

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

C07D207/27

[12] 发明专利申请公开说明书

A61K 31/40 C07D401/12

C07D417/12

[21] 申请号 98809703.6

[43]公开日 2000年11月8日

[11]公开号 CN 1272841A

[22]申请日 1998.10.2 [21]申请号 98809703.6

[30]优先权

[32]1997.10.3 [33]US [31]60/062,418

[86]国际申请 PCT/US98/21037 1998.10.2

[87]国际公布 WO99/18074 英 1999.4.15

[85]进入国家阶段日期 2000.3.30

[71]申请人 杜邦药品公司

地址 美国特拉华州

[72]发明人 J·段 C·P·德西科

Z·R·瓦赛尔曼

小 T·P·马杜斯奎

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

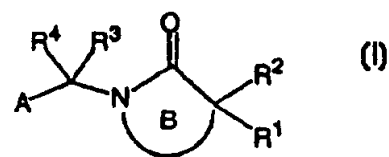
代理人 杨九昌

权利要求书 33 页 说明书 269 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 新的内酰胺金属蛋白酶抑制剂

[57]摘要

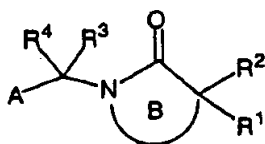
本申请描述新的式(I)内酰胺和其衍生物,或其药学上可接受的盐形式,其中环B为含有0—3个另外的选自N、O和S的杂原子的4—8元环状酰胺,它用作金属蛋白酶抑制剂。



ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 式 I 化合物



I

- 5 或其立体异构体或药学上可接受的盐形式，其中：
- A 选自 COR^5 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{CONHOH}$ 、 $-\text{CONHOR}^5$ 、 $-\text{CONHOR}^6$ 、 $-\text{NHR}^a$ 、 $-\text{N}(\text{OH})\text{COR}^5$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{SH}$ 、 SO_2NHR^a 、 $-\text{SN}_2\text{H}_2\text{R}^a$ 、 $\text{PO}(\text{OH})_2$ 和 $\text{PO}(\text{OH})\text{NHR}^a$ ；
- 环 B 为含有 0-3 个另外的选自 O、 NR^a 和 $\text{S}(\text{O})_p$ 的杂原子，0-1 个另
- 10 外的羰基和 0-1 个双键的 4-8 元环状酰胺；
- R^1 为 $\text{U-X-Y-Z-U}^a\text{-X}^a\text{-Y}^a\text{-Z}^a$ ；
- U 不存在或选自 O、 NR^a 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ 、 $\text{OC}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{O}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{O}$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^a$ 、 $\text{S}(\text{O})_p$ 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p$ 和 $\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a$ ；
- 15 X 不存在或选自 C_{1-10} 亚烷基、 C_{2-10} 亚链烯基和 C_{2-10} 亚链炔基；
- Y 不存在或选自 O、 NR^a 、 $\text{S}(\text{O})_p$ 和 $\text{C}(\text{O})$ ；
- Z 不存在或选自由 0-5 个 R^b 取代的 C_{3-13} 碳环残基和含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子并由 0-5 个 R^b 取代的 5-14 元杂环系；
- U^a 不存在或选自 O、 NR^a 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ 、 $\text{OC}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{O}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{O}$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^a$ 、 $\text{S}(\text{O})_p$ 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_p$ 和 $\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a$ ；
- 20 X^a 不存在或选自 C_{1-10} 亚烷基、 C_{2-10} 亚链烯基和 C_{2-10} 亚链炔基；
- Y^a 不存在或选自 O、 NR^a 、 $\text{S}(\text{O})_p$ 和 $\text{C}(\text{O})$ ；
- Z^a 选自 H、由 0-5 个 R^c 取代的 C_{3-13} 碳环残基和含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子并由 0-5 个 R^c 取代的 5-14 元杂环系；
- 25

- R^2 选自 H、 Q' 、 C_{1-10} 亚烷基- Q' 、 C_{2-10} 亚链烯基- Q' 、 C_{2-10} 亚链炔基- Q' 、 $(CRR')_r \cdot O(CRR')_r - Q'$ 、 $(CRR')_r \cdot NR^a(CRR')_r - Q'$ 、 $(CRR')_r \cdot NR^a C(O)(CRR')_r - Q'$ 、 $(CRR')_r \cdot C(O)NR^a(CRR')_r - Q'$ 、 $(CRR')_r \cdot C(O)(CRR')_r - Q'$ 、 $(CRR')_r \cdot C(O)O(CRR')_r - Q'$ 、
 5 $(CRR')_r \cdot S(O)_p(CRR')_r - Q'$ 、 $(CRR')_r \cdot SO_2 NR^a(CRR')_r - Q'$ 、 $(CRR')_r \cdot NR^a C(O)NR^a(CRR')_r - Q'$ 、 $(CRR')_r \cdot OC(O)NR^a(CRR')_r - Q'$ 和 $(CRR')_r \cdot NR^a C(O)O(CRR')_r - Q'$ ；
 R_r 在每种情况下独立选自 H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH=CH_2$ 、 $CH=CHCH_3$ 和 $CH_2CH=CH_2$ ；
- 10 R' ，在每种情况下独立选自 H、 CH_3 、 CH_2CH_3 和 $CH(CH_3)_2$ ；
 或者 R^1 和 R^2 结合形成由 R^1 和 0-3 个 R^b 取代的 C_{3-13} 碳环残基或含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子并由 R^1 和 0-3 个 R^b 取代的 5-14 元杂环系；
 Q' 选自 H、由 0-5 个 R^b 取代的 C_{3-13} 碳环残基和含有 1-4 个选自 N、
 15 O 和 S 的杂原子并由 0-5 个 R^b 取代的 5-14 元杂环系；
 R^1 为 $U^a - X^a - Y^a - Z^a$ ；
- R^3 选自 H、 Q 、 C_{1-10} 亚烷基- Q 、 C_{2-10} 亚链烯基- Q 、 C_{2-10} 亚链炔基- Q 、 $(CRR')_r \cdot O(CRR')_r - Q$ 、 $(CRR')_r \cdot NR^a(CRR')_r - Q$ 、 $(CRR')_r \cdot C(O)(CRR')_r - Q$ 、 $(CRR')_r \cdot C(O)O(CRR')_r - Q$ 、
 20 $(CRR')_r \cdot OC(O)(CRR')_r - Q$ 、 $(CRR')_r \cdot C(O)NR^a(CRR')_r - Q$ 、 $(CRR')_r \cdot NR^a C(O)(CRR')_r - Q$ 、 $(CRR')_r \cdot OC(O)O(CRR')_r - Q$ 、 $(CRR')_r \cdot OC(O)NR^a(CRR')_r - Q$ 、 $(CRR')_r \cdot NR^a C(O)O(CRR')_r - Q$ 、 $(CRR')_r \cdot NR^a C(O)NR^a(CRR')_r - Q$ 、 $(CRR')_r \cdot S(O)_p(CRR')_r - Q$ 、 $(CRR')_r \cdot SO_2 NR^a(CRR')_r - Q$ 、 $(CRR')_r \cdot NR^a SO_2(CRR')_r - Q$ 、
 25 $(CRR')_r \cdot NR^a SO_2 NR^a(CRR')_r - Q$ 、 $(CRR')_r \cdot NR^a C(O)(CRR')_r \cdot NHQ$ 、 $(CRR')_r \cdot NR^a C(O)(CRR')_r \cdot NHC(O)OR^a$ 和 $(CRR')_r \cdot NR^a C(O)(CRR')_r \cdot NHC(O)(CRR')_r \cdot NHC(O)OR^a$ ；
 Q 选自 H、由 0-5 个 R^b 取代的 C_{3-13} 碳环残基和含有 1-4 个选自 N、



O 和 S 的杂原子并由 0-5 个 R^b 取代的 5-14 元杂环系；

R^4 选自 H、 C_{1-10} 亚烷基-H、 C_{2-10} 亚链烯基-H、 C_{2-10} 亚链炔基-H、
(CRR')_rO(CRR')_r-H、(CRR')_rNR^a(CRR')_r-H、(CRR')_rC(O)(CRR')_r-
H、(CRR')_rC(O)O(CRR')_r-H、(CRR')_rOC(O)(CRR')_r-H、
5 (CRR')_rC(O)NR^a(CRR')_r-H、(CRR')_rNR^aC(O)(CRR')_r-H、
(CRR')_rOC(O)O(CRR')_r-H、(CRR')_rOC(O)NR^a(CRR')_r-H、
(CRR')_rNR^aC(O)O(CRR')_r-H、(CRR')_rNR^aC(O)NR^a(CRR')_r-H、
(CRR')_rS(O)_p(CRR')_r-H、(CRR')_rSO₂NR^a(CRR')_r-H、
(CRR')_rNR^aSO₂(CRR')_r-H 和 (CRR')_rNR^aSO₂NR^a(CRR')_r-H；

10 或者， R^3 和 R^4 结合形成由 $R^{1'}$ 和 0-3 个 R^b 取代的 C_{3-13} 碳环残基或含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子并由 $R^{1'}$ 和 0-3 个 R^b 取代的 5-14 元杂环系；

R^a ，在每种情况下独立选自 H、 C_{1-4} 烷基、苯基和苄基；

$R^{a'}$ ，在每种情况下独立选自 H、 C_{1-4} 烷基、苯基和苄基；

15 $R^{a''}$ ，在每种情况下独立选自 H、 C_{1-4} 烷基、苄基、 C_{3-7} 碳环残基或含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-6 元杂芳环；

或者， R^a 和 $R^{a'}$ 与它们所连接的氮一起形成含有 0-1 个选自 N、O 和 S 的另外的杂原子的 5 或 6 元环；

20 R^b ，在每种情况下独立选自 C_{1-6} 烷基、OR^a、Cl、F、Br、I、=O、CN、NO₂、NR^aR^{a'}、C(O)R^{a''}、C(O)OR^a、C(O)NR^aR^{a'}、S(O)₂NR^aR^{a'}、S(O)_pR^a、CF₃ 和 CF₂CF₃；

R^c ，在每种情况下独立选自 C_{1-6} 烷基、OR^a、Cl、F、Br、I、=O、CN、NO₂、NR^aR^{a'}、C(O)R^a、C(O)OR^a、C(O)NR^aR^{a'}、NR^aC(O)NR^aR^{a'}、S(O)₂NR^aR^{a'}、S(O)_pR^a、CF₃、CF₂CF₃、-
25 CH(=NOH)、-C(=NOH)CH₃、(CRR')_sO(CRR')_sR^d、

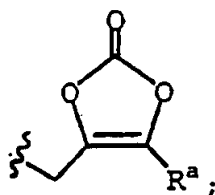
(CRR')_sS(O)_p(CRR')_sR^d、(CRR')_sNR^a(CRR')_sR^d、苯基和含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-14 元杂环系；

R^5 ，在每种情况下选自由 0-2 个 R^b 取代的 C_{1-10} 烷基和由 0-2 个 R^d 取代

的 C_{1-8} 烷基;

R^d , 在每种情况下独立选自由 0-3 个 R^b 取代的苯基、由 0-2 个 R^b 取代的联苯基、由 0-3 个 R^b 取代的萘基和含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子且由 0-3 个 R^b 取代的 5-10 元杂芳系;

- 5 R^6 , 在每种情况下选自苯基、萘基、 C_{1-10} 烷基-苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-11} 环烷基、 C_{1-6} 烷基羰基氧基- C_{1-3} 烷基-、 C_{1-6} 烷氧基羰基氧基- C_{1-3} 烷基-、 C_{2-10} 烷氧基羰基、 C_{3-6} 环烷基羰基氧基- C_{1-3} 烷基-、 C_{3-6} 环烷氧基羰基氧基- C_{1-3} 烷基-、 C_{3-6} 环烷氧基羰基、苯氧基羰基、苯氧基羰基氧基- C_{1-3} 烷基-、苯基羰基氧基- C_{1-3} 烷基-、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基羰基氧基- C_{1-3} 烷基-、[5-(C_{1-5} 烷基)-1,3-二氧杂-环戊烯-2-酮-基]甲基、(5-芳基-1,3-二氧杂-环戊烯-2-酮-基)甲基、 $-C_{1-10}$ 烷基- NR^7R^{7a} 、 $-CH(R^8)OC(=O)R^9$ 、 $-CH(R^8)OC(=O)OR^9$ 和
- 10



- R^7 选自 H、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{3-6} 环烷基- C_{1-3} 烷基-和苯基- C_{1-6} 烷基-;
- 15

R^{7a} 选自 H、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{3-6} 环烷基- C_{1-3} 烷基-和苯基- C_{1-6} 烷基-;

R^8 选自 H 和 C_{1-4} 线性烷基;

- R^9 选自 H、由 1-2 个 R^e 取代的 C_{1-8} 烷基、由 1-2 个 R^e 取代的 C_{3-8} 环烷基和由 0-2 个 R^b 取代的苯基;
- 20

R^e , 在每种情况下选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-5} 烷氧基和由 0-2 个 R^b 取代的苯基;

p, 在每种情况下选自 0、1 和 2;

r, 在每种情况下选自 0、1、2、3、4 和 5;

- 25 r' , 在每种情况下选自 0、1、2、3、4 和 5;

r', 在每种情况下选自 1、2 和 3；

s, 在每种情况下选自 0、1、2 和 3；和

s', 在每种情况下选自 0、1、2 和 3。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中:

5 A 选自 COR⁵、-CO₂H、CH₂CO₂H、-CONHOH、-CONHOR⁵、-CONHOR⁶、-N(OH)COR⁵、-SH 和 -CH₂SH;

环 B 为含有 0-2 个另外的选自 O、NR^a 和 S(O)_p 的杂原子, 0-1 个另外的羰基和 0-1 个双键的 4-7 元环状酰胺;

U 不存在;

10 Y 不存在;

Z 不存在或选自由 0-5 个 R^b 取代的 C₅₋₁₀ 碳环残基和含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子并由 0-5 个 R^b 取代的 5-10 元杂环系;

U^a 不存在或选自 O、NR^a、C(O)、C(O)NR^a、NR^aC(O)、

OC(O)NR^a、NR^aC(O)O、NR^aC(O)NR^a、S(O)_pNR^a 和 NR^aS(O)_p;

15 R² 选自 H、Q'、C₁₋₅ 亚烷基-Q'、C₂₋₅ 亚链烯基-Q'、C₂₋₅ 亚链炔基-Q'、(CRR')_rO(CRR')_r-Q'、(CRR')_rNR^a(CRR')_r-Q'、

(CRR')_rNR^aC(O)(CRR')_r-Q'、(CRR')_rC(O)NR^a(CRR')_r-Q'、

(CRR')_rNR^aC(O)NR^a(CRR')_r-Q'、(CRR')_rC(O)(CRR')_r-Q'、

(CRR')_rC(O)O(CRR')_r-Q'、(CRR')_rS(O)_p(CRR')_r-Q' 和

20 (CRR')_rSO₂NR^a(CRR')_r-Q';

Q' 选自 H、由 0-3 个 R^b 取代的苯基和含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子并由 0-3 个 R^b 取代的 5-6 元杂芳系;

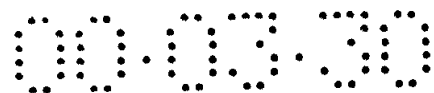
R³ 选自 H、Q、C₁₋₁₀ 亚烷基-Q、C₂₋₁₀ 亚链烯基-Q、C₂₋₁₀ 亚链炔基-Q、(CRR')_rO(CRR')_r-Q、(CRR')_rNR^a(CRR')_r-Q、

25 (CRR')_rC(O)(CRR')_r-Q、(CRR')_rC(O)NR^a(CRR')_r-Q、

(CRR')_rNR^aC(O)(CRR')_r-Q、(CRR')_rOC(O)NR^a(CRR')_r-Q、

(CRR')_rNR^aC(O)O(CRR')_r-Q、(CRR')_rNR^aC(O)NR^a(CRR')_r-Q、

(CRR')_rS(O)_p(CRR')_r-Q、(CRR')_rSO₂NR^a(CRR')_r-Q、



$(CRR')_rNR^aSO_2(CRR')_r-Q$ 和 $(CRR')_rNR^aSO_2NR^a(CRR')_r-Q$;

R, 在每种情况下独立选自 H、 CH_3 和 CH_2CH_3 ;

R', 在每种情况下独立选自 H 和 CH_3 ;

Q 选自 H、由 0-5 个 R^b 取代的 C_{3-10} 碳环残基和含有 1-4 个选自 N、
5 O 和 S 的杂原子并由 0-5 个 R^b 取代的 5-10 元杂环系 ;

R^c , 在每种情况下独立选自 C_{1-6} 烷基、 OR^a 、Cl、F、Br、I、 $=O$ 、
CN、 NO_2 、 $NR^aR^{a'}$ 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^aR^{a'}$ 、

$S(O)_2NR^aR^{a'}$ 、 $S(O)_pR^a$ 、 CF_3 、 CF_2CF_3 和含有 1-4 个选自 N、O 和 S
的杂原子的 5-10 元杂环系。

10 3. 权利要求 2 的化合物, 其中 :

A 选自 $-CO_2H$ 、 CH_2CO_2H 、 $-CONHOH$ 、 $-CONHOR^5$ 和 $-N(OH)COR^5$;

环 B 为含有 0-2 个另外的选自 O、 NR^a 和 $S(O)_p$ 的杂原子, 0-1 个另
外的羰基和 0-1 个双键的 4-6 元环状酰胺 ;

Z 不存在或选自由 0-3 个 R^b 取代的 C_{5-6} 碳环残基和含有 1-4 个选自 N、
15 O 和 S 的杂原子并由 0-5 个 R^b 取代的 5-9 元杂环系 ;

U^a 不存在或选自 O、 NR^a 、 $C(O)$ 、 $C(O)NR^a$ 、 $NR^aC(O)$ 和
 $S(O)_pNR^a$;

X^a 不存在或为 C_{1-10} 亚烷基 ;

R^2 选自 H、 C_{1-5} 亚烷基- Q' 、 $(CH_2)_rO(CH_2)_r-Q'$ 、 $(CH_2)_rNR^a(CH_2)_r-Q'$ 、
20 $(CRR')_rNR^aC(O)(CRR')_r-Q'$ 、 $(CH_2)_rC(O)NR^a(CH_2)_r-Q'$ 、

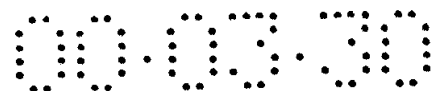
$(CRR')_rNR^aC(O)NR^a(CRR')_r-Q'$ 和 $(CH_2)_rC(O)(CH_2)_r-Q'$;

R^c , 在每种情况下独立选自 C_{1-6} 烷基、 OR^a 、Cl、F、Br、I、 $=O$ 、
CN、 NO_2 、 $NR^aR^{a'}$ 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^aR^{a'}$ 、

$S(O)_2NR^aR^{a'}$ 、 $S(O)_pR^a$ 、 CF_3 、 CF_2CF_3 和含有 1-4 个选自 N、O 和 S
25 的杂原子的 5-9 元杂环系 ; 和

Q 选自 H、由 0-5 个 R^b 取代的 C_{5-6} 碳环残基和含有 1-4 个选自 N、O
和 S 的杂原子并由 0-5 个 R^b 取代的 5-6 元杂环系。

4. 权利要求 3 的化合物, 其中 :



- A 选自 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CONHOH}$ 和 $-\text{CONHOR}^5$;
- 环 B 为含有 0-2 个另外的选自 O、 NR^a 和 $\text{S}(\text{O})_p$ 的杂原子, 0-1 个另外的羰基和 0-1 个双键的 4-5 元环状酰胺;
- X 不存在或选自 C_{1-4} 亚烷基、 C_{2-4} 亚链烯基和 C_{2-4} 亚链炔基;
- 5 Z 不存在或选自由 0-3 个 R^b 取代的苯基和含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子并由 0-3 个 R^b 取代的 5-9 元芳杂环系;
- X^a 不存在或为 C_{1-4} 亚烷基;
- Y^a 不存在或选自 O 和 NR^a ;
- Z^a 选自 H、由 0-5 个 R^c 取代的 C_{5-10} 碳环残基和含有 1-4 个选自 N、
- 10 O 和 S 的杂原子并由 0-5 个 R^c 取代的 5-10 元杂环系;
- R^4 选自 H、 C_{1-4} 亚烷基-H、 $(\text{CH}_2)_r\text{O}(\text{CH}_2)_r\text{-H}$ 和 $(\text{CH}_2)_r\text{NR}^a(\text{CH}_2)_r\text{-H}$;
- 和
- R^c , 在每种情况下独立选自 C_{1-6} 烷基、 OR^a 、Cl、F、Br、I、 $=\text{O}$ 、CN、 NO_2 、 $\text{NR}^a\text{R}^{a'}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^{a'}$ 、
- 15 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^{a'}$ 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^a$ 、 CF_3 、 CF_2CF_3 和含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-6 元杂环系。

5. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐形式, 其中有:

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-3-[4-(苯基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷乙酰胺;

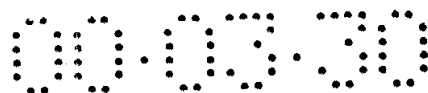
[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-3-(4-甲氧基苯基)-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-3-[4-(1-甲基乙氧基)苯基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-3-[4-(1,1-二甲基乙氧基)苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-3-[4-(环己基氧基)苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-3-[4-[4-(1,1-二甲基乙基)苯基



甲氧基]苯基]-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-3-[4-(反式-3-苯基-2-丙烯基氧基)苯基]-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[(3-甲基苯基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[(3,5-二甲基苯基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-3-[4-(2-丙烯基氧基)苯基]-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[(3-氟基苯基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-3-[4-[(2-硝基苯基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-3-[4-[(3-硝基苯基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-3-[4-[(4-硝基苯基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-3-[4-[(1-萘基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

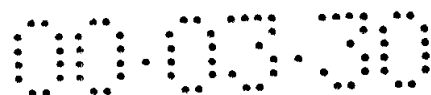
[1(R)]-N-羟基-3-(4-羟基苯基)- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-3-[4-[(2-吡啶基)甲氧基]苯基]-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-3-[4-[(3-吡啶基)甲氧基]苯基]-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-3-[4-[(4-吡啶基)甲氧基]苯基]-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-3-[4-(2-甲基丙基)苯基]-2-氧代-1-吡咯



烷乙酰胺；

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-3-苯基-1-吡咯烷乙酰胺；

N-羟基-2-氧代-3-苯基-1-吡咯烷乙酰胺；

(+/-)-N-羟基-3-甲基-2-氧代-3-苯基-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-N-羟基- α -甲基-2-氧代-3-苯基-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-N-羟基-3-(4-甲氧基苯基)- α -甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-环己基-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-3-(2-苯基乙基)-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-(2-环己基乙基)-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-N-羟基- α -甲基-2-氧代-3-苯基-3-(苯基甲基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3,4,4',5'-四氢-N-羟基- α -甲基-2-氧代螺[萘-2(1H),3'-[3H]吡咯]-1'(2'H)-乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[(3,5-二溴代苯基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

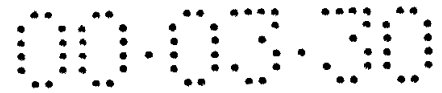
[1(R)]-3-[4-[[3,5-双(三氟甲基)苯基]甲氧基]苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[(3,5-二氯代苯基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

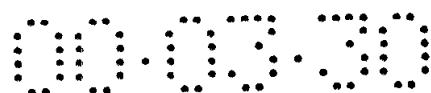
[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-3-[4-[(2-甲基-1-萘基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[[4-氯代-2-(三氟甲基)-6-喹啉基]甲氧基]苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；



- [1(R)]-N-羧基- α ,3-二甲基-2-氧代-3-[4-[[4-(1,2,3-噻二唑-4-基)苯基]甲氧基]苯基]-1-吡咯烷乙酰胺；
- [1(R)]-3-[4-([1,1'-联苯基]-2-基甲氧基)苯基]-N-羧基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
- [1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羧基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
- [1(R)]-3-[4-(1H-苯并三唑-1-基甲氧基)苯基]-N-羧基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
- [1(R)]-3-[4-[(4,6-二甲基-2-嘧啶基)甲氧基]苯基]-N-羧基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
- [1(R)]-3-[4-(1,3-苯并二氧杂环戊-5-基甲氧基)苯基]-N-羧基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
- [1(R)]-3-[4-[(2-氯代-6-乙氧基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羧基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
- [1(R)]-N-羧基- α ,3-二甲基-2-氧代-3-[4-(4-噻啉基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷乙酰胺；
- [1(R)]-3-[4-[(4,5-二甲基-2-噻唑基)甲氧基]苯基]-N-羧基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
- [1(R)]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羧基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
- [1(R)]-N-羧基- α ,3-二甲基-3-[4-[(3-甲基-5-硝基苯基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
- [1(R)]-3-[4-[(3-氨基-5-甲基苯基)甲氧基]苯基]-N-羧基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
- [1(R)]-3-[4-[[3-(乙酰基氨基)-5-甲基苯基]甲氧基]苯基]-N-羧基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
- [1(R)]-1,1-二甲基乙基 [2-[[3-[[4-[1-[2-(羧基氨基)-1-甲基-2-氧代乙基]-3-甲基-2-氧代-3-吡咯烷基]苯氧基]甲基]-5-甲基苯基]氨基



基]-2-氧代乙基]氨基甲酸酯；

[1(R)]-3-[4-[[3-[(氨基乙酰基)氨基]-5-甲基苯基]甲氧基]苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-1,1-二甲基乙基 [2-[[2-[[3-[[4-[1-[2-(羟基氨基)-1-甲基-2-氧代乙基]-3-甲基-2-氧代-3-吡咯烷基]苯氧基]甲基]-5-甲基苯基]氨基]-2-氧代乙基]氨基]-2-氧代乙基]氨基甲酸酯；

[1(R)]-3-[4-[[3-[[[(氨基乙酰基)氨基]乙酰基]氨基]-5-甲基苯基]甲氧基]苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-N-[3-[[4-[1-[2-(羟基氨基)-1-甲基-2-氧代乙基]-3-甲基-2-氧代-3-吡咯烷基]苯氧基]甲基]-5-甲基苯基]-4-吗啉甲酰胺；

3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α , α ,3-三甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-[1,1'-联苯基]-4-基-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-3-(2'-甲基[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-3-(4'-甲基[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

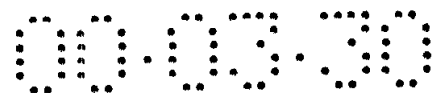
[1(R)]-3-(3',4'-二甲氧基[1,1'-联苯基]-4-基)-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-3-[2'-(三氟甲基)[1,1'-联苯基]-4-基]-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-3-[4-(4-甲基苯氧基)苯基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-3-(4-苯氧基苯基)-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-3-[4-(2-甲基苯氧基)苯基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；



[1(R)]-3-[4-(3,5-二氯苯氧基)苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-3-[4-(3,4-二甲氧基苯氧基)苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-3-[4-(1,3-苯并二氧杂环戊-5-基氧基)苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-3-[4-[3-(1-甲基乙基)苯氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-N-羟基-3-[4-(3-甲氧基苯氧基)苯基]- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-3-[4-(3-噻吩基氧基)苯基]-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-3-[4-(3,4,5-三甲氧基苯氧基)苯基]-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-3-[4-[3,5-双(三氟甲基)苯氧基]苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-3-[4-(1-萘基氧基)苯基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

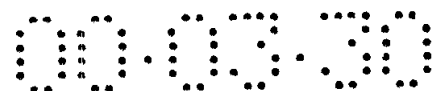
[1(R)]-N-羟基-3-[4-[3-[(羟基亚氨基)甲基]苯氧基]苯基]- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-N-羟基-3-[4-[4-[1-(羟基亚氨基)乙基]苯氧基]苯基]- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-3-[4-([1,1'-联苯基]-4-基氧基)苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-3-[4-(3,5-二溴代苯氧基)苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-3-[4-[3-(乙酰基氨基)苯氧基]苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;



[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-3-[4-(4-硝基苯氧基)苯基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-3-(4-甲基苯基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-3-[4-[[2,6-二甲基-4-吡啶基]氧基]甲基]苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-3-[4-[(4-喹啉基氧基)甲基]苯基]-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-3-(4-硝基苯基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-3-[4-[(苯基羰基)氨基]苯基]-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-3-[4-[(苯基磺酰基)氨基]苯基]-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-3-[4-[[苯基氨基]羰基]氨基]苯基]-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-3-[4-[(1-萘基甲基)氨基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

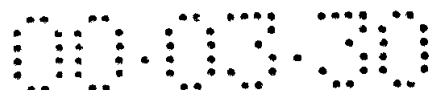
[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-3-[4-[(4-喹啉基甲基)氨基]苯基]-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-3-[4-[[3,5-二甲氧基苯基]甲基]氨基]苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

3-[4-[(3,5-二甲基苯基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;



[1(R)]-N-羟基-3-甲基- α -(1-甲基乙基)-2-氧代-3-[4-(4-噻啉基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-N-羟基-3-甲基- α -(1-甲基乙基)-2-氧代-3-[4-(苯基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-甲基- α -(1-甲基乙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-甲基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-甲基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[[3,5-双(三氟甲基)苯基]甲氧基]苯基]-N-羟基-3-甲基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[(3,5-二氯代苯基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-甲基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-N-羟基-3-甲基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-3-[3-(苯基甲氧基)丙基]-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-N-羟基-3-甲基-3-[2-甲基-4-(苯基甲氧基)苯基]- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]-2-甲基苯基]-N-羟基-3-甲基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-N-羟基-3-甲基-3-[2-甲基-4-(2-萘基甲氧基)苯基]- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-N-羟基-3-甲基- α -(2-甲基丙基)-3-[2-甲基-4-(4-吡啶基甲氧基)苯基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]-2-甲基苯基]-N-羟基-3-甲基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-N-羟基-3-甲基- α -[2-(甲硫基)乙基]-2-氧代-3-[4-(苯基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-(3,5-二溴代苯氧基)苯基]-3-甲基- α -[2-(甲基磺酰基)乙基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酸;

[1(R)]-3-[4-[3,5-双(三氟甲基)苯氧基]苯基]-N-羟基-3-甲基- α -[2-(甲基磺酰基)乙基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-3-[4-(3,5-二溴代苯氧基)苯基]-N-羟基-3-甲基- α -[2-(甲基磺酰基)乙基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-甲基- α -[2-(甲基磺酰基)乙基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-甲基- α -[2-(甲基磺酰基)乙基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-N-羟基-3-甲基- α -[2-(甲基磺酰基)乙基]-2-氧代-3-[4-(4-喹啉基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷乙酰胺;

N-羟基-1-[3-甲基-2-氧代-3-[4-(苯基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷基]环丙基甲酰胺;

[1(R)]-N-羟基- α -[(4-羟基苯基)甲基]-3-甲基-2-氧代-3-[4-(苯基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-羟乙基)-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

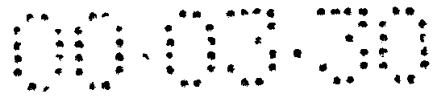
[1(R)]-1,1-二甲基乙基 [5-[3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷基]-6-(羟基氨基)-6-氧代己基]氨基甲酸酯;

[1(R)]- α -(4-氨基丁基)-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]- α -[4-(乙酰基氨基)丁基]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-N-[5-[3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷基]-6-(羟基氨基)-6-氧代己基]-3-吡啶乙酰胺;

[1(R)]-N-[5-[3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-3-甲基-2-



氧代-1-吡咯烷基]-6-(羟基氨基)-6-氧代己基]-4-吗啉甲酰胺；

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-甲基- α -[4-[(甲基磺酰基)氨基]丁基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]- α -[4-(乙酰基氨基)丁基]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-1,1-二甲基乙基 [5-[3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷基]-6-(羟基氨基)-6-氧代己基]氨基甲酸酯；

[1(R)]- α -(4-氨基丁基)-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]- α -[4-[(氨基乙酰基)氨基]丁基]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]- α -[4-(乙酰基氨基)丁基]-3-[4-[[3,5-双(三氟甲基)苯基]甲氧基]苯基]-N-羟基-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-1,1-二甲基乙基 [5-[3-[4-(3,5-二溴代苯氧基)苯基]-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷基]-6-(羟基氨基)-6-氧代己基]氨基甲酸酯；

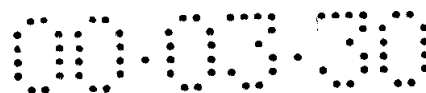
[1(R)]- α -(4-氨基丁基)-3-[4-(3,5-二溴代苯氧基)苯基]-N-羟基-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-1,1-二甲基乙基 [3-[3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷基]-4-(羟基氨基)-4-氧代丁基]氨基甲酸酯；

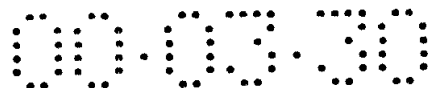
[1(R)]- α -(2-氨基乙基)-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]- α -[2-(乙酰基氨基)乙基]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-1,1-二甲基乙基 [3-[3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷基]-4-(羟基氨基)-4-氧代丁基]氨基甲酸酯；



- [1(R)]- α -(2-氨基乙基)-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
- N-[3-[3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷基]-4-(羟基氨基)-4-氧代丁基]-3-吡啶甲酰胺；
- [1(R)]-N-[3-[3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷基]-4-(羟基氨基)-4-氧代丁基]-4-吗啉甲酰胺；
- [1(R)]-1,1-二甲基乙基 [2-[[3-[3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷基]-4-(羟基氨基)-4-氧代丁基]氨基]-2-氧代乙基]氨基甲酸酯；
- [1(R)]- α -[2-[(氨基乙酰基)氨基]乙基]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
- [1(R)]-1,1-二甲基乙基 [2-[[2-[[3-[3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷基]-4-(羟基氨基)-4-氧代丁基]氨基]-2-氧代乙基]氨基]-2-氧代乙基]氨基甲酸酯；
- [1(R)]- α -[2-[[[(氨基乙酰基)氨基]乙酰基]氨基]乙基]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
- [1(R)]-N-羟基-3-甲基-2-氧代- α -[(苯基甲氧基)甲基]-3-[4-(苯基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷乙酰胺；
- [1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(羟甲基)-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
- [1(R)]-1,1-二甲基乙基 4-[2-(羟基氨基)-1-[3-甲基-2-氧代-3-[4-(4-喹啉基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷基]-2-氧代乙基]-1-哌啶羧酸酯；
- [1(R)]-N-羟基- α -[3-甲基-2-氧代-3-[4-(4-喹啉基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷基]-4-哌啶乙酰胺；
- [1(R)]-N-羟基- α -[3-甲基-2-氧代-3-[4-(4-喹啉基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷基]-1-(甲基磺酰基)-4-哌啶乙酰胺；
- [1(R)]-1-(2-呋喃基羰基)-N-羟基- α -[3-甲基-2-氧代-3-[4-(4-喹啉基



甲氧基]苯基]-1-吡咯烷基]-4-哌啶乙酰胺；

[1(R)]-1,1-二甲基乙基 4-[1-[3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷基]-2-(羟基氨基)-2-氧代乙基]-1-哌啶羧酸酯；

[1(R)]- α -[3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷基]-N-羟基-4-哌啶乙酰胺；

[1(R)]-甲基 4-[1-[3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷基]-2-(羟基氨基)-2-氧代乙基]-1-哌啶羧酸酯；

[1(R)]- α -[3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷基]-N-羟基-1-(甲基磺酰基)-4-哌啶乙酰胺；

[1(R)]-1-乙酰基- α -[3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷基]-N-羟基-4-哌啶乙酰胺；

[1(R)]-1-(2,2-二甲基-1-氧代丙基)- α -[3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷基]-N-羟基-4-哌啶乙酰胺；

[1(R)]- α -[3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷基]-N-羟基-1-甲基-4-哌啶乙酰胺；

[1(R)]- α -[3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷基]-N-羟基-1-(1-甲基乙基)-4-哌啶乙酰胺；

[1(R)]-3-氨基-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-3-[4-(2-喹啉基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-氨基-3-[4-[(3,5-二甲基苯基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[(3,5-二甲基苯基)甲氧基]苯基]-3-[[[(乙基氨基)羰基]氨基]-N-羟基- α -甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[(3,5-二甲基苯基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -甲基-3-[(甲基磺酰基)氨基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；



[1(R)]-N-[3-[4-[(3,5-二甲基苯基)甲氧基]苯基]-1-[2-(羟基氨基)-1-甲基-2-氧代乙基]-2-氧代-3-吡咯烷基]-3-吡啶乙酰胺；

[1(R)]-N-[3-[4-[(3,5-二甲基苯基)甲氧基]苯基]-1-[2-(羟基氨基)-1-甲基-2-氧代乙基]-2-氧代-3-吡咯烷基]-4-吡啶甲酰胺；

[1(R)]-3-氨基-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-N-[3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-1-[2-(羟基氨基)-1-甲基-2-氧代乙基]-2-氧代-3-吡咯烷基]-4-吡啶甲酰胺；

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-3-[[[(乙基氨基)羰基]氨基]-N-羟基- α -甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-1,1-二甲基乙基[2-[[3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-1-[2-(羟基氨基)-1-甲基-2-氧代乙基]-2-氧代-3-吡咯烷基]氨基]-2-氧代乙基]氨基甲酸酯；

[1(R)]-3-[(氨基乙酰基)氨基]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-N-[3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-1-[2-(羟基氨基)-1-甲基-2-氧代乙基]-2-氧代-3-吡咯烷基]-3-吡啶乙酰胺；

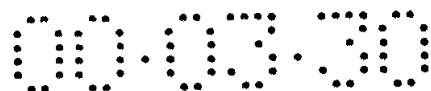
[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -甲基-2-氧代-3-[[[(苯基甲基)氨基]羰基]氨基]-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-3-[[[(2,4-二甲氧基苯基)氨基]羰基]氨基]-N-羟基- α -甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -甲基-2-氧代-3-[[[(苯基氨基)羰基]氨基]-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-1,1-二甲基乙基 [3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-1-[2-(羟基氨基)-1-甲基-2-氧代乙基]-2-氧代-3-吡咯烷基]氨基甲酸酯；

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -甲基-



3-[[[2-(4-吗啉基)乙基]氨基]羰基]氨基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-1,1-二甲基乙基 N-[[[3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-1-[2-(羟基氨基)-1-甲基-2-氧代乙基]-2-氧代-3-吡咯烷基]氨基]羰基]甘氨酸;

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -甲基-2-氧代-3-[[2-噻唑基氨基]羰基]氨基]-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -甲基-2-氧代-3-[[4-吡啶基氨基]羰基]氨基]-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-[[[(3-羟基苯基)氨基]羰基]氨基]- α -甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-3-[[[(2,3-二氢-2-氧代-1H-苯并咪唑-5-基)氨基]羰基]氨基]-N-羟基- α -甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-3-氨基-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -[2-(甲基磺酰基)乙基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

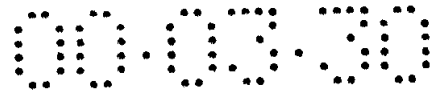
[1(R)]-3-氨基-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -[2-(甲基磺酰基)乙基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -[2-(甲基磺酰基)乙基]-2-氧代-3-[[2-噻唑基氨基]羰基]氨基]-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -[2-(甲基磺酰基)乙基]-2-氧代-3-[[2-噻唑基氨基]羰基]氨基]-1-吡咯烷乙酰胺;

[5(R)]-2-丙烯基 [5-[3-氨基-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷基]-6-(羟基氨基)-6-氧代己基]氨基甲酸酯;

[5(R)]-2-丙烯基 [5-[3-氨基-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]



苯基]-2-氧代-1-吡咯烷基]-6-(羟基氨基)-6-氧代己基]氨基甲酸酯；

[1(R)]-3-氨基-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-3-[[2-噻唑基氨基]羰基]氨基]-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-3-[[2-噻唑基氨基]羰基]氨基]-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-3-[[2-吡啶基氨基]羰基]氨基]-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-3-[(三氟乙酰基)氨基]-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-3-[[2-吡啶基氨基]羰基]氨基]-1-吡咯烷乙酰胺；

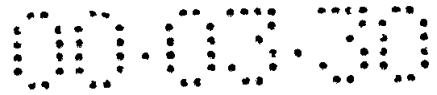
[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-3-[[[(苯基磺酰基)氨基]羰基]氨基]-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-3-[[[(苯基磺酰基)氨基]羰基]氨基]-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-[[[(3-甲基-5-异噻唑基)氨基]羰基]氨基]- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-[[[(1H-苯并咪唑-2-基氨基)羰基]氨基]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-[[[(1H-苯并咪唑-2-基氨基)羰基]氨基]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷



乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-3-[[[(苯基氨基)羰基]氨基]-1-吡咯烷]乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-3-[[[(苯基氨基)羰基]氨基]-1-吡咯烷]乙酰胺；

[1(R)]-1-[1-[(羟基氨基)羰基]-3-甲基丁基]-N,N,N-三甲基-2-氧代-3-[4-(苯基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷甲铵(methanaminium)；

[1(R)]-3-氨基-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-3-[4-(4-喹啉基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-氨基-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-3-[4-(2-氧代-2-苯基乙氧基)苯基]-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-氨基-3-[4-[(3,5-二甲基-4-异噁唑基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-氨基-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-氨基-3-[4-[2-(2-苯并噁唑基氨基)-2-氧代乙氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-氨基-N-羟基-3-[4-[(2-甲氧基-4-喹啉基)甲氧基]苯基]- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

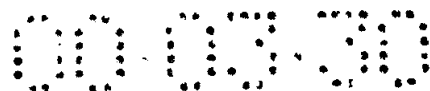
[1(R)]-3-氨基-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-3-[4-[(2-苯基-4-喹啉基)甲氧基]苯基]-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-氨基-3-[4-[(2,6-二甲基-4-喹啉基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

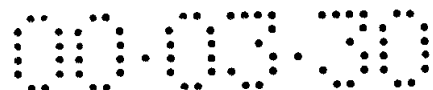
[1(R)]-3-氨基-3-[4-[(2-氯代-4-喹啉基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-氨基-3-[4-[2-(2,5-二甲氧基苯基)-2-(羟基亚氨基)乙氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-氨基-N-羟基-3-[4-[(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲氧基]



- 基]苯基]- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
- [1(R)]-3-氨基-3-[4-[[1,4-二甲基-2-(甲硫基)-1H-咪唑-5-基]甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
- [1(R)]-3-氨基-3-[4-[[1,5-二甲基-2-(甲硫基)-1H-咪唑-4-基]甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
- [1(R)]-3-氨基-3-[4-[(2,4-二甲基-5-噻唑基)甲氧基]苯基]- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
- [1(R)]-3-氨基-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-3-[4-[(2-甲基-4-喹啉基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
- [1(R)]-3-氨基-3-[4-[(2-氯代-4-喹啉基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -[2-(甲基磺酰基)乙基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
- [1(R)]-3-氨基-N-羟基-3-[4-[(2-甲基-4-喹啉基)甲氧基]苯基]- α -[2-(甲基磺酰基)乙基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
- [1(R)]-3-氨基-3-[4-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -[2-(甲基磺酰基)乙基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
- [1(R)]-3-氨基-N-羟基-3-[4-[(2-甲氧基-4-喹啉基)甲氧基]苯基]- α -[2-(甲基磺酰基)乙基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
- [1(R)]-3-氨基-3-[4-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
- [1(R)]-3-(氨基甲基)-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
- [1(R)]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-3-[[[(2-噻唑基氨基)羰基]氨基]甲基]-1-吡咯烷乙酰胺；
- [1(R)]-3-(氨基甲基)-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
- [1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -甲基-2-氧代-3-[[[(2-噻唑基氨基)羰基]氨基]甲基]-1-吡咯烷乙酰胺；



[1(R)]-4-[4-[(3,5-二甲基苯基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α ,4-二甲基-5-氧代-1-咪唑烷乙酰胺;

[1(R)]-3-[4-[(3,5-二甲基苯基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-(羟甲基)- α -甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-[3-[4-[(3,5-二甲基苯基)甲氧基]苯基]-1-[2-(羟基氨基)-1-甲基-2-氧代乙基]-2-氧代-3-吡咯烷基]甲基 乙基氨基甲酸酯;

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-(羟甲基)- α -甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-3-[4-[(3,5-二甲基苯基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-氮杂环丁烷乙酰胺;

[1(R)]-3-[5-[(3,5-二甲基苯氧基)甲基]-2-噻唑基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-4-[4-[(3,5-二甲基苯基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -甲基-2,5-二氧代-4-(2-丙烯基)-1-咪唑烷乙酰胺;

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-3-[[4-(苯基甲氧基)苯基]甲基]-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-(甲基氨基)- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

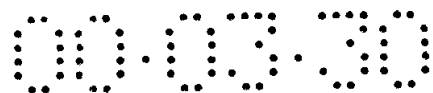
[1(R)]-N-羟基-3-(甲基氨基)- α -(2-甲基丙基)-3-[4-[(2-甲基-4-喹啉基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]- α ,3-二甲基-N-羟基-2-氧代-3-[4-(苯基甲氧基)苯基]-1-哌啶乙酰胺;

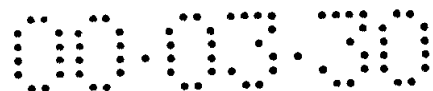
[1(R)]- α -[3-氨基-2-氧代-3-[4-(4-喹啉基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷基]-N-羟基-4-哌啶乙酰胺;

[1(R)]- α -[3-氨基-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷基]-N-羟基-4-哌啶乙酰胺;

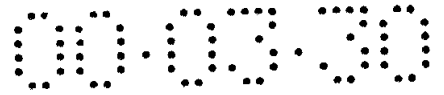
[1(R)]-1,1-二甲基乙基 4-[1-[3-[[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]-3-[4-[(1,1-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷基]-2-



- (羟基氨基)-2-氧代乙基]-1-哌啶羧酸酯；
- [1(R)]- α -[3-氨基-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷基]-N-羟基-4-哌啶乙酰胺；
- [1(R)]- α -[3-氨基-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷基]-N-羟基-1-(甲基磺酰基)-4-哌啶乙酰胺；
- [1(R)]-1-乙酰基- α -[3-氨基-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷基]-N-羟基-4-哌啶乙酰胺；
- [1(R)]- α -[3-氨基-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷基]-1-(2,2-二甲基-1-氧代丙基)-N-羟基-4-哌啶乙酰胺；
- [1(R)]-1,1-二甲基乙基 4-[1-[3-氨基-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷基]-2-(羟基氨基)-2-氧代乙基]-1-哌啶羧酸酯；
- [1(R)]-甲基 4-[1-[3-氨基-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷基]-2-(羟基氨基)-2-氧代乙基]-1-哌啶羧酸酯；
- [1(R)]- α -[3-氨基-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷基]-N-羟基-1-甲基-4-哌啶乙酰胺；
- [1(R)]- α -[3-氨基-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷基]-1-二甲基氨基甲酰基-N-羟基-4-哌啶乙酰胺；
- [1(R)]- α -[3-氨基-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷基]-1-环丙烷羰基-N-羟基-4-哌啶乙酰胺；
- [1(R)]-3-氨基-N-羟基- α -(1-甲基乙基)-2-氧代-3-[4-(4-喹啉基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷乙酰胺；
- [1(R)]-3-氨基-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(1-甲基乙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
- [1(R)]-3-氨基- α -环己基-N-羟基-2-氧代-3-[4-(4-喹啉基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷乙酰胺；



- [1(R)]-3-氨基- α -环己基-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;
- 3-氨基- α -(1,1-二甲基乙基)-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;
- [1(R)]-3-氨基- α -(1,1-二甲基乙基)-N-羟基-2-氧代-3-[4-(4-喹啉基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷乙酰胺;
- [1(R)]-3-氨基- α -(1,1-二甲基乙基)-N-羟基-2-氧代-3-[4-[(2-甲基-4-喹啉基)甲氧基]苯基]-1-吡咯烷乙酰胺;
- [1(R)]-3-氨基-N-羟基- α -(1-甲基乙基)-2-氧代-3-[4-[(2-甲基-4-喹啉基)甲氧基]苯基]-1-吡咯烷乙酰胺;
- [1(R)]-3-氨基-N-羟基- α -(1-甲基乙基)-2-氧代-3-[4-[(2,6-二甲基-4-喹啉基)甲氧基]苯基]-1-吡咯烷乙酰胺;
- [1(R)]-N-[4-[1-[3-氨基-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷基]-2-(羟基氨基)-2-氧代乙基]-1-哌啶]-4-吗啉甲酰胺;
- [1(R)]- α -[3-氨基-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷基]-1-(2-甲基-1-氧代丙基)-N-羟基-4-哌啶乙酰胺;
- [1(R)]-3-氨基-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(4-甲氧基环己基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;
- [1'(R)]-N-羟基-1,2-二氢- α -(1-甲基乙基)-2,2'-二氧代-6-(苯基甲氧基)螺[3H-吲哚-3,3'-吡咯烷]-1'-乙酰胺;
- [1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-3-[3-(苯基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷乙酰胺;
- [1(R)]-3-[3-[(3,5-二甲基苯基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;
- [1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-3-[3-[(3-甲基苯基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;
- [1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-3-[3-(1-甲基乙氧基)苯基]-2-氧代-1-吡



咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-[3-(庚氧基)苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N1-羟基- α 1-甲基-2-氧代-N3-1,3,4-噻二唑-2-基-1,3-吡咯烷二乙酰胺；

[1(R)]-1,1-二甲基乙基 1-[2-(羟基氨基)-1-甲基-2-氧代乙基]-2-氧代-3-[4-(苯基甲氧基)苯基]-3-吡咯烷乙酸酯；

[1(R)]-1-[2-(羟基氨基)-1-甲基-2-氧代乙基]-2-氧代-3-[4-(苯基甲氧基)苯基]-3-吡咯烷乙酸；

[1(R)]-3-[4-[(3,5-二甲基苯基)甲氧基]苯基]-N1-羟基- α 1-甲基-N3-[2-(甲基氨基)-2-氧代乙基]-2-氧代-1,3-吡咯烷二乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[(3,5-二甲基苯基)甲氧基]苯基]-N1-羟基- α 1-甲基-2-氧代-N3-2-噻唑基-1,3-吡咯烷二乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[(3,5-二甲基苯基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -甲基-3-[2-(4-吗啉基)-2-氧代乙基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N1-羟基- α 1-甲基-2-氧代-N3-2-噻唑基-1,3-吡咯烷二乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N1-羟基- α 1-甲基-2-氧代-N3-[2-(4-吗啉基)乙基]-1,3-吡咯烷二乙酰胺；

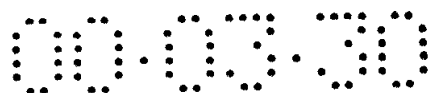
[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N1-羟基- α 1-甲基-2-氧代-N3-(4-吡啶基甲基)-1,3-吡咯烷二乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N1-羟基- α 1-甲基-2-氧代-N3-2-噻唑基-1,3-吡咯烷二乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N1-羟基- α 1-甲基-2-氧代-N3-(3-吡啶基甲基)-1,3-吡咯烷二乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N1-羟基- α 1-甲基-2-氧代-N3-(2-吡啶基甲基)-1,3-吡咯烷二乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N1-羟基- α 1-甲



基-2-氧代-N3-4-吡啶基-1,3-吡咯烷二乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N1-羟基- α 1-甲基-N3-(3-甲基-5-异噻唑基)-2-氧代-1,3-吡咯烷二乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N3-[5-(1,1-二甲基乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-N1-羟基- α 1-甲基-2-氧代-1,3-吡咯烷二乙酰胺；

[1(R)]-1,1-二甲基乙基 2-[[[3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-1-[2-(羟基氨基)-1-甲基-2-氧代乙基]-2-氧代-3-吡咯烷基]乙酰基]氨基]-4-噻唑乙酸酯；

[1(R)]-2-[[[3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-1-[2-(羟基氨基)-1-甲基-2-氧代乙基]-2-氧代-3-吡咯烷基]乙酰基]氨基]-4-噻唑乙酸；

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N1-羟基- α 1-甲基-N3-[4-[2-(甲基氨基)-2-氧代乙基]-2-噻唑基]-2-氧代-1,3-吡咯烷二乙酰胺；

[1(R)]-3-(1H-苯并咪唑-2-基甲基)-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基甲基)- α -甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[3,5-双(三氟甲基)苯氧基]苯基]-N1-羟基- α 1-甲基-2-氧代-N3-2-噻唑基-1,3-吡咯烷二乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[3,5-双(三氟甲基)苯氧基]苯基]-N1-羟基- α 1-甲基-2-氧代-N3-(4-吡啶基甲基)-1,3-吡咯烷二乙酰胺；

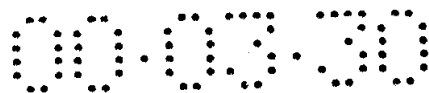
[1(R)]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N1-羟基- α 1-(1-甲基乙基)-2-氧代-N3-(4-吡啶基甲基)-1,3-吡咯烷二乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N1-羟基- α 1-(1-甲基乙基)-2-氧代-N3-(4-吡啶基甲基)-1,3-吡咯烷二乙酰胺；

[1(R)]- α 1-(环己基甲基)-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯



基]-N1-羟基-2-氧代-N3-(4-吡啶基甲基)-1,3-吡咯烷二乙酰胺；
[1(R)]- α 1-(环己基甲基)-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N1-羟基-2-氧代-N3-(4-吡啶基甲基)-1,3-吡咯烷二乙酰胺；
[1(R)]-1,1-二甲基乙基 [5-[3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-2-氧代-3-[2-氧代-2-[(4-吡啶基甲基)氨基]乙基]-1-吡咯烷基]-6-(羟基氨基)-6-氧代己基]氨基甲酸酯；
[1(R)]- α 1-(4-氨基丁基)-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N1-羟基-2-氧代-N3-(4-吡啶基甲基)-1,3-吡咯烷二乙酰胺；
[1(R)]-3-[3-(1H-苯并三唑-1-基甲氧基)苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
[1(R)]-N-羟基-3,4,4-三甲基- α -[3-甲基-2-氧代-3[4-(苯基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷基]-2,5-二氧代-1-咪唑烷丙酰胺；
[1(R)]-1,1-二甲基乙基 1-[(羟基氨基)羰基]-3-甲基丁基]-2-氧代-3-[4-(苯基)-3-吡咯烷乙酸酯；
[1(R)]-N1-羟基-3-[4-[(3,5-二甲基苯基)甲氧基]苯基]-N3-[2-(甲基氨基)-2-氧代乙基]- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1,3-吡咯烷二乙酰胺；
[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N1-羟基-N3-[2-(甲基氨基)-2-氧代乙基]- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1,3-吡咯烷二乙酰胺；
[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N1-羟基- α 1-(2-甲基丙基)-2-氧代-N3-2-噻唑基-1,3-吡咯烷二乙酰胺；
[1(R)]-3-[4-[3,5-双(三氟甲基)苯氧基]苯基]-N1-羟基-N3-[2-(甲基氨基)-2-氧代乙基]- α 1-(2-甲基丙基)-2-氧代-1,3-吡咯烷二乙酰胺；
[1(R)]-3-[4-[3,5-双(三氟甲基)苯氧基]苯基]-N1-羟基- α 1-(2-甲基丙基)-2-氧代-N3-(4-吡啶基甲基)-1,3-吡咯烷二乙酰胺；
[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N1-羟基- α 1-(2-



甲基丙基)-2-氧代-N3-苯基-1,3-吡咯烷二乙酰胺；
[1(R)]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N1-羟基-N3-甲基- α 1-(2-甲基丙基)-2-氧代-1,3-吡咯烷二乙酰胺；
[1(R)]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N1-羟基-N3-[2-(1H-咪唑-4-基)乙基]- α 1-(2-甲基丙基)-2-氧代-1,3-吡咯烷二乙酰胺；
[1(R)]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N1-羟基- α 1-(2-甲基丙基)-2-氧代-N3-[1-(苯基甲基)-4-哌啶基]-1,3-吡咯烷二乙酰胺；
[1(R)]-N3-[2-(二甲基氨基)乙基]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N1-羟基- α 1-(2-甲基丙基)-2-氧代-1,3-吡咯烷二乙酰胺；
[1(R)]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N1-羟基-N3-(4-羟基苯基)- α 1-(2-甲基丙基)-2-氧代-1,3-吡咯烷二乙酰胺；
[1(R)]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N3-羟基- α 1-(2-甲基丙基)-2-氧代-N3-2-噻唑基-1,3-吡咯烷二乙酰胺；
[1(R)]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N3-羟基-3-(2-羟乙基)- α 1-(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
[1(R)]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N3-(4,5-二甲基-2-噻唑基)-N1-羟基- α 1-(2-甲基丙基)-2-氧代-1,3-吡咯烷二乙酰胺；
[1(R)]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N1-羟基-N3-1H-吡唑-5-基- α 1-(2-甲基丙基)-2-氧代-1,3-吡咯烷二乙酰胺；和
[1(R)]-3-[4-[3,5-双(三氟甲基)苯氧基]苯基]-N1-羟基- α 1-(2-甲基丙基)-2-氧代-N3-2-噻唑基-1,3-吡咯烷二乙酰胺。

6. 权利要求1的化合物，其中：

A选自COR⁵、-CO₂H、CH₂CO₂H、-CONHOH、-CONHOR⁵、-CONHOR⁶、-N(OH)COR⁵、-SH和-CH₂SH；

环 B 为含有 0-3 个另外的选自 O、NR^a和 S(O)_p的杂原子，0-1 个另外的羰基和 0-1 个双键的 4-7 元环状酰胺；

R¹和 R²结合形成由 R^{1'}和 0-3 个 R^b取代的 C₅₋₁₄碳环残基或含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子并由 R^{1'}和 0-3 个 R^b取代的 5-10 元杂环系；

Z^a选自 H、由 0-5 个 R^c取代的 C₅₋₁₀碳环残基和含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子并由 0-5 个 R^c取代的 5-10 元杂环系；

R³选自 H、Q、C₁₋₁₀亚烷基-Q、C₂₋₁₀亚链烯基-Q、C₂₋₁₀亚链炔基-Q、(CRR')_rO(CRR')_r-Q、(CRR')_rNR^a(CRR')_r-Q、

10 (CRR')_rC(O)(CRR')_r-Q、(CRR')_rC(O)NR^a(CRR')_r-Q、

(CRR')_rNR^aC(O)(CRR')_r-Q、(CRR')_rOC(O)NR^a(CRR')_r-Q、

(CRR')_rNR^aC(O)O(CRR')_r-Q、

(CRR')_rNR^aC(O)NR^a(CRR')_r-Q、(CRR')_rS(O)_p(CRR')_r-Q、

(CRR')_rSO₂NR^a(CRR')_r-Q、(CRR')_rNR^aSO₂(CRR')_r-Q 和 (CRR')_rNR^a

15 SO₂NR^a(CRR')_r-Q；

R₁在每种情况下独立选自 H、CH₃、CH₂CH₃、CH=CH₂、CH=CHCH₃ 和 CH₂CH=CH₂；

R₂'，在每种情况下独立选自 H、CH₃、CH₂CH₃ 和 CH(CH₃)₂；

Q 选自 H、由 0-5 个 R^b取代的 C₃₋₁₀碳环残基和含有 1-4 个选自 N、

20 O 和 S 的杂原子并由 0-5 个 R^b取代的 5-10 元杂环系；

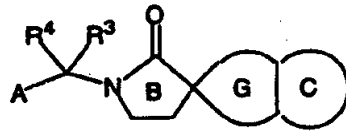
R⁴选自 H；

R^c，在每种情况下独立选自 C₁₋₆烷基、OR^a、Cl、F、Br、I、=O、CN、NO₂、NR^aR^{a'}、C(O)R^a、C(O)OR^a、C(O)NR^aR^{a'}、

S(O)₂NR^aR^{a'}、S(O)_pR^a、CF₃、CF₂CF₃ 和含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元杂环系。

25

7. 权利要求 6 的化合物，其中该化合物为式 II 化合物：



II

其中，A 选自 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CONHOH}$ 和 $-\text{CONHOR}^5$ ；

环 C 与环 G 稠合且为苯基环或含有 1-4 个选自 O、N 和 $\text{S}(\text{O})_p$ 的杂原子的 5-6 元芳族杂环，而环 C 由 1 个 $\text{R}^{1'}$ 取代；

5 环 G 为由 0-1 个羰基取代的 4-8 元碳环；

或者环 G 为含有 1-2 个选自 O 和 NR^a 的杂原子并由 0-2 个羰基和 0-1 个双键取代的 4-8 元杂环；

U^a 不存在或选自 O、 NR^a 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})$ 和 $\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^a$ ；

10 X^a 不存在或为 C_{1-4} 亚烷基；

Y^a 不存在或选自 O 和 NR^a ；

Z^a 选自 H、由 0-5 个 R^c 取代的苯基和含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子并 0-5 个 R^c 取代的 5-9 元芳杂环系；

15 Q 选自 H、由 0-5 个 R^b 取代的 C_{5-6} 碳环残基和含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子并由 0-5 个 R^b 取代的 5-6 元杂环系；和

R^c ，在每种情况下独立选自 C_{1-6} 烷基、 OR^a 、Cl、F、Br、I、 $=\text{O}$ 、

CN、 NO_2 、 $\text{NR}^a\text{R}^{a'}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^{a'}$ 、

$\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^{a'}$ 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^a$ 、 CF_3 、 CF_2CF_3 和含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-6 元杂环系。

20 8. 药用组合物，其包含：药学上可接受的载体和治疗有效量的权利要求 1-7 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐形式。

9. 治疗或预防炎性疾病的方法，包括：给予有此需要的患者治疗有效量的权利要求 1-7 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐形式。

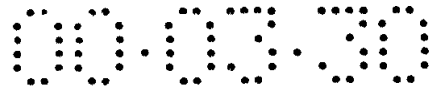
25 10. 治疗在哺乳动物中由 MMPs、TNF、聚集蛋白聚糖酶

(aggrecanase)或它们的组合介导的病症或疾病的方法,包括:给予需要此种治疗的哺乳动物治疗有效量的权利要求 1-7 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐形式。

5 11. 治疗哺乳动物的病症或疾病的方法,其中所述疾病或病症指如类风湿性关节炎、骨关节炎、牙周炎、龈炎、角膜溃疡、继发转移所致实体瘤生长和肿瘤侵入、新血管性青光眼、多发性硬化症或牛皮癣,该方法包括:给予需要此种治疗的哺乳动物治疗有效量的权利要求 1-7 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐形式。

10 12. 治疗哺乳动物的病症或疾病的方法,其中所述疾病或病症指如发热、心血管效应、出血、凝血、恶病质、厌食、酒精中毒、急性期应答、急性感染、休克、移植对宿主反应、自身免疫性疾病或 HIV 感染,该方法包括:给予需要此种治疗的哺乳动物治疗有效量的权利要求 1-7 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐形式。

15



说明书

新的内酰胺金属蛋白酶抑制剂

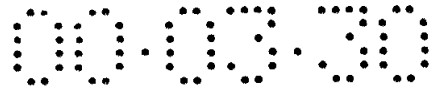
5 本发明的领域

本发明一般涉及新的内酰胺金属蛋白酶抑制剂、含有它们的药用组合物以及使用它们的方法。

本发明的背景

10 现在大量的证据表明金属蛋白酶(MP)在结缔组织(包括蛋白聚糖和胶原蛋白)的不受控制的分解中是重要的,导致胞外基质的吸收作用。这是许多病理病症的特征,这些疾病有,例如类风湿性疾病和骨关节炎,角膜、表皮或胃溃疡;肿瘤转移或侵入;牙周病和骨病。通常这些分解代谢的酶牢牢地受其合成水平及其通过特异性抑制剂,例如
15 如 α -2-巨球蛋白和TIMP(金属蛋白酶的抑制剂)(与所述MP's形成无活性的复合物)作用的细胞外活性的水平的控制。

骨关节炎和类风湿性关节炎(分别为OA和RA)是以软骨表面的局部侵蚀为特征的关节软骨的破坏性疾病。发现表明OA患者股骨头的关节软骨,例如,有比对照者减少的放射标记硫酸盐的结合,提示在
20 OA中必定有升高的软骨降解率(Mankin等, J. Bone Joint Surg. 52A, 1970, 424-434)。在哺乳动物细胞中有四类蛋白降解酶:丝氨酸、半胱氨酸、天冬氨酸和金属蛋白酶。现有的证据表明,正是金属蛋白酶引起了OA和RA中的关节软骨的胞外基质的降解。已发现在OA软骨中胶原酶和溶基质素的活性增加并且该活性与侵蚀的严重性相关
25 (Mankin等, Arthritis Rheum. 21, 1978, 761-766, Woessner等, Arthritis Rheum. 26, 1983, 63-68和Ibid. 27, 1984, 305-312)。此外,已鉴定聚集蛋白聚糖酶(aggrecanase,一种新鉴定的金属蛋白酶的酶活性),提供在RA和OA患者中发现的蛋白聚糖的特异性裂解产物(Lohmander L. S



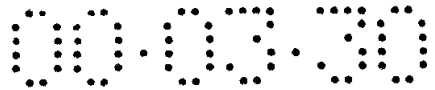
等, *Arthritis Rheum.* 36, 1993, 1214-22)。

因此, 金属蛋白酶(MP)作为关键的酶与哺乳动物软骨和骨的破坏密切相关。可以期望通过给予MP抑制剂可以以有益的方式改变此类疾病的发病机理, 并建议有许多化合物可用于此目的(参见 Wahl 等, *Ann. Rep. Med. Chem.* 25, 175-184, AP, San Diego, 1990)。

肿瘤坏死因子(TNF)为与细胞相关的细胞因子, 它由 26kd 的前体形式加工为 17kd 的活性形式。已表明 TNF 为人和动物中炎症、发热和急性期应答(类似于在急性感染和休克期间所观察到的那些)的主要介质。过量的 THF 已表明是致死性的。大量新的证据表明用特异性抗体阻断 TNF 的作用在许多情况下包括自身免疫疾病如类风湿性关节炎(Feldman 等, *Lancet*, 1994, 344, 1105)、非-胰岛素依赖性糖尿病(Lohmander L. S.等, *Arthritis Rheum.* 36, 1993, 1214-22)和局限性回肠炎(Macdonald T.等, *Clin. Exp. Immunol.* 81, 1990, 301)都是有益的。

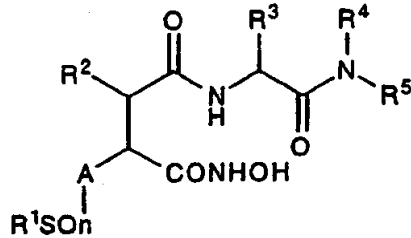
因此, 抑制 THF 产生的化合物具有有效治疗炎性疾病的意义。最近已表明, 基质金属蛋白酶或金属蛋白酶家族(此后称作 TNF-转化酶(TNF-C))以及其它的 MP's 能够将 TNF 由其无活性的形式裂解为活性的形式(Gearing 等, *Nature*, 1994, 370, 555)。本发明描述抑制这种转化因而抑制活性的 TNF- α 自细胞分泌的分子。这些新的分子提供基于疗效性干预疾病的机理的方法, 这类疾病包括(但不限于)败血症性休克、血液动力学休克、脓毒性综合征、局部缺血后再灌注损伤、疟疾、局限性回肠炎、炎性肠道疾病、分枝杆菌感染、脑膜炎、牛皮癣、充血性心力衰竭、纤维化疾病、恶病质、移植排斥反应、癌症、与血管生成有关的疾病、自身免疫性疾病、皮肤炎性疾病、骨和类风湿性关节炎、多发性硬化症、放射性损害、氧过多性肺泡损伤、牙周病、HIV 和非-胰岛素依赖性糖尿病。

已经注意到, 在几种以 MMP 介导的组织降解为特征的疾病状况中有过量 TNF 产生, 因而抑制 MMPs 和 TNF 产生的化合物也对与这两种机理有关的疾病具有特别的治疗益处。

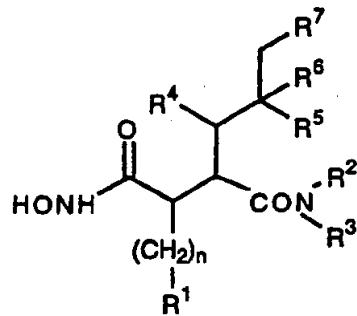


有几个专利公开了基于 MMP 抑制剂的异羟肟酸酯和羧酸酯类。

WO95/09841 描述为异羟肟酸衍生物和细胞因子产生的抑制剂的化合物



5 欧洲专利申请公布号 574758A1 公开具有下面通式的作为胶原酶抑制剂的异羟肟酸衍生物：



GB 2268934A 和 WO94/24140 对作为 TNF 产生抑制剂的 MMPs 的异羟肟酸酯抑制剂提出了权利要求。

10 本发明化合物作为 MMPs，特别是作为聚集蛋白聚糖酶和 TNF 的抑制剂起作用。这些新的分子作为抗炎化合物和软骨保护治疗剂被提供。本发明化合物对聚集蛋白聚糖酶、TNF-C 和其它金属蛋白酶的抑制表明其为抗炎性的并可防止由这些酶引起的软骨的降解，从而减轻骨-和类风湿性关节炎的病理症状。

15

本发明的概述

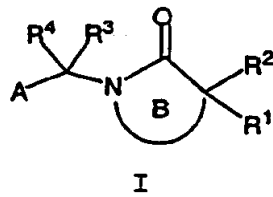
因此，本发明的一个目的是提供用作金属蛋白酶抑制剂的新的内酰胺类或其药学上可接受的盐或药物前体。

