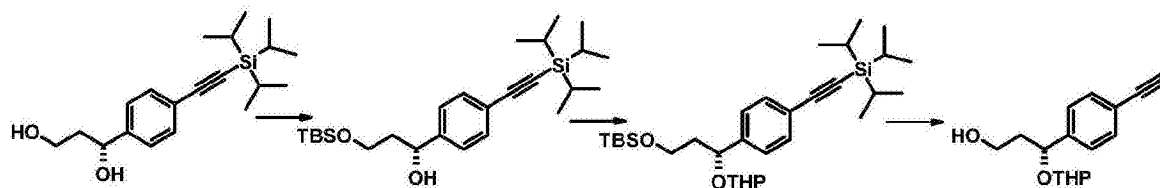


[0571] 向251毫克1-(4-乙炔基苯基) 丁烷-1,4-二醇, 300毫克的(2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺, 42毫克的二-三苯基磷钡(II) 二氯化物, 22毫克的碘化铜(I), 和3.0毫升四氢呋喃的混合物, 在冰冷却下加入0.67毫升三乙胺, 将所得混合物在相同温度下搅拌1小时。氯化铵的饱和水溶液和乙酸乙酯加入到反应混合物中, 并且将pH用浓盐酸调节至6.1。将有机层分离, 然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液: 丙酮: 氯仿=40:60→45:55]纯化, 得到394毫克(2S)-2-((4-((4-(1,4-二羟基丁基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺为棕色固体。

[0572] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.45-1.61 (3H, m), 1.62-1.75 (2H, m), 1.78-1.92 (5H, m), [1.81], 1.82 (3H, s), [2.85], 2.86 (3H, d, $J=3.8\text{Hz}$), [3.17], 3.20 (3H, s), [3.52-3.61], 3.63-3.72 (1H, m), 3.67-3.78 (2H, m), [3.83-3.93], 3.97-4.07 (1H, m), 4.73-4.83 (1H, m), [4.94-4.98], 4.98-5.04 (1H, m), 7.36 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.47-7.61 (6H, m), [6.97-7.03], 7.61-7.65 (1H, m), [10.10], 10.51 (1H, s)

[0573] 参考例67

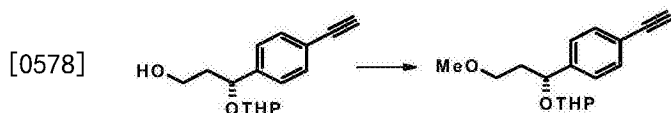
[0574]



[0575] 以与参考例39中相同的方式,从871毫克(1R)-1-(4-(三异丙基硅烷基)乙炔基)苯基)丙烷-1,3-二醇,得到519毫克的(3R)-3-(4-乙炔基苯基)-3-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙-1-醇,为无色油状物。

[0576] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.46-1.60 (4H, m), 1.66-1.73 (1H, m), 1.77-1.85 (1H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.88 (1H, s), [3.06], 3.07 (1H, s), 3.48-3.57 (1H, m), 3.74-3.77 (1H, m), [3.62-3.70], 3.85-3.89 (1H, m), [3.26-3.31], 3.94-3.99 (1H, m), [4.36-4.38], 4.94-4.98 (1H, m), 4.82-4.87 (1H, m), [7.28], 7.34 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.47 (2H, dd, $J=8.3, 2.0\text{Hz}$)

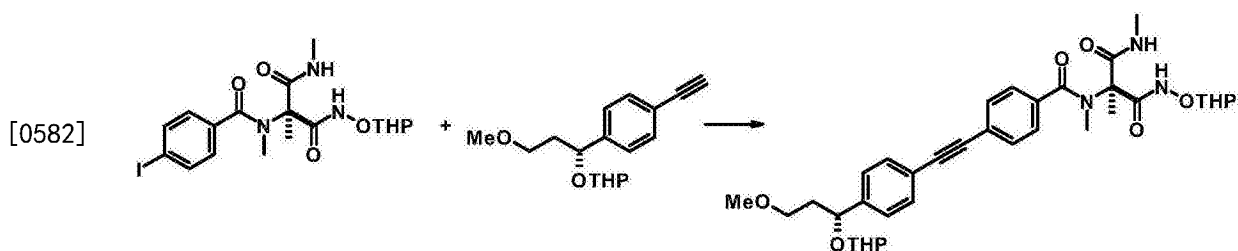
[0577] 参考例68



[0579] 以与参考例40中相同的方式,从519毫克(3R)-3-(4-乙炔基苯基)-3-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙-1-醇,得到322毫克2-(((1R)-1-(4-乙炔基苯基)-3-甲氧基丙基)氧基)四氢-2H-吡喃,为无色油状物。

[0580] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.38-1.94 (7H, m), 1.99-2.14 (1H, m), [3.05], 3.06 (1H, s), 3.22-3.57 (6H, m), 3.86-3.96 (1H, m), [4.38-4.40], 4.79-4.80 (1H, m), [4.71-4.74], 4.83-4.87 (1H, m), 7.25-7.37 (2H, m), 7.44-7.50 (2H, m)

[0581] 参考例69

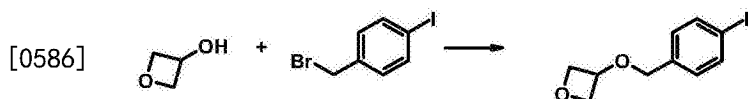


[0583] 向322毫克2-(((1R)-1-(4-乙炔基苯基)-3-甲氧基丙基)氧基)四氢-2H-吡喃,2.6毫升四氢呋喃,260毫克的(2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,37毫克的二-三苯基膦钨(II)二氯化物,和20mg碘化铜(I)的混合物,在冰冷却下加入0.59毫升三乙胺,并将所得混合物在相同温度下搅拌30分钟。氯化铵的饱和水溶液和乙酸乙酯加入到反应混合物中,并且将pH用浓盐酸调节至6.8。将有机层分离,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液:丙酮:氯仿=10:90]纯化,得到453毫克(2S)-2-((4-((4-((1R)-3-甲氧基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,为棕色固体。

[0584] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.39-1.75 (9H, m), 1.75-1.96 (4H, m), [1.81], 1.82 (3H,

s), 2.02-2.19 (1H,m), 2.83-2.90 (3H,m), [3.17], 3.20 (3H,s), 3.23-3.41 (1H,m), [3.31], 3.33 (3H,s), 3.43-3.61 (3H,m), [3.63-3.71], 3.83-3.96 (1H,m), [3.83-3.96], 3.96-4.07 (1H,m), [4.40-4.44], 4.80-4.83 (1H,m), [4.72-4.79], 4.85-4.91 (1H,m), [4.95-4.98], 4.98-5.03 (1H,m), [7.31], 7.38 (2H,d, J=8.3Hz), 7.48-7.54 (4H,m), 7.57 (2H,d, J=8.3Hz), [6.96-7.03], 7.61-7.66 (1H,m), [10.08], 10.49 (1H,s)

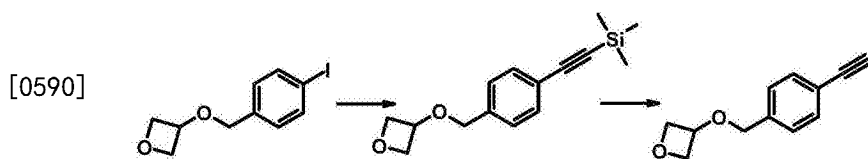
[0585] 参考例70



[0587] 向111毫克氧杂环丁烷-3-醇, 5毫升N,N-二甲基甲酰胺, 和445毫克4-碘苄基溴的混合物, 在氮气氛下和冰冷却下加入, 120mg的氯化钠的60%的矿物油悬浮液, 将所得混合物在相同温度下搅拌1小时。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中, 并将得到的混合物用6mol/L盐酸中和。将有机层分离, 用水和氯化钠饱和水溶液洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液; 乙酸乙酯: 己烷=20:80]纯化, 得到400毫克的3-((4-碘苄基)氧基)氧杂环丁烷, 为白色固体。

[0588] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 4.39 (2H, s), 4.59-4.66 (3H, m), 4.69-4.77 (2H, m), 7.08 (2H, d, J=8.0Hz), 7.69 (2H, d, J=8.3Hz)

[0589] 参考例71

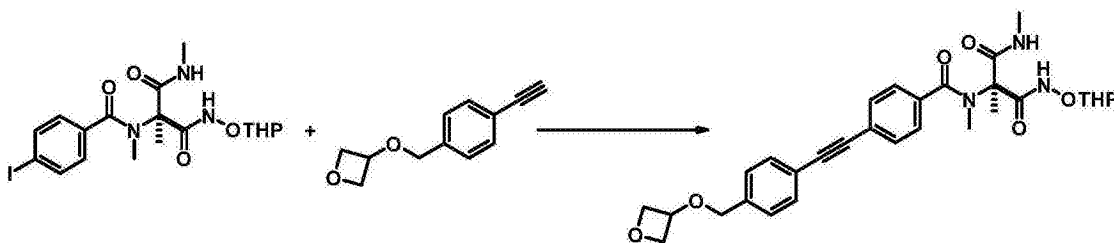


[0591] 以与参考例1中相同的方式, 从400毫克的3-((4-碘苄基)氧基)氧杂环丁烷, 得到199毫克的3-((4-乙炔基苄基)氧基)氧杂环丁烷, 为黄色油状物。

[0592] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.08 (1H, s), 4.45 (2H, s), 4.60-4.69 (3H, m), 4.69-4.77 (2H, m), 7.29 (2H, d, J=8.0Hz), 7.48 (2H, d, J=8.1Hz)

[0593] 参考例72

[0594]

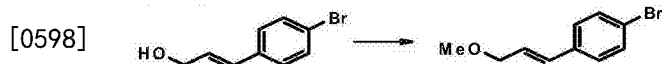


[0595] 以与参考例2中相同的方式, 从199毫克的3-((4-乙炔基苄基)氧基)氧杂环丁烷和120mg的(2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺, 得到140毫克的(2S)-N,2-二甲基-2-(甲基(4-((4-((环氧丙烷-3-基氧基)甲基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)氨基)-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺, 为棕色泡沫状固体。

[0596] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.51-1.72 (3H, m), 1.82-1.94 (3H, m), [1.82], 1.83 (3H,

s), 2.82-2.91 (3H,m), [3.17], 3.20 (3H,s), 3.51-3.71 (1H,m), 3.82-4.08 (1H,m), 4.47 (2H,s), 4.61-4.71 (3H,m), 4.71-4.81 (2H,m), 4.91-5.06 (1H,m), 7.34 (2H,d, J=8.0Hz), 7.49-7.56 (4H,m), 7.58 (2H,d, J=8.3Hz), [6.96-7.03], 7.61-7.69 (1H,m), [10.08], 10.50 (1H,s)

[0597] 参考例73

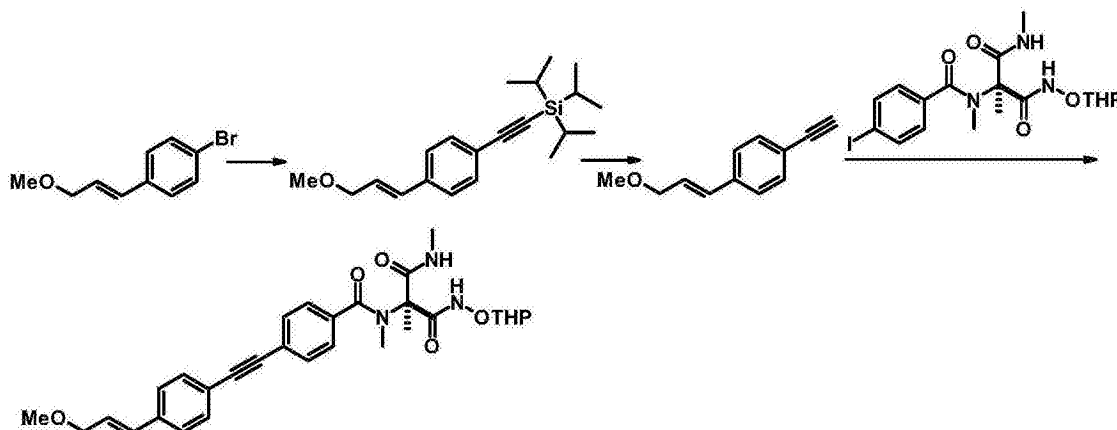


[0599] 向6.02克(2E)-3-(4-溴苯基)-2-丙烯-1-醇, 27毫升二甲亚砜, 和3.1毫升甲基碘的混合物中, 在冰冷却下加入4.14克氢氧化钾, 将所得混合物在室温下搅拌2小时30分钟。向反应混合物中, 加入1.04克氢氧化钾和0.8毫升甲基碘, 并将所得的混合物在室温下搅拌45分钟。将水加入到反应混合物中, 将pH用6mol/L盐酸调节至6.5, 然后加入乙酸乙酯和水。将有机层分离, 用氯化钠饱和水溶液洗涤, 然后用无水硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸馏除去, 得到5.47克1-溴-4-((1E)-3-甲氧基-1-丙烯-1-基)苯, 为白色固体。

[0600] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.39 (3H, s), 4.04-4.13 (2H, m), 6.27 (1H, dt, J=15.8, 5.8Hz), 6.55 (1H, d, J=16.1Hz), 7.24 (2H, d, J=8.6Hz), 7.43 (2H, d, J=8.6Hz)

[0601] 参考例74

[0602]



