

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02809915. X

[51] Int. Cl.

*C07D 403/12 (2006.01)*  
*C07D 403/14 (2006.01)*  
*C07D 401/12 (2006.01)*  
*C07D 233/78 (2006.01)*  
*A61K 31/4166 (2006.01)*  
*A61K 31/4439 (2006.01)*

[45] 授权公告日 2009 年 8 月 12 日

[11] 授权公告号 CN 100526307C

[51] Int. Cl. (续)

*A61K 31/454 (2006.01)*  
*A61P 35/00 (2006.01)*  
*A61P 11/00 (2006.01)*  
*A61P 19/00 (2006.01)*  
*A61P 29/00 (2006.01)*

[22] 申请日 2002.3.13 [21] 申请号 02809915. X

[30] 优先权

[32] 2001. 3. 15 [33] SE [31] 0100902 - 6

[86] 国际申请 PCT/SE2002/000472 2002. 3. 13

[87] 国际公布 WO2002/074767 英 2002. 9. 26

[85] 进入国家阶段日期 2003. 11. 14

[73] 专利权人 阿斯特拉泽尼卡公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 安德斯·埃里克森 马蒂·莱皮斯托

迈克尔·伦德克维斯特  
马格努斯·芒克阿弗罗森肖尔德  
帕沃尔·兹拉托伊德基

[56] 参考文献

WO9924399A1 1999. 5. 20

WO0040577A1 2000. 7. 13

WO0105756A1 2001. 1. 25

Potential anticancer agents. I. Glutamine sul-  
fonate analogs. M. Lora, Tamayo et al. CHEMI-  
CAL ABSTRACTS, Vol. 65. 1966

审查员 张锐

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 赵仁临 张平元

权利要求书 10 页 说明书 118 页

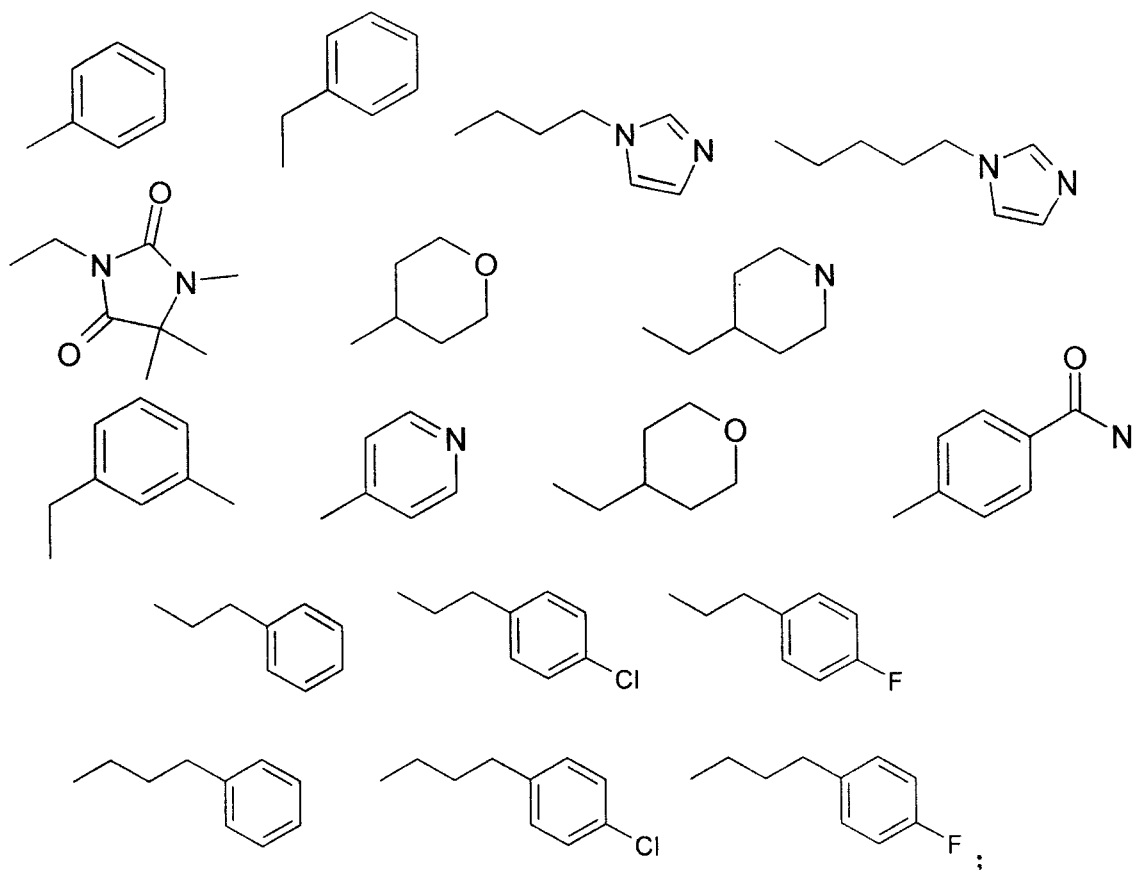
[54] 发明名称

金属蛋白酶抑制剂

[57] 摘要

通式 I 的化合物用作金属蛋白酶抑制剂、尤其是用作 MMP12 抑制剂。



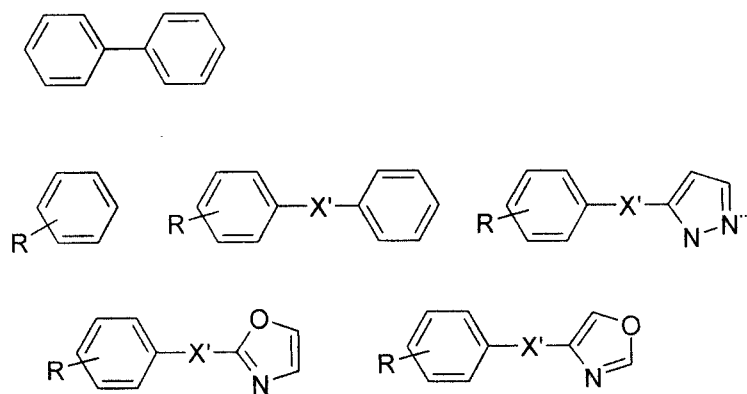


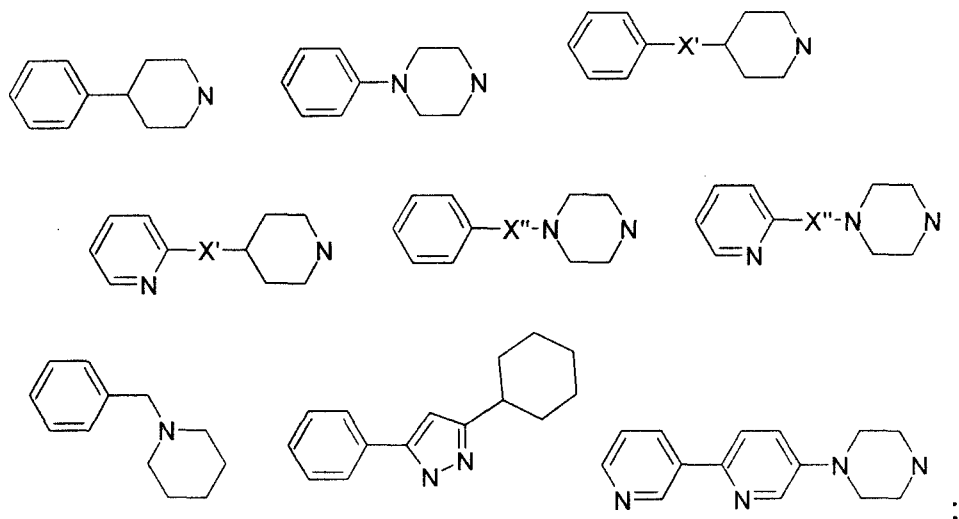
R3 是 H 和 C1-6 烷基;

R4 为 H;

R2 和 R3 任选连接成含有多达 7 个环原子的环;

R5 是





其中 X' = 键、O、CH<sub>2</sub>、CHF、CF<sub>2</sub>、S、SO<sub>2</sub>、CO;

X'' = 键、CH<sub>2</sub>、CHF、CF<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>、CO;

R = F、Cl、Br、CF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>O、CH<sub>3</sub>O、OH、CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>。

2. 根据权利要求 1 所述的通式 I 化合物或其药物上可接受的盐, 其中 R<sub>3</sub> 选自 H 和甲基, 并且 R<sub>4</sub> 为 H。

3. 根据权利要求 1 所述的通式 I 化合物或其药物上可接受的盐, 所述化合物选自:

化合物 1: (5R)-5-[[4-(4-苯基-1-哌嗪基)磺酰基]甲基]-2,4-咪唑烷二酮,

化合物 2: (5S)-5-[[4-(4-苯基-1-哌嗪基)磺酰基]甲基]-2,4-咪唑烷二酮,

化合物 3: (5S)-5-[[4-(6-甲基-2-吡啶基)-1-哌嗪基)磺酰基]甲基]-2,4-咪唑烷二酮,

化合物 4: (5R)-5-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 5: (5R)-5-[4-(3,4-二氯苯氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 6: (5R)-5-[[4-(6-甲基-2-吡啶基)-1-哌嗪基)磺酰基]甲基]-2,4-咪唑烷二酮,

化合物 7: (5S)-5-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 8: (5S)-5-[4-(3,4-二氯苯氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 9: (5R,S)-5-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 10: (5R,S)-5-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-苯乙基-咪唑

烷-2,4-二酮,

化合物 11: (5R,S)-5-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-(3-咪唑-1-基-丙基)-咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 12: (5R,S)-5-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-(3-咪啉-2-基-丙基)-咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 13: (5R,S)-5-[4-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 14: (5S)-5-[4-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 15: (5R)-5-[4-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 16: (5R,S)-5-[4-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-苯乙基-咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 17: (5R,S)-5-[4-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-(3-咪唑-1-基-丙基)-咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 18: (5R,S)-5-[4-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-(3-咪啉-2-基-丙基)-咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 19: (5S)-5-[4-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-(3-咪啉-2-基-丙基)-咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 20: (5R)-5-[4-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-(3-咪啉-2-基-丙基)-咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 21: 5-[(4-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]哌啶-1-基)磺酰基]甲基]-5-乙基咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 22: 5-[(4-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]哌啶-1-基)磺酰基]甲基]-5-丙基咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 23: 5-[(4-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]哌啶-1-基)磺酰基]甲基]-5-(2-甲基丙基)咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 24: 5-[(4-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]哌啶-1-基)磺酰基]甲基]-5-(2-咪啉-2-基乙基)咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 25: 5-[(4-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]哌啶-1-基)磺酰基]甲基]-5-[(3-甲基苯基)甲基]咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 26: 5-[(4-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]哌啶-1-基)磺酰基]甲基]-5-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 27: 5-[(4-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]哌啶-1-基)磺酰基]甲基]-5-(3-吗啉-4-基丙基)咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 28: 3-{4-[(4-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]哌啶-1-基)磺酰基]甲基}-2,5-二氧代咪唑烷-4-基}丙腈,

化合物 29: 5-[(4-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]哌啶-1-基)磺酰基]甲基]-5-(2-吗啉-4-基乙基)咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 30: 5-[(4-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]哌啶-1-基)磺酰基]甲基]-5-苯基咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 31: 5-[(4-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]哌啶-1-基)磺酰基]甲基]-5-(4-氟苯基)咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 32: 5-[(4-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]哌啶-1-基)磺酰基]甲基]-5-(1H-咪唑-4-基)咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 33: 4-{4-[(4-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]哌啶-1-基)磺酰基]甲基}-2,5-二氧代咪唑烷-4-基}苯甲酰胺,

化合物 34: 5-[(4-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]哌啶-1-基)磺酰基]甲基]-5-[2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙基]咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 35: 5-([4-(4-氟苯基)哌啶-1-基]磺酰基)甲基]-5-(2-噻啶-2-基乙基)咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 36: 5-([4-(4-氟苯基)哌啶-1-基]磺酰基)甲基]-5-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 37: 4-[4-([4-(4-氟苯基)哌啶-1-基]磺酰基)甲基]-2,5-二氧代咪唑烷-4-基]苯甲酰胺,

化合物 38: 5-([4-(4-氟苯基)哌啶-1-基]磺酰基)甲基]-5-(1H-咪唑-4-基)咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 39: 5-([4-(4-氯苯基)哌啶-1-基]磺酰基)甲基]-5-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 40: 5-([4-(4-氯苯基)哌啶-1-基]磺酰基)甲基]-5-(3-吗啉-4-基丙基)咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 41: (5R,S)-5-甲基-5-[(4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基)磺酰

基)甲基]咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 42: 6-(4-{{(4R,S)-4-甲基-2,5-二氧代咪唑烷-4-基}甲基}磺酰基)哌嗪-1-基)吡啶-3-甲脒,

化合物 43: (5R,S)-5-({[4-(4-氟苯基)哌嗪-1-基]磺酰基}甲基)-5-甲基咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 44: (5R,S)-5-({[4-[(4-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基]磺酰基}甲基)-5-甲基咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 45: (5R,S)-5-甲基-5-{{[4-噻啶-2-基哌嗪-1-基]磺酰基}甲基}咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 46: 5-(3-氨基丙基)-5-{{[4-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]哌啶-1-基]磺酰基}甲基}咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 47: 5-[4-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-哌啶-4-基-咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 48: 5-[4-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-(四氢-吡喃-4-基)-2,4-二酮,

化合物 49: 5-[4-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-吡啶-4-基-咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 50: 5-{{[4-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]哌啶-1-基]磺酰基}甲基}-5-(哌啶-4-基甲基)咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 51: N-(3-{{4-{{[4-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]哌啶-1-基]磺酰基}甲基}-2,5-二氧代咪唑烷-4-基}丙基)甲磺酰胺,

化合物 52: (5R,S)-5-[4-(5-氯-吡啶-2-基)-哌嗪-1-磺酰基甲基]-5-(3-噻啶-2-基-丙基)-咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 53: (5S)-5-[4-(5-氯-吡啶-2-基)-哌嗪-1-磺酰基甲基]-5-(3-噻啶-2-基-丙基)-咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 54: (5R)-5-[4-(5-氯-吡啶-2-基)-哌嗪-1-磺酰基甲基]-5-(3-噻啶-2-基-丙基)-咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 55: 5-[4-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-磺酰基甲基]-5-(3-噻啶-2-基-丙基)-咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 56: 5-[4-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-磺酰基甲基]-5-[2-(5-氟-噻啶-2-基)-乙基]-咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 57: 5-[4-(5-氯-吡啶-2-基)-哌嗪-1-磺酰基甲基]-5-[2-(5-氟-嘧啶-2-基-乙基)-咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 58: 5-[4-(3,4-二氯-苯基)-哌嗪-1-磺酰基甲基]-5-(3-嘧啶-2-基-丙基)-咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 59: (5S)-5-({[4-(4-氟苯基)哌啶-1-基]磺酰基}甲基)-5-甲基咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 60: (5S)-5-甲基-5-[(4-[4-(甲基氧基)苯基]哌啶-1-基)磺酰基]甲基咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 61: (5S)-5-甲基-5-[(4-[2-(甲基氧基)苯基]哌啶-1-基)磺酰基]甲基咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 62: (5S)-5-甲基-5-[(4-[4-(三氟甲基)苯基]哌啶-1-基)磺酰基]甲基咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 63: (5S)-5-甲基-5-[(4-[3-(三氟甲基)苯基]哌啶-1-基)磺酰基]甲基咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 64: (5S)-5-[(4-[3,5-二(三氟甲基)苯基]哌啶-1-基)磺酰基]甲基]-5-甲基咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 65: (5S)-5-({[4-(3-氟苯基)哌啶-1-基]磺酰基}甲基)-5-甲基咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 66: (5S)-5-({[4-(2-氟苯基)哌啶-1-基]磺酰基}甲基)-5-甲基咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 67: (5S)-5-甲基-5-({[4-(4-甲基苯基)哌啶-1-基]磺酰基}甲基)咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 68: (5S)-5-甲基-5-({[4-(苯基甲基)哌啶-1-基]磺酰基}甲基)咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 69: (5S)-5-[(1,4'-联哌啶-1'-基磺酰基)甲基]-5-甲基咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 70: (5S)-5-甲基-5-[(4-{4-[(三氟甲基)氧基]苯基}哌啶-1-基)磺酰基]甲基咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 71: (5S)-5-({[4-(4-氯苯基)哌啶-1-基]磺酰基}甲基)-5-甲基咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 72: (5S)-5-甲基-5-[(4-吡咯烷-1-基哌啶-1-基)磺酰基]甲基咪唑

烷-2,4-二酮,

化合物 73: (5S)-5-甲基-5-({[4-(四氢呋喃-2-基羰基)哌嗪-1-基]磺酰基}甲基)咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 74: N-[1-({[(4S)-4-甲基-2,5-二氧代咪唑烷-4-基]甲基}磺酰基)哌啶-4-基]苯甲酰胺,

化合物 75: (5S)-5-[4-(3,4-二氯-苯氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 76: (5S)-5-甲基-5-[4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 77: 6-[1-((4S)-4-甲基-2,5-二氧代-咪唑烷-4-基甲磺酰基)-哌啶-4-基氧基]-吡啶-3-甲腈,

化合物 78: (5S)-5-甲基-5-(4-对甲苯基氧基-哌啶-1-磺酰基甲基)-咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 79: (5S)-5-甲基-5-[4-(4-三氟甲基-苯氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 80: 4-[1-(4S)-4-甲基-2,5-二氧代-咪唑烷-4-基甲磺酰基)-哌啶-4-基氧基]-苯甲腈,

化合物 81: (5S)-5-[4-(4-甲氧基-苯氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 82: (5S)-5-[4-(3,4-二氯-苯氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 83: (5S)-5-[4-(4-氯-苯氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 84: (5S)-5-[4-(5-乙基-嘧啶-2-基氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 85: (5S)-5-甲基-5-[4-(4-三氟甲基-嘧啶-2-基氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 86: (5S)-5-甲基-5-[4-(5-甲基-吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 87: (5S)-5-[4-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 88: (5S)-5-[4-(5-氟-咪唑-2-基氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 89: (5S)-5-[4-(6-甲氧基-吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 90: (5S)-5-[4-(6-氯-吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 91: 3-[1-((4S)-4-甲基-2,5-二氧代-咪唑烷-4-基甲磺酰基)-哌啶-4-基氧基]-苯甲腈,

化合物 92: (5S)-5-[4-(3-甲氧基-苯氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 93: N-{4-[1-((4S)-4-甲基-2,5-二氧代-咪唑烷-4-基甲磺酰基)-哌啶-4-基氧基]-苯基}-乙酰胺,

化合物 94: (5S)-5-[4-(3-氯-苯氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 95: (5S)-5-甲基-5-[4-(4-三氟甲氧基-苯氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 96: (5S)-5-甲基-5-[4-(3-三氟甲氧基-苯氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 97: (5S)-5-[4-(2,4-二氟-苯氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 98: (5S)-5-[4-(4-氟-苯氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 99: (5S)-5-[4-(3-氟-苯氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 100: (5S)-5-[4-(2-氟-苯氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 101: (5S)-5-[4-(5-甲氧基-吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 102: (5S)-5-甲基-5-({[4-(吡啶-2-基氧基)哌啶-1-基]磺酰基}甲基)咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 103: (5S)-5-甲基-5-{{[4-苯氧基哌啶-1-基]磺酰基}甲基}咪唑烷

-2,4-二酮,

化合物 104: 4-氟-N-[1-((4S)-4-甲基-2,5-二氧代-咪唑烷-4-基甲磺酰基)-哌啶-4-基]-苯甲酰胺,

化合物 105: (5S)-5-{[4-(5-氯吡啶-2-基)哌啶-1-基]磺酰基}-5-甲基咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 106: (5S)-5-[4-(6-氯-吡啶-3-基氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-甲基咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 107: (5S)-5-[4-(5-羟基-吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-甲基咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 108: (5S)-5-[4-(4-氯-苯基硫基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-甲基咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 109: (5S)-5-[4-(4-氯-苯基氨基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-甲基咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 110: N-{3-[1-((4S)-4-甲基-2,5-二氧代-咪唑烷-4-基甲磺酰基)-哌啶-4-基氧基]-苯基}-乙酰胺,

化合物 111: (5S)-5-[4-(4-氯-苯甲酰基)-哌嗪-1-磺酰基甲基]-5-甲基咪唑烷-2,4-二酮,

化合物 112: 1-((4S)-4-甲基-2,5-二氧代-咪唑烷-4-基甲磺酰基)-哌啶-4-羧酸(4-氟-苯基)-酰胺,

化合物 113: (5S)-5-[4-(5-溴-吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-甲基咪唑烷-2,4-二酮, 和

化合物 114: 5-[(4-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]哌啶-1-基)磺酰基)甲基]-5-{2-[(苯基甲基)氧基]乙基}咪唑烷-2,4-二酮。

4. 药物组合物, 包括根据权利要求 1-3 中所述的化合物或其药物上可接受的盐以及药物上可接受的载体。

5. 权利要求 1-3 中所述的化合物或其药物上可接受的盐在制备用于治疗由一种或多种金属蛋白酶介导的疾病或病症的药物中的用途。

## 金属蛋白酶抑制剂

本发明涉及用于抑制金属蛋白酶的化合物且特别涉及包括所述化合物的药物组合物及其用途。

本发明的化合物是一种或多种金属蛋白酶的抑制剂。金属蛋白酶属于蛋白酶(酶类)超家族,其成员近年来显著增加。基于结构和功能的考虑,已经将这些酶分类为 N.M. Hooper 在(1994)FEBS Letters 354:1-6 中所述的族和亚族。金属蛋白酶的实例包括:基质金属蛋白酶(MMPs),诸如胶原酶(MMP1、MMP8、MMP13)、明胶酶(MMP2、MMP9)、溶基质素(MMP3、MMP10、MMP11)、基质溶解因子(MMP7)、金属弹性蛋白酶(MMP12)、enamelysin (MMP19)、MT-MMPs (MMP14、MMP15、MMP16、MMP17); reprolysin 或 adamalysin 或 MDC 族,包括 secretases 和 sheddases,诸如 TNF 转化酶(ADAM10 和 TACE); 虾红素族,包括诸如前胶原加工蛋白酶(PCP); 和其它金属蛋白酶,诸如聚集蛋白聚糖酶(aggrecanase),内皮肤转化酶族和血管紧张肽转化酶族。

认为金属蛋白酶在包括月经期中诸如胚胎发育、骨形成和子宫重建这样的组织重建的生理性疾病过程的多血症中是重要的。这一观点基于金属蛋白酶裂解诸如胶原蛋白、蛋白聚糖和纤连蛋白这样的广范围基质底物的能力。还认为金属蛋白酶在诸如肿瘤坏死因子(TNF)这样的生物重要细胞介体的加工或分泌和诸如低亲和性 IgE 受体 CD23 这样的生物重要膜蛋白的翻译后蛋白水解加工或释放过程中是重要的(更完整的内容参见 N. M. Hooper 等, (1997) Biochem J. 321:265-279)。

金属蛋白酶与许多疾病或疾患相关。抑制一种或多种金属蛋白酶的活性可以充分有利地治疗下面这些疾病或疾患,例如:各种炎症和过敏性疾病,诸如关节炎(尤其是类风湿性关节炎、骨关节炎和痛风)、胃肠道炎症(尤其是肠炎病、溃疡性结肠炎和胃炎)、皮肤炎症(尤其是银屑病、湿疹、皮炎); 肿瘤转移或侵害; 与胞外基质无法控制的降解相关的疾病,诸如骨关节炎; 骨吸收性疾病(诸如骨质疏松症和佩吉特病); 与异常血管发生相关的疾病; 与糖尿病、牙周病(诸如龈炎)、角膜溃疡、皮肤溃疡、术后疾患(诸如结肠吻合

术)和皮肤创伤愈合相关的强化胶原蛋白重建; 中枢和外周神经系统脱髓鞘疾病(诸如多发性硬化); 阿尔茨海默病; 在诸如再狭窄和动脉粥样硬化这样的心血管疾病中观察到的胞外基质重建; 哮喘; 鼻炎; 和慢性阻塞性肺病(COPD)。

也称作巨噬细胞弹性蛋白酶或金属弹性蛋白酶的 MMP12 最初由 Shapiro 等(1992, *Journal of Biological Chemistry* 267: 4664)在小鼠体内克隆且仍由他们于 1995 年在人体内克隆。优选在活化巨噬细胞中表达 MMP-12 且已经证实它们分泌自来自吸烟者的肺泡巨噬细胞(Shapiro 等, 1993, *Journal of Biological Chemistry*, 268: 23824)和动脉粥样硬化损害中的泡沫细胞(Matsumoto 等, 1998, *Am J Pathol* 153: 109)。COPD 小鼠模型基于用香烟将小鼠攻击 6 个月、其中每周 6 天每天 2 只香烟。在进行这种处理后野生型小鼠发生肺气肿。当在该模型中测试 MMP12 剔除小鼠时, 它们没有发生明显的肺气肿, 这一结果强有力地证明 MMP-12 是 COPD 发病机制中的关键酶。在 Anderson 和 Shinagawa, 1999, *Current Opinion in Anti-inflammatory and Immunomodulatory Investigational Drugs* 1(1): 29-38 中探讨了诸如 MMP12 这样的 MMPs 在 COPD (肺气肿和支气管炎)中的作用。近来发现吸烟增加巨噬细胞浸润和人颈动脉斑 Kangavari 中巨噬细胞衍生的 MMP-12 表达。(Matetzky S, Fishbein MC 等, *Circulation* 102:(18), 36-39 Suppl. S, Oct 31, 2000)。

MMP13 或胶原酶 3 最初克隆自来源于乳腺肿瘤的 cDNA 文库[J. M. P. Freije 等(1994) *Journal of Biological Chemistry* 269(24):16766-16773]。对来自广泛组织的 RNAs 的 PCR-RNA 分析表明 MMP13 表达限于乳腺癌, 而在乳腺纤维腺瘤、正常或静息乳腺、胎盘、肝、卵巢、子宫、前列腺或腮腺或乳腺癌细胞系(T47-D、MCF-7 和 ZR75-1)中没有发现这种情况。在这种观察结果之后在转化的表皮角质细胞[N. Johansson 等, (1997) *Cell Growth Differ.* 8(2):243-250]、鳞状细胞癌[N. Johansson 等, (1997) *Am. J. Pathol.* 151(2):499-508]和表皮肿瘤[K. Airola 等, (1997) *J. Invest. Dermatol.* 109(2):225-231]中检测到了 MMP13。这些结果提示 MMP13 由转化的上皮细胞分泌且它们可以参与胞外基质降解和与尤其是作为在乳腺癌损害和皮肤癌发生中恶性上皮生长中观察到的转移相关的细胞基质相互作用。

近来公布的数据暗示 MMP13 在其它结缔组织更新中起作用。例如, 由

于与 MMP13'底物特异性和对降解 II 型胶原蛋白优先选择性一致 [P. G. Mitchell 等, (1996) *J. Clin. Invest.* 97(3):761-768; V. Knauper 等, (1996) *The Biochemical Journal* 271:1544-1550], 所以推定 MMP13 在初级骨化和骨骼重建过程中 [M. Stahle-Backdahl 等, (1997) *Lab. Invest.* 76(5):717-728; N. Johansson 等, (1997) *Dev. Dyn.* 208(3):387-397]、在诸如类风湿和骨关节炎这样的损伤性关节疾病过程中 [D. Wernicke 等, (1996) *J. Rheumatol.* 23:590-595; P. G. Mitchell 等, (1996) *J. Clin. Invest.* 97(3):761-768; O. Lindy 等, (1997) *Arthritis Rheum* 40(8):1391-1399]和在髋关节置换的无菌松弛过程中 [S. Imai 等, (1998) *J. Bone Joint Surg. Br.* 80(4):701-710]起作用。如果 MMP13 位于人慢性炎症粘膜的齿龈组织上皮, 那么它还与成年人慢性牙周炎有关 [V. J. Uitto 等, (1998) *Am. J. Pathol* 152(6):1489-1499]并参与慢性创伤中的胶原基质重建 [M. Vaalamo 等, (1997) *J. Invest. Dermatol.* 109(1):96-101]。

MMP9 (胶原酶 B; 92kDa IV 型胶原酶; 92kDa 胶原酶)是首先于 1989 年纯化、然后克隆并测序的分泌蛋白 [S.M. Wilhelm 等(1989) *J. Biol Chem.* 264(29): 17213-17221; *J. Biol Chem.* (1990) 265(36): 22570 中公布的勘误表]。近来对 MMP9 的综述为有关这种蛋白酶的具体信息和参考文献提供了极佳来源: T.H. Vu & Z. Werb (1998) (在: *Matrix Metalloproteinases* 中, 1998. 由 W.C. Parks & R.P. Mecham 编辑. pp115 - 148. Academic Press. ISBN 0-12-545090-7)。从 T.H. Vu & Z. Werb (1998)的综述中抽取了下面要点。

MMP9 的表达一般限于几种细胞类型, 包括滋养层、破骨细胞、嗜中性细胞和巨噬细胞。然而, 可以由几种介体在这些细胞和其它细胞类型中诱导其表达, 包括使细胞接触生长因子或细胞因子。它们是通常与引起炎症反应相关的相同介体。作为使用的其它分泌 MMPs, MMP9 被释放为失活的酶原, 它随后被裂解成具有酶活性的酶。对用于这种体内活化所需的蛋白酶尚不了解。通过与天然出现的蛋白质 TIMP-1 (金属蛋白酶-1 的组织抑制剂)的相互作用在体内进一步调节活性 MMP9 与失活酶的平衡。TIMP-1 结合 MMP9 的 C-末端区, 从而导致对 MMP9 的催化结构域的抑制。前 MMP9 诱导的表达、前-MMP9 裂解成活性 MMP9 和存在的 TIMP-1 的平衡联合确定了局部位点上存在的催化活性 MMP9 的量。蛋白水解活性 MMP9 攻击包括明胶、弹性蛋白和天然 IV 型和 V 型胶原蛋白在内的底物; 它对天然 I 型胶原蛋白、蛋白聚糖或层粘连蛋白没有活性。

已经有生长机体数据提示了 MMP9 在各种生理和病理过程中的作用。生理作用包括通过胚胎移植早期阶段中子宫上皮侵害胚胎滋养层、在骨生长与发育中的某些作用和来自脉管系统的炎症细胞迁移入组织。

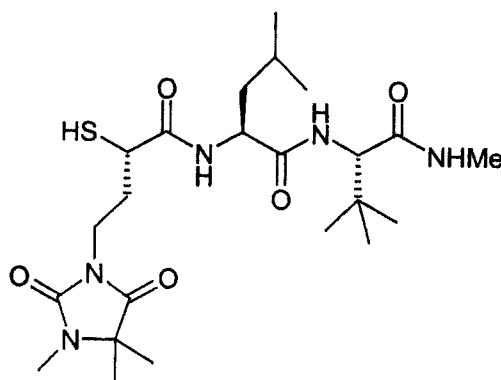
使用酶免疫测定法测定的 MMP-9 释放量在来自未治疗哮喘的液体和 AM 上清液与来自其它群体的液体和 AM 上清液相比显著增加[Am. J. Resp. Cell & Mol. Biol., (Nov 1997) 17 (5):583-591]。此外,在某些其它病理情况中观察到了增加的 MMP9 表达,由此暗示在疾病过程,诸如 COPD、关节炎、肿瘤转移、阿尔茨海默病、多发性硬化和导致诸如心肌梗塞这样的急性冠心病的动脉粥样硬化中的斑块破裂中存在 MMP9。

MMP-8 (胶原酶-2,嗜中性细胞胶原酶)是优先在嗜中性细胞中表达的基质金属蛋白酶族中的 53 kD 酶。近期研究表明 MMP-8 也在其它细胞、诸如骨关节炎软骨细胞中表达[Shlopov 等, (1997) *Arthritis Rheum*, 40:2065]。由嗜中性细胞产生的 MMPs 可以导致组织重建,而由此阻断 MMP-8 应在例如肺纤维化疾病和如肺气肿这样的退化性疾病中具有正面作用。还发现 MMP-8 可以在骨关节炎中受到增量调节,从而表明阻断 MMP-8 还可以有利于治疗这种疾病。

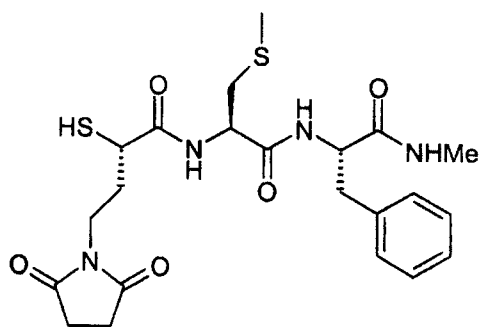
MMP-3 (溶基质素-1)是基质金属蛋白酶族中的 53 kD 酶。已经在分离自炎症龈的成纤维细胞中证实了 MMP-3 活性[Uitto V. J.等, (1981) *J. Periodontal Res.*, 16:417-424],且酶的水平与牙龈病的严重程度有关[Overall C. M. 等, (1987) *J. Periodontal Res.*, 22:81-88]。MMP-3 还由各种慢性溃疡中的基底角质细胞产生[Saarialho-Kere U. K. 等, (1994) *J. Clin. Invest.*, 94:79-88]。在邻近至远离可能代表增生表皮部位的伤口边缘的基底角质细胞中检测到了 MMP-3 mRNA 和蛋白质。MMP-3 由此可以阻止表皮愈合。几位研究人员已经证实 MMP-3 在来自类风湿性和骨关节炎患者的滑液中与对照组相比持续升高[Walakovits L. A. 等, (1992) *Arthritis Rheum.*, 35:35-42; Zafarullah M. 等, (1993) *J. Rheumatol.*, 20:693-697]。这些研究为 MMP-3 抑制剂治疗疾病的观点提供了基础,所治疗的疾病包括因淋巴细胞浸润导致炎症的胞外基质破裂或对器官功能而言必需的结构完整性丧失。

已知许多金属蛋白酶抑制剂(例如,参见 Beckett R.P.和 Whittaker M.在 1998, *Exp. Opin. Ther. Patents*, 8(3):259-282 中对 MMP 抑制剂的综述)。不同类化合物可以对抑制不同金属蛋白酶具有不同程度的功效和选择性。

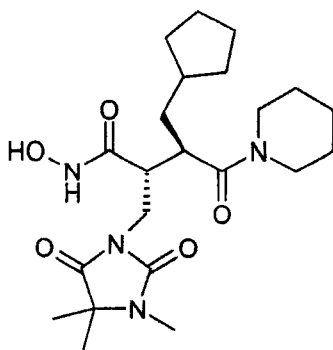
Whittaker M.等(1999, *Chemical Reviews* 99(9):2735-2776)综述了广泛已知的 MMP 抑制剂化合物。他们认为有效的 MMP 抑制剂需要有锌结合基或 ZBG (能够螯合活性部位锌(II)离子的官能基)、至少一种提供与酶主链发生相互作用的氢键的官能基和进行与酶亚位点发生有效范德华相互作用的一个或多个侧链。已知 MMP 抑制剂上的锌结合基包括羧酸部分、异羟肟酸基、硫氢基或巯基等。例如, Whittaker M.等探讨了下列 MMP 抑制剂:



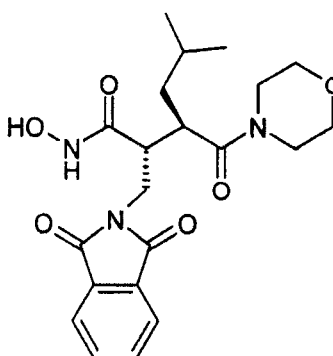
上述化合物进入了临床研发阶段。它带有巯基酰胺基锌结合基, 位于 P1 位上的三甲基乙内酰脲基乙基和亮氨酸基-叔丁基甘氨酸酰胺基主链。



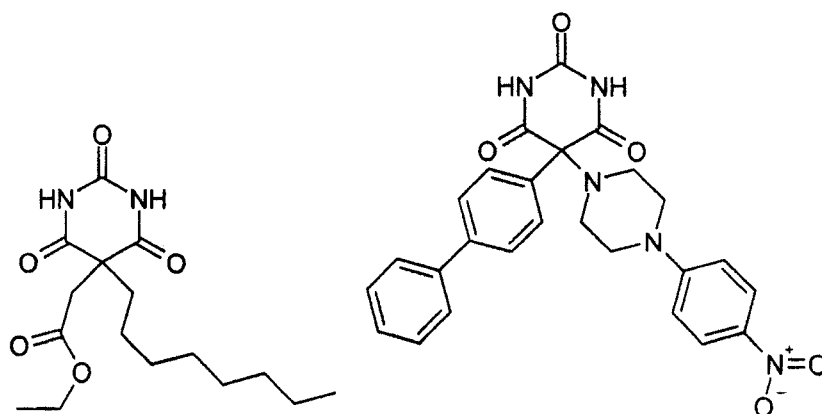
上述化合物在 P1 位上带有巯基酰胺基锌结合基和二酰亚胺。



开发上述化合物用于治疗关节炎。它在 P1 位上带有非肽的琥珀酰异羟肟酸锌结合基和三甲基乙内酰脲基乙基。



上述化合物是抑制胶原酶的苯二酰亚氨基衍生物。它在 P1 上带有非肽的琥珀酰异羟肟酸锌结合基环二酰亚胺部分。Whittaker M. 等还探讨了带有 P1 环亚氨基和各种锌结合基(琥珀酰异羟肟酸盐、羧酸、硫羟基、含三价磷的基团)的其它 MMP 抑制剂。

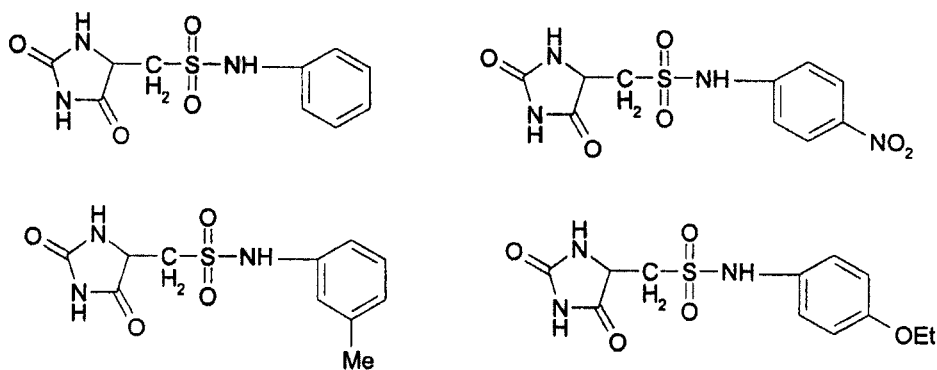


上述化合物看起来是 MMP8 和 MMP9 的良好抑制剂 (PCT 专利申请

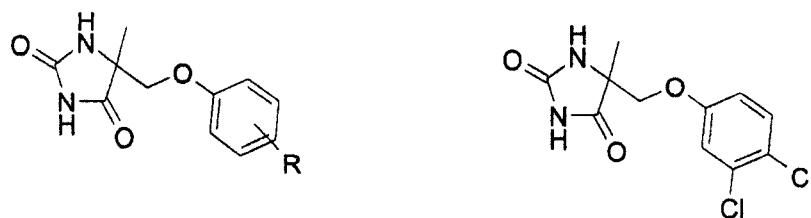
WO9858925, WO9858915)。它们带有嘧啶-2,3,4-三酮锌结合基。