20 本发明的另一个目的是提供包含药学上可接受的载体和治疗有效量的至少一种本发明化合物或其药学上可接受的盐或药物前体的药

用组合物。

本发明的又一个目的是提供治疗炎症性疾病的方法，包括给予需要此治疗的宿主治疗有效量的至少一种本发明化合物或其药学上可接受的盐或药物前体。

5 这些和其它目的在下面的详细描述中会变得越来越明显，通过本发明者发现：式(I)化合物或其药学上可接受的盐或药物前体为有效的金属蛋白酶抑制剂，可以达到上述目的：

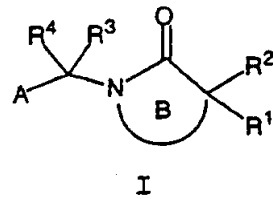


其中 A、B、R¹、R²、R³和 R⁴如下定义。

10

优选实施方案的详述

[1] 因此，在第一个实施方案中，本发明提供新的式 I 化合物或其立体异构体或药学上可接受的盐形式：



15

其中

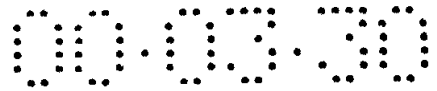
A 选自 COR⁵、-CO₂H、CH₂CO₂H、-CO₂R⁶、-CONHOH、-CONHOR⁵、-CONHOR⁶、-NHR^a、-N(OH)COR⁵、-SH、-CH₂SH、SO₂NHR^a、-SN₂H₂R^a、PO(OH)₂和 PO(OH)NHR^a;

20

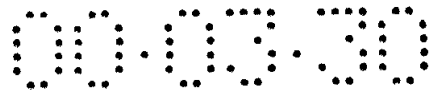
环 B 为含有 0-3 个另外的选自 O、NR^a和 S(O)_p 的杂原子，0-1 个另外的羰基和 0-1 个双键的 4-8 元环状酰胺；

R¹ 为 U-X-Y-Z-U^a-X^a-Y^a-Z^a;

U 不存在或选自 O、NR^a、C(O)、C(O)O、OC(O)、C(O)NR^a、NR^aC(O)、OC(O)O、OC(O)NR^a、NR^aC(O)O、NR^aC(O)NR^a、



- $S(O)_p$ 、 $S(O)_pNR^a$ 、 $NR^aS(O)_p$ 和 $NR^aSO_2NR^a$ ；
- X 不存在或选自 C_{1-10} 亚烷基、 C_{2-10} 亚链烯基和 C_{2-10} 亚链炔基；
- Y 不存在或选自 O、 NR^a 、 $S(O)_p$ 和 $C(O)$ ；
- Z 不存在或选自由 0-5 个 R^b 取代的 C_{3-13} 碳环残基和含有 1-4 个选自
- 5 N、O 和 S 的杂原子并由 0-5 个 R^b 取代的 5-14 元杂环系；
- U^a 不存在或选自 O、 NR^a 、 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $OC(O)$ 、 $C(O)NR^a$ 、 $NR^aC(O)$ 、 $OC(O)O$ 、 $OC(O)NR^a$ 、 $NR^aC(O)O$ 、 $NR^aC(O)NR^a$ 、 $S(O)_p$ 、 $S(O)_pNR^a$ 、 $NR^aS(O)_p$ 和 $NR^aSO_2NR^a$ ；
- X^a 不存在或选自 C_{1-10} 亚烷基、 C_{2-10} 亚链烯基和 C_{2-10} 亚链炔基；
- 10 Y^a 不存在或选自 O、 NR^a 、 $S(O)_p$ 和 $C(O)$ ；
- Z^a 选自 H、由 0-5 个 R^c 取代的 C_{3-13} 碳环残基和含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子并由 0-5 个 R^c 取代的 5-14 元杂环系；
- R^2 选自 H、 Q' 、 C_{1-10} 亚烷基- Q' 、 C_{2-10} 亚链烯基- Q' 、 C_{2-10} 亚链炔基- Q' 、 $(CRR')_rO(CRR')_r-Q'$ 、 $(CRR')_rNR^a(CRR')_r-Q'$ 、
- 15 $(CRR')_rNR^aC(O)(CRR')_r-Q'$ 、 $(CRR')_rC(O)NR^a(CRR')_r-Q'$ 、 $(CRR')_rC(O)(CRR')_r-Q'$ 、 $(CRR')_rC(O)O(CRR')_r-Q'$ 、 $(CRR')_rS(O)_p(CRR')_r-Q'$ 、 $(CRR')_rSO_2NR^a(CRR')_r-Q'$ 、 $(CRR')_rNR^aC(O)NR^a(CRR')_r-Q'$ 、 $(CRR')_rOC(O)NR^a(CRR')_r-Q'$ 和 $(CRR')_rNR^aC(O)O(CRR')_r-Q'$ ；
- 20 R, 在每种情况下独立选自 H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH=CH_2$ 、 $CH=CHCH_3$ 和 $CH_2CH=CH_2$ ；
- R' , 在每种情况下独立选自 H、 CH_3 、 CH_2CH_3 和 $CH(CH_3)_2$ ；
- 或者 R^1 和 R^2 结合形成由 R^1 和 0-3 个 R^b 取代的 C_{3-13} 碳环残基或含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子并由 R^1 和 0-3 个 R^b 取代的 5-14 元杂
- 25 环系；
- Q' 选自 H、由 0-5 个 R^b 取代的 C_{3-13} 碳环残基和含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子并由 0-5 个 R^b 取代的 5-14 元杂环系；
- R^1 为 $U^a-X^a-Y^a-Z^a$ ；



R^3 选自 H、Q、 C_{1-10} 亚烷基-Q、 C_{2-10} 亚链烯基-Q、 C_{2-10} 亚链炔基-Q、 $(CRR')_rO(CRR')_rQ$ 、 $(CRR')_rNR^a(CRR')_rQ$ 、 $(CRR')_rC(O)(CRR')_rQ$ 、 $(CRR')_rC(O)O(CRR')_rQ$ 、 $(CRR')_rOC(O)(CRR')_rQ$ 、 $(CRR')_rC(O)NR^a(CRR')_rQ$ 、 $(CRR')_rNR^aC(O)(CRR')_rQ$ 、 $(CRR')_rOC(O)O(CRR')_rQ$ 、 $(CRR')_rOC(O)NR^a(CRR')_rQ$ 、 $(CRR')_rNR^aC(O)O(CRR')_rQ$ 、 $(CRR')_rNR^aC(O)NR^a(CRR')_rQ$ 、 $(CRR')_rS(O)_p(CRR')_rQ$ 、 $(CRR')_rSO_2NR^a(CRR')_rQ$ 、 $(CRR')_rNR^aSO_2(CRR')_rQ$ 、 $(CRR')_rNR^aSO_2NR^a(CRR')_rQ$ 、 $(CRR')_rNR^aC(O)(CRR')_rNHQ$ 、 $(CRR')_rNR^aC(O)(CRR')_rNHC(O)OR^a$ 和 $(CRR')_rNR^aC(O)(CRR')_rNHC(O)(CRR')_rNHC(O)OR^a$ ；
Q 选自 H、由 0-5 个 R^b 取代的 C_{3-13} 碳环残基和含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子并由 0-5 个 R^b 取代的 5-14 元杂环系；
 R^4 选自 H、 C_{1-10} 亚烷基-H、 C_{2-10} 亚链烯基-H、 C_{2-10} 亚链炔基-H、 $(CRR')_rO(CRR')_rH$ 、 $(CRR')_rNR^a(CRR')_rH$ 、 $(CRR')_rC(O)(CRR')_rH$ 、 $(CRR')_rC(O)O(CRR')_rH$ 、 $(CRR')_rOC(O)(CRR')_rH$ 、 $(CRR')_rC(O)NR^a(CRR')_rH$ 、 $(CRR')_rNR^aC(O)(CRR')_rH$ 、 $(CRR')_rOC(O)O(CRR')_rH$ 、 $(CRR')_rOC(O)NR^a(CRR')_rH$ 、 $(CRR')_rNR^aC(O)O(CRR')_rH$ 、 $(CRR')_rNR^aC(O)NR^a(CRR')_rH$ 、 $(CRR')_rS(O)_p(CRR')_rH$ 、 $(CRR')_rSO_2NR^a(CRR')_rH$ 、 $(CRR')_rNR^aSO_2(CRR')_rH$ 和 $(CRR')_rNR^aSO_2NR^a(CRR')_rH$ ；
或者， R^3 和 R^4 结合形成由 R^1 和 0-3 个 R^b 取代的 C_{3-13} 碳环残基或含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子并由 R^1 和 0-3 个 R^b 取代的 5-14 元杂环系；
 R^a ，在每种情况下独立选自 H、 C_{1-4} 烷基、苯基和苄基；
 $R^{a'}$ ，在每种情况下独立选自 H、 C_{1-4} 烷基、苯基和苄基；
 $R^{a''}$ ，在每种情况下独立选自 H、 C_{1-4} 烷基、苄基、 C_{3-7} 碳环残基或含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-6 元杂芳环；

或者, R^a 和 $R^{a'}$ 与它们所连接的氮一起形成含有 0-1 个选自 N、O 和 S 的另外的杂原子的 5 或 6 元环;

R^b , 在每种情况下独立选自 C_{1-6} 烷基、 OR^a 、Cl、F、Br、I、=O、CN、 NO_2 、 $NR^aR^{a'}$ 、 $C(O)R^{a''}$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^aR^{a'}$ 、

5 $S(O)_2NR^aR^{a'}$ 、 $S(O)_pR^a$ 、 CF_3 和 CF_2CF_3 ;

R^c , 在每种情况下独立选自 C_{1-6} 烷基、 OR^a 、Cl、F、Br、I、=O、CN、 NO_2 、 $NR^aR^{a'}$ 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^aR^{a'}$ 、

$NR^aC(O)NR^aR^{a'}$ 、 $S(O)_2NR^aR^{a'}$ 、 $S(O)_pR^a$ 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、-
CH(=NOH)、-C(=NOH)CH₃、 $(CRR')_sO(CRR')_sR^d$ 、

10 $(CRR')_sS(O)_p(CRR')_sR^d$ 、 $(CRR')_sNR^a(CRR')_sR^d$ 、苯基和含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-14 元杂环系;

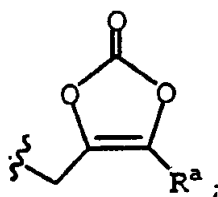
R^5 , 在每种情况下选自由 0-2 个 R^b 取代的 C_{1-10} 烷基和由 0-2 个 R^d 取代的 C_{1-8} 烷基;

15 R^d , 在每种情况下独立选自由 0-3 个 R^b 取代的苯基、由 0-2 个 R^b 取代的联苯基、由 0-3 个 R^b 取代的萘基和含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子且由 0-3 个 R^b 取代的 5-10 元杂芳系;

R^6 , 在每种情况下选自苯基、萘基、 C_{1-10} 烷基-苯基- C_{1-6} 烷基-、 C_{3-11} 环烷基、 C_{1-6} 烷基羰基氧基- C_{1-3} 烷基-、 C_{1-6} 烷氧基羰基氧基- C_{1-3} 烷基-

20 -、 C_{2-10} 烷氧基羰基、 C_{3-6} 环烷基羰基氧基- C_{1-3} 烷基-、 C_{3-6} 环烷氧基羰基氧基- C_{1-3} 烷基-、 C_{3-6} 环烷氧基羰基、苯氧基羰基、苯氧基羰基氧基- C_{1-3} 烷基-、 C_{3-6} 环烷氧基羰基、苯氧基羰基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基羰基氧基- C_{1-3} 烷基-、[5-(C_{1-5} 烷基)-1,3-二氧杂-环戊烯-2-酮-基]甲基、(5-芳基-1,3-二氧杂-环戊烯-2-酮-基]甲基、- C_{1-10} 烷基- NR^7R^{7a} 、-

CH(R^8)OC(=O) R^9 、-CH(R^8)OC(=O)OR⁹ 和



R^7 选自 H、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{3-6} 环烷基- C_{1-3} 烷基-和苯基- C_{1-6} 烷基-;

R^{7a} 选自 H、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{3-6} 环烷基- C_{1-3} 烷基-和苯基- C_{1-6} 烷基-;

5 R^8 选自 H 和 C_{1-4} 线性烷基;

R^9 选自 H、由 1-2 个 R^e 取代的 C_{1-8} 烷基、由 1-2 个 R^e 取代的 C_{3-8} 环烷基和由 0-2 个 R^b 取代的苯基;

R^e , 在每种情况下选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-5} 烷氧基和由 0-2 个 R^b 取代的苯基;

10 p , 在每种情况下选自 0、1 和 2;

r , 在每种情况下选自 0、1、2、3、4 和 5;

r' , 在每种情况下选自 0、1、2、3、4 和 5;

r'' , 在每种情况下选自 1、2 和 3;

s , 在每种情况下选自 0、1、2 和 3; 和

15 s' , 在每种情况下选自 0、1、2 和 3。

[2] 因此, 在一个优选的实施方案中, 本发明提供新的式 I 化合物, 其中:

A 选自 COR^5 、 $-CO_2H$ 、 CH_2CO_2H 、 $-CONHOH$ 、 $-CONHOR^5$ 、 $-CONHOR^6$ 、 $-N(OH)COR^5$ 、 $-SH$ 和 $-CH_2SH$;

20 环 B 为含有 0-2 个另外的选自 O、 NR^a 和 $S(O)_p$ 的杂原子, 0-1 个另外的羰基和 0-1 个双键的 4-7 元环状酰胺;

U 不存在;

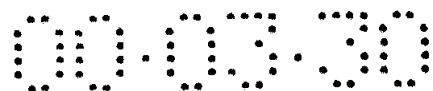
Y 不存在;

Z 不存在或选自由 0-5 个 R^b 取代的 C_{5-10} 碳环残基和含有 1-4 个选自
25 N、O 和 S 的杂原子并由 0-5 个 R^b 取代的 5-10 元杂环系;

U^a 不存在或选自 O、 NR^a 、 $C(O)$ 、 $C(O)NR^a$ 、 $NR^aC(O)$ 、

$OC(O)NR^a$ 、 $NR^aC(O)O$ 、 $NR^aC(O)NR^a$ 、 $S(O)_pNR^a$ 和 $NR^aS(O)_p$;

R^2 选自 H、 Q' 、 C_{1-5} 亚烷基- Q' 、 C_{2-5} 亚链烯基- Q' 、 C_{2-5} 亚链炔基-



Q' 、 $(CRR')_rO(CRR')_r-Q'$ 、 $(CRR')_rNR^a(CRR')_r-Q'$ 、
 $(CRR')_rNR^aC(O)(CRR')_r-Q'$ 、 $(CRR')_rC(O)NR^a(CRR')_r-Q'$ 、
 $(CRR')_rNR^aC(O)NR^a(CRR')_r-Q'$ 、 $(CRR')_rC(O)(CRR')_r-Q'$ 、
 $(CRR')_rC(O)O(CRR')_r-Q'$ 、 $(CRR')_rS(O)_p(CRR')_r-Q'$ 和
5 $(CRR')_rSO_2NR^a(CRR')_r-Q'$ ；

Q' 选自 H、由 0-3 个 R^b 取代的苯基和含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子并由 0-3 个 R^b 取代的 5-6 元杂芳系；

R^3 选自 H、Q、 C_{1-10} 亚烷基-Q、 C_{2-10} 亚链烯基-Q、 C_{2-10} 亚链炔基-Q、 $(CRR')_rO(CRR')_r-Q$ 、 $(CRR')_rNR^a(CRR')_r-Q$ 、

10 $(CRR')_rC(O)(CRR')_r-Q$ 、 $(CRR')_rC(O)NR^a(CRR')_r-Q$ 、
 $(CRR')_rNR^aC(O)(CRR')_r-Q$ 、 $(CRR')_rOC(O)NR^a(CRR')_r-Q$ 、
 $(CRR')_rNR^aC(O)O(CRR')_r-Q$ 、 $(CRR')_rNR^aC(O)NR^a(CRR')_r-Q$ 、
 $(CRR')_rS(O)_p(CRR')_r-Q$ 、 $(CRR')_rSO_2NR^a(CRR')_r-Q$ 、
 $(CRR')_rNR^aSO_2(CRR')_r-Q$ 和 $(CRR')_rNR^aSO_2NR^a(CRR')_r-Q$ ；

15 R ，在每种情况下独立选自 H、 CH_3 和 CH_2CH_3 ；

R' ，在每种情况下独立选自 H 和 CH_3 ；

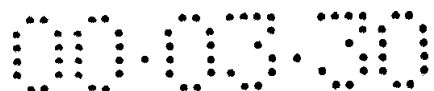
Q 选自 H、由 0-5 个 R^b 取代的 C_{3-10} 碳环残基和含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子并由 0-5 个 R^b 取代的 5-10 元杂环系；和

20 R^c ，在每种情况下独立选自 C_{1-6} 烷基、 OR^a 、Cl、F、Br、I、=O、
CN、 NO_2 、 $NR^aR^{a'}$ 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^aR^{a'}$ 、
 $S(O)_2NR^aR^{a'}$ 、 $S(O)_pR^a$ 、 CF_3 、 CF_2CF_3 和含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元杂环系。

[3] 在一个更优选的实施方案中，本发明提供新的式 I 化合物，其中：

25 A 选自 $-CO_2H$ 、 CH_2CO_2H 、 $-CONHOH$ 、 $-CONHOR^5$ 和 $-N(OH)COR^5$ ；
环 B 为含有 0-2 个另外的选自 O、 NR^a 和 $S(O)_p$ 的杂原子，0-1 个另外的羰基和 0-1 个双键的 4-6 元环状酰胺；

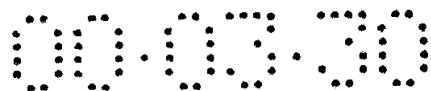
Z 不存在或选自由 0-3 个 R^b 取代的 C_{5-6} 碳环残基和含有 1-4 个选自 N、



- O 和 S 的杂原子并由 0-5 个 R^b 取代的 5-9 元杂环系；
 U^a 不存在或选自 O、 NR^a 、 $C(O)$ 、 $C(O)NR^a$ 、 $NR^aC(O)$ 和 $S(O)_pNR^a$ ；
 X^a 不存在或为 C_{1-10} 亚烷基；
- 5 R^2 选自 H、 C_{1-5} 亚烷基- Q' 、 $(CH_2)_rO(CH_2)_r-Q'$ 、 $(CH_2)_rNR^a(CH_2)_r-Q'$ 、 $(CRR')_rNR^aC(O)(CRR')_r-Q'$ 、 $(CH_2)_rC(O)NR^a(CH_2)_r-Q'$ 、 $(CRR')_rNR^aC(O)NR^a(CRR')_r-Q'$ 和 $(CH_2)_rC(O)(CH_2)_r-Q'$ ；
 R^c ，在每种情况下独立选自 C_{1-6} 烷基、 OR^a 、Cl、F、Br、I、 $=O$ 、CN、 NO_2 、 $NR^aR^{a'}$ 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^aR^{a'}$ 、
10 $S(O)_2NR^aR^{a'}$ 、 $S(O)_pR^a$ 、 CF_3 、 CF_2CF_3 和含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-9 元杂环系；和
 Q 选自 H、由 0-5 个 R^b 取代的 C_{5-6} 碳环残基和含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子并由 0-5 个 R^b 取代的 5-6 元杂环系。

[4] 在一个更加优选的实施方案中，本发明提供新的式 I 化合物，
15 其中：

- A 选自 $-CO_2H$ 、 CH_2CO_2H 、 $-CONHOH$ 和 $-CONHOR^5$ ；
环 B 为含有 0-2 个另外的选自 O、 NR^a 和 $S(O)_p$ 的杂原子，0-1 个另外的羰基和 0-1 个双键的 4-5 元环状酰胺；
X 不存在或选自 C_{1-4} 亚烷基、 C_{2-4} 亚链烯基和 C_{2-4} 亚链炔基；
- 20 Z 不存在或选自由 0-3 个 R^b 取代的苯基和含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子并由 0-3 个 R^b 取代的 5-9 元芳杂环系；
 X^a 不存在或为 C_{1-4} 亚烷基；
 Y^a 不存在或选自 O 和 NR^a ；
 Z^a 选自 H、由 0-5 个 R^c 取代的 C_{5-10} 碳环残基和含有 1-4 个选自 N、
25 O 和 S 的杂原子并由 0-5 个 R^c 取代的 5-10 元杂环系；
 R^4 选自 H、 C_{1-4} 亚烷基-H、 $(CH_2)_rO(CH_2)_r-H$ 和 $(CH_2)_rNR^a(CH_2)_r-H$ ；
和
 R^c ，在每种情况下独立选自 C_{1-6} 烷基、 OR^a 、Cl、F、Br、I、 $=O$ 、



CN、NO₂、NR^aR^{a'}、C(O)R^a、C(O)OR^a、C(O)NR^aR^{a'}、S(O)₂NR^aR^{a'}、S(O)_pR^a、CF₃、CF₂CF₃和含有1-4个选自N、O和S的杂原子的5-6元杂环系。

5 [5] 在另一个优选的实施方案中，本发明提供选自下列的新化合物或其药学上可接受的盐形式：

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-3-[4-(苯基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-3-(4-甲氧基苯基)-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-3-[4-(1-甲基乙氧基)苯基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-(1,1-二甲基乙氧基)苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-(环己基氧基)苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-3-[4-[4-(1,1-二甲基乙基)苯基甲氧基]苯基]-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-3-[4-(反式-3-苯基-2-丙烯基氧基)苯基]-1-吡咯烷乙酰胺；

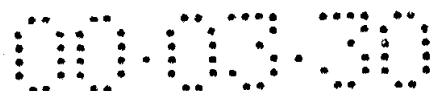
[1(R)]-3-[4-[(3-甲基苯基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[(3,5-二甲基苯基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-3-[4-(2-丙烯基氧基)苯基]-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[(3-氟基苯基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-3-[4-[(2-硝基苯基)甲氧基]苯基]-2-氧



代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-3-[4-[(3-硝基苯基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-3-[4-[(4-硝基苯基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-3-[4-[(1-萘基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-N-羟基-3-(4-羟基苯基)- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-3-[4-[(2-吡啶基)甲氧基]苯基]-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-3-[4-[(3-吡啶基)甲氧基]苯基]-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-3-[4-[(4-吡啶基)甲氧基]苯基]-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-3-[4-(2-甲基丙基)苯基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-3-苯基-1-吡咯烷乙酰胺；

N-羟基-2-氧代-3-苯基-1-吡咯烷乙酰胺；

(+/-)-N-羟基-3-甲基-2-氧代-3-苯基-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-N-羟基- α -甲基-2-氧代-3-苯基-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-N-羟基-3-(4-甲氧基苯基)- α -甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-环己基-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-3-(2-苯基乙基)-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-(2-环己基乙基)-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；



[1(R)]-N-羟基- α -甲基-2-氧代-3-苯基-3-(苯基甲基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3,4,4',5'-四氢-N-羟基- α -甲基-2-氧代螺[萘-2(1H),3'-[3H]吡咯]-1'(2'H)-乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[(3,5-二溴代苯基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[[3,5-双(三氟甲基)苯基]甲氧基]苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[(3,5-二氯代苯基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-3-[4-[(2-甲基-1-萘基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[[4-氯代-2-(三氟甲基)-6-喹啉基]甲氧基]苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-3-[4-[[4-(1,2,3-噻二唑-4-基)苯基]甲氧基]苯基]-1-吡咯烷乙酰胺；

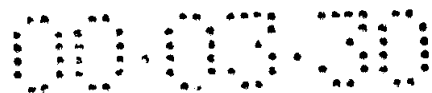
[1(R)]-3-[4-([1,1'-联苯]-2-基甲氧基)苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-(1H-苯并三唑-1-基甲氧基)苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[(4,6-二甲基-2-嘧啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-(1,3-苯并二氧杂环戊-5-基甲氧基)苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；



[1(R)]-3-[4-[(2-氯代-6-乙氧基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-3-[4-(4-噻啉基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-3-[4-[(4,5-二甲基-2-噻唑基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-3-[4-[(3-甲基-5-硝基苯基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-3-[4-[(3-氨基-5-甲基苯基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-3-[4-[[3-(乙酰基氨基)-5-甲基苯基]甲氧基]苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-1,1-二甲基乙基 [2-[[3-[[4-[1-[2-(羟基氨基)-1-甲基-2-氧代乙基]-3-甲基-2-氧代-3-吡咯烷基]苯氧基]甲基]-5-甲基苯基]氨基]-2-氧代乙基]氨基甲酸酯;

[1(R)]-3-[4-[[3-[(氨基乙酰基)氨基]-5-甲基苯基]甲氧基]苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-1,1-二甲基乙基 [2-[[2-[[3-[[4-[1-[2-(羟基氨基)-1-甲基-2-氧代乙基]-3-甲基-2-氧代-3-吡咯烷基]苯氧基]甲基]-5-甲基苯基]氨基]-2-氧代乙基]氨基]-2-氧代乙基]氨基甲酸酯;

[1(R)]-3-[4-[[3-[[[(氨基乙酰基)氨基]乙酰基]氨基]-5-甲基苯基]甲氧基]苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-N-[3-[[4-[1-[2-(羟基氨基)-1-甲基-2-氧代乙基]-3-甲基-2-氧代-3-吡咯烷基]苯氧基]甲基]-5-甲基苯基]-4-吗啉甲酰胺;

3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α , α ,3-三甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;



[1(R)]-3-[1,1'-联苯]-4-基-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-3-(2'-甲基[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-3-(4'-甲基[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-(3',4'-二甲氧基[1,1'-联苯]-4-基)-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-3-[2'-(三氟甲基)[1,1'-联苯]-4-基]-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-3-[4-(4-甲基苯氧基)苯基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-3-(4-苯氧基苯基)-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-3-[4-(2-甲基苯氧基)苯基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-(3,5-二氯苯氧基)苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

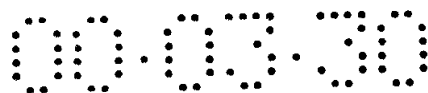
[1(R)]-3-[4-(3,4-二甲氧基苯氧基)苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-(1,3-苯并二氧杂环戊-5-基氧基)苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

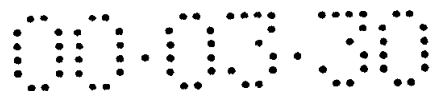
[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-3-[4-[3-(1-甲基乙基)苯氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-N-羟基-3-[4-(3-甲氧基苯氧基)苯基]- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-3-[4-(3-噻吩基氧基)苯基]-1-吡咯烷乙酰胺；



- [1(R)]-N-羧基- α ,3-二甲基-2-氧代-3-[4-(3,4,5-三甲氧基苯氧基)苯基]-1-吡咯烷乙酰胺；
- [1(R)]-3-[4-[3,5-双(三氟甲基)苯氧基]苯基]-N-羧基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
- [1(R)]-N-羧基- α ,3-二甲基-3-[4-(1-萘基氧基)苯基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
- [1(R)]-N-羧基-3-[4-[3-[(羧基亚氨基)甲基]苯氧基]苯基]- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
- [1(R)]-N-羧基-3-[4-[4-[1-(羧基亚氨基)乙基]苯氧基]苯基]- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
- [1(R)]-3-[4-([1,1'-联苯]-4-基氧基)苯基]-N-羧基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
- [1(R)]-3-[4-(3,5-二溴代苯氧基)苯基]-N-羧基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
- [1(R)]-3-[4-[3-(乙酰基氨基)苯氧基]苯基]-N-羧基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
- [1(R)]-N-羧基- α ,3-二甲基-3-[4-(4-硝基苯氧基)苯基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
- [1(R)]-N-羧基- α ,3-二甲基-3-(4-甲基苯基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
- [1(R)]-3-[4-[[2,6-二甲基-4-吡啶基]氧基]甲基]苯基]-N-羧基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
- [1(R)]-N-羧基- α ,3-二甲基-2-氧代-3-[4-[(4-喹啉基氧基)甲基]苯基]-1-吡咯烷乙酰胺；
- [1(R)]-N-羧基- α ,3-二甲基-3-(4-硝基苯基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
- [1(R)]-N-羧基- α ,3-二甲基-2-氧代-3-[4-[(苯基羰基)氨基]苯基]-1-吡咯烷乙酰胺；



[1(R)]-N-羧基- α ,3-二甲基-2-氧代-3-[4-[(苯基磺酰基)氨基]苯基]-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-N-羧基- α ,3-二甲基-2-氧代-3-[4-[[[(苯基氨基)羰基]氨基]苯基]-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-N-羧基- α ,3-二甲基-3-[4-[(1-萘基甲基)氨基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-N-羧基- α ,3-二甲基-2-氧代-3-[4-[(4-喹啉基甲基)氨基]苯基]-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-3-[4-[[[(3,5-二甲氧基苯基)甲基]氨基]苯基]-N-羧基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

3-[4-[(3,5-二甲基苯基)甲氧基]苯基]-N-羧基-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羧基-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羧基-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-N-羧基-3-甲基- α -(1-甲基乙基)-2-氧代-3-[4-(4-喹啉基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-N-羧基-3-甲基- α -(1-甲基乙基)-2-氧代-3-[4-(苯基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羧基-3-甲基- α -(1-甲基乙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

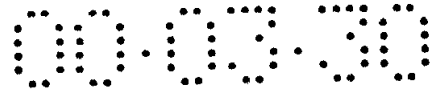
[1(R)]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羧基-3-甲基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羧基-3-甲基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-3-[4-[[[3,5-双(三氟甲基)苯基]甲氧基]苯基]-N-羧基-3-甲基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;



- [1(R)]-3-[4-[(3,5-二氯代苯基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-甲基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
- [1(R)]-N-羟基-3-甲基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-3-[3-(苯基甲氧基)丙基]-1-吡咯烷乙酰胺；
- [1(R)]-N-羟基-3-甲基-3-[2-甲基-4-(苯基甲氧基)苯基]- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
- [1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]-2-甲基苯基]-N-羟基-3-甲基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
- [1(R)]-N-羟基-3-甲基-3-[2-甲基-4-(2-萘基甲氧基)苯基]- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
- [1(R)]-N-羟基-3-甲基- α -(2-甲基丙基)-3-[2-甲基-4-(4-吡啶基甲氧基)苯基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
- [1(R)]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]-2-甲基苯基]-N-羟基-3-甲基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
- [1(R)]-N-羟基-3-甲基- α -[2-(甲硫基)乙基]-2-氧代-3-[4-(苯基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷乙酰胺；
- [1(R)]-3-[4-(3,5-二溴代苯氧基)苯基]-3-甲基- α -[2-(甲基磺酰基)乙基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酸；
- [1(R)]-3-[4-[3,5-双(三氟甲基)苯氧基]苯基]-N-羟基-3-甲基- α -[2-(甲基磺酰基)乙基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
- [1(R)]-3-[4-(3,5-二溴代苯氧基)苯基]-N-羟基-3-甲基- α -[2-(甲基磺酰基)乙基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
- [1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-甲基- α -[2-(甲基磺酰基)乙基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
- [1(R)]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-甲基- α -[2-(甲基磺酰基)乙基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
- [1(R)]-N-羟基-3-甲基- α -[2-(甲基磺酰基)乙基]-2-氧代-3-[4-(4-喹啉基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷乙酰胺；



N-羟基-1-[3-甲基-2-氧代-3-[4-(苯基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷基]环丙基甲酰胺；

[1(R)]-N-羟基- α -[(4-羟基苯基)甲基]-3-甲基-2-氧代-3-[4-(苯基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-羟乙基)-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-1,1-二甲基乙基 [5-[3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷基]-6-(羟基氨基)-6-氧代己基]氨基甲酸酯；

[1(R)]- α -(4-氨基丁基)-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]- α -[4-(乙酰基氨基)丁基]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-N-[5-[3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷基]-6-(羟基氨基)-6-氧代己基]-3-吡啶乙酰胺；

[1(R)]-N-[5-[3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷基]-6-(羟基氨基)-6-氧代己基]-4-吗啉甲酰胺；

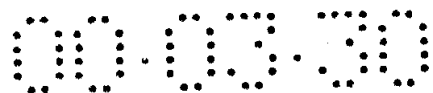
[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-甲基- α -[4-[(甲基磺酰基)氨基]丁基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]- α -[4-(乙酰基氨基)丁基]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-1,1-二甲基乙基 [5-[3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷基]-6-(羟基氨基)-6-氧代己基]氨基甲酸酯；

[1(R)]- α -(4-氨基丁基)-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]- α -[4-[(氨基乙酰基)氨基]丁基]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；



[1(R)]- α -[4-(乙酰基氨基)丁基]-3-[4-[[3,5-双(三氟甲基)苯基]甲氧基]苯基]-N-羟基-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-1,1-二甲基乙基 [5-[3-[4-(3,5-二溴代苯氧基)苯基]-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷基]-6-(羟基氨基)-6-氧代己基]氨基甲酸酯;

[1(R)]- α -(4-氨基丁基)-3-[4-(3,5-二溴代苯氧基)苯基]-N-羟基-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-1,1-二甲基乙基 [3-[3-[4-[(2,6-二氟代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷基]-4-(羟基氨基)-4-氧代丁基]氨基甲酸酯;

[1(R)]- α -(2-氨基乙基)-3-[4-[(2,6-二氟代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]- α -[2-(乙酰基氨基)乙基]-3-[4-[(2,6-二氟代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-1,1-二甲基乙基 [3-[3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷基]-4-(羟基氨基)-4-氧代丁基]氨基甲酸酯;

[1(R)]- α -(2-氨基乙基)-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

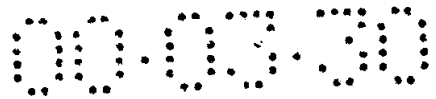
N-[3-[3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷基]-4-(羟基氨基)-4-氧代丁基]-3-吡啶甲酰胺;

[1(R)]-N-[3-[3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷基]-4-(羟基氨基)-4-氧代丁基]-4-吗啉甲酰胺;

[1(R)]-1,1-二甲基乙基 [2-[[3-[3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷基]-4-(羟基氨基)-4-氧代丁基]氨基]-2-氧代乙基]氨基甲酸酯;

[1(R)]- α -[2-[(氨基乙酰基)氨基]乙基]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-1,1-二甲基乙基 [2-[[2-[[3-[3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲



氧基]苯基]-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷基]-4-(羟基氨基)-4-氧代丁基]氨基]-2-氧代乙基]氨基]-2-氧代乙基]氨基甲酸酯;

[1(R)]- α -[2-[[[(氨基乙酰基)氨基]乙酰基]氨基]乙基]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-N-羟基-3-甲基-2-氧代- α -[(苯基甲氧基)甲基]-3-[4-(苯基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(羟甲基)-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-1,1-二甲基乙基 4-[2-(羟基氨基)-1-[3-甲基-2-氧代-3-[4-(4-喹啉基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷基]-2-氧代乙基]-1-哌啶羧酸酯;

[1(R)]-N-羟基- α -[3-甲基-2-氧代-3-[4-(4-喹啉基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷基]-4-哌啶乙酰胺;

[1(R)]-N-羟基- α -[3-甲基-2-氧代-3-[4-(4-喹啉基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷基]-1-(甲基磺酰基)-4-哌啶乙酰胺;

[1(R)]-1-(2-咪喃基羰基)-N-羟基- α -[3-甲基-2-氧代-3-[4-(4-喹啉基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷基]-4-哌啶乙酰胺;

[1(R)]-1,1-二甲基乙基 4-[1-[3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷基]-2-(羟基氨基)-2-氧代乙基]-1-哌啶羧酸酯;

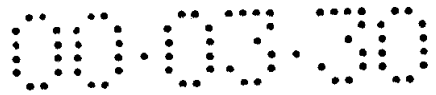
[1(R)]- α -[3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷基]-N-羟基-4-哌啶乙酰胺;

[1(R)]-甲基 4-[1-[3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷基]-2-(羟基氨基)-2-氧代乙基]-1-哌啶羧酸酯;

[1(R)]- α -[3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷基]-N-羟基-1-(甲基磺酰基)-4-哌啶乙酰胺;

[1(R)]-1-乙酰基- α -[3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-3-

- 甲基-2-氧代-1-吡咯烷基]-N-羟基-4-哌啶乙酰胺；
- [1(R)]-1-(2,2-二甲基-1-氧代丙基)- α -[3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷基]-N-羟基-4-哌啶乙酰胺；
- [1(R)]- α -[3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷基]-N-羟基-1-甲基-4-哌啶乙酰胺；
- [1(R)]- α -[3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷基]-N-羟基-1-(1-甲基乙基)-4-哌啶乙酰胺；
- [1(R)]-3-氨基-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-3-[4-(2-噻啉基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷乙酰胺；
- [1(R)]-3-氨基-3-[4-[(3,5-二甲基苯基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
- [1(R)]-3-[4-[(3,5-二甲基苯基)甲氧基]苯基]-3-[[(乙基氨基)羰基]氨基]-N-羟基- α -甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
- [1(R)]-3-[4-[(3,5-二甲基苯基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -甲基-3-[[(甲基磺酰基)氨基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
- [1(R)]-N-[3-[4-[(3,5-二甲基苯基)甲氧基]苯基]-1-[2-(羟基氨基)-1-甲基-2-氧代乙基]-2-氧代-3-吡咯烷基]-3-吡啶乙酰胺；
- [1(R)]-N-[3-[4-[(3,5-二甲基苯基)甲氧基]苯基]-1-[2-(羟基氨基)-1-甲基-2-氧代乙基]-2-氧代-3-吡咯烷基]-4-吡啶甲酰胺；
- [1(R)]-3-氨基-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
- [1(R)]-N-[3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-1-[2-(羟基氨基)-1-甲基-2-氧代乙基]-2-氧代-3-吡咯烷基]-4-吡啶甲酰胺；
- [1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-3-[[(乙基氨基)羰基]氨基]-N-羟基- α -甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
- [1(R)]-1,1-二甲基乙基 [2-[[3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-1-[2-(羟基氨基)-1-甲基-2-氧代乙基]-2-氧代-3-吡咯烷基]氨基



基]-2-氧代乙基]氨基甲酸酯；

[1(R)]-3-[(氨基乙酰基)氨基]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-N-[3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-1-[2-(羟基氨基)-1-甲基-2-氧代乙基]-2-氧代-3-吡咯烷基]-3-吡啶乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -甲基-2-氧代-3-[[[(苯基甲基)氨基]羰基]氨基]-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-3-[[[(2,4-二甲氧基苯基)氨基]羰基]氨基]-N-羟基- α -甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -甲基-2-氧代-3-[[[(苯基氨基)羰基]氨基]-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-1,1-二甲基乙基 [3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-1-[2-(羟基氨基)-1-甲基-2-氧代乙基]-2-氧代-3-吡咯烷基]氨基甲酸酯；

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -甲基-3-[[[2-(4-吗啉基)乙基]氨基]羰基]氨基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

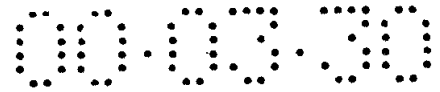
[1(R)]-1,1-二甲基乙基 N-[[[3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-1-[2-(羟基氨基)-1-甲基-2-氧代乙基]-2-氧代-3-吡咯烷基]氨基]羰基]甘氨酸；

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -甲基-2-氧代-3-[[2-噻唑基氨基]羰基]氨基]-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -甲基-2-氧代-3-[[4-吡啶基氨基]羰基]氨基]-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-[[[3-羟基苯基)氨基]羰基]氨基]- α -甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-3-[[[(2,3-二氢-2-



氧代-1H-苯并咪唑-5-基)氨基]羰基]氨基]-N-羟基- α -甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-3-氨基-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -[2-(甲基磺酰基)乙基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-3-氨基-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -[2-(甲基磺酰基)乙基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -[2-(甲基磺酰基)乙基]-2-氧代-3-[[2-(噻唑基氨基)羰基]氨基]-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -[2-(甲基磺酰基)乙基]-2-氧代-3-[[2-(噻唑基氨基)羰基]氨基]-1-吡咯烷乙酰胺;

[5(R)]-2-丙烯基 [5-[3-氨基-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷基]-6-(羟基氨基)-6-氧代己基]氨基甲酸酯;

[5(R)]-2-丙烯基 [5-[3-氨基-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷基]-6-(羟基氨基)-6-氧代己基]氨基甲酸酯;

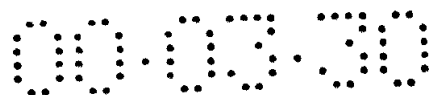
[1(R)]-3-氨基-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-3-[[2-(噻唑基氨基)羰基]氨基]-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-3-[[2-(噻唑基氨基)羰基]氨基]-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-3-[[2-(吡啶基氨基)羰基]氨基]-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-3-[(三氟乙酰基)氨基]-1-吡咯烷乙酰胺;



[1(R)]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-3-[[[(2-吡啶基氨基)羰基]氨基]-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-3-[[[(苯基磺酰基)氨基]羰基]氨基]-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-3-[[[(苯基磺酰基)氨基]羰基]氨基]-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-[[[(3-甲基-5-异噻唑基)氨基]羰基]氨基]- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-3-[[[(1H-苯并咪唑-2-基氨基)羰基]氨基]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-3-[[[(1H-苯并咪唑-2-基氨基)羰基]氨基]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-3-[[[(苯基氨基)羰基]氨基]-1-吡咯烷乙酰胺;

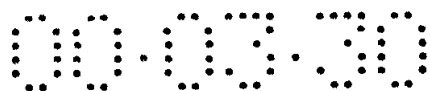
[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-3-[[[(苯基氨基)羰基]氨基]-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-1-[1-[(羟基氨基)羰基]-3-甲基丁基]-N,N,N-三甲基-2-氧代-3-[4-(苯基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷甲铵(methanaminium);

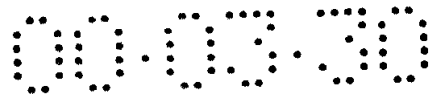
[1(R)]-3-氨基-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-3-[4-(4-喹啉基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-3-氨基-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-3-[4-(2-氧代-2-苯基乙氧基)苯基]-1-吡咯烷乙酰胺;

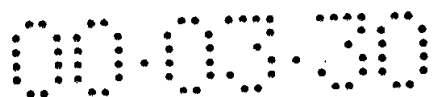
[1(R)]-3-氨基-3-[4-[(3,5-二甲基-4-异噻唑基)甲氧基]苯基]-N-羟



基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
[1(R)]-3-氨基-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
[1(R)]-3-氨基-3-[4-[2-(2-苯并噻唑基氨基)-2-氧代乙氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
[1(R)]-3-氨基-N-羟基-3-[4-[(2-甲氧基-4-喹啉基)甲氧基]苯基]- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
[1(R)]-3-氨基-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-3-[4-[(2-苯基-4-喹啉基)甲氧基]苯基]-1-吡咯烷乙酰胺；
[1(R)]-3-氨基-3-[4-[(2,6-二甲基-4-喹啉基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
[1(R)]-3-氨基-3-[4-[(2-氯代-4-喹啉基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
[1(R)]-3-氨基-3-[4-[2-(2,5-二甲氧基苯基)-2-(羟基亚氨基)乙氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
[1(R)]-3-氨基-N-羟基-3-[4-[(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲氧基]苯基]- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
[1(R)]-3-氨基-3-[4-[[1,4-二甲基-2-(甲硫基)-1H-咪唑-5-基]甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
[1(R)]-3-氨基-3-[4-[[1,5-二甲基-2-(甲硫基)-1H-咪唑-4-基]甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
[1(R)]-3-氨基-3-[4-[(2,4-二甲基-5-噻唑基)甲氧基]苯基]- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
[1(R)]-3-氨基-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-3-[4-[(2-甲基-4-喹啉基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
[1(R)]-3-氨基-3-[4-[(2-氯代-4-喹啉基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -[2-(甲基磺酰基)乙基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
[1(R)]-3-氨基-N-羟基-3-[4-[(2-甲基-4-喹啉基)甲氧基]苯基]- α -[2-



(甲基磺酰基)乙基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
[1(R)]-3-氨基-3-[4-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -
[2-(甲基磺酰基)乙基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
[1(R)]-3-氨基-N-羟基-3-[4-[(2-甲氧基-4-喹啉基)甲氧基]苯基]- α -
[2-(甲基磺酰基)乙基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
[1(R)]-3-氨基-3-[4-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -
(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
[1(R)]-3-(氨基甲基)-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-
羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
[1(R)]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-甲
基丙基)-2-氧代-3-[[[(2-噻唑基氨基)羰基]氨基]甲基]-1-吡咯烷乙
酰胺；
[1(R)]-3-(氨基甲基)-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-
羟基- α -甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -甲基-
2-氧代-3-[[[(2-噻唑基氨基)羰基]氨基]甲基]-1-吡咯烷乙酰胺；
[1(R)]-4-[4-[(3,5-二甲基苯基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α ,4-二甲基-5-
氧代-1-咪唑烷乙酰胺；
[1(R)]-3-[4-[(3,5-二甲基苯基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-(羟甲基)- α -
甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
[1(R)]-[3-[4-[(3,5-二甲基苯基)甲氧基]苯基]-1-[2-(羟基氨基)-1-甲
基-2-氧代乙基]-2-氧代-3-吡咯烷基]甲基 乙基氨基甲酸酯；
[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-(羟甲
基)- α -甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；
[1(R)]-3-[4-[(3,5-二甲基苯基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-
氧代-1-氮杂环丁烷乙酰胺；
[1(R)]-3-[5-[(3,5-二甲基苯氧基)甲基]-2-噻唑基]-N-羟基- α ,3-二甲
基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；



[1(R)]-4-[4-[(3,5-二甲基苯基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -甲基-2,5-二氧代-4-(2-丙烯基)-1-咪唑烷乙酰胺;

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-3-[[4-(苯基甲氧基)苯基]甲基]-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-(甲基氨基)- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-N-羟基-3-(甲基氨基)- α -(2-甲基丙基)-3-[4-[(2-甲基-4-喹啉基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]- α ,3-二甲基-N-羟基-2-氧代-3-[4-(苯基甲氧基)苯基]-1-哌啶乙酰胺;

[1(R)]- α -[3-氨基-2-氧代-3-[4-(4-喹啉基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷基]-N-羟基-4-哌啶乙酰胺;

[1(R)]- α -[3-氨基-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷基]-N-羟基-4-哌啶乙酰胺;

[1(R)]-1,1-二甲基乙基 4-[1-[3-[[1,1-二甲基乙氧基]羰基]氨基]-3-[4-[(1,1-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷基]-2-(羟基氨基)-2-氧代乙基]-1-哌啶羧酸酯;

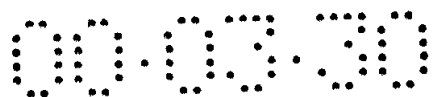
[1(R)]- α -[3-氨基-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷基]-N-羟基-4-哌啶乙酰胺;

[1(R)]- α -[3-氨基-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷基]-N-羟基-1-(甲基磺酰基)-4-哌啶乙酰胺;

[1(R)]-1-乙酰基- α -[3-氨基-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷基]-N-羟基-4-哌啶乙酰胺;

[1(R)]- α -[3-氨基-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷基]-1-(2,2-二甲基-1-氧代丙基)-N-羟基-4-哌啶乙酰胺;

[1(R)]-1,1-二甲基乙基 4-[1-[3-氨基-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷基]-2-(羟基氨基)-2-氧代乙基]-1-



哌啶羧酸酯；

[1(R)]-甲基 4-[1-[3-氨基-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷基]-2-(羟基氨基)-2-氧代乙基]-1-哌啶羧酸酯；

[1(R)]- α -[3-氨基-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷基]-N-羟基-1-甲基-4-哌啶乙酰胺；

[1(R)]- α -[3-氨基-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷基]-1-二甲基氨基甲酰基-N-羟基-4-哌啶乙酰胺；

[1(R)]- α -[3-氨基-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷基]-1-环丙烷羰基-N-羟基-4-哌啶乙酰胺；

[1(R)]-3-氨基-N-羟基- α -(1-甲基乙基)-2-氧代-3-[4-(4-喹啉基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-氨基-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(1-甲基乙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-氨基- α -环己基-N-羟基-2-氧代-3-[4-(4-喹啉基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-氨基- α -环己基-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

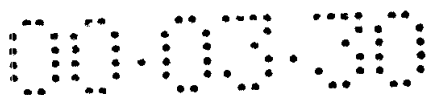
3-氨基- α -(1,1-二甲基乙基)-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-氨基- α -(1,1-二甲基乙基)-N-羟基-2-氧代-3-[4-(4-喹啉基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-氨基- α -(1,1-二甲基乙基)-N-羟基-2-氧代-3-[4-[(2-甲基-4-喹啉基)甲氧基]苯基]-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-氨基-N-羟基- α -(1-甲基乙基)-2-氧代-3-[4-[(2-甲基-4-喹啉基)甲氧基]苯基]-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-氨基-N-羟基- α -(1-甲基乙基)-2-氧代-3-[4-[(2,6-二甲基-4-喹啉基)甲氧基]苯基]-1-吡咯烷乙酰胺；



[1(R)]-N-[4-[1-[3-氨基-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷基]-2-(羟基氨基)-2-氧代乙基]-1-哌啶]-4-吗啉甲酰胺；

[1(R)]- α -[3-氨基-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷基]-1-(2-甲基-1-氧代丙基)-N-羟基-4-哌啶乙酰胺；

[1(R)]-3-氨基-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(4-甲氧基环己基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1'(R)]-N-羟基-1,2-二氢- α -(1-甲基乙基)-2,2'-二氧代-6-(苯基甲氧基)螺[3H-吡啶-3,3'-吡咯烷]-1'-乙酰胺；

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-3-[3-(苯基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-[3-[(3,5-二甲基苯基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-3-[3-[(3-甲基苯基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-3-[3-(1-甲基乙氧基)苯基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-[3-(庚氧基)苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N1-羟基- α 1-甲基-2-氧代-N3-1,3,4-噻二唑-2-基-1,3-吡咯烷二乙酰胺；

[1(R)]-1,1-二甲基乙基 1-[2-(羟基氨基)-1-甲基-2-氧代乙基]-2-氧代-3-[4-(苯基甲氧基)苯基]-3-吡咯烷乙酸酯；

[1(R)]-1-[2-(羟基氨基)-1-甲基-2-氧代乙基]-2-氧代-3-[4-(苯基甲氧基)苯基]-3-吡咯烷乙酸；

[1(R)]-3-[4-[(3,5-二甲基苯基)甲氧基]苯基]-N1-羟基- α 1-甲基-N3-[2-(甲基氨基)-2-氧代乙基]-2-氧代-1,3-吡咯烷二乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[(3,5-二甲基苯基)甲氧基]苯基]-N1-羟基- α 1-甲基-2-



氧代-N3-2-噻唑基-1,3-吡咯烷二乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[(3,5-二甲基苯基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -甲基-3-[2-(4-吗啉基)-2-氧代乙基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N1-羟基- α 1-甲基-2-氧代-N3-2-噻唑基-1,3-吡咯烷二乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N1-羟基- α 1-甲基-2-氧代-N3-[2-(4-吗啉基)乙基]-1,3-吡咯烷二乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N1-羟基- α 1-甲基-2-氧代-N3-(4-吡啶基甲基)-1,3-吡咯烷二乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N1-羟基- α 1-甲基-2-氧代-N3-2-噻唑基-1,3-吡咯烷二乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N1-羟基- α 1-甲基-2-氧代-N3-(3-吡啶基甲基)-1,3-吡咯烷二乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N1-羟基- α 1-甲基-2-氧代-N3-(2-吡啶基甲基)-1,3-吡咯烷二乙酰胺；

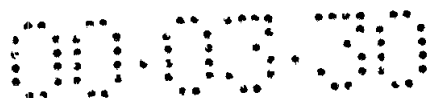
[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N1-羟基- α 1-甲基-2-氧代-N3-4-吡啶基-1,3-吡咯烷二乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N1-羟基- α 1-甲基-N3-(3-甲基-5-异噻唑基)-2-氧代-1,3-吡咯烷二乙酰胺；

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N3-[5-(1,1-二甲基乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-N1-羟基- α 1-甲基-2-氧代-1,3-吡咯烷二乙酰胺；

[1(R)]-1,1-二甲基乙基 2-[[[3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-1-[2-(羟基氨基)-1-甲基-2-氧代乙基]-2-氧代-3-吡咯烷基]乙酰基]氨基]-4-噻唑乙酸酯；

[1(R)]-2-[[[3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-1-[2-(羟基氨基)-1-甲基-2-氧代乙基]-2-氧代-3-吡咯烷基]乙酰基]氨基]-4-噻唑乙酸；



[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N1-羟基- α 1-甲基-N3-[4-[2-(甲基氨基)-2-氧代乙基]-2-噻唑基]-2-氧代-1,3-吡咯烷二乙酰胺;

[1(R)]-3-(1H-苯并咪唑-2-基甲基)-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基甲基)- α -甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-3-[4-[3,5-双(三氟甲基)苯氧基]苯基]-N1-羟基- α 1-甲基-2-氧代-N3-2-噻唑基-1,3-吡咯烷二乙酰胺;

[1(R)]-3-[4-[3,5-双(三氟甲基)苯氧基]苯基]-N1-羟基- α 1-甲基-2-氧代-N3-(4-吡啶基甲基)-1,3-吡咯烷二乙酰胺;

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N1-羟基- α 1-(1-甲基乙基)-2-氧代-N3-(4-吡啶基甲基)-1,3-吡咯烷二乙酰胺;

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N1-羟基- α 1-(1-甲基乙基)-2-氧代-N3-(4-吡啶基甲基)-1,3-吡咯烷二乙酰胺;

[1(R)]- α 1-(环己基甲基)-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N1-羟基-2-氧代-N3-(4-吡啶基甲基)-1,3-吡咯烷二乙酰胺;

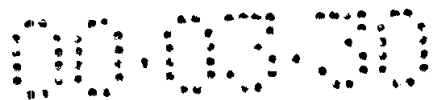
[1(R)]- α 1-(环己基甲基)-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N1-羟基-2-氧代-N3-(4-吡啶基甲基)-1,3-吡咯烷二乙酰胺;

[1(R)]-1,1-二甲基乙基 [5-[3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-2-氧代-3-[2-氧代-2-[(4-吡啶基甲基)氨基]乙基]-1-吡咯烷基]-6-(羟基氨基)-6-氧代己基]氨基甲酸酯;

[1(R)]- α 1-(4-氨基丁基)-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N1-羟基-2-氧代-N3-(4-吡啶基甲基)-1,3-吡咯烷二乙酰胺;

[1(R)]-3-[3-(1H-苯并三唑-1-基甲氧基)苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-N-羟基-3,4,4-三甲基- α -[3-甲基-2-氧代-3[4-(苯基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷基]-2,5-二氧代-1-咪唑烷丙酰胺;



[1(R)]-1,1-二甲基乙基 1-[(羟基氨基)羰基]-3-甲基丁基]-2-氧代-3-[4-(苯基)-3-吡咯烷乙酸酯];

[1(R)]-N1-羟基-3-[4-[(3,5-二甲基苯基)甲氧基]苯基]-N3-[2-(甲基氨基)-2-氧代乙基]- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1,3-吡咯烷二乙酰胺;

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N1-羟基-N3-[2-(甲基氨基)-2-氧代乙基]- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1,3-吡咯烷二乙酰胺;

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N1-羟基- α 1-(2-甲基丙基)-2-氧代-N3-2-噻唑基-1,3-吡咯烷二乙酰胺;

[1(R)]-3-[4-[3,5-双(三氟甲基)苯氧基]苯基]-N1-羟基-N3-[2-(甲基氨基)-2-氧代乙基]- α 1-(2-甲基丙基)-2-氧代-1,3-吡咯烷二乙酰胺;

[1(R)]-3-[4-[3,5-双(三氟甲基)苯氧基]苯基]-N1-羟基- α 1-(2-甲基丙基)-2-氧代-N3-(4-吡啶基甲基)-1,3-吡咯烷二乙酰胺;

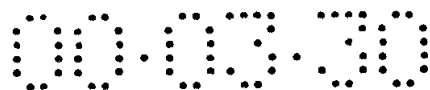
[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N1-羟基- α 1-(2-甲基丙基)-2-氧代-N3-苯基-1,3-吡咯烷二乙酰胺;

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N1-羟基-N3-甲基- α 1-(2-甲基丙基)-2-氧代-1,3-吡咯烷二乙酰胺;

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N1-羟基-N3-[2-(1H-咪唑-4-基)乙基]- α 1-(2-甲基丙基)-2-氧代-1,3-吡咯烷二乙酰胺;

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N1-羟基- α 1-(2-甲基丙基)-2-氧代-N3-[1-(苯基甲基)-4-哌啶基]-1,3-吡咯烷二乙酰胺;

[1(R)]-N3-[2-(二甲基氨基)乙基]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N1-羟基- α 1-(2-甲基丙基)-2-氧代-1,3-吡咯烷二乙酰胺;



[1(R)]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N1-羟基-N3-(4-羟基苯基)- α 1-(2-甲基丙基)-2-氧代-1,3-吡咯烷二乙酰胺;

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N3-羟基- α 1-(2-甲基丙基)-2-氧代-N3-2-噻唑基-1,3-吡咯烷二乙酰胺;

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N3-羟基-3-(2-羟乙基)- α 1-(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N3-(4,5-二甲基-2-噻唑基)-N1-羟基- α 1-(2-甲基丙基)-2-氧代-1,3-吡咯烷二乙酰胺;

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N1-羟基-N3-1H-吲唑-5-基- α 1-(2-甲基丙基)-2-氧代-1,3-吡咯烷二乙酰胺; 和

[1(R)]-3-[4-[3,5-双(三氟甲基)苯氧基]苯基]-N1-羟基- α 1-(2-甲基丙基)-2-氧代-N3-2-噻唑基-1,3-吡咯烷二乙酰胺。

[6] 在另一个优选的实施方案中, 本发明提供新的式 I 化合物, 其中:

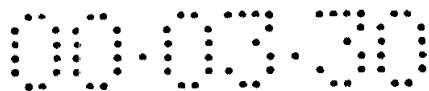
A 选自 COR^5 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CONHOH}$ 、 $-\text{CONHOR}^5$ 、 $-\text{CONHOR}^6$ 、 $-\text{N}(\text{OH})\text{COR}^5$ 、 $-\text{SH}$ 和 $-\text{CH}_2\text{SH}$;

环 B 为含有 0-3 个另外的选自 O、 NR^a 和 $\text{S}(\text{O})_p$ 的杂原子, 0-1 个另外的羰基和 0-1 个双键的 4-7 元环状酰胺;

R^1 和 R^2 结合形成由 R^1 和 0-3 个 R^b 取代的 C_{5-14} 碳环残基或含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子并由 R^1 和 0-3 个 R^b 取代的 5-10 元杂环系;

Z^a 选自 H、由 0-5 个 R^c 取代的 C_{5-10} 碳环残基和含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子并由 0-5 个 R^c 取代的 5-10 元杂环系;

R^3 选自 H、Q、 C_{1-10} 亚烷基-Q、 C_{2-10} 亚链烯基-Q、 C_{2-10} 亚链炔基-Q、 $(\text{CRR}')_r\text{O}(\text{CRR}')_r\text{-Q}$ 、 $(\text{CRR}')_r\text{NR}^a(\text{CRR}')_r\text{-Q}$ 、 $(\text{CRR}')_r\text{C}(\text{O})(\text{CRR}')_r\text{-Q}$ 、 $(\text{CRR}')_r\text{C}(\text{O})\text{NR}^a(\text{CRR}')_r\text{-Q}$ 、



$(CRR')_r \cdot NR^a C(O)(CRR')_r - Q$ 、 $(CRR')_r \cdot OC(O)NR^a (CRR')_r - Q$ 、
 $(CRR')_r \cdot NR^a C(O)O(CRR')_r - Q$ 、
 $(CRR')_r \cdot NR^a C(O)NR^a (CRR')_r - Q$ 、 $(CRR')_r \cdot S(O)_p (CRR')_r - Q$ 、
 $(CRR')_r \cdot SO_2 NR^a (CRR')_r - Q$ 、 $(CRR')_r \cdot NR^a SO_2 (CRR')_r - Q$ 和 $(CRR')_r \cdot NR^a$
 $SO_2 NR^a (CRR')_r - Q$;

R , 在每种情况下独立选自 H 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH=CH_2$ 、
 $CH=CHCH_3$ 和 $CH_2CH=CH_2$;

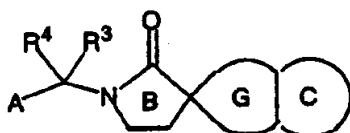
R' , 在每种情况下独立选自 H 、 CH_3 、 CH_2CH_3 和 $CH(CH_3)_2$;

Q 选自 H 、由 0-5 个 R^b 取代的 C_{3-10} 碳环残基和含有 1-4 个选自 N 、
 O 和 S 的杂原子并由 0-5 个 R^b 取代的 5-10 元杂环系;

R^4 选自 H ;

R^c , 在每种情况下独立选自 C_{1-6} 烷基、 OR^a 、 Cl 、 F 、 Br 、 I 、 $=O$ 、
 CN 、 NO_2 、 $NR^a R^{a'}$ 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^a R^{a'}$ 、
 $S(O)_2 NR^a R^{a'}$ 、 $S(O)_p R^a$ 、 CF_3 、 CF_2CF_3 和含有 1-4 个选自 N 、 O 和 S
 的杂原子的 5-10 元杂环系。

[7] 在另一个更优选的实施方案中, 本发明提供新的式 II 化合物, 其中:



II

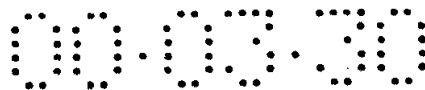
A 选自 $-CO_2H$ 、 CH_2CO_2H 、 $-CONHOH$ 和 $-CONHOR^5$;

环 C 与环 G 稠合且为苯基环或含有 0-4 个选自 O 、 N 和 $S(O)_p$ 的杂原子的 5-6 元芳族杂环, 而环 C 由 1 个 R^1 取代;

环 G 为由 0-1 个羰基取代的 4-8 元碳环;

或者环 G 为含有 1-2 个选自 O 和 NR^a 的杂原子并由 0-2 个羰基和 0-1 个双键取代的 4-8 元杂环;

U^a 不存在或选自 O 、 NR^a 、 $C(O)$ 、 $C(O)NR^a$ 、 $NR^a C(O)$ 和



$S(O)_pNR^a$;

X^a 不存在或为 C_{1-4} 亚烷基 ;

Y^a 不存在或选自 O 和 NR^a ;

5 Z^a 选自 H、由 0-5 个 R^c 取代的苯基和含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子并 0-5 个 R^c 取代的 5-9 元芳杂环系 ;

Q 选自 H、由 0-5 个 R^b 取代的 C_{5-6} 碳环残基和含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子并由 0-5 个 R^b 取代的 5-6 元杂环系 ; 和

R^c , 在每种情况下独立选自 C_{1-6} 烷基、 OR^a 、Cl、F、Br、I、 $=O$ 、 CN 、 NO_2 、 $NR^aR^{a'}$ 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^aR^{a'}$ 、

10 $S(O)_2NR^aR^{a'}$ 、 $S(O)_pR^a$ 、 CF_3 、 CF_2CF_3 和含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-6 元杂环系。

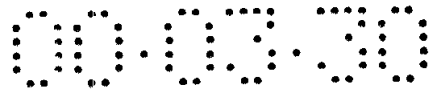
在第三个实施方案中, 本发明提供新的药用组合物, 包含: 药学上可接受的载体和治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐形式。

15 在第四个实施方案中, 本发明提供新的治疗或预防炎性疾病的方法, 包括: 给予有此需要的患者治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐形式。

在第五个实施方案中, 本发明提供新的治疗在哺乳动物中由 MMPs、TNF、聚集蛋白聚糖酶或它们的组合介导的病症或疾病的方法, 包括: 给予需要此种治疗的哺乳动物治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐形式。

20 在第六个实施方案中, 本发明提供新的治疗哺乳动物的病症或疾病的方法, 其中所述疾病或病症指如类风湿性关节炎、骨关节炎、牙周炎、龈炎、角膜溃疡、继发转移所致实体瘤生长和肿瘤侵入、新血管性青光眼、多发性硬化症或牛皮癣, 该方法包括: 给予需要此种治疗的哺乳动物治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐形式。

25 在第七个实施方案中, 本发明提供新的治疗哺乳动物的病症或疾病的方法, 其中所述疾病或病症指如发热、心血管效应、出血、凝血、



恶病质、厌食、酒精中毒、急性期应答、急性感染、休克、移植对宿主反应、自身免疫性疾病或 HIV 感染，该方法包括：给予需要此种治疗的哺乳动物治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐形式。

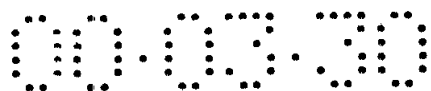
5 定义

在此所述的化合物可以具有不对称中心。含有不对称取代的原子的本发明化合物可以以旋光活性或外消旋的形式被分离出来。本领域熟知制备旋光活性形式的方法，例如通过拆分外消旋形式或通过从旋光活性原料合成来制备。许多烯烃的、C=N 双键等的几何异构体也可以存在于在此所述的化合物中，所有这些稳定的异构体均考虑在本发明范围内。描述了本发明化合物的顺式和反式几何异构体，并且可以分离为异构体的混合物或为分开的异构体形式。除非特别指明具有的具体立体化学或异构体形式外，均意指所有的手性、非对映、外消旋形式和所有的几何异构形式。

15 在此所用的术语“取代的”意为用一个选自指明范围的基团取代指定原子上的任何一个或多个氢，条件是不超过指定原子的常价且所述取代产生稳定的化合物。当取代基为酮基(即=O)时，则该原子上的两个氢被取代。当一个环系(如碳环或杂环)被认为是由羰基或双键取代时，其意指所述羰基或双键为所述环的部分(即在其内)。

20 当任何变量(如 R^b)在任何组分或在化合物式中不止一次出现时，它在每一次出现时的定义独立于它在每一次其它场合出现的定义。因此，例如，如果一个基团显示由 0-2 个 R^6 取代，则所述基团可任选由多达两个 R^6 基团取代并且 R^6 在每次出现时独立选自 R^6 的定义。取代基和/或变量的组合也是允许的，只要这种组合产生稳定的化合物即可。

25 当连接于一个取代基的键显示为交叉连接环上的两个原子的键时，则该取代基可以连接于环上的任何原子上。当列出一取代基而未指明该取代基连接于某式化合物的其它部分所通过的原子时，则这种



取代基可以通过该取代基的任何原子连接。取代基和/或变量的组合也是允许的，只要这种组合产生稳定的化合物即可。

在此所用的“烷基”意欲包括具有特定数目碳原子的直链和支链饱和脂肪烃基。烷基的实例包括(但不限于)甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基和仲戊基。“卤代烷基”意欲包括由一个或多个卤原子取代的，具有特定数目碳原子的直链和支链饱和脂肪烃基(例如-C_vF_w 其中 $v = 1-3$ 和 $w = 1$ 至 $(2v+1)$)。卤代烷基的实例包括(但不限于)三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基和五氯乙基。“烷氧基”表示具有通过氧桥连接的指定数目的碳原子的如上定义的烷基。烷氧基的实例包括(但不限于)甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基和仲戊氧基。“环烷基”意欲包括饱和的环基，如环丙基、环丁基或环戊基。“链烯基”意欲包括直链或支链的构型且具有一个或多个可出现于沿该链的任何稳定点的不饱和碳-碳键的烃链，如乙烯基和丙烯基。“链炔基”意欲包括直链或支链的构型且具有一个或多个可出现于沿该链的任何稳定点的碳-碳三键的烃链，如乙炔基和丙炔基。

在此所用的“卤代”或“卤素”指氟代、氯代、溴代和碘代；“相反离子”用来表示小的，带负电荷的种类，例如，氢氟酸根、氢溴酸根、氢氧根、乙酸根、硫酸根等。

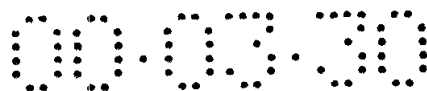
在此所用的术语“碳环”或“羰基残基”意指任何稳定的 3-至 7-元单环或双环，或 7-至 13-元双环或三环，其中任何一个可以是饱和的、部分不饱和的或为芳香族的。此类碳环的实例包括(但不限于)环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、金刚烷基、环辛基、[3.3.0]双环辛烷、[4.3.0]双环壬烷、[4.4.0]双环癸烷(萘烷)、[2.2.2]双环辛烷、茱基、苯基、萘基、2,3-二氢化茱基、金刚烷基或四氢萘基(1,2,3,4-四氢化萘)。

在此所用的术语“杂环”或“杂环系”意指为饱和的、部分不饱和的或不饱和(芳香族)的稳定的 5-至 7-元单环或双环，或 7-至 14-元双



环杂环系，这些杂环由碳原子和 1-4 个独立选自 N、O 和 S 的杂原子组成，并可包括其中以上定义的任何杂环稠合于苯环上的任何双环基团。氮和硫杂原子可任选被氧化。所述杂环可以在任何产生稳定结构的杂原子或碳原子上与其侧基连接。在此所述的杂环可以在碳或氮原子上被取代，假若生成的化合物是稳定的。如果特别注明，在杂环上的氮原子可任选季铵化。优选当所述杂环上的 S 和 O 原子的总数超过 1 时，这些杂原子彼此不邻接。优选所述杂环上的 S 和 O 原子的总数不超过 1。如在此所用的，术语“芳杂环系”意指由碳原子和 1-4 个独立选自 N、O 和 S 的杂原子组成的稳定的 5-至 7-元单环或双环，或 7-至 14-元双环杂芳环。优选所述芳族杂环上的 S 和 O 原子的总数不超过 1。