[0603] 向567毫克1-溴-4-((1E)-3-甲氧基-1-丙烯-1-基)苯, 175毫克双-三苯基膦钯(II)二氯化物, 95毫克碘化铜(I), 6.0毫升乙酸正丁酯, 和1.96毫升三异丙基甲硅烷基乙炔的混合物, 在氮气气氛下加入2.4毫升三乙胺, 并将所得混合物在回流下搅拌1小时30分钟。向反应混合物中, 加入87毫克的二-三苯基膦钯(II)二氯化物, 48毫克的碘化亚铜, 1.7毫升三异丙基甲硅烷基乙炔, 和1.0毫升三乙胺, 并将所得混合物在回流下搅拌1小时30分钟。乙酸乙酯和饱和氯化铵水溶液加入到反应混合物中, 将pH用1mol/L盐酸调节至6.6, 然后加入Celpure, 并将不溶物滤去。将滤液的有机层分离, 用氯化钠饱和水溶液洗涤, 然后用无水硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液: 乙醚: 己烷=4:96→6:94]纯化, 得到837毫克黄色油状物。

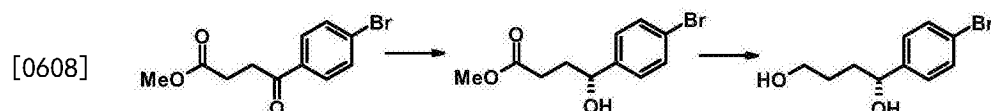
[0604] 向得到的黄色油, 4.0毫升四氢呋喃和0.23毫升乙酸的混合物, 在冰冷却下加入3.8毫升的四正丁基氟化铵的四氢呋喃1mol/L的溶液, 并且将所得的混合物在室温下搅拌1小时30分钟。向反应混合物中, 加入2.0毫升的四正丁基氟化铵1摩尔/升四氢呋喃溶液, 并且将所得混合物在室温下搅拌1小时。氯化铵的饱和水溶液和乙醚加入到反应混合物中, 并

且将pH用1mol/L盐酸调节至2。将有机层分离,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸馏掉,获得430毫克黄色油状物。

[0605] 向430毫克得到的黄色油状物,1.5毫升四氢呋喃,152毫克的(2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,22毫克的二-三苯基膦钯(II)二氯化物,和12毫克的碘化铜(I)的混合物,在氮气气氛下及冰冷却下加入0.43毫升三乙胺,并将所得混合物在相同温度下搅拌1小时。氯化铵的饱和水溶液和乙酸乙酯加入到反应混合物中,并且将pH用1mol/L盐酸调节至6.4。将有机层分离,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;丙酮:氯仿=10:90→20:80]纯化,得到230毫克(2S)-2-((4-((4-((1E)-3-甲氧基-1-丙烯-1-基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺为褐色泡沫状固体。

[0606] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.49-1.68 (3H, m), 1.74-1.90 (3H, m), [1.81], 1.82 (3H, s), [2.85], 2.86 (3H, d, $J=4.0\text{Hz}$), [3.17], 3.20 (3H, s), 3.41 (3H, s), [3.53-3.60], 3.63-3.72 (1H, m), [3.84-3.92], 3.98-4.06 (1H, m), 4.09-4.14 (2H, m), 4.94-5.02 (1H, m), 6.29-6.39 (1H, m), 6.61 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 7.38 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.44-7.54 (4H, m), 7.57 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), [6.97-7.03], 7.62-7.71 (1H, m), [10.08], 10.50 (1H, s)

[0607] 参考例75

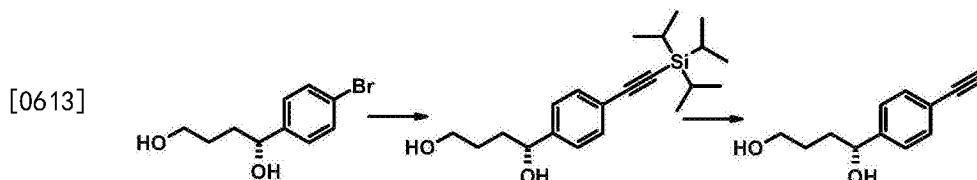


[0609] 将6.0毫升四氢呋喃加入92毫克(S)-(-)-2-甲基-CBS-噻硼烷溶液中,然后在冰冷却下1小时滴加0.9克的4-(4-溴苯基)-4-氧代丁酸乙酯在3.5mL的四氢呋喃中的溶液和3.5毫升的硼烷-四氢呋喃络合物在四氢呋喃中的0.95摩尔/L的溶液,并将所得的混合物在室温下搅拌3小时。向反应混合物中,8.0毫升碳酸钾1mol/L的水溶液加入,然后加入乙醚。将有机层分离,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;乙酸乙酯:己烷=50:50]纯化,得到580毫克的无色油状物。

[0610] 向571毫克得到的无色油状物,加入5.7毫升乙醇,并将所得混合物在冰冷却下搅拌。然后,在相同的温度加入160毫克硼氢化钠溶液,然后将所得混合物在室温下搅拌2小时30分钟。将反应混合物倒入20毫升冰水中,并将得到的混合物用3摩尔/L盐酸中和。乙酸乙酯加入到该反应混合物以分离有机层。将有机层经无水硫酸钠干燥,然后将溶剂减压蒸馏除去,然后将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;乙酸乙酯:己烷=50:50→75:25]纯化,得到515毫克(1R)-1-(4-溴苯基)丁烷-1,4-二醇,为无色油状物。

[0611] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.57-1.74 (2H, m), 1.78-1.87 (2H, m), 3.60-3.76 (2H, m), 4.66-4.73 (1H, m), 7.20-7.26 (2H, m), 7.43-7.49 (2H, m)

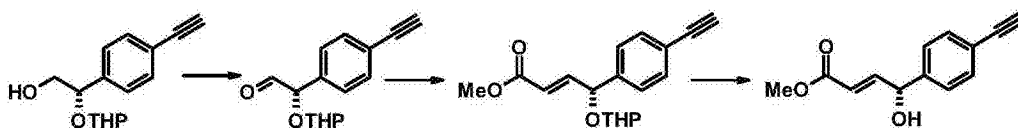
[0612] 参考例76



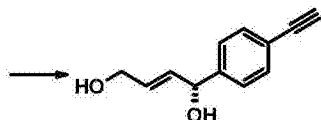
[0614] 向365毫克(1R)-1-(4-溴苯基)丁烷-1,4-二醇中加入,4.3毫克的三-叔丁基磷四氟硼酸盐,2.8毫克的碘化亚铜,5.2毫克钯(II)氯化物三水合物,1.8毫升四甲基乙二胺,和0.50毫升三异丙基甲硅烷基乙炔,将所得混合物在110℃搅拌1小时。将反应混合物冷却,加入乙酸乙酯和氯化铵饱和水溶液,将得到的混合物用3摩尔/L的盐酸中和,然后分离有机层。将有机层用氯化钠饱和水溶液洗涤,经无水硫酸钠干燥,然后将溶剂减压蒸馏掉。向得到的残余物中,加入3.5毫升四氢呋喃和1.6毫升的四正丁基氟化铵1摩尔/L的四氢呋喃溶液,并将所得的混合物在室温下搅拌30分钟。然后0.2毫升的四正丁基氟化铵的四氢呋喃1mol/L的溶液加入到反应混合物中,并将所得混合物在室温下搅拌40分钟。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中,pH用3摩尔/L盐酸调节至4.5,然后分离有机层。将有机层用氯化钠饱和水溶液洗涤,并然后经无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;乙酸乙酯:己烷=67:33→100:0]纯化,得到282毫克(1R)-1-(4-乙炔基苯基)丁烷-1,4-二醇,为白色固体。

[0615] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.59-1.77 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 3.06 (1H, s), 3.63-3.78 (2H, m), 4.75 (1H, dd, $J=7.1, 5.6\text{Hz}$), 7.29-7.35 (2H, m), 7.44-7.51 (2H, m)

[0616] 参考例77



[0617]



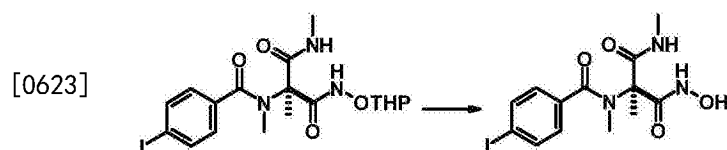
[0618] 向800毫克的(2S)-2-(4-乙炔基苯基)-2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙醇,加入8.0毫升二氯甲烷,628毫克碳酸氢钠和1.79克戴斯-马丁高碘烷(periodinane),并将所得的混合物在室温下搅拌1小时。碳酸氢钠的水溶液和乙醚加入到该反应混合物中。然后一硫代硫酸钠水溶液加入到反应混合物中,并将不溶性物质滤出。将有机层分离,用无水硫酸镁干燥,然后将溶剂减压蒸馏掉。向得到的残余物中,加入10毫升二氯甲烷和2.17克乙基(三苯基磷)乙酸乙酯,并将所得混合物在室温下搅拌2小时。乙酸乙酯和水加入到反应混合物中,分离有机层。将有机层经无水硫酸镁干燥,然后将溶剂减压蒸馏掉。将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;乙酸乙酯:己烷=14:86→20:80]纯化,得到801毫克浅黄色油状物。

[0619] 向611毫克得到的淡黄色油状物,加入6.1毫升甲醇和77毫克对甲苯磺酸一水合物,并将所得的混合物在室温下搅拌1小时。乙酸乙酯加入到反应混合物中,并将所得混合物用碳酸氢钠饱和水溶液中和。将有机层分离,然后用无水硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;乙酸乙酯:己烷=67:33→80:20]纯化,得到450mg的无色油状物。

[0620] 向450毫克所得的黄色油状物,加入13.0毫升二氯甲烷,并将所得混合物在氮气氛下冷却至 -60°C 。然后,在相同温度下滴加6.5毫升二异丁基氢化铝的己烷 1mol/L 的溶液,将所得混合物在相同温度下搅拌1小时。向反应混合物中,在相同温度下滴加0.41毫升氢化二异丁基铝在己烷中的 1摩尔/L 的溶液,将所得的混合物在相同的温度下搅拌30分钟。将反应混合物用乙醚稀释,加入罗谢尔盐的饱和水溶液,将所得混合物在室温下搅拌40分钟,然后静置过夜。将有机层分离,用无水硫酸镁干燥,然后将溶剂减压蒸馏掉。将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;丙酮:氯仿=9:91 \rightarrow 17:83]纯化,得到290毫克(1R,2E)-1-(4-乙炔基苯基),丁-2-烯-1,4-二醇,为浅黄色油状物。

[0621] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (1H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 2.02 (1H, t, $J=3.7\text{Hz}$), 3.07 (1H, s), 4.15-4.22 (2H, m), 5.22-5.27 (1H, m), 5.90-5.95 (2H, m), 7.30-7.37 (2H, m), 7.45-7.52 (2H, m)

[0622] 参考例78

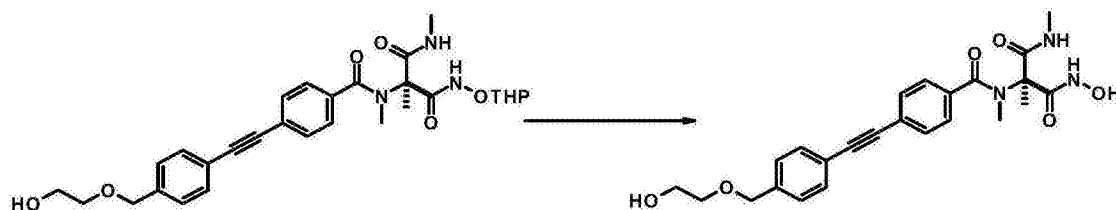


[0624] 以相同的方式与实施例16中,从700毫克的(2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,得到420毫克的(2S)-N-羟基-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N',2-二甲基丙二酰胺,其为黄色固体。

[0625] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.79 (3H, s), 2.83 (3H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 3.15 (3H, s), 6.84 (1H, s), 7.24 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.78 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 10.52 (1H, s)

[0626] 实施例1

[0627]

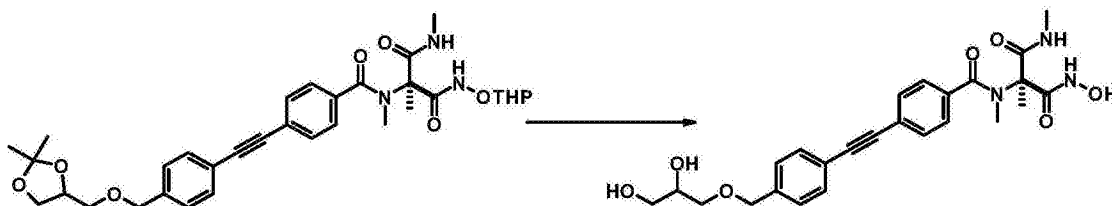


[0628] 向123毫克(2S)-2-((4-((4-((2-羟基乙氧基)甲基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,加入1.2毫升1,4-二氧六环和0.60毫升1摩尔/L的硫酸水溶液,并将所得混合物在室温下搅拌1小时30分钟。乙酸乙酯和水加入到反应混合物中。将有机层分离,并将水层用乙酸乙酯萃取三次。将有机层和萃取液合并,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;甲醇:氯仿=6:94]精制,得到57毫克黄色固体。乙酸乙酯和IPE加入其中,将固体物质通过过滤收集,得到47毫克(2S)-N-羟基-2-((4-((4-((2-羟基乙氧基)甲基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N',2-二甲基-丙二酰胺,为黄色固体。

[0629] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.77 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.57-3.59 (2H, m), 3.70-3.72 (2H, m), 4.58 (2H, s), 7.40 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.51-7.62 (6H, m); MS (ESI): 476 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 453 $[\text{M}-\text{H}]^-$