下列化合物作为 MMP 抑制剂是未知的：

Lora-Tamayo, M 等(1968, An. Quim 64(6): 591-606)描述了作为潜在抗癌药的下列化合物的合成方法：

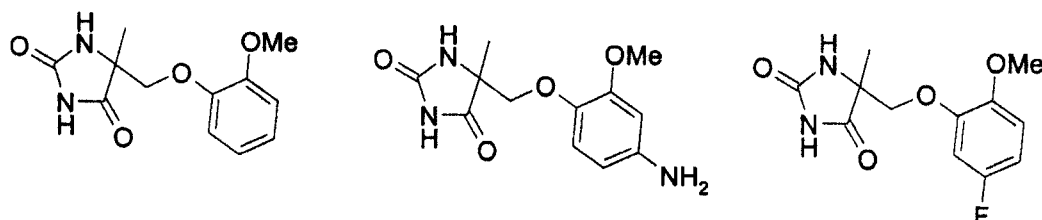


捷克专利 151744 (19731119)和 152617 (1974022)中描述了下列化合物的合成方法和抗惊厥活性：

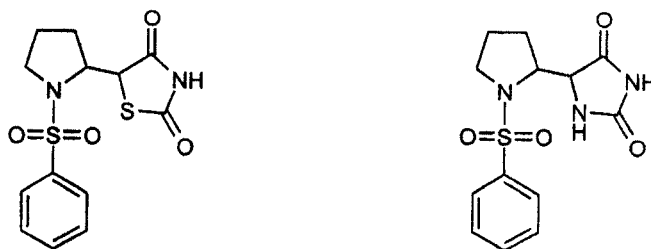


R= 4-NO<sub>2</sub>, 4-OMe, 2-NO<sub>2</sub>,

美国专利 US 3529019 (19700915)中描述了用作中间体的下列化合物：

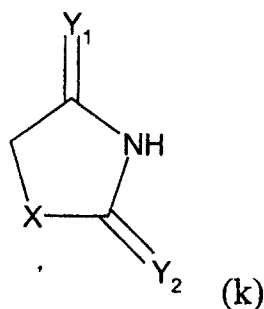


PCT 专利申请 WO 00/09103 中描述了用于治疗视力障碍的化合物，包括下列化合物(化合物 81 和 83, 表 A, 47 页)：



我们现在已经发现了新的一类属于金属蛋白酶抑制剂且特别在抑制诸如 MMP-12 这样的 MMPs 中有意义的化合物。这些化合物是带有在已知金属蛋白酶抑制剂中未发现的金属结合基的金属蛋白酶抑制剂。特别地，我们已经发现了属于有效 MMP12 抑制剂且具有理想活性分布的化合物。本发明的化合物具有有益的功效、选择性和/或药动学特性。

本发明的金属蛋白酶抑制剂化合物含有金属结合基和一个或多个官能基或侧链，其特征在于所述的金属结合基具有下列通式(k)



其中 X 选自 NR<sub>1</sub>、O、S;

Y<sub>1</sub> 和 Y<sub>2</sub> 独立地选自 O、S;

R<sub>1</sub> 选自 H、烷基、卤代烷基;

上述任意的烷基可以是直链或支链的; 上述任意的烷基优选是(C1-7)烷基且最优选(C1-6)烷基。

金属蛋白酶抑制剂化合物是抑制金属蛋白酶(例如 MMP)活性的化合物。根据非限制性实施例, 所述的抑制剂化合物可以在体外显示出 0.1-10000 纳摩尔范围、优选 0.1-1000 纳摩尔范围的 IC<sub>50</sub>s。

金属结合基是能够结合酶活性位点上的金属离子的官能基。例如, 所述的金属结合基是 MMP 抑制剂中结合锌(II)离子活性位点的锌结合基。通式(k)的金属结合基基于 5 元环结构且优选乙内酰脲基、最优选-5 取代的 1-H,3-H-



羧基、烷基-羧基、硝基、氨基甲酸酯；

**R2** 和 **R3** 可以任选连接成含有多达 7 个环原子的环，或 **R2** 和 **R4** 可以任选连接成含有多达 7 个环原子的环，或 **R3** 和 **R4** 可以任选连接成含有多达 7 个环原子的环；

**R5** 是含有一个、两个或三个各自多达 7 个环原子的环结构的单环、二环或三环基团，它们独立地选环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基，其中每一环结构独立地任选被一个或多个取代基取代，这些取代基独立地选自卤素、羟基、烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氨基、N-烷基氨基、N,N-二烷基氨基、烷基磺酰氨基、烷基羧基氨基、氰基、硝基、硫羟基、烷硫基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、烷氨基磺酰基、羧酸酯、羧酸烷基酯、氨基羧基、N-烷基-羧基、N,N-二烷基-羧基，其中任意取代基中的任意烷基本身可以任选被一个或多个基团取代，这些基团选自卤素、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、氨基、N-烷基氨基、N,N-二烷基氨基、N-烷基磺酰氨基、N-烷基羧基氨基、氰基、硝基、硫羟基、烷硫基、烷基磺酰基、N-烷基氨基磺酰基、羧酸酯、烷基羧基、氨基羧基、N-烷基羧基、N,N-二烷基羧基、氨基甲酸酯；

当 **R5** 是二环或三环基团时，每一个环结构通过键、-O-、(C1-6)烷基、(C1-6)卤代烷基、(C1-6)杂烷基、(C1-6)链烯基、(C1-6)炔基、磺酰基、CO、NCO、CON、NH、S、C(OH)与相邻环结构连接或与相邻环结构稠合；

上述任意的杂烷基是含有一个或多个独立地选自 N、O、S、SO、SO<sub>2</sub> 的杂原子基团的杂原子取代的烷基，(杂原子基团是杂原子或杂原子组)；

上述任意的杂环烷基或杂芳基含有一个或多个独立地选自 N、O、S、SO、SO<sub>2</sub> 的杂原子基团；

上述任意的烷基、链烯基或炔基可以是直链或支链的；除非另有说明，上述任意的烷基优选(C1-7)烷基且最优选(C1-6)烷基。

优选的通式 I 化合物是这样一些化合物，其中用途下列情况中任意一种或多种：

X 是 NR<sub>1</sub>；

Z 是 SO<sub>2</sub> 或 SO；尤其是 Z 是 SO<sub>2</sub>；

Y<sub>1</sub> 和 Y<sub>2</sub> 中至少一个是 O；尤其是 Y<sub>1</sub> 和 Y<sub>2</sub> 均为 O；

m 是 1；

R<sub>1</sub> 是 H、(C1-3)烷基、(C1-3)卤代烷基；尤其是 R<sub>1</sub> 是 H、(C1-3)烷基；

最特别的是 R1 是 H;

R2 是 H、烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、氨基烷基、环烷基-烷基、烷基-环烷基、芳基烷基、烷基芳基、烷基-杂芳基、杂烷基、杂环烷基-烷基、烷基-杂环烷基、杂芳基-烷基、杂烷基-芳基; 尤其是 R2 是烷基、氨基烷基、烷基-杂芳基、烷基-杂环烷基或杂芳基-烷基。

R3 和/或 R4 是 H;

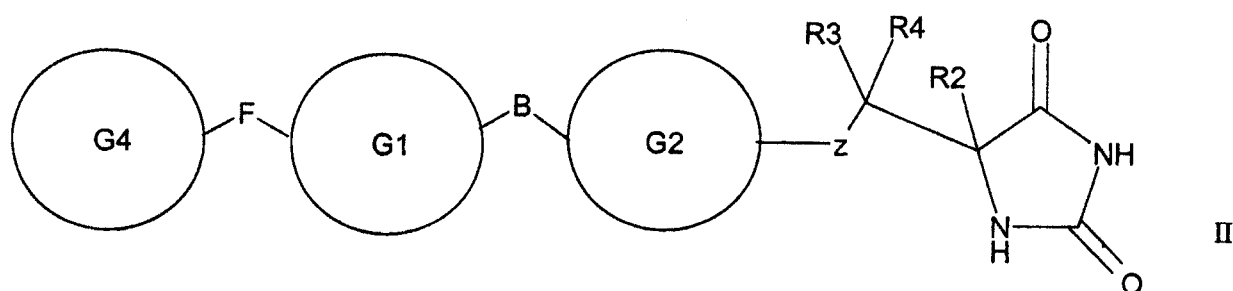
R3 和/或 R4 是甲基;

R5 含有一个、两个或三个任选取代的 5 或 6 元芳基或杂芳基环;

R5 是含有两个或三个任选取代的环结构的二环基或三环基。

特别优选的通式 I 化合物是这样一些化合物, 其中 R5 是含有两个或三个任选取代的环结构的二环基或三环基。

本发明进一步提供了通式 II 的化合物:



其中

每个 G1、G2 和 G4 为各自含有达 7 个环原子的独立地选自环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基的单环结构, 其中每一个环结构任选独立地被一个或两个取代基取代, 这些取代基独立地选自卤素、羟基、卤代烷氧基、氨基、N-烷基氨基、N,N-二烷基氨基、氰基、硝基、烷基、烷氧基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、氨基甲酸烷基酯、烷基酰胺, 其中任意取代基中的任意烷基本身可以任选被一个或多个基团取代, 这些基团选自卤素、羟基、氨基、N-烷基氨基、N,N-二烷基氨基、氰基、硝基、烷氧基、卤代烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、氨基甲酸酯;

Z 是 SO<sub>2</sub>;

B 和 F 各自独立地选自键、O、(C1-6)烷基、(C1-6)杂烷基、炔基、CO、NCO、CON、NH、S、炔基;

R2 选自 H、烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、芳氧基烷基、氨基烷基、(N-烷氨基)烷基、(N,N-二烷氨基)烷基、氨基烷基、硫代烷基、环烷基烷基、烷基-环烷基、芳基烷基、烷基芳基、烷基杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基-烷基、烷基-杂环烷基、杂芳基-烷基、杂烷基-芳基；

R3 和 R4 独立地选自 H 或(C1-3)烷基；

R2 和 R3 可以任选连接成含有多达 7 个环原子的环，或 R2 和 R4 可以任选连接成含有多达 7 个环原子的环，或 R3 和 R4 可以任选连接成含有多达 7 个环原子的环；

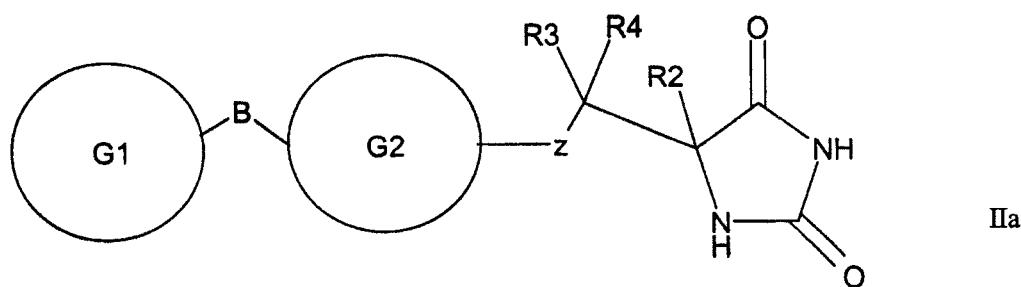
上述任意的杂烷基是含有一个或多个独立地选自 N、O、S、SO、SO<sub>2</sub> 的杂原子基团的杂原子取代的烷基，(杂原子基团是杂原子或杂原子组)；

上述任意的杂环烷基或杂芳基含有一个或多个独立地选自 N、O、S、SO、SO<sub>2</sub> 的杂原子基团；

上述任意的烷基、链烯基或炔基可以是直链或支链的；除非另有说明，上述任意的烷基优选(C1-7)烷基且最优选(C1-6)烷基。

优选的通式 II 化合物是这样一些化合物，其中 R2 是烷基、氨基烷基、烷基-杂芳基、烷基-杂环烷基或杂芳基-烷基。

本发明进一步提供了通式 IIa 的化合物：



其中

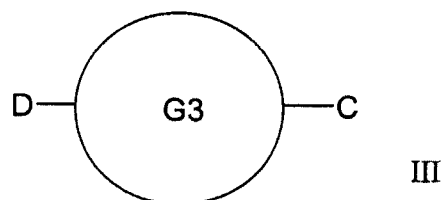
每个 G1 和 G2 为各自含有多达 7 个环原子的独立地选自环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基的单环结构，其中每一个环结构任选独立地被一个或两个取代基取代，这些取代基独立地选自卤素、羟基、卤代烷氧基、氨基、N-烷氨基、N,N-二烷氨基、氰基、硝基、烷基、烷氧基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、氨基甲酸烷基酯、烷基酰胺，其中任意取代基中的任意烷基本身可以任选被一个或多个基团取代，这些基团选自卤素、羟基、氨基、N-烷氨

基、N,N-二烷基氨基、氰基、硝基、烷氧基、卤代烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、氨基甲酸酯；

Z 是 SO<sub>2</sub>；

B 选自键、O、(C1-6)烷基、(C1-6)杂烷基、CO、NCO、CON、NH、S、炔基；

R<sub>2</sub> 选自 H、(C1-6)烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、(N-烷基)烷基、(N,N-二烷基)烷基、酰氨基烷基、硫代烷基，或 R<sub>2</sub> 是通式 III 的基团：



C 和 D 独立地选自键、H、(C1-C6)烷基、(C1-C6)卤代烷基或含有一个或两个选自 N、O 或 S 的杂原子的(C1-C6)杂烷基，使得当存在两个杂原子时，它们被至少两个碳原子分隔开；

G<sub>3</sub> 是含有多达 7 个环原子的单环结构，它们独立地选自环烷基、芳基、杂环烷基或杂芳基，这些基团任选被一个或两个取代基取代，这些取代基独立地选自卤素、羟基、氨基、N-烷基氨基、N,N-二烷基氨基、氰基、硝基、烷基、烷氧基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基，或被一个或多个选自卤素、羟基、氨基、N-烷基氨基、N,N-二烷基氨基、氰基、硝基、烷氧基、卤代烷氧基的基团取代的烷基；

R<sub>2</sub> 任选被下列基团取代：卤素、卤代烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、氨基、氨基烷基、N-烷基氨基、N,N-二烷基氨基、(N-烷基)烷基、(N,N-二烷基)烷基、烷基磺酰基、氨基磺酰基、N-烷基氨基-磺酰基、N,N-二烷基氨基-磺酰基、酰氨基、N-烷基酰氨基、N,N-二烷基酰氨基、氰基、磺酰氨基、烷基-磺酰氨基、脒基、N-氨基磺酰基-脒基、胍基、N-氰基-胍基、硫代胍基、2-硝基胍基、羧基、烷基羧基、氨基甲酸酯；

R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 独立地选自 H 或(C1-3)烷基；

R<sub>2</sub> 和 R<sub>3</sub> 可以任选连接成含有多达 7 个环原子的环，或 R<sub>2</sub> 和 R<sub>4</sub> 可以

任选连接成含有多达 7 个环原子的环, 或 R3 和 R4 可以任选连接成含有多达 7 个环原子的环;

上述任意的杂烷基是含有一个或多个独立地选自 N、O、S、SO、SO<sub>2</sub> 的杂原子基团的杂原子取代的烷基, (杂原子基团是杂原子或杂原子基团);

上述任意的杂环烷基或杂芳基含有一个或多个独立地选自 N、O、S、SO、SO<sub>2</sub> 的杂原子基团;

上述任意的烷基、链烯基或炔基可以是直链或支链的; 除非另有说明, 上述任意的烷基优选(C1-7)烷基且最优选(C1-6)烷基。

优选的通式 IIa 化合物是这样一些化合物, 其中用途下列情况中的一种或多种:

B 选自键、O、CO、S、炔基; 尤其是 B 是键、O、S 或炔基;

R2 选自 H、(C1-6)烷基、芳基-(C1-6)烷基或杂芳基-(C1-6)烷基, 它们任选被下列基团取代: 卤素、卤代烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、氨基、氨基烷基、N-烷氨基、N,N-二烷氨基、(N-烷氨基)烷基、(N,N-二烷氨基)烷基、烷基磺酰基、氨基磺酰基、N-烷氨基-磺酰基、N,N-二烷氨基-磺酰基、酰氨基、N-烷基酰氨基、N,N-二烷基酰氨基、氨基甲酸酯、氰基、磺酰氨基、烷基-磺酰氨基、脒基、N-氨基磺酰基-脒基、胍基、N-氰基-胍基、硫代胍基、2-硝基胍基、2-硝基-乙烯-1,1-二氨基、羧基、烷基羧基、氨基甲酸酯;

R3 和 R4 均是 H;

G2 是含有氮的 6 元环;

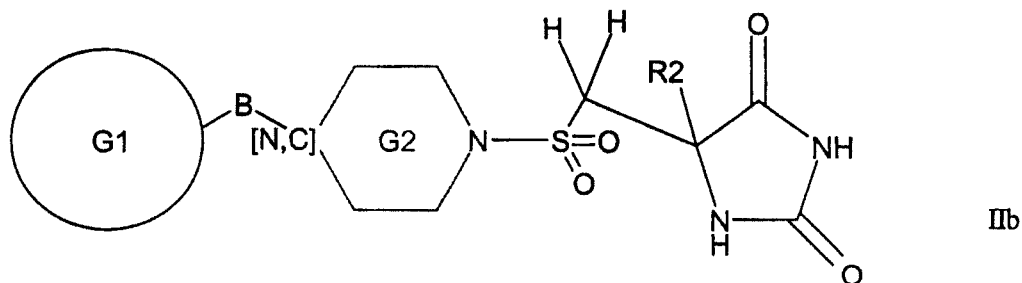
G1 在对位被取代。

特别优选的通式 IIa 化合物是这样一些化合物, 其中 R3 和 R4 各自为 H。

例如, 本发明的特定化合物包括通式 IIa 的化合物, 其中 B 是键、O、S 或炔基; 且 R2 选自 H、(C1-6)烷基、芳基-(C1-6)烷基或杂芳基-(C1-6)烷基, 它们任选被下列基团取代: 环烷基、杂环烷基、卤素、卤代烷基、羟基、烷氧基、芳氧基、卤代烷氧基、氨基、氨基烷基、N-烷氨基、N,N-二烷氨基、(N-烷氨基)烷基、(N,N-二烷氨基)烷基、烷基磺酰基、氨基磺酰基、N-烷氨基-磺酰基、N,N-二烷氨基-磺酰基、酰氨基、N-烷基酰氨基、N,N-二烷基酰氨基、氰基、磺酰氨基、烷基-磺酰氨基、脒基、N-氨基磺酰基-脒基、胍基、N-氰基-胍基、硫代胍基、2-硝基胍基、氨基甲酸酯、羧基、烷基羧基; 且

R3 和 R4 各自为 H。

特别优选的本发明化合物是通式 IIb 的化合物：

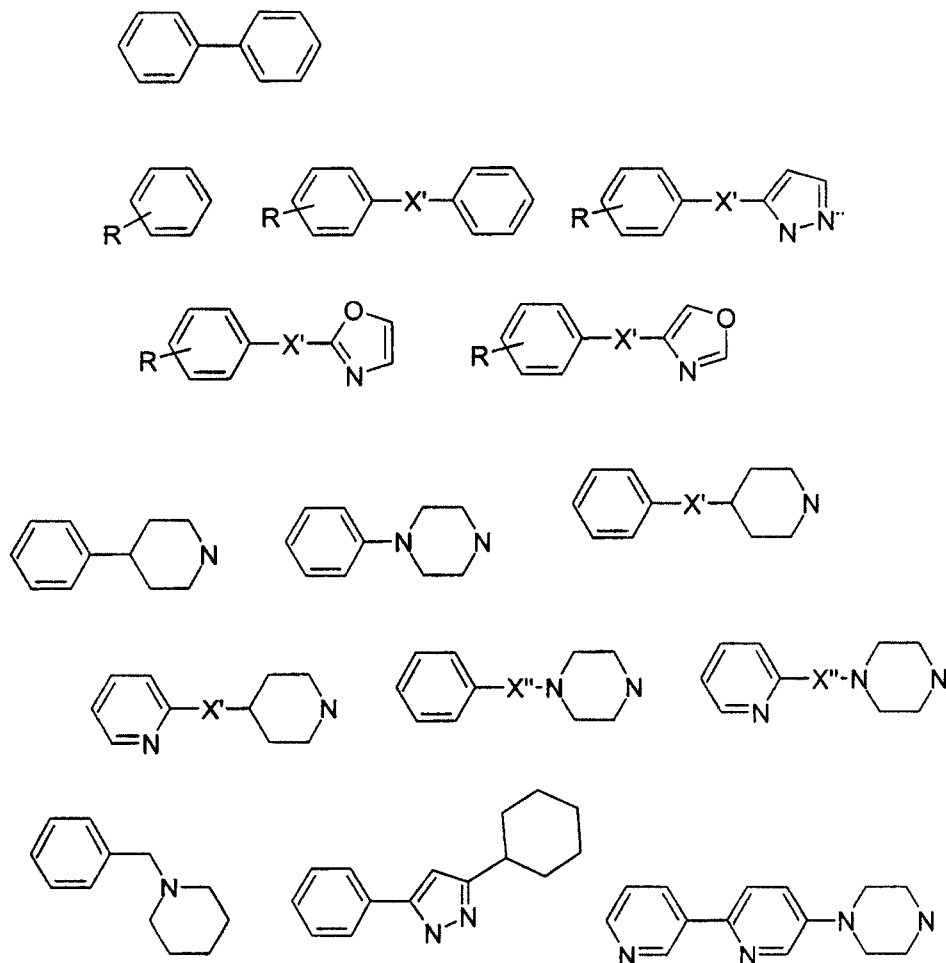


其中 G2 是任选取代的哌啶或哌嗪且 G1、B 和 R2 如对通式 IIa 所述。

在通式 IIb 的化合物中，优选 G2 未被取代且 G1 任选被取代，优选 G1 在对位被取代。

R2 的适宜基团包括如下：





X' = 键, O, CH<sub>2</sub>, CHF, CF<sub>2</sub>, S, SO<sub>2</sub>, CO

X'' = 键, CH<sub>2</sub>; CHF, CF<sub>2</sub>; SO<sub>2</sub>, CO

R = F, Cl, Br, CF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>O, CH<sub>3</sub>O, OH, CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>

应理解对本发明化合物中的具体取代基和取代基数量进行选择以避免空间上不需要的组合。

各典型的化合物代表本发明的具体和独立的方面。

如果旋光中心存在于本发明的化合物中，那么我们公开了这些化合物的所有各个旋光体和其组合及其相应的外消旋物作为本发明的各具体的实施方案。可以使用公知方法(参照 *Advanced Organic Chemistry*: 第3版: 作者: J March, p104-107)将外消旋物分离成各个旋光体，所述的方法包括例如形成带有适宜旋光辅助物质的非对映衍生物，随后分离且然后裂解所述的辅助物质。

应理解本发明的化合物可以含有一个或多个不对称取代的碳原子。本发明化合物中存在一个或多个不对称中心(手性中心)可以产生立体异构体且在每种情况中应理解本发明可以扩展至所有这类立体异构体,包括对映体和非对映体以及包括其外消旋混合物的混合物。

在本发明的化合物中存在互变体时,我们公开了这些化合物的所有各个互变体和其组合作为各具体的实施方案。

如上所述的本发明化合物是金属蛋白酶抑制剂,特别地,它们是 MMP12 抑制剂。上述对本发明化合物的每种说明代表本发明独立和具体的实施方案。

本发明的某些化合物特别用作 MMP13 和/或 MMP9 和/或 MMP8 和/或 MMP3 的抑制剂。

本发明的化合物显示出有利的选择性分布。尽管我们不希望受到理论考虑的限制,但是根据上述对任意 MMP1 抑制活性说明中的任意一种认为本发明的化合物显示出选择性抑制作用,根据非限制性实施例所述,它们可以显示出超过任意 MMP1 抑制活性 100-1000 倍的选择性。

可以将本发明的化合物以药物上可接受的盐提供。它们包括诸如盐酸盐、氢溴酸盐、柠檬酸盐和马来酸盐这样酸加成的盐和与磷酸和硫酸形成的盐。在另一个方面中,合适的盐有:碱式盐,诸如碱金属盐,例如钠盐或钾盐;碱土金属盐,例如钙盐或镁盐;或有机胺盐,例如三乙胺盐。

还可以将所述的化合物以在体内可水解的酯类提供。这些化合物是在人体内水解而生成母体化合物的药物上可接受的酯类。例如可以在试验中通过静脉内对测试动物给予所述化合物且随后检验测试动物体液来鉴定这类酯。羧基的适宜体内可水解的酯类包括甲氧基甲基,而羟基的适宜体内可水解的酯类包括甲酰基和乙酰基、尤其是乙酰基。

为了使用本发明的金属蛋白酶抑制剂化合物(包括通式 I、Ib、Ic、Id 的化合物)或其药物上可接受的盐或或其体内可水解的酯来治疗(包括预防性治疗)包括人在内的哺乳动物,一般按照标准药物实施方式将所述的化合物配制成药物组合物。

因此,我们在另一个方面中提供了包括本发明化合物(诸如通式 I、Ib、Ic、Id 的化合物)或其药物上可接受的盐或其体内可水解的酯以及药物上可接受的载体的药物组合物。

可以按照标准方式、例如通过口服、局部、非肠道、口含、鼻部、阴道或直肠给药或通过吸入方式给予本发明的药物组合物来治疗需要治疗的疾病或疾患。为了这些目的，可以通过本领域中公知的方法将本发明的化合物配制成剂型，例如片剂、胶囊、水溶液或油溶液、混悬剂、乳剂、霜剂、软膏、凝胶、鼻部喷雾剂、栓剂、细粉或吸入用气溶胶以及非肠道用(包括静脉内、肌内或输注)无菌水溶液或油溶液或混悬液或无菌乳剂。

除本发明的化合物外，本发明的药物组合物还可以含有一种或多种具有用于治疗上文所述的一种或多种疾病或疾患的有价值的药剂或与这些药剂共同给药(同时或依次)。

一般将本发明的药物组合物对人给药，使得例如接受的每日剂量为0.5-75 mg/kg 体重 (且优选 0.5-30 mg/kg 体重)。可以根据需要将该每日剂量分次给药，所接受的化合物的确切量和给药途径取决于所治疗患者的体重、年龄和性别并取决于按照本领域中公知的原理治疗的具体疾病或疾患。

一般来说，单位剂型含有约 1 mg-500 mg 的本发明化合物。

因此，我们在另一个方面中提供了用于人体或动物体治疗方法或用作治疗剂的通式 I 化合物或其药物上可接受的盐或其体内可水解的酯。我们公开了由一种或多种金属蛋白酶介导的疾病或疾患治疗中的用途。我们特别公开了在由 MMP12 和/或 MMP13 和/或 MMP9 和/或 MMP8 和/或 MMP3 介导的疾病或疾患治疗中的用途；尤其是在由 MMP12 或 MMP9 介导的疾病或疾患治疗中的用途；最特别的是在由 MMP12 介导的疾病或疾患治疗中的用途。

我们特别提供了式 II、IIa 或 IIb 化合物或其药物上可接受的盐或其体内可水解酯，其用于人或动物体的治疗方法中或用作治疗剂(例如用于由 MMP12 和/或 MMP13 和/或 MMP9 和/或 MMP8 和/或 MMP3；特别是 MMP12 或 MMP9；最特别是 MMP12 介导的疾病或疾患的治疗中)。

我们在另一个方面中提供了金属蛋白酶介导的疾病或疾患的治疗方法，该方法包括对温血动物给予治疗有效量的通式 I 的化合物或其药物上可接受的盐或其体内可水解的酯。我们还公开了通式 I 的化合物或其药物上可接受的盐或其体内可水解的前体在制备用于治疗由一种或多种金属蛋白酶介导的疾病或疾患的药物中的用途。

例如，我们提供了金属蛋白酶介导的疾病或疾患的治疗方法，该方法包括对温血动物给予治疗有效量的通式 II、IIa 或 IIb 的化合物(或其药物上可接

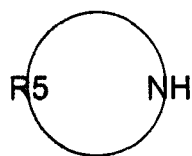
受的盐或体内可水解的酯)。我们还提供了通式 II、IIa 或 IIb 的化合物(或其药物上可接受的盐或体内可水解的酯)在制备用于治疗由一种或多种金属蛋白酶介导的疾病或疾患的药物中的用途。

金属蛋白酶介导的疾病或疾患包括：哮喘；鼻炎；慢性阻塞性肺病(COPD)；关节炎(诸如类风湿性关节炎和骨关节炎)；动脉粥样硬化和再狭窄；癌症；侵害和转移；包括组织破坏在内的疾病；髋关节置换中的松弛；牙周病；纤维变性疾病；梗死和心脏病；肝和肾纤维化；子宫内膜异位症、与胞外基质缺陷相关的疾病；心衰；主动脉瘤；与诸如阿尔茨海默病和多发性硬化(MS)这样的 CNS 相关疾病；血液病。

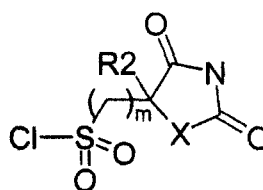
### 本发明化合物的制备方法

本发明在另一个方面中提供了如下(a)-(d)所述的通式 I 或 II、IIa、IIb 的化合物或其药物上可接受的盐或其体内可水解的酯的制备方法。应理解许多相关原料是可得到的或商购的或可以通过公知方法合成或可以在科学文献中找到。

(a) 可以通过使 R5 如在通式 I 中所定义的通式 IV 的化合物与 X 和 m 如通式 I 中所定义的通式 V 的已知化合物反应来制备通式 I 的化合物，其中 Y1 和 Y2 各自为 O，Z 是 SO<sub>2</sub>，R2 如在通式 I 中所定义，A 是键且 R5 含有直接与 Z 连接的氮或 A 是(C1-6)N-烷基：



IV



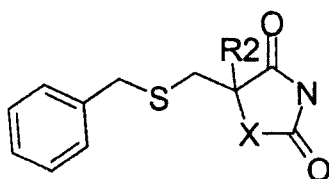
V

该反应优选在环境温度-回流温度下和任选有碱存在的情况下在适宜溶剂中进行 1-24 小时。优选在环境温度下使用诸如吡啶、二甲基甲酰胺、四氢呋喃、乙腈或二氯甲烷这样的溶剂与诸如三乙胺、N-甲基吗啉、吡啶或碱金属碳酸盐这样的碱进行反应 2-16 小时或直到通过色谱法或分光光度法检测到反应完成为止。通式 V 的磺酰氯与各种伯胺类和仲胺类的反应如文献中

所述且条件的变化对本领域技术人员而言是显而易见的。

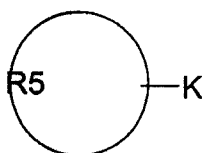
通式 V 化合物的合成如文献中所述且可以由例如半胱氨酸或高半胱氨酸制备(Mosher, J.:J. Org. Chem. **23**, 1257 (1958)).

易于通过对通式 Va 的化合物进行氧氯化(其中 R2 如通式 I 中所述)来制备通式 V 的磺酰氯, 其中  $m=1$ ,  $X=NR_1$  ( $R_1=H$ )且 R2 如通式 I 中所述(Griffith, O.: J. Biol. Chem., 1983, 258, 3, 1591).

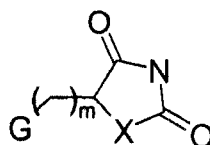


Va

(b) 可以通过使通式 VI 的化合物(其中 K 是离去基(例如氯化物或磺酸酯)且 R5 如通式 I 中所述)与通式 VII 的化合物(其中 G 是巯基(SH)、X 和 m 如通式 I 中所述)反应来制备通式 I 的化合物, 其中 Y1 和 Y2 均为 O, Z 是 S, 且 X 和 R5 如通式 I 中所述,



VI



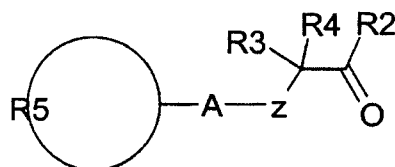
VII

该反应优选在有诸如二乙基异丙基胺或碳酸铯这样的碱存在和在有例如 DMF 这样的适宜溶剂存在的情况下进行。

另一方面, 可以按照与方法(b)相同的方式, 通过使通式 VI 和 VII 的化合物(其中化合物 VI 中的 K 是巯基(SH)或羟基且通式 VII 中的 G 代表离去基)发生反应来制备方法(b)中的化合物。

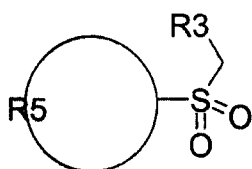
(c) 可以通过用诸如过氧化物试剂、优选间氯过苯甲酸或过硫酸氢钾制剂这样的氧化剂氧化方法(b)中的终产物(其中 X 是 S)来制备通式 I 的化合物, 其中 Y1 和 Y2 各自为 O, Z 是 SO2 或 S(O), 且 X、A 和 R5 如通式 I 中所述。

(d) 可以在 40-80°C 下的密封容器中通过使通式 XI 的化合物(其中 R2、R3、R4、R5 和 A 如通式 I 中所述)在质子溶剂中, 优选在有过量碳酸铵和氰酸钾存在的情况下在乙醇中与铵盐和氰化物盐反应 4-24 小时来制备通式 I 的化合物, 其中 Y1 和 Y2 均为 O, X 是 NR1(R1=H), m 是 1, 且 R2、R3、R4、R5 如通式 I 中所述。

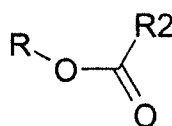


XI

易于在非质子溶剂中通过用过量的碱处理通式 XII 的磺酰胺类(其中 R3 是 H 且 R5 如通式 I 中所述)且然后用通式 XIII 的酯类(其中 R 是烷基或芳基残基且 R2 如对通式 I 所述)处理来制备通式 XI 的酮类。优选的条件是 2-3 当量的锂碱, 如二异丙基氨基锂或六甲基二硅氮烷锂或丁基锂和在如四氢呋喃这样的干醚溶剂中。

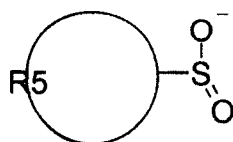


XII

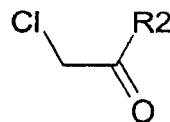


XIII

还可以通过用诸如四丁基溴化铵这样的碱和通式 XV 的酮(其中 R2 是烷基或芳基)处理通式 XIV 的亚磺酸酯类(其中 R5 是如通式 I 中所述的芳基或杂芳基)来制备通式 XI 的酮类, 其中 R3 和 R4 各自为烷基或形成环, R5 是芳基或杂芳基且 R2 是烷基或芳基(Crandall 等 J. Org. Chem. 1985, (8) 50, 1327-1329)。然后通过与烷基卤或烷基二卤反应引入 R3 和 R4。该反应优选在 50-100°C 下和有诸如碳酸钾或碳酸铯以及有适宜溶剂、例如 DMF 或 DMSO 存在的情况下进行。



XIV



XV

可以在例如下列试验中评价本发明的化合物。

### 分离的酶试验

#### 例如包括 MMP12、MMP13 的基质金属蛋白酶族。

可以如 Parkar A.A.等(2000)在 Protein Expression and Purification, 20:152 中所述表达并纯化重组人 MMP12 催化结构域。可以将纯化的酶用于如下监测抑制剂活性：在有或没有抑制剂存在的情况下使用合成底物 Mac-Pro-Cha-Gly-Nva-His-Ala-Dpa-NH<sub>2</sub> 在室温下的试验缓冲液(含有 0.1M NaCl、20mM CaCl<sub>2</sub>、0.040 mM ZnCl 和 0.05% (w/v) Brij 35 的 pH 7.3 的 0.1M Tris-HCl)中将 MMP12 (50 ng/ml 终浓度)保温 30 分钟。通过测定  $\lambda_{ex}$  328nm 和  $\lambda_{em}$  393nm 处的荧光来测定活性。如下计算抑制百分比：抑制%等于[荧光<sub>+抑制剂</sub>- 荧光<sub>背景</sub>]除以[荧光<sub>-抑制剂</sub>- 荧光<sub>背景</sub>]。

可以如 Knauper 等 [V. Knauper 等(1996) The Biochemical Journal 271:1544-1550 (1996)]所述表达并纯化重组人 proMMP13。可以将纯化的酶用于如下监测抑制剂活性：在 21°C 下使用 1mM 氨基苯基汞酸(APMA)将纯化的 proMMP13 活化 20 小时；在有或没有抑制剂存在的情况下使用合成底物 7-甲氧基香豆素-4-基)乙酰基.Pro.Leu.Gly.Leu.N-3-(2,4-二硝基苯基)-L-2,3-二氨基丙酰基.Ala.Arg.NH<sub>2</sub> 在 35°C 下的试验缓冲液(含有 0.1M NaCl、20mM CaCl<sub>2</sub>、0.02 mM ZnCl 和 0.05% (w/v) Brij 35 的 pH 7.5 的 0.1M Tris-HCl)中将活化的 MMP13 (11.25ng/试验)保温 4-5 小时。通过测定  $\lambda_{ex}$  328nm 和  $\lambda_{em}$  393nm 处的荧光来测定活性。如下计算抑制百分比：抑制%等于[荧光<sub>+抑制剂</sub>- 荧光<sub>背景</sub>]除以[荧光<sub>-抑制剂</sub>- 荧光<sub>背景</sub>]。

可以使用对特定 MMP 而言最佳的底物和缓冲液条件、例如如 C. Graham Knight 等(1992) FEBS Lett. 296(3):263-266 所述将类似的方案用于其它表达