杂环的实例包括(但不限于)吡啶基、吡辛因基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基(benzothiofuranyl、benzothiophenyl)、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑啉基、咪唑基、4aH-咪唑基、咪唑基、苯并二氢吡喃基、苯并吡喃基、肉碱基、十氢喹啉基、2H,6H,-1,5,2-二噻嗪基、二氢呋喃并[2,3-b]四氢呋喃基、呋喃基、呋喃基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吡啶基、indolenyl、二氢吡啶基、中氮茛基、吡啶基、3H-吡啶基、异苯并呋喃基、异苯并二氢吡喃基、异吡啶基、异二氢吡啶基、异吡啶基、异喹啉基、异噻唑基、异噁唑基、亚甲基二氧基苯基、吗啉基、1,5-二氮杂萘基、八氢异喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑烷基、噁唑基、噁唑烷基、嘧啶基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、phenoxathiinyl、吩噻嗪基、2,3-二氮杂萘基、哌嗪基、哌啶基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噁唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶基(pyridinyl, pyridyl)、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、4H-喹啉基、喹啉基、奎宁环基、四氢



5 咪喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻葱基、噻唑基、噻吩基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基(thiophenyl)、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基和咕吨基。优选的杂环包括(但不限于)吡啶基、咪喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、吡咯烷基、咪唑基、吲哚基、苯并咪唑基、1H-吲唑基、噁唑烷基、苯并三唑基、苯并异噁唑基、羟吲哚基、苯并噁唑啉基和靛红酰基(isatinoyl)。也包括含有,例如以上杂环的稠环和螺环化合物。

10 在此所用的术语“氨基酸”意指含有碱性氨基基团和酸性羧基基团的有机化合物。包括在该术语中的有天然氨基酸(如L-氨基酸)、修饰的和不常见的氨基酸(如D-氨基酸),以及已知在生物学上以游离的或结合的形式出现,但通常不以蛋白出现的氨基酸。包括在该术语中的有修饰的和不常见的氨基酸,例如在如 Roberts 和 Vellaccio (1983)
15 The Peptides, 5: 342-429 中描述的那些氨基酸,其内容通过引用结合于本文中。天然蛋白中存在的氨基酸包括(但不限于)丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸、色氨酸、脯氨酸和缬氨酸。天然的非蛋白氨基酸包括(但
20 不限于)精氨基琥珀酸、瓜氨酸、半胱亚磺酸、3,4-二羟基苯丙氨酸、同型半胱氨酸、同型丝氨酸、鸟氨酸、3-碘代酪氨酸、3,5-二碘代酪氨酸(tryosine)、3,5,5'-三碘代甲状腺原氨酸和 3,3',5,5'-四碘代甲状腺原氨酸。可以用于本发明实施的修饰的或不常见的氨基酸包括(但不
25 限于)D-氨基酸、羟基赖氨酸、4-羟基脯氨酸、N-Cbz-保护的氨基酸、2,4-二氨基丁酸、同型精氨酸、正亮氨酸、N-甲基氨基丁酸、萘基丙氨酸、苯基甘氨酸、β-苯基脯氨酸、叔-亮氨酸、4-氨基环己基丙氨酸、N-甲基-正亮氨酸、3,4-脱氢脯氨酸、N,N-二甲基氨基甘氨酸、N-甲基氨基甘氨酸、4-氨基吡啶-4-甲酸、6-氨基己酸、反式-4-



(氨基甲基)-环己基甲酸、2-, 3-和 4-(氨基甲基)苯甲酸、1-氨基环戊基甲酸、1-氨基环丙基甲酸和 2-苄基-5-氨基戊酸。

5 在此所用的术语“药学上可接受的”指在正确的医学判断范围内，依据其相应的合理的益处/风险比，适合用于与人和动物组织接触而无过量的毒性、刺激、过敏反应或其它问题或并发症的那些化合物、物质、组合物和/或剂型。

在此所用的术语“药学上可接受的盐”指所公开化合物的衍生物，其中母体化合物通过使其成为酸性或碱性盐而被修饰。药学上可接受的盐的实例包括(但不限于)碱性残基如胺的无机或有机酸盐；酸性残基如羧酸的碱盐或有机盐等。药学上可接受的盐包括，例如由非毒性无机或有机酸形成的母体化合物的常用的非毒性盐或季铵盐。例如，常用的非毒性盐包括衍生自无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸等的盐；及由有机酸制备的盐，此类有机酸有，例如乙酸、丙酸、琥珀酸、羟基乙酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、扑酸、马来酸、羟基马来酸、苯基乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、对氨基苯磺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙二磺酸、草酸、羟乙磺酸等。

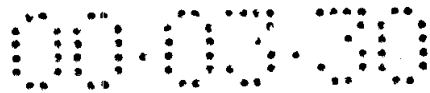
10

15

本发明的药学上可接受的盐可以通过常规的化学方法，由含有碱性或酸性部分的母体化合物来合成。一般来说，此类盐可通过使这些化合物的游离酸或碱形式与化学计算量的合适的碱或酸在水或在有机溶剂中，或在两者的混合物中反应来制备；一般优选非水介质像乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈。合适的盐的目录可在 Remington's Pharmaceutical Science, 第 17 版, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, 第 1418 页中找到，其内容通过引用结合于本文中。

20

25 由于已知药物前体能增强药物的大多数所需的特性(如溶解度、生物利用度、制备等)，本发明化合物可以以药物前体的形式给予。因此，本发明意欲包括本权利要求保护的化合物的药物前体、给予该化合物的方法和含有该化合物的组合物。“药物前体”意欲包括任何共价键



结合的载体，当这样的药物前体给予哺乳动物对象时，它能在体内释放出本发明的活性母体药物。本发明的药物前体可以通过以某种方式对存在于该化合物中的官能基团进行修饰来制备，即所述修饰可经通常的处理或在体内裂解为母体化合物。药物前体包括其中羟基、氨基或巯基结合于任何基团上的本发明化合物，以致当本发明的药物前体给予哺乳动物对象时，它可裂解分别形成游离的羟基、游离的氨基或游离的巯基。药物前体的实例包括(但不限于)本发明化合物中的醇和胺官能基团的乙酸酯(盐)、甲酸酯(盐)和苯甲酸酯(盐)衍生物。

“稳定的化合物”和“稳定的结构”意指足以稳固地经受从反应混合物中分离有用纯度，及可配制成有效治疗剂的化合物。

合成

本发明化合物可以以有机合成领域技术人员熟知的许多方法制备。本发明化合物可以使用下述方法，结合合成有机化学领域已知的合成方法或通过本领域技术人员可以理解的适当的修改来合成。优选的方法包括(但不限于)下述的方法。在此引用的所有参考文献均结合于本文中。

本发明的新化合物可以使用本部分描述的反应和技术制备。所述反应在适合于所用试剂和物质的溶剂中进行且适合于所进行的转化。而且，在下述合成方法的描述中，应该理解，所有建议的反应条件，包括溶剂、反应气压、反应温度、反应时间和后处理方法的选择，可选择为该反应的常用条件，它们对本领域技术人员来说应该是容易认识到的。有机合成领域的技术人员应该理解，存在于分子各部分的官能度必须与建议的试剂和反应相容。与该反应条件相容的对取代基的此类限制对本领域技术人员来说应是显而易见的，然后可以使用其它的方法。

式 10 的一系列 γ -内酰胺通过流程 1 和 2 概述的方法制备。用碱如双(三甲代甲硅烷基)氯化钠、N,N-二异丙基氯化锂和氯化钠使R¹取代

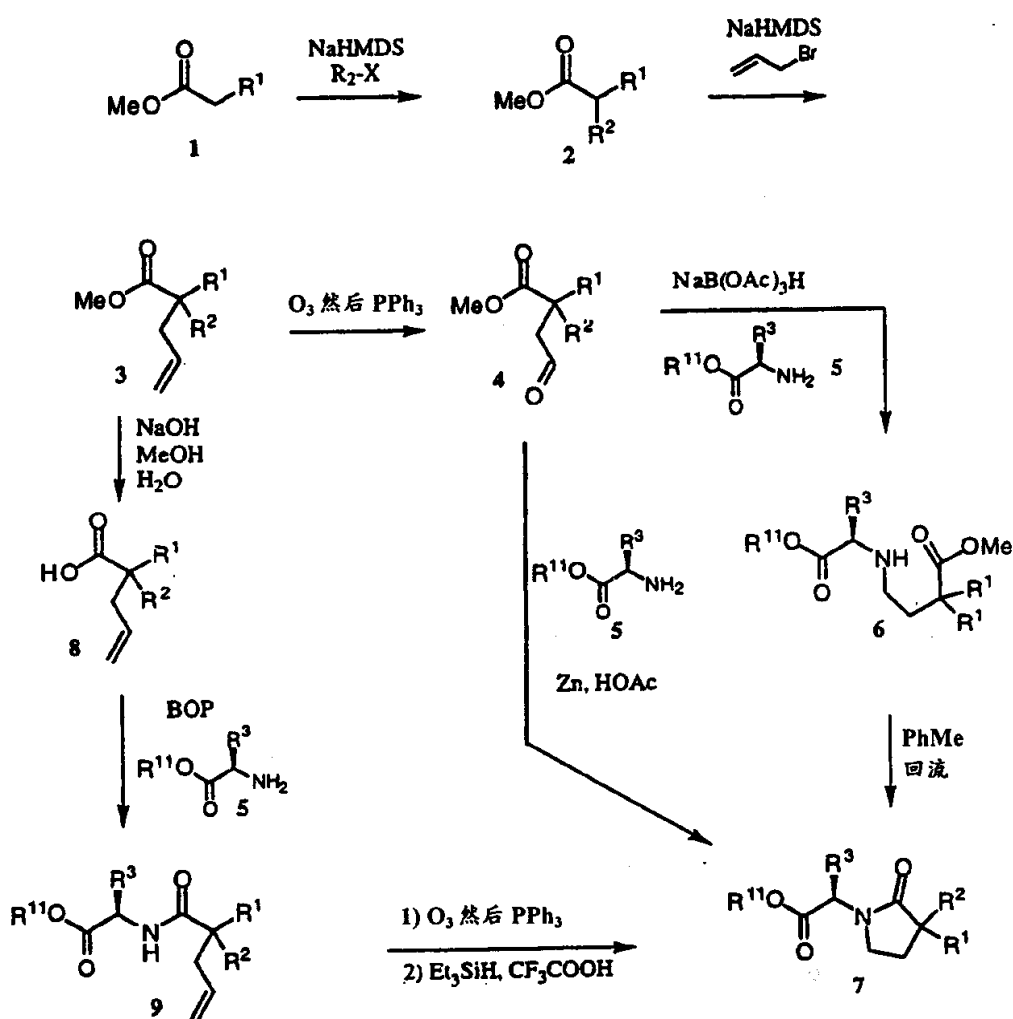
的乙酸甲酯 1 去质子化形成烯醇化物。用 R^2-X 烷基化提供 2。在类似的碱性条件下用烯丙基溴进一步烷基化得到酯 3。然后，通过臭氧解或通过二羟基化作用(OsO_4/NMO)，接着经二醇裂解($NaIO_4$)使 3 中的烯烴裂解产生醛 4。在高温下，用在乙酸中的锌处理醛 4 和 D-氨基酸 5，引起还原性胺化作用和内酰胺化作用得到 γ -内酰胺 7。该 γ -内酰胺化作用在季铵中心产生两种非对映的差向异构体的混合物。7 的非对映体可以分离或作为混合物用于下一步骤。

或者，通过分步顺序使醛 4 转化为内酰胺 7。通过还原性胺化作用使 4 与氨基酯 5 缩合提供仲胺 6。用试剂如硼氢化钠、氰基硼氢化钠和三乙酰氧基硼氢化钠可以进行还原性胺化作用。通过热引发的内酰胺化作用或甲酯的水解作用，接着用试剂如 BOP 形成酰胺键使胺 6 转化为 7。

内酰胺 7 也可通过羧酸 8 由酯 3 制备。用文献中众所周知的标准肽偶合试剂，例如 DCC、BOP 和 TBTU (Bodanszky, M. 在 *Peptide Chemistry A Practical Textbook*, 第二版, Springer-Verlag, New York, 1993) 可以使酸 8 和氨基酯 5 偶合。烯烴经降解(O_3/PPh_3 或 $OsO_4/NaIO_4$) 和脱氧作用(Et_3SiH/CF_3COOH) 得到内酰胺 7。

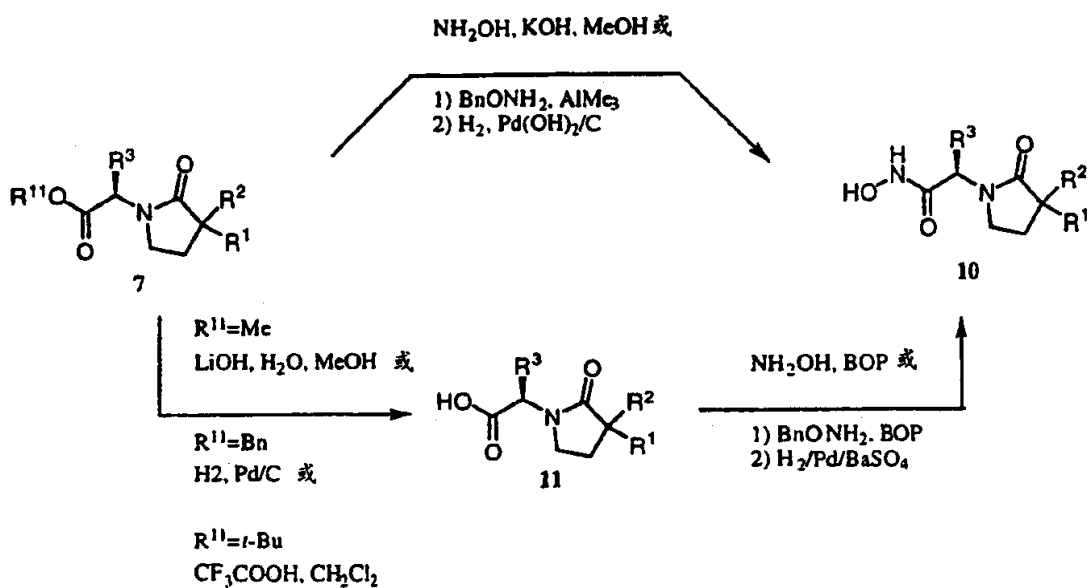
许多 D-氨基酸衍生物 5 可从市售获得或通过简单的保护基团处理由市售的原料制备。采用 Myers 方法(Myers, A. G.; Gleason, J. L.; Yoon, T. J. *Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 8488) 由甘氨酸、采用 Mitsunobu 反应(Cherney, R. J.; Wang, L. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 2544) 或采用 Evans 亲电子叠氮化作用(electrophilic azidations) (Evans, D. A.; Britton, T. C.; Ellman, J. A.; Dorow, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 4011) 由丝氨酸合成其它的 D-氨基酸衍生物。

流程 1



- 5 在碱性(KOH 或 NeOMe)条件下, 在甲醇中用羟胺处理使甲酯 7 ($R^{11}=\text{Me}$)转化为异羟肟酸 10(流程 2)。采用 Weinreb 的三甲基铝条件 (Levin, J. I.; Tuross, E.; Weinreb, S. M. *Syn. Commun.* 1982, 12, 989)或 Roskamp 的双[双(三甲代甲硅烷基)酰氨基]锡试剂(Wang, W.-B.; Roskamp, E. J. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 6101), 用 O-苄基羟胺可使甲酯
- 10 7($R^{11}=\text{Me}$)转化为苄基保护的异羟肟酸。然后氢解提供异羟肟酸 10。或者, 通过羧酸中间体 11 可以制备 10。通过与羟胺或 NH_2OBn 偶合, 然后去保护使羧酸 11 转化为 10。

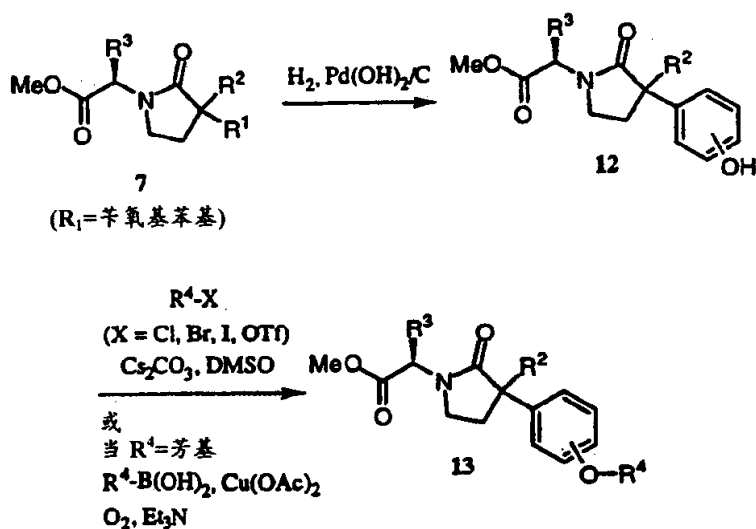
流程 2



- 5 当 R¹ 为苄氧基苯基时，用中间体 7 制备 4-羟苯基内酰胺 13 的各种醚(流程 3)。除去苄基保护基团，接着用 R⁴-X 烷基化产生 13。用碱如碳酸钾、碳酸铯、氯化钠和叔丁醇钾可以进行烷基化。按照流程 2 概述的顺序将酯 13 转化为异羟肟酸。

10

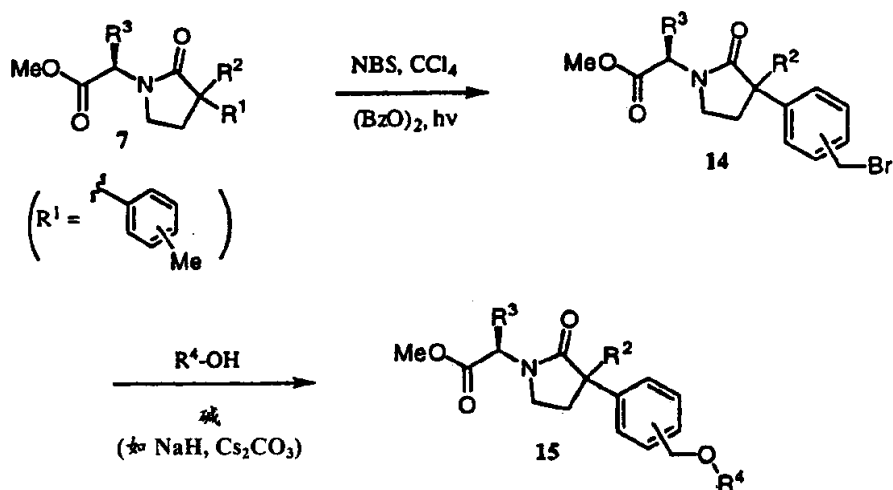
流程 3



按照流程 4 概述的顺序制备另一系列的式 15 的苯基内酰胺。当 R^1 为甲基时，用 7 为原料，用 N-溴代琥珀酰亚胺游离基溴化得到溴化物 14。在碱性条件下，用 R^4-OH 使 14 烷基化得到 15。按照流程 2 概述的顺序将酯 15 转化为异羟肟酸。

5

流程 4



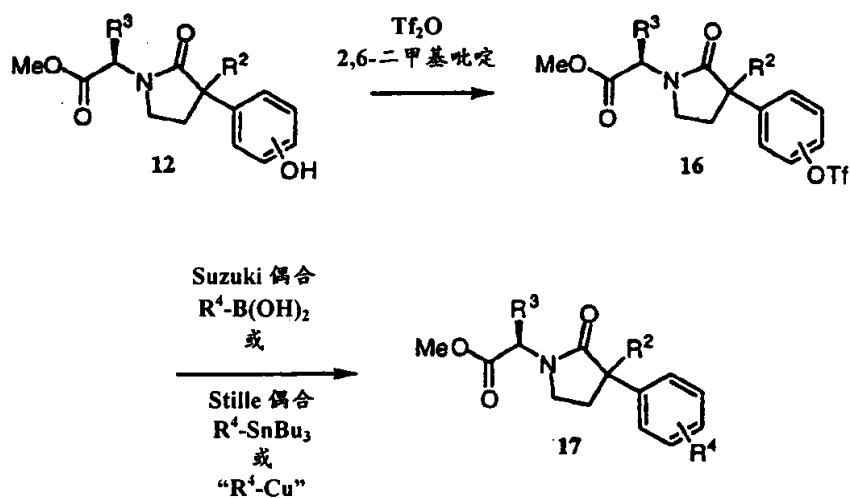
10

按照流程 5 概述的顺序制备另一系列的式 17 的苯基内酰胺。使 12 与三氟甲磺酸酐反应提供三氟甲磺酸酯 16。在 Stille 或 Suzuki 条件下，对 16 进行钯-介导的偶合提供 17。或者，使 16 与低级或高级铜酸盐反应得到 17。按照流程 2 概述的顺序将酯 17 转化为异羟肟酸。

15

20

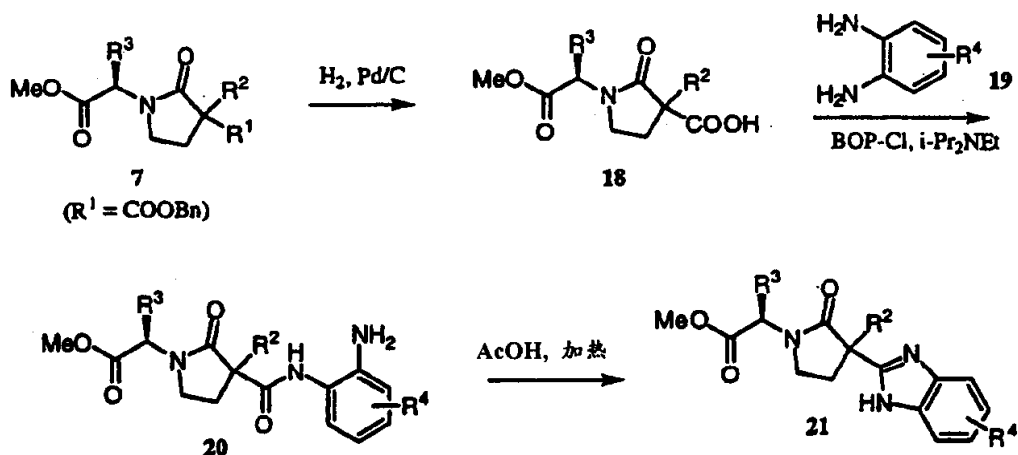
流程 5



5 当 R¹ 为羧基苄氧基时，由 7 制备各种杂环取代的内酰胺。作为一种代表性的实例，流程 6 图示了苯并咪唑系列的合成。在 7 氢解后，用偶合剂如 BOP-Cl 使生成的酸 18 与二胺 19 偶合。在乙酸中加热 20，形成苯并咪唑 21。按照流程 2 概述的顺序将酯 21 转化为异羟肟酸。

10

流程 6



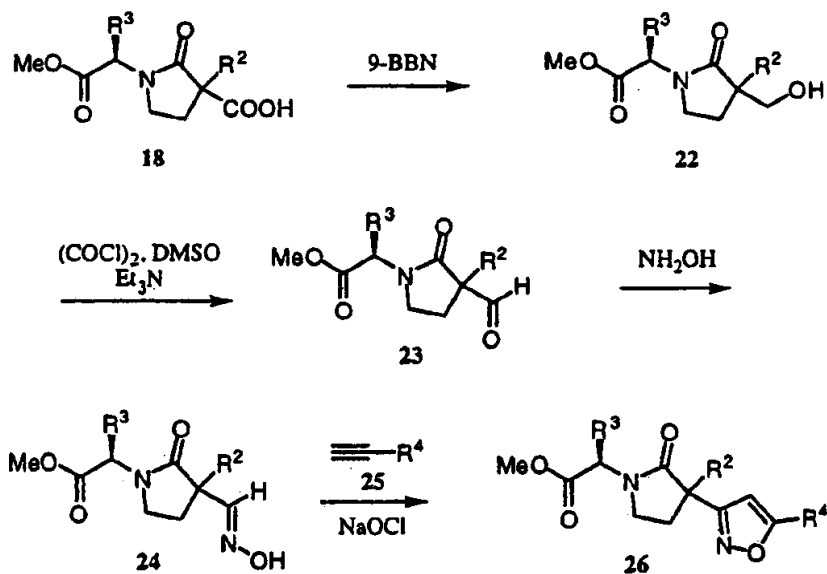
15

按照流程 7 概述的顺序，用常见的中间体 18 制备一系列式 26 异噁唑取代的内酰胺。通过硼氢化作用和 Swern 氧化作用使羧酸 18 转化

为醛 23。使形成的肟原位氧化并与乙炔 25 进行[3+2]偶极环加成反应提供异噁唑 26。按照流程 2 概述的顺序将酯 26 转化为异羟肟酸。

流程 7

5

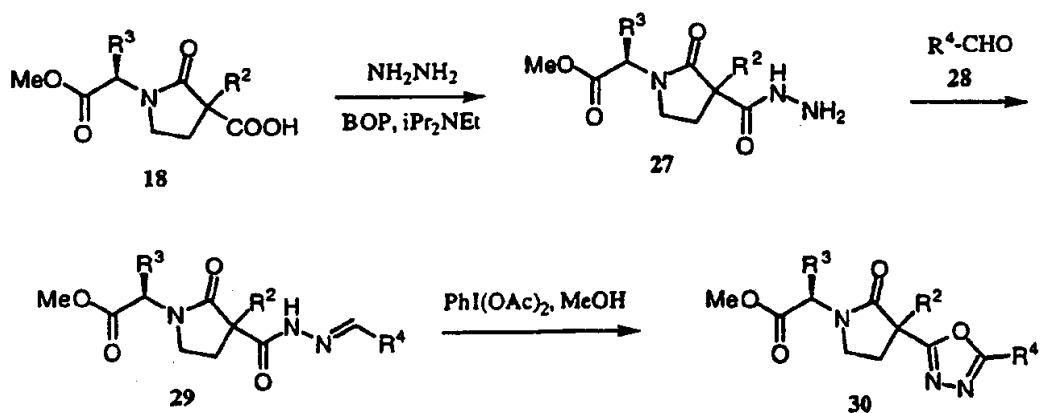


按照流程 8 概述的顺序，用常见的中间体 18 制备另一序列的在 α 位具有噁二唑取代基的式 30 内酰胺。先使酸 18 与肼偶合得到 27。与醛 28 缩合并用 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 进行氧化性环化提供噁二唑 30(Yang, R. Y.; Dai, L. X. J. Org. Chem. 1993, 58, 3381)。按照流程 2 概述的顺序将酯 30 转化为异羟肟酸。

15

20

流程 8

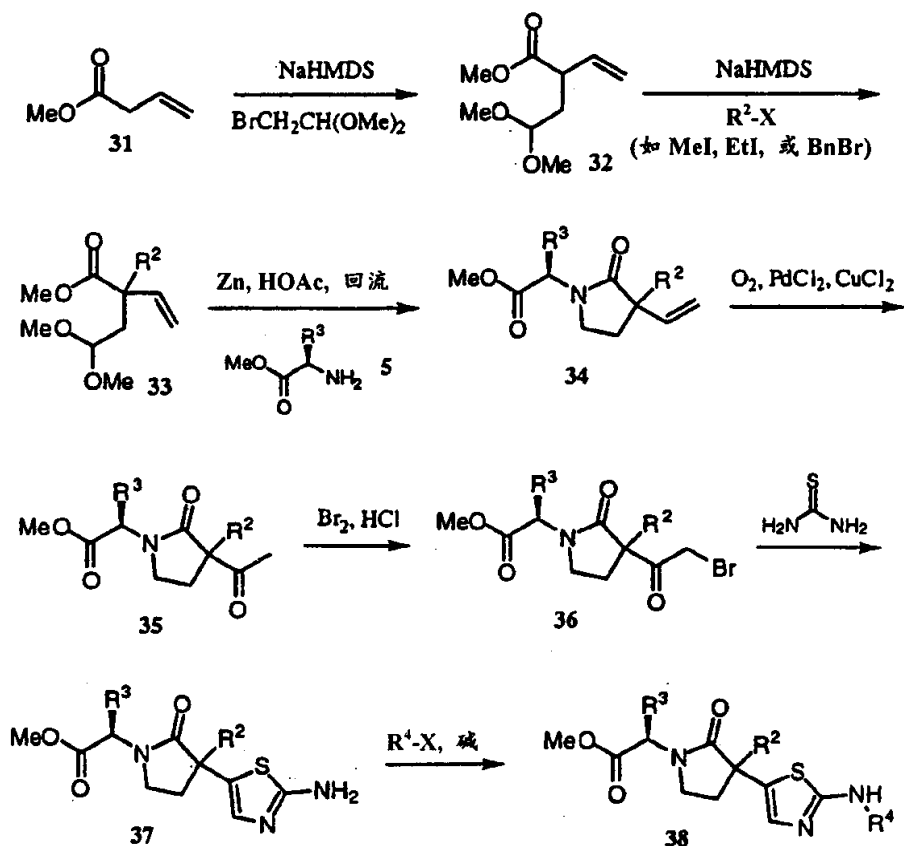


5 按照流程 9 概述的顺序制备另一系列的在 α 位具有氨基噻唑取代基的式 38 内酰胺。用溴代乙醛缩二甲醇和 $\text{R}^2\text{-X}$ 连续进行烷基化得到 33。在乙酸中用锌使 33 与 D-氨基酸 5 反应提供内酰胺 34。通过 Wacker 氧化作用和溴化作用由 34 获得溴代酮 36。用硫脲处理溴代酮 36 产生氨基噻唑 37 (Warkees, D. G.; Burger, A. J. Am. Chem. Soc. 1948, 70, 3329)。然后用 $\text{R}^4\text{-X}$ 烷基化提供 38。按照流程 2 概述的顺序将酯 10 38 转化为异羟肟酸。

15

20

流程 9

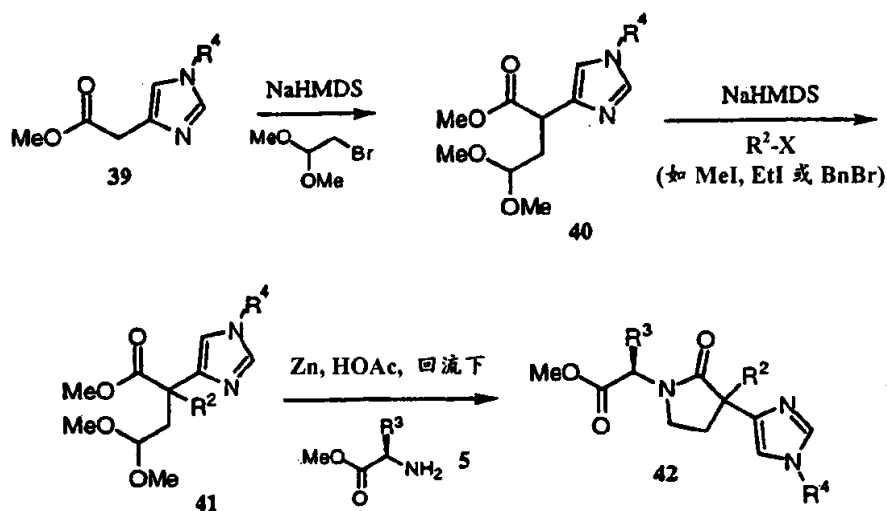


5 按照流程 10 概述的顺序制备另一系列的在 α 位具有咪唑取代基的式 42 内酰胺。用溴代乙醛缩二甲醇和 $\text{R}^2\text{-X}$ 连续进行烷基化得到 41。在乙酸中用锌使 41 与 D-氨基酸 5 反应提供内酰胺 42。按照流程 2 概述的顺序将酯 42 转化为异羟肟酸。

10

15

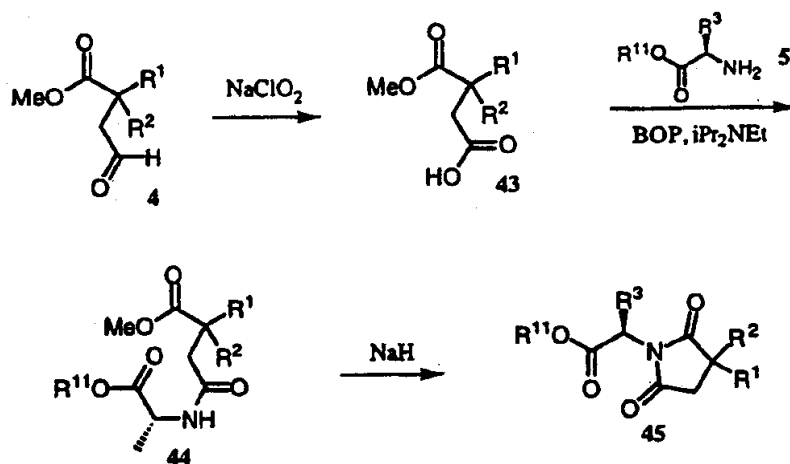
流程 10



- 5 由中间体 4 制备一系列式 45 的琥珀酰亚胺(流程 11)。该合成经氧化为羧酸 43，与氨基酸 5 偶合，并形成琥珀酰亚胺。按照流程 2 概述的顺序将酯 45 转化为异羟肟酸。

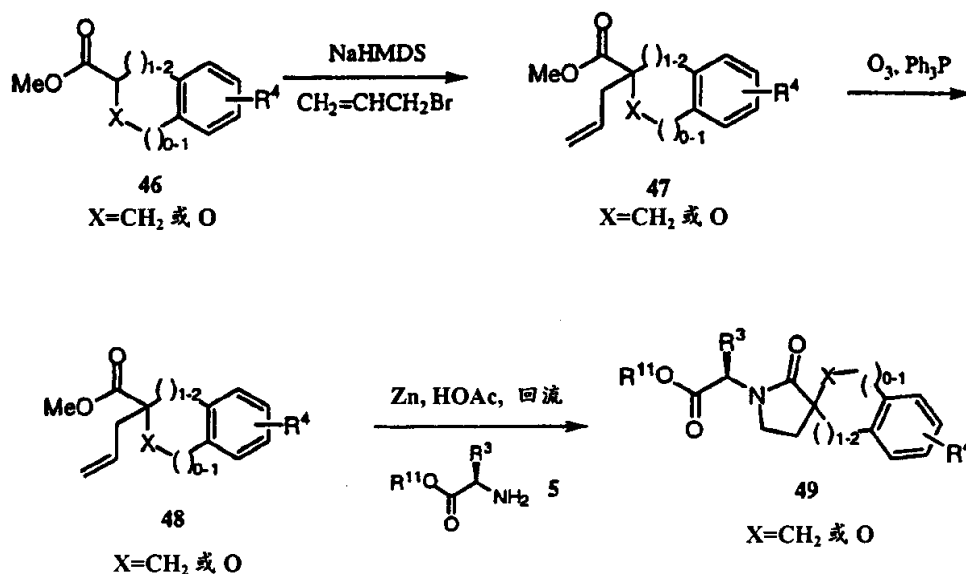
流程 11

10



- 由 46 制备一系列式 49 的螺环内酰胺(流程 12)。该合成顺序类似于流程 1 的方法。按照流程 2 概述的顺序将酯 49 转化为异羟肟酸。

流程 12

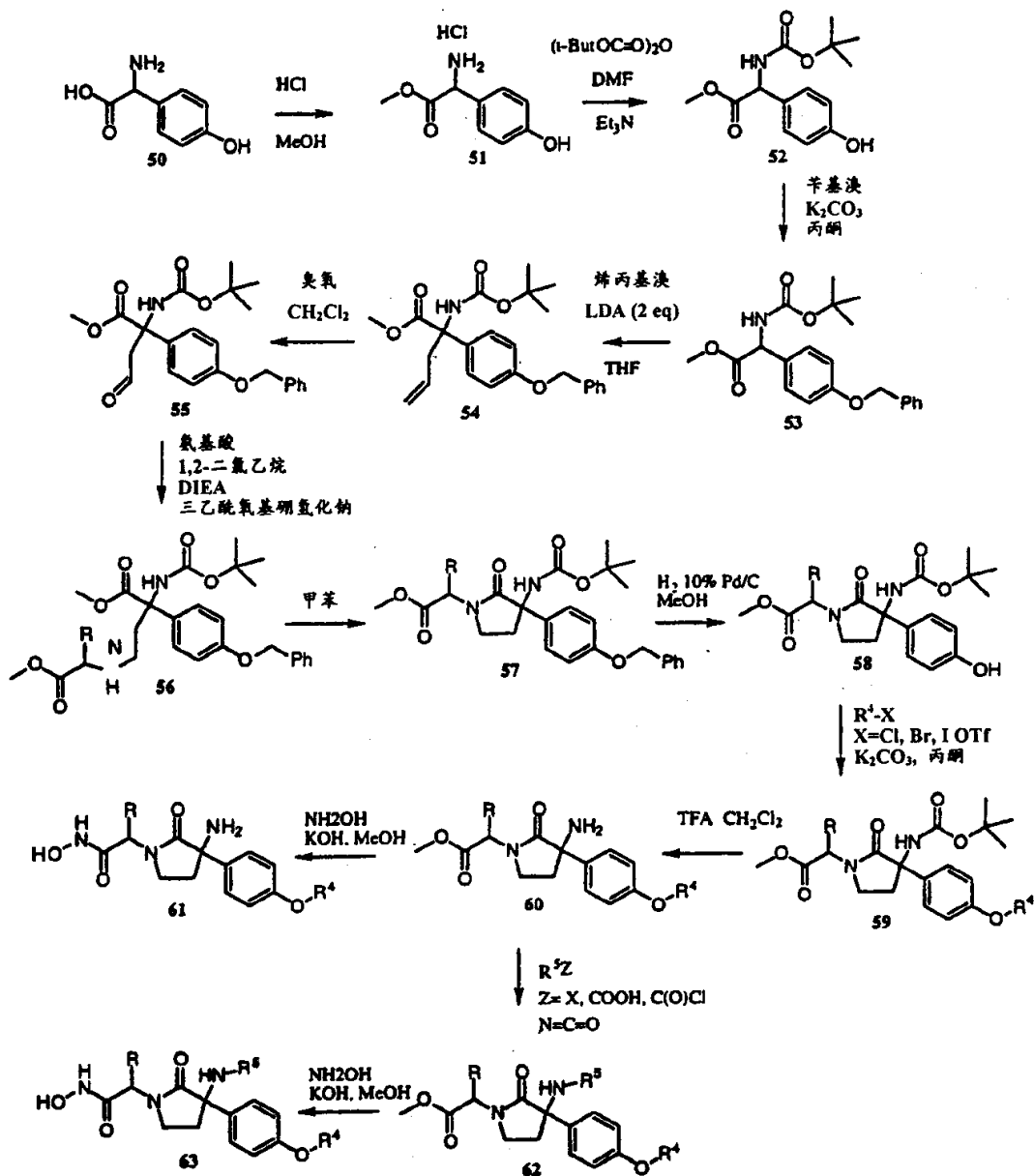


- 5 通过流程 13 所述的方法可以制备其中 R² 为 NHR 的各种式(I)化合物。用甲醇和 HCl 将对-羟基甘氨酸转化为甲酯得到化合物 51，通过文献中描述的方法将其转化为 N-Boc 保护的氨基酸 52。通过使酚化合物 52 与苄基溴在丙酮及碱如碳酸钾中反应可以制备对-苄氧基苯基甘氨酸化合物 53。通过用 LDA (2eq) 和烯丙基溴处理化合物 53 制备 2-烯丙基苯基乙酸化合物 54。用臭氧和三苯膦将烯烃化合物 54 氧化为醛化合物 55，然后与合适的胺反应得到亚胺，用类似于三乙酰氧基硼氢化钠的试剂将其还原，得到胺化合物 56。通过在合适的溶剂如甲苯中加热胺化合物 56 制备γ-内酰胺化合物 57。通过文献中众所周知的方法，例如用钨炭在氢气中氢化除去苄基醚得到化合物 58。通过使酚化合物 58 与适当取代的卤化物等在丙酮及碱如碳酸钾中反应可以制备化合物 59。通过文献中除去 N-Boc 基团的众所周知的方法和前述转化甲酯的方法可以由化合物 59 制备异羟肟酸化合物 61。或者，用适当取代的酰氯、异氰酸酯、羧酸及偶合剂如羰基二咪唑等处理胺化合物 60，这些是文献中众所周知的制备酰胺键的方法。或者，通过文献中已知的各种方法，如使用光气和碱如碳酸钠，可将化合物 60 的
- 10
- 15
- 20

胺转化为异氰酸酯，使其与适当取代的胺反应得到化合物 62。通过前述方法制备异羟肟酸。

流程 13

5



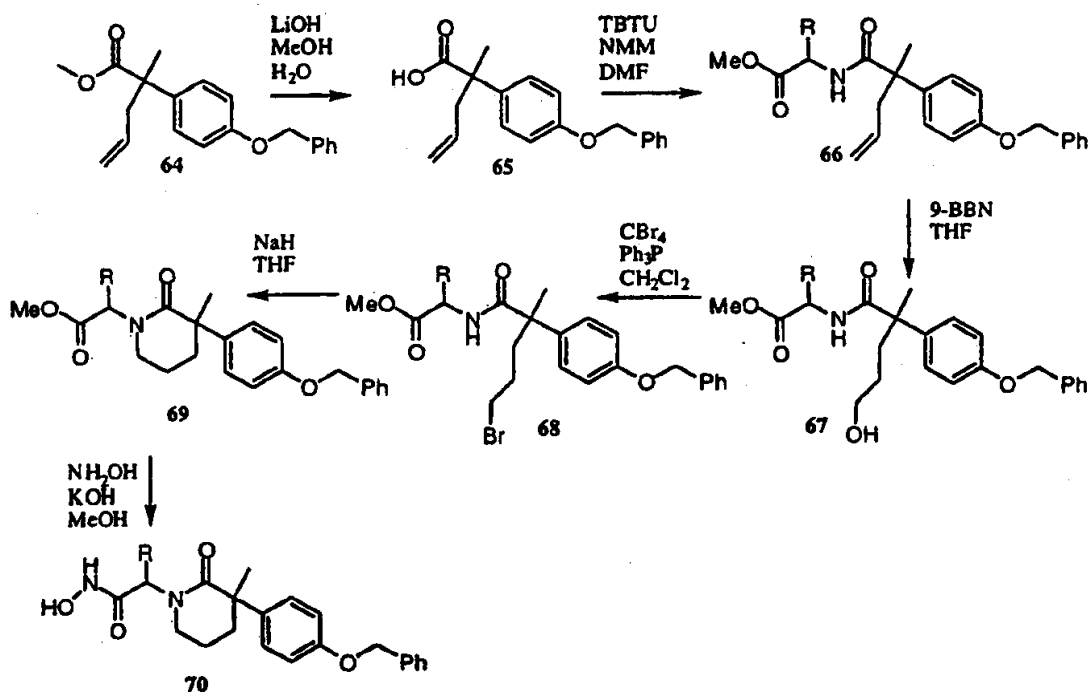
通过流程 14 中所述的方法可以制备其中内酰胺为六元环的各种式(I)化合物。通过文献中众所周知的方法，例如用甲醇水溶液中的氢氧化锂将酯化合物 64 转化为酸化合物 65，然后通过文献中众所周知

10

的制备酰胺键的方法(例如在 DMF 中的 TBTU 和 N-甲基吗啉)偶合到适当取代的胺上得到化合物 66。通过用 9-BBN 还原和用过氧化氢进行氧化性处理可由烯烃化合物 66 制备羟基化合物 67。通过文献中众所周知的方法,如使用在二氯甲烷中的四溴化碳和三苯膦,将化合物 67 的羟基转化为离去基团来制备 δ -内酰胺 69。溴化物 68 与碱如氢化钠在 THF 中反应得到 δ -内酰胺 69。通过前述方法制备异羟肟酸化合物 70。

流程 14

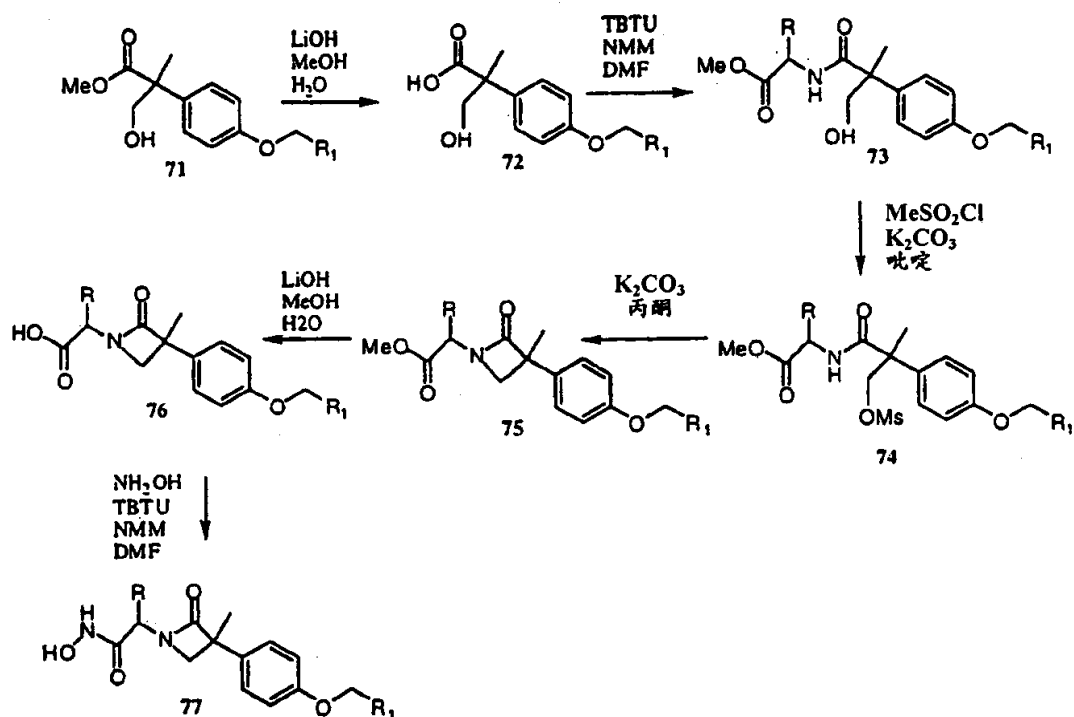
10



15

通过流程 15 中所述的方法可以制备其中内酰胺为四元环的各种式(I)化合物。通过文献中众所周知的和前述的方法将酯化合物 71 转化为酸化合物 72 并偶合到适当取代的胺上。通过文献中众所周知的方法,如使用在吡啶中的甲磺酰氯和碳酸钾,将化合物 73 的羟基转化为离去基团来制备 β -内酰胺 75。使甲磺酸酯化合物 74 与碱如碳酸钾在丙酮中反应得到 β -内酰胺 75。通过前述方法制备异羟肟酸 77。

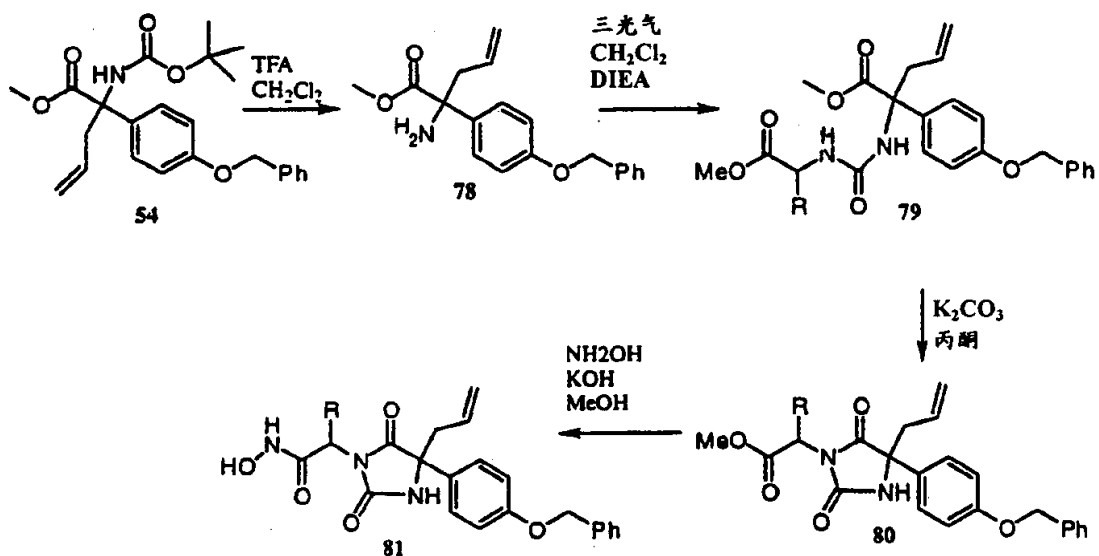
流程 15



5 通过流程 16 中所述的方法可以制备其中内酰胺由乙内酰脲环取代的各种式(I)化合物。通过前述除去 Boc 保护基团的方法, 由 N-Boc 化合物 54 制备胺化合物 78。通过文献中众所周知的方法和前述方法, 例如用在二氯甲烷中的三光气和 DIEA 将胺化合物 78 转化为异氰酸酯并使其与适当取代的胺反应来制备脲化合物 79。或者, 胺 78 可与市售购得的或如上所述制备的异氰酸酯反应。通过使脲化合物 79 与碳酸钾在丙酮中反应得到乙内酰脲化合物 80。通过前述方法制备终产物异羟肟酸化合物 81。

10

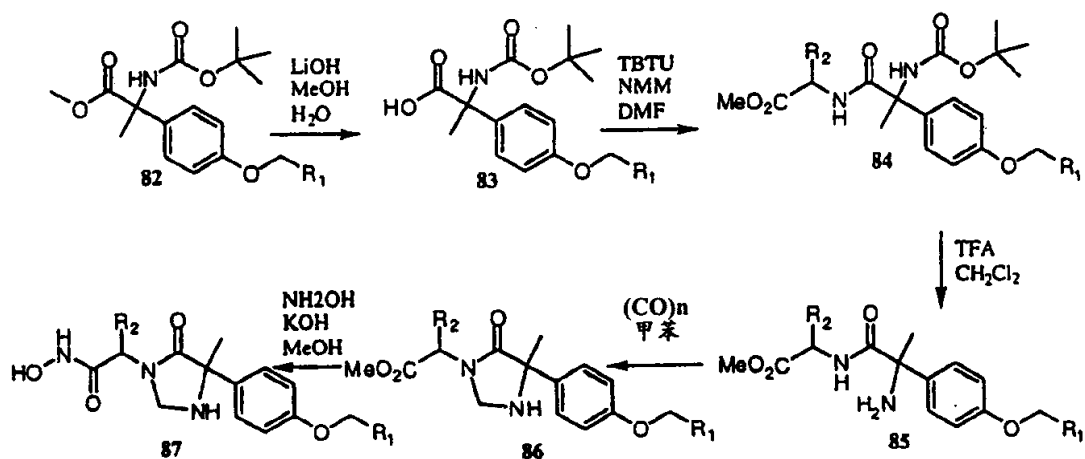
流程 16



5 通过流程 17 中所述的方法可以制备其中内酰胺由氨基亚甲基内酰胺环取代的各种式(I)化合物。通过文献中详述的和前述的水解为所述酸并偶合到适当取代的胺上的方法，由 2-甲基苯基甘氨酸化合物 82 制备二氨基酸化合物 84。通过前述的常用方法除去 N-Boc 基团得到胺化合物 85。通过在高温下，使胺化合物 85 与仲甲醛在甲苯中反应来制备杂环化合物 86。通过前述方法制备终产物异羟肟酸化合物 87。

10

流程 17





通过流程 18 所述的方法可以制备其中 R^2 为 CH_2NHR 的各种式(I) 化合物。通过使对-羟基苯基乙腈与苄基溴在丙酮及碳酸钾中反应得到 化合物 88，再使其在高温下与乙醇钠和碳酸二乙酯在甲苯中反应来制 备氰基乙酸酯化合物 89。通过用碱如氢化钠产生阴离子并使其与烯丙 基溴在 DMF 中反应，可由所述氰基乙酸酯化合物 89 制备烯丙基氰基 乙酸酯 90。通过在几个其它流程中的前述步骤顺序制备腈内酰胺化合 物 94。N-Boc 亚甲基胺化合物 96 可通过在甲醇中使用钨炭及 HCl 还 原腈内酰胺化合物 94，得到氨基化合物 95，然后通过常规方法用 Boc 基团对其保护，得到化合物 96 来制备。通过前述方法制备最终的异羟 肟酸化合物 99 和 101。

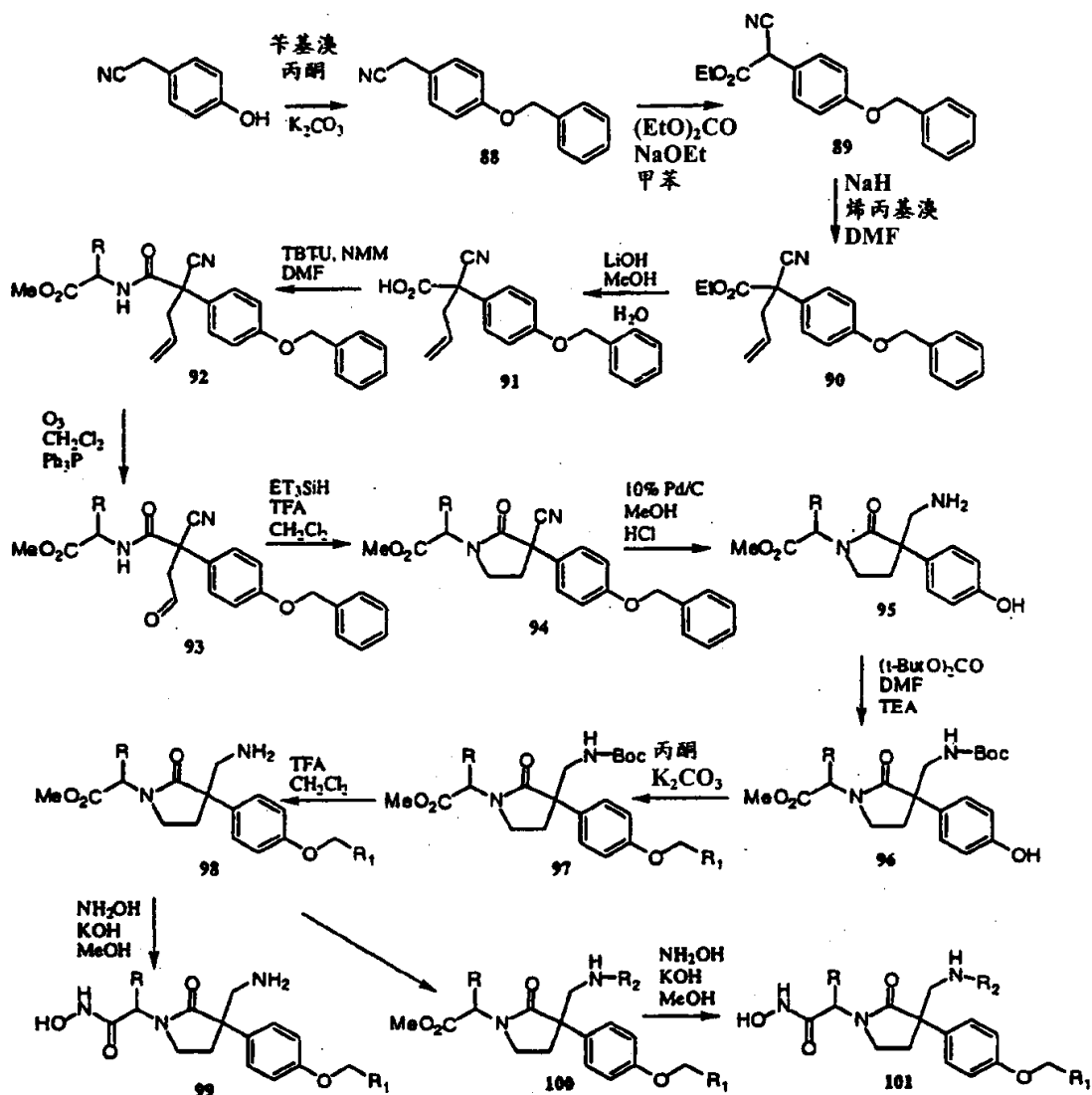
15

20

25

30

流程 18

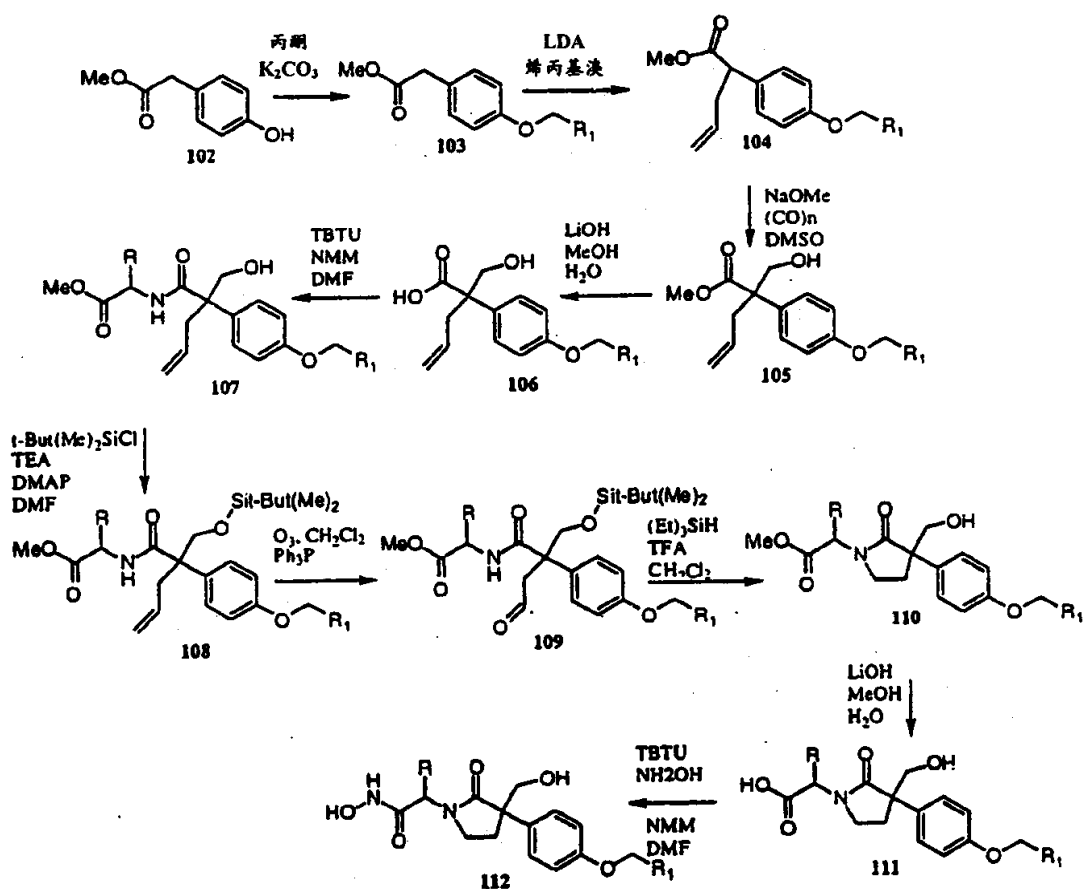


5 通过流程 19 所述的方法可以制备其中 R^2 为 CH_2OH 的各种式(I) 化合物。通过如前所述使对-羟基苯基乙酸酯与苄基溴和碳酸钾在丙酮 中反应，然后用在 THF 中的 LDA 和烯丙基溴处理苄氧基苯基乙酸酯 化合物 103 来制备烯丙基化合物 104。通过用仲甲醛和甲醇钠在 DMSO 中处理苄氧基苯基乙酸酯化合物 103 得到亚甲基羟基化合物 105。如 10 前所述水解该酯并将羧酸偶合到适当取代的胺上得到化合物 107。通 过在文献中详述的方法制备保护的 O-甲硅烷基化合物 108，然后如前

所述用臭氧氧化醛化合物 109。在室温下用三乙基硅烷和 TFA 在二氯甲烷中处理，可由醛化合物 109 制备内酰胺化合物 110。通过前述方法制备最终的异羟肟酸化合物 112。

5

流程 19

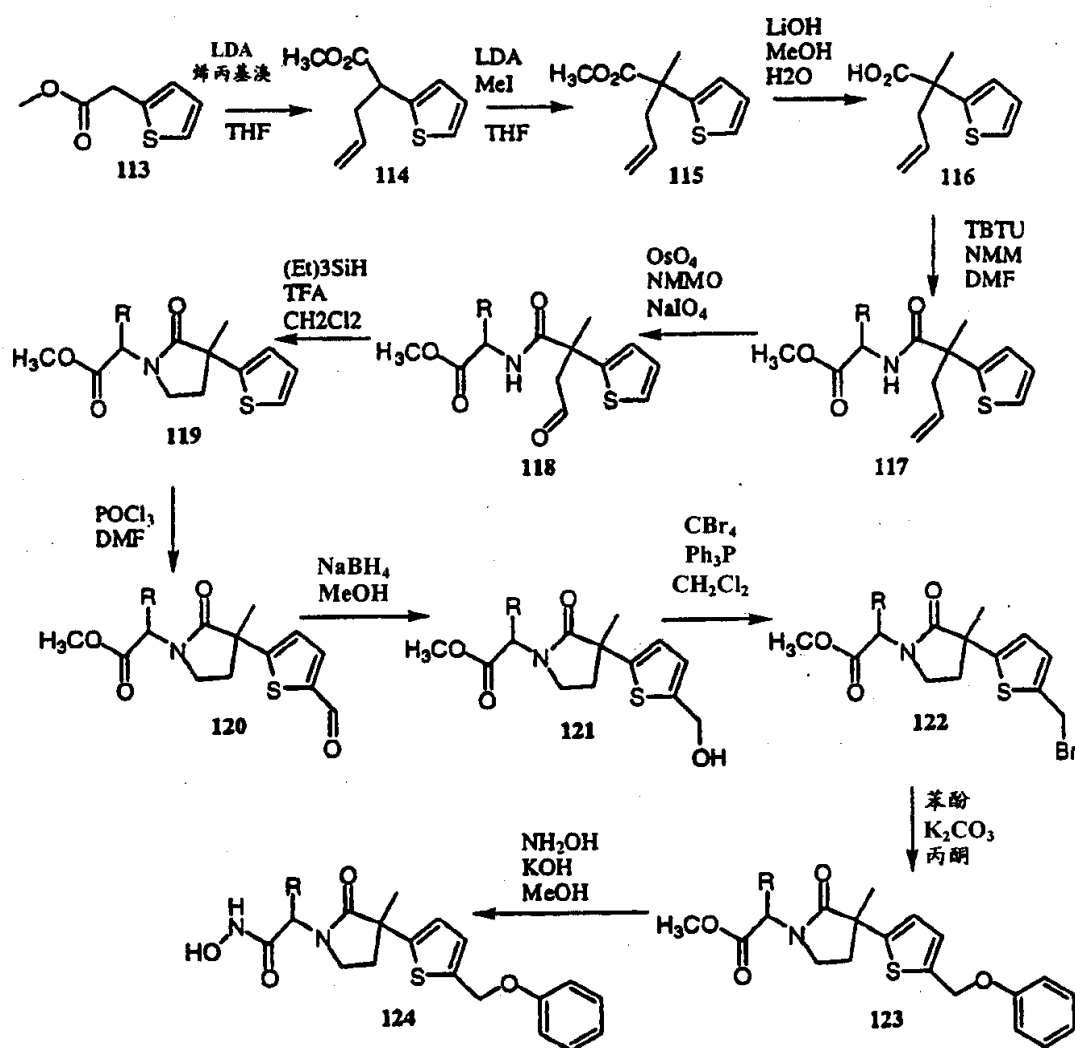


通过流程 20 所述的方法可以制备其中 R^1 为杂环如噻吩的各种式 (I) 化合物。通过用 LDA 和烯丙基溴处理噻吩乙酸酯化合物 113 得到化合物 114，接着用在 THF 中的 LDA 和甲基碘处理来制备噻吩取代的化合物 115。通过如前所述将酯水解为酸并将羧酸偶合到胺上的方法制备噻吩化合物 117。通过四氧化铈和 NMMO 的作用，氧化烯烃化合物 117，得到醛化合物 118，然后用 $NaIO_4$ 处理得到所述二醇。如前所述，用在二氯甲烷中的三乙基硅烷和 TFA 以形成内酰胺环化合物

15

119。通过在文献中详述的化学方法，用在 DMF 中的三氯化磷制备醛噻吩化合物 120。在甲醇中使醛化合物 120 与硼氢化钠反应得到醇化合物 121，再与四溴化碳和三苯膦反应得到溴化物 122。用苯酚和碳酸钾在丙酮中处理该溴化物得到苯基醚化合物 123。通过前述方法制备最终的异羟肟酸化合物 124。

流程 20



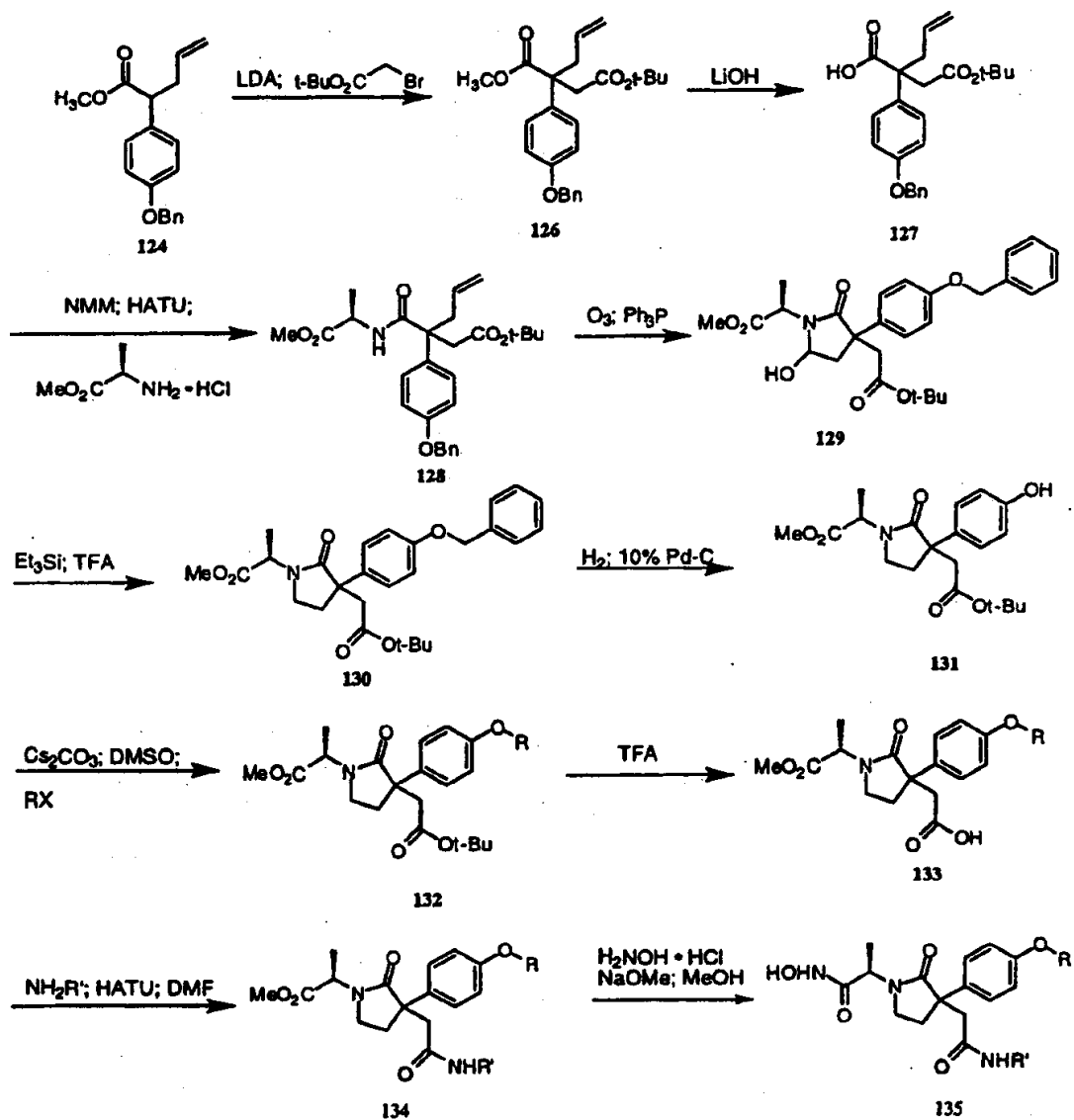
10

按照流程 21 概述的顺序制备另一系列的式 135 内酰胺。用溴代乙酸叔丁酯使酯 124 烷基化得到 126。按照如前所述的顺序将酯 126

转化为 132。在文献中众所周知的条件下，除去叔丁基并与 $\text{NH}_2\text{R}'$ 偶合得到 134 按照流程 2 概述的顺序将酯 134 转化为异羟肟酸。

流程 21

5



按照流程 22 概述的顺序制备另一系列的式 140 的螺环内酰胺。通过 $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 取代使 136 与丙二酸二甲酯反应得到二酯 137。通过烯丙基化和臭氧解由 137 制备醛 139。在还原胺化条件下，使醛 139 与 5 反应得到仲胺。在回流下，用在乙酸中的锌处理进行硝基还原和螺环化