[0630] 实施例2

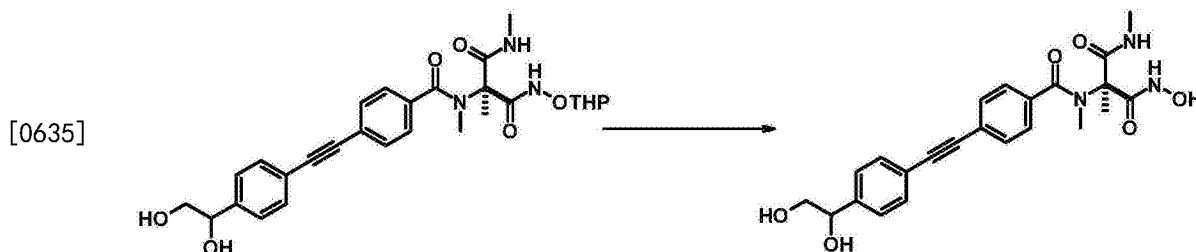
[0631]



[0632] 向194毫克 (2S)-2-((4-((4-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊烷-4-基)甲氧基)甲基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,加入0.97毫升1,4-二氧六环和0.94毫升1摩尔/L的硫酸水溶液,并将所得混合物在室温下搅拌1小时30分钟。向反应混合物中加入,0.32毫升1摩尔/升的硫酸水溶液,将所得混合物在室温下搅拌1小时30分钟。乙酸乙酯和水加入到反应混合物中。将有机层分离,氯化钠加入到水层,并且将水层用乙酸乙酯萃取两次。将有机层和萃取液合并,用氯化钠饱和和水溶液洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;甲醇:氯仿=8:92→10:90]纯化,得到黄色固体91毫克。乙酸乙酯和IPE加入其中,将固体物质通过过滤收集,得到71毫克的 (2S)-2-((4-((4-((2,3-二羟基丙氧基)甲基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N',2-二甲基-丙二酰胺为浅黄色固体。

[0633] $^1\text{H-NMR}$ (600MHz, CD_3OD) δ : 1.77 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.48-3.63 (4H, m), 3.77-3.83 (1H, m), 4.58 (2H, s), 7.39 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.52 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.56 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.61 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$); MS (ESI): 506 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 482 $[\text{M}-\text{H}]^-$

[0634] 实施例3

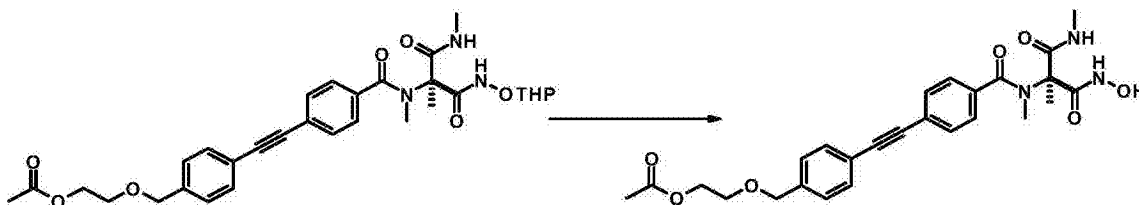


[0636] 向140mg (2S)-2-((4-((4-(1,2-二羟基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,加入0.7毫升1,4-二氧六环和0.8毫升1摩尔/L的硫酸水溶液,并将所得混合物在室温下搅拌2小时。乙酸乙酯,水和氯化钠加入到该反应混合物中,并且将固体物质通过过滤收集。将滤液的有机层分离,并将水层用乙酸乙酯萃取三次。将固体物质,该有机层,萃取液合并在一起,然后将溶剂减压蒸馏掉。将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;甲醇:氯仿=10:90→15:85]纯化,得到的黄色固体113毫克。乙酸乙酯和IPE加入其中,将固体物质通过过滤收集,得到75毫克的 (2S)-2-((4-((4-(1,2-二羟基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N',2-二甲基-丙二酰胺,为黄色固体。

[0637] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.77 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.56-3.67 (2H, m), 4.67-4.73 (1H, m), 7.41 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.51 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.53-7.63 (4H, m); MS (ESI): 462 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 438 $[\text{M}-\text{H}]^-$

[0638] 实施例4

[0639]

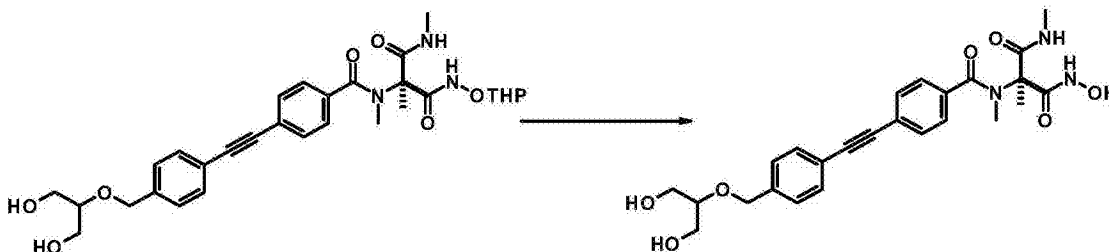


[0640] 向144毫克2-((4-((4-((甲基((1S)-1-甲基-2-(甲基氨基)-2-氧代-1-((四氢-2H-吡喃-2-基氧基)氨基)羰基)乙基)氨基)羰基)苯基)乙炔基)苄基)氧基)乙基醋酸,加入1.5毫升1,4-二氧六环和0.75毫升1摩尔/L的硫酸水溶液,并将所得混合物在室温下搅拌1小时。将水加入到反应混合物中,将固体物质通过过滤收集。将滤液的有机层分离,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物与通过过滤收集固体物质合并,用硅胶柱色谱[洗脱液;甲醇:氯仿=6:94]精制,得到90毫克黄色固体。乙酸乙酯和IPE加入其中,将固体物质通过过滤收集,得到76毫克的2-((4-((4-(((1S)-2-(羟基氨基)-1-甲基-1-((甲基氨基)羰基)-2-oxo乙基)(甲基)氨基)羰基)苯基)乙炔基)苄基)氧基)乙基乙酸甲酯,为浅黄色固体。

[0641] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.68 (3H, s), 1.96 (3H, s), 2.70 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.60-3.64 (2H, m), 4.13-4.17 (2H, m), 4.47-4.51 (2H, m), 7.29 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.45-7.54 (6H, m); MS (ESI): 518 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 494 $[\text{M}-\text{H}]^-$

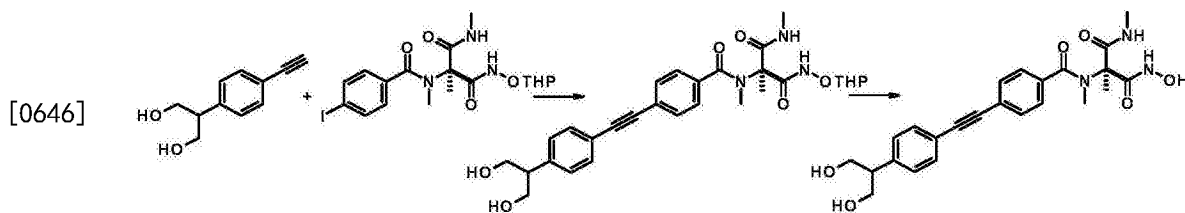
[0642] 实施例5

[0643]



[0644] 向205毫克(2S)-2-((4-((4-((2-羟基-1-(羟基甲基)乙氧基)甲基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,加入1.0毫升1,4-二氧六环和1.0毫升1摩尔/L的硫酸水溶液,并将所得混合物在室温下搅拌3小时。向反应混合物中加入,0.36毫升1摩尔/升的硫酸水溶液,将所得混合物在室温下搅拌1小时。乙酸乙酯和水加入到反应混合物中。将有机层分离,氯化钠加入到水层,并且将水层用乙酸乙酯萃取两次。将有机层与萃取物合并,并然后经无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;甲醇:氯仿=5:95]纯化,加入2-丙醇和IPE,并将固体物质通过过滤收集,得到51毫克的(2S)-N-羟基-2-((4-((4-((2-羟基-1-(羟基甲基)乙氧基)甲基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N',2-二甲基-丙二酰胺,为黄色固体。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.77 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.61-3.72 (5H, m), 4.71 (2H, s), 7.44 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.51 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.56 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.61 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$); MS (ESI): 506 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 482 $[\text{M}-\text{H}]^-$

[0645] 实施例6



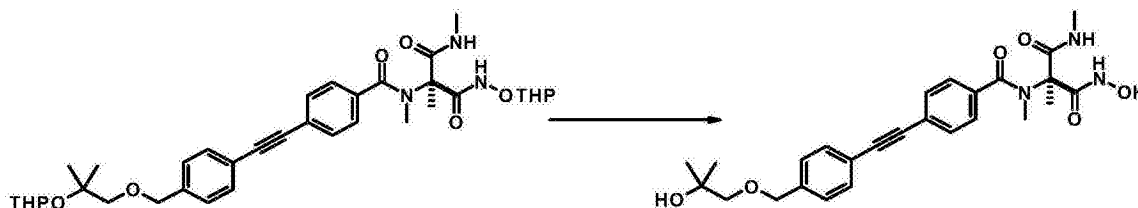
[0647] 向158毫克2-(4-乙炔基苯基)丙烷-1,3-二醇,150毫克的(2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,1.5毫升四氢吡喃,21毫克的二-三苯基膦钨(II)二氯化物,和11毫克的碘化铜(I)的混合物,在氮气气氛下和冰冷下加入0.25毫升三乙胺,将所得混合物在相同温度下搅拌1小时。氯化铵的饱和水溶液和乙酸乙酯加入到反应混合物中,并且将pH用1mol/L盐酸调节至6。将有机层分离,并将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层和萃取液合并,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;丙酮:氯仿=50:50]纯化,得到206毫克浅黄色油状物。

[0648] 1.0毫升1,4-二氧六环和1.2毫升1摩尔/L的硫酸水溶液加入到206毫克得到的淡黄色油状物,并将所得的混合物在室温下搅拌1小时30分钟。向反应混合物中加入,0.40毫升1摩尔/升的硫酸水溶液,将所得混合物在室温下搅拌3小时。乙酸乙酯和水加入到反应混合物中。将有机层分离,氯化钠加入到水层,并且将水层用乙酸乙酯萃取两次。将有机层和萃取液合并,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;甲醇:氯仿=10:90→15:85]纯化,得到黄色油61毫克。于此,加入2-丙醇和IPE,并将固体物质通过过滤收集,得到45毫克的(2S)-N-羟基-2-((4-((4-(2-羟基-1-(羟基甲基)乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N',2-二甲基-丙二酰胺,为黄色固体。

[0649] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.77 (3H, s), 2.79 (3H, s), 2.93-3.03 (1H, m), 3.17 (3H, s), 3.74-3.82 (2H, m), 3.82-3.90 (2H, m), 7.30 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.49 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.53-7.63 (4H, m); MS (ESI): 476 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 452 $[\text{M}-\text{H}]^-$

[0650] 实施例7

[0651]



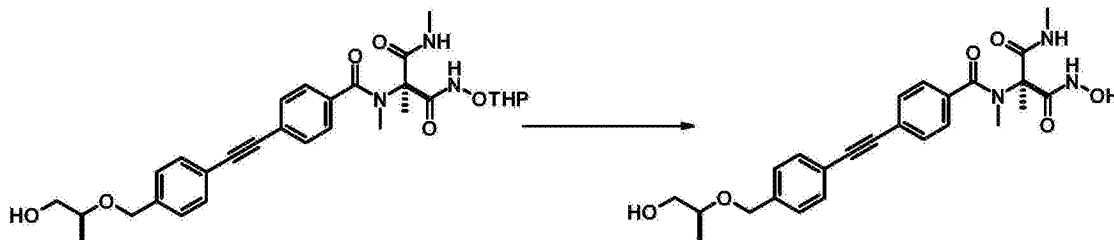
[0652] 向264毫克(2S)-N,2-二甲基-2-(甲基(4-((4-((2-甲基-2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙氧基)甲基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)氨基)-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,加入1.3毫升1,4-二氧六环和1.8毫升1摩尔/L的硫酸水溶液,并将所得混合物在室温下搅拌1小时。乙酸乙酯和水加入到反应混合物中。将有机层分离,并将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层和萃取液合并,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;丙酮:氯仿=50:50→70:30]纯化,得到103毫克的黄色固体。乙酸乙酯和IPE加入其中,将固体物质通过过滤收集,得到74毫克的(2S)-

N-羟基-2-((4-((4-((2-羟基-2-甲基丙氧基)甲基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N',2-二甲基-丙二酰胺,为黄色固体。

[0653] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.21 (6H, s), 1.77 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 4.56-4.62 (2H, m), 7.39 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.52 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.56 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.61 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$); MS (ESI): 504 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 480 $[\text{M}-\text{H}]^-$

[0654] 实施例8

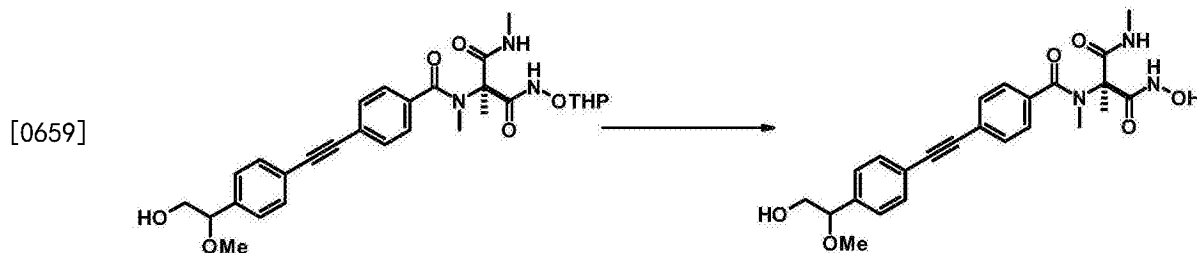
[0655]