和纯化的 pro MMPs。

### 包括例如 TNF convertase 的 Adamalysin 族

使用部分纯化的分离的酶试验评价化合物抑制 proTNF $\alpha$  convertase 的能力,所述的酶获自如 K. M. Mohler 等(1994) Nature 370:218-220 所述的 THP-1 膜。通过在 26°C 和有或没有测试化合物存在的情况下使用底物 4',5'-二甲氧基-荧光素基 Ser.Pro.Leu.Ala.Gln.Ala.Val.Arg.Ser.Ser.Ser.Arg.Cys(4-(3-琥珀酰亚胺-1-基)-荧光素)-NH<sub>2</sub> 在试验缓冲液(含有 0.1% (w/v) Triton X-100 和 2mM CaCl<sub>2</sub> 的 pH 7.4 的 50mM Tris HCl)将部分纯化的酶保温 18 小时来测定该纯化酶的活性及其抑制量。除使用  $\lambda_{ex}$  490nm 和  $\lambda_{em}$  530nm 外,对 MMP13 测定抑制的量。如下合成底物。将该底物的肽部分以手工方式装配在 Fmoc-NH-Rink-MBHA-聚苯乙烯树脂上或通过标准方法装配在自动肽合成仪上,所述的标准方法包括使用 Fmoc-氨基酸和 O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基六氟磷酸尿鎓(uronium hexa 氟 phosphate )(HBTU)作为偶联剂与至少 4-或 5-倍过量的 Fmoc-氨基酸和 HBTU。对 Ser<sup>1</sup> 和 Pro<sup>2</sup> 进行双偶联。使用下列侧链保护策略; Ser<sup>1</sup>(丁基)、Gln<sup>5</sup>(三苯甲基)、Arg<sup>8,12</sup>(Pmc 或 Pbf)、Ser<sup>9,10,11</sup>(三苯甲基)、Cys<sup>13</sup>(三苯甲基)。装配后,通过用 DMF 处理 Fmoc-肽基-树脂而除去 N-末端 Fmoc-保护基。通过在 70°C 下用 1.5-2 当量的 4',5'-二甲氧基-荧光素-4(5)-羧酸[Khanna & Ullman, (1980) Anal Biochem. 108:156-161], 已经用二异丙基碳化二亚胺和 1-羟基苯并三唑的 DMF 溶液预活化]处理 1.5-2 小时使由此获得的氨基-肽基-树脂酰化。然后同时使二甲氧基荧光素基-肽脱保护并通过用含有水和三乙基硅烷各 5%的三氟乙酸处理使其从树脂上裂解。通过蒸发、与乙醚一起研磨并过滤来分离二甲氧基荧光素基-肽。使分离的肽与 4-(N-马来酰亚氨基)-荧光素在含有二异丙基乙胺的 DMF 中反应,通过 RP-HPLC 纯化产物且最终通过从乙酸水溶液中冻干来分离。通过 MALDI-TOF MS 和进行氨基酸分析表征产物。

### 天然底物

可以使用例如基于 E. C. Arner 等, (1998) Osteoarthritis and Cartilage 6:214-228; (1999) Journal of Biological Chemistry, 274 (10), 6594-6601 所公开的方法及其中所述的抗体来检测作为聚集蛋白聚糖降解抑制剂的本发明化

合物的活性。可以如 T. Cawston 和 A. Barrett (1979) Anal. Biochem. 99:340-345 所述测定起抑制剂作用的化合物对胶原酶的功效。

### 在基于细胞/组织活性试验中作为抑制膜 sheddases, 诸如 TNF convertase 的活性剂的金属蛋白酶活性抑制作用

可以使用基本上如 K. M. Mohler 等(1994) Nature 370:218-220 所述检测释放的 TNF 的 ELISA 评价本发明化合物在 THP-1 细胞中抑制 TNF $\alpha$  产生的细胞加工的能力。可以按照类似方式使用适宜细胞系并使用检测脱落(shed)蛋白的合适抗体测试诸如 N. M. Hooper 等在(1997) Biochem. J. 321:265-279 中所述这样的其它膜分子的转化或脱落。

### 作为抑制基于细胞的侵害的活性剂的试验

可以如 A. Albini 等在(1987) Cancer Research 47:3239-3245 中所述测定本发明化合物在侵害试验中抑制细胞迁移的能力。

### 作为抑制全血 TNF sheddase 活性的活性剂的试验

在人全血试验中评价本发明化合物抑制 TNF $\alpha$  产生的能力, 其中将 LPS 用于刺激 TNF $\alpha$  释放。用培养基(RPMI1640 + 碳酸氢盐、青霉素、链霉素和谷氨酰胺)按 1:5 稀释获自志愿者的肝素化(10 个单位/ml)人血并在 37°C 下和加湿(5%CO<sub>2</sub>/95%空气)培养箱中与 20 $\mu$ l 测试化合物(一式三份)在 DMSO 或适宜载体中一起保温(160 $\mu$ l)30 分钟, 此后添加 20 $\mu$ l LPS (大肠杆菌 0111:B4; 终浓度 10 $\mu$ g/ml)。每次试验包括单独与培养基一起保温的稀释血液对照组(6 孔/平板)或已知 TNF 抑制剂作为标准物。然后在 37°C (加湿培养箱)下将平板保温 6 小时、离心(2000rpm 10 分钟; 4°C)、收集血浆(50-100 $\mu$ l)并保存在-70°C 下的 96 孔平板中, 随后通过 ELISA 分析 TNF $\alpha$  浓度。

### 作为抑制体外软骨降解的活性剂的试验

基本上如 K. M. Bottomley 等在(1997) Biochem J. 323:483-488 中所述评价本发明化合物抑制软骨中聚集蛋白聚糖或胶原蛋白成分降解的能力。

### 药动学试验

为了评价本发明化合物的清除特性和生物利用度,使用体内药动学试验,该试验用途上述合成底物试验或可选的 HPLC 或质谱分析。这是一类可以用于评价一定范围种类的化合物清除率的试验。对动物(例如大鼠、绒猴)经静脉内或口服给予化合物的可溶性制剂(诸如 20% w/v DMSO、60% w/v PEG400)并在随后的时间点(例如 5、15、30、60、120、240、480、720、1220 分钟)取血样放入适宜的含 10U 肝素的容器中。离心后得到血浆级分并用乙腈(80% w/v 终浓度)沉淀血浆蛋白。在-20°C 下经 30 分钟后,通过离心沉淀血浆蛋白并使用 Savant 真空离心高速浓缩器将上清液级分蒸发至干。将沉淀物在试验缓冲液中再溶解且随后使用合成底物试验分析化合物含量。简单地说,对进行评价的化合物制作化合物浓度-反应曲线。评价再溶解血浆萃取物的系列稀释物的活性并使用考虑到总血浆稀释因素的浓度-反应曲线计算原始血浆样品中存在的化合物的量。

## 体内评价

### 作为抗-TNF 活性剂的试验

在大鼠中评价本发明化合物作为体内 TNF $\alpha$ 抑制剂的能力。简单地说,通过适宜途径、例如口服(p.o.)、腹膜内(i.p.)、皮下(s.c.)对数组雄性 Wistar Alderley Park (AP)大鼠(180-210g)给予化合物(6 只大鼠)或药物载体(10 只大鼠)。90 分钟后使用升高浓度的 CO<sub>2</sub> 处死大鼠并通过后大静脉将血放成 5 个单位肝素钠/ml 血。立即将血样置于冰上并在 4°C 下以 2000 rpm 离心 10 分钟且将收集的血浆冷冻在-20°C 下以用于随后的对 LPS-刺激的人血产生 TNF $\alpha$ 的作用的试验。将大鼠血浆样品融化并向 96U 孔平板中各加入 175 $\mu$ l 样品至一组设定形式的模式。然后向各孔中加入 50 $\mu$ l 肝素化人血、混合并将平板在 37°C (加湿培养箱)下保温 30 分钟。向各孔中加入 LPS (25 $\mu$ l; 终浓度 10 $\mu$ g/ml)且再持续保温 5.5 小时。将对照孔与单独的 25 $\mu$ l 培养基一起保温。然后以 2000 rpm 将平板离心 10 分钟并将 200 $\mu$ l 上清液转至 96 孔平板上且冷冻在-20°C 下以便于随后通过 ELISA 分析 TNF 浓度。

通过提供的软件得到的数据分析计算出了各化合物/剂量:

$$\text{TNF}\alpha\text{抑制百分比} = \frac{\text{平均 TNF}\alpha(\text{对照组}) - \text{平均 TNF}\alpha(\text{治疗组})}{\text{平均 TNF}\alpha(\text{对照组})} \times 100$$

### 作为抗关节炎药的试验

在 D. E. Trentham 等(1977) J. Exp. Med. 146:857 所定义的胶原蛋白诱导的关节炎(CIA)中测试如作为抗关节炎药的化合物活性。在这种模型中,溶于酸的天然 II 型胶原蛋白在以溶于弗氏不完全佐剂所得到的溶液形式给药时使大鼠产生了多关节炎。可以将类似的条件用于诱发小鼠和灵长类中的关节炎。

### 作为抗癌药的试验

可以基本上如 I. J. Fidler (1978) Methods in Cancer Research 15:399-439 所述、例如使用 B16 细胞系(B. Hibner 等在 1998 年 6 月 16-19 日 Amsterdam 第 10 届 CI-EORTC 研讨会摘要 283 p75 中所述)评价作为抗癌药的化合物的活性。

### 作为抗肺气肿药的试验

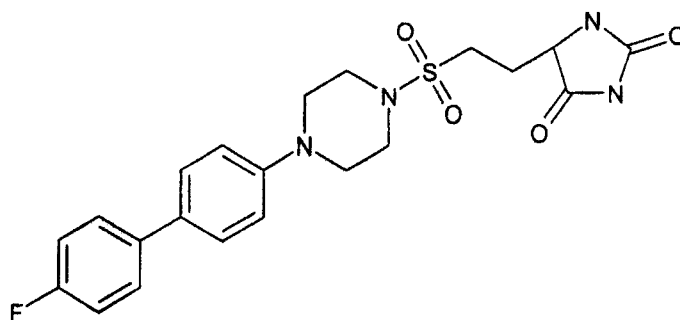
可以基本上如 Hautamaki 等(1997) Science, 277: 2002 所述评价作为抗肺气肿药的化合物的活性

现在通过下列实施例说明本发明但本发明并不限于下列实施例:

一般分析方法: 在 Varian <sup>Unity</sup>Inova 400MHz 或 Varian Mercury-VX 300MHz 仪器上记录 <sup>1</sup>H-NMR 波谱。将氯仿-*d* ( $\delta_{\text{H}}$  7.27 ppm)、二甲亚砜-*d*<sub>6</sub> ( $\delta_{\text{H}}$  2.50 ppm)或甲醇-*d*<sub>4</sub> ( $\delta_{\text{H}}$  3.31 ppm)的中心溶剂峰用作内标。在安装了 APCI 电离室的 Agilent 1100 LC-MS 系统上得到低分辨率质谱。

### 实施例 1

#### 5-(2-[[4-(4'-氟[1,1'-联苯]-4-基)-1-哌嗪基]磺酰基]乙基)-2,4-咪唑烷二酮



向 1-(4-氟苯基)-苯基哌嗪(0.125 mg, 0.48 mmol)溶于 5 ml 二氯甲烷所得到的溶液中加入三乙胺(0.06 ml, 0.5 mmol)和 2-(2,5-二氧代-4-咪唑烷基)-1-乙磺酰氯(0.113 ml 0.48 mol)。将该混合物搅拌 18 小时、用 DCM 稀释至 25 ml、用 1N HCl (5 ml)、饱和 NaHCO<sub>3</sub> (5 ml)萃取并干燥、蒸发、结晶(EtOH-二噁烷)。

LC-MS (APCI) m/z 446.9 (MH<sup>+</sup>)。

<sup>1</sup>H NMR δ 1.95m (1H); 2.1m (1.15H), 3.2 m(13.3H), 4.1m (1H), 7.05d (2H), 7.25d(2.1H), 7.65d (2.2H), 7.80d(1.8H), 8.0 bs (NH)。

如下制备原料:

### 2-(2,5-二氧代-4-咪唑烷基)-1-乙磺酰氯

在最高温度为+5°C 下和置于冰浴中的装有进气管、温度计和短回流冷凝器的三颈烧瓶中向 5-(2-{{2-(2,5-二氧代-4-咪唑烷基)乙基}乙硫基}乙基)-2,4-咪唑烷二酮 (6.9 mol)在剧烈搅拌的 25 ml AcOH 与 2 ml 水的混合物中的混悬液中通氯气鼓泡 15 分钟(直到全部沉淀溶解)。然后将该反应体系搅拌 15 分钟、在真空中蒸发至小体积(最高温度为 30°C)、溶于 50 ml 二氯甲烷、与饱和 NaHCO<sub>3</sub> (约 25 ml)、随后与 10%硫代硫酸钠一起谨慎振摇、干燥、蒸发、从 THF-己烷中结晶(Lora-Tamayo, M. 等, 1968, An. Quim., 64(6):591-606)。

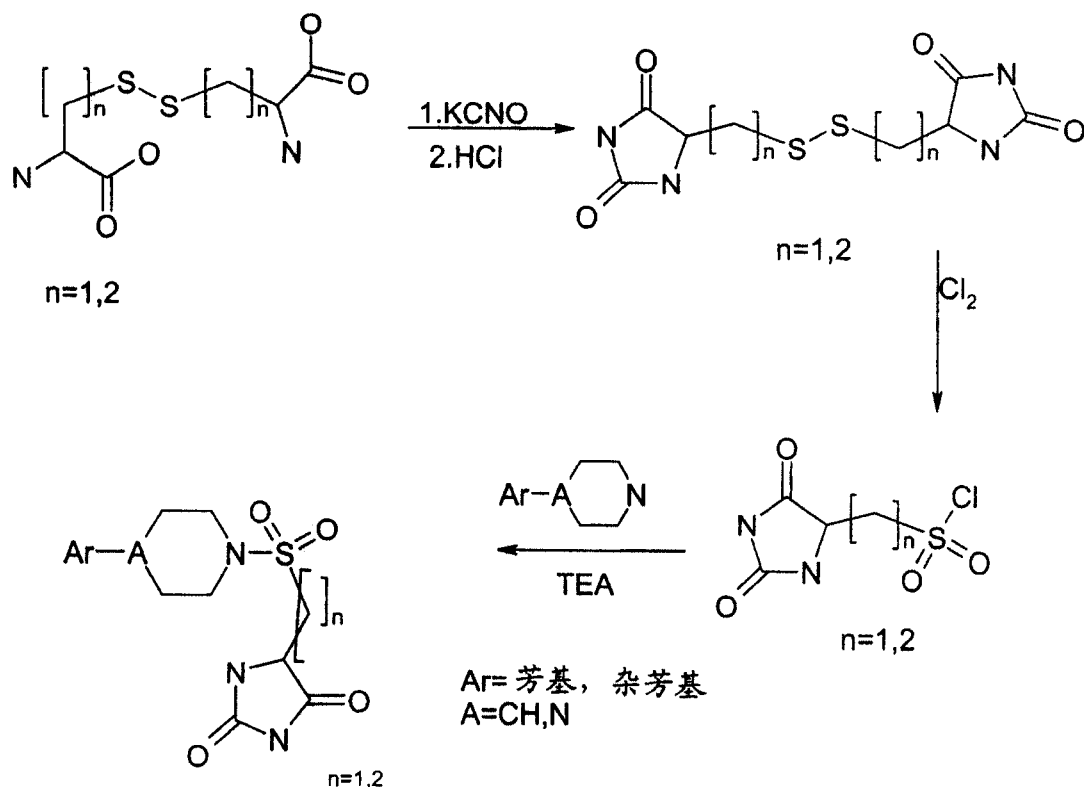
<sup>1</sup>H NMR: δ 2.55m (1.1H), 2.65m (1.8H), 2.70m (1H), 4.55m (1H)。

### 5-(2-{{2-(2,5-二氧代-4-咪唑烷基)乙基}乙硫基}乙基)-2,4-咪唑烷二酮

将商购的 RS 高胱氨酸(0.18 mol)悬浮于 25 ml 水并加入氰酸钾 1.5 g (0.2 mol) 且将该混合物在 100°C 下搅拌 45 分钟。然后使该体系部分冷却并立即加入 10 ml 的 10% HCl 并在 100°C 下将该混合物再搅拌 50 分钟。将该体系置于冰箱内过夜、过滤结晶并依次用水洗涤且在真空中干燥。

LC-MS (APCI) m/z 319.1 (MH<sup>+</sup>)。

总体反应方案如下所示:



## 实施例 2

### (5R)-5-[(4-苯基-1-咪唑基)磺酰基]甲基]-2,4-咪唑烷二酮

按照实施例 1 中所示的反应方案制备标题化合物。

立即用注射器向 R-(2,5-二氧代-4-咪唑烷基)甲磺酰氯(100 mg, 0.47 mmol)溶于 2.5 ml THF 所得到的溶液中加入 1-苯基咪唑(85 mg, 0.52 mmol)和 65  $\mu\text{l}$  三乙胺(0.52 mmol)溶于 2.5 ml THF 所得到的溶液。将该混合物搅拌 3 小时、过滤沉淀的三乙基氯化铵、用两小部分 THF 洗涤、蒸发并从 EtOH 和少量 AcOH 中重结晶。

LC-MS (APCI)  $m/z$  339.1 (MH<sup>+</sup>)。

<sup>1</sup>H NMR  $\delta$  2.5 m (2H), 3.1bs(6.5H), 3.3m(2.5H), 4.55m (1H), 6.8 t(1H), 6.9d (1.88H), 7.2 t (2.05H), 9.1 bs (1.7H)。

如下制备原料:

### R-(2,5-二氧代-4-咪唑烷基)甲磺酰氯

在最高温度为 +5°C 下和置于冰浴中的装有进气管、温度计和短回流冷凝器的三颈烧瓶中向 R-5-([(2,5-二氧代-4-咪唑烷基)甲基]乙硫基)甲基)-2,4-咪唑烷二酮 (6.9 mol)于剧烈搅拌的 25 ml AcOH 与 2 ml 水的混合物中的混

悬液中通氯气鼓泡 15 分钟(直到全部沉淀溶解)。然后将该反应体系再搅拌 15 分钟、在真空中蒸发至小体积(最高温度为 30°C)、溶于 50 ml 二氯甲烷、与饱和 NaHCO<sub>3</sub> (约 25 ml)、随后与 10% 硫代硫酸钠一起谨慎振摇、干燥、蒸发、从 THF-己烷中结晶(Lora-Tamayo, M. 等, 1968, An. Quim., 64(6):591-606)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.21m (1.1H), 3.3m (0.7H), 4.65m (1H)。

### **R-5-([[(2,5-二氧代-4-咪唑烷基)甲基]乙硫基]甲基)-2,4-咪唑烷二酮**

将商购的 R 胱氨酸(0.18 mol)悬浮于 25 ml 水并加入氰酸钾 1.5 g (0.2 mol) 且将该混合物在 100°C 下搅拌 45 分钟。然后使该体系部分冷却并立即加入 10 ml 的 10% HCl 并在 100°C 下将该混合物再搅拌 50 分钟。将该体系置于冰箱内过夜、过滤结晶并依次用水洗涤且在真空中干燥。

LC-MS (APCI) m/z 291 (MH<sup>+</sup>)。

### **实施例 3**

#### **(5S)-5-([[(4-苯基-1-哌嗪基)磺酰基]甲基]-2,4-咪唑烷二酮**

按照实施例 1 中所示的反应方案制备标题化合物。

立即用注射器向 S-(2,5-二氧代-4-咪唑烷基)甲磺酰氯(100 mg, 0.47 mmol)溶于 2.5 ml THF 所得到的溶液中加入 1-苯基哌嗪(85 mg, 0.52 mmol)和 65 μl 三乙胺(0.52 mmol)溶于 2.5 ml THF 所得到的溶液。将该混合物搅拌 3 小时、过滤沉淀的三乙基氯化铵、用两小部分 THF 洗涤、蒸发并从 EtOH 和少量 AcOH 中重结晶。

LC-MS (APCI) m/z 339.1 (MH<sup>+</sup>)。

<sup>1</sup>H NMR: δ 2.5 m (2H), 3.1bs(6.5H), 3.3m (2.5H), 4.55m (1H), 6.8 t(1H), 6.9d (1.88H), 7.2 t (2.05H), 9.1 bs (1.7H)。

如下制备原料:

#### **S-(2,5-二氧代-4-咪唑烷基)甲磺酰氯**

在最高温度为+5°C 下和置于冰浴中的装有进气管、温度计和短回流冷凝器的三颈烧瓶中向 S-5-([[(2,5-二氧代-4-咪唑烷基)甲基]乙硫基]甲基)-2,4-

咪唑烷二酮(6.9 mol)于剧烈搅拌的 25 ml AcOH 与 2 ml 水的混合物中的混悬液中通氯气鼓泡 15 分钟(直到全部沉淀溶解)。然后将该反应体系再搅拌 15 分钟、在真空中蒸发至小体积(最高温度为 30°C)、溶于 50 ml 二氯甲烷、与饱和 NaHCO<sub>3</sub> (约 25 ml)、随后与 10% 硫代硫酸钠一起谨慎振摇、干燥、蒸发、从 THF-己烷中结晶(Lora-Tamayo, M.等, 1968, An. Quim., 64(6):591-606)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.2m (0.9H), 3.35m (0.9H), 4.50m (1H)。

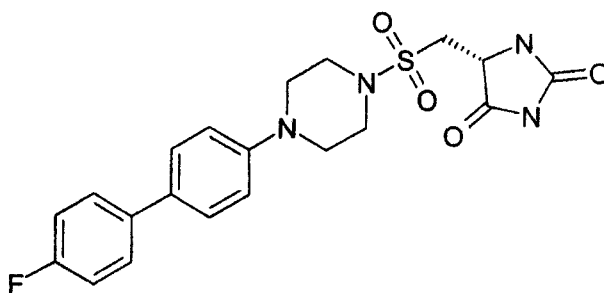
#### S-5-([[(2,5-二氧代-4-咪唑烷基)甲基]乙硫基]甲基)-2,4-咪唑烷二酮

将商购的 S 胱氨酸(0.18 mol)悬浮于 25 ml 水并加入氰酸钾 1.5 g (0.2 mol) 且将该混合物在 100°C 下搅拌 45 分钟。然后使该体系部分冷却并立即加入 10 ml 的 10% HCl 并在 100°C 下将该混合物再搅拌 50 分钟。将该体系置于冰箱内过夜、过滤结晶并依次用水洗涤且在真空中干燥。

LC-MS (APCI) m/z 291.1 (MH<sup>+</sup>)。

#### 实施例 4

#### (R)-5-([[(4-(4'-氟[1,1'-联苯]-4-基)-1-哌嗪基]磺酰基)甲基]-2,4-咪唑烷二酮



在室温下将[(R)-2,5-二氧代咪唑烷基]甲磺酰氯(0.0127 g, 0.060 mmol)、1-(4'-氟[1,1'-联苯]-4-基)哌嗪(0.0154 g, 0.060 mmol)、三乙胺(0.0084 mL, 0.060 mmol)和干四氢呋喃(0.70 mL)搅拌过夜。加入聚苯乙烯甲基异氰酸酯(0.025 g, 0.030 mmol)并将该混合物振摇过夜。将白色混悬液谨慎转入圆底烧瓶, 用四氢呋喃(2x1 mL)冲洗树脂并将洗涤液转入大部分混悬液中。蒸发溶剂, 将白色固体悬浮于水(5 mL)中、在滤膜上收集、用水(2x1 mL)洗涤、抽吸至无水并在 45°C 下真空中干燥过夜而得到约 0.010 g 标题化合物。

LC-MS (APCI)  $m/z$  434 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.8 (1H, bs), 7.98 (1H, d,  $J=2$ Hz), 7.63 (2H, dd,  $J_1=5$ Hz,  $J_2=9$ Hz), 7.53 (2H, d,  $J=9$ Hz), 7.23 (2H, t,  $J=9$ Hz), 7.05 (2H, d,  $J=9$ Hz), 4.45 (1H, ddd,  $J_1=2$ Hz,  $J_2=4$ Hz,  $J_3=6$ Hz), 3.51 (1H, dd,  $J_1=15$ Hz,  $J_2=7$ Hz), 3.44 (1H, dd,  $J_1=15$ Hz,  $J_2=4$ Hz), 3.35-3.25 (8H, m's; 被水的信号掩盖) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  173.7, 161.3 (d,  $J=243$ Hz), 157.3, 149.8, 136.4 (d,  $J=3$ Hz), 130.1, 127.7 (d,  $J=8$ Hz), 127.2, 116.2, 115.5 (d,  $J=21$ Hz), 53.4, 49.4, 48.0, 44.9.

如下制备原料:

按照 Mosher 等, 1958, J. Org. Chem 23:1257 所述制备[(*R*)-2,5-二氧代咪唑啉烷基]甲磺酰氯。

#### 1-(4'-氟[1,1'-联苯]-4-基)哌嗪

在 80°C 下的氮气环境中将 4-溴-4'-氟联苯(4.46 g, 17.8 mmol)、N-叔丁氧基羰基哌嗪(3.97 g, 21.3 mmol)、叔丁醇钠(2.39 g, 24.9mmol)、外消旋 2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘(*rac*-BINAP) (0.082 g, 0.131 mmol)、双-(二亚苄基丙酮)钯(0) (0.041 g, 0.045 mmol)和干甲苯(45 mL)搅拌 6 小时。过滤该温热混合物, 用温甲苯将固体洗涤两次并将滤液在真空中浓缩而得到桔红色粗品, 将其与乙醚(50mL)一起搅拌 2 小时。将固体过滤、用小体积的乙醚洗涤并在 45°C 下的真空中干燥过夜而得到 5.57 g (产率 88%)的 4-(4'-氟[1,1'-联苯]-4-基)-1-哌嗪甲酸叔丁酯。将该产物(5.52 g, 15.5 mmol)溶于二噁烷(150 mL)并与 4M 盐酸(8.1 mL)一起在室温下搅拌过夜。加入浓盐酸(3.0 mL)并在 45°C 下持续搅拌 1.5 小时且在 60°C 下搅拌 1 小时。将该溶液浓缩至干并将固体与乙醚(100 mL)一起研磨、过滤、用小体积的乙醚洗涤并在 45°C 下的真空中干燥 2 小时而得到 5.26 g (产率 103%)的 1-(4'-氟[1,1'-联苯]-4-基)哌嗪二盐酸盐、为淡黄色盐。

LC-MS (APCI)  $m/z$  257 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.40 (2H, bs), 7.64 (2H, dd,  $J_1=6$ Hz,  $J_2=9$ Hz), 7.55 (2H, d,  $J=9$ Hz), 7.24 (2H, t,  $J=9$ Hz), 7.07 (2H, d,  $J=9$ Hz), 3.46-3.41 (4H, m),

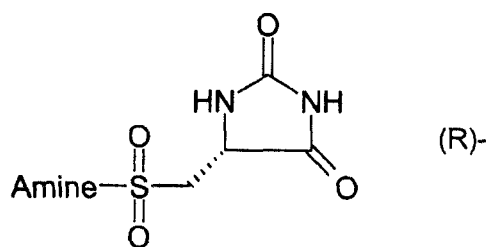
3.25-3.17 (4H, m).

将该盐用氢氧化钠水溶液处理并将碱溶于二氯甲烷。用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥、过滤并浓缩有机相而得到标题化合物、为黄白色固体。

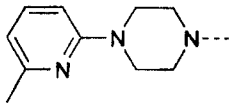
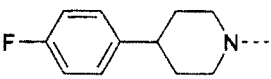
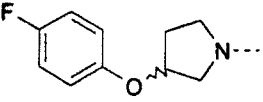
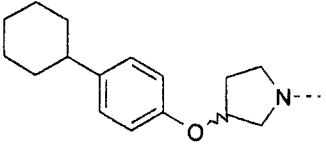
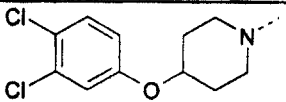
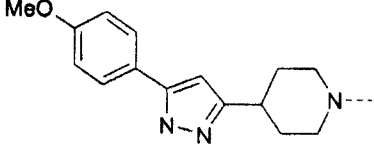
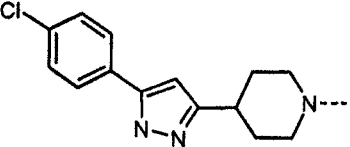
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.61 (2H, dd,  $J_1=6\text{Hz}$ ,  $J_2=9\text{Hz}$ ), 7.49 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.22 (2H, t,  $J=9\text{Hz}$ ), 6.98 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 3.10-3.06 (4H, m), 2.86-2.81 (4H, m)。

### 实施例 5

使用与实施例 4 中所述类似的步骤, 使[(4*R*)-2,5-二氧代咪唑烷基]甲磺酰氯与合适的伯胺或仲胺反应而得到下列化合物。所用的所有胺类均为商购。

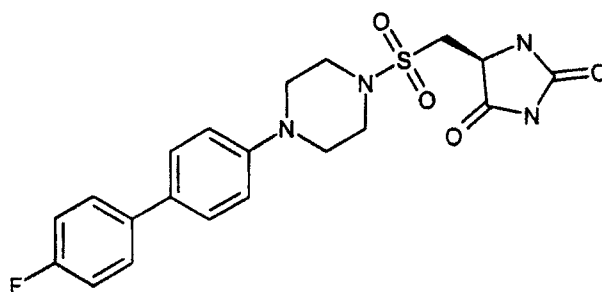


下表中给出了上述结构的各化合物的胺部分。

 <p>MW. 353.40 m/z 354 (MH<sup>+</sup>)</p>	 <p>MW. 355.39 m/z 356 (MH<sup>+</sup>)</p>
 <p>MW. 357.36 m/z 358 (MH<sup>+</sup>)</p>	 <p>MW. 421.52 m/z 422 (MH<sup>+</sup>)</p>
 <p>MW. 422.29 m/z 423 (MH<sup>+</sup>)</p>	 <p>MW. 433.49 m/z 434 (MH<sup>+</sup>)</p>
 <p>MW. 437.91    m/z 438 (MH<sup>+</sup>)</p>	

### 实施例 6

#### (S)-5-(((4-(4'-氟[1,1'-联苯]-4-基)-1-哌嗪基)磺酰基)甲基)-2,4-咪唑烷二酮



在室温下将[(S)-2,5-二氧代咪唑烷基]甲磺酰氯(0.0127 g, 0.060 mmol)、1-(4'-氟[1,1'-联苯]-4-基)哌嗪(0.0154 g, 0.060 mmol)、三乙胺(0.0084 mL, 0.060 mmol)和干四氢呋喃(0.70 mL)搅拌过夜。加入聚苯乙烯甲基异氰酸酯(0.025 g,

0.030 mmol)并将该混合物振摇过夜。将白色混悬液谨慎转入圆底烧瓶,用四氢呋喃(2x1 mL)冲洗树脂并将洗涤液转入大部分混悬液中。蒸发溶剂,将白色固体悬浮于水(5 mL)中、在滤膜上收集、用水(2x1 mL)洗涤、抽吸至无水并在 45°C 下的真空中干燥过夜而得到约 0.010 g 标题化合物。

LC-MS (APCI)  $m/z$  433 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10.8 (1H, br s), 7.98 (1H, d,  $J=2$ Hz), 7.63 (2H, dd,  $J_1=5$ Hz,  $J_2=9$ Hz), 7.53 (2H, d,  $J=9$ Hz), 7.23 (2H, t,  $J=9$ Hz), 7.05 (2H, d,  $J=9$ Hz), 4.45 (1H, ddd,  $J_1=2$ Hz,  $J_2=4$ Hz,  $J_3=6$ Hz), 3.51 (1H, dd,  $J_1=15$ Hz,  $J_2=7$ Hz), 3.44 (1H, dd,  $J_1=15$ Hz,  $J_2=4$ Hz), 3.35-3.25 (8H, m's; 被水的信号掩盖)。

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  173.7, 161.3 (d,  $J=243$ Hz), 157.3, 149.8, 136.4 (d,  $J=3$ Hz), 130.1, 127.7 (d,  $J=8$ Hz), 127.2, 116.2, 115.5 (d,  $J=21$ Hz), 53.4, 49.4, 48.0, 44.9。

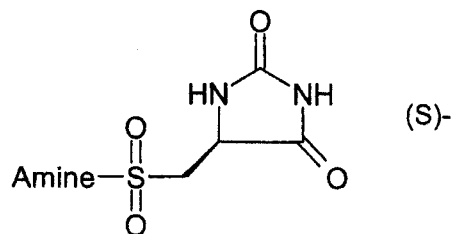
如下制备原料:

按照 Mosher 等, 1958, J. Org. Chem 23:1257 所述制备[(S)-2,5-二氧代咪唑烷基]甲磺酰氯。

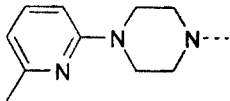
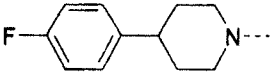
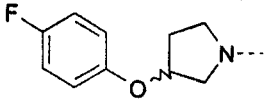
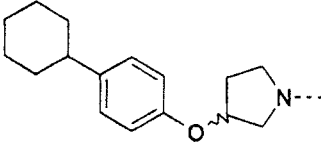
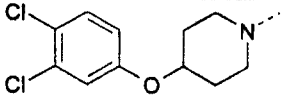
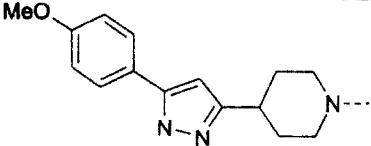
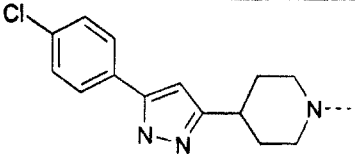
按照实施例 4 制备 1-(4'-氟[1,1'-联苯]-4-基)哌嗪。

### 实施例 7

使用与实施例 6 中所述类似的方法,使[(4S)-2,5-二氧代咪唑烷基]甲磺酰氯与合适的伯胺或仲胺反应而得到下列化合物。所用的所有胺类均为商购。

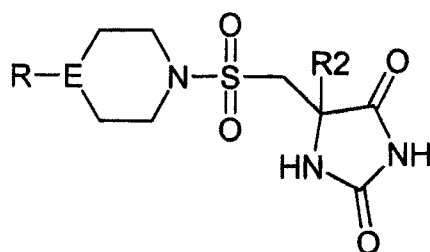


下表中给出了上述结构的各化合物的胺部分。

 <p>MW. 353.40 m/z 354 (MH<sup>+</sup>)</p>	 <p>MW. 355.39 m/z 356 (MH<sup>+</sup>)</p>
 <p>MW. 357.36 m/z 358 (MH<sup>+</sup>)</p>	 <p>MW. 421.52    m/z 422 (MH<sup>+</sup>)</p>
 <p>MW. 422.29 m/z 423 (MH<sup>+</sup>)</p>	 <p>MW. 433.49    m/z 434 (MH<sup>+</sup>)</p>
 <p>MW. 437.91    m/z 438 (MH<sup>+</sup>)</p>	

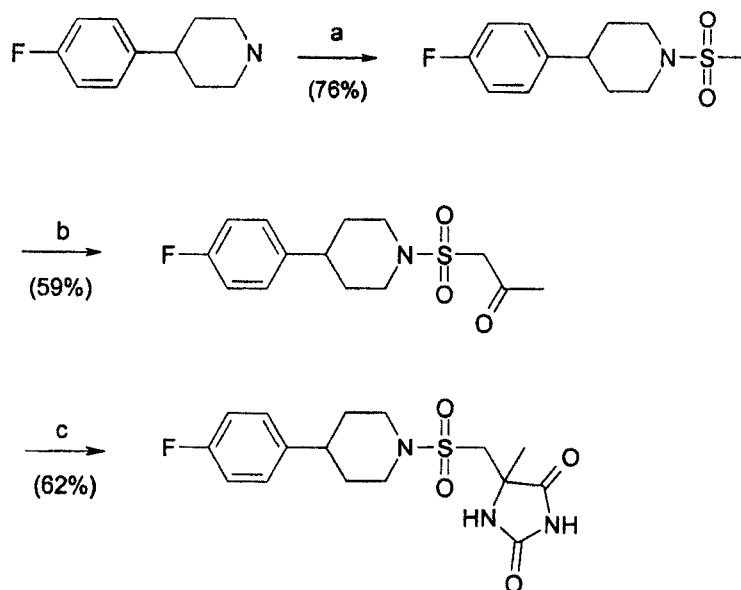
### 实施例 8

合成具有下列一般结构的乙内酰脲类(其中 E 是碳或杂原子):



有代表性的合成路线:

(5R,S)-5-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮。



试剂: a)  $\text{MeSO}_2\text{Cl}$ , DCM,  $0^\circ\text{C}$ , 2.5 小时。 b) i. LHMDS, THF, 45 分钟。 ii. MeOAc, THF, 40 分钟。 c) KCN,  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ , 50%EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$ ,  $70^\circ\text{C}$ , 17 小时。

### 磺酰基-酰胺中间体

结构	分析 <sup>(1)</sup>
	m/z 258 (MH <sup>+</sup> )
	m/z 291 (MH <sup>+</sup> )
	m/z 310 (MH <sup>+</sup> )
	m/z 267 (MH <sup>+</sup> )
	m/z 259 (MH <sup>+</sup> )
	m/z 273 (MH <sup>+</sup> )
	m/z 243 (MH <sup>+</sup> )
	m/z 274 (MH <sup>+</sup> )

<sup>(1)</sup>: NMR-数据参见实验部分。

#### 4-(4-氟-苯基)-1-甲磺酰基-哌啶

在氮气环境中冰/水浴上将 4-(4-氟-苯基)哌啶盐酸盐(2.16g; 10mmol)和二异丙基乙胺(4.35ml; 25mmol)溶于 DCM (60ml)并冷却。将甲磺酰氯(1.56ml; 10.1mmol)溶于 DCM (5ml)并在 2 分钟内逐滴加入。将该反应混合物在冰/水浴上搅拌 2.5 小时。将该反应混合物用 pH=2 的稀 HCl (水溶液)、H<sub>2</sub>O 和 1M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 洗涤。干燥有机相(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、过滤并蒸发而得到粗产物,使其从 THF/正庚烷中重结晶。通过过滤取出无色结晶并在 45°C 下的真空中干燥。得到 1.96g (产率 76%)的标题化合物。

LC-MS (APCI) m/z 258 (MH<sup>+</sup>)。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.31 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 2.80 (dt, 2H), 2.64 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.65 (m, 2H)。

#### 5-氟-2-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基氧基)-吡啶

如合成 4-(4-氟-苯基)-1-甲磺酰基-哌啶中所述制备标题化合物。

用 5-氟-2-(哌啶-4-基氧基)-吡啶(2.13g; 10mmol) (如 WO 99-GB2801 中所述制备该化合物)、二异丙基乙胺(2.20ml; 12.5mmol)和甲磺酰氯(1.56ml; 10.1mmol)得到 2.14g (74%)的标题化合物。

LC-MS (APCI) m/z 291 (MH<sup>+</sup>)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.20 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 6.87 (d, 1H), 5.09 (m, 1H), 3.41-3.30 (m, 2H), 3.15-3.06 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.04 (m, 2H), 1.75 (m, 2H)。

#### 1-(甲基磺酰基)-4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪

将 1-[5-(三氟甲基)-吡啶-2-基]-哌嗪(1.0g; 4.3mmol)和二异丙基乙胺(0.9ml; 5.4mmol)溶于 DCM (10ml)。加入分子筛(4A)并在冰/水浴上冷却该溶液。加入甲磺酰氯(0.9ml; 12mmol)并将形成的淤浆搅拌 15 分钟,使该反应混合物达到室温并在 1 小时后通过添加 5% KHCO<sub>3</sub> 使该反应停止。蒸发溶剂并使残余物溶于 DCM 和 5% KHCO<sub>3</sub> 之间。用 DCM (1x)分离并萃取水相。将合并的有机相干燥(MgSO<sub>4</sub>)、过滤并蒸发至得到粗产物、为淡黄色固体。

从 EtOAc/庚烷中重结晶(3x)得到标题化合物、为无色结晶。

得到 1.06g (产率 79%)的标题化合物。

纯度>95% (HPLC, 254nm)

LC-MS (APCI) m/z 310 (MH<sup>+</sup>)。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.44 (1H, bs), 7.85 (1H, dd), 7.02 (1H, d), 3.77 (4H, bt), 3.20 (4H, bt), 2.90 (3H, s)。

如合成 1-(甲基磺酰基)-4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪所述制备下列化合物

#### 6-[4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]吡啶-3-腈

将 6-(1-哌嗪基)-吡啶-3-腈(2.07g; 11mmol)、二异丙基乙胺(2.4ml; 13.8mmol)和甲磺酰氯(0.86ml; 11mmol)于 DCM (20ml)中反应而得到 2.53g (86%)的标题化合物。

纯度>95% (NMR)。

LC-MS (APCI) m/z 267 (MH<sup>+</sup>)。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.52 (1H,dd), 7.90 (1H, dd), 7.00 (1H, d), 3.79 (4H, brt), 3.19 (4H, bt), 2.90 (3H, s)。

#### 1-(4-氟苯基)-4-(甲基磺酰基)哌嗪

将 1-(4-氟苯基)-哌嗪(1.98g; 11mmol) 、二异丙基乙胺(2.4ml; 13.8mmol)和甲磺酰氯(0.86ml; 11mmol)于 DCM (20ml)中反应而得到 2.46g (86%)的标题化合物。

纯度>95% (NMR)。

LC-MS (APCI) m/z 259 (MH<sup>+</sup>)。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.11-6.96 (4H, m), 3.28-3.20 (4H, m), 3.20-3.14 (4H, m), 2.92 (3H, s)。

#### 1-[(4-氟苯基)甲基]-4-(甲基磺酰基)哌嗪

将 1-(4-氟-苄基)-哌嗪(2.14g; 11mmol) 、二异丙基乙胺(2.4ml; 13.8mmol)和甲磺酰氯(0.86ml; 11mmol)于 DCM (20ml)中反应而得到 1.97g (65%)的标

题化合物。

纯度>95% (NMR)

LC-MS (APCI) m/z 273 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.40-7.28 (2H, m), 7.21-7.10 (2H, m), 3.50 (2H, bs), 3.10 (4H, m), 2.87 (3H, bs), 2.44 (4H, m).