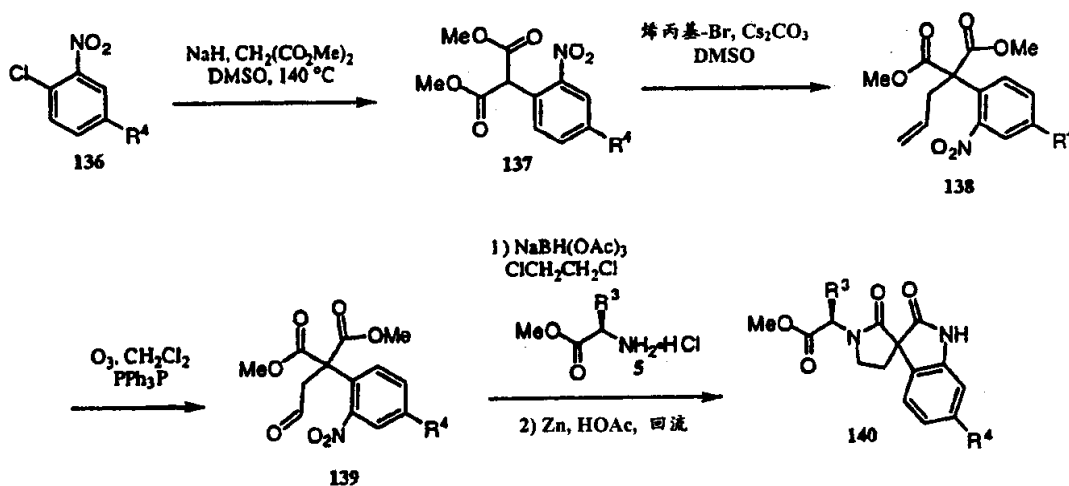
10



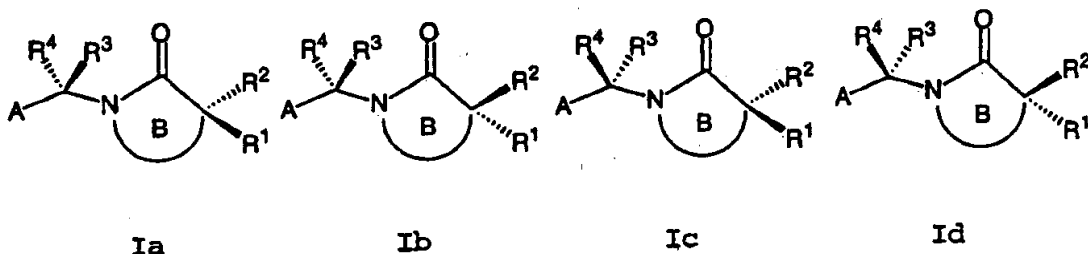
反应(一罐法)得到 140。按照流程 2 概述的顺序将酯 140 转化为异羟肟酸。

流程 22

5



式 I 化合物的一种非对映体与其它的非对映体比较，显示出优越的活性。因此，认为下面的立体化学是本发明的一部分。

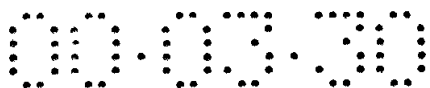


10

需要时，通过 HPLC，用手性柱或通过如 Steven D. Young 等在 Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1995, 2602-2605 中所述用拆分剂如樟脑酰氯(camphonic chloride)拆分可以获得外消旋物质的分离。式 I 的手性化合物也可用手性催化剂或手性配体直接合成(如 Andrew S. Thompson 等, Tet. lett. 1995, 36, 8937-8940)。

15

本发明的其它特征在下述的示例性实施方案中将变得越来越明显，给出这些实施方案是为了说明本发明并不打算对其进行限制。



实施例

在实施例中所用的缩略语定义如下：“1×”表示一次，“2×”表示两次，“3×”表示三次，“℃”表示摄氏度，“eq”表示当量，“g”表示克，“mg”表示毫克，“ml”表示毫升，“¹H”表示质子，“h”表示小时，“M”表示摩尔，“min”表示分钟，“MHz”表示兆赫，“MS”表示质谱，“NMR”表示核磁共振光谱，“rt”表示室温，“tlc”表示薄层层析，“v/v”表示体积与体积之比，“α”、“β”、“R”和“S”是本领域技术人员熟悉的立体化学名称。

10 实施例 1

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-3-[4-(苯基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷乙酰胺

(1a) 于-78℃，用1小时将双(三甲代甲硅烷基)氯化钠(254ml, 1.3eq)的1.0M四氢呋喃溶液加入在四氢呋喃(600ml)的4-苄氧基苯基乙酸甲酯(50.00g, 195mmol)溶液中。于-78℃1小时后，加入碘代甲烷(18.2ml, 1.5eq)。于-20℃2小时后，加入饱和氯化铵(400ml)、水(600ml)、乙醚(500ml)和己烷(500ml)。分离两相并用1:1(v/v)乙醚-己烷(2×650ml)提取水相。顺序用水(2×500ml)、盐水(400ml)洗涤合并的有机提取物，并干燥(硫酸镁)。真空除去溶剂提供为黄色粘稠油状的所需产物(49.58g, 94%)。MS实测值： $(M+NH_4)^+ = 288$ 。

(1b) 按照类似于(1a)的方法，于-78℃，用双(三甲代甲硅烷基)氯化钠(234ml, 1.3eq)的1.0M四氢呋喃溶液处理得自(1a)的物质(48.66g, 180mmol)并于-20℃用烯丙基溴(23.4ml, 1.5eq)使之烷基化。经后处理并浓缩得到为淡黄色固体的所需产物(54.77g, 98%)。MS实测值： $(M+H)^+ = 311$, $(M+NH_4)^+ = 328$ 。

(1c) 于-78℃将臭氧鼓泡通入得自(1b)的烯烃(54.0g, 174mmol)的二氯甲烷(500ml)溶液中直至TLC显示原料消失。将该混合物用氮气吹洗并用三苯膦(54.77g, 1.2eq)处理。于室温下1小时后，真空浓缩该混合

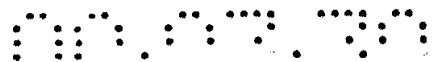
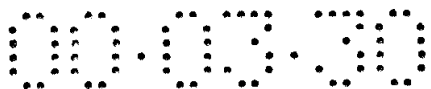


物。残留物经短硅胶柱纯化(乙酸乙酯-己烷, 20:80)得到为白色固体的所需醛(44.65g, 82%)。MS 实测值: $(M+H)^+ = 313$, $(M+NH_4)^+ = 330$ 。
(1d) 于 5-10 °C, 将锌粉(93.74g, 10eq)分次加入得自(1c)的醛(44.73g, 143mmol)和 D-丙氨酸甲酯盐酸盐(22.00g, 1.1eq)的乙酸溶液(1L)中。将该混合物加热至回流 4 小时, 然后冷却至室温。随后加入氯仿(1L),
5 过滤该混合物并用 1:1 乙醇-氯仿(500ml)洗涤固体残留物。随后真空除去溶剂, 加入乙酸乙酯(1L), 过滤除去沉淀。浓缩滤液并经硅胶层析纯化(乙酸乙酯-己烷, 35:65, 然后 40:60, 然后 60:40)得到 1:1 的内酰胺混合物(42.30g, 81%)。经再次硅胶层析(乙酸乙酯-己烷, 40:60)分离
10 该混合物。MS 实测值: $(M+H)^+ = 368$ 。

(1e) 羟胺/氢氧化钾溶液的制备: 将氢氧化钾(2.81g, 1.5eq)的甲醇溶液(7ml)加入羟胺盐酸盐(2.34g, 33.7mmol)的甲醇(12ml)的热溶液中。该混合物冷却至室温后, 过滤除去沉淀。新鲜使用该滤液, 估计羟胺浓度为 1.76M。

15 于室温下, 将新鲜制备的 1.76M 羟胺溶液(2.3ml, 4eq)加入在甲醇(2ml)中的得自(1d)的较小极性的异构体(369.2mg, 1.00mmol)中。于该温度下 1 小时后, 加入相同量的羟胺并再搅拌该混合物 30 分钟。用 1N HCl 酸化至 pH 4-5, 沉淀出所需的异羟肟酸。过滤收集产物并用水(3 ×)洗涤得到白色固体(322.6mg, 87%)。MS 实测值: $(M-H)^- =$
20 367。

(1f) 按照类似于(1e)的方法, 使得自(1d)的较大极性的异构体(378.6mg, 1.03mmol)与羟胺反应。用 1N HCl 条调节至 pH 4 后, 真空除去甲醇。用乙酸乙酯提取含水残留物, 干燥(硫酸镁)并浓缩。硅胶层析(甲醇-二氯甲烷, 5:95, 然后 10:90)提供为白色固体的所需异羟肟酸(84.0mg,
25 22%)。MS 实测值: $(M-H)^- = 367$ 。



实施例 2

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-3-(4-甲氧基苯基)-1-吡咯烷乙酰胺 (2a) 于-78 °C, 将双(三甲代甲硅烷基)氯化钠(139ml, 1.1eq)和 4-甲氧基苯基乙酸甲酯(20.0ml, 126mmol)的 1.0M 四氢呋喃溶液顺序加入四氢呋喃(500ml)中。于-78 °C 1 小时后, 加入烯丙基溴(16.4ml, 1.5eq)。于-78 °C 1.5 小时后, 移去冷浴, 于室温下搅拌该混合物 1 小时。随后加入饱和氯化铵(200ml)、水(800ml)和己烷(1000ml)。分离两相并用己烷(2 × 500ml)提取水相。顺序用水(2 × 100ml)、盐水(100ml)洗涤合并的有机提取物, 干燥(硫酸镁)并浓缩提供为黄色液体的产物(28.00g)。该物质可不经纯化而用于下一步骤。

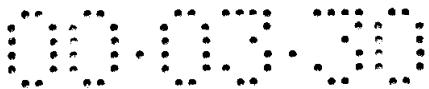
(2b) 按照类似于(1a)的方法, 使得自(2a)的粗品物质(8.20g)与双(三甲代甲硅烷基)氯化钾和碘代甲烷反应得到为黄色油状的所需产物(8.50g, 97%)。MS 实测值: $(M+H)^+ = 235$, $(M+NH_4)^+ = 252$ 。

(2c) 于-78 °C 将臭氧鼓泡通入得自(2b)的烯烃(8.40g, 35.85mmol)的二氯甲烷溶液(500ml)中直至溶液转为蓝色。将该混合物用氮气吹洗, 用二甲硫(13.1ml, 5eq)处理并于室温下搅拌过夜。真空浓缩提供粗品醛(10.65g)。该物质可不经纯化而用于下一步骤。

(2d) 按照类似于(1d)的方法, 使得自(2c)的醛(6.36g)与 D-丙氨酸甲酯盐酸盐反应。硅胶层析(乙酸乙酯-己烷, 35:65, 然后 40:60)得到较小极性的内酰胺(630mg), 较大极性的内酰胺(1.12g), 及两种异构体的 5:3 的混合物(1.17g)。两种异构体的总得量为 2.92g (两步 47%)。MS 实测值: $(M+H)^+ = 292$ 。

(2e) 按照类似于(1e)的方法, 使得自(2d)的较小极性的异构体(226.8mg, 0.778mmol)与羟胺反应。经制备性薄层层析(甲醇-二氯甲烷, 10:90)得到为淡黄色粉末的异羟肟酸(183.3mg, 81%)。MS 实测值: $(M-H)^- = 291$ 。

(2f) 按照类似于(1e)的方法, 使得自(2d)的较大极性的异构体(197.0mg, 0.676mmol)与羟胺反应。经制备性薄层层析(甲醇-二氯甲烷, 10:90)得



到为淡黄色粉末的异羟肟酸(158.4g, 80%)。MS 实测值： $(M-H)^- = 291$ 。

实施例 3

5 [1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-3-[4-(1-甲基乙氧基)苯基]-2-氧代-1-吡咯烷
乙酰胺

(3a) 在氢气囊(balloon)压力下, 将 1:1 的得自(1d)的苄基醚(16.26g,
44.25mmol)、20%的载于碳上的氢氧化钡(3.0g)和甲醇(500ml)的混合
物搅拌 2 小时。过滤除去催化剂。浓缩滤液得到酚(11.87g, 97%), 为
10 两种异构体的 1:1 的混合物。MS 实测值： $(M+H)^+ = 278$ 。

(3b) 将得自(3a)的酚(460mg, 1.66mmol)和 N,N'-二甲基-O-异丙基异脲
(5ml)的混合物加热至 70 °C 4 小时, 然后冷却至室温。接着加入乙酸
(2ml)和二氯甲烷(2ml), 搅拌该混合物 30 分钟。然后通过硅胶垫过滤
该混合物, 用乙酸乙酯-己烷(40:60)洗涤滤饼。浓缩滤液并经硅胶层析
15 纯化(乙酸乙酯-己烷, 40:60)得到异丙基醚(123.2mg, 23%), 为两种异
构体的 1:1 的混合物。MS 实测值： $(M+H)^+ = 320$ 。

(3c) 按照类似于(1e)的方法, 使得自(3b)的异丙基醚(99.1mg,
0.310mmol)与羟胺反应得到异羟肟酸(29.1mg, 29%), 为两种异构体的
1:1 的混合物。MS 实测值： $(M-H)^- = 319$ 。

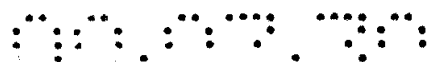
20

实施例 4

[1(R)]-3-[4-(1,1-二甲基乙氧基)苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡
咯烷乙酰胺

(4a) 按照类似于(3b)的方法, 使得自(3a)的酚(270mg, 0.97mmol) 与
25 N,N'-二甲基-O-叔丁基异脲(5ml)反应。经硅胶层析纯化(乙酸乙酯-己
烷, 20:80)得到叔丁基醚(50.2mg, 15%), 为两种异构体的 1:1 的混合
物。MS 实测值： $(M+H)^+ = 334$ 。

(4b) 按照类似于(1e)的方法, 使得自(4a)的叔丁基醚(45mg, 0.135mmol)



与羟胺反应得到异羟肟酸(26.1mg, 58%), 为两种异构体的 1:1 的混合物。MS 实测值: $(M-H)^- = 333$ 。

实施例 5

5 [1(R)]-3-[4-(环己基氧基)苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

(5a) 按照类似于(3b)的方法, 使得自(3a)的酚(350mg, 1.26mmol)与 N,N'-二甲基-O-环己基异脲反应。经硅胶层析纯化(乙酸乙酯-己烷, 40:60)得到环己基醚(70mg, 15%), 为两种异构体的 1:1 的混合物。MS
10 实测值: $(M+H)^+ = 360$ 。

(5b) 按照类似于(1e)的方法, 使得自(5a)的环己基醚(61.5mg, 0.171mmol)与羟胺反应得到异羟肟酸(39.5mg, 64%), 为两种异构体的 1:1 的混合物。MS 实测值: $(M-H)^- = 359$ 。

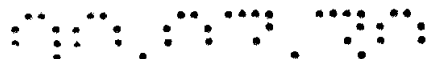
15 实施例 6

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-3-[4-[4-(1,1-二甲基乙基)苯基甲氧基]苯基]-1-吡咯烷乙酰胺

(6a) 按照类似于(3a)的方法, 将得自(1d)的较大极性的异构体(2.35g, 6.40mmol)氢解得到为无色粘稠油状的酚(1.77g, 100%)。MS 实测值:
20 $(M+H)^+ = 278$ 。

(6b) 将碳酸铯(225mg, 1.8eq)加入得自(6a)的酚(106.3mg, 0.383mmol)和对-叔丁基苄基溴(174mg, 2eq)的二甲亚砷(2ml)溶液中。于室温下 1.5 小时后, 加入饱和氯化铵(3ml)和乙酸乙酯(100ml)。用水(2 × 5ml)、
25 盐水(5ml)洗涤该混合物, 干燥(硫酸镁)并浓缩。经硅胶层析纯化(乙酸乙酯-己烷, 30:70, 然后 35:75)得到为无色油状的醚(149.5mg, 92%)。MS 实测值: $(M+H)^+ = 424$ 。

(6c) 按照类似于(1f)的方法, 使得自(6b)的酯(142.0mg, 0.335mmol)与羟胺反应。中和后真空除去甲醇, 从溶液沉淀出产物。过滤收集沉淀



并用水洗涤数次得到为白色粉末的异羟肟酸(113.3mg, 80%)。MS 实测值： $(M-H)^- = 423$ 。

实施例 7

5 [1(R)]-N-羟基- $\alpha,3$ -二甲基-2-氧代-3-[4-(反式-3-苯基-2-丙烯基氧基)苯基]-1-吡咯烷乙酰胺

(7a) 按照类似于(6b)的方法，使得自(3a)的酚(510mg, 1.84mmol)与在 N,N-二甲基甲酰胺中的肉桂基溴和碳酸钾反应。经硅胶层析纯化(乙酸乙酯-己烷, 30:70, 然后 40:60)得到较小极性的异构体(87mg), 较大极性的异构体(102mg), 及两种异构体的 1:1 的混合物(300mg)。总得量
10 为 489mg (68%)。MS 实测值： $(M+H)^+ = 394$ 。

(7b) 按照类似于(1e)的方法，使得自(7a)的较小极性的异构体(82mg, 0.208mmol)与羟胺反应。经硅胶层析(甲醇-二氯甲烷, 5:95)得到为固体的异羟肟酸(37mg, 45%)。MS 实测值： $(M-H)^- = 393$ 。

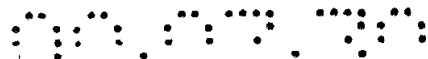
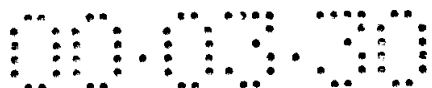
15 (7c) 按照类似于(1e)的方法，使得自(7a)的较大极性的异构体(97mg, 0.247mmol)与羟胺反应。经硅胶层析(甲醇-二氯甲烷, 5:95)得到为固体的异羟肟酸(52mg, 54%)。MS 实测值： $(M-H)^- = 393$ 。

实施例 8

20 [1(R)]-3-[4-[(3-甲基苯基)甲氧基]苯基]-N-羟基- $\alpha,3$ -二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

(8a) 按照类似于(6b)的方法，使得自(3a)的酚(277.6mg, 1.00mmol)与 α -溴代-间-二甲苯和碳酸铯在 N,N-二甲基甲酰胺中反应。经硅胶层析(乙酸乙酯-己烷, 30:70, 然后 40:60)得到较小极性的异构体(53mg), 较大极性的异构体(50.8mg), 及两种异构体的 1:1 的混合物(40.0mg)。总得
25 量为 143.8mg (38%)。MS 实测值： $(M+H)^+ = 382$ 。

(8b) 按照类似于(1e)的方法，使得自(8a)的较小极性的异构体(53mg, 0.139mmol)与羟胺反应。经硅胶层析(甲醇-二氯甲烷, 5:95)得到为固体



的异羟肟酸(31.7mg, 60%)。MS 实测值： $(M-H)^- = 381$ 。

(8c) 按照类似于(1e)的方法，使得自(8a)的较大极性的异构体(50.8mg, 0.133mmol)与羟胺反应。经硅胶层析(甲醇-二氯甲烷, 5:95)得到为固体的异羟肟酸(33.7mg, 66%)。MS 实测值： $(M-H)^- = 381$ 。

5

实施例 9

[1(R)]-3-[4-[(3,5-二甲基苯基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

10 (9a) 按照类似于(6b)的方法，使得自(3a)的酚(450mg, 1.62mmol)与 α -溴-1,3,5-三甲苯和碳酸铯在 N,N-二甲基甲酰胺中反应。经硅胶层析(乙酸乙酯-己烷, 30:70, 然后 40:60)得到较小极性的异构体(130.8mg), 较大极性的异构体(125.0mg), 及两种异构体的 1:1 的混合物(73.7mg)。总得量为 329.5mg (51%)。MS 实测值： $(M+H)^+ = 396$ 。

15 (9b) 按照类似于(1e)的方法，使得自(9a)的较小极性的异构体(50mg, 0.126mmol)与羟胺反应。经硅胶层析(甲醇-二氯甲烷, 5:95)得到为固体的异羟肟酸(37.6mg, 75%)。MS 实测值： $(M-H)^- = 395$ 。

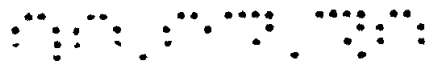
(9c) 按照类似于(1e)的方法，使得自(9a)的较大极性的异构体(46.0mg, 0.116mmol)与羟胺反应。经硅胶层析(甲醇-二氯甲烷, 5:95)得到为固体的异羟肟酸(25.0mg, 54%)。MS 实测值： $(M-H)^- = 395$ 。

20

实施例 10

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-3-[4-(2-丙烯基氧基)苯基]-1-吡咯烷乙酰胺

25 (10a) 按照类似于(6b)的方法，使得自(3a)的酚(480mg, 1.73mmol)与烯丙基溴和碳酸钾在 N,N-二甲基甲酰胺中反应。经硅胶层析(乙酸乙酯-己烷, 30:70, 然后 40:60)得到较小极性的异构体(111mg), 较大极性的异构体(57mg)及两种异构体的 5:6 的混合物(45.6mg)。总得量为 213.6mg (39%)。MS 实测值： $(M+H)^+ = 318$ 。



(10b) 按照类似于(1e)的方法,使得自(10a)的较小极性的异构体(110mg, 0.347mmol)与羟胺反应。经硅胶层析(甲醇-二氯甲烷, 5:95)得到为固体的异羟肟酸(68mg, 62%)。MS 实测值: $(M-H)^- = 317$ 。

5 (10c) 按照类似于(1e)的方法,使得自(10a)的较大极性的异构体(57mg, 0.18mmol)与羟胺反应。经硅胶层析(甲醇-二氯甲烷, 5:95)得到为固体的异羟肟酸(51mg, 89%)。MS 实测值: $(M-H)^- = 317$ 。

实施例 11

10 [1(R)]-3-[4-[(3-氰基苯基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

(11a) 按照类似于(6b)的方法,使得自(6a)的酚(99.7mg, 0.360mmol)与 α -溴代-间-苄基氰反应。经硅胶层析(乙酸乙酯-己烷, 40:60, 然后 50:50)得到为无色玻璃状的醚(130.2mg, 92%)。MS 实测值: $(M+H)^+ = 393$ 。

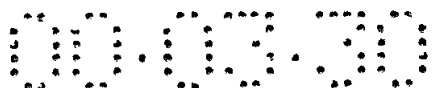
15 (11b) 按照类似于(1e)的方法,使得自(11a)的酯(56.9mg, 0.145mmol)与羟胺反应。经硅胶层析(甲醇-二氯甲烷, 8:92, 然后 15:85)得到为粘稠油状的异羟肟酸(24mg, 42%)。MS 实测值: $(M-H)^- = 392$ 。

实施例 12

20 [1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-3-[4-[(2-硝基苯基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

(12a) 按照类似于(5b)的方法,使得自(5a)的酚(93.0mg, 0.335mmol)与 o-硝基苄基溴反应。经硅胶层析(乙酸乙酯-己烷, 40:60)得到为无色玻璃状的产物(130mg, 94%)。MS 实测值: $(M+H)^+ = 413$ 。

25 (12b) 按照类似于(1e)的方法,使得自(12a)的酯(110mg, 0.267mmol)与羟胺反应得到为固体的异羟肟酸(106.6mg, 97%)。MS 实测值: $(M-H)^- = 412$ 。



实施例 13

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-3-[4-[(3-硝基苯基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

5 (13a) 按照类似于(6b)的方法,使得自(6a)的酚(95.2mg, 0.343mmol)与间-硝基苄基溴反应。经硅胶层析(乙酸乙酯-己烷, 40:60)得到所需产物(57.6mg, 41%)。MS 实测值: $(M+H)^+ = 413$ 。

(13b) 按照类似于(1e)的方法,使得自(13a)的酯(50mg, 0.121mmol)与羟胺反应得到为固体的异羟肟酸(44.3mg, 89%)。MS 实测值: $(M-H)^- = 412$ 。

10

实施例 14

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-3-[4-[(4-硝基苯基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

15 (14a) 按照类似于(6b)的方法,使得自(6a)的酚(93.0mg, 0.326mmol)与对-硝基苄基溴反应。经硅胶层析(乙酸乙酯-己烷, 40:60, 然后 50:50)得到为黄色玻璃状的所需产物(126.7mg, 94%)。MS 实测值: $(M+H)^+ = 413$ 。

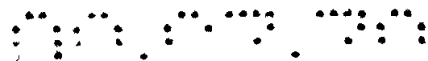
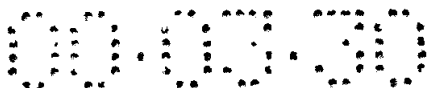
(14b) 按照类似于(1e)的方法,使得自(14a)的酯(120mg, 0.291mmol)与羟胺反应得到为固体的异羟肟酸(108.0mg, 90%)。MS 实测值: $(M-H)^- = 412$ 。

20

实施例 15

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-3-[4-[(1-萘基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

25 (15a) 按照类似于(6b)的方法,使得自(6a)的酚(115.6mg, 0.417mmol)与2-溴代甲基萘和碳酸铯反应。经硅胶层析(乙酸乙酯-己烷, 35:65, 然后 45:55)得到为黄色固体状的所需产物(168.5mg, 97%)。MS 实测值: $(M+H)^+ = 418$ 。



(15b) 按照类似于(1e)的方法, 使得自(15a)的酯(162.4mg, 0.389mmol)与羟胺反应得到为白色粉末的异羟肟酸(140.1mg, 86%)。MS 实测值: $(M-H)^- = 417$ 。

5 实施例 16

[1(R)]-N-羟基-3-(4-羟基苯基)- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺(16a) 在氢气囊压力下, 将得自(1e)的异羟肟酸(163.3mg, 0.44mmol)、20%的载于碳上的氢氧化钡(40.8mg)和甲醇(6ml)的混合物搅拌 1 小时。过滤并浓缩滤液得到为白色固体的异羟肟酸(117mg, 95%)。MS 实测值: $(M-H)^- = 277$ 。

10

(16b) 按照类似于(16a)的方法, 将得自(1f)的产物(45.2mg, 123mmol)氢解提供为白色固体的异羟肟酸(34.1mg, 100%)。MS 实测值: $(M-H)^- = 277$ 。

15 实施例 17

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-3-[4-[(2-吡啶基)甲氧基]苯基]-1-吡咯烷乙酰胺

20

(17a) 将碳酸铯(306mg, 2.8eq)加入得自(6a)的酚(92.8mg, 0.335mmol)和 2-吡啶甲基氯盐酸盐(110mg, 2eq)的二甲亚砷(2ml)液中。于室温下 20 小时后, 加入相同量的碳酸铯和 2-吡啶甲基氯。于 50 °C 1 小时后, 加入饱和氯化铵(6ml)和乙酸乙酯(100ml)。用水(6ml)、盐水(6ml)洗涤该混合物, 干燥(硫酸镁)并浓缩。经硅胶层析(乙酸乙酯-己烷, 80:20, 然后 100:0)得到为无色油状的所需产物(112.7mg, 91%)。MS 实测值: $(M+H)^+ = 369$ 。

25

(17b) 按照类似于(1e)的方法, 使得自(17a)的酯(106.6mg, 0.289mmol)与羟胺反应得到为白色固体的异羟肟酸(86.4mg, 81%)。MS 实测值: $(M-H)^- = 368$ 。



实施例 18

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-3-[4-[(3-吡啶基)甲氧基]苯基]-1-吡咯烷乙酰胺

(18a) 将碳酸铯(311mg, 2.8eq)加入得自(6a)的酚(94.7mg, 0.341mmol)和 3-吡啶甲基氯盐酸盐(112mg, 2eq)的二甲亚砷(2ml)液中。于室温下 20 小时后, 加入相同量的碳酸铯和 3-吡啶甲基氯盐酸盐。于 75 °C 2 小时后, 加入饱和氯化铵(6ml)和乙酸乙酯(100ml)。用水(6ml)、盐水(6ml)洗涤该混合物, 干燥(硫酸镁)并浓缩。经硅胶层析(乙酸乙酯-己烷, 80:20, 然后 100:0)得到为无色油状的所需产物(99.8mg, 79%)。质子 NMR 显示因在丙氨酸手性中心的部分差向异构作用所致异构体的 3:2 混合物。MS 实测值: $(M+H)^+ = 369$ 。

(18b) 按照类似于(1e)的方法, 使得自(18a)的酯(94.5mg, 0.256mmol)与羟胺反应得到为白色固体的异羟肟酸(90.1mg, 95%)。MS 实测值: $(M-H)^- = 368$ 。

15

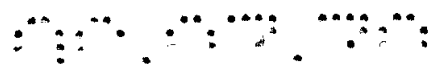
实施例 19

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-3-[4-[(4-吡啶基)甲氧基]苯基]-1-吡咯烷乙酰胺

(19a) 将碳酸铯(331mg, 2.8eq)加入得自(7a)的酚(100.7mg, 0.363mmol)和 4-吡啶甲基氯盐酸盐(119mg, 2eq)的二甲亚砷(2ml)液中。于室温下 20 小时后, 加入相同量的碳酸铯和 4-吡啶甲基氯盐酸盐。于 75 °C 30 分钟后, 加入饱和氯化铵(6ml)和乙酸乙酯(100ml)。用水(6ml)、盐水(6ml)洗涤该混合物, 干燥(硫酸镁)并浓缩。经硅胶层析(乙酸乙酯)得到为无色油状的所需产物(106.7mg, 80%)。质子 NMR 显示因在丙氨酸手性中心的部分差向异构作用所致异构体的 4.5:1 混合物。MS 实测值: $(M+H)^+ = 369$ 。

25

(19b) 按照类似于(1e)的方法, 使得自(19a)的酯(99.8mg, 0.271mmol)与羟胺反应得到为白色固体的异羟肟酸(81.2mg, 81%)。MS 实测值:



(M-H)⁻ = 368 .

实施例 20

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-3-[4-(2-甲基丙基)苯基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

5

(20a) 将碘代甲烷(3.82ml, 2.5eq)加入异丁苯丙酸(ibuprofen)(4.97g, 24.1mmol)和 1,8-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯(4.32ml, 1.2eq)和苯(100ml)的混合物中并将该混合物加热至回流 1 小时。随后加入己烷(100ml), 通过硅胶垫过滤该混合物, 用乙醚-己烷(1:1, v/v)洗涤滤饼直到无产物。真空浓缩滤液得到为无色液体的甲酯(5.12g, 96%)。

10

(20b) 按照类似于(1a)的方法, 使得自(20a)的异丁苯丙酸甲酯(4.655g)与双(三甲代甲硅烷基)氯化钠和烯丙基溴反应得到为黄色液体的粗产物(6.39g)。该物质可不经纯化而用于随后的反应。

15

(20c) 按照类似于(1c)的方法, 将得自(20b)的粗品物质(6.19g)进行臭氧解得到为黄色油状的粗品醛(6.53g)。该物质可不经纯化而用于随后的反应。

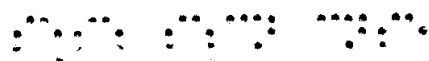
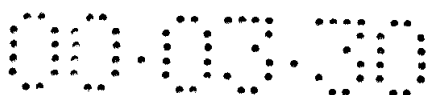
20

(20d) 按照类似于(1d)的方法, 使得自(20c)的粗品醛(2.05g)与 D-丙氨酸甲酯盐酸盐反应。硅胶层析(乙酸乙酯-己烷, 20:80, 然后 30:70)得到较小极性的异构体(371.8mg), 较大极性的异构体(289.6mg), 及两种异构体的 1:3 的混合物(337.8mg)。总得量为 999.2mg (三步 49%)。MS 实测值: (M+H)⁺ = 318 .

(20e) 按照类似于(1e)的方法, 使得自(20d)的较小极性的异构体(210mg, 0.660mmol)与羟胺反应得到异羟肟酸(186.7mg, 89%)。MS 实测值: (M-H)⁻ = 317 .

25

(20f) 按照类似于(1e)的方法, 使得自(20d)的较大极性的异构体(200mg, 0.630mmol)与羟胺反应得到为白色固体的异羟肟酸(167.2mg, 83%)。MS 实测值: (M-H)⁻ = 317 .



实施例 21

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-3-苯基-1-吡咯烷乙酰胺

(21a) 按照类似于(20a)的方法,使 2-苯基丙酸(10.0g, 66.5mmol)与碘代甲烷和 1,8-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯反应得到为无色液体的酯(9.57g, 88%)。

(21b) 按照类似于(1a)的方法,使得自(21a)的甲酯(9.28g, 56.5mmol)与双(三甲代甲硅烷基)氯化钠和烯丙基溴反应得到为黄色液体的粗产物(11.96g)。该物质可不经纯化而用于随后的反应。

(21c) 按照类似于(1c)的方法,将得自(21b)的粗品物质(6.76g)进行臭氧解得到为黄色油状的粗品醛(8.53g)。该物质可不经纯化而用于随后的反应。

(21d) 按照类似于(1d)的方法,使得自(21c)的粗品醛(1.93g)与 D-丙氨酸甲酯盐酸盐反应。硅胶层析(乙酸乙酯-己烷, 30:70, 然后 40:60)得到较小极性的异构体(230mg), 较大极性的异构体(270mg), 及两种异构体的 3:2 的混合物(380mg)。总得量为 880mg (三步 47%)。MS 实测值: $(M+H)^+ = 262$ 。

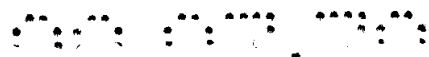
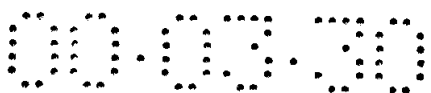
(21e) 按照类似于(1e)的方法,使得自(21d)的较小极性的异构体(141.1mg, 0.540mmol)与羟胺反应得到为固体的异羟肟酸(141.5mg, 100%)。MS 实测值: $(M-H)^- = 261$ 。

(21f) 按照类似于(1e)的方法,使得自(21d)的较大极性的异构体(165.2mg, 0.632mmol)与羟胺反应得到为固体的异羟肟酸(149.6mg, 90%)。MS 实测值: $(M-H)^- = 261$ 。

实施例 22

N-羟基-2-氧代-3-苯基-1-吡咯烷乙酰胺

(22a) 按照类似于(1a)的方法,使苯基乙酸甲酯(10.0ml, 69.2mmol)与双(三甲代甲硅烷基)氯化钠和烯丙基溴反应得到所需的无色液体(13.10g, 100%)。



(22b) 按照类似于(1c)的方法，臭氧解得自(22a)的物质(7.06g，36.8mmol)得到为黄色油状的粗品醛(9.00g)。该物质可不经纯化而用于随后的反应。

5 (22c) 按照类似于(1d)的方法，使得自(22b)的粗品醛(2.00g)与甘氨酸甲酯盐酸盐反应。硅胶层析(乙酸乙酯-己烷，50:50)得到所需的内酰胺(1.05g，两步55%)。

(22d) 按照类似于(1e)的方法，使得自(22c)的内酰胺(433.8mg，1.86mmol)与羟胺反应得到为黄色粉末的异羟肟酸(261mg，60%)。MS实测值： $(M-H)^- = 233$ 。

10

实施例 23

(+/-)-N-羟基-3-甲基-2-氧代-3-苯基-1-吡咯烷乙酰胺

15 (23a) 按照类似于(1d)的方法，使得自(21c)的粗品醛(2.19g)与甘氨酸甲酯盐酸盐反应。硅胶层析(乙酸乙酯-己烷，35:65)得到所需的为无色油状的所需内酰胺(650mg，三步32%)。MS实测值： $(M+H)^+ = 248$ 。

(23b) 按照类似于(1e)的方法，使得自(23a)的内酰胺(433.8mg，1.86mmol)与羟胺反应得到为白色粉末的异羟肟酸(261mg，90%)。MS实测值： $(M-H)^- = 247$ 。

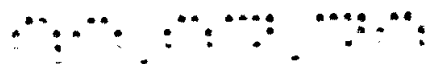
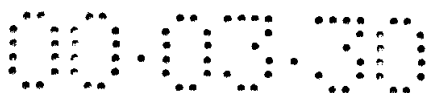
20

实施例 24

[1(R)]-N-羟基- α -甲基-2-氧代-3-苯基-1-吡咯烷乙酰胺

25 (24a) 按照类似于(1d)的方法，使得自(22b)的粗品醛(2.00g)与D-丙氨酸甲酯盐酸盐反应。硅胶层析(乙酸乙酯-己烷，30:70，然后40:60，然后50:50)得到较小极性的异构体(309.3mg)，较大极性的异构体(347.2mg)，及两种异构体的1:1的混合物(163.4mg)。总得量为819.9mg(二步41%)。MS实测值： $(M+H)^+ = 248$ 。

(24b) 按照类似于(1e)的方法，使得自(24a)的较小极性的异构体(243.7mg，0.985mmol)与羟胺反应得到为白色固体的异羟肟酸(210mg，



86%)。MS 实测值： $(M-H)^- = 247$ 。

(24c) 按照类似于(1e)的方法，使得自(24a)的较大极性的异构体(202.8mg, 0.820mmol)与羟胺反应得到为白色固体的异羟肟酸(180mg, 88%)。MS 实测值： $(M-H)^- = 247$ 。

5

实施例 25

[1(R)]-N-羟基-3-(4-甲氧基苯基)- α -甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

(25a) 按照类似于(1c)的方法，将得自(2a)的粗品物质(8.22g)进行臭氧解得到为黄色油状的粗品醛(8.22g)。该物质可不经纯化而用于随后的反应。

10

(25b) 按照类似于(1d)的方法，使得自(25a)的粗品醛(2.21g)与 D-丙氨酸甲酯盐酸盐反应。硅胶层析(乙酸乙酯-己烷，45:55，然后 50:50)得到较小极性的异构体(215.8mg)，较大极性的异构体(181.1mg)，及两种异构体的 1:1 的混合物(623mg)。总得量为 1.020g (三步 49%)。MS 实测值： $(M+H)^+ = 278$ 。

15

(25c) 按照类似于(1e)的方法，使得自(25b)的较小极性的异构体(154.6mg, 0.557mmol)与羟胺反应得到为粘稠油状的异羟肟酸(120.4mg, 78%)。MS 实测值： $(M-H)^- = 277$ 。

20

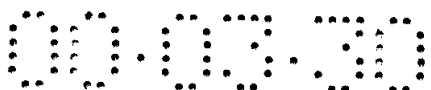
(25d) 按照类似于(1e)的方法，使得自(25b)的较大极性的异构体(130.3mg, 0.470mmol)与羟胺反应得到为固体的异羟肟酸(117.9mg, 90%)。MS 实测值： $(M-H)^- = 277$ 。

实施例 26

[1(R)]-3-环己基-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

25

(26a) 将得自(24a)的较大极性的异构体(36.5mg, 0.14mmol)、载于氧化铝上的铑(17mg)、4N 氯化氢的二氧六环溶液(2滴)和甲醇(2ml)的混合物氢化(45psi)过夜。通过硅藻土垫过滤该混合物，用乙酸乙酯-己烷(40:60)洗涤滤饼。浓缩滤液得到为无色液体的所需产物(37.4mg,



100%)。MS 实测值： $(M+H)^+ = 268$ 。

(26b) 按照类似于(1e)的方法，使得自(26a)的酯(52.4mg, 0.196mmol)与羟胺反应得到为固体的异羟肟酸(25.2mg, 48%)。MS 实测值： $(M-H)^- = 267$ 。

5

实施例 27

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-3-(2-苯基乙基)-1-吡咯烷乙酰胺

(27a) 于 0 °C，将正丁基锂(5.12ml, 1.1eq)的 2.5M 己烷溶液滴加到二异丙基胺(1.80ml, 1.1eq)的四氢呋喃(50ml) 溶液中。将生成的混合物于 0 °C 搅拌 20 分钟并冷却至 -78 °C。加入 2-甲基-4-戊烯酸乙酯(1.90ml, 11.7mmol)的四氢呋喃(25ml)溶液。于 -78 °C 搅拌该混合物 30 分钟并温热至 0 °C。滴加 2-苯乙基溴(1.71ml, 1.05eq)的四氢呋喃(25ml)溶液。于 0 °C 再过 2 小时后，加入饱和氯化铵(50ml)并用乙酸乙酯(3 ×)提取该混合物。用盐水洗涤合并的提取物，干燥(硫酸镁)并浓缩。硅胶层析(乙酸乙酯-己烷, 0:100, 然后 5:95)得到为液体的所需产物(1.95g, 68%)。

15

MS 实测值： $(M+H)^+ = 247$ 。

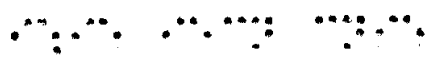
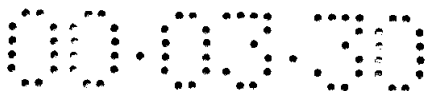
(27b) 按照类似于(1c)的方法，臭氧解得自(27a)的烯烃(1.86g, 7.55mmol)。硅胶层析(乙酸乙酯-己烷, 10:90)得到为无色油状的所需醛(1.67g, 89%)。MS 实测值： $(M+H)^+ = 249$ 。

20

(27c) 按照类似于(1d)的方法，使得自(27b)的醛(1.66g, 6.68mmol)与 D-丙氨酸甲酯盐酸盐反应。硅胶层析(乙酸乙酯-己烷, 35:65, 然后 40:60)得到内酰胺(1.32g, 68%)，为两种非对映体的 1:1 的混合物。MS 实测值： $(M+H)^+ = 290$ 。

25

(27d) 按照类似于(1e)的方法，使得自(27c)的酯(52.4mg, 0.196mmol)与羟胺反应得到异羟肟酸(226.6mg, 96%)，为两种异构体的 1:1 的混合物。MS 实测值： $(M-H)^- = 289$ 。



实施例 28

[1(R)]-3-(2-环己基乙基)-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

(28a) 按照类似于(26a)的方法, 氢化得自(27c)的酯(180mg, 0.622mmol)得到为无色油状的所需产物(184mg, 100%)。MS 实测值: $(M+H)^+ = 296$ 。

(28b) 按照类似于(1e)的方法, 使得自(28a)的酯(160mg, 0.524mmol)与羟胺反应得到异羟肟酸(158mg, 98%), 为两种异构体的 1:1 的混合物。MS 实测值: $(M-H)^- = 295$ 。

实施例 29

[1(R)]-N-羟基- α -甲基-2-氧代-3-苯基-3-(苯基甲基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

(29a) 按照类似于(20a)的方法, 使 2,3-二苯基乙酸(10.26g, 45.34mmol)与碘代甲烷和 1,8-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯反应得到为无色液体的酯(10.86g, 100%)。MS 实测值: $(M+H)^+ = 241$ 。

(29b) 按照类似于(1a)的方法, 使得自(29a)的酯(10.56g, 43.9mmol)与双(三甲代甲硅烷基)氯化钠和烯丙基溴反应得到为淡黄色油状的粗产物(13.13g)。该物质可不经纯化而用于随后的反应。

(29c) 按照类似于(1c)的方法, 将得自(29b)的粗品物质(6.07g)进行臭氧解得到为黄色油状的粗品醛(7.10g)。该物质可不经纯化而用于随后的反应。

(29d) 按照类似于(1d)的方法, 使得自(29c)的粗品醛(2.08g)与 D-丙氨酸甲酯反应。硅胶层析(乙酸乙酯-己烷, 20:80, 然后 30:70)得到内酰胺的 1:1 的混合物(1.07g, 三步 53%), 为无色粘稠油状物。MS 实测值: $(M+H)^+ = 338$ 。

(29e) 按照类似于(1e)的方法, 使得自(29d)的酯(980mg, 2.90mmol)与羟胺反应得到异羟肟酸, 为两种异构体的 1:1 的混合物。MS 实测值: $(M-H)^- = 337$ 。

实施例 30

[1(R)]-3,4,4',5'-四氢-N-羟基- α -甲基-2-氧代螺[萘-2(1H),3'-[3H]吡咯]-1'(2'H)-乙酰胺

5 (30a) 按照类似于(20a)的方法, 使 1,2,3,4-四氢-2-萘甲酸(4.50g, 25.5mmol)与碘代甲烷和 1,8-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯反应得到为淡黄色液体的酯(4.62g, 95%)。MS 实测值: $(M+H)^+ = 191$ 。

(30b) 按照类似于(1a)的方法, 使得自(30a)的酯(4.52g)与双(三甲代甲基硅烷基)氯化钠和烯丙基溴反应得到为黄色油状的粗产物(5.20g)。该物质可不经纯化而用于随后的反应。

10 (30c) 按照类似于(1c)的方法, 将得自(30b)的粗品烯烃(5.00g)进行臭氧解得到为黄色油状的粗品醛(5.83g)。该物质可不经纯化而用于随后的反应。

(30d) 按照类似于(1d)的方法, 使得自(30c)的粗品醛(2.03g)与 D-丙氨酸甲酯盐酸盐反应。硅胶层析(乙酸乙酯-己烷, 30:70, 然后 40:60)得到
15 内酰胺的 1:1 的混合物(732.1mg, 三步 34%)。MS 实测值: $(M+H)^+ = 288$ 。

(30e) 按照类似于(1e)的方法, 使得自(30d)的酯(510.7mg, 1.788mmol)与羟胺反应得到异羟肟酸(431mg, 84%), 为两种异构体的 1:1 的混合物。MS 实测值: $(M-H)^- = 287$ 。

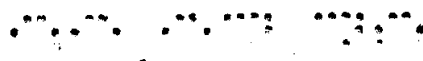
20

实施例 31

[1(R)]-3-[4-[(3,5-二溴代苯基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

用得自(6a)的酚和 3,5-二溴代苄基溴作原料, 以与(6b)和(6c)类似的系列反应制备实施例 31。MS 实测值: $(M-H)^- = 523$ 。

25



实施例 32

[1(R)]-3-[4-[[3,5-双(三氟甲基)苯基]甲氧基]苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

5 用得自(6a)的酚和 3,5-双(三氟甲基)苄基溴作原料, 以与(6b)和(6c)类似的系列反应制备实施例 32。MS 实测值: $(M-H)^- = 503$ 。

实施例 33

[1(R)]-3-[4-[(3,5-二氯代苯基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

10 用得自(6a)的酚和 3,5-二氯代苄基氯作原料, 以与(6b)和(6c)类似的系列反应制备实施例 33。MS 实测值: $(M-H)^- = 435$ 。

实施例 34

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-3-[4-[(2-甲基-1-萘基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

15 用得自(6a)的酚和 1-氯代甲基-2-甲基萘作原料, 以与(6b)和(6c)类似的系列反应制备实施例 34。MS 实测值: $(M+Na)^+ = 455$ 。

实施例 35

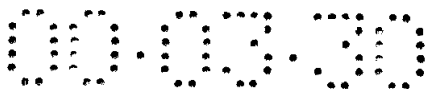
[1(R)]-3-[4-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

20 用得自(6a)的酚和 3,5-二甲氧基苄基氯作原料, 以与(6b)和(6c)类似的系列反应制备实施例 35。MS 实测值: $(M-H)^- = 427$ 。

实施例 36

[1(R)]-3-[4-[[4-氯代-2-(三氟甲基)-6-喹啉基]甲氧基]苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

25 用得自(6a)的酚和 6-溴代甲基-4-氯代-2-三氟甲基喹啉作原料, 以



与(6b)和(6c)类似的系列反应制备实施例 36。MS 实测值： $(M-H)^- = 520$ 。

实施例 37

5 [1(R)]-N-羟基- $\alpha,3$ -二甲基-2-氧代-3-[4-[[4-(1,2,3-噻二唑-4-基)苯基]甲氧基]苯基]-1-吡咯烷乙酰胺

用得自(6a)的酚和 4-(4-溴代甲基苯基)-1,2,3-噻二唑作原料，以与(6b)和(6c)类似的系列反应制备实施例 37。MS 实测值： $(M-H)^- = 451$ 。

10

实施例 38

[1(R)]-3-[4-([1,1'-联苯]-2-基甲氧基)苯基]-N-羟基- $\alpha,3$ -二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

15 用得自(6a)的酚和 2-苯基苄基溴作原料，以与(6b)和(6c)类似的系列反应制备实施例 38。MS 实测值： $(M-H)^- = 443$ 。

实施例 39

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- $\alpha,3$ -二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

20 用得自(6a)的酚和 4-溴代甲基-2,6-二氯代吡啶为原料，以与(6b)和(6c)类似的系列反应制备实施例 39。MS 实测值： $(M-H)^- = 436$ 。

实施例 40

25 [1(R)]-3-[4-(1H-苯并三唑-1-基甲氧基)苯基]-N-羟基- $\alpha,3$ -二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

用得自(6a)的酚和 1-氯代甲基苯并三唑作原料，以与(6b)和(6c)类似的系列反应制备实施例 40。MS 实测值： $(M-H)^- = 408$ 。

实施例 41

[1(R)]-3-[4-[(4,6-二甲基-2-嘧啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

5 用得自(6a)的酚和 2-氯代甲基-4,6-二甲基嘧啶(Sakamoto 等, Heterocycles 1997, 6, 525)作原料, 以与(6b)和(6c)类似的系列反应制备实施例 41。MS 实测值: $(M-H)^- = 397$ 。

实施例 42

10 [1(R)]-3-[4-(1,3-苯并二氧杂环戊-5-基甲氧基)苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

用得自(6a)的酚和 3,4-亚甲基二氧基苄基氯作原料, 以与(6b)和(6c)类似的系列反应制备实施例 42。MS 实测值: $(M-H)^- = 411$ 。

实施例 43

15 [1(R)]-3-[4-[(2-氯代-6-乙氧基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

用得自(6a)的酚和 4-溴代甲基-2-氯代-6-乙氧基吡啶作原料, 以与(6b)和(6c)类似的系列反应制备实施例 43。MS 实测值: $(M-H)^- = 446$ 。

20

实施例 44

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-3-[4-(4-喹啉基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷乙酰胺

25 用得自(6a)的酚和 4-氯代甲基喹啉作原料, 以与(6b)和(6c)类似的系列反应制备实施例 44。MS 实测值: $(M+H)^+ = 420$ 。

实施例 45

[1(R)]-3-[4 [(4,5-二甲基-2-噻唑基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

5 用得自(6a)的酚和 2-溴代甲基-4,5-二甲基噻唑作原料, 以与(6b)和(6c)类似的系列反应制备实施例 45。MS 实测值: $(M-H)^- = 402$ 。

实施例 46

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺 一(三氟乙酸盐)

10 用得自(6a)的酚和 4-氯代甲基-2,6-二甲基吡啶作原料, 以与(6b)和(6c)类似的系列反应制备实施例 46。MS 实测值: $(M+H)^+ = 398$ 。

实施例 47

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-3-[4-[(3-甲基-5-硝基苯基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

15 (47a) 按照类似于(6b)的方法, 使得自(6a)的酚(500mg, 1.80mmol)与 5-甲基-3-硝基苄基溴反应得到所需的醚(690mg, 90%)。MS 实测值: $(M+H)^+ = 449$ 。

20 (47b) 按照类似于步骤(1f)的方法, 使得自(47a)的酯(67.4mg, 0.158mmol)与羟胺反应得到异羟肟酸(48.7mg, 72%)。MS 实测值: $(M-H)^- = 426$ 。

实施例 48

[1(R)]-3-[4-[(3-氨基-5-甲基苯基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

25 (48a) 将锌粉(2.5g)加入得自(47a)的酯(670mg, 1.57mmol)的乙酸(10ml)溶液中。将该混合物于 50 °C 搅拌 2 小时。过滤除去固体并用乙酸乙酯洗涤。浓缩滤液并用盐水(15ml)和 1N 氢氧化钠(15ml)处理, 用乙酸乙

酯(3 ×)提取。干燥(硫酸镁)合并的提取物并浓缩。经硅胶层析(乙酸乙酯-己烷, 45:55, 然后 55:45)得到所需苯胺(610mg, 98%)。MS 实测值: $(M+H)^+ = 397$ 。

5 (48b) 按照类似于步骤(1f)的方法, 使得自(48a)的酯(80mg, 0.202mmol)与羟胺反应得到异羟肟酸(63mg, 79%)。MS 实测值: $(M-H)^- = 396$ 。

实施例 49

[1(R)]-3-[4-[[3-(乙酰基氨基)-5-甲基苯基]甲氧基]苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

10 (49a) 于 0 °C, 将 Hunig 氏碱(74mg, 5eq)和乙酰氯(23mg, 2eq)顺序加入在二氯甲烷(2.5ml)中的得自(48a)的苯胺(58mg, 0.146mmol)中。在该温度 30 分钟后, 加入饱和碳酸氢钠水溶液(5ml)和乙酸乙酯(100ml)。分离有机相, 用盐水(5ml)洗涤, 干燥(硫酸镁)并浓缩。经硅胶层析(乙酸乙酯-己烷, 70:30)得到乙酰胺(45mg, 78%)。MS 实测值: $(M+Na)^+ = 461$ 。

15

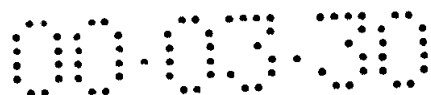
(49b) 按照类似于步骤(1f)的方法, 使得自(49a)的酯(40mg, 0.091mmol)与羟胺反应得到异羟肟酸(27mg, 67%)。MS 实测值: $(M-H)^- = 438$ 。

实施例 50

20 [1(R)]-1,1-二甲基乙基 [2-[[3-[[4-[1-[2-(羟基氨基)-1-甲基-2-氧代乙基]-3-甲基-2-氧代-3-吡咯烷基]苯氧基]甲基]-5-甲基苯基]氨基]-2-氧代乙基]氨基甲酸酯

(50a) 将得自(48a)的苯胺(100mg, 0.252mmol)、N-(叔丁氧基羰基)甘氨酸(53mg, 1.2eq)、BOP-Cl (70.6mg, 1.1eq)、NMM (76.5mg, 3eq)和 THF (10ml)的混合物加热至回流 30 分钟。接着加入水(15ml)和饱和碳酸钾, 真空除去 THF。用乙酸乙酯溶液(3 × 40ml)提取含水残留物。干燥(硫酸镁)合并的有机提取物并浓缩。经硅胶层析(甲醇-二氯甲烷, 5:95)得到所需酰胺(130mg, 93%)。MS 实测值: $(M+Na)^+ = 576$ 。

25



(50b) 按照类似于步骤(1f)的方法,使得自(50a)的酯(120mg, 0.217mmol)与羟胺反应得到异羟肟酸(100mg, 83%)。MS 实测值: $(M-H)^- = 553$ 。

实施例 51

5 [1(R)]-3-[4-[[3-[(氨基乙酰基)氨基]-5-甲基苯基]甲氧基]苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺 一(三氟乙酸盐)

于室温下,将得自(50b)的异羟肟酸(60mg, 0.108mmol)与三氟乙酸(1ml)和二氯甲烷(1ml)一起搅拌 2 小时并浓缩得到 TFA 盐(58mg, 94%)。MS 实测值: $(M+H)^+ = 455$ 。

10

实施例 52

[1(R)]-1,1-二甲基乙基 [2-[[2-[[3-[[4-[1-[2-(羟基氨基)-1-甲基-2-氧代乙基]-3-甲基-2-氧代-3-吡咯烷基]苯氧基]甲基]-5-甲基苯基]氨基]-2-氧代乙基]氨基]-2-氧代乙基]氨基甲酸酯

15 用得自(48a)的苯胺和 BOC-Gly-Gly-OH 作原料,以与(50a)和(50b)类似的系列反应制备实施例 52。MS 实测值: $(M+Na)^+ = 634$ 。

实施例 53

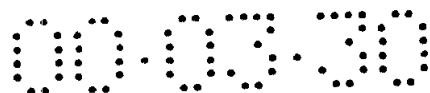
20 [1(R)]-3-[4-[[3-[[[(氨基乙酰基)氨基]乙酰基]氨基]-5-甲基苯基]甲氧基]苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺 一(三氟乙酸盐)

用得自实施例 52 的异羟肟酸作原料,以与实施例 51 类似的方法制备实施例 53。MS 实测值: $(M+H)^+ = 512$ 。

实施例 54

25 [1(R)]-N-[3-[[4-[1-[2-(羟基氨基)-1-甲基-2-氧代乙基]-3-甲基-2-氧代-3-吡咯烷基]苯氧基]甲基]-5-甲基苯基]-4-吗啉甲酰胺

用得自(48a)的苯胺和 4-吗啉碳酰氯作原料,以与实施例 49 类似的系列反应制备实施例 54。MS 实测值: $(M-H)^- = 509$ 。



实施例 55

3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- $\alpha,\alpha,3$ -三甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

5 (55a) 按照类似于步骤(1d)的方法,使得自(1c)的醛(1.50g, 4.81mmol)与 α -氨基异丁酸甲酯盐酸盐反应得到内酰胺(396mg, 22%)。MS 实测值: $(M+H)^+ = 382$ 。

(55b) 按照类似于步骤(3a)的方法,氢解得自(55a)的内酰胺(378mg, 992mmol)得到酚(270mg, 93%)。MS 实测值: $(M-H)^- = 290$ 。

10 (55c) 按照类似于步骤(6b)的方法,使得自(55b)的酚(128mg, 0.440mmol)与4-溴代甲基-2,6-二氯代吡啶反应得到吡啶甲基醚(153mg, 77%)。MS 实测值: $(M+Na)^+ = 473$ 。

(55d) 于室温下,将得自(55c)的酯在 THF (3ml)和 1N 氢氧化钠(10ml)中搅拌过夜。用 1N 盐酸将该混合物酸化至 pH 4 并真空除去 THF。用乙酸乙酯提取含水残留物。用盐水洗涤合并的提取物,干燥(硫酸镁)并浓缩得到羧酸(137mg, 94%)。MS 实测值: $(M-H)^- = 435$ 。

15 (55e) 于 0 °C, 将 Hunig 氏碱(148mg, 4eq)、羟胺盐酸盐(40mg, 2eq)和 BOP (152mg, 1.2eq)加入在 DMF (5ml)中的得自(55d)的酸(125mg, 0.286mmol)中。将该混合物在室温下搅拌 24 小时,再于 60 °C 搅拌 3 小时。加入饱和氯化铵溶液并用乙酸乙酯(2 ×)提取该混合物。用饱和碳酸氢钠、水和盐水洗涤该提取物,干燥(硫酸镁)并浓缩。经硅胶层析(甲醇-氯仿, 8:92)得到异羟肟酸(50mg, 39%)。MS 实测值: $(M+Na)^+ = 479$ 。

实施例 56

25 [1(R)]-3-[1,1'-联苯]-4-基-N-羟基- $\alpha,3$ -二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺 (56a) 于 0 °C, 将三氟甲磺酸酐(1.45ml, 2.2eq)滴加到得自(6a)的酚(1.09g, 3.93mmol)和 2,6-二甲基吡啶(1.01ml, 2.2eq)的二氯甲烷(50ml)溶液中。在该温度下 10 分钟后,加入己烷(200ml)。通过硅胶垫过滤

该混合物，用乙酸乙酯-己烷(1:1)洗涤滤饼直至无产物。浓缩滤液得到三氟甲磺酸酯(1.49g, 93%)。MS 实测值： $(M-H)^- = 408$ 。

- (56b) 泵入得自(56a)的三氟甲磺酸酯(150mg, 0.366mmol)、苯硼酸(89.3mg, 2eq)、三苯膦(96mg, 1eq)、碳酸钾(202mg, 4eq)和无水甲苯(10ml)的混合物，再充入氮气 10 次以除去氧气。然后快速加入乙酸钪(II) (16.4mg, 0.2eq)，再在烧瓶中脱氧 10 次。将该混合物加热至回流 18 小时。随后加入乙酸乙酯，用水(2 ×)、盐水洗涤该混合物，干燥(硫酸镁)并浓缩。经硅胶层析(乙酸乙酯-己烷, 25:75, 任何 50:50)得到联苯(118mg, 96%)。MS 实测值： $(M+Na)^+ = 360$ 。
- 10 (56c) 按照类似于步骤(1f)的方法，使得自(56b)的酯(100mg, 0.297mmol)与羟胺反应得到异羟肟酸(52mg, 52%)。MS 实测值： $(M+H)^+ = 339$ 。

实施例 57

- 15 [1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-3-(2'-甲基[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

用得自(56a)的三氟甲磺酸酯和 2-甲基苯硼酸作原料，以与(56b)和(56c)类似的系列反应制备实施例 57。MS 实测值： $(M+H)^+ = 353$ 。

实施例 58

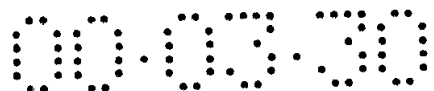
- 20 [1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-3-(4'-甲基[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

用得自(56a)的三氟甲磺酸酯和 4-甲基苯硼酸作原料，以与(56b)和(56c)类似的系列反应制备实施例 58。MS 实测值： $(M+H)^+ = 353$ 。

- 25 实施例 59

[1(R)]-3-(3',4'-二甲氧基[1,1'-联苯]-4-基)-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

用得自(56a)的三氟甲磺酸酯和 3,4-二甲氧基苯硼酸作原料，以与



(56b)和(56c)类似的系列反应制备实施例 59。MS 实测值： $(M-H)^- = 397$ 。

实施例 60

5 [1(R)]-N-羟基- $\alpha,3$ -二甲基-2-氧代-3-[2'-(三氟甲基)[1,1'-联苯]-4-基]-1-吡咯烷乙酰胺

用得自(56a)的三氟甲磺酸酯和 2-三氟甲基苯硼酸作原料，以与(56b)和(56c)类似的系列反应制备实施例 60。MS 实测值： $(M-H)^- = 405$ 。

10

实施例 61

[1(R)]-N-羟基- $\alpha,3$ -二甲基-3-[4-(4-甲基苯氧基)苯基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

15

(61a) 将乙酸铜(II)一水合物(108mg, 1eq)、对甲苯硼酸(147mg, 1eq)和 4 A 分子筛(400mg)顺序加入在二氯甲烷中的得自(6a)的酚(150mg, 0.541mmol)和吡啶(0.219ml, 5eq)中。于室温下敞口搅拌生成的混合物 20 小时。通过硅胶垫过滤该混合物，用乙酸乙酯洗涤滤饼直至无产物。浓缩滤液并经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯-己烷, 30:70, 然后 40:60)得到苯基醚(167.4mg, 84%)。MS 实测值： $(M+Na)^+ = 390$ 。

20

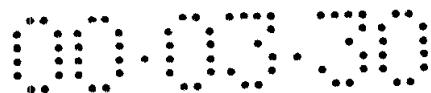
(61b) 按照类似于步骤(1f)的方法，使得自(61a)的酯(154mg, 0.419mmol)与羟胺反应得到异羟肟酸(144mg, 93%)。MS 实测值： $(M-H)^- = 367$ 。

实施例 62

[1(R)]-N-羟基- $\alpha,3$ -二甲基-2-氧代-3-(4-苯氧基苯基)-1-吡咯烷乙酰胺

25

用得自(6a)的酚和苯硼酸作原料，以与(61a)和(61b)类似的系列反应制备实施例 62。MS 实测值： $(M-H)^- = 353$ 。



实施例 63

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-3-[4-(2-甲基苯氧基)苯基]-2-氧代-1-吡咯烷
乙酰胺

5 用得自(6a)的酚和 2-甲基苯硼酸作原料, 以与(61a)和(61b)类似的
系列反应制备实施例 63。MS 实测值: $(M-H)^- = 367$ 。

实施例 64

[1(R)]-3-[4-(3,5-二氯苯氧基)苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯
烷乙酰胺

10 用得自(6a)的酚和 3,5-二氯代苯硼酸作原料, 以与(61a)和(61b)类
似的系列反应制备实施例 64。MS 实测值: $(M-H)^- = 421$ 。

实施例 65

[1(R)]-3-[4-(3,4-二甲氧基苯氧基)苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-
吡咯烷乙酰胺

15 用得自(6a)的酚和 3,4-二甲氧基苯硼酸作原料, 以与(61a)和(61b)
类似的系列反应制备实施例 65。MS 实测值: $(M-H)^- = 413$ 。

实施例 66

[1(R)]-3-[4-(1,3-苯并二氧杂环戊-5-基氧基)苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-
2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

20 用得自(6a)的酚和 3,4-亚甲基二氧基苯硼酸作原料, 以与(61a)和
(61b)类似的系列反应制备实施例 66。MS 实测值: $(M-H)^- = 397$ 。

实施例 67

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-3-[4-[3-(1-甲基乙基)苯氧基]苯基]-2-氧代-1-
吡咯烷乙酰胺

25 用得自(6a)的酚和 3-异丙基苯硼酸作原料, 以与(61a)和(61b)类似

的系列反应制备实施例 67。MS 实测值： $(M-H)^- = 395$ 。

实施例 68

5 [1(R)]-N-羟基-3-[4-(3-甲氧基苯氧基)苯基]- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

用得自(6a)的酚和 3-甲氧基苯硼酸作原料，以与(61a)和(61b)类似的系列反应制备实施例 68。MS 实测值： $(M-H)^- = 383$ 。

实施例 69

10 [1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-3-[4-(3-噻吩基氧基)苯基]-1-吡咯烷乙酰胺

用得自(6a)的酚和噻吩-3-基硼酸作原料，以与(61a)和(61b)类似的系列反应制备实施例 69。MS 实测值： $(M-H)^- = 359$ 。

15 实施例 70

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-3-[4-(3,4,5-三甲氧基苯氧基)苯基]-1-吡咯烷乙酰胺

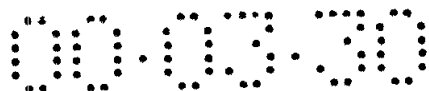
用得自(6a)的酚和 3,4,5-三甲氧基苯硼酸作原料，以与(61a)和(61b)类似的系列反应制备实施例 70。MS 实测值： $(M-H)^- = 443$ 。

20

实施例 71

[1(R)]-3-[4-[3,5-双(三氟甲基)苯氧基]苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

25 用得自(6a)的酚和 3,5-双(三氟甲基)苯硼酸作原料，以与(61a)和(61b)类似的系列反应制备实施例 71。MS 实测值： $(M+H)^+ = 491$ 。



实施例 72

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-3-[4-(1-萘基氧基)苯基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

5 用得自(6a)的酚和 1-萘硼酸作原料, 以与(61a)和(61b)类似的系列反应制备实施例 72。MS 实测值: $(M+H)^+ = 405$ 。

实施例 73

[1(R)]-N-羟基-3-[4-[3-[(羟基亚氨基)甲基]苯氧基]苯基]- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

10 用得自(6a)的酚和 3-乙酰基苯硼酸作原料, 以与(61a)和(61b)类似的系列反应制备实施例 73。MS 实测值: $(M+H)^+ = 398$ 。

实施例 74

[1(R)]-N-羟基-3-[4-[4-[1-(羟基亚氨基)乙基]苯氧基]苯基]- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

15 用得自(6a)的酚和 4-乙酰基苯硼酸作原料, 以与(61a)和(61b)类似的系列反应制备实施例 74。MS 实测值: $(M-H)^- = 410$ 。

实施例 75

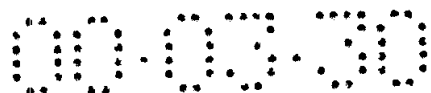
[1(R)]-3-[4-([1,1'-联苯]-4-基氧基)苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

20 用得自(6a)的酚和 4-联苯基硼酸作原料, 以与(61a)和(61b)类似的系列反应制备实施例 75。MS 实测值: $(M+H)^+ = 431$ 。

实施例 76

[1(R)]-3-[4-(3,5-二溴代苯氧基)苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

25 用得自(6a)的酚和 3,5-二溴代苯硼酸作原料, 以与(61a)和(61b)类



似的系列反应制备实施例 76。MS 实测值： $(M+H)^+ = 510$ 。

实施例 77

[1(R)]-3-[4-[3-(乙酰氨基)苯氧基]苯基]-N-羟基- $\alpha,3$ -二甲基-2-氧代-
5 1-吡咯烷乙酰胺

用得自(6a)的酚和 3-乙酰氨基苯硼酸作原料，以与(61a)和(61b)类
似的系列反应制备实施例 77。MS 实测值： $(M+H)^+ = 412$ 。

实施例 78

10 [1(R)]-N-羟基- $\alpha,3$ -二甲基-3-[4-(4-硝基苯氧基)苯基]-2-氧代-1-吡咯烷
乙酰胺

(78a) 将碳酸铯(254mg, 1.8eq)加入得自(6a)的酚(120mg, 0.433mmol)和
1-氟代-4-硝基苯(122mg, 2eq)的 DMSO(2ml)溶液中。于室温下 1 小时
15 后,加入饱和氯化铵(3ml)和乙酸乙酯(100ml)。用水(2×5 ml)、盐水(5ml)
洗涤该混合物,干燥(硫酸镁)并浓缩。经硅胶层析(乙酸乙酯-己烷,
50:50)得到苯基醚(139.7mg, 81%)。MS 实测值： $(M+H)^+ = 399$ 。

(78b) 按照类似于步骤(1f)的方法,使得自(78a)的酯(125mg, 0.314mmol)
与羟胺反应得到异羟肟酸(80.6mg, 64%)。MS 实测值： $(M-H)^- = 398$ 。

20 实施例 79

[1(R)]-N-羟基- $\alpha,3$ -二甲基-3-(4-甲基苯基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

用(4-甲基苯基)乙酸甲酯作原料,以与实施例 1 类似的系列反应
制备实施例 79。MS 实测值： $(M-H)^- = 275$ 。

25 实施例 80

[1(R)]-3-[4-[[2,6-二甲基-4-吡啶基]氧基]甲基]苯基]-N-羟基- $\alpha,3$ -二甲
基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺-(三氟乙酸盐)

(80a-d) 用(4-甲基苯基)乙酸甲酯作原料,以与(1a-d)类似的系列反应制

备(R)- α ,3-二甲基-2-氧代-3-(4-甲基苯基)-1-吡咯烷乙酸甲酯。经硅胶层析(乙酸乙酯-己烷, 20:80, 然后 25:75)分离两种异构体。较大极性的异构体可用于随后的反应中。MS 实测值: $(M+H)^+ = 276$ 。

5 (80e) 将 N-溴代琥珀酰亚胺(1.45g, 1.05eq)和过氧化苯甲酰(28.2mg, 0.015eq)加入在四氯化碳(50ml)中的得自(80d)的较大极性的酯(2.14g, 7.77mmol)中。在两盏 250W 日光灯照射下, 将该悬浮液搅拌 2 小时。浓缩该混合物, 经硅胶层析纯化(乙酸乙酯-己烷, 20:80, 然后 30:70)得到溴化物(1.784g, 65%)。MS 实测值: $(M+H)^+ = 354$ 。