[0656] 向151毫克 (2S)-2-((4-((4-(((1S)-2-羟基-1-甲基乙氧基)甲基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,加入1.5毫升的1,4-二氧六环和0.78毫升1摩尔/L的硫酸水溶液,并将所得混合物在室温下搅拌1小时。乙酸乙酯,水和氯化钠加入到该反应混合物中,并且将固体物质通过过滤收集。将滤液的有机层分离,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将乙酸乙酯加入得到的残余物,并通过过滤收集固体物质,将固体物质通过过滤收集,得到57毫克的 (2S)-N-羟基-2-((4-((4-(((1S)-2-羟基-1-甲基乙氧基)甲基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N',2-二甲基-丙二酰胺,为白色固体。

[0657] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.17 (3H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 1.77 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.52-3.57 (2H, m), 3.58-3.66 (1H, m), 4.57-4.67 (2H, m), 7.41 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.53-7.64 (6H, m); MS (ESI): 490 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 466 $[\text{M}-\text{H}]^-$

[0658] 实施例9



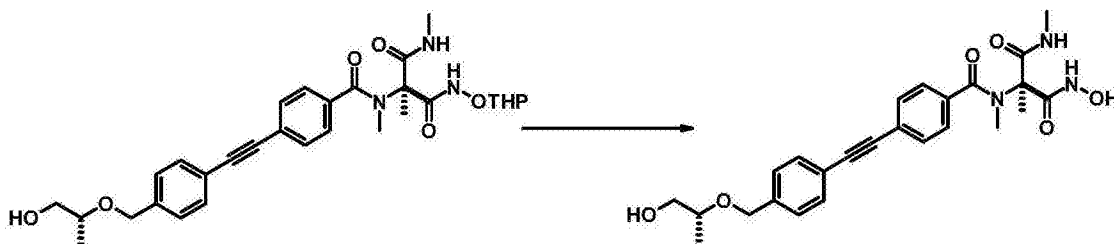
[0660] 向73毫克 (2S)-2-((4-((4-(2-羟基-1-甲氧基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,加入1.0毫升1,4-二氧六环和0.52毫升1摩尔/L的硫酸水溶液,并将所得混合物在室温下搅拌50分钟。乙酸乙酯和水加入到反应混合物中。将有机层分离,并将水层用乙酸乙酯萃取两次。将有机层和萃取液合并,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液:甲醇:氯仿=8:92]精制,得到60毫克黄色油状物。IPE加入其中,并且将固体物质通过过滤收集,得到34毫克的 (2S)-N-羟基-2-((4-((4-(2-羟基-1-甲氧基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N',2-二甲基-丙二酰胺,为黄色固体。

[0661] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.77 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.53-3.68 (2H,

m), 4.26-4.33 (1H, m), 7.36 (2H, d, J=8.0Hz), 7.52-7.63 (6H, m); MS (ESI): 476 [M+Na]⁺, 452 [M-H]⁻

[0662] 实施例10

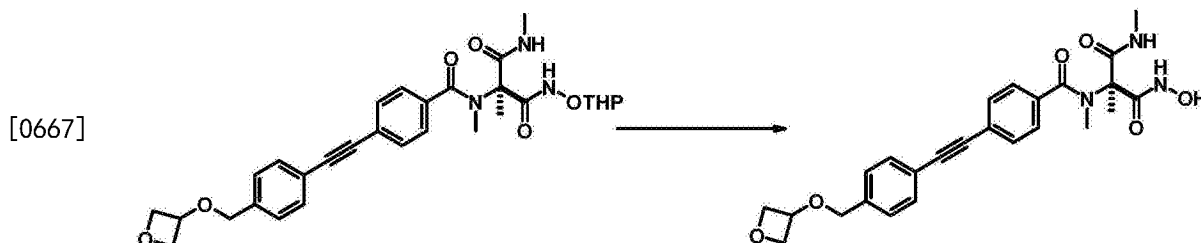
[0663]



[0664] 向138毫克 (2S)-2-((4-((4-(((1R)-2-羟基-1-甲基乙氧基)甲基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,加入1.5毫升的1,4-二氧六环和0.75毫升1摩尔/L的硫酸水溶液,并将所得混合物在室温下搅拌1小时30分钟。乙酸乙酯和水加入到反应混合物中。将有机层分离,并将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层和萃取液合并,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;甲醇:氯仿=4:96→6:94]纯化,得到70毫克黄色固体。乙酸乙酯和IPE加入其中,将固体物质通过过滤收集,得到58毫克的(2S)-N-羟基-2-((4-((4-(((1R)-2-羟基-1-甲基乙氧基)甲基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N',2-二甲基-丙二酰胺,为黄色固体。

[0665] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 1.17 (3H, d, J=6.1Hz), 1.77 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.52-3.58 (2H, m), 3.58-3.66 (1H, m), 4.57-4.65 (2H, m), 7.41 (2H, d, J=8.5Hz), 7.53-7.64 (6H, m); MS (ESI): 490 [M+Na]⁺, 466 [M-H]⁻

[0666] 实施例11

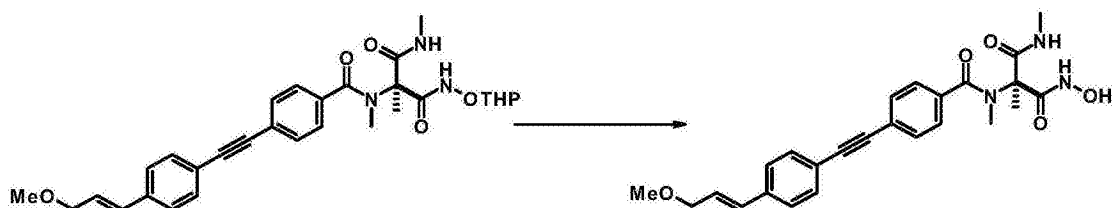


[0668] 向140mg (2S)-N,2-二甲基-2-(甲基(4-((4-((环氧丙烷-3-基氧基)甲基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)氨基)-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,加入1.5毫升的1,4-二氧六环和0.75毫升1摩尔/L的硫酸水溶液,并将所得混合物在室温下搅拌2小时。乙酸乙酯和水加入到反应混合物中。将有机层分离,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;甲醇:氯仿=2:98→4:96]纯化,得到80毫克黄色固体。乙酸乙酯和IPE加入其中,将固体物质通过过滤收集,得到73毫克的(2S)-N-羟基-N',2-二甲基-2-(甲基(4-((4-((环氧丙烷-3-基氧基)甲基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)氨基)丙二酰胺为浅黄色固体。

[0669] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 1.77 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 4.50 (2H, s), 4.55-4.61 (2H, m), 4.65-4.72 (1H, m), 4.74-4.78 (2H, m), 7.39 (2H, d, J=8.6Hz), 7.53-7.65 (6H, m); MS (ESI): 464 [M-H]⁻

[0670] 实施例12

[0671]

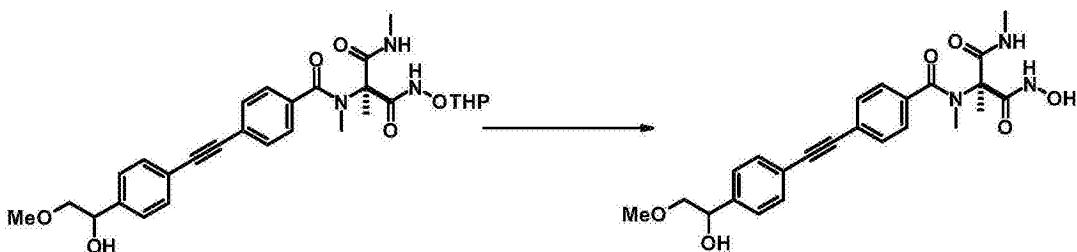


[0672] 向230毫克(2S)-2-((4-((4-((1E)-3-甲氧基-1-丙烯-1-基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,加入1.1毫升1,4-二氧六环和1.5毫升1摩尔/L的硫酸水溶液,并将所得混合物在室温下搅拌1小时。将水加入到反应混合物中,将固体物质通过过滤收集。乙醇加入到所得到的固体物质,然后将溶剂减压蒸馏掉。乙酸乙酯和IPE加入到得到的残余物中,并将固体物质通过过滤收集,得到117毫克(2S)-N-羟基-2-((4-((4-((1E)-3-甲氧基-1-丙烯-1-基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N',2-二甲基-丙二酰胺,为浅棕色固体。

[0673] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.77 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.47 (3H, s), 4.08-4.13 (2H, m), 6.34-6.43 (1H, m), 6.65 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 7.42-7.52 (4H, m), 7.53-7.63 (4H, m); MS (ESI): 472 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 448 $[\text{M}-\text{H}]^-$

[0674] 实施例13

[0675]

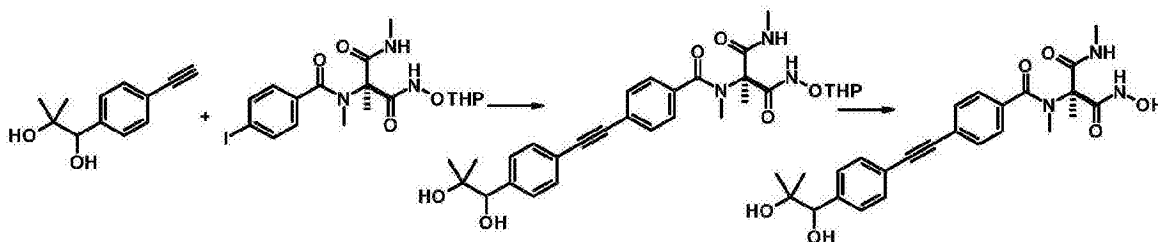


[0676] 向114毫克(2S)-2-((4-((4-(1-羟基-2-甲氧基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,加入1.5毫升甲醇和对甲苯磺酸一水合物8毫克,并将所得的混合物在室温下搅拌30分钟。将水加入到反应混合物中,将所得混合物用碳酸氢钠饱和水溶液,然后加入乙酸乙酯。将有机层分离,并将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层和萃取液合并,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液:甲醇:氯仿=6:94]精制,得到93毫克黄色油状物。乙酸乙酯和IPE加入其中,将固体物质通过过滤收集,得到的63毫克(2S)-N-羟基-2-((4-((4-(1-羟基-2-甲氧基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N',2-二甲基-丙二酰胺,为黄色固体。

[0677] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.77 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.47-3.52 (2H, m), 4.59 (1H, s), 7.41 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.54-7.63 (6H, m); MS (ESI): 476 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 452 $[\text{M}-\text{H}]^-$

[0678] 实施例14

[0679]

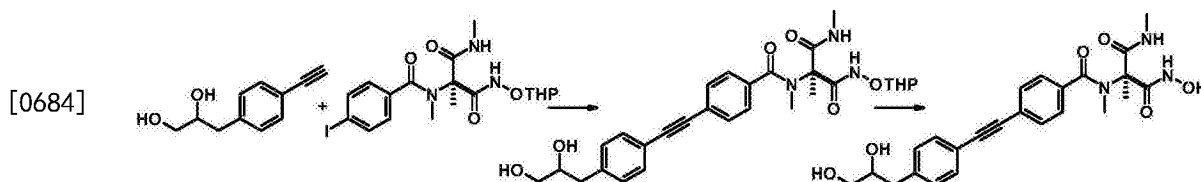


[0680] 向110毫克的(2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,87毫克1-(4-乙炔基苯基)-2-甲基丙烷-1,2-二醇,15毫克的二-三苯基膦钨(II)二氯化物,碘化铜(I)8毫克和1.5毫升四氢呋喃的混合物,冰冷却下加入0.31毫升三乙胺,将所得混合物在相同温度下搅拌2小时。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中,并且将pH用6mol/L盐酸调节至2。将有机层分离,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液:丙酮:氯仿=30:70]纯化,得到104毫克的黄色固体。

[0681] 向得到的黄色固体,加入1.0毫升甲醇中的104毫克和7毫克对甲苯磺酸一水合物,并将所得的混合物在室温下搅拌1小时15分钟。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中,并将所得混合物用碳酸氢钠饱和水溶液中中和。将有机层分离,氯化钠加入到水层,并且将水层用乙酸乙酯萃取三次。将有机层和萃取液合并,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液:甲醇:氯仿=6:94]精制,得到黄色油状物。乙酸乙酯和IPE加入其中,将固体物质通过过滤收集,得到45毫克的(2S)-2-((4-((1,2-二羟基-2-甲基丙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N',2-二甲基-丙二酰胺,为黄色固体。

[0682] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.13 (3H, s), 1.14 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 4.46 (1H, s), 7.40-7.52 (4H, m), 7.52-7.64 (4H, m); MS (ESI): 490 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 466 $[\text{M}-\text{H}]^-$

[0683] 实施例15



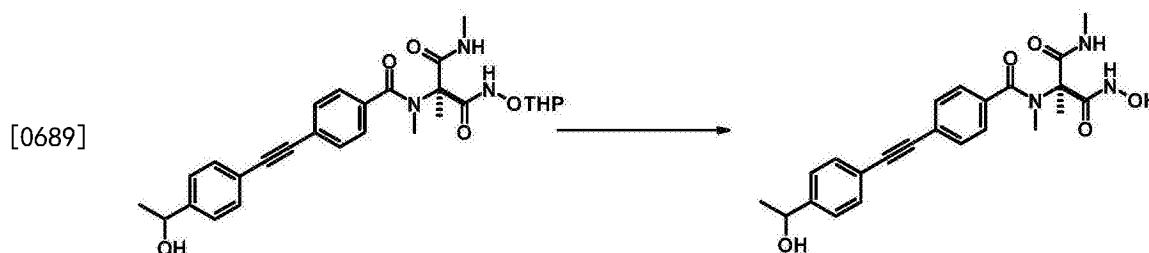
[0685] 向155毫克3-(4-乙炔基苯基)丙烷-1,2-二醇,2.0毫升四氢呋喃,200毫克的(2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,28毫克的二-三苯基膦钨(II)二氯化物,和15毫克碘化铜(I)的混合物中,在冰冷却下,加入0.4毫升三乙胺,将所得混合物在相同温度下搅拌20分钟。氯化铵的饱和水溶液和乙酸乙酯加入到反应混合物中,并且将pH用1mol/L盐酸调节至6.4。将有机层分离,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液:甲醇:乙酸乙酯=2:98→5:95]纯化,得到292毫克棕色固体。