#### 2-[4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]嘧啶

将 1-(2-嘧啶基)-哌嗪二盐酸盐(2.61g; 11mmol)和二异丙基乙胺(7.2ml; 41.3mmol)在 DCM (20ml)中搅拌 30 分钟。通过过滤除去沉淀的盐并蒸发溶剂, 将残余物重新溶于 DCM (20ml)。加入二异丙基乙胺(2.4ml; 11mmol)和 4A 分子筛, 将黄色溶液在冰/水浴上冷却并加入甲磺酰氯(0.86ml; 11mmol)。将所得红色溶液搅拌 15 分钟, 使该反应混合物达到室温并在 1 小时后通过添加 5% KHCO<sub>3</sub>使该反应停止。蒸发溶剂并将残余物溶于 DCM 与 5%KHCO<sub>3</sub>之间。因形成泡沫而难以进行分离。用 NaCl 饱和水相并将 pH 调节至 10-11。用 EtOAc (3x)萃取。将合并的有机相干燥(K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)、过滤并蒸发至得到粗产物、为红色固体。从 EtOAc/庚烷中重结晶(3x)得到标题化合物、为红色粉末。得到 0.6g (产率 22%)的标题化合物。

纯度>95% (NMR)。

LC-MS (APCI) m/z 243 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.39 (2H, d), 6.68 (1H, t), 3.85 (4H, bt), 3.17 (4H, bt), 2.88 (3H, s)。

#### 4-(4-氟苯基)-1-(甲基磺酰基)哌啶

如合成 4-(4-氟-苯基)-1-甲磺酰基-哌啶所述制备标题化合物。

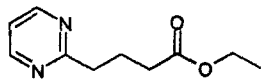
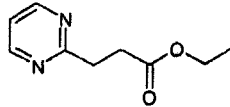
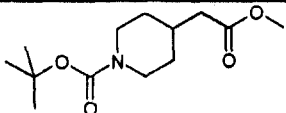
将 4-(4-氟苯基)哌啶盐酸盐(0.9g, 3.9 mmol)、二异丙基乙胺(1.7 ml, 9.7 mmol)和甲磺酰氯(0.33ml, 4.3 mmol)溶于 DCM (30ml)并在从 EtOAc/庚烷中重结晶后得到 0.82g (78%)标题化合物。

纯度> 95%。

LC-MS(APCI) m/z 274 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR CDCl<sub>3</sub>: ? 1.83 (2H, dd); 1.92-2.01 (2H, m); 2.55-2.68 (1H, m); 2.79 (2H, dt); 2.85 (3H, s); 3.97 (2H, d); 7.16 (2H, d); 7.32 (2H, d)。

**酯中间体**

结构	分析
	m/z 195 (MH+) <sup>1</sup> H-NMR
	m/z 181 (MH+)
	m/z 158 (MH+ - boc)

所用的所有其它酯类均为商购或如上所述。

**4-嘧啶-2-基-丁酸乙酯**

将 2-溴嘧啶(1.0g, 6.3mmol)在干 THF (8mL)中制成淤浆。使 N<sub>2</sub> (g)通过该淤浆鼓泡 5 分钟。加入 Pd(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8mg, 0.03mmol)和 PPh<sub>3</sub> (23.6mg, 0.09mmol)。在 N<sub>2</sub>-气中一次加入 4-乙氧基-4-氧代-丁基溴化锌(0.5M/THF) (15mL, 7.5mL)。将所得棕色溶液在室温下搅拌 2 小时。加入 H<sub>2</sub>O (5mL)并将该混合物搅拌 60 分钟, 此后蒸发溶剂。将残余物再溶于 DCM (150mL)并用 0.5M 柠檬酸三钠(100mL)、H<sub>2</sub>O (100mL)和盐水(100mL)洗涤、干燥(MgSO<sub>4</sub>)、过滤并蒸发得到 1.3 g 的橙色油状物。将该粗产物在 70g 的 Si-60 凝胶上纯化, 使用 100%庚烷-100% EtOAc 作为洗脱剂进行梯度洗脱。收集含有产物的级分并蒸发溶剂而得到黄色油状物。认为通过 NMR 证实纯度>95%足以是我们所需要的。得到 1.12g (产率 92%)的标题化合物。

LC-MS (APCI) m/z 195 (MH+).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 8.67 (d, 2H), 7.14 (t, 1H), 4.12 (q, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.41 (t, 2H), 2.18 (q, 2H), 1.25 (t, 3H).

**3-嘧啶-2-基-丙酸乙酯**

将 2-溴嘧啶(1.0g, 6.3mmol)溶于 THF (8 mL)并通过氮气鼓泡。加入 Pd(MeCN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8mg, 0.03mmol)和 PPh<sub>3</sub> (23.6mg, 0.09mmol), 随后添加 3-乙氧基-3-氧代丙基溴化锌(15mL, 7.5mmol)。将该反应体系在室温下搅拌几天。

将粗产物在使用庚烷- EtOAc 3 :1 作为洗脱剂的硅胶上纯化而得到 0.60g (52%)的标题化合物。

LC-MS (APCI) m/z 181 (MH<sup>+</sup>).

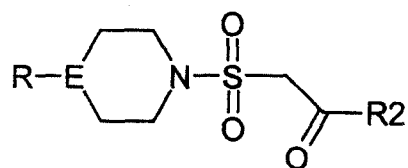
#### 4-(2-甲氧基-2-氧代乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

将 4-(2-甲氧基-2-氧代亚乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.6 g, 14 mmol)和用水 (0.8 g)湿润的 10% Pd/C 在 MeOH (75 mL)中混合并在 H<sub>2</sub> (1 atm)中搅拌 4 小时。将该混合物通过塞利特硅藻土过滤并浓缩得到标题化合物(3.6 g, 99%)。

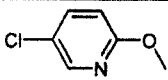

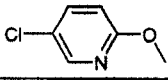

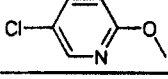

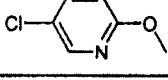
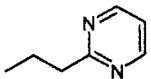
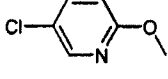
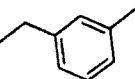
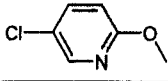
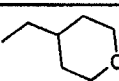
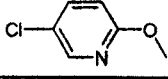
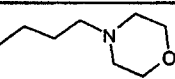
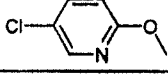
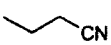
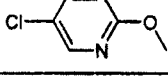
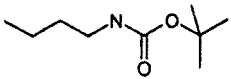
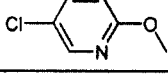
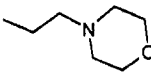
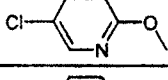

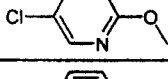
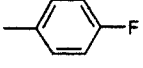
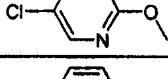

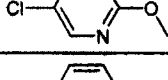
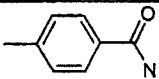
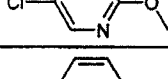
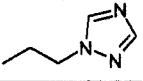
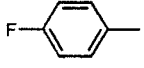
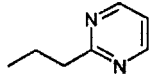
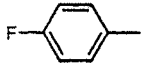
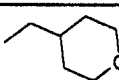
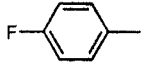
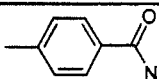
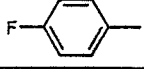

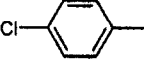
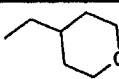
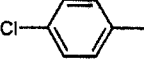
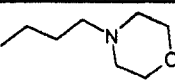
LC-MS (APCI) m/z 158 (MH<sup>+</sup>-boc).

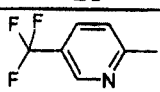
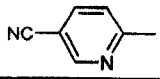
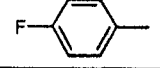
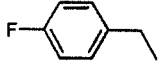
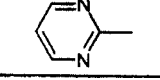
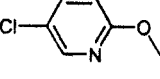
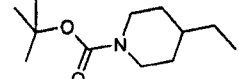
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ4.07 (2 H, bs); 3.68 (3 H, s); 2.72 (2 H, t); 2.25 (2 H, d, J=7.1 Hz); 2.01-1.86 (1 H, m); 1.68 (2 H, d); 1.46 (9 H, s); 1.23-1.08 (2 H, m).

#### 酮中间体



R	E	R <sub>2</sub>	分析
	CH	Me	m/z 300 (MH <sup>+</sup> )
	CH		H-NMR. 参见实验部分
	CH		m/z 394 (MH <sup>+</sup> )
	CH		m/z 406 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(1)</sup>
	CH	Me	m/z 333 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(1)</sup>
	CH		m/z 423 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(1)</sup>
	CH		m/z 427 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(1)</sup>
	CH		m/z 439 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(1)</sup>

R	E	R2	分析
	CH		m/z 347 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(1)</sup>
	CH		m/z 361 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(1)</sup>
	CH		m/z 375 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(1)</sup>
	CH		m/z 425 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(1)</sup>
	CH		m/z 423 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(1)</sup>
	CH		m/z 417 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(1)</sup>
	CH		m/z 446 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(1)</sup>
	CH		m/z 372 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(1)</sup>
	CH		m/z 476 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(1)</sup>
	CH		m/z 432 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(1)</sup>
	CH		m/z 395 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(1)</sup>
	CH		m/z 413 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(1)</sup>
	CH		m/z 385 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(1)</sup>
	CH		-
	CH		m/z 414 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(1)</sup>
	CH		m/z 392 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(1)</sup>
	CH		m/z 384 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(1)</sup>
	CH		m/z 405 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(1)</sup>
	CH		m/z 352 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(1)</sup>
	CH		m/z 400 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(1)</sup>
	CH		m/z 429 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(1)</sup>

R	E	R2	分析
	N	Me	m/z 352 (MH+) <sup>(1)</sup>
	N	Me	m/z 309 (MH+) <sup>(1)</sup>
	N	Me	m/z 301 (MH+) <sup>(1)</sup>
	N	Me	m/z 315 (MH+) <sup>(1)</sup>
	N	Me	m/z 285 (MH+) <sup>(1)</sup>
	CH		m/z 517 (MH+) <sup>(1)</sup>

(1): 粗产物, 没有得到 NMR, mtrl. 直接用于下一合成步骤。

### 1-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-磺酰基]-丙-2-酮。

在保护性氮气环境中将 4-(4-氟-苯基)-1-甲磺酰基-哌啶 (100mg; 0.39mmol)溶于干 THF (3mL)。在室温下一次加入双(三甲基甲硅烷基)氨基锂溶于 THF (1.0mL; 1.0mmol)所得到的 1.0 M 溶液, 将所得黄色溶液搅拌 45 分钟。加入溶于干 THF (0.5mL)的乙酸甲酯(50mg; 0.68mmol), 将该混合物在室温下搅拌 40 分钟。通过添加 NH<sub>4</sub>Cl (饱和) (2mL)使该反应停止。蒸发该混合物并将所得固体溶于 DCM 与 H<sub>2</sub>O 的混合物。分离有机相并用盐水洗涤、干燥(MgSO<sub>4</sub>)、过滤并蒸发。将粗产物在使用 100%庚烷-50%EtOAc 梯度的 20g 的 Si-60 凝胶上纯化, 使用 20mL/分钟流速并将 UV=254nm 用于检测。蒸发含有产物的级分并该步骤得到标题化合物、为无色固体。得到 70mg (产率 59%)。

TLC(Si-60; EtOAc:庚烷(2:1)): R<sub>f</sub>=0.65

LC-MS (APCI) m/z 300.1 (MH+).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 7.17 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.93 (m, 2H), 2.94 (dt, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.91 (m, 2H), 1.77 (m, 2H)。

如合成 1-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-磺酰基]-丙-2-酮所述制备下列化合物

### 1-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-磺酰基]-4-苯基-丁-2-酮

由 4-(4-氟-苯基)-1-甲磺酰基-哌啶 (100mg; 0.39mmol)、3-苯基丙酸甲酯(112mg; 0.68mmol) 和双(三甲基甲硅烷基)氨基锂 1.0 M/THF (1.0mL; 1.0mmol)得到 93 mg (61%)的标题化合物。

TLC(Si-60; EtOAc:庚烷(2:1)):  $R_f=0.68$

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  7.30-7.10 (m, 7H), 6.99 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.11 (t, 2H), 2.94 (t, 2H), 2.83 (dt, 2H) 2.57 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.70 (m, 2H)。

#### 1-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-磺酰基]-5-咪唑-戊-2-酮

由 4-(4-氟-苯基)-1-甲磺酰基-哌啶 (100mg; 0.39mmol)、4-咪唑-1-基-丁酸乙酯(127mg; 0.70mmol)和双(三甲基甲硅烷基)氨基锂 1.0 M/THF (1.0mL; 1.0mmol)得到 75 mg (48%)的标题化合物。

LC-MS (APCI)  $m/z$  394 (MH<sup>+</sup>)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  7.48 (s, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.02 (m, 2H), 6.93 (s, 2H), 4.00 (t, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.90 (m, 2H), 2.92 (dt, 2H), 2.77 (t, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.12 (q, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.77 (m, 2H)。

#### 1-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-磺酰基]-5-噻唑-2-基-戊-2-酮

将 4-(4-氟-苯基)-1-甲磺酰基-哌啶 (150mg; 0.39mmol)溶于干 THF (3mL)并在冰/盐水混合物上冷却。加入双(三甲基甲硅烷基)氨基锂溶于 THF (1.5mL; 1.5mmol)所得到的 1.0 M 溶液并将该混合物搅拌 40 分钟。加入溶于 THF (0.5mL)的 4-噻唑-2-基-丁酸乙酯(169mg; 0.87mmol), 将该反应体系搅拌 30 分钟且然后使之达到室温。2 小时后, 对该反应混合物进行 LC/MS 分析显示原料转化率>98%且通过添加饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (水溶液) (2mL)使该反应停止。蒸发该混合物并将所得固体溶于 DCM 与 5% $\text{KHCO}_3$  的混合物。分离有机相并用 DCM 将水相萃取一次。将合并的有机相用盐水洗涤、干燥( $\text{MgSO}_4$ )、过滤并蒸发至得到黄色油状物。将油状物溶于 EtOAc 并加入异己烷, 直到形成固体。蒸发溶剂得到黄色固体粗产物。仅使用 LC/MS 分析该物质且不进行进一步纯化而用于下一步。得到 234 mg 的标题化合物。

LC-MS (APCI)  $m/z$  406.1 (MH<sup>+</sup>)。

如合成 1-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-磺酰基]-5-咪唑-2-基-戊-2-酮所述制备标题化合物。得到它们的粗产物且不经纯化而使用。

#### 1-[4-(5-氟-吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-磺酰基]-丙-2-酮

以 5-氟-2-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基氧基)-吡啶(150mg; 0.51mmol)、乙酸甲酯(61mg; 0.82mmol)和双(三甲基甲硅烷基)氨基锂 1.0M/THF (1.3ml; 1.3mmol)作为原料。得到 161mg 的粗标题化合物。不进一步纯化而使用。

LC-MS (APCI) m/z 333.1 (MH<sup>+</sup>)。

#### 1-[4-(5-氟-吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-磺酰基]-4-苯基-丁-2-酮

以 5-氟-2-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基氧基)-吡啶(150mg; 0.51mmol)、3-苯基丙酸甲基酯(126mg; 0.77mmol)和双(三甲基甲硅烷基)氨基锂 1.0M/THF (1.3ml; 1.3mmol)作为原料。得到 258mg 的粗标题化合物。不进一步纯化而使用。

LC-MS (APCI) m/z 423.2 (MH<sup>+</sup>)。

#### 1-[4-(5-氟-吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-磺酰基]-5-咪唑-1-基-戊-2-酮

以 5-氟-2-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基氧基)-吡啶(150mg; 0.51mmol)、4-咪唑-1-基-丁酸乙酯(140mg; 0.77mmol)和双(三甲基甲硅烷基)氨基锂 1.0M/THF (1.3ml; 1.3mmol)作为原料。得到 268mg 的粗标题化合物。不进一步纯化而使用。

LC-MS (APCI) m/z 427.2 (MH<sup>+</sup>)。

#### 1-[4-(5-氟-吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-磺酰基]-5-咪唑-1-基-戊-2-酮

以 5-氟-2-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基氧基)-吡啶(150mg; 0.51mmol)、4-咪唑-1-基-丁酸乙酯(140mg; 0.77mmol)和双(三甲基甲硅烷基)氨基锂 1.0M/THF (1.3ml; 1.3mmol)作为原料。得到 244mg 的粗标题化合物。不进一步纯化而使用。

LC-MS (APCI) m/z 439.2 (MH<sup>+</sup>)。

#### 1-[4-(5-氟-吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-磺酰基]-丁-2-酮

LC-MS (APCI) m/z 347 (MH+)

1-[4-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-磺酰基]-戊-2-酮

LC-MS (APCI) m/z 361 (MH+)

1-[4-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-磺酰基]-4-甲基-戊-2-酮

LC-MS (APCI) m/z 375 (MH+)

1-[4-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-磺酰基]-4-噻啶-2-基-丁-2-酮

LC-MS (APCI) m/z 425 (MH+)

1-({4-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]哌啶-1-基}磺酰基)-3-(3-甲基苯基)丙-2-酮

LC-MS (APCI) m/z 423 (MH+)

1-({4-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]哌啶-1-基}磺酰基)-3-四氢-2H-吡喃-4-基丙-2-酮

LC-MS (APCI) m/z 417 (MH+)

1-({4-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]哌啶-1-基}磺酰基)-5-吗啉-4-基戊-2-酮

LC-MS (APCI) m/z 446 (MH+)

5-({4-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]哌啶-1-基}磺酰基)-4-氧代戊腈

LC-MS (APCI) m/z 372 (MH+)

5-({4-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]哌啶-1-基}磺酰基)-4-氧代戊基氨基甲酸 1,1-二甲基乙酯

LC-MS (APCI) m/z 476 (MH+)

1-({4-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]哌啶-1-基}磺酰基)-4-吗啉-4-基丁-2-酮

LC-MS (APCI) m/z 432 (MH+)

2-({4-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]哌啶-1-基}磺酰基)-1-苯基乙酮

LC-MS (APCI) m/z 395 (MH+)

2-({4-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]哌啶-1-基}磺酰基)-1-(4-氟苯基)乙酮

LC-MS (APCI) m/z 413 (MH+)

2-({4-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]哌啶-1-基}磺酰基)-1-(1H-咪唑-4-基)乙酮

LC-MS (APCI) m/z 385 (MH+)

4-({4-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]哌啶-1-基}磺酰基)乙酰基]苯甲酰胺

n.d.

1-({4-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]哌啶-1-基}磺酰基)-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁-2-酮

LC-MS (APCI) m/z 414 (MH+)

1-{{4-(4-氟苯基)哌啶-1-基}磺酰基}-4-噻啶-2-基丁-2-酮

LC-MS (APCI) m/z 392 (MH+)

1-{{4-(4-氟苯基)哌啶-1-基}磺酰基}-3-四氢-2H-吡喃-4-基丙-2-酮

LC-MS (APCI) m/z 384 (MH+)

4-({4-(4-氟苯基)哌啶-1-基}磺酰基)乙酰基]苯甲酰胺

LC-MS (APCI) m/z 405 (MH+)

2-{{4-(4-氟苯基)哌啶-1-基}磺酰基}-1-(1H-咪唑-4-基)乙酮

LC-MS (APCI) m/z 352 (MH+)

1-{{4-(4-氟苯基)哌啶-1-基}磺酰基}-3-四氢-2H-吡喃-4-基丙-2-酮

LC-MS (APCI) m/z 400 (MH+)

1-{{4-(4-氯苯基)哌啶-1-基}磺酰基}-5-吗啉-4-基戊-2-酮

LC-MS (APCI) m/z 429 (MH+)

1-{{4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基}磺酰基}丙-2-酮

LC-MS (APCI) m/z 352.1 (MH+)

6-{4-[(2-氧代丙基)磺酰基]哌嗪-1-基}吡啶-3-腈

LC-MS (APCI) m/z 309.1 (MH+)

1-{{4-(4-氟苯基)哌嗪-1-基}磺酰基}丙-2-酮

LC-MS (APCI) m/z 301.1 (MH+)

1-{{4-[(4-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}磺酰基}丙-2-酮

LC-MS (APCI) m/z 315.1 (MH+)

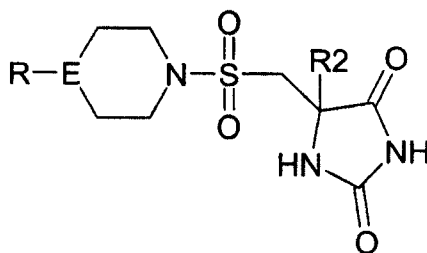
1-[(4-噻啶-2-基哌嗪-1-基)磺酰基]丙-2-酮

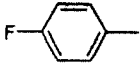
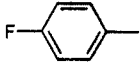
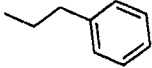
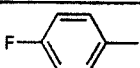
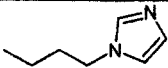
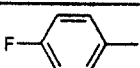
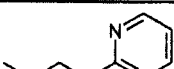
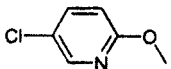
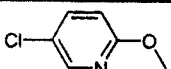
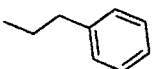
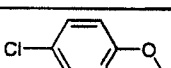
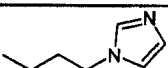
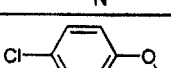
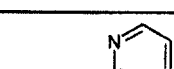
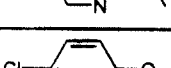

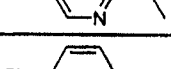

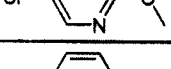

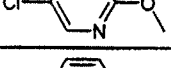
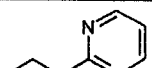
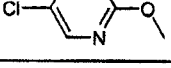
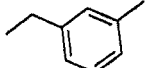
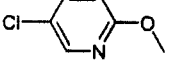
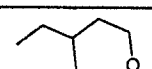
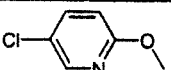
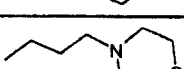
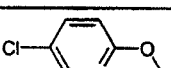

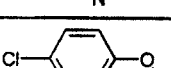
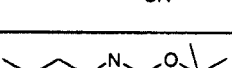
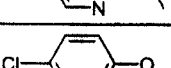
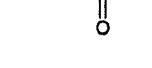
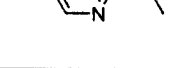

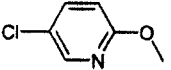
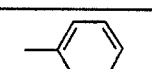
LC-MS (APCI) m/z 285.1 (MH+)

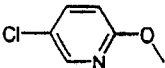

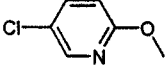
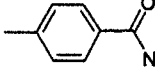
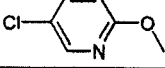
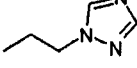
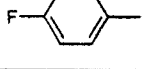
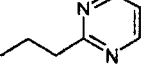
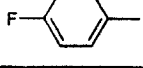
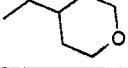
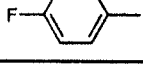
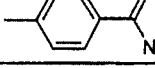
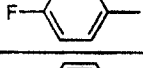





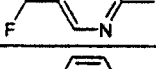
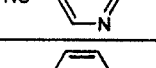
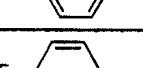
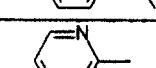

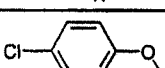
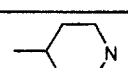
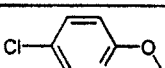

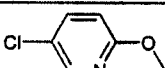

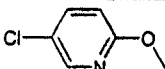

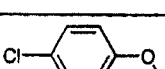
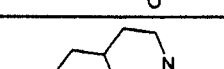
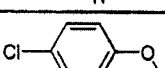
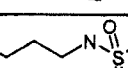


4-[3-{{4-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]哌啶-1-基}磺酰基}-2-氧代丙基]哌啶-1-甲酸 1,1-二甲基乙酯

LC-MS (APCI) m/z 517 (MH+).

### 通式 I 的乙内酰脲类



R	E	R2	分析
	CH	Me	m/z 370 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(1)</sup>
	CH		m/z 460 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(1)</sup>
	CH		m/z 464 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(1)</sup>
	CH		m/z 476 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(1)</sup>
	CH	Me	m/z 403 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(1)</sup>
	CH		m/z 493 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(1)</sup>
	CH		m/z 497 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(1)</sup>
	CH		m/z 509 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(1)</sup>
	CH		m/z 417 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(1)</sup>
	CH		m/z 431 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(1)</sup>
	CH		m/z 445 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(1)</sup>
	CH		m/z 495 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(1)</sup>
	CH		m/z 493 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(1)</sup>
	CH		m/z 487 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(1)</sup>
	CH		m/z 517 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(1)</sup>
	CH		m/z 442 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(1)</sup>
	CH		m/z 547, 490 (MH <sup>+</sup> ), -tBu <sup>(1)</sup>
	CH		m/z 502 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(2)</sup>
	CH		m/z 465 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(2)</sup>
	CH		m/z 483 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(2)</sup>

<b>R</b>	<b>E</b>	<b>R2</b>	<b>分析</b>
	CH		m/z 455 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(2)</sup>
	CH		m/z 508 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(2)</sup>
	CH		m/z 484 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(2)</sup>
	CH		m/z 462 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(1)</sup>
	CH		m/z 454 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(1)</sup>
	CH		m/z 475 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(1)</sup>
	CH		m/z 422 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(2)</sup>
	CH		m/z 470 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(1)</sup>
	CH		m/z 499 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(1)</sup>
	N	Me	m/z 422 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(1)</sup>
	N	Me	m/z 379 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(1)</sup>
	N	Me	m/z 371 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(1)</sup>
	N	Me	m/z 385 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(1)</sup>
	N	Me	m/z 355 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(1)</sup>
	CH		m/z 446 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(1)</sup>
	CH		m/z 472 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(1)</sup>
	CH		m/z 403 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(1)</sup>
	CH		m/z 466 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(1)</sup>
	CH		m/z 530 (MH <sup>+</sup> - boc) <sup>(1)</sup>
	CH		m/z 486 (MH <sup>+</sup> - boc) <sup>(1)</sup>
	CH		m/z 524 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(1)</sup>

(1): 获得的 NMR, 参见实验部分。

(2): 未经纯化。

**(5R,S)-5-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮**

在 22 mL 密封管内将酮 1-[4-(4-氟苯基)-哌啶-1-磺酰基]-丙-2-酮(68mg; 0.23mmol)、KCN (30mg; 0.46mmol)和 $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$  (111mg; 1.16mmol)悬浮于 50% EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (8mL)中并加热至 70°C, 形成溶液。将该混合物在 70°C 下搅拌 17 小时。在管中形成固体, 将该混合物冷却至室温并蒸发溶剂, 将残余物悬浮于水中并使用 1.0M HCl 将 pH 调节至 pH=6 且通过过滤取出沉淀的产物并用水洗涤。用 NaCl 饱和水相并用 MeCN 萃取。将固体物质和 MeCN 溶液合并并蒸发。使用半制备型 HPLC 系统和 C-18 柱纯化粗产物, 将 MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$ +0.1%TFA 用作洗脱剂。合并含有产物的级分并通过蒸发除去溶剂而得到标题化合物、为无色固体。得到 53 mg (产率 62%)。

经 NMR 的纯度 >98%

LC-MS (APCI) m/z 370.0 (MH+).

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.74 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.51 (d, 1H), 3.34 (d, 1H), 2.86 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 1.82 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.34 (s, 3H)。

**(5R,S)-5-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-苯乙基-咪唑烷-2,4-二酮**

如合成(5R,S)-5-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮所述制备标题化合物。

由 1-[4-(4-氟苯基)-哌啶-1-磺酰基]-4-苯基-丁-2-酮(93mg; 0.24mmol)、KCN (40mg; 0.61mmol) 和 $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$  (117mg; 1.22mmol)得到 37mg (33%) 的标题化合物。

LC-MS (APCI) m/z 460.1 (MH+).

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.87 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.30 (m, 4H), 7.15 (m, 5H), 3.63 (m, 2H), 3.56 (d, 1H), 3.41 (d, 1H), 2.87 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.39 (m, 1H), 1.92 (bt, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.63 (m, 2H)。

**(5R,S)-5-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-(3-咪唑-1-基-丙基)-咪唑**

### 烷-2,4-二酮

在 22 mL 密封管内将 1-[4-(4-氟苯基)-哌啶-1-磺酰基]-5-咪唑-丁-2-酮 (75mg; 0.19mmol)、KCN (30mg; 0.46mmol)和 $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$  (91mg; 0.95mmol)溶于 EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (1/1) (10mL)并在 70°C 下搅拌 17.5 小时。再加入部分 KCN (40mg; 0.61mmol)和 $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$  (250mg; 2.60 mmol)并在 70 °C 下再搅拌 16 小时。蒸发溶剂并将残余物悬浮于  $\text{H}_2\text{O}$  中, 通过过滤取出沉淀的产物并使用半制备型 HPLC 系统和 C-18 柱纯化, 将 MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$ +0.1%TFA 用作洗脱剂。合并含有产物的级分并通过蒸发除去 MeCN, 使用 5%  $\text{KHCO}_3$  将酸性水相调节至碱性 pH=8-9 并使用 EtOAc 萃取沉淀的产物。干燥有机相( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、过滤并蒸发至得到标题化合物、为无色固体。得到 60mg (产率 68%)。

LC-MS (APCI) m/z 464.2 (MH<sup>+</sup>)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.75 (bs, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.16-7.08 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.47 (d, 1H), 3.35 (d, 1H), 2.86 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 1.86-1.50 (m, 8H)。

### (5R,S)-5-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-(3-咪唑-2-基-丙基)-咪唑烷-2,4-二酮

在 40mL 密封管中将 1-[4-(4-氟-丙基)-哌啶-1-磺酰基]-5-咪唑-2-基-戊-2-酮粗品(234mg; max 0.58mmol)、KCN (151mg; 2.3mmol)和 $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$  (557mg; 5.8mmol)悬浮于 EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (1/1) (26mL)中。将该混合物加热至 70°C 并将所得黄色溶液搅拌 16 小时。LC/MS 分析显示有 15%的酮未参与反应且再加入部分 KCN (65mg; 1mmol)和 $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$  (245mg; 2.55mmol)并将该混合物再加热至 70°C 下 16 小时。通过蒸发除去溶剂并用  $\text{H}_2\text{O}$  (25mL)处理残余物。通过过滤取出沉淀的粗产物并使用半制备型 HPLC 系统和 C-18 柱纯化, 将 MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$ +0.1%TFA 用作洗脱剂。合并含有产物的级分并通过蒸发除去 MeCN, 使用 5%  $\text{KHCO}_3$  将酸性水相调节至碱性 pH=8-9 并过滤出沉淀的产物、用水洗涤并在 40°C 和减压条件下的干燥器中干燥过夜。该步骤得到标题化合物, 为无色固体。经 NMR 的纯度>98%。得到 120mg (产量 43%, 2 步)。

LC-MS (APCI) m/z 476.2 (MH<sup>+</sup>)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.77 (s, 1H), 8.72 (d, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.36-7.27 (m, 3H), 7.15-7.09 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.50 (d, 1H), 3.34 (d, 1H), 2.92-2.80

(m, 4H), 2.62 (m, 1H), 1.86-1.54 (m, 8H)。

如合成(5R,S)-5-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-(3-咪啶-2-基-丙基)-咪唑烷-2,4-二酮所述制备下列化合物:

**(5R,S)-5-[4-(5-氟-吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮**

不需要纯化,在蒸发反应混合物并添加水后,通过 HPLC (220nm, 254nm) 和 NMR 发现沉淀的产物足够纯>98%。

得到 147mg (产率 71%, 2 步)的标题化合物、为无色固体。

LC-MS (APCI) m/z 403.1 (MH<sup>+</sup>)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.73 (bs, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.81 (dd, 1H), 6.87 (d, 1H), 5.09 (m, 1H), 3.52 (d, 1H), 3.35 (d, 1H), 3.42-3.26 (m, 2H + H<sub>2</sub>O), 3.18-3.06 (m, 2H), 2.08-1.96 (m, 2H), 1.79-1.65 (m, 2H), 1.33 (s, 3H)。

**(5S)-5-[4-(5-氟-吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮和(5R)-5-[4-(5-氟-吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮**

将相应的外消旋物(74mg)溶于 36mL 异己烷/EtOH (25/75)并通过使用下列 Gilson HPLC 系统分离成纯对映体:

柱: CHIRALCEL OD, 2.0x25 cm, 流速= 6.0 mL/分钟, 洗脱剂= 异己烷/EtOH (25/75), 温度 = 环境温度, 检测器 UV = 220nm。

收集对映体并在 CHIRALCEL OD-H 上分析,条件为 0.46x25 cm, 0.5 mL/分钟, 异己烷/EtOH (25/75), 环境温度, 220nm。

Rt = 9.88 分钟, 快速洗脱的对映体 ee>99%, 29mg (39%)。

Rt = 11.45 分钟, 慢速洗脱的对映体 ee=98.7%, 27mg (36%)。

LC-MS (APCI) m/z 403.1 (MH<sup>+</sup>)。

**(5R,S)-5-[4-(5-氟-吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-苯乙基-咪唑烷-2,4-二酮。**

以 1-[4-(5-氟-吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-磺酰基]-4-苯基-丁-2-酮粗品

(258mg; 最大值 0.51mmol)为原料。

在 70g Si-60 凝胶上使用 DCM+5%MeOH 作为洗脱剂对粗产物进行纯化。通过 NMR 和 HPLC (220nm, 254nm)得到的纯度>96%。得到 201mg (产率 80%, 2 步)的标题化合物、为无色固体。

LC-MS (APCI) m/z 493.0 (MH<sup>+</sup>)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.86 (bs, 1H), 8.21 (bd, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.33-7.24 (m, 2H), 7.22-7.14 (m, 3H), 6.87 (d, 1H), 5.10 (m, 1H), 3.56 (d, 1H), 3.42 (d, 1H), 3.43-3.28 (m, 2H + H<sub>2</sub>O), 3.20-3.08 (m, 2H), 2.66-2.52 (m, 1H), 2.45-2.31 (m, 1H), 2.08-1.96 (m, 2H), 1.96-1.83 (m, 2H), 1.81-1.65 (m, 2H)。

**(5R,S)-5-[4-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-(3-咪唑-1-基-丙基)-咪唑烷-2,4-二酮**

以 1-[4-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-磺酰基]-5-咪唑-1-基-戊-2-酮粗品 (268mg; 最大值 0.51mmol)为原料。得到 151mg (产率 59%, 2 步)的标题化合物、为无色固体。

经 NMR 的纯度 >98%。

LC-MS (APCI) m/z 497.2 (MH<sup>+</sup>)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.81 (bs, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.59 (bs, 1H), 7.13 (bs, 1H), 6.88 (bs, 1H), 6.87 (d, 1H), 5.08 (m, 1H), 3.47 (d, 1H), 3.40-3.28 (m, 3H + H<sub>2</sub>O), 3.17-3.06 (m, 2H), 2.07-1.95 (m, 2H), 1.79-1.64 (m, 3H), 1.61-1.48 (m, 3H)。

**(5R,S)-5-[4-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-(3-嘧啶-2-基-丙基)-咪唑烷-2,4-二酮**

以 1-[4-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-磺酰基]-5-嘧啶-2-基-戊-2-酮粗品 (244mg; 最大值 0.51mmol)为原料。得到 105mg (产率 49%, 2 步)的标题化合物、为无色固体。

经 NMR 的纯度 >98%。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.77 (bs, 1H), 8.72 (d, 2H), 8.20 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.34 (t, 1H), 6.87 (d, 1H), 5.08 (m, 1H), 3.50 (d, 1H),

3.41-3.29 (m, 3H + H<sub>2</sub>O), 3.16-3.07 (m, 2H), 2.83 (t, 2H), 2.06-1.96 (m, 2H), 1.81-1.66 (m, 5H), 1.63-1.51 (m, 1H).