10 (80f) 将碳酸铯(199mg, 1.8eq)加入得自(80e)的溴化物(120mg, 0.339mmol)和 2,6-二甲基-4-苯酚(83mg, 2eq)的 DMSO(4ml)溶液中。于室温下 3 小时后, 加入饱和氯化铵。用乙酸乙酯(3 \times)提取该混合物。用盐水洗涤合并的提取物, 干燥(硫酸镁)并浓缩。经硅胶层析(甲醇-氯仿, 7:93)得到吡啶基醚(35mg, 26%)。MS 实测值: $(M+H)^+ = 397$ 。

15 (80g) 按照类似于步骤(1f)的方法, 使得自(80f)的酯(30mg, 0.0758 mmol)与羟胺反应。分离异羟肟酸, 为 TFA 盐(15mg, 39%)。MS 实测值: $(M+H)^+ = 398$ 。

实施例 81

20 [1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-3-[4-[(4-喹啉基氧基)甲基]苯基]-1-吡咯烷乙酰胺 一(三氟乙酸盐)

用得自(80e)的溴化物和 4-羟基喹啉作原料, 以与(80f)和(80g)类似的系列反应制备实施例 81。MS 实测值: $(M+H)^+ = 420$ 。

实施例 82

25 [1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-3-(4-硝基苯基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺
(82a) 将 DBU (25.33ml, 1.1eq)滴加到 2-(4-硝基苯基)丙酸(30.00g, 154mmol)和碘代甲烷(10.55ml, 1.1eq)在甲苯(250ml)中的混合物中。于室温下 30 分钟后, 加入乙醚(200ml)。通过硅胶垫过滤该混合物, 用



乙酸乙酯-己烷(1:1)洗涤滤饼直至无溶剂。浓缩合并的滤液得到酯
(25.85g, 80%)。MS 实测值： $M^+ = 209$ 。

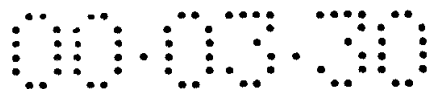
5 (82b) 于 0 °C 将氢氧化钠(2.76g, 1.2eq, 60%在矿物油中)加入得自(82a)酯
(12.00g, 57.4mmol)和烯丙基溴(9.93ml, 2eq)的 DMF(200ml)液中。于室
温下 30 分钟后，加入饱和氯化铵(200ml)并真空浓缩该混合物至干。
用水(200ml)处理该固体并用乙醚(3 × 200ml)提取。用水、盐水洗涤合
并的提取物，干燥(硫酸镁)并浓缩。粗品物质可不经纯化而直接用于
下一步骤。

10 (82c) 将 1N 氢氧化钠溶液(100ml)加至在甲醇(200ml)中的得自(82b)的
一半粗品物质中。于室温下搅拌该混合物过夜并回流 1 小时。真空除
去甲醇后，用己烷(2 × 100ml)洗涤含水残留物以除去矿物油。用 1N
氢氧化钠(30ml)回提合并的己烷洗液。用 1N 盐酸(180ml)酸化合并的
水层，用固体氯化钠饱和，用乙酸乙酯(3 × 250ml)提取。用盐水(30ml)
洗涤合并的有机提取物，干燥(硫酸镁)并浓缩得到羧酸(6.38g, 两步
15 94%)。

(82d) 将 HATU (11.17g, 1.1eq)和 NMM (10.27ml, 3.5eq)加入得自(82c)
的酸(6.28g, 26.7mmol)和 D-丙氨酸甲酯盐酸盐(4.10g, 1.1eq)的 DMF
(50ml)溶液中。于室温下 2 小时后，加入乙酸乙酯(750ml)。用 1N 盐
酸(3 × 50ml)、水(50ml)、饱和碳酸氢钠(2 × 50ml)、水(50ml)和盐水
20 (50ml)洗涤该混合物，干燥(硫酸镁)并浓缩。粗品物质可不经纯化而直
接用于下一步骤。MS 实测值： $(M+H)^+ = 321$ 。

(82e) 于 -78 °C 将臭氧鼓泡通入得自(82d)的粗品烯烃的二氯甲烷
(200ml)和甲醇(100ml)溶液中直至原料耗尽。将该混合物用氧气吹洗并
用三苯膦(7.00g, 1.0eq)处理。于室温下 1 小时后，浓缩该混合物。粗
25 品物质可不经纯化而用于下一步骤。

(82f) 于 0 °C 将三乙基硅烷(42.6ml, 10eq)和三氟乙酸(20.6ml, 10eq)顺
序加入在二氯甲烷中的得自(82e)的粗品醛中。于室温下 2 小时后，浓
缩该混合物并经硅胶层析纯化(乙酸乙酯-甲苯-己烷, 20:10:70, 然后



25:10:65, 然后 30:10:60, 然后 35:10:55)得到较小极性的内酰胺 (2.211mg), 较大极性的内酰胺(2.184g), 及两种异构体的 1:1 的混合物 (0.44g)。两种异构体的总得量为 4.835g (两步 59%)。MS 实测值 : $(M+H)^+ = 307$ 。

5 (82g) 按照类似于步骤(1f)的方法,使得自(82f)的较大极性的酯(100mg, 0.326mmol)与羟胺反应得到异羟肟酸(93.8mg, 94%)。MS 实测值 : $(M-H)^- = 306$ 。

实施例 83

10 [1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-3-[4-[(苯基羰基)氨基]苯基]-1-吡咯烷乙酰胺

(83a) 将得自(82f)的较大极性的异构体(1.97g, 6.43mmol)和 10%载于碳上的 Pd (0.5g)在甲醇(50ml)和氯仿(50ml)中的溶液于氢气囊压力下搅拌 2 小时。接着过滤除去催化剂。浓缩滤液得到苯胺(1.83g, 100%)。

15 MS 实测值 : $(M+H)^+ = 277$ 。

(83b) 按照类似于步骤(49a)的方法,使得自(83a)的苯胺(100mg, 0.362mmol)与苯甲酰氯反应得到苯甲酰胺(124mg, 90%)。MS 实测值 : $(M+Na)^+ = 403$ 。

20 (83c) 按照类似于步骤(1f)的方法,使得自(83b)的苯甲酰胺(110mg, 0.289mmol)与羟胺反应得到异羟肟酸(100mg, 91%)。MS 实测值 : $(M-H)^- = 380$ 。

实施例 84

25 [1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-3-[4-[(苯基磺酰基)氨基]苯基]-1-吡咯烷乙酰胺

用得自(83b)的苯胺和苯磺酰氯作原料, 以与(49a)和(1f)类似的系列反应制备实施例 84。MS 实测值 : $(M+Na)^+ = 440$ 。

实施例 85

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-3-[4-[(苯基氨基)羰基]氨基]苯基]-1-吡咯烷乙酰胺

5 用得自(83b)的苯胺和异氰酸苯酯作原料, 以与(49a)和(1f)类似的系列反应制备实施例 85。MS 实测值: $(M+Na)^+ = 419$ 。

实施例 86

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-3-[4-[(1-萘基甲基)氨基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

10 (86a) 将 Hunig 氏碱(0.13ml, 2eq)、1-萘甲醛(62.2mg, 1.1eq)和 4A 分子筛(300mg)加入在 1,2-二氯乙烷(3ml)中的得自(83a)的苯胺(100mg, 0.362mmol)中。于室温下 30 分钟后, 加入 $NaBH(OAc)_3$ (230mg, 3eq) 并搅拌该混合物 36 小时。过滤除去沉淀。浓缩滤液并经硅胶层析(乙酸乙酯-己烷, 50:50)纯化得到仲胺(117mg, 78%)。MS 实测值: $(M+Na)^+ = 439$ 。

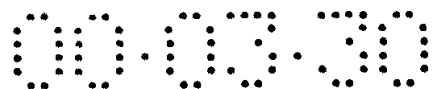
15 (86b) 按照类似于步骤(1f)的方法, 使得自(86a)的酯(108mg, 0.260mmol)与羟胺反应得到异羟肟酸(75.4mg, 70%)。MS 实测值: $(M+Na)^+ = 440$ 。

20 实施例 87

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-3-[4-[(4-喹啉基甲基)氨基]苯基]-1-吡咯烷乙酰胺

用得自(83b)的苯胺和喹啉-4-甲醛作原料, 以与(86a)和(1f)类似的系列反应制备实施例 87。MS 实测值: $(M+H)^+ = 419$ 。

25



实施例 88

[1(R)]-3-[4-[[3,5-二甲氧基苯基]甲基]氨基]苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

5 用得自(83b)的苯胺和 3,5-二甲氧基苯甲醛作原料,以与(86a)和(1f)类似的系列反应制备实施例 88。MS 实测值: $(M-H)^- = 426$ 。

实施例 89

3-[4-[(3,5-二甲基苯基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

10 用得自(1c)的醛和甘氨酸甲酯盐酸盐作原料,以与(1d)、(3a)、(6b)和(1f)类似的系列反应制备实施例 89,但在步骤(6b)中使用 3,5-二甲基苄基溴。MS 实测值: $(M+Na)^+ = 405$ 。

实施例 90

15 3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

用得自(1c)的醛和甘氨酸甲酯盐酸盐作原料,以与(1d)、(3a)、(6b)和(1f)类似的系列反应制备实施例 90,但在步骤(6b)中使用 4-溴代甲基-2,6-二氯吡啶。MS 实测值: $(M+H)^+ = 424$ 。

20

实施例 91

3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

25 用得自(1c)的醛和甘氨酸甲酯盐酸盐作原料,以与(1d)、(3a)、(6b)和(1f)类似的系列反应制备实施例 91,但在步骤(6b)中使用 4-溴代甲基-2,6-二甲基吡啶盐酸盐。MS 实测值: $(M+H)^+ = 424$ 。



实施例 92

[1(R)]-N-羟基-3-甲基- α -(1-甲基乙基)-2-氧代-3-[4-(4-喹啉基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷乙酰胺-(三氟乙酸盐)

5 (92a) 按照类似于步骤(1d)的方法, 使得自(1c)的醛(3.00g, 9.61mmol)与 D-缬氨酸甲酯盐酸盐反应得到为两种异构体混合物的内酰胺。经硅胶层析纯化(乙醚-己烷, 50:50, 然后 85:15)得到较小极性的异构体

(1.25g, 30%)。MS 实测值: $(M+Na)^+ = 418$ 。

(92b) 按照类似于步骤(3a)的方法, 将得自(92a)的较小极性的内酰胺
10 (1.25g, 3.18mmol)氢解得到酚(0.915g, 94%)。MS 实测值: $(M+H)^+ = 300$ 。

(92c) 按照类似于步骤(6b)的方法, 使得自(92b)的酚(106mg, 0.348mmol)与 4-氯代甲基喹啉反应得到苯基醚(134mg, 86%)。MS 实测值: $(M+H)^+ = 447$ 。

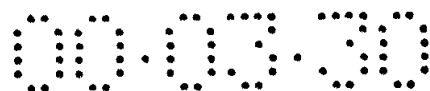
15 (92d) 按照在(1e)中所述的方法, 制备新鲜的 1.76M NH_2OH/KOH 的甲醇溶液。用羟胺溶液(3.4ml, 20eq)处理得自(92c)的酯(134mg, 0.300mmol)。在 20 分钟、40 分钟和 1.5 小时后, 分别加入另外的羟胺(2ml、0.5ml 和 2ml)。总共 2 小时后, 用 1N HCl 将该混合物中和至 pH 7 并浓缩。经 HPLC 纯化(乙腈-水-TFA, 15:85:0.1 至 50:50:0.1)提供异羟肟酸, 为 TFA 盐(69mg, 41%)。MS 实测值: $(M-H)^- = 446$ 。

20

实施例 93

[1(R)]-N-羟基-3-甲基- α -(1-甲基乙基)-2-氧代-3-[4-(苯基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷乙酰胺

25 按照类似于步骤(1f)的方法, 使得自(92a)较小极性的内酰胺与羟胺反应得到异羟肟酸。MS 实测值: $(M-H)^- = 395$ 。



实施例 94

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-甲基- α -(1-甲基乙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺 一(三氟乙酸盐)

5 用得自(92b)的酚和 4-氯代甲基-2,6-二甲基吡啶作原料, 以与(6b)和(92d)类似的系列反应制备实施例 94。MS 实测值: $(M+H)^+ = 426$ 。

实施例 95

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-甲基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

10 (95a) 按照类似于步骤(1d)的方法, 使得自(1c)的醛(3.00g, 9.61mmol)与 D-亮氨酸甲酯盐酸盐反应得到为两种异构体混合物的内酰胺。经硅胶层析纯化(乙醚-甲苯, 10:90)得到较小极性的异构体(1.20g, 31%)。

MS 实测值: $(M+Na)^+ = 432$ 。

15 (95b) 按照类似于步骤(3a)的方法, 将得自(95a)的较小极性的内酰胺(1.20g, 2.93mmol)氢解得到酚(0.94g, 100%)。MS 实测值: $(M+H)^+ = 320$ 。

(95c) 按照类似于步骤(6b)的方法, 使得自(95b)的酚(155mg, 0.486mmol)与 4-氯代甲基-2,6-二甲基吡啶反应得到苯基醚(191mg, 90%)。MS 实测值: $(M+H)^+ = 439$ 。

20 (95d) 按照类似于步骤(1f)的方法, 使得自(95c)的酯(140mg, 0.320mmol)与羟胺反应得到异羟肟酸(115mg, 82%)。MS 实测值: $(M+H)^+ = 440$ 。

实施例 96

25 [1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-甲基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

用得自(95b)的酚和 4-溴代甲基-2,6-二氯代吡啶作原料, 以与(6b)和(1f)类似的系列反应制备实施例 96。MS 实测值: $(M-H)^- = 479$ 。



实施例 97

[1(R)]-3-[4-[[3,5-双(三氟甲基)苯基]甲氧基]苯基]-N-羟基-3-甲基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

5 用得自(95b)的酚和 3,5-双(三氟甲基)苄基溴作原料, 以与(6b)和(1f)类似的系列反应制备实施例 97。MS 实测值: $(M-H)^- = 454$ 。

实施例 98

[1(R)]-3-[4-[(3,5-二氯代苯基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-甲基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

10 用得自(95b)的酚和 3,5-二氯苄基溴作原料, 以与(6b)和(1f)类似的系列反应制备实施例 98。MS 实测值: $(M+H)^+ = 479$ 。

实施例 99

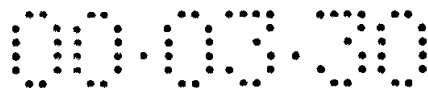
[1(R)]-N-羟基-3-甲基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-3-[3-(苯基甲氧基)丙基]-1-吡咯烷乙酰胺

15 (99a) 按照类似于步骤(1a)的方法, 使 2-甲基-4-戊烯酸乙酯(3.00g, 21.1mmol)与 3-苄氧基-1-溴代丙烷反应得到粗品酯。MS 实测值: $(M+NH_4)^+ = 308$ 。

(99b) 按照类似于步骤(1c)的方法, 将得自(99a)的粗品酯经臭氧解得到
20 醛(5.19g, 两步 84%)。MS 实测值: $(M+NH_4)^+ = 310$ 。

(99c) 按照类似于步骤(1d)的方法, 使得自(99b)的醛(5.06g, 17.3mmol)与 D-亮氨酸甲酯盐酸盐反应得到为两种异构体混合物的内酰胺。经硅胶层析(乙酸乙酯-己烷, 20:80, 然后 25:75, 然后 30:70)提供较小极性的异构体(1.94g)、较大极性的异构体(1.66g)和两种异构体的 1:1.1 的混合物(1.86g)。两种异构体的总得量为 5.46g (84%)。MS 实测值: $(M+H)^+ = 376$ 。

(99d) 按照类似于步骤(1f)的方法, 将得自(99c)的较小极性的内酰胺(100mg, 0.266mmol)与羟胺反应得到异羟肟酸(80.6mg, 80%)。MS 实



测值：(M-H)⁻ = 375。

(99e) 按照类似于步骤(1f)的方法，使得自(99c)的较大极性的内酰胺(100mg, 0.266mmol)与羟胺反应得到异羟肟酸(81.8mg, 82%)。MS 实测值：(M-H)⁻ = 375。

5

实施例 101

[1(R)]-N-羟基-3-甲基-3-[2-甲基-4-(苯基甲氧基)苯基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

(101a) 按照类似于步骤(1a)的方法，使(4-苄氧基-2-甲基苯基)乙酸甲酯(5.00g, 18.5mmol)与碘代甲烷反应得到粗品酯。MS 实测值：(M+NH₄)⁺ = 302。

(101b) 按照类似于步骤(1b)的方法，将得自(101a)的粗品物质与烯丙基溴反应得到粗品酯。MS 实测值：(M+NH₄)⁺ = 342。

(101c) 按照类似于步骤(1c)的方法，使得自(101b)的粗品酯经臭氧解得到醛(5.42g, 三步 90%)。MS 实测值：(M+NH₄)⁺ = 344。

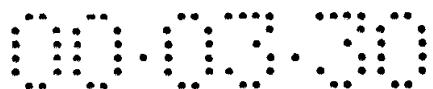
(101d) 按照类似于步骤(1d)的方法，使得自(101c)的醛(5.28g, 16.2mmol)与 D-亮氨酸甲酯盐酸盐反应得到为两种异构体混合物的内酰胺。经硅胶层析(乙酸乙酯-己烷, 20:80)提供较小极性的异构体(1.363g)和较大极性的异构体(1.412g)。MS 实测值：(M+Na)⁺ = 446。

(101e) 按照类似于步骤(1f)的方法，将得自(101d)的较小极性的内酰胺(100mg, 0.262mmol)与羟胺反应得到异羟肟酸(65.2mg, 65%)。MS 实测值：(M-H)⁻ = 423。

25 实施例 102

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]-2-甲基苯基]-N-羟基-3-甲基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

(102a) 按照类似于步骤(3a)的方法，将得自(101d)的较小极性的内酰胺



(1.05g, 2.48mmol)氢解得到酚(731mg, 88%)。MS 实测值： $(M-H)^- = 332$ 。

(102b) 按照类似于步骤(6b)的方法，使得自(102a)的酚(100mg, 0.300mmol)与4-溴代甲基-2,6-二氯代吡啶反应得到吡啶甲基醚(116mg, 78%)。MS 实测值： $(M+Na)^+ = 515$ 。

(102c) 按照类似于步骤(1f)的方法，使得自(102b)的醚(105mg, 0.213mmol)与羟胺反应得到异羟肟酸(70.2mg, 67%)。MS 实测值： $(M-H)^- = 492$ 。

10 实施例 103

[1(R)]-N-羟基-3-甲基-3-[2-甲基-4-(2-萘基甲氧基)苯基]- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

用得自(102a)的酚和1-溴代甲基萘作原料，以与(6b)和(1f)类似的系列反应制备所需产物。MS 实测值： $(M+H)^+ = 475$ 。

15

实施例 104

[1(R)]-N-羟基-3-甲基- α -(2-甲基丙基)-3-[2-甲基-4-(4-吡啶基甲氧基)苯基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

用得自(102a)的酚和4-氯代甲基吡啶作原料，以与((6b)和(1f)类似的系列反应制备实施例 104。MS 实测值： $(M+H)^+ = 426$ 。

20

实施例 105

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]-2-甲基苯基]-N-羟基-3-甲基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

用得自(102a)的酚和4-氯代甲基-2,6-二甲基吡啶作原料，以与(6b)和(1f)类似的系列反应制备实施例 105。MS 实测值： $(M+H)^+ = 454$ 。

25



实施例 106

[1(R)]-N-羟基-3-甲基- α -[2-(甲硫基)乙基]-2-氧代-3-[4-(苯基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷乙酰胺

5 (106a) 按照类似于步骤(1d)的方法, 使得自(1c)的醛(4.19g, 13.4mmol)与 D-蛋氨酸甲酯盐酸盐反应得到为两种异构体的 1:1 混合物的内酰胺(4.39g, 77%)。MS 实测值: $(M+H)^+ = 428$ 。

(106b) 按照类似于步骤(1f)的方法, 将得自(106a)的内酰胺(144mg, 0.377mmol)与羟胺反应得到异羟肟酸(90.7mg, 63%)。MS 实测值: $(M-H)^- = 427$ 。

10

实施例 107

[1(R)]-3-[4-(3,5-二溴代苯氧基)苯基]-3-甲基- α -[2-(甲基磺酰基)乙基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酸

15 (107a) 于 0 °C, 将在水(100ml)中的过硫酸氢钾制剂(19.0g, 3eq)加入在甲醇(100ml)中的得自(106a)的内酰胺(8.80g, 20.6mmol)中。于 0 °C 30 分钟和在室温下 4 小时后, 真空除去甲醇。用水(300ml)稀释含水残留物并用氯仿(3 × 400ml)提取。用水(50ml)和盐水(50ml)洗涤合并的有机提取物, 干燥(硫酸镁)并浓缩。硅胶层析(乙酸乙酯-己烷, 60:40, 然后 70:30, 然后 100:0)提供较大极性的砵(2.88g, 30%)。MS 实测值: $(M+Na)^+ = 482$ 。

20

(107b) 按照类似于步骤(3a)的方法, 将得自(107a)的砵(2.88g, 6.27mmol)氢解得到酚(2.15g, 93%)。MS 实测值: $(M+H)^+ = 370$ 。

(107c) 按照类似于步骤(61a)的方法, 使得自(107b)的酚(120mg, 0.325mmol)与 3,5-二溴代苯硼酸反应得到苯基醚(150mg, 77%)。MS 实测值: $(M+E)^+ = 604$ 。

25

(107d) 于 0 °C, 将 1N 氢氧化锂溶液(0.28ml, 1.3eq)加入在 THF(1.5ml)中的得自(107c)的酯(128mg, 0.212mmol)中。于该温度下 30 分钟后, 将该混合物酸化至 pH 2-3。将该混合物浓缩至干, 并用乙酸乙酯(100ml)



处理并过滤。浓缩滤液得到羧酸(121mg,97%)。MS 实测值： $(M-H)^-$
= 492。

实施例 108

5 [1(R)]-3-[4-[3,5-双(三氟甲基)苯氧基]苯基]-N-羟基-3-甲基- α -[2-(甲基磺酰基)乙基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

用得自(107b)的酚和 3,5-双(三氟甲基)苯硼酸作原料，以与(61a)和(1f)类似的系列反应制备实施例 108。MS 实测值： $(M-H)^-$ = 581。

10 实施例 109

[1(R)]-3-[4-(3,5-二溴代苯氧基)苯基]-N-羟基-3-甲基- α -[2-(甲基磺酰基)乙基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

按照类似于步骤(1f)的方法，将得自(107c)的内酰胺(156mg, 0.259mmol)与羟胺反应得到异羟肟酸(110mg, 70%)。MS 实测值：
15 $(M-H)^-$ = 603

实施例 110

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-甲基- α -[2-(甲基磺酰基)乙基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

20 用得自(107b)的酚和 4-溴代甲基-2,6-二氯代吡啶作原料，以与(6b)和(1f)类似的系列反应制备实施例 110。MS 实测值： $(M-H)^-$ = 528。

实施例 111

25 [1(R)]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-甲基- α -[2-(甲基磺酰基)乙基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

用得自(107b)的酚和 4-氯代甲基-2,6-二甲基吡啶作原料，以与(6b)和(1f)类似的系列反应制备实施例 111。MS 实测值： $(M+H)^+$ = 490。

实施例 112

[1(R)]-N-羟基-3-甲基- α -[2-(甲基磺酰基)乙基]-2-氧代-3-[4-(4-喹啉基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷乙酰胺 一(三氟乙酸盐)

5 用得自(107b)的酚和 4-氯代甲基喹啉盐酸盐作原料, 以与(6b)和(1f)类似的系列反应制备实施例 112。MS 实测值: $(M+H)^+ = 512$ 。

实施例 113

N-羟基-1-[3-甲基-2-氧代-3-[4-(苯基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷基]环丙基甲酰胺

10 (113a) 按照类似于步骤(1d)的方法, 使得自(1c)的醛(400mg, 1.28mmol)与 1-氨基环丙基-1-羧酸甲酯盐酸盐反应得到内酰胺(280mg, 58%)。

MS 实测值: $(M+H)^+ = 380$ 。

(113b) 按照类似于步骤(1f)的方法, 将得自(113a)的酯(100mg, 0.264mmol)与羟胺反应得到异羟肟酸(76mg, 76%)。MS 实测值:

15 $(M-H)^- = 379$ 。

实施例 114

[1(R)]-N-羟基- α -[(4-羟基苯基)甲基]-3-甲基-2-氧代-3-[4-(苯基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷乙酰胺

20 用得自(1c)的醛和 D-酪氨酸甲酯盐酸盐作原料, 以与(1d)和(1f)类似的系列反应制备实施例 114。MS 实测值: $(M-H)^- = 395$ 。

实施例 115

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-羟乙基)-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

25 (115a) 将 D-同型丝氨酸(25.00g, 210mmol)、35-37%盐酸(200ml)和水(200ml)的混合物加热至回流 3 小时。真空除去溶剂提供氨基内酯盐酸盐(27.68g, 96%)。MS 实测值: $(M+NH_4)^+ = 119$ 。

(115b) 按照类似于步骤(1d)的方法, 使得自(1c)的醛(3.00g, 9.60mmol)与得自(115a)的氨基内酯盐酸盐(1.45g, 1.1eq)反应得到为两种异构体混合物的内酰胺。经硅胶层析(乙酸乙酯-己烷, 20:80)提供较小极性的异构体(1.51g)和较大极性的异构体(1.45g)。MS 实测值: $(M+NH_4)^+ = 383$ 。

(115c) 按照类似于步骤(3a)的方法, 将得自(115b)的较大极性的内酰胺(1.40g, 3.83mmol)氢解得到酚(1.06g, 100%)。MS 实测值: $(M+H)^+ = 276$ 。

(115d) 按照类似于步骤(6b)的方法, 使得自(115c)的酚(1.03g, 3.74mmol)与 4-溴代甲基-2,6-二氯代吡啶反应得到吡啶甲基醚(1.36g, 84%)。MS 实测值: $(M+H)^+ = 435$ 。

(115e) 按照类似于步骤(1f)的方法, 使得自(115d)的醚(71.0mg, 0.163mmol)与羟胺反应得到异羟肟酸(59.1mg, 77%), 由于部分差向异构作用, 为 85:15 的混合物。MS 实测值: $(M-H)^- = 466$ 。

15

实施例 116

[1(R)]-1,1-二甲基乙基 [5-[3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷基]-6-(羟基氨基)-6-氧代己基]氨基甲酸酯

(116a) 按照类似于步骤(1d)的方法, 使得自(1c)的醛(5.05g, 16.2mmol)与 H-D-Lys(BOC)-OMe 盐酸盐(5.28g, 1.1eq)反应得到为两种异构体混合物的粗品内酰胺。在环化期间除去 BOC 保护基团。

(116b) 于室温下用 Hunig 氏碱(12.0ml, 2eq)和二碳酸二叔丁酯(8.33g, 1.2eq)处理在二氯甲烷(100ml)和 DMF (10ml)中的得自(116a)的粗品物质 1 小时。接着加入饱和氯化铵(50ml)和乙酸乙酯(800mg), 用水(2 × 50ml)、盐水(50ml)洗涤该混合物, 经硫酸镁干燥并浓缩。硅胶层析(乙酸乙酯-己烷, 40:60, 然后 50:50)得到 BOC 保护的内酰胺(5.49g, 两步 65%), 为 1:1 的混合物。MS 实测值: $(M+Na)^+ = 547$ 。

25

(116c) 按照类似于步骤(3a)的方法, 将得自(116b)的内酰胺(5.40g,

10.3mmol)氢解。硅胶层析(异丙醇-氯仿, 3:97, 然后 5:95)得到较大极性的酚(1.29g), 为两种异构体的 1:1 混合物(1.46g), 及较小极性的异构体。MS 实测值: $(M+Na)^+ = 457$ 。

5 (116d) 按照类似于步骤(6b)的方法, 使得自(116c)的较大极性的酚(300mg, 0.690mmol)与 4-溴代甲基-2,6-二氯代吡啶反应得到吡啶甲基醚(360mg, 88%)。MS 实测值: $(M+Na)^+ = 616$ 。

(116e) 按照类似于步骤(1f)的方法, 使得自(116d)的酯(152mg, 0.256mmol)与羟胺反应得到异羟肟酸(71.0mg, 47%)。MS 实测值: $(M-H)^- = 593$ 。

10

实施例 117

[1(R)]- α -(4-氨基丁基)-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺-(三氟乙酸盐)

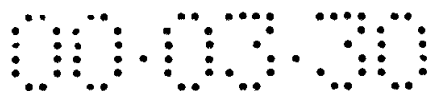
15 于室温下, 将实施例 116 的异羟肟酸(39mg, 0.065mmol)与三氟乙酸(0.5ml)和二氯甲烷(2ml)一起搅拌 1 小时并浓缩得到实施例 117(40mg, 100%)。MS 实测值: $(M+H)^+ = 495$ 。

实施例 118

20 [1(R)]- α -[4-(乙酰基氨基)丁基]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

(118a) 于室温下, 将得自(116d)的吡啶甲基醚(351mg, 0.590mmol)与三氟乙酸(2ml)和二氯甲烷(8ml)一起搅拌 2 小时并浓缩得到定量得量的游离胺的三氟乙酸盐。MS 实测值: $(M+H)^+ = 494$ 。

25 (118b) 用得自(118a)的胺和乙酰氯作原料, 以与(49a)和(1f)类似的系列反应制备实施例 118。MS 实测值: $(M-H)^- = 535$ 。



实施例 119

[1(R)]-N-[5-[3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷基]-6-(羟基氨基)-6-氧代己基]-3-吡啶乙酰胺

5 用得自(118a)的胺和烟酰氯作原料, 以与(49a)和(1f)类似的系列反应制备实施例 119。MS 实测值: $(M+H)^+ = 600$ 。

实施例 120

[1(R)]-N-[5-[3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷基]-6-(羟基氨基)-6-氧代己基]-4-吗啉甲酰胺

10 用得自(118a)的胺和 4-吗啉碳酰氯作原料, 以与(49a)和(1f)类似的系列反应制备实施例 120。MS 实测值: $(M+Na)^+ = 630$ 。

实施例 121

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-甲基- α -[4-[(甲基磺酰基)氨基]丁基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

15 用得自(118a)的胺和甲磺酰氯作原料, 以与(49a)和(1f)类似的系列反应制备实施例 121。MS 实测值: $(M+Na)^+ = 595$ 。

实施例 122

20 [1(R)]- α -[4-(乙酰基氨基)丁基]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

(122a) 按照类似于步骤(6b)的方法, 使得自(116c)的较大极性的酚(1.00g, 2.30mmol)与 4-溴代甲基-2,6-二甲基吡啶反应得到吡啶甲基醚(1.00g, 79%)。MS 实测值: $(M+H)^+ = 554$ 。

25 (122b) 按照类似于步骤(118a)的方法, 用三氟乙酸使得自(122a)的吡啶甲基醚(1.00g, 1.81mmol)去保护得到胺的三氟乙酸盐(1.28g, 100%)。MS 实测值: $(M+H)^+ = 454$ 。

(122c) 用得自(122b)的胺和乙酰氯作原料, 以与(49a)和(1f)类似的系列



反应制备实施例 122 。 MS 实测值： $(M+H)^+ = 497$ 。

实施例 123

5 [1(R)]-1,1-二甲基乙基 [5-[3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷基]-6-(羟基氨基)-6-氧代己基]氨基甲酸酯

用得自(122a)的吡啶甲基醚作原料，以与(55d)和(55e)类似的系列反应制备实施例 123 。 MS 实测值： $(M+H)^+ = 555$ 。

实施例 124

10 [1(R)]- α -(4-氨基丁基)-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺 双(三氟乙酸盐)

用得自实施例 123 的异羟肟酸作原料，以与实施例 117 类似的方法制备实施例 124 。 MS 实测值： $(M+H)^+ = 455$ 。

15 实施例 125

[1(R)]- α -[4-[(氨基乙酰基)氨基]丁基]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺 双(三氟乙酸盐)

用得自(122b)的胺和 N-(叔丁氧基羰基)甘氨酸作原料，以与(50a)、(1e)和实施例 51 类似的系列反应制备实施例 125 。 MS 实测值：
20 $(M+H)^+ = 512$ 。

实施例 126

[1(R)]- α -[4-(乙酰基氨基)丁基]-3-[4-[[3,5-双(三氟甲基)苯基]甲氧基]苯基]-N-羟基-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

25 用得自(116c)的较大极性的酚和 3,5-双(三氟甲基)苄基溴作原料，以与(6b)、(118a)、(49a)和(1f)类似的系列反应制备实施例 126 。 MS 实测值： $(M+Na)^+ = 626$ 。



实施例 127

[1(R)]-1,1-二甲基乙基 [5-[3-[4-(3,5-二溴代苯氧基)苯基]-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷基]-6-(羟基氨基)-6-氧代己基]氨基甲酸酯

5 用得自(116c)的较大极性的酚和 3,5-二溴代苯硼酸作原料，以与 (61a)和(1f)类似的系列反应制备实施例 127。MS 实测值： $(M-H)^- = 668$ 。

实施例 128

10 [1(R)]- α -(4-氨基丁基)-3-[4-(3,5-二溴代苯氧基)苯基]-N-羟基-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺 一(三氟乙酸盐)

用得自实施例 127 的异羟肟酸作原料，以与实施例 117 类似的方法制备实施例 128。MS 实测值： $(M+H)^+ = 570$ 。

实施例 129

15 [1(R)]-1,1-二甲基乙基 [3-[3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷基]-4-(羟基氨基)-4-氧代丁基]氨基甲酸酯

(129a) 于 5-10 °C，将碘代苯二乙酸酯(38.6g, 1.2eq)加入 Z-D-Gln-OH (28.1g, 100mmol)、乙酸乙酯(134ml)、乙腈(134ml)和水(67ml)的混合物中。于 10 °C 30 分钟和 16 °C 4 小时后，真空除去溶剂。用乙酸乙酯(2
20 \times 20ml)洗涤含水残留物并浓缩至小体积。通过加入乙酸乙酯(100ml)沉淀产物。过滤并用乙酸乙酯(50ml)洗涤提供二氨基酸(16.3g, 64.5%)。MS 实测值： $(M+H)^+ = 253$ 。

(129b) 按照类似于(82a)的方法，用 BOP 试剂使得自(129a)的二氨基酸 (5.40g, 21.4mmol)环化得到内酰胺(2.33g, 47%)。MS 实测值： $(M+Na)^+ = 257$ 。

25 (129c) 按照类似于(3a)的方法，将得自(129b)的内酰胺(9.10g, 38.8mmol)氢解得到游离氨基内酰胺盐酸盐(5.33g, 100%)。MS 实测值： $(M+NH_4)^+ = 118$ 。



(129d) 按照类似于(1d)的方法, 将得自(1c)的醛(2.39g, 7.65mmol)和得自(129c)的内酰胺(1.3eq)转化为所述内酰胺(2.29g, 82%), 为两种异构体的 1:1 混合物。MS 实测值: $(M+Na)^+ = 387$ 。

5 (129e) 按照类似于(3a)的方法, 将得自(129d)的内酰胺(2.23g, 6.12mmol)氢解得到酚(1.60g, 95%)。MS 实测值: $(M+H)^+ = 275$ 。

(129f) 按照类似于步骤(6b)的方法, 使得自(129e)的酚(1.51g, 5.50mmol)与 4-溴代甲基-2,6-二氯代吡啶偶合得到吡啶甲基醚(1.03g, 43%)。MS 实测值: $(M+Na)^+ = 456$ 。

10 (129g) 将三乙胺(0.32ml, 1eq)、(BOC)₂O (1.00g, 2eq)和 DMAP (0.281g, 1eq)加入在二氯甲烷(10ml)中的得自(129f)的内酰胺(1.00g, 2.30mmol)中并于室温下搅拌该混合物过夜。除去溶剂, 残留物经硅胶层析(乙酸乙酯-己烷, 40:60, 然后 50:50, 然后 60:40)提供较小极性的异构体(380mg)和较大极性的异构体(310mg)。MS 实测值: $(M+Na)^+ = 556$ 。

15 (129h) 按照类似于步骤(1f)的方法, 将得自(129g)的较大极性的内酰胺(102mg, 0.191mmol)转化为异羟肟酸(50.0mg, 50%)。MS 实测值: $(M-H)^- = 565$ 。

实施例 130

20 [1(R)]- α -(2-氨基乙基)-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺 一(三氟乙酸盐)

用得自实施例(129)的异羟肟酸作原料, 以与实施例 117 类似的方法制备实施例 130。MS 实测值: $(M+H)^+ = 467$ 。

实施例 131

25 [1(R)]- α -[2-(乙酰基氨基)乙基]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

(131a) 于室温下, 将氯代三甲基硅烷(0.20ml, 10eq)加入在甲醇中的得自(129g)的较大极性内酰胺(90.0mg, 0.168mmol)中。回流 12 小时后,

加入另外的氯代三甲基硅烷(10eq)并将该混合物维持在回流下另外 24 小时。浓缩并经硅胶层析(甲醇-二氯甲烷, 5:95, 然后 10:90)提供氨基酯(70mg, 89%)。MS 实测值: $(M+H)^+ = 466$ 。

(131b) 按照类似于步骤(49a)的方法, 使得自(131a)的氨基酯(64mg, 0.137mmol)转化为乙酰胺(70mg, 100%)。MS 实测值: $(M+Na)^+ = 630$ 。

(131c) 按照类似于步骤(1f)的方法, 将得自(131b)的乙酰胺(65mg, 0.128mmol)转化为异羟肟酸(15mg, 23%)。MS 实测值: $(M-H)^- = 508$ 。

10

实施例 132

[1(R)]-1,1-二甲基乙基 [3-[3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷基]-4-(羟基氨基)-4-氧代丁基]氨基甲酸酯-(三氟乙酸盐)

(132a) 按照类似于(129g)的方法, 将得自(129d)的内酰胺混合物(6.36g, 17.4mmol)转化为 BOC 保护的内酰胺。经硅胶层析(乙酸乙酯-己烷, 40:60, 然后 50:50, 然后 60:40)提供较小极性的异构体(3.70g)和较大极性的异构体(3.19g)。总收率为 85%。MS 实测值: $(M+Na)^+ = 487$ 。

(132b) 按照类似于实施例 117 的方法, 使得自(132a)的较大极性的异构体(3.13g, 8.59mmol)去保护得到内酰胺(1.70g, 69%)。MS 实测值: $(M+H)^+ = 365$ 。

(132c) 按照类似于(3a)的方法, 将得自(132b)的内酰胺(1.68g, 4.61mmol)氢解得到酚(1.23g, 97%)。MS 实测值: $(M+H)^+ = 275$ 。

(132d) 按照类似于步骤(6b)的方法, 使得自(132c)的酚(1.20g, 4.37mmol)与 4-溴代甲基-2,6-二甲基吡啶偶合得到吡啶甲基醚(1.63g, 95%)。MS 实测值: $(M+H)^+ = 394$ 。

(132e) 按照类似于(131a)的方法, 将得自(132d)的内酰胺(1.58g, 4.02mmol)转化为甲酯双(盐酸盐)(2.00g, 100%)。MS 实测值: $(M+H)$



* = 426 。

(132f) 按照类似于步骤(49a)的方法，使得自(132e)的氨基酯(100mg, 0.183mmol)与(BOC)₂O反应得到氨基甲酸叔丁酯(70mg, 60%)。MS 实测值： $(M+H)^+ = 526$ 。

5 (132g) 按照类似于(1f)的方法，将得自(132f)的酯(65mg, 0.124mmol)转化为异羟肟酸(23.5mg, 30%)。MS 实测值： $(M+H)^+ = 527$ 。

实施例 133

10 [1(R)]- α -(2-氨基乙基)-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺 双(三氟乙酸盐)

用得自实施例 132 的异羟肟酸作原料，以与实施例 117 类似的方法制备实施例 133。MS 实测值： $(M+H)^+ = 427$ 。

实施例 134

15 N-[3-[3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷基]-4-(羟基氨基)-4-氧代丁基]-3-吡啶甲酰胺

用得自(132e)的胺和烟酰氯作原料，以与(49a)和(1f)类似的系列反应制备实施例 134。MS 实测值： $(M+H)^+ = 523$ 。

20 实施例 135

[1(R)]-N-[3-[3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷基]-4-(羟基氨基)-4-氧代丁基]-4-吗啉甲酰胺 一(三氟乙酸盐)

用得自(132e)的胺和 4-吗啉碳酰氯作原料，以与(49a)和(1f)类似的系列反应制备实施例 120。MS 实测值： $(M+H)^+ = 540$ 。

25

实施例 136

[1(R)]-1,1-二甲基乙基 [2-[[3-[3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷基]-4-(羟基氨基)-4-氧代丁基]氨基]-2-氧代乙基]氨基甲酸酯 一(三氟乙酸盐)

5 用得自(132e)的胺和 N-(t-丁氧基羰基)甘氨酸作原料, 以与(50a)和(1e)类似的系列反应制备实施例 136。MS 实测值: $(M+H)^+ = 584$ 。

实施例 137

10 [1(R)]- α -[2-[(氨基乙酰基)氨基]乙基]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺 双(三氟乙酸盐)

用得自实施例 136 的异羟肟酸作原料, 以与实施例 117 类似的方法制备实施例 137。MS 实测值: $(M+H)^+ = 484$ 。

实施例 138

15 [1(R)]-1,1-二甲基乙基 [2-[[2-[[3-[3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷基]-4-(羟基氨基)-4-氧代丁基]氨基]-2-氧代乙基]氨基]-2-氧代乙基]氨基甲酸酯 一(三氟乙酸盐)

用得自(132e)的胺和 BOC-GLY-GLY-OH 作原料, 以与(50a)和(1e)类似的系列反应制备实施例 138。MS 实测值: $(M+H)^+ = 641$ 。

20

实施例 139

[1(R)]- α -[2-[[[(氨基乙酰基)氨基]乙酰基]氨基]乙基]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺 双(三氟乙酸盐)

25 用得自实施例 138 的异羟肟酸作原料, 以与实施例 117 类似的方法制备实施例 139。MS 实测值: $(M+H)^+ = 541$ 。

实施例 140

[1(R)]-N-羟基-3-甲基-2-氧代- α -[(苯基甲氧基)甲基]-3-[4-(苯基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷乙酰胺

5 用得自(1c)的醛和(D)-Ser(OBn)-OMe 作原料, 以与(1d)和(1e)类似的系列反应制备实施例 140。MS 实测值: $(M-H)^- = 473$ 。

实施例 141

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(羟甲基)-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

10 用得自(1c)的醛和(D)-Ser(OBn)-OMe 作原料, 以与(1d)、(3a)、(6b)和(1e)类似的系列反应制备实施例 141。MS 实测值: $(M-H)^- = 437$ 。

实施例 142

[1(R)]-1,1-二甲基乙基 4-[2-(羟基氨基)-1-[3-甲基-2-氧代-3-[4-(4-喹啉基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷基]-2-氧代乙基]-1-哌啶羧酸酯 一(三氟乙酸盐)

15 (142a) 向在甲醇(125ml)和苯(500ml)中的 2-(R)-叠氨基-2-(N-t-BOC-4-哌啶基)乙酸(50.0g, 213mmol, Ciba-Geigy, EP606046, 1994)中加入 2M 三甲代甲硅烷基重氮甲烷(110ml, 1.03eq)的 2M 己烷溶液。于室温下 10 分钟后, 浓缩该混合物。硅胶层析(乙酸乙酯-己烷, 10:90, 然后 20:80)得到甲酯(36.8g, 58%)。MS 实测值: $(M+H)^+ = 299$ 。

20 (142b) 在氢气囊压力下, 将得自(142a)的叠氨基酯(36.8g, 123mmol)、10%的载于碳上的 Pd (8.0g)在水(600ml)、THF (600ml)和乙酸(200ml)中的混合物于室温下搅拌过夜。过滤除去催化剂, 浓缩滤液得到氨基酯(29.5g, 88%)。MS 实测值: $(M+H)^+ = 273$ 。

25 (142c) 按照类似于步骤(1d)的方法, 使得自(1c)的醛(2.00g, 6.40mmol)与得自(142b)的氨基酯(2.09g, 1eq)反应得到为两种异构体混合物的粗品内酰胺。所述 BOC 保护基团可在环化期间脱去。MS 实测值:



$(M+H)^+ = 437$ 。

(142d) 按照类似于步骤(116b)的方法，使得自(142c)的粗品物质与 (BOC)₂O 反应得到为 1:1 混合物的氨基甲酸酯(2.13g, 62%)。MS 实测值： $(M+Na)^+ = 559$ 。

5 (142e) 按照类似于步骤(3a)的方法，将得自(142d)的内酰胺(2.13g, 3.97mmol)氢解得到酚(1.72g, 97%)。MS 实测值： $(M-H)^- = 445$ 。

(142f) 按照类似于步骤(6b)的方法，使得自(142e)的酚(700mg, 1.57mmol)与 4-氯代甲基喹啉盐酸盐反应得到醚(744mg, 81%)。MS 实测值： $(M+H)^+ = 588$ 。

10 (142g) 按照类似于步骤(92d)的方法，将得自(142f)的醚(160mg, 0.272mmol)与羟胺反应。使产物在 Dynamax C-18 半制备性柱上经反相 HPLC 纯化，用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱，得到快速移动的异构体 (61.5mg)和缓慢移动的异构体(53.0mg)。MS 实测值： $(M+H)^+ = 589$ 。

15

实施例 143

[1(R)]-N-羟基- α -[3-甲基-2-氧代-3-[4-(4-喹啉基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷基]-4-哌啶乙酰胺 一(三氟乙酸盐)

20 用得自实施例 142 的缓慢移动的异构体作原料，以与实施例 117 类似的方法制备实施例 143。MS 实测值： $(M+H)^+ = 489$ 。

实施例 144

[1(R)]-N-羟基- α -[3-甲基-2-氧代-3-[4-(4-喹啉基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷基]-1-(甲基磺酰基)-4-哌啶乙酰胺 一(三氟乙酸盐)

25 (144a) 按照类似于实施例 117 的方法，使得自(142f)的内酰胺(553mg, 0.941mmol)与 TFA 反应得到哌啶一(三氟乙酸盐)(1.04, 100%)。MS 实测值： $(M+H)^+ = 488$ 。

(144b) 按照类似于步骤(49a)的方法，使得自(144a)的哌啶(200mg,



0.278mmol)与MsCl反应得到磺酰胺(112mg, 71%)。MS实测值:(M+H)⁺ = 566。

5 (144c) 按照类似于步骤(92d)的方法, 将得自(144b)的酯(112mg, 0.198mmol)与羟胺反应。使产物在Dynamax C-18半制备性柱上经反相HPLC纯化, 用乙腈:水:TFA梯度液洗脱, 得到快速移动的异构体(14.0mg)和缓慢移动的异构体(13.5mg)。MS实测值:(M+H)⁺ = 567。

实施例 145

10 [1(R)]-1-(2-咪喃基羰基)-N-羟基- α -[3-甲基-2-氧代-3-[4-(4-喹啉基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷基]-4-哌啶乙酰胺 一(三氟乙酸盐)

用得自(144a)的哌啶和2-糠酸(furic acid)作原料, 以与(50a)和(92d)类似的系列反应制备实施例 145。MS实测值:(M+H)⁺ = 583。

15 实施例 146

[1(R)]-1,1-二甲基乙基 4-[1-[3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷基]-2-(羟基氨基)-2-氧代乙基]-1-哌啶羧酸酯 一(三氟乙酸盐)

20 (146a) 按照类似于步骤(6b)的方法, 使得自(142e)的酚(1.07g, 2.40mmol)与4-氯代甲基-2,6-二甲基吡啶盐酸盐反应得到吡啶甲基醚(1.15g, 85%)。MS实测值:(M+Na)⁺ = 588。

(146b) 按照类似于步骤(92d)的方法, 将得自(146a)的酯(124mg, 0.219mmol)与羟胺反应。使产物在Dynamax C-18半制备性柱上经反相HPLC纯化, 用乙腈:水:TFA梯度液洗脱, 得到快速移动的异构体
25 (40.0mg)和缓慢移动的异构体(30.0mg)。MS实测值:(M+H)⁺ = 567。



实施例 147

[1(R)]- α -[3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷基]-N-羟基-4-哌啶乙酰胺 双(三氟乙酸盐)

用得自实施例 146 的缓慢移动的异构体作原料，以与实施例 117 类似的方法制备实施例 147。MS 实测值： $(M+H)^+ = 467$ 。

实施例 148

[1(R)]-甲基 4-[1-[3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷基]-2-(羟基氨基)-2-氧代乙基]-1-哌啶羧酸酯 一(三氟乙酸盐)

10

(148a) 按照类似于实施例 117 的方法，使得自(146a)的内酰胺的 1:1 混合物(1.01g, 1.79mmol)与 TFA 反应得到哌啶一(三氟乙酸盐)(1.22g, 100%)。MS 实测值： $(M+H)^+ = 466$ 。

15

(148b) 按照类似于步骤(49a)的方法，使得自(148a)的哌啶(75.4mg, 0.109mmol)与氯代甲酸甲酯反应得到粗品氨基甲酸酯。MS 实测值： $(M+H)^+ = 524$ 。

20

(148c) 按照类似于步骤(92d)的方法，将得自(148b)的粗品酯与羟胺反应。使非对映体的混合物在 Dynamax C-18 半制备性柱上经反相 HPLC 纯化，用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱，得到缓慢移动的异构体(14.1mg)。MS 实测值： $(M+H)^+ = 525$ 。

实施例 149

[1(R)]- α -[3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷基]-N-羟基-1-(甲基磺酰基)-4-哌啶乙酰胺 一(三氟乙酸盐)

25

用得自(148a)的哌啶和甲磺酰氯作原料，以与(49a)和(92d)类似的系列反应制备实施例 149。MS 实测值： $(M+H)^+ = 545$ 。

实施例 150

[1(R)]-1-乙酰基- α -[3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷基]-N-羟基-4-哌啶乙酰胺 一(三氟乙酸盐)

5 用得自(148a)的哌啶和乙酰氯作原料, 以与(49a)和(92d)类似的系列反应制备实施例 150。MS 实测值: $(M+H)^+ = 509$ 。

实施例 151

[1(R)]-1-(2,2-二甲基-1-氧代丙基)- α -[3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷基]-N-羟基-4-哌啶乙酰胺 一(三氟乙酸盐)

10

用得自(148a)的哌啶和三甲基乙酰氯作原料, 以与(49a)和(92d)类似的系列反应制备实施例 151。MS 实测值: $(M+H)^+ = 551$ 。

实施例 152

15

[1(R)]- α -[3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷基]-N-羟基-1-甲基-4-哌啶乙酰胺 双(三氟乙酸盐)

用得自(148a)的哌啶和甲醛作原料, 以与(86a)和(92d)类似的系列反应制备实施例 152。MS 实测值: $(M+H)^+ = 481$ 。

20

实施例 153

[1(R)]- α -[3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-3-甲基-2-氧代-1-吡咯烷基]-N-羟基-1-(1-甲基乙基)-4-哌啶乙酰胺 双(三氟乙酸盐)

用得自(148a)的哌啶、氰基硼氢化钠和丙酮作原料, 以与(86a)和(92d)类似的系列反应制备实施例 153。MS 实测值: $(M+H)^+ = 510$ 。

25

实施例 300

[1(R)]-3-氨基-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-3-[4-(2-喹啉基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷乙酰胺 一(三氟乙酸盐)

- (300a) 将对-羟基苯基甘氨酸(74.0g, 442mmol)悬浮于甲醇(500ml)中, 在冰浴上冷却, 并向该反应混合物中鼓泡通入 HCl (气体)20 分钟, 得到澄清溶液。于室温下搅拌该反应物 48 小时, 真空浓缩得到油状物, 将其用乙醚研磨得到为白色粉末的对-羟基苯基甘氨酸甲酯(95.8g, 99%)。MS 实测值: $(M+H)^+ = 182$ 。
- 5 (300b) 将溶于 DMF (100ml)中二碳酸二叔丁酯(105.0g, 484mmol)缓慢加入对-羟基苯基甘氨酸甲酯(95.8g, 440mmol)、三乙胺(101ml)和 DMF (800ml)的冰冷却溶液中。使该反应物温热至室温, 搅拌 5 小时, 在乙酸乙酯和 1N HCl 之间分配。用盐水洗涤有机层, 经硫酸镁干燥并真空浓缩得到一种琥珀色油状的 N-Boc 产物(123.0g, 100%)。MS $(M-H)^- = 280$ 。
- 10 (300c) 在氮气下, 使得自步骤(300a)的 N-Boc 对-羟基苯基甘氨酸甲酯(123.0g, 440mmol)与苄基溴(90.3g, 528mmol)、碳酸钾(182g, 1.3mol)和丙酮(800ml)混合。将该反应物加热至回流 5 小时, 使其冷却至室温, 用乙酸乙酯(800ml)稀释, 过滤除去固体并真空浓缩得到一种半固体残留物。将该产物从乙酸乙酯中结晶得到为白色粉末的 N-Boc 对-苄氧基苯基甘氨酸甲酯(106.7g, 65%)。MS $(M+H)^+ = 372$, $(M+NH_4)^+ = 389$ 。
- 15 (300d) 在氮气下, 将 LDA (148.1ml, 296.2mmol)缓慢加入得自步骤(300c)的 N-Boc 对-苄氧基苯基甘氨酸甲酯(55.0g, 148.1mmol)的 THF(500ml)的冷却至-78 °C 的溶液中。将该反应物搅拌 1 小时, 加入烯丙基溴(17.9g, 148.1mmol)。使该反应物温热至 0 °C 并搅拌 1.5 小时。使该反应物在乙酸乙酯和 1N HCl 之间分配。用盐水洗涤有机层, 经硫酸镁干燥并真空浓缩得到一油状物。经硅胶快速层析纯化(己烷:乙酸乙酯, 85:15, v:v)得到烯烃(50.1g, 82%)。MS $(M+Na)^+ = 434$ 。
- 20 (300e) 按照类似于步骤(1c)所用的方法, 将得自(300d)的烯烃(5.0g, 11.37mmol)氧化成醛。经硅胶快速层析纯化(己烷:乙酸乙酯, 70:30, v:v)得到所需的醛(4.6g, 98%)。MS $(M+Na)^+ = 436$ 。
- 25 (300f) 于室温下, 将得自(300e)的醛(4.0g, 9.67mmol)与亮氨酸甲酯盐

酸盐(2.1g, 11.6mmol)和 DIEA (1.49g, 11.6mmol)在 1,2-二氯乙烷(50ml)中混合并搅拌 1 小时。向该溶液中加入三乙酰氧基硼氢化钠(3.1g, 14.5mmol)。将该反应物搅拌 2 小时, 用二氯甲烷稀释, 用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥并真空浓缩得到为澄清油状的胺(5.2g, 100%)。MS
5 (M+H)⁺ = 543 。

(300g) 在氮气下, 将得自(300f)的胺(5.2g, 9.67mmol)溶于甲苯(100ml)中并加热至 90 °C 4 小时。使该反应物冷却至室温, 真空浓缩得到粗品油, 将其经硅胶快速层析纯化(己烷:乙酸乙酯, 85:15, v:v)得到所需内酰胺(4.8g, 97%), 为玻璃状的两种分离的非对映体。MS (M+H)⁺ =
10 511 。

(300h) 将得自(300g)的内酰胺(2.6g, 3.9mmol)溶于甲醇(50ml)中, 用氮气脱气, 加入 10%Pd/C 并向该反应物通入 50 PSI 氢气。振摇该反应物 3 小时, 通过硅藻土过滤除去催化剂, 真空浓缩得到为白色泡沫物的酚产物(1.6g, 100%)。MS(M+H)⁺ = 421, MS (M+Na)⁺ = 443 。

15 (300i) 将得自(300h)的酚产物(0.15g, 0.35mmol)与 2-(氯代甲基)喹啉(0.15g, 0.71mmol)、碳酸铯(3eq)和碘化钠在丙酮(15ml)中混合, 然后加热至回流。将该反应物加热 3 小时, 冷却、用乙酸乙酯稀释, 过滤除去固体并真空浓缩得到粗品油, 将其经硅胶快速层析纯化(二氯甲烷:乙酸乙酯, 80:20, v:v)得到为白色泡沫物的所需内酰胺产物(0.15g,
20 76%)。MS (M+H)⁺ = 562, (M-NH₂)⁺ = 445 。

(300j) 在氮气下, 将得自(300i)的 N-Boc 内酰胺(0.14g, 0.25mmol)溶于二氯甲烷(2ml)和 TFA (2ml)中。搅拌该反应物 2 小时, 真空浓缩得到油状的期望的氨基内酰胺(0.14g, 100%)。MS (M+H)⁺ = 462, (M-NH₂)⁺ = 445 。

25 (300k) 按照与用于步骤(1f)的方法类似的方法, 将得自(300j)的甲酯氨基内酰胺产物(0.14g, 0.30mmol)转化为粗品异羟肟酸, 将其在 Vydac C-18 半制备性柱上经反相 HPLC 纯化, 用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱, 得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.085g, 49%)。MS (M+H)⁺ =

463, $(M-NH_2)^+ = 446$ 。

实施例 301

5 [1(R)]-3-氨基-3-[4-[(3,5-二甲基苯基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺 一(三氟乙酸盐)

(301a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法,但是使用步骤(300f)的丙氨酸甲酯和步骤(300i)的 3,5-二甲基苄基溴,制备粗品异羟肟酸。将该产物在 Vydac C-18 半制备性柱上经反相 HPLC 纯化,用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱,得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物
10 (0.021g, 42%)。MS $(M+H)^+ = 398$, $(M-NH_2)^+ = 381$ 。

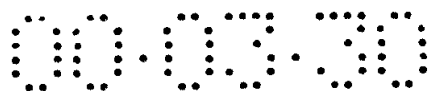
实施例 302

15 [1(R)]-3-[4-[(3,5-二甲基苯基)甲氧基]苯基]-3-[[[(乙基氨基)羰基]氨基]-N-羟基- α -甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

(302a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法,但是使用步骤(300f)的丙氨酸甲酯和步骤(300i)的 3,5-二甲基苄基溴,由步骤(j)制备氨基内酰胺甲酯并从乙醚中结晶纯化(0.28g, 40%)。MS $(M+Na)^+ = 419$, $(M-NH_2)^+ = 380$ 。

(302b) 于室温及氮气下,将异氰酸乙酯(0.0035g, 0.05mmol)加入氨基内酰胺甲酯(302a) (0.025g, 0.05mmol)、二氯甲烷(1ml)和 N-甲基吗啉(2eq)的溶液中。搅拌 1 小时后,真空浓缩该反应物得到为粘稠油状物的乙基脲(0.023g, 98%)。MS $(M+H)^+ = 468$ 。

(302c) 按照与用于步骤(1f)的方法类似的方法,将得自(302b)的乙基脲内酰胺甲酯(0.023g, 0.049mmol)转化为粗品异羟肟酸,将其在 Vydac C-18 半制备性柱上经反相 HPLC 纯化,用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱,得到为白色无定形固体的目标化合物(0.015g, 64%)。MS $(M+Na)^+ = 491$ 。



实施例 303

[1(R)]-3-[4-[(3,5-二甲基苯基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -甲基-3-[(甲基磺酰基)氨基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

(303a) 按照与用于制备实施例(302)的方法类似的方法,但是使用步骤
5 (302b)的甲磺酰氯制备粗品异羟肟酸。该产物经在 Vydac C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化,用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱,得到为白色无定形固体的目标化合物(0.010g, 35%)。MS (M+Na)⁺ = 498。

实施例 304

10 [1(R)]-N-[3-[4-[(3,5-二甲基苯基)甲氧基]苯基]-1-[2-(羟基氨基)-1-甲基-2-氧代乙基]-2-氧代-3-吡咯烷基]-3-吡啶乙酰胺 一(三氟乙酸盐)

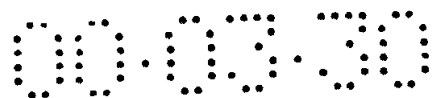
(304a) 于室温及氮气下,将得自(302a)的氨基内酰胺甲酯(0.05g, 0.098mmol)与 3-吡啶基乙酸(0.026g, 0.15mmol)、HATU (0.057g, 0.15mmol)、NMM (3eq)和 DMF (1ml)混合。搅拌该反应物 18 小时,
15 在乙酸乙酯和 1N HCl 之间分配。用盐水洗涤有机层,经硫酸镁干燥,真空浓缩得到为粗油的酰胺产物。MS (M+H)⁺ = 515, MS (M+Na)⁺ = 538。

(304b) 按照与用于步骤(1f)的方法类似的方法,将得自步骤(304a)的吡啶基乙酰胺内酰胺甲酯(0.05g, 0.098mmol)转化为粗品异羟肟酸,将其
20 在 Vydac C-18 半制备性柱上经反相 HPLC 纯化,用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱,得到为白色无定形固体的目标化合物(0.025g, 49%)。MS (M+H)⁺ = 517。

实施例 305

25 [1(R)]-N-[3-[4-[(3,5-二甲基苯基)甲氧基]苯基]-1-[2-(羟基氨基)-1-甲基-2-氧代乙基]-2-氧代-3-吡咯烷基]-4-吡啶甲酰胺 一(三氟乙酸盐)

(305a) 按照与用于制备实施例(302)的方法类似的方法,但是使用步骤 (302b)的异烟酰氯制备粗品异羟肟酸。该产物经在 Vydac C-18 半制备



性柱上反相 HPLC 纯化，用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱，得到为白色无定形固体的目标化合物(0.035g, 71%)。MS (M+H)⁺ = 503 。

实施例 306

5 [1(R)]-3-氨基-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺双(三氟乙酸盐)

(306a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法，但是使用步骤(300f)的丙氨酸甲酯和步骤(300i)的 3,5-二氯代-4-吡啶甲基氯盐酸盐，制备粗品异羟肟酸。该产物经在 Vydac C-18 半制备性柱上反相 HPLC
10 纯化，用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱，得到为白色无定形固体的目标化合物(0.045g, 33%)。MS (M-H)⁻ = 437 , 439 。

实施例 307

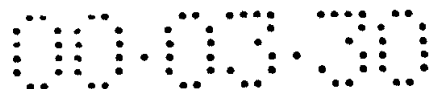
15 [1(R)]-N-[3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-1-[2-(羟基氨基)-1-甲基-2-氧代乙基]-2-氧代-3-吡咯烷基]-4-吡啶甲酰胺 双(三氟乙酸盐)

(307a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法，但是使用步骤(300f)的丙氨酸甲酯和步骤(300i)的 3,5-二氯代-4-吡啶甲基氯盐酸盐，类似于实施例(305a)，使得自步骤(j)的氨基内酰胺甲酯与异烟酰氯反应，制备目标化合物。该产物经在 Vydac C-18 半制备性柱上反相 HPLC
20 纯化，用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱，得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.02g, 20%)。MS (M+H)⁺ = 544,546 。

实施例 308

25 [1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-3-[[[(乙基氨基)羰基]氨基]-N-羟基- α -甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺 一(三氟乙酸盐)

(308a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法，但是使用步骤(300f)的丙氨酸甲酯和步骤(300i)的 3,5-二氯代-4-吡啶甲基氯盐酸盐，类似于实施例(302b)，使得自步骤(j)的氨基内酰胺甲酯与异烟酸乙酯



反应，制备目标化合物。该产物经在 Vydac C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化，用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱，得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.04g, 25%)。MS (M+Na)⁺ = 532, 534。

5 实施例 309

[1(R)]-1,1-二甲基乙基 [2-[[3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-1-[2-(羟基氨基)-1-甲基-2-氧代乙基]-2-氧代-3-吡咯烷基]氨基]-2-氧代乙基]氨基甲酸酯 一(三氟乙酸盐)

10 (309a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法，但是使用步骤(300f)的丙氨酸甲酯和步骤(300i)的 3,5-二氯代-4-吡啶甲基氯盐酸盐，类似于实施例(304a)，使得自步骤(j)的氨基内酰胺甲酯与 N-Boc 甘氨酸反应，制备目标化合物。该产物经在 Vydac C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化，用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱，得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.02g, 25%)。MS (M+Na)⁺ = 618, 620。

15

实施例 310

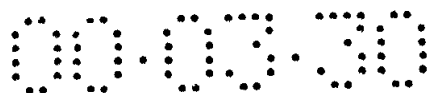
[1(R)]-3-[(氨基乙酰基)氨基]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺 双(三氟乙酸盐)

20 (310a) 于室温及氮气下，将实施例(309)的 N-Boc 甘氨酸化合物溶于二氯甲烷(0.5ml)和 TFA (0.5ml)中。搅拌该反应物 1 小时，真空浓缩得到残留物，将其用乙醚研磨得到为白色固体的目标化合物(0.01g, 82%)。MS (M+H)⁺ = 496, 498。

实施例 311

25 [1(R)]-N-[3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-1-[2-(羟基氨基)-1-甲基-2-氧代乙基]-2-氧代-3-吡咯烷基]-3-吡啶乙酰胺 双(三氟乙酸盐)

(311a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法，但是在步骤(300f)中使用丙氨酸甲酯和在步骤(300i)中使用 3,5-二氯代-4-吡啶甲基



氯盐酸盐，类似于实施例(304a)，使得自步骤(j)的氨基内酰胺甲酯与 3-吡啶基乙酸反应，制备目标化合物。该产物经在 Vydac C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化，用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱，得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.045g, 23%)。MS (M+H)⁺ = 558, 560。

5

实施例 312

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -甲基-2-氧代-3-[[[(苯基甲基)氨基]羰基]氨基]-1-吡咯烷乙酰胺

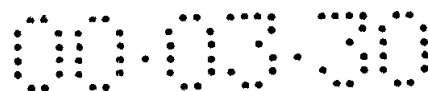
(312a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法，但是在步骤
10 (300f)中使用丙氨酸甲酯和在步骤(300i)中使用 3,5-二氯代-4-吡啶甲基氯盐酸盐，类似于实施例(302b)，使得自步骤(j)的氨基内酰胺甲酯与异氰酸苄酯反应，制备目标化合物。该产物经在 Vydac C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化，用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱，得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.05g, 33%)。MS (M+Na)⁺ = 594, 596。

15

实施例 313

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-3-[[[(2,4-二甲氧基苯基)氨基]羰基]氨基]-N-羟基- α -甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

(313a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法，但是在步骤
20 (300f)中使用丙氨酸甲酯和在步骤(300i)中使用 3,5-二氯代-4-吡啶甲基氯盐酸盐，类似于实施例(302b)，使得自步骤(j)的氨基内酰胺甲酯与 2,4-二甲氧基苯基异氰酸酯反应，制备目标化合物。该产物经在 Vydac C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化，用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱，得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.035g, 27%)。MS (M+Na)⁺ =
25 640, 642。



实施例 314

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -甲基-2-氧代-3-[[[苯基氨基]羰基]氨基]-1-吡咯烷乙酰胺

5 (314a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法，但是在步骤(300f)中使用丙氨酸甲酯和在步骤(300i)中使用 3,5-二氯代-4-吡啶甲基氯酸盐，类似于实施例(302b)，使得自步骤(j)的氨基内酰胺甲酯与异氰酸苯基酯反应，制备目标化合物。该产物经在 Vydac C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化，用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱，得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.016g, 13%)。MS (M+Na)⁺ = 580, 582。

10

实施例 315

[1(R)]-1,1-二甲基乙基 [3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-1-[2-(羟基氨基)-1-甲基-2-氧代乙基]-2-氧代-3-吡咯烷基]氨基甲酸酯

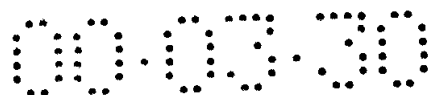
15 (315a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法，但是在步骤(300f)中使用丙氨酸甲酯和在步骤(300i)中使用 3,5-二氯代-4-吡啶甲基氯酸盐，类似于实施例(1f)，使得自步骤(i)的 N-Boc 内酰胺甲酯与羟胺盐酸盐反应，制备目标化合物。该产物经在 Vydac C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化，用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱，得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.04g, 42%)。MS (M+Na)⁺ = 561, 563。

20

实施例 316

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -甲基-3-[[[2-(4-吗啉基)乙基]氨基]羰基]氨基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

25 (316a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法，但是在步骤(300f)中使用丙氨酸甲酯和在步骤(300i)中使用 3,5-二氯代-4-吡啶甲基氯酸盐，将得自步骤(j)的氨基内酰胺甲酯(0.10g, 0.18mmol)溶于二氯甲烷(3ml)和饱和碳酸氢钠溶液(1ml)中，冷却至 0 °C，加入光气的甲苯溶液并剧烈搅拌该反应物 15 分钟。用二氯甲烷稀释该反应物，用盐水



洗涤，硫酸镁干燥并浓缩得到油状物。将该油状物溶于二氯甲烷(2ml)中并加入氨基乙基吗啉(0.047g, 0.36mmol)。于室温下搅拌该反应物 0.5 小时，浓缩得到脲(0.09g, 84%)，为粗产物。MS (M+H)⁺ = 594, 596。
(316b) 与实施例(1f)类似，使得自步骤(316a)的脲内酰胺甲酯与羟胺盐酸盐反应，制备目标化合物。该产物经在 Vydac C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化，用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱，得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.03g, 28%)。MS (M+H)⁺ = 595, 597。

实施例 317

10 [1(R)]-1,1-二甲基乙基 N[[[3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-1-[2-(羟基氨基)-1-甲基-2-氧代乙基]-2-氧代-3-吡咯烷基]氨基]羰基]甘氨酸