[0686] 向得到的292毫克褐色固体,加入2.9毫升甲醇和21毫克对-甲苯磺酸一水合物,并将所得的混合物在室温下搅拌30分钟。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中,并将所得混合物用碳酸氢钠饱和水溶液中中和。将有机层分离,氯化钠加入到水层,并且将水层用乙酸乙酯

萃取。将有机层与萃取物合并，并然后经无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去，将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液；甲醇：氯仿=10:90]纯化，加入乙酸乙酯和IPE，并将固体物质通过过滤收集，得到59毫克的(2S)-2-((4-((4-(2,3-二羟基丙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N',2-二甲基-丙二酰胺，为黄色固体。

[0687] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.77 (3H, s), 2.65-2.73 (1H, m), 2.79 (3H, s), 2.84-2.92 (1H, m), 3.17 (3H, s), 3.43-3.54 (2H, m), 3.77-3.85 (1H, m), 7.29 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.46 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.53-7.63 (4H, m); MS (ESI): 476 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 452 $[\text{M}-\text{H}]^-$

[0688] 实施例16

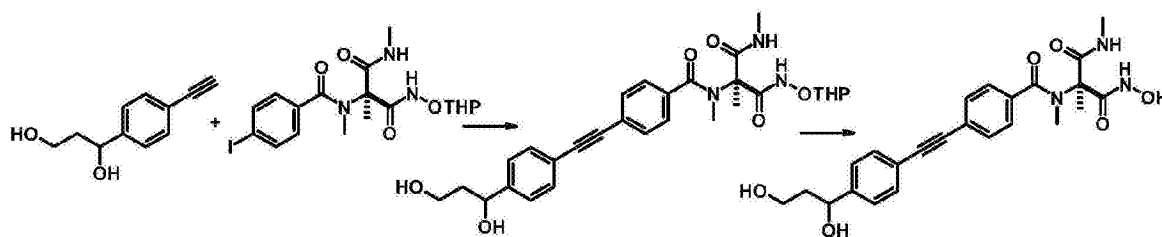


[0690] 向507毫克(2S)-2-((4-((4-(1-羟基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺和5.0毫升甲醇的混合物，在冰冷却下加入，38毫克对甲苯磺酸一水合物，并将所得混合物在相同温度下2小时30分钟搅拌。将水加入到反应混合物中，将所得混合物用碳酸氢钠饱和水溶液，并将固体物质通过过滤收集。乙酸乙酯和IPE加入到所得到的固体物质，将固体物质通过过滤收集，得到301毫克(2S)-N-羟基-2-((4-((4-(1-羟基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N',2-二甲基-丙二酰胺，为浅棕色固体。

[0691] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.43 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.77 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 7.40 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.50 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.54-7.61 (4H, m); MS (ESI): 446 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 422 $[\text{M}-\text{H}]^-$

[0692] 实施例17

[0693]



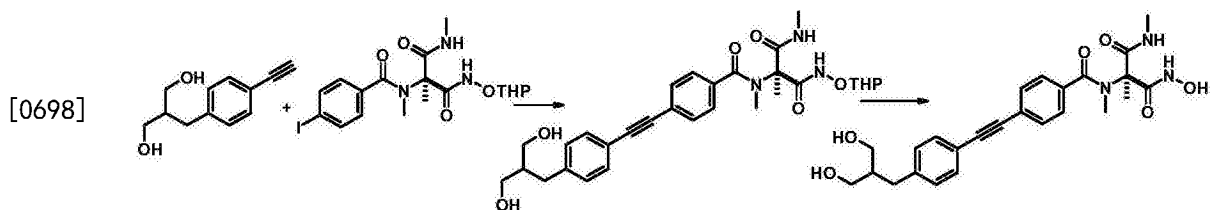
[0694] 向155毫克1-(4-乙炔基苯基)丙烷-1,3-二醇，2.0毫升四氢呋喃，200毫克的(2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺，28毫克的二-三苯基膦钯(II)氯化物，和15毫克碘化亚铜(I)的混合物中，在冰冷却下，加入，0.4毫升三乙胺，将所得混合物在相同温度下搅拌15分钟。氯化铵的饱和水溶液和乙酸乙酯加入到反应混合物中，并且将pH用1mol/L盐酸调节至6.4。将有机层分离，然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去，将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液；甲醇：乙酸乙酯=2:98→6:94]纯化，得到265毫克棕色油状物。

[0695] 向265毫克得到的褐色油状物，加入2.6毫升甲醇和19毫克对甲苯磺酸一水合物，

并将所得的混合物在室温下搅拌45分钟。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中,并将所得混合物用碳酸氢钠饱和水溶液中和。将有机层分离,氯化钠加入到水层,并且将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层与萃取物合并,并然后经无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;甲醇:乙酸乙酯=6:94→10:90]纯化,加入乙酸乙酯和IPE,并将固体物质通过过滤收集,得到87毫克的(2S)-2-((4-((4-(1,3-二羟基丙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N',2-二甲基-丙二酰胺,为黄色固体。

[0696] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.68 (3H, s), 1.73-1.90 (2H, m), 2.70 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.48-3.57 (1H, m), 3.57-3.67 (1H, m), 7.30 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.40-7.45 (2H, m), 7.45-7.54 (4H, m); MS (ESI): 476 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 452 $[\text{M}-\text{H}]^-$

[0697] 实施例18

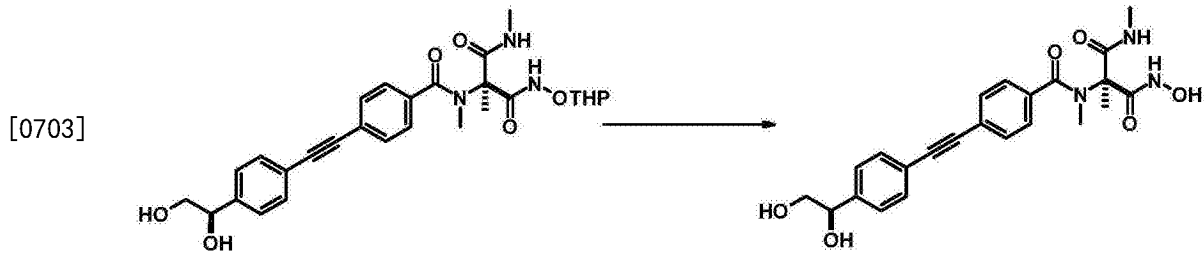


[0699] 向180毫克2-(4-乙炔基苄基)丙烷-1,3-二醇,185毫克((2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,27毫克的二-三苯基膦钯(II)二氯化物,14毫克的碘化铜(I),和1.8毫升四氢呋喃的混合物,在氮气氛下和冰冷却下加入0.26毫升三乙胺,将所得混合物在相同温度下搅拌1小时。氯化铵和乙酸乙酯饱和水溶液加入到反应混合物中,并且将pH用1mol/L的调整到6.1盐酸将有机层分离,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸钠将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;丙酮:氯仿=50:50]纯化,得到棕色油状物230毫克。

[0700] 向得到的褐色油状物230毫克和2.3毫升甲醇混合物中,在冰冷却下加入16毫克对甲苯磺酸一水合物,将所得混合物在相同温度下搅拌30分钟,然后在室温下1小时。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中,并将所得混合物用碳酸氢钠饱和水溶液中和。将有机层分离,氯化钠加入到水层,并且将水层用乙酸乙酯萃取两次。将有机层与萃取物合并,并然后经无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;甲醇:氯仿=10:90→15:85]纯化,得到黄色固体。乙酸乙酯和IPE加入其中,将固体物质通过过滤收集,得到135毫克(2S)-N-羟基-2-((4-((4-(3-羟基-2-(羟基甲基)丙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N',2-二甲基-丙二酰胺为浅黄色固体。

[0701] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.77 (3H, s), 1.87-1.96 (1H, m), 2.68 (2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.55 (4H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.26 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.45 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.53-7.63 (4H, m); MS (ESI): 490 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 466 $[\text{M}-\text{H}]^-$

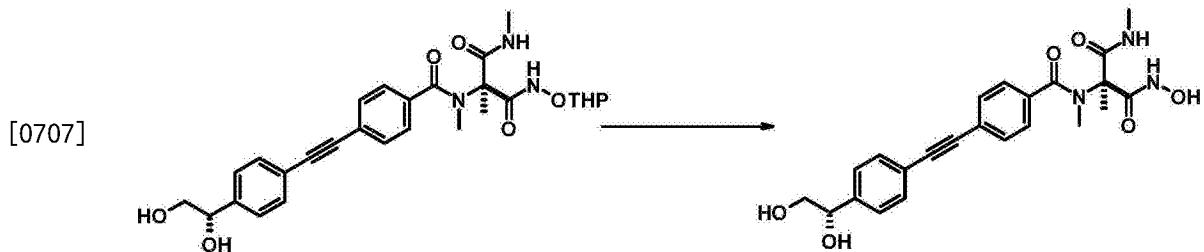
[0702] 实施例19



[0704] 向797毫克(2S)-2-((4-((4-((1R)-1,2-二羟基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺和6.3毫升甲醇的混合物,在冰冷却下加入46毫克对甲苯磺酸一水合物,并将所得混合物在相同温度下搅拌30分钟,然后在室温下搅拌45分钟。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中,并将所得混合物用碳酸氢钠饱和水溶液中和。将有机层分离,并将水层用乙酸乙酯萃取两次。氯化钠加入到水层中,并且所述固体物质通过过滤收集。氯化钠和乙酸乙酯加入到滤液中,并且将固体物质通过过滤收集。将滤液的有机层分离,将由此获得的有机层,萃取物,和固体物质合并在一起,然后将溶剂减压蒸馏掉。将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;甲醇:氯仿=10:90→15:85]纯化,得到556毫克黄色泡沫状固体。乙酸乙酯和IPE加入其中,将固体物质通过过滤收集,得到458毫克(2S)-2-((4-((4-((1R)-1,2-二羟基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N',2-二甲基-丙二酰胺,为黄色固体。

[0705] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.78 (3H, s), 2.80 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.57-3.67 (2H, m), 4.68-4.74 (1H, m), 7.42 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.52 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.56 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.61 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$); MS (ESI): 462 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 438 $[\text{M}-\text{H}]^-$

[0706] 实施例20



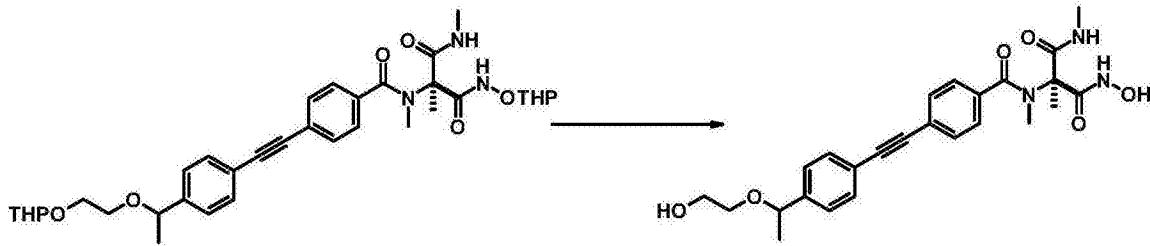
[0708] 向767毫克(2S)-2-((4-((4-((1S)-1,2-二羟基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺和6.0毫升甲醇的混合物,在冰冷却下加入,46毫克对甲苯磺酸一水合物,并将所得混合物在相同温度下搅拌40分钟,然后在室温下搅拌1小时。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中,并将所得混合物用碳酸氢钠饱和水溶液中和。将有机层分离,乙酸乙酯和氯化钠加入到水层中,并且所述固体物质通过过滤收集。将滤液的有机层分离,乙酸乙酯和氯化钠加入到水层中,并且所述固体物质通过过滤收集。将滤液的有机层分离,将由此获得的有机层和固体物质合并在一起,然后将溶剂减压蒸馏掉。将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;甲醇:氯仿=10:90→15:85]纯化,得到585毫克黄色泡沫状固体。乙酸乙酯和IPE加入其中,将固体物质通过过滤收集,得到463毫克(2S)-2-((4-((4-((1S)-1,2-二羟基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N',2-二甲基-丙二酰胺,为黄色固体。

[0709] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.77 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.55-3.68 (2H,

m), 4.67-4.74 (1H, m), 7.41 (2H, d, J=8.3Hz), 7.51 (2H, d, J=8.3Hz), 7.55 (2H, d, J=8.5Hz), 7.68 (2H, d, J=8.5Hz); MS (ESI): 462 [M+Na]⁺, 438 [M-H]⁻

[0710] 实施例21

[0711]

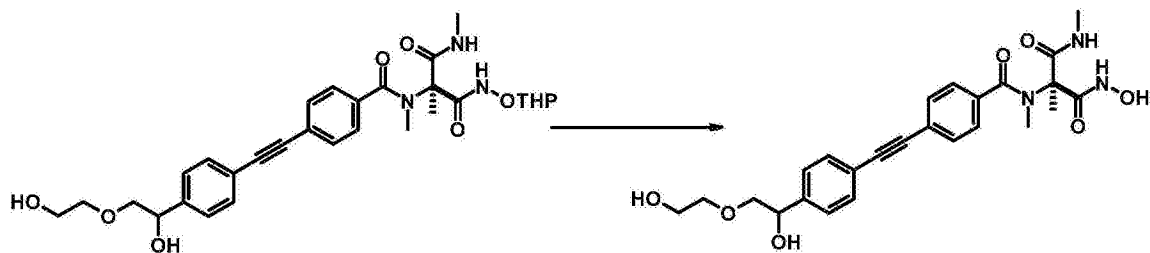


[0712] 向323毫克 (2S)-N,2-二甲基-2-(甲基(4-((4-(1-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙氧基)乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)氨基)-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺, 加入3.2毫升甲醇和19毫克对甲苯磺酸一水合物, 并将所得的混合物在室温下搅拌1小时。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中, 并将所得混合物用碳酸氢钠饱和水溶液中中和。将有机层分离, 氯化钠加入到水层, 并且将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层与萃取物合并, 并然后经无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液; 丙酮: 氯仿=50:50→90:10]纯化, 加入乙酸乙酯和IPE, 并将固体物质通过过滤收集, 得到157毫克 (2S)-N-羟基-2-((4-((4-(1-(2-羟基乙氧基)乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N',2-二甲基-丙二酰胺, 为白色固体。