**(5S)-5-[4-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-(3-噻啶-2-基-丙基)-咪唑烷-2,4-二酮和(5R)-5-[4-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-(3-噻啶-2-基-丙基)-咪唑烷-2,4-二酮**

将相应的外消旋物(40mg)溶于 26mL 异己烷/EtOH (25/75)并通过使用与分离(5R,S)-5-[4-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮所述相同的条件分离成纯对映体。

Rt = 17.6 分钟, 对快速洗脱的对映体的 ee>99%, 17mg (42%)。

Rt = 21.0 分钟, 对慢速洗脱的对映体的 ee=98.9%, 15mg (37%)。

LC-MS (APCI) m/z 509 (MH<sup>+</sup>)。

**5-[(4-(5-氯吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基]磺酰基甲基]-5-乙基咪唑烷-2,4-二酮**

LC-MS (APCI) m/z 417 (MH<sup>+</sup>)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.76 (3H, t); 1.63 (2H, q); 1.66-1.76 (2H, m); 1.96-2.06 (2H, m); 3.12 (2H, bt); 3.48, 3.35 (1H each, ABq, J=14.9); 3.32-3.41 (2H, m); 5.04-5.12 (1H, m); 6.86 (1H, d); 7.80 (1H, dd); 7.96 (1H, s); 8.19 (1H, d); 10.73 (1H, s)。

LC-MS (APCI) m/z 417 (MH<sup>+</sup>)。

**5-[(4-(5-氯吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基]磺酰基甲基]-5-丙基咪唑烷-2,4-二酮**

LC-MS (APCI) m/z 431 (MH<sup>+</sup>)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.84 (3H, t); 1.03-1.16 (1H, m); 1.20-1.35 (1H, m); 1.58 (2H, t); 1.65-1.77 (2H, m); 1.96-2.06 (2H, m); 3.11 (2H, t); 3.21-3.42 (3H, D<sub>2</sub>O); 3.48 (1H, 半 ABq, J=14.9); 5.04-5.12 (1H, m); 6.86 (1H, d); 7.80 (1H, dd); 7.99 (1H, s); 8.19 (1H, d); 10.74 (1H, s)。

**5-[(4-(5-氯吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基]磺酰基甲基]-5-(2-甲基丙基)咪**

**咪唑烷-2,4-二酮**

LC-MS (APCI) m/z 445 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.81 (3H, d); 0.88 (3H, d); 1.50-1.59 (3H, m); 1.64-1.78 (2H, m); 1.95-2.05 (2H, m); 3.06-3.16 (2H, m); 3.22-3.41 (3H, D<sub>2</sub>O); 3.46 (1H 半 Abq, J=15.1); 5.03-5.12 (1H, m); 6.86 (1H, d); 7.80 (1H, dd); 7.99 (1H, bs); 8.19 (1H, d); 10.71 (1H, bs).

**5-[(4-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]哌啶-1-基]磺酰基)甲基]-5-(2-噻啶-2-基乙基)咪唑烷-2,4-二酮** LC-MS (APCI) m/z 495 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.66-1.78 (2H, m); 1.96-2.16 (4H, m); 2.64-2.76 (1H, m); 2.84-2.95 (1H, m); 3.08-3.18 (2H, m); 3.33-3.41 (2H, m); 3.43, 3.57 (1H each, ABq, J=14.9); 5.04-5.12 (1H, m); 6.86 (1H, d); 7.34 (1 H, t); 7.80 (1H, dd); 8.12 (1H, d); 8.19 (1H, d); 8.70 (1H, d); 10.84 (1H, s).

**5-[(4-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]哌啶-1-基]磺酰基)甲基]-5-(3-甲基苯基)甲基咪唑烷-2,4-二酮**

LC-MS (APCI) m/z 493 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.66-1.78 (2H, m); 1.96-2.07 (2H, m); 2.23 (3H, s); 2.84 (2H, s); 3.09-3.20 (2H, m); 3.34-3.43 (2H, m); 3.45, 3.69 (均为 1H, ABq, J=14.7 Hz); 5.06-5.13 (1H, m); 6.87 (1H, d); 6.93-6.98 (2H, m); 7.01-7.06 (1H, m); 7.10-7.17 (1H, m); 7.81 (1H, dd); 8.08 (1H, s); 8.20 (1H, d); 10.35 (1H, s).

**5-[(4-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]哌啶-1-基]磺酰基)甲基]-5-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)咪唑烷-2,4-二酮**

LC-MS (APCI) m/z 487 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.06-1.26 (2H, m); 1.39-1.77 (7H, m); 1.95-2.05 (2H, m); 3.06-3.27 (4H, m); 3.27-3.41 (3H, D<sub>2</sub>O); 3.48 (1H 半 ABq, J=15.0 Hz); 3.69-3.79 (2H, m); 5.03-5.12 (1H, m); 6.85 (1H, d); 7.80 (1H, dd); 8.03 (1H, bs); 8.19 (1H, d); 10.79 (1H, s).

**5-[(4-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]哌啶-1-基]磺酰基)甲基]-5-(3-吗啉-4-基丙**

**基)咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸**

LC-MS (APCI) m/z 517 (MH+).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.40-1.78 (6H, m); 1.96-2.06 (2H, m); 2.94-3.18 (6H, m); 3.31-3.44 (5H, m); 3.54 (1H 半 Abq, J=14.9 Hz); 3.60 (2H, t); 3.90-4.01 (2H, m); 4.25-6.27 (1H); 6.85 (1H, d); 7.80 (1H, dd); 8.05 (1H, bs); 8.19 (1H, d); 9.52 (1H, bs); 10.88 (1H, s).

**3-{{4-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]哌啶-1-基}磺酰基}甲基]-2,5-二氧代咪唑烷-4-基}丙腈**

LC-MS (APCI) m/z 442 (MH+).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.66-1.78 (2H, m); 1.95-2.05 (4H, m); 2.37-2.57 (2H, DMSO-d<sub>6</sub>); 3.07-3.17 (2H, m); 3.25-3.40 (2H, D<sub>2</sub>O); 3.42, 3.52 (均为 1H, Abq, J=14.7); 5.04-5.12 (1H, m); 6.86 (1H, d); 7.80 (1H, dd); 7.99 (1H, bs); 8.20 (1H, d); 10.91 (1H, s).

**3-{{4-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]哌啶-1-基}磺酰基}甲基]-2,5-二氧代咪唑烷-4-基}丙基氨基甲酸 1,1-二甲基乙酯**

LC-MS (APCI) m/z 547, 490 (MH+); (MH+)-tBu.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.10-1.27 (1H, m); 1.27-1.43 (9H, s); 1.52-1.77 (4H, m); 1.94-2.06 (2H, m); 2.80-2.90 (2H, m); 3.06-3.16 (2H, m); 3.22-3.40 (4H, D<sub>2</sub>O); 3.47 (1H half ABq, J=15.1 Hz); 5.03-5.12 (1H, m); 6.76-6.88 (2H, m); 7.80 (1H, dd); 7.95 (1H, bs); 8.19 (1H, d); 10.73 (1H, bs).

**5-{{4-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]哌啶-1-基}磺酰基}甲基]-5-(2-吗啉-4-基乙基)咪唑烷-2,4-二酮**

未纯化。

LC-MS (APCI) m/z 502 (MH+).

**5-{{4-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]哌啶-1-基}磺酰基}甲基]-5-苯基咪唑烷-2,4-二酮**

未纯化。

LC-MS (APCI) m/z 465 (MH<sup>+</sup>).

5-[(4-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]哌啶-1-基]磺酰基)甲基]-5-(4-氟苯基)咪唑烷-2,4-二酮

未纯化。

LC-MS (APCI) m/z 483 (MH<sup>+</sup>).

5-[(4-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]哌啶-1-基]磺酰基)甲基]-5-(1H-咪唑-4-基)咪唑烷-2,4-二酮

未纯化。

LC-MS (APCI) m/z 455 (MH<sup>+</sup>).

4-{4-[(4-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]哌啶-1-基]磺酰基)甲基]-2,5-二氧代咪唑烷-4-基}苯甲酰胺

未纯化。

LC-MS (APCI) m/z 508 (MH<sup>+</sup>).

5-[(4-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]哌啶-1-基]磺酰基)甲基]-5-[2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙基]咪唑烷-2,4-二酮

未纯化。

LC-MS (APCI) m/z 484 (MH<sup>+</sup>).

5-[(4-(4-氟苯基)哌啶-1-基]磺酰基)甲基]-5-(2-噻啶-2-基乙基)咪唑烷-2,4-二酮

LC-MS (APCI) m/z 462 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.62 (2H, dq); 1.77-1.86 (2H, m); 2.07-2.19 (2H, m); 2.57-2.76 (2H, m); 2.81-2.96 (3H, m); 3.42, 3.56 (均为 1H, ABq, J=14.6 Hz); 3.59-3.68 (2H, m); 7.11 (2H, t); 7.27-7.36 (3H, m); 8.08 (1H, bs); 8.71 (1H, d); 10.84 (1H, bs).

5-[(4-(4-氟苯基)哌啶-1-基]磺酰基)甲基]-5-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)咪

**咪唑烷-2,4-二酮**

LC-MS (APCI) m/z 454 (MH+).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.07-1.28 (2H, m); 1.40-1.68 (7H, m); 1.77-1.85 (2H, m); 2.56-2.67 (1H, m); 2.85 (2H, dq); 3.22 (2H, dq); 3.39-3.45 (1H, m); 3.48 (1H 半 ABq, J=14.5 Hz); 3.53-3.66 (2H, m); 3.75 (2H, dt); 7.11 (2H, t); 7.26-7.33 (2H, m); 8.00 (1H, bs); 10.68 (1H, bs).

**4-[4-([4-(4-氟苯基)哌啶-1-基]磺酰基)甲基]-2,5-二氧代咪唑烷-4-基]苯甲酰胺**

LC-MS (APCI) m/z 475 (MH+).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.61 (2H, dq); 1.77-1.88 (2H, m); 2.58-2.69 (1H, m); 2.85-3.01 (2H, m); 3.60 (1H 半 ABq, J=14.6 Hz); 3.60-3.69 (2H, m); 7.12 (2H, t); 7.26-7.34 (2H, m); 7.42 (1H, bs); 7.65 (2H, d); 7.91 (2H, d); 8.01 (1H, bs); 8.85 (1H, s); 10.95 (1H, bs).

**5-([4-(4-氟苯基)哌啶-1-基]磺酰基)甲基)-5-(1H-咪唑-4-基)咪唑烷-2,4-二酮**

未纯化。

LC-MS (APCI) m/z 422 (MH+).

**5-([4-(4-氟苯基)哌啶-1-基]磺酰基)甲基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)咪唑烷-2,4-二酮**

LC-MS (APCI) m/z 470 (MH+).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.07-1.28 (2H, m); 1.40-1.68 (7H, m); 1.76-1.85 (2H, m); 2.56-2.68 (1H, m); 2.85 (2H, q); 3.22 (2H, q); 3.48 (1H half ABq, J=14.5 Hz); 3.53-3.67 (2H, m); 3.75 (2H, t); 7.26-7.37 (4H, m); 8.02 (1H, bs); 10.79 (1H, bs).

**5-([4-(4-氟苯基)哌啶-1-基]磺酰基)甲基)-5-(3-吗啉-4-基丙基)咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸**

LC-MS (APCI) m/z 499 (MH+).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.41-1.87 (8H, m); 2.56-2.69 (1H, m); 2.86 (2H, q); 2.95-3.14 (4H, m); 3.33-3.44 (3H, m); 3.52 (1H 半 ABq,  $J=14.6$  Hz); 3.55-3.69 (4H, m); 3.90-4.00 (2H, m); 7.25-7.37 (4H, m); 8.07 (1H, s); 9.89 (1H, bs); 10.87 (1H, s)。

**(5R,S)-5-甲基-5-[(4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基]磺酰基)甲基]咪唑烷-2,4-二酮**

LC-MS (APCI)  $m/z$  422.1 (MH $^+$ )。

经 NMR 的纯度 >95%。

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.75 (1H, s); 8.44 (1H, d); 8.02 (1H, s); 7.85 (1H, dd); 7.03 (1H, d); 3.75 (4H, m); 3.55 (1H, d); 3.35 (1H, d); 3.21 (4H, m); 1.31 (3H, s)。

**6-(4-[(4R,S)-4-甲基-2,5-二氧代咪唑烷-4-基]甲基]磺酰基)哌嗪-1-基)吡啶-3-腈**

LC-MS (APCI)  $m/z$  379.1 (MH $^+$ )。

经 NMR 的纯度 >99%。

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.74 (1H, s); 8.52 (1H, d); 8.00 (1H, s); 7.90 (1H, dd); 7.00 (1H, d); 3.78 (4H, m); 3.55 (1H, d); 3.36 (1H, d); 3.20 (4H, m); 1.31 (3H, s)。

**(5R,S)-5-[(4-(4-氟苯基)哌嗪-1-基]磺酰基)甲基]-5-甲基咪唑烷-2,4-二酮**

LC-MS (APCI)  $m/z$  371.1 (MH $^+$ )。

经 NMR 的纯度 >98%。

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.75 (1H, s); 8.03 (1H, s); 7.11-6.95 (4H, m); 3.56 (1H, d); 3.36 (1H, d); 3.25 (4H, m); 3.15 (4H, m); 1.33 (3H, s)。

**(5R,S)-5-[(4-[(4-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基]磺酰基)甲基]-5-甲基咪唑烷-2,4-二酮**

LC-MS (APCI)  $m/z$  385.1 (MH $^+$ )。

经 NMR 的纯度 >95%。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.72 (1H, s); 7.99 (1H, s); 7.33 (2H, m); 7.15 (2H, m); 3.50 (2H, s); 3.49 (1H, d); 3.30 (1H, d); 3.12 (4H, m); 2.42 (4H, m); 1.32 (3H, s).

**(5R,S)-5-甲基-5-[(4-咪唑啉-2-基哌嗪-1-基)磺酰基]甲基咪唑烷-2,4-二酮。**

LC-MS (APCI)  $m/z$  355.1 (MH<sup>+</sup>).

经 NMR 的纯度 >99%。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.74 (1H, s); 8.40 (2H, d); 8.01 (1H, s); 6.68 (1H, t); 3.83 (4H, m); 3.53 (1H, d); 3.33 (1H, d); 3.18 (4H, m); 1.31 (3H, s).

**5-(3-氨基丙基)-5-[(4-[(5-氟吡啶-2-基)氧基]哌啶-1-基)磺酰基]甲基咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸**

将 3-{4-[(4-[(5-氟吡啶-2-基)氧基]哌啶-1-基)磺酰基]甲基}-2,5-二氧代咪唑烷-4-基}丙基氨基甲酸 1,1-二甲基乙酯(426mg, 0.78mmol) 溶于 10 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  并加入 4 mL 的 TFA。将该反应体系在室温下搅拌 1 小时。除去溶剂而得到 408mg (93%)的标题化合物、为白色固体。

LC-MS (APCI)  $m/z$  446 (MH<sup>+</sup>).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.48-1.63 (1H, m); 1.69-1.96 (5H, m); 2.01-2.12 (2H, m); 2.93 (2H, t); 3.20-3.29 (2H, m); 3.40, 3.60 (均为 1H ABq,  $J=14.6$  Hz); 3.44-3.54 (2H, m); 4.85 (4H,  $\text{D}_2\text{O}$ ); 5.14-5.22 (1H, m); 6.78 (1H, d); 7.67 (1H, dd); 8.08 (1H, d).

**5-[4-(5-氟-吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-哌啶-4-基-咪唑烷-2,4-二酮盐酸盐**

将 4-{4-[4-(5-氟-吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-2,5-二氧代-咪唑烷-4-基}-哌啶-1-甲酸叔丁酯(100 mg, 0.16 mmol)溶于 2M 盐酸(乙酸乙酯, 30 ml)和甲醇(5 ml)。将该溶液在 50 °C 下搅拌 1 小时。蒸发得到 90.5 mg (0.16 mmol)的标题化合物 5-[4-(5-氟-吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-哌啶-4-基-咪唑烷-2,4-二酮盐酸盐, 定量产率。

LC-MS (APCI)  $m/z$  472.3 (MH<sup>+</sup>).

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.88 (1H, s); 9.05 (1H, d); 8.48 (1H, m); 8.21 (1H,

d); 7.82 (1H, dd); 6.87 (1H, d); 5.10 (1H, m); 3.47 (2H, s); 3.43-3.13 (7H, m); 2.78 (2H, m); 2.02-1.39 (9H, m).

**4-{4-[4-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-2,5-二氧代-咪唑烷-4-基}-哌啶-1-甲酸叔丁酯**

为了制备反应的酯, 用哌啶-1,4-二甲酸 1-叔丁酯 4-甲酯, 例如参见 Albert A Carr 等, Journal of Organic Chemistry (1990), 55(4), 1399-401。

LC-MS (APCI) m/z 472.3 (MH<sup>+</sup>-Boc)。

**5-[4-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-(四氢-吡喃-4-基)-2,4-二酮**

LC-MS (APCI) m/z 403.2 (MH<sup>+</sup>)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.77 (1H, s); 8.20 (1H, d); 8.19 (1H, s); 7.81 (1H, dd); 6.87 (1H, d); 5.09 (1H, m); 3.88 (2H, t); 3.45 (2H, s); 3.38 (2H, m); 3.21 (2H, t); 3.13 (2H, m); 2.02 (2H, m); 1.84 (1H, t); 1.72 (2H, m); 1.60 (1H, d); 1.32 (4H, m)。

**5-[4-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-吡啶-4-基-咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸**

LC-MS (APCI) m/z 466.2 (MH<sup>+</sup>)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.15 (1H, s); 8.97 (1H, s); 8.76 (2H, d); 8.20 (1H, d); 7.82 (2H, dd); 7.80 (1H, d); 6.86 (1H, d); 5.10 (1H, m); 4.17 (1H, m); 3.73 (1H, d); 3.41 (2H, m); 3.17 (2H, m); 2.08 (2H, m); 1.72 (2H, m)。

**4-({4-[(4-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]哌啶-1-基]磺酰基)甲基]-2,5-二氧代咪唑烷-4-基}甲基)哌啶-1-甲酸1,1-二甲基乙酯**

基本上如合成(5R,S)-5-[4-(4-氯-苯基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮所述制备标题化合物。

LC-MS (APCI) m/z 530 (MH<sup>+</sup> -boc)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.88-1.10 (2H, m); 1.30-1.77 (16H, m); 1.94-2.06 (2H, m); 2.53-2.77 (2H, m); 3.05-3.17 (2H, m); 3.21-3.41 (4H, D<sub>2</sub>O); 3.48 (1H

半 ABq,  $J=14.7$  Hz); 3.73-3.88 (2H, m); 5.03-5.12 (1H, m); 6.86 (1H, d); 7.80 (1H, dd); 8.04 (1H, bs); 8.19 (1H, d); 10.55 (1H, bs)。

**5-[(4-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]哌啶-1-基]磺酰基)甲基]-5-(哌啶-4-基甲基)咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐**

如合成 5-(3-氨基丙基)-5-[(4-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]哌啶-1-基]磺酰基)甲基]咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸所述制备标题化合物。

LC-MS (APCI)  $m/z$  486 (MH<sup>+</sup>)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.17-1.40 (2H, m); 1.47-1.81 (7H, m); 1.94-2.07 (2H, m); 2.75-2.93 (2H, m); 3.06-3.42 (7H, m); 3.50 (1H 半 ABq,  $J=15.6$  Hz); 5.04-5.12 (1H, m); 6.85 (1H, d); 7.80 (1H, dd); 8.06 (1H, s); 8.08-8.22 (2H, m); 8.45 (1H, bd); 10.85 (1H, s)。

**N-(3-{4-[(4-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]哌啶-1-基]磺酰基)甲基]-2,5-二氧代咪唑烷-4-基}丙基)甲磺酰胺**

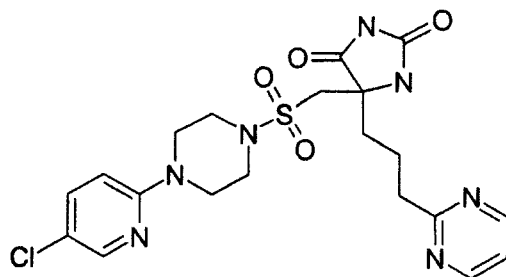
将 5-(3-氨基丙基)-5-[(4-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]哌啶-1-基]磺酰基)甲基]咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸(100mg, 0.18mmol)在 2 mL DCM 中制成淤浆。加入 DIPEA (62 $\mu$ L, 0.36mmol)并将该淤浆搅拌几分钟。加入磺酰氯(16 $\mu$ L, 0.18mmol)并将该反应混合物在室温下搅拌过夜。通过制备型 HPLC 纯化粗产物。

LC-MS (APCI)  $m/z$  524 (MH<sup>+</sup>)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.19-1.52 (2H, m); 1.58-1.77 (4H, m); 1.95-2.06 (2H, m); 2.85 (3H, s); 2.83-2.93 (2H, m); 3.12 (2H, t); 3.19-3.46 (3H, D<sub>2</sub>O); 3.50 (1H half ABq,  $J=15.7$  Hz); 5.04-5.12 (1H, m); 6.86 (1H, d); 6.97 (1H, t); 7.80 (1H, dd); 8.01 (1H, s); 8.19 (1H, d); 10.79 (1H, s)。

**实施例 9**

**(5R,S)-5-[4-(5-氯-吡啶-2-基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-(3-嘧啶-2-基-丙基)-咪唑烷-2,4-二酮**



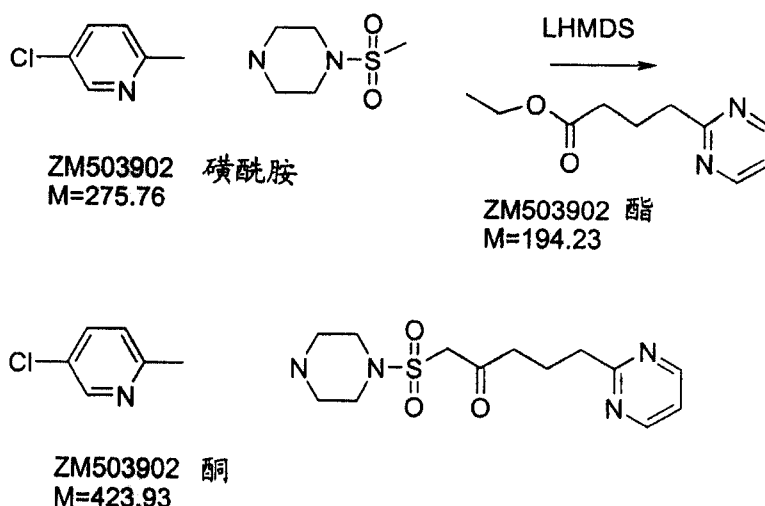
在 75°C 下(油温)的密封瓶内将 1-([4-(5-氯-2-吡啶基)-1-哌嗪基]磺酰基)-5-(2-吡啶基)-2-戊酮(0.397 g, 0.936 mmol)、氰化钾(0.122 g, 1.87 mmol)、碳酸铵(0.500 g, 4.68 mmol)和 50%乙醇(4 mL)搅拌 17 小时。通过旋转蒸发除去乙醇,用 1M HCl 将 pH 调节至 6,将该混悬液过滤、用少量水洗涤固体、收集并在 45°C 下的真空中干燥。通过添加氯化钠固体至饱和并用乙腈(2x10 mL)萃取该混合物而从含水滤液中回收更多的产物。用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并浓缩有机相而得到第二批产物。将合并的产物溶于四氢呋喃(5-10 mL)、使其吸附在硅胶(3 g)上并加入短硅胶柱。用 EtOAc、随后用 EtOAc-MeCN (1:1)洗脱而得到 0.30 g (产率 65%)的标题化合物、为白色结晶固体。

LC-MS (APCI) m/z 494 (MH<sup>+</sup>)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.78 (1H, bs); 8.70 (2H, d, J= 5Hz); 8.13 (1H, d, J= 3Hz); 8.02 (1H, s); 7.63 (1H, dd, J<sub>1</sub>= 3Hz, J<sub>2</sub>= 9Hz); 7.33 (1H, t, J= 5Hz); 6.93 (1H, d, J= 10Hz); 3.63-3.56 (4H, m); 3.52 (1H, d, J= 14Hz); 3.34 (1H, d, J= 14Hz; 被水信号掩盖), 3.24-3.14 (4H, m); 2.82 (2H, t, J= 7Hz)和 1.79-1.50 (4H, m's)。<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 175.6, 169.5, 157.2, 157.0, 156.5, 145.6, 137.3, 119.2, 119.1, 108.8, 62.4, 52.7, 44.5, 38.2, 36.4 和 21.2。

如下制备原料:

1-([4-(5-氯-2-吡啶基)-1-哌嗪基]磺酰基)-5-(2-吡啶基)-2-戊酮

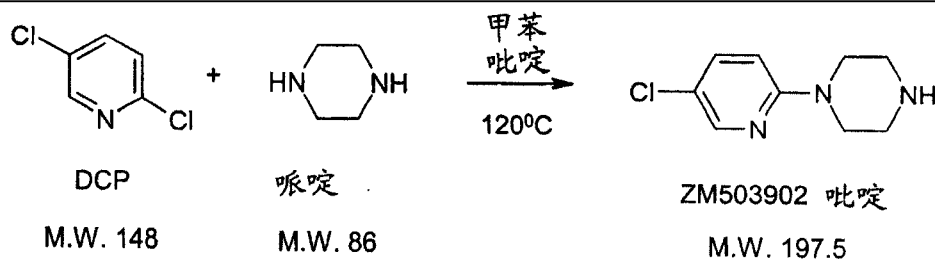


在氮气环境中将搅拌的 1-(5-氯-2-吡啶基)-1-甲基磺酰基哌嗪(0.64g, 2.32mmol)溶于干 THF (25 mL, 40 rel vol)所得到的溶液冷却至 $-10^{\circ}\text{C}$ ，从而从溶液中沉淀出磺酰胺。在 4 分钟内向该磺酰胺混悬液中逐滴加入 LHMDS 1M 的 THF (4.64mL, 4.64mmol) 溶液，然后将该混合物搅拌 40 分钟。在 4 分钟内逐滴加入 4-(2-嘧啶基)-丁酸乙酯(0.68g, 3.48mmol) (实施例 8)的干 THF (6.4 mL, 10 rel vol)溶液并将该混合物搅拌 30 分钟。用饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (0.64 mL, 1 rel vol)使该混合物抑制并蒸发而得到半固体残余物。将该残余物溶于 DCM (20 rel vol)并有机层用水(15 mL, 24 rel vol)、盐水(15mL, 24 rel vol)洗涤且用  $\text{MgSO}_4$  干燥。通过旋转蒸发除去溶剂而得到粗产物、为米白色固体(0.84g, 85%)。通过 Biotage FLASH 色谱法纯化粗产物，使用乙酸乙酯/异己烷(90:10)作为洗脱剂，从而得到纯酮，为白色无定形固体。

### 1-(5-氯-2-吡啶基)-1-甲基磺酰基哌嗪

向含有 1-(5-氯-2-吡啶基)-哌嗪(1 当量)溶于甲苯(25 个体积)的溶液中加入三乙胺(1.1 当量)并将该混合物在冰浴中冷却至 $5^{\circ}\text{C}$ 。将用甲苯(0.5 个体积)稀释的甲磺酰氯缓慢加入到冷却溶液中，保持温度低于 $10^{\circ}\text{C}$ 。一旦添加完成，就将该反应体系温热至室温。加入水(6.6 个体积)并将该混合物过滤并将滤饼在甲苯(2 个体积)中制成淤浆。然后用甲苯(2 个体积)洗涤滤饼并在 $40^{\circ}\text{C}$ 下的真空中干燥过夜。

### 1-(5-氯-2-吡啶基)-哌嗪



将固体哌啶(4 当量)加入到反应容器中。在室温下向容器中加入吡啶(1.43 个体积), 随后加入甲苯(2.14 个体积)。搅拌得到的淤浆并将其在 120°C 下加热至回流而得到完整溶液。向独立的容器中加入 2,5-二氯吡啶(DCP), 随后加入甲苯(1.43 个体积)以溶解固体。溶解过程是吸热的且必需将该溶液加温至~30°C 以得到完整溶液。然后在 5 小时内将含有 DCP 的溶液缓慢放入反应容器。此时剩余 DCP 的量应约为 20%。将该反应体系保持回流过夜至达到反应完全。

将该反应混合物冷却至室温, 然后加入水(6 个体积)。分离两层并用甲苯(5 个体积)反萃取水相。合并两有机层并用 H<sub>2</sub>O (6 个体积)再次洗涤。最终用盐水(6 个体积)洗涤有机层。

**(5S)-5-[4-(5-氯-吡啶-2-基)-哌嗪-1-磺酰基甲基]-5-(3-噻啶-2-基-丙基)-咪唑烷-2,4-二酮和(5R)-5-[4-(5-氯-吡啶-2-基)-哌嗪-1-磺酰基甲基]-5-(3-噻啶-2-基-丙基)-咪唑烷-2,4-二酮**

将相应的外消旋物(23mg)溶于 8 mL 异己烷/EtOH (25/75)并通过使用下列 Gilson HPLC 系统分离成纯对映体:

柱: CHIRALCEL OD, 2.0x25 cm, 流速 = 6.0 mL/分钟, 洗脱剂 = 异己烷/EtOH (25/75), 温度 = 环境温度, 检测器 UV = 230nm。

收集对映体并在 CHIRALCEL OD-H 上分析, 条件为: 0.46x25 cm, 0.5 mL/分钟, 异己烷/EtOH (25/75), 环境温度, 220nm。

Rt = 11.5 分钟, 对快速洗脱的对映体 ee>99%, 8.7mg (37%)。

LC-MS (APCI) m/z 494.1 (MH<sup>+</sup>)。

[α]<sub>D</sub> = -26.4° (c=0.0022 g/mL, EtOH, t=20°C)

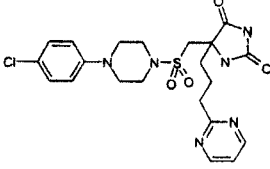
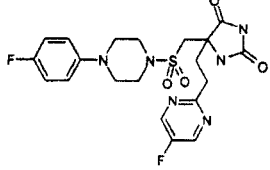
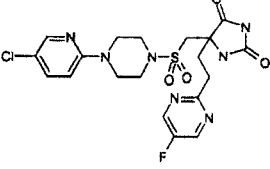
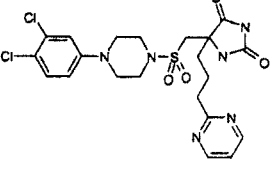
Rt = 14.5 分钟, 对缓慢洗脱的对映体 ee=98 %, 9mg (39%)。

LC-MS (APCI) m/z 494.1 (MH<sup>+</sup>)。

[α]<sub>D</sub> = +24.5° (c=0.0026 g/mL, EtOH, t=20°C)。

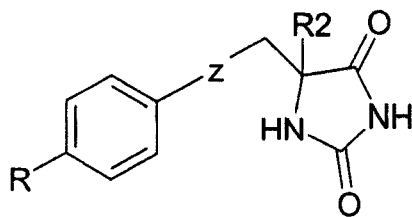
**实施例 10**

使用与实施例 8 或 9 中所述类似的方法制备下列化合物。

<p><b>5-[4-(4-氯-苯基)-哌嗪-1-磺酰基甲基]-5-(3-嘧啶-2-基-丙基)-咪唑烷-2,4-二酮</b></p>	 <p>m/z 493 (MH<sup>+</sup>)</p>
<p><b>5-[4-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-磺酰基甲基]-5-[2-(5-氟-嘧啶-2-基)-乙基]-咪唑烷-2,4-二酮</b></p>	 <p>m/z 481 (MH<sup>+</sup>)</p>
<p><b>5-[4-(5-氯-吡啶-2-基)-哌嗪-1-磺酰基甲基]-5-[2-(5-氟-嘧啶-2-基)-乙基]-咪唑烷-2,4-二酮</b></p>	 <p>m/z 498 (MH<sup>+</sup>)</p>
<p><b>5-[4-(3,4-二氯-苯基)-哌嗪-1-磺酰基甲基]-5-(3-嘧啶-2-基-丙基)-咪唑烷-2,4-二酮</b></p>	 <p>m/z 527 (MH<sup>+</sup>)</p>

**实施例 11**

按照实施例 8 中所述的方法合成具有下列通式的化合物:



### 酮中间体

R	R2	z	分析 <sup>(1)</sup>
	Me	S	GC/MS m/z 242 (M <sup>+</sup> )
	Me	S	GC/MS m/z 267 (M <sup>+</sup> )
	Me	S	GC/MS m/z 326 (M <sup>+</sup> )
	Me	SO2	LC/MS m/z 275 (MH <sup>+</sup> )
	Me	SO2	-

(1): 对 NMR-数据参见实验部分。

### 1-(1,1'-联苯-4-基硫)丙-2-酮

用苯基硼酸(231 mg, 1.89 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钨(II)与二氯甲烷的复合物 (1:1) (36 mg)、甲苯(20 ml)、甲醇(7.5 ml)、饱和碳酸钠水溶液(3.5 ml)处理 1-[(4-溴苯基)硫基]丙-2-酮(357 mg, 1.46 mmol)并在 80 °C 下共同搅拌 18 小时。冷却后用稀盐酸处理该反应混合物并萃取入乙酸乙酯。通过快速硅胶色谱纯化产物, 用 25 % 乙酸乙酯: 异己烷洗脱而得到 277 mg 产物。

GC/MS m/z: 242 [M<sup>+</sup>].

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.33 (3H, s); 3.73 (2H, s); 7.37 (1H, s); 7.42-7.48 (4H, m); 7.54-7.59 (4H, m).

如合成 1-(1,1'-联苯-4-基硫)丙-2-酮所述制备下列化合物:

**4'-[(2-氧基丙基)硫基]-1,1'-联苯-4-腈**

GC/MS m/z: 267 [M +].

 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.34 (3H, s); 3.75 (2H, s); 7.44, 7.54 (4H, abq,  $J=8.5$  Hz); 7.67, 7.74 (4H, abq,  $J=8.5$  Hz).**1-({4'-[(三氟甲基)氧基]-1,1'-联苯-4-基}硫基)丙-2-酮**

GC/MS m/z: 326 [M +].

 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.34 (3H, s); 3.73 (2H, s); 7.30 (2H, d); 7.43 (2H, d); 7.51 (2H, d); 7.58 (2H, d).**1-(1,1'-联苯-4-基磺酰基)丙-2-酮**

在室温下将 1-(1,1'-联苯-4-硫基)丙-2-酮(69 mg, 0.28mmol)与碳酸氢钠(72 mg, 0.85 mmol)、过硫酸氢钾制剂((525 mg, 0.85 mmol)、水(5 ml)和甲醇(10ml)一起搅拌 3 小时。加入水(50 ml)并将产物萃取入乙酸乙酯(3 x 25 ml)。将该萃取物用盐水洗涤、用硫酸钠干燥并蒸发至得到 78 mg (99%)产物, 其纯度足以不经进一步纯化而使用。

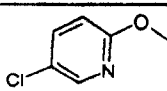
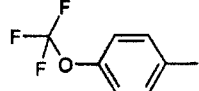
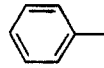
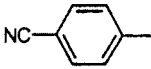
LC-MS (APCI) m/z 275 (MH+).

 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.47 (3H, s); 4.22 (2H, s); 7.44-7.54 (3H, m); 7.64 (2H, d); 7.80, 7.97 (4H, abq,  $J=8.6$  Hz).**4'-[(2-氧代丙基)磺酰基]-1,1'-联苯-4-腈**

如合成 1-(1,1'-联苯-4-基磺酰基)丙-2-酮所述制备标题化合物。

 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  2.48 (3H, s); 4.23 (2H, s); 7.74 (2H, d); 7.81 (4H, t); 8.02 (2H, d).**通式 I 的乙内酰胺类**

如合成(5R,S)-5-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮 (实施例 8)所述制备下列化合物。

R	R2	z	分析 <sup>(1)</sup>
	Me	SO2	m/z 396 (MH <sup>+</sup> )
	Me	S(O)	m/z 413 (MH <sup>+</sup> )
	Me	SO2	m/z 345 (MH <sup>+</sup> )
	Me	SO2	m/z 370 (MH <sup>+</sup> )

(1): 对 NMR-数据参见实验部分。

**(5R,S)-[4-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-苯磺酰基甲基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮**

LC-MS (APCI) m/z 396 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.27 (3H, s); 3.71, 3.78 (均为 1H, ABq, J=15.0); 7.23 (1H, d); 7.36-7.41 (2H, m); 7.82-7.87 (3H, m); 8.04 (1H, dd); 8.27 (1H, d); 10.79 (1H, s).

**5-氯-2-[[4-(甲基磺酰基)苯基]氧基]吡啶**

将 2,5-二氯吡啶(1.48g; 10mmol)、4-甲基磺酰基苯酚(1.89g; 11mmol)和 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.24g; 13mmol)在 75mL NMP 中制成淤浆。将该淤浆加热至约 170°C 下过夜。冷却后过滤出 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 并将溶剂萃取在 H<sub>2</sub>O 与 EtOAc 之间。用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥有机相并蒸发。向残余物中加入庚烷:EtOAc 2:1 并过滤出结晶 1.42 g(50%)。

LC-MS(APCI) m/z 284 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR CDCl<sub>3</sub>: δ 3.09 (3H, s); 7.02 (1H, d); 7.33 (2H, d); 7.76 (1H, dd); 8.00 (2H, d); 8.17 (1H, s).