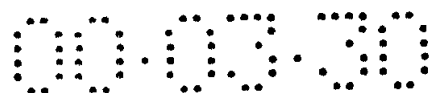
(317a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法，但是在步骤(300f)中使用丙氨酸甲酯和在步骤(300i)中使用 3,5-二氯代-4-吡啶甲基氯盐酸盐，类似于步骤(316a 和 316b)，使得自步骤(j)的氨基内酰胺甲酯与甘氨酸叔丁酯反应，制备目标化合物。该产物经在 Vydac C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化，用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱，得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.04g, 37%)。MS (M+Na)⁺ = 618, 620。

20

实施例 318

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -甲基-2-氧代-3-[[[(2-噻唑基氨基)羰基]氨基]-1-吡咯烷乙酰胺

(318a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法，但是在步骤(300f)中使用丙氨酸甲酯和在步骤(300i)中使用 3,5-二氯代-4-吡啶甲基氯盐酸盐，类似于步骤(316a 和 316b)，使得自步骤(j)的氨基内酰胺甲酯与 2-氨基噻唑反应，制备目标化合物。该产物经在 Vydac C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化，用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱，得到为白色



无定形固体的异羟肟酸产物(0.045g, 44%)。MS (M+H)⁺ = 565, 567。

实施例 319

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -甲基-2-氧代-3-[[[(4-吡啶基氨基)羰基]氨基]-1-吡咯烷乙酰胺 一(三氟乙酸盐)

(319a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法，但是在步骤(300f)中使用丙氨酸甲酯和在步骤(300i)中使用 3,5-二氯代-4-吡啶甲基氯盐酸盐，类似于步骤(316a 和 316b)，使得自步骤(j)的氨基内酰胺甲酯与 4-氨基吡啶反应，制备目标化合物。该产物经在 Vydac C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化，用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱，得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.035g, 32%)。MS (M+Na)⁺ = 581, 583。

实施例 320

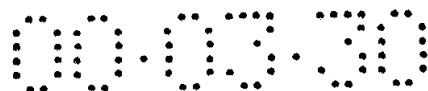
[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-[[[(3-羟基苯基)氨基]羰基]氨基]- α -甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

(320a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法，但是在步骤(300f)中使用丙氨酸甲酯和在步骤(300i)中使用 3,5-二氯代-4-吡啶甲基氯盐酸盐，类似于步骤(316a 和 316b)，使得自步骤(j)的氨基内酰胺甲酯与 3-羟基苯胺反应，制备目标化合物。该产物经在 Vydac C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化，用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱，得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.011g, 14%)。MS (M+Na)⁺ = 596, 598。

实施例 321

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-3-[[[(2,3-二氢-2-氧代-1H-苯并咪唑-5-基)氨基]羰基]氨基]-N-羟基- α -甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

(321a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法，但是在步骤(300f)中使用丙氨酸甲酯和在步骤(300i)中使用 3,5-二氯代-4-吡啶甲基



氯酸盐，类似于步骤(316a 和 316b)，使得自步骤(j)的氨基内酰胺甲酯与 5-氨基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮反应，制备目标化合物。该产物经在 Vydac C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化，用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱，得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.02g, 22%)。MS (M+Na)⁺ = 636, 638。

实施例 322

[1(R)]-3-氨基-3-[4-(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -[2-(甲基磺酰基)乙基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺 一(三氟乙酸盐)

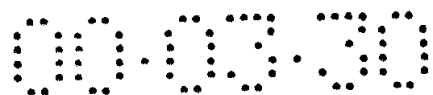
(322a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法，但是在步骤(300f)中使用蛋氨酸甲酯，于室温下，用 Oxone (过硫酸氢钾制剂) (12.55g, 20.5mmol) 在甲醇水溶液中氧化得自步骤(g)的硫化物(2.6g, 5.10mmol)。真空除去甲醇并用二氯甲烷(2 ×)提取含水层。用盐水洗涤合并的有机层，硫酸镁干燥并真空浓缩得到为白色泡沫物的砒(2.6g, 91%)。MS (M+Na)⁺ = 583。

(322b) 按照与用于制备实施例(300)步骤(h 至 k)的方法类似的方法，但是使用得自步骤(322a)的硫化物和步骤(300i)中使用 3,5-二氯代-4-吡啶甲基氯酸盐，制备目标化合物。该产物经在 Vydac C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化，用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱，得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.03g, 30%)。MS (M+H)⁺ = 532, 533。

实施例 323

[1(R)]-3-氨基-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -[2-(甲基磺酰基)乙基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺 一(三氟乙酸盐)

(323a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法，但是在步骤(300f)中使用蛋氨酸甲酯，类似于实施例(322a)的氧化方法和在步骤(300i)中使用 3,5-二甲基-4-吡啶甲基氯酸盐，制备目标化合物。该产物经在 Vydac C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化，用乙腈:水:TFA 梯



度液洗脱,得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.035g, 35%)。MS $(M+H)^+ = 491$ 。

实施例 324

5 [1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -[2-(甲基磺酰基)乙基]-2-氧代-3-[[2-(噻唑基氨基)羰基]氨基]-1-吡咯烷乙酰胺
(324a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法,但是在步骤
(300f)中使用蛋氨酸甲酯,类似于实施例(322a)的氧化方法和在步骤
(300i)中使用 3,5-二氯代-4-吡啶甲基氯盐酸盐,类似于实施例(316a),
10 使得自步骤(j)的氨基内酰胺甲酯与 2-氨基噻唑反应,制备目标化合物。该产物经在 Vydac C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化,用乙腈:
水:TFA 梯度液洗脱,得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.054g,
20%)。MS $(M+H)^+ = 657, 659$ 。

15 实施例 325

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二甲基 4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -[2-(甲基磺酰基)乙基]-2-氧代-3-[[2-(噻唑基氨基)羰基]氨基]-1-吡咯烷乙酰胺 一
(三氟乙酸盐)
(325a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法,但是在步骤
20 (300f)中使用蛋氨酸甲酯,类似于实施例(322a)的氧化方法和在步骤
(300i)中使用 3,5-二甲基-4-吡啶甲基氯盐酸盐,类似于实施例(316a),
使得自步骤(j)的氨基内酰胺甲酯与 2-氨基噻唑反应,制备目标化合物。该产物经在 Vydac C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化,用乙腈:
水:TFA 梯度液洗脱,得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.055g,
25 40%)。MS $(M+H)^+ = 617$ 。

实施例 326

[5(R)]-2-丙烯基 [5-[3-氨基-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷基]-6-(羟基氨基)-6-氧代己基]氨基甲酸酯 一(三氟乙酸盐)

- 5 (326a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法，但是在步骤(300f)中使用 g-N-Alloc 赖氨酸甲酯和在步骤(300i)中使用 3,5-二氯代-4-吡啶甲基氯盐酸盐，制备目标化合物。该产物经在 Vydac C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化，用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱，得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.012g, 18%)。MS (M+H)⁺ = 580, 582。

10

实施例 327

[5(R)]-2-丙烯基 [5-[3-氨基-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷基]-6-(羟基氨基)-6-氧代己基]氨基甲酸酯 双(三氟乙酸盐)

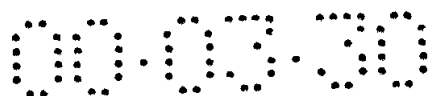
- 15 (327a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法，但是在步骤(300f)中使用 g-N-Alloc 赖氨酸甲酯和在步骤(300i)中使用 3,5-二甲基-4-吡啶甲基氯盐酸盐，制备目标化合物。该产物经在 Vydac C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化，用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱，得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.025g, 25%)。MS (M+Na)⁺ = 562。

20

实施例 328

[1(R)]-3-氨基-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺 一(三氟乙酸盐)

- 25 (328a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法，但是在步骤(300i)中使用 3,5-二氯代-4-吡啶甲基氯盐酸盐，制备目标化合物。该产物经在 Vydac C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化，用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱，得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.03g, 35%)。MS (M+H)⁺ = 481, 483。



实施例 329

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-3-[[2-噻唑基氨基]羰基]氨基]-1-吡咯烷乙酰胺

(329a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法，但是在步骤
5 (300i)中使用 3,5-二氯代-4-吡啶甲基氯酸盐，类似于步骤(316a)，使
得自步骤(j)的氨基内酰胺甲酯与 2-氨基噻唑反应，制备目标化合物。
该产物经在 Vydac C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化，用乙腈:水:TFA
梯度液洗脱，得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.01g, 25%)。
MS (M+Na)⁺ = 629, 631 。

10

实施例 330

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-3-[[2-噻唑基氨基]羰基]氨基]-1-吡咯烷乙酰胺 一(三氟乙酸盐)

(330a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法，但是在步骤
15 (300i)中使用 3,5-二甲基-4-吡啶甲基氯酸盐，类似于步骤(316a)，使
得自步骤(j)的氨基内酰胺甲酯与 2-氨基噻唑反应，制备目标化合物。
该产物经在 Vydac C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化，用乙腈:水:TFA
梯度液洗脱，得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.01g, 20%)。

20

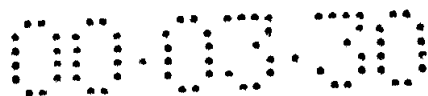
MS (M+H)⁺ = 567 。

实施例 331

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-3-[[2-吡啶基氨基]羰基]氨基]-1-吡咯烷乙酰胺 一(三氟乙酸盐)

25

(331a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法，但是在步骤
(300i)中使用 3,5-二氯代-4-吡啶甲基氯酸盐，类似于步骤(316a)，使
得自步骤(j)的氨基内酰胺甲酯与 2-氨基吡啶反应，制备目标化合物。



该产物经在 Vydac C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化,用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱,得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.02g, 20%)。

MS (M+Na)⁺ = 623, 625 。

5 实施例 332

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-3-[(三氟乙酰基)氨基]-1-吡咯烷乙酰胺 一(三氟乙酸盐)

(332a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法,但是在步骤
10 (300i)中使用 3,5-二甲基-4-吡啶甲基氟盐酸盐,类似于步骤(302b),使
得自步骤(j)的氨基内酰胺甲酯与三氟乙酸酐反应,制备目标化合物。

该产物经在 Vydac C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化,用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱,得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.051g, 25%)。

MS (M+H)⁺ = 537 。

15 实施例 333

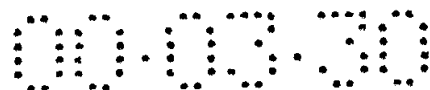
[1(R)]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-3-[[2-吡啶基氨基)羰基]氨基]-1-吡咯烷乙酰胺 双(三氟乙酸盐)

(333a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法,但是在步骤
20 (300i)中使用 3,5-二甲基-4-吡啶甲基氟盐酸盐,类似于步骤(316a),使
得自步骤(j)的氨基内酰胺甲酯与 2-氨基吡啶反应,制备目标化合物。

该产物经在 Vydac C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化,用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱,得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.03g, 25%)。

MS (M+H)⁺ = 561 。

25



实施例 334

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-3-[[[(苯基磺酰基)氨基]羰基]氨基]-1-吡咯烷乙酰胺

(334a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法,但是在步骤
5 (300i)中使用 3,5-二氯代-4-吡啶甲基氯酸盐,类似于步骤(302b),使
得自步骤(j)的氨基内酰胺甲酯与苯磺酰基异氰酸酯反应,制备目标化
合物。该产物经在 Vydac C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化,用乙腈:
水:TFA 梯度液洗脱,得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.025g,
20%)。MS (M+Na)⁺ = 686, 688。

10

实施例 335

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-3-[[[(苯基磺酰基)氨基]羰基]氨基]-1-吡咯烷乙酰胺 一(三
氟乙酸盐)

(335a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法,但是在步骤
15 (300i)中使用 3,5-二甲基-4-吡啶甲基氯酸盐,类似于步骤(302b),使
得自步骤(j)的氨基内酰胺甲酯与苯磺酰基异氰酸酯反应,制备目标化
合物。该产物经在 Vydac C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化,用乙腈:
水:TFA 梯度液洗脱,得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.035g,
20 30%)。MS (M+H)⁺ = 624。

实施例 336

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-[[[(3-甲基-
5-异噻唑基)氨基]羰基]氨基]- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

(336a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法,但是在步骤
25 (300i)中使用 3,5-二氯代-4-吡啶甲基氯酸盐,类似于步骤(316a),使
得自步骤(j)的氨基内酰胺甲酯与 5-氨基-3-甲基异噻唑反应,制备目标
化合物。该产物经在 Vydac C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化,用乙

腈:水:TFA 梯度液洗脱,得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.01g, 20%)。MS (M+H)⁺ = 621, 623。

实施例 337

5 [1(R)]-3-[[[(1H-苯并咪唑-2-基氨基)羰基]氨基]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺 (337a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法,但是在步骤 (300i)中使用 3,5-二氯代-4-吡啶甲基氯盐酸盐,类似于步骤(316a),使得自步骤(j)的氨基内酰胺甲酯与 2-氨基苯并咪唑反应,制备目标化合物。
10 该产物经在 Vydac C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化,用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱,得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.005g, 5%)。MS (M+H)⁺ = 640, 642。

实施例 338

15 [1(R)]-3-[[[(1H-苯并咪唑-2-基氨基)羰基]氨基]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺 一 (三氟乙酸盐) (338a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法,但是在步骤 (300i)中使用 3,5-二甲基-4-吡啶甲基氯盐酸盐,类似于步骤(316a),使得自步骤(j)的氨基内酰胺甲酯与 2-氨基苯并咪唑反应,制备目标化合物。
20 该产物经在 Vydac C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化,用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱,得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.015g, 25%)。MS (M+H)⁺ = 600。

25 实施例 339

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-3-[[[(苯基氨基)羰基]氨基]-1-吡咯烷乙酰胺 一(三氟乙酸盐) (339a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法,但是在步骤

(300i)中使用 3,5-二甲基-4-吡啶甲基氯酸盐, 类似于步骤(302b), 使得自步骤(j)的氨基内酰胺甲酯与苯异氰酸酯反应, 制备目标化合物。该产物经在 Vydac C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化, 用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱, 得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.02g, 20%)。

5 MS (M+H)⁺ = 560 。

实施例 340

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-3-[[[(苯基氨基)羰基]氨基]-1-吡咯烷乙酰胺

10 (340a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法, 但是在步骤(300i)中使用 3,5-二氯代-4-吡啶甲基氯酸盐, 类似于步骤(302b), 使得自步骤(j)的氨基内酰胺甲酯与苯异氰酸酯反应, 制备目标化合物。该产物经在 Vydac C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化, 用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱, 得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.015g, 20%)。

15 MS (M+Na)⁺ = 622, 624 。

实施例 341

[1(R)]-1-[1-[(羟基氨基)羰基]-3-甲基丁基]-N,N,N-三甲基-2-氧代-3-[4-(苯基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷甲铵三氟乙酸盐

20 (341a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法, 但是在步骤(300i)中使用苄基溴, 于室温下, 使得自步骤(j)的氨基内酰胺甲酯与甲基碘化物和三乙胺在 DMSO 中反应。使该反应物在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠之间分配。用盐水洗涤有机层, 硫酸镁干燥并真空浓缩得到油状物。该产物经在 Vydac C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化, 用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱, 得到为油状的三甲基氨基内酰胺产物(0.025g, 61%)。MS (M+H)⁺ = 453 。

25 (341b) 按照与用于步骤(1f)的制备类似的方法制备目标化合物。该产物经在 Vydac C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化, 用乙腈:水:TFA 梯

度液洗脱，得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.01g, 50%)。MS
 $(M+H)^+ = 454$ 。

实施例 342

5 [1(R)]-3-氨基-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-3-[4-(4-喹啉基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷乙酰胺 一(三氟乙酸盐)

(342a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法，但是在步骤
 (300i)中使用 4-氯代甲基喹啉盐酸盐，制备目标化合物。该产物经在
 Vydac C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化，用乙腈:水:TFA 梯度液洗
 10 脱，得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.075g, 52%)。MS
 $(M+H)^+ = 463$, MS $(M-NH_2)^+ = 446$ 。

实施例 343

15 [1(R)]-3-氨基-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-3-[4-(2-氧代-2-苯基乙氧基)苯基]-1-吡咯烷乙酰胺 一(三氟乙酸盐)

(343a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法，但是在步骤
 (300i)中使用 2-溴代苯乙酮，制备目标化合物。该产物经在 Vydac C-
 18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化，用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱，得到
 为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.075g, 52%)。MS $(M+H)^+ =$
 20 455。

实施例 344

25 [1(R)]-3-氨基-3-[4-[(3,5-二甲基-4-异噁唑基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺 一(三氟乙酸盐)

(344a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法，但是在步骤
 (300i)中使用 4-(氯代甲基)-3,5-二甲基-异噁唑，制备目标化合物。该产
 物经在 Vydac C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化，用乙腈:水:TFA 梯
 度液洗脱，得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.075g, 53%)。MS

$(M+H)^+ = 431$, MS $(M-NH_2)^+ = 414$ 。

实施例 345

5 [1(R)]-3-氨基-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺 双(三氟乙酸盐)

(345a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法,但是在步骤
 (300i)中使用 3,5-二甲基-4-吡啶甲基氯盐酸盐,制备目标化合物。该产
 物经在 Vydac C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化,用乙腈:水:TFA 梯
 度液洗脱,得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.160g, 55%)。 MS
 10 $(M+H)^+ = 441$ 。

实施例 346

15 [1(R)]-3-氨基-3-[4-[2-(2-苯并噻唑基氨基)-2-氧代乙氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺 一(三氟乙酸盐)

(346a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法,但是在步骤
 (300i)中使用 2-氯代-N(2-苯并噻唑)乙酰胺,制备目标化合物。该产物
 经在 Vydac C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化,用乙腈:水:TFA 梯度
 液洗脱,得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.08g, 56%)。 MS
 20 $(M+H)^+ = 512$, MS $(M-NH_2)^+ = 495$ 。

实施例 347

[1(R)]-3-氨基-N-羟基-3-[4-[(2-甲氧基-4-喹啉基)甲氧基]苯基]- α -
 (2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺 一(三氟乙酸盐)

(360a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法,但是在步骤
 25 (300i)中使用 2-甲氧基-4-溴代甲基喹啉,制备目标化合物。该产物经
 在 Vydac C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化,用乙腈:水:TFA 梯度液
 洗脱,得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.12g, 34%)。 MS
 $(M+H)^+ = 493$, MS $(M-NH_2)^+ = 476$ 。



实施例 348

[1(R)]-3-氨基-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-3-[4-[(2-苯基-4-喹啉基)甲氧基]苯基]-1-吡咯烷乙酰胺 一(三氟乙酸盐)

5 (362a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法,但是在步骤(300i)中使用 2-苯基-4-氯代甲基喹啉盐酸盐,制备目标化合物。该产物经在 Vydac C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化,用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱,得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.12g, 34%)。MS $(M+H)^+ = 539$ 。

10 实施例 349

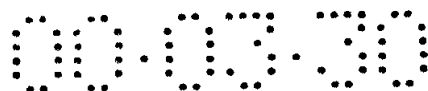
[1(R)]-3-氨基-3-[4-[(2,6-二甲基-4-喹啉基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺 一(三氟乙酸盐)

15 (363a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法,但是在步骤(300i)中使用 2,6-二甲基-4-氯代甲基喹啉盐酸盐,制备目标化合物。该产物经在 Vydac C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化,用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱,得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.12g, 34%)。MS $(M+H)^+ = 491$ 。

实施例 350

20 [1(R)]-3-氨基-3-[4-[(2-氯代-4-喹啉基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺 一(三氟乙酸盐)

(350a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法,但是在步骤(300i)中使用 2-氯代-4(氯代甲基)喹啉盐酸盐,制备目标化合物。该产物经在 Vydac C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化,用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱,得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.03g, 20%)。MS
25 $(M+H)^+ = 497, 499$ 。



实施例 351

[1(R)]-3-氨基-3-[4-[2-(2,5-二甲氧基苯基)-2-(羟基亚氨基)乙氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺一(三氟乙酸盐)

(351a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法，但是在步骤
5 (300i)中使用 2-溴代-2',5'-二甲氧基苯乙酮，制备目标化合物。该产物
经在 Vydac C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化，用乙腈:水:TFA 梯度
液洗脱，得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.0g, %)。MS
(M+H)⁺ = 515 。

10 实施例 352

[1(R)]-3-氨基-N-羟基-3-[4-[(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲氧基]苯基]- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺一(三氟乙酸盐)

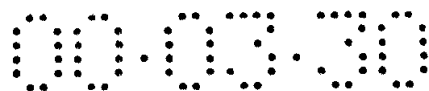
(352a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法，于室温下，将
15 得自步骤(300h)的酚(0.15g, 0.35mmol)与 3-羟甲基-2-甲基-咪唑基吡啶
(0.086g, 0.53mmol)、DEAD、三苯膦和苯混合。搅拌该反应物 2 小时，
使其在乙酸乙酯和水之间分配。用盐水洗涤有机层，硫酸镁干燥并真
空浓缩得到油状物。该产物经硅胶快速层析纯化，用乙酸乙酯洗脱得
到为油状的烷基化产物(0.088g, 44%)。MS (M+H)⁺ = 565 。

(352b) 按照与用于制备实施例(300)和步骤(1f)的方法类似的方法，使
20 得自步骤(352a)的化合物反应来制备目标化合物。该产物经在 Vydac
C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化，用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱，得
到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.065g, 72%)。MS (M+H)⁺ =
466 。

25 实施例 353

[1(R)]-3-氨基-3-[4-[[1,4-二甲基-2-(甲硫基)-1H-咪唑-5-基]甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺一(三氟乙酸盐)

(353a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法，类似于步骤



(352a), 用 2-硫代甲基-3N-5-二甲基-4-羟甲基咪唑处理得自步骤(h)的酚, 制备目标化合物。该产物经在 Vydac C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化, 用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱, 得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.09g, 44%)。MS (M+H)⁺ = 476。

5

实施例 354

[1(R)]-3-氨基-3-[4-[[1,5-二甲基-2-(甲硫基)-1H-咪唑-4-基]甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺 一(三氟乙酸盐)
(354a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法, 类似于步骤
10 (352a), 用 2-硫代甲基-3N-甲基-4-甲基-5-羟甲基咪唑处理得自步骤(h)的酚, 制备目标化合物。该产物经在 Vydac C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化, 用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱, 得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.04g, 45%)。MS (M+H)⁺ = 476。

15

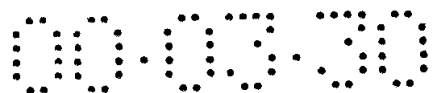
实施例 355

[1(R)]-3-氨基-3-[4-[(2,4-二甲基-5-噻唑基)甲氧基]苯基]- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺 一(三氟乙酸盐)
(355a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法, 类似于步骤
20 (352a), 用 2,4-二甲基-5-羟甲基噻唑处理得自步骤(h)的酚, 制备目标化合物。该产物经在 Vydac C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化, 用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱, 得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.150g, 75%)。MS (M+H)⁺ = 447。

实施例 356

25

[1(R)]-3-氨基-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-3-[4-[(2-甲基-4-喹啉基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺 双(三氟乙酸盐)
(356a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法, 但是在步骤
(300i)中使用 2-甲基-4-氯代甲基喹啉盐酸盐, 制备目标化合物。该产



物经在 Vydac C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化，用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱，得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.055g, 70%)。MS $(M+H)^+ = 477$ 。

5 实施例 357

[1(R)]-3-氨基-3-[4-[(2-氯代-4-喹啉基)甲氧基]苯基]-N-羧基- α -[2-(甲基磺酰基)乙基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺 一(三氟乙酸盐)

(357a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法，但是在步骤
10 (300f)中使用蛋氨酸甲酯，类似于实施例(322a)的氧化方法，及在步骤
(300i)中使用 2-氯代-4-氯代甲基喹啉盐酸盐，制备目标化合物。该产
物经在 Vydac C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化，用乙腈:水:TFA 梯
度液洗脱，得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.12g, 34%)。MS
 $(M+H)^+ = 547, 549$, MS $(M-NH_2)^+ = 530, 532$ 。

15 实施例 358

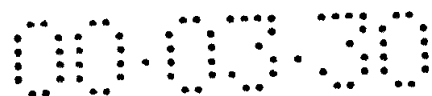
[1(R)]-3-氨基-N-羧基-3-[4-[(2-甲基-4-喹啉基)甲氧基]苯基]- α -[2-(甲基磺酰基)乙基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺 一(三氟乙酸盐)

(358a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法，但是在步骤
20 (300f)中使用蛋氨酸甲酯，类似于步骤(322a)的氧化方法，及在步骤
(300i)中使用 2-甲基-4-氯代甲基喹啉盐酸盐，制备目标化合物。该产
物经在 Vydac C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化，用乙腈:水:TFA 梯
度液洗脱，得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.12g, 34%)。MS
 $(M+H)^+ = 527$ 。

25 实施例 359

[1(R)]-3-氨基-3-[4-[(2,5-二甲氧基苯基)甲氧基]苯基]-N-羧基- α -[2-(甲基磺酰基)乙基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺 一(三氟乙酸盐)

(359a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法，但是在步骤



(300f)中使用蛋氨酸甲酯，类似于步骤(322a)的氧化方法，及在步骤
(300i)中使用 3,5-二甲氧基苄基溴，制备目标化合物。该产物经在 Vydac
C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化，用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱，得
到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.12g, 34%)。MS (M+H)⁺ = 522,
5 MS (M-NH₂)⁺ = 505 。

实施例 360

[1(R)]-3-氨基-N-羧基-3-[4-[(2-甲氧基-4-喹啉基)甲氧基]苯基]- α -[2-(甲
基磺酰基)乙基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺 一(三氟乙酸盐)

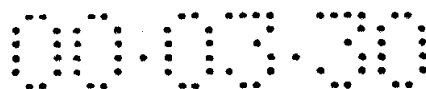
10 (361a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法，但是在步骤
(300f)中使用蛋氨酸甲酯，在步骤(300i)中使用 2-甲氧基-4-溴代甲基喹
啉和类似于制备(322a)的氧化方法，制备目标化合物。该产物经在
Vydac C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化，用乙腈:水:TFA 梯度液洗
脱，得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.12g, 34%)。MS (M+H)⁺
15 = 543, MS (M-NH₂)⁺ = 526 。

实施例 361

[1(R)]-3-氨基-3-[4-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]苯基]-N-羧基- α -(2-甲
基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺 一(三氟乙酸盐)

20 (361a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法，但是在步骤
(300i)中使用 3,5-二甲氧基苄基溴，制备目标化合物。该产物经在 Vydac
C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化，用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱，得
到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.12g, 34%)。MS (M-NH₂)⁺ =
455 。

25



实施例 362

[1(R)]-3-氨基-3-[4-[(2-甲氧基-5-硝基-苯基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺 一(三氟乙酸盐)

(362a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法,但是在步骤
5 (300i)中使用 2-甲氧基-5-硝基苄基溴,制备目标化合物。该产物经在 Vydac C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化,用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱,得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.065g, 25%)。MS (M-NH₂)⁺ = 470。

10 实施例 363

[1(R)]-3-氨基-3-[4-[(5-噻啉基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺 一(三氟乙酸盐)

(363a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法,但是在步骤
15 (300i)中使用 5-氯代甲基噻啉,制备目标化合物。该产物经在 Vydac C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化,用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱,得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.055g, 50%)。MS (M-NH₂)⁺ = 446。

实施例 364

20 [1(R)]-3-氨基-N-羟基-3-[4-[(2-甲氧基-5-硝基-苯基)甲氧基]苯基]- α -[2-(甲基磺酰基)乙基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺 一(三氟乙酸盐)

(364a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法,但是在步骤
25 (300f)中使用蛋氨酸甲酯,在步骤(300i)中使用 2-甲氧基-5-硝基-苄基溴和类似于步骤(322a)的氧化方法,制备目标化合物。该产物经在 Vydac C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化,用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱,得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.17g, 60%)。MS (M+H)⁺ = 543, MS (M-NH₂)⁺ = 520。



实施例 365

[1(R)]-3-氨基-N-羟基-3-[4-[(2-硝基-4,5-二甲氧基-苯基)甲氧基]苯基]- α -[2-(甲基磺酰基)乙基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺 一(三氟乙酸盐)

(365a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法,但是在步骤
5 (300f)中使用蛋氨酸甲酯,在步骤(300i)中使用 2-硝基-4,5-二甲氧基苄基溴和类似于步骤(322a)的氧化方法,制备目标化合物。该产物经在 Vydac C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化,用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱,得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.075g, 42%)。MS $(M+H)^+ = 567$, MS $(M-NH_2)^+ = 550$ 。

10

实施例 366

[1(R)]-3-氨基-N-羟基-3-[4-[(2-苯基-4-喹啉基)甲氧基]苯基]- α -[2-(甲基磺酰基)乙基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺 一(三氟乙酸盐)

(365a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法,但是在步骤
15 (300f)中使用蛋氨酸甲酯,在步骤(300i)中使用 2-苯基-4-溴代甲基喹啉和类似于步骤(322a)的氧化方法,制备目标化合物。该产物经在 Vydac C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化,用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱,得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.07g, 25%)。MS $(M+H)^+ = 589$ 。

20

实施例 367

[1(R)]-3-氨基-N-羟基-3-[4-[(3,5-二甲基-4-异噁唑基)甲氧基]苯基]- α -[2-(甲基磺酰基)乙基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺 一(三氟乙酸盐)

(367a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法,但是在步骤
25 (300f)中使用蛋氨酸甲酯,在步骤(300i)中使用 4-(氯代甲基)3,5-二甲基-异噁唑和类似于步骤(322a)的氧化方法,制备目标化合物。该产物经在 Vydac C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化,用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱,得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.12g, 55%)。MS



$(M+H)^+ = 481$, $MS (M-NH_2)^+ = 464$.

实施例 368

5 [1(R)]-3-氨基-3-[4-[(苯基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -[(4-羟苯基)甲基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺 一(三氟乙酸盐)

(368a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法,但是在步骤(300f)中使用酪氨酸甲酯,制备目标化合物。该产物经在 Vydac C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化,用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱,得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.10g, 50%)。MS $(M+H)^+ = 462$, MS $(M-NH_2)^+ = 445$.

10

实施例 369

15 [1(R)]-3-氨基-3-[4-[(2-甲基-4-喹啉基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺 一(三氟乙酸盐)

(369a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法,但是在步骤(300f)中使用 O-甲基酪氨酸甲酯和在步骤(300i)中使用 2-甲基-4-溴代甲基喹啉制备目标化合物。该产物经在 Vydac C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化,用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱,得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.075g, 53%)。MS $(M+H)^+ = 541$, MS $(M-NH_2)^+ = 524$.

20

实施例 370

25 [1(R)]-3-氨基-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺 一(三氟乙酸盐)

(370a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法,但是在步骤(300f)中使用 O-甲基酪氨酸甲酯和在步骤(300i)中使用 2,6-二甲基-4-溴代甲基吡啶制备目标化合物。该产物经在 Vydac C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化,用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱,得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.095g, 77%)。MS $(M+H)^+ = 505$, MS $(M-NH_2)^+ =$

488 .

实施例 371

1(R)]-3-氨基-3-[4-[(苯基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -[(4-甲氧基苯基)甲
5 基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺 一(三氟乙酸盐)

(371a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法,但是在步骤
(300f)中使用 O-甲基酪氨酸甲酯制备目标化合物。该产物经在 Vydac
C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化,用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱,得
到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.051g, 25%)。MS (M+H)⁺ =
10 476, MS (M-NH₂)⁺ = 459 .

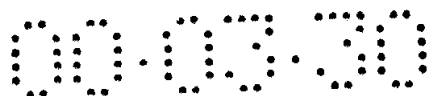
实施例 450

[1(R)]-3-(氨基甲基)-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-
 α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺 双(三氟乙酸盐)

15 (450a) 将 4-羟基苄基氰化物(2.5g, 18.77mmol)、苄基溴(3.8g, 22.5mmol)
和碳酸钾(45mmol)在丙酮(50ml)中混合并加热至回流 8 小时。使该反
应物冷却至室温,用乙酸乙酯稀释并过滤除去固体。真空浓缩有机层
得到油状物。将该粗品苄基醚经硅胶层析纯化,用己烷:乙酸乙酯(90:10,
v:v)洗脱得到可固化的 4-苄氧基苄基氰化物(4.0g, 95%)。MS
20 (M+NH₄)⁺ = 241 .

(450b) 将得自步骤(450a)的 4-苄氧基苄基氰化物(3.2g, 14.33mmol)、乙
醇钠(1.07g, 15.7mmol)和碳酸二乙酯(2.23g, 18.9mmol)在甲苯(100ml)
中混合,加热至回流 3 小时,冷却至室温,并在乙酸乙酯和 1N HCl
之间分配。用盐水洗涤有机层,经硫酸镁干燥并真空浓缩。粗品经硅
25 胶层析纯化,用己烷:乙酸乙酯(80:20, v:v)洗脱得到为油状的 2-(4-苄氧
基苯基)氰基乙酸乙酯(4.2g, 99%)。MS (M+NH₄)⁺ = 313 .

(450c) 在氮气下,将在 DMF (20ml)中的得自步骤(450b)的 2-(4-苄氧基
苯基)氰基乙酸乙酯 (3.7g, 12.5mmol)加入用己烷洗涤的氢化钠(0.36g,



15.0mmol)的 DMF (35ml)的冰浴冷却的悬浮液中。搅拌该反应物 1 小时，加入烯丙基溴(2.9g, 24.0mmol)。使该反应物温热至室温并搅拌 1 小时。使该反应物在乙酸乙酯和 1N HCl 之间分配。用盐水洗涤有机层，经硫酸镁干燥并真空浓缩得到油状物。粗品经硅胶层析纯化，用
5 己烷:乙酸乙酯(90:10, v:v)洗脱得到为油状的 2-(4-苄氧基苯基)-2-烯丙基氰基乙酸乙酯(4.0g, 95%)。MS (M+NH₄)⁺ = 353。

(450d) 于室温下，将在水(20ml)中的氢化铝锂(1.13g, 26.8mmol)加入得自(450c)的 2-(4-苄氧基苯基)-2-烯丙基氰基乙酸乙酯(4.5g, 13.42mmol)的甲醇(100ml)溶液中。将该反应物搅拌 5 小时，在乙酸乙酯和 1N HCl
10 之间分配。用盐水洗涤有机层，经硫酸镁干燥并浓缩得到为油状的 2-(4-苄氧基苯基)-2-烯丙基氰基乙酸(4.1g, 100%)。MS (M+NH₄)⁺ = 325。

(450e) 将得自(450d)的 2-(4-苄氧基苯基)-2-烯丙基氰基乙酸(2.34g, 12.88mmol)、TBTU (5.17g, 16.11mmol)、NMM (4eq)和 DMF(50ml)
15 混合并搅拌 15 分钟，然后加入亮氨酸甲酯(2.34g, 12.86mmol)。于室温下，将该反应物搅拌 18 小时，在乙酸乙酯和 1N HCl 之间分配。用盐水洗涤有机层，经硫酸镁干燥并浓缩得到一油状物。将该粗油经硅胶层析纯化，用己烷:乙酸乙酯(80:20, v:v)洗脱得到为油状物的酰胺(1.9g, 34%)。MS (M+NH₄)⁺ = 452。

20 (450f)将臭氧鼓泡通入得自步骤(450e)的酰胺(1.9g, 4.37mmol)和二氯甲烷(50ml)的冷却至-78 °C 的溶液中。20 分钟后，溶液转为蓝色。向该反应溶液中鼓泡通入氧气，接着通入氮气。加入三苯膦(1.15g, 4.37mmol)，使该反应物温热至室温并搅拌 4 小时。真空浓缩该反应物得到油状物。粗产物经硅胶层析纯化，用乙醚(100%)洗脱得到为油状的
25 醛(1.9g, 100%)。MS (M+Na)⁺ = 459。

(450g) 于室温及氮气下，将得自步骤(450f)的醛(1.9g, 4.37mmol)溶于二氯甲烷(15ml)、三乙基硅烷(5ml)和三氟乙酸(2ml)中。将该反应物搅拌 4 小时，真空浓缩得到油状物。粗产物经硅胶层析纯化，用己烷:



乙酸乙酯(70:30, v:v)洗脱得到为油状的氟基内酰胺(1.55g, 68%)。MS $(M+NH_4)^+ = 438$ 。

5 (450h) 将得自步骤(450g)的氟基内酰胺(1.55g, 3.68mmol)溶于甲醇(50ml)中, 用氮气脱气, 然后加入浓 HCl (5 滴)和 10% Pd/C, 向该反应物中通入 50 PSI 氢气并振摇 18 小时, 通过硅藻土过滤除去催化剂, 真空浓缩有机层得到为泡沫物的氨基甲基内酰胺(1.2g, 97%)。MS $(M+Na)^+ = 335$ 。

10 (450i) 于室温下, 将二碳酸二叔丁酯(0.85g, 3.88mmol)加入得自步骤(450h)的氨基甲基内酰胺(1.2g, 3.24mmol)和 TEA (4eq)的 DMF (20ml)溶液中。将该反应物搅拌 4 小时, 在乙酸乙酯和 1N HCl 之间分配。用盐水洗涤有机层, 经硫酸镁干燥并浓缩得到一油状物。将该粗油经硅胶层析纯化, 用己烷:乙酸乙酯(50:50, v:v)洗脱得到为泡沫物的 N-Boc 氨基甲基内酰胺(0.9g, 64%)。MS $(M+Na)^+ = 457$ 。

15 (450j) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法, 但是在步骤(300i)中使用 3,5-二甲基-4-吡啶甲基氟盐酸盐, 类似于步骤(300j)除去 N-Boc 保护基团, 将得自步骤(450i)的化合物转化成分离为油状的氨基甲基内酰胺甲酯(0.64g, 100%)。MS $(M+H)^+ = 454$

20 (450k) 按照与用于制备实施例(1f)的方法类似的方法, 将得自(450j)的氨基甲基内酰胺甲酯(0.10g, 0.146mmol)转化为目标化合物, 将该产物在 Vydac C-18 半制备性柱上经反相 HPLC 纯化, 用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱, 得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.03g, 30%)。MS $(M+H)^+ = 455$ 。

实施例 451

25 [1(R)]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-3-[[[(2-噻唑基氨基)羰基]氨基]甲基]-1-吡咯烷乙酰胺 (三氟乙酸盐)

(451a) 按照与用于制备实施例(450)的方法类似的方法, 使得自步骤

(450j)的氨基甲基内酰胺甲酯与类似于步骤(302b)的 2-异氰基噻唑反应，制备目标化合物，将该产物在 Vydac C-18 半制备性柱上经反相 HPLC 纯化，用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱，得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.075g, 60%)。MS (M+H)⁺ = 581。

5

实施例 452

[1(R)]-3-(氨基甲基)-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺 一(三氟乙酸盐)

(452a) 按照与用于制备实施例(450)的方法类似的方法，但是在步骤 (450e)中使用丙氨酸甲酯和在步骤(450j)中使用 3,5-二氯代-4-吡啶甲基氯盐酸盐，制备目标化合物。将该产物在 Vydac C-18 半制备性柱上经反相 HPLC 纯化，用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱，得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.035g, 35%)。MS (M+H)⁺ = 453, 455。

15 实施例 453

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -甲基-2-氧代-3-[[[(2-噻唑基氨基)羰基]氨基]甲基]-1-吡咯烷乙酰胺

(453a) 按照与用于制备实施例(450)的方法类似的方法，但是在步骤 (450e)中使用丙氨酸甲酯和在步骤(450j)中使用 3,5-二氯代-4-吡啶甲基氯盐酸盐，使类似于步骤(450j)的氨基甲基内酰胺甲酯与类似于步骤 (302b)的 2-异氰基噻唑反应，制备目标化合物。将该产物在 Vydac C-18 半制备性柱上经反相 HPLC 纯化，用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱，得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.03g, 47%)。MS (M+H)⁺ = 579, 581。

25



实施例 454

[1(R)]-4-[4-[(3,5-二甲基苄基)甲氧基]苄基]-N-羟基- α ,4-二甲基-5-氧代-1-咪唑烷乙酰胺 一(三氟乙酸盐)

5 (454a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法，但是在步骤(300c)中使用 3,5-二甲基苄基溴和在步骤(300d)中使用甲基碘，制备为油状的 4-(3,5-二甲基苄氧基)苄基甘氨酸甲酯(1.65g, 80%)。MS (M+H, -叔丁基)⁺ = 357。

(454b) 按照与用于步骤(450d)的方法类似的方法，将得自步骤(454a)的甲酯转化为油状的 4-(3,5-二甲基苄氧基)苄基甘氨酸(1.5g, 97%)。
10 MS (M+Na)⁺ = 422。

(454c) 按照与用于步骤(450e)的方法类似的方法，但是使用丙氨酸甲酯，将得自步骤(454b)的 4-(3,5-二甲基苄氧基)苄基甘氨酸(1.5g, 97%)转化为二氨基酸。粗产物经硅胶层析纯化，用己烷:乙酸乙酯(75:25, v:v)洗脱得到为泡沫状的丙氨酸-苄基甘氨酸化合物(1.4g, 75%)。MS
15 (M+H)⁺ = 485。

(454d) 按照与用于步骤(300j)的方法类似的方法，除去得自步骤(454c)的丙氨酸-苄基甘氨酸化合物的 N-Boc 基团得到为油状的氨基化合物(1.2g, 97%)。MS (M+H)⁺ = 385, MS (M-NH₂)⁺ = 368。

(454e) 将仲甲醛(0.006g, 0.2mmol)加入得自步骤(454d)的氨基化合物的甲苯(5ml)和 NMM (2eq)的溶液中，将该反应物加热至 80 °C 4.5 小时。真空浓缩该反应物得到为油状物的环状化合物(0.1g, 100%)。MS
20 (M+H)⁺ = 397。

(454f) 按照与用于步骤(1f)的方法类似的方法，但用得自(454e)的环状化合物制备目标化合物。该产物在 Vydac C-18 半制备性柱上经反相
25 HPLC 纯化，用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱，得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.015g, 20%)。MS (M+H)⁺ = 398。

实施例 455

[1(R)]-3-[4-[(3,5-二甲基苯基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-(羟甲基)- α -甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

(455a) 将 4-羟基苯基乙酸甲酯(8.0g, 48.0mmol)、3,5-二甲基苄基溴
5 (12.0g, 60.0mmol)和碳酸钾(8.0g, 58.0mmol)在丙酮(120ml)中混合并加
热至回流 8 小时。使该反应物冷却,用乙酸乙酯稀释并过滤除去固体。
真空除去有机溶剂得到油状物。将该粗品经硅胶层析纯化,用己烷:
乙酸乙酯(95:5, v:v)洗脱得到为油状的 4-(2,5-二甲基苄氧基)苯基乙酸
甲酯化合物(13.58g, 99%)。MS (M+NH₄)⁺ = 302 。

10 (455b) 在氮气下,将 LDA (2.0M 在己烷中, 3.5ml, 7.0mmol)加入得自
步骤(455a)的 4-(2,5-二甲基苄氧基)苯基乙酸甲酯化合物(2.0g, 7.0mmol)
的 THF (75ml)的冷却至-78 °C 的溶液中。将该反应物搅拌 40 分钟,加
入烯丙基溴(0.73ml, 8.4mmol)。与-78 °C 搅拌该反应物 5 小时,使其温
热至室温过夜,在乙酸乙酯和 1N HCl 之间分配。用盐水洗涤有机层,
15 经硫酸镁干燥并真空浓缩。粗品经硅胶层析纯化,用己烷:乙酸乙酯
(93:2, v:v)洗脱得到为油状的 2-烯丙基-[4-(2,5-二甲基苄氧基)苯基]乙
酸甲酯化合物(1.2g, 53%)。MS (M+NH₄)⁺ = 342 。

(455c) 于室温下,将甲醇钠(25%在甲醇中, 0.08ml, 0.35mmol)滴加到得
自步骤(455b)的 2-烯丙基苯基乙酸酯(1.2g, 3.7mmol)和仲甲醛(0.135g,
20 4.5mmol)的 DMSO (20ml)的溶液中。搅拌该反应物 1.2 小时,用水稀
释,用 1N HCl 酸化,用乙酸乙酯提取。用盐水洗涤有机层,经硫酸
镁干燥并真空浓缩,得到为油状的 2-羟基亚甲基-2-烯丙基苯基乙酸酯
(0.91g, 68%)。MS (M+NH₄-OCH₃)⁺ = 342 。

(455d) 按照与用于步骤(450d)的方法类似的方法,将得自步骤(455c)
25 的甲酯转化成为油状的 2-羟基亚甲基-2-烯丙基苯乙酸(0.45g, 53%)。
MS (M+Na)⁺ = 。

(455e) 按照与用于步骤(450e)的方法类似的方法,但是使用丙氨酸甲
酯,将得自步骤(455d)的 2-羟基亚甲基-2-烯丙基苯乙酸(0.4g, 1.2mmol)

转化为二氨基酸。粗产物经硅胶层析纯化,用己烷:乙酸乙酯(75:25, v:v)洗脱得到为油状的羟基亚甲基苯乙酰胺化合物(0.36g, 71%)。MS (M-H)⁻ = 339。

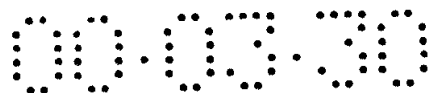
5 (455f) 于室温下,使得自(455e)的羟基亚甲基化合物(0.35g, 0.82mmol)与 TEA (1.3eq)、DMAP (0.025g, 0.2mmol)和叔丁基二甲基氯代硅烷(0.136g, 0.90mmol)在 DMF (10ml)中混合。将该反应物搅拌 48 小时,用乙酸乙酯稀释,用饱和氯化铵洗涤,经硫酸镁干燥并浓缩得到油状物。粗产物经硅胶层析纯化,用己烷:乙酸乙酯(75:25, v:v)洗脱得到为油状的 O-叔丁基二甲基甲硅烷基羟基亚甲基化合物(0.16g, 36%)。MS (M+Na)⁺ = 539。

10 (455g) 按照与用于步骤(450f)的方法类似的方法,但是使用得自步骤(455f)的烯丙基苯基乙酰胺(0.4g, 0.74mmol)制备醛。粗产物经硅胶层析纯化,用己烷:乙醚(95:5, v:v)洗脱得到为油状的醛苯基乙酰胺化合物(0.35g, 87%)。MS (M+Na)⁺ = 564。

15 (455h) 按照与用于步骤(450g)的方法类似的方法,但是使用得自步骤(455g)的醛苯基乙酰胺化合物(0.35g, 0.65mmol)制备羟基亚甲基内酰胺。粗产物经硅胶层析纯化,用二氯甲烷:甲醇(99:1, v:v)洗脱得到为油状的羟基亚甲基内酰胺化合物(0.185g, 69%)。MS (M+H)⁺ = 412。

20 (455i) 按照与用于步骤(450d)的方法类似的方法,但是使用得自步骤(455h)的羟基亚甲基内酰胺甲酯化合物(0.35g, 0.65mmol)制备为油状的羟基亚甲基内酰胺酸(0.18g, 100%)。MS (M+Na)⁺ = 420。

(455j) 按照与用于步骤(450e)的方法类似的方法,但是使用羟胺盐酸盐和得自步骤(455i)的羟基亚甲基内酰胺酸化合物制备目标化合物。将该产物在 Vydac C-18 半制备性柱上经反相 HPLC 纯化,用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱,得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.055g, 30%)。MS (M+Na)⁺ = 435。



实施例 456

[1(R)]-[3-[4-[(3,5-二甲基苯基)甲氧基]苯基]-1-[2-(羟基氨基)-1-甲基-2-氧代乙基]-2-氧代-3-吡咯烷基]甲基 乙基氨基甲酸酯

5 (456a) 按照与用于步骤(302b)的制备方法类似的方法，但是使用异氰酸乙酯，得自步骤(455h)的羟基亚甲基内酰胺，制备为油状的内酰胺氨基甲酸甲酯化合物(0.058g, 100%)。MS $(M+Na)^+ = 505$ 。

(456b) 按照与用于步骤(1f)的方法类似的方法，但是使用得自步骤(456a)的氨基甲酸酯内酰胺化合物，制备目标化合物。该产物经在 Vydac C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化，用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱，得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.019g, 36%)。MS $(M+Na)^+ = 506$ 。

实施例 457

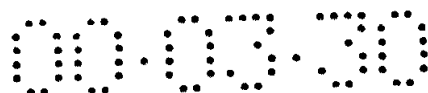
15 [1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-(羟甲基)- α -甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺 一(三氟乙酸盐)

(457a) 按照与用于制备步骤(300h)的方法类似的方法，但是使用步骤(455h)的羟基亚甲基内酰胺和与步骤(300i)类似的 3,5-二氯代-4-吡啶甲基溴盐酸盐以及类似于步骤(455i 和 455j)制备目标化合物。将该产物在 Vydac C-18 半制备性柱上经反相 HPLC 纯化，用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱，得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.03g, 18%)。MS $(M+Na)^+ = 476, 478$ 。

实施例 458

25 [1(R)]-3-[4-[(3,5-二甲基苯基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-氮杂环丁烷乙酰胺

(458a) 按照与用于制备实施例(455)的方法类似的方法，但是使用步骤(455b)的甲基碘，使得自步骤(e)的羟基亚甲基乙酰胺甲酯(0.10g, 0.25mmol)与在吡啶中的甲磺酰氯(0.025ml, 0.32mmol)在室温下反应，



得到为油状的甲磺酰基甲基乙酰胺(0.1g, 84%)。MS (M+Na)⁺ = 500。
(458b) 将得自步骤(458a)的甲磺酰基甲基乙酰胺(0.1g, 0.21mmol)与碳酸钾(0.125g, 0.9mmol)在丙酮(3ml)中混合, 加热至回流 6 小时, 使冷却至室温, 用乙酸乙酯稀释, 过滤除去固体并浓缩得到油状物。将该粗品油经硅胶层析纯化, 用己烷:乙酸乙酯(80:20, v:v)洗脱得到为油状的β-内酰胺化合物(0.05g, 63%)。MS (M+H)⁺ = 382。

(458c) 按照与用于步骤(455i 和 455j)的方法类似的方法, 但用得自步骤(458b)的β-内酰胺化合物制备目标化合物。该产物在 Vydac C-18 半制备性柱上经反相 HPLC 纯化, 用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱, 得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.03g, 80%)。MS (M+H)⁺ = 381。

实施例 459

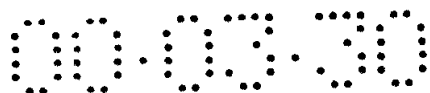
[1(R)]-3-[5-[(3,5-二甲基苯氧基)甲基]-2-噻唑基]-N-羟基-α,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

(459a) 按照与用于步骤(300a)的方法类似的方法, 但是使用噻吩乙酸(7.5g, 52.7mmol), 制备甲酯。将该粗品酯经硅胶层析纯化, 用己烷:乙酸乙酯(90:10, v:v)洗脱得到为泡沫状的噻吩乙酸甲酯(7.5g, 92%)。MS (M+H)⁺ = 157。

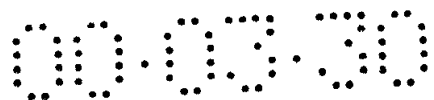
(459b) 按照与用于步骤(455b)的方法类似的方法, 但是使用得自步骤(459a)的噻吩乙酸甲酯, 制备 2-烯丙基噻吩乙酸甲酯。将该粗品酯经硅胶层析纯化, 用己烷:乙酸乙酯(95:5, v:v)洗脱得到为泡沫状的烯丙基噻吩乙酸甲酯(5.9g, 73%)。MS (M+H)⁺ = 197。

(459c) 按照与用于步骤(455b)的方法类似的方法, 但是使用甲基碘和得自步骤(459b)的烯丙基噻吩乙酸甲酯, 制备 2-烯丙基-2-甲基噻吩乙酸甲酯。将该粗品酯经硅胶层析纯化, 用己烷:乙酸乙酯(95:5, v:v)洗脱得到为油状的 2-烯丙基-2-甲基噻吩乙酸甲酯(5.6g, 89%)。MS (M+NH₄)⁺ = 228。

(459d) 按照与用于步骤(450d)的方法类似的方法, 但是使用得自步骤



- (459c)的 2-烯丙基-2-甲基噻吩乙酸甲酯，制备 2-烯丙基-2-甲基噻吩乙酸。将该粗品酯经硅胶层析纯化，用甲苯:乙酸乙酯:乙酸(60:40:2, v:v:v)洗脱得到为油状的噻吩乙酸(2.5g, 99%)。MS (M+NH₄)⁺ = 214。
- 5 (459e) 按照与用于步骤(450e)的方法类似的方法，但是使用得自步骤(459d)的 2-烯丙基-2-甲基噻吩乙酸和丙氨酸甲酯，制备噻吩乙酰胺化合物。将该粗品酯经硅胶层析纯化，用己烷:乙酸乙酯(80:20, v:v)洗脱得到为油状的噻吩乙酰胺(1.5g, 83%)。MS (M+NH₄)⁺ = 299。
- 10 (459f) 于室温及氮气下，将四氧化钼(催化剂)加入得自步骤(459e)的噻吩乙酰胺化合物(1.5g, 5.3mmol)、N-甲基吗啉 N-氧化物(1.25g, 10.6mmol)、THF (25ml)和水(2ml)中。将该反应物搅拌过夜，倾入 10% 亚硫酸氢钠和 1N HCl (50ml)中并用乙酸乙酯提取。用盐水洗涤有机层，经硫酸镁干燥并浓缩得到油状物。将该粗油溶于二氯甲烷(25ml)和水(5ml)中。加入 NaIO₄ (2.28g, 10.6mmol)并剧烈搅拌该反应物 4 小时。用乙酸乙酯稀释之，用盐水洗涤，经硫酸镁干燥并浓缩得到为油状的醛(1.5g, 99%)。MS (M+H-H₂O)⁺ = 266。
- 15 (459g) 按照与用于步骤(450g)的方法类似的方法，但是使用得自步骤(459f)的醛噻吩乙酰胺，制备内酰胺化合物。将该粗品酯经硅胶层析纯化，用己烷:乙酸乙酯(70:30, v:v)洗脱得到为油状的内酰胺噻吩(1.1g, 77%)。MS (M+H)⁺ = 268。
- 20 (459h) 将三氯化磷(0.95g, 6.17mmol)缓慢加入得自步骤(451g)的内酰胺噻吩(1.1g, 4.11mmol)的 DMF (0.45g, 6.17mmol)溶液中并加热至 85 °C 4 小时。使该反应物冷却，在乙酸乙酯和冰水之间分配。用盐水洗涤有机层，经硫酸镁干燥并真空浓缩得到为油状的噻吩醛(0.75g, 62%)。
- 25 (459i) 于室温下，将硼氢化钠(0.059g, 1.69mmol)加到溶于 THF (5ml)和甲醇(1ml)中的得自步骤(459h)的噻吩醛(0.5g, 1.69mmol)溶液中。搅拌该反应物 20 分钟，在乙酸乙酯和 1N HCl 之间分配。用盐水洗涤有机层，经硫酸镁干燥并真空浓缩得到为油状的 5-羟基亚甲基-噻吩(0.5g,



100%)。

(459j) 于室温下，将得自步骤(459i)的 5-羟基亚甲基-噻吩(5.0g, 1.69mmol)与四溴化碳(0.67g, 2.03mmol)、三苯膦(0.53, 2.03mmol)在二氯甲烷(5ml)中混合。搅拌该反应物 4 小时，变成深色溶液。将其在二氯甲烷和 1N HCl 之间分配。用盐水洗涤有机层，经硫酸镁干燥并真空浓缩得到深色油状物。该产物经硅胶层析纯化，用己烷:乙酸乙酯(50:50, v:v)洗脱得到为油状的 5-溴代亚甲基噻吩(0.15g, 25%)。MS $(M+H-Br+OCH_3)^+ = 312$ 。

(459k) 按照与用于步骤(300i)的方法类似的方法，但是使用得自步骤(459j)的 5-溴代亚甲基噻吩和 3,5-二甲基苯酚，制备内酰胺噻吩化合物。该粗酯经硅胶层析纯化，用二氯甲烷:乙酸乙酯:(90:5, v:v)洗脱得到为油状的内酰胺噻吩(0.08g, 47%)。MS $(M+NH_4)^+ = 419$ 。

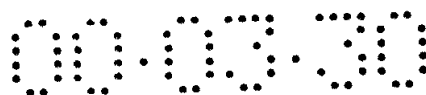
(459l) 按照与用于步骤(1f)的方法类似的方法，但用得自步骤(459k)的内酰胺噻吩化合物制备目标化合物。将该产物在 Vydac C-18 半制备性柱上经反相 HPLC 纯化，用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱，得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.015g, 20%)。MS $(M+Na)^+ = 425$ 。

实施例 460

[1(R)]-4-[4-[(3,5-二甲基苯基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -甲基-2,5-二氧代-4-(2-丙烯基)-1-咪唑烷乙酰胺

(460a) 按照与用于步骤(300j)的方法类似的方法，但是使用得自步骤(300c)的 N-Boc 苯基甘氨酸(0.5g, 1.13mmol)，制备为油状的去保护的苯基甘氨酸化合物(0.51g, 99%)。

(460b) 在室温下，将丙氨酸甲酯(0.046g, 0.33mmol)的二氯甲烷(1ml)和 DIEA (0.130ml)的溶液缓慢加入三光气(0.098g, 0.33mmol)的二氯甲烷(2ml)溶液中。将该反应物搅拌 0.5 小时，加入得自步骤(460a)的去保护的苯基甘氨酸的二氯甲烷(1ml)和 DIEA (0.13ml)中的溶液。搅拌该反应物 2 小时，在乙酸乙酯和 1N HCl 之间分配。用盐水洗涤有机层，



经硫酸镁干燥并真空浓缩得到一油状物。该产物经硅胶层析纯化，用二氯甲烷:乙酸乙酯(90:10, v:v)洗脱得到为油状的混合的脲(0.035g, 23%)。MS (M+NN₄-OCH₃)⁺ = 454。

5 (460c) 将得自步骤(460b)的混合脲(0.035g, 0.075mmol)与碳酸钾(3eq)的丙酮(5ml)悬浮液加热至回流 2 小时。使该反应物冷却，用乙酸乙酯稀释，过滤除去固体，用盐水洗涤并浓缩得到为油状的乙内酰脲化合物(0.025g, 76%)。MS (M+NH₄)⁺ = 454。

10 (460d) 按照与用于步骤(1f)的方法类似的方法，但用得自步骤(460c)的乙内酰脲化合物制备目标化合物。将该产物在 Vydac C-18 半制备性柱上经反相 HPLC 纯化，用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱，得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.015g, 60%)。MS (M+Na)⁺ = 460。

实施例 461

15 [1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-3-[[4-(苯基甲氧基)苯基]甲基]-1-吡咯烷乙酰胺

(461a) 于 0 °C，将三苯膦(3.67g, 14.0mmol)和四溴化碳(4.46g, 14.0mmol)加入 4-苄氧基苄基醇(2.0g, 9.3mmol)的二氯甲烷(25ml)溶液中。将该混合物温热至室温 2.5 小时，然后浓缩。残留物用乙醚研磨，滤除固体。浓缩滤液。残留物经硅胶层析纯化(乙酸乙酯:己烷, 5:95, v:v)。将从层析得到的残留物用乙醚处理以进一步纯化，过滤固体。真空浓缩滤液得到为白色固体的所需溴化物(2.34g, 90%)。MS 实测值: (M-Br)⁺ = 197。

25 (461b) 于-78 °C，用 10 分钟将二异丙基氨基化锂(2.6ml, 1.15eq)的 2.0M THF 溶液加入 2-甲基-4-戊烯酸乙酯(0.75ml, 4.6mmol)的 THF (18ml)的溶液中。将该混合物温热至-55 °C 40 分钟，然后冷却至-78 °C。用 5 分钟将得自步骤(461a)的溴化物(1.92g, 6.9mmol)的 THF 溶液加入冷却的混合物中。于-78 °C 1 小时后，将该混合物温热至室温，加入 1M HCl (30ml)。用乙酸乙酯(2 × 30ml)提取该混合物。用 1N HCl (20ml)、饱

和碳酸氢钠水溶液(20ml)、水(20ml)、盐水(20ml)顺序洗涤合并的有机提取物,干燥(硫酸镁)并浓缩。残留物经硅胶层析纯化(己烷,然后乙酸乙酯:己烷 2:98, v:v)得到为澄清油状的所需产物(950mg, 60%)。

MS 实测值: $(M+NH_4)^+ = 356$ 。

5 (461c) 于-78 °C 将臭氧鼓泡通入化合物(461b) (0.90g, 2.6mmol)的二氯甲烷(30ml)的溶液中直至溶液持续出现蓝色。向该混合物中通入氧气并用三苯膦(0.84g, 3.2mmol)处理,使该反应混合物温热至室温并搅拌1小时,然后真空浓缩。残留物经硅胶层析纯化(己烷,然后乙酸乙酯:己烷 6:94, v/v)得到为澄清、油状的所需醛(0.70g, 75%)。MS 实测

10 值: $(M+H)^+ = 341$ 。

(461d) 按照与用于步骤(1d、1e和1f)的方法类似的方法,但用得自步骤(461c)的醛化合物(650mg, 1.9mmol)制备目标化合物。将该产物在Vydac C-18 半制备性柱上经反相 HPLC 纯化,用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱,得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.065g, 20%)。MS

15 $(M+Na)^+ = 405$ 。

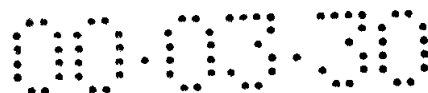
实施例 462

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-(甲基氨基)- α -(2-甲基丙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺 一(三氟乙酸盐)

20 (462a) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法,用在 DMF (25ml)中的氢氧化钠(0.42g, 17.45mmol)于 0 °C 处理得自步骤(300d)的 N-Boc 苯基甘氨酸化合物(3.59g, 8.72mmol)1 小时。加入甲基碘(2.47g, 17.45mmol),于室温下搅拌该反应物 2 小时,在乙酸乙酯和 1N HCl 之间分配。用盐水洗涤有机层,经硫酸镁干燥并浓缩得到为油状的 N-

25 甲基-N-Boc 苯基甘氨酸(3.6g, 97%)。MS $(M+Na)^+ = 448$ 。

(462b) 按照与用于制备实施例(300)的方法类似的方法,但用得自步骤(462a)的 N-甲基-N-Boc 苯基甘氨酸化合物和在步骤(300i)中使用 2,6-二甲基吡啶甲基氯盐酸盐制备目标化合物。该产物在 Vydac C-18 半



制备性柱上经反相 HPLC 纯化，用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱，得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.12g, 34%)。MS (M+H)⁺ = 455。

实施例 463

5 [1(R)]-N-羟基-3-(甲基氨基)- α -(2-甲基丙基)-3-[4-[(2-甲基-4-喹啉基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺 一(三氟乙酸盐)

(463a) 按照与用于制备实施例(462)的方法类似的方法，但在步骤(300i)中使用 2-甲基-4-氯代甲基喹啉盐酸盐制备目标化合物。该产物在 Vydac C-18 半制备性柱上经反相 HPLC 纯化，用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱，得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.12g, 34%)。MS (M+H)⁺ = 491。

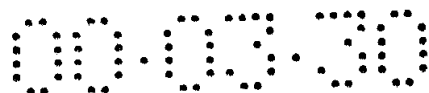
实施例 464

15 [1(R)]- α ,3-二甲基-N-羟基-2-氧代-3-[4-(苯基甲氧基)苯基]-1-哌啶乙酰胺

(464a) 按照与用于制备实施例(1)的方法类似的方法，类似于步骤(450d)，用氢氧化锂处理得自步骤(1b)的酯得到羧酸，类似于步骤(450e)将其偶合到丙氨酸甲酯上，得到为油状的丙氨酰-苯基甘氨酸二氨基酸。MS (M+H)⁺ = 382。

20 (464b) 在氮气下，将 9-BBN (5.0eq)加入得自步骤(464a)烯烃(0.45g, 1.18mmol)的 THF (10ml)的冷却至 0 °C 的溶液中。使该反应物温热至室温并于室温下搅拌过夜。将该反应物冷却至 0 °C，加入水(2ml)。搅拌该反应物 20 分钟，然后同时加入乙酸钠(1g, 在 2ml 水中)和 H₂O₂ (30%, 2.5ml)。将其搅拌 40 分钟，真空浓缩，用乙酸乙酯稀释，用水、盐水洗涂，经硫酸镁干燥并真空浓缩得到醇。该粗产物经硅胶层析纯化，用二氯甲烷:乙酸乙酯(1:1, v:v)洗脱得到为油状的醇(0.41g, 87%)。MS (M+H)⁺ = 400。

25 (464c) 按照与用于制备步骤(459j)的方法类似的方法，但用得自步骤



(464b)的醇，制备溴化物。粗产物经硅胶层析纯化，用己烷:乙酸乙酯(2:1, v:v)洗脱得到为油状的溴化物(0.145g, 71%)。MS (M+H)⁺ = 462, 464。

5 (464d) 在氮气下，用在冷却至 0 °C 的 THF (10ml) 中的氢化钠(0.019g, 0.47mmol)处理得自步骤(464c)的溴化物(0.145g, 0.313mmol)。搅拌该反应物 1.5 小时，然后在乙酸乙酯和 1N HCl 之间分配。用水、盐水洗涤有机层，经硫酸镁干燥并真空浓缩得到为油状的内酰胺(0.105g, 84%)。MS (M+H)⁺ = 382。

10 (464e) 按照与用于步骤(1f)的方法类似的方法，但用得自步骤(464d)的内酰胺制备目标化合物，将该产物在 Vydac C-18 半制备性柱上经反相 HPLC 纯化，用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱，得到为白色无定形固体的异羟肟酸产物(0.062g, 60%)。MS (M+Na)⁺ = 405。

实施例 501

15 [1(R)]- α -[3-氨基-2-氧代-3-[4-(4-喹啉基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷基]-N-羟基-4-哌啶乙酰胺 三(三氟乙酸盐)

(501a) 按照与(300f)类似的方法，使得自(300e)的醛(2.80g, 6.77mmol)和得自(142b)的氨基酯(2.42g, 1.1eq)偶合得到为粗品物质的仲胺。MS 实测值: (M+H)⁺ = 670。

20 (501b) 按照与(300g)类似的方法，将得自(501a)的粗品胺转化为内酰胺。经硅胶层析(乙酸乙酯-己烷, 20:80, 然后 30:70)提供较小极性的异构体(1.40g)和较大极性的异构体(1.30g)。两步总收率为 63%。MS 实测值: (M+Na)⁺ = 660。

(501c) 按照类似于步骤(3a)的方法，将得自(501b)的较小极性的内酰胺
25 (1.30g, 2.04mmol)氢解得到酚(1.10g, 98%)。MS 实测值: (M+H)⁺ = 548。

(501d) 按照类似于步骤(6b)的方法，使得自(501c)的酚(100mg, 0.183mmol)与 4-氯代甲基喹啉盐酸盐反应得到醚(75.5mg, 60%)。MS

实测值： $(M+H)^+ = 689$ 。

(501e) 按照类似于步骤(92d)的方法，使得自(501d)的酯(69.0mg, 0.100mmol)与羟胺反应得到异羟肟酸(36.0mg, 52%)。MS 实测值： $(M+H)^+ = 690$ 。

5 (501f) 按照类似于实施例 117 的方法，使得自(501e)的异羟肟酸(30.0mg, 0.0362mmol)与三氟乙酸反应得到异羟肟酸三(三氟乙酸盐)(40.0mg, 100%)。MS 实测值： $(M+H)^+ = 490$ 。

实施例 502

10 [1(R)]- α -[3-氨基-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷基]-N-羟基-4-哌啶乙酰胺 双(三氟乙酸盐)

用得自(501c)的酚和 4-溴代甲基-2,6-二氯代吡啶作原料，以与(6b)、(92d)和实施例 117 类似的系列反应制备实施例 502。MS 实测值： $(M+H)^+ = 508$ 。

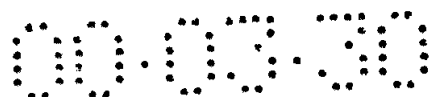
15

实施例 503

[1(R)]-1,1-二甲基乙基 4-[1-[3-[[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]-3-[4-[(1,1-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷基]-2-(羟基氨基)-2-氧代乙基]-1-哌啶羧酸酯 一(三氟乙酸盐)

20 (503a) 按照类似于步骤(6b)的方法，使得自(501c)的酚(1.67g, 3.05mmol)与 4-氯代甲基-2,6-二甲基吡啶盐酸盐反应得到吡啶甲基醚(1.576g, 77%)。MS 实测值： $(M+H)^+ = 667$ 。

(503b) 按照类似于步骤(92d)的方法，使得自(501d)的酯(76.0mg, 0.114mmol)与羟胺反应得到异羟肟酸(32.6mg, 37%)。MS 实测值：
25 $(M+H)^+ = 668$ 。



实施例 504

[1(R)]- α -[3-氨基-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷基]-N-羟基-4-哌啶乙酰胺 三(三氟乙酸盐)

5 用得自实施例 503 的异羟肟酸作原料，以与实施例 117 类似的方法制备实施例 504。MS 实测值： $(M+H)^+ = 468$ 。

实施例 505

[1(R)]- α -[3-氨基-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷基]-N-羟基-1-(甲磺酰基)-4-哌啶乙酰胺 双(三氟乙酸盐)

10 (505a) 按照类似于实施例 117 的方法，使得自(503a)的内酰胺(624mg, 0.936mmol)与三氟乙酸反应得到哌啶三(三氟乙酸盐)(750mg, 99%)。

MS 实测值： $(M+H)^+ = 467$ 。

(505b) 按照类似于(49a)的方法，使得自(148a)的哌啶(125mg, 0.155mmol)与甲磺酰氯反应得到一磺酰胺(67.0mg, 80%)。MS 实测

15 值： $(M+Na)^+ = 567$ 。

(505c) 按照类似于步骤(92d)的方法，使得自(505b)的粗品酯与羟胺反应。该混合物经在 Dynamax C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化，用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱，得到异羟肟酸双(三氟乙酸盐)(45.0mg, 52%)。MS 实测值： $(M+H)^+ = 546$ 。