[0713] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 1.42 (3H, d, J=6.3Hz), 1.77 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.37-3.44 (2H, m), 3.62-3.78 (2H, m), 4.47-4.55 (1H, m), 7.38 (2H, d, J=8.0Hz), 7.49-7.66 (6H, m); MS (ESI): 490 [M+Na]⁺, 466 [M-H]⁻

[0714] 实施例22

[0715]

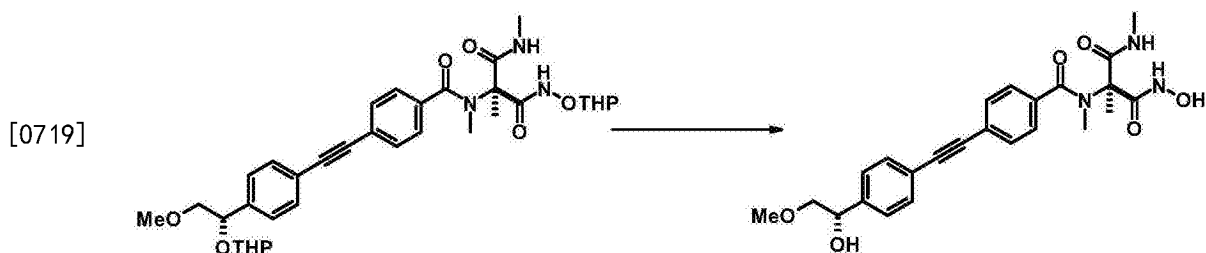


[0716] 向340毫克 (2S)-2-((4-((4-(1-羟基-2-(2-羟基乙氧基)乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺, 加入3.0毫升甲醇和22毫克对甲苯磺酸一水合物, 并将所得的混合物在室温下搅拌20分钟。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中, 将所得混合物用碳酸氢钠饱和水溶液, 然后加入氯化钠。将有机层分离, 并将水层用乙酸乙酯五次萃取。将有机层和萃取液合并, 用氯化钠饱和水溶液洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液; 甲醇: 氯仿=8:92]纯化, 加入IPE, 并将固体物质通过过滤收集, 得到141毫克 (2S)-N-羟基-2-((4-((4-(1-羟基-2-(2-羟基乙氧基)乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N',2-二甲基-丙二酰胺, 为黄色固体。

[0717] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 1.77 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.51-3.74 (6H,

m), 7.43 (2H, d, J=8.0Hz), 7.48-7.63 (6H, m); MS (ESI): 506 [M+Na]⁺, 482 [M-H]⁻

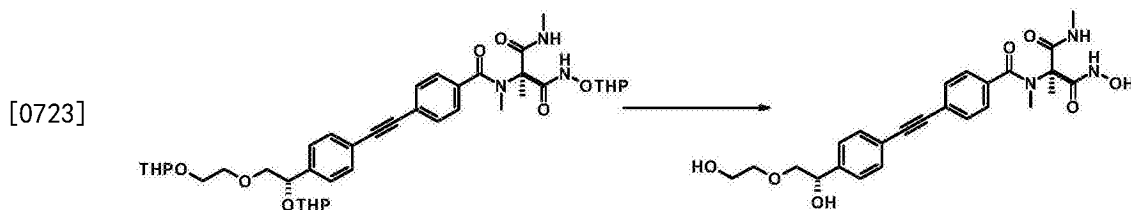
[0718] 实施例23



[0720] 向485毫克 (2S)-2-((4-((4-((1S)-2-甲氧基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺和4.8毫升甲醇的混合物,在冰冷却下加入,23毫克对甲苯磺酸一水合物,并将所得混合物在相同温度下搅拌10分钟,然后在室温下搅拌1小时。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中,并将所得混合物用碳酸氢钠饱和水溶液中和。将有机层分离,将得到的水层用乙酸乙酯萃取。氯化钠加入到水层,并且将水层用乙酸乙酯萃取两次。将有机层与萃取物合并,并然后经无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;甲醇:氯仿=4:96→6:94]纯化,得到288毫克棕色固体。乙酸乙酯和IPE加入其中,将固体物质通过过滤收集,得到240毫克 (2S)-N-羟基-2-((4-((4-((1S)-1-羟基-2-甲氧基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N',2-二甲基-丙二酰胺为棕色固体。

[0721] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 1.77 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.50 (2H, d, J=5.9Hz), 7.41 (2H, d, J=8.3Hz), 7.47-7.65 (6H, m); MS (ESI): 476 [M+Na]⁺, 452 [M-H]⁻

[0722] 实施例24

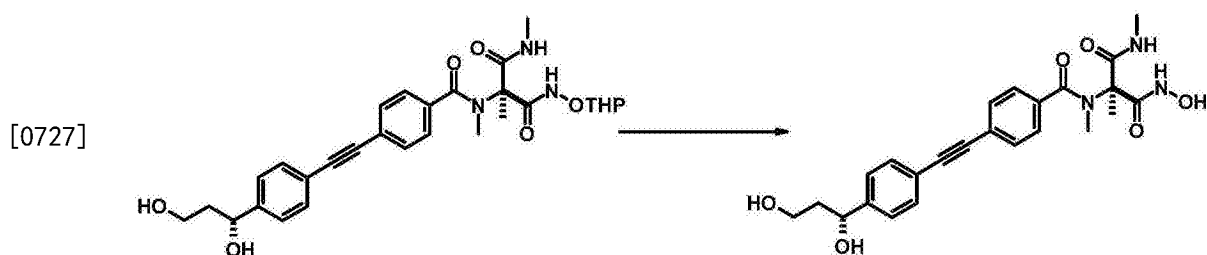


[0724] 向422毫克 (2S)-N,2-二甲基-2-(甲基(4-((4-((1S)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)-2-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙氧基)乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)氨基)-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺和4.2毫升甲醇的混合物,在冰冷却下加入,23毫克对甲苯磺酸一水合物,并将所得混合物在相同温度下搅拌10分钟,然后在室温下搅拌1小时。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中,并将所得混合物用碳酸氢钠饱和水溶液中和。将有机层分离,水层用乙酸乙酯萃取,然后氯化钠加至水层中,然后将水层用乙酸乙酯和四氢呋喃的混合物萃取(乙酸乙酯:四氢呋喃=4:1)两次。将有机层与萃取物合并,并然后经无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;甲醇:氯仿=15:85]纯化,得到291毫克黄色泡沫状固体。乙酸乙酯和IPE加入其中,将固体物质通过过滤收集,得到247毫克 (2S)-N-羟基-2-((4-((4-((1S)-1-羟基-2-(2-羟基乙氧基)乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N',2-二甲基-丙二酰胺,为浅黄色固体。

[0725] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 1.77 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.49-3.73 (6H,

m), 7.43 (2H, d, J=8.3Hz), 7.48-7.64 (6H, m); MS (ESI): 506 [M+Na]⁺, 482 [M-H]⁻

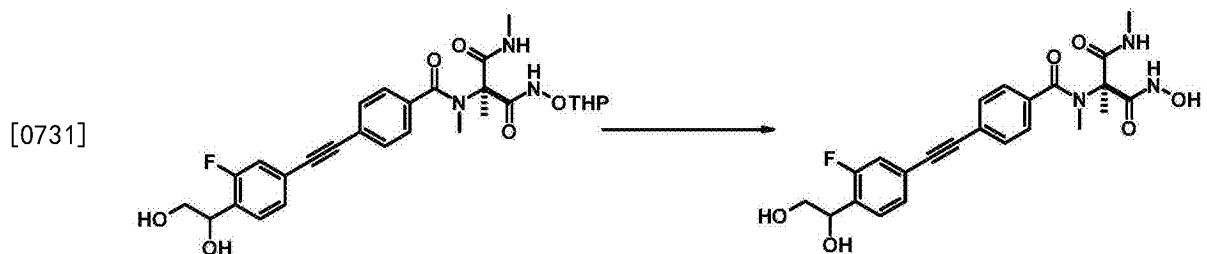
[0726] 实施例25



[0728] 向254毫克 (2S)-2-((4-((4-((1R)-1,3-二羟基丙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺, 加入2.5毫升甲醇和17毫克对甲苯磺酸一水合物, 并将所得的混合物在室温下搅拌45分钟。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中, 并将所得混合物用碳酸氢钠饱和水溶液中和。将有机层分离, 氯化钠加入到水层, 并且将水层用乙酸乙酯萃取两次。将有机层与萃取物合并, 并然后经无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液: 丙酮: 氯仿=60:40→90:10]纯化, 得到111毫克黄色油状物。乙酸乙酯和IPE加入其中, 将固体物质通过过滤收集, 得到81毫克的 (2S)-2-((4-((4-((1R)-1,3-二羟基丙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N',2-二甲基-丙二酰胺, 为黄色固体。

[0729] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 1.77 (3H, s), 1.83-1.99 (2H, m), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.56-3.67 (1H, m), 3.67-3.76 (1H, m), 7.39 (2H, d, J=8.1Hz), 7.49-7.65 (6H, m); MS (ESI): 476 [M+Na]⁺, 452 [M-H]⁻

[0730] 实施例26

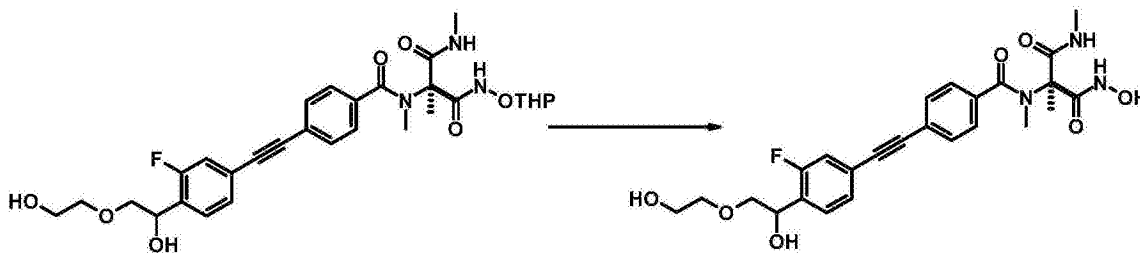


[0732] 向198毫克 (2S)-2-((4-((4-(1,2-二羟基乙基)-3-氟代苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺, 加入2.0毫升甲醇和14毫克对甲苯磺酸一水合物, 并将所得的混合物在室温下搅拌20分钟。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中, 将所得混合物用碳酸氢钠饱和水溶液, 然后加入氯化钠。将有机层分离, 并将水层用乙酸乙酯萃取三次。将有机层与萃取物合并, 并然后经无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液: 甲醇: 氯仿=10:90]纯化, 得到黄色固体。乙酸乙酯和IPE加入其中, 将固体物质通过过滤收集, 得到72毫克的 (2S)-2-((4-((4-(1,2-二羟基乙基)-3-氟代苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N',2-二甲基-丙二酰胺, 为黄色固体。

[0733] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 1.77 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.16 (3H, s), 3.60 (1H, dd, J=11.5, 7.1Hz), 3.66-3.75 (1H, m), 4.98-5.07 (1H, m), 7.25 (1H, dd, J=10.7, 1.5Hz), 7.34-7.41 (1H, m), 7.51-7.68 (5H, m); MS (ESI): 480 [M+Na]⁺, 456 [M-H]⁻

[0734] 实施例27

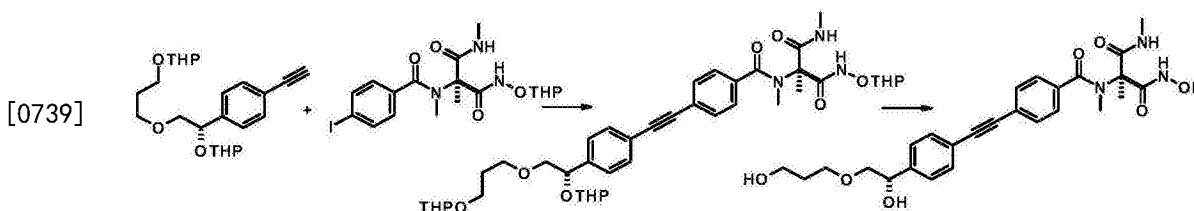
[0735]



[0736] 向232毫克(2S)-2-((4-((3-氟代-4-(1-羟基-2-(2-羟基乙氧基)乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,加入2.3毫升甲醇和15毫克对甲苯磺酸一水合物,并将所得混合物在室温下搅拌25分钟。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中,并将所得混合物用碳酸氢钠饱和水溶液中和。将有机层分离,氯化钠加入到水层,并且将水层用乙酸乙酯萃取三次。将有机层和萃取液合并,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;甲醇:氯仿=8:92]纯化。将得到的粗制产物用制备型硅胶薄层色谱[洗脱液;甲醇:氯仿=1:10的 $R_f=0.1-0.2$,洗脱液;甲醇:氯仿=20:80]纯化,得到黄色油状物。IPE加入其中,并且将固体物质通过过滤收集,得到的91毫克(2S)-2-((4-((3-氟代-4-(1-羟基-2-(2-羟基乙氧基)乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N',2-二甲基-丙二酰胺为浅黄色固体。