**5-甲基-5-[[{4'-[(三氟甲基)氧基]-1,1'-联苯-4-基}亚磺酰基]甲基]咪唑烷-2,4-二酮**

在室温下将 5-甲基-5-[[{4'-[(三氟甲基)氧基]-1,1'-联苯-4-基}磺基)甲基]咪唑烷-2,4-二酮(48 mg, 0.112 mmol)与过硫酸氢钾制剂(50 mg)、碳酸氢钠(50 mg)、水(5 ml)和甲醇(10 ml)一起搅拌 18 小时。过滤出固体并使其从乙醇中

结晶而得到 20 mg 标题化合物。

LC-MS(APCI) m/z 极弱 413 (MH<sup>+</sup>)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.41 (3H, s); 3.04-3.27 (2H, m); 7.47 (2H, d); 7.67-7.73 (2H, m); 7.78-7.90 (5H, m); 8.21 和 8.37 (1H, 2 s); 10.79 和 10.91 (1H, 2 s)

**5-甲基-5-[(4'-[(三氟甲基)氧基]-1,1'-联苯-4-基]硫基)甲基]咪唑烷-2,4-二酮**

LC-MS(APCI) m/z 极弱 397 (MH<sup>+</sup>)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.33 (3H, s); 3.29 (2H, s); 7.42-7.45 (4H, m); 7.61 (2H, d); 7.77 (2H, d); 7.99 (1H, s); 10.75 (1H, s)。

**5-[(1,1'-联苯-4-基磺酰基)甲基]-5-甲基咪唑烷-2,4-二酮**

LC-MS(APCI) m/z 345 (MH<sup>+</sup>)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.27 (3H, s); 3.72, 3.81 (2H, abq, J=15.3 Hz); 7.45 (1H, t); 7.52 (2H, t); 7.76 (2H, d); 7.82 (1H, s); 7.88, 7.94 (4H, abq, J=8.9 Hz); 10.80 (1H, bs)。

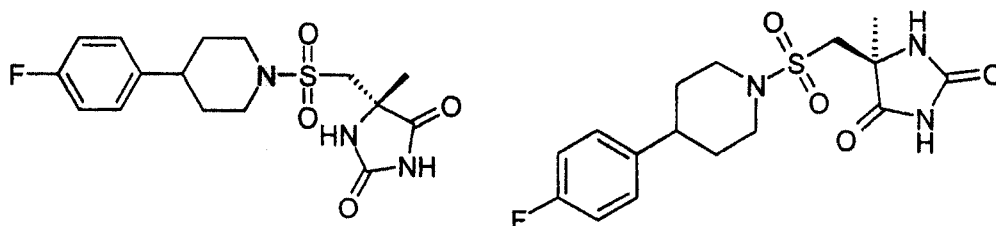
**4'-[(4-甲基-2,5-二氧代咪唑烷-4-基)甲基]磺酰基}-1,1'-联苯-4-腈**

LC-MS(APCI) m/z 极弱 370 (MH<sup>+</sup>)。

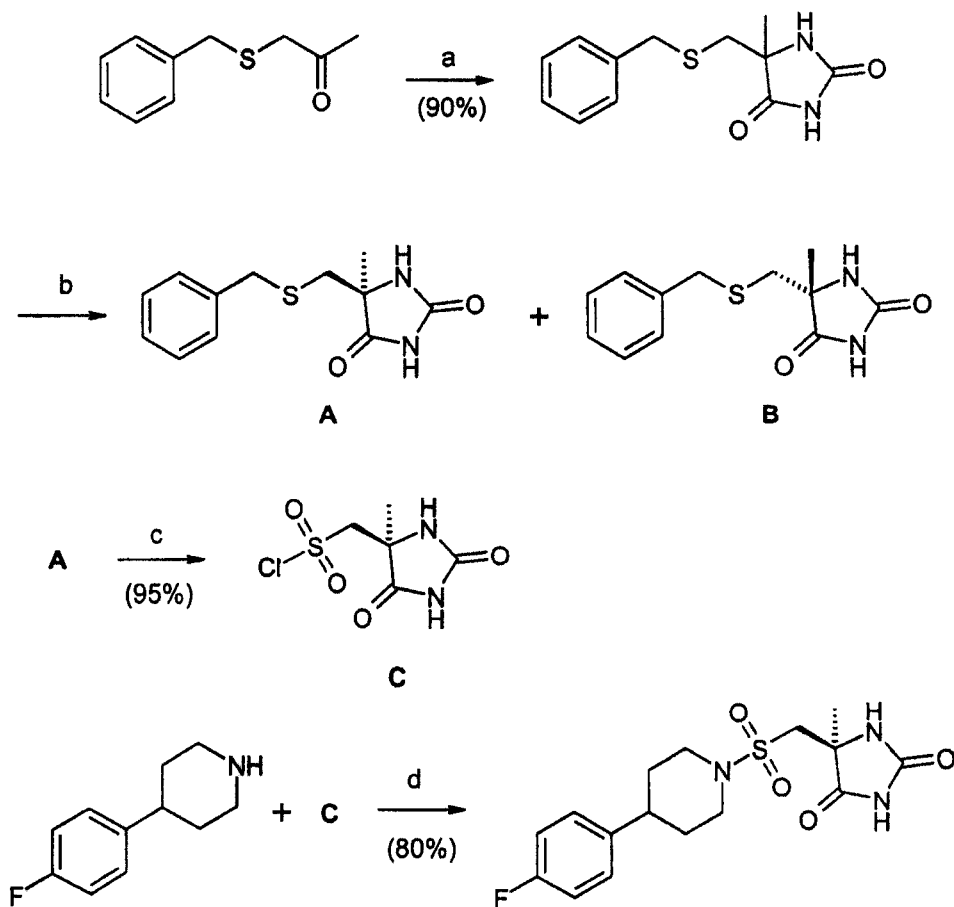
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.26 (3H, s); 3.74, 3.84 (2H, abq, J=16.0 Hz); 7.81 (1H, s); 7.91-8.03 (8H, m); 10.81 (1H, s)。

**实施例 12**

**对映体纯的乙内酰脲类的合成**



有代表性的合成路线如下所示。



试剂和条件: a) KCN,  $\text{NH}_4\text{CO}_3$ , EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$ ,  $+90^{\circ}\text{C}$ , 3 小时. b) 手性分离, CHIRALPAK AD, 甲醇作为洗脱剂. c)  $\text{Cl}_2$  (g), AcOH/ $\text{H}_2\text{O}$ ,  $<+15^{\circ}\text{C}$ , 25 分钟. d) 二异丙基乙胺, THF.  $-20^{\circ}\text{C}$ , 30 分钟.

### 实验方法

#### (5S)-5-([4-(4-氟苯基)哌啶-1-基]磺酰基)甲基)-5-甲基咪唑烷-2,4-二酮

将 4-(4-氟苯基)哌啶盐酸盐(63 mg, 0.29 mmol)溶于 3 mL 干 THF, 用二异丙基乙胺(50  $\mu\text{L}$ , 0.29 mmol)中和并在冰-水浴上冷却。加入[(4S)-4-甲基-2,5-二氧代-咪唑烷-4-基]甲磺酰氯(80 mg, 0.35 mmol)并在搅拌 10 分钟后加入二异丙基乙胺(50  $\mu\text{L}$ , 0.29 mmol)并在环境温度下将该反应混合物搅拌至 LC-MS (APCI)显示胺耗尽为止。蒸发该反应混合物并将残余物溶于 EtOH 且加热至  $50^{\circ}\text{C}$  并冷却, 此后加入水。收集沉淀的产物并用 EtOH/水洗涤且在真空中干燥至得到 87 mg。

LC-MS (APCI)  $m/z$  370 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.73 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.29 (2 H, dd); 7.11 (2 H, dd); 3.61 (2 H, dd); 3.50, 3.33 (均为 1 H, ABq,  $J=14.7$  Hz); 2.91-2.80 (2 H, m); 2.67-2.57 (1 H, m); 1.82 (2 H, d); 1.62 (2 H, ddd); 1.33 (3 H, s).

如下制备原料:

### 5-甲基-5-[[**(苯基甲基)硫基**]甲基]咪唑烷-2,4-二酮

向不锈钢容器中加入乙醇和水(315mL/135mL)。加入 31.7g (0.175 mol) 苄基硫丙酮、22.9g (0.351 mol)氯化钾和 84.5g (0.879 mol)碳酸铵。将密封反应容器保持在油浴(浴温 90 °C)中剧烈搅拌 3 小时。用冰-水将该反应容器冷却(0.5 小时), 将淡黄色淤浆蒸发至干并使残余物分配在 400 mL 水与 700 mL 乙酸乙酯之间且分离。用乙酸乙酯(300 mL)萃取水相。将合并的有机相用饱和盐水(150 mL)洗涤、干燥( $Na_2SO_4$ )、过滤并蒸发至干。如果产物不结晶, 则向该油状物中加入 300 mL 二氯甲烷。蒸发得到产物、为淡黄色粉末,43.8 g (90%)。

LC-MS (APCI)  $m/z$  251.1 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.74 (1H,s); 8.00 (1H, s); 7.35-7.20 (5H, m); 3.76 (2H, s); 2.72, 2.62 (均为 1H, ABq,  $J=14.0$  Hz); 1.29 (3H, s).

<sup>13</sup>C NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 177.30, 156.38, 138.11, 128.74, 128.24, 126.77, 62.93, 37.96, 36.39, 23.15.

### (5S)-5-甲基-5-[[**(苯基甲基)硫基**]甲基]咪唑烷-2,4-二酮

通过使用 250mm x 50mm 柱在 Dynamic Axial 压力制备型 HPLC 系统对所述的外消旋物进行手性分离来制备标题化合物。所用的固定相为 CHIRALPAK AD, 洗脱剂=甲醇, 流速=89mL/分钟, 温度=环境温度, UV=220nm, 样品浓度=150mg/mL, 注射体积=20mL。

标题化合物的保留时间 = 6 分钟。

使用来自 Daicel 的 250mm x 4.6mm CHIRALPAK-AD 柱对手性纯度进行分析, 流速=0.5mL/分钟, 洗脱剂=乙醇, UV=220nm, 温度=环境温度。

标题化合物的保留时间=9.27 分钟。

估计的纯度为>99% ee。

LC-MS (APCI) m/z 251.1 (MH<sup>+</sup>)。

$[\alpha]_D = -30.3^\circ$  (c=0.01g/mL, MeOH, T=20°C)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.74 (1H,s); 8.00 (1H, s); 7.35-7.20 (5H, m); 3.76 (2H, s); 2.72, 2.62 (均为 1H, ABq, J=14.0 Hz); 1.29 (3H, s)。

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 177.30, 156.28, 138.11, 128.74, 128.24, 126.77, 62.93, 37.96, 36.39, 23.15。

### **(5R)-5-甲基-5-[[[(苯基甲基)硫基]甲基]咪唑烷-2,4-二酮**

通过使用 250mm x 50mm 柱在 Dynamic Axial 压力制备型 HPLC 系统对所述的外消旋物进行手性分离来制备标题化合物。所用的固定相为 CHIRALPAK AD, 洗脱剂=甲醇, 流速=89mL/分钟, 温度=环境温度, UV=220nm, 样品浓度=150mg/mL, 注射体积=20mL。

标题化合物的保留时间 = 10 分钟。

使用来自 Daicel 的 250mm x 4.6mm CHIRALPAK-AD 柱对手性纯度进行分析, 流速=0.5mL/分钟, 洗脱剂=乙醇, UV=220nm, 温度=环境温度。

标题化合物的保留时间=17.81 分钟。

估计的手性纯度为>99% ee。

LC-MS (APCI) m/z 251.0 (MH<sup>+</sup>)。

$[\alpha]_D = +30.3^\circ$  (c=0.01g/mL, MeOH, T=20°C)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.74 (1H,s); 8.00 (1H, s); 7.35-7.20 (5H, m); 3.76 (2H, s); 2.72, 2.62 (均为 1H, ABq, J=14.0 Hz); 1.29 (3H, s)。

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 177.31, 156.30, 138.11, 128.74, 128.25, 126.77, 62.94, 37.97, 36.40, 23.16。

### **[(4S)-4-甲基-2,5-二氧代咪唑烷-4-基]甲磺酰氯**

将(5S)-5-甲基-5-[[[(苯基甲基)硫基]甲基]咪唑烷-2,4-二酮(42.6g; 0.17mol)溶于 AcOH (450 mL)与 H<sub>2</sub>O (50 mL)的混合物。将该混合物浸入冰/水浴, 使 Cl<sub>2</sub> (g)通过该溶液鼓泡, 调节气体流速, 使得温度保持在低于+15 °C。25 分钟后溶液变黄绿色并抽取样品用于 LC/MS 和 HPLC 分析。显示原料耗尽。将黄色澄清溶液搅拌 30 分钟并形成不透明溶液/淤浆。使用保持在+37°C 温

度下的水浴在旋转蒸发器上除去溶剂。将淡黄色固体悬浮于甲苯(400mL)中并在相同旋转蒸发器上除去溶剂。再次重复该步骤。然后将粗产物悬浮于异己烷(400mL)中并温热至+40°C,同时搅拌,将该淤浆冷却至室温,此后通过过滤取出不溶性产物,用异己烷(6x100mL)洗涤并在+50°C下的减压条件下干燥过夜。该步骤得到产物、为淡黄色粉末。得到 36.9 g (95%)标题化合物。

经 HPLC 的纯度 = 99%, NMR 支持该纯度。

$[\alpha]_{\text{D}} = -12.4^{\circ}$  ( $c=0.01\text{g/mL}$ , THF,  $T=20^{\circ}\text{C}$ )。

$^1\text{H NMR}$  (THF- $d_8$ ):  $\delta$  9.91 (1H, bs); 7.57 (1H, s); 4.53, 4.44 (均为 1H, ABq,  $J=14.6\text{Hz}$ ); 1.52 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ )。

$^{13}\text{C NMR}$  (THF- $d_8$ ):  $\delta$  174.96; 155.86; 70.96; 61.04; 23.66。

### **[(4R)-4-甲基-2,5-二氧代咪唑烷-4-基]甲磺酰氯**

按照对[(4S)-4-甲基-2,5-二氧代咪唑烷-4-基]甲磺酰氯所述的方法进行。以(5R)-5-甲基-5-[[[(苯基甲基)硫基]甲基]咪唑烷-2,4-二酮(10.0g, 40mmol)为原料。得到 8.78g (产率 96%)的标题化合物。

经 NMR 的纯度 > 98%。

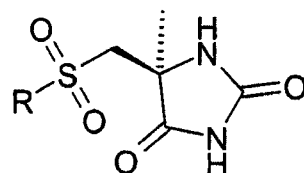
$[\alpha]_{\text{D}} = +12.8^{\circ}$  ( $c=0.01\text{g/mL}$ , THF,  $T=20^{\circ}\text{C}$ )。

$^1\text{H NMR}$  (THF- $d_8$ ):  $\delta$  9.91 (1H, brs); 7.57 (1H, s); 4.53, 4.44 (均为 1H, ABq,  $J=14.6\text{Hz}$ ); 1.52 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ )。

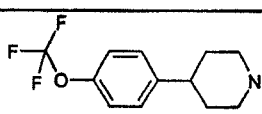

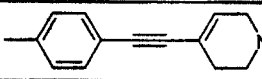
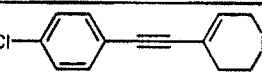
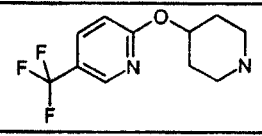
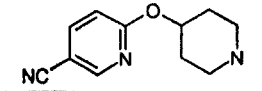
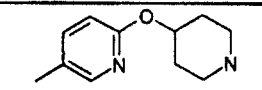
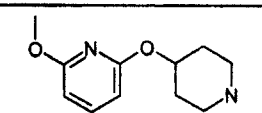
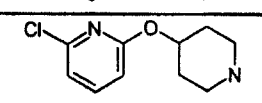
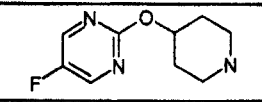
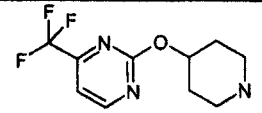
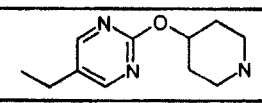
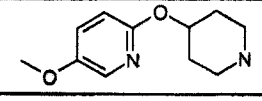
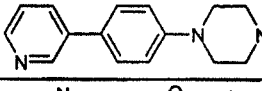
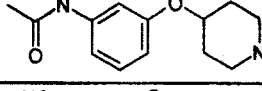
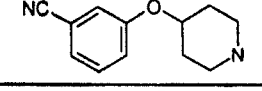
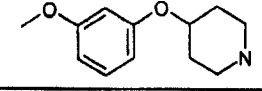
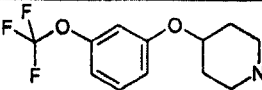
$^{13}\text{C NMR}$  (THF- $d_8$ ):  $\delta$  174.96; 155.84; 70.97; 61.04; 23.66。

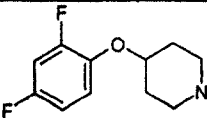
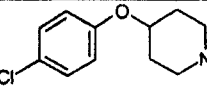
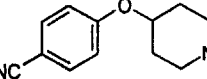
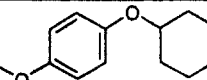
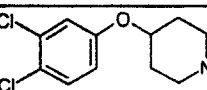
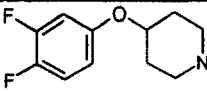
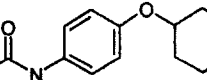
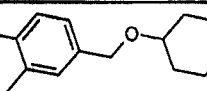
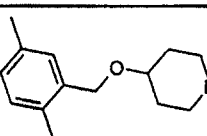
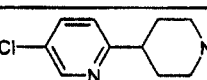
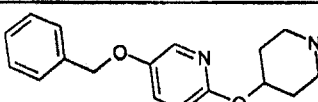
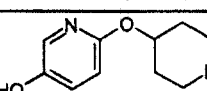
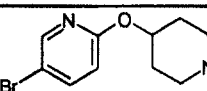
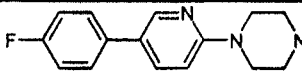
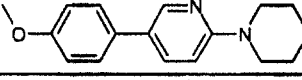
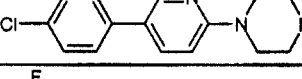
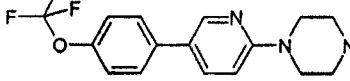
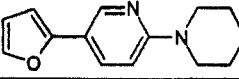
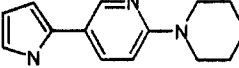
### **实施例 13**

按照实施例 12 所述的方法合成具有下列通式的化合物:



### **胺中间体**

胺	分析
	m/z 246 (MH+); <sup>1</sup> H NMR 数据
	m/z 185 (MH+); <sup>1</sup> H NMR 数据
	m/z 198 (MH+); <sup>1</sup> H NMR 数据
	m/z 218/220 3:1 (MH+); <sup>1</sup> H NMR 数据
	m/z 247 (MH+); <sup>1</sup> H NMR 数据
	m/z 204 (MH+); <sup>1</sup> H NMR 数据
	<sup>1</sup> H NMR 数据
	<sup>1</sup> H NMR 数据
	<sup>1</sup> H NMR 数据
	<sup>1</sup> H NMR 数据
	<sup>1</sup> H NMR 数据
	<sup>1</sup> H NMR 数据
	m/z 225 (MH+)
	m/z 240 (MH+)
	m/z 235 (MH+)
	m/z 203 (MH+)
	m/z 208(MH+)
	m/z 262 (MH+)

	m/z 214 (MH+)
	m/z 212 (MH+)
	m/z 203 (MH+)
	m/z 208 (MH+)
	m/z 246 (MH+)
	m/z 214 (MH+)
	m/z 235 (MH+)
	m/z 220 (MH+)
	m/z 220 (MH+)
	m/z 197 (MH+); <sup>1</sup> H NMR 数据
	m/z 285 (MH+)
	m/z 195 (MH+); <sup>1</sup> H NMR 数据
	m/z 257, 259 (MH+)
	m/z 258 (MH+)
	m/z 270 (MH+)
	m/z 274, 276 (MH+)
	m/z 324 (MH+)
	m/z 230 (MH+)
	m/z 229 (MH+)



而得到 4-[(4-氯苯基)乙炔基]-3,6-二氢吡啶-1(2*H*)-甲酸叔丁酯(0.26 g, 58%)。将产物溶于 THF (3 mL)和浓 HCl (3 mL)并在室温下搅拌 30 分钟。用甲苯和 EtOH 浓缩几分钟得到标题化合物(0.20 g, 98%, 57%, 二步)

LC-MS (APCI)  $m/z$  218/220 3:1 (MH<sup>+</sup>)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  9.25 (2 H, bs); 7.49-7.44 (4 H, m); 6.24-6.11 (1 H, m); 3.75-3.63 (2 H, m); 3.25-3.15 (2 H, m); 2.48-2.42 (2 H, m)。

如对4-[(4-氯苯基)乙炔基]-1,2,3,6-四氢吡啶盐酸盐所述类似的方法制备下列胺类:

#### 2-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基乙炔基)吡啶

LC-MS (APCI)  $m/z$  185 (MH<sup>+</sup>)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.59-8.55 (1 H, m); 7.64 (1 H, dt); 7.43-7.39 (1 H, m); 7.20 (1 H, ddd); 6.30 (1 H, bs); 3.51 (2 H, q); 3.04 (2 H, t); 2.37-2.31 (2 H, m)。

#### 4-[(4-甲基苯基)乙炔基]-1,2,3,6-四氢吡啶

LC-MS (APCI)  $m/z$  198 (MH<sup>+</sup>)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.91 (1 H, bs); 7.33 (2 H, d); 7.15 (2 H, d); 6.06 (1 H, bs); 3.93-3.80 (2 H, m); 3.49-3.335 (2 H, m); 2.73-2.60 (2 H, m); 2.37 (3 H, s)

#### 2-(哌啶-4-基氧基)-5-三氟甲基-吡啶

将氢氧化钠(0.52g, 12 mmol, 55%油溶液)在己烷中洗涤两次并悬浮于干二甲氧基乙烷(30 ml)中。将 4-羟基哌啶(1.21g, 12 mmol)和 2-氯-5-三氟甲基吡啶溶于干二甲氧基乙烷(30 ml)。将该溶液逐滴加入到氢氧化钠-混悬液中。将该反应体系在 80 °C 下的氮气环境中搅拌过夜。冷却后向该混合物中谨慎加入水并通过旋转蒸发除去溶剂。将残余物溶于水并用乙酸乙酯萃取。将有机相用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并蒸发。对残余物进行硅胶色谱, 用 80:20:2 EtOAc/MeOH/Et<sub>3</sub>N 洗脱得到 1.7g (63%)标题化合物、为黄色油状物, 几小时后结晶。

LC-MS (APCI)  $m/z$  247.1 (MH<sup>+</sup>)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.40 (1 H, s); 7.74 (1 H, dd,  $J=2.52, 8.70$  Hz); 6.78 (1

H, d,  $J=8.74$  Hz); 5.25-5.17 (1 H, m); 3.19-3.08 (2 H, m); 2.83-2.73 (2 H, m); 2.10-2.00 (2 H, m); 1.83 (1 H, s); 1.73-1.62 (2 H, m)。

如对2-(哌啶-4-基氧基)-5-三氟甲基-吡啶所述类似的方法制备下列胺类:

#### 6-(哌啶-4-基氧基)-烟酰胺

LC-MS (APCI)  $m/z$  204.2 (MH<sup>+</sup>)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.45 (1 H, s); 7.76 (1 H, dd,  $J=2.40, 8.77$  Hz); 6.78 (1 H, d,  $J=8.77$  Hz); 5.28-5.17 (1 H, m); 3.19-3.09 (2 H, m); 2.83-2.74 (2 H, m); 2.10-2.01 (2 H, m); 1.74-1.63 (2 H, m)。

#### 5-甲基-2-(哌啶-4-基氧基)-吡啶

<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>):  $\delta$  7.90 (1 H, s); 7.46 (1 H, dd,  $J=2.47, 8.46$  Hz); 6.68 (1 H, d,  $J=8.50$  Hz); 5.07-4.98 (1 H, m); 3.15-3.07 (2 H, m); 2.82-2.73 (2 H, m); 2.23 (3 H, s); 2.07-1.97 (2 H, m); 1.84-1.74 (2 H, m)。

#### 2-甲氧基-6-(哌啶-4-基氧基)-吡啶

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.44 (1 H, t,  $J=7.90$  Hz); 7.25 (2 H, dd,  $J=1.83, 7.90$  Hz); 5.19-5.11 (1 H, m); 3.82 (3 H, s); 3.23-3.16 (2 H, m); 2.96-2.88 (2 H, m); 2.13-2.05 (2 H, m); 1.89-1.79 (2 H, m)。

#### 2-氟-6-(哌啶-4-基氧基)-吡啶

<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>):  $\delta$  7.64 (1 H, dd,  $J=7.60, 8.22$  Hz); 6.96 (1 H, dd,  $J=0.66, 7.60$  Hz); 6.73 (1 H, dd,  $J=0.60, 8.19$  Hz); 5.25-5.14 (1 H, m); 3.28-3.18 (2 H, m); 3.05-2.94 (2 H, m); 2.19-2.07 (2 H, m); 1.93-1.80 (2 H, m)。

#### 5-氟-2-(哌啶-4-基氧基)-嘧啶

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.36 (2 H, s); 5.16-5.06 (1 H, m); 3.29-3.18 (2 H, m); 2.98-2.87 (2 H, m); 2.21-2.08 (2 H, m); 1.97-1.81 (2 H, m)。

### 2-(哌啶-4-基氧基)-4-三氟甲基-嘧啶

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.75 (1 H, d,  $J=4.93$  Hz); 7.27 (1 H, d,  $J=5.07$  Hz); 5.39-5.30(1 H, m); 3.44-3.33 (2 H, m); 3.28-3.17 (2 H, m); 2.35-2.10 (4 H, m)。

### 5-乙基-2-(哌啶-4-基氧基)-嘧啶

$^1\text{H NMR}$  (甲醇- $d_4$ ):  $\delta$  8.40 (2 H, s); 5.16-5.08 (1 H, m); 3.16-3.06 (2 H, m); 2.77-2.70 (2 H, m); 2.60 (2 H, q,  $J=7.66, 15.28$  Hz); 2.10-2.00 (2 H, m); 1.76-1.66 (2 H, m); 1.23 (3 H, t,  $J=7.63$  Hz)。

### 5-甲氧基-2-(哌啶-4-基氧基)-吡啶盐酸盐

将 4-(5-甲氧基-吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯(45 mg, 0.14 mmol)溶于 THF (3 ml)并加入浓 HCl (2 ml)。将该反应体系在室温下搅拌 2 小时, 此后在真空中除去溶剂并通过使用 EtOH/甲苯共沸蒸馏除去剩余的水而得到 35 mg (97%)的标题化合物、为油状结晶。

LC-MS (APCI)  $m/z$  225.1 (MH $^+$ )。

如下制备原料:

### 2-氯-5-甲氧基-吡啶 1-氧化物

将 2-氯-5-甲氧基-吡啶(200 mg, 1.39 mmol)和 mCPBA (360 mg, 2.09 mmol)溶于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml)。将该混合物在室温下搅拌 2 天。然后用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  稀释该混合物并用 10% $\text{K}_2\text{CO}_3$  水溶液和盐水洗涤且用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。在真空中除去该溶剂而得到 140 mg (63%)的标题化合物、为白色结晶。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.30 (1 H, d,  $J=2.72$  Hz); 7.68 (1 H, d,  $J=9.23$  Hz); 7.08 (1 H, dd,  $J=2.70, 9.23$  Hz); 3.31 (3 H, s)。

### 4-(5-甲氧基-1-氧基-吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯

将叔丁醇钾(128 mg, 1.14 mmol)溶于干 THF (10 ml)并在氮气环境中加入 4-羟基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(177 mg, 0.88 mmol)溶于干 THF (5 ml)所得到的溶液。将该混合物在室温下搅拌 10 分钟, 此后加入 2-氯-5-甲氧基-吡啶 1-氧化物(140 mg, 0.88 mmol)溶于干 THF (5 ml)所得到的溶液。在室温下将该反

应体系搅拌 3 天。除去溶剂并使残余物分配在 H<sub>2</sub>O 与 CHCl<sub>3</sub> 之间。用盐水洗涤有机相并用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。在真空中除去溶剂而得到 245 mg (86%) 标题化合物、为棕色油状物。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.95-7.93 (1 H, m); 6.86-6.84 (2 H, m); 4.95-4.85 (1 H, m); 3.79 (3 H, s); 3.25-3.14 (2 H, m); 3.07-2.96 (2 H, m); 1.98-1.79 (4 H, m); 1.46 (9 H, s)。

#### 4-(5-甲氧基-吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯

将 4-(5-甲氧基-1-氧基-吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯(200 mg, 0.62 mmol)溶于 EtOH (5 ml)。向该溶液中加入铟(498 mg, 4.34 mmol)和饱和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液(4ml)且将该反应体系回流 4 天。冷却后将该混合物通过塞利特硅藻土过滤并在真空中除去溶剂。使残余物进行硅胶色谱分离, 用 5:1 庚烷/EtOAc 洗脱而得到 50 mg (26%) 标题化合物、为淡黄色油状物。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.77 (1 H, d, *J*=3.06 Hz); 7.20 (1 H, dd, *J*=3.07, 8.89 Hz); 6.66 (1 H, d, *J*=8.99 Hz); 5.14-5.07 (1 H, m); 3.80 (3 H, s); 3.79-3.72 (2 H, m); 3.31-3.23 (2 H, m); 2.00-1.91 (2 H, m); 1.75-1.64 (2 H, m); 1.47 (9 H, s)。

#### 4-(4-吡啶-3-基-苯基)哌嗪盐酸盐

将 4-(4-吡啶-3-基-苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(60 mg, 0.18 mmol)在 THF (3 ml)和浓 HCl (3 ml)中搅拌 1 小时。在真空中除去溶剂并通过使用 EtOH/搅拌的共沸蒸馏除去剩余的水而得到 50 mg (100%) 标题化合物、为黄色粉末。

LC-MS (APCI) *m/z* 240.2 (MH<sup>+</sup>)。

如下制备原料:

按照 La Clair 在 *Angew. Chem. Int. Ed.* 1998, 37(3), 325-329 中所述制备 4-(4-碘苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯, 总产率 55%, 由 *N*-苯基哌嗪(19 mmol)计算。

#### 4-(4-吡啶-3-基-苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

(参照: Wellmar 等. *J. Heterocycl. Chem.* 32(4), 1995, 1159-1164.)

在 84°C 下的氮气环境中将 4-(4-碘苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.272 g, 0.70 mmoles)、3-吡啶基硼酸(0.078 g, 0.64 mmoles)、四(三苯膦)合钨(0.024 g, 0.02

mmoles)、1 M 碳酸氢钠(1.0 mL)和 1,2-二甲氧基乙烷(1.5 mL)搅拌 3 小时、溶于乙酸乙酯并用水和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥有机相、过滤、用硅胶(1 g)经旋转蒸发浓缩而得到固体,使其加入短硅胶柱。用二氯甲烷、二氯甲烷/乙酸乙酯(4:1)和纯乙酸乙酯洗脱而分别得到 0.060 g (产率 32%)白色固体的标题化合物和 0.060 g 原料(碘化物)。根据转化的碘化物的量计算产率。

LC-MS (APCI)  $m/z$  340.3 (MH<sup>+</sup>)。

<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>):  $\delta$  8.75 (1H, d,  $J=2.0$  Hz); 8.43 (1H, m); 8.04 (1H, m); 7.58 (2H, d,  $J=8.0$  Hz); 7.47 (1H, m); 7.10 (2H, d,  $J=8.0$  Hz); 3.59 (4H, m); 3.22 (4H, m); 1.50 (9H, s)。

### ***N*-[3-(哌啶-4-基氧基)-苯基]-乙酰胺盐酸盐**

将 4-羟基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(300 mg, 1.5 mmol)溶于干 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 并冷却至 -10°C。加入聚合物结合的三苯膦(750 mg, 2.25 mmol)并使之膨胀。加入溶于干 THF 的 *N*-(3-羟基-苯基)-乙酰胺(340 mg, 2.25 mmol)并将该反应体系在 -10°C 下搅拌 10 分钟,此后向该混合物中逐滴加入 DEAD (0.35 ml, 2.25 mmol)。将该反应体系搅拌过夜,使温度升至室温。过滤出聚合物,使用短硅胶柱并用甲苯/EtOAc (5:1)作为洗脱剂分离。通过旋转蒸发减小合并级分的体积并用 5%KOH 水溶液和水洗涤该溶液、用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并在真空中除去溶剂。将所得白色粉末溶于 THF (10 ml)和浓 HCl (10 ml)并在环境温度下搅拌 1 小时。在真空中除去溶剂并通过使用 EtOH/搅拌的共沸蒸馏除去剩余的水而得到 230 mg (57%)的标题化合物、为白色粉末。

LC-MS (APCI)  $m/z$  235.1 (MH<sup>+</sup>)。

按照与合成 *N*-[3-(哌啶-4-基氧基)-苯基]-乙酰胺所述类似的方法制备下列胺类:

### **3-(哌啶-4-基氧基)-苄胺**

LC-MS (APCI)  $m/z$  203.2 (MH<sup>+</sup>)。

### **4-(3-甲氧基-苯氧基)-哌啶**

LC-MS (APCI)  $m/z$  208.2 (MH<sup>+</sup>)。

4-(3-三氟甲氧基-苯氧基)-吡啶

LC-MS (APCI) m/z 262.1 (MH+).

4-(2,4-二氟-苯氧基)-吡啶

LC-MS (APCI) m/z 214.2 (MH+).

4-(4-氟-苯氧基)-吡啶

LC-MS (APCI) m/z 212.2 (MH+).

4-(吡啶-4-基氧基)-苄腈

LC-MS (APCI) m/z 203.2 (MH+).

4-(4-甲氧基-苯氧基)-吡啶

LC-MS (APCI) m/z 208.2 (MH+).

4-(3,4-二氟-苯氧基)-吡啶

LC-MS (APCI) m/z 246.1 (MH+).

4-(3,4-二氟-苯氧基)-吡啶

LC-MS (APCI) m/z 214.2 (MH+).

*N*-[4-(吡啶-4-基氧基)-苯基]-乙酰胺

LC-MS (APCI) m/z 235.1 (MH+).

4-[(3,4-二甲基苯基)甲基]氧基}吡啶盐酸盐

LC-MS (APCI) m/z 220 (MH+).

4-[(2,5-二甲基苯基)甲基]氧基}吡啶盐酸盐

LC-MS (APCI) m/z 220 (MH+).

5-氟-2-吡啶-4-基吡啶盐酸盐

将 Zn 粉(225 mg, 3.5 mmol) THF (1 mL)中在氩气氛下下搅拌并在室温下加入 1,2-二溴乙烷(50  $\mu$ L)。将该混合物加热至 65  $^{\circ}$ C 下 3 分钟并使之冷却至室温, 此后加入三甲基甲硅烷基氯(70  $\mu$ L)并将该混合物在室温下搅拌 30 分钟。缓慢加入 4-碘-N-Boc-哌啶(840 mg, 2.7 mmol)溶于 THF (1.5 mL)所得到的溶液并将该反应混合物在 40  $^{\circ}$ C 下搅拌 2 小时。将 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (22 mg, 0.024 mmol)和 P(2-咪唑基)<sub>3</sub> (23 mg, 0.10 mmol)在 THF (0.5 mL)中混合, 将该混合物在室温下搅拌 10 分钟且然后加入到有机锌试剂溶液中, 随后加入到溶于 THF (1 mL)和 DMA (4 mL)的 2-溴-5-氯-吡啶(624 mg, 3.24 mmol)中。将该反应混合物在 80  $^{\circ}$ C 下加热 3 小时, 使之冷却至室温且然后通过塞利特硅藻土过滤并用 EtOAc 稀释。将滤液用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液和盐水洗涤、用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并浓缩。在 SiO<sub>2</sub> 柱上纯化, 用庚烷/EtOAc 95:5-2:1 洗脱而得到 4-(5-氯吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯、为黄色油状物(128 mg, 16%)。将该油状物溶于 THF (1.5 mL)和浓 HCl (1.5 mL)并在 RT 下搅拌 30 分钟。用甲苯和 EtOH 浓缩几次得到标题化合物(89 mg, 89%)。

LC-MS (APCI) m/z 197 (MH<sup>+</sup>)。

<sup>1</sup>H NMR (MeOD-d<sub>4</sub>):  $\delta$  8.54 (1 H, d); 7.86 (1 H, dd); 7.38 (1 H, d); 3.55-3.45 (2 H, m); 3.22-3.06 (3 H, m); 2.19-2.09 (2 H, m); 2.08-1.98 (2 H, m)

### 5-苄氧基-2-(哌啶-4-基氧基)-吡啶盐酸盐

按照与合成 5-甲氧基-2-(哌啶-4-基氧基)-吡啶所述相同的方法制备胺。

LC-MS (APCI) m/z 285 (MH<sup>+</sup>)。

如下制备原料:

### 2-氯-5-苄氧基吡啶

将在己烷和 2-氯-5-羟基吡啶(350 mg, 2.70 mmol)中洗涤的氢氧化钠(55% 油溶液, 236 mg, 5.40 mmol)悬浮于干 DMF (20 ml)。在室温下 10 分钟后加入苄基溴(0.32 ml, 2.70 mmol)并将该混合物再搅拌 2 小时。将该反应体系用水稀释并用 EtOAc (3\*50 ml)萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤并用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。通过旋转蒸发除去溶剂而得到 520 mg (88%)的标题化合物、为黄色油状物。

LC-MS (APCI)  $m/z$  220 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.19 (1H, d,  $J=3.00$  Hz); 7.55 (1H, dd,  $J=3.15, 8.81$  Hz); 7.48-7.31 (6H, m); 5.19 (2H, s).

#### 2-氯-5-苄氧基-吡啶 1-氧化物

按照与合成 2-氯-5-甲氧基-吡啶 1-氧化物所述相同的方法制备胺。

LC-MS (APCI)  $m/z$  236 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  8.38 (1H, d,  $J=2.61$  Hz); 7.69 (1H, d,  $J=9.28$  Hz); 7.47-7.33 (5H, m); 7.15 (1H, dd,  $J=2.69, 9.15$  Hz); 5.19 (2H, s).

#### 4-(5-苄氧基-1-氧基-吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯

如合成 4-(5-甲氧基-1-氧基-吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯所述制备该化合物。

LC-MS (APCI)  $m/z$  401 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  8.12 (1H, d,  $J=2.79$  Hz); 7.48-7.32 (5H, m); 7.19 (1H, d,  $J=9.16$  Hz); 7.07 (1H, dd,  $J=2.88, 9.18$  Hz); 5.13 (2H, s); 4.84-4.76 (1H, m); 3.20-3.11 (2H, m); 3.00-2.87 (2H, m); 1.86-1.78 (2H, m); 1.59-1.49 (2H, m); 1.40 (9H, s).

#### 4-(5-苄氧基-1-氧基-吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯

如合成 4-(5-甲氧基-吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯所述制备该化合物。

LC-MS (APCI)  $m/z$  385 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.86 (1H, d,  $J=3.10$  Hz); 7.46-7.32 (5H, m); 7.28 (1H, dd,  $J=3.16, 9.04$  Hz); 6.67 (1H, d,  $J=9.04$  Hz); 5.16-5.08 (1H, m); 5.05 (2H, s); 3.84-3.72 (2H, m); 3.33-3.25 (2H, m); 2.02-1.93 (2H, m); 1.76-1.66 (2H, m); 1.49 (9H, s).