20

实施例 506

[1(R)]-1-乙酰基- α -[3-氨基-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷基]-N-羟基-4-哌啶乙酰胺 双(三氟乙酸盐)

25 用得自(505a)的哌啶和乙酰氯作原料，以与(49a)和(92d)类似的系列反应制备实施例 506。MS 实测值： $(M+H)^+ = 510$ 。

实施例 507

[1(R)]- α -[3-氨基-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷基]-1-(2,2-二甲基-1-氧代丙基)-N-羟基-4-哌啶乙酰胺 双(三氟乙酸盐)

5 用得自(505a)的哌啶和三甲基乙酰氯作原料，以与(49a)和(92d)类似的系列反应制备实施例 507。MS 实测值： $(M+H)^+ = 552$ 。

实施例 508

10 [1(R)]-1,1-二甲基乙基 4-[1-[3-氨基-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷基]-2-(羟基氨基)-2-氧代乙基]-1-哌啶羧酸酯 双(三氟乙酸盐)

用得自(505a)的哌啶和二碳酸二叔丁酯作原料，以与(49a)和(92d)类似的系列反应制备实施例 508。MS 实测值： $(M+H)^+ = 568$ 。

15 实施例 509

[1(R)]-甲基 4-[1-[3-氨基-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷基]-2-(羟基氨基)-2-氧代乙基]-1-哌啶羧酸酯 双(三氟乙酸盐)

20 用得自(505a)的哌啶和氯代甲酸甲酯作原料，以与(49a)和(92d)类似的系列反应制备实施例 509。MS 实测值： $(M+H)^+ = 526$ 。

实施例 510

[1(R)]- α -[3-氨基-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷基]-N-羟基-1-甲基-4-哌啶乙酰胺 三(三氟乙酸盐)

25 用得自(505a)的哌啶和甲醛作原料，以与(86a)和(92d)类似的系列反应制备实施例 506。MS 实测值： $(M+H)^+ = 482$ 。

实施例 511

[1(R)]- α -[3-氨基-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷基]-1-二甲基氨基甲酰基-N-羟基-4-哌啶乙酰胺 双(三氟乙酸盐)

5 用得自(505a)的哌啶和二甲基氨基甲酰氯作原料, 以与(49a)和(92d)类似的系列反应制备实施例 511。MS 实测值: $(M+H)^+ = 539$ 。

实施例 512

[1(R)]- α -[3-氨基-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷基]-1-环丙烷羰基-N-羟基-4-哌啶乙酰胺 双(三氟乙酸盐)

10 用得自(505a)的哌啶和环丙碳酰氯作原料, 以与(49a)和(92d)类似的系列反应制备实施例 512。MS 实测值: $(M+H)^+ = 536$ 。

实施例 513

[1(R)]-3-氨基-N-羟基- α -(1-甲基乙基)-2-氧代-3-[4-(4-喹啉基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷基乙酰胺 双(三氟乙酸盐)

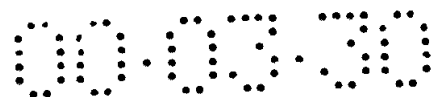
15 (513a) 按照类似于(300f)的方法, 使得自(300e)的醛(8.00g, 19.3mmol)和 D-Val-OMe 偶合得到为粗品物质的仲胺。MS 实测值: $(M+H)^+ = 529$ 。

20 (513b) 按照与(300g)类似的方法, 将得自(513a)的粗品胺转化为内酰胺。经硅胶层析(乙酸乙酯-己烷, 20:80, 然后 25:75)提供较小极性的异构体(4.60g)和较大极性的异构体(3.60g)。两步总收率为 85%。

(513c) 按照类似于步骤(3a)的方法, 将得自(513b)的较小极性的内酰胺(4.10g, 8.27mmol)氢解得到酚(3.30g, 98%)。MS 实测值: $(M+Na)^+ = 429$ 。

25 (513d) 按照类似于步骤(6b)的方法, 使得自(513c)的酚(500mg, 1.23mmol)与 4-氯代甲基喹啉盐酸盐反应得到醚(575mg, 85%)。MS 实测值: $(M+Na)^+ = 570$ 。

(513e) 按照类似于步骤(92d)的方法, 使得自(513d)的醚(575mg,



1.05mmol)与羟胺反应得到异羟肟酸(380mg, 66%)。MS 实测值： $(M-H)^- = 547$ 。

(513f) 按照类似于实施例 117 的方法,使得自(513e)的异羟肟酸(380mg, 0.693mmol)与三氟乙酸反应。该物质经在 Dynamax C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化,用乙腈:水:TFA 梯度液洗脱,得到异羟肟酸双(三氟乙酸盐)(268mg, 57%)。MS 实测值： $(M+H)^+ = 449$ 。

实施例 514

[1(R)]-3-氨基-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(1-甲基乙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺 双(三氟乙酸盐)

用得自(513c)的酚和 4-氯代甲基-2,6-二甲基吡啶盐酸盐作原料,以与(6b)、(92d)和实施例 117 类似的系列反应制备实施例 514。MS 实测值： $(M+H)^+ = 427$ 。

实施例 515

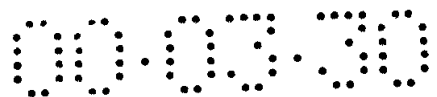
[1(R)]-3-氨基- α -环己基-N-羟基-2-氧代-3-[4-(4-喹啉基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷基乙酰胺 双(三氟乙酸盐)

用得自(300e)的醛和 D-环己基甘氨酸甲酯盐酸盐作原料,以与实施例 513 类似的系列反应制备实施例 515。MS 实测值： $(M+H)^+ = 589$ 。

实施例 516

[1(R)]-3-氨基- α -环己基-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺 双(三氟乙酸盐)

用得自(300e)的醛和 D-环己基甘氨酸甲酯盐酸盐作原料,以与实施例 513 类似的系列反应制备实施例 516。MS 实测值： $(M+H)^+ = 467$ 。



实施例 517

3-氨基- α -(1,1-二甲基乙基)-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-
N-羟基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺 双(三氟乙酸盐)

5 (517a) 按照类似于(300f)的方法, 使得自(300e)的醛(8.40g, 20.3mmol)
和 D-t-Leu-OMe 偶合得到为粗品物质的仲胺。MS 实测值: $(M+H)^+$
= 543。

(517b) 按照与(300g)类似的方法, 将得自(517a)的粗品胺转化为内酰胺。
经硅胶层析(乙酸乙酯-己烷, 15:85, 然后 20:80)提供较小极性的异构体
(4.60g, 45%)。MS 实测值: $(M+H)^+$ = 511。

10 (517c) 按照类似于步骤(3a)的方法, 将得自(517b)的较小极性的内酰胺
(4.50g, 8.80mmol)氢解得到酚(3.62g, 98%)。MS 实测值: $(M+Na)^+$ =
443。

(517d) 按照类似于步骤(6b)的方法, 使得自(517c)的酚(210mg,
0.500mmol)与 4-氯代甲基-2,6-二甲基吡啶盐酸盐反应得到醚(240mg,
15 89%)。MS 实测值: $(M+H)^+$ = 540。

(517e) 将在浓盐酸(5ml)和 HOAc (7.5ml)中的得自(517d)的醚(220mg,
0.408mmol)加热至 100 °C 过夜, 浓缩得到粗品羧酸。MS 实测值:
 $(M-H)^-$ = 424。

20 (517f) 于室温下, 将得自(517e)的羧酸、羟胺盐酸盐(160mg, 5.6eq)、
NMM (0.5ml)、BOP (300mg, 1.7eq)在 DMF (8ml)中搅拌 4 小时。加入
饱和氯化铵(25ml)后, 用乙酸乙酯提取该混合物数次。浓缩提取物并
经在 Dynamax C-18 半制备性柱上反相 HPLC 纯化, 用乙腈:水:TFA 梯
度液洗脱, 得到异羟肟酸双(三氟乙酸盐)(140mg, 两步 51%)。MS 实
测值: $(M+H)^+$ = 441。

25

实施例 518

[1(R)]-3-氨基- α -(1,1-二甲基乙基)-N-羟基-2-氧代-3-[4-(4-喹啉基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷乙酰胺 双(三氟乙酸盐)

5 用得自(517c)的酚和 4-氯代甲基喹啉盐酸盐作原料，以与(6b)、(517e)和(517f)类似的系列反应制备实施例 518。MS 实测值： $(M-H)^+$ = 461。

实施例 519

10 [1(R)]-3-氨基- α -(1,1-二甲基乙基)-N-羟基-2-氧代-3-[4-[(2-甲基-4-喹啉基)甲氧基]苯基]-1-吡咯烷乙酰胺 双(三氟乙酸盐)

用得自(517c)的酚和 4-氯代甲基-2-甲基喹啉盐酸盐作原料，以与(6b)、(517e)和(517f)类似的系列反应制备实施例 519。MS 实测值： $(M+H)^+$ = 477。

15 实施例 520

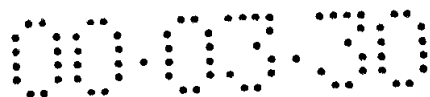
[1(R)]-3-氨基-N-羟基- α -(1-甲基乙基)-2-氧代-3-[4-[(2-甲基-4-喹啉基)甲氧基]苯基]-1-吡咯烷乙酰胺 双(三氟乙酸盐)

20 用得自(513c)的酚和 4-氯代甲基-2-甲基喹啉盐酸盐作原料，以与(6b)、(92d)和实施例 117 类似的系列反应制备实施例 520。MS 实测值： $(M+H)^+$ = 463。

实施例 521

[1(R)]-3-氨基-N-羟基- α -(1-甲基乙基)-2-氧代-3-[4-[(2,6-二甲基-4-喹啉基)甲氧基]苯基]-1-吡咯烷乙酰胺 双(三氟乙酸盐)

25 用得自(513c)的酚和 4-氯代甲基-2,6-二甲基喹啉盐酸盐作原料，以与(6b)、(92d)和实施例 117 类似的系列反应制备实施例 521。MS 实测值： $(M+H)^+$ = 477。



实施例 522

[1(R)]-N-[4-[1-[3-氨基-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷基]-2-(羟基氨基)-2-氧代乙基]-1-哌啶]-4-吗啉甲酰胺 双(三氟乙酸盐)

5 用得自(505a)的哌啶和 4-吗啉碳酰氯作原料，以与(49a)和(92d)类似的系列反应制备实施例 522。MS 实测值： $(M+H)^+ = 581$ 。

实施例 523

10 [1(R)]- α -[3-氨基-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷基]-1-(2-甲基-1-氧代丙基)-N-羟基-4-哌啶乙酰胺 双(三氟乙酸盐)

用得自(505a)的哌啶和异丁酰氯作原料，以与(49a)和(92d)类似的系列反应制备实施例 523。MS 实测值： $(M+H)^+ = 538$ 。

15 实施例 524

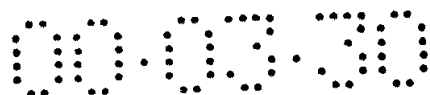
[1(R)]-3-氨基-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(4-甲氧基环己基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺 双(三氟乙酸盐)

(524a) 于 0 °C，将碳酸钠(6.13g, 2eq)和(BOC)₂O (6.30g, 1eq)顺序加入在水(120ml)和二氧六环(60ml)中的 D-4-羟基环己基甘氨酸(glycine) 20 (5.00g, 28.9mmol, Giba-Geigy, WO9722587, 1994)中。于室温下搅拌该混合物过夜，然后用 6N HCl 调节至 pH 5-6。除去二氧六环后，用水(150ml)稀释该混合物，酸化至 pH 2-3，用固体氯化钠饱和，用乙酸乙酯(3 × 250ml)提取。干燥(硫酸镁)合并的提取物，浓缩得到 BOC-保护的氨基酸(7.80g, 99%)。MS 实测值： $(M-H)^- = 272$ 。

25 (524b) 将三甲代甲硅烷基重氮甲烷(18.3ml, 1.3eq)的 2.0M 己烷溶液加入在甲醇(50ml)和苯(200ml)中的得自(524a)的酸(7.70g, 28.8mmol)中。于室温下搅拌该混合物 30 分钟，然后浓缩。硅胶层析(乙酸乙酯-己烷, 50:50)得到酯(7.40g, 91%)。MS 实测值： $(M+Na)^+ = 310$ 。



- (524c) 将得自(524b)的酯(7.20g, 25.2mmol)在氯化氢的 4N 二氧六环溶液(200ml)中搅拌 30 分钟, 然后浓缩得到氨基酯盐酸盐(5.70g, 100%)。MS 实测值: $(M+H)^+ = 188$ 。
- 5 (524d) 按照类似于(300f)的方法, 将得自(300e)的醛(2.00g, 4.83mmol)和得自(525c)的甲酯盐酸盐偶合得到为粗品物质的仲胺。MS 实测值: $(M+H)^+ = 585$ 。
- (524e) 按照类似于(300g)的方法, 使得自(524d)的粗品胺环化得到为粗品物质的内酰胺(2.71g)。MS 实测值: $(M+Na)^+ = 575$ 。
- 10 (524f) 将质子海绵(proton sponge) (1.16g, 3eq)和三甲基氧鎓四氟硼酸盐加入到在二氯甲烷(20ml)中的得自(524d)的粗品物质(1.00g)中。于室温下 4 小时后, 加入乙酸乙酯(200ml)。用水(2×25 ml)、盐水(25ml)洗涤该混合物, 经硫酸镁干燥并浓缩。硅胶层析纯化(35:65, 然后 40:60, 然后 45:55, v:v)得到所需的甲醚(628mg, 三步 62%)。MS 实测值: $(M+Na)^+ = 589$ 。
- 15 (524g) 按照类似于步骤(3a)的方法, 将得自(524f)的内酰胺(838mg, 1.48mmol)氢解得到酚(643.2mg, 91%)。MS 实测值: $(M+Na)^+ = 499$ 。
- (524h) 按照类似于步骤(6b)的方法, 使得自(524g)的酚(200mg, 0.420mmol)与 4-氯代甲基-2,6-二甲基吡啶盐酸盐反应得到醚(197.4mg, 79%)。MS 实测值: $(M+Na)^+ = 619$ 。
- 20 (524i) 按照类似于步骤(92d)的方法, 使得自(524h)的酯(185.4mg, 0.311mmol)与羟胺反应得到异羟肟酸(上部(top)异构体: 67.3mg; 底部(bottom)异构体: 60.1mg)。总收率为 127.4mg (69%)。MS 实测值: $(M+H)^+ = 597$ 。
- (524j) 按照类似于步骤 117 的方法, 使得自(524i)异羟肟酸的底部异构体(56.1mg, 0.094mmol)与三氟乙酸反应得到去保护的异羟肟酸
- 25 (68.1mg, 100%)。MS 实测值: $(M+H)^+ = 497$ 。



实施例 525

[1'(R)]-N-羟基-1,2-二氢- α -(1-甲基乙基)-2,2'-二氧代-6-(苯基甲氧基)螺
[3H-吡啶-3,3'-吡咯烷]-1'-乙酰胺

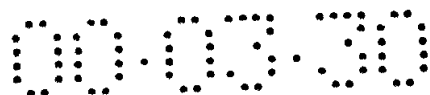
(525a) 于室温下, 将碳酸铯(8.86g, 2eq)加入[4-(苄氧基)-2-硝基苯基]
5 丙二酸二甲酯(4.87g, 13.6mmol; Warpehoski 等, J.Med. Chem. 1988, 31,
590)和烯丙基溴(3.53ml, 3eq)的 DMSO 溶液中。于该温度下 1 小时后,
加入乙醚(800ml)和饱和氯化铵(100ml), 分离有机相, 用水(3 \times 50ml)、
盐水(50ml)洗涤, 干燥(硫酸镁)并浓缩。经硅胶层析(乙酸乙酯-己烷,
15:85, 然后 20:80)提供烯丙基化产物(5.28g, 97%)。MS 实测值: (M+H)
10 $^+$ = 400。

(525b) 按照类似于步骤(1c)的方法, 通过臭氧解使得自(219a)的烯烃
(5.18g, 13.0mmol)降解。硅胶层析(乙酸乙酯-己烷, 20:80, 然后 30:70,
然后 35:65, 然后 40:60)提供醛(4.96g, 95%)。MS 实测值: (M+NH₄)
= 419。

(525c) 按照类似于(300f)的方法, 使得自(525b)的醛(510mg, 1.27mmol)
15 与 D-缬氨酸甲酯盐酸盐偶合得到为粗品物质的仲胺。

(525d) 按照类似于(1d)的方法, 回流下, 用在乙酸中的锌处理得自
(525c)的粗品物质。粗品螺环内酰胺经硅胶层析纯化(乙酸乙酯-己烷,
40:60, 然后 50:50)提供较小极性的异构体(180mg)和较大极性的异构
20 体(130mg)。两步的总得量为 310mg(58%)。MS 实测值: (M-H) $^-$ =
421。

(525e) 按照类似于步骤(92d)的方法, 使得自(525d)的酯(25.5mg,
0.060mmol)与羟胺反应得到异羟肟酸(15.2mg, 60%)。MS 实测值:
25 (M-H) $^-$ = 422。



实施例 526

[1(R)]- α -[3-氨基-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷基]-N-羟基-1-(苯基羰基)-4-哌啶乙酰胺 双(三氟乙酸盐)

5 用得自(505a)的哌啶和苯甲酰氯作原料, 以与(49a)和(92d)类似的系列反应制备实施例 526。MS 实测值: $(M+H)^+ = 572$ 。

实施例 527

[1(R)]- α -[3-氨基-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷基]-N-羟基-1-(1-氧代丙基)-4-哌啶乙酰胺 双(三氟乙酸盐)

10 用得自(505a)的哌啶和丙酰氯作原料, 以与(49a)和(92d)类似的系列反应制备实施例 527。MS 实测值: $(M+H)^+ = 524$ 。

实施例 528

[1(R)]- α -[3-氨基-2-氧代-3-[4-(2-甲基-4-喹啉基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷基]-1-乙酰基-N-羟基-4-哌啶乙酰胺 双(三氟乙酸盐)

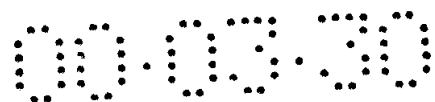
15 用得自(501c)的酚作原料, 以与(6b)、(117)、(49a)和(92d)类似的系列反应制备目标化合物, 但是在步骤(6b)中使用 4-氯代甲基-2-甲基喹啉和在步骤(49a)中使用乙酰氯。MS 实测值: $(M+H)^+ = 546$ 。

实施例 529

[1(R)]- α -[3-氨基-2-氧代-3-[4-(2-甲基-4-喹啉基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷基]-N-羟基-1-(甲磺酰基)-4-哌啶乙酰胺 双(三氟乙酸盐)

20 用得自(501c)的酚作原料, 以与(6b)、(117)、(49a)和(92d)类似的系列反应制备目标化合物, 但是在步骤(6b)中使用 4-氯代甲基-2-甲基喹啉和在步骤(49a)中使用甲磺酰氯。MS 实测值: $(M+H)^+ = 582$ 。

25



实施例 530

[1(R)]- α -[3-氨基-2-氧代-3-[4-(2-甲基-4-喹啉基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷基]-1-(2,2-二甲基-1-氧代丙基)-N-羟基-4-哌啶乙酰胺 双(三氟乙酸盐)

5 用得自(501c)的酚作原料, 以与(6b)、(117)、(49a)和(92d)类似的系列反应制备目标化合物, 但是在步骤(6b)中使用 4-氯代甲基-2-甲基喹啉和在步骤(49a)中使用新戊酰氯(pivaloyl chloride)。MS 实测值:
(M+H)⁺ = 588。

实施例 531

10 [1(R)]- α -[3-氨基-2-氧代-3-[4-(4-喹啉基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷基]-1-乙酰基-N-羟基-4-哌啶乙酰胺 双(三氟乙酸盐)

用得自(501c)的酚作原料, 以与(6b)、(117)、(49a)和(92d)类似的系列反应制备目标化合物, 但是在步骤(6b)中使用 4-氯代甲基喹啉和在步骤(49a)中使用乙酰氯。MS 实测值: (M+H)⁺ = 532。

15

实施例 532

[1(R)]- α -[3-氨基-2-氧代-3-[4-(4-喹啉基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷基]-N-羟基-1-(甲磺酰基)-4-哌啶乙酰胺 双(三氟乙酸盐)

20 用得自(501c)的酚作原料, 以与(6b)、(117)、(49a)和(92d)类似的系列反应制备目标化合物, 但是在步骤(6b)中使用 4-氯代甲基喹啉和在步骤(49a)中使用甲磺酰氯。MS 实测值: (M+H)⁺ = 568。

实施例 533

25 [1(R)]- α -[3-氨基-2-氧代-3-[4-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]苯基]-1-吡咯烷基]-1-乙酰基-N-羟基-4-哌啶乙酰胺 三氟乙酸盐

用得自(501c)的酚作原料, 以与(6b)、(117)、(49a)和(92d)类似的系列反应制备目标化合物, 但是在步骤(6b)中使用 3,5-二甲氧基苄基溴和在步骤(49a)中使用乙酰氯。MS 实测值: (M+H)⁺ = 541。

实施例 534

[1(R)]- α -[3-氨基-2-氧代-3-[4-[(5-甲基-3-硝基苯基)甲氧基]苯基]-1-吡咯烷基]-1-乙酰基-N-羟基-4-哌啶乙酰胺 三氟乙酸盐

5 用得自(501c)的酚作原料, 以与(6b)、(117)、(49a)和(92d)类似的系列反应制备目标化合物, 但是在步骤(6b)中使用 5-甲基-3-硝基苄基溴和在步骤(49a)中使用乙酰氯。MS 实测值: $(M+H)^+ = 540$ 。

实施例 535

10 [1(R)]- α -[3-氨基-2-氧代-3-[4-[3,5-双(三氟甲基)苯氧基]苯基]-1-吡咯烷基]-1-乙酰基-N-羟基-4-哌啶乙酰胺 三氟乙酸盐

用得自(501c)的酚作原料, 以与(61a)、(117)、(49a)和(92d)类似的系列反应制备目标化合物, 但是在步骤(61a)中使用 3,5-双(三氟甲基)苯硼酸和在步骤(49a)中使用乙酰氯。MS 实测值: $(M+H)^+ = 603$ 。

15 实施例 536

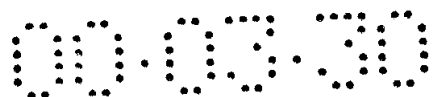
[1(R)]- α -[3-氨基-2-氧代-3-[4-[(3,5-二氯代苯基)甲氧基]苯基]-1-吡咯烷基]-1-乙酰基-N-羟基-4-哌啶乙酰胺 三氟乙酸盐

20 用得自(501c)的酚作原料, 以与(6b)、(117)、(49a)和(92d)类似的系列反应制备目标化合物, 但是在步骤(6b)中使用 3,5-二氯代苄基溴和在步骤(49a)中使用乙酰氯。MS 实测值: $(M+H)^+ = 549$ 。

实施例 537

[1(R)]- α -[3-氨基-2-氧代-3-[4-(6-氟代-2-甲基-4-喹啉基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷基]-1-乙酰基-N-羟基-4-哌啶乙酰胺 双(三氟乙酸盐)

25 用得自(501c)的酚作原料, 以与(6b)、(117)、(49a)和(92d)类似的系列反应制备目标化合物, 但是在步骤(6b)中使用 4-氟代甲基-6-氟代-2-甲基喹啉和在步骤(49a)中使用乙酰氯。MS 实测值: $(M+H)^+ = 564$ 。



实施例 538

[1(R)]- α -[3-氨基-2-氧代-3-[4-(7-氯代-2-甲基-4-喹啉基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷基]-1-乙酰基-N-羟基-4-哌啶乙酰胺 双(三氟乙酸盐)

5 用得自(501c)的酚作原料, 以与(6b)、(117)、(49a)和(92d)类似的系列反应制备目标化合物, 但是在步骤(6b)中使用 4-氯代甲基-7-氯代-2-甲基喹啉和在步骤(49a)中使用乙酰氯。MS 实测值: $(M+H)^+ = 580$ 。

实施例 539

10 [1(R)]- α -[3-氨基-2-氧代-3-[4-(6-氯代-2-甲基-4-喹啉基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷基]-1-乙酰基-N-羟基-4-哌啶乙酰胺 双(三氟乙酸盐)

用得自(501c)的酚作原料, 以与(6b)、(117)、(49a)和(92d)类似的系列反应制备目标化合物, 但是在步骤(6b)中使用 4-氯代甲基-6-氯代-2-甲基喹啉和在步骤(49a)中使用乙酰氯。MS 实测值: $(M+H)^+ = 580$ 。

实施例 540

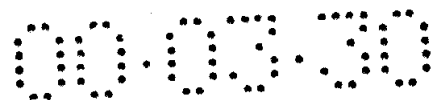
[1(R)]- α -[3-氨基-2-氧代-3-[4-(6-甲氧基-2-甲基-4-喹啉基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷基]-1-乙酰基-N-羟基-4-哌啶乙酰胺 双(三氟乙酸盐)

20 用得自(501c)的酚作原料, 以与(6b)、(117)、(49a)和(92d)类似的系列反应制备目标化合物, 但是在步骤(6b)中使用 4-氯代甲基-6-甲氧基-2-甲基喹啉和在步骤(49a)中使用乙酰氯。MS 实测值: $(M+H)^+ = 576$ 。

25 实施例 541

[1(R)]- α -[3-氨基-2-氧代-3-[4-(2,7-二甲基-4-喹啉基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷基]-N-羟基-4-哌啶乙酰胺 三(三氟乙酸盐)

用得自(501c)的酚作原料, 以与(6b)、(117)和(92d)类似的系列反



应制备目标化合物，但是在步骤(6b)中使用 4-氯代甲基-2,7-二甲基喹啉。MS 实测值： $(M+H)^+ = 518$ 。

实施例 542

5 [1(R)]- α -[3-氨基-2-氧代-3-[4-(2,7-二甲基-4-喹啉基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷基]-1-乙酰基-N-羧基-4-哌啶乙酰胺 双(三氟乙酸盐)

用得自(501c)的酚作原料，以与(6b)、(117)、(49a)和(92d)类似的系列反应制备目标化合物，但是在步骤(6b)中使用 4-氯代甲基-2,7-二甲基喹啉和在步骤(49a)中使用乙酰氯。MS 实测值： $(M+H)^+ = 560$ 。

10

实施例 543

[1(R)]- α -[3-氨基-2-氧代-3-[4-(2-甲氧基-4-喹啉基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷基]-N-羧基-4-哌啶乙酰胺 三(三氟乙酸盐)

用得自(501c)的酚作原料，以与(6b)、(117)和(92d)类似的系列反应制备目标化合物，但是在步骤(6b)中使用 4-溴代甲基-2-甲氧基喹啉。MS 实测值： $(M+H)^+ = 520$ 。

15

实施例 544

[1(R)]- α -[3-氨基-2-氧代-3-[4-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]苯基]-1-吡咯烷基]-N-羧基-4-哌啶乙酰胺 双(三氟乙酸盐)

20

用得自(501c)的酚作原料，以与(6b)、(117)和(92d)类似的系列反应制备目标化合物，但是在步骤(6b)中使用 3,5-二甲氧基苄基溴。MS 实测值： $(M+H)^+ = 499$ 。

25

实施例 545

[1(R)]- α -[3-氨基-3-[4-[(2,6-二乙基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷基]-N-羧基-4-哌啶乙酰胺 三(三氟乙酸盐)

用得自(501c)的酚作原料，以与(6b)、(117)和(92d)类似的系列反

应制备目标化合物，但是在步骤(6b)中使用 4-氯代甲基-2,6-二乙基吡啶(按照 Tamao 等, Bull. Chem. Soc. Jpn. 1976, 49, 1958 的方法由 2,6-二氯代-4-羟甲基吡啶制备，接着用亚硫酸氯处理)。MS 实测值：
 $(M+H)^+ = 496$ 。

5

实施例 546

[1(R)]- α -[3-氨基-3-[4-[(2,6-二乙基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷基]-1-乙酰基-N-羟基-4-哌啶乙酰胺 三(三氟乙酸盐)

用得自(501c)的酚作原料，以与(6b)、(117)、(49a)和(92d)类似的系列反应制备目标化合物，但是在步骤(6b)中使用 4-氯代甲基-2,6-二乙基吡啶和在步骤(49a)中使用乙酰氯。MS 实测值： $(M+H)^+ = 538$ 。

10

实施例 547

[1(R)]- α -[3-氨基-2-氧代-3-[4-(7-甲基-4-喹啉基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷基]-N-羟基-4-哌啶乙酰胺 三(三氟乙酸盐)

15

用得自(501c)的酚作原料，以与(6b)、(117)和(92d)类似的系列反应制备目标化合物，但是在步骤(6b)中使用 4-氯代甲基-7-甲基喹啉。MS 实测值： $(M+H)^+ = 504$ 。

20

实施例 548

[1(R)]-3-氨基-N-羟基- α -(4-甲氧基环己基)-2-氧代-3-[4-(4-喹啉基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷乙酰胺 双(三氟乙酸盐)

25

用得自(524g)的酚作原料，以与(6b)、(92d)和(117)类似的系列反应制备目标化合物，但是在步骤(6b)中使用 4-氯代甲基喹啉。MS 实测值： $(M+H)^+ = 519$ 。

实施例 549

[1(R)]-3-氨基- α -(1,1-二甲基乙基)-3-[4-[(2,6-二甲基-4-喹啉基)甲氧基]苯基]-N-羟基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺 双(三氟乙酸盐)

5 用得自(517c)的酚作原料，以与(517d-f)类似的系列反应制备目标化合物，但是在步骤(517d)中使用 4-氯代甲基-2,6-二甲基喹啉。MS 实测值： $(M+H)^+ = 491$ 。

实施例 550

10 [1(R)]-3-[4-[(2,6-二甲基-1-氧桥-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺 一(三氟乙酸盐)

(550a) 用得自(6a)的酚作原料，以与(6b)类似的反应制备吡啶甲基醚，但是使用 4-氯代甲基-2,6-二甲基吡啶。MS 实测值： $(M+H)^+ = 397$ 。

15 (550b) 于室温下，将得自(550a)的吡啶甲基醚(100mg, 0.252mmol)、mCPBA (100mg, 2eq)，及 40% HF 水液 (0.015ml)、DMF (2ml)和甲醇 (0.56ml)的混合物搅拌 2 小时。用饱和碳酸氢钠(1ml)和饱和碳酸钠使该混合物猝灭，用乙酸乙酯提取。用碳酸钠(2 \times)、盐水(2 \times)洗涤有机提取物，干燥(硫酸镁)并浓缩得到吡啶 N-氧化物(90mg, 86%)。MS 实测值： $(M+H)^+ = 413$ 。

20 (550c) 按照类似于(92d)的方法，将得自(550b)的物质转化为异羟肟酸。MS 实测值： $(M+H)^+ = 414$ 。

实施例 551

[1(R)]-3-氨基- α -(1,1-二甲基乙基)-3-[4-[(7-氯代-2-甲基-4-喹啉基)甲氧基]苯基]-N-羟基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺 双(三氟乙酸盐)

25 用得自(517c)的酚作原料，以与(517d-f)类似的系列反应制备目标化合物，但是在步骤(517d)中使用 7-氯代-4-氯代甲基-2-甲基喹啉。MS 实测值： $(M+H)^+ = 511$ 。

实施例 552

[1(R)]-3-氨基- α -(1,1-二甲基乙基)-3-[4-[(6-氟代-2-甲基-4-喹啉基)甲氧基]苯基]-N-羟基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺 双(三氟乙酸盐)

5 用得自(517c)的酚作原料, 以与(517d-f)类似的系列反应制备目标化合物, 但是在步骤(517d)中使用 4-氟代甲基-6-氟代-2-甲基喹啉。

MS 实测值: $(M+H)^+ = 495$ 。

实施例 553

10 [1(R)]-3-氨基- α -(1,1-二甲基乙基)-3-[4-[(6-氟代-2-甲基-4-喹啉基)甲氧基]苯基]-N-羟基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺 双(三氟乙酸盐)

用得自(517c)的酚作原料, 以与(517d-f)类似的系列反应制备目标化合物, 但是在步骤(517d)中使用 6-氟代-4-氟代甲基-2-甲基喹啉。

MS 实测值: $(M+H)^+ = 511$ 。

15 实施例 554

[1(R)]-3-氨基- α -(1,1-二甲基乙基)-3-[4-[(6-甲氧基-2-甲基-4-喹啉基)甲氧基]苯基]-N-羟基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺 双(三氟乙酸盐)

用得自(517c)的酚作原料, 以与(517d-f)类似的系列反应制备目标化合物, 但是在步骤(517d)中使用 4-氟代甲基-6-甲氧基-2-甲基喹啉。

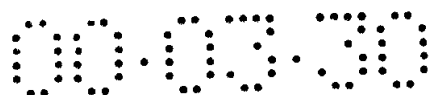
20 MS 实测值: $(M+H)^+ = 507$ 。

实施例 555

[1(R)]-3-氨基- α -(1,1-二甲基乙基)-3-[4-[(2,7-二甲基-4-喹啉基)甲氧基]苯基]-N-羟基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺 双(三氟乙酸盐)

25 用得自(517c)的酚作原料, 以与(517d-f)类似的系列反应制备目标化合物, 但是在步骤(517d)中使用 4-氟代甲基-2,7-二甲基喹啉。MS

实测值: $(M+H)^+ = 491$ 。



实施例 556

[1(R)]-3-氨基- α -(1,1-二甲基乙基)-3-[4-[(7-甲基-4-喹啉基)甲氧基]苯基]-N-羟基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺 双(三氟乙酸盐)

5 用得自(517c)的酚作原料，以与(517d-f)类似的系列反应制备目标化合物，但是在步骤(517d)中使用 4-氯代甲基-7-甲基喹啉。MS 实测值： $(M+H)^+ = 477$ 。

实施例 557

10 [1(R)]-3-氨基- α -环己基-N-羟基-2-氧代-3-[4-(2-甲基-4-喹啉基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷乙酰胺 双(三氟乙酸盐)

用得自(300e)的醛作原料，以与(513a-f)类似的系列反应制备目标化合物，但是在步骤(513a)中使用 D-环己基甘氨酸甲酯盐酸盐和步骤(513d)中使用 4-氯代甲基-2-甲基喹啉。MS 实测值： $(M+H)^+ = 503$ 。

15 实施例 558

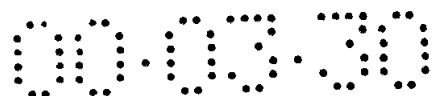
[1(R)]-3-氨基- α -环己基-N-羟基-2-氧代-3-[4-(2,6-二甲基-4-喹啉基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷乙酰胺 双(三氟乙酸盐)

20 用得自(300e)的醛作原料，以与(513a-f)类似的系列反应制备目标化合物，但是在步骤(513a)中使用 D-环己基甘氨酸甲酯盐酸盐和步骤(513d)中使用 4-氯代甲基-2,6-二甲基喹啉。MS 实测值： $(M+H)^+ = 517$ 。

实施例 559

25 [1(R)]-3-氨基-3-[4-[(5-甲基-3-硝基苯基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(1-甲基乙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺 三氟乙酸盐

用得自(513c)的酚作原料，以与(513d-f)类似的系列反应制备目标化合物，但是在步骤(513d)中使用 5-甲基-3-硝基苄基溴。MS 实测值： $(M+H)^+ = 457$ 。



实施例 560

[1(R)]-3-氨基-3-[4-[3,5-双(三氟甲基)苯氧基]苯基]-N-羟基- α -(1-甲基乙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺 三氟乙酸盐

5 用得自(513c)的酚作原料, 以与(61a)和(513e-f)类似的系列反应制备目标化合物, 但是在步骤(61a)中使用 3,5-双(三氟甲基)苯硼酸。MS 实测值: $(M+H)^+ = 518$ 。

实施例 561

10 [1(R)]-3-氨基-3-[4-[[3,5-双(三氟甲基)苯基]甲氧基]苯基]-N-羟基- α -(1-甲基乙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺 三氟乙酸盐

用得自(513c)的酚作原料, 以与(513d-f)类似的系列反应制备目标化合物, 但是在步骤(513d)中使用 3,5-双(三氟甲基)苄基溴。MS 实测值: $(M+H)^+ = 534$ 。

15 实施例 562

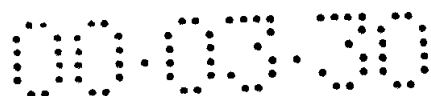
[1(R)]-3-氨基-3-[4-(3,5-二溴代苯氧基)苯基]-N-羟基- α -(1-甲基乙基)-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺 三氟乙酸盐

20 用得自(513c)的酚作原料, 以与(61a)和(513e-f)类似的系列反应制备目标化合物, 但是在步骤(61a)中使用 3,5-二溴代苯硼酸。MS 实测值: $(M+H)^+ = 523$ 。

实施例 563

25 [1(R)]-3-氨基-N-羟基- α -(1-甲基乙基)-2-氧代-3-[4-(6-氟代-2-甲基-4-喹啉基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷乙酰胺 双(三氟乙酸盐)

用得自(513c)的酚作原料, 以与(513d-f)类似的系列反应制备目标化合物, 但是在步骤(513d)中使用 4-氟代甲基-6-氟代-2-甲基喹啉。MS 实测值: $(M+H)^+ = 481$ 。



实施例 564

[1(R)]-3-氨基-N-羟基- α -(1-甲基乙基)-2-氧代-3-[4-(6-甲氧基-2-甲基-4-喹啉基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷乙酰胺 双(三氟乙酸盐)

5 用得自(513c)的酚作原料，以与(513d-f)类似的系列反应制备目标化合物，但是在步骤(513d)中使用 4-氯代甲基-6-甲氧基-2-甲基喹啉。
MS 实测值： $(M+H)^+ = 493$ 。

实施例 565

10 [1(R)]-3-氨基-N-羟基- α -(1-甲基乙基)-2-氧代-3-[4-(7-氯代-2-甲基-4-喹啉基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷乙酰胺 双(三氟乙酸盐)

用得自(513c)的酚作原料，以与(513d-f)类似的系列反应制备目标化合物，但是在步骤(513d)中使用 7-氯代-4-氯代甲基-2-甲基喹啉。
MS 实测值： $(M+H)^+ = 497$ 。

15 实施例 566

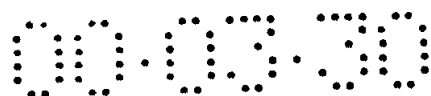
[1(R)]-3-氨基-N-羟基- α -(1-甲基乙基)-2-氧代-3-[4-(6-氯代-2-甲基-4-喹啉基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷乙酰胺 双(三氟乙酸盐)

用得自(513c)的酚作原料，以与(513d-f)类似的系列反应制备目标化合物，但是在步骤(513d)中使用 6-氯代-4-氯代甲基-2-甲基喹啉。
20 MS 实测值： $(M+H)^+ = 497$ 。

实施例 567

[1(R)]-3-氨基-N-羟基- α -(1-甲基乙基)-2-氧代-3-[4-(2-甲氧基-4-喹啉基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷乙酰胺 双(三氟乙酸盐)

25 用得自(513c)的酚作原料，以与(513d-f)类似的系列反应制备目标化合物，但是在步骤(513d)中使用 4-溴代甲基-2-甲氧基喹啉。MS 实测值： $(M+H)^+ = 479$ 。



实施例 568

[1(R)]-3-氨基-N-羟基- α -(1-甲基乙基)-2-氧代-3-[4-(2,7-二甲基-4-喹啉基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷乙酰胺 双(三氟乙酸盐)

用得自(513c)的酚作原料，以与(513d-f)类似的系列反应制备目标化合物，但是在步骤(513d)中使用 4-氯代甲基-2,7-二甲基喹啉。MS 实测值： $(M+H)^+ = 477$ 。

实施例 569

[1(R)]-3-氨基-N-羟基- α -(1-甲基乙基)-2-氧代-3-[4-[(2,6-二乙基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-1-吡咯烷乙酰胺 双(三氟乙酸盐)

用得自(513c)的酚作原料，以与(513d-f)类似的系列反应制备目标化合物，但是在步骤(513d)中使用 4-氯代甲基-2,6-二乙基吡啶。MS 实测值： $(M+H)^+ = 455$ 。

实施例 700

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-3-[3-(苯基甲氧基)苯基]-1-吡咯烷乙酰胺

(700a) 向在 4ml 无水甲醇中的 0.061g 甲酯(以类似于实施例 1a-d 的方法获得)加入 0.116g 羟胺盐酸盐和 0.135g 甲醇钠。于室温下搅拌该反应物过夜，用乙酸猝灭之，减压除去挥发物。生成的物质经 C18 反相 HPLC 纯化提供异羟肟酸 700。LRMS 实测值 $(M-H)^- = 367$ 。

实施例 701

[1(R)]-3-[3-[(3,5-二甲基苯基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

(701a) 按照类似于实施例 1a-d、3a、6b 和 700a 的方法获得异羟肟酸 701。LRMS 实测值 $(M+H)^+ = 397$, $(M-H)^- = 395$ 。

实施例 702

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-3-[3-[(3-甲基苯基)甲氧基]苯基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

5 (702a) 按照类似于实施例 1a-d、3a、6b 和 700a 的方法获得异羟肟酸 702。LRMS 实测值 $(M-H)^- = 381$ 。

实施例 703

[1(R)]-N-羟基- α ,3-二甲基-3-[3-(1-甲基乙氧基)苯基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

10 (703a) 按照类似于实施例 1a-d、3a、6b 和 700a 的方法获得异羟肟酸 703。LRMS 实测值 $(2M+Na)^+ = 663$ 。

实施例 704

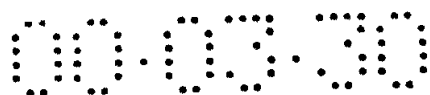
[1(R)]-3-[3-(庚氧基)苯基]-N-羟基- α ,3-二甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

15 (704a) 按照类似于实施例 1a-d、3a、6b 和 700a 的方法获得异羟肟酸 704。LRMS 实测值 $(M-H)^- = 375$ 。

实施例 705

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N1-羟基- α 1-甲基-2-氧代-N3-1,3,4-噻二唑-2-基-1,3-吡咯烷二乙酰胺

20 (705a) 用 10 分钟将 1.2eq 二异丙基氯化锂加入搅拌的、冷却(-78 °C)的 5g 甲酯 705 溶液中。于-78 °C 搅拌 1 小时后，用 5 分钟加入 1.7ml 烯丙基溴。将该反应物缓慢温热至室温并同时搅拌过夜。减压除去挥发物，生成的物质用乙酸乙酯稀释并用 1N 盐酸洗涤。用乙酸乙酯再
25 提取水相 2 次。用盐水、饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤合并的有机相，经硫酸镁干燥，减压除去挥发物。生成的物质经硅胶层析，用 5% 乙酸乙酯/己烷洗脱，获得 4.9g 为白色固体的 705a。LRMS 实测值： $(M+H)^+ = 297$ 。

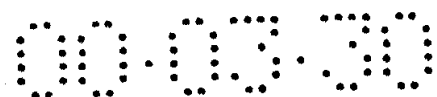


(705b) 用 10 分钟将 1.02eq 二异丙基氯化锂加入搅拌的、冷却(-78 °C)的 5g (705a)的溶液中。于-78 °C 搅拌 1 小时后，用 5 分钟加入 2.55ml 溴代乙酸叔丁酯。将该反应物缓慢温热至室温并同时搅拌过夜。减压除去挥发物，生成的物质用乙酸乙酯稀释并用 1N 盐酸洗涤。用乙酸乙酯再提取水相 3 次。用盐水、饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤合并的有机相，经硫酸镁干燥，减压除去挥发物。生成的物质经硅胶层析，用 5%乙酸乙酯/己烷洗脱，获得 5g 为白色固体的 705b。LRMS 实测值： $(M+Na)^+ = 433$ 。

(705c) 将 55g 氢氧化锂一水合物加入在 600ml 二甲亚砜、400ml 水和 1000ml 甲醇中的 55g 甲酯 705b 中。于 79 °C 搅拌该反应物 3 小时。将该混合物浓缩至原体积的约一半并倾入冰中。用 1N 盐酸酸化该混合物，用乙醚提取 4 次。用水洗涤合并的醚提取物 3 次，用盐水洗涤两次，经硫酸镁干燥。减压除去挥发物，生成的物质经从丙酮/己烷中重结晶获得 45g 为白色固体的酸 705c。LRMS 实测值： $(M+Na)^+ = 419$ 。

(705d) 将 1.44ml 4-甲基吗啉和 1.44g O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基六氟磷酸脲鎓(uronium)加入在 20ml N,N-二甲基甲酰胺中的 1.3g 酸 705c 中。搅拌 30 分钟后，加入 0.46g D-丙氨酸甲酯盐酸盐。于室温下搅拌该反应物 18 小时，再于 60 °C 搅拌 45 分钟。减压除去挥发物。使生成的物质分配于乙酸乙酯中，用 1N 用氯化钠饱和的盐酸洗涤。用乙酸乙酯再提取水相 2 次。用盐水、饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤合并的有机相，经硫酸镁干燥，减压除去挥发物。生成的物质经硅胶层析，用 25%乙酸乙酯/己烷洗脱，获得 1.6g 的 705d。LRMS 实测值： $(M+Na)^+ = 504$ 。

(705e) 将臭氧鼓泡通入在 20ml 二氯甲烷中的 0.90g 的 705d 的搅拌的、冷却(-78 °C)溶液中直至该混合物成为蓝色。再通入臭氧 10 分钟，接着用氧气吹洗 15 分钟。向该物质中加入 0.54g 三苯膦，使该反应物缓慢温热至室温并同时搅拌 48 小时，减压除去挥发物，生成的物质经硅胶层析，用 25%乙酸乙酯/己烷至 50%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱，获



得 0.620g 为粘稠油状的 705e。LRMS 实测值： $(M+Na)^+ = 506$ 。

(705f) 将 23.3ml 三乙基硅烷和 11.2ml 三氟乙酸加入在 500ml 二氯甲烷中的 14.1g 705e 的搅拌的、冷却(-20 °C：四氯化碳/干冰)溶液中。于 0 °C 搅拌该反应物 1 小时，然后于室温下搅拌 2 小时。通过加入饱和碳酸氢钠水溶液使该反应物呈碱性并分配于氯仿中。用氯仿再提取水层 3 次。用盐水洗涤合并的有机相，经硫酸镁干燥，减压除去挥发物获得 11.3g 的 705f。LRMS 实测值： $(M+Na)^+ = 490$ 。

(705g) 将 10%的载于碳上的钨 0.3g 加入在 20ml 甲醇中的 3g 705f 中。在氢气(气囊)下，将该反应物搅拌 3 小时。通过 0.45um PTFE 滤器过滤催化剂，减压除去挥发物获得 2.4g 的酚 705g。LRMS 实测值： $(M+Na)^+ = 400$ 。

(705h) 将 1.54g 3-溴代甲基 2,5-二氯代吡啶和 2.32g 碳酸铯加入在 20ml DMSO 中的 1.2g 705g 中。于室温下搅拌 2 小时后，用乙醚稀释该反应物并用盐水洗涤。用乙醚再提取含水层三次。合并全部有机物并用饱和碳酸氢钠水溶液、水、盐水洗涤，经硫酸镁干燥，减压除去挥发物。生成的物质经硅胶层析，用 2%甲醇/氯仿洗脱，获得 1.1g 的 705h。LRMS 实测值： $(M+H)^+ = 481$ 。

(705i)将 10ml 三氟乙酸加入在 50ml 二氯甲烷中的 1.1g 705h 中。搅拌 3 小时后，减压除去挥发物，获得 1g 的 705i。LRMS 实测值： $(M+Na)^+ = 503$ 。

(705j) 将 0.46ml 4-甲基吗啉、0.315g 2-氨基-1,3,4-噻二唑和 0.474g O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基六氟磷酸脲加入在 20ml N,N-二甲基甲酰胺中的 0.50g 705i 中。于室温下搅拌 10 小时后，将该反应物于 60 °C 加热 45 分钟。减压除去挥发物，用乙酸乙酯稀释生成的物质，用 1N 氯化钠饱和的盐酸洗涤。用乙酸乙酯再提取水相 3 次。合并所有的有机物，用盐水、饱和碳酸氢钠水溶液、盐水提取，经硫酸镁干燥，减压除去挥发物，获得 0.60g 的 705j。LRMS 实测值： $(M-H)^- = 562$ 。

(705k) 将 0.12g 氢氧化锂一水合物加入在 20ml 的 1:1 四氢呋喃/水中的 0.55g 705j 中。于室温下搅拌 3 小时后，减压将该反应物体积减少一半，用水稀释并用乙醚洗涤两次。合并乙醚相并用水提取 2 次。合并所有的水相，用 1N 盐酸酸化，用乙酸乙酯提取 3 次。用水、盐水洗涤合并的乙酸乙酯提取物，经硫酸镁干燥，减压除去挥发物获得 0.52g 705k。LRMS 实测值： $(M-H)^- = 548$ 。

(705l) 将 0.8ml 4-甲基吗啉、0.202g 羟胺盐酸盐和 0.354g 苯并三唑-1-基-氧基-三(二甲基氨基)六氟磷酸磷加入在 20ml N,N-二甲基甲酰胺中的 0.40g 705k 中。于室温下搅拌过夜后，减压除去挥发物，生成的物质经 C18 反相 HPLC 分离得到 0.18g 较快移动的异构体 705l。LRMS 实测值 $(M-H)^- = 563$ 。

实施例 706

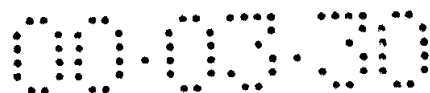
[1(R)]-1,1-二甲基乙基 1-[2-(羟基氨基)-1-甲基-2-氧代乙基]-2-氧代-3-[4-(苯基甲氧基)苯基]-3-吡咯烷乙酸酯

(706a) 按照类似于实施例 705a-j 和 700a 的方法，通过反相 HPLC 获得并分离出为较快移动异构体的异羟肟酸 706。LRMS 实测值 $(M-H)^- = 467$, $(M+H)^+ = 469$ 。

实施例 707

[1(R)]-1-[2-(羟基氨基)-1-甲基-2-氧代乙基]-2-氧代-3-[4-(苯基甲氧基)苯基]-3-吡咯烷乙酸

(707a) 将 0.5ml 三氟乙酸加入在 3ml 二氯甲烷中的 0.015g 异羟肟酸 706 中。搅拌 1 小时后，减压除去挥发物获得 0.009g 的 707。LRMS 实测值： $(M+Na)^+ = 435$, $(M-H)^- = 411$ 。



实施例 708

[1(R)]-3-[4-[(3,5-二甲基苯基)甲氧基]苯基]-N1-羟基- α 1-甲基-N3-[2-(甲基氨基)-2-氧代乙基]-2-氧代-1,3-吡咯烷二乙酰胺

5 (708a) 按照类似于实施例 705a-j 和 700a 的方法，通过反相 HPLC 获得并分离出为较快移动异构体的异羟肟酸 708。LRMS 实测值 $(M+Na)^+ = 533$ 。

实施例 709

10 [1(R)]-3-[4-[(3,5-二甲基苯基)甲氧基]苯基]-N1-羟基- α 1-甲基-2-氧代-N3-2-噻唑基-1,3-吡咯烷二乙酰胺

(709a) 按照类似于实施例 705a-j 和 700a 的方法，通过反相 HPLC 获得并分离出为较快移动异构体的异羟肟酸 709。LRMS 实测值 $(M-H)^- = 521$ 。

实施例 710

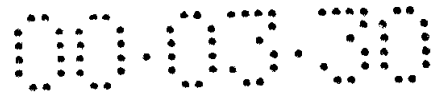
15 [1(R)]-3-[4-[(3,5-二甲基苯基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -甲基-3-[2-(4-吗啉基)-2-氧代乙基]-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

(710a) 按照类似于实施例 705a-j 和 700a 的方法，通过反相 HPLC 获得并分离出为较快移动异构体的异羟肟酸 710。LRMS 实测值
20 $(M+Na)^+ = 532$ 。

实施例 711

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N1-羟基- α 1-甲基-2-氧代-N3-2-噻唑基-1,3-吡咯烷二乙酰胺 一(三氟乙酸盐)

25 (711a) 按照类似于实施例 705a-j 和 700a 的方法，通过反相 HPLC 获得并分离出为较快移动异构体的异羟肟酸 711。LRMS 实测值 $(M+H)^+ = 564$ 。



实施例 712

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N1-羟基- α 1-甲基-2-
氧代-N3-[2-(4-吗啉基)乙基]-1,3-吡咯烷二乙酰胺 双(三氟乙酸盐)

5 (712a) 按照类似于实施例 705a-j 和 700a 的方法, 通过反相 HPLC 获
得并分离出为较快移动异构体的异羟肟酸 712。LRMS 实测值
(M+H)⁺ = 594。

实施例 713

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N1-羟基- α 1-甲基-2-
10 氧代-N3-(4-吡啶基甲基)-1,3-吡咯烷二乙酰胺 双(三氟乙酸盐)

(713a) 按照类似于实施例 705a-j 和 700a 的方法, 通过反相 HPLC 获
得并分离出为较快移动异构体的异羟肟酸 713。LRMS 实测值
(M+Na)⁺ = 594。

15 实施例 714

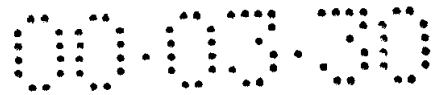
[1(R)]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N1-羟基- α 1-甲基-2-
氧代-N3-2-噻唑基-1,3-吡咯烷二乙酰胺 一(三氟乙酸盐)

(714a) 按照类似于实施例 705a-j 和 700a 的方法, 通过反相 HPLC 获
得并分离出为较快移动异构体的异羟肟酸 714。LRMS 实测值
20 (M+H)⁺ = 524。

实施例 715

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N1-羟基- α 1-甲基-2-
氧代-N3-(3-吡啶基甲基)-1,3-吡咯烷二乙酰胺 一(三氟乙酸盐)

25 (715a) 按照类似于实施例 705a-j 和 700a 的方法, 通过反相 HPLC 获
得并分离出为较快移动异构体的异羟肟酸 715。LRMS 实测值
(M+Na)⁺ = 594。



实施例 716

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N1-羟基- α 1-甲基-2-氧代-N3-(2-吡啶基甲基)-1,3-吡咯烷二乙酰胺 一(三氟乙酸盐)

5 (716a) 按照类似于实施例 705a-j 和 700a 的 716 方法, 通过反相 HPLC 获得并分离出为较快移动异构体的异羟肟酸 706。LRMS 实测值 $(M+H)^+ = 572$ 。

实施例 717

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N1-羟基- α 1-甲基-2-氧代-N3-4-吡啶基-1,3-吡咯烷二乙酰胺 一(三氟乙酸盐)

10 (717a) 按照类似于实施例 705a-j 和 700a 的方法, 通过反相 HPLC 获得并分离出为较快移动异构体的异羟肟酸 717。LRMS 实测值 $(M+H)^+ = 558$ 。

实施例 718

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N1-羟基- α 1-甲基-N3-(3-甲基-5-异噻唑基)-2-氧代-1,3-吡咯烷二乙酰胺

15 (718a) 按照类似于实施例 705a-l 的方法, 通过反相 HPLC 获得并分离出为较快移动异构体的异羟肟酸 718。LRMS 实测值 $(M-H)^- =$
20 576。

实施例 719

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N3-[5-(1,1-二甲基乙基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-N1-羟基- α 1-甲基-2-氧代-1,3-吡咯烷二乙酰胺

25 (719a) 按照类似于实施例 705a-l 的方法, 通过反相 HPLC 获得并分离出为较快移动异构体的异羟肟酸 719。LRMS $(M-H)^- = 619$ 。

实施例 720

[1(R)]-1,1-二甲基乙基 2-[[[3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-1-[2-(羟基氨基)-1-甲基-2-氧代乙基]-2-氧代-3-吡咯烷基]乙酰基]氨基]-4-噻唑基乙酸酯

- 5 (720a) 按照类似于实施例 705a-1 的方法，通过反相 HPLC 获得并分离出为较快移动异构体的异羟肟酸 720。LRMS $(M-H)^- = 676$ 。

实施例 721

10 [1(R)]-2-[[[3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-1-[2-(羟基氨基)-1-甲基-2-氧代乙基]-2-氧代-3-吡咯烷基]乙酰基]氨基]-4-噻唑基乙酸

(721a) 按照类似于实施例 705a-1 和 707a 的方法，通过反相 HPLC 获得并分离出为较快移动异构体的异羟肟酸 721。LRMS 实测值 $(M-H)^- = 620$ 。

15 实施例 722

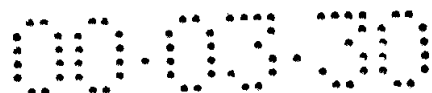
[1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N1-羟基- α 1-甲基-N3-[4-[2-(甲基氨基)-2-氧代乙基-2-噻唑基]-2-氧代-1,3-吡咯烷二乙酰胺

- 20 (722a) 按照类似于实施例 705a-j、707a、705j-1 的方法，通过反相 HPLC 获得并分离出为较快移动异构体的异羟肟酸 722。LRMS 实测值 $(M+Na)^+ = 657$ 。

实施例 723

[1(R)]-3-(1H-苯并咪唑-2-基甲基)-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基- α -甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

- 25 (723a) 将 0.18ml 4-甲基吗啉、0.135g 苯二胺和 0.173g O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基六氟磷酸脲加入通过类似于 705a-i 的方法获得的 0.20g 酸的 5ml N,N-二甲基甲酰胺溶液中。于室温下搅拌 12 小时后，减压除去挥发物。用盐水和 1ml 10%柠檬酸水溶液洗涤生成的



物质。用乙酸乙酯提取水相 2 次。用盐水、饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤合并的有机相，经硫酸镁干燥，减压除去挥发物获得 723a。

LRMS 实测值： $(M+H)^+ = 571$ 。

5 (723b) 将在 40ml 的 1:1 四氢呋喃/乙酸中的 0.20g 723a 加热至回流 1.5 小时。减压除去挥发物，使生成的物质溶于乙酸乙酯中并用水洗涤。用乙酸乙酯提取水相 2 次。用水、饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤合并的有机相，经硫酸镁干燥，减压除去挥发物获得 0.17g 的 723b。

LRMS 实测值： $(M+H)^+ = 553$ 。

10 (723c) 将 0.065g 氢氧化锂一水合物加入在 6ml 的 1:1 四氢呋喃/水中的 0.15g 723b 中。于室温下搅拌 2 小时后，减压除去挥发物，使生成的物质溶于乙酸乙酯中并用 1N 盐酸洗涤。用乙酸乙酯提取水相 2 次。用盐水洗涤合并的有机相，经硫酸镁干燥，减压除去挥发物获得 0.11g 的 723c。LRMS 实测值： $(M+H)^+ = 539$ 。

15 (723d) 按照类似于 705l 的方法，通过 C18 反相 HPLC 获得并分离出为较快移动异构体的异羟肟酸 723d。LRMS 实测值 $(M+H)^+ = 554$ 。

实施例 724

20 [1(R)]-3-[4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N-羟基-3-(3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基甲基)- α -甲基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺

(724a) 按照类似于实施例 723a-d 的方法，通过反相 HPLC 获得并分离出为较快移动异构体的异羟肟酸 724。LRMS 实测值 $(M+H)^+ = 555$ 。

25 实施例 725

[1(R)]-3-[4-[3,5-双(三氟甲基)苯氧基]苯基]-N1-羟基- α 1-甲基-2-氧代-N3-2-噻唑基-1,3-吡咯烷二乙酰胺

(725a) 按照类似于实施例 705a-g、61a 和 705i-l 的方法，通过反相

HPLC 获得并分离出为较快移动异构体的异羟肟酸 725。LRMS 实测值 $(M-H)^- = 615$ 。

实施例 726

5 [1(R)]-3-[4-[3,5-双(三氟甲基)苯氧基]苯基]-N1-羟基- α 1-甲基-2-氧代-N3-(4-吡啶基甲基)-1,3-吡咯烷二乙酰胺 一(三氟乙酸盐)

(726a) 按照类似于实施例 705a-g、61a 和 705i-l 的方法，通过反相 HPLC 获得并分离出为较快移动异构体的异羟肟酸 726。LRMS 实测值 $(M+H)^+ = 625$ 。

10

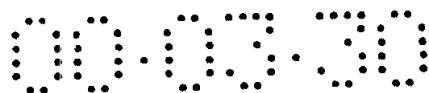
实施例 780

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N1-羟基- α 1-(1-甲基乙基)-2-氧代-N3-(4-吡啶基甲基)-1,3-吡咯烷二乙酰胺

(780a) 于 -78°C ，用 30 分钟将双(三甲代甲硅烷基)氯化钠(192.5ml, 1.1eq)的 1.0M 四氢呋喃溶液加入 4-苄氧基苯基乙酸甲酯(44.95g, 175mmol)的四氢呋喃(900ml)中。于 -78°C 1 小时后，用 15 分钟加入 DMPU (52.9ml, 2.5eq)。用冰水浴代替冷浴，滴加在 THF (40ml) 中的 2-苄氧基乙基碘(50.45g, 1.1eq)。于 0°C 2 小时后，加入饱和氯化铵 (500ml)。真空除去 THF 后，用水(250ml)稀释残留物并用 1:2 乙醚-己烷(3 \times 500ml)提取。用水(2 \times 100ml)、盐水(100ml)洗涤合并的提取物，干燥(硫酸镁)并浓缩。残留物通过硅胶垫过滤，用乙酸乙酯-己烷(20:80)淋洗滤饼直至无产物。滤液经浓缩后可不经纯化而用于下一步骤。MS 实测值 $(M+H)^+ = 391$ 。

(780b) 按照类似于(1a)的方法，使得自(780a)的粗品物质与烯丙基溴反应。该粗品物质可不经纯化而用于下一步骤。MS 实测值： $(M+H)^+ = 431$ 。

(780c) 按照类似于(1c)的方法，使得自(780b)的粗品物质经臭氧解。硅胶层析(乙酸乙酯-己烷，15:85，然后 20:80，然后 25:75)得到所需醛



实施例 816

[1(R)]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N3-(4,5-二甲基-2-噻唑基)-N1-羟基- α 1-(2-甲基丙基)-2-氧代-1,3-吡咯烷二乙酰胺 一(三氟乙酸盐)

5 (816a) 按照类似于实施例 705a-l 的方法, 通过反相 HPLC 获得并分离出异羟肟酸。LRMS 实测值 $(M+H)^+ = 594$ 。

实施例 817

10 [1(R)]-3-[4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基]-N1-羟基-N3-1H-吡唑-5-基- α 1-(2-甲基丙基)-2-氧代-1,3-吡咯烷二乙酰胺 一(三氟乙酸盐)

(817a) 按照类似于实施例 705a-l 的方法, 通过反相 HPLC 获得并分离出异羟肟酸。LRMS 实测值 $(M+H)^+ = 599$ 。

实施例 818

15 [1(R)]-3-[4-[3,5-双(三氟甲基)苯氧基]苯基]-N1-羟基- α 1-(2-甲基丙基)-2-氧代-N3-2-噻唑基-1,3-吡咯烷二乙酰胺

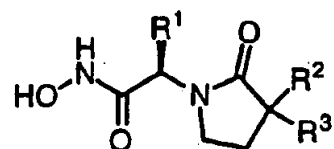
(818a) 按照类似于实施例 705a-g、61a 和 705i-l 的方法, 通过反相 HPLC 获得并分离出异羟肟酸。LRMS 实测值 $(M+H)^+ = 659$ 。

20

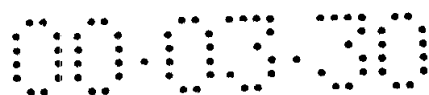
25

00:03:30

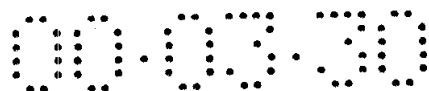
表 1



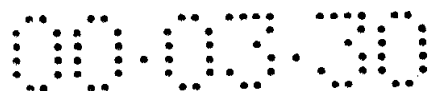
实施 例号	R ¹	R ²	R ³	MS
1.	Me	Me	4-(苯基甲氧基)苯基	367
2.	Me	Me	4-甲氧基苯基	291
3.	Me	Me	4-(1-异丙氧基)苯基	319
4.	Me	Me	4-(叔丁氧基)苯基	333
5.	Me	Me	4-环己氧基苯基	359
6.	Me	Me	4-[[4-(叔丁基)苯基]甲氧基]苯基	423
7.	Me	Me	4-[(3-苯基-2-丙烯-1-基)氧基]苯基	393
8.	Me	Me	4-[(3-甲基苯基)甲氧基]苯基	381
9.	Me	Me	4-[(3,5-二甲基苯基)甲氧基]苯基	395
10.	Me	Me	4-烯丙氧基苯基	317
11.	Me	Me	4-[(3-氟基苯基)甲氧基]苯基	392
12.	Me	Me	4-[(2-硝基苯基)甲氧基]苯基	412
13.	Me	Me	4-[(4-硝基苯基)甲氧基]苯基	412
14.	Me	Me	4-[(3-硝基苯基)甲氧基]苯基	412
15.	Me	Me	4-[(2-萘基)甲氧基]苯基	417
16.	Me	Me	4-羟基苯基	277
17.	Me	Me	4-[(2-吡啶基)甲氧基]苯基	368
18.	Me	Me	4-[(3-吡啶基)甲氧基]苯基	368
19.	Me	Me	4-[(4-吡啶基)甲氧基]苯基	368
20.	Me	Me	4-(异丁基)苯基	317
21.	Me	Me	苯基	261
22.	Me	Me	苯基	233
23.	H	H	苯基	247



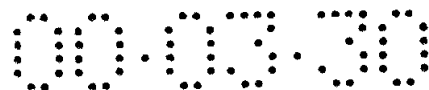
24.	H	Me	苯基	247
25.	Me	H	4-甲氧基苯基	277
26.	Me	H	环己基	267
27.	Me	Me	2-苯乙基	289
28.	Me	Me	2-环己基乙基	295
29.	Me	Me	苯基	337
30.			见底部结构式	287
31.	Me	Me	4-[(3,5-二溴代苯基)甲氧基]苯基	523
32.	Me	Me	4-[[3,5-双(三氟甲基)苯基]甲氧基]苯基	503
33.	Me	Me	4-[(3,5-二氯代苯基)甲氧基]苯基	435
34.	Me	Me	4-[(2-甲基-1-萘基)甲氧基]苯基	455
35.	Me	Me	4-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]苯基	427
36.	Me	Me	4-[[4-氯代-2-(三氟甲基)-6-喹啉基]甲氧基]苯基	520
37.	Me	Me	4-[[4-(1,2,3-噁二唑-4-基)苯基]甲氧基]苯基	451
38.	Me	Me	4-([1,1'-联苯]-2-基甲氧基)苯基	443
39.	Me	Me	4-[(2,6-二氯-4-吡啶基)甲氧基]苯基	436
40.	Me	Me	4-(1H-苯并三唑-1-基甲氧基)苯基	408
41.	Me	Me	4-[(4,6-二甲基-2-嘧啶基)甲氧基]苯基	397
42.	Me	Me	4-(1,3-苯并二氧杂环戊-5-基甲氧基)苯基	411
43.	Me	Me	4-[(2-氯代-6-乙氧基-4-吡啶基)甲氧基]苯基	446
44.	Me	Me	4-(4-喹啉基甲氧基)苯基	420
45.	Me	Me	4-[(4,5-二甲基-2-噁唑基)甲氧基]苯基	402
46.	Me	Me	4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基	398
47.	Me	Me	4-[(3-甲基-5-硝基苯基)甲氧基]苯基	426
48.	Me	Me	4-[(3-氨基-5-甲基苯基)甲氧基]苯基	396
49.	Me	Me	4-[[3-(乙酰基氨基)-5-甲基苯基]甲氧基]苯基	438
50.	Me	Me	4-[[3-[[[(叔丁氧基)羰基]氨基]乙酰基]]]苯基	553



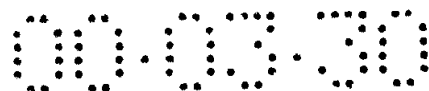
			氨基]-5-甲基苯基]甲氧基]苯基	
51.	Me	Me	4-[[3-[(氨基乙酰基)氨基]-5-甲基苯基]甲氧基]苯基	455
52.	Me	Me	4-[[3-[[[[[(叔丁氧基)羰基]氨基]乙酰基]氨基]乙酰基]氨基]-5-甲基苯基]甲氧基]苯基	634
53.	Me	Me	4-[[3-[[[(氨基乙酰基)氨基]乙酰基]氨基]-5-甲基苯基]甲氧基]苯基	512
54.	Me	Me	4-[[3-[[[(4-吗啉基)羰基]氨基]-5-甲基苯基]甲氧基]苯基	509
55.			见底部结构式	479
56.	Me	Me	[1,1'-联苯]-4-基	339
57.	Me	Me	2'-甲基[1,1'-联苯]-4-基	353
58.	Me	Me	4'-甲基[1,1'-联苯]-4-基	353
59.	Me	Me	3',4'-二甲氧基[1,1'-联苯]-4-基	397
60.	Me	Me	2'-(三氟甲基)[1,1'-联苯]-4-基	405
61.	Me	Me	4-(4-甲基苯氧基)苯基	367
62.	Me	Me	4-苯氧基苯基	353
63.	Me	Me	4-(2-甲基苯氧基)苯基	367
64.	Me	Me	4-(3,5-二氯代苯氧基)苯基	421
65.	Me	Me	4-(3,4-二甲氧基苯氧基)苯基	413
66.	Me	Me	4-(1,3-苯并二氧杂环戊-5-基氧基)苯基	397
67.	Me	Me	4-[3-(异丙基)苯氧基]苯基	395
68.	Me	Me	4-(3-甲氧基苯氧基)苯基	383
69.	Me	Me	4-(3-噻吩基氧基)苯基	359
70.	Me	Me	4-(3,4,5-三甲氧基苯氧基)苯基	443
71.	Me	Me	4-[3,5-双(三氟甲基)苯氧基]苯基	491
72.	Me	Me	4-(1-萘基氧基)苯基	405
73.	Me	Me	4-[3-[(羟基亚氨基)甲基]苯氧基]苯基	398
74.	Me	Me	4-[4-[1-(羟基亚氨基)乙基]苯氧基]苯基	410
75.	Me	Me	4-([1,1'-联苯]-4-基氧基)苯基	431
76.	Me	Me	4-(3,5-二溴代苯氧基)苯基	510