[0737] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.77 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.16 (3H, s), 3.52-3.75 (6H, m), 5.12-5.22 (1H, m), 7.21-7.32 (1H, m), 7.32-7.43 (1H, m), 7.53-7.67 (5H, m); MS (ESI): 524 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 500 $[\text{M}-\text{H}]^-$

[0738] 实施例28



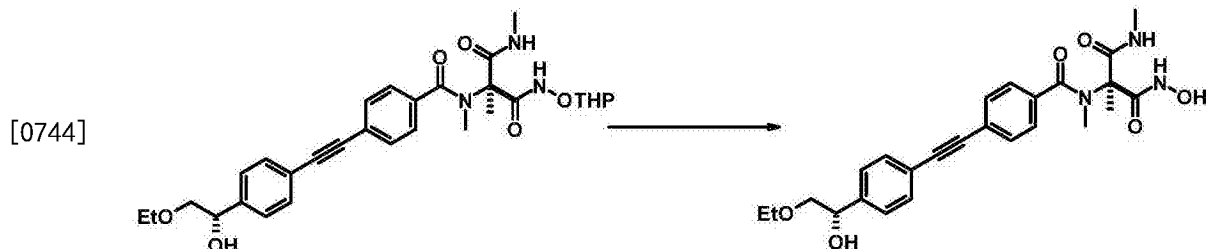
[0740] 向532毫克2-(3-((2S)-2-(4-乙炔基苯基)-2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙氧基)丙氧基)四氢-2H-吡喃,250毫克的(2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,36毫克的二-三苯基膦(II)二氯化物,和19毫克碘化亚铜混合物,在氮气氛下加入3.0毫升四氢呋喃溶液,然后向其中在冰冷却下加入,0.36毫升三乙胺,然后将所得混合物在相同温度下搅拌1小时。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中,并且将pH用6mol/L盐酸调节至1。将有机层分离,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;丙酮:氯仿=15:85]纯化,得到409毫克棕色泡沫状固体。

[0741] 向400mg得到的褐色固体,加入3.0毫升甲醇和对甲苯磺酸一水合物15mg,将所得混合物在室温下搅拌30分钟。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中,并将所得混合物用碳酸氢钠饱和水溶液中和。将有机层分离,氯化钠加入到水层,并且将水层用乙酸乙酯萃取三次。将有机层和萃取液合并,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减

压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;丙酮:氯仿=55:45]纯化,得到黄色固体。乙酸乙酯和IPE加入其中,将固体物质通过过滤收集,得到133毫克(2S)-N-羟基-2-((4-((4-((1S)-1-羟基-2-(3-羟基丙氧基)乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N',2-二甲基-丙二酰胺,为黄色固体。

[0742] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.73-1.83 (5H, m), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.52-3.66 (6H, m), 7.42 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.49-7.65 (6H, m); MS (ESI): 520 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 496 $[\text{M}-\text{H}]^-$

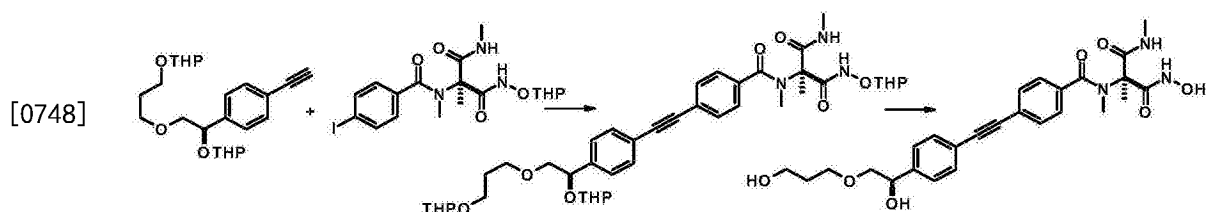
[0743] 实施例29



[0745] 向259毫克(2S)-2-((4-((4-((1S)-2-乙氧基-1-羟基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,加入2.0毫升甲醇和15毫克对甲苯磺酸一水合物,并将所得的混合物在室温下搅拌30分钟。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中,并将所得混合物用碳酸氢钠饱和水溶液中和。将有机层分离,氯化钠加入到水层,并且将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层和萃取液合并,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;丙酮:氯仿=35:65]纯化,得到黄色固体。乙酸乙酯和IPE加入其中,将固体物质通过过滤收集,得到134毫克(2S)-2-((4-((4-((1S)-2-乙氧基-1-羟基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N',2-二甲基-丙二酰胺为浅黄色固体。

[0746] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.18 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.77 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.49-3.59 (4H, m), 7.42 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.48-7.64 (6H, m); MS (ESI): 490 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 466 $[\text{M}-\text{H}]^-$

[0747] 实施例30

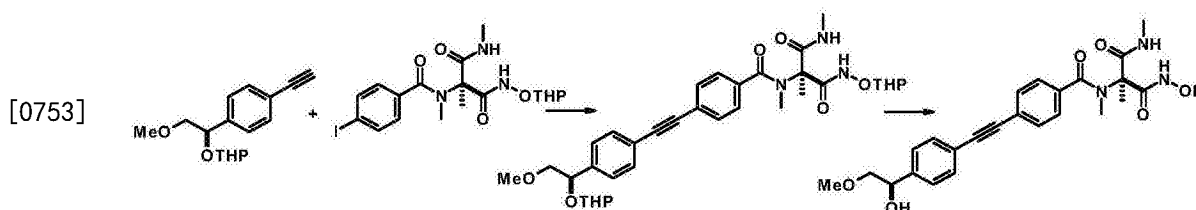


[0749] 向710毫克2-(3-((2R)-2-(4-乙炔基苯基)-2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙氧基)丙氧基)四氢-2H-吡喃,3.0毫升四氢呋喃,300毫克(2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,43毫克的双-三苯基膦钯(II)二氯化物,和23毫克的碘化铜(I)混合物,在氮气气氛下及冰冷却下加入0.51毫升三乙胺,并将所得混合物在相同温度下搅拌1小时。氯化铵的饱和水溶液和乙酸乙酯加入到反应混合物中,并且将pH用1mol/L盐酸调节至6.4。将有机层分离,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;丙酮:氯仿=15:85]纯化,得到485毫克棕色固体。

[0750] 4.8毫升甲醇和24mg的对甲苯磺酸一水合物加入到480毫克得到的褐色固体,将所得的混合物在室温下搅拌1小时。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中,并将所得混合物用碳酸氢钠饱和水溶液中中和。将有机层分离,氯化钠加入到水层,并且将水层用乙酸乙酯萃取两次。将有机层与萃取物合并,并然后经无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;甲醇:氯仿=15:85]纯化,得到271毫克的黄色固体。乙酸乙酯和IPE加入其中,将固体物质通过过滤收集,得到181毫克(2S)-N-羟基-2-((4-((4-((1R)-1-羟基-2-(3-羟基丙氧基)乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N',2-二甲基-丙二酰胺,为黄色固体。

[0751] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.77-1.79 (5H, m), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.50-3.66 (6H, m), 7.42 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.51 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.53-7.64 (4H, m); MS (ESI): 520 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 496 $[\text{M}-\text{H}]^-$

[0752] 实施例31

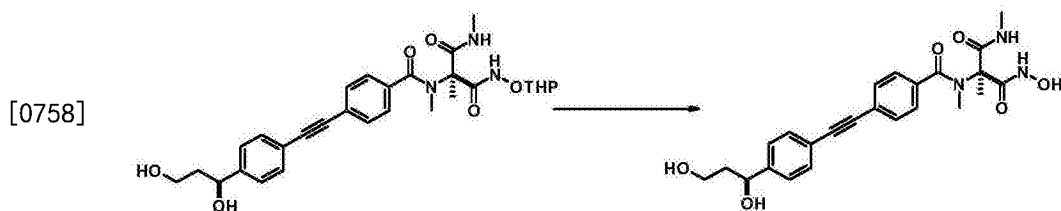


[0754] 向478毫克2-((1R)-1-(4-乙炔基苯基)-2-甲氧基乙氧基)四氢-2H-吡喃,3.0毫升四氢呋喃,300毫克(2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N',2-二甲基-N'-((四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺),43毫克的二-三苯基膦钨(II)二氯化物,和23毫克的碘化铜(I)的混合物,在氮气气氛下及冰冷却下加入0.51毫升三乙胺,并将所得混合物在相同温度下搅拌3小时。氯化铵的饱和水溶液和乙酸乙酯加入到反应混合物中,并且将pH用6mol/L盐酸调节至6.1。将有机层分离,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;丙酮:氯仿=10:90→15:85]纯化,得到423毫克棕色固体。

[0755] 4.0毫升甲醇和对甲苯磺酸一水合物25mg的加入到423毫克得到的褐色固体,将所得的混合物在室温下搅拌1小时。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中,并将所得混合物用碳酸氢钠饱和水溶液中中和。将有机层分离,氯化钠加入到水层,并且将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层与萃取物合并,并然后经无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;甲醇:氯仿=6:94]精制,得到288毫克棕色固体。乙酸乙酯和IPE加入其中,将固体物质通过过滤收集,得到231毫克(2S)-N-羟基-2-((4-((4-((1R)-1-羟基-2-甲氧基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N',2-二甲基-丙二酰胺,为浅棕色固体。

[0756] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.77 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.50 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 7.41 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.47-7.64 (6H, m); MS (ESI): 476 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 452 $[\text{M}-\text{H}]^-$

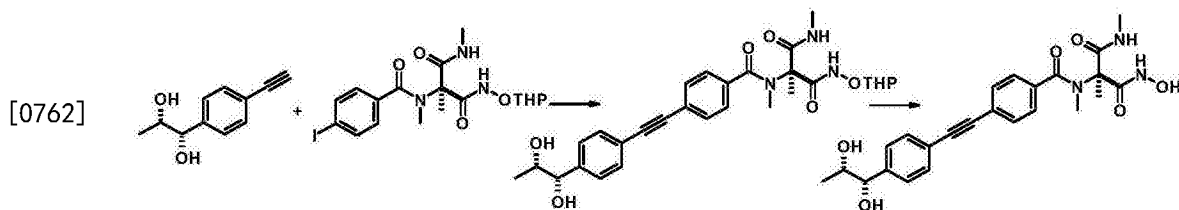
[0757] 实施例32



[0759] 向377毫克(2S)-2-((4-((4-((1S)-1,3-二羟基丙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,加入3.7毫升甲醇和26毫克对甲苯磺酸一水合物,并将所得的混合物在室温下搅拌5小时。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中,并将所得混合物用碳酸氢钠饱和水溶液中中和。将有机层分离,氯化钠加入到水层,并且将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层与萃取物合并,并然后经无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;甲醇:氯仿=10:90]纯化,得到136毫克的黄色固体。乙酸乙酯和IPE加入其中,将固体物质通过过滤收集,得到133毫克(2S)-2-((4-((4-((1S)-1,3-二羟基丙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N',2-二甲基-丙二酰胺,为黄色固体。

[0760] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.77 (3H, s), 1.82-2.03 (2H, m), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.57-3.67 (1H, m), 3.67-3.77 (1H, m), 7.39 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.48-7.66 (6H, m); MS (ESI): 476 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 452 $[\text{M}-\text{H}]^-$

[0761] 实施例33



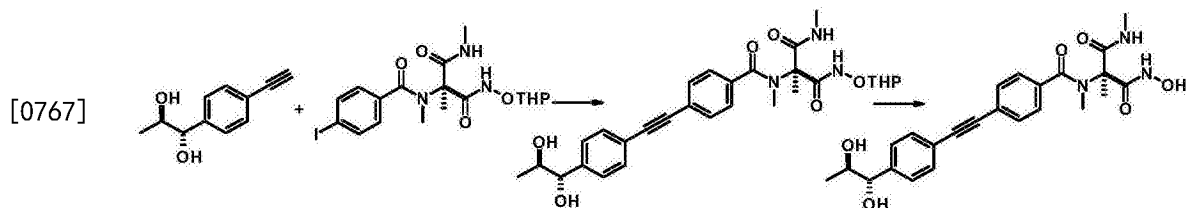
[0763] 向181毫克的(1S,2S)-1-(4-乙炔基苯基)丙烷-1,2-二醇,200毫克(2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,29毫克的二-三苯基膦钯(II)二氯化物,和16毫克碘化亚铜(I)的混合物,在氮气氛下加入2.0毫升四氢呋喃溶液,在冰冷却下加入0.29毫升三乙胺,然后将得到的混合物在相同的温度下搅拌30分钟。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中,并且将pH用6mol/L盐酸调节至6.5。将有机层分离,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;丙酮:氯仿=30:70]纯化,得到217毫克的黄色固体。

[0764] 向得到的217毫克黄色固体,加入2.0毫升甲醇和对-甲苯磺酸一水合物15mg,将所得混合物在室温下搅拌30分钟。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中,并将所得混合物用碳酸氢钠饱和水溶液中中和。将有机层分离,氯化钠加入到水层,并且将水层用乙酸乙酯萃取三次。将有机层和萃取液合并,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;丙酮:氯仿=55:45]纯化,得到黄色油状物。乙酸乙酯和IPE加入其中,将固体物质通过过滤收集,得到98毫克的(2S)-2-((4-((4-((1S,2S)-1,2-二羟基丙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N',2-二甲基-丙二酰胺,为黄色固体。

[0765] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.13 (3H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 1.77 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.17

(3H, s), 3.82-3.91 (1H, m), 4.51 (1H, d, J=5.1Hz), 7.40 (2H, d, J=7.8Hz), 7.48-7.65 (6H, m); MS (ESI): 476 [M+Na]⁺, 452 [M-H]⁻