#### 5-羟基-2-(哌啶-4-基氧基)-吡啶三氟乙酸

将 4-(5-苄氧基-1-氧基-吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯(476 mg, 1.19 mmol)溶于甲醇(20 ml)并加入 Pd(OH)<sub>2</sub> (30 mg)。使该混合物在 1 大气压和室

温下氢化 24 小时。过滤出催化剂并使用制备型 HPLC 纯化该混合物，在冻干后得到 110 mg (30%)的标题化合物、为 TFA-盐和 34 mg (10%)的中性 Boc-被护中间体。

LC-MS (APCI) m/z 195 (MH<sup>+</sup>)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.66 (1H, d, J=2.94 Hz); 7.20 (1H, dd, J=3.07, 8.82 Hz); 6.68 (1H, d, J=8.93 Hz); 5.12-5.00 (1H, m); 3.29-3.00 (4H, m); 2.16-2.02 (2H, m); 1.93-1.75 (2H, m)。

#### **5-溴-2-(哌啶-4-基氧基)-吡啶盐酸盐**

按照与合成 5-甲氧基-2-(哌啶-4-基氧基)-吡啶所述相同的方法制备该胺。

LC-MS (APCI) m/z 257 + 259 (MH<sup>+</sup>)

如合成 4-(5-甲氧基-吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯所述制备原料:

#### **4-(5-溴-吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯**

LC-MS (APCI) m/z 357 + 359 (MH<sup>+</sup>)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.26 (1H, dd, J=0.53, 2.67 Hz); 7.88 (1H, dd, J=2.66, 8.81 Hz); 6.80 (1H, dd, J=0.53, 8.79 Hz); 5.15-5.07 (1H, m); 3.72-3.64 (2H, m); 3.20-3.09 (2H, m); 1.97-1.88 (2H, m); 1.58-1.48 (2H, m); 1.40 (9H, s)。

#### **4-(5-(4-氟-苯基)-吡啶-2-基)-哌嗪盐酸盐**

将 4-(5-(4-氟-苯基)-吡啶-2-基)-哌嗪-1-甲醛(98 mg, 0.34 mmol)溶于 MeOH (5 ml)并加入浓 HCl (12M, 5 ml)。将该混合物在室温下搅拌过夜。在真空中除去溶剂并通过使用 EtOH/甲苯进行共沸蒸馏而除去剩余的水而得到 102 mg (100%)的标题化合物、为黄色粉末。

LC-MS (APCI) m/z 258 (MH<sup>+</sup>)。

如下制备原料:

#### **4-(5-(4-氟-苯基)-吡啶-2-基)-哌嗪-1-甲醛**

在 80°C 下和 N<sub>2</sub> 环境中将 4-(5-溴-吡啶-2-基)-哌嗪-1-甲醛(100 mg, 0.37

mmol)、4-氟苯硼酸(55 mg, 0.39 mmol)、(1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁)-二氯化钨(II) (10 mg, 0.01 mmol)、甲苯(2 ml)、EtOH (0.5 ml)和 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 溶液(0.5 ml, 1 mmol)加热过夜。冷却后用甲苯稀释该混合物并分离。用水和盐水洗涤有机相、通过塞利特硅藻土垫过滤并用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。在真空中除去溶剂而得到 100 mg (94%)的标题产物、为淡棕色粉末。

LC-MS (APCI) m/z 286 (MH<sup>+</sup>)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.44 (1H, d, *J*=2.66 Hz); 8.10 (1H, s); 7.97 (1H, dd, *J*=2.52, 8.82 Hz); 7.70-7.31 (2H, m); 7.31-7.21 (2H, m); 6.97 (1H, d, *J*=8.97 Hz); 3.65-3.43 (8H, m)。

如合成 4-(5-(4-氟-苯基)-吡啶-2-基)-哌嗪盐酸盐所述合成下列化合物:

**4-(5-(4-甲氧基-苯基)-吡啶-2-基)-哌嗪盐酸盐**

LC-MS (APCI) m/z 270 (MH<sup>+</sup>)。

**4-(5-(4-氟-苯基)-吡啶-2-基)-哌嗪盐酸盐**

LC-MS (APCI) m/z 274, 276 (MH<sup>+</sup>)。

**4-(5-(4-三氟甲氧基-苯基)-吡啶-2-基)-哌嗪盐酸盐**

LC-MS (APCI) m/z 324 (MH<sup>+</sup>)。

**4-(5-咪喃-2-基-吡啶-2-基)-哌嗪盐酸盐**

LC-MS (APCI) m/z 230 (MH<sup>+</sup>)。

**4-(5-(1*H*-吡咯-2-基)-吡啶-2-基)-哌嗪二盐酸盐**

由 2-(6-(4-甲酰基-哌嗪-1-基)-吡啶-3-基)-吡咯-1-甲酸叔丁酯制备标题化合物。

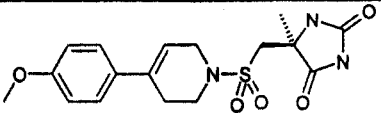
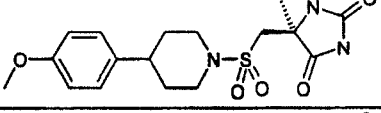
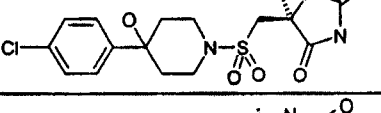
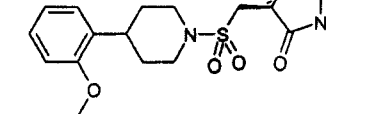
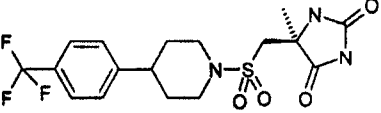
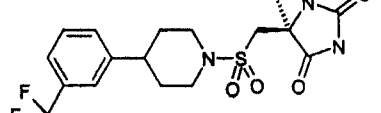
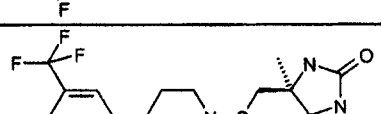
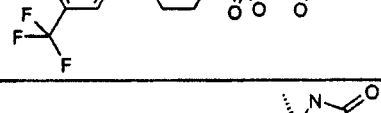
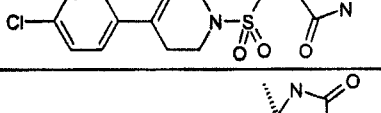
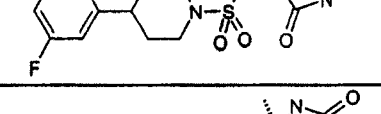
LC-MS (APCI) m/z 229 (MH<sup>+</sup>)。

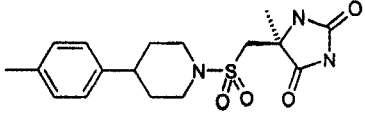
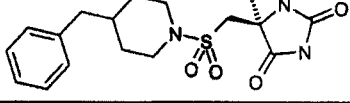
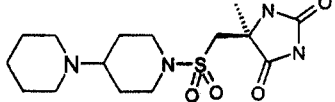
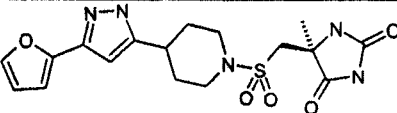
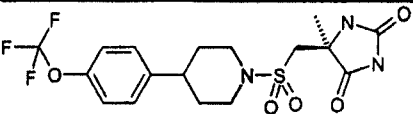
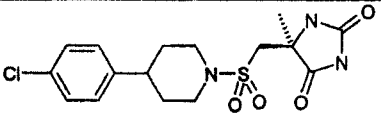
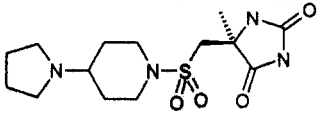
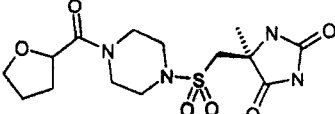
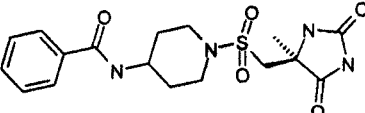
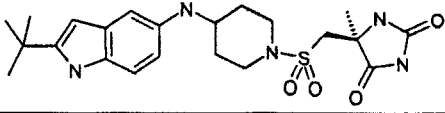
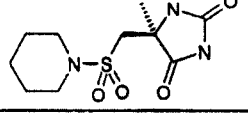
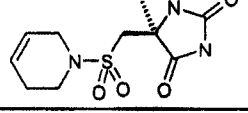
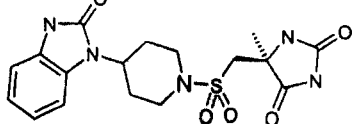
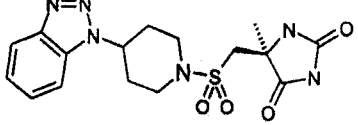
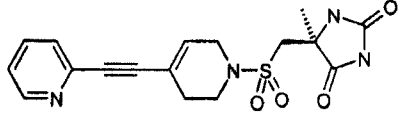
**4-[3,3']-联吡啶-6-基-哌嗪盐酸盐**

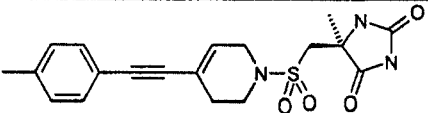
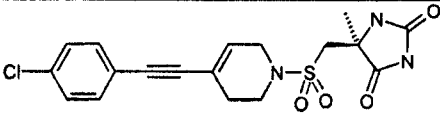
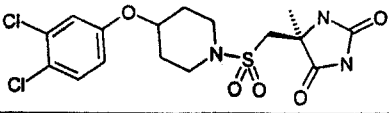
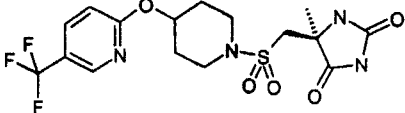
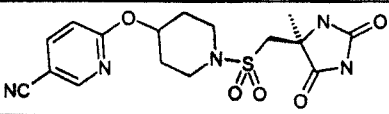
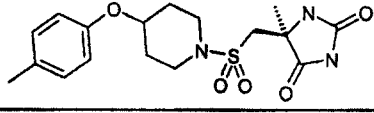
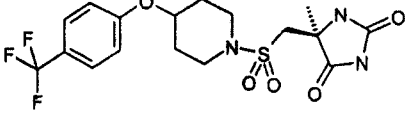
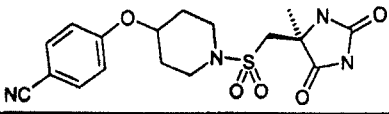
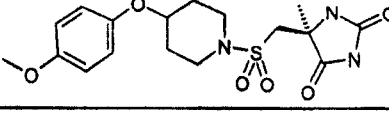
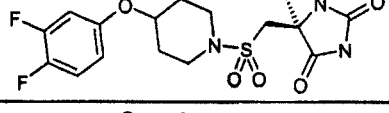
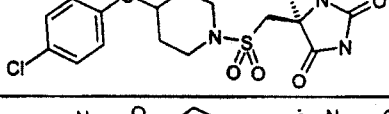
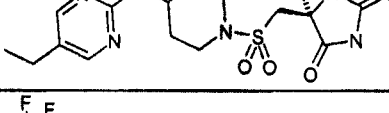
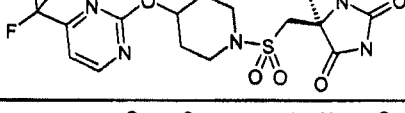
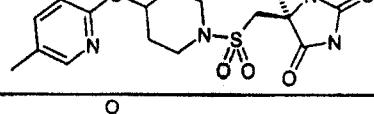
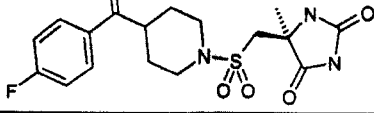
LC-MS (APCI) m/z 241 (MH<sup>+</sup>)。

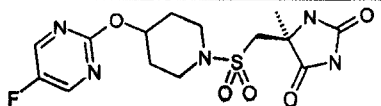
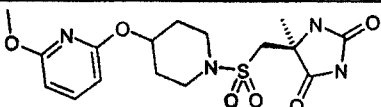
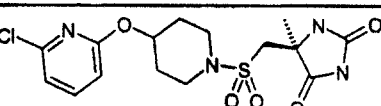
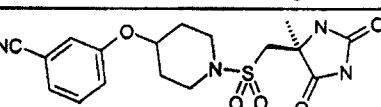
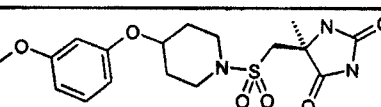
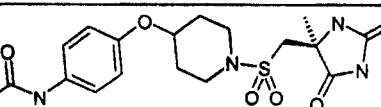
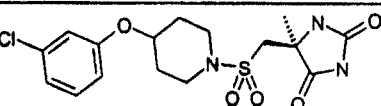
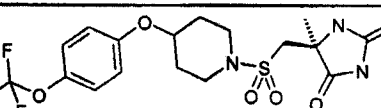
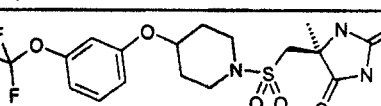
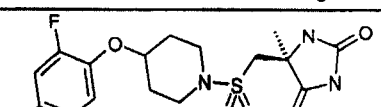
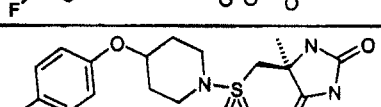
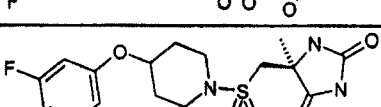
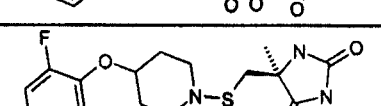
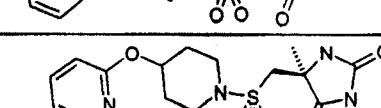
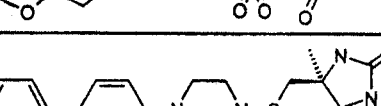
## 4-(6-咪唑-1-基-吡啶-3-基)-苄腈盐酸盐

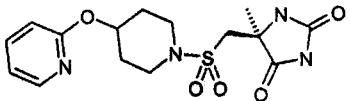
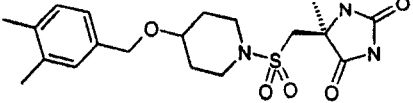
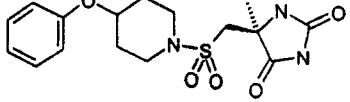
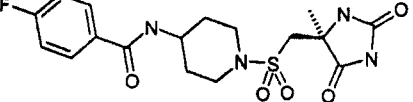
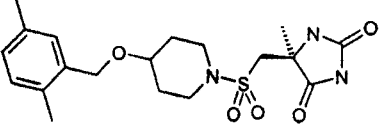
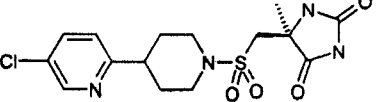
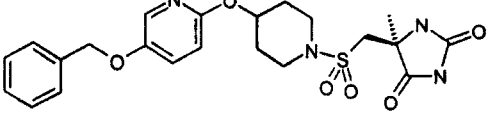
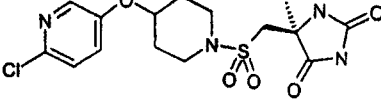
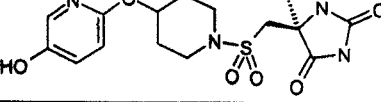
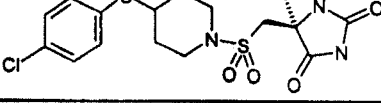
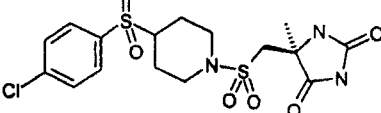
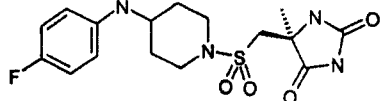
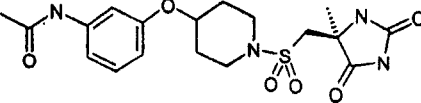
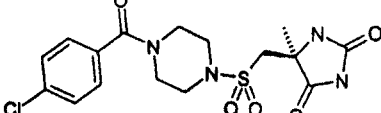
LC-MS (APCI)  $m/z$  265 (MH<sup>+</sup>).通式 I 的乙内酰脲类

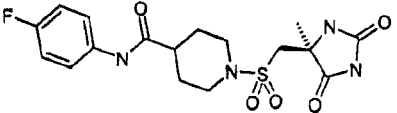
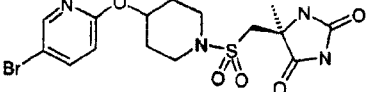
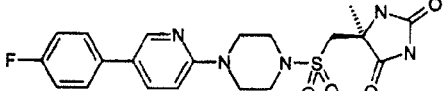
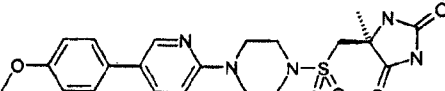
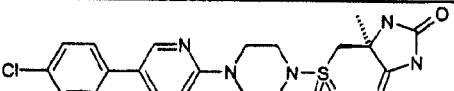
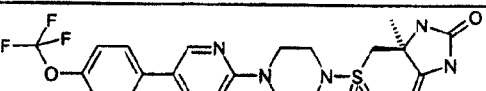
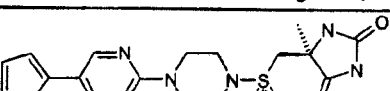
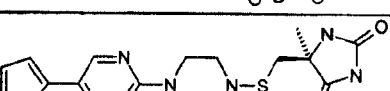
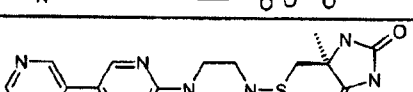
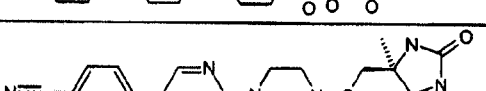
乙内酰脲	分析 <sup>1)</sup>
	$m/z$ 380 (MH <sup>+</sup> )
	$m/z$ 382 (MH <sup>+</sup> )
	$m/z$ 402/403 3:1 (MH <sup>+</sup> )
	$m/z$ 382 (MH <sup>+</sup> )
	$m/z$ 420 (MH <sup>+</sup> )
	$m/z$ 420 (MH <sup>+</sup> )
	$m/z$ 488 (MH <sup>+</sup> )
	$m/z$ 384/386 3:1 (MH <sup>+</sup> )
	$m/z$ 370 (MH <sup>+</sup> )
	$m/z$ 370 (MH <sup>+</sup> )

	m/z 366 (MH+)
	m/z 366 (MH+)
	m/z 359 (MH+)
	m/z 408 (MH+)
	m/z 436 (MH+)
	m/z 386/388 3:1 (MH+)
	m/z 345 (MH+)
	m/z 375 (MH+)
	m/z 395 (MH+)
	m/z 462 (MH+)
	m/z 276 (MH+)
	m/z 274 (MH+)
	m/z 408 (MH+)
	m/z 393 (MH+)
	m/z 375 (MH+)

	m/z 388 (MH+)
	m/z 408 (MH+)
	m/z 436 (MH+)
	m/z 437 (MH+)
	m/z 394 (MH+)
	m/z 382 (MH+)
	m/z 436 (MH+)
	m/z 393 (MH+)
	m/z 398 (MH+)
	m/z 404 (MH+)
	m/z 402 (MH+)
	m/z 398 (MH+)
	m/z 438 (MH+)
	m/z 383 (MH+)
	m/z 398 (MH+)

	m/z 388 (MH <sup>+</sup> )
	m/z 399 (MH <sup>+</sup> )
	m/z 403 (MH <sup>+</sup> )
	m/z 393 (MH <sup>+</sup> )
	m/z 398 (MH <sup>+</sup> )
	m/z 425 (MH <sup>+</sup> )
	m/z 402 (MH <sup>+</sup> )
	m/z 452 (MH <sup>+</sup> )
	m/z 452 (MH <sup>+</sup> )
	m/z 404 (MH <sup>+</sup> )
	m/z 386 (MH <sup>+</sup> )
	m/z 386 (MH <sup>+</sup> )
	m/z 386 (MH <sup>+</sup> )
	m/z 399 (MH <sup>+</sup> )
	m/z 430 (MH <sup>+</sup> )

	m/z 369 (MH <sup>+</sup> )
	m/z 410 (MH <sup>+</sup> )
	m/z 368 (MH <sup>+</sup> )
	m/z 413 (MH <sup>+</sup> )
	m/z 410 (MH <sup>+</sup> )
	m/z 387 (MH <sup>+</sup> )
	m/z 475 (MH <sup>+</sup> )
	m/z 403 (MH <sup>+</sup> )
	m/z 385 (MH <sup>+</sup> )
	m/z 418 (MH <sup>+</sup> )
	m/z 450 (MH <sup>+</sup> )
	m/z 385 (MH <sup>+</sup> )
	m/z 425 (MH <sup>+</sup> )
	m/z 415 (MH <sup>+</sup> )

	m/z 413 (MH <sup>+</sup> )
	m/z 447, 449 (MH <sup>+</sup> )
	m/z 448 (MH <sup>+</sup> )
	m/z 460 (MH <sup>+</sup> )
	m/z 464, 466 (MH <sup>+</sup> )
	m/z 514 (MH <sup>+</sup> )
	m/z 420 (MH <sup>+</sup> )
	m/z 419 (MH <sup>+</sup> )
	m/z 431 (MH <sup>+</sup> )
	m/z 455 (MH <sup>+</sup> )

(1): 就 NMR-数据而言参见实验部分。

按照与(5S)-5-({[4-(4-氟苯基)哌啶-1-基]磺酰基}甲基)-5-甲基咪唑烷-2,4-二酮(实施例 12)所述相同的方法制备下列化合物并通过沉淀和用 EtOH/水洗漆或通过制备型 HPLC 纯化。

**(5S)-5-甲基-5-({[4-[4-(甲氧基)苯基]-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基]磺酰基}甲基)咪唑烷-2,4-二酮**

LC-MS (APCI) m/z 380 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>): δ 7.35 (2 H, d, J=8.9 Hz); 6.87 (2 H, d, J=8.9 Hz); 6.01 (1 H, dd); 3.92 (2 H, dd); 3.78 (3 H, s); 3.56, 3.41 (均为 1 H, ABq, J=14.6 Hz);

3.51-3.46 (2 H, m); 2.62-2.57 (2 H, m); 1.47 (3 H, s).

**(5S)-5-甲基-5-[(4-[4-(甲氧基)苯基]哌啶-1-基]磺酰基)甲基]咪唑烷-2,4-二酮**

LC-MS (APCI) m/z 382 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.73 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.17 (2 H, d); 6.85 (2 H, d); 3.71 (3 H, s); 3.60 (2 H, dd); 3.50 (1 H, 部分 ABq, J=14.8 Hz); 2.85 (2 H, q); 2.54 (1 H, t); 1.79 (2 H, d); 1.64-1.53 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

**(5S)-5-[(4-(4-氯苯基)-4-羟基哌啶-1-基]磺酰基)甲基]-5-甲基咪唑烷-2,4-二酮**

LC-MS (APCI) m/z 402/404 3:1 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.72 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.51 (2 H, d); 7.37 (2 H, d); 5.22 (1 H, s); 3.49, 3.34 (均为 1 H, ABq, J=14.9 Hz); 3.47-3.35 (2 H, m); 3.15 (2 H, q); 1.93 (2 H, t); 1.64 (2 H, d); 1.33 (3 H, s).

**(5S)-5-甲基-5-[(4-[2-(甲氧基)苯基]哌啶-1-基]磺酰基)甲基]咪唑烷-2,4-二酮**

LC-MS (APCI) m/z 382 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.72 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.24-7.14 (2 H, m); 6.96 (1 H, d); 6.90 (1 H, t); 3.78 (3 H, s); 3.60 (2 H, dd); 3.51, 3.33 (均为 1 H, ABq, J=14.7 Hz); 3.02-2.94 (1 H, m); 2.88 (2 H, q); 1.77 (2 H, d); 1.66-1.56 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

**(5S)-5-甲基-5-[(4-[4-(三氟甲基)苯基]哌啶-1-基]磺酰基)甲基]咪唑烷-2,4-二酮**

LC-MS (APCI) m/z 420 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.73 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.66 (2 H, d); 7.50 (2 H, d); 3.63 (2 H, dd); 3.52, 3.34 (均为 1 H, ABq, J=14.9 Hz); 2.88 (2 H, ddd); 2.79-2.68 (1 H, m); 1.86 (2 H, d); 1.67 (2 H, ddd); 1.33 (3 H, s).

**(5S)-5-甲基-5-[(4-[3-(三氟甲基)苯基]哌啶-1-基]磺酰基)甲基]咪唑烷-2,4-二酮**

LC-MS (APCI) m/z 420 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.74 (1 H, s); 8.02 (1 H, s); 7.63-7.52 (4 H, m); 3.63 (2 H, dd); 3.52 (1 H, 部分 ABq, J=14.9 Hz); 2.87 (2 H, ddd); 2.79-2.70 (1 H, m); 1.87 (2 H, d); 1.75-1.63 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

**(5S)-5-[(4-[3,5-双(三氟甲基)苯基]哌啶-1-基]磺酰基)甲基]-5-甲基咪唑烷-2,4-二酮**

LC-MS (APCI) m/z 488 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.74 (1 H, s); 8.02 (1 H, s); 8.00 (2 H, s); 7.93 (1 H, s); 3.64 (2 H, dd); 3.52 (1 H, 部分 ABq, J=14.9 Hz); 2.95-2.81 (3 H, m); 1.89 (2 H, d); 1.83-1.69 (2 H, m); 1.34 (3 H, s).

**(5S)-5-[(4-(4-氟苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基]磺酰基)甲基]-5-甲基咪唑烷-2,4-二酮**

LC-MS (APCI) m/z 384/386 3:1 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.74 (1 H, s); 8.03 (1 H, s); 7.47 (2 H, d); 7.40 (2 H, d); 6.23 (1 H, app s); 3.85 (2 H, app s); 3.52, 3.39 (均为 1 H, ABq, J=14.7 Hz); 3.39-3.32 (2 H, m); 2.55 (2 H, br s); 1.32 (3 H, s).

**(5S)-5-[(4-(3-氟苯基)哌啶-1-基]磺酰基)甲基]-5-甲基咪唑烷-2,4-二酮**

LC-MS (APCI) m/z 370 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.73 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.38-7.31 (1 H, m); 7.15-7.08 (2 H, m); 7.05-6.98 (1 H, m); 3.62 (2 H, dd); 3.51, 3.33 (均为 1 H, ABq, J=14.7 Hz); 2.95-2.80 (2 H, m); 2.68-2.60 (1 H, m); 1.82 (2 H, br d); 1.69-1.58 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

**(5S)-5-[(4-(2-氟苯基)哌啶-1-基]磺酰基)甲基]-5-甲基咪唑烷-2,4-二酮**

LC-MS (APCI) m/z 370 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.73 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.36 (1 H, t); 7.30-7.20

(1 H, m); 7.18-7.12 (2 H, m); 3.63 (2 H, dd); 3.52, 3.33 (均为 1 H, ABq); 2.96-2.85 (3 H, m); 1.80 (2 H, brd); 1.69 (2 H, ddd); 1.33 (3 H, s)。

**(5S)-5-甲基-5-([4-(4-甲基苯基)吡啶-1-基]磺酰基)甲基咪唑烷-2,4-二酮**

LC-MS (APCI) m/z 366 (MH<sup>+</sup>)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.73 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.15-7.07 (4 H, m); 3.60 (2 H, dd); 3.50, 3.32 (均为 1 H, ABq); 2.85 (2 H, q); 2.59-2.51 (1 H, m); 2.25 (3 H, s); 1.79 (2 H, br d); 1.60 (2 H, ddd)。

**(5S)-5-甲基-5-([4-(苯基甲基)吡啶-1-基]磺酰基)甲基咪唑烷-2,4-二酮**

LC-MS (APCI) m/z 366 (MH<sup>+</sup>)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.70 (1 H, s); 7.96 (1 H, s); 7.29-7.15 (5 H, m); 3.46 (2 H, t); 3.41, 3.24 (均为 1 H, ABq, J=14.9 Hz); 2.68 (2 H, dt); 2.52 (2 H, d); 1.54-1.51 (3 H, m); 1.30 (3 H, s)。

**(5S)-5-[(1,4'-二吡啶-1'-基磺酰基)甲基]-5-甲基咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸**

LC-MS (APCI) m/z 359 (MH<sup>+</sup>)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.74 (1 H, s); 9.25 (1 H, br s); 8.02 (1 H, s); 3.63 (2 H, t); 3.51, 3.34 (均为 1 H, ABq, J=14.8 Hz); 3.39 (2 H, d); 3.24 (1 H, t); 2.92 (2 H, q); 2.81 (2 H, t); 2.07 (2 H, d); 1.82 (2 H, d); 1.74-1.58 (5 H, m); 1.45-1.34 (1 H, m); 1.31 (3 H, s)。

<sup>19</sup>F NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ -74.48。

**(5S)-5-([4-(3-咪唑-2-基-1H-吡唑-5-基)吡啶-1-基]磺酰基)甲基)-5-甲基咪唑烷-2,4-二酮**

LC-MS (APCI) m/z 408 (MH<sup>+</sup>)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.73 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.66 (1 H, s); 6.64 (1 H, s); 6.53 (1 H, s); 6.34 (1 H, s); 3.61-3.49 (2 H, m); 3.49 (1 H, 半 ABq, J=14.9 Hz); 2.94-2.84 (2 H, m); 2.81-2.72 (1 H, m); 1.98 (2 H, br d); 1.70-1.58 (2 H, m); 1.32 (3 H, s)。

**(5S)-5-甲基-5-[[4-(4-[(三氟甲基)氧基]苯基)吡啶-1-基]磺酰基]甲基]咪唑烷-2,4-二酮**

LC-MS (APCI) m/z 436 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.73 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.40 (2 H, d); 7.28 (2 H, d); 3.70-3.55 (2 H, m); 3.51, 3.33 (均为 1 H, ABq, J=14.7 Hz); 2.94-2.80 (2 H, m); 2.73-2.61 (2 H, m); 1.86 (2 H, d); 1.71-1.57 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

**(5S)-5-[[4-(4-氯苯基)吡啶-1-基]磺酰基]甲基]-5-甲基咪唑烷-2,4-二酮**

LC-MS (APCI) m/z 386/388 3:1 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.73 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.36-7.28 (4 H, m); 3.66-3.54 (2 H, m); 3.51, 3.33 (均为 1 H, ABq, J=14.9 Hz); 2.92-2.80 (2 H, m); 2.67-2.58 (1 H, m); 1.81 (2 H, br d); 1.68-1.56 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

**(5S)-5-甲基-5-[[4-(吡咯烷-1-基)吡啶-1-基]磺酰基]甲基]咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸**

LC-MS (APCI) m/z 345 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.74 (1 H, s); 9.61 (1 H, br s); 8.01 (1 H, s); 3.60 (2 H, t); 3.51, 3.36 (均为 1 H, ABq, J=14.8 Hz); 3.55-3.47 (2 H, m); 3.27-3.15 (1 H, m); 3.13-3.02 (2 H, m); 2.80 (2 H, t); 2.12 (2 H, br d); 2.07-1.94 (2 H, m); 1.86-1.77 (2 H, m); 1.62-1.49 (2 H, m); 1.32 (3 H, s) B

<sup>19</sup>F NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ -74.02

**(5S)-5-甲基-5-[[4-(四氢呋喃-2-基羰基)哌嗪-1-基]磺酰基]甲基]咪唑烷-2,4-二酮**

LC-MS (APCI) m/z 375 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.73 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 4.65 (1 H, dd); 3.80-3.68 (2 H, m); 3.60-3.42 (3 H 和水, m); 3.33 (1 H, 半 ABq, J=14.9 Hz); 3.19-3.00 (4 H, m); 2.09-1.92 (2 H, m); 1.87-1.75 (2 H, m); 1.30 (3 H, s).

**N-[1-[[4-(4S)-4-甲基-2,5-二氧代咪唑烷-4-基]甲基]磺酰基]吡啶-4-基]苯甲酰胺**

LC-MS (APCI)  $m/z$  395 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.72 (1 H, s); 8.30 (1 H, d); 8.01 (1 H, s); 7.82 (2 H, d); 7.51 (1 H, t); 7.45 (2 H, t); 3.96-3.85 (1 H, m); 3.52 (2 H, t); 3.50, 3.32 (均为 1 H, ABq,  $J=14.7$  Hz); 2.92 (2 H, t); 1.88 (2 H, d); 1.55 (2 H, q); 1.33 (3 H, s).

**(5S)-5-[(4-{2-(1,1-二甲基乙基)-1H-咪唑-5-基}氨基)哌啶-1-基]磺酰基]甲基]-5-甲基咪唑烷-2,4-二酮**

LC-MS (APCI)  $m/z$  462 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.72 (1 H, s); 10.37 (1 H, s); 8.00 (1 H, s); 7.02 (1 H, d,  $J=8.4$  Hz); 6.58 (1 H, s); 6.45 (1 H, d,  $J=8.4$  Hz); 5.86 (1 H, s); 4.65 (1 H, Br s); 3.48, 3.29 (均为 1 H, ABq,  $J=14.7$  Hz); 3.46 (2 H, t); 2.93 (2 H, t); 1.95 (2 H, t); 1.45-1.35 (2 H, m); 1.33 (3 H, s); 1.29 (9 H, s).

**(5S)-5-甲基-5-[(哌啶-1-基磺酰基)甲基]咪唑烷-2,4-二酮**

LC-MS (APCI)  $m/z$  276 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.70 (1 H, s); 7.97 (1 H, s); 3.44, 3.23 (1 H each, ABq,  $J=14.8$  Hz); 3.13-3.01 (4 H, m); 1.58-1.42 (6 H, m); 1.30 (3 H, s).

**(5S)-5-[(3,6-二氢吡啶-1(2H)-基磺酰基)甲基]-5-甲基咪唑烷-2,4-二酮**

LC-MS (APCI)  $m/z$  274 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.72 (1 H, s); 8.00 (1 H, s); 5.85-5.78 (1 H, m); 5.74-5.68 (1 H, m); 3.67-3.62 (2 H, m); 3.47, 3.33 (均为 1 H, ABq,  $J=14.7$  Hz); 3.22 (2 H, dd); 2.14-2.10 (2 H, m); 1.31 (3 H, s).

**(5S)-5-甲基-5-[(4-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)哌啶-1-基]磺酰基]甲基]咪唑烷-2,4-二酮**

LC-MS (APCI)  $m/z$  408 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.86 (1 H, s); 10.75 (1 H, s); 8.02 (1 H, s); 7.27-7.17 (1 H, m); 7.05-6.91 (3 H, m); 4.38-4.20 (1 H, m); 3.65 (2 H, t); 3.56, 3.38 (均为 1 H, ABq,  $J=14.8$  Hz); 3.03-2.90 (2 H, m); 2.41-2.24 (2 H, m); 1.76

(2 H, d); 1.34 (3 H, s).

(5S)-5-({[4-(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)吡啶-1-基]磺酰基}甲基)-5-甲基咪唑烷-2,4-二酮

LC-MS (APCI) m/z 393 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.77 (1 H, s); 8.05 (1 H, s); 8.05 (1 H, d); 7.93 (1 H, d); 7.56 (1 H, t); 7.41 (1 H, t); 5.12-4.97 (1 H, m); 3.71 (2 H, t); 3.58, 3.43 (均为 1 H, ABq, J=14.7 Hz); 3.19-3.03 (2 H, m); 2.29-2.16 (4 H, m); 1.35 (3 H, s).

(5S)-5-甲基-5-({[4-(吡啶-2-基乙炔基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基]磺酰基}甲基)咪唑烷-2,4-二酮三氟乙酸

LC-MS (APCI) m/z 375 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.57 (1 H, s); 8.56 (1 H, d); 8.03 (1 H, s); 7.82 (1 H, t); 7.53 (1 H, d); 7.38 (1 H, dd); 6.31 (1 H, br s); 3.83 (2 H, d); 3.54, 3.41 (均为 1 H, ABq, J=14.8 Hz); 3.36-3.25 (2 H, m); 2.42-2.34 (2 H, m); 1.32 (3 H, s).

<sup>19</sup>F NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ -75.10

(5S)-5-甲基-5-({[4-[(4-甲基苯基)乙炔基]-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基]磺酰基}甲基)咪唑烷-2,4-二酮

LC-MS (APCI) m/z 388 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.74 (1 H, s); 8.02 (1 H, s); 7.32 (2 H, d); 7.19 (2 H, d); 6.17 (1 H, br s); 3.80 (2 H, d); 3.52, 3.39 (均为 1 H, ABq, J=14.8 Hz); 3.29 (2 H, t); 2.39-2.32 (2 H, m); 2.30 (3 H, s); 1.32 (3 H, s).

(5S)-5-({[4-[(4-氯苯基)乙炔基]-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基]磺酰基}甲基)-5-甲基咪唑烷-2,4-二酮

LC-MS (APCI) m/z 408 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.74 (1 H, s); 8.02 (1 H, s); 7.54-7.38 (4 H, m); 6.23 (1 H, br s); 3.87-3.76 (2 H, m); 3.53, 3.41 (均为 1 H, ABq, J=14.9 Hz); 3.34-2.25 (2 H, m); 2.42-2.29 (2 H, m); 1.32 (3 H, s).

(5S)-5-[4-(3,4-二氯-苯氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮

LC-MS (APCI) m/z (APCI) m/z 436.1 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>): δ 10.74 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.53 (1 H, d, J=9.2 Hz); 7.31 (1 H, d, J=2.9 Hz); 7.02 (1 H, dd, J=9.2, 2.9 Hz); 4.65-4.57 (1 H, m); 3.51, 3.34 (均为 1 H, ABq, J=15.2 Hz); 3.39-3.27 (2 H, m); 3.17-3.08 (2 H, m); 2.00-1.90 (2 H, m); 1.75-1.65 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

(5S)-5-[4-(5-氯-吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮

LC-MS (APCI) m/z 403.3 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.74 (1 H, s); 8.20 (1 H, d, J=2.7 Hz); 7.81 (1 H, dd, J=8.7, 2.7 Hz); 6.87 (1 H, d, J=2.7 Hz); 5.16-5.03 (1 H, m); 3.52, 3.35 (均为 1 H, ABq, J=15.0 Hz); 3.43-3.28 (2 H, m); 3.19-3.07 (2 H, m); 2.08-1.95 (2 H, m); 1.80-1.65 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

(5S)-5-甲基-5-[4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-咪唑烷-2,4-二酮

LC-MS (APCI) m/z 437 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.95 (1 H, s); 8.42-8.38 (1 H, m); 7.79 (1 H, dd, J=8.8, 2.5 Hz); 6.81 (1 H, d, J=8.8 Hz); 6.71 (1 H, s); 5.40-5.28 (1 H, m); 3.52-3.39 (2 H, m); 3.40-3.28 (2 H, m); 3.32 (2 H, ABq, J=24.6, 14.0 Hz); 2.16-2.02 (2 H, m); 2.02-1.84 (2 H, m); 1.67 (3 H, s).