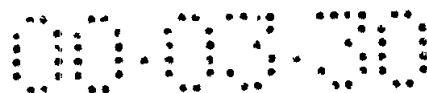
77.	Me	Me	4-[3-(乙酰基氨基)苯氧基]苯基	412
78.	Me	Me	4-(4-硝基苯氧基)苯基	398
79.	Me	Me	4-甲基苯基	275
80.	Me	Me	4-[[[(2,6-二甲基-4-吡啶基)氧基]甲基]苯基]	398
81.	Me	Me	4-[(4-喹啉基氧基)甲基]苯基	420
82.	Me	Me	4-硝基苯基	306
83.	Me	Me	4-[(苯基羰基)氨基]苯基	380
84.	Me	Me	4-[(苯基磺酰基)氨基]苯基	440
85.	Me	Me	4-[[[(苯基氨基)羰基]氨基]苯基]	419
86.	Me	Me	4-[(1-萘基-甲基)氨基]苯基	440
87.	Me	Me	4-[(4-喹啉基-甲基)氨基]苯基	419
88.	Me	Me	4-[[[(3,5-二甲氧基苯基)甲基]氨基]苯基]	426
89.	H	Me	4-[(3,5-二甲基苯基)甲氧基]苯基	405
90.	H	Me	4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基	424
91.	H	Me	4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基	384
92.	异-丙基	Me	4-(4-喹啉基甲氧基)苯基	446
93.	异-丙基	Me	4-(苯基甲氧基)苯基	395
94.	异-丙基	Me	4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基	426
95.	异-丁基	Me	4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基	440
96.	异-丁基	Me	4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基	479
97.	异-丁基	Me	4-[[[3,5-双(三氟甲基)苯基]甲氧基]苯基]	454
98.	异-丁基	Me	4-[(3,5-二氯代苯基)甲氧基]苯基	479
99.	异-丁基	Me	3-(苯基甲氧基)丙基	375
101.	异-丁基	Me	2-甲基-4-(苯基甲氧基)苯基	423
102.	异-丁基	Me	4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]-2-甲基苯基	492
103.	异-丁基	Me	2-甲基-4-(2-萘基甲氧基)苯基	475
104.	异-丁基	Me	2-甲基-4-(4-吡啶基甲氧基)苯基	426
105.	异-丁基	Me	4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]-2-甲基苯基	454



106.	CH ₃ SCH ₂ CH ₂	Me	4-(苯基甲氧基)苯基	427
107.			见底部结构式	492
108.	CH ₃ SO ₂ -CH ₂ CH ₂	Me	4-[3,5-双(三氟甲基)苯氧基]苯基	581
109.	CH ₃ SO ₂ -CH ₂ CH ₂	Me	4-(3,5-二溴代苯氧基)苯基	603
110.	CH ₃ SO ₂ -CH ₂ CH ₂	Me	4-[(2,6-二氟代-4-吡啶基)甲氧基]苯基	528
111.	CH ₃ SO ₂ -CH ₂ CH ₂	Me	4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基	490
112.	CH ₃ SO ₂ -CH ₂ CH ₂	Me	4-(4-喹啉基甲氧基)苯基	512
113.			见底部结构式	379
114.	(4-HO-苯基)CH ₂	Me	4-(苯基甲氧基)苯基	395
115.	HOCH ₂ CH ₂	Me	4-[(2,6-二氟代-4-吡啶基)甲氧基]苯基	466
116.	4-[(CH ₃) ₃ CO-C(O)NH ₂]丁基	Me	4-[(2,6-二氟代-4-吡啶基)甲氧基]苯基	593
117.	4-氨基丁基	Me	4-[(2,6-二氟代-4-吡啶基)甲氧基]苯基	495
118.	4-(乙酰基氨基)丁基	Me	4-[(2,6-二氟代-4-吡啶基)甲氧基]苯基	535
119.	4-[3-吡啶基-C(O)NH]丁基	Me	4-[(2,6-二氟代-4-吡啶基)甲氧基]苯基	600
120.	4-[4-吗啉基 C(O)NH]丁基	Me	4-[(2,6-二氟代-4-吡啶基)甲氧基]苯基	630
121.	4-[CH ₃ SO ₂ -氨基]丁基	Me	4-[(2,6-二氟代-4-吡啶基)甲氧基]苯基	595
122.	4-(乙酰基氨基)丁基	Me	4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基	497
123.	4-[(CH ₃) ₃ CO-C(O)NH]丁基	Me	4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基	555
124.	4-氨基丁基	Me	4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基	455
125.	4-[H ₂ NCH ₂ C(O)-NH]丁基	Me	4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基	512
126.	4-(乙酰基氨基)丁基	Me	4-[[3,5-双(三氟甲基)苯基]甲氧基]苯基	626
127.	4-[(CH ₃) ₃ CO-C(O)NH]丁基	Me	4-(3,5-二溴代苯氧基)苯基	=668
128.	4-氨基丁基	Me	4-(3,5-二溴代苯氧基)苯基	570
129.	2-[(CH ₃) ₃ CO-C(O)NH]乙基	Me	4-[(2,6-二氟代-4-吡啶基)甲氧基]苯基	565



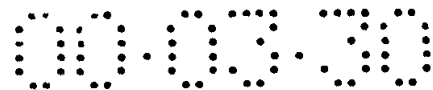
130.	2-氨基丁基	Me	4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基	467
131.	2-(乙酰基氨基)乙基	Me	4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基	508
132.	2-[(CH ₃) ₃ CO-C(O)NH]乙基	Me	4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基	527
133.	2-氨基丁基	Me	4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基	427
134.	2-[3-吡啶基-C(O)NH]乙基	Me	4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基	523
135.	2-[4-吗啉基-C(O)NH]乙基	Me	4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基	540
136.	2-[(CH ₃) ₃ COC(O)NHC H ₂ -C(O)NH]乙基	Me	4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基	584
137.	2-[H ₂ NCH ₂ C(O)-NH]乙基	Me	4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基	484
138.	2-[(CH ₃) ₃ COC(O)NHC H ₂ -C(O)NH]乙基	Me	4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基	641
139.	2-[H ₂ NCH ₂ C(O)-NHCH ₂ C(O)NH]乙基	Me	4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基	541
140.	苯基-CH ₂ OCH ₂	Me	4-(苯基甲氧基)苯基	473
141.	HOCH ₂	Me	4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基	437
142.	1-[(CH ₃) ₃ CO-C(O)]-4-哌啶基	Me	4-(4-喹啉基甲氧基)苯基	589
143.	4-哌啶基	Me	4-(4-喹啉基甲氧基)苯基	489
144.	1-(CH ₃ SO ₂)-4-哌啶基	Me	4-(4-喹啉基甲氧基)苯基	567
145.	1-[(2-咪喃基)C(O)]-4-哌啶基	Me	4-(4-喹啉基甲氧基)苯基	583
146.	1-[(CH ₃) ₃ CO-C(O)]-4-哌啶基	Me	4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基	567
147.	4-哌啶基	Me	4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基	467
148.	1-(CH ₃ C(O))-4-哌啶基	Me	4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基	525
149.	1-(CH ₃ SO ₂)-4-哌啶基	Me	4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基	545



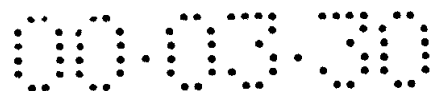
150.	1-乙酰基-4-哌啶基	Me	4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基	509
151.	1-(2,2-二甲基-1-氧代丙基)-4-哌啶基	Me	4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基	551
152.	1-甲基-4-哌啶基	Me	4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基	481
153.	1-(异丙基)-4-哌啶基	Me	4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基	510

实施 例号	R ¹	R ²	R ³	MS
300	异丁基	氨基	4-(2-噻啉基甲氧基)苯基	463
301	Me	氨基	4-[(3,5-二甲基苯基)甲氧基]苯基	398
302	Me	EtNHC(O)NH	4-[(3,5-二甲基苯基)甲氧基]苯基	491
303	Me	CH ₃ SO ₂ NH	4-[(3,5-二甲基苯基)甲氧基]苯基	498
304	Me	[(3-吡啶基)乙酰基]NH	4-[(3,5-二甲基苯基)甲氧基]苯基	517
305	Me	4-吡啶基-C(O)NH	4-[(3,5-二甲基苯基)甲氧基]苯基	503
306	Me	氨基	4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基	437
307	Me	4-吡啶基-C(O)NH	4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基	544
308	Me	EtNHC(O)NH	4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基	532
309	Me	(CH ₃) ₃ COC(O)NH CH ₂ -C(O)NH	4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基	618
310	Me	H ₂ NCH ₂ -C(O)NH	4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基	496
311	Me	(3-吡啶基)CH ₂ - C(O)NH	4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基	558
312	Me	苯基CH ₂ NH C(O)NH	4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基	594
313	Me	[[[(2,4-二甲氧基- 苯基)]]NHC(O)NH	4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基	640
314	Me	苯基-NH C(O)NH	4-[(2,6-二氯代-4-	580

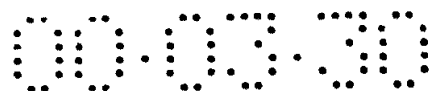
			吡啶基)甲氧基]苯基	
315	Me	(CH ₃) ₃ CO-C(O)NH	4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基	561
316	Me	[2-(4-吗啉基)乙基]NH C(O)NH	4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基	595
317	Me	(CH ₃) ₃ COC(O)NH CH ₂ -C(O)NH	4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基	618
318	Me	(2-噻唑基 NH C(O)NH	4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基	565
319	Me	(4-吡啶基 NH C(O)NH	4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基	581
320	Me	(3-HO 苯基) NH C(O)NH	4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基	596
321	Me	(2,3-二氢-2-氧代-1H-苯并咪唑-5-基) NH C(O)NH	4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基	636
322	CH ₃ SO ₂ CH ₂ CH ₂	氨基	4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基	532
323	CH ₃ SO ₂ CH ₂ CH ₂	氨基	4-[(3,5-二甲基苯基)甲氧基]苯基	491
324	CH ₃ SO ₂ CH ₂ CH ₂	[(2-噻唑基-NH C(O)NH	4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基	657
325	CH ₃ SO ₂ CH ₂ CH ₂	[(2-噻唑基-NH C(O)NH	4-[(3,5-二甲基苯基)甲氧基]苯基	617
326	4-[(2-丙烯基)O-C(O)NH]丁基	氨基	4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基	580
327	4-[(2-丙烯基)O-C(O)NH]丁基	氨基	4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基	562
328	异丁基	氨基	4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基	481
329	异丁基	[(2-噻唑基-NH C(O)NH	4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基	629
330	异丁基	[(2-噻唑基-NH	4-[(2,6-二甲基-4-	567



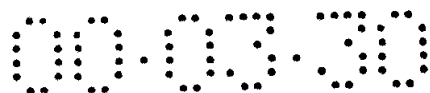
		C(O)NH	吡啶基)甲氧基]苯基	
331	异丁基	[(2-吡啶基-NH C(O)NH	4-[(2,6-二氯代-4- 吡啶基)甲氧基]苯基	623
332	异丁基	CF ₃ CH ₂ C(O)- NHC(O)NH	4-[(2,6-二甲基-4- 吡啶基)甲氧基]苯基	537
333	异丁基	[(2-吡啶基-NH C(O)NH	4-[(2,6-二甲基-4- 吡啶基)甲氧基]苯基	561
334	异丁基	苯基 SO ₂ -NH C(O)NH	4-[(2,6-二氯代-4- 吡啶基)甲氧基]苯基	686
335	异丁基	苯基 SO ₂ -NH C(O)NH	4-[(2,6-二甲基-4- 吡啶基)甲氧基]苯基	624
336	异丁基	[[[(3-Me-5-异噻唑基) NH C(O)NH	4-[(2,6-二氯代-4- 吡啶基)甲氧基]苯基	621
337	异丁基	1H-苯并咪唑-2-基 NHC(O)NH	4-[(2,6-二氯代-4- 吡啶基)甲氧基]苯基	640
338	异丁基	1H-苯并咪唑-2-基 NHC(O)NH	4-[(2,6-二甲基-4- 吡啶基)甲氧基]苯基	600
339	异丁基	苯基 NH C(O)NH	4-[(2,6-二甲基-4- 吡啶基)甲氧基]苯基	560
340	异丁基	苯基 NH C(O)NH	4-[(2,6-二氯代-4- 吡啶基)甲氧基]苯基	622
341	异丁基	(CH ₃) ₃ N ⁺	(苯基甲氧基)苯基	454
342	异丁基	氨基	4-(4-喹啉基甲氧基)苯基	446
343	异丁基	氨基	4-(2-氧代-2-苯基乙氧基)苯基	455
344	异丁基	氨基	4-[(3,5-二甲基-4- 异噻唑基)甲氧基]苯基	431
345	异丁基	氨基	4-[(2,6-二甲基-4- 吡啶基)甲氧基]苯基	441
346	异丁基	氨基	4-[2-(2-苯并噻唑基氨基)-2- 氧代乙氧基]苯基	512
347	异丁基	氨基	4-[(2-甲氧基-4- 喹啉基)甲氧基]苯基	476



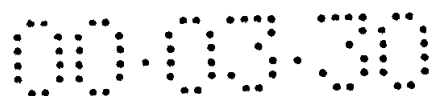
348	异丁基	氨基	4-[(2-苯基-4-喹啉基)甲氧基]苯基	539
349	异丁基	氨基	4-[(2,6-二甲基-4-喹啉基)甲氧基]苯基	491
350	异丁基	氨基	4-[(2-氟代-4-喹啉基)甲氧基]苯基	497
351	异丁基	氨基	4-[2-(2,5-二甲氧基苯基)-2-(羟基亚氨基)乙氧基]苯基	515
352	异丁基	氨基	4-[(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲氧基]苯基	466
353	异丁基	氨基	4-[[1,4-二甲基-2-(甲硫基)-1H-咪唑-5-基]甲氧基]苯基	476
354	异丁基	氨基	4-[[1,5-二甲基-2-(甲硫基)-1H-咪唑-4-基]甲氧基]苯基	476
355	异丁基	氨基	4-[(2,4-二甲基-5-噻唑基)甲氧基]苯基	447
356	异丁基	氨基	4-[(2-甲基-4-喹啉基)甲氧基]苯基	477
357	CH ₃ SO ₂ CH ₂ CH ₂	氨基	4-[(2-氟代-4-喹啉基)甲氧基]苯基	547
358	CH ₃ SO ₂ CH ₂ CH ₂	氨基	4-[(2-甲基-4-喹啉基)甲氧基]苯基	527
359	CH ₃ SO ₂ CH ₂ CH ₂	氨基	4-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]苯基	522
360	CH ₃ SO ₂ CH ₂ CH ₂	氨基	4-[(2-甲氧基-4-喹啉基)甲氧基]苯基	526
361	异丁基	氨基	4-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]苯基	455
362	异丁基	氨基	4-[(2-CH ₃ O-5-硝基-苯基)甲氧基]苯基	470
363	异丁基	氨基	4-[(5-喹啉基)甲氧基]苯基	446
364	2-(CH ₃ SO ₂)-乙基	氨基	4-[(2-CH ₃ O-5-硝基-苯基)甲氧基]苯基	520
365	2-(CH ₃ SO ₂)-乙基	氨基	4-[(2-硝基-4,5-二甲氧基-苯基)甲氧基]苯基	567
366	2-(CH ₃ SO ₂)-乙基	氨基	4-[(2-苯基-4-喹啉基)甲氧基]苯基	589



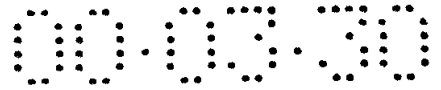
367	2-(CH ₃ SO ₂)- 乙基	氨基	4-[(3,5-二甲基-4- 异噁唑基)甲氧基]苯基	481
368	(4-OH-苯基)- 甲基	氨基	4-[(苯基)甲氧基]苯基	462
369	(4-CH ₃ O-苯基)- 甲基	氨基	4-[(2-甲基-4-噻唑基)甲氧基]苯基	541
370	(4-CH ₃ O-苯基)- 甲基	氨基	4-[(2,6-二甲基-4- 吡啶基)甲氧基]苯基	505
371	(4-CH ₃ O-苯基)- 甲基	氨基	4-[(苯基)甲氧基]苯基	476
450	异丁基	氨基甲基	4-[(2,6-二甲基-4- 吡啶基)甲氧基]苯基	455
451	异丁基	2-噻唑基 NHC(O)NHCH ₂	4-[(2,6-二甲基-4- 吡啶基)甲氧基]苯基	581
452	Me	氨基甲基	4-[(2,6-二氯代-4- 吡啶基)甲氧基]苯基	453
453	Me	2-噻唑基 NHC(O)NHCH ₂	4-[(2,6-二氯代-4- 吡啶基)甲氧基]苯基	579
454			见底部结构式	398
455	Me	HOCH ₂	4-[(3,5-二甲基苯基)甲氧基]苯基	435
456	Me	CH ₃ CH ₂ NH- C(O)OCH ₂	4-[(3,5-二甲基苯基)甲氧基]苯基	506
457	Me	HOCH ₂	4-[(2,6-二氯代-4- 吡啶基)甲氧基]苯基	476
458			见底部结构式	381
459	Me	Me	5-[(3,5-二甲基苯氧基)甲基]- 2-噻吩基	425
460			见底部结构式	460
461	Me	Me	[4-(苯基甲氧基)苯基]甲基	405
462	异丁基	CH ₃ NH	4-[(2,6-二甲基-4- 吡啶基)甲氧基]苯基	455
463	异丁基	CH ₃ NH	4-[(2-甲基-4-	491



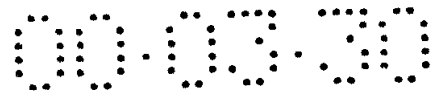
			喹啉基)甲氧基]苯基	
464			见底部结构式	405
501	4-哌啶基	氨基	4-(4-喹啉基甲氧基)苯基	490
502	4-哌啶基	氨基	4-[(2,6-氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基	508
503	1-[(CH ₃) ₃ CO-C(O)]-4-哌啶基	(CH ₃) ₃ COC(O)NH	4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基	668
504	4-哌啶基	氨基	4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基	468
505	1-(CH ₃ SO ₂)-4-哌啶基	氨基	4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基	546
506	1-乙酰基-4-哌啶基	氨基	4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基	510
507	1-(2,2-二甲基-1-氧代丙基)-4-哌啶基	氨基	4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基	552
508	1-[(CH ₃) ₃ CO-C(O)]-4-哌啶基	氨基	4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基	568
509	1-(CH ₃ OC(O))-4-哌啶基	氨基	4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基	526
510	1-甲基-4-哌啶基	氨基	4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基	482
511	1-二甲基-氨基甲酰基-4-哌啶基	氨基	4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基	539
512	1-环丙基-C(O)-4-哌啶基	氨基	4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基	536
513	异丙基	氨基	4-(4-喹啉基甲氧基)苯基	449
514	异丙基	氨基	4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基	427
515	环己基	氨基	4-(4-喹啉基甲氧基)苯基	589
516	环己基	氨基	4-[(2,6-二甲基-4-	467



			吡啶基)甲氧基]苯基	
517	叔丁基	氨基	4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基	441
518	叔丁基	氨基	4-(4-喹啉基甲氧基)苯基	461
519	叔丁基	氨基	4-(2-甲基-4-喹啉基甲氧基)苯基	477
520	异丙基	氨基	4-(2-甲基-4-喹啉基甲氧基)苯基	463
521	异丙基	氨基	4-(2,6-二甲基-4-喹啉基甲氧基)苯基	477
522	1-(4-吗啉代-C(O))-4-哌啶基	氨基	4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基	581
523	1-(2-甲基-1-氧代丙基)-4-哌啶基	氨基	4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基	538
524	4-CH ₃ O-环己基	氨基	4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基	497
525			见底部结构式	422
526	1-(苯基-C(O))-4-哌啶基	氨基	4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基	572
527	1-(1-氧代丙基)-4-哌啶基	氨基	4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基	524
528	1-乙酰基-4-哌啶基	氨基	4-(2-甲基-4-喹啉基甲氧基)苯基	546
529	1-(CH ₃ SO ₂)-4-哌啶基	氨基	4-(2-甲基-4-喹啉基甲氧基)苯基	582
530	1-(2,2-二-CH ₃ -1-氧代丙基)-4-哌啶基	氨基	4-(2-甲基-4-喹啉基甲氧基)苯基	588
531	1-乙酰基-4-哌啶基	氨基	4-(4-喹啉基甲氧基)苯基	532
532	1-(CH ₃ SO ₂)-4-哌啶基	氨基	4-(4-喹啉基甲氧基)苯基	568
533	1-乙酰基-4-哌啶基	氨基	4-[(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基]苯基	541



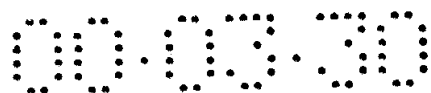
534	1-乙酰基-4- 哌啶基	氨基	4-[(5-甲基-3-硝基苯基) 甲氧基]苯基	540
535	1-乙酰基-4- 哌啶基	氨基	4-[3,5-双(三氟甲基)苯氧基]苯基	603
536	1-乙酰基-4- 哌啶基	氨基	4-[(3,5-二氯代苯基) 甲氧基]苯基	549
537	1-乙酰基-4- 哌啶基	氨基	4-(6-氟代-2-甲基-4- 喹啉基甲氧基)苯基	564
538	1-乙酰基-4- 哌啶基	氨基	4-(7-氟代-2-甲基-4- 喹啉基甲氧基)苯基	580
539	1-乙酰基-4- 哌啶基	氨基	4-(6-氟代-2-甲基-4- 喹啉基甲氧基)苯基	580
540	1-乙酰基-4- 哌啶基	氨基	4-(6-甲氧基-2-甲基-4- 喹啉基甲氧基)苯基	576
541	4-哌啶基	氨基	4-(2,7-二甲基-4- 喹啉基甲氧基)苯基	518
542	1-乙酰基-4- 哌啶基	氨基	4-(2,7-二甲基-4- 喹啉基甲氧基)苯基	560
543	4-哌啶基	氨基	4-(2-CH ₃ O-4- 喹啉基甲氧基)苯基	520
544	4-哌啶基	氨基	4-[(3,5-二甲氧基-苯基) 甲氧基]苯基	499
545	4-哌啶基	氨基	4-[(2,6-二乙基-4- 吡啶基)甲氧基]苯基	496
546	1-乙酰基-4- 哌啶基	氨基	4-[(2,6-二乙基-4- 吡啶基)甲氧基]苯基	538
547	4-哌啶基	氨基	4-(7-甲基-4- 喹啉基甲氧基)苯基	504
548	4-甲氧基-环己基	氨基	4-(4-喹啉基甲氧基)苯基	519
549	叔丁基	氨基	4-(2,6-二甲基-4- 喹啉基甲氧基)苯基	491
550	甲基	甲基	4-[(2,6-二甲基-1-氧桥-4-	414



			吡啶基)甲氧基]苯基	
551	叔丁基	氨基	4-(7-氟代-2-甲基-4-喹啉基甲氧基)苯基	511
552	叔丁基	氨基	4-(6-氟代-2-甲基-4-喹啉基甲氧基)苯基	495
553	叔丁基	氨基	4-(6-氟代-2-甲基-4-喹啉基甲氧基)苯基	511
554	叔丁基	氨基	4-(6-甲氧基-2-甲基-4-喹啉基甲氧基)苯基	507
555	叔丁基	氨基	4-(2,7-二甲基-4-喹啉基甲氧基)苯基	491
556	叔丁基	氨基	4-(7-甲基-4-喹啉基甲氧基)苯基	477
557	环己基	氨基	4-(2-甲基-4-喹啉基甲氧基)苯基	503
558	环己基	氨基	4-(2,6-二甲基-4-喹啉基甲氧基)苯基	517
559	异丙基	氨基	4-[(5-甲基-3-硝基苯基甲氧基)苯基]	457
560	异丙基	氨基	4-[3,5-双(三氟甲基)苯氧基]苯基	518
561	异丙基	氨基	4-[[3,5-双(三氟甲基)苯基]甲氧基]苯基	534
562	异丙基	氨基	4-[3,5-二溴代苯氧基]苯基	523
563	异丙基	氨基	4-(6-氟代-2-甲基-4-喹啉基甲氧基)苯基	481
564	异丙基	氨基	4-(6-CH ₃ O-2-甲基-4-喹啉基甲氧基)苯基	493
565	异丙基	氨基	4-(7-氟代-2-甲基-4-喹啉基甲氧基)苯基	497
566	异丙基	氨基	4-(6-氟代-2-甲基-4-喹啉基甲氧基)苯基	497
567	异丙基	氨基	4-(2-CH ₃ O-4-喹啉基甲氧基)苯基	479
568	异丙基	氨基	4-(2,7-二甲基-4-	477

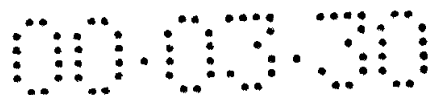


			噻啉基甲氧基)苯基	
569	异丙基	氨基	4-[(2,6-二乙基-4-吡啶基)甲氧基]苯基	455
700	Me	Me	3-(苯基甲氧基)苯基	367
701	Me	Me	3-[(3,5-二甲基苯基)甲氧基]苯基	395
702	Me	Me	3-[(3-甲基苯基)甲氧基]苯基	381
703	Me	Me	3-(1-甲基乙氧基)苯基	663
704	Me	Me	3-庚氧基苯基	375
705	Me	2-氧代-2-[(1,3,4-噻二唑-2-基)NH]乙基	4-[(2,6-二氟代-4-吡啶基)甲氧基]苯基	563
706	Me	2-((CH ₃) ₃ CO)-2-氧代乙基	4-(苯基甲氧基)苯基	467
707	Me	2-HO-2-氧代乙基	4-(苯基甲氧基)苯基	411
708	Me	2-[2-(CH ₃ NH)-2-氧代乙基]NH]-2-氧代乙基	4-[(3,5-二甲基苯基)甲氧基]苯基	533
709	Me	2-氧代-2-[(2-噻唑基)NH]乙基	4-[(3,5-二甲基苯基)甲氧基]苯基	521
710	Me	2-(4-吗啉基)-2-氧代乙基	4-[(3,5-二甲基苯基)甲氧基]苯基	532
711	Me	2-氧代-2-[(2-噻唑基)NH]乙基	4-[(3,5-二氟代苯基)甲氧基]苯基	564
712	Me	2-[2-[(4-吗啉基)乙基]NH]-2-氧代乙基	4-[(3,5-二氟代苯基)甲氧基]苯基	594
713	Me	2-氧代-2-[(4-吡啶基)CH ₂ NH]乙基	4-[(3,5-二氟代苯基)甲氧基]苯基	594
714	Me	2-氧代-2-[(2-噻唑基)NH]乙基	4-[(3,5-二甲基苯基)甲氧基]苯基	524
715	Me	2-氧代-2-[(3-吡啶基)CH ₂ NH]乙基	4-[(3,5-二氟代苯基)甲氧基]苯基	594
716	Me	2-氧代-2-[(2-吡啶	4-[(3,5-二氟代苯基)甲氧基]苯基	572

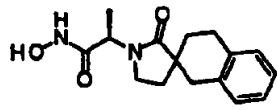


		基)CH ₂ NH]乙基		
717	Me	2-氧代-2-[(4-吡啶基)NH]乙基	4-[(3,5-二氯代苯基)甲氧基]苯基	558
718	Me	2-[(3-Me-5-异噻唑基)NH]-2-氧代乙基	4-[(3,5-二氯代苯基)甲氧基]苯基	576
719	Me	2-[[5-(叔丁基)-1,3,4-噻二唑-2-基]NH]-2-氧代乙基	4-[(3,5-二氯代苯基)甲氧基]苯基	619
720	Me	2-[[4-[2-(叔丁氧基-乙氧基)-2-氧代乙基]-2-噻唑基]NH]-2-氧代乙基	4-[(3,5-二氯代苯基)甲氧基]苯基	676
721	Me	2-[[4-(2-HO-2-氧代乙基)-2-噻唑基]NH]-2-氧代乙基	4-[(3,5-二氯代苯基)甲氧基]苯基	620
722	Me	2-[[4-(2-CH ₃ NH-2-氧代乙基)-2-噻唑基]NH]-2-氧代乙基	4-[(3,5-二氯代苯基)甲氧基]苯基	657
723	Me	1H-苯并咪唑基-2-基 甲基	4-[(3,5-二氯代苯基)甲氧基]苯基	554
724	Me	3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基 甲基	4-[(3,5-二氯代苯基)甲氧基]苯基	555
725	Me	2-氧代-2-(2-噻唑基)NH-乙基	4-[3,5-双(三氟甲基)苯氧基]苯基	615
726	Me	2-氧代-2-[(4-吡啶基)CH ₂ NH]-乙基	4-[3,5-双(三氟甲基)苯氧基]苯基	625
780	异丙基	2-氧代-2-(4-吡啶基)CH ₂ NH-乙基	4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基	560
781	异丙基	2-氧代-2-(4-吡啶基)CH ₃ NH-乙基	4-[(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基]苯基	600
782	环己基甲基	2-氧代-2-(4-吡啶基)CH ₂ NH-乙基	4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基	614

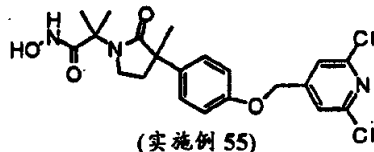
783	环己基甲基	2-氧代-2-(4-吡啶基 CH ₂)NH-乙基	4-[(2,6-二氟代-4-吡啶基) 甲氧基]苯基	654
784	4-[(CH ₃) ₃ CO- C(O)NH]丁基	2-氧代-2-(4-吡啶基 CH ₂)NH-乙基	4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基) 甲氧基]苯基	689
785	4-氨基丁基	2-氧代-2-[(4-吡啶基 CH ₃)NH-乙基	4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基) 甲氧基]苯基	590
800	甲基	甲基	3-(1H-苯并三唑-1-基甲氧基)苯基	408
801	(3,4,4-三 Me-2,5- 二氧代-1-咪唑啉 基)CH ₂	甲基	4-(苯基甲氧基)苯基	509
802	异丁基	2-(叔丁氧基)-2- 氧代乙基	4-(苯基甲氧基)苯基	509
803	异丁基	2-[2-(CH ₃ NH)-2-氧 代乙基]NH-2-氧代 乙基	4-[(3,5-二甲基苯基) 甲氧基]苯基	533
804	异丁基	2-[2-(CH ₃ NH)-2-氧 代乙基]NH-2-氧代 乙基	4-[(2,6-二氟代-4-吡啶基) 甲氧基]苯基	595
805	异丁基	2-氧代-2-(2-噻唑 基)NH-乙基	4-[(2,6-二氟代-4-吡啶基) 甲氧基]苯基	607
806	异丁基	2-[2-(CH ₃ NH)-2-氧 代乙基]NH-2-氧代 乙基	4-[3,5-双(三氟甲基)苯氧基]苯基	647
807	异丁基	2-氧代-2-[(4-吡啶 基)CH ₂]NH-乙基	4-[3,5-双(三氟甲基)苯氧基]苯基	667
808	异丁基	2-氧代-2-(苯基-NH) 乙基	4-[(2,6-二氟代-4-吡啶基) 甲氧基]苯基	600
809	异丁基	2-氧代-2-(CH ₃ -NH) 乙基	4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基) 甲氧基]苯基	497
810	异丁基	2-[2-(1H-咪唑-4-基) 乙基]NH-2- 氧代乙基	4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基) 甲氧基]苯基	577



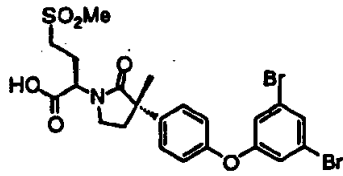
811	异丁基	2-2-[1-(苯基 CH ₂)-4-哌啶基 NH]-2-氧代乙基	4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基	656
812	异丁基	2-[2-(二甲基氨基)乙基]NH-2-氧代乙基	4-[(2,6-二氟代-4-吡啶基)甲氧基]苯基	554
813	异丁基	2-[(4-HO-苯基)NH]-2-氧代乙基	4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基	575
814	异丁基	2-氧代-2-(2-噻唑基)NH-乙基	4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基	566
815	异丁基	2-OH-乙基	4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基	470
816	异丁基	2-[(4,5-二甲基-2-噻唑基)NH]-2-氧代乙基	4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基	594
817	异丁基	2-[(1H-吡唑-5-基)NH]-2-氧代乙基	4-[(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基]苯基	599
818	异丁基	2-氧代-2-[(2-噻唑基)NH]乙基	4-[3,5-双(三氟甲基)苯氧基]苯基	659



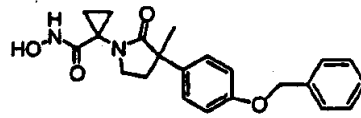
(实施例 30)



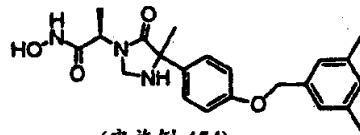
(实施例 55)



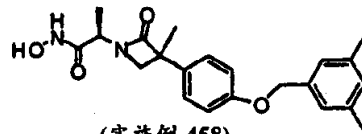
(实施例 107)



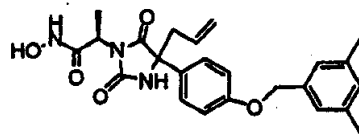
(实施例 113)



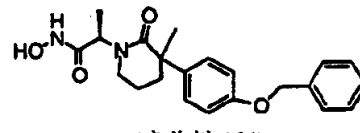
(实施例 454)



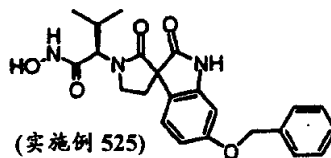
(实施例 458)



(实施例 460)



(实施例 464)



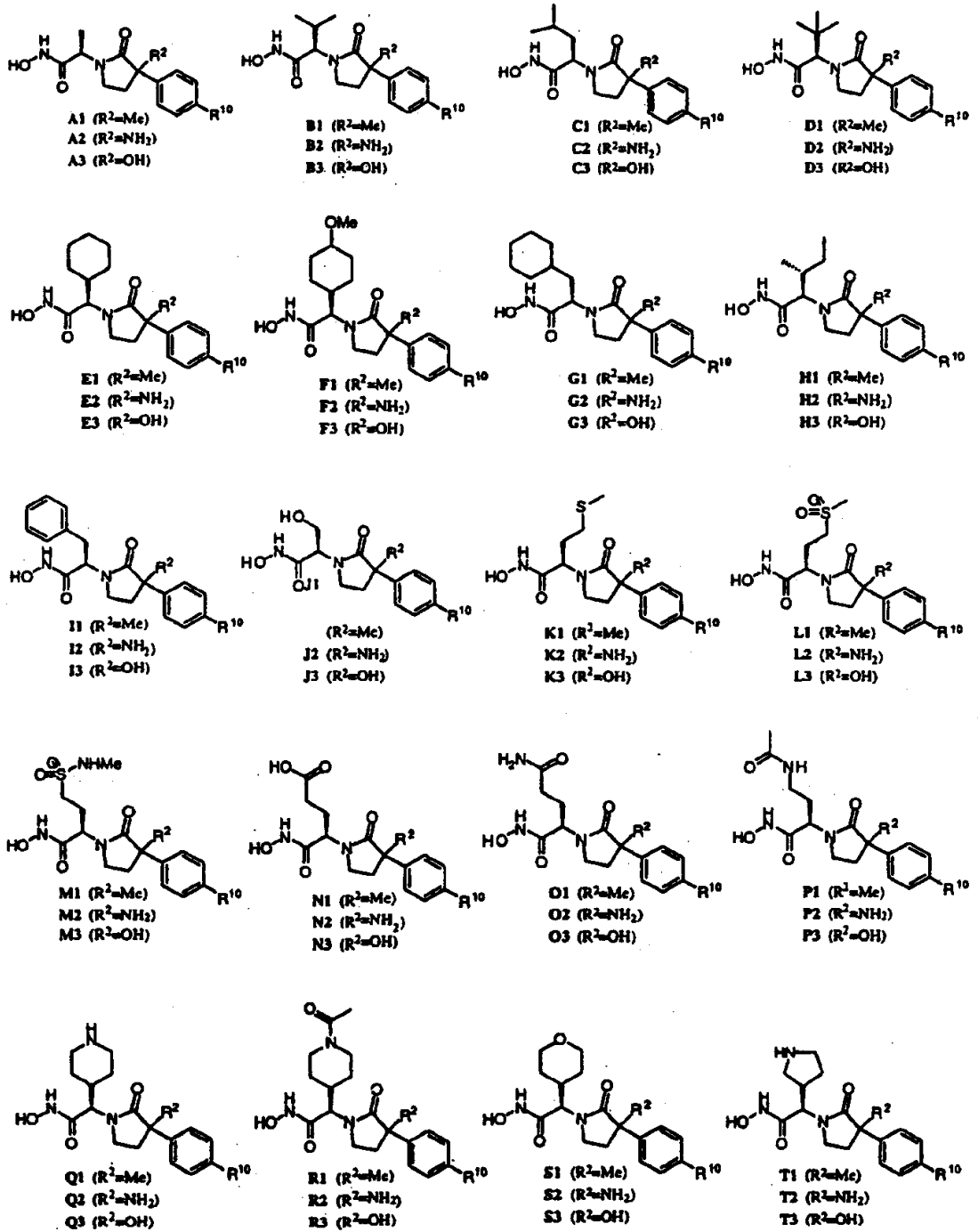
(实施例 525)

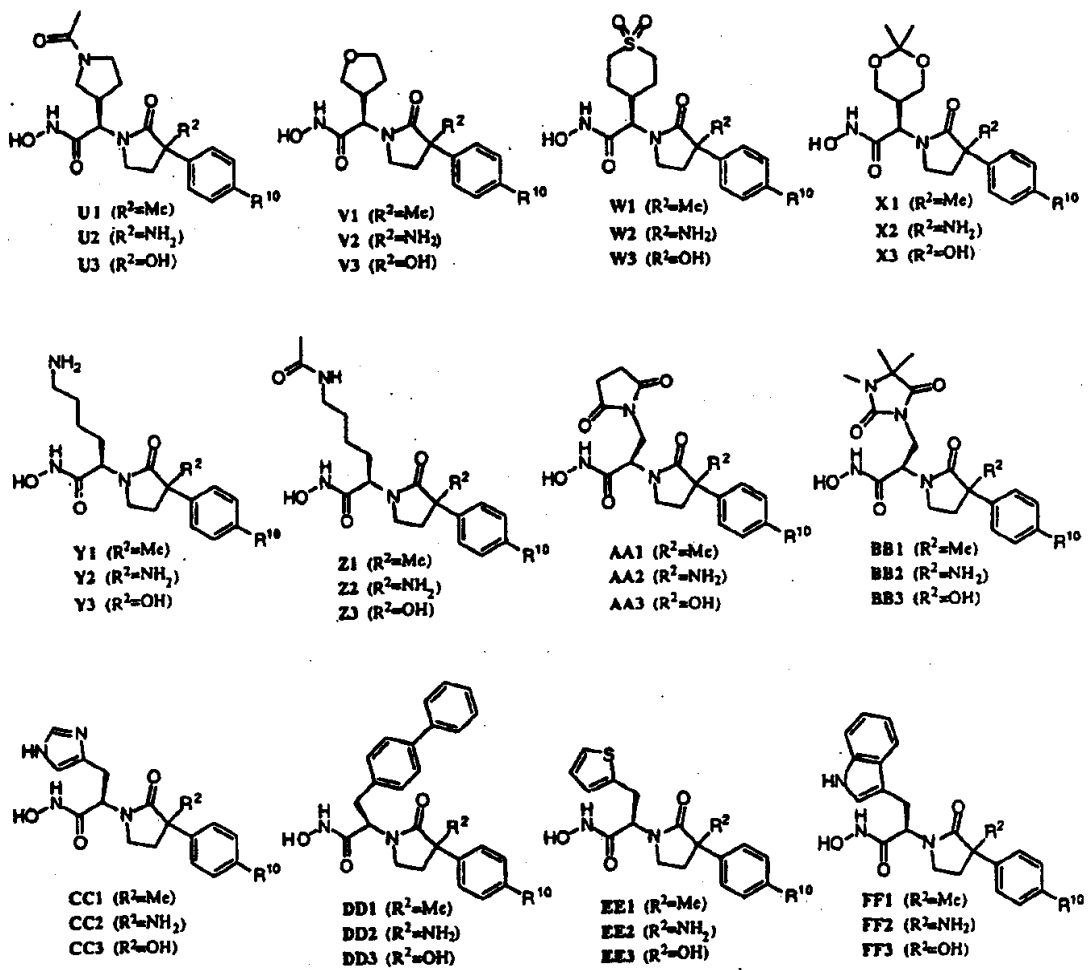
下列表包含有本发明的代表性实施例。打算将每个表中的每一条目与表的开头处的每一结构式相对应。例如，在表 2 中，打算将实施

5

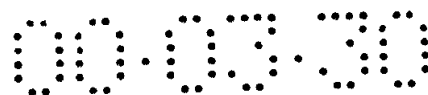
例 1 与每个结构式 A1-FF3 相对应。

表 2





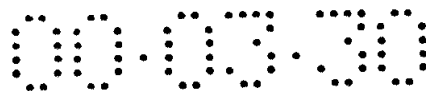
实施例号	R^{10}
1.	H
2.	甲基
3.	甲氧基
4.	1-甲基乙基
5.	1-甲基乙氧基
6.	苯基
7.	[1,1'-联苯]-4-基
8.	苯氧基
9.	2-苯乙基
10.	2-(3,5-二甲基苯基)乙基
11.	1-(2,6-二甲基苯基)乙基
12.	2-苯基乙烯基



13.	苯氧基甲基
14.	(2-甲基苯基)甲氧基
15.	(3-甲基苯基)甲氧基
16.	3-甲基苯氧基
17.	2,6-二甲基苯氧基
18.	(2,6-二甲基苯基)甲氧基
19.	3,5-二甲基苯氧基
20.	(3,5-二甲基苯基)甲氧基
21.	2-(3,5-二甲基苯基)乙基
22.	2-(3,5-二甲基苯基)乙烯基
23.	(3-氨基-5-甲基苯基)甲氧基
24.	(2-氨基-6-甲基苯基)甲氧基
25.	(3-氟基-5-甲基苯基)甲氧基
26.	(3-氟基-5-甲基苯氧基)甲基
27.	(3-氟基-5-硝基苯基)甲氧基
28.	(3,5-二乙氧基苯基)甲氧基
29.	(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基
30.	3,5-二甲氧基苯氧基
31.	2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基
32.	1-(3,5-二甲氧基苯基)乙氧基
33.	(3,5-二氯代苯基)甲氧基
34.	(2,6-二氯代苯基)甲氧基
35.	(3,5-二溴代苯基)甲氧基
36.	3,5-二溴代苯氧基
37.	(3-氨基-5-氟基苯基)甲氧基
38.	[2,6-双(三氟甲基)苯基]甲氧基
39.	2,6-双(三氟甲基)苯氧基
40.	(3-氨基羰基-5-甲基苯基)甲氧基
41.	([1,1'-联苯]-2-基)甲氧基
42.	([1,1'-联苯]-3-基)甲氧基
43.	[5-甲基-3-(甲磺酰基)苯基]甲氧基
44.	5-甲基-3-(甲磺酰基)苯氧基



45.	(2-吡啶基)甲氧基
46.	(4-吡啶基)甲氧基
47.	(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基
48.	2,6-二甲基-4-吡啶基氧基
49.	1-(2,6-二甲基-4-吡啶基)乙氧基
50.	(3,5-二甲基-4-吡啶基)甲氧基
51.	(2,6-二乙基-4-吡啶基)甲氧基
52.	(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基
53.	(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基
54.	(2-氯代-6-甲基-4-吡啶基)甲氧基
55.	(2-氯代-6-甲氧基-4-吡啶基)甲氧基
56.	(2-甲氧基-6-甲基-4-吡啶基)甲氧基
57.	(1-萘基)甲氧基
58.	1-萘基氧基
59.	(1-萘基)甲氧基
60.	(2-甲基-1-萘基)甲氧基
61.	(4-甲基-2-萘基)甲氧基
62.	(4-喹啉基)甲氧基
63.	1-(4-喹啉基)乙氧基
64.	4-喹啉基氧基
65.	(4-喹啉基氧基)甲基
66.	2-(4-喹啉基)乙基
67.	(2-甲基-4-喹啉基)甲氧基
68.	2-甲基-4-喹啉基氧基
69.	(2-氯代-4-喹啉基)甲氧基
70.	(2-甲氧基-4-喹啉基)甲氧基
71.	(2-羟基-4-喹啉基)甲氧基
72.	(2-三氟甲基-4-喹啉基)甲氧基
73.	(2-苯基-4-喹啉基)甲氧基
74.	(2,6-二甲基-4-喹啉基)甲氧基
75.	(2,7-二甲基-4-喹啉基)甲氧基
76.	(5-喹啉基)甲氧基



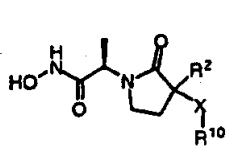
77.	(7-甲基-5-噻啉基)甲氧基
78.	(7-甲氧基-5-噻啉基)甲氧基
79.	(8-噻啉基)甲氧基
80.	2-(1,2,3-苯并三唑-1-基)乙基
81.	(2-苯并咪唑基)甲氧基
82.	(1,4-二甲基-5-咪唑基)甲氧基
83.	(3,5-二甲基-4-异噁唑基)甲氧基
84.	(4,5-二甲基-2-噁唑基)甲氧基
85.	(2,5-二甲基-4-噻唑基)甲氧基
86.	(3,5-二甲基-1-吡唑基)乙基
87.	(1,3-苯并二氧杂环戊-4-基)甲氧基
88.	(1,3,5-三甲基-4-吡唑基)甲氧基
89.	(2,6-二甲基-4-嘧啶基)甲氧基
90.	(4,5-二甲基-2-咪喃基)甲氧基
91.	(4,5-二甲基-2-噻唑基)甲氧基
92.	2-(2-噁唑基)乙基

5

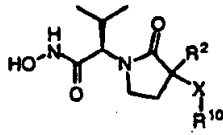
10

15

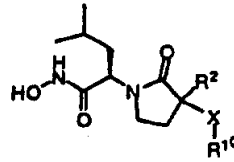
表 3



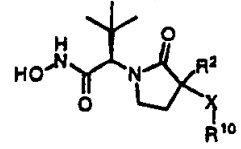
- A1 (X=连接基Σ)
- A2 (X=连接基Δ)
- A3 (X=连接基Φ)
- A4 (X=连接基Ω)
- A5 (X=连接基Π)
- A6 (X=连接基Ψ)
- A7 (X=连接基Λ)



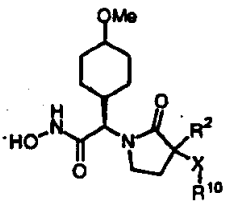
- B1 (X=连接基Σ)
- B2 (X=连接基Δ)
- B3 (X=连接基Φ)
- B4 (X=连接基Ω)
- B5 (X=连接基Π)
- B6 (X=连接基Ψ)
- B7 (X=连接基Λ)



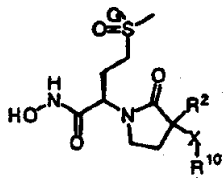
- C1 (X=连接基Σ)
- C2 (X=连接基Δ)
- C3 (X=连接基Φ)
- C4 (X=连接基Ω)
- C5 (X=连接基Π)
- C6 (X=连接基Ψ)
- C7 (X=连接基Λ)



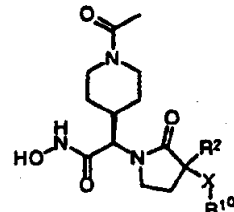
- D1 (X=连接基Σ)
- D2 (X=连接基Δ)
- D3 (X=连接基Φ)
- D4 (X=连接基Ω)
- D5 (X=连接基Π)
- D6 (X=连接基Ψ)
- D7 (X=连接基Λ)



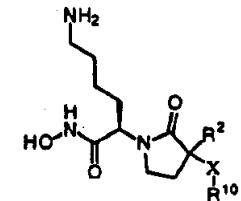
- E1 (X=连接基Σ)
- E2 (X=连接基Δ)
- E3 (X=连接基Φ)
- E4 (X=连接基Ω)
- E5 (X=连接基Π)
- E6 (X=连接基Ψ)
- E7 (X=连接基Λ)



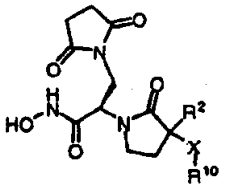
- F1 (X=连接基Σ)
- F2 (X=连接基Δ)
- F3 (X=连接基Φ)
- F4 (X=连接基Ω)
- F5 (X=连接基Π)
- F6 (X=连接基Ψ)
- F7 (X=连接基Λ)



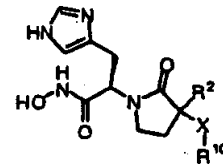
- G1 (X=连接基Σ)
- G2 (X=连接基Δ)
- G3 (X=连接基Φ)
- G4 (X=连接基Ω)
- G5 (X=连接基Π)
- G6 (X=连接基Ψ)
- G7 (X=连接基Λ)



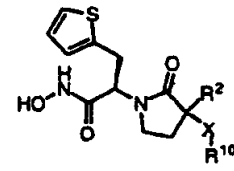
- H1 (X=连接基Σ)
- H2 (X=连接基Δ)
- H3 (X=连接基Φ)
- H4 (X=连接基Ω)
- H5 (X=连接基Π)
- H6 (X=连接基Ψ)
- H7 (X=连接基Λ)



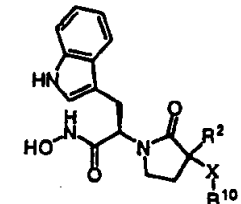
- I1 (X=连接基Σ)
- I2 (X=连接基Δ)
- I3 (X=连接基Φ)
- I4 (X=连接基Ω)
- I5 (X=连接基Π)
- I6 (X=连接基Ψ)
- I7 (X=连接基Λ)



- J1 (X=连接基Σ)
- J2 (X=连接基Δ)
- J3 (X=连接基Φ)
- J4 (X=连接基Ω)
- J5 (X=连接基Π)
- J6 (X=连接基Ψ)
- J7 (X=连接基Λ)



- K1 (X=连接基Σ)
- K2 (X=连接基Δ)
- K3 (X=连接基Φ)
- K4 (X=连接基Ω)
- K5 (X=连接基Π)
- K6 (X=连接基Ψ)
- K7 (X=连接基Λ)

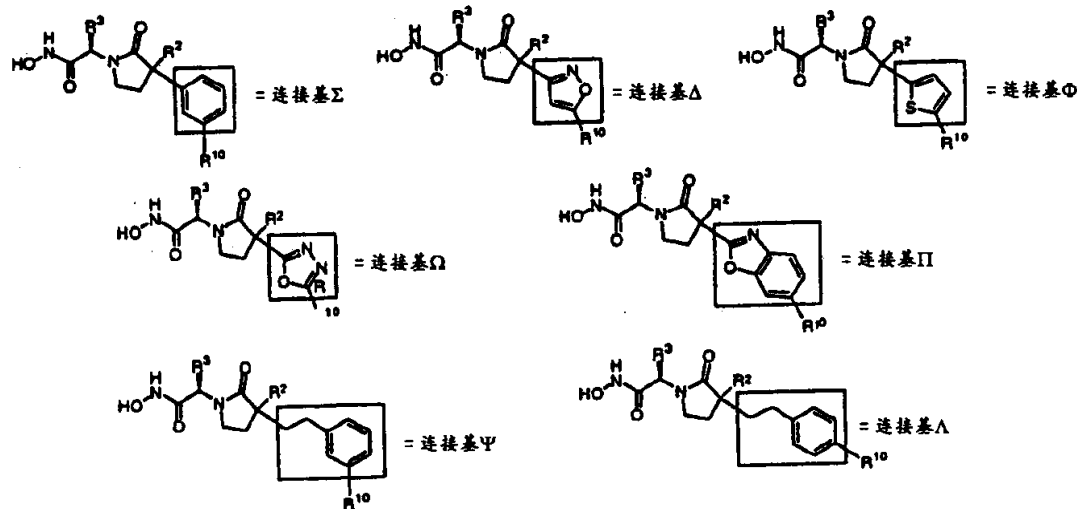


- L1 (X=连接基Σ)
- L2 (X=连接基Δ)
- L3 (X=连接基Φ)
- L4 (X=连接基Ω)
- L5 (X=连接基Π)
- L6 (X=连接基Ψ)
- L7 (X=连接基Λ)

5

10

15



实施例号	R ²	R ¹⁰
1.	氨基	甲氧基
2.	氨基	1-甲基乙基
3.	氨基	1-甲基乙氧基
4.	氨基	苯基
5.	氨基	苯氧基
6.	氨基	2-苯乙基
7.	氨基	2-(3,5-二甲基苯基)乙基
8.	氨基	2-苯基乙烯基
9.	氨基	苯氧基甲基
10.	氨基	3,5-二甲基苯氧基
11.	氨基	(3,5-二甲基苯基)甲氧基
12.	氨基	2-(3,5-二甲基苯基)乙基
13.	氨基	2-(3,5-二甲基苯基)乙烯基
14.	氨基	(3-氨基-5-甲基苯基)甲氧基
15.	氨基	(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基
16.	氨基	3,5-二甲氧基苯氧基
17.	氨基	2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基
18.	氨基	(3,5-二氯代苯基)甲氧基
19.	氨基	3,5-二溴代苯氧基
20.	氨基	[2,6-双(三氟甲基)苯基]甲氧基



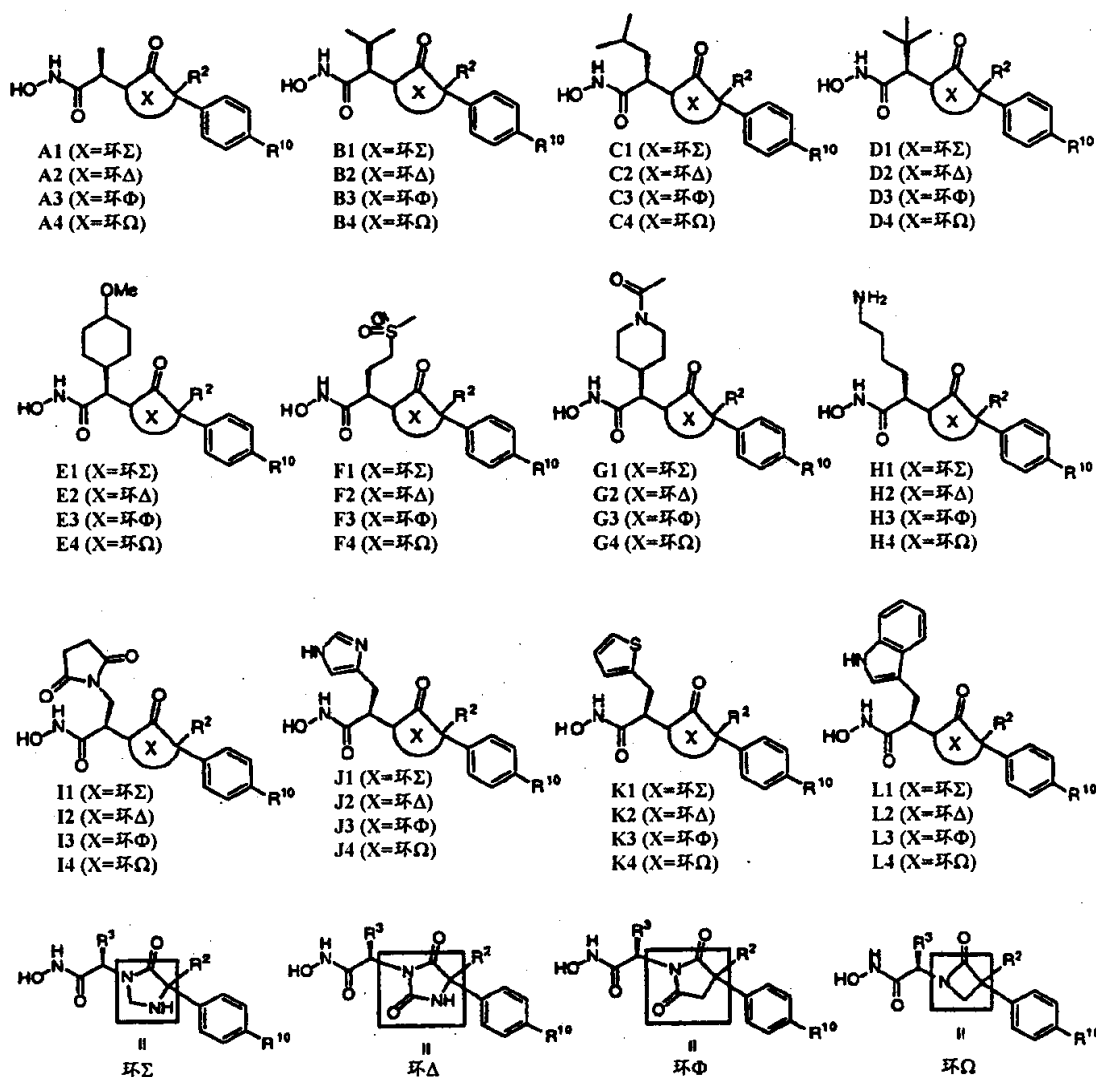
21.	氨基	2,6-双(三氟甲基)苯氧基
22.	氨基	[5-甲基-3-(甲磺酰基)苯基]甲氧基
23.	氨基	5-甲基-3-(甲磺酰基)苯氧基
24.	氨基	(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基
25.	氨基	2,6-二甲基-4-吡啶基氧基
26.	氨基	(2,6-二氟代-4-吡啶基)甲氧基
27.	氨基	(2-甲氧基-6-甲基-4-吡啶基)甲氧基
28.	氨基	(1-萘基)甲氧基
29.	氨基	1-萘基氧基
30.	氨基	(2-萘基)甲氧基
31.	氨基	(2-甲基-1-萘基)甲氧基
32.	氨基	(4-甲基-2-萘基)甲氧基
33.	氨基	(4-喹啉基)甲氧基
34.	氨基	1-(4-喹啉基)乙氧基
35.	氨基	4-喹啉基氧基
36.	氨基	(4-喹啉基氧基)甲基
37.	氨基	(2-甲基-4-喹啉基)甲氧基
38.	氨基	2-甲基-4-喹啉基氧基
39.	氨基	(2-甲氧基-4-喹啉基)甲氧基
40.	氨基	2-(1,2,3-苯并三唑-1-基)乙基
41.	氨基	(2-苯并咪唑基)甲氧基
42.	氨基	(1,4-二甲基-5-咪唑基)甲氧基
43.	氨基	(3,5-二甲基-4-异噁唑基)甲氧基
44.	氨基	(4,5-二甲基-2-噁唑基)甲氧基
45.	氨基	(2,5-二甲基-4-噻唑基)甲氧基
46.	氨基	(3,5-二甲基-1-吡唑基)乙基
47.	氨基	(1,3-苯并二氧杂环戊-4-基)甲氧基
48.	氨基	(1,3,5-三甲基-4-吡唑基)甲氧基
49.	氨基	(2,6-二甲基-4-嘧啶基)甲氧基
50.	氨基	(4,5-二甲基-2-咪喃基)甲氧基
51.	氨基	(4,5-二甲基-2-噻唑基)甲氧基
52.	氨基	2-(2-噁唑基)乙基



53.	甲基	甲氧基
54.	甲基	1-甲基乙基
55.	甲基	1-甲基乙氧基
56.	甲基	苯基
57.	甲基	苯氧基
58.	甲基	2-苯乙基
59.	甲基	2-(3,5-二甲基苯基)乙基
60.	甲基	2-苯乙烯基
61.	甲基	苯氧基甲基
62.	甲基	3,5-二甲基苯氧基
63.	甲基	(3,5-二甲基苯基)甲氧基
64.	甲基	2-(3,5-二甲基苯基)乙基
65.	甲基	2-(3,5-二甲基苯基)乙烯基
66.	甲基	(3-氨基-5-甲基苯基)甲氧基
67.	甲基	(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基
68.	甲基	3,5-二甲氧基苯氧基
69.	甲基	2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基
70.	甲基	(3,5-二氯代苯基)甲氧基
71.	甲基	3,5-二溴代苯氧基
72.	甲基	[2,6-双(三氟甲基)苯基]甲氧基
73.	甲基	2,6-双(三氟甲基)苯氧基
74.	甲基	[5-甲基-3-(甲磺酰基)苯基]甲氧基
75.	甲基	5-甲基-3-(甲磺酰基)苯氧基
76.	甲基	(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基
77.	甲基	2,6-二甲基-4-吡啶基氧基
78.	甲基	(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基
79.	甲基	(2-甲氧基-6-甲基-4-吡啶基)甲氧基
80.	甲基	(1-萘基)甲氧基
81.	甲基	1-萘基氧基
82.	甲基	(2-萘基)甲氧基
83.	甲基	(2-甲基-1-萘基)甲氧基
84.	甲基	(4-甲基-2-萘基)甲氧基

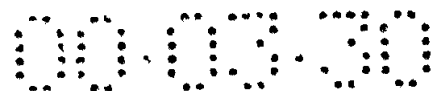
85.	甲基	(4-噻啉基)甲氧基
86.	甲基	1-(4-噻啉基)乙氧基
87.	甲基	4-噻啉基氧基
88.	甲基	(4-噻啉基氧基)甲基
89.	甲基	(2-甲基-4-噻啉基)甲氧基
90.	甲基	2-甲基-4-噻啉基氧基
91.	甲基	(2-甲氧基-4-噻啉基)甲氧基
92.	甲基	2-(1,2,3-苯并三唑-1-基)乙基
93.	甲基	(2-苯并咪唑基)甲氧基
94.	甲基	(1,4-二甲基-5-咪唑基)甲氧基
95.	甲基	(3,5-二甲基-4-异噁唑基)甲氧基
96.	甲基	(4,5-二甲基-2-噁唑基)甲氧基
97.	甲基	(2,5-二甲基-4-噻唑基)甲氧基
98.	甲基	(3,5-二甲基-1-吡唑基)乙基
99.	甲基	(1,3-苯并二氧杂环戊-4-基)甲氧基
100.	甲基	(1,3,5-三甲基-4-吡唑基)甲氧基
101.	甲基	(2,6-二甲基-4-嘧啶基)甲氧基
102.	甲基	(4,5-二甲基-2-咪唑基)甲氧基
103.	甲基	(3,5-二甲基-2-噻唑基)甲氧基
104.	甲基	2-(2-噁唑基)乙基

表 4



5

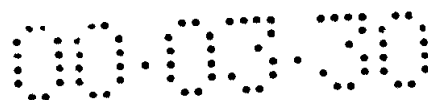
实施例号	R ²	R ¹⁰
1.	氨基	甲氧基
2.	氨基	1-甲基乙基
3.	氨基	1-甲基乙氧基
4.	氨基	苯基
5.	氨基	苯氧基
6.	氨基	2-苯乙基
7.	氨基	2-(3,5-二甲基苯基)乙基



8.	氨基	2-苯基乙烯基
9.	氨基	苯氧基甲基
10.	氨基	3,5-二甲基苯氧基
11.	氨基	(3,5-二甲基苯基)甲氧基
12.	氨基	2-(3,5-二甲基苯基)乙基
13.	氨基	2-(3,5-二甲基苯基)乙烯基
14.	氨基	(3-氨基-5-甲基苯基)甲氧基
15.	氨基	(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基
16.	氨基	3,5-二甲氧基苯氧基
17.	氨基	2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基
18.	氨基	(3,5-二氯代苯基)甲氧基
19.	氨基	3,5-二溴代苯氧基
20.	氨基	[2,6-双(三氟甲基)苯基]甲氧基
21.	氨基	2,6-双(三氟甲基)苯氧基
22.	氨基	[5-甲基-3-(甲磺酰基)苯基]甲氧基
23.	氨基	5-甲基-3-(甲磺酰基)苯氧基
24.	氨基	(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基
25.	氨基	2,6-二甲基-4-吡啶基氧基
26.	氨基	(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基
27.	氨基	(2-甲氧基-6-甲基-4-吡啶基)甲氧基
28.	氨基	(1-萘基)甲氧基
29.	氨基	1-萘基氧基
30.	氨基	(2-萘基)甲氧基
31.	氨基	(2-甲基-1-萘基)甲氧基
32.	氨基	(4-甲基-2-萘基)甲氧基
33.	氨基	(4-喹啉基)甲氧基
34.	氨基	1-(4-喹啉基)乙氧基
35.	氨基	4-喹啉基氧基
36.	氨基	(4-喹啉基氧基)甲基
37.	氨基	(2-甲基-4-喹啉基)甲氧基
38.	氨基	2-甲基-4-喹啉基氧基
39.	氨基	(2-甲氧基-4-喹啉基)甲氧基



40.	氨基	2-(1,2,3-苯并三唑-1-基)乙基
41.	氨基	(2-苯并咪唑基)甲氧基
42.	氨基	(1,4-二甲基-5-咪唑基)甲氧基
43.	氨基	(3,5-二甲基-4-异噁唑基)甲氧基
44.	氨基	(4,5-二甲基-2-噁唑基)甲氧基
45.	氨基	(2,5-二甲基-4-噻唑基)甲氧基
46.	氨基	(3,5-二甲基-1-吡唑基)乙基
47.	氨基	(1,3-苯并二氧杂环戊-4-基)甲氧基
48.	氨基	(1,3,5-三甲基-4-吡唑基)甲氧基
49.	氨基	(2,6-二甲基-4-嘧啶基)甲氧基
50.	氨基	(4,5-二甲基-2-咪喃基)甲氧基
51.	氨基	(4,5-二甲基-2-噻唑基)甲氧基
52.	氨基	2-(2-噁唑基)乙基
53.	甲基	甲氧基
54.	甲基	1-甲基乙基
55.	甲基	1-甲基乙氧基
56.	甲基	苯基
57.	甲基	苯氧基
58.	甲基	2-苯乙基
59.	甲基	2-(3,5-二甲基苯基)乙基
60.	甲基	2-苯乙烯基
61.	甲基	苯氧基甲基
62.	甲基	3,5-二甲基苯氧基
63.	甲基	(3,5-二甲基苯基)甲氧基
64.	甲基	2-(3,5-二甲基苯基)乙基
65.	甲基	2-(3,5-二甲基苯基)乙烯基
66.	甲基	(3-氨基-5-甲基苯基)甲氧基
67.	甲基	(3,5-二甲氧基苯基)甲氧基
68.	甲基	3,5-二甲氧基苯氧基
69.	甲基	2-(3,5-二甲氧基苯基)乙基
70.	甲基	(3,5-二氯代苯基)甲氧基
71.	甲基	3,5-二溴代苯氧基



72.	甲基	[2,6-双(三氟甲基)苯基]甲氧基
73.	甲基	2,6-双(三氟甲基)苯氧基
74.	甲基	[5-甲基-3-(甲磺酰基)苯基]甲氧基
75.	甲基	5-甲基-3-(甲磺酰基)苯氧基
76.	甲基	(2,6-二甲基-4-吡啶基)甲氧基
77.	甲基	2,6-二甲基-4-吡啶基氧基
78.	甲基	(2,6-二氯代-4-吡啶基)甲氧基
79.	甲基	(2-甲氧基-6-甲基-4-吡啶基)甲氧基
80.	甲基	(1-萘基)甲氧基
81.	甲基	1-萘基氧基
82.	甲基	(2-萘基)甲氧基
83.	甲基	(2-甲基-1-萘基)甲氧基
84.	甲基	(4-甲基-2-萘基)甲氧基
85.	甲基	(4-喹啉基)甲氧基
86.	甲基	1-(4-喹啉基)乙氧基
87.	甲基	4-喹啉基氧基
88.	甲基	(4-喹啉基氧基)甲基
89.	甲基	(2-甲基-4-喹啉基)甲氧基
90.	甲基	2-甲基-4-喹啉基氧基
91.	甲基	(2-甲氧基-4-喹啉基)甲氧基
92.	甲基	2-(1,2,3-苯并三唑-1-基)乙基
93.	甲基	(2-苯并咪唑基)甲氧基
94.	甲基	(1,4-二甲基-5-咪唑基)甲氧基
95.	甲基	(3,5-二甲基-4-异噁唑基)甲氧基
96.	甲基	(4,5-二甲基-2-噁唑基)甲氧基
97.	甲基	(2,5-二甲基-4-噻唑基)甲氧基
98.	甲基	(3,5-二甲基-1-吡唑基)乙基
99.	甲基	(1,3-苯并二氧杂环戊-4-基)甲氧基
100.	甲基	(1,3,5-三甲基-4-吡唑基)甲氧基
101.	甲基	(2,6-二甲基-4-嘧啶基)甲氧基
102.	甲基	(4,5-二甲基-2-咪唑基)甲氧基
103.	甲基	(4,5-二甲基-2-噻唑基)甲氧基
104.	甲基	2-(2-噁唑基)乙基