[0766] 实施例34



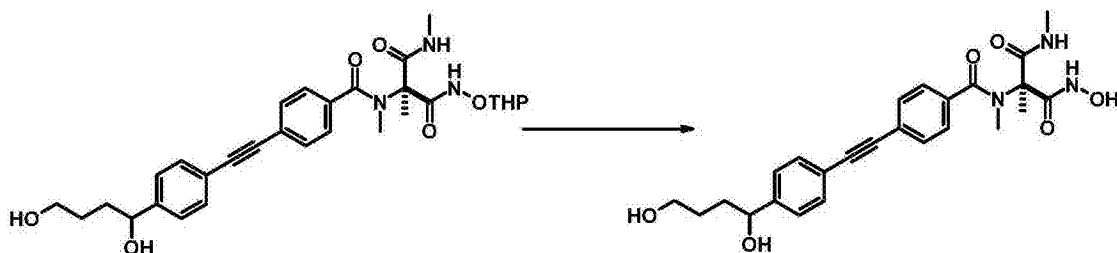
[0768] 向122毫克的(1S,2R)-1-(4-乙炔基苯基)丙烷-1,2-二醇,170毫克的(2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,双-三苯基膦钯(II)氯化物24毫克和13毫克碘化亚铜(I)的混合物,在氮气氛围下加入2.0毫升四氢呋喃溶液,在冰冷却下加入0.24毫升三乙胺,然后将得到的混合物在相同的温度下搅拌2小时30分钟。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中,并且将pH用6mol/L盐酸调节至5.5。将有机层分离,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;丙酮:氯仿=30:70]纯化,得到133毫克的黄色固体。

[0769] 向得到的133毫克黄色固体,加入2.0毫升甲醇和对-甲苯磺酸一水合物6毫克,并将所得的混合物在室温下搅拌40分钟。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中,并将所得混合物用碳酸氢钠饱和水溶液中和。将有机层分离,氯化钠加入到水层,并且将水层用乙酸乙酯萃取三次。将有机层和萃取液合并,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;丙酮:氯仿=50:50]纯化,得到黄色固体。乙酸乙酯和IPE加入其中,将固体物质通过过滤收集,得到50mg的(2S)-2-((4-((1S,2R)-1,2-二羟基丙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基(甲基)氨基)-N-羟基-N',2-二甲基-丙二酰胺为浅黄色固体。

[0770] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 0.99 (3H, d, J=6.4Hz), 1.77 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.78-3.86 (1H, m), 4.40 (1H, d, J=6.6Hz), 7.39 (2H, d, J=8.3Hz), 7.53-7.63 (6H, m); MS (ESI): 476 [M+Na]⁺, 452 [M-H]⁻

[0771] 实施例35

[0772]



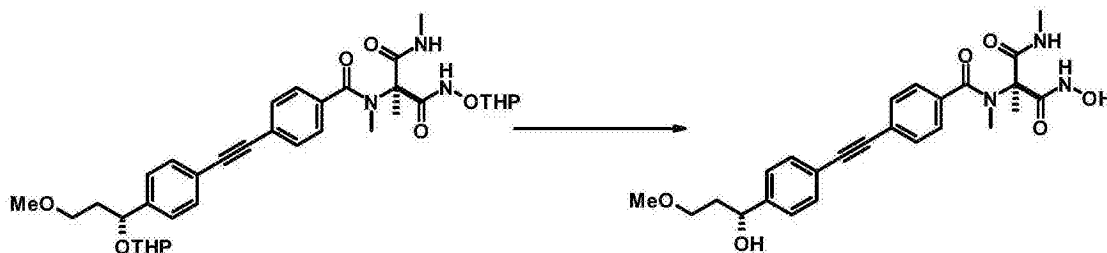
[0773] 向394毫克(2S)-2-((4-((1,4-二羟基丁基)苯基)乙炔基)苯甲酰基(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,加入3.9毫升甲醇和27毫克对-甲苯磺酸一水合物,并将所得的混合物在室温下搅拌2小时30分钟。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中,并将所得混合物用碳酸氢钠饱和水溶液中和。将有机层分离,氯化钠加入到水层,并且将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层与萃取物合并,并然后经无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;甲醇:氯仿=0:100→10:90]纯

化,得到238毫克的黄色固体。乙酸乙酯和IPE加入其中,将固体物质通过过滤收集,得到161毫克(2S)-2-((4-((4-(1,4-二羟基丁基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N',2-二甲基-丙二酰胺,为黄色固体。

[0774] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.46-1.58 (1H, m), 1.58-1.69 (1H, m), 1.73-1.82 (5H, m), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.52-3.59 (2H, m), 4.63-4.69 (1H, m), 7.38 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.50 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.53-7.63 (4H, m); MS (ESI): 490 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 466 $[\text{M}-\text{H}]^-$

[0775] 实施例36

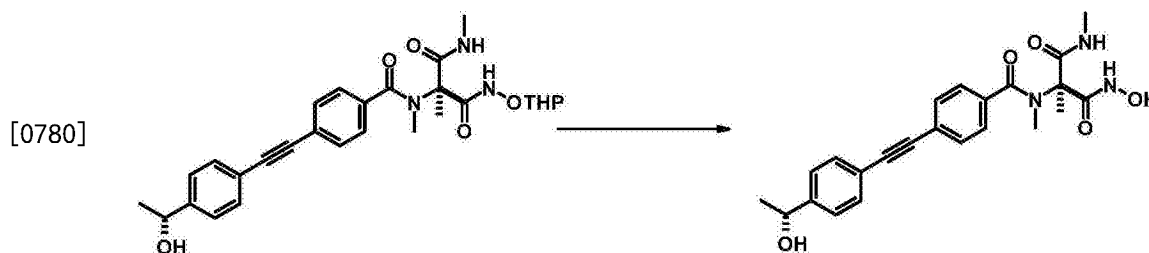
[0776]



[0777] 向453毫克(2S)-2-((4-((4-((1R)-3-甲氧基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,加入4.5毫升甲醇和27毫克对甲苯磺酸一水合物,并将所得的混合物在室温下搅拌2小时。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中,并将所得混合物用碳酸氢钠饱和水溶液中中和。将有机层分离,氯化钠加入到水层,并且将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层与萃取物合并,并然后经无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液:甲醇:氯仿=3:97→6:94]纯化,得到174毫克的黄色固体。乙酸乙酯和IPE加入其中,将固体物质通过过滤收集,得到172毫克(2S)-N-羟基-2-((4-((4-((1R)-1-羟基-3-甲氧基丙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N',2-二甲基-丙二酰胺,为黄色固体。

[0778] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.77 (3H, s), 1.89-1.99 (2H, m), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.33 (3H, s), 3.35-3.42 (1H, m), 3.49-3.58 (1H, m), 4.76-4.83 (1H, m), 7.38 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.54-7.63 (6H, m); MS (ESI): 490 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 466 $[\text{M}-\text{H}]^-$

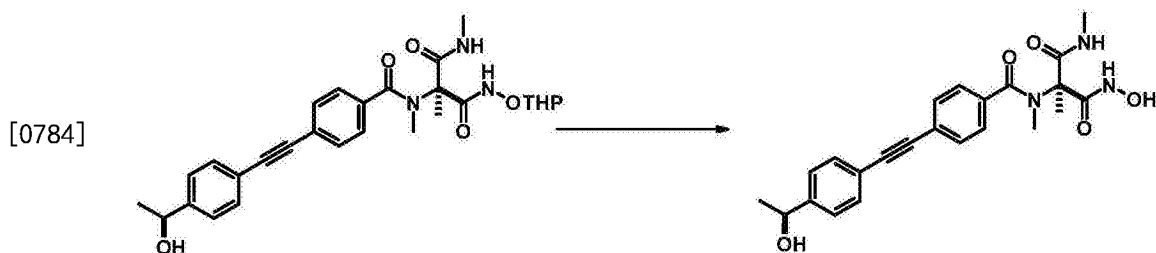
[0779] 实施例37



[0781] 以相同的方式与实施例16中,从220毫克的(2S)-2-((4-((4-((1R)-1-羟基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,得到139毫克(2S)-N-羟基-2-((4-((4-((1R)-1-羟基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N',2-二甲基-丙二酰胺,为浅黄色固体。

[0782] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.43 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.77 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 7.39 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.50 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.53-7.63 (4H, m); MS (ESI): 446 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 422 $[\text{M}-\text{H}]^-$

[0783] 实施例38

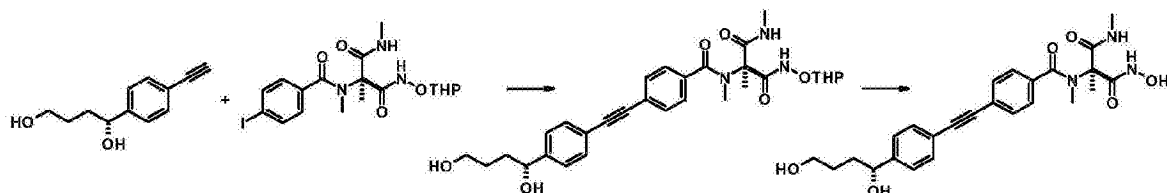


[0785] 以相同的方式与实施例16中,从200毫克的(2S)-2-((4-((4-((1S)-1-羟基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,得到118毫克(2S)-N-羟基-2-((4-((4-((1S)-1-羟基乙基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N',2-二甲基-丙二酰胺,为浅黄色固体。

[0786] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.43 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.77 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 7.39 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.50 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.53-7.63 (4H, m); MS (ESI): 446 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 422 $[\text{M}-\text{H}]^-$

[0787] 实施例39

[0788]

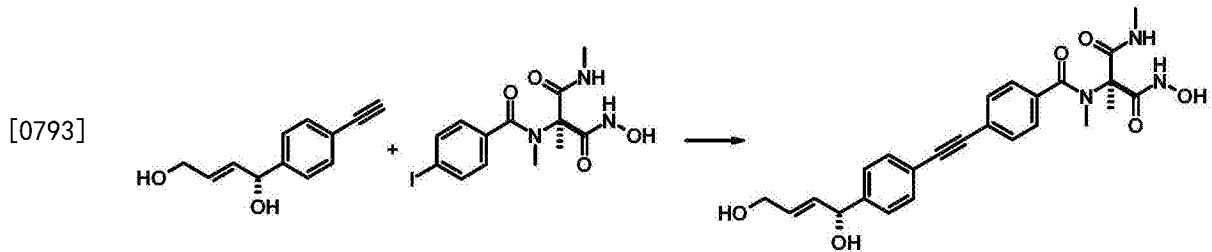


[0789] 向267毫克(1R)-1-(4-乙炔基苯基)丁烷-1,4-二醇,依次加入312毫克的(2S)-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N,2-二甲基-N'-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙二酰胺,45毫克双(三苯基膦)钯(II)二氯化物,24毫克的碘化铜(I),和3.1毫升四氢呋喃溶液。向反应混合物中,在冰冷却下加入0.71毫升三乙胺,并将所得混合物搅拌2小时。氯化铵的饱和水溶液和乙酸乙酯加入到反应混合物中。将有机层分离,用氯化钠饱和水溶液洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液:丙酮:氯仿=25:75→60:40]纯化,得到386毫克红色油状物。

[0790] 向383毫克所得的红色油,加入3.8毫升甲醇和对甲苯磺酸一水合物26毫克,并将所得的混合物在室温下搅拌1小时30分钟。水和乙酸乙酯加入到反应混合物中,分离有机层。氯化钠加入到水层,并且将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层与萃取物合并,并然后经无水硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液:甲醇:氯仿=9:91→14:86]纯化,得到黄色油状物。乙酸乙酯和IPE加入到所得到的黄色油状物,将固体物质通过过滤收集,得到200mg的(2S)-2-((4-((4-((1R)-1,4-二羟基丁基)苯基)乙炔基)苯甲酰基)(甲基)氨基)-N-羟基-N',2-二甲基-丙二酰胺为浅黄色固体。

[0791] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.55-1.70 (2H, m), 1.70-1.84 (2H, m), 1.76 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.16 (3H, s), 3.56 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 4.66 (1H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 7.38 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.51 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.55 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.60 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$); MS (ESI): 490 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 466 $[\text{M}-\text{H}]^-$

[0792] 实施例40



[0794] 向267毫克(1R,2E)-1-(4-乙炔基苯基)的丁-2-烯-1,4-二醇,依次加入274毫克的(2S)-N-羟基-2-((4-碘苯甲酰基)(甲基)氨基)-N',2-二甲基丙二酰胺,48毫克双(三苯基膦)钯(II)二氯化物,26毫克碘化铜(I),和6.0毫升四氢呋喃溶液,然后加入0.47毫升三乙胺,并将所得混合物在室温下搅拌1小时。氯化铵的饱和水溶液和乙酸乙酯加入到该反应混合物以分离有机层。将有机层经无水硫酸镁干燥,然后将溶剂减压蒸馏掉。将得到的残余物用硅胶柱色谱[洗脱液;丙酮:氯仿=40:60→67:33]纯化,得到浅黄色固体。乙酸乙酯和己烷加入到得到的淡黄色固体,将固体物质通过过滤收集,得到110mg的(2S)-2-((4-((1R,2E)-1,4-二羟基丁-2-烯-1-基)苯基)乙炔基)苯甲酰基(甲基)氨基)-N-羟基-N',2-二甲基-丙二酰胺,为浅黄色固体。

[0795] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ : 1.77 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.17 (3H, s), 4.02-4.14 (2H, m), 5.15-5.21 (1H, m), 5.84-5.90 (2H, m), 7.40 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.51 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.55 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.60 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$); MS (ESI): 488 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 464 $[\text{M}-\text{H}]^-$

[0796] 工业实用性

[0797] 由通式[1]表示的化合物或其盐或其具有很强的LpxC抑制作用,并具有对革兰氏阴性菌,包括绿脓杆菌很强的抗菌活性,因此作为抗菌剂是有用的。在另一个方面,由通式[1]表示的所述化合物或其盐具有优异的安全性和药代动力学并且是作为抗菌剂是有用的。