6-[1-((4S)-4-甲基-2,5-二氧代-咪唑烷-4-基甲磺酰基)-哌啶-4-基氧基]-烟酰胺

LC-MS (APCI) m/z 394.3 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>): δ 10.72 (1 H, s); 8.68 (1 H, d, J=2.3 Hz); 8.14 (1 H, dd, J=8.7, 2.3 Hz); 8.00 (1 H, s); 6.98 (1 H, d, J=8.7 Hz); 5.27-5.14 (1 H, m); 3.56-3.28 (4 H, m); 3.18-3.06 (2 H, m); 2.08-1.96 (2 H, m); 1.81-1.66 (2 H, m); 1.31 (3 H, s).

**(5S)-5-甲基-5-(4-对甲苯基氧基-哌啶-1-磺酰基甲基)-咪唑烷-2,4-二酮**LC-MS (APCI) m/z 382.5 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>): δ 10.73 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.09 (2 H, d, J=8.4 Hz); 6.87 (2 H, d, J=8.4 Hz); 4.50-4.42 (1 H, m); 3.50, 3.34 (均为 1 H, ABq, J=14.8 Hz); 3.38-3.29 (2 H, m); 3.17-3.09 (2 H, m); 2.23 (3 H, s); 1.99-1.89 (2 H, m); 1.73-1.63 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

**(5S)-5-甲基-5-[4-(4-三氟甲基-苯氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-咪唑烷-2,4-二酮**LC-MS (APCI) m/z 436.3 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>): δ 10.71 (1 H, brs); 8.02 (1 H, s); 7.65 (2 H, d, J=8.8 Hz); 7.17 (2 H, d, J=8.8 Hz); 4.72-4.64 (1 H, m); 3.52, 3.35 (均为 1 H, ABq, J=14.7 Hz); 3.40-3.28 (2 H, m); 3.19-3.10 (2 H, m); 2.05-1.95 (2 H, m); 1.78-1.68 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

**4-[1-(4S)-4-甲基-2,5-二氧代-咪唑烷-4-基甲磺酰基]-哌啶-4-基氧基]-苄腈**LC-MS (APCI) M/Z 393.2 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>): δ 10.73 (1 H, s); 8.00 (1 H, s); 7.76 (2 H, d, J=8.8 Hz); 7.15 (2 H, d, J=8.8 Hz); 4.74-4.65 (1 H, m); 3.51, 3.34 (均为 1 H, ABq, J=14.9 Hz); 3.40-3.27 (2 H, m); 3.17-3.07 (2 H, m); 2.03-1.94 (2 H, m); 1.77-1.66 (2 H, m); 1.32 (3 H, s).

**(5S)-5-[4-(4-甲氧基-苯氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮**LC-MS (APCI) m/z 398.2 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>): δ 10.73 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 6.89 (4 H, ABq, J=29.1, 9.1 Hz); 4.43-4.34 (1 H, m); 3.70 (3 H, m); 3.51, 3.33 (1 H, ABq, J=15.0 Hz); 3.38-3.28 (2 H, m); 3.16-3.05 (2 H, m); 1.97-1.87 (2 H, m); 1.73-1.62 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

**(5S)-5-[4-(3,4-二氟-苯氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二****酮**

LC-MS (APCI) m/z 404.2 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>): δ 10.74 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.35 (1 H, q, *J*=19.6, 9.2 Hz); 7.19-7.11 (1 H, m); 6.86-6.80 (1 H, m); 4.57-4.48 (1 H, m); 3.51, 3.34 (均为 1 H, ABq, *J*=14.9 Hz); 3.38-3.28 (2 H, m); 2.16-2.06 (2 H, m); 2.00-1.90 (2 H, m); 1.74-1.64 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

**(5S)-5-[4-(4-氯-苯氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮**

LC-MS (APCI) m/z 402 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>): δ 10.73 (1 H, s); 8.00 (1 H, s); 7.32 (2 H, d, *J*=8.8 Hz); 7.00 (2 H, d, *J*=8.8 Hz); 4.56-4.48 (1 H, m); 3.50, 3.33 (均为 1 H, ABq, *J*=14.8 Hz); 3.37-3.28 (2 H, m); 3.16-3.06 (2 H, m); 2.00-1.90 (2 H, m); 1.73-1.63 (2 H, m); 1.32 (3 H, s).

**(5S)-5-[4-(5-乙基-嘧啶-2-基氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮**

LC-MS (APCI) m/z 398 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>): δ 10.74 (1 H, s); 8.47 (2 H, s); 8.02 (1 H, s); 5.11-5.03 (1 H, m); 3.52, 3.35 (均为 1 H, ABq, *J*=14.8 Hz); 3.42-3.28 (2 H, m); 3.19-3.10 (2 H, m); 2.54 (2 H, q, *J*=15.2, 7.6 Hz); 2.06-1.98 (2 H, m); 1.81-1.71 (2 H, m); 1.33 (3 H, s); 1.17 (3 H, t, *J*=7.2 Hz).

**(5S)-5-甲基-5-[4-(4-三氟甲基-嘧啶-2-基氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-咪唑烷-2,4-二酮**

LC-MS (APCI) m/z 438 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.84-8.76 (1 H, m); 8.02 (1 H, s); 7.31 (1 H, d, *J*=4.8 Hz); 6.33 (1 H, s); 5.41-5.34 (1 H, m); 4.54-4.42 (4 H, m); 3.35, 3.24 (1 H each, ABq, *J*=12.9 Hz); 2.17-2.07 (4 H, m); 2.02 (3 H, s).

**(5S)-5-甲基-5-[4-(5-甲基-吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-咪唑烷-2,4-二酮**

LC-MS (APCI) m/z 383 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.14 (1 H, s); 8.06-7.99 (2 H, m); 7.19 (1 H, s); 7.09 (1 H, d, *J*=11.6 Hz); 5.28-5.21 (1 H, m); 3.70-3.41 (6 H, m); 2.44 (3 H, s); 2.13-1.96 (4 H, m); 1.62 (3 H, s).

**(5S)-5-[4-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮**

LC-MS (APCI) m/z 398 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.06 (2 H, q, *J*=9.2, 6.0 Hz); 7.40 (2 H, t, *J*=8.8 Hz); 3.61-3.41 (4 H, m); 3.00-2.91 (2 H, m); 1.90-1.81 (2 H, m); 1.62-1.50 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

**(5S)-5-[4-(5-氟-噻啶-2-基氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮**

LC-MS (APCI) m/z 388 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.42 (2 H, s); 8.30 (1 H, s); 6.40 (1 H, s); 5.30-5.23 (1 H, m); 3.53-3.35 (4 H, m); 3.36, 3.21 (1 H each, ABq, *J*=14.4 Hz); 2.10-2.02 (4 H, m); 1.70 (3 H, s).

**(5S)-5-[4-(6-甲氧基-吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮**

LC-MS (APCI) m/z 399 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (MeOD): δ 7.54 (1 H, t, *J*=8.4 Hz); 6.33-6.28 (2 H, m); 5.24-5.14 (1 H, m); 3.86 (3 H, s); 3.53-3.42 (2 H, m); 3.58, 3.39 (均为 1 H, ABq, *J*=14.4 Hz); 3.30-3.22 (2 H, m); 2.13-2.02 (2 H, m); 1.96-1.82 (2 H, m); 1.47 (3 H, s).

**(5S)-5-[4-(6-氟-吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮**

LC-MS (APCI) m/z 403 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (MeOD): δ 7.65 (1 H, t, *J*=7.8 Hz); 6.97 (1 H, d, *J*=7.2 Hz); 6.73

(1 H, d,  $J=7.2$  Hz); 5.25-5.14 (1 H, m); 3.55-3.44 (2 H, m); 3.58, 3.39 (均为 1 H, ABq,  $J=14.4$  Hz); 3.28-3.19 (2 H, m); 2.14-2.02 (2 H, m); 1.92-1.79 (2 H, m); 1.47 (3 H, s).

**3-[1-((4S)-4-甲基-2,5-二氧代-咪唑烷-4-基甲磺酰基)-哌啶-4-基氧基]-苄腈**

LC-MS (APCI)  $m/z$  393 (MH+).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO-  $d_6$ ):  $\delta$  10.74 (1 H, s); 8.02 (1 H, s); 7.52-7.47 (2 H, m); 7.42-7.38 (1 H, m); 7.36-7.31 (1 H, m); 4.69-4.61 (1 H, m); 3.52, 3.35 (均为 1 H, ABq,  $J=17.2$  Hz); 3.18-3.07 (2 H, m); 2.02-1.95 (2 H, m); 1.79-1.65 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

**(5S)-5-[4-(3-甲氧基-苯氧基)-氯-1-磺酰基甲基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮**

LC-MS (APCI)  $m/z$  398 (MH+).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO-  $d_6$ ):  $\delta$  10.74 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.21-7.15 (1 H, m); 6.58-6.50 (3 H, m); 4.57-4.49 (1 H, m); 3.73 (3 H, s); 3.51, 3.34 (1 H each, ABq,  $J=14.4$  Hz); 3.17-3.08 (2 H, m); 2.01-1.91 (2 H, m); 1.74-1.64 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

**N-{4-[1-((4S)-4-甲基-2,5-二氧代-咪唑烷-4-基甲磺酰基)-哌啶-4-基氧基]-苯基}-乙酰胺**

LC-MS (APCI)  $m/z$  425 (MH+).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO-  $d_6$ ):  $\delta$  10.69 (1 H, brs); 9.78 (1 H, s); 8.00 (1 H, s); 7.47 (2 H, d,  $J=9.2$  Hz); 6.91 (2 H, d,  $J=9.2$  Hz); 4.48-4.41 (1 H, m); 3.51 (1 H, 来自 ABq,  $J=14.4$  Hz); 3.16-3.06 (2 H, m); 2.00 (3 H, s); 1.98-1.90 (2 H, m); 1.73-1.63 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

**(5S)-5-[4-(3-氯-苯氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮**

LC-MS (APCI)  $m/z$  402 (MH+).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO-  $d_6$ ):  $\delta$  10.76 (1 H, brs); 7.99 (1 H, s); 7.31 (1 H, t,  $J=8.4$  Hz); 7.08 (1 H, t,  $J=2.2$  Hz); 7.02-6.95 (2 H, m); 4.64-4.56 (1 H, m); 3.51 (1 H,

来自 ABq,  $J=14.4$  Hz); 3.17-3.09 (2 H, m); 2.00-1.91 (2 H, m); 1.75-1.65 (2 H, m); 1.33 (3 H, s)。

**(5S)-5-甲基-5-[4-(4-三氟甲氧基-苯氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-咪唑烷-2,4-二酮**

LC-MS (APCI)  $m/z$  452 (MH<sup>+</sup>)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-  $d_6$ ):  $\delta$  10.74 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.29 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz); 7.08 (2 H, d,  $J=9.2$  Hz); 4.60-4.52 (1 H, m); 3.51 (1 H, 来自 ABq,  $J=14.8$  Hz); 3.17-3.08 (2 H, m); 2.02-1.93 (2 H, m); 1.75-1.65 (2 H, m); 1.33 (3 H, s)。

**(5S)-5-甲基-5-[4-(3-三氟甲氧基-苯氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-咪唑烷-2,4-二酮**

LC-MS (APCI)  $m/z$  452 (MH<sup>+</sup>)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-  $d_6$ ):  $\delta$  10.74 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.41 (1 H, t,  $J=8.4$  Hz); 7.06-6.91 (3 H, m); 4.65-4.58 (1 H, m); 3.51 (1 H, 来自 ABq,  $J=14.8$  Hz); 3.18-3.08 (2 H, m); 2.02-1.93 (2 H, m); 1.76-1.65 (2 H, m); 1.33 (3 H, s)。

**(5S)-5-[4-(2,4-二氟-苯氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮**

LC-MS (APCI)  $m/z$  404 (MH<sup>+</sup>)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-  $d_6$ ):  $\delta$  10.74 (1 H, s); 8.02 (1 H, s); 7.34-7.23 (2 H, m); 7.06-6.97 (1 H, m); 4.50-4.41 (1 H, m); 3.50 (1 H from ABq); 3.17-3.06 (2 H, m); 2.02-1.90 (2 H, m); 1.78-1.65 (2 H, m); 1.33 (3 H, s)。

**(5S)-5-[4-(4-氟-苯氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮**

LC-MS (APCI)  $m/z$  386 (MH<sup>+</sup>)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-  $d_6$ ):  $\delta$  10.75 (1 H, s); 8.02 (1 H, s); 7.17-6.97 (2 H, m); 4.52-4.43 (1 H, m); 3.17-3.06 (2 H, m); 2.00-1.89 (2 H, m); 1.75-1.62 (2 H, m); 1.33 (3 H, s)。

**(5S)-5-[4-(3-氟-苯氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮**

LC-MS (APCI) m/z 386 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>): δ 10.72 (1 H, s); 8.02 (1 H, s); 7.36-7.26 (1 H, m); 6.91-6.71 (3 H, m); 4.62-4.52 (1 H, m); 3.18-3.06 (2 H, m); 2.02-1.91 (2 H, m); 1.78-1.63 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

**(5S)-5-[4-(2-氟-苯氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮**

LC-MS (APCI) m/z 386 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>): δ 10.74 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.28-7.17 (2 H, m); 7.17-7.08 (1 H, m); 7.02-6.97 (1 H, m); 4.59-4.47 (1 H, m); 2.04-1.92 (2 H, m); 1.80-1.67 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

**(5S)-5-[4-(5-甲氧基-吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮**

LC-MS (APCI) m/z 399 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>): δ 10.74 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.89 (1 H, d, *J*=3.16 Hz); 7.39 (1 H, dd, *J*=3.18, 9.07 Hz); 6.77 (1 H, d, *J*=8.95 Hz); 5.08-4.96 (1 H, m); 3.76 (3 H, s); 3.51, 3.34 (均为 1 H, ABq, *J*=14.7 Hz); 3.43-3.29 (2 H, m); 3.18-3.05 (2 H, m); 2.05-1.94 (2 H, m); 1.77-1.61 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

**(5S)-5-甲基-5-[4-(4-吡啶-3-基-苯基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-咪唑烷-2,4-二酮**

LC-MS (APCI) m/z 430 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>): δ 10.76 (1 H, s); 8.99 (1 H, s); 8.60 (1 H, d, *J*=4.91 Hz); 8.35 (1 H, d, *J*=7.81 Hz); 8.04 (1 H, s); 7.70 (2 H, d, *J*=8.87 Hz); 7.12 (2 H, d, *J*=8.91 Hz); 3.57 (1 H 来自 ABq); 3.35 (4 H, m); 3.27 (4 H, m); 1.33 (3 H, s).

**(5S)-5-甲基-5-([4-(吡啶-2-基氧基)哌啶-1-基]磺酰基甲基)咪唑烷-2,4-二酮**

LC-MS (APCI) m/z 369 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.73 (3H, s); 1.96-2.04 (2H, m); 2.04-2.13 (2H, m); 3.21 (1H, d); 3.36-3.42 (3H, m); 3.45-3.50 (2H, m); 5.29-5.33 (1H, m); 6.30 (1H,

bs); 6.78 (1H, d); 6.93 (1H, t); 7.65 (1H, t); 7.70 (1H, bs); 8.16 (1H, d)。

**(5S)-5-[(4-[(3,4-二甲基苄基)氧基]吡啶-1-基]磺酰基)甲基]-5-甲基咪唑烷-2,4-二酮**

(含有原料中的 30% 的 2,3-二甲基异构体的 NB.)

LC-MS (APCI) m/z 410 (MH<sup>+</sup>)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.3 (3H, s); 1.53-1.64 (2H, m); 1.83-1.89 (2H, m); 2.18 (3H, s); 2.20 (3H, s); 2.95-3.33 (2H, m); 3.25-3.31 (3H, m); 3.45 (1H, d); 3.45-3.53 (1H, m); 4.42 (2H, s); 7.01-7.15 (3H, m); 7.97 (1H, s); 10.70 (1H, s)。

**(5S)-5-甲基-5-[(4-苄氧基吡啶-1-基)磺酰基]甲基咪唑烷-2,4-二酮**

LC-MS (APCI) m/z 368 (MH<sup>+</sup>)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.30 (3H, s); 1.64-1.73 (2H, m); 1.92-2.00 (2H, m); 3.08-3.15 (2H, m); 3.28-3.44 (4H, m); 4.49-4.54 (1H, m); 6.92 (1H, t); 6.96 (2H, d); 7.28 (2H, t); 7.69 (1H, bs); 10.7 (1H, bs)。

**4-氟-N-[1-((4S)-4-甲基-2,5-二氧代-咪唑烷-4-基甲磺酰基)-吡啶-4-基]-苯甲酰胺**

LC-MS (APCI) m/z 413 (MH<sup>+</sup>)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.73 (1 H, s); 8.34 (1 H, d, J=7.50 Hz); 8.02 (1 H, s); 7.94-7.88 (2 H, m); 7.33-7.26 (2 H, m); 3.96-3.86 (1 H, m); 3.58-3.47 (2 H, m); 3.51, 3.32 (均为 1 H, ABq, J=14.81 Hz); 2.97-2.88 (2 H, m); 1.92-1.84 (2 H, m); 1.62-1.48 (2 H, m); 1.33 (3 H, s)。

**(5S)-5-[(4-[(2,5-二甲基苄基)氧基]吡啶-1-基]磺酰基)甲基]-5-甲基咪唑烷-2,4-二酮**

LC-MS (APCI) m/z 410 (MH<sup>+</sup>)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.30 (3H, s); 1.54-1.62 (2H, m); 1.85-1.91 (2H, m); 2.21 (3H, s); 2.24 (3H, s); 2.97-3.03 (2H, m); 3.27-3.34 (3H, m); 3.45 (1H, d); 3.49-3.55 (1H, m); 6.97-7.04 (2H, m); 7.11 (1H, s); 7.98 (1H, s); 10.70 (1H, s)。

**(5S)-5-[4-(5-氯吡啶-2-基)哌啶-1-基]磺酰基]-5-甲基咪唑烷-2,4-二酮**

LC-MS (APCI) m/z 387 (MH+).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.72 (1 H, s); 8.54 (1 H, d); 8.01 (1 H, s); 7.86 (1 H, dd); 7.38 (1 H, d); 3.61 (2 H, bt); 3.50, 3.32 (均为 1 H, ABq, J=14.9 Hz); 2.96-2.76 (3 H, m); 1.92 (2 H, brd); 1.77-1.62 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

**(5S)-5-[4-(5-苄氧基-吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮**

LC-MS (APCI) m/z 475 (MH+).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.73 (1H, s); 8.01 (1H, s); 7.90 (1H, d, J=3.13 Hz); 7.48-7.30 (6H, m); 6.76 (1H, d, J=8.97 Hz); 5.10 (2H, s); 5.05-4.98 (1H, m); 3.51 (1H (来自 ABq), J=14.84 Hz); 3.40-3.30 (3H, m); 3.15-3.07 (2H, m); 2.07-1.95 (2H, m); 1.74-1.64 (2H, m); 1.33 (3H, s).

**(5S)-5-[4-(6-氯-吡啶-3-基氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮**

LC-MS (APCI) m/z 403 (MH+).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.74 (1H, s); 8.17 (1H, d, J=3.10 Hz); 8.01 (1H, s); 7.56 (1H, dd, J=3.18, 8.80 Hz); 7.44 (1H, d, J=8.77 Hz); 4.67-4.59 (1H, m); 3.52, 3.35 (2H, ABq, J=15.22 Hz); 3.39-3.28 (2H, m); 3.17-3.08 (2H, m); 2.03-1.93 (2H, m); 1.77-1.67 (2H, m); 1.33 (3H, s).

**(5S)-5-[4-(5-羟基-吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮**

LC-MS (APCI) m/z 385 (MH+).

<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>): δ 7.73 (1H, d, J=3.01 Hz); 7.53 (1H, dd, J=3.11, 9.03 Hz); 7.04 (1H, d, J=9.04 Hz); 3.80-3.67 (1H, m); 3.58, 3.41 (2H, ABq, J=15.04 Hz); 3.53-3.42 (2H, m); 3.36-3.18 (2H, m); 2.17-2.02 (2H, m); 1.96-1.81 (2H, m); 1.48 (3H, s).

**(5S)-5-[4-(4-氯-苯硫基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮**

LC-MS (APCI)  $m/z$  418 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.74 (1H, s); 8.00 (1H, s); 7.45-7.39 (4H, m); 2.97-2.89 (2H, m); 2.00-1.91 (2H, m); 1.56-1.45 (2H, m); 1.31 (3H, s).

(5S)-5-[4-(4-氯-苯磺酰基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮

LC-MS (APCI)  $m/z$  450 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.73 (1H, s); 7.99 (1H, s); 7.86 (2H, d,  $J=8.77$  Hz); 7.77 (2H, d,  $J=8.75$  Hz); 3.66-3.54 (2H, m); 3.50-3.41 (1H, m); 3.44, 3.32 (均为 1H, ABq,  $J=14.63$  Hz); 2.82-2.73 (2H, m); 1.97-1.88 (2H, m); 1.57-1.42 (2H, m); 1.30 (3H, s).

(5S)-5-[4-(4-氟-苯基氨基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮

LC-MS (APCI)  $m/z$  385 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (甲醇- $d_4$ ):  $\delta$  7.20-7.11 (4H, m); 3.84-3.71 (2H, m); 3.60-3.48 (1H, m); 3.56, 3.39 (均为 1H, ABq,  $J=14.96$  Hz); 2.97-2.84 (2H, m); 2.10-2.00 (2H, m); 1.69-1.53 (2H, m); 1.46 (3H, s).

N-[3-[1-((4S)-4-甲基-2,5-二氧代-咪唑烷-4-基甲磺酰基)-哌啶-4-基氧基]-苯基]-乙酰胺

LC-MS (APCI)  $m/z$  425 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.74 (1H, s); 9.89 (1H, s); 8.01 (1H, s); 7.37-7.33 (1H, m); 7.21-7.14 (1H, m); 7.08-7.03 (1H, m); 6.65 (1H, dd,  $J=1.89, 8.04$  Hz); 4.49-4.42 (1H, m); 3.51, 3.34 (均为 1H, ABq,  $J=14.73$  Hz); 3.39-3.28 (2H, m); 3.18-3.08 (2H, m); 2.02 (3H, s); 2.00-1.92 (2H, m); 1.76-1.65 (2H, m); 1.33 (3H, s).

(5S)-5-[4-(4-氯-苯甲酰基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮

LC-MS (APCI)  $m/z$  415 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.75 (1H, s); 8.04 (1H, s); 7.54 (2H, d,  $J=8.38$  Hz); 7.45 (2H, d,  $J=8.38$  Hz); 3.79-3.55 (2H, bs); 3.56, 3.35 (均为 1H, ABq,  $J=14.84$  Hz); 3.51-3.31 (2H, bs); 3.27-3.06 (4H, bs); 1.33 (3H, s).

**1-((4S)-4-甲基-2,5-二氧代-咪唑烷-4-基甲磺酰基)-哌啶-4-甲酸(4-氟-苯基)-酰胺**

LC-MS (APCI) m/z 413 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.74 (1H, s); 9.97 (1H, s); 8.02 (1H, s); 7.65-7.58 (2H, m); 7.16-7.09 (2H, m); 3.62-3.52 (2H, m); 3.49, 3.33 (均为 1H, ABq, J=14.94 Hz); 2.87-2.77 (2H, m); 2.48-2.39 (1H, m); 1.91-1.84 (2H, m); 1.70-1.57 (2H, m); 1.33 (3H, s).

**(5S)-5-[4-(5-溴-吡啶-2-基氧基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮**

LC-MS (APCI) m/z 447, 449 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.73 (1H, s); 8.28 (1H, d, J=2.64 Hz); 8.01 (1H, s); 7.91 (1H, dd, J=2.60, 8.84 Hz); 6.83 (1H, d, J=8.79 Hz); 5.12-5.05 (1H, m); 3.52, 3.35 (均为 1H, ABq, J=14.85 Hz); 3.41-3.34 (2H, m); 3.17-3.08 (2H, m); 2.06-1.97 (2H, m); 1.78-1.67 (2H, m); 1.33 (3H, s).

**(5S)-5-[4-(5-(4-氟-苯基)-吡啶-2-基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮**

LC-MS (APCI) m/z 448 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.75 (1H, s); 8.45 (1H, d, J=2.51 Hz); 8.02 (1H, s); 7.88 (1H, dd, J=2.57, 8.86 Hz); 7.70-7.62 (2H, m); 7.30-7.22 (2H, m); 6.98 (1H, d, J=8.94 Hz); 3.70-3.62 (4H, m); 3.55, 3.36 (均为 1 H, ABq, J=14.73 Hz); 3.26-3.19 (4H, m); 1.32 (3H, s)

**(5S)-5-[4-(5-(4-甲氧基-苯基)-吡啶-2-基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮**

LC-MS (APCI) m/z 460 (MH<sup>+</sup>).

**(5S)-5-[4-(5-(4-氟-苯基)-吡啶-2-基)-哌啶-1-磺酰基甲基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮**

LC-MS (APCI) m/z 464, 466 (MH+).

(5S)-5-[4-(5-(4-三氟甲氧基-苯基)-吡啶-2-基)-哌嗪-1-磺酰基甲基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮

LC-MS (APCI) m/z 514 (MH+).

(5S)-5-[4-(5-咪唑-2-基-吡啶-2-基)-哌嗪-1-磺酰基甲基]-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮

LC-MS (APCI) m/z 420 (MH+).

(5S)-5-甲基-5-[4-[5-(1H-吡咯-2-基)-吡啶-2-基]-哌嗪-1-磺酰基甲基]-咪唑烷-2,4-二酮

LC-MS (APCI) m/z 419 (MH+).

(5S)-5-(4-[3,3']-联吡啶-6-基-哌嗪-1-磺酰基甲基)-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮

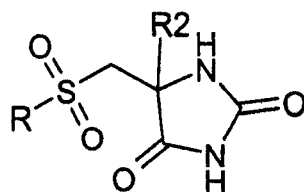
LC-MS (APCI) m/z 431 (MH+).

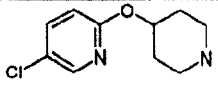
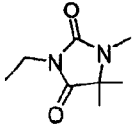
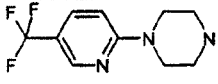
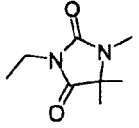
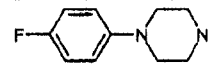
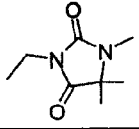
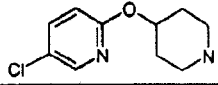
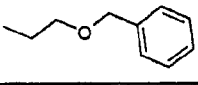
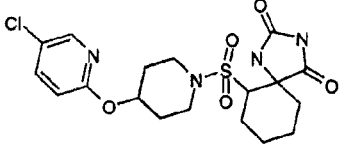
(4S)-4-(6-[4-(4-甲基-2,5-二氧代-咪唑烷-4-基甲磺酰基)-哌嗪-1-基]-吡啶-3-基)-苄腈

LC-MS (APCI) m/z 455 (MH+).

#### 实施例 14

按照实施例 12 的所述方法合成具有下列通式的化合物:



R	R2	分析
		m/z 543 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(1)</sup>
		m/z 562 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(1)</sup>
		m/z 511 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(1)</sup>
		m/z 523 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(1)</sup>
		m/z 443 (MH <sup>+</sup> ) <sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup>: NMR 可得到, 参见实验部分。

**5-[(4-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]哌啶-1-基]磺酰基)甲基]-5-[(3,4,4-三甲基-2,5-二氧代咪唑烷-1-基)甲基]咪唑烷-2,4-二酮**

如实施例 12 中所述由外消旋物 {2,5-二氧代-4-[(3,4,4-三甲基-2,5-二氧代咪唑烷-1-基)甲基]咪唑烷-4-基} 甲磺酰氯和 5-氯-2-(哌啶-4-基氧基)-吡啶制备标题化合物。

LC-MS (APCI) m/z 543 (MH<sup>+</sup>)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.28 (6H, s); 1.63-1.74 (2H, m); 1.95-2.05 (2H, m); 2.77 (3H, s); 3.14 (4H, d); 3.53-3.73 (3H, m); 4.14 (1H, q); 5.04-5.11 (1H, m); 6.85 (1H, d); 7.80 (1H, dd); 7.94 (1H, s); 8.19 (1H, d); 10.83 (1H, s)。

如下制备原料:

**3-[3-(苄硫基)-2-氧代丙基]-1,5,5-三甲基咪唑烷-2,4-二酮**

在室温下将苄硫醇(256 μl, 2.2 mmol)与碳酸铯(712 mg, 2.2 mmol)一起在二甲基甲酰胺(5 ml)中搅拌 1 小时。加入如 W099/06361 中所述制备的 3-(3-溴-2-氧代丙基)-1,5,5-三甲基咪唑烷-2,4-二酮(552 mg, 1.99 mmol)并将该混合物在室温下搅拌 18 小时。将该反应混合物用水处理、萃取入乙酸乙酯(3 x 25 ml)中, 合并有机相、用盐水洗涤并干燥。通过硅胶色谱法纯化产物, 使用

50%乙酸乙酯/异己烷洗脱而得到 300 mg 产物。

LC-MS (APCI) m/z 321 (MH<sup>+</sup>)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.45 (6H, s); 2.91 (3H, s); 3.16 (2H, s); 3.70 (2H, s); 4.53 (2H, s); 7.22-7.33 (5H, m)。

5-[(苄硫基)甲基]-5-[(3,4,4-三甲基-2,5-二氧代咪唑烷-1-基)甲基]咪唑烷-2,4-二酮

如实施例 12 中合成 5-甲基-5-[[苄基甲基)硫基]甲基}咪唑烷-2,4-二酮所述制备标题化合物。

LC-MS (APCI) m/z 391 (MH<sup>+</sup>)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.28 (6H, s); 2.64 和 2.76 (2H, abq, J=14.2 Hz); 2.78 (3H, s); 3.54 & 3.64 (2H, abq, J=14.2 Hz); 3.73 (2H, s); 7.20-7.32 (5H, m); 7.98 (1H, s); 10.83 (1H, s)。

{2,5-二氧代-4-[(3,4,4-三甲基-2,5-二氧代咪唑烷-1-基)甲基]咪唑烷-4-基}甲磺酰氯

如实施例 12 中合成[(4S)和(4R)-4-甲基-2,5-二氧代咪唑烷-4-基]甲磺酰氯所述制备标题化合物。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 1.38 (6H, s); 2.89 (3H, s); 3.81 和 3.92 (2H, abq, J=14.3 Hz); 4.61 (2H, s)。

如合成 5-[(4-[(5-氟吡啶-2-基)氧基]哌啶-1-基}磺酰基)甲基]-5-[(3,4,4-三甲基-2,5-二氧代咪唑烷-1-基)甲基]咪唑烷-2,4-二酮中所述制备下列化合物。

5-[(4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基}磺酰基)甲基]-5-[(3,4,4-三甲基-2,5-二氧代咪唑烷-1-基)甲基]咪唑烷-2,4-二酮

LC-MS (APCI) m/z 562 (MH<sup>+</sup>)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.26 (6H, s); 2.76 (3H, s); 3.16-3.22 (4H, m); 3.48-3.76 (8H, m); 7.02 (1H, d); 7.81-7.76 (2H, m); 8.43 (1H, s); 10.83 (1H, s)。

5-[4-(4-氟-苄基-哌嗪-1-磺酰基)甲基]-5-[(3,4,4-三甲基-2,5-二氧代咪唑烷

**-1-基)甲基]咪唑烷-2,4-二酮**

LC-MS (APCI) m/z 511 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.28 (6H, s); 2.77 (3H, s); 3.10-3.16 (4H, m); 3.21-3.26 (4H, m); 3.48-3.71 (4H, m); 6.95-7.09 (4H, m); 7.88 (1H, s); 10.84 (1H, bs).

**5-[(4-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]哌啶-1-基}磺酰基)甲基]-5-[2-[(苯基甲基)氧基]乙基]咪唑烷-2,4-二酮**

如合成5-[(4-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]哌啶-1-基}磺酰基)甲基]-5-[(3,4,4-三甲基-2,5-二氧代咪唑烷-1-基)甲基]咪唑烷-2,4-二酮所述以5-氯-2-(哌啶-4-基氧基)-吡啶盐酸盐和(2,5-二氧代-4-{2-[(苯基甲基)氧基]乙基}咪唑烷-4-基)甲磺酰氯作为原料制备标题化合物。

LC-MS (APCI) m/z 523 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.37-1.79 (3H, m); 1.83-2.08 (4H, m); 3.00-3.56 (7H, m 部分被 D<sub>2</sub>O 掩盖); 4.33-4.44 (2H, m); 5.01-5.12 (1H, m); 6.85 (1H, d); 7.21-7.36 (5H, m); 7.80 (1H, dd); 8.02 (1H, s); 8.19 (1H, d); 10.70 (1H, bs).

**6-[(4-[(5-氯吡啶-2-基)氧基]哌啶-1-基}磺酰基)-1,3-二氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮**

LC-MS (APCI) m/z 443 (MH<sup>+</sup>).

如下制备原料:

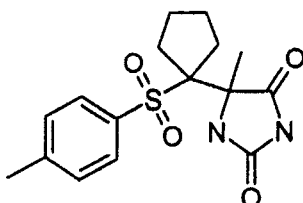
**6-[(苯基甲基)硫基]-1,3-二氮杂螺[4.5]癸烷-2,4-二酮**

将苄硫醇(937mg, 7.5mmol)溶于 70 mL 的 THF。加入 NaH (362mg 60%, 9.0mmol)并将该淤浆搅拌几分钟。加入 2-氯环己酮(1.0g, 7.5mmol)并将该反应体系在室温下搅拌过夜。过滤出固体并通过旋转蒸发除去溶剂。加入氰化钾(4 当量)、(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8 当量)和 25mL 乙醇。将该反应体系在 80°C 下的密封瓶内搅拌过夜。过滤该混悬液并使固体从 DMSO 和水中重结晶而得到标题化合物、为白色固体。

LC-MS (APCI) m/z 291 (MH<sup>+</sup>).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.21-1.81 (8H, m); 2.79 (1H, dd); 3.67-3.76 (2H, m); 7.18-7.32 (5H, m); 8.43 (1H, s); 10.68 (1H, s).

### 实施例 15



#### 5-甲基-5-(1-(甲苯-4-磺酰基)-环戊基)-咪唑烷-2,4-二酮

在 90°C 下在密封管(2 mL 体积)内将 1-(1-(甲苯-4-磺酰基)-环戊基)-乙酮(0.10 g, 0.38 mmol)、氟化钾(0.049 g, 0.75 mmol)、碳酸铵(0.18 g, 1.9 mmol)、50%乙醇水溶液(1.6 mL)搅拌 70 小时。用 10%乙酸将该溶液酸化至 pH 6 并通过旋转蒸发浓缩至其原体积的一半, 此时部分产物析出。将该溶液及其固体内含物溶于乙酸乙酯, 分离水相并用乙酸乙酯洗涤两次。将合并的有机相用盐水洗涤、用无水硫酸钠干燥、过滤并通过旋转蒸发浓缩得到 0.74 g 的白色固体。将该粗产物溶于甲醇 (5 mL)、用硅胶(1g)经旋转蒸发浓缩并加入短硅胶柱。用乙酸乙酯/正庚烷(1:2 和 2:1)洗脱而得到 0.060 g (48%)的标题产物、为无色针状结晶。

LC-MS (APCI)  $m/z$  337 (MH $^+$ ).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  0.96-1.10 (1H, m); 1.32-1.44 (1H, m); 1.36 (3H, s); 1.47-1.58 (2H, m); 2.10-2.30 (4H, m); 2.40 (3H, s); 7.41 (2H, d,  $J=8$  Hz); 7.72 (2H, d,  $J=8$  Hz); 7.80 (1H, bs)和 10.7 (1H, bs).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  21.0, 22.60, 22.64, 26.1, 26.3, 30.8, 31.5, 64.1, 78.9, 129.2, 130.3, 135.3, 144.2, 156.0 和 176.2.

如下制备原料:

#### 1-(甲苯-4-磺酰基)-丙-2-酮

按照 Crandall 等 J. Org. Chem. 1985, (8) 50, 1327-1329 所述由对甲苯亚磺酸钠二水合物(4.2 g, 18 mmol)、氯丙酮(1.0 mL, 12 mmol)、正四丁基溴化

铵(0.30 g)和水-苯-丙酮 4:3:3 (10 mL)制备标题化合物。进行处理并使用乙酸乙酯/正庚烷(1:3-1:2)作为洗脱剂对粗品进行硅胶色谱而得到 2.4 g (95%)的标题产物、为油状物, 使其从冰箱中放置后结晶。

LC-MS (APCI)  $m/z$  213 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.38 (3H, s); 2.42 (3H, s); 4.10 (2H, s); 7.35 (d2H, d,  $J=8$  Hz); 7.74 (d, 2 H, d,  $J=8$  Hz).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  21.7, 31.4, 67.7, 128.0, 129.8, 135.5, 145.3 和 195.9.

#### 1-(1-(甲苯-4-磺酰基)-环戊基)-乙酮

在 50°C (油浴温度)下将 1-(甲苯-4-磺酰基)-丙-2-酮(0.10 g, 0.47 mmol)、1,4-二碘丁烷(0.068 mL, 0.52 mmol)、碳酸钾细粉(0.14 g, 1.0 mmol)和干二甲亚砜(0.80 mL)搅拌 22 小时。停止加热并在 22°C 下持续搅拌 22 小时。将粗产物溶于乙酸乙酯、用水(5x 50 mL)和盐水(1x 50 mL)洗涤、用无水硫酸钠干燥、过滤并通过旋转蒸发浓缩。将油状残余物进行使用乙酸乙酯/正庚烷(1:4-1:3)作洗脱剂的硅胶色谱而得到 0.10 g (80%)的标题产物、为无色油状物。

LC-MS (APCI)  $m/z$  267 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.52 (2H, m); 1.77 (2H, m); 2.26 (2H, m); 2.37 (2H, m); 2.42 (3H, s); 2.48 (3H, s); 7.30 (2H, d,  $J=8$  Hz)和 7.60 (2H, d,  $J=8$  Hz).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  21.7, 25.4, 28.0, 31.3, 83.9, 129.4, 129.5, 133.2, 145.0 和 202.